

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  
申请文件的第二轮审核问询函  
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 5 月 28 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第二轮审核问询函》（上证科审（审核）（2022）217 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）
对招股说明书的修改与补充	楷体（加粗）

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

## 目录

问题1: 关于甲磺酸帕拉德福韦片 .....	3
问题2: 关于其他在研管线 .....	61
问题3: 关于持续研发能力 .....	79
问题4: 关于收入确认 .....	106
问题5: 关于研发费用 .....	146
问题6: 关于收购凯华公司 .....	153
问题7: 关于无形资产 .....	164
问题8: 关于股份支付 .....	169
问题9: 关于其他 .....	185

## 问题 1：关于甲磺酸帕拉德福韦片

### 问题 1.1

根据招股说明书，甲磺酸帕拉德福韦片 III 期临床试验于 2020 年 6 月启动，将于 2022 年 7 月完成全部患者出组。

请发行人披露：（1）针对甲磺酸帕拉德福韦片 II 期临床试验，补充次要疗效指标结果，与 TDF 在安全性方面的数据对比情况；（2）针对甲磺酸帕拉德福韦片 III 期临床试验，补充 III 期临床试验的终点、次要疗效与安全性指标，III 期临床试验进展情况与预计完成时间，并合理预计提交注册以及注册评审的周期。

请发行人说明：（1）甲磺酸帕拉德福韦片在耐药性方面的表现，与其他核苷（酸）类药物、其他作用机制药物的比较情况，并分析是否存在影响药品获批上市的相关不利风险；（2）发行人与药监局就甲磺酸帕拉德福韦片的主要沟通情况，并说明是否存在影响药品研发推进及注册获批的重大不利事项。

### 【回复】

#### 一、发行人披露事项

（一）针对甲磺酸帕拉德福韦片 II 期临床试验，补充次要疗效指标结果，与 TDF 在安全性方面的数据对比情况

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“5）临床结果概要”中补充和更新披露如下：

“

#### 5) 临床结果概要

.....

#### A、有效性指标

.....甲磺酸帕拉德福韦片 II 期临床治疗性指标如下表：

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

项目	药物名称及用量	
<b>主要疗效指标</b>		
血清 HBV DNA 载量下降值 ( $\log_{10}$ IU/mL)	5.09 $\pm$ 1.62	4.79 $\pm$ 1.60
<b>次要疗效指标</b>		
完全病毒学应答 (%)	54.17	41.67
血清 HBV DNA 较基线下降 $\geq 2\log_{10}$ IU/mL 的受试者百分比 (%)	91.67	93.75
ALT (U/L) 平均值	42.61 $\pm$ 25.82	39.02 $\pm$ 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

#### a. 血清 HBV DNA 载量下降值 ( $\log_{10}$ IU/mL)

血清 HBV DNA 检测指检测乙肝病毒 DNA 在血液中的含量。血清 HBV DNA 载量下降值越大，表明 HBV DNA 复制被抑制的更强烈。II 期临床试验结果表明，受试者接受不同剂量的甲磺酸帕拉德福韦片和 TDF 治疗 24 周均可以降低血清 HBV DNA 载量，甲磺酸帕拉德福韦片 45mg 组降低血清 HBV DNA 载量 (5.09 $\pm$ 1.62  $\log_{10}$  IU/mL) 的幅度优于 TDF300mg 组 (4.79 $\pm$ 1.60  $\log_{10}$  IU/mL)，但未达到统计学显著性差异。

#### b. 完全病毒学应答

完全病毒学应答指血清 HBV DNA 检测不到 (PCR 法) 或低于检测下限 (29 IU/mL)，应答率越高表明抑制 HBV 的效果越好。II 期临床试验结果表明，治疗 24 周，甲磺酸帕拉德福韦片 45mg 组和 TDF300mg 组分别有 54.17% 和 41.67% 的受试者实现完全病毒学应答，甲磺酸帕拉德福韦片 45mg 组达到完全病毒学应答的比例高于 TDF300mg 组，但未达到统计学显著性差异。

#### c. 血清 HBV DNA 较基线下降 $\geq 2\log_{10}$ IU/mL 的受试者百分比

II 期临床试验结果表明，治疗 24 周，甲磺酸帕拉德福韦片 45mg 组和 TDF300mg 组，血清 HBV DNA 较基线下降 $\geq 2\log_{10}$  IU/mL 的受试者百分比分别为 91.67% 和 93.75%。

#### d. ALT (U/L) 平均值

丙氨酸氨基转移酶（ALT）在各种病毒性肝炎的急性期所致肝细胞坏死时，会被大量释放入血中，是诊断病毒性肝炎的重要指标，II 期临床试验结果表明，治疗 24 周，甲磺酸帕拉德福韦片 45mg 组和 TDF300mg 组 ALT (U/L) 平均值分别为  $42.61 \pm 25.82$  和  $39.02 \pm 20.63$ 。

#### e. ALT 复常率

丙氨酸氨基转移酶（ALT）在各种病毒性肝炎的急性期所致肝细胞坏死时，会被大量释放入血中，是诊断病毒性肝炎的重要指标，ALT 复常率也是肝功能恢复的重要指标。II 期临床试验结果表明，治疗 24 周，甲磺酸帕拉德福韦片 45mg 组和 TDF300mg 组，ALT 复常率分别为 68.09% 和 68.89%，基本一致。

#### f. HBeAg 阴转/HBeAg 血清学转换

HBeAg 指乙型肝炎 E 抗原，是乙肝病毒核心颗粒中的一种可溶性蛋白质。在乙肝活动期检出率升高，表明肝细胞有较严重的损伤，患者有很强的传染性。HBeAg 阴转指既往 HBeAg 阳性的患者 HBeAg 消失，HBeAg 血清学转换指患者 HBeAg 阴转并出现 HBeAb，两者均为慢性乙肝病情好转的指标。II 期临床试验结果表明，治疗 24 周，无论 HBeAg 阴转率及 HBeAg 血清学转换率，甲磺酸帕拉德福韦片 45mg 组均较 TDF300mg 组更有优势，但未达到统计学显著性差异。

### B、安全性指标

II 期临床试验总结报告显示病人耐受性良好，不良事件轻微（多为 1 级），整个试验未发生与甲磺酸帕拉德福韦片 45mg 组药物相关的 SAE，未见明确的核苷（酸）类药物常见的肾脏影响、骨骼影响趋势，无因不良事件脱落病例。试验报告还就血肌酐在正常范围内的变化趋势做了进一步统计分析，结果显示甲磺酸帕拉德福韦片 45mg 组未见血肌酐及肌酐清除率异常事件报告，血肌酐变化的幅度低于 TDF 300mg 组 ( $2.31 \pm 9.27 \mu\text{mol/L}$  v. s.  $4.45 \pm 8.64 \mu\text{mol/L}$ )，且具有统计学显著性差异。甲磺酸帕拉德福韦片 45mg 组相较于 TDF 300mg 组表现出更好的肾脏安全性。甲磺酸帕拉德福韦片 45mg 组与 TDF 300mg 组的主要安全性指标对比如下：

项目	甲磺酸帕拉德福韦片 45mg N=48			TDF 300mg N=48		
	例次	例数	发生率	例次	例数	发生率
全部不良事件 <sup>注1</sup>	142	43	89.58%	153	47	97.92%
不良事件 <sup>注2</sup>	139	42	87.50%	151	46	95.83%
与药物相关的严重不良事件 <sup>注3</sup>	0	0	0	0	0	0
与药物相关导致脱落不良事件 <sup>注4</sup>	0	0	0	3	2	4.17%

注1: 全部不良事件包括严重不良事件和不良事件, 其中严重不良事件是指受试者接受试验用药品后出现死亡、危及生命、永久或者严重的残疾或者功能丧失、受试者需要住院治疗或者延长住院时间, 以及先天性异常或者出生缺陷等不良医学事件。

注2: 不良事件是指接受药物后出现的所有不良医学事件, 可以表现为症状体征、疾病或者实验室检查异常, 但不一定与试验用药品有因果关系。

注3: 与药物相关的严重不良事件是指受试者接受试验用药品后产生的严重不良事件。

注4: 与药物相关导致脱落不良事件是指导致受试者无法继续接受试验药物的与药物相关不良事件。

.....

”

(二) 针对甲磺酸帕拉德福韦片 III 期临床试验, 补充 III 期临床试验的终点、次要疗效与安全性指标, III 期临床试验进展情况与预计完成时间, 并合理预计提交注册以及注册评审的周期

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“5) 临床结果概要”中补充和更新披露如下:

“

.....

#### ① III 期临床试验方案

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啶酯片 (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 治疗的有效性及其安全性。

#### A、III 期临床试验的疗效指标及安全性指标

项目	内容
主要疗效指标	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29 IU/mL为检测下限) (用药48周)
次要疗效指标	(1) 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 29 IU/mL 为检测下限) (2) 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 20 IU/mL 及 69 IU/ml 为检测下限) (3) 血清 HBV DNA (PCR 法) 较基线下降的对数值 (4) 血清 HBV DNA (PCR 法) 较基线下降 $\geq 2\log_{10}$ IU/ml 的受试者百分比 (5) ALT 复常率 (6) HBeAg 阴转的受试者百分比 (7) HBeAg 血清学转换的受试者百分比 (8) HBeAg 定量结果较基线的变化值 (9) 抗-HBe 定量结果较基线的变化值 (10) HBsAg 消失的受试者百分比 (11) HBsAg 血清学转换的受试者百分比 (12) HBsAg 定量结果较基线的变化值 (13) 抗-HBs 定量结果较基线的变化值 (14) 耐药性突变的发生率 (15) 肝纤维化 FIB-4 指数较基线的变化 (16) HBV pgRNA 结果较基线的变化值
安全性指标	(1) 生命体征 (体温、呼吸、心率、血压) (2) 血常规、尿常规 (3) 肝功能 (4) 肾功能 (5) 血清电解质 (6) 肌酸激酶、肌酸激酶同工酶、血清淀粉酶、空腹血糖 (7) 凝血四项 (8) 12导联心电图 (9) 骨密度检测 (10) 可能出现的不良事件

## B、III 期临床试验情况

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。

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)<sup>1</sup>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

<sup>1</sup> 抗病毒药物的疗效主要是指药物对病毒的抑制效果, 其评估指标一般依据在一定检测下限的基础上病人

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，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在安全性方面具有突出的优势。

### C、临床开发时间表

发行人已完成 III 期临床试验的核心临床阶段并具备 NDA 申报条件，并取得积极临床结果，将根据《药品注册管理办法》等法规要求申报 NDA，已完成的主要事件及预计注册审评时间表如下：

序号	事项	完成时间	备注
1	完成48周治疗	2022.07	已完成
2	48周统计分析报告	2022.09	已完成，数据清理、数据审核、统计分析等工作
3	48周总结报告提交并申请Pre-NDA会议及优先审评审批沟通会议	2022.11	已完成，会议主要沟通探讨现有研究数据是否支持药品上市许可的技术要求和申请优先审评审批事项，预计时限60个工作日
4	NDA申报	2023.03	-
5	获批上市	2024	一般审评时限200个工作日加补充研究4个月和70个工作日的补充资料审评时限； 优先审评时限130个工作日加补充研究4个月和33个工作日的补充资料审评时限

.....

”

血清病毒检测不到的百分比来计算。随着检测方法的不断更新，检测灵敏度不断提高，能够检测到的病毒载量下限值不断降低（如病毒载量的下限值由早年的 69 IU/mL 或更高降到了目前的 20 IU/mL 甚至更低），乙肝治疗指南的指标也会随之更新。临床试验设计则要在满足实时指南标准的基础上，符合药品监管部门的法律法规。

## 二、发行人说明事项

(一) 甲磺酸帕拉德福韦片在耐药性方面的表现, 与其他核苷(酸)类药物、其他作用机制药物的比较情况, 并分析是否存在影响药品获批上市的相关不利风险

### 1、甲磺酸帕拉德福韦片在耐药性方面的表现

核苷(酸)类药物的疗效强弱与 HBV DNA 聚合酶结合能力高度相关, 当 HBV DNA 聚合酶氨基酸序列所发生的改变影响空间构象将会导致结合能力降低并发生耐药现象。核苷(酸)类药物抑制病毒复制的作用越强、越快, 则产生耐药的可能性就越低。甲磺酸帕拉德福韦片属于核苷酸类药物, 同时肝靶向性效应能使其活性代谢产物浓集于肝脏, 药物抗病毒效力强, 能完全抑制病毒复制, 耐药性发生的可能性极低。

甲磺酸帕拉德福韦片在 I、II、III 期临床试验中未发现耐药性的问题, 甲磺酸帕拉德福韦片的 III 期 48 周统计分析报告显示 48 周治疗甲磺酸帕拉德福韦片和 TDF 组均未检测到耐药突变。核苷酸类药物防止耐药发生的关键因素之一是药物抑制病毒复制的能力, 甲磺酸帕拉德福韦片是阿德福韦酯片的肝靶向性前药, 阿德福韦酯片由于临床应用中发生的安全性问题仅获批了次疗效剂量 (ADV 10mg) 作为治疗剂量, 其抗病毒效力低, 因此在临床应用中可见耐药发生。甲磺酸帕拉德福韦片通过肝靶向技术对活性产物阿德福韦进行修饰, 可将其活性成份浓集于肝脏, 在增加肝内活性产物浓度的基础上大大降低了非靶器官组织的暴露量实现增效减毒。独立第三方统计公司公布的 III 期 48 周统计分析报告表明, 甲磺酸帕拉德福韦片具有优异的有效性和安全性数据, 能迅速并完全抑制病毒复制, 耐药发生的可能性极低。国内外临床试验中累计使用本品人数约 1,500 人, 均无耐药事件报告。

### 2、与其他核苷(酸)类药物、其他作用机制药物在耐药性方面的比较情况

甲磺酸帕拉德福韦片与其他核苷(酸)类药物、其他作用机制药物的耐药表现比较情况如下表所示:

药品类别		临床试验剂量	耐药表现
核苷酸类	甲磺酸帕拉德福韦片	45mg	已完成的 I、II、III 期临床试验中均无耐药

药品类别		临床试验剂量	耐药表现
药物			事件报告
	富马酸替诺福韦二吡呋酯 (TDF)	300mg	文献报道, 用药 8 年或以上, 未见耐药相关报告
	丙酚替诺福韦 (TAF)	25mg	上市超过 5 年, 未见耐药性相关报道
	艾美酚胺替诺福韦片 (TMF)	25mg	上市仅 1 年, 未见耐药性相关报道
	阿德福韦酯片 (ADV)	10mg	1-4 年耐药发生率 0%, 3%, 11%, 18%。药物获批时, 出于对药物安全性考量, ADV 以“次疗效剂量”获批上市。临床应用中不能达到满意的有效治疗效果, 抗病毒能力弱, 故可见耐药发生
核苷类药物 <sup>注</sup>	恩替卡韦 (ETV)	0.5mg	1-4 年耐药发生率分别为 0.2%, 0.5%, 1.2%, 1.2%
	拉米夫定 (LAM)	100mg	1-4 年累计耐药发生率分别为 24%, 38%, 49%, 67%
干扰素		-	无耐药报告
其他作用机制药物		-	尚无药物获批上市, 无耐药报告

注: 核苷类药物因为耐药基因屏障低导致耐药发生率高

数据来源: 弗若斯特沙利文分析

由上表可见, 干扰素和核苷酸类一线药物均无耐药报道。核苷类抗病毒药物耐药性的产生, 与药物的抗病毒能力以及药物对耐药位点的耐受性有关。TDF 耐药屏障很高, 需要同时出现 4 个位点的突变才会产生耐药, 目前无耐药报道。而 ETV 出现 3 个位点的变异就会出现耐药, 1-4 年耐药发生率分别为 0.2%、0.5%、1.2%、1.2%。甲磺酸帕拉德福韦片与 TDF 同为核苷酸类药物且其抗病毒能力相当, 具有满意的药物抑制病毒复制的能力, 目前未发现耐药性。

### 3、不存在影响药品获批上市的相关不利风险

甲磺酸帕拉德福韦片至今无耐药事件报道, 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, 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, 满足批准上市要求, 不存在影响药品获批上市的相关不利风险。

(二) 发行人与药监局就甲磺酸帕拉德福韦片的主要沟通情况, 并说明是否存在影响药品研发推进及注册获批的重大不利事项

#### 1、发行人与药监局就甲磺酸帕拉德福韦片的主要沟通情况

2019 年 5 月, 发行人完成甲磺酸帕拉德福韦片 II 期临床试验后, 对 III 期临

床试验方案设计中阳性对照药选择和非劣效界值问题向 CDE 提交了沟通交流会议申请,并于 2019 年 8 月收到 CDE 书面回复。CDE 的反馈意见及发行人对 CDE 反馈意见的实施情况具体如下:

项目	具体沟通问题	CDE答复	完成情况
<p><b>(一) 临床专业</b></p> <p>1、关于对照药,继续选择 TDF 作为 III 期临床试验的阳性对照用药</p> <p>2、关于非劣效界值,建议结合阳性对照药情况确定,如果选择富马酸替诺福韦二吡呋酯片,建议取值在-10%以内。受试者试验组:对照组分配比例请自行确定</p> <p>3、III期临床试验设计其他关键要素请参考《慢性乙型肝炎治疗药物临床试验技术指导原则》</p> <p>4、有效性指标采用血清HBV DNA (PCR法)检测不到或低于检测下限的受试者百分比作为主要疗效指标的临床终点</p>	<p>基于TDF为一线推荐药物同时也是本产品II期临床试验采用的对照药物,公司建议II期临床试验结束后,继续沿用TDF作为III期临床试验的阳性对照用药。依据CDE两个部门对非劣效界值的各自回复,发行人于2019年9月前往CDE进行现场咨询,说明公司根据非劣效临床试验统计学考虑和非劣效设计临床试验指导原则,以及对已上市同类产品进行非劣效界值计算,并经临床专家和统计专家讨论,认为采用-12%为非劣效界值临床可以接受。在此条件下计算所得样本量已达900例,对安全性和疗效的评价已经比较充分,得到CDE专家的认可,在III期临床试验申报资料中提交了“甲磺酸帕拉德福韦片非劣效界值的确定依据”,同时方案中采用非劣效界值-12%进行设计,并顺利取得III期临床试验批件</p>	同意	<p>已完成,采用TDF作为III期临床试验的阳性对照用药,本试验分别以20 IU/ml、29 IU/ml和69 IU/ml作为检测下限进行了统计学分析,达到主要及次要临床终点,同时满足非劣效界值-10%</p>
<p><b>(二) 统计专业</b></p> <p>申请人需要提供设定非劣效界值为-12%的依据</p>			
<p><b>(三) 临床药理专业</b></p> <p>建议申请人进行中国人体药代动力学研究以首先评估本品种族差异情况</p>	<p>关于I期临床试验中已完成相应的研究及评估</p>	同意	已完成
<p><b>(四) 药学专业</b></p> <p>请参照药品审评中心网站发布的《创新药(化学药)III期临床试验药学研究信息指南》评估现有研究资料是否支持III期临床试验,重新提出药学专业沟通交流。需提供较为详细的原料药及制剂研究资料后并提出具体的药学沟通问题</p>	<p>关于药学研究资料的补充</p>	<p>不用再提交沟通交流,制剂提交补充申请时提交药学研究资料即可</p>	<p>已完成,收到书面回复之后,公司于2019年9月到CDE进行现场咨询,说明本品药学研究情况,并已在制剂提交补充申请时提交药学研究资料</p>

为满足批准上市要求,发行人与 CDE 关于甲磺酸帕拉德福韦片针对治疗慢性乙型肝炎获批开展 III 期非劣效临床试验<sup>2</sup>达成的共识为:采用 TDF 作为 III 期临床试验的阳性对照用药,并满足有效性指标的非劣效界值-12%,血清 HBV DNA (PCR 法)检测不到或低于检测下限的受试者百分比作为主要疗效指标,

<sup>2</sup> 非劣效性试验是一种随机对照临床试验 (RCT)。在这种试验中,研究者将一种新的治疗方法与一种标准的有活性的疗法(而不是与安慰剂或不进行治疗的对照组)进行比较。当预期一种新药与对比药有相似有效性但同时能提供某些比对照药优越之处时,可以采用非劣效性试验,在乙肝药物研发中较为普遍。

以 20 IU/ml、29 IU/ml 和 69 IU/ml 作为检测下限对结果进行了统计学分析。根据独立第三方统计公司公布的甲磺酸帕拉德福韦片 III 期 48 周统计分析报告，甲磺酸帕拉德福韦片针对治疗慢性乙型肝炎与 TDF 疗效相当，临床试验达到了主要和次要疗效终点。同时，甲磺酸帕拉德福韦片在肾脏、骨骼、血脂等安全性数据方面优于 TDF，满足批准上市要求。

## 2、是否存在影响药品研发推进及注册获批的重大不利事项

根据 CDE 发布的《药品技术审评原则和程序》，新药生产上市注册申请应根据药物临床研究结果、药品上市阶段的质控要求对产品的安全性、有效性和质量可控性进行全面评价。

甲磺酸帕拉德福韦片 III 期临床试验结果显示：本品达到了主要疗效终点和主要疗效指标，与 TDF 疗效相当，对乙肝病毒具有很强的抑制能力。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。

质量控制：本品严格按照 ICH 的要求建立质量控制标准，确保药品使用过程的稳定性和质量均一性，并已完成了商业化批次的工艺验证，验证结果显示，本品生产工艺稳定，质量可控，符合 CDE 相关指南的要求。

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具备 NDA 申报条件，根据独立第三方统计公司公布的 III 期 48 周统计分析报告，甲磺酸帕拉德福韦达到主要和次要临床终点，预计 2023 年初提交 NDA 申请，不存在影响研发推进或注册获批的重大不利事项。

### 问题 1.2

根据问询回复，甲磺酸帕拉德福韦化合物结构专利已过保护期，目前 LGND 对发行人许可专利系用于保护原料药生产工艺及工艺参数，亦将于 2025 年到期。除此之外，发行人拥有三项自主申请的晶形、制备等相关专利。

请发行人说明：（1）截至目前国内是否存在其他关于帕拉德福韦相关化合物的研发管线，发行人关于晶形、制备等相关专利是否存在较高壁垒，化合物结构和原料药相关专利到期事项对发行人产品未来商业化的不利影响，并根据实际情

况补充完善重大事项提示相关内容；（2）收入预估表中认定发行人产品 2030 年才可能会面对仿制药竞争的依据是否充分和审慎。

请发行人律师就问题（1）核查并发表明确意见。

## 【回复】

### 一、发行人说明事项

（一）截至目前国内是否存在其他关于帕拉德福韦相关化合物的研发管线，发行人关于晶形、制备等相关专利是否存在较高壁垒，化合物结构和原料药相关专利到期事项对发行人产品未来商业化的不利影响，并根据实际情况补充完善重大事项提示相关内容

#### 1、截至目前国内不存在其他关于帕拉德福韦相关化合物的研发管线

根据凯华公司与 LGND 签订的《许可协议》及《经修订和重述的许可协议》、发行人与凯华公司签订的《新药 Pradefovir 和 MB07133 技术开发合作协议》、发行人收购凯华公司的协议，发行人享有甲磺酸帕拉德福韦相关化合物在中国（含港澳台地区）区域内的独占许可使用权，国内不存在其他关于甲磺酸帕拉德福韦相关化合物的研发管线。

根据 CDE 药物临床试验登记与信息公示平台、药智数据库数据管理系统的检索结果，处于临床阶段的产品中不存在其他关于甲磺酸帕拉德福韦相关化合物的在研产品。

#### 2、发行人关于晶形、制备等相关专利存在较高壁垒

##### （1）晶型专利列示具有保护性

##### 1) 发行人取得的晶型专利

甲磺酸帕拉德福韦片获得授权的晶型专利及其保护情况如下：

取得方式	专利号	保护范围简介	到期日期
原始取得	ZL201210344333.7	Pradefovir API 晶型、制备工艺关键控制点、应用	2032年9月
原始取得	ZL202010376833.3	甲磺酸帕拉德福韦其它多种 API 晶型及其应用	2040年5月
原始取得	AU2022100062	Crystal form for treating liver disease and use thereof	2028年11月

发明专利 ZL201210344333.7 包含 Pradefovir 原料药晶型的应用，ZL202010376833.3、PCT/AU2022100062 为甲磺酸帕拉德福韦其它多种 API 晶型及其应用。发行人除对甲磺酸帕拉德福韦已经采用的晶型和制备工艺进行专利保护外，从稳定性、生物利用度方面深入研究了其它多种不同晶型，保护了可能挑战代替已采用晶型的其它 5 种新晶型。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。

从现有技术来看，以上晶型专利具有较高的技术壁垒。主要体现在以下两方面：第一，发行人用 80 多种方法筛选了现有技术可以得到的新晶型，在前述 6 种不同晶型外得到甲磺酸帕拉德福韦新的晶型或得到的新晶型制剂达到与创新同等治疗效果的可能性较低；第二，发行人选用的晶型为工业化常用的溶剂，后续即使出现新的技术手段能绕开发行人专利获得新晶型且该晶型达到同样治疗效果，其难度大、成本高。

## 2) 晶型专利保护较高，提高开发门槛和成本

对于同一药物分子，其不同的晶型具有不同的结构和能量特征，因而具备不同的固态理化性质（如溶解性、稳定性、机械性质等）。这些因素都将直接影响到药物的溶解度或溶出速度，使生物利用度产生明显差异并进而影响疗效和安全性，其中片剂对晶型的要求尤为严苛。创新药研发的周期长，一款新药进入上市阶段后保护期较短，晶型保护延长保护期已成为创新药普遍采用的策略。以同行业上市公司为例：贝达药业此前在投资者平台上披露，埃克替尼的通式化合物专利将于 2023 年 3 月到期。除通式化合物专利外，埃克替尼还受晶型、制备方法等多方面专利保护。微芯生物亦在投资者互动平台表示，西达本胺的化合物专利将于 2023 年 7 月到期，但公司已在全球获得 23 项发明专利授权，构成了完善的专利保护网络，化合物专利到期后其他专利依旧能够对西达本胺形成良好的专利保护。

## 3) 晶型的保护案例

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，富马酸替诺福韦二吡呋酯（TDF）、丙酚替诺福韦（TAF）、恩替卡韦（ETV）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。鉴于 TDF、ETV 和 TAF 除国内化合物专利外无晶型专利的有效保护，导致仿制药在化合物专利到期后迅速出现首仿药物上市销售的情况。具体情况如下表所示：

名称	原研药物国内上市时间	国内首仿药物上市时间	国内化合物专利	国内化合物专利到期时间	国内晶型专利	到期时间
ETV	2005 年 3 月	2010 年 1 月	无 <sup>1</sup>	无	无	无
TDF	2008 年 8 月	2017 年 6 月	无 <sup>1</sup>	无	无	无
TAF	2016 年 11 月	2021 年 7 月	01813161.1 200410097845.3	2021 年 7 月	无 <sup>2</sup>	无
TMF	2021 年 6 月	/	201380039212.4	2033 年 7 月	201410349141.4	2034 年 7 月

注 1：经法院判决 ETV 和 TDF 的专利在中国专利全部无效

注 2：TAF 在中国的晶型专利自 2014 年开始实质审查至今未获批

在美国，丙酚替诺福韦（TAF）仍然无仿制药获批上市销售，可能的原因之一一是海外的晶型专利未过期，具体情况如下：

名称	原研上市时间	美国首仿药物上市时间	国外晶型专利公开号	到期时间
TAF	2016 年 11 月	无	US8754065B2	2032 年 8 月

经过公开信息渠道查询，雷尼替丁、甲磺酸伊马替尼、达格列净、特班布林、培哚普利精氨酸盐、克立硼罗等药品均通过晶型保护专利有效延长了药品专利保护期，晶型专利具有一定保护作用。

## （2）制备专利具有一定保护作用

甲磺酸帕拉德福韦片获得授权的制备专利及其保护情况如下：

取得方式	专利号	保护范围简介	到期日期
原始取得	ZL201210344333.7	Pradefovir API 晶型、制备工艺关键控制点、应用	2032/9/16
原始取得	ZL201310349522.8	Pradefovir 制药用用途及配方控制等	2033/8/11

### 1) 专利 ZL201210344333.7 的保护作用

发明专利 ZL201210344333.7 包含 Pradefovir 原料药制备工艺关键控制点的应用，从现有技术来看，制备专利具有较高的技术壁垒，主要体现在制备方法采用工业化常用的溶剂和经济的制剂手段，制备成本较低，仿制难度较高，具有很高的市场竞争性。

## 2) 专利 ZL201310349522.8 的保护作用

发明专利 ZL201310349522.8 为发行人根据该药品临床应用开发的甲磺酸帕拉德福韦片在不同人群中的应用，通过对药品的使用、包装、剂型和制剂配方来展开保护，还包括了对联合用药的专利保护。该专利与晶型专利配合，提高专利保护壁垒。

### (3) 专利律师意见

根据北京邦信阳专利商标代理有限公司出具的《甲磺酸帕拉德福韦和 MB07133 药品项目专利尽职调查报告》，发行人关于甲磺酸帕拉德福韦项目的专利布局基本完整，可以覆盖与该药品项目相关的主要目标方案。

发行人拥有的独占许可权和三项自主申请的晶形、制备等相关专利，可有效提升潜在仿制药品的仿制难度和仿制成本，有效提升潜在仿制药品的晶型原料药、制剂（包括配方和剂量）和药品使用等的设计难度。同时，发行人正在申请保护其质量控制的检测方法、特殊杂质组成等方面的专利，共同加大潜在仿制药通过一致性评价的难度。

### (4) 发行人关于晶形、制备等相关专利存在较高壁垒

综上所述，同一药物的不同晶型在外观、溶解度、熔点、溶出度、生物有效性等方面可能会有显著不同，从而影响了药物的稳定性、溶解度、生物利用度及疗效，该种现象在口服固体制剂方面表现得尤为明显。发行人关于甲磺酸帕拉德福韦的晶形、制备等相关专利存在较高的壁垒，预计甲磺酸帕拉德福韦片的晶型专利到期前，短时间内较难出现仿制。为了更进一步提升甲磺酸帕拉德福韦专利壁垒，发行人自主研发并申请了申请号为 CN202010632867.4 的发明专利，此专利申请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。截至 2022 年 9 月 20 日，该专利正在申请过程中。

## 3、化合物结构和原料药相关专利到期事项对发行人产品未来商业化的不利影响，并根据实际情况补充完善重大事项提示相关内容

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”中补充和更新披露如下：

“

**（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。

”

## （二）收入预估表中认定发行人产品 2030 年才可能会面对仿制药竞争的依据是否充分和审慎

发行人除对甲磺酸帕拉德福韦片已经采用的晶型和制备工艺进行专利保护外，从稳定性、生物利用度方面深入研究了其它多种不同晶型，保护了可能替代已采用晶型的其它 5 种新晶型。相关专利用于保护甲磺酸帕拉德福韦片 6 种不同晶型及其制备方法、工艺参数。发行人申请的晶型及制备专利具有较高的技术壁垒，是目前尝试的数十种方案中最优的结果，发行人针对甲磺酸帕拉德福韦片授权关于晶型、制药用途的专利最早将于 2032 年 9 月到期。

发行人审慎考虑核心产品甲磺酸帕拉德福韦片的临床试验进度，预计产品可在 2024 年获批上市，根据《中华人民共和国药品管理法实施条例》第二次修订稿，“第三十三条 国务院药品监督管理部门根据保护公众健康的要求，可以对药品生产企业生产的新药品种设立不超过 5 年的监测期；在监测期内，不得批准其他企业生产和进口。第三十四条 国家对获得生产或者销售含有新型化学成分药品许可的生产者或者销售者提交的自行取得且未披露的试验数据和其他数据实施保护，任何人不得对该未披露的试验数据和其他数据进行不正当的商业利用。自药品生产者或者销售者获得生产、销售新型化学成分药品的许可证明文件之日起 6 年内，对其他申请人未经已获得许可的申请人同意，使用前款数据申请生产、销售新型化学成分药品许可的，药品监督管理部门不予许可”。发行人预计甲磺酸帕拉德福韦片在 2029 年可能会有少量仿制药可以绕开公司的晶型专利保护并在相对高成本制造要求下获批上市。

综上，公司基于谨慎性考量，已调整收入预估表中认定发行人产品 2029 年可能会面对少量仿制药竞争，并调整估值模型渗透率的推测，详见本问询回复“问题 1.4”之“一、发行人说明事项”之“（一）对在研产品未来渗透率、价格以及收入的预测是否审慎合理，并按照《科创板股票发行上市审核问答》问题 8 的要求对预计市值进行审慎测算，删除审慎性不足的相关信息披露”之“1、甲磺酸帕拉德福韦片市场空间估算”相关内容。另一方面，依据《关于推动药品集中带量采购工作常态化制度化开展的意见》，“对一致性评价尚未覆盖的药品品种，要明确采购质量要求，探索建立基于大数据的临床使用综合评价体系。”若仿制药不到三家的情况可能不会面临集中采购，因此仿制药不一定快速形成竞争或导致

核心产品产生断崖式的下滑，只有在仿制药集采的情况下才会可能对创新药物产生实质性的冲击和不利影响。

## 二、发行人律师的核查程序及核查意见

### （一）核查程序

就问题（1），发行人律师主要履行了以下核查程序：

1、对发行人商务拓展部技术总监进行访谈，了解国内其他关于帕拉德福韦相关化合物的研发管线情况；

2、对发行人董事长、商务拓展部技术总监进行访谈，了解发行人关于晶形、制备等专利布局情况及专利壁垒，了解化合物结构和原料药相关专利到期事项对发行人产品未来商业化的影响；

3、查阅发行人取得的专利证书、专利申请受理通知书、专利权利要求书，以及在研产品的药物临床试验批件等研究进度相关资料；

4、查阅北京邦信阳专利商标代理有限公司出具的《甲磺酸帕拉德福韦和 MB07133 药品项目专利尽职调查报告》；

5、查阅凯华公司与 LGND 签订的《许可协议》及《经修订和重述的许可协议》、发行人与凯华公司签订的《新药 Pradefovir 和 MB07133 技术开发合作协议》、发行人与 Morningside Venture 签署之收购凯华公司的协议；

6、检索药物临床试验登记与信息公示平台、药智数据库数据管理系统；

7、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，截至目前，国内不存在其他关于帕拉德福韦相关化合物的研发管线，发行人关于晶型、制备等相关专利存在较高壁垒，化合物结构和原料药相关专利到期事项可能会对发行人产品未来商业化产生不利影响。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”中补充和更新披露甲磺酸帕拉德福韦片、注射用 MB07133、富马酸海普诺福韦片专利到期的风险。

### 问题 1.3

根据问询回复，1) 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；核苷（酸）类药物难以清除 HBsAg、无法清除 cccDNA；2) 中国核苷（酸）类药物市场规模占中国乙肝药物总体市场规模比例从 2016 年的 82.16% 预计将于 2030 年下滑至 25.40%；3) 发行人预测，2024 年-2028 年甲磺酸帕拉德福韦片销售收入分别为 0.94 亿元、5.55 亿元、12.33 亿元、23.43 亿元、29.48 亿元。

请发行人说明：（1）梳理国内外目前致力于实现功能性治愈和完全治愈的乙肝已上市或在研药物、作用机制、研发进展、研发企业等基本情况，上述药品的研发推进对乙肝治疗药物市场格局带来的影响，是否将导致核苷（酸）类药物的市场空间发生重大不利影响；（2）除发行人产品外，国内外最新核苷（酸）类药物的研发状况，是否存在有效性、安全性、耐药性、用药频次和周期方面等可能显著优于发行人产品的在研项目，核苷（酸）类药物是否已经并非为乙肝治疗领域的主流研发方向；（3）国内目前针对不同阶段乙肝治疗的主流诊疗方案和指南、乙肝治疗存在哪些未被满足的临床需求、各类主流药物的优劣势和近年来的销售数据、变化原因、核苷（酸）类药物市场渗透率预计显著下降的主要原因；（4）TAF、TMF 上市后的销售情况，甲磺酸帕拉德福韦片相较于核苷（酸）类最新药物 TAF、TMF 在有效性、安全性、耐药性、用药频次和周期、市场推广方面的竞争优劣势；（5）结合目前核苷（酸）类难以实现功能性治愈、核苷（酸）类药物已上市产品及在研产品竞争情况以及多款核苷（酸）类药物进入医保目录等因素，进一步分析甲磺酸帕拉德福韦片的临床价值、市场空间以及发行人主营业务或产品是否满足市场空间大的相关要求。

### 【回复】

## 一、发行人说明事项

(一) 梳理国内外目前致力于实现功能性治愈和完全治愈的乙肝已上市或在研药物、作用机制、研发进展、研发企业等基本情况，上述药品的研发推进对乙肝治疗药物市场格局带来的影响，是否将导致核苷（酸）类药物的市场空间发生重大不利影响

### 1、梳理国内外目前致力于实现功能性治愈的乙肝已上市或在研药物、作用机制、研发进展、研发企业等基本情况

#### (1) 国内外目前致力于实现功能性治愈的乙肝已上市或在研药物情况

基于现有新药的研发进展，欧美权威肝病研究学会指出，现阶段慢性乙肝的完全治愈不太可能实现<sup>3</sup>，因此国内外科研企业在通过多种不同机制及不同方案探索功能性治愈乙肝的治疗方法。截至本问询回复出具日，国内外抑制乙肝病毒且上市的药物包括核苷（酸）类药物和干扰素类药物，其他靶点或机制的功能性治愈药物均在研究阶段，主要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、乙肝免疫疗法（包括治疗性乙肝疫苗、其他免疫疗法等）机制等药物，希望从乙肝感染的各个环节实施干预<sup>4</sup>，通过不同功能靶点药物联合用药探索使乙肝感染患者达到功能性治愈，具体情况如下所示：

---

<sup>3</sup> 2016 年 9 月，美国肝病研究学会（AASLD）和欧洲肝脏病学会（EASL）组织召开了关于慢性乙肝治疗点的研讨会。该会议内容于 2017 年由 Anna S. Lok 教授作为通讯作者同时发表在全球肝病治疗领域权威杂志《Hepatology》及《Journal of Hepatology》上

<sup>4</sup> Georgia-Myrto Prifti , Dimitrios Moianos , Erofili Giannakopoulou, Vasiliki Pardali, John E Tavis , Grigoris Zoidis. Recent Advances in Hepatitis B Treatment. *Pharmaceuticals*, 2021

药品类别	作用机制	研发进展及研发企业
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	海外仅有 1 家药企有处于临床阶段的在研项目，系 Hepatera 公司开发的 Hepcludex (Bulevirtide)项目，已进入 II 期临床试验阶段，于 2016 年 9 月首次公示；中国有 2 家药企有处于临床阶段的在研项目，分别是华辉安健（北京）生物科技有限公司的 HH-003 注射液、HH-006 注射液，已分别进入 II 期、I 期临床试验，先后于 2021 年 9 月、2022 年 3 月首次公示上海贺普生物科技有限公司的贺普拉肽，已进入 II 期临床试验，于 2021 年 3 月首次公示
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	海外有 5 家药企有处于临床阶段的在研项目，临床进度最快的项目是 GSK 公司开发的 GSK-3228836 项目，已进入 II 期临床试验阶段，于 2016 年 12 月首次公示；中国有 5 家药企有处于临床阶段的在研项目，临床进度最快的项目是 GSK 公司开发的 GSK-3389404 项目，已进入 II 期临床试验阶段，于 2018 年 5 月首次公示
核衣壳组装调节剂	主要分为两类，I 类是核蛋白异构调节剂，可导致非衣壳核蛋白多聚体的错误组装，减少 HBV 核衣壳的形成；II 类是衣壳组装调节剂，可以加速衣壳组装并形成形态学上正常的衣壳	海外有 8 家药企有处于临床阶段的在研项目，临床进度最快的项目是 Jassen 公司开发的 JNJ56136379 项目，已进入 II 期临床试验阶段，于 2017 年 12 月首次公示；中国有 9 家药企有处于临床阶段的在研项目，临床进度最快的项目是广东东阳光药业有限公司开发的甲磺酸莫非赛定胶囊项目，已进入 IIIa 期临床试验，于 2021 年 12 月首次公示
HBsAg 分泌抑制剂	HBsAg 抑制剂包括两种，一种作用机理是抑制蛋白的翻译，减少 HBsAg 的生成；另一种作用机理是阻止 HBsAg 的释放，减少血清中 HBsAg 的含量。在慢性 HBV 感染中，携带 HBV 表面抗原的亚病毒颗粒的高比率是提高有效免疫反应和随后清除病毒的主要障碍	海外有 1 家药企有处于临床阶段的在研项目，系 Replicor 公司开发的 REP 2139 和 REP 2165 项目，均已进入 II 期临床试验阶段，且均于 2015 年 10 月首次公示；中国有 3 家药企有处于临床阶段的在研项目，临床进度最快的项目是福建广生堂药业股份有限公司开发的 GST-HG131 片项目，已进入 I 期临床试验，于 2020 年 8 月首次公示
乙肝免疫疗法	乙肝免疫疗法的主要作用方式为靶向人体免疫系统攻击 HBV 病毒。在慢性乙肝病毒感染中，T 细胞反应功能失调；然而，一部分个体在持续的 HBsAg 的减少之下，其 HBV 特异的 T 细胞功能可以获得提升，从而可以持续获得对病毒的长期免疫控制	海外有 22 家药企有处于临床阶段的在研项目，临床进度最快的项目是 Abivax 公司开发的 HerberNasvac (ABX-203)项目，已进入 II/III 期临床试验阶段，于 2014 年 9 月首次公示；中国有 10 家药企有处于临床阶段的在研项目，临床进度最快的项目是江苏孟德尔基因科技有限公司开发的治疗用（合成肽）乙型肝炎疫苗项目，已进入 III 期临床试验，于 2021 年 4 月首次公示

数据来源：弗若斯特沙利文分析、Clinical Trials、CDE 官网

由上表可见,由于乙肝病毒复制的复杂性及感染后产生的 cccDNA 难以从体内彻底清除,全球科研机构均在积极探索和尝试不同机理或机制下达到功能性治愈的治疗方案,具有重大意义。目前针对功能性治愈共有 5 种治疗方案,但均未有产品获批上市,其中病毒进入抑制剂共有 3 个在研产品,国内有其中 2 个产品;病毒转录抑制剂/RNA 干扰 (RNAi) 共有 10 个在研产品,国内有其中 5 个产品;核衣壳组装调节剂共有 17 个在研产品,国内有其中 9 个产品;HBsAg 分泌抑制剂共有 4 个在研产品,国内有其中 3 个产品;乙肝免疫疗法共有 32 个在研产品,国内有其中 10 个产品,目前没有能够单药或联合用药实现功能性治愈的产品上市。同时根据药渡数据库等公开信息检索,现有的全新靶点药物研发并不顺利,数十项慢性乙肝全新靶点药物在 II 期临床阶段或更早阶段因为各种原因便终止了研究,自 2021 年 6 月至 2022 年 6 月全球就有多个项目在临床阶段终止,2022 年 3 月 Aligos Therapeutics 宣布停止其反义寡核苷酸 (ASO) 候选药物 ALG-020572 开发,2021 年 11 月 Enanta Pharmaceuticals 宣布将终止 EDP-721 (一种口服 HBV RNA 去稳定剂) 的临床开发,2021 年 9 月 Assembly Biosciences 宣布乙肝药物 ABI-H2158 由于肝毒性停止 II 期临床研究,2021 年 6 月多家公司的 RNA 药物,例如 ARC-520、ARC-521、AB-506 和 ARB-1740 化合物都因潜在安全问题而终止临床研究。发行人自主开发的 HBV 核衣壳蛋白装配抑制剂具有抑制病毒生命周期的早期和晚期步骤的双重作用机制,有望通过和自研的核苷酸类药物联用探索功能性治愈乙肝的治疗方案,目前该产品已提交 IND 并获受理。

## (2) 2022 年欧肝会报道的乙肝药物可能达到功能性治愈的案例

产品名称	公司	产品类型	临床阶段	最新公布进展
VIR-3434	Vir Biotechnology	乙肝免疫疗法	2022年9月进入II期临床试验	75mg VIR-3434治疗组观察到最显著、最持久的HBsAg (降低300mg VIR-3434的实验数据暂未提供), 6mg、18mg治疗组最低点时平均HBsAg下降幅度分别为1.30、1.27 log <sub>10</sub> IU/mL。试验过程中发生了10起不良事件,均为1级或2级
VIR-2218	Alnylam、Vir Biotechnology 和腾盛博药	病毒转录抑制剂/RNA干扰	2022年7月进入II期临床试验	接受2剂方案和接受6剂方案的参与者的HBsAg降低>1 log <sub>10</sub> IU/mL,且6剂方案的平均HBsAg降幅更大、维持时间更长,且治疗过程中均未发生严重的不良事件。初步数据验证

产品名称	公司	产品类型	临床阶段	最新公布进展
				了更长的VIR-2218治疗持续时间将带来更显著、持久的HBsAg降低
ZM-H1505R	上海挚盟医药	核衣壳组装调节剂	2022年8月进入II期临床试验	按照每日一次口服给药ZM-H1505R，并连续28天，具有良好的安全性与耐受性。它可以使慢性乙肝受试者的血清中HBV DNA和HBV pgRNA水平显著下降
GSK3228836	GSK和Ionis Pharmaceuticals	病毒转录抑制剂/RNA干扰	2021年2月进入II期临床试验	IIb期结果显示，在负荷剂量24周的治疗后，无论是否联合核苷酸类似物，均有将近30%HBsAg转阴率，该结果接近优势人群PegIFN联合核苷酸类似物治疗48周32.8%的疗效。但两项II期研究也均显示GSK836停药或减量后HBsAg会出现回升，GSK836的持久疗效有待进一步研究

2022年欧洲肝脏研究年会（EASL2022）已发表的慢性乙肝创新药物开发最新进展公布的信息显示 GSK 和 Ionis Pharmaceuticals 联合开发的 GSK836 项目是目前临床效果和进度较为领先的功能性治愈乙肝药物，GSK836 项目的 IIb 期中期进展显示 GSK836 在对初治和经治（核苷类）受试者中，让乙肝表面抗原消失和 HBV DNA 检测不到分别实现了单药 29% 和 28%。但两项 II 期研究也均显示 GSK836 停药或减量后 HBsAg 会出现回升，此次 IIb 期临床试验观察的是 24 周的结果，对于用药效果的持久性还需再评估和进一步研究。在安全性方面，两个队列中出现严重不良事件的患者比例分别为 3% 和 4%，与治疗相关的小于 1%。目前 GSK836 项目处于静止状态，是否会进一步推进单药或联用临床方案，甚至开发新一代产品仍然有待验证。

### （3）补充风险披露

发行人已在《招股说明书》“重大事项提示”之“三、核心在研产品研发及商业化相关的风险”之“（三）中国乙肝病毒携带者人数持续下降，乙肝药物市场规模已连续多年下滑，乙肝药物市场竞争激烈的风险”及“第四节 风险因素”之“二、经营风险”之“（二）中国乙肝病毒携带者人数持续下降，乙肝药物市场规模已连续多年下滑，乙肝药物市场竞争激烈的风险”中补充和更新披露如下：

“

(三) 中国乙肝病毒携带者人数持续下降，乙肝药物市场规模已连续多年下滑，乙肝药物市场竞争激烈的风险

……

公司的核心产品甲磺酸帕拉德福韦片、富马酸海普诺福韦片属于核苷（酸）类的乙肝治疗药物，目前尚无一种药物单独使用可以治愈乙肝，核苷（酸）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。现阶段已有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、乙肝免疫疗法等不同机制在内的多种新型在研药物，希望从乙肝感染的各个环节实施干预，通过不同功能靶点药物联合用药探索使乙肝感染患者达到功能性治愈。若新型在研的乙肝治疗药物在临床试验中实现了超越现有核苷（酸）类药物的药效且不需要和核苷（酸）类药物联合用药，并且成功经过国家药监局批准正式上市，将对包括公司核心产品甲磺酸帕拉德福韦片在内的核苷（酸）类乙肝治疗药物产生较大的竞争优势，从而对公司核心产品甲磺酸帕拉德福韦片的市场定价以及市场份额造成较大的不利影响。若公司不能及时成功研发并商业化更具市场竞争力的新型乙肝治疗药物，公司的整体销售收入以及盈利情况将受到较大的负面影响。

”

发行人已在《招股说明书》“重大事项提示”之“三、核心在研产品研发及商业化相关的风险”之“(二) 中国乙肝病毒携带者人数持续下降，乙肝药物市场规模已连续多年下滑，乙肝药物市场竞争激烈的风险”及“第四节 风险因素”之“二、经营风险”之“(二) 中国乙肝病毒携带者人数持续下降，乙肝药物市场规模已连续多年下滑，乙肝药物市场竞争激烈的风险”中补充和更新披露如下：

“

……

若功能性治愈乙肝治疗药物成功经过国家药监局批准正式上市，将对核苷

(酸)类乙肝治疗药物产生预计不超过 30%<sup>5</sup>的市场份额影响,从而对公司核心产品甲磺酸帕拉德福韦片、富马酸海普诺福韦片、及 XTYW001 的市场空间造成不利影响。

”

2、暂无可实现功能性治愈和完全治愈的乙肝药物上市,未来该类药物开发成功将有望扩大乙肝治疗药物市场规模,但不会导致核苷(酸)类药物的市场空间发生重大不利影响

截至本问询回复出具日,全球尚无一种药物单独使用可以治愈乙肝。根据国内外《慢性乙型肝炎防治指南(2019版)》和《慢性乙型肝炎基层诊疗指南(实践版2020)》,核苷(酸)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,乙肝病毒功能性治愈乃至完全治愈需要不同治疗方案的联合治疗,要达到满意的治疗效果,抑制乙肝病毒复制环节必不可少。研究同时显示,最大限度地长期抑制乙肝病毒的复制,可减轻肝细胞炎症坏死及肝脏纤维组织增生,延缓和减少肝功能衰竭、肝硬化失代偿、肝癌和其他并发症的发生,改善患者生命质量,延长其生存时间。核苷(酸)类药物可迅速抑制病毒繁殖,并可较好的维持病毒载量在检测线下,在乙肝功能性治愈或完全治愈的联合治疗方案中不可或缺。借鉴丙肝药物的成功治愈经验,同样是通过多途径、多靶点、多药物联合阻断丙肝病毒的生物学合成。因此,抑制乙肝病毒的复制是实现功能性治愈的重要前提,核苷(酸)类药物具有抗病毒能力强,作用持久性好及耐药性发生率低等优点,是与其他类型药物联用的基础,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核苷(酸)类药物用药未来有可能使乙肝感染患者达到功能性治愈。

根据弗若斯特沙利文数据,随着国内乙肝诊断率的进一步提升,核苷(酸)类药物的使用人群将进一步提升,市场规模将大幅增长。中国乙肝药物市场将从2021年的107.4亿元增长到2030年的723.3亿元,其中核苷(酸)类药物市场将从2021年的85.7亿元增长到2030年的183.7亿元。

---

<sup>5</sup> 30%系根据疗效和临床进度领先的GSK836项目I1b期试验结果显示有近30%的HBsAg转阴率

综上，核苷（酸）类药物市场规模占中国乙肝药物总体市场规模比例预计从2021年的80%下滑至2030年的25%，但整体核苷酸类市场规模绝对值预计将保持稳步增长，故不会导致核苷（酸）类药物的市场空间发生重大不利影响。

（二）除发行人产品外，国内外最新核苷（酸）类药物的研发状况，是否存在有效性、安全性、耐药性、用药频次和周期方面等可能显著优于发行人产品的在研项目，核苷（酸）类药物是否已经并非为乙肝治疗领域的主流研发方向

1、除发行人产品外，国内外最新核苷（酸）类药物的研发状况，暂不存在有效性、安全性、耐药性、用药频次和周期方面等可能显著优于发行人产品的在研项目

截至本问询回复出具日，国外主要在研核苷（酸）类抗乙肝病毒药物在有效性、安全性、耐药性、用药频次和周期方面的情况如下表所示：

药物名称	公司	临床试验所处国家/地区	临床分期	首次公示时间	安全性	有效性	耐药性	III 临床用药频次和周期	临床试验登记号
DA-2802 (Tenofovir Disoproxil Orotate)	Dong-A ST Co Ltd; Janssen	国际多中心，包括韩国、法国、德国、美国等	III	2016/11/18	根据 III 期临床数据，治疗 48 周，严重副作用发生在了 4.9% (3/61) 的受试患者中（头对头 TDF 为 3.3% (2/61)）	根据 III 期临床数据，治疗 48 周，HBV DNA 水平变化值为 $-5.13 \pm 1.40 \log_{10}$ copies/mL（头对头 TDF 为 $-4.97 \pm 1.40 \log_{10}$ copies/mL	无耐药性变异	频次：每日一次，每次 319mg；周期：48 周	NCT02967939
CKD-390(Tenofovir Disoproxil Aspartate)	Caen University Hospital; Enyo Pharma; Janssen	韩国	III	2016/6/20	无公开数据披露			频次：每日一次，每次 308.04mg；周期：24-48 周	NCT02805738

