



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

保荐机构（主承销商）



（北京市朝阳区建国门外大街1号国贸大厦2座27层及28层）

上海证券交易所：

贵所于 2022 年 10 月 24 日出具了《关于轩竹生物科技股份有限公司首次公开发行股票并在科创板上市申请文件的审核问询函》（上证科审（审核）（2022）459 号）（以下简称“审核问询函”），中国国际金融股份有限公司作为保荐机构（主承销商）（以下简称“中金公司”或“保荐机构”），与轩竹生物科技股份有限公司（以下简称“轩竹生物”、“发行人”或“公司”）、发行人律师北京市中伦律师事务所（以下简称“中伦”或“发行人律师”）、发行人审计机构安永华明会计师事务所（特殊普通合伙）（以下简称“安永”或“申报会计师”）对审核问询函所列问题回复如下，请予以审核。除另有说明外，本回复中的简称或名词的释义与《轩竹生物科技股份有限公司首次公开发行股票并在科创板上市招股说明书（申报稿）》（以下简称“招股说明书”）中的含义相同。

本回复的字体代表以下含义：

问询函所列问题	黑体
审核问询函所列问题的回复	宋体
对招股说明书的引用	楷体（不加粗）
对招股说明书的修订、补充	楷体（加粗）

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

目 录

1. 关于业务定位	3
2. 关于技术平台和技术来源	46
2.1 根据招股说明书:	46
2.2 根据申报材料:	62
3. 关于吡罗西尼	97
4. 关于XZP-3621	119
5. 关于安纳拉唑钠	138
6. 关于其他管线	151
7. 关于市场空间大	158
8. 关于同业竞争	184
9. 关于信托架构拆除及分拆上市	205
9.1 根据招股说明书和保荐工作报告:	205
9.2 根据招股说明书和申报材料:	233
10. 关于研发费用	243
11. 关于无形资产与开发支出	258
12. 关于股权激励	283
13. 关于存货	308
14. 关于其他	316
14.1 根据招股说明书:	316
14.2 根据招股说明书:	319
保荐机构总体意见	323
发行人董事长声明	325
保荐机构董事长声明	327

1. 关于业务定位

根据申报材料及公开资料：1) 发行人是四环医药分拆子公司；根据四环医药 2021 年年报，轩竹生物对重点赛道乳腺癌的主要靶点进行了全面布局；根据发行人招股说明书，公司聚焦于消化、肿瘤及非酒精性脂肪性肝炎等重大疾病领域，未来将在上述领域重点布局；2) 发行人产品种类包括小分子化药、单克隆抗体、双特异性抗体、抗体偶联药物等多种类型；3) 发行人前身轩竹生物有限成立于 2018 年 9 月，现有产品管线及相关技术平台、人员主要自控股股东四环医药及其关联方整合而来；4) 发行人存在将研发管线对外转让/授权情形，并在 2021 年终止 KBP-5209 哌罗替尼等数个研发项目；5) 发行人核心产品管线生产计划目前主要采取 MAH 形式。

请发行人披露：（1）发行人各主要产品管线的研发过程、研发牵头人员及团队构成、发行人设立之前以及设立之后各主要产品业务的发展历程和时间线；（2）公司的战略规划与业务定位，业务的侧重点，请按照业务规划的重点而非研发进度的先后进行信息披露，如相关产品管线非公司重点布局或短期内未计划进行实质性推进的，请简化相关内容并客观全面表述。

请发行人说明：（1）发行人设立的背景与原因，设立时发行人的主营业务、主要产品管线及人员情况，各子公司并入发行人体内/设立的背景、过程，目前发行人组织架构下母公司与各子公司的具体业务定位；（2）发行人如何有效管理各子公司的业务发展，以及实现不同业务的协同发展；（3）公司核心产品布局在消化、肿瘤等多个领域，且覆盖不同类型产品的原因和考虑，是否符合创新药领域研发规律，是否具备可行性、上述领域是否具有协同性，公司在资金、人员团队、技术、生产、商业化等资源在研发管线之间如何安排，公司是否具有足够的能力和资源推进管线研发并商业化，是否真实计划推进所有领域、所有领域产品管线；（4）结合管线的适应症、研发进展和研发投入金额（区分自行研发支出和受让外部技术权益支出），逐项说明终止研发和对外转让项目的原因，其中部分管线自外部获取后不久即对外转让的背景，转让/对外授权产品管线是否会成为发行人未来的主要业务模式；（5）核心产品以 MAH 为主对公司产品生产可控性的影响，公司未来产品生产的商业化规划，是否主要均采用 MAH 形式，并结合上述情况作出风险揭示。

回复：

一、发行人的披露

(一) 发行人各主要产品管线的研发过程、研发牵头人员及团队构成、发行人设立之前以及设立之后各主要产品业务的发展历程和时间线

1、发行人各主要产品管线的研发过程、研发牵头人员及团队构成

(1) 发行人在招股说明书“第六节 业务与技术”之“一、发行人主营业务、主要产品及其变化情况”之“(二) 发行人的主要产品情况”之“2、发行人核心产品”之“(1) KBP-3571”补充披露如下：

⑥ 产品研发过程、研发牵头人员及团队构成情况

KBP-3571 项目的研发开始于 2009 年，该项目临床前的药物发现、临床前研究及 IND 申报，以及临床过程中的药学研究均由轩竹生物山东主要完成。发行人子公司轩竹生物山东始终掌握上述研发过程所形成完整的研发成果、数据和知识产权，形成用于 IND 申报的临床前药理、药代动力学、毒理学数据，原料药、制剂、处方等药学数据以及完整的 IND 申报资料。此外，轩竹生物山东持续进行非临床实验和药学研究，支持临床 I 期至 III 期的研究，用于支持 NDA 的申报。

KBP-3571 项目于 2013 年启动临床研究，并先后由北京四环（2019 年 1 月前）、轩竹生物北京（2019 年 1 月后）主要开展，轩竹生物北京重组进发行人之后，该项目的临床研发工作已由发行人独立开展并拥有对应的研发成果。2019 年 7 月前，发行人尚未组建起临床研发团队，该项目的临床研究系基于四环医药统一安排由北京四环主要完成，2018 年 12 月，四环医药通过北京四环设立轩竹生物北京并将四环医药创新药临床研发资源及团队整合进轩竹生物北京，2019 年 7 月四环医药将轩竹生物北京及其对应的研发资源、部分临床研发人员重组进发行人之后，发行人拥有了自身临床研发团队并继续推进相关项目的临床研发活动，北京四环不再从事发行人在研产品的临床研发。同时，基于四环医药对业务架构、管线资产和研发活动的整体安排，发行人与北京四环于 2019 年签署技术转让协议，受让后者因 KBP-3571 安纳拉唑钠临床试验形成的全部技术，至此，公司拥有该项目完整的研发团队、研发资料及知识产权。

2019年7月之后，发行人在继续开展前期临床试验外，独立自主启动并开展 KBP-3571 项目针对十二指肠溃疡的临床 III 期试验并申报 NDA、启动并开展针对成人反流性食管炎的临床 II 期试验，其独立的临床试验运营能力已得到验证。

基于轩竹生物山东的小分子临床前研发体系和轩竹生物北京的临床研发体系，发行人拥有针对 KBP-3571 项目完整的研发体系及团队，且在资产、人员、财务、机构、业务等方面独立于四环医药等关联方。

KBP-3571 项目研发过程、研发牵头人员及团队构成情况如下：

时间	研发过程	研发牵头人员及团队构成
2009年4月-2010年4月	药物发现阶段：包括通过初步选定的药物靶点进行化合物设计、苗头化合物筛选以及先导化合物的确定，最终确定候选药物	研发牵头人员为黄振华，研发团队由轩竹生物山东合成部、体外生物学部、药理部、药代部、毒理部等成员构成
2010年4月-2010年8月	临床前开发阶段：包括确定候选药物后开展的临床前药理、毒理、药代动力学研究，临床前原料药及制剂工艺研究	研发牵头人员为黄振华，研发团队由轩竹生物山东药理部、毒理部、药代部、量产部、开发部等部门成员构成
2010年8月-2013年6月	IND申报阶段：包括基于临床前研究成果撰写IND申报材料，并取得临床试验批准通知书	研发牵头人员为史激空，研发团队由轩竹生物山东综合项目管理部等部门成员构成
2013年6月-2020年10月	临床研究阶段：包括I期临床试验，十二指肠溃疡适应症II期和III期临床试验，及临床阶段的药理、毒理、药代动力学研究	研发牵头人员为徐丽兰、李超等，研发团队由北京四环临床研究团队（2019年1月前）、轩竹生物北京临床运营部、临床科学部、临床质量保证部、数据管理部、统计部等部门成员构成
2020年10月至今	NDA申报阶段：包括基于临床研究成果撰写NDA申报材料，并取得受理通知书	研发牵头人员为王莉、葛永杰，研发团队由轩竹生物北京临床运营部、临床科学部、临床质量保证部、数据管理部、统计部等部门成员构成
2022年6月至今	适应症拓展临床研究：为针对成人反流性食管炎适应症的临床II期研究	研发牵头人员为徐丽兰，研发团队由轩竹生物北京临床运营部、临床科学部、临床质量保证部、数据管理部、统计部等部门成员构成

注 1：IND 申报阶段时间为启动撰写的时间至取得临床试验批准通知书的时间

注 2：临床研究阶段时间为启动准备工作的时间至完成临床试验报告的时间

注 3：NDA 申报阶段时间为启动撰写的时间至取得批准通知书的时间

(2) 发行人在招股说明书“第六节 业务与技术”之“一、发行人主营业务、主要产品及其变化情况”之“(二) 发行人的主要产品情况”之“2、发行

人核心产品”之“(2) XZP-3287”补充披露如下：

⑥产品研发过程、研发牵头人员及团队构成情况

XZP-3287 项目的研发开始于 2013 年，该项目临床前的药物发现、临床前研究及 IND 申报，以及临床过程中的药学研究均由轩竹生物山东主要完成。发行人子公司轩竹生物山东始终掌握上述研发过程所形成完整的研发成果、数据和知识产权，包括用于 IND 申报的临床前药理、药代动力学、毒理学数据，原料药、制剂、处方等药学数据，以及完整的 IND 申报资料。此外，轩竹生物山东持续进行非临床实验和药学研究，支持临床 I 期至 III 期的研究，用于支持未来 NDA 的申报。

XZP-3287 项目于 2017 年启动临床研究，并先后由吉林四环（2019 年 1 月前）、轩竹生物北京（2019 年 1 月后）主要开展，轩竹生物北京重组进发行人之后，该项目的临床研发工作已由发行人独立开展并拥有对应的研发成果。2019 年 7 月前，发行人尚未组建起临床研发团队，该项目的临床研究系基于四环医药统一安排由吉林四环主要完成，2018 年 12 月，四环医药通过北京四环设立轩竹生物北京并将四环医药创新药临床研发资源及团队整合进轩竹生物北京，2019 年 7 月四环医药将轩竹生物北京及其对应的研发资源、部分临床研发人员重组进发行人之后，发行人拥有了自身临床研发团队并继续推进相关项目的临床研发活动，吉林四环不再从事发行人在研产品的临床研发。同时，基于四环医药对业务架构、管线资产和研发活动的整体安排，发行人与吉林四环于 2019 年签署技术转让协议，受让后者因 XZP-3287 吡罗西尼临床试验形成的全部技术，至此，公司拥有该项目完整的研发团队、研发资料及知识产权。2019 年 7 月之后，发行人在继续开展前期临床试验外，独立自主启动并开展 XZP-3287 项目联合氟维司群的临床 III 期试验和联合芳香化酶抑制剂的临床 III 期试验，其独立的临床试验运营能力已得到验证。

基于轩竹生物山东的小分子临床前研发体系和轩竹生物北京的临床研发体系，发行人拥有针对 XZP-3287 项目完整的研发体系及团队，且在资产、人员、财务、机构、业务等方面独立于四环医药等关联方。

XZP-3287 项目研发过程、研发牵头人员及团队构成情况如下：

时间	研发过程	研发牵头人员及团队构成
2013年5月 -2015年9月	药物发现阶段：通过初步选定的药物靶点进行化合物设计、苗头化合物筛选以及先导化合物的确定，最终确定候选药物	研发牵头人员为陈博，研发团队由轩竹生物山东合成部、体外生物学部、药理部、药代部、毒理部等部门成员构成
2015年9月 -2016年8月	临床前开发阶段：包括确定候选药物后开展的临床前药理、毒理、药代动力学研究，临床前原料药及制剂工艺研究	研发牵头人员为史激空，研发团队由轩竹生物山东药理部、毒理部、药代部、量产部、制剂部、质量控制部等部门成员构成
2016年8月 -2017年6月	IND申报阶段：基于临床前研究成果撰写IND申报材料，并取得临床试验批准通知书	研发牵头人员为史激空，研发团队由轩竹生物山东综合项目管理部等部门成员构成
2017年6月至今	临床研究阶段：主要研发活动包括I/II期临床试验，联合氟维司群、联合AI类药物两项III期临床研究，及临床阶段的药理、毒理、药代动力学研究	研发牵头人员为江海、肖翠兰等，研发团队由吉林四环临床研究团队（2019年1月前）、轩竹生物北京临床运营部、临床科学部、临床质量保证部、数据管理部、统计部等部门成员构成

注1：IND申报阶段时间为启动撰写的时间至取得临床试验批准通知书的时间

注2：临床研究阶段时间为启动准备工作的时间至完成临床试验报告的时间

(3) 发行人在招股说明书“第六节 业务与技术”之“一、发行人主营业务、主要产品及其变化情况”之“(二) 发行人的主要产品情况”之“2、发行人核心产品”之“(3) XZP-3621”补充披露如下：

⑥产品研发过程、研发牵头人员及团队构成情况

XZP-3621 项目的研发开始于 2012 年，该项目临床前的药物发现、临床前研究及 IND 申报，以及临床过程中的药学研究均由轩竹生物山东主要完成。发行人子公司轩竹生物山东始终掌握上述研发过程所形成完整的研发成果、数据和知识产权，形成用于 IND 申报的临床前药理、药代动力学、毒理学数据，原料药、制剂、处方等药学数据，以及完整的 IND 申报资料。此外，轩竹生物山东持续进行非临床实验和药学研究，支持临床 I 期至 III 期的研究，用于支持未来 NDA 的申报。

XZP-3621 项目于 2018 年启动临床研究，并先后由吉林四环（2019 年 1 月前）、轩竹生物北京（2019 年 1 月后）主要开展，轩竹生物北京重组进发行人之后，该项目的临床研发工作已由发行人独立开展并拥有对应的研发成果。2019 年 7 月前，发行人尚未组建起临床研发团队，该项目的临床研究系基于四

环医药统一安排由吉林四环主要完成，2018年12月，四环医药通过北京四环设立轩竹生物北京并将四环医药创新药临床研发资源及团队整合进轩竹生物北京，2019年7月四环医药将轩竹生物北京及其对应的研发资源、部分临床研发人员重组进发行人之后，发行人拥有了自身临床研发团队并继续推进相关项目的临床研发活动，吉林四环不再从事发行人在研产品的临床研发。同时，基于四环医药对业务架构、管线资产和研发活动的整体安排，发行人与吉林四环于2019年签署技术转让协议，受让后者因XZP-3621临床试验形成的全部技术，至此，公司拥有该项目完整的研发团队、研发资料及知识产权。2019年7月之后，发行人在继续开展前期临床试验外，独立自主启动并开展针对初治患者的临床III期研究，考虑扩大样本量对药物进行更多的安全性的探索需求，于2022年9月启动一项临床II期研究以补充XZP-3621安全性数据，同时也可探索在经治患者中的有效性。其独立的临床试验运营能力已得到验证。

基于轩竹生物山东的小分子临床前研发体系和轩竹生物北京的临床研发体系，发行人拥有针对XZP-3287项目完整的研发体系及团队，且在资产、人员、财务、机构、业务等方面独立于四环医药等关联方。

XZP-3621项目研发过程、研发牵头人员及团队构成情况如下：

时间	研发过程	研发牵头人员及团队构成
2012年8月-2016年1月	药物发现阶段：包括通过初步选定的药物靶点进行化合物设计、苗头化合物筛选以及先导化合物的确定，最终确定候选药物	研发牵头人员为吴永谦，研发团队由轩竹生物山东合成部、体外生物学部、药理部、药代部、毒理部等成员构成
2016年1月-2017年5月	临床前开发阶段：包括确定候选药物后开展的临床前药理、毒理、药代动力学研究，临床前原料药及制剂工艺研究	研发牵头人员为史激空，研发团队由轩竹生物山东药理部、毒理部、药代部、量产部、制剂部、质量控制部等部门成员构成
2017年5月-2018年3月	IND申报阶段：包括基于临床前研究成果撰写IND申报材料，并取得临床试验批准通知书	研发牵头人员为李嘉远，研发团队由轩竹生物山东综合项目管理部等部门成员构成
2018年3月至今	临床研究阶段：包括I期、II期和初治III期临床试验，及临床阶段的药理、毒理、药代动力学研究	研发牵头人员为李超、徐丽兰等，研发团队由吉林四环临床研究团队（2019年1月前）、轩竹生物北京临床运营部、临床科学部、临床质量保证部、数据管理部、统计部等部门成员构成

注1：IND申报阶段时间为启动撰写的时间至取得临床试验批准通知书的时间

注2：临床研究阶段时间为启动准备工作的时间至完成临床试验报告的时间

(4) 发行人在招股说明书“第六节 业务与技术”之“一、发行人主营业务、主要产品及其变化情况”之“(二) 发行人的主要产品情况”之“3、发行人主要产品”之“(1) 氟维司群”补充披露如下：

④产品研发过程、研发牵头人员及团队构成情况

氟维司群项目由发行人于 2021 年 5 月自福建基诺厚普引进并进行生产工艺验证，研发引进牵头人员为侯德岩、李卓夫；2022 年 7 月，氟维司群项目申报 ANDA 并获受理，研发牵头人员为李卓夫，研发团队由轩竹生物北京注册事务部人员构成。

(5) 发行人在招股说明书“第六节 业务与技术”之“一、发行人主营业务、主要产品及其变化情况”之“(二) 发行人的主要产品情况”之“3、发行人主要产品”之“(2) XZP-KM257”补充披露如下：

④产品研发过程、研发牵头人员及团队构成情况

XZP-KM257 项目的研发开始于 2017 年，该项目药物发现及前期临床前研究由康明百奥主要完成，康明百奥成立于 2014 年，其建立了抗体药物筛选和研发的技术平台（Mabs-Ig 双特异抗体编辑平台和 Mab-Edit 抗体糖基化编辑平台），专注于重大恶性肿瘤等抗体药物研发，发行人副总经理、核心技术人员朱晓东博士系康明百奥的创始人；2021 年 4 月，发行人与康明百奥实施业务重组，康明百奥将大分子药物相关业务及研发团队转移至发行人子公司轩竹生物康明，后由轩竹生物康明完成了后期临床前研究及 IND 申报阶段的研发工作；2022 年启动临床研究，由发行人临床研发中心轩竹生物北京主要完成。基于轩竹生物康明的大分子临床前研发体系和轩竹生物北京的临床研发体系，发行人拥有针对 XZP-KM257 项目完整的研发体系及团队，且在资产、人员、财务、机构、业务等方面独立于四环医药等关联方。

XZP-KM257 项目研发过程、研发牵头人员及团队构成情况如下：

时间	研发过程	研发牵头人员及团队构成
2017年6月 -2020年2月	药物发现阶段：包括确定候选药物并获得生产用细胞株	研发牵头人员为朱晓东，研发团队由康明百奥研发部成员构成
2020年2月 -2021年11月	临床前研究阶段：包括临床前药理研究、临床前药代动力学研究、临床前	研发牵头人员为朱晓东，研发团队由康明百奥、轩竹生

时间	研发过程	研发牵头人员及团队构成
	毒理学研究、临床前原液工艺开发以及临床前制剂开发	物康明研发部成员构成
2021年11月-2022年2月	IND申报阶段：包括基于临床前研究成果撰写IND申报材料，并取得临床试验批准通知书	研发牵头人员为朱晓东，研发团队由轩竹生物康明研发部成员构成
2022年2月至今	临床研究阶段：该产品目前处于临床I期研究阶段，进行剂量爬坡及扩展研究	研发牵头人员为李超，研发团队由轩竹生物北京临床运营部、临床科学部、临床质量保证部、数据管理部、统计部等部门成员构成

注1：IND申报阶段时间为启动撰写的时间至取得临床试验批准通知书的时间

注2：临床研究阶段时间为启动准备工作的时间至完成临床试验报告的时间

(6) 发行人在招股说明书“第六节 业务与技术”之“一、发行人主营业务、主要产品及其变化情况”之“(二) 发行人的主要产品情况”之“3、发行人主要产品”之“(3) XZP-5955”补充披露如下：

④产品研发过程、研发牵头人员及团队构成情况

XZP-5955 项目的研发开始于 2017 年，该项目临床前的药物发现、临床前研究及 IND 申报，以及临床过程中的药学研究均由轩竹生物山东主要完成。发行人子公司轩竹生物山东始终掌握上述研发过程所形成完整的研发成果、数据和知识产权，形成用于 IND 申报的临床前药理、药代动力学、毒理学数据，原料药、制剂、处方等药学数据，以及完整的 IND 申报资料。此外，轩竹生物山东持续进行非临床实验和药学研究，支持临床研究，用于支持未来 NDA 的申报；临床研究由轩竹生物北京主要开展。基于轩竹生物山东的小分子临床前研发体系和轩竹生物北京的临床研发体系，发行人拥有针对 XZP-5955 项目完整的研发体系及团队，且在资产、人员、财务、机构、业务等方面独立于四环医药等关联方。XZP-5955 项目研发过程、研发牵头人员及团队构成情况如下：

时间	研发过程	研发牵头人员及团队构成
2017年10月-2019年11月	药物发现阶段：包括通过初步选定的药物靶点进行化合物设计、苗头化合物筛选以及先导化合物的确定，最终确定候选药物	研发牵头人员为刘斌，研发团队由轩竹生物山东合成部、药理部、药代部、毒理部等部门成员构成
2019年11月-2020年12月	临床前开发阶段：包括确定候选药物后开展的临床前药理、毒理、药代动力学研究、临床前原料药及制剂工艺研究	研发牵头人员为王凤，研发团队由轩竹生物山东药理部、毒理部、药代部、化学工艺部、制剂部、质量控制部等部门成员构成

时间	研发过程	研发牵头人员及团队构成
2020年12月 -2021年5月	IND申报阶段：包括基于临床前研究成果撰写IND申报材料，并取得临床试验批准通知书	研发牵头人员为李嘉逵，研发团队由轩竹生物注册事务部、综合项目管理部等部门成员构成
2021年5月至今	临床研究阶段：该产品目前处于临床I期研究阶段，涉及剂量探索、安全性和初步有效性考察等临床试验研究	研发牵头人员为李超，研发团队由轩竹生物北京临床运营部、临床科学部、轩竹生物北京临床运营部、临床质量保证部、数据管理部、统计部等部门成员构成

注1：IND申报阶段时间为启动撰写的时间至取得临床试验批准通知书的时间

注2：临床研究阶段时间为启动准备工作的时间至完成临床试验报告的时间

(7) 发行人在招股说明书“第六节 业务与技术”之“一、发行人主营业务、主要产品及其变化情况”之“(二) 发行人的主要产品情况”之“3、发行人主要产品”之“(4) XZP-5610”补充披露如下：

④产品研发过程、研发牵头人员及团队构成情况

XZP-5610 项目的研发开始于 2015 年，该项目临床前的药物发现、临床前研究及 IND 申报，以及临床过程中的药学研究均由轩竹生物山东完成。发行人子公司轩竹生物山东始终掌握上述研发过程所形成完整的研发成果、数据和知识产权，形成用于 IND 申报的临床前药理、药代动力学、毒理学数据，原料药、制剂、处方等药学数据，以及完整的 IND 申报资料。此外，轩竹生物山东持续进行非临床实验和药学研究，支持临床研究，用于支持未来 NDA 的申报。临床研究由轩竹生物北京主要开展。基于轩竹生物山东的小分子临床前研发体系和轩竹生物北京的临床研发体系，发行人拥有针对 XZP-5610 项目完整的研发体系及团队，且在资产、人员、财务、机构、业务等方面独立于四环医药等关联方。XZP-5610 项目研发过程、研发牵头人员及团队构成情况如下：

时间	研发过程	研发牵头人员及团队构成
2015年3月 -2018年3月	药物发现阶段：包括通过初步选定的药物靶点进行化合物设计、苗头化合物筛选以及先导化合物的确定，最终确定候选药物	研发牵头人员为陈博，研发团队由轩竹生物山东合成部、药理部、药代部、毒理部等部门成员构成
2018年3月 -2020年8月	临床前开发阶段：包括确定候选药物后开展的临床前药理、毒理、药代动力学研究，临床前原料药及制剂工艺研究	研发牵头人员为史激空，研发团队由轩竹生物山东药理部、毒理部、药代部、化学工艺部、制剂部、质量控制部等成员构成

时间	研发过程	研发牵头人员及团队构成
2020年8月-2021年1月	IND申报阶段：包括基于临床前研究成果撰写IND申报材料，并取得临床试验批准通知书	研发牵头人员为李嘉逵，研发团队由轩竹生物注册事务部、综合项目管理部等部门成员构成
2021年1月至今	临床研究阶段：该产品目前处于临床I期研究阶段，进行剂量探索、安全性考察等研究	研发牵头人员为武晶晶，研发团队由轩竹生物北京临床运营部、临床科学部、临床质量保证部、数据管理部、统计部等部门成员构成

注1：IND申报阶段时间为启动撰写的时间至取得临床试验批准通知书的时间

注2：临床研究阶段时间为启动准备工作的时间至完成临床试验报告的时间

(8) 发行人在招股说明书“第六节 业务与技术”之“一、发行人主营业务、主要产品及其变化情况”之“(二) 发行人的主要产品情况”之“3、发行人主要产品”之“(5) XZB-0004”补充披露如下：

④产品研发过程、研发牵头人员及团队构成情况

XZB-0004项目由发行人于2021年9月自SignalChem Lifesciences Corp.引进，研发引进牵头人员为侯德岩；2022年1月-2022年10月，发行人针对该项目开展临床前研究，主要研发内容包括原料药工艺、制剂处方及工艺优化、原料药及制剂的质量标准提升，研发牵头人员为李嘉逵，研发团队由轩竹生物山东的化学工艺部、制剂部、质量控制部组成的药学团队构成；2022年5月，XZB-0004项目完成IND申报并取得临床试验批准通知书，研发牵头人员为葛永杰、孙俊，研发团队由轩竹生物北京注册事务部人员构成。基于轩竹生物山东的临床前研发体系和轩竹生物北京的临床研发体系，发行人拥有针对XZB-0004项目完整的研发体系及团队，且在资产、人员、财务、机构、业务等方面独立于四环医药等关联方。

2、发行人设立之前以及设立之后各主要产品业务的发展历程和时间线

发行人在招股说明书“第六节 业务与技术”之“一、发行人主营业务、主要产品及其变化情况”之“(五) 发行人设立以来主营业务的变化情况”补充披露如下：

发行人设立之前以及设立之后各主要产品业务的发展历程和时间线如下：

1、发行人设立之前

在 2018 年发行人设立之前，其创新药研发业务以轩竹生物山东为主体开展，在此阶段坚持自主研发小分子创新药，以覆盖人群较广、市场规模较大的品种作为主要研发方向，包括肿瘤、消化类药物、抗感染类药物、糖尿病、高血压、男性勃起功能障碍等适应症。此阶段形成的研发成果如下：

疾病领域	产品名称	2008年-2018年研发成果
肿瘤	XZP-3287	完成该药物的药物发现、临床前药代动力学、毒理学、以及部分原料药及制剂工艺开发工作
	XZP-3621	完成该药物的药物发现、临床前研究、完成IND申报并获得临床批件
	XZP-5955	完成该药物的药物发现以及部分临床前研究工作
	哌罗替尼	完成该药物的药物发现、临床前研究并推进至针对晚期实体瘤的临床I期研究（中美双报）
	赛罗替尼	完成该药物的药物发现、临床前研究、完成IND申报并获得临床批件
消化	KBP-3571	完成该药物的药物发现、临床前研究并推进针对十二指肠溃疡适应症至临床II期研究
非酒精性脂肪性肝炎	XZP-5610	完成该药物的药物发现以及部分临床前研究工作
	XZP-6019	确定立项靶点，启动构效研究
抗感染	百纳培南	完成该药物的药物发现、临床前研究并推进针对复杂尿路感染适应症至临床I期研究
	艾帕培南	与珠海亿邦合作开发，获得IND批件
糖尿病	加格列净	完成该药物的药物发现、临床前研究并推进针对II型糖尿病至临床I期研究
	依格列汀	完成该药物的药物发现、临床前研究并推进针对II型糖尿病至临床II期研究
高血压	泰乐地平	完成该药物的药物发现、临床前研究并推进针对高血压适应症至临床I期研究
男性勃起功能障碍	XZP-5849	完成该药物的药物发现、临床前研究并推进针对男性勃起功能障碍至临床I期研究

2、发行人设立之后

2018 年发行人设立至今，逐渐形成以轩竹生物山东为小分子药物临床前研发主体，以轩竹生物康明为大分子药物临床前研发主体，以轩竹生物北京为临床研发主体的组织架构；同时结合中国医药行业格局、监管政策变迁及技术发展情况、避免与四环医药产生同业竞争，发行人调整研发战略方向，聚焦于肿瘤、消化、NASH 三大疾病领域创新药物研发。此阶段形成的产品业务成果如下：

疾病领域	产品名称	2018年至今研发成果
肿瘤	XZP-3287	完成该药物原料药及制剂工艺开发工作，并推进针对HR+/HER2-晚期乳腺癌（联合氟维司群）、HR+/HER2-晚期乳腺癌（联合AI类药物）两适应症的临床III期研究，HR+/HER2-晚期乳腺癌单药

疾病领域	产品名称	2018年至今研发成果
		处于临床I/II期研究阶段
	XZP-3621	持续推进针对ALK阳性晚期非小细胞肺癌患者的临床研究，将初治ALK阳性晚期非小细胞肺癌适应症推进至临床III期研究阶段，经治ALK阳性晚期非小细胞肺癌适应症推进至临床II期研究阶段
	氟维司群	引进该产品并完成技术转移和生产验证，针对雌激素受体阳性的局部晚期或转移性乳腺癌适应症递交ANDA
	XZB-0004	引进该产品，完成临床前研究，并获得针对非小细胞肺癌联合PD-1治疗以及包括骨髓增生异常综合征和急性髓系白血病的血液系统恶性肿瘤的IND批件
	XZP-KM257	收购该产品后持续完成原液及制剂开发、临床前研究，并推进针对HER2阳性或表达的晚期或转移性的实体瘤适应症至临床I期研究
	XZP-5955	完成部分临床前研究工作并推进至针对NTRK基因融合的局部晚期或转移性实体瘤患者和ROS1基因融合的局部晚期或转移性非小细胞肺癌适应症的临床I期研究阶段
	XZP-KM602	收购该产品，完成临床前研究，并已递交针对实体瘤的IND申请
	XZP-KM501	收购该产品后持续完成原液及制剂开发、临床前研究，并已递交针对实体瘤的IND申请
	XZP-6877	完成早期药物筛选评价，获得临床开发候选物，进行系统的临床前开发，已完成IND资料的撰写，即将申报
消化	KBP-3571	持续推进该产品针对十二指肠溃疡适应症的临床研究至临床III期研究阶段并提交NDA，已启动针对成人反流性食管炎的临床II期试验
非酒精性脂肪性肝炎	XZP-5610	完成该药物的临床前研究工作，并推进至针对非酒精性脂肪性肝炎的临床I期试验
	XZP-6019	完成IND申报并获得临床试验批准通知书
男性勃起功能障碍	XZP-5849	持续进行针对男性勃起功能障碍的临床I期研究

(二) 公司的战略规划与业务定位，业务的侧重点，请按照业务规划的重点而非研发进度的先后进行信息披露，如相关产品管线非公司重点布局或短期内未计划进行实质性推进的，请简化相关内容并客观全面表述

发行人综合考虑各个产品研发进度、产品竞争优势、行业竞争格局、市场空间、发展战略等因素，以 KBP-3571、XZP-3287、XZP-3621 为核心研发管线，以氟维司群、XZP-KM257、XZP-5955、XZP-5610、XZB-0004 为主要研发管线，以 XZP-KM602、XZP-KM501、XZP-6019、XZP-6877 为其他研发管线推进各个项目的研发；针对 XZP-5849 产品，由于该产品适应症领域不属于公司重点战略布局领域，发行人近期末进行实质推进，未来可能择机推进研发，或寻求合适的时机和受让方进行转让。

具体分析如下：

重要性	产品名称	研发进度 ¹	临床获益及竞争优势	同类药物竞争格局 ^{2, 3}	国内市场空间	是否为重点布局适应症
核心产品	KBP-3571	NDA阶段	单一构型化合物，药物动力学清晰，药物相互作用风险小，临床使用更加安全可控	已上市6类口服质子泵抑制剂类药物：原研药以进口为主，国产药集中于仿制药；6类均已进入医保，4类进入集采。我国目前无进入到临床阶段的PPI类创新药物在研，有十余项仿制药物在研	中国口服质子泵抑制剂市场规模 2021年：129.4亿元 2030年（预测）：173.8亿元	是
	XZP-3287	临床III期阶段	吡罗西尼骨髓抑制轻，安全性好，可每天连续使用；可穿越血脑屏障，在乳腺癌脑转移及乳腺癌辅助治疗领域都有竞争优势	已上市3款CDK4/6抑制剂类药物：全部为创新药，其中2款进口药，1款国产药；仅1款进口药进入医保，均未进入集采。中国有16款处于临床阶段的CDK4/6抑制剂创新药管线，其中7款处于提交上市申请或临床III期阶段	中国CDK4/6抑制剂在HR+/HER2-晚期乳腺癌的市场规模 2021年：12.4亿元 2030年（预测）：106.1亿元	是
	XZP-3621	临床III期阶段	安全性能优异；对ALK抑制剂药物耐药位点具有抑制活性；能够穿过血脑屏障	已上市6款ALK抑制剂类药物：其中第一代1款、第二代4款、第三代1款；其中4种药物已进入医保，尚无药物进入集采。中国非小细胞肺癌ALK抑制剂临床阶段在研管线13款，其中进入到临床III期或NDA的二代ALK抑制剂5款	中国非小细胞肺癌ALK抑制剂市场规模 2021年：33.7亿元 2030年（预测）：69.6亿元	是
主要产品	氟维司群	ANDA阶段	作为乳腺癌内分泌一线、二线标准治疗药物，可以与吡罗西尼联合用于HR+/HER2-晚期乳腺癌的二线治疗	已上市4款氟维司群注射液：其中1款为进口药原研药，3款为国产仿制药。国内有7家氟维司群仿制药在审评审批中	氟维司群注射液的市场规模 2021年：6.8亿元 2030年（预测）：23.1亿元	是

重要性	产品名称	研发进度 ¹	临床获益及竞争优势	同类药物竞争格局 ^{2, 3}	国内市场空间	是否为重点布局适应症
	XZP-KM257	临床I期阶段	双抗结合位点涵盖HER2蛋白的结构域II和结构域IV；不含岩藻糖，可增强抗体介导的细胞杀伤（ADCC）效应	尚无已上市的HER2-HER2双抗类药物，有4款临床阶段在研管线	中国乳腺癌患者发病人数 2021年：34.9万人 2030年（预测）：40.9万人 中国HER2高表达乳腺癌患者占比：22% 中国HER2低表达乳腺癌患者占比：28%	是
	XZP-5955	临床I期阶段	可同时靶向NTRK及ROS1双靶点；结构为更加紧凑的大环化合物，能够有效克服激酶区域多种突变而发挥药效，同时能够透过血脑屏障	针对ROS1靶点：已上市2款ROS1抑制剂类药物，全部为进口产品，1款进入医保；临床阶段在研管线12款 针对NTRK靶点：已上市2款NTRK抑制剂类药物，全部为进口产品，均未进入医保，临床阶段在研管线为14款	ROS1晚期非小细胞肺癌患者人数 2021年：1.6万人 2030年（预测）：2.0万人 NTRK晚期非小细胞肺癌患者人数 2021年：1.1万人 2030年（预测）：1.3万人	是
	XZP-5610	临床I期阶段	作为非甾体类FXR抑制剂，副作用可控；且适应症可由非酒精性脂肪性肝炎（NASH）拓展至原发性胆汁性胆管炎（PBC）和原发性硬化性胆管炎（PSC）	国内外均无已获批的用于NASH的FXR靶点类药物；国内针对NASH的FXR靶点类药物临床阶段在研管线为8款	中国非酒精性脂肪性肝炎患病人数 2021年：3,734.0万人 2030年（预测）：4,328.9万人	是
	XZB-0004	已取得IND批件	在晚期实体瘤受试者中具有好的安全性、耐受性以及初步抗肿瘤疗效	目前国内无已上市AXL抑制剂类药物；国内AXL抑制剂类药物的临床阶段在研管线3款	AXL抑制剂适用的NSCLC/AML人数 2021年：81.6万人 2030年（预测）：99.8万人	是
其他产品	XZP-KM602	已递交IND申请	为一款CD80的突变体Fc融合蛋白类药物，可靶向	全球尚无CD80融合蛋白类药物获批，仅有2款处于临床I期研究阶	中国恶性实体瘤发病人数 2021年：442.8万人	是

重要性	产品名称	研发进度 ¹	临床获益及竞争优势	同类药物竞争格局 ^{2, 3}	国内市场空间	是否为重点布局适应症
			CD28，还可结合CTLA4和PD-L1，发挥多功能抗肿瘤活性；其结构与原始结构更为类似，因此分子设计安全性好 CD80融合蛋白作为免疫疗法有潜力适用于各类肿瘤的治疗	段；国内暂无进入临床阶段的CD80融合蛋白药物在研管线	2030年（预测）：518.4万人	
	XZP-KM501	已递交IND阶段	双抗ADC药物可同时靶向HER2两个表位，使得靶向部位毒素积累量更高，同时兼具双抗和小分子药物的杀伤能力，实现更强的ADCC活性和细胞杀伤能力	已上市2款HER2-ADC药物：1款国产药，1款进口药；国产药已进医保，进口药尚未进医保	中国乳腺癌患者发病人数 2021年：34.9万人 2030年（预测）：40.9万人 中国HER2高表达乳腺癌患者占比：22% 中国HER2低表达乳腺癌患者占比：28%	是
	XZP-6019	已取得IND批件	对KHK具有良好的抑制活性，半衰期长，安全窗口高	尚无已获批的用于NASH的KHK抑制剂，全球有2款临床阶段的在研管线，中国尚无相关管线	中国非酒精性脂肪性肝病人数 2021年：3,734.0万人 2030年（预测）：4,328.9万人	是
	XZP-6877	拟递交IND阶段	对DNA-PK具有高抑制活性，在多种癌细胞系上对化疗药物的增敏效果优异，具备作为化疗增敏药物适用于各类肿瘤的治疗的潜力	全球尚无DNA-PK上市药物，有6款DNA-PK药物进入临床早期阶段，中国暂无DNA-PK抑制剂的临床阶段在研管线	中国恶性实体瘤发病人数： 2021年：442.8万人 2030年（预测）：518.4万人	是
	XZP-5849	临床I期阶段	PDE5/PDE6选择性高，副作用小	已上市5款PDE5抑制剂类药物：3款为进口原研药，1款为国产仿制药，1款为国产创新药；PDE5抑制剂类	2021年PDE5抑制剂药物市场规模 2021年：42.2亿元	否

重要性	产品名称	研发进度 ¹	临床获益及竞争优势	同类药物竞争格局 ^{2, 3}	国内市场空间	是否为重点布局适应症
				创新药临床阶段在研管线有6款	2030年（预测）：84.1亿元	

注 1：研发进度仅列示研发进展最快的适应症所处研发阶段

注 2：同类药物竞争格局数据截至 2022 年 10 月 31 日

注 3：同类药物竞争格局、国内市场空间数据来源于灼识咨询

发行人已根据上述指标，调整招股说明书“第六节 业务与技术”之“一、发行人主营业务、主要产品及其变化情况”之“（二）发行人的主要产品情况”的披露顺序，将氟维司群以及 XZB-0004 调整至主要产品，将 XZP-5849 调整至其他产品，并相应详细或简化披露内容。

1、发行人在招股说明书“第六节 业务与技术”之“一、发行人主营业务、主要产品及其变化情况”之“（二）发行人的主要产品情况”之“3、发行人主要产品”之“（1）氟维司群”补充披露如下：

（1）氟维司群

①概览

氟维司群注射液是一种选择性雌激素受体下调剂（SERD），可用于未接受过内分泌治疗或辅助抗雌激素治疗期间或之后复发或疾病进展的 HR 阳性局部晚期或转移性绝经后乳腺癌患者。

公司于 2021 年 5 月自福建基诺厚普生物科技有限公司引进该产品，拥有中华人民共和国境内（不包含中国香港特别行政区、中国澳门特别行政区及中国台湾地区）权益。

②作用机理

氟维司群注射液作为选择性雌激素受体下调剂，是乳腺癌内分泌治疗的传统药物之一，通过与癌细胞表面的雌激素受体（ER）相结合，一方面与 ER 竞争性结合，达到拮抗雌激素作用；另一方面通过与 ER 结合降低雌激素受体的稳定性，诱导它们被细胞正常的蛋白降解机制降解，直接减少雌激素受体表达水平，从而抑制癌细胞的生长。

然而，单药的内分泌治疗会诱导内在耐药和获得性耐药的发生，可能会导致癌症复发。因此与内分泌单一疗法相比，氟维司群与 CDK4/6 抑制剂联用，通过抑制细胞周期分裂和内分泌治疗双重信号，显著提高了局部晚期或转移性 HR+/HER2-乳腺癌患者的生存期，是 CSCO 指南中推荐的标准治疗方式。

③临床需求及竞争格局概述

内分泌治疗是 HR+/HER2-晚期乳腺癌的治疗基础，是 HR+/HER2-进展期乳

腺癌的一线推荐治疗方案。氟维司群与 CDK4/6 抑制剂联用，可显著提高局部晚期或转移性 HR+/HER2-乳腺癌患者的生存期，是 CSCO 指南中推荐的乳腺癌二线晚期治疗方式。

根据灼识咨询数据，2021 年中国氟维司群注射液的市场规模为 6.8 亿元，随着氟维司群价格的下降及病人渗透率的提升，预计将在 2030 年增长至 23.1 亿元。截至 2022 年 10 月 31 日，中国共有四款氟维司群获批上市，一款原研产品为阿斯利康的氟维司群注射液，三款为仿制药，该产品为全国乙类医保产品。

详细市场数据，请参见本招股说明书“第六节 业务与技术”之“二、发行人所处行业基本情况和竞争情况”之“(三) 行业发展概况及未来发展趋势”之“2、肿瘤疾病及治疗药物市场分析”的描述。

