关于西安新通药物研究股份有限公司

首次公开发行股票并在科创板上市

之

申请文件审核问询函的回复

保荐人（主承销商）

中信证券股份有限公司
CITIC Securities Company Limited

（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）

二〇二二年十一月

上海证券交易所：

贵所于 2022 年 1 月 4 日出具的《关于西安新通药物研究股份有限公司首次公开发行股票并在科创板上市申请文件的审核问询函》（上证科审（审核）〔2022〕2 号）（以下简称“审核问询函”）已收悉。西安新通药物研究股份有限公司（以下简称“新通药物”、“发行人”、“公司”）与**中信**证券股份有限公司（以下简称“保荐机构”）、国浩律师（深圳）事务所（以下简称“发行人律师”）、容诚会计师事务所（特殊普通合伙）（以下简称“申报会计师”）等相关方对审核问询函所列问题进行了逐项核查，现回复如下，请审核。

如无特别说明，本回复使用的简称与《西安新通药物研究股份有限公司首次公开发行股票并在科创板上市招股说明书（申报稿）》（以下简称“招股说明书”或“《招股说明书（申报稿）》”）中的释义相同。

审核问询函所列问题	**黑体（不加粗）**
审核问询函所列问题答复	宋体（不加粗）
引用原招股说明书内容	楷体（不加粗）
对招股说明书及本审核问询函所列问题答复的修改与补充	**楷体（加粗）**

目录

问题 1：关于主营业务演变.....3

问题 2：关于核心管线来源.....20

问题 3：关于核心技术先进性.....60

问题 4：关于委托研发.....86

问题 5：关于甲磺酸帕拉德福韦片.....106

问题 6：关于注射用 MB07133.....131

问题 7：关于 CE-磷苯妥英钠注射液.....151

问题 8：关于适用第五套上市标准.....157

问题 9：关于研发人员.....190

问题 10：关于研发费用.....218

问题 11：关于广东奇方.....253

问题 12：关于无形资产.....266

问题 13：关于收入和资产处置收益.....277

问题 14：关于管理费用.....318

问题 15：关于财务内控不规范.....324

问题 16：关于重大诉讼.....337

问题 17：关于科技重大专项.....347

问题 18：关于土地使用权和租赁物业.....350

问题 19：关于募投项目.....358

问题 20：关于其他问题.....366

问题1：关于主营业务演变

根据招股说明书，发行人研发产品经历了从中药、仿制药向创新药转型的过程，当前经营范围为“新药研究、开发和技术转让（不含生产、销售）”，致力于创新药物研发。发行人目前拥有一个中药研究中心、一个中药业务生产基地以及9项中药相关发明专利，报告期内存在中药、仿制药销售合同及临床试验合同。

请发行人说明：（1）主营业务的演变发展脉络，并结合前述研究中心、生产基地、发明专利以及业务合同等事项，分析主营业务演变相关信息披露是否准确，是否持续从事中药、仿制药等相关业务；（2）报告期内提供的技术开发、技术转让和技术服务中，与中药、仿制药分别相关的收入金额及占比情况，采购红豆杉用于研发的原因，结合合同签订履行情况，分析中药、仿制药等相关业务未来安排；（3）发行人是否存在超经营范围开展业务的情形，如存在，请分析可能产生的法律后果；（4）发行人2017年5月受托开展“黄白通气颗粒”临床研究，一个月后又将 II 期临床研究委托博济医药开展的原因，结合主要合同条款说明上述销售与采购业务是否存在实质区别，是否存在其他受托研发后再委托研发的合同，发行人在上述合同中的获利情况，发行人报告期部分预收款项、合同负债挂账多年的原因，是否存在业务实质。

请保荐机构和发行人律师就发行人主营业务演变相关信息披露的准确性发表明确核查意见。请发行人律师就发行人是否存在超经营范围开展业务的情形以及潜在影响发表明确核查意见。

【回复】

一、发行人说明事项

（一）主营业务的演变发展脉络，并结合前述研究中心、生产基地、发明专利以及业务合同等事项，分析主营业务演变相关信息披露是否准确，是否持续从事中药、仿制药等相关业务；

1、主营业务的演变发展脉络情况，并结合前述研究中心、生产基地、发明专利以及业务合同等事项，分析主营业务演变相关信息披露是否准确

发行人是一家专注药物研发超过二十年的高新技术企业，现聚焦于乙肝、肝癌等重大疾病领域，致力于研发具有自主知识产权、安全有效、以临床价值为导向的创新药物，**同时引进并开发一款国内临床未满足需求的癫病药物**。在发行人的业务演变脉络中，经历了从“仿创结合，中西药并举”向全力推进创新药物研究的发展历程。

自成立以来，发行人的主营业务演变历经三个主要阶段：

（1）阶段一（2000年创立至2010年），仿创结合，打磨团队，提升研发实力

2000年，发行人创始团队基于在药物研发领域近20年从业经验及当时政策环境下国内制药企业根据《药品生产质量管理规范》（1999年8月1日实施）完成 GMP 认证后急需新品种满足生产及临床用药需求的实际情况，设立新通有限从事药物研发，建立起自主立项、研究开发、转让技术成果的主要经营模式。

发行人在该阶段的主要业务、研发范围、经营成果、专利获取及技术积累情况如下：

1）主要业务和研发范围

公司研究项目主要为原化药1~6类[1]项目和中药项目。公司的业务可分两种模式，一类业务为公司自主立项、自主研发，最终将取得的阶段性技术成果进行转让，该类业务为公司的主要业务；另一类为公司受客户委托，为其进行技术开发或提供技术服务。

2）经营成果

公司累计签署技术转让、技术开发及技术服务合同近200份，合同金额合计约2.09亿元，其中：化药项目合同金额约1.67亿元（其中化学1类[2]新药系注射用低分子海参多糖项目，合同金额约0.34亿元），中药项目合同金额约0.42亿元。

3）专利获取及技术积累

[1] 此分类是根据 2002 年实施的《药品注册管理办法（试行）》、2005 年及 2007 年实施的《药品注册管理办法》的相关规定进行的注册分类。原分类下的化学 1 类新药是指“1、未在国内外上市销售的药品”。

[2] 化学 1 类新药的统计口径为原分类下的化学 1 类新药，亦符合《药品注册管理办法（2020 年版）》关于 1 类新药的定义，即“1 类：境内外均未上市的创新药。指含有新的结构明确的、具有药理作用的化合物，且具有临床价值的药品。”上述统计适用于主营业务演变历经的三个主要阶段。

公司取得化药和中药相关发明专利10项，其中化药相关发明专利3项、中药相关发明专利7项；累计取得临床批件、新药证书和生产批件近百件。

发行人为突破药物实验室小试工艺与工业化生产的瓶颈问题，提高研发的商业转化能力，按照欧盟标准自建口服固体制剂和冻干粉针制剂中试研究车间，为 CMC 研究平台的形成奠定了良好的基础。发行人成立全资子公司葛蓝新通，承担发行人药物研究的中试研究、临床样品制备等任务。

发行人通过大量的药品临床前研究、中试研究、临床试验及注册申报工作，积累了丰富的研究经验和核心技术，逐步形成了 CMC 研究平台。发行人深耕药品研发领域，熟悉国内法规政策、掌握药品研发管理流程，拥有丰富的项目研发管理经验，加快成果转化，同时建立临床试验管理团队。

（2）阶段二（2011年至2017年），开始接受委托进行创新药研究

2010年以后，国内创新药发展进入“快车道”，国家在创新药方面制定了积极的鼓励政策。发行人借鉴国外制药企业的成功经验，认为创新药的发展是未来中国医药产业发展的重大机遇，确立了“引进可控创新和自主独立创新”双轮驱动的研发策略，并探索走资本和技术相结合的道路。

公司于2011年开始接受委托进行创新药研究，当年与凯华公司达成合作，开展治疗乙肝的甲磺酸帕拉德福韦片和治疗晚期原发性肝癌的注射用 MB07133 的研究；同年，公司探索转型创新药研究，自主立项研究抗凝血药低分子海参多糖，后获得“十二五”国家重大新药创制项目；2012年至2013年，公司独自申请了甲磺酸帕拉德福韦片 API 晶型、制备工艺关键控制点的发明专利，并取得国内临床批件；2013年至2014年，公司独自申请了注射用 MB07133 制药用途及配方、关键控制方法的发明专利，并取得国内临床批件；2013年自主立项富马酸海普诺福韦片的新药研究；2015年通过收购凯华公司，获得 HepDirect 专有技术及相关产品在中国（含港澳台地区）的许可使用权；2017年引进国内临床急需的预防和治疗神经外科围手术期和手术中引起癫痫发作的 CE-磷苯妥英钠注射液；并按照国内法规要求，自主推进各管线临床前研究及临床研究。此外，发行人**引进并开发一款国内临床未满足需求的癫痫药物。**

发行人在该阶段的主要业务、研发范围、经营成果、专利获取及技术积累

情况如下：

1）主要业务和研发范围

发行人开始转型创新药研究，由于地处西部地区，转型创新药研究后面临巨大的资金压力，出于平衡风险及为创新药研发提供资金的考虑，仍投入部分人力物力从事化学仿制药、中药研发业务。

2）经营成果

公司累计签署技术转让、技术开发及技术服务合同合计近80份，合同金额合计约4.64亿元，其中：化药项目合同金额约3.84亿元（其中化学1类新药系注射用 BEBT-908项目，合同金额约0.02亿元），中药项目合同金额约0.80亿元。

3）专利获取及技术积累

发行人承担“国家科技重大专项”项目7项；累计取得发明专利及专利许可使用权23项，其中化药相关发明专利7项，化药创新药相关发明专利许可使用权9项，中药相关发明专利7项；累计取得临床批件、新药证书和生产批件近30件。

发行人进一步提高了 CMC 研究平台的技术储备及技术能力，创建了肝靶向创新药物研发平台，研发环节延伸至先导化合物的发现与优化、候选化合物评价与确立等，覆盖了新药研发的全流程。

（3）阶段三（2017年至今），全力推进创新药物研发

2017年，《关于深化审评审批制度改革鼓励药品医疗器械创新的意见》《关于鼓励药品创新实行优先审评审批的意见》等系列政策的落地实施，为国内创新药企业提供政策支持。

发行人陆续完成两轮融资，同时引进来自国内外著名药企的资深科学家，在此基础上发行人的研发团队和资金实力有了大幅度提升，进一步强化创新药临床研究技术力量，建立了一支高效的临床开发团队，包括注册、医学、临床运营、临床转化、医学写作、医学安全与药物警戒等，形成了发行人临床方案设计及开发平台。至此，发行人三大核心技术平台，即肝靶向创新药物研发平台、CMC 研究平台、临床方案设计及开发平台完整形成。发行人建立了完善的研发团队，包括化药临床前研究、临床研究、注册申报、商业转化等各板块，

形成了完整的创新体系。

发行人在该阶段的主要业务、研发范围、经营成果、专利获取及技术积累情况如下：

1）主要业务和研发范围

在产品布局上，发行人已形成了丰富的产品管线，目前拥有**8个产品**处于不同研究阶段，其中1个产品已经提交上市许可申请，1个产品**已完成** III 期临床试验**的核心临床阶段**、1个产品处于 II 期临床试验**第二**阶段、1个产品处于 **Ic/IIb** 期临床试验阶段、**1个产品 IND 申请已获受理**。

发行人全面转型创新药研发，将大部分资源投入创新药项目，主要研发项目为化药创新药项目。相较于前两阶段，发行人在该阶段的技术转让、技术开发与技术服务等业务均大幅减少。

2）经营成果

2017年1月1日至2022年6月30日，公司累计签署技术转让、技术开发及技术服务合同20余份，合同金额合计约0.85亿元，其中：化药项目合同金额约0.52亿元（其中化学1类新药系注射用 BEBT-260及富马酸海普诺福韦片项目，合同金额约0.12亿元）、中药项目合同金额约0.33亿元。

3）专利获取及技术积累

2017年1月1日至2022年6月30日，发行人取得已授权发明专利3项，**国外革新专利1项，**均与创新药相关，此外尚处于申请阶段的化药专利**31**项，**主要为创新药项目相关专利。**此外，公司开始建设高附加值创新药原料药生产基地。

综上所述，发行人关于主营业务演变的相关信息补充披露如下：

“.....

发行人成立以来历经三个主要阶段：

阶段一（2000 年创立至 2010 年），成立初期在“仿创结合，中西药并举”的研发道路上打磨团队，提升研发实力，在高风险的新药研发领域找准药品研发方向，加快成果转化，向数十家医药企业转让公司所研发产品的临床批件、新药证书和生产批件。该阶段，发行人主要从事化学仿制药、中药研发，累计

签署技术转让、技术开发及技术服务合同近 200 份，累计合同金额约 2.09 亿元。通过大量的药品临床前研究、中试研究、临床试验及注册申报工作，发行人积累了丰富的研究经验和核心技术，逐步形成了 CMC 研究平台。

阶段二（2011 年至 2017 年），**公司于 2011 年开始接受委托进行创新药研究，当年与凯华公司达成合作，开展治疗乙肝的甲磺酸帕拉德福韦片和治疗晚期原发性肝癌的注射用 MB07133 的研究；同年，公司探索转型创新药研究，自主立项研究抗凝血药低分子海参多糖，后获得“十二五”国家重大新药创制项目；2012 年至 2013 年，公司独自申请了甲磺酸帕拉德福韦片 API 晶型、制备工艺关键控制点的发明专利，并取得国内临床批件；2013 年至 2014 年，公司独自申请了注射用 MB07133 制药用途及配方、关键控制方法的发明专利，并取得国内临床批件；2013 年自主立项富马酸海普诺福韦片的新药研究；**2015 年公司**完成对凯华公司的全资收购，**引进 HepDirect 技术；2017 年引进国内临床急需的预防和治疗神经外科围手术期和手术中引起的癫痫发作的 CE-磷苯妥英钠注射液并推进临床前研究及临床研究。该阶段，发行人建立肝靶向创新药物研发平台，在转型创新药研究的同时，出于平衡风险及为创新药研发提供资金的考虑，仍投入部分人力物力从事化学仿制药、中药研发业务，累计签署技术转让、技术开发及技术服务合同 80 余份，合同金额合计约 4.64 亿元。

阶段三（2017 年至今），公司依据长期战略发展规划，引进来自国内外著名药企的资深科学家，逐步建立一套完整的新药研发体系，涵盖先导化合物的发现与优化、候选药物的评价与确立、药物临床前研究及临床开发、药物注册申报及商业化等各个环节。公司于 2019 年 8 月启动富马酸海普诺福韦片的临床试验，该药品是公司依托肝靶向创新药物研发平台研发的治疗慢性乙肝的潜在长效性药物。2021 年 10 月，公司与信达生物达成了注射用 MB07133 和信迪利单抗注射液联合用药治疗晚期原发性肝癌的临床试验合作协议并于**2022 年启动 I/IIa 期临床试验**。此外，公司自主研发的 HBV 核衣壳蛋白装配抑制剂的新药临床试验申请（IND）**已获受理**。该阶段，发行人全面转型创新药研发，将大部分资源投入创新药项目，主要研发项目为化药创新药项目。相较于前两个阶段，在该阶段化学仿制药、中药等业务均大幅减少，公司累计签署技术转让、技术开发及技术服务合同 20 余份，合同金额合计约 0.85 亿元。

公司现阶段聚焦于乙肝、肝癌等重大疾病领域，专注于创新药的研发及商业化，同时引进并开发一款国内临床未满足需求的癫痫药物。公司历史上委托研发主要为仿制药研发，在完成已签署的中药研发及委托研发合同后，将不再承接新的中药和仿制药研发业务。

……”

2、是否持续从事中药、仿制药等相关业务

报告期内，发行人在化学仿制药、中药项目中的研发费用投入金额分别为775.24万元、**1,692.22**万元、**791.55**万元**和195.45万元**；其中，CE-磷苯妥英钠注射液项目的研发费用投入金额分别为281.27万元、**1,565.86**万元、**772.80**万元**和195.44万元**。不考虑 CE-磷苯妥英钠项目的研发投入，发行人在化学仿制药、中药项目的研发费用投入占研发费用总额（2019年剔除股份支付影响）的比例分别为12.75%、**1.37%**、**0.30%和0.00%**。发行人在化学仿制药、中药项目的研发投入及占比总体呈下降趋势。**发行人现阶段聚焦于乙肝、肝癌等重大疾病领域，专注于创新药的研发及商业化，同时引进并开发一款国内临床未满足需求的癫痫药物。公司历史上委托研发主要为仿制药研发，在完成已签署的中药研发及委托研发合同后，将不再承接新的中药和仿制药研发业务。**

（二）报告期内提供的技术开发、技术转让和技术服务中，与中药、仿制药分别相关的收入金额及占比情况，采购红豆杉用于研发的原因，结合合同签订履行情况，分析中药、仿制药等相关业务未来安排

1、报告期内提供的技术开发、技术转让和技术服务中，与中药、仿制药分别相关的收入金额及占比情况

报告期内，发行人营业收入分别为**1,625.90**万元、**983.50**万元、**178.52**万元**及11.39万元**。其中技术开发、技术转让和技术服务收入为**1,296.55**万元、**964.57**万元、**176.97**万元**及10.54万元**。

发行人报告期内提供的技术开发、技术转让和技术服务中，取得的与仿制药及中药项目相关的收入均是在发行人发展过程中产生但未完结的项目，除此之外，所有创新药项目均处于研发阶段，未形成收入。报告期内，化学仿制药、中药相关的收入金额及占比情况整体情况如下：

单位：万元

项目类型	2022年1-6月		2021年度		2020年度		2019年度	
	金额	占比	金额	占比	金额	占比	金额	占比
化学仿制药相关收入	7.77	73.76%	50.55	28.57%	-71.82	-7.45%	1,045.61	80.65%
化学创新药相关收入	-	-	35.09	19.83%	18.50	1.92%	143.73	11.09%
中药相关收入	2.77	26.24%	91.33	51.61%	1,017.89	105.53%	107.18	8.27%
其他	-	-	-	-	-	-	0.03	0.00%
合计	10.54	100.00%	176.97	100.00%	964.57	100.00%	1,296.55	100.00%

报告期内，公司技术开发、技术转让和技术服务收入变动主要系收入确认与项目交付成果及里程碑节点有关，不同项目确认收入时点不一致导致收入不连续所致。具体而言，2019年化学仿制药相关收入主要系注射用埃索美拉唑钠项目当年4月取得药品注册批件，公司按照里程碑节点确认收入13.20万元。同时根据合同约定将未来十年的分红款一次性确认收入965.33万元。2020年中药相关收入主要系公司受托完成中药6类新药“黄白通气颗粒”临床研究项目的 II 期临床试验，交付临床实验报告成果确认收入983.77万元。2021年化学仿制药相关收入主要系苯磺酸氨氯地平片项目于当年11月取得药品注册证书，按照里程碑节点确认收入50万元。中药相关收入主要系中药6类新药“牛贝消核颗粒”取得境内生产药品注册临床试验受理通知书，按照终验法/时点法确认收入84.80万元。**2022年1-6月化学仿制药相关收入主要系甲磺酸倍他司汀原料及制剂收入，按照终验法/时点法确认收入5.19万元。中药相关收入主要系公司受托完成中药经典名方“小续命汤（颗粒）”的研究，将在资产负债表日处于里程碑节点之间的已经发生并预计能够得到补偿的劳务成本结转计入当期成本，按同等金额确认该阶段所提供的劳务收入2.77万元。**

2、采购红豆杉用于研发的原因

报告期内，发行人于2019年度、2020年度、2021年度**和2022年1-6月**采购红豆杉金额分别为10.00万元、35.00万元、5.00万元**和0.00万元**，用途主要是开发国家卫健委发布的“国家第二批鼓励仿制药品”中紫杉烷类抗肿瘤药物卡巴他赛，其次是尝试利用肝靶向创新药物研发平台开发肝靶向性紫杉烷类微管抑制剂抗肝癌药物。

（1）“国家第二批鼓励仿制药品”卡巴他赛

卡巴他赛由赛诺菲（Sanofi）公司研发，2010年6月获得美国 FDA 批准上市，2011年3月获得欧洲 EMA 批准上市，2014年7月获得日本 PMDA 批准上市，目前还未在我国上市，属于国家第二批鼓励仿制药品。卡巴他赛是一种半合成紫杉烷类化合物，其前体物从红豆杉树枝叶中提取而获得。该产品的作用机理与其它紫杉烷类药物相似，通过破坏对有丝分裂和间期细胞功能至关重要的微管起作用并引起细胞分裂和细胞死亡的抑制。卡巴他赛与泼尼松（prednisone）联用可治疗既往以含多烯紫杉醇治疗方案的激素难治性的转移性前列腺癌。

（2）肝靶向性紫杉烷类微管抑制剂抗肝癌药

发行人利用肝靶向创新药物研发平台对卡巴他赛等紫杉烷类化合物进行分子修饰，尝试开发靶向紫杉烷类微管抑制剂抗肝癌肿瘤1类创新药，目前处于早期研发阶段。

综上所述，发行人采购红豆杉主要用途是药物研发，具有合理性。

3、结合合同签订履行情况，分析中药、仿制药等相关业务未来安排

发行人自成立起20余年始终专注于药物研发，发行人经历三个发展阶段，各阶段累计签署化学仿制药、中药等业务合同分别为约200份、80余份和20余份，合同金额分别为2.09亿元、4.64亿元和0.85亿元。**截至2022年6月30日，**发行人尚在履行的化学仿制药、中药等业务合同**8**份，合同金额**0.09**亿元。

如前所述，相较于前两个阶段，第三阶段发行人签署的化学仿制药业务合同15份，中药业务合同7份，合同金额合计约0.73亿元；化学1类新药合同3份，金额约0.12亿元；化学仿制药、中药合同数量和金额较前两个阶段大幅减少。报告期内，发行人主营业务收入主要系存量项目按照里程碑交付成果或一次性交付成果确认收入所致，报告期内化学仿制药、中药的收入处于较低的水平。**公司现阶段聚焦于乙肝、肝癌等重大疾病领域，专注于创新药的研发及商业化，同时引进并开发一款国内临床未满足需求的癫痫药物。公司历史上委托研发主要为仿制药研发，在完成已签署的中药研发及委托研发合同后，将不再承接新的中药和仿制药研发业务。**结合合同履行情况，发行人未来五年的营业收入将主要由核心产品的销售产生，而非化学仿制药、中药等存量业务的收入。

（三）发行人是否存在超经营范围开展业务的情形，如存在，请分析可能产生的法律后果

1、发行人的经营范围

（1）新通药物的经营范围

新通药物的经营范围为“新药研究、开发和技术转让（不含生产、销售）”，且自新通有限成立之日至今，新通药物的经营范围未发生变更。

（2）葛蓝新通的经营范围

葛蓝新通设立时的经营范围包括：片剂、颗粒剂、胶囊剂、冻干粉针剂的生产；新药研发、技术开发、技术转让和技术服务。自成立之日至今，葛蓝新通前述经营事项未发生变更。

（3）凯华公司的经营范围

凯华公司的业务范围为“生命科学、生物技术研发和投资”，且自成立之日至今，凯华公司的业务范围未发生变更。

2、发行人实际开展业务的情况

（1）新通药物未从事药品生产、销售活动

自新通有限成立之日至今，新通药物未从事药品生产、销售活动。

（2）葛蓝新通从事药品生产及销售自产产品的活动符合法律、法规规定

葛蓝新通现拥有两个生产基地，分别为口服固体制剂和冻干粉针制剂中试研究车间、前处理提取车间，承担发行人中试研究、临床样品制备等任务。

葛蓝新通自2012年开始生产乳康颗粒，并自同年开始销售其所生产的乳康颗粒。在向千禾药业转让乳康颗粒相关技术成果后，葛蓝新通不再生产乳康颗粒，仅销售乳康颗粒剩余存货。除销售自产的乳康颗粒外，葛蓝新通不存在销售其他药品的情形。

葛蓝新通从事药品生产活动已依法取得《药品生产许可证》《药品 GMP 证书》及药品注册批准文件。

《药品流通监督管理办法》（2007年5月1日生效）第九条规定，药品生产

企业只能销售本企业生产的药品，不得销售本企业受委托生产的或者他人生产的药品。因此，葛蓝新通销售其所生产的乳康颗粒符合前述规定。

（3）凯华公司未开展实质性业务

凯华公司于2015年被新通药物收购后，并未开展实质性业务活动。

3、发行人不存在因超越经营范围即开展相关业务被主管部门处罚的情况

西安市市场监督管理局高新区分局于2021年7月21日、2022年1月27日、**2022年7月19日**出具的回复函载明，其未发现新通药物、葛蓝新通自2018年1月1日至2022年**7月19日**被市场监管部门行政处罚、经营异常名录和严重违法失信企业名单信息。

根据境外律师于2022年7月出具的凯华公司法律意见书，凯华公司没有违反开曼当地的商业、税收、环保、外汇、质量监督、劳动权益等法律法规，没有受到开曼当局或监管机构的任何形式的罚款或处罚。

综上，发行人未超越经营范围开展药品生产、销售活动，不存在因超越经营范围即开展相关业务被主管部门处罚的情况。

（四）发行人2017年5月受托开展“黄白通气颗粒”临床研究，一个月后又将 II 期临床研究委托博济医药开展的原因，结合主要合同条款说明上述销售与采购业务是否存在实质区别，是否存在其他受托研发后再委托研发的合同，发行人在上述合同中的获利情况，发行人报告期部分预收款项、合同负债挂账多年的原因，是否存在业务实质

1、发行人 2017 年 5 月受托开展“黄白通气颗粒”临床研究，一个月后又将 II 期临床研究委托博济医药开展的原因

“黄白通气颗粒”原为公司于 2011 年 5 月自主立项的项目，公司于 2014 年 7 月取得该药物临床试验批件（2014L01351）。

2016 年 3 月公司与山东丹红制药有限公司签订《黄白通气颗粒技术开发（委托）合同》，该合同的技术目标为：合同品种临床研究批件及伴随的全套临床前研究注册申报资料、发明专利，并负责指导山东丹红制药有限公司按注册申报中生产工艺和质量标准生产出连续三批合格中试样品，直至取得生产批

件。

鉴于公司系该项目原研单位，且双方长期友好合作关系以及公司较为丰富的临床经验和资源，故山东丹红制药有限公司于 2017 年 5 月和公司签署《中药 6 类新药“黄白通气颗粒”临床研究技术服务（委托）合同》，委托公司完成黄白通气颗粒 II 期临床试验的组织实施、质量控制工作。但同年 6 月，公司从 Sedor 公司引进 CE-磷苯妥英钠注射液项目取得重要进展并于当月完成引进合同签署。公司为完成该项目在中国申报，需安排临床人员参与 CE-磷苯妥英钠注射液国外临床数据的交接与梳理、撰写中国注册临床试验方案等工作，人力资源较为紧张。因此，公司经过与山东丹红制药有限公司友好协商，在确保黄白通气颗粒 II 期临床试验项目能够正常顺利推进的前提下，公司于 2017 年 6 月与博济医药签署了《“黄白通气颗粒”II 期临床研究技术开发（委托）合同》，将临床研究监查工作委托博济医药完成，山东丹红制药有限公司在资料交接单中对此进行了签字盖章确认。

2、结合主要合同条款说明上述销售与采购业务是否存在实质区别

根据公司与山东丹红制药有限公司签订的临床试验销售合同，公司受托完成该项目临床试验的组织实施、质量控制工作，承担了所有该项目临床试验的责任和义务。同时合同还约定在山东丹红制药有限公司取得该项目的生产批件后，合同剩余金额的5%作为尾款才会支付给公司。对于事关该项目临床试验能否顺利推进的核心工作，如临床方案设计及撰写、伦理资料和遗传办资料的撰写、安慰剂和临床样品的处方开发及工艺和质量研究等工作，以及指导山东丹红制药有限公司进行生产、临床研究中心稽查、试验过程中数据结果检测分析、研究过程中疑难问题处理、审核统计分析计划、确定统计分析方法、审核统计分析报告、审核临床研究总结报告等仍由公司负责和把握。

根据公司与博济医药签订的采购合同，博济医药仅承担以下非核心工作：已确定的病例报告表（CRF）的印制工作、临床观察用药及对照药的编盲工作、临床协调会和总结会的召集和组织接待工作、临床研究过程的监查工作、临床研究数据收集管理和统计分析工作、临床研究过程中不良反应监控等，且约定博济医药只需要向公司提供临床研究总结报告后即可收到全部合同价款。

根据上述销售与采购业务合同内容及约定，在该项目的实际执行过程中，公司作为申办方，对临床试验负主要的责任。在申办方主导下，CRO 公司博济医药需要完成临床试验中相关的具体操作。公司在整个研究中，从试验方案的设计、研讨会的召开、过程质量的把控、统计计划及统计方法的设计，到最后临床试验报告和统计报告的审核，承担了核心步骤的工作，使项目顺利推进，合规高效地完成了临床试验。

因此，上述销售与采购业务存在实质区别。

3、是否存在其他受托研发后再委托研发的合同，发行人在上述合同中的获利情况

报告期内，公司存续的其他受托研发后再委托研发的合同，具体合同明细及在合同中的获利情况如下表所示：

单位：万元

序号	项目	合同对方	合同金额	签订时间	合同类型	获利金额（不含税）
1	中药 6 类新药“黄白通气颗粒”临床研究	山东丹红制药有限公司	840.00	2017 年 5 月	受托研发合同	792.45
	中药 6 类新药“黄白通气颗粒”临床研究—备忘录	山东丹红制药有限公司	328.80	2020 年 1 月	受托研发合同	310.19
	“黄白通气颗粒”II 期临床研究	博济医药	519.00	2017 年 6 月	委托研发合同	-519.00
	项目人工、折旧等其他公共费用分摊	-	-	-	-	-185.41
	小计	-	-	-	-	**398.24**
2	“鱼金清解口服液”临床试验	陕西步长制药有限公司	560.00	2011 年 4 月	受托研发合同	160.00
	“鱼金清解口服液”临床研究	博济医药	670.00	2015 年 6 月	委托研发合同	-52.00
	项目人工、折旧等其他公共费用分摊	-	-	-	-	-38.23
	小计	-	-	-	-	**69.77**
3	克利贝特原料、克利贝特片、克利贝特胶囊技术转让	江苏润邦药业有限公司	1,300.00	2011 年 10 月	受托研发合同	600.00
	化药 3.1 类新药“克利贝特片”临床研究	博济医药	290.00	2013 年 11 月	委托研发合同	-261.00
	项目人工、折旧等其他公共费用分摊	-	-	-	-	-23.84
	小计	-	-	-	-	**315.16**
合计		-	-	-	-	**783.17**

由上表可知，报告期内，公司存续的受托研发后再委托研发的项目合同 3 个，公司在上述合同中存在获利的情况，具体如下：

（1）“黄白通气颗粒”项目

基于公司主导该临床研究项目的顺利推进，并在实施过程中起到了关键性作用，因此该项目的获利情况具有合理性。

（2）“鱼金清解口服液”项目

该项目为公司自主立项项目，公司为了及时获取现金流，2008 年与陕西步长制药有限公司协议约定转让该项目的临床批件，转让金额为 280 万元。

完成临床批件转让后，陕西步长制药有限公司基于该项目的临床前研究为公司完成，为了保证项目的连续性，于 2011 年 4 月和公司签订该项目的临床试验委托协议。由于该项目后续临床研究涉及多中心管理，因此 2015 年公司按照行业惯例将该项目的部分非核心临床试验工作委托给 CRO 公司博济医药执行，并签署了相关合同，合同金额根据当时市场价格确认。

（3）“克利贝特”项目

公司于 2011 年与江苏润邦药业有限公司签署协议约定转让该项目相关的生产批件。该项目后续临床研究涉及多中心管理，因此公司按照行业惯例于 2013 年将该项目的部分非核心临床试验工作委托给 CRO 公司博济医药执行，并签署了相关合同。

报告期内，“黄白通气颗粒”项目已完成，“鱼金清解口服液”项目及“克利贝特”项目目前处于暂停状态，后续是否推进待双方协商后确定。上述 3 个项目均为公司取得临床批件并向客户完成转让，根据客户推进项目临床研究的需求，接受客户委托开展临床研究相关工作而形成。公司接受客户委托后，由于临床研究涉及多中心管理，因此，公司按照行业惯例将临床研究工作委托博济医药协助完成。

4、发行人报告期部分预收款项、合同负债挂账多年的原因，是否存在业务实质

截至**2022年6月末**，公司预收账款/合同负债的余额为**1,826.78**万元，其中

大部分账龄在1年以上，主要系预收研发合作款和研发服务款。公司部分预收款项、合同负债挂账多年主要系由两方面的原因造成：一方面是因为公司于2019年与广东奇方合作研发 CE-磷苯妥英钠注射液和富马酸海普诺福韦片，根据合同约定广东奇方向公司支付合作研发费用，由于这两个项目尚未完成研发，公司先将这部分款项计入预收款项/合同负债；另一方面是因为部分项目周期较长，根据合同约定，公司已经收取对方部分合同款项，但是尚未达到收入确认节点所致。截至**2022年6月30日**，公司仍存在的挂账多年的预收款项、合同负债的具体情况如下：

（1）合作研发项目

单位：万元

对方名称	合同名称	合同金额	签订时间	预收账款/合同负债	是否存在业务实质及挂账原因
广东奇方	富马酸海普诺福韦片临床研究合作研究合同	1,000.00	2019年5月	500.00	具有业务实质的合作项目，公司已收到对方合作款500.00万元，需要待产品上市后结转收入。
	CE-磷苯妥英钠注射液技术开发（合作）合同	1,160.00	2019年9月	1,160.00	具有业务实质的合作项目，公司已收到对方合作款1,160.00万元，需要待产品上市后结转收入。
合计		**2,160.00**	**-**	**1,660.00**	**-**

（2）其他尚未确认收入项目

单位：万元

对方名称	合同名称	合同金额	签订时间	预收账款/合同负债	是否存在业务实质及挂账原因
陕西西岳制药有限公司	琥珀酸曲格列汀技术转让（技术秘密）合同	80.00	2016年6月	40.00	具有业务实质，项目尚还在正常进行中，目前已完成工艺交接，未来计划继续推进该项目。公司已收到对方支付合同款项40.00万元，需要待最终一次性交付成果后终验确认收入。
	恩格列净技术转让（技术秘密）合同	90.00	2016年6月	45.00	具有业务实质，项目尚还在正常进行中，尚未完成工艺交接，未来计划继续推进该项目。公司已收到对方支付合同款项45.00万元，需要待最终一次性交付成果后终验确认收入。

对方名称	合同名称	合同金额	签订时间	预收账款/合同负债	是否存在业务实质及挂账原因
西安阿房宫药业股份有限公司	中药经典名方小续命汤（颗粒）的研究技术开发（委托）合同	524.00	2018年11月	**59.83**	具有业务实质，项目尚还在正常进行中。公司已收到对方支付合同款项157.20万元，2018年12月双方已确认研究方案，**截止报告期末累计确认收入97.37万元，**未来计划继续推进该项目。
广州必贝特医药技术有限公司	注射用 BEBT-260临床用药稳定性试验	15.52	2020年10月	7.80	具有业务实质，项目尚还在正常进行中。公司正在进行稳定性研究，已收到对方支付不含税合同款项7.80万元，未来计划继续推进该项目，需要待最终一次性交付成果后终验确认收入。
北京长益荣鑫科技发展有限公司	**甲磺酸倍他司汀原料药研发有关技术顾问服务**	**30.00**	**2022年6月**	**14.15**	**具有业务实质，该项目尚还在正常行中。公司已完成文献调研、项目可行性分析，处于小试工艺交接阶段。已收到对方支付合同款项15万元，未来计划继续推进该项目，最终需要完成小试工艺路线交接并签字确认交接报告后确认收入。**
合计		**739.52**	-	**166.78**	-

二、中介机构的核查程序及核查意见

（一）请保荐机构和发行人律师就发行人主营业务演变相关信息披露的准确性发表明确核查意见。

1、核查程序

针对发行人主营业务演变相关信息披露的准确性，保荐机构和发行人律师履行了以下核查程序：

（1）访谈发行人董事长，了解公司设立以来业务开展情况及演变过程、在研产品的研发进展及成果；

（2）查阅发行人的组织架构图、员工名册；

（3）查阅发行人的合同台账及业务合同；

（4）查阅发行人取得的专利证书、专利申请受理通知书、知识产权许可相关协议；

（5）查阅发行人在研产品的药物临床试验批件等研究进度、发行人承担“国家科技重大专项”项目的相关资料；

（6）查阅发行人历次股权融资相关文件；

（7）查阅新通药物、葛蓝新通的《营业执照》、公司章程及工商档案；

（8）查阅凯华公司法律意见书、发行人收购凯华公司的相关资料；

（9）查阅葛蓝新通《药品生产许可证》《药品 GMP 证书》、药品注册批准文件；

（10）查阅发行人出具的确认函。

2、核查意见

经核查，保荐机构与发行人律师认为发行人主营业务演变相关信息披露准确。

（二）请发行人律师就发行人是否存在超经营范围开展业务的情形以及潜在影响发表明确核查意见。

1、核查程序

针对发行人是否存在超经营范围开展业务的情形，发行人律师履行了以下核查程序：

（1）检索国家企业信用信息公示系统、企查查网站及发行人所在地市场监督部门的网站；

（2）查阅新通药物、葛蓝新通的《营业执照》、公司章程及工商档案；

（3）查阅凯华公司法律意见书、凯华公司的审计报告、发行人收购凯华公司的相关资料；

（4）查阅葛蓝新通《药品生产许可证》《药品 GMP 证书》、药品注册批准文件，以及生产、销售乳康颗粒的相关资料；

（5）查阅发行人的合同台账及业务合同；

（6）查阅西安市市场监督管理局高新区分局出具的回复函；

（7）查阅发行人出具的确认函；

（8）查阅招股说明书、审计报告。

2、核查意见

发行人律师认为，发行人未超越经营范围开展药品生产、销售活动。

问题2：关于核心管线来源

根据申报材料和公开资料，Chiva 公司于2011年起从 LGND 公司引进3条肝病治疗产品管线以及化合物专利，并与发行人达成合作。2012年，Chiva 公司的股东 Morningside 以5000万元间接增资入股发行人，其后又以5000万元将 Chiva 公司转让给发行人。由此，发行人间接从 LGND 公司授权引进前述3条管线以及相应专利及技术的许可使用权。2017年，公司从 Sedor 公司授权引进1条癫痫治疗产品管线，并间接获得 LGND 公司相关技术许可。前述4条授权引进的管线构成发行人目前已进入临床试验阶段的产品，授权方已就授权区域、知识产权许可、商业化利益等进行了明确约定，并适用美国法律，申报材料未予详细说明。此外，3条肝病管线以及癫痫管线关键技术均为 LGND 公司从第三方收购取得；发行人2019年与该公司达成第二代肝靶向 LTP 专利技术合作。

请发行人说明：（1）LGND、Sedor 的基本信息、主营业务、已经获批上市的主要产品以及主要客户情况，是否曾与发行人间接股东 Morningside Venture 存在关联关系；（2）结合前述4条产品管线及相关技术专利的历史研发过程及交易的主要情况，分析发行人收购 Chiva 公司的商业合理性及交易作价的公允性；（3）列示相关授权引进协议约定的主要内容，分析对发行人产品研发及未来权益的具体影响，发行人是否需要就 Captisol 的分授权向 LGND 公司支付相关费用；（4）授权引进对发行人主营业务、技术体系、知识产权形成过程是否发挥关键作用，发行人主营业务和核心技术体系是否对授权引进存在重大依赖，是否具备完备的研发体系和独立自主的研发能力；（5）二代肝靶向 LTP 专利技术的基本情况、研发过程、主要优劣势，发行人与 LGND 公司就该项技术的合作背景、原因，具体进展，是否存在推进障碍。

请发行人披露授权引进的具体情况，主要的约定内容及其对发行人产品研发及未来权益的影响，完善重大事项提示内容。

【回复】

一、发行人说明事项

（一）LGND、Sedor 的基本信息、主营业务、已经获批上市的主要产品以及主要客户情况，是否曾与发行人间接股东 Morningside Venture 存在关联关系

1、LGND 的基本信息、主营业务、已经获批上市的主要产品以及主要客户情况，是否曾与发行人间接股东 Morningside Venture 存在关联关系

（1）LGND 的基本信息

LGND 全称为 Ligand Pharmaceuticals Incorporation，于1987年9月28日在美国特拉华州注册成立，注册地址为 3911 Sorrento Valley Boulevard, Suite 110, San Diego, California 92121, USA。LGND 于1994年11月在美国纳斯达克上市，证券代码 LGND.O，根据其年报，截至2021年12月31日的主要股东情况如下表所示：

股东名称	直接持股数量（万股）	占已发行普通股比例（%）
BlackRock, Inc.	274.28	16.41
The Vanguard Group	172.23	10.31
Janus Henderson Group plc	161.24	9.65
William Blair Investment Management, LLC	127.95	7.66
Wasatch Advisors, Inc	116.90	7.00
STATE STREET CORPORATION	116.54	6.97
Blair William & Co/Il	116.50	6.97
Cardinal Capital Management, LLC	108.83	6.51
Macquarie Group Limited	91.37	5.47
合计	**1,285.84**	**76.95**

（2）LGND 的主营业务

LGND 是一家生物制药公司，专注于新药和专有技术的研发，不参与临床开发和产品上市等环节，目前没有独立申请获批上市的产品，主要为全球制药公司提供技术和项目服务与支持。

（3）LGND 获批上市的主要产品

LGND 与合作方的共同推出的主要上市产品如下表所示：

产品名	适应症	合作方	获批时间	LGND 权益比例
KYPROLIS	多发性骨髓瘤	安进公司（Amgen）	于 2012 年通过 FDA 批准上市	1.5-3.0%
EVOMELA	多发性骨髓瘤患者的造血干细胞移植之前的治疗和多发性骨髓瘤患者的保守性治疗，口服治疗不合适的患者	光谱医药公司（SPECTRUM PHARMACEUTICALS, INC.）	于 2016 年通过 FDA 批准上市	20%
BAXDELA	治疗急性细菌性皮肤和皮肤结构感染	梅琳塔治疗公司（MELINTA THERAPEUTICS, INC.）	于 2017 年通过 FDA 批准上市	2.5%
DUAVEE	用于未切除子宫的绝经后女性，治疗中度至重度更年期相关的血管舒缩症状（潮热）及预防绝经后骨质疏松症	辉瑞公司（Pfizer Inc.）	于 2012 年通过 FDA 批准上市	0.5-2.5%
VIVIANT/CONBRIZA	骨质疏松	辉瑞公司（Pfizer Inc.）	于2009年通过欧洲药监局的批准上市，于2010年在日本获批上市	0.5-2.5%
NEXTERONE	心律失常	百特国际有限公司（Baxter International Inc.）	于 2008 年通过 FDA 批准上市	未公开
ZULRESSO	产后抑郁症	萨奇治疗股份有限公司（SAGE THERAPEUTICS, INC.）	于 2019 年通过 FDA 批准上市	3%

（4）LGND 的主要客户

根据 LGND 网站公开披露的信息及上市主要产品信息，LGND 已与包括美国安进公司（Amgen）、默克公司（Merck & Co Inc）、辉瑞公司（Pfizer Inc.）、赛诺菲（Sanofi）、杨森制药（Janssen Ortho LLC）、武田药品工业株式会社（Takeda Pharmaceutical Company Limited）、吉利德科学公司（Gilead Sciences）、百特国际有限公司（Baxter International Inc.）、新通药物、华润双鹤等在内的全世界范围内的制药公司建立了多个联盟、许可和其他业务关系。

（5）LGND 是否曾与发行人间接股东 Morningside Venture 存在关联关系

根据对 LGND 的访谈及 Morningside Venture 的法律意见书，LGND 与发行人间接股东 Morningside Venture 不存在关联关系。

2、Sedor 的基本信息、主营业务、已经获批上市的主要产品以及主要客户情况，是否曾与发行人间接股东 Morningside Venture 存在关联关系

（1）Sedor 公司的基本信息

Sedor Pharmaceuticals LLC（以下简称：Sedor 公司），2014年成立，成立时名称为 Rodes Pharmaceutical LLC，2016年改名为 Sedor Pharmaceuticals LLC，三位联合创始人共同出资，分别为 John A. Sedor、Garry C. Floyd、Barry R.Frankel，注册资本约500万美元，注册地址为1800 East Lancaster Avenue Suite N Paoli,Pennsylvania 19301。

根据 Sedor 公司向发行人提供的信息及 Sedor 公司网站公开信息查询，截至2021年12月31日股权结构如下表所示：

单位：万美元

投资人	投资额	占比
John A. Sedor	109.37	50.28%
Garry C. Floyd	54.46	25.04%
Barry R.Frankel	53.67	24.67%
合计	**217.49**	**100.00%**

（2）Sedor 公司的主营业务

Sedor 公司是一家专注于药物研发和商业化的制药和生物制品公司。Sedor 公司已获授权开发三种临床阶段化合物，并建立专业药物平台。治疗癫痫持续状态、预防和治疗神经外科围手术期和手术中引起的癫痫发作的 CE-磷苯妥英钠注射液已获得 FDA 批准上市，用于治疗急性手术后疼痛注射用复方 CE-美洛昔康及用于治疗急性期鼻炎发作的 CE-布地奈德/盐酸氮卓斯汀鼻喷剂正在研发阶段。

（3）Sedor 公司获批上市的主要产品

CE-磷苯妥英钠注射液，商品名 SESQUIENT，已于2020年11月通过 FDA 批准上市，用于治疗癫痫持续状态、预防和治疗神经外科围手术期和手术中引起的癫痫发作。Sedor 公司已将 SESQUIENT（CE-磷苯妥英钠注射液）在美国市场权益授权给卢平制药公司（Lupin Pharmaceuticals Company），目前正处于向 FDA 申请生产场地转移阶段，故该产品尚未进行销售。

（4）Sedor 公司的主要客户

Sedor 公司已将获批上市产品 SESQUIENT（CE-磷苯妥英钠注射液）在美国市场权益授权给卢平制药公司（Lupin Pharmaceuticals Company），在中国大陆及香港特别行政区独占许可使用权授权给发行人。

（5）Sedor 公司是否曾与发行人间接股东 Morningside Venture 存在关联关系

根据 Sedor 公司披露的股东信息及其访谈、Morningside Venture 的法律意见书、律师函件及其相关股东和子公司的核查表信息，Sedor 公司与发行人间接股东 Morningside Venture 不存在关联关系。

（二）结合前述4条产品管线及相关技术专利的历史研发过程及交易的主要情况，分析发行人收购 Chiva 公司的商业合理性及交易作价的公允性

发行人3条肝病产品管线（甲磺酸帕拉德福韦片、注射用 MB07133、富马酸海普诺福韦片）及相关技术专利涉及凯华公司，1条癫痫产品管线（CE-磷苯妥英钠）不涉及凯华公司。

1、3条肝病产品管线及相关技术专利的历史研发过程及交易的主要情况

发行人从 LGND 公司引进了 HepDirect 专有技术、甲磺酸帕拉德福韦片和注射用 MB07133，此外，发行人利用该授权专利，独自筛选并开发了富马酸海普诺福韦片。

HepDirect 技术及肝病相关产品专利最初由 Metabasis 公司开发并持有，该公司利用该技术开发了多个肝靶向性前药化合物，2009年因金融危机陷入财务危机，所有在研项目暂停推进。2010年 Metabasis 公司所有项目及资产被 LGND 收购，收购后 LGND 公司未对甲磺酸帕拉德福韦片、注射用 MB07133及专利中的化合物进行研究，于2011年将该专利技术及甲磺酸帕拉德福韦片、注射用 MB07133中国（含港澳台地区）权益授权给凯华公司。凯华公司获得授权后于2011年与发行人合作推动甲磺酸帕拉德福韦片和注射用 MB07133的研究，并在2015年被发行人全资收购。具体情况如下：

（1）2009年及以前3条肝病产品管线及相关技术专利的历史研发过程及交

易的主要情况

1）甲磺酸帕拉德福韦

甲磺酸帕拉德福韦片专利申请情况	
专利类型	**申请情况**
化合物专利	Metabasis 公司于2000年3月申请专利00807173.X，其优先权依次是 US60/123013、US60/153127； 同日申请 PCT/US2000/005672； 于2007年6月公告授权； 该专利保护包含甲磺酸帕拉德福韦化合物的结构。
化合物及关键手性中间体工艺专利	Metabasis 公司于2005年6月申请专利200580018611.8，其优先权是 US60/578467； 同日申请 PCT/US2005/019440； 于2014年4月公告授权； 该专利保护包含甲磺酸帕拉德福韦及其关键手性中间体的合成路线、关键工艺参数和试剂。
化合物及关键手性中间体工艺专利	Metabasis 公司于2013年申请分案专利201310268311.1（申请日以母案200580018611.8申请日计）； 于2017年5月公告授权； 该专利保护包含甲磺酸帕拉德福韦及其关键手性中间体的合成路线、关键工艺参数和试剂。
甲磺酸帕拉德福韦片临床研究情况	
时间	**进度**
2001年	Metabasis 公司完成全部临床前研究，Valeant Pharmaceuticals International, Inc.公司负责帕拉德福韦的临床开发和申报事宜
2002年	I 期临床试验在美国启动
2004年	完成 I 期临床试验
2007年	完成 II 期临床研究
2008年	FDA 批准 III 期临床试验
2009年	Metabasis 公司陷入财务危机致信 FDA 申请所有项目暂停；取得 FDA 同意。

2）注射用 **MB07133**

注射用 MB07133专利申请情况	
专利类型	**申请情况**
化合物结构通式专利	Metabasis 公司于2003年10月申请200380102686.5专利，其优先权依次是 US60/423259、US60/423211； 同日 PCT 申请 PCT/US2003/034690； 于2008年12月公告授权； 该专利保护包含 MB07133化合物结构及肝癌适应症
化合物及制备专利	Metabasis 公司于2005年申请分案专利200510098771.X（申请日以母案00807173.X 申请日计），其优先权依次是 US60/123013、US60/153127； 于2009年6月公告授权；

	该专利保护包含 MB07133化合物在内的通式结构。
注射用 MB07133临床研究情况	
时间	**进度**
2003年	首次申报 IND，开始 I 期临床试验
2008年	I 期临床试验完成
2009年	Metabasis 公司陷入财务危机致信 FDA 申请所有项目暂停；取得 FDA 同意。

3）富马酸海普诺福韦片

富马酸海普诺福韦片专利申请情况	
专利类型	**申请情况**
化合物专利	Metabasis 公司于2000年3月申请00807173.X 专利，其优先权依次是 US60/123013、US60/153127； 同日 PCT 申请 PCT/US2000/005672； 于2007年6月公告授权； 该专利保护了包含富马酸海普诺福韦化合物的结构。
关键手性中间体工艺专利	Metabasis 公司于2005年6月申请200580018611.8专利，其优先权是 US60/578467； 同日 PCT 申请 PCT/US2005/019440； 于2014年4月公告授权； 该专利保护包含富马酸海普诺福韦及其关键手性中间体的合成路线、关键工艺参数和试剂。
关键手性中间体工艺专利	Metabasis 公司于2013年申请分案专利201310268311.1（申请日以母案200580018611.8申请日计）； 于2017年5月公告授权； 该专利保护包含富马酸海普诺福韦及其关键手性中间体的合成路线、关键工艺参数和试剂。
富马酸海普诺福韦片临床前/临床研究情况	
引进前，该产品未开展临床前/临床研究工作	

（2）2010年 LGND 收购 Metabasis 公司

LGND 是一家生物制药公司，专注于新药和专有技术的研发，不参与临床开发和产品上市等环节，目前没有独立申请获批上市的产品，主要为全球制药公司提供技术和项目服务与支持。

2010年 Metabasis 公司所有项目及资产被 LGND 收购。鉴于 LGND 主要业务是为全球制药公司提供技术和项目服务与支持，不参与药物的研发上市，故 LGND 收购 Metabasis 公司未对甲磺酸帕拉德福韦片、注射用 MB07133及专利中的化合物进行研究开发，而是启动寻找匹配的第三方合作伙伴。

（3）2011年凯华公司获得 LGND 公司相关授权

2011年，凯华公司与 LGND 签订《许可协议》，双方约定 LGND 将甲磺酸帕拉德福韦在中国（含港澳台地区）内的 HepB 领域[3]和许可专利要求保护的 HepB 领域的独占权、MB07133在中国（含港澳台地区）内 HCC 领域[4]和许可专利要求保护的 HCC 领域的独占权以及 HepDirect 在中国（含港澳台地区）的 HepB 领域和 HCC 领域的独占权和在除美欧以外其它地区的 HepB 领域和 HCC 领域的非独占权的许可授权给凯华公司，该授权生效日期自2011年1月开始；2012年10月，LGND 与凯华公司签订了《经修订和重述的许可协议》，相关协议主要内容参见本问询回复“问题2”之“一、发行人说明事项”之“（三）列示相关授权引进协议约定的主要内容，分析对发行人产品研发及未来权益的具体影响，发行人是否需要就 Captisol 的分授权向 LGND 公司支付相关费用”相关内容。

LGND 授权凯华公司使用的化合物结构和原料药相关专利保护期到期失效，凯华公司与 LGND 的专利授权许可届时将失效，公司专利许可续期的风险体现为专利权保护期到期的风险，发行人已在《招股说明书》“重大事项提示”之“二、公司核心产品和核心技术基础来自于授权引进”以及“第四节风险因素”之“一、技术风险”之“（二）知识产权相关风险”中披露：

“

（四）甲磺酸帕拉德福韦片、注射用 MB07133、富马酸海普诺福韦片、CE-磷苯妥英钠注射液专利到期的风险

公司授权引进的甲磺酸帕拉德福韦片、富马酸海普诺福韦片的化合物结构的中国专利已于 2020 年 3 月到期；注射用 MB07133 的化合物结构专利将于 2023 年 10 月到期。上述三个产品化合物相关专利保护期限在产品上市时已经到期，在 5 年的新药监测期到期后，若有潜在仿制药上市将增加相关药物细分市场的竞争，或导致发行人调低产品价格，从而对产品未来商业化产生不利影响。

鉴于化合物相关专利保护期已到期或即将到期，公司针对前述三个产品申请了关于晶型、制药用途的相关专利。尽管以上三个产品以及其他正在申请中

[3] “HepB 领域”系指治疗或预防人类乙肝病毒感染，下同
[4] “HCC 领域”系指人类肝细胞癌的治疗或预防，下同

的专利为相关产品提供了知识产权保护，提升潜在仿制药品的仿制难度和仿制成本，但仍然存在仿制药仿制的风险。

CE-磷苯妥英钠注射液的药品组合物专利将于 2036 年到期。作为一款化学药三类药物，CE-磷苯妥英钠注射液不适用于“新药监测期”制度，不排除专利到期后市场上会出现 CE-磷苯妥英钠注射液的仿制药。上述因素可能对公司产品的销量及销售价格产生不利影响。

（五）公司**部分核心**在研产品基于专利授权的风险

公司部分核心在研**产品**的技术来源于合作方的授权，自获得相关授权许可以来，公司合作方均严格履行授权许可协议。报告期内，公司未与授权许可合作方发生过权属争议或其他法律纠纷。但未来如双方在协议履行方面产生争议导致技术授权状态发生变化，公司将可能面临实际无法继续在授权区域内独占使用相关技术的权利，或者继续使用将会陷入法律争议和纠纷的情形，进而造成公司的知识产权利益风险，并最终对公司创新药物研发和后续注册上市产生不利影响。

”

（4）2011年8月-2015年8月，凯华公司与新通药物进行相关产品研发合作

基于发行人在 CMC 研究方面的丰富经验和技术优势，2011年8月，发行人与凯华公司达成《新药 Pradefovir 和 MB07133技术开发合作协议》，由发行人在国内进行研发申报并享有临床试验批件43.8%的权益。

1）合作协议约定情况

根据合作协议约定，发行人与凯华公司的分工如下：

发行人（甲方）	凯华公司（乙方）
1、 甲方负责按照中国《药品注册管理办法》化学药品注册分类1.1类新药研究要求完成上述2个产品原料及制剂全部药学研究工作； 2、 甲方负责整理上述2个产品原料及制剂全套注册申报资料； 3、 甲方负责整理上述2个产品的药理、药效、药代及毒理试验全套注册申报资料。甲方应按 SFDA1.1类评审的具体要求，及时与 CDE 沟通协调；	1、 乙方和甲方合作共同在中国境内 SFDA 进行临床前研究申报、注册上述2个产品，注册申请表乙方在前，甲方在后； 2、 乙方负责提供、翻译上述2个产品按照1.1类化学新药研究要求在美国进行的药学研究及药理、毒理研究、I 期和 II 期临床试验全部资料； 3、 乙方负责提供上述2个产品在美国

发行人（甲方）	凯华公司（乙方）
4、 甲方负责上市2个产品的药学研究现场考察、注册申报及国家规定的相关费用； 5、 甲方负责上述2个产品 CDE 审评跟踪、沟通协调及药学部分研究答辩，乙方将参与此答辩； 6、 甲方负责取得上述2个产品的临床试验批件； 7、 甲方负责上述2个产品在中国与制剂相关的动物试验及费用。	进行相关试验的证明性文件及药理、毒理研究资料的现场考察； 4、 乙方负责提供上述2个产品在美国实验室合成的原料各100克及检测报告； 5、 根据 SFDA 的需求，乙方负责进行药理、药效、药代及毒理答辩。

2）实际执行情况

自2011年8月双方签署技术开发合作协议至2015年8月发行人完成收购凯华公司期间，发行人按照技术开发合作协议的内容履行合同约定，将甲磺酸帕拉德福韦片顺利取得临床批件并推进至 Ib 期临床试验阶段，将注射用 MB07133 推进到取得临床试验批件阶段，累计投入甲磺酸帕拉德福韦片和注射用MB07133的研发费用分别为471.16万元和132.20万元。

凯华公司在此期间完成的工作为翻译、交付相关研究资料，发行人将其作为该产品在国内申报 IND 的参考文献资料提交，凯华公司向 LGND 支付的授权相关费用合计为122.11万美元。具体情况如下表：

①甲磺酸帕拉德福韦

启动时间点	主要事件	凯华公司主要工作	截至该时间点凯华公司累计投入资金	发行人主要工作	截至启动时间点发行人累计投入资金（万元）
2011年8月	发行人与凯华公司达成合作协议	翻译、交付了甲磺酸帕拉德福韦按照1.1类化学新药研究要求在美国进行的药学研究及药理、毒理研究、I期和II期临床试验全部资料，发行人申报IND时将其作为参考文献资料	除支付授权费外，凯华公司未额外投入资金	发行人负责按照中国《药品注册管理办法》完成原料药和制剂全部药学工作，申报IND	-
2012年11月	IND申请	无		发行人全部承担并完成	5.03
2013年10月	取得临床试验批件	无		发行人独立取得	6.46
2014年1月	Ia期临床试验	无		发行人自主设计并主导完成，重新设计剂量与试验方案	67.07
2015年3月	Ib期临床试验	无		发行人自主设计并主导完成，重新设计剂量与试验方案	295.15

启动时间点	主要事件	凯华公司主要工作	截至该时间点凯华公司累计投入资金	发行人主要工作	截至启动时间点发行人累计投入资金（万元）
2015年8月	发行人收购凯华公司	无		-	471.16

注：支出仅包括主要物料费用，人工、设备折旧、公共试剂耗材费用不包括在内

②注射用 MB07133

启动时间点	主要事件	凯华公司主要贡献	截至该时间点凯华公司累计投入资金	发行人主要贡献	截至该时间点发行人累计投入资金（万元）
2011年8月	发行人与凯华公司达成合作协议	翻译、交付了注射用MB07133按照1.1类化学新药研究要求在美国进行的药学研究及药理、毒理研究、I期临床试验全部资料，发行人申报IND时将其作为参考文献资料	除支付授权费外，凯华公司未额外投入资金	发行人负责按照中国《药品注册管理办法》完成原料药和制剂全部药学工作，申报IND；在此过程中，制剂由在-20℃储存的注射用溶液，改成可直接使用的冻干粉针剂，提高了产品稳定性，便于储存运输	-
2013年3月	IND申报	无		发行人全部承担并完成	29.60
2014年2月	取得临床试验批件	无		发行人独立取得	48.92
2015年8月	发行人收购凯华公司	无		-	132.20

注：支出仅包括主要物料费用，人工、设备折旧、公共试剂耗材费用不包括在内

2、发行人收购 Chiva 公司的商业合理性及交易作价的公允性

（1）凯华公司股权及业务历史沿革

1）2008年3月，凯华公司设立

凯华公司的前身 ELITE MIND INVESTMENTS LIMITED（ELITE MIND 投资有限公司），于2008年3月由 Offshore Incorporations（Cayman）Limited 作为注册代理人在开曼群岛注册设立，法定股本为50,000美元，每股面值1美元。ELITE MIND 投资有限公司成立时发行的1股普通股由 Offshore Incorporations（Cayman）Limited 认购并持有。

2008年6月，Offshore Incorporations（Cayman）Limited 将持有的 ELITE MIND 投资有限公司1股普通股转让给 Morningside Venture，支付对价为1美元。本次转让完成后，Morningside Venture 持有 ELITE MIND 投资有限公司1股普通股，持股比例为100%。

2011年3月，更名为 Chiva Pharmaceuticals, Inc.（凯华公司）。

2）凯华公司增资、法定股本的拆分及重新分类

2011年5月20日，凯华公司董事会作出决议，Morningside Venture认购4,500,000股A系列优先股，席志坚、金伟丽、赵南明、**张林琦**合计认购3,500,000股普通股，其中席志坚认购1,711,112股普通股、金伟丽认购1,011,112股普通股、赵南明认购388,888股普通股、**张林琦**认购388,888股普通股。

2011年5月31日，Morningside Venture根据公司组织章程大纲及细则的规定作出独资股东书面决议：

（1）法定股本的拆分及重新分类

决议将凯华公司法定股本拆分及重新分类，公司股本为50,000美元，具体股份划分如下：5,500,000股普通股，每股面值0.001美元；4,500,000股A系列优先股，每股面值0.001美元；40,000,000股未指定股份，每股面值0.001美元。

（2）已发行股本的拆分及重新分类

决议将已发行予Morningside Venture的1股（每股面值1.00美元）拆分，重新分类为1,000股A系列优先股。

（3）未发行股本的拆分

决议将49,999股未发行股本（每股面值1.00美元）拆分为5,500,000股普通股（每股面值0.001美元）、4,499,000股A系列优先股（每股面值0.001美元）及40,000,000股未指定股份（每股面值0.001美元）。

2011年6月17日，席志坚获配1,711,112股普通股，认购对价1,711.112美元；金伟丽、赵南明和**张林琦**未获配。Morningside Venture 获配4,500,000股 A 系列优先股，认购对价为300万美元。

本次发行完成后，凯华公司股权结构如下：

股东	股份类别	每股面值	股份数量（股）	本次认购对价
席志坚	普通股	0.001美元	1,711,112	1,711.112美元
Morningside Venture	A系列优先股	0.001美元	4,500,000	3,000,000美元
未分配股份	普通股	0.001美元	3,788,888	-

股东	股份类别	每股面值	股份数量（股）	本次认购对价
待定股份	待定股份	0.001美元	40,000,000	-

③Morningside Venture 取得凯华公司100%股权

凯华公司于2011年11月与SAIF PARTNERS IV LP（以下简称“SAIF”）签署借款协议，借款金额200万美元。

2012年前述借款到期后凯华公司无力全额偿还，发生逾期。为解决债务问题，凯华公司股东Morningside Venture与席志坚、赵南明、金伟丽、张林琦签订重组协议，约定由Morningside Venture代为偿还凯华公司欠SAIF的借款，席志坚、赵南明、金伟丽、张林琦将全部凯华公司股份（包括认购凯华公司股份的权利）以10美元对价转让给Morningside Venture。

截至2012年底，Morningside Venture实际为凯华公司代偿债务共计160.9万美元，其余部分由凯华公司账面自有资金偿还。2013年1月15日，Morningside Venture与席志坚签订转让书，Morningside Venture以10美元价格购买席志坚持有的1,711,112股普通股。至此，Morningside Venture持有凯华公司100%股权。

本次转让后，公司股本情况如下：

股东	股份类别	每股面值	股份数量（股）	本次转让对价
Morningside Venture	普通股	0.001美元	1,711,112	10美元
Morningside Venture	A系列优先股	0.001美元	4,500,000	-
未分配股份	普通股	0.001美元	3,788,888	-
待定股份	待定股份	0.001美元	40,000,000	

4）2015年8月发行人收购凯华公司100%股权

2014年凯华公司因经营困难无法继续维持。2015年3月，基于两款产品在国内临床进展情况及乙肝、肝癌市场空间的调研情况，并结合对上述项目价值判断及自身战略发展需要，发行人与 Morningside Venture 签署《股权转让合同》以5,000万元人民币对凯华公司进行全资收购。2015年4月，完成陕西省商务厅备案。2015年8月，完成凯华公司的股权变更事宜。

股权收购款项分阶段支付，2015年5月，发行人支付403.83万美元；2016年10月，发行人支付244.30万美元；2017年3月，发行人支付121.26万美元，至此

完成全部收购款项支付。

本次转让后，公司股本情况如下：

股东	股份类别	每股面值	股份数量（股）	本次认购对价
新通有限	普通股	0.001美元	1,711,112	5,000万元人民币
	A类优先股	0.001美元	4,500,000	
未分配股份	普通股	0.001美元	3,788,888	-
待定股份	待定股份	0.001美元	40,000,000	

（2）发行人收购 Chiva 公司的商业合理性

1）凯华公司、晖美公司（Morningside Venture100%持股）与发行人之间的股权及研发合作

2011年3月，凯华公司与 LGND 签订《许可协议》，双方约定 LGND 将 Hepdirect 专利技术在中国（含港澳台地区）的非独占许可使用及甲磺酸帕拉德福韦片、注射用 MB07133在中国（含港澳台地区）的独占许可使用授权给凯华公司。凯华公司取得两款产品中国开发及商业化权益后，在国内寻求临床前研究及注册申报的研究机构。通过 Morningside Venture 的引荐，凯华公司接触到发行人。凯华公司经调研和比价后认可发行人在国内新药申报及研发的丰富经验和技术优势，同时发行人为了加快创新药研发转型，丰富自身研发管线，亦有意向与凯华公司进行合作研发。

2011年6月，凯华公司向 Morningside Venture 发行4,500,000股 A 类优先股，获得融资300万美元。

2011年7月，发行人与晖美公司（Morningside Venture 100%持股）签署投资协议，晖美公司向发行人投资5,000万元人民币之等值美元，持有发行人23.25%股权。

2011年8月，发行人与凯华公司达成《新药 Pradefovir 和 MB07133技术开发合作协议》，由发行人推进项目在中国的临床前研究和申报工作，并承担相关研发费用，协议中发行人与凯华公司约定产品成果分为两个阶段，第一阶段成果为中国临床试验批件，发行人享有临床试验批件43.8%的产权；第二阶段成果为中国新药证书，发行人与凯华公司约定若双方均愿继续开发且在发行人按

43.8%的比例出资的情况下，发行人享有新药证书43.8%的产权。2014年，凯华公司因经营困难无法继续维持。2015年3月，发行人与 Morningside Venture 签署收购凯华公司的协议，并于2015年8月以5,000万元完成全资收购。

2）发行人收购凯华公司的商业合理性分析

在2015年3月发行人签署凯华公司收购协议前，已将甲磺酸帕拉德福韦片顺利取得临床批件并推进至 Ib 期临床试验阶段，将注射用 MB07133推进到取得临床试验批件阶段，发行人和凯华公司分别享有临床试验批件43.8%和56.2%的权益。

发行人通过收购凯华公司100%股权，一方面，获得了 LGND 将 Hepdirect 专利技术在中国（含港澳台地区）的非独占许可使用及甲磺酸帕拉德福韦片、注射用 MB07133在中国（含港澳台地区）的独占许可使用授权；另一方面，获得甲磺酸帕拉德福韦片和注射用 MB07133临床试验批件100%权益。

基于研发进展情况及乙肝、肝癌市场空间的调研情况，并结合对上述项目价值判断及自身战略发展需要，发行人收购凯华公司的交易具有商业合理性。

（3）交易作价的公允性

根据凯华公司的重组协议和认购协议，Morningside Venture 取得凯华公司100%股权，实际支付对价合计约为460.90万美元（认购 A 类优先股出资300万美元和代偿债务160.9万美元）。

在2015年3月发行人签署凯华公司收购协议前，甲磺酸帕拉德福韦片和注射用 MB07133在中国境内已取得重要研发进展，其中，甲磺酸帕拉德福韦片已经完成申请 IND、取得临床批件、Ia 期临床试验，并推进至 Ib 期临床试验阶段；注射用 MB07133已经完成申请 IND，并取得临床试验批件。

亚洲（北京）资产评估公司于2016年1月出具《西安新通药物研究有限公司拟收购股权涉及的 Chiva Pharmaceuticals,Inc.股东全部权益价值评估项目评估报告》（京亚评报字[2016]第021号），截至评估基准日（2015年2月28日），凯华公司全部权益价值最终评估值为5,064.00万元。

公司收购凯华公司主要基于从 LGND 获得的甲磺酸帕拉德福韦、注射用

MB07133、HepDirect 专有技术在中国（含港澳台地区）地区的开发和上市权在未来预期产生的收益。2014年发行人与 Morningside Venture 签署收购凯华公司的框架协议，以5,000万元人民币之等值美元收购凯华公司的100%股权，参考 Morningside Venture 取得凯华公司100%股权累计支付的对价约460.90万美元、相关产品取得重要研发进展及亚洲（北京）资产评估公司出具的评估报告，交易价格公允且合理。

3、1条癫痫产品管线及相关技术专利的历史研发过程及交易过程

（1）历史研发过程

CE-磷苯妥英钠专利申请情况	
磺基烷基醚环糊精组合物及制备	Cydex 于2005年申请200580052421.8专利，并提交 PCT 申请 PCT/US2005/038933； 于2011年11月公告授权； 该专利保护包含 CE-磷苯妥英钠的关键辅料磺基烷基醚环糊精及其作为包合物辅料的制备方法。
磺基烷基醚环糊精组合物及制备	Cydex 于2011年申请分案专利201110290042.X（申请日以母案申请日计），于2014年8月公告授权； 该专利保护包含 CE-磷苯妥英钠的关键辅料磺基烷基醚环糊精作为包合物辅料关键特征及其制备方法。
环糊精衍生物的制备方法	Cydex 于2013年申请201380019966.3专利，其优先权是 US61/599156； 同日提交 PCT 申请 PCT/US2013/026218； 于2017年7月公告授权； 该专利保护包含 CE-磷苯妥英钠的关键辅料磺基烷基醚环糊精的制备方法。
烷基化环糊精组合为及制备方法和使用方法	保护包含 CE-磷苯妥英钠的关键辅料磺基烷基醚环糊精作为药物的使用和制备方法。
CE-磷苯妥英钠临床研究进展	
时间	**进度**
2018年	Sedor 公司进行 IND 申报
2020年	Sedor 公司获 FDA 批准

（2）历史交易过程

关于 Sedor 授权产品及技术的历史交易情况如下所示：

时间	**交易情况**
2016年	Cydex 公司与 Sedor 公司签订了《许可协议》，约定 Cydex 公司将 Captisol 用于磷苯妥英等产品在全球的权益授权给 Sedor 公司
2017年	Sedor 公司与发行人签订了《许可和分许可协议》，约定 Sedor 公司将 Captisol 用于磷苯妥英在中国大陆及香港特别行政区的权益授权给发行人

（三）列示相关授权引进协议约定的主要内容，分析对发行人产品研发及

未来权益的具体影响，发行人是否需要就 Captisol 的分授权向 LGND 公司支付相关费用

1、相关授权引进协议约定的主要内容

（1）LGND 公司的引进协议及主要内容

1）2012 年 10 月 31 日，凯华公司与 LGND 在《许可协议》《许可协议第一修订书》及《许可协议第二修订书》基础上，签署《经修订和重述的许可协议》。根据《经修订和重述的许可协议》的约定，该协议取代了之前的三份协议，成为最终双方遵照执行的协议，之前的三份协议不再履行。协议补充修订的内容及相关情况如下：

2011 年 3 月 24 日，凯华公司与 LGND 签署《许可协议》。双方约定向凯华公司及其关联公司授予对于帕拉德福韦（在中国（含港澳台地区）内的 HepB 领域和许可专利要求保护的 HepB 领域的独占权）、MB07133（在中国（含港澳台地区）内 HCC 领域和许可专利要求保护的 HCC 领域的独占权）以及 HepDirect（在中国（含港澳台地区）的 HepB 领域和 HCC 领域的独占权和在除美欧以外其它地区的 HepB 领域和 HCC 领域的非独占权）的许可及其知识产权的许可权利（含改进权和 HepDirect 在中国（含港澳台地区）内的 HepB 领域和 HCC 领域的独占许可优先权）。双方约定了里程碑付款及特许权使用费用的分成比例。双方约定，凯华公司如欲获得 CCR1（CC 趋化因子受体 1 型）项目的中国商业机会，需向 LGND 发行约定一定比例的股权。

2011 年 8 月 31 日，凯华公司与 LGND 签署《许可协议第一修订书》。此次修订主要集中在费用的支付及计算上，删除了凯华公司向 LGND 发行股权的条款，重新约定了销售提成的比例，完善了反腐条款及法律适用。

2011 年 12 月 23 日，凯华公司与 LGND 签署《许可协议第二修订书》。相较于《许可协议第一修订书》，《许可协议第二修订书》主要差异在于：1）对一些名词进行了重述和解释。2）对一些通知、反对、勤勉等权利义务进行了时限及具体操作程序约定。此次修订目的为细化各种定义条款，完善合同表述，合同核心条款未发生变动。

《经修订和重述的许可协议》以前两次修订内容为基础，对合同进行了进

一步完善，在表述上更准确，删除了有关 HepC 的表述，未对费用等主要条款进行修订。

2）授权引进协议约定主要内容显示发行人具有相关专利技术和产品的大中华区权益，合作项目需要支付里程碑付款和特许使用费，具体如下所示：

许可方与被许可方：LGND、凯华公司

合同名称：经修订和重述的许可协议

生效日期：2011年1月6日

履行状态：正在履行

合同内容：许可方按照本协议阐述的条款和条件向被许可方及其关联公司授予：

①帕拉德福韦在中国（含港澳台地区）许可专利要求保护的 HepB 领域的独占权；

②MB07133在中国（含港澳台地区）许可专利要求保护的 HCC 领域的独占权；

③HepDirect 在中国（含港澳台地区）的 HepB 领域和 HCC 领域的独占权和在除美国、欧洲以外其它地区的 HepB 领域和 HCC 领域的非独占权的许可权利（含改进权）。以便被许可方利用该等知识产权在上述约定区域内开发、生产和销售应用适用范围内的许可技术项下的化合物及产品。

许可产品系指帕拉德福韦、MB07133、HepDirect 技术项下其他的乙型肝炎和肝细胞癌治疗产品。许可化合物系指受 HepDirect 专利、MB07133专利和帕拉德福韦专利保护的化合物。其中中国的授权专利具体如下：

序号	专利名称	专利号	申请日	备注
1	阿糖胞苷单磷酸盐药物前体	ZL200380102686.5	2003.10.31	该专利保护了 MB07133 的化合物结构
2	路易斯酸介导的环状酯的合成	ZL200580018611.8	2005.06.03	该专利保护了帕拉德福韦、海普诺福韦合成路线中关键化合物的合成工艺
3	路易斯酸介导的环状酯的合成	ZL201310268311.1	2005.06.03	该专利保护了帕拉德福韦、MB07133、海普诺福韦合成路线中关键化合物的合成工艺

序号	专利名称	专利号	申请日	备注
4	新型含磷前药	ZL00807173.X	2000.03.03	该专利保护了一系列基于 HepDirect 技术的化合物结构，包括帕拉德福韦、海普诺福韦的化合物结构
5	新型含磷前药	ZL200510098771.X	2000.03.03	该专利保护了一系列基于 HepDirect 技术的化合物结构，包括帕拉德福韦、MB07133、海普诺福韦的化合物结构

注：第4、5项所列专利已过保护期

权利与义务划分：被许可方需根据协议条款采用里程碑付款向许可方支付许可费用。被许可方有权在使用领域内的约定区域内开发、生产、委托生产、使用、销售、委托销售、进出口许可化合物及许可产品，以及被许可方有权将获得的前述许可进行再许可。

保密条款：未经另一方书面同意，任何一方不得披露披露方的机密信息，但向被许可方和其他金融或商业合作伙伴或金融或法律顾问披露的除外（信息披露已取得 LGND 公司豁免）。

合同期限：本协议应自生效之日起生效，除非提前终止，否则应继续在区域内每一个地区每一个许可产品的基础上有效，直至许可专利的最后到期日到期、无效或失效时终止。

费用支付：根据《经修订和重述的许可协议》，被许可方需向许可方支付里程碑付款，主要包含帕拉德福韦、MB07133和发行人基于 HepDirect 技术下自主开发的 HepB 产品富马酸海普诺福韦三个产品的相关费用，具体如下：

药品名称	许可证发行费	里程碑付款	利益分成方式	付款期限	专利维护费
甲磺酸帕拉德福韦	2011年3月31日当天或之前，一次性支付15万美元（已支付）	根据合同约定向授权方支付里程碑款	根据合同约定的累计净销售额的一定比例向LGND支付提成	自甲磺酸帕拉德福韦首次商业销售之日开始，直到（i）包含一项或多项有效权利主张（该等权利主张可能因该许可产品在中国的生产、销售、许诺销售、使用或进口而受到侵犯）的所有许可专利到期或以其他方式终止，或（ii）自该许可产品在中国首次商业销售之日起十（10）年（以后发生者为准）。	2011-2021年，2.5万美元/年（已支付）；2022-2025年，1万美元/年（**2022年已支付**）
注射用MB07133	2011年3月31日当天或之前，一次性支付35万美元（已支付）	根据合同约定向授权方支付里程碑款	根据合同约定的累计净销售额的一定比例向LGND支付提成	应自注射用MB07133首次商业销售之日开始，直到（i）包含一项或多项有效权利主张（该等权利主张可能因该许可产品在中国的生产、销售、许诺销售、使用或进口而受到侵犯）的所有许可专利到期或以其他方式终止，或（ii）自该许可产品在该国首次商业销售之日起十（10）年（以后发生者为准）。	
富马酸海普诺福韦（为截至生效日期已存在的含有许可专利要求保护的有效成分的各类其他HepB产品）	-	根据合同约定向授权方支付里程碑款	根据合同约定的累计净销售额的一定比例向LGND支付提成	应自富马酸海普诺福韦首次商业销售之日开始，直到（i）包含一项或多项有效权利主张（该等权利主张可能因该许可产品在中国的生产、销售、许诺销售、使用或进口而受到侵犯）的所有许可专利到期或以其他方式终止，或（ii）自该许可产品在中国首次商业销售之日起十（10）年（以后发生者为准）。	

注：已支付指截至**2022年6月30日**发行人已支付的费用

（2）Sedor 公司的引进协议及主要内容

发行人与 Sedor 公司签署的授权引进协议约定主要内容显示发行人具有相关专利技术和产品在中国大陆及香港特别行政区的权益，合作项目需要支付里

程碑付款，具体如下所示：

许可方与被许可方：Sedor 公司、新通药物

合同名称：许可与分许可协议

签署/生效日期：2017年6月9日

履行状态：正在履行

合同内容：许可方按照本协议阐述的条款和条件向被许可方授予对于Captisol®药物配制系统（来自 CyDex 公司分许可知识产权及 Captisol 数据包）在中国大陆及香港特别行政区用于 CE-磷苯妥英钠的独占许可，以便被许可方利用该等知识产权在上述区域内开发、生产和销售应用适用范围内的许可产品。

权利与义务划分：被许可方需根据协议条款采用预付和里程碑付款向许可方支付许可费用。被许可方有权在使用领域内的中国大陆及香港特别行政区、生产、委托生产、使用、销售、许诺销售或以其他方式商业化、进口和使用许可产品，以及被许可方有权将获得的前述许可进行再许可。

独家供应商条款：CyDex 公司为 Captisol®独家供应商，被许可方不可自行生产 Captisol®[5]。

保密条款：未经另一方书面同意，任何一方不得披露披露方的机密信息，但向被许可方和其他金融或商业合作伙伴或金融或法律顾问披露的除外（信息披露已取得 Sedor 公司豁免）。

合同期限：本协议应自生效之日起生效，除非提前终止，否则应继续在区域内每一个地区每一个许可产品的基础上有效，直至许可区域内包含有效权利要求的最后到期的被分许可的专利到期日或该等许可产品在许可区域进行首次商业销售的10周年纪念日（以较早的为准）为止。

费用支付：根据《许可与分许可协议》，其中 Sedor 公司向发行人授予Captisol®药物配制系统（分许可知识产权及 Captisol®数据包）在中国大陆及香港特别行政区内的权益。前述许可的知识产权及 Captisol®数据包被用于 CE-磷苯妥英钠注射液产品，权益为独占许可，目前费用已全部支付给 Sedor 公司，

[5] Captisol®是一种受专利保护的独特改性环糊精，在全球范围内是 CyDex 公司的独家产品，能够静脉注射，其主要功能是提高药物溶解度和稳定性。

发行人无需就 Captisol 的分授权向 LGND 公司支付相关费用。

2、分析对发行人产品研发及未来权益的具体影响

（1）发行人与 LGND 公司签署的授权引进协议对发行人产品研发及未来权益的具体影响

1）对产品研发的影响

凯华公司与 LGND 签署的授权引进协议约定，发行人有权推进许可化合物及技术的研发，同时发行人有权对许可技术进行改进。除了授权范围、授权区域这些约定外，协议没有对授权范围内的研发活动进行限制性约定。

发行人拥有在中国（含港澳台地区）区域内开发甲磺酸帕拉德福韦片、注射用 MB07133和富马酸海普诺福韦片三款产品的许可使用权。引进后的所有研究工作及改进创新均是发行人独立推进。

综上所述，根据发行人与 LGND 公司签署的授权引进协议，发行人获得 HepDirect 技术及甲磺酸帕拉德福韦、注射用 MB07133相关专利/专有技术在中国（含港澳台地区）区域内的许可使用权，并根据国内法规要求，独立完成临床前研究和临床研究，授权引进协议对产品研发无不利影响。

2）对未来权益的影响

根据双方签署的授权引进协议，LGND 将获得不同阶段的里程碑付款、特许权使用费和专利维护费。随着甲磺酸帕拉德福韦、注射用 MB07133产品的研发推进及上市，发行人需要支付里程碑付款及净销售额中一定比例的特许权使用费（专利维护费支付至专利到期）。

综上所述，根据发行人与 LGND 签署的授权引进协议，发行人需要支付相关许可费用，对未来收益有一定影响。

（2）发行人与 Sedor 公司签署的授权引进协议对产品研发及未来权益的具体影响

1）对产品研发的影响

发行人与 Sedor 公司签署的授权引进协议中约定将 Captisol®技术用于 CE-磷苯妥英钠产品在中国大陆及香港特别行政区的权益授权给发行人。除了授权

范围、授权区域这些约定外，协议没有对授权范围内的研发活动进行限制性约定。发行人拥有在中国大陆及香港特别行政区开发 CE-磷苯妥英钠产品的独占权利。引进后的所有研究工作均由发行人独立推进，目前已完成上市许可申报。

综上所述，发行人与 Sedor 公司签署的授权引进协议对产品研发无不利影响。

2）对未来权益的影响

根据双方签署的授权引进协议，约定 Sedor 公司获得310万美元的里程碑付款，无权分享产品权益。截至本问询回复出具日，协议约定的里程碑付款发行人已经支付完毕。

综上所述，发行人与 Sedor 公司签署的授权引进协议对产品的未来权益无影响。

3、发行人不需要就 Captisol 的分授权向 LGND 公司支付相关费用

根据发行人与 Sedor 公司签署的授权引进协议，双方约定 Sedor 公司获得310万美元的里程碑付款，发行人无需就 Captisol 的分授权向 LGND 公司支付相关费用。

（四）授权引进对发行人主营业务、技术体系、知识产权形成过程是否发挥关键作用，发行人主营业务和核心技术体系是否对授权引进存在重大依赖，是否具备完备的研发体系和独立自主的研发能力

1、授权引进对发行人主营业务、技术体系、知识产权形成过程是否发挥关键作用

新药研发一般分为早期基础研究及候选化合物发现、临床前研究、临床研究等几个阶段。早期基础研究及候选化合物发现一般风险高且不确定因素多。公司采取自主研发与外部收购或授权方式丰富产品线，这是新药研发企业普遍采取的方式，也是公司降低研发风险的合理选择。

（1）在第二阶段，授权引进加快了公司向创新药物研发的转型，对发行人主营业务形成发挥关键作用

发行人在第一个发展阶段后期，已开始进行创新药研发的探索。发行人自

主立项、开发了原化药1类新药低分子海参多糖项目，完成了提取工艺、成分分离筛选鉴定、工艺开发、质量控制、药效、毒理相关研究，并入选“十二五”国家科技重大专项课题。此外，发行人从中药复方丁香罗勒中提取有效成分进行原化药1.5类新药复方丁香罗勒口服混悬液的开发；还完成多款原化药2类新药，如替米沙坦片、雷贝拉唑钠胶囊、喷昔洛韦氯化钠注射液等药品研发。

在第二阶段，发行人响应国家重大新药创制计划，开始转型创新药研究。2011年，基于发行人的药物研发技术和经验优势，选择与凯华公司合作开展治疗慢性乙肝的甲磺酸帕拉德福韦片和治疗晚期原发性肝癌的注射用 MB07133的研究。后于2015年收购凯华公司，获得 HepDirect 专有技术及相关产品在中国（含港澳台地区）区域内的许可使用权。2017年，公司引进国内临床急需的预防和治疗神经外科围手术期和手术中引起的癫痫发作的 CE-磷苯妥英钠注射液。

发行人在第一阶段已开始探索走创新药研发之路，在公司发展的第二阶段通过授权引进加快了公司向创新药物研发的转型，对发行人主营业务形成发挥关键作用。

（2）在第二阶段，授权引进对发行人的肝靶向创新药物研发平台的形成发挥关键作用，对 CMC 研究平台和临床方案设计及开发平台未发挥关键作用

从2011年开始，发行人在推进甲磺酸帕拉德福韦片和注射用 MB07133研发过程中，不断深化 HepDirect 技术作用机制的理解和研究，逐步形成并建立了肝靶向创新药物研发平台。2013年，发行人通过对授权专利进行研究，独立进行多个异构体的合成筛选工作，自主研发并推动富马酸海普诺福韦的开发；2016年发行人独立设计 HBV 核衣壳蛋白装配抑制剂靶点化合物，开发新药项目XTYW001，**截至本问询回复出具日，**该项目已**提交 IND 申请并已获受理**，随着研究的深入开展与甲磺酸帕拉德福韦片联合用药的探索性研究；2021年，**发行人启动**了注射用 MB07133与免疫调节药物信迪利单抗治疗肿瘤联合用药开发，并已启动 **I/IIa 期**临床试验；目前正在研发的 XTYW002是基于肝靶向创新药物研发平台技术进一步开发的项目。因此，授权引进对肝靶向创新药物研发平台形成发挥了关键作用。

CMC 研究平台是发行人经过二十余年药物研发工作积累形成，系发行人传

统优势平台，积累了发行人多年来在药物合成工艺开发/优化、制剂技术开发/优化、分析方法开发、关键杂质控制、实验室工艺到产业化工艺等方面的丰富技术和经验，为发行人发展做出了重大贡献。发行人在引进甲磺酸帕拉德福韦片、注射用 MB07133后，利用 CMC 研究平台的优势，开发晶型盐型、制备工艺、优势剂型、处方研究、杂质研究、质量控制方法等并形成相应的专利保护和专有技术，提升产品竞争力。因此，授权引进对 CMC 研究平台的形成未发挥关键作用。

临床方案设计及开发平台是发行人在多年药物临床试验实践中，依托科学的临床管理体系和具备丰富临床经验和专业技能的临床团队，建立起来的高效的临床方案设计开发平台。通过设计及优化临床试验方案，加快药品研发进程，提高药物临床使用价值。授权引进对临床试验设计及开发平台未发挥关键作用。

（3）在第二阶段，授权引进对相关产品知识产权保护发挥关键作用

发行人在设立初期即重视知识产权体系建设，目前发行人独自申请获授权，且拥有所有权的发明专利17项，**革新专利1项，**其中与主要产品相关的发明专利8项。

发行人一方面通过授权引进获得了 HepDirect 技术专利和甲磺酸帕拉德福韦、注射用 MB07133、富马酸海普诺福韦化合物专利及关键中间体制备专利在中国（含港澳台地区）区域内的许可使用权，另一方面自主申请取得了核心在研产品甲磺酸帕拉德福韦片、注射用 MB07133和富马酸海普诺福韦片晶型及制备、制剂处方、联合用药及适应症等专利。前述两方面共同组成了上述产品的知识产权体系，形成专利壁垒和保护。

发行人一方面通过授权引进获得了与 CE-磷苯妥英钠相关辅料 Captisol®制备及技术在中国大陆及香港特别行政区的独占许可使用权，另一方面自主申请取得了 CE-磷苯妥英钠制剂组合物制备专利，两方面共同组成了发行人在该项目的知识产权体系，形成专利壁垒和保护。

发行人自主取得的专利与发行人通过授权引进的许可专利共同组成了发行人相关产品的知识产权体系，形成了这些药物的专利壁垒和保护，授权引进对相关产品知识产权保护发挥关键作用。

（4）授权引进后进行自主开发的模式符合行业发展规律

公司于 2011 年启动创新药物的研发工作，当时中国仅有埃克替尼 1 款自研创新药物获批上市，我国创新药研发经验较为缺乏，故在获得化合物（适应症）专利授权许可后进行自主开发符合当时的行业背景。在此类授权许可模式下，大多由于授权的早期阶段化合物能否推进至临床试验阶段及临床开发的成功率具有较大不确定性，被授权方后续仍需开展大量临床前和临床开发工作，因此将此类产品定义为自主研发产品符合实际情况。根据同行业科创板上市公司的公开信息披露文件，与上述情形类似的公司及产品情况如下：

序号	被授权方	交易事件	专利情况	授权专利所应用的产品	是否定义为“核心产品”	是否定义为“自主研发”
1	亚虹医药（688176.SH）	2014年，亚虹医药取得JHU关于APL-1202专利在中国内地及香港地区、美国及欧洲地区的专利独占许可权	噻唑化合物作为血管新生、人类甲硫氨酰氨肽酶以及SIRT1的抑制剂和治疗病症的方法	APL-1202	是	是
2	特宝生物（688278.SH）	2005年9月，特宝生物取得键凯科技（688356.SH）关于“具有Y形分支的亲水性聚合物衍生物、其制备方法、与药物分子的结合物以及包含该结合物的药物组合物”的专利独占使用许可	具有Y形分支的亲水性聚合物衍生物、其制备方法、与药物分子的结合物以及包含该结合物的药物组合物	派格宾	是	是
3	泽璟制药（688266.SH）	2009年11月，泽璟制药取得3名自然人关于“氘代的ω-二苯基脲及衍生物以及包含该化合物的组合物”的中国专利	氘代的ω-二苯基脲及衍生物以及包含该化合物的组合物	多纳非尼	是	是

数据来源：同行业上市公司公开信息披露文件

综上所述，发行人主营业务、技术体系和知识产权形成经历三个发展阶段，授权引进在第二阶段助力公司顺利实现向创新药物研发转型，对该阶段发行人主营业务形成、肝靶向创新药物研发平台的形成发挥关键作用；对该阶段相关产品知识产权保护发挥关键作用，发行人自主取得的专利与发行人通过授权引进的授权许可专利共同完善了发行人相关产品知识产权体系，**符合行业惯例**。

2、发行人主营业务和核心技术体系是否对授权引进存在重大依赖，是否具备完备的研发体系和独立自主的研发能力

授权引进在发行人转型初期，有效降低研发风险，但该阶段，临床前研究

和临床研究中设计技术方案、实施研究开发、解决技术难题、进行注册申报等研发工作均由发行人自主完成，并未依赖技术授权方。经历第二、三阶段发展，进一步提高发行人 CMC 研究平台的技术储备及技术能力，发行人创建了肝靶向创新药物研发平台和临床方案设计及开发平台，建立了一套完整的新药研发体系，涵盖先导化合物的发现与优化、候选药物的评价与确立、药物临床前研究及临床开发、药物注册申报及商业化等各个环节，已具备完备的研发体系和独立自主的研发能力，发行人主营业务和核心技术体系对授权引进不存在重大依赖。

（1）发行人授权引进后的研究工作

发行人利用自有的研发体系和研发团队，在临床前研究、临床试验设计等方面进行了重大改进和优化，具体如下：

1）甲磺酸帕拉德福韦片

①药物早期研究

主要工作：发行人进行了人肝细胞药代动力学研究、动物实验、体外实验及人体 PB/PK 模型。

相关贡献：发行人对甲磺酸帕拉德福韦代谢机制深入研究，指导后期临床试验方案设计；同时进一步研究 HepDirect 技术的先进性及拓展性，为发行人后期启动富马酸海普诺福韦片研究提供开发基础。

②药理毒理研究

主要工作：发行人通过桥接实验研究证明，发行人生产的原料与美国原料质量属性一致，根据法规要求，药理毒理数据可共用。发行人进一步补充了大鼠 III 段生殖毒性试验。

相关贡献：对甲磺酸帕拉德福韦片安全性进一步确认，符合 CDE 对药物研究要求。

③原料药工艺研究

主要工作：

A、原料工艺：回避了苛刻的反应条件并节能降耗，反应条件从原来的零

下60℃优化为室温；减少了甲磺酸酯类基因毒性杂质的影响；改进缩合工艺提高产品立体选择性，异构体大幅度降低，增加手性催化剂，将关键反应立体选择性从5/2提高到70/3。

B、原料收率：优化后的收率比原工艺收率提高超过3倍，并通过对原合成路线的改良，用手性催化反应代替原合成路线中价格高昂的手性反应物，使成本大幅度降低。

C、原料质量研究：有关物质中单个杂质及总杂限度控制更严格；含量结果要求更高；对13个基因毒性杂质进行研究和控制，提高了产品安全性。

相关贡献：使产品质量稳定，达到产业化上市工艺要求，合成路线环保节能，成本大幅降低。

④制剂工艺

主要工作：甲磺酸帕拉德福韦片对水分敏感，遇水易降解。发行人进行了处方和工艺开发，通过辅料相容性试验，重新筛选了相容性更好的辅料种类，选择含水较低的片剂处方，采用粉末直压工艺，监控生产环境，避免在制剂中引入过多水分，将水分控制在一定范围内，改善其稳定性。对其进行了全面的质量研究，收紧杂质限度，提高了产品的质量。

相关贡献：使达到产业化上市工艺要求，质量可控、稳定性好。

⑤知识产权

主要工作：发行人申请了晶型及制备、制剂处方、联合用药及适应症、质量控制、检测方法等专利。

相关贡献：提高甲磺酸帕拉德福韦专利壁垒，提高市场竞争力。

⑥临床研究

主要工作：

A、通过深入分析临床前安全性、药代动力学及药效学数据，将给药剂量选择由原本设计的30mg/天增加到了目前的最佳给药剂量45mg/天。

B、将整体临床试验对照药由引进前的阿德福韦酯换为临床疗效更好的一

线药物 TDF，为产品的疗效及安全性提供更确凿的临床研究数据。

C、缩短 II 期临床试验周期从48周优化为24周，加速临床试验进程。**已完成的 II 期临床试验结果显示，甲磺酸帕拉德福韦片有效性与 TDF 相当。**

D、完成 III 期临床试验的核心临床阶段，达到主要、次要疗效终点。

相关贡献：以临床价值为导向，与一线药物头对头比较，**达到主要、次要疗效终点，获批概率大，**更具市场前景。

2）注射用 MB07133

①药物早期研究

主要工作：发行人完成临床前药代实验及样品检测方法的开发。

相关贡献：发行人对注射用 MB07133代谢机制深入研究，指导后期临床试验方案设计。

②药理毒理研究

主要工作：根据法规要求，发行人在完成桥接实验后，进一步补充了 SD 大鼠3个周期重复给药毒性试验。

相关贡献：对注射用 MB07133安全性进一步确认，指导临床剂量设计，并符合 CDE 对药物研究要求。

③原料药工艺研究

主要工作：

A、原料工艺优化：优化结晶工艺，提高产品收率及纯度；同时增加对重金属的控制；进行充分的安全评估，优化工艺参数，保证生产的安全性。

B、原料收率：优化后的收率比原工艺的收率提高2倍，使成本大幅降低。

C、原料质量研究：发行人增加影响注射剂质量的关键指标：溶液澄清度与颜色、酸度、重金属、细菌内毒素的控制；同时有关物质增加特定杂质的控制，将总杂质从≤4%优化至≤1.5%，减少潜在毒性的影响，提高产品质量，发行人原料标准中控制的杂质种类更多，标准更严格，产品安全性更高。

相关贡献：使产品质量稳定，达到产业化上市工艺要求，合成路线环保节

能，成本大幅降低。

④制剂工艺

主要工作：

A、制剂处方工艺：原制剂为80ml、100ml 的水溶液，需零下20℃冷冻储存，临床给药前需将样品在室温条件下放至融化才能使用，临床使用、运输及储存均不方便。发行人经过研究，开发了冻干粉针剂型，便于运输和存储；临床使用时直接用氯化钠注射液配伍后即可使用，有极大的临床应用价值。

B、制剂标准：增加注射剂关键质量指标，溶液澄清度与颜色、酸度等的控制；新增了特定杂质的研究，并制定了杂质限度；优化后的制剂标准更严格，产品安全性更高。

相关贡献：优化剂型，提高了临床使用价值；达到产业化上市工艺要求，质量可控、稳定性好，更具市场竞争力。

⑤知识产权

主要工作：发行人申请了晶型及制备、制剂处方、联合用药及适应症、质量控制、检测方法等专利。

相关贡献：提高 MB07133专利壁垒，提高市场竞争力。

⑥临床研究

主要工作：

A、在开发注射用 MB07133单药疗法的同时，发行人积极推动注射用MB07133与免疫疗法信迪利单抗联合疗法的临床试验开展。

B、已完成了国内的 I 期和 II 期第一阶段临床试验，并顺利启动 II 期第二阶段临床试验。已完成的单药疗法 I 期临床试验结果显示，21例受试者中位无进展生存期（mPFS）为5.59个月，在同类已上市的二线单药治疗药物中注射用MB07133展现出了较优的有效性和安全性指标。

相关贡献：以临床价值为导向，探索更好疗效和安全性，更具市场前景。

3）富马酸海普诺福韦片

发行人基于从 LGND 引进的化合物专利，对不同异构体进行筛选，开发了富马酸海普诺福韦片，已完成所有临床前研究，**截至本问询回复出具日**处于临床 Ic/IIb 期研究阶段。

①药物早期研究

发行人筛选合成多个异构体，确定候选化合物；富马酸海普诺福韦片在血浆中原型药半衰期比目前同类前药明显延长，为长效给药提供支持性依据。

②药理毒理研究

发行人独立完成富马酸海普诺福韦片所有药理、毒理、药效、药代动力学等研究。

③原料药工艺研究

发行人独立开展富马酸海普诺福韦原料药的工艺开发、盐型研究、晶型研究、粒度研究、杂质、稳定性研究，以及分析方法研究和建立。

④制剂工艺研究

发行人基于富马酸海普诺福韦片的理化性质，同时结合药代动力学研究结果，筛选和确定了剂型和规格，开发了制剂处方和工艺，进行分析方法研究和稳定性研究，建立质量标准。

⑤知识产权

发行人申请了晶型及制备、制剂处方、联合用药及适应症、质量控制、检测方法等专利。

⑥临床研究

富马酸海普诺福韦已完成的 Ia 期临床试验，其 PK 研究结果显示 HTS 的半衰期是 TAF 的5倍，富马酸海普诺福韦有潜在的长效性。**截至本问询回复出具日，**富马酸海普诺福韦处于 Ic/IIb 期临床试验阶段。

4）CE-磷苯妥英钠注射液项目

①药学研究

主要工作：A、杂质鉴定，公司对降解杂质 E 进行全面分析，通过对反应

机理的理解，推测出其结构，并通过化学合成的方式验证其结构；B、质量控制，通过对杂质 E 生成机理的深入理解，公司开发了针对生成该杂质的特定反应物的定量分析方法，加强对辅料中特定反应物的检测和控制；C、优化制剂工艺，通过优化制剂工艺参数，进一步减少杂质 E 的生成，提高产品的安全性。

相关贡献：发行人充分发挥 CMC 平台技术优势，降低杂质水平以保证产品质量，并建立了相应的质量体系，消除了产品推进的障碍。

②临床研究

主要工作：

在临床方案设计方面，按照当时的《药品注册管理办法》，磷苯妥英钠注射液未在中国上市，CE-磷苯妥英钠注射液在申报 IND 时属于化学药品2类，公司需按照法规要求在国内进行 I、II、III 期临床试验。

但该产品在国内开展临床时面临极大的难题：由于癫痫持续状态是一种严重的神经科急症，应紧急抢救，否则易致残甚至死亡，尤其是全身强直-阵挛性发作持续状态。CE-磷苯妥英钠注射液适应症为癫痫持续状态及预防手术及围手术期癫痫发作，基于癫痫持续状态的疾病特殊性及伦理考量，在患者中开展临床试验具有极大难度。

发行人临床团队基于对 CE-磷苯妥英钠注射液的深入研究及理解，从以下方面与 CDE 进行了有效沟通：

A、深入进行产品调研，表明了 CE-磷苯妥英钠注射液尽快推出市场的必要性

发行人针对该产品的特点及目前国内抗惊药市场应用情况，进行了专家拜访及深入的背景调研，抗惊药品选择少及耐药性时有发生等情况，给医生和病人均带来较大困扰，而在海外已上市的苯妥英钠/磷苯妥英钠类药物具有起效快、疗效肯定等特点，并对于颅脑外伤手术中及围手术期预防及治疗有明确说明，均显示了尽快把本品推向市场的必要性。

B、针对 CE-磷苯妥英钠注射液的安全及有效性，临床团队查阅了大量文献，并给出了信服力极强的依据

发行人在查阅大量文献的基础上，分析论证了：A）本品改良活性基团磷苯妥英钠已在多个国家上市多年，其安全性和有效性均已得到证明；B）主要辅料为磺丁基 β-环糊精钠（Captisol®），文献、试验数据及临床经验显示，Captisol®不会对 CE-磷苯妥英钠注射液带来安全风险：经过对比与其他已上市含 Captisol®产品中 Captisol®的暴露量比较和 Captisol®对肾受损患者的影响试验等方面的评估显示，CE-磷苯妥英钠注射液中 Captisol®的暴露量比已批准的静脉注射产品的要少，因而该产品在规定使用剂量下，对肾损害患者无影响；C）Sedor 公司在美国完成了与磷苯妥英钠注射剂（Cerebyx®）的生物等效性试验，二者有相似的耐受性和安全性；D）针对 CDE 关注的人种差异性，发行人根据磷苯妥英钠注射液日本临床试验及根据一项在中国人进行的磷苯妥英钠注射液人体药代动力学研究试验，论证了 CE-磷苯妥英钠注射液无人种差异。

通过上述论证并与 CDE 充分沟通后，公司在申报 IND 时提交了 BE 试验方案和说明，并获得了批准。

C、设计和执行了合理的 BE 方案，顺利完成了临床进程

出于安全性和伦理方面的考虑，在正式 BE 试验之前，纳入18例健康受试者，进行剂量爬坡试验，确定给药剂量，合理设计方案，明确耐受性和安全性。也进一步论证了无人种差异。

在 BE 试验过程中，合理的试验方案及临床研发过程的合规性，确保临床进程顺利完成。

相关贡献：发挥临床团队方案设计能力较强的优势，在对产品深入理解的基础上设计了合理的临床方案，加速了 CE-磷苯妥英钠注射液的上市进程。

③知识产权

主要工作：发行人自主申请并获得组合物专利授权，申请了质量控制、新杂质控制、检测方法等专利。

主要作用：提高专利壁垒，提高市场竞争力。

综上所述，发行人对上述引进产品均完成了重要优化和改进，利用自己的核心技术平台和全链条研究能力取得了具有重大价值的阶段性成果，结合现有9

个项目的不同研究阶段，发行人已具备完备的研发体系和独立自主的研发能力，发行人主营业务和核心技术体系对授权引进不存在重大依赖。

（2）发行人已具备完备的研发体系和独立自主的研发能力

目前发行人拥有三大核心技术平台，即肝靶向创新药物研发平台、CMC 研究平台、临床方案设计及开发平台，并建立起一套完整的新药研发体系，涵盖先导化合物的发现与优化、候选药物的评价与确立、药物临床前研究及临床开发、药物注册申报及商业化等各个环节。发行人建立丰富的产品管线，目前有9款研发管线处于不同研究阶段，其中4款药品处于临床研究阶段，**自主研发的HBV核衣壳蛋白装配抑制剂提交新药临床试验申请（IND）已获受理**。

发行人加速引进来自国内外著名药企的资深科学家，进一步提升研发团队创新能力。**截至本问询回复出具日，**发行人拥有研发人员**48**名，核心技术人员5名，主要研发人员均具有创新药研发背景。

公司作为陕西省科技厅批准的陕西省创新药物研究中心，公司两个1类新药甲磺酸帕拉德福韦片和注射用 MB07133被连续列入“十二五”、“十三五”国家重大新药创制计划。公司累计承担科研项目**36**项，其中国家重大新药创制项目7项、国家级中小型企业创新基金2项、省部级课题**21**项、市级课题6项。