数据来源：弗若斯特沙利文分析，www.clinicaltrials.gov

截至本问询回复出具日，除发行人的两个在研核苷（酸）类药物外，国内在研核苷（酸）类抗乙肝病毒药物在有效性、安全性、耐药性、用药频次和周期方面的情况如下表所示：

药物名称	公司	临床分期	首次公示时间 <sup>产</sup>	安全性、有效性、耐药性、用药频次信息披露情况	当前临床阶段相关登记号
美他卡韦肠溶胶囊	南京长澳制药有限公司	II	2014/8/21	受试者为慢性乙肝患者的剂量探索试验已完成，试验结果未公开披露；受试者为健康者的人体耐受性临床研究已完成，试验结	CTR20131117 CTR20140365

药物名称	公司	临床分期	首次公示时间 <sup>注</sup>	安全性、有效性、耐药性、用药频次信息披露情况	当前临床阶段相关登记号
				果未公开披露。用药频次：每日口服一次，耐药性：未有公开数据披露	
NCO-48F	广东集宝医药技术有限公司	I	2021/4/19	受试者为乙肝患者的临床试验进行中，暂无信息披露；受试者为健康者的临床试验已完成，试验结果未公开披露。用药频次：每日口服一次，耐药性：未有公开数据披露	CTR20210789 CTR20212996
PA1010 片	浙江柏拉阿图医药科技有限公司	I	2020/6/30	受试者为乙肝患者的临床试验进行中，暂无信息披露；受试者为健康者的临床试验已完成，试验结果未公开披露。用药频次：每日口服一次，耐药性：未有公开数据披露	CTR20210894 CTR20200964
替诺福韦十八烷氧乙酯片	欣凯医药化工中间体（上海）有限公司	I	2018/11/8	受试者为健康者的临床试验进行中，暂无信息披露。用药频次：每日口服一次，耐药性：未有公开数据披露	CTR20180848
MBT-131 6 片	北京君科华元医药科技有限公司	I	2022/9/1	受试者为乙肝患者的临床试验进行中，未有公开数据披露	CXHL2200406

注 1：处在临床阶段药品的首次公示时间指 CDE 公示日期

注 2：数据截至 2022 年 9 月 30 日，数据来源于 CDE、弗若斯特沙利文分析

综上，目前国外开展的核苷（酸）类药物研发项目自首次公示时间至今已有较长时间（近 6 年时间）无跟踪报道，且给药剂量相对较高，因此项目存在被中止的可能；国内在研项目大部分处于早期临床阶段，根据已公开披露的临床数据，在研药物的有效性、安全性、耐药性、用药频次和周期方面等未见优于发行人产品的报道。

## 2、核苷（酸）类药物是乙肝治疗领域的主流研发方向

中国乙肝患者人群庞大，临床上可用的抗乙肝药物种类少，患者需要终生服药，安全性有待进一步提高，存在未满足的临床需求。自 1999 年首个抗乙肝病毒核苷（酸）类药物拉米夫定在我国上市以来，核苷（酸）类药物一直是乙肝治疗领域的主力军和主流研发方向。

1) 二十世纪 90 年代末，拉米夫定（LAM）的研发成功开辟了核苷类药物抗病毒的新纪元，为抗乙肝病毒药物的研发提供了崭新的思维。但经过几年的临床应用，拉米夫定的高耐药性和用药不规范限制其临床使用。

2) 2005 年阿德福韦酯片 (ADV) 进入中国市场, 其对乙肝病毒具有抑制作用, 与拉米夫定无交叉耐药。但因其对肾功能和骨骼代谢会有一定影响, 故临床应用并未达到实验中所提示的最佳剂量, 临床应用的剂量仅为每次 10 毫克。所以, 阿德福韦酯片的抗病毒作用不强, 用药后一般需半年才有病毒学反应, 疗效不佳, 目前属于二线治疗药物。

3) 2006 年恩替卡韦片 (ETV) 进入中国市场, 恩替卡韦片具有强大的抗病毒作用和极低的耐药性, 但乙肝病毒需出现 3 个位点的变异即会出现对恩替卡韦片的耐药。临床前及临床研究表明, 恩替卡韦片会增加小鼠肺腺瘤的发生率, 降低肝癌的风险不如核苷酸类药。

4) 2007 年替比夫定 (LdT) 进入中国市场。替比夫定在抗病毒活性和 HBeAg/HBeAb 转换率方面有明显改善。但仍然出现高耐药性, 在用药过程中部分患者会出现肌酸激酶升高, 存在横纹肌溶解症的潜在危险, 不能与干扰素联合应用, 临床应用受到一定限制。

5) 2014 年富马酸替诺福韦二吡呋酯片 (TDF) 进入中国市场, TDF 的耐药性极低, 属妊娠 B 级药, 也是欧美国家推荐的一线用药。但对肾脏和骨骼代谢的影响较大, 故不推荐用于有肾功能不全和钙磷代谢障碍的乙肝患者。

6) 2018 年富马酸丙酚替诺福韦片 (TAF) 进入中国市场, TAF 用量仅为替诺福韦的 1/10 就能发挥相同的抗病毒活性, 有效血药浓度更低且更加稳定, 从而极大地降低了对肾脏的毒性作用和对骨骼代谢的不良影响。

7) 2021 年艾米替诺福韦片 (TMF) 在中国获批上市, 但 III 期临床数据显示有效性的直观数据不如 TDF。

综上, 包括发行人产品在内, 国内外在研的核苷 (酸) 类抗乙肝病毒药物数量为 9 个, 在国内市场上使用的乙肝治疗药物包括阿德福韦、恩替卡韦、替比夫定、TDF、TAF、TMF 6 个, 相较于同类乙肝治疗在研药物, 病毒进入抑制剂共有 3 个在研产品; 病毒转录抑制剂/RNA 干扰 (RNAi) 共有 10 个在研产品; 核衣壳组装调节剂共有 17 个在研产品; HBsAg 分泌抑制剂共有 4 个在研产品; 乙肝免疫疗法共有 32 个在研产品, 核苷 (酸) 类药物仍属于乙肝治疗领域的主流研发方向之一。核苷 (酸) 类药物已经过二十多年的开发, 产品设计和迭代难度

较大，每一代新产品不断完善上一代产品的缺陷，不断开发出疗效好、安全性高的抗乙肝病毒药物，核苷（酸）类药物的使用人群仍为主要人群。同时，核苷（酸）类药物是抑制病毒复制进行慢性乙肝治疗的基础，同类最佳的核苷（酸）类药物将是未来实现功能性治愈联合用药的首选合作产品。故核苷（酸）类药物仍是研发的主流方向之一，并保持较高的市场份额。

（三）国内目前针对不同阶段乙肝治疗的主流诊疗方案和指南、乙肝治疗存在哪些未被满足的临床需求、各类主流药物的优劣势和近年来的销售数据、变化原因、核苷（酸）类药物预计显著下降的主要原因

1、国内目前针对不同阶段乙肝治疗的主流诊疗方案和指南、乙肝治疗存在哪些未被满足的临床需求

（1）国内目前针对不同阶段乙肝治疗的主流诊疗方案和指南

目前治疗乙肝病毒的药物主要是针对乙肝病毒的抑制作用，通过有效抑制病毒的繁殖，达到减轻肝细胞炎症坏死及肝脏纤维组织增生，延缓和减少肝功能衰竭、肝硬化失代偿、肝癌和其他并发症的发生，改善患者生命质量，延长生存时间。根据《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）》，乙肝治疗药物主要为核苷（酸）类药物（NAs）和干扰素- $\alpha$ （包括 Peg-IFN $\alpha$ ），推荐首选药物为 ETV、TDF 和 TAF。

（2）乙肝治疗存在哪些未被满足的临床需求

1) 疗效好，安全性高的核苷（酸）类创新药物需求

自首个治疗乙肝病毒的核苷（酸）类药物拉米夫定上市后，20 余年研发过程中不断有核苷（酸）类药品获批上市，先后逐步改善了疗效不满意（服用 LAM、ADV 等）、耐药性（服用 LAM、LdT、ETV 等）的发生、副作用大（服用 LAM、LdT 等）等不足。基于乙肝药物需要终身服药的特点，安全性问题仍未满足临床需求，尤其在临床应用中出现较为严重的不良反应，如肾功能不全（服用 TDF、ADV 等）和低磷性骨病（服用 TDF、ADV 等）等。

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具备 NDA 申报条件，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。安全性指标显示甲磺酸帕拉德福韦片副作用轻微，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。甲磺酸帕拉德福韦片的 III 期临床试验结果为产品审批及商业化奠定重要的基础。

甲磺酸帕拉德福韦片预计 2023 年初提交 NDA。因此，开发出更有效、更安全的核苷（酸）类药物是乙肝治疗未满足的临床需求之一。

## 2) 长效抑制剂药物的需求

目前乙肝治疗药物可以有效抑制乙肝病毒繁殖，但是并非治愈乙肝，绝大多数患者需要长期甚至终身服用，且患者贸然停药也易导致病毒反弹、疾病加重，甚至导致肝衰竭，因此患者依从性非常重要。在确保有效性和安全性的前提下，将给药周期大幅度提升，开发长效性核苷酸类药物，可有效提升患者依从性。公司开发的富马酸海普诺福韦片动物实验结果显示出显著抑制乙肝病毒繁殖的效果，且停药一周后乙肝病毒不反弹，有望成为首个长效抑制乙肝病毒的药物，大幅度提升患者的安全性和依从性；初步临床数据显示，富马酸海普诺福韦对病毒抑制力更强，可在更低的给药剂量下达到与 TAF 等同的抑制病毒效果，展现了更好地安全性优势。截至本问询回复出具日，该产品已进入临床 Ic/IIb 期临床试验，预计于 2023 年启动 III 期临床试验。开发疗效佳、安全性好、且给药方式更便捷（如长效制剂，延长给药间隔）的抗乙肝病毒药物是乙肝治疗未满足的临床需求之一。

## 3) 功能性治愈乙肝的药物需求

当前使用的抗病毒药物主要为核苷（酸）类和干扰素- $\alpha$ ，可以有效抑制 HBV 增殖，减缓乙型肝炎患者的发病进程，但不能彻底清除病毒并治愈乙肝，需要患

者终生服药。截至本问询回复出具日，尚未有实现功能性治愈和完全治愈的抗乙肝药物。公司在研的 HBV 核衣壳蛋白装配抑制剂具有抑制病毒生命周期的早期和晚期步骤的双重作用机制，有望通过和自研的核苷酸类药物联用探索功能性治愈乙肝的治疗方案，目前该产品已完成临床前研究并获得 IND 受理。因此，开发出可功能性治愈乙肝病毒的药物是乙肝治疗未满足的临床需求之一。

## 2、各类主流药物的优劣势和近年来的销售数据、变化原因

### (1) 各类乙肝主流药物的优劣势情况

根据对《慢性乙型肝炎防治指南（2019 版）》和《慢性乙型肝炎基层诊疗指南（实践版 2020）》等公开信息的整理，各类主流药物的优劣势情况如下：

药品类别	药品名	优势	劣势
核苷（酸）类药物	ETV	ETV 治疗可强效抑制病毒复制，改善肝脏炎症，安全性较好	长期用药可见耐药发生；同时，在拉米夫定耐药的 CHB 患者中，ETV 治疗5年的累计耐药发生率升至51%；可能导致乳酸酸中毒
	TDF	TDF 可强效抑制病毒复制，耐药发生率低，长期治疗显著改善肝脏组织学，降低 HCC 发生率。TDF 用于 LAM 耐药、ADV 耐药、ETV 耐药或多药耐药患者的治疗，均可获得相应的病毒学应答，且随着治疗时间的延长，病毒学应答率逐渐升高	长期服用 TDF 可能会造成肾脏和骨密度的损伤
	TAF	与 TDF 相比，TAF 25mg 给药剂量可实现与 TDF 300mg 相当的抗病毒疗效；相较于 TDF 对于肾以及骨密度的损伤更低	TAF III 期临床试验结果显示其临床疗效直观数据并未优于 TDF
	TMF	与 TDF 相比，TMF 25mg 给药剂量，即可实现与 TDF 300mg 相似的抗病毒疗效；相较于 TDF 对于肾以及骨密度的损伤更低	TMF III 期临床试验结果显示其临床疗效直观数据并未优于 TDF
干扰素	聚乙二醇干扰素 $\alpha$	聚乙二醇干扰素 $\alpha$ 与核苷（酸）类药物联合治疗可使部分患者获得临床治愈，但长期预后待进一步研究。聚乙二醇干扰素 $\alpha$ 也可能进一步降低 HBV 相关 HCC 的发生率。	单药治疗有效性较低，不良反应严重，病人耐受性、依从性均较差。主要不良反应包括：流感样综合征、骨髓抑制、精神异常、自身免疫病、视网膜病变、间质性肺炎、听力下降、肾脏损伤等。妊娠或短期内有妊娠计划禁忌使用干扰素治疗

### (2) 各类乙肝主流药物近年来的销售数据、变化原因

#### 1) 各类乙肝主流药物近年来的销售数据

根据弗若斯特沙利文统计分析，各类乙肝主流治疗药物于 2017 年至 2021 年的销售数据情况如下表所示：

单位：亿元

药品类别	药品名	2021年	2020年	2019年	2018年	2017年
核苷（酸）类药物	ETV（创新药）	7.44	9.12	12.41	18.77	22.28
	ETV（仿制药、集采）	27.08	35.36	47.39	59.24	59.28
	TDF（创新药）	14.74	13.03	11.28	9.40	5.63
	TDF（仿制药、集采）	8.27	5.18	4.51	3.67	0.39
	TAF（仅创新药上市）	8.56	3.38	0.40	-	-
	TMF（仅创新药上市）	0.80	-	-	-	-
干扰素	干扰素类 （仿制药上市、无集采）	20.95	21.14	21.95	21.78	21.55

数据来源：弗若斯特沙利文分析

## 2) 各类乙肝主流药物近年来的销售价格的变化

根据弗若斯特沙利文统计，2022 年核苷（酸）类药物 ETV、TDF、TAF 均有仿制药并纳入集采，导致产品价格产生较大幅度的波动，创新药和仿制药单人次年治疗费用如下图所示：

药物名称	类型	单人次年治疗费用（元）
ETV	BMS创新药	7,380
	正大天晴仿制药非集采区域价格	2,148
	正大天晴仿制药集采区域价格	226
TDF	Gilead创新药	4,008
	成都倍特仿制药非集采区域价格	3,537
	成都倍特仿制药集采区域价格	215
TAF	Gilead创新药	6,563
	齐鲁制药仿制药非集采区域价格	1,873
	齐鲁制药仿制药集采区域价格	117
TMF	豪森创新药	5,548

## 3) 核苷（酸）类药物的市场趋势

近年来，核苷（酸）类药物的销售额占比从 2017 年 80.25% 下降至 2020 年的 75.76%，其中核苷类一线药物 ETV 销售占比大幅下降，由 2017 年的 93.13% 下降至 2021 年的 51.61%，核苷酸类药物销售额占比快速上升，从 2017 年的 6.87%

上升至 2021 年的 48.39%，随着更多创新药上市，核苷（酸）类药物已于 2021 年开始正增长，具体情况如下表所示：

单位：亿元

药物类型	2021年	2020年	2019年	2018年	2017年
核苷（酸）类药物销售额及其占比	66.89	66.07	75.99	91.08	87.58
	76.15%	75.76%	77.59%	80.70%	80.25%
其中：核苷类药物（ETV）销售额及其占比	34.52	44.48	59.80	78.01	81.56
	51.61%	67.32%	78.69%	85.65%	93.13%
其中：核苷酸类药物（TDF、TAF、TMF）销售额及其占比	32.37	21.59	16.19	13.07	6.02
	48.39%	32.68%	21.31%	14.35%	6.87%
干扰素类药物销售额及其占比	20.95	21.14	21.95	21.78	21.55
	23.85%	24.24%	22.41%	19.30%	19.75%

因此核苷（酸）类药物的市场趋势主要体现在三个方面：

核苷类药物 ETV 销售占比大幅下降，由 2017 年的 93.13% 下降至 2021 年的 51.61%。核苷酸类药物（TDF、TAF、TMF）相较于核苷药物 ETV 有更好的有效性和安全性，ETV 的市场份额将持续会被疗效好、安全性更佳的其他核苷酸类药物替代。

②核苷酸类药物（TDF、TAF、TMF）以其良好的有效性、安全性及高耐药屏障，销售额占比快速上升，从 2017 年的 6.87% 上升至 2021 年的 48.39%。随着新的核苷酸类创新药物上市，如发行人的甲磺酸帕拉德福韦片和富马酸海普诺福韦片，以及未来功能性治愈疗法的联合用药方案推出，将会带动核苷酸类药物市场进一步增长。

③核苷（酸）类药物市场已于 2021 年开始逐步增长，根据弗若斯特沙利文分析，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 亿人民币增长到 2030 年的 183.7 亿人民币。主要系以疗效为导向开发的创新药具有重大临床和商业价值，并未受到仿制药集采的影响。核苷（酸）类药物中创新药和仿制药对应销售额的变化情况显示，创新药销售额占比从 2017 年 31.87% 上升至 2021 年 47.15%，仿制药销售额占比由 2017 年 68.13% 降低至 2021 年 52.85%，创新药物基于稳定的疗效和市场认可度并未受到仿制药品集中采购的影响，进一步抢占已进入集采的 ETV 和 TDF 的仿制药市场份额，具体情况如下表所示：

单位：亿元

药物类型	2021年	2020年	2019年	2018年	2017年
创新药销售额及其占比	31.54	25.53	24.09	28.17	27.91
	47.15%	38.65%	31.71%	30.93%	31.87%
仿制药销售额及其占比	35.35	40.54	51.90	62.91	59.67
	52.85%	61.36%	68.30%	69.07%	68.13%

#### 4) 甲磺酸帕拉德福韦片相较于仿制药的竞争优势

发行人开发的甲磺酸帕拉德福韦片为 1 类新药，相较于已上市销售且占比较高的 TDF 和 ETV 仿制药具有明显优势，主要体现在三个方面：①基于乙肝药物需要终身服药的特点，甲磺酸帕拉德福韦片疗效明确且具有更好的安全性优势，与 TDF 相比，甲磺酸帕拉德福韦片副作用轻微，病人耐受性好，与试验药物相关的不良事件显著低于 TDF；与 ETV 相比，甲磺酸帕拉德福韦片未发现任何的耐药性报道；②甲磺酸帕拉德福韦片为 1 类新药，可以自主定价，不会受到仿制药集采的影响，例如集采后 ETV 创新药仍然保持 7,380 元/年的人均治疗费用；③创新药物基于稳定的疗效和市场认可度，在市场销售方面更受到临床医生的肯定，例如 TAF 和 TMF 的创新药物在不到 3 年的时间里抢占了 14% 的市场份额。

相较于已上市销售且占比较高的 TDF 和 ETV 仿制药，甲磺酸帕拉德福韦片的劣势主要体现为上市时间较晚，没有先发优势，且发行人在商业化方面缺乏经验。

### 3、核苷（酸）类药物占乙肝药物市场比例预计下滑，但核苷（酸）类药物市场绝对规模保持稳定增长

核苷（酸）类药物整体市场过去 5 年保持稳定，虽然受到 4+7 城市药品集中采购目录及联盟地区药品集中采购的政策引起的仿制药物销售价格大幅下降的影响，导致核苷（酸）类药物占整体药物市场比例下滑，其中一线治疗药物中核苷（酸）类药物的销售额占比从 2017 年 80.25% 下降至 2020 年的 75.76%。但随着更多疗效好、安全性佳的核苷（酸）类创新药物上市，整体核苷（酸）类药物市场规模保持稳定增长，核苷（酸）类药物的销售额占比从 2020 年 75.76% 上升至 2021 年的 76.15%，其中核苷类代表药 ETV 抗病毒作用相对较弱，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，且存在相对较高的耐药性，市场呈现快速下滑，市场规模从 2017 年的 81.56 亿元下滑至 2021

年的 34.52 亿元。2021 年 ETV 原研药销售额 7.44 亿，仿制药销售额 27.08 亿，主要有正大天晴、江西青峰等 60 家公司仿制该产品。而核苷酸类药物以其良好的有效性、安全性及高耐药屏障，销售额占比快速上升，从 2017 年的 6.87% 上升至 2021 年的 48.39%。随着未来可能的功能性治愈疗法上市，伴随联合用药方案的推进，将会带动整体乙肝药物市场迅速扩大，同时带动核苷（酸）药物市场绝对规模进一步增长。核苷酸类代表药物 TDF 于 2021 年销售 23.01 亿元，其中原研药销售额 14.74 亿，仿制药销售额 8.27 亿，主要有正大天晴、成都倍特等 28 家公司仿制该产品。核苷酸类代表药物 TAF 在 2021 年仅有创新药销售 8.56 亿元，2022 年已有正大天晴、江西青峰等 22 家公司仿制该产品。核苷酸类代表药物 TMF 于 2021 年 6 月获批上市，当年产品销售额超过 8,000 万元，2022 年上半年销售突破 3 亿元，暂无仿制药上市。核苷酸类药物因良好的疗效和安全性，目前市场快速增长，从 2017 年的 6.02 亿元快速增长至 2021 年的 32.37 亿元。

根据各主流产品的竞争优劣势及过去五年的销售额，核苷（酸）类药物细分市场的变化展现出创新药销售额增速快，参照发达国家以往经验，疗效好、安全性佳的创新药物有望占据乙肝药物市场的主要份额。

综上，核苷（酸）类药物市场整体规模将保持稳定增长，竞争格局逐步会被疗效好、安全性更高、定价更合理的国产创新药物主导，未发现对核苷（酸）类药物市场造成重大不利影响的因素。

#### 4、补充风险披露

发行人已在《招股说明书》“重大事项提示”之“三、核心在研产品研发及商业化相关的风险”之“（二）中国乙肝病毒携带者人数持续下降，乙肝药物市场规模已连续多年下滑，乙肝药物市场竞争激烈的风险”及“第四节 风险因素”之“二、经营风险”之“（二）中国乙肝病毒携带者人数持续下降，乙肝药物市场规模已连续多年下滑，乙肝药物市场竞争激烈的风险”中补充和更新披露如下：

“

公司的核心产品甲磺酸帕拉德福韦片、富马酸海普诺福韦片属于依托肝靶向创新药物研发平台研发的治疗慢性乙肝的 1 类创新药。近年来，在免疫接种计划推广的背景下，我国乙肝病毒感染人数持续下降，乙肝病毒携带者人数自 2016

年的 7,650 万人下降至 2020 年的 7,140 万人，预计 2030 年，乙肝病毒携带者人数将下降到 5,830 万人。另一方面，因部分仿制药物被纳入集采导致药品价格下降，根据弗若斯特沙利文统计分析，我国乙肝药物市场规模从 2016 年的 135 亿元下降至 2020 年的 99 亿元，虽然 2021 年有小幅度提升，但仍有进一步下降的风险。

我国乙肝主流药物为核苷（酸）类药物，截至本招股说明书签署日，已有富马酸替诺福韦二吡呋酯片、富马酸丙酚替诺福韦片、恩替卡韦片、艾米替诺福韦片等多款同类药物在国内获批上市销售，并有多个同类药物处于不同的临床试验阶段，我国乙肝药物市场竞争激烈。近年来，虽然我国核苷（酸）类乙肝药物仿制药销售额占比由 2017 年的 68.13% 降低至 2021 年的 52.85%，但仿制药仍占主要市场份额，乙肝治疗药物一线推荐药品中已有恩替卡韦片、替诺福韦片以及富马酸丙酚替诺福韦片被纳入集中采购，且从已经实施的药品集中采购情况看，被纳入药品集中采购目录的产品均存在中标价格大幅下降的情况。未来公司甲磺酸帕拉德福韦片、富马酸海普诺福韦片获批上市后，如果公司不能采取有效的应对措施，将导致产品销售推广不及预期，进而对公司的经营业绩和发展前景产生不利影响。

.....

”

（四）TAF、TMF 上市后的销售情况，甲磺酸帕拉德福韦片相较于核苷（酸）类最新药物 TAF、TMF 在有效性、安全性、耐药性、用药频次和周期、市场推广方面的竞争优劣势

#### 1、TAF、TMF 上市后的销售情况

单位：万元

药物名称	2021年	2020年	2019年
韦立德（TAF）	85,606.77	33,755.82	4,038.28
恒沐（TMF）	8,030.00	-	-

数据来源：弗若斯特沙利文分析

韦立德（TAF）由吉利德公司于 2018 年在国内获批上市，2019 年销售额约为 4,038 万元。2020 年进入国家医保目录，销售额约为 3.38 亿元，增长率高达

737%。2021年TAF销售额约为8.56亿元，依然保持着153.25%的高速增长。截至2021年末，TAF已经成为核苷（酸）类药物第三大品种，在城市公立医院的市占率达到13.37%。由此可见，创新药上市后将凭借其临床价值快速实现市场增长。恒沐（TMF）于2021年6月22日在国内获批上市后筹备销售相关工作，同年12月3日进入医保，当年销售额超过8,000万元。

## 2、甲磺酸帕拉德福韦片相较于核苷（酸）类最新药物TAF、TMF在有效性、安全性、耐药性、用药频次和周期、市场推广方面的竞争优劣势

甲磺酸帕拉德福韦片与TAF、TMF在有效性、安全性、耐药性、用药频次和周期、市场推广方面的对比情况如下：

项目	TAF	TMF	甲磺酸帕拉德福韦片
<b>有效性指标<sup>1</sup></b>			
主要临床终点	满足非劣效界值-10%	满足非劣效界值-12%	满足非劣效界值-10%
主要疗效指标 <sup>2</sup>	与TDF相当	与TDF相当	与TDF相当
<b>血清HBV DNA检测不到或低于检测下限的受试者百分比（以20 IU/ml为检测下限）</b>			
HbeAg (+) <sup>3</sup>	-	TMF: 50% TDF: 54%	PDV>TDF
HbeAg (-) <sup>4</sup>	-	TMF: 89% TDF: 88%	PDV>TDF
<b>血清HBV DNA检测不到或低于检测下限的受试者百分比（以29 IU/ml为检测下限）</b>			
HbeAg (+)	TAF: 64% TDF: 67%	TMF: 55% TDF: 57%	PDV<TDF的差值仅为1%
HbeAg (-)	TAF: 94% TDF: 93%	TMF: 93% TDF: 93%	PDV>TDF
<b>血清HBV DNA检测不到或低于检测下限的受试者百分比（以69 IU/ml为检测下限）</b>			
HbeAg (+)	-	TMF: 73% TDF: 77%	PDV>TDF
HbeAg (-)	-	TMF: 95% TDF: 95%	PDV>TDF
次要指标: pgRNA下降值 <sup>5</sup>	无报道	无报道	显著优于TDF (p<0.05)
<b>安全性指标</b>			
不良事件发生率	3级及以上不良事件发生率在HbeAg (+)中为5%；在HbeAg (-)中为4%	3级及以上与药物相关不良事件发生率为6%	PDV与试验药物相关的不良事件显著低于TDF (P<0.05)，3级及以上与药物相关不良事件发生率低于0.5%
骨骼不良事件	>3级的骨骼不良事件发生率	无	无

项目	TAF	TMF	甲磺酸帕拉德福韦片
不良事件发生率	TAF<5%	TMF: 6.0%	PDV发生率<2%
髌部骨密度变化	HBeAg (+) TAF: -0.10% (P<0.0001) HBeA (-) TAF: -0.29% (P<0.0001)	TMF: -0.5% (P<0.001)	PDV数据为正, 显著优于TDF (P<0.0001)
肾脏不良事件	>3级的肾脏不良事件发生率	无	无
	不良事件发生率 <sup>6</sup>	未公布	未公布
	蛋白尿 <sup>7</sup>	HBeAg (+) TAF: 27% HBeAg (-) TAF: 19%	TMF: 4.7%
血脂不良事件 <sup>8</sup>	HBeAg (+) TAF: 6% HBeAg (-) TAF: 4%	TMF: 11.4%	PDV发生率<3%
<b>其他</b>			
耐药性	未见报道	未见报道	临床试验中无耐药报告
用药频次和周期	每日一片	每日一片	每日一片
市场推广	纳斯达克上市公司, 全球商业化团队, 2021年销售额超过8.56亿元	H股上市公司子公司, 全国商业化团队, 2021年销售额8,030万元	未上市, 产品暂无销售, 未来将根据市场情况通过自建或和头部工业企业合作的模式开展商业化
数据来源	Lancet Gastroenterol Hepatol 2016; 1: 185-195; 1: 196-206	Aliment Pharmacol Ther. 2021;54:1134-1149.	III期临床试验结果

注 1: 上述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

注 2: 主要疗效指标指血清 HBV DNA (PCR 法) 检测不到或低于检测下限的受试者百分比

注 3: HbeAg (+) 指 HBeAg 阳性慢性乙型肝炎, 俗称“大三阳”, 包括乙肝表面抗原 (HBsAg)、乙肝 e 抗原 (HBeAg)、乙肝核心抗体 (抗 HBC) 三项阳性

注 4: HBeAg (-) 指 HBeAg 阴性慢性乙型肝炎, 俗称“小三阳”, 包括乙肝表面抗原 (HBsAg)、乙肝 e 抗体 (抗 HBe/HBeAb)、乙肝核心抗体 (抗 HBC) 均为阳性

注 5: 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

注 6: 肾脏相关不良事件发生的相关指标较为复杂, 同行业公司均未统计肾脏相关的不良事件情况

注 7: 蛋白尿是评估肾脏损伤的指标之一

注 8: 血脂相关不良事件是引起心脑血管疾病的危险因素之一

由上表可见, 甲磺酸帕拉德福韦片的优势主要在于机理的创新性、突出的有

效性指标和良好的安全性优势，具体情况如下：

1) 机理的创新性：甲磺酸帕拉德福韦既有核苷酸类药物强大的病毒抑制能力，又有明确的肝靶向作用，可达到增效减毒的治疗效果；

2) 突出的有效性指标：甲磺酸帕拉德福韦虽未与 TAF、TMF 进行头对头比较，但基于主要疗效指标，即采用血清 HBV DNA 不同检测下限（20 IU/ml、29 IU/ml 和 69 IU/ml），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的有效性与 TDF 相当，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；

3) 良好的安全性优势：甲磺酸帕拉德福韦片副作用轻微，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更低，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。

甲磺酸帕拉德福韦片的主要劣势在于上市时间较晚，没有先发优势，且发行人商业化方面缺乏经验。

（五）结合目前核苷（酸）类难以实现功能性治愈、核苷（酸）类药物已上市产品及在研产品竞争情况以及多款核苷（酸）类药物进入医保目录等因素，进一步分析甲磺酸帕拉德福韦片的临床价值、市场空间以及发行人主营业务或产品是否满足市场空间大的相关要求。

**1、核苷（酸）类药物单药难以实现功能性治愈，是实现功能性治愈的基础药物之一，目前尚无一种药物单独使用可以治愈乙肝**

截至本问询回复出具日，尚无一种药物单独使用可以治愈乙肝，核苷（酸）类药物是抗病毒的主流治疗手段。根据世界卫生组织发布的《乙肝防治指南》，以及中国、美国和欧洲等地的《慢性乙型肝炎防治指南》及欧肝会（EASL）报道，乙肝病毒功能性治愈乃至完全治愈需要不同治疗方案的联合治疗，要达到满

意的治疗效果，通过核苷（酸）类药物抑制乙肝病毒复制环节必不可少。研究同时显示，最大限度地长期抑制乙肝病毒的复制，可减轻肝细胞炎症坏死及肝脏纤维组织增生，延缓和减少肝功能衰竭、肝硬化失代偿、肝癌和其他并发症的发生，改善患者生命质量，延长其生存时间。核苷（酸）类药物可迅速抑制病毒繁殖，并可维持病毒载量在检测不到的水平，在乙肝功能性治愈或完全治愈的联合治疗方案中不可或缺。

自慢性丙型肝炎口服治疗取得显著成就以来，借鉴丙肝药物的成功治愈经验，业界对于乙肝治愈的研究更为强劲。过去十多年来无论从学术界、工业界都在不同程度上加快了对乙肝功能性治愈的投资及研究，尽管有数十项在研项目，但已有数百项研究终止或多年无临床进展报道，主要是因为乙肝病毒的自身特性及其对机体免疫学的影响等许多尚未解决的问题。目前学术界对如何实现乙肝功能性治愈尚未形成共识，存在多个其他靶点或机制的潜在功能性治愈药物处于研究阶段，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、乙肝免疫疗法（包括治疗性乙肝疫苗、其他免疫疗法等）机制药物。在乙肝功能性治愈方面仍需要进一步加强创新研究和资金投入，无论是单一抗病毒治疗及后续的针对乙肝治愈的多个治疗方案的联合用药治疗，实现乙肝功能性治愈的目标仍需要较长时间，因此核苷（酸）类药物的抑制病毒复制作用是实现功能性治愈的基础药物之一。

## 2、核苷（酸）类一线治疗药物均已纳入医保

核苷（酸）类药物通过二十多年的持续研发，不断完善上一代产品的缺陷，开发出疗效好，安全性高的抗乙肝病毒药物，取得了显著的进展。鉴于其终身服药的特殊性，近年来新药更聚焦于逐步改进和完善上一代药物的缺陷，保证长期用药的安全性，甲磺酸帕拉德福韦片的 III 期 48 周统计分析报告显示出良好的疗效指标和安全性优势。

核苷（酸）类药物上市后均纳入医保目录，TDF 于 2008 年上半年在中国获批，并于 2016 年被纳入医保；TAF 于 2019 年上半年在中国获批，并于 2019 年被纳入医保；TMF 于 2021 年上半年在中国获批，并于 2021 年被纳入医保。因此，根据 2021 年医保目录调整的最新政策，国家医疗保障局在《2021 年国家医保药品目录调整工作方案》中明确 2021 年医保目录新调入的西药应当是 2016 年

1月1日至2021年6月30日期间经国家药监局批准上市的药品，因此若甲磺酸帕拉德福韦在2024年上半年获批后当年即可申请纳入医保目录。

### 3、疗效好、安全性佳的创新药物将主导乙肝药物市场

从核苷（酸）类药物细分市场的销售额变化展现出以疗效为导向的专利药具有重大临床和商业化价值，创新药物并未受到仿制药集采的影响。核苷（酸）类药物中创新药和仿制药对应销售额的变化情况显示，创新药销售额占比从2017年31.87%上升至2021年47.15%，仿制药销售额占比由2017年68.13%降低至2021年52.85%，无仿制的创新药销售额占比由2017年0%快速提升到2021年13.99%，在专利保护期间的TAF、TMF等代表的创新药物市场占有率快速提升，进一步抢占已进入集采的ETV和TDF的仿制药市场份额。

同时，核苷药物ETV的市场份额呈显著下降趋势，已由2017年的93.13%下降至2021年的51.61%。新一代核苷酸类药物基于优异的安全性优势迅速占领市场。核苷酸类药物（TDF、TAF、TMF）相较于核苷药物ETV有更好的有效性、安全性和低耐药性，核苷类药物ETV已经逐渐被TDF与TAF等核苷酸类药物替代，未来ETV的市场份额将持续会被疗效好、安全性更佳的其他核苷酸类药物替代。

综上，疗效好、安全性佳的创新药物将主导乙肝药物市场。

### 4、甲磺酸帕拉德福韦临床价值突出、疗效肯定、安全性好，竞争优势明显

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（ETV）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。已有的临床前以及临床研究结果分析显示，甲磺酸帕拉德福韦片作为首个基于HepDirect技术开发的肝靶向性慢性乙肝药物，在临床阶段展现出良好的疗效及安全性，其具有如下竞争优势和特点：

1) 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。

2) 安全性好：甲磺酸帕拉德福韦片副作用轻微，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更低，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。

### 5、甲磺酸帕拉德福韦片目标市场患者众多，药物市场规模大，满足市场空间大的相关要求

甲磺酸帕拉德福韦是发行人距离商业化最近的 1 类创新药物，预计 2024 年获批上市。根据中华医学会感染病学分会、中华医学会肝病学分会发布的《慢性乙型肝炎防治指南（2019 年版）》，我国慢性乙肝患者约 2,000 万例至 3,000 万例，患者众多。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达 79%，是目前临床上最主要的治疗药物类别，主要包括一线核苷（酸）类药物富马酸替诺福韦二吡呋酯（TDF）、丙酚替诺福韦（TAF）、恩替卡韦（ETV）。目前，国家集中采购政策对已有仿制药物上市的产品带来了价格下降的影响，同时创新药对仿制药替代效应日益显现。2021 年 6 月，TMF 上市不足半年产品销售额超过 8,000 万元。发行人的甲磺酸帕拉德福韦上市后，有望成为一款肝靶向性的核苷酸类创新药物，药物市场空间较大。

基于上述庞大的患者基数和核苷酸类药物显著的治疗效果和治疗地位，发行人的甲磺酸帕拉德福韦片将拥有广阔的市场空间。截至本问询回复出具日，国内核苷酸类药物已获批的创新药为豪森药业的 TMF，发行人的甲磺酸帕拉德福韦片有望成为中国乙肝治疗领域第二个获批的核苷酸类抗乙肝病毒国产创新药物，预计未来市场渗透率较高。

综上所述，甲磺酸帕拉德福韦片潜在目标治疗患者人数较多、药物临床治疗

地位突出、疗效和安全性良好，随着诊断率的提升，药物市场规模将保持稳定增长。因此，发行人主要产品甲磺酸帕拉德福韦片满足“市场空间大”等上市条件。

#### 问题 1.4

根据首轮回复，发行人在申报前最后一轮融资后估值为 29.5 亿元，通过对在研产品销售收入进行预测，采用 DCF 模型估值，预计市值不低于 40 亿元。

请发行人说明：对在研产品未来渗透率、价格以及收入的预测是否审慎合理，并按照《科创板股票发行上市审核问答》问题 8 的要求对预计市值进行审慎测算，删除审慎性不足的相关信息披露。

#### 【回复】

##### 一、发行人说明事项

（一）对在研产品未来渗透率、价格以及收入的预测是否审慎合理，并按照《科创板股票发行上市审核问答》问题 8 的要求对预计市值进行审慎测算，删除审慎性不足的相关信息披露

发行人对在研产品未来渗透率、价格以及收入已进行审慎合理的预测，对主要产品甲磺酸帕拉德福韦片、注射用 MB07133、CE-磷苯妥英钠注射液、富马酸海普诺福韦片市场空间具体测算过程如下：

##### 1、甲磺酸帕拉德福韦片市场空间估算

甲磺酸帕拉德福韦片是发行人依托肝靶向创新药物研发平台研发的具有肝靶向性的治疗慢性乙肝的 1 类创新药。

##### （1）甲磺酸帕拉德福韦片目标患者人群预估

测算项目	2021	2022E	2023E	2024E	2025E	2026E
(1) 中国乙肝感染人数 <sup>1</sup> (百万人)	70.26	69.17	68.13	67.04	65.77	64.47
(2) 慢性乙肝确诊率 <sup>2</sup>	37.0%	37.2%	37.4%	37.6%	37.8%	38.0%
(3) 中国慢性乙肝确诊患者人数 (百万人) = (1) * (2)	26.00	25.73	25.48	25.21	24.86	24.50
测算项目	2027E	2028E	2029E	2030E	2031E	
(1) 中国乙肝感染人数 (百万人) <sup>1</sup>	62.99	61.46	59.77	58.33	57.16	

(2) 慢性乙肝确诊率 <sup>2</sup>	38.2%	38.4%	38.6%	38.8%	39.0%	
(3) 中国慢性乙肝确诊患者人数(百万人) = (1) * (2)	24.06	23.60	23.07	22.63	22.29	

注 1: 数据来源于弗若斯特沙利文分析。根据《慢性乙型肝炎防治指南(2019 年版)》, 目前中国慢性 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逐年下降, 导致了整体存量乙肝病毒感染者数量的下降, 预计将从 2021 年的 7,026 万人逐步下降至 2031 年的 5,716 万人;

注 2: 据《Countdown to 2030: eliminating hepatitis B disease, China, Bull World Health Organ. 2019 Mar 1; 97(3): 230-238.》文献报道, 中国乙肝病毒感染者发展为慢性乙肝患者的比例约为 37%, 未来将有稳定提升。

## (2) 核苷(酸)类药物市场规模和一线核苷(酸)类市场渗透率预测

测算项目	2021	2022E	2023E	2024E	2025E	2026E
(4) 一线核苷(酸)类抗病毒药物渗透率 <sup>1</sup>	23.90%	29.10%	30.00%	32.00%	33.00%	34.00%
(5) 中国一线核苷(酸)类药物治疗人数(百万人) = (3) * (4)	6.2	7.5	7.6	8.1	8.2	8.3
测算项目	2027E	2028E	2029E	2030E	2031E	
(4) 一线核苷(酸)类抗病毒药物渗透率 <sup>1</sup>	35.00%	40.00%	45.00%	45.00%	50.50%	
(5) 中国一线核苷(酸)类药物治疗人数(百万人) = (3) * (4)	8.4	9.4	10.4	10.2	11.3	

注 1: 根据弗若斯特沙利文数据, 一线核苷类药物作用强, 耐药率发生率低, 不良反应少, ETV、TDF、TAF、TMF 等已进入医保目录, 且 ETV、TDF、TAF 已纳入国家集中采购目录, 因此药物具有很强的可及性。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。

截至本问询回复出具日, TAF、TDF、ETV 均已有仿制药获批上市, 且均有同类产品被纳入集中采购目录。随着更多一线核苷(酸)类药物因为专利过期仿制药上市后被纳入集采目录, 一线核苷(酸)类药物渗透率将从 2022 年的 29.10% 提升至 2031 年的 50.50%, 同时, 随着功能性治愈乙肝的药物可能在 2027 年获批上市(根据乙肝功能性治愈药物的临床进度谨慎推测), 联合用药将使核苷(酸)类药物渗透率进一步增长。

## (3) 甲磺酸帕拉德福韦片的市场渗透率预测

测算项目	2021	2022E	2023E	2024E	2025E	2026E
(6) 甲磺酸帕拉德福韦片药物渗透率	-	-	-	0.10%	0.90%	1.90%
(7) 甲磺酸帕拉德福韦片药物治疗人数(人) = (5) * (6) *1000000	-	-	-	8,066	73,839	158,265

测算项目	2027E	2028E	2029E	2030E	2031E	
(6)甲磺酸帕拉德福韦片药物渗透率	3.50%	4.30%	4.50%	4.50%	4.50%	
(7)甲磺酸帕拉德福韦片药物治疗人数(人) = (5) * (6) * 1000000	294,769	405,942	467,204	458,311	506,608	

### 1) 国内上市首年渗透率

甲磺酸帕拉德福韦片预计于 2024 年获批上市。在临床试验阶段，临床医生已逐步建立了对于甲磺酸帕拉德福韦片的认可，有利于产品上市后迅速转化为处方。此外，甲磺酸帕拉德福韦片 III 期临床数据中展现优异的有效性和安全性数据，有利于甲磺酸帕拉德福韦片迅速放量。但考虑到甲磺酸帕拉德福韦片 2024 年上市，一线核苷（酸）类药物中 TAF、TDF、ETV 已被纳入集采名单，国产创新药 TMF 已上市，因此发行人谨慎性预测上市第一年的市场渗透率为 0.10%。

### 2) 峰值渗透率

#### ①全球药物渗透率情况

考虑到国内尚未有充分权威的借鉴数据，因此参考美国市场的统计数据。药物研发领域国际顶尖综述期刊《Nature Reviews Drug Discovery》分析了 1998 至 2009 年由美国 FDA 标准审查获批上市的 50 个药品（包括 29 个同类第二、13 个同类第三和 8 个同类第四）的美国市场份额峰值情况，统计数据显示同类第四个上市产品的平均市场份额峰值约为 12%<sup>6</sup>。

#### ②核苷酸类一线药物渗透率数据

2019 年 ETV、TDF 的仿制药被纳入 4+7 城市药品集中采购目录及联盟地区药品集中采购目录，药物销售价格大幅下降；其中疗效更好的 TDF 创新药渗透率进一步提升，近 3 年创新药并未受到集采影响，具体情况如下：

单位：元

年份	2018		2019		2020		2021	
项目	年定价	渗透率	年定价	渗透率	年定价	渗透率	年定价	渗透率

<sup>6</sup> Regnier, S., Ridley, D. Forecasting market share in the US pharmaceutical market. Nature Reviews Drug Discovery

ETV创新药	9,749	11%	7,380	8%	7,380	9%	7,380	5%
ETV仿制	4,431	77%	4,431	71%	4,431	55%	2,148	60%
TDF创新药	5,960	9%	4,008	14%	4,008	23%	4,008	17%
TDF仿制	5,260	4%	3,537	6%	3,537	10%	3,537	11%
TAF创新药	-	-	14,357	0%	6,563	4%	6,563	6%
TMF创新药	-	-	-	-	-	-	9,709	0%

注：ETV 和 TDF 已有较多仿制药纳入集中采购，此处列示的价格为沙利文统计的仿制药中销售额占比较高的产品价格

综合考虑当前在研产品临床进度情况和未来市场竞争格局，甲磺酸帕拉德福韦片有望成为中国乙肝治疗领域第二个获批的核苷酸类国产创新药物，III 期临床试验独立第三方统计公司公布的 48 周统计初步分析报告显示，其直观数据优于同类产品。因此发行人谨慎性预测甲磺酸帕拉德福韦片峰值渗透率为 4.5%。

### 3) 到达峰值时间

根据 David 等人发表在《Nature Reviews Drug Discovery》的论文，该文章统计了 61 款美国上市药物在上市后达到销售峰值的时间分布情况，发现药物销售额达峰时间的平均值大约是上市后的 5-6 年，甲磺酸帕拉德福韦片预计于 2024 年在中国获批上市，预计当年即可进入医保目录，在进入医保 5 年后，甲磺酸帕拉德福韦片将到达峰值，发行人预测甲磺酸帕拉德福韦片到达峰值的时间为 2029 年。

### 4) 仿制药上市时间

发行人除对甲磺酸帕拉德福韦片已经采用的晶型和制备工艺进行专利保护外，从稳定性、生物利用度方面深入研究了其它多种不同晶型，保护了可能替代已采用晶型的其它 5 种新晶型。以上专利用于保护甲磺酸帕拉德福韦片 6 种不同晶型及其制备方法和工艺参数。发行人申请的晶型及制备专利具有较高的技术壁垒，是目前尝试的数十种方案中最优的结果，发行人针对甲磺酸帕拉德福韦片授权关于晶型、制药用途的专利最早将于 2032 年 9 月到期。

发行人审慎考虑核心产品甲磺酸帕拉德福韦片的临床试验进度，预计产品可在 2024 年获批上市，根据《中华人民共和国药品管理法实施条例》第二次修订稿，“第三十三条 国务院药品监督管理部门根据保护公众健康的要求，可以对药品生产企业生产的新药品种设立不超过 5 年的监测期；在监测期内，不得批准其

他企业生产和进口。第三十四条 国家对获得生产或者销售含有新型化学成分药品许可的生产者或者销售者提交的自行取得且未披露的试验数据和其他数据实施保护，任何人不得对该未披露的试验数据和其他数据进行不正当的商业利用。自药品生产者或者销售者获得生产、销售新型化学成分药品的许可证明文件之日起 6 年内，对其他申请人未经已获得许可的申请人同意，使用前款数据申请生产、销售新型化学成分药品许可的，药品监督管理部门不予许可”。发行人预计甲磺酸帕拉德福韦片在 2029 年可能会有少量仿制药可以绕开公司的晶型专利保护并在相对高成本制造要求下获批上市，发行人的甲磺酸帕拉德福韦片的市占率将保持稳定。

#### (4) 甲磺酸帕拉德福韦片的治疗费用

测算项目	2021	2022E	2023E	2024E	2025E	2026E
(8) 甲磺酸帕拉德福韦片年均治疗费用 (元)	-	-	-	5,825.50	5,825.50	4,660.40
测算项目	2027E	2028E	2029E	2030E	2031E	
(8) 甲磺酸帕拉德福韦片年均治疗费用 (元)	4,660.40	3,728.32	2,982.66	2,982.66	2,386.12	

甲磺酸帕拉德福韦片的 III 期 48 周统计分析报告显示其优异的有效性和安全性数据，预计 2024 年上市首年定价参照市场上仅有的创新药物 TMF 的医保定价 5,825.50 元，并出于谨慎性考虑，该产品每两年降价 20%，2029 年面对可能的仿制药竞争，再降价 20%，并于 2031 年稳定在 2,386.12 元/年。同类创新药物价格情况如下所示：

单位：元

核苷（酸）类一线药物	2022 年治疗费用
恩替卡韦-博路定	7,380
TDF-韦瑞德	4,008
TAF-韦立德	6,563
TMF-恒沐	5,548

#### (5) 甲磺酸帕拉德福韦片的收入情况

测算项目	2021	2022E	2023E	2024E	2025E	2026E
(9) 甲磺酸帕拉德福韦收入 (亿元) = (7) * (8) / 100,000,000	-	-	-	0.5	4.3	7.4
测算项目	2027E	2028E	2029E	2030E	2031E	

(9)甲磺酸帕拉德福韦收入(亿元) = (7) * (8) /100,000,000	13.7	15.1	13.9	13.7	12.1	
---	------	------	------	------	------	--

## 2、注射用 MB07133 市场空间估算

注射用 MB07133 是发行人依托肝靶向创新药物研发平台研发的具有肝靶向性的治疗晚期原发性肝癌的 1 类创新药，目前单药治疗的适应症为晚期原发性肝癌二线疗法，已进入 II 期临床试验的第二阶段；与信迪利单抗联合用药的适应症为晚期原发性肝癌一线疗法，已启动 I/IIa 期试验。

### (1) 二线治疗方案收入预测

#### 1) 注射用 MB07133 二线治疗目标患者人群预估

测算项目	2021	2022E	2023E	2024E	2025E	2026E
(1) 肝癌新发患者人数 (万人) 1	43.11	44.17	45.26	46.37	47.50	48.50
(2) 晚期肝癌患者比例 <sup>2</sup>	80.20%	80.10%	80.10%	80.00%	80.00%	79.90%
(3) 晚期肝癌病人数 (万人) = (1) * (2)	34.58	35.38	36.25	37.09	38.00	38.75
(4) 接受治疗率 <sup>3</sup>	63.98%	66.94%	70.09%	71.98%	73.18%	74.04%
(5) 接受治疗的一线晚期肝癌患者 新发数 (万人) = (3) * (4)	22.12	23.68	25.41	26.70	27.81	28.69
(6) 二线晚期肝癌病人占比 <sup>4</sup>	62.80%	62.60%	62.50%	62.40%	62.20%	62.10%
(7) 接受二线治疗的病人比例 <sup>5</sup>	47.77%	48.88%	49.92%	50.96%	52.73%	54.43%
(8) 接受二线治疗率 (6) * (7)	30.00%	30.60%	31.20%	31.80%	32.80%	33.80%
(9) 接受治疗的肝癌晚期二线病人 人数 (万人) = [(5) - (16)] / 10000 * (8)	6.64	7.25	7.93	8.49	9.12	9.70
测算项目	2027E	2028E	2029E	2030E	2031E	
(1) 肝癌新发患者人数 (万人) 1	49.51	50.55	51.61	52.69	53.58	
(2) 晚期肝癌患者比例 <sup>2</sup>	79.90%	79.80%	79.80%	79.70%	79.60%	
(3) 晚期肝癌病人数 (万人) = (1) * (2)	39.56	40.34	41.18	41.99	42.65	
(4) 接受治疗率 <sup>3</sup>	74.73%	75.25%	75.69%	76.03%	76.34%	
(5) 接受治疗的一线晚期肝癌患者 新发数 (万人) = (3) * (4)	29.56	30.36	31.17	31.93	32.56	
(6) 二线晚期肝癌病人占比 <sup>4</sup>	61.90%	61.80%	61.60%	61.50%	60.80%	
(7) 接受二线治疗的病人比例 <sup>5</sup>	56.22%	57.77%	58.77%	59.02%	59.70%	
(8) 接受二线治疗率 (6) * (7)	34.80%	35.70%	36.20%	36.30%	36.30%	
(9) 接受治疗的肝癌晚期二线病人 人数 (万人) = [(5) - (16)] / 10000 * (8)	10.13	10.51	10.61	10.60	10.64	