④产品研发过程、研发牵头人员及团队构成情况

氟维司群项目由发行人于 2021 年 5 月自福建基诺厚普引进并进行生产工艺验证，研发引进牵头人员为侯德岩、李卓夫；2022 年 7 月，氟维司群项目申报 ANDA 并获受理，研发牵头人员为李卓夫，研发团队由轩竹生物北京注册事务部人员构成。

⑤研发进展概览

该产品已完成技术转移和生产验证，已于 2022 年 7 月递交仿制药注册上市许可申请 (ANDA)，适应症为雌激素受体阳性的局部晚期或转移性乳腺癌。

2、发行人在招股说明书“第六节 业务与技术”之“一、发行人主营业务、主要产品及其变化情况”之“(二) 发行人的主要产品情况”之“3、发行人主要产品”之“(5) XZB-0004”补充披露如下：

(5) XZB-0004

①概览

XZB-0004 为一款口服小分子 AXL 抑制剂，自 SignalChem Lifesciences Corp. 引进，该产品已在加拿大完成晚期实体瘤的临床 I 期试验，拟在美国 FDA 启动联合 PD-1 治疗非小细胞肺癌临床 II 期试验。公司拟在国内开发联合 PD-1

治疗非小细胞肺癌，以及单药治疗骨髓增生异常综合征和急性髓系白血病两种血液系统恶性肿瘤适应症。

②作用机理

AXL 酪氨酸激酶的过度表达或激活与炎症的发生、发展以及肿瘤的侵袭、转移等过程密切相关，被认为是一种泛癌基因，在急性髓系白血病、非小细胞肺癌、乳腺癌及胃癌等多种癌症中高表达，通过抑制 AXL 的酪氨酸激酶活性，从而抑制多种癌细胞的生长，适应症拓展性较强。

AXL 也表达于包括 NK 细胞、树突状细胞 (DC)、T 细胞在内的多种免疫细胞，在抗肿瘤免疫反应中也发挥重要的调控作用，因此 AXL 抑制剂与免疫疗法联合治疗，可增强对异质性肿瘤的杀伤力。

在动物实验中，该产品证实在包括非小细胞肺癌、慢性粒细胞白血病以及急性骨髓性白血病等不同肿瘤的动物模型中可显著抑制肿瘤增长，提高生存率，该产品与其他靶向药物联合使用显示出增强抗肿瘤的功效。

该产品正在加拿大进行的一项开放、多中心、剂量递增和扩展的 I 期临床研究，评估晚期实体瘤受试者口服 XZB-0004 的安全性、药代动力学特征和初步抗肿瘤活性。截至 2021 年 10 月 20 日，共计 26 例受试者数据显示，25 例 (96%) 受试者至少经历一次 TEAE，多为 CTCAE 1-2 级胃肠道反应，未观察到发生率大于 5% 的 3 级 TEAE 和任何大于 4 级的 TEAE；有效性数据表明，共有 8 例受试者肿瘤评估为 SD，SD 持续时间最长达 304 天。目前数据表明，XZB-0004 在晚期实体瘤受试者中具有良好的安全性、耐受性以及初步抗肿瘤疗效。

③临床需求及竞争格局概述

根据灼识咨询数据，AXL 抑制剂适用的 NSCLC/AML 人群在 2021 年有约 81.6 万新发病人，并预计在 2030 年新发病人约为 99.8 万人。目前中国没有 AXL 抑制剂上市，临床研究均处于较早期阶段。截至 2022 年 10 月，共有 3 款处于临床试验阶段，其中 1 款处于临床 III 期。

详细市场数据，请参见本招股说明书“第六节 业务与技术”之“二、发行人所处行业基本情况和竞争情况”之“(三) 行业发展概况及未来发展趋势”之“2、肿瘤疾病及治疗药物市场分析”的描述。

④产品研发过程、研发牵头人员及团队构成情况

XZB-0004 项目由发行人于 2021 年 9 月自 SignalChem Lifesciences Corp. 引进，研发引进牵头人员为侯德岩；2022 年 1 月-2022 年 10 月，发行人针对该项目开展临床前研究，主要研发内容包括原料药工艺、制剂处方及工艺优化、原料药及制剂的质量标准提升。研发牵头人员为李嘉逵，研发团队由轩竹生物山东的化学工艺部、制剂部、质量控制部组成的药学团队构成；2022 年 5 月，XZB-0004 项目完成 IND 申报并取得临床试验批准通知书，研发牵头人员为葛永杰、孙俊，研发团队由轩竹生物北京注册事务部人员构成。基于轩竹生物山东的临床前研发体系和轩竹生物北京的临床研发体系，发行人拥有针对 XZB-0004 项目完整的研发体系及团队，且在资产、人员、财务、机构、业务等方面独立于四环医药等关联方。

⑤研发进展概览

XZB-0004 已于 2022 年 5 月取得开展晚期实体瘤和血液系统恶性肿瘤的药物临床试验批准通知书。

晚期实体瘤临床 I 期试验研究包括单药剂量递增研究和联合治疗研究，单药剂量递增研究将在加拿大已完成的临床 I 期试验的研究基础上，进一步在中国晚期实体瘤人群中探索 XZB-0004 的 II 期临床推荐剂量，随后进入联合研究阶段，探索 XZB-0004 联合 PD-1 单抗在晚期阶段接受 PD-1 或 PD-L1 抑制剂治疗后疾病进展的晚期或转移性非小细胞肺癌、晚期阶段接受含铂化疗后疾病进展的晚期或转移性非小细胞肺癌和不能手术或局部治疗根治的晚期或转移性实体瘤受试者中的有效性和安全性，该研究预计 2023 年中开始入组受试者。

血液系统恶性肿瘤临床 I 期试验将在晚期实体瘤临床 I 期研究的基础上，进一步在中国急性髓系白血病（AML）人群中探索 XZB-0004 的 II 期临床推荐剂量，随后进入扩展阶段，探索 XZB-0004 在 AML 和骨髓增生异常综合征（MDS）人群中的有效性和安全性，该研究预计 2023 年底开始入组受试者。

3、发行人将招股说明书“第六节 业务与技术”之“一、发行人主营业务、主要产品及其变化情况”之“（二）发行人的主要产品情况”之“4、其他产品”之“（5）XZP-5849”简化披露如下：

（5）XZP-5849

XZP-5849 复达那非是公司自主研发的高选择性 5 型磷酸二酯酶（PDE-5）抑制剂，可用于治疗男性勃起功能障碍（ED）及治疗肺动脉高压（PAH）。

复达那非目前已完成 3 项针对男性勃起功能障碍适应症的 I 期临床试验，该实验为在健康男性受试者中随机、双盲、安慰剂对照、单次给药的安全性、耐受性和药代动力学试验。在安全性方面表现优异，复达那非可高选择性地抑制 PDE-5，临床前数据显示 IC_{50} （PDE-6）/ IC_{50} （PDE-5）为 136 倍， IC_{50} （PDE-11）/ IC_{50} （PDE-5）大于 10,000 倍，减少了抑制 PDE-6 会引发的视觉障碍相关的副作用，并减少了抑制 PDE11 可能引发的肌肉疼痛相关的副作用。在临床研究 I 期的数据中未见视觉及腰背肌肉痛相关副作用，XZP-5849 具有更好地选择性和安全性。在有效性方面，在 ED 适应症研究中，I 期临床研究初步验证药效有益，半衰期适中（5.78-9h），具有良好的药代动力学特征，预期可以满足长期用药下每天给药 1 次的要求。

此外，该产品已取得药物临床试验批准通知书，可进行 XZP-5849 复达那非在动脉性肺动脉高压患者中的安全性、耐受性和药代动力学/药效动力学的 I/II 期临床试验。

二、发行人的说明

（一）发行人设立的背景与原因，设立时发行人的主营业务、主要产品管线及人员情况，各子公司并入发行人体内/设立的背景、过程，目前发行人组织架构下母公司与各子公司的具体业务定位

1、发行人设立的背景与原因，设立时发行人的主营业务、主要产品管线及人员情况

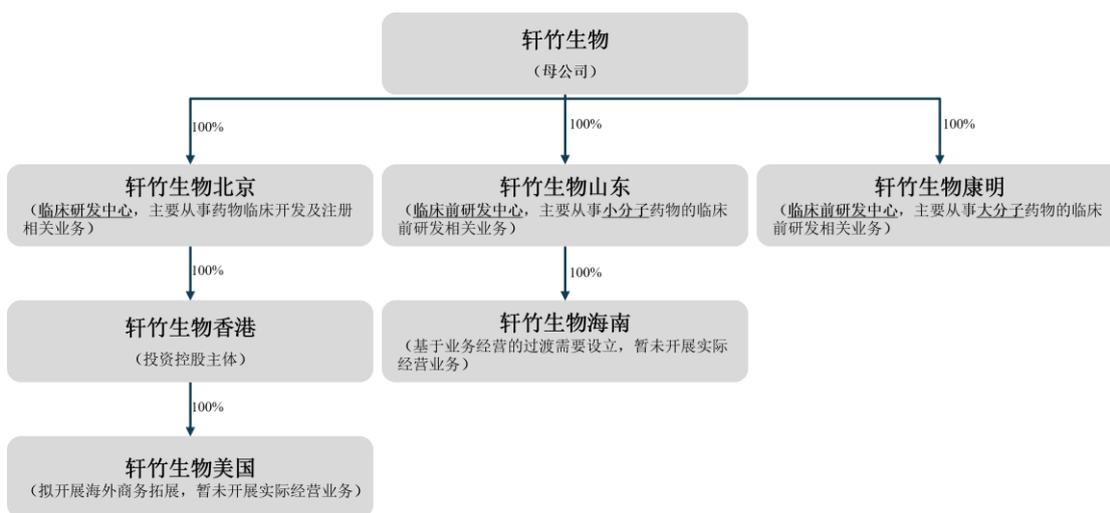
轩竹生物是四环医药下属消化、肿瘤及非酒精性脂肪性肝炎等重大疾病领域的创新药研发及产业化平台。基于四环医药对集团业务架构、管线研发及资本运作的整体安排，四环医药下属全资子公司香港轩竹于 2018 年 9 月出资设立

全资子公司轩竹生物并进行创新药业务的整合重组。轩竹生物母公司设立之初主要系作为资本运作及上市主体，承担投资控股职能，当时未开展实际经营业务，未形成主要产品管线，亦无相关人员。后伴随四环医药业务重组，四环医药将下属肿瘤、消化、非酒精性脂肪肝、糖尿病、抗感染等领域创新药研发管线及相关人员逐步整合至轩竹生物。

2、各子公司并入发行人体内/设立的背景、过程

(1) 发行人各子公司并入发行人体内/设立的背景及原因

截至本问询函回复出具之日，发行人下设有三家全资子公司，分别是轩竹生物山东、轩竹生物北京和轩竹生物康明。其中，轩竹生物北京下设全资子公司轩竹生物香港，轩竹生物香港下设全资子公司轩竹生物美国；轩竹生物山东下设全资子公司轩竹生物海南。上述主体的具体情况及业务定位情况如下：



发行人的创新药研发业务起源于轩竹生物山东，其自 2008 年起即作为四环医药的新药研发平台并持续进行创新药研发。历经十多年的技术积累及组织体系完善，发行人形成了涵盖大/小分子临床前阶段和临床阶段的新药研发体系和技术平台。

发行人的小分子临床前研发中心始终为轩竹生物山东。2002 年 4 月，轩竹生物山东设立，主要从事中药及化药仿制药的开发，2008 年至 2012 年，为进一步整合研发资源、提升研发能力，综合考虑轩竹生物山东在医药研发及知识产权管理方面的经验，四环医药通过其下属全资子公司海南四环收购轩竹生物山东作为其新药研究院，主要从事四环医药体系内小分子创新药临床前研发工

作。2012 年以来，轩竹生物山东始终从事小分子创新药临床前研发工作，其雄厚的技术积累、丰富的产品管线、完善的研发团队构成了发行人新药研发的重要基础。

发行人的临床研发中心轩竹生物北京由四环医药临床研发中心整合而来。2018 年之前，四环医药所属产品的临床研究工作主要由四环医药临床研发中心开展，临床研发中心团队分属各下属子公司（如吉林四环、北京四环等）。2018 年 12 月，四环医药通过其下属全资子公司北京四环设立轩竹生物北京作为独立运作的创新药临床研发主体，并将四环医药临床研发中心的创新药研发团队整合至轩竹生物北京，旨在后续开展轩竹生物的创新药临床研发相关工作。四环医药下属其他主体不再从事发行人产品管线对应的临床研发工作。

轩竹生物作为母公司整合了上述小分子临床前研发中心和临床研发中心。2018 年 9 月，四环医药通过其下属全资子公司香港轩竹设立轩竹生物，作为创新药板块的整合控股主体，并逐步通过后续股权收购、业务重组和人员整合，完善轩竹生物的创新药研发职能及产品管线。2018 年至 2019 年，为将发行人打造为具备完整自主研发开发产业链的创新药公司，逐步完善发行人的小分子临床前研发职能及临床研发职能，基于四环医药的整体安排，轩竹生物于 2018 年 10 月自海南四环同一控制下合并轩竹生物山东，于 2019 年 7 月自北京四环同一控制下合并轩竹生物北京。前述整合完成后，轩竹生物山东及轩竹生物北京变更为轩竹生物的下属全资子公司，发行人成为四环医药体系内独立运作的创新药研发公司。

发行人的大分子临床前研发中心系整合康明百奥业务而来。2021 年 4 月，发行人与康明百奥实施业务重组，康明百奥将大分子药物相关业务及所涉及的资产、负债、人员劳动关系等转移至发行人子公司轩竹生物康明。大分子业务的拓展进一步提升发行人产品组合的竞争优势、抗风险能力，实现大分子及小分子创新药的协同发展。同时，发行人基于在大、小分子抗肿瘤药物研发上的协同效应，在创新型双抗 ADC 类药物亦进行了前瞻性布局。

此外，2020 年 8 月，因发行人将注册地自海南迁移至石家庄，基于业务经营的过渡需要，轩竹生物山东设立轩竹生物海南；2021 年 6 月，为完善发行人未来的海外商务拓展职能，轩竹生物北京设立轩竹生物香港，并由轩竹生物香

港设立轩竹生物美国。

(2) 发行人各子公司并入发行人体系/设立的过程

1) 轩竹生物山东

轩竹生物山东于 2002 年 4 月设立，自其设立至 2008 年被四环医药收购前，轩竹生物山东的主要股东为四环医药早期合作伙伴黄振华及其亲属。在此期间，轩竹生物山东主营业务为中药及化药仿制药的开发，亦开始布局创新药研发领域，并在抗感染领域创新药研发进行初步探索，在研管线处在早期临床前探索阶段（初步药效学评价阶段）。

2008 年前后，四环医药及其实际控制人 CHE FENGSHENG（车冯升）开始布局创新药研发领域，并与轩竹生物山东及其股东达成合作意向。此后，四环医药在境内外选聘优秀的职业经理人、海归科学家等新药研发人才，并逐步建立了轩竹生物山东的创新药研发团队和组织架构，轩竹生物山东也成为四环医药的新药研究院，主要从事四环医药体系内创新药临床前研发工作。具体情况如下：

2008 年 1 月，轩竹生物山东注册资本由 400 万元增加至 5,000 万元，增资 4,600 万元分别由海南四环及黄振华认购，其中海南四环认缴 3,750 万元，黄振华认缴 850 万元。本次增资后，海南四环持有轩竹生物山东 75% 股权；2008 年 4 月，海南四环与黄振华配偶蔡军签署《股权转让协议》，协议约定海南四环将其持有轩竹生物山东 750 万元注册资本转让给蔡军。本次股权转让后，海南四环持有轩竹生物山东 60% 股权。

2012 年，基于各方不同的职业发展及战略规划，黄振华、蔡军退出轩竹生物山东股东序列，海南四环与黄振华、蔡军签署《股权转让协议》，协议约定黄振华将其持有轩竹生物山东 850 万注册资本转让给海南四环，蔡军将其持有轩竹生物山东 1,150 万元注册资本转让给海南四环。本次股权转让后，海南四环持有轩竹生物山东 100% 股权。

为完善发行人的临床前研发职能，基于四环医药的整体安排，发行人于 2018 年 10 月自关联方海南四环收购轩竹生物山东 100% 股权。股权收购的具体过程如下：

2018年9月25日，轩竹生物有限与海南四环签署《关于山东轩竹医药科技有限公司之股权转让协议》，协议约定海南四环以5,000万元对价将其持有的轩竹生物山东5,000万元注册资本转让给轩竹生物有限。

2018年10月23日，济南高新技术产业开发区管委会市场监管局向轩竹生物山东换发《营业执照》。

本次股权转让后，轩竹生物山东的股权结构如下：

序号	股东名称	注册资本（万元）	出资比例（%）
1	轩竹生物有限	5,000.00	100.00
合计		5,000.00	100.00

2) 轩竹生物北京

轩竹生物北京于2018年12月设立，由北京四环持有100%股权，设立后主要整合了四环医药创新药临床研究资源，并继续从事四环医药体系内创新药临床研发工作。

为完善发行人的临床研发职能，基于四环医药的整体安排，发行人于2019年7月自关联方北京四环收购轩竹生物北京100%股权。股权收购的具体过程如下：

2019年5月30日，北京四环与轩竹生物有限签署《关于轩竹（北京）医药科技有限公司之股权转让协议》，协议约定北京四环以1,000万元对价将其持有的轩竹生物北京1,000万元注册资本转让给轩竹生物有限。

2019年7月1日，北京市工商行政管理局经济技术开发区分局向轩竹生物北京换发《营业执照》。

本次股权转让后，轩竹生物北京的股权结构如下：

序号	股东名称	注册资本（万元）	出资比例（%）
1	轩竹生物有限	1,000.00	100.00
合计		1,000.00	100.00

本次股权转让完成后，轩竹生物北京分别于2019年11月和2019年12月由轩竹生物有限和海南四环进行了两次增资，海南四环完成增资后随即将其持有的注册资本转让给轩竹生物北京。海南四环增资并向发行人转让对应注册资

本主要原因系轩竹生物北京存在运营临时的注册资本资金需要求，因发行人当时资金不足，基于四环医药的整体安排由而通过海南四环出资及股权转让。

3) 轩竹生物康明

为进一步提升发行人产品组合抗风险能力，布局大分子药物研发领域并拓展发行人在研产品管线，发行人于 2021 年 4 月与康明百奥实施业务重组，并设立轩竹生物康明承接本次业务重组所涉及的相关资产、负债、人员等，轩竹生物康明设立的具体过程如下：

2021 年 3 月 23 日，轩竹生物有限签署轩竹生物康明章程。

2021 年 3 月 24 日，北京经济技术开发区市场监督管理局向轩竹生物康明核发《营业执照》。

轩竹生物康明设立时股权结构如下：

序号	股东名称	注册资本（万元）	出资比例（%）
1	轩竹生物有限	3,000.00	100.00
	合计	3,000.00	100.00

2021 年 4 月，发行人与康明百奥实施业务重组，由康明百奥将大分子药物相关业务及所涉及的资产、人员、知识产权转移至发行人子公司轩竹生物康明。

4) 轩竹生物海南

因发行人于 2020 年 8 月将注册地自海南迁移至石家庄，基于业务经营的过渡需要，发行人设立轩竹生物海南，设立的具体过程如下：

2020 年 8 月 2 日，轩竹生物山东做出股东决定，同意出资 800 万元设立轩竹生物海南，并审议通过轩竹生物海南章程。

2020 年 8 月 10 日，海南省市场监督管理局向轩竹生物海南核发了《营业执照》。

轩竹生物海南设立时股权结构如下：

序号	股东名称	注册资本（万元）	出资比例（%）
1	轩竹生物山东	800.00	100.00
	合计	800.00	100.00

5) 轩竹生物香港

为完善发行人未来的海外商务拓展职能，发行人设立轩竹生物香港，设立的具体过程如下：

轩竹生物香港于 2021 年 6 月 3 日在中国香港注册成立并发行 100,000 股普通股股份，股本为人民币 200,000,000 元，轩竹生物北京认购了前述 100,000 股普通股。

轩竹生物北京已就其对轩竹生物香港的投资取得了北京市发展和改革委员会出具的《项目备案通知书》（京发改（备）〔2021〕161 号）及北京市商务局出具的《企业境外投资证书》（境外投资证第 N1100202100235 号），投资总额为人民币 20,000 万元；轩竹生物北京已就其对轩竹生物香港的出资取得了中国农业银行股份有限公司出具的《业务登记凭证》。

轩竹生物香港自设立时股权结构如下：

序号	股东名称	股本（元）	股份数（股）	持股比例（%）
1	轩竹生物北京	200,000,000.00	100,000.00	100.00
	合计	200,000,000.00	100,000.00	100.00

6) 轩竹生物美国

为完善发行人未来的海外商务拓展职能，发行人设立轩竹生物美国，设立的具体过程如下：

轩竹生物美国于 2021 年 6 月 18 日在美国加利福尼亚州注册成立，轩竹生物香港认购了轩竹生物美国发行的 100,000 股股份，每股认购价格 50 美元，承诺注资金额为 5,000,000 美元。

截至本问询函回复出具之日，轩竹生物香港已就其对轩竹生物美国的投资取得了北京市发展和改革委员会出具的《项目备案通知书》（京发改（备）〔2021〕443 号）及北京市商务局出具的《企业境外投资证书》（境外投资证第 N1100202100526 号），投资总额折合为 5,000,000 美元。

轩竹生物美国自设立时股权结构如下：

序号	股东名称	股份数（股）	持股比例（%）
1	轩竹生物香港	100,000.00	100.00

合计	100,000.00	100.00
----	------------	--------

3、目前发行人组织架构下母公司与各子公司的具体业务定位

如上所述，发行人组织架构下母公司与各子公司的具体业务定位情况如下：

主体	类型	具体业务定位
发行人	母公司	资本运作及上市主体，主要承担控股、管理、商务拓展及产业化基地建设职能
轩竹生物山东	全资子公司	临床前研发中心，主要从事小分子药物的临床前研发相关业务
轩竹生物北京	全资子公司	临床研发中心，主要从事药物临床开发及注册相关业务
轩竹生物康明	全资子公司	临床前研发中心，主要从事大分子药物的临床前研发相关业务
轩竹生物香港	轩竹生物北京全资子公司	投资控股主体，暂未开展实际经营业务
轩竹生物美国	轩竹生物香港全资子公司	拟开展海外商务拓展，暂未开展实际经营业务
轩竹生物海南	轩竹生物山东全资子公司	基于业务经营的过渡需要设立，暂未开展实际经营业务

(二) 发行人如何有效管理各子公司的业务发展，以及实现不同业务的协同发展

发行人能够从公司治理、财务管理、研发管理、人力资源管理各方面有效管理各子公司的业务发展，以及实现不同业务的协同发展，具体情况如下：

1、公司治理

根据发行人子公司的公司章程及《公司法》相关规定，发行人直接或间接全资持有子公司股权，有权直接或通过其全资持有的子公司对下属公司的经营方针和投资计划、年度财务预算及决算方案、增加及减少注册资本、利润分配和弥补亏损等重大事项作出决定，有权选举和更换子公司董事/执行董事、监事，并通过董事会/执行董事决定下属公司内部管理机构的设置、聘任或解聘高级管理人员、制定基本管理制度等。

因此，发行人始终能够控制子公司的各项决策并对子公司日常经营及业务开展有效管理。

2、财务管理

发行人设置财务管理中心，主要负责统筹管理发行人及其子公司（以下合

称“集团公司”）的整体财务战略、财务政策以及其他财务相关事项，子公司对经财务管理中心审批通过范围内的日常财务管理事项负责，并由财务管理中心对子公司的日常财务管理事项进行监督与考核，具体情况如下：（1）财务管理中心与子公司财务部门通过接入统一的财务 OA 系统进行所有账务处理，财务系统核算模式由财务管理中心统一设置及管理；（2）财务管理中心统一制定的会计核算手册，子公司根据前述规定进行日常会计核算，并按月定期定时上报财务报表，由财务管理中心统一审核并反馈有关意见；（3）财务管理中心统一制定财务管理制度，包括《投资理财管理制度》《银行账户管理制度》《财务档案管理制度》《财务印章管理制度》等，从防范内控与税务审计风险的角度，明确财务部门在对有关财务管理及各类支出活动的审核的原则与要求。子公司在执行前述制度的情况下，结合各子公司的日常经营及业务开展的实际情况，制定符合子公司日常经营及业务开展的其他财务管理制度。

因此，发行人能够通过上述方式实现对子公司财务事项的有效管理。

3、研发管理

发行人及其主要子公司协同配合共同组成了完整的新药研发体系：轩竹生物母公司作为资本运作及上市主体，主要承担控股、管理、商务拓展及产业化基地建设职能；轩竹生物北京作为临床研发中心，从事药物临床开发及注册相关业务；轩竹生物山东作为小分子临床前研发中心，从事小分子药物的临床前研发相关业务；轩竹生物康明作为大分子临床前研发中心，从事大分子药物的临床前研发相关业务。上述各主体的业务定位、相互协作共同构成了大分子药物和小分子药物的临床前研发-临床研发-产业化的完整链条，能够有效规划各子公司的业务发展，以及实现不同业务的协同发展。

发行人设置科学管理委员会，旨在发挥科学性审核的关键作用，降低集团公司整体业务风险，把握集团公司整体研发方向。科学管理委员会由发行人副董事长、总经理、首席科学官 SHIH CHENG-KON（史澈空）及各研发职能部门负责人组成，主要负责为集团公司技术发展方向和新药研发提供关键科学决策意见，保证下属子公司的研发策略和集团公司整体研发策略相吻合，支持项目团队解决核心科学问题，并在研发项目立项及执行过程中开展科学性审查等，主要管理流程如下：（1）项目立项前，由科学管理委员会讨论确定整体研发方

向，并由研发团队开展立项前的探索性研究；（2）在完成充分的科学论证和一定的实验性探索的基础之上，由科学管理委员会批准立项，并为每个项目匹配相应的临床前研发团队、IND 申报团队、临床运营及研发团队共同组成项目组，分别负责主导临床前研究阶段、IND 申报阶段、临床研发阶段；（3）项目组定期向科学管理委员会汇报项目进展并申请召开审核会，其中涉及项目关键里程碑节点及重大变更事项的，应由科学管理委员会审核批准，涉及其他微小变更事项的应向科学管理委员会报备。

因此，发行人能够通过上述方式实现对子公司研发活动的有效管理。

4、人力资源管理

发行人设置人力资源中心，主要负责对集团公司人事任命、薪酬绩效、人才招聘、人才培养等进行统筹管理，具体情况如下：（1）人力资源中心统一制定集团公司人事管理相关制度及文件，包括《员工手册》《人事关系管理规定》《绩效管理规定》《薪酬管理规定》《福利管理制度》《职级评聘管理规定》《内训师管理制度》等，子公司的人员管理应按前述制度执行；（2）人力资源中心统一制定集团公司的年度培训计划，各子公司在培训计划并开展相关人员的培训；（3）人力资源中心统一确定集团公司的年度人员编制，各子公司在年度编制内进行招聘及人员配置，五级以上的人员招聘需通过 OA 流程报人力资源中心审批；（4）人力资源中心统一制定年度人力资源费用预算，各子公司在前述范围内通过 OA 流程经由人力资源中心审批后确认预算，人力资源中心对各子公司每月的人力成本支出进行分析及把控。

因此，发行人能够通过上述方式实现对子公司人员的有效管理。

综上所述，发行人能够有效管理各子公司的业务发展，以及实现不同业务的协同发展。

(三) 公司核心产品布局在消化、肿瘤等多个领域，且覆盖不同类型产品的原因和考虑，是否符合创新药领域研发规律，是否具备可行性、上述领域是否具有协同性，公司在资金、人员团队、技术、生产、商业化等资源在研发管线之间如何安排，公司是否具有足够的能力和资源推进管线研发并商业化，是否真实计划推进所有领域、所有领域产品管线

1、公司核心产品布局在消化、肿瘤等多个领域，且覆盖不同类型产品的原因和考虑

发行人子公司轩竹生物山东自 2008 年即作为四环医药的新药研发平台，持续进行创新药领域的研发，其早期产品布局战略受到四环医药产品发展战略的影响，并随着中国医药行业格局、监管政策变迁及技术发展情况进行调整。发行人及其子公司轩竹生物山东不同阶段的产品布局策略如下：

(1) 发行人设立前

2008 年，发行人实际控制人控制的四环医药收购轩竹生物山东的 60% 股权，2012 年收购轩竹生物山东剩余 40% 股权。自 2008 年起，轩竹生物山东作为四环医药的控股子公司，坚持自主研发小分子创新药，结合四环医药的商业优势，选取覆盖人群较广、市场规模较大的品种作为主要研发方向，包括肿瘤、消化、感染、糖尿病、高血压、男性勃起功能障碍等适应症。

2015 年起，医药产业进入深度调整与转型期，药采新规、药审制度改革、新版药典的发布等促使药企更加慎重地选择研发方向。《“健康中国 2030”规划纲要》《医药工业发展规划指南》《“十三五”国家科技创新规划》等政策规划的出台，鼓励开展重大疾病的新药研发，例如恶性肿瘤等疾病。与此同时，得益于创新药物研发技术的成熟以及创新靶点的验证，恶性肿瘤成为研发的热门方向。因此，发行人形成了以肿瘤适应症为主，其他适应症为补充的小分子创新药物研发布局战略。在此期间形成的管线及其适应症如下：

疾病领域	产品名称
肿瘤	XZP-3287
	XZP-3621
	XZP-5955
	XZP-6877

	哌罗替尼
消化	KBP-3571
非酒精性脂肪性肝炎	XZP-5610
	XZP-6019
抗感染	百纳培南
糖尿病	加格列净
	依格列汀
高血压	泰乐地平
男性勃起功能障碍	XZP-5849

(2) 发行人设立后

近年来，随着生物技术与分子生物学的飞速发展，新靶点（如 CDK4/6、AXL 等）药物的研发以及新结构抗体类药物（如双特异性抗体、ADC 类药物等）发展迅速。

为了进一步加强发行人在肿瘤创新药物研发领域的竞争优势，发行人计划补充大分子创新药物技术研发平台，并于 2021 年设立轩竹生物康明，收购康明百奥的主要业务，包括大分子肿瘤药物的研发管线以及相关研发设施。引进了具有潜力的新靶点抗肿瘤药物如 AXL 抑制剂 XZB-0004、CD80 融合蛋白 XZP-KM602 等，补充创新靶点的产品管线。

同时，发行人为避免与四环医药的同业竞争，陆续剥离了抗感染、糖尿病、高血压等适应症的相关产品。

至此，发行人形成了聚焦于消化、肿瘤及非酒精性脂肪性肝炎等重大疾病领域，依托小分子化药和大分子生物药两大研发体系的发展战略。在此期间形成的管线及其适应症和药物类型如下：

疾病领域	产品名称	药物类型
肿瘤	XZP-3287	小分子
	XZP-3621	
	氟维司群	
	XZB-0004	
	XZP-6877	
	XZP-5955	

疾病领域	产品名称	药物类型
	XZP-KM257	大分子
	XZP-KM602	
	XZP-KM501	
消化	KBP-3571	小分子
非酒精性脂肪性肝炎	XZP-5610	
	XZP-6019	
男性勃起功能障碍	XZP-5849	

2、是否符合创新药领域研发规律，是否具备可行性、上述领域是否具有协同性

(1) 发行人产品布局战略符合创新药领域研发规律。发行人作为国内较早从事创新药研发的企业，见证并顺应中国医药产业由仿制药向创新药转型的历程。其产品布局情况一方面体现了早期中国医药行业选取覆盖人群较广、市场规模较大的品种进行研发的策略。另一方面也体现了发行人紧跟行业的发展趋势，在医药产业进入深度调整与转型期，慎重选择研发方向，以临床价值为导向进行创新管线的产品研发。发行人持续关注行业发展方向，紧跟抗体药物的行业发展趋势，进行了技术平台拓展，重点研发富有潜力且产品具有优势的疾病领域。

参考发行人的可比公司，泽璟制药研发领域涉及肿瘤、出血及血液疾病、肝胆疾病和免疫炎症性疾病等多个治疗领域，且同时拥有小分子药物和重组蛋白生物药；荣昌生物研发领域涉及自身免疫、肿瘤、眼科等多个治疗领域；康方生物研发领域涉及肿瘤、自身免疫、炎症、代谢疾病等多个治疗领域；迪哲医药与诺诚健华也同时涉及肿瘤及自身免疫性疾病两大治疗领域。发行人丰富的产品布局与同行业可比公司的战略布局相似。

参考传统药企分拆的创新药子公司可比案例，业务通常涉及多个治疗领域。例如传统药企东阳光（600673.SH）2021年12月之前为创新医药企业东阳光药（01558.HK）的控股股东，东阳光药的产品覆盖领域包括抗肿瘤、抗病毒、内分泌及代谢、抗感染、心脑血管等疾病治疗领域，较为多样且管线丰富。传统制药企业绿叶制药（2186.HK）的创新药子公司博安生物的产品治疗领域涉及肿瘤、代谢、眼科、传染病等，根据博安生物港股 IPO 招股说明书信息披露，将

具有市场潜力的主要治疗领域列为战略重点，有利于提供更大的灵活性，分散产品面临的风险，为更广泛的病人服务，从而实现更高的商业价值。

综上，上述布局思路不仅体现了发行人积淀深厚的研发实力，同时也符合创新药物领域的研发规律。

(2) 发行人产品布局战略具备可行性。发行人通过多年的积累，已经形成了高效支持发行人创新药物研发的全流程平台，包括药物设计和发现平台、药物评价平台以及制剂研发平台，并已基于上述平台取得了丰富的研发成果，包括 1 个已处于 NDA 审评阶段产品、2 个处于临床 III 期研究阶段产品、1 个处于 ANDA 审评阶段产品及其他多个进入临床研究阶段的产品，同时发行人还储备了丰富的临床前候选药物，以上技术平台及研发成果表明发行人战略具备可行性。

(3) 上述领域具有协同效应，主要体现为以下方面：

1) 药物研发的基本流程相同：新药研发均包括靶标的确定、药物的发现及优化、临床前研究及临床研究等阶段，以上基本研发流程是一致的，不同的适应症与不同类型的药物形式研发均需沿用基本的研发流程，相应的经验可互相借鉴。尤其是临床阶段的研究，不同适应症的差异较小，完善的团队、资源和经验可复制并形成协同。

2) 药物评价平台可应用于小分子和大分子药物：基于该平台可完成动物实验、药效评价、药物 ADME 评价和安全性评价等，既可应用于多种适应症，又可应用于不同类型的药物，具有资源的协同性。

3) 小分子药物研发平台可应用于各适应症候选药物：小分子药物研发难点在于活性物质优化改造，化学合成路径设计，药物之间的相互作用分析等。在不同适应症的小分子药物研发中可相互借鉴经验。发行人的小分子创新药设计平台可应用于全部的小分子创新药物设计，因此具有协同性。

4) 小分子和大分子肿瘤药物临床应用互补：小分子药物，可以很轻易地进入细胞内部达到目标靶点；而生物大分子药物选择性好，靶向性强。两者是临床上癌症治疗的两大治疗策略，具有相互补充的作用，在肿瘤的治疗过程中常联合或搭配使用。同时具有两类药物的研发经验对于药物的设计和优化，以及

临床策略的制定均有益处，因此具有协同效应。

5) 小分子和大分子药物研发有助于 ADC 类药物研发：发行人研发的具有创新性的双抗 ADC 类药物，即为链接了大分子和小分子药物，使之同时具有两类药物的优点。该药物的顺利研发，即为协同公司大分子药物和小分子药物研发的资源 and 能力的成果。

6) 发行人在肿瘤药物研发领域集中于乳腺癌和肺癌适应症：发行人致力于乳腺癌和肺癌两大癌种的布局，在乳腺癌领域布局小分子药物 CDK4/6 抑制剂 XZP-3287 吡罗西尼，并引进了可与之联合治疗的氟维司群注射液，开发大分子药物 XZP-KM257 以及 XZP-KM501；在肺癌领域布局了 ALK 抑制剂 XZP-3621、NTRK/ROS1 靶点药物 XZP-5955，并引进 AXL 抑制剂 XZB-0004 等。因此，发行人在研管线适应症集中，具有进一步的协同效应。

综合上述分析，发行人产品布局战略符合创新药领域研发规律，具备可行性，且各细分领域具有协同性。

3、公司在资金、人员团队、技术、生产、商业化等资源在研发管线之间如何安排，公司是否具有足够的能力和资源推进管线研发并商业化，是否真实计划推进所有领域、所有领域产品管线

(1) 公司在资金、人员团队、技术、生产、商业化等资源在研发管线之间如何安排，公司是否具有足够的能力和资源推进管线研发并商业化

发行人将以 KBP-3571、XZP-3287、XZP-3621 为核心研发管线，以氟维司群、XZP-KM257、XZP-5955、XZP-5610、XZB-0004 为主要研发管线，以 XZP-KM602、XZP-KM501、XZP-6019、XZP-6877 为其他研发管线的优先顺序，推进各个项目的研发、生产及商业化。具体而言：

①资金：发行人拟使用本次公开发行募集资金中的 16.60 亿元，用于 XZP-3287、XZP-3621、XZB-0004、XZP-KM257、XZP-5955、XZP-KM501 管线的研发，若本次发行募集资金不足，将以自有或自筹资金解决。发行人拟使用 2.90 亿元自有资金，推进氟维司群、XZP-KM602、XZP-65610、XZP-6877、XZP-6019 以及其他早期候选药物的研发，具体可参见招股说明书“第八节 财务会计信息与管理层分析”之“十一、盈利能力分析”之“(二) 经营成果的其他影

响因素分析”之“3、研发费用分析”之“(2)各研发项目的研发费用情况”。截至 2022 年 9 月 30 日，发行人拥有的货币资金及交易性金融资产合计约 8.4 亿元，预计可支持上述研发项目的顺利进行。

②人员团队：发行人已形成成熟的研发组织架构，以轩竹生物山东为小分子药物临床前研发主体，包含药物化学部、化学工艺部、处方前研究部、动物实验中心、毒理部、药代部、药理部、制剂部等 147 人；以轩竹生物康明为大分子药物临床前研发主体，包括研发部、工艺与生产部、质量研究部等 34 人；以轩竹生物北京为临床研发主体，包括临床运营部、临床质量保证部、数据管理部、统计部、药物警戒部、注册事务部等 157 人（以上人数截至 2022 年 9 月 30 日）。目前研发团队产能可满足同时进行 3-5 个项目的临床前研发，保持每年取得一个 IND 批件的研发进度；同时推进 3-5 项临床试验。上述人员和产能可满足目前管线的研发需求。

发行人将根据需求调整研发人员结构，陆续招募研发人员扩充团队，且发行人可根据研发需求灵活采购 CRO 服务，预计人员团队不会成为研发的限制性因素。

③技术：发行人的技术储备主要是通过研发实践积累形成的，已形成的技术平台涵盖大分子及小分子的研发；覆盖自创新药结构设计和筛选、药物临床前评价，制剂工艺开发，到临床试验研究，再到新药上市申请的全流程小分子新药设计平台、Mabs-Ig 双特异性抗体编辑平台、Mab-Edit 抗体糖基化编辑平台等药物设计和发现平台，动物实验中心、药效评价平台、药物 ADME 评价平台、安全评价平台等药物评价平台，以及喷雾干燥和共沉淀等制剂工艺平台，在技术先进性和技术平台完整性方面均具有较强的核心竞争力。

发行人已具备大分子和小分子新药研发的技术支撑，形成高效推进产品研发的技术体系，预计不会由于技术资源分配而限制管线的研发。

④生产：现阶段，针对即将进行商业化的产品以及临床试验和 NDA 阶段的在研产品，发行人的生产主要采用 MAH 模式，该模式可灵活保证产品的充足供应。目前已委托 MAH 单位生产的具体安排如下：

序号	产品名称	受托方	委托生产主要内容
1	安纳拉唑钠	北京京丰制药集团有限公司	安纳拉唑钠肠溶片商业化产品的生产
2	吡罗西尼	凯莱英医药集团（天津）股份有限公司	吡罗西尼片临床III期用药及NDA工艺验证三批的生产
3	氟维司群	福建基诺厚普生物科技有限公司	氟维司群注射液商业化产品的生产

目前国内基于 MAH 的 CMO 行业较为成熟，拥有高质量生产服务体系，可受托生产发行人药物的约有几十家，发行人可选择的替代生产厂家较多。预计不会由于生产资源的分配而限制产品的生产。

未来发行人拟通过本次公开发行募集资金 3.2 亿元，用于“总部及创新药产业化项目”，若本次发行募集资金不足，发行人将以自有或自筹资金解决。该建设项目包括小分子化药生产车间（含片剂生产线）和无菌制剂车间楼（含大分子原液生产、水针和冻干粉针注射液制剂），可分别用于小分子片剂药物以及大分子药物的生产。该产线设计产能达到每年 15 亿片剂以及 100 万针剂，产能储备充足。

预计该产线投入使用后，发行人将现阶段采用 MAH 生产的 KBP-3571、XZP-3287 产品转移至自有生产线生产，并将自主生产陆续获批的其他产品，根据商业化计划安排生产。

⑤商业化：发行人的商业化计划主要跟随即将上市的产品时间表而安排。现阶段主要进行商业化准备的产品为 KBP-3571 安纳拉唑钠，拟主要采取经销模式，部分区域采取自主销售的模式快速推进其商业化；除上述消化产品外，公司即将商业化的产品均为肿瘤管线，针对肿瘤管线公司将采取自主销售及经销相结合的销售模式，公司将适时搭建肿瘤销售团队，推进肿瘤产品的商业化工作。

根据上述分析，发行人预期使用募集资金及自有资金推进管线的研发；根据需求扩充相适应的团队；现阶段采取 MAH 生产模式，未来拟自主生产使用的生产车间产能充足；发行人根据即将上市的产品时间表，并综合考虑多种销售模式制定商业化方案。发行人拥有足够的能力和资源推进管线研发并商业化。

(2) 是否真实计划推进所有领域、所有领域产品管线

根据本问询函回复“1.关于业务定位”之“一、发行人的披露”之“(二)公司的战略规划与业务定位，业务的侧重点……”的分析，发行人综合考虑各个产品研发进度、产品竞争优势、行业竞争格局、市场空间、发展战略等因素，计划以 KBP-3571、XZP-3287、XZP-3621 为核心研发管线，以氟维司群、XZP-KM257、XZP-5955、XZP-5610、XZB-0004 为主要研发管线，以 XZP-KM602、XZP-KM501、XZP-6019、XZP-6877 为其他研发管线推进各个项目的研发。

针对 XZP-5849 产品，由于该产品适应症领域不属于公司重点战略布局领域，发行人近期末进行实质推进，未来可能择机推进研发，或寻求合适的时机和受让方进行转让。

(四) 结合管线的适应症、研发进展和研发投入金额（区分自行研发支出和受让外部技术权益支出），逐项说明终止研发和对外转让项目的原因，其中部分管线自外部获取后不久即对外转让的背景，转让/对外授权产品管线是否会成为发行人未来的主要业务模式