公司独立或牵头承担与主营业务和核心技术相关的“国家重大科技专项”项目，具体情况如下：

序号	项目类别	项目名称
1	2016年十三五“重大新药创制”科技重大专项项目	乙肝靶向1.1类新药—甲磺酸帕拉德福韦的临床研究
2	2016年十三五“重大新药创制”科技重大专项项目	肝癌靶向1.1类新药—注射用MB07133的临床研究
3	2015年度十二五“重大新药创制”科技重大专项事后立项事后补助项目	乙肝靶向1.1类新药—甲磺酸帕拉德福韦的研究开发
4	2015年度十二五“重大新药创制”科技重大专项事后立项事后补助项目	肝癌靶向1.1类新药—注射用MB07133的研究开发

发行人承担的国家重大新药创制项目及陕西省多项重点研发项目顺利完成验收。发行人通过与高校合作，被列为陕西省“四主体一联合”靶向技术创新药物校企联合研究中心。发行人通过发表多篇学术论文/会议文章，进一步体现在创新药研究方面的实力。

序号	期刊/会议名称	论文/会议文章名称	发表年度	与发行人主营业务的关系
1	European Association for the Study of the Liver（欧洲肝病会议） Journal of Hepatology（《肝脏病学杂志》）	Pradefovir in Naive or Experienced Adult Patients with Chronic Infection of Hepatitis B Virus:Week24 Results from 23 Multicentre, Double-Blind, Randomised, Non-inferiority, Phase2 Trials	2020年	发行人核心产品甲磺酸帕拉德福韦相关科学研究
2	Antiviral Research（《抗病毒研究》）	Safety, efficacy, and pharmacokinetics of pradefovir for the treatment of chronic hepatitis B infection	2020年	发行人核心产品甲磺酸帕拉德福韦相关科学研究
3	American Association for the Study of Liver Diseases2019（2019年美国肝病研究学会年会）	Safety, tolerability and efficacy of MB07133, a liver-targeted prodrug of aracmp, in patients with primary liver cancer	2019年	发行人核心产品注射用MB07133相关科学研究

综上所述，发行人已构建了具有先进性的核心技术平台，完善了人才和产品储备，取得了阶段性成果，具备完备的研发体系和独立自主的研发能力。

（五）二代肝靶向 LTP 专利技术的基本情况、研发过程、主要优劣势，发行人与 LGND 公司就该项技术的合作背景、原因，具体进展，是否存在推进障碍

1、二代肝靶向 LTP 专利技术的基本情况、研发过程、主要优劣势

LTP 技术是 LGND 公司开发的二代肝靶向技术。LTP 技术理论上具有更广泛的应用范围，能对含磷和不含磷的化合物进行修饰，使前药分子在人体其它器官稳定、无活性，只有进入肝脏被在肝脏中特异性酶识别、切断，使药物活性代谢产物浓集于肝脏，达到增效减毒作用。二代肝靶向 LTP 技术还处于理论验证阶段，截至本问询回复出具日，未有相关化合物推进到临床试验阶段。

项目	优势	劣势
LTP 技术与 HepDirect 技术对比	具有更广泛的应用范围，除含磷化合物外，还可用于其他不含磷的药物修饰。	未有相关化合物推进到临床试验阶段，该技术还处于概念论证阶段

2、发行人与 LGND 公司就该项技术的合作背景、原因，具体进展，是否存在推进障碍

发行人持续关注 LGND 公司开发的肝病相关新技术。2015年，发行人在获知 LGND 有类似肝靶向专利申请公开后，希望和 LGND 公司合作，以保持公司在肝组织靶向研究领域的优势地位。双方最终于2019年8月，达成合作协议。

合作协议约定，双方从早期设计、合成筛选化合物开始共同合作研发。发行人确定需要修饰的原型分子，LGND 则根据发行人提供的原型化合物通过二代肝靶向 LTP 技术修饰分子结构，再由发行人独立进行化学合成并对目标分子进行活性测试，双方据项目推进结果，协商合作开发协议。

自2019年8月签署合作协议后，发行人团队对多个 LTP 相关分子合成并完成了测试，测试结果未达到预期结果，故进行了6个月的合作尝试后，双方友好协商，签署终止协议。

二、发行人披露事项

请发行人披露授权引进的具体情况，主要的约定内容及其对发行人产品研发及未来权益的影响，完善重大事项提示内容。

（一）请发行人披露授权引进的具体情况，主要的约定内容及其对发行人产品研发及未来权益的影响

发行人已在招股说明书“第六节 业务与技术”之“一、发行人主营业务、主要产品或服务的基本情况”之“（二）主要产品情况”之“2、核心在研产品”之“（1）甲磺酸帕拉德福韦片”之“7）产品引进情况”、“（2）注射用MB07133”之“7）产品引进情况”、“（3）富马酸海普诺福韦片”之“6）产品引进情况”处补充和更新披露如下：

“……

甲磺酸帕拉德福韦是凯华公司2011年1月从 LGND 引进，并由发行人独立完成临床前重新研究及开展临床 I 期/II 期/III 期试验的一款创新药。根据凯华公司（公司于2015年收购的全资子公司）与 LGND 于2011年3月签署的关于 HepDirect 技术、甲磺酸帕拉德福韦的相关协议，该协议显示 LGND 将其及其关联方拥有的甲磺酸帕拉德福韦相关专利及专有技术的中国（含港澳台地区）权益独家授权给凯华公司及其关联方使用，同时约定凯华公司及其关联方获得 HepDirect 相关专利及专有技术用于在全球（除美国、欧洲外）非独占的开发和市场化治疗乙肝的新分子实体的权益。该协议就知识产权许可、知识成果转让进行了明确的约定，同时该等协议明确约定，在未来研发过程中，凯华公司基于该等授权而独自研发的成果涉及的知识产权归凯华公司独自享有。凯华公

司及其关联方基于该等授权产生的商业化利益，与 LGND 之间按照协议约定的阶段和比例进行利益分配。根据与 LGND 的授权引进的协议条款，对产品的权属无影响；由于需要支付相关许可费用如下，对未来收益有一定影响。

研发项目	授权方	主要职责及权利义务划分	里程碑付款	利益分成方式	知识产权的授权使用或权利限制情况	合作期限
甲磺酸帕拉德福韦片	LGND	技术及化合物许可给凯华公司及其关联方，凯华公司及其关联方进行研发并推动商业化	根据合同约定向**授权方**支付里程碑款	根据合同约定的累计净销售额的一定比例向 LGND 支付提成	中国（含港澳台地区）独占许可	协议自生效日期2011年1月6日开始至许可专利的最后到期、无效或失效时终止

……

注射用 MB07133是凯华公司2011年1月从 LGND 引进，并由发行人独立完成临床前重新研究到临床 I 期/II 期试验的一款创新药。根据凯华公司（公司于2015年收购的全资子公司）与 LGND 于2011年3月签署的关于 HepDirect 技术、MB07133的相关协议，该协议显示 LGND 将其及其关联方拥有的 MB07133相关专利及专有技术的中国（含港澳台地区）权益独家授权给凯华公司及其关联方使用，同时约定凯华公司及其关联方获得 HepDirect 相关专利及专有技术用于在全球（除美国、欧洲外）非独占的开发和市场化治疗肝细胞癌的新分子实体的权益。该协议就知识产权许可、知识成果转让进行了明确的约定，在未来研发过程中，凯华公司基于该等授权而独自研发的成果涉及的知识产权归凯华公司独自享有。凯华公司及其关联方基于该等授权产生的商业化利益，与 LGND 之间按照协议约定的阶段和比例进行分配。根据与 LGND 的授权引进的协议条款，对产品的权属无影响；由于需要支付相关许可费用如下，对未来收益有一定影响。

研发项目	授权方	主要职责及权利义务划分	里程碑付款	利益分成方式	知识产权的授权使用或权利限制情况	合作期限
注射用 MB07133	LGND	技术及化合物许可给凯华公司及其关联方，凯华公司及其关联方进行研发并推动商业化	根据合同约定向授权方支付里程碑款	根据合同约定的累计净销售额的一定比例向 LGND 支付提成	中国（含港澳台地区）独占许可	协议自生效日期2011年1月6日开始至许可专利的最后到期、无效或失效时终止

……

富马酸海普诺福韦是发行人利用引进的 HepDirect 技术，并结合发行人自有技术平台独立完成选题立项、临床前研究、注册申报的一款创新药。根据凯华公司（公司于 2015 年收购的全资子公司）与 LGND 于 2011 年 3 月签署的关于 HepDirect 技术的相关协议，该协议约定凯华公司及其关联方获得 HepDirect 相关专利及专有技术用于在全球（除美国、欧洲外）非独占的开发和市场化治疗乙肝的新分子实体的权益。该协议就知识产权许可、知识成果转让进行了明确的约定，同时该等协议明确约定，在未来研发过程中，凯华公司基于该等授权而独自研发的成果涉及的知识产权归凯华公司独自享有。凯华公司及其关联方基于该等授权产生的商业化利益，与 LGND 之间按照协议约定的阶段和比例进行利益分配。根据与 LGND 的授权引进的协议条款，对产品的权属无不利影响；由于需要支付相关许可费用如下，对未来收益有一定影响。

研发项目	授权方	主要职责及权利义务划分	里程碑付款	利益分成方式	知识产权的授权使用或权利限制情况	合作期限
富马酸海普诺福韦片	LGND	技术及化合物许可给凯华公司及其关联方，凯华公司及其关联方进行研发并推动商业化	根据合同约定向授权方支付里程碑款	根据合同约定的累计净销售额的一定比例向 LGND 支付提成	中国（含港澳台地区）独占许可	协议自生效日期 2011 年 1 月 6 日开始至许可专利的最后到期、无效或失效时终止

……”

（二）完善重大事项提示内容

发行人已在招股说明书“重大事项提示”之**“二、公司核心产品和核心技术基础来自于授权引进”**处补充和更新披露如下：

“

二、公司核心产品和核心技术基础来自于授权引进

截至本招股说明书签署日，公司核心在研产品主要包括甲磺酸帕拉德福韦片、注射用 MB07133 和富马酸海普诺福韦片，前述三款产品以及其所使用的 HepDirect 技术均来自于 LGND 的授权。公司核心产品 CE-磷苯妥英钠注射液的

技术来自于 Sedor 公司的授权。公司提醒投资者关注以下情形及风险：

（一）全球范围内尚未有应用 HepDirect 技术的产品上市

HepDirect 技术是由 Metabasis Therapeutics, Inc.开发的一款肝靶向专有技术。截至本招股说明书签署日，全球范围内仅有公司和 Viking Therapeutics 应用 HepDirect 技术开发新的肝靶向产品，尚未有应用 HepDirect 技术的产品上市，其中公司的甲磺酸帕拉德福韦片已完成 III 期临床试验的核心临床阶段，但仍未取得注册批件。

（二）公司尚无完全独立自主开发的产品进入临床阶段

公司 CE-磷苯妥英钠注射液、甲磺酸帕拉德福韦片、注射用 MB07133 和富马酸海普诺福韦片等核心在研产品以及 HepDirect 技术均来自于授权引进，在公司引进相关产品时，CE-磷苯妥英钠注射液在美国已完成 BE 试验，准备注册申报；甲磺酸帕拉德福韦在美国已完成 II 期临床试验；注射用 MB07133 在美国已完成 I 期临床试验；富马酸海普诺福韦属于专利保护范围，未进一步研究。公司完全自主研发的 XTYW001 产品的 IND 申请已受理，尚未进入临床阶段，其他独立自主研发的项目尚在临床前研究阶段。截至本招股说明书签署日，公司尚无完全独立自主开发的产品进入临床阶段。

（三）无法成功筛选新候选化合物或适应症的风险

创新药研发企业未来的可持续发展有赖于公司能否成功筛选出用于治疗目标适应症的候选化合物，上述化合物及适应症的筛选环节具有不确定性。截至本招股说明书签署日，公司尚无完全独立自主开发的产品进入临床阶段。公司无法保证能够成功识别及筛选具有临床价值的化合物或适应症，筛选出的候选化合物也可能因产生严重毒副作用或者未达治疗预期等而失去后续开发潜力。若公司将过多的技术、财力和人力资源投入上述无后续开发潜力的化合物或适应症，可能会对公司的研发管线布局及财务状况造成不利影响。

（四）甲磺酸帕拉德福韦片、注射用 MB07133、富马酸海普诺福韦片、CE-磷苯妥英钠注射液专利到期的风险

公司授权引进的甲磺酸帕拉德福韦片、富马酸海普诺福韦片的化合物结构的中国专利已于 2020 年 3 月到期；注射用 MB07133 的化合物结构专利将于

2023 年 10 月到期。上述三个产品化合物相关专利保护期限在产品上市时已经到期，在 5 年的新药监测期到期后，若有潜在仿制药上市将增加相关药物细分市场的竞争，或导致发行人调低产品价格，从而对产品未来商业化产生不利影响。

鉴于化合物相关专利保护期已到期或即将到期，公司针对前述三个产品申请了关于晶型、制药用途的相关专利。尽管以上三个产品以及其他正在申请中的专利为相关产品提供了知识产权保护，提升潜在仿制药品的仿制难度和仿制成本，但仍然存在仿制药仿制的风险。

CE-磷苯妥英钠注射液的药品组合物专利将于 2036 年到期。作为一款化学药三类药物，CE-磷苯妥英钠注射液不适用于“新药监测期”制度，不排除专利到期后市场上会出现 CE-磷苯妥英钠注射液的仿制药。上述因素可能对公司产品的销量及销售价格产生不利影响。

（五）公司**部分核心**在研产品基于专利授权的风险

公司部分核心在研**产品**的技术来源于合作方的授权，自获得相关授权许可以来，公司合作方均严格履行授权许可协议。报告期内，公司未与授权许可合作方发生过权属争议或其他法律纠纷。但未来如双方在协议履行方面产生争议导致技术授权状态发生变化，公司将可能面临实际无法继续在授权区域内独占使用相关技术的权利，或者继续使用将会陷入法律争议和纠纷的情形，进而造成公司的知识产权利益风险，并最终对公司创新药物研发和后续注册上市产生不利影响。

（六）公司部分核心在研产品需向授权方支付相应里程碑付款及利益分成

发行人拥有在中国（含港澳台地区）区域内甲磺酸帕拉德福韦、注射用 MB07133 和富马酸海普诺福韦三款产品的独占许可使用权。根据双方签署的授权引进协议，LGND 将获得不同阶段的里程碑付款、特许权使用费和专利维护费。随着产品的研发推进及上市，发行人需要支付里程碑付款及净销售额一定比例的特许权使用费（专利维护费支付至专利到期），**若公司前述产品均按进度顺利获批且 2023 年至 2025 年累计销售超过 5 亿元，预计同期需要向授权引进方支付里程碑付款及利益分成合计约 0.7 亿元，**将对发行人产品上市后的收益有一

定影响。

”

问题3：关于核心技术先进性

根据招股说明书，发行人掌握了肝靶向创新药物研发平台、CMC 研究平台、临床方案设计及开发平台三项核心技术。其中，肝靶向创新药物研发平台是在发行人从 LGND 公司授权引进的 HepDirect 专利技术基础上形成，目前全球范围内未有 HepDirect 技术相关药物获批；对于 CMC 平台，发行人建立了“中药制剂中试 GMP 工艺工程技术研究中心”；发行人建立了高效的临床方案设计及开发平台，具有丰富的中美两地临床开发的成功经验。

请发行人说明：（1）HepDirect 的技术原理、安全性、有效性、技术优势以及当前在全球的应用情况，其靶向机制是否得到科研学术界的共同认可，目前尚无产品获批的原因；（2）发行人认定核心技术的具体依据，结合核心管线来源和研发具体过程、中药、仿制药与创新药的研发和临床设计的异同点等，分析三个核心技术平台与核心管线的关系和作用，核心技术先进性的具体体现，是否为创新药研发的通用或必要的技术，发行人是否掌握了完整的研发与生产技术储备；（3）发行人“具有丰富的中美两地临床开发的成功经验”的表述是否准确，如否，请删除。

请保荐机构和发行人律师核查上述问题，就发行人核心技术的认定是否准确，发行人是否建立并掌握了完备的核心技术体系、核心技术是否具有先进性等发表明确意见，说明依据和理由。

【回复】

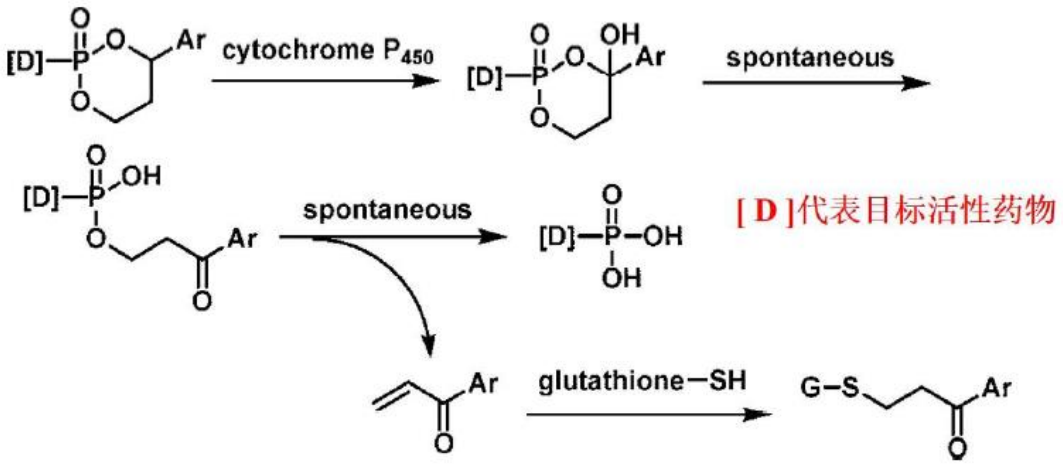
一、发行人说明事项

（一）HepDirect 的技术原理、安全性、有效性、技术优势以及当前在全球的应用情况，其靶向机制是否得到科研学术界的共同认可，目前尚无产品获批的原因

1、HepDirect 的技术原理、安全性、有效性、技术优势

（1）HepDirect 的技术原理

HepDirect 技术在活性药物分子上构造芳基磷酸环二酯结构并形成前药，该前药在血液及胃肠道中稳定，只有进入肝脏被在肝脏中特异性高表达的CYP3A4酶的作用下氧化、开环后才会释放出活性化合物，使其浓集于肝脏，从而产生肝组织的靶向性，显著提高药效，降低其在其他器官的暴露量和毒副作用，达到增效减毒的作用。



（2）HepDirect 技术的安全性

HepDirect 技术是一类磷酸酯前药技术，于2004年发表在《美国化学学会杂志（Journal of the American Chemical Society）》杂志。该文章阐明了 HepDirect 技术独特的化学结构使得该类前药可以特异性地被 CYP3A4酶氧化，释放活性形式的核苷酸或核苷膦酸，发挥药理作用。由于 CYP3A4酶主要在肝脏细胞中表达，以及前药活化后，带有电荷，活化产物会留在细胞内，从而实现了药物的肝靶向。研究结果显示，由于该类前药的肝靶向作用，使得药物安全性增加，且没有发现与化合物相关的毒副作用[6]。

发行人应用 HepDirect 技术开发的产品甲磺酸帕拉德福韦片的 III 期临床研究结果显示，不良事件轻微（多为1级），整个试验未发生与药物相关的严重不良事件（SAE），病人耐受性良好，未见明显的核苷（酸）类药物常见的肾脏影响、骨骼影响。

发行人应用 HepDirect 技术开发的产品注射用 MB07133的 I 期临床研究结

[6] Design, Synthesis, and Characterization of a Series of Cytochrome P450 3A-Activated Prodrugs （HepDirect Prodrugs） Useful for Targeting Phosph（on）ate-Based Drugs to the Liver§[J]. Journal of the American Chemical Society, 2004

果显示，其具有较好的耐受性和安全性特征，未发现非预期的安全性事件。整体临床表现不良反应轻微，不良事件多为实验室检测异常，无相应的临床症状伴随；未见阿糖胞苷常见的毒副作用，如出血、感染或严重胃肠道不适等。

发行人应用 HepDirect 技术开发的富马酸海普诺福韦片的 Ia 期临床试验结果显示受试者耐受性好，试验不良事件（AE）发生率低，绝大多数为轻度（1级）不良事件，仅少数为2级不良事件，未发生严重不良事件（SAE）。不良事件发生频率未见剂量相关性，所有不良事件在未采取任何措施的情况下均恢复至正常。

Viking Therapeutics 公司应用 HepDirect 技术开发的脂肪肝适应症的产品VK2809[7]的 II 期临床研究结果显示该产品安全，耐受性良好，无严重不良事件发生[8]。

（3）HepDirect 技术的有效性

发行人应用 HepDirect 技术开发的产品甲磺酸帕拉德福韦片肝靶向性明确，国内 III 期临床研究结果显示**甲磺酸帕拉德福韦片疗效肯定，有效性与 TDF 相当，对乙肝病毒具有很强的抑制能力。在采用血清 HBV DNA 不同检测下限（20 IU/ml、29 IU/ml 和69 IU/ml）标准分析数据显示甲磺酸帕拉德福韦片病毒抑制能力具有优势，尤其在 HBeAg 阳性病人中 HBV pgRNA 下降值显示甲磺酸帕拉德福韦片相比 TDF 具有显著优势，因此甲磺酸帕拉德福韦片在有效性方面具有一定优势。**

发行人应用 HepDirect 技术开发的产品注射用 MB07133肝靶向性明确，使得活性代谢产物阿糖胞苷浓集于肝脏从而发挥了抗实体瘤肝癌作用，提高了疗效，国内 I 期临床试验结果显示中位 PFS 达5.59个月。

发行人应用 HepDirect 技术自主开发的富马酸海普诺福韦片的 Ia 期临床研究结果显示，富马酸海普诺福韦片口服后被迅速吸收，转化为活性代谢产物替诺福韦；血浆中原型药半衰期比目前同类前药明显延长，为长效给药提供支持性依据。

[7] VK2809 是运用 HepDirect 技术合成的甲状腺激素 β 受体激动剂前药，后由 Viking Therapeutics 公司开发用于治疗非酒精性脂肪肝和血脂异常

[8] Viking Therapeutics Announces Positive Top-Line Results from Phase 2 Study of VK2809 in Patients with Non-Alcoholic Fatty Liver Disease （NAFLD） and Elevated LDL-Cholesterol - Sep 18, 2018

Viking Therapeutics 公司应用 HepDirect 技术开发的脂肪肝适应症的产品VK2809的 II 期临床试验研究结果显示，接受 VK2809治疗的患者，其 LDL-C水平显著下降20%或更多，肝脏脂肪含量（通过 MRI-PDFF 评估）显著减少。**该产品已于2022年11月开展 IIb 期临床试验。**

（4）HepDirect 技术的优劣势

肝脏靶向技术开发的难点在于寻找新的肝脏特异性酶或生物靶点，且能筛选得到对该酶或生物靶点有特异选择性作用的特有官能团。HepDirect 技术不仅可以通过改善稳定性、脂溶性、通透性达到增加成药性作用，解决一些筛选的分子或已上市药物因生物利用度等问题不能成药或可以成药但疗效低的问题，而且对肝脏特异性 CYP4A3酶具有特异选择性，从而提高药物活性成分在肝脏富集程度，减少在其它器官的暴露量，具有肝靶向优势，解决一些筛选的分子因活性强、毒性也强进而不能成药的问题或已上市药物疗效不足及安全性的问题。

另一方面，HepDirect 技术的劣势在于其只能用于小分子化合物或小分子药物修饰，并且只能用于某些具有特定磷酸官能团结构的药物或分子，有待进一步研究扩大其应用范围，同时未有任何一款药物获批上市。

2、HepDirect 技术当前在全球的应用情况

截至本问询回复出具日，全球应用 HepDirect 技术进行药物研发的公司主要为发行人和 Viking Therapeutics 公司，具体情况如下：

研发单位	主要产品	适应症	临床阶段
发行人	甲磺酸帕拉德福韦片	慢性乙肝	**已完成**临床 III 期**的核心临床阶段**
发行人	注射用 MB07133	肝癌	临床 II 期**第二阶段**
发行人	富马酸海普诺福韦片	慢性乙肝	临床 **Ic/IIb** 期
Viking Therapeutics	VK2809	脂肪肝	临床 **IIb** 期

3、HepDirect 技术靶向机制是否得到科研学术界的共同认可

HepDirect 技术主要由 Metabasis 公司开发，相关研究均为发表在行业知名及有影响力的期刊或会议上的重要研究成果，具有权威性。截至本问询回复出具日，相关文章均已通过学术界同行评议，获得科研学术界共同认可，并被学术界多次引用，具体如下：

序号	期刊/会议名称	论文/会议文章名称	第一作者	发表单位	发表年度	论文摘要	期刊简介及权威性	被引用次数
1	Journal of the American Chemical Society（《美国化学学会杂志》）	Design, Synthesis, and Characterization of a Series of Cytochrome P450 3A-Activated Prodrugs（HepDirect Prodrugs） Useful for Targeting Phosph（on）ate-Based Drugs to the Liver	Mark D. Erion	Metabasis 公司	2004	本文介绍了名为 HepDirect 前药的一种新型磷酸盐前药。该药物不仅可在肝脏中快速裂解，还能保持血浆和组织的高稳定性，从而提高肝脏中的药物浓度。前药是被取代的环状1,3-丙酯，专由主要在肝脏中表达的细胞色素 P（450）（CYP）酶开展催化的氧化裂解反应。	期刊简介：《美国化学学会杂志》（JACS）是美国化学学会主编的学术期刊	**222**
2	Antiviral Chemistry and Chemotherapy（《抗病毒化学和化疗》）	Remofovir mesylate: a prodrug of PMEA with improved liver-targeting and safety in rats and monkeys	Chin-Chung Lin	Valeant 公司、Metabasis 公司	2004	作为慢性乙型肝炎的一线治疗药物，阿德福韦酯（Hepsera）是由酯酶激活的阿德福韦（PMEA）前药。消除剂量限制性肾毒性需要10mg/天的次优剂量。甲磺酸瑞莫福韦（MB06866Q）（乙型肝炎病毒）是一种采用 HepDirect 技术通过 CYP3A4激活的阿德福韦（PMEA）前药，可将阿德福韦（PMEA）投放到肝脏。因此，在大鼠和非人类灵长类动物中，甲磺酸瑞莫福韦具有肝靶向特性，并且比阿德福韦酯更安全。	期刊简介：《抗病毒化学和化疗》是一本同行评议的开放获取期刊，关注抗病毒化合物的各个方面，包括其化学、治疗效果、生物化学、药理学、作用方式和病毒学。该期刊于2008年停刊	40
3	Journal of Hepatology（《肝病学杂志》）	Safety, tolerability and antiviral activity of pradefovir mesylate in patients with chronic hepatitis B virus infection: 48-week analysis of a phase 2 study	K.S. Lee	韩国延世大学、新加坡国立大学等	2006	帕拉德福韦（PDV）是阿德福韦（PMEA）的 HepDirect 肝脏靶向前药，与阿德福韦酯（ADV）相比，潜在疗效更佳，肾毒性更低。	期刊简介：《肝病学杂志》系欧洲肝病学会（EASL）官方期刊，发表有关肝病领域临床和基础研究的原始论文、评论、病例报告和信件，系SCI期刊	25
4	Nucleosides,	Liver targeting of	K Raja	Metabasis	2005	已研发出名为 HepDirect 前药的新型磷	期刊简介：《核苷	15

序号	期刊/会议名称	论文/会议文章名称	第一作者	发表单位	发表年度	论文摘要	期刊简介及权威性	被引用次数
	Nucleotides & Nucleic Acids（《核苷、核苷酸和核酸》）	hepatitis-B antiviral lamivudine using the Hepdirect™ prodrug technology	Reddy	公司		酸盐和膦酸盐前药，将药物定向投放到肝脏，同时减少药物暴露于肝外组织。该技术支持肝脏选择性分解药物、激酶穿越细胞膜，同时保持血浆和组织的高度稳定性，从而提高肝脏中的药物浓度。拉米夫定（LMV）是一种核苷类似物，目前获准治疗乙型肝炎感染患者，但因为其磷酸化效率低，所以疗效有限且耐药性明显。拉米夫定（LMV）在大鼠和人肝细胞中未充分磷酸化为相应的三磷酸核苷。相较于拉米夫定（LMV），拉米夫定（LMV）单磷酸盐的 HepDirect 前药在大鼠肝细胞中产生的三磷酸盐高34倍，比在已治疗大鼠的肝脏中产生的三磷酸盐高320倍。	、核苷酸和核酸》重点关注核苷、核苷酸和核酸的化学和生物学领域，系SCIE期刊	
5	Journal of Medicinal Chemistry（《药物化学杂志》）	Pradefovir: A Prodrug That Targets Adefovir to the Liver for the Treatment of Hepatitis B	K Raja Reddy	Metabasis 公司	2008	阿德福韦酯是治疗乙型肝炎的已上市药物。由于该药物具有肾毒性，所以其给药量应低于最大有效剂量。为改善阿德福韦的治疗指数，鉴于此类前药在肝脏内可被选择性激活，且提高活性代谢产物阿德福韦二磷酸（ADV-DP）在肝脏的水平和/或减少暴露于肾脏，因此对1-芳基-1,3-丙烷基前药进行了合成。从多项体外和体内试验中发现了 HepDirect 前药（14，MB06866，帕拉德福韦），其表现出良好的口服生物利用度（F）42%，甲磺酸盐，大鼠）和将前药转化为阿德福韦二磷酸（ADV-DP）的速率。使用放射性标记材料对大鼠进行的组织分布研究表明，环状1-芳基-1,3-丙	期刊简介：《药物化学杂志》由美国化学学会主办，覆盖的科学领域包括结构生物学研究、分子生物学研究等，系SCI期刊	**104**

序号	期刊/会议名称	论文/会议文章名称	第一作者	发表单位	发表年度	论文摘要	期刊简介及权威性	被引用次数
						烷基前药可增强阿德福韦及其代谢物向肝脏的输送。与阿德福韦相比，帕拉德福韦在肝/肾脏中的占比率比阿德福韦酯提高了12倍。		
6	Journal of Medicinal Chemistry（《药物化学杂志》）	Synthesis and biological evaluation of a series of liver-selective phosphonic acid thyroid hormone receptor agonists and their prodrugs	S H Boyer	Metabasis公司	2008	合成膦酸盐（PA）的甲状腺激素受体（TR）激动剂，利用以膦酸盐（PA）为基础的药物在肝外组织中的不良分布，改善治疗指数。可用来研发治疗高胆固醇血症的药物。	期刊简介：《药物化学杂志》由美国化学学会主办，覆盖的科学领域包括结构生物学研究、分子生物学研究等，系SCI期刊	**46**
7	Proceedings of the National Academy of Sciences of the United States of America （《美国科学院院报》）	Targeting Thyroid Hormone Receptor-Agonists to the Liver Reduces Cholesterol and Triglycerides and Improves the Therapeutic Index	Mark D. Erion	Metabasis公司	2007	描述了一种含有膦酸盐的甲状腺激素受体（TR）激动剂的细胞色素 P450激活的 HepDirect 前药，其显示既可提高肝脏内的甲状腺激素受体（TR）活性（相较肝外组织而言），又能改善治疗指数。对比 MB07811与3,5,3'-三碘-L-甲状腺原氨酸（T（3））和非肝靶向甲状腺激素受体（TR）激动剂3,5-二氯-4-（4-羟基-3-异丙基苯氧基）苯乙酸（KB-141）在肝脏和六种肝外组织中甲状腺激素受体（TR）激动剂反应基因表达方面发挥的作用，进一步展现肝靶向性得到了加强。	期刊简介：《美国科学院院报》由美国科学院主办，是世界上引用最多的综合性、跨学科连续出版物之一，主要刊载世界尖端的研究报告、学术评论、学科回顾及前瞻、观点展示、学术论文以及美国科学院学术动态报道等，所涵盖学科领域主要为生物、自然科学、社会科学，系 SCI 期刊	**228**
8	Molecular pharmaceutics（《分子药剂学》）	Design, synthesis, and evaluation of novel cyclic phosphates of 5-	Kristiina M,Huttunen	东芬兰大学	2013	将抗炎剂5-氨基水杨酸（5-ASA）的四种新型环状磷酸盐设计并合成为细胞色素 P450（CYP）激活的 HepDirect 前	期刊简介：《分子药剂学》由美国化学学会主办，覆盖	12

序号	期刊/会议名称	论文/会议文章名称	第一作者	发表单位	发表年度	论文摘要	期刊简介及权威性	被引用次数
		aminosalicylic acid as cytochrome p450-activated prodrugs				药。这些前药以肠壁内部为靶向，因为已知此类环状磷酸盐主要由 CYP3A 剂型激活，CYP3A 剂型在肝脏与小肠中都有表达，在结肠中表达较少。本研究表明，为实现5-氨基水杨酸（5-ASA）环状磷酸前药所需的酶促裂解，芳环活化取代基（比如氯）必不可少。然而，活化取代基的位置对化学稳定性影响较大。因此，在未来对5-氨基水杨酸（5-ASA）的环状磷酸酯前药的研究中，需要考虑妥善平衡前药生物活化率和化学稳定性。	的科学领域包括物理和药物化学、生物化学和生物物理学、分子和细胞生物学，以及聚合物和材料科学。关于调节药物或药物产品的活性和功效的机械给药和药物靶向研究属于分子药剂学的范围，系SCIE期刊	
9	Topics in Current Chemistry（《当前化学专题》）	Prodrugs of Phosphonates and Phosphates: Crossing the Membrane Barrier	A J Wiemer	康涅狄格大学、爱荷华大学	2014	代谢主要涉及磷酸酯转化，包括形成核苷酸和寡核苷酸、碳水化合物、类异戊二烯和类固醇以及磷酸化蛋白质的通路。由于天然底物带有一种或多种负电荷，以这些酶为靶向的药物通常也必须带电荷，但带电小分子很难通过内吞作用以外的方式穿越细胞膜。由此产生了两难问题，需要大力研发有效的前药。该前药为携带极少电荷或不带电荷能穿越细胞膜，进入靶细胞内释放母体药物的化合物。本文章介绍了前药剂型的最新研究，与其在已上市和研发中药物的应用的代表性示例。	期刊简介：《当前化学专题》覆盖范围是化学科学的所有领域，包括生物学、医学、物理学和材料科学等相关学科，系SCIE期刊	**152**
10	Journal of the American College of Cardiology（《美国心脏病学会杂	A Phase 1 Randomized, Double-Blind, Placebo-Controlled, Multiple Ascending Dose Study to Evaluate	Lian, Brian	Viking 公司	2016	甲状腺激素是脂蛋白代谢的关键调节剂，尤其通过肝脏中核 T3受体的 β 亚型发挥作用。VK2809是高效甲状腺 β 激动剂的 HepDirect 前药。凭借细胞色素P450同工酶3A4的作用，在肝组织中选	期刊简介：《美国心脏病学会杂志》是美国心脏病学会的官方期刊，发表有关心血管疾病各	**10**

序号	期刊/会议名称	论文/会议文章名称	第一作者	发表单位	发表年度	论文摘要	期刊简介及权威性	被引用次数
	志》）	Safety, Tolerability and Pharmacokinetics of the Liver-Selective TR-Beta Agonist VK2809 （MB07811） in Hypercholesterolemic Subjects				择性裂解 VK2809，释放出药理活性代谢物。对于动物，VK2809能有效降低胆固醇和甘油三酯，并显著减少肝脏的脂肪含量。对于人类，先前的单次递增剂量研究展示了该药物振奋人心的安全性和耐受性。我们在此报告对存在轻度高胆固醇血症的人类患者进行14天治疗的结果。用小分子 VK2809选择性激活甲状腺 β 可能是治疗高胆固醇血症的可行方法。	个方面的原始同行评审的临床和实验报告。涵盖的主题包括冠状动脉和瓣膜疾病、先天性心脏缺陷、血管外科手术、心肌病、药物治疗、新的诊断技术、实验室的发现以及新疗法的大型多中心研究，系SCI 期刊	

4、当前无产品获批的原因

HepDirect 技术及相关产品最初由 Metabasis 公司研究，受2008年金融危机影响，Metabasis 公司没有资金实力继续开展研发工作，相关临床阶段的产品研究全部暂停。2010年，LGND 收购 Metabasis 公司后，将 VK2809授权给 Viking Therapeutics 公司继续开发，该药已**于2022年11月**进入 **IIb** 期临床试验阶段；将甲磺酸帕拉德福韦片、注射用 MB07133在中国（含港澳台地区）区域内开发及商业化权益授权凯华公司。

发行人先后通过与凯华公司项目合作和全资收购的方式获得 HepDirect 技术及甲磺酸帕拉德福韦、注射用 MB07133相关专利/专有技术在中国（含港澳台地区）区域内的独占许可使用权。根据国内法规要求，发行人基于对产品优化后的潜在价值判断，决定在国内重新开展临床前研究和临床研究，进一步提高产品的有效性和安全性，通过设计以临床价值为导向的临床方案，推进甲磺酸帕拉德福韦片**完成** III 期临床试验**的核心临床**阶段**并提交 Pre-NDA 会议沟通申请**、注射用 MB07133单药进入 II 期临床试验**第二**阶段，**联合用药进入 I/IIa 期临床试验、独立自主开发的富马酸海普诺福韦片进入 Ic/IIb 期临床试验阶段**。

因此，当前尚无基于 HepDirect 技术开发的产品获批的原因主要系 Metabasis 公司发生财务危机未能持续推进 HepDirect 技术相关产品的临床研究，在 Viking Therapeutics 公司、凯华公司取得 HepDirect 技术相关产品授权后，两家公司的临床研究进度直接决定了相关产品获批的进度，而发行人甲磺酸帕拉德福韦片有望成为首个基于 HepDirect 技术商业化的产品。

（二）发行人认定核心技术的具体依据，结合核心管线来源和研发具体过程、中药、仿制药与创新药的研发和临床设计的异同点等，分析三个核心技术平台与核心管线的关系和作用，核心技术先进性的具体体现，是否为创新药研发的通用或必要的技术，发行人是否掌握了完整的研发与生产技术储备

1、发行人认定核心技术的具体依据

发行人的核心技术是长期持续投入、研发积累、沉淀形成的特有技术，符合发行人自身特点，能够不断地用于创新开发，是发行人赖以生存的基础和持续发展的动力。发行人认定核心技术的具体依据如下：

（1）具有领先性和独创性，能确保发行人保持行业先进水平的技术，包括能形成技术壁垒，提升和突破产品性能的设计理念、研发经验、技术优势等。发行人三项核心技术平台的领先性和独创性如下：

核心技术平台	领先性和独创性
肝靶向创新药物研发平台	1、显著提高活性化合物在肝脏的浓度，降低其在其他器官的暴露量，达到增效减毒的作用，使肝病创新药的研究变得事半功倍； 2、推动了 HepDirect 技术在全球范围内的首次商业化应用； 3、依托该平台研发的两个1类新药甲磺酸帕拉德福韦片和注射用 MB07133被连续列入“十二五”、“十三五”国家重大新药创制计划； 4、被陕西省科技厅认定为陕西省创新药物研究中心、陕西省“四主体一联合”靶向技术创新药物校企联合研究中心。
CMC 研究平台	1、对甲磺酸帕拉德福韦片、注射用 MB07133合成工艺的优化，大幅提高原料药的收率、降低成本，自主开发富马酸海普诺福韦片的可商业化 GMP 原料药生产工艺； 2、通过制剂处方工艺研究对注射用 MB07133剂型进行改良； 3、对甲磺酸帕拉德福韦片、注射用 MB07133、富马酸海普诺福韦片进行了大量药物晶型研发； 4、被陕西省科技厅评为“陕西省优秀工程技术研究中心”。
临床方案设计及开发平台	1、甲磺酸帕拉德福韦片和注射用 MB07133临床试验已取得阶段性成果； 2、CE-磷苯妥英钠注射液在保证安全性及有效性的基础上基于 BE 试验数据申请上市的策略，加速了 CE-磷苯妥英钠注射液的上市进程； 3、在临床药代动力学数据深度理解的前提下，探索了富马酸海普诺福韦药物潜在的长效抑制病毒的趋势及可能性。

（2）具有排他性和商业价值，能形成知识产权且可提升和突破研发关键环节，包括专利、专有技术、独家配方、关键工艺、技术秘密等。发行人三项核心技术平台的排他性和商业价值如下：

核心技术平台	排他性和商业价值的体现
肝靶向创新药物研发平台	1、制备具有特定手性磷酸酯六元环结构通式化合物及关键中间体的工业化生产手性制备方法专利ZL200580018611.8及其分案专利ZL201310268311.1； 2、重新筛选得到成药性的最佳原料药晶型、剂型、规格，同时对可能得到接近生物等效性的多种晶型、制备方法进行了开发和保护； 3、对甲磺酸帕拉德福韦、注射用MB07133更为精准的治疗适应症进行了专利保护； 4、发行人自主设计、合成、筛选近百个化合物，目前已确定 HBV 衣壳蛋白抑制剂临床候选化合物 XT1061。确定了甲磺酸帕拉德福韦片与 HBV 衣壳蛋白抑制剂 XT1061的最佳剂量，有望通过联合用药形成一种新的治疗/治愈慢性乙肝的手段，其联合治疗技术已申请 PCT 专利。

核心技术平台	排他性和商业价值的体现
CMC 研究平台	1、独家配方，组合物专利：Pradefovir 晶体（ZL201210344333.7）、甲磺酸帕拉德福韦晶型及其应用（ZL202010376833.3）、阿糖胞苷前药MB07133晶型及其应用（ZL2020103914240）、替诺福韦前药（HTS）新晶体（ZL201310283713.9）、稳定的磷苯妥英钠组合物及其制剂（ZL201610859672.7）； 2、关键工艺及技术秘密 （1）化学合成工艺优化技术：通过合成工艺研发与多批次工艺确证、中试放大，确定关键工艺步骤、关键工艺参数并提高了原料药质量，使产品稳定、均一，工艺达到商业化生产规模。目前工艺成本较低、收率较高，同时规避危险工艺，形成成熟、稳定、环保、节能、适合商业化生产的原料药合成工艺； （2）盐型和晶型开发技术：通过制备不同的盐型与晶型，筛选出可以成药的盐型与晶型； （3）制剂开发技术：采用多种先进的制剂技术，提高药物生物利用度和稳定性，开发最优的制剂处方，从而保障优异的有效性和安全性。
临床方案设计及开发平台	优化临床设计方案，提升产品研发效率和质量，为发行人创造价值： 1、甲磺酸帕拉德福韦片：II期临床试验周期从48周缩短为24周，增加临床剂量，为产品的疗效及安全性提供更确凿的临床研究数据，凸显临床价值； 2、注射用MB07133：采用多阶段融合性临床试验方案，确保高效顺利的试验进程，引入联合用药方案，拓宽产品研究路径，提高临床价值； 3、富马酸海普诺福韦片：增加长效给药方案，进一步探索药物潜在的长效抑制病毒的趋势及可能性； 4、CE-磷苯妥英钠注射液：通过和 CDE 的充分沟通，在有充足理论和法规支持的前提下，完成了临床前研究和生物等效性试验后已申报上市申请，并获受理。

（3）具有可拓展性，能丰富发行人的研发管线，完善发行人的研发体系，提高发行人研发和生产的效率、质量和收益，形成较高临床价值的创新药品和商业价值，能够不断地用以创新开发，为发行人持续创造商业价值。发行人三项核心技术平台的可拓展性如下：

核心技术平台	可拓展性的体现
肝靶向创新药物研发平台	1、基于该平台的技术优势，发行人已研发出三款治疗肝病相关产品进入临床试验阶段。甲磺酸帕拉德福韦片、注射用MB07133、富马酸海普诺福韦片分别处于III期、II期、**Ic/IIb**期临床试验中； 2、积极推进肝靶向药物 XTYW002的临床前研究
CMC 研究平台	1、过去20余年的药物研发过程中为全国医药企业技术转让百余项，为上市制药公司、小微制药企业、小型研发机构、医院、高校科研院所在内的200多家单位提供了各环节合同研发服务千余次以上；

核心技术平台	可拓展性的体现
	2、依托该平台在化学合成工艺优化技术、盐型和晶型开发技术和制剂开发技术等方面的优势为发行人第一阶段发展带来经济效益，为第二、三阶段创新药的研发提供可靠的技术支持，目前已形成9条项目管线。
临床方案设计及开发平台	目前已有4款在研产品进入临床阶段，同时积极探索联合用药方案，现有临床试验数据均展现出较高的临床价值。

2、结合核心管线来源和研发具体过程，中药、仿制药与创新药的研发和临床设计的异同点等，分析三个核心技术平台与核心管线的关系和作用，核心技术先进性的具体体现，是否为创新药研发的通用或必要的技术

（1）核心管线来源和研发具体过程

1）甲磺酸帕拉德福韦片

①产品来源

发行人曾参与多个乙肝仿制药物的研发，通过市场调研，了解各个产品的优劣势，以及乙肝市场空间和竞争格局，发行人在充分了解 HepDirect 技术并经过试验验证技术优势后，于2011年与凯华公司就甲磺酸帕拉德福韦开展合作研发。发行人通过对该产品深入研究，发现该药物具有很高的成药性，具有成为一线用药的潜力，亦是临床亟需的创新药物，故发行人于2015年通过收购凯华公司获得甲磺酸帕拉德福韦片相关专利/专有技术的许可使用权。

②研发过程

发行人在产品引进后对药物进行了深入的全链条研究和二次改进开发，主要体现在原料药工艺、制剂工艺和临床开发等方面。

在原料工艺方面，发行人通过提升质量标准，对单个杂质及总杂限度控制更严格，并通过更换更方便运输和存储起始物料、优化苛刻的反应条件从原来的零下60℃改为室温、降低甲磺酸酯类基因毒性杂质的影响、改进缩合工艺提高产品立体选择性并降低异构体等研究和改进，最终在更环保的合成工艺下将产品收率提升了数倍，成本显著降低。

在制剂工艺方面，甲磺酸帕拉德福韦片对水分敏感，遇水易降解。发行人进行了处方和工艺开发，通过辅料相容性试验，重新筛选了相容性更好的辅料种类，选择含水较低的片剂处方，采用粉末直压工艺，监控生产环境，避免在

制剂中引入过多水分，将水分控制在一定范围内，改善其稳定性。对其进行了全面的质量研究，收紧杂质限度，提高了产品的质量。

在临床开发方面，发行人深入调研分析核苷酸类抗乙肝病毒的药物 TDF 及抗病毒药物阿德福韦酯（ADV）的相关药代、药效参数及临床的有效性及安全性等数据，进行了拓展性临床自主研发。在 I 期临床研究中，根据产品的药代动力学，扩大剂量范围，充分观察剂量线性特征，并与阿德福韦酯、TDF 药代动力学进行对照而非采用原方案的安慰剂；在 II 期临床研究中，发行人成功将探索性研究时间由常规的48周缩短为24周，在确保试验安全可靠的前提下，加速了试验进程。临床试验对照药均按治疗指南选择了一线药物替诺福韦二吡呋酯（TDF），为产品的疗效及安全性提供更确凿的临床研究数据，凸显临床价值；**在 III 期临床研究结果显示甲磺酸帕拉德福韦片的有效性与 TDF 相当，对乙肝病毒具有很强的抑制能力。在采用血清 HBV DNA 不同检测下限（20 IU/ml、29 IU/ml 和69 IU/ml）标准分析数据显示甲磺酸帕拉德福韦片病毒抑制能力具有优势，尤其在 HBeAg 阳性病人中 HBV pgRNA 下降值显示甲磺酸帕拉德福韦片相比 TDF 具有显著优势。甲磺酸帕拉德福韦片副作用轻微（主要为1级和2级不良事件及相关实验室检查异常，病人表现耐受性及预后良好），病人耐受性好，与试验药物相关的不良事件显著低于 TDF，甲磺酸帕拉德福韦片对骨骼的影响表现出显著优势；在肾脏方面显示出较好的安全性，尤其在中老年患者群体中优势更为明显；同时甲磺酸帕拉德福韦片对血脂影响低，长期用药心脑血管疾病隐患小。因此，甲磺酸帕拉德福韦片已达到主要和次要临床终点，产品获批概率高。**

2）注射用 MB07133

①产品来源

发行人曾参与肝癌仿制药物的研发，通过市场调研，了解各个产品的优劣势，以及肝癌市场空间和竞争格局，发行人通过对该产品深入研究，发现该药物具有很高的成药性，亦是临床亟需的创新药物。故发行人于2015年通过收购凯华公司获得注射用 MB07133相关专利/专有技术的许可使用权。

②研发过程

发行人在产品引进后对药物进行了深入的全链条研究和二次改进开发，主要体现在原料药工艺、制剂工艺和临床开发等方面。

在原料工艺方面，发行人根据注射剂剂型要求，增加影响注射剂质量的关键指标，包括溶液澄清度与颜色、酸度、重金属、细菌内毒素等方面的控制，同时增加特定杂质的控制，产品质量和标准得到提高。此外，发行人通过增加反应监控保证生产工艺的稳定性、优化结晶工艺提高产品收率及纯度、增加对重金属的控制等，最终在更环保的工艺下将产品收率提升了数倍，成本显著降低。

在制剂工艺方面，原制剂为80ml、100ml 的水溶液，需零下20℃冷冻储存，临床给药前需将样品在室温条件下放至融化才能使用，临床使用、运输及储存均不方便。发行人经过研究，开发了冻干粉针剂型，便于运输和存储，临床使用时直接用氯化钠注射液配伍后即可使用，有极大的临床应用价值。

在临床开发方面，发行人依据产品及适应症的特异性，采用多个阶段融合性临床试验方案，实时监测分析临床数据，确保高效顺利推进试验进程。同时，发行人依据阶段性数据分析结果，引入与免疫药物信迪利单抗联合用药设计方案。**截至本问询回复出具日，**注射用 MB07133单药给药治疗临床研究进入 II 期临床试验**第二**阶段，与信迪利单抗联用方案**已启动 I/IIa 期临床试验**。

3）富马酸海普诺福韦片

①产品来源

富马酸海普诺福韦片的化合物来源于凯华公司获得的 HepDirect 技术及相关专利许可使用权，凯华公司未对其进行研发。2015年，发行人通过收购凯华公司获得该产品的化合物专利许可使用权。

②研发过程

在药物早期研究阶段，公司通过对不同构型化合物的筛选，确定并选择体内药效模型及生物活性测试方案。

在药物长效性机制研究方面，发行人设计实验方案，开展鸭模型及 HBV 转基因小鼠模型等动物药效实验。相关动物实验结果表明，富马酸海普诺福韦片能够很好地抑制 HBV 病毒的复制，停药后2周病毒载量无反弹，具有用于长效

治疗的潜力。

在药学研究方面，发行人开发了稳定的盐型和晶型，并申请了相关专利；完成了合成工艺优化、制剂处方筛选与工艺研究等，获得可产业化的工艺；提高了杂质的控制与检测水平，开发了专属性强的检测方法，并申请了相关专利。

在临床研究方面，发行人依据产品药代动力学特征、作用机制及目前临床指南，制定富马酸海普诺福韦片的临床研发方案，根据其 PK 特点和临床前药效试验结果，在中间的剂量组增加了一组长效给药，进一步探索药物潜在的长效抑制病毒的趋势及可能性。**截至本问询回复出具日**，富马酸海普诺福韦片正处于 Ic/IIb 期临床试验阶段。

4）CE-磷苯妥英钠注射液

①产品来源

基于对 CE-磷苯妥英钠注射液、磷苯妥英钠和苯妥英钠的机理以及当时全身性强直-阵挛性癫痫持续状态，预防和治疗神经外科围手术期和手术中引起的癫痫发作市场的深入研究和判断，发行人认为产品具有较大的临床价值和商业化价值，2017年6月从 Sedor 公司引进该产品。

②研发过程

发行人在产品引进后对药物进行了药学研究、非临床安全性研究和临床开发等方面的研究工作。

在药学研究方面，发行人根据国内设备情况对该产品制剂工艺进行了进一步优化，对其进行评估，重新确定了关键质量参数，并增加未知杂质控制的研究，尤其是杂质 E，该杂质为长期稳定性过程中降解杂质，根据相关法规的要求，发行人对其进行了鉴定、研究和控制。

在非临床安全性研究方面，发行人根据 Pre-IND 沟通交流会议和书面回复的要求，在 Sedor 公司提供资料的基础上，完成了特殊安全性试验，包括：体外溶血性试验、全身主动过敏试验、被动皮肤过敏试验、静脉注射局部刺激试验和肌肉注射局部刺激试验等。

在临床研究方面，CE-磷苯妥英钠注射液在申报 IND 时属于化学药品2类，

按照当时的《药品注册管理办法》，需在国内进行 I、II、III 期临床试验。发行人通过大量的分析和研究，论证了本产品做 BE 试验的可行性，向 CDE 提交了 BE 试验方案，取得临床试验通知书，顺利推进产品临床研究。发行人于2021年7月提交 CE-磷苯妥英钠注射液上市许可申请，已完成国家药监局食品药品审核查验中心药品注册现场核查。

（2）中药、仿制药与创新药的研发和临床设计的异同点，以及公司历史上仿制药及中药的研发对核心技术平台的贡献

1）中药与化药（包含仿制药和创新药）的研发异同点

①相同点

化药与中药均为治疗疾病的药品。根据《药品注册管理办法》的规定，申请药品注册应当证明药品的安全性、有效性和质量可控性，并需经过临床前药学研究、药理药效学研究、毒理学研究、稳定性研究、质量标准研究、临床研究、注册申报、批准上市。

②不同点

化药是在现代医学理论指导下，从天然矿物、动植物中提取的有效成分，以及经过化学合成或生物合成而制得的药物，多为结构明确、靶点明确及作用机理明确的单一化合物。中药是在中医药理论指导下，用于防治疾病的植物、动物、矿物药。

2）创新药与仿制药的研发异同点

创新药研发是一个探索性的研究过程，是由未知开始，基于未被满足的临床需求，开展药物筛选与发现的研究工作。仿制药研发是以已上市原研药为参考目标，开发出与原研药安全性与有效性一致的药品。

①相同点

创新药与仿制药研发过程中，均需要研发机构拥有较强的化学合成能力、药物制剂能力、化学数据分析能力和质量控制能力等。

②不同点

通常，创新药的研究需要经过靶点作用机制的研究，先导化合物的设计与

合成等药物早期研究，以及临床前药理研究、毒理研究等临床前研究，CMC 研究、临床试验研究等完整的新药研发流程。仿制药研发不涉及药物早期研究，只涉及 CMC 研究，也无需进行完整的临床 I、II、III 期试验，主要涉及生物等效性试验或验证性临床实验研究等。

3）公司的历史上仿制药及中药的研发对核心技术平台的贡献

CMC 研究平台是发行人在二十余年药物研发中逐渐形成，是发行人传统优势平台。在仿制药及中药研发中，发行人在药物合成工艺优化、制剂技术开发、分析方法开发、关键杂质控制、实验室工艺到产业化工艺转化等多方面积累了丰富技术和经验，培养了一批既懂科研又懂产业化的复合型人才，为发行人创新药 CMC 研究积累了大量经验并形成了核心技术。

临床方案设计及开发平台是发行人在多年药物临床试验实践中，依托具备丰富临床经验和专业技能的临床团队，建立起来的高效的临床设计开发平台。在仿制药及中药研发中，发行人熟悉国内药品研发法规政策和药品研发管理流程及方案设计，初步建立临床试验管理团队，为后续临床方案设计及开发平台形成奠定基础。

肝靶向创新药物研发平台是在一项特有的专利技术基础上形成的结构设计、关键中间体制备、合成工艺优化、制剂技术开发、关键杂质控制等完善的肝脏靶向给药技术平台。公司在前期仿制药研发中积累的化学合成能力、药物制剂研发能力、化学数据分析能力和质量控制能力对肝靶向创新药物研发平台的形成做出贡献。

（3）三个核心技术平台与核心管线的关系、作用及先进性的具体体现

发行人三个核心技术平台与核心管线的关系、作用及先进性的具体体现列表如下：

核心技术平台		对应核心产品、相关专利、专有技术及其形成过程			
		甲磺酸帕拉德福韦片	**注射用 MB07133**	**富马酸海普诺福韦片**	**CE-磷苯妥英钠注射液**
肝靶向创新药物研发平台	关系	➢ 基于该平台自主开发的甲磺酸帕拉德福韦片	➢ 基于该平台自主开发的注射用 MB07133	➢ 基于该平台自主开发的富马酸海普诺福韦片	/
	作用及其先进性的具体体现	➢ 制备具有特定手性磷酸酯六元环结构通式化合物及关键中间体的工业化生产手性制备方法专利 ZL200580018611.8及其分案专利 ZL201310268311.1； ➢ 通过该平台开发的甲磺酸帕拉德福韦片**已完成** III 期临床试验阶段**的核心临床阶段并提交 Pre-NDA 会议沟通申请**，目前为 HepDirect 技术全球研发进度最快的产品； ➢ 重新筛选得到成药性最佳的原料药晶型、剂型、规格，同时对可能得到接近生物等效性的多种晶型、制备方法也进行了开发和保护； ➢ 对甲磺酸帕拉德福韦更为精准的治疗适应症进行了专利保护； ➢ 除以上已获得授权保护范围的专利外，发行人对研发中特定杂质及杂质控制方法进行了专	➢ 制备具有特定手性磷酸酯六元环结构通式化合物及关键中间体的工业化生产手性制备方法专利 ZL200580018611.8及其分案专利 ZL201310268311.1； ➢ 通过该平台开发的注射用 MB07133单药已推进至 II 期临床试验**第二**阶段，与信迪利单抗联用方案已**启动 I/IIa 期临床试验**； ➢ 通过制剂处方选择与工艺的优化，重新开发出冻干粉针剂型，更利于存储与运输，提升了临床使用价值； ➢ 重新筛选得到稳定性和生产可及性最佳的原料药晶型，同时对潜在具有生产价值的晶型、制备方法进行开发和保护； ➢ 对 MB07133更为精准的治疗适应症进行了专利保护；	➢ 制备具有特定手性磷酸酯六元环结构通式化合物及关键中间体的工业化生产手性制备方法专利 ZL200580018611.8及其分案专利 ZL201310268311.1； ➢ 通过该平台开发的潜在长效性药物富马酸海普诺福韦片已进入 **Ic/IIb** 期临床试验阶段； ➢ 筛选了多种异构体，确定药效最优的手性异构体； ➢ 研究其代谢特点，自主完成临床前研究； ➢ 筛选不同盐型、晶型进行专利保护，同时对可能得到接近生物等效性的多种晶型、制备方法进行了专利保护； ➢ 除以上已获得授权保护范围的专利外，发行人对研发中特定杂质及杂质控制方法进行了专利申请。	/

核心技术平台		对应核心产品、相关专利、专有技术及其形成过程			
		甲磺酸帕拉德福韦片	**注射用 MB07133**	**富马酸海普诺福韦片**	**CE-磷苯妥英钠注射液**
		利申请。	➢ 除以上已获得授权保护范围的专利外，发行人对研发中特定杂质及杂质控制方法进行了专利申请。		
CMC 研究平台	**关系**	➢ 基于该平台优化产品合成工艺，提升安全性和有效性，同时通过相关专利进一步保护产品权益	➢ 基于该平台优化产品合成工艺，改变制剂剂型，提升安全性、有效性和便捷性，同时通过相关专利进一步保护产品权益	➢ 基于该平台优化产品构型，提升安全性和有效性，同时通过相关专利进一步保护产品权益	➢ 基于该平台优化了 CE-磷苯妥英钠注射液的制剂工艺及质量标准，提高了产品的稳定性
	作用及其先进性的具体体现	➢ 开发了稳定的晶型，并已申请专利（ZL2012103443337、ZL2020103768333）； ➢ 发行人经过反复研究、设计，开发了一条节能、环保的合成路线，该路线不仅提供了可以产业化的关键中间体的生产技术，而且将关键反应立体选择性从5/2提高到70/3；收率提升超过3倍；成本大幅降低；加强了杂质种类的控制，将杂质从≤8%优化至≤1%，提升了产品安全性。目前该原料药（API）已达商业化批量； ➢ 通过制剂处方选择与工艺优化，使药物稳定性更好，并已申请专利（ZL201310349522.8）； ➢ 通过对产品深入了解，提高了杂质的控制与检测水平，开发	➢ 开发了稳定的晶型，并已申请专利（ZL2020103914240）； ➢ 优化了原料药（API）合成当中一步关键步骤的合成工艺，有效降低反应放气速率，大幅降低了安全风险，为安全生产控制奠定了很好的基础；提升产品收率及纯度，将收率提升2倍；成本大幅降低；加强了杂质种类的控制，将总杂质从≤4%优化至≤1.5%，减少潜在毒性的影响，提高产品质量； ➢ 通过制剂处方选择与工艺的优化，开发出冻干粉针剂型，更利于存储与运输，临床使用更方便，并已就制药用途申请专利（ZL201310350046.1）；	➢ 筛选多种异构体，确定药效最优的构型； ➢ 开发了稳定的盐型和晶型，并已申请专利（ZL2013102837139、ZL2020103769389）； ➢ 进行代谢产物研究、合成工艺优化、制剂处方筛选与工艺研究等，获得可产业化的工艺； ➢ 通过对产品深入了解，提高了杂质的控制与检测水平，开发了专属性强的检测方法，并已申请专利（申请号：2021101908767）。	➢ 对制剂工艺参数完成了优化，并已申请专利（ZL2016108596727）。 ➢ 增加了杂质研究种类，提高了杂质的控制与检测水平，开发了专属性强的检测方法，并已申请专利（申请号：2021101898515）。

核心技术平台		对应核心产品、相关专利、专有技术及其形成过程			
		甲磺酸帕拉德福韦片	**注射用 MB07133**	**富马酸海普诺福韦片**	**CE-磷苯妥英钠注射液**
		了专属性强的检测方法，并已申请专利（申请号：2020106328674）。	➢ 通过对产品深入了解，提高了杂质的控制与检测水平，开发了专属性强的检测方法，并已申请专利（申请号：2020103770263）。		
临床方案设计及开发平台	**关系**	➢ 基于该平台调整临床方案和对照药提升产品潜在价值，并且顺利通过方案优化加快了 II 期临床试验，缩短上市周期	➢ 基于该平台启动了联合用药，进一步提升产品冲击一线疗法的可能性	➢ 基于该平台完善对于潜在长效抑制的方案探索	➢ 基于该平台加速了 CE-磷苯妥英钠注射液的上市进度，满足临床未满足的需求
	作用及其先进性的具体体现	➢ 深入调研分析核苷酸类抗乙肝病毒的药物 TDF 及抗病毒药物阿德福韦酯（ADV））的相关药代、药效参数及临床的有效性及安全性等数据，进行了拓展性临床自主研发。从 I 期到 III 期，从临床方案设计、试验剂量的选择及探索范围、临床试验的时限制定以及对照药的选择等，均进行了一系列的深入探索研究及优化，在进一步完善各试验数据完整性、确认可靠性的基础上，确保产品疗效肯定安全可靠，在满足 CDE 指导原则且能充分展示产品特性（疗效及安全性）的前提下，优化了临床试验时限，探索性研究（II 期临床试验）时间由常规的48周调整为24周，在确保试验安全可靠的前提	➢ 依据产品及适应症的特异性，采用多个阶段融合性临床试验方案，实时监测分析临床数据，确保高效顺利推进试验进程； ➢ 依据阶段性数据分析结果，及其乐观的有效性安全性特点，及时引入联合用药设计方案，确定其特有的临床价值。**截至本问询回复出具日，**本产品单药给药治疗临床研究进入 II 期第二阶段；本产品与信迪利单抗联用方案已**启动 I/IIa 期临床试验**。	➢ 依据产品药代动力学特征、作用机制及治疗指南制定本品差异化的临床研发方案； ➢ 临床前研究显示，本品停药后2周病毒载量无反弹，而对照 TDF 组病毒已反弹至基线水平，此结果显示了本品可用于长效治疗的可能性。本品在临床研究方案设计时，根据其 PK 特点和临床前药效试验结果，在中间的剂量组增加了一组长效给药，进一步探索药物潜在的长效抑制病毒的趋势及可能性。	➢ 依据本产品系列疾病指南、领域专家共识，发行人临床团队进行了多方调研，详细比较分析美国日本等多国临床数据，显示磷苯妥英钠注射液虽未在国内进口应用，在中国人体内的药代动力学、药效学表现与外国（美国及日本）文献报道数据基本一致，无人种差异。依据以上资料，发行人临床团队分析并论证了本产品做 BE 试验的可行性。在试验设计时将试验分为了两个阶段：剂量探索阶段及生物等效验证阶段。试验方案报送 CDE 审核获批开展生物等效试验； ➢ 方案设计获批后，临床团队严格把关试验进程的中每一

核心技术平台		对应核心产品、相关专利、专有技术及其形成过程			
		甲磺酸帕拉德福韦片	**注射用 MB07133**	**富马酸海普诺福韦片**	**CE-磷苯妥英钠注射液**
		下，加速了试验进程。临床试验对照药选择了指南推荐的一线药物替诺福韦二吡呋酯（TDF），为产品的疗效及安全性提供更确凿的临床研究数据，确保了临床试验高效可行推进，凸显临床价值； ➢ 在给药剂量方面，依据产品药代动力学特征，与阿德福韦酯药代动力学进行一一对照，充分发挥本品特异性肝靶向特征，在试验方案设计上实施了剂量探索范围的调整，最终确认了 III 期临床试验最佳给药剂量组。			个环节，实时分析数据，确保了试验的高效顺利进行。目前本品已提交上市许可申请，并完成了药品注册现场核查； ➢ 整体来看，发行人基于专业团队丰富临床经验及专业知识，在符合法律法规的基础上，优化试验方案及实施过程，大大缩短了试验进程、提前了报审时间。

（4）是否为创新药研发的通用或必要的技术

发行人核心技术包括肝靶向创新药物研发平台、CMC 研究平台、临床方案设计及开发平台。

肝靶向创新药物研发平台是在一项特有的、在 HepDirect 专利技术基础上形成的结构设计、关键中间体制备、合成工艺优化、制剂技术开发、关键杂质控制等完善的肝脏靶向给药技术平台。HepDirect 技术是发行人由 LGND 授权许可获得的一项具有竞争力的肝脏靶向性前药技术。发行人以 HepDirect 技术为基础，进行提高和创新研究，打造出独有的肝靶向创新药物研发平台，在此平台上推动了一系列创新药的研发，在每个研发阶段对新的创新点进行了有效的专利保护，同时也对生产工艺等专有技术采取了保密措施。因此，肝靶向创新药物研发平台是公司独有的技术平台，不属于创新药研发的通用型技术。

CMC 平台为创新药研发的必要技术，相关化合物结构设计、分析、合成、制剂研发中有创新药研发的通用技术，但针对不同产品的特点，需要独立定制研发方案。发行人聚焦研发领域的新靶点进行化合物结构设计、优化、筛选；针对独有的核心化合物开发了稳定的盐型和晶型；经过20余年发展，发行人掌握了高效节能、绿色环保的产业化工艺合成方法、制剂产业化工艺研究技巧，能够高效推进新药药学研究、控制药物质量和成本、缩短药物研发周期、加快化合物进入临床，加快新药的商业化进程。

临床方案设计及开发平台中的基础规则是通用的，但针对不同产品的作用机理和分子特性、疾病的流行病学特点、临床诊疗情况和患者需求、同类适应症的临床数据，特异性地针对不同产品研究产品研发策略，针对受试人群及适应症设计和确定临床试验的方案，合理设计入排标准与试验终点；针对不同产品制定临床试验执行过程中 SOP 规范，把控试验进度和研究质量，实时监测临床试验数据，分析试验结果，高质量、高效率推进临床试验；制定数据统计分析计划，审核统计分析报告，撰写和审核临床试验总结报告，分析临床试验结果；不断采用新型、高效的临床设计，实现较高的临床开发效率，推进产品早日获批上市。

3、发行人是否掌握了完整的研发与生产技术储备

（1）发行人掌握了完整的研发技术储备

发行人经过20余年的发展，涵盖先导化合物的发现及优化、候选化合物的评价及确立、药物临床前及临床研究、药品注册申报、产业化及商业化等各个环节。研发管理流程清晰，具备创新药研发完整、可控的内控制度。目前形成了肝靶向创新药物研发平台、CMC 研发平台、临床方案设计及开发平台。

详见“问题2”之“一、发行人说明事项”之“（四）授权引进对发行人主营业务、技术体系、知识产权形成过程是否发挥关键作用，发行人主营业务和核心技术体系是否对授权引进存在重大依赖，是否具备完备的研发体系和独立自主的研发能力”之“2、发行人主营业务和核心技术体系是否对授权引进存在重大依赖，是否具备完备的研发体系和独立自主的研发能力”之“（2）发行人已具备完备的研发体系和独立自主的研发能力”。

（2）发行人掌握了完整的生产技术储备

针对预计未来5年内获批上市的核心产品，发行人目前的生产技术储备具体如下：

1）CE-磷苯妥英钠注射液

公司已成功建立 CE-磷苯妥英钠注射液制剂的全套 GMP 生产工艺及质量标准，具备顺利实施商业化生产的能力。

2）甲磺酸帕拉德福韦片

公司已成功建立甲磺酸帕拉德福韦片原料药和制剂的全套 GMP 生产工艺及质量标准，开发了甲磺酸帕拉德福韦片原料药的低成本、环保、原材料易获取的生产工艺，具备实施商业化规模生产的能力。公司正在建设甲磺酸帕拉德福韦片的原料药生产基地。

3）注射用 MB07133

公司已成功建立注射用 MB07133原料药和制剂的全套 GMP 生产工艺及质量标准，开发了注射用 MB07133原料药的低成本、环保、原材料易获取的生产工艺，具备实施规模生产的能力。公司正在建设注射用 MB07133原料药生产基地。

4）富马酸海普诺福韦片

公司已成功建立富马酸海普诺福韦片原料药和制剂的全套 GMP 生产工艺及质量标准，开发了富马酸海普诺福韦片原料药的低成本、环保、原材料易获取的生产工艺，具备实施商业化规模生产的能力。

综上，发行人已掌握了完整的生产技术储备，计划通过募集资金用于建设原料药基地，并拟采用 MAH 模式委托合作伙伴进行制剂的生产和销售。

（三）发行人“具有丰富的中美两地临床开发的成功经验”的表述是否准确，如否，请删除。

招股说明书中“发行人拥有一支具备丰富临床经验和专业技能的临床团队，建立了高效的临床设计开发平台，具有丰富的中美两地临床开发的成功经验。”是基于以下两方面原因：1）发行人临床研发团队中的核心研究人员曾有中国和美国开发新药项目的成功经验；2）发行人研发团队在推进自主研发的项目XTYW001时，在临床前研究阶段已经按照中美注册要求进行研究梳理，计划进行中美双报，加快研发进程，推进全球获批。但鉴于发行人目前无在美国临床开发的实际经历，出于谨慎性考虑，将在招股书中删除“具有丰富的中美两地临床开发的成功经验”的表述。

发行人已在招股说明书“第二节 概览”之“五、发行人技术先进性、研发技术产业化情况以及未来发展战略”之“（一）技术先进性”及“第六节 业务与技术”之“六、公司的核心技术与研究开发情况”之“（一）核心技术来源、先进性、具体表征”之“3、临床方案设计及开发平台”等处修改如下：

“……

发行人拥有一支具备丰富临床经验和专业技能的临床团队，建立了高效的临床设计开发平台。

……”

二、中介机构的核查程序及核查意见

请保荐机构和发行人律师核查上述问题，就发行人核心技术的认定是否准确，发行人是否建立并掌握了完备的核心技术体系、核心技术是否具有先进性

等发表明确意见，说明依据和理由。

（一）核查程序

针对发行人核心技术的认定是否准确，发行人是否建立并掌握了完备的核心技术体系、核心技术是否具有先进性，保荐机构和发行人律师履行了以下核查程序：

1、查阅发行人涉及研发的相关规章制度及组织架构，查阅发行人花名册和核心技术人员、研发团队主要成员的简历；

2、对发行人总经理、研发人员进行访谈，了解公司技术发展、研发团队实力、产品特点及产品研发进度、核心技术平台形成过程及先进性等情况；

3、查阅发行人提供的 HepDirect 技术及其应用的相关文献；

4、查阅发行人承担“国家科技重大专项”项目、被陕西省科技厅认定为陕西省创新药物研究中心及陕西省“四主体一联合”靶向技术创新药物校企联合研究中心的相关资料；

5、查阅发行人取得的发明专利证书、专利申请受理通知书、知识产权许可相关协议；

6、查阅公司在研产品的临床方案、临床进度、数据指标情况，并与同类产品进行对比；

7、查阅发行人向监管部门提交的 IND 申请文件及沟通纪要，了解发行人临床部门在项目研发过程中发挥的作用；

8、查询发行人向监管部门提交的药学研究资料，了解发行人 CMC 研发内容及在项目研发过程中发挥的作用。

9、查阅发行人出具的确认函。

（二）核查意见

经核查，保荐机构认为：

1、发行人核心技术的认定准确。发行人核心技术具有领先性和独创性，能确保其保持行业先进水平；核心技术具有商业价值，已形成相关知识产权且可提

升和突破研发关键环节；核心技术具有可拓展性，能丰富发行人的研发管线，完善发行人的研发体系，提高发行人研发和生产的效率、质量和收益，形成较高临床价值的创新药品和商业价值，能够不断地用以创新开发，为发行人持续创造商业价值。

2、发行人已建立并掌握了完备的核心技术体系。发行人已完整地形成了三大核心技术平台，即肝靶向创新药物研发平台、CMC 研究平台、临床方案设计及开发平台，建立一套完整的新药研发体系，涵盖先导化合物的发现与优化、候选药物的评价与确立、药物临床前研究及临床开发、药物注册申报及商业化等各个环节。

3、发行人核心技术具有先进性。基于肝靶向创新药物研发平台的技术优势，发行人已研发出三款治疗肝病相关产品进入临床试验阶段。甲磺酸帕拉德福韦片**已完成** III 期临床试验**的核心临床阶段并提交 Pre-NDA 会议沟通申请**，注射用 MB07133、富马酸海普诺福韦片分别处于 II 期**临床试验第二阶段**、**Ic/IIb** 期临床试验，同时，发行人积极推进 **XTYW001的临床前研究并已提交 IND 且获得受理**。依托 CMC 研究平台在化学合成工艺优化技术、盐型和晶型开发技术和制剂开发技术等方面的优势，该平台为发行人第一阶段发展带来经济效益，为第二、三阶段创新药的研发提供可靠的技术支持。依托临床方案设计及开发平台，发行人目前已有4款产品处于临床阶段，同时积极探索联合用药方案，现有临床试验数据均展现出较高的临床价值。

问题 4：关于委托研发

根据申报材料，发行人研发及生产设备主要为色谱仪、溶出仪、变压器等，设备成新率较低，资产净值 117.74 万元；发行人与多家企业签订了临床研究委托协议以及合作研发协议，报告期内研发外包采购金额占研发投入的比重分别为 61.20%、57.57%、76.96%和 55.74%。

请发行人说明：（1）研发设备的具体用途，与核心管线对应关系，成新率较低的原因，能否保障公司自主开展创新药等研发活动；（2）区分产品和研究阶段，以表格简要列示发行人与第三方研发机构签订的协议及主要内容，分析发行人在产品研发过程中发挥的主要作用，是否对外部机构研发存在重大依赖。

请保荐机构和发行人律师核查上述问题，就发行人是否具备自主研发和持续创新能力发表明确意见，说明依据和理由。

【回复】

一、发行人说明事项

（一）研发设备的具体用途，与核心管线对应关系，成新率较低的原因，能否保障公司自主开展创新药等研发活动

1、研发设备的具体用途，与核心管线对应关系

截至2022年6月30日，发行人及其子公司拥有的原值在10万元以上的主要研发设备占研发设备整体原值比例达到69.57%，该等设备状况、具体用途与核心管线对应关系如下：

设备名称	投入使用时间	主要用途	对应核心管线	数量（台/组）	资产原值（万元）	资产净值（万元）	成新率	最新校验时间
高效液相色谱仪	2012 年 9 月至 2019 年 10 月	在药物发现阶段，对新的化学反应进行监控；在药物开发阶段，用于杂质研究和质量控制；在制剂产品的处方工艺开发过程中，用于产品的检测工作，评估产品的质量；在药物生产阶段，用于质量控制和稳定性考察。	甲磺酸帕拉德福韦片 富马酸海普诺福韦片 注射用 MB07133 CE-磷苯妥英钠注射液 XTYW001 XTYW002 XTYW011 XTYW012	10	388.61	57.78	14.87%	2022 年
液相色谱仪质谱联用仪	2016 年 9 月	在药物发现阶段，对新的化学反应进行监控，以及对新合成的分子进行结构鉴定；在药物开发阶段，用于杂质研究和质量控制；在药物生产阶段，用于质量控制和稳定性考察，评估产品的质量。	富马酸海普诺福韦片 甲磺酸帕拉德福韦片 注射用 MB07133 CE-磷苯妥英钠注射液 XTYW001 XTYW002 XTYW011 XTYW012	1	95.73	4.79	5.00%	2020 年
光电实验室净化设备	2013 年 9 月	制剂产品的处方工艺开发，产品关键工艺参数的评估，中试放大，临床样品生产。	甲磺酸帕拉德福韦片 富马酸海普诺福韦片 注射用 MB07133 CE-磷苯妥英钠注射液	1	76.25	3.81	5.00%	不适用
溶出仪	2017 年 8 月	在制剂产品的处方工艺开发过程中，用于产品的检测工作，评估产品的质量；在药物生产阶段，用于质量控制和稳定性考察，评估产品的质量。	甲磺酸帕拉德福韦片 富马酸海普诺福韦片 XTYW001	2	74.36	4.90	6.58%	2022 年
气相色谱仪	2014 年 1 月/2014 年 9 月	在药物开发阶段，用于杂质研究和质量控制；在制剂产品的处方工艺开发过程中，用于产品的检测工作，评估产品的质量；在药物生产阶段，用于质量控制。	富马酸海普诺福韦片 甲磺酸帕拉德福韦片 注射用 MB07133 CE-磷苯妥英钠注射液 XTYW001	2	54.06	2.70	5.00%	2022 年

设备名称	投入使用时间	主要用途	对应核心管线	数量（台/组）	资产原值（万元）	资产净值（万元）	成新率	最新校验时间
纳米激光粒度仪	2015 年 2 月	在药物开发阶段，用于产品质量属性研究及控制；在制剂产品的处方工艺开发过程中，用于产品的质量属性研究和检测工作，评估产品的质量；在药物生产阶段，用于质量检测。	甲磺酸帕拉德福韦片 富马酸海普诺福韦片 XTYW001	1	37.18	1.86	5.00%	2022 年
原子吸收分光光度计	2013 年 9 月	在药物开发阶段，用于杂质研究和质量控制；在药物生产阶段，用于质量控制和稳定性考察，评估产品的质量。	注射用 MB07133 CE-磷苯妥英钠注射液	1	25.94	1.30	5.00%	2021 年
多功能流化床实验机	2016 年 5 月	制剂产品的处方工艺开发，产品关键工艺参数的评估，中试放大。	XTYW001	1	21.20	1.06	5.00%	不适用
真空冷冻干燥机	2015 年 10 月	制剂产品的处方工艺开发，产品关键工艺参数的评估，中试放大。	注射用 MB07133	1	16.50	0.82	5.00%	不适用
旋转式压片机	2020 年 4 月	制剂产品的处方工艺开发，产品关键工艺参数的评估，中试放大，临床样品的生产。	甲磺酸帕拉德福韦片 富马酸海普诺福韦片 XTYW001	1	16.64	9.79	58.83%	不适用
高效包衣机	2014 年 12 月	制剂产品的处方工艺开发，产品关键工艺参数的评估，中试放大，临床样品的生产。	甲磺酸帕拉德福韦片 富马酸海普诺福韦片	2	17.09	0.50	2.93%	不适用
三维运动混合机及相关设备	2014 年 1 月	制剂产品的处方工艺开发，产品关键工艺参数的评估，中试放大，临床样品的生产。	甲磺酸帕拉德福韦片 富马酸海普诺福韦片	5	17.05	0.85	5.00%	不适用
冻干设备	2016 年 2 月	制剂产品的处方工艺开发，产品关键工艺参数的评估，中试放大，保证产品质量。	注射用 MB07133 CE-磷苯妥英钠注射液	1	13.50	0.68	5.00%	不适用
多功能流化床	2014 年 5 月	制剂产品的处方工艺开发，产品关键工艺参数的评估，中试	XTYW001	1	12.82	0.64	5.00%	不适用

设备名称	投入使用时间	主要用途	对应核心管线	数量（台/组）	资产原值（万元）	资产净值（万元）	成新率	最新校验时间
		放大。						
低温涡流破碎机	2016 年 7 月	制剂产品的处方工艺开发，产品关键工艺参数的评估，中试放大，临床样品的生产。	甲磺酸帕拉德福韦片 富马酸海普诺福韦片	1	11.37	0.57	**5.00%**	不适用
紫外可见分光光度计	2013 年 4 月	在药物开发阶段，用于杂质研究和质量控制；在药物生产阶段，用于质量控制和稳定性考察，评估产品的质量。	甲磺酸帕拉德福韦片 注射用 MB07133 富马酸海普诺福韦片 CE-磷苯妥英钠注射液 XTYW001 XTYW002 XTYW011 XTYW012	1	11.30	0.56	**5.00%**	2021 年
电位滴定仪	2021 年 12 月	在药物开发阶段，质量研究；在制剂产品的处方工艺开发过程中，用于产品的检测工作，评估产品的质量；在药物生产阶段，用于质量控制。	甲磺酸帕拉德福韦片 注射用 MB07133 富马酸海普诺福韦片 CE-磷苯妥英钠注射液 XTYW001 XTYW002 XTYW011 XTYW012	1	20.44	**18.50**	**90.50%**	2021 年
合计		-	-	**33**	**910.03**	**111.11**	-	-

2、成新率较低的原因，能否保障公司自主开展创新药等研发活动

（1）成新率较低的原因

成新率即设备的现行价值与其全新状态重置价值的比率，反映了设备的新旧程度。影响设备成新率的因素较多，包括购置时间、设计制造、物理材质、使用维护状态、修理改造周期、使用频率等。发行人研发设备成新率低的主要原因系购置时间**较**久**所致**。发行人2011年开始转型创新药研究后，为满足核心产品的顺利推进和储备产品的研发，在充分利用原有研发设备的基础上，按照研发需求陆续购置了必需的研发设备，如上表所示，主要设备在2015年前后购置，而发行人设备的折旧年限为5年，因此成新率相对较低。

（2）现有设备可以保障公司自主开展创新药等研发活动

在发行人主导研发设计和进程的前提下，将临床前研究和临床试验的部分非核心且根据法律要求需由具备相关资质的机构完成的环节或事项采取委外研究方式解决，相应研发工作所需专用设备由第三方机构自行解决，无需自行购置。发行人自主完成的核心研发环节中所需设备齐备，能够保障公司自主开展创新药等研发活动。

此外，公司聘请第三方专业机构按《药品生产质量管理规范》《中华人民共和国计量法》《中华人民共和国计量法实施细则》及仪器、仪表、量器、衡器相关的计量检定规程及计量校准规范对其自有研发设备进行检定和校准，并相应进行设备更新和维护保养，确保各研发设备的安全、有效运行，且公司已接受过多个产品国家药监局研制现场核查工作，均顺利通过。

综上所述，发行人拥有的研发设备与核心管线的研发需求相匹配，成新率较低具有合理性，多个在研项目均顺利推进，未因设备成新率低影响研发进度，现有设备能够保障发行人自主开展创新药等研发活动。

（二）区分产品和研究阶段，以表格简要列示发行人与第三方研发机构签订的协议及主要内容，分析发行人在产品研发过程中发挥的主要作用，是否对外部机构研发存在重大依赖

1、截至 2022 年 6 月 30 日，发行人核心产品在不同研发阶段和第三方研发机构签订的协议及主要内容

（1）甲磺酸帕拉德福韦片

研发阶段	具体研发活动	发行人自主完成工作	委托第三方机构完成工作	与第三方机构之间协议签订情况	与第三方机构之间协议主要内容
药物早期研究	-	人肝细胞药代动力学研究、动物实验、体外实验及人体 PB/PK 模型实验方案	按照发行人提供的方案和思路，完成实验	2013 年 12 月与中国药科大学签订《技术开发合同书》 2014 年 12 月与中国药科大学签订《关于建立“中国药科大学—新通药物”联合药代动力学实验室协议》	中国药科大学接受发行人委托进行甲磺酸帕拉德福韦片体外试验、药代动力学、动物试验、人体 PB/PK 模型实验、人体生物样本浓度测试及数据分析研究，其应遵守保密条款约定，研究开发成果及相关知识产权归发行人所有
非临床研究	毒理研究	设计生殖毒三段研究方案	按照发行人提供的试验方案，开展毒理学研究并提供研究报告	2020 年 12 月与山东欣博药物研究有限公司签署《技术服务合同书》	山东欣博药物研究有限公司接受发行人委托进行甲磺酸帕拉德福韦生殖毒性研究，主要内容包括在 NMPA 认证的 GLP 实验室中完成甲磺酸帕拉德福韦的生殖毒性研究，出具符合 NMPA 新药申报要求的全套试验资料，其应遵守保密条款约定，研究开发成果及相关知识产权归发行人所有
药学研究	原料工艺开发及优化、临床样品生产、工艺验证	1、原料工艺开发和优化； 2、中试放大研究； 3、制定原料工艺规程； 4、I、II 期临床试验原料制备；	无	无	无

研发阶段	具体研发活动	发行人自主完成工作	委托第三方机构完成工作	与第三方机构之间协议签订情况	与第三方机构之间协议主要内容
		5、制定质量标准，进行质量研究及稳定性研究			
		1、指导和监督 CDMO 生产原料； 2、解决技术难题及审核技术报告； 3、优化及升级质量标准，进行稳定性研究	按照发行人提供的工艺方案，在符合 GMP 条件的原料药车间进行工艺重现和 III 期临床试验原料药生产	2019 年 7 月与凯莱英签订《技术服务合同》	凯莱英在接受发行人提供的工艺基础上，结合自身设备，按照符合美国 FDA 与中国 NMPA 的法规标准，进行 Pradefovir（ASYM-124462）工艺重现和相应的优化，其应遵守保密条款约定，研究开发成果及相关知识产权归发行人所有
				2019 年 7 月与凯莱英签订《生产服务合同》	凯莱英接受发行人委托进行 Pradefovir（ASYM-124462）的一个批次的 API 生产，其应遵守保密条款约定，研究开发成果及相关知识产权归发行人所有
			按照发行人提供的工艺方案，在符合 GMP 条件的原料药车间进行工艺重现和产业化工艺验证	2021 年 9 月与浙江普洛康裕制药有限公司签订《甲磺酸帕拉德福韦项目研发及生产服务合同》	浙江普洛康裕制药有限公司在接受发行人提供的工艺基础上，结合自身设备，按照符合 ICH 法规标准，进行甲磺酸帕拉德福韦项目工艺重现和相应的优化，完成多批 API 的生产，其应遵守保密条款约定，研究开发成果及相关知识产权归发行人所有
	制剂处方工艺开发、工艺优化及临床样品生产	1、制剂的处方筛选和优化、工艺开发和优化； 2、制定制剂工艺规程； 3、临床用药生产； 4、制定质量标准，进行质量研究及稳定性研究	无	无	无
临床研究	制定临床研发	临床研究策略制定，包括：技术应用，法规	无	无	无

研发阶段	具体研发活动	发行人自主完成工作	委托第三方机构完成工作	与第三方机构之间协议签订情况	与第三方机构之间协议主要内容
	策略	应用，项目运营、资金和风险管理			
	确定临床研究方案	确定产品定位，确定试验思路和方案设计，制定高质量且具有竞争力的临床研究方案	无	无	无
	实施临床研究	1、监管临床研究期间的运营进度； 2、医学策划，研究方案制定和调整，主导试验进程； 3、药物安全性评估，药物警戒管理； 4、研究中心稽查、把控临床试验整体质量； 5、试验过程中的数据结果监测分析； 6、研究过程中疑难问题处理	按照发行人及药物临床试验管理规范（GCP）等要求，推进临床试验，收集临床试验数据，并对试验数据进行监查	2018 年 1 月与博济医药签订《技术开发（委托）合同》、2019 年 8 月签订《技术开发（委托）合同》	博济医药接受发行人委托进行“甲磺酸帕拉德福韦”项目 II 期、III 期临床研究工作，包括临床试验的组织、实施、监查、项目管理、内部稽查、资料回收、数据管理、统计分析、研究者会议、机构盖章等工作，其应遵守保密条款约定，研究开发成果及相关知识产权归发行人所有
注册申报	确定政策法规、注册策略、申报计划、完成申报	1、根据对法规政策的解读和运用，建立和把控注册策略，完成了 IND 和 III 期临床试验补充申请的申报，并在最短的时间内取得临床批件； 2、临床研究期间变更的补充申请申报； 3、研究期间与 CDE 沟通交流会议，会议资料的撰写和提交、一般性技术问题的咨询等，保证项目研究的合规性和研究顺利进行	无	无	无

（2）注射用 MB07133

研发阶段	具体研发活动	该阶段发行人自主完成工作	委托第三方机构完成工作	与第三方机构之间协议签订情况	与第三方机构之间协议主要内容
药物早期研究	-	临床前药代实验及样品检测方法方案设计	根据发行人方案及要求完成实验	2014 年 12 月与中国药科大学签署《技术开发合同书》	中国药科大学接受发行人委托进行注射用 MB07133 人体生物样本浓度测试及数据分析研究，其应遵守保密条款约定，研究开发成果及相关知识产权归发行人所

研发阶段	具体研发活动	该阶段发行人自主完成工作	委托第三方机构完成工作	与第三方机构之间协议签订情况	与第三方机构之间协议主要内容
					有
非临床研究	毒理研究	根据法规要求和产品特征制定毒理试验的主要方案	根据发行人要求，在 GLP 试验室完成动物给药实验并获得数据	2020 年 12 月与山东欣博药物研究有限公司签署《技术服务合同书》	山东欣博药物研究有限公司接受发行人委托进行 MB07133 重复给药毒性研究，主要内容包括在 NMPA 认证的 GLP 实验室中完成 MB07133 的重复给药毒性研究，出具符合 NMPA 新药申报要求的全套试验资料，其应遵守保密条款约定，研究开发成果及相关知识产权归发行人所有
药学研究	原料工艺开发及优化、临床样品生产	1、原料工艺开发和优化； 2、中试放大研究； 3、制定原料工艺规程； 4、I 期临床原料制备； 5、制定质量标准，进行质量研究及稳定性研究	无	无	无
		1、指导和监督 CDMO 生产 II 期临床用原料； 2、解决技术难题及审核技术报告； 3、优化及升级质量标准，进行稳定性研究	按照发行人提供的工艺方案进行 II 期临床原料药生产	2019 年 4 月与康龙化成签订《委托试验合同》	康龙化成接受发行人委托进行 MB07133 在 GMP 条件下 API 的生产，其应遵守保密条款约定，研究开发成果及相关知识产权归发行人所有
	制剂处方工艺开发、工艺优化及临床样品生产	1、开展制剂的处方筛选和优化、工艺开发和优化； 2、制定制剂工艺规程； 3、I 期临床用药生产； 4、制定质量标准，进行质量研究及稳定性研究	无	无	无
		1、指导和监督 CMO 生产 II 期临床用药； 2、解决技术难题及审核技术报告； 3、优化及升级质量标准，进行稳定性研究	按照发行人提供的工艺方案进行 II 期临床样品制备生产	2019 年 7 月与成都通德药业有限公司签订《“注射用	成都通德药业有限公司接受发行人委托在 GMP 条件下生产“注射用 MB07133”临床研究用药，

研发阶段	具体研发活动	该阶段发行人自主完成工作	委托第三方机构完成工作	与第三方机构之间协议签订情况	与第三方机构之间协议主要内容
				MB07133”临床用药委托加工合同》	其应遵守保密条款约定，研究开发成果及相关知识产权归发行人所有
临床研究	制定临床研发策略	临床研究策略制定，包括：技术应用，法规应用，项目运营、资金和风险管理	无	无	无
	确定临床研究方案	确定产品定位，制定高质量且具有竞争力的临床研究方案	无	无	无
	实施临床研究	1、监管临床研究期间的运营进度； 2、医学策划，设计和撰写研究方案，实时分析研究结果，调整研究策略，主导临床试验进行； 3、掌握产品安全性特征，执行药物警戒活动； 4、研究中心稽查、把控临床试验整体质量； 5、试验过程中的数据结果监测分析； 6、研究过程中疑难问题处理； 7、按照 GCP 要求，推进临床试验的进行，收集临床试验数据，并对数据进行监查； 8、与艾昆纬协议终止后，由发行人自行推进 II 期第二阶段临床试验	就注射用 MB07133 研究方案开展临床服务	2015 年 12 月与精鼎医药研究开发（上海）有限公司签订《工作订单》	精鼎医药受发行人委托就注射用 MB07133 研究方案开展临床服务，其应遵守保密条款约定，研究开发成果及相关知识产权归发行人所有
			根据发行人方案进行 MB07133 项目 II 期第一阶段试验和第二阶段部分患者入组工作	2019 年 12 月与艾昆纬签订《服务主协议》，2022 年 1 月签订了终止协议	艾昆纬接受发行人委托进行 MB07133 项目临床研究，其应遵守保密条款约定，研究开发成果及相关知识产权归发行人所有
			根据发行人方案提供注射用 MB07133 的有效性和安全性的多剂量、多中心、开放、随机 II 期研究的现场管理服务	2020 年 3 月与普蕊斯（上海）医药科技开发股份有限公司签订《临床试验委托合同》	普蕊斯（上海）医药科技开发股份有限公司接受发行人委托提供一项在不可切除的晚期原发性肝癌受试者中评估注射用 MB07133 的有效性和安全性的多剂量、多中心、开放、随机 II 期研究的现场管理服务，其应遵守保密条款约定，研究开发成果及相关知识产权归发行人所有
			根据发行人要求提供注射用 MB07133 II 期临床数据管理与统计分析服务	**2021 年 12 月与北京康特瑞科统计科技有限责任公司签订《临床试验数据管**	**北京康特瑞科统计科技有限责任公司接受发行人委托为评估注射用 MB07133 的有效性和安全性的多剂量、多中心、开放、随机 II**

研发阶段	具体研发活动	该阶段发行人自主完成工作	委托第三方机构完成工作	与第三方机构之间协议签订情况	与第三方机构之间协议主要内容
				理与统计分析服务合同》	期研究提供数据管理与统计分析服务
			根据发行人方案提供注射用 MB07133 联合用药的有效性和安全性的多剂量、开放、I/IIa 期研究的临床研究服务	2022年2月与北京康特瑞科统计科技有限责任公司签订《临床试验数据管理与统计分析服务合同（MB07133联合用药Ib/IIa期）》技术服务合同	北京康特瑞科统计科技有限责任公司接受发行人委托为评估注射用MB07133联合信迪利单抗在原发性肝癌受试者中的安全性和有效性的多剂量、开放I/IIa期研究提供数据管理与统计分析服务
				2022 年 2 月与普蕊斯（上海）医药科技开发股份有限公司签订《评估注射用 MB07133 联合信迪利单抗在原发性肝癌受试者中的安全性和有效性的多剂量、开放 I/IIa 期研究》服务合同	普蕊斯（上海）医药科技开发股份有限公司接受发行人委托为评估注射用 MB07133 联合信迪利单抗在原发性肝癌受试者中的安全性和有效性的多剂量、开放 I/IIa 期研究临床试验提供现场管理服务
				2022 年 6 月与吉林大学签订《评估注射用 MB07133 联合信迪利单抗在原发性肝癌受试者中的安全性和有效性的多剂量、开放 I/IIa 期研究》服务合同	吉林大学接受发行人委托提供一项关于注射用 MB07133 联合信迪利单抗 39 例有效病例的临床研究的服务
注册申报	确定政策法规、注册策	1、完成 IND 的申报； 2、单药 II 期临床试验补充申请和联合用药	无	无	无

研发阶段	具体研发活动	该阶段发行人自主完成工作	委托第三方机构完成工作	与第三方机构之间协议签订情况	与第三方机构之间协议主要内容
	略、申报计划	IND 申报，并在最短的时间内取得临床批件； 3、研究期间与 CDE 沟通交流会议的资料的撰写和提交，一般性技术问题的咨询等，保证项目研究合规性和顺利注册申报			

（3）富马酸海普诺福韦片

研发阶段	具体研发活动	该阶段发行人自主完成工作	委托第三方机构完成工作	与第三方机构之间协议签订情况	与第三方机构之间协议主要内容
药物早期研究	候选化合物筛选及确定	不同构型化合物的合成，确定并选择体内药效模型生物活性测试方案	按照发行人提供的试验方案完成试验	2013 年 3 月与瀚盟生物技术（天津）有限公司签订《项目检测服务合同》	瀚盟生物技术（天津）有限公司接受发行人委托进行 TDF 和 HTS 在大鼠肝脏和肾脏分布情况研究，其应遵守保密条款约定，研究开发成果及相关知识产权归发行人所有
				2014 年 12 月与中国中医科学院中药研究所签订《技术服务合同》	中国中医科学院中药研究所接受发行人委托进行 1.1 类化学新药 HTS 样品抗乙肝病毒的体内药效学研究，具体为进行两种动物模型中抗 HBV 活性研究，其应遵守保密条款约定，研究开发成果及相关知识产权归发行人所有
				2019 年 1 月与上海药明康德新药开发有限公司签订《技术服务合同》	上海药明康德新药开发有限公司接受发行人委托进行非临床试验项目 XAXT-20181116 技术服务工作，评价不同构型的化合物在 AAV/HBV 小鼠模型中抗 HBV 活性，其应遵守保密条款约定，研究开发成果及相关知识产权归发行人所有

研发阶段	具体研发活动	该阶段发行人自主完成工作	委托第三方机构完成工作	与第三方机构之间协议签订情况	与第三方机构之间协议主要内容
非临床研究	药理、毒理、药效、药代动力学等	根据法规要求和产品特征制定药理、毒理、药效、药代动力学等试验方案，监督实验执行过程，审核实验报告	按照发行人要求实施实验，提供实验报告	2015 年 12 月与江苏鼎泰药物研究股份有限公司、南京拜康医药技术开发有限公司签署《技术合同书（技术开发）》	江苏鼎泰药物研究股份有限公司、南京拜康医药技术开发有限公司接受发行人委托进行 HTS 的非临床药代动力学研究，出具符合 CFDA 新药申报要求的全套试验资料，其应遵守保密条款约定，研究开发成果及相关知识产权归发行人所有
				2015 年 9 月与山东欣博药物研究有限公司签订《技术服务合同书》	山东欣博药物研究有限公司根据发行人要求进行 HTS 临床前动物的毒理学研究，出具符合 CFDA 申报要求的试验资料，其应遵守保密条款约定，研究开发成果及相关知识产权归发行人所有
				2016 年 5 月与上海药明康德新药开发有限公司签订《技术服务合同》	上海药明康德新药开发有限公司接受发行人委托进行非临床试验项目 XAXT-20160412 技术服务工作，应用 AAV/HBV 模型评价发行人候选化合物体内抗乙肝病毒药效，其应遵守保密条款约定，研究开发成果及相关知识产权归发行人所有
				2022 年 6 月与山东欣博药物研究有限公司签订《技术服务合同书》	**按新药申报临床前研究技术要求、新药临床前研究技术指导原则的要求，在 NMPA 认证的 GLP 实验室中完成 HTS 的重复给药毒性研究，出具符合 NMPA 新药申报要求的全套试验资料**
药学研究	原料工艺开发及优化、临床	1、原料工艺开发和优化； 2、中试放大研究；	无	无	无

研发阶段	具体研发活动	该阶段发行人自主完成工作	委托第三方机构完成工作	与第三方机构之间协议签订情况	与第三方机构之间协议主要内容
	样品生产	3、制定原料工艺规程； 4、Ia 期临床原料制备； 5、制定质量标准，进行质量研究及稳定性研究			
		1、指导和监督 CMO 生产 Ib/IIa 期临床原料； 2、解决技术难题及审核技术报告； 3、优化及升级质量标准，进行稳定性研究	按照发行人提供的工艺方案进行工艺重现和 Ib/IIa 期临床原料药生产	2019 年 6 月与凯莱英签订《技术服务合同》	凯莱英在接受发行人提供的工艺基础上，结合自身设备，按照符合美国 FDA 与中国 NMPA 的法规标准，进行 HTS 工艺重现和相应的优化，其应遵守保密条款约定，研究开发成果及相关知识产权归发行人所有
				2019 年 6 月与凯莱英签订《生产服务合同》	凯莱英接受发行人委托进行 HTS 的一个批次的 API 生产，其应遵守保密条款约定，研究开发成果及相关知识产权归发行人所有
	制剂处方工艺开发、工艺优化及临床样品生产	1、开展制剂的处方筛选和优化、工艺开发和优化、中试研究； 2、制定制剂工艺规程； 3、生产临床样品； 4、制定质量标准，完成方法验证，进行稳定性考察	无	无	无
临床研究	制定临床研发策略	临床研究策略制定，包括：技术应用，法规应用，项目运营、资金和风险管理	无	无	无
	确定临床研究方案	确定产品定位，制定高质量且具有竞争力的临床研究方案	无	无	无
	实施临床研究	1、监管临床研究期间的运营进度； 2、医学策划，设计和撰写研究方案，实时分析研究结果，调整研究策略，主导临床试验进行； 3、掌握产品安全性特征，执行药物警戒活	按照发行人提供的临床研究方案及药物临床试验管理规范（GCP）等要求，开展 Ia 期临	2019 年 5 月与方达医药签订《服务协议》、2020 年 2 月签订《补充协议》	方达医药接受发行人委托从事评价富马酸海普诺福韦片在健康受试者中的多剂量单次给药安全性、耐受性及药代动力学研究，其应遵守保密条款约定，研究开

研发阶段	具体研发活动	该阶段发行人自主完成工作	委托第三方机构完成工作	与第三方机构之间协议签订情况	与第三方机构之间协议主要内容
		动； 4、研究中心稽查、把控临床试验整体质量； 5、试验过程中的数据结果监测分析； 6、研究过程中疑难问题处理； 7、按照 GCP 要求，推进临床试验的进行，收集临床试验数据，并对数据进行监查； 8、Ib/IIa 期临床试验的实施均由发行人自主完成	床研究		发成果及相关知识产权归发行人所有
			按照发行人提供的临床研究方案及药物临床试验管理规范（GCP）等要求，开展 Ib/IIa 期临床研究	**2021 年 12 月与吉林大学第一医院签订《评价富马酸海普诺福韦（HTS）片多剂量多次给药在慢性乙型肝炎患者中的耐受性、药效学以及药代动力学的单中心、随机、开放、阳性药物对照的 Ib/IIa 期临床试验》合同**	**吉林大学第一医院接受发行人委托在 I 期药物临床试验病房进行临床试验**
注册申报	确定政策法规、注册策略、申报计划	1、完成 IND 申请的申报，并顺利取得临床试验通知书； 2、在临床研究期间，及时跟踪进度和法规变化，保证项目的研究合规性和研究顺利进行	无	无	无

（4）CE-磷苯妥英钠注射液

研发阶段	具体研发活动	该阶段发行人自主完成工作	委托第三方机构完成工作	与第三方机构之间协议签订情况	与第三方机构之间协议主要内容
非临床研究	毒理研究	制定特殊安全性试验方案，包括体外溶血性试验、全身主动过敏试验、被动皮肤过敏试验、静脉注射局部刺激试验和肌肉注射局部刺激试验	根据发行人要求，在 GLP 试验室完成实验并获得数据	2019 年 4 月与山东欣博药物研究有限公司签署《技术服务合同书》	山东欣博药物研究有限公司接受发行人委托进行磷苯妥英钠注射液临床前制剂安全性研究，其应遵守保密条款约定
药学研究	制剂处方工艺开发、工艺优化及临床样品生产、	1、制剂工艺优化、中试研究； 2、制定制剂工艺规程； 3、制定质量标准，进行质量研究及稳定性	无	无	无

研发阶段	具体研发活动	该阶段发行人自主完成工作	委托第三方机构完成工作	与第三方机构之间协议签订情况	与第三方机构之间协议主要内容
	工艺验证	研究			
		1、指导和监督 CMO 生产临床用药、完成工艺验证； 2、解决技术难题及审核技术报告； 3、优化及升级质量标准，进行稳定性研究	按照发行人提供的工艺方案进行临床样品制备生产，同时完成工艺验证	2020 年 3 月与成都通德药业有限公司签订《产品委托试制协议书》	成都通德药业有限公司接受发行人委托进行 CE-磷苯妥英钠注射液临床研究用样品生产及工艺验证，其应遵守保密条款约定，研究开发成果及相关知识产权归发行人所有
临床研究	制定临床研发策略	临床研究策略制定，包括：技术应用，法规应用，项目运营、资金和风险管理	无	无	无
	确定临床研究方案	确定产品定位，制定高质量且具有竞争力的临床研究方案	无	无	无
	实施临床研究	1、监管临床研究期间的运营进度； 2、研究中心稽查、把控临床试验整体质量； 3、试验过程中的数据结果监测分析； 4、研究过程中疑难问题处理	根据发行人要求，按照药物临床试验管理规范（GCP）等规定，推进临床试验的进行，收集临床试验数据，并对试验数据进行监查	2020 年 9 月与广东奇方、国信医药签订《技术服务合同》	国信医药接受发行人委托组织完成 CE-磷苯妥英钠注射液肌肉注射人体内生物等效性试验，其应遵守保密条款约定，研究开发成果及相关知识产权归发行人所有
注册申报	确定政策法规、注册策略、申报计划	1、完成 IND 申报； 2、与 CDE 沟通交流会议资料的撰写、资料的提交和会议召开，包括 Pre-IND、临床研究期间临床试验方案变更和 Pre-NDA 沟通交流会议等，保证项目研究的合规性、缩短报批时间； 3、完成上市许可申请的申报	无	无	无