(8)

注 1: 根据中国国家癌症登记中心统计新发肝癌患者情况;

注 2: 肝癌晚期比例数据来源于弗若斯特沙利文分析。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，将从 2021 年的 80.2%逐步下降;

注 3: 针对晚期肝癌的病人，主要的治疗方案是全身治疗方案，按照中国临床肿瘤学会(CSCO)《原发性肝癌诊疗规范(2020 年版)》的推荐，晚期的 1A 推荐一线方案包括：I: 索拉非尼；II: 奥沙利铂为主的系统化疗；III: 仑伐替尼，IV: 多纳非尼；V: 阿替丽珠单抗联合贝伐珠单抗，其中索拉非尼和仑伐替尼均已纳入集采目录，预计一线药物治疗率将从 2021 年的 63.98%稳定增长;

注 4: 根据弗若斯特沙利文数据，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，未来随着肝癌一线疗法渗透率提升，该数据将逐渐由 2021 年的 62.8%逐步下降至 2031 年的 60.8%;

注 5: 根据弗若斯特沙利文数据，国内接受二线治疗的病人比例接近 48%，并逐步上升。发行人与国内公立医疗机构感染科医生、专家的调研访谈进一步证实了上述数据。根据调研访谈，得到肝癌二线患者的治疗渗透率约为 50%到 60%，未来随着收入的提高，随着人均可支付能力的提升和治疗药物可及性的提高，接受二线治疗率未来会逐步提高。

## 2) 注射用 MB07133 市场二线治疗方案渗透率预测

测算项目	2021	2022E	2023E	2024E	2025E	2026E
(10) MB07133单药渗透率	-	-	-	-	-	0.10%
(11) MB07133单药使用患者数 (人) = (9) * (10) * 10000	-	-	-	-	-	97
测算项目	2027E	2028E	2029E	2030E	2031E	
(10) MB07133单药渗透率	2.00%	7.00%	10.00%	11.50%	12.40%	
(11) MB07133单药使用患者数 (人) = (9) * (10) * 10000	2,027	7,358	10,606	12,195	13,190	

### ①产品竞争优势

临床试验显示，注射用 MB07133 给药后疗效肯定，耐受性佳，展现出良好的生存期延长，生活质量明显改善的情况，中位无进展生存期 (mPFS) 为 5.59 个月，与目前推荐的单药治疗相比竞争力强。

### ②国内上市首年渗透率

注射用 MB07133 单药预计于 2026 年获批上市，联合用药预计于 2027 年获批上市。作为一款创新药，在临床试验阶段，临床医生已逐步建立了对于注射用 MB07133 的认可，有利于产品上市后迅速转化为处方。此外，注射用 MB07133 在临床上表现出有竞争力的 mPFS 数据。但考虑到注射用 MB07133 预计 2026 年上市，以及面临多靶点激酶抑制剂与 PD-1 单抗的竞争，因此发行人谨慎预测注射用 MB07133 单药上市第一年的市场渗透率为 0.1%。发行人预计联合用药方案

在单药上市后第二年，市场已有一定认可度，上市第一年渗透率为 1.5%。

### ③峰值渗透率

考虑到国内尚未有充分权威的借鉴数据，参考美国市场的统计数据，药物研发领域国际顶尖综述期刊《Nature Reviews Drug Discovery》分析了同类第 3 个上市产品的平均市场份额峰值约为 25%，第 4 个上市产品的平均市场份额峰值约为 12%。

综合考虑当前在研产品临床进度情况和未来市场竞争格局，注射用 MB07133 作为第一个肝靶向性化疗药物将成为中国晚期肝癌治疗领域二线用药的第 3 个小分子药物。

考虑到发行人注射用 MB07133 面临多款多靶点激酶抑制剂与 PD-1 单抗的竞争，以及潜在的新型疗法，发行人综合考虑，谨慎预测注射用 MB07133 联合用药峰值渗透率为 10%，单药峰值渗透率为 12.4%。

### ④到达峰值时间

根据 David 等人发表在《Nature Reviews Drug Discovery》的论文，该文章统计了 61 款美国上市药物在上市后达到销售峰值的时间分布情况，发现药物销售额达峰时间的平均值大约是上市后的 5-6 年。注射用 MB07133 预计于 2026 年单药获批上市，2027 年联合用药获批上市，因此发行人预测注射用 MB07133 到达销售峰值的时间为 2031 年。

### 3) 注射用 MB07133 二线治疗的治疗费用

测算项目	2021	2022E	2023E	2024E	2025E	2026E
(12) 注射用 MB07133 月均治疗费用 (万元)	-	-	-	-	-	1.45
(13) 注射用 MB07133 单药二线治疗年均费用 (万元) = (12) * 5.6	-	-	-	-	-	8.12
测算项目	2027E	2028E	2029E	2030E	2031E	
(12) 注射用 MB07133 月均治疗费用 (万元)	1.45	1.16	1.16	0.93	0.93	
(13) 注射用 MB07133 单药二线治疗年均费用 (万元) = (12) * 5.6	8.12	6.50	6.50	5.20	5.20	

注射用 MB07133 的临床结果目前处于单药二线治疗的最高水平之一 (PFS=5.6 个月)，上市定价主要参考瑞戈非尼 2022 年医保后费用 14,488 元，并

每两年降价 20%。

#### 4) 注射用 MB07133 二线治疗收入预测

测算项目	2021	2022E	2023E	2024E	2025E	2026E
(14)注射用 MB07133 的二线治疗方案合计收入(亿元)=(11)*(13)/10000						0.08
测算项目	2027E	2028E	2029E	2030E	2031E	
(14)注射用 MB07133 的二线治疗方案合计收入(亿元)=(11)*(13)/10000	1.65	4.78	6.89	6.34	6.86	

#### (2) 一线治疗方案收入预测

##### 1) 注射用 MB07133 一线治疗方案市场渗透率预测

测算项目	2027E	2028E	2029E	2030E	2031E
(15) MB07133+信迪利单抗渗透率	1.50%	3.00%	6.00%	8.50%	10.00%
(16) MB07133+信迪利单抗使用患者数(人)=(5)*(15)*10000	4,435	9,107	18,702	27,139	32,559

##### ①产品竞争优势

临床试验显示，注射用 MB07133 给药后疗效肯定，耐受性佳，展现出良好的生存期延长，生活质量明显改善的情况，中位无进展生存期（mPFS）为 5.59 个月，与目前推荐的单药治疗相比竞争力强，与信迪利单抗联用已启动 I/IIa 期试验。

##### ②国内上市首年渗透率

注射用 MB07133 单药预计于 2026 年获批上市，联合用药预计于 2027 年获批上市。作为一款创新药，在临床试验阶段，临床医生已逐步建立了对于注射用 MB07133 的认可，有利于产品上市后迅速转化为处方。因此发行人预计联合用药方案在单药上市后第二年，市场已有一定认可度，上市第一年渗透率为 1.5%。

##### ③峰值渗透率

综合考虑当前在研产品临床进度情况和未来市场竞争格局，注射用 MB07133 作为第一个肝靶向性化疗药物将成为中国晚期肝癌治疗领域一线用药的第 4 个小分子药物。考虑到发行人注射用 MB07133 面临多款多靶点激酶抑制剂与 PD-1 单抗的竞争，以及潜在的新型疗法，发行人谨慎预测注射用 MB07133

联合用药峰值渗透率为 10%。

### 3) 注射用 MB07133 一线治疗的治疗费用

注射用 MB07133 一线治疗预计和伦伐替尼联合 PD-1 治疗的疗效结果接近 (PFS=9.7 个月), 上市定价主要参考瑞戈非尼 2022 年医保后费用 14,488 元, 并每两年降价 20%。

测算项目	2027E	2028E	2029E	2030E	2031E
(17) 注射用 MB07133 联合信迪利单抗一线治疗年均费用 (万元) = (12) * 9.7	14.07	11.25	11.25	9.00	9.00

### 4) 注射用 MB07133 的一线治疗方案收入预测

测算项目	2027E	2028E	2029E	2030E	2031E
(18) 注射用 MB07133 的一线治疗方案合计收入 (亿元) = (16) * (17) / 10000	6.24	10.25	21.04	24.43	29.31

### (3) 注射用 MB07133 的收入情况

发行人已对注射用 MB07133 收入进行了谨慎合理的测算, 测算结果如下:

项目	2026E	2027E	2028E	2029E	2030E	2031E
(19) 注射用 MB07133 收入 (亿元) = (14) + (18)	0.08	7.88	15.03	27.93	30.77	36.16

## 3、富马酸海普诺福韦片市场空间估算

富马酸海普诺福韦片能靶向富集于肝脏, 提高疗效的同时降低对肝外组织的毒性, 具有优异的肝靶向性与肾安全性, 预计于 2026 年底上市, 有望成为中国市场上唯一获批的长效核苷 (酸) 类抗乙肝药物, 安全性高、患者依从性好, 具有较强的市场竞争力。但考虑到与甲磺酸帕拉德福韦片存在可能的替代关系, 故定位为一线靶向治疗药物中的高端产品, 以其长效的临床特性, 满足患者用药需求。

### (1) 富马酸海普诺福韦片的市场渗透率预测

测算项目	2021	2022E	2023E	2024E	2025E	2026E
(1) 富马酸海普诺福韦片药物渗透率	-	-	-	-	-	0.01%
(2) 富马酸海普诺福韦片药物治疗人数 (人) = 中国一线核苷类药物治疗人数 * (1)	-	-	-	-	-	833

测算项目	2027E	2028E	2029E	2030E	2031E	
(1) 富马酸海普诺福韦片药物渗透率	0.50%	1.50%	2.00%	2.50%	3.00%	
(2) 富马酸海普诺福韦片药物治疗人数(人)=中国一线核苷类药物治疗人数* (1)	42,110	141,608	207,646	254,617	337,739	

### 1) 国内上市首年渗透率

富马酸海普诺福韦片预计于 2026 年获批上市。作为一款创新药，在临床试验阶段，临床医生已逐步建立了对于富马酸海普诺福韦的认可，有利于产品上市后迅速转化为处方。此外，富马酸海普诺福韦有望成为首款潜在长效性核苷(酸)类药物，这些都有利于富马酸海普诺福韦迅速放量。发行人谨慎预测上市第一年的市场渗透率为 0.01%。

### 2) 峰值渗透率

富马酸海普诺福韦片作为一款长效性肝靶向性核苷(酸)类药物具有独特优势，发行人谨慎预测富马酸海普诺福韦片峰值渗透率为 3%。

### 3) 到达峰值时间

根据 David 等人发表在《Nature Reviews Drug Discovery》的论文，该文章统计了 61 款美国上市药物在上市后达到销售峰值的时间分布情况，发现药物销售额达峰时间的平均值大约是上市后的 5-6 年。富马酸海普诺福韦片预计于 2026 年在中国获批上市，因此发行人预测富马酸海普诺福韦片到达销售峰值的时间为 2031 年。

## (2) 富马酸海普诺福韦的治疗费用

测算项目	2021	2022E	2023E	2024E	2025E	2026E
(3) 富马酸海普诺福韦片年均治疗费用(元)	-	-	-	-	-	6,991
测算项目	2027E	2028E	2029E	2030E	2031E	
(3) 富马酸海普诺福韦片年均治疗费用(元)	6,991	5,592	4,474	4,474	3,579	

参考甲磺酸帕拉德福韦片上市时的年均治疗费用，富马酸海普诺福韦具有差异化的长效价值，预计定价约比同时期的甲磺酸帕拉德福韦片高出 50%。

**(3) 富马酸海普诺福韦片的收入情况**

测算项目	2021	2022E	2023E	2024E	2025E	2026E
(4)富马酸海普诺福韦收入(亿元) = (2) * (3) /100,000,000	-	-	-	-	-	0.06
测算项目	2027E	2028E	2029E	2030E	2031E	
(4)富马酸海普诺福韦收入(亿元) = (2) * (3) /100,000,000	2.94	7.92	9.29	11.39	12.09	

**4、CE-磷苯妥英钠注射液市场空间估算**

CE-磷苯妥英钠注射液是在磷苯妥英钠基础上引入 Captisol®辅料进行改良的一款改良型新药，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发作。

**(1) CE-磷苯妥英钠注射液市场空间估算****1) 癫痫持续状态**

测算项目	2021	2022E	2023E	2024E	2025E	2026E
(1)中国癫痫持续状态患者(万人次) <sup>1</sup>	81.44	87.16	93.67	100.64	108.10	113.89
(2)二线治疗药物的渗透率 <sup>2</sup>	40.0%	40.0%	41.4%	42.8%	44.0%	45.2%
(3)中国二线治疗癫痫持续状态患者(万人) = (1) * (2) <sup>3</sup>	32.58	34.86	38.78	43.07	47.56	51.48
测算项目	2027E	2028E	2029E	2030E	2031E	
(1)中国癫痫持续状态患者(万人次) <sup>1</sup>	119.94	126.06	131.24	135.90	141.74	
(2)二线治疗药物的渗透率 <sup>2</sup>	46.4%	47.5%	48.3%	48.7%	48.8%	
(3)中国二线治疗癫痫持续状态患者(万人) = (1) * (2)	55.65	59.88	63.39	66.18	69.17	

注1：根据弗若斯特沙利文数据，2021年，中国癫痫持续状态患者为81.44万人，预计2024年患者将突破100万人。从2025年以后增速将继续逐渐放缓，2031年增长至到141.74万人。

注2：根据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、地西洋注射液、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洋联合苯妥英钠治疗，二线推荐苯妥英钠、丙戊酸钠。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效性有限，在临床上大概有40%的患者需要进行二线治疗。

**2) 神经外科围手术期**

测算项目	2021	2022E	2023E	2024E	2025E	2026E
(1)中国神经外科手术量(万人) <sub>1</sub>	109.00	118.81	129.50	141.16	153.86	167.71
(2)脑外科手术接受注射用抗癫痫药物的渗透率 <sup>2</sup>	71.9%	74.1%	76.3%	78.5%	80.7%	82.7%

(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)	78.37	88.04	98.81	110.81	124.17	138.70
<b>测算项目</b>	<b>2027E</b>	<b>2028E</b>	<b>2029E</b>	<b>2030E</b>	<b>2031E</b>	
(1) 中国神经外科手术量(万人) <sub>1</sub>	183.64	201.09	220.19	241.11	265.22	
(2) 脑外科手术接受注射用抗癫痫药物的渗透率 <sub>2</sub>	84.3%	86.0%	87.6%	89.6%	89.8%	
(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)	154.81	172.94	192.89	216.03	238.17	

注 1: 数据来源于弗若斯特沙利文分析。根据专家访谈, 以及卫生统计年鉴全年神经系统疾病患者的出院人数, 随着老龄化的进程颅内肿瘤的比例, 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。

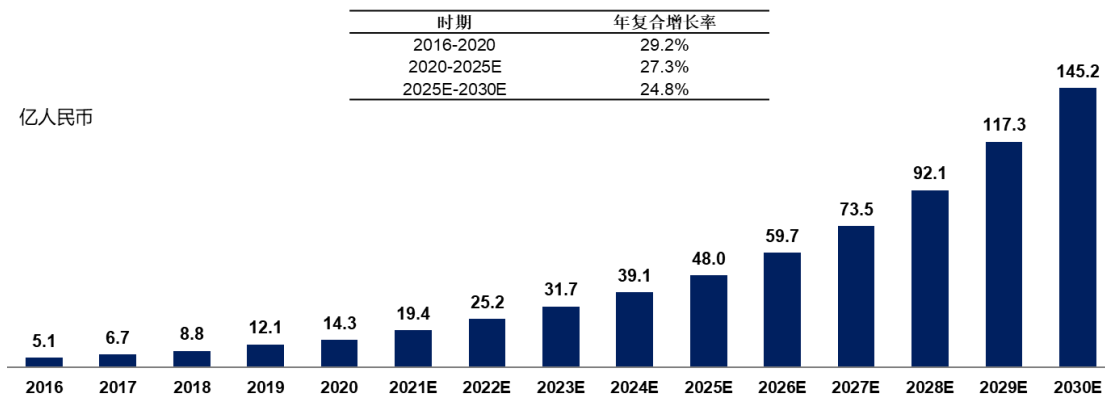
注 2: 数据来源于弗若斯特沙利文分析。根据专家访谈, 随着社会的发展, 和治疗的逐渐标准化, 注射用抗癫痫药物会逐步在各级医院的外科手术中普及, 渗透率不断提高。

## (2) 市场空间、竞争格局、产品优势

### 1) 中国注射用抗癫痫药物市场规模

根据弗若斯特沙利文数据, 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%。

中国注射用抗癫痫药物市场, 2016-2030E



数据来源: 弗若斯特沙利文分析

### 2) 竞争格局

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

大适应症。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、地西洋注射液、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洋注射液六类。

### 3) 产品优势

#### ① 癫痫持续状态

磷苯妥英钠是苯妥英钠的前药，它在体内经磷酸酯酶迅速水解而全部转化为苯妥英。磷苯妥英钠的水溶性是苯妥英钠的 4,000 倍，磷苯妥英钠注射液 pH 值 8.3-9.3，从而克服了苯妥英钠临床使用带来的不良反应，因而成为疗效好、安全性高、刺激性小的抗癫痫新药，可以肌肉注射和静脉注射。用于儿童及成人癫痫的痉挛症状，预防并治疗神经外科手术中惊厥的发作，具有较好的有效性、安全性和耐受性，并改善了急性发作的医疗护理方法。但磷苯妥英钠注射液极不稳定，需要 2~8℃ 储存及冷链运输，给生产、使用、贮藏带来了很大的困难，目前国内无磷苯妥英钠注射液的生产及销售。

发行人拥有的 CE-磷苯妥英钠注射液是一款改良型新药，除保留了磷苯妥英钠注射液的优点外，稳定性更好，可以在常温下贮藏和使用，而且 pH 值为 7.8-8.2，更接近生理 pH 值，安全性更好，有极大的临床应用价值。

发行人引进开发的 CE-磷苯妥英钠注射液和国内外竞品在治疗全身性强直-阵挛性癫痫持续状态适应症的差异比较情况如下所示：

项目	左乙拉西坦注射用浓溶液	注射用丙戊酸钠	CE-磷苯妥英钠注射液
主要成分	左乙拉西坦	2-丙基戊酸钠	磷苯妥英钠
有效性	CE-磷苯妥英钠注射液（苯妥英钠类药物）可联合地西洋用于一线用药，具有多选择性及应用的广泛性 <sup>1</sup> ；二线用药中，左乙拉西坦注射用浓溶液、注射用丙戊酸钠、磷苯妥英钠注射液在各年龄组等效 <sup>2</sup>		
安全性及缺陷	可能存在自杀风险和呼吸抑制	可导致严重肝功能损伤；急性胰腺炎等严重不良反应	静脉滴注速度超过说明书规定时，可能会有心血管风险
数据来源	左乙拉西坦注射用浓溶液说明书	注射用丙戊酸钠说明书	CE-磷苯妥英钠注射液说明书

注 1：中华医学会《癫痫持续状态专家共识》推荐一线首选地西洋+苯妥英钠类药物，提示了苯妥英钠类药物的多选择性及应用的广泛性；

注 2：三种药物都被认为是苯二氮卓类难治性癫痫持续发作的首选二线药物。在美国癫痫协会牵头的一项 2020 年大型、多中心、双盲、适应性、随机对照研究显示，左乙拉西坦注射用浓溶液、注射用丙戊酸钠、磷苯妥英钠注射液在各年龄组等效。

#### ② 神经外科围手术期

临床中未有可用于预防和治疗神经外科围手术期和手术中引起的癫痫发作用药,该产品有望成为中国首个获批预防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。

CE-磷苯妥英钠注射液不仅延续了磷苯妥英钠注射液的有效性等优点,而且CE-磷苯妥英钠注射液对比美国上市的辉瑞公司的磷苯妥英钠注射液(Cerebyx®)更接近生理pH值,耐受性和稳定性更好,可在常温下储存及运输。

目前国内还没有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药物批准上市,发行人引进开发的CE-磷苯妥英钠注射液和国内外竞品的差异比较情况如下所示:

项目	注射用丙戊酸钠	CE-磷苯妥英钠注射液
主要成分	2-丙基戊酸钠	磷苯妥英钠
有效性	丙戊酸钠与磷苯妥英钠等效,专家共识推荐创伤性颅脑外伤围手术期首选苯妥英钠类药物	
安全性	可导致严重肝功能损伤;急性胰腺炎等严重不良反应	静脉滴注速度超过说明书规定时,可能会有心血管风险
指南推荐	我国专家共识推荐颅脑外伤围手术期二线用药	我国专家共识推荐苯妥英钠为颅脑外伤围手术期一线用药,但国内无苯妥英钠可用,CE-磷苯妥英钠注射液上市后,有望成为首款上市药物
数据来源	注射用丙戊酸钠说明书	CE-磷苯妥英钠注射液说明书

### (3) CE-磷苯妥英钠注射液的市场渗透率预测

#### 1) 癫痫持续状态

测算项目	2021	2022E	2023E	2024E	2025E	2026E
(4) CE-磷苯妥英钠注射液的渗透率	-	0.00%	0.50%	3.00%	8.00%	12.00%
(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
测算项目	2027E	2028E	2029E	2030E	2031E	
(4) CE-磷苯妥英钠注射液的渗透率	15.00%	15.00%	15.00%	15.00%	15.00%	
(5) CE-磷苯妥英钠注射液患者数(万人) = (3) * (4)	8.34	8.97	9.50	9.93	10.38	

#### 2) 神经外科围手术期

测算项目	2021	2022E	2023E	2024E	2025E	2026E
(4') CE-磷苯妥英钠注射液的渗透率	-	0.00%	1.00%	5.00%	11.00%	20.00%
(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

测算项目	2027E	2028E	2029E	2030E	2031E	
(4') CE-磷苯妥英钠注射液的渗透率	30.00%	40.00%	40.00%	40.00%	40.00%	
(5') 脑外科手术接受 CE-磷苯妥英钠注射液的患者(万人) = (3') * (4')	46.44	69.17	77.15	86.41	95.27	

### ①国内上市首年渗透率

CE-磷苯妥英钠注射液预计于 2022 年底获批上市。发行人谨慎预测癫痫持续状态适应症上市第一年的市场渗透率为 0.5%；神经外科围手术期适应症上市第一年的市场渗透率为 1%。

### ②峰值渗透率

考虑到国内尚未有充分权威的借鉴数据，参考美国市场的统计数据，药物研发领域国际顶尖综述期刊《Nature Reviews Drug Discovery》分析了 1998 至 2009 年由美国 FDA 标准审查获批上市的 50 个药品（包括 29 个同类第二、13 个同类第三和 8 个同类第四）的美国市场份额峰值情况，统计数据显示同类第一个上市产品的平均市场份额峰值约为 37%，同类第三个上市产品的平均市场份额峰值约为 17%。

#### A、癫痫持续状态

中华医学会《癫痫持续状态专家共识》建议可一线使用地西洋联合苯妥英钠治疗，二线推荐苯妥英钠、丙戊酸钠或左乙拉西坦。苯妥英钠注射液在国内已停止生产，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。综合考虑当前在研产品临床进度情况和未来市场竞争格局，CE-磷苯妥英钠注射液将成为中国治疗全身性强直-阵挛性癫痫持续状态二线治疗领域第三款药物。

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-磷苯妥英钠上市后，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%。

#### B、神经外科围手术期

综合考虑当前在研产品临床进度情况和未来市场竞争格局，CE-磷苯妥英钠注射液有望成为中国首个获批预防和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。

由于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%。

### ③到达峰值时间

根据 David 等人发表在《Nature Reviews Drug Discovery》的论文，该文章统计了 61 款美国上市药物在上市后达到销售峰值的时间分布情况，发现药物销售额达峰时间的平均值大约是上市后的 5-6 年。预计 CE-磷苯妥英钠注射于 2022 年在中国获批上市，因此发行人预测 CE-磷苯妥英钠注射液到达销售峰值的时间为 2027 年。

## (4) CE-磷苯妥英钠注射液的治疗费用

### 1) 癫痫持续状态

测算项目	2021	2022E	2023E	2024E	2025E	2026E
(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
测算项目	2027E	2028E	2029E	2030E	2031E	
(6) CE-磷苯妥英钠用于癫痫持续状态次均治疗费用（元）	1,024	921	829	746	672	

### 2) 神经外科围手术期

测算项目	2021	2022E	2023E	2024E	2025E	2026E
(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	2,106	1,895
测算项目	2027E	2028E	2029E	2030E	2031E	
(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）	1,706	1,535	1,382	1,244	1,119	

CE-磷苯妥英钠注射液的定价参考注射用丙戊酸钠原研药品价格，结合该产品较高的临床价值，定价为注射用丙戊酸钠原研医保后 1,404 元/天的治疗费用。同时为了更好的市场推广，在 CE-磷苯妥英钠注射用进入医保目录后，其价格将继续保持每年下降 10%。详见“问题 2.2”之“一、发行人说明事项”之“（二）结合定价和产品竞争优势等因素，分析 CE-磷苯妥英钠注射液未来的市场拓展风险。”

## (5) CE-磷苯妥英钠注射液的收入

## 1) 癫痫持续状态

测算项目	2021	2022E	2023E	2024E	2025E	2026E
(7) 收入(亿元) = ((5) * (6)) / 10,000		0.00	0.03	0.18	0.48	0.70
测算项目	2027E	2028E	2029E	2030E	2031E	
(7) 收入(亿元) = ((5) * (6)) / 10,000	0.85	0.83	0.79	0.74	0.70	

## 2) 神经外科围手术期

测算项目	2021	2022E	2023E	2024E	2025E	2026E
(7') 收入(亿元) = ((5') * (6' )) / 10,000		0.00	0.23	1.30	2.88	5.26
测算项目	2027E	2028E	2029E	2030E	2031E	
(7') 收入(亿元) = ((5') * (6' )) / 10,000	7.92	10.62	10.66	10.75	10.66	

## 问题 2: 关于其他在研管线

## 问题 2.1

根据问询回复, 1) 发行人用于肝细胞癌二线治疗的产品 MB07133, 目前处于 II 期临床试验阶段, 和竞品相比不足主要在于需静脉注射患者使用不便, 发行人认为 MB07133 不会面临较大市场竞争压力; 2) 注射用 MB07133 常见的不良反应主要为血小板计数降低、中性粒细胞计数降低等, 而瑞戈非尼的不良反应主要包括疲乏、手足皮肤反应、腹泻等; 3) 2020 年我国晚期肝癌患者中产生二线治疗需求的患者人数约为 30 万人, 现有肝癌二线治疗药品销售额未能体现出较大的市场规模。

请发行人说明: (1) 结合目前的临床数据客观分析 MB07133 产品的主要优势与劣势, 并说明认定该产品不会面临较大市场竞争压力的依据是否充分; (2) 注射用 MB07133 的不良反应和安全性数据与其他作用机制药物是否具有可比性, MB07133 在靶向性和安全性方面与其他化疗药物的数据对比情况及其客观性;

(3) 客观分析我国具有二线治疗需求的晚期肝癌患者人数与肝癌二线治疗药物销售情况之间差异较大的原因, 发行人在收入测算中预计二线治疗率超过 30% 的客观性、合理性; (4) 对比 MB07133 产品与瑞戈非尼主要临床指标以及其他肝癌二线治疗药物的情况, 说明其是否具备优势, 并结合发行人与 LGND 关于

未来销售收入的分配安排进一步论述发行人对该产品的收入预测是否谨慎、合理，并删除审慎性不足的相关信息披露。

## 【回复】

### 一、发行人说明事项

(一) 结合目前的临床数据客观分析 MB07133 产品的主要优势与劣势，并说明认定该产品不会面临较大市场竞争压力的依据是否充分

#### 1、结合目前的临床数据客观分析 MB07133 产品的主要优势与劣势

注射用 MB07133 具有阿糖胞苷强大的杀伤肿瘤的效应和 HepDirect 技术明确的肝靶向机制。作为一款肝靶向性化疗药物，利用肝靶向技术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，增效减毒。I 期临床结果总结如下：

项目	注射用MB07133
mPFS/月	5.6
mOS/月	10.3
疾病控制率	70%
给药方式	注射
严重不良事件	无与药物相关的SAE报告
不良事件及实验室异常	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，未见相关临床症状如出血倾向、感染等伴随发生；胃肠道反应发生率均小于5%，未见脱发等不良事件。骨髓抑制相关实验室异常经治疗间歇期或对症治疗后可恢复至基线，不影响患者继续接受治疗。

CDE 于 2020 年发布的《晚期肝细胞癌临床试验终点技术指导原则》指出，抗肿瘤药物探索性试验的目的通常为探索剂量、探索生物标记或者目标人群，推荐 PFS 等替代终点，综合分析药物的近期疗效。通常抗肿瘤药物在探索性试验中更加关注 PFS 等替代研究终点的获益情况，在早期研究中上述疗效终点更为敏感，推荐作为有效性评估和剂量选择的指标。

注射用 MB07133 I 期临床试验结果显示，其单独给药治疗肝癌主要优势在于疗效肯定且表现出优异的安全性，主要劣势在于需要注射给药。在有效性方面，注射用 MB07133 mPFS 达到 5.59 个月，疾病控制率达到 70%；采用探索性试验更为敏感的疗效终点作为比较，同类二线最佳单药治疗药物的 mPFS 仅为 4.5 个

月，疾病控制率为 67%，显示了注射用 MB07133 疗效与同为二线药物的疗效的潜在竞争优势。在安全性方面，注射用 MB07133 的患者耐受性好，整个试验未见与药物相关的严重不良事件。骨髓抑制相关不良事件主要表现为实验室异常，多轻微，在治疗间歇期或经过一般对症治疗后可恢复至基线，不影响患者继续接受治疗。常见实验室异常包括血小板计数降低、中性粒细胞计数降低、以及淋巴细胞计数降低等，未见相关临床症状如出血倾向、感染等伴随发生；轻微的胃肠道反应包括厌食、恶心等，其发生率均小于 5%，未见脱发等不良事件。核心治疗对比情况如下：

项目	瑞戈非尼	阿帕替尼	替雷利珠单抗	卡瑞利珠单抗	注射用 MB07133
主要有效性指标 (PFS/月)	3.1	4.5	2.7	2.1	5.6
主要安全性指标 (SAE)	严重不良反应发生率为 10%	严重不良反应发生率为 12.9%	严重不良反应发生率为 6.8%	严重不良反应发生率为 9.7%	未发现与药物相关严重不良事件
数据来源	Lancet, 2016, 389 (10064)	2020 ASCO Annual Meeting Symposium	替雷利珠单抗注射液说明书	2018 年欧洲肿瘤学会年会	I 期临床总结报告

综上，注射用 MB07133 的 I 期临床试验结果显示肯定的疗效及优异的安全性，获得了研究者的推荐，I 期临床数据整体展现出该产品具有一定竞争优势。劣势为该产品需要注射给药，不如口服用药便捷，且上市时间较晚，没有先发优势，同时发行人商业化方面缺乏经验。

## 2、注射用 MB07133 不会面临较大市场竞争压力的依据充分

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。肝癌一线化学治疗药物主要为仑伐替尼和索拉非尼，二线化学治疗药物主要为瑞戈非尼。2021 年仑伐替尼销售额 18.5 亿元，除原研药企业日本卫材外，有正大天晴、齐鲁制药等 11 家公司仿制该产品。索拉非尼包括原研药企业拜耳公司外，有江西山香药业、重庆药友制药共 4 家公司仿制该产品。瑞戈非尼包括原研药企业拜耳公司，目前未有仿制药上市，但已有扬子江药业、江苏豪森药业等 8 家公司申报仿制该产品。随着索拉非尼、仑伐替尼等一线药物纳入集中采购，一线患者用药意愿更强，预计一线和二线用药人群将大幅度提升。同时，随着疗效更佳，延长患者生命周期更长的创新药物不断获批，中国肝癌市场空间将持续增大。注射用 MB07133 的 I 期临床数据展现出了优异

的有效性和安全性，结合现有产品的研发进度，注射用 MB07133 与现有已上市的二线治疗药物相比不会面临较大的市场竞争压力。截至本问询回复出具日，注射用 MB07133 的单药治疗的适应症为晚期原发性肝癌二线疗法，已进入 II 期临床试验的第二阶段，现已入组 21 例，预计 2023 年 3 月完成全部 30 例病人的入组，本项目进展顺利，临床进度领先。

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）》，系统抗肿瘤治疗中联合用药是推荐治疗的主要方式。因此，药物治疗机制的互补、肯定的疗效及药物的安全性均为联合用药治疗需要考虑的不可或缺的因素。注射用 MB07133 具有相对肯定的疗效、优异的安全性及其独特的抗肿瘤机制，预计将是未来肝癌系统治疗联合多方案治疗中的最佳选择之一，具有较大的联用价值。公司和信达生物达成注射用 MB07133 与信迪利单抗联合用药治疗晚期原发性肝癌项目已进入 I/IIa 期临床试验阶段。截至本问询回复出具日，本项目已入组 6 例，预计 2023 年 3 月完成 9 例剂量爬坡病人的入组。

综上所述，注射用 MB07133 单药具有优异的有效性和安全性数据，已启动的联合用药符合临床指南提及的研发方向，故不会面临较大市场竞争压力的依据充分。

（二）注射用 MB07133 的不良反应和安全性数据与其他作用机制药物是否具有可比性，MB07133 在靶向性和安全性方面与其他化疗药物的数据对比情况及其客观性；

### 1、注射用 MB07133 与其他药物的作用机制、不良反应和安全性数据情况

注射用 MB07133 作为化疗药物阿糖胞苷的前药，是一款肝靶向化疗药，其作用靶点/作用机制与多靶点激酶抑制剂（瑞戈非尼、阿帕替尼）、PD-1 单抗（替雷利珠单抗、卡瑞利珠单抗）存在差异，但受试者人群均为二线及二线治疗之后的肝癌患者，注射用 MB07133 的不良事件和安全性数据与其他作用机制药物具有可比性，具体情况如下表所示：

项目	瑞戈非尼	阿帕替尼	替雷利珠单抗	卡瑞利珠单抗	注射用 MB07133
作用机制	通过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	通过高度选择性竞争细胞 VEGFR-2 的 ATP 结合位点，阻断下	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	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	通过肝靶向创新药物研发平台研发的阿糖胞苷前药，通过修饰阿糖

	成、肿瘤形成和肿瘤微环境的激酶，这些激酶单独或共同作用控制肿瘤的生长，抑制微环境的形成和疾病进展。	游信号转导，从而抑制肿瘤组织新血管生成。	阻止 PD-L1与 PD-1结合。	断 PD-1通路介导的免疫抑制反应，包括抗肿瘤免疫反应。	胞苷在肝脏中特异性释放，再通过抑制 DNA 聚合酶抑制细胞 DNA 合成，干扰肝癌细胞增殖
安全性数据	严重不良反应发生率为10%	严重不良反应发生率为12.9%	严重不良反应发生率为6.8%	严重不良反应发生率为9.7%	在 I 期临床试验中，未发现与药物相关严重不良事件
数据来源	Lancet, 2016, 389 (10064) : 56-66.	2020 ASCO Annual Meeting Symposium: 303249.; Cancer Control. Jan-Dec 2019; 26(1).	替雷利珠单抗注射液说明书; RATIONALE 208 临床研究	2018年欧洲肿瘤学会年会 (ESMO 2018); 注射用卡瑞利珠单抗 (CXSS1900023) 申请上市技术审评报告	I 期临床总结报告

由上表可知，在安全性数据方面，注射用 MB07133 的严重不良事件发生率远低于其他药物，尽管为早期数据，但是已显示出优于同类产品的迹象。

## 2、MB07133 在靶向性和安全性方面与其他化疗药物的数据对比情况及其客观性

阿糖胞苷作为一种经典的嘧啶类抗代谢药物，被广泛应用于急性髓系白血病的治疗。注射用 MB07133 正是基于 HepDirect 技术对阿糖胞苷的改造，获得肝靶向性，使其可以用于晚期肝癌的治疗。由于阿糖胞苷的适应症与注射用 MB07133 的适应症具有较大差别，因此在机制和机理方面不具有完全可比性。

注射用 MB07133 已完成的单臂 I 期临床试验为一项剂量探索试验。其主要目标为确定注射用 MB07133 的剂量限制性毒性 (DLT); 确定注射用 MB07133 连续输注的最大耐受剂量 (MTD)。该临床试验与 FOLFOX4 疗法的 III 期临床试验在入组人数、临床目标等方面均差异较大，但从已有的安全性数据来看，注射用 MB07133 的严重不良事件发生率具有明显的优势。具体情况如下：

治疗期出现的不良事件 <sup>1</sup> 总结	FOLFOX4 (n=183)		注射用MB07133 (n=21)	
	人数	百分比 (%)	人数	百分比 (%)
严重不良事件 <sup>2</sup>	34	18.58	0	0
其中：导致死亡的严重不良事件	11	6.01	0	0
三级及以上不良事件 <sup>3</sup>	102	55.74	14	66.7

其中：导致停药的不良事件	42	22.95	5	23.8
--------------	----	-------	---	------

注 1：治疗期出现的不良事件：治疗期出现的临床试验受试者接受研究药物后出现的不良医学事件，但不一定与治疗有因果关系

注 2：严重不良事件：指受试者接受试验用药品后出现死亡、危及生命、永久或者严重的残疾或者功能丧失、受试者需要住院治疗或者延长住院时间以及先天性异常或者出生缺陷等不良医学事件

注 3：不良事件的分级（根据常见不良反应事件评价标准（CTCAE））：1 级 轻度：无症状或轻微，仅为临床或诊断所见，无需治疗。2 级 中度：需要较小、局部或非侵入性治疗，与年龄相当的工具性日常生活活动受限。3 级：严重或者医学上有重要意义但不会立即危及生命，导致住院或延长住院时间、致残、个人日常生活活动受限。4 级：危及生命，需要紧急治疗。5 级：与 AE 相关的死亡。（有些不良事件无此等级）。

数据来源：Efficacy and Safety of the FOLFOX4 Regimen Versus Doxorubicin in Chinese Patients With Advanced Hepatocellular Carcinoma: A Subgroup Analysis of the EACH Study, The Oncologist 2014; 19:1169-1178; 注射用 MB07133 I 期临床总结报告

已有的临床试验数据表明，在阿糖胞苷单药治疗中最常出现的三级及以上不良反应（明确感染与粒细胞减少性发热）在注射用 MB07133 中未出现，且注射用 MB07133 未发现或极少发现化疗药常见的胃肠道损伤及脱发等不良事件，骨髓抑制相关不良事件多轻微，上述临床数据均说明注射用 MB07133 具有良好的安全性特征。

三级及以上不良事件	阿糖胞苷，发生率（%）	注射用MB07133，发生率（%）
明确感染	20.9	0
粒细胞减少性发热 <sup>1</sup>	66.5	0

注 1：由于恶性肿瘤而接受放化疗的患者中中性粒细胞减少（粒减）极其常见，不明原因的发热常常是这些患者感染时的惟一征象，在未获得病原学证据之前须开始经验性抗感染治疗，以控制病情，降低重症感染的病死率。

数据来源：Miyawaki S, Ohtake S, Fujisawa S, et al. A randomized comparison of 4 courses of standard-dose multiagent chemotherapy versus 3 courses of high-dose cytarabine alone in postremission therapy for acute myeloid leukemia in adults: the JALSG AML201 Study[J]. Blood, 2011, 117 (8) : 2366- 2372., 注射用 MB07133 I 期临床总结报告

注射用 MB07133 I 期临床数据表明，受试者耐受性好，未发现与药物相关严重不良事件。未发现或极少发现化疗药常见的胃肠道损伤及脱发等不良事件，骨髓抑制相关不良事件多轻微，在治疗间歇期或经过一般对症治疗后均可恢复至基线，不影响患者继续接受治疗。常见与骨髓抑制相关的实验室异常包括血小板计数降低、中性粒细胞计数降低、以及淋巴细胞计数降低等，未见出血倾向等相关临床伴随不良事件。注射用 MB07133 充分显示了其肝靶向性所产生的良好的安全性特征。

基于注射用 MB07133 具有确定的疗效及优异的安全性，发行人正在积极推动注射用 MB07133 与信迪利单抗联合用药治疗晚期原发性肝癌，该项目已进入

I/IIa 期临床试验阶段。

(三)客观分析我国具有二线治疗需求的晚期肝癌患者人数与肝癌二线治疗药物销售情况之间差异较大的原因，发行人在收入测算中预计二线治疗率超过30%的客观性、合理性

### 1、客观分析我国具有二线治疗需求的晚期肝癌患者人数与肝癌二线治疗药物销售情况之间差异较大的原因

根据弗若斯特沙利文数据，2021年，所有接受治疗的新发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，但实际接受二线治疗率约为50%，最终仅有30%的一线治疗患者接受二线治疗，其中除靶向药治疗外还有不少患者接受化疗、中药等方式。

现阶段晚期二线肝癌疗法仍然存在较多的不足，导致二线治疗需求的晚期肝癌患者未采用二线治疗方案，主要体现在以下三方面：

(1) 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；

(2) 免疫疗法单药在肝癌中的疗效有限，且易发生细胞因子风暴所引起的严重不良反应，更多与其他疗法的联用待开发；

(3) 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。

除瑞戈非尼、阿帕替尼和PD-1单抗（卡瑞利珠单抗、替雷利珠单抗）等I级专家推荐疗法外，《原发性肝癌诊疗指南（2022年版）》也额外列举了FOLFOX4（既往未曾使用过）、索拉非尼（既往未曾使用过）、卡瑞利珠单抗联合FOLFOX4等疗法作为二线肝癌患者的II级专家推荐疗法。但由于FOLFOX4、索拉非尼上市时间较久，临床医生对其认知较多，在实际临床用药实践中，FOLFOX4、索拉非尼也占据了部分肝癌二线治疗市场份额。

综上，当前肝癌二线治疗药物并不足以覆盖所有产生二线患者的治疗需求，因此，我国存在二线治疗需求的晚期肝癌患者人数较多，但实际接受治疗的患者相对较少，导致肝癌二线治疗药物销售额整体相对较低。根据弗若斯特沙利文数

据，随着索拉非尼、仑伐替尼等疗效较优的一线仿制药物纳入集中采购目录，一线治疗人数将显著增加；随着更多疗效好、安全性强、受试者体验度更佳的药物上市，中国肝癌市场预计 2025 年将达到 252.8 亿元，并在 2030 年达到 452.1 亿元，肝癌药物市场潜力较大。

## 2、发行人在收入测算中预计二线治疗率超过 30%的客观性、合理性

根据弗若斯特沙利文数据，国内肝癌二线治疗率超过 30%。弗若斯特沙利文为国际知名咨询机构，长期进行中国生物医药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。弗若斯特沙利文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。

同时，发行人与国内公立医疗机构肿瘤科医生、专家的调研访谈进一步证实了上述数据。根据调研访谈，由于国民生活质量的提升，以及一线用药仑伐替尼被纳入集中采购目录，用药患者人群将进一步提升，谨慎预测肝癌二线患者的治疗渗透率超过 30%。上述被访谈医生、专家任职单位的情况整理如下：①均为国内的三级甲等医院，其提供的数据具有权威性；②各医院主要位于北京、上海、广州、长春、哈尔滨、合肥、西安等国内一、二线城市，样本患者的经济承受能力、用药习惯和生活习性具有代表性。

综上，通过国际知名咨询机构和全国公立医疗机构访谈调研所取得的二线治疗渗透率等数据具有客观性和合理性。

（四）对比 MB07133 产品与瑞戈非尼主要临床指标以及其他肝癌二线治疗药物的情况，说明其是否具备优势，并结合发行人与 LGND 关于未来销售收入的分配安排进一步论述发行人对该产品的收入预测是否谨慎、合理，并删除审慎性不足的相关信息披露

### 1、对比 MB07133 产品与瑞戈非尼主要临床指标以及其他肝癌二线治疗药物的情况，注射用 MB07133 具备一定竞争优势

注射用 MB07133 作为一款肝靶向性化疗药物，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，增效减毒。其 I 期临床数据及同类

肝癌二线推荐治疗已上市药物的基本情况如下表所示：

项目	瑞戈非尼	阿帕替尼	替雷利珠单抗	卡瑞利珠单抗	注射用MB07133
mPFS/月	3.1	4.5	2.7	2.1	5.6
疾病控制率	65%	67.4%	53%	45.5%	70%
给药方式	口服	口服	注射	注射	注射
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、 $\gamma$ -谷氨酰转氨酶升高和血胆红素升高)。	常见与骨髓抑制相关的实验室异常，包括血小板计数降低等实验异常，未见出血倾向、感染等相关临床症状伴随；轻微胃肠道反应如厌食、恶心等发生率均小于5%，未见脱发等不良事件。
安全性数据	严重不良反应发生率为10%	严重不良反应发生率为12.9%	严重不良反应发生率为6.8%	严重不良反应发生率为9.7%	未发现与药物相关的严重不良事件
数据来源	Lancet, 2016, 389 (10064) : 56-66.	2020 ASCO Annual Meeting Symposium: 303249.; Cancer Control. Jan-Dec 2019; 26(1).	替雷利珠单抗注射液说明书; RATIONALE 208 临床研究	2018年欧洲肿瘤学会年会 (ESMO 2018) ; 注射用卡瑞利珠单抗 (CXSS1900023) 申请上市技术审评报告	I期临床总结报告

综上，注射用 MB07133 在有效性和疾病控制率方面与同为二线治疗的产品比较显示了较强的竞争优势；在安全性方面，患者耐受性好，不良事件轻微，且多为实验室异常，未见相应的伴随临床症状，整个试验未见与药物相关的严重不良事件。因此，注射用 MB07133 肯定的疗效及优异的安全性临床数据展现出该产品具备一定竞争优势。

2、结合发行人与 LGND 关于未来销售收入的分配安排进一步论述发行人对该产品的收入预测是否谨慎、合理，并删除审慎性不足的相关信息披露

### (1) 发行人与 LGND 关于注射用 MB07133 未来销售收益的安排

发行人与 LGND 关于注射用 MB07133 未来销售收益的安排协议约定：

- 1、注射用 MB07133 在中国境内批准上市时，支付约定的里程碑付款；
- 2、注射用 MB07133 累计净销售额超过 5 亿美元时，需支付约定的里程碑付款。
- 3、按照累计净销售额的约定比例支付销售提成（仿制药出现后降为原支付比例的一定比例），预计 2031 年可能出现 MB07133 的仿制药。发行人将根据合同约定向 LGND 支付里程碑款及根据合同约定的累计净销售额的一定比例向 LGND 支付提成，并已在 DCF 模型中计算。

**（2）发行人对该产品的收入预测是否谨慎、合理，并删除审慎性不足的相关信息披露**

发行人对该产品的收入预测是否谨慎、合理，详见本问询回复 1.4 之“（一）对在研产品未来渗透率、价格以及收入的预测是否审慎合理，并按照《科创板股票发行上市审核问答》问题 8 的要求对预计市值进行审慎测算，删除审慎性不足的相关信息披露。”之“2、注射用 MB07133 市场空间估算”。

## 问题 2.2

根据招股说明书和问询回复，1) 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，当前人均治疗费用约为 936 元，而发行人产品 CE-磷苯妥英钠注射液预计进入医保后定价为 3,375 元；2) CE-磷苯妥英钠注射液为磷苯妥英钠注射液的改良型药物，同类产品已于 2020 年 11 月由 FDA 批准在美国上市。

请发行人说明：（1）结合同类产品在美国上市后的销售情况，分析该产品未来的销售及市场空间；（2）结合定价和产品竞争优势等因素，分析 CE-磷苯妥英钠注射液未来的市场拓展风险。

## 【回复】

## 一、发行人说明事项

(一) 结合同类产品在美国上市后的销售情况，分析该产品未来的销售及市场空间

### 1、同类产品在美国上市后的销售情况

CE-磷苯妥英钠注射液的同类产品系 Sedor 公司在美国申报，其商品名为 SESQUIENT。该产品于 2020 年 11 月通过 FDA 批准上市。目前，Sedor 公司将 SESQUIENT 在美国市场权益授权给卢平制药公司（Lupin Pharmaceuticals Company），正处于向 FDA 申请生产场地转移阶段，尚未进行销售。

### 2、发行人产品未来的销售及市场空间

#### (1) CE-磷苯妥英钠注射液未来的销售情况

鉴于美国市场尚未销售，且 Sedor 公司基于商业机密的考虑，未向发行人透露和卢平制药公司的合作内容，故无法根据美国销售情况或合作情况推测 CE-磷苯妥英钠注射液在国内的未来销售情况。鉴于 CE-磷苯妥英钠注射液具有两个适应症：一是治疗癫痫持续状态；二是预防脑外科手术后的癫痫发作。发行人根据流行病学数据及渗透率，分别预测 CE-磷苯妥英钠注射液在两个适应症上的销售及市场空间如下：

#### 1) 治疗癫痫持续状态市场

根据弗若斯特沙利文数据，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、地西洋注射液、注射用丙戊酸钠、拉考沙胺注射液、左乙拉西坦注射液浓溶液和氯硝西洋注射液六类。

中华医学会《癫痫持续状态专家共识》建议，可一线使用地西洋联合苯妥英钠治疗癫痫持续状态，二线推荐苯妥英钠、丙戊酸钠或左乙拉西坦。注射用抗癫痫药物在癫痫持续状态的急症治疗为苯二氮卓类药物失效情况下的二线选择。苯二氮卓类药物有效性有限，在临床上大概有 40% 的患者需要进行二线治疗。

鉴于我国无苯妥英钠的注射剂型，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，临床上用药较为局限。根据美国抗癫痫协会发布的指南，三项 III 期随机对照研究检验了静脉注射磷苯妥英钠与苯妥英钠的相对耐

受性。与苯妥英钠相比，输注磷苯妥英钠后没有明显心律失常、心率、呼吸或血压变化。该指南建议：磷苯妥英钠的耐受性更好，应作为首选。因此，未来 CE-磷苯妥英钠注射液凭借安全性、有效性等优势，预计上市后有望部分占据目前临床上现有药物丙戊酸钠等药物市场份额，预计 2022 年底上市五年的销售预测如下表所示：

项目	2022 年	2023 年	2024 年	2025 年	2026 年
CE-磷苯妥英钠用于癫痫持续状态收入（亿元）	-	0.03	0.18	0.48	0.70

## 2) 预防脑外科手术后癫痫发作市场

根据弗若斯特沙利文数据，以及卫生统计年鉴发布的神经系统疾病患者的出院人数，随着老龄化的进程加剧颅脑肿瘤的比例增加，以及交通出行增加导致的颅脑外伤的比例逐年增高，预计神经外科整体手术量每年保持 8%-10% 的增长。

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。癫痫发作是神经外科手术后常见的伴随症状，颅脑创伤的患者需要术后预防性使用抗癫痫药物。但若不恰当使用药物可能不利于患者神经功能恢复，易造成过敏反应、肝功能损害等。目前国内外上市的所有抗癫痫药物中，仅苯妥英钠/磷苯妥英钠/CE-磷苯妥英钠说明书中明确提及该药可用于神经外科术中或术后癫痫的预防与治疗。目前国内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%，预计 2022 年底上市五年的销售预测如下表所示：

项目	2022年	2023年	2024年	2025年	2026年
CE-磷苯妥英钠注射液用于预防脑外科手术术后癫痫发作收入（亿元）	-	0.23	1.30	2.88	5.26

## (2) CE-磷苯妥英钠注射液市场空间

CE-磷苯妥英钠注射液是发行人在研管线距离实现商业化最近的产品，预计 2022 年获批上市，包含治疗癫痫持续状态和预防脑外科手术术后癫痫发作两个适应症。

根据弗若斯特沙利文数据，2020 年，中国癫痫持续状态患者为 75.3 万人，预计 2024 年患者将突破 100 万人。从 2025 年以后增速将继续逐渐放缓，2030