1、结合管线的适应症、研发进展和研发投入金额（区分自行研发支出和受让外部技术权益支出），逐项说明终止研发和对外转让项目的原因

发行人终止研发及对外转让项目情况及其原因如下：

(1) 终止管线及终止原因

单位：万元

项目	适应症	研发进展	报告期内自行研发支出	报告期内技术权益受让费	终止时间	终止原因
KBP-5209 哌罗替尼	晚期实体瘤	临床I期	2,385.28	5,641.51	2021年11月	该产品临床I期数据与竞品未显示出优势，因此终止
KBP-5660 泰乐地平	高血压	临床I期	994.51	243.4	2021年11月	该产品临床I期与竞品未显示出优势，且根据发行人及四环医药的整体规划，高血压系潜在竞争的治疗领域，因此进行终止
KBP-3853 依格列汀	II型糖尿病	临床I期	49.86	-	2021年11月	该产品临床I期与竞品未显示出优势，且根据发行人及四环医药的整体规划，糖尿病系潜在竞争的治疗领域，因此进行终止

注：上述三候选药物均为轩竹生物山东自主研发形成

(2) 对外转让管线及对外转让项目的原因

单位：万元

项目	适应症	研发进展	报告期内自行研发支出	报告期内技术权益受让费	转让时间	转让原因
XZP-5695 加格列净	II型糖尿病	NDA受理	8,514.92	4,933.97	2020年8月	根据发行人及四环医药的整体规划，糖尿病系潜在竞争的治疗领域，因此进行转让
XZP-KM118	与曲妥珠单抗和化疗联合治疗HER2阳性转移性乳腺癌	临床III期阶段	-	-	2016年8月	发行人通过轩竹生物康明收购康明百奥资产时，继承了该转让
KBP-5081 百纳培南	复杂尿路感染	已完成临床II期试验，拟开展临床III期试验	5,894.09	4,354.72	2022年6月	根据发行人及四环医药的整体规划，抗感染系潜在竞争的治疗领域，因此进行转让
普拉佐米星 (Zemdri, Plazomicin)	MDR革兰氏阴性菌肠杆菌科细菌导致的严重感染	拟开展临床III期试验	-	1,000.00	2022年6月	根据发行人及四环医药的整体规划，抗感染系潜在竞争的治疗领域，因此进行转让

注 1：XZP-5695 加格列净、KBP-5081 百纳培南均为轩竹生物山东自主研发形成

注 2：XZP-KM118 项目来源于康明百奥自主研发，且康明百奥 2016 年对外转让，报告期内发行人不存在研发投入

注 3：Plazomicin 项目系发行人受让自香港轩竹，后直接对外转让，报告期内不存在自行研发支出

2、其中部分管线自外部获取后不久即对外转让的背景，转让/对外授权产品管线是否会成为发行人未来的主要业务模式

上述对外转让管线中，XZP-5695 加格列净、KBP-5081 百纳培南和 Plazomicin 项目系从外部获取而来。该等交易具体情况如下：

产品管线	受让交易概况及背景	转出交易概况及背景
XZP-5695加格列净	2019年12月，轩竹生物北京受让北京四环因开展临床试验而持有的加格列净项目技术权益。本次交易系基于四环医药整体安排，由发行人承接四环医药创新药研发管线； 2020年6月，轩竹生物山东向轩竹生物北京转让其持有加格列净项目除临床试验外的其他技术权益。本次交易系	2020年8月，轩竹生物北京将加格列净项目全部技术转让给北京惠之衡生物科技有限公司； 本次转出交易系优化四环医药将惠升生物作为糖尿病业务平台的规划布局，执行同时期外部投资人要求解决潜在同业竞争的方案。

产品管线	受让交易概况及背景	转出交易概况及背景
	发行人通过内部交易明晰产品权属。本次交易完成后，轩竹生物北京持有加格列净产品的完整权益。	
KBP-5081百纳培南	2019年12月，轩竹生物受让北京四环开展临床试验而持有的百纳培南项目技术权益； 本次受让交易系基于四环医药整体安排，由发行人承接四环医药创新药研发管线。	2022年6月，发行人与上药签署《授权许可协议》，轩竹生物北京与上药签署《授权许可协议》，分别以独占许可的方式将百纳培南、Plazomicin技术权益授权给上药； 本次转出交易系为了规范同业竞争问题。发行人及其股东参照A股IPO审核要求，最终确定了以适应症领域为划分原则的同业竞争解决方案，根据该方案，发行人不再从事抗感染领域产品的研发，因而将抗感染领域产品转出给无关联第三方。
普拉佐米星（Zemdri, Plazomicin）	2021年10月，发行人子公司轩竹生物北京与香港轩竹签署协议，约定轩竹生物北京从香港轩竹受让Plazomicin技术权益； 本次受让交易系履行与投资人签署的投资协议约定。2020年8月，京津冀基金、先进制造二期基金投资入股发行人，此时发行人尚无明确的IPO计划及完备的同业竞争解决方案，且投资人认可该产品的商业价值，因此本次融资要求将Plazomicin列为发行人核心产品，并要求发行人、控股股东在融资交割日后尽快且不晚于交割日后18个月内将Plazomicin产品完整知识产权纳入发行人。	

发行人对外授权及转让管线主要出于发行人与其控股股东、实际控制人及其近亲属控制的其他企业按照药品适应症领域规范同业竞争的需求，基于同业竞争解决方案，抗感染、糖尿病管线不属于发行人继续从事研发的适应症领域，因此对外进行转让；XZP-KM118 产品系康明百奥 2016 年对外转让，发行人 2021 年通过轩竹生物康明收购康明百奥全部的业务，而承接的原由康明百奥享有的潜在收益。

上述两类情况均系具有特定原因的偶发性业务，发行人未来不会将转让/对外授权产品管线作为主要业务模式。

（五）核心产品以 MAH 为主对公司产品生产可控性的影响，公司未来产品生产的商业化规划，是否主要均采用 MAH 形式，并结合上述情况作出风险提示

1、核心产品以 MAH 为主对公司产品生产可控性的影响

根据《中华人民共和国药品管理法》规定：“药品上市许可持有人依法对

药品研制、生产、经营、使用全过程中药品的安全性、有效性和质量可控性负责。”

MAH（药品上市许可人制度）运行的重要环节主要包括：1）能否选择合适的受托企业；2）受托生产企业能否完全掌握生产工艺，执行 GMP 规范，严格按照受托生产品种的工艺组织生产；3）持有人对受托人是否开展有效监督；4）持有人能否及时发现及报告不良反应。上述环节能否顺利进行可能会对发行人经营与收益产生影响，基于 MAH 的生产存在一定风险。

基于此，发行人已依据药品监管部门的要求，与受托生产企业签署了委托生产协议和质量协议，并制定了严格的管理制度，以规范内部及外部的管理，降低上述风险，包括：

（1）受托生产企业的选择

在双方达成委托生产关系前，发行人对受托方开展了考察、评估，包括受托方的组织架构、质量体系、生产范围、厂房设施、仪器设备、仓储条件、共线生产情况等方面，能否满足受托产品的生产要求，并据此形成了考察评估报告。

（2）委托生产协议与质量协议的签署

双方在签署委托生产协议的同时，依据国家食品药品监督管理局下发的《药品委托生产质量协议指南（征求意见稿）》要求，签署了《药品委托生产质量协议》，协议中对双方人员、厂房、设施与设备、物料与产品、确认与验证、文件管理、生产管理、质量控制和质量保证、产品储存、发运与召回等工作内容进行了要求。

（3）生产监督与管理

发行人每年对受托生产企业进行 1 次至 2 次审计工作，具体内容包括：发行人根据受托生产企业的体系及技术管理情况，在受托生产企业生产过程中派人员进行现场监督；在受托企业发生重大变更、产品质量发生重大偏差时，要求受托人按规定时间通知发行人，双方共同进行调查、行动、审核和批准执行；发行人对受托生产企业的工艺规程、质量标准、检验 SOP、工艺验证方案与报告等文件进行审核、批准。

(4) 质量检测及放行

发行人要求受托生产企业严格按照经产品批准的质量标准和检验 SOP 对产品进行检测，并出具报告；受托生产企业完成对生产记录及检验记录审核后，签署出厂放行审核单；发行人在完成对生产记录及检验记录、受托企业的出厂放行审核单审核后，签署上市放行审核单。

(5) 终止合作

当供应商发生 1) 证照不符合国家规定要求；2) 产品质量及服务交付未达到合同约定标准；3) 违反合同约定，进行分包、转包或者提供其他厂家产品的等情形的，即中止交易、限期整改或者进入黑名单。

综上，发行人可通过严格的内部及外部的管理，降低风险。因此基于 MAH 委托生产具有可控性。

2、公司未来产品生产的商业化规划，是否主要均采用 MAH 形式

公司自成立以来一直专注于新药的研发，考虑到目前市场上小分子药物的生产技术相对成熟，我国药品生产制造产业基础好，有优质生产企业可满足产品质量和产能的需求；且现阶段，公司仅有一款产品处于 NDA 阶段，二款产品处于临床 III 期阶段，采用 MAH 模式可以避免公司进行生产布局的巨大资金压力，有利于将优质资源集中于创新药的研发，也可以保证上市初期产品的充足供应，降低新建工厂和生产的不确定风险。因此，公司结合自身情况及国家政策导向，通过自建质量管理体系，针对即将进行商业化的产品以及临床试验和 NDA 阶段的在研产品，采用 MAH 模式进行生产。

由于 MAH 委托生产有利于创新药企业更专注于新药研发的优势环节，自制度实行以来大量的创新药企业在药物上市的早期阶段选择此生产模式，例如发行人的可比公司迪哲医药、诺诚健华、泽璟制药、艾力斯等，均采用或者曾经采用 MAH 模式生产。

未来，随着公司更多产品线进入后期研发和商业化阶段，并形成产业规模，以及“总部及创新药产业化项目”中自建的生产场所投入使用，公司将逐渐过渡至自主生产。

3、并结合上述情况作出风险揭示

发行人在招股说明书“第四节 风险因素”之“二、经营风险”之“(七)药品质量控制风险”补充披露如下：

此外，在自建生产线竣工投产之前，公司将委托第三对方针对即将进行商业化的产品采用 MAH 模式进行生产。若受托单位无法掌握产品的生产工艺，执行 GMP 规范，严格按照受托生产品种的工艺组织生产；发行人无法对受托生产单位进行有效的监督，发行人及受托单位无法及时发现并处理生产过程中的不良反应，公司作为该药品的上市许可持有人将直接面临药品质量控制风险，将对发行人生产经营、市场声誉和经营业绩造成重大不利影响。

2. 关于技术平台和技术来源

2.1 根据招股说明书：1) 发行人现有药物设计和发现平台、药物评价平台以及制剂工艺平台三大技术平台，技术先进性和技术平台完整性方面具有较强核心竞争力；2) 发行人核心技术先进性主要体现在核心平台技术的应用，能够持续产出具有良好临床治疗效果的创新药物；3) 发行人建有完整的新药研发体系，已建立大分子及小分子的研发平台，是国内少有的兼备大分子和小分子药物发现和开发能力的公司。

请发行人说明：（1）发行人对“技术平台”的界定依据及标准，以及各技术平台现有技术成果情况；（2）发行人各技术平台建立以及发展的具体过程；（3）药物设计和发现、药物评价以及制剂工艺均为药物研发的必备环节，发行人相较于同行业可比公司，技术独特性、平台优势的具体体现，如属于行业通用技术，请调整关于相关技术平台的表述，客观描述发行人相关技术先进性以及具体依据；（4）Mab-Edit 抗体糖基化编辑平台技术处于国际领先水平的相关依据；（5）药物评价平台与公司合作 CRO 的关系，制剂研发平台与公司主要依靠 MAH 是否矛盾；公司以上两个平台报告期内以及未来是否向四环医药提供服务，进一步说明相关商业化安排。

请保荐机构、发行人律师核查并发表明确意见。

回复：

一、发行人的说明

（一）发行人对“技术平台”的界定依据及标准，以及各技术平台现有技术成果情况

1、发行人对“技术平台”的界定依据及标准

发行人的技术平台是长期投入、研发沉淀形成的技术储备，能够不断地用于创新药研发，是发行人持续研发的基础和动力。发行人认定技术平台的依据如下：（1）具有领先性，能确保发行人保持行业先进水平的技术，包括能形成技术壁垒，提升和突破产品性能的设计理念、研发经验、技术优势等；（2）具有独特性，能形成知识产权，包括专利、专有技术、独家配方、关键工艺、技

术秘密等；（3）具有商业价值，能丰富发行人的研发管线，完善发行人的研发体系，提高发行人研发和生产的效率、质量和收益，形成较高临床价值的创新药品和商业价值，能够不断地用以创新开发，为发行人持续创造商业价值。

发行人核心技术平台的界定依据分析如下：

项目	平台	领先性	独特性	商业价值
药物设计和发现平台	小分子创新药设计平台	该技术平台基于“Structure-Based”的小分子药物设计理念，根据蛋白分子晶体结构，借助计算机辅助药物分子设计，通过分子结构优化，改变分子物理化学性质，提高分子的成药性，从而获得具备差异化的创新小分子药物，定向设计具有高选择性的化合物，具备穿过血脑屏障的能力，基于各耐药位点的结构出发，从而实现解决耐药问题的设计。	基于此专业技术，发行人持续产出具有自主知识产权的新分子实体，形成150余项国内外授权的化合物和晶型专利。	发行人可通过此平台实现高效设计合成并筛选得到创新的小分子药物。
	Mebs-Ig 双特异抗体编辑平台	基于对抗体各个功能区和模块特性的深刻理解，通过定点精准的编辑，可实现构建含共同轻链的四价抗体独特结构，并达到高亲和力，解决链间错配等问题；实现双抗ADC结构，既能增加药物选择性，又能提高药物的内吞效能，同时保留抗体Fc片段的天然免疫ADCC增强作用。	通过该平台研发，形成的特有的抗体结构受到“有共同轻链的双互补位和多互补位抗体和使用方法”“BIPARATOPIC AND MULTIPARATOPIC ANTIBODIES WITH COMMON LIGHT CHAIN AND METHOD OF USE”“一种双特异抗体偶联物”等专利保护。	发行人可通过此平台设计创新的双特异性抗体药物，达到延长半衰期，降低免疫原性，提高ADCC和ADCP活性的性能，可招募更多的效应细胞杀伤靶细胞。
	Mab-Edit 抗体糖基化编辑平台	使用基因编辑TALEN技术定点敲除CHO细胞株的岩藻糖基转移酶FUT8+/+基因，岩藻糖敲除效率达到100%，且可实现稳定高表达，细胞株表达ADCC抗体量5g/L以上，使得生产的抗体细胞杀伤力更优。	形成稳定无岩藻糖细胞株；技术方法取得授权专利“筛选超低岩藻糖细胞系的方法和应用”的保护。	获取的稳定细胞株可用于表达生产去岩藻糖的抗体分子，提高抗体的抗肿瘤或抗病毒效应。

项目	平台	领先性	独特性	商业价值
药物评价平台	动物实验中心	<p>发行人建立了健全的药物评价体系，拥有专业病理实验室和临床检验实验室，可真正在公司内独立完成毒性探索试验以及药理分析。</p> <p>发行人拥有动物实验中心，可自主研发动物疾病模型以支持评价体内动物药效，建立了具有特色和壁垒的体内药效评价技术。</p>	<p>基于此技术平台，发行人持续验证完成了15个候选药物并推向临床；开发了支持各疾病领域药效评价的系列动物模型，包括：消化模式大鼠胃及十二指肠溃疡模型，大鼠返流性食管炎模型，大鼠胃酸分泌模型；NASH模型HFD+CCL4诱导的大鼠NASH模型、HFD诱导的小鼠NAFLD模型、STZ+DEN+HFD+CHOL诱导的小鼠NASH模型、高脂高果糖高胆固醇饮食诱导的小鼠NAFLD-NASH模型、高果糖饮食诱导SD大鼠NAFLD模型；构建的肿瘤耐药模型BaF3-SLC34A2-ROS1-WT Xenograft Model、BaF3 LMNA-NTRK1-G595R Xenograft Model、BaF3-EVT6-NTRK3-G623R Xenograft Model、BaF3 SLC34A2-ROS1-G2032R Xenograft Model、BaF3-LMNA-NTRK1-G595R Xenograft Mode等，满足内部研发需求。</p>	<p>涵盖早期药物研发的全流程评价功能，发行人可在内部即可完成药物发现不同阶段化合物体内外药理学、药代动力学、毒理学的筛选评价。可以更好地控制实验过程，并根据实际研究情况及时调整研究方案，使早期研究更加灵活和高效。</p>
	药效评价平台			
	药物ADME评价平台			
	安全性评价平台			
制剂研发平台	喷雾干燥技术	<p>利用该技术路径，可将难溶性药物分散至微米、纳米状态或溶解于聚合物中，与普通制剂相比，解决了多种难溶性化合物在动物体内吸收差、暴露量低的问题，满足早期药物发现阶段的评价需求。</p>	<p>基于此技术平台，发行人持续完成了15个候选药物的工艺开发工作，形成1项制剂专利“安纳拉唑钠的肠溶片及其制备方法”。</p>	<p>可用于制备高质量的固体分散体，解决了该项目商业化生产中的增溶问题，显著提高动物体内暴露量，提高生物利用度。</p>
	共沉淀技术			

2、各技术平台现有技术成果情况

发行人通过各技术平台，高质量高效地产出了多项具有良好临床治疗效果的创新药物，形成了丰富的技术成果，且其核心技术成果已获证实，具体如下：

项目	平台	技术成果
药物设计和发	小分子创新药设计平台	基于此平台完成发行人的小分子药物发现，如安纳拉唑钠、吡罗西尼、XZP-3621、XZP-5955、XZP-5610、XZP-6877、XZP-

现平台		6019、XZP-5849等进入到临床阶段的管线，以及其他临床前管线，形成150余项国内外授权专利
	Mabs-Ig双特异抗体编辑平台	基于此平台完成发行人的大分子药物设计，如XZP-KM501、XZP-KM257、XZP-KM252等候选药物，形成多项国内外授权专利
	Mab-Edit抗体糖基化编辑平台	形成的稳定无岩藻糖细胞株；技术方法取得授权专利“筛选超低岩藻糖细胞系的方法和应用”的保护，基于此技术开发出性能优异的候选药物，如XZP-KM501、XZP-KM257、KM219、XZP-KM211等
药物评价平台	动物实验中心	发行人在该平台持续验证获得了15个候选药物并推向临床。形成了独有的数十种消化、肿瘤、NASH动物模型。可支持完成每年10个探索性项目的化合物早期筛选、及临床候选化合物的评价；在各治疗领域形成了完善的药理、毒理评价体系
	药效评价平台	
	药物ADME评价平台	
	安全性评价平台	
制剂研发平台	喷雾干燥技术	支持完成15个临床项目的制剂开发工作，形成“安纳拉唑钠的肠溶片及其制备方法”制剂专利
	共沉淀技术	

（二）发行人各技术平台建立以及发展的具体过程

发行人的技术平台最早形成自轩竹生物山东，并经历了多年的丰富和沉淀不断发展而完善，具体如下：

项目	平台	具体过程
药物设计和发现平台	小分子创新药设计平台	<p>该技术平台自2008年开始建立，由来自勃林格殷格翰制药公司、阿斯利康、礼来等海外知名药企的资深药物化学专家创建，创建科学家具备平均超过十年的创新药研发经验，技术背景丰富，拥有包括肿瘤药物、中枢神经系统、代谢类等创新药物的成功的开发经验。轩竹生物山东药物分子设计以靶点蛋白质晶体结构或相关靶点蛋白结构为基础，基于“Structure-Based”的小分子药物设计理念，结合传统药物化学技术，开展新药化合物分子的设计和筛选工作，包括运用分子3D建模技术，解决药物分子有效识别目标靶点蛋白与同族蛋白的选择性难题，提高分子药物代谢和成药性质。</p> <p>于2009年至2019年期间，轩竹生物山东不断招募优秀的人才，形成一支有丰富工作经验的药物设计与合成团队。引进先进的液质联用仪、核磁共振分析仪等仪器设备，可以在确证结构的同时保证合成结果的快速反馈，通过持续的流程优化，大幅缩短了合成、纯化、分子结构分析鉴定的时间。在这段时期，轩竹生物山东完成安纳拉唑钠、XZP-3287、XZP-3621、XZP-5955等十余个新分子实体的发现工作，这些化合物具备独特的生物活性谱，例如解决了因肿瘤突变导致的耐药性，或具备穿透血脑屏障的能力。发行人陆续已获得了百余项化合物及晶型的专利授权，小分子创新设计平台在研发过程中逐步形成。</p> <p>2020年-2021年该平台逐渐升级，发行人把握前沿技术，应用实践药物研发领域的先进技术，包括运用计算机辅助药物设计技术对靶向蛋白晶体结构的分析及对应化合物分子的设计等，提高靶向选择性，避免脱靶导致的副作用，获得高活性、高选择性的临床候选化合物。同时引入一流的项目管理理念，形成了成熟的药物研发</p>

项目	平台	具体过程
		<p>体系，以确保研发的市场导向、临床需求导向，同时严格控制项目风险、提高研发效率、降低研发成本、缩短研发的周期。</p> <p>2021年至今，发行人已实现从分子设计-分子合成-分子鉴定-体内体外药效及毒理评估更加完善的小分子创新药设计平台。另外，发行人也在发展过程中建立了成熟的化学工艺团队，在工艺开发同时，对小分子创新药开发关键中间体的合成形成强力支持，大幅度提高研发效率，实现了持续将创新化合物推向临床阶段。</p>
	Mebs-Ig双特异抗体编辑平台	<p>康明百奥于2016年开始探索Mebs-Ig双特异抗体编辑技术。2016年至2021年期间，不断推进该技术在双特异抗体编辑中的应用并进行持续的优化，具体包括：（1）使用共同轻链的方法，将2个新Fab分别连接在抗体2个重链的N端，不形成功能区的互换，有效解决了双抗链间错配的问题，形成四价的双特异结构，同时解决了双抗价亲和力下降的问题；（2）在双抗的基础上定点或非定点的偶联有效载荷，实现选择性更强，内化效率和杀伤能力更高，减少单抗或ADC耐药的升级版双抗ADC类药物；（3）采用FC结构并通过氨基酸残基定点突变方式来提高双抗的体内半衰期；（4）此编辑平台应用了Mab-Edit抗体糖基化编辑，将抗体的Fc糖链的岩藻糖敲除，大大增强了抗体的ADCC以及ADCP的能力，能招募更多的效应细胞杀伤靶细胞。该技术平台运用了多种编辑方式，充分利用和调节抗体各个功能区和不同模块的特性，避开一些常见双抗平台的缺陷，构建优效的“多功能”双抗药物。</p> <p>基于该平台的技术成果于2018年递交了专利“有共同轻链的双互补位和多互补位抗体和使用方法（已授权）”/“BIPARATOPIC AND MULTIPARATOPIC ANTIBODIES WITH COMMON LIGHT CHAIN AND METHOD OF USE”的专利申请，于2021年递交了“一种双特异抗体偶联物”的专利申请。最终形成的成熟的Mebs-Ig双特异抗体编辑平台有效地改进了国内外常见双抗平台存在的缺陷，包括半衰期短、抗体Fc段介导的细胞杀伤功能不足、双抗链间错配等问题，具有领先性。</p>
	Mab-Edit抗体糖基化编辑平台	<p>该技术平台起源于康明百奥参与“2015-2018年国家重大新药课题”、“去岩藻糖化的细胞表达系统ZMapp抗体生产工艺及临床前研究”等科研项目，基于该科研项目研发了新型增效的抗埃博拉病毒三联抗体，构建了Mab-Edit抗体糖基化编辑平台的基石。通过将含有靶向基因序列的TALEN载体引入CHO宿主细胞，抑制Fut8的表达并降低抗体或IgG-Fc融合蛋白的岩藻糖化水平，通过高效流式分选方法获得岩藻糖缺陷型的稳定宿主细胞株，从而可表达出ADCC增强型抗体，为当时国内首创的高效的通过基因编辑敲除抗体岩藻糖技术，可应用于敲除抗体或IgG-Fc融合蛋白的岩藻糖。</p> <p>之后，该平台不断提升技术的应用和优化，通过增加基因编辑细胞库的类型和阳性筛选的通量，最终使得岩藻糖的敲除率达到100%，获得可稳定表达且高产的细胞株，形成优效功能的新技术平台。</p> <p>2018年该平台成果递交了专利“筛选超低岩藻糖细胞系的方法和应用”申请并已取得授权，对该技术平台进行有效保护。2019年形成稳定无岩藻糖细胞株并沿用至今，并在此基础上进行持续的糖基化优化和改造。</p>
药物评价平台	动物实验中心	<p>轩竹生物山东于2009年开始建立动物房，并于2010年获得《实验动物使用许可证》，可以使用大小鼠、犬、兔子等进行新药研究，支持生物部门的动物实验操作工作。在当时国内创新药研发处</p>

项目	平台	具体过程
		<p>于起步阶段，外包单位缺少相应疾病模型的情况下，为支持当时项目的研发，轩竹生物山东自主建立了多个具有特色的动物模型，逐步提升大小鼠静脉注射、口服、皮下等给药和血液样本采集操作技术，支持PK/PD指标确定及毒理评价工作。</p> <p>2011年至2019年，轩竹生物山东根据研发需求持续开发支持不同项目的动物实验模型。在肿瘤研发方面，针对外包单位存在模型建立不及时、通量受限、费用过高、不能实时反馈数据等问题，且经常不能快速提供最详尽一手实验资料，影响项目评价进度，动物实验中心开始采用Balb/c Nude、nu/nu、NOD-SCID等免疫缺陷动物建立肿瘤药效模型，除普通的异种移植和同种移植肿瘤药效模型外，还领先建立了原位脑癌动物模型、雌激素依赖的乳腺癌模型和去势抵抗的前列腺癌动物模型，以高效、经济、灵活的方式支持肿瘤项目的早期筛选评价。动物实验中心在外包不成熟的情况下还开始建立各种动物模型支持NASH领域药物研发，针对非酒精性脂肪性肝病不同疾病阶段表现出的脂肪变、炎症、纤维化等特点，建立高脂饲料喂养诱导的NAFLD模型、高脂+四氯化碳诱导的NASH模型、高脂+链脲佐菌素+二乙基亚硝胺诱导的NASH模型等多种动物模型。</p> <p>除动物模型外，中心还逐步开展大小鼠脑脊液的采集工作，利用代谢笼收集大小鼠以及犬的尿液和粪便，建立大鼠胆汁插管及颈动脉及静脉插管各种代谢模型，以满足药代更加精细的分析要求。不断地完善和积累早期毒理筛选的方法和经验，更高效为早期安全性评价提供技术支持。</p> <p>2019年动物实验中心进一步扩大动物房的面积，提升技术水平和管理能力，以支持公司自主完成体内动物实验相关的早期化合物筛选和评价工作，更好地控制实验过程，并根据实际研究情况及时调整研究方案，使早期研究更加灵活和机动。</p>
	药效评价平台	<p>轩竹生物山东于2008年起开始建立药效评价研发技术平台，支持分子水平和细胞水平的多种药效评价检测。</p> <p>2010年轩竹生物山东建立洁净的无菌实验室（BSL-2），且取得山东省病原微生物实验室及实验活动备案证明；建立了体外最低抑菌浓度、最低杀菌浓度、时间杀伤曲线、抗生素后效应等多种体外评价试验，以及体内全身感染模型、大腿感染模型、PK/PD指标确定等完善系统的抗生素体内外评价平台，并支持了百纳培南等项目的申报。2010年亦逐渐形成质子泵抑制剂等多种药物的研发技术体系，支持了KBP-3571、XZP-5695等项目的IND申报。</p> <p>2011年至今，抗肿瘤技术平台逐步建立并持续完善，可完成支持各阶段药物研究的体外、体内机制等药效评价，根据不同项目各自的作用特点，建立针对性的体外药效评价方法。靶点相关的细胞、蛋白或基因水平的作用机制研究，以及符合各项目特点的体内肿瘤模型（如针对化合物可通过血脑屏障的颅内接种模型、针对临床应用化合物引起的突变的耐药模型、针对免疫调节的同源小鼠模型等）可及时快速地根据筛选策略调整评价方法，支持了吡罗西尼、XZP-3621、XZP-5955等多个靶向抗肿瘤药物的IND申报。</p> <p>2018年，该平台针对NASH治疗领域进行了多个项目的探索，非酒精性脂肪性肝病病因复杂，不同疾病阶段表现出不同程度的脂肪变性、炎症、纤维化等特点，而临床前不同致病因素所致动物模型的形成机制及病理改变各异。因此该平台根据不同的疾病症状建立了多种动物模型尽可能模拟临床特征，结合临床检测技术和组织</p>

项目	平台	具体过程
		<p>病理学评价平台的多种染色技术进行血清指标检测和病理学评分来综合评估药效，从而形成了较完善的药物评价体系，支持了XZP-5610等项目的IND申报。</p> <p>药效评价活动从最初多数需依赖外包完成，内部只能进行部分的分子水平检测，逐渐发展到内部建立了经过STR和支原体双重验证的细胞库，该平台已可独立进行多种细胞水平、蛋白水平和核酸水平的药效及药物作用机制的探索和评估，并可开展多种体内药效模型试验，在试验的广度和通量上均有大幅提高。至今已形成的成熟的药效评价技术平台能够快速准确地进行靶点确证、机制研究、早期化合物的快速筛选及候选化合物的体外及体内全面药效评价，支持IND申报的开发实验、临床阶段化合物联用或新适应症的探索等研发工作。</p>
	药物ADME评价平台	<p>轩竹生物山东于2009年初步建立药物ADME技术平台，形成大、小鼠体内药代评价体系。2010年建立体外代谢技术，如肝微粒体代谢稳定性等技术，利用体外代谢酶数据，快速（周期1-2天）选择预测体内稳定的候选化合物。建立大动物犬的药代评价，可以提供从啮齿到非啮齿动物多种属动物的药代数据，增加对临床人体药代参数预测的准确性，可支持开展申报IND的体内药代评价，成本及时间周期可控。</p> <p>2013年美国FDA发布的药物-药物相互指导原则草案，轩竹生物山东根据前沿的国际化高标准指导原则，建立快速及高通量的平衡透析法测定药物在血浆及动物组织中的结合情况，通过改进试验装置及方法解决吸附性的问题，使获得数据更可靠。建立大、小鼠组织分布评价技术，预测药物在临床发生药效及毒性的组织器官。建立及完善体外药物-药物相互作用研究的评价技术，如人体代谢酶抑制和代谢酶亚型评价，从而预判临床上多个药物同时使用是否会发生不良反应。通过药理平台构建的动物药效模型，可以分析药物起效的剂量，通过血浆样本检测获得有效的暴露水平，结合预测的人体药代参数，更快预测候选物在人体的有效剂量，进而选择更优效的化合物。</p> <p>2014至2021年期间，国家发布了多项指导原则，如药物非临床药代动力学研究技术指导原则、药物相互作用研究技术指导原则等。根据法规要求，轩竹生物山东进一步完善体外ADME评价技术，如建立人体代谢酶各个亚型时间依赖性抑制评价等，降低临床用药的风险。</p> <p>2022年该平台引入四级杆时间飞行高分辨质谱仪，可高效快速鉴定代谢物谱，完善了代谢物鉴定的技术，为化合物设计及结构优化提供重要信息，加速早期化合物的筛选。</p> <p>发行人已形成完善的药物ADME评价平台，可以通过该技术平台高效快速完成化合物从吸收、分布、代谢及排泄整个流程的临床前成药性评价工作。自主建立的研发平台使得研发周期短，成本低，数据质量更可靠稳定，保证研发项目的科学性及合规性。</p>
	安全性评价平台	<p>2010年设立药物非临床安全评价中心，开启毒性评价的动物试验工作，是同类创新药研发公司中少有的、率先建立此类平台的公司。</p> <p>2011年建成临床检验实验室和组织病理学实验室，随后实验室功能不断完善，可开展动物血液生化学、血液学、血凝学及尿常规检测。组织病理实验室拥有专业病理诊断人员及完备的LEICA病理设备，可开展大小动物病理解剖、石蜡切片、冰冻切片、HE染色</p>

项目	平台	具体过程
		<p>及特殊染色、免疫组化染色、图像采集及分析等工作。</p> <p>2011年后，该平台逐步建立多种类型的毒性筛选试验方法，包括大/小鼠及比格犬单次给药/多次重复给药毒性实验、过敏性、溶血性和刺激性等特殊毒性评价试验、毒代动力学试验等。</p> <p>2016年该平台引进心电图仪及双目间接检眼镜等设备，评价指标可覆盖GLP非临床安全评价试验的全部核心内容，可实现根据不同项目的特点，灵活设计个性化毒性筛选方案，对特定的动物体征进行重点实时观察，有针对性的附加检测项目，有利于在早期发现化合物的毒性特征。</p> <p>该平台内部自主开展毒性筛选试验显著提升GLP试验设计的成功率，基于该技术平台已累计完成数十个候选化合物的100余项毒性筛选试验。</p>
制剂研发平台	喷雾干燥技术	<p>轩竹生物山东于2013年招募在美国罗氏工作15年，具有丰富创新药制剂研发及商业化经验的资深海归制剂专家加入，指导搭建了制剂研发平台。该技术平台采用QbD（质量源于设计）理念，根据化合物理化及生物学特性，针对不同剂型特点，确定制剂的关键质量属性，进行风险评估，形成配套的开发策略。初步建立包括共沉淀技术和喷雾干燥技术等高端增溶技术在内的固体及液体制剂工艺开发技术平台。</p> <p>解决药物溶解问题是药物研发的重点，通过共沉淀技术和喷雾干燥技术等固体制剂工艺开发技术平台，可极大的提高药物的溶解度及生物利用度，同时亦可实现缓控释、减少肠胃刺激、提高药物稳定性等目的。利用现有技术，该平台极大地提高了化合物筛选的效率，已完成数千项化合物的筛选工作。例如平台利用共沉淀技术制备固体分散体，将XZP-5849复达那非的暴露量提高了近5倍，解决了该项目IVT（毒理剂量探索）实验暴露量不足的问题。</p> <p>2018年后，轩竹生物山东进一步提高固体制剂中试放大工艺开发技术能力，在中试研发生产线上对工艺参数进行研究，获得关键工艺参数和中控策略，科学开展技术转移和工艺放大，更好的衔接实验室与GMP车间制剂研发。</p>
	共沉淀技术	<p>该平台已支持完成十余个临床项目百余批临床样品生产及安纳拉唑钠肠溶片、吡罗西尼片、加格列净片三个项目的商业化工工艺验证工作。</p>

（三）药物设计和发现、药物评价以及制剂工艺均为药物研发的必备环节，发行人相较于同行业可比公司，技术独特性、平台优势的具体体现，如属于行业通用技术，请调整关于相关技术平台的表述，客观描述发行人相关技术先进性以及具体依据

新药研发环节是研发技术平台的形成基础，发行人正是基于在新药研发各个环节上的持续积累逐步形成了全面的技术平台。发行人基于研发团队在新药研发领域的丰富经验，在核心产品各个环节研发过程中，针对通用技术中的一些问题，结合自身的产品管线及技术特点，形成了具有自身特色和优势的技术平台，提高发行人项目的开发效率和成功率。发行人在核心产品研发过程中积

累出的专有技术并不属于行业通用技术。

发行人具有覆盖新药研发全流程环节的完整研发体系。药物设计和发现、药物评价以及制剂工艺均为药物研发的必备环节和通用环节，发行人作为同时兼备大分子和小分子药物发现和开发能力的公司，其独立的研发体系覆盖了新药研发的全流程，并在技术先进性和技术平台完整性方面均具有较强的核心竞争力，可以掌握并控制新药研发的整个进程。发行人拥有自主研发的核心技术且其核心技术实力可通过在研管线的顺利推进及专利申请等情况体现。详细的核心技术平台的独特性以及平台优势参见本问询函回复“2.关于技术平台和技术来源”之“2.1 根据招股说明书……”之“一、发行人的说明”之“（一）发行人对“技术平台”的界定依据及标准……”之“1、发行人对“技术平台”的界定依据及标准”。

同行业主要可比公司核心技术亦均集中于药物研发的各个环节，并结合自身的产品管线及自身技术特点形成了各具特色的核心技术平台，核心技术先进性具体体现在其能够依托核心技术推进产品管线的研发。由于可比公司在各个环节中所拥有或擅长的核心技术各有不同，同行业公司不具备严格可比性。具体情况如下：

可比公司	核心技术/技术平台描述	核心技术先进性的具体体现
泽璟制药	泽璟制药成功建立了两个新药创制核心技术平台，即精准小分子药物研发及产业化平台和复杂重组蛋白生物新药研发及产业化平台	泽璟制药通过两大核心技术平台已研发多纳非尼、杰克替尼、奥卡替尼、ZG5266、ZG0588和ZG170607等小分子新药及候选药物，以及外用重组人凝血酶、重组人促甲状腺激素、ZG005和ZG006等复杂重组蛋白药物
艾力斯	艾力斯的两大核心技术分别是药物分子设计和发现技术、基于代谢的药物设计与优化技术	艾力斯的核心技术均来源于自主研发，其先进性主要体现在核心技术的应用上，能持续产出具有良好临床治疗效果的创新药物，具体而言，艾力斯两大核心技术主要在阿利沙坦酯、伏美替尼中形成并应用
迪哲医药	迪哲医药在小分子药物发现研发领域拥有化合物设计和优化技术、高效的药物代谢和综合评估技术等核心技术平台；在转化科学领域，形成了包括肿瘤中枢神经系统转移研究平台、肿瘤免疫与放疗联合治疗研究平台、生物标志物的发现验证和临床应用技术、模型引导的药物早期临床研究技术等核心技术平台	迪哲医药通过技术平台在产品管线研发的过程中有效的推进了产品研发进展并形成了多项发明专利

可比公司	核心技术/技术平台描述	核心技术先进性的具体体现
荣昌生物	荣昌生物拥有抗体和融合蛋白平台、抗体药物偶联物（ADC）平台和双功能抗体平台	荣昌生物所有抗体类药物的前期发现、分子筛选等阶段均应用了公司三大核心技术平台。其中，抗体和融合蛋白药物主要应用了抗体和融合蛋白平台，ADC药物主要应用了抗体药物偶联物（ADC）平台，双功能抗体药物主要应用了双功能抗体平台
康方生物	康方生物建立了端对端全方位的药物开发平台（ACE平台），涵盖了全面一体化的药物发现和开发功能，包括靶点验证、抗体药物发现与开发、CMC生产工艺开发和符合GMP标准的生产	截至2022年8月，康方生物拥有30个以上用于治疗癌症、自身免疫、炎症、代谢疾病等重大疾病的创新药物产品管线，其中15个品种已进入临床阶段，包括两个国际首创的双特异性抗体新药（PD-1/CTLA-4以及PD-1/VEGF）
诺诚健华	诺诚健华建立了覆盖新药发现、临床开发、创新药生产及质量控制等多方面的技术体系。其中，化合物优化平台、药物晶型研究平台、转化医学研究平台和难溶性药物增溶制剂技术研发及产业化平台为诺诚健华的核心技术平台	依托核心技术平台，诺诚健华已围绕肿瘤和自身免疫性疾病构建起丰富的产品管线，其中奥布替尼（宜诺凯®）于2020年12月获得国家药监局附条件批准上市
益方生物	益方生物核心技术包括靶点的精准筛选、药物分子设计、药理药效及转化医学、化学工艺合成及制剂开发、临床方案设计及开发等	益方生物在核心产品的研发过程中充分利用相关核心技术，使得发行人的核心产品均保持着一定的研发优势
首药控股	首药控股的核心技术包括靶点分析及验证技术、计算机辅助药物设计技术、先导化合物优化技术、药物综合筛选与评价技术	首药控股核心技术紧密围绕新药研发的核心环节，主要体现为公司的各项在研产品，通过核心技术进行小分子靶向创新药的研发
神州细胞	神州细胞拥有完整的技术平台体系，该等技术平台体系由发行人自主研发，覆盖创新中和抗体候选药物发现、生物药生产工艺、生物药质量控制、生物药成药性评价、规模化生产和管理等多方面技术内容	神州细胞在主要产品的研发和产业化中充分展示了核心技术平台的品种创新能力和生产工艺创新能力

资料来源：可比公司招股说明书、审核问询回复、定期报告等公开披露信息

综上，发行人在核心产品研发过程中积累出的专有技术并不属于行业通用技术。发行人的核心技术平台具有领先性，拥有技术优势，且具有独特性，拥有相应的专利对研发成果进行保护。

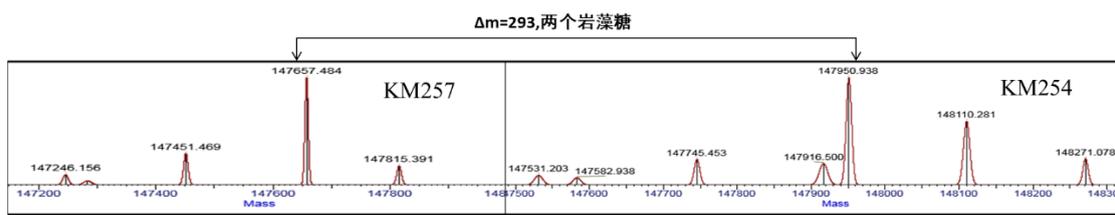
（四）Mab-Edit 抗体糖基化编辑平台技术处于国际领先水平的相关依据

发行人的 Mab-Edit 抗体糖基化编辑平台技术国际领先依据主要体现在敲糖率上，该平台是国际上唯二可实现 100% 敲糖率的技术平台。由于其完全敲除了岩藻糖，该技术平台可显著增强候选药物的 ADCC 活性。同时，该平台形成的

技术成果细胞株可稳定表达，满足产业化要求。具体分析如下：

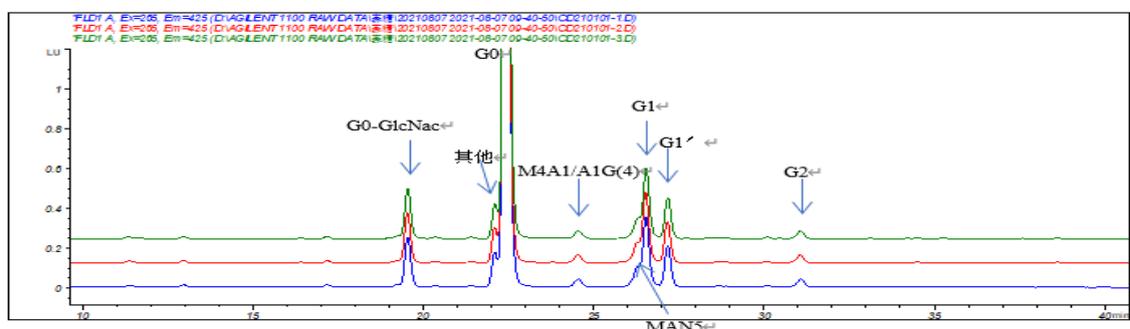
(1) 发行人基于 Mab-Edit 抗体糖基化编辑平台，形成的细胞株可实现 100% 的敲糖率，是国际上唯二可实现 100% 敲糖率的技术平台