2、发行人在产品研发过程中发挥主要作用，不存在对外部机构研发重大依赖

发行人创新药物研发体系中核心研发环节均由发行人自主完成，在产品研发过程中发挥主要作用。在发行人制定方案、管理进程及监督执行的前提下，委托第三方研发机构进行以下工作：（1）委托第三方 GLP 实验室进行临床前药理、药效、毒理、药代试验；（2）委托第三方 GMP 生产车间生产临床样品（原料药、部分制剂）；（3）委托 CRO 进行部分临床试验。就前述委托研发活动，具体说明如下：

（1）委托第三方 GLP 实验室进行临床前药理、药效、毒理、药代试验

发行人制定试验方案，委托第三方 GLP 实验室开展临床前药理、药效、毒理、药代试验。同时，发行人需要管理试验进程及质量，并对试验报告进行技术审核。

以上委托试验，在行业内有多家机构可以完成，供应商具有可替代性。发行人与供应商签订的合同明确约定各项研究成果归发行人所有，亦约定了保密条款，明确保密内容和双方的责任义务。

（2）委托第三方 GMP 生产车间生产临床样品（原料药、部分制剂）

发行人制定生产工艺方案，委托第三方 GMP 生产车间进行临床样品的生产，并协助解决生产过程中的技术难点，最终经发行人检验原料、制剂符合质量标准，且各项记录报告符合要求，完成临床样品的签收。

以上委托生产，在行业内有多家机构可以完成，供应商具有可替代性。发行人与各供应商签订的合同均明确约定各项研究成果归发行人所有，亦约定了保密条款，明确保密内容和双方的责任义务。

（3）委托 CRO 进行部分临床试验

临床试验一般分为探索性临床试验和确证性临床试验。随着试验的不断深入，涉及的病例数、研究中心会随之增加。发行人一般依据病例数情况及计划涉及试验中心的多少决定是否需要 CRO 涉入。早期探索性试验或 10 个以下研究中心的临床试验基本由发行人自行承担。对于入组人数庞大及研究中心众多

的项目，发行人在对项目进行有针对性的方案设计及整体把控的前提下，按需向 CRO 进行采购，将项目部分执行层面的非核心环节及有法规要求的事项委托 CRO 完成，委外内容不涉及发行人在研产品的核心技术。在委托 CRO 进行临床试验时，发行人临床研究中心负责监管临床研究期间的运营进度、研究中心稽查、把控临床试验整体质量、监测及分析试验过程中的数据结果、处理解决临床研究过程中疑难问题、审核统计分析计划、确定统计分析方法、审核统计分析报告及临床研究总结报告等。

发行人委托 CRO 进行的临床试验，在行业内有多家机构可以完成，供应商具有可替代性。发行人与供应商签订的合同明确约定各项研究成果归发行人所有，亦约定了保密条款，明确保密内容和双方的责任义务。

综上所述，在产品研发过程中，核心研发工作均由发行人自主完成；在制定方案、管理进程及监督执行的前提下，发行人委托第三方 GLP 实验室进行临床前药理、药效、毒理、药代试验，以及委托第三方 GMP 车间生产临床样品，符合法规要求和行业惯例；在制定临床研究方案和管控临床试验进度、质量的前提下，发行人委托 CRO 进行部分临床试验，符合行业惯例。以上第三方机构均具有可替代性，发行人与第三方机构签订的合同明确约定了保密条款及知识产权归属条款，确保发行人的权益。因此，发行人在产品研发过程中发挥了主导作用，不存在对第三方研发机构的重大依赖。

二、中介机构的核查程序及核查意见

请保荐机构和发行人律师核查上述问题，就发行人是否具备自主研发和持续创新能力发表明确意见，说明依据和理由。

（一）核查程序

保荐机构和发行人律师履行了以下核查程序：

（1）访谈发行人技术人员，了解公司研发活动的主要环节及研发设备的投入和使用情况，了解公司自主研发所必须的研发设备是否齐备且有效运行；

（2）保荐机构根据企业固定资产盘点计划制定监盘计划，在监盘过程中询问了解、观察研发设备等固定资产是否正常运行、是否存在毁损、闲置等情形，并判断是否存在减值的迹象；发行人律师实地调查发行人的部分重要研发设备；

（3）获取发行人研发设备明细表、固定资产折旧政策、原值在 10 万元以上的主要研发设备的采购凭证，对研发设备折旧进行测算，与公司账面记录折旧进行核对；

（4）查阅发行人的合作研发协议、委外研发合同、研发项目临床批件、临床试验方案、临床试验总结报告等，访谈相关研发项目负责人，了解公司现有各管线的研发进度及合作研发情况、第三方研发机构对发行人研发的贡献程度；

（5）查阅《药品注册管理办法》等相关法律法规，通过公开渠道了解新药研发的各个环节及涉及的重点工作内容及法规要求；保荐机构亦查看了行业研究报告、期刊文献。

（6）查阅发行人出具的确认函。

（二）核查意见

经核查，保荐机构和发行人律师认为：

发行人建立了一套完整的新药研发体系，涵盖先导化合物的发现与优化、候选药物的评价与确立、药物临床前研究及临床开发、药物注册申报及商业化等各个环节，目前形成了肝靶向创新药物研发平台、CMC 研究平台、临床方案设计及开发平台三大技术平台。

目前，发行人拥有**8个主要在研产品**，其中1个产品已经提交上市许可申请，1个产品**已完成** III 期临床试验**的核心临床阶段并提交 Pre-NDA 会议沟通申请**、1个产品处于 II 期临床试验第二阶段、1个产品处于 **Ic/IIb** 期临床试验阶段、**1个产品 IND 申请已获受理**。针对前述产品，发行人已取得发明专利8项。

在产品研发过程中，核心研发工作均由发行人自主完成；在制定方案、管理进程及监督执行的前提下，发行人委托第三方 GLP 实验室进行临床前药理、药效、毒理、药代试验，以及委托第三方 GMP 车间生产临床样品，符合法规要求和行业惯例；在制定临床研究方案和管控临床试验进度、质量的前提下，发行人委托 CRO 进行部分临床试验，符合行业惯例。

同时，发行人引进来自国内外著名药企的资深科学家，进一步提升研发团队的创新能力。**截至本问询回复出具日**，发行人拥有研发人员**48**名，其中，核

心技术人员5名，主要研发人员均具有创新药研发背景，发行人研发团队的建设有利于发行人自主创新能力的延续和提升。

综上所述，保荐机构和发行人律师认为，发行人具备自主研发和持续创新能力。

问题5：关于甲磺酸帕拉德福韦片

根据申报材料和公开资料，当前慢性乙肝治疗一线用药为 TDF、TAF 和 ETV，ADV 存在起效慢、病毒耐药变异、肾功能损害等问题，《慢性乙型肝炎防治指南（2019）》不建议将其用于 HBV 感染者的抗病毒治疗。发行人甲磺酸帕拉德福韦片产品是用于治疗慢性乙肝的1类创新药，属于肝靶向阿德福韦前药。该条管线在发行人引进前，已由 Metabasis 公司在美国完成了 II 期临床试验，发行人在引进后按照原 CFDA 的法规要求对其重新进行了临床试验，并补充完善了相关临床前研究，目前已推进至临床 III 期。根据当前与 TDF 的对照研究数据，发行人多个关键指标与 TDF 相当，直观数据优于 TDF，其中部分指标未达到统计学显著差异。目前发行人该产品面临以下风险：化合物结构专利已于2020年到期，发行人仅掌握优化后晶体的专利保护、产品适应症制药用途的保护等专利；已有多款乙肝治疗药物在国内获批上市销售，并有多个药物处于不同的临床试验阶段，还将与上述原研品种各自化合物专利到期后的仿制药展开竞争；同类药物 ETV、TDF 已被纳入集中采购目录，药物销售价格大幅下降。

请发行人披露：当前乙肝治疗药品市场及核苷（酸）类药物市场的竞争格局，相同适应症在研药品的比较及进展情况。

请发行人说明：（1）甲磺酸帕拉德福韦片的有效药物成分，认定其具有肝靶向性的客观依据，是否符合特定标准或行业公认要求；（2）甲磺酸帕拉德福韦片项目境外进展具体情况，Metabasis 是否已开展 III 期临床试验并顺利推进至上市审批阶段，如否，请分析具体原因，发行人是否面临同样风险；（3）发行人引进该项产品后，CFDA 要求发行人从临床前研究开始重新进行临床试验的原因，是否存在不认可境外研究数据的情形；（4）阿德福韦作为二线治疗用药的原因和主要问题，发行人产品作为阿德福韦前药是否仍将面临类似问题；（5）结合当前全球范围内阿德福韦仿制药研发情况，化合物结构专利期限等，

分析发行人掌握优化后晶体和制药用途保护专利对其产品研发上市是否足够；（6）病毒进入抑制剂、病毒转录抑制剂、病毒聚合酶抑制剂、核衣壳组装调节剂和 HBsAg 分泌抑制剂等机制药物相较于核苷（酸）类药物的优劣势，结合当前乙肝治疗药品市场的竞争格局，已进入 III 期临床试验的乙肝药物情况及种类等，分析其与甲磺酸帕拉德福韦片的优劣势对比情况；（7）结合该产品与 TDF 的部分对照数据未达到统计学显著差异，说明认定“多个关键指标与 TDF 相当，直观数据优于 TDF”的依据是否充分，如否，请删除招股说明书相关披露内容，并进一步分析是否存在获批风险。

【回复】

一、发行人披露事项

当前乙肝治疗药品市场及核苷（酸）类药物市场的竞争格局，相同适应症在研药品的比较及进展情况

发行人已在招股说明书“第六节 业务与技术”之“二、发行人所处行业的基本情况及竞争状况”之“（三）乙型肝炎药物市场概览”之“4、乙肝创新药物竞争格局”处补充和更新披露如下：

“……

中国乙肝感染数量庞大，约占全球的三分之一，使得中国成为乙肝抗病毒药物主要市场之一。乙肝治疗目前可归纳为三大治疗方案，直接抑制病毒繁殖（抗病毒治疗）、功能性治愈及完全治愈。抗病毒治疗是基础的治疗方法，目前已上市的药品均为抑制病毒的药物，主要分为核苷（酸）类和干扰素类药物。

目前主流用药是核苷（酸）类药物，2019 年中国乙肝抗病毒药物市场规模为 109.1 亿元，其中核苷（酸）类药物占比为 79.9%，约 87.2 亿元，非核苷（酸）类药物占比为 20.1%，约为 21.9 亿元。在《慢性乙型肝炎防治指南（2019 年版）》**和《慢性乙型肝炎基层诊疗指南（实践版 2020）》**中，明确提出首选富马酸替诺福韦二吡呋酯（TDF）、丙酚替诺福韦（TAF）、恩替卡韦这三款药物为乙肝治疗一线药物；另外，豪森药业的艾米替诺福韦片（TMF）已于 2021 年 6 月获批上市。恩替卡韦作为早期的核苷类似物药物，相比 TDF 与 TAF，其抗病毒作用相对较弱。与使用 TAF 和 TDF 治疗的患者相比，使用恩替卡韦治

疗的患者，在 5 年和 10 年发生肝硬化及肝癌等肝脏并发症方面存在相对更高的风险。同时，与 TDF 和 TAF 相比，恩替卡韦存在相对较高的耐药性。因此，恩替卡韦由于治疗效果上存在不足，与目前已经上市的 TDF、TAF 以及 TMF 等新一代核苷酸类药物的可比性不足。

综上所述，目前发行人甲磺酸帕拉德福韦片的主要竞品为核苷酸类药物 TDF、TAF 和 TMF。

（1）乙肝治疗核苷（酸）类药物市场竞争格局，已上市产品与甲磺酸帕拉德福韦的优劣势对比

富马酸替诺福韦二吡呋酯（TDF）、丙酚替诺福韦（TAF）和艾米替诺福韦片（TMF）均已被纳入国家医保报销目录。富马酸替诺福韦二吡呋酯（TDF）于 2015 年入选国家医保报销目录，当年医保价格为 490 元/30 片，据弗若斯特沙利文数据，2020 年 TDF 的销售额为 18.21 亿元，占核苷（类）药物市场份额占比为 23.3%。丙酚替诺福韦（TAF）于 2019 年入选国家医保报销目录，当年医保价格为 539.4 元/30 片，据弗若斯特沙利文数据，2020 年 TAF 的销售额为 3.37 亿元，占核苷（类）药物市场份额占比为 4.3%。艾米替诺福韦片（TMF）于 2021 年入选国家医保报销目录，当年医保价格为 456 元/30 片，尚无 TMF 的销售数据。

……

甲磺酸帕拉德福韦片与已上市核苷（酸）类药物的优劣势对比情况如下：

……

（2）乙肝治疗干扰素药物市场竞争格局，干扰素类药物与核苷（酸）类药物的优劣势对比

目前已获批上市的另一类乙肝治疗类药物为干扰素类药物。干扰素是一类糖蛋白，能够调节免疫，非特异性地诱导一些编码细胞内或分泌到细胞外的对感染细胞或未感染细胞起直接或间接抗病毒作用的蛋白，并且促进某些免疫细胞的分化和激活，发挥其治疗慢性乙肝的作用。

对比核苷（酸）类药物，干扰素单独用药抗病毒能力弱，疗效不理想。尽

管其耐药变异较少，乙肝 e 抗原血清学转换率较高，但给药途径为皮下注射给药，导致患者治疗依从性较差，存在一定的抵触情绪；应用干扰素治疗后患者药物不良反应较为明显；对于合并肝功能损害者应用干扰素抗病毒治疗可加重病人的肝功能损害程度，肝功能失代偿者需避免应用干扰素。部分研究数据显示，干扰素与核苷类联合用药可能在今后乙肝治愈的方案中起到作用，但仍需进一步数据证明；因此，作为乙肝治疗用药干扰素整体用药情况较为局限，并非主流用药。

中国已上市及在研干扰素类抗乙肝病毒药物如下表所示：

药物名称	公司	临床分期	首次公示时间
重组细胞因子基因衍生蛋白	北京杰华生物技术有限责任公司	已上市	2018
聚乙二醇干扰素 α-2b	默沙东	已上市	2004
聚乙二醇干扰素 α-2a	罗氏	已上市	2003
干扰素 α-2a	罗氏	已上市	1999
干扰素 α-2b	默沙东	已上市	1999
干扰素 α-1b	科兴生物制药股份有限公司	已上市	1996
冻干重组高效复合干扰素	四川辉阳生命工程股份有限公司	III	2015
聚乙二醇化重组人干扰素α2b注射液	安徽安科生物工程（集团）股份有限公司	I	2017
长效干扰素 α2b 融合蛋白	中美福源生物技术（北京）有限公司、天津林达生物科技有限公司	I	2018
重组人血清白蛋白-干扰素α2a融合蛋白注射液	齐鲁制药有限公司	I	2014

注：数据截至**2022年6月30日**，数据来源于 CDE、弗若斯特沙利文分析

（3）已进入 III 期临床试验的乙肝药物情况及种类，分析其与甲磺酸帕拉德福韦片的优劣势对比情况

截至2022年6月30日，已进入 III 期临床试验的乙肝药物情况如下表所示：

药物名称	公司	临床分期	产品分类	首次公示时间
冻干重组高效复合干扰素	四川辉阳生命工程股份有限公司	III	重组复合干扰素	2015/11/4
甲磺酸莫非赛定胶囊	广东东阳光药业有限公司	**IIIa**	核衣壳组装调节剂	2021/12/10

冻干重组高效复合干扰素为干扰素类药物，甲磺酸莫非赛定胶囊为核衣壳

组装调节剂类药物。发行人开发的甲磺酸帕拉德福韦片系核苷酸类药物，与上述药物无法直接进行优劣势比较，但有潜在的联合用药价值。

（4）其他在研乙肝治疗药物，其与核苷（酸）类药物的优劣势对比

除抑制乙肝病毒已经上市的核苷（酸）类药物及干扰素类药物外，其他靶点或机制的抗乙肝药物均为在研中，其中包括病毒进入抑制剂、病毒转录抑制剂、核衣壳组装调节剂、HBsAg 分泌抑制剂**和乙肝免疫疗法**等机制药物。

目前为止，尚无一种药物单独使用可以治愈乙肝，核苷类药物仍是抗病毒的主流治疗手段，也是最为推荐的基础治疗方案。其他不同机制的新药从乙肝感染的各个环节实施干预，各不同功能靶点药物联合用药可能具有更高的机会使 HBV 感染达到功能性治愈。目前已观察到三联疗法可显著降低 HBsAg 水平，可以考虑各种治疗的组合，如核苷（酸）类药物加另外一种或两种药物，如核心蛋白抑制剂、进入抑制剂或 RNAi，不同机制产品的获批对有潜力成为同类最佳药物的甲磺酸帕拉德福韦片具有利好。

不同作用机制类别药物相较于核苷（酸）类药物的优劣势比较见下表：

药品类别	作用机制	优势	劣势
核苷（酸）类药物/（病毒聚合酶抑制剂）	病毒聚合酶抑制剂，通常指核苷（酸）类药物。核苷（酸）类药物作用于 HBV（乙型肝炎病毒）的聚合酶，通过取代病毒复制过程中延长聚合酶链所需的结构相似的核苷，终止链的延长，从而抑制病毒复制。病毒聚合酶抑制剂均包含于核苷类似物药物。	为口服制剂，服用方便；安全性较好，对于存在明显肝硬化症状、肝功能失代偿的乙肝病人同样适用；能快速减少 HBV DNA 的合成，目前抗乙肝的主流治疗手段。	难以清除 HBsAg，无法清除 cccDNA，无法彻底治愈乙肝，停药后容易反弹。
干扰素	干扰素能够调节免疫，非特异性地诱导一些编码细胞内或分泌到细胞外的对感染细胞或未感染细胞起直接或间接抗病毒作用的蛋白，并且促进某些免疫细胞的分化和激活。	耐药变异较少；乙肝 e 抗原血清学转换率较高。	单独用药抗病毒能力弱，疗效不理想；给药途径为皮下注射给药，患者治疗依从性较差；药物不良反应较为明显，会加重合并肝功能损害者的肝功能损害程度，肝功能失代偿者需避免应用干扰素。
病毒进入抑制剂	钠离子-牛磺胆酸-协同转运蛋白（NTCP）受体是 HBV 感	阻断新生 HBV DNA 感染	无法清除 cccDNA 和 HBsAg，尚无药物获

药品类别	作用机制	优势	劣势
	染细胞的功能性受体，此类药物通过对肝细胞表面 NTCP 受体的抑制进而防止乙肝病毒进入正常肝细胞。		批生产
病毒转录抑制剂/RNA 干扰（RNAi）	RNAi 是一种高度特异性和有效的转录后基因沉默方法，合成的小干扰 RNA（siRNA）通过降解 mRNA 来干扰特定靶基因的表达。主要靶向乙肝病毒的 pgRNA 和 mRNA 水平，干扰和破坏病毒 RNA。	siRNA 抑制了 HBsAg 的产生，并可能通过快速 HBsAg 减少和免疫耐受性分解来恢复免疫反应。	主要限制是递送问题，以及不能减少 cccDNA，尚无药物获批生产。
核衣壳组装调节剂	分为两类，以杂芳基二丙啶为代表的 I 类 CpAM 增加了衣壳形成的动力学，并导致错误组装的衣壳的形成，使病毒无法复制；II 类 CpAM 的典型特征是苯基丙烯酰胺，其加速衣壳组装并形成形态学上正常的衣壳，这些衣壳是空的，缺乏病毒 pgRNA 和 HBV 聚合酶。	可以大幅降低 HBV DNA，减少新的 rcDNA 的形成	停药后容易反弹，无法清除 cccDNA，尚无药物获批生产。

注：数据来源于弗若斯特沙利文分析

截至本招股说明书签署日，国**内外**临床在研抗乙肝病毒药物包括病毒进入抑制剂、病毒转录抑制剂、核衣壳组装调节剂和 HBsAg 分泌抑制剂，具体情况如下表所示：

国内				
药品类别	**药物名称**	**公司**	**临床分期**	**首次公示时间**
病毒进入抑制剂	**贺普拉肽**	**上海贺普生物科技有限公司**	**II**	**2021/3/30**
	HH-003 注射液	华辉安健（北京）生物科技有限公司	II	2021/9/3
	HH-006 注射液		**I**	**2022/3/11**
病毒转录抑制剂	GSK3228836 注射液	葛兰素史克	II	2021/4/23
	VIR-2218	腾盛博药医药技术（北京）有限公司	II	2020/6/28
	JNJ-73763989 注射液	西安杨森制药有限公司	II	2020/2/4
	GSK3389404	葛兰素史克	II	2018/5/30
	STSG-0002 注射液	舒泰神（北京）生物制药股份有限公司	I	2019/12/23
	RBD1016	**苏州瑞博生物技术股份有限公司**	**I**	**2021/8/23**
核衣壳组装调节剂	甲磺酸莫非赛定胶囊	广东东阳光药业有限公司	IIIa	2021/12/10

	ABI-H0731 片	艾杉贝瑞生物科技（上海）有限公司	II	2021/1/22
	JNJ-56136379 注射液	西安杨森制药有限公司	II	2020/2/4
	QL-007 片	齐鲁制药有限公司	II	2019/9/18
	GST-HG141 片	福建广生堂药业股份有限公司	Ib	2021/4/29
	ZM-H1505R 片	上海挚盟医药科技有限公司	I	2021/4/16
			II	**2022/8/30**
	KL060332 片	四川科伦博泰生物医药股份有限公司	I	2021/8/31
	HEC121120	**广东东阳光药业有限公司**	**I**	**2020/8/13**
	HRS5091 片	**江苏恒瑞医药股份有限公司**		**2022/2/11**
	LW-231	**上海长森药业有限公司**	**I**	**2022/7/1**
HBsAg 分泌抑制剂	LP-128胶囊	广州麓鹏制药有限公司	I	2021/10/14
	ALG-010133注射液	Aligos Therapeutics	Ia/Ib	2021/6/28
	GST-HG131片	福建广生堂药业股份有限公司	I	2020/8/6
	GST-HG121片		**I**	**2022/7/6**
治疗性乙肝疫苗	**治疗用（合成肽）乙型肝炎疫苗**	**江苏孟德尔基因科技有限公司**	**III**	**2021/4/14**
	BRII-179	**腾盛博药医药技术（北京）有限公司**	**II**	**2021/11/30**
	治疗性乙型肝炎疫苗	**北京生物制品研究所**	**II**	**2020/11/24**
			II	**2014/5/7**
			III	**2014/5/7**
	T101	**天士力创世杰生物制药有限公司**	**II**	**2019/12/2**
	TVAX-008	**远大赛威信生命科学（南京）有限公司**	**I**	**2020/12/24**
其他免疫疗法	**ASC22**	**歌礼生物科技（杭州）有限公司**	**II**	**2020/3/11**
				2020/7/10
	HRS9950片	**江苏恒瑞医药股份有限公司**	**I**	**2020/7/9**
	TQ-A3334片	**正大天晴药业集团股份有限公司**	**I**	**2018/11/30**
			II	**2019/11/18**
	注射用APG-1387	**江苏亚盛医药开发有限公司**	**I**	**2018/5/7**
			II	**2020/6/3**
	162	**养生堂有限公司**	**I**	**2022/4/5**
其他	**ASC42**	**歌礼生物科技（杭州）有限**	**I**	**2021/7/9**

		公司	II	2021/12/1
国外				
药品类别	药物名称	公司	临床分期	首次公示时间
病毒进入抑制剂	Hepcludex（Bulevirtide）	Hepatera Ltd.	II	2016/9/2
病毒转录抑制剂	AB-729	Arbutus Biopharma	II	2021/7/28
	ARO-HBV（JNJ-73763989）	Arrowhead Pharma	II	2020/10/14
	GSK 3228836（IONIS-HBVRx, GSK836）	Ionis Pharma, GSK	II	2016/12/5
	ALG-020572	Aligos Therapeutics	I	2021/8/11
	RG6346（DCR HBVS）	Roche	I	2018/12/11
	ALG-125755	Aligos Therapeutics	I	2022/9/30
核衣壳组装调节剂	Vebicorvir（ABI-H0731）	Assembly Biosciences	II	2021/3/4
				2021/3/29
	JNJ 56136379	Jassen	II	2017/12/5
	RG7907（R07049389）	Roche	II	2020/1/13
	VNRX-9945	Venatorx	I	2021/6/23
	AB-836	Arbutus Biopharma	I	2021/3/1
	ALG-000184	Aligo Therapeutics	I	2020/9/2
	EDP-514	Enanta Pharma	I	2020/7/14
				2019/7/5
				2021/3/5
	ABI-H3733	Assembly Biosciences	I	2020/2/17
				2022/6/10
	JNJ-440（JNJ 64530440）	Alios Biopharma	I	2018/2/20
	ABI-4334	Assembly Biosciences	I	2022/10/6
HBsAg分泌抑制剂	REP 2139	Replicor	II	2015/10/1
	REP 2165	Replicor	II	2015/10/1
治疗性乙肝疫苗	HerberNasvac（ABX-203）	Abivax S.A.	II/III	2014/9/26
	VTP-300	Vaccitech	I/II	2021/3/3

			II	2022/4/25
	GSK3528869A	GSK	II	2022/3/11
	VBI-2601（BRII-179）	VBI Vaccines, Brii Biosciences	II	2021/2/11
	HepTcell	Altimmune	II	2020/12/28
	Vvx001	Viravaxx AG	II	2018/8/10
	GS 4774	GlobeImmune	II	2013/9/17
	CVI-HBV-002	CHA Vaccine Institute	I/II	2016/2/29
			II	2020/2/28
	AIC 649	AiCuris	II	2017/10/24
	TG1050 （T101）	Transgene	I	2015/4/28
	HB-110	Ichor Medical Systems, Genexine	I	2007/8/9
				2012/7/16
	JNJ 64300535	Ichor Medical Systems, Janssen	I	2018/3/13
其他免疫疗法	Lenvervimab（GC1102）	GC Pharma	II	2019/1/14
	RG6084（RO7191863）	Roche	II	2020/1/13
	Selgantolimod（GS9688）	Gilead Sciences	II	2018/4/9
	Vir-3434	Vir Biotech	I	2020/6/9
			II	2021/4/22
	IMC-I109V	Immunocore	I/II	2020/6/10
	Cemiplimab	Regeneron Pharmaceuticals	I/II	2019/8/6
	HLX10	上海复宏汉霖生物制药有限公司	II	2019/10/21
	GS4224	Gilead Sciences	I	2019/8/8
	RG7854（RO7020531）	Roche	I	2016/11/6
			II	2020/1/13
	CRV 431	Hepion Pharmaceuticals	I	2018/7/24
	JNJ 63723283	Janssen Research & Development	I	2022/2/16
其他	EYP001（Vonafexor）	Enyo Pharma	I	2017/9/5
			I	2017/10/25
			I	2018/3/19
			II	2020/4/28

	GSK3965193	GSK	I/II	2022/4/15

注：数据来源于 CDE、弗若斯特沙利文分析

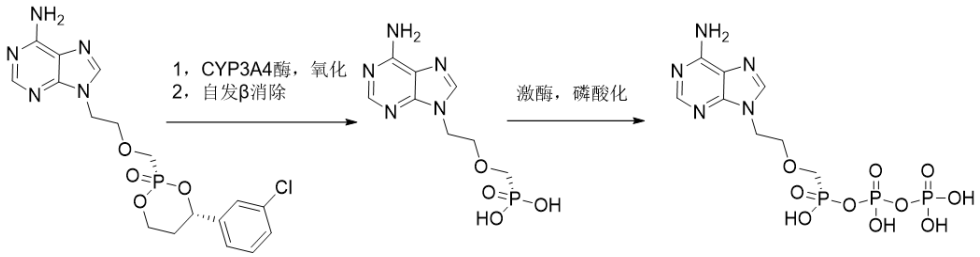
……”

二、发行人说明事项

（一）甲磺酸帕拉德福韦片的有效药物成分，认定其具有肝靶向性的客观依据，是否符合特定标准或行业公认要求

1、甲磺酸帕拉德福韦片的有效药物成分

甲磺酸帕拉德福韦片的有效成分为帕拉德福韦，甲磺酸帕拉德福韦在血液和胃肠道中稳定，只有药物进入肝脏被在肝脏中特异性高表达的 CYP3A4酶氧化后开环，再经 β 消除，才会释放出活性产物单磷酸化阿德福韦。阿德福韦（PMEA）是一种单磷酸腺苷的无环核苷（酸）类似物，其在体内细胞激酶作用下进一步磷酸化生成活性代谢产物阿德福韦二磷酸（PMEApp）。阿德福韦二磷酸与天然底物脱氧腺苷三磷酸竞争，抑制乙型肝炎病毒（HBV）的 DNA 聚合酶（逆转录酶），且可以通过整合到病毒 DNA 链使得 DNA 复制终止，从而抑制乙肝病毒复制。



2、认定其具有肝靶向性的客观依据，符合特定标准或行业公认要求

（1）肝靶向性的认定标准

根据《中国药典》2020年版第四部、《药剂学》第7版，靶向药物是一种比较精准的治疗药物，靶向药物主要分为器官靶向、细胞靶向和分子靶向三大类。其中器官靶向药物主要浓集于某个特定器官、组织或者病变区域，在提高疗效的同时降低对其它组织、器官及全身的毒副作用。

发行人进入临床研究阶段的甲磺酸帕拉德福韦片、注射用 MB07133和富马酸海普诺福韦片均是基于肝靶向创新药物研发平台自主研发的肝脏器官靶向创

新药。

（2）甲磺酸帕拉德福韦肝靶向性客观依据

2004年，发表在《美国化学学会杂志（Journal of the American Chemical Society）》上的论文阐明了 HepDirect 独特的化学结构使得该类前药可以特异性地被 CYP3A4酶氧化，释放活性形式的核苷酸或核苷膦酸，发挥药理作用。由于 CYP3A4酶主要在肝脏细胞中表达，以及前药活化后，带有电荷，活化产物会留在细胞内，从而实现了药物的肝靶向[9]。

2008年，发表在《药物化学杂志（Journal of Medicinal Chemistry）》上的论文阐明了通过肝靶向性修饰，其原药及活性代谢产物阿德福韦的药代动力学发生了根本性变化，最终实现了活性代谢产物浓集于靶器官肝脏，靶器官外浓度显著降低，大鼠口服给药4小时的肝/肾比为2.522，是上市药物阿德福韦酯肝/肾比的18.5倍，猴口服给药24小时的肝/肾比为7.29，是上市药物阿德福韦酯肝/肾比的87.5倍，具有明显的增效减毒效果[10]。

综上，发行人认定甲磺酸帕拉德福韦片具有肝靶向性的客观依据充分，符合医药行业公认要求。

（二）甲磺酸帕拉德福韦片项目境外进展具体情况，Metabasis 是否已开展 III 期临床试验并顺利推进至上市审批阶段，如否，请分析具体原因，发行人是否面临同样风险

1、甲磺酸帕拉德福韦片境外进展具体情况，Metabasis 未开展 III 期临床试验

HepDirect 专有技术专利最初由 Metabasis 公司开发并持有，Metabasis 公司利用该技术开发了多个肝靶向性前药化合物，其中包括阿德福韦的前药-帕拉德福韦。甲磺酸帕拉德福韦的境外具体进展及时间节点如下所示：

2002年，I 期临床试验在美国启动；

2004年，启动 II 期临床试验；

[9] Design, Synthesis, and Characterization of a Series of Cytochrome P450 3A-Activated Prodrugs （HepDirect Prodrugs） Useful for Targeting Phosph（on）ate-Based Drugs to the Liver§[J]. Journal of the American Chemical Society, 2004

[10] Pradefovir: A Prodrug That Targets Adefovir to the Liver for the Treatment of Hepatitis B. Journal of Medicinal Chemistry. 2008 14;51（3）:666-76.

2007年，II 期临床研究完成；

2008年，FDA 同意 Metabasis 开展 III 期临床试验，但在开展前需将临床方案报 FDA 审批，其未向 FDA 提交 III 期临床方案，未开展 III 期临床研究；

2009年，Metabasis 公司由于陷入财务危机，致信 FDA 申请该项目暂停；同年取得 FDA 同意。

如上所述，Metabasis 公司已获准开展 III 期研究，但由于自身经营危机未能启动进一步研究，无法推进至上市审批。2010年，LGND 收购 Metabasis 公司所有项目及资产，2011年，LGND 公司将该产品在中国（含港澳台地区）区域的开发及商业化权利授权给凯华公司，同年凯华公司选择与发行人合作，重新启动甲磺酸帕拉德福韦研究工作。

LGND 主要经营模式是为全球制药公司提供技术和项目服务与支持，不参与药物的研发上市，故在收购 Metabasis 公司后未对甲磺酸帕拉德福韦片、注射用 MB07133及专利中的化合物进行研究开发，而是启动寻找匹配的第三方合作伙伴。目前，LGND 仅将甲磺酸帕拉德福韦项目在中国（含港澳台地区）的权益授权给发行人，未将欧美地区的权益授权给其他公司开发，主要原因为中国的慢性乙肝患者数量和乙肝市场规模在全球范围内最大，而在欧美市场慢性乙肝患者数量和乙肝市场规模较小。

2、发行人不会面临同样风险

甲磺酸帕拉德福韦项目在 FDA 已批准 III 期临床的情况下，未在国外进行 III 期临床阶段开发主要是受到金融危机的影响，Metabasis 公司面临财务危机，无力支持甲磺酸帕拉德福韦的 III 期临床试验。发行人拥有20年研发和运行经验，目前公司经营良好，经过三轮外部融资，经营现金流有保障。公司预计2022年**CE-磷苯妥英钠获批上市，将**逐步为发行人带来稳定的现金流，不会遇到 Metabasis 公司面临的财务风险。

发行人通过对合成工艺的改进、杂质控制水平的提高、新型专利的保护等手段，优化后的甲磺酸帕拉德福韦在国内已完成 Ia、Ib、II 期临床试验**和 III 期临床试验的核心临床阶段并均达到主要、次要疗效指标**。

同时，国内已完成的 II 期临床试验及正在进行的 III 期临床试验均选择了

45mg 甲磺酸帕拉德福韦与一线抗乙肝药物 TDF 进行头对头试验，并未采用 Metabasis 公司进行的30mg 甲磺酸帕拉德福韦与二线抗乙肝药物阿德福韦酯的头对头试验。发行人自主开发甲磺酸帕拉德福韦的 **III 期**临床试验结果表明，对比乙肝治疗一线药物 TDF，甲磺酸帕拉德福韦有效性与 TDF 相当，对骨骼、肾脏的安全性优于 TDF。

因此，发行人不会面临 Metabasis 公司的财务风险，甲磺酸帕拉德福韦**已完成** III 期临床试验**的核心临床阶段并达到主要、次要疗效指标，已于2022年11月提交 Pre-NDA 会议沟通申请，**预计于2023年作为慢性乙肝治疗一线药物申报 NDA。

（三）发行人引进该项产品后，CFDA 要求发行人从临床前研究开始重新进行临床试验的原因，是否存在不认可境外研究数据的情形

发行人引进甲磺酸帕拉德福韦片后，重新进行临床试验的原因主要由于注册法规要求和发行人对产品质量及疗效提高的考虑，具体如下：

1、注册法规要求

（1）临床前药学研究和非临床研究

发行人于2011年合作开发甲磺酸帕拉德福韦片并启动申报 IND 时，根据2007年06月18日经国家食品药品监督管理局公布的《药品注册管理办法》（局令28号）附件2《化学药品注册分类及申报资料要求》，1类新药在申报 IND（临床试验申请）时需要提交全套资料包括药学研究资料和非临床研究资料。

（2）临床方面

《药品注册管理办法》（局令28号）中第十二条“新药申请是指未曾在中国境内上市销售的药品的注册申请”；第三十一条“申请新药注册，应当进行临床试验，临床试验分为 I、II、III、IV 期”；该版《药品注册管理办法》中未明确对国外临床试验数据的接受程度以及范围。因此在申报 IND 之后，发行人需在中国境内从 I 期临床试验开始开展临床试验。

2017年10月，中共中央办公厅和国务院办公厅印发《关于深化审评审批制度改革鼓励药品医疗器械创新的意见》第一条中的第（六）款首次提出：“接受

境外临床试验数据”。2018年7月国家药监局组织制定了《接受境外临床试验数据的技术指导原则》要求，才明确了境外临床试验数据接受的程度和范围。

发行人从 I 期临床试验开始即重新设计了临床方案，启动以一线用药 TDF 为阳性对照的临床试验。2018年，发行人引进的该产品已进入 II 期临床试验，临床方案无论从给药剂量及对照药选择上均不同于境外试验方案，已无须采用境外临床试验数据，**截至本问询回复出具日，**甲磺酸帕拉德福韦片**已完成** III 期临床试验**的核心临床阶段并提交 Pre-NDA 会议沟通申请**，预计**于**2023年**提交新药上市许可申请**。

2、发行人对产品质量和疗效提高的考虑

（1）药学研究方面

发行人重新对原料工艺和制剂处方及工艺进行优化和变更，重新研究后申报，详细描述如下：

原料药工艺及质量研究：发行人在原工艺基础上，减少了工艺步骤，缩短了生产周期；对苛刻的反应条件进行了优化，将反应温度从零下60℃提高至室温；由原来不稳定的、会释放污染气体的起始物料变更为稳定性好、绿色环保的物料；增加手性催化剂，将关键反应立体选择性从5/2提高到70/3；收率提升超过3倍；成本大幅降低。通过合成路线及工艺的优化，提升了产品质量，总杂质由≤8%优化至≤1%；原工艺对基因毒性杂质未进行研究和控制，发行人对13个基因毒性杂质进行研究和控制，提高了产品安全性；在质量研究方面进行了分析方法优化，方法学验证，提升质量标准。

制剂工艺及质量研究：甲磺酸帕拉德福韦对水分敏感，遇水易降解。发行人引进后进行了处方和工艺开发。通过辅料相容性试验，重新筛选了相容性更好的辅料种类，选择含水较低的片剂处方，采用粉末直压工艺，监控生产环境，避免在制剂中引入过多水分，将水分控制在一定范围内，改善其稳定性。发行人重新对其进行了全面的质量研究，收紧杂质限度，提高了产品的质量。

（2）临床方面

发行人坚持以临床价值为导向，根据该产品的试验人群，通过良好的试验设计，准确的应用技术和法规，严格风险把控，本着试验方案针对性、严谨性

及规范化的原则，深入梳理境外临床前及临床试验数据后，认为甲磺酸帕拉德福韦片30mg 对照阿德福韦酯片的临床试验无法支持甲磺酸帕拉德福韦片在国内作为一线用药获批，在乙肝大国中国的市场价值较小。因此，发行人重新设计了临床方案，启动以一线用药 TDF 为阳性对照的临床试验。

在国内进行的 I 期临床试验中，对比境外进行的 I 期临床试验方案，以安慰剂为对照，设计了5、10、30和60mg/天的剂量进行爬坡试验，发行人依据当前乙肝治疗指南及深入分析境外 I 期药代结果，将产品优化的同时临床方案优化为以安慰剂、ADV 和 TDF 作为对照，并将剂量爬坡拓展为10、30、60、75、90和120mg/天，以探索确实可行的疗效、具有竞争性及耐受良好剂量范围。

在国内进行的 II 期临床试验中，对比境外进行的 II 期临床试验方案，以阿德福韦酯为对照，甲磺酸帕拉德福韦的剂量为5、10、20和30mg/天进行在慢性乙肝患者中的剂量范围探索研究，并最后确认相对疗效较好的30mg 为 III 期临床试验的最佳剂量，发行人在甲磺酸帕拉德福韦 II 期临床试验设计时，深入分析境内外 I 期药代及药效结果，在保证患者安全的前提下，选择30、45、60和75mg/天进一步探讨剂量研究，同时选择一线治疗药 TDF 为对照，经过与 TDF 在安全性和有效性方面的综合比较评估，最终确认45mg/天为 III 期确证性临床试验的最佳剂量。现有的临床试验数据表明，发行人的核心产品甲磺酸帕拉德福韦现已具备一线用药的潜力。

III 期临床试验于 2020 年 6 月启动，在 58 家临床中心共入组患者 912 例，于 2021 年 7 月完成患者入组，于 2022 年 7 月已完成 III 期临床试验的核心临床阶段并具备 NDA 申报条件，主要数据显示甲磺酸帕拉德福韦片具有同类最佳药物的潜力，已于 2022 年 11 月提交 Pre-NDA 沟通申请。

a.疗效肯定：甲磺酸帕拉德福韦片的有效性与 TDF 相当，对乙肝病毒具有很强的抑制能力。在采用血清 HBV DNA 不同检测下限（20 IU/ml、29 IU/ml 和 69 IU/ml）标准分析数据显示甲磺酸帕拉德福韦片病毒抑制能力具有优势，尤其在 HBeAg 阳性病人中 HBV pgRNA 下降值显示甲磺酸帕拉德福韦片相比 TDF 具有显著优势，pgRNA 在反映 CHB 患者病情、评估疗效、选择停药时机及预测停药后疾病复发风险等方面均具有较高的临床价值。因此，甲磺酸帕拉德福韦片在有效性方面具有一定优势。

b.安全性好：甲磺酸帕拉德福韦片副作用轻微（主要为 1 级和 2 级不良事件及相关实验室检查异常，病人表现耐受性及预后良好），病人耐受性好，与试验药物相关的不良事件显著低于 TDF，甲磺酸帕拉德福韦片对骨骼的影响表现出显著优势；在肾脏方面显示出较好的安全性，尤其在中老年患者群体中优势更为明显；同时甲磺酸帕拉德福韦片对血脂影响低，长期用药心脑血管疾病隐患小。因此，甲磺酸帕拉德福韦片在安全性方面具有突出的优势。

综上所述，发行人引进该项产品后，原 CFDA 要求发行人从临床前研究、临床研究开始重新进行研究的原因主要系当时药品注册法规要求以及发行人本着以临床价值为导向重新设计了相关临床试验，凸显其临床价值。

（四）阿德福韦作为二线治疗用药的原因和主要问题，发行人产品作为阿德福韦前药是否仍将面临类似问题

1、阿德福韦酯作为二线治疗用药的原因和主要问题

阿德福韦酯是首个核苷酸类批准用于乙肝病毒治疗药物。最初阿德福韦酯作为治疗艾滋病药物研发，相关药物剂量探索试验显示成人每日口服60mg 和120mg 阿德福韦酯时会出现严重的肾毒性。同时有研究发现，阿德福韦酯对乙肝病毒有显著抑制作用。成人每日口服阿德福韦酯对乙型肝炎毒病复制有比较好的抑制作用，能迅速降低 HBV DNA 血浆病毒载量、提高 ALT 复常率、改善肝脏炎症坏死和纤维化，减缓肝纤维化、肝硬化进程。阿德福韦酯治疗慢性乙肝的临床试验表明，受试者给药阿德福韦酯后显示明显量效关系；给药10mg/天能在保持较好的抑制 HBV 病毒疗效的同时对肾脏损害较小。综合评估风险与获益，2002年阿德福韦酯剂量10mg/天给药被 FDA 批准用于治疗成人慢性乙肝，2005年在我国批准进口上市。

阿德福韦酯是阿德福韦（PMEA）的前药，进入体内经非特异性酯酶水解后释放活性代谢产物 PMEA，并无选择性暴露于全身各组织器官，缺少对肝脏组织细胞的特异性选择。动物实验的药代动力学显示，大鼠口服给药4小时的肝／肾比为0.136。由于阿德福韦酯的安全性缺陷，10mg/天的剂量不能有效抑制 HBV 病毒复制，长期服用会导致病毒耐药，且仍然有不同程度的肾毒性和低磷性骨病等报道。因此阿德福韦酯在临床上的应用受到一定限制，尤其与后期获

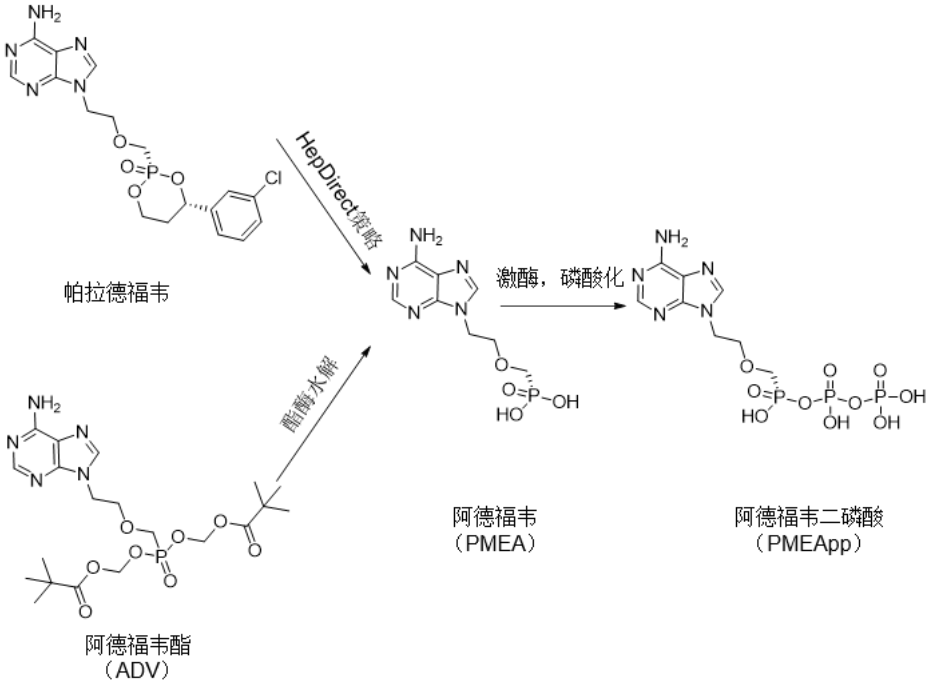
批的 TDF、TAF 等一线药物相比，因此被列为二线治疗药。

根据相关文献报道，在体外实验中，相同剂量的阿德福韦酯的活性代谢产物阿德福韦与替诺福韦二吡呋酯 TDF 的活性代谢产物替诺福韦表现一致。而在体内中，阿德福韦酯活性不如 TDF 的原因为 TDF 的剂量比阿德福韦酯高30倍（每日一次300毫克对比10毫克）[11]。

因此，阿德福韦酯用于二线用药的根本原因在于阿德福韦酯的安全性缺陷限制了阿德福韦酯使用剂量。

2、发行人产品作为阿德福韦前药不会面临类似问题

（1）甲磺酸帕拉德福韦与阿德福韦酯的分子结构完全不同



阿德福韦酯的有效成分为阿德福韦酯，进入体内经非特异性酯酶氧化水解后释放活性代谢产物阿德福韦（PMEA），并无选择性暴露于全身各组织器官，缺少对肝脏组织细胞的特异性选择。动物实验药代动力学显示，大鼠口服给药4小时的肝／肾比为0.136，其肾毒性很高，限制其临床使用剂量。

甲磺酸帕拉德福韦是全新的化合物，经过肝靶向技术修饰，化学分子结构、药代动力学均有别于阿德福韦酯。甲磺酸帕拉德福韦片的有效成分为帕拉德福

[11] Hepatitis B virus wild-type and rtN236T populations show similar early HBV DNA decline in adefovir refractory patients on a tenofovir-based regimen.Journal of Viral Hepatitis, 2013, 20, 131–140.

韦，甲磺酸帕拉德福韦在血液和胃肠道中稳定，只有进入肝脏被在肝脏中特异性高表达的 CYP3A4酶氧化后开环，释放出活性代谢产物阿德福韦（PMEA），其在肝外组织及血液暴露量低，主要浓集于肝脏。动物实验药代动力学显示，大鼠口服给药4小时的肝/肾比为2.522，是上市药物阿德福韦酯肝/肾比的18.5倍；猴口服给药24小时的肝/肾比为7.29，是上市药物阿德福韦酯肝/肾比的87.5倍，具有明显的增效减毒作用。

如上所述，甲磺酸帕拉德福韦与阿德福韦酯的分子结构完全不同，不会面临类似问题。

（2）甲磺酸帕拉德福韦抗病毒能力与一线药物 TDF 相当，远优于阿德福韦酯

1）甲磺酸帕拉德福韦抗病毒能力与一线药物 TDF 相当

II 期临床试验数据表明，甲磺酸帕拉德福韦片45mg 组的血清 HBV DNA 载量下降值、HBeAg 转阴率及肝功复常率等疗效指标与当前一线用药富马酸替诺福韦二吡呋酯片（TDF）300mg 组相当；在肾脏安全性方面的表现优于 TDF。

项目	药物名称及用量	
用药24周	甲磺酸帕拉德福韦片（PDV）/45mg	富马酸替诺福韦二吡呋酯片（TDF）/300mg
主要疗效指标		
血清 HBV DNA 载量下降值（log10 IU/mL）	5.09±1.62	4.79±1.60
次要疗效指标		
完全病毒学应答（%）	54.17	41.67
血清 HBV DNA 较基线下降≧2log10 IU/mL 的受试者百分比（%）	**91.67**	**93.75**
ALT（U/L）平均值	**42.61±25.82**	**39.02±20.63**
ALT 复常率（%）	68.09	68.89
HBeAg 阴转比例（%）	12.12	3.03
HBeAg 血清学转换（%）	10.00	3.33

2）甲磺酸帕拉德福韦抗病毒能力远优于阿德福韦酯

甲磺酸帕拉德福韦片30mg 境外临床**对照**实验数据结果显示：各剂量组均呈现出量效反应关系；甲磺酸帕拉德福韦片30mg 组的疗效远优于阿德福韦酯

10mg 组，同时安全性也优于阿德福韦酯，具体数据见下表：

项目	药物名称及用量	
	甲磺酸帕拉德福韦（30mg）	**阿德福韦酯（10mg）**
HBeAg 阳性		
HBV DNA 不可检测（<169）	56%	14%
HBV DNA<300copies/mL	64%	19%
HBV DNA<400copies/mL	72%	19%
HBV DNA<1000copies/mL	75%	25%
不良事件发生率		
HBV DNA<300copies/mL	SAE 4.5%	——
HBV DNA<400copies/mL	SAE 4.5%	SAE 12.8%

综上，国内 II、III 期临床结果现示成人每天口甲磺酸帕拉德福韦片45mg 疗效与 TDF 口服300mg 组相当，在肾脏安全性方面的表现优于 TDF。国外进行的 II 期临床研究结果显示成人每天口服30mg 甲磺酸帕拉德福韦片疗效远优于阿德福韦酯10mg，安全性也明显好于阿德福韦酯。

（3）帕拉德福韦抗病毒作用强，预计无耐药

国内临床数据表明，帕拉德福韦抗病毒能力与 TDF 相当，且临床试验中均未观察到耐药。

据相关文献报道，阿德福韦酯耐药，病毒突变的情况主要发生在病毒复制超过1,000的病人身上[12]。在体外试验中，阿德福韦与替诺福韦对于突变型病毒抑制活性无明显差异[13]。这些试验表明，帕拉德福韦抗病毒活性与 TDF 相当，能够很好的抑制病毒复制的情况下，耐药性也与 TDF 类似，预计无耐药性。

综上所述，甲磺酸帕拉德福韦片与阿德福韦酯的分子结构和体内代谢途径完全不同；其国内外临床试验数据均表现出良好的有效性和安全性；其抗病毒作用强，预计无耐药，不会面临阿德福韦酯类似问题。有望成为乙肝治疗领域一线用药。

（五）结合当前全球范围内阿德福韦仿制药研发情况，化合物结构专利期

[12] Long-term Therapy With Adefovir Dipivoxil for HBeAg-Negative Chronic Hepatitis B for up to 5 Years. GASTROENTEROLOGY 2006;131:1743–1751.

[13] Hepatitis B virus wild-type and rtN236T populations show similar early HBV DNA decline in adefovir refractory patients on a tenofovir-based regimen. Journal of Viral Hepatitis, 2013, 20, 131–140.

限等，分析发行人掌握优化后晶体和制药用途保护专利对其产品研发上市是否足够

目前已上市的二线治疗药物阿德福韦酯为阿德福韦的前药。虽然甲磺酸帕拉德福韦片与阿德福韦酯均为阿德福韦的前药，但甲磺酸帕拉德福韦通过分子修饰，结构与阿德福韦酯完全不同，其在体内分布和代谢方式与阿德福韦酯也完全不同，两者是完全不同的药物。

1、当前全球范围内阿德福韦仿制药研发情况，化合物结构专利期限情况

阿德福韦酯片在国内的商品名为贺维力，生产企业是葛兰素史克（天津）有限公司。根据药智数据库查询，阿德福韦酯及其仿制药全球已上市信息情况如下：

国家/地区	阿德福韦酯原料	片			分散片	胶囊
		合计	原研数量	仿制数量		
中国	17	16	1	15	1	6
中国台湾	-	1	1	0	-	-
美国	-	3	1	2	-	-
欧盟	-	1	1	0	-	-
德国	-	1	1	0	-	-
法国	-	1	1	0	-	-
加拿大	-	2	1	1	--	--
日本	-	1	1	0	-	-
韩国	-	16	1	15	-	-
印度	-	3	0	3	-	-
合计	**17**	**45**	**9**	**36**	**1**	**6**

注：数据截至2022年6月30日

阿德福韦酯的化合物专利、晶型专利及其他相关专利在国内早已过期，国内已有大量仿制药存在。据智慧芽和药渡数据库查询，阿德福韦酯的专利信息情况如下：

专利标题	申请人	申请号/日	预估失效日
9-（phosponylmethoxyalkyl）adenines and method of their preparation	HOLY ANTONIN RNDR.DRSC. CS ROSENBERG IVAN ING. CS	CS19853017 1985/4/25	2005/4/25

专利标题	申请人	申请号/日	预估失效日
Remedy with antiviral effect	HOLY ANTONIN RNDR.DRSC. CS ROSENBERG IVAN ING. CS	CS19853018 1985/4/25	2005/4/25
Prodrugs of phosphonates	Acad Of Science Czech Republic；Rega Stichting；Squibb Bristol Myers	EP91115312A 1991/9/10	2011/9/10
Prodrugs of phosphonates	Acad Of Science Czech Republic；Rega Stichting	US08/320632 1994/10/11	2014/9/02
Nucleotide analog compositions	Gilead Sciences	US95003101A 2001/9/10	2018/7/23

注：数据截至**2022年6月30日**

2、甲磺酸帕拉德福韦专利保护情况及分析，发行人掌握优化后晶体和制药用途保护专利对其产品研发上市足够

（1）甲磺酸帕拉德福韦专利保护情况及分析

甲磺酸帕拉德福韦片获得授权的专利情况如下：

项目	来源	专利号	保护范围简介	到期日期
甲磺酸帕拉德福韦	独占许可	ZL200580018611.8	甲磺酸帕拉德福韦等多个化合物具有特定苯环取代结构即间氯取代核苷磷酸类化合物及关键中间体手性结构合成路线和条件参数	2025/6/2
	自主发明	ZL201210344333.7	Pradefovir API 晶型、制备工艺关键控制点、应用	2032/9/16
	自主发明	ZL201310349522.8	Pradefovir 制药用途、及配方控制等	2033/8/11
	自主发明	ZL202010376833.3	甲磺酸帕拉德福韦其它多种 API 晶型及其应用	2040/5/6
	自主发明	**AU2022100062**	**Crystal form for treating liver disease and use thereof**	**2028/11/19**

1）关于专利 ZL200580018611.8的保护作用和价值

发明专利 ZL200580018611.8是对甲磺酸帕拉德福韦等多个具有特定苯环取代结构即间氯取代核苷磷酸类化合物及其关键中间体手性结构合成路线和条件参数的保护。用于保护甲磺酸帕拉德福韦的原料药生产工艺及工艺参数。

甲磺酸帕拉德福韦的手性控制是其原料药生产工艺的关键技术要点，利用该专利中的合成路线和条件参数可以很好的控制手性并生产出具有单一结构的

目标药物分子。

2）关于专利 ZL201210344333.7、ZL202010376833.3和 AU2022100062的保护作用和价值

发行人自主申请的发明专利 ZL201210344333.7为 Pradefovir 原料药晶型、制备工艺关键控制点的应用；ZL202010376833.3和 AU2022100062为甲磺酸帕拉德福韦其它多种 API 晶型及其应用。以上专利用于保护甲磺酸帕拉德福韦6种不同晶型及其制备方法、工艺参数。

发行人利用现有技术，发现了甲磺酸帕拉德福韦6种不同晶型，对发行人的产品形成技术壁垒。药物原料药的不同晶型具有不同的理化性质，会影响药物的稳定性和溶解度，进而影响药物的成药性，其中片剂对晶型的要求更为严苛。例如氯吡格雷、培哚普利精氨酸盐、石杉碱甲、阿可拉定、克立硼罗等药品，均采用晶型保护专利有效延长了药品专利保护期。

3）关于专利 ZL201310349522.8的保护作用和价值

发明专利 ZL201310349522.8为发行人根据该药品临床特点开发的甲磺酸帕拉德福韦片在不同人群不同生理期的特殊用法，还包括了制剂处方、联合用药、药物形状设计。该专利与晶型专利配合，提高专利保护壁垒。

4）关于该产品正在申请的专利布局方向和保护作用

为了更进一步提升甲磺酸帕拉德福韦专利壁垒，发行人自主申请了发明专利 CN2020106328674，为甲磺酸帕拉德福韦有关物质及其应用专利，旨在保护其质量控制的检测方法、特殊杂质及剂量设计、处方组成等，进一步提升甲磺酸帕拉德福韦专利壁垒，延长保护期。目前该专利正在申请过程中。

（2）发行人掌握的专利足够支持甲磺酸帕拉德福韦片产品研发上市

根据北京邦信阳专利商标代理有限公司对甲磺酸帕拉德福韦片产品专利尽职调查报告，甲磺酸帕拉德福韦片专利布局基本完整，可以覆盖与该药品项目相关的主要目标方案。发行人的保护目标方案的目标专利的主要权利要求的权利稳定，在其有效期内能对目标方案继续提供专利保护。发行人实施方案不存在侵犯指定的他人专利权利的风险。发行人通过授权获得和自主申请授权的专

利可有效保护甲磺酸帕拉德福韦片上市不侵犯任何第三方专利及权益。

其次，甲磺酸帕拉德福韦片生产中所涉及的技术均在发行人专利范围保护内，没有使用他人还在有效期的专利技术和专有信息，不存在该产品上市会被他人专利设限而产生侵权行为。因此，甲磺酸帕拉德福韦产品上市不会因他人专利而导致上市不顺利。

另外，根据《药品注册管理办法》，NMPA 批准药物上市主要依据药物是否安全、有效，具有临床价值，专利与产品是否能上市无直接关系，甲磺酸帕拉德福韦产品目前在临床中表现出良好的疗效和安全性，预计具有较好的临床价值。

（六）病毒进入抑制剂、病毒转录抑制剂、病毒聚合酶抑制剂、核衣壳组装调节剂和 HBsAg 分泌抑制剂等机制药物相较于核苷（酸）类药物的优劣势，结合当前乙肝治疗药品市场的竞争格局，已进入 III 期临床试验的乙肝药物情况及种类等，分析其与甲磺酸帕拉德福韦片的优劣势对比情况

1、病毒进入抑制剂、病毒转录抑制剂、病毒聚合酶抑制剂、核衣壳组装调节剂和 HBsAg 分泌抑制剂等机制药物相较于核苷（酸）类药物的优劣势

除抑制乙肝病毒已经上市的核苷（酸）类药物及干扰素类药物外，其他靶点或机制的抗乙肝药物均为在研中，其中包括病毒进入抑制剂、病毒转录抑制剂、病毒聚合酶抑制剂、核衣壳组装调节剂和 HBsAg 分泌抑制剂等机制药物。详细情况参见“问题 5”之“一、发行人披露事项”之“（4）其他在研乙肝治疗药物，其与核苷（酸）类药物的优劣势对比”。

2、结合当前乙肝治疗药品市场的竞争格局，已进入 III 期临床试验的乙肝药物情况及种类等，分析其与甲磺酸帕拉德福韦片的优劣势对比情况

针对乙型肝炎治疗主要分为 3 个目标：首要目标是抑制病毒，最大限度长期抑制乙肝病毒复制，减轻肝细胞炎症，延缓和减少肝功能衰竭、肝硬化和肝癌；更高目标是切断传播、改善预后达到功能性治愈，在停止治疗后，HBsAg 阴性、HBV DNA 检测不到，肝脏指标正常；终级目标是完全治愈，清除 cccDNA。

目前已上市的药品均为抑制病毒的药物，主要分为核苷（酸）类和干扰素

类两大类。对比核苷（酸）类药物，干扰素单独用药抗病毒能力弱，疗效不理想；应用干扰素治疗后患者药物不良反应较为明显；对于合并肝功能损害者使用干扰素抗病毒治疗会加重病人肝功能损害程度，肝功能失代偿者需避免应用干扰素。作为乙肝治疗用药干扰素整体用药情况较为局限，并非主流用药，主流用药为核苷（酸）类药物。2019 年中国乙肝抗病毒药物市场规模为 109.1 亿元，其中核苷（酸）类药物占比为 79.9%，约 87.2 亿元，非核苷类药物占比为 20.1%，约为 21.9 亿元。

在《慢性乙型肝炎防治指南（2019 年版）》**和《慢性乙型肝炎基层诊疗指南（实践版 2020）》**中，明确提出首选富马酸替诺福韦二吡呋酯（TDF）、丙酚替诺福韦（TAF）、恩替卡韦这三款药物为乙肝治疗一线药物；另外，豪森药业的艾米替诺福韦片（TMF）已于 2021 年 6 月获批上市；恩替卡韦作为早期的核苷类似物药物，相比 TDF 与 TAF，其抗病毒作用相对较弱。与使用 TAF 和 TDF 治疗的患者相比，使用恩替卡韦治疗的患者，在 5 年和 10 年发生肝硬化及肝癌等肝脏并发症方面存在相对更高的风险。同时，与 TDF 和 TAF 相比，恩替卡韦存在相对较高的耐药性。因此，恩替卡韦由于治疗效果上存在不足，与目前已经上市的 TDF、TAF 以及 TMF 等新一代核苷酸类药物的可比性不足。

综上所述，目前发行人甲磺酸帕拉德福韦片的主要竞品为核苷酸类药物 TDF、TAF 和 TMF。

（1）乙肝治疗核苷（酸）类药物市场竞争格局，已上市产品与甲磺酸帕拉德福韦的优劣势对比

详细情况参见“问题 5”之“一、发行人披露事项”之“（1）乙肝治疗核苷（酸）类药物市场竞争格局，已上市产品与甲磺酸帕拉德福韦的优劣势对比”。

（2）乙肝治疗干扰素药物市场竞争格局，干扰素类药物与核苷（酸）类药物的优劣势对比

详细情况参见“问题 5”之“一、发行人披露事项”之“（2）乙肝治疗干扰素药物市场竞争格局，干扰素类药物与核苷（酸）类药物的优劣势对比”。

（3）已进入 III 期临床试验的乙肝药物情况及种类，分析其与甲磺酸帕拉德福韦片的优劣势对比情况

目前已进入 III 期临床试验的乙肝药物情况如下表所示：

药物名称	公司	临床分期	产品分类	首次公示时间
冻干重组高效复合干扰素	四川辉阳生命工程股份有限公司	III	重组复合干扰素	2015/11/4
甲磺酸莫非赛定胶囊	广东东阳光药业有限公司	IIIa	核衣壳组装调节剂	2021/12/10

冻干重组高效复合干扰素为干扰素类药物，甲磺酸莫非赛定胶囊为核衣壳组装调节剂类药物，其优劣势对比情况详见“问题5”之“二、发行人说明事项”之“（六）病毒进入抑制剂、病毒转录抑制剂、病毒聚合酶抑制剂、核衣壳组装调节剂和 HBsAg 分泌抑制剂等机制药物相较于核苷（酸）类药物的优劣势，结合当前乙肝治疗药品市场的竞争格局，已进入 III 期临床试验的乙肝药物情况及种类等，分析其与甲磺酸帕拉德福韦片的优劣势对比情况”。发行人开发的甲磺酸帕拉德福韦片系核苷酸类药物，与上述药物无法直接进行优劣势比较，但有潜在的联合用药价值。

（七）结合该产品与 TDF 的部分对照数据未达到统计学显著差异，说明认定“多个关键指标与 TDF 相当，直观数据优于 TDF”的依据是否充分，如否，请删除招股说明书相关披露内容，并进一步分析是否存在获批风险

1、结合该产品与 TDF 的部分对照数据未达到统计学显著差异，说明认定“多个关键指标与 TDF 相当，直观数据优于 TDF”的依据是否充分，如否，请删除招股说明书相关披露内容

发行人的 II 期临床试验属于多剂量探索性研究，甲磺酸帕拉德福韦片的 45mg 剂量组与 TDF 组关键指标均无统计学差异，因此可以认为与 TDF 相当。但是根据参考其他文献（Lancet Gastroenterol Hepatol 2016； 1: 185–95）的描述方法，表述为在血清 HBV DNA 载量下降值（log10 IU/mL）、完全病毒学应答（%）、HBeAg 阴转比例（%）和 HBeAg 血清学转换（%）等方面虽未达到统计学差异，但直观数据上表现优于 TDF，具体如下：

项目	药物名称及用量	
用药 24 周	甲磺酸帕拉德福韦片（PDV）/45mg	富马酸替诺福韦二吡呋酯片（TDF）/300mg
主要疗效指标		
血清 HBV DNA 载量下降值（log_{10}	5.09±1.62	4.79±1.60

项目	药物名称及用量	
IU/mL）		
次要疗效指标		
完全病毒学应答（%）	54.17	41.67
血清 HBV DNA 较基线下降≧2log10 IU/mL 的受试者百分比（%）	**91.67**	**93.75**
ALT（U/L）平均值	**42.61±25.82**	**39.02±20.63**
ALT 复常率（%）	68.09	68.89
HBeAg 阴转比例（%）	12.12	3.03
HBeAg 血清学转换（%）	10.00	3.33

但由于样本量等原因使上述数据缺乏统计学意义，发行人基于谨慎性删除招股书中“直观数据优于 TDF”相关描述。

2、进一步分析是否存在获批风险

根据国家药品注册相关的法律法规要求，药品获批上市需要经过国家药监局受理并经 CDE 进行审评审批，监管部门是否认可临床试验相关数据的完整性、有效性、安全性以及临床试验的执行过程等，是药品获批上市的关键，另外审批政策要求的变化亦对药品获批上市产生影响。

截至目前，根据已完成的 **III 期**临床试验**的核心临床阶段**结果显示，甲磺酸帕拉德福韦片有效性与一线药物 TDF 相当，**甲磺酸帕拉德福韦片副作用轻微（主要为1级和2级不良事件及相关实验室检查异常，病人表现耐受性及预后良好），病人耐受性好，与试验药物相关的不良事件显著低于 TDF，甲磺酸帕拉德福韦片对骨骼的影响表现出显著优势；在肾脏方面显示出较好的安全性，尤其在中老年患者群体中，更有明显的优势；同时甲磺酸帕拉德福韦片对血脂影响低，长期用药心脑血管疾病隐患小。因此甲磺酸帕拉德福韦片达到主要、次要临床终点，获批概率较高。**

问题6：关于注射用 MB07133

根据招股说明书，MB07133是基于肝靶向创新药物研发平台研发的阿糖胞苷前药，其作用机理为肝靶向性化疗药，适用于二线治疗晚期原发性肝癌。目前中国市场上市的肝癌二线治疗的单药使用竞品主要为瑞戈非尼、PD-1单抗。瑞戈非尼是目前肝细胞癌二线治疗的标准疗法之一，2020年全球销售收入5.6亿

美元，中国销售收入近3,000万美元。目前共有13个进入临床试验阶段的中国肝癌二线疗法在研小分子药物。

请发行人披露：（1）MB07133化疗药的性质和晚期原发性肝癌二线治疗的适应症；（2）精简招股说明书中对肝癌一线治疗药物的信息披露，补充披露二线治疗药物的市场空间、竞争格局，二线治疗药物的销售额等基本情况。

请发行人说明：（1）靶向性化疗药、肝靶向性化疗药等相关名词的医学内涵，在临床或者医学上是否已取得广泛共识，是否存在已上市的器官靶向性或肝靶向性化疗药物；（2）化疗和靶向疗法、免疫疗法的区别，肝靶向性化疗药与多激酶抑制剂、PD-1单抗在作用机制、有效性、副作用、安全性等方面的对比情况；（3）发行人与其他化疗药物的对比情况，未将其他化疗药物列为竞品的原因及合理性、发行人认为 MB07133与瑞戈非尼、PD-1单抗构成直接竞争关系的原因及合理性；（4）结合药品作用机理、肝癌二线治疗药物市场规模、在研竞品数量等说明 MB07133是否面临较大市场竞争压力；（5）披露二期进展中的临床数据是否符合行业惯例，该等数据是否已提交药品注册监管部门，是否可信赖，如否，请删除招股说明书相关披露内容。

【回复】

一、发行人披露事项

（一）MB07133化疗药的性质和晚期原发性肝癌二线治疗的适应症

发行人已在招股说明书“第六节 业务与技术”之“一、发行人主营业务、主要产品或服务的基本情况”之“（二）主要产品情况”之“2、核心在研产品”之“（2）注射用 MB07133”之“1）药品概览”处补充和更新披露如下：

“.....

注射用 MB07133 是公司依托肝靶向创新药物研发平台研发的治疗晚期原发性肝癌的 1 类创新药，作为化疗药物阿糖胞苷的前药，是一款肝靶向化疗药，其适应症为晚期原发性肝癌二线疗法。该项目已连续被列入“十二五”、“十三五”国家“重大新药创制”科技重大专项。

.....”

（二）精简招股说明书中对肝癌一线治疗药物的信息披露，补充披露二线治疗药物的市场空间、竞争格局，二线治疗药物的销售额等基本情况

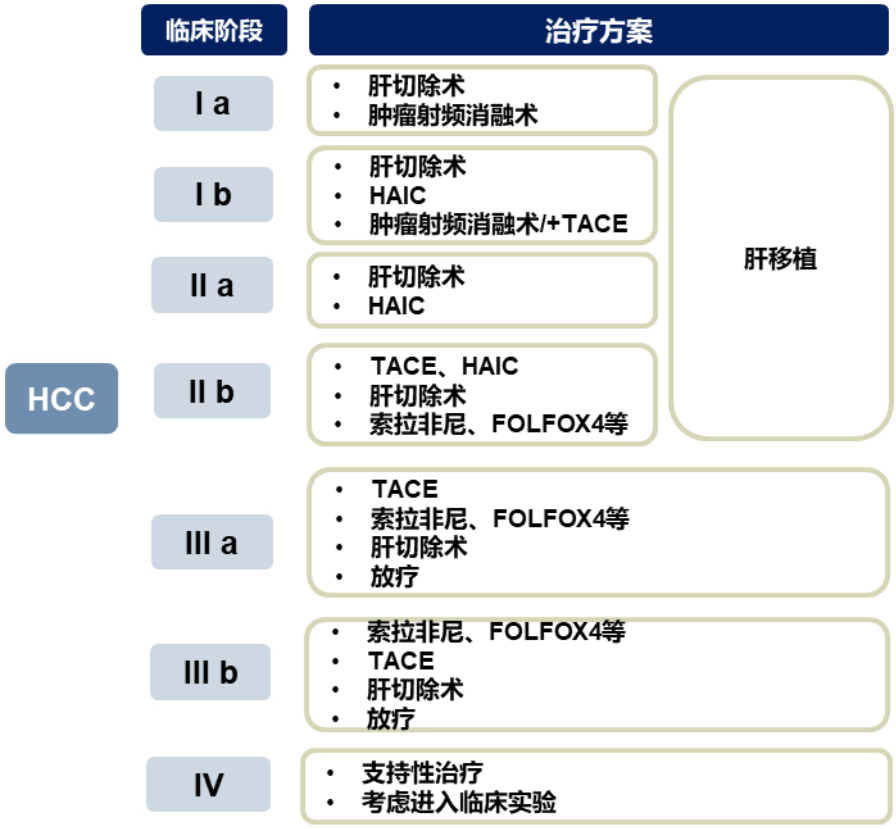
发行人已在招股说明书“第六节 业务与技术”之“二、发行人所处行业的基本情况及竞争状况”之“（四）肝癌药物市场概览”处精简、补充和更新披露如下：

“……

2、肝癌治疗方法概览

根据《原发性肝癌诊疗指南（2022 年版）》，对肝癌的临床阶段和治疗方案的选择取决于癌细胞的数量、大小、血管侵袭程度和肝外转移程度。

目前，肝癌的治疗方法主要可分为局部治疗和系统治疗。局部治疗主要分为手术治疗、介入治疗、放疗等。对于早期肝癌患者，局部治疗中的外科治疗（包括手术切除与肝移植）是首选的治疗方法和唯一能使患者获得长期生存乃至治愈的手段。在我国，大多数肝癌患者确诊时已经达到中晚期，手术、介入、放疗等局部治疗手段固然重要，但是往往会复发转移，难以满足临床治疗的需求，这就需要依靠全身性的系统治疗，即药物治疗来实现控制肿瘤、提高患者的疗效。



数据来源：中国临床肿瘤协会（CSCO），弗若斯特沙利文分析

注1：FOLFOX4，使用亚叶酸、5-氟尿嘧啶和乐沙定等药物的化疗，通常推荐每两周进行一次

注2：图中展示的为目前临床最为推荐的治疗药物或者方法，在实际临床使用中，根据病人的具体情况、用药历史等可进行其他方法的选择

近年来，以 PD-1/PD-L1 抗体为代表的肿瘤免疫疗法兴起，PD-1/PD-L1 抗体在多个肿瘤中表现出出色疗效，已成为目前市场关注的热点。虽然在 PD-1 单抗单药疗效不明显，但联合用药方案显示出了较大的潜力。前述新兴疗法，尤其是肿瘤免疫疗法与小分子药联合疗法的出现将带来优异的生存获益，可能将目前肝细胞癌药物疗法平均数月的用药时间大幅提高，延长患者的生存期和用药时间。

3、肝癌药物市场预测

中国为肝癌患者数量最多的国家，占比将近世界肝癌患者人数的一半，为全球最大的肝癌药物市场之一，早期肝癌的五年存活率约为 50.0~70.0%，比中晚期肝癌（3.0~5.0%）高出许多，而中国大部分肝癌患者诊断出肝癌时已处于晚期。同时，60%~70%的早期肝癌患者可能在五年内复发，复发可能发生在肝切除两个月内，但大部分发生在切除后一到两年。根据弗若斯特沙利文统计，中

国肝癌药物市场以 23.7%的年复合增长率从 2016 年的 30.5 亿元增长至 2020 年的 71.5 亿元。随着创新药物不断获批中国肝癌市场预计将在 2025 年达到 252.8 亿元，并在 2030 年达到 452.1 亿元，市场潜力较大。

数据来源：弗若斯特沙利文分析

根据弗若斯特沙利文统计，2020 年，所有接受治疗的晚期肝癌患者中约有 63%的患者在接受一线治疗时出现复发难治情况并产生接受二线治疗的需求，约为 30 万人。

根据国家卫生健康委办公厅发布的《原发性肝癌诊疗指南（2022 年版）》推荐，晚期肝癌二线患者可选择的已获批治疗方式包括瑞戈非尼、阿帕替尼和 PD-1 单抗（卡瑞利珠单抗、替雷利珠单抗）。另外，《原发性肝癌诊疗指南（2022 年版）》也额外列举了奥沙利铂为主的系统化疗以及卡瑞利珠单抗联合 FOLFOX4 等疗法作为二线肝癌患者的推荐治疗方式。但是现存的晚期二线肝癌疗法仍然存在较多的限制，这些限制可以体现在以下三方面：第一，肝癌对于化疗药敏感性很差，治疗效果不佳，且易发生严重副作用；第二，肝癌是肿瘤异质性最强的恶性肿瘤之一，存在大量肿瘤内和肿瘤间的异质性，这使得针对特定基因的分子靶向疗法的单药疗效有限，同时现存的分子靶向疗法的选项有限，无法很好覆盖所有晚期肝癌患者的需求；第三，免疫疗法单药在肝癌中的疗效有限，更多与其他疗法的联用待开发。根据弗若斯特沙利文分析，当前的治疗选择并不足以覆盖所有产生了二线治疗需求的患者，但未来随着二线新疗法的技术突破与患者支付能力的提高，肝癌二线治疗药物可覆盖患者人数将持续增长，从而推动肝癌二线治疗市场规模持续增长。目前已在中国市场上市的

肝癌二线治疗的单药使用竞品主要包括瑞戈非尼、PD-1 单抗（替雷利珠单抗、卡瑞利珠单抗）、阿帕替尼。

4、肝癌二线疗法创新药物竞争格局

中国为肝癌患者数量最多的国家，占比将近世界肝癌患者人数的一半，为全球最大的肝癌药物市场之一。《原发性肝癌诊疗指南（2022 年版）》推荐的系统治疗二线用药为：瑞戈非尼、PD-1 单抗（纳武利尤单抗、帕博利珠单抗和卡瑞利珠单抗等）、阿帕替尼。目前已在中国市场上市的肝癌二线治疗的单药使用竞品主要包括瑞戈非尼、PD-1 单抗（替雷利珠单抗、卡瑞利珠单抗）、阿帕替尼。

根据弗若斯特沙利文统计，瑞戈非尼、PD-1 单抗（替雷利珠单抗、卡瑞利珠单抗）、阿帕替尼销售情况如下所示：

药物名称	销售额			
	2017 年	2018 年	2019 年	2020 年
瑞戈非尼	3.59 亿美元（全球）	3.72 亿美元（全球）	4.60 亿美元（全球）	5.63 亿美元（全球）
卡瑞利珠单抗	未获批	未获批	未获批	于 2020 年 3 月 4 日获批 6.91 亿元（中国）
替雷利珠单抗	未获批	未获批	于 2019 年 12 月 26 日获批	10.57 亿元（中国）
阿帕替尼	1.6 亿元（中国）	2.7 亿元（中国）	3.4 亿元（中国）	3.0 亿元（中国）

注：表格中药品销售额均为整体销售额，包括针对药品所有已获批适应症的销售

已经获批的晚期肝癌二线治疗药物中，瑞戈非尼获批晚期结直肠癌、胃肠道间质瘤（GIST）和晚期肝癌二线方案，肝癌是其最大的适应症，销售占比约 70%，与 MB07133 最具有可比性。

瑞戈非尼是德国拜耳公司研发生产的多靶点激酶抑制剂，也是目前肝细胞癌二线治疗的标准疗法之一。根据瑞戈非尼在全球多中心临床试验 RESORCE 研究，瑞戈非尼组较安慰剂组的 mOS（10.6 个月 vs.7.8 个月）、mPFS（3.1 个月 vs.1.5 个月）均显著延长（P<0.05），同时，提高了 mTTP（3.2 个月 vs.1.5 个月）、ORR（11%vs.4%）和 DCR（65%vs.36%）。瑞戈非尼组的不良事件与索拉非尼组相类似。因此瑞戈非尼作为晚期 HCC 患者的二线治疗，依然能带来明显的

生存获益，可以作为晚期 HCC 患者二线治疗的重要选择。2017 年 4 月及同年 12 月，瑞戈非尼分别被 FDA 和 NMPA 批准用于索拉非尼治疗失败的晚期 HCC 二线治疗。

根据弗若斯特沙利文的分析，瑞戈非尼 2017 年二线治疗晚期肝癌的适应症在国内获批，当年销售额约为 2,240 万元。2018 年底瑞戈非尼进行第一次医保谈判并于 2019 年开始实行医保谈判价，原研产品自从进入了全国医保谈判目录后，患者年花费由原来的 36.9 万元降低 45.6%至 19.8 万元，患者可负担性显著提高，销售额迎来高速飞涨。2020 年全球销售收入 5.6 亿美元，其中中国销售收入近 3,000 万美元（约 1.9 亿元），目前该产品国内没有仿制药上市。

除瑞戈非尼、PD-1 单抗（替雷利珠单抗、卡瑞利珠单抗）、阿帕替尼外，针对晚期肝癌二线用药，一些创新靶向疗法包括注射用 MB07133 正处于临床开发过程中。进入临床试验阶段的中国肝癌二线疗法在研小分子药物的竞争格局如下：

药品	联合用药	公司	临床分期	靶点	首次公示时间
DX1002	无	广州安好医药科技有限公司	II	CDH5 Tubulin	2021/01/12
YIV-906 胶囊	索拉非尼	医起（广西）医药科技有限公司、方泰达生物医药科技有限公司	II	尚未披露	2021/01/04
注射用 MB07133	无	新通药物	II	DNA-directed DNA polymerase	2020/04/10
EMB-01	无	上海岸迈生物科技有限公司	I/II	EGFR, c-Met	2019/02/19
LY2157299	索拉非尼	礼来	II	TGFBR1	2015/07/10
VG161	无	中生复诺健生物科技（上海）有限公司	I	IL-15, PD-L1, IL-12	2021/02/01
迪拓赛替片	无	开拓药业有限公司	I	mTOR	2020/07/30
美他非尼	无	南鑫药业有限公司	I	VEGF	2020/04/01
TQB2450	安罗替尼	正大天晴	I	PD-L1	2019/06/04
ZSP1241	无	广东众生药业股份有限公司	I	SMO	2018/11/09
Hemay102	无	海南海灵化学制药有限公司	I	尚未披露	2018/08/29

药品	联合用药	公司	临床分期	靶点	首次公示时间
麦他替尼氨丁三醇	无	江苏先声药业有限公司	I	c-MET VEGFR-2	2015/11/04
MSC2156119J	无	默克	I	c-Met	2015/05/07

注：数据截至2021年12月31日，数据来源于CDE、弗若斯特沙利文分析

现阶段，已在中国市场上市的肝癌二线治疗的单药使用竞品主要包括瑞戈非尼、替雷利珠单抗、卡瑞利珠单抗、阿帕替尼。

国内外竞品的mPFS及安全性数据如下所示：

项目	瑞戈非尼	阿帕替尼	替雷利珠单抗	卡瑞利珠单抗
作用机理	多激酶抑制剂		PD-1 单抗	
作用机制	可阻断涉及肿瘤生长和进展过程中的多种激酶，包括涉及血管形成、肿瘤形成和肿瘤微环境的激酶；除了VEGFR1-3，瑞戈非尼还可抑制多种参与肿瘤形成和肿瘤微环境的激酶，包括TIE-2、RAF1、BRAF、BRAFV600E、KIT、RET、PDGFR和FGFR，这些激酶单独或共同作用控制肿瘤的生长，间质微环境的形成和疾病进展。	通过高度选择性竞争细胞VEGFR-2的ATP结合位点，阻断下游信号转导，从而抑制肿瘤组织新血管生成。	与细胞表面受体PD-1结合，PD-1在肿瘤细胞逃避免疫系统方面发挥重要作用。许多类型的癌细胞已经胁迫了通常存在于健康细胞中的PD-L1表达系统。通过表达PD-L1，癌细胞可以与表达PD-1的细胞毒性T淋巴细胞或CTL相互作用，并保护自己免于被这些CTL杀死。替雷利珠单抗可能通过与PD-1结合而恢复CTL杀死癌细胞的能力，且不激活受体，从而阻止PD-L1与PD-1结合。	可与PD-1受体结合，阻断其与PD-L1和PD-L2之间的相互作用，阻断PD-1通路介导的免疫抑制反应，包括抗肿瘤免疫反应。
有效性mPFS/月	3.1	4.5	2.7	2.1
副作用	疲乏、手足皮肤反应，腹泻、厌食、声音改变、高血压、口腔黏膜炎、皮疹或脱屑、恶心、体重减轻、发热。	最常见的阿帕替尼相关不良事件是手足皮肤反应（HFSR）和腹泻。高血压和HFSR是最常见的3/4级不良事件。	AST增加，ALT增加，血胆红素增加，疲劳腹泻，皮疹。	反应性皮肤毛细血管内皮增殖、疲劳、天冬氨酸氨基转移酶升高、蛋白尿、瘙痒和丙氨酸转氨酶升高。除肝功能异常外，所有发生在>2%患者中的3级或更严重的TRAE均为实验室异常，包括天冬氨酸转氨酶升高、中性粒细胞计数降低、白细胞计数降低、脂肪酶升高、丙氨酸氨基转移酶升高、γ-谷氨酰转移酶升高和血胆红素升高）。
安全性	严重不良反应发生率为	严重不良反应发生率为	严重不良反应发生率为	严重不良反应发生率为

项目	瑞戈非尼	阿帕替尼	替雷利珠单抗	卡瑞利珠单抗
数据	10%，最常见的临床相关3级或4级严重不良反应包括高血压（瑞戈非尼组57例[15%]对安慰剂组9例[5%]）、手足皮肤反应（47例[13%]对1例[1%]）、疲劳（34例[9%]对9例[5%]）和腹泻（12例[3%]对无患者）	12.9%，最常见的3级或4级治疗相关不良事件是高血压（阿帕替尼组71例[28%]，安慰剂组3例[2%]）、手足综合征（46例[18%]vs无），血小板计数减少（34例[13%] vs1例[1%]）。阿帕替尼组24例（9%）患者和安慰剂组13例患者（10%）因不良事件死亡，死亡均与治疗无关	6.8%，三级以上不良反应总体发生率为14.5%，无致死不良反应发生，导致无法继续治疗的不良反应发生率为4.5%	9.7%，3-4级以上的不良事件发生率为22%，与同类免疫药物相当
数据来源	Lancet，2016，389（10064）：56-66.	2020 ASCO Annual Meeting Symposium: 303249.	替雷利珠单抗注射液说明书	2018年欧洲肿瘤学会年会（ESMO 2018）

注：该表格中的数据通过不同临床试验所得，并非临床头对头试验
数据来源：Clinical trial，CSCO（中国临床肿瘤学会），弗若斯特沙利文分析

注射用MB07133已完成一项单臂Ⅰ期临床试验（无阳性对照药），mPFS为5.59个月，在Ⅰ期入组的21例受试者当中，未发现与药物相关严重不良反应。常见的不良反应主要为：血小板计数降低（85.7%）、中性粒细胞计数降低（81.0%）、以及淋巴细胞计数降低（76.2%）等实验室异常，胃肠道反应发生率均小于5%，未见脱发等不良反应。骨髓抑制的症状经对症治疗后均可恢复至基线，不影响患者继续接受治疗。

.....”

二、发行人说明事项

（一）靶向性化疗药、肝靶向性化疗药等相关名词的医学内涵，在临床或者医学上是否已取得广泛共识，是否存在已上市的器官靶向性或肝靶向性化疗药物

1、靶向性化疗药、肝靶向性化疗药等相关名词的医学内涵

注射用MB07133是公司依托肝靶向创新药物研发平台研发的治疗晚期原发性肝癌的1类创新药，作用机理是一款肝脏器官靶向性化疗药，该项目已连续被列入“十二五”、“十三五”国家“重大新药创制”科技重大专项。涉及化疗、靶向性，肝靶向性化疗药相关名词的医学内涵如下：

（1）化疗药

化疗药是一种全身性治疗手段，可杀灭肿瘤细胞，是目前治疗肿瘤的主要手段之一。通过作用在肿瘤细胞生长繁殖的不同环节，抑制或杀死肿瘤细胞。其药物通过静脉或口服吸收进入血液后，无选择性的分布在全身组织器官，杀伤肿瘤细胞的同时，也杀伤正常组织的细胞，特别是增殖活跃的组织，如骨髓、血液、淋巴组织细胞、胃肠道粘膜、毛发等。而骨髓、血液、淋巴组织等构成了人体重要的免疫防御系统，破坏了人体的免疫系统，类似严重的毒副反应不但患者十分痛苦，同时也可直接限制药物的使用、发挥疗效。典型的化疗药物包括铂类抗肿瘤药物、抗代谢物、抗肿瘤抗生素等。

（2）靶向性药物

靶向性药物是一种比较精准的治疗药物，靶向药物主要分为器官靶向、细胞靶向和分子靶向三大类。

HepDirect 专有技术是一项得到学术界认可的靶向性前药技术。特定化合物经此前药技术修饰后形成的前药在血浆中稳定。药物进入肝细胞后经肝内特异高表达的 CYP3A4酶氧化裂解，释放出活性代谢产物，化合物发挥疗效，因此被称为肝靶向技术[14]。其结果是将药物活性代谢产物浓集于肝脏细胞内，降低肝外组织的药物暴露量，增效减毒。详见“问题**5**”之“二、发行人说明事项”之“（一）甲磺酸帕拉德福韦片的有效药物成分，认定其具有肝靶向性的客观依据，是否符合特定标准或行业公认要求”之“2、认定其具有肝靶向性的客观依据，符合特定标准或行业公认要求”。

（3）肝靶向性化疗药

经访谈肝癌临床治疗领域专家，肝靶向性化疗药是基于行业公认要求的化疗药和肝靶向性定义所命名的，发行人利用肝靶向技术赋予化疗药靶向性后，使化疗药活性代谢产物浓集于肝脏，同时大幅度降低化疗药给药后的全身暴露量，降低肝外组织的毒性，具有增效减毒作用。

2、在临床或者医学上是否已取得广泛共识，存在已上市的器官靶向性或肝

[14] Wiemer A J, Wiemer D F. Prodrugs of Phosphonates and Phosphates: Crossing the Membrane Barrier [J]. Topics in Current Chemistry, 2014, 360:115-160.

靶向性化疗药物

（1）靶向性化疗药、肝靶向性化疗药在临床或者医学上已取得广泛共识

靶向性的药物递送能增加局部药物浓度，从而能产生更有效、副作用更少的药物[15]。1998年，Wadih Arap 等人在《Science》报道了一种新型的靶向性化疗策略（Targeted Chemotherapy Strategy）[16]，将化疗药物阿霉素与靶向肿瘤的多肽偶联，增强了阿霉素对裸鼠人乳腺癌异种移植的疗效，也降低了其毒性。这些结果表明，开发基于肿瘤血管中受体选择性表达的靶向化疗策略是可行的，但药物载体靶向递送策略存在难以进入实体瘤的缺陷。

而小分子靶向递送策略能够避免药物载体难以进入实体瘤的缺点。小分子药物递送通常是利用前药策略，使活性化合物前药在靶标部位中发生前药切割、实现活性化合物特异性释放。其中一类前药是通过利用靶标部位微环境的差异（如氧化/还原电位、pH 值等）实现细胞特异性。另一些小分子药物则通过使用细胞特异性表面受体（如胆汁酸转运体等）实现细胞特异性。此外，一些利用组织特异性表达的胞内酶进行切割的前药亦被设计出来。这类前药设计难度较大，对胞内酶有较高的要求。这种胞内酶需在特定组织中表达，催化一个在对前药切割有用的反应，还需要有效地切割各种结构多样的底物。目前，小分子靶向递送策略一直是学术界研究的热点，相关研究也陆续被报道。

紫杉醇是一个广谱小分子化疗药物，其靶向性前药也陆续被报道。基于 β-D-葡萄糖醛酸酶（β-D-glucuronidase）就在坏死性肿瘤中高表达，Alaoui 等人[17]成功合成了能被 β-D-葡萄糖醛酸酶激活的紫杉醇前药，在活化酶存在的条件下，具有较好的稳定性与药物释放率。与游离紫杉醇相比，所合成前药显现出更高的活性，但仍需进行进一步的体内研究。Shan 等人[18]合成了肿瘤靶向的多个小分子偶联物，将叶酸通过单个氨基酸与紫杉醇在2'-OH 位结合。体内外研究表明，与正常 HEK293细胞相比，该前药在过表达叶酸受体的肿瘤细胞中的摄取

[15] Tomlinson E （1987） Theory and practice of site-specific drug delivery. Adv Drug Delivery Rev 1:87–198.

[16] Arap W, Pasqualini R, and Ruoslahti R （1998） Cancer treatment by targeted drug delivery to tumor vasculature in a mouse model. Science279:377–380.

[17] ALAOUI AE，SAHA N，SCHMIDT F，et al．New Taxol ® （paclitaxel） prodrugs designed for ADEPT and PMT strategies in cancer chemotherapy［J］． Bioorganic & Medicinal Chemistry，2006，14（14）: 5012－5019．

[18] SHAN L，LIU M，WU C，et al． Multi-small molecule conjugations as new targeted delivery carriers for tumor therapy［J］． Int J Nanomedicine，2015，10（1）: 5571－5591．

量增加，具有良好的抗肿瘤活性和靶向能力。

（2）注射用 MB07133作为肝靶向化疗药已获得学术界的广泛认可

注射用 MB07133是利用 HepDirect 技术修饰阿糖胞苷的前药，在血液和胃肠道中稳定，在肝脏中水解出活性代谢产物，作用于肿瘤组织，增加肝脏活性药物的同时，减少其他组织的药物暴露，大大减少对其他组织的毒性。

注射用 MB07133作为肝靶向化疗药的肝靶向性已在小鼠体内模型中得到直接验证。2006年，Boyer 等人在《Journal of Medicinal Chemistry（药物化学杂志）》上报道了，MB07133能使得活性代谢产物阿糖胞苷浓集于肝脏从而发挥了抗实体瘤肝癌作用，MB07133组的药物在肝中的浓度比在骨髓中浓度高20倍（肝 $AUC_{0\text{-}4h}$/骨髓 $AUC_{0\text{-}4h}$），而阿糖胞苷组该数值小于0.42[19]。2007年 Erion 等人在《Journal of Pharmacology and Experimental Therapeutics（药理学和实验治疗学杂志）》上报道了，与阿糖胞苷相比，MB07133的肝内活性产物单磷酸阿糖胞苷浓度增加超过十倍，血浆中单磷酸阿糖胞苷降低超过90%，骨髓中降低超过80%[20]。

已完成的注射用 MB07133的 I 期临床试验安全性数据及疗效数据均证明了MB07133的肝靶向性。

I 期临床试验安全性数据显示注射用 MB07133患者耐受性好，未发现与药物相关的严重不良反应。常见的不良反应主要为：血小板计数降低（85.7%）、中性粒细胞计数降低（81.0%）、以及淋巴细胞计数降低（76.2%）等实验室异常，胃肠道反应发生率均小于5%，未见脱发等不良反应。骨髓抑制的症状经对症治疗后均可恢复至基线，不影响患者继续接受治疗。已完成的 I 期临床试验显示，MB07133疗效肯定，尤其对肝内肿瘤的缩小明显；部分受试者接受治疗后肝内肿瘤缩小达到了部分缓解，最大缩小达70%，有1例受试者肝内部分病灶消失。经临床专家访谈认可 MB07133的肝靶向性的优势。

综上，注射用 MB07133通过其肝靶向性从而达到了其活性代谢产物在肝内聚集，血液和骨髓中分布很少，因而肝内作用明显，且其对肝外器官的毒副作

[19] Boyer SH, Sun Z, Jiang H, Esterbrook J, Gomez-Galeno JE, Craigo W, Reddy KR, Ugarkar BG, MacKenna DA, Erion MD （2006） Synthesis and characterization of a novel liver-targeted prodrug of cytosine-1-beta-D-arabinofuranoside monophosphate for the treatment of hepatocellular carcinoma. J Med Chem 49:7711–7720.

[20] Liver-Targeted Drug Delivery Using HepDirect Prodrugs. J Pharmacol Exp Ther,2005,312（2）:554-60.