年增长至到 136.6 万人，预计年复合增长率为 4.8%。

癫痫是神经外科手术后的常见伴随症状，不同疾病术后癫痫的临床发病率不一。颅脑外伤手术后癫痫的发生率为 6%-53%。小脑幕上肿瘤术后癫痫的发生率为 3%-40%。幕下手术癫痫的发生率相对较低。术后的癫痫发作可能会引起颅内出血、脑水肿等，因此，神经外科围手术期合理使用抗癫痫药物十分重要。目前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。根据弗若斯特沙利文数据，2020 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 68.7 万人，预计 2025 年将达到 124.1 万人。从 2025 年以后增速将继续逐渐放缓，2030 年预计中国脑外科手术接受注射用抗癫痫药物预防患者数量达到 216.2 万人，2025 年至 2030 年年复合增长率预计为 11.7%。

在治疗癫痫持续状态适应症中，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；在预防脑外科手术后的癫痫发作适应症中，仅苯妥英钠/磷苯妥英钠/CE-磷苯妥英钠说明书中明确提及该药可用于神经外科术中或术后癫痫的预防与治疗，但截止 2022 年 9 月末国内并无相关药物上市。由此可见，基于上述庞大的患者基数和 CE-磷苯妥英钠注射液拟作为首个预防脑外科手术后的癫痫发作的产品，且暂无其他同类在研项目，CE-磷苯妥英钠注射液面临较为广阔的市场空间。

**(二) 结合定价和产品竞争优势等因素，分析 CE-磷苯妥英钠注射液未来的市场拓展风险。**

### **1、CE-磷苯妥英钠注射液定价情况**

关于 CE-磷苯妥英钠注射液定价，发行人参考了同类上市药物注射用丙戊酸钠的市场售价，并综合考虑了 CE-磷苯妥英钠注射液的独特优势及巨大的临床价值，具体情况如下：

注射用丙戊酸钠是由雅培公司开发的一种不含氮的广谱抗癫痫类药物，2001 年由法国赛诺菲温莎公司获批进口中国，原研产品定价 117 元/支，日用量约 4 支，日治疗费用为 468 元/天，其用于治疗癫痫持续状态通常需要用药 3 天，人

均次治疗费用约为 1,404 元<sup>7</sup>。

CE-磷苯妥英钠注射液作为具有专利保护的独家产品，且有望成为中国首个获批预防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，在暂无同类仿制药品上市的情况下，发行人参照注射用丙戊酸钠定价策略，谨慎预计 CE-磷苯妥英钠注射液进入医保后用于治疗癫痫持续状态通常需要用药 3 天，人均次治疗费用约 1,404 元，与同类型产品无较大差异。其用于预防脑外科手术后癫痫发作通常需要用药 5 天，人均次治疗费用约 2,340 元。同时为了更好的市场推广，在 CE-磷苯妥英钠注射液进入医保目录后，其价格将继续保持每年下降 10%。因此，CE-磷苯妥英钠注射液目前定价符合行业惯例，具有一定竞争优势。

## 2、CE-磷苯妥英钠注射液的竞争优势

### (1) 市场空间大，满足临床未满足的需求，有望成为中国首个获批预防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

CE-磷苯妥英钠主要适应症为预防和治疗神经外科围手术期和手术中引起的癫痫发作。目前临床使用的药物主要为超适应症用药的注射用丙戊酸钠，2021 年销售额约 18.5 亿元(约 90%是神经外科手术用药)，其中原研药销售额 8.9 亿，仿制药合计销售额 9.6 亿，主要有沈阳新马药业和四川科瑞德制药等 9 家仿制药企业，结合每年神经外科整体手术量预计 8-10%的增长趋势，该市场空间较大。

发行人引进并开发的 CE-磷苯妥英钠注射液是根据《颅脑创伤后癫痫防治中国专家共识》推荐，苯妥英钠是围手术期的一线用药，CE-磷苯妥英钠注射液作为苯妥英钠的第三代用药，有效性、安全性及耐受性良好，能够填补临床空白。因此，CE-磷苯妥英钠注射液有望成为中国首个获批预防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。

### (2) 临床结果显示疗效明确、安全性好、常温储存更便捷

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，未发生与药物相关的严重不良事件。该产品与磷

---

<sup>7</sup> 参考目前实际临床应用情况，已将人均次治疗费用由 936 元更正为 1,404 元

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，在保留一、二代产品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。CE-磷苯妥英钠注射液对比美国上市的辉瑞公司的磷苯妥英钠注射液（Cerebyx®）更接近生理 pH 值，耐受性和稳定性更好，可在常温下储存及运输。

### （3）商业化潜在价值大，短期内受到集采影响较小

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，商业化潜在价值大。

发行人对该产品已获得相关专利授权，该专利将于 2036 年到期。在该产品上市期间，不排除其他公司绕开专利仿制该品，如若有包括发行人在内 3 家以上企业被批准上市生产该药品，可能面临集采风险，但根据从 Sedor 公司获得独占许可专利及发行人自有专利保护，并根据一款药从研发到获批上市周期，短期内该药面临集采风险较低。

### 3、未来 CE-磷苯妥英钠注射液的市场拓展风险较小

（1）CE-磷苯妥英钠注射液作为预防脑外科手术术后癫痫发作的一线用药，填补了市场空白，除明确的预防用药适应症之外，还有国内外专家共识的推荐，疗效明确且安全性好是产品未来商业化的重要基石。

（2）CE-磷苯妥英钠注射液作为独家专利产品，结合市场同类原研产品价格，采用已有仿制药上市的原研药物医保价格作为参照，且预计上市后第 2 年进入医保，此后每年下降 10%，预计定价具有较强的市场竞争力。

（3）发行人的 CE-磷苯妥英钠注射液具有较好的市场空间，自产品提交 NDA 后与多家工业企业或推广团队协商 CE-磷苯妥英钠注射液的商业合作方案。公司

将综合评估，最终确定合作伙伴。

综上，CE-磷苯妥英钠注射液有望填补市场空白具有稀缺性，且定价参照注射用丙戊酸钠的原研药物定价，未来市场拓展风险较小。

### 问题 2.3

根据招股说明书，富马酸海普诺福韦片是公司在肝靶向创新药物研发平台基础上研发的治疗慢性乙肝的 1 类创新药。富马酸海普诺福韦原理上与甲磺酸帕拉德福韦相似，有望成为潜在长效性核苷（酸）类抗乙肝药物。2021 年 9 月发行人自主设计并正在主导 Ib/IIa 期临床试验。

请发行人说明：（1）富马酸海普诺福韦片与甲磺酸帕拉德福韦片在给药次数、给药频率、患者人群等方面的主要区别，有望成为长效药物的相关依据；（2）富马酸海普诺福韦片的预计研发周期、市场空间情况，发行人对两种药品未来的市场定位及布局安排。

### 【回复】

#### 一、发行人说明事项

（一）富马酸海普诺福韦片与甲磺酸帕拉德福韦片在给药次数、给药频率、患者人群等方面的主要区别，有望成为长效药物的相关依据

#### 1、富马酸海普诺福韦片与甲磺酸帕拉德福韦片在给药次数、给药频率、患者人群等方面的主要区别

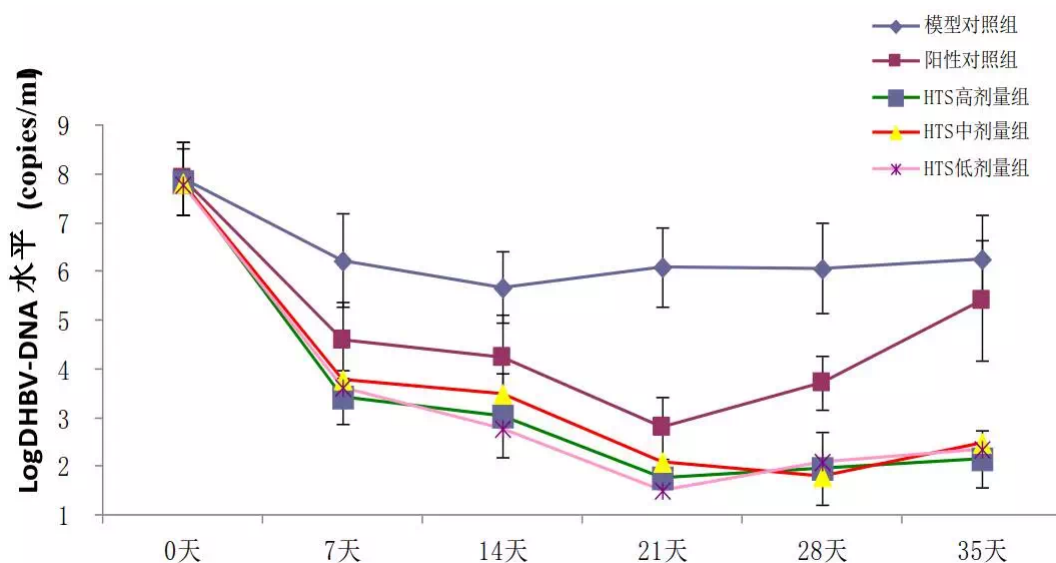
富马酸海普诺福韦片与甲磺酸帕拉德福韦片的患者人群均为慢性乙肝患者。给药次数和给药频率的主要区别为甲磺酸帕拉德福韦每日一片，富马酸海普诺福韦片具有潜在长效性，每两日给药一片，在提高患者的安全性的基础上改善依从性。

项目	甲磺酸帕拉德福韦	富马酸海普诺福韦片
规格	45mg	30mg
给药频率	每日一片	每两日给药一片
患者人群	慢性乙肝患者	慢性乙肝患者

## 2、富马酸海普诺福韦片有望成为长效药物的相关依据

### (1) 临床前研究显示出潜在长效性

富马酸海普诺福韦片在鸭模型中 HBV-DNA 含量的影响实验显示，富马酸海普诺福韦片在所剂量范围内能显著降低乙型肝炎病毒感染鸭模型血清中 DNA 含量及 HBeAg 含量，且停药后无明显反弹现象，能够作为一款潜在长效性核苷酸类抗乙肝药物。具体情况如下图所示：



注：阳性对照组为 TDF，剂量 122.62 mg/kg/d；HTS（富马酸海普诺福韦）高剂量组为 150 mg/kg/d；HTS 中剂量组为 100 mg/kg/d；HTS 低剂量组为 75 mg/kg/d；模型对照组为空白对照

### (2) 临床开发阶段显示出更优的半衰期

在 Ia 临床试验中，在同等剂量下，两天一次给药与每天一次给药观察到疗效相当，富马酸海普诺福韦片口服后迅速吸收，血浆中原型药半衰期比同类前药明显延长约 5 倍，为长效给药提供支持性依据。

(二) 富马酸海普诺福韦片的预计研发周期、市场空间情况，发行人对两种药品未来的市场定位及布局安排

### 1、富马酸海普诺福韦片的预计研发周期、市场空间情况

#### (1) 预计研发周期

发行人审慎考虑富马酸海普诺福韦片的临床试验进度，预计产品可在 2025 年申报 NDA，具体情况如下：

时间	研发进展
2022年11月	启动Ic/IIb期临床试验 <sup>注</sup>
2023年上半年	剂量扩展试验结束，确定III期临床试验最佳用药剂量
2023年下半年	启动III期临床试验
2024年上半年	完成患者入组
2025年下半年	完成48周治疗，并申报NDA

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。根据弗若斯特沙利文分析及访谈肝病学科专家，了解本产品 Ic/IIb 期等同于临床 II 期。

## (2) 市场空间情况

中国是乙肝高发国，乙肝感染人群庞大。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%。随着病人健康管理意识的增加，基层医疗机构乙肝检测的进步，未来国内的乙肝诊断率呈现逐渐提高的趋势。根据柳叶刀与 WHO 数据，2020 年中国慢性乙肝确诊人数 2,710 万，预计 2025 年将达到 4,280 万，2020 年至 2025 年复合年增长率为 9.5%。未来在 WHO “2030 年乙肝诊断率达到 90% 的目标” 的推动下，中国慢性乙肝患者的确诊数量将继续增长，确诊患者人数预计在 2030 年增长到 5,070 万。

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达 79%，是目前临床上最主要的治疗药物类别，一线核苷（酸）类药物有富马酸替诺福韦二吡呋酯（TDF）、丙酚替诺福韦（TAF）、恩替卡韦（ETV）。目前，国家集中采购政策对传统治疗选择的单价带来了巨大的冲击，同时创新药对仿制药替代效应日益显现。2018 年 12 月 TAF 在中国上市后，产品销量快速增长，2020 年的销售额同比增速超过 700%，2021 年的销售额同比增速超过 150%。2021 年 6 月，TMF 上市，当年产品销售额超过 8,000 万元。

目前乙肝治疗药物可以有效抑制乙肝病毒增殖，但是无法治愈，绝大多数患者需要长期甚至终身服用，且患者贸然停药也易导致病毒复发，因此患者依从性非常重要。在确保有效性和安全性的前提下，富马酸海普诺福韦作为一款潜在长效核苷酸（类）药物，可有效提升患者安全性和依从性。

由此可见，基于上述庞大的患者基数背景和核苷（酸）类药物显著的治疗效

果和治疗地位，发行人的核苷（酸）类药物富马酸海普诺福韦作为一款潜在长效性药物面临较为广阔的市场空间。

## 2、发行人对两种药品未来的市场定位及布局安排

发行人同时开发两款核苷（酸）类药物并先后有序推向市场，以科技创新不断解决临床需求，同时持续保持企业在抗乙肝病毒药物领域的影响力。

甲磺酸帕拉德福韦片预计在 2024 年上市，市场定位为国产治疗慢性乙肝的一线核苷（酸）类药物。发行人将尽快推进产品进行国家医保谈判，并进入国家医保目录，在产品疗效肯定和良好的安全性保障下有望获取一定的市场份额。

富马酸海普诺福韦片预计在 2026 年上市，有望成为中国市场上首个获批的长效核苷（酸）类抗乙肝药物，安全性高、患者依从性好，具有较强的市场竞争力，市场定位为慢性乙肝的一线核苷（酸）类高端药物。

### 问题 3：关于持续研发能力

#### 问题 3.1

根据问询回复，HepDirect 技术是一类磷酸酯前药技术，能够实现药物的肝靶向性，系发行人从 LGND 公司引进。

公开资料显示，LGND 公司已开发第二代肝靶向前药技术 LTP 平台，较 HepDirect 具有更广泛的应用和改进功能，并能够消除在第一代前药活化期间释放的不良副产物。截至 2019 年，LGND 公司已与 6 个合作伙伴签署了 HepDirect/LTP 平台协议。根据问询回复，发行人在对多个 LTP 相关分子测试后，由于结果未达到预期，终止与 LGND 公司的合作。

请发行人说明：（1）细胞靶向、分子靶向和肝靶向技术的基本原理及优劣势比较，肝靶向技术在乙肝及肝癌药物领域发挥的作用及其重要性，其他乙肝及肝癌药物是否运用了靶向技术，同 HepDirect 技术的区别；（2）目前国内外肝靶向技术的主要种类、作用机制及差异，肝靶向药物研究、应用及获批情况；（3）第一代前药活化期间释放的高活性副产物名称以及是否具有毒性，对发行人引进药物的研发以及药物毒理性的影响，是否会对药品获批产生重大不利影响；（4）LTP 技术较第一代技术的主要改进情况，发行人前述分子测试的主要目的以及未达预

期的原因，目前全球范围内是否存在应用 LTP 技术开发发行人同类药物的情形以及是否同样出现分子测试未达预期的情形；(5) 请发行人结合前述事项分析发行人技术是否具有先进性以及是否会对发行人产品研发以及获批上市产生不利影响。

## 【回复】

### 一、发行人说明事项

(一) 细胞靶向、分子靶向和肝靶向技术的基本原理及优劣势比较，肝靶向技术在乙肝及肝癌药物领域发挥的作用及其重要性，其他乙肝及肝癌药物是否运用了靶向技术，同 HepDirect 技术的区别

#### 1、细胞靶向、分子靶向和肝靶向技术的基本原理及优劣势比较

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，是医药研发的重要方向。靶向药物主要分为细胞靶向、分子靶向和器官靶向三大类，肝靶向技术属于器官靶向，其基本原理和优劣势比较如下表所示：

类别	基本原理	优势	劣势
细胞靶向	利用病变细胞表面的某些特定受体，在药物或其载体表面修饰与该受体特异性结合的配体（如抗体、多肽、糖链、核酸适配体、其他小分子等），使药物能够精确地定位到病变细胞并将其杀伤，而对正常细胞则不产生明显的毒副作用	能精确定位病变细胞，释放有效成分，减少对正常细胞的毒副作用	竞争性结合；特异性强弱由载体确定；易引起过敏反应
分子靶向	利用肿瘤细胞与正常细胞之间分子生物学上的差异（包括基因、酶、信号转导等不同特性），抑制肿瘤细胞的生长增殖，最后使其死亡	以肿瘤细胞的特性改变为作用靶点，靶向性好，在发挥更强的抗癌疗效的同时，减少对正常细胞的毒副作用，通常为口服药，服用方便	需要基因测序，仅适用于部分基因突变患者；易产生耐药性
器官靶向	使药物选择性的蓄积在肿瘤组织、炎症部位或心肝肺等特定器官内，从而减少全身性的不良反应	药物进入器官，在特异性酶的作用下，释放活性成分，将药物浓集于作用器官、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	药物结构中需要特定的化学基团；需要专用的特异性酶

		全身的毒副作用	
--	--	---------	--

## 2、肝靶向技术在乙肝及肝癌药物领域发挥的作用及其重要性，其他乙肝及肝癌药物是否运用了靶向技术，同 HepDirect 技术的区别

### (1) 肝靶向技术在乙肝及肝癌药物领域发挥的作用及其重要性

肝脏是哺乳动物最大的内脏器官，参与代谢、解毒、蛋白质和脂质的合成、细胞因子和生长因子的分泌以及免疫/炎症反应。肝病主要包括乙肝、酒精性或非酒精性肝病、肝细胞癌、肝静脉闭塞性疾病、肝纤维化和肝硬化等。因此，肝靶向技术将治疗性分子（药物、基因或蛋白质）安全有效地靶向递送至肝脏，对提高临床疗效并减少在其他器官中的副作用发挥重要作用。

近年来，肝靶向技术研究一直是乙肝和肝癌药物领域的重要科研方向，探索通过不同的修饰技术、作用机制、递送方法等将治疗性分子特异性地留在肝组织中，从而实现了药物的肝靶向性，起到增效减毒的作用。

### (2) 其他乙肝及肝癌药物是否运用了靶向技术，与 HepDirect 技术的区别

根据《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）》中推荐的抗乙肝病毒药物和《原发性肝癌诊疗指南（2022年版）》中推荐的肝癌药物中未出现有明确使用靶向递送技术药品获批上市<sup>8</sup>。除发行人的 HepDirect 技术外还包括 GalNAc<sup>9</sup>（基于肝脏特异性受体的靶向技术）、AAV（靶向肝脏的病毒载体）、LTP 技术等，具体例证详见本题回复之“（二）目前国内外肝靶向技术的主要种类、作用机制及差异，肝靶向药物研究、应用及获批情况”。

HepDirect 技术经过多年的研究和技术完善，其肝靶向性及安全性已在多款产品的多个临床试验中得到验证，相比于其他肝靶向技术，HepDirect 技术主要的不同在于：

---

<sup>8</sup> 根据弗若斯特沙利文分析，一线抗乙肝药物 ETV、TDF、TAF 及刚上市的创新药物 TMF 均无文献报道该产品具有肝靶向技术开发的肝靶向性药物。肝癌的主要治疗药物索拉非尼、仑伐替尼、多纳非尼、瑞戈非尼、阿帕替尼均为多靶点激酶抑制剂，主要靶点为 VEGFR、c-Kit、Raf 等，通过阻断肿瘤血管生成，该类激酶抑制剂等分子靶向药物设计通常认为并不具有某种通用靶向技术

<sup>9</sup> 采用 GalNAc 技术的 GIVLAARI 作为一款 RNAi 药物，用于急性肝卟啉症，已于 2019 年获批上市

1) 原理: HepDirect 技术利用的是 HepDirect 化合物在肝细胞内的特异性高表达的 CYP3A4 作用下特殊的代谢机制实现肝靶向性; GalNAc 技术则是利用 GalNAc (N-乙酰半乳糖胺) 与肝细胞中特异性高表达的唾液酸糖蛋白受体之间的特殊相互作用实现肝靶向性; AAV 技术是通过分子生物学改造, 能够使其靶向性感染肝细胞, 从而实现肝靶向性递送。

2) 应用领域: HepDirect 技术主要用于小分子的肝靶向性改造, 其氧化代谢的机理不适用于大分子; GalNAc 技术中用到的 GalNAc (N-乙酰半乳糖胺) 结构分子量超过 2,000, 不适合用于小分子; AAV 技术用到腺相关病毒的基因治疗, 利用病毒的高感染性将目的基因带入细胞进行表达。

3) 患者可及性: Hepdirect 技术开发的小分子药物价格相对低廉, 可满足大量的乙肝患者, GalNAc 技术和 AAV 技术成本较高, 患者可及性相对较差。

4) 获批情况: 在多个肝靶向技术中仅有 Alnylam 公司通过 GalNAc 技术开发的 GIVLAARI, 用于治疗急性肝卟啉症在美国获批上市。Hepdirect 技术仍未有药物获批上市, 预计甲磺酸帕拉德福韦片将于 2023 年第一季度提交 NDA, 有望成为首个基于 Hepdirect 技术获批上市的药品。

(二) 目前国内外肝靶向技术的主要种类、作用机制及差异, 肝靶向药物研究、应用及获批情况

### 1、器官靶向(除肝脏)技术的基本情况

截至本问询回复出具日, 国内外器官(除肝脏)靶向技术的主要技术分类、开发难点、应用及获批情况如下表所示:

肝靶向技术分类	基本原理	开发难点	在上市/在研药品中的应用	治疗领域	原研公司	地区及研发状态
脂质体纳米颗粒技术	脂质体纳米颗粒技术由阳离子脂质、胆固醇、辅助磷脂和聚乙二醇化磷脂四部分组成, 其中阳离子脂质包含带铵根的亲水端, 可在酸性环境中结合氢离子带正电, 通过静电吸附作用将药物分子包括在脂质体纳米颗粒技术中。在脂质体纳米颗粒技术被细胞内吞进入内含体后, 阳离子脂质可发生电离, 破坏内含体膜以实	脂质体纳米颗粒技术是目前 mRNA 疗法的主流递送系统, 以脂质体纳米颗粒技术为载体制备的 mRNA 制剂会在肝脏及脾脏聚集, 但是难以靶向其他部位	Patisiran (ONPATTRO™)	转甲状腺素运载蛋白淀粉样变性	Alnylam Pharmaceuticals Inc	美国/欧洲 (2018年8月获批上市)

肝靶向技术分类	基本原理	开发难点	在上市/在研药品中的应用	治疗领域	原研公司	地区及研发状态
	现药物分子逃逸。在静脉注射后，脂质体纳米颗粒技术倾向于在肝脏积聚。通过在脂质体纳米颗粒技术表面修饰特异性配体，有望调控药物分子的靶向递送					
外泌体 (exosome) 技术	外泌体具有磷脂双分子层结构，在外泌体表面分布有多肽，可设计为与靶细胞上受体特异性结合，从而加速外泌体在靶标位点的富集。除内在的靶向性，目前的递送技术研究对外泌体进行了一定的靶向修饰，如分泌前的细胞水平修饰及分泌后的外泌体水平修饰，以实现更有效的肿瘤靶向效果	外泌体具备一定的天然靶向能力，但其靶向性不强，难以满足临床应用的要求。为提高外泌体的靶向性需在外泌体表面进行各种修饰，但这种操作十分复杂、成本高，无法人为进行控制和修饰多种靶向分子，且不能用于已经纯化的外泌体或体液外泌体；	AGLE-102	营养不良性大疱性表皮松解症	Aegle Therapeutics	美国 (I/IIa 期)
			exoASO-S TAT6 (CDK-004)	胃癌肝转移 大肠癌转移	Codiak Biosciences	美国 (I 期)
核酸纳米载体技术	药物分子 (蛋白质, 核酸, 小分子和纳米药物) 通过与核酸偶联即可通过核酸纳米载体进行递送。自组装纳米载体的机构包括 DNA 瓦块和 DNA 折纸, 空间大且偶联产率高, 具有跨越各种类型的生理屏障运输药物的能力, 因此能够实现靶向给药, 并提高给药系统的药物效率, 降低毒性	当DNA纳米结构被置于体内时, 很容易被酶消化或随pH值变化而降解	NU-0129	胶质母细胞瘤	西北大学	美国 (I 期)

全球基于器官靶向技术虽然已有产品上市, 但器官靶向技术和产品的开发仍在探索阶段, 结合在研产品数量情况, 肝脏靶向技术较为成熟。

## 2、肝脏靶向性技术基本情况

截至本问询回复出具日, 国内外肝靶向技术的主要种类、作用机制及差异, 肝靶向药物研究、应用及获批情况如下表所示:

肝靶向技术分类	基本原理	靶向机制的作用靶点/分类	在上市/在研药品中的应用	治疗领域	原研公司	地区及研发状态
HepDirect 技术	HepDirect 技术是在活性药物分子上构造芳基磷酸环二酯结构, 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	CYP3A4	甲磺酸帕拉德福韦片	乙肝	新通药物	中国 (已完成 III 期临床试验的核心临床阶段并具备 NDA 申报条件)

肝靶向技术分类	基本原理	靶向机制的作用靶点/分类	在上市/在研药品中的应用	治疗领域	原研公司	地区及研发状态
	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		MB07133	肝癌	新通药物	中国（II期第二阶段）
			VK2809	脂肪肝	Viking Therapeutics	美国（IIb期）
			富马酸海普诺福韦片	乙肝	新通药物	中国（Ic/IIb期）
基于肝脏特异性受体的靶向技术（GalNAc技术）	肝细胞能表达许多不同的受体。因此，靶向特异性受体的高亲和力配体可用于开发肝靶向技术。一般来说，受体将药物内吞后，内涵体与溶酶体融合，受体被循环利用，但治疗分子会被释放出来。目前，已报道的可用于靶向的特异性靶点有糖蛋白受体（包括唾液酸糖蛋白受体、甘露糖/N-乙酰氨基葡萄糖受体、半乳糖颗粒受体等）、Fc受体、低密度脂蛋白受体、清除剂受体等。这些肝靶向技术大部分都处于临床前研究阶段，其中被用于临床的均为基于唾液酸糖蛋白受体的GalNAc技术，主要利用GalNAc与唾液酸糖蛋白受体特殊的亲和力	唾液酸糖蛋白受体、甘露糖/N-乙酰氨基葡萄糖受体、半乳糖颗粒受体、Fc受体、低密度脂蛋白受体、清除剂受体等	GIVLAARI	急性肝卟啉症	Alnylam	美国已上市
			ARO-HBV	乙肝	Arrowhead Pharma	美国（II期）
			VBI-2601	乙肝	VBI Vaccines, 腾盛博药	中国（II期）、美国（II期）
			DCR-A1AT	$\alpha$ -1抗胰蛋白酶缺乏症	Dicerna	美国（I期）
			RG6346	乙肝	Roche, Dicerna	美国（I期）
			GSK 3228836	乙肝	GSK, Ionis	美国（II期）
靶向肝脏的病毒载体（AAV技术）	通过将AAV等病毒进行分子生物学改造，能够使其靶向性感染肝细胞，从而实现肝靶向性递送	AAV载体、Adenovirus载体、HSV载体等	GSK352886 9A	乙肝	GlaxoSmithKline	国际多中心（I/II期）
			rRp450	肝癌	Massachusetts General Hospital	美国（I期）
			VSV - hIFN - b	肝癌	Mayo Clinic	美国（I期）
LTP	基本原理与HepDirect类似，尝试与原型药物不形成磷酸六元环酯结构也可以实现肝靶向作用	-	NCO-48F	乙肝	Nurotion Pharmaceutical Inc(广东集宝医药技术有限公司 <sup>1</sup> )	美国(I期)、中国(I期)
靶向肝脏的归巢肽技术	归巢肽是被证实具有归巢作用的多肽，它能特异性地识别和结合一些受体或标志物。已有靶向肝细胞癌细胞归巢肽的报道，但未有相关临床研究	-	-	-	-	-

肝靶向技术分类	基本原理	靶向机制的作用靶点/分类	在上市/在研药品中的应用	治疗领域	原研公司	地区及研发状态
	报道					

注 1: Nucorion 公司与广东集宝医药技术有限公司合作开发国内临床试验

肝靶向递送技术是肝靶向技术在药物领域的主流技术路径，肝靶向技术分类包括 HepDirect 技术、GalNAc 技术、AAV 技术、LTP 技术等，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，且能筛选得到特有的官能团对该酶或生物靶点有特异选择性作用。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，减少在其它器官的暴露量，具有了肝靶向优势，解决一些筛选的分子因活性强、毒性也强不能成药的问题或已上市药物疗效不足及安全性的问题。但是 HepDirect 技术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。现仅有一款基于肝靶向递送技术开发用于治疗急性肝卟啉症的产品获批上市。国内外有 5 个在研项目采用 HepDirect 技术，项目数量在肝靶向递送技术中位居前列，但未有任有一款药物获批上市，因此，HepDirect 技术是肝靶向递送技术的主要研发方向之一。

### 3、器官靶向性技术在其他抗病毒领域的应用情况

靶向技术分类	基本原理	靶向器官	在上市/在研药品中的应用	治疗领域	原研公司	研发状态
SORT-LNP 递送技术	一般的脂质纳米粒 (LNP) 通常只含有四种脂质：磷脂、胆固醇、PEG-脂质和可离子化脂质。SORT-LNP 平台在此基础上加入了第五种脂质成分，形成其独特的脂质配方设计，可以将 mRNA 或基因编辑系统靶向递送至特定组织，实现高度选择性和器官靶向性	肺部/脾脏	N/A	多种疾病	ReCode Therapeutics	药物发现阶段
基于 MC3 的肺选择性纳米递送技术	组织蛋白酶 L (CTSL) 是一种分解蛋白质的酶，在肺部含量丰富，被认为在 SARS-CoV-1、MERS-CoV 等冠状病毒，以及	肺部	CRISPR-Cas13d (CasRx)	预防和治疗新冠病毒感染	杜克大学	文献研究阶段

	SARS-CoV-2 的感染中发挥重要作用,能够帮助这些病毒进入宿主细胞并增殖。因此为了将 CRISPR-Cas13d mRNA 特异性递送到肺部,研究团队在 SORT-LNP 的基础上,调整了阳离子脂质体比例,构建了基于 MC3 的肺选择性纳米递送系统					
--	---	--	--	--	--	--

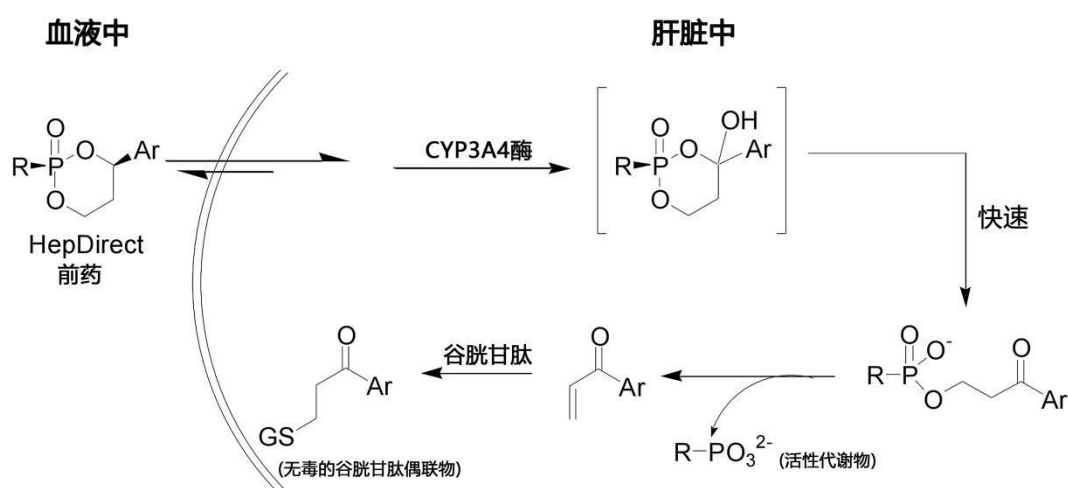
数据来源: 弗若斯特沙利文分析

器官靶向递送技术应用在其他抗病毒领域包括 SORT-LNP 递送技术和基于 MC3 的肺选择性纳米递送技术等, 但均处于临床前阶段, 暂无产品获批上市。

(三) 第一代前药活化期间释放的高活性副产物名称以及是否具有毒性, 对发行人引进药物的研发以及药物毒理性的影响, 是否会对药品获批产生重大不利影响

### 1、主要代谢产物的代谢及清除情况

第一代前药活化期间释放的代谢产物名称为芳基乙炔基酮, 在 CYP3A4 酶作用下释放并迅速与肝细胞内的谷胱甘肽结合形成偶联物, 由于高表达 CYP3A4 酶的肝细胞同时也表达高水平的谷胱甘肽, 作为一种天然的防御机制, 充分抵抗了 CYP3A4 介导的氧化过程中产生的自由基的损伤, 最终以芳基乙炔基酮谷胱甘肽偶联物的方式无毒排出体外。关于药物进入肝脏后代谢过程具体如下图所示:



发行人基于 HepDirect 技术开发的甲磺酸帕拉德福韦片、注射用 MB07133 和富马酸海普诺福韦片已完成的多个临床前实验 (急毒实验、长毒实验、长期致

癌实验及生殖毒实验)和临床试验均充分证实了各剂量组给药后未见明显体内谷胱甘肽消耗且产品均展现出优异的安全性优势。

## **2、对发行人引进药物的研发以及药物毒理性不存在影响，不会对药品获批产生重大不利影响**

### **(1) 甲磺酸帕拉德福韦**

甲磺酸帕拉德福韦是发行人基于 HepDirect 专有技术开发的首个产品，进入临床试验研究阶段前，已完成了急毒实验、长毒实验、长期致癌实验及生殖毒实验等一整套细胞水平及动物实验的评估，其结果显示甲磺酸帕拉德福韦具有良好的安全性，支持进入临床研究。

在目前已完成的多个 I 期、II 期和 III 期临床试验的核心临床阶段中未见非预期的不良事件报告。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。安全性指标显示甲磺酸帕拉德福韦片副作用轻微，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。甲磺酸帕拉德福韦片的 III 期临床试验结果为产品审批及商业化奠定重要的基础。截至本问询回复出具日，累计使用人数约 1,500 人，用药最长时间的受试者超过 72 周，与目前上市的一线同类药相比均显示了优异的安全性。

### **(2) 注射用 MB07133**

注射用 MB07133 是发行人基于 HepDirect 专有技术开发的第二款产品，进入临床试验研究阶段前，已完成了急毒实验、长毒实验、生殖毒实验等一整套细胞水平及动物实验的评估，其结果显示注射用 MB07133 具有良好的安全性，支

持进入临床研究。

在目前已完成的 I 期研究、II 期第一阶段临床试验及进行中的 II 期第二阶段临床试验中均未见非预期的不良事件报告。临床试验安全性数据显示注射用 MB07133 患者耐受性好，不良事件多轻微，未见与药物相关的严重不良事件报告。常见的与骨髓抑制相关的实验室异常主要为：血小板计数降低、中性粒细胞计数降低、以及淋巴细胞计数降低等，未见与之相关的临床症状如出血、感染等伴随；轻微胃肠道反应发生率均小于 5%，多为厌食、恶心；未见脱发等不良事件。骨髓抑制的相关实验室异常经过实验休整期或一般对症治疗后可恢复正常或至基线水平，基本不影响病人进入下一个疗程的治疗。充分显示了经过肝靶向修饰后注射用 MB07133 增效减毒的效果，增加了病人的耐受性、依从性，保证了药物发挥其最大疗效。

### **(3) 富马酸海普诺福韦**

富马酸海普诺福韦是发行人基于肝靶向技术平台开发的第三款产品，进入临床试验研究阶段前，已完成一般毒理、生殖毒性和遗传毒性等一整套细胞水平及动物实验的评估，其结果显示富马酸海普诺福韦具有良好的安全性，支持进入临床研究。

在目前已完成的 Ia 和 Ib/IIa 期临床研究中，均未见非预期的不良事件报告。试验中不良事件(AE)发生率低，绝大多数表现轻微，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。同时，根据发行人在国内开展的一项健康受试者的试验中评估了富马酸海普诺福韦对体内谷胱甘肽的影响，健康受试者口服富马酸海普诺福韦片，25mg 至 200mg 单次给药、25mg 多次给药 (QD，连续 7 天)，各剂量组给药后未明显改变体内还原型谷胱甘肽水平<sup>10</sup>。

综上，根据 HepDirect 技术原理，及发行人引进、提升后基于肝靶向技术平台开发的甲磺酸帕拉德福韦、注射用 MB07133、富马酸海普诺福韦等产品在临床前研究和临床试验中均展现出优异的安全性优势，不会对药品获批产生重大不

---

<sup>10</sup> HTS Ia 期临床总结报告

利影响。

(四) LTP 技术较第一代技术的主要改进情况, 发行人前述分子测试的主要目的以及未达预期的原因, 目前全球范围内是否存在应用 LTP 技术开发发行人同类药物的情形以及是否同样出现分子测试未达预期的情形

### 1、LTP 技术较第一代技术的主要改进情况

LTP 技术是 LGND 公司开发的二代肝靶向技术, 尝试与原型药物不形成磷酸六元环酯结构也可以实现肝靶向作用, 以期其能具有更广泛的应用范围。

LTP 技术目前还在探索阶段, 该技术希望使前药分子在血液及胃肠道中稳定, 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。LTP 与 HepDirect 技术理念类似, 均是希望通过对原型药物修饰得到前药来提高疗效, 降低毒副作用。LTP 与 HepDirect 技术的差异主要在于 LTP 尝试在与原型药物不形成磷酸六元环酯结构的情况下实现肝靶向作用, 以期其能具有更广泛的适应症范围。

### 2、发行人前述分子测试的主要目的以及未达预期的原因

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, 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 技术设计、修饰分子结构, 后续基于 LGND 的设计理念及思路, 发行人独立进行化学合成并对目标分子进行活性测试, 双方根据项目推进结果, 协商合作开发协议。

自 2019 年 8 月签署合作协议后, 发行人利用该概念对多个相关分子进行合成并完成了测试, 主要目的是验证设计的分子是否能达到发行人预期的肝靶向效果, 包括: ①测试设计合成得到的分子是否可以在肝脏中被代谢出原型药物成分, 如果能代谢, 是否具有肝脏特异选择性; ②测试设计合成得到的分子是否较原型药物分子提高了在肝脏中的分布。

但测试结果显示未达到预期结果, 主要原因包括: ①LTP 技术目前处于探索阶段, 筛选出的药物未发现比发行人肝靶向技术平台相关化合物具有更好的疗效

或安全性；②由于酶的结构特异性，肝靶向技术只会对某些特定结构化合物才有选择性，磷酸六元环酯结构是目前筛选到既能满足被肝脏特异性酶代谢出来，又符合安全性评价的肝靶向特异性官能团结构。

综上，由于相关实验结果未达预期，发行人在与 LGND 实施合作后认为继续合作探索无法达到预期合作目的，双方协商一致后终止合作。

### **3、目前全球范围内是否存在应用 LTP 技术开发发行人同类药物的情形以及是否同样出现分子测试未达预期的情形**

#### **(1) LTP 技术全球范围内合作情况**

公开资料显示，全球范围内，LGND 公司除与发行人尝试合作开发 LTP 项目外，仅与 Nucorion 公司合作开发 NCO-48F（用于乙肝治疗），Nucorion 公司与广东集宝医药技术有限公司合作开发国内临床试验。

LGND 公司曾推介发行人合作开发 NCO-48F 项目，经发行人评估，认为该项目作为同类核苷（酸）类药物，与公司开发的抗乙肝药物甲磺酸帕拉德福韦片和富马酸海普诺福韦片相比不具有竞争优势，且不符合发行人对未来乙肝创新药开发的整体布局，故并未开展进一步关于 NCO-48F 项目的合作。

#### **(2) LGND 未对发行人披露 LTP 技术与合作方分子测试未达预期的情形**

发行人经查询并与授权人 LGND 公司确认，LGND 公司现阶段仅与 Nucorion 公司合作了 LTP 技术项下治疗慢性乙肝的项目 NCO-48F，目前处于 I 期临床试验阶段。LGND 公司未对发行人披露 LTP 技术与其他合作方分子测试以及是否达到预期的情形。

**(五)请发行人结合前述事项分析发行人技术是否具有先进性以及是否会对发行人产品研发以及获批上市产生不利影响。**

#### **1、HepDirect 技术作为全球首创的一类靶向性磷酸酯前药技术，可实现肝脏组织靶向，具有先进性**

发行人的肝靶向创新药物研发平台是在一项特有的 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。靶向给药技术是乙肝和肝癌治疗药物领域

重要的科研方向之一，HepDirect 技术是在活性药物分子上构造芳基磷酸环二酯结构，形成前药，该前药在血液及胃肠道中稳定，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，降低原型药物在其他器官的暴露量和毒副作用，从而实现肝靶向性，为肝病相关的治疗提供新的解决方案。

发行人在已完成的临床前研究及临床开发中均充分证实了经过 HepDirect 专利技术修饰的化合物具有靶向性明确的特点，实现了增效减毒的目的。通过增加药物的靶向性，改善疗效及控制毒副作用也是多年来科研人员不断追求的目标。如目前乙肝的一线推荐药物 TDF，由于其药代动力学特征的局限，导致其缺乏治疗的靶向性，因此必须使用高剂量给药，方可达到预期效果，而高剂量给药导致药物毒副作用增加。阿德福韦酯片高剂量具有良好的病毒抑制作用，但由于缺乏靶向性，在充分考虑安全性剂量的前提下，上市时仅获批了“次疗效剂量”，因此在后期临床应用中不能满足治疗的需求，发行人的肝靶向创新药物研发平台通过对阿德福韦酯片的修饰后提高有效剂量，根据独立第三方统计公司公布的甲磺酸帕拉德福韦片的 III 期 48 周统计分析报告，甲磺酸帕拉德福韦片具有优异的有效性和安全性数据，技术平台和产品具有先进性。

## **2、HepDirect 专有技术与其他肝靶向技术平台相比具有更好的药物可及性**

HepDirect 专有技术经过多年的研究和技术完善，其肝靶向性及安全性已在多款产品及多个临床试验中得到验证。相比于其他肝靶向技术，HepDirect 专有技术的竞争优势主要体现在开发出修饰小分子药物的靶向性，基于药物的成本等综合考量，可能未来患者的可及性较高。甲磺酸帕拉德福韦片的 III 期临床试验分析结果为该技术的商业化奠定重要的基础。

## **3、HepDirect 前药活化期间代谢产生的芳基乙烯基酮副产物会很快被肝脏中的谷胱甘肽捕捉，生成无毒的谷胱甘肽偶联物安全排出。临床前研究和临床试验中，均未发现相关副作用**

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磷酸，发挥药理作用。在此过程中，会生成芳基乙烯基酮副产物（该类产物具有很强的亲电性，易与体内的亲核基团发生共价

反应)，同时由于肝细胞内谷胱甘肽水平很高（具有很强的亲核性，可以轻易地与亲电物种发生亲核取代反应），其可以迅速与前药转化过程中形成的芳基乙烯基酮副产物结合，生成无毒的谷胱甘肽偶联物安全排出。发行人依托 HepDirect 技术研发的甲磺酸帕拉德福韦片、注射用 MB07133 及富马酸海普诺福韦片的临床前毒理研究及临床试验进一步证明应用 HepDirect 技术研发的药物具有很好的安全性，均未发现与副产物芳基乙烯基酮、谷胱甘肽偶联物相关的副作用。

#### **4、LTP 技术目前仍处于探索阶段，短期内不会对 HepDirect 技术形成替代**

LTP 技术尝试与原型药物不形成磷酸六元环酯结构以期其能具有更广泛的应用范围，但该技术目前仍处于探索阶段，经发行人检索公开信息，LTP 技术目前尚未有专利授权，也无相关论文发表。虽然已有基于 LTP 技术开发的抗乙肝药物推进至临床一期阶段，但暂未披露有效的临床数据，短期内该技术不会对 HepDirect 技术形成替代。

#### **5、发行人产品临床开发稳步推进，上述因素不会对发行人产品获批上市产生不利影响**

发行人基于 HepDirect 专有技术开发的肝靶向创新药物研发平台具有先进性，HepDirect 专有技术作为全球首创的一类磷酸酯前药技术，可实现肝脏组织靶向，开发了一系列肝病相关药物，并展现出良好的竞争优势。目前各临床阶段药物均顺利推进，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具备 NDA 申报条件，注射用 MB07133 已进入 II 期临床第二阶段，富马酸海普诺福韦片处于 Ic/IIb 期临床试验阶段。而基于 LTP 技术开发的 NCO-48F 项目仍处于 I 期临床试验阶段。故其他技术平台不会对发行人产品研发及现有产品上市产生不利影响。

#### **问题 3.2**

根据问询回复，发行人从 LGND 公司授权引进 HepDirect 技术及甲磺酸帕拉德福韦片、注射用 MB07133 的权益。其中，HepDirect 技术需要按照协议约定在限定区域、限定领域使用；甲磺酸帕拉德福韦片、注射用 MB07133 项目在发行人引进前已由 Metabasis 公司在美国分别完成了 II 期临床试验和 I 期临床试验，发行人引进后按要求在国内重新进行临床试验，目前分别处于 III 期、II 期临床

试验阶段。此外，发行人授权引进了 CE-磷苯妥英钠注射液产品，可以按三类化学药申报上市，但未独立自主进行过实质性改进。

请发行人说明：（1）HepDirect 技术在发行人技术体系内是否发挥关键核心作用，授权方对 HepDirect 应用限定是否会对发行人拓展该技术的使用产生不利影响，请发行人客观说明在引进后是否已经完整掌握该项技术并进行重大升级或应用于其他药物研发；（2）发行人对甲磺酸帕拉德福韦片、注射用 MB07133 等管线授权引进后，是否在原有研发基础上完成下一阶段的实质性研发或创新研发；（3）请发行人结合前述问题以及未对引进 CE-磷苯妥英钠注射液产品进行过实质性改进，充分论述发行人是否具有自主持续研发能力。

请保荐机构、发行人律师对上述事项，说明依据和理由。

## 【回复】

### 一、发行人说明事项

（一）HepDirect 技术在发行人技术体系内是否发挥关键核心作用，授权方对 HepDirect 应用限定是否会对发行人拓展该技术的使用产生不利影响，请发行人客观说明在引进后是否已经完整掌握该项技术并进行重大升级或应用于其他药物研发

#### 1、HepDirect 技术在发行人技术体系形成历史阶段发挥关键核心作用

##### （1）引进 HepDirect 技术启动创新药物研究，发挥关键作用

发行人自 2011 年通过和凯华公司合作推进甲磺酸帕拉德福韦片和注射用 MB07133 的研发，2015 年收购凯华公司，获得 HepDirect 专有技术及相关产品在中国的许可使用权，公司积极推动两款创新药的全链条研究，了解创新药开发的科学方法和 Hepdirect 技术的重要机理，为发行人转型并聚焦创新药物研究和肝靶向技术平台的形成发挥关键作用。

##### （2）基于扎实的临床前研究、CMC 经验和临床设计能力显著提升产品价值，HepDirect 技术未发挥关键作用

发行人利用核心技术团队打造了肝靶向创新药物研发平台、CMC 研究平台和临床方案设计及开发平台，三个平台共同构成了发行人完整的新药开发技术体

系，保证了发行人能自主开展从药物筛选到临床的完整研发活动。

发行人在产品引进后在原料药工艺、制剂工艺、产品质量和临床开发等方面对产品进行了深入的全链条研究和二次改进开发。发行人通过对疾病的深入研究以及在药理、药效、药代、绿色合成路线、临床方案差异化开发等方面的充分分析，将甲磺酸帕拉德福韦的给药剂量选择由引进前的 30mg/天确认为目前的最佳给药剂量 45mg/天，并将整体临床试验对照药由引进前的阿德福韦酯片变更为临床疗效更好的一线药物 TDF，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具备 NDA 申报条件，预计将于 2024 年获批上市。注射用 MB07133 通过制剂工艺研究开发出冻干粉针剂型，大幅度提升产品使用的便捷性，提高了临床应用价值。注射用 MB07133 已推进至 II 期第二阶段临床试验。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片的开发至 Ic/IIb 阶段。

发行人在引进甲磺酸帕拉德福韦片、注射用 MB07133 及富马酸海普诺福韦片后，充分利用核心技术平台改进晶型、盐型、制备工艺、优势剂型、处方研究、杂质研究、质量控制方法等药物开发的重要环节，并形成相应的专利保护和专有技术，通过临床方案的改进提升进一步提高了产品的临床应用价值和市场竞争力。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。发行人的肝靶向技术平台改进和提升引进产品临床价值，HepDirect 技术未发挥关键作用。

### **(3) 探索新产品开发和现有药物的联合用药方案，HepDirect 技术未发挥关键作用**

随着发行人加强对肝靶向技术自主研发和二次开发，一方面，发行人也在肝靶向药物研究经验及技术积累的基础上，探索开发新型的不同于 HepDirect 技术的肝靶向递送机制。例如，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，该项目 IND 申请已获受理。发行人独立设计的肝靶向多靶点酪氨酸激酶抑制剂 XTYW002，目前正在临床前研究中。另一方面，发行人进一步拓展了 HepDirect 技术在乙肝及肝癌治疗上的联合应用，积极探索注射用 MB07133 和免疫疗法的联合治疗，注射用 MB07133 与信迪利单抗联合用药治疗晚期原发性肝癌项目已进入 I/IIa 期临床试验阶段；同时在临床前阶段探

索甲磺酸帕拉德福韦和 XTYW001 的联合用药, 在动物模型上显示出优异的病毒抑制效果。

综上, HepDirect 技术对发行人开启创新药研究阶段发挥了关键作用, 发行人通过对该技术原理的补充研究和深入学习, 形成了肝靶向创新药物研发平台, 结合 CMC 研究平台和临床方案设计及开发平台, 不断丰富创新药研发所需的科研设备和研发团队, 现已逐步行成独立的创新药研发体系。HepDirect 技术应用限定不会对发行人拓展该技术的使用产生不利影响, 发行人不但对引进前产品作出了实质性改进和贡献, 提升了原有药物甲磺酸帕拉德福韦片和注射用 MB07133 的临床价值和商业化价值, 而且在探索不同药物机理下的联合用药并启动临床试验, 如注射用 MB07133 和信迪利单抗联合用药、甲磺酸帕拉德福韦片和 XTYW001 联合用药等, 发行人积极开发新型作用机制的产品 XTYW001 并提交 IND 申请获受理, 肝靶向多靶点酪氨酸激酶抑制剂 XTYW002 已启动临床前研究, 因此在引进后发行人已经完整掌握该项技术并进行重大升级且应用于其他药物研发。

## 2、授权方对 HepDirect 应用限定对发行人拓展该技术的使用产生不利影响较小, 发行人已自主开发新一代肝靶向药物

根据凯华公司与 LGND 公司签署的《经修订和重述的许可协议》, 发行人主要获得如下许可权利:

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(人类乙型肝炎病毒感染的治疗或预防)的独占权;

2) MB07133 在中国(含港澳台地区)许可专利要求保护的 HCC 领域(人类肝细胞癌的治疗或预防)的独占权;

3) 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。

基于《经修订和重述的许可协议》, 在乙肝及肝癌治疗领域内, 发行人有权推进许可化合物及利用 HepDirect 技术进行乙肝及肝癌药物的开发, 同时发行人

有权对许可技术进行改进。

综上所述，LGND 对 HepDirect 应用限定用于乙肝及肝癌治疗领域会对发行人拓展 HepDirect 技术用于其他肝病领域产生一些不利影响。但目前发行人主要专注于乙肝及肝癌治疗领域的药物研发，此外，随着发行人自主探索开发新一代肝靶向药物，未来发行人在肝病领域并不局限于运用 HepDirect 技术进行药物研发。故上述应用限定不会对发行人产生实质性不利影响。

### 3、发行人引进后是否已经完整掌握该项技术并进行重大升级，同时应用于其他药物研发

发行人通过主导或独立完成了对甲磺酸帕拉德福韦片和注射用 MB07133 在作用机制、药理、毒理、药学、转化医学、临床开发等多方面的深入研究，并围绕甲磺酸帕拉德福韦片和注射用 MB07133 的大量科学研究逐步形成并建立了肝靶向技术平台，发行人在深入研究引进的 HepDirect 技术的基础上，已经掌握了该项技术，通过独立进行多个异构体的合成筛选工作，自主研发并推动引进前未被关注的富马酸海普诺福韦项目的开发进入 Ic/IIb 期临床研究，并改进提升多个在研项目：