敲糖率是衡量糖基化编辑平台有效性的指标，敲糖率越接近 100% 说明糖基化编辑平台越有效。通过质谱分析，可发现使用去岩藻糖细胞株生产的 KM257 相较于未使用去岩藻糖细胞株生产的 KM254 的分子量相差 293，为两个岩藻糖的分子量，该结果显示 KM257 敲除了岩藻糖。



信息来源：公司提供

采用荧光高效液相色谱法鉴定抗体药物的寡糖类型，如下糖型图表所示，不同批次的去岩藻糖抗体的各糖组分均不含有任何岩藻糖（F, fucose）结构，可显示该细胞株可 100% 的敲除岩藻糖：



信息来源：公司提供

根据 2018 年发表在 MABS 期刊的文章《The “less-is-more” in therapeutic antibodies: Afucosylated anti-cancer antibodies with enhanced antibody-dependent cellular cytotoxicity》，以及后续 2020 年和 2022 年分别发表在 Journal of Biotechnology 和 Frontiers in Immunology 上关于糖基化改造技术的总结，目前国际上领先的糖基化改造技术及其敲糖率信息如下表所示，通过分析可看出发行人的 Mab-Edit 抗体糖基化编辑平台是国际上唯二可实现 100% 敲糖率的技术平台。

代表性糖基化改造技术

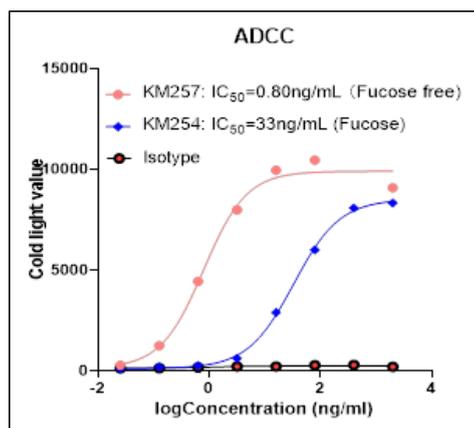
公司	平台	代表产品	技术特点	敲糖率
轩竹生物	Mab Edit 抗体编辑平台	XZP-KM257	采用基因编辑技术以去除岩藻糖并提高ADCC，定点敲除悬浮CHO工程细胞株的FUT8+/+基因，生产去岩藻糖的抗体分子	100%
天广实	ADCC-Enhanced platform	MBS301	利用锌指技术敲除哺乳动物细胞寡糖岩藻糖基化途径中关键的GDP-岩藻糖转运蛋白，构建了非岩藻糖基化、抗体高表达细胞株CHO-K1-AF，ADCC活性增强	98%
ProBioGen	GlymaxX技术	ZW-25	该技术可稳定的将一种酶基因引入CHO细胞及其他工程细胞株，该酶使细胞岩藻糖生物合成途径偏转，从而使得生产的抗体的N-聚糖核心部分及可变部分均无岩藻糖。该技术已授权多家公司使用	97-99%
罗氏制药	GlycoMab	GAZYVA	通过基因工程在CHO细胞上改造，利用GnTIII和ManII酶的过表达，添加更多的GlcNAc，利用其单糖化修饰作用以抑制岩藻糖向碳水化合物链的添加	85-90%
Kyowa Hakko Kirin	POTELLIGENT	Mogamalizumab	通过细胞内同源重组修复损伤部位进行CHO/DsG44宿主细胞的两个FUT8等位的基因敲除	100%

信息来源：Frontiers in Immunology, Journal of Biotechnology, MABS，公司官网，灼识咨询

(2) 敲除岩藻糖可显著提高候选药物的 ADCC 活性

IgG 是一种免疫球蛋白，由两个 Fab 段和一个 Fc 段构成，Fc 可以与不同的 Fc 受体或补体结合以介导其效应子功能，如抗体依赖的细胞介导的细胞毒性作用（ADCC）、抗体依赖的细胞介导的细胞吞噬作用或补体依赖的细胞毒性效应的发挥。Fc 上的 N-糖可通过 α 1-6 岩藻糖转移酶转移至核心 N-乙酰葡萄糖胺上的核心岩藻糖，因而核心岩藻糖的缺失可使单抗 Fc 与 Fc γ RIIIa 结合力明显增强，进而导致其抗体依赖的细胞介导的细胞毒性活性明显增强。因此敲糖率与 ADCC 的作用能力密切相关。

通过检测候选药物与 NK 细胞的 Fc γ 受体结合能力，KM257 双抗的 ADCC 生物活性是未去岩藻糖的 KM254 的 41 倍，完全敲出岩藻糖显示 ADCC 活性增强。



注：IC₅₀全称为半抑制浓度（half maximal inhibitory concentration），是50%抑制所需的药物浓度，药物发现和药理学研究使用IC₅₀值来确定药物有效性（效力），通常数值越低意味着药物越有效

信息来源：公司提供

（3）作为商业化生产的细胞株，产量和稳定性也是其重要指标之一

第三方机构对该细胞株进行的鉴别和检定显示该细胞株无污染物，该细胞株可实现5g/L的较高的表达量。同时，该细胞株连续传代70天后依然表达稳定。因此该细胞株基于产量较高和稳定性可满足产业化的需求。

综合以上分析，发行人的Mab-Edit抗体糖基化编辑平台技术处于国际领先水平。

（五）药物评价平台与公司合作CRO的关系，制剂研发平台与公司主要依靠MAH是否矛盾；公司以上两个平台报告期内以及未来是否向四环医药提供服务，进一步说明相关商业化安排

1、药物评价平台与公司合作CRO的关系

发行人自有的药物评价平台与CRO之间系以自有药物评价平台为主、CRO为补充的互补关系：一方面，发行人以自有药物评价平台为主，可灵活把控研发的质量和效率，实现高技术含量和难度的独特研发内容；另一方面，基于时间成本效率的考量，发行人将技术较为成熟的药物评价试验委托给CRO公司完成。具体分析如下：

（1）鉴于发行人拥有完整的药物评价平台，涵盖早期药物研发的全流程评价功能，具备专业、稳定、实战经验丰富的研发团队及先进的仪器设施，各中心紧密合作，可在公司内独立完成毒性探索试验的全面分析评价。因此发行人

主要采用自有的药物评价平台进行研发，灵活把控研发的质量和效率，快速完成实验且可以根据实验过程灵活调整研发思路。

(2) 发行人主要从事创新药物的研发，因此会在研发过程中针对候选药物开发设计独特的药物评价方法，例如需要个性化设计的动物疾病模型，该类药物评价所需的材料或者技术由于其具有特殊性，CRO 通常无法提供相应的服务，或需要较长时间建立体系以进行服务，服务的价格也会由于个性化的设计而较高，因此发行人须自主设计并进行药物评价等实验。

(3) 发行人同时推进多项管线的研发，为提高发行人资源利用能力，会将技术较为成熟的药物评价试验委托给 CRO 公司完成。在此过程中，发行人会基于自身技术平台掌握的能力，指导 CRO 单位开展发行人所需的实验，并严格把控实验质量。

以发行人自主研发的 XZP-3287 为例，展示自有技术平台与委托 CRO 服务的关系，具体如下：

研发环节	发行人技术平台	发行人自主完成工作	委托 CRO 完成工作	CRO 是否涉及核心研发环节	委托 CRO 的原因
药物发现	小分子创新药设计平台	自主完成化合物设计合成、先导化合物的优化、确定候选化合物	/	/	/
临床前药理研究	药效评价平台、动物实验中心	自主开展早期药物筛选、体外细胞评价；制定体内研究试验、细胞周期体外机制、体外联用评价试验等研究计划、研究方案；指导外包单位解决实验过程中的问题，并进行过程跟踪及审核	按照发行人方案开展酶学评价，体内药效学评价等具体的试验工作	否	核心的研发实验利用自主平台完成；委托 CRO 的环节均为非核心环节，仅涉及通用实验方法，考虑到人员、时间、效率等因素，委托 CRO 完成。
临床前药代动力学研究	药物 ADME 评价平台、动物实验中心	开展早期药物筛选全面 PK 评价；确定实验研究计划、研究方案；指导外包单位解决实验过程中的问题，并进行过程跟踪及审核	按照发行人方案，开展代谢产物转运体研究的具体试验操作工作，包括动物给药、试验数据整理分析等	否	且在委托 CRO 服务过程中，发行人自主设计方案，指导实验的进行，并审核实验结果
临床前药代毒理学	安全性评价平台、动物	开展大鼠及犬 IVT 研究；确定研究计划；	按照发行人方案，开展三个	否	

研发环节	发行人技术平台	发行人自主完成工作	委托 CRO 完成工作	CRO 是否涉及核心研发环节	委托 CRO 的原因
研究	实验中心	审核、确定实验方案；指导外包单位开展三个月长毒和 II 段生殖毒研究，解决实验过程中的问题，并进行过程跟踪及审核	月长毒及 II 段生殖毒具体试验工作，包括具体的动物给药、试验数据整理分析试验操作工作		

2、制剂研发平台与公司主要依靠 MAH 是否矛盾

发行人自有的制剂研发平台主要用于研发阶段处方筛选和制剂工艺的开发，包括工艺优化和关键工艺参数研究，以确定 IND 阶段的处方工艺，所生产的制剂为非 GMP 样品，仅可用于临床前的研究。发行人现阶段依靠 MAH 是指委托 MAH 受托单位规模化生产用于临床试验用样品以及商业化的药物。发行人自主完成处方和生产工艺的开发后，会基于制剂研发平台探索出来的工艺技术，指导 MAH 受托单位完成临床试验用样品以及商业化产品生产的技术转移。

两者在使用目的、生产的产品、产品的用途等方面均存在差异，因此发行人制剂研发平台与公司主要依靠 MAH 不矛盾。

3、公司以上两个平台报告期内以及未来是否向四环医药提供服务，进一步说明相关商业化安排

以上技术平台均为公司为推进自有产品管线研发而使用，不对外进行服务，也不会向四环医药提供服务。公司技术平台无商业化安排。

二、中介机构的核查

（一）核查程序

1、访谈公司高级管理人员，了解发行人的核心技术来源、研发过程、技术优势、技术平台的应用；

2、取得并查阅了发行人技术平台的研发历程、牵头人员及团队组成、产品研发过程中自主研发内容以及委托 CRO/CDMO 服务的内容，技术平台的优势及成果等相关资料；

3、取得并查阅了发行人的境内外专利证书，登录中国及多国专利审查信息

查询网站 (<http://cpquery.cnipa.gov.cn/>), 查询发行人专利情况, 并取得国家知识产权局调取的批量专利法律状态证明, 取得并查阅了境外专利代理机构就发行人境外专利出具的书面说明;

4、检索互联网公开信息并查阅了相关技术的发表文章、行业报告;

5、查阅发行人的财务数据, 了解发行人是否对外向四环医药提供技术服务;

6、检索并查阅了可比公司的披露信息, 了解同行业核心技术平台的认定依据以及发行人与可比公司的技术平台异同。

(二) 核查结论

经核查, 保荐机构、发行人律师认为:

1、发行人的技术平台是长期投入、研发沉淀形成的技术储备, 能够不断地用于创新开发, 是发行人持续研发的基础和动力。发行人从领先性、独特性和具有商业价值三方面作为技术平台的界定依据和标准。发行人通过各技术平台产出了多项具有良好临床治疗效果的创新药物, 形成了丰富的技术成果;

2、发行人的技术平台包括药物设计和发现平台、药物评价平台、制剂研发平台, 上述平台最早形成自轩竹生物山东, 并经历了多年的丰富和沉淀不断发展而形成;

3、发行人基于在新药研发各个环节上的持续积累形成了全面的技术平台, 并结合自身的产品管线及技术特点, 形成的具有自身特色或者优势的专有技术, 具有领先性、独特性等特点, 不属于行业通用技术;

4、根据相关文献信息, Mab-Edit 抗体糖基化编辑平台技术是国际上唯二可实现 100%敲糖率的技术平台, 处于国际领先水平, 且具有支撑依据;

5、发行人自有的药物评价平台与 CRO 之间系以自有药物评价平台为主、CRO 为补充的互补关系; 制剂研发平台主要用于制剂工艺的开发研究, 与 MAH 商业化生产不矛盾; 公司以上两个平台报告期内以及未来均不会向四环医药提供服务。

2.2 根据申报材料：1) 2019 年发行人受让北京四环、吉林四环因临床试验形成的八条产品管线相关无形资产和技术权益；2021 年轩竹生物北京自香港轩竹获取 Plazomicin 产品在大中华区的所有权益及知识产权；2) 2019 年 12 月轩竹生物有限收购同一控制下的轩竹生物北京 100% 股权；2021 年 4 月轩竹生物康明收购康明百奥大分子药物相关业务，目前康明百奥依旧存续，公司副总经理朱晓东仍担任其董事长、经理；3) 2022 年 1 月发行人以 6,878.28 万元受让 CS 集团下属境内子公司北京轩义持有的 CD80 融合蛋白相关的专利技术及权益和中试车间相关资产，受让价格高于 2021 年 12 月公司实控人之一车冯升将 CS 集团 88.46% 股权转让的价格 5,420 万元；4) 2020 年发行人确认资产处置收益 5,601.61 万元，主要系公司处置加格列净研发项目相关收益。

请发行人说明：（1）对于来自于企业外部的产品管线，逐项说明交易对手方情况、定价依据及价格公允性、是否存在利益输送情形，与产品管线相关的资产、业务、人员划转及整合情况，是否构成业务收购，报告期内资产重组及业务收购相关指标占发行人相应指标的比例情况，是否构成重大资产重组；（2）对于对外转让项目，定价依据及价格公允性，技术转让、里程碑及销售提成的会计处理是否符合《企业会计准则》的规定和行业惯例；（3）大分子业务转让前后康明百奥的主要业务、经营情况和财务数据、股东和实际控制人，大分子药物相关业务在康明百奥中的占比，未直接收购康明百奥或者收购康明百奥全部业务的原因与考虑，朱晓东仍在康明百奥兼职并持股的原因，对外兼职是否符合公司法等关于高管兼职的要求；（4）结合 CS 集团的组织架构和产品管线等基本情况，说明发行人受让北京轩义专利及资产价格远高于车冯升出售 CS 集团股权对价的合理性，股权转让交易对价的支付情况及资金来源，股权转让的真实性、是否存在其他利益安排。

请保荐机构核查以上各项交易的背景、原因及合理性，请申报会计师核查各项交易对价的公允性、会计处理的规范性，请发行人律师核查上述交易是否存在利益输送或其他利益安排。请保荐机构、申报会计师、发行人律师说明具体核查过程及方法，并发表明确意见。

回复：

一、发行人的说明

(一) 对于来自于企业外部的产品管线，逐项说明交易对手方情况、定价依据及价格公允性、是否存在利益输送情形，与产品管线相关的资产、业务、人员划转及整合情况，是否构成业务收购，报告期内资产重组及业务收购相关指标占发行人相应指标的比例情况，是否构成重大资产重组

1、对于来自于企业外部的产品管线，逐项说明交易对手方情况、定价依据及价格公允性、是否存在利益输送情形，与产品管线相关的资产、业务、人员划转及整合情况，是否构成业务收购

报告期内，公司通过并购康明百奥取得 XZP-KM501、XZP-KM257 等 2 个产品管线，从第三方受让取得氟维司群、XZB-0004、XZP-KM602 (CD80) 等 3 个产品管线。以上情况系发行人从企业外部取得产品管线，且持续对产品管线进行研发投入。

报告期内，发行人从企业外部受让产品管线 Plazomicin，未投入研发活动，且已经对外授权许可。该交易系发行人从外部取得产品管线后直接对外授权许可的情形。

除上述情况外，发行人自主研发的 XZP-3287 吡罗西尼等 8 个产品管线存在 2019 年实施四环医药集团内重组的情况，发行人从四环医药下属其他主体北京四环和吉林四环受让相关管线因推进临床研究形成的技术权益。该集团内重组涉及产品管线系发行人子公司轩竹生物山东自主研发，不属于发行人来自企业外部的产品管线，但涉及从发行人外部受让技术权益的情形。

上述各交易汇总如下：

单位：万元

序号	项目	具体情况	协议签署时间	金额	交易对手方
1	XZP-KM501 ^{注1}	业务合并	2021年4月	7,807.06	康明百奥
2	XZP-KM257 ^{注1}	业务合并	2021年4月	4,400.26	康明百奥
3	氟维司群	受让外部管线	2021年5月	870.00	福建基诺厚普
4	XZB-0004	受让外部管线	2021年9月	1,300万美元，以及至多2.08亿美元潜在的临床试验、注册	SignalChem Lifesciences Corp.

序号	项目	具体情况	协议签署时间	金额	交易对手方
				上市和商业化里程碑付款，以及分级销售分成	
5	XZP-KM602	受让外部管线	2022年1月	3,900.00	北京轩义
6	Plazomicin ^{注2}	受让管线并对外授权许可	2021年9月、2021年10月	1,000万元人民币首付款，以及收益分成或1,850万元转让款和未来收益分成	香港轩竹
7	XZP-3287吡罗西尼	集团内重组 ^{注3}	2019年12月	5,641.51	吉林四环
8	XZP-5695加格列净 ^{注4}	集团内重组 ^{注3}	2019年12月	4,933.96	北京四环
9	KBP-5081百纳培南 ^{注5}	集团内重组 ^{注3}	2019年12月	4,354.72	北京四环
10	KBP-3571安纳拉唑钠	集团内重组 ^{注3}	2019年12月、2020年1月	2,412.26	北京四环
11	XZP-5849复达那非	集团内重组 ^{注3}	2019年12月	1,200.00	吉林四环
12	KBP-5209哌罗替尼	集团内重组 ^{注3}	2019年12月	1,132.08	北京四环
13	XZP-3621	集团内重组 ^{注3}	2019年6月	647.17	吉林四环
14	KBP-5660泰乐地平	集团内重组 ^{注3}	2019年12月	243.40	北京四环

注 1：发行人收购康明百奥业务，合同金额为 13,100.00 万元，基于该业务合并识别出 XZP-KM501、XZP-KM257 项目新药专利及专有技术资产并确认为开发支出分别为 7,807.06 万元和 4,400.26 万元

注 2：发行人受让 Plazomicin 项目后于 2022 年 6 月向上药授权许可该产品管线

注 3：集团内重组涉及产品管线系发行人子公司轩竹生物山东自主研发，发行人从四环医药下属其他主体受让 XZP-3287 吡罗西尼等产品临床试验形成技术

注 4：发行人受让 XZP-5695 加格列净项目部分技术权益后，于 2020 年 8 月向关联方北京惠之衡整体转让该产品管线

注 5：发行人受让 KBP-5081 百纳培南部分技术权益后，于 2022 年 6 月向上药整体授权许可该产品管线

(1) 收购康明百奥业务，取得 XZP-KM501、XZP-KM257 等 2 个研发管线

2021 年 4 月，发行人、发行人全资子公司轩竹生物康明与康明百奥、北海华君、朱晓东签订《关于北京康明百奥新药研发有限公司之业务收购协议》，协议各方约定发行人或者轩竹生物康明采用支付现金的方式收购康明百奥合法拥有的主要业务，交易金额为 13,100.00 万元。截至 2021 年 6 月 2 日，轩竹生物康明已能实际控制业务收购相关的资产、负债，人员劳动关系也已经转移完毕，

截至 2021 年 7 月 22 日，本次收购价款已全部支付完毕。

①交易对手方情况

康明百奥成立于 2014 年 1 月 20 日，为一家研制自主知识产权创新单克隆抗体药物和抗体类似药等抗体药物研发技术的新型生物公司，建立了抗体药物筛选和研发的技术平台，专注于重大恶性肿瘤等抗体药物研发。本次交易前，康明百奥与发行人不存在关联关系。

②定价依据及价格公允性、是否存在利益输送情形

上海东洲资产评估有限公司于 2021 年 4 月 27 日出具了《轩竹生物科技股份有限公司拟收购北京康明百奥新药研发有限公司部分资产所涉及的资产组价值资产评估报告》（东洲评报字【2021】第 0773 号），具体情况如下：

项目	具体情况
评估方法	根据纳入评估范围的资产组特点，分别采用不同的评估方法。对固定资产采用重置成本法进行评估，对无形资产采用收益法进行评估，对负债采用成本法进行评估。
评估假设	<p>A、基本假设：a.交易假设；b.公开市场假设；c.企业持续经营假设；d.资产按现有用途使用假设；e.原地使用假设</p> <p>B、一般假设</p> <p>a.本次评估假设评估基准日后国家现行有关法律、宏观经济、金融以及产业政策等外部经济环境不会发生不可预见的重大不利变化，亦无其他人力不可抗拒及不可预见因素造成的重大影响；</p> <p>b.本次评估没有考虑被评估单位及其资产将来可能承担的抵押、担保事宜，以及特殊的交易方式可能追加付出的价格等对其评估结论的影响；</p> <p>c.假设被评估单位所在地所处的社会经济环境以及所执行的税赋、税率等财税政策无重大变化，信贷政策、利率、汇率等金融政策基本稳定；</p> <p>d.被评估单位现在及将来的经营业务合法合规，并且符合其营业执照、公司章程的相关约定；</p> <p>C、收益法评估假设</p> <p>a.委估项目上市阶段起点为研发阶段期末，委估项目研发阶段的研发投入现金流在年间均匀发生；</p> <p>b.评估对象未来的经营管理班子尽职，研发团队（研发能力）未来不会发生重大变化，相关药品研究能顺利通过相关资质验证，不会出现影响公司发展和收益实现的重大违规事项，并继续保持现有的经营管理模式持续经营；</p> <p>c.本次评估的未来预测是基于现有的市场情况对未来的一个合理的预测，不考虑今后市场会发生目前不可预测的重大变化和波动。如政治动乱、经济危机、恶性通货膨胀等。</p>
具体评估计算过程	<p>其中无形资产采用收益法评估：</p> <p>A、新药专利及专有技术类无形资产：按照收益法-收入提成法测算 新药专利及专有技术评估值=未来收益期内各期收益的现值之和P-估值基准日至药品上市研发阶段投入折现值之和</p>

项目	具体情况
	其中 $P = \sum_{i=1}^n \frac{Fi \times W}{(1+r)^i}$ ；式中：r—折现率；n—收益期；Fi—未来第i个收益期的预期销售净收入；W—销售收入提成 B、合同权益类无形资产：按照合同约定条款结合收入提成法确认评估值
评估基准日	2021年3月31日
评估结果	整体评估价值为13,092.68万元，其中无形资产评估值为12,885.00万元

本次交易价格为 13,100.00 万元，系各方基于上述评估价值（13,092.68 万元）进行商业谈判确定，两者金额接近，具有公允性，不存在利益输送情形。

③与产品管线相关的资产、业务、人员划转及整合情况，是否构成业务收购

本次交易后，发行人按照合同约定收购康明百奥资产、负债，康明百奥主要人员劳动关系转移至发行人子公司轩竹生物康明。因此，本次交易构成业务收购，比照非同一控制下的企业合并处理。

发行人在本次业务合并中识别 XZP-KM501、XZP-KM257 项目新药专利及专有技术资产确认开发支出，识别 KM118 项目合同权益并确认无形资产-合同权益。具体详见本问询函回复“11.关于无形资产与开发支出”之“一、发行人的说明”之“（一）全面梳理报告期内发行人确认开发支出的各产品管线的资本化时点……”之“1、全面梳理报告期内发行人确认开发支出的各产品管线的资本化时点……”之“（2）收购业务识别无形资产确认开发支出”以及“（四）收购康明百奥业务时识别合同权益的具体内容及辨认依据……”之“1、收购康明百奥业务时识别合同权益的具体内容及辨认依据”相关内容。

（2）从福建基诺厚普受让氟维司群项目

2021 年 5 月，发行人与福建基诺厚普签署了《技术转让（技术秘密）合同》，发行人受让氟维司群注射液（5ml；0.25g）项目权益，全部权益技术转让费用金额为 870.00 万元，其中首付款项为 348.00 万元，由发行人后续根据协议约定的项目进展分期支付。

①交易对手方情况

福建基诺厚普成立于 2019 年 1 月，由新希望医疗基金和中国台湾霖扬生技制药股份公司共同投资建成，主营业务包括提供候选药物的完整设计开发、工

艺验证以及质量标准研究与制定等，为客户提供新剂型开发供临床试验或商业销售，以及为客户产品提供化学、制造和控制等注册申报资料服务，与发行人不存在关联关系。

②定价依据及价格公允性、是否存在利益输送情形

该交易系双方结合氟维司群项目的研发进展阶段、研发技术难度、相关技术成果的稀缺性、具体市场需求情况与前景、以及未来合作安排等因素进行协商定价。

根据《四川汇宇制药股份有限公司 2021 年年度报告》披露，其在研项目氟维司群注射液处于正在评审中，总研发预算为 1,665.00 万元，已累计研发投入 1,242.96 万元。根据《关于江苏诺泰澳赛诺生物制药股份有限公司首次公开发行股票并在科创板上市申请文件的第二轮审核问询函回复》披露，其对外提供 CRO 服务涉及在执行合同“氟维司群注射液的研发开发（2020 年 9 月签订，合同金额 990 万元）”。

发行人从福建基诺厚普受让氟维司群项目交易价格 870.00 万元，与类似产品的研发费用相比较低，主要原因系发行人与福建基诺厚普达成未来委托生产和利润分享的安排，具有合理性。根据《技术转让（技术秘密）合同》约定，氟维司群项目审批阶段及获批上市阶段，①由福建基诺厚普向轩竹生物独家供货，采取底价供货方式，出厂价包括生产成本的 120%与税费；②双方交易未来采用净利润分享机制，利润分享为轩竹生物享受净利润的 54%，福建基诺厚普享受净利润的 46%。

综上，发行人从福建基诺厚普受让氟维司群项目定价具有公允性，不存在利益输送情形。

③与产品管线相关的资产、业务、人员划转及整合情况，是否构成业务收购

根据合同约定，福建基诺厚普已向发行人交付研发阶段资料和注册申报资料，提供验证生产批次合格产品生产服务，发行人已于 2022 年 7 月递交仿制药注册上市许可申请（ANDA）。本次交易不涉及业务、人员整合，不构成业务收购。

该技术转让协议包括 5 个里程碑事件、共计 870 万元交易款项。截至 2022 年 9 月末，发行人根据已经达成的 3 个里程碑事件，已于 2021 年和 2022 年 1-9 月分别确认研发费用 348.00 万元和 348.00 万元。具体详见本问询函回复“10. 关于研发费用”之“二、发行人的说明”之“（一）结合技术授权/转让合同的里程碑与付款节点，说明研发费用中技术权益受让费的确认时点、金额确认方法……”之“1、各项目技术授权/转让合同的里程碑与付款节点、以及技术授权/转让合同里程碑款及销售分成对未来财务状况的影响”之“（2）氟维司群”具体内容。

（3）从 SignalChem Lifesciences Corp. 受让 XZB-0004 项目

2021 年 9 月，发行人与 SignalChem Lifesciences Corp.（以下简称“SignalChem”）签署了《LICENSE AND COOPERATION AGREEMENT》，SignalChem 向发行人授权许可小分子 AXL 抑制剂相关产品在中国大陆、中国香港特别行政区、中国澳门特别行政区和中国台湾的独家研究、开发、生产及商业化权利，并有权获得来自发行人的 1,300 万美元首付款，以及至多 2.08 亿美元潜在的临床试验、注册上市和商业化里程碑付款，以及分级销售分成。

①交易对手方情况

SignalChem 是一家注册于加拿大不列颠哥伦比亚省的创新型生物技术公司，专注于细胞信号传导相关产品的研究、开发和生产，与发行人不存在关联关系。

②定价依据及价格公允性、是否存在利益输送情形

该交易系双方结合该 AXL 抑制剂产品管线（XZB-0004 项目）的研发进展阶段、研发技术难度、相关技术成果的稀缺性、具体市场需求情况与前景等因素进行协商定价。

2020 年 11 月，思路迪从美国 Aravive 公司以总计为 2.19 亿美元的价格获得了 AXL 抑制剂 3D-229 注射液大中华区肿瘤领域的独家开发和商业化权利。

2018 年 1 月，百济神州与 Mirati Therapeutics 签署了关于在研酪氨酸激酶抑制剂 Sitravatinib（Sitravatinib 可同时靶向包括 AXL 在内的多个激酶，抑制 VEGFR 和 TAM（TYRO3、AXL、MERTK）受体家族）在亚洲（日本除外）、澳大利亚和新西兰的开发、生产和商业化的独家授权协议。根据协议，Mirati

Therapeutics 将从百济神州获得 1,000 万美元的预付现金。另外，Mirati Therapeutics 有资格获得高达 1.23 亿美元的潜在临床开发、注册和销售里程碑付款，以及在特许经营地区销售 Sitravatinib 所获得的销售金额分红。

发行人引入该产品管线的交易金额为 1,300 万美元首付款，以及至多 2.08 亿美元潜在的临床试验、注册上市和商业化里程碑付款，以及分级销售分成，与上述其他 AXL 抑制剂产品的交易价格相比在合理范围内，因此该交易价格具有公允性，不存在利益输送情形。

③与产品管线相关的资产、业务、人员划转及整合情况，是否构成业务收购

本次交易后，发行人从 SignalChem 获得该产品管线相关技术资料。截至本问询函回复出具之日，发行人已完成 XZB-0004 项目 IND 申报并取得临床试验批准通知书。发行人与 SignalChem 的交易为产品管线引入和合作，不涉及业务、人员整合，不构成业务收购。

本次交易首期款、里程碑付款和销售分成，发行人已于 2021 年将首期款 8,294.48 万元（即 1,300 万美元）确认为研发费用，第二期里程碑事件“首个适应症 Ib 期或 II 期临床试验第一名患者入组”尚未达成。具体详见本问询函回复“10.关于研发费用”之“二、发行人的说明”之“（一）结合技术授权/转让合同的里程碑与付款节点，说明研发费用中技术权益受让费的确认时点、金额确认方法……”之“1、各项目技术授权/转让合同的里程碑与付款节点、以及技术授权/转让合同里程碑款及销售分成对未来财务状况的影响”之“（3）XZB-0004”具体内容。

（4）从关联方受让 XZP-KM602 项目（CD80 融合蛋白）

2022 年 1 月，轩竹生物与北京轩义签署《技术转让合同》，受让 CD80 融合蛋白的权属、专利技术和专利权、技术秘密、全部研究资料、技术资料等，交易金额为 3,900.00 万元。

①交易对手方情况

北京轩义系 CS Sciences Limited（以下简称“CS Sciences”）之子公司。CS Sciences 为一家于 2017 年在开曼群岛注册成立的投资控股公司，其下属公司

主要从事抗肿瘤领域药物研发相关业务，北京轩义为其中国研发中心。四环医药及发行人实际控制人 CHE FENGSHENG（车冯升）曾先后通过 CS Sciences 控制北京轩义，北京轩义为发行人的关联方。

②定价依据及价格公允性、是否存在利益输送情形

仲量联行于 2021 年 12 月 28 日出具的“Valuation on the drug project and fixed assets of Xuanyi (Beijing) Medical Technology Co., Ltd.”，具体情况如下：

项目	具体情况
评估方法	截至估值基准日，新药研发项目仍处于研发过程的早期阶段，因此采用重置成本法进行评估
评估假设	A、评估对象的核心运营与目前和/或预期的相比不会发生重大变化； B、与评估对象相关的所有相关法律、法规、条例和条例均得到遵守，且到期后可予以更新（如适用）； C、对评估对象相关的合同和协议中规定的运营和合同条款将被遵守； D、不存在与评估对象相关的可能对评估值产生不利影响的隐藏或意外情况； E、现有的政治、法律、技术、财政或经济条件与当前和/或预期情况不会对目标公司业务产生不利影响的重大变化；和 F、基于持续经营假设，评估对象被视为在可预见的未来持续经营；
具体评估计算过程	A、截至评估基准日2021年11月30日，北京轩义针对该产品累计研发投入为3,819.46万元； B、基于中国月度消费者价格指数（CPI）（数据来源为Bloomberg，自2017年9月30日至2021年11月30日）进行调整，该产品研发投入的市场价值为3,910.50万元
评估基准日	2021年11月30日
评估结果	市场价值为3,910.50万元

本次交易价格为 3,900.00 万元，系各方基于上述评估价值（3,910.50 万元）进行商业谈判确定，两者金额接近，因此本次交易价格公允，不存在利益输送情形。

③与产品管线相关的资产、业务、人员划转及整合情况，是否构成业务收购

本次交易后，发行人从北京轩义获得该产品管线相关技术资料，推进 XZP-KM602 项目于 2022 年 11 月递交 IND，拟开启临床研究。2022 年 1 月，除本次 CD80 融合蛋白技术权益转让交易外，发行人还从北京轩义受让其中试车间相关资产，涉及 300 多项设备。截至 2022 年 9 月末，该资产转让协议已执行完毕，相关资产已经完成交付和接收。综上，发行人与北京轩义的交易包括 1 项在研

管线、以及设备资产的转让，不涉及业务、人员整合，不构成业务收购。

截至本问询函回复出具之日，发行人与北京轩义 CD80 融合蛋白技术转让合同已经执行完毕且完成全部款项支付，发行人已将全部 3,900 万元款项确认为研发费用。具体详见本问询函回复“10.研发费用”之“二、发行人的说明”之“（一）结合技术授权/转让合同的里程碑与付款节点，说明研发费用中技术权益受让费的确认时点、金额确认方法……”之“1、各项目技术授权/转让合同的里程碑与付款节点、以及技术授权/转让合同里程碑款及销售分成对未来财务状况的影响”之“（1）XZP-KM602”具体内容。

（5）从关联方受让 Plazomicin 并对外授权许可该管线

2021 年 9 月，发行人为履行 A 轮融资协议中承诺的后续安排、从香港轩竹受让 Plazomicin 产品管线，并在进一步梳理战略定位、厘清业务范畴后，于 2022 年 6 月为解决同业竞争向上药转让该产品管线。

①从关联方受让 Plazomicin 产品管线及交易对手的情况

2021 年 9 月 25 日和 2021 年 10 月 21 日，发行人子公司轩竹生物北京与香港轩竹签署《框架协议书》及相关技术转让协议，基于香港轩竹已经与 Achaogen, Inc. 签订《Asset Purchase Agreement》并获得 Plazomicin 产品在大中华区（包括中国境内、中国香港特别行政区、中国澳门特别行政区和中国台湾）的所有权益及知识产权，轩竹生物北京拟从香港轩竹受让上述技术权益，交易对价包括：①首付款为 1,000 万元人民币；②收益提成，比例（含税）为产品年度销售收入总额的 8%，收益提成的年限为 10 年，自 Plazomicin 产品获得药品上市许可之日起计算；③如果轩竹生物北京未来向第三方转让该资产，应征得香港轩竹同意且：A. 标的产品向第三方转让对价不超过 2,850 万元人民币，轩竹生物北京应先扣除已支付给香港轩竹的 1,000 万元首付款，剩余部分全部归香港轩竹所有；B. 如果标的产品向第三方转让对价超过 2,850 万元人民币，其中 2,850 万元部分按照香港轩竹 1,850 万元，轩竹生物北京 1,000 万元比例进行分配；超过 2,850 万元部分则由香港轩竹、轩竹生物北京双方按照 30%、70% 的比例进行分配。交易价格系双方参考香港轩竹与 Achaogen, Inc. 之间交易价格进行商业谈判确定。

本次交易对手为香港轩竹，香港轩竹系发行人控股股东。

②对外授权许可 Plazomicin 产品管线的情况

2022年6月，轩竹生物北京与上药签署《授权许可协议》，向上药授权许可 Plazomicin 原料药、制剂及相关知识产权和专有技术等，交易价款包括：①700万元首付款；②至多1,900万元专利许可备案、新药注册、上市许可里程碑付款；③至多14,800万元销售里程碑付款；和④5%-11%分级销售分成。交易价格系双方进行商业谈判确定。

③从关联方受让又对外授权许可 Plazomicin 产品管线的具体原因

发行人在拟对外授权许可 Plazomicin 的情况下，仍然从控股股东香港轩竹受让该产品管线，具有合理的商业原因。发行人从关联方受让 Plazomicin 产品管线系履行 A 轮融资协议中承诺的后续安排。2020年8月，发行人与京津冀产业协同发展投资基金（有限合伙）、先进制造产业投资基金二期（有限合伙）签署 A 轮融资的投资协议，根据相关协议“交割后义务”的约定，发行人、控股股东承诺“交割日后应尽快但不晚于交割日后18个月内完成 Plazomicin 相关专利权人变更”，将 Plazomicin 产品相关技术权益纳入发行人体内。本次交易后，发行人基于厘清业务范畴，为了解决同业竞争问题，在公开市场上寻求出售并于2022年6月与上药达成交易，转让百纳培南、Plazomicin 等产品管线。

④定价依据及价格公允性、是否存在利益输送情形

2019年12月，香港轩竹从 Achaogen, Inc 受让 Plazomicin 产品相关技术权益。发行人从香港轩竹受让 Plazomicin 产品管线的交易价格系双方参考香港轩竹与 Achaogen, Inc.之间交易价格进行商业谈判确定。

发行人对外授权许可 Plazomicin 产品管线的交易价格系双方市场化的商业谈判确认。

上述三次交易的交易价格对比如下：

协议签署时间	交易	交易价格
2019年12月	香港轩竹从 Achaogen, Inc 受让 Plazomicin 产品相关技术权益	一次性价款450万美元（2,850万元人民币）

协议签署时间	交易	交易价格
2021年9月、 2021年10月	香港轩竹向发行人转让 Plazomicin 产品相关技术权益	①1,000万元首付款；以及 ②如从上药获得的对价低于2,850万元，其中1,000万元归属于发行人，其余部分应支付给香港轩竹； 如对价超过2,850万元人民币，其中2,850万元部分按照香港轩竹1,850万元，发行人1,000万元比例进行分配； 超过2,850万元部分则由双方按照香港轩竹30%、发行人70%的比例进行分配
2022年6月	发行人与上药签署 Plazomicin 原料药与制剂《授权许可协议》	①700万元首付款； ②至多1,900万元专利许可备案、新药注册、上市许可里程碑付款； ③至多14,800万元销售里程碑付款；和 ④5%-11%分级销售分成

综上，上述交易具有合理的商业原因，定价公允，不存在利益输送。本次交易不涉及业务、人员整合，不构成业务收购。

发行人从香港轩竹受让 Plazomicin 产品管线时，同时筹划对外转让或授权许可该产品管线，不存在进一步投入研发的计划，将该产品管线作为待出售管线在“其他非流动资产”科目核算；与上药签署授权许可协议并完成技术资料交付后，发行人按照首付款 700 万元和账面其他非流动资产 1,000 万元、确认资产处置损失 300 万元。对外授权许可的具体相关会计处理具体详见本问题回复“一、发行人的说明”之“(二)对于对外转让项目，定价依据及价格公允性，技术转让、里程碑及销售提成的会计处理是否符合《企业会计准则》的规定和行业惯例”之“2、技术转让、里程碑及销售提成的会计处理符合《企业会计准则》的规定和行业惯例”具体内容。

(6) 集团内部重组，受让 XZP-3287 吡罗西尼等 8 个自行研发项目四环医药临床试验形成的技术

XZP-3287 吡罗西尼等 8 个自行研发项目系发行人子公司轩竹生物山东自主研发的产品管线。2019 年轩竹生物北京承接四环医药创新药临床研发工作之前，四环医药所属产品的临床研究工作主要由四环医药临床研发中心开展，具体则为吉林四环、北京四环等公司主体。因此，发行人子公司轩竹生物山东自主研发的 XZP-3287 吡罗西尼等 8 个项目由北京四环或吉林四环推进临床研究。

2019 年 12 月，基于四环医药对业务架构、管线资产和研发活动的整体安排，发行人与北京四环、吉林四环签署技术转让协议，受让后者因临床试验形成的

全部技术，涉及 XZP-3287 吡罗西尼等 8 个项目。鉴于发行人拟独立自主运营，从关联方受让其实施临床试验而形成的技术权益，具有商业合理性。本次交易后，由发行人自身临床团队继续推进相关项目临床研发活动。

本次交易发生前，轩竹生物山东和吉林四环、北京四环均为四环医药全资子公司。按照各方分工，轩竹生物山东自主研发新药项目并发挥主导作用、北京四环或吉林四环实施临床试验，在交易实质上认定为轩竹生物山东和北京四环或吉林四环对 XZP-3287 吡罗西尼等 8 个项目进行合作研发。本次交易系发行人从关联方、合作方受让其进行临床试验形成的技术。

①交易对手方情况

北京四环成立于 1995 年 12 月，主营业务为心脑血管、神经系统领域药品以及少量抗感染、呼吸系统领域药品的生产、销售；吉林四环成立于 2007 年 12 月，主营业务为电解质补充药、解热镇痛非甾体抗炎药、精神振奋药、抗凝药、抗真菌药物、心脑血管用药领域药品生产、销售。北京四环、吉林四环为四环医药控制主体，系发行人的关联方。

目前，吉林四环、北京四环的主要业务系仿制药研发、生产和销售。2018 年之前，吉林四环、北京四环承担部分创新药临床研发工作，即四环医药所属产品的临床研究工作主要由四环医药临床研发中心开展，临床研发中心团队分属各下属子公司（如吉林四环、北京四环等）。2018 年 12 月，上述临床研发中心的创新药研发团队整合至轩竹生物北京，吉林四环和北京四环不再具备创新药临床研发的团队和能力。

②定价依据及价格公允性、是否存在利益输送情形

上述交易均依据实际发生成本进行定价，根据转让方北京四环和吉林四环相关研发项目账面累计研发支出，双方确定交易价格为 20,565.10 万元。交易发生时，交易各方均为四环医药全资控制的子公司。

国友大正于 2022 年 3 月 31 日出具了追溯评估报告《资产评估报告》（大正评报字（2022）第 139A 号），具体情况如下：

项目	具体情况
评估方法和具	由于从企业的会计核算系统中可以提取并统计为研发委估无形资产而形成

项目	具体情况
体原因	的研发成本，故可以采用成本法评估。 由于委估无形资产缺乏同类交易案例，故不适用市场法。 由于委估无形资产主要为临床试验数据，不具备单独产业化条件，由此导致对委估无形资产所对应产品的未来收益无法客观预测，故本次评估不适用收益法。 综上，本次评估不适用市场法和收益法评估，本次评估采用成本法评估。
评估假设	A、基本假设 a.公开市场假设； b.交易假设； c.委估无形资产期后研发成功市场化假设； d.产权持有单位以及相关的当事方提供的资料真实、合法、完整； B、一般假设 a.本次评估假设基准日后国家现行有关法律、宏观经济、金融以及产业真个等外部经济环境不会发生不可预见的重大不利变化，亦无其他人力不可抗拒及不可预见因素造成的重大影响； b.本次评估没有考虑委估资产将来可能承担的抵押、担保事宜，以及特殊的交易方式可能追加付出的价格等对其评估结论的影响； c.假设未来主要经营地所处的社会经济环境以及所执行的税赋、税率等财税政策无重大变化，信贷政策、利率、汇率等金融政策基本稳定； C、针对性假设 a.评估对象未来的经营惯例班子尽职，研发团队（研发能力）未来不会发生重大变化，不会出现影响公司发展和收益实现的重大违规事项； b.发生关联交易，为公平的市场交易价格； c.基准日时点，哌罗替尼 KBP-5209、泰乐地平 KBP-5660 等相关无形资产处于正常研发状态，企业无终止研究计划，药品相关市场前景良好。
具体评估计算过程	评估值=重置全价 * (1-贬值率) 其中：重置全价=原始投入研发成本 * 时期修正系数+资金成本+利润 贬值率采用年限法确定
评估基准日	2019年11月30日
评估结果	无形资产市场价值的评估结果为21,602.97万元