用减少或消失，与动物试验结果一致。靶向性化疗药、肝靶向性化疗药等概念在临床或者医学上已取得广泛共识，注射用 MB07133作为一款肝靶向性化疗药的表述能够客观准确描述其作用机制。

（3）已上市的器官靶向性或肝靶向性化疗药物

通过公开数据查询，未有已上市的器官靶向性或肝靶向性化疗药物，但存在肿瘤组织靶向性化疗药。卡培他滨于2001年在国内上市，是一款肿瘤组织靶向性化疗药物，是化疗药物5-氟尿嘧啶的前药，主要用于晚期乳腺癌、大肠癌的治疗，为传统抗肿瘤化药中用量最大的品种之一。据米内网数据，2020年卡培他滨在样本医院中销售额为9.01亿元。据相关文献报道，卡培他滨用药后，肿瘤组织中5-氟尿嘧啶浓度是邻近正常组织的3倍，是血浆内浓度的21倍。而5-氟尿嘧啶用药后，肿瘤组织和正常组织、肿瘤组织和血浆内的5-氟尿嘧啶浓度比值分别为0.98和1.01[21]。以上实验数据表明，5-氟尿嘧啶无肿瘤靶向性，卡培他滨作为5-氟尿嘧啶前药具有肿瘤靶向性。

此外，有肝靶向性机制的非化疗药物已获批上市。Alnylam Pharmaceuticals 公司的 Givlaari（givosiran）于2019年上市，用于治疗患有急性肝卟啉症（AHP）的成年患者，为首个采用 ESC-GalNAc 肝靶向性递送技术的 RNAi 药物。

（二）化疗和靶向疗法、免疫疗法的区别，肝靶向性化疗药与多激酶抑制剂、PD-1单抗在作用机制、有效性、副作用、安全性等方面的对比情况

1、化疗和靶向疗法、免疫疗法的区别

癌症治疗方法分类	基本概念与作用机制	优势	劣势	在肝癌中的应用
化疗	化疗药是一种全身性治疗手段，可杀灭肿瘤细胞，是目前治疗肿瘤的主要手段之一。通过作用在肿瘤细胞生长繁殖的不同环节，抑制或杀死肿瘤细胞	化疗对原发灶和转移灶均有治疗作用。对于敏感度高的肿瘤，有很好的治疗效果。花费相对较低	大多数通过静脉注射；化疗药物有杀伤力较大，在杀伤癌细胞的同时，也会杀伤正常组织的细胞，产生毒副作用，如食欲不振，脱发、及骨髓抑制的不良反应等	FOLFOX4化疗：晚期肝细胞癌一线疗法
靶向疗法（分子靶向）	是针对特定肿瘤基因突变，与特定的肿瘤细胞上的基因靶点相	治疗精准，降低对正常细胞的损伤，毒性明显小于化疗；通常为口服	需要与基因检测相匹配，只有基因突变才能用靶向药物，对基因突	索拉非尼、仑伐替尼、多纳非尼：晚期肝细胞癌一线疗法

[21] Preferential activation of capecitabine in tumor following oral administration to colorectal cancer patients. Cancer Chemotherapy and Pharmacology 45（4）:291-7

癌症治疗方法分类	基本概念与作用机制	优势	劣势	在肝癌中的应用
	结合发生作用，使肿瘤细胞特异性死亡，而发挥抗癌作用	给药，服用方便	变少的肿瘤，缺乏相关的治疗药物。靶向药物使用一定时间会产生耐药。药品价格较贵	瑞戈非尼、阿帕替尼：晚期肝细胞癌二线疗法
免疫疗法	通过免疫治疗药物帮助自身免疫系统识别癌细胞，激活人体自身免疫系统清除肿瘤细胞的能力	具有广谱的抗癌效果，疗效具有持久性，整体副作用比化疗小。如果生效，晚期患者能长期存活，甚至临床治愈；联合用药使得有效率提高	能产生免疫应答的人群较少，易发生严重的不可逆的免疫反应，甚至是致命的毒副作用。药品价格较贵	阿替利珠单抗和贝伐珠单抗联用方案：晚期肝细胞癌一线疗法 PD-1单抗（纳武利尤单抗、帕博利珠单抗和卡瑞利珠单抗等）：晚期肝细胞癌二线疗法

2、肝靶向性化疗药与多激酶抑制剂、PD-1单抗在作用机制、有效性、副作用、安全性等方面的对比情况

注射用 MB07133 作为一款肝靶向性化疗药，利用肝靶向技术赋予阿糖胞苷肝靶向性后，使活性代谢产物阿糖胞苷浓聚于肝脏，同时大幅度降低阿糖胞苷给药后的全身暴露量，降低肝外组织的毒性。注射用 MB07133 主要优势为在单一疗法中，mPFS（5.59 个月）具有竞争力，患者耐受性好，未发现与药物相关的严重不良反应。常见的不良反应主要为：血小板计数降低（85.7%）、中性粒细胞计数降低（81.0%）、以及淋巴细胞计数降低（76.2%）等实验室异常，胃肠道反应发生率均小于 5%，未见脱发等不良反应。骨髓抑制的症状经对症治疗后均可恢复至基线，不影响患者继续接受治疗。此外，当前肝癌治疗指南中系统治疗最为推荐的手段为联合用药治疗。注射用 MB07133 作为肝靶向性化疗药物将为系统治疗的联合用药提供了更多的选择。注射用 MB07133 不足在于，相较多靶点激酶抑制剂口服用药，注射用 MB07133 需静脉注射，患者使用不便。

截至本问询回复出具日，其他二线用药多激酶抑制剂代表产品瑞戈非尼和阿帕替尼、二线用药 PD-1 单抗代表产品替雷利珠单抗和卡瑞利珠单抗在作用机制、有效性、副作用、安全性等方面的情况参见“问题 6”之“一、发行人披露事项”之“（二）精简招股说明书中对肝癌一线治疗药物的信息披露，补充披露二线治疗药物的市场空间、竞争格局，二线治疗药物的销售额等基本情况”之“4、肝癌二线疗法创新药物竞争格局”。

（三）发行人与其他化疗药物的对比情况，未将其他化疗药物列为竞品的原因及合理性、发行人认为 MB07133与瑞戈非尼、PD-1单抗构成直接竞争关系

的原因及合理性

1、发行人与其他化疗药物的对比情况

（1）机理差异

化疗药物可杀灭肿瘤细胞，是目前治疗肿瘤的主要手段之一。通过作用在肿瘤细胞生长繁殖的不同环节，抑制或杀死肿瘤细胞，是一种全身性治疗手段。其药物通过静脉或口服吸收进入血液后，无选择性的分布全身组织器官，在杀伤肿瘤细胞的同时，也杀伤正常组织的细胞，特别是增殖活跃的组织，如骨髓、血液、淋巴组织细胞、胃肠道粘膜、毛发等。而骨髓、血液、淋巴组织等组成人体重要的免疫防御系统，破坏了人体的免疫系统，癌症就可能迅速发展，造成严重后果。类似严重的毒副反应不但患者十分痛苦，同时也可直接限制药物的使用、发挥疗效。

注射用 MB07133是利用 HepDirect 技术修饰阿糖胞苷的前药，其化学结构式、药代动力学特征均有别于阿糖胞苷，在血液和胃肠道中稳定，在肝脏中水解出活性代谢产物，作用于肿瘤组织，增加肝脏活性药物的同时，减少其他组织的药物暴露，从而减少对其他组织可能产生的毒性。

（2）安全性好疗效性肯定

当前批准用于肝癌的化疗药物仅 FOLFOX4 方案，中位 PFS 仅 2.4 个月，MB07133 已完成的国内 I 期单臂研究结果显示中位 PFS 为 5.59 个月，两者临床数据差异较大。

注射用 MB07133 已完成国内外剂量爬坡 I 期临床试验，受试者接受给药最低剂量组为 300mg/m^2/day，最高剂量组达 2,400mg/m^2/day。目前发行人在国内开展的 II 期临床试验第一阶段已结束，经试验安全委员会评估已顺利进入第二阶段，**现已入组 21 例，预计 2023 年 3 月完成全部 30 例病人的入组，进展顺利**。

注射用 MB07133 已完成一项单臂 I 期临床试验，mPFS 为 5.59 个月，在 I 期入组的 21 例受试者当中，未发现与药物相关严重不良反应。常见的不良反应主要为：血小板计数降低（85.7%）、中性粒细胞计数降低（81.0%）、以及淋巴细胞计数降低（76.2%）等实验室异常，胃肠道反应发生率均小于 5%，未见脱

发等不良反应。骨髓抑制的症状经对症治疗后均可恢复至基线，不影响患者继续接受治疗。

阿糖胞苷经肝靶向技术修饰后充分显示了其疗效及安全性优势，肝脏组织靶向性使注射用 MB07133 达到增效减毒的作用。

2、未将其他化疗药物列为竞品的原因及合理性、发行人认为 MB07133与瑞戈非尼、PD-1单抗构成直接竞争关系的原因及合理性

（1）注射用 MB07133 预期获批适应症为晚期肝癌二线疗法，与瑞戈非尼、PD-1 单抗一致，与化疗药物 FOLFOX4 方案适应症不一致

注射用 MB07133 目前处于临床开发阶段，当前已完成 I 期临床试验和 II 期临床试验第一阶段的研究，初步分析显示，MB07133 的预期获批适应症为晚期肝癌二线疗法。瑞戈非尼、PD-1 单抗已获批适应症为晚期肝癌二线疗法，化疗药物 FOLFOX4 方案获批适应症为晚期肝癌一线疗法，注射用 MB07133 与瑞戈非尼、PD-1 单抗适应症一致，与化疗药物 FOLFOX4 方案适应症不一致。因此，发行人认为注射用 MB07133 与瑞戈非尼、PD-1 单抗构成直接竞争关系具有合理性，符合行业惯例。

（2）临床价值为导向

原发性肝癌对于传统的全身性化疗药的敏感性较低，当前进入肝癌治疗指南的化疗药仅 FOLFOX4 方案一种，是氟尿嘧啶与奥沙利铂的联合用药方案。但其中位 PFS 仅 2.4 个月，且 FOLFOX4 方案治疗副作用明显，尤其有明显的胃肠道反应等副作用，进行治疗前需要进行预防恶心、呕吐等治疗。根据原发性肝癌治疗指南，推荐用药主要是靶向治疗和免疫治疗药物来指导临床使用。

注射用 MB07133 通过肝靶向前药技术，使化疗药物在肝脏中浓集，提高了疗效，减少毒副作用，国内 I 期临床试验结果显示中位 PFS 达 5.59 个月，同时减少了其他器官的毒性反应，胃肠道反应少见，且症状轻微，是治疗肝癌的潜在有效手段，体现了良好的临床价值。

综上所述，发行人以临床价值为导向，选择同适应症下较优的治疗方案为对标，未将其他化疗药物列为竞品，具有合理性。

（四）结合药品作用机理、肝癌二线治疗药物市场规模、在研竞品数量等说明 MB07133是否面临较大市场竞争压力

1、注射用 MB07133作用机理

注射用 MB07133 的化学结构及药代动力学特征均有别于阿糖胞苷。注射用 MB07133 是利用 HepDirect 技术修饰阿糖胞苷的前药，MB07133 在血液和胃肠道中稳定，在肝脏中水解出高浓度活性物质，使得活性代谢产物阿糖胞苷浓集于肝脏从而发挥了抗实体瘤肝癌作用。MB07133 组的药物在肝中的浓度比在骨髓中浓度高 20 倍，而阿糖胞苷组该数值小于 0.42。此外，与阿糖胞苷相比，MB07133 组的肝内活性产物单磷酸阿糖胞苷浓度增加超过十倍，血浆中单磷酸阿糖胞苷降低超过 90%，骨髓中降低超过 80%，大幅度降低了阿糖胞苷给药的全身暴露及肝外组织毒性，进而起到了增效减毒的作用，有效地发挥了抗实体瘤肝癌作用。

2、肝癌二线治疗药物市场规模

中国为肝癌患者数量最多的国家，占比将近世界肝癌患者人数的一半，为全球最大的肝癌药物市场之一，早期肝癌的五年存活率约为 50.0~70.0%，比中晚期肝癌（3.0~5.0%）高出许多，而中国大部分肝癌患者诊断出肝癌时已处于晚期。同时，60%~70%的早期肝癌患者可能在五年内复发，复发可能发生在肝切除两个月内，但大部分发生在切除后一到两年。根据弗若斯特沙利文统计，中国肝癌药物市场以 23.7%的年复合增长率从 2016 年的 30.5 亿元增长至 2020 年的 71.5 亿元。随着创新药物不断获批，中国肝癌市场预计将在 2025 年达到 252.8 亿元，并在 2030 年达到 452.1 亿元，市场潜力较大。

数据来源：弗若斯特沙利文分析

根据弗若斯特沙利文统计，2020 年，所有接受治疗的晚期肝癌患者中约有63%的患者在接受一线治疗时出现复发难治情况并产生接受二线治疗的需求，约为 30 万人。

根据国家卫生健康委办公厅发布的《原发性肝癌诊疗指南（2022 年版）》推荐，晚期肝癌二线患者可选择的已获批治疗方式包括瑞戈非尼、阿帕替尼和 PD-1 单抗（卡瑞利珠单抗、替雷利珠单抗）。另外，《原发性肝癌诊疗指南（2022 年版）》也额外列举了奥沙利铂为主的系统化疗以及卡瑞利珠单抗联合 FOLFOX4 等疗法作为二线肝癌患者的推荐治疗方式。但是现存的晚期二线肝癌疗法仍然存在较多的限制，这些限制可以体现在以下三方面：第一，肝癌对于化疗药敏感性很差，治疗效果不佳，且易发生严重副作用；第二，肝癌是肿瘤异质性最强的恶性肿瘤之一，存在大量肿瘤内和肿瘤间的异质性，这使得针对特定基因的分子靶向疗法的单药疗效有限，同时现存的分子靶向疗法的选项有限，无法很好覆盖所有晚期肝癌患者的需求；第三，免疫疗法单药在肝癌中的疗效有限，更多与其他疗法的联用待开发。根据弗若斯特沙利文分析，当前的治疗选择并不足以覆盖所有产生了二线治疗需求的患者，但未来随着二线新疗法的技术突破与患者支付能力的提高，肝癌二线治疗药物可覆盖患者人数将持续增长，从而推动肝癌二线治疗市场规模持续增长。目前已在中国市场上市的肝癌二线治疗的单药使用竞品主要包括瑞戈非尼、PD-1 单抗（替雷利珠单抗、卡瑞利珠单抗）、阿帕替尼。

瑞戈非尼、PD-1 单抗（替雷利珠单抗、卡瑞利珠单抗）、阿帕替尼销售情

况如下所示：

药品名称	销售额			
	2017 年	2018 年	2019 年	2020 年
瑞戈非尼	3.59 亿美元（全球）	3.72 亿美元（全球）	4.60 亿美元（全球）	5.63 亿美元（全球）
卡瑞利珠单抗	未获批	未获批	未获批	于 2020 年 3 月 4 日获批 6.91 亿元（中国）
替雷利珠单抗	未获批	未获批	于 2019 年 12 月 26 日获批	10.57 亿元（中国）
阿帕替尼	1.6 亿元（中国）	2.7 亿元（中国）	3.4 亿元（中国）	3.0 亿元（中国）

注：沙利文分析，表格中药品销售额均为整体销售额，包括针对药品所有已获批适应症的销售

已经获批的晚期肝癌二线治疗药物中，瑞戈非尼获批晚期结直肠癌，胃肠道间质瘤（GIST）和晚期肝癌二线方案，肝癌是其最大的适应症，销售占比约 70%，与 MB07133 具有可比性。2017 年二线治疗晚期肝癌的适应症在国内获批，当年销售额约为 2,240 万元，2020 年销售额约为 1.9 亿元。

3、在研竞品数量情况

除瑞戈非尼、PD-1 单抗（替雷利珠单抗、卡瑞利珠单抗）、阿帕替尼外，针对晚期肝癌二线用药，一些创新靶向疗法包括注射用 MB07133 正处于临床开发过程中。进入临床试验阶段的中国肝癌二线疗法在研小分子药物的竞争格局如下：

药品	联合用药	公司	临床分期	靶点	首次公示时间
DX1002	无	广州安好医药科技有限公司	II	CDH5 Tubulin	2021/01/12
YIV-906 胶囊	索拉非尼	医起（广西）医药科技有限公司、方泰达生物医药科技有限公司	II	尚未披露	2021/01/04
注射用 MB07133	无	新通药物	II	DNA-directed DNA polymerase	2020/04/10
EMB-01	无	上海岸迈生物科技有限公司	I/II	EGFR, c-Met	2019/02/19
LY2157299	索拉非尼	礼来	II	TGFBR1	2015/07/10

药品	联合用药	公司	临床分期	靶点	首次公示时间
VG161	无	中生复诺健生物科技（上海）有限公司	I	IL-15,PD-L1,IL-12	2021/02/01
迪拓赛替片	无	开拓药业有限公司	I	mTOR	2020/07/30
美他非尼	无	南鑫药业有限公司	I	VEGF	2020/04/01
TQB2450	安罗替尼	正大天晴	I	PD-L1	2019/06/04
ZSP1241	无	广东众生药业股份有限公司	I	SMO	2018/11/09
Hemay102	无	海南海灵化学制药有限公司	I	尚未披露	2018/08/29
麦他替尼氨丁三醇	无	江苏先声药业有限公司	I	c-MET； VEGFR-2	2015/11/04
MSC2156119J	无	默克	I	c-Met	2015/05/07

4、说明注射用 MB07133是否面临较大市场竞争压力

（1）肝癌二线治疗市场空间大

根据弗若斯特沙利文统计，2020 年，晚期肝癌二线治疗比例约为所有接受治疗的晚期肝癌患者的 63%，约为 30 万人，并且未来随着二线新疗法的技术突破与患者支付能力的提高，未来覆盖患者人数将持续增长，从而推动二线治疗市场规模持续增长。

（2）注射用 MB07133 的临床试验数据具有竞争力，且临床进展处于在研药品的领先位置

注射用 MB07133 与已上市的肝癌二线治疗药物比较，在单药疗法中，无进展生存期与生存时间均较长。详细数据参见“问题 6”之“二、发行人说明事项”之“（二）化疗和靶向疗法、免疫疗法的区别，肝靶向性化疗药与多激酶抑制剂、PD-1 单抗在作用机制、有效性、副作用、安全性等方面的对比情况”之“2、肝靶向性化疗药与多激酶抑制剂、PD-1 单抗在作用机制、有效性、副作用、安全性等方面的对比情况”。此外，注射用 MB07133 的临床进展处于在研产品的较为领先位置，参见“问题 6”之“二、发行人说明事项”之“（四）结合药品作用机理、肝癌二线治疗药物市场规模、在研竞品数量等说明 MB07133 是否面临较大市场竞争压力”之“3、在研竞品数量情况”。从临床数据结果及

临床进展分析，具有竞争优势与未来的市场潜力。

综上所述，注射用 MB07133 所处的肝癌二线治疗市场空间大，临床试验数据具有竞争力，临床进展处于同类药品前列，发行人认为注射用 MB07133 如获批上市后，将面临一定的市场竞争压力，但不会面临较大市场竞争压力。

（五）披露二期进展中的临床数据是否符合行业惯例，该等数据是否已提交药品注册监管部门，是否可信赖，如否，请删除招股说明书相关披露内容。

1、披露二期进展中的临床数据是否符合行业惯例

发行人在招股书披露的 II 期临床试验进展中的数据如下：

“II 期临床试验中观察到部分患者给药两周期后出现肿瘤明显缩小达30%，目前个别患者瘤体已达56%缩小。治疗后受试者生存期延长，生活质量明显改善，目前最长生存期已超过4年。”

注射用 MB07133的 II 期研究是早期探索性研究，采用单臂设计，试验的数据实时反馈至申办方，数据真实可靠，公司会定期对每例受访者的有效性、安全性数据进行总结和分析，以观察药物的疗效、判断是否需要对研发计划或研究方案进行调整。目前已获知的数据观察到注射用 MB07133在肝癌患者中有较大的治疗潜力，披露二期进展中的临床数据不影响后续数据有效性及安全性的评估，符合行业惯例。

2、该等数据是否已提交药品注册监管部门，是否可信赖，如否，请删除招股说明书相关披露内容

该数据虽真实可信，但尚未提交药品注册监管部门，出于谨慎性考虑，发行人已在招股书中删除披露相关内容。

发行人已在招股说明书“第六节 业务与技术”之“一、发行人主营业务、主要产品或服务的基本情况”之“（一）主营业务情况”及“第六节 业务与技术”之“一、发行人主营业务、主要产品或服务的基本情况”之“（**二**）**主要产品**情况”之“2、核心在研产品”等处删除。

问题7：关于 CE-磷苯妥英钠注射液

根据招股说明书和申报材料，目前国内无磷苯妥英钠注射液的生产和销售；

CE-磷苯妥英钠注射液用于一线联合用药、二线用药；CE-磷苯妥英钠的注册分类为化学药3类，新注册分类实施后，取消对化学药三类的监测期；发行人未曾独立自主对 CE-磷苯妥英钠注射液进行过实质性改进并做出实质性贡献。

请发行人披露：（1）发行人未曾独立自主对 CE-磷苯妥英钠注射液进行过实质性改进并做出实质性贡献；（2）注射用抗癫痫药物市场各类药品的销售额、占有率等竞争格局情况，我国抗癫痫二线用药的市场空间等。

请发行人说明：（1）磷苯妥英钠注射液在境外的上市时间，国内无磷苯妥英钠注射液获批的原因，有无在研项目；（2）取消化学药三类的监测期对发行人产品的具体影响。

【回复】

一、发行人披露事项

（一）发行人未曾独立自主对 CE-磷苯妥英钠注射液进行过实质性改进

发行人已在招股说明书“第六节 业务与技术”之“一、发行人主营业务、主要产品或服务的基本情况”之“（二）主要产品情况”之“2、核心在研产品”之“（4）CE-磷苯妥英钠注射液”之“6）产品引进情况”处补充和更新披露如下：

“CE-磷苯妥英钠注射液是发行人2017年6月从 Sedor 公司引进的产品。根据发行人与美国 Sedor 公司于2017年6月签署的《许可与分许可协议》。协议显示 Sedor 公司拥有 CyDex 公司 Captisol®药物配制系统用于 CE-磷苯妥英钠注射液的全球独占许可，Sedor 公司授予发行人对于 Captisol®药物配制系统（分许可知识产权及 Captisol 数据包）在中国大陆及香港特别行政区用于 CE-磷苯妥英钠注射液的独占许可。根据双方签署的授权引进协议，约定 Sedor 公司获得里程碑付款，无权分享产品权益。发行人已支付全部里程碑费用，无后续费用需支付。

自产品引进后，发行人未独立自主对 CE-磷苯妥英钠注射液进行过实质性改进，但发行人进行了全面的临床前药学研究，不断优化产品质量，提升产品的安全性，同时发行人充分发挥了在临床方案设计及开发平台上的优势，为产品的快速顺利获批上市发挥了重要的作用。”

（二）注射用抗癫痫药物市场各类药品的销售额、占有率等竞争格局情况，我国抗癫痫二线用药的市场空间等

发行人已在招股说明书“第六节 业务与技术”之“二、发行人所处行业的基本情况及竞争状况”之“（五）癫痫药物市场概览”之“4、CE-磷苯妥英钠注射液竞争格局”处补充和更新披露如下：

“……

注射用抗癫痫药物当前主要应用于癫痫持续状态以及神经外科围手术期两大主要场景。我国国内市场已上市注射用癫痫治疗药品主要包括注射用苯巴比妥、地西泮注射液、注射用丙戊酸钠、拉考沙胺注射液、左乙拉西坦注射用浓溶液和氯硝西泮注射液六类，上述各类药品的销售额和市场占有率总结如下：

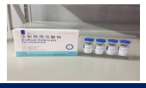
药品种类	2020年销售额（亿元）	市场占有率	用药指南建议[22]
注射用丙戊酸钠	11.96	83.6%	癫痫持续状态二线用药 颅脑外伤围手术期二线用药
左乙拉西坦注射用浓溶液	0.78	5.5%	癫痫持续状态二线用药
拉考沙胺注射液	0.62	4.3%	部分癫痫发作
地西泮注射液	0.53	3.7%	癫痫持续状态一线用药：联合苯妥英钠
注射用苯巴比妥	0.41	2.9%	癫痫，癫痫持续状态，麻醉
合计	14.30	100.00%	-

目前国内注射用抗癫痫药物市场几乎均为丙戊酸钠注射液所占据。由于目前国内极少有苯妥英钠注射剂型，所以往往丙戊酸钠注射液成为我国神经外科围手术期预防癫痫的首选药物。目前，脑外科手术抗癫痫的适应症目前尚无药品获批，丙戊酸钠注射液处于超适应症使用状态。

目前国内主要注射用抗癫痫药物总结如下：

[22] 参考中华医学会《癫痫持续状态专家共识》

德巴金®信息概览（2019）



通用名	注射用丙戊酸钠
商品名	德巴金®（Depakine®）
美国癫痫适应症批准日期	1978.02
中国癫痫适应症获批日期	2018.01
专利到期年份	2005
规格	400mg * 1支
用量	癫痫持续状态时静脉注射400mg，每日2次
价格/盒（美国）	$ 28.05
价格/盒（中国）	¥ 117.0
中国人均治疗费用（按每次发作计算）	¥ 936.0
作用机制	通过抑制GABA分解代谢，增加其释放速度，降低其周转速度，增加GABA受体密度，增强神经元对GABA的反应性，从而控制癫痫发作。

开浦兰®信息概览（2019）

通用名	左乙拉西坦注射用浓溶液
商品名	开浦兰®（Keppra®）
美国癫痫适应症批准日期	1999.11
中国癫痫适应症获批日期	2017.07
专利到期年份	2008
规格	(5ml:500mg) * 1支
用量	其实治疗剂量为每日2次，每次500mg
价格/支（美国）	$ 90.8
价格/支（中国）	¥ 340.0
中国人均治疗费用（按每次发作计算）	¥ 2720
作用机制	开浦兰可通过与其作用靶点-中枢神经突触囊泡蛋白SV2A结合，调节突触囊泡的胞外分泌功能和突触前神经递质的释放，发挥抗癫痫作用。

Vimpat®信息概览（2019）

通用名	拉考沙胺注射液
商品名	Vimpat®
美国癫痫适应症批准日期	2008.10
中国癫痫适应症获批日期	2019.12
专利到期年份	2022(US)
规格	(20ml:200g) * 1支
用量	癫痫持续状态时静脉注射200mg，每日1次
价格/支（美国）	$822.7
价格/支（中国）	未披露
中国人均治疗费用（按每次发作计算）	-
作用机制	拉考沙胺可选择性地增强电压门控钠通道的缓慢失活，从而稳定过度兴奋的神经元细胞膜并抑制神经元反复放电。

数据来源：弗若斯特沙利文分析

目前，在上述产品中，仅左乙拉西坦注射用浓溶液进入集采，原研注射用左乙拉西坦从2019年的340元/5ml:500mg 降至98元/5ml:500mg，而仿制注射用左乙拉西坦从2019年的319元/5ml:500mg 降至2020年的85元/5ml:500mg，降幅约70%。

……”

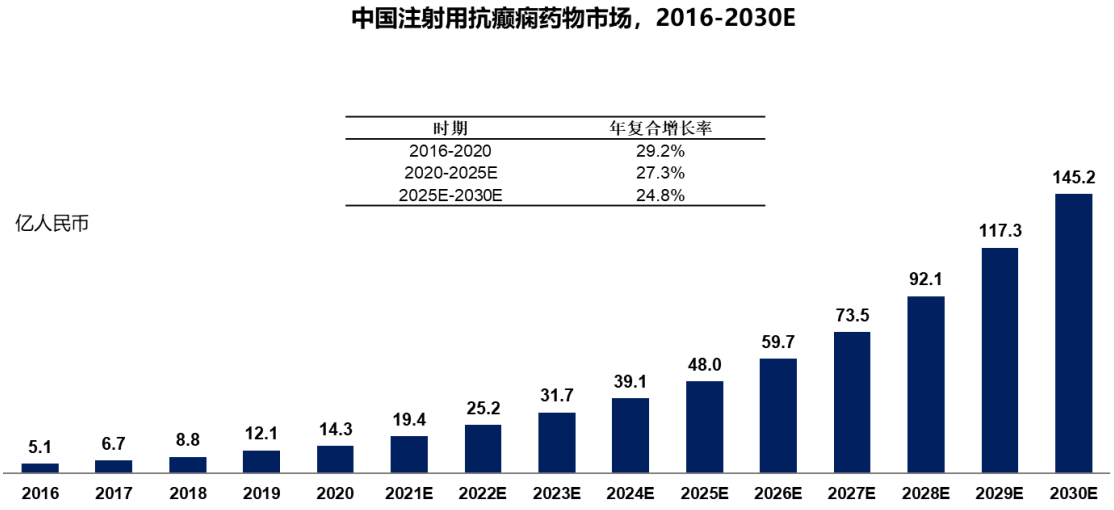
发行人已在招股说明书“第六节 业务与技术”之“二、发行人所处行业的基本情况及竞争状况”之“（五）癫痫药物市场概览”之“3、注射用抗癫痫药物市场预测”处补充和更新披露如下：

“……

注射用抗癫痫药物当前主要应用于癫痫持续状态以及神经外科围手术期两大主要场景。

癫痫是仅次于脑卒中的常见慢性神经系统疾病。随着中国患者群体逐渐增多，抗癫痫药物市场规模也在飞速攀升。根据弗若斯特沙利文分析，2020年中国注射用抗癫痫药物市场达到14.3亿元，2016年至2020年的年复合增长率为29.2%。据估计，2025年中国注射用抗癫痫药物市场将达到48.0亿元，2020年至2025年的年复合增长率为27.3%。2030年中国注射用抗癫痫药物市场将达到

145.2亿元，2025年至2030年的年复合增长率为24.8%。癫痫持续状态二线注射治疗患者人数约占整体癫痫患者人数的40%，约30.1万人；注射用抗癫痫药物在神经外科围手术期中的渗透率约为68.7%，接受注射治疗的患者人数约为68.7万人。未来我国注射用抗癫痫药物治疗患者人数及癫痫持续状态二线注射治疗市场空间将持续增加。



数据来源：弗若斯特沙利文分析

……”

二、发行人说明事项

（一）磷苯妥英钠注射液在境外的上市时间，国内无磷苯妥英钠注射液获批的原因，有无在研项目

1、磷苯妥英钠注射液在境外上市时间

辉瑞公司研发的磷苯妥英钠注射液于1996年在美国上市，1999年起陆续在英国、法国、日本、加拿大、韩国、瑞典、挪威、孟加拉国等多国注册使用，但国内尚无磷苯妥英钠注射液获批上市。

2、国内无磷苯妥英钠注射液获批的原因

经药渡数据库查询，磷苯妥英钠注射液曾经在中国注册申报情况如下：

受理号	药品名称	注册分类	申报企业	批准日期	审评结论
X0401098	磷苯妥英钠注射液	3.1	南京海光应用化学研究所	2005/02/04	批准临床
X0306511	磷苯妥英钠注射液	3.1	徐州恩华药业集	2004/12/15	批准临床

受理号	药品名称	注册分类	申报企业	批准日期	审评结论
			团有限责任公司		
X0301269	磷苯妥英钠注射液	3.1	天津药物研究院	2004/04/09	批准临床

根据 CDE 临床试验登记平台网站查询，以上批准临床的厂家，后面未进行相应的临床试验，原因分析如下：

（1）根据《药品注册管理办法》2002年版和2005年版，磷苯妥英钠注射液取得临床批件后药物临床试验应当在3年内实施。逾期未实施的，原批准证明文件自行废止；仍需进行临床试验的，应当重新申请，以上产品均已逾期。

（2）磷苯妥英钠注射液不稳定，需要在2-8℃下储存和运输，在当时的冷链运输条件下，产品质量无法得到保证，临床上使用不便。

（3）癫痫持续状态是一种严重的神经科急症，应紧急抢救，否则易致残甚至死亡，尤其是全身强直-阵挛性发作持续状态。磷苯妥英钠注射液适应症为癫痫持续状态及预防手术及围手术期癫痫发作，在患者中开展临床试验具有极大难度。

2016年，国家食品药品监管总局发布《药物研发与技术审评沟通交流管理办法（试行）》（2016年第94号通告），自此国内首次建立了与监管在临床申报前、临床试验期间以及上市前一些重大事宜的沟通机制。公司于2017年引进 CE-磷苯妥英钠注射液，随着国内法规体系和沟通交流机制不断完善，助力企业制定更加科学可行的临床试验方案，有效推进药品临床研究进展。

3、国内无磷苯妥英钠注射液在研项目

发行人通过国家药监局官网、药渡数据库等渠道查询，国内暂无磷苯妥英钠注射液在研项目。

（二）取消化学药三类的监测期对发行人产品未来市场无实质性影响

取消化学药三类的监测期对发行人产品未来市场无实质性影响，原因如下：

1、CE-磷苯妥英钠注射液是发行人向 Sedor 公司（CE-磷苯妥英钠注射液原研公司）引进的产品，为磷苯妥英钠注射液的改良型药物，作为2.2类新药申请IND，该产品于2021年7月提交 CE-磷苯妥英钠注射液上市许可申请，目前已完

成国家药监局食品药品审核查验中心药品注册现场核查。由于 Sedor 公司的 CE-磷苯妥英钠注射液已于2020年11月由 FDA 批准在美国上市，据相关法规，在申报许可上市时按化学药三类申报，但在国内目前只有发行人提交了该产品的上市许可申请。

2、根据 CDE 于2021年6月公布的“关于结束中国上市药品专利信息登记平台测试工作的预通知：为做好与药品专利纠纷早期解决机制实施工作的衔接，上市许可持有人尽早完成登记测试并公开，待平台正式运行后，相关公开信息将作为化学仿制药、中药同名同方、生物类似药上市申请专利声明的依据”。

根据国家药监局、国家知识产权局于2021年7月发布的关于“《药品专利纠纷早期解决机制实施办法（试行）》的公告”附件1第五条规定“专利信息登记平台登记药物活性成分化合物专利、含活性成分的药物组合物专利、医药用途专利”；第六条的第三类声明“中国上市药品专利信息登记平台收录有被仿制药相关专利，仿制药申请人承诺在相应专利权有效期届满之前所申请的仿制药暂不上市”。

在中国大陆及香港特别行政区，发行人拥有 Captisol 技术用于 CE-磷苯妥英钠注射液的独占许可使用权。同时发行人拥有稳定的磷苯妥英钠组合物及其制剂专利（ZL2016108596727），该专利对磷苯妥英钠与磺丁基 β 组合及成品配比、关键工艺参数、制剂剂型等进行保护，是 CE-磷苯妥英钠区别磷苯妥英钠制剂独特的核心特征，具有与新药研发的化合物专利同样保护壁垒。该专利失效日期为2036年9月27日，具有相当长的保护期。上述两项专利对仿制药的生产及通过一致性评价形成壁垒。

因此，发行人认为取消化学药三类的监测期对发行人产品未来市场无实质性影响。

问题8：关于适用第五套上市标准

问题8.1

根据申报材料，发行人目前有3条新药产品管线获准开展二期临床实验，3条管线均为授权引进。其中，甲磺酸帕拉德福韦片产品在发行人引进前已由 Metabasis 公司在美国完成了 II 期临床试验，目前发行人在国内推进至 III 期临

床试验阶段；注射用 MB07133在发行人引进前已由 Metabasis 公司在美国完成了 I 期临床试验，目前发行人在国内推进至 II 期临床试验阶段；CE-磷苯妥英钠注射液为磷苯妥英钠注射液的改良型药物，属于三类化学药，无需进行 II 期和 III 期临床试验，发行人未进行过实质性改进和贡献。

请发行人说明：（1）发行人将 CE-磷苯妥英钠注射液作为第五套上市标准核心产品的合理性；（2）发行人在引进甲磺酸帕拉德福韦片和注射用 MB07133两款产品时，Metabasis 公司是否已分别推进至 III 期和 II 期临床试验阶段，并充分论述发行人在引进后对相关产品的研发是否取得阶段性成果。

【回复】

一、发行人说明事项

（一）发行人将 CE-磷苯妥英钠注射液作为第五套上市标准核心产品的合理性

根据《上海证券交易所科创板股票发行上市审核规则》第二十二条第二款第（五）项的规定，“（五）预计市值不低于人民币40亿元，主要业务或产品需经国家有关部门批准，市场空间大，目前已取得阶段性成果。医药行业企业需至少有一项核心产品获准开展二期临床试验，其他符合科创板定位的企业需具备明显的技术优势并满足相应条件”。

1、CE-磷苯妥英钠注射液对发行人满足科创板第五套上市标准“预计市值不低于人民币40亿元”、“主要业务或产品需经国家有关部门批准，市场空间大，目前已取得阶段性成果”做出贡献，分析如下：

1）临床急需的药物，若产品成功上市将补足市场空白

据弗若斯特沙利文的分析，2016 年中国癫痫持续状态患者人数约为 54.4 万人，2020 年增长为 75.3 万人，年复合增长率 8.5%，预计 2024 年将突破百万，2030 年预计患者数量达到 136 万人。2016 年中国脑外科手术接受注射用抗癫痫药物预防患者人数约为 40.1 万人，2020 年增长为 68.7 万人，年复合增长率 14.4%。预计 2025 年将达到 124.1 万人，在 2030 年达到 216.2 万人。截至本问询回复出具日，我国尚无专门针对脑外科手术及围手术期预防、治疗癫痫持续状态发作适应症的药品获批，注射用抗癫痫药物市场空间较大且有大量未被满

足的临床需求。若产品成功获批，可以用于治疗全身性强直-阵挛性癫痫持续状态，并成为首个预防和治疗神经外科围手术中及手术期引起的癫痫持续状态发作的标准治疗药物，填补市场空白。

2）产品改进后优势进一步提升，临床试验方案获得 CDE 认可

发行人自引进后完成了多项影响产品申报和获批的临床前药学研究及安全性研究，不断优化产品质量，提升产品的安全性。发行人已完成的临床试验结果显示 CE-磷苯妥英钠注射液受试者耐受性好，不良事件轻微，多为 I、II 级。未发生严重不良事件。该产品与磷苯妥英钠注射液和苯妥英钠注射液在体内的总暴露量等效，在保留苯妥英钠良好疗效的基础上拥有更好的安全性，此结果与既往相关文献报道一致。

2019年10月，CE-磷苯妥英钠注射液在国内作为2.2类新药申报 IND 并获得受理。2020年1月，该产品取得 NMPA 临床试验通知书，同意发行人提交的临床试验方案。发行人完成临床试验后，按国内法规要求2021年7月申报了该药上市许可申请。因2020年11月该药在美国获批，按国内法规类别调整为化学三类药物，目前已完成国家药监局食品药品审核查验中心药品注册现场核查，有望于2022年获批生产，已取得阶段性成果。

3）商业化价值大，短期内不会受到集采的影响

根据弗若斯特沙利文分析，2020年中国注射用抗癫痫药物市场达到14.3亿元，2016年至2020年的年复合增长率为29.2%。2025年中国注射用抗癫痫药物市场将达到48.0亿元，2020年至2025年的年复合增长率为27.3%。2030年中国注射用抗癫痫药物市场将达到145.2亿元，2025年至2030年的年复合增长率为24.8%。基于抗癫痫药物市场的较大空间和发行人产品的稀缺性及独特性，发行人目前已与多家医药工业企业开展商业化合作的谈判事宜。

同时，根据国家医保局2020年7月发布的《基本医疗保险用药管理暂行办法》中规定，“国家医疗保障经办机构按规定组织药物经济学、医保管理等方面专家开展谈判或准入竞价。其中独家药品进入谈判环节，非独家药品进入企业准入竞价环节”；同时建立《药品目录》准入与医保药品支付标准衔接机制，“独家药品通过准入谈判的方式确定支付标准；非独家药品中，国家组织药品

集中采购中选药品，按照集中采购有关规定确定支付标准；其他非独家药品根据准入竞价等方式确定支付标准”。因此，目前从医保政策层面，公司的 CE-磷苯妥英钠等同于以专利创新药为代表的独家药品，专利创新药主要通过谈判机制进入医保，而专利到期的通用名化学仿制药主要通过带量采购等机制进入医保。公司即将获批的产品目前不在国家带量采购试点政策影响的范围之内，带量采购政策短期内不会对公司产生影响，商业化价值大。

2、公司引进 CE-磷苯妥英钠注射液后，在国内以2.2类新药申报 IND 且获得受理，因该产品适应症为癫痫持续状态及预防手术及围手术期癫痫发作，基于疾病特殊性及伦理考量，发行人经人种差异等研究论证并与 CDE 充分沟通后，在申报 IND 时提交了 BE 试验方案和说明，并获得了批准，未开展二期临床试验，不属于科创板第五套上市标准“医药行业企业需至少有一项核心产品获准开展二期临床试验”规定的核心产品。

综上，发行人 CE-磷苯妥英钠注射液产品满足科创板第五套上市标准“预计市值不低于人民币40亿元”、“主要业务或产品需经国家有关部门批准，市场空间大，目前已取得阶段性成果”等规定，不属于科创板第五套上市标准“医药行业企业需至少有一项核心产品获准开展二期临床试验”规定的核心产品。

（二）发行人在引进甲磺酸帕拉德福韦片和注射用 MB07133两款产品时，Metabasis 公司是否已分别推进至 III 期和 II 期临床试验阶段，并充分论述发行人在引进后对相关产品的研发是否取得阶段性成果。

发行人在引进甲磺酸帕拉德福韦片和注射用 MB07133两款产品时，Metabasis 公司因财务危机未启动甲磺酸帕拉德福韦片的 III 期临床试验和注射用 MB07133的 II 期临床试验，发行人在引进后重新完成了核心产品的临床前研究提升产品价值。发行人对核心产品临床前工作的贡献具体可以参见本问询回复“问题2”之“一、发行人说明事项”之“（四）授权引进对发行人主营业务、技术体系、知识产权形成过程是否发挥关键作用，发行人主营业务和核心技术体系是否对授权引进存在重大依赖，是否具备完备的研发体系和独立自主的研发能力”之“2、发行人主营业务和核心技术体系是否对授权引进存在重大依赖，是否具备完备的研发体系和独立自主的研发能力”之“（1）发行人授权引进后的研究工作”。

临床方面，甲磺酸帕拉德福韦通过全新的临床方案设计并**已完成** III 期临床试验**的核心临床阶段并提交 Pre-NDA 会议沟通申请**，注射用 MB07133已通过新的临床方案完成 II 期第一阶段研究**并进入 II 期第二阶段研究**、与信迪利单抗联用方案已**启动 I/IIa 期临床试验**，发行人引进后均取得阶段性成果，具体如下：

1、甲磺酸帕拉德福韦

甲磺酸帕拉德福韦在国内已进行了不同于国外的 I 期、II 期临床试验，通过全新的临床方案设计并**已完成** III 期临床试验**的核心临床阶段**。甲磺酸帕拉德福韦片 III 期临床试验是一项治疗慢性乙型肝炎的随机、双盲、阳性对照的多中心临床研究，试验以富马酸替诺福韦二吡呋酯片（TDF）300mg 做对照，主要目的是评价慢性乙肝患者连续给药48周后甲磺酸帕拉德福韦片对比 TDF 治疗的有效性及安全性。试验的主要疗效指标为血清 HBV DNA（PCR 法）检测不到或低于检测下限的受试者百分比（以29IU/mL 为检测下限）。

III 期临床试验于2020年6月启动，在58家临床中心共入组患者912例，于2021年7月完成患者入组，**已提交 Pre-NDA 沟通申请，预计于2023年申报 NDA**。

2、注射用 MB07133

（1）单药疗法

注射用 MB07133已通过新的临床方案完成 II 期第一阶段研究。注射用 MB07133的 II 期临床试验是一项治疗不可切除的晚期原发性肝癌受试者的随机、开放、多中心临床研究，主要目的是评价注射用 MB07133单药治疗不可切除晚期原发性肝癌的疗效、耐受性和安全性；探索注射用 MB07133最佳有效剂量，观察注射用 MB07133在持续静脉注射期间及给药结束后的药代动力学特点，为III期用药提供依据。第二阶段试验目前处于患者入组阶段，主要评价指标为无进展生存时间（PFS）。

注射用 MB07133 II 期临床试验预计纳入50例受试者进入研究。第一阶段：招募 20 例，分别是注射用 MB07133 600mg/m^2/d 组和注射用 MB07133 1,200mg/m^2/d 组，两组各入组10例受试者。28天为1个周期，每剂量组每周期给药时间7天，休息21天。每周期进行安全性评价，每2周期进行1次影像学疗效

评价，直至疾病进展或药物毒性不能耐受。在最后一例受试者完成4周期治疗后将进行第一阶段的阶段性分析，选定其中一个 MB07133剂量作为临床推荐使用剂量继续第二阶段给药。

第一阶段：于2020年3月启动，已完成入组共计21例受试者。在1,200mg/m^2/d 组的11例受试者中，有8例受试者至少完成了4个周期的治疗。两个剂量组安全性相当，未发生非预期的严重不良事件。根据第一阶段的结果，1,200mg/m^2/d 作为临床推荐使用剂量进行第二阶段的研究。

第二阶段：使用第一阶段推荐的1,200mg/m^2/d 剂量 MB07133继续扩展招募30例受试者，给药方法与第一阶段相同，最终汇总分析两阶段单用 MB07133药物的 PFS；第二阶段临床试验于2021年8月启动，**已入组21例受试者，预计2023年3月完成全部30例病人的入组**。

（2）联合疗法

联合用药抗肿瘤治疗已是目前业界公认的趋势。研究显示，通过将机制互补的药物联合治疗可以明显改善癌症病人的存活率、生存时间及生活质量。公司注射用 MB07133单药治疗的初步临床结果及其特有的药理机制，为其联合用药提供了有利支持性依据。目前，发行人自主设计的联合用药方案如下：注射用 MB07133与信达生物信迪利单抗注射液联合用药开展 I/IIa 期临床试验，评估在晚期原发性肝癌受试者中的安全性和有效性，采用开放、多剂量、单中心的临床试验设计，分为剂量爬坡和剂量扩展两阶段。剂量爬坡阶段采用经典的“3+3”设计，信迪利单抗注射液固定使用批准的剂量200mg/q3w（每三周用药一次），MB07133依次使用600mg/m^2/day、1,200mg/m^2/day、1,800mg/m^2/day 三个剂量组。根据剂量爬坡阶段的结果，分析联合用药的安全性及疗效，选择MB07133的最佳推荐剂量与信迪利单抗注射液200mg/q3w（每三周用药一次）进行样本量扩展阶段的联合用药治疗，探索最佳适应症人群，进一步评估联合用药的安全性和有效性及疗效，**现已入组6例，预计2023年3月完成9例剂量爬坡病人的入组**。

本研究已于2021年7月申请 Pre-IND 的沟通会，2021年10月联合用药申请获得正式受理，2022年1月取得临床伦理批件**并启动 I/IIa 期试验，2022年7月完**

成首例病人入组，现已入组6例，预计2023年3月完成9例剂量爬坡病人的入组。

问题8.2

根据弗若斯特沙利文的数据，受 TDF 和 ETV 集采及疫情等因素影响，中国乙肝药物市场规模从2016年的135.1亿元持续下降至2020年的99.4亿元，其中治疗慢性乙肝的核苷类似物药物市场规模从2016年的111.0亿人民币下降至2020年的78.3亿人民币。但随着更多新药上市，预计中国乙肝药物市场规模将在2030年增长到723.3亿元，其中治疗慢性乙肝核苷类似物药物市场将在2030年增长到183.7亿人民币。

请发行人说明：（1）前述关于中国乙肝药物以及治疗慢性乙肝核苷类似物药物市场规模相关数据的客观性、权威性，相关预计是否具有充分依据；核苷类似物药物占比快速下降的原因和合理性；（2）结合发行人产品市场规模、竞争激烈程度及优劣势、研发进度、可能作为二线治疗方案、主要竞品2020年销售收入、纳入医保以及集采等因素，分析认定发行人主营业务或产品“市场空间大”的依据，说明测算过程、相关参数、数据依据。

【回复】

一、发行人说明事项

（一）前述关于中国乙肝药物以及治疗慢性乙肝核苷类似物药物市场规模相关数据的客观性、权威性，相关预计是否具有充分依据；核苷类似物药物占比快速下降的原因和合理性

1、前述关于中国乙肝药物以及治疗慢性乙肝核苷类似物药物市场规模相关数据的客观性、权威性，相关预计是否具有充分依据

乙肝在全球均呈现高发病的特征，感染人群庞大，中国是乙肝高发国。2020年，中国乙肝病毒感染的患者数量为7,140万人，约占中国总人口的5.0%。目前，全球已上市乙肝治疗药物主要包括抗乙肝病毒药、预防性疫苗和免疫刺激剂三大类，其中抗病毒药物是最主要的治疗方式。根据中国《慢性乙型肝炎防治指南（2019年版）》，中国在临床实践中主要采用抗病毒药物进行治疗。抗病毒药物可以进一步分为干扰素类及核苷类。干扰素通过干扰病毒基因转录或病毒蛋白的翻译，阻止或限制病毒的感染。核苷类药物则通过抑制病毒基因组

RNA 逆转录及 DNA 的转录，直接阻断病毒的复制。用于乙肝治疗的干扰素可分为长效干扰素和短效干扰素。由于在药物治疗过程中，干扰素存在副作用大、应答率低的不足，所以核苷类药物是目前临床上最主要的治疗药物类别。

中国是乙肝高发国，其药物市场也成为全球市场的主要组成部分。2020年中国乙肝治疗药物市场规模约为99.4亿元。其中，核苷酸类药物在乙肝治疗药物中的市场占比较高，主要是恩替卡韦、阿德福韦酯、拉米夫定和替诺夫韦，虽然替比夫定、拉米夫定、阿德福韦酯目前还占有一定的市场份额，但销售已呈下降态势。仿制药对**创新药**的价格冲击及国家集中采购政策均对传统治疗选择的单价带来了巨大的冲击。2018年12月 TAF 在中国上市后，开始替代 TDF，2019年及2020年产品销量快速增长，以销售额计算，TAF 2020年的销售额同比增速超过700%。

同时，由于乙肝尚无治愈性的药物，现有的抗病毒药物只能控制乙肝病毒生成，却无法清除存在肝细胞细胞核中的乙肝病毒。因此，针对新一代可治愈抗乙肝病毒药物靶点和通路的研究将成为未来乙肝市场人均治疗费用快速攀升的重要原因。随着中国患者对乙肝疾病认知度的不断提高、治疗意识的快速提升，未来中国市场上接受治疗的乙肝患者将不断增加，乙肝治疗渗透率的提升将成为拉动中国乙肝药物市场的主要因素。与此同时，由于中国乙肝药物研发起步晚，甲磺酸帕拉德福韦上市后，市场上将增加一款肝靶向性创新药的选择，以及未来出现更多的创新药物供治疗选择，对传统药物带来替代效应。受治疗选择增加及患者治疗意愿的影响，预计核苷类药物治疗患者的渗透率将从2020年的20%增长至2030年的超过60%，治疗患者人数也将显著增加。

综合以上分析，上述两点原因将是未来乙肝市场增长的的重要推动力。

发行人在申报材料引用的中国乙肝药物以及治疗慢性乙肝核苷类似物药物市场规模相关数据的来源为弗若斯特沙利文发布的《中国肝病及抗癫痫药物独立市场研究报告》，是通过市场主要竞争者的公司年报、样本医院销售统计、诊疗指南及文献的用药情况统计结合弗若斯特沙利文分析得出。数据来源一方面包括 WHO、Global Burden of Disease（GBD）、中国卫生健康统计年鉴、国家统计局、上市公司年报、中国肿瘤登记平台（NCCR）等公开信息；另一方面来源于对行业内的专家访谈和市场调研数据。

弗若斯特沙利文内部设有中国生物医药市场相关行业团队长期进行整体市场及其细分市场的行业研究和数据搜集工作，并将研究成果以付费报告形式向公众提供。发行人向弗若斯特沙利文购买的研究报告主要基于其独立调研形成的数据库中的相关行业研究积累，部分行业数据和分析内容已在弗若斯特沙利文官方网站公开披露，完整版报告公众可付费购买，具有客观性。

弗若斯特沙利文于1961年在纽约成立，是一家独立的国际咨询公司，在全球设立45个办公室，拥有超过2,000名咨询顾问。通过丰富的行业经验和科学的研究方法，沙利文已经为全球1,000强公司、新兴崛起的公司和投资机构提供可靠的咨询服务，研究领域广泛覆盖半导体、信息和通讯技术、医疗与生命科学、工业与机械、食品与餐饮、服装服饰、房地产等各个细分板块。弗若斯特沙利文的研究能力和数据权威性已经得到市场的广泛认可，在生物医药领域，多家A股和香港市场的上市公司引用过沙利文行业数据，包括君实生物（688180.SH/01877.HK）、艾力斯（688578.SH）、迪哲医药（688192.SH）、亚虹医药（688176.SH）、康龙化成（300759.SZ/03759.HK）、信达生物（01801.HK）、基石药业（02616.HK）、百济神州（688235.SH/06160.HK）、药明康德（603259.SH/02359.HK）等。

综上，关于中国乙肝药物以及治疗慢性乙肝核苷类似物药物市场规模相关数据具有客观性、权威性，相关预计具有充分依据。

2、核苷类似物药物占比快速下降的原因和合理性

（1）目前，核苷类似物药物占据乙肝药物市场主导地位

慢性乙肝现有的治疗方案主要以两种药物单独治疗为主，即核苷（酸）类药物与干扰素。由于核苷（酸）类药物为口服用药、不良反应较少且产品单价较低，目前在临床一线应用更为广泛，市场份额占比显著大于干扰素。

2019年中国乙肝抗病毒药物市场规模为109.1亿元，其中核苷（酸）类药物占比为79.9%，约87.2亿元，非核苷（酸）类药物占比为20.1%，约为21.9亿元。

（2）未来，随着更多创新型乙型肝炎病毒药物进入中国市场，乙肝药物市场将大幅度增长

目前一系列针对乙肝病毒生命周期的各个关键步骤以及免疫相关宿主因子

的候选治疗药物正在进行或即将进入临床试验，包括病毒进入抑制剂、病毒转录抑制剂、病毒聚合酶抑制剂、核衣壳组装调节剂和 HBsAg 分泌抑制剂等。借鉴丙肝药物的成功经验，通过多途径、多靶点、多药物联合阻断 HBV 的生物学合成，结合免疫治疗将可能实现慢性乙肝的治愈。

据弗若斯特沙利文分析，预计自2025年后，随着更多创新型乙型肝炎病毒药物进入中国市场，市场将开始大幅增长。中国乙肝药物市场将从2025年的156.9亿元增长到2030年的723.3亿元。

（3）核苷类似物药物市场规模绝对值上升，但增长率不如乙肝药物市场

据弗若斯特沙利文分析，预计自2025年以后，随着诊断率的进一步提升，核苷（酸）类药物的渗透率逐渐提高至发达国家水平。中国治疗慢性乙肝的核苷类似物药物市场将从2025年的123.3亿元增长到2030年的183.7亿元。核苷类似物药物市场规模绝对值上升，但增长率不如乙肝药物市场。

综上所述，核苷类似物药物目前虽占据乙肝药物市场主导地位，但未来中国乙肝药物市场的主要增长点是更多创新型乙肝病毒药物进入市场，核苷（酸）类药物的渗透率提高为次要增长点。上述因素综合导致了虽预计未来核苷类似物药物市场规模绝对值将持续上升，但随着未来更多的创新型乙肝病毒药物进入中国市场，核苷类似物药物市场占比下降，具备合理性。

（二）结合发行人产品市场规模、竞争激烈程度及优劣势、研发进度、可能作为二线治疗方案、主要竞品2020年销售收入、纳入医保以及集采等因素，分析认定发行人主营业务或产品“市场空间大”的依据，说明测算过程、相关参数、数据依据

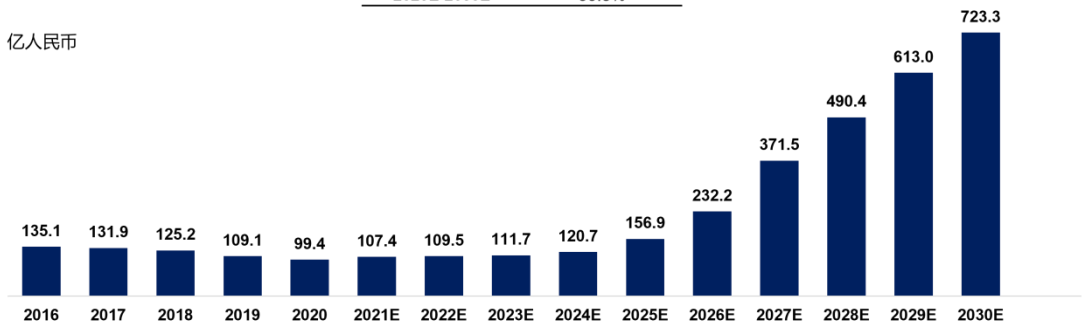
1、甲磺酸帕拉德福韦片市场规模

甲磺酸帕拉德福韦片适应症为慢性乙肝。根据弗若斯特沙利文分析，2019年起，受传统乙肝药物如 TDF 和 ETV 集采的影响，仿制药产品价格大幅度下降；受新冠疫情的影响，2020年中国乙肝药物市场规模为99.4亿元，2016-2020年的年复合增长率为-7.3%。根据弗若斯特沙利文分析，中国乙肝药物市场在2016-2020年有所下滑，但自2021年起预计未来十年将呈现大幅增长，市场规模将从2025年的156.9亿元增长到2030年的723.3亿元。主要原因在于：一方面，随

着慢性乙肝诊断率的进一步提升，核苷（酸）类药物的渗透率逐渐提高至发达国家水平。另一方面，我国目前仿制药在乙肝治疗领域仍占主导地位，随着医保改革的逐步深化，未来将会逐步由仿制药主导过渡到创新药引领，更多治疗乙型肝炎病毒的创新药将陆续获批上市，创新药将逐步占据主导地位，预计乙肝药物市场将进一步提升。

中国乙肝药物市场，2016-2030E

期间	年复合增长率
2016-2020	-7.3%
2020-2025E	9.5%
2025E-2030E	35.8%

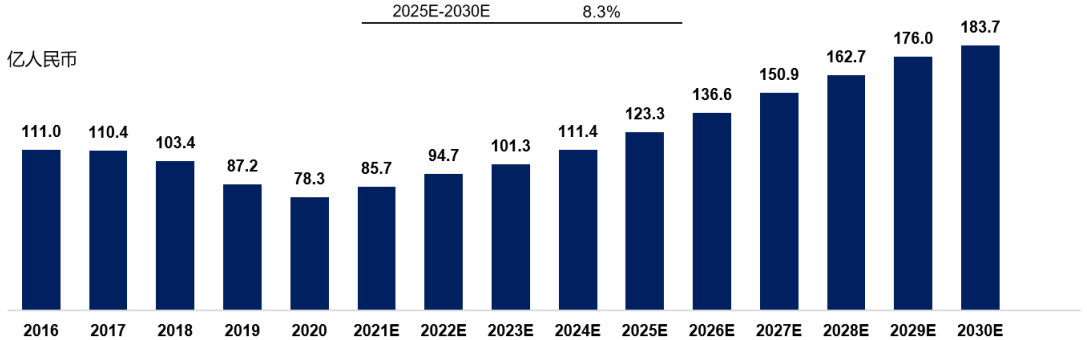


数据来源：弗若斯特沙利文分析

核苷类似物药物市场规模从2016年的111.0亿元小幅下降至2020年的78.3亿元，2016-2020年年复合增长率为-8.3%，市场规模的下滑主要由于集采导致药品价格下降以及新冠疫情所致。预计自2025年以后，随着诊断率的进一步提升，核苷（酸）类药物的渗透率逐渐提高至发达国家水平，以及更多创新型乙型肝炎病毒药物陆续上市，市场将开始大幅增长。中国治疗慢性乙肝的核苷类似物药物市场规模将从2025年的123.3亿元增长到2030年的183.7亿元。

中国治疗慢性乙型肝炎的核苷类似物药物市场规模，2016-2030E

期间	复合年增长率
2016-2020	-8.3%
2020-2025E	9.5%
2025E-2030E	8.3%



数据来源：弗若斯特沙利文分析

2、甲磺酸帕拉德福韦竞争激烈程度及优劣势

参见本问询回复“问题5”之“二、发行人说明事项”之“（六）病毒进入抑制剂、病毒转录抑制剂、病毒聚合酶抑制剂、核衣壳组装调节剂和 HBsAg 分泌抑制剂等机制药物相较于核苷（酸）类药物的优劣势，结合当前乙肝治疗药品市场的竞争格局，已进入 III 期临床试验的乙肝药物情况及种类等，分析其与甲磺酸帕拉德福韦片的优劣势对比情况”。

3、甲磺酸帕拉德福韦研发进度

甲磺酸帕拉德福韦 III 期临床试验已于2020年6月启动，在58家临床中心共入组患者912例，于2021年7月完成患者入组。**截至本问询回复出具日，已完成核心临床阶段并已提交 Pre-NDA 沟通申请，**预计于2023年提交新药上市许可申请，2024年上市销售。

4、甲磺酸帕拉德福韦极大可能为慢性乙肝一线药物，不会作为二线治疗方案

甲磺酸帕拉德福韦片的 III 期48周统计分析报告显示甲磺酸帕拉德福韦片达到主要和次要临床终点，与一线药物 TDF 疗效相当，在肾脏和骨骼等方面的安全性更佳，对血脂影响更低，长期用药心脑血管疾病隐患更小，满足一线治疗药物批准上市要求。因此，甲磺酸帕拉德福韦片为慢性乙肝一线药物，不会作为二线治疗方案。

5、主要竞品2020年销售收入

详细情况参见“问题5”之“一、发行人披露事项”之“（1）乙肝治疗核苷（酸）类药物市场竞争格局，已上市产品与甲磺酸帕拉德福韦的优劣势对比”。

6、甲磺酸帕拉德福韦纳入医保以及集采等因素

根据近两年（2020年、2021年）医保目录调整政策，国家医保局明确在当年医保目录调整政策发布前获批的创新药均可申请纳入医保目录，从目标适应症和已有临床数据来看，甲磺酸帕拉德福韦符合临床急需、安全有效的基本条件，不存在申请纳入医保目录的实质性障碍。2021年，豪森药业的艾米替诺福韦在获批当年即进入医保目录。因此，预计甲磺酸帕拉德福韦上市当年或次年即可参与医保目录谈判，并在上市后1-2年内获得医保目录覆盖。在获得医保目录覆盖后，甲磺酸帕拉德福韦的患者可及性将得到较大程度的提升。

2018年11月14日，中央全面深化改革委员会第五次会议审议通过《国家组织药品集中采购试点方案》，明确了药品国家集中采购的整体思路。2018年11月15日，国家组织药品集中采购和使用联合采购办公室发布《4+7城市药品集中采购文件》，标志着我国药品集中采购政策正式实施。药品国家集中采购的范围为：从通过一致性评价的仿制药对应的通用名药品中遴选试点品种。甲磺酸帕拉德福韦作为化学一类创新药，并不在国家集采范围内。

7、甲磺酸帕拉德福韦项目的具体测算

发行人对甲磺酸帕拉德福韦片的预测，具体参见本问询回复“问题8.3”之“一、发行人说明事项”之“（二）请发行人重新提交预计市值分析报告，详细列示 DCF 模型的测算过程，未来五年发行人预计能实现商业化的产品管线，结合患病人数、渗透率、产品价格等审慎预测未来五年发行人预计实现收入和现金流情况，并说明测算假设的合理性、审慎性”之“2、结合患病人数、渗透率、产品价格等审慎预测未来五年发行人预计实现收入和现金流情况，并说明测算假设的合理性、审慎性”相关内容。

综合上述测算，甲磺酸帕拉德福韦的年收入满足“市场空间大”的标准。

问题8.3

根据招股说明书和申报材料，2020年10月，公司完成最新一轮融资，本轮融资完成后的估值为29.5亿元；采用 DCF 模型后发行人的合理估值区间不低于40亿元，但并未说明具体测算过程；2020年12月发行人股权转让价格为51.80元/注册资本，对应估值为23.60亿元。

请发行人结合2020年12月以来主要管线进展情况，说明2020年12月股权转让价格下降的原因及合理性。

请发行人重新提交预计市值分析报告，详细列示 DCF 模型的测算过程，未来五年发行人预计能实现商业化的产品管线，结合患病人数、渗透率、产品价格等审慎预测未来五年发行人预计实现收入和现金流情况，并说明测算假设的合理性、审慎性。

【回复】

一、发行人说明事项

（一）结合2020年12月以来主要管线进展情况，说明2020年12月股权转让价格下降的原因及合理性。

1、2020年以来主要管线进展情况

（1）甲磺酸帕拉德福韦片进展情况

时间	主要进展
2020年6月	III 期临床试验启动
2021年7月	III 期临床试验完成患者入组
2022年9月	**完成 III 期临床试验的核心临床阶段并由第三方出具统计报告**

注：上述临床试验启动时间为获得伦理批件时间，下同

（2）注射用 MB07133 进展情况

时间	主要进展
2020年3月	II 期临床试验启动
2021年8月	II 期第一阶段完成，启动 II 期第二阶段
2021年10月	与信迪利单抗注射液联合用药治疗晚期原发性肝癌提交 IND，并获得受理
2021年12月	取得与信迪利单抗注射液联合用药临床试验通知书
2022年7月	**与信迪利单抗注射液联合用药临床试验首例病人入组**

（3）富马酸海普诺福韦片进展情况

时间	主要进展
2021年9月	Ib/IIa 期临床试验启动
2022年11月	**Ic/IIb 期临床试验启动[注]**

注：目前CDE的相关指南对于III期开展随机对照临床研究所需的II期临床研究的样本量并未明确规定，申办方可依据药物本身的有效性和安全性，按统计学计算II期临床研究的样本量，以获得支持III期随机对照临床研究设计的有效性和安全性数据，HTS的Ic/IIb试验等同于II期临床试验，结合Ia、Ib/IIa、Ic/IIb共入组133例，目标入组人数已可满足要求支持III期随机对照临床研究设计

（4）CE-磷苯妥英钠注射液进展情况

时间	主要进展
2020年9月	生物等效性试验启动
2021年7月	提交上市许可申请
2022年第四季度	**预计获批上市**

2、2020年12月股权转让价格下降的原因及合理性

2020 年 12 月股权转让价格下降的原因系原股东汉富璟晟因自身原因无法办理私募基金备案，不符合私募基金股东适格性要求。为尽快解决股东适格性问题，满足申报 IPO 的条件，在发行人协调下，2020 年 12 月汉富璟晟与润耀辉华签署了《关于西安新通药物研究有限公司之股权转让协议》，汉富璟晟以 51.80 元/注册资本的价格转让其所持发行人 1.20%的股份，转让价格较前次增资的价格有所下降，主要系考虑时间紧迫性、突击入股的锁定期要求以及老股转让给予一定折扣等因素后经双方协商后的结果，具有合理性。

（二）请发行人重新提交预计市值分析报告，详细列示 DCF 模型的测算过程，未来五年发行人预计能实现商业化的产品管线，结合患病人数、渗透率、产品价格等审慎预测未来五年发行人预计实现收入和现金流情况，并说明测算假设的合理性、审慎性

1、未来五年发行人预计能实现商业化的产品管线

目前发行人核心产品均处于研发阶段，尚未开始贡献营业收入，公司尚处于亏损阶段，常用的 PE 等相对估值方法存在局限性，因此采用现金流折现（以下简称“DCF”）的方法对公司估值进行测算。根据发行人各个在研管线的试验进度，对未来五年发行人预计能实现商业化的产品管线，即甲磺酸帕拉德福韦片、注射用 MB07133、CE-磷苯妥英钠注射液和富马酸海普诺福韦片进行估值，各核心产品及对应适应症的预计上市时间如下：

在研产品	适应症	预计上市时间
甲磺酸帕拉德福韦片	慢性乙型肝炎	2024年
注射用 MB07133	晚期肝癌二线疗法	2026年
注射用 MB07133与信迪利单抗联合用药	**晚期肝癌一线疗法**	**2027年**
CE-磷苯妥英钠注射液	治疗全身性强直-阵挛性癫痫持续状态，预防和治疗神经外科围手术期和手术中引起的癫痫发作	2022年
富马酸海普诺福韦片	慢性乙型肝炎	2026年

对发行人在研产品上市时间的预测是基于发行人的研发目标，在目前的试验进度上进行的合理估计，预测结果相对审慎。

2、结合患病人数、渗透率、产品价格等审慎预测未来五年发行人预计实现收入和现金流情况，并说明测算假设的合理性、审慎性

以下为分产品的销售收入预测：

（1）对销售收入的预估

1）甲磺酸帕拉德福韦片

测算项目	2021	2022E	2023E	2024E	2025E	2026E	2027E	2028E	2029E	2030E	2031E	假设的合理性、审慎性
1、中国慢性乙肝流行病学数据												
（1）中国乙肝感染人数（万人）	7,026	6,917	6,813	6,704	6,577	6,447	6,299	6,146	5,977	5,833	5,716	来自弗若斯特沙利文数据。根据**《慢性乙型肝炎防治指南（2019年版）》，中国**慢性 HBV 感染患者数约7,000万人，随着新生儿、婴幼儿和其他乙肝病毒高危暴露人群乙肝疫苗接种率的进一步增加，以及基层医疗机构对于注射器具安全性注射的规范进一步提升，国内每年新发的乙肝病毒携带者的数量是逐年下降的，导致了整体存量乙肝病毒感染者数量的下降。
2、目标患者人数测算												
（2）慢性乙肝确诊率	**37.0%**	**37.2%**	**37.4%**	**37.6%**	**37.8%**	**38.0%**	**38.2%**	**38.4%**	**38.6%**	**38.8%**	**39.0%**	根据中华医学会感染病学会分会、中华医学会肝病学分会发布的《慢性乙型肝炎防治指南（2019年）》，我国 CHB（慢性乙肝）患者约2000万例-3000万例。据相关文献 Countdown to 2030: eliminating hepatitis B disease, China,Bull World Health Organ. 2019 Mar 1； 97（3）: 230–238.，中国乙肝病毒感染者发展为慢性乙肝患者的比例约为37%。**随着医疗水平提高，检测意识提高，预计慢性乙肝诊断率将缓慢提升**
（3）中国慢性乙肝确诊患者人数（万人）=（1）*（2）	**2,600**	**2,573**	**2,548**	**2,521**	**2,486**	**2,450**	**2,406**	**2,360**	**2,307**	**2,263**	**2,229**	（1）*（2）
3、市场渗透率与接受治疗的患者人数测算												

测算项目	2021	2022E	2023E	2024E	2025E	2026E	2027E	2028E	2029E	2030E	2031E	假设的合理性、审慎性
（4）一线核苷类抗病毒药物渗透率	23.9%	29.1%	30.0%	32.0%	33.0%	34.0%	35.0%	40.0%	45.0%	45.0%	50.5%	根据弗若斯特沙利文提供的数据,一线核苷类药物作用强，耐药率发生率低，不良反应少，并且恩替卡韦和 TDF 已经进入国家医保，药物具有很强的可及性，对于目前正在使用非一线核苷类药物的患者，也会逐步转向使用一线核苷类药物。
（5）中国一线核苷类药物治疗人数（万人）=（3）*（4）	621	749	764	807	820	833	842	944	1,038	1,018	1,126	（3）*（4）
（6）甲磺酸帕拉德福韦药物渗透率	-	-	-	0.1%	0.9%	1.9%	3.5%	4.3%	4.5%	4.5%	4.5%	甲磺酸帕拉德福韦主要的竞争对手为一线核苷（酸）类药物，即 TAF、TDF、ETV、TMF。甲磺酸帕拉德福韦具有肝靶向性、抗病毒能力强、安全性好的特点。但考虑到 TDF、ETV 等已进入集采，预测甲磺酸帕拉德福韦峰值渗透率为4.5%。
（7）甲磺酸帕拉德福韦药物治疗人数（人）=（5）*（6）*10,000	-	-	-	8,066	73,839	158,265	294,769	405,942	467,204	458,311	506,608	（5）*（6）*10,000
4、甲磺酸帕拉德福韦患者费用测算												
（8）甲磺酸帕拉德福韦年均治疗费用（元）	-	-	-	5,826	5,826	4,660	4,660	3,728	2,983	2,983	2,386	甲磺酸帕拉德福韦片定价情况参考目前仅有的未仿制创新药物 TMF 的医保年治疗价格5,825.5元，且该产品2022年未降价。甲磺酸帕拉德福韦片直观数据具有优势，预计2024年上市并于当年进入医保目录定价与 TMF 基本一致，并每间隔两年降价20%，2029年面对可能的仿制药竞争，再降价20%，并于2031年稳定在2,386元/年。
5、甲磺酸帕拉德福韦收入												

测算项目	2021	2022E	2023E	2024E	2025E	2026E	2027E	2028E	2029E	2030E	2031E	假设的合理性、审慎性
（9）甲磺酸帕拉德福韦收入（亿元）=（7）*（8）/100,000,000	-	-	-	0.5	4.3	7.4	13.7	15.1	13.9	13.7	12.1	（7）*（8）/100,000,000

2）注射用 MB07133

测算项目	2021	2022E	2023E	2024E	2025E	2026E	2027E	2028E	2029E	2030E	2031E	假设的合理性、审慎性
1、中国晚期肝癌流行病学数据												
（1）肝癌患病人数（万人）	43.11	44.17	45.26	46.37	47.50	48.50	49.51	50.55	51.61	52.69	53.58	根据弗若斯特沙利文数据，谨慎根据中国国家癌症登记中心选取新发癌症病人
2、目标患者人数测算												
（2）晚期肝癌患者比例	80.2%	80.1%	80.1%	80.0%	80.0%	79.9%	79.9%	79.8%	79.8%	79.7%	79.6%	来自弗若斯特沙利文数据。根据专家访谈与2020年12月发布的国家药监局制定的《晚期肝细胞癌临床试验终点技术指导原则》，80%左右的患者在首次诊断时已属于不可切除或发生转移的晚期阶段。晚期肝癌患者的比例在未来会逐渐下降，主要是归因于大众的健康意识的不断提高。
（3）肝癌晚期患者数（万人）=（1）*（2）	34.58	35.38	36.25	37.09	38.00	38.75	39.56	40.34	41.18	41.99	42.65	（1）*（2）
（4）肝癌治疗比例	63.98%	66.94%	70.09%	71.98%	73.18%	74.04%	74.73%	75.25%	75.69%	76.03%	76.34%	来自弗若斯特沙利文数据。考虑仑伐替尼在2022年进集采后的大幅降价使 HCC 一线治疗竞争更加激烈，该渗透率已参考仑伐替尼的降价。
（5）接受治疗的肝癌晚期病人数（万人）=（3）*（4）	22.12	23.68	25.41	26.70	27.81	28.69	29.56	30.36	31.17	31.93	32.56	（3）*（4）
（6）二线晚期肝癌病人占比	62.8%	62.6%	62.5%	62.4%	62.2%	62.1%	61.9%	61.8%	61.6%	61.5%	60.8%	来自弗若斯特沙利文数据。二线病人的比例为一线病人的复发难治比例

测算项目	2021	2022E	2023E	2024E	2025E	2026E	2027E	2028E	2029E	2030E	2031E	假设的合理性、审慎性
（7）接受二线治疗比例	47.77%	48.88%	49.92%	50.96%	52.73%	54.43%	56.22%	57.77%	58.77%	59.02%	59.70%	来自弗若斯特沙利文数据和三甲医院医生访谈。二线病人治疗率接近一半，以后会稳定上升
（8）晚期肝癌复发患者接受二线治疗率	30.0%	30.6%	31.2%	31.8%	32.8%	33.8%	34.8%	35.7%	36.2%	36.3%	36.3%	（6）*（7）
（9）接受治疗的二线晚期肝癌患者数（万人）	6.64	7.25	7.93	8.49	9.12	9.70	10.13	10.51	10.61	10.60	10.64	[（5）-（12）/10000]*（8）
3、市场渗透率与接受治疗的患者人数测算												
（10）MB07133联用渗透率							1.50%	3.00%	6.00%	8.50%	10.00%	在肝癌一线方案的小分子靶向领域，今后的格局为 MB07133、伦伐替尼、索拉非尼、多纳非尼、PD-1单抗及其他目前处于临床阶段的创新药物组成。在一线病人中的渗透率最高预计为10%。
（11）MB07133单药渗透率	-	-	-	-	-	0.1%	2.0%	7.0%	10.0%	11.5%	12.4%	在肝癌二线方案的小分子靶向领域，今后的格局为 MB07133、瑞戈非尼、阿帕替尼、PD-1单抗及其他目前处于临床阶段的创新药物组成。在二线病人中的渗透率最高预计为12.4%。
（12）MB07133联用使用患者数（人）							4,435	9,107	18,702	27,139	32,559	（5）*（10）*10,000
（13）MB07133单药使用患者数（人）	-	-	-	-	-	97	2,027	7,358	10,606	12,195	13,190	（9）*（11）*10,000
4、注射用 MB07133患者费用测算												
（14）MB07133年均一线治疗费用（元）							140,650	112,520	112,520	90,016	90,016	MB07133的临床结果目前处于联合用药一线治疗的，上市定价主要参考瑞戈非尼2022年医保后的月均费用1.45万元，年平均费用月均费用乘以伦伐替尼联合 pd-1的 mPFS 9.7个月，预计上市后每两年下降20%

测算项目	2021	2022E	2023E	2024E	2025E	2026E	2027E	2028E	2029E	2030E	2031E	假设的合理性、审慎性
（15）MB07133年均二线治疗费用（元）	**-**	**-**	**-**	**-**	**-**	**81,200**	**81,200**	**64,960**	**64,960**	**51,968**	**51,968**	**MB07133的临床结果目前处于单药二线治疗的最高水平之一，上市定价主要参考瑞戈非尼2022年医保后的月均费用1.45万元，年平均费用月均费用乘以MB07133的mPFS 5.6个月，预计上市后每两年下降20%**
5、注射用MB07133收入												
（16）注射用MB07133收入（亿元）	-	-	-	-	-	0.08	7.88	15.03	27.93	30.77	36.16	（12）*（14）/100,000,000+（13）*（15）/100,000,000

3）CE-磷苯妥英钠注射液

①CE-磷苯妥英钠注射液治疗癫痫持续状态市场

测算项目	2021	2022E	2023E	2024E	2025E	2026E	2027E	2028E	2029E	2030E	2031E	假设的合理性、审慎性
1、中国癫痫持续状态流行病学数据												
（1）中国癫痫持续状态患者（万人次）	81.44	87.16	93.67	100.64	108.10	113.89	119.94	126.06	131.24	135.90	141.74	根据弗若斯特沙利文数据
2、目标患者人数测算												
（2）二线治疗药物的渗透率	40.0%	40.0%	41.4%	42.8%	44.0%	45.2%	46.4%	47.5%	48.3%	48.7%	48.8%	来自弗若斯特沙利文数据。我国国内市场已上市注射用癫痫治疗药品主要包括注射用苯巴比妥、地西泮注射液、注射用丙戊酸钠、拉考沙胺注射液、左乙拉西坦注射用浓溶液和氯硝西泮注射液六类。中华医学会《癫痫持续状态专家共识》建议可一线使用地西泮联合苯妥英钠治疗，二线推荐苯妥英钠、丙戊酸钠或左乙拉西坦。通过专家访谈，注射用抗癫痫药物在癫痫持续状态的急症治疗中为苯二氮卓类药物失效情况下的二线选择。苯二氮卓类药物效果有

测算项目	2021	2022E	2023E	2024E	2025E	2026E	2027E	2028E	2029E	2030E	2031E	假设的合理性、审慎性
												效性有限，在临床上大概有40%的患者需要进行二线治疗。
（3）中国二线治疗癫痫持续状态患者（万人）=（1）*（2）	32.58	34.86	38.81	43.04	47.56	51.48	55.61	59.82	63.37	66.23	69.22	（1）*（2）
3、市场渗透率与接受治疗的患者人数测算												
（4）CE-磷苯妥英钠注射液的渗透率	-	-	0.50%	3.00%	8.00%	12.00%	15.00%	15.00%	15.00%	15.00%	15.00%	现有的二线治疗手段主要以注射用丙戊酸钠及注射用左乙拉西坦为主。未来凭借 CE-磷苯妥英钠注射液的安全性，及室温储存、运输的便捷性，预计在 CE-磷苯妥英上市后，将有望部分占据目前临床上存在的现有药物丙戊酸钠、左乙拉西坦的市场份额，峰值渗透率约15%。产品预计2022年底上市，首年预估销售额为0%
（5）CE-磷苯妥英钠注射液患者数（万人）=（3）*（4）	-	-	0.19	1.29	3.80	6.18	8.34	8.97	9.50	9.93	10.38	（3）*（4）
4、CE-磷苯妥英钠用于癫痫持续状态次均治疗费用测算												
（6）CE-磷苯妥英钠用于癫痫持续状态次均治疗费用（元）	-	-	1,404	1,404	1,264	1,137	1,024	921	829	746	672	未来 CE-磷苯妥英钠的定价参考注射用丙戊酸钠医保后1,404/天的治疗费用。用于治疗癫痫持续状态，一次治疗持续3天。预计上市后第2年进入医保，价格每年下降10%。
5、CE-磷苯妥英钠用于癫痫持续状态收入												
（7）CE-磷苯妥英钠用于癫痫持续状态收入（亿元）=（5）*（6）/10,000	-		0.03	0.18	0.48	0.70	0.85	0.83	0.79	0.74	0.70	（5）*（6）/10,000

②CE-磷苯妥英钠注射液用于预防脑外科手术后癫痫发作市场

测算项目	2021	2022E	2023E	2024E	2025E	2026E	2027E	2028E	2029E	2030E	2031E	假设的合理性、审慎性
1、中国脑外科手术流行病学数据												
（1）中国神经外科手术量（万人）	109.00	118.81	129.50	141.16	153.86	167.71	183.64	201.09	220.19	241.11	265.22	根据弗若斯特沙利文数据。专家访谈，以及卫生统计年鉴全年神经外科相关患者的出院人数，随着老龄化的进程颅脑肿瘤的比例，以及交通出行的发展导致的颅脑外伤的比例逐年增高，预计每年的神经外科整体手术量每年在8-10%的增长。
2、目标患者人数测算												
（2）脑外科手术接受注射用抗癫痫药物的渗透率	71.9%	74.1%	76.3%	78.5%	80.7%	82.7%	84.3%	86.0%	87.6%	89.6%	89.8%	来自弗若斯特沙利文数据。根据专家访谈，随着社会的发展，和治疗的逐渐标准化，注射用抗癫痫药物会逐步在各级医院的外科手术中普及，渗透率不断提高。
（3）脑外科手术接受注射用抗癫痫药物预防的患者（万人）=（1）*（2）	78.41	88.06	98.81	110.78	124.11	138.65	154.84	172.85	192.89	216.16	238.19	（1）*（2）
3、市场渗透率与接受治疗的患者人数测算												
（4）CE-磷苯妥英钠注射液的渗透率	-		**1.0%**	**5.0%**	**11.0%**	**20.0%**	**30.0%**	**40.0%**	**40.0%**	**40.0%**	**40.0%**	**尚无专门针对手术预防癫痫的药品获批，现在主要的产品多为超适应症用药，注射用抗癫痫药物市场空间较大且有大量未被满足的临床需求。因此预计 CE-磷苯妥英钠注射液峰值渗透率约40%。产品预计2022年底上市，首年预估销售额为0%**
（5）脑外科手术接受 CE-磷苯妥英钠注射液的患者（万人）=（3）*（4）	-		**0.99**	**5.54**	**13.66**	**27.74**	**46.44**	**69.17**	**77.15**	**86.41**	**95.27**	（3）*（4）
4、CE-磷苯妥英钠注射液用于预防脑外科术后癫痫发作次均治疗费用测算												

测算项目	2021	2022E	2023E	2024E	2025E	2026E	2027E	2028E	2029E	2030E	2031E	假设的合理性、审慎性
（6）CE-磷苯妥英钠注射液用于预防脑外科手术后癫痫发作次均治疗费用（元）	-	2,340	2,340	2,340	2,106	1,895	1,706	1,535	1,382	1,244	1,119	根据临床指南的治疗方案，用于预防脑外科手术后癫痫发作次均治疗费用参照癫痫药物定价/3*5
5、CE-磷苯妥英钠注射液用于预防脑外科术后癫痫发作收入												
（7）CE-磷苯妥英钠注射液用于预防脑外科手术后癫痫发作收入（亿元）=（5）*（6）/10,000	-	0.00	0.23	1.30	2.88	5.26	7.92	10.62	10.66	10.75	10.66	（5）*（6）/10,000

4）富马酸海普诺福韦片

测算项目	2021	2022E	2023E	2024E	2025E	2026E	2027E	2028E	2029E	2030E	2031E	假设的合理性、审慎性
1、市场渗透率与接受治疗的患者人数测算												
（1）中国一线核苷类药物治疗人数（万人）	620	745	764	807	820	833	842	944	1,038	1,018	1,126	参照甲磺酸帕拉德福韦收入预测模型
（2）富马酸海普诺福韦片药物渗透率	-	-	-	-	-	0.01%	0.5%	1.5%	2.0%	2.5%	3.0%	富马酸海普诺福韦为长效肝靶向乙肝药物，能解决患者依从性问题，在核苷（酸）类药物中具有很强的竞争力。但考虑到 TDF、ETV 等已进入集采，预测富马酸海普诺福韦片峰值渗透率为3%。
（3）富马酸海普诺福韦片药物治疗人数（人）=（1）*（2）*10,000	-	-	-	-	-	833	42,110	141,608	207,646	254,617	337,739	（1）*（2）*10,000
2、富马酸海普诺福韦患者费用测算												
（4）富马酸海普诺福韦片年均治疗费用	-	-	-	-	-	6,991	6,991	5,592	4,474	4,474	3,579	富马酸海普诺福韦定价参考甲磺酸帕拉德福韦对应年份溢价50%

测算项目	2021	2022E	2023E	2024E	2025E	2026E	2027E	2028E	2029E	2030E	2031E	假设的合理性、审慎性
（元）												
3、富马酸海普诺福韦收入												
（5）富马酸海普诺福韦收入（亿元）=（3）*（4）/100,000,000	-	-	-	-	-	0.06	2.94	7.92	9.29	11.39	12.09	（3）*（4）/100,000,000

综上，对发行人上述产品的多项适应症的预计目标患者所涉及的假设及参数均依据专业研究机构数据及相关学术文献。因此，对于该参数的预测具备合理性，预测结果较为审慎。

对甲磺酸帕拉德福韦片、注射用 MB07133、CE-磷苯妥英钠注射液和富马酸海普诺福韦片销售收入所涉及的假设及参数均依据专业研究机构数据、相关学术文献、医院专家访谈以及发行人管理层预测。因此，对于该参数的预测具备合理性，预测结果较为审慎。

（2）对现金流的预估

在发行人产品销售收入预测的基础上，通过对发行人产品成功率、生产成本、费用、折旧摊销、税费等主要指标进行预测后，计算发行人未来的现金流。发行人拟采用 MAH 模式委托合作伙伴进行制剂生产和销售，假设发行人的净利润不受业务模式的影响。

1）基于新药研发成功率的历史数据，对上述多项产品、适应症国内外成功获批上市概率的预估；

2）生产成本

根据发行人对其在研产品的商业化安排，结合我国 A 股生物医药上市公司及港股生物医药上市公司的毛利率情况，假设发行人生产成本占其销售收入的10%。

3）里程碑付款与销售分成费用

根据对甲磺酸帕拉德福韦片、注射用 MB07133和富马酸海普诺福韦片研发进度与销售收入的预测，计算发行人每年需向 LGND 支付的里程碑付款与销售分成费用；根据对 CE-磷苯妥英钠注射液和富马酸海普诺福韦片的研发进度与销售收入的预测，计算发行人每年需向广东奇方支付的产品销售分成费用。

4）销售费用

根据发行人对不同产品的商业化安排，假设公司的销售费用率在35-40%左右。

5）管理费用

根据发行人的历史财务数据以及发行人的发展规划，假设管理费用基于历史数，并以每年10%的幅度进行增长。

6）研发费用

对发行人的研发费用分两部分进行假设：一是根据发行人的发展规划，估计每年在甲磺酸帕拉德福韦片、注射用 MB07133、富马酸海普诺福韦片、CE-磷苯妥英钠注射液、XTYW001等管线上的研发投入；同时，根据发行人每年的销售收入，基于10%-20%的研发费用率估计发行人对其他产品研发费用（假设随收入规模上升，比例逐年下降）。

7）资本性支出

估计发行人每年的资本性支出保持稳定。

8）折旧摊销

固定资产包括房屋及建筑物、机器设备及工具、运输设备、电子及办公设备和在建工程等，根据剩余折旧年限，同时考虑相应残值率对每年的折旧额进行计算。无形资产包括土地使用权、专利、商标等，根据无形资产摊销剩余摊销年限，同时考虑相应残值率对每年的摊销额进行计算。因此，发行人折旧摊销基于发行人历史财务数据及未来发展计划进行假设。

9）所得税费用

所得税率为中国针对高新技术企业的优惠税率15%。

综上，对于发行人现金流预测所涉及的参数均依据发行人历史财务数据、发行人未来发展规划以及同行业上市公司财务情况等。因此，对于该参数的预测具备合理性，预测结果相对审慎。

（3）对折现率的预估

假设折现率等于发行人加权平均资本成本（WACC）。

$$WACC = (k_e * \frac{E}{E+D}) + (1-t) * k_d * \frac{D}{E+D}$$

其中，k_e 为权益成本，k_d 为债务成本，E 为权益价值，D 为债务价值，t 为所得税税率。k_e 计算方法如下：

$$k_e = r_f + \beta * (r_m - r_f)$$

其中，r_f 为无风险利率，参考10年期国债到期收益率；r_m 为股票市场平均收益率，参考 A 股市场的平均年化收益率；β 值参考医药企业的 β 值，由于创新药风险较高，故适当将 β 值进行上调。最终计算得到发行人的 WACC 值约为12%，与同行业不存在较大差异。

综上，折现率所涉及的假设和参数均依据市场公开数据以及专业机构研究报告进行谨慎取值。因此，对于该参数的取值具备合理性，取值结果相对审慎。

（4）对永续增长率的预估

永续增长率通常在2%-5%之间。因此假设发行人的永续增长率为2%，取值结果相对审慎。

（5）结合前述参数的计算结果，说明 DCF 估值模型的计算过程、估值结果

根据上述参数的假设，对发行人自由现金流进行计算，计算过程为：

自由现金流（FCFF）=税后净营业利润+折旧与摊销-营运资本增加-资本性支出

计算出发行人自由现金流之后，再根据发行人 WACC 对现金流进行贴现，并对 WACC 值进行合理区间的敏感性分析，得到发行人的合理估值区间不低于40亿元。

发行人已在招股说明书“重大事项提示”之“六、发行人对未来的预测性信息”处补充和更新披露如下：

“公司管理层基于公司的研发进展、生产经营状况及对未来市场的判断，针对如下方面提供了预测性信息：

1、公司结合目前在研药品的研发进展、预期临床开发进度和预期临床结果等信息对进入临床试验阶段的在研药品或项目的预计临床开发时间线进行了预测；

2、公司对临床前阶段的在研药品或项目的预计进行 IND 申请的时间、临床

开发时间线进行了预测；

3、公司主要在研药品对应适应症未来市场空间预测。

公司对于乙型肝炎、肝癌、癫痫药物市场的陈述存在若干引用弗若斯特沙利文发布的《中国肝病及抗癫痫药物市场独立市场研究报告》的前瞻性陈述，虽然公司在引用第三方数据时会审慎作出判断，但公司亦提醒投资者注意，该等前瞻性陈述可能与未来的实际情况存在一定的偏差。因此，公司市场规模预测存在不准确的风险，进而导致公司未来收入预测及市值预测存在不准确的风险。

鉴于该风险的存在，公司提醒投资者注意，本招股说明书所列载的任何前瞻性陈述不应视为公司的承诺或声明，投资者在投资决策中谨慎使用以上预测性信息。”

3、结合上述事项重新提交预计市值分析报告

发行人已结合上述事项重新提交预计市值分析报告。

问题8.4

请保荐机构、发行人律师对发行人是否满足第五套上市标准审慎核查并发表明确意见，说明依据和理由。

【回复】

一、对发行人是否满足第五套上市标准的核查

根据《上海证券交易所科创板股票发行上市审核规则》第二十二条第二款第（五）项的规定，“（五）预计市值不低于人民币40亿元，主要业务或产品需经国家有关部门批准，市场空间大，目前已取得阶段性成果。医药行业企业需至少有一项核心产品获准开展二期临床试验，其他符合科创板定位的企业需具备明显的技术优势并满足相应条件”。发行人满足上述第五套上市标准的相应要求，具体如下：

（一）关于预计市值不低于人民币40亿元

公司最近一次市场化融资的投后估值为人民币29.50亿元，融资后公司各项在研项目顺利推进；同时，依据现金流折现法（DCF 模型）对公司估值进行测

算，公司估值亦不低于人民币40亿元。

1、市场化融资的估值情况

2020年10月，公司完成最新一轮融资，本轮融资完成后的估值达到29.50亿元。本轮投资由北京阜瑞、山东科创、西高投、峨胜集团等众多知名投资机构投资入股，估值为市场化行为。

2021年6月，公司与中国药科大学签署两个项目的授权引进合作协议，丰富公司临床前产品，拓展现有管线的潜在联合用药价值；2021年7月，公司核心产品 CE-磷苯妥英钠注射液提交上市许可申请；2021年9月，公司获得3项关于甲磺酸帕拉德福韦、富马酸海普诺福韦专利授权；2021年10月，公司核心产品注射用 MB07133和信达生物达成关于**该产品**与信迪利单抗联合用药治疗晚期原发性肝癌的合作，**并已启动 I/IIa 期临床试验；2022年7月，公司核心产品甲磺酸帕拉德福韦片完成 III 期临床试验的核心临床阶段并具备 NDA 申报条件；2022年8月，公司在研的 HBV 核衣壳蛋白装配抑制剂 XTYW001提交 IND 申请并已获受理；2022年11月，公司独自筛选并开发的富马酸海普诺福韦片进入 Ic/IIb 期临床试验，甲磺酸帕拉德福韦片已提交 Pre-NDA 沟通申请。**公司完成最新一轮融资后，各项在研项目顺利推进，进一步推动了公司价值持续提升。

2、运用估值方法进行测算

根据 DCF 模型对公司估值进行测算，得到发行人的合理估值区间不低于40亿元，具体测算过程参见本问询回复“问题8.3”之“一、发行人说明事项”之“（二）请发行人重新提交预计市值分析报告，详细列示 DCF 模型的测算过程，未来五年发行人预计能实现商业化的产品管线，结合患病人数、渗透率、产品价格等审慎预测未来五年发行人预计实现收入和现金流情况，并说明测算假设的合理性、审慎性”之“2、结合患病人数、渗透率、产品价格等审慎预测未来五年发行人预计实现收入和现金流情况，并说明测算假设的合理性、审慎性”。

综上，结合发行人的估值情况，基于对发行人市值的预先评估，预计公司发行后总市值不低于人民币40亿元，符合上述市值指标。

（二）关于主要业务或产品需经国家有关部门批准，市场空间大，目前已取得阶段性成果

1、主要业务或产品需经国家有关部门批准

发行人主营业务为创新药物研发，所研发的创新药物需经国家药品监管部门批准方可上市销售。公司目前产品管线主要聚焦于乙肝、肝癌、癫痫等重大疾病领域。发行人处于临床 II 期及以上的主要产品及获批情况如下：

序号	药品名称	平台技术/作用机制	适应症	临床开发地区	研发阶段	临床试验是否获国家有关部门批准
1	甲磺酸帕拉德福韦片	肝靶向+HBV DNA 聚合酶抑制剂	慢性乙肝	中国	临床 III 期	是
2	注射用 MB07133	肝靶向+DNA 依赖性 DNA 聚合酶抑制剂	晚期原发性肝癌	中国	临床 II 期**第二阶段**	是
3	CE-磷苯妥英钠注射液	稳定神经细胞膜	治疗和预防癫痫	中国	上市许可申请	是
4	**富马酸海普诺福韦片**	**肝靶向+HBV DNA 聚合酶抑制剂**	**慢性乙肝**	**中国**	**临床 Ic/IIb 期**	**是**

由上表可知，发行人主要产品开展临床试验均获得国家药品监管部门批准，对应产品未来上市销售需要取得国家药品监管部门核发的上市批准证书，符合“主要业务或产品需经国家有关部门批准”的规定；

2、市场空间大，目前已取得阶段性成果

发行人核心在研产品甲磺酸帕拉德福韦片、注射用 MB07133、**富马酸海普诺福韦片**和 CE-磷苯妥英钠注射液等产品均具有广阔的市场空间。

发行人核心产品甲磺酸帕拉德福韦片**和富马酸海普诺福韦片**用于治疗慢性乙肝，**其中甲磺酸帕拉德福韦片已完成** III 期临床试验**的核心临床阶段并提交 Pre-NDA 沟通申请**，预计于2023年提交新药上市许可申请；**富马酸海普诺福韦片预计于2023年获批开展 III 期临床试验，并预计于2025年提交新药上市许可申请**根据弗若斯特沙利文的数据，中国乙肝感染人数庞大，2020年中国慢性乙肝确诊人数为2,710万人。中国乙肝药物市场将从2025年的156.9亿元增长到2030年的723.3亿元。中国治疗慢性乙肝的核苷类似物药物市场将从2025年的123.3亿元增长到2030年的183.7亿元。结合发行人对甲磺酸帕拉德福韦片预测，2024年-2028年甲磺酸帕拉德福韦片销售收入分别为**0.5**亿元、**4.3**亿元、**7.4**亿元、**13.7**亿元、**15.1**亿元。

发行人核心产品注射用 MB07133用于治疗晚期原发性肝癌，该产品单独用

药已进入 II 期临床试验**第二阶段**，与信迪利单抗注射液联合用药治疗晚期原发性肝癌的合作已**启动 I/IIa 期临床试验**。根据弗若斯特沙利文的数据，2020年中国肝细胞癌的新发病例数为37.9万人，中国肝癌药物市场预计将在2025年达到252.8亿元，并在2030年达到452.1亿元。结合发行人对 MB07133预测，2026年-2030年注射用 MB07133销售收入分别为**0.08**亿元、**7.88**亿元、**15.03**亿元、**27.93**亿元、**30.77**亿元。

发行人核心产品之一 CE-磷苯妥英钠注射液用于治疗全身性强直-阵挛性癫痫持续状态，预防和治疗神经外科围手术期和手术中引起的癫痫，该产品于2021年7月提交 CE-磷苯妥英钠注射液上市许可申请，目前已完成国家药监局食品药品审核查验中心药品注册现场核查。根据弗若斯特沙利文的数据，2020年中国癫痫持续状态患者及脑外科手术接受注射用抗癫痫药物预防患者人数分别为75.3万人和68.7万人。中国注射用抗癫痫药物市场将在2025年达到48.0亿元，并在2030年达到145.2亿元。结合发行人对 CE-磷苯妥英钠注射液预测，2022年-2026年 CE-磷苯妥英钠注射液销售收入分别为**0.00**亿元、**0.26**亿元、**1.48**亿元、**3.36**亿元、**5.96**亿元。

综上，发行人核心产品符合“市场空间大，目前已取得阶段性成果”的标准。

（三）医药行业企业需至少有一项核心产品获准开展二期临床试验

发行人是一家专注药物研发超过二十年的高新技术企业，现聚焦于乙肝、肝癌等重大疾病领域，致力于研发具有自主知识产权、安全有效、以临床价值为导向的创新药物，**同时引进并开发一款国内临床未满足需求的癫痫药物**。根据《国民经济行业分类》（GB/T 4754-2017），公司所处行业属于“C 制造业”中“医药制造业（C27）”小类。

发行人核心产品甲磺酸帕拉德福韦片、注射用 MB07133、**富马酸海普诺福韦片**具体情况如下：

发行人针对治疗慢性乙肝的靶向药甲磺酸帕拉德福韦片已**完成** III 期临床试验**的核心临床阶段并提交 Pre-NDA 沟通申请**，预计于2023年提交新药上市许可申请，若该产品成功获批，将成为具有较高临床价值的肝靶向的核苷（酸）类

慢性乙肝治疗药物。

发行人针对治疗晚期原发性肝癌的注射用 MB07133单独用药已进入 II 期临床试验**第二阶段**，发行人与信达生物已达成关于该产品与信迪利单抗注射液联合用药治疗晚期原发性肝癌的合作已**启动 I/IIa 期临床试验**。

发行人针对治疗慢性乙肝的潜在长效性抑制剂富马酸海普诺福韦片已进入 Ic/IIb 期临床试验，预计于2023年获批启动 III 期临床试验。若该产品成功获批，将成为首个具有长效性抑制效果的乙肝治疗药物。

综上所述，发行人符合“医药行业企业需至少有一项核心产品获准开展二期临床试验”的要求。

二、中介机构的核查程序及核查意见

（一）核查程序

保荐机构履行了以下核查程序：

1、查阅了行业研究报告、相关学术文献、弗若斯特沙利文出具的研究报告等；

2、通过诊疗指南及公开资料查询核心产品相关适应症的治疗路径；

3、查阅发行人主要产品竞品公开资料等；

4、访谈发行人的高级管理人员，了解发行人核心产品适应症及其临床进展情况；

5、访谈行业专家，了解慢性乙肝、肝癌、癫痫等领域研发发展情况。

6、复核现金流折现（DCF）的方法对公司估值的测算。

发行人律师履行了以下核查程序：

1、查阅招股说明书、《关于西安新通药物研究股份有限公司首次公开发行股票并在科创板上市预计市值分析报告》、弗若斯特沙利文数据；

2、查阅发行人最新一轮股权融资协议；

3、查阅发行人与中国药科大学、信达药业签署的合作协议；

4、查阅发行人在研产品的药物临床试验批件等研究进度相关资料；

5、访谈发行人的董事长、研发负责人，了解发行人核心产品研究进度情况及市场空间；

6、查阅发行人出具的确认函。

（二）核查意见

经核查，保荐机构、发行人律师认为：发行人预计市值不低于人民币 40 亿元，主要业务或产品需经国家有关部门批准，市场空间大，目前已取得阶段性成果，满足医药行业企业需至少有一项核心产品获准开展二期临床试验的要求。发行人满足科创板第五套上市标准。

问题9：关于研发人员

问题9.1

根据申报材料，发行人研发人员人数为 41 人，其中，博士 3 人，硕士 13 人，研发人员薪酬较同行业可比公司差异较大。财务部以员工填写的工时表为基础，将部分员工的薪酬在主营业务成本和研发费用之间分摊。

请发行人说明：（1）主要产品管线系授权引进、研发外包采购占比高的情况下，研发人员的主要职责和具体工作内容，针对各产品管线负责的研发人员人数及其必要性；（2）报告期内研发人员数量变化情况，是否存在内部转岗至研发岗位的情形，研发人员中中药相关专业背景、从业经历的研发人员数量及占比情况，研发人员入职时间及学历情况，发行人研发人员是否具有创新药研发能力；（3）提供技术开发、技术转让和技术服务的相关人员是否属于研发人员，认定为研发人员的相关依据，报告期内研发人员从事相关服务及发行人主要管线研发活动的人数、工时、确认的生产成本和研发费用金额等方面的对比情况；结合前述问题进一步说明发行人研发人员的认定是否真实、准确；（4）发行人人员数量、学历背景与同行业公司的比较情况，说明发行人是否建立了完备的研发团队。

【回复】

一、主要产品管线系授权引进、研发外包采购占比高的情况下，研发人员

的主要职责和具体工作内容，针对各产品管线负责的研发人员人数及其必要性

（一）主要产品管线系授权引进、研发外包采购占比高的情况下，研发人员的主要职责和具体工作内容

1、主要产品管线系授权引进的情况

公司进入临床阶段的主要产品系授权引进后由发行人独立自主研发、提升改进后，主导完成了在国内的临床前研究、临床研究、申报注册等完整的研发工作。

详见“问题2”之“一、发行人说明事项”之“（四）授权引进对发行人主营业务、技术体系、知识产权形成过程是否发挥关键作用，发行人主营业务和核心技术体系是否对授权引进存在重大依赖，是否具备完备的研发体系和独立自主的研发能力”

2、研发外包采购占比高的情况

创新药物研发体系中核心研发环节均由发行人自主完成，发行人研发部门和研发管线的人员设置和配备合理且必要。发行人主要将三类研发活动委托第三方研发机构进行：（1）临床前药理、药效、毒理试验委托第三方 GLP 实验室进行；（2）临床样品制备委托第三方机构进行；（3）部分临床试验委托 CRO 进行。

以上研发外包均属于法规要求或行业惯例，是在发行人主导下，由第三方进行的执行层面的研发工作。报告期内，研发外包采购占比高的原因系核心产品甲磺酸帕拉德福韦片和注射用 MB07133进入临床 III 期和 II 期，所需临床试验费用较高引起，具有合理性。

详见“问题4”之“一、发行人说明事项”之“（二）区分产品和研究阶段，以表格简要列示发行人与第三方研发机构签订的协议及主要内容，分析发行人在产品研发过程中发挥的主要作用，是否对外部机构研发存在重大依赖”

3、研发人员的主要职责和具体工作内容

公司的研发部门主要包括化药研发中心（合成部、分析部、制剂部）、临床研究中心和注册部等。发行人深耕药物研发行业多年，具备涵盖药物早期研究阶段、临床前研究、临床研究、注册申报等新药研发全流程的研发能力。在药物早期研究过程中进行了大量研究工作并取得阶段性成果，各产品早期研究工作如下：

甲磺酸帕拉德福韦片：验证了化合物体内外活性、药物代谢机制，进一步确定 HepDirect 技术的先进性，并探索该作用原理的可拓展性，为发行人后期启动富马酸海普诺福韦提供开发基础。

注射用 MB07133：完成临床前药代实验及样品检测方法的开发，深入研究MB07133代谢机制，指导后期临床试验方案设计。

富马酸海普诺福韦片：筛选合成不同异构体，确定候选化合物；海普诺福韦在血浆中原型药半衰期比 TDF 明显延长，为长效给药提供支持性依据。

XTYW001：（1）自主选择并确定了核衣壳蛋白抑制剂靶点；（2）完成化合物设计、合成与优化，体内外生物活性等筛选，构效关系研究，最终筛选确定候选化合物。

XTYW002：（1）发行人利用肝靶向创新药物研发平台对多激酶靶点抑制剂结构进行修饰、筛选新的肝靶向候选化合物；（2）完成分子设计、合成与优化，筛选体内外模型，确定候选化合物。

XTYW011和 XTYW012：（1）在相关专利的基础上，进一步设计合成化合物，丰富该靶点候选化合物库；（2）进一步筛选、确定候选化合物。

在不同的研发阶段，研发人员的主要职责和具体工作内容如下表所示：

部门	主要职责和具体工作内容	是否委托第三方完成
化药研发中心	1、药物早期研究阶段药物靶点的选择与确认、化合物的设计、先导化合物筛选优化、候选化合物的确定，目前该项工作由分管研发的副总经理 TIAN YI（易天）负责，组织化药研发中心6名研究人员具体实施	否
	2、目标化合物的合成	是，将部分合成工作以 FTE（雇佣其全职人员）形式委托 CRO 进行
	3、体内外药效、药代动力学、安全性探索性研究	是，将部分工作委托 CRO 根据发行人试验方案实施
	4、CMC 相关工作：晶型/盐型研究、杂质制备及结构确证；原料工艺开发及优化、中试放大、关键工艺步骤及关键参数的确定；制剂剂型和规格的选择、处方筛选、工艺开发和优化、中试放大、关键工艺步骤及关键参数的确定；杂质控制策略的制定、分析方法的开发和优化、方法学验证、质量标准的建立、相容性及稳定性研究	否

部门	主要职责和具体工作内容	是否委托第三方完成
	5、临床用原料药和临床样品生产	是，部分工作委托 CMO 按照发行人提供的工艺方案进行生产
	6、建立研发质量体系，对研发过程进行全生命周期的质量管理	否
	7、药学研究方案及报告、药学注册申报资料的撰写	否
	8、完成药理、毒理、药效、药代动力学等	是，该试验需在符合国家 GLP 要求的实验室开展
临床研究中心	1、制定临床研究工作计划及临床研究方案	否
	2、药物警戒、临床稽查、试验过程中的数据结果监测分析及疑难问题解决	否
	3、临床试验执行，确保临床试验进度和质量	是，部分临床试验委托 CRO 按照发行人及药物临床试验管理规范（GCP）等要求进行
注册部	1、根据相关法规和指导原则要求，制定最优申报策略和申报计划，跟踪研究进展	否
	2、IND 和 NDA 的申报，临床研究期间变更的补充申请的申报	否
	3、与 CDE 沟通交流、技术问题的解决	否

（二）针对各产品管线负责的研发人员人数及其必要性

公司根据各产品管线的研发进展，主要由化药研发中心、临床研究中心和注册部调配部门人员参与各产品管线的推进工作，研发人员存在同时负责多个产品管线工作的情形。公司研发人员确保各管线研发工作高效高质量完成，且已取得阶段性成果并作出重要贡献，因此，发行人研发部门和研发管线的人员设置和配备合理且必要，**报告期末具体情况**如下表所示：

序号	药品名称/代号	负责部门	研发人员人数（人）	重点工作及重要贡献（必要性说明）
1	甲磺酸帕拉德福韦片	化药研发中心	**19**	**药物早期研究：**验证了化合物体内外活性、药物代谢机制，进一步确定 HepDirect 技术的先进性，并探索该作用原理的可拓展性，为发行人后期启动富马酸海普诺福韦提供开发基础。 **原料药工艺：**（1）回避了苛刻的反应条件并节能降耗，反应条件从原来的零下60℃优化为室温；（2）进行了13个基因毒性杂质的研究和控制；（3）增加手性催化剂，提高反应选择性和产品异构体；（4）优化后的收率比原工艺收率大幅提高。成本大幅降低；（5）有关物质中单个杂质及总杂限度控制更严格；含量结果要求更高。

序号	药品名称/代号	负责部门	研发人员人数（人）	重点工作及重要贡献（必要性说明）
				制剂工艺：甲磺酸帕拉德福韦对水分敏感，遇水易降解。发行人引进后进行了处方和工艺开发。通过辅料相容性试验，重新筛选了相容性更好的辅料种类，选择含水较低的片剂处方，采用粉末直压工艺，监控生产环境，避免在制剂中引入过多水分，将水分控制在一定范围内，改善其稳定性。发行人重新对其进行了全面的质量研究，收紧杂质限度，提高了产品的质量。 **非临床研究：**通过桥接实验研究证明生产原料与美国原料质量属性一致，药理毒理数据可共用，进一步补充了大鼠 III 段生殖毒性试验。
		临床研究中心	6	**临床研究：**通过深入分析临床前安全性、药代动力学及药效学数据，将给药剂量选择由原本设计的30mg/天增加到了目前的最佳给药剂量45mg/天；将整体临床试验对照药由阿德福韦酯换成为一线药物 TDF，为产品的疗效及安全性提供更确凿的临床研究数据；已完成的 II 期临床试验结果显示，甲磺酸帕拉德福韦片有效性与 TDF 相当，对肾脏的安全性优于 TDF。**截至本问询回复出具日已完成 III 期临床试验的核心临床阶段。**
		注册部	3	（1）完成 IND 和 III 期临床试验补充申请的申报，并在最短的时间内取得临床批件； （2）临床研究期间变更补充申请申报； （3）临床研究期间与 CDE 沟通交流会议，会议资料的撰写和提交、一般性技术问题的咨询等，保证项目研究的合规性和研究顺利进行。
2	单药：注射用 MB07133 联合用药： 与信迪利单抗注射液联用	化药研发中心	14	**药物早期研究：**发行人完成临床前药代实验及样品检测方法的开发，深入研究 MB07133 代谢机制，指导后期临床试验方案设计。 **原料药工艺：**（1）优化结晶工艺，提高产品收率及纯度；（2）增加对重金属的控制；（3）调整工艺参数，控制危险工艺程序升温，保证生产安全性；（4）优化后的收率比原工艺的收率大幅提高，成本大幅降低；（5）增加影响注射剂质量的关键指标控制；（6）原料标准中控制的杂质种类更多，标准更严格，产品安全性更高。 **制剂工艺：**原制剂为80ml、100ml 的水溶液，需零下20℃冷冻储存，临床给药前需将样品在室温条件下放至融化才能使用，临床使用、运输及储存均不方便。发行人经过研究，开发了冻干粉针剂型，便于运输和存储；临床使用时直接用氯化钠注射液配伍后即可使用，有极大的临床应用价值；增加注

序号	药品名称/代号	负责部门	研发人员人数（人）	重点工作及重要贡献（必要性说明）
				射剂关键质量指标的控制；新增了特定杂质的研究，并制定了杂质限度；优化后的制剂标准更严格，产品安全性更高。 **非临床研究：**根据法规要求，发行人在完成桥接实验后，进一步补充了 SD 大鼠3个周期重复给药毒性试验。
		临床研究中心	5	**临床方面：**（1）在开发注射用 MB07133单药疗法的同时，发行人积极推动 MB07133与免疫疗法信迪利单抗联合疗法的临床试验开展，**截至本问询回复出具日已进入 I/IIa 期临床试验阶段；**（2）已完成了国内的 I 期和 II 期第一阶段临床试验，并顺利启动 II 期第二阶段临床试验。已完成的单药疗法 I 期临床试验结果显示，21例受试者中位无进展生存期（mPFS）为5.59个月，在同类已上市的二线单药治疗药物中注射用 MB07133展现出了较优的有效性和安全性指标。
		注册部	3	（1）完成 IND 的申报；（2）单药 II 期临床试验补充申请和联合用药 IND 申报，并在最短的时间内取得临床批件；（3）研究期间与 CDE 沟通交流会议的资料的撰写和提交，一般性技术问题的咨询等，保证项目研究合规性和顺利注册申报。
3	富马酸海普诺福韦片	化药研发中心	17	**药物早期研究：**筛选合成不同异构体，确定候选化合物；海普诺福韦在血浆中原型药半衰期比 TDF 明显延长，为长效给药提供支持性依据。 **原料药：**开展海普诺福韦原料药的工艺研究，盐型研究、晶型研究、粒度研究、杂质制备和研究、分析方法研究和质量标准的建立、进行稳定性研究。 **制剂：**发行人基于富马酸海普诺福韦理化性质，同时结合药代动力学研究结果，筛选和确定了剂型和规格，开发了制剂处方和工艺，分析方法研究和质量标准的建立、进行稳定性研究。 **非临床研究：**根据法规要求和产品特征制定药理、毒理、药效、药代动力学等试验方案，监督实验执行过程，审核实验报告，完成相关研究项目。
		临床研究中心	4	**临床研究：**已完成的 Ia 期临床试验，PK 研究结果显示 HTS 的半衰期是 TAF 的5倍，表明本品有潜在的长效性。目前正在进行 Ic/IIb 期临床试验。
		注册部	3	（1）完成 IND 申请的申报，并顺利取得临床试验通知书；（2）在临床研究期间，及时跟踪进度和法规变化，保证项目的研究合规性和研究顺利进行。