(1) 发行人将甲磺酸帕拉德福韦片的给药剂量选择由引进前的 30mg/天增加到了目前的最佳给药剂量 45mg/天，使甲磺酸帕拉德福韦片具有了一线抗乙型肝炎病毒药物价值，甲磺酸帕拉德福韦片的 III 期 48 周统计分析报告显示其具有优异的有效性和安全性数据，并依据产品作用机制特点，启动甲磺酸帕拉德福韦与 XTYW001 的联合用药探索试验；

(2) 发行人通过对注射用 MB07133 制剂工艺研究，开发出冻干粉针剂型，大幅度提升产品使用的便捷性，提高了临床应用价值，并依据产品作用机制特点，确定的疗效及优异的安全性，积极拓展了与信迪利单抗的联合用药方案。

(3) 发行人进一步拓展了 HepDirect 技术在乙肝及肝癌治疗靶点上的应用，如发行人独立设计 HBV 核衣壳蛋白装配抑制剂靶点化合物，开发新药项目 XTYW001、XTYW002 等，其中 XTYW001 项目已提交 IND 并获得受理。

综上所述，发行人引进 HepDirect 技术后已经完整掌握该项技术并进行重大升级为肝靶向技术平台，同时应用于其他药物研发。

(二) 发行人对甲磺酸帕拉德福韦片、注射用 MB07133 等管线授权引进后, 是否在原有研发基础上完成下一阶段的实质性研发或创新研发

发行人在引进甲磺酸帕拉德福韦片和注射用 MB07133 两款产品后重新完成了核心产品的临床前研究, 并通过三大核心技术平台实质性的研发创新提升产品价值, 在原有研发基础上在中国独立完成下一阶段的实质性研发, 甲磺酸帕拉德福韦片项目已独立完成 I、II 和 III 期临床试验的核心临床阶段并拟于 2023 年初提交 NDA, 注射用 MB07133 项目已独立完成 I 期和 II 期的第一阶段临床试验, 并拓展和信迪利单抗的联合用药, 具体情况如下:

### 1、甲磺酸帕拉德福韦片

#### (1) 药物早期研究

发行人完成了多项人肝细胞药代动力学研究、动物实验、体外实验及人体 PD/PK 等机理机制产品特性的研究, 以便指导后期临床试验方案设计; 通过深入研究, 进一步明确了 HepDirect 技术的先进性、安全性及其技术拓展性的必要性, 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

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, 验证了甲磺酸帕拉德福韦片安全性优势, 符合 CDE 对药物研究要求。同时发现 TDF、TAF 和 TMF 在大鼠体内暴露量约为人用治疗剂量的 10 倍剂量肝脏肿瘤的发生率增加, 而甲磺酸帕拉德福韦在 106 倍剂量时才有肿瘤增大的风险, 进一步验证了产品的安全性。

#### (3) 原料药工艺研究

1) 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°C 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。

2) 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。

3) 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。

发行人通过原料药工艺研究使产品质量稳定，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

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，使甲磺酸帕拉德福韦片达到产业化上市工艺要求，质量可控、稳定性好。

#### (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，提高甲磺酸帕拉德福韦专利壁垒，提高市场竞争力，加强了仿制药的仿制难度。

#### (6) 临床研究

1) 通过深入分析临床前安全性、药代动力学及药效学数据，将临床早期试验探索剂量范围扩大，最终确定了最佳给药剂量 45mg/天而非原本引进时推荐的 30mg/天给药剂量。

2) 将整体临床试验对照药由引进前的阿德福韦酯片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，保证了产品以一线治疗药物获批上市。

3) 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，对肾脏的安全性优于 TDF。

发行人通过全新的临床方案设计，坚持以临床价值为导向，与一线治疗药物头对头比较完成 III 期确证性临床试验并达到了主要和次要疗效终点，提升了产品商业化阶段的市场空间。

## 2、注射用 MB07133

### (1) 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。通过对注射用 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

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

### (3) 原料药工艺研究

1) 原料工艺优化：优化结晶工艺，提高产品收率及纯度；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。

2) 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。

3) 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 $\leq 4\%$ 优化至 $\leq 1.5\%$ ，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。

发行人通过原料药工艺研究使产品质量稳定，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

1) 制剂处方工艺：原制剂为 80ml 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，显著提高了临床应用价值。

2) 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。

发行人通过制剂工艺研究优化了剂型并大幅度提升产品使用的便捷性，提高了临床应用价值，并达到产业化上市工艺要求，产品质量可控、稳定性好，更具市场竞争力。

### (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，提高 MB07133 专利壁垒，提高市场竞争力。

### (6) 临床研究

1) 在开发注射用 MB07133 单药治疗方案的同时，发行人依据本产品特性及优异的安全性，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。

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，产品疗效肯定，安全性好：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。

3) 发行人基于注射用 MB07133 良好的疗效及优异的安全性，及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，发行人及时启动了注射用 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。

发行人通过前期制剂工艺的重大改进及临床阶段全新的临床方案设计，坚持以临床价值为导向，探索更好疗效和安全性，更具市场前景。

综上所述，发行人对甲磺酸帕拉德福韦片、注射用 MB07133 等管线授权引进后，在原有研发基础上完成多个阶段的实质性研发，并通过全新的临床方案设计、产品制剂工艺改进和专利保护等创新研发取得了多方面的实质性进展，有效的提升了产品的临床价值，更加有利于产品的产业化和 market 价值。

(三) 请发行人结合前述问题以及未对引进 CE-磷苯妥英钠注射液产品进行过实质性改进, 充分论述发行人是否具有自主持续研发能力。

1、发行人虽在转型阶段引进多个产品, 但区别于传统的 **License-in** 项目, 发行人并未依赖技术授权方, 均通过引进后的自研、提升和创新实质性提高了引进产品的价值, 推动临床至下一阶段, 并持续丰富产品管线

**(1) 基于引进 HepDirect 技术和相关产品后的实质性改进**

发行人在转型初期通过授权引进管线降低了研发风险, 汲取了先进理念和研发技术, 但发行人并未完全采用引进的研究结果和临床方案推进产品在国内的临床开发, 而是在引进后对甲磺酸帕拉德福韦、注射用 MB07133 等做出实质性的改进和优化, 具体例证详见本题回复之“(二) 发行人对甲磺酸帕拉德福韦片、注射用 MB07133 等管线授权引进后, 是否在原有研发基础上完成下一阶段的实质性研发或创新研发”。发行人通过引进后的自研、提升和创新实质性提高了引进产品的临床应用价值, 并基于引进产品的科研成果拓展了联合用药、新药物开发以及新平台打造等尝试, 并未依托引进方的研发能力, 独立完成国内所有的临床试验, 已取得了初步成果。

发行人基于 HepDirect 技术开发的肝靶向创新药物研发平台, 陆续开发了多个治疗肝脏相关疾病的药物, 发行人通过对疾病的深入研究以及在药理、药效、药代、绿色合成路线、临床方案差异化开发等方面的充分分析, 将甲磺酸帕拉德福韦的给药剂量选择由引进前的 30mg/天确认为目前的最佳给药剂量 45mg/天, 并将整体临床试验对照药由引进前的阿德福韦酯片替换为临床疗效更好的一线药物 TDF, 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具备 NDA 申报条件, 预计将于 2024 年获批上市。对于注射用 MB07133, 发行人通过制剂工艺研究开发出冻干粉针剂型大幅度提升产品使用的便捷性, 提高了临床应用价值, 截至本问询回复出具日, 注射用 MB07133 已推进至 II 期第二阶段临床试验, 并积极拓展了与信迪利单抗联合用药且已启动 I/IIa 期临床试验。发行人基于对 HepDirect 技术代谢方面的深入研究, 对代谢机制和代谢过程重新梳理, 解决由于代谢缓慢或加快而不能适应常规体外代谢模型从而无法得到有效评估的问题, 独立开发了潜在长效抗乙肝新药富马酸海普诺福韦。此外, 在 HepDirect 技术应用的基础上, 发行人对创新药的研发探索进一步趋于成熟, 先后进一步拓展在乙

肝及肝癌治疗靶点上的应用，如发行人独立设计 HBV 核衣壳蛋白装配抑制剂靶点化合物，开发新药项目 XTYW001，该项目 IND 申请已获受理，并同步开展与甲磺酸帕拉德福韦片联合用药的探索性研究。发行人独立设计的肝靶向多靶点酪氨酸激酶抑制剂 XTYW002，目前正在临床前研究中。此外，发行人加强对肝靶向技术自主研发和二次开发，在肝靶向药物研究经验及技术积累的基础上，探索开发新型的不同于 HepDirect 机制的肝靶向递送技术。

## **(2) CE-磷苯妥英钠注射液引进技术后的重要贡献**

对于 CE-磷苯妥英钠注射液，发行人充分发挥了自身在 CMC 技术平台以及在临床方案设计等方面的核心技术优势，在产品引进后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，为产品的快速顺利获批上市发挥了重要的作用，使得 CE-磷苯妥英钠注射液在满足国内法规对于产品上市申请相关要求的同时，加速了产品的上市进程，快捷并有效地将 CE-磷苯妥英钠注射液推进至提交上市许可申请。具体工作如下：

1) 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

在引进 CE-磷苯妥英钠注射液的后续研究中，公司发现在 CE-磷苯妥英钠注射液中存在一降解杂质 E，且含量不满足中国药监管部门的相关要求，系 CE-磷苯妥英钠注射液获批上市的一大障碍，而 Sedor 公司仅将该杂质作为未知杂质控制，未对该杂质进行全面研究。

发行人发挥自身具备的 CMC 平台技术优势，对杂质 E 进行了深入研究，主要贡献如下：A、杂质鉴定，公司对该杂质进行全面分析，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，加强对各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。

在上述工作的基础上，公司完善了 CE-磷苯妥英钠注射液在国内生产的质量体系，为产品的顺利推进打下了坚实的基础。

2) 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。

在临床方案设计方面，根据《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与伦理考量，在患者中开展临床试验具有极大难度，临床试验至少需 5 年以上，且需要大量研发资金。

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，通过扎实的论据及与 CDE 充分沟通后，公司在申报 IND 时提交了生物等效性临床试验方案和说明，并获得了批准，发行人通过快速推进产品研发进程，及时送到患者手中做出重要贡献。

## **2、发行人具有专业的研发团队和药物开发经验，并打造了三大核心技术平台，开发了多个产品，具有自主持续研发能力**

发行人专注药物研发超过二十年，聚焦于乙肝、肝癌、癫痫等重大疾病领域。发行人依托自主研发体系和经验丰富的研发团队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。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。

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，该项目已提交 IND 申请并获受理，随着研究的深入将开展与甲磺酸帕拉德福韦片联合用药的探索性研究；2021 年，进行了注射用 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。

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，充分利用 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，显著提升了产品的临床应用价值和市场竞争力。

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及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。

发行人作为陕西省科技厅批准的陕西省创新药物研究中心，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。

综上所述，发行人专注药物研发二十余年，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，核心产品取得了阶段性成果。发行人虽然在转型阶段引进了多个产品，但区别于传统的 License-in 项目，发行人均通过引进后的自研、提升和创新实质性提高了引进产品的价值，推动临床至下一阶段，并持续丰富产品管线，发行人已具备完备的研发体系和独立自主的持续研发能力。

## 二、中介机构的核查程序及核查意见

### （一）核查程序

1、对发行人董事长、核心技术人员进行访谈，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；

2、查阅发行人提供的 HepDirect 技术及其应用的相关文献；

3、查阅发行人承担“国家科技重大专项”等科研项目、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；

4、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；

5、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；

6、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；

7、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；

8、查阅发行人出具的确认函；

9、访谈国内公立医疗机构肝病科专家，了解发行人产品特点及产品研发进度。

### （二）核查意见

经核查，保荐机构、发行人律师认为：

1、HepDirect 技术在发行人技术体系形成历史阶段发挥关键核心作用。授权

方对 HepDirect 应用限定对发行人拓展该技术的使用产生不利影响较小，发行人已自主开发新一代肝靶向药物。发行人引进 HepDirect 技术后已经完整掌握该项技术并进行重大升级为肝靶向技术平台，同时应用于其他药物研发。

2、发行人对甲磺酸帕拉德福韦片、注射用 MB07133 等管线授权引进后，在原有研发基础上完成多个阶段的实质性研发，并通过全新的临床方案设计、产品制剂工艺改进和专利保护等创新研发取得了多方面的实质性进展，有效的提升了产品的临床价值，更加有利于产品的产业化和市场价值。

3、发行人在转型阶段引进了多个产品，通过引进后的自研、提升和创新实质性提高了引进产品的临床价值，并推动临床至下一阶段，发行人已具备完备的研发体系和独立自主的持续研发能力。

#### 问题 4：关于收入确认

##### 问题 4.1

根据问询回复及申报材料，1) 发行人三类业务均存在时点法（终验法）和时段法（完工百分比法）两种收入确认方法，其中时段法下按照里程碑节点确认收入，在各里程碑节点间，发行人将已发生劳务成本计入当期损益，不确认相关收入；2) 技术开发、技术服务和技术转让成果表现方式主要包括交付各类研究方案、报告、批件等；3) 报告期内发行人时段法下收入金额占比较高，而各期收入集中于单一季度。

请发行人说明：（1）提供服务过程中交付相关服务成果的方式和频率，发行人认为满足新收入准则时段法中“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”条件的相关依据；履约进度确认方法以及准则依据；（2）结合合同条款约定，说明各合同是否均明确了按照里程碑向客户交付研究成果的义务，报告期内发行人是否均按照里程碑节点履行相关交付义务，里程碑节点之间发行人将已发生的成本计入当期损益、未确认相关收入的原因及合理性，进一步分析各里程碑之间是否构成单项履约义务；（3）以注射用埃索美拉唑钠（40mg）、苯磺酸氨氯地平片和中药 6 类新药“黄白通气颗粒”临床研究项目分别为例，进一步说明对技术开发、技术转让和技术服务项目里程碑节点的划分方法及其对应的合同条款，合同中明确交付批件/技术秘密成果情况下，采用时段法确认收入的依据

及合理性；（4）以同类业务典型合同的具体条款为例，说明发行人对同类业务采用不同收入确认方法的情形、原因，发行人会计处理是否保持一贯性；（5）结合前述问题进一步分析发行人部分业务采用时段法确认收入的合理性、准确性；（6）时段法下发行人收入集中于单一季度的原因，发行人以里程碑节点作为履约进度的合理性、客观性。

请保荐机构、申报会计师核查：1）报告期内发行人各合同里程碑节点的划分方法及其依据；2）发行人收入确认方法的准确性，并发表明确意见。

## 【回复】

### 一、发行人说明

（一）提供服务过程中交付相关服务成果的方式和频率，发行人认为满足新收入准则时段法中“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”条件的相关依据；履约进度确认方法以及准则依据

#### 1、提供服务过程中交付相关服务成果的方式和频率

报告期内，公司技术开发、技术服务、技术转让三类业务主要涉及临床前药理学研究和临床服务两类服务内容，合同约定因履行合同所产生的研究成果及其相关知识产权归属于客户，因此在研发过程中，公司需将工作形成的研发工作成果或资料提交给客户，交付方式包括里程碑交付和其他资料交付，其中里程碑交付包括研究方案、中试报告或批生产记录、工艺验证报告、全套申报资料、临床或生产批件、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里程碑成果的交付，其他资料交付是指公司定期或不定期的向客户发送或沟通研发过程中相关的研发数据、进度、工作小结等。该类项目公司在提供服务过程中交付上述服务成果的频率不固定，达到相关里程碑节点或形成具有阶段性的成果时即向客户交付。

#### （1）公司后续不再承接新的技术开发、技术服务等业务

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) 公司按时段法确认收入合同数量较少**

报告期内，公司共 8 份按时段法确认收入合同在履行，截至报告期末 4 份合同已执行结束，具体情况如下：

序号	合同名称	项目类型	合同金额 (万元)	客户名称	最新执行情况	报告期内收入确认金额 (万元)
1	埃索美拉唑钠 (冻干粉针、肠溶片) 合作合同	临床前药学研究 (仿制药)	1,614.00	成都迪康药业有 限公司	已结束	978.53
2	中药 6 类新药 “黄白通气颗粒” 临床研究	临床服务	1,168.80	山东丹红制药有 限公司	已结束	983.77
3	化学新药 BEBT-260 制剂 研究	临床前药学研究 (化学新药)	185.00	广州必贝特医药 技术有限公司	已结束	162.23
4	苯磺酸氨氯地平	其他	500.00	珠海同益制药有 限公司	已结束	-40.00
5	中药经典名方小 续命汤(颗粒) 的研究	临床前药学研究 (中药新药)	524.00	西安阿房宫药业 股份有限公司	项目进行中， 2022 年，小续 命汤物质基准 制备工艺研究 及参数优化	44.97
6	乙酰谷酰胺原料 药药学研究开发	临床前药学研究 (仿制药原料药)	85.00	陕西西岳制药有 限公司	项目进行中，提 交申报资料，待 对方确认	42.50
7	赖氨匹林原料药 药药学研究开发	临床前药学研究 (仿制药原料药)	75.00	陕西西岳制药有 限公司	项目进行中、 2022.03 完成预 中试交接 1 批	37.50
8	中药 6 类新药麻 痛颗粒	临床前药学研究 (中药新药)	120.00	泰州乐耶智能科 技合伙企业(有限 合伙)	项目进行中，麻 痛颗粒继续稳 定性研究，待甲 方通知进行工 艺交接	49.61

注：1-4 已结束项目确认收入金额小于合同金额主要因在报告期外确认部分收入，其中合同 4 系自主研发技术成果技术转让业务，报告期前已根据里程碑进度确认 90% 收入，报告期内完成剩余服务，即取得生产批件；截至报告期末该 4 项合同已执行完毕，除中药 6 类新药“黄白通气颗粒” 临床研究项目尚有 42.00 万元未收回，其余款项已收回。

## 2、发行人认为满足新收入准则时段法中“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”条件的相关依据

### (1) 企业会计准则的相关规定

根据《企业会计准则第 14 号——收入》第十一条规定，“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：(一) 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。(二) 客户能

够控制企业履约过程中在建的商品。（三）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。”

## （2）按“时段法”确认收入的具体依据

报告期内，公司与客户就临床前药学研究或临床服务项目签订合同，约定因履行合同所产生的研究成果及其相关知识产权归属于客户。在研发过程中，公司需将工作形成的研发工作成果或资料提交给客户，如研究方案、中试报告或批生产记录、工艺验证报告、全套申报资料、临床或生产批件、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，由客户对里程碑节点进行确认。同时，客户可以通过项目领导小组实时掌握研发工作具体进展情况，公司还需定期向客户发送研发过程中相关的研发数据、进度、工作小结等资料。

在控制了研发进度和成果并取得知识产权的基础上，客户可以选择自行继续研发或者委托其他企业继续研发，而无需重新执行公司已经完成的工作，或者亦可以把研发已产生的相关资料及技术转让给第三方。因此，公司满足新收入准则时段法中“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”条件。

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。”

中国证监会于 2020 年 6 月编制的《上市公司执行企业会计准则案例解析（2020）》列举了案例 6-05 “研发服务收入确认方式和时点”。在该案例中，A 公司的履约义务为接受 B 公司的委托，向其交付一项符合国家规定的药理药效研究报告，用于 B 公司后续的临床医药研究。根据该案例解析：A 公司在研究过程中，需要定期向 B 公司提交实验数据或实验报告等，在研究项目完成之前，

如果合同终止，A 公司需要将截至目前已完成但尚未提交的所有试验成果提交给 B 公司，B 公司可聘请其他企业在此基础上继续完成该研究报告。其他企业实质上无需重复执行 A 公司已经完成的工作，表明 B 公司在 A 公司履约的同时即取得并消耗了 A 公司履约带来的经济利益。因此 A 公司进行的该项药理药效研究项目满足在某一时段内确认收入的条件。

报告期内，公司提供研发服务的过程和特点与上述两案例相同，客户在取得公司交付的研究成果后，即取得并消耗公司履约所带来的经济利益，采用“时段法”确认收入符合准则的相关规定。

### 3、履约进度的确认方法以及准则依据

#### (1) 《企业会计准则》的规定

根据《企业会计准则第 14 号——收入》第十二条规定，“对于在某一时段内履行的履约义务，企业应当在该段时间内按照履约进度确认收入，但是，履约进度不能合理确定的除外。企业应当考虑商品的性质，采用产出法或投入法确定恰当的履约进度。其中，产出法是根据已转移给客户的商品对于客户的价值确定履约进度；投入法是根据企业为履行履约义务的投入确定履约进度。对于类似情况下的类似履约义务，企业应当采用相同的方法确定履约进度。”

根据《企业会计准则第 14 号——收入》应用指南规定，“产出法是根据已转移给客户的商品对于客户的价值确定履约进度的方法，通常可采用实际测量的完工进度、评估已实现的结果、已达到的里程碑、时间进度、已完工或交付的产品等产出指标确定履约进度”，因此公司以产出法中的“已达到的里程碑”确定履约进度。

#### (2) 履约进度的确认方法

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。

公司与客户签订合同时，通常对主要流程做了相关约定，其中临床前药学研究的流程一般分为确认研究方案、完成中试工艺验证及交接、提交全套申报资料、取得生产/临床批件，临床试验服务的流程一般分为已签订临床服务合同并确认临床参加单位、取得伦理批件、完成计划的病例数、完成统计报告、完成临床研

究总结报告，并约定按研发进度到达各个里程碑节点时收取相应款项。公司按照项目到达各个里程碑时完成的工作量占预计总工作量的比例，并结合平均结算比例，确定了统一的里程碑和形象进度，作为履约进度的确认依据。

报告期内，公司依据上述方法，确认里程碑节点、履约进度百分比及相应收入确认依据，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

(二) 结合合同条款约定，说明各合同是否均明确了按照里程碑向客户交付研究成果的义务，报告期内发行人是否均按照里程碑节点履行相关交付义务，里程碑节点之间发行人将已发生的成本计入当期损益、未确认相关收入的原因及合理性，进一步分析各里程碑之间是否构成单项履约义务

1、结合合同条款约定，说明各合同是否均明确了按照里程碑向客户交付研究成果的义务，报告期内发行人是否均按照里程碑节点履行相关交付义务

报告期内，公司按时段法确认收入的项目主要为临床前药学研究和临床服务，合同中通常对主要流程做了相关约定，明确了主要的技术内容和技术目标的里程碑事项，并结合其中部分里程碑节点约定了付款方式和时间，因此，各项目合同均明确了按照里程碑向客户交付研究成果的义务，同时报告期内公司也均按照里

程碑节点履行了相关交付义务，报告期内，公司共 8 份按时段法确认收入合同在履行，具体情况如下：

序号	项目名称	服务类型	合同约定里程碑交付义务	收入里程碑节点的划分方法	合同是否明确了里程碑交付义务	报告期内公司交付情况
1	注射用埃索美拉唑钠(40mg)	临床前药学研究(仿制药)	合同约定的里程碑节点包括：(1)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；(2)完成小试、中试工艺交接；(3)向NMPA提交申报资料并受理；(4)NMPA颁发药品注册批件。	(1)确认研究方案；(2)完成中试工艺验证及交接；(3)提交全套申报资料；(4)取得生产批件。	是	该项目报告期之前已经完成提交全套申报资料。公司于2019年取得了药品的注册批件，并按照里程碑节点履行相关交付义务；已结束。
2	中药6类新药“黄白通气颗粒”临床研究	临床服务	合同约定的里程碑节点包括：(1)确认临床研究单位；(2)获取伦理批件；(3)完成合格病例数的入组和出组工作；(4)完成数据录入、数据管理、统计分析等工作；(5)取得临床试验总结报告。	(1)已签订临床服务合同并确认临床参加单位；(2)取得伦理批件；(3)完成计划的病例数；(4)完成统计报告；(5)完成临床研究总结报告。	是	该项目报告期之前已经取得伦理批件，报告期内2020年取得临床试验总结报告，并完成交付，属于按照里程碑节点履行相关交付义务；已结束。
3	苯磺酸氨氯地平片	其他	合同约定的里程碑节点包括：(1)临床批件；(2)中试规模，三批样品均符合产品质量标准；(3)BE研究资料及试验报告；(4)BE试验结果与原研一致；(5)全套注册生产申报资料；(6)获得药品生产批件。	(1)确认研究方案；(2)完成中试工艺验证及交接；(3)完成BE备案；(4)BE试验结果与原研一致；(5)生产申报受理；(6)取得生产批件。	是	该项目报告期之前已经完成申报受理并取得受理通知书，报告期内2021年取得药品生产批件，并完成交付，属于按照里程碑节点履行相关交付义务；已结束。
4	化学新药BEBT-260制剂研究	临床前药学研究(化学新药)	合同约定的里程碑节点包括：(1)提交研究开发计划；(2)中试报告及方案；(3)向对方提交全套临床注册申报资料。	(1)确认研究方案；(2)完成中试工艺验证及交接；(3)提交全套申报资料；(4)取得临床批件。	是	2019年完成中试工艺验证及交接，2020年取得临床试验通知书(临床批件)，并完成交付，属于按照里程碑节点履行相关交付义务；已结束。
5	中药经典名方“小续命汤(颗粒)”药学研究	临床前药学研究(中药新药)	合同约定的里程碑节点包括：(1)提交研究开发计划并开展研究开发活动；(2)向对方提交全套临床注册申报资料；(3)取得注册受理	(1)确认研究方案；(2)完成中试工艺验证及交接；(3)提交全套申报资料；(4)取	是	该项目报告期前完成研究方案交接,报告期内提取工艺持续研究,未达到交接工艺验证报告里程碑节点。

序号	项目名称	服务类型	合同约定里程碑交付义务	收入里程碑节点的划分方法	合同是否明确了里程碑交付义务	报告期内公司交付情况
			通知书；（4）取得生产批件。	得生产批件。		
6	乙酰谷酰胺原料药药学研究开发	临床前药学研究(仿制药原料药)	合同约定的里程碑节点包括：（1）提交研究开发计划；（2）双方确认中试交接完成报告；（3）提供全套研究资料并完成登记备案申报；（4）取得NMPA原料药登记备案号，且关联评审通过。	（1）确认研究方案；（2）完成中试工艺验证及交接；（3）提交全套申报材料；（4）取得生产批件。	是	报告期内 2019 年公司向对方提供了研究方案，并得到对方确认；2021 年公司向对方交付了工艺验证报告，并得到对方确认。报告期内两次交付均属于按照里程碑节点履行相关交付义务。
7	赖氨匹林原料药药学研究开发	临床前药学研究(仿制药原料药)	合同约定的里程碑节点包括：（1）提交研究开发计划；（2）双方确认中试交接完成报告；（3）提供全套研究资料并完成登记备案申报；（4）取得NMPA原料药登记备案号，且关联评审通过。	（1）确认研究方案；（2）完成中试工艺验证及交接；（3）提交全套申报材料；（4）取得生产批件。	是	报告期内 2019 年公司向对方提供了研究方案，并得到对方确认，属于按照里程碑节点履行相关交付义务。
8	中药 6 类新药“麻痛颗粒”药学研究	临床前药学研究(中药新药)	合同约定的里程碑节点包括：（1）麻痛颗粒工艺筛选研究资料；（2）麻痛颗粒提取及制剂工艺研究优化及中试验证资料；（3）临床批件。	（1）确认研究方案；（2）完成中试工艺验证及交接；（3）提交全套申报材料；（4）取得临床批件。	是	该项目报告期前完成研究方案交接，报告期内持续进行稳定性研究，未达到交接中试工艺验证报告里程碑节点。

注：合同 3 系自主研发技术成果技术转让业务，报告期前已根据里程碑进度确认 90% 收入，报告期内完成剩余服务，即取得生产批件。

## 2、里程碑节点之间发行人将已发生的成本计入当期损益、未确认相关收入的原因及合理性

为更准确地体现公司实际业务情况，结合同行业可比公司会计处理，公司做了会计差错更正，会计差错更正后，对于按完工百分比法/时段法确认收入的项目在资产负债表日处于里程碑节点之间的已经发生的劳务成本，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，则将已发生劳务成本计入当期损益，不确认相关收入，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。

对于按服务或商品转让/时点法一次性确认收入的项目，若与该项目支出有关的经济利益很可能流入企业，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，待项目完成并交付研发成果后，确认项目收入的同时结转项目成本，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。

### **(1) 时段法收入确认调整明细**

#### **①调整的5份合同情况**

经过分析，对报告期内在执行的其中 5 份合同进行了调整，即对在资产负债表日处于里程碑节点之间的已经发生的劳务成本结转计入当期成本之外，按成本金额等额或部分确认收入，具体情况如下：

单位：万元

序号	合同名称	项目类型	客户名称	最新执行情况	合同金额	累计确认收入金额	报告期末应收余额	报告期收入累计调整金额	客户主要情况	合同是否有退款条款	过往合作情况	调整后收入确认标准
1	赖氨匹林原料药药学研究开发	临床前药理学研究(仿制药原料药)	陕西西岳制药有限公司	项目进行中、2022.03完成预中试交接1批	75.00	37.50	-	30.00	注册资本5,000万元，一家集医药研发、生产、销售于一体的现代化制药企业。其拥有较多产品批文和生产线，是陕西省原料药生产著名企业，在原料药生产方面具备良好优势。	否	无终止合同	按资产负债表日已发生成本全额确认收入
2	化学新药 BEBT-260制剂研究	临床前药理学研究(化学新药)	广州必贝特医药技术有限公司	已结束	185.00	185.00	-	69.73	注册资本3.6亿元，是一家新锐的创新药研发公司，该企业现在IPO中，发展状况良好。	否	无终止合同	按资产负债表日已发生成本全额确认收入
3	中药经典名方小续命汤(颗粒)的研究	临床前药理学研究(中药新药)	西安阿房宫药业股份有限公司	项目进行中，2022年，小续命汤物质基准制备工艺研究及参数优化	524.00	97.37	-59.83	44.97	注册资本5,058万元，始建于1966年，企业具有多条生产线，中药生产制造及销售是其优势，是陕西省著名中药生产销售企业，在陕西省有较高知名度。	否	无终止合同	按资产负债表日已发生成本全额确认收入
4	乙酰谷酰胺原料药药学研究开发	临床前药理学研究(仿制药原料药)	陕西西岳制药有限公司	项目进行中，提交申报资料，待对方确认。	85.00	42.50	-	-	同前	否	无终止合同	按资产负债表日已发生成本部分确认收入
5	中药6类新药麻痛颗粒	临床前药理学研究(中药新药)	泰州乐耶智能科技合伙企业(有限合伙)	项目进行中，麻痛颗粒继续稳定性研究，待甲方通知进行工艺交接	120.00	72.00	-	49.61	注册资本1,000万元，中小微创业企业，经营范围包括智能产品、生物制品、精密器械的技术研发，具有很好发展潜力。	是	无终止合同	按资产负债表日已发生成本部分确认收入

按资产负债表日已发生成本确认部分收入的收入及成本确认情况，主要为上述合同序号4、5，具体情况如下：

单位：万元

序号	2018年/2018年末			2019年/2019年末			2020年/2020年末			2021年/2021年末			2022年/1-6月2022年6月末			收入确认判断
	收入确认金额	成本发生额	累计收款额	收入确认金额	成本发生额	累计收款额	收入确认金额	成本发生额	累计收款额	收入确认金额	成本发生额	累计收款额	收入确认金额	成本发生额	累计收款额	
4	-	-	42.50	34.20	26.99	42.50	8.30	16.65	42.50	-	5.90	42.50	-	0.08	42.50	截止2020年末,项目已发生成本超过预期,预计发生的成本无法全部收回,因此2020年度以收到的款项为限确认收入,2021年和2022年1-6月未确认收入。
5	22.39	13.33	72.00	23.04	23.04	72.00	26.57	61.97	72.00	-	37.69	72.00	-	1.08	72.00	截止2020年末,项目已发生成本超过预期,预计发生的成本无法全部收回,因此2020年度以收到的款项为限确认收入,2021年和2022年1-6月未确认收入。

注：序号4、5合同均为2018年开始执行，为便于理解增加2018年相关数据。

综上，上表合同序号1-3均预计能得到补偿，按照已发生成本金额确认收入；对于合同序号4和5，由于服务成本发生金额超过了预期，项目研发风险增加，增加的成本预计无法在合同结算条款中得到全部或部分补偿，根据收入确认“企业因向客户转让商品而有权取得的对价很可能收回”的要求，结合合同退款条款和历史合作经验，对于未到里程碑节点的项目，以收到的款项为限确认收入，因此这两个项目确认了部分收入，未按成本金额等额确认收入。

## ②未调整的3份合同情况

单位：万元

序号	合同名称	项目类型	客户名称	最新执行情况	合同金额	累计确认收入金额	报告期末应收余额	报告期收入 累计调整 金额（模拟）	客户主要情况	合同是否有退 款条款	过往合作 情况
1	埃索美拉唑钠 （冻干粉针、 肠溶片）合作 合同	临床前药学 研究 （仿制药）	成都迪康 药业有限 公司	2019年 已结束	1,614.00	1,204.88	901.60	-	注册资本1.2亿元，系上交所上市公司汉商集团股份有限公司的全资子公司，主营化学药品制剂制造。	是	有1份终 止合同
2	中药6类新药 “黄白通气颗 粒”临床研究	临床服务	山东丹红 制药有限 公司	已结束	1,168.80	1,102.64	42.00	-317.52	注册资本1,000万元，系上交所上市公司山东步长制药股份有限公司控股子公司，主营中成药生产与销售。	是	有11份 合同 终止
3	苯磺酸氨氯 地平	仿制药开发	珠海同益 制药有限 公司	已结束	500.00	500.00	200.00	-	注册资本1,001万元，成立于1992年，由中外合资企业改制而来，是一家集研发、生产、销售于一体的中小型现代技术制药企业，为广东省“守合同重信用企业”公示企业，企业口碑良好，生产制造及销售是其优势，全国有一定知名度。	无	有6份合 同终止

对于埃索美拉唑钠（冻干粉针、肠溶片）合作合同，2015年之前即已经完成全套申报材料交接，但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，使得自上一个里程碑节点之后发生的成本超过预期，因此公司与迪康药业2018年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，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，公司2018年一次性确认收入107.55万元，因此2018年之前的成本均得到了补偿。2019年4月，取得生产批件，服务完成，公司确认最后10%的里程碑款项，并结转成本，因此该合同不受该差错更正的影响，无需调整。

对于中药6类新药“黄白通气颗粒”临床研究项目，由于双方历史上发生过多份合同终止的情况，多数因为客户原因，其中部分有退款条款，部分无退款条款，实际均未退款，由于截止资产负债表日里程碑节点之间的资源转移不同于里程碑节点能够取得相关外部资料或直接的成果证明，该部分未得到充分的外部证据支撑或客户认可，若因客户原因终止，该部分成本可能无法收回，因此基于谨慎性考虑，不确认该项目资产负债表日里程碑节点之间发生的成本对应的收入。

对于苯磺酸氨氯地平项目，双方历史上发生过多份合同终止的情况，终止原因及退款情况与上述“黄白通气颗粒”临床研究项目相仿，与此同时，苯磺酸氨氯地平在合同签署后于2019.11.29收到药品注册审批意见通知件，要求补充提交更多数据和参数等，因此公司重新进行了3批工艺验证，并于2020.03再次申报，最终在2021年4月取得了生产批件，由于公司2019年收到的新的补充要求，该部分增量工作预期不会得到客户的补偿，因此2019和2020年发生的相关补充成本均未确认相应的研发服务收入，合同剩余的50万收入在2021年取得批件时确认，与2020年发生的成本43万元相近。

综上，公司未按资产负债表日里程碑节点之间发生的劳务成本等额或部分确认收入，主要是由于交易对手方存在较多的合同终止情况，以及项目本身发生了一些非合同预期范围内的支出，不确认收入具有合理性，符合《企业会计准则》及相关案例指引的规定及要求。

### ③存在退款条款且按时段法确认收入的合同情况

根据新收入准则规定，“第五条 当企业与客户之间的合同同时满足下列条件时，企业应当在客户取得相关商品控制权时确认收入：

（一）合同各方已批准该合同并承诺将履行各自义务；

（二）该合同明确了合同各方与所转让商品或提供劳务（以下简称“转让商品”）相关的权利和义务；

（三）该合同有明确的与所转让商品相关的支付条款；

（四）该合同具有商业实质，即履行该合同将改变企业未来现金流量的风险、时间分布或金额；

（五）企业因向客户转让商品而有权取得的对价很可能收回，“第九条 合同开始日，企业应当对合同进行评估，识别该合同所包含的各单项履约义务，并确定各单项履约义务是在某一时段内履行，还是在某一时点履行，然后，在履行了各单项履约义务时分别确认收入”。基于上述准则分析，收入的确认包含两部分，即合同满足条件和客户取得相关商品控制权，其中是否存在合同退款条款，主要影响的是合同条件中的第（五）项，即“企业因向客户转让商品而有权取得的对价很可能收回”，时段法或时点法系对企业履约方式、客户何时取得控制权的判断，由于公司收入按时段法确认，主要系依据情形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”，因此退款条款不影响公司属于在某一时段内履行履约义务的判断，因此依据时段法确认收入。

具体而言，报告期内，公司存在三个按时段法确认收入的项目合同存在退款条款，退款条款对收入确认的影响分析如下：

合同名称	退款条款	准则依据	判断过程
埃索美拉唑钠（冻干粉针、肠溶片）合作合同	本产品未获得国家食品药品监督管理局颁发的药品注册批件时，乙方应在十个工作日内全额退还甲方支付的所有费用。	根据CAS14收入准则（2006）版，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收入。第十一条 提供劳务交易的结果能够可靠估计，是指同时满足下列条件：（一）收入的金额能够可靠地计量；（二）相关的经济利益很可能流入企业；（三）交易的完工进度能够可靠地确定；（四）交易中已发生和将发生的成本能够可靠地计量。	该合同签订日期为2012年9月，属于原收入准则下按提供劳务确认收入的服务，按完工百分比法确认收入，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，如有研究不完善只需要补充研究，不会出现退审情况，公司在每个里程碑节点将资料给迪康公司，获得客户的签字认可，并收到相应的合同款，公司于2014年11月完成全套申报资料，但是由于2017年出现新的法规，需按照新的法规要求补充研究资料，最终在2019年4月获得生产批件，因此从整个项目的研发过程可以看出，作为仿制药研发，研发风险相对可控，技术难度在预期范围内，且已收到合同约定的各阶段里程碑款项，因此公司预期能够完成研发，经济利益能够流入企业，但由于整个项目研发周期非预期的显著拉长，产品上市后的经济价值等存在不确定性，因此公司以确定能够收到的研发阶段的里程碑款项为合同金额，即132万元，按完工百分比法以里程碑进度确认收入。目前项目服务已完成。
中药6类新药“黄白通气颗粒”临床研究	1、若乙方违约，须及时将已完成部分的全部研究资料向甲方移交，按照乙方已经完成的工作量和合同约定的工作量的比例退还甲方多余款项，并一次性向甲方支付合同总额5%的违约金，同时合同终止。如果不能交出已完成部分的研究资料，需退还甲方已支付的全部研究经费。2、乙方研	根据CAS16收入准则（2017）版，第五条 当企业与客户之间的合同同时满足下列条件时，企业应当在客户取得相关商品控制权时确认收入：（一）合同各方已批准该合同并承诺将履行各自义务；（二）该合同明确了合同各方与所转让商品或提供劳务（以下简称“转让商	1、针对“乙方研究数据不真实，故意造假，需退还甲方已支付的全部研究经费”该项退款的判断依据：2015年7月22日，药监部门发出临床试验核查公告，对临床试验有明确的要求，并经过一系列的核查、自查行为，整个行业临床试验开始非常规范。该合同签订日期为2017年5月，临床试验在新法规之后开展，不会出现数据不真实，故意造假的情况。2、针对“如果不能交出已完成部分的研究资料，需退还甲方已支付的全部研究经费”该项退款判断依据：公司按照法规要求进行临床试验开展，执行过程中都会有临床试验研究资料，在临床试验过程中还会找第三方进行稽查，获取稽查报告。如果试验终止已完成部分的研究资料会如实与客户进行结算，不会出现不能交出研究资料的情况。公司作为研发型企业，上述要求为最基础要求，属于公司自身可控制的范围之内，且历史上也从未发生过由于上述过错而导致的退款情况。因此该退款条款的存在预期不会影响相关经济利益很可能流入企业和对价很可能收回的判断，不会对公司临床服务收入确认产生影响。目前项目服务已完成。

合同名称	退款条款	准则依据	判断过程
	究数据不真实，故意造假，需退还甲方已支付的全部研究经费。	品”）相关的权利和义务；（三）该合同有明确的与所转让商品相关的支付条款；（四）	
中药6类新药麻痛颗粒	乙方违反本合同第一条（本合同研究开发项目的要求如下：1. 技术目标：按照现行的2007版《药品注册管理办法》中药6类新药注册申报要求完成麻痛颗粒的全套申报临床的药学研究资料，且提取和制剂工艺达到中试生产的规模约定，应当退还甲方所付技术开发费。	该合同具有商业实质，即履行该合同将改变企业未来现金流量的风险、时间分布或金额；（五）企业因向客户转让商品而有权取得的对价很可能收回。基于上述依据，合同中约定的退款条款，影响了相关经济利益很可能流入企业和对价很可能收回的条件，因此对退款条款对该条件的影响进行判断	该合同签订日期为2017年12月，属于原收入准则下按提供劳务确认收入的服务，按完工百分比法确认收入，在研究过程中严格按照法规要求进行研究，小试、中试过程中很顺利，未出现不利情况。该项目发行人只负责临床前药学研究，在IND审评阶段，主要审评部分是药理毒理实验结果，如果药理毒理实验结果出现毒性或不合规情况，可能会出现拿不到临床批件的情况，但该部分内容为客户自行完成，不属于发行人合同约定的责任。而临床前药学研究如有不完善，会在临床试验通知书中给予说明，在临床试验开始前或期间进行补充完善，不会出现违反本合同第一条的约定，已收到的款项预计不会退回。根据该准则第十四条“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：（一）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。（二）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。截止2020年末，项目已发生成本超过预期，预计发生的成本无法全部收回，因此2020年度以收到的款项为限确认收入，2021年和2022年1-6月未确认收入。

同行业可比公司对里程碑节点之间发生的支出的处理如下：

可比公司	服务类型	具体服务内容	确认方法
美迪西	CRO服务-非FTE	非FTE类里程碑节点确认模式下的项目	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。
百诚医药	药物研发服务及研发技术成果转化	临床前药学研究、临床服务	在资产负债表日，处于里程碑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。已经发生的劳务成本预计不能得到补偿的，则不确认收入。
阳光诺和	药学研究服务	按里程碑交付成果的项目	在资产负债表日，处于里程碑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。
宣泰医药	CRO服务收入	新药制剂的研发、生产、中美报批，以及仿制药的质量一致性评价技术服务、仿制药研发服务	根据工时投入法确认履约进度后，向客户提交截至该时点已完成的里程碑研发成果，并在客户回复认可后，结转该阶段CRO服务成本并确认收入；超出该里程碑节点的，本公司已经发生的成本预计能够得到补偿的，按照已发生的成本金额确认收入。
发行人	研究开发服务	临床前药学研究、临床服务	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。已经发生的劳务成本预计不能得到补偿的，则不确认收入。

注：宣泰医药的处理方式来源其科创板首轮问询回复的修改说明

根据上表可以看出，同行业对于时段法确认收入的项目，对于处于里程碑之间的已经发生的成本结转计入了当期成本，按同等金额确认该阶段所提供的劳务收入，公司与同行业可比公司不存在差异。

## （2）时点法收入确认调整明细

基于时点法合同信息及项目进度，并结合客户信用情况和收款情况，公司对合同进行了逐个判断，若与该项目支出有关的经济利益很可能流入企业，则确认为存货，同时根据可变现净值情况判断计提存货跌价准备；否则不确认存货，直接计入当期成本。

报告期内，公司时点法确认收入合同共 11 份，其中涉及成本跨期的合同 6 份，其中的三份预期能够带来经济利益，确认存货，另外三份不满足存货的定义，未确认存货，具体情况如下：

①确认存货的三份合同情况

单位：万元

序号	合同名称	客户名称	最终交付成果	最新执行情况	合同金额	调整后2022年6月30日确认存货金额	客户主要情况	过往合作情况	是否存在退款条款
1	注射用BEBT-260临床用药稳定性试验	广州必贝特医药技术有限公司	临床试验用药的稳定性研究资料	完成12个月稳定性数据	15.52	6.66	请详见时段法分析	无终止合同	无
2	归芪、溶仙、补脾消积口服液	西安天一秦昆制药有限公司	完成研究并按规定交给甲方完整资料，并通过陕西省药检所验证复核	2019年资料已交接，已结束	53.00	-	注册资本2,200万元，创立于1994年，是一家集药品及大健康产品研发、生产、销售于一体的现代化高新技术企业，企业稳定发展超过15年，是陕西省著名中药生产销售企业。	无终止合同	有
3	注射用BEBT-908临床用药稳定性试验	广州必贝特医药技术有限公司	临床试验用药长期稳定性数据及资料	2021年双方已按照检测量结算，已结束	35.09	-	请详见时段法分析	无终止合同	有

(续)

单位：万元

序号	2019年度/2019年12月31日			2020年度/2020年12月31日			2021年度/2022年12月31日			2022年1-6月/2022年6月30日			报告期末已收款金额
	调整前确认成本金额	调整后确认成本金额	调整后期末确认存货金额	调整前确认成本金额	调整后确认成本金额	调整后期末确认存货金额	调整前确认成本金额	调整后确认成本金额	调整后期末确认存货金额	调整前确认成本金额	调整后确认成本金额	调整后期末确认存货金额	
1	-	-	-	-	-	-	5.97	-	5.97	0.69	-	6.66	8.27
2	16.73	23.77	-	2.00	2.00	-	-	-	-	-	-	-	53.00
3	6.68	-	26.27	15.14	-	41.40	3.65	45.05		2.62	2.62	-	35.09

由上表可知，上述三个合同均进展正常，收款较好，无历史终止合同，因此预期经济利益能够流入，符合存货确认条件。

②未确认存货的三份合同情况

单位：万元

序号	合同名称	客户名称	最终交付成果	最新执行情况	合同金额	报告期内确认成本金额	模拟调整后报告期末确认存货金额	客户主要情况	过往合作情况	是否存在退款条款
1	恩格列净	陕西西岳制药有限公司	全套申报资料、注册临床申报受理通知书	全部申报资料已交接，待客户准备好设备和生产场地，进行工艺交接	90.00	29.75	66.68	请详见时段法分析	无终止合同	有
2	阿奇霉素干混悬剂质量研究和稳定性试验	广东奇方药业有限公司	质量研究与稳定性资料	正在进行质量研究中	50.00	28.16	28.16	注册资本5,000万元，是一家集医药品注册、制造和营销为一体，拥有独立进出口权，覆盖医药产业链的集团企业，其销售网络覆盖全国，拥有多个产品线，在全国医药销售企业有一定知名度。	有4份终止合同	无
3	中药6类新药牛贝消核颗粒	广东奇方药业有限公司	临床前药学研究（中药新药）	已结束	84.80	82.21	-	同上	有4份终止合同	有

(续)

单位：万元

序号	2019年度/2019年12月31日			2020年度/2020年12月31日			2021年度/2022年12月31日			2022年1-6月/2022年6月30日			报告期末已收款金额
	调整前确认成本金额	调整后确认成本金额	调整后期末确认存货金额	调整前确认成本金额	调整后确认成本金额	调整后期末确认存货金额	调整前确认成本金额	调整后确认成本金额	调整后期末确认存货金额	调整前确认成本金额	调整后确认成本金额	调整后期末确认存货金额	
1	2.16	2.16	-	-	-	-	26.49	26.49	-	1.10	1.10	-	45.00
2	29.46	29.46	-	-1.30	-1.30	-	-	-	-	-	-	-	-
3	14.81	14.81	-	32.93	32.93	-	32.09	32.09	-	2.37	2.37	-	84.80

对于恩格列净项目，项目一直未能顺利交接，2019、2020年度均无进展，且有退款条款，预期无法带来经济利益，因此未确认存货。

对于阿奇霉素干混悬剂质量研究和稳定性试验项目，因为自制品与原研质量不一致，项目实际处于暂停状态，预计完成情况存在较大不确定性，且与广东奇方存在较多的终止合同和退款，即使部分合同无退款条款。因此预期无法带来经济利益，因此不确认存货。

对于中药 6 类新药牛贝消核颗粒项目，项目开展期间对方一直未根据合同约定按时付款，与广东奇方存在较多的终止合同和退款，即使部分合同无退款条款，况且本合同有退款条款，未收到款项前，预期无法带来经济利益，因此不确认存货。

### 3、各里程碑之间不构成单项履约义务

#### (1) 会计准则的相关规定

《企业会计准则第 14 号—收入》（财会[2017]22 号）对履约义务具体规定如下：

“第十条 企业向客户承诺的商品同时满足下列条件的，应当作为可明确区分商品：

（1）客户能够从该商品本身或从该商品与其他易于获得资源一起使用中受益；（2）企业向客户转让该商品的承诺与合同中其他承诺可单独区分。”

“下列情形通常表明企业向客户转让该商品的承诺与合同中其他承诺不可单独区分：

1) 企业需提供重大的服务以将该商品与合同中承诺的其他商品整合成合同约定的组合产出转让给客户。

2) 该商品将对合同中承诺的其他商品予以重大修改或定制。

3) 该商品与合同中承诺的其他商品具有高度关联性。”

《企业会计准则第 14 号—收入》（财会[2017]22 号）应用指南规定，“企业在判断其他企业是否实质上无需重新执行企业累计至今已经完成的工作时，应当基于下列两个前提：一是不考虑可能会使企业无法将剩余履约义务转移给其他企业的潜在限制，包括合同限制或实际可行性限制……”；

中国证监会发布的《监管规则适用指引——会计类第 2 号》之 2-1 规定如下：

“识别履约义务时商品或服务是否具有高度关联性的判断在识别单项履约义务时，企业应判断其向客户承诺转让的商品或服务本身是否能够明确区分，以及商品或服务在合同层面是否能够明确区分。若合同中承诺的多项商品或服务之间具有高度关联性，导致相关商品或服务在合同层面不可明确区分，企业应将相关商品或服务整体识别为一项履约义务”。

#### (2) 各里程碑之间不构成单项履约义务

公司针对技术环节较多、研发周期较长、合同中约定了里程碑交付研究成果

的合同，采取时段法确认收入；合同中未约定里程碑交付义务的合同采用时点法确认收入。

报告期内，公司与客户就临床前药学研究和临床服务项目签订合同，约定因履行合同所产生的研究成果及其相关知识产权归属于客户，在研发过程中，公司至少需将各个里程碑阶段的研发工作成果或资料提交给客户，在控制了研发进度和成果并取得知识产权的基础上，客户可以选择自行继续研发或者委托其他企业继续研发，而无需重新执行公司已经完成的工作，客户可以节约前期已履约部分的现金流出，获得相关经济利益，因此公司向客户承诺转让的服务本身能够明确区分。报告期内，公司的临床前药学研究和临床服务项目合同中承诺的多项服务之间具有高度关联性，具体分析如下：

#### ①临床前药学研究

报告期内，临床前药学研究包括了新药项目的临床前药学研究和仿制药（或仿制药原料药）的临床前药学研究，各里程碑间的工作紧密相关。

发行人共涉及 3 个新药项目的临床前药学研究服务，其中 2 个中药新药和 1 个化药新药，服务内容主要包括研究方案设计（根据不同产品性质，文献调研资料以及法规要求）、处方筛选、工艺研究，小试工艺到工艺放大再到三批中试工艺验证，在这个阶段中，有可能发生原确定的处方无法进行工艺放大，此时，需要重新进行处方筛选或工艺优化，如果处方工艺出现较大调整，例如：放大工艺生产时，出现粘冲现象，调整了辅料种类或改变制备工艺（比如：由湿法制粒变更为粉末直压）等大的变更时，就需要从处方筛选开始重新研究，然后小试到工艺放大完成后，再进行三批中试工艺验证，因此，整个过程是一个反复试验，不断验证的过程，密不可分。

与此同时，发行人共涉及 3 个仿制药（或仿制药原料药）的临床前药学研究服务，其中 1 个为原 6 类注射剂申报生产的研究，2 个为仿制原料药申报生产的研究，该类项目只进行药学研究，药学研究结束后撰写申报资料进行申报生产，服务内容主要包括药学研究方案设计、处方前研究（原研处方剖析）、处方筛选、工艺开发、小试、工艺放大及商业化批次工艺验证、成品质量与参比制剂质量一致性比较，注册申报资料的撰写，在整个过程中都是环环相扣，紧密关联。如果