上述评估价值（21,602.97 万元）与交易价格（20,565.10 万元）金额接近，因此交易价格具有公允性，不存在利益输送情形。

③与产品管线相关的资产、业务、人员划转及整合情况，是否构成业务收购

本次交易后，北京四环和吉林四环向发行人交付相关临床研究资料、对接相关工作。本次交易不涉及相关业务、人员划转和整合。

发行人承接相关项目临床试验形成的技术，鉴于临床研究形成的技术不构成完整的业务，发行人受让四环医药临床试验形成的技术不构成业务收购。

发行人从北京四环和吉林四环受让 XZP-3287 吡罗西尼等 8 个项目临床形成

的技术，针对已经进入临床 III 期、符合资本化条件的加格列净和安纳拉唑钠进行资本化处理、确认为开发支出，其余产品管线进行费用化处理、确认为研发费用，相关会计处理具体详见本问询函回复“11.关于无形资产与开发支出”之“一、发行人的说明”之“（三）外购技术权益费用中资本化确认开发支出和费用化确认研发费用的金额情况……”之“2、外购技术权益费用资本化/费用化会计处理的具体方法及标准，相关会计政策是否符合《企业会计准则》的规定和行业惯例”相关内容。

本次交易后，为了进一步厘清业务范畴并解决同业竞争，轩竹生物北京于 2020 年 8 月向北京惠之衡转让加格列净产品管线；发行人在公开市场上寻求出售并于 2022 年 6 月与上药达成交易，向上药独家授权许可百纳培南产品管线，具体详见本问题回复“一、发行人的说明”之“（二）对于对外转让项目，定价依据及价格公允性，技术转让、里程碑及销售提成的会计处理是否符合《企业会计准则》的规定和行业惯例”相关内容。

2、报告期内资产重组及业务收购相关指标占发行人相应指标的比例情况，是否构成重大资产重组

（1）与康明百奥非同一控制下业务重组

发行人于 2021 年 4 月收购康明百奥业务构成业务合并，交易价款为 13,100.00 万元。本次交易不构成重大资产重组，本次交易前一个会计年度（2020 年）具体财务指标分析如下：

单位：万元

项目	资产总额	资产净额	营业收入	利润总额
发行人	141,946.81	135,219.18	-	-16,245.09
康明百奥	1,129.62	528.36	1,380.06	665.64
占比	0.80%	0.39%	不适用	不适用
交易金额	13,100.00	13,100.00	不适用	不适用
占比	9.23%	9.69%	不适用	不适用

注：康明百奥 2020 年财务数据未经审计

（2）同一控制下收购轩竹生物北京 100% 股权

2019 年 5 月，发行人从北京四环收购轩竹生物北京 100% 股权，支付对价 1,000.00 万元。本次交易完成后，轩竹生物北京成为发行人全资子公司，不构

成重大资产重组，本次交易前一个会计年度（2018年）具体财务指标分析如下：

单位：万元

项目	资产总额	资产净额	营业收入	利润总额
发行人	32,714.12	-10,841.99	5,506.00	-2,050.71
轩竹生物北京	1.74	-248.48	-	-248.48
占比	0.01%	不适用	不适用	不适用
交易金额	1,000.00	1,000.00	不适用	不适用
占比	3.06%	不适用	不适用	不适用

注：2018年财务数据未经审计；本次交易后，2019年12月海南四环增资并向发行人转让33,000万元注册资本为整体安排，主要原因系轩竹生物北京存在运营临时的注册资本资金需求，因发行人当时资金不足，基于四环医药的整体安排由海南四环出资及股权转让，本次交易未导致发行人对轩竹生物北京控制权的变更

（二）对于对外转让项目，定价依据及价格公允性，技术转让、里程碑及销售提成的会计处理是否符合《企业会计准则》的规定和行业惯例

1、对于对外转让项目，定价依据及价格公允性

报告期内，发行人对外转让/授权许可产品管线的具体情况如下：

序号	项目	具体情况	协议签署时间	合同金额	交易对手方
1	XZP-5695加格列净	向关联方转让自有产品管线	2020年8月、2021年7月	一次性转让款17,020万元和5%-8%销售分成	北京惠之衡
2	KBP-5081百纳培南	对外授权许可自有产品管线	2022年6月	首付款1,400万元、里程碑付款至多3,000万元、销售里程碑付款至多22,200万元和5%-10%销售分成；发行人承担25%但不超过1,500万元三期临床试验费用	上药
3	Plazomicin	受让管线并对外授权许可	2022年6月	700万人民币首付款，至多1,900万元上市里程碑付款、销售里程碑付款至多14,800万元和5%-11%销售分成	上药

（1）向关联方转让加格列净产品管线

2020年8月，发行人子公司轩竹生物北京与北京惠之衡签署《技术转让合同》，将加格列净（XZP-5695）相关技术、专利权及商标转让给北京惠之衡，交易价款包括：①一次性转让费 17,020.00 万元，同时约定支付未来由发行人承担

的预计发生费用 3,017.74 万元（双方约定，自北京惠之衡获得新药上市证书之日起 30 个工作日内，双方就预计发生费用进行核算；如实际发生金额小于 3,017.74 万元，发行人将差额部分退还给北京惠之衡；如实际费用发生金额大于 3,017.74 万元，由发行人代收代付，超出部分由北京惠之衡进行足额补偿）；及②销售提成部分，自加格列净销售之日起 5 年内，年度销售净收入之 8%；自销售之日起第 6 年开始至核心专利均有效期届满之日止，年度销售净收入之 5%。

交易价格系双方根据亚太评估咨询有限公司出具的《评估报告书》（编号 APABJ2020061303-3）评估结果，即加格列净项目在 2020 年 6 月 30 日的市场价值为 32,800 万元，进行商业谈判确定。评估方法为多期超额收益法，评估结果合理，交易具有公允性。

（2）对外授权许可百纳培南产品管线

2022 年 6 月，发行人与上药签署《授权许可协议》，向上药授权许可百纳培南原料药、制剂及相关知识产权和专有技术等，上药应向发行人分两次支付附条件的预付费用共计 1,400 万元，并有资格获得至多 3,000 万元的里程碑付款，至多 22,200 万元销售里程碑付款以及 5%-10% 分级销售分成。根据协议约定，三期临床试验由上药主导，对于上药在百纳培南三期临床向第三方支付的研究费用，发行人自愿承担其中的 25%，但累计承担研究费用上限不超过 1,500 万元。

按照市场惯例，本次交易价款包括首付款、里程碑付款和销售分成，其中 5%-10% 为市场常见的销售分成比例。除此之外，考虑到发行人与上药在三期临床试验的预期花费测算存在差异，为平衡双方在本次交易及未来临床试验过程中所承担的风险，经过充分的商业谈判，约定发行人承担三期临床试验中上药向第三方支付研究费用之 25% 但上限为 1,500 万元的研究费用。本次交易价格系双方进行商业谈判确定，交易价格具有公允性。

（3）对外授权许可 Plazomicin 产品管线

2022 年 6 月，发行人子公司轩竹生物北京与上药签署《授权许可协议》，向上药授权许可 Plazomicin 原料药、制剂及相关知识产权和专有技术等，上药应支付轩竹生物北京首付款 700.00 万元，轩竹生物北京有资格获得至多 1,900.00 万元的专利许可备案、新药注册、上市许可里程碑付款，以及分级销售分成。交

易价格系双方进行商业谈判确定，交易价格具有公允性。

发行人从关联方受让 Plazomicin 并对外授权许可的具体情况，参见本问题回复“一、发行人的说明”之“(一)对于来自于企业外部的产品管线，逐项说明交易对手方情况……”之“1、对于来自于企业外部的产品管线，逐项说明交易对手方情况……”之“(6)从关联方受让 Plazomicin 并对外授权许可该管线”相关内容。

2、技术转让、里程碑及销售提成的会计处理符合《企业会计准则》的规定和行业惯例

(1) 相关会计处理符合《企业会计准则》的规定

报告期内，发行人转让或授权许可加格列净、百纳培南和 Plazomicin 等产品管线，均系为了解决同业竞争而剥离特定治疗领域的产品管线，而非以获取收益为目的，因此发行人在对外转让或授权许可产品管线时，按照处置无形资产的方式进行会计处理。具体情况如下：

产品管线和交易	具体会计处理
向北京惠之衡转让 XZP-5695 加格列净产品管线	①依据加格列净项目账面开发支出金额 10,499.25 万元和一次性转让费用 17,020.00 万元（协议约定付款金额 20,037.74 万元扣除预计承担费用 3,017.74 万元），在产品管线转让时确认资产处置收益 6,520.75 万元； ②未来，随着加格列净商业化并实现销售，发行人在获得销售分成后确认资产处置收益
向上药授权许可百纳培南产品管线	①依据百纳培南项目账面开发支出金额5,026.35万元、协议约定的满足资产确认条件的里程碑付款1,700万元，确认资产处置损失-3,326.35万元； ②协议约定发行人将承担未来三期临床上药向第三方支付的费用之25%且金额不超过1,500万元，发行人谨慎估计未来三期临床上药向第三方支付的费用预算，并将上述1,500万元确认为资产处置损益和其他应付款；结合上述①和②，报告期内该交易合计导致资产处置损失-4,826.35万元； ③未来，随着上药对百纳培南项目研发进展的持续推进，在收到后续里程碑付款和销售分成时，确认资产处置收益
从香港轩竹受让 Plazomicin 产品管线，并向上药授权许可	①从香港轩竹受让 Plazomicin 产品管线时，同时筹划对外转让或授权许可该产品管线，不存在进一步投入研发的计划，将该产品管线作为待出售管线在“其他非流动资产”科目核算； ②与上药签署授权许可协议并完成技术资料交付后，按照首付款 700 万元和账面其他非流动资产 1,000 万元、确认资产处置损失 300 万元； ③未来，随着上药对 Plazomicin 研发进展的持续推进并达成协议后续里程碑事件后，发行人在收到下一笔500万元里程碑付款时，其中200万元款项将支付香港轩竹，同时发行人将确认资产处置收益300万元；发行人收到后续其他里程碑付款且全部累计付款在2,850万元范围内（含首付

产品管线和交易	具体会计处理
	款），收到的款项同时支付香港轩竹，且对发行人损益表无影响；发行人在Plazomicin成功商业化并收到首付款、里程碑付款及销售里程碑、销售分成付款累计超过2,850万元（除首付款700万元，后续付款超过2,150万元）后，超过部分30%向香港轩竹支付、超过部分的70%确认为资产处置收益

根据《企业会计准则第6号——无形资产》，企业出售无形资产，应当将取得的价款与该无形资产账面价值的差额计入当期损益；无形资产预期不能为企业带来经济利益的，应当将该无形资产的账面价值予以转销。因此，在对外转让或授权许可产品管线时，发行人认为未来无法主导该项目相关经济利益的流入，故将产品管线转让作为一项资产处置，并根据截至处置转让时点账面金额（一般为开发支出科目）与处置时点满足资产确认条件的全部已收取和应收款项之间的差额确认资产处置损益。对于未来的里程碑款项和销售分成，发行人将其作为资产处置的可变对价，于实际达成里程碑事项或销售和使用行为的时点确认资产处置损益。

综上，发行人技术转让收益及销售提成的会计处理符合企业会计准则要求。

（2）相关会计处理符合行业惯例

针对技术转让实现收益，行业中存在两种处理方式，即作为资产处置或作为收入。部分具体案例包括：

①技术权益转让作为资产处置

根据《北京万泰生物药业股份有限公司首次公开发行股票招股说明书》披露，“公司2019年度归属于母公司股东的净利润低于2018年度，但扣除非经常性损益后归属于母公司股东的净利润高于2018年度，主要因公司于2018年度将溶瘤病毒药物、乙肝病毒治疗性药物等生物医药技术转让予养生堂，2018年度在资产处置收益科目中确认非专利技术转让收益13,350.00万元，该收益为非经常性损益。”可见，北京万泰生物药业股份有限公司将转让产品管线做资产处置会计处理。

根据《华东医药股份有限公司2020年度报告》披露，“2020年3月，公司医美全球运营总部英国Sinclair与全球知名的瑞士皮肤科制药公司高德美

（Galderma）就Sculptra（聚左旋乳酸微球）产品西欧地区市场经销权益出让达成协议并已完成交易，给Sinclair带来约3,065万英镑资产处置收益（税后）。”可见，华东医药对外转让产品管线经销权，进行了资产处置的会计处理。

根据《海思科医药集团股份有限公司非公开发行股票申请文件二次反馈意见之回复报告》披露，其以转让FT股权公司股权形式对外转让口服选择性酪氨酸激酶2（TYK2）抑制剂在研项目，“合计转让款为18,000万美元，其中首付款6,000万美元及最高12,000万美元的里程碑款”。海思科医药集团股份有限公司在相关交易发生时按照首付款和所转让股权账面金额确认处置损益，未在转让时点对未来里程碑付款做相关会计处理，主要原因系“本次交易除首付款外，后续里程碑款取得的重要条件是TYK2产品的后续研发达到一定的研发进展，里程碑款系股权转让的或有收费，后续的里程碑付款金额、付款时点尚存在不确定性，不符合企业会计准则关于‘资产是指由企业过去的交易或事项形成的、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’的定义，因此里程碑款本次交易时不确认为股权转让往来款，公司于将来实际收到里程碑款时进行会计处理”。可见，海思科医药集团股份有限公司对产品管线转让做资产处置的会计处理，且于处置时点仅以账面金额和首付款确认资产处置损益。

②技术转让作为收入

市场上部分生物医药公司对外授权或转让产品管线，并确认为收入，具体包括泽璟制药（688266.SH）、诺诚健华（688428.SH）、艾力斯（688578.SH）、百济神州（688235.SH）、康方生物（9926.HK）、益方生物（688382.SH）等可比公司。

③发行人的具体情况

报告期内，发行人转让/授权许可加格列净、百纳培南和Plazomicin等3个产品管线，均系为了解决同业竞争而剥离产品管线，而非以对外授权管线方式获取收益。虽然市场上存在较多生物医药公司进行授权并实现收入的案例，但其涉及产品管线通常为其专注的治疗领域或核心管线，交易目的在于实现收益而非处置公司专注的治疗领域以外的管线资产。基于上述发行人对外转让或授权的产品管线的商业实质和管理层意图，发行人未进行收入确认、而是作为无形

资产处置进行会计处理。发行人相关会计处理方式与前述北京万泰生物药业股份有限公司、华东医药股份有限公司、海思科医药集团股份有限公司等市场可比案例一致，符合行业惯例。

(三) 大分子业务转让前后康明百奥的主要业务、经营情况和财务数据、股东和实际控制人，大分子药物相关业务在康明百奥中的占比，未直接收购康明百奥或者收购康明百奥全部业务的原因与考虑，朱晓东仍在康明百奥兼职并持股的原因，对外兼职是否符合公司法等关于高管兼职的要求

1、大分子业务转让前后康明百奥的主要业务、经营情况和财务数据、股东和实际控制人，大分子药物相关业务在康明百奥中的占比

2021年4月，发行人与康明百奥实施业务重组，由康明百奥将大分子药物相关业务及所涉及的资产、人员、知识产权转移至发行人子公司轩竹生物康明。截至2021年6月2日，轩竹生物康明已能实际控制业务合并相关的资产、负债，人员劳动关系也已经转移完毕，并且已支付大部分收购价款。截至2021年7月22日，本次收购价款已全部支付完毕。

(1) 大分子业务转让前后康明百奥的主要业务及经营情况、大分子药物相关业务在康明百奥中的占比

大分子业务转让前，康明百奥为一家研制自主知识产权创新单克隆抗体药物和抗体类似药等抗体药物研发技术的新型生物公司，专注于重大恶性肿瘤等抗体药物研发，研发管线均为大分子生物药，主要集中在双特异性抗体和ADC的技术领域。因此，大分子药物相关业务在康明百奥中的占比为100%。

大分子业务转让后，康明百奥相关业务均已转移至轩竹生物康明，康明百奥不再开展任何经营性业务。

(2) 大分子业务转让前后康明百奥的财务数据

大分子业务转让前及转让后，康明百奥的财务数据情况如下：

单位：人民币万元

科目	转让前	转让后	
	2021年1-3月/2021年3月31日	2021年度/2021年12月31日	2022年1-9月/2022年9月30日
资产总额	756.44	6,856.46	6,707.25

科目	转让前	转让后	
	2021年1-3月/2021年3月31日	2021年度/2021年12月31日	2022年1-9月/2022年9月30日
净资产	-217.05	6,861.04	6,720.61
营业收入	-	13,115.78	-
营业利润	-745.4	11,940.19	-17.11
净利润	-745.4	11,950.42	-12.62

注：以上财务数据未经审计

康明百奥 2021 年度/年末各项财务指标增加的主要原因系与发行人进行业务重组收取重组支付价款所致；由于大分子业务转让后康明百奥不再开展经营性业务，其 2022 年 1-9 月资产总额、净资产无明显变化，且未产生任何营业收入。

(3) 大分子业务转让前后康明百奥的股东和实际控制人

大分子业务转让前及转让后，康明百奥的股东情况如下：

股东名称	转让前		转让后（注）	
	出资额（万元）	出资比例（%）	出资额（万元）	出资比例（%）
北海华君	1,206.45	51.935	1,206.45	99.98
天津开发区天恒工贸有限公司	893.55	38.465	—	—
北京双鹭	200.00	8.61	—	—
朱晓东	23.00	0.99	0.25	0.02
合计	2,323.00	100.00	1206.70	100.00

注：大分子业务转让后，康明百奥于 2021 年 7 月完成减资，将注册资本减少至 1,206.70 万元，股东天津开发区天恒工贸有限公司及北京双鹭通过减资退出

大分子业务转让前及转让后，康明百奥的控股股东均为北海华君。朱晓东为北海华君的执行事务合伙人，通过北海华君实际控制康明百奥，为康明百奥的实际控制人。

2、未直接收购康明百奥或者收购康明百奥全部业务的原因与考虑

鉴于康明百奥的研发管线均为大分子生物药，主要集中在双特异性抗体和 ADC 的技术领域，与发行人已有的小分子药物产品管线形成互补，为进一步提升发行人产品组合抗风险能力，布局大分子药物研发领域并拓展发行人在研产品管线，发行人与康明百奥实施业务重组，由康明百奥将大分子药物相关业务

及所涉及的资产、人员、知识产权转移至发行人子公司轩竹生物康明。

发行人未直接收购康明百奥股权的主要原因系考虑到康明百奥设立于 2014 年，注册成立时间较为久远，经评估对康明百奥主体整体开展尽调所需的时间及成本，发行人最终确定采取业务合并的方式与康明百奥进行业务重组。本次业务重组后，发行人已完成对康明百奥全部业务的收购。

3、朱晓东仍在康明百奥兼职并持股的原因，对外兼职是否符合公司法等关于高管兼职的要求

(1) 朱晓东仍在康明百奥兼职并持股的原因

截至本问询函回复出具之日，朱晓东担任康明百奥执行董事，直接持有康明百奥 0.02% 股权，并通过北海华君控制康明百奥 99.98% 股权，为康明百奥的实际控制人。

大分子业务转让后，康明百奥已不再开展任何经营性业务。朱晓东仍在康明百奥兼职并持股的原因为康明百奥存在部分财务事项尚未清理完毕，康明百奥将在清理完毕后尽快注销。截至 2022 年 11 月 8 日，朱晓东已卸任康明百奥经理职务。

(2) 对外兼职是否符合公司法等关于高管兼职的要求

根据《公司法》第一百四十八条第一款第（五）项，未经股东会或者股东大会同意，董事、高级管理人员不得利用职务便利为自己或者他人谋取属于公司的商业机会，自营或者为他人经营与所任职公司同类的业务。

发行人与康明百奥完成业务重组后，2021 年 12 月 1 日，经发行人第一届董事会第二次会议审议，朱晓东被聘任为发行人的副总经理。与此同时，朱晓东担任康明百奥的董事及经理。

发行人与康明百奥完成业务重组后，康明百奥相关业务均已转移至轩竹生物康明，康明百奥不再开展任何经营性业务。因此，朱晓东被聘任为发行人高级管理人员时，康明百奥已不存在任何经营性业务，朱晓东不存在自营或者为他人经营与所任职公司同类的业务的情况，不存在违反《公司法》等关于高管兼职的要求。

朱晓东已于 2022 年 11 月 8 日卸任康明百奥经理职务，截至本问询函回复出具之日，朱晓东仅担任康明百奥的执行董事。朱晓东已与轩竹生物康明签署《竞业限制协议》，协议约定朱晓东在劳动关系存续期间或劳动关系终止后 2 年内不得在有竞争关系的单位任职，不得自营或与他人合作直接或间接参与生产、经营有竞争关系的同类产品或业务等。

综上所述，朱晓东对外兼职符合《公司法》等关于高管兼职的要求。

（四）结合 CS 集团的组织架构和产品管线等基本情况，说明发行人受让北京轩义专利及资产价格远高于车冯升出售 CS 集团股权对价的合理性，股权转让交易对价的支付情况及资金来源，股权转让的真实性、是否存在其他利益安排

1、CS 集团的组织架构和产品管线等基本情况

（1）CS 集团发展历程及股权变动背景

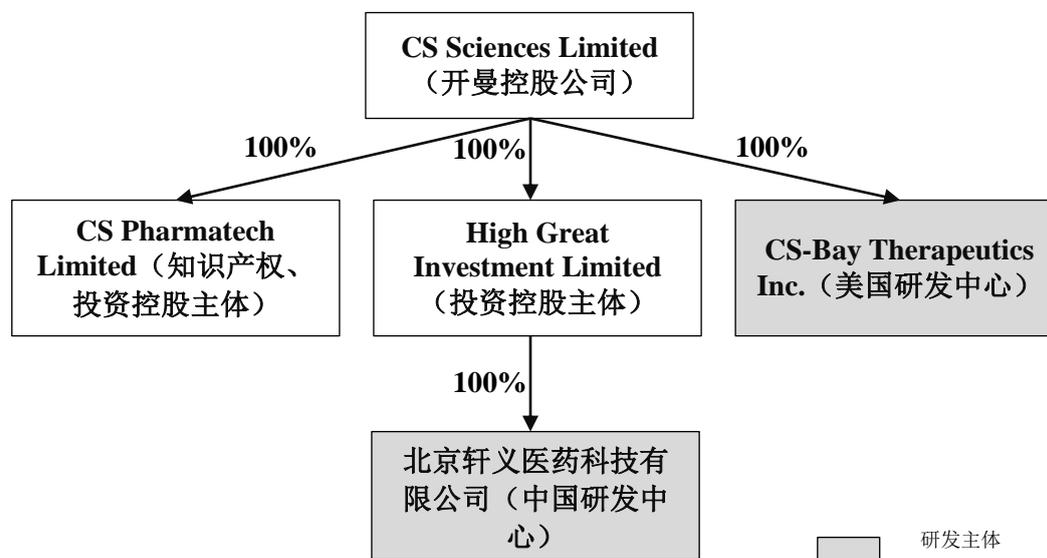
CS Sciences 于 2017 年 4 月成立于开曼群岛，CS Sciences 及其下属企业 CS Pharmatech Limited、CS-Bay Therapeutics Inc.、High Great Investment Limited 及其境内子公司北京轩义（以下合称“CS 集团”）主要从事抗肿瘤领域药物研发相关业务。CS 集团自成立起至 2020 年 5 月系四环医药下属子公司，此段时期内，轩竹生物和 CS 集团为四环医药体系内并行的创新药研发主体，二者均因研发投入较大而处于亏损状态。

为了重新分配管理和财务资源，进一步改善集团运营和财务状况，四环医药于 2020 年 5 月剥离部分与集团业务发展阶段、发展方向不相符及处于亏损状态的主体。2020 年 5 月 3 日，四环医药通过其控制主体与 CHE FENGSHENG（车冯升）控制主体签订买卖协议，由 CHE FENGSHENG（车冯升）控制主体以经评估的交易价格 5,420 万元向四环医药购买 CS Sciences 88.46% 股权。除此之外，CHE FENGSHENG（车冯升）控制主体还向四环医药购买了重辉投资管理有限公司 100% 股权、海南麦孚营养科技有限公司（现更名为“麦孚营养科技有限公司”）70.19% 股权、北京斯丹姆赛尔技术有限责任公司 21.13% 股权、西安腾云网络科技有限公司 49% 股权、江苏安泰生物技术有限公司 10% 股权。四环医药就本次交易履行了必要的决策程序和信息披露义务。

截至 2021 年 12 月，CHE FENGSHENG（车冯升）通过四环医药控制轩竹生物，通过其控制的其他主体控制 CS 集团。鉴于双方产品管线在适应症方面存在一定重叠，为解决同业竞争问题并优化集聚抗肿瘤领域创新药研发布局，2021 年 11 月 10 日，CHE FENGSHENG（车冯升）通过其控制的主体与独立第三方 Best View Management Limited 签订股权买卖协议，将 CS Sciences 88.46% 股权作价 5,420 万元转让给 Best View Management Limited，自股权登记手续完成之日起，Best View Management Limited 取得相应的股东权利。本次交易作价系经交易双方协商后参考 2020 年 5 月交易的评估结果确定。2021 年 12 月 28 日，交易双方完成上述股权转让登记。

(2) CS 集团的组织架构和产品管线情况

CS 集团组织架构包括 CS Sciences 及其下属企业 CS Pharmatech Limited、CS-Bay Therapeutics Inc.、High Great Investment Limited 及其境内子公司北京轩义，具体组织架构图如下：



CS-Bay Therapeutics Inc.和北京轩义分别为 CS 集团美国和中国研发中心，具体实施产品管线的研发。截至 2021 年 12 月 31 日，CS 集团的主要在研产品管线情况如下：

项目	适应症	靶点	研发主体	研发进展	备注
S001	非小细胞肺癌	EGFR	CS-Bay Therapeutics	临床 I 期	-

项目	适应症	靶点	研发主体	研发进展	备注
B001	胃癌	CLDN18.2	北京轩义	临床前	准备申请 IND
B002	癌症	CD80	北京轩义	临床前	2022 年转让给轩竹生物, 已递交 IND 申请
C001	实体癌	STING-TLR9	CS-Bay Therapeutics	临床前	临床前实验,潜在 First-in-class 产品
B003	癌症	PEG-IL 2	CS-Bay Therapeutics	临床前	临床前实验,潜在 First-in-class 产品
S002	化疗期间的骨髓保护治疗	CDK4/6	CS-Bay Therapeutics	临床前	暂停研发,寻求转让机会
S007	抑郁症	GABA PAM	CS-Bay Therapeutics	临床前	暂停研发,寻求转让机会

CS 集团作为创新药研发公司, 上述产品管线对应的新药专利及专有技术系 CS 集团的核心资产。此外, 北京轩义于 2020 年 10 月开始建设并于 2021 年 10 月初步具备运行功能的中试车间及设备系北京轩义的重要研发设施。发行人综合考虑自身产品管线战略、CS 集团产品管线的研发进度和竞争格局评估后认为, 上述 B002 产品 (CD80 产品) 和中试车间与发行人互补协同性较强, 对发行人具有较高价值。

2、说明发行人受让北京轩义专利及资产价格远高于车冯升出售 CS 集团股权对价的合理性

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

(1) 发行人受让北京轩义专利及资产价格具有合理性

1) 发行人受让北京轩义专利及资产系持续谈判结果, 独立于 CS 集团股权转让

2021 年, 轩竹生物收购康明百奥大分子业务, 布局大分子新药研发业务。为了进一步强化大分子新药研发体系, 扩充大分子新药研发管线, 轩竹生物自

2021年4月即与北京轩义进行专利及资产的收购谈判并初步确定了估值水平（不超过人民币7,300万元）。本次交易已经由发行人2021年10月31日董事会决议批准通过。后该次交易随着轩竹生物股份公司设立、Pre-IPO轮融资过程中不断吸收投资人股东的意见并细化交易方案，2021年12月，随着发行人Pre-IPO轮融资的完成，各方对交易方案最终达成一致并决定实施。为夯实关联交易的估值基础，各方决定以2021年11月30日为基准日的评估价格为最终的交易价格，该最终评估价格亦在发行人2021年10月31日的董事会决议批准的价格范围内。2022年1月，轩竹生物与北京轩义就本次交易签订协议。因此，轩竹生物收购北京轩义的专利和资产是从2021年4月持续谈判的结果，其估值水平亦在2021年10月初步确定，独立于CS集团股权转让。

2) 轩竹生物受让CD80产品价格合理

首先，CD80产品（发行人产品代码：XZP-KM602）交易作价评估方法为重置成本法，评估结果具有公允性。根据仲量联行出具的“Valuation on the drug project and fixed assets of Xuanyi (Beijing) Medical Technology Co., Ltd.”，在研发投入上，截至评估基准日2021年11月30日，北京轩义针对该产品累计研发投入为3,819.46万元，经评估机构考虑中国月度消费者价格指数（CPI）后，该产品研发投入的市场价值为3,910.50万元，评估结果具有公允性。根据该评估结果，轩竹生物支付CD80产品的对价仅覆盖了历史研发投入，即发行人支付的资产金额不超过用可比效用或功能替代品替换资产所产生的成本。

其次，CD80交易作价与其研发进展相匹配。2020年10月之后，CD80的研发取得技术突破，并逐步凸显其研发价值，北京轩义及轩竹生物也逐渐加大其研发投入。轩竹生物收购CD80后，研发进展顺利、前景良好。2022年1月20日，轩竹生物科学管理委员会就CD80申请全面进入临床前全面开发进行讨论并批准项目进行IND前准备，就CD80的作用机制、竞争格局、创新性、联用机制、临床申报策略、专利保护进行全面的工作部署，XZP-KM602（即CD80）项目2022年1-9月自行研发支出为4,116.13万元，研发进展顺利。2022年11月18日，该产品申报IND。该研发进展进一步印证了其交易作价合理，不存在利益输送。

3) 轩竹生物受让中试车间及其设备价格合理

中试车间及其设备交易作价评估方法为重置成本法，评估结果具有公允性。北京轩义中试车间于 2020 年 8 月完成图纸设计，并开始仪器设备和施工单位的招投标工作；2020 年 10 月中试车间开始施工，并于 2021 年 6 月初步完工；2021 年 7 月陆续进行设备购置安装；2021 年 10 月初步具备运行功能。国友大正于 2021 年 12 月出具了大正评报字（2021）第 407A 号资产评估报告，根据评估结果，中试车间及其 300 多项设备账面净值为 2,598.47 万元，评估净值为 2.978.28 万元，评估方法系成本法，评估基准日为 2021 年 11 月 30 日，评估结果具有公允性。

4) 从业务协同作用上，发行人受让北京轩义专利及资产具有合理性

首先，CD80 及中试车间对轩竹生物的协同价值较高。CD80 融合蛋白可以有效丰富发行人大分子产品管线，目前全球尚无 CD80 靶点的抗体药物获批，仅有两项处于临床 I 期研究阶段；国内暂无进入临床阶段的 CD80 融合蛋白药物在研管线，因此该产品靶点新颖、竞争格局良好，有望成为发行人潜在重磅产品。从研发投入上看，XZP-KM602（即 CD80）项目 2022 年 1-9 月自行研发支出为 4,116.13 万元，研发进展顺利。2022 年 11 月 18 日，该产品申报 IND。

其次，中试车间可以有效补足发行人大分子研发设施及研发体系。2021 年 4 月，发行人与康明百奥实施业务重组，康明百奥将大分子药物相关业务及所涉及的资产、人员、知识产权转移至发行人子公司轩竹生物康明。本次业务重组完成后，发行人开始逐渐完善大分子业务的研发体系建设，中试车间的购买有利于公司节省开发周期和中试车间的建设时间周期，有利于公司快速推进大分子产品临床研发。轩竹生物康明的 KM-257 产品已于 2022 年 2 月 25 日取得临床试验批件，XZP-KM602（即 CD80）产品、XZP-KM501 产品也已申报 IND，中试车间的购买有利于支持相关大分子产品管线的研发进展。

5) 发行人受让北京轩义专利及资产已履行必要的审批程序，未损害股东利益

收购 CD80 及中试车间是发行人及其股东充分考虑产品研发前景及交易对价之后作出的投资决策，交易价格公允且已履行了必要的审批程序。2021 年 10 月 31 日，轩竹生物有限通过董事会决议，审议通过公司以不超过人民币 7,300

万元收购北京轩义合法持有的 CD80 和中试车间相关资产。此外，发行人已将 CD80 和中试车间收购事项作为报告期内的关联交易按照《公司章程》及《轩竹生物科技股份有限公司关联交易管理办法》等规定相应提交至董事会和股东大会审议，独立董事就此发表了同意的事前认可意见及独立意见，关联董事、关联股东已就相关关联交易进行回避表决。因此，发行人全体股东已充分知悉该交易，并认可其交易价格的公允性，该交易未损害股东利益。

(2) CHE FENGSHENG（车冯升）出售 CS 集团股权对价的合理性

2021 年 12 月，CHE FENGSHENG（车冯升）将 CS Sciences 88.46% 股权作价 5,420 万元转让给独立第三方 Best View Management Limited，交易作价系经交易双方协商后参考 2020 年 5 月交易的评估结果确定。一方面受限于在拟定申报报告期限内（2021 年底前）解决与轩竹生物同业竞争问题的迫切需求致使 CHE FENGSHENG（车冯升）的谈判地位及议价能力受到一定影响，另一方面受限于境内外疫情防控原因致使评估机构无法就 CS 集团境外资产开展新的资产评估工作，由此导致 CHE FENGSHENG（车冯升）短时间内难以就交易作价与购买方深入谈判，最终经交易双方协商，参考 2020 年 5 月 CS 集团股权转让交易的评估结果确认本次交易作价，具有其合理性。

同时，考虑到 CS 集团系 2020 年 5 月 CHE FENGSHENG（车冯升）从四环医药处受让而来，为维护四环医药及其股东的声誉，避免侵占四环医药利益的声誉风险，四环医药及其顾问建议 CHE FENGSHENG（车冯升）以不高于 2020 年从四环医药取得 CS 集团的对价出售该股权。

从商业合理性上，鉴于 CS 集团产品管线尚处于早期研发阶段，而轩竹生物具备独立完备的研发体系和丰富的产品管线，剥离 CS 集团使 CHE FENGSHENG（车冯升）在抗肿瘤创新药领域的布局集聚在轩竹生物，从而优化资源投入。

股权受让方 Best View Management Limited 系专业投资机构投资主体，主要关注的投资领域为科技类和生物医药。Best View Management Limited 及其主要股东、实际控制人、董事、监事、高级管理人员等与发行人及其董事、监事、高级管理人员、发行人的实际控制人不存在关联关系或可能导致利益输送的特

殊关系。

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

3、股权转让交易对价的支付情况及资金来源，股权转让的真实性、是否存在其他利益安排

CS 集团股权转让对价已根据协议约定于 2022 年 6 月 20 日和 2022 年 12 月 1 日支付完毕。经交易对方确认，支付本次交易对价的资金来源系 Best View Management Limited 及其股东的自有资金。

基于上述“2、说明发行人受让北京轩义专利及资产价格远高于车冯升出售 CS 集团股权对价的合理性”的回复说明及中介机构的核查，本次股权转让真实，不存在其他利益安排。

二、中介机构的核查

（一）核查程序

1、针对以上各项交易的背景、原因及合理性，保荐机构执行了如下核查程序：

（1）检查相关交易协议，取得发行人对受让外部产品管线的交易背景和商业原因的说明，公开信息检索交易对手信息、并对比其披露交易信息（如有）与发行人提供说明文件是否存在实质性差异；

（2）了解发行人受让外部产品管线或对外转让产品管线的定价依据，取得并查阅相关资产评估报告，检索公开市场可比案例的交易价格并进行比较分析；

（3）取得相关交易在发行人内部的决策审议程序文件，包括相关董事会决议、股东大会决议等；

（4）获取并查阅发行人对外转让或授权许可产品管线的会计处理，结合行业惯例复核其是否符合企业会计准则的相关规定；

（5）关于发行人受让北京轩义专利及资产及车冯升出售 CS 集团股权的交

易，保荐机构执行了如下核查程序：

1) 登录香港联交所网站，查阅了四环医药 2020 年 5 月 29 日在香港联交所关于向 CHE FENGSHENG（车冯升）出售 CS Sciences 的公告及评估报告，并分析其交易背景、交易内容和标的公司业务发展、财务状况、估值情况；

2) 取得并查阅了 CS Sciences 的登记注册资料，分析了其股权结构、董事变动等信息；取得并查阅了 CS 集团就产品管线情况出具的书面说明；

3) 取得并查阅了 CHE FENGSHENG（车冯升）2021 年 12 月转让 CS Sciences 的转让合同、变更登记文件；核查了交易对方的登记注册文件、公司章程及实际控制人信息；并核查交易对方与轩竹生物、四环医药的关联关系；

4) 取得并查阅了 CS Sciences 股权转让交易的资金支付凭证并复核其支付账户、支付时间的合理性；取得 CS Sciences 股权受让方就其资金来源情况的说明；

5) 通过银行流水核查，确认报告期内及报告期后 CHE FENGSHENG（车冯升）与交易对方及其实控人无资金往来；

6) 访谈交易对方代表并取得 CHE FENGSHENG（车冯升）的说明函，就交易的真实性、交易背景、定价等情况进行确认；

7) 取得并查阅了 2021 年各方中介机构为解决潜在同业竞争就 CS Science 处理方案的相关资料，验证其方案变化和交易背景；

8) 访谈了轩竹生物 Pre-IPO 轮领投方阳光保险代表，就 CS Sciences 股权及资产受让的方案变化、商业理由、审议情况、交易真实性进行确认；

9) 取得并查阅了发行人受让 CD80、中试车间的转让合同、董事会及股东大会决策文件、资产清单等资料；

10) 取得并查阅了发行人受让 CD80、中试车间的评估报告及资产明细表、研发项目成本计算明细表，复核了评估报告采用的评估方法、评估假设及基础数据；

11) 取得并查阅了 CD80、中试车间的研发/建设进展资料、北京轩义就中试车间建设进展情况出具的书面说明，核实其资产变化的真实性；

12) 取得并查阅了发行人受让 CD80 之后的科学管理委员会审议决议、会议记录、推进研发的记录、IND 申报记录等，了解 CD80 的研发进展、研发前景，核实其受让对价是否合理；

13) 访谈了 CS Sciences 的第二大股东、研发负责人宋运涛博士，其确认目前 CS Sciences 的实际控制人情况，CS Sciences 股权转让交易真实发生，不存在股权代持、委托持股或其他利益安排约定；

14) 取得并查阅发行人就 CD80 及中试车间收购及 CD80 研发情况出具的书面说明；

15) 取得并查阅了四环医药、CHE FENGSHENG（车冯升）就 CS 集团股权转让交易出具的书面说明。

2、针对各项交易对价的公允性、会计处理的规范性，申报会计师执行了如下核查程序：

(1) 取得发行人对受让外部产品管线的交易背景和商业原因的说明；

(2) 了解发行人受让外部产品管线或对外转让产品管线的定价依据，取得并查阅相关资产评估报告；

(3) 取得并查阅发行人受让外部产品管线或对外转让产品管线的相关合同，评价合同转让价款是否与评估定价之间不存在重大差异；

(4) 取得并查看相关交易的收款或付款凭证，确认是否与合同价款一致；

(5) 取得并查阅发行人律师和交易对方访谈的记录，确认其是否与向发行人了解的信息一致；

(6) 查阅《企业会计准则》、《企业会计准则讲解》及《首发业务若干问题解答》，了解相关交易的会计处理方式，评价发行人针对该类交易所进行会计处理的恰当性与合理性。

3、针对上述交易是否存在利益输送或其他利益安排，发行人律师执行了如下核查程序：

(1) 取得并查阅发行人对受让外部产品管线的交易背景和商业原因、定价依据的说明；

(2) 取得并查阅发行人受让外部产品管线或对外转让产品管线的相关协议、凭证及相关资产评估报告；

(3) 取得并查阅发行人受让外部产品管线或对外转让产品管线相关交易对方出具的书面说明或对交易对方开展了相关访谈；

(4) 登录国家企业信用信息公示系统、企查查等网站，查询发行人受让外部产品管线或对外转让产品管线相关交易对方的基本情况；

(5) 取得并查阅了京津冀基金、先进制造基金签署的投资交易文件；

(6) 取得相关交易在发行人内部的决策审议程序文件，包括相关董事会决议、股东大会决议等；

(7) 登录香港联交所网站，查阅了四环医药向 CHE FENGSHENG（车冯升）出售 CS Sciences 股权的公告及评估报告；

(8) 取得并查阅了 CS Sciences 的登记注册资料及 CS 集团就产品管线情况出具的书面说明；

(9) 取得并查阅了 CHE FENGSHENG（车冯升）2021 年 12 月转让 CS Sciences 股权的转让合同、变更登记文件、支付凭证；

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

(11) 取得并查阅了交易对方的登记注册文件、公司章程及实际控制人信息，并核查交易对方与轩竹生物、四环医药的关联关系；

(12) 取得并查阅了 CHE FENGSHENG（车冯升）的银行流水；

(13) 访谈交易对方代表并取得 CHE FENGSHENG（车冯升）出具的书面说明；

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

(15) 访谈了轩竹生物 Pre-IPO 轮领投方阳光保险代表；

(16) 取得并查阅了发行人受让 CD80、中试车间的转让合同、董事会及股

东大会决策文件、资产清单等资料；

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

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

(19) 取得并查阅了发行人受让 CD80 之后的科学管理委员会审议决议、会议记录、推进研发的记录、IND 申报记录等；

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

(21) 取得并查阅了四环医药、CHE FENGSHENG（车冯升）就 CS 集团股权转让交易出具的书面说明。

(二) 核查结论

1、针对以上各项交易的背景、原因及合理性，保荐机构认为：

(1) 发行人来自企业外部的产品管线价格具有公允性、不存在利益输送情形，其中收购康明百奥业务涉及资产、业务、人员划转及整合，构成业务收购，报告期内发行人不存在重大资产重组；

(2) 发行人取得产品管线或对外转让产品管线的各项交易会计处理恰当、具有规范性，符合相关会计准则的要求；

(3) 发行人对外转让项目价格具有公允性，技术转让、里程碑及销售提成的会计处理符合《企业会计准则》的规定和行业惯例；

(4) 发行人受让或对外转让产品管线的交易真实，不存在利益输送或其他利益安排；

(5) 发行人未直接收购康明百奥或者收购康明百奥全部业务具有合理的商业原因；朱晓东在交易发生后在康明百奥兼职并持股具有合理商业原因、且已经从康明百奥辞任，其对外兼职符合《公司法》等关于高管兼职的要求。