序号	药品名称/代号	负责部门	研发人员人数（人）	重点工作及重要贡献（必要性说明）
4	CE-磷苯妥英钠注射液	化药研发中心	9	**药学研究：**（1）杂质鉴定，公司对降解杂质 E 进行全面分析，通过对反应机理的理解，推测出其结构，并通过化学合成的方式验证其结构；（2）质量控制，通过对杂质 E 生成机理的深入理解，公司开发了针对生成该杂质的特定反应物的定量分析方法，加强对各辅料中特定反应物的检测和控制；（3）优化制剂工艺，通过优化制剂工艺参数，进一步减少杂质 E 的生成，提高产品的安全性。 **非临床研究：**完成了特殊安全性试验，包括体外溶血性试验、全身主动过敏试验、被动皮肤过敏试验、静脉注射局部刺激试验和肌肉注射局部刺激试验。
		临床研究中心	4	**临床研究：**CE-磷苯妥英钠注射液在申报 IND 时属于化学药品2类，按照当时的《药品注册管理办法》，需在国内进行 I、II、III 期临床试验。发行人通过大量的分析和研究，论证了本产品做 BE 试验的可行性，向 CDE 提交了 BE 试验方案，顺利推进产品临床研究。发行人于2021年7月提交 CE-磷苯妥英钠注射液上市许可申请，目前已完成国家药监局食品药品审核查验中心药品注册现场核查。
		注册部	3	（1）完成 IND 申报；（2）与 CDE 沟通交流会议资料的撰写、资料的提交和会议召开，包括 Pre-IND、临床研究期间临床试验方案变更和 Pre-NDA 沟通交流会议等，保证项目研究的合规性、缩短报批时间；（3）完成上市许可申请的申报。
5	XTYW001	化药研发中心	**21**	**药物早期研究：**（1）自主选择并确定了核衣壳蛋白抑制剂靶点；（2）完成化合物设计、合成与优化，体内外生物活性等筛选，构效关系研究，最终筛选确定候选化合物。 **药学研究：**（1）完成原料药工艺开发和优化；完成 kg 级合成工艺优化；（2）完成制剂的处方筛选和工艺开发；（3）制定质量标准，完成方法验证，进行稳定性研究。 **非临床研究：**根据法规要求和产品特征制定药理、毒理、药效、药代动力学等试验方案，监督实验执行过程，审核实验报告。
		临床研究中心	**3**	**临床前研究：沟通与协调临床前研究的开展，评价产品的安全性和有效性；撰写 Pre-IND 和 IND 申报资料。**
		注册部	**3**	**（1）申报 IND 策略和计划的撰写；（2）非临床研究报告和药学研究资料的审核；（3）Pre-IND 沟通交流会议的申请表的撰写，沟通交流资料的整体和提交，沟通交流会议的跟踪，对 CDE 回复反馈问题的讨论；**

序号	药品名称/代号	负责部门	研发人员人数（人）	重点工作及重要贡献（必要性说明）
				（4）IND 申报资料模块一资料的撰写，所有资料的审核，整理和申报。
6	XTYW002	化药研发中心	4	**药物早期研究：**（1）发行人利用肝靶向创新药物研发平台对多激酶靶点抑制剂结构进行修饰、筛选新的肝靶向候选化合物；（2）完成分子设计、合成与优化，筛选体内外模型，确定候选化合物。 **非临床研究：**依据药物特性，制定相应体内外试验方案。
7	XTYW011	化药研发中心	**6**	**药物早期研究：（1）**筛选、确定候选化合物；（2）设计合成化合物，丰富该靶点候选化合物库。 **非临床研究：**依据药物特性，制定相应体内外试验方案。 **药学研究：**完成原料药工艺优化及放大。
8	XTYW012	化药研发中心	**6**	**药物早期研究：（1）**筛选、确定候选化合物；（2）设计合成化合物，丰富该靶点候选化合物库。

由上表可知，发行人各产品管线开发的核心工作均由发行人的研发人员完成，各管线的研发人员配置合理，具有必要性。

二、报告期内研发人员数量变化情况，是否存在内部转岗至研发岗位的情形，研发人员中中药相关专业背景、从业经历的研发人员数量及占比情况，研发人员入职时间及学历情况，发行人研发人员是否具有创新药研发能力

（一）报告期内研发人员数量变化情况，是否存在内部转岗至研发岗位的情形，研发人员中中药相关专业背景、从业经历的研发人员数量及占比情况

报告期各期末，发行人研发人员数量分别为 33 人、37 人、40 人**和 48 人**，总体略有增长，不存在内部转岗至研发岗位的情形，研发人员中中药相关专业背景、从业经历的研发人员数量为 5-7 人，占比逐年下降。具体情况如下表所示：

项目	2022年1-6月	2021年度	2020年度	2019年度
研发人员人数（人）（①）	**48**	40	37	33
是否存在内部转岗至研发岗位的情形	**否**	否	否	否
研发人员中中药相关专业背景、从业经历的研发人员数量（②）	**5**	5	5	5
中药相关专业背景、从业经历的研发人员数量占比情况（③=②/	**10.42%**	12.50%	13.51%	15.15%

项目	2022年1-6月	2021年度	2020年度	2019年度
①）				

报告期内，发行人不存在内部转岗至研发岗位的情形。

（二）研发人员入职时间及学历情况

报告期内，发行人研发人员相对稳定，入职 5 年及以上的占比均超过 **45%**；发行人研发人员大学及以上学历占比达 **85%**以上。

报告期各期末发行人研发人员入职时间年限分布情况如下表所示：

单位：人

年限区间	2022年6月末		2021年末		2020年末		2019年末	
	人数	占比	人数	占比	人数	占比	人数	占比
1年以内	**13**	**27.08%**	9	22.50%	7	18.92%	6	18.18%
1-3年	**10**	**20.83%**	8	20.00%	7	18.92%	4	12.12%
3-5年	**2**	**4.17%**	2	5.00%	2	5.41%	2	6.06%
5年及以上	**23**	**47.92%**	21	52.50%	21	56.76%	21	63.64%
总计	**48**	**100.00%**	**40**	**100.00%**	**37**	**100.00%**	**33**	**100.00%**

报告期各期末发行人研发人员学历分布情况如下表所示：

单位：人

学历分布	2022年6月末		2021年末		2020年末		2019年末	
	人数	占比	人数	占比	人数	占比	人数	占比
博士	**4**	**8.33%**	4	10.00%	3	8.11%	3	9.09%
硕士	**15**	**31.25%**	11	27.50%	14	37.84%	10	30.30%
大学	**23**	**47.92%**	22	55.00%	17	45.95%	18	54.55%
大专	**5**	**10.42%**	3	7.50%	3	8.11%	2	6.06%
大专以下	**1**	**2.08%**	-	-	-	-	-	-
总计	**48**	**100.00%**	**40**	**100.00%**	**37**	**100.00%**	**33**	**100.00%**

（三）发行人研发人员是否具有创新药研发能力

1、公司研发人员具备创新药物全流程实施能力

创新药物的研发通常包括疾病机理分析、化合物设计、先导化合物筛选以及候选化合物的确定、临床前研究（包括药物合成及制剂处方工艺、临床前药效、药代和安全性评价等）、临床研究、新药上市申请至药品获批上市的基本流

程。公司从 2011 年开始创新药的研发，随着研发部门的完善，人才梯队的丰富，创新药项目数量的增加，发行人逐步构建并掌握创新药研发全流程实施能力。详见“问题 9.1”之“一、主要产品管线系授权引进、研发外包采购占比高的情况下，研发人员的主要职责和具体工作内容，针对各产品管线负责的研发人员人数及其必要性”。

公司在研创新药项目覆盖新药研发全流程，使公司具备创新药全流程实施能力：公司独立自主开发的 XTYW001、XTYW002、XTYW011、XTYW012 项目，由公司完成疾病机理分析、化合物设计、先导化合物筛选以及候选化合物的确定、临床前研究等药物早期研究过程。公司的甲磺酸帕拉德福韦片**已完成临床 III 期试验的核心临床阶段**，注射用 MB07133、富马酸海普诺福韦片等已完成药物早期研究和全部临床前研究，目前正处于临床开发阶段，以上产品的研发让公司具备了新药临床前研究及临床开发环节的实施能力。因此，公司的研发人员在多个创新药产品的研发过程中已经历和验证了新药研发的必要能力，并分别取得阶段性研发成果，公司具备创新药物的研发能力。

2、主要研发人员具有丰富的新药研究经验

发行人不断加强创新药研发团队建设，截至本问询回复出具日，公司研发团队主要研发人员从事创新药研发情况如下表所示：

姓名	入职时间	创新药研发经历	在新通药物创新药研发经历	目前岗位
张登科	创始人	天然药物提取、活性成分修饰等研究	领导甲磺酸帕拉德福韦片、注射用 MB07133、富马酸海普诺福韦片、CE-磷苯妥英钠注射液等项目的全面研发工作	董事长兼总经理
金伟丽	2017.09	先后参与并主持过多项创新药物研究项目，曾连续多年被吉利德公司评为最有价值科学家	负责甲磺酸帕拉德福韦片、注射用 MB07133、富马酸海普诺福韦片、CE-磷苯妥英钠注射液等项目的临床研究工作	董事、高级副总经理、首席医学官
郝忠言	2020.08	URAT-1抑制剂分子设计与合成等	负责甲磺酸帕拉德福韦、MB07133、富马酸海普诺福韦片、XTYW001、XTYW011原料药合成工艺研究以及项目整体药学研究推进；XTYW002、XTYW012分子设计与合成。	化药研发中心主任
王媛	2011.06	负责甲磺酸帕拉德福韦片、注射用 MB07133、富马酸海普诺福韦片的临床前及临床期间药学研究，CE-磷苯妥英钠注射液的质量研究、稳定性研究，主要负责项目的质量研究、稳定性研究及工艺放大研究等工作。		化药研发中心质量总监
高中强	2011.04	10-100mg 级别小分子化合物筛选，药物适应症为类风湿性关	设计改进了甲磺酸帕拉德福韦、富马酸海普诺福韦和 MB07133的合成路线；负	化药研发中心合成部部

姓名	入职时间	创新药研发经历	在新通药物创新药研发经历	目前岗位
		节炎、心脑血管疾病、抗肿瘤药物	责原料药生产过程的整体控制。XTYW001等新项目的立项调研工作、工艺路线设计负责原料药的工艺改进、优化等工作的技术指导。	长
李秀珍	2005.01	负责组织参与了甲磺酸帕拉德福韦片、注射用 MB07133、富马酸海普诺福韦片、CE-磷苯妥英钠注射液等项目的立项、研发方案设计和实施工作；负责新药注册申报工作		副总经理
TIAN YI（易天）	2021.12	参与抗癌药物马赛替尼、糖类水解酶抑制剂研发、癌症疫苗糖抗原的研发	临床前管线的分子设计、研发工作	副总经理
王代娣	2019.07	新药 I 期、III 期临床试验管理，CRO 人员管理，涉及领域包括肺癌、乳腺癌和胃癌	负责帕拉德福韦III期临床试验的管理、稽查工作；MB07133项目I、II期临床试验的管理、稽查、医学撰写工作；HTS等项目的临床试验药物警戒工作；XTYW001、XTYW008、XTYW011项目临床前药理、药效、毒理工作。	临床研究中心高级项目经理
韩雷	2021.05	儿童上呼吸道感染、脑卒中、抑郁症、骨质疏松、冠心病领域新药 II、III、IV 期临床试验运营管理	负责CE-磷苯妥英钠注射液临床试验项目的管理；注射用MB07133联合信迪利单抗临床管理、监查工作；富马酸海普诺福韦片Ib期临床试验管理、监查工作。	临床研究中心项目经理
刘妮妮	2005.07	负责富马酸海普诺福韦原料及片剂项目临床前及临床期间药学研究工作；参与甲磺酸帕拉德福韦、MB07133、磷苯妥英钠注射液、XTYW001的质量研究、稳定性研究及资料审核工作。		化药研发中心分析部部长
黄青玲	2014.08	合成用于新药筛选的小分子化合物；参与抗菌药公斤级合成工艺优化及放大。	负责甲磺酸帕拉德福韦、MB07133的药学研究及稳定性研究；参与富马酸海普诺福韦、磷苯妥英钠注射液、XTYW001的质量研究及稳定性研究工作。	化药研发中心分析部副部长
侯晓辉	2014.09	从事金属试剂和配体的合成以及过渡金属催化的 C-C 和 C-N 偶联反应的研究工作；合成多个药物小分子化合物，设计路线并优化工艺。	负责 XTYW001工艺初期工艺开发、质量研究工作	化药研发中心分析部项目主管
张海峰	2013.07	从事心血管药物的手性拆分和合成工作，优化合成工艺；合成毫克至百克级化合物及中间体片段，提供合成工艺，做新药筛选使用。	富马酸海普诺福韦、甲磺酸帕拉德福韦、MB07133的合成和工艺优化；XTYW001的化合物筛选工作和工艺优化工作；XTYW011的合成工艺优化工作。	化药研发中心合成部项目主管
秦龙	2015.03	筛选系列针对阿尔茨海默病的新化合物； 筛选不同系列孤儿药的新化合物； 筛选顺铂和奥沙利铂两个系列前药的结构优化。	甲磺酸帕拉德福韦、MB07133的合成和优化；XTYW001的化合物筛选和工艺优化；XTYW012PDL1/PD1系列化合物的筛选和工艺优化。	化药研发中心合成部研究员
田丹	2012.07	合成毫克至百克级目标化合物以及中间体片段，提供合成工艺，做新药化合物筛选使用。	MB07133、甲磺酸帕拉德福韦、磷苯妥英钠、富马酸海普诺福韦等创新药合成和工艺研发工作。	化药研发中心合成部研究员
孙江凯	2012.11	合成百克级至百公斤级目标化合物用于临床试验及毒理试验	甲磺酸帕拉德福韦、富马酸海普诺福韦的工艺优化及临床试验样品的合成，衣	化药研发中心合成部研

姓名	入职时间	创新药研发经历	在新通药物创新药研发经历	目前岗位
			壳蛋白药物 XTYW001毒理样品的合成。	究员
王麦玲	2019.12	参与聚乙二醇化羟基喜树碱抗肿瘤创新药的前期毫克到克级别的合成工作	XTYW001、XTYW002、XTYW012等的化合物合成与筛选	化药研发中心合成部研究员
张文君	2018.08	处方工艺开发及优化	甲磺酸帕拉德福韦片、富马酸海普诺福韦片处方工艺研究；负责 XTYW001制剂处方工艺开发及优化工作；申报资料制剂部分的撰写等工作。	化药研发中心制剂部项目主管
曹嘉玉	2020.03	主要参与一种治疗产后抑郁的创新药的小试处方工艺开发，辅类种类以及比例的筛选，原辅料相容性实验等。	富马酸海普诺福韦片临床试验期间制剂方面工作，主要负责处方工艺的优化，样品稳定性研究，临床样品生产等工作。	化药研发中心制剂部研究员
温秀红	2012.11	主要协助完成2个创新药项目从生物样品分析方法开发、分析方法验证到生物样品检测工作；完成多个项目研究记录和报告审核工作	负责完成甲磺酸帕拉德福韦、MB07133和富马酸海普诺福韦项目的 IND 和补充申请的申报；完成 CE-磷苯妥英钠注射液项目从 IND 申报、上市许可申请申报；在研究期间和专业审评期间与药监部门或 CDE 的沟通交流；主导项目注册现场核查工作。	注册部经理

3、研发人员在创新药研发过程中取得的成果

公司的核心研发团队在医药相关领域工作多年，对于药物的研发具备深厚的行业经验和扎实的专业知识。截至 **2022 年 6 月 30 日**，公司共有 **48** 名研发人员，其中 4 人拥有博士学位，**15** 人拥有硕士学位，**85%**以上拥有本科**及**以上学位。研发团队成员学历背景涵盖化学、药学、药物制剂、制药工程、化学工程与工艺、临床医学等多个领域的创新药研发及临床专业人才。公司研发团队经验丰富，核心技术人员专注于药物研发和临床开发，申请了多项发明专利，并参与过七项国家“重大新药创制”科技重大专项项目。发行人核心产品之一 CE-磷苯妥英钠注射液已于 2021 年 7 月提交上市许可申请，发行人针对治疗慢性乙肝的靶向药甲磺酸帕拉德福韦片**已完成** III 期临床试验**的核心临床阶段**，预计于 2023 年提交新药上市许可申请。发行人针对治疗晚期肝细胞癌的注射用 MB07133 单独用药已进入 II 期临床试验**第二阶段**，发行人与信达生物已达成关于该产品与信迪利单抗注射液联合用药治疗晚期肝癌的合作**已进入 I/IIa 期临床试验阶段**。发行人针对治疗慢性乙肝的潜在长效性抑制剂富马酸海普诺福韦片正在进行 Ic/IIb 期临床试验。**发行人针对功能性治愈乙肝的 HBV 核衣壳蛋白装配抑制剂已提交 IND 并获受理。**发行人依托独立的自主研发体系持续研发包

括多靶点激酶抑制剂、高选择性 JAK3 抑制剂、口服 PD-L1 小分子抑制剂等一系列临床候选化合物，临床前研究管线产品布局丰富。

综上所述，公司研发团队及人员具有创新药研发能力和经验，且已取得阶段性成果。

三、提供技术开发、技术转让和技术服务的相关人员是否属于研发人员，认定为研发人员的相关依据，报告期内研发人员从事相关服务及发行人主要管线研发活动的人数、工时、确认的生产成本和研发费用金额等方面的对比情况；结合前述问题进一步说明发行人研发人员的认定是否真实、准确

（一）提供技术开发、技术转让和技术服务的相关人员是否属于研发人员，认定为研发人员的相关依据

药物研发活动包括根据治病靶点进行化合物结构设计、合成、筛选，确定先导化合物后继续进行结构优化、优化得到候选化合物，对候选化合物进行合成工艺开发、药效、药理、药代、药动、毒理等研究、合成工艺优化及验证、质量研究、制剂工艺开发、制剂工艺优化及验证、临床研究、注册申报、物料供给等。从事以上药物研发活动的人员，均为研发人员的认定依据。

技术开发、技术转让和技术服务均涉及上述药物研发活动的不同环节，因此提供以上服务的人员均认定为研发人员，主要研发活动内容如下：

项目	主要内容
技术开发	委托方确定研发项目，对该项目就技术目标、技术内容、技术方法和路线等与公司签订研究开发委托合同，公司进行系统性、多环节、多方面的产品研究开发工作，按期完成研究开发工作并向委托方交付研究成果。报告期内技术开发主要内容包括：工艺筛选研究；工艺研究优化及中试验证；质量研究及质量标准制定；稳定性研究；全套临床前药学注册申报资料；中试放大的生产和检验等多个环节和方面。
技术转让	公司将已经掌握的技术成果、技术秘密转让给签订技术转让合同的交易对手方，合同当事人按照合同约定支付对价以获得该项技术成果、专利技术。报告期内技术转让主要内容是：全套注册临床申报资料、临床试验批件、全套注册生产申报资料、药品注册批件等。
技术服务	公司以自己的核心技术和研发团队为委托方解决特定的技术问题，委托方接受工作成果并支付约定报酬的一项服务。报告期内技术服务主要包括：（1）组织进行临床试验：确定临床研究单位，获取伦理批件；组织临床试验；完成登记及相关备案工作；完成临床试验结束后的数据录入、数据管理、统计分析等工作，撰写临床试验的总结资料。（2）工艺开发、质量研究、检测等局部或单一环节的研发服务。**（3）合作研发。**

公司研发团队成员均系专职从事研发工作的员工，相关成员主要工作及工

时统计系开展创新药的研发，而化学仿制药、中药等存续项目的研发以及提供技术开发、技术转让和技术服务业务系研发团队成员兼任工作的一部分，相关人员的工资按照工时投入情况划分为研发费用、主营业务成本，具体对比情况参见“问题 9.1”之“三、提供技术开发、技术转让和技术服务的相关人员是否属于研发人员，认定为研发人员的相关依据，报告期内研发人员从事相关服务及发行人主要管线研发活动的人数、工时、确认的生产成本和研发费用金额等方面的对比情况；结合前述问题进一步说明发行人研发人员的认定是否真实、准确”之“（二）报告期内研发人员从事相关服务及发行人主要管线研发活动的人数、工时、确认的生产成本和研发费用金额等方面的对比情况”相关内容。

综上，公司提供技术开发、技术转让和技术服务的相关人员属于研发人员。

（二）报告期内研发人员从事相关服务及发行人主要管线研发活动的人数、工时、确认的生产成本和研发费用金额等方面的对比情况

报告期内，发行人研发人员从事相关服务及发行人研发管线研发活动的人数、工时、确认的营业成本和研发费用金额等方面的对比情况**如下所示：**

单位：万元、小时、人

研发管线												
项目	2022年1-6月			2021年度			2020年度			2019年度		
	人数[注1]	工时	确认的研发费用（对应职工薪酬部分）	人数	工时	确认的研发费用（对应职工薪酬部分）	人数	工时	确认的研发费用（对应职工薪酬部分）	人数	工时	确认的研发费用（对应职工薪酬部分）
甲磺酸帕拉德福韦片	40	9,889.20	138.21	41	13,420.38	217.89	34	9,063.10	90.85	23	9,928.00	105.38
注射用 MB07133	47	5,108.31	112.19	35	7,420.62	148.98	29	8,545.60	88.47	23	9,937.60	109.97
CE-磷苯妥英钠注射液	44	2,338.74	28.01	36	11,017.14	168.99	31	7,862.90	55.48	15	2,646.00	16.05
富马酸海普诺福韦片	38	5,088.20	70.83	37	7,583.34	132.62	31	5,682.90	55.50	26	4,922.50	44.56
HBV 核衣壳蛋白装配抑制剂（XTYW001）	50	6,475.70	59.53	33	12,382.62	137.89	22	7,161.20	63.17	10	3,071.50	29.39
甲磺酸伊马替尼胶囊	-	-	-	4	56.22	0.21	6	310.00	1.18	14	1,703.50	9.27
盐酸莫西沙星片剂及注射液	-	-	-	-	-	-	10	1,082.80	15.63	10	1,085.40	28.70
其他项目	-	7,806.84	102.14	-	8,176.95	83.37	-	5,055.80	28.81	-	5,642.10	36.79
计入研发费用合计	-	**36,706.99**	**510.91**	-	**60,057.28**	**889.95**	-	**44,764.30**	**399.08**	-	**38,936.60**	**380.11**

委托研发服务												
项目	2022年1-6月			2021年度			2020年度			2019年度		
	人数[注1]	工时	确认的营业成本（对应职工薪酬部分）	人数	工时	确认的营业成本（对应职工薪酬部分）	人数	工时	确认的营业成本（对应职工薪酬部分）	人数	工时	确认的营业成本（对应职工薪酬部分）
苯磺酸氨氯地平	11	80.42	0.30	23	3,680.06	28.58	27	9,447.70	49.97[注2]	21	2,288.60	15.87
麻痛颗粒	4	125.21	0.46	8	3,162.79	27.34	9	4,244.00	24.55	10	2,148.50	11.42
牛贝消核颗粒	10	204.93	0.75	8	2,559.64	23.14	9	2,928.90	19.22	9	1,503.50	9.42
黄白通气颗粒	-	-	-		10.00	0.09	13	826.50	19.02	12	1,576.80	33.07
艾司奥美拉唑钠	-	-	-	-	-	-	1	80.00	0.54	4	122.00	0.53
恩格列净片	11	57.54	0.21	17	2,486.21	15.99	-	-	-	7	210.00	1.46
BEBT260	4	69.27	0.25	10	533.69	3.33	18	1,513.00	7.42	18	3,135.00	14.74
乙酰谷酰胺	4	10.59	0.04	10	500.27	4.23	17	1,609.50	9.41	11	3,056.00	16.07
阿奇霉素	-	-	-	-	-	-	10	200.50	1.54	14	2,323.00	11.34
归芪、溶仙、补脾消积口服液	-	-	-	-	-	-	2	96.00	1.48	7	1,928.00	10.35
小续命汤	2	302.34	1.11	-	-	-	5	256.50	2.27	8	1,346.00	10.43
甘草流浸膏	-	-		-	-	-	-	-	-	6	1,282.00	7.13
其他项目		3,740.17	13.72	-	725.83	8.00	-	2,849.00	15.91	-	4,356.00	24.05
计入营业成本合计	-	**4,590.48**	**16.84**	-	**13,658.50**	**110.69**	-	**24,051.60**	**151.31**	-	**25,275.40**	**165.89**

注1：参与项目的人数系报告期内累计参与该项目的人数。

注2：2020年，甲磺酸帕拉德福片项目与苯磺酸氨氯地平片项目相比，单位工时工资相对较高，主要系甲磺酸帕拉德福片项目处于 III 期临床阶段，临床部研发人员工时投入大，其工资较注册部及化药研发中心工资高，导致分摊计入的职工薪酬较高。

报告期内，发行人研发人员计入研发费用及营业成本中的工时情况如下：

单位：小时

员工编号	2022 年 1-6 月			2021 年度			2020 年度			2019 年度		
	研发费用工时	营业成本工时	工时合计	研发费用工时	营业成本工时	工时合计	研发费用工时	营业成本工时	工时合计	研发费用工时	营业成本工时	工时合计
XTYF0003	797.47	61.53	859.00	1,450.41	517.59	1,968.00	874.00	1,134.00	2,008.00	1,041.00	1,118.00	2,159.00
XTYF0005	983.90	30.60	1,014.50	1,459.52	450.47	1,909.99	1,191.00	817.00	2,008.00	1,357.00	643.00	2,000.00
XTYF0006	719.15	103.35	822.50	1,079.54	577.96	1,657.50	951.00	1,057.00	2,008.00	1,486.00	514.00	2,000.00
XTYF0008	887.72	97.65	985.37	1,522.67	355.33	1,878.00	1,362.50	645.50	2,008.00	1,001.00	999.50	2,000.50
XTYF0009	575.59	95.41	671.00	1,725.76	194.24	1,920.00	1,572.00	356.00	1,928.00	1,417.00	583.00	2,000.00
XTYF0010	910.02	42.98	953.00	1,880.00	64.00	1,944.00	1,872.00	32.00	1,904.00	1,912.00	88.00	2,000.00
XTYF0011	-	810.00	810.00	56.00	1,840.00	1,896.00	235.00	1,693.00	1,928.00	284.00	1,716.00	2,000.00
XTYF0012	945.04	53.96	999.00	1,618.30	286.70	1,905.00	1,582.00	426.00	2,008.00	686.00	400.00	1,086.00
XTYF0013	13.00	941.00	954.00	62.00	1,749.00	1,811.00	204.50	1,742.40	1,946.90	345.50	1,602.50	1,948.00
XTYF0014	992.00	-	992.00	1,944.00	-	1,944.00	1,902.40	89.60	1,992.00	1,637.20	362.80	2,000.00
XTYF0015	622.74	296.26	919.00	1,376.60	524.40	1,901.00	1,432.00	432.00	1,864.00	320.00	1,680.00	2,000.00
XTYF0016	848.58	122.42	971.00	1,304.88	655.12	1,960.00	423.00	1,491.00	1,914.00	735.00	1,265.00	2,000.00
XTYF0017	804.16	136.84	941.00	790.60	1,136.40	1,927.00	1,752.00	168.00	1,920.00	1,756.00	244.00	2,000.00
XTYF0018	925.40	45.60	971.00	1,643.03	316.97	1,960.00	1,762.00	246.00	2,008.00	1,718.00	282.00	2,000.00

员工编号	2022 年 1-6 月			2021 年度			2020 年度			2019 年度		
	研发费用工时	营业成本工时	工时合计	研发费用工时	营业成本工时	工时合计	研发费用工时	营业成本工时	工时合计	研发费用工时	营业成本工时	工时合计
XTYF0019	863.14	10.86	874.00	1,901.00	-	1,901.00	1,816.00	-	1,816.00	2,000.00	-	2,000.00
XTYF0020	931.25	-	931.25	1,739.80	173.20	1,913.00	1,381.00	627.00	2,008.00	1,662.50	337.50	2,000.00
XTYF0024	745.65	2.07	747.72	1,684.12	81.38	1,765.50	770.50	964.50	1,735.00	966.50	1,034.00	2,000.50
XTYF0025	1,026.31	8.19	1,034.50	1,619.55	328.45	1,948.00	1,030.00	978.00	2,008.00	1,683.00	317.00	2,000.00
XTYF0026	800.57	131.43	932.00	1,944.00	-	1,944.00	1,624.00	296.00	1,920.00	844.00	1,156.00	2,000.00
XTYF0027	912.90	23.93	936.83	1,671.00	80.00	1,751.00	349.00	1,539.00	1,888.00	64.00	1,059.00	1,123.00
XTYF0028	652.46	157.54	810.00	987.36	201.64	1,189.00	1,580.00	360.00	1,940.00	1,660.50	339.50	2,000.00
XTYF0029	-	-	-	-	-	-	136.00	435.00	571.00	310.00	993.00	1,303.00
XTYF0030	1,160.00		1,160.00	2,016.00	-	2,016.00	1,752.40	231.60	1,984.00	1,710.00	290.00	2,000.00
XTYF0033	-	-	-	-	357.00	357.00	209.00	1,673.50	1,882.50	34.00	1,926.00	1,960.00
XTYF0035	-	-	-	335.33	80.67	416.00	1,512.00	168.00	1,680.00	840.00	512.00	1,352.00
XTYF0036	112.00	-	112.00	1,747.00	130.00	1,877.00	953.00	879.00	1,832.00	534.00	594.00	1,128.00
XTYF0037	992.00	-	992.00	1,952.00	-	1,952.00	1,959.20	48.80	2,008.00	989.20	34.80	1,024.00
XTYF0038	-	-	-	352.00	-	352.00	432.00	-	432.00	392.00	-	392.00
XTYF0040	-	-	-	-	-	-	584.00	-	584.00	352.00	-	352.00
XTYF0041	-	786.50	786.50	68.00	1,626.00	1,694.00	147.00	1,726.00	1,873.00	-	184.00	184.00

员工编号	2022 年 1-6 月			2021 年度			2020 年度			2019 年度		
	研发费用工时	营业成本工时	工时合计	研发费用工时	营业成本工时	工时合计	研发费用工时	营业成本工时	工时合计	研发费用工时	营业成本工时	工时合计
XTYF0042	912.00	-	912.00	1,821.00	-	1,821.00	1,912.00	-	1,912.00	176.00	-	176.00
XTYF0045	946.00	-	946.00	1,833.50	48.00	1,881.50	450.00	1,239.50	1,689.50	-	-	-
XTYF0047	964.50	-	964.50	1,738.00	152.00	1,890.00	915.00	429.00	1,344.00	-	-	-
XTYF0048	-	-	-	264.00	-	264.00	840.00	-	840.00	-	-	-
XTYF0049	828.57	100.43	929.00	1,754.01	173.99	1,928.00	540.00	140.00	680.00	-	-	-
XTYF0050	-	-	-	755.00	-	755.00	496.00	-	496.00	-	-	-
XTYF0052	-	-	-	700.52	253.98	954.50	104.00	64.00	168.00	-	-	-
XTYF0053	685.41	164.09	849.50	1,773.33	170.67	1,944.00	932.50	411.50	1,344.00	-	-	-
XTYF0054	190.98	5.02	196.00	1,735.30	227.70	1,963.00	-	-	-	-	-	-
XTYF0055	-	-	-	232.00	-	232.00	-	-	-	-	-	-
XTYF0056	992.00	-	992.00	1,564.94	-	1,564.94	-	-	-	-	-	-
XTYF0057	-	-	-	690.85	-	690.85	-	-	-	-	-	-
XTYF0058	401.20	30.30	431.50	1,368.40	105.60	1,474.00	-	-	-	-	-	-
XTYF0059	-	-	-	504.00	-	504.00	-	-	-	-	-	-
XTYF0060	944.00	48.00	992.00	940.77	490.23	1,431.00	-	-	-	-	-	-
XTYF0061	-	-	-	1,143.18	101.82	1,245.00	-	-	-	-	-	-

员工编号	2022 年 1-6 月			2021 年度			2020 年度			2019 年度		
	研发费用工时	营业成本工时	工时合计	研发费用工时	营业成本工时	工时合计	研发费用工时	营业成本工时	工时合计	研发费用工时	营业成本工时	工时合计
XTYF0062	216.00	-	216.00	983.50	208.00	1,191.50	-	-	-	-	-	-
XTYF0063	992.00	-	992.00	1,280.00	-	1,280.00	-	-	-	-	-	-
XTYF0064	989.00	-	989.00	1,261.00	-	1,261.00	-	-	-	-	-	-
XTYF0065	912.00	-	912.00	855.50	-	855.50	-	-	-	-	-	-
XTYF0066	901.70	4.30	906.00	928.00	-	928.00	-	-	-	-	-	-
XTYF0067	934.83	29.17	964.00	-	-	-	-	-	-	-	-	-
XTYF0068	732.00	-	732.00	-	-	-	-	-	-	-	-	-
XTYF0069	184.00	-	184.00	-	-	-	-	-	-	-	-	-
XTYF0070	728.00	-	728.00	-	-	-	-	-	-	-	-	-
XTYF0071	266.16	160.84	427.00	-	-	-	-	-	-	-	-	-
XTYF0072	344.00	-	344.00	-	-	-	-	-	-	-	-	-
XTYF0073	676.04	84.96	761.00	-	-	-	-	-	-	-	-	-
XTYF0074	427.00	-	427.00	-	-	-	-	-	-	-	-	-
XTYF0075	507.00	-	507.00	-	-	-	-	-	-	-	-	-
XTYF0076	282.30	-	282.30	-	-	-	-	-	-	-	-	-

员工编号	2022 年 1-6 月			2021 年度			2020 年度			2019 年度		
	研发费用工时	营业成本工时	工时合计	研发费用工时	营业成本工时	工时合计	研发费用工时	营业成本工时	工时合计	研发费用工时	营业成本工时	工时合计
XTYF0077	986.00	-	986.00	-	-	-	-	-	-	-	-	-
XTYF0078	180.50	-	180.50	-	-	-	-	-	-	-	-	-
XTYF0079	442.75	5.25	448.00	-	-	-	-	-	-	-	-	-
XTYF0080	592.00	-	592.00	-	-	-	-	-	-	-	-	-
XTYF0081	328.00	-	328.00	-	-	-	-	-	-	-	-	-
XTYF0001	-	-	-	-	-	-	-	-	-	838.00	322.00	1,160.00
XTYF0002	-	-	-	-	-	-	752.00	208.00	960.00	1,262.00	738.00	2,000.00
XTYF0004	-	-	-	-	-	-	-	-	-	1,499.20	324.80	1,824.00
XTYF0007	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	480.00	480.00
XTYF0021	-	-	-	-	-	-	440.00	-	440.00	2,000.00	-	2,000.00
XTYF0022	-	-	-	-	-	-	-	-	-	84.00	1,372.00	1,456.00
XTYF0023	-	-	-	-	-	-	1,041.50	478.50	1,520.00	1,428.00	572.00	2,000.00
XTYF0031	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	648.00	648.00
XTYF0032	-	-	-	-	-	-	-	-	-	88.00	464.00	552.00
XTYF0034	-	-	-	-	-	-	-	-	-	1,824.00	-	1,824.00

员工编号	2022 年 1-6 月			2021 年度			2020 年度			2019 年度		
	研发费用工时	营业成本工时	工时合计	研发费用工时	营业成本工时	工时合计	研发费用工时	营业成本工时	工时合计	研发费用工时	营业成本工时	工时合计
XTYF0039	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	80.00	80.00
XTYF0043	-	-	-	-	-	-	1,110.80	361.20	1,472.00	-	-	-
XTYF0044	-	-	-	-	-	-	1,168.00		1,168.00	-	-	-
XTYF0046	-	-	-	-	-	-	448.00	376.00	824.00	-	-	-
XTYF0051	-	-	-	-	-	-	264.00	88.00	352.00	-	-	-
总计	**36,706.99**	**4,590.48**	**41,297.47**	**60,057.28**	**13,658.50**	**73,715.78**	**44,764.30**	**24,051.60**	**68,815.90**	**38,936.60**	**25,275.40**	**64,212.00**

如前所述，报告期内研发人员从事研发管线研发活动的人数、工时、确认的研发费用金额等均远高于从事委托研发服务的人数、工时、确认的研发费用和营业成本，其中从事研发管线人员的工时分别为 38,936.60 小时、44,764.30 小时、60,057.28 小时**和 36,706.99 小时**，从事委托研发服务人员的工时分别为 25,275.40 小时、24,051.60 小时、13,658.50 小时**和 4,590.48 小时**，从事研发管线人员的工时占总工时的比例分别为 60.64%、65.05%、81.47%**和 88.88%**。公司从事研发管线人员分摊确认的研发费用金额分别为 380.11 万元、399.08 万元、889.95 万元**和 510.91 万元**；从事委托研发服务人员分摊确认的营业成本金额分别为 165.89 万元、151.31 万元、110.69 万元**和 16.84 万元**；从事研发管线人员的工资占研发人员总工资的比例分别为 69.62%、72.51%、88.94%**和 96.81%**，从事研发管线人员工资占比相较于从事研发管线人员工时占比高的主要原因系临床部门人员工资较高，但临床部门人数占研发总人数比例相对较小所致。

（三）结合前述问题进一步说明发行人研发人员的认定是否真实、准确

如前所述，发行人研发人员报告期内主要从事在研管线的产品研发，同时对历史上存续的化学仿制药、中药等项目开展自研或接受委托开展研发工作，对于自研项目和客户委托项目均按项目对研发费用/营业成本分别进行归集，公司研发人员可同时参与两类项目，在研管线研发和存续项目的研发均属于研发活动，相关人员均属于研发人员。

经查阅公开披露信息，可查询到主营业务从事创新药物研发且开展受托研发业务的上市公司主要系泰格医药（300347.SZ）、美迪西（688202.SH）及阳光诺和（688621.SH）等，仅从事创新药物研发业务的公司无研发人员认定问题。前述公司除受托研发业务外，也存在自主立项研发项目，前述案例均按照客户委托项目和自研项目对成本费用进行归集，未区分研发和生产人员，发行人研发人员认定与前述公司对研发人员的划分情形一致，发行人未区分研发人员和生产人员（或服务人员），因此，公司认定研发部门的人员全部为研发人员符合实际情况和行业惯例，具有合理性。

发行人依据研发部门工时审批表对相关项目进行核算，按照实际从事研发项目的工时统计，将研发人员的薪酬在主营业务成本和研发费用之间分摊：如该员工参与自研项目的薪酬在研发费用核算；如该员工参与接受委托开展研发

项目的薪酬则在主营业务成本核算。经统计显示，发行人研发部门员工接受委托开展研发活动的工时占比较小，接受委托开展的研发活动主要为在执行项目的存续工作，因此，认定研发部门的人员全部为研发人员表述准确。

四、发行人人员数量、学历背景与同行业公司的比较情况，说明发行人是否建立了完备的研发团队

（一）发行人人员数量、学历背景与同行业公司的比较情况

1、发行人人员数量及构成与同行业可比公司比较情况

报告期各期末，公司员工数量分别为 74 人、86 人、92 人**和 100 人**，具体员工构成情况如下：

专业构成	2022-06-30		2021-12-31		2020-12-31		2019-12-31	
	人数（人）	占总人数比例	人数（人）	占总人数比例	人数（人）	占总人数比例	人数（人）	占总人数比例
行政及管理人员	**45**	**45.00%**	46	50.00%	42	48.84%	34	45.95%
研发人员	**48**	**48.00%**	40	43.48%	37	43.02%	33	44.59%
生产人员	**7**	**7.00%**	6	6.52%	7	8.14%	7	9.46%
合计	**100**	**100.00%**	**92**	**100.00%**	**86**	**100.00%**	**74**	**100.00%**

报告期各期末，公司研发人员分别为 33 人、37 人、40 人**和 48 人**，主要包括化药研发中心、临床研究中心、注册部等部门员工。行政及管理人员分别为 34 人、42 人、46 人**和 45 人**，主要包括总经办、人力资源部、扶风原料药基地、商务拓展部、财务部、证券事务部以及子公司质保部、设备部等部门员工。

（2）2021 年末可比公司员工构成情况

单位：人

职能	泽璟制药（688266.SH）		艾力斯（688578.SH）		诺诚健华（9969.HK/688248.SH）	
	人数	占比（%）	人数	占比（%）	人数	占比（%）
生产人员	159	23.11	64	10.54	35	4.99
销售人员	175	25.44	323	53.21	234	33.33
研发人员	311	45.20	130	21.42	346	49.29
一般及行政	43	6.25	90	14.83	87	12.39
合计	**688**	**100.00**	**607**	**100.00**	**702**	**100.00**

职能	加科思（1167.HK）		亚盛医药（6855.HK）		同行业平均	
	人数	占比（%）	人数	占比（%）	人数	占比（%）
生产人员	未披露		-	-	-	9.66
销售及营销			78	12.72	-	31.18
研究及开发			456	74.39	-	47.58
一般及行政			79	12.89	-	11.59
合计			**613**	**100.00**	**-**	**100.00**

注：为增加可比性，本回复中诺诚健华的财务数据均节选自其科创板上市招股说明书（申报稿）和（注册稿）。其余可比公司数据来源于上市公司年报，加科思未披露。**可比公司2022年半年报数据均未公布员工构成情况。**

报告期内，发行人尚未有核心产品上市，核心产品均属于在研状态，因而发行人并无销售人员。相比于同行业可比公司，发行人人员规模较小，发行人一般及行政人员比例高于同行业平均水平；研发人员比例与同行业平均水平基本一致。

2、发行人研发人员学历背景与同行业可比公司比较情况

2022年6月末，公司研发人员的学历背景与同行业可比公司比较情况如下：

单位：人

学历构成	泽璟制药（688266.SH）		艾力斯（688578.SH）		发行人	
	人数	占比（%）	人数	占比（%）	人数	占比（%）
博士	**26**	**8.10**	**17**	**12.98**	4	**8.33**
硕士	**125**	**38.94**	**58**	**44.27**	**15**	**31.25**
大学	**160**	**49.84**	**52**	**39.69**	**23**	**47.92**
大专	**10**	**3.12**	**4**	**3.05**	**5**	**10.42**
大专以下	**-**	**-**	**-**	**-**	**1**	**2.08**
合计	**321**	**100.00**	**131**	**100.00**	**48**	**100.00**
学历构成	**诺诚健华（9969.HK/688248.SH）**		**加科思（1167.HK）**		**亚盛医药（6855.HK）**	
	人数	占比（%）	人数	占比（%）	人数	占比（%）
博士	**未披露**		未披露		未披露	
硕士						
大学						
大专						
大专以下						
合计						

数据来源：上市公司**定期报告**，加科思、亚盛医药和**诺诚健华**未披露**研发人员学历构成**

在研发人员的学历构成方面，发行人硕士及以上人员占比**低于**泽璟制药与艾力斯，**主要系发行人成立较早，研发人员入职发行人时间较长所致。**

（二）发行人建立了完备的研发团队

公司主要研发领域包括乙肝、肝癌、癫痫等重大疾病领域。报告期内，发行人研发团队按照自身发展阶段、各研发管线推进的进度安排等进行组建，学历背景涵盖化学、药学、药物制剂、制药工程、化学工程与工艺、临床医学等多个领域，具体参见“问题 9.1”之“二、报告期内研发人员数量变化情况，是否存在内部转岗至研发岗位的情形，研发人员中中药相关专业背景、从业经历的研发人员数量及占比情况，研发人员入职时间及学历情况，发行人研发人员是否具有创新药研发能力”相关内容。此外，与同行业可比公司对比，发行人研发人员占比、研发人员学历构成及背景基本一致。

综上所述，发行人已建立完备的研发团队。

问题9.2

招股说明书披露，发行人共有 5 名核心技术人员，其中金伟丽曾就职于吉利德公司、北京积水潭医院，目前担任公司董事/高级副总经理/首席医学官。

请发行人说明：（1）结合公司主要研发领域、金伟丽的任职经历及在公司的主要贡献等，发行人产品研发对其是否存在重大依赖；（2）保障核心技术团队稳定的具体措施及有效性。

【回复】

一、结合公司主要研发领域、金伟丽的任职经历及在公司的主要贡献等，发行人产品研发对其是否存在重大依赖

（一）公司主要研发领域、金伟丽的任职经历及在公司的主要贡献

1、公司主要研发领域

公司主要研发领域包括乙肝、肝癌、癫痫等重大疾病领域，涉及甲磺酸帕拉德福韦片、注射用 MB07133、富马酸海普诺福韦片、CE-磷苯妥英钠注射液等在研项目。

2、金伟丽的任职经历

金伟丽，1983 年至 1996 年于北京积水潭医院任心内科主治医师，主要负责心导管、起搏电生理等工作；1996 年至 1999 年于宾夕法尼亚大学任博士后，主要从事钾离子通道相关机理研究；1999 年至 2001 年于美国奥克兰儿童医院研究所任博士后，主要从事铁蛋白机制的研究；2001 年至 2017 年于吉利德任安全与公共健康部总监，主要聚焦传染病、消化肝病治疗领域新药从 IND 申请到 NDA 阶段研究工作，参与并主持多项药物研究项目，包括抗艾滋病药（如 Atripla 等）、抗乙肝药（如 Viread）、抗丙肝药（如 sofosbuvir、Harvoni 及 Epclusa）及 NASH 等相关产品及抗肿瘤药物的临床研发；2011 年至 2012 年于凯华公司兼任董事，主要参与药品研发项目的调研、引进等工作；2017 年至今任公司董事、高级副总经理、首席医学官，作为公司临床研究中心负责人，主导和负责了甲磺酸帕拉德福韦片、注射用 MB07133、富马酸海普诺福韦片、CE-磷苯妥英钠注射液等项目的临床研究工作。

3、金伟丽在公司的主要贡献

金伟丽入职前，公司临床研究团队根据公司研发战略部署开展相关临床研究工作并取得阶段性成果。金伟丽入职后，作为公司临床研究中心负责人，继续组织和领导临床团队进行核心产品的临床试验，高效推进了项目临床进展。金伟丽主导和负责了临床产品甲磺酸帕拉德福韦片、注射用 MB07133、富马酸海普诺福韦片、CE-磷苯妥英钠注射液等项目不同阶段的临床研究管理。金伟丽及其带领的临床团队为公司在研项目临床试验高质量、高效率的推进发挥了重要作用。

（二）发行人产品研发对金伟丽不存在重大依赖

金伟丽作为公司临床研究中心负责人对在研产品临床试验高质量、高效率的推进发挥了重要作用，但药品研发是一项系统性工作，需要发行人拥有完整的研发体系，需要团队分工协作完成，产品研发不对单一个人形成重大依赖。

公司成立二十余年，一直从事药品研发工作，从仿创结合开始打磨团队，逐步完善公司研发体系，到目前专注创新药研发，打造了坚实稳固的创新药研发团队，各研发团队融合成有机整体，逐步形成了完整的研发体系，确保公司新药研发工作高效开展。

临床研究由临床团队分工协作，共同完成。金伟丽入职前，公司临床研究团队根据公司研发战略部署开展相关临床研究工作并取得阶段性成果，甲磺酸帕拉德福韦片已取得临床批件并启动 Ib 期临床试验，注射用 MB07133 已取得临床批件并启动 I 期临床试验。公司在金伟丽入职前已经拥有较强的研发团队，临床试验工作开展情况良好。

公司研发团队人员持续壮大。2020 年，公司引进郝忠言博士，担任化药研发中心主任。2021 年末，公司引进 TIAN YI（易天）博士，担任副总经理，负责临床前研究。未来，公司将根据发展战略和产品研发阶段不断丰富人才梯队。

综上，金伟丽作为公司临床研究中心负责人对临床试验发挥了重要作用，但公司产品研发对金伟丽单一个人不存在重大依赖。

二、保障核心技术团队稳定的具体措施及有效性

核心技术团队对公司产品研发发挥了重要作用，公司通过股权激励、持续引进人才、建立良好的企业文化等措施保障核心技术团队的稳定，主要措施如下：

（一）实施股权激励

2019 年 12 月，公司通过西安海金沙实施股权激励，激励对象包括核心技术人员金伟丽、王媛、高中强及其他骨干人员。通过股权激励，保障了个人利益与公司发展紧密结合，有利于保证核心技术团队稳定性。公司上市后将视情况持续实施股权激励，让核心技术团队与公司共同成长。

持股的核心技术人员出具了股份锁定承诺函，进一步加强了核心技术团队的稳定性。股份锁定承诺情况参见招股说明书“第十节 投资者保护”之“四、发行人、发行人的股东、实际控制人、发行人的董事、监事、高级管理人员及核心技术人员以及本次发行的保荐人及证券服务机构等作出的重要承诺与承诺履行情况”。

（二）持续引进人才

报告期末，公司引进了主管临床前研究的副总经理 TIAN YI（易天）博士。未来，公司将继续引进核心技术人才，并根据具体情况对核心技术人才进行相

关激励。

（三）建立良好的企业文化

公司注重文化建设，经常性的开展团队活动，不定期的进行各种小型体育竞技比赛、文娱晚会等活动，建立了良好的工作氛围，增强了员工的凝聚力和集体荣誉感。核心技术团队认可企业文化，看好公司发展前景，愿意与公司一起深耕于乙肝、肝癌、癫痫等重大疾病领域。

综上所述，公司采取了有效措施保障核心技术团队的稳定性。

问题 10：关于研发费用

根据申报材料和公开资料，报告期各期，公司剔除股份支付费用研发外包采购金额占当期研发投入的比重为 61.20%、57.57%、76.96%和 55.74%；发行人研发费用分项目构成中瑞舒伐他汀钙、苯磺酸氨氯地平片等其他项目金额分别为 1,375.18 万元、499.39 万元、205.83 万元和 54.28 万元；保荐机构对研发与采购流程执行了穿行测试，发现研发项目立项、里程碑节点确认、可行性评估文件存在部分瑕疵；博济医药 2020 年就甲磺酸帕拉德福韦片 III 期临床试验确认收入 1,325.82 万元，与发行人 2020 年向博济医药采购金额 4,504.36 万元差异较大。博济医药承接的甲磺酸帕拉德福韦片 III 期全国研究者会议在长春召开。

请发行人披露：（1）合作研发合同、授权引进合同相关方的主要职责及权利义务划分、成本费用承担方式、销售分成安排等；（2）报告期各期研发费用中向合作方、授权引进方、委外研发方支付确认的研发费用金额，股份支付费用金额，以及其他主要构成项目金额及占比情况。

请发行人说明：（1）按照性质（委外研发费用、支付给授权引进方的费用、支付给合作方的费用、发行人自行承担的试验费）、支付对象、具体内容，列示研发费用中的试验费构成情况；（2）结合主要管线临床阶段等说明报告期各期研发外包采购金额波动较大、2020 年研发外包采购金额大幅上升的原因，发行人研发外包占比与同行业可比公司比较情况；（3）结合主要管线预计研发及商业化进展，合理测算未来五年发行人应向各合作方、授权引进方支付和收到的里程碑款、销售分成等金额；（4）委外研发费用和向授权方支付费用确认的具体原则、与同行业可比公司是否一致，如按付款时点确认与发行人现行费用确

认方法的差异情况，博济医药年报中披露的收入金额与发行人采购金额存在较大差异的原因，甲磺酸帕拉德福韦片 III 期临床研究合同金额高达 9,564.46 万元的合理性；（5）发行人是否存在委外开展研究会议的情形，甲磺酸帕拉德福韦片 III 期全国研究者会议与发行人临床试验及研发过程是否存在直接关系，相关费用金额是否直接包含在 CRO 服务中，发行人将其计入研发费用的合理性；（6）瑞舒伐他汀钙、苯磺酸氨氯地平片等其他项目与发行人现有主要管线的关系，报告期内发行人对其他项目进行研发的原因，未来是否仍将持续投入及预计投入金额情况；（7）各研发设备的采购时间、投入使用时间、涉及具体产品管线及使用情况，是否存在中药研发相关设备或闲置设备，如是，是否存在减值风险，相关设备折旧费用计入研发费用的合理性，发行人研发设备占比及成新率与同行业可比公司的比较情况、研发设备能否保障公司日常研发活动开展；（8）是否存在董监高薪酬计入研发费用的情形，如有说明具体原因；研发人员中剔除核心技术人员、员工持股平台相关人员后的平均薪酬情况，与可比公司存在较大差异的原因；（9）对研发领料、对照药、原料药的会计处理及其合理性。

请发行人将授权引进合同作为本问询回复附件一并提交。

请保荐机构、申报会计师：（1）说明对研发与采购流程执行穿行测试的具体结果，立项文件遗失的具体项目，项目计划及里程碑节点确认等文件缺失的具体项目及原因，未进行可行性评估的项目情况及其原因，发行人采取的整改措施；（2）核查发行人研发设备的使用情况、研发活动的真实性，说明对研发费用的真实性、准确性的核查过程，并发表明确意见；（3）核查发行人上述研发费用会计处理的准确性，并发表明确意见。

【回复】

一、发行人披露事项

（一）合作研发合同、授权引进合同相关方的主要职责及权利义务划分、成本费用承担方式、销售分成安排等

发行人已在招股说明书“第六节 业务与技术”之“一、发行人主营业务、主要产品或服务的基本情况”之“（二）主要产品情况”之“2、核心在研产品”及“第六节 业务与技术”之“六、公司的核心技术与研究开发情况”之“（七）合作研发情况”中补充披露如下：

“……

1、合作研发合同

报告期内，公司签订的合作研发合同均就双方应各自承担的工作内容、管理协调方式、技术资料和条件的提供、研发投资经费的支付方式以及成果交付与验收的标准和方法进行了明确的约定。公司与上述合作方在协议中均约定了保密条款，明确保密内容和双方的责任义务。合作研发合同具体情况如下：

序号	合作研发项目	合作研发方	主要职责及权利义务划分	费用承担方式	利益分成方式	知识产权的授权使用或权利限制情况	合作期限
1	注射用MB07133与信达生物信迪利单抗注射液联合用药	信达生物	公司提供注射用MB07133实验样品并作为申办方负责临床试验推动并承担临床试验的费用，信达生物提供信迪利单抗注射液及必要技术信息	信达生物不承担研发费用支出，研发费用全部由发行人承担	无	联合用药研究形成的专利归双方共有	2021年10月8日至按照研发计划完成并交付最终研究报告为止
2	富马酸海普诺福韦片	广东奇方	广东奇方提供部分研发经费和项目立项前的市场调研等工作；新通药物负责富马酸海普诺福韦片临床前研究、临床开发、注册申报等工作。	公司承担项目各阶段研发投入，广东奇方投入1,000万元	发行人与广东奇方按合同约定享有药品销售净利润一定比例的分成	1、知识产权归发行人，经发行人同意奇方可以署名或作为共同申请人。 2、奇方利用发行人研究成果进行改进的技术成果，归双方所有	2019年5月20日生效（未约定终止期限）
3	CE-磷苯妥英钠注射液	广东奇方	广东奇方负责CE-磷苯妥英钠注射液的市场调研、可行性论证、销售策划；新通药物负责CE-磷苯妥英钠注射液	公司承担项目各阶段研发投入，广东奇方投入1,160万元	发行人与广东奇方按合同约定享有药品销售净利润一定比例的分成	1、发行人有权申请专利，经发行人同意奇方可以署名或作为共同申请人。 2、改进的技术成	2019年9月6日生效（未约定终止期限）

序号	合作研发项目	合作研发方	主要职责及权利义务划分	费用承担方式	利益分成方式	知识产权的授权使用或权利限制情况	合作期限
			技术引进及其费用，临床前研究及开发工作，负责申请临床批件并进行临床试验，申报生产并取得批件。			果，归双方所有	
4	XTYW011	中国药科大学	中国药科大学将XTYW011项目相关专利与技术转让给公司，公司与中国药科大学共同完成XTYW011项目的临床前研究	根据合同约定向合作研发方支付里程碑款	发行人根据合同约定按照净销售收入一定比例支付提成	发行人为专利权利人（全球的权利）	2021年6月2日至2041年3月31日
5	XTYW012	中国药科大学	中国药科大学将XTYW012项目相关专利与技术转让给公司，公司与中国药科大学共同完成XTYW012项目的临床前研究	根据合同约定向合作研发方支付里程碑款	发行人根据合同约定按照净销售收入一定比例支付提成	发行人为专利权利人（全球的权利）	2021年6月2日至2041年6月1日

2、授权引进合同

自2011年开始，公司依托授权引进及自主研发的药物专利技术，开发布局针对乙肝、肝癌等重大疾病领域的创新药物。报告期内，发行人的授权引进合同具体情况如下：

序号	涉及研发项目	授权方	主要职责及权利义务划分	费用承担方式	利益分成方式	知识产权的授权使用或权利限制情况	合作期限
1	甲磺酸帕拉德福韦片	LGND	技术及化合物许可给凯华公司及其关联方，凯华公司及其关联方进行研发并推动商业化	根据合同约定向授权方支付里程碑款	根据合同约定的累计净销售额的一定比例向LGND支付提成	中国（含港澳台）区域独占许可	协议自生效日期2011年1月6日开始至许可专利的最后到期、无效或失效时终止
2	注射用MB07133	LGND	技术及化合物许可给凯华公司及其关联方，凯华公司及其关联方进行研发并推动商业化	根据合同约定向授权方支付里程碑款	根据合同约定的累计净销售额的一定比例向LGND支付提成	中国（含港澳台）区域独占许可	协议自生效日期2011年1月6日开始至许可专利的最后到期、无效或失效时终止
3	富马酸海普诺福韦片	LGND	技术及化合物授权给凯华公司及其关联方，凯华公司及其关联方进行研发并推动商业化	根据合同约定向授权方支付里程碑款	根据合同约定的累计净销售额的一定比例向LGND支付提成	中国（含港澳台）区域独占许可	协议自生效日期2011年1月6日开始至许可专利的最后到期、无效或失效时终止
4	CE-磷苯妥英钠注射液	Sedor	Sedor授权Captisol®药物配制系统给发行人用于CE-磷苯妥英钠注射液的研发和商业化，发行人为独占许可	根据合同约定向授权方支付里程碑款	无	中国大陆及香港特别行政区独占许可	协议自2017年6月9日起生效，至以下较晚日期到期：（a）许可区域内包含有效权利要求的最后到期的被分许可的专利到期日；或（b）该等许可产品在许可区域进行首次商业销售的10周年纪念日。

（二）报告期各期研发费用中向合作方、授权引进方、委外研发方支付确认的研发费用金额，股份支付费用金额，以及其他主要构成项目金额及占比情况

发行人已在招股说明书“第八节 财务会计信息与管理层分析”之“十一、盈利能力分析”之“（四）期间费用分析”之“3、研发费用分析”中补充披露如下：

“报告期内，发行人研发费用中向合作方、授权引进方、委外研发方支付确认的研发费用金额，股份支付费用金额，以及其他主要构成项目金额及占比情况具体如下：

单位：万元，%

支付对象		2022 年 1-6 月		2021 年度		2020 年度		2019 年度	
		金额	占比	金额	占比	金额	占比	金额	占比
合作方		-	-	-	-	-	-	-	-
授权引进方	折旧摊销费	382.64	14.21	765.26	12.12	765.26	8.27	765.25	6.40
	专利费	6.38	0.24	16.37	0.26	16.31	0.18	33.68	0.28
	技术权益受让费	-	-	-	-	386.62	4.18	-	-
	小计	389.02	14.45	781.63	12.38	1,168.19	12.63	798.93	6.69
委外研发方		1,602.54	59.52	3,778.33	59.85	6,829.44	73.80	2,229.66	18.66
股份支付		-	-	-	-	-	-	8,075.70	67.58
其他	材料费	25.48	0.95	510.35	8.08	452.25	4.89	169.64	1.42
	人工费	525.50	19.52	917.31	14.53	512.04	5.53	444.99	3.72
	杂费及公摊费用	86.08	3.20	210.06	3.33	172.01	1.86	145.95	1.22
	折旧摊销费	55.46	2.06	83.19	1.32	85.16	0.92	70.83	0.59
	试验费	8.18	0.30	32.65	0.52	35.10	0.38	13.27	0.11
	小计	700.70	26.03	1,753.56	27.77	1,256.56	13.58	844.68	7.06
合计		2,692.25	100.00	6,313.52	100.00	9,254.19	100.00	11,948.97	100.00

1、与合作方相关

报告期内，发行人研发费用中不存在向合作方支付确认的研发费用金额。

报告期内，发行人向合作方中国药科大学支付的 300 万元，确认为预付账款，待合同约定的第一个里程碑节点达到时，一同转入研发费用。

2、与授权引进方相关

报告期内，研发费用中确认的与授权引进方相关的费用，发行人根据性质的不同分为两种会计处理方式：①专利技术及相关产品授权许可费用，发行人确认为无形资产，按照专利有效期限将其分期摊销至研发费用中。②每年支付的专利维护费，发行人每年将该费用计入研发费用中。

报告期内，研发费用中确认的与授权引进方相关的费用分别为 798.93 万元、**1,168.19** 万元、**781.63** 万元及 **389.02 万元**，占剔除股份支付后研发费用的比例为 20.63%、**12.63%**、**12.38%及 14.45%**。发行人 2019 年度研发费用中确认的与授权引进方相关的费用增加主要由于 2018 年 5 月确认 Captisol 相关专利及专有技术无形资产 1,529.84 万元，该无形资产 2019 年度相比于 2018 年度摊销增加所致。**发行人 2020 年度研发费用中确认的与授权引进方相关的费用增加主要由于当期 CE-磷苯妥英钠许可产品在美国 FDA 获批上市后向授权方支付的技术权益受让费 386.62 万元。**

3、与委外研发相关

发行人在研发费用中确认的委外研发费主要包括：（1）临床前药理、药效、毒理试验委托第三方 GLP 实验室进行，属于法规要求和行业惯例；（2）临床样品（原料药、部分制剂）的生产委托第三方 GMP 生产车间进行，属于法规要求和行业惯例；（3）临床试验委托 CRO 进行。委外研发费主要在研发费用中的试验费中核算，另有少量委外的原料在材料费中核算。

报告期内，研发费用中确认的与委外研发相关的费用分别为 2,229.66 万元、6,829.44 万元、3,778.33 万元**及 1,602.54 万元**，占剔除股份支付后研发费用的比例为 57.57%、**73.80%**、**59.85%及 59.52%**。报告期内发行人在研发费用中确认的委外研发费变动主要系根据在研项目的不同临床阶段采购研发服务变化所致，其中 2020 年度上涨幅度较大，主要原因是注射用 MB07133 的研发项目进入 II 期临床试验阶段、甲磺酸帕拉德福韦片的研发项目进入 III 期临床试验阶段，委外临床试验费用上升。

4、与股份支付相关

股份支付费用为 2019 年度公司对管理层和核心骨干进行股权激励，本次股权激励的每股价格为 2.50 元，参照最近一次股权融资的每股价格 64.76 元，员工授予时获得的收益为每股 62.26 元。本次股权激励共计授出西安海金沙出资额 169.50 万元，占西安海金沙股权比例为 46.04%，折算对应持有公司股权比例为 3.92%。本次股权激励计划不设置服务期，不需分期确认。发行人将被激励对象按工作内容归集股份支付费用，其中研发人员的股权激励费用计入研发费用，其他人员的激励费用计入管理费用。公司于当年一次性计入研发费用和管理费用中，其中计入研发费用 8,075.70 万元，管理费用 2,476.55 万元。

5、研发费用中其他主要构成项目

研发费用中其他主要构成项目主要为发行人自行购买的材料费、发生的职工薪酬、杂费、公共费用摊销以及在试验费中核算的少量检测费用等，报告期内分别为 844.68 万元、**1,256.56** 万元、1,753.56 万元**及 700.70 万元**，占剔除股份支付后研发费用比例为 21.81%、**13.58%**、**27.77%及 26.03%**。”

二、发行人说明事项

（一）按照性质（委外研发费用、支付给授权引进方的费用、支付给合作方的费用、发行人自行承担的试验费）、支付对象、具体内容，列示研发费用中的试验费构成情况

报告期内，发行人研发费用中的试验费主要核算发行人支付给委托方的临床及临床前试验服务费用，合计占比为 99.15%、99.22%、98.66%**和 99.48%**。

单位：万元，%

期间	类别	支付对象	金额	占比	具体内容
2022年1-6月	委外研发费用	吉林大学第一医院	427.72	27.18	注射用 MB07133 II 期临床试验费、注射用 MB07133II 期伦理审查费、富马酸海普诺福韦（HTS）及片剂 Ib/IIa 临床试验费
		苏州药明康德新药开发有限公司	407.79	25.91	XTYW001 技术服务
		浙江普洛康裕制药有限公司	146.99	9.34	甲磺酸帕拉德项目研发及生产
		方达医药	100.17	6.36	富马酸海普诺福韦片（HTS）一期临床
		北京康特瑞科统计	97.90	6.22	临床试验数据管理与统计

期间	类别	支付对象	金额	占比	具体内容
		科技有限责任公司			**分析服务（MB07133 联合用药 Ib/IIa 期技术服务）**
		其他	**385.10**	**24.47**	**-**
		合计	**1,565.67**	**99.48**	
	支付给授权引进方、合作方、发行人自行承担的试验费	**-**	**8.18**	**0.52**	**-**
	试验费合计		**1,573.85**	**100.00**	**-**
2021 年度	委外研发费用	博济医药	1,842.37	48.66	甲磺酸帕拉德福韦片 III 期临床试验 CRO 服务费
		方达医药	637.14	16.83	富马酸海普诺福韦（HTS）及片剂
		艾昆纬	440.62	11.64	注射用 MB07133II 期临床试验 CRO 服务费及代垫费用
		国信医药	235.95	6.23	CE-磷苯妥英钠注射液临床试验 CRO 服务费
		吉林恒昇医疗技术服务有限公司	128.38	3.39	甲磺酸帕拉德福韦及片剂、MB07133 及冻干粉、富马酸海普诺福韦（HTS）及片剂
		其他	450.60	11.90	-
		合计	**3,735.06**	**98.66**	-
	支付给授权引进方、合作方、发行人自行承担的试验费	-	50.88	1.34	-
	试验费合计		**3,785.94**	**100.00**	-
2020 年度	委外研发费用	博济医药	4,244.86	64.62	甲磺酸帕拉德福韦片 III 期临床试验 CRO 服务费
		艾昆纬	758.21	11.54	注射用 MB07133II 期临床试验 CRO 服务费及代垫费用
		国信医药	598.11	9.11	CE-磷苯妥英钠注射液临床试验 CRO 服务费
		吉林大学第一医院	195.95	2.98	注射用 MB07133 II 期临床试验费、甲磺酸帕拉德福韦片 Ib 临床试验费、注射用 MB07133II 期伦理审查费
		江苏万略医药科技有限公司	153.19	2.33	注射用 MB07133 II 期临床试验样品检测费用、甲磺酸帕拉德福韦片人体临床生物样品分析

期间	类别	支付对象	金额	占比	具体内容
		其他	566.83	8.63	-
		合计	**6,517.16**	**99.22**	-
	支付给授权引进方、合作方、发行人自行承担的试验费	-	51.41	0.78	-
	试验费合计		**6,568.57**	**100.00**	
2019 年度	委外研发费用	博济医药	851.18	54.21	甲磺酸帕拉德福韦片 II 期临床研究费、苯甲酸阿格列汀片生物等效性研究、雷贝拉挫钠肠溶微丸胶囊方案设计撰写服务
		精鼎医药	240.61	15.32	注射用 MB07133 I 期临床服务费
		凯莱英	132.08	8.41	HTS 项目的临床试验用原料药的生产服务
		康龙化成	130.2	8.29	XTYW001 合成物订制、化合物订制合成；化合物注射用 MB07133GMPAPI 生产
		上海药明康德新药开发有限公司	66.61	4.24	HTS 非临床异构体活性研究、XTYW001 项目检测费
		其他	136.25	8.68	-
		合计	**1,556.93**	**99.15**	-
	支付给授权引进方、合作方、发行人自行承担的试验费	-	13.27	0.85	-
	试验费合计		**1,570.21**	**100.00**	-

（二）结合主要管线临床阶段等说明报告期各期研发外包采购金额波动较大、2020年研发外包采购金额大幅上升的原因，发行人研发外包占比与同行业可比公司比较情况

1、结合主要管线临床阶段等说明报告期各期研发外包采购金额波动较大、2020 年研发外包采购金额大幅上升的原因

报告期内，发行人研发外包采购金额分别为 2,229.66 万元、6,829.44 万元、3,778.33 万元**和 1,602.54 万元**，2020 年研发费用较 2019 年上涨幅度较大，主要原因是注射用 MB07133 进入 II 期临床试验阶段、甲磺酸帕拉德福韦片进入 III 期临床试验阶段，临床试验费用大幅上升，导致研发费用上升较多。2021 年

研发费用较 2020 年有所下降是因为根据合同约定及实际完成的进度，甲磺酸帕拉德福韦片临床试验费用较 2020 年下降。

各条研发管线研发进度如下：

管线	启动时间点	主要事件
甲磺酸帕拉德福韦片	2012 年 11 月	IND 申请
	2013 年 10 月	取得临床试验批件
	2014 年 1 月	Ia 期临床试验
	2015 年 3 月	Ib 期临床试验
	2018 年 4 月	II 期临床试验
	2020 年 6 月	III 期临床试验
	2022 年 7 月	**完成 III 期临床试验的核心临床阶段**
注射用 MB07133	2013 年 3 月	IND 申报
	2014 年 2 月	取得临床试验批件
	2015 年 12 月	I 期临床试验
	2020 年 3 月	II 期临床试验第一阶段
	2021 年 8 月	II 期临床试验第二阶段
	2021 年 10 月	与信迪利单抗注射液联合用药治疗晚期原发性肝癌提交 IND，并获得受理
	2022 年 1 月	取得与信迪利单抗注射液联合用药临床批件
	2022 年 7 月	**与信迪利单抗注射液联合用药启动 I/IIa 期临床试验并完成首例病人给药**
富马酸海普诺福韦片（HTS）	2018 年 8 月	IND 申报
	2018 年 11 月	取得临床试验批件
	2019 年 8 月	Ia 期临床试验
	2021 年 9 月	Ib/IIa 期临床试验
	2022 年 11 月	**Ic/IIb 期临床试验**

报告期内，各条研发管线研发发生的研发外包金额及占研发外包比例如下：

单位：万元

年度	2022 年 1-6 月		2021 年度		2020 年度		2019 年度	
	金额	占比	金额	占比	金额	占比	金额	占比
甲磺酸帕拉德福韦片	**234.42**	**14.63%**	2,007.03	53.12%	4,438.28	64.99%	658.27	29.52%
注射用 MB07133	**341.14**	**21.29%**	685.33	18.14%	1,274.98	18.67%	903.06	40.50%
富马酸海普诺福韦片	**525.11**	**32.77%**	697.25	18.45%	194.31	2.85%	169.50	7.60%

年度	2022 年 1-6 月		2021 年度		2020 年度		2019 年度	
	金额	占比	金额	占比	金额	占比	金额	占比
其他	501.88	31.32%	388.72	10.29%	921.88	13.50%	498.83	22.37%
合计	1,602.54	100.00%	3,778.33	100.00%	6,829.44	100.00%	2,229.66	100.00%

由上表可知，2020 年甲磺酸帕拉德福韦片进入 III 期临床试验、注射用 MB07133 进入 II 期临床试验后，研发外包金额明显上升。

2、发行人研发外包占比与同行业可比公司比较情况

报告期内，发行人的研发服务采购主要为临床试验服务，具体采购情况如下：

单位：万元

项目	2022 年 1-6 月	2021 年度	2020 年度	2019 年度
研发外包采购金额	1,602.54	3,778.33	6,829.44	2,229.66
当期研发投入	2,692.25	6,313.52	9,254.19	3,873.27
研发外包采购金额/当期研发投入	59.52%	59.85%	73.80%	57.57%

注：2019 年当期研发费用金额为剔除股份支付影响后的金额

同行业可比公司艾力斯、加科思和亚盛医药未披露研发外包采购情况，因此上述三家可比公司的研发外包采购情况均未列示。泽璟制药和诺诚健华研发外包采购情况如下：

（1）泽璟制药

单位：万元

项目	2019 年 1-6 月	2018 年度	2017 年度	2016 年度
研发外包服务费	2,486.20	7,423.64	9,515.08	2,160.16
—委托临床试验服务费注	2,008.66	6,877.13	8,588.43	1,766.85
—委托临床前试验服务费	477.54	546.51	926.65	393.31
当期研发投入	7,064.96	13,729.41	15,882.25	6,107.74
研发外包服务费/当期研发投入	35.19%	54.07%	59.91%	35.37%

数据来源：泽璟**制药**科创板上市招股说明书；定期报告未披露 2019 年及以后数据
注：委托临床试验服务费包括委托临床 CRO 费用以及委托医院（研究中心）的费用

（2）诺诚健华

单位：万元

项目	2022 年 1-6 月	2021 年度	2020 年度	2019 年度
第三方合约成本、直接临床试验开支	**92,935.00**	16,758.90	9,670.00	7,578.80
研发费用	**243,773.00**	68,215.60	22,178.80	15,595.80
研发外包采购比例	**38.12%**	24.57%	43.60%	48.60%

数据来源：诺诚健华**定期报告**

注：为避免各可比公司在个别年度因股份支付金额过大而造成研发费用金额不可比的情况，上述研发费用均剔除了股份支付的影响

如前所述，同行业可比公司的研发外包采购比例大多处于 **35%**-60%的区间，报告期内，发行人研发外包采购比例分别为 57.57%、**73.80%**、**59.85%和59.52%**。2020 年度，由于甲磺酸帕拉德福韦片进入 III 期临床试验、注射用 MB07133 进入 II 期临床试验后，发行人当年度研发外包占比上升，发行人研发外包采购比例显著高于同行业可比公司。除 2020 年度外，发行人研发外包比例处于同行业可比公司中较高水平，主要由于地区工资水平差异，发行人研发人员薪酬低于同行业可比公司。

创新药物研发体系中核心研发环节均由发行人自主完成，在产品研发过程中发挥主要作用。在发行人主导和管控委外研究的方案、进度和结果的前提下，将临床前药理、药效、毒理试验委托 GLP 实验室进行、部分临床样品委托第三方 GMP 车间生产属于法规要求和行业惯例；部分临床试验委托 CRO 进行，属于行业惯例。因此，发行人的持续研发能力及持续经营能力不存在对第三方研发机构的重大依赖。

（三）结合主要管线预计研发及商业化进展，合理测算未来五年发行人应向各合作方、授权引进方支付和收到的里程碑款、销售分成等金额

1、主要管线未来商业化进展及收入预测参见“问题 8.3”之“一、发行人说明事项”之“（二）请发行人重新提交预计市值分析报告，详细列示 DCF 模型的测算过程，未来五年发行人预计能实现商业化的产品管线，结合患病人数、渗透率、产品价格等审慎预测未来五年发行人预计实现收入和现金流情况，并说明测算假设的合理性、审慎性”

发行人与授权方、合作方支付的相关里程碑费用、销售分成等详见本题“一、发行人披露事项”之“（一）合作研发合同、授权引进合同相关方的主

要职责及权利义务划分、成本费用承担方式、销售分成安排等”。

单位：万元

类别	支付对象	未来五年支付金额合计
合作方	广东奇方	**1,780.00**
	中国药科大学	1,000.00
授权引进方	LGND	**18,128.00**
合计		**20,908.00**

具体测算预计各年向各合作方需支付的金额如下：

单位：万元

序号	合作研发项目	合作研发对象	费用承担方式	利益分成方式	2022 年	2023 年	2024 年	2025 年	2026 年
1	注射用 MB07133	信达生物	信达生物免费提供产品，发行人负担试验全部费用，联合用药的专利归双方共有	无	无	无	无	无	无
2	富马酸海普诺福韦片	广东奇方	公司承担项目各阶段研发投入，广东奇方投入 1,000 万元	发行人与广东奇方按合同约定享有药品销售净利润一定比例的分成	无	无	无	无	无
3	CE-磷苯妥英钠注射液		公司承担项目各阶段研发投入，广东奇方投入 1,160 万元	发行人与广东奇方按合同约定享有药品销售净利润一定比例的分成	**无**	**40**	**240**	**540**	**960**
3	XTYW011	中国药科大学	根据合同约定向合作研发方支付里程碑款	根据合同约定在产品上市之日起十年内年按照净销售收入一定比例由发行人向中国药科大学支付提成；提成年限：自本产品获得生产批件后 10 年或专利到期（以先到期为准）	**无**	**200**	无	300	无
4	XTYW012	中国药科大学	根据合同约定向合作研发方支付里程碑款	根据合同约定在产品上市之日起十年内年按照净销售收入一定比例由发行人向中国药科大学支付提成；提成年限：自本产品获得生产批件后 10 年或专利到期（以先	无	300	无	无	200

序号	合作研发项目	合作研发对象	费用承担方式	利益分成方式	2022 年	2023 年	2024 年	2025 年	2026 年
				到期为准）					

具体测算预计各年向各授权委托方需支付的金额如下：

单位：万元

序号	合作研发项目	合作研发对象	费用承担方式	利益分成方式	2022年	2023年	2024年	2025年	2026年
1	甲磺酸帕拉德福韦片	LGND	根据合同约定向授权方支付里程碑款	根据合同约定的累计净销售额的一定比例向 LGND 支付提成	无	无	**3,100**	**3,500**	**6,000**
					7	7	7	7	无
2	注射用 MB07133	LGND	根据合同约定向授权方支付里程碑款	根据合同约定的累计净销售额的一定比例向 LGND 支付提成	无	无	无	无	**2,800**
					无	无	无	无	无
3	富马酸海普诺福韦片	LGND	根据合同约定向授权方支付里程碑款	根据合同约定的累计净销售额的一定比例向 LGND 支付提成	无	无	无	无	**2,700**
4	CE-磷苯妥英钠注射液	Sedor	根据合同约定向授权方支付里程碑款	无	无	无	无	无	无

（四）委外研发费用和向授权方支付费用确认的具体原则、与同行业可比公司是否一致，如按付款时点确认与发行人现行费用确认方法的差异情况，博济医药年报中披露的收入金额与发行人采购金额存在较大差异的原因，甲磺酸帕拉德福韦片 III 期临床研究合同金额高达9,564.46万元的合理性

1、委外研发费用和向授权方支付费用确认的具体原则、与同行业可比公司是否一致，如按付款时点确认与发行人现行费用确认方法的差异情况

（1）委外研发费用确认的具体原则，与同行业可比公司对比及如按付款时点确认与发行人现行费用确认方法的差异情况

①发行人委托临床及临床前试验服务费用会计处理方式

根据发行人的会计政策，对委托临床及临床前试验服务费用采取的会计处理方式如下：

公司发生的研发支出按实际发生情况确认，其中委托临床前及临床试验服务费用确认原则为：

A、委托临床前研究费用：考虑到签订合同后支付首付款时，对方尚未提供服务，先记入预付账款，待合同约定的第一个里程碑节点达到时，一同转入研发费用，后续按照里程碑节点完成时点确认相应的研发费用。

除首付款计入预付账款外，后续发行人确认研发费用时点与合同约定的付款时点不存在差异。

B、委托临床研究费用—支付给医院（研究中心）的费用：按各医院（研究中心）实际临床受试者入组进度为基础计算临床研究费用。签订合同后支付的首付款，先记入预付账款，各期末根据各医院（研究中心）实际入组进度计算应确认费用并冲减预付账款，不足部分确认为应付账款。临床研究结束时，按实际发生的费用补差确认在最后一期。

C、委托临床研究费用—合同研究组织（CRO）临床研究服务费用

A）按进度计量的 CRO 临床研究服务费用

公司在合同签订时一般会约定预付款金额、里程碑节点及与之对应的付款金额，并将合同约定的里程碑节点与项目整体进度进行匹配。签订合同后预付

的款项，因对方尚未提供服务，先记入预付账款；待合同约定第一个里程碑节点完成时将其中的 CRO 前期准备费用（即预付款金额及与第一个里程碑节点对应的付款金额）转入当期费用；后续按合同约定的剩余里程碑节点及对应付款金额确认临床研究费用。按照项目里程碑进度应确认的费用冲减预付账款，不足部分确认为应付账款。项目委托服务结束时，按实际发生的服务结算补差确认在最后一期，公司的会计处理符合《企业会计准则》的规定。

除首付款计入预付账款外，后续发行人确认研发费用时点与合同约定的付款时点不存在差异。

B）按件计量的 CRO 临床研究服务费用

如中心试验室检测、SMO 服务等，该类服务通常在合同中约定直接按工作量结算，则根据计量进度按直线法确认费用。

该类服务通常在合同中约定直接按工作量结算，发行人根据计量进度确认费用与按合同约定的付款时点确认费用不存在差异。

②与同行业可比公司委外研发费用确认会计政策的对比情况

同行业可比公司委外研发费用确认会计政策如下：

可比公司名称	内部研究开发支出会计政策
泽璟制药	本集团的研究开发支出根据其性质以及研发活动最终形成无形资产是否具本集团发生的研发支出按实际发生情况确认，其中委托临床前及临床试验服务费用确认原则为： （1）委托临床前研究费用：由于通常研究期间较短（一般短于一年），考虑到签订合同后支付首付款时，对方尚未提供服务，先记入预付账款，待合同约定的第一个里程碑节点即第二笔款项支付时，一同转入研发费用。 （2）委托临床研究费用—支付给医院（研究中心）的费用：按各医院（研究中心）实际临床受试者入组进度为基础计算临床研究费用。签订合同后支付的首付款，先记入预付账款，各期末根据各医院（研究中心）实际入组进度计算应确认费用并冲减预付账款，不足部分确认为应付账款。临床研究结束时，按实际发生的费用补差确认在最后一期。 （3）委托临床研究费用—合同研究组织（CRO）临床研究服务费用： 1）按进度计量的 CRO 临床研究服务费用： 签订合同后预付的款项，因对方尚未提供服务，先记入预付账款，待第一例入组时将其中的 CRO 前期准备费用转入当期费用；正式入组以后，后续需要支付的合同款，暂按合同款扣除首付款后，按该 CRO 负责的临床受试者入组总体进度为基础确认临床研究费用。应确认费用冲减预付账款，不足部分确认为应付账款。项目委托服务结束时，按实际发生的服务结算补差确认在最后一期。 2）按件计量的 CRO 临床研究服务费用： 如医学影像评估、中心试验室检测、SMO 服务等，该类服务通常在合同

可比公司名称	内部研究开发支出会计政策
	中约定直接按工作量计件或工时结算，则根据计量进度按直线法确认费用。
艾力斯	公司根据《企业会计准则》制定了研发支出相关会计政策，明确了 CRO 研发合同相关支出的确认和计量。依据合同及服务性质，CRO 的研发合同相关支出在研发费用中进行核算，具体的确认和计量依据合同中的约定条款及合同执行进度、百分比、工时等指标，CRO 提供的执行记录、账单等进行相应的会计处理，主要考虑的因素包括合同约定的交付成果、临床受试者入组总体进度、工时或工作量、付款节点等。 CRO 服务合同签订后，公司在合同规定的付款时点向 CRO 支付服务款，并在款项支付后确认为预付账款。在每个报告期期末，公司根据合同执行进度确认研发费用，并冲销预付账款。若合同执行进度超过前期预付款项，将超出部分确认为应付账款。
诺诚健华	未披露
加科思	未披露
亚盛医药	未披露

由上表可知，公司的委托临床及临床前试验服务费用的会计处理方法与泽璟**制药**、艾力斯基本一致。

公司根据自身实际情况确定了委托临床及临床前试验服务费用具体的会计处理方式，实际操作过程中能够保证计入各期研发支出的委托临床及临床前试验服务费用的准确性，公允地反映了发行人报告期内委托服务费用的投入状况，符合会计准则要求的会计确认、计量和报告以权责发生制为基础的要求。

③如按付款时点确认与发行人现行费用确认方法的差异情况

公司如按付款时点确认与公司现行费用确认方法的差异情况如下表所示：

单位：万元

项目	2022年1-6月	2021年度	2020年度	2019年度
公司现行费用确认方法金额	**1,602.54**	3,778.33	6,829.44	2,229.66
公司如按付款时点确认费用金额	**579.61**	3,451.96	5,934.75	3,160.07
差异	**1,022.93**	**326.38**	**894.70**	**-930.41**

由上表可知，公司现行费用确认方法与按付款时点确认费用方法在 2019 年和 2020 年差异较大，2019 年差异较大主要系因为当年公司预付给方达医药 274.14 万元的富马酸海普诺福韦片首笔临床服务款，预付给艾昆纬 123.16 万元 MB07133 II期临床研究的首笔款项，预付给博济医药 452.03 万元甲磺酸帕拉德福韦片 III 期临床研究的首笔款项；2020 年差异较大主要系因为当年公司根据

项目进度将 2019 年支付给艾昆纬和博济医药的 123.16 万元和 452.03 万元的预付账款确认为研发费用，公司还根据项目进度确认了 CE-磷苯妥英钠注射液和**富马酸海普诺福韦片**项目研发费用 143.63 万元和 123.89 万元，但是这两笔款项公司于 2020 年尚未支付给国信医药和凯莱英。2021 年的差异相较于前两年较小，主要系因为公司于当年根据项目进度确认了注射用 MB07133 和**富马酸海普诺福韦片**项目研发费用 197.39 万元和 79.25 万元，但是这两笔款项公司于 2021 年尚未支付给艾昆纬和方达医药所致。**2022 年 1-6 月差异较上年增加，主要系公司于当年根据项目进度确认了注射用 MB07133 和富马酸海普诺福韦片项目研发费用合计 241.33 万元，但尚未支付给吉林大学第一医院；根据项目进度确认了 HTS 项目研发费用 100.17 万元，但尚未支付给方达医药；根据项目进度确认了 XTYW001 项目 262.5 万元，但尚未支付给苏州药明康德新药开发有限公司；根据项目进度确认了 CE-磷苯妥英钠注射液人体生物等效性临床试验费 50.00 万元，但尚未支付给国信医药科技（北京）有限公司；根据项目进度确认 HTS 项目招募服务费 53.18 万元，但尚未支付给吉林优思特医药科技有限公司。公司 2020 年向苏州药明康德新药开发有限公司支付 XTYW001 项目首笔预付款 112.50 万元，但于本期根据项目进度确认研发费用。**

综上，上述差异形成的原因主要为：A、公司存在签订合同后支付首付款时，对方尚未提供服务，公司将已支付款项先记入预付账款科目；B、待合同约定的里程碑节点达到时，公司根据对方已完成的服务计提研发费用，但是在该年度公司尚未支付相关里程碑款项，公司将未支付款项记入应付账款科目。

（2）向授权方支付费用确认的具体原则

报告期内，研发费用中确认的与授权引进方相关的费用，发行人根据性质的不同分为两种会计处理方式：①专利技术及相关产品授权许可费用，发行人确认为无形资产，按照专利有效期限将其分期摊销至研发费用中；②每年支付的专利维护费，发行人每年将该费用计入研发费用中；**③发行人根据技术转让/授权协议支付的技术权益转让费，确认为研发费用。**

具体专利技术及相关产品授权许可确认无形资产账面原值的确定方法、摊销期限等会计处理及同行业对比详细见“问题12：关于无形资产”之“一、发行人说明事项”。

对于上述第一种会计处理方式，无形资产的摊销并不涉及相关现金流，因此公司如按付款时点确认与公司现行费用确认方法不存在可比性；对于上述第二种会计处理方式，公司如按付款时点确认与公司现行费用确认方法的差异情况如下表所示：

单位：万元

项目	2022 年 1-6 月	2021 年度	2020 年度	2019 年度
公司现行费用确认方法金额	**6.38**	16.37	16.31	33.68
公司如按付款时点确认费用金额	**6.38**	32.69	33.68	-
差异	**-**	**-16.31**	**-17.37**	**33.68**

对于上述第三种会计处理方式，报告期内公司仅于2020年度支付当期 CE-磷苯妥英钠许可产品在美国 FDA 获批上市后的技术权益受让费，按付款时点确认与公司现行费用确认方法不存在差异。

由上可知，对于向授权方支付的费用，公司在现行费用确认方法与按付款时点确认费用方法下的差异较小，上述差异形成的原因主要为：公司按照权责发生制将每年发生的专利维护费在相应的年度计提研发费用，但是公司付款存在延迟的情况，公司将未支付款项记入应付账款科目。

2、博济医药年报中披露的收入金额与发行人采购金额存在较大差异的原因

博济医药 2020 年年报中披露的收入金额与公司采购金额存在较大差异系因为：博济医药收入确认政策系按照完工百分比法确认，即按已经完成的合同工作量占合同预计总工作量的比例确定，也称为项目形象进度，其收入确认方式较为谨慎；但是公司系根据项目和合同的进展确认采购金额，上述会计处理方式的区别造成了博济医药 2020 年年报中披露的收入金额与公司采购金额差异较大。

2019 年公司与博济医药签订了《“甲磺酸帕拉德福韦片”III 期临床研究技术开发（委托）合同》（以下简称“原合同”），合同金额为 9,583.00 万元。2020 年 4 月，双方基于原合同签署备忘录，备忘录约定鉴于原合同项目于病例入组 48 周后需要完成总结报告提交 CDE 进行注册，是一个阶段性的里程碑，因此公司和博济医药约定按照该里程碑节点将原合同分为两部分，金额分别为 7,000.00 万元和 2,583.00 万元。

2020 年 9 月公司又直接和研究单位川北医学院附属医院签订了金额为 63.96 万元的临床试验合同，该合同签订后公司与博济医药签署了备忘录（2），备忘录（2）约定公司和研究单位川北医学院附属医院直接签订合同涉及的研发费用金额 63.96 万元可直接从原合同中扣除。2020 年 9 月，公司还和博济医药签订了甲磺酸帕拉德福韦片 III 期临床研究相关的补充协议，协议金额为 45.41 万元。

上述各项合同签订后，公司与博济医药的原合同金额变更为 9,564.46 万元，即第一阶段金额为 6,981.46 万元，第二阶段金额为 2,583.00 万元。

截至 2020 年 12 月 31 日，该项目进度为完成组长单位伦理，并已经入组病例 177 例，出组 2 例，根据双方签字盖章的《甲磺酸帕拉德福韦片 III 期临床试验进展报告》显示，该项目总进度为 20.13%（计算方法：出组例数 2 例/总例数 900 例*0.6+0.2）。根据项目进度，2020 年博济医药按照完工百分比法仅确认收入（7,000.00-63.96+45.41）*20.13%/1.06=1,325.82 万元。

根据公司与博济医药签署的合同，合同签订后，公司向博济医药预付首笔临床研究经费 479.15 万元；获得组长单位伦理委员会批件即达到合同约定第一个里程碑节点，公司需要支付 2,395.75 万元，公司在 2020 年完成这个里程碑节点时，将其中的 CRO 前期准备费用（即预付款金额及与第一个里程碑节点对应的付款金额）转入了当期费用；首例病例入组里程碑节点完成时，公司需要支付 1,437.45 万元，公司在 2020 年完成这个里程碑节点时，按照该里程碑节点及对应付款金额确认临床研究费用。

由于截至 2020 年 12 月 31 日，该项目已经有 177 例病例实现入组，满足合同约定的前两个里程碑节点条件和费用确认政策。因此公司结合合同条款与项目进度，于当年共确认不含税采购金额 4,050.76 万元。由于合同签订前公司已经将合同约定的里程碑节点与项目整体进度进行匹配，并与博济医药达成一致后方签署相关合同，因此公司现行的费用确认方式也是合理的。

公司与博济医药对于截至2020年12月31日该项目的进度并无争议，但是上述博济医药收入确认政策与公司研发费用确认方式的不同造成博济医药2020年年报中披露的收入金额与公司当年采购金额存在较大差异。

3、甲磺酸帕拉德福韦片 III 期临床研究合同金额高达 9,564.46 万元的合理性

（1）供应商选定过程

在临床试验方案基本确定后，发行人向供应商进行招标，收到供应商报价后，进行面标，对 CRO 的规模、项目经验、项目人员经验和全国临床监查员覆盖等方面进行考查，考虑到博济医药为甲磺酸帕拉德福韦片II期合作的供应商，且II期临床试验的 23 个合作单位也将继续参与 III 期临床研究，博济与各合作单位沟通顺畅、对本项目的熟悉程度、本疾病的研究经验均较突出，综合考虑上述因素及供应商报价，最终确定供应商为博济医药。

（2）与同类 III 期临床试验价格对比

新药研发企业结合在研产品所处的临床阶段、自身在临床等方面人才储备情况，进行 CRO 服务供应商的遴选并洽谈最终的价格方案。临床费用通常与药物品类、剂型剂量、入组人数要求、研究周期等因素相关。

通过对药物临床试验登记与信息公示平台公开披露的数据查询，截止至本问询回复出具日，自 2016 年 1 月 1 日起，适应症为“慢性乙型肝炎”的正在进行中的 III 期临床试验信息如下：

申办单位	药物名称	药物类型	适应症	试验分期	试验状态	首次登记日期
江苏孟德尔基因科技有限公司	治疗用（合成肽）乙型肝炎疫苗	生物制品	慢性乙型肝炎	3期	进行中（招募中）	2021-04-14
西安新通药物研究有限公司	甲磺酸帕拉德福韦片	化学药物	慢性乙型肝炎	3期	进行中（招募完成）	2021-01-22
厦门特宝生物工程股份有限公司	聚乙二醇干扰素α-2b注射液	生物制品	慢性乙型肝炎	3期	进行中（招募完成）	2019-11-18
江苏豪森药业集团有限公司	HS-10234片	化学药物	慢性乙型肝炎	3期	进行中（招募完成）	2018-12-06

注：公开信息未查到表格中项目的 CRO 费用

（3）与同类 II 期临床试验价格对比

发行人甲磺酸帕拉德福韦片已完成 II 期临床研究，通常临床试验费用存在以下特点：临床 II 期与 III 期人均试验费用相对接近，但由于设计方案的不同，人均费用会存在一定差异。发行人甲磺酸帕拉德福韦片 III 期临床试验费用与 II

期临床试验费用具有一定可比性，比较情况如下：

公司	发行人	发行人
产品	甲磺酸帕拉德福韦片	甲磺酸帕拉德福韦片
期次	II期	III期
地点	中国大陆	中国大陆
服务价格（万元）	1,941.00	9,583.00
试验人数（例）	240	912
人均服务费价格（万元）	8.09	10.51

由上表可见，发行人的甲磺酸帕拉德福韦片 III 期临床受试人均费用为10.51万元/例，略高于发行人的甲磺酸帕拉德福韦片 II 期临床受试人均费用8.09万元/例，主要原因系临床 II 期与 III 期的设计方案在入组人数、研究周期、临床中心选择等方面存在差异所致。

（五）发行人是否存在委外开展研究会议的情形，甲磺酸帕拉德福韦片 III 期全国研究者会议与发行人临床试验及研发过程是否存在直接关系，相关费用金额是否直接包含在 CRO 服务中，发行人将其计入研发费用的合理性

1、是否存在委外开展研究会议的情形

发行人存在委外开展研究会议的情形，甲磺酸帕拉德福韦片 III 期全国研究者会议相关费用金额直接包含在 CRO 服务中，在 CRO 服务合同中已有约定，会议各项费用合计金额为 39.36 万元，发行人将其计入研发费用。

2、甲磺酸帕拉德福韦片 III 期全国研究者会议计入研发费用的合理性

（1）符合相关会计政策规定

根据财政部于 2007 年 9 月 4 日发布**的**《关于企业加强研发费用财务管理的若干意见》（财企[2007]194 号）第一条规定，企业研发费用包括：“（八）与研发活动直接相关的其他费用，包括技术图书资料费、资料翻译费、会议费、差旅费、办公费、外事费、研发人员培训费、培养费、专家咨询费、高新科技研发保险费用等。”国家税务总局 2017 年 11 月 8 日发布的《关于研发费用税前加计扣除归集范围有关问题的公告》（国家税务总局公告 2017 年第 40 号）中明确会议费为可加计扣除的“其他相关费用”。

（2）与研发活动直接相关

甲磺酸帕拉德福韦片 III 期临床试验为全国多中心的研究，由本适应症领域的知名专家担任组长单位，其他单位为参与单位。申办方负责试验方案的确定，试验质量的控制，因此各中心启动进行试验前，申办方和组长单位须对所有拟参加研究中心的负责人（主要研究者）进行试验相关的培训，包括试验方案的解读与问答、临床试验计划和受试者入组计划、源文件、源数据采集填写注意事项、AE/SAE/SUSAR 记录和报告、中心实验室操作指南等。以保证所有中心的研究者能严格按照方案筛选合格的受试者，严格按照试验程序收集试验所需要的资料，保障试验结果的准确性。因此，全国研究者会与研发活动直接相关，计入研发费用合理。

（六）瑞舒伐他汀钙、苯磺酸氨氯地平片等其他项目与发行人现有主要管线的关系，报告期内发行人对其他项目进行研发的原因，未来是否仍将持续投入及预计投入金额情况

报告期内瑞舒伐他汀钙、苯磺酸氨氯地平片等其他项目为前期未完成仿制药研发项目，与发行人现有主要管线没有直接关系。发行人尚在执行的仿制药研发项目未来预计投入不超过 15 万元。

公司现阶段聚焦于乙肝、肝癌等重大疾病领域，专注于创新药的研发及商业化，同时引进并开发一款国内临床未满足需求的癫痫药物。公司历史上委托研发主要为仿制药研发，在完成已签署的中药研发及委托研发合同后，将不再承接新的中药和仿制药研发业务。

（七）各研发设备的采购时间、投入使用时间、涉及具体产品管线及使用情况，是否存在中药研发相关设备或闲置设备，如是，是否存在减值风险，相关设备折旧费用计入研发费用的合理性，发行人研发设备占比及成新率与同行业可比公司的比较情况、研发设备能否保障公司日常研发活动开展

1、各研发设备的采购时间、投入使用时间、涉及具体产品管线及使用情况，是否存在中药研发相关设备或闲置设备，如是，是否存在减值风险

截至 **2022 年 6 月 30 日**，发行人及其子公司各研发设备的采购时间、投入使用时间、涉及具体产品管线及使用情况详细见“问题 4：关于委托研发”之“一、发行人说明事项”之“（一）研发设备的具体用途，与核心管线对应关

系，成新率较低的原因，能否保障公司自主开展创新药等研发活动”之“1、研发设备的具体用途，与核心管线对应关系”。

报告期内，发行人仍在进行一部分中药研发工作，存在中药研发相关设备。截至 2022 年 6 月 30 日，发行人不存在与中药研发相关的闲置设备。

公司各项研发设备使用状态良好，能够满足公司目前研发活动的需要，不存在闲置状况与减值迹象。

2、相关设备折旧费用计入研发费用的合理性

根据《企业会计准则第 4 号——固定资产》：“固定资产应当按月计提折旧，并根据用途计入相关资产的成本或者当期损益。”根据财政部于 2007 年 9 月 4 日发布的《关于企业加强研发费用财务管理的若干意见》（财企[2007]194 号）第一条规定，企业研发费用包括：“（三）用于研发活动的仪器、设备、房屋等固定资产的折旧费或租赁费以及相关固定资产的运行维护、维修等费用。”

由于截至报告期末，发行人仍在执行部分中药研发工作，所使用的中药研发设备如“1、各研发设备的采购时间、投入使用时间、涉及具体产品管线及使用情况”所列明，上述研发设备均为用于中药自主立项或委托研发项目相关研发活动的设备，相关设备折旧费用按照工时进行分摊计入研发费用或营业成本。同时，参照从事药物研发服务业务的上市公司泰格医药（300347.SZ）、美迪西（688202.SH）、阳光诺和（688621.SH）等案例，相关公司对于仪器设备的披露情况如下：

公司名称	研发设备及折旧费披露情况	是否与发行人一致
泰格医药（300347.SZ）	公司的固定资产除房屋建筑物外，还包括专用设备、运输设备、通用设备。专用设备主要是临床分析测试服务相关仪器设备及辅助设施。营业成本及研发费用中均披露含有折旧费。	是
美迪西（688202.SH）	公司的的固定资产除房屋建筑物外，还包括生产设备、电子设备、运输设备、办公设备及其他。生产设备主要系实验设备仪器。营业成本及研发费用中均披露含有折旧费。	是
阳光诺和（688621.SH）	公司的固定资产主要为机器设备（实验设备）、运输工具、电子设备、办公设备等，该等固定资产是公司办公和提供研发服务的重要工具。营业成本及研发费用中均披露含有折旧费。	是

注：数据来源于上市公司年度报告、招股说明书、问询回复

由上表可知，从事受托研发服务和自主研发的可比公司的主要设备系实验设备，未严格划分生产设备及研发设备等类别，营业成本及研发费用中均包括折旧摊销费用，因此公司相关设备按照工时进行分摊计入研发费用或营业成本是合理的。

3、发行人研发设备占比及成新率与同行业可比公司的比较情况

同行业可比公司未单独披露研发设备情况，无法准确比较研发设备占比情况。发行人研发设备为通用设备，没有专门为创新药（现有主要管线）研发而购置的专用设备。对于研发设备成新率，选取固定资产项下机器设备、电子设备等进行比较，由于发行人成立时间较早，固定资产设备购置时间较早，发行人的固定资产的成新率低于同行业可比公司，截至 **2022 年 6 月 30 日**，发行人的成新率与同行业的对比情况如下：

单位：万元

公司	项目	原值	净值	成新率
发行人	机器设备	**1,368.37**	**214.97**	**15.71%**
	电子设备及其他设备	**178.70**	**23.10**	**12.93%**
泽璟制药	机器设备	**9,456.35**	**6,539.20**	**69.15%**
	电子设备	**520.30**	**138.39**	**26.60%**
	其他	**56.25**	**34.56**	**61.44%**
艾力斯	机器设备	**7,438.39**	**4,046.55**	**54.40%**
	办公及电子设备	**658.68**	**172.23**	**26.15%**
诺诚健华	机器设备	10,640.31	9,611.83	90.33%
	办公及电子设备	2,116.26	1,649.43	77.94%
加科思	未披露			
亚盛医药	未披露			

数据来源：上市公司**半**年报，**诺诚健华选取其招股说明书中截至2021年12月31日数据**，加科思和亚盛医药未披露

4、研发设备能否保障公司日常研发活动开展

发行人现有设备能够满足发行人自主开展创新药等研发活动。详细参见“问题 4”之“一、发行人说明事项”之“（一）研发设备的具体用途，与核心管线对应关系，成新率较低的原因，能否保障公司自主开展创新药等研发活动”。

（八）是否存在董监高薪酬计入研发费用的情形，如有说明具体原因；研发人员中剔除核心技术人员、员工持股平台相关人员后的平均薪酬情况，与可比公司存在较大差异的原因

1、是否存在董监高薪酬计入研发费用的情形，如有说明具体原因

报告期内，发行人存在高管薪酬计入研发费用情形，在董事、监事和高级管理人员中，金伟丽为董事、高级副总经理、首席医学官，负责临床试验工作；李秀珍为董事、副总经理，负责药品注册申报工作；季明哲报告期内曾任副总经理，负责化药研发工作；张艳侠报告期内曾任监事、化药研发中心主任，负责化药研发中心工作；王代娣任监事、临床研究中心高级项目经理，负责执行临床试验工作；吴小翠为任监事、注册部主管，负责执行药品注册申报工作，上述人员均承担了研发方面重要的职责，其薪酬计入研发费用具备合理性。发行人根据“工时统计汇总表”中人员投入研发工作的时间情况，将上述人员薪酬在各项目中进行区分和分配，相应计入研发费用和营业成本中，情况如下：

单位：万元

序号	姓名	担任职位	2022 年 1-6 月		2021 年度		2020 年度		2019 年度	
			薪酬总额	计入研发费用金额	薪酬总额	计入研发费用金额	薪酬总额	计入研发费用金额	薪酬总额	计入研发费用金额
1	金伟丽	高级副总经理	200.04	200.04	413.43	413.43	234.80	203.30	208.52	176.07
2	李秀珍	副总经理	13.66	12.60	32.24	23.93	30.73	13.12	23.67	11.55
3	季明哲	副总经理	-	-	17.73	17.73	21.09	17.07	17.22	17.09
4	王代娣	监事	20.66	20.66	44.33	44.33	-	-	-	-
5	吴小翠	监事	5.88	5.18	12.70	8.45	9.25	1.99	-	-
6	张艳侠	监事	-	-	-	-	10.67	7.52	19.67	12.46

注：薪酬统计为该人员任职董监高年份

上表中，董事、副总经理李秀珍 2020 年计入营业成本中薪酬高于计入研发费用中薪酬，主要系其主要负责药品注册申报工作，该期间苯磺氨氯地平片项目注册申报工作投入工时较多，研发人员认定依据具体参见“问题 9.1”之“三、提供技术开发、技术转让和技术服务的相关人员是否属于研发人员，认定为研发人员的相关依据，报告期内研发人员从事相关服务及发行人主要管线研发活动的人数、工时、确认的生产成本和研发费用金额等方面的对比情况；结合前述问题进一步说明发行人研发人员的认定是否真实、准确”之“（一）提供技术

开发、技术转让和技术服务的相关人员是否属于研发人员，认定为研发人员的相关依据”相关内容。

2、研发人员中剔除核心技术人员、员工持股平台相关人员后的平均薪酬情况

（1）研发人员中剔除核心技术人员、员工持股平台相关人员后的平均薪酬情况

报告期内，发行人研发人员中剔除核心技术人员、员工持股平台相关人员后的平均薪酬情况如下：

单位：万元

年度	研发人员薪酬	研发人员人数	平均工资
2022 年 1-6 月	**227.33**	**35.67**	**6.37**
2021 年度	**340.05**	**27.83**	**12.22**
2020 年度	**252.86**	**25.25**	**10.01**
2019 年度	**227.27**	**20.75**	**10.95**