在完成工艺放大或商业化批次工艺验证后，经与参比制剂质量比对，结果不一致，需要重新进行处方研究或工艺优化，然后重新进行商业化批次工艺验证，因此，整个过程是一个反复试验，不断验证的过程，密不可分。

在发行人完成全部研究后，是以注册申报资料作为交付形式，并且申报资料是体现研究过程的重要资料，也是 CDE 专家审评的依据，申报资料有撰写的法规要求，所有研究过程及结果应在申报资料中体现，如果在申报资料撰写过程中出现有未完善的研究或缺少数据，都可能会重新开始上述试验，重新研究，完善申报资料要求。因此，各里程碑之间具有高度关联性。

## ②临床服务

发行人共涉及 1 个临床服务，该项目是原中药 6 类新药的 II 期临床试验研究，为多中心的临床试验。首先需要确认试验机构，签订合同，申报伦理，取得伦理批件，如果未取得伦理批件就不能开展临床研究；总入组病例数不能少于临床试验方案规定的人数，各临床试验机构入组病例数不能少于合同签订中的入组人数，如果筛选失败率较高时，应增加筛选数量；试验数据全程接受监查或稽查以保证原始数据完整性和真实性。数据锁库前接受各方审核，数据审核会议后锁库并开始进行统计分析，撰写试验报告。如果前一项环节未完成，均不能进行到下一环节，如果在监查或稽查中发现任何一个中心存在不合规或严重违背临床方案情形都会影响整个试验的进度及质量，严重情况需要重新进行试验；最终将临床试验统计分析报告和临床试验总结报告及其相应附件交付给客户。因此，从受试者招募、受试者筛选、合格受试者入组、受试者管理、给药等在时间上和内容上紧密衔接，前后互相影响，各里程碑之间具有高度关联性。

由于临床前药学研究和临床服务在合同层面不可明确区分，可整体识别为一项履约义务，两类服务项下各里程碑之间不构成单项履约义务。

(三) 以注射用埃索美拉唑钠(40mg)、苯磺酸氨氯地平片和中药6类新药“黄白通气颗粒”临床研究项目分别为例,进一步说明对技术开发、技术转让和技术服务项目里程碑节点的划分方法及其对应的合同条款,合同中明确交付批件/技术秘密成果情况下,采用时段法确认收入的依据及合理性

1、以注射用埃索美拉唑钠(40mg)、苯磺酸氨氯地平片和中药6类新药“黄白通气颗粒”临床研究项目分别为例,进一步说明对技术开发、技术转让和技术服务项目里程碑节点的划分方法及其对应的合同条款

公司技术开发、技术服务、技术转让三类业务主要涉及临床前药学研究和临床服务两类服务内容。公司的临床前药学研究和临床服务结合药学研究项目的行业规范、项目特点、历年研究经验及合同约定的成果交付时点,设置了若干里程碑。注射用埃索美拉唑钠(40mg)和中药6类新药“黄白通气颗粒”分别代表了报告期内公司按时段法确认收入的临床前药学研究服务和临床服务,苯磺酸氨氯地平片项目系报告期以前已提供了主要服务的自主研发技术成果转让业务,这三个项目的里程碑节点的划分方法及其对应的合同条款情况如下:

项目名称	服务类型	里程碑节点的划分方法	对应的合同条款
注射用埃索美拉唑钠(40mg)	临床前药学研究服务	(1) 确认研究方案; (2) 完成中试工艺验证及交接; (3) 提交全套申报资料; (4) 取得生产批件。	合同约定的里程碑节点包括: (1) 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; (2) 完成小试、中试工艺交接; (3) 向 NMPA 提交申报资料并受理; (4) NMPA 颁发药品注册批件。
中药6类新药“黄白通气颗粒”临床研究	临床服务	(1) 已签订临床服务合同并确认临床参加单位; (2) 取得伦理批件; (3) 完成计划的病例数; (4) 完成统计报告; (5) 完成临床研究总结报告。	合同约定的里程碑节点包括: (1) 确认临床研究单位; (2) 获取伦理批件; (3) 完成合格病例数的入组和出组工作; (4) 完成数据录入、数据管理、统计分析等工作; (5) 取得临床试验总结报告。
苯磺酸氨氯地平片	其他	(1) 确认研究方案; (2) 完成中试工艺验证及交接; (3) 完成 BE 备案; (4) BE 试验结果与原研一致; (5) 生产申报受理; (6) 取得生产批件。	合同约定的里程碑节点包括: (1) 临床批件; (2) 中试规模, 三批样品均符合产品质量标准; (3) BE 研究资料及试验报告; (4) BE 试验结果与原研一致; (5) 全套注册生产申报资料; (6) 获得药品生产批件。

报告期内,公司共8项按时段法确认收入合同在履行,其里程碑节点的划分

方法及其对应的合同条款详见“（二）结合合同条款约定，说明各合同是否均明确了按照里程碑向客户交付研究成果的义务，报告期内发行人是否均按照里程碑节点履行相关交付义务，里程碑节点之间发行人将已发生的成本计入当期损益、未确认相关收入的原因及合理性，进一步分析各里程碑之间是否构成单项履约义务”之“1、结合合同条款约定，说明各合同是否均明确了按照里程碑向客户交付研究成果的义务，报告期内发行人是否均按照里程碑节点履行相关交付义务”中相关论述，公司采用时段法确认收入的临床前药学研究服务和临床服务类项目，其收入确认的各个里程碑节点的划分方法与其对应的合同条款基本一致，且公司均按照相关里程碑节点向客户交付相关资料并采用时段法确认收入。

## 2、合同中明确交付批件/技术秘密成果情况下，采用时段法确认收入的依据及合理性

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。”

公司在提供临床前药学研究和临床服务过程中，除约定交付批件/技术秘密成果之外，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。客户享有并控制临床前药学研究和临床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，公司在履行临床前药学研究和临床服务时，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，采用时段法确认收入具有合理

性。

(四) 以同类业务典型合同的具体条款为例, 说明发行人对同类业务采用不同收入确认方法的情形、原因, 发行人会计处理是否保持一贯性

公司终验法/时点法确认收入的项目具有具体实施环节较少、实施周期短、合同金额小、不能划分具体里程碑节点, 公司仅在最终完成时一次性向客户交付成果的合同特征; 时段法确认收入的项目具有技术环节较多、研发周期较长、合同金额一般较大、合同中均约定了按里程碑交付研究成果并收取款项的条款的合同特征。公司技术服务、技术开发、技术转让业务的具体合同交付义务及使用不同收入确认方法的分析如下:

### 1、技术服务类业务

报告期内, 公司的技术服务类项目主要包括检测、质量研究和临床试验等服务。公司技术服务业务以终验法/时点法确认收入为主, 仅一个项目用时段法确认收入。报告期内, 技术服务类业务合同情况如下:

单位: 万元

合同名称	客户名称	合同金额	报告期内确认收入金额	合同交付义务	收入确认方法
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	1,168.80	983.77	(1) 确认临床研究单位; (2) 获取伦理批件; (3) 完成合格病例数的入组和出组工作; (4) 完成数据录入、数据管理、统计分析等工作; (5) 取得临床试验总结报告。	时段法
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	西安天一秦昆制药有限责任公司	53.00	50.00	完成研究并按规定交给甲方完整资料, 并通过陕西省药检所验证复核	时点法
盐酸莫西沙星第 3 次补充研究	西安天一秦昆制药有限责任公司	8.48	8.00	研究资料交接单	时点法
甘草流浸膏工艺变更质量对比研究	宝鸡金森制药有限公司	6.36	6.00	研究资料交接单	时点法
制粒服务	陕西必康制药集团控股有限公司	无	0.03	检测报告	时点法
甲磺酸倍他司汀原料	北京长益荣鑫科技发展有限公司	5.00	4.72	调研报告	时点法
甲磺酸倍他司汀制剂	北京长益荣鑫科技发展有限公司	0.50	0.47	调研报告	时点法
地塞米松	西安国康瑞金制药有限公司	0.30	0.28	检测报告	时点法

合同名称	客户名称	合同金额	报告期内确认收入金额	合同交付义务	收入确认方法
滑石粉检测	西安远大德天药业股份有限公司	0.13	0.12	检测报告	时点法
合计			1,053.39		

从上表可以看出，对于时段法确认收入的项目，合同金额一般较大，研发周期较长，合同中均约定了按里程碑交付研究成果并收取款项的条款，此类业务满足“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”的条件，属于在某一时段内履行履约义务，报告期内采用时段法确认收入。

终验法/时点法确认收入的项目合同金额相对较小，研发流程相对简单，服务内容较为单一，根据合同条款不能划分具体里程碑，且服务周期一般在1年以内，因此，公司仅在最终完成时一次性向客户交付成果，公司对于该类业务在报告期内采用相同的收入确认方式，即终验法/时点法确认收入。

## 2、技术开发类业务

报告期内，公司技术开发类业务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。公司技术开发业务以时段法确认收入为主，仅两个项目用终验法/时点法确认收入。

报告期内，技术开发类业务合同情况如下：

单位：万元

合同名称	客户名称	合同金额	报告期内确认收入金额	合同交付义务	收入确认方法
埃索美拉唑钠（冻干粉针、肠溶片）合作合同	成都迪康药业有限公司	1,614.00	978.53	（1）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； （2）完成小试、中试工艺交接； （3）向NMPA提交申报资料并受理； （4）NMPA颁发药品注册批件。	时段法
中药6类新药牛贝消核颗粒	广东奇方药业有限公司	84.80	84.80	（1）确认研究方案； （2）完成中试工艺验证及交接； （3）提交全套申报资料（取得临床受理通知书）。	时点法
化学新药 BEBT-260 制剂研究	广州必贝特医药技术有限公司	185.00	162.23	（1）提交研究开发计划； （2）中试报告及方案； （3）向对方提交全套临床注册	时段法

合同名称	客户名称	合同金额	报告期内确认收入金额	合同交付义务	收入确认方法
				申报资料，取得受理号。	
中药经典名方小续命汤（颗粒）的研究	西安阿房宫药业股份有限公司	524.00	44.97	（1）提交研究开发计划并开展研究开发活动； （2）向对方提交全套临床注册申报资料； （3）取得注册受理通知书； （4）取得生产批件。	时段法
乙酰谷酰胺原料药药学研究开发	陕西西岳制药有限公司	85.00	42.50	（1）提交研究开发计划； （2）双方确认中试交接完成报告； （3）提供全套研究资料并完成登记备案申报； （4）取得 NMPA 原料药登记备案号，且关联评审通过。	时段法
赖氨匹林原料药药学研究开发	陕西西岳制药有限公司	75.00	37.50	（1）提交研究开发计划； （2）双方确认中试交接完成报告； （3）提供全套研究资料并完成登记备案申报； （4）取得 NMPA 原料药登记备案号，且关联评审通过。	时段法
注射用 BEBT-908 临床用药稳定性试验	广州必贝特医药技术有限公司	35.09	35.09	临床试验用药的稳定性研究资料以及三批样品的加速及长期稳定性试验资料	时点法
中药 6 类新药麻痛颗粒	泰州乐耶智能科技合伙企业（有限合伙）	120.00	49.61	（1）麻痛颗粒工艺筛选研究资料； （2）麻痛颗粒提取及制剂工艺研究优化及中试验证资料； （3）临床批件。	时段法
合计			1,435.23		

从上表可以看出，按时段法确认收入的技术开发项目主要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。在实际执行过程中公司也是根据合同约定，按里程碑交付研究成果并收取款项，此类业务满足“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”的条件，属于在某一时段内履行履约义务，报告期内采用时段法确认收入。

按终验法/时点法的两个项目，其中中药 6 类新药牛贝消核颗粒项目的合同中虽然约定了一些交付内容，但广东奇方系生产销售型公司，因其未获取研发过程中相关研发数据、工作小结等资料，仅取得里程碑成果，无法实时掌握研发工

作具体进展情况，广东奇方无法取得该研发成果所带来的经济利益，其不具备相关产品的研发能力和过程中的接收能力，因此对其而言，只有公司完成牛贝消核颗粒的全套申报临床的药学研究资料，并提取和制剂工艺达到中试生产的规模，公司才完成履约义务，广东奇方才取得了企业履约带来的经济利益，取得控制权，因此该合同不满足时段法确认的要求，对其收入按时点法确认更为合理，对该项目的收入确认方法，与公司其他与广东奇方合作的项目确认方法一致；注射用 BEBT-908 临床用药稳定性试验项目根据合同约定最终的交付成果仅为临床试验用药的稳定性研究资料以及三批样品的加速及长期稳定性试验资料，该项目具体实施环节较少，不能划分具体里程碑节点，公司仅在最终完成时一次性向客户交付稳定性试验资料即可，因此，此类项目适用终验法/时点法确认收入。

### 3、技术转让类业务

报告期内，公司技术转让类业务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，其主要内容包括全套注册临床或生产申报资料、药品注册批件等。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。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，适用于时段法确认收入。报告期内，技术转让类业务为苯磺酸氨氯地平片项目和恩格列净项目，分别采用时段法和时点法确认收入，其中，苯磺酸氨氯地平片项目采用时段法确认收入，系报告期以前已提供了主要服务的自主研发技术成果转化业务，该业务相比其他受托研发业务主要系在接受委托服务的时间方面存在差异，从而导致付款时间安排不一致，但业务本质一样，因此在合同签署内容方面，也与其他受托研发的需求一致，存在显著的里程碑条款，公司自合同签署时点即开始转移相关履约成果，并保持有效沟通和成果转移，与其他同类时段法业务无差异，所以与该类业务采用相同的收入确认方法处理；恩格列净项目采用时点法确认收入，系根据合同约定需一次性交付临床前药学研究全套申报资料，未划分具体里程碑，因此适用于时点法确认收入。

报告期内，技术转让类业务合同情况如下：

单位：万元

合同名称	客户名称	合同金额	报告期内确认收入金额	合同交付义务	收入确认方法
苯磺酸氨氯地平片	珠海同益制药有限公司	500.00	-40.00	(1)临床批件;(2)中试规模, 三批样品均符合产品质量标准; (3) BE 研究资料及试验报告; (4) BE 试验结果与原研一致; (5)全套注册生产申报资料; (6)获得药品生产批件	时段法
恩格列净	陕西西岳制药有限公司	90.00	-	全套申报资料、注册临床申报受理通知书	时点法
合计			<b>-40.00</b>		

综上，公司在报告期内虽然存在对同类业务采用不同收入确认方法的情形，但是主要系依据合同条款确定，公司会计处理是保持一贯性的。

#### (五) 结合前述问题进一步分析发行人部分业务采用时段法确认收入的合理性、准确性

根据《企业会计准则第 14 号—收入》应用指南（2018）以及 2020 年 7 月财政部会计司发布的《收入准则应用案例—药品实验服务的收入确认》的规定，假定在企业履约的过程中更换为其他企业继续履行剩余履约义务，当该继续履行合同的企业实质上无需重新执行企业累计至今已经完成的工作时，表明客户在企业履约的同时即取得并消耗了企业履约所带来的经济利益。公司在提供临床前药学研究和临床服务过程中，客户享有并控制临床前药学研究和临床服务过程中的所有知识产权、研究成果及研究资料等，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机构来继续履行剩余临床前药学研究和临床服务时，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。

同行业可比上市公司按时段法确认收入依据如下：

可比公司	时段法确认收入的依据
百诚医药	公司与客户就临床前药学研究或临床研究服务项目签订合同,约定因履行合同所产生的研究成果及其相关知识产权归属于客户。在研发过程中,公司需将工作形成的研发工作成果或资料提交给客户,如小试报告、中试报告、批生产记录、内外部检验单、临床机构出具的《临床试验报告》、注

可比公司	时段法确认收入的依据
	册受理单或注册申报材料移交确认单、批件等，由客户对里程碑节点进行确认。同时，客户可以通过项目领导小组实时掌握研发工作具体进展情况，并可随时派人去公司现场进行审计、跟踪和检查，公司须无条件开放项目有关的所有资料和现场等，配合客户的相关工作，公司还需定期向客户发送研发过程中相关的研发数据、进度、工作小结等资料。 在控制了研发进度和成果并取得知识产权的基础上，客户可以选择自行继续研发或者委托其他企业继续研发，而无需重新执行公司已经完成的工作，或者亦可以把研发已产生的相关资料及技术转让给第三方。因此，符合新收入准则时段确认收入的第一条标准，即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。
阳光诺和	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全周期药学研究服务。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成果并收取款项。对于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。根据《企业会计准则第 14 号-收入》应用指南（2018 年），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”之条件的，属于在某一时段内履行履约义务。

公司在履行临床前药学研究和临床服务时，表明客户即取得并消耗了企业履约所带来的经济利益，故新收入准则下公司临床前药学研究和临床服务认定为某一时段内履行的履约义务符合企业会计准则的规定，公司部分业务采用时段法确认收入主要取决于合同的具体约定和客户对履约进程控制的判断，与同行业可比上市公司一致，具有合理性、准确性。

（六）时段法下发行人收入集中于单一季度的原因，发行人以里程碑节点作为履约进度的合理性、客观性

### 1、时段法下发行人收入集中于单一季度的原因

报告期内，公司主营业务收入中时段法确认收入的季节波动情况如下：

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	-	-	-	-	-	-	59.08	4.79
第二季度	4.95	100.00	-	-	726.61	75.33	978.53	79.39
第三季度	-	-	-	-	275.66	28.58	-	-
第四季度	-	-	57.08	100.00	-37.70	-3.91	194.91	15.81
合计	4.95	100.00	57.08	100.00	964.57	100.00	1,232.52	100.00

从上表可以看出，报告期内公司时段法下的收入主要集中于第四季度，其中，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，该合同系报告期内公司在履行中的最大金额合同，已执行完毕。

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，使得该集中于单一季度的特征更为明显，各季度收入波动较大。

## 2、发行人以里程碑节点作为履约进度的合理性、客观性

报告期内，公司临床前药学研究和临床服务（按里程碑交付成果的项目）按照产出法确认，以累计已完成的工作量占预计总工作量的比例确定履约进度，并采用固定里程碑节点比例确认收入，主要考虑了以下原因：

1) 合同双方对临床前药学研究和临床服务流程均有一定的认知，参照历史经验和行业惯例，使用到达里程碑节点公司累计完成的工作量占预计总工作量的比例相对客观且易理解可接受；

2) 合同进度款通常反映了客户认可的转移给客户的商品或服务对于客户的价值，但收款金额和比例还受到商业地位、交易背景、谈判技巧以及对方的信用状况等因素影响，导致每个合同约定的收款比例存在个体差异，为保证收入确认政策的统一性和客观性，公司未直接采用单个合同的收款比例作为收入确认的比例，而是参考主要合同各里程碑节点的平均结算比例；

3) 结合过往合同履行过程中与客户的交流沟通情况，现行采用履约进度的比例符合多数客户能够认可的阶段性成果的价值；

4) 查阅了美迪西、宣泰医药、阳光诺和、百诚医药等上市公司的收入确认政策，该同行业可比公司亦采用里程碑确认履约进度，与公司不存在重大差异。

综上，公司采用里程碑节点作为履约进度符合《企业会计准则》的相关规定，能够真实合理的反映公司的经营情况，具有合理性及客观性。

## 二、中介机构的核查程序及核查意见

### (一) 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、了解公司业务的具体履约流程及节点，分析公司收入确认设置各里程碑的原因及合理性；根据各类服务项目合同内容判断各里程碑与实际业务开展进度的匹配性；了解项目进度相关的关键内部控制，判断收入确认的及时性和准确性；

2、访谈发行人财务总监，查阅主要业务合同客户出具的研发进度确认函，了解发行人药物研发和临床试验业务设置多个里程碑节点确认收入的合理性；

3、查阅了合同相关条款约定，对照《企业会计准则》，并参考行业规范和历年研究经验等因素检查各类业务各里程碑对应完工/履约进度的估算方法及依据是否合理，判断各里程碑对应完工/履约进度是否与实际投入工作量相匹配；

4、查阅了同行业可比公司公开资料，比较分析了收入确认核算方法；结合公司实际业务流程、客户提供的证明文件、合同条款约定等方面，分析收入确认政策与同行业公司是否存在重大差异；

5、抽取主要项目合同，了解合同中约定的研发节点、付款节点等与目前收入确认的固定节点是否匹配。

6、对报告期内的主要客户执行了函证和走访程序，确认合同主要条款，了解报告期内的服务提供情况，包括服务进度及付款安排等事项。

### (二) 核查意见

经核查，保荐机构和申报会计师认为：

1、发行人按照项目到达各个里程碑时完成的工作量占预计总工作量的比例，并结合平均结算比例，确定了统一的里程碑和形象进度，作为履约进度的确认依据，符合《企业会计准则》的规定与行业惯例，具有合理性；

2、报告期内，发行人按照里程碑节点确认收入的方法合理准确，符合《企业会计准则》的相关规定。

#### 问题 4.2

根据问询回复，发行人与广东奇方的合作研发系广东奇方部分承担研发失败风险的技术成果许可收益权合同，发行人于获取生产批件时将合作研发款确认为营业收入。请发行人：（1）结合合同条款进一步说明与广东奇方的权利义务约定情况，合作研发款系研发成果技术转让还是未来收益分成权，发行人将于产品获批时确认收入的依据；（2）说明发行人报告期内与第三方的合作研发是否存在构成合营安排的情形。请保荐机构、申报会计师对上述事项进行核查并发表核查意见。

#### 【回复】

##### 一、发行人说明

（一）结合合同条款进一步说明与广东奇方的权利义务约定情况，合作研发款系研发成果技术转让还是未来收益分成权，发行人将于产品获批时确认收入的依据

##### 1、结合合同条款进一步说明与广东奇方的权利义务约定情况，合作研发款系研发成果技术转让还是未来收益分成权

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》，上述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，按照约定比例分配项目产生权益。

目前富马酸海普诺福韦片尚未完成临床试验，CE-磷苯妥英钠注射液未获取生产批件，合计预收款项 1,660.00 万元计入合同负债，尚未确认收入。合同具体约定内容如下：

## (1) 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。
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	
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。	

CE-磷苯妥英钠注射液预计 2022 年获批上市，计划采用 MAH 模式委托合作伙伴进行制剂的生产和销售，具体安排和会计处理如下：

上市许可持有人	全资子公司葛蓝新通
生产方	成都通德药业有限公司
销售方	有销售资质的企业，目前尚未确定，销售方负责产品的销售、推广、经营、开票等服务
会计处理	上市许可持有人每月按照生产量与受托生产企业进行生产结算，核算当月的生产成本，按照入库数量确认为库存商品。按照与总代理的协议约定向总代理商发货，在取得总代理商的货物签收单后，按照签收数量及固定单价确认营业收入并开具专用发票给全国总代理商，全国总代理商按照发票含税金额将款项支付给上市许可持有人，未支付款项确认为应收账款。 上市许可持有人按照年度统计合作项目的年度收入、成本、费用计算该项目年度利润总额，按照合作合同约定权益比例支付广东奇方合作项目权益。

## (2) 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。	

根据上述合同条款，合同中未约定广东奇方有权收回投入资金，当合同产品注册申报并获得了生产批件时，广东奇方享有了研究开发成果的利益分成权，满足控制权转移的收入确认条件。

富马酸海普诺福韦片目前处于 Ic/IIb 期临床试验，预计产品可在 2025 年申报 NDA，2026 年获批上市，目前距离预计获批上市尚有较长时间，后续拟采用 MAH 模式委托合作伙伴进行制剂的生产和销售，具体方案尚未确定。

根据新收入准则及其应用指南的相关规定“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，第三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、发行人将于产品获批时确认收入的依据

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。

发行人该业务处理方法与同行业公司一致，对比如下：

公司名称	股票代码	会计处理方式
复旦张江	688505.SH	<p>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。</p> <p>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。</p>

## (二)说明发行人报告期内与第三方的合作研发是否存在构成合营安排的情形

根据公司与广东奇方的《合作协议》，双方合作的目的是为实现富马酸海普诺福韦片及CE-磷苯妥英钠注射液的研发、上市及商业化。根据《合作协议》约定，研发项目均由公司控制，研究开发成果及其相关知识产权权利归属于公司，广东奇方经公司同意可以署名或共同申请专利，并按照双方约定的收益分配比例获得利益分成，不符合企业会计准则中对共同控制的定义，不构成合营安排。

《企业会计准则第40号——合营安排》中关于合营安排相关规定与《合作协议》中的相关约定具体分析如下：

序号	合营安排的考量	是否满足	合同具体约定	分析与判断
1	各参与方均受到该安排的约束	是	双方已签署相关合同，合同形成对双方约束	《合作协议》中约定了公司与广东奇方各自的权利与义务，公司与广东奇方均受到该安排的约束
2	两个或两个以上的参与方对该安排实施共同控制			
2-1	是否由所有参与方或参与方组合集体控制该安排	否	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，经新通药物同意，广东奇方可以署名或共同申请专利	公司拥有富马酸海普诺福韦片和CE-磷苯妥英钠注射液项目的相关知识产权权利，公司能够控制该安排的主要活动
2-2	安排相关活动的决策是否必须经过这些参与方一致同意，相关活动是指对某项安排的回报产生重大影响的活动			
2-2-1	研究与开发	否	富马酸海普诺福韦片临床研究项目：公司应	产品的研究开发内容在公司与广

序号	合营安排的考量	是否满足	合同具体约定	分析与判断
	活动		在签署协议后向广东奇方提交研究计划，为研究顺利推进，必要时公司有权调整研究计划，并按调整后的研究计划实施研究。 CE-磷苯妥英钠注射液合作研究项目：公司负责：1、产品技术引进、技术费用、技术专利；2、产品制备工艺研究；3、产品质量研究、稳定性研究；4、产品溶血刺激性试验研究；5、产品申报临床批件；6、产品的临床实验；7、产品申报并取得生产批件等。广东奇方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。	东奇方签署协议时已经确认，之后未进行重大修改。研发活动的主要资金投入和实施执行由公司主导。
2-2-2	商品或劳务的销售和购买	否	富马酸海普诺福韦片临床研究项目：当富马酸海普诺福韦片临床结束后申报生产批件，为方便一致对外联系和考虑到公司一类新药临床经验丰富，双方确定由公司统一与外部CRO公司和临床基地联系等具体执行临床研究，广东奇方负责支付部分临床研究经费	在产品研发阶段，商品或劳务的采购主要包括采购临床前实验及临床试验服务、临床用药、生产验证相关用药等的采购；在总体研究与开发策略经过双方认可的前提下，公司应尽其商业努力获得产品上市批准。公司根据内部流程决定必要的商品或劳务采购，相关决策无需公司与广东奇方一致同意。
2-2-3	资产的购买和处置	否	合作一方或双方利用共同投资的研究开发经费所购置与研究开发工作有关的设备、器材、资料等财产，归新通药物所有	公司可以根据研发过程中需要自行决定购买或处置，相关决策无需公司与广东奇方一致同意

综上，公司与广东奇方的合作研发中，多项对该安排回报产生重大影响的活动无需双方一致同意时才能够决策，不符合企业会计准则中对共同控制的定义。公司与广东奇方的合作不符合合营安排的特征。

## 二、中介机构的核查程序及核查意见

### （一）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、检查了发行人与合作方签订的合作研发协议，对有关价款、权利义务约定，费用分摊方式等条款进行核查；

2、访谈广东奇方，了解其与发行人的合作背景、合同约定等；核查广东奇方函证，了解其合作研发进展；

3、根据《企业会计准则》的相关规定，判断发行人将产品获批时作为收入确认时点的会计处理是否符合《企业会计准则》的相关要求；

4、查阅了《企业会计准则第40号—合营安排》等文件，对发行人合作研发

是否属于合营安排进行了核查；

## （二）核查意见

经核查，保荐机构和申报会计师认为：

1、基于业务实质分析，该合作研发款系受托研发服务款，不满足时段法确认收入的条件，发行人将产品获批时作为收入确认时点的会计处理符合《企业会计准则》的相关规定；

2、发行人与第三方的合作研发不属于《企业会计准则第 40 号—合营安排》规定的合营安排。发行人相应会计处理符合《企业会计准则》规定。

### 问题 5：关于研发费用

根据问询回复，1) 对于技术开发和技术服务类业务，发行人将合同签署后的研发支出计入营业成本；对于技术转让类业务，在签订技术转让合同之前的支出计入研发费用，签订合同之后的支出计入营业成本；2) 报告期内发行人按照进度计量 CRO 临床研究服务费用，对于签订合同后预付的款项先记入预付账款，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；3) 截至报告期末公司共有 40 名研发人员，发行人将提供技术开发、技术转让和技术服务的人员也认定为研发人员，部分研发人员提供服务的工时占比超过 50%。

请发行人说明：（1）报告期内区分研发活动和生产经营活动的具体依据、内控制度及其执行情况，发行人在立项时是否能明确区分研发项目和技术开发/服务/转让项目；技术开发/服务/转让系发行人经营模式的背景下，将合同签署前的相关投入计入研发费用的合理性；（2）区分技术开发、技术转让和技术服务三类业务，分别说明报告期各期三类业务计入研发费用和营业成本的金额和占比情况；（3）发行人以付款里程碑节点作为项目进度确认研发费用是否符合《企业会计准则》的规定、与同行业可比公司会计处理是否存在较大差异；（4）按照研发人员工时计入研发费用和营业成本的占比情况进一步测算报告期各期研发人员人次，并说明将提供服务工时占比超过 50% 的人员认定为研发人员的依据与合理性。

请保荐机构核查发行人研发人员认定的合理性、准确性，并发表明确意见。请保荐机构、申报会计师核查发行人研发费用确认方法的准确性，并发表明确意见。

## 一、发行人说明事项

(一) 报告期内区分研发活动和生产经营活动的具体依据、内控制度及其执行情况，发行人在立项时是否能明确区分研发项目和技术开发/服务/转让项目；技术开发/服务/转让系发行人经营模式的背景下，将合同签署前的相关投入计入研发费用的合理性

1、报告期内区分研发活动和生产经营活动的具体依据、内控制度及其执行情况，发行人在立项时是否能明确区分研发项目和技术开发/服务/转让项目

(1) 报告期内区分研发活动和生产经营活动的具体依据、内控制度及其执行情况

报告期内，公司区分研发活动和生产经营活动的具体依据为《项目立项申请审批表》确定的项目来源，系客户委托立项或者自主立项。

项目来源为客户委托立项的项目根据服务类型区分为技术开发和技术服务两类业务。报告期内对于技术开发和技术服务类业务，公司签署相关合同后接受客户委托进行研发活动，公司将这两类业务的后续研发支出均计入营业成本。

项目来源为自主立项的项目包括技术转让类业务和自有研发项目，这类项目立项时未确定后续是否对外转让或自持，且能否研发成功存在不确定性，在发生时即计入当期研发费用；自主立项项目在签订技术转让合同后，如仍有研发支出，则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、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。

发行人已建立完善的研发管理制度，包括《研究开发费用管理规定》《研发项目管理办法》《研发项目立项管理办法》《研发项目验收管理办法》等，发行人自主立项和委托研发项目的立项、执行、核算、验收等均按照内控制度的规定履行了审批程序，研发活动和生产经营活动确认依据充分、内控制度得到有效执行。

(2) 发行人在立项时是否能明确区分研发项目和技术开发/服务/转让项目

发行人在立项时由立项申请人提交《项目立项申请审批表》，明确项目来源、项目目标等信息，其中“项目来源”已明确为自主立项项目或客户委托项目，并

报送公司分管副总经理和总经理签字审批确认。

根据《项目立项申请审批表》中项目来源信息，如为客户委托项目，则直接归属于技术开发/服务项目；如为自主立项项目，则归属于研发项目或技术转让项目，具体划分依据为后期是否签订技术转让合同。综上，发行人在立项时可以明确区分技术开发、技术服务项目，技术转让项目和自主研发项目在立项时未明确区分类别，系根据后续取得研发成果及签署合同情况确定归类。

## **2、技术开发/服务/转让系发行人经营模式的背景下，将合同签署前的相关投入计入研发费用的合理性**

公司经营模式可分两类业务，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或自主开展商业化；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。

前述的第一类业务立项阶段无明确的销售对象，属于公司自主立项的研发项目，在立项时并不确定后续是否会对外转让，且能否研发成功存在不确定性。这类项目对应的研发投入属于公司研究与开发过程中发生的费用化支出，且不符合资本化条件，因此公司将合同签署前的相关投入计入研发费用。

前述第二类业务立项时已签署委托合同，依据客户委托进行研发活动，因此公司将技术开发和技术服务的相关投入计入营业成本。

综上所述，发行人将自主立项的技术转让业务合同签署前的相关投入计入研发费用，将受托立项的技术开发和技术服务类业务合同签署后的相关投入计入营业成本是合理的。

## **（二）区分技术开发、技术转让和技术服务三类业务，分别说明报告期各期三类业务计入研发费用和营业成本的金额和占比情况**

公司技术开发、技术服务业务的相关支出均计入营业成本，不存在先计入研发费用后签订销售合同，后续支出计入营业成本的情形；报告期内，技术转让类项目为苯磺酸氨氯地平片项目和恩格列净项目，苯磺酸氨氯地平片项目按时段法确认收入，2021年已结束，相关支出均计入营业成本；恩格列净项目按时点法确认收入，但项目一直未能顺利交接，2019、2020年度均无进展，且有退款条款，预期无法带来经济利益，因此未确认存货，相关支出均计入营业成本。技术

转让项目研发费用和营业成本的金额和占比情况如下：

单位：万元

项目	苯磺酸氨氯地平片		恩格列净	
	金额	占比	金额	占比
研发费用	541.78	71.06%	69.58	44.53%
营业成本	220.59	28.94%	86.68	55.47%
合计	<b>762.37</b>	<b>100.00%</b>	<b>156.27</b>	<b>100.00%</b>

(三) 发行人以付款里程碑节点作为项目进度确认研发费用是否符合《企业会计准则》的规定、与同行业可比公司会计处理是否存在较大差异

### 1、发行人以业务里程碑节点作为项目进度确认研发费用符合《企业会计准则》的规定

报告期内，发行人根据实际业务里程碑情况确认研发费用。公司在签订委托临床前研究合同或临床试验服务合同时，依据项目的主要进展情况，约定不同的业务里程碑节点（例如获得组长单位伦理批件、首例病例入组、病例完成入组一半、病例完成入组、完成双盲 48 周总结资料的撰写并提交给委托方、病例双盲周期 96 周、病例全部出组、委托方收到统计报告、委托方收到总结报告等）和付款时间节点，只有在达到了约定的业务里程碑节点，发行人从形式上接受了对方提供的服务，对方才具有无条件的收款权利，发行人才承担了现实的付款义务，此时方才满足负债的确认条件，从而据此确认研发费用。

因此，公司根据业务里程碑节点确认研发费用，能够保证计入各期研发投入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研发费用的投入状况，符合《企业会计准则》的规定。

### 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	<p>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有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：</p> <p>(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，先计入预付账款，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。</p> <p>(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</p>

可比公司名称	内部研究开发支出会计政策
	<p>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。</p> <p>(3) 委托临床研究费用—合同研究组织(CRO)临床研究服务费用:</p> <p>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。</p> <p>2) 按件计量的CRO临床研究服务费用: 如医学影像评估、中心实验室检测、SMO服务等,该类服务通常在合同中约定直接按工作量计件或工时结算,则根据计量进度按直线法确认费用。</p>
艾力斯	<p>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。</p> <p>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。</p>
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,与同行业可比公司会计处理不存在较大差异。

(四)按照研发人员工时计入研发费用和营业成本的占比情况进一步测算报告期各期研发人员人次,并说明将提供服务工时占比超过50%的人员认定为研发人员的依据与合理性。

#### 1、按照研发人员工时计入研发费用和营业成本的占比情况进一步测算报告期各期研发人员人次

报告期内,发行人研发人员工时计入研发费用和营业成本的占比情况及各期研发人员人次情况如下:

项目	2022年1-6月		2021年		2020年		2019年	
	研发人员人次	工时占比	研发人员人次	工时占比	研发人员人次	工时占比	研发人员人次	工时占比
研发费用	40	88.88%	32	81.47%	23	65.05%	20	60.64%
营业成本	5	11.12%	7	18.53%	12	34.95%	13	39.36%
合计	45	100.00%	39	100.00%	35	100.00%	33	100.00%

注：研发费用人次=（ $\Sigma$ （各月研发人员研发费用工时/该研发人员当月总工时））/当年总月份，四舍五入取整；

营业成本人次=（ $\Sigma$ （各月研发人员营业成本工时/该研发人员当月总工时））/当年总月份，四舍五入取整。

报告期内，根据工时统计公司研发人员工时人次分别为 20 人次、23 人次、32 人次和 40 人次；各期在职人员平均人数为 76 人、77 人、90 人和 93 人。由上述数据可知，公司各期研发人员占平均人数比例分别为 26.32%、29.87%、35.56% 和 43.01%，均不低于 10%，符合《申报及推荐暂行规定》第五条第二款的规定。

## 2、将提供服务工时占比超过 50% 的人员认定为研发人员的依据与合理性

报告期各期末，发行人提供自主研发活动工时占比超过 50% 的人员数量为 20 人、30 人、32 人、43 人，各期末在职人员人数为 74 人、86 人、92 人、100 人，占比分别为 27.03%、34.88%、34.78%、43.00%。

发行人研发人员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。公司研发人员可同时参与在研管线及存续项目，公司技术开发、技术转让和技术服务在内的存续项目均涉及药物研发活动的不同环节，因此提供以上服务的人员均属于研发人员，与提供服务工时占比无关。

此外，发行人研发人员工时分摊计入研发费用/营业成本，亦不影响研发费用/营业成本的核算的真实性、准确性及完整性。

## 二、中介机构的核查程序及核查意见

### （一）核查程序

- 1、访谈管理层，了解研发活动开展情况；
- 2、获得《西安新通药物研究股份有限公司内部控制管理手册》；
- 3、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，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；

4、获取了报告期内研发费用明细账；

5、查阅同行业可比上市公司年报、招股说明书，了解同行业可比上市公司研发费用核算会计政策，分析与发行人会计处理方法是否一致；

6、复核公司委托研发费用核算会计处理情况，判断是否符合企业会计准则的规定；

7、取得发行人报告期各月的项目工时统计表及工时汇总统计表，复核研发人员工时核算的准确性。

## （二）核查意见

### 1、保荐机构核查意见

经核查，保荐机构认为：

（1）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，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。

（2）参照 A 股市场上既从事受托研发业务，又从事自主立项研发项目的案例，相关公司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），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。

（3）发行人委托研发费用除首付款外，合同约定的付款时间节点与业务里程碑节点一致，发行人根据实际业务里程碑情况确认研发费用，研发费用确认准确，符合《企业会计准则》的规定，与同行业不存在显著差异。

### 2、申报会计师核查意见

经核查，申报会计师认为：

发行人委托研发费用除首付款外，合同约定的付款时间节点与业务里程碑节点一致，发行人根据实际业务里程碑情况确认研发费用，研发费用确认准确，符合《企业会计准则》的规定，与同行业不存在显著差异。

#### 问题 6：关于收购凯华公司

根据问询回复，1) 2011 年 1 月凯华公司与 LGND 签订《许可协议》，2011 年 7 月 Morningside Venture 全资子公司晖美公司以 5,000 万元取得发行人 23.25% 股权，2011 年 8 月发行人与凯华公司达成合作研发协议，2015 年 8 月发行人以 5,000 万元完成对凯华公司的全资收购；2) 收购凯华公司时其账面上对 Pradefovir、MB07133 等专利技术确认的无形资产金额为 117.50 万美元（折合人民币 750.74 万元），发行人合并报表确认的相关专利技术公允价值为 4,845.62 万元。

请发行人进一步说明：（1）凯华公司取得 LGND 许可、Morningside Venture 入股发行人、发行人与凯华公司达成合作研发、发行人收购凯华公司等事项之间是否为一揽子交易安排，发行人未直接向 LGND 取得授权的原因与考虑；（2）结合凯华公司向 LGND 支付的授权费 122.11 万美元、发行人对相关管线的研发投入 603.36 万元，以及评估报告的主要假设及测算过程的准确性，进一步说明发行人以 5000 万元收购凯华公司并确认相关无形资产 4,845.62 万元的公允性。

请保荐机构、发行人律师、申报会计师核查上述交易事项的公允性，并对是否存在利益输送发表明确意见。

#### 一、发行人说明事项

（一）凯华公司取得 LGND 许可、Morningside Venture 入股发行人、发行人与凯华公司达成合作研发、发行人收购凯华公司等事项之间是否为一揽子交易安排，发行人未直接向 LGND 取得授权的原因与考虑

**1、凯华公司取得 LGND 许可、Morningside Venture 入股发行人、发行人与凯华公司达成合作研发、发行人收购凯华公司等事项之间是否为一揽子交易安排**

**（1）凯华公司取得 LGND 许可、Morningside Venture 入股发行人、发行人与凯华公司达成合作研发、发行人收购凯华公司等事项时间表**

凯华公司取得 LGND 许可、Morningside Venture 入股发行人、发行人与凯华

公司达成合作研发、发行人收购凯华公司等事项的具体时间表如下：

时间	事项	备注
2011年3月	凯华公司取得LGND许可	凯华公司与LGND签订《许可协议》，获得HepDirect技术及帕拉德福韦、MB07133相关专利/专有技术在中国（含香港、澳门、台湾）区域内的独占许可使用权
2011年7月	Morningside Venture入股发行人	发行人与晖美公司（Morningside Venture持股100%）签署《关于西安新通药物研究有限公司增资的协议书》，晖美公司向发行人投资5,000.00万元人民币之等值美元
2011年8月	发行人与凯华公司达成合作研发	发行人与凯华公司签订《新药Pradefovir和MB07133技术开发合作协议》，约定双方就帕拉德福韦和MB07133产品在中国境内进行研究及注册申报事宜开展合作
2013年1月	凯华公司成为Morningside Venture全资子公司	凯华公司经营不善，Morningside Venture通过代偿原股东债务取得凯华公司剩余股份
2015年3月	发行人收购凯华公司	发行人与Morningside Venture签署《股权转让合同》，以5,000万元对凯华公司进行全资收购

## （2）凯华公司取得 LGND 许可、Morningside Venture 入股发行人、发行人与凯华公司达成合作研发、发行人收购凯华公司的背景和原因

### 1) 凯华公司取得 LGND 许可的背景和原因

LGND 是一家生物制药公司，专注于开发或收购一些助力制药公司发明和开发药物的技术。在药品开发过程中，LGND 专注于新药研发、早期新药开发、产品重新配方和结盟等领域，由其他制药公司进行后期开发、监督管理及商业化，LGND 在该过程中获得收益。

LGND 在获得 HepDirect 技术及帕拉德福韦、MB07133 相关专利/专有技术后，未对其进行研究开发，即向第三方合作伙伴进行授权。凯华公司创始团队看好 HepDirect 技术及帕拉德福韦、MB07133 在中国的发展前景，计划将其引进至中国并进一步推进至临床阶段。因缺乏资金持续推动该项目，凯华公司创始团队与在医药领域有丰富资源的 Morningside Venture 接洽并由 Morningside Venture 增资凯华公司。

2011 年 3 月，凯华公司与 LGND 签订《许可协议》，获得上述专利/专有技术在中国（含香港、澳门、台湾）区域内的独占许可使用权。

### 2) Morningside Venture 入股发行人的背景和原因

Morningside Venture 是一家全球布局的知名投资机构，生物医药是其重要的投资领域，其在医药领域积累了丰富的资源。2011 年，发行人基于国家鼓励创

新药研发及国产创新药发展将进入“快车道”的背景，计划转型创新药研发。在双方接触并充分了解后，Morningside Venture 认可发行人在国内药物研究及商业转化方面的丰富经验和技術优势，看好发行人的发展前景，同时发行人希望借助 Morningside Venture 在医药领域的丰富资源进入创新药行业。双方决定由 Morningside Venture 增资入股发行人。

2011 年 7 月，发行人与晖美公司（Morningside Venture 持股 100%）签署《关于西安新通药物研究有限公司增资的协议书》。Morningside Venture 入股发行人不以凯华公司取得 LGND 许可为前提，上述协议中亦不存在任何关于后续发行人与凯华公司达成合作研发或发行人收购凯华公司等事项的安排。

### 3) 发行人与凯华公司达成合作研发的背景和原因

凯华公司基于推进帕拉德福韦、MB07133 在国内进入临床前研究、注册申报的需求，凯华公司股东 Morningside Venture 向其推荐了包含发行人在内的多家在国内具有临床研发及药品注册申报经验的研发机构。同时发行人看好该项目在中国的前景与发展及凯华公司的科学家所具有的丰富的临床经验。双方经过谈判，最终达成合作。

2011 年 8 月，发行人与凯华公司签订《新药 Pradefovir 和 MB07133 技术开发合作协议》，由发行人投入资金、技术在国内进行研发申报并享有临床试验批件 43.8% 的权益。发行人与凯华公司对于合作模式的商定为合作研发，合作研发为创新药开发的常见模式，选择以合作研发模式与凯华公司进行合作是充分考量了收益与风险的合理商业行为，上述协议中不存在后续发行人收购凯华公司等事项的安排。

### 4) Morningside Venture 收购凯华公司剩余股份的背景和原因

2011 年 11 月，凯华公司向 SAIF PARTNERS IV L.P. 借款 200 万美元，用于支付凯华公司其他项目的部分许可费，席志坚、金伟丽、赵南明、张林琦以其持有的凯华公司股权提供质押担保。截至 2012 年 12 月，由于该等债务逾期且凯华公司无法偿还该债务，SAIF PARTNERS IV L.P. 拟向上述自然人主张质押权。为解决凯华公司债务问题及保障 Morningside Venture 前期投资，Morningside Venture 与席志坚、金伟丽、赵南明、张林琦签凯华公司重组协议，约定由

Morningside Venture 代为偿还凯华公司上述债务，席志坚、金伟丽、赵南明、张林琦将所持有的全部凯华公司股份（无论相关股份是否已经发行）以 10 美元对价转让给 Morningside Venture。

由于仅席志坚获配股份，金伟丽、赵南明、张林琦未实际获配股份，2013 年 1 月 15 日，席志坚将其持有的凯华公司 171.1112 万股普通股转让给 Morningside Venture，至此，Morningside Venture 持有凯华公司 100% 股权。

本次重组是为了解决凯华公司的债务问题及保障 Morningside Venture 前期投资，上述协议并不存在发行人收购凯华公司等事项的安排。

### 5) 发行人收购凯华公司的背景和原因

凯华公司因经营困难无法继续维持，且 Morningside Venture 作为投资公司，无意参与全资子公司凯华公司运营，希望转让凯华公司股权。凯华公司被收购前财务状况（未经审计）见下表：

单位：万美元

项目	2013年12月31日	2014年12月31日	2015年2月28日
资产总额	135.27	139.91	139.61
负债总额	124.15	124.15	124.05
所有者权益	11.12	15.76	15.56
项目	2013年度	2014年度	2015年1-2月
主营业务收入	0.00	22.76	0.00
净利润	-1.5	4.64	-0.19

另一方面，截至 2015 年 3 月，甲磺酸帕拉德福韦片项目在国内推进至 Ib 期临床试验阶段，注射用 MB07133 项目在国内已取得临床试验批件，发行人看好上述产品在中国的市场前景，故提出收购意向。

经过双方谈判，最终 Morningside Venture 决定将凯华公司出售给发行人。2015 年 3 月，发行人与 Morningside Venture 签署《股权转让合同》，约定发行人向 Morningside Venture 收购凯华公司的股权，价格为 5,000.00 万元人民币之等值美元。2015 年 8 月，凯华公司完成股权变更登记事宜。

综上所述，2011 年至 2015 年间，凯华公司取得 LGND 许可、Morningside Venture 入股发行人、发行人与凯华公司达成合作研发、Morningside Venture 收购

凯华公司剩余股份、发行人收购凯华公司等事项发生时间跨度较长，各事项之间均具有独立的商业目的，并非是在考虑彼此影响的情况下订立的；各事项之间均具有独立的商业实质，并非整体才能达到一项完整的商业结果；各事项之间均有独立的商业安排，各项交易的发生并不取决于其他交易的发生；各事项之间均单独作价。因此，上述事项并非事先安排的一揽子交易。

## 2、发行人未直接向 LGND 取得授权的原因与考虑

### (1) 凯华公司与 LGND 达成合作前，发行人未直接向 LGND 取得授权的原因与考虑

在凯华公司与 LGND 达成合作前，发行人并未接触 LGND，亦未从其他方获知 LGND 拟就 HepDirect 技术及帕拉德福韦、MB07133 相关专利/专有技术在中国（含香港、澳门、台湾）区域内进行授权许可的信息，因此发行人未曾获知此项业务机会并直接向 LGND 取得授权。

### (2) 凯华公司与 LGND 达成合作后，发行人未直接向 LGND 取得授权的原因与考虑

#### ① LGND 对凯华公司的授权具有排他性

根据凯华公司与 LGND 签订的《经修订和重述的许可协议》，LGND 主要授予凯华公司及其关联公司如下许可权利：① HepB 化合物/产品的独占许可，即在 Pradefovir 技术项下的独占许可，以在中国境内生产、委托生产、使用、销售、委托销售、进口和出口 HepB 领域的帕拉德福韦，以及 HepDirect 技术项下的独占许可，以在中国境内生产、委托生产、使用、销售、委托销售、进口和出口 HepB 领域的其他 HepB 化合物和 HepB 产品。② HCC 化合物/产品的独占许可，即 MB07133 技术项下的独占许可，以在中国境内生产、委托生产、销售、委托销售、进口和出口 HCC 领域的 MB07133，以及 HepDirect 技术项下的独占许可，以在中国境内生产、委托生产、使用、销售、委托销售、进口和出口 HCC 领域的其他 HCC 化合物和 HCC 产品。

根据上述约定，LGND 对凯华公司的授权具有排他性，发行人无法直接向 LGND 取得授权。

## ②根据 LGND 授权凯华公司的协议，关联公司也获得与凯华公司相同的授权

根据《经修订和重述的许可协议》、LGND 许可协议法律意见书，凯华公司及其关联公司获得独占许可权利，且《经修订和重述的许可协议》将“关联公司”定义为“就特定主体而言，系指被该主体控制、控制该主体或与该主体共同受他方控制的任何主体（视具体情况而定）……‘控制’系指（a）直接或间接拥有相关实体百分之五十（50%）或以上的表决权”，这意味着发行人作为凯华公司的关联公司属于许可文件项下的被许可人。

综上所述，凯华公司及其关联公司均取得 LGND 关于 HepDirect 技术及帕拉德福韦、MB07133 相关专利/专有技术在中国（含香港、澳门、台湾）区域内的独占许可使用权，因此，发行人选择通过收购凯华公司股权的方式获得 LGND 的授权而未直接向 LGND 取得授权。

（二）结合凯华公司向 LGND 支付的授权费 122.11 万美元、发行人对相关管线的研发投入 603.36 万元，以及评估报告的主要假设及测算过程的准确性，进一步说明发行人以 5,000 万元收购凯华公司并确认相关无形资产 4,845.62 万元的公允性

### 1、发行人以 5,000 万元收购凯华公司的公允性

#### （1）Morningside Venture 取得凯华公司的投入

2011 年 6 月，Morningside Venture 认购凯华公司 4,500,000 股 A 系列优先股，认购价格为 300 万美元。2012 年 12 月，Morningside Venture 根据凯华公司重组协议，代偿凯华公司自然人股东债务 160.9 万美元。2013 年 1 月，Morningside Venture 收购席志坚持有的凯华公司 1,711,112 股普通股，收购价格为 10 美元。

因此，Morningside Venture 取得凯华公司 100% 股权累计支付的成本为 460.9010 万美元。

#### （2）凯华公司被发行人收购前的股权价值

2015 年 3 月，发行人与 Morningside Venture 签署凯华公司收购协议时，凯华公司核心资产为甲磺酸帕拉德福韦片和注射用 MB07133，其中甲磺酸帕拉德

福韦片推进至 Ib 期临床试验阶段，注射用 MB07133 已取得临床试验批件。此时甲磺酸帕拉德福韦片和注射用 MB07133 项目未来研发成功机率已高于凯华公司取得 LGND 许可及 Morningside Venture 取得凯华公司 100% 股权时，对应股权价值也高于上述时点。