(6) 就发行人受让北京轩义专利及资产及车冯升出售 CS 集团股权的交易

1) 本次 CS Sciences 股权转让交易具有真实性及合理性, 该次交易本质系发行人实际控制人为解决与发行人的同业竞争问题的必要举措, 交易作价综合考虑了发行人同业竞争规范的时间要求、历史交易估值及与受让方的商业谈判情况;

2) 轩竹生物 2022 年 1 月收购 CD80 和中试车间在业务上具有显著的协同效应, 收购均按照重置成本法进行评估作价, 本次资产收购交易真实发生、具有商业合理性且定价公允。

2、针对各项交易对价的公允性、会计处理的规范性, 申报会计师认为:

基于我们执行的上述核查工作, 就申报财务报表整体公允反映而言, 我们认为: 各项交易对价定价公允, 相关会计处理在所有重大方面符合《企业会计准则》的相关规定。

3、针对上述交易是否存在利益输送或其他利益安排, 发行人律师认为:

上述交易不存在利益输送或其他利益安排。

如上所述, 保荐机构、申报会计师、发行人律师已说明具体核查过程及方法, 并发表了明确意见。

3. 关于吡罗西尼

根据招股说明书：1) XZP-3287 吡罗西尼片剂系 CDK4/6 抑制剂，共有三个适应症处于临床试验阶段，其中适应症 1 为联合氟维司群用于治疗既往接受内分泌治疗后疾病进展的 HR+/HER2-晚期乳腺癌，适应症 2 为联合芳香化酶抑制剂（AI）类药物一线治疗 HR+/HER2-晚期乳腺癌，适应症 3 为单药治疗既往多线内分泌治疗和化疗进展的 HR+/HER2-晚期乳腺癌。截至目前，适应症 1 和 2 均已进入 III 期临床试验，适应症 3 正在开展单药 I/II 期临床试验，拟根据试验数据与 CDE 沟通 NDA 申报事宜；2) 2021 年我国 HR+/HER2-乳腺癌 CDK4/6 抑制剂销售金额为 12.4 亿元，NMPA 共批准了 3 款 CDK4/6 抑制剂，分别为哌柏西利、阿贝西利和达尔西利，阿贝西利已进入国家医保目录（2021 年）；3) 截至 2022 年 6 月 30 日，中国有 14 款处于临床阶段的 CDK4/6 抑制剂创新药管线，其中 6 款处于提交上市申请或临床 III 期阶段。

根据公开信息，辉瑞 CDK4 选择性抑制剂 PF-07220060 在国内已获批临床实验许可，相较于 CDK4/6 抑制剂，对 CDK4 单靶点的选择性抑制有望减少 CDK6 靶点抑制所带来的中性粒细胞减少副作用；针对 CDK2 靶点，辉瑞还开发了 CDK2/4/6 抑制剂 PF-06873600 和 CDK2 抑制剂 PF-07104091，目前均已启动 1/2a 期临床。

请发行人说明：（1）XZP-3287 三个适应症正在开展临床试验的具体方案及进展；（2）针对适应症 3，结合 CDK4/6 抑制剂在境内外单臂获批上市情况、相关单药的临床试验数据以及获批情况、公司前期临床试验数据、与 CDE 沟通的具体进展，进一步分析使用单臂试验数据申请上市的可能性；（3）公司 CDK4/6 抑制剂可穿越血脑屏障的依据，相关数据是否已在临床试验得到验证，相关优势的具体体现；（4）结合同类已上市产品的数量以及发行人的研发进度，说明以安慰剂作为临床试验对照组对公司产品未来商业化的影响；（5）晚期乳腺癌一线和二线治疗的市场空间与竞争格局，公司在研产品临床试验数据与已上市或研发进度相近管线的横向比较情况，并结合 CDK4 选择性抑制剂或 CDK2 抑制剂的研发格局，全面客观分析发行人产品的竞争力。

请发行人将主要产品与药品监督管理部门的沟通纪要作为本轮问询回复之附

件提交。

回复：

一、发行人的说明

(一) XZP-3287 三个适应症正在开展临床试验的具体方案及进展

1、HR+/HER2-晚期乳腺癌（联合氟维司群）III 期临床试验

(1) 试验题目：吡罗西尼片（XZP-3287）联合氟维司群对比安慰剂联合氟维司群治疗既往内分泌治疗后疾病进展的 HR 阳性、HER2 阴性晚期乳腺癌的多中心、随机、对照、双盲、III期临床研究

(2) 适应症：HR 阳性 HER2 阴性局部晚期、复发或转移性乳腺癌

(3) 入选标准

序号	入选标准
1	年龄≥18 岁且≤75 岁的女性受试者；
2	受试者处于绝经状态；
3	病理证实的 HR 阳性、HER2 阴性的乳腺癌受试者；
4	存在局部晚期、复发或转移的证据，不适合以治愈为目的手术切除或放射治疗，影像学证明疾病进展，且无必须进行化疗的临床指征； 4.1 既往内分泌治疗后疾病进展。 4.2 复发或转移阶段，允许接受不超过 1 个化疗方案的治疗；
5	受试者必须具有至少一处符合 RECIST v1.1 定义的可测量病灶或者仅有骨转移病灶；
6	ECOG 评分为 0~1 分；
7	经基线检查证实有足够的骨髓和器官功能；
8	育龄期女性受试者必须随机前 14 天内进行血清妊娠试验，且结果为阴性；受试者愿意在研究期间和末次给予研究药物治疗后 6 个月内采用一种经医学认可的高效避孕措施；
9	既往抗肿瘤治疗或外科手术所致的所有急性毒性反应缓解至 0~1 级（NCI-CTCAE v5.0），或者至入组标准所规定的水平（脱发或研究者认为对受试者无安全风险的其它毒性除外）；
10	受试者充分知情，并自愿签署知情同意书，愿意并有能力遵从计划的访视、研究治疗计划、实验室检查及其他试验程序。

注 1：RECIST v1.1 全称为 Response evaluation criteria in solid tumors（Version 1.1），是实体瘤疗效评价标准的 1.1 版本

注 2：ECOG 全称为 Eastern cooperative oncology group 是对患者健康状态的评分标准，0 分代表活动能力完全正常，1 分代表能自由走动及从事轻体力活动，2 分代表能自由走动及生活自理，但丧失工作能力，3 分代表生活仅能部分自理，4 分代表卧床不起，生活不能自理，5 分代表死亡

注 3：CTCAE 全称为 Common terminology criteria for adverse events，是美国国家癌症研究所（NCI）建立的不良反应通用术语标准，CTCAE v5.0 为目前最新版本

(4) 试验分组

试验分组	序号	药物通用名	用法
试验药	1	吡罗西尼片	用法用量：360mg，Q12h，口服 用药时程：每4周为1个治疗周期
	2	氟维司群注射液	用法用量：第1周期第1天和第15天肌注氟维司群500mg，第2个周期及以后每个周期的第1天肌注氟维司群500mg 用药时程：每4周为1个治疗周期
对照药	1	安慰剂	用法用量：360mg，Q12h，口服 用药时程：每4周为1个治疗周期
	2	氟维司群注射液	用法用量：第1周期第1天和第15天肌注氟维司群500mg，第2个周期及以后每个周期的第1天肌注氟维司群500mg 用药时程：每4周为1个治疗周期

(5) 终点指标

项目	序号	指标
主要终点指标及评价时间	1	研究者评估PFS
次要终点指标及评价时间	1	盲态独立中心审阅评估的PFS
	2	OS；OS率
	3	ORR，DoR，DCR，CBR
	4	安全性
	5	群体药代动力学特征

(6) 最新进展

目标入组人数	300
已入组人数	305
一例受试者入组日期	2021-12-08
入组完成日期	2022-10-24
临床数据情况	暂无

2、HR+/HER2-晚期乳腺癌（联合 AI 类药物）III 期临床试验

(1) 试验题目：吡罗西尼片（XZP-3287）联合来曲唑/阿那曲唑对比安慰剂联合来曲唑/阿那曲唑治疗 HR 阳性、HER2 阴性晚期乳腺癌的多中心、随机、对照、双盲、III 期临床研究

(2) 适应症：HR 阳性、HER2 阴性晚期乳腺癌

(3) 入选标准

序号	入选标准
1	年龄≥18周岁且≤75周岁的女性受试者；
2	受试者处于绝经状态；
3	组织学或细胞学确诊的局部晚期、复发或转移性乳腺癌，病理证实为 HR 阳性、HER2 阴性；
4	存在局部晚期、复发或转移的证据，不适合以治愈为目的手术切除或放射治疗，且无必须进行化疗的临床指征；
5	既往未曾接受过任何针对局部晚期疾病、复发或转移性疾病的系统性抗癌治疗的受试者（若受试者在签署知情同意书前接受了≤14天的芳香化酶抑制剂治疗，并同意在签署知情同意书前停止芳香化酶抑制剂的治疗，则可纳入本研究），需满足以下标准之一；A）初诊为不可手术的局部晚期或转移性乳腺癌；B）根治术后未接受过辅助内分泌治疗的复发或转移性乳腺癌；C）完成辅助内分泌治疗，停药后大于12个月进展；D）接受辅助内分泌治疗（如 TAM，来曲唑或阿那曲唑除外）2年后，影像学证实的疾病复发或转移性乳腺癌；
6	受试者必须具有至少一处符合 RECIST v1.1 定义的可测量病灶或者仅有骨转移病灶；
7	ECOG 评分为 0~1 分；
8	经基线检查证实有足够的骨髓和器官功能；
9	育龄期女性受试者必须随机前 7 天内进行血清妊娠试验，且结果为阴性；受试者愿意在研究期间和末次给予研究药物治疗后 6 个月内采用一种经医学认可的高效避孕措施；
10	既往抗肿瘤治疗或外科手术所致的所有急性毒性反应缓解至 0~1 级（NCI-CTCAE v5.0），或者至入组标准所规定的分级（脱发等对受试者无安全风险的其它毒性除外）；
11	受试者充分知情，并自愿签署知情同意书。

注 1: RECIST v1.1 全称为 Response evaluation criteria in solid tumors (Version 1.1)，是实体瘤疗效评价标准的 1.1 版本

注 2: ECOG 全称为 Eastern cooperative oncology group 是对患者健康状态的评分标准，0 分代表活动能力完全正常，1 分代表能自由走动及从事轻体力活动，2 分代表能自由走动及生活自理，但丧失工作能力，3 分代表生活仅能部分自理，4 分代表卧床不起，生活不能自理，5 分代表死亡

注 3: CTCAE 全称为 Common terminology criteria for adverse events，是美国国家癌症研究所（NCI）建立的不良反应通用术语标准，CTCAE v5.0 为目前最新版本

(4) 试验分组

试验分组	序号	药物通用名	用法
试验药	1	吡罗西尼片	用法用量：360mg BID，餐后口服 用药时程：每 28 天为 1 个治疗周期
	2	阿那曲唑片	用法用量：每日一次，每次 1mg，口服 用药时程：每 28 天为一个治疗周期
		来曲唑片	用法用量：每日一次，每次 2.5mg，口服 用药时程：每 28 天为一个治疗周期
对照药	1	安慰剂	用法用量：360mg BID，餐后口服 用药时程：每 28 天为 1 个治疗周期
	2	阿那曲唑片	用法用量：每日一次，每次 1mg，口服

		用药时程：每 28 天为一个治疗周期
	来曲唑片	用法用量：每日一次，每次 2.5mg，口服 用药时程：每 28 天为一个治疗周期

注：阿那曲唑片与来曲唑片均为 AI 类药物，在联合使用时二选一

(5) 终点指标

项目	序号	指标
主要终点指标及评价时间	1	研究者评估的无进展生存期 (PFS)
次要终点指标及评价时间	1	盲态独立中心审阅评估的PFS
	2	OS; OS率
	3	ORR, DoR, DCR, CBR
	4	安全性
	5	群体药代动力学特征

(6) 最新进展

目标入组人数	372
已入组人数 (截至 2022 年 11 月 16 日)	105
一例受试者入组日期	2022-3-18
入组完成日期	未完成
临床数据情况	暂无

3、HR+/HER2-晚期乳腺癌（单药）

(1) 试验题目：XZP-3287 治疗中国晚期恶性实体瘤受试者的多中心、开放的 I/II 期临床研究（单药多线 II 期研究部分）

(2) 适应症：局部晚期、复发或转移性 HR 阳性 HER2 阴性乳腺癌患者。

(3) 入选标准

序号	入选标准
1	单药多线 II 期研究：年龄≥18 周岁；
2	单药多线 II 期研究：经组织学或细胞学确诊的不能进行手术或者根治性放疗的局部晚期或转移性乳腺癌；激素受体阳性，HER2 阴性（以最近一次免疫组化结果为准）；既往内分泌治疗后进展；既往辅助或转移性阶段至少 1 个化疗方案含紫杉类或卡培他滨；复发或转移性阶段不得超过 2 个化疗方案；
3	必须具有至少一处符合 RECIST v1.1 定义的可测量的病灶；
4	ECOG 评分为 0~1；

序号	入选标准
5	既往抗癌治疗或外科手术的所有急性毒性反应缓解至基线或≤1级（脱发或研究者认为对受试者无安全风险的其它毒性除外）；
6	入组时受试者器官功能良好，且实验室检查数据符合要求；
7	经研究者判定，预期受试者寿命≥12周；
8	有生育能力的男性或女性受试者必须同意在研究期间和末次研究用药3个月内使用有效的避孕方法，例如双重屏障式避孕方法、避孕套、口服或注射避孕药物、宫内节育器等；
9	研究开始前，受试者必须提供书面的知情同意。

注1：RECIST v1.1 全称为 Response evaluation criteria in solid tumors（Version 1.1），是实体瘤疗效评价标准的1.1版本

注2：ECOG 全称为 Eastern cooperative oncology group 是对患者健康状态的评分标准，0分代表活动能力完全正常，1分代表能自由走动及从事轻体力活动，2分代表能自由走动及生活自理，但丧失工作能力，3分代表生活仅能部分自理，4分代表卧床不起，生活不能自理，5分代表死亡

（4）试验分组

试验分组	序号	药物通用名	用法
试验药	1	吡罗西尼片	用法用量：480mg BID 用药时程：每4周为1个治疗周期

（5）终点指标

项目	序号	指标
主要终点指标及评价时间	1	IRC评估的ORR
次要终点指标及评价时间	1	疗效评价：PFS，研究这评估的ORR，DCR，CBR，DoR，OS
	2	安全性评价：AE，体格检查和生命体征，实验室指标、ECG和超声心动图

（6）最新进展

目标入组人数	128
已入组人数	131
一例受试者入组日期	2018-5-22
入组完成日期	2021-8-16
临床数据情况	暂无

(二) 针对适应症 3，结合 CDK4/6 抑制剂在境内外单臂获批上市情况、相关单药的临床试验数据以及获批情况、公司前期临床试验数据、与 CDE 沟通的具体进展，进一步分析使用单臂试验数据申请上市的可能性

1、单臂临床试验可用于支持抗肿瘤药上市申请

根据《单臂试验支持上市的抗肿瘤药进入关键试验前临床方面沟通交流技术指导原则》，“原则上，单臂试验适用于在严重危及生命且缺乏标准治疗手段的难治疾病背景下，疗效突出的单药治疗；将重点评估疗效是否具备显著优于现有治疗的潜力，值得采用单臂试验加速研发。”根据《单臂临床试验用于支持抗肿瘤药上市申请的适用性技术指导原则（征求意见稿）》，当单臂试验满足充分的历史数据、难治性的疾病背景、预设的客观缓解率、持续的缓解时间、独立评审委员会、足够的安全性信息等条件时，即便依靠单臂数据仍可判断获益来自于治疗时，以单臂试验支持新药注册是可行的。

在肿瘤药物试验中，单臂试验设计相比随机对照试验而言，不仅可以减少样本量，也可以缩短疗效评价时间，加速临床试验的进程并显著缩短了药物的上市时间，使晚期恶性肿瘤患者可以更快地获得治疗药物。在获益大于单臂试验不确定性所带来的风险的情况下，采用单臂试验支持药物上市是被鼓励的。

2、CDK4/6 抑制剂在境内外单臂获批上市情况，相关单药的临床试验数据以及获批情况

目前在国内外已获批上市的 CDK4/6 抑制剂中，仅礼来的阿贝西利在 FDA 获批单药适应症，所依据的临床试验为 MONARCH 1，是一个单臂、开放、多中心的 II 期临床试验，针对既往内分泌治疗和化疗进展的 HR+/HER2-局部晚期或转移性乳腺癌患者，共纳入受试者数量为 132 个，客观缓解率（ORR）是其主要临床终点。临床试验结果有效性和安全性相关数据如下所示：

有效性数据	
项目	200mg BID (N=132)
客观缓解率 (ORR)	17.40%
疾病控制率 (DCR)	66.70%
临床受益率 (CBR)	37.90%
中位无进展生存期 (PFS)	5.9 月

反应持续时间 (DoR)	7.4 个月	
安全性数据		
项目	3 级以上副作用	所有等级副作用
腹泻	19.70%	90.20%
疲乏	12.90%	65.20%
白细胞计数降低	27.70%	90.80%
中性粒细胞计数降低	26.9%	87.70%

信息来源：Clinical cancer research，药品说明书，灼识咨询

3、公司前期临床试验数据

发行人已完成的吡罗西尼 I/II 期研究的单药研究部分，通过取得的初步临床试验数据，已可以观察到与阿贝西利的 MONARCH 1 研究的数据相比，吡罗西尼在客观缓解率 (ORR) 和反应持续时间 (DoR) 等有效性指标均具有优势，表明吡罗西尼单药具有较强的抗肿瘤活性。截至本问询函回复出具之日，该临床试验处于持续随访过程中，中期数据仍待进一步清理确认并将用于与 CDE 的沟通，暂无可公开披露的临床试验数据。

4、与 CDE 沟通的具体进展

鉴于该临床试验数据仍处于持续收集和数据清理阶段，暂未与 CDE 开展正式的沟通。发行人拟于 2023 年初待数据准备完毕后，预约 CDE 沟通。

通过临床 I 期单药临床试验，已可以观察到发行人的吡罗西尼单药与部分现有治疗相比具有临床优势：例如与化疗比较，其 ORR 更高，DOR 和 PFS 也更长，疗效作用持久。与 ADC 类药物治疗比较，其 DOR 和 PFS 更长，疗效作用持久，血液学毒性低。此外，吡罗西尼片为口服药物，可减少住院，对于体力状况较差的晚期患者具有意义。同时，CDK4/6 抑制剂药物单药使用在特定情境下具有价值，例如针对化疗不耐受、内分泌治疗不耐受或者联合用药不耐受的患者，可选择 CDK4/6 抑制剂药物单药。

5、使用单臂试验数据申请上市的可能性分析

根据《抗肿瘤药临床试验终点技术指导原则》的“单臂试验”中相关内容，“在当前没有其他治疗方法的情况下，并且据推测肿瘤的明显缩小可归因于试验药物，国家食品药品监督管理总局有时会接受在单臂研究中所观察到的客观

缓解率和缓解持续时间作为支持审批的证据。”

公司产品吡罗西尼单药治疗 HR+/HER2-晚期乳腺癌的适用情况如下：

序号	要求	分析
1	当前没有其他治疗方法的情况	乳腺癌领域研究进展较快，关于“当前没有其他治疗方法的情况”的定义在动态变化，需要与监管机构沟通
2	肿瘤的明显缩小可归因于试验药物	是
3	客观缓解率（ORR）	有效
4	缓解持续时间（DoR）	有效

《单臂试验支持上市的抗肿瘤药进入关键试验前临床方面沟通交流技术指导原则》《抗肿瘤药临床试验终点技术指导原则》等指导原则中关于“单臂试验”中相关内容均强调“在当前没有其他治疗方法的情况下……”、“原则上，单臂试验适用于在严重危及生命且缺乏标准治疗手段的难治疾病背景下……”。乳腺癌领域研究进展较快，此标准的定义涵盖范围在动态变化。吡罗西尼的单臂试验研究方案于 2020 年 5 月 21 日定稿，当时仅一款进口药物哌柏西利于国内上市，CDK4/6 抑制剂药物的使用尚未普及，发行人主要参考阿贝西利的 MONARCH 1 研究进行试验设计，考虑到 HR+/HER2-晚期乳腺癌患者末线治疗无有效治疗方案而开展此临床试验。同时，该单臂试验所获得的试验数据有助于探索该药物的有效性和安全性，为 CDK4/6 联合用药治疗奠定了临床数据基础。

综上，发行人将就吡罗西尼单药的临床数据和临床优势与 CDE 进行沟通咨询，以该单臂临床试验数据申请单药治疗 HR2+/HER2-的局部晚期或转移性乳腺癌患者是否可行将以 CDE 意见为准。

发行人基于审慎原则，已修改招股说明书中相关表述：

招股书披露章节	原表述	修改后表述
“第六节 业务与技术”之“一、发行人主营业务、主要产品及其变化情况”之“（二）发行人的主要产品情况”之“2、发行人核心产品”之“（2）XZP-3287”之“⑧后续临床开发计划”	吡罗西尼单药治疗既往多线内分泌治疗和化疗进展的晚期乳腺癌的临床试验预计 2022 年已完成，并计划于 2023 年初与 CDE 沟通，将此数据作为关键临床 II 期试验数据结果进行 NDA 申报。	吡罗西尼单药治疗既往多线内分泌治疗和化疗进展的晚期乳腺癌的临床试验已完成，将于 2023 年初与 CDE 沟通后继续推进该管线的研发。

（三）公司 CDK4/6 抑制剂可穿越血脑屏障的依据，相关数据是否已在临床试验得到验证，相关优势的具体体现

吡罗西尼具有独特的药代动力学性质，能够有效透过血脑屏障。临床前大鼠组织分布试验数据显示，在用药后的 0 至 72 小时，药物在大鼠脑组织与血浆暴露量（AUC_{0~72h}）比值为 0.26，显示吡罗西尼可通过血脑屏障进入脑组织。

临床前药效学显示，在人源胶质母细胞瘤原位异种移植脑肿瘤模型中，吡罗西尼表现出明显的抗肿瘤活性；与溶剂对照组相比，能显著延长动物的存活时间，且动物耐受良好；与阿贝西利组相比，动物存活时间更长。具体实验数据如下：

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

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

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

在吡罗西尼 I 期单药治疗扩展研究中，共入组 132 名患者，其中 4 名为脑转移受试者，均表现为颅内病灶病情稳定 (SD)。且 3 例高剂量组 (560mg QD, 360mg BID, 480mg BID) 受试者中有 2 例有临床获益，疾病稳定 (SD) 达 6 个月以上或部分缓解 (PR)。具体临床数据如下：

受试者	剂量	基线转移部位	PFS (天)	颅内病灶最佳疗效	整体最佳疗效
1	20mg (起始剂量)	肺, 淋巴结, 脑	31	SD	PD
2	560mg	肺, 脑	171	SD	SD
3	360mg	肺, 肝, 骨, 脑	336	SD	PR
4	480mg	肝, 淋巴结, 脑	114	SD	SD

在 I/II 期研究中，共入组 402 例患者，其中 7 例患者出现新发脑转移发生率仅为 1.74%，根据 2015 年 BioMed Central (BMC) 发表的文章《Breast cancer brain metastases: the last frontier》，乳腺癌脑转移通常发生率为 10%~16%，说明吡罗西尼能够降低脑转移发生率。

综上，通过临床前的动物体内实验证明吡罗西尼具有穿越血脑屏障的效果，

在临床试验中也验证了该药物可控制颅内病灶，且显著降低疾病发展过程中的脑转移的发生。

（四）结合同类已上市产品的数量以及发行人的研发进度，说明以安慰剂作为临床试验对照组对公司产品未来商业化的影响

1、同类已上市产品的数量以及发行人的研发进度

截至 2022 年 10 月，国内有 3 款获得 NMPA 批准上市的 CDK4/6 抑制剂，分别为辉瑞的哌柏西利、礼来的阿贝西利和恒瑞的达尔西利。有 16 款针对 HR+/HER2-乳腺癌的 CDK4/6 抑制剂在研创新药管线，其中诺华的瑞柏西利已递交 NDA，中国约有 16 款针对 HR+/HER2-乳腺癌的 CDK4/6 抑制剂创新药管线，其中 7 款处于临床 III 期阶段。相对于同类在研产品，吡罗西尼研发的进度较快。

2、以安慰剂作为临床试验对照组对公司产品未来商业化的影响

（1）目前已在国内上市的 CDK4/6 抑制剂哌柏西利、阿贝西利、达尔西利等均选择安慰剂对照试验，其中哌柏西利 2021 年全球销售额 54.4 亿，阿贝西利 2021 年全球销售额 13.5 亿，在国内属于医保乙类药物，达尔西利于 2021 年 12 月上市，因此无 2021 年销售额。此外，可检索到的在研药物也均选择安慰剂对照实验。因此预计安慰剂作为临床试验对照组不会对公司产品未来商业化产生负面影响。可参考的 CDK4/6 抑制剂的临床试验方案如下：

中国已上市及在研 CDK4/6 抑制剂 临床试验方案产品名称	临床试验方案
联合 AI 类药物一线治疗的 HR+/HER2-晚期乳腺癌患者的临床 III 期试验	
哌柏西利	实验组：来曲唑+哌柏西利 对照组：来曲唑+安慰剂
阿贝西利	实验组：阿那曲唑/来曲唑+阿贝西利 对照组：阿那曲唑/来曲唑+安慰剂
瑞柏西利	实验组：来曲唑+哌柏西利 对照组：来曲唑+安慰剂
联合氟维司群药物二线治疗的 HR+/HER2-晚期乳腺癌患者的临床 III 期试验	
阿贝西利	实验组：氟维司群+阿贝西利 对照组：氟维司群+安慰剂
达尔西利	实验组：氟维司群+达尔西利 对照组：氟维司群+安慰剂
GB491	实验组：氟维司群+GB491 对照组：氟维司群+安慰剂

BEBT-209	实验组：氟维司群+BEBT-209 对照组：氟维司群+安慰剂
FCN-437c	实验组：氟维司群+FCN-437c 对照组：氟维司群+安慰剂
TQB3616	实验组：氟维司群+TQB3616 对照组：氟维司群+安慰剂
BPI-16350	实验组：氟维司群+BPI-16350 对照组：氟维司群+安慰剂

信息来源：CDE，灼识咨询

(2) 根据 2021 年 6 月发行人就吡罗西尼联合 AI 类药物的 III 期临床试验设计与 CDE 进行沟通的结果，以及 2021 年 7 月发行人就吡罗西尼联合氟维司群的 III 期临床试验设计与 CDE 进行沟通的结果，CDE 均同意发行人按照以安慰剂为对照的 III 期临床试验方案推进研究。

因此以安慰剂作为临床试验对照组的临床试验设计符合相关法规和监管要求，预计不会对后续产品获批上市造成影响。

(3) 以安慰剂作对照的临床试验设计，所需完成的样本量相对较少，研究所需的时间也相对较短，因此选择以安慰剂作为对照组的临床试验有利于加速产品上市，快速将产品推向市场。

综上，发行人以安慰剂作为临床试验对照组的试验设计与同类药物相同，同类药物已获批上市并顺利商业化并可被纳入医保；该试验设计已取得 CDE 的认可；且以安慰剂作为对照组的试验有利于加速产品上市。因此预计对公司产品未来获批及商业化不会产生影响。

(五) 晚期乳腺癌一线和二线治疗的市场空间与竞争格局，公司在研产品临床试验数据与已上市或研发进度相近管线的横向比较情况，并结合 CDK4 选择性抑制剂或 CDK2 抑制剂的研发格局，全面客观分析发行人产品的竞争力

1、晚期乳腺癌一线和二线治疗的市场空间

根据灼识咨询数据，2021 年中国乳腺癌的发病人数约为 34.9 万人。

根据《中国晚期乳腺癌临床诊疗专家共识（2018 版）》，推断中国新发病人确诊即为晚期乳腺癌患者的比例约为 10%，新发病人确诊为早期乳腺癌患者的比例约为 90%。根据 2021 年发表在 The Breast 上的《Risk of recurrence among patients with HR-positive, HER2-negative, early breast cancer receiving adjuvant

endocrine therapy: A systematic review and meta-analysis》，约 41% 的早期乳腺癌患者将进展为晚期乳腺癌患者。据此，2021 年新增的晚期乳腺癌患者人数约为 16.1 万人。

乳腺癌患者根据肿瘤中激素受体（HR）及人表皮生长因子受体 2（HER2）的状态，分为四种最常见的类型，其中 HR+/HER2-是四种类型中最常见的亚型，约占中国所有乳腺癌患者的 62%。因此，估计 2021 年一线治疗目标患者（HR+/HER2-晚期乳腺癌患者）人群约为 10.0 万人，根据灼识咨询预测，预估至 2030 年，一线治疗目标患者人群将增长至 11.8 万人，

随着我国经济水平的提升和患者诊疗意识的提升，目前超九成的乳腺癌患者都会进行一线治疗。根据发表在 Breast Cancer 上的文章《Fulvestrant in Combination with CDK4/6 Inhibitors for HER2- Metastatic Breast Cancers: Current Perspectives》，内分泌治疗复发进展的概率约为 78%，结合 CDK4/6 抑制剂联合内分泌治疗作为一线治疗方案可降低内分泌治疗的复发风险，据此估计约 65% 的患者将进展至二线治疗。因此，估计 2021 年二线治疗目标患者人群约为 6.5 万人。根据灼识咨询预测，预估至 2030 年，二线治疗患者人数将增长至 7.6 万人。

2021 年，中国 CDK4/6 抑制剂在 HR+/HER2-晚期乳腺癌一线治疗使用的市场规模约为 1.9 亿、二线市场规模约为 4.3 亿，市场规模总体较低，主要是由于目前上市的药物较少，且 2021 年之前均未进入医保，治疗费用较高，患者支付的负担较重；且我国第一款药物为 2018 年上市的哌柏西利，仍处于销量爬坡阶段，第二、三款药物为 2021 年上市，还处于探索市场的阶段，未形成稳定的销售规模，因此市场规模受限。2022 年起市场已上市且开始商业化的药物数量大幅增加，目前中国有 7 款处于临床 III 期阶段的 CDK4/6 抑制剂创新药在研管线，预计短期内将有产品陆续上市。根据《健康中国行动（2019-2030 年）》，乳腺癌是我国重点救治癌症，随着我国整体医疗水平的发展，药物可及的患者数量将会大幅增加，根据灼识咨询数据，预计 2030 年中国 CDK4/6 抑制剂在 HR+/HER2-晚期乳腺癌一线治疗使用的市场规模约为 62.8 亿，二线市场规模可达 31.8 亿。

2、晚期乳腺癌一线和二线治疗的竞争格局

(1) CDK4/6 抑制剂是 HR+/HER2-晚期乳腺癌一线和二线治疗的主流药物

根据中国临床肿瘤学会（CSCO）乳腺癌诊疗指南，从细分的乳腺癌类型来看，针对 HR+/HER2-晚期乳腺癌患者，一线治疗方案主要为内分泌治疗联合 CDK4/6 抑制剂，二线治疗方案同样主要为内分泌治疗联合 CDK4/6 抑制剂；针对 HER2+晚期乳腺癌患者，一线治疗方案主要为 HER2+抗体药物联合化疗，二线治疗方案主要为 TDM-1，吡咯替尼联合化疗；针对三阴性乳腺癌晚期患者，一线治疗方案主要为化疗联合抗 PD-1 疗法，PARP 抑制剂，戈沙妥珠单抗，二线治疗方案主要为 PARP 抑制剂，戈沙妥珠单抗。

更加细化地来看，针对晚期 HR+/HER2-晚期乳腺癌患者，根据中国临床肿瘤学会（CSCO）乳腺癌诊疗指南的推荐，一线治疗推荐的 I 级推荐为内分泌疗法联合 CDK4/6 抑制剂，具体为芳香化酶抑制剂（AI）联合 CDK4/6 抑制剂；针对此类疗法治疗失败的二线治疗，指南 I 级推荐为氟维司群联合 CDK4/6 抑制剂。

另外，中国晚期乳腺癌规范诊疗指南（2020 版），中国抗癌协会乳腺癌诊治指南与规范（2021 版），美国国立综合癌症网络（NCCN）临床实践指南乳腺癌（2021 版）等国内外多部权威指南，均将 CDK4/6 抑制剂联合内分泌治疗的证据级别提升为 I 级，推荐其在 HR+/HER2-晚期乳腺癌的临床应用。CDK4/6 抑制剂已经成为 HR+/HER2-晚期乳腺癌一线和二线治疗的优选。

CDK4/6 联合内分泌治疗极大改变 HR+/HER2-乳腺癌患者内分泌疗法产生耐药的现状，可有效克服或延迟内分泌抵抗，产生更优效的临床获益，目前已上市的 CDK4/6 抑制剂，晚期乳腺癌一线治疗联合芳香化酶抑制剂（AI）平均无进展生存期（PFS）获益为 24~28 个月，二线耐药治疗联合氟维司群平均获益为 11~16 个月。

根据灼识咨询数据，随着更多 CDK4/6 抑制剂获批，预计中国 CDK4/6 抑制剂在 HR+/HER2-晚期乳腺癌的市场规模将在 2030 年增长至 106.1 亿元，2021 至 2030 年的复合增长率约为 26.9%。

(2) 国内已上市 CDK4/6 抑制剂竞争格局

中国 NMPA 共批准了 3 款 CDK4/6 抑制剂，分别为辉瑞的哌柏西利、礼来的阿贝西利和恒瑞的达尔西利。具体批准信息及销售情况如下表所示：

中国已上市 CDK4/6 抑制剂，截至 2022 年 10 月

通用名称	公司	适应症	中国市场 获批时间	2021年中 国销售额 (亿元)	2021年全球 销售额(亿 美元)
哌柏西利	辉瑞 制药	联合AI适用于HR+/HER2- 局部晚期或转移性乳腺癌	2018年7月	10.6	54.4
阿贝西利	礼来	联合AI或氟维司群适用于 HR+/HER2-局部晚期或转 移性乳腺癌	2021年3月	1.9	13.5
		联合内分泌治疗适用于 HR+/HER2-早期乳腺癌成 人患者的辅助治疗	2021年12月		
达尔西利	恒瑞 医药	联合氟维司群，适用于既 往接受内分泌治疗进展后 的HR+/HER2-的复发或转 移性乳腺癌	2021年12月	不适用	不适用

资料来源：NMPA，灼识咨询

其中辉瑞的哌柏西利为国内最早上市的药物，其全球的销售额最高，2021年销售额为 54.4 亿美元。礼来的阿贝西利已进入《国家基本医疗保险、工伤保险和生育保险药品目录（2021 年）》，为首个且唯一被列入国家医保目录的 CDK4/6 抑制剂，适应症为联合 AI 或氟维司群治疗 HR+/HER2-局部晚期或转移性乳腺癌。恒瑞的达尔西利为唯一的国产 CDK4/6 抑制剂，于 2021 年 12 月获批上市。

截至 2022 年 10 月，中国有 16 款针对 HR+/HER2-乳腺癌的 CDK4/6 抑制剂创新药管线，其中 7 款处于临床 III 期阶段，具体如下：

中国针对 HR+/HER2-乳腺癌的 CDK4/6 抑制剂创新药在研管线，截至 2022 年 10 月

产品名称	公司	联用方案	适应症	临床阶段	药审中心承 办日期/临床 试验首次公 示日期
瑞柏西利	诺华	来曲唑/阿那曲 唑	HR+/HER2-局部晚 期、复发或转移性乳 腺癌	提交上市 申请	2022-09-24 ¹
		来曲唑/阿那曲 唑	HR+/HER2-早期乳腺 癌	III期	2019-09-20
吡罗西尼	轩竹生物	氟维司群	HR+/HER2-局部晚 期、复发或转移性乳 腺癌	III期	2021-09-24

产品名称	公司	联用方案	适应症	临床阶段	药审中心承办日期/临床试验首次公示日期
		来曲唑/阿那曲唑	HR+/HER2-晚期乳腺癌	III期	2022-02-09
TQB3616	正大天晴	氟维司群	HR+/HER-局部晚期或转移性乳腺癌	III期	2022-05-16
GB491	嘉和生物	来曲唑	HR+/HER2-局部晚期或转移性乳腺癌	III期	2021-09-03
		氟维司群	HR+/HER2-局部晚期或转移性乳腺癌	III期	2021-08-06
BEBT-209	广州必贝特	氟维司群	HR+/HER2-晚期或转移性乳腺癌	III期	2022-02-28
		联合卡铂和吉西他滨	晚期三阴性乳腺癌	II期	2022-12-09
FCN-437c	复创医药	氟维司群	HR+/HER2-晚期乳腺癌	III期	2021-12-15
		来曲唑/阿那曲唑	HR+/HER2-晚期乳腺癌	III期	2021-12-17
BPI-16350	贝达药业	氟维司群	HR+/HER2-局部晚期、复发或转移性乳腺癌	III期	2022-05-30
BPI-1178	倍而达药业	NA	HR+/HER2-晚期乳腺癌	I/II期	2020-02-18
TY-302	同源康	NA	HR+/HER2-局部晚期或转移性乳腺癌或血液系统肿瘤	I期	2020-06-05
			经二线治疗后复发或转移的ER+/HER2-乳腺癌	I期	2022-09-01
XH-30002	上海勋和医药	NA	晚期实体瘤	I期	2020-12-11
SPH4336	上海医药	NA	晚期实体瘤	I期	2022-10-21
HS-10342	豪森药业	NA	乳腺癌	I期	2021-09-29
WXWH0240	辰欣药业	NA	HR+/HER2-乳腺癌、复发或难治性卵巢癌等晚期实体瘤	I期	2021-10-29
TQB3303	正大天晴	NA	晚期恶性实体瘤	I期	2020-01-16
HX301	翰思生物	NA	晚期实体瘤	I期	2020-04-23

注 1：为药审中心承办日期

注 2：鉴于临床 I 期或者 I/II 期通常未细分具体的联合用药方案，因此不适用

注 3：公开取得的临床试验首次公示日期不等同于研发进度，仅供参考

信息来源：CDE，灼识咨询

我国 CDK4/6 抑制剂类药物上市产品仅 3 款，数量较少。临床阶段的在研管线共 16 款，进度最快的为诺华的瑞柏西利，用于治疗 HR+/HER2-局部晚期、

复发或转移性乳腺癌已经递交 NDA，用于治疗 HR+/HER2-早期乳腺癌的临床试验也于 2019 年即已启动；其余 6 款药物的 9 项临床 III 期研究均为 2021 年至 2022 年期间启动，时间差距较小。CDK4/6 联合氟维司群的临床 III 期试验共有 6 项，启动最早的为嘉和生物的 GB491，为 2021 年 8 月首次公示，发行人的吡罗西尼为 2021 年 9 月首次公示，启动时间均较早，发行人的产品研发进度处于第一梯队；CDK4/6 联合 AI 类药物的临床 III 期试验共有 3 项，嘉和生物的 GB491，复创医药的 FCN-437c 均为 2021 年末启动，发行人的吡罗西尼于 2022 年初启动，进入至临床 III 的与 AI 类药物联合的 CDK4/6 数量较少，临床试验首次公示时间差距也较小。综上，发行人的吡罗西尼研发进度较快。

3、公司在研产品临床试验数据与已上市或研发进度相近管线的横向比较情况

(1) 有效性

针对 CDK4/6 抑制剂联合 AI 类药物一线治疗的 HR+/HER2-晚期乳腺癌患者，吡罗西尼的客观缓解率和其他已上市产品的客观缓解率类似。针对 CDK4/6 抑制剂联合氟维司群二线治疗，吡罗西尼的客观缓解率为 46.3%，与阿贝西利类似，高于其他竞品。

下表列示了与其他已上市或研发进度相似管线的横向比较情况，分别从中位 PFS 和客观缓解率的角度进行对比：

产品名称	中位 PFS (月)	客观缓解率 (ORR) (%)
联合 AI 类药物一线治疗 HR+/HER2-晚期乳腺癌患者		
哌柏西利	24.8	55
阿贝西利	28.2	61
瑞柏西利	25.3	55
吡罗西尼	18 个月 PFS 率 68.1%	51.4
联合氟维司群药物二线治疗 HR+/HER2-晚期乳腺癌患者		
哌柏西利	9.5	25
阿贝西利	16.4	48
达尔西利	15.7	27
瑞柏西利	20.5	41
吡罗西尼	18 个月 PFS 率 50.5%	46.3

产品名称	中位 PFS (月)	客观缓解率 (ORR) (%)
BEBT-209	尚未达到	45
GB491	28.6	32

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

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

注 3: GB491 临床试验数据来源于嘉和生物公布的 I/IIa 期临床试验的中期结果

注 4: BEBT-209 临床试验数据来源于必贝特医药公布的 III 期可获得临床试验结果

注 5: 吡罗西尼数据截至日期为 2022 年 9 月 26 日, 数据来源为 I/II 期临床试验的阶段分析结果

注 6: 上述不同临床试验非头对头临床试验, 试验结果不完全可比

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

(2) 安全性

由于 CDK6 靶点抑制与副作用中性粒细胞密切相关, 因此发行人对候选药物进行了独特的结构设计, 使之可以高选择性的抑制 CDK4, 抑制 CDK6 的能力适中, 使之减小抑制 CDK6 带来的副作用。根据下表所示的酶学研究数据, 吡罗西尼对于 CDK6 的酶活抑制要弱于 CDK4, 而辉瑞的哌柏西利对 CDK4 和 CDK6 酶活抑制水平相当, 因此在临床上吡罗西尼的血液学毒性比哌柏西利要弱。另外, 吡罗西尼对 CDK2 也有一定的酶活抑制, 因而也能通过抑制 CDK2 发挥部分药效。

化合物	IC ₅₀ (nM)					
	CDK4	CDK6	CDK1	CDK2	CDK7	CDK9
吡罗西尼	2.7	16	>1000	79	>1000	53
阿贝西利	1.9	8.4	>1000	66	>1000	36
哌柏西利	3.0	3.6	>1000	>1000	>1000	>1000

注: IC₅₀ 全称为半抑制浓度 (half maximal inhibitory concentration), 是 50% 抑制所需的药物浓度, 药物发现和药理学研究使用 IC₅₀ 值来确定药物有效性 (效力), 通常数值越低意味着药物越有效

通过临床试验分析, 吡罗西尼的整体安全性不弱于已获批上市的 CDK4/6 抑制剂。目前已上市的 CDK4/6 抑制剂的不良反应用谱有一定差异, 哌柏西利、瑞柏西利、达尔西利的不良反应用谱有相似之处。哌柏西利、瑞柏西利、达尔西利的最常见不良反应事件为中性粒细胞减少症, 在内分泌治疗进展患者联合氟维司群治疗中, 3 级以上中性粒细胞减少症发生率分别为 64.6%、53.4%、84.3%。与之相比, 阿贝西利和吡罗西尼的中性粒细胞减少症发生率较低, 分别