注：研发人员人数系当期月均人数，月均人数=Σ（各月末研发人数）/12

（2）与可比公司比较

报告期内，公司研发人员的平均薪酬与同行业可比公司研发人员平均薪酬对比情况如下：

单位：万元

年度	泽璟制药	艾力斯	诺诚健华	加科思	亚盛医药	同行业平均	发行人
2022 年 1-6 月	**15.96**	**17.36**	未披露	未披露	未披露	**16.66**	**11.69**
2021 年度	30.01	36.24				33.13	**25.81**
2020 年度	25.75	30.41				28.08	17.43
2019 年度	19.42	22.32				20.87	18.02

数据来源：上市公司**定期报告**，诺诚健华、加科思和亚盛医药未披露**研发人员平均薪酬**

报告期内，与同行业上市公司的研发人员平均薪酬水平相比，发行人研发人员薪酬与同行业平均水平存在一定差异，主要系发行人主要经营地为西安市，可比公司生产经营地均属于沿海发达地区，地区工资水平存在显著差异。

根据西安市统计局发布的数据，**2021** 年西安市城镇私营单位就业人员年平均工资 **6.09** 万元，公司平均薪酬高于同地区平均工资水平。

（九）对研发领料、对照药、原料药的会计处理及其合理性

公司报告期各期研发费用中研发用料、临床对照药及原料药的金额如下：

单位：万元

项目	2022 年 1-6 月	2021 年度	2020 年度	2019 年度
研发用料	**24.55**	332.02	231.15	157.91
临床对照药	**0.93**	157.26	197.24	52.91
原料药	**25.66**	58.89	334.27	621.61
合计	**51.14**	**548.18**	**762.66**	**832.43**

公司研发部门根据研发项目的需求购入研发用料、临床对照药及原料药。考虑到采购研发用料、临床对照药及原料药仅用于研发活动，不存在对外销售的情况。公司外购的研发用料、临床对照药及原料药在到货时不满足未来经济利益“很可能流入”的定义，不满足存货确认的条件。另外，外购研发用料、临床对照药及原料药会导致企业的经济利益流出，同时其成本能够可靠计量，因此公司基于谨慎性原则，在研发用料、临床对照药及原料药到货后一次性计入当期损益。公司的会计处理方式如下：

在研发用料、临床对照药及原料药入库时：

借：库存商品—原料

应交税费—增值税—进项税额

贷：应付账款/预付账款

月末结转当月入库的研发用料、临床对照药及原料药：

借：研发费用/营业成本

贷：库存商品—原料

同行业可比公司泽璟制药、诺诚健华、加科思和亚盛医药未披露临床对照用药的会计处理，同行业可比公司艾力斯及其他同行业上市公司临床对照用药的会计处理案例如下：

公司名称	股票代码	会计处理方式
艾力斯	688578.SH	艾力斯严格按照《临床试验药物管理制度》等法规的要求，采购临床对照药仅用于研发活动，不对外销售。艾力斯外购的临床对照用药，在到货时不满足未来经济利益“很可能流入”的

公司名称	股票代码	会计处理方式
		定义，不满足存货确认的条件。另外，外购临床对照用药会导致企业的经济利益流出，同时其成本能够可靠计量，因此艾力斯在临床对照用药到货后计入当期损益，即材料费。
百奥泰	688177.SH	在临床对照药到货时，一次性计入当期损益，即确认为研发费用。基于谨慎性的考虑，临床对照药到货后采取直接计入损益的账务处理方式，符合相关会计准则的要求。
前沿生物	688221.SH	对于使用目的明确、用于研发的物料，在采购时将相应耗材费用直接计入开发支出或研发费用。因此根据临床研发项目的需要购入研发用耗材发生的费用，直接计入当期开发支出和研发费用。
微芯生物	688321.SH	研究者发起的临床试验（IITs）提供试验药、对照药，系临床研究者自发开展的不以药品注册上市为目的的临床试验，目的是为了探索新适应症研究，并未取得临床批件，属于研究阶段的范畴，在发生时计入研发费用。

综上，公司根据自身业务情况对研发用料、临床对照药及原料药的采购、耗用等进行了谨慎、恰当的会计处理，与同行业上市公司的会计处理保持一致，符合《企业会计准则》的相关规定。

（十）请发行人将授权引进合同作为本问询回复附件一并提交。

发行人已于前次申报材料中提交授权引进合同，具体见前次申报材料中的《7-2-1 对发行人有重大影响的商标、专利、专有技术等知识产权许可使用协议》。

三、中介机构的核查程序及核查意见

（一）说明对研发与采购流程执行穿行测试的具体结果，立项文件遗失的具体项目，项目计划及里程碑节点确认等文件缺失的具体项目及原因，未进行可行性评估的项目情况及其原因，发行人采取的整改措施

保荐机构及申报会计师对研发与采购流程执行穿行测试结果：

1、除个别项目立项文件遗失外，项目均有立项文件；

2、核心研发项目均取得项目计划、项目周报、月报、项目里程碑节点确认文件等。

3、金额较小项目，发行人出于实际考虑未做调研文件及可行性评估文件。

立项文件遗失的具体项目为飞天追风片项目、硫酸氢氯吡格雷片项目，项目计划及里程碑节点确认等文件部分缺失为飞天追风片项目，原因为员工离职

交接过程中未能妥善保管。未有调研和可行性评估项目的文件为引阳索胶囊项目、脑心清胶囊项目，主要由于两个项目金额较小，发行人出于经济性考虑，当时未进行可行性评估。缺失项目具体情况如下：

单位：万元

项目名称	立项时间	缺失文件	原因	累计研发投入金额
飞天追风片	2014/03	立项文件、项目计划及里程碑节点确认文件	离职交接过程中未能妥善保管	261.31
硫酸氢氯吡格雷片	2012/02	立项文件	离职交接过程中未能妥善保管	174.35
引阳索胶囊	2020/08	调研和可行性评估文件	项目金额投入较小，经济性考虑，未进行可行性评估和调研。	**5.63**
脑心清胶囊	2020/08	调研和可行性评估文件	项目金额投入较小，经济性考虑，未进行可行性评估和调研。	**2.64**

注：累计研发投入金额为截至**2022 年 6 月 30 日**

公司制定了《研发项目管理办法》、《研发项目立项管理办法》等相关制度，对公司的研发活动各个阶段应取得和保留的文件做出较为详细的规定。报告期内，公司因员工离职交接及经济性考虑，在项目立项阶段存在个别立项文件缺失、部分金额较小项目未有调研和可行性评估文件的情况，公司对该情形进行规范整改，要求在离职交接过程中做好文件交接工作，财务部与注册部人员做好文件保管工作，公司在整改过程中，要求相关研发、财务人员充分学习公司研发费用有关规定，确保未来的立项流程文件中不再出现上述问题。上述整改完成后，公司的立项流程文件保存完好，研发内部控制规范合理。

（二）核查发行人研发设备的使用情况、研发活动的真实性，说明对研发费用的真实性、准确性的核查过程，并发表明确意见；

1、核查发行人研发设备的使用情况、研发活动的真实性，说明对研发费用的真实性、准确性的核查过程

保荐机构、申报会计师履行了以下核查程序：

（1）访谈研发人员，了解研发设备具体用途及使用状况；

（2）根据企业固定资产盘点计划制定监盘计划，并对发行人报告期期末的

固定资产盘点活动进行了监盘，监盘比例为 89.12%，并在监盘过程询问了解、观察研发设备等固定资产是否正常运行、是否存在毁损、闲置等情形；

（3）访谈管理层，了解研发活动开展情况；

（4）获得《西安新通药物研究股份有限公司内部控制管理手册》，获取研发项目立项文件等；项目正式立项后的总体计划，项目进度日常跟踪管理的相关资料，了解研发费用内控的设计及执行；

（5）获取并查阅发行人报告期内研发费用中的研发项目立项资料，获取了报告期内研发费用明细账，将其核对至总分类账；检查研发费用明细账中费用的支持性文件，如请购单、入库单、付款单、发票、合同、工时统计表和薪酬分配记算表、临床试验服务的付款里程碑节点资料等文件；

（6）检查研发费用中折旧和摊销的分摊、职工薪酬的归集，取得发行人各月的项目工时统计表，并对工时统计表基础数据进行核对；复核了发行人研发人员薪酬和公共费用分配计算表，确认分配计算过程未见重大异常；对报告期内各研发部门的部分人员工时填报进行抽查，获得了填报工时的工作成果文件、工作记录等；核对发生的研发费用归集范围是否恰当，发生是否真实，是否与相关研发活动切实相关；

（7）查阅主要在研产品临床试验的相关合同，结合临床进度文件和合同条款，复核主要服务项目进度的合理性；

（8）通过抽样检查报告期每个资产负债表日前后各 5 笔研发费用相关的凭证，对研发费用进行截止性测试；

（9）查阅发行人所得税纳税申报表等资料，与账面研发投入进行核对分析差异原因；

（10）向主要供应商发送函证，验证报告期内合同情况、合同采购金额、执行进度、应付/预付款项余额等信息；并实地走访发行人主要供应商，了解采购情况、合同执行进度、业务资质等情况。

保荐机构报告期各期的函证和访谈情况如下：

单位：万元

项目	2022 年 1-6 月	2021 年	2020 年	2019 年
采购金额	**1,691.49**	4,468.53	8,099.48	2,607.30
走访对应采购金额	**1,563.75**	3,862.22	7,179.69	2,102.95
走访比例	**92.45%**	86.43%	88.64%	80.66%
发函对应采购金额	**1,576.36**	4,153.07	7,799.11	2,428.86
发函比例（a+b+c）	**93.19%**	92.94%	96.29%	93.16%
回函比例（a+b）	**67.89%**	87.51%	93.82%	91.53%
其中：回函相符比例（a）	**55.28%**	73.27%	92.38%	82.31%
回函不相符比例（b）	**12.61%**	14.24%	1.44%	9.23%
未回函比例（c）	**25.30%**	5.43%	2.48%	1.62%
替代测试确认比例（b+c）	**37.91%**	19.67%	3.92%	10.85%
累计核查比例	**93.19%**	92.94%	96.29%	93.16%

注：所有比例均为相应金额占采购总额比例

申报会计师报告期各期的函证和访谈情况如下：

单位：万元

项目	2022 年 1-6 月	2021 年	2020 年	2019 年
采购金额	**1,691.49**	4,468.53	8,099.48	2,607.30
走访对应采购金额	**1,564.65**	3,739.02	6,367.00	2,095.40
走访比例	**92.50%**	83.67%	78.61%	80.37%
发函对应采购金额	**1,576.36**	4,096.88	6,780.82	2,159.47
发函比例（a+b+c）	**93.19%**	91.68%	83.72%	82.82%
回函比例（a+b）	**67.86%**	85.48%	81.29%	82.53%
其中：回函相符比例（a）	**43.75%**	71.22%	80.14%	69.17%
回函不相符比例（b）	**24.11%**	14.26%	1.15%	13.36%
未回函比例（c）	**25.33%**	6.20%	2.43%	0.29%
替代测试确认比例（b+c）	**49.44%**	20.46%	3.57%	13.65%
累计核查比例	**93.19%**	91.68%	83.72%	82.82%

如上表所示，报告期内，保荐机构供应商发函比例分别为 93.16%、96.29%、92.94%和 **93.19%**，回函占采购金额的比例分别为 91.53%、93.82%、87.51%和 **67.89%**。申报会计师供应商发函比例分别为 82.82%、83.72%、91.68%和 **93.19%**，回函占采购金额的比例分别为 82.53%、81.29%、85.48%和 **67.86%**。供应商回函相符率较高。回函不符主要系供应商按照实际开具发票入账，但发

行人按照实际付款及里程碑节点确认采购金额。

针对回函差异，保荐机构及申报会计师通过检查发行人财务人员与供应商就回函差异的沟通记录，了解差异原因，并执行了以下程序：针对供应商未开具发票但发行人已入账的情况，获取了采购合同、里程碑节点文件和付款凭证等相关支持性证据进行核查，证实了发行人相关采购情况已在正确期间准确入账。

针对少数未回函供应商，保荐机构及申报会计师执行了替代程序，检查相关的采购合同、订单、采购入库单、采购发票、银行付款凭证等原始单据，核查采购的真实性，并核查发行人是否将其记录于正确的会计期间。

（11）通过互联网搜索、上市公司年报、预披露招股说明书、第三方网站等方式查询主要供应商的基本情况、经营状况、是否存在经营或司法风险等。

2、核查意见

报告期内，发行人研发设备使用状态良好，研发活动真实，研发投入的归集真实、准确。

（三）核查发行人上述研发费用会计处理的准确性，并发表明确意见

1、核查程序

保荐机构、申报会计师履行了以下核查程序：

（1）了解与研发费用相关的关键内部控制，评价这些控制的设计，确定其是否得到执行，并测试相关内部控制的运行有效性；

（2）访谈公司财务负责人，了解公司对研发用料、对照药及原料药的核算方法；

（3）检查并核对研发用料、对照药及原料药采购申请单、运输单、签收单等支持性文件，复核公司研发用料、对照药及原料药的采购、领用情况；

（4）查阅同行业上市公司研发用料、对照药及原料药的会计处理案例，分析与发行人会计处理方法是否一致；

（5）复核公司研发用料、对照药及原料药的会计处理方式，判断是否符合企业会计准则的规定。

2、核查意见

经核查，保荐机构、申报会计师认为：

发行人在报告期的采购研发用料、对照药及原料药的会计政策与同行业不存在显著差异，对采购研发用料、对照药及原料药的事项进行了恰当的会计处理。

问题 11：关于广东奇方

根据招股说明书和公开资料，发行人与广东奇方分别于 2019 年 5 月、2019 年 9 月签署关于富马酸海普诺福韦项目和 CE-磷苯妥英钠注射液项目的合作协议，合同金额分别为 1,000 万元和 1,160 万元。报告期各期末，发行人对广东奇方的预收款项/合同负债金额分别为 970 万元、1,070 万元、1,670 万元和 1,670 万元。广东奇方与发行人试验供应商奇方（天津）医药科技有限公司的实际控制人均为杨春玮，现奇方医药已注销。

请发行人说明：（1）广东奇方的股东、实际控制人、注册资本、注册地址、主营业务及规模等基本情况，发行人选择广东奇方作为合作方的原因与考虑；（2）发行人与广东奇方就富马酸海普诺福韦项目、CE-磷苯妥英钠注射液项目的合作模式有何不同，广东奇方是否为富马酸海普诺福韦片临床批件的持有人之一，将来富马酸海普诺福韦片的注册批件持有人系发行人还是广东奇方，结合费用承担、批件及专利权归属、收益分成等情况说明上述合作项目是否实质上为受托研发项目；（3）CE-磷苯妥英钠注射液委托临床试验服务合同签订三方协议的原因，发行人与广东奇方就 CRO 服务成本的承担划分方式，与合作研发协议中发行人负责临床试验等相关条款是否相违背；（4）发行人与奇方（天津）医药科技有限公司的业务往来情况、委托试验的具体内容及款项支付情况，发行人历史上与广东奇方的关联方或杨春玮控制的其他企业是否存在其他交易往来，发行人及其关联方与广东奇方、杨春玮及其关联方是否存在其他资金往来；（5）发行人与广东奇方的合作协议于 2019 年 5 月签订，2018 年末发行人即收到并确认对广东奇方 970 万元预收账款的原因、合理性；（6）结合合同及业务实质说明上述业务系属于收入还是合作研发款/受托研发款，发行人会计的会计处理是否符合《企

业会计准则》的规定及同行业可比公司惯例。

请保荐机构核查发行人与广东奇方的合作模式，并发表明确意见。请申报会计师核查问题（6），并发表明确意见。

【回复】

一、发行人说明事项

（一）广东奇方的股东、实际控制人、注册资本、注册地址、主营业务及规模等基本情况，发行人选择广东奇方作为合作方的原因与考虑

1、广东奇方的股东、实际控制人、注册资本、注册地址、主营业务及规模等基本情况

名称	广东奇方药业有限公司
成立时间	2003 年 5 月 14 日
注册资本	5,000.00 万元
注册地	广东省广州市越秀区广州大道北路 193 号 13B01
主要生产经营地	广东省广州市
法定代表人	杨春玮
统一社会信用代码	91440000749974667N
类型	有限责任公司（自然人投资或控股）
经营范围	研究、开发：药品；医药技术转让及技术服务；专利、商标知识产权的转让服务；货物进出口、技术进出口；批发：中成药、中药饮片、化学原料药、化学药制剂、抗生素原料药、抗生素制剂、生化药品、第二类医疗器械（不含体外诊断试剂）；批发兼零售：化妆品及卫生用品、预包装食品（不含冷藏冷冻食品）、酒、饮料及茶叶；医药信息与技术咨询；广告代理、市场调研、会议服务、商务推广。
股东构成	杨春玮持股 49.50%、刘军持股 49.50%、张翼持股 1.00%
实际控制人	杨春玮（第一大股东且担任执行董事、法定代表人）
主营业务	批发销售化学药物、天然药物、中成药、生化药物和原料药，致力于全球先进医药品在中国的推广应用
员工人数	126 人[注]（截至 2021 年 12 月 31 日）
销售规模	1.10 亿元人民币（2021 年度）

注：员工人数及销售规模数据来源于广东奇方出具的《基本情况及关联方情况调查表》

2、发行人选择广东奇方作为合作方的原因与考虑

（1）发行人与广东奇方具有长期的合作关系，合作有利于双方优势互补

发行人是一家专注药物研发超过二十年的高新技术企业，在药物研发及临

床方面具有深厚的积累。广东奇方在药品销售推广方面具有丰富的经验，以其代理销售的注射用盐酸钠洛酮、注射用泮托拉唑、注射用雷尼替丁等品种为例，2019 年相关产品市场份额居行业前三位，同时广东奇方是台湾南光药业的注射用甲泼尼龙和瑞士赞邦的磷霉素胺丁三醇颗粒在中国的总经销商。发行人与广东奇方的业务合作始于 2005 年，先后在多个化学仿制药、中药项目方面存在业务合作，签署合同 20 余份，累计合同金额 0.66 亿元。双方建立了长期稳定的业务合作关系。发行人选择在两款产品与广东奇方开展合作有利于充分发挥各自的优势，实现优势互补。

（2）广东奇方参与项目谈判并为发行人未来市场开拓提供建议

在引进 CE-磷苯妥英钠注射液项目时，为确保谈判获得有利条件，在与 Sedor 公司洽谈合作过程中，发行人邀请广东奇方一同参与该项目引进的谈判，并为发行人提供市场评估等专业建议；除此以外，广东奇方在该项目以 MAH 模式进行委托生产及销售谈判中作为销售顾问提供专业意见。

针对富马酸海普诺福韦片项目，广东奇方基于对该款药物在慢性乙肝治疗临床试验结果比较认可，看好该款药品的市场前景，提出以出资方式参与项目合作，经过协商发行人选择其开展合作，并由其为该项目的市场开拓提供专业建议。

（二）发行人与广东奇方就富马酸海普诺福韦项目、CE-磷苯妥英钠注射液项目的合作模式有何不同，广东奇方是否为富马酸海普诺福韦片临床批件的持有人之一，将来富马酸海普诺福韦片的注册批件持有人系发行人还是广东奇方，结合费用承担、批件及专利权归属、收益分成等情况说明上述合作项目是否实质上为受托研发项目

1、发行人与广东奇方就富马酸海普诺福韦项目、CE-磷苯妥英钠注射液项目的合作模式有何不同，广东奇方是否为富马酸海普诺福韦片临床批件的持有人之一，将来富马酸海普诺福韦片的注册批件持有人系发行人还是广东奇方

公司于 2019 年 5 月、2019 年 9 月与广东奇方签订了《富马酸海普诺福韦片临床研究》《CE-磷苯妥英钠注射液》两份合作研究合同，合作模式相同，广东奇方均以资金投入方式参与项目合作，在产品成功上市后根据约定比例获得

收益分成。

具体合作模式见下表：

序号	合作研发项目	合作模式
1	富马酸海普诺福韦片	公司负责富马酸海普诺福韦片完整的临床前研究、临床试验，注册申报等所有研究工作，取得生产批件。 广东奇方仅承担部分资金投入，按比例获取产品收益分成。
2	CE-磷苯妥英钠注射液	公司负责 CE-磷苯妥英钠注射液技术引进，临床前研究、临床试验（含 BE 试验）、注册申报等所有研究研究工作，取得生产批件。 广东奇方仅承担部分资金投入，按比例获取产品收益分成。

根据协议约定，项目研究开发成果及相关知识产权归发行人所有，经发行人同意后广东奇方可以署名或共同申请专利。为了双方更好地开展合作，充分利用广东奇方在药品市场开拓方面的经验，经取得发行人同意，富马酸海普诺福韦片临床批件申请人为发行人和广东奇方，未经发行人同意，广东奇方不可以对外转让，其在临床批件申请中署名对后续权益无影响。根据协议约定药品注册批件属于发行人所有，由发行人作为上市许可持有人。

2、结合费用承担、批件及专利权归属、收益分成等情况说明上述合作项目是否实质上为受托研发项目

根据公司于 2019 年 5 月、2019 年 9 月与广东奇方签订了《富马酸海普诺福韦片临床研究》《CE-磷苯妥英钠注射液》两份合作研究合同，双方在费用承担、批件及专利权归属、收益分成等具体约定如下所示：

序号	合作研发项目	合作对象	费用承担	批件及专利权归属	收益分成
1	富马酸海普诺福韦片临床研究	广东奇方	公司承担项目各阶段研发投入，广东奇方投入 1,000 万元	合作双方确定，因履行本合同所产生的最终研究开发技术成果及其相关知识产权权利归属：公司有权申请专利，经公司同意广东奇方可以署名或作为共同申请人	发行人与广东奇方按合同约定享有药品销售净利润一定比例的分成
2	CE-磷苯妥英钠注射液	广东奇方	公司承担项目各阶段研发投入，广东奇方投入 1,160 万元	合作双方确定，因履行本合同所产生的最终研究开发技术成果及其相关知识产权权利归属：公司有权申请专利，经发行人同意广东奇方可以署名或作为共同申请人	发行人与广东奇方按合同约定享有药品销售净利润一定比例的分成

综上，发行人负责全部研发工作，且根据协议约定，发行人在费用承担、批件及专利权归属、收益分成等方面均为主导方，广东奇方仅承担部分资金投入，**从而享有收益分成权，相较于公司常见的其他受托研发业务，即公司受客**

户委托，为其提供药品研发服务，负责全部研发工作，对方支付全部研发服务款项，取得研发服务成果全部所有权，从而享有服务成果的全部收益，上述协议约定的业务相当于客户支付了部分研发服务款，从而享有部分收益分成权，对于该业务模式，基于双方的历史合作情况来看，广东奇方系生产销售型医药公司，双方的合作均系广东奇方委托公司为其开展研发活动，因此参考行业一般惯例，将其视同为发行人向广东奇方提供研发服务，按受托研发项目进行管理。

（三）CE-磷苯妥英钠注射液委托临床试验服务合同签订三方协议的原因，发行人与广东奇方就 CRO 服务成本的承担划分方式，与合作研发协议中发行人负责临床试验等相关条款是否相违背

发行人 CE-磷苯妥英钠注射液的临床试验服务由国信医药承担，具体临床试验服务合同情况如下：

序号	供应商（受托方）	委托方	合同类型	合同名称/内容	合同金额（万元）	签署时间	履行情况
1	国信医药	新通药物广东奇方	技术服务合同	CE-磷苯妥英钠注射液人体生物等效性临床试验	1,015.00	2020/09	正在履行

广东奇方作为《CE-磷苯妥英钠注射液》项目的合作方，以投资人身份参与项目合作开发，因此，在发行人、广东奇方及国信医药签署《CE-磷苯妥英钠注射液人体生物等效性临床试验》协议时，约定广东奇方作为项目投资人之一签署协议，并在在临床试验中服从发行人的安排。前述临床试验协议与合作研发协议中发行人负责临床试验等相关条款不相违背。

（四）发行人与奇方（天津）医药科技有限公司的业务往来情况、委托试验的具体内容及款项支付情况，发行人历史上与广东奇方的关联方或杨春玮控制的其他企业是否存在其他交易往来，发行人及其关联方与广东奇方、杨春玮及其关联方是否存在其他资金往来

1、发行人与奇方（天津）医药科技有限公司的业务往来情况、委托试验的具体内容及款项支付情况

奇方（天津）医药科技有限公司系一家主营业务为：医药新产品、新技术的研究、开发、转让、技术咨询服务；自营和代理技术进出口的公司，该公司

成立于 2010 年 4 月 26 日，已于 2020 年 4 月 20 日注销。

公司历史上与奇方（天津）医药科技有限公司的业务往来情况及相关合同情况见下表：

单位：万元

序号	签约主体	委托内容	合同金额	支付金额	签订时间
1	新通药物	醋酸艾司利卡西平中试工艺验证技术开发，包括产品原料药制备工艺研究、产品质量标准研究等	100.00	30.00	2018 年 7 月
2	新通药物	三氟柳合成工艺技术转让	80.00	80.00	2013 年 1 月
3	新通药物	六类中药“鱼金清解口服液”临床样品中试研究	45.00	33.00	2014 年 11 月
4	葛蓝新通	乳康颗粒质量标准修订与提高，获取国家局质量标准修订件	30.00	30.00	2012 年 4 月
5	葛蓝新通	乳康颗粒增加规格，获取乳康颗粒增加规格（无糖型）的处方工艺	144.00	144.00	2012 年 4 月

对于醋酸艾司利卡西平中试工艺验证技术开发项目，合同约定合同签订一周内公司向奇方（天津）医药科技有限公司支付 30 万元，公司根据合同约定于 2018 年 7 月向对方支付合同款 30 万元。公司因醋酸艾司利卡西平原料生产厂家未确定，无法及时提供 BE 样品的生产所用的原料药，导致项目批件过期，于 2018 年 12 月 31 日内部决定终止该项目，合同无法继续执行，剩余合同款 70 万元未达到支付条件。2020 年 4 月奇方（天津）医药科技有限公司已注销，合同未继续执行；对于六类中药“鱼金清解口服液”临床样品中试研究项目，由于奇方（天津）医药科技有限公司最终提供的三批中试样品在稳定性放置过程中出现沉淀且振摇不散的情况，双方协商决定公司无需向奇方（天津）医药科技有限公司支付合同尾款 12 万元。

2、发行人历史上与广东奇方的关联方或杨春玮控制的其他企业是否存在其他交易往来

公司历史上除了上述与奇方（天津）医药科技有限公司的业务往来之外，不存在其他与广东奇方的关联方或杨春玮控制的其他企业的交易往来。

3、发行人及其关联方与广东奇方、杨春玮及其关联方是否存在其他资金往来

报告期内，公司及其关联方与广东奇方、杨春玮及其关联方的其他资金往

来情况如下：

单位：万元

名称	对方名称	交易时间	交易金额	方向	交易原因
金伟丽	广东奇方	2021 年 6 月	70.00	借	收到借款
		2021 年 9 月	70.00	贷	归还借款
王红（张登科配偶）	刘军（广东奇方股东）	2019 年 3 月	2.78	贷	私人往来
		2019 年 4 月	0.55	贷	私人往来
		2019 年 4 月	50.00	借	收回借款
		2020 年 4 月	0.93	贷	私人往来
		2020 年 4 月	100.00	借	收回借款
		2020 年 6 月	100.00	贷	借出借款
		2022 年 1 月	100.00	借	收回借款

（1）公司于 2021 年将前期除日常薪酬外支付给金伟丽的薪酬进行了规范和还原，并代其补缴了对应的个税及滞纳金。根据约定金伟丽需要向公司归还个人应承担的个税 64.52 万元，其短时间内个人资金临时周转不足，因与广东奇方的股东刘军为朋友，故向刘军暂借，刘军从广东奇方公司账户上向金伟丽借款 70 万元。取得借款后，金伟丽于当日归还所欠公司款项 64.52 万元，金伟丽已于 2021 年 9 月将 70 万元的借款归还给了广东奇方。

（**2**）刘军因购房需要于 2017 年和 2020 年分别向张登科借款 150 万元和 100 万元（由张登科配偶王红支付），第一笔借款于 2019 年 4 月和 2020 年 4 月分两次进行了清偿。第二笔借款已于 2022 年 1 月归还。对于上述两笔借款，张登科未向刘军收取借款利息。刘军和王红之间除借款外的其他资金往来系私人往来（日常消费的往来支付），金额较小。

（五）发行人与广东奇方的合作协议于 2019 年 5 月签订，2018 年末发行人即收到并确认对广东奇方 970 万元预收账款的原因、合理性

公司于 2017 年与广东奇方签订了四项合同，分别为：《硫酸氢氯吡格雷片技术转让（技术秘密）合同》《改良型新药氢溴酸高乌甲素及其制剂药品开发合同》《苯磺酸氨氯地平片研究技术服务（委托）合同》以及《中药 6 类新药牛贝消核颗粒技术开发（委托）合同》。根据合同约定，广东奇方于 2017 年和 2018 年向公司预付上述前 3 项合同款共计 760 万元，2018 年广东奇方向公司预

付中药 6 类新药牛贝消核颗粒的合同款 10 万元。

双方于 2018 年签订了《CE-磷苯妥英钠注射液项目合作框架协议》，协议约定由广东奇方负责本项目的市场调研、可行性论证、销售策划等工作，同时由广东奇方在协议签署之日起向公司支付项目保证金 200 万元，若双方在有效期内达成一致并签署技术开发（合作）合同，则保证金冲抵技术开发（合作）合同中约定的应付款项。公司于 2018 年 6 月收到广东奇方支付的上述协议保证金 200 万元。

2019 年公司与广东奇方签署了《富马酸海普诺福韦片临床研究合作研究合同》：合同约定广东奇方出资 1,000 万元；2019 年公司与广东奇方签署了《CE-磷苯妥英钠注射液技术开发（合作）合同》：合同约定广东奇方出资 1,160 万元。

苯磺酸氨氯地平片项目在执行过程中由于国家医药政策变化，4+7 带量采购，导致产品价格下降；硫酸氢氯吡格雷片和氢溴酸高乌甲素及其制剂项目由于试验推进不顺且预期未来市场前景不乐观。基于上述事实，并根据双方协商，2020 年 12 月双方决定终止上述三个项目，并签署了终止协议，约定广东奇方以前年度支付的《苯磺酸氨氯地平片研究技术服务（委托）合同》300 万元和《改良型新药氢溴酸高乌甲素及其制剂药品开发合同》200 万元，合计 500 万元转入富马酸海普诺福韦片临床研究合作项目的合作研发款；广东奇方以前年度支付的《苯磺酸氨氯地平片研究技术服务（委托）合同》60 万元和《硫酸氢氯吡格雷片技术转让（技术秘密）合同》200 万元，合计 260 万元转入 CE-磷苯妥英钠注射液合作项目的合作研发款。

上述情形造成了公司与广东奇方的合作协议于 2019 年 5 月签订，但是 2018 年末公司即收到并确认对广东奇方 970 万元预收账款的情形。

综上，公司于 2017 年和 2018 年共从上述合同中预收取广东奇方 970 万元，由于上述款项均为业务相关的款项，且考虑到后期双方还要继续合作，因此公司 2018 年年末确认对广东奇方 970 万元预收账款系合理准确的。

（六）结合合同及业务实质说明上述业务系属于收入还是合作研发款/受托研发款，发行人会计的会计处理是否符合《企业会计准则》的规定及同行业可

比公司惯例

1、结合合同及业务实质说明上述业务系属于收入还是合作研发款/受托研发款

公司于 2019 年与广东奇方签署《富马酸海普诺福韦片临床研究合作研究合同》及《CE-磷苯妥英钠注射液技术开发（合作）合同》。合同具体约定内容如下：

（1）富马酸海普诺福韦片临床研究合作项目

项目名称	富马酸海普诺福韦片临床	
项目技术目标	合作完成完整的临床 I、II、III 期研究，并取得生产批件	
研发任务分工	甲方（广东奇方）	乙方（新通药物）
	无	本合同产品完整的临床 I、II、III 期研究
收益分配	发行人与广东奇方按合同约定享有药品销售净利润一定比例的分成	
验收标的	双方确定，按以下标准及方法对乙方（新通药物）完成的研究开发成果进行验收：临床研究总结报告；本产品的生产批件。	
风险承担	因出现在现有技术水平和条件下难以克服的技术困难，导致研究开发失败或部分失败，并造成一方或双方损失的，合作双方按合同约定的责任内容各自承担失败损失。	
研发成果权利归属	乙方（新通药物）拥有所产生的研究开发成果及其相关知识产权权利，经乙方（新通药物）同意甲方（广东奇方）可以署名或共同申请专利	
合作研发支付条款	广东奇方资金投入总额为 1,000.00 万元，该项投入由新通药物统筹安排使用	
违约责任	双方确定：任何一方违反本合同约定，造成研究开发工作停滞、延误或者失败的，按以下约定承担违约责任： 1）甲方（广东奇方）未能按照合同约定及时付款，应当按实际出资额调整甲方（广东奇方）此合同产品相应的权益； 2）产品因为乙方（新通药物）研究真实性、数据核查等原因造成申报失败，乙方（新通药物）应承担违约责任。	

（2）CE-磷苯妥英钠注射液合作项目

项目名称	CE-磷苯妥英钠注射液	
项目技术目标	CE-磷苯妥英钠注射液产品注册申报，取得生产批件。	
研发任务分工	甲方（广东奇方）	乙方（新通药物）
	负责本合同产品市场调研、可行性论证、本合同产品销售策划	1、负责产品技术引进、技术费用、技术专利；2、负责产品制备工艺研究；3、负责产品质量研究、稳定性研究；4、负责产品溶血刺激性试验研究；5、负责产品申报临床批件；6、负责产品的临床实验；7、负责产品申报并取得生产批件等。

项目名称	CE-磷苯妥英钠注射液
收益分配	发行人与广东奇方按合同约定享有药品销售净利润一定比例的分成
验收标的	合作双方确定，按以下标准及方法对合作一方完成的研究开发工作成果进行验收：取得国家药监局（NMPA）生产批件
风险承担	因出现在现有技术水平和条件下难以克服的技术困难，导致研究开发失败或部分失败，并造成一方或双方损失的，合作双方按合同约定的责任内容各自承担失败损失。
研发成果权利归属	乙方（新通药物）拥有所产生的研究开发成果及其相关知识产权权利，经乙方（新通药物）同意甲方（广东奇方）可以署名或共同申请专利
合作研发支付条款	广东奇方资金投入总额为 1,160.00 万元，该项投入由新通药物统筹安排使用
违约责任	合作双方确定：任何一方或双方违反本合同约定义务，造成其他合作方研究开发工作停滞、延误或者失败的，按以下约定承担违约责任：守约方有权要求违约方赔偿损失。 1）甲方（广东奇方）未能按照合同约定及时付款，应当按实际出资额调整甲方（广东奇方）此合同产品相应的权益； 2）产品因为乙方（新通药物）研究真实性、数据核查等原因造成申报失败，乙方（新通药物）应承担违约责任。

根据公司与广东奇方签订的项目合作研发协议，合作双方对各自承担的项目研究开发内容、研究开发经费等进行了明确的约定：（1）富马酸海普诺福韦片临床研究合作项目中，公司负责完整的 I、II、III 期临床研究，广东奇方承担部分资金投入；（2）CE-磷苯妥英钠注射液合作项目中，公司负责产品制备工艺研究、质量及稳定性研究、产品溶血刺激性试验研究、产品申报临床批件、产品的临床实验、产品申报并取得生产批件等，广东奇方负责产品市场调研、可行性论证、产品销售策划并提供资金支持。

根据新收入准则及其应用指南的相关的规定“收入确认和计量大致分为五步：第一步，识别与客户订立的合同；第二步，识别合同中的单项履约义务；第三步，确定交易价格；第四步，将交易价格分摊至各单项履约义务；第五步，履行各单项履约义务时确认收入。其中，第一步、第二步和第五步主要与收入的确认有关，第二步和第四步主要与收入的计量有关”。从上述协议可以看出，发行人负责全部研发工作，且根据协议约定，发行人在费用承担、批件及专利权归属、收益分成等方面均为主导方，广东奇方仅主要负责支付研究开发经费和其他投资，从而享有收益分成权。相较于公司常见的其他受托研发业务，即公司受客户委托，为其提供药品研发服务，负责全部研发工作，对方支付全部研发服务款项，取得研发服务成果全部所有权，从而享有服务成果的全部收益，

上述协议约定的业务相当于客户支付了部分研发服务款，从而享有部分收益分成权，对于该业务模式，基于双方的历史合作情况来看，广东奇方系生产销售型医药公司，双方的合作均系广东奇方委托公司为其开展研发活动，因此参考行业一般惯例，将其视同为发行人向广东奇方提供研发服务，构成发行人的履约义务，从而广东奇方及发行人均参与项目研发，进而在合同履行完毕后，研发过程中形成的技术资料归双方共同拥有，因此发行人对收到的广东奇方的合作研发款按受托研发业务根据收入准则进行核算。

2、发行人会计的会计处理是否符合《企业会计准则》的规定及同行业可比公司惯例

基于上述业务实质分析，发行人该业务按受托研发业务根据收入准则进行会计处理，由于该合同未约定其他向客户转让可明确区分商品的承诺，因此该研发服务属于单项履约义务，交易价格即为广东奇方的投入金额，与此同时，发行人不满足某一时段内确认收入的条件，具体情况如下：

按某一时段内履行履约义务的要求	发行人情况	是否满足
客户在企业履约的同时即取得并消耗企业履约所带来的经济利益	发行人未与广东奇方签署具体的研发服务合同或类似协议，未约定交付义务，仅约定在存在技术风险并有可能致使研究开发失败或部分失败的情形时，通知合作另一方并采取适当措施减少损失的约定。因此，广东奇方无法在发行人履约的同时消耗相关经济利益，因此发行人研发服务的实际执行情况不满足本条要求。	否
客户能够控制企业履约过程中在建的商品	发行人与客户的合同签署后，研究过程均由发行人主导完成，主要的研发活动均不在客户的场地上进行，客户不随时掌握发行人的研发成果；客户可以向发行人了解研发项目的进度情况，但未约定客户能够控制发行人履约过程以及随时掌握履约结果和相关试验数据，在实际执行过程中，发行人亦不会将试验结果以及相关数据实时或定期分享给客户，因此发行人研发服务的实际执行情况不满足本条要求。	否
企业履约过程中所产出的商品具有不可替代用途，且该企业在整个合同期间内有权就累计至今已完成的履约部分收取款项	合作协议中未约定其在整个合同期间内有权就累计至今已完成的履约部分收取款项，仅约定总的款项金额，且若开发失败合作双方按合同约定的责任内容各自承担失败损失，因此发行人研发服务的合同条款不满足发行人在整个合同期间内均有权就累计至今已完成的履约部分收取款项，用以补偿发行人已发生成本和合理利润	否

因此，发行人该研发服务不满足时段法的任一条件，应该采用时点法确认收入，即在研发完成取得生产批件时一次性确认收入。对于满足收入确认条件

前收到的广东奇方支付的合作研发款，计入合同负债科目。

根据公开披露信息，具有类似业务的上市公司对于合作研发会计处理情况如下：

公司名称	股票代码	会计处理方式
百济神州	688235.SH /06160.HK	**合作收入：本公司合作安排可能包括一个以上分项或履约责任，包括授出知识产权许可，提供研发服务及其他交付物的协议。一般而言，分配至各履约责任的代价于通过交付货品或提供服务而达成有关责任时确认。与所有相关的收入确认标准达成之前收到的不可退还付款入账列为客户预付款项。** **知识产权许可：本公司评估有关其知识产权许可的预付不可退还付款，以厘定该许可是否有别于安排中的其他履约责任。就识别出的许可而言，本公司于许可转让予获许可人及获许可人能够使用该许可并从中受益时自于某时间点分配至该许可的不可退还预付费确认收入。** **研发服务：分配至研发服务履约责任的交易价格部分予以递延并随着时间流逝于交付或履行该服务时确认为合作收入。** 百济神州合同负债和预收款项主要为 2017 年预收新基瑞士的合作研发款 12,472 万元以及 2021 年 1-6 月预收诺华的合作研发款 41,104 万元。其中，预收新基瑞士的合作研发款于 2019 年第二季度合作的协议终止后，按照协议约定，全额确认为当年营业收入。 **从该案例可以看出，百济神州对于该类合作研发业务亦根据收入准则进行会计处理。**
复旦张江	688505.SH	与上海交联药物研发有限公司合作开发项目： 该类合作研发业务约定公司与合作方的合作研发由双方各自承担相应研发工作及研发费用。因此，与合作方的合作研发，公司未确认收入。2019 年，根据合同约定，公司收到合作方支付的相关差额费用，并将该合作项目收取款项的余额计入合同负债科目。 根据合作研究续展协议相关约定，上海交联于 2019 年 6 月向复旦张江支付合作研发款项 637.20 万元，期末合同负债余额 103.04 万元。 **与上海医药合作开发项目：** **自 2011 年始，公司与上海医药就四项在研创新药项目开展战略合作。根据公司与上海医药签署的《创新药物研发战略合作协议》及后续协议约定，上海医药支付该等药物自 2011 年 1 月 1 日起产生的研究开发费用的 80%，与该等药物产业化后相关的权益归双方共同所有，双方各享未来 50%收益权。所有的研发工作均由复旦张江进行，即视同由复旦张江向上海医药提供研发服务。因此，公司对上海医药的合作研发所得按收入进行核算。公司将合作研发发生的支出均列报成研发费用。**

综上，公司的会计处理符合《企业会计准则》的规定，与同行业上市公司同类业务会计处理一致或相似，符合同行业上市公司会计处理方法的惯例。

二、中介机构的核查程序及核查意见

（一）保荐机构的核查程序及核查意见

1、核查程序

（1）查阅全国企业信用信息公示系统等公开网站披露的信息；

（2）访谈广东奇方的董事长、总经理，了解其基本情况及经营情况、与发行人历史合作情况、与发行人开展开发合作的背景；

（3）访谈发行人董事长，了解发行人与广东奇方的合作背景、原因及合作模式。

2、核查意见

经核查，保荐机构认为：发行人与广东奇方在富马酸海普诺福韦项目、CE-磷苯妥英钠注射液项目合作模式一致，广东奇方除利用自身业务优势为项目提供一些必要的市场调研信息外，以资金投入方式参与项目合作。广东奇方是富马酸海普诺福韦片临床批件的持有人之一，但到取得生产批件后，发行人系富马酸海普诺福韦片的注册批件唯一的持有人。前述项目的主导方**及实际执行方**为发行人，**业务实质系受托研发**。

（二）会计师的核查程序及核查意见

1、核查程序

申报会计师执行了以下核查程序：

（1）查询《药品注册管理办法》等相关法律法规的规定，了解药品上市许可流程、相关权利及义务的划分情况；

（2）访谈发行人财务总监及研发部门负责人，了解发行人与研发相关的内控制度建设和执行情况，发行人研发组织机构设置、研发流程、研发模式及行业惯例；了解发行人合作研发的事项、原因及过程，承担的主要工作内容及具体进展；

（3）对发行人与广东奇方的合作研发协议、结算情况进行了核查，查阅合作研发的具体协议条款，与发行人研发负责人访谈，对发行人合作研发的商业实质进行核查；对发行人合作研发项目的财务明细账、投入情况、合作方付款等情况进行抽样检查；结合合作开发协议及发行人在合作开发中的具体职能，对发行人合作研发的销售收入政策、具体收款情况、收入确认方法、收入列报

情况进行分析；

（4）访谈广东奇方相关负责人，了解发行人与广东奇方合作研发的内容、合作研发的对象、合作机制安排、费用承担方式、合作研发的成果分配和收益分成约定等；

（5）核查合作研发项目的会计处理，检查会计处理对应的原始凭证，询问财务负责人相关会计处理的依据，了解同行业上市公司相关业务的会计处理方法，结合企业会计准则分析相关会计处理是否正确。

2、核查意见

经核查，申报会计师认为：

发行人与广东奇方合作研发项目的会计处理符合企业会计准则及财务报表列报的相关规定，会计处理与商业实质相符。

问题12：关于无形资产

根据招股说明书和申报材料，报告期各期末发行人无形资产中非专利技术账面价值分别为4,328.11万元、3,562.86万元、3,177.58万元和2,754.96万元。公司无形资产中的非专利技术主要包含：1）公司收购凯华公司时获取的Pradefovir、MB07133等专利技术及相关产品授权许可，账面原值为4,845.62万元；2）向 Sedor 公司购买的 Captisol 专利技术及相关产品授权许可，按照节点付款，截止2018年12月31日公司已付款1,529.84万元，2020年付款386.62万元。非专利技术的摊销方法均为自获取日起至相关专利有效期满止，按直线法进行摊销。发行人取得凯华公司100%股权的对价为5,000万元人民币之等值美元。

请发行人说明：（1）区分各项专利和产品授权许可列示确认的无形资产账面原值、摊销期限，发行人收购凯华公司前 Pradefovir、MB07133等专利技术未在凯华公司账面上体现为无形资产的原因，结合相关管线的研发进度说明各项专利和产品授权许可是否符合无形资产确认条件、相关会计处理是否符合《企业会计准则》规定和行业惯例；（2）结合各项专利和产品授权许可的付款约定（包括但不限于前期费用、里程碑款以及销售提成）、发行人收购凯华公司的价款等说明无形资产账面原值的确定方法，发行人将支

付的里程碑款计入无形资产原值的会计处理是否符合《企业会计准则》的规定和行业惯例；（3）将专利有效期作为摊销年限是否合理，Captisol 专利技术作为三类化药（仿制药）技术，是否能在专利到期前持续为发行人带来经济利益；（4）上述无形资产是否存在减值迹象，发行人对其进行减值测试的过程，可收回金额的确定依据。

请申报会计师核查发行人无形资产相关的会计处理、无形资产是否存在减值迹象，并发表明确意见。

【回复】

一、发行人说明事项

（一）区分各项专利和产品授权许可列示确认的无形资产账面原值、摊销期限，发行人收购凯华公司前 Pradefovir、MB07133 等专利技术未在凯华公司账面上体现为无形资产的原因，结合相关管线的研发进度说明各项专利和产品授权许可是否符合无形资产确认条件、相关会计处理是否符合《企业会计准则》规定和行业惯例

1、区分各项专利和产品授权许可列示确认的无形资产账面原值、摊销期限

各项专利和产品授权许可列示确认的无形资产账面原值、摊销期限如下所示：

单位：万元

项目	无形资产账面原值	摊销期限
Captisol 相关专利及专有技术	**1,529.84**	2018年5月-2025年10月
Pradefovir 相关专利及专有技术	1,453.69	2015年8月-2023年10月
MB07133相关专利及专有技术	3,391.94	2015年8月-2025年6月
合计	**6,375.46**	

2、发行人收购凯华公司前 Pradefovir、MB07133 等专利技术未在凯华公司账面上体现为无形资产的原因

发行人于2015年8月31日收购凯华公司，收购时凯华公司账面已对Pradefovir、MB07133等专利技术确认了无形资产。2019年12月31日，根据开曼群岛当地的实体经济法的要求，在当地无实际经营场所，不得在账面确认长期资产，故2019年凯华公司将账面的无形资产结转至费用。

收购时凯华公司2015年8月31日账面资产总额为142.06万美元，其中账面专利技术金额为117.50万美元（折合人民币750.74万元），发行人合并报表确认的Pradefovir、MB07133等专利技术公允价值为4,845.62万元，大于收购日凯华公司的无形资产账面金额，其原因为发行人判断此次收购不形成业务收购，实际为资产收购，因此将收购价格超出凯华公司账面净资产（剔除原账面专利技术金额）的部分作为 Pradefovir、MB07133专利技术的购买对价。

发行人将收购凯华公司作为资产收购的主要原因为：

根据《企业会计准则第20号——企业合并》（财会〔2006〕3号）、《〈企业会计准则第20号——企业合并〉应用指南》（财会〔2006〕18号）等规定，合并方在合并中取得的生产经营活动或资产的组合（以下简称组合）构成业务，通常应具有下列三个要素：

（1）投入，指原材料、人工、必要的生产技术等无形资产以及构成产出能力的机器设备等其他长期资产的投入。

（2）加工处理过程，指具有一定的管理能力、运营过程，能够组织投入形成产出能力的系统、标准、协议、惯例或规则。

（3）产出，包括为客户提供的产品或服务、为投资者或债权人提供的股利或利息等投资收益，以及企业日常活动产生的其他收益。

发行人收购凯华公司时，凯华公司无经营收入，除董事外无其他工作人员，除极少办公设备购置（合并日账面办公设备金额为53.33美元）外无其他具有生产能力的机器设备的投入，亦无相应产出，费用支出也主要为协会费和银行手续费等，研发活动仅为向发行人翻译、交付了甲磺酸帕拉德福韦和注射用MB07133按照1.1类化学新药研究要求在美国进行的药学研究及药理、毒理研究、临床试验资料。故未从事实际经营，不具备独立的投入、加工处理过程和产出能力。

与此同时根据2019年12月10日印发的《企业会计准则解释第13号》规定：“集中度测试是非同一控制下企业合并的购买方在判断取得的组合是否构成一项业务时，可以选择采用的一种简化判断方式。进行集中度测试时，如果购买方取得的总资产的公允价值几乎相当于其中某一单独可辨认资产或一组类似可

辨认资产的公允价值的，则该组合通过集中度测试，应判断为不构成业务，且购买方无须按照上述（二）构成业务的判断条件的规定进行判断。”公司选择进行集中度测试。集中度测试计算过程如下：

单位：万元

收购时间	被收购方	总资产公允价值	无形资产公允价值	集中度测试结果
2015年8月	凯华公司	4,986.45	5,086.70	102.01%

注1：总资产的公允价值=购买方支付的对价+购买日被购买方少数股东权益的公允价值+购买日前持有被购买方权益的公允价值+取得负债的公允价值（不包括递延所得税负债）-取得的现金及现金等价物-递延所得税资产-由递延所得税负债影响形成的商誉。上述公式中，购买方支付的对价为5,000万元，取得的现金及现金等价物为13.55万元（2.12万美元），其他项金额均为0元。

注2：无形资产公允价值取自广东联信资产评估土地房地产估价有限公司出具的联信评报字【2021】第 F0230号资产评估报告，经过评估，基准日2015年08月31日，西安新通持有的Pradefovir、MB07133专利技术的评估值为5,086.70万元。

由上表可见，收购凯华公司时，收购总资产的公允价值几乎相当于其中某一单独可辨认资产或一组类似可辨认资产的公允价值，因此，此次收购通过集中度测试。

综上，发行人收购凯华公司前 Pradefovir、MB07133等专利技术已在凯华公司账面上体现为无形资产，且合并对价大于收购日账面净资产的部分作为Pradefovir、MB07133等专利技术的购买对价。

3、结合相关管线的研发进度说明各项专利和产品授权许可是否符合无形资产确认条件、相关会计处理是否符合《企业会计准则》规定和行业惯例

（1）各项专利和产品授权许可符合无形资产确认条件

发行人将外购专利和产品授权许可运用于相关管线的研究开发，相关管线的研发进度如下：

研发项目名称	对应的专利技术	引进时研发进度	截至本问询回复出具日研发进度	拟达到的目标
CE-磷苯妥英钠注射液	Captisol 相关专利及专有技术	已向 FDA 提交关于磷苯妥英钠许可产品的上市申请	已提交上市许可申请	成为中国首个获批的预防并治疗神经外科围手术期和手术中引起的癫痫发作适应症的药品
甲磺酸帕拉德福韦片	Pradefovir 相关专利及专有技术	Metabasis 公司在美国已完成 II 期临床试验，境内已推进至 Ib 期临床试验	**已完成** III 期临床试验**的核心临床**阶段	具有较高临床价值的肝靶向慢性乙肝治疗药物
注射用	MB07133相	Metatbasis 公司	处于 II 期临床试	具有较高临床价值的肝

研发项目名称	对应的专利技术	引进时研发进度	截至本问询回复出具日研发进度	拟达到的目标
MB07133	关专利及专有技术	在美国已完成 I 期临床试验，境内已取得临床试验批件	验第二阶段	靶向小分子化疗药

发行人在获得外购专利和产品授权许可时，对应的研发项目处于不同的研发阶段。其中，Captisol 相关专利及专有技术的授权方已向美国 FDA 提交关于磷苯妥英钠许可产品的上市申请，Pradefovir 相关专利及专有技术及 MB07133 相关专利及专有技术相关产品已分别在美国完成了 II 期临床试验及 I 期临床试验。发行人将外购专利和产品授权许可均应用于在研项目，同时基于取得专利和产品授权许可时点获得的信息，综合考虑多项关键因素，对授权专利及专有技术在不同情境下预计未来研究开发成果做出预测，得出最可能发生的情境。涉及的关键因素包括当期及未来国内临床需求、产品的核心优势及特点、药物的作用机理、公司研发团队及研发设备的投入、未来商业化计划等。

由于外购专利和产品授权许可预期在未来使用中能够导致现金和现金等价物流入企业，因此属于符合资产定义的资源。截至本问询回复出具日，发行人外购专利和产品授权许可对应的研发项目开展顺利，其中 CE-磷苯妥英钠注射液已提交上市许可申请，甲磺酸帕拉德福韦及注射用 MB07133已分别达到临床 III 期与临床 II 期试验阶段，且发行人有效的推进了产品临床开发和产业化的进程。

与此同时，公司单独取得该资源所支付的价格反映了对其内含的预期未来经济利益流入公司可能性的期望，即取得成本已经反映了可能性的影响，满足“与该资源有关的经济利益很可能流入企业”的资产确认要件。上述相关在研项目的实际进展符合该预期判断。

取得成本系约定的合同价款，满足“该资源的成本或者价值能够可靠地计量”的资产确认要件。

综上，发行人外购技术支出符合资产定义和资产确认条件，满足资本化条件，由于其系没有实物形态的可辨认非货币性资产，因此计入无形资产。

（2）相关会计处理符合《企业会计准则》规定和行业惯例

根据《企业会计准则第6号——无形资产》第十条规定“企业取得的已作为无形资产确认的正在进行中的研究开发项目，在取得后发生的支出应当按照本准则第七条至第九条的规定处理”可知，将取得的正在进行中的研究开发项目确认为无形资产符合企业会计准则的规定。

同行业可比公司中未披露产品授权许可的会计处理政策，其他同行业上市公司关于产品授权许可确认无形资产的情形如下：

公司名称	股票代码	会计处理
前沿生物	688221.SH	根据公司与美国洛克菲勒大学签订的许可协议，公司获得了开发、制造和销售3BNC117专利权产品的许可权利，即能够约束其他方获得相关的利益，使经济利益未来能够流入企业。同时，获得许可所需支付的费用已明确规定在许可协议中，获得该许可的成本能够可靠计量。因此，公司于2017年6月14日，将许可启动费400万美元以及相关税费，合计人民币3,024.67万元确认为无形资产。同时关于里程碑事件付款，相关的里程碑事件的实现均与具体的、可被验证的事项有关，如获得专利、FDA 批准等。这些里程碑事件对发行人的研发、生产和销售活动能够带来未来经济利益流入，体现为专利许可本身的价值的增加。因此在里程碑事件达到时，发行人根据实际支付的款项将其确认为无形资产成本。
迪哲医药	688192.SH	公司将获取的 DZD4205知识产权与 DZD2954独家许可权运用在药品研发中并实现未来商业化生产，未来经济利益很可能流入企业，且相关的转移对价能够可靠地计量，满足无形资产的确认条件。因此，发行人将受让的 DZD4205知识产权与 DZD2954独家许可权以支付的对价为基础确认为无形资产。

通过对比同行业上市公司对产品授权许可的会计处理方式，发行人结合本公司业务实质，将产品授权许可确认为无形资产的会计处理，与同行业上市公司不存在重大差异，符合行业惯例。

（二）结合各项专利和产品授权许可的付款约定（包括但不限于前期费用、里程碑款以及销售提成）、发行人收购凯华公司的价款等说明无形资产账面原值的确定方法，发行人将支付的里程碑款计入无形资产原值的会计处理是否符合《企业会计准则》的规定和行业惯例

1、结合各项专利和产品授权许可的付款约定（包括但不限于前期费用、里程碑款以及销售提成）、发行人收购凯华公司的价款等说明无形资产账面原值的确定方法

（1）Captisol 相关专利及专有技术

1）预付许可费。在本协议生效后60天内，被许可方应向 Sedor 支付70万美元的预付许可费。

2）阶段性付款。在本协议生效后6个月时，或 Sedor 向 FDA 正式提交关于磷苯妥英钠许可产品的首次申请时（以先到的时间为准），被许可方向 Sedor 支付115万美元。

3）Sedor 向 FDA 正式提交关于磷苯妥英钠许可产品的首次申请时，被许可方向 Sedor 支付62.5万美元。

4）在磷苯妥英钠许可产品获得首次上市（在美国 FDA 上市）批准时，被许可方向 Sedor 支付62.5万美元。

2018年，Sedor 公司向 FDA 正式提交关于磷苯妥英钠许可产品的首次申请，并将相关资料交付发行人，根据协议发行人向 Sedor 公司支付了前三笔授权许可费，共计247.5万美元。发行人在履行代扣代缴增值税义务后确认无形资产人民币1,529.84万元。

（2）Pradefovir 相关专利及专有技术、MB07133相关专利及专有技术

Pradefovir 相关专利及专有技术、MB07133相关专利及专有技术为发行人收购凯华公司间接取得的独占许可专利。凯华公司因未从事实际生产经营，不具备独立的投入、加工处理过程和产出能力，账面资产主要为 Pradefovir 相关专利及专有技术、MB07133相关专利及专有技术。因此在合并层面，发行人支付价款超过凯华公司账面净资产公允价值的部分作为 Pradefovir 及 MB07133的购买对价。具体计算过程如下：

单位：万元、万美元

项目	美元	人民币
收购支付价款①		5,000.00
凯华公司收购时净资产公允价值②	141.66	905.12
Pradefovir 及 MB07133 购买对价（③=①-②）		4,094.88
凯华公司 Pradefovir 及 MB07133 账面价值④		750.74
Pradefovir 及 MB07133 专利确认原值（⑤=③+④）		4,845.62

2、发行人将支付的里程碑款计入无形资产原值的会计处理符合《企业会计准则》的规定和行业惯例

发行人涉及将支付的里程碑款计入无形资产原值的系 Captisol 相关专利及专有技术授权许可，其付款节点、付款时间、付款金额及确认无形资产金额情况如下：

单位：万元

付款节点	付款时间	付款金额	确认无形资产金额
在协议生效后60天内，被许可方应向 Sedor 支付70万美元的预付许可费	2017年7月、2017年8月	445.49	-
在协议生效后6个月时，或 Sedor 向 FDA 正式提交关于磷苯妥英钠许可产品的首次申请时（以先到的时间为准），被许可方向 Sedor 支付115万美元	2018年1月	706.42	-
Sedor 向 FDA 正式提交关于磷苯妥英钠许可产品的首次申请时，被许可方向 Sedor 支付62.5万美元	2018年6月	377.92	1,529.84
在磷苯妥英钠许可产品的获得首次上市（在美国 FDA 上市）批准时，被许可方向 Sedor 支付62.5万美元	2020年12月	386.62	-

按照授权许可协议约定，Sedor 公司向美国 FDA 正式提交关于 CE-磷苯妥英钠注射液许可产品的首次申请时，发行人按约支付第三笔里程碑款并获得 Captisol 相关专利及专有技术全套资料，第四笔里程碑款待 CE-磷苯妥英钠许可产品在美国 FDA 获批上市后支付，**其中公司在支付第三笔授权许可费时，判断满足无形资产确认条件，因此一次性确认无形资产1,529.84万元**。

根据《企业会计准则第6号——无形资产》**第十条的相关规定“企业取得的已作为无形资产确认的正在进行中的研究开发项目，在取得后发生的支出应当按照本准则第七条至第九条的规定处理”，“第七条 企业内部研究开发项目的支出，应当区分研究阶段支出与开发阶段支出。……第八条 企业内部研究开发项目研究阶段的支出，应当于发生时计入当期损益。第九条 企业内部研究开发项目开发阶段的支出，同时满足下列条件的，才能确认为无形资产……”，由于公司支付第三笔里程碑款项时即已取得全部技术资料，并在此基础上进行国内研发和申请，因此后续相关研发支出应按企业内部研究开发项目的支出进行核算，根据公司的会计政策相关规定，针对仿制药研发项目，研发支出均予以费用化。**

结合对准则的进一步理解，后续支付第四笔里程碑款时未取得新的技术资料等，未形成由企业拥有或者控制的、预期会给企业带来经济利益的资源，不

满足资产的定义，因此相关款项应该根据内部研究开发项目支出的政策计入当期损益，不应该计入无形资产原值，公司已据此做了会计差错更正，更正后的会计处理符合《企业会计准则》的相关规定。

（三）将专利有效期作为摊销年限是否合理，Captisol 专利技术作为三类化药（仿制药）技术，是否能在专利到期前持续为发行人带来经济利益

1、将专利有效期作为摊销年限是合理的

根据《企业会计准则第6号——无形资产》规定，企业应当于取得无形资产时分析判断其使用寿命。使用寿命有限的无形资产，其应摊销金额应当在使用寿命内系统合理摊销，使用寿命不确定的无形资产不应摊销。企业持有的无形资产，通常来源于合同性权利或是其他法定权利，而且合同规定或法律规定有明确的使用年限。来源于合同性权利或其他法定权利的无形资产，其使用寿命不应超过合同性权利或其他法定权利的期限。

因此发行人将专利有效期作为摊销年限主要基于两方面考虑：

（1）预期经济使用年限

发行人考虑了治疗全身性强直-阵挛性癫痫、慢性乙肝及晚期肝癌的市场竞争情况。一方面由于技术的不断更新而使其逐渐丧失先进性，直至不为所有者带来超额利润；另一方面随着技术传播面的扩大，其他企业普遍掌握这种专利而使其获益能力降低。综合考虑该两方面因素，发行人预计直至专利有效期到期日相关技术的流失可能性极低，故将专利有效期作为非专利技术的摊销年限。

（2）同行业上市公司非专利技术的摊销年限的确定方法

同行业可比公司中艾力斯、诺诚健华、加科思和亚盛医药未披露非专利技术的摊销年限的确定方法。发行人参考了可比公司泽璟制药及其他同行业上市公司非专利技术的摊销年限的确定方法，具体政策如下：

序号	证券代码	证券简称	专利权摊销年限确定方法
1	688266.SH	泽璟制药	非专利技术按预计使用年限、合同规定的受益年限和法律规定的有效年限三者中最短者分期平均摊销。摊销金额按其受益对象计入相关资产成本和当期损益。对使用寿命有限的无形资产的预计使用寿命及摊销方

序号	证券代码	证券简称	专利权摊销年限确定方法
			法于每年年度终了进行复核，如发生改变，则作为会计估计变更处理。
2	688221.SH	前沿生物	本集团的无形资产中的专利权从取得专利日开始摊销，摊销期限为取得日至专利权到期日。专利许可从本集团取得专利许可日开始摊销，摊销期限为取得专利许可日至专利许可到期日。
3	688192.SH	迪哲医药	无形资产包括知识产权、独家许可权和软件，以成本计量。其中知识产权和独家许可权按购入时法律规定的剩余有效年限与预计使用年限两者孰短的期间平均摊销。
4	688176.SH	亚虹医药	公司取得无形资产时按成本进行初始计量，同时在取得无形资产时分析判断其使用寿命。对于使用寿命有限的无形资产，在为企业带来经济利益的期限内按直线法摊销；无法预见无形资产为企业带来经济利益期限的，视为使用寿命不确定的无形资产，不予摊销。使用寿命有限的无形资产包括软件及专利权，其中专利权预计使用寿命按预计受益期间与专利保护期限孰短确认。

通过对比同行业上市公司非专利技术摊销年限的会计估计，公司将专利有效期作为摊销年限，与同行业上市公司不存在重大差异，具有合理性。

2、Captisol 专利技术作为三类化药（仿制药）技术，能在专利到期前持续为发行人带来经济利益

公司通过引进 CE-磷苯妥英钠产品及 Captisol 相关技术，按照国内法规进行研制开发，以2.2类新药申报临床批件。由于 Sedor 公司的该产品已于2020年11月由 FDA 批准在美国上市，根据相关法规，2021年7月，发行人提交上市申请许可时，按化学药三类进行申报。

Captisol 专利技术系发行人2017年6月从 Sedor 公司引进的具有独占许可的专利技术，专利技术有效期到2025年10月，发行人将该专利技术计入无形资产，并在专利有效期内按直线法进行摊销。发行人拥有该技术在中国大陆及香港特别行政区用于 CE-磷苯妥英钠注射液的独占许可，该许可具有独占排他权益。

发行人对研发过程中形成的相应技术申请发明专利进行保护，已获授权发明专利为稳定的磷苯妥英钠组合物及其制剂（ZL2016108596727），专利有效期到2036年9月，以防止竞争对手模仿对发行人未来经济利益产生影响。预计2022年获得生产批准，进行生产销售。CE-磷苯妥英钠作为注射用抗癫痫药物，市场空间较大且有大量未被满足的临床需求，有望成为首个预防和治疗神经外

科围手术中及手术期引起的癫痫持续状态发作的标准治疗药物，填补市场空白。

综上，Captisol 专利技术能在2025年10月专利到期前持续为发行人带来经济利益，不存在重大不确定性。

（四）上述无形资产是否存在减值迹象，发行人对其进行减值测试的过程，可收回金额的确定依据

发行人在每个资产负债表日均判断上述无形资产是否存在可能发生减值的迹象，经分析判断，发行人引进上述非专利技术后不断在原有技术成果上深入研究，目前主要管线研究的项目在使用授权引进无形资产后都取得了突破性进展：（1）CE-磷苯妥英钠注射液已提交上市许可申请。（2）甲磺酸帕拉德福韦片已完成 I 期、II 期临床试验**以及** III 期临床试验**的核心临床**阶段；注射用MB07133已完成 I 期和 II 期临床试验第一阶段，**截至本问询回复出具日**处于 II 期临床试验第二阶段。

因此目前发行人引进的无形资产不存在陈旧过时、损坏或者将被闲置、终止使用、计划提前处置的迹象，相关研发的最终产品市场预期较好，发行人将持续推进研发。与此同时，发行人基于谨慎性考虑，利用专家工作，为编制财务报告而委托广东联信资产评估土地房地产估价有限公司在各期末对发行人上述无形资产的公允价值进行评估，并获取了相应的评估报告，评估报告显示上述无形资产报告期各期末的评估价值均高于其账面价值。

综上，上述无形资产在报告期各期末并不存在减值迹象，根据企业会计准则的相关规定，发行人无需进行减值测试，因此不涉及可收回金额的确定依据。

二、申报会计师的核查程序及核查意见

（一）核查程序

1、了解并检查公司无形资产相关的内控制度，评价内部控制设计是否合理，并测试执行情况；

2、查阅无形资产中非专利技术的详细构成情况，对其资产来源、核算方法、摊销期限进行核查，检查无形资产合同及相关专利，确认摊销年限是否符合政策要求，并对摊销期限的合理性进行分析；

3、核查发行人对资产收购的会计处理，检查收购合同、被收购方报表，复核发行人相关会计处理依据，结合企业会计准则分析相关会计处理是否正确；

4、了解发行人将专利及产品授权许可确认无形资产的政策，查阅同行业上市公司招股说明书、年度报告等公开资料，对比分析发行人与同行业上市公司无形资产确认依据、摊销期限情况，分析公司的无形资产确认政策、摊销期限是否谨慎合理；

5、复核发行人对无形资产执行的减值迹象分析，询问管理层对减值迹象的判断过程、管理层对相关知识产权以及独家许可权的商业可行性判断，结合公司目前研发阶段及行业情况，评估其合理性；

6、查阅广东联信资产评估土地房地产估价有限公司评估师出具的对非专利技术的评估报告。

（二）核查意见

经核查，申报会计师认为：

（1）发行人报告期内无形资产相关会计处理符合企业会计准则的规定，各类无形资产摊销年限及确定依据合理，符合同行业上市公司惯例；

（2）公司根据《企业会计准则——资产减值》的规定对于报告期内无形资产是否存在减值迹象的分析合理，无形资产不存在减值迹象，无需计提无形资产减值准备。

问题 13：关于收入和资产处置收益

问题 13.1

根据招股说明书，发行人主营业务收入主要来源于技术开发、技术转让和技术服务及销售乳康颗粒。针对医药研发及临床试验收入，发行人采用完工百分比法（项目完工进度）确认相关收入。发行人其他技术服务主要为客户提供定向研究、质量修订等专项业务，相关业务的执行周期较短，在提交技术成果全套资料并经客户签收后按合同约定金额确认收入。

请发行人披露：（1）按照技术开发、技术转让和技术服务的维度，列示各类业务的收入确认方法；（2）报告期内技术开发、技术转让和技术服务的具体

内容、表现形式，三类业务的收入金额及占比情况；（3）完工百分比法下确认项目形象进度的具体方法及其内外部依据；（4）按照终验法确认收入的其他技术服务与按照完工百分比法确认收入的技术服务之间的具体划分依据；（5）主营业务收入季节波动情况。

请发行人说明：（1）发行人对上述业务的定位、未来规划，相关收入认定为主营业务收入的依据；（2）技术开发、技术服务两者之间有何区别，技术开发、技术服务的大致周期，交付服务的具体形式及表现方式，采用完工百分比法/时段法确认收入是否符合新旧《企业会计准则》的规定；（3）项目形象进度是否得到客户确认及其客观性；（4）认为已经发生的成本预计能够得到补偿的相关依据，报告期内是否存在已经发生的成本预计不能全部或部分得到补偿的服务合同，如有具体说明其原因和金额；2021年1-6月技术开发、技术转让和技术服务存在负毛利的原因；（5）区分技术开发、技术转让和技术服务，说明报告期内主要客户名称、产品/服务具体内容和金额。

请保荐机构、申报会计师：（1）核查发行人采用完工百分比法确认相关收入是否符合《企业会计准则》的规定，并发表明确意见；（2）核查报告期内发行人收入的真实性、准确性、截止性，具体说明核查过程和比例，并发表明确意见。

【回复】

一、发行人披露事项

（一）按照技术开发、技术转让和技术服务的维度，列示各类业务的收入确认方法

公司已在《招股说明书（申报稿）》“第八节 财务会计信息与管理层分析”之“五、报告期采用的主要会计政策和会计估计”之“（十六）收入确认原则和计量方法”之“2、具体方法”之“（1）公司**临床前药学研究及临床服务**收入确认的具体方法”和“（2）公司**临床前药学研究及临床服务**成本归集结转的具体方法”中补充披露报告期内按照技术开发、技术转让和技术服务的维度，并列示了各类业务的收入确认方法，具体如下：

“……

业务类型	交付成果方式	收入确认方法
技术开发	按里程碑交付成果	完工百分比法/履约进度法
	一次性交付成果	终验法/时点法
技术服务	按里程碑交付成果	完工百分比法/履约进度法
	一次性交付成果	终验法/时点法
技术转让	按里程碑交付成果	完工百分比法/履约进度法
	一次性交付成果	终验法/时点法

注：公司报告期包含了旧收入准则和新收入准则的适用期间，于 2019 年适用旧收入准则中的完工百分比法和终验法，2020 年开始公司适用新收入准则，适用履约进度法和时点法，参照阳光诺和（688621.SH）、正元地信（688509.SH）等公司招股书，公司在说明报告期内收入确认方法时用“完工百分比法/履约进度法”、“终验法/时点法”等方式进行表述。

报告期内，公司根据项目来源、研究内容、知识产权归属、风险承担方等因素，将业务划分为技术开发、技术服务、技术转让三类。公司**上述三类业务的**收入确认方法均有两种。**具体划分依据及对应收入确认依据如下：**

名称	项目来源	研究内容	知识产权	风险承担方	收入确认方法	收入确认依据
技术服务	客户委托	（1）临床试验服务项目，包括：确定临床研究单位，获取伦理批件；制定临床试验方案；临床试验登记及相关备案工作；组织临床试验；完成临床试验结束后的数据录入、数据管理、统计分析等工作，临床试验的总结资料；（2）质量研究、检测等局部或单一环节的研发服务；（3）合作研发	一般不会产生新的知识产权	按合同要求完成研发内容，无研发失败风险，风险小	时段法	按里程碑交付成果，报告期内仅有一个临床试验服务项目，即中药6类新药“黄白通气颗粒”临床研究，已执行完毕
					时点法	大部分技术服务项目根据合同条款不能划分具体里程碑，公司仅在最终完成时一次性向客户交付成果
技术开发	客户委托	工艺筛选研究；工艺研究优化及中试验证；质量研究及质量标准制定；稳定性研究；全套临床前药学注册申报资料；中试放大的生产和检验等多个环节和方面。	一般产生新的知识产权归客户，除非另有约定	研发失败风险双方承担	时段法	大部分技术开发类项目的合同约定公司需按里程碑交付研究成果并收取款项
					时点法	报告期内仅两个项目根据合同条款不能划分具体里程碑，只约定了最终交付成果
技术转让	公司自主立项	临床试验批件、全套注册临床或生产申报资料、药品注册批件等	一般知识产权先归属公司，签订合同后知识产权转让给客户	研发失败风险由公司承担	时段法	对于发行人尚需补充开展相关研究，合同约定公司需按里程碑交付研究成果并收取款项的项目，适用于完工百分比法/履约进度法确认收入，报告期内仅一个技术转让项目采用完工百分比法/履约进度法确认收入
					时点法	对于发行人已经取得的临床试验批件、药品注册批件等，通常在客户确认研究成果交接文件时，适用终验法/时点法确认收入，报告期内仅一个技术转让项目采用终验法/时点法确认收入

……

（2）公司**临床前药学研究**及临床**服务**成本归集结转的具体方法：

报告期内对于技术开发和技术服务类业务，公司为签署相关合同后，开始接受客户委托进行研发活动，因此公司将这两类业务的后续研发支出均计入营业成本；对于**自主研发技术成果**转让类业务，在签订技术转让合同之前，这些项目属于公司自主立项、为增强公司研发实力及项目储备的自有研发项目。这些项目通常在立项时并未明确是否会对外转让，对应的支出属于公司在进行研究与开发过程中发生的费用化支出，因此将其计入研发费用，研发费用的归集范围包括与研发活动相关的材料投入、研发人员薪酬以及与研发活动相关的技术服务、折旧与摊销、能源消耗费用等。根据公司会计政策，上述研发支出不符合资本化条件，在发生时即计入当期研发费用；在签订技术转让合同后，项目的研发支出有明确的合同对应，即接受客户委托继续提供研发服务，后续的材料投入、人员薪酬、相关的技术服务、折旧与摊销、能源消耗费用等支出作为履行合同发生的营业成本归集。

上述交易双方达成协议前后，公司对于项目产生的研发费用和营业成本的具体归集及结转方法如下：

1）材料投入：材料投入为自研项目及受托研发项目使用的直接材料和辅助材料。在研发领用材料时按项目进行归集计入各项目的原料耗用，并归集在存货科目。自研项目的材料投入于每月月末结转至研发费用；受托研发项目的材料投入于项目确认收入时或者报告期各期期末结转至营业成本。

2）人工成本：人工成本包含公司在职研发人员的基本工资、奖金、津贴、补贴、社会保险费、住房公积金等费用。研发人员根据实际参与的项目类型上报参与自研项目或受托研发项目的工时，汇总形成研发人员工时分配表，经部门负责人审核后报财务部，财务部以此为基础在自研项目和受托研发项目间分配人工成本，归集计入各项目的职工薪酬，并归集在存货科目。自研项目的人工成本于每月月末结转至研发费用；受托研发项目的人工成本于项目确认收入时或者报告期各期期末结转至营业成本。

3）技术服务：技术服务按照自研项目和受托研发项目进行归集。当期发生

的技术服务费用依据合同约定或委托机构出具的项目服务进度确认单确认，并归集在存货科目。自研项目的技术服务费于每月月末结转至研发费用；受托研发项目的技术服务费于项目确认收入时或者报告期各期期末结转至营业成本。

4）折旧与摊销：对于能够直接对应某个项目的折旧及摊销，按照项目进行归集。对于无法直接对应某个项目的折旧及摊销，以自研项目及受托研发项目每月归集的人工工时为基础进行分摊和归集。自研项目的折旧与摊销于每月月末从存货结转至研发费用；受托研发项目的折旧与摊销于项目确认收入时或者报告期各期期末从存货结转至营业成本。

5）能源消耗费用等：以自研项目及受托研发项目每月归集的人工工时为基础进行分摊和归集，自研项目的能源消耗费用等于每月月末从存货结转至研发费用；受托研发项目的能源消耗费用等于项目确认收入时或者报告期各期期末从存货结转至营业成本。

……”

（二）报告期内技术开发、技术转让和技术服务的具体内容、表现形式，三类业务的收入金额及占比情况

1、报告期内技术开发、技术转让和技术服务的具体内容、表现形式

公司已在《招股说明书》“第八节 财务会计信息与管理层分析”之“五、报告期采用的主要会计政策和会计估计”之“（十六）收入确认原则和计量方法”之“2、具体方法”之“（1）公司临床前药学研究及临床服务收入确认的具体方法”补充披露。

2、三类业务的收入金额及占比情况

公司已在《招股说明书》“第八节 财务会计信息与管理层分析”之“十一、盈利能力分析”之“（一）营业收入分析”之“1、技术开发、技术转让和技术服务”中补充披露报告期内技术开发、技术转让和技术服务三类业务的收入金额及占比情况，具体如下：

“……

报告期内，公司技术开发、技术转让和技术服务三类业务按完工百分比法/

履约进度法及终验法/时点法确认收入金额及占比情况如下：

单位：万元，%

业务类型	收入确认方法	2022年1-6月		2021年度		2020年度		2019年度	
		金额	占比	金额	占比	金额	占比	金额	占比
技术开发	完工百分比法/履约进度法	**4.95**	**46.96**	**7.08**	**4.00**	**70.79**	**7.34**	**1,232.52**	**95.06**
	终验法/时点法	**-**	**-**	119.89	**67.75**	-	-	-	-
	小计	**4.95**	**46.96**	**126.97**	**71.75**	**70.79**	**7.34**	**1,232.52**	**95.06**
技术服务	完工百分比法/履约进度法	**-**	**-**	-	-	983.77	**101.99**	-	-
	终验法/时点法	**5.59**	**53.04**	-	-	-	-	64.03	**4.94**
	小计	**5.59**	**53.04**	-	-	983.77	**101.99**	64.03	**4.94**
技术转让	完工百分比法/履约进度法	**-**	**-**	50.00	**28.25**	-90.00	**-9.33**	-	-
	终验法/时点法	**-**	**-**	-	-	-	-	-	-
	小计	**-**	**-**	50.00	**28.25**	-90.00	**-9.33**	-	-
合计		**10.54**	**100.00**	**176.97**	**100.00**	**964.57**	**100.00**	**1,296.55**	**100.00**

……”

（三）完工百分比法下确认项目形象进度的具体方法及其内外部依据

公司已在《招股说明书（申报稿）》“第八节 财务会计信息与管理层分析”之“五、报告期采用的主要会计政策和会计估计”之“（**十六**）收入确认原则和计量方法”之“2、具体方法”之“（1）公司**临床前药学研究及临床服务**收入确认的具体方法”中补充披露报告期内公司完工百分比法下确认项目形象进度的具体方法及其内外部依据，具体如下：

“……

报告期内，公司完工百分比法/履约进度法下确认项目形象进度的具体方法及其内外部依据，具体如下：

1、临床前药学研究

序号	里程碑	完工/履约进度	累计完工/履约进度	收入确认依据
1	确认研究方案	10.00%	10.00%	经客户确认的研究方案
2	完成中试工艺验证及交接	40.00%	50.00%	经客户确认的工艺验证报告
3	提交全套申报资料	40.00%	90.00%	经客户确认的全套申报资料
4	取得生产/临床批件	10.00%	100.00%	生产/临床批件

2、临床**服务**

序号	里程碑	完工/履约进度	累计完工/履约进度	收入确认依据
1	已签订临床服务合同并确认临床参加单位	5.00%	5.00%	经客户确认的合同与临床参加单位
2	取得伦理批件	10.00%	15.00%	伦理批件
3	完成计划的病例数	60.00%	75.00%	经客户确认的病例数
4	完成统计报告	20.00%	95.00%	经客户确认的统计报告
5	完成临床研究总结报告	5.00%	100.00%	经客户确认的总结报告

公司从事药品研发业务多年，在与客户合作的过程中，对研发业务流程中的关键里程碑节点及客户对各里程碑节点的价值认可等方面积累了丰富的经验。在业务合同中公司通常与客户约定，按照前述里程碑节点进行工作成果交接、分阶段付款，并出具项目研发进度确认函等。因此，公司收入确认政策中设置的里程碑与合同约定的里程碑基本一致。若合同签订时双方未明确约定里程碑付款义务，公司仍然按照收入政策一贯执行。

……”

（四）按照终验法确认收入的其他技术服务与按照完工百分比法确认收入的技术服务之间的具体划分依据

公司已在《招股说明书（申报稿）》“第八节 财务会计信息与管理层分析”之“五、报告期采用的主要会计政策和会计估计”之“（**十六**）收入确认原则和计量方法”之“2、具体方法”之“（1）公司**临床前药学研究及临床服务**收入确认的具体方法”中补充披露报告期内公司按照终验法确认收入的其他技术服务与按照完工百分比法确认收入的技术服务之间的具体划分依据如下：

“……

公司技术开发、技术转让和技术服务业务分为按里程碑交付成果的项目和

一次性交付成果的项目，由于项目特点的不同，适用不同的收入确认方法，具体划分依据如下：

1、按里程碑交付成果的项目，适用完工百分比法/履约进度法确认收入

按里程碑交付成果的药学研究服务项目，主要指公司向客户提供某项药品的药学研究服务。此类服务项目研究工序较多，项目实施周期较长，通常为 3-5 年，根据合同约定，公司需按里程碑交付研究成果并收取款项。在项目达到某一里程碑时，于资产负债表日按照提供劳务收入总额乘以累计里程碑进度扣除以前会计期间累计已确认提供劳务收入后的金额，确认当期提供劳务的收入。收入确认的依据为经客户确认的里程碑研究成果交接文件。

……

具体而言，对于正常进行中的项目，若双方历史合作过程中不存在合同终止情况，则按已经发生的成本金额等额确认收入或按已收款金额为限确认收入；若存在合同终止情况，则考虑到里程碑节点之后的收入确认证据在外部客观性方面的不足，已发生的成本能否得到补偿存在不确定性，因此基于谨慎性，不确认收入。

……

2、一次性交付成果的项目，适用终验法/时点法确认收入

公司仅向客户提供某项药品的部分阶段药学研究服务并最终一次性交付成果。此类服务项目合同由于研究内容较为单一，合同具体实施环节较少，项目实施周期较短，根据合同条款不能划分具体里程碑，或者合同条款未明确约定里程碑节点交付成果，公司仅在最终完成时一次性向客户交付成果。

对于一次性交付成果的项目，在签订合同后、后续研发服务开展前，将合同签订前已取得的研发成果一次性交付客户，并确认相应收入，收入确认的依据主要为经客户确认的研究成果交接文件。

具体而言，对于正常进行中的项目，若双方历史合作过程中不存在合同终止情况，则将未完工项目截止资产负债表日发生的相关支出确认为存货，同时根据可变现净值情况判断计提存货跌价准备；若存在合同终止情况，或项目进

展异常，则与该项目支出有关的经济利益很可能无法流入企业，则将未完工项目截止资产负债表日发生的相关支出全部计入当期损益。

……”

（五）主营业务收入季节波动情况

公司已在《招股说明书（申报稿）》“第八节 财务会计信息与管理层分析”之“十一、盈利能力分析”之“（一）营业收入分析”之“3、主营业务收入季节波动情况”中补充披露报告期内主营业务收入季节波动情况，具体如下：

“报告期内，公司主营业务收入季节波动情况如下：

单位：万元，%

项目	2022 年 1-6 月		2021 年度		2020 年度		2019 年度	
	金额	占比	金额	占比	金额	占比	金额	占比
第一季度	0.28	2.69	-	-	7.79	0.80	157.90	9.72
第二季度	10.26	97.31	-	-	731.44	75.37	1,111.97	68.43
第三季度	-	-	35.09	19.83	275.66	28.41	88.58	5.45
第四季度	-	-	141.88	80.17	-44.44	-4.58	266.49	16.40
合计	10.54	100.00	176.97	100.00	970.45	100.00	1,624.94	100.00

报告期内，公司主营业务收入包括技术开发、技术转让和技术服务类业务收入及乳康颗粒的销售收入。其中，技术开发、技术转让和技术服务类业务主要为客户提供的药物研究服务，公司在达到相应节点时确认收入。报告期内公司主营业务收入规模较小，具有偶发性。2019 年第二季度收入金额较大，系因为注射用埃索美拉唑钠项目当年 4 月取得药品注册批件，公司按照里程碑节点确认收入 13.20 万元，同时根据合同约定将未来十年**固定金额**的分红款一次性确认收入 965.33 万元。**2020 年度第二季度和第三季度相对较高，主要系中药 6 类新药“黄白通气颗粒”临床研究在 2020 年 4 月完成计划的病例数，并取得客户确认，累计完成 75%的履约进度，确认收入金额 708.11 万元，并在 2020 年 8 月完成统计报告和临床研究总结报告，累计完成 100%的履约进度，确认收入金额 275.66 万元。对于时点法确认收入的项目，因受项目特点、研发周期、研发难度等不同的影响，导致其确认收入的时间具有不确定性，并无季节性规律；公司对于按时段法确认收入的项目，依据合同约定和历史经验，将在资产负债表日处于里程碑节点之间的已经发生并预计能够得到补偿的劳务成本结转**

计入当期成本，按同等金额确认该阶段所提供的劳务收入，确认的劳务收入之和不应超过合同约定的金额，但由于公司目前聚焦于创新药研发，报告期内公司对外提供研发服务等业务均大幅减少，在每个资产负债表日确认收入与否对财务状况和经营成果的影响均较小，因此公司仅在达到里程碑节点和需对外提供财务报告的资产负债表日确认收入，因此使得公司时段法下的收入呈现集中于单一季度的特征。与此同时，由于公司整体主营业务收入规模较小，使得收入集中于单一季度的特征更为明显，各季度收入波动较大。”

二、发行人说明事项

（一）发行人对上述业务的定位、未来规划，相关收入认定为主营业务收入的依据

1、发行人对上述业务的定位、未来规划

公司现阶段聚焦于乙肝、肝癌等重大疾病领域，专注于创新药的研发及商业化，同时引进并开发一款国内临床未满足需求的癫痫药物。公司历史上委托研发主要为仿制药研发，在完成已签署的中药研发及委托研发合同后，将不再承接新的中药和仿制药研发业务。

2、相关收入认定为主营业务收入的依据

主营业务是指企业为完成其经营目标而从事的日常活动中的主要活动，技术开发、技术转让和技术服务均由公司技术人员完成，属于公司日常经营活动的一部分，且该业务在报告期内主要发生，构成公司报告期内收入的主要部分，因此公司将该类业务收入在报告期内划分为主营业务收入。

对于技术开发和技术服务类业务，公司为签署相关合同后，开始接受客户委托进行研发活动，因此公司将这两类业务的后续研发支出均计入营业成本；对于技术转让类业务，在签订技术转让合同之前，这些项目属于公司自主立项、为增强公司研发实力及项目储备的自有研发项目。这些项目通常在立项时并未明确是否会对外转让，对应的支出属于公司在进行研究与开发过程中发生的费用化支出，因此将其计入研发费用；在签订技术转让合同后，项目的研发支出有明确的合同对应，即接受客户委托继续提供研发服务，因此公司将后续支出计入营业成本。

报告期内，公司存续的技术转让项目只有 1 个苯磺酸氨氯地平片项目，研发投入金额分别为 64.09 万元、112.40 万元、43.44 万元**和 0.66 万元**，在签署合同后发生，因此全部计入营业成本，未计入研发费用。

根据公开披露信息，具有类似业务的上市公司对于此类业务的会计处理情况如下：

公司名称	股票代码	会计处理方式
阳光诺和	688621.SH	自主立项项目是公司自主选择的市场前景良好的研发标的项目，技术来源主要为公司自主研发。 自主立项项目前期由公司自行投入并计入研发费用，待开发到一定阶段后择机推荐给客户。自主立项研发项目在推荐至客户前，与客户不具有对应关系；在推荐至客户后，与客户签订技术服务合同，将前期已形成的研发成果交付至客户，并为客户提供研发标的的后续研发服务。
博瑞医药	688166.SH	对于创新药技术转让项目，通常立项时为自主研发项目，尚未明确是否会对外转让，相关支出计入研发费用，在签订技术转让合同后，项目后续的支出计入技术收入成本。
百诚医药	301096.SZ	公司业务包括自主研发技术成果转化与受托药品开发服务。其中自主研发技术成果转化项目在签订合同前发生的支出均计入当期研发费用，在项目取得一定的研发成果（或阶段性研发成果）后，根据客户的报价情况，将研发技术成果转化给客户并接受客户委托继续完成该药品后续研发等服务；签订合同后发生的成本才计入营业成本。
君实生物	688180.SH/ 01877.HK	2017 年公司技术转让及服务收入金额较大、毛利率较高，主要是向江苏泰康转让“重组人源抗 TNF-α 单克隆抗体注射液”50%权益及提供生产及工艺咨询确认的 4,742.01 万元收入金额较大，占 2017 年技术服务收入比重为 97.44%。“重组人源抗 TNF-α 单克隆抗体注射液”系由公司研发并于 2016 年 5 月获得药物临床试验批件的生物类医药产品，根据公司及其子公司共同与江苏泰康签订的合作开发协议，发行人向江苏泰康转让重组人源抗 TNF-α 单克隆抗体注射液 50%权益，并向其提供与之相关的生产和工艺咨询服务，发行人相应确认技术转让及服务收入 4,742.01 万元，上述业务主要为发行人现有技术成果的转让，该部分收入对应的研发支出已于发生时记入发行人的研发费用，因此该笔收入的毛利率较高，拉高了 2017 年的整体毛利率。
复旦张江	688505.SH	2019 年公司将自主研发的重组抗 VEGF 人源化单克隆抗体项目的全部权益对外转让，实现技术转让收入 2,990.00 万元，鉴于该项目前期研发投入均已计入研发费用，因此技术转让收入对应的毛利率为 100%。

综上，对于公司主营的技术开发、技术转让和技术服务类业务，公司在签订合同前后的支出分别计入研发费用和营业成本的会计处理与具有类似业务上市公司的会计处理一致，符合相关行业惯例。

（二）技术开发、技术服务两者之间有何区别，技术开发、技术服务的大

致周期，交付服务的具体形式及表现方式，采用完工百分比法/时段法确认收入是否符合新旧《企业会计准则》的规定

1、技术开发、技术服务两者之间有何区别

技术开发是指与客户之间就新药物、新技术、新产品的研究开发所订立的合同。根据《技术合同认定规则》的规定，技术开发合同的认定条件是：（1）有明确、具体的科学研究和技术开发目标；（2）合同标的为当事人在订立合同时尚未掌握的技术方案；（3）研究开发工作及其预期成果有相应的技术创新内容。

技术服务是指公司以自己现有的技术和研发团队为委托方解决特定技术问题，委托方接受工作成果并支付约定报酬的一项服务。

公司技术开发、技术服务两者之间的区别主要包括：

（1）标的物的性质不同

技术开发的标的物具有新颖性，主要突出一个“新”字，有创造性。

技术服务的标的物是解决特定技术问题的项目，主要是针对当前已有的技术，运用专业技术知识、经验和信息解决特定技术问题。

（2）研究内容不同

技术开发的内容是进行系统性、多环节、多方面的产品研究开发工作，通常一个技术开发项目主要包括：工艺筛选研究；工艺优化及中试验证；质量研究；稳定性研究；全套临床前药学注册申报资料；中试放大的生产和检验等多个环节和方面。

技术服务的内容是进行局部或单一环节的产品研发服务，通常一个技术服务项目的类型主要包括：1）临床试验服务项目，包括：确定临床研究单位，获取伦理批件；制定临床试验方案；临床试验登记及相关备案工作；组织临床试验；完成临床试验结束后的数据录入、数据管理、统计分析等工作，临床试验的总结资料；2）质量研究、检测等局部或单一环节的研发服务；**3）合作研发。**

报告期内，公司的技术开发、技术服务项目的研发内容参见“问题 13.1”之“二、发行人说明”之“（五）区分技术开发、技术转让和技术服务，说明报

告期内主要客户名称、产品/服务具体内容和金额”之“1、技术开发类业务”和“3、技术服务类业务”。

（3）专利和技术秘密成果的权属问题不同

技术开发过程中会形成专利或技术秘密成果，且其权属最终归委托方所有；技术服务仅提供服务，**一般情况下**不会形成专利或技术秘密成果，不涉及专利和技术秘密成果权属转移问题。

2、技术开发、技术服务的大致周期，交付服务的具体形式及表现方式

（1）技术开发、技术服务的大致周期

技术开发是委托方确定研发项目，对该项目就技术目标、技术内容、技术方法和路线等与公司签订研究开发委托合同，公司进行系统性、多环节、多方面的产品研究开发工作，按期完成研究开发工作并向委托方交付成果。因技术开发属于新技术的全流程研发，包括工艺筛选研究、工艺优化及中试验证、质量研究、稳定性研究、全套临床前药学注册申报、中试放大的生产和检验等多个环节和方面工作，因此研究开发周期较长，大致为 3 至 5 年。

技术服务是指公司以自己现有的技术和研发团队为委托方解决特定技术问题，委托方接受工作成果并支付约定报酬的一项服务。其服务内容包括检测、质量研究和临床试验等服务。检测、质量研究等服务因服务内容较为单一，因此服务周期一般在 1 年以内；临床服务项目需要完成从确定临床研究单位、获取伦理批件、组织临床试验及最终的数据录入、分析等工作，服务周期也较长，大致为 3 至 5 年；**合作研发服务的研发对象与技术开发类似，因此服务周期也较长，大致为 3 至 5 年**。

（2）交付服务的具体形式及表现方式

公司技术开发交付客户的成果表现方式主要包括研究方案、工艺验证报告、BE 实验报告、全套申报资料、生产批件等。

公司技术服务交付客户的技术服务成果表现方式主要包括临床研究计划和方案、统计分析报告、临床试验总结报告、药品质量检测报告等。

公司技术开发和技术服务交付形式基本一致，包括线上交付和线下交付，

具体交付形式如下：

1）线上交付形式：公司将技术服务成果直接通过电子邮件等方式向客户交付；

2）线下交付形式：公司将技术服务成果拷贝至硬盘等储存介质或形成纸质分析报告，再通过快递、专人送达、客户自取等方式向客户交付。

3、采用完工百分比法/时段法确认收入是否符合新旧《企业会计准则》的规定

（1）采用时段法确认收入满足新《企业会计准则》的规定

基于《企业会计准则第 14 号——收入》（财会[2017]22 号）（以下简称“新收入准则”）下，根据新收入准则第十一条，满足下列条件之一的，属于在某一时段内履行履约义务；否则，属于在某一时点履行履约义务：

1）客户在企业履约的同时即取得并消耗企业履约所带来的经济利益。

2）客户能够控制企业履约过程中在建的商品。

3）企业履约过程中所产出的商品具有不可替代用途，且该企业在整个合同期间内有权就累计至今已完成的履约部分收取款项。

公司按里程碑交付成果的药学研究服务项目，属于在某一时段内履行的履约义务，满足上述新收入准则的“客户在企业履约的同时即取得并消耗企业履约所带来的经济利益”之条件的，属于在某一时段内履行履约义务。

根据财政部于 2020 年 7 月 17 日发布的《收入准则应用案例——药品实验服务的收入确认》，“由于甲公司（CRO 公司，下同）实验过程中的资料和数据已实时提交给乙公司（客户，下同），且如果在甲公司履约的过程中更换其他企业继续进行药理药效实验，其他企业可以在甲公司已完成的工作基础上继续进行药理药效实验并提交实验报告，实质上无需重复执行甲公司累计已经完成的工作，因此，乙公司在甲公司履约的同时即取得并消耗了甲公司履约所带来的经济利益，甲公司提供的实验服务属于在某一时段内履行的履约义务。”

公司在提供药学研究服务前，会与客户在协议中明确约定交付研究成果的每个里程碑节点，当项目达到协议约定的里程碑或最终完成时，公司会及时将

对应阶段的成果资料形成纸质版盖章文件寄送客户或发邮件给客户确认。客户享有并控制药学研究服务过程中的所有知识产权、研究成果及研究资料，同时公司应遵守该等知识产权的保密及保存义务。如客户因故更换为其他药学研究服务机构来继续履行剩余药学研究服务时，其他药学研究服务公司可在公司提供给客户的工作成果基础上继续开展研究服务，无需重新执行，而且客户也可将公司和其他药学研究服务机构的工作成果同时作为药品注册资料进行申报。因此，公司在履行药学研究服务时，表明客户即取得并消耗公司履约所带来的经济利益。因此，此类项目合同属于在某一时段内履行的履约义务。

（2）公司采用完工百分比确认收入满足旧会计准则的规定

基于《企业会计准则第 14 号——收入》（财会[2006]3 号）（以下简称“原收入准则”）：

准则条款	在某一时段内履行履约义务的条件
根据原收入准则第十条	企业在资产负债表日提供劳务交易的结果能够可靠估计的，应当采用完工百分比法确认提供劳务的收入。公司与客户签订的技术开发及技术服务合同中会明确约定开发及服务的收费金额、结算方式等条款，因此公司提供劳务的收入金额能够可靠地计量。
根据原收入准则第十一条：提供劳务交易的结果能够可靠估计	提供劳务交易的结果能够可靠估计，主要是指：1）收入的金额能够可靠地计量；2）相关的经济利益很可能流入企业；3）交易的完工进度能够可靠地确定；4）交易中已发生和将发生的成本能够可靠地计量。 公司提供的劳务交易结果可以可靠估计，分析如下：1）合作协议明确约定研发服务的收费金额、结算方式等条款，因此收入金额能够可靠计量。2）公司在承接业务时评估相关风险，选择比较成熟规模较大的客户，预计相关经济利益很可能流入企业。3）公司在确定完工进度时，采用已经提供的劳务占预计提供劳务总量的比例，并结合研发成果里程碑判定完工进度，该进度能够可靠确定。4）公司建立了完善的内部工时统计制度和有效的财务报告制度，准确地计量每期发生的成本，并对剩余劳务将要发生的工作量作出合理地估计，即对已发生和将发生的员工成本能够可靠计量。

公司向客户提供的技术开发及技术服务是通过合同形式为制药企业和研发机构在药物研发过程中提供专业化服务，因此，技术开发及技术服务属于一项劳务交易。在原收入准则下，提供劳务交易的结果能够可靠估计时，应当采用完工百分比法确认劳务收入。

综上，公司采用时段法确认收入符合新旧《企业会计准则》的规定。

（三）项目形象进度是否得到客户确认及其客观性

公司在项目开展过程中，每一完工节点获得的实验方案、质量检测报告单、

实验结果数据及阶段性研究报告等均会通过邮件等形式发送给客户，并获取客户确认的资料交接单，在客户无异议后开展下一阶段工作。

综上，公司项目形象进度均已得到客户的确认，并具有客观性。

（四）认为已经发生的成本预计能够得到补偿的相关依据，报告期内是否存在已经发生的成本预计不能全部或部分得到补偿的服务合同，如有具体说明其原因和金额；2021 年 1-6 月技术开发、技术转让和技术服务存在负毛利的原因

1、认为已经发生的成本预计能够得到补偿的相关依据

根据原收入准则规定：“企业在资产负债表日提供劳务交易结果不能够可靠估计的，应当分别下列情况处理：

（1）已经发生的劳务成本预计能够得到补偿的，按照已经发生的劳务成本金额确认提供劳务收入，并按相同金额结转劳务成本。

（2）已经发生的劳务成本预计不能够得到补偿的，应当将已经发生的劳务成本计入当期损益，不确认提供劳务收入。”

同时根据 2021 年发布的《上海证券交易所会计监管动态》（2021 年第 5 期，以下简称“《监管动态》”）：“在各个里程碑节点间，履约进度通常无法合理确定，此时公司应当根据合同条款、历史经验、预期履约情况、客户信用情况等因素预计已发生成本能否得到合理补偿。若预计能得到补偿，则按照已发生成本金额确认收入，若预计不能得到补偿，应将已发生劳务成本计入当期损益，不确认相关收入。”

报告期内，由于公司药学研究服务客户主要为专业的制药企业，其均有完成药学研发的强烈预期，与公司有良好的合作意愿，具有良好信誉。对于正常进行中的项目，若双方历史合作过程中不存在合同终止情况，且在期后研发进度正常，能够顺利达到合同约定的里程碑节点，或者已经收取的款项能够覆盖已发生的成本，从而收回经济利益，因此属于“当履约进度不能合理确定时，公司已经发生的成本预计能够得到补偿的”情形，因此认为部分项目已经发生的成本预计能够得到补偿，在资产负债表日按照已经发生的成本金额或按已收款金额为限确认收入。

2、报告期内是否存在已经发生的成本预计不能全部或部分得到补偿的服务合同，如有具体说明其原因和金额

公司报告期内存在已经发生的成本预计不能全部或部分得到补偿的服务合同，具体项目情况如下：

单位：万元

序号	项目名称	报告期期末项目状态	报告期内已发生成本	报告期内已确认收入	预计不能全部或部分得到补偿的金额	预计不能全部或部分得到补偿的原因
1	麻痛颗粒	正在进行中	123.79	49.61	74.17	服务成本发生金额超过预期，预计无法在合同结算条款中得到全部或部分补偿
2	乙酰谷酰胺	正在进行中	49.62	42.50	7.12	服务成本发生金额超过预期，预计无法在合同结算条款中得到全部或部分补偿
3	苯磺酸氨氯地平	已结束	220.59	-40.00	260.59	服务成本发生金额超过预期，预计无法在合同结算条款中得到全部或部分补偿
4	其他项目	已终止	23.96	-	23.96	报告期内项目终止前发生的成本不能得到补偿，以及少量前期已完成项目发生的后续零星服务支出
合计		-	417.96	52.11	365.84	-

据上表所示，报告期内，公司已经发生的成本预计不能全部或部分得到补偿的原因主要为两个方面：

（1）报告期内，公司某些受托研发项目因技术条件、政策标准变化、未来市场预测等原因导致项目服务成本增加或终止，导致报告期已经发生的成本预计不能得到补偿。

（2）前期部分已结束的项目报告期内发生一些后续零星服务成本，因金额较小，在发生时直接计入当期成本。

3、2021 年 1-6 月技术开发、技术转让和技术服务存在负毛利的原因

公司技术开发、技术转让和技术服务业务收入确认原则为：（1）按里程碑交付成果的项目，适用完工百分比法/履约进度法确认收入；在资产负债表日，处于里程碑之间已经发生并预计能够得到补偿的，应将已经发生的成本确认为当期成本，按同等金额确认该阶段所提供的劳务收入；（2）一次性交付成果的项目，适用终验法/时点法确认收入。

2021 年 1-6 月，公司技术开发、技术转让和技术服务类项目**中存在部分**尚未达到下一里程碑确认时点、已经结束或者终止，且无法预计已发生成本能够得到补偿**的项目**，因此不确认当期劳务收入，并将当期提供的劳务成本结转计入营业成本，**以及前期部分已结束的项目报告期内发生一些后续零星服务成本，因金额较小，在发生时直接计入当期成本**，因此导致 2021 年 1-6 月技术开发、技术转让和技术服务业务存在**部分**负毛利**项目**。相关项目的具体情况见下表：

单位：万元

项目名称	毛利金额	状态
苯磺酸氨氯地平片	-34.64	由于工作量的非预期增加，导致该部分增量工作预期不会得到补偿
麻痛颗粒	-20.23	服务成本发生金额超过预期，预计无法在合同结算条款中得到全部或部分补偿
牛贝消核颗粒	-14.00	客户未按照合同约定按时付款，且历史上存在较多终止合同与退款情况，预期无法带来经济利益
葛蓝心宁	-12.40	项目已终止，已发生的成本无法得到补偿
恩格列净片	-9.27	该项目一直未能顺利交接，项目进展缓慢且有退款条款，预期无法带来经济利益
乙酰谷酰胺	-3.48	服务成本发生金额超过预期，预计无法在合同结算条款中得到全部或部分补偿
其他项目	-0.21	已结束或终止的项目发生的后续零星服务支出
合计	-94.23	-

（五）区分技术开发、技术转让和技术服务，说明报告期内主要客户名称、产品/服务具体内容和金额

报告期内，公司技术开发、技术转让和技术服务收入分别为 **1,296.55** 万元、**964.57** 万元、**176.97** 万元**及 10.54 万元**。技术开发、技术转让和技术服务在报告期内主要客户名称、产品/服务具体内容和金额情况如下：