研发项目名称	对应的专利及专有技术	凯华公司取得 LGND 许可时研发进度	发行人收购凯华公司时研发进度
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，在中国境内未开展临床研究	在中国境内推进至 Ib 期临床试验阶段
注射用 MB07133	MB07133 相关专利及专有技术	Metabasis 公司在美国已完成 I 期临床试验，在中国境内未开展临床研究	在中国境内已取得临床试验批件

发行人与 Morningside Venture 综合考虑 Morningside Venture 对凯华公司的投入，以及上述研发管线的研发进度和市场预期，经过反复磋商谈判，最终确定收购价格为 5,000 万元。

## 2、确认相关无形资产 4,845.62 万元的公允性

### (1) 无形资产评估

发行人委托广东联信资产评估土地房地产估价有限公司对持有的专有技术（甲磺酸帕拉德福韦和注射用 MB07133）于评估基准日（即 2015 年 8 月 31 日）时的市场价值进行追溯性评估并于 2021 年 8 月 2 日出具了联信评报字【2021】第 F0230 号《西安新通药物研究股份有限公司持有专有技术的市场价值追溯性资产评估报告》。该报告及说明的主要内容如下：

#### 1) 评估范围与对象

评估的对象是新通药物持有的专有技术的市场价值。评估范围为新通药物于评估基准日时持有的专有技术，具体为甲磺酸帕拉德福韦和注射用 MB07133。

#### 2) 评估基准日

本次评估的评估基准日为 2015 年 8 月 31 日。

#### 3) 价值类型

本次评估的价值类型为市场价值。

#### 4) 评估方法

无形资产的价值主要是通过产品的收益来体现，故本次评估适宜采用收益法。

#### 5) 无形资产评估定价的具体指标及测算过程

##### ①净利润

由于本次评估的“甲磺酸帕拉德福韦和注射用 MB07133”目前处于临床试验阶段，评估机构对公司的研发及销售人员进行访谈，根据其于医疗部门的沟通，预测该技术产品未来上市时间、未来上市时的销售价格。同时，依据研发过程中的原材料成本并参考行业内生产该类药品产品的辅料成本、人工成本及包装成本等预测未来年度技术产品的生产成本。根据目前市场上类似药品的销售情况，结合行业发展趋势、国家政策导向等因素进行综合分析调整，预测未来技术产品带来的净利润。

##### ②折现率

折现率=无风险报酬率+专有技术使用风险报酬率+经营风险报酬率+财务风险报酬率=4.03%+(2.52%+3.00%+5.50%)=15.03%

##### ③专有技术对公司净利润的贡献率

在确定专有技术对公司净利润的贡献率时，分析技术产品产生的利润，从理论上讲，对技术产品的利润做出贡献的资产分有形的和无形的，评估人员首先考察整体无形资产对销售净利润的贡献，然后根据公司的行业特点，通过对公司各部门人员了解，进行业绩及结构分析，再将无形资产贡献中再进一步细分为客户网络、营销网络、管理水平、技术无形资产和其他无形资产等贡献因素。

##### ④药品研发成功率

据 Harris Williams middle market 统计，在药物研发过程中，进入药物研发管道的 5,000 至 10,000 个先导化合物中，平均只有 250 个能够进入临床，平均只有 1 个能最终获得监管部门的新药批准，大量前期研发工作会以失败告终。

本次评估参考国际估算标准参考 Clinical Development Success Rates,2006-2015 估算研发成功率。

“甲磺酸帕拉德福韦”于评估基准日处于 Ib 期临床试验阶段，按照折算标

准，取其成功率为 64.5%。

考虑上述研发成功率后，“甲磺酸帕拉德福韦”专有技术的评估结果为 3,424.66 万元。

采用上述方法，对“注射用 MB07133”专有技术的评估结果为 1,662.04 万元。

#### 4) 评估结论

经过评估测算，评估基准日时，新通药物持有的专有技术的评估值为 5,086.70 万元。

### (2) 无形资产确认

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，从而发行人将此次收购作为资产收购处理。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

### 3、结合同行业研发管线交易案例分析交易价格与累计投入的关系

由于创新药未来较大的潜在收益，因此，创新药研发管线的价值通常远高于其累计投入成本。通过分析对比同行业研发管线交易价格与累计投入的比例可以一定程度上分析发行人收购凯华公司交易价格的合理性。

发行人与 Morningside Venture 于 2015 年 3 月达成收购凯华公司协议时，甲磺酸帕拉德福韦片和注射用 MB07133 两项研发管线是凯华公司的主要资产。发行人收购凯华公司 100% 股权的交易价格 5,000 万元扣除其他资产负债净额

154.38 万元（凯华公司收购时净资产公允价值 905.12 万元扣减凯华公司 Pradefovir 及 MB07133 账面价值 750.74 万元），相当于为相关无形资产支付了 4,845.62 万元的对价。截至收购协议达成之日，凯华公司向 LGND 支付的授权费 122.11 万美元，加上发行人之前投入研发支出累计金额为人民币 603.36 万元，折合人民币约 1,389.60 万元，转让对价折合人民币 4,845.62 万元，经计算增值率为 248.71%。

经查询，类似市场交易案例如下：

公司简称	证券代码	交易内容	交易价格及累计投入	增值率 <sup>注</sup>
君实生物	688180.SH/ 01877.HK	2022年1月10日，君实生物与 Coherus 协商一致，Coherus 已启动行使可选项目之一 JS006 的选择权的程序，以获得许可可在 Coherus 区域开发 JS006 或含有 JS006 的任何产品用于治疗或预防人类疾病。 按照许可与商业化协议，Coherus 将向君实生物一次性支付3,500万美元执行费，款项不可退回；在达到相应的里程碑事件后，Coherus 将向君实生物支付累计不超过2.55亿美元的里程碑款，外加任何包含 JS006 产品在 Coherus 区域内年销售净额18%的销售分成。	转让对价最高约 2.90亿美元(不含销售提成费)； 累计投入约人民币7,005.42万元	最高约 2,535.01% (不含销售提成费)
艾力斯	688578.SH	2021年6月30日，艾力斯与 ArriVent Biopharma Inc., (以下简称“ArriVent”) 签署附条件生效的《全球技术转让和授权协议》和《普通股认购协议》，并授权 ArriVent 使用艾力斯相关专利和专有技术，在除中国大陆、台湾、香港和澳门外的地区独家开发（包括研发、生产、进口、出口、使用、销售等）伏美替尼的权利。根据上述交易，艾力斯将获得4,000万美元的首付款，累计不超过7.65亿美元的研发和销售里程碑款项（达到约定的研发或销售里程碑事件），销售提成费以及 ArriVent 一定比例的股份。	转让对价最高约 8.05亿美元(不含销售提成费以及股份对价)； 累计投入约人民币57,013.05万元	最高约 812.14% (不含销售提成费以及股份对价)
迪哲医药	688192.SH	2020年8月，迪哲医药与 AZAB 签订《DZD3969 ASSIGNMENT AGREEMENT》（《DZD3969 转让协议》），向 AZAB 转让	转让对价人民币 20,188.58 万元， 转让前的累计研发投入为人民币	125%

公司简称	证券代码	交易内容	交易价格及累计投入	增值率 <sup>注</sup>
		DZD3969项目相关的知识产权权利。 根据上述交易,迪哲医药与 AZAB 转让 DZD3969项目交易总价款为 20,188.58万元。	8,980.50万元。	
发行人/ 凯华公司	-	2015年3月,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,发行人支付价款超过凯华公司账面净资产公允价值的一部分作为 Pradefovir 及 MB07133 的购买对价,无形资产公允价值为 4,845.62万元。	转让对价人民币 4,845.62万元,转让前的累计研发投入合计人民币 1,389.60万元。	248.71%

注:增值率=转让对价/转让前的累计投入-1。交易价格已按照签署协议时的汇率折算为人民币价格。

数据来源:上述公司信息披露公告文件

如上表分析,发行人与凯华公司之间交易的增值率在可比市场案例的增值率范围之内,转让价格具有公允性。

发行人收购凯华公司一方面是基于对相关管线的市场前景和市场价值的判断,另一方面也希望建立海外研发平台。发行人与 Morningside Venture 基于凯华公司核心资产的研发进度和未来预期经反复磋商谈判,达成了以 5,000 万元人民币等值美元收购凯华公司 100% 股权的协议。结合凯华公司被收购前的累计研发投入和交易价格与市场类似交易的对比,发行人收购凯华公司的交易价格是公允的。交易价格 5,000.00 万元扣除凯华公司账面其他资产负债净额 154.38 万元的差额 4,845.62 万元确认为相关无形资产是公允的。综上所述,发行人收购凯华公司的价格具备定价公允的合理基础,不存在利益输送情形。

## 二、中介机构的核查程序及核查意见

### (一) 核查程序

针对上述事项的公允性,保荐机构、发行人律师、申报会计师履行了以下核查程序:

1、对发行人控股股东张登科先生、Morningside Venture 负责人员、金伟丽女士进行访谈,了解凯华公司取得 LGND 许可、Morningside Venture 入股发行人、发行人与凯华公司达成合作研发、发行人收购凯华公司的背景、原因、定价依据,分析有关交易的商业目的和其他考虑因素;

2、查阅凯华公司与 LGND 签订之《许可协议》《经修订和重述的许可协议》等许可文件、凯华公司向 LGND 支付许可费的付款凭证，以及 LGND 许可协议法律意见书；

3、查阅晖美公司入股发行人相关协议、增资款项支付凭证及验资报告；

4、查阅发行人与凯华公司于 2011 年 8 月签订之《新药 Pradefovir 和 MB07133 技术开发合作协议》、甲磺酸帕拉德福韦片项目相关临床试验批件、注射用 MB07133 项目相关临床试验批件；

5、查阅发行人收购凯华公司的相关协议、境外投资备案文件及股权转让款支付凭证；

6、查阅 Morningside Venture 关于凯华公司取得 LGND 许可、Morningside Venture 入股发行人、发行人与凯华公司达成合作研发、发行人收购凯华公司等事项的书面说明；

7、查阅发行人关于凯华公司取得 LGND 许可、Morningside Venture 入股发行人、发行人与凯华公司达成合作研发、发行人收购凯华公司等事项的书面说明；

8、查阅《西安新通药物研究股份有限公司持有专有技术的市场价值追溯性资产评估报告》；

9、检索市场案例，对比其他公司研发管线交易中转让对价与累计研发投入的关系，分析发行人收购凯华公司对价的公允性。

## （二）核查意见

经核查，保荐机构、发行人律师、申报会计师认为：

发行人以 5,000 万元收购凯华公司并确认相关无形资产 4,845.62 万元是公允的，不存在利益输送的情形。

### 问题 7：关于无形资产

根据问询回复，发行人认为，1) 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；2) 专有技术授权里程碑款项系无形资产的或有对价，在满足确认条件时计入无形资产原值。请发行人说明：（1）结合相关产品管线在外购专利和取得授权时所

处的研发阶段，进一步说明专利及专有技术授权是否符合资产的定义，确认无形资产的相关依据；（2）在专利及专有技术授权许可日，发行人对无形资产或有对价公允价值的判断及相关依据，后续或有对价公允价值的变动未计入当期损益而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。

请申报会计师核查发行人无形资产确认的相关会计处理，并表明确意见。

## 【回复】

### 一、发行人说明

（一）结合相关产品管线在外购专利和取得授权时所处的研发阶段，进一步说明专利及专有技术授权是否符合资产的定义，确认无形资产的相关依据

公司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	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	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	具有较高临床价值的肝靶向慢性乙肝治疗药物
注射用 MB07133	MB07133 相关专利及专有技术	Metabasis 公司在美国已完成 I 期临床试验，境内已取得临床试验批件	具有较高临床价值的肝靶向小分子化疗药

根据《企业会计准则—基本准则》第二十条规定：“资产是指企业过去的交易或者事项形成的、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。前款所指的企业过去的交易或者事项包括购买、生产、建造行为或其他交易或者事项。预期在未来发生的交易或者事项不形成资产。由企业拥有或者控制，是指企业享有某项资源的所有权，或者虽然不享有某项资源的所有权，但该资源能被企业所控制。预期会给企业带来经济利益，是指直接或者间接导致现金和现金等价物流入企业的潜力。”

公司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。在美国，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; 在中国境内甲磺酸帕拉德福韦片和注射用 MB07133 也已取得重要研发进展, 其中, Pradefovir 相关专利及专有技术已经完成申请 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; MB07133 相关专利及专有技术已经完成申请 IND, 并取得临床试验批件。公司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, 并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, 其中多项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、未来商业化计划等。最终公司判断外购专利和产品授权许可能够有很大潜力能够带来现金和现金等价物的流入, 满足“与该无形资产有关的经济利益很可能流入企业”的条件。因此公司外购专利及专有技术授权符合资产的定义。

同时根据《企业会计准则第 6 号—无形资产》的规定, 无形资产是指企业拥有或者控制的没有实物形态的可辨认非货币性资产。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。由前述内容可知, 公司外购的专利和产品授权许可满足“与该无形资产有关的经济利益很可能流入企业”的条件。与此同时, 公司购买专利和产品授权许可所付出的对价即取得的成本, 满足“该无形资产的成本能够可靠地计量”的资产确认要件。

因此, 公司外购的专利及专有技术授权属于公司拥有的, 没有实物形态的可辨认的资产, 根据《企业会计准则》的规定属于无形资产。

(二) 在专利及专有技术授权许可日, 发行人对无形资产或有对价公允价值的判断及相关依据, 后续或有对价公允价值的变动未计入当期损益而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

**1、在专利及专有技术授权许可日, 发行人对无形资产或有对价公允价值的判断及相关依据**

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	-

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。

根据发行人与Sedor公司签署的许可及分许可协议,发行人被授予的知识产权许可在许可领域及许可区域内是独家的、排他的,该授权许可不能转让,不得进行分许可。通过在中国大陆及香港独家授权使用的方式,发行人获得了磷苯妥英钠许可产品的核心技术,同时公司在综合考虑了当期及未来国内临床需求、产品核心优势及特点、公司研发团队、研发设备的投入及该产品在国外已完成生物等效性研究且申报生产资料齐备,并已向FDA正式提交关于磷苯妥英钠许可产品的首次申请等信息,判断该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,因此公司在支付第三笔授权许可费时,一次性确认无形资产1,529.84万元。

按照授权许可协议约定,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。由于该笔价款是否需要支付取决于其能否取得美国FDA批准上市,其结果仍有诸多不确定性因素影响,导致当时无法合理预计是否能够获得上市批准,因此该笔款项在2018年转让方提交Captisol相关专利及专有技术全套资料时,属于过去的交易或者事项形成的潜在义务,其存在须通过未来不确定事项的发生或不发生予以证实。根据《企业会计准则第13号—或有事项》第十三条对或有负债的定义:“或有负债,是指过去的交易或者事项形成的潜在

义务，其存在须通过未来不确定事项的发生或不发生予以证实；或过去的交易或者事项形成的现时义务，履行该义务不是很可能导致经济利益流出企业或该义务的金额不能可靠计量”，因此第四笔里程碑款适用《或有事项》准则，不同于《企业合并》准则中或有对价的确认要求，根据《或有事项》准则规定，企业不应当确认或有负债和或有资产，因此在 2018 年度未确认无形资产，暂按已支付的款项确认无形资产。

同行业上市公司相关的处理案例情况如下：

公司名称	股票代码	会计处理
迪哲生物	688192.SH	2017年10月，公司与 AZ PLC（即“阿斯利康集团”）的全资子公司 AZAB 签署《资产购买协议》和《许可协议》，公司从 AZAB 受让获得 JAK1抑制剂项目（DZD4205）的全部知识产权及 TrpC6抑制剂项目（DZD2945）在中国大陆、香港及澳门地区进行开发、生产及商业化独家许可权，购买对价分别为 4,500 万美元和 1,000 万美元。公司受让的 DZD4205 知识产权与 DZD2954 独家许可权，源自合同性权利，能够单独划分出来，用于出售、授予许可等，满足无形资产定义中的可辨认性标准。此外，将获取的 DZD4205 知识产权与 DZD2954 独家许可权运用在药品研发中并实现未来商业化生产，未来经济利益很可能流入企业，且相关的转移对价能够可靠地计量，满足无形资产的确认条件。因此，公司将受让的 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。
康希诺	688185.SH	康希诺 2021 年度报告有关本期新增非专利技术说明如下：2021 年 11 月，本集团与第三方签订技术合作及许可协议，许可引进某项技术用于本集团现有研发管线中。根据协议条款，本集团需一次性支付 3,250,000 美元（折合人民币 22,784,000 元）的现金对价。同时，在使用该项许可引进的技术研发的管线商业化后，本集团将向对手方支付未来临床开发里程碑付款、商业化销售里程碑付款以及销售提成。康希诺确认了 22,784,000 元的无形资产-非专利技术

## 2、后续或有对价公允价值的变动未计入当期损益而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

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。

## 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、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政策，分析公司的无形资产确认政策是否谨慎合理；

2、获取发行人外购专利及产品授权许可所签订的协议，检查协议中的内容、里程碑付款条款、金额等条款以及相关发票、付款水单等付款凭据，评估发行人将里程碑付款确认无形资产是否符合《企业会计准则》规定；

3、通过公开信息检索同行业可比公司情况，了解可比公司对于里程碑付款的相关会计处理，对比是否与发行人存在重大差异。

### （二）核查意见

经核查，申报会计师认为：

1、发行人上述无形资产形成的原因合理，专利及专有技术授权符合资产的定义，无形资产确认相关的会计处理符合《企业会计准则》的规定；

2、发行人将外购专利及专有技术后续支付的里程碑款项计入无形资产原值的会计处理符合《企业会计准则》的规定。

### 问题 8：关于股份支付

根据申报材料，《西安海金沙合伙协议》经历多次修订，其中《合伙协议修

正案》和《合伙协议补充说明》仅有执行事务合伙人张登科一人签名。

请发行人说明：（1）全面梳理西安海金沙合伙协议及股权激励计划中对合伙份额转让、转让价格、服务期或锁定期的约定及历次修订情况，分析股权激励计划设立及历次修订的性质（有利修改/不利修改或激励计划的取消/新设等）、对服务期认定及会计处理的影响；（2）自股权激励计划设立以来合伙份额变动情况、转让价格及其公允性，如转让价格不公允，是否实质上构成服务期或等待期，合伙协议及股权激励计划中对份额转让及转让价格的相关规定是否得到严格执行；（3）结合合伙协议相关条款，进一步说明协商转让价格的定价基础，如有限合伙人与执行事务合伙人就转让价格未协商一致的处理办法，有限合伙人是否能够以合理价格将财产份额转让给其他有限合伙人；（4）有限合伙人未签字确认的情况下，合伙协议历次修订及相关说明的法律效力。

请保荐机构、申报会计师对发行人股份支付会计处理是否符合准则规定发表明确意见，请发行人律师对问题（4）发表明确意见。

## 一、发行人说明

（一）全面梳理西安海金沙合伙协议及股权激励计划中对合伙份额转让、转让价格、服务期或锁定期的约定及历次修订情况，分析股权激励计划设立及历次修订的性质（有利修改/不利修改或激励计划的取消/新设等）、对服务期认定及会计处理的影响

1、全面梳理西安海金沙合伙协议及股权激励计划中对合伙份额转让、转让价格、服务期或锁定期的约定及历次修订情况，分析股权激励计划设立及历次修订的性质（有利修改/不利修改或激励计划的取消/新设等）

西安海金沙合伙协议对合伙份额转让、转让价格、服务期或锁定期的约定及历次修订具体情况如下：

项目	第一次合伙协议	第一次修正案及第二次修正案	第三次修正案及第二次合伙协议	第四次修正案	补充说明
修订时间	2015.12	2019.12	2021.04	2021.06	2022.02
合伙份额转让及转让价格	<p>协议约定合伙企业经营期限的，有下列情形之一时，合伙人可以退伙：</p> <p>①合伙协议约定的退伙事由出现；</p> <p>②经全体合伙人同意退伙；</p> <p>③发生合伙人难以继续参加合伙企业的事由；</p> <p>④其他合伙人严重违反合伙协议约定的义务。</p> <p>协议未约定合伙企业经营期限的，合伙人在不给合伙企业事务执行造成不利影响的情况下，可以退伙，但应当提前三十日通知其他合伙人。擅自退伙的，应当赔偿由此给其他合伙人造成的损失。</p> <p>转让价格未做约定。</p>	-	<p>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，转让价格为原始出资额（合伙人取得财产份额的初始成本，即其向执行事务合伙人张登科支付的转让价款，下同），且该有限合伙人应向执行事务合伙人张登科返还其因受让本企业财产份额而获得的收益：</p> <p>（一）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；</p> <p>……</p> <p>（十一）新通药物董事会认定的其他情形。”</p> <p>第三十六条：“有限合伙人不存在上述第三十五条所述情形，但出现下列情形之一的，有限合伙人及 / 或其监护人应将有限合伙人所持全部财产份额转让给执行事务合伙人，转让价格为原始出资额：</p> <p>（一）非因执行职务而丧失劳动能力；</p> <p>……</p> <p>（四）新通药物董事会认定的其</p>	<p>第四次修正案将第三十五条修改为：“有限合伙人有下列情形之一的，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：</p> <p>（一）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；</p> <p>……</p> <p>（十一）新通药物董事会认定的其他情形。”</p> <p>第四次修正案将第三十六条修改为：“有限合伙人不存在上述第三十五条所述情形，但出现下列情形之一的，有限合伙人及 / 或其监护人应将有限合伙人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：</p> <p>（一）非因执行职务而丧</p>	<p>对于上述合伙协议第三十五至三十七条中约定的合伙企业退出条款，如有有限合伙人及 / 或其监护人、继承人与执行事务合伙人未就转让价格协商一致，有限合伙人及 / 或其监护人、继承人有权不转让其所持全部财产份额。</p>

项目	第一次合伙协议	第一次修正案及第二次修正案	第三次修正案及第二次合伙协议	第四次修正案	补充说明
			<p>他情形。”</p> <p>第三十七条：“有限合伙人因执行职务身故或被宣告死亡、失踪或被宣告失踪的，对该合伙人在本企业中的财产份额享有合法继承权的继承人，经执行事务合伙人同意，从继承开始之日起，取得本企业有限合伙人资格。有限合伙人非因执行职务身故或被宣告死亡、失踪或被宣告失踪，且前述情形发生时其在新通药物（含控股子公司）工作满五年（含本数，以入职日期的对月对日为准）的，则对该合伙人在本企业中的财产份额享有合法继承权的继承人，经执行事务合伙人同意，从继承开始之日起，取得本企业有限合伙人资格。有限合伙人非因执行职务身故或被宣告死亡、失踪或被宣告失踪，且前述情形发生时其在新通药物（含控股子公司）工作未满五年（含本数，以入职日期的对月对日为准）的，则该有限合伙人及 / 或其监护人、继承人应将该有限合伙人所持全部财产份</p>	<p>失劳动能力； …… （四）新通药物董事会认定的其他情形。”</p> <p>第四次修正案将第三十七条修改为：“有限合伙人因执行职务身故或被宣告死亡、失踪或被宣告失踪的，对该合伙人在本企业中的财产份额享有合法继承权的继承人，经执行事务合伙人同意，从继承开始之日起，取得本企业有限合伙人资格。有限合伙人非因执行职务身故或被宣告死亡、失踪或被宣告失踪，且前述情形发生时其在新通药物（含控股子公司）工作满五年（含本数，以入职日期的对月对日为准）的，则对该合伙人在本企业中的财产份额享有合法继承权的继承人，经执行事务合伙人同意，从继承开始之日起，取得本企业有限合伙人资格。有限合伙人非因执行职务身故或被宣告死亡、失踪或被宣告失踪，且前述情</p>	

项目	第一次合伙协议	第一次修正案及第二次修正案	第三次修正案及第二次合伙协议	第四次修正案	补充说明
			<p>额转让给执行事务合伙人，转让价格为原始出资额。</p> <p>出现本条上述第一款或第二款所述情形，且有下列情形之一的，该有限合伙人及 / 或其监护人、继承人应将该有限合伙人所持全部财产份额转让给执行事务合伙人，转让价格为原始出资额加按照银行同期贷款基准利率计算的利息（自原始出资额全部支付至张登科账户之日起算，不计复利）：</p> <p>（一）继承人不愿意成为合伙人；</p> <p>……</p> <p>（三）本协议约定不能成为合伙人的其他情形。”</p>	<p>形发生时其在新通药物（含控股子公司）工作未满五年（含本数，以入职日期的对月对日为准）的，则该有限合伙人及 / 或其监护人、继承人应将该有限合伙人所持全部财产份额转让给执行事务合伙人，转让价格由双方协商确定。</p> <p>出现本条上述第一款或第二款所述情形，且有下列情形之一的，该有限合伙人及 / 或其监护人、继承人应将该有限合伙人所持全部财产份额转让给执行事务合伙人，转让价格由双方协商确定：</p> <p>（一）继承人不愿意成为合伙人；</p> <p>……</p> <p>（三）本协议约定不能成为合伙人的其他情形。”</p>	
服务期	-	-	-	-	-
锁定期	-	-	<p>第三十四条：“在新通药物首次公开发行股票时，本企业及全体合伙人应依法出具并履行其锁定承诺。</p> <p>在新通药物自首次公开发行股票并上市之日起 36 个月内，本</p>	-	<p>补充说明中约定：“对于上述合伙企业退出条款，本企业及各合伙人就新通药物首次公开发行股票上市前及上市</p>

项目	第一次合伙协议	第一次修正案及第二次修正案	第三次修正案及第二次合伙协议	第四次修正案	补充说明
			<p>企业不得转让或委托他人管理本企业所持有的新通药物股权，全体合伙人不得转让或委托他人管理其所持有的本企业财产份额。</p> <p>在本企业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，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前提下，经执行事务合伙人同意，本企业及全体合伙人可以减持。”</p>		<p>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。”</p>

## **(1) 关于合伙协议历次修订情况**

### **1) 2015 年 12 月《合伙协议》（第一次合伙协议）**

西安海金沙于 2015 年 12 月制定了合伙协议(以下简称“第一次合伙协议”),并于 2016 年正式成立,成立时仅有张登科和刘春梅两位合伙人。第一次合伙协议中并未对合伙份额的转让价格、服务期或锁定期等作出约定,仅对合伙份额转让作出约定。

### **2) 2019 年 12 月《西安海金沙商务信息咨询合伙企业（有限合伙）合伙协议修正案》（第一次修正案）及（第二次修正案）**

2019 年 12 月,西安海金沙制定了两次合伙协议修正案(以下简称“第一次修正案”和“第二次修正案”),第一次修正案仅对第一次合伙协议的合伙期限、合伙人出资金额和合伙企业事务执行条款进行了修改,并未涉及合伙份额转让、转让价格、服务期或锁定期等条款的新增与修订。

第二次修正案基于第一次修正案的基础上仅对合伙人的数量进行了变更,并对合伙人的出资方式、数额和缴付出资的期限的条款进行了修改,增加了金伟丽等 16 名有限合伙人。此次修正案增加合伙人主要系为了向上述全体合伙人制定股权激励计划,并未涉及合伙份额转让、转让价格、服务期或锁定期等条款的新增与修订。

### **3) 2021 年 4 月《西安海金沙商务信息咨询合伙企业（有限合伙）合伙协议修正案》（第三次修正案）及《西安海金沙商务信息咨询合伙企业（有限合伙）合伙协议》（第二次合伙协议）**

2021 年 4 月西安海金沙制定了一次合伙协议修正案(以下简称“第三次修正案”),第三次修正案基于第二次修正案的基础上,对合伙人的数量进行了变更,并对合伙协议出资额进行了修改,即张艳侠因去世退出造成合伙企业出资额减少。上述修正案也未涉及合伙份额转让、转让价格、服务期或锁定期等条款的新增与修订。

第三次修正案完成后,西安海金沙随即签订了新的合伙协议(以下简称“第二次合伙协议”),第二次合伙协议基于第三次修正案的基础上约定张登科变更为

普通合伙人和执行事务合伙人，并由其增加原张艳侠退出部分的出资额。同时第二次合伙协议的第三十四至第三十七条对合伙份额转让、转让价格、服务期或锁定期等条款进行了约定。

#### **4) 2021年6月《西安海金沙商务信息咨询合伙企业（有限合伙）合伙协议修正案》（第四次修正案）及2022年2月《西安海金沙商务信息咨询合伙企业（有限合伙）合伙协议的补充说明》（补充说明）**

西安海金沙于2021年6月制定了新的合伙协议修正案（以下简称“第四次修正案”），第四次修正案主要对第二次合伙协议的第三十五至第三十七条进行了修改。同时2022年3月西安海金沙及其执行事务合伙人张登科出具了《西安海金沙商务信息咨询合伙企业（有限合伙）合伙协议的补充说明》（以下简称“补充说明”），对第二次合伙协议的第三十四至第三十七条进行了补充说明。

#### **（2）关于股权激励计划历次修订情况，分析股权激励计划设立及历次修订的性质（有利修改/不利修改或激励计划的取消/新设等）**

公司共实施一次股权激励，系2019年12月制定《第一期股权激励计划（方案）》并授予17名激励对象海金沙份额，该股权激励计划（方案）中约定：此次股权激励不设服务期，在新通药物自首次公开发行股票并上市之日起36个月内，全体合伙人不得转让或委托他人管理其所持有的本企业财产份额。

公司后续未对股权激励计划进行其他修订和变更，且公司在该次股权激励计划（方案）中约定此次股权激励不设服务期，因此上述事项并不涉及任何对服务期的认定及会计处理的影响。

## **2、对服务期认定及会计处理的影响**

根据西安海金沙合伙协议及股权激励计划历次修订情况，2015年12月及2019年12月的合伙协议修订未涉及合伙份额转让、转让价格、服务期或锁定期等条款的新增与修订，因此对服务期的认定及会计处理不存在影响；2021年4月的合伙协议修订，增加了对合伙份额转让、转让价格的限定，影响了授予的权益工具的公允价值，所以属于对股份支付协议中的条款和条件的不利修改，根据企业会计准则的相关规定，企业仍应继续对取得的服务进行会计处理，如同该变更从未发生，因此对服务期的认定及会计处理不存在影响；2021年6月的合伙

协议修改，将 2021 年 4 月对转让价格的限定调整为由双方协商确定，减轻了对授予的权益工具公允价值的影响，属于有利修改，但考虑 2019 年 12 月授予时的公允价值系参考 2020 年 8 月的外部交易价格确定，且无转让和价格等限定，因此合理推断该有利修改未导致股份支付公允价值总额升高，因此对服务期的认定及会计处理不存在影响。

公司根据 2019 年 12 月制定的《第一期股权激励计划（方案）》授予 17 名激励对象海金沙份额，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）股权激励计划系对员工过去贡献的激励。

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。

**（二）自股权激励计划设立以来合伙份额变动情况、转让价格及其公允性，如转让价格不公允，是否实质上构成服务期或等待期，合伙协议及股权激励计划中对份额转让及转让价格的相关规定是否得到严格执行**

**1、自股权激励计划设立以来合伙份额变动情况、转让价格及其公允性，如转让价格不公允，是否实质上构成服务期或等待期**

因 2020 年 10 月张艳侠去世，经张艳侠继承人确认，希望退出张艳侠持有的股权激励份额，因此由执行事务合伙人张登科承接张艳侠的份额，为方便工商变更，因此选择先注销再经张登科重新认购同等份额，导致合伙份额发生两次变更。第一次变更合伙协议出资额减少 6.918317 万元；第二次变更张登科增加出资额 6.918317 万元。

西安海金沙执行事务合伙人张登科及张艳侠的继承人经过协商，双方同意按照张艳侠的原始出资额加按照银行同期贷款基准利率计算的利息（自原始出资额全部支付至张登科账户之日起算，不计复利）作为其持有合伙企业份额的转让价格，并向其继承人支付转让价款。张登科已于 2021 年 4 月直接向其继承人转账 17.85 万元作为张艳侠对应股权的转让价格。

根据西安海金沙第四次修正案的第三十五条至第三十七条可知：在满足相关条款的情况下，有限合伙人及 / 或其监护人、继承人仅能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合伙人协商确定。前次转让价格系双方协商确定，不存在转让价格不公允情况，不存在实质上构成服务期或等待期情形。

## 2、合伙协议及股权激励计划中对份额转让及转让价格的相关规定是否得到严格执行

公司合伙协议及股权激励中的人员变动情况主要包括：陈霞离职及张艳侠去世，针对上述事项涉及相关协议约定的分析如下：

### （1）陈霞离职未进行份额转让

陈霞于 2019 年 7 月离职，公司系 2019 年 12 月进行股权激励，授予 17 名激励对象海金沙份额。适用 2015 年 12 月第一次合伙协议相关约定、2019 年 12 月合伙协议第一次修正案和第二次修正案。2015 年 12 月第一次合伙协议未对员工离职、退休事项进行权益约定；2019 年 12 月《第一期股权激励计划（方案）》基于对过去和未来的重大贡献等因素综合考虑实施激励方案，陈霞系公司创始员工，在公司任职近二十年，对公司的发展做出重大贡献，基于此在其离职后对其实施股权激励。西安海金沙全体合伙人已于 2019 年 12 月第二次修正案中签署《西安海金沙商务信息咨询合伙企业（有限合伙）变更决定书》，同意陈霞入伙。

针对上述事项，西安海金沙全体合伙人于 2022 年 6 月 8 日出具《确认函》，载明同意陈霞入伙。上述事项未违反合伙协议及股权激励计划中对份额转让及转让价格的相关规定。

### （2）张艳侠去世导致份额转让

张艳侠去世时适用 2015 年 12 月第一次合伙协议、2019 年 12 月合伙协议第一次修正案和第二次修正案、2019 年 12 月《第一期股权激励计划（方案）》相关约定。其中 2019 年 12 月第一次修正案和第二次修正案均未涉及合伙份额转让及转让价格等条款的约定，西安海金沙仅在第一次合伙协议中对合伙份额转让作出如下约定：

“协议约定合伙企业经营期限的，有下列情形之一时，合伙人可以退伙：

- 1) 合伙协议约定的退伙事由出现；

- 2) 经全体合伙人同意退伙;
- 3) 发生合伙人难以继续参加合伙企业的事由;
- 4) 其他合伙人严重违反合伙协议约定的义务。

协议未约定合伙企业经营期限的,合伙人在不给合伙企业事务执行造成不利影响的情况下,可以退伙,但应当提前三十日通知其他合伙人。擅自退伙的,应当赔偿由此给其他合伙人造成的损失。”

张艳侠去世后,经其继承人确认希望退出张艳侠持有的股权激励份额,西安海金沙执行事务合伙人张登科及张艳侠的继承人经过协商,双方同意按照张艳侠的原始出资额加按照银行同期贷款基准利率计算的利息(自原始出资额全部支付至张登科账户之日起算,不计复利)作为其持有合伙企业份额的转让价格,并向其继承人支付转让价款。

由于张艳侠去世时满足第一次合伙协议中约定的“发生合伙人难以继续参加合伙企业的事由”的情形。对于转让价格,虽然相关协议并未明确约定,但是《中华人民共和国合伙企业法》第十九条规定:“合伙协议未约定或者约定不明确的事项,由合伙人协商决定;协商不成的,依照本法和其他有关法律、行政法规的规定处理”。上述事项未违反合伙协议及股权激励计划中对份额转让及转让价格的相关规定。

综上,合伙协议及股权激励计划中对份额转让及转让价格的相关规定得到严格执行。

**(三) 结合合伙协议相关条款,进一步说明协商转让价格的定价基础,如有限合伙人与执行事务合伙人就转让价格未协商一致的处理办法,有限合伙人是否能够以合理价格将财产份额转让给其他有限合伙人**

### **1、结合合伙协议相关条款,进一步说明协商转让价格的定价基础**

根据西安海金沙第四次修正案的第三十五条至第三十七条可知:在满足相关条款的情况下,有限合伙人及/或其监护人、继承人仅能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。协议中将转让价格均约定为与执行事务合伙人协商确定,协商价格可结合原始出资额及转让时

的公允价格，经双方协商同意确定。

## 2、如有限合伙人与执行事务合伙人就转让价格未协商一致的处理办法，有限合伙人是否能够以合理价格将财产份额转让给其他有限合伙人

在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前，根据西安海金沙第四次修正案的第三十五条至第三十七条可知：在满足相关条款的情况下，有限合伙人及 / 或其监护人、继承人仅能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。根据补充说明可知：如有限合伙人及 / 或其监护人、继承人与执行事务合伙人未就转让价格协商一致，有限合伙人及 / 或其监护人、继承人有权不转让其所持全部财产份额。

在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，根据第二次合伙协议第三十四条可知：在本企业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，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前提下，经执行事务合伙人同意，本企业及全体合伙人可以减持。若有限合伙人拟减持，需提前三个交易日向执行事务合伙人书面提出减持计划（包括但不限于减持方式、减持比例、最低减持价格），执行事务合伙人报新通药物证券事务部备案后：（1）本企业可择机依法减持相应新通药物股票，并使用减持所得回购有限合伙人所持财产份额；或（2）有限合伙人将其拟减持的财产份额转让给执行事务合伙人或经执行事务合伙人认可的本企业之其他合伙人 / 新通药物（含控股子公司）的其他员工，并协商确定转让价格。

同时根据补充说明可知：对于上述合伙企业退出条款，本企业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。

综上，在锁定期届满前，有限合伙人仅能将其所持全部财产份额转让给执行事务合伙人，转让价格协商不一致的情况下，有限合伙人及 / 或其监护人、继承人有权不转让其所持全部财产份额；锁定期届满后，合伙企业可择机依法减持相应新通药物股票，并使用减持所得回购有限合伙人所持财产份额。同时有限合伙人也可以将其拟减持的财产份额转让给经执行事务合伙人认可的本企业之其他

合伙人 / 新通药物（含控股子公司）的其他员工，并协商合理价格。

#### （四）有限合伙人未签字确认的情况下，合伙协议历次修订及相关说明的法律效力

西安海金沙合伙协议历次修订及相关说明的签署情况如下：

序号	文件名称	通过/签署日期	主要内容	签署主体	执行事务合伙人的签署程序（签署主体为执行事务合伙人的情形）
1	《合伙协议》（第一次合伙协议）	2015.12.28	西安海金沙设立	全体合伙人	-
2	《西安海金沙商务信息咨询合伙企业（有限合伙）合伙协议修正案》（第一次修正案）	2019.12.30	（1）合伙期限由2015年12月28日至2025年12月27日变更为长期； （2）出资额由10万元变更为368.1282万元； （3）执行事务合伙人由张登科变更为刘春梅。	全体合伙人	-
3	《西安海金沙商务信息咨询合伙企业（有限合伙）合伙协议修正案》（第二次修正案）	2019.12.31	有限合伙人金伟丽、李秀珍、张艳侠、高中强、张海峰、秦龙、王媛、刘妮妮、黄青玲、孙文军、王夕静、陈霞、温秀红、刘雁、王洪威、郭维博入伙。	执行事务合伙人	2019年12月31日，西安海金沙全体合伙人（包括张登科、刘春梅及左述全部有限合伙人）签署《西安海金沙商务信息咨询合伙企业（有限合伙）变更决定书》，共同作出如下决议：（1）同意左述有限合伙人入伙；（2）同意就变更事项修改合伙协议，并授权执行事务合伙人签署合伙协议修正案。 2019年12月31日，西安海金沙全体合伙人（包括张登科、刘春梅及左述全部有限合伙人）签署《西安海金沙商务信息咨询合伙企业（有限合伙）入伙协议》。 西安海金沙执行事务合伙人刘春梅就上述变更事项签署左述合伙协议修正案。
4	《西安海金沙商务信息咨询合伙企业（有限合伙）合伙协议修正案》（第三次修正案）	2021.04.20	（1）有限合伙人张艳侠因去世退出西安海金沙； （2）出资额由368.1282万元变更为361.2099万元。	全体合伙人（除张艳侠外）	-

序号	文件名称	通过/签署日期	主要内容	签署主体	执行事务合伙人的签署程序(签署主体为执行事务合伙人的情形)
5	《西安海金沙商务信息咨询合伙企业(有限合伙)合伙协议》(第二次合伙协议)	2021.04.25	(1) 出资额由361.2099万元变更为368.1282万元; (2) 执行事务合伙人由刘春梅变更为张登科。	全体合伙人	-
6	《西安海金沙商务信息咨询合伙企业(有限合伙)合伙协议修正案》(第四次修正案)	2021.06.28	变更有限合伙人的财产份额转让价格相关条款	执行事务合伙人	2021年6月28日, 西安海金沙全体合伙人签署《西安海金沙商务信息咨询合伙企业(有限合伙)变更决定书》, 共同作出如下决议: (1) 修改合伙协议中关于有限合伙人的财产份额转让价格相关条款; (2) 同意就变更事项修改合伙协议, 并授权执行事务合伙人签署合伙协议修正案。西安海金沙执行事务合伙人张登科就上述变更事项签署左述合伙协议修正案。
7	《西安海金沙商务信息咨询合伙企业(有限合伙)合伙协议的补充说明》(补充说明)	2022.02.23	(1) 补充说明西安海金沙及全体合伙人锁定期届满后的减持条件; (2) 补充说明有限合伙人的退出条件。	执行事务合伙人	2022年2月23日, 西安海金沙执行事务合伙人张登科签署补充说明, 对合伙协议中关于西安海金沙及全体合伙人锁定期届满后的减持条件, 以及有限合伙人的退出条件作出补充说明。

根据《中华人民共和国合伙企业法》第十九条规定:“修改或者补充合伙协议, 应当经全体合伙人一致同意; 但是, 合伙协议另有约定的除外”。

第一次合伙协议第十四条约定:“新合伙人入伙时, 经全体合伙人同意, 并依法订立书面协议”。

第二次合伙协议第十九条约定:“本企业的下列事项应当经全体合伙人过半数同意且执行事务合伙人同意: (一) 改变本企业的名称; (二) 改变本企业的经营范围、主要经营场所的地点; (三) 处分本企业的不动产; (四) 转让或者处分本企业的知识产权; (五) 以本企业名义为他人提供担保; (六) 聘任合伙人以外的人担任本企业的经营管理人员; (七) 因上述第(一)至(六)项而修改或者补充合伙协议”。

第二十条约定：“除本协议第十九条约定事项及本协议另有约定外，本企业其他事项（含修改或补充合伙协议）均由执行事务合伙人决定”。

第二次修正案的主要内容为金伟丽等有限合伙人入伙，就此事项，西安海金沙全体合伙人已签署《西安海金沙商务信息咨询合伙企业（有限合伙）变更决定书》《西安海金沙商务信息咨询合伙企业（有限合伙）入伙协议》，因此，由执行事务合伙人签署第二次修正案符合《中华人民共和国合伙企业法》规定，以及第一次合伙协议的上述约定。

第四次修正案的主要内容为变更有限合伙人的财产份额转让价格相关条款，就此事项，西安海金沙全体合伙人已签署《西安海金沙商务信息咨询合伙企业（有限合伙）变更决定书》，由执行事务合伙人签署第四次修正案符合《中华人民共和国合伙企业法》规定，以及第二次合伙协议的上述约定。

补充说明的主要内容为对减持条件、有限合伙人退出条件作出补充说明，执行事务合伙人签署补充说明符合《中华人民共和国合伙企业法》规定，以及第二次合伙协议的上述约定。

此外，西安海金沙全体合伙人已于 2022 年 6 月 8 日出具《确认函》，载明已充分阅读并认可由执行事务合伙人签署的第二次修正案、第四次修正案及补充说明的全部内容，并同意授权执行事务合伙人签署，执行事务合伙人的签署行为符合《中华人民共和国合伙企业法》规定及合伙协议约定，对前述事项无任何异议，亦不存在任何纠纷。

## 二、中介机构的核查程序及核查意见

### （一）核查发行人股份支付会计处理是否符合准则规定，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）获取并查阅了西安海金沙成立以来历次的工商变更档案及发行人股权激励方案，并全面梳理了西安海金沙合伙协议及股权激励计划中对合伙份额转让、转让价格、服务期或锁定期的约定及历次修订情况；

（2）获取了西安海金沙历次合伙份额变动情况、转让价格相关资料，并对

其转让价格的公允性进行了分析和判断；

(3) 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；

(4) 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；

(5) 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。

## 2、核查意见

经核查，保荐机构和申报会计师认为：

发行人股份支付会计处理符合准则规定。

(二) 核查有限合伙人未签字确认的情况下，合伙协议历次修订及相关说明的法律效力，并发表明确意见

### 1、核查程序

针对上述要求，发行人律师执行了以下核查程序：

- (1) 查阅西安海金沙的工商档案、合伙协议的历次修订与补充说明文件；
- (2) 查阅西安海金沙全体合伙人出具的《确认函》；
- (3) 检索国家企业信用信息公示系统网站、企查查网站。

### 2、核查意见

经核查，发行人律师认为：

仅有执行事务合伙人签署的合伙协议修正案及相关说明文件已经由全体合伙人书面确认，该等签署行为符合相关法律法规规定及当时有效的合伙协议约定。因此，合伙协议的历次修订及相关说明具有法律效力。

## 问题 9：关于其他

### 问题 9.1

根据问询回复，1) 发行人以柏拉阿图、席志坚等主体的部分专利申请与发行人存在研发思路和作用机制相似、利用的原型药物以及适应症相同等情形，系席志坚在发行人工作期间的职务发明为由提起诉讼，目前正在二审诉讼中；2) 在审核期间，柏拉阿图亦就相关事项起诉发行人侵害商业秘密纠纷、恶意提起知识产权诉讼。

请发行人说明：(1)结合席志坚在凯华公司、发行人的历史持股和任职情况、对相关管线引进和研发发挥的具体作用，梳理前述诉讼案件的完整事实；(2)柏拉阿图等主体是否获得发行人相同或相似技术、药物授权，出现研发思路和作用机制相似、利用的原型药物以及适应症相同等情形的原因；如否，请发行人进一步分析发行人药物机制和核心技术是否具有先进性；(3)充分论证涉诉案件对发行人知识产权体系、产品研发上市以及未来商业化权益的潜在不利影响和最大风险敞口；(4)请实际控制人补充保障发行人利益的相关措施。

请发行人：在招股说明书中披露前述案件的最新进展情况，并根据实际情况简要分析对发行人的潜在风险。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

(一)结合席志坚在凯华公司、发行人的历史持股和任职情况、对相关管线引进和研发发挥的具体作用，梳理前述诉讼案件的完整事实

#### 1、席志坚在凯华公司、发行人的历史持股和任职情况

##### (1) 历史持股情况

##### 1) 席志坚在凯华公司的历史持股情况

2011年6月，凯华公司向席志坚发行171.1112万股普通股，席志坚成为凯华公司股东。2013年1月，席志坚将其持有的凯华公司171.1112万股普通股转让给Morningside Venture，不再持有凯华公司股份。

## 2) 席志坚在发行人的历史持股情况

截至本问询回复出具日，席志坚未曾直接或间接持有过发行人的股份。

### (2) 历史任职情况

截至本问询回复出具日，席志坚在凯华公司、发行人的历史任职情况如下：

任职单位	任职时间	任职职位	主要工作内容
凯华公司	2011年6月至2012年12月	董事	负责凯华公司的总体运营及管理
	2011年3月至2012年8月； 2015年5月至2016年12月	首席执行官（CEO）	负责凯华公司的对外商务拓展及产品引进
发行人	2015年5月至2016年12月	首席商务官	负责发行人的对外商务拓展及产品引进

## 2、对相关管线引进和研发发挥的具体作用

席志坚对凯华公司及发行人引进相关管线发挥了作用，但未对发行人研发相关管线发挥作用，具体如下：

### (1) 甲磺酸帕拉德福韦片、注射用 MB07133、富马酸海普诺福韦片

在发行人收购凯华公司前，席志坚曾负责凯华公司的对外商务拓展及产品引进，促成凯华公司与 LGND 签署相关许可协议，使得凯华公司获得 LGND 关于 HepDirect 技术及帕拉德福韦、MB07133 相关专利/专有技术在中国（含香港、澳门、台湾）区域内的独占许可使用权。

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，不断提高、改进 HepDirect 技术，逐步形成并建立了肝靶向创新药物研发平台。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片的开发。

2015年5月，席志坚入职发行人担任首席商务官。基于席志坚在凯华公司上述研发管线引进环节中发挥的作用，以及其履行发行人首席商务官职责所需，其知晓发行人甲磺酸帕拉德福韦片、注射用 MB07133 及富马酸海普诺福韦片的研发进度及部分研发信息，但并未参与前述管线的研发工作。

### (2) CE-磷苯妥英钠注射液

席志坚入职发行人并担任首席商务官后，负责发行人的对外商务拓展及产品

引进，协助发行人就引进 CE-磷苯妥英钠注射液与 Sedor 进行前期接洽。在席志坚于 2016 年 12 月离职后，其不再参与该项目的引进工作。

### 3、柏拉阿图的基本情况

经检索国家企业信用信息公示系统网站，截至本问询回复出具日，柏拉阿图的基本信息如下：

公司名称	浙江柏拉阿图医药科技有限公司
注册资本	673.840000万人民币
成立日期	2010年08月20日
住所	浙江省衢州市柯城区世纪大道889号1幢301室、302室
经营范围	医药技术、生物技术研发、技术咨询、成果转让；氟化学品的研发及技术转让服务；化工原料及产品（不含危险化学品及易制毒化学品）销售。

经检索网络公开信息，柏拉阿图主要业务方向是抗病毒药物和糖皮质激素药物的研发。截至本问询回复出具日，柏拉阿图及其子公司在研产品包括乙肝适应症及过敏性鼻炎、哮喘和皮炎适应症产品。其中柏拉阿图共有两项药品的临床试验申请并已获得许可，分别为 PA1010 片及 PA3670 片，适应症均为慢性乙型肝炎；柏拉阿图持股 60%的子公司安徽柏拉阿图医药科技有限公司共有两项药品的临床试验申请并已获得许可，分别为 PA9159 吸入气雾剂及 PA9159 鼻喷雾剂，适应症分别为哮喘及过敏性鼻炎。

经检索企查查网站，截至本问询回复出具日，席志坚直接持有柏拉阿图 17.8084%的股权，并担任柏拉阿图董事长、总经理，为柏拉阿图法定代表人。

#### 4、相关诉讼案件完整事实及最新进展

截至本问询回复出具日，发行人与柏拉阿图、杭州国谋、席志坚的知识产权相关诉讼共 9 起，具体情况如下：

序号	原告	被告	案由	案件情况	最新进展
1-5	发行人	柏拉阿图、席志坚	专利申请权权属纠纷	2020 年 1 月 22 日，发行人向杭州市中级人民法院提起诉讼，请求判令：（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）申请号 201711408942.3、201711407838.2、201711408937.2、201710254377.3、201710254376.9 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项专利的专利申请权/专利权转让给发行人；（3）二被告承担本案全部诉讼费用、财产保全费用及与本案有关的其他费用。	2021 年 2 月及 3 月，杭州市中级人民法院作出一审判决，驳回发行人的全部诉讼请求；2022 年 9 月，最高人民法院作出二审判决，驳回发行人上诉，维持原判
6	发行人	杭州国谋、席志坚	专利申请权权属纠纷	2020 年 1 月 22 日，发行人向杭州市中级人民法院提起诉讼，请求判令：（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）申请号为 2201711408931.5 的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）二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。	2021 年 3 月，杭州市中级人民法院作出一审判决，驳回发行人的全部诉讼请求；2022 年 9 月，最高人民法院作出二审判决，驳回发行人上诉，维持原判
7	席志坚、柏拉阿图	发行人	恶意提起知识产权诉讼损害责任纠纷	2021 年 4 月 13 日，原告向杭州市中级人民法院提起本案诉讼，请求判令：（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 3,125.36 万元。	2021 年 9 月 2 日，杭州市中级人民法院作出裁定，准许原告撤诉
8	柏拉阿图	发行人	恶意提起知识产权诉讼损害责任纠纷	2021 年 12 月 24 日，原告向杭州市中级人民法院提起本案诉讼，请求判令：（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”。	2022 年 5 月 11 日，杭州市中级人民法院作出裁定，准许原告撤诉
9	柏拉阿图	发行人	侵害商业秘密纠纷	2022 年 1 月 25 日，原告向西安市中级人民法院提起本案诉讼，请求判令：（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被告商业秘密，不得披露、使用或者允许他人使用原告的	2022 年 9 月 7 日，西安市中级人民法院作出（2022）陕 01 知民初 99 号民事判

序号	原告	被告	案由	案件情况	最新进展
				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。	判决书，判决驳回柏拉阿图的全部诉讼请求； 一审法院已向发行人送达柏拉阿图就本案提交的上诉状