为 26.5%、31.6%。阿贝西利和吡罗西尼的腹泻发生率相较于哌柏西利、瑞柏西利、达尔西利较高，3 级以上腹泻发生率分别为 13.4%、17.9%。

产品名称	3 级以上腹泻 (%)	3 级以上中性粒细胞减少症 (%)
联合 AI 类药物一线治疗 HR+/HER2-晚期乳腺癌患者		
哌柏西利	1.4	66.5
阿贝西利	9.5	23.8
瑞柏西利	2.4	62.0
吡罗西尼	8.6	31.4
联合氟维司群药物二线治疗 HR+/HER2-晚期乳腺癌患者		
哌柏西利	0	64.6
阿贝西利	13.4	26.5
达尔西利	0	84.3
瑞柏西利	0.6	53.4
吡罗西尼	17.9	31.6
GB491	0	35

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

注 2：达尔西利临床试验数据来源于产品的说明书，为临床 III 期试验数据

注 3：GB491 临床试验数据来源于嘉和生物公布的 I/IIa 期临床试验的中期结果

注 4：吡罗西尼数据截至日期为 2022 年 9 月 26 日，数据来源为 I/II 期临床试验的阶段分析结果

注 5：上述不同临床试验非头对头临床试验，试验结果不完全可比

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

4、CDK4 选择性抑制剂或 CDK2 抑制剂的研发格局

(1) CDK4 选择性抑制剂

目前中国及美国仅辉瑞的 PF-07220060 产品为 CDK4 抑制剂且进入临床阶段，具体信息如下：

中国针对乳腺癌的 CDK4 抑制剂在研管线，截至 2022 年 10 月

产品名称	适应症	临床阶段	公司
PF-07220060	晚期实体瘤	I 期	辉瑞

信息来源：CDE，灼识咨询

美国针对乳腺癌的 CDK4 抑制剂在研管线，截至 2022 年 10 月

产品名称	适应症	临床阶段	公司
PF-07220060	乳腺癌	I 期	辉瑞

信息来源：Clinical Trails，灼识咨询

CDK6 靶点的抑制会带来中性粒细胞减少的副作用，辉瑞的 CDK4/6 抑制剂哌柏西利在中性粒细胞减少的副作用较高，因此通过研发 CDK4 抑制剂对中性粒细胞减少的副作用进行改进。虽然 CDK4 单靶点的选择性抑制可改善副作用，但缺少对 CDK6 的抑制也会影响其抑制肿瘤的有效性。通过该种方式减少副作用的临床效果仍需临床试验结果的进一步证实。

阿贝西利以及发行人的吡罗西尼产品设计都通过提高对 CDK4 选择性减少中性粒细胞减少的副作用，且临床试验数据均已证实在保证有效性的同时显著降低了副作用。

综上，相对 CDK4/6 抑制剂而言，辉瑞的 CDK4 抑制剂并没有做出跨越性的改变，因此对目前 CDK4/6 抑制剂的竞争格局不会产生太大影响。

(2) CDK2 选择性抑制剂

目前中国仅辉瑞的 PF-07104091 产品为进入临床阶段的 CDK2 抑制剂，在美国辉瑞的 PF-07104091 产品以及 Blue Medicines 的 BLU-222 产品进入临床阶段，根据辉瑞官网于 2022 年 7 月 28 日披露的信息，辉瑞已决定终止 PF-07104091 在 FDA 与 CDK4/6 抑制剂联用的继续研发。具体信息如下：

中国针对乳腺癌的 CDK2 抑制剂在研管线，截至 2022 年 10 月

产品名称	适应症	临床阶段	公司
PF-07104091	晚期实体瘤	I/II 期	辉瑞

信息来源：CDE，灼识咨询

美国针对乳腺癌的含 CDK2 靶点的抑制剂在研管线，截至 2022 年 10 月

产品名称	适应症	临床阶段	公司
BLU-222	ER+乳腺癌、 HER2 阴性乳腺癌	II 期	Blue Medicines
PF-07104091	乳腺癌，实体瘤	I/II 期	辉瑞

信息来源：Clinical Trails，灼识咨询

CDK2/CCNE1 扩增是形成 CDK4/6 抑制剂耐药的机制之一，CDK2 抑制剂在与 CDK4/6 联合抑制时能克服细胞周期蛋白对 CDK4/6 的耐药性，因此 CDK2 抑制剂可与 CDK4/6 抑制剂联用，治疗晚期乳腺癌患者对于 CDK4/6 抑制剂耐药的情况。且 CDK2 抑制剂仅对 CDK2/CCNE1 扩增耐药的病人可能有效，但 CDK4/6 抑制剂仍存在多种耐药机制。

CDK2 抑制剂需要与 CDK4/6 抑制剂联用，只能解决一种耐药机制的发生，是 CDK4/6 抑制剂的补充；其研发阶段较为早期，且 2022 年 7 月辉瑞终止了一项 PF-07104091 的临床试验，CDK2 抑制剂的安全性和有效性仍待验证。预计对于 CDK4/6 的应用不会产生重大影响。

(3) CDK2/4/6 选择性抑制剂

目前国内无进入临床阶段的 CDK2/4/6 产品，美国有两款进入临床阶段的产品，具体如下：

美国针对乳腺癌的含 CDK2/4/6 靶点的抑制剂在研管线，截至 2022 年 10 月

产品名称	适应症	临床阶段	公司
PF-06873600	HR+HER2 转移性乳腺癌、三阴性乳腺癌	II 期	辉瑞
RGT-4198	晚期或转移性乳腺癌	I 期	锐格医药

信息来源：Clinical Trails，灼识咨询

根据辉瑞发表的论文《Expanding control of the tumor cell cycle with a CDK2/4/6 inhibitor》显示，预期 CDK2/4/6 抑制剂 PF-06873600 可同时克服对 CDK4/6 的耐药性。但在 PF-06873600 的体外研究中显示 PF-06873600 在抑制 CDK2/4/6 的同时也抑制了 CDK1，因此可能会增加毒性。该产品在 2018 年 3 月开始一项 I/IIa 期临床试验后，未开展其他临床试验，暂未有任何临床数据披露，其安全性和有效性有待临床考察。

由于目前在中国，CDK2/4/6 的研发管线仍然在早期临床阶段，其多靶点的具体潜在获益情况也需后续临床试验结果的验证，预计短期内不会对 CDK4/6 抑制剂的竞争格局产生强烈的冲击。

5、发行人产品的竞争力的体现

吡罗西尼的竞争力主要体现于：（1）有效性方面，通过前述临床数据分析，吡罗西尼联合氟维司群二线治疗达到的客观缓解率为 46.3%，与阿贝西利类似，远高于其他已上市的竞品哌柏西利和达尔西利；（2）安全性方面，通过前述临床数据分析，由于吡罗西尼可以高选择性的抑制 CDK4，因此血液毒性远低于已上市的竞品哌柏西利和达尔西利，与阿贝西利类似，骨髓抑制轻，安全性好；

（3）穿透血脑屏障方面，根据动物实验的结果显示该药物可穿透血脑屏障，根据临床 I/II 期试验结果，显示该药针对乳腺癌脑转移有效，具有潜在的竞争优

势；（4）单药使用方面，仅吡罗西尼在中国进行了单药的临床试验研究，根据吡罗西尼单药的 I/II 期试验观察到的结果，吡罗西尼对既往多线内分泌治疗和化疗后进展的晚期 HR+/HER2-乳腺癌单药治疗也表现出与 FDA 唯一单药上市的阿贝西利同样优异的效果。

二、请发行人将主要产品与药品监督管理部门的沟通纪要作为本轮问询回复之附件提交

发行人已提交主要产品与主管部门的沟通纪要等文件作为本轮问询回复之附件。

4. 关于 XZP-3621

根据招股说明书，1) XZP-3621 是一款 ALK 酪氨酸激酶抑制剂口服片剂，可用于治疗 ALK 重排晚期非小细胞肺癌，基于已取得的阶段性 I 期研究数据，CDE 已同意该产品开展 III 期临床试验；2) XZP-3621 的 III 期临床试验以克唑替尼胶囊为对照，针对既往未经过 ALK 抑制剂治疗的 ALK 阳性 IV 期 NSCLC；3) 体外药效学研究表明，XZP-3621 对部分一代及二代 ALK 抑制剂耐药有效，并且能够穿越血脑屏障；4) 截至 2022 年 6 月 30 日，国内共有 6 款不同的一、二、三代 ALK 抑制剂上市，自 2018 年起均陆续被纳入国家医保目录，暂未被纳入集采范围。

请发行人说明：（1）ALK 抑制剂代际划分的依据，不同代际 ALK 抑制剂在临床应用不同场景中优劣势的具体体现；（2）XZP-3621 的 III 期临床试验的具体方案及进展，III 期临床试验入组人群为初治患者的原因及考虑，XZP-3621 在 ALK 抑制剂的代际分类，现有临床实验方案以及数据是否能充分验证对部分一代及二代 ALK 抑制剂耐药有效；（3）XZP-3621 可穿越血脑屏障的依据，相关数据是否已在临床试验得到验证；（4）XZP-3621 在 I 期基础直接进入 III 期的原因，结合前期临床数据、临床研究终点以及优效试验的要求，III 期临床试验的具体风险；（5）XZP-3621 临床试验数据与已上市或研发进度相近管线的横向比较情况，产品优势的具体体现；（6）已上市 ALK 抑制剂的仿制药研发进展情况，上述 6 款 ALK 抑制剂预计纳入集采或带量采购的时间情况，以及对发行人产品未来市场空间影响情况。

回复：

一、发行人的说明

（一）ALK 抑制剂代际划分的依据，不同代际 ALK 抑制剂在临床应用不同场景中优劣势的具体体现

1、ALK 抑制剂代际划分的依据

ALK 抑制剂根据血脑屏障通透性及 ALK 突变耐药性的能力不同来划分代际。根据 2021 年发表的《Outcomes of first, second, and third-generation anaplastic lymphoma kinase (ALK) inhibitors in non-small cell lung cancer brain metastases

(NSCLCBM)》，第一代 ALK 抑制剂由于血脑屏障通透性差和 ALK 突变耐药性的特点，疗效会受到一定限制；相比于第一代，第二代 ALK 抑制剂显示出更好的血脑屏障渗透性，且对一代药物产生的耐药有效；而第三代 ALK 抑制剂不仅在血脑屏障渗透性方面有所改进，而且对一代、二代 ALK 突变耐药性也有疗效。

2、不同代际 ALK 抑制剂在临床应用不同场景中优劣势的具体体现

(1) 不同代际 ALK 抑制剂的基本情况

对比维度	第一代	第二代				第三代
	克唑替尼	色瑞替尼	阿来替尼	恩沙替尼	布格替尼	洛拉替尼
NMPA获批适应症	间变性淋巴瘤激酶（ALK）阳性的局部晚期或转移性非小细胞肺癌；ROS1阳性的晚期非小细胞肺癌	间变性淋巴瘤激酶（ALK）阳性的局部晚期或转移性非小细胞肺癌	间变性淋巴瘤激酶（ALK）阳性的局部晚期或转移性非小细胞肺癌	适用于此前接受过克唑替尼治疗后进展的或者对克唑替尼不耐受的间变性淋巴瘤激酶（ALK）阳性的局部晚期或转移性非小细胞肺癌	间变性淋巴瘤激酶（ALK）阳性的局部晚期或转移性的非小细胞肺癌	用于治疗 ALK 阳性局部晚期或转移性非小细胞肺癌
给药方式、给药周期	推荐剂量为 250mg 口服，每日两次，与食物同服或不同服，直至疾病进展或患者无法耐受	推荐剂量为 600mg（4粒 150mg 胶囊），口服给药，每日两次（每日总剂量 1,200mg）	推荐剂量为每日一次，每次 450mg	推荐剂量为每日一次，每次 225mg	推荐剂量为前 7 天口服 90mg，每日一次；然后增加剂量至口服 180mg，每日一次	服用剂量为每日一次，口服 100 毫克，可与食物同服也可不同服
价格（元/盒）	~15,000	~29,000	~15,000	~2,300	~13,500	~32,500
年花费（万元）	~16	~21	~20	~14	~34	~39

注：以上信息截至 2022 年 10 月

信息来源：药品说明书，米内网，灼识咨询

(2) 不同代际 ALK 抑制剂的耐药机制

由于不同靶向药物导致的耐药机制都有差异，因此无统一的后线治疗方案。

下表列示了不同 ALK 抑制剂的耐药机制比较情况：

产品名称	ALK 依赖性耐药机制 ¹	ALK 非依赖性耐药机制
克唑替尼	ALK 融合基因扩增，L1196M，G1269A/S，I1151Tins，L1152P/R，C1156Y/T	EGFR，NRG1 过度表达，IGF-1R 激活

产品名称	ALK 依赖性耐药机制 ¹	ALK 非依赖性耐药机制
	I1171T/N/S , F1174C/L/V , V1180L , G1202R, S1206C/Y, E1210K, 功能获得突变	
色瑞替尼	G1202R , F1174C/L/V , G1202del , I1151Tins, L1152P/R, C1156Y/T	cMET- 基因扩增, MEK (MAP2K1K57N) 的激活突变, PIK3CA 突变
阿来替尼	G1202R, I1171T/N/S, V1180L, L1196M	cMET-基因扩增, PIK3CA 突变
恩沙替尼	C1156Y/T, L1196M	未披露
布格替尼	E1210K+S1206C , E1210K+D1203N , G1202Ra	未披露
洛拉替尼	L1198F+C1156Yc , L1196M/D1203N , F1174L/G1202R, C1156Y/G1269A	NF2 功能缺失性突变

注 1: 表中所列代码为药品的耐药机制, 即在该位点产生耐药突变而导致疾病进展
信息来源: 癌症管理与研究杂志, Cancer Discovery, 灼识咨询

一代药物与二代、三代药物在耐药性点位上表现不同。经一代药物克唑替尼治疗的患者通常会出现对耐药, 且中枢神经系统的复发进展较为常见, 二代药物能够有效抑制一代药物克唑替尼的耐药突变位点, 而三代药物亦可对经二代治疗后产生的耐药位点有效。二代、三代药物在针对一代克唑替尼耐药的患者实验中, 中位无进展生存期, 客观缓解率等方面也展现出了明显的优势, 展现出了对一代药物克唑替尼的常见耐药突变有较好的抑制能力。

(3) 不同代际 ALK 抑制剂的血脑屏障通透性对比

根据 2021 年发表的《Outcomes of first, second, and third-generation anaplastic lymphoma kinase (ALK) inhibitors in non-small cell lung cancer brain metastases (NSCLCBM)》, 就血脑屏障通透性而言, 二代 ALK 抑制剂血脑屏障通透性比一代强, 而三代 ALK 抑制剂比一代、二代更强, 对于发生了脑转移的患者颅内病灶的疗效优异。

(4) 不同代际 ALK 抑制剂临床应用场景情况

在以往的临床应用中, 非小细胞肺癌患者的用药顺序应该按照从低到高的代际进行用药, 即先一代、再二代、最后三代。根据北京大学药学院李治中教授的《癌症新知》建议, 即使三代药物在一线用药的 PFS 优于一代药物, 但由于三代药物耐药之后无后续治疗药物可供选择, 因此从病人的总生存期的角度考虑, 当 ALK 抑制剂第一代出现耐药后换第二代, 第二代出现耐药后再换第三代的方式优于直接使用三代药物的方式。

自 2018 年二代药物上市以来，治疗方案出现了二代药物向一线使用转变的趋势。根据“Beyond Crizotinib: A Systematic Review and Meta-Analysis of the Next-Generation ALK Inhibitors as First-Line Treatment for ALK-Translocated Lung Cancer”论文显示，新一代 ALK 抑制剂是首选的一线选择，他们在无进展生存期（PFS）、ORR 等指标上优于一代药物克唑替尼，且没有额外的毒性影响。

《CSCO 非小细胞肺癌诊疗指南 2019》中，ALK 融合的 NSCLC 晚期患者一线治疗的 I 级推荐（按照推荐顺序排列）为：二代药物阿来替尼（优先推荐）、一代药物克唑替尼。此外，二代药物色瑞替尼于 2021 年进入《CSCO 非小细胞肺癌诊疗指南 2021》推荐的一线治疗的 I 级推荐，此版针对 ALK 融合的 NSCLC 晚期患者一线治疗的 I 级推荐（按照推荐顺序）为：二代药物阿来替尼（优先推荐）、一代药物克唑替尼、二代药物色瑞替尼。且上述方案延续到最新版的《CSCO 非小细胞肺癌指南 2022》当中。因此第二代药物已经代替第一代的克唑替尼成为 ALK 一线治疗的首选。

（二）XZP-3621 的 III 期临床试验的具体方案及进展，III 期临床试验入组人群为初治患者的原因及考虑，XZP-3621 在 ALK 抑制剂的代际分类，现有临床实验方案以及数据是否能充分验证对部分一代及二代 ALK 抑制剂耐药有效

1、III 期临床试验的具体方案及进展

（1）试验题目：比较 XZP-3621 片与克唑替尼胶囊治疗 ALK 阳性晚期非小细胞肺癌患者有效性和安全性的多中心、随机、开放 III 期临床研究

（2）适应症：ALK 阳性的晚期非小细胞肺癌

（3）入选标准

序号	入选标准
1	年龄 18-75 周岁男性或女性受试者（包括 18 及 75 周岁）；
2	经组织学或细胞学明确诊断为 IV 期 NSCLC 或不能进行根治性放射治疗的 IIIB 和 IIIC 期 NSCLC（国际肺癌研究协会第八版肺癌分期），同时可提供经国家批准的 Ventana D5F3 免疫组化或 FISH 或 PCR 或 NGS 检测证实为 ALK 阳性的检测报告，如没有既往检测报告，需提供组织标本进行 ALK 基因的确证；
3	受试者既往未接受过针对非小细胞肺癌的系统治疗，包括 ALK-TKI，免疫治疗、生物治疗（肿瘤疫苗、细胞因子、或控制癌症的生长因子）等（既往接受过一种化疗方案，疾病进展或毒性不能耐受的患者可以纳入）；

序号	入选标准
4	ECOG 体能评分为 0~2;
5	受试者必须具有至少颅外的一处符合 RECIST v1.1 标准的可测量靶病灶, 且该病灶之前未经放射治疗。对于既往接受过放疗的病灶, 只有当放疗后有明确的进展时, 才可以作为靶病灶;
6	允许无脑转移或无症状的脑转移患者入选且: a) 未经治疗且目前不需要皮质类固醇激素治疗或 b) 在随机入组前, 局部治疗已经完成, 从放疗或手术的急性影响中完全恢复, 这些脑转移的患者皮质类固醇激素治疗已经停止至少 4 周并且神经系统症状稳定; c) 软脑膜疾病 (LMD) 或癌性脑膜炎 (CM) 在磁共振成像 (MRI) 上可见, 或基线 CSF 检查细胞学阳性者需排除;
7	经研究者评估受试者预期生存期≥12 周;
8	受试者在基线检查时器官功能良好, 且实验室检查符合下列标准: a.血常规: 中性粒细胞绝对计数≥1.5×10 ⁹ /L、血小板计数≥90×10 ⁹ /L、血红蛋白≥90 g/L; b.肝功能: 血清总胆红素 (TBIL) ≤1.5 倍标准值上限 (ULN); ALT 和 AST 均≤2.5 倍 ULN, 肝转移受试者 ALT 和 AST≤5 倍 ULN; c.肾功能: 血肌酐≤1.5 倍 ULN 或 CrCl≥50 mL/min/1.73m ² (≥0.835mL/s, 按照 Cockcroft-Gault 公式计算; d.血清淀粉酶 (AMS) ≤1.0 ULN (如果血淀粉酶升高在 1-2 倍 ULN 之间, 但是无其它任何胰腺疾病的征象与临床证据者除外); e.糖化血红蛋白≤7.0%;
9	任何手术、所有既往放疗 (除外姑息性) /操作必须在随机前至少 4 周已完成; 姑息性放疗必须在随机前 1 周已完成;
10	其他与抗肿瘤治疗相关的非血液学毒性必须已经恢复至≤2 级 (脱发除外);
11	所有育龄期女性受试者必须在开始研究治疗前 3 天内妊娠试验阴性, 且有生育能力的男性或女性受试者必须同意在研究期间和末次研究用药 90 天内使用有效的避孕方法, 例如双重屏障式避孕方法, 避孕套, 口服或注射避孕药物, 宫内节育器等;
12	能够并愿意在执行任何研究相关程序之前提供书面知情同意书, 并遵守研究方案。

注 1: RECIST v1.1 全称为 Response evaluation criteria in solid tumors (Version 1.1), 是实体瘤疗效评价标准的 1.1 版本

注 2: ECOG 全称为 Eastern cooperative oncology group 是对患者健康状态的评分标准, 0 分代表活动能力完全正常, 1 分代表能自由走动及从事轻体力活动, 2 分代表能自由走动及生活自理, 但丧失工作能力, 3 分代表生活仅能部分自理, 4 分代表卧床不起, 生活不能自理, 5 分代表死亡

注 3: Cockcroft-Gault 公式: $Ccr = (140 - \text{年龄}) \times \text{体重 (kg)} / 72 \times \text{Scr (mg/dl)}$

(4) 试验分组

试验分组	序号	药物通用名	用法
试验药	1	XZP-3621 片	用法用量: XZP-3621 片, 500mg, 每日一次 用药时程: 连续给药, 每 4 周为一个治疗周期, 至出现疾病进展或出现不可耐受的毒性等。
对照药	1	克唑替尼胶囊	用法用量: 克唑替尼胶囊, 250mg, 每日二次 用药时程: 连续给药, 每 4 周为 1 个治疗周期, 至出现疾病进展或出现不可耐受的毒性等。

(5) 终点指标

项目	序号	指标
主要终点指标及评价时间	1	研究者评估的无进展生存期（PFS）
次要终点指标及评价时间	1	盲态独立中心评估（BICR）评价的PFS
	2	BICR和研究者分别评估的ORR、DoR、DCR、OS、OSR
	3	BICR和研究者分别评估的具有可测量病灶的脑转移患者的客观缓解率（IC-ORR）和客观缓解持续时间（IC-DoR）
	4	安全性
	5	群体药代动力学特征

(6) 最新进展

目标入组人数	238
已入组人数 (截至 2022 年 11 月 16 日)	219
第一例受试者入组日期	2022-01-28
入组完成日期	未完成
临床数据情况	暂无

2、III 期临床试验入组人群为初治患者的原因及考虑

发行人的 XZP-3621 产品临床 I 期试验同时开展针对 ALK 阳性晚期 NSCLC 患者人数初治与经治两个适应症，通过临床 I 期获得的临床试验数据的分析，考虑到管线推进速度以及商业化的考虑，发行人优先进行针对 ALK 阳性晚期 NSCLC 初治患者的临床 III 期的研究。针对 ALK 经治患者，发行人已于 2022 年 9 月 7 日启动一项 XZP-3621 II 期临床试验，以研究对于 ALK 抑制剂经治患者的有效性和安全性。

发行人优先考虑 ALK 阳性晚期 NSCLC 初治患者的原因具体分析如下：（1）临床 I 期试验数据显示，XZP-3621 在 24 例 ALK 阳性的初治患者实现 87.5% 的 ORR，12 个月 PFS 率为 83%，显示出了良好的有效性（数据截至 2021 年 8 月 30 日，为与 CDE 沟通 III 期临床相关事宜时使用的数据）；（2）ALK 阳性的初治患者作为一线治疗目标人群，覆盖患者人群更加广泛，新发的 ALK 阳性患者一线治疗均可选择；且初治患者生存期较长，患者使用疗程更多，因此 ALK 阳性的初治适应症的市场空间更为广阔；（3）初治的患者相对于经治的患者，招

募进度相对较快，可快速推进产品的研发。

3、XZP-3621 在 ALK 抑制剂的代际分类

XZP-3621 为一款二代 ALK 抑制剂，并对部分二代 ALK 抑制剂产生的耐药突变有效。

(1) 临床前试验验证

体外药效学研究表明 XZP-3621 对多项耐药位点均表现出较好的抑制活性，例如对第一代 ALK 抑制剂克唑替尼的耐药位点 L1196M、G1269A、T1151-L1152insT 等，对第二代 ALK 抑制剂耐药位点 G1202R、F1174 等耐药突变位点均表现出高效能。具体耐药位点及 XZP-3621 酶学评价结果如下：

耐药位点	IC ₅₀ nM			
	克唑替尼	色瑞替尼	布格替尼	XZP-3621
ALK	5.1	0.83	-	0.21
L1196M	16	1.6	2.5	0.29
G1202R	/	8.92	4.9	0.92
F1174S	1.36	1.02	1.5	0.52
G1269A	6.8	0.77	2.9	1.06
G1269S	57.91	2.09	2.1	0.76
L1152R	4.37	1.83	1.7	0.86
R1275Q	3.63	2.02	4.8	2.03
S1206R	4.12	4	2.8	0.55
T1151M	1.76	1.68	0.5	0.49
T1151-L1152insT	7.19	1.66	1.5	0.51

注：IC₅₀ 全称为半抑制浓度（half maximal inhibitory concentration），是 50% 抑制所需的药物浓度，药物发现和药理学研究使用 IC₅₀ 值来确定药物有效性（效力），通常数值越低意味着药物越有效

(2) 临床试验验证

XZP-3621 产品的临床 I 期试验的目的为探索安全性和耐受剂量，因此其患者入组标准等试验设计并非主要研究是否针对耐药有效。虽受限于试验方案设计以及入组患者人数较少，但仍对一代及二代 ALK 抑制剂耐药的患者的治疗是否有效进行了探索，并取得积极效果。

截至 2022 年 11 月 11 日数据统计，XZP-3621 产品的临床 I 期试验共入组了

8 例既往仅使用过一代 ALK 抑制剂克唑替尼治疗失败的患者，显示 4 例部分缓解（PR）；入组了 40 例既往使用过阿来替尼、色瑞替尼、恩沙替尼、布格替尼、CT-707（首药控股 ALK 抑制剂在研管线）、WX-0593（齐鲁制药 ALK 抑制剂在研管线）等二代 ALK 抑制剂靶向治疗的患者，其中部分患者既往应用过一代 ALK 抑制剂、多个二代 ALK 抑制剂、多线化疗。试验结果显示 3 例部分缓解（PR），7 例疾病稳定（SD）。具体试验结果情况如下：

项目	初治 (N=47)	一代经治 (N=8)	二代经治 (N=40)
部分缓解（PR）	38 例（80.9%）	4 例（50.0%）	3 例（7.5%）
疾病稳定（SD）	6 例（12.8%）	3 例（37.5%）	7 例（17.5%）
客观缓解率（ORR）	80.85%	50%	7.5%
疾病控制率（DCR）	93.62%	87.5%	25.0%
21 个月无进展生存 (PFS) 率	53.1%	37.5%	12.0%

注：上述数据统计截至 2022 年 11 月 11 日

4、现有临床实验方案以及数据是否能充分验证对部分一代及二代 ALK 抑制剂耐药有效

（1）XZP-3621 产品的临床 I 期试验设计的主要目的是评价 ALK 重排或 ROS1 重排的晚期非小细胞肺癌（NSCLC）受试者服用 XZP-3621 的安全性和耐受性，确定最大耐受剂量（MTD）及剂量限制性毒性（DLT），为 II 期临床研究剂量（RP2D）选择提供指导。现有数据受限于试验方案设计以及入组患者人数较少，虽可观察到对 ALK 抑制剂耐药有效，但仍需进行更多的试验对于一代及二代 ALK 抑制剂耐药有效的进行探索。

（2）发行人于 2022 年 9 月 7 日启动了一项 II 期临床研究，将入组 3 个队列，包括队列 A：既往未使用过任何 ALK 抑制剂治疗的 ALK 阳性晚期 NSCLC 患者；队列 B：既往仅使用过克唑替尼治疗进展或者不耐受的 ALK 阳性晚期 NSCLC 患者；队列 C：既往使用过其他 ALK 抑制剂（包括之前使用或未使用过克唑替尼）治疗进展或者不耐受的 ALK 阳性晚期 NSCLC 患者。其中队列 B 的研究主要为了探索 XZP-3621 对于一代药物克唑替尼耐药的有效性，队列 C 的研究主要为了探索 XZP-3621 对于二代药物耐药的有效性。通过此实验，发行人可进一步研究 XZP-3621 对于一代及二代药物耐药的有效性。

(3) II 期临床试验的具体方案及进展

1) 试验题目：评价 XZP-3621 片治疗 ALK 阳性晚期非小细胞肺癌患者的有效性和安全性的多中心、开放的 II 期临床研究

2) 适应症：ALK 阳性的晚期非小细胞肺癌

3) 入选标准

序号	入选标准
1	年龄 18-75 周岁男性或女性受试者（包括 18 及 75 周岁）；
2	经组织学或细胞学明确诊断为 IV 期 NSCLC 或不能进行根治性放射治疗的 IIIB 和 IIIC 期 NSCLC（国际肺癌研究协会第八版肺癌分期），同时可提供三甲医院或有资质的中心实验室 ALK 融合阳性报告（包括免疫组化或 FISH 或 RT-PCR 或 NGS 检测方法）；如果没有既往报告，需提供组织标本由指定的中心实验室或三甲医院进行 ALK 融合阳性的确认；
3	既往 ALK 抑制剂治疗史：队列 A：既往未使用过任何 ALK 抑制剂治疗的 ALK 阳性晚期 NSCLC 患者；队列 B：既往仅使用过克唑替尼治疗后进展或者不耐受的 ALK 阳性晚期 NSCLC 患者；队列 C：既往使用过其他 ALK 抑制剂（包括之前使用或未使用过克唑替尼）治疗后进展或者不耐受的 ALK 阳性晚期 NSCLC 患者；
4	ECOG 评分为 0~2；
5	受试者必须具有至少一处颅外的符合 RECIST 1.1 标准定义的靶病灶，且该病灶之前未经放射治疗。对于既往接受过放疗的病灶，只有当放疗后有明确的进展时，才可以作为靶病灶；
6	无脑转移或无症状的脑转移患者且：a) 未经治疗且目前不需要皮质类固醇激素治疗或 b) 在首次给药前，局部治疗已经完成，从放疗或手术的急性影响中完全恢复，这些脑转移的患者皮质类固醇激素治疗已经停止至少 4 周并且神经系统症状稳定；c) 软脑膜疾病（LMD）或癌性脑膜炎（CM）在磁共振成像（MRI）上可见，或基线 CSF 检查细胞学阳性者需排除；
7	既往抗肿瘤治疗的所有毒性反应需缓解至≤2 级（NCI-CTCAE v5.0），脱发或研究者认为对受试者无安全风险的其他毒性除外，必要时需与申办方医学讨论；
8	既往放化疗（除外姑息性）必须在首次给药前至少 4 周已完成；姑息性放疗必须在首次给药前 1 周已完成；
9	在 XZP-3621 片首次给药前，使用任何 ALK 抑制剂治疗的患者必须停药≥5 个半衰期或 14 天（以时间较长者为准）；
10	经研究者评估受试者预期生存期≥12 周；
11	受试者在基线检查时器官功能良好，且实验室检查符合下列标准：a.血常规：中性粒细胞绝对计数≥ $1.5 \times 10^9/L$ 、血小板计数≥ $90 \times 10^9/L$ 、血红蛋白≥90 g/L；b.肝功能：血清总胆红素（TBIL）≤1.5 倍标准值上限（ULN）；ALT 和 AST 均≤2.5 倍 ULN，肝转移受试者 ALT 和 AST≤5 倍 ULN；c.肾功能：CrCl≥50 mL/min（按照 Cockcroft-Gault 公式计算）；d.胰腺功能：血清淀粉酶（AMS）≤1.0 ULN（如果血淀粉酶升高在 1-2 倍 ULN 之间，但是无其它任何胰腺疾病的征象与临床证据者除外）；e.糖化血红蛋白≤7.0%；
12	所有育龄期女性受试者必须在开始研究治疗前 3 天内妊娠试验阴性，且有生育能力的男性或女性受试者必须同意在研究期间和末次研究用药 90 天内使

序号	入选标准
	用有效的避孕方法，例如双重屏障式避孕方法，避孕套，口服或注射避孕药，宫内节育器等；
13	能够并愿意在执行任何研究相关程序之前提供书面知情同意书，并遵守研究方案。

4) 试验分组

试验分组	序号	药物通用名	用法
试验药	1	XZP-3621 片	用法用量：XZP-3621 片，500 mg，每日一次，与餐同服或用餐结束后 30 分钟内服用用药时程：连续给药。每 4 周为一个治疗周期。直至出现疾病进展、不可耐受的毒性反应、撤回知情或死亡，或者研究者评估受试者情况不适合继续用药或受试者决定退出研究治疗（以先发生者为准）。

5) 终点指标

项目	序号	指标
主要终点指标	1	研究者根据RECIST 1.1标准评价的ORR
次要终点指标	1	有效性：研究者根据RECIST1.1标准评价的PFS、DCR、DoR、IC-ORR、OS
	2	安全性：AE评价（NCI-CTCAE v5.0）；体格检查和生命体征；12导联心电图和超声心动图等；实验室检查

6) 最新进展

目标入组人数	190
已入组人数 (截至 2022 年 11 月 16 日)	16
第一例受试者入组日期	2022 年 9 月 7 日
入组完成日期	未完成
临床数据情况	暂无

(三) XZP-3621 可穿越血脑屏障的依据，相关数据是否已在临床试验得到验证

临床前试验研究显示，在人源肺癌颅内原位接种动物模型中，XZP-3621 表现出明显的抗肿瘤活性，中位生存期为 31 天，与溶媒对照组 25 天相比，延长了动物的存活时间。

临床试验研究显示，在 I 期临床研究总共入组了 9 例脑转移病灶符合靶病灶标准的患者中，其中 7 例患者病灶显著缩小，具体数据如下：

患者序号	颅内靶病灶位置	基线病灶大小 (mm)	治疗后病灶大小 (mm)	变化幅度
------	---------	----------------	-----------------	------

患者序号	颅内靶病灶位置	基线病灶大小 (mm)	治疗后病灶大小 (mm)	变化幅度
1	右顶叶, 右额叶	37	17	缩小 54%
2	右额叶	22	22	0%
3	右侧脑室旁	19	11	缩小 42.1%
4	右颞叶	69	55	缩小 20.2%
5	右侧颞叶	13.8	7.1	缩小 48.6%
6	右侧小脑半球	20.7	18.8	缩小 9.2%
7	右额叶	26	24	缩小 7.7%
8	头颅 (左顶叶)	11	10	缩小 9.1%
9	右额叶	30.7	35.5	增大 15.6%

信息来源: 公司提供

综上, 根据临床前的动物体内实验证明 XZP-3621 具有穿越血脑屏障的效果, 在临床 I 期试验中验证了该药物对脑转移病灶的具有抑制效果。

(四) XZP-3621 在 I 期基础直接进入 III 期的原因, 结合前期临床数据、临床研究终点以及优效试验的要求, III 期临床试验的具体风险

1、XZP-3621 在 I 期基础直接进入 III 期的原因

根据《抗肿瘤药物临床试验技术指导原则》, 发行人可依据已获得的临床数据与 CDE 就开展关键注册研究的事项进行沟通, 如获得批准, 可以开展 III 期研究。因此发行人基于 XZP-3621 在 I 期获得了较好的临床数据, 经与 CDE 沟通获得支持, 因此直接进入针对 ALK 阳性晚期 NSCLC 初治患者的临床 III 期试验, 具体分析如下:

(1) XZP-3621 在 I 期基础直接进入 III 期符合相关法规

根据《抗肿瘤药物临床试验技术指导原则》, 抗肿瘤相关的药物临床研究分期不一定需要遵守固定的开发顺序 (指先 I 期、再 II 期、最后 III 期), 因为肿瘤疾病的特点决定了抗肿瘤药物的临床开发模式和试验设计具有不同于其他临床学科的考虑, 所以完全按照传统的时间顺序进行临床试验是不必要的, 可以依据已获得的临床数据与 CDE 就开展关键注册研究的事项进行沟通, 如获得批准, 可以开展 III 期研究。

(2) I 期扩展研究所得临床数据优异

通过 I 期扩展研究显示，XZP-3621 在初治、一代 ALK 抑制剂治疗失败、二代 ALK 抑制剂治疗失败及两个以上二代 ALK 抑制剂治疗失败的 NSCLC 患者人群（部分患者还接受了化疗）均显示出较好的抗肿瘤疗效；安全谱与同类产品相近，具有临床可接受的安全性。

发行人认为可以支持继续开发针对 ALK 阳性晚期 NSCLC 初治患者的 III 期临床研究，因此与 CDE 就此事项进行沟通。

（3）经与 CDE 沟通获得支持

发行人于 2021 年 9 月根据 I 期扩展研究所得临床数据（数据截至 2021 年 8 月 30 日），向 CDE 就开展针对 ALK 阳性晚期 NSCLC 初治患者的临床 III 期试验相关问题进行咨询，并得到了肯定答复。因此基于上述临床试验数据以及临床设计方案推进 III 期临床。沟通问题及答复具体如下：

序号	问题	回复
1	基于本品已获得的临床研究数据和期临床研究设计，CDE 是否同意开展 III 期临床关键注册研究？	同意
2	申请人计划进行的 III 期临床如果达到预设终点 CDE 是否可以接受其作为未来上市的关键注册研究？	同意，如 PFS 达到优效，建议进行 Pre-NDA 沟通。

综上，鉴于通过 XZP-3621 在 I 期临床试验中取得的前期临床数据可初步判断其安全性和有效性，通过科学的临床 III 期试验方案设计可充分评估 III 期临床试验的具体风险，因此 XZP-3621 在 I 期基础直接进入 III 期临床试验，以加速产品的研究和上市，快速推向市场。就上述事项，发行人已与 CDE 充分沟通并获得肯定答复。

此外，根据《抗肿瘤创新药上市申请安全性总结资料准备技术指导原则》要求，“对于疗效特别突出的产品，可能在相对较少的早期研究结果基础上就进入关键研究，递交首次上市申请时，新药安全性暴露量较少（如关键研究剂量下多次给药暴露量累计不足 300 例）时，也可在独立数据监查委员会（Independent Data Monitoring Committee, IDMC）保障不破盲情况下纳入双盲设计的随机对照试验中已按方案设计揭盲并完成数据清理的病例数据，以及开放标签试验中已完成数据清理的病例数据，在纳入正在开展的随机对照试验的数据前应与药品审评中心沟通”。因此发行人考虑扩大样本量对药物进行更多的安全性的探索需求，已经于 2022 年 9 月启动一项临床 II 期研究，补充安全性数

据，同时也可探索在经治患者中的有效性。

2、结合前期临床数据、临床研究终点以及优效试验的要求，III 期临床试验的具体风险

XZP-3621 的 III 期临床试验的具体风险主要体现在研究进度、终点需达优效、安全性管理以及研究质量保证等方面，具体分析如下：

（1）初步有效性数据

根据截至 2022 年 11 月 11 日的临床 I 期试验数据，在 XZP-3621 治疗后有至少一次肿瘤评估的受试者中，47 例初治 ALK 阳性 NSCLC 患者，38 例（80.9%）评估为 PR，6 例（12.8%）评估为 SD，ORR 为 80.85%，21 个月 PFS 率为 53.1%。

（2）初步安全性数据

根据截至 2022 年 11 月 11 日的临床 I 期试验数据，安全性方面主要为 1~2 级副反应，3 级以上 TEAE 主要为腹泻，腹泻比例仅为 7%，且经治疗后可以缓解。安全性能优异。

（3）III 期临床研究终点以及优效试验的要求

主要终点：研究者评估的无进展生存期（PFS）；

次要终点：BICR（盲态独立中心评估）评估的 PFS；研究者和 BICR 评估的 ORR，DoR，DCR，OS，OSR；安全性和耐受性。

优效试验的要求：无进展生存期（PFS）优于对照组（克唑替尼）。

（4）ALK 阳性晚期 NSCLC 初治患者的 III 期临床试验的风险

发行人完成 XZP-3621 针对 ALK 阳性晚期 NSCLC 初治患者的 III 期临床试验的风险主要包含以下方面：

1) 研究进度：ALK 阳性非小细胞肺癌发病率低，ALK 抑制剂已经具有了一定可及性，受试者招募具有一定难度，可能会影响研究进度；

2) 终点优效：该试验的主要终点为无复发生存期（PFS）优于对照组（克唑替尼），是否顺利达成该终点是药物能否顺利上市的重要判断因素；

3) 安全性管理: ALK 抑制剂相关作为肿瘤杀伤类药物, 仍然存在一定的不良反应, 可能对受试者生存有负面影响;

4) 研究质量保证: 因为疫情等原因对研究的持续性、数据完整性和准确性造成一定影响, 从而可能会影响研究质量。

针对上述风险, 发行人进行了充分的分析, 并采取了相应的措施, 具体如下:

1) 本研究共需要入组 238 例, 截至 11 月 16 日已完成 219 例的入组, 受试者入组即将完成, 预计研究进度受影响较小;

2) 根据临床 I 期试验探索数据, 安全性和有效性较好, 预计优效终点可达到;

3) 发行人在研究过程中持续对 AE 和其他事件的进行管理, 且该产品前期临床试验以观察到安全性能优异, 预计不会由于安全性问题对试验产生重大影响;

4) 发行人已加强研究团队管理和培训, 保证严格按照方案执行, 确保研究质量, 减轻疫情对研究的影响。

(五) XZP-3621 临床试验数据与已上市或研发进度相近管线的横向比较情况, 产品优势的具体体现

根据 XZP-3621 的 I 期临床试验结果, XZP-3621 在安全性和有效性上均具有很好的优势。针对 ALK 阳性晚期 NSCLC 初治和一代经治患者, XZP-3621 的客观缓解率高于其他已上市产品。整体安全性较好, 相较于已获批上市和其他在研的 ALK 抑制剂, 整体上 3 级以上的不良反应发生率较低, 具备良好的安全性。具体分析如下:

1、有效性

根据截至 2022 年 11 月 11 日统计的 XZP-3621 的 I 期临床试验结果, 针对 ALK 阳性晚期 NSCLC 初治和一代经治患者, XZP-3621 的客观缓解率高于其他已上市产品的客观缓解率。具体临床试验数据见下表:

产品名称	中位 PFS (月)	客观缓解率 (%)
------	------------	-----------

产品名称	中位 PFS (月)	客观缓解率 (%)
ALK 阳性晚期 NSCLC 初治患者		
克唑替尼	10.9	74
阿来替尼	25.7	79
色瑞替尼	16.6	73
洛拉替尼	尚未达到	76
布格替尼	24.0	74
XZP-3621	尚未达到, 21 个月 PFS 率为 53.06%	84
WX-0593 ¹	尚未达到	76
TQ-B3139 ²	尚未达到	79
CT-707 ³	尚未达到	77
ALK 阳性晚期 NSCLC 一代经治患者		
色瑞替尼	6.9	55
阿来替尼	-	48
恩沙替尼	11.2	52
洛拉替尼	尚未达到	70
布格替尼	尚未达到	54
XZP-3621	尚未达到, 21 个月 PFS 率为 37.5%	50
WX-0593 ¹	6.8	42
TQ-B3139 ²	尚未达到	56

注 1: WX-0593 临床试验数据来自 Safety and activity of WX-0593 (Iruplinalkib) in patients with ALK- or ROS1-rearranged advanced non-small cell lung cancer: a phase 1 dose-escalation and dose-expansion trial; 为临床 I 期试验数据