1、技术开发类业务

单位：万元

主要客户名称（甲方）	项目名称	合同金额	2022 年 1-6 月确认收入	2021 年确认收入	2020 年确认收入	2019 年确认收入	产品/服务具体内容
广州必贝特医药技术有限公司	化学新药 BEBT-260 制剂研究	185.00	-	-	18.50	143.73	甲方委托公司研究“化学新药 BEBT-260 制剂”项目。公司需完成以下服务内容：（1）BEBT-260 项目制剂工艺筛选研究；（2）BEBT-260 制剂工艺优化及中试验证；（3）BEBT-260 制剂的质量研究、杂质研究及质量标准制定；（4）BEBT-260 制剂稳定性研究；（5）本品全套临床前符合最新版注册要求的制剂药学注册申报资料；（6）制剂中试放大 3 批的生产和检验，产品应合格。
	注射用 BEBT-908 临床用药稳定性试验	35.09	-	35.09	-	-	甲方委托公司进行化学药品注射用 BEBT-908 临床试验用药的稳定性试验研究。公司需要向甲方提供注射用 BEBT-908 临床试验用药的稳定性研究资料，包括：短期偏离贮藏条件的稳定性试验、影响因素试验；三批样品的加速及长期稳定性试验资料。
陕西西岳制药有限公司	乙酰谷酰胺原料药药学研究开发	85.00	-	-	8.30	34.20	甲方委托公司研究乙酰谷酰胺原料药药学研究开发项目。公司需完成以下服务内容：（1）乙酰谷酰胺原料药合成工艺研究；（2）乙酰谷酰胺原料药质量研究及制定质量标准；（3）符合 NMPA 原料药登记要求的全套研究资料；（4）完成 3 批中试交接生产。
	赖氨匹林原料药药学研究开发	75.00	2.18	0.55	9.88	24.88	甲方委托公司研究开发赖氨匹林原料药药学研究开发项目。公司需完成以下服务内容：（1）赖氨匹林原料药合成工艺研究；（2）

主要客户名称（甲方）	项目名称	合同金额	2022 年 1-6 月确认收入	2021 年确认收入	2020 年确认收入	2019 年确认收入	产品/服务具体内容
							赖氨匹林原料药质量研究及制定质量标准；（3）符合 NMPA 原料药登记要求的全套研究资料；（4）完成 3 批中试交接生产。
迪康药业	注射用埃索美拉唑钠（40mg）	1,614.00	-	-	-	978.53	甲方委托公司研究开发注射用埃索美拉唑（40mg）项目。公司需完成以下服务内容：（1）负责注射用埃索美拉唑（40mg）产品的研制、注册申报及全套申报资料撰写工作；（2）负责研制和交接埃索美拉唑钠原料及冻干粉针的小试、中试工艺；（3）负责协助甲方申报生产前的工艺验证工作及申报过程中的技术答辩和有关资料的补充；（4）协助甲方完成注册申报及获得产品的《药品注册批件》。
广东奇方	中药 6 类新药牛贝消核颗粒	84.80	-	84.80	-	-	甲方委托公司研究开发中药 6 类新药“牛贝消核颗粒”项目。公司需完成以下服务内容：（1）工艺筛选研究；（2）提取工艺研究优化及中试验证；（3）制剂工艺研究优化及中试验证；（4）质量研究及质量标准制定；（5）不低于 36 个月的稳定性研究；（6）本品全套临床前药学注册申报资料；（7）中试放大 3 批的生产和检验，产品应合格。
西安阿房宫药业股份有限公司	**中药经典名方小续命汤（颗粒）的研究**	**524.00**	**2.77**	**6.53**	**7.54**	**28.14**	**甲方委托公司研究开发“中药经典名方小续命汤（颗粒）”项目。公司需完成以下服务内容：（1）物质基准研究；（2）提取工艺研究优化及中试验证；（3）制剂工艺研究优化及中试验证；（4）物质基准和制剂的质量研究及质量标准制定；（5）稳定性研究；（6）非临床安全性评价；（7）本品全**

主要客户名称（甲方）	项目名称	合同金额	2022 年 1-6 月确认收入	2021 年确认收入	2020 年确认收入	2019 年确认收入	产品/服务具体内容
							套注册申报资料；（8）中试放大 3 批的生产和检验，产品应合格。
泰州乐耶智能科技合伙企业（有限合伙）	中药 6 类新药麻痛颗粒	120.00	-	-	26.57	23.04	甲方委托公司研究开发“中药 6 类新药麻痛颗粒”项目。公司需完成以下服务内容：（1）工艺筛选研究；（2）提取工艺研究优化及中试验证；（3）制剂工艺研究优化及中试验证；（4）质量研究及质量标准制定；（5）稳定性研究；（6）本品全套临床前药学注册申报资料；（7）中试放大 3 批的生产和检验，产品应合格。
合计		2,722.89	4.95	126.97	70.79	1,232.52	

2、技术转让类业务

单位：万元

主要客户名称（甲方）	项目名称	合同金额	2022 年 1-6 月确认收入	2021 年确认收入	2020 年确认收入	2019 年确认收入	产品/服务具体内容
珠海同益制药有限公司	苯磺酸氨氯地平片	500.00	-	50.00	-90.00	-	公司将其拥有苯磺酸氨氯地平片（5mg）项目的技术秘密所有权转让甲方。内容包括：（1）氨氯地平片的临床批件；（2）氨氯地平片的 BE 研究资料；（3）氨氯地平片的全套注册生产申报资料；（4）获得药品生产批件。
合计		500.00	-	50.00	-90.00	-	

3、技术服务类业务

单位：万元

主要客户名称（甲方）	项目名称	合同金额	2022 年 1-6 月确认收入	2021 年确认收入	2020 年确认收入	2019 年确认收入	产品/服务具体内容
山东丹红制药有限公司	中药 6 类新药“黄白通气颗粒”临床研究	1,168.80	-	-	983.77	-	甲方委托公司完成“中药 6 类新药黄白通气颗粒”的临床 II 期试验。公司具体服务内如包括：（1）确认临床研究单位，获取伦理批件；（2）协助甲方完成临床试验登记及相关备案工作（3）完成合格病例数不少于 200 例的随机对照 II 期临床试验病例入组和出组工作（4）完成临床试验结束后的数据录入、数据管理、统计分析等工作，提交甲方临床试验的总结资料。
西安天一秦昆制药有限责任公司	归芪养血益气口服液、蓉仙口服液、补脾消积口服液标准修订研究	53.00	-	-	-	50.00	甲方委托公司进行归芪养血益气口服液、蓉仙口服液、补脾消积口服液药品质量标准补充研究。主要服务内容为：在合同品种已有质量标准的基础上按照其标准转正颁布件中审批结论内容进行相应的研究，提供并完成现行质量标准。
	盐酸莫西沙星第 3 次补充研究	8.48	-	-	-	8.00	甲方委托公司对甲方申请注册的盐酸莫西沙星项目进行补充研究。主要服务内容为：在甲方开发的盐酸莫西沙星项目研究基础上，根据《药审补字【2018】第 3383 号》要求开展部分试验研究及相关资料撰写，以 CDE 的技术审核。
北京长益荣鑫科技发展	**甲磺酸倍他司汀原料收入**	**30.00**	**4.72**	-	-	-	**甲方委托公司提供甲磺酸倍他司汀原料药研发有关技术顾问服务。公司具体服务包括：（1）完成甲磺酸倍他司汀原料药合成评估报告、开发计划；（2）作为技术顾问按时间为甲方提供技术和注册法规咨询、指导服务。**

主要客户名称（甲方）	项目名称	合同金额	2022 年 1-6 月确认收入	2021 年确认收入	2020 年确认收入	2019 年确认收入	产品/服务具体内容
有限公司	甲磺酸倍他司汀制剂收入	5.00	0.47	-	-	-	甲方委托公司提供甲磺酸倍他司汀制剂研发有关技术顾问服务。公司具体服务包括：（1）完成甲磺酸倍他司汀制剂工艺评估报告、开发计划；（2）作为技术顾问按时间为甲方提供技术和注册法规咨询、指导服务，协助甲方取得 CDE 颁发药品注册证。
西安国康瑞金制药有限公司	地塞米松粒度分布检测服务	0.30	0.28	-	-	-	甲方委托公司进行样品检测服务相关事宜。主要服务内容为：进行地塞米松粒径分布测定，向甲方提供检测数据或系统报告。
西安远大德天药业股份有限公司	滑石粉检测	0.13	0.12	-	-	-	甲方委托公司进行样品检测服务相关事宜。主要服务内容为：进行地塞米松粒径分布测定，向甲方提供检测数据或系统报告。
-	其他项目	6.36	-	-	-	6.03	-
合计		1,272.07	5.59	-	983.77	64.03	

三、中介机构的核查程序及核查意见

（一）核查发行人采用完工百分比法确认相关收入是否符合《企业会计准则》的规定，并发表明确意见

1、核查程序

针对上述要求，保荐机构和申报会计师执行了以下核查程序：

（1）查阅了《企业会计准则》及应用指南等相关规定，判断发行人对收入确认的会计处理是否符合《企业会计准则》相关规定；

（2）了解、评价发行人收入确认相关的内部控制，对重要的控制点进行控制测试，评价相关内控设计的合理性及执行的有效性；

（3）获取收入相关的合同及凭证，检查合同关键条款以及合同实际执行情况等，确认发行人的收入确认会计政策是否符合《企业会计准则》的规定以及是否与合同约定及实际执行情况相匹配；

（4）查询同行业可比公司的收入类型及相关会计政策，分析发行人与同行业可比公司的可比性；

（5）针对新收入准则，复核发行人对新的会计政策的评估过程及结论的合理性，检查发行人在适用新收入准则后收入确认账务处理、列报及披露的改变，判断实施新收入准则在业务模式、合同条款、收入确认等方面产生的影响。

2、核查意见

经核查，保荐机构和申报会计师认为：

发行人采用完工百分比法确认相关收入的会计处理符合《企业会计准则》的规定。

（二）核查报告期内发行人收入的真实性、准确性、截止性，具体说明核查过程和比例，并发表明确意见

1、核查程序

针对营业收入的真实性、准确性、截止性，保荐机构、申报会计师执行了以下核查程序：

（1）了解与收入确认相关的关键内部控制，获取了公司制定的销售与收款相关的一系列内控制度，查看了其中定价机制、服务成果交付、收款等关键控制的设计情况，访谈了公司管理层和财务人员等，同时，对关键控制点和销售循环实施穿行测试及控制测试，测试其内部控制执行是否有效；

（2）获取发行人收入明细，选取样本检查销售合同，了解合同中关于研发服务成果交付、收款、违约责任等约定双方权利义务的条款，向管理层访谈，了解公司收入确认情况是否符合企业会计准则规定。同时，比较发行人收入确认政策是否与同行业可比公司存在明显差异。了解主要合同条款或条件，并结合收入准则的相关规定判断发行人收入确认方法是否适当；

（3）对销售收入进行真实性测试，以抽样方式检查与销售收入确认相关的支持性文件，包括销售合同审批单、销售合同、发票、服务成果交接确认文件、收款记录等；

（4）针对新收入准则，复核发行人对新的会计政策的评估过程及结论的合理性，检查发行人在适用新收入准则后收入确认账务处理、列报及披露的改变，判断实施新收入准则在业务模式、合同条款、收入确认等方面产生的影响；

（5）网络查询发行人主要客户的工商信息，并对其进行函证和实地走访或者视频访谈，询问其与发行人交易的合作背景及年限、合同主要条款及履行情况、定价方式、项目验收情况、具体结算方式以及信用政策等；将访谈了解到的发行人与其客户交易的内容、规模与销售合同主要条款、确认的销售金额等进行比对，检查是否存在重大不一致的情形，以及发行人及其控股股东、实际控制人、董事、监事、高级管理人员与其主要客户是否存在关联方关系情况。

保荐机构报告期各期的函证和访谈情况如下：

单位：万元，%

项目	2022 年 1-6 月	2021 年	2020 年	2019 年
走访对应收入	10.99	178.52	952.28	1,312.93
发函对应收入	11.39	178.52	983.50	1,609.95
营业收入	11.39	178.52	983.50	1,625.90
走访比例	96.48	100.00	96.83	80.75
发函比例	100.00	100.00	100.00	99.02

项目	2022 年 1-6 月	2021 年	2020 年	2019 年
回函比例	100.00	100.00	99.35	97.41
回函可确认收入金额	11.39	178.52	977.12	1,568.25

申报会计师报告期各期的函证和访谈情况如下：

单位：万元，%

项目	2022 年 1-6 月	2021 年	2020 年	2019 年
走访对应收入	10.99	178.52	978.86	1,335.97
发函对应收入	11.39	178.52	983.29	1,438.76
营业收入	11.39	178.52	983.50	1,625.90
走访比例	96.48	100.00	99.53	82.17
发函比例	100.00	100.00	99.98	88.49
回函比例	100.00	100.00	100.00	98.42

（6）对报告期各期收入确认情况进行截止性测试，核查是否存在收入跨期的情况；

（7）取得发行人实际控制人及其控制的其他企业，以及发行人董事、监事、高级管理人员的银行资金流水，核查上述关联方是否存在代发行人收取款项的情形。

2、核查意见

经核查，保荐机构和申报会计师认为：

发行人报告期内营业收入真实、准确且收入确认的时点符合《企业会计准则》的规定。

问题 13.2

根据招股说明书，2019 年 4 月公司为迪康药业提供研发服务的注射用艾司奥美拉唑钠 40mg 药品获批上市，根据协议约定，产品上市后十年内获取固定分红合计 1,368.00 万元。2019 年发行人一次性确认对迪康药业销售收入 978.53 万元。2020 年 3 月 20 日，双方约定豁免第一年 127.20 万元产品分红义务，剩余分红 1,240.80 万元按协议约定继续支付，并计入长期应收款。

请发行人说明：（1）发行人收到迪康药业支付的研发费用及分红款的会计处理，自合同签订以来各年发行人对该合同项下确认的收入及成本金额、毛利

率情况，发行人为迪康药业提供研发服务的具体时间；（2）结合合同约定的风险承担方式，说明发行人将未来十年的分红款于 2019 年一次性确认收入是否符合《企业会计准则》的规定和行业惯例，将来相关产品是否存在被勒令撤市、黑框警告、停止生产和销售情形导致分红款收回风险；（3）折现率的确定方法及合理性，2020 年发行人豁免 127.20 万元产品分红义务的原因与考虑及相应会计处理；（4）各期迪康药业是否正常支付分红款，发行人长期应收款是否存在坏账风险。

请保荐机构、申报会计师核查发行人对上述合同收入确认方法的准确性、长期应收款的坏账风险，并发表明确意见。

【回复】

一、发行人说明

（一）发行人收到迪康药业支付的研发费用及分红款的会计处理，自合同签订以来各年发行人对该合同项下确认的收入及成本金额、毛利率情况，发行人为迪康药业提供研发服务的具体时间

1、发行人收到迪康药业支付的研发费用及分红款的会计处理

公司在报告期内对于收到迪康药业支付的研发费用及分红款会计处理如下：

（1）达到里程碑节点确认研发收入时

借：应收账款

贷：主营业务收入

应交税费—应交增值税（销项税）

（2）收到迪康药业支付的研发费用时

借：银行存款

贷：应收账款

（3）达到合同约定分红确认时点

借：长期应收款

贷：主营业务收入

长期应收款—未实现融资收益

（4）收到迪康药业支付的分红款时

借：银行存款

贷：长期应收款

2、自合同签订以来各年发行人对该合同项下确认的收入及成本金额、毛利率情况，发行人为迪康药业提供研发服务的具体时间

2012 年 9 月，四川迪康科技药业股份有限公司（以下简称“四川迪康”）与公司签订《埃索美拉唑钠（冻干粉针、肠溶片）产品合作合同》，合同约定发行人负责埃索美拉唑钠原料药、注射用埃索美拉唑钠（40mg）及埃索美拉唑钠肠溶片（20mg）的全部研制及注册申报工作，四川迪康支付相应的研发费用 330 万元，其中原料药批件的研发费用分摊到注射用埃索美拉唑钠（40mg）及埃索美拉唑钠肠溶片（20mg）中，并且上述两项产品按照 4:6 的比例分摊研发费用，即 132 万元和 198 万元。同时合同约定产品获批后十年内双方共同拥有产品的《药品注册批件》，产品上市后十年内按双方协议进行产品分红。

2015 年 4 月，四川迪康、发行人与迪康药业签署《埃索美拉唑钠（冻干粉针、肠溶片）协议》，约定因重组事宜，四川迪康将原有业务转让给迪康药业。

2016 年 4 月，迪康药业与发行人签署《关于埃索美拉唑钠肠溶片（20mg）的<技术转让（技术秘密）合同>补充协议》，双方经协商同意终止原合作合同中埃索美拉唑钠肠溶片（20mg）的合作，该项目金额为 198 万元；原合同中约定的注射用埃索美拉唑钠（40mg）及埃索美拉唑钠原料药正常履行，该项目金额为 132 万元。（注：埃索美拉唑钠后更名为艾司奥美拉唑钠）

2019 年 4 月，迪康药业全资子公司重庆迪康长江制药有限公司获国家药监局签发的注射用艾司奥美拉唑钠（40mg）药品注册批件，批件号：2019S00302，药品批准文号：国药准字 H20193100。

自合同签订以来各年公司对该合同项下确认的收入及成本金额、毛利率情况如下：

单位：万元，%

项目	2022年1-6月	2021年度	2020年度	2019年度	2018年度	截至2017年12月31日	合计
收入	-	-	-	978.53	107.55	118.80	**1,204.88**
成本	-	-	0.80	0.94	23.92	150.76	**176.41**
毛利率	-	-	-	99.90	77.76	-26.90	**85.36**

公司与迪康药业签订合同后，按照合同约定的技术要求对注射用艾司奥美拉唑钠（40mg）药品进行研发，截至 2017 年 12 月 31 日，该产品成本发生额为 150.76 万元。同时，2017 年该产品已提交全套报资料，达到收入确认的里程碑节点。对于该类无需进行等效性试验的药物研发项目，在提交全套报资料时，公司按照里程碑节点（即合同金额的 90%）确认收入 118.80 万元，导致截至 2017 年 12 月 31 日该产品毛利率为负数。

2018 年，公司与迪康药业签订了艾司奥美拉唑钠及制剂增加研究的专项技术服务合同，合同约定根据最新的药品审评技术要求，增加部分试验研究及相关资料的撰写工作，使研究项目符合最新的技术指导原则。公司于 2018 年完成研究内容并向迪康药业交付全套研究资料及药品检验报告。因此公司 2018 年一次性确认收入 107.55 万元，导致 2018 年度该产品毛利率上升。

2019 年 4 月，迪康药业获得注射用艾司奥美拉唑钠（40mg）药品的注册批件，根据公司收入政策规定，公司确认该产品 100%收入。公司 2017 年已经确认该产品收入 118.80 万元（即合同金额的 90%），因此本年该产品按照里程碑节点确认合同剩余收入 13.20 万元（即合同金额的 10%）。同时根据合同约定，产品获得注册批件并批准上市后，公司享有未来十年的固定分红权。此时，公司判断将未来十年分红款一次性确认收入满足“包含可变对价的交易价格，应当不超过在相关不确定性消除时累计已确认收入极可能不会发生重大转回的金额”的收入确认条件，因此公司在 2019 年 4 月将未来十年的分红款一次性确认收入 965.33 万元，导致 2019 年度毛利率较高。

公司将与迪康药业签订的注射用艾司奥美拉唑钠（40mg）产品研发服务按里程碑法分期确认收入，同时将产品上市后未来十年分红款在迪康药业获得药品注册批件时一次性确认收入的原因如下：

公司签订的注射用艾司奥美拉唑钠（40mg）产品合作研发合同，符合按里

程碑交付成果的药学研究服务项目，属于在某一时段内履行的履约义务。合同对价分为两部分，一部分为注射用艾司奥美拉唑钠（40mg）产品的研发服务费，另一部分为产品上市后未来十年的固定金额分红款。

根据新收入准则：“企业应当根据合同条款，并结合其以往的习惯做法确定交易价格。在确定交易价格时，企业应当考虑可变对价、合同中存在的重大融资成分、非现金对价、应付客户对价等因素的影响。” “合同中存在可变对价的，企业应当按照期望值或最可能发生金额确定可变对价的最佳估计数，但包含可变对价的交易价格，应当不超过在相关不确定性消除时累计已确认收入极可能不会发生重大转回的金额。企业在评估累计已确认收入是否极可能不会发生重大转回时，应当同时考虑收入转回的可能性及其比重。”

根据合同条款约定，未来十年的分红款能否计入交易价格，取决于注射用艾司奥美拉唑钠（40mg）产品是否能够获得药品注册批件，其结果具有较大的不确定性，不满足“在相关不确定性消除时累计已确认收入极可能不会发生重大转回的金额”的相关要求，基于谨慎性，公司在确认里程碑收入时，未将其计入收入金额。2019 年，成都迪康获得注射用艾司奥美拉唑钠（40mg）药品的注册批件，并单独拥有该注册批件的所有权。此时，公司拥有了未来十年的固定分期收款权利，满足相关商品的控制权转移要素，因此 2019 年公司一次性确认了分红款收入。但是考虑到分红款一次性确认收入时的里程碑节点与合同中剩余 10%确认收入的里程碑节点相同，即均为取得生产批件，因此公司将 2019 年分红款一次性确认的收入归类到“完工百分比法/履约进度法”中。

（二）结合合同约定的风险承担方式，说明发行人将未来十年的分红款于 2019 年一次性确认收入是否符合《企业会计准则》的规定和行业惯例，将来相关产品是否存在被勒令撤市、黑框警告、停止生产和销售情形导致分红款收回风险

1、结合合同约定的风险承担方式，说明发行人将未来十年的分红款于 2019 年一次性确认收入是否符合《企业会计准则》的规定和行业惯例

公司与成都迪康签订合同约定如下：

合同项目	合同条款约定
合作内容	第二条之1.合作技术内容：乙方负责本项目产品的研制、注册申报及全套申报资料撰写工作；负责研制和交接埃索美拉唑钠原料及冻干粉针、肠溶片的小试、中试工艺；负责研究资料的真实性并协助甲方申报生产前的工艺验证工作及申报生产过程中的技术答辩和有关资料的补充；协助甲方完成注册申报及获得产品的《药品注册批件》。
合作方式	第二条之4.合作方式：乙方完成合作产品的全部研发工作，以甲方名义向国家食品药品监督管理局申请合作产品的新药证书及生产批文,合作产品获批后十年内知识产权由甲乙双方共同享有。甲方按本合同第五条约定的方式向乙方支付合作产品的研发费用。乙方按本合同第六条约定的方式进行产品分红。
研发费用	第五条之1.研发费总额及比例：本项目所含埃索美拉唑钠原料、注射用埃索美拉唑钠（40mg）埃索美拉唑钠肠溶片（20mg）三个批件的研发费用合计为人民币参佰参拾万元整（RMB330万）.其中原料批件的研发费用分摊到两个制剂中，并且针剂和片剂按4:6比例计算研发费用，则针剂的研发费用合计为人民币壹佰参拾贰万元整（RMB132万），片剂的研发费用合计为人民币壹佰玖拾捌万元整（RMB198万）2.研发费支付方式（1）因本项目产品〈针剂、片剂）研发周期不同以致最终获得国家食品药品监督管理局颁发的注册批件的时间不同,甲方向乙方按产品获批时间分别支付对应获批产品的研发费用。（2）为了支持乙方的研发工作，甲方按下述方式向乙方提前支付部分研发费用
产品分红	第六条之1.产品分红方式及比例：本项目任一产品的分红均在获得国家食品药品监督管理局批准上市后进行。本项目产品未获批准,除乙方按合同规定退还甲方已支付的全部研发费用外,均不进行分红。乙方享有的任一分红产品，十年内产品分红按下述条款进行，十年后乙方不再分红,相应产品的所有产权完全归甲方所有。十年分红周期按本项目产品（针剂、片剂）各自上市时间分别计算。本项目产品获得批准上市后，十年内乙方的分红方式及比例如下：（1）针剂（40mg）本项目针剂上市后前5年，乙方获得产品固定分红共计人民币捌佰肆拾捌万元整（RMB848万）产品固定分红的总额在前5年各年度的分配比例分别为：第一年为15%，第二年至第四年各为20%,第五年为25%。本项目针剂上市后第六年至第十年，乙方每年获得产品固定分红为人民币壹佰零肆万元整（RMB104万）
成果归属	第七条之1,本项目产品由甲方作为药物注册申请人，国家食品药品监督管理局颁布《药品注册批件》在上市十年内属于双方共同拥有无形资产.十年后归甲方单独拥有，乙方不再对本合同约定的产品和技术提出任何形式的权利主张。2.本项目产品获批后，产品由甲方负责生产。生产批件署名为甲方名称。
风险承担	第十条之1.本项目未获得国家食品药品监督管理局颁发《药品注册批件》，责任归乙方承担，甲方不再向乙方继续支付任何研发费用，乙方全额退还甲方已支付的研发费。 2.如本项目产品上市后,由于在国内外临床使用过程中出现问题导致国内勒令撤市，其责任由双方共担，合同自动终止。4.在本合同履行过程中,由于药物严重不良反应事件导致国家食品药品监督局要求在说明书中标注黑框警告，甲乙双方需就产品分红额度重新进行协商。因严重不良反应被国家食品药品监督管理局强制要求停止生产和销售时,则产品分红自动终止，甲方不承担违约责任，产品产权由双方重新协商。

根据上述合同主要条款，从合作内容和合作方式可以看出，公司（乙方）为迪康（甲方）提供药品研发服务，整个研发服务的对价包含了研发阶段需要支付的研发费用和获批后需要支付的分红款，同时结合研发费用和产品分红条

款可以看出，研发费用和产品分红只是在支付的条件方面存在一定的差异，但是合同金额已经确定，根据新收入准则：“企业应当根据合同条款，并结合其以往的习惯做法确定交易价格。在确定交易价格时，企业应当考虑可变对价、合同中存在的重大融资成分、非现金对价、应付客户对价等因素的影响”，对药品研发服务而言，公司药品研发服务的成本高于合同约定的研发阶段支付的费用，因此交易价格已经考虑了该分红款，因此分红款系研发服务的可变对价，从成果归属和风险承担条款可以看出，虽然协议约定双方十年内共同拥有无形资产权力，但协议亦规定本项目产品由甲方作为药物注册申请人，公司在药品注册批件上并未署名，且由迪康负责生产，迪康拥有该无形资产的实质性权力，不存在十年后交割该注册批件的可能性，上述合同条款客观上属于格式化条款和保护性条款，主要系公司为了保障自身未来十年稳定收款的权利所制定，并未影响双方在该产品上享有的权利和承担的义务，公司在帮助甲方取得产品的《药品注册批件》时即已完成了履约义务和交付，无后续的权利和义务，因此该约定类型本质上属于分期收款。

根据新收入准则“合同中存在可变对价的，企业应当按照期望值或最可能发生金额确定可变对价的最佳估计数，但包含可变对价的交易价格，应当不超过在相关不确定性消除时累计已确认收入极可能不会发生重大转回的金额。企业在评估累计已确认收入是否极可能不会发生重大转回时，应当同时考虑收入转回的可能性及其比重。”

根据合同条款约定，未来十年的分红款能否计入交易价格，取决于注射用艾司奥美拉唑钠（40mg）产品是否能够获得药品注册批件，该项目属于原化学药品注册分类中的6类药品，即“已有国家药品标准的原料药或者制剂”，在研究过程中严格按照法规要求进行研究，小试、中试过程顺利，未出现不利情况，且该仿制药属于注射剂，注射剂仿制药不用做临床试验，后期审评注重药学研究，如有研究不完善仅需补充研究即可，不会出现退审情况，总体研发风险可控，但随着研发期间药品审批注册制度的改革和审评要求的变化，其结果具有一定的不确定性，不满足“在相关不确定性消除时累计已确认收入极可能不会发生重大转回的金额”的相关要求，因此基于谨慎性，公司在确认里程碑收入时，未将其计入收入金额。2019年4月，成都迪康获得注射用艾司奥美拉唑钠（40mg）药品的注册批件，并单独拥有该注册批件的所有权。此时，公司拥有

了未来十年的固定分期收款权利，满足相关商品的控制权转移要素，因此2019年公司一次性确认了分红款收入。

2、将来相关产品是否存在被勒令撤市、黑框警告、停止生产和销售情形导致分红款收回风险

注射用艾司奥美拉唑钠的原研药及仿制药上市以来，国内外均未出现相关产品因为安全性问题导致勒令撤市情况。且自 2019 年 4 月迪康药业该产品获批上市以来，也未出现相关产品因为安全性问题导致勒令撤市情况，说明本品发生不良反应导致国家食品药品监督局要求在说明书中标注黑框警告或者因严重不良反应被国家食品药品监督管理局强制要求停止生产和销售的概率极低，从而导致分红款收回风险也较低。

（三）折现率的确定方法及合理性，2020 年发行人豁免 127.20 万元产品分红义务的原因与考虑及相应会计处理

1、折现率的确定方法及合理性

根据《企业会计准则应用指南》第 8 号第三条，折现率的确定通常应当以该资产的市场利率为依据。无法从市场获得的，可以使用替代利率估计折现率。替代利率可以根据加权平均资金成本、增量借款利率或者其他相关市场借款利率作适当调整后确定。调整时，应当考虑与资产预计未来现金流量有关的特定风险以及其他有关货币风险和价格风险等。

公司认为该笔长期应收款属于债权性质的融资，其回收风险较低，项目未来现金流量风险水平也较低；同时由于银行同期贷款基准利率或贷款市场报价利率系各公司主体参与经济活动可参考的外部融资成本，具有很强的参考性；公司通过对比债权融资成本（如银行短期借款利率 4.35%）以及向关联方红豆杉科技提供资金拆借的借款利率 4.75%（1 至 5 年同期银行贷款基准利率）等情形来进行综合判断。

结合以上考虑，公司决定选择 5 年以上同期中国人民银行贷款基准利率 4.90%作为分红款计算的折现率。同时公司认为上述考虑以及选择 4.90%作为折现率是具有合理性的。

2、2020 年发行人豁免 127.20 万元产品分红义务的原因与考虑及相应会计处理

（1）2020 年发行人豁免 127.20 万元产品分红义务的原因与考虑

根据公司与迪康药业签订的产品合作协议约定，注射用艾司奥美拉唑钠 40mg 药品项目研发完成后，迪康药业获得该产品的《药品注册批件》。在该产品获得国家食品药品监督管理局批准上市后的十年内，公司享有该产品的分红权。具体约定为：产品上市后前 5 年，公司获得产品固定分红共计人民币 848.00 万元。产品固定分红的总额在前 5 年各年度的分配比例分别为：第一年为 15%，第二年至第四年各为 20%，第五年为 25%；产品上市后第六年至第十年，公司每年获得产品固定分红为人民币 104.00 万元。

迪康药业于 2019 年 4 月获得该产品的《药品注册批件》，并经国家食品药品监督管理局批准上市，但由于产品销售需要向各省药品招标办申请挂网，且药品市场开发周期比较长，需要投入大量的市场开发成本，预期利润在产品上市第一年会受到影响。因此，迪康药业在 2019 年 12 月与公司协商一致，双方签订备忘录，并于 2020 年 3 月签订了豁免协议，同意对产品上市第一年的约定分红 127.20 万元予以豁免。

（2）2020 年公司豁免 127.20 万元产品分红义务相应会计处理

根据上述情况，公司对包含可变对价的交易价格进行充分考虑，预计除第一年的豁免分红外，剩余分红款满足“累计已确认的收入极可能不会发生重大转回”的确认条件，因此，公司在 2019 年确认产品分期收款收入时，已经考虑了第一年豁免分红款 127.20 万元，2020 年对第一年豁免情况无需做会计处理。

（四）各期迪康药业是否正常支付分红款，发行人长期应收款是否存在坏账风险

1、各期迪康药业是否正常支付分红款

截至本问询回复出具日，除与公司约定的豁免第一年产品分红义务外，迪康药业已按照合同约定支付第二年、第三年应付分红款各 169.60 万元，剩余款项尚未到达支付节点。

2、发行人长期应收款是否存在坏账风险

截至本问询回复出具日，除公司与迪康药业约定豁免分红款外，迪康药业已按照分红计划向公司按期足额支付应支付款项。

公司对债务人迪康药业的偿债能力进行了评估：（1）迪康药业为国资控股的上市公司汉商集团股份有限公司（600774.SH）子公司，其生产经营活动正常；（2）根据中国裁判文书网、工商网站显示，未发现迪康药业存在影响其偿债能力的重大诉讼事件。

目前迪康药业经营正常，未发现影响其后续偿债能力情况，且迪康药业已支付了第二年、第三年的分红款，双方往来款项核对一致，未来分红款具有可收回性。

同时，2019 年 1 月 1 日起，公司执行新金融工具准则，并按照《企业会计准则第 22 号——金融工具的确认和计量》的规定以预期信用损失为基础，对长期应收款坏账准备按三阶段模型计提减值准备。2019 年 12 月 31 日、2020 年 12 月 31 日以及 2021 年 12 月 31 日，公司长期应收款初始确认后信用风险并未显著增加，故参照一年以内的应收账款账龄组合坏账计提比率 5%计提坏账，坏账准备计提充分。

二、中介机构的核查程序及核查意见

（一）核查程序

保荐机构、申报会计师执行了以下核查程序：

1、访谈发行人管理层，了解合同情况、分红款形成的原因和商业背景，以及药品注册到期后是否存在续期风险、药品注册后发生黑框警告的概率来判断未来分红款收回的概率，分析其合理性，并获取和查阅了发行人已收回分红款相关的银行回单；

2、对发行人信用政策、销售合同管理及应收账款管理相关内部控制进行了评价和测试；

3、分析长期应收款账龄及余额构成，查阅长期应收款相关合同协议，了解长期应收款是否按合同或协议规定按期收款，检查长期应收款是否真实；

4、检查形成长期应收款的交易事项，复核其对应的合同结算条款，检查长期应收款的确认及后续计量是否符合合同规定；

5、判断管理层关于折现率的选择是否合理，并对长期应收款执行重新计算程序；

6、对迪康药业实施函证程序，并对询证函上的各项资料进行核对；

7、网络查询迪康药业的工商信息，并对其进行走访，并在走访中和迪康药业确认分红协议的条款、支付计划及实际支付情况，并获取迪康药业与发行人及其控股股东、实际控制人、董事、监事、高级管理人员之间不存在关联方关系的声明；

8、评价计提的长期应收款的坏账准备。确定长期应收款是否可收回，了解有无未能按合同规定收款或延期收款现象，坏账准备的计提方法和比例是否恰当，计提是否充分。

（二）核查意见

经核查，保荐机构、申报会计师认为：

1、发行人长期应收款的形成符合特定交易事项的合同约定，一次性确认收入符合《企业会计准则》的规定和行业惯例；

2、报告期各期末发行人已经按照应收款项计量损失准备的方法和“预期信用损失法”对长期应收款进行减值测试，报告期内长期应收款不存在逾期情况，减值测试的过程及计提依据合理，减值准备计提充分。

问题 13.3

根据招股说明书，公司的资产处置收益主要系与千禾药业签订转让乳康颗粒专利及新药证书等技术成果的合同，并于 2019 年完成技术转让，完成转让后公司于当年一次性确认资产处置收益 2,200.00 万元。

请发行人说明：（1）发行人判断完成技术转让的相关依据、千禾药业是否已取得注册批件，收益确认后发行人是否向千禾药业以任何形式提供相关技术指导或服务，2019 年一次性确认资产处置收益是否符合《企业会计准则》的规定；（2）转让乳康颗粒专利及新药证书等技术成果与发行人主营业务收入中技

术转让的区别，确认资产处置收益的原因。

请申报会计师核查并发表明确意见。

【回复】

一、发行人说明事项

（一）发行人判断完成技术转让的相关依据、千禾药业是否已取得注册批件，收益确认后发行人是否向千禾药业以任何形式提供相关技术指导或服务，2019 年一次性确认资产处置收益是否符合《企业会计准则》的规定

1、发行人判断完成技术转让的相关依据、千禾药业是否已取得注册批件，收益确认后发行人是否向千禾药业以任何形式提供相关技术指导或服务

公司于 2018 年与千禾药业签订了关于乳康颗粒专利、新药证书及其他技术秘密等技术成果的技术转让合同，合同约定主要内容如下：

项目	合同条款
转让标的	乳康颗粒专利、新药证书及其他技术秘密等技术成果。
技术内容	（1）乳康颗粒的注册工艺及质量标准、该产品的注册申报资料；及按照《关于印发药品技术转让注册管理规定的通知》国食药监注【2009】518 号及附件所需提供的文件提供； （2）将乳康颗粒《新药证书》、有关乳康颗粒的配方及制法等专利权转让给甲方（千禾药业）； （3）协助甲方（千禾药业）完成该产品的连续三批大生产工艺验证制备并进行质量检验； （4）指导甲方（千禾药业）并保证甲方（千禾药业）能够按照注册工艺进行生产。
付款条件及时间	（1）合同签订生效后十个工作日且乙方（葛蓝新通）向甲方（千禾药业）提交全套技术资料，甲方（千禾药业）向乙方（葛蓝新通）支付技术转让费 1,100 万元； （2）甲方（千禾药业）在 3 批试生产结束，生产工艺及检验结果符合药品注册标准要求之日起十个工作日内，甲方（千禾药业）向乙方（葛蓝新通）支付技术转让费 660 万元； （3）甲方（千禾药业）取得药品生产批件十个工作日内，乙方（葛蓝新通）将本项目专利证书转让至甲方（千禾药业）名下，甲方（千禾药业）向乙方（葛蓝新通）支付技术转让费 440 万元。

根据公司与千禾药业签订的技术转让合同，公司需向千禾药业转让乳康颗粒的注册申报资料、《新药证书》及配方制法等全套资料并协助千禾药业能够按照注册工艺进行生产。公司已于 2019 年将合同约定的全套工艺资料及专利证书等以纸质及电子版形式转移给千禾药业，对方出具了资料签收单，并于 2019 年 1 月取得了乳康颗粒的生产批件（国药准字 Z20194011 号）。上述事实表明

公司已完成合同约定的技术转让相关的履约义务。

收益确认后公司未向千禾药业以任何形式提供相关技术指导或服务。主要原因为在收益确认前，公司已经协助千禾药业进行了产品生产工艺及质量检验的技术服务和指导，千禾药业已经拥有了独立生产和检验的能力，且按照合同约定公司已完成转让技术有关要求，没有义务继续向千禾药业提供相关技术指导或服务。截至本问询回复出具日，公司也并未向其以任何形式提供相关技术指导或服务。

2、2019 年一次性确认资产处置收益是否符合《企业会计准则》的规定

（1）根据无形资产确认相关规定

《企业会计准则第 6 号——无形资产》第四条规定：“无形资产同时满足下列条件的，才能予以确认：1）与该无形资产有关的经济利益很可能流入企业；2）该无形资产的成本能够可靠地计量。”

《企业会计准则第 6 号——无形资产》第五条规定：“企业在判断无形资产产生的经济利益是否很可能流入时，应当对无形资产在预计使用寿命内可能存在的各种经济因素作出合理估计，并且应当有明确证据支持。”

（2）无形资产终止确认相关规定

《企业会计准则第 6 号——无形资产》第二十二条规定：“企业出售无形资产，应当将取得的价款与该无形资产账面价值的差额计入当期损益。”

同时根据财政部会计司编写的《企业会计准则讲解（2010）》应用指南，固定资产准则规定，固定资产满足下列条件之一的，应当予以终止确认：1）该固定资产处于处置状态。处于处置状态的固定资产不再用于生产商品、提供劳务、出租或经营管理，因此不再符合固定资产的定义，应予终止确认。2）该固定资产预期通过使用或处置不能产生经济利益。固定资产的确认条件之一是“与该固定资产有关的经济利益很可能流入企业”，如果一项固定资产预期通过使用或处置不能产生经济利益，就不再符合固定资产的定义和确认条件，应予终止确认。无形资产终止确认原则亦是如此。

（3）资产处置时点相关规定

根据《企业会计准则第 14 号——收入》应用指南（2018），企业处置固定资产、无形资产等，在确定处置时点以及计量处置损益时，按照收入准则的有关规定进行处理。

《企业会计准则第 14 号——收入（财会[2006]3 号）》第四条规定，“销售商品收入同时满足下列条件的，才能予以确认：1）企业已将商品所有权上的主要风险和报酬转移给购货方；2）企业既没有保留通常与所有权相联系的继续管理权，也没有对已售出的商品实施有效控制；3）收入的金额能够可靠地计量；4）相关的经济利益很可能流入企业；5）相关的已发生或将发生的成本能够可靠地计量。”

乳康颗粒为公司自主研发并取得生产批件的中药产品，在 2019 年转让乳康颗粒专利及新药证书合同之前，已经能够持续为公司带来经济利益的流入，且其成本能够可靠计量（通过自主研发形成，前期研发支出全部作为费用化处理），因此乳康颗粒专利及新药证书符合无形资产定义。

双方实际于 2019 年完成了全部技术转让，公司按照协议约定获得了当年乳康颗粒产品的销售提成，表明 2019 年公司在完成转让后已失去对相关资产的继续管理权，不能进行有效控制，未来经济利益的流入仅能按照合同约定获得产品销售提成，符合无形资产终止确认条件。

因此，公司 2019 年一次性确认资产处置收益是符合《企业会计准则》规定的。

（二）转让乳康颗粒专利及新药证书等技术成果与发行人主营业务收入中技术转让的区别，确认资产处置收益的原因

1、转让乳康颗粒专利及新药证书等技术成果与发行人主营业务收入中技术转让的区别

2011 年 11 月葛蓝新通获得乳康颗粒的生产批件。2015 年 9 月公司取得专利“具有缓释作用的乳康颗粒剂及其制备方法”（ZL201510033532.X）。乳康颗粒专利及新药证书等技术成果为公司持有的专有技术，作为一项自有的无形资产持有，用于生产和销售乳康颗粒，持有意图为通过生产和销售乳康颗粒产品获取收益。报告期内公司销售乳康颗粒产生的收入分别为 328.39 万元、5.88

万元、0.00 万元**和 0.00 万元**，成本分别为 131.86 万元、1.21 万元、0.00 万元**和 0.00 万元**。后期因公司整体的经营计划变化，将自己用于生产销售的专利转让给客户。

公司主营业务收入中技术转让是指公司将已经掌握的技术成果、技术秘密转让给签订技术转让合同的交易对手方，合同当事人按照合同约定支付对价以获得该项技术成果、专利技术。即公司研发该项技术的最终意图是通过转让技术获取收益，而并非通过持有该项技术进行生产而获益。

因此，上述两者的区别在于公司对研究开发专利技术的使用目的不同，从而未来专利技术预期给公司带来的经济利益的方式不一样。

2、确认资产处置收益的原因

乳康颗粒产品系企业自主研发并取得专利及《新药证书》的技术成果，公司基于谨慎性考虑将所发生的研发支出全部费用化，因此账面未形成无形资产，但该专利及证书在转让之前已经能够持续的为公司带来经济利益的流入，且其成本能够可靠记录，因此可参照《企业会计准则第 6 号——无形资产》第二十二条“企业出售无形资产，应当将取得的价款与该无形资产账面价值的差额计入当期损益”进行会计处理，即计入资产处置收益。

二、申报会计师的核查程序及核查意见

（一）核查程序

针对上述事项，申报会计师执行了以下核查程序：

1、访谈主要管理人员及财务人员，了解发行人自主研发乳康颗粒的研发历程及账务处理；

2、访谈发行人出售乳康颗粒专利及新药证书等技术成果的交易对方，了解其交易的真实性；

3、查阅发行人与交易对方签订的技术转让协议以及后续销售提成对账资料；检查相关的收、付款凭证；

4、核实账务处理是否符合《企业会计准则》的规定。

（二）核查意见

经核查，申报会计师认为：

1、发行人 2019 年一次性确认资产处置收益符合《企业会计准则》的规定；

2、发行人转让乳康颗粒专利及新药证书等技术成果确认资产处置收益符合企业会计准则的规定。

问题 14：关于管理费用

根据招股说明书，2018 年、2019 年、2020 年及 2021 年 1-6 月，公司管理费用中办公会议费分别为 125.62 万元、142.86 万元、258.02 万元和 128.48 万元，2020 年公司办公会议费较高，系当年公司举办肝病药物创新前沿峰会支出 74.97 万元。发行人 2019 年一次性确认股权激励费用 10,552.25 万元，其中，管理费用、研发费用分别确认 2,476.55 万元、8,075.70 万元。

请发行人说明：（1）报告期各期参加/举办会议的次数、参与人数、人均费用及其合理性，办公会议费主要支付对象、与发行人或实控人是否存在关联关系或其他关系；（2）结合员工持股平台合伙协议、股权激励协议中对退伙、锁定期或服务期相关约定及其执行情况，说明该股权激励是否实质上以任何形式约定了服务期，发行人一次性确认相关费用是否符合《企业会计准则》的规定；（3）股权激励公允价值的确定方法，发行人股份支付费用的计算过程，分摊至管理费用和研发费用的依据，是否存在同一员工的股权激励费用在管理费用和研发费用分摊的情形；

请发行人将合伙协议、股权激励协议作为本问询回复附件一并提交。

请保荐机构、申报会计师核查上述事项， 并对发行人股份支付的会计处理发表明确意见。

【回复】

一、发行人说明事项

（一）报告期各期参加/举办会议的次数、参与人数、人均费用及其合理性，办公会议费主要支付对象、与发行人或实控人是否存在关联关系或其他关系

报告期内，公司管理费用中办公会议费分别为 142.86 万元、258.02 万元、

169.26 万元**和 40.27 万元**，主要由办公费和会议费构成。具体情况如下：

单位：万元

项目	2022 年 1-6 月	2021 年度	2020 年度	2019 年度
会议费	**0.24**	-	84.91	8.96
办公费	**40.03**	169.26	173.11	133.90
合计	**40.27**	**169.26**	**258.02**	**142.86**

如上表，报告期内公司会议费分别为 8.96 万元、84.91 万元、0.00 万元**及 0.24 万元**。报告期内的会议费主要为公司新药研发业务相关的会议费，支付对象大多为第三方会议服务公司等，与发行人或实控人不存在关联关系或其他关系。2020 年会议费金额较大主要系因为当年公司举办肝病药物创新前沿峰会支出 74.97 万元所致，该次会议的具体情况见下表：

单位：万元

会议/项目名称	会议主题	会议举办时间	会议举办地点	参会/举办会议	参会人数（人）	会议费金额	人均参会金额	会议费支付对象名称	供应商是否为关联方
第一届陕西国际肝病药物创新前沿峰会	肝病国际最新疗法、肝病治疗最新靶点、肝病创新药最新进展、创新药研发策略	2020 年 10 月	西安高新国际会议中心	举办会议	约 500	74.97	约 0.15	同写意（北京）科技发展有限公司	否
合计						**74.97**			

除上述肝病药物创新前沿峰会之外，公司报告期内举办和参加其他会议次数较少且金额较小，大多均为公司派人参加外部会议或者公司内部举办年会等情况。

综上，报告期各期公司参加/举办会议的情况合理，办公会议费的支出合理，办公会议费的支付对象与发行人或实际控制人均不存在关联关系或其他关系。

（二）结合员工持股平台合伙协议、股权激励协议中对退伙、锁定期或服务期相关约定及其执行情况，说明该股权激励是否实质上以任何形式约定了服务期，发行人一次性确认相关费用是否符合《企业会计准则》的规定

1、结合员工持股平台合伙协议、股权激励协议中对退伙、锁定期或服务期相关约定及其执行情况，说明该股权激励是否实质上以任何形式约定了服务期

报告期内，公司实施股权激励计划，相关骨干员工通过西安海金沙合伙企

业平台受让取得公司股份。在上述合伙企业员工持股平台中，公司实际控制人张登科系普通合伙人并担任执行事务合伙人，相关激励员工均为有限合伙人，具体协议内容约定如下：

（1）授予对象

本股权激励计划的授予对象共计 17 人，主要包括公司董事（不含独立董事）、高级管理人员、核心技术人员或董事会认为对公司经营业绩有直接影响的其他员工。

（2）授予股份来源及数量、股权转让价格

授予股份来源为股东西安海金沙所持有公司的 8.51%股份。激励对象受让公司实际控制人张登科所持有的海金沙份额。本次激励所涉及的股份数量为公司股权的 3.92%，转让价格为 2.5 元/股。

（3）关于股权激励协议中对退伙、锁定期或服务期相关约定

根据西安海金沙商务信息咨询合伙协议第三十五条，有限合伙人出现下列情形之一的，应将其所持全部财产份额转让给执行事务合伙人，转让价格与执行事务所合伙人协商确定。

1）被证券交易所、中国证券监督管理委员会（含派出机构）公开谴责或认定为不适当人员；

2）因重大违法违规行为被中国证券监督管理委员会（含派出机构）、证券交易所及与新通药物（含控股子公司）业务经营、资本市场运作有关的监管部门处罚或采取市场禁入措施、监管措施；

3）具有《公司法》规定的不得担任公司董事、高级管理人员情形的；

4）违反适用法律或新通药物（含控股子公司）的内部管理规章制度、发生劳动合同约定的失职/渎职行为，或以任何作为或不作为的方式损害新通药物（含控股子公司）权益；

5）在任职期间，存在受贿、索贿、贪污、职务侵占、盗窃、泄露经营和技术秘密等损害新通药物（含控股子公司）利益、声誉的行为；

6）违反其与新通药物（含控股子公司）之间的任何协议、合同，包括但不

限于劳动合同、劳务合同、退休返聘合同、保密协议、竞业禁止协议；

7）与新通药物（含控股子公司）解除劳动关系、劳务关系，或期满不再续签劳动合同、劳务合同、退休返聘合同；

8）以任何作为或不作为的方式损害新通药物股东的合法及正当权益（包括但不限于在任何股东的投资、退出、公司重组等过程中未给予积极配合和协助）；

9）存在犯罪行为；

10）已到法定退休年龄且退休后未继续在新通药物（含控制子公司）任职；

11）新通药物董事会认定的其他情形。

《合伙协议》中设置了离职退出条款，规定若激励对象离职，其股份需转让给执行事务合伙人，转让价格为激励对象与执行事务合伙人协商确定，若双方协商不一致，有限合伙人有权利拒绝转让股份，其目的是为了保持高管、核心技术人员和关键岗位员工的持续稳定，并非对激励对象获得股份事项的服务期限有所限制，因此该合伙协议实质上并不存在约定服务期的情形。同时，公司授予股份的激励对象主要是在公司工作多年的员工，并不是为了加快上市进程新引入的人员，因此公司通过持股平台向员工授予股份的目的是对这些员工过去多年为公司提供服务的奖励，而并不是为了获取激励对象后续为公司提供的服务。因此该股权激励不存在约定服务期限或者隐含服务期限情形。

关于离职退出条款，经西安海金沙及其执行事务合伙人张登科确认：（1）西安海金沙及各合伙人就新通药物首次公开发行股票上市前及上市后的锁定期届满后，只要在符合法律、法规及中国证券监督管理委员会／证券交易所的相关规定或要求的情况下，执行事务合伙人张登科即同意本企业及各合伙人的减持申请；（2）如激励对象与执行事务合伙人张登科未就转让价格达成一致，激励对象有权不转让其持有的股份。

2、发行人一次性确认相关费用是否符合《企业会计准则》的规定

根据《企业会计准则第 11 号——股份支付》的定义，以权益结算的股份支付换取职工提供服务的，应当以授予职工权益工具的公允价值计量，授予后立

即可行权的以权益结算的股份支付，应当在授予日按照权益工具的公允价值计入相关成本或费用，相应增加资本公积。

根据中国证监会《首发业务若干问题解答》（2020 年 6 月修订）的相关规定，确认股份支付费用时，对增资或受让的股份立即授予或转让完成且没有明确约定服务期等限制条件的，原则上应当一次性计入发生当期，并作为偶发事项计入非经常性损益。对设定服务期限等限制条件的股份支付，股份支付费用应采用恰当的方法在服务期内进行分摊，并计入经常性损益。

根据公司股权激励计划相关约定：1）本次受让对象为公司员工且未明确约定服务期限；2）股权激励计划系公司实际控制人对员工过去贡献的激励，不是对未来的激励。

综上，公司将本次激励对象为公司员工且未明确约定服务期限等限制性条件的股份支付，于股权激励完成的当期一次性确认相关费用，是符合《企业会计准则》的相关规定的。

（三）股权激励公允价值的确定方法，发行人股份支付费用的计算过程，分摊至管理费用和研发费用的依据，是否存在同一员工的股权激励费用在管理费用和研发费用分摊的情形

1、股权激励公允价值的确定方法，发行人股份支付费用的计算过程

根据《企业会计准则第 39 号——公允价值计量》的相关规定，企业以公允价值计量自身权益工具，如存在相同或类似企业自身权益工具可观察市场报价的，应当以该报价为基础确定企业自身权益工具的公允价值；若不存在相同或类似企业自身权益工具可观察市场报价，但其他方将其作为资产持有的，企业应当在计量日从持有该资产的市场参与者角度，以该资产的公允价值为基础确定自身权益工具的公允价值。

公司为非上市公司或公众公司，股份无公开市场报价，但是公司在授予员工股份日期相近的期间内有外部机构投资者入股价格，可作为本次股份支付的公允价值。因此，公司按照近期外部投资者入股价格 64.7556 元/股作为股权公允价值，64.7556 元/股与员工获授股份的价格 2.5 元/股差额作为股权激励的公允价值。

公司的股份支付计算过程具体如下：

项目	金额/数量
员工持有股数（万股）①	169.4987
每股公允价值（元）②	64.7556
合计股权公允价值（万元）③=①*②	10,975.99
每股出资成本（元）④	2.50
合计出资成本（万元）⑤=①*④	423.75
股份支付费用（万元）⑥=③-⑤	10,552.25

2、分摊至管理费用和研发费用的依据，是否存在同一员工的股权激励费用在管理费用和研发费用分摊的情形

公司将被激励对象按工作或服务内容划分为不同部门，按部门职能归集股份支付费用，将其服务类别分别划分为管理工作和研发工作，按照权益工具授予日的公允价值，分别将当期取得的员工服务成本计入管理费用和研发费用。

其中研发部门所属人员的股权激励费用计入研发费用，其他人员的股权激励费用计入管理费用，不存在将同一员工的股权激励费用在管理费用和研发费用分摊的情形。

二、中介机构的核查程序及核查意见

（一）核查程序

针对上述事项，保荐机构和申报会计师执行了以下核查程序：

1、获取办公会议费台账，复核会议费相关服务提供方、会议类型、会议人数、会议次数及会议金额等信息；

2、抽查办公会议费发生相关的原始单据，其中针对会议费主要抽查相关服务协议、会议结算单、会议资料、会议照片、签到表、发票、银行回单等原始单据，复核报销流程是否符合公司相关制度规定，检查单据的合规性、真实性；

3、查询了国家企业信用信息公示系统、天眼查、企查查等网站，获取大额办公会议费的服务提供方股东、董监高信息，并与发行人相关信息进行比对，核查是否存在重叠；

4、获取持股平台合伙协议，检查了协议的关键条款，并对公司实控人及合

伙企业普通合伙人张登科进行了访谈，判断是否存在等待期或其他行权条件；

5、评价发行人股份支付类型的判断，复核权益工具公允价值的确定方法，获取并检查股份支付的明细表，根据持股情况、公允价值、实际出资金额，复核计算股份支付金额的准确性；

6、询问管理层并了解股份支付费用计入不同损益项目的原则，获取发行人编制的股份支付计算表，检查股份支付费用计入不同损益项目的依据和相关计算方法是否一致，计算结果是否正确。

（二）核查意见

经核查，保荐机构、申报会计师认为：

1、发行人不存在以任何形式约定或实际执行的服务期限，一次性确认股份支付费用符合协议实质和《企业会计准则》相关规定；

2、发行人确认股份支付费用的权益工具公允价值及其确认方法系根据发行人外部投资者的与授予日接近的投资价格确定，具有合理性；

3、发行人将一次性确认的股份支付费用按照部门职能在研发费用和管理费用中分摊具备合理性。

问题 15：关于财务内控不规范

问题 15.1

根据申报材料，发行人存在以下财务内控不规范情形：1）发行人与三家供应商之间涉及的 165 万元交易并无商业实质，供应商收取款项后均委托个人将款项转至实控人银行账户，此举系向实控人发放奖金 165 万元；2）发行人财务人员收取供应商折让款后向高管金伟丽支付税后工资 11.93 万元，发行人财务总监报销劳务费发票用于支付高管金伟丽薪酬 57.42 万元，2019 年和 2020 年发行人通过金伟丽及其配偶控制的北京茕兰生物科技有限公司发放金伟丽税前工资 30.00 万元和 120.00 万元。2020 年发行人向金伟丽关系密切的家庭成员控制并担任总经理的 Salvia Biomedical Consulting LLC 预付咨询服务费 116.07 万元。

请发行人说明：（1）向实控人发放奖金的决策过程及相关文件；报告期内发行人向金伟丽支付的薪酬总额，通过报销、个人卡转账、向金伟丽控制的企

业转账等其他方式向金伟丽支付的金额、是否存在业务实质；（2）除上述情形外，发行人及其关联方、核心人员与金伟丽及其关联方、关系密切的家庭成员之间是否存在其他业务或资金往来；（3）Salvia Biomedical Consulting LLC 的股东、实际控制人及其与金伟丽的关系、主营业务及财务数据，发行人向 Salvia 采购咨询服务的具体内容、原因与考虑，该咨询服务合同签署、服务提供及款项支付情况、价格公允性，发行人向 Salvia 支付的采购款是否以任何形式流向金伟丽个人，发行人未将其认定为向金伟丽发放的薪酬的原因、合理性；（4）上述薪酬发放是否已缴纳税款及滞纳金，不规范行为是否在财务报表上恰当反映。

【回复】

一、发行人说明事项

（一）向实控人发放奖金的决策过程及相关文件；报告期内发行人向金伟丽支付的薪酬总额，通过报销、个人卡转账、向金伟丽控制的企业转账等其他方式向金伟丽支付的金额、是否存在业务实质

1、向实控人发放奖金的决策过程及相关文件

公司自设立以来，为了将有效的资金全部投入到产品研发和人才引进方面，公司支付给总经理张登科的年度工资较低。2018 年，公司已由仿制药研发全面转型为创新药研发，且创新药项目的临床注册申报取得积极进展。根据产品研究进展情况，公司对张登科在产品研发和人才引进方面的贡献给予专项奖励 165 万元。

2018 年公司相关决策机制尚不完善，因此向张登科发放奖金时并未履行相关决策过程。公司于 2021 年 6 月 25 日召开了第一届董事会第七次会议对此事项进行了事后确认，会议审议了《关于确认向公司总经理张登科先生发放奖金的议案》，非关联董事全票通过，独立董事也发表了明确的同意意见。

2、报告期内发行人向金伟丽支付的薪酬总额，通过报销、个人卡转账、向金伟丽控制的企业转账等其他方式向金伟丽支付的金额、是否存在业务实质

报告期内发行人向金伟丽支付的薪酬总额，通过报销、个人卡转账、向金伟丽配偶控制的企业转账等其他方式支付款项相关情况如下：

单位：万元

项目	2022 年 1-6 月	2021 年度	2020 年度	2019 年度	是否存在业务实质
公司原本支付的薪酬总额（税前）（A）	200.04	413.43	114.80	144.75	是
通过报销发放的款项（税后）（b1）	-	-	-	15.54	否，已还原确认为工资
通过个人卡转账的款项（税后）（b2）	-	-	-	3.04	否，已还原确认为工资
将上述两类款项还原至税前金额（B）	-	-	-	33.77	
向金伟丽配偶控制的企业转账（税前）（C）	-	-	120.00	30.00	否，已还原确认为工资
公司报告期内支付的薪酬总额（税前）（D=A+B+C）	200.04	413.43	234.80	208.52	

（二）除上述情形外，发行人及其关联方、核心人员与金伟丽及其关联方、关系密切的家庭成员之间是否存在其他业务或资金往来

除本问题（一）、本问题（三）和本问题（四）的回复中所述情形外，发行人及其关联方、核心人员与金伟丽及其关联方、关系密切的家庭成员之间不存在其他业务或资金往来。

（三）Salvia Biomedical Consulting LLC 的股东、实际控制人及其与金伟丽的关系、主营业务及财务数据，发行人向 Salvia 采购咨询服务的具体内容、原因与考虑，该咨询服务合同签署、服务提供及款项支付情况、价格公允性，发行人向 Salvia 支付的采购款是否以任何形式流向金伟丽个人，发行人未将其认定为向金伟丽发放的薪酬的原因、合理性

1、Salvia Biomedical Consulting LLC 的股东、实际控制人及其与金伟丽的关系、主营业务及财务数据，发行人向 Salvia 采购咨询服务的具体内容、原因与考虑，该咨询服务合同签署、服务提供及款项支付情况、价格公允性

Salvia Biomedical Consulting LLC（以下简称“Salvia 公司”）是一家提供生物医学技术咨询服务的公司，其股东、实际控制人均为徐立，系金伟丽的配偶。

基于发行人药物研发过程对药物警戒咨询服务的需求，而 Salvia 公司能够提供药物警戒相关的咨询服务，且其提供的报价较为合理，因此公司于2020年1月与 Salvia 公司签订药物警戒系统咨询服务协议书，合同金额为20万美元。根据协议约定，Salvia 公司主要向公司提供药物警戒相关咨询服务，包括系统安

装和培训、系统生产运行、建立内部 PV 团队和提供全球报告等。

根据合同约定，发行人向 Salvia 公司支付了全部合同款项，扣除税费后截至2020年12月31日的预付账款额余额为17.79万美元，合计人民币116.07万元。

由于全球疫情影响，Salvia 公司无法按照原协议约定提供咨询服务并按期交付成果，因此双方于 2021 年 3 月决定终止原协议。根据双方签署的终止协议，Salvia 公司于 2021 年 4 月通过银行转账的方式将公司已支付的不含税合同款 17.75 万美元（扣除境外转账交易手续费）全部退还给了公司。

2、发行人向 Salvia 支付的采购款是否以任何形式流向金伟丽个人，发行人未将其认定为向金伟丽发放的薪酬的原因、合理性

由于该咨询服务是基于发行人药物研发需求实际产生的，后因为 Salvia 公司是一家美国公司，受全球疫情影响无法实际为发行人提供相关咨询服务，经双方友好协商后终止协议并退回全部款项，因此，该款项未以任何形式最终流向金伟丽个人，发行人未将该交易认定为向金伟丽发放薪酬是合理的。

（四）上述薪酬发放是否已缴纳税款及滞纳金，不规范行为是否在财务报表上恰当反映

1、上述薪酬发放是否已缴纳税款及滞纳金

上述关于张登科和金伟丽的不规范薪酬发放均已缴纳税款及滞纳金，根据公司与张登科以及金伟丽的约定：支付给张登科的 165 万元奖金对应的个税和滞纳金须由张登科本人承担，公司代其缴纳后张登科已于 2021 年 6 月归还；财务人员收取供应商折让款后向高管金伟丽支付税后工资 11.93 万元和公司财务总监报销劳务费发票用于支付高管金伟丽薪酬 57.42 万元，两部分合计 69.35 万元对应的个税和滞纳金由公司承担，金伟丽无须归还；公司 2019 年和 2020 年通过金伟丽及其配偶控制的北京芃兰生物科技有限公司发放金伟丽税前工资 30.00 万元和 120.00 万元对应的个税和滞纳金须由金伟丽本人承担，公司代其缴纳后金伟丽已于 2021 年 6 月归还。

2、不规范行为是否在财务报表上恰当反映

上述不规范行为公司已经调整入账，支付给张登科的奖金已从原科目调整

至“管理费用—职工薪酬”，支付给金伟丽的工资也已从原科目调整至“研发费用—人工费”，公司承担的滞纳金已于缴纳当年计入“营业外支出—滞纳金”，上述不规范行为均已在财务报表上恰当反映。

问题 15.2

根据申报材料，报告期内关联方 Morningside Venture（I）Investments Limited 存在代发行人支付海外费用的情形。2020 年实控人张登科代朋友王国柱偿还其向公司的借款及利息合计 33.20 万元。

请发行人说明：（1）Morningside Venture（I）Investments Limited 代发行人支付海外费用的原因、支付对象和金额，相关资金流水走向，Morningside 与支付对象是否存在关联关系或其他关系；（2）王国柱及其关联方与发行人、实控人是否存在业务或资金往来，张登科代朋友偿还其向公司借款的原因、合理性。

【回复】

一、发行人说明事项

（一）Morningside Venture（I）Investments Limited 代发行人支付海外费用的原因、支付对象和金额，相关资金流水走向，Morningside 与支付对象是否存在关联关系或其他关系

1、Morningside Venture（I）Investments Limited 代发行人支付海外费用的原因、支付对象和金额，相关资金流水走向

报告期内公司与 Morningside Venture 的具体交易明细见下表：

序号	对方名称	拆借金额（美元）	拆借金额（人民币元）	拆入日期	偿还日期
1	Morningside Venture	1,631.00	10,423.56	2020/12/10	2021/6/7
	Morningside Venture	1,631.00	10,451.12	2021/1/19	2021/6/16
2	Morningside Venture	740.00	4,718.02	2021/8/7	2022/1/28
	Morningside Venture	405.00	2,582.16	2021/9/8	2022/1/28
	Morningside Venture	280.00	1,785.20	2021/9/15	2022/1/28
3	Morningside Venture	2,000.00	12,751.40	2021/5/13	2022/1/28
	Morningside Venture	2,000.00	12,751.40	2021/11/30	2022/1/28

序号	对方名称	拆借金额（美元）	拆借金额（人民币元）	拆入日期	偿还日期
合计		8,687.00	55,462.86	-	-

（1）公司上市过程中需要提供凯华公司的境外法律意见书，因此公司聘请了开曼群岛有执业资格的律师来完成此项工作。根据境外律师要求，公司需要提供凯华公司的《信誉良好证明》《成员登记表》《董事登记表》等资料，但是根据开曼群岛的规定，这些资料需要由凯华公司的秘书公司开具。Vistra 公司单次为公司办理上述资料的服务费用 1,631.00 美元，两次合计 3,262.00 美元。

由于公司未通过 Vistra 公司办理过企业注册业务，因此其不能与公司签订合同并开具发票，而凯华公司账户中可以用于支付该费用的流动资金较少。为了不影响业务办理，公司通过 Morningside Venture 代为垫付的方式，将该类费用支付给 Vistra 公司。截至报告期期末，上述代垫费用公司已经清偿完毕。

（2）公司上市过程中需要持续提供凯华公司的《信誉良好证明》《成员登记表》《董事登记表》等资料，因此公司仍然需要 Vistra 公司为公司办理上述资料，本次办理的服务费用合计为 1,425.00 美元，公司本次仍然通过 Morningside Venture 代为垫付的方式，将该类费用支付给 Vistra 公司。公司于 2022 年 1 月已将上述代垫费用归还给了 Morningside Venture。

（3）开曼群岛自 2019 年起，要求 Vistra 公司每年都对离岸公司进行一次经济实体申报，每次申报 Vistra 公司收费 2,000.00 美元。同样由于凯华公司账户中可以用于支付该费用的流动资金较少，为了不影响业务办理，公司仍通过 Morningside Venture 代为垫付的方式，将该类费用支付给 Vistra 公司。2019 年及 2020 年共计发生了 4,000.00 美元的此类费用，公司于 2022 年 1 月已将上述代垫费用归还给了 Morningside Venture。

2、Morningside 与支付对象是否存在关联关系或其他关系

根据 Morningside Venture 出具的说明，Morningside Venture 与支付对象 Vistra 公司之间并不存在关联关系或其他关系。

（二）王国柱及其关联方与发行人、实控人是否存在业务或资金往来，张登科代朋友偿还其向公司借款的原因、合理性

1、王国柱及其关联方与发行人、实控人是否存在业务或资金往来

（1）王国柱本人

王国柱与张登科系朋友关系，2018 年 9 月由于流动资金紧张，经张登科同意与公司签订了一项借款合同，借款金额为 30 万元，合同约定借款期限为半年。王国柱于 2020 年 9 月 7 日被济南市天桥区人民法院列为失信被执行人，被法院采取限制消费措施，限制其实施各种高消费及非生活和工作必需的消费行为，王国柱已无偿还公司借款的能力。

（2）王国柱的关联方

王国柱曾于 2015 年 1 月之前担任西安秦巴药业有限公司（以下简称“秦巴药业”）的董事长，报告期内公司与秦巴药业存在业务往来。

根据葛蓝新通与秦巴药业签署的“肾康宁胶囊等药品生产技术转让”合同及相关补充协议，约定秦巴药业将合同产品转让给葛蓝新通。基于上述合同，截至本问询回复出具日，葛蓝新通代秦巴药业支付了药品检索费、再注册和持有人主体变更评审费等费用共计 34.15 万元。

公司预计向秦巴药业收回上述代垫费用的概率极低，因此公司将已支付的药品检索费和再注册等费用计入管理费用。上述款项均支付给第三方，与秦巴药业之间并不存在资金往来。

公司和实控人除了上述与王国柱有资金往来，与王国柱的关联方秦巴药业有业务往来之外，不存在其他与王国柱及其关联方之间的业务或资金往来。

2、张登科代朋友偿还其向公司借款的原因、合理性

为了避免公司其他股东利益受损，2020 年 12 月公司实控人张登科与公司协议决定先行代王国柱偿还借款本金及利息合计 33.20 万元。张登科代王国柱偿还相关借款本金和利息后，该笔借款的债权由公司转让给张登科。

由于该笔借款系由于张登科的个人关系产生的，为了公司其他股东利益不受损害，张登科代其偿还借款和对应利息，并将该笔借款的债权转让给张登科系合理的。

结合 15.1-15.2 各事项，请发行人：（1）说明是否存在财务内控缺陷、公司治理不规范的情形；（2）结合《上海证券交易所科创板股票发行上市审核问

答（二）》问题 14 的要求，说明对财务内控不规范采取的整改措施。

请保荐机构、申报会计师按照《上海证券交易所科创板股票发行上市审核问答（二）》问题 14 的要求核查发行人财务内控，并逐项发表明确意见。

【回复】

一、发行人说明事项

（一）说明是否存在财务内控缺陷、公司治理不规范的情形

根据《上海证券交易所科创板股票发行上市审核问答（二）》问题 14 的要求：“部分企业在提交申报材料的审计截止日前存在财务内控不规范情形，主要包括：为满足贷款银行受托支付要求，在无真实业务支持情况下，通过供应商等取得银行贷款或为客户提供银行贷款资金走账通道（简称“转贷”行为）；为获得银行融资，向关联方或供应商开具无真实交易背景的商业票据，进行票据贴现后获得银行融资；与关联方或第三方直接进行资金拆借；因外销业务结算需要，通过关联方或第三方代收货款（内销业务应自主独立结算）；利用个人账户对外收付款项；出借公司账户为他人收付款项；等等。”

公司在报告期内存在《上海证券交易所科创板股票发行上市审核问答（二）》14 条规定的财务内控不规范情形。具体情形包括：

1、报告期内，公司与关联方进行资金拆借

报告期内，公司与关联方发生资金拆借，除了与 Morningside Venture 之间的资金拆借为对方垫付相关海外费用之外，公司与关联方直接进行资金拆借，具体情况如下：

单位：万元

向关联方拆出资金				
关联方	拆借金额	拆出日期	收回日期	拆借原因
张登科	106.95	2021.5.28	2021.6.29	代缴个人所得税及滞纳金
红豆杉科技	32.00	2012.3.5-2017.1.20	2020.7.21	用于资金周转
金伟丽	64.52	2021.3.25-2021.6.23	2021.6.24	代缴个人所得税
	5.00	2020.6.30	2020.7.1	临时拆借用于资金周转
李秀珍	5.00	2017.9.19	2019.1.1	解决购房资金暂时不足

刘雁	10.00	2017.3.31	2019.1.8	解决购房资金暂时不足
耿少敏	10.00	2011.1.27	2019.4.24-2020.12.25	解决购房资金暂时不足
向关联方拆入资金				
关联方	**拆借金额**	**拆入日期**	**偿还日期**	**拆借原因**
Morningside Venture	5.55	2020.12.10-2021.11.30	2021.6.7-**2022. 1. 28**	代公司支付海外费用

注：2022 年 1 月，公司已将上述向 Morningside Venture 拆入的资金全部偿还

2、报告期内，公司与其他非关联公司和个人拆借资金

报告期内，公司与非关联方发生的资金拆借情况如下：

单位：万元

非关联方	拆借金额	拆出日	收回日	利率	说明
拆出					
王国柱	30.00	2018/9/27	2020/12/25	4.75%	临时拆借，用于资金周转
过越	30.00	2017/12/29	2019/1/4	10.00%	临时拆借，用于资金周转
田丹	10.00	2014/5/9	2019/12/23-2020/12/25	-	解决购房资金暂时不足
孙文军	10.00	2015/3/1	2019/1/13-2019/1/16	-	解决购房资金暂时不足
张海峰	4.00	2015/10/16	2019/1/7	-	解决购房资金暂时不足

田丹、孙文军、张海峰为公司员工，资金的拆出未计提利息。

3、报告期内，公司不规范地向高管支付薪酬

公司在报告期内存在不规范地向高管支付薪酬的情形，具体参见“问题 15.1”之“一、发行人说明事项”之“（一）向实控人发放奖金的决策过程及相关文件；报告期内发行人向金伟丽支付的薪酬总额，通过报销、个人卡转账、向金伟丽控制的企业转账等其他方式向金伟丽支付的金额、是否存在业务实质”。

4、报告期内，公司利用个人账户对外收付款项

报告期内，公司利用个人账户对外收付款项的情况如下：

单位：万元

收入		**支出**	
供应商返款	2.72	高管薪酬	18.57
劳务费报销	-	入组招募费	3.68
合计	**2.72**	**合计**	**22.25**

（二）结合《上海证券交易所科创板股票发行上市审核问答（二）》问题 14 的要求，说明对财务内控不规范采取的整改措施

根据《上海证券交易所科创板股票发行上市审核问答（二）》问题 14 的要求，公司已通过收回资金、纠正不当行为方式、改进制度、加强内控等方式积极整改，已针对性建立内控制度并有效执行，且整改后未发生新的不合规的资金往来和个人账户对外收付款项等行为。针对上述不规范事项，公司具体的整改措施如下：

1、报告期内，公司与关联方进行资金拆借

截至本问询回复出具日，招股说明书列示的关联方资金拆借已得到全部清偿，**发行人已完全清理与关联方进行的资金拆借。**后续公司计划通过不限于增资等形式向凯华公司提供资金，用于凯华公司的日常运营开支。

公司还制定并完善关联交易管理相关制度，具体规定如下：

为规范公司与关联方之间的关联交易行为，保障关联交易行为符合公平、公正、公开的原则，提高公司规范运作，保护公司和全体股东的合法权益，公司制定并完善了《公司章程》《关联交易管理制度》等制度，作出了关联交易审议标准、应遵循原则、关联人报备、关联交易披露及决策程序、关联交易定价等规定。

同时公司控股股东、实际控制人张登科对规范关联交易作出相关承诺如下：

“一、截至本承诺函出具之日，本人及本人控制的除发行人及其子公司以外的企业或经济组织与发行人及其控制的企业之间不存在严重影响独立性或者显失公平的关联交易。本人及本人控制的除发行人及其子公司以外的企业或经济组织将尽量避免或减少并规范与发行人及其控制的企业之间的关联交易。如果有确有必要且无法避免的关联交易发生，本人将会履行合法程序并按相关法律法规以及规范性文件的规定及时进行信息披露，保证不通过关联交易损害发行人及其他股东的合法权益。

二、不利用自身的地位及控制性影响谋求发行人及其控制的企业在业务合作等方面给予本人及本人控制的其他企业优于市场第三方的权利。

三、不利用自身的地位及控制性影响谋求本人及本人控制的其他企业与发行人及其控制的企业达成交易的优先权利。

四、本人及本人控制的其他企业不以低于或高于市场价格的条件与发行人及其控制的企业进行交易，亦不利用关联交易从事任何损害发行人利益的行为。

五、本人将严格履行上述承诺，并承担相应的法律责任，如违反上述承诺与发行人及其控制的企业进行关联交易而给发行人及其控制的企业及其他股东、利益相关方造成损失的，愿意承担损失赔偿责任。”

2、报告期内，公司与其他非关联公司和个人拆借资金

报告期内公司发生的其他非关联公司和个人拆借资金的本金及利息于 2020 年末均已全部收回。此后，公司未发生其他与非关联公司和个人进行资金拆借的情形。

公司根据《企业内部控制基本规范》《企业内部控制配套指引》等法律法规的要求，以提高企业经营管理水平和风险防范能力为宗旨，不断梳理与完善内控制度，已逐步建立起一套较为科学、严密的内部控制体系，制定了一系列内部管理规章制度，能够合理保证企业经营管理合法合规、资产安全、财务报告及相关信息真实完整，提高经营效率和效果，促进企业实现发展战略。根据修订的《内部控制管理手册》，公司完善了资金支付授权审批制度，要求在资金使用时如实反映资金支付内容，完成资金支付审批流程，申请人和审批人对资金支付结果负直接和领导责任，用以杜绝资金拆借的行为。

3、报告期内，公司不规范地向高管支付薪酬

公司已对不规范发放薪酬的事项进行了整改，并在账上进行了还原，使上述事项准确的反应在了财务报表之中。

公司于 2021 年 5 月代张登科缴纳了 2018 年因上述事项造成的应补个税及滞纳金 106.95 万元，该笔代缴款项公司已于 2021 年 6 月全部收回；公司于 2021 年 3 月至 6 月代金伟丽科缴纳了 2018 年至 2020 年期间因上述事项造成的应补个税及滞纳金合计 129.90 万元，根据约定公司已于 2021 年 6 月收回金伟丽需要承担的部分对应的金额 64.52 万元。

根据修订的《内部控制管理手册》，公司完善了财务付款管理制度及流程和薪酬与激励管理制度，要求员工薪酬由人力资源部核算，核算完成后交由财务部发放；发放方式为公司网银支付，不允许采用现金支付。经过整改，公司此后未发生不规范向高管支付薪酬的行为。

4、报告期内，公司利用个人账户对外收付款项

公司已对利用个人账户对外收付款项的事项进行了整改，并在账上进行了还原，使上述事项准确的反应在了财务报表之中。

根据修订的《内部控制管理手册》，公司完善了费用报销制度及流程，要求费用报销遵循“实事求是，准确无误”的原则，有明确的发生原因、费用项目、发生时间、地点、金额及报销人、审批人，并按照费用报销流程严格进行审批；公司还完善了采购控制制度及付款控制制度，要求收到供应商发票后，采购部门将供应商发票与购货订单及验收报告进行比较，确认货物种类、数量、价格、折扣条件、付款金额及方式等是否相符，核对无误后交财务部，财务部在办理付款业务时，应当对采购发票、结算凭证、验收证明等相关凭证的真实性、完整性、合法性及合规性进行严格审核。经过整改，公司此后未发生利用个人账户对外收付款项的行为。

二、中介机构的核查程序及核查意见

（一）核查程序

根据《上海证券交易所科创板股票发行上市审核问答（二）》问题 14 的要求，保荐机构和申报会计师执行了以下核查程序：

1、核查发行人关联交易的交易类型、交易性质及与财务报表相关的内部控制程序，检查发行人关联方交易信息披露的充分性；

2、查阅了发行人相关内控制度文件、关于票据和贷款及外汇相关法律法规，与发行人管理层就报告期内是否存在转贷及与关联方或第三方直接进行资金拆借的情况进行了确认；

3、查阅了发行人的银行账户资料，取得了银行开户清单，向相关开户银行进行函证，获取了报告期内发行人全部的银行流水。并抽查了报告期内公司大

额流水、银行日记账及往来款明细账及相应凭证，了解相关业务的交易背景，并网络查询工商档案，判断是否与发行人存在关联关系，核查是否存在与关联方或第三方直接进行资金拆借或出借公司账户为他人收付款项的情况；

4、获取了发行人实际控制人、控股股东、董事、监事和高级管理人员的银行流水，了解其收入支出情况，并将其与发行人关联方、主要客户供应商及其关联方等进行交叉比对，确认是否存在第三方收取公司货款、个人卡收付的情形；

5、获取了发行人实际控制人、控股股东、董事、监事和高级管理人员签署的银行流水完整性承诺函；

6、查阅了发行人的《内部控制管理手册》，了解、测试和评价发行人内部控制设计的合理性和执行的有效性；

7、对于发现的内部控制不规范的情形，提出整改建议；

8、保荐机构查阅了申报会计师出具的《内部控制鉴证报告》。

（二）核查意见

经核查，保荐机构和申报会计师认为：

1、发行人已在招股说明书中对关联方资金拆借、关联方代付等情况进行充分披露；

2、发行人前述内控不规范行为主要出于交易和操作的便利性而发生，未违反国家相关法律、法规规定，不属于主观故意或恶意行为，不构成重大违法违规，不存在被处罚情形或风险，满足相关发行条件；

3、发行人关联方资金拆借财务核算准确、真实，发行人不规范地向高管发放工资、利用个人账户对外收付款项以及发行人不规范地支付入组费的行为均已如实反映在公司财务报表中，相关税费和滞纳金已及时足额缴纳，且经过整改后上述行为没有再发生。截至报告期末，发行人不存在通过体外资金循环粉饰业绩的行为；

4、对于前述不规范的行为，发行人已通过收回资金和利息、将不规范的交易还原、对不规范薪酬补缴个税和滞纳金、停止不规范行为、改进制度、加强

内控等方式积极整改。发行人已针对性地建立内控制度并有效执行，申报后发行人除了因特殊原因无法直接向 Vistra 公司支付海外费用，向关联方 Morningside Venture 拆入资金之外，未发生其他新的不合规资金往来等行为；

5、发行人前述行为均已停止，未产生任何纠纷或潜在纠纷，发行人也未因上述行为受到行政主管部门处罚，不存在后续影响或重大风险隐患。

综上，发行人的财务内控在提交申报材料审计截止后能够持续符合规范性要求，不存在影响发行条件的情形。

问题 16：关于重大诉讼

根据申报材料，席志坚（Xi Zhijian）为凯华公司前股东及公司前任高管，报告期内发行人与席志坚（Xi Zhijian）及其关联企业存在多项股权、知识产权纠纷，并涉及多项专利申请权，其中部分诉讼尚未完结。

请发行人说明：（1）各项诉讼的背景和原因，主要内容以及当前进展；（2）股权转让纠纷是否已完全了结，是否存在涉诉风险，并分析对实际控制人股权清晰稳定的影响；（3）涉诉知识产权及专利申请权的具体内容，是否涉及发行人核心技术和核心管线，相关诉讼对发行人核心技术体系和研发生产活动的影响；（4）保障发行人利益不受损害的具体措施。

请发行人提交相关法律判决或仲裁文书作为附件备查。请发行人律师就涉诉事项进行核查并发表明确意见。

【回复】

一、发行人说明事项

（一）各项诉讼的背景和原因，主要内容以及当前进展

截至本问询回复出具日，发行人与席志坚（Xi Zhijian）（简称“席志坚”）及其关联企业涉及的诉讼共**十**起（含**一**起未决诉讼），各项诉讼的背景和原因，主要内容以及当前进展如下表所示：

序号	案件名称	背景和原因	主要诉讼请求	法院判决/裁定主要内容	当前进展
1	原告席志坚与被告发行人、张登科的股权转让纠纷	席志坚原为发行人的员工，后与发行人协商一致解除劳动合同。席志坚主张被告曾承诺对其进行股权激励，且其满足约定行权条件，被告应履行承诺，向原告授予相应股权，故于 2020 年 5 月 11 日在西安市中级人民法院提起本案诉讼。	一审诉讼请求： （1）发行人、张登科向原告转让发行人注册资本金 21.6461 万元。 （2）发行人、张登科承担原告因本案支出的律师费、差旅费等合理支出暂计 10 万元。 （3）发行人、张登科承担本案全部诉讼费用。 二审诉讼请求： （1）依法撤销陕西省西安市中级人民法院（2020）陕 01 民初 560 号民事判决。 （2）发行人、张登科承担本案一、二审全部诉讼费用。	（1）发行人与席志坚签订《劳动合同解除协议》时约定“本协议履行后，今后双方不存在任何法律纠纷”，已经明确作出了双方均不再要求对方履行解除协议约定以外义务的意思表示。 （2）席志坚提起本案诉讼已经超过 3 年诉讼时效。 （3）即使不考虑诉讼时效期限，发行人承诺授权张登科向席志坚转让的股权均为西安二月蓝股权，并非发行人股权。根据双方的协议约定，无法得出可以直接将股权激励标的换算为发行人股权的结论。因此，席志坚的诉讼请求不能成立。	（1）2020 年 10 月 21 日，西安市中级人民法院作出（2020）陕 01 民初 560 号民事判决书，判决驳回席志坚的诉讼请求。 （2）2020 年 11 月 9 日，席志坚向陕西省高级人民法院提起上诉。 （3）2021 年 8 月 24 日，陕西省高级人民法院作出（2021）陕知民终 95 号民事判决书，判决驳回上诉，维持原判，该判决为终审判决。
2	原告席志坚、浙江柏拉阿图医药科技有限公司（简称“柏拉阿图”）与被告发行人的恶意提起知识产权诉讼损害责任纠纷	2020 年 1 月 22 日，发行人在杭州市中级人民法院对席志坚、柏拉阿图、杭州国谋生物科技有限公司（简称“杭州国谋”）提起专利申请权权属纠纷诉讼，即（2020）浙 01 知民初 26-31 号系列案件。杭州市中级人民法院分别于 2021 年 2 月及 3 月作出一审判决，驳回发行人的全部诉讼请求。其后，发行人上诉至最高人民法院。原告认为发行人行为构成恶意提起知识产权诉讼，于 2021 年 4 月 13 日在杭州市中级人民法院对发行人提起本案诉讼。	（1）发行人行为构成恶意提起知识产权诉讼。 （2）发行人承担原告损失及合理支出暂计 3,125.36 万元。	裁定准许原告席志坚、柏拉阿图撤诉	（1）席志坚、柏拉阿图已申请撤诉。 （2）2021 年 9 月 2 日，杭州市中级人民法院作出（2021）浙 01 知民初 385 号民事裁定书，裁定准许席志坚、柏拉阿图撤诉。

序号	案件名称	背景和原因	主要诉讼请求	法院判决/裁定主要内容	当前进展
3-7	原告发行人与被告柏拉阿图、席志坚的五起专利申请权权属纠纷	2019 年底，发行人在专利检索过程中发现涉案专利申请与发行人相关许可专利和核心项目类似，发行人认为涉案专利申请系席志坚在发行人工作期间的职务发明，为维护自身合法权益，发行人于 2020 年 1 月 22 日在杭州市中级人民法院提起左述诉讼。	（1）申请号为 201711408942.3、201711407838.2、201711408937.2、201710254377.3、201710254376.9 的专利属于席志坚在发行人工作期间的职务发明。 （2）前述 5 项专利申请权归发行人所有，专利授权后的专利权归发行人所有，并判令柏拉阿图将该等专利的专利申请权/专利权转让给发行人。 （3）被告承担案件全部诉讼费用、财产保全费用、财产保全的担保费用及与案件有关的其他费用。	（1）发行人提供的证据尚不足以证明涉案专利系席志坚在本职工作中完成，或属于主要是利用其公司物质技术条件完成的发明创造，应当承担举证不能的不利后果。对于发行人主张涉案专利申请属于职务发明的诉讼请求不予支持。 （2）因涉案专利申请不属于职务发明，对发行人的其他诉请亦不予支持。	（1）2021 年 2 月 8 日，杭州市中级人民法院作出（2020）浙 01 知民初 30 号民事判决书，判决驳回发行人的全部诉讼请求；2021 年 3 月 8 日，杭州市中级人民法院作出（2020）浙 01 知民初 26、27、28、31 号民事判决书，判决驳回发行人的全部诉讼请求。 **（2）2022 年 9 月，最高人民法院作出（2021）最高法知民终 863 号、877 号、895 号、1002 号、1019 号民事判决书，判决驳回上诉，维持原判。该等判决均为终审判决。**
8	原告发行人与被告杭州国谋、席志坚的专利申请权权属纠纷		（1）申请号为 201711408931.5 的专利属于席志坚在发行人工作期间的职务发明。 （2）前述专利申请权归发行人所有，专利授权后的专利权归发行人所有，并判令杭州国谋将该项专利的专利申请权/专利权转让给发行人。 （3）被告承担本案全部诉讼费用、财产保全费用、财产保全的担保费用及与本案有关的其他费用。		（1）2021 年 3 月 8 日，杭州市中级人民法院作出（2020）浙 01 知民初 29 号民事判决书，判决驳回发行人的全部诉讼请求。 **（2）2022 年 9 月 26 日，最高人民法院作出（2021）最高法知民终 1364 号民事判决书，判决驳回上诉，维持原判。该判决为终审判决。**
9	**原告柏拉阿图与被告发行人的恶意提起知识产权诉讼损害责任纠纷**	**2020年1月22日，发行人在杭州市中级人民法院对席志坚、柏拉阿图、杭州国谋提起专利申请权权属纠纷诉讼，即（2020）浙01知民初26-31号系列案件。杭州市中级人民法院分别于2021年2月及3月作出一**	**（1）被告行为构成恶意提起知识产权诉讼。 （2）被告承担原告损失及合理支出暂计5,125.36万元。 案件审理过程中，原告请求将第（2）项诉讼请求变更为“被告承担原告经济损失及合理支出 100 元”。**	**准许原告柏拉阿图撤诉。**	**（1）柏拉阿图已申请撤诉。 （2）2022年5月11日，杭州市中级人民法院作出（2022）浙01知民初78号民事裁定书，裁定准许柏拉阿图撤诉。**

序号	案件名称	背景和原因	主要诉讼请求	法院判决/裁定主要内容	当前进展
		审判决，驳回发行人的全部诉讼请求。其后，发行人上诉至最高人民法院。席志坚、柏拉阿图认为发行人行为构成恶意提起知识产权诉讼，于2021年4月13日在杭州市中级人民法院对发行人提起恶意提起知识产权诉讼损害责任纠纷。其后，席志坚、柏拉阿图申请撤诉，杭州市中级人民法院于2021年9月2日作出（2021）浙01知民初385号民事裁定书，裁定准许席志坚、柏拉阿图撤诉。 2021 年 12 月 24 日，柏拉阿图再次以发行人提起（2020）浙 01 知民初 26-31 号系列案件的行为构成恶意提起知识产权诉讼为由，向杭州市中级人民法院提起本案诉讼。			
10	原告柏拉阿图与被告发行人的侵害商业秘密纠纷	原告认为，席志坚于2014年5月20日创办原告并持续担任原告高管职务、从事肝靶向药物研发，被告在对此明知的情况下，聘请席志坚担任首席商务官，而席志坚在被告处任职期间，向被告披露了原告的商业秘密，被告将该等商业秘密使用于富马酸海普诺福韦片研发项目中，故于2022年1月25日在西安市中级人民法院提起本	（1）被告立即停止侵犯原告商业秘密的行为，即立即删除以不正当手段窃取的原告商业秘密，不得披露、使用或者允许他人使用原告的商业秘密。 （2）被告赔偿原告经济损失500万元。 （3）被告承担原告合理支出30万元。 （4）被告承担本案的全部诉讼费用。	（1）柏拉阿图将其技术秘密信息确定为“丙型肝炎病毒抑制剂及应用的专利及CH0005、CH0110、CH0223、CH0006四个研发信息”，但上述专利信息在项目申报书仅有名称、授权国家、专利所有者等内容，上述四个项目均系正在开发的产品项目概括说明，所谓技术秘密均缺乏明确具体的实质性内容，故无法受到法律保护。	（1）西安市中级人民法院于2022年9月7日作出（2022）陕01知民初99号民事判决书，判决驳回柏拉阿图的全部诉讼请求。 （2）柏拉阿图已就本案提起上诉，一审法院已向发行人送达柏拉阿图提交的上诉状。

序号	案件名称	背景和原因	主要诉讼请求	法院判决/裁定主要内容	当前进展
		案诉讼。		（2）没有证据显示发行人用不正当的手段获取案涉秘密，或者不正当披露、使用案涉秘密。发行人作为项目申报单位的行为并不足以认定构成侵权。 （3）柏拉阿图主张发行人侵害商业秘密证据不足，理由不充分，不予支持。	

（二）股权转让纠纷是否已完全了结，是否存在涉诉风险，并分析对实际控制人股权清晰稳定的影响

2020 年 10 月 21 日，陕西省西安市中级人民法院作出（2020）陕 01 民初 560 号民事判决书，判决驳回席志坚的诉讼请求。

2020 年 11 月 9 日，席志坚向陕西省高级人民法院提起上诉。2021 年 8 月 24 日，陕西省高级人民法院作出（2021）陕知民终 95 号民事判决书，判决驳回上诉，维持原判，该判决为终审判决。

综上，就席志坚与发行人、张登科的股权转让纠纷，陕西省高级人民法院已作出终审判决，席志坚提出的诉讼请求已全部被驳回。因此，上述案件已完全了结，不存在涉诉风险，不会对实际控制人股权清晰稳定产生影响。

（三）涉诉知识产权及专利申请权的具体内容，是否涉及发行人核心技术和核心管线，相关诉讼对发行人核心技术体系和研发生产活动的影响

1、涉诉知识产权及专利申请权的具体内容，是否涉及发行人核心技术和核心管线

涉诉知识产权及专利申请权的具体内容，以及涉及发行人核心技术和核心管线的具体情况如下：

序号	专利/专利申请权名称	专利申请号	申请人	主要内容	专利状态	涉及发行人核心技术和核心管线的情况
1	肝递送阿糖胞苷前体药物核苷环磷酸酯化合物及应用	201711408942.3	柏拉阿图	提供基于肝脏特异性递送技术（肝递送）（Liver Specific Delivery（LSD））的抗肿瘤前体药物核苷环磷酸酯化合物及应用，还提供了本发明化合物单独或与其它抗肿瘤药物联合在抗肿瘤中的应用，特别是在治疗肝癌（HCC）中的应用。	逾期视撤失效	（1）该专利申请权与发行人注射用 MB07133 的研发思路和作用机制相似，利用的原型药物以及肝癌适应症相同。 （2）该专利申请权权利要求申请保护的化合物结构相较于注射用 MB07133 的化合物结构，增加了氟原子，二者的化合物结构不同。依据该专利申请权研发出的产品（如有）是对注射用 MB07133 进行了一定的化学结构修饰、改造的 me-too 类药物。
2	肝递送吉西他滨前体药物核苷环磷酸酯化合物及应用	201711407838.2	柏拉阿图	提供基于肝脏特异性递送技术（肝递送）（Liver Specific Delivery（LSD））的抗肿瘤前体药物核苷环磷酸酯化合物及应用，还提供了本发明化合物单独或与其它抗肿瘤药物联合在抗肿瘤中的应用，特别是在治疗肝癌（HCC）中的应用。	已获授权	（1）该专利与发行人注射用 MB07133 的研发思路和作用机制相似，肝癌适应症相同。 （2）该专利与注射用 MB07133 利用的原型药物不同，其权利要求申请保护的化合物与注射用 MB07133 化合物的结构存在差异。
3	肝递送恩替卡韦前体药物核苷环磷酸酯化合物及应用	201711408937.2	柏拉阿图	提供基于肝脏特异性递送技术（肝递送）（Liver Specific Delivery（LSD））的抗病毒前体药物核苷环磷酸酯化合物及应用，还提供了本发明化合物单独或与其它抗病毒药物联合在抗病毒中的应用，特别是在治疗抗乙型肝炎病毒（HBV）中的应用。	已获授权	（1）该专利与发行人甲磺酸帕拉德福韦片和富马酸海普诺福韦片的研发思路和作用机制相似，乙肝适应症相同。 （2）该专利与甲磺酸帕拉德福韦片和富马酸海普诺福韦片利用的原型药物不同，其权利要求申请保护的化合物与甲磺酸帕拉德福韦片和富马酸海普诺福韦片化合物的结构存在差异。
4	肝递送抗病毒前体药物核苷环磷酸酯化合物及应用	201710254377.3	柏拉阿图	提供基于肝脏特异性递送技术（肝递送）（Liver Specific Delivery（LSD））的抗病毒前体药物核苷环磷酸酯化合物及应用，还提供了本发明化合物单独或与其它抗病毒药物联合在治疗抗乙型肝炎病毒（HBV）、丁型肝炎病毒（HDV）和人类免疫缺陷病毒（HIV）及其引起的疾病中的应用。	已获授权	（1）该专利与发行人甲磺酸帕拉德福韦片和富马酸海普诺福韦片的研发思路和作用机制相似，乙肝适应症相同；与富马酸海普诺福韦片利用的原型药物相同。 （2）该专利权利要求申请保护的化合物结构相较于富马酸海普诺福韦片的化合物结构增加了氟原子，二者的化合物结构不同。依据该专利权利要求申请保护的化合物研发出的产品是对富马酸海普诺福韦片进行了一定的化学结构修饰、改造的 me-too 类药物。
5	肝递送阿德福韦	20171140	杭州	提供基于肝脏特异性递送技术（肝递送）	**驳回等复审**	（1）该专利申请权与发行人甲磺酸帕拉德福韦片和富

序号	专利/专利申请权名称	专利申请号	申请人	主要内容	专利状态	涉及发行人核心技术和核心管线的情况
	前体药物核苷环磷酸酯化合物及应用	8931.5	国谋	（Liver Specific Delivery（LSD））的抗病毒前体药物核苷环磷酸酯化合物及应用，还提供了本发明化合物单独或与其它抗病毒药物联合在抗病毒中的应用，特别是在治疗抗乙型肝炎病毒（HBV）中的应用。	请求	马酸海普诺福韦片的研发思路和作用机制相似，乙肝适应症相同；与甲磺酸帕拉德福韦片利用的原型药物相同。 （2）该专利申请权权利要求申请保护的化合物结构相较于甲磺酸帕拉德福韦片的化合物结构，增加了氟原子，二者的化合物结构不同。依据该专利申请权权利要求申请保护的化合物研发出的产品（如有）是对甲磺酸帕拉德福韦片进行了一定的化学结构修饰、改造的 me-too 类药物。
6	肝递送抗丙肝前体药物核苷环磷酸酯化合物及应用	201710254376.9	柏拉阿图	提供基于肝脏特异性递送技术（肝递送）（Liver Specific Delivery（LSD））的抗病毒前体药物核苷环磷酸酯化合物及应用，还提供了本发明化合物单独或与其它抗病毒药物联合在抗病毒中的应用，特别是在治疗抗丙型肝炎病毒（HCV）中的应用。	实质审查	该专利申请权与发行人注射用 MB07133、甲磺酸帕拉德福韦片和富马酸海普诺福韦片的研发思路和作用机制相似，但其适应症为丙肝，发行人的核心管线无丙肝适应症产品，亦无丙肝适应症产品的研发计划。

2、相关诉讼对发行人核心技术体系和研发生产活动的影响

相关诉讼对发行人核心技术体系和研发生产活动不会产生重大不利影响，主要原因如下：

（1）发行人核心技术体系和核心产品拥有较为完善的知识产权体系

发行人一方面获得了 HepDirect 技术专利和甲磺酸帕拉德福韦、MB07133、富马酸海普诺福韦化合物专利及关键中间体制备专利的许可使用权，另一方面自主申请取得了注射用 MB07133、甲磺酸帕拉德福韦片和富马酸海普诺福韦片晶型及制备、制剂处方、联合用药及适应症等的相关专利。并且，发行人已取得专利证书或专利实施许可合同备案证明，权属清晰。前述两方面共同组成了发行人前述核心在研产品的知识产权体系，形成专利壁垒和保护。

（2）发行人核心在研产品注射用 MB07133、甲磺酸帕拉德福韦片和富马酸海普诺福韦片所涉有效专利具有稳定性

根据北京邦信阳专利商标代理有限公司于 2020 年 3 月 26 日出具的《专利尽职调查报告》，发行人注射用 MB07133、甲磺酸帕拉德福韦片所涉有效专利总体比较稳定。

根据北京邦信阳专利商标代理有限公司于 2021 年 5 月 19 日出具的《专利尽职调查报告》，发行人富马酸海普诺福韦片所涉有效专利总体比较稳定。

（3）发行人核心在研产品注射用 MB07133、甲磺酸帕拉德福韦片和富马酸海普诺福韦片所涉有效专利不存在专利侵权风险

根据上述《专利尽职调查报告》，注射用 MB07133、甲磺酸帕拉德福韦片和富马酸海普诺福韦片所涉有效专利不存在侵犯上表第 1 至 5 项专利/专利申请权权利的风险。

综上，相关诉讼不会对发行人核心技术体系和研发生产活动造成重大不利影响。

（四）保障发行人利益不受损害的具体措施

发行人将采取如下措施，保障发行人利益不受损害：

1、通过申请更多专利保护发行人的核心技术体系。发行人已按照不同研发

阶段产生的创新成果分别申请了相关专利，随着公司产品临床试验进度的推进及更多产品管线的开发，公司将更加注重知识产权保护，除现有的技术保护措施外，还将加强核心技术专利的申请力度，切实保护发行人的相关技术成果，进一步提升发行人产品专利壁垒；

2、发行人将加快肝靶向药物 XTYW002 的研发进度，同时，将密切跟踪技术发展趋势，鼓励研发团队开展前瞻技术研发；

3、发行人将强化知识产权规划及对于行业竞争者核心技术知识产权的分析，加强知识产权风险防范；

4、发行人已与核心技术人员签订《关于商业秘密、知识产权、无利益冲突、竞业限制的协议》，能够降低公司核心技术外泄风险；

5、发行人已制定知识产权相关管理制度，指派专人负责知识产权的管理，并建立档案。同时，公司对靶向抗乙肝、靶向抗肝癌、治疗/预防癫痫的新药研发的知识产权管理完成了知识产权管理体系认证。

综上，发行人已采取具体措施保障发行人利益不受损害。

二、请发行人提交相关法律判决或仲裁文书作为附件备查

发行人已提交民事判决书、民事裁定书作为附件备查。

三、律师的核查程序及核查意见

（一）核查程序

就上述事项，发行人律师主要履行了以下核查程序：

1、查阅发行人上述诉讼案件的起诉状、判决书、裁定书、法院传票等案件资料；

2、查阅发行人出具的关于与席志坚及其关联企业诉争专利/专利申请权涉及发行人核心技术和核心管线情况的书面说明，以及该等诉讼对发行人核心技术体系和研发生产活动的影响的书面说明；

3、访谈发行人的核心技术人员、知识产权事务负责人及法律事务负责人；

4、查阅发行人相关专利的发明专利证书、专利实施许可合同及相关备案证明文件；

5、查阅北京邦信阳专利商标代理有限公司出具的《专利尽职调查报告》；

6、检索中国及多国专利审查信息查询网站；

7、查阅发行人出具的关于保障发行人利益不受损害具体措施的书面说明；

8、查阅发行人与核心技术人员签订的《关于商业秘密、知识产权、无利益冲突、竞业限制的协议》；

9、查阅发行人的知识产权相关管理制度及管理档案；

10、查阅发行人靶向抗乙肝、靶向抗肝癌、治疗/预防癫痫的新药研发的知识产权管理体系认证证书；

11、检索中国裁判文书网。

（二）核查意见

经核查，发行人律师认为：

1、就席志坚与发行人、张登科的股权转让纠纷，陕西省高级人民法院已作出终审判决，席志坚提出的诉讼请求已全部被驳回。因此，股权转让纠纷案件已完全了结，不存在涉诉风险，不会对实际控制人股权清晰稳定产生影响。

2、涉诉专利/专利申请权与发行人注射用 MB07133/甲磺酸帕拉德福韦片/富马酸海普诺福韦片具有相似的研发思路和作用机制，且部分涉诉专利/专利申请权与发行人前述核心在研产品具有相同的肝癌/乙肝适应症。但是，从发行人前述核心在研产品的知识产权体系、专利稳定性、专利侵权风险方面分析，专利/专利申请权相关诉讼不会对发行人核心技术体系和研发生产活动造成重大不利影响。

3、发行人已采取具体措施保障发行人利益不受损害。

问题 17：关于科技重大专项

根据招股说明书，发行人甲磺酸帕拉德福韦片、注射用 MB07133 产品分别连续列入“十二五”、“十三五”国家“重大新药创制”科技重大专项。

请发行人说明：（1）近年来我国在肝病治疗领域设置的重大专项情况，发行人相关专项的主要内容、参与主体及分工安排，发行人“独立或者牵头承担”相关专项的依据是否充分；（2）相关专项的实施进展及结果考察具体情况，有无持续推进的障碍。

【回复】

一、近年来我国在肝病治疗领域设置的重大专项情况，发行人相关专项的主要内容、参与主体及分工安排，发行人“独立或者牵头承担”相关专项的依据是否充分

（一）近年来我国在肝病治疗领域设置的重大专项情况

根据发行人取得的“重大新药创制”科技重大专项实施管理办公室出具的《关于“重大新药创制”科技重大专项“十二五”第五批课题立项的通知》《关于“重大新药创制”科技重大专项“十三五”第一批课题立项的通知》等文件，并经电话咨询国家卫生健康委医药卫生科技发展研究中心，“重大新药创制”科技重大专项情况系保密信息，信息公开形式为不予公开，相关官方平台无对外公示信息。因此，发行人无法获得通过官方渠道获得近年来我国在肝病治疗领域设置的重大专项情况。