发行人所涉各项诉讼案件的完整事实及最新进展如下：

**(1) 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、原告发行人与被告杭州国谋、席志坚的一起专利申请权权属纠纷**

在发行人收购凯华公司前，席志坚曾负责凯华公司的对外商务拓展及产品引进，促成凯华公司与 LGND 签署相关许可协议，约定 LGND 将 HepDirect 技术及帕拉德福韦、MB07133 相关专利/专有技术在中国（含香港、澳门、台湾）区域内的独占许可使用权授予凯华公司及其关联公司。

2014 年 9 月，发行人与 Morningside Venture 签署《关于 Chiva Pharmaceuticals, Inc. 股权转让的框架协议》，约定发行人向 Morningside Venture 收购凯华公司的股权。2015 年 3 月，发行人与 Morningside Venture 签订《股权转让合同》，并于 2015 年 8 月完成凯华公司收购工作。

2015 年 5 月，在发行人收购凯华公司的背景下，基于席志坚曾担任凯华公司首席执行官的工作经验，以及公司对外商务拓展及产品引进方面高层次人才的需求，发行人与席志坚签订《劳动合同书》，聘请席志坚担任发行人的首席商务官。席志坚入职时，发行人已知悉其为柏拉阿图的股东，但考虑到未来潜在的产品引进及合作机会，发行人与席志坚协商并签署《补充协议》，约定认可席志坚为柏拉阿图股东，席志坚应将主要工作精力放在发行人的工作上，并及时向发行人披露其利用自身资源开发的抗病毒（抗乙肝、抗丙肝及肝靶向类）、抗代谢疾病及抗癌创新药项目，发行人对此类项目享有优先购买权，席志坚在发行人履职期间，通过各种途径获取的各类信息，若需要为柏拉阿图使用，需事先汇报并征得发行人书面同意。同时，为保障发行人自身的知识产权和技术秘密，发行人与席志坚签署了《关于商业秘密、知识产权、无利益冲突、竞业限制的协议》，约定席志坚在职期间（包括工作时间和非工作时间）执行发行人任务或主要利用发行人的物质技术条件所完成的职务发明，或者离职一年之内作出的与其在发行人的工作有关的发明创造，其专利权和技术秘密属发行人所有。席志坚的《职位说明书》载明，其岗位概要为主持发行人的对外商务拓展及产品引进工作，并兼任凯华公司的首席执行官。

2017 年 3 月，发行人和席志坚签订《劳动合同解除协议》，约定双方于 2016

年 12 月 31 日起解除劳动合同，席志坚离开发行人后不得泄露和使用发行人的商业秘密，严格执行双方签订的《关于商业秘密、知识产权、无利益冲突、竞业限制的协议》。

2019 年底，发行人在专利检索过程中发现，席志坚从发行人处离职后，以其作为发明人之一，并以柏拉阿图、杭州国谋（系柏拉阿图全资子公司）作为申请人申请了涉案专利，且专利申请均于席志坚离职后一年内提出，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，遂于 2020 年 1 月 22 日在杭州市中级人民法院提起上述诉讼，请求判令涉案专利/专利申请属于席志坚在发行人工作期间的职务发明，应归发行人所有。

被告主张：①在席志坚担任发行人首席商务官前，柏拉阿图已经完成涉案专利技术研发，且柏拉阿图系利用自身物质条件完成涉案专利技术方案，杭州国谋系从柏拉阿图受让取得涉案专利；②席志坚在发行人任职期间的实际工作内容仅涉及商务拓展及产品引进，且引进的药物均与涉案专利技术方案无关；③席志坚在与发行人签订劳动合同之前已经明确告知经营柏拉阿图并开展涉案专利技术研发，因此，涉案专利/专利申请权不属于席志坚在发行人工作期间的职务发明。

杭州市中级人民法院分别于 2021 年 2 月及 3 月作出上述案件一审判决，认为，席志坚在发行人处担任首席商务官，劳动合同、岗位说明书中涉及的项目均为商务洽谈、技术引进相关的内容，与涉案专利的研发无关，发行人提交的证据尚不足以证明席志坚的本职工作包括研发涉案专利、涉案专利系席志坚在本职工作中完成，或属于主要是利用发行人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，遂判决驳回发行人的全部诉讼请求。其后，发行人就上述案件向最高人民法院提起上诉。

最高人民法院于 2022 年 9 月作出上述案件二审判决，认为：（1）根据在案证据，席志坚就职发行人期间，任职岗位为首席商务官，工作职责为商务拓展和产品引进等，并未涉及技术研发。发行人关于涉案申请系与席志坚在发行人承担的本职工作或者发行人分配的任务有关的发明创造的主张，缺乏事实依据；（2）发行人所称的席志坚主要利用的发行人物质技术条件指向的均为“替诺福韦等核苷类药物可以合成肝靶向药物”这一研发思路，而公开日为 2009 年 7 月 8 日、

申请人为廖国超、名称为“肝靶向抗病毒前体药物环状磷酸酯及其应用”的专利申请说明书已明确公开“替诺福韦等核苷类药物可以合成疗效高、毒性低的肝靶向药物”这一研发思路，故发行人所主张的物质技术条件属于该领域已公开的现有技术，并非其独自掌握的“不对外公开的技术资料”，遂判决驳回发行人上诉，维持原判，该等判决均为终审判决。

## **(2) 原告柏拉阿图等主体与被告发行人的恶意提起知识产权诉讼损害责任纠纷**

### **①柏拉阿图、席志坚第一次起诉发行人恶意提起知识产权诉讼**

2020年1月，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。

柏拉阿图、席志坚认为发行人行为构成恶意提起知识产权诉讼，遂于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诉讼，案号为（2021）浙01知民初385号。

其后，柏拉阿图、席志坚申请撤诉，杭州市中级人民法院于2021年9月2日裁定准许席志坚、柏拉阿图撤诉。就该次诉讼，发行人未曾与柏拉阿图、席志坚就其撤诉行为达成任何书面或口头的协议或安排。

### **②柏拉阿图第二次起诉发行人恶意提起知识产权诉讼**

2021年12月，柏拉阿图第二次以发行人提起（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，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诉讼，案号为（2022）浙01知民初78号。

其后，柏拉阿图申请撤诉，杭州市中级人民法院遂于2022年5月11日裁定准许柏拉阿图撤诉。就该次诉讼，发行人未曾与柏拉阿图就其撤诉行为达成任何书面或口头的协议或安排。

### (3) 原告柏拉阿图与被告发行人的侵害商业秘密纠纷

2022年1月，柏拉阿图在西安市中级人民法院对发行人提起侵害商业秘密纠纷诉讼。

#### ①柏拉阿图起诉状的主要内容

柏拉阿图是从事新药研发的高新技术企业，自主研发肝靶向技术相关抗乙肝、丙肝、肝癌新药技术。席志坚于2014年5月20日创办柏拉阿图并持续担任其高管职务。根据席志坚与柏拉阿图签署的劳动合同，席志坚应当对柏拉阿图商业秘密履行保密义务，柏拉阿图已对其商业秘密采取了保密措施。

发行人从事仿制药和创新药研发，聚焦于慢性乙肝、肝癌等疾病领域。在席志坚任职于柏拉阿图期间，发行人在明知席志坚在柏拉阿图从事肝靶向药物研发的情况下，聘请席志坚担任首席商务官，负责商务拓展及新药项目引进工作，到任时间为2015年5月1日。发行人要求席志坚应将主要工作精力放在发行人的工作上，并及时披露利用自身资源开发的抗病毒（抗乙肝、丙肝及肝靶向类）、抗代谢疾病及抗癌创新药项目。

在发行人任职期间，席志坚向发行人披露了柏拉阿图的商业秘密，其中包括未公开的专利（丙型肝炎病毒抑制剂及应用）及多个项目（CH0005、CH0110、CH0223、CH0006）研发信息，涉及柏拉阿图肝靶向技术抗乙肝、丙肝、肝癌新药。具体而言，CH0005是使用肝靶向技术的抗乙肝新药，将活性药物成分替诺福韦集中输送到肝脏，从而提高药物有效性同时降低人体的肾毒性和骨毒性。CH0110是使用肝靶向技术的抗丙肝新药，能够将活性药物成分索氟布韦集中输送到肝脏，从而提高药物有效性并降低全身副反应。CH0223是抗丙肝NS5A蛋白抑制剂的一类新药。CH0006是抗肝细胞癌一类新药，使用肝靶向技术将活性药物吉西他滨集中输送到肝脏从而提高疗效，并降低对人体其他器官如肾脏、骨髓的毒性。柏拉阿图诉称发行人将前述商业秘密应用于富马酸海普诺福韦片项目。

柏拉阿图请求法院判令：1) 发行人立即停止侵犯柏拉阿图商业秘密的行为，即立即删除以不正当手段窃取的柏拉阿图商业秘密，不得披露、使用或者允许他人使用柏拉阿图的商业秘密；2) 发行人赔偿柏拉阿图经济损失500万元；3) 发行人承担柏拉阿图合理支出30万元；4) 发行人承担该案的全部诉讼费用。

## ②一审法院判决书的主要内容

西安市中级人民法院于 2022 年 9 月 7 日作出本案一审判决，判决书载明，柏拉阿图起诉提出，席志坚在发行人任职期间，向发行人披露了大量柏拉阿图的商业秘密，包括未公开的专利（丙型肝炎病毒抑制剂及应用）及多个项目（CH0005、CH0110、CH0223、CH0006）研发信息，但并未明确所称技术信息的具体内容。在经法庭询问后，柏拉阿图仅将该技术秘密笼统地确定为“项目申报书中载明的上述两类技术信息”。其所提供的项目申报书等有效证据资料中，没能反映丙型肝炎病毒抑制剂及应用专利、CH0005、CH0110、CH0223、CH0006 具体信息，亦无关于上述项目明确具体的实质性内容。

法院认为，符合条件的技术信息和经营信息才可以成为商业秘密，采取了不正当的手段获取、披露、使用或者允许他人使用商业秘密才能认定为侵犯商业秘密的行为。本案中，第一，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；第二，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。柏拉阿图主张发行人侵害商业秘密证据不足，理由不充分，遂判决驳回柏拉阿图的全部诉讼请求。

截至本问询回复出具日，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。

（二）柏拉阿图等主体是否获得发行人相同或相似技术、药物授权，出现研发思路和作用机制相似、利用的原型药物以及适应症相同等情形的原因；如否，请发行人进一步分析发行人药物机制和核心技术是否具有先进性

### 1、柏拉阿图等主体未获得发行人相同或相似技术、药物授权

根据凯华公司与 LGND 签署的《经修改和重述的许可协议》等文件，凯华公司及其关联公司获得了 LGND 关于 HepDirect 技术及帕拉德福韦、MB07133 相关专利/专有技术在中国（含香港、澳门、台湾）区域内的独占许可使用权。

截至本问询回复出具日，发行人及凯华公司未收到 LGND 在中国（含香港、澳门、台湾）区域内为柏拉阿图、杭州国谋等主体提供前述专利/专有技术授权许可的通知。

综上，柏拉阿图、杭州国谋等主体未就 HepDirect 技术及帕拉德福韦、MB07133 相关专利/专有技术从 LGND 处获得相同或相似技术、药物授权。

## 2、柏拉阿图、杭州国谋等主体出现研发思路和作用机制相似、利用的原型药物以及适应症相同等情形的原因

在发行人收购凯华公司前，席志坚曾负责凯华公司的对外商务拓展及产品引进，促成凯华公司与 LGND 签署了相关许可协议，使得凯华公司获得 LGND 关于 HepDirect 技术及帕拉德福韦、MB07133 相关专利/专有技术在中国（含香港、澳门、台湾）区域内的独占许可使用权。基于席志坚在凯华公司引进涉案研发管线环节中发挥的作用，以及其履行发行人首席商务官职责所需，其知晓发行人甲磺酸帕拉德福韦片、富马酸海普诺福韦片及注射用 MB07133 的研发进度及部分研发信息。

柏拉阿图、杭州国谋等主体申请的相关涉案专利采取的研发思路均是模仿发行人已开发的相关肝靶向药物用到的 HepDirect 肝靶向技术，具体情况如下：①对于肝靶向官能团结构部分，其差异仅是在发行人 HepDirect 技术肝靶向官能团中的苯环上增加了一个氟原子；②对于原型药物部分，其 PA1010 采用和发行人富马酸海普诺福韦片相同的原型药物替诺福韦。因此，前述专利涉及的化合物作用机制与适应症和发行人研究并推进的肝靶向药物是相似的。

发行人认为，柏拉阿图、杭州国谋等主体基于席志坚了解到的上述研发信息，在席志坚从发行人处离职后的一年内，以席志坚其作为发明人之一，并以柏拉阿图、杭州国谋作为申请人申请了与发行人相关许可专利和核心项目类似的涉案专利。

## 3、发行人药物机制和核心技术是否具有先进性

### （1）药物机制和核心技术在肝病领域的药物研发具有先进性

发行人的肝靶向抗乙肝病毒药物机制主要系通过特定官能团形成的肝靶向特异化合物通式及多个潜在成药的化合物可以在肝脏中特异性高表达的

CYP3A4 酶代谢生成活性代谢产物，进而抑制乙肝病毒 DNA 聚合酶，终止乙肝病毒 DNA 链的延长，发挥干扰乙肝病毒 DNA 合成的作用，阻止病毒持续复制。通过 CYP3A4 酶代谢形成肝靶向性已有多个公开的科研文章论述其先进性，HepDirect 技术的优势在于靶向官能团和潜在成药化合物的选择，通过特定靶向官能团形成的肝靶向特异化合物可以在体内稳定代谢，具有更好地靶向性及潜在的长效性价值。另一方面，发行人开发的肝靶向创新药物技术平台在稳定化合物的基础上通过独有的工艺技术，降低了杂质含量，提高了安全性，增加产品收率及纯度，有效降低了成本，从而大幅度提升了化合物的可及性及商业化价值。发行人 HepDirect 技术及/或利用该技术开发的药物先进性具体体现参见首轮问询回复“问题 3：关于核心技术先进性”及本轮问询回复“问题 3：关于持续研发能力”的内容。

席志坚开发的肝靶向药物 PA1010 与发行人的富马酸海普诺福韦片具有相同的原型药物，差异点主要体现在肝靶向官能团中的苯环上增加了一个氟原子，根据席志坚申请的 CN201710254377.3 专利显示 PA1010 的主要优势在于提高了肝递送化合物被人肝微粒体活化的速率，存在于体内较不稳定的风险。而发行人的富马酸海普诺福韦片则具有更好半衰期从而提升产品的长效抑制效果，两者具有一定的差异性。

因此，发行人的药物机制先进性主要体现在靶向官能团和原型药物的选择，甲磺酸帕拉德福韦片相较于 TAF 和 TMF 具有更明确的肝靶向作用机理，因此与药物相关的不良事件，甲磺酸帕拉德福韦片显著低于 TDF，富马酸海普诺福韦相较于 PA1010，在体内具有很好的稳定性，能够缓慢代谢、持久起效，更具成药性。肝靶向创新药物研发平台的先进性还体现在受专利保护的关键手性中间体合成工艺、经济成熟的商业化工艺等核心技术，这些确保了发行人肝靶向药物的可及性和市场竞争力。

## **(2) 与柏拉阿图等主体的专利申请权权属纠纷不会影响发行人产品研发进度和产品价值**

经查询国家药品监督管理局药品审评中心网站及药智网等公开临床数据库检索，截至本问询回复出具日，在与发行人管线产品有相同适应症或相似技术的产品中，一个为柏拉阿图根据涉案专利“肝递送抗病毒前体药物核苷环磷酸酯化

合物及应用”（专利申请号：201710254377.3）申请的 PA1010 于 2020 年 3 月获得 I 期临床试验批准；另一个为柏拉阿图研发的 2.1 类乙肝药新药 PA3670 片的临床试验申请于 2022 年 9 月获得默示许可。根据网络公开信息，PA3670 片是恩替卡韦的前药，在体内肝组织中经代谢酶活化为恩替卡韦，适应症为慢性乙型肝炎的治疗，暂无法确认 PA3670 片是否为采用涉案专利/专利申请权研发出的产品。

除以上两个产品外，未检索到其他以柏拉阿图、杭州国谋名义提出的，与发行人管线产品有相同适应症或相似技术的产品（如有）的临床试验申请获得批准或默示许可，根据公司现有临床进度谨慎推测，公司核心产品上市时，柏拉阿图、杭州国谋等主体开发的产品（如有）均未上市，且该等产品如推进至注册性临床试验阶段，可能需要和公司已上市产品做头对头对照试验，具有较高的难度。因此，发行人与柏拉阿图、杭州国谋等主体的专利申请权权属纠纷不会影响发行人产品的研发进度和研发价值。

### **（三）涉诉案件对发行人知识产权体系、产品研发上市以及未来商业化权益的潜在不利影响和最大风险敞口**

涉诉案件对发行人知识产权体系、产品研发上市以及未来商业化权益的具体影响如下：

#### **1、发行人与柏拉阿图、席志坚的五起专利申请权权属纠纷，以及发行人与杭州国谋、席志坚的一起专利申请权权属纠纷**

##### **（1）对发行人知识产权体系的潜在不利影响和最大风险敞口**

根据北京邦信阳专利商标代理有限公司分别于 2020 年 3 月、2021 年 5 月出具的《专利尽职调查报告》，发行人已就相关涉案管线建立了知识产权体系，包括：①取得关于甲磺酸帕拉德福韦药品化合物结构、化合物晶型、药物制剂、制备方法、制药用途、检测方法的专利或专利独占许可使用权；②取得关于 MB01733 药品化合物结构、药物组合物和药物制剂、制备方法、制药用途的专利或专利独占许可使用权；③取得关于海普诺福韦药品化合物及其制备方法、盐型、晶型、药品中特异性杂质及其合成、控制、检测方法的专利或专利独占许可使用权。发行人关于甲磺酸帕拉德福韦片、注射用 MB07133、富马酸海普诺福韦片的专利布局基本可以覆盖当前需要保护的技术方案。

根据《专利尽职调查报告》，一方面，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所涉有效专利总体比较稳定；另一方面，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所涉有效专利不存在侵犯涉诉乙肝及肝癌适应症相关专利/专利申请权权利的风险。同时，就涉诉丙肝适应症专利申请权而言，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。

因此，发行人在上述案件中败诉后，虽无法基于职务发明的主张取得涉案专利/专利申请权，但不会对发行人关于注射用 MB07133、甲磺酸帕拉德福韦片、富马酸海普诺福韦片的知识产权体系产生潜在不利影响。

### **(2) 对发行人产品研发上市的潜在不利影响**

首先，《专利尽职调查报告》中分析的发行人注射用 MB07133、甲磺酸帕拉德福韦片和富马酸海普诺福韦片所涉有效专利申请时间均早于涉诉专利/专利申请权，不存在前述有效专利侵犯涉诉乙肝及肝癌适应症相关专利/专利申请权权利的风险。其次，药品是否能够获批上市取决于其安全性、有效性，申请专利目的在于保护药品上市后的市场独占权益。最后，发行人关于甲磺酸帕拉德福韦片、注射用 MB07133、富马酸海普诺福韦片的专利布局基本可以覆盖当前需要保护的技术方案，能够保证发行人在产品研发上市方面保持稳定。

因此，发行人在上述案件中败诉后，不会对发行人注射用 MB07133、甲磺酸帕拉德福韦片、富马酸海普诺福韦片产品的研发上市产生潜在不利影响。

### **(3) 对发行人未来商业化权益的潜在不利影响和最大风险敞口**

若涉案专利/专利申请权研发出的产品（如有）上市，可能加剧相关适应症产品的市场竞争，影响发行人对应产品所占市场份额，从而对发行人相关产品的未来商业化权益造成潜在不利影响，但总体影响较小，原因如下：

#### **① 发行人相关产品的研发进度均领先于柏拉阿图和杭州国谋相关专利涉及的产品**

根据新药研发的一般规律，对药物活性成分进行改造、替换需要较长时间重新评估可能增加的毒副作用，经评估确定其安全性后，才可能获批上市及销售。截至本问询回复出具日，发行人相关产品研发进度均领先于柏拉阿图、杭州国谋

相关专利涉及的产品，具体进度对比如下：

发行人产品	发行人研发进度	柏拉阿图/杭州国谋研发进度
甲磺酸帕拉德福韦片	2022年7月完成III期临床试验的核心临床阶段	未检索到以柏拉阿图/杭州国谋名义提出的，且与甲磺酸帕拉德福韦片利用的原型药物相同的涉案专利/专利申请权研发出的产品（如有）的临床试验申请获得批准或默示许可
富马酸海普诺福韦片	2022年11月取得Ic/IIb期临床试验伦理批件，已进入Ic/IIb期临床试验	除PA1010于2020年3月获得I期临床试验批准外，未检索到其他以柏拉阿图/杭州国谋名义提出的，且采用与富马酸海普诺福韦片相关的涉案专利/专利申请权研发出的产品（如有）的临床试验申请获得批准或默示许可
注射用MB07133	①单药于2020年3月取得II期临床试验伦理批件，已进入II期第二阶段临床试验 ②与信迪利单抗注射液联合用药于2022年1月取得I/IIa期临床试验伦理批件，已进入I/IIa期临床试验	未检索到以柏拉阿图/杭州国谋名义提出的，且采用与注射用MB07133相关的涉案专利/专利申请权研发出的产品（如有）的临床试验申请获得批准或默示许可

此外，经检索国家药监局药品审评中心网站及药智网网站，柏拉阿图研发的PA3670片的临床试验申请于2022年9月获得默示许可。根据网络公开信息，PA3670片是恩替卡韦的前药，在体内肝组织中经代谢酶活化为恩替卡韦，适应症为慢性乙型肝炎的治疗，暂无法确认PA3670片是否为采用涉案专利/专利申请权研发出的产品。

## ②发行人采用的 HepDirect 技术已经过长期试验验证

HepDirect 技术采用的肝靶向官能团已经过长时间体内动物试验、人体试验，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；注射用 MB07133 单药已进入 II 期第二阶段临床试验阶段，与信迪利单抗注射液联合用药已进入 I/IIa 期临床试验阶段；富马酸海普诺福韦片已进入 Ic/IIb 期临床试验阶段，试验结果显示相关产品具有良好的安全性和有效性。柏拉阿图、杭州国谋涉案专利/专利申请权在 HepDirect 技术相关原研药物结构中肝靶向官能团的苯环上增加氟原子修饰，根据新药研发的一般规律，需要较长时间重新评估前述修饰和改造可能增加的毒副作用，在评估完成前，其安全性处于不确定状态。

### ③发行人采用 HepDirect 技术开发的抗乙肝新药符合以临床价值为导向的抗乙肝药物研发指导原则

HepDirect 技术的核心是增加改构药物在人体血液中的稳定性，并在肝脏中被代谢。涉案专利/专利申请权的实施例载明增加氟原子后，药物在体外的活化加快、代谢出活性成分的速率加快。一方面，活化加快意味着其不稳定性风险相应增加；另一方面，药物代谢出活性成分并非越快越好，合适的代谢速率才能保证药物发挥更大的疗效。目前乙肝无法根治，抗乙肝药物需要长期服用，增加药物持久疗效以有效降低抗乙肝药物耐药性和副作用。发行人富马酸海普诺福韦片的研发方向是降低代谢速率，持续释放活性物质，更持久、更安全的达到疗效，该研发符合以临床价值为导向的抗乙肝药物研发指导原则。

综上所述，发行人在上述案件中败诉后，虽无法基于职务发明的主张取得涉案专利/专利申请权，但不会对发行人关于注射用 MB07133、甲磺酸帕拉德福韦片、富马酸海普诺福韦片的知识产权体系产生潜在不利影响。发行人在上述案件中败诉后，不会对发行人注射用 MB07133、甲磺酸帕拉德福韦片、富马酸海普诺福韦片产品的研发上市产生潜在不利影响。若涉案专利/专利申请权研发出的产品（如有）上市，可能加剧相关适应症产品的市场竞争，影响发行人对应产品所占市场份额，从而对发行人相关产品的未来商业化权益造成潜在不利影响，但总体影响较小。

## 2、柏拉阿图与发行人的侵害商业秘密纠纷

根据北京市京师（西安）律师事务所出具的《关于浙江柏拉阿图医药科技有限公司与西安新通药物研究股份有限公司商业秘密纠纷法律意见书》，商业秘密有技术信息秘密及经营信息秘密两大类，根据柏拉阿图起诉状可知，柏拉阿图主张发行人侵犯其技术信息秘密，其在起诉时应当明确其技术秘密的具体保护范围，确定秘密信息的具体内容，而柏拉阿图在起诉状中对相关项目及专利仅进行概括性介绍，并未对其相关项目及专利的商业秘密保护范围进行明确界定；此外，柏拉阿图提交的起诉状及证据资料中对其所称商业秘密的介绍均为通识性描述及行业一般性常识，不具有秘密性和商业性。

西安市中级人民法院已于 2022 年 9 月 7 日作出本案一审民事判决书，认为

柏拉阿图主张发行人侵害商业秘密证据不足，理由不充分，判决驳回柏拉阿图全部诉讼请求，发行人已取得本案一审胜诉。

按照最坏结果原则预计，如发行人在本案二审程序中败诉，不会对发行人核心管线的知识产权体系和产品研发上市产生重大不利影响，具体原因如下：

### **(1) 不会对发行人富马酸海普诺福韦片的产品研发上市造成重大不利影响**

#### **① 发行人富马酸海普诺福韦片的重要研发阶段早于席志坚入职发行人时间**

首先，发行人于 2013 年 2 月立项研究富马酸海普诺福韦片项目，于 2013 年 7 月自主申请了晶型专利“替诺福韦前药（HTS）新晶体”（专利号：ZL201310283713.9），并于 2015 年 9 月获得专利授权；其次，发行人的富马酸海普诺福韦片项目于 2014 年至 2015 年开展了体内关键药效学试验，并获得了关键实验数据；最后，2015 年 3 月，发行人与 Morningside Venture 签署《股权转让合同》，收购凯华公司 100% 股权，从而取得了富马酸海普诺福韦片化合物专利 ZL00807173.X 和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 在中国（包括香港、澳门及台湾）区域内的独占许可使用权。

柏拉阿图在起诉状中主张，席志坚系在发行人处任职期间向发行人披露了柏拉阿图的商业秘密，而席志坚于 2015 年 5 月入职发行人，柏拉阿图于 2017 年 5 月申请案涉专利丙型肝炎病毒抑制剂及应用（专利申请号：2017103587904）。

因此，发行人富马酸海普诺福韦片所涉立项、自主专利申请、关键药效学试验及获得相关专利及专有技术授权许可等重要研发阶段均早于席志坚入职发行人时间，即柏拉阿图主张席志坚向发行人披露案涉商业秘密的最早时间。

#### **② 发行人富马酸海普诺福韦片的知识产权体系完备**

如上文关于专利申请权权属纠纷对发行人知识产权体系的潜在不利影响和最大风险敞口部分所述，发行人已就富马酸海普诺福韦片建立了知识产权体系，基本可以覆盖当前需要保护的技术方案，所涉有效专利总体比较稳定。同时，LGND 仅将 HepDirect 技术在中国（包括香港、澳门及台湾）区域内的独占许可使用权授予凯华公司及其关联公司。因此，发行人富马酸海普诺福韦片的知识产权体系完备。

### ③发行人富马酸海普诺福韦片不存在侵权风险

一方面，发行人关于富马酸海普诺福韦片自主申请的晶型专利“替诺福韦前药（HTS）新晶体”（专利号：ZL201310283713.9），以及获得授权许可的有效专利的申请时间均早于柏拉阿图申请的丙型肝炎病毒抑制剂及应用（专利申请号：2017103587904）；另一方面，根据柏拉阿图涉案专利的专利说明书分析，其药物靶点、作用机制、化合物结构及适应症等药物技术信息均不涉及发行人富马酸海普诺福韦片。因此，富马酸海普诺福韦片不存在侵犯前述专利权利的风险。

#### （2）不会对发行人其他核心管线的知识产权体系和研发上市产生不利影响

虽然柏拉阿图仅诉称发行人将案涉商业秘密应用于富马酸海普诺福韦片项目，但是，出于谨慎性考虑，根据柏拉阿图对于案涉商业秘密内容的说明进行分析，本案不会对发行人其他核心管线的知识产权体系和研发上市产生不利影响，具体原因如下：

柏拉阿图所称商业秘密名称	柏拉阿图所称商业秘密内容	不会产生不利影响的原因
丙型肝炎病毒抑制剂及应用（专利申请号：2017103587904）	根据专利说明书，该专利公开了可用作丙型肝炎病毒抑制剂的化合物，或其光学异构体、药学上可接受的盐、水合物或溶剂化物，可用于治疗丙型肝炎病毒感染或丙型肝炎疾病，也可做丙型肝炎病毒非结构5A（NS5A）蛋白抑制剂。	根据专利说明书，其药物靶点、作用机制、化合物结构及适应症等药物技术信息均不涉及发行人核心技术和核心管线。
CH0110	该项目是一种使用肝靶向技术的抗丙肝新药，能够将活性药物成分索氟布韦集中输送到肝脏，从而提高药物有效性并降低全身副反应。除此之外，柏拉阿图未对其具体内容作出进一步说明。	①该项目利用的原型药物为索氟布韦，不涉及发行人核心管线利用的原型药物，且该原型药物已经上市，不涉及技术秘密。 ②发行人获得授权许可的HepDirect技术所涉专利“新的含磷前药”（专利号：ZL00807173.X）已于2002年公开，远早于席志坚入职发行人时间，且柏拉阿图未说明该项目所涉肝靶向技术的具体类型。
CH0223	该项目是一种抗丙肝NS5A蛋白抑制剂的一类新药。除此之外，柏拉阿图未对其具体内容作出进一步说明。	根据左述信息，该项目的药物靶点、作用机制及适应症等药物技术信息均不涉及发行人核心技术和核心管线。
CH0006	该项目是一种抗肝细胞癌一类新药，使用肝靶向技术将活性药物吉西他滨集中输送到肝脏从而提高疗效，并降低对人体其他	①该项目利用的原型药物为吉西他滨，不涉及发行人核心管线利用的原型药物，且该原型药物已经上市，不涉及技术秘密。

柏拉阿图所称商业秘密名称	柏拉阿图所称商业秘密内容	不会产生不利影响的原因
	器官如肾脏、骨髓的毒性。除此之外，柏拉阿图未对其具体内容作出进一步说明。	②发行人获得授权许可的HepDirect技术所涉专利“新的含磷前药”（专利号：ZL00807173.X）已于2002年公开，远早于席志坚入职发行人时间，且柏拉阿图未说明该项目所涉肝靶向技术的具体类型。

除上表分析内容外，如上文关于专利申请权属纠纷对发行人知识产权体系、产品研发上市的潜在不利影响和最大风险敞口部分所述，发行人甲磺酸帕拉德福韦片、注射用 MB07133 所涉有效专利总体比较稳定，专利布局基本可以覆盖当前需要保护的技术方案，能够保证发行人在产品研发上市方面保持稳定。若发行人在本案中败诉，不会对发行人其他核心管线的知识产权体系和研发上市产生不利影响。

### （3）发行人核心管线不涉及丙肝适应症产品

就适应症而言，涉案商业秘密中，丙型肝炎病毒抑制剂及应用、CH0110 及 CH0223 的适应症为丙肝，发行人的核心管线为乙肝及肝癌适应症产品，无丙肝适应症产品，亦无丙肝适应症产品的研发计划。因此，不会对发行人核心管线产生不利影响。

### （4）发行人控股股东、实际控制人已出具损失赔偿承诺

柏拉阿图在本案中主张经济损失 500 万元及合理支出 30 万元，对此，发行人控股股东、实际控制人张登科先生已出具承诺函，承诺如发行人在本案中败诉（包括一审、二审、再审），经司法机关生效裁判文书认定发行人需承担赔偿责任的，其将全额赔偿发行人因此受到的损失。

综上，西安市中级人民法院已作出一审民事判决书，判决驳回柏拉阿图全部诉讼请求，本案不会对发行人核心管线的知识产权体系及产品研发上市产生重大不利影响，发行人最大风险敞口为柏拉阿图利用案涉商业秘密研发出的产品（如有）上市，可能加剧相关适应症产品的市场竞争，影响发行人对应产品所占市场份额，鉴于发行人相关产品管线的研发进度领先于柏拉阿图对应产品（如有）的进度，柏拉阿图相关产品对发行人产品未来商业化权益造成的潜在不利影响较小。

#### （四）实际控制人补充保障发行人利益的相关措施

发行人控股股东、实际控制人张登科先生已出具承诺函如下：

“就浙江柏拉阿图医药科技有限公司诉发行人侵害商业秘密纠纷案件【一审案号：（2022）陕01知民初99号】，若发行人在上述案件中败诉（包括一审、二审、再审），经司法机关生效裁判文书认定发行人需承担赔偿责任的，本人将全额赔偿发行人因此受到的损失，以保证发行人和发行人本次发行上市后的公众股东不因此遭受损失。”

综上，发行人控股股东、实际控制人已出具补充保障发行人利益的承诺函，可进一步保障发行人免受损失。

## 二、发行人披露事项

在招股说明书中披露前述案件的最新进展情况，并根据实际情况简要分析对发行人的潜在风险

### （一）案件的最新进展情况

发行人已在招股说明书“第十一节 其他重要事项”之“三、公司的相关诉讼和仲裁事项”中补充和更新披露如下：

“

### （一）未决诉讼最新进展

截至本招股说明书签署日，公司存在4起尚未了结的诉讼，具体情况如下：

序号	原告	被告	案由	案件情况	进展
1	浙江柏拉阿图医药科技有限公司	发行人	侵害商业秘密纠纷	2022年1月25日，原告向西安市中级人民法院提起本案诉讼，请求判令： （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被告商业秘密，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。	2022年9月7日，西安市中级人民法院作出（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；一审法院已向发行人送达柏拉阿图就本案提交

序号	原告	被告	案由	案件情况	进展
					的上诉状
2	左红斌	西安秦巴药业有限公司、葛蓝新通	债权人撤销权纠纷	左红斌以秦巴药业向葛蓝新通无偿转移财产的行为属于恶意逃避债务为由，向西安市雁塔区人民法院提起诉讼，请求判令：（1）撤销秦巴药业与葛蓝新通之间转让“脑心清胶囊”（国药准字 Z20080121）、“百癣夏塔热片”（国药准字 Z20063558）、“肾康宁胶囊”（国药准字 Z20090698）、“复方气管炎片”（国药准字 Z20026878）及“复方虎杖氨敏片”（国药准字 H61022812）药品上市许可持有人的行为；（2）本案全部诉讼费用由秦巴药业及葛蓝新通承担。	葛蓝新通于2022年10月9日收到西安市雁塔区人民法院送达的案件资料，尚未开庭
3	左红斌	西安秦巴药业有限公司、葛蓝新通	技术合同纠纷	左红斌以“脑心清胶囊”的技术成果及生产许可的药品注册批文（国药准字 Z20080121）的全部权益应归其所有为由，向西安市中级人民法院提起诉讼，请求判令：（1）确认上述全部权益归左红斌所有；（2）撤销秦巴药业与葛蓝新通于2021年1月20日签订的《药品上市许可持有人变更协议》及2019年5月7日签订的《技术转让合同》；（3）解除左红斌与秦巴药业于2008年11月5日签订的《协议书》；（4）秦巴药业及葛蓝新通将“脑心清胶囊”的药品上市许可持有人变更至西安森格药业有限公司名下；（5）秦巴药业及葛蓝新通承担左红斌支付的律师费2万元；（6）本案全部诉讼费用由秦巴药业及葛蓝新通承担。	葛蓝新通于2022年11月10日收到西安市中级人民法院送达的案件资料，尚未开庭
4	张丽珍	西安秦巴药业有限公司、葛蓝新通	债权人撤销权纠纷	张丽珍以秦巴药业向葛蓝新通无偿转移财产的行为属于恶意逃避债务为由，向西安市雁塔区人民法院提起诉讼，请求判令：（1）撤销秦巴药业与葛蓝新通之间转让“脑心清胶囊”（国药准字 Z20080121）、“百癣夏塔热片”（国药准字 Z20063558）、“肾康宁胶囊”（国药准字 Z20090698）、“复方气管炎片”（国药准字 Z20026878）及“复方虎杖氨敏片”（国药准字 H61022812）药品上市许可持有人的行为；（2）本案全部诉讼费用由秦巴药业及葛蓝新通承担。	葛蓝新通于2022年11月14日收到西安市雁塔区人民法院送达的案件资料，尚未开庭

第1起案件西安市中级人民法院已于2022年9月7日作出一审判决，认为：

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；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。柏拉阿图主张发行人侵害商业秘密证据不足，理由不充分，遂判决驳回柏拉阿图的全部诉讼请求。

第 2、3、4 起案件中涉及的药品上市许可均为中药项目，报告期内，公司已经全面转型创新药研发，聚焦于乙肝、肝癌等重大疾病领域。因此，本案不会对公司的主营业务产生重大不利影响。

## （二）发行人与席志坚及其关联方的相关已决诉讼

序号	原告	被告	案由	案件情况	进展
1-5	发行人	浙江柏拉阿图医药科技有限公司、席志坚	专利申请权权属纠纷	2020 年 1 月 22 日，发行人向杭州市中级人民法院提起诉讼，请求判令：（1）申请号为 201711408942.3、201711407838.2、201711408937.2、201710254377.3、201710254376.9 的专利属于席志坚（Xi Zhijian）在发行人工作期间的职务发明；（2）申请号 201711408942.3、201711407838.2、201711408937.2、201710254377.3、201710254376.9 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，并判令浙江柏拉阿图医药科技有限公司将该项专利的专利申请权/专利权转让给发行人；（3）二被告承担本案全部诉讼费用、财产保全费用及与本案有关的其他费用。	2021 年 2 月及 3 月，杭州市中级人民法院作出一审判决，驳回发行人的全部诉讼请求；2022 年 9 月，最高人民法院作出二审判决，驳回发行人上诉，维持原判
6	发行人	杭州国谋生物科技有限公司、席志坚	专利申请权权属纠纷	2020 年 1 月 22 日，发行人向杭州市中级人民法院提起诉讼，请求判令：（1）申请号为 201711408931.5 的专利属于席志坚（Xi Zhijian）在发行人工作期间的职务发明；（2）申请号为 2201711408931.5 的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，并判令杭州国谋生物科技有限公司将该项专利的专利申请权/专利权转让给发行人；（3）二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。	2021 年 3 月，杭州市中级人民法院作出一审判决，驳回发行人的全部诉讼请求；2022 年 9 月，最高人民法院作出二审判决，驳回发行人上诉，维持原判

序号	原告	被告	案由	案件情况	进展
7	席志坚、浙江柏拉阿图医药科技有限公司	发行人	恶意提起知识产权诉讼损害责任纠纷	2021年4月13日，原告向杭州市中级人民法院提起本案诉讼，请求判令： (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3,125.36万元。	2021年9月2日，杭州市中级人民法院作出裁定，准许原告撤诉
8	浙江柏拉阿图医药科技有限公司	发行人	恶意提起知识产权诉讼损害责任纠纷	2021年12月24日，原告向杭州市中级人民法院提起本案诉讼，请求判令： (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”。	2022年5月11日，杭州市中级人民法院作出裁定，准许原告撤诉

截至本招股说明书签署日，发行人在第1-6案件中败诉后虽无法基于职务发明的主张取得涉案专利/专利申请权，但不会对发行人关于注射用MB07133、甲磺酸帕拉德福韦片、富马酸海普诺福韦片的知识产权体系产生潜在不利影响，亦不会对发行人前述产品的研发上市产生潜在不利影响；若涉案专利/专利申请权研发出的产品（如有）上市，可能加剧相关适应症产品的市场竞争，影响发行人对应产品所占市场份额，从而对发行人相关产品的未来商业化权益造成潜在不利影响，但总体影响较小。

”

## （二）对发行人的潜在风险

发行人已在招股说明书“第四节 风险因素”之“一、技术风险”之“（二）知识产权相关风险”之“3、知识产权保护不充分的风险”中提示风险如下：

“

### 3、知识产权保护不充分的风险

公司主营业务属于创新药研发领域，其知识产权保护涉及多方面。虽然公司已经寻求通过在中国提交专利申请以及结合使用商业秘密等方法来保护具有商业重要性的在研药品及技术，但不排除公司知识产权仍存在可能被侵害或保护不充分的风险。若公司无法为在研药品取得及维持知识产权保护，或所取得的知识产权保护范围不够广泛，第三方可能通过不侵权的方式开发与公司相似或相同的产品及技术并直接与公司竞争，从而对公司产品成功实现商业化的能力造成不利

影响。

此外，如果候选药物的专利权到期，第三方公司可能通过公开渠道获得相关数据，开发与公司产品存在直接竞争的产品，从而影响公司产品和技术的商业化以及公司的盈利能力。

”

### 三、发行人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、裁定书等案件资料；
- 2、查阅凯华公司法律意见书，以及席志坚于凯华公司、发行人的历史持股和任职的相关证明文件；
- 3、查阅席志坚对凯华公司及发行人相关管线引进发挥作用的相关证明文件；
- 4、查阅《专利尽职调查报告》；
- 5、查阅发行人就甲磺酸帕拉德福韦片、富马酸海普诺福韦片及注射用MB07133取得的药物临床试验批件、临床试验通知书；
- 6、查阅北京市京师（西安）律师事务所出具的《关于浙江柏拉阿图医药科技有限公司与西安新通药物研究股份有限公司商业秘密纠纷法律意见书》；
- 7、访谈发行人的总经理、化药研发中心主任、化药研发中心合成部部长、商务拓展部技术总监及人力资源部经理；
- 8、查阅发行人控股股东、实际控制人关于承担未决诉讼风险的承诺函；
- 9、查阅发行人出具的确认函；
- 10、检索中国及多国专利审查信息查询网站、国家知识产权局网站、国家药监局药品审评中心网站及药智网网站。

#### （二）核查意见

发行人律师认为：

1、席志坚未曾直接或间接持有发行人任何股份，席志坚曾在凯华公司、发行人任职，对凯华公司及发行人引进相关管线发挥了作用，但未对发行人研发相关管线发挥作用，相关诉讼案件的完整事实已梳理。

2、就专利申请权权属纠纷：（1）发行人在上述案件中败诉后，虽无法基于职务发明的主张取得涉案专利/专利申请权，但不会对发行人关于注射用 MB07133、甲磺酸帕拉德福韦片、富马酸海普诺福韦片的知识产权体系产生潜在不利影响；（2）发行人在上述案件中败诉后，不会对发行人注射用 MB07133、甲磺酸帕拉德福韦片、富马酸海普诺福韦片产品的研发上市产生潜在不利影响；（3）若涉案专利/专利申请权研发出的产品（如有）上市，可能加剧相关适应症产品的市场竞争，影响发行人对应产品所占市场份额，从而对发行人相关产品的未来商业化权益造成潜在不利影响，但总体影响较小。

3、就侵害商业秘密纠纷，西安市中级人民法院已作出一审民事判决书，判决驳回柏拉阿图全部诉讼请求，本案不会对发行人核心管线的知识产权体系及产品研发上市产生重大不利影响，发行人最大风险敞口为柏拉阿图利用案涉商业秘密研发出的产品（如有）上市，可能加剧相关适应症产品的市场竞争，影响发行人对应产品所占市场份额，鉴于发行人相关产品管线的研发进度领先于柏拉阿图对应产品（如有）的进度，柏拉阿图相关产品对发行人产品未来商业化权益造成的潜在不利影响较小。

4、公司控股股东、实际控制人已出具补充保障发行人利益的承诺函，可进一步保障发行人免受损失。

## 问题 9.2

根据问询回复，发行人取得的 2020-10 号出让土地合同约定，出让价款为 1,365.44 万元，应在 2019 年 2 月 15 日之前开工，在 2021 年 2 月 15 日之前竣工，每延期一日开工或者竣工，应支付出让价款总额 3‰的违约金。

请发行人说明：前述土地的施工进展以及是否已经出现违约情形，如是，请分析发行人可能承担的违约风险。

请发行人律师核查并发表明确意见。

## 【回复】

截至本问询回复出具日，发行人与扶风县自然资源局共签署两份土地出让合同，分别为《国有建设用地使用权出让合同》（合同编号：扶国土挂 2018-18 号，以下简称“第一份土地出让合同”）及《国有建设用地使用权出让合同》（合同编号：2020-10 号，以下简称“第二份土地出让合同”）。

## 一、关于第一份土地出让合同

### （一）施工进展

2019 年 3 月，新通有限与扶风县自然资源局签订第一份土地出让合同，约定在 2019 年 2 月 15 日前开工，在 2021 年 2 月 15 日前竣工。

2021 年 11 月，发行人与陕西新源国盛能源有限公司签订《土地使用权转让合同》，约定将上述土地使用权转让给陕西新源国盛能源有限公司。2022 年 1 月，前述土地使用权转移登记手续办理完毕，陕西新源国盛能源有限公司取得不动产权证书。

截至陕西新源国盛能源有限公司取得不动产权证书之日，发行人未就前述土地进行动工开发。

### （二）是否已经出现违约情形及违约风险

2022 年 3 月，扶风县自然资源局出具《证明》，载明：（1）发行人不存在任何违反挂牌出让文件、竞买文件的情形，就第一份土地出让合同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；

（2）上述土地使用权已依法转让至陕西新源国盛能源有限公司，扶风县自然资源局与发行人在第一份土地出让合同项下的权利义务业已结清，双方对此不存在争议或纠纷。

经发行人律师访谈扶风县自然资源局工作人员，扶风县自然资源局与发行人就第一份土地出让合同不存在任何争议或潜在纠纷，不会因发行人延期动工开发或其他违约情形而追究其违约责任，或对发行人做出行政处罚。

发行人控股股东、实际控制人张登科已出具承诺函，承诺如发行人因违反第一份土地出让合同约定而被要求支付违约金或遭受其他任何损失，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。

综上，在将上述土地使用权转让给陕西新源国盛能源有限公司之前，发行人未动工开发，存在被认定为违约的潜在风险，但根据扶风县自然资源局出具的《证明》并经发行人律师访谈确认，扶风县自然资源局与发行人在第一份土地出让合同项下的权利义务业已结清，其不会因发行人延期动工开发或其他违约情形而追究发行人违约责任或对发行人做出行政处罚，而且，如发生发行人因此而遭受损失的情形，发行人控股股东、实际控制人张登科也将弥补发行人的损失，不会对发行人的生产经营造成重大不利影响。

## 二、关于第二份土地出让合同

### （一）施工进展

2020年11月，新通有限与扶风县自然资源局签订第二份土地出让合同，出让宗地坐落于扶风科技工业园北一路南侧，通宝路东侧，用于发行人创新药物产业化生产基地项目建设，且应在2020年11月30日前开工，在2022年5月30日前竣工。

截至本问询回复出具日，就前述土地及项目建设，发行人已取得《不动产权证书》《建设用地规划许可证》《建设工程规划许可证》、关于项目环境影响报告书的批复、项目详勘阶段岩土工程勘察报告、项目安全预评价报告、项目职业病危害预评价报告、项目社会稳定风险评估备案登记表等文件，但因受新冠疫情影响，尚未动工开发。

### （二）是否已经出现违约情形及违约风险

2022年4月8日，扶风县自然资源局向发行人出具《扶风县自然资源局关于限期动工开发建设的督办通知书》，限发行人于2022年4月30日之前动工开发建设。

发行人已于2022年4月29日分别向扶风县人民政府及扶风县自然资源局提交延期申请，申请将项目开工时间延期至2023年2月6日，竣工时间相应顺延。

2022年6月16日，扶风县人民政府出具《关于西安新通药物研究股份有限公司建设延期申请的复函》，载明因疫情等不可抗力对发行人研究和建设工作所

造成的影响，同意发行人的建设延期申请，于 2023 年 2 月 6 日之前开工建设，竣工时间相应顺延。

2022 年 8 月 26 日，扶风县自然资源局出具《关于西安新通药物研究股份有限公司项目延期建设的说明》，载明经扶风县人民政府批准，同意发行人延期申请，于 2023 年 2 月 6 日之前开工建设，竣工时间相应顺延。经发行人律师访谈扶风县自然资源局工作人员，扶风县自然资源局不会因发行人延期动工开发或其他违约情形而追究其违约责任，或者向发行人征收土地闲置费或收回土地使用权，或对发行人做出行政处罚。

扶风县自然资源局于 2022 年 8 月 24 日出具《证明》，确认未曾追究过发行人任何违约责任且未对发行人做出过行政处罚，发行人不存在任何违反挂牌出让文件、竞买文件的情形，就第二份土地出让合同与发行人不存在任何争议、纠纷。

经发行人律师检索信用中国（陕西宝鸡）网站、自然资源部网站、陕西省自然资源厅网站、宝鸡市自然资源和规划局网站及扶风县人民政府网站，未发现发行人存在与第二份土地出让合同有关的行政处罚信息。

发行人控股股东、实际控制人张登科先生已出具承诺函，承诺如发行人因违反第二份土地出让合同约定，包括但不限于未按期动工开发及竣工，而导致发行人受到任何行政处罚、被征缴土地闲置费、被要求缴付违约金或被无偿收回土地使用权而遭受损失，其将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。

综上，发行人未按时动工开发，存在被认定为违约的潜在风险，但根据扶风县自然资源局出具的说明并经发行人律师访谈确认，扶风县自然资源局不会因发行人延期动工开发或其他违约情形而追究其违约责任，或者向发行人征收土地闲置费或收回土地使用权，或对发行人做出行政处罚，而且，如发生发行人因此而遭受损失的情形，发行人控股股东、实际控制人张登科也将弥补发行人的损失，不会对发行人的生产经营造成重大不利影响。

### 三、发行人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、查阅新通有限与扶风县自然资源局签订的《国有建设用地使用权出让合同》(合同编号: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、查阅发行人就项目建设取得的《建设用地规划许可证》《建设工程规划许可证》等相关文件及资料;

5、查阅扶风县自然资源局出具的《扶风县自然资源局关于限期动工开发的督办通知书》,发行人分别向扶风县人民政府、扶风县自然资源局提交的延期申请,以及扶风县人民政府出具的《关于西安新通药物研究股份有限公司建设延期申请的复函》、扶风县自然资源局出具的《关于西安新通药物研究股份有限公司项目延期建设的说明》及《证明》;

6、访谈扶风县自然资源局工作人员;

7、查阅发行人控股股东、实际控制人张登科先生出具的承诺函;

8、检索信用中国(陕西宝鸡)网站、自然资源部网站、陕西省自然资源厅网站、宝鸡市自然资源和规划局网站及扶风县人民政府网站。

## (二) 核查意见

经核查,发行人律师认为:

1、对于第一份土地出让合同涉及的土地,在将上述土地使用权转让给陕西新源国盛能源有限公司之前,发行人未动工开发,存在被认定为违约的潜在风险,但根据扶风县自然资源局出具的《证明》并经发行人律师访谈确认,扶风县自然资源局与发行人在第一份土地出让合同项下的权利义务业已结清,其不会因发行人延期动工开发或其他违约情形而追究发行人违约责任或对发行人做出行政处罚,而且,如发生发行人因此而遭受损失的情形,发行人控股股东、实际控制人

张登科也将弥补发行人的损失，不会对发行人的生产经营造成重大不利影响。

2、对于第二份土地出让合同涉及的土地，发行人未按时动工开发，存在被认定为违约的潜在风险，但根据扶风县自然资源局出具的说明并经发行人律师访谈确认，扶风县自然资源局不会因发行人延期动工开发或其他违约情形而追究其违约责任，或者向发行人征收土地闲置费或收回土地使用权，或对发行人做出行政处罚，而且，如发生发行人因此而遭受损失的情形，发行人控股股东、实际控制人张登科也将弥补发行人的损失，不会对发行人的生产经营造成重大不利影响。

**保荐机构关于发行人回复的总体意见：**

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

（以下无正文）

（本页无正文，为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申请文件的第二轮审核问询函的回复》之签章页）

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申请文件的第二轮审核问询函的回复》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申请文件的第二轮审核问询函的回复》之签章页)

保荐代表人：



彭浏用



张强



## 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申请文件的第二轮审核问询函的回复》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：\_\_\_\_\_

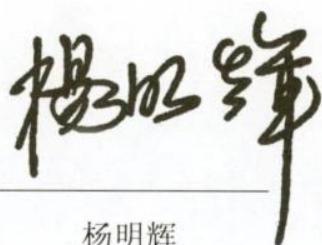
张佑君



### 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申请文件的第二轮审核问询函的回复》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