（二）发行人相关专项的主要内容、参与主体及分工安排

截至本问询回复出具日，发行人在肝病治疗领域“重大新药创制”项目中承担任务 4 项，具体情况如下：

序号	项目类别	项目名称	主要内容	参与主体	分工安排
1	“十三五”国家重大新药创制项目	乙肝靶向 1.1 类——甲磺酸帕拉德福韦的临床研究	按照药物临床管理规范（GCP）及甲磺酸帕拉德福韦临床批件的要求在国内完成 I 期和 II 期临床试验，评价甲磺酸帕拉德福韦在临床中的安全性及有效性，为 III 期临床试验提供数据。	新通药物、中国药科大学	**新通药物：**按照审批通过的临床方案，开展临床研究，完成甲磺酸帕拉德福韦片的 I 期及 II 期临床研究。 **中国药科大学：**通过人肝细胞体外温孵试验为本品的最佳服用次数提供依据；通过人体 PET 试验明确药品的人体内靶向机理。
2	“十三五”国家重大新药创制项目	肝癌靶向 1.1 类新药——注射用 MB07133 的临床研究	按照药物临床管理规范（GCP）及注射用 MB07133 临床批件的要求在国内完成 I 期和 II 期临床试验，评价注射用 MB07133 在临床中的安全性及有效性，为 III 期临床试验提供数据。	新通药物、中国药科大学	**新通药物：**按照审批通过的临床方案，开展临床研究，完成注射用 MB07133 的 I 期及 II 期临床研究。 **中国药科大学：**通过人肝细胞体外温孵试验为本品的最佳服用次数提供依据；通过人体 PET 试验明确药品的人体内

序号	项目类别	项目名称	主要内容	参与主体	分工安排
					靶向机理。
3	“十二五”国家重大新药创制项目	乙肝靶向 1.1 类新药——甲磺酸帕拉德福韦的研究开发	完成甲磺酸帕拉德福韦片的临床前研究，按照国家《药品注册管理办法》化药一类新药的注册申报要求，完成全部试验项目、试验原始资料及全套申报资料的准备，申报并取得国家 CFDA 药物临床研究批件。	新通药物	发行人于 2011 年对乙肝靶向 1.1 类新药—甲磺酸帕拉德福韦项目进行立项，完成临床前药学研究及安全性研究；2012 年提交 IND 申请；2013 年取得 CFDA 批准的药品临床试验批件。
4	“十二五”国家重大新药创制项目	肝癌靶向 1.1 类新药——注射用 MB07133 的研究开发	完成注射用 MB07133 的临床前研究，按照国家《药品注册管理办法》化药一类新药的注册申报要求，完成全部试验项目、整理归集试验原始资料及全套申报资料，申报并取得国家 CFDA 药物临床研究批件。	新通药物	发行人于 2011 年对乙肝靶向 1.1 类新药—甲注射用 MB07133 项目进行立项，完成临床前药学研究及安全性研究；2013 年提交 IND 申请；2014 年取得 CFDA 批准的药品临床试验批件。

（三）发行人“独立或者牵头承担”相关专项的依据是否充分

由前述回复内容可知，发行人在四个肝病治疗领域“重大新药创制”项目中均系项目责任单位，负责完成临床前研究、I 期及 II 期临床研究。在“十三五”项目中中国药科大学作为项目参与单位仅承担部分试验任务，主要工作由发行人主导完成，发行人“独立或者牵头承担”相关专项的依据是充分的。

二、相关专项的实施进展及结果考察具体情况，有无持续推进的障碍

序号	项目类别	项目名称	实施进展及结果考察具体情况	有无持续推进的障碍
1	“十三五”国家重大新药创制项目	乙肝靶向 1.1 类——甲磺酸帕拉德福韦的临床研究	**实施进展：**该项目为前补助项目，2014 年发行人完成 Ia 期临床试验；2016 年发行人完成 Ib 期临床试验；2019 年发行人完成 II 期临床试验；2021 年 8 月通过国家卫生健康委医药卫生科技发展研究中心综合绩效评价验收。 **结果考察具体情况：**课题完成了任务合同书中的任务和全部考核指标，即执行了 I 期和 II 期临床试验研究，并完成了临床试验总结报告和医学统计报告。根据第三方出具的《甲磺酸帕拉德福韦片 II 期临床试验报告》，帕拉德福韦 PDV45㎎ 组与 TDF 组疗效相当：PDV	无

序号	项目类别	项目名称	实施进展及结果考察具体情况	有无持续推进的障碍
			各剂量组的不良反应发生率与 TDF 无统计学差异；PDV 组的肾脏安全性优于 TDF 组。推荐采用 45mg PDV 进行后续确证性研究，观察其长期治疗中国 CHB 患者的疗效及安全性。	
2	“十三五”国家重大新药创制项目	肝癌靶向 1.1 类新药——注射用 MB07133 的临床研究	**实施进展：**该项目为前补助项目，2015 年发行人启动 I 期临床试验；2020 年发行人启动 II 期临床试验，目前处于 II 期临床试验第二阶段。 2021 年 8 月国家卫生健康委医药卫生科技发展研究中心综合绩效评价结论为结题。 **结果考察具体情况：**研究团队已经按照药物临床研究规律开展了新药 MB07133 的临床 I 期和 IIa 期研究，并获得了相应阶段的研究数据，截至本课题验收时，临床 IIb 期研究仍在入组进展中。	无
3	“十二五”国家重大新药创制项目	乙肝靶向 1.1 类——甲磺酸帕拉德福韦的研究开发	**实施进展：**该项目为事后立项事后补助项目，发行人于 2011 年对乙肝靶向 1.1 类新药——甲磺酸帕拉德福韦项目进行立项，完成临床前药学研究及安全性研究；2012 年提交 IND 申请；2013 年取得 CFDA 批准的药品临床试验批件。2015 年 12 月 25 日列入“重大新药创制”科技重大专项“十二五”第五批课题。 **结果考察具体情况：**项目系经评审通过后获得立项支持	无
4	“十二五”国家重大新药创制项目	肝癌靶向 1.1 类新药——注射用 MB07133 的研究开发	**实施进展：**该项目为事后立项事后补助项目，发行人于 2011 年对肝癌靶向 1.1 类新药-注射用 MB07133 的研究开发项目进行立项，完成临床前药学研究及安全性研究；2013 年提交 IND 申请；2014 年取得 CFDA 批准的药品临床试验批件。2015 年 12 月 25 日列入“重大新药创制”科技重大专项“十二五”第五批课题。 **结果考察具体情况：**项目系经评审通过后获得立项支持	无

问题 18：关于土地使用权和租赁物业

根据招股说明书和申报材料，发行人目前在扶风县共拥有 2 项土地使用权，面积分别为 76,712.99m^2 和 23,942.58m^2。发行人与扶风县自然资源局分别于 2019 年、2020 年签订了两份土地出让合同，面积分别为 33,494.14m^2 和 91,029.34m^2。其中，对于第一份合同，发行人因未在约定时间内动工开发，存

在被认定为构成闲置土地的潜在风险；发行人曾计划将该土地使用权对外转让，后因地方政府土地使用政策变化而终止。此外，发行人在咸阳市三原县大程镇西张村租赁一处物业作为提取车间和厂房。

请发行人说明：（1）招股说明书关于土地面积披露的准确性，如有错误请更正；（2）前述土地使用权的取得背景、出让合同的主要约定内容、当前用途以及是否已经出现违约迹象，如有，请分析可能发生的最大违约风险，是否符合预计负债的计提条件，并进一步论述是否会对发行人生产经营和财务数据产生重大不利影响；（3）前述土地使用政策变化的具体情况；（4）发行人前述租赁物业土地性质，租赁程序是否合法合规；（5）实际控制人关于保障发行人利益不受损害的具体措施以及履约能力。

请发行人律师就相关违约风险进行核查并发表明确意见，请保荐机构对违约风险以及是否会对发行人生产经营和财务数据产生重大不利影响发表明确意见。

【回复】

一、发行人说明事项

（一）发行人土地使用权的基本情况

发行人在招股说明书（申报稿 2021 年 11 月 29 日报送）披露的土地使用权情况如下表所示：

序号	权利人	不动产权号	座落	用途	面积	使用期限	取得方式	他项权利
1	新通药物	陕（2021）西安市不动产权第 0289029 号	西安高新区瞪羚一路以西	工业用地	3,647.10 ㎡	2004.4.14-2054.4.13	出让	无
2	新通药物	陕（2021）扶风县不动产权第 0000349 号	扶风县绛帐镇扶风科技工业园北一路坐南西安新通药物研究股份有限公司	工业用地	76,712.99 ㎡	2020.11.11-2070.11.10	出让	无
3	新通药物[注]	陕（2021）扶风县不动产权第 0000348 号	扶风县绛帐镇扶风科技工业园西大街坐北西安	工业用地	23,942.58 ㎡	2019.2.1-2069.1.31	出让	无

序号	权利人	不动产权号	座落	用途	面积	使用期限	取得方式	他项权利
			新通药物研究股份有限公司					

注：2021 年 5 月 20 日，发行人与陕西丝路文投实业有限公司签订《土地使用权转让合同》，公司将名下一项土地使用权（不动产权证号：陕（2021）扶风县不动产权第 0000348 号）转让给陕西丝路文投实业有限公司，截至 2021 年 6 月 30 日，因地方政府土地使用政策变化，原合同已终止。

上述第二项土地面积系根据发行人实际取得的不动产权证书载明面积披露，具体情况如下：发行人 2020 年 11 月 11 日与扶风县自然资源局签订《国有建设用地使用权出让合同》（合同编号：2020-10 号），合同项下出让宗地坐落于扶风科技工业园北一路南侧、通宝路东侧，宗地面积为 91,029.34 平方米。2021 年 3 月 3 日，发行人就该宗地取得陕（2021）扶风县不动产权第 0000349 号不动产权证书，证载面积为 76,712.99 ㎡。宗地面积为前述总征地面积，证载面积为建设用地面积，招股说明书关于第二项土地面积披露是正确的。

上述第三项土地面积系根据发行人实际取得的不动产权证书载明面积披露，具体情况如下：发行人 2019 年 3 月 1 日与扶风县自然资源局签订《国有建设用地使用权出让合同》（合同编号：扶国土挂 2018-18 号），合同项下出让宗地坐落于扶风科技工业园迎宾路以东、东西大道以北，宗地总面积为 33,494.14 平方米。2021 年 3 月 3 日，发行人就该宗地取得陕（2021）扶风县不动产权第 0000348 号不动产权证书，证载面积为 23,942.58 ㎡。宗地面积为前述总征地面积，证载面积为建设用地面积，招股说明书关于第三项土地面积披露是正确的。

（二）前述土地使用权的取得背景、出让合同的主要约定内容、当前用途以及是否已经出现违约迹象，如有，请分析可能发生的最大违约风险，是否符合预计负债的计提条件，并进一步论述是否会对发行人生产经营和财务数据产生重大不利影响

1、前述土地使用权的取得背景

发行人取得证载面积为 23,942.58 ㎡土地使用权主要用于原料药基地建设。根据发行人 2018 年 6 月 5 日召开董事会形成的决议，同意发行人建设原料药基地推进新药研发工作。2018 年 6 月 29 日，发行人与扶风县人民政府签订《创新药物研究及高附加值原料药基地项目投资合同》，合同约定该项目位于扶风

县科技工业园迎宾路以东，东西大道以北，占地约 50 亩，建设用地面积 33 亩，为一类工业用地。总投资 1.3 亿元，主要是建设药物研究技术服务中心，包括药物临床前研究、临床研究、药品国内及欧美注册申报、技术转让；研发服务外包；技术升级、技术服务；药物研发法规和技术咨询；开展第三方检验检测服务；新药知识产权代理及咨询；高附加值原料药生产加工及提取等。2019 年 3 月，发行人与扶风县自然资源局签订了《国有建设用地使用权出让合同》（合同编号：扶国土挂 2018-18 号），依法取得该地块土地使用权。2021 年 3 月，发行人就该宗地取得陕（2021）扶风县不动产权第 0000348 号不动产权证书，证载面积为 23,942.58 ㎡。

2、前述出让合同的主要约定内容

出让人：扶风县自然资源局

受让人：发行人

1）出让宗地编号：扶风土挂 2018-18 号

2）出让宗地面积：33,494.14 平方米

3）位置：扶风科技工业园迎宾路以东，东西大道以北

4）用途：工业用地

5）出让年限：50 年

6）出让价款：人民币 507.40 万元

7）建设期限要求：在 2019 年 2 月 15 日之前开工，在 2021 年 2 月 15 日之前竣工。

8）违约责任：

①受让人应当按照本合同约定，按时支付国有建设用地使用权出让价款。受让人不能按时支付国有建设用地使用权出让价款的，自滞纳之日起，每日按迟延支付款项的 0‰向出让人缴纳违约金，延期付款超过 60 日，经出让人催交后仍不能支付国有建设用地使用权出让价款的，出让人有权解除合同，受让人无权要求返还定金，出让人并可请求受让人赔偿损失。

②受让人造成土地闲置，闲置满一年而不满两年的，应依法缴纳土地闲置费；土地闲置满两年且未开工建设的，出让人有权无偿收回国有建设用地使用权。

③受让人未能按照本合同约定日期或同意延建所另行约定的日期开工建设的，每延期一日，应向出让人支付相当于国有建设用地使用权出让价款总额 3‰的违约金，出让人有权要求受让人继续履约。

④受让人未能按照合同约定日期或同意延建所另行约定日期竣工的，每延期一日，应向出让人支付相当于国有建设用地使用权出让价款总额 3‰的违约金。

9）生效日期：本合同项下宗地出让方案业经扶风县人民政府批准，自双方签订之日起生效。

3、当前用途以及是否已经出现违约迹象，如有，请分析可能发生的最大违约风险，是否符合预计负债的计提条件，并进一步论述是否会对发行人生产经营和财务数据产生重大不利影响

截至 2022 年 6 月 30 日，上述土地使用权证载面积为 23,942.58m^2 地块当前已对外转让。2021 年 11 月，公司与陕西新源国盛能源有限公司签订《土地使用权转让合同》，公司将名下不动产权证号为陕（2021）扶风县不动产权第 0000348 号的一项土地使用权转让给陕西新源国盛能源有限公司，转让费用含税总额为 518.30 万元（含相关税费）。2021 年 11 月 30 日、12 月 1 日，陕西新源国盛能源有限公司合计向公司支付转让价款 518.30 万元。2022 年 1 月，陕西新源国盛能源有限公司取得陕（2022）扶风县不动产权第 0000112 号不动产权证，前述土地使用权转移已完成变更登记手续。

2018 年 6 月，发行人与扶风县人民政府签订《创新药物研究及高附加值原料药基地项目投资合同》。2019 年 3 月，发行人与扶风县国土资源局签订的《国有土地使用权出让合同》（扶风土挂 2018-18 号），合同约定发行人未按照的开工日期和竣工日期完成动工开发，每延期一日，应向出让人支付相当于国有建设用地使用权出让价款总额 3‰的违约金。2020 年 8 月，发行人与扶风县人民政府签订《创新药物研究及高附加值原料药基地项目（创新药物研发及

生产基地项目）补充合同》，约定：（1）由于项目用地为一类工业用地，毗邻园区规划的中心商务区，不适合医药原料生产项目长远发展，发行人与扶风县人民政府协商重新选择地块实施该项目。（2）除本补充合同调整的内容外，2018 年签订合同有时间期限要求的内容，以本补充合同的签订日期为起始日期进行计算，对原合同项目内容时间期限作相应时限顺延调整，该顺延不属于发行人的原因而逾期履行。

基于上述情况，发行人存在未能按照土地出让合同约定的开工竣工时间等进行建设，存在因未按时动工开发土地被认定为违反《国有建设用地使用权出让合同》的潜在风险，该等违约是因为项目用地不符合发行人医药原料药项目用地要求所致。

鉴于发行人原有土地使用权证载面积为 23,942.58m^2 地块已对外转让，且发行人已取得扶风县自然资源局的证明，确认与发行人不存在任何争议、纠纷，未曾追究过发行人任何违约责任、未对发行人做出过行政处罚的情形，因此，23,942.58m^2 地块在转让前后均不符合预计负债的计提条件，不会对发行人生产经营和财务数据产生重大不利影响。

（三）前述土地使用政策变化的具体情况

根据中华人民共和国住房和城乡建设部发布的《城市用地分类与规划建设用地标准》，“一类工业用地”为对居住和公共环境基本无干扰、污染和安全隐患的工业用地，“二类工业用地”为对居住和公共环境有一定干扰、污染和安全隐患的工业用地。发行人创新药物研究及高附加值原料药基地项目涉及原料药生产加工及提取，对居住和公共环境有一定干扰、污染，需使用二类工业用地作为项目用地，土地使用权面积为 23,942.58m^2 地块为一类工业用地，因此公司与扶风县人民政府、扶风县科技工业园区管委会协商沟通，由其推荐陕西丝路文投实业有限公司作为受让方承接前述地块，其后在办理产权证书过户手续过程中，政府部门通知陕西丝路文投实业有限公司由于其主营业务为房地产开发等，不符合该地块未来发展新能源产业的需要，无法办理产权过户手续。鉴于此，发行人与陕西丝路文投实业有限公司签署土地转让合同终止合同。

（四）发行人前述租赁物业土地性质，租赁程序是否合法合规

发行人在咸阳市三原县大程镇西张村租赁一处物业作为提取车间和厂房。具体租赁情况如下：

序号	出租方	承租方	坐落	建筑面积（m^2）	租金	租赁期限	租赁用途
1	陕西宏达实业有限公司	葛蓝新通	咸阳市三原县大程镇西张村	提取车间 810m^2，厂房 612m^2	32,700 元/月	2021.4.1-2026.3.31	生产

根据陕西宏达实业有限公司提供的土地使用权证，前述租赁物业土地性质为工业工地，发行人已与陕西宏达实业有限公司签订房屋租赁合同，但未办理房屋租赁登记备案手续。

根据《中华人民共和国城市房地产管理法》第五十四规定，房屋租赁，出租人和承租人应当签订书面租赁合同，约定租赁期限、租赁用途、租赁价格、修缮责任等条款，以及双方的其他权利和义务，并向房产管理部门登记备案。

根据《民法典》第七百零六条规定，当事人未依照法律、行政法规规定办理租赁合同登记备案手续的，不影响合同的效力。

综上，前述租赁物业未办理登记备案不影响租赁合同效力。

（五）实际控制人关于保障发行人利益不受损害的具体措施以及履约能力

发行人控股股东、实际控制人张登科就发行人土地使用权和租赁物业所涉事宜，特承诺如下：

1、如发行人因在本次发行上市前违反《国有建设用地使用权出让合同》（扶国土挂 2018-18 号）约定而被要求支付违约金或遭受其他任何损失，本人愿全额承担发行人遭受的损失及支付的一切相关费用，确保不会因此给发行人的生产经营造成不利影响。

2、如发行人及其控股子公司因租赁房产未能取得权属证明而无法继续使用租赁房产，或因租赁合同未按照规定办理房屋租赁登记备案手续而受到行政处罚，本人愿全额承担发行人及其控股子公司遭受的损失及支付的一切相关费用，确保不会因此给发行人及其控股子公司的生产经营造成不利影响。

二、中介机构的核查程序及核查意见

（一）核查程序

保荐机构、发行人律师主要履行了以下核查程序：

1、查阅《国有建设用地使用权出让合同》（扶国土挂 2018-18 号）、《国有建设用地使用权出让合同》（合同编号：2020-10 号）；

2、查阅《西安新通药物研究有限公司创新药物研究及高附加值原料药基地项目投资合同书》《创新药物研究及高附加值原料药基地项目（创新药物研发及生产基地项目）补充合同书》；

3、查阅《土地使用权转让合同》、土地转让款支付凭证及土地使用权转移登记相关文件；

4、查阅扶风县自然资源局出具的《证明》；

5、检索信用中国（陕西宝鸡）（https://xybj.baoji.gov.cn/）查询发行人是否存在与上述土地使用权有关的行政处罚信息及相关违法记录；

6、查阅发行人控股股东、实际控制人张登科出具的《承诺函》。

（二）核查意见

1、保荐机构核查意见

经核查，保荐机构认为报告期内**发行人存在因未按时动工开发土地被认定为违反《国有建设用地使用权出让合同》（合同编号：扶国土挂 2018-18 号）的潜在风险，但发行人已将宗地面积为 33,494.14㎡土地使用权转让给陕西新源国盛能源有限公司，同时扶风县自然资源局出具《证明》确认发行人不存在任何违反挂牌出让文件、竞买文件的情形，发行人亦未因此受到国土资源主管部门行政处罚；并且根据发行人控股股东、实际控制人张登科出具的确认函，其愿全额承担发行人由此遭受的损失及支付的一切相关费用。综上所述，**发行人不存在因违反合同约定应付违约金的风险。发行人前述对外转让的土地使用权在目前时点不符合预计负债的计提条件，不会对发行人生产经营和财务数据产生重大不利影响。

2、发行人律师核查意见

经核查，发行人存在因未按时动工开发土地被认定为违反《国有建设用地使用权出让合同》（合同编号：扶国土挂 2018-18 号）的潜在风险，该等情形是

因为相关地块不符合发行人医药原料药项目用地要求所致。但发行人已将宗地面积为 33,494.14m^2 土地使用权转让给陕西新源国盛能源有限公司，扶风县自然资源局出具《证明》确认发行人不存在任何违反挂牌出让文件、竞买文件的情形，发行人亦未因此受到国土资源主管部门行政处罚；并且，根据发行人控股股东、实际控制人张登科出具的确认函，其愿全额承担发行人由此遭受的损失及支付的一切相关费用。据此，发行人律师认为，上述土地出让合同项下的违约风险不会对本次发行上市构成实质性障碍。

问题 19：关于募投项目

根据招股说明书，发行人拟募集资金 127,938.55 万元，其中新药研发项目拟投入募集资金 89,906.96 万元，新药人工费用中临床人员费用为 3,731.89 万元。截至报告期末，发行人资产总额为 28,536.45 万元、净资产为 23,124.40 万元。2018 年至 2021 年 6 月底，剔除股份支付后的研发投入总额为 20,120.95 万元。

请发行人说明：结合报告期内研发投入的规模、发行人资产规模等，分析募集资金规模的必要性、合理性，主要管线临床试验委外开展，临床人员费用预算为 3,731.89 万元的合理性。

请保荐机构核查募投资金的必要性，并发表明确意见。

【回复】

一、发行人说明事项

（一）募集资金规模的必要性、合理性

相对于报告期内的研发投入规模、资产规模而言，发行人本次募集资金规模相对较大的原因系报告期内主要产品所处的临床阶段相对较早，以及发行人核心产品尚未上市销售且持续研发投入产生的累计亏损造成公司资产规模相对有限。随着主要产品进入临床阶段以及产品临床阶段的深入，发行人需要投入的新药研发费用和新药临床费用将明显增加，从而产生较大的资金需求。具体分析如下：

1、公司报告期内的研发投入

报告期内，发行人扣除股份支付后的研发投入总额为 **22,133.23** 万元，主

要为五款在研药物研发投入 **21,026.21** 万元，占扣除股份支付后的研发投入比例为 **95.00%**；五款在研药物在报告期内所处研究阶段及投入明细详见下表：

单位：万元

项目	报告期内所处研究阶段	累计投入金额	历年投入金额			
			2022 年 1-6 月	2021 年	2020 年	2019 年
甲磺酸帕拉德福韦片	2020 年 6 月，启动 III 期临床试验。	**9,233.57**	**506.36**	2,634.95	4,979.20	1,113.06
注射用 MB07133	2020 年 3 月，**启动** II 期临床试验； 2021 年 10 月，信迪利单抗注射液联合用药治疗晚期原发性肝癌提交 IND，并获得受理； 2021 年 12 月，取得与信迪利单抗注射液联合用药临床试验通知书； **2022 年 1 月，取得与信迪利单抗注射液联合用药临床试验批件。**	**5,442.93**	**699.85**	1,322.30	1,892.68	1,528.10
富马酸海普诺福韦片（HTS）	2019 年 8 月，启动 Ia 期临床试验； 2021 年 9 月，启动 Ib/IIa 期临床试验。	**2,048.31**	**621.65**	878.00	303.00	245.66
CE-磷苯妥英钠注射液	2019 年 10 月，IND 申报； 2020 年 9 月，启动生物等效性试验； 2021 年 7 月提交上市许可申请，目前已完成国家药监局食品药品审核	**2,815.37**	**195.44**	**772.80**	**1,565.86**	281.27

项目	报告期内所处研究阶段	累计投入金额	历年投入金额			
			2022 年 1-6 月	2021 年	2020 年	2019 年
	查验中心药品注册现场核查。					
HBV 核衣壳蛋白装配抑制剂（XTYW001）	临床前研究	1,486.02	489.49	483.15	307.60	205.78
小计		21,026.21	2,512.79	6,091.20	9,048.34	3,373.88
研发投入		22,133.23	2,692.25	6,313.52	9,254.19	3,873.27
上述在研产品研发投入占比-		95.00%	93.33%	96.48%	97.78%	87.11%

注：上述在研产品研发投入占比的计算扣除股份支付影响

发行人在报告期内，CE-磷苯妥英钠注射液**已提交上市申请**，甲磺酸帕拉德福韦片进入 III 期临床试验阶段，注射用 MB07133 处于 II 期临床试验阶段，富马酸海普诺福韦片处于 Ib/IIa 期临床试验阶段，HBV 核衣壳蛋白装配抑制剂（XTYW001）处于临床前研究。上述产品中仅甲磺酸帕拉德福韦片于 2020 年 6 月进入 III 期临床试验阶段，其余产品所处研究阶段研发投入相对较小，报告期内研发投入较低。

2、发行人资产规模

报告期各期末，公司资产总额分别为 **24,683.61** 万元、**31,280.82** 万元、**23,816.07** 万元**和 22,105.72 万元**。发行人作为医药研发企业，公司资产主要由维持正常研发活动支出的货币资金、交易性金融资产、预付账款、其他流动资产构成，报告期内，上述资产余额占资产总额比例为 **73.56%**、**77.57%**、**76.77%和 77.42%**。

报告期内，公司投入大量资金用于产品管线的临床前研究、临床试验及新药上市前准备，尚未开展商业化生产销售。报告期内，公司研发费用分别为 11,948.97 万元、**9,254.19** 万元、**6,313.52** 万元**及 2,692.25 万元**，公司归属于母公司普通股股东的净亏损分别为**-10,951.33** 万元、**-9,128.33** 万元、**-6,270.23** 万元**和-3,120.28 万元**，报告期末公司未分配利润为**-16,737.15 万元**。公司较大规模的持续研发投入，用于在研项目的临床前研究、临床试验及新药上市申请等研发活动，使得公司累计亏损持续扩大，资产规模较小。

3、新药研发项目投入预算

本项目投资总额为 92,841.77 万元，具体投资构成情况如下表所示：

单位：万元，%

类别	项目	总投资额	资金使用计划						占比
			T+1 年	T+2 年	T+3 年	T+4 年	T+5 年	T+6 年	
新药研发费用	甲磺酸帕拉德福韦片	3,385.95	178.75	3,179.95	9.75	8.75	8.75	-	3.65
	注射用 MB07133	4,650.65	8.75	1,456.85	176.75	2,999.55	8.75	-	5.01
	富马酸海普诺福韦片（HTS）	1,227.29	200.5	28.18	692.12	155.48	151.01	-	1.32
	CE-磷苯妥英钠注射液	224.84	224.84	-	-	-	-	-	0.24
	HBV 核衣壳蛋白装配抑制剂（XTYW001）	5,617.04	2,588.90	150	1,920.22	403.36	508.96	45.6	6.05
	小计	**15,105.77**	**3,201.74**	**4,814.98**	**2,798.84**	**3,567.14**	**677.47**	**45.6**	**16.27**
新药临床费用	甲磺酸帕拉德福韦片	6,031.25	2,636.25	1,500.00	950	945	-	-	6.5
	注射用 MB07133	18,320.00	2,520.00	3,000.00	5,800.00	5,000.00	2,000.00	-	19.73
	富马酸海普诺福韦片（HTS）	21,550.00	2,900.00	5,000.00	8,650.00	5,000.00	-	-	23.21
	CE-磷苯妥英钠注射液	709.00	709.00	-	-	-	-	-	0.76
	HBV 核衣壳蛋白装配抑制剂（XTYW001）	23,900.00	1,000.00	3,400.00	5,500.00	9,000.00	5,000.00	-	25.74
	小计	**70,510.25**	**9,765.25**	**12,900.00**	**20,900.00**	**19,945.00**	**7,000.00**	**-**	**75.95**
新药人工费用	研发人员	2,923.86	503.6	659.91	712.71	346.38	337.14	364.12	3.15
	临床人员	3,731.89	585.21	674.68	782.25	706.06	571.91	411.78	4.02
	小计	**6,655.75**	**1,088.81**	**1,334.59**	**1,494.96**	**1,052.44**	**909.06**	**775.89**	**7.17**
其他		570.00	95.00	95.00	95.00	95.00	95.00	95.00	0.61
合计		**92,841.77**	**14,150.80**	**19,144.58**	**25,288.80**	**24,659.58**	**8,681.53**	**916.49**	**100**

新药研发项目未来五年预计投资总额为 92,841.77 万元，主要由于 5 款在研药品研究推进，发行人需要投入的非临床费用和临床费用将明显增加，从而产生较大的资金需求。报告期内各研发项目的研发阶段和未来五年预计的研发阶段对比情况如下：

项目	报告期内所处研究阶段	未来五年预计经历研究阶段
甲磺酸帕拉德福韦片	2020 年 6 月，启动 III 期临床试验	III 期临床试验、NDA、取得生产批件，产品上市
注射用 MB07133	2020 年 3 月，**启动** II 期临床试验； 2021 年 10 月，信迪利单抗注射液联合用药治疗晚期原发性肝癌提交 IND，并获得受理； 2021 年 12 月，取得与信迪利单抗注射液联合用药临床试验通知书； **2022 年 1 月，取得与信迪利单抗注射液联合用药临床试验批件。**	II 期临床试验、III 期临床试验、NDA、取得生产批件
富马酸海普诺福韦片（HTS）	2019 年 8 月，启动 Ia 期临床试验； 2021 年 9 月，启动 Ib/IIa 期临床试验。	Ic/IIb 临床试验、III 期临床试验、NDA
CE-磷苯妥英钠注射液	2019 年 10 月，IND 申报； 2020 年 9 月，启动生物等效性试验； 2021 年 7 月提交上市许可申请，目前已完成国家药监局食品药品审核查验中心药品注册现场核查。	取得生产批件、产品上市
HBV 核衣壳蛋白装配抑制剂（XTYW001）	临床前研究	临床前研究、I 期临床试验、II 期临床试验、III 期临床试验、NDA

随着多款产品陆续进入新的临床试验阶段，且资金需求较高的 II 期、III 期临床试验的研发项目增多，尤其是注射用 MB07133、富马酸海普诺福韦片和 XTYW001 等项目将陆续进入新的临床阶段，需要投入的研发费用和临床费用较大，募投项目新药研发投入规模具有合理性。

4、创新药物产业化生产基地建设项目预算

创新药物产业化生产基地项目为创新药物原料药生产基地，包括甲磺酸帕拉德福韦片和注射用 MB07133 等原料药的生产。

本项目共投入资金 19,267.49 万元，其中建设投资 17,100.12 万元，铺底流动资金 2,167.37 万元。投资时间为 2 年，分别投资 15,110.20 万元和 4,157.29 万元。

项目具体投资内容及投资进度

单位：万元

序号	投资内容	投资估算		
		T+1	T+2	总计
一	**建设投资**	**14,026.52**	**3,073.60**	**17,100.12**
（一）	场地投入	6,266.15	200.00	6,466.15
（二）	设备投入	5,692.59	2,594.19	8,286.77
（三）	固定资产其他投入	871.91	-	871.91
（四）	基本预备费	1,195.87	279.42	1,475.29
二	**铺底流动资金**	**1,083.68**	**1,083.68**	**2,167.37**
三	**项目总投资**	**15,110.20**	**4,157.29**	**19,267.49**

注：以上金额为含税金额

原料药基地项目的建设要由建设投资和铺底流动资金构成，其中项目建设投资的场地投入和设备投入根据厂房建设、设备选型结合市场询价结果等测算得出，具有合理性。

5、补充流动资金

公司综合考虑了行业发展趋势、自身经营特点、财务状况以及未来发展规划等，拟使用募集资金中的 2.00 亿元作为公司运营及发展储备资金。

（1）公司经营规模扩大，经营性流动资金需求日益增加

报告期内，公司持续加大研发投资以及人员的规模不断增长，使公司对日常运营资金的需求不断增加，因此公司需要补充一定规模的流动资金以保障公司的正常运营和业务发展规划的顺利实施。

（2）满足公司发展战略，增强公司综合竞争力的需要

充足的运营资金是公司业务发展的基础，是抵御市场竞争风险、应对市场变化、实现公司战略的需要。公司未来发展战略的实施，需要充足的资金作为支撑。运营资金到位后，公司的资金实力得到增强，可以保证生产经营的顺利开展，提升公司的对外扩张实力，提高市场占有率和抗风险能力。

（二）临床人员费用预算为 3,731.89 万元的合理性

1、临床试验核心工作由发行人自主完成

公司创新药物研发体系中核心研发环节均由发行人自主完成，在产品研发

过程中发挥主要作用。在发行人主导临床研究的前提下，将部分临床试验委托 CRO 进行。核心的临床工作均由发行人自主完成，公司临床阶段主要从事的工作包括：①制定临床研究工作计划及临床研究方案；②药物警戒、临床稽查、试验过程中的数据结果监测分析及疑难问题解决；③临床试验执行，确保临床试验进度和质量。

2、临床人员费用预算合理性

临床试验阶段为医药研发过程中的重要环节，公司临床研发人员配置完善，包括负责公司临床研发过程的高级副总经理、临床总监、项目经理、监查员、研究助理、医学员、药物警戒分析员（PV）等，临床人员费用预算包括临床研发人员的基本工资、社保公积金等。

参照公司现有人员的薪酬状况及结合行业平均薪酬水平，考虑到西安地区状况、人员工资正常年度增长，合理测算未来临床人员具体数量明细，岗位工资及薪酬总额情况如下：

单位：人，万元/年

序号	岗位	现岗位薪酬预算	项目	T+1	T+2	T+3	T+4	T+5	T+6	合计
1	高级副总经理	400.00	人数	1	1	1	1	1	1	-
			平均薪酬	432.00	466.56	503.88	544.20	587.73	634.75	-
			薪酬总额	432.00	466.56	503.88	544.20	587.73	634.75	**3,169.12**
2	临床总监	35.00	人数	1	1	1	1	1	1	-
			平均薪酬	37.80	40.82	44.09	47.62	51.43	55.54	-
			薪酬总额	37.80	40.82	44.09	47.62	51.43	55.54	**277.30**
3	项目经理	27.74	人数	2	2	3	4	4	4	-
			平均薪酬	29.96	32.36	34.95	37.75	40.77	44.03	-
			薪酬总额	59.92	64.72	104.85	151	163.08	176.12	**719.69**
4	监察员	14.81	人数	2	3	4	4	4	4	-
			平均薪酬	15.99	17.27	18.66	20.15	21.76	23.50	-
			薪酬总额	31.98	51.81	74.62	80.60	87.04	94.00	**420.03**
5	研究助理	12.17	人数	1	2	2	2	2	2	-
			平均薪酬	13.15	14.20	15.34	16.56	17.89	19.32	-
			薪酬总额	13.15	28.40	30.68	33.12	35.78	38.64	**179.77**

序号	岗位	现岗位薪酬预算	项目	T+1	T+2	T+3	T+4	T+5	T+6	合计
6	医学	9.58	人数	1	1	1	1	1	1	-
			平均薪酬	10.35	11.18	12.07	13.04	14.08	15.21	-
			薪酬总额	10.35	11.18	12.07	13.04	14.08	15.21	**75.93**
7	PV	9.58	人数		1	1	1	1	1	-
			平均薪酬	10.35	11.18	12.07	13.04	14.08	15.21	-
			薪酬总额	-	11.18	12.07	13.04	14.08	15.21	**65.58**
合计		-	-	**585.20**	**674.67**	**782.24**	**882.62**	**953.22**	**1,029.47**	**4,907.42**

注 1：现有平均薪酬为公司为该岗位的工资预算，公司实际个人薪酬因年度绩效表现等情况与工资预算存在小幅差异

注 2：PV 薪酬为公司参考行业平均工资水平及地区工资水平设定的岗位工资预算

注 3：人员工资按 8%逐年递增

上述临床人员薪酬为发行人全部临床人员的薪酬，发行人预计随着后续新的研发产品的出现，上述临床人员也将投入一定的精力到“新药研发项目”所涉及的五个研发管线以外的项目。根据发行人预测估算，上述临床人员在募投项目“新药研发项目”中的薪酬投入情况如下表：

单位：万元/年

序号	职位或岗位	T+1	T+2	T+3	T+4	T+5	T+6	投资总额
1	高级副总经理	432.00	466.56	503.88	435.36	352.64	253.90	2,444.34
2	临床总监	37.80	40.82	44.09	38.09	30.86	22.22	213.88
3	项目经理	59.92	64.72	104.85	120.79	97.84	70.44	518.56
4	监察员	31.98	51.81	74.62	64.47	52.22	37.60	312.70
5	研究助理	13.15	28.40	30.68	26.50	21.47	15.45	135.64
6	医学	10.35	11.18	12.07	10.43	8.45	6.08	58.56
7	PV	-	11.18	12.07	10.43	8.45	6.08	48.21
合计		**585.21**	**674.68**	**782.25**	**706.06**	**571.91**	**411.78**	**3,731.89**

注：薪酬投入为临床人员薪酬投入到五个项目中的金额

结合发行人现有临床人员的工资水平及未来的临床人员需求，发行人的临床人员费用预算为 3,731.89 万元具有合理性。

二、保荐机构的核查程序及核查意见

（一）核查程序

针对上述事项，保荐机构执行了以下核查程序：

1、访谈发行人董事长，了解研发管线的未来进展及研发投入情况；

2、查阅发行人募投项目可行性研究报告及测算底稿，复核主要财务指标的测算过程及依据，核查相关预计及参数是否谨慎、合理；

3、获取了 2019 年度、2020 年度、2021 年及 2022 年 1-6 月研发费用明细账，了解各研发项目研发投入金额及比例；

4、获取并检查临床人员花名册、工资明细表，核查临床研发人员岗位、职责与工作类型，薪酬状况。

（二）核查意见

经核查，保荐机构认为：

1、发行人新药研发项目、创新药物产业化生产基地建设项目和补充流动资金项目具有必要性，募集资金规模具有合理性。

2、结合公司现有临床研发人员薪酬水平及未来人员需求等，临床人员费用预算为 3,731.89 万元具有合理性。

问题 20：关于其他问题

问题 20.1

招股说明书披露，报告期内发行人非经常性损益中委托他人投资或管理资产的损益金额为 441.51 万元、525.18 万元、664.78 万元和 334.43 万元。

请发行人说明：委托他人投资或管理资产的具体内容，报告期内收益产生的原因。

【回复】

一、发行人说明事项

（一）委托他人投资或管理资产的具体内容，报告期内收益产生的原因

报告期内公司非经常性损益中委托他人投资或管理资产的损益金额为 525.18 万元、664.78 万元、672.56 万元和 232.80 万元，委托他人投资或管理资产均为公司收到股权融资款后利用闲置资金购买理财产品所产生的。

公司于 2019 年 1 月 1 日公司开始执行新金融工具会计准则，公司于当年将

购买的理财产品由“其他流动资产”科目调整至“交易性金融资产”科目列示，公司将每年年末已处置的理财产品对应的收益计入投资收益，将未处置的理财产品公允价值变动的部分计入公允价值变动损益。

报告期内公司委托他人投资或管理资产损益的具体明细如下：

单位：万元

科目	明细	2022 年 1-6 月	2021 年度	2020 年度	2019 年度
投资收益	银行理财收益	-	-	-	-
	处置交易性金融资产取得的投资收益	159.59	424.87	526.03	449.95
公允价值变动收益	交易性金融资产	73.21	247.69	138.75	75.22
合计		232.80	672.56	664.78	525.18

问题 20.2

招股说明书披露，2018-2020 年末发行人应付陕西海辰云和医药科技有限公司其他费用余额分别为 75.24 万元、102.87 万元和 58.32 万元。

请发行人说明向陕西海辰云和医药科技有限公司采购的具体内容，其他应付费用产生的原因。

请申报会计师核查并发表明确意见。

【回复】

一、发行人说明事项

（一）向陕西海辰云和医药科技有限公司采购的具体内容，其他应付费用产生的原因

公司在报告期内向陕西海辰云和医药科技有限公司采购的内容为乳康颗粒销售的营销策划服务，相关的采购均计入在“销售费用—业务推广费”中。公司向千禾药业转让乳康颗粒专利及新药证书等技术成果之前存在乳康颗粒的销售业务，为了促进乳康颗粒的销售，公司于 2018 年和 2019 年向陕西海辰云和医药科技有限公司采购了销售乳康颗粒业务相关的营销策划服务，其服务内容主要包括：1、对市场情况进行前期调查，并对市场反馈进行管理；2、负责提供活动的营销策划方案；3、负责活动现场整体效果的策划、设计、制作及搭建；4、负责活动所需设备的租赁；5、负责组织专人对品牌营销实施环节进行监督

和指导等。

陕西海辰云和医药科技有限公司均按照合同约定举办了乳康颗粒相关的营销策划活动，并向公司提供了活动策划方案、乳康颗粒调研报告、活动现场照片、活动现场展示的 PPT、活动会议签到表、为活动制作的乳康颗粒宣传册等资料，并与公司通过资料交接单的形式进行了交接。

报告期内公司向陕西海辰云和医药科技有限公司采购以及付款的具体明细如下：

单位：万元

项目	2022 年 1-6 月/2022-06-30	2021 年度/2021-12-31	2020 年度/2020-12-31	2019 年度/2019-12-31
采购金额（含税）	-	-	-	148.90
付款金额	-	57.00	45.00	122.50
应付账款余额（含税）	1.90	1.90	58.90	103.90
应付账款余额（不含税）	1.88	1.88	58.32	102.87

公司对陕西海辰云和医药科技有限公司应付账款产生系因为陕西海辰云和医药科技有限公司已经举办完毕相关的营销策划活动并与公司完成交接，但是公司的采购付款尚未全部支付所致。

2019 年公司向千禾药业转让乳康颗粒相关技术成果后，2020 年仅销售乳康颗粒剩余存货，自此开始无新增业务推广费。截至报告期期末，公司仅剩业务推广费 1.88 万元尚未支付。

二、申报会计师的核查程序及核查意见

（一）核查程序

申报会计师执行了以下核查程序：

1、对陕西海辰云和医药科技有限公司进行走访，对服务商的基本情况、商业信用、定价方式、合同履行情况等事项进行了解并形成访谈记录，并确认其与发行人及其实际控制人、控股股东、董事、监事和高级管理人员等关联方之间不存在关联关系或其他利益安排，以及与发行人的相关业务往来真实、合法合规；

2、针对市场推广费查看发行人与服务商之间的合同、银行流水及发票情况，

并根据合同条款确认其费用归集是否正确，以及是否存在委托服务商向第三方支付的情形；核查服务商开展营销策划服务相关的活动照片、活动签到表、发票、付款审批流程以及银行单据等，核查营销策划服务活动的真实性；

3、向陕西海辰云和医药科技有限公司进行函证，对报告期各期服务费发生额及应付余额进行确认；

4、对发行人销售费用进行细节测试，核查销售费用发生是否真实；

5、对发行人销售费用进行截止性测试，核查销售费用是否存在跨期的情况；

6、了解同行业可比公司业务推广费情况，并与发行人业务推广费进行对比分析。

（二）核查意见

经核查，申报会计师认为：

发行人在报告期内向陕西海辰云和医药科技有限公司采购的具体内容为营销策划服务；报告期各期末发行人对陕西海辰云和医药科技有限公司产生的应付账款金额准确。

问题 20.3

请发行人按照《公开发行证券的公司信息披露内容与格式准则第 41 号——科创板公司招股说明书》的规定，全面梳理“重大事项提示”各项内容，突出重大性，增强针对性，强化风险导向，并完善以下事项：（1）删除重大事项提示中的重要承诺、利润分配安排等内容；（2）实际控制人持股比例较高，不当控制的风险；（3）完善“重大事项提示”章节的信息披露。

【回复】

一、删除重大事项提示中的重要承诺、利润分配安排等内容

发行人已删除招股说明书“重大事项提示”中的重要承诺、利润分配安排等内容。

二、实际控制人持股比例较高，不当控制的风险

发行人已在招股说明书“重大事项提示”部分增加实际控制人持股比例较

高，不当控制的风险。

三、完善“重大事项提示”章节的信息披露

发行人已按照本问询函的相关要求完善了招股说明书“重大事项提示”章节的信息披露。

问题 20.4

根据股东核查报告，发行人股东汉富瀚宽的有限合伙人诺远资产管理有限公司（代表：鼎鑫 6 号私募投资基金投资）投资人数 179 人，与公开资料显示的股东登记人数存在较大差异。同时，存在部分人员未取得身份信息的情况，但是汉富瀚宽及其穿透后的上层股东具备法律、法规规定的股东资格。

请保荐机构和发行人律师说明：（1）股东人数存在上述差异的原因，出资资金来源合法合规性；（2）认定汉富瀚宽及其穿透后的上层股东资格适格性的依据是否充分；（3）汉富璟晟股权转让的真实性，受让方是否实际支付价款；（4）根据实际情况进一步完善股东核查报告。

【回复】

一、保荐机构和发行人律师说明

（一）股东人数存在上述差异的原因，出资资金来源合法合规性

1、股东人数存在上述差异的原因

汉富瀚宽工商登记的合伙人为汉富（北京）资本管理有限公司与诺远资产管理有限公司（简称“诺远资产”）。其中，诺远资产系代表鼎鑫 6 号私募投资基金（简称“鼎鑫 6 号”）作为工商登记主体被登记为汉富瀚宽的有限合伙人，登记于诺远资产名下的财产份额实际均由鼎鑫 6 号进行出资，该等财产份额的所有权亦属于鼎鑫 6 号。

因此，汉富瀚宽的有限合伙人诺远资产（代表：鼎鑫 6 号）上一层的投资人数量应为鼎鑫 6 号投资人数量，与公开资料显示的诺远资产工商登记的股东数量存在较大差异。

2、出资资金来源合法合规性

经保荐机构和发行人律师核查，鼎鑫 6 号对汉富瀚宽的出资资金系其向投资人募集所得。

鼎鑫 6 号的基金管理人诺远资产已出具《情况说明》，承诺：鼎鑫 6 号的募集对象、募集程序等均符合《私募投资基金募集行为管理办法》等法律法规规定，不存在非法募集等违法违规行为，鼎鑫 6 号的全体投资人用于认购基金份额的财产为其拥有合法所有权或处分权的资产，该等财产的来源及用途符合法律法规和相关政策规定，不存在委托持有、信托持有、利益输送等情况。

鼎鑫 6 号的基金托管人恒泰证券股份有限公司已出具《关于资金来源合法合规性的说明》，载明：（1）鼎鑫 6 号全部投资人的认购资金均从各自名下银行账户转账至募集资金专用账户；（2）鼎鑫 6 号的全部投资人已承诺用于认购/申购基金份额的财产为其拥有合法所有权或处分权的资产，资金来源符合法律法规和相关政策规定。

综上，保荐机构和发行人律师认为，鼎鑫 6 号对汉富瀚宽的出资资金来源合法合规。

（二）认定汉富瀚宽及其穿透后的上层股东资格适格性的依据是否充分

根据《监管规则适用指引——关于申请首发上市企业股东信息披露》《关于进一步规范股东穿透核查的通知》等文件要求，保荐机构和发行人律师对汉富瀚宽及其上层股东穿透核查至“直接或间接持有发行人股份数量不少于 10 万股”的主体。此外，保荐机构和发行人律师补充获取了此前未提供身份信息的 6 名间接自然人股东（该等人士间接持有发行人股份数量均少于 10 万股）的身份信息，并向中国证监会陕西监管局进行了补充查询，确认汉富瀚宽穿透后的全部境内自然人股东均不属于证监会系统离职人员。

经保荐机构和发行人律师核查，汉富瀚宽及其穿透后持有发行人股份数量不少于 10 万股的上层股东具备资格适格性，具体情况如下：

1、汉富瀚宽的资格适格性

经核查，汉富瀚宽为有效存续的有限合伙企业，不存在根据法律、法规或者其合伙协议需要终止或解散的情形；汉富瀚宽作为私募基金，已纳入国家金融监管部门有效监管，已按照规定完成私募基金备案（基金编号：SY9744），

其基金管理人汉富（北京）资本管理有限公司也已登记为私募基金管理人（登记编号：P1000829）；汉富瀚宽与本次发行中介机构及其负责人、高级管理人员、经办人员不存在亲属关系、关联关系、委托持股、信托持股或其他利益输送安排，不存在以发行人股份进行不当利益输送的情况。

综上，保荐机构和发行人律师认为，汉富瀚宽具备成为发行人适格股东的资格。

2、汉富瀚宽穿透后的上层股东资格适格性

截至本问询回复出具日，汉富瀚宽经工商登记的出资人情况如下：

序号	合伙人名称	类型	出资额（万元）	出资比例
1	汉富（北京）资本管理有限公司	普通合伙人	200.00	1.00%
2	诺远资产（代表：鼎鑫 6 号）	有限合伙人	19,800.00	99.00%
合计		-	**20,000.00**	**100.00%**

经核查，汉富瀚宽的合伙人中，持有发行人 10 万股以上的主体为诺远资产（代表：鼎鑫 6 号）。对于诺远资产（代表：鼎鑫 6 号）及其穿透后的上层股东资格适格性，具体核查情况如下：

（1）诺远资产（代表：鼎鑫 6 号）的资格适格性

①诺远资产代表鼎鑫 6 号作为工商登记主体持有汉富瀚宽财产份额的行为系基金管理人代表私募基金实施的有效法律行为

经核查，鼎鑫 6 号为契约型基金，其备案的基本情况如下：

基金名称	鼎鑫 6 号私募投资基金
基金编号	SW8775
成立时间	2017 年 8 月 9 日
备案时间	2017 年 8 月 22 日
基金类型	股权投资基金
基金管理人名称	诺远资产管理有限公司
管理类型	受托管理
托管人名称	恒泰证券股份有限公司

鼎鑫 6 号的基金管理人诺远资产已在中国证券投资基金业协会登记为私募基金管理人，具体信息如下：

基金管理人名称	诺远资产管理有限公司
登记编号	P1032266
登记时间	2016 年 7 月 15 日
机构类型	私募股权、创业投资基金管理人

《私募投资基金合同指引 1 号（契约型私募基金合同内容与格式指引）》第二十条规定：“根据《私募办法》及其他有关规定订明私募基金管理人的权利，包括但不限于：……以私募基金管理人的名义，代表私募基金与其他第三方签署基金投资相关协议文件、行使诉讼权利或者实施其他法律行为”。《中国基金业协会关于发布私募投资基金合同指引的通知》进一步指出：“契约型基金本身不具备法律实体地位，其与基金管理人的关系为信托关系，因此契约型基金无法采用自我管理，且需由基金管理人代其行使相关民事权利”。

《鼎鑫 6 号私募投资基金基金合同》第十二条第（三）款约定：“全体基金份额持有人在此授权并同意：基金管理人有权代表本基金以自己的名义与相关方签署基金投资相关文件与协议。基金管理人仅代表本基金签署相关协议，相关协议的权利义务全部由本基金实际享有和承担。基金管理人代表本基金持有的财产份额实际归属于本基金，相关财产权益、投资收益、风险或亏损亦由本基金实际享有和承担”。

②鼎鑫 6 号在客观上无法办理作为汉富瀚宽有限合伙人的工商登记手续

《中华人民共和国合伙企业法》第九条规定：“申请设立合伙企业，应当向企业登记机关提交登记申请书、合伙协议书、合伙人身份证明等文件”。《中华人民共和国市场主体登记管理条例》第十六条规定：“申请办理市场主体登记，应当提交下列材料：（一）申请书；（二）申请人资格文件、自然人身份证明；（三）住所或者主要经营场所相关文件；（四）公司、非公司企业法人、农民专业合作社（联合社）章程或者合伙企业合伙协议；（五）法律、行政法规和国务院市场监督管理部门规定提交的其他材料……”。

鼎鑫 6 号为契约型私募基金产品，本身不具有法律实体地位，在客观上无法办理作为汉富瀚宽有限合伙人的工商登记手续。

③基金管理人代表契约型私募基金作为名义出资人属于行业惯例

澳华内镜（688212）、奥精医疗（688613）、阳光诺和（688621）等已过会的科创板企业均存在股东系契约型私募基金，并由其基金管理人作为名义出资人的情形，该等安排符合行业惯例。

综上，诺远资产代表鼎鑫 6 号作为工商登记主体持有汉富瀚宽财产份额的行为系基金管理人代表私募基金实施的有效法律行为，具有资格适格性。

（2）鼎鑫 6 号穿透后的上层股东资格适格性

鼎鑫 6 号穿透后持有发行人 10 万股以上的机构股东为北京诺远控股有限公司、汉富控股有限公司、珏泽实业有限公司、诺远资产。前述机构股东均为有效存续的有限责任公司，不存在根据法律、法规需要终止或解散的情形；诺远资产作为私募基金管理人，已纳入国家金融监管部门有效监管，已按照规定完成私募基金管理人登记（登记编号：P1032266）；前述机构股东与本次发行中介机构及其负责人、高级管理人员、经办人员不存在亲属关系、关联关系、委托持股、信托持股或其他利益输送安排，不存在以发行人股份进行不当利益输送的情况。

鼎鑫 6 号穿透后持有发行人 10 万股以上的自然人股东为孔淡崧、李明晖、韩学渊，前述人士不属于证监会系统离职人员，不属于法律法规规定禁止持股的主体，与本次发行中介机构及其负责人、高级管理人员、经办人员不存在亲属关系、关联关系、委托持股、信托持股或其他利益输送安排，未以发行人股份进行不当利益输送。

综上，经核查，保荐机构和发行人律师认为，汉富瀚宽及其穿透后持有发行人股份数量不少于10万股的上层股东具备成为发行人适格股东的资格。

（三）汉富璟晟股权转让的真实性，受让方是否实际支付价款

因汉富璟晟未完成私募基金备案，不适合担任发行人的股东，同时，润耀辉华看好发行人发展前景，希望投资入股发行人。双方参考发行人最近一轮融资价格，协商确定转让价格为 51.80 元/注册资本。

2020 年 12 月 7 日，新通有限召开董事会并作出决议，同意汉富璟晟将其持有的新通有限 1.20%的股权（对应注册资本 54.7335 万元）转让给润耀辉华。

2020 年 12 月，汉富璟晟与润耀辉华签订《关于西安新通药物研究有限公司之股权转让协议》，约定汉富璟晟将其持有的新通有限 1.20%的股权转让给润耀辉华。

经核查，润耀辉华已向汉富璟晟支付全部股权转让款。

经保荐机构和发行人律师访谈汉富璟晟及润耀辉华，上述股权转让系双方真实意思表示。

综上，保荐机构和发行人律师认为，上述股权转让行为真实，润耀辉华已实际支付股权转让款。

（四）根据实际情况进一步完善股东核查报告

保荐机构和发行人律师已进一步完善股东核查报告，参见《中信证券股份有限公司关于西安新通药物研究股份有限公司股东信息披露专项核查报告》《国浩律师（深圳）事务所关于西安新通药物研究股份有限公司股东信息披露的专项核查意见》。

二、中介机构的核查程序及核查意见

（一）核查程序

1、查阅汉富瀚宽的工商资料、合伙协议、股权穿透表、私募投资基金备案证明及其基金管理人的登记证明文件，及其填写的股东调查表、承诺函；

2、查阅鼎鑫 6 号私募投资基金基金合同及鼎鑫 6 号投资人份额明细表；

3、查阅诺远资产出具的关于穿透后股东人数差异及鼎鑫 6 号投资人资金来源合法合规性的说明文件；

4、查阅恒泰证券股份有限公司出具的关于鼎鑫 6 号投资人资金来源合法合规性的说明文件；

5、查阅汉富瀚宽穿透后持有发行人 10 万股以上股东的主体资格证明文件及/或工商资料、私募投资基金备案证明文件、私募基金管理人登记证明文件、出资证明文件，及其填写的股东调查表、承诺函；

6、查阅汉富瀚宽填写的、针对穿透后持有发行人 10 万股以下股东的主体资

格情况的调查表、承诺函，了解该等股东的主体资格情况；

7、查阅汉富瀚宽穿透后全部自然人投资人的身份证明信息，且对于其中的境内自然人投资人取得中国证监会陕西监管局提供的《股东信息查询结果告知书》；

8、访谈汉富瀚宽；

9、检索国家企业信用信息公示系统网站、企查查网站及中国证券投资基金业协会网站；

10、查阅公司关于汉富璟晟向润耀辉华转让股权的董事会决议，汉富璟晟与润耀辉华签署的股权转让协议、股权转让款支付凭证；

11、查阅润耀辉华填写的股东调查表、承诺函；

12、访谈润耀辉华、汉富璟晟。

（二）核查意见

经核查，保荐机构和发行人律师认为：

（1）诺远资产系代表鼎鑫 6 号作为工商登记主体被登记为汉富瀚宽的有限合伙人，汉富瀚宽的有限合伙人诺远资产（代表：鼎鑫 6 号）上一层的投资人数量应为鼎鑫 6 号投资人数量，因此，与公开资料显示的诺远资产工商登记的股东数量存在较大差异；鼎鑫 6 号对汉富瀚宽的出资资金系其向投资人募集所得，出资资金来源合法合规。

（2）认定汉富瀚宽及其穿透后的上层股东资格适格性的依据充分；

（3）汉富璟晟股权转让真实，润耀辉华已向汉富璟晟支付全部股权转让款；

（4）保荐机构和发行人律师已进一步完善股东核查报告，并分别更新出具《中信证券股份有限公司关于西安新通药物研究股份有限公司股东信息披露专项核查报告》《国浩律师（深圳）事务所关于西安新通药物研究股份有限公司股东信息披露专项核查意见》。

问题 20.5

根据股东核查报告，发行人股东泰州宇通及其实际控制人高明历史上存在

多项代持。

请发行人：结合被代持人的从业经历、代持背景和原因，说明前述股权代持的真实性、合理性，是否已完全清理，以及价款支付情况。

请发行人律师核查并发表明确意见。

【回复】

一、发行人说明事项

发行人直接股东层面，高明曾代栾爱明持有发行人股权；发行人间接股东层面，高明曾代陆茸、徐浩宇、张书一持有发行人股东泰州宇通之执行事务合伙人宇通医疗的股权，李猛曾代陆茸持有宇通医疗的股权，具体情况如下：

（一）高明代栾爱明持有发行人的股权

1、被代持人的从业经历

栾爱明，1998 年至 2009 年为泰州市海陵区嘉年华大酒店的经营者，2008 年至 2016 年于江苏嘉銮国际大酒店有限公司任执行董事，2010 年至今于泰州国际大酒店有限公司任执行董事兼总经理。

2、代持背景和原因

2020 年 8 月，新通有限进行了一轮股权融资，高明以 3,000.00 万元认购新通有限新增注册资本 46.3280 万元，其中，栾爱明委托高明投资 1,500.00 万元认购新通有限新增注册资本 23.1640 万元。

本次代持的原因系栾爱明因高明介绍而看好发行人发展前景，基于对高明的信任，委托高明代其持有前述股权。

3、代持的真实性、合理性

根据相关主体的资金往来凭证，以及高明与栾爱明签署的《解除股份代持关系之协议》《关于西安新通药物研究股份有限公司之股权转让协议》，并经高明与栾爱明确认，高明代栾爱明持有发行人股权具有真实性。

高明与栾爱明系相识多年的朋友，高明已于 2018 年通过投资宇通医疗而间接投资发行人，同时栾爱明对外投资多家企业，具有投资发行人的资金实力。基

于前述背景，栾爱明因看好发行人发展前景，并基于对高明的信任，委托高明代其持有前述股权具有合理性。

4、代持清理及价款支付情况

2021 年 6 月 20 日，高明与栾爱明签署了《关于西安新通药物研究股份有限公司之股权转让协议》，约定高明以 0 元的价格将其所持公司 0.51%股份转让予栾爱明。同月，双方签署了《解除股份代持关系之协议》，确认解除股份代持关系。

2021 年 6 月 21 日，发行人召开 2020 年年度股东大会并作出决议，审议通过了《关于股东股权转让事项的议案》，高明拟将其代栾爱明持有公司 0.51%的股份通过股份转让的方式还原至栾爱明名下，此次股权转让为代持还原。

2021 年 6 月，西安市市场监督管理局高新区分局对《西安新通药物研究股份有限公司章程修正案》进行了备案。

因栾爱明已通过向高明支付出资款，并由高明代其向发行人出资的方式履行了对发行人的出资义务，故本次股权代持还原不涉及价款支付。

综上，前述股权代持真实、合理，已完全清理，栾爱明已向发行人支付全部出资款，本次股权代持还原不涉及价款支付。

（二）高明、李猛代陆茸、徐浩宇、张书一持有宇通医疗的股权

1、被代持人的从业经历

陆茸，2011 年至 2020 年于江苏华力投资有限公司任董事，2014 年至今于泰州星翔商贸有限公司任执行董事兼总经理。

徐浩宇，2011 年至今于扬子江药业集团有限公司历任副董事长、董事长。

张书一，2014 年至 2015 年于江苏浩扬环保科技有限公司任技术员，2015 年至 **2022 年 4 月**于江苏圣泰建设有限公司任技术员，**2022 年 5 月至今于扬子江药业集团有限公司安全环保部任职员**。

2、代持背景和原因

（1）高明代陆茸、徐浩宇、张书一持有宇通医疗股权

泰州宇通设立时，其合伙人医药城基金、宇通医疗认缴泰州宇通的出资额分别为 7,000.00 万元、3,000.00 万元。2019 年 11 月，医药城基金认缴泰州宇通的出资额由 7,000.00 万元减少至 3,000.00 万元，宇通医疗认缴泰州宇通的出资额由 3,000.00 万元增加至 7,000.00 万元。

为实际缴付前述新增的 4,000.00 万元出资额，宇通医疗拟将注册资本由 3,000.00 万元增加至 7,000.00 万元，高明、陆茸、徐浩宇、张书一因看好发行人的发展前景，分别认缴宇通医疗新增注册资本 1,485.80 万元、1,614.20 万元、600.00 万元、300.00 万元。

为操作方便，并基于对高明的信任，陆茸、徐浩宇、张书一均委托高明代其持有前述各自认缴的宇通医疗新增注册资本。但是，宇通医疗并未及时办理增资至 7,000.00 万元的工商变更登记手续，导致宇通医疗工商登记的股权结构一直未体现高明代陆茸、徐浩宇及张书一持有股权的情况。

（2）李猛代陆茸持有宇通医疗股权

2017 年 12 月，宇通医疗设立，股东为高明和李猛。其中，李猛系代陆茸持有宇通医疗 30.00%股权（对应宇通医疗 900.00 万元出资额），代持原因系为操作方便。

3、代持的真实性、合理性

（1）高明代陆茸、徐浩宇、张书一持有宇通医疗股权

陆茸与高明系相识多年的朋友，有多家共同投资企业，具有共同投资合作基础，且陆茸具备投资宇通医疗的资金实力。

徐浩宇与高明系相识多年的朋友，有共同投资企业，具有共同投资合作基础。同时，徐浩宇拥有丰富的医药行业从业经验，并具备投资宇通医疗的资金实力。

张书一与高明系相识多年的朋友，且张书一具备投资宇通医疗的资金实力。

综上，陆茸、徐浩宇及张书一均具备投资资金实力，为操作方便，并基于对高明的信任而委托高明代为持有宇通医疗股权，具有真实性、合理性。

（2）李猛代陆茸持有宇通医疗股权

李猛、陆茸均系高明的朋友，两人基于对高明的信任及操作便利而同意题述

代持安排，具有真实性、合理性。

4、代持清理及价款支付情况

（1）高明代陆茸、徐浩宇、张书一持有宇通医疗股权

为解决高明代陆茸、徐浩宇和张书一持有股权的问题以及宇通医疗新增注册资本 4,000.00 万元未及时办理工商变更登记的问题，宇通医疗于 2021 年 7 月办理了增资至 7,000.00 万元的工商变更登记手续，并直接将陆茸、徐浩宇、张书一登记为显名股东，不再由高明代持。至此，高明与陆茸、徐浩宇、张书一解除了股权代持安排。

2021 年 8 月，高明与陆茸、徐浩宇、张书一签署《解除股权代持确认书》，前述人员对股权代持形成原因、演变过程、解除股权代持情况均无任何纠纷、争议或潜在纠纷、争议。

因陆茸、徐浩宇、张书一的出资款已支付至宇通医疗，且宇通医疗于 2021 年 7 月办理增资至 7,000.00 万元的工商变更登记手续时，直接将陆茸、徐浩宇、张书一登记为显名股东，在代持清理过程中，不涉及款项支付。

综上，前述股权代持真实、合理，已完全清理，陆茸、徐浩宇及张书一已向宇通医疗支付全部出资款，本次股权代持还原不涉及价款支付。

（2）李猛代陆茸持有宇通医疗股权

2021 年 6 月，李猛与陆茸签署《泰州宇通医疗科技有限公司股权转让协议》，约定李猛将宇通医疗 900.00 万元的出资额以 0 元的价格转让予陆茸（陆茸已向宇通医疗支付 900.00 万元出资额）。2021 年 7 月，前述股权转让的工商变更登记手续完成。至此，李猛与陆茸解除了股权代持安排。

2021 年 8 月，李猛与陆茸签署《解除股权代持确认书》，双方对股权代持形成原因、演变过程、解除股权代持情况无任何纠纷、争议或潜在纠纷、争议。

因陆茸的出资款已支付至宇通医疗，本次股权代持还原不涉及款项支付。

综上，前述股权代持真实、合理，已完全清理，陆茸的出资款已支付至宇通医疗，本次股权代持还原不涉及价款支付。

二、律师的核查程序及核查意见

（一）核查程序

就上述事项，发行人律师主要履行了以下核查程序：

1、高明代栾爱明持有发行人股权

（1）访谈高明、栾爱明等相关主体；

（2）查阅高明、栾爱明填写的股东调查表、承诺函；

（3）查阅栾爱明出具的从业经历说明；

（4）查阅高明、栾爱明对发行人的出资凭证；

（5）查阅高明、栾爱明具备投资发行人资金实力的证明文件；

（6）检索企查查网站，了解高明、栾爱明的对外投资情况；

（7）查阅高明与栾爱明签订的《关于西安新通药物研究股份有限公司之股权转让协议》《解除股份代持关系协议》；

（8）查阅发行人股东大会审议上述股权转让的相关文件；

（9）查阅股权代持解除涉及的相关工商备案资料。

2、高明、李猛代陆茸、徐浩宇、张书一持有宇通医疗股权

（1）查阅泰州宇通、宇通医疗的工商资料；

（2）查阅高明、陆茸、徐浩宇、张书一、泰州宇通及宇通医疗填写的股东调查表、承诺函；

（3）查阅陆茸、徐浩宇、张书一出具的从业经历说明；

（4）查阅高明、陆茸、徐浩宇、张书一对宇通医疗的出资凭证，以及宇通医疗对泰州宇通的出资凭证；

（5）查阅陆茸、徐浩宇、张书一具备投资发行人资金实力的证明文件；

（6）检索企查查网站，了解陆茸、徐浩宇、张书一的对外投资情况；

（7）访谈高明、李猛、陆茸、徐浩宇、张书一等相关主体；

（8）查阅宇通医疗股权代持解除所涉工商变更登记资料；

（9）查阅代持双方签订的《解除股权代持确认书》。

（二）核查意见

经核查，发行人律师认为：

1、发行人直接股东层面，高明代栾爱明持有发行人股权真实、合理，已完全清理，栾爱明已向发行人支付全部出资款，本次股权代持还原不涉及价款支付。

2、发行人间接股东层面，高明代陆茸、徐浩宇、张书一持有发行人股东泰州宇通之执行事务合伙人宇通医疗的股权，李猛代陆茸持有宇通医疗股权真实、合理，已完全清理，陆茸、徐浩宇及张书一已向宇通医疗支付全部出资款，该等股权代持还原不涉及价款支付。

问题 20.6

根据申报材料，发行人在收购 Chiva 公司过程中未办理境外投资备案程序，本次申报前发行人已汇报并进行整改，发改委约谈认为符合整改要求，未作出处罚，出具了《企业境外投资违规行为约谈记录摘要》。

请发行人说明前述《企业境外投资违规行为约谈记录摘要》主要内容，并提交作为附件备查。

【回复】

一、发行人说明事项

发行人在收购凯华公司过程中未办理境外投资备案程序，2021 年 5 月 8 日，发行人就上述事宜向陕西省发展和改革委员会汇报。2021 年 5 月 19 日，陕西省发改委约谈发行人法定代表人、董事长张登科，并于 2021 年 5 月 20 日出具了《企业境外投资违规行为约谈记录摘要》，其主要内容如下：

“一、约谈事由

西安新通药物研究股份有限公司于 2015 年 4 月 28 日在英属开曼群岛收购凯华公司（Chiva Pharmaceuticals, Inc.）100%股权，事前未在发改委备案，违反了《境外投资项目核准和备案管理办法》（国家发展和改革委员会令第 9 号）。西安新通药物研究股份有限公司在准备企业上市过程中发现存在该违规行为，通过陕西省地方金融监督管理局致函我委，请我委妥善处理新通药物境外投资补充备

案后续整改事宜，支持其加快上市融资。收到来函后，我委立即与企业沟通，对企业违规行为进行了核实，并对企业法人进行约谈，责令企业进行整改。

二、约谈内容摘要

①企业境外投资背景和业务范围

②企业境外投资申请金额和实际外汇金额

③企业境外投资未来发展计划

④向企业宣讲企业境外投资应注意事项

⑤对企业负责人进行批评教育，要求企业认真学习《企业境外投资管理办法》（国家发展改革委第 11 号令），并在今后的投资活动中严格遵守法律法规。

企业发现存在境外投资违规行为后，主动通过陕西省地方金融监督管理局向我委反映情况并立即进行整改。整改期间，认真组织学习《企业境外投资管理办法》（国家发展改革委第 11 号令）、《陕西省发展和改革委员会关于印发<陕西省企业境外投资管理办法>的通知》（陕发改外资[2018]931 号）、《企业境外合规管理指引》等境外投资相关政策法规，组织员工进行境外投资工作业务培训，加强境外投资管理，规范境外投资行为，并作出书面承诺，符合整改要求。”

二、提交《企业境外投资违规行为约谈记录摘要》作为附件备查

公司已将《企业境外投资违规行为约谈记录摘要》作为附件提交备查。

问题 20.7

根据律师工作报告，发行人就已就 3 项专利权设置最高额质押合同用于银行借款，担保日期截止日为 2021 年 8 月 25 日，但是仍在履行。

请发行人说明：前述质押的具体情况，到期仍在履行的原因，相关专利权是否存在被转让的风险，如有，请充分分析对发行人核心技术体系及研发的影响，以及是否存在导致发行人主营业务相关专利不满足科创属性专利相关要求的风险。

请发行人律师核查并发表明确意见。

【回复】

一、发行人说明事项

（一）前述质押的具体情况，到期仍在履行的原因

2020 年 8 月 19 日，兴业银行股份有限公司西安分行与发行人签订《流动资金借款合同》，向发行人提供 1,000 万元借款，借款期限为 2020 年 8 月 31 日至 2021 年 8 月 30 日。同日，兴业银行股份有限公司西安分行与发行人签订《最高额质押合同》（兴银陕雁塔最高质字（2020）第 080301 号）。合同主要约定情况如下：

序号	合同名称及编号	担保人	债权人	债务人	担保范围	担保期限	担保物
1	《最高额质押合同》兴银陕雁塔最高质字（2020）第 080301 号	新通药物	兴业银行股份有限公司西安分行	新通药物	1,000.00 万元借款	2020.08.26-2021.08.25	三项专利权质押，质押最高本金限额为 1,000.00 万元

三项用于质押的专利情况如下：

序号	专利权人	专利名称	专利类型	专利号	申请日	取得方式	他项权利
1	新通药物	用于治疗风热感冒的中药组合物及其制备方法	发明	ZL201210210629.X	2012.06.25	原始取得	质押
2	新通药物	一种含有原小檗碱型生物碱的药物组合物	发明	ZL200810150509.9	2008.07.31	受让取得	质押
3	新通药物	一种参舌组合物及其制备方法	发明	ZL200810018024.4	2008.04.22	受让取得	质押

由上表可知，发行人用于质押的发明专利均系化学仿制药、中药相关专利，并非发行人创新药研发相关的核心专利。根据发行人出具的确认函，截至 2021 年 8 月 30 日，发行人已向兴业银行清偿上述借款本息，由于发行人当时拟向兴业银行股份有限公司西安分行申请贷款额度，可能需要继续以专利权提供质押担保，为简化手续，发行人并未及时办理质押专利的质押解除手续，导致专利权质押到期后质押登记未解除。2022 年 2 月 14 日，国家知识产权局出具《专利权质押登记注销通知书》，予以注销 Y2020610000132 号专利权质押登记，该质权自 2022 年 2 月 14 日起消灭，专利质押已完全解除。

（二）相关专利权是否存在被转让的风险，如有，请充分分析对发行人核心技术体系及研发的影响，以及是否存在导致发行人主营业务相关专利不满足科创属性专利相关要求的风险。

如前所述，上述专利质押所担保的债务已清偿，发行人三项用于质押的专利主要系合同到期后未及时办理解质押手续，截至 2022 年 6 月 30 日，专利质押已完全解除，相关专利权不存在被转让的风险。此外，相关专利系化学仿制药、中药相关专利，不属于发行人创新药研发相关的核心专利，不存在导致发行人主营业务相关专利不满足科创属性专利相关要求的风险。

二、律师的核查程序及核查意见

（一）核查程序

发行人律师履行了以下主要核查程序：

1、查阅发行人专利质押相关的借款合同、质押合同、质押登记文件及还款凭证；

2、查阅《专利权质押登记注销通知书》；

3、查阅发行人的企业征信报告；

4、查阅发行人出具的确认函。

（二）核查意见

经核查，发行人律师认为，上述专利权质押所担保的债务已清偿，专利权质押注销登记手续已办理完毕，相关专利权不存在被转让的风险。

问题 20.8

根据申报材料，发行人与股东、股东之间曾签署特殊权益安排，目前已全部解除并视为自始无效，未附有恢复条款。

请发行人提交特殊权益安排解除相关协议作为附件备查。

请发行人律师核查对赌协议清理情况并发表明确意见。

【回复】

一、发行人提交特殊权益安排解除相关协议作为附件备查

发行人已提交特殊权益安排解除相关协议作为附件备查。

二、律师的核查程序及核查意见

（一）核查程序

针对对赌协议清理情况，发行人律师主要履行了以下核查程序：

1、查阅关于特殊权益安排及其解除的相关协议；

2、查阅发行人相关股东填写的调查表；

3、查阅发行人《公司章程》；

4、对发行人相关股东进行访谈；

5、查阅发行人控股股东、实际控制人出具的相关承诺。

（二）核查意见

经发行人律师核查，发行人相关对赌协议的清理情况如下：

包含对赌条款的协议名称	协议各方	对赌条款	清理情况	是否存在恢复条款
《关于西安新通药物研究有限公司增资的协议书》（签署日期为 2011 年 7 月 31 日）	张登科、西安二月蓝、晖美公司、康晨瑞信及新通有限	晖美公司和康晨瑞信的反摊薄权、共同出售权、优先清算权等特殊权益安排条款	2021 年 1 月 29 日，张登科、西安海金沙、晖美公司、康晨瑞信及发行人签署《<关于西安新通药物研究有限公司增资的协议书>之补充协议》，一致同意左述对赌条款完全解除并视为自始无效	否
《关于西安新通药物研究有限公司增资的协议书》（签署日期为 2012 年 6 月 13 日）	张登科、西安二月蓝、晖美公司、康晨瑞信及新通有限	晖美公司和康晨瑞信的共同出售权等特殊权益安排条款	2021 年 1 月 29 日，张登科、西安海金沙、晖美公司、康晨瑞信及发行人签署《<关于西安新通药物研究有限公司增资的协议书>之补充协议》，一致同意左述对赌条款完全解除并视为自始无效	否
《股东协议》	张登科、西安海金沙、晖美公司及康晨瑞信	晖美公司和康晨瑞信的反摊薄权、共同出售权、优先清算权等特殊权益安排条款	2021 年 1 月 29 日，张登科、西安海金沙、晖美公司、康晨瑞信签署《<股东协议>之补充协议》，一致同意左述对赌条款完全解除并视为自始无效	否
《关于西安新通药物研究有限公司之投资协议书》	张登科、西安海金沙、晖美公司、康晨瑞信、泰州宇通、汉富瀚宽、汉富璟晟及新通有限	股权转让限制、共同出售权和优先购买权、优先认购权、反摊薄权及股权回购权等特殊权益安排条款	2021 年 1 月 29 日，张登科、西安海金沙、晖美公司、康晨瑞信、泰州宇通、汉富瀚宽、润耀辉华及发行人签署《<关于西安新通药物研究有限公司之投资协议书>之补充协议》，一致同意左述对赌条款完全解除并视为自始无效	否

综上，发行人律师认为，截至本问询回复出具日，发行人历史上曾经存在的对赌协议均已清理。

问题 20.9

针对与发行人公开发行相关媒体报道内容，请保荐机构核查并发表明确意见。

【回复】

一、媒体报道的主要关注事项

公司于 2021 年 12 月 6 日获得上交所受理，并于 2022 年 1 月 4 日进入问询状态，保荐机构通过网络检索关键词“新通药物”等方式，查询了自公司申报文件获得上交所受理之日起**至 2022 年 11 月 17 日**与本次公开发行股票并在科创板上市相关的媒体报道。

经查询，媒体报道的主要情况如下表所示：

序号	发布日期	媒体名称	标题	主要关注事项
1	2021/12/6	上海证券报	科创板再迎未盈利创新药“考生”新通药物拟募资12.79亿元	1、科创板IPO获受理；2、摘录了招股说明书主营业务情况、上市标准、募集资金用途情况、实际控制人等内容
2	2021/12/6	中国证券报	上交所：受理新通药物的科创板IPO申请	1、公司科创板IPO获受理；2、摘录了招股说明书募集资金用途、主营业务等内容
3	2021/12/6	北京商报	新通药物科创板IPO获受理拟募资12.79亿元	1、公司科创板IPO获受理；2、摘录了招股说明书募集资金金额、主营业务等内容
4	2021/12/7	资本邦	新通药物谋求科创板IPO上市，如何应对业绩亏损、营运资金不足“窘境”？	摘录了招股说明书主营业务情况、上市标准、募集资金用途、面临的六大风险等内容
5	2021/12/7	中华网财经	新通药物闯关科创板：核心产品尚未商业化业绩持续亏损营运资金承压	摘录了招股说明书募集资金用途、主营业务情况、股权结构、主要财务数据及财务指标、营运资金不足风险等内容
6	2021/12/7	中国网财经	新通药物披露招股说明书：近三年净亏损2.63亿核心产品尚未开展商业化生产销售	摘录了招股说明书主营业务情况、主要财务数据等内容
7	2021/12/7	科创板日报	西安新通科创板闯关路迷雾重重：三款核心产品全靠授权引进两款未上市专利保护或先到期	1、核心产品依靠授权引进；2、外部引进核心人才；3、未上市即遇集采
8	2021/12/8	科创板日报	数读丨新通药物：主营创新药物拟近9亿元投入新药研发	摘录或整理了招股说明书募集资金用途、上市标准、诉讼、专利数量、人才结构等内容
9	2021/12/9	雷帝网	新通药物冲刺科创板：上半年营收仅2100元拟募资近13亿	摘录了招股说明书募集资金用途、主营业务情况、主要财务数据及财务指标、股权结构等内容

序号	发布日期	媒体名称	标题	主要关注事项
10	2021/12/10	格隆汇	新通药物冲击科创板：尚未实现盈利，在研产品多为授权或合作开发	1、摘录了招股说明书的股权结构图、财务数据等内容；2、专利授权风险；3、业绩持续亏损
11	2021/12/10	首条财经	百济神州、新通药物的可贵警钟	1、摘录了招股说明书主营业务情况、募集资金用途等内容；2、公司专利保护到期、集采隐忧；3、对生物创新药企的上市要求越来越高
12	2021/12/10	司马熵视野	司马熵视野：新通药物上市存疑——股份代持局中有局	1、摘录招股说明书主营业务情况、募集资金用途、主要财务数据、风险因素等内容；2、栾爱明委托高明投资是否存在代持的代持
13	2021/12/13	界面	IPO雷达丨核心产品专利靠授权，尚无产品上市，新通药物冲科创板有戏吗？	1、公司尚无核心产品上市；2、部分核心在研产品专利为授权获得；3、公司在增资和股权转让过程中存在两次出资瑕疵
14	2021/12/13	中国证券报	新通药物闯关科创板拟募资12.79亿元投入新药研发	主要摘录了招股说明书核心品种在研情况、主要财务数据、公司的三个发展阶段情况
15	2021/12/16	中国网财经	新通药物冲击科创板：成立21年无核心产品商业化近三年净亏2.63亿	1、公司三年净亏2.63亿，无核心产品商业化；2、关注最近一次增资估值及股权转让估值低于40亿元；3、公司部分专利为授权获得，“licencein”模式不等于创新；4、公司同类药物已进“4+7城市药品集采”，内卷再度加剧
16	2021/12/16	面包财经	【看新股】新通药物：核心产品多来自授权增资估值低于第五套标准	1、实控人控股近六成，增资估值及最近一次股权转让估值低于科创板第五套上市标准要求，公司是否满足“预计市值不低于人民币40亿元”的科创板第五套上市标准要求；2、临床进度靠前产品多来自授权引进，部分产品竞争激烈；公司的全流程自主研发能力仍有待验证；3、尚未实现盈利，募资将主要用于研发
17	2021/12/31	IPO参考	连年亏损的新通药物拟科创板IPO核心产品已提交上市许可申请	摘录招股说明书募集资金、财务数据、上市标准等内容
18	2022/1/4	智通财经网	新通药物科创板IPO审核状态变更为“已问询”	公司申请科创板IPO审核状态变更为“已问询”
19	2022/1/5	全景网	拟上市公司新通药物审核状态变更为“已问询”	公司审核状态变更为“已问询”
20	2022/1/5	资本邦	新动态！新通药物冲刺科创板IPO获上交所问询	1、公司科创板IPO获上交所问询；2、摘录招股说明书主营业务、财务数据、上市标准、募集资金用途等内容
21	2022/1/18	易药人	新通药物提交IPO申请：销售模式与销售费用详解	摘录招股说明书销售模式、公司的销售情况和主要客户、销售费用等内容
22	2022/1/20	投资时报	无核心产品上市研发投入高企，亏损至今新通药物“造血”不足	根据招股说明书相关披露内容，公司暂无核心产品上市、营运资金紧张
23	2022/5/18	资本邦	中止审核情形消除，新通药物科创板IPO恢复审核	1、IPO恢复审核2、摘录招股说明书主营业务、财务数据、上市标准、募集资金用途等内容
24	2022/5/23	资本邦	新通药物回复科创板20连问，财务内控不规范、重大诉讼等被关注	摘录交易所问询回复内容
25	2022/6/2	资本圈大佬	半年营收不足2,100元估值40亿元？关联交易给高管发薪酬，新通药物凭啥IPO？	1、尚未实现盈利2、是否符合第五套上市标准3、财务内控规范情况

序号	发布日期	媒体名称	标题	主要关注事项
26	2022/6/10	银柿财经	第二个海和药物？新通药物核心产品均源自授权引进	1、公司核心产品来自授权引进2、产品尚未上市面临专利到期问题3、宝鸡市扶风县对公司进行项目引进事项
27	2022/6/29	华商网	西安新通药物IPO中止因平安证券被暂停保荐资格	公司因保荐人被证券会暂停保荐机构资格，而中止发行上市审核
28	2022/6/29	壹财信	新通药物与供应商数据打架，被竞争对手告上法庭	1、通过关联交易向金伟丽及其配偶控制的公司转账2、委托研发支出较高3、与博济医药的采购数据不符4、与前员工诉讼问题
29	2022/6/30	证券市场红周刊	新通药物自主研发能力薄弱，核心在研产品全部依赖授权引进	1、公司核心在研产品来自授权引进2、委外研发费用高于同行3、质疑公司科创属性以及是否符合科创板第五套上市标准4、与博济医药的采购数据不符5、产品上市以后面临激烈竞争环境
30	2022/8/1	智通财经网	国药现代（600420.SH）与西安新通签订《CE-磷苯妥英钠注射液产品服务终止协议》	三款制剂产品委托国药现代独家生产与销售
31	2022/9/9	电鳗财经	新通药物IPO：仅一药品进入临床三期起诉前员工专利侵权败诉	1、摘录招股说明书主营业务情况、募集资金用途、主要财务数据、风险因素等内容；2、柏拉阿图相关诉讼的败诉；3、公司尚无核心产品上市；4、公司核心产品来自授权引进
32	2022/9/15	西安高新	2022全国双创周已加载至99%	公司是西安双创企业之一预祝双创周取得圆满成功
33	2022/9/19	三秦网	2022西安龙门榜TOP20发布	公司入选西安龙门榜TOP20企业
34	2022/9/21	金证研	新通药物财务总监曾在关联方任职私募股东的上层股东或缺乏适格性	1、公司人员独立性，财务总监曾在实控人控制企业长期任职；2、股东适格性，股东曾被采取行政监管措施
35	2022/9/21	金证研	这也行？因致癌率增加而被终止的技术新通药物“包装”成核心技术冲击科创板	1、尚未实现盈利，是否符合第五套上市标准；2、核心在研产品技术系外购，因致癌率增加而被原开发方终止
36	2022/9/26	资本邦	保荐人保荐资格恢复？新通药物科创板IPO恢复审核	1、摘录招股说明书主营业务情况、募集资金用途、主要财务数据、风险因素等内容；2、上交所恢复公司发行上市审核
37	2022/9/27	易药人	新通药物：会议费、预付关联CSO咨询费详解	摘录首轮反馈之回复问题14、问题15关于会议费、预付关联CSO咨询费的相关内容
38	2022/9/27	前瞻经济学人	前瞻IPO头条：紫燕食品成功上市！南京贝迪新材料科技股份有限公司成功上会，新通药物科创板IPO恢复审核	上交所恢复公司发行上市审核
39	2022/9/30	创新创业西高新	双创画报|新动态！一周双创资讯速览	公司入围2022年国家知识产权优势企业
40	2022/10/8	医税宝	【专题解读】新通药物：销售费用详解	摘录首轮反馈之回复问题14、问题15关于销售费用的相关内容
41	2022/10/10	商务财经	必贝特IPO：与供应商信披矛盾，一关联方疑涉同业	公司信息披露与必贝特IPO招股书不一致

序号	发布日期	媒体名称	标题	主要关注事项
42	2022/10/23	E药经理人	消除乙肝，国产新药做贡献	新通药物肝靶向性的甲磺酸帕拉德福韦（PDV）等都能快速有效的抑制乙肝病毒并达到检测不到的水平
43	2022/10/28	澎湃	从行业领先、全国首个到全球首创：西安高新区的“科技自强”	公司世界首个新结构、新机理乙肝创新药，打破乙肝药物进口垄断、降低医疗成本
44	2022/10/28	界面陕西	西安高新区持续发力助力硬科技产业创新发展	公司世界首个新结构、新机理乙肝创新药，打破乙肝药物进口垄断、降低医疗成本
45	2022/10/28	央广网	西安高新区科技创新成果丰硕	公司世界首个新结构、新机理乙肝创新药，打破乙肝药物进口垄断、降低医疗成本
46	2022/10/29	中国日报网	全球首创、全国首个、进口替代……硬实力，高新造！	公司世界首个新结构、新机理乙肝创新药，打破乙肝药物进口垄断、降低医疗成本
47	2022/10/31	陕西网	西安高新区硬科技、硬实力、硬核技术和产品接连问世	公司世界首个新结构、新机理乙肝创新药，打破乙肝药物进口垄断、降低医疗成本
48	2022/11/2	陕西商务	全球首创！全国首个！盘点这些“高新造”	公司世界首个新结构、新机理乙肝创新药，打破乙肝药物进口垄断、降低医疗成本
49	2022/11/3	长安事记	西安高新区加强“卡脖子”技术攻关	公司世界首个新结构、新机理乙肝创新药，打破乙肝药物进口垄断、降低医疗成本
50	2022/11/3	西安高新区	党的二十大报告在西安高新区企业及机构中引发热烈反响	公司对“二十大”报告反响热烈
51	2022/11/3	西安高新区	西安高新区成为西部地区创新创业发展的一面旗帜	公司世界首个新结构、新机理乙肝创新药，打破乙肝药物进口垄断、降低医疗成本
52	2022/11/15	电鳗财经	必贝特IPO：副董事长熊燕履历风波及信披打架那些事儿	公司与必贝特为同一保荐人

保荐机构查阅了上述媒体文章的全文，媒体报道内容主要来自于对招股说明书相关内容的摘录和评价，包括概览、风险因素、发行人基本情况、业务与技术、财务会计信息及募集资金运用等内容，以及上交所对公司首次公开发行股票并在科创板上市的受理及问询状态。

除上述情况外，经保荐机构整理，上述媒体报道对公司本次公开发行的主要关注点有：1、公司估值是否满足科创板第五套上市标准要求；2、公司部分主要产品依靠授权引进，是否具有独立自主的研发能力；3、栾爱明委托高明代持股权是否清理完毕；4、公司是否具有持续经营能力；**5、核心在研产品技术系外购，因致癌率增加而被原开发方终止；6、公司人员独立性，财务总监曾在实控人控制企业长期任职；7、股东适格性，股东曾被采取行政监管措施；8、公司信息披露与广州必贝特医药技术有限公司 IPO 招股书不一致。**

二、保荐机构核查情况及核查意见

（一）公司估值是否满足科创板第五套上市标准要求

1、情况说明

部分媒体关注公司增资估值及最近一次股权转让估值低于科创板第五套上市标准要求，公司是否满足“预计市值不低于人民币 40 亿元”的科创板第五套上市标准要求。保荐机构在《关于发行人预计市值的分析报告》中分析如下：

2020 年 10 月，公司完成最新一轮融资，本轮融资完成后的估值达到 29.5 亿元。本轮投资由北京阜瑞、山东科创、西高投、峨胜集团等众多知名投资机构投资入股，估值为市场化行为。2020 年 12 月股权转让价格下降的原因系原股东汉富璟晟因自身原因无法办理私募基金备案，不符合私募基金股东适格性要求。转让价格较前次增资的价格有所下降，主要系考虑时间紧迫性、突击入股的锁定期要求以及老股转让给予一定折扣等因素后经双方协商后的结果，具有合理性。

2021年6月，公司与中国药科大学签署两个项目的授权引进合作协议，丰富公司临床前产品，拓展现有管线的潜在联合用药价值；2021年7月，公司核心产品 CE-磷苯妥英钠注射液提交上市许可申请；2021年9月，公司获得2项关于甲磺酸帕拉德福韦、富马酸海普诺福韦专利授权；2021年10月，公司核心产品注射用 MB07133和信达生物达成关于**该产品**与信迪利单抗联合用药治疗晚期原发性肝癌的合作，**并已启动 I/IIa 期临床试验；2022年7月，公司核心产品甲磺酸帕拉德福韦片完成 III 期临床试验的核心临床阶段并具备 NDA 申报条件；2022年8月，公司在研的 HBV 核衣壳蛋白装配抑制剂 XTYW001提交 IND 申请并已获受理；2022年11月，公司独自筛选并开发的富马酸海普诺福韦片进入 Ic/IIb 期临床试验。**公司完成最新一轮融资后，各项在研项目顺利推进，进一步推动了公司价值持续提升。

基于目前公司主要产品均在临床试验或上市申请阶段，核心产品尚未开始贡献营业收入，目前处于亏损阶段，公司采用现金流折现（以下简称“DCF”）的方法对公司估值进行测算。

以 DCF 估值方法为参考依据，结合报告期内公司融资的市场估值，公司预计首次公开发行的市值区间不低于 40 亿元。

此外，保荐机构在本问询回复“问题 8：关于适用第五套上市标准”中进行

了回复。

2、保荐机构核查意见

（1）核查程序

保荐机构的核查程序参见本问询回复“问题 8：关于适用第五套上市标准”相关内容。

（2）核查意见

经核查，保荐机构认为：公司预计市值不低于 40 亿元，满足科创板第五套上市标准。

（二）公司部分主要产品依靠授权引进，是否具有独立自主的研发能力

1、情况说明

公司在本问询回复“问题 2：关于核心管线来源”之“一、发行人说明事项”之“（四）授权引进对发行人主营业务、技术体系……”之“2、发行人主营业务和核心技术体系是否对授权引进存在重大依赖，是否具备完备的研发体系和独立自主的研发能力”进行了说明。

2、保荐机构核查意见

（1）核查程序

1）访谈公司管理层，了解公司主要产品的来源、研发进展及公司研发团队主要承担的工作等；

2）访谈公司的核心技术人员，了解其在公司的岗位、工作职责、负责的具体内容、对核心技术及核心产品的贡献等情况；

3）查阅公司主要产品的临床总结报告，查阅公司承担的重大科技专项的相关资料，了解公司在重大科技专项中扮演的角色、承担的具体研发工作，查阅发行人发表的学术论文/会议文章等；

4）核查公司的发明专利情况，了解自主申请的发明专利与主要产品之间的关系；

5）查阅公司授权引进的相关合同。

（2）核查意见

经核查，保荐机构认为：公司具有独立自主的研发能力。

（三）栾爱明委托高明代持股权是否清理完毕

1、情况说明

栾爱明曾委托高明代持公司股权，已经清理完毕，公司已在招股说明书“第五节 发行人基本情况”之“三、发行人报告期内的股本和股东变化情况”之“（二）历史沿革中存在的股权代持情况”之“2、高明代栾爱明持有发行人股权及代持解除情况”披露了高明代栾爱明持有公司股权的形成原因、演变及解除情况、是否存在纠纷或潜在纠纷。另外，保荐机构在本问询回复“问题 20.5”中披露了上述股权代持已完全清理。

2、保荐机构核查意见

（1）核查程序

保荐机构的核查程序参见本问询回复“问题 20.5”相关内容。

（2）核查意见

经核查，保荐机构认为：栾爱明委托高明代持股权已清理完毕。

（四）公司是否具有持续经营能力

1、情况说明

报告期内，公司经营活动产生的现金流量净额分别为-6,102.57 万元、**-8,063.67** 万元、-6,547.10 万元**和-1,152.12 万元**。同时，公司作为新药研发企业，目前正处于新药研发投入期并持续亏损，并且多个核心产品处于临床阶段，对资金需求较高。但是，公司具有持续经营能力，主要原因如下：

（1）公司产品管线布局较为丰富，预计不断有产品上市形成收入

截至本问询回复出具日，公司拥有 9 个主要在研项目，各项产品研发进展顺利推进。其中，CE-磷苯妥英钠注射液已于 2021 年 7 月提交上市许可申请，预计上市时间为 2022 年；甲磺酸帕拉德福韦片、注射用 MB07133 和富马酸海普诺福韦片的研发也顺利推进，公司将积极推动甲磺酸帕拉德福韦片、注射用 MB07133 完成临床阶段研究工作并申报上市，预计上市时间分别为 2024 年和 2026 年。

随着公司未来诸多产品的上市和渗透率逐渐提高以及新产品上市后逐步实现营业收入，未来发行人的持续经营能力将得到显著提升。

（2）短期内拥有相对充裕的货币资金

截至 2022 年 6 月 30 日，发行人拥有银行存款、交易性金融资产合计 15,986.51 万元，该部分资金可用于发行人未来三年的研发投入。

（3）进一步外部融资

公司是一家专注药物研发超过二十年的高新技术企业，拥有较为丰富的产品研发管线，主要产品聚焦于乙肝、肝癌、癫痫等重大疾病领域，具有较大的市场空间。发行人具备良好的竞争优势，后续可以通过进一步的股权融资和债权融资补充营运资金。

综上所述，公司现有货币资金可以保障目前公司运营资金需求，随着公司主要产品的上市，未来发行人的持续经营能力将得到显著提升。此外，公司可通过股权融资、银行贷款等多种渠道解决短期的营运资金需求。

2、保荐机构核查意见

（1）核查程序

1）访谈公司董事长，了解公司的持续经营能力；

2）查阅公司报告期内的审计报告、银行流水，了解公司货币资金情况；

3）查阅公司出具的说明。

（2）核查意见

经核查，保荐机构认为：公司具有持有经营能力。

（五）核心在研产品技术系外购，因致癌率增加而被原开发方终止

1、情况说明

甲磺酸帕拉德福韦片（PDV）外购系发行人转型阶段的重要战略，符合发行人的业务发展规划和新药研发企业的行业惯例。

关于本品的致癌性试验是临床试验爬坡期间进行的动物致癌性试验，metabasis 公司完成大鼠2年长毒实验，结果显示最大剂量组相当于人体用药

（原定为30mg）的136倍剂量时才产生生殖系统异常。同为一线用药 TDF、TAF、TMF 暴露量约为人用治疗剂量的10倍剂量时，肝脏肿瘤的发生率增加。本品并无因致癌率增加而被原开发方终止的情形。

2、保荐机构核查意见

（1）核查程序

1）核查了同行业上市公司的公开信息披露文件，了解通过授权引进和自主取得授权许可专利共同完善知识产权体系符合行业惯例；

2）核查了 FDA 和 Metabasis 关于甲磺酸帕拉德福韦片致癌试验的历史回复信息，发现 FDA 致癌性评审委员会（CAC）评估结果未发现药物与致癌发生的关联性；

3）核查了关于甲磺酸帕拉德福韦片致癌试验的结果，显示本动物试验用量是人体临床推荐剂量的136倍；

4）核查了同类已上市产品的致癌试验结果的报道，显示同类产品的动物试验用量是人体临床推荐剂量的10倍且顺利获批上市；

5）核查了博济医药统计的甲磺酸帕拉德福韦片的 III 期临床数据，显示出产品优异的安全性优势。

（2）核查意见

经核查，保荐机构认为：核心在研产品技术系外购不存在不利影响；不存在产品因致癌率增加而被原开发方终止的情形。

（六）公司人员独立性，财务总监曾在实控人控制企业长期任职

1、情况说明

2018年至2022年6月，刘雁未曾在红豆杉科技担任职务，红豆杉科技的工商登记信息未及时变更导致工商登记信息与刘雁实际任职情况存在差异。

刘雁未曾在红豆杉科技领取薪酬、未曾与红豆杉科技发生资金往来。2018年至2022年6月，红豆杉科技在银行登记的财务人员并非刘雁，且预留印鉴与刘雁无关。2018年至2022年6月红豆杉科技记账凭证及其附件不存在刘雁的相

关记录。

2、保荐机构核查意见

（1）核查程序

对于刘雁自2018年1月1日至2022年6月30日任职情况，保荐机构履行了如下核查程序：

1）访谈发行人现任财务总监刘雁、发行人实际控制人张登科；

2）查阅刘雁的劳动合同、任职的三会文件；

3）查阅红豆杉科技的工商内档；

4）查阅红豆杉科技出具的员工名册；

5）至红豆杉科技基本户的开户行打印其结算户清单，并根据结算户清单获取其2018年1月1日至2022年6月末的全部银行流水；

6）访谈红豆杉科技的开户银行，了解红豆杉科技在银行登记的财务人员信息及预留印鉴信息；

7）查阅红豆杉科技2018年至2022年6月的全部记账凭证及其附件；

8）查阅刘雁2018年至2022年6月的银行流水及其出具的账户完整性承诺函；

9）查阅刘雁2018年至2022年6月的社保、公积金缴纳记录。

（2）核查意见

经核查，保荐机构认为：2018年至2022年6月，刘雁不存在在红豆杉科技任职的情形。

（七）股东适格性，股东曾被采取行政监管措施

1、情况说明

直接或间接持有发行人股份的主体具备法律、法规规定的股东资格；发行人股东与本次发行中介机构及其负责人、高级管理人员、经办人员不存在亲属关系、关联关系、委托持股、信托持股或其他利益输送安排，未以发行人股权进行不当利益输送；发行人已出具专项承诺并在《招股说明书》中按照《指引》

第二项规定进行披露；发行人股东中的私募投资基金已按照相关规定办理私募投资基金备案，其基金管理人已办理私募投资基金管理人登记，发行人已在《招股说明书》中披露了该等股东纳入监管的情况。

针对汉富瀚宽股东适格性问题已在本问询回复“问题20.4”之“（二）认定汉富瀚宽及其穿透后的上层股东资格适格性的依据是否充分”进行了说明。

2、保荐机构核查意见

（1）核查程序

1）查阅发行人的工商档案、《公司章程》、股东名册；

2）查阅发行人机构股东的《营业执照》、工商档案、公司章程/合伙协议，及其出具的调查表、承诺函、股权穿透表，了解机构股东及其上层股东的资格适格性等情况，并对其进行访谈；

3）查阅发行人自然人股东的身份证明文件，及其出具的调查表、承诺函，并对其进行访谈；

4）查阅发行人机构股东穿透后持有发行人10万股以上股东的主体资格证明文件及/或工商资料、出资证明文件，以及出具的调查表、承诺函；

5）查阅发行人机构股东填写的、针对其穿透后持有发行人10万股以下股东的主体资格情况的调查表、承诺函，了解该等股东的主体资格情况；

6）查阅境外律师出具的关于境外股东的法律意见书、函件；

7）查阅发行人出具的关于其股东适格性、关联关系、利益输送等情况的承诺函；

8）查阅《鼎鑫6号私募投资基金基金合同》及鼎鑫6号投资人份额明细表；

9）查阅诺远资产出具的关于穿透后股东人数差异及鼎鑫6号投资人资金来源合法合规性的说明文件；

10）查阅恒泰证券股份有限公司出具的关于鼎鑫6号投资人资金来源合法合规性的说明文件；

11）查询国家企业信用信息公示系统、企查查网站；

12）查阅私募投资基金股东的基金备案证明、基金管理人的登记证明，并查询中国证券投资基金业协会网站；

13）针对不属于私募投资基金的发行人境内股东，查阅其出具的不属于私募投资基金的书面声明。

（2）核查意见

经核查，保荐机构认为：直接或间接持有发行人股份的主体具备法律、法规规定的股东资格。

（八）公司信息披露与广州必贝特医药技术有限公司 IPO 招股书不一致

1、情况说明

公司信息披露与广州必贝特医药技术有限公司 IPO 招股书不一致系“化学新药 BEBT-260制剂研究”项目中，公司按完工百分比法/时段法下约定的里程碑节点作为收入确认时点，与必贝特按实际付款节点作为确认采购金额的时点存在差异，合同总额与合同交付成果不存在差异。公司已在《招股说明书》“第八节 财务会计信息与管理层分析”之“五、报告期采用的主要会计政策和会计估计”之“（十六）收入确认原则和计量方法”中披露公司临床前药学研究及临床服务收入确认的具体方法，并在《招股说明书》“第六节 业务与技术”之“三、公司的销售情况和主要客户”之“（四）前五名客户的销售情况”中披露报告期内公司与必贝特相关交易的销售金额及占当期营业收入的比重。

2、保荐机构核查意见

（1）核查程序

1）查阅广州必贝特医药技术有限公司《招股说明书》披露信息；

2）检查销售合同，了解合同中关于研发服务成果交付内容、里程碑交付节点、收款等约定双方权利义务的条款；

3）对广州必贝特医药技术有限公司执行函证核查程序，核查其与发行人交易的合作背景及年限、合同主要条款及履行情况、项目验收情况、具体结算方式以及信用政策等；

4）复核前任保荐机构对广州必贝特医药技术有限公司的走访记录文件，将

访谈了解到的发行人与其客户交易的内容、规模与销售合同主要条款、确认的销售金额等进行比对，检查是否存在重大不一致的情形。

（2）核查意见

经核查，保荐机构认为：公司信息披露与必贝特 IPO 招股书不一致系公司收入确认节点与必贝特采购支出确认节点存在差异所致，交易内容真实准确，不存在实质性差异。

保荐机构关于发行人回复的总体意见：

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

（本页以下无正文）

（本页无正文，为西安新通药物研究股份有限公司《关于西安新通药物研究股份有限公司首次公开发行股票并在科创板上市之申请文件审核问询函的回复》之签字签章页）

西安新通药物研究股份有限公司

2022 年 11 月 25 日

发行人董事长声明

本人已认真阅读《关于西安新通药物研究股份有限公司首次公开发行股票并在科创板上市之申请文件审核问询函的回复》的全部内容，确认本回复中不存在虚假记载、误导性陈述或者重大遗漏，并对其真实性、准确性、完整性承担相应法律责任。

发行人董事长签名：

张登科

西安新通药物研究股份有限公司

2022 年 11 月 25 日

（本页无正文，为中信证券股份有限公司《关于西安新通药物研究股份有限公司首次公开发行股票并在科创板上市之申请文件审核问询函的回复》之签字签章页）

保荐代表人：

彭浏用

张 强

中信证券股份有限公司

2022 年 11 月 29 日

保荐机构董事长声明

本人已认真阅读《关于西安新通药物研究股份有限公司首次公开发行股票并在科创板上市之申请文件审核问询函的回复》的全部内容，了解本回复涉及问题的核查过程、本公司的内核和风险控制流程，确认本公司按照勤勉尽责原则履行核查程序，本回复中不存在虚假记载、误导性陈述或者重大遗漏，并对其真实性、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

中信证券股份有限公司

2022年 11月 25日

保荐机构总经理声明

本人已认真阅读《关于西安新通药物研究股份有限公司首次公开发行股票并在科创板上市之申请文件审核问询函的回复》的全部内容，了解本回复涉及问题的核查过程、本公司的内核和风险控制流程，确认本公司按照勤勉尽责原则履行核查程序，本回复中不存在虚假记载、误导性陈述或者重大遗漏，并对其真实性、准确性、完整性、及时性承担相应法律责任。

保荐机构总经理：

杨明辉

中信证券股份有限公司

2022年 11月 23日