注 2: TQ-B3139 临床试验数据来自 A phase I, dose-escalation and expansion study of TQ-B3139, a novel ALK TKI, in Chinese ALK or ROS1 positive advanced non-small cell lung cancer (NSCLC); 为临床 I 期试验数据

注 3: CT-707 临床试验数据来自 Single-center study to determine the safety and efficacy of CT-707 in Chinese patients with advanced anaplastic lymphoma kinase-rearranged non-small-cell lung cancer; 为临床 I 期试验数据

注 4: 已上市的药物临床试验数据来源于说明书中的临床试验信息; 针对 ALK 阳性晚期 NSCLC 初治患者的临床试验数据为临床 III 期试验数据; 针对 ALK 阳性晚期 NSCLC 一代经治患者的临床试验数据, 色瑞替尼为临床 I 期试验数据, 阿来替尼、恩沙替尼、洛拉替尼、布格替尼为临床 II 期试验数据

注 5: XZP-3621 数据截至日期为 2022 年 11 月 11 日, 数据来源为 I 期临床试验的阶段分析结果

注 6: 仅列示试验结果已公开的管线数据, 上述不同临床试验非头对头临床试验, 试验结果不完全可比

信息来源: 说明书, Clinicaltrials, 灼识咨询

2、安全性

根据截至 2022 年 11 月 11 日统计的 XZP-3621 的 I 期临床试验结果，XZP-3621 的整体安全性较好，在 ALK 阳性晚期 NSCLC 初治患者中，相较于已获批上市和其他在研的 ALK 抑制剂，整体上 3 级以上的不良反应发生率较低，具备良好的安全性。具体临床试验数据见下表：

产品名称	≥3 级以上的不良反应发生率 (%)
ALK 阳性晚期 NSCLC 初治患者	
克唑替尼	50
阿来替尼	41
色瑞替尼	78
布格替尼	61
洛拉替尼	72
XZP-3621	33
WX-0593 ¹	35
TQ-B3139 ²	33 ³
CT-707 ³	23
ALK 阳性晚期 NSCLC 一代经治患者	
色瑞替尼 ⁴	36
阿来替尼	27
恩沙替尼	23
XZP-3621	11

注 1：WX-0593 不良反应数据来自 Safety and activity of WX-0593 (Iruplinalkib) in patients with ALK- or ROS1-rearranged advanced non-small cell lung cancer: a phase I dose-escalation and dose-expansion trial，为临床 I 期试验数据

注 2：TQ-B3139 不良反应数据来自 A phase I, dose-escalation and expansion study of TQ-B3139, a novel ALK TKI, in Chinese ALK or ROS1 positive advanced non-small cell lung cancer (NSCLC)；为临床 I 期试验 TRAEs 数据

注 3：CT-707 临床试验数据来自 Single-center study to determine the safety and efficacy of CT-707 in Chinese patients with advanced anaplastic lymphoma kinase-rearranged non-small-cell lung cancer，为临床 I 期试验数据

注 4：色瑞替尼一代经治的不良不良反应数据来自 Phase 3 study of ceritinib vs chemotherapy in ALK-rearranged NSCLC patients previously treated with chemotherapy and crizotinib (ASCEND-5)：Japanese subset，为临床 III 期试验数据

注 5：其他已上市的药物不良反应数据来源于说明书中的临床试验信息；针对 ALK 阳性晚期 NSCLC 初治患者的临床试验数据为临床 III 期试验数据；针对 ALK 阳性晚期 NSCLC 一代经治患者的临床试验数据，阿来替尼、恩沙替尼、洛拉替尼、布格替尼为临床 II 期试验数据

注 6：仅列示试验结果已公开的管线数据，上述不同临床试验非头对头临床试验，试验结果不完全可比

信息来源：FDA，柳叶刀，新英格兰医学杂志，日本临床肿瘤学杂志，灼识咨询

（六）已上市 ALK 抑制剂的仿制药研发进展情况，上述 6 款 ALK 抑制剂预计纳入集采或带量采购的时间情况，以及对发行人产品未来市场空间影响情况

1、已上市 ALK 抑制剂的仿制药研发进展情况

经检索，截至 2022 年 10 月，有 2 款 ALK 抑制剂仿制药进入到临床或之后的阶段，均已完成 BE 临床试验递交了 ANDA，分别为万邦生化仿制的第一代 ALK 抑制剂克唑替尼和奥赛康仿制的第二代 ALK 抑制剂色瑞替尼，具体信息如下：

中国 BE 临床阶段在研的 ALK 抑制剂仿制药基本信息，截至 2022 年 10 月

分类	第一代	第二代
通用名	克唑替尼	色瑞替尼
现在研发的阶段	提交上市申请（2021/01/13）	提交上市申请（2021/02/23）
仿制药研发公司	江苏万邦生化医药集团有限责任公司	江苏奥赛康药业股份有限公司

信息来源：丁香园，CDE，灼识咨询

其中克唑替尼的化合物专利保护期到 2025 年 8 月，色瑞替尼化合物专利保护期预计至 2027 年 11 月，仿制药上市日期至少需晚于化合物专利保护期。因此预计短期内无仿制药商业化。

2、上述 6 款 ALK 抑制剂预计纳入集采或带量采购的时间情况

原研药包括多个级别的专利，最为核心的为化合物专利，化合物专利到期后或会面临仿制药上市以及集采的影响。目前 ALK 抑制剂的仿制药的试验时间需要半年左右，在原研药的化合物专利到期之前，仿制药不会上市。

根据最新国家医保局信息，自第七批起，国采的触发条件是为 4 家过评企业（包含原研药和通过一致性评价的仿制药企业）。

参考非小细胞肺癌药物的 EGFR 抑制剂的集采进入情况，首个进入集采药物的吉非替尼于 2016 年 4 月的化合物专利到期，并在之后较短时间内满足了新一轮集采的触发要求，正式集采于 2018 年 12 月开始实施，相隔两年。

假设仿制药于专利过期时有 3 家产品上市，集采在肿瘤药化合物专利到期

约 2 年后开始实施。预计一代药物克唑替尼在 2027 年左右进入集采，二代药品预计会在 2029 年及之后进入集采。

分类	第一代	第二代				第三代
通用名	克唑替尼	阿来替尼	色瑞替尼	恩沙替尼	布格替尼	洛拉替尼
原研企业	辉瑞制药	罗氏制药	诺华制药	贝达药业	武田药品	辉瑞制药
中国上市时间	2013 年 1 月	2018 年 8 月	2018 年 6 月	2020 年 11 月	2022 年 3 月	2022 年 4 月
专利到期日	化合物专利保护期到 2025 年 8 月	化合物专利保护期至 2030 年 6 月	化合物专利保护期预计至 2027 年 11 月	化合物专利保护期至 2028 年 1 月	化合物专利保护期至 2029 年 5 月	化合物专利保护期至 2033 年 2 月

信息来源：米内网，药物说明书，CDE，灼识咨询

3、以及对发行人产品未来市场空间影响情况

抗肿瘤药物集采或带量采购会带来药物降价的风险，但药物价格下降的同时也会提升用药人群的数量，进而起到“以价换量”的效果。以非小细胞肺癌药物的 EGFR 抑制剂为例，EGFR 抑制剂吉非替尼在 2018 年底纳入“4+7 城市药品集中采购”之后，该药物价格降幅约 70%，其销售额从 2018 年的约 31 亿元下降到 2019 年的约 29 亿元，下降幅度仅为 5% 左右，并没有产生大幅的下降。

就集采政策而言，仅当仿制药过评企业大于等于 4 家后该药物才会纳入集采，创新药物的价格不受集采的影响。以 EGFR 抑制剂市场为例，尽管吉非替尼纳入集采，但随着其他创新 EGFR 抑制剂药物上市，整体市场规模仍然高速增长，从 2018 年的约 60 亿元增长至 2021 年超过 100 亿元，创新药的上市对市场规模起到了积极的带动作用。

参与集采的药企可以通过降低药品价格换取市场份额的扩大，并通过压缩中间销售环节降低销售活动带来的成本费用，可强化药企药品销售的盈利能力，优化药品的商业化模式。

根据灼识咨询数据，预计 ALK 抑制剂市场规模将从 2021 年的 33.7 亿元增长至 2030 年的 69.6 亿元，ALK 抑制剂的市场空间在可能的集采政策影响下仍然有广阔的市场规模，年复合增长率约为 8.4%。

因此，综合考虑 ALK 抑制剂的仿制药研发进展情况、预计纳入集采或带量

采购的时间情况以及集采对药企经营模式、市场份额变化的影响。仿制药研发进展及集采政策不会对发行人 ALK 抑制剂产品未来市场空间产生重大不利影响。

5. 关于安纳拉唑钠

根据招股说明书：1) 安纳拉唑钠肠溶片作为一款质子泵抑制剂（PPI）小分子 1 类新药，主要适应症为成人十二指肠溃疡（DU）；相关拓展成人反流性食管炎适应症，已获得临床试验批准通知书；2) 消化性溃疡的治疗药物包括 H2 受体阻断剂、质子泵抑制剂（PPI）、钾离子竞争性酸阻断剂（P-CAB）等；3) 国内共有六类上市的 PPI 类药物，均已进入医保目录，雷贝拉唑、艾司奥美拉唑、奥美拉唑的口服抑制剂占据国内口服质子泵抑制剂销售额的前三位，且 2020 年以后质子泵抑制剂市场规模存在下滑情况；4) III 期临床试验来看，安纳拉唑钠安全性虽然优于雷贝拉唑钠，但是愈合率相对更低、剂量也更大；5) 国家药监局官网发布公告，明确奥美拉唑肠溶片成为甲类 OTC，属于双跨品种；经查询公开资料，国内质子泵抑制剂（PPI）仿制药种类数量较多。

请发行人说明：（1）H2 受体阻断剂、P-CAB 以及 PPI 药物的作用原理、临床效果及市场销售情况；（2）消化性溃疡、食管反流等疾病在研药品情况，PPI 药物是否为消化性溃疡、食管反流的热门研发方向；（3）逐项对比已上市 PPI 药物包括但不限于在安全性、有效性、可及性等方面的情况，进一步说明发行人产品相比较各主要竞争产品的技术优劣势；（4）2020 年以后质子泵抑制剂市场规模下滑原因，集采对 PPI 药品价格及销售数量的具体影响情况；（5）不同剂型 PPI 产品的销售情况，在适应症方面的差异情况。

回复：

一、发行人的说明

（一）H2 受体阻断剂、P-CAB 以及 PPI 药物的作用原理、临床效果及市场销售情况

1、H2 受体阻断剂、P-CAB 以及 PPI 药物的作用原理

H2 受体阻断剂、P-CAB 以及 PPI 药物的基本作用原理均系通过抑制胃酸分泌治疗相关疾病：H2 受体阻断剂的作用原理为间接抑制胃酸分泌，因此抑酸能力弱；PPI 类药物为直接抑制，因此作用相较于 H2 受体阻断剂更强；而 P-CAB 类药物在体内无需进行转化即可直接抑制质子泵，因此抑酸能力最强，起效最快。此外 P-CAB 的吡啶类结构使之在酸环境下较为稳定，因此抑制持续性较好。

具体作用原理如下：

项目	H2受体阻断剂	PPI	P-CAB
作用机制	H2受体阻断剂通过与位于胃壁细胞上的组胺H2受体可逆性结合，阻止胃壁细胞收到刺激，从而抑制胃酸分泌	质子泵抑制剂（PPI）通过不可逆地抑制胃壁细胞上的H ⁺ /K ⁺ -ATP酶（又称胃质子泵），减少胃酸分泌	钾竞争性酸阻滞剂（P-CAB）通过与H ⁺ /K ⁺ -ATP酶中K ⁺ 结合位点可逆性结合，可同时抑制细胞内激活和静息状态的H ⁺ /K ⁺ -ATP酶，长期停留在分泌小管中，从而能够持续阻断新合成的H ⁺ /K ⁺ -ATP酶，产生持久的抑酸作用
机制特点	由于其机制为间接抑制质子泵，因此抑酸能力较弱	直接抑制质子泵分泌胃酸，因此抑酸作用持久且较强	由于P-CAB不需要活化因此抑酸作用起效更快

信息来源：StatPearls，灼识咨询

2、H2受体阻断剂、P-CAB以及PPI药物的临床效果

（1）有效性

针对十二指肠溃疡适应症，根据《消化性溃疡诊断与治疗规范(2016年)》，PPI是缓解消化性溃疡（包括十二指肠溃疡和胃溃疡）症状、愈合溃疡的首选药物，其他抑酸药如H2RA虽也有助于促进溃疡的愈合，但其抑酸效果逊于PPI，应用于十二指肠溃疡的所需要的疗程时间更长。中国针对十二指肠溃疡的P-CAB治疗药物仍处在研发阶段，尚未有获批的药品。

针对胃食管反流适应症，根据2020年中华消化杂志出版的《2020年中国胃食管反流病专家共识》，PPI类药物和P-CAB类药物并列为胃食管反流病的首选药物，对食管炎愈合率、愈合速度和反流症状的缓解率均优于H2受体阻断剂。对比PPI和P-CAB类药物，在胃食管反流适应症方面，P-CAB类药物基于治疗机制和结构特点，可以较为快速和持续的抑制胃酸的分泌。

总体来看，H2受体阻断剂的抑酸能力相对PPI类药物和P-CAB药物较弱。对比P-CAB与PPI类药物，PPI类药物相较比较温和，适合十二指肠溃疡以及A级或B级轻度食管炎；P-CAB抑酸能力更强，因而对分级C-D级反流性食管炎效果更优。

（2）安全性

根据发表于中国临床药学期刊的论文《钾离子竞争性酸阻断剂—伏诺拉生》研究结果显示，在药物安全性方面，P-CAB 药物的不良事件的种类和发生率与 PPI 类药物相当。根据《质子泵抑制剂和 H₂ 受体阻滞剂预防术后应激性溃疡出血疗效和安全性的 Meta 分析》研究结果显示，PPI 和 H₂ 受体阻断剂在临床使用上安全性无统计学差异。因此，PPI、P-CAB、H₂ 受体阻断剂（H₂RA）三者的安全性相当。

（3）副作用不确定性

P-CAB 作为新开发上市的药物，临床应用时间较短，副作用仍有部分不明确，且在国内未有获批适用于十二指肠溃疡适应症的 P-CAB 类药物。目前对 P-CAB 的研究还存在一些局限性，如样本量相对小、临床时间短以及某些研究是回顾性对照组等因素，其安全性和有效性还需进行更多、样本量更大、观察时间更长的临床研究来验证。相较于 PPI 和 H₂ 受体阻断剂经历了长时间临床使用的验证，P-CAB 的安全性被验证的时间较短。

（4）适应症

在适应症方面，PPI 的适用范围更广。PPI 药物可用于治疗急、慢性消化系统酸相关性疾病，包括胃食管反流、卓-艾综合征、消化性溃疡、上消化道出血及相关疾病，根除幽门螺杆菌感染以及预防治疗应激性胃黏膜病变。H₂ 受体阻断剂的适应症仅针对胃和十二指肠的溃疡。P-CAB 类药物由于在国内的上市时间较短，目前只被批准用于反流性食管炎的治疗。

综上，可以从有效性、安全性、副作用不确定性和适应症四个方面比较 H₂ 受体阻断剂、PPI 类药物与 P-CAB 类药物。有效性方面，由于 H₂ 受体阻断剂作用机制是间接抑酸，因此抑酸能力较弱，PPI 类药物为直接抑制进而抑酸作用相较于 H₂ 受体阻断剂更强，P-CAB 类药物在体内无需进行转化即可直接抑酸，起效快且抑酸能力最强，P-CAB 类药物的吡啶类结构在酸环境下稳定，因此抑制持续性较好；三种药物的安全性均较高；相较于 P-CAB 类药物，PPI 类药物和 H₂ 受体阻断剂的副作用不确定性较低；在适应症方面，十二指肠溃疡适应症最推荐的药物为 PPI 类药物，PPI 类药物和 P-CAB 类药物在胃食管反流适应症上并列为首选药物，PPI 类药物由于其中性的抑酸能力，可应用的患者人群最

为广泛，适应症数量上较多。

3、H2 受体阻断剂、P-CAB 以及 PPI 药物的市场销售情况

P-CAB 上市时间较短，获批的适应症较少，且安全性和临床副作用仍需要较长的时间验证，市场规模整体偏小；H2 受体阻断剂虽上市时间较早，但是抑酸效果不及 PPI，适应症应用范围较小，易产生耐药，H2 受体阻断剂临床应用渐少；PPI 作为消化性溃疡临床指南的首选推荐药物，抑酸效果好，经过了临床上长期的应用验证，是抑酸药物市场规模最大的一类。

H2 受体阻断剂、PPI、P-CAB 药物销售额，2021 年

单位：万元

项目	H2 受体阻断剂	PPI	P-CAB
口服	26,525	1,294,123	20,690
注射	408,511	1,501,329	-
合计	435,036	2,795,452	20,690

信息来源：米内网，灼识咨询

预计未来，随着诊疗水平和药物可及性的提高，PPI 类药物仍将保持增长趋势，根据灼识咨询预测，2021 至 2030 年口服 PPI 制剂的年复合增长率约为 3.3%，其中二代药物将会有较高的增长趋势，而一代药物占比将有所下降。P-CAB 类药物在国内处于较为初期的阶段，随着更多的产品获批上市和商业化的推广，未来短期内的增速会较高，且由于其较强的抑酸能力，会占据部分 PPI 类药物在较为严重的酸相关疾病的市场空间。

（二）消化性溃疡、食管反流等疾病在研药品情况，PPI 药物是否为消化性溃疡、食管反流的热门研发方向

针对消化性溃疡适应症，进入到临床阶段的在研 1 类创新药，除发行人的安纳拉唑钠外，仍有三款 P-CAB 创新药处于临床研发中。在仿制药方面，有 12 个正在进行的仿制药研发管线，其中 11 个为 PPI 类仿制药。

针对食管反流适应症，进入到临床阶段的在研 1 类创新药，除发行人的安纳拉唑钠外，仍有四款 P-CAB 类药物、一款未公布类型的创新药物处于研发中。在仿制药方面，有 28 个正在进行的仿制药研发管线，全部为 PPI 类仿制药。

中国消化性溃疡和食管反流创新药在研管线，截至 2022 年 10 月

药物类型	产品名称	公司名称	适应症	临床阶段
PPI	安纳拉唑钠	轩竹生物	十二指肠溃疡（反流性食管炎 ¹ ）	提交上市申请
P-CAB	X842 胶囊 ²	江苏太瑞生诺生物	反流性食管炎（胃溃疡、十二指肠溃疡的治愈及维持治疗 ³ ）	III 期
P-CAB	非苏拉赞片（DWP14012）	大熊制药株式会社；北京大熊伟业	反流性食管炎（糜烂性食管炎 ⁴ ）	III 期
P-CAB	科诺拉赞片（H008）	柯菲平医药	十二指肠溃疡，反流性食管炎，根除幽门螺杆菌	III 期
P-CAB	HS-10220 胶囊	江苏豪森药业	消化性溃疡	I 期
未公布	SOCC-2 胶囊	厦门恩成制药	胃食管反流	I 期

注 1：安纳拉唑钠反流性食管炎适应症处在临床 II 期

注 2：X842 胶囊为江苏太瑞生诺生物引进自瑞典公司 Cinclus Pharma，拥有亚洲权益

注 3：X842 胶囊的胃溃疡、十二指肠溃疡的治愈及维持治疗适应症处在临床试验 I 期

注 4：糜烂性食管炎适应症处在临床试验 I 期；

注 5：以上仅包括 1 类创新药物在研管线。

信息来源：CDE，灼识咨询

针对消化性溃疡和食管反流等疾病领域，P-CAB 为创新药研发的热门方向，PPI 类药物是仿制药的主要研发方向。

在临床应用中，相较于抑酸能力强的 P-CAB，PPI 的抑酸效果适中，因此对于十二指肠溃疡或轻症的反流性食管炎，PPI 药物为推荐的首选药物，其临床使用价值明显。此外，由于 PPI 类药物属于较为成熟的品种且已有较多的产品上市，继续研发全新的 PPI 类分子结构具有难度，因而创新药物研发数量较少，仿制药仍集中于研发该类药物。

（三）逐项对比已上市 PPI 药物包括但不限于在安全性、有效性、可及性等方面的情况，进一步说明发行人产品相比较各主要竞争产品的技术优劣势

目前已上市的 PPI 药物分为一代和二代，主要有六大类，各类药物在代际分类、酶代谢情况、安全性、有效性、可及性情况等多方面存在差异。横向对比各项指标如下表：

代际分类	一代药物			二代药物			
	奥美拉唑	兰索拉唑	泮托拉唑	雷贝拉唑	艾司奥美拉唑	艾普拉唑	安纳拉唑钠
主要代谢酶	CYP2C19	CYP3A4	CYP2C19	-	CYP3A4	CYP3A4	-
次要代谢酶	CYP3A4	CYP2C19	CYP3A4	CYP2C19/ CYP3A4,	CYP2C19	-	CYP2C19, 占 3.5%

代际分类	一代药物			二代药物			
药物名称	奥美拉唑	兰索拉唑	泮托拉唑	雷贝拉唑	艾司奥美拉唑	艾普拉唑	安纳拉唑钠
				占 20%			
是否受酶代谢影响	是	是	是	主要通过非酶代谢	是	是	否
4 周愈合率（十二指肠溃疡）	90%	93.9%	97.1%	96.6%	N/A ¹	91.5%	93.3%
与研究药物相关的 TEAE（十二指肠溃疡）	N/A	15.2%	5%	11%	N/A ¹	7.8%	8.2%
医保情况	甲类（口服）、乙类（注射）	乙类（口服、注射）	乙类（口服、注射）	乙类（口服）	乙类（口服、注射）	乙类（口服、注射）	不适用
集采情况	2020 年（口服）、2022 年（注射）	2021 年（注射）	2021 年（口服、注射）	未进入	2021 年（口服、注射）	未进入	不适用
口服剂型年均花费（元）	~70	~104	~185	~381	~454	~987	不适用

注 1：艾司奥美拉唑未检索到 4 周愈合率和与研究药物相关的 TEAE，根据《Healing of gastric ulcers with esomeprazole versus ranitidine in patients who continued to receive NSAID therapy: a randomized trial》，艾司奥美拉唑针对 GU（胃溃疡）适应症的 4 周愈合率约为 78.3%，8 周愈合率约为 91.5%；关于不良反应率，根据《Esomeprazole A Review of its Use in the Management of Gastric Acid-Related Diseases in Adults》关于胃食管反流适应症的 TRAE 在病人中的比例为 11%

注 2：以上主要代谢酶、次要代谢酶信息适用于通用名

注 3：4 周愈合率和与研究药物相关的 TEAE 为原研药数据

信息来源：药物说明书，Saudi J Gastroenterol，上市技术审评报告，灼识咨询

1、安纳拉唑钠为一款二代药物

第一代质子泵抑制剂不能持续性的抑制胃酸，需要在多次给药后才能发挥最大抑酸作用，且易出现夜间“酸突破”。第二代药物在结构、疗效及代谢方式上都更具优势，主要体现在对 CYP2C19 酶的依赖性较小。

发行人的安纳拉唑钠肠溶片为单一构型化合物，结构上具有优势：药物动力学清晰，药物相互作用风险小，临床使用更加安全可控；主要采用非酶的代谢方式，受基因多态性影响风险低，疗效稳定，个体差异小。因此发行人的安纳拉唑钠属于二代药物。

2、安纳拉唑钠受酶代谢影响小

质子泵抑制剂的代谢与 CYP2C19 基因分型及其表达酶活性的高低密切相关，导致临床上不同患者使用质子泵抑制剂后其血药浓度存在巨大差异，致使患者间抑酸效果不一，且容易导致药物相互作用。一代药物受酶主要通过酶代谢，二代药物受酶代谢的影响减小，其中目前临床使用最优的为进口雷贝拉唑，口服后 80%通过非酶途径降解，对 CYP2C19 代谢依赖程度低。

安纳拉唑钠的代谢方式为多酶和非酶方式，仅 3.5%通过 CYP2C19 代谢，不受基因多态性影响，疗效稳定，有利于降低药-药相互作用风险，有效的解决了抑酸效果不一，且容易导致药物相互作用的问题。

3、PPI 类药物均具有较高的有效性

PPI 类药物在有效性方面均表现较好，除艾司奥美拉唑外，各类 PPI 类药物四周愈合率均可达 90%及以上。安纳拉唑钠的四周愈合率达 93.33%，与目前临床使用最受医患认可，性能最优的进口雷贝拉唑相当，安纳拉唑钠显示出优异的有效性。

4、安纳拉唑钠安全性优异

临床数据对比显示，安纳拉唑钠与研究药物相关的 TEAE 仅为 8.2%，表现出优异的安全性；尤其是在胃肠道、肝胆系统、神经系统和心脏器官疾病中表现出更好的安全性，可提升患者的用药依从性。

安纳拉唑钠可通过肠道和肾脏两条途径排泄，与其他 PPI 类药物主要依赖肾脏排泄相比，对肾功能不全人群可能成为更安全的用药选择。

5、PPI 类药物均具有较高的可及性

根据《质子泵抑制剂临床应用指导原则（2020 年版）》，目前 PPI 药物的用药并没有明确的推荐顺序。医生应根据疾病的治疗目标、药物的效应及患者的意愿，选用安全、有效、价格适当和用药适宜的药物，其中非酶代谢的药物品类是医生的首选用药。

目前国内上市的兰索拉唑、泮托拉唑、奥美拉唑、艾司奥美拉唑、雷贝拉唑、艾普拉唑均已纳入国家医保目录，兰索拉唑、泮托拉唑、奥美拉唑和艾司

奥美拉唑均已被纳入药品集采目录。其中，奥美拉唑肠溶片于 2022 年 9 月转换为甲类 OTC，成为既是非处方药又是处方药的双跨品种，可在药店执业药师指导下购买和使用。一般处方药在转为 OTC 后，患者可及性将有较大的提高。

在六种药品全部纳入医保之后，一代与二代药物的年花费不足千元，患者可及性较高。

6、发行人产品相比较各主要竞争产品的技术优劣势

通过以上代际分类、酶代谢情况、安全性、有效性、可及性情况等多方面的对比，发行人的安纳拉唑钠作为二代药物，临床数据有效性和安全性均较为优秀。与雷贝拉唑相比，安纳拉唑钠其为单一构型化合物，结构上的优势使得药物相互作用风险小，临床使用更加安全可控；雷贝拉唑通过 CYP2C19/CYP3A4 进行酶代谢约占 20%，而安纳拉唑钠通过 CYP2C19 进行酶代谢仅占 3.5%，因此受基因多态性影响风险低，疗效稳定，个体差异小，具有差异化优势。

（四）2020 年以后质子泵抑制剂市场规模下滑原因，集采对 PPI 药品价格及销售数量的具体影响情况

1、2020 年以后质子泵抑制剂市场规模下滑原因

2019 年中国质子泵抑制剂的市场规模约为 359.2 亿元，受疫情影响，2020 年之后居民线下购药受限及住院手术量下降，导致中国整体质子泵抑制剂市场规模有所下滑；叠加奥美拉唑、泮托拉唑、兰索拉唑三款一代药物以及艾司奥美拉唑一款二代药物的口服剂型和/或注射剂型于 2020 年至 2022 年期间相继进入集采，产生较大的价格降幅，其中一代药物市场规模下降幅度较大，导致 2020 年之后质子泵抑制剂的整体市场规模有所下滑。2020 年中国质子泵抑制剂的市场规模约为 316.4 亿元，2021 年该数据为 279.5 亿元。

2、集采对 PPI 药品价格及销售数量的具体影响情况

集采对不同 PPI 药品的影响有所差异。价格方面，各类 PPI 药物进入集采后均产生较大的价格降幅；销售额方面，二代药物的疗效、安全性与一代药物相比都有较大的优势，因此虽然二代口服药物艾司奥美拉唑也进入了集采，但药物销售额产生的影响较价格变化幅度小，销售额方面，对比均为 2021 年 2 月

纳入集采的口服二代药品艾司奥美拉唑和一代药品泮托拉唑，2021 年销售额相较于 2020 年销售额下降比例分别为 14.1%与 31.0%，二代 PPI 药品的疗效、安全性与一代药物相比都有较大的优势，因此集采降价对于二代 PPI 药品销售额产生的影响较小。除奥美拉唑外，其他 PPI 药品均系 2021 年之后纳入集采，考虑到集采的落地实施过程及统计数据的滞后性，因此集采对 PPI 药品价格及销售数量的影响尚未完全展现。

发行人产品安纳拉唑钠作为创新药产品，短期内纳入集采的可能性较小，参考同为国产创新药的艾普拉唑，口服型及注射型艾普拉唑产品销售额持续保持较高增长速度。

下表展示了各类 PPI 药品 2019 年-2021 年的药品价格、销售量及销售额变化情况以及集采对该药品的影响情况（如涉及）：

剂型	代际	药品名称	集采时间	项目	2019 年	2020 年	2021 年	集采影响的说明
口服	二代药物	雷贝拉唑	未集采	销售额（万元）	546,923	528,839	533,150	/
				单价（元/20mg）	7.06	6.93	5.2	
				销量（万片）	~77,505	~76,312	~102,529	
				市场份额	39.00%	39.10%	41.20%	
		艾司奥美拉唑	2021 年	销售额（万元）	250,201	248,329	213,346	2021 年 2 月纳入集采的公示价格为 1.27 元（20mg），降价幅度约为 85%；2021 年销售额较上年下降约 14%。
				单价（元/20mg）	8.94	8.40	7.98	
				销量（万片）	~27,987	~29,563	~26,735	
				市场份额	17.80%	18.40%	16.50%	
	艾普拉唑	未集采	销售额（万元）	105,672	114,948	169,313	/	
			单价（元/5mg）	14.19	13.58	13.07		
			销量（万片）	~7,447	~8,465	~12,954		
			市场份额	7.50%	8.50%	13.10%		
一代药物	奥美拉唑	2020 年	销售额（万元）	223,652	212,388	169,295	2020 年 7 月纳入集采的公示价格为 0.15 元（20mg），降价幅度约为 90%；2021 年销售额较	
			单价（元/20mg）	1.12	1.46	1.07		
			销量（万片）	~199,689	~145,471	~158,220		

剂型	代际	药品名称	集采时间	项目	2019年	2020年	2021年	集采影响的说明	
注射		兰索拉唑	未集采	市场份额	15.90%	15.70%	13.10%	上年下降约20%。	
				销售额（万元）	105,052	87,285	98,250	/	
				单价（元/15mg）	1.46	1.07	1.15		
				销量（万片）	~71,953	~81,575	~85,435		
		市场份额	7.50%	6.50%	7.60%				
		泮托拉唑	2021年	销售额（万元）	170,958	160,542	110,769	2021年2月纳入集采的公示价格为0.83元（40mg），降价幅度约为73%；2021年销售额较上年下降约31%。	
				单价（元/40mg）	3.16	4.12	3.11		
				销量（万片）	~54,101	~38,967	~35,617		
	市场份额			12.20%	11.90%	8.60%			
	二代药物		雷贝拉唑	未集采	销售额（万元）	207,186	198,486	173,599	/
					单价（元/20mg）	98.14	93.06	86.76	
					销量（万支）	~2,111	~2,133	~2,001	
					市场份额	9.50%	11.00%	11.60%	
			艾司奥美拉唑	2021年	销售额（万元）	331,979	333,461	317,510	2021年6月纳入集采的公示价格为2.97元（40mg），降价幅度约为95%；2021年销售额较上年下降约5%。
					单价（元/40mg）	77.25	77.54	55.75	
					销量（万支）	~4,297	~4,301	~5,695	
市场份额					15.20%	18.40%	21.10%		
		艾普拉唑	未集采	销售额（万元）	9,418	90,564	203,777	/	
				单价（元/10mg）	201.64	156.00	119.57		
				销量（万支）	~47	~581	~1,704		
				市场份额	0.40%	5.00%	13.60%		
一代药物	奥美拉唑	2022年	销售额（万元）	695,649	552,715	456,270	2022年6月纳入集采的公示价格为0.99元（20mg），降价幅度约为95%。		
			单价（元/20mg）	15.74	15.07	18.33			
			销量（万支）	~44,196	~36,677	~24,892			
			市场份额	31.80%	30.50%	30.40%			
	兰索拉唑	2021年	销售额（万元）	328,963	215,579	134,738	2021年6月纳入集采的公示价格		

剂型	代际	药品名称	集采时间	项目	2019年	2020年	2021年	集采影响的说明	
				单价（元/30mg）	36.67	37.12	32.37	为 2.97 元（30mg），降价幅度约为 91%；2021 年销售额较上年下降约 38%。	
				销量（万支）	~8,971	~5,808	~4,162		
				市场份额	15.00%	11.90%	9.00%		
		泮托拉唑	2021 年	销售额（万元）	616,163	420,858	215,435	2021 年 2 月纳入集采的公示价格为 2.68 元（40mg），降价幅度约为 90%；2021 年销售额较上年下降约 49%。	
					单价（元/40mg）	22.18	18.86		26.50
					销量（万支）	~27,780	~22,315		~8,130
					市场份额	28.10%	23.20%		14.30%

注 1：每类药品的单价为选取某特定剂型和规格当年的平均价格，数据来源于米内网；某类药品纳入集采后，考虑到集采的实施进度及非集采药品的影响因素，对应集采公示价格不同于当年的平均价格

注 2：销售额包含该类 PPI 药物剂型所有规格的整体销售额；其中，艾普拉唑的销售额为米内网的院内和院外销售额数据，与公开信息披露存在差异

注 3：销量为当年销售额除以当年平均价格简单计算而来，鉴于销售额包含片剂、胶囊、肠溶片等剂型所有规格产品的，价格为某一特定规格的平均价格，以此简化计算的销售量与实际销售量或存在偏差，数据仅供参考

注 4：市场份额指各类药物的销售额占比

信息来源：上海阳光医药采购网，米内网，灼识咨询

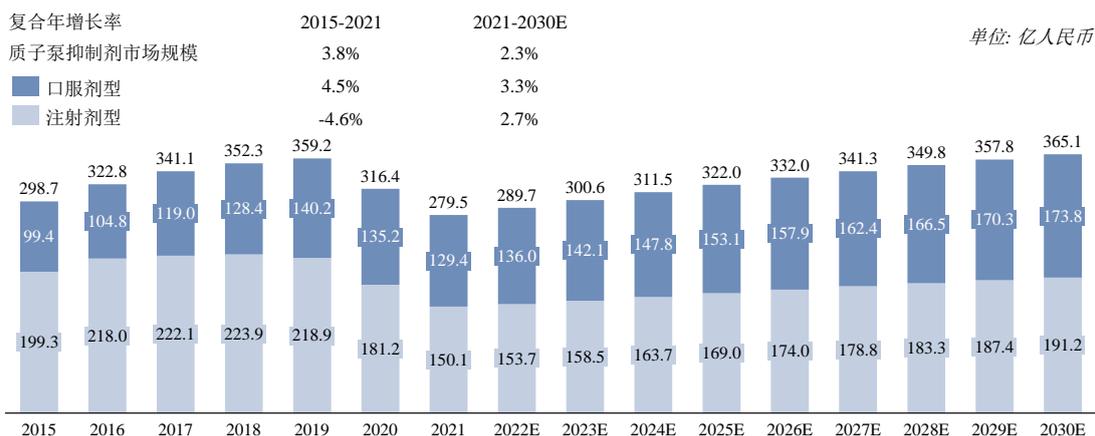
通过上述分析，各类 PPI 药物进入集采后均产生较大的价格降幅，而集采对二代药物销售额产生的影响较价格变化幅度较小。同时，未纳入集采的创新药艾普拉唑口服型及注射型产品销售额持续保持较高增长。

（五）不同剂型 PPI 产品的销售情况，在适应症方面的差异情况

1、不同剂型 PPI 产品的销售情况

按照不同剂型划分，质子泵抑制剂分为口服和注射两种剂型。其中，2021 年注射剂型占据 53.7% 的市场份额，但由于近年来医保逐渐对 PPI 注射剂型的临床使用加以限制，因此存在使用注射剂的部分患者将转换成使用口服剂型的趋势，口服抑制剂在整个市场中占比不断增长。未来随着新的口服剂型的质子泵抑制剂上市，预计将会进一步带动口服剂型的市场规模增长，预计口服剂型 2030 年可占质子泵抑制剂整体市场规模的 47.6%，达到 173.8 亿。

中国质子泵抑制剂销售额，分剂型，2015-2030E



信息来源：米内网，灼识咨询

2、不同剂型适应症的差异情况

按照不同适应症划分，PPI口服剂型主要用于治疗胃溃疡、十二指肠溃疡、吻合口溃疡、反流性食管炎、卓-艾综合征等适应症；PPI注射剂型主要用于治疗消化性溃疡出血、吻合口溃疡出血、应激状态时并发的急性胃黏膜损害、非甾体类抗炎药引起的急性胃黏膜损伤、预防重症疾病（如脑出血、严重创伤等）应激状态及胃手术后引起的上消化道出血，以及应用在口服疗法不适用时的病症的替代疗法。此外，根据2020年中国医院药学杂志发表的《质子泵抑制剂优化应用专家共识》，高危人群中不能经口服途径给药的情况是注射剂型的主要应用场景，如患者的高危因素已解除，应停用注射剂型的PPI抑制剂，改为使用口服剂型PPI类药物或停止用药。

质子泵抑制剂口服和注射剂型适应症对比

口服型适应症	注射剂型适应症
胃溃疡	复合性胃溃疡引起的急性上消化道出血；口服疗法不适用的胃溃疡、急性胃粘膜损伤
十二指肠溃疡	口服疗法不适用的十二指肠溃疡
吻合口溃疡	吻合口溃疡出血
反流性食管炎	中、重度反流性食管炎；口服疗法不适用的反流性食管炎
应激性溃疡	应激状态时并发的急性胃黏膜损害、预防重症疾病（如脑出血、严重创伤等）应激状态及胃手术后引起的上消化道出血、非甾体类抗炎药引起的急性胃黏膜损伤；口服疗法不适用的急性应激溃疡
卓-艾氏（Zollinger-Ellison）综合症	口服疗法不适用的卓-艾氏综合症
用于胃酸过多引起的烧心和反酸症状的短期缓解	/

口服型适应症	注射剂型适应症
解	
辅助用于胃溃疡或十二指肠溃疡患者根除幽门螺旋杆菌	/

信息来源：药品说明书，灼识咨询

综上，目前注射剂型与口服剂型的 PPI 抑制剂销售额占比分别为 53.7% 与 46.3%，未来随着新的口服剂型的质子泵抑制剂上市，预计口服剂型销售额占比将会进一步增长；两者在适应症方面略有差异，注射剂型主要用于口服疗法不适用，或者更为严重的消化道疾病，口服剂型的适应症范围更为广泛。

6. 关于其他管线

根据招股说明书：1) 发行人 XZP-6019 已于 2021 年 8 月获得 IND 批件，截止目前尚未进入开展临床实验；2) 除核心产品外，发行人其余在研管线进展情况未见明显优势；3) 对比港交所公告信息，公司在研管线存在个别信息披露差异。

请发行人说明：（1）XZP-6019 尚未开展临床试验的原因及合理性，是否存在其他影响开展临床试验的负面情况；（2）结合（NASH）在研管线及相关技术优劣势情况，以及相关市场竞争格局，进一步说明发行人将（NASH）在研管线作为未来主要研发领域的原因和商业合理性；（3）与港交所信息披露存在差异的原因及合理性。

回复：

一、发行人的说明

（一）XZP-6019 尚未开展临床试验的原因及合理性，是否存在其他影响开展临床试验的负面情况

XZP-6019 是一个全新结构的 KHK 抑制剂，具有高度的新颖性和创造性，临床前体内外药效作用优异，药代动力学特性良好，安全窗口高。由于 NASH 形成机理复杂，不同作用机制的药物可针对 NASH 不同的病因或不同的疾病阶段，KHK 抑制剂作为糖代谢靶点药物，是一种全新的 NASH 治疗方向，全球范围内仅有辉瑞和礼来的产品，分别在 FDA 处于临床 II 期和 I 期，其有效性和安全性需要在临床上进一步探索。

XZP-6019 未发生任何负面情况影响该管线推进入临床阶段。尚未开展临床试验的原因仅为发行人考虑到上述靶点较为新颖，结合公司管线的优先推进顺序，暂未开展。发行人一直积极关注 KHK 抑制剂在国际方面的研究进展，将待该方向在临床探索过程中表现出更为确定的积极信号后，全面启动 XZP-6019 的临床试验。

(二) 结合 (NASH) 在研管线及相关技术优劣势情况, 以及相关市场竞争格局, 进一步说明发行人将 (NASH) 在研管线作为未来主要研发领域的原因和商业合理性

1、NASH 在研管线及相关技术优劣势情况

NASH 致病因素繁多, 包括肥胖、II 型糖尿病及血脂异常与代谢综合征等; 形成机理复杂, 与脂肪酸累积、胰岛素抵抗、免疫信号异常、炎症细胞和细胞凋亡等均相关, 不同作用机制的药物可针对 NASH 不同的病因或不同的疾病阶段, 预计随着多类药物的获批上市, 未来的治疗方案将为不同类型的药物联合治疗, 因此无法直接比较技术的优劣势。目前有关 NASH 的临床试验的重点主要集中在代谢、炎症以及纤维化三个环节, 代谢类又分为脂质代谢、糖代谢和胆酸代谢相关靶点。其中代谢环节在 NASH 的发病机制中起到相对关键的作用, FXR 激动剂、KHK 靶点分别为脂质代谢和糖代谢类的热门研发靶点。

(1) FXR 激动剂

FXR 具有典型的核受体结构, 在人体肝脏、肠道等多组织高表达, 胆汁酸作为其天然配体, 它们共同调节脂质代谢和葡萄糖稳态以及肝脏炎症、纤维化。

FXR 能够调节身体中多种器官的功能, 激活多种基因的表达, 因此在治疗患者的同时, FXR 激动剂也会对身体其它器官产生副作用, 例如接受非甾体类 FXR 激动剂奥贝胆酸治疗的患者, 常出现严重的瘙痒症和血脂可逆性异常等副作用。非甾体类 FXR 激动剂的代谢经肝肠循环, 具有更为准确的药代动力学性质, 因而可减少瘙痒以及低密度脂蛋白升高等副作用, 根据吉利德科学的非甾体 FXR 抑制剂 Cilofexor 的 II 期临床试验结果, Cilofexor 可显著改善肝脏脂肪变性、降低谷氨酰转移酶和抑制胆汁酸合成, 与甾体类 FXR 抑制剂相比副作用瘙痒发生的比例明显较低。因此非甾体类 FXR 激动剂在具备相似临床有效性同时, 在副作用方面具有比甾体类 FXR 激动剂更优的潜力。

(2) KHK 靶点

果糖激酶 (KHK) 是果糖代谢途径的关键酶, 可催化果糖转化成 1-磷酸果糖, 1-磷酸果糖会促进体内尿酸增多, 减少脂肪氧化且提高内酯合成酶活性, 促进脂质合成。果糖有 50%-70% 在肝脏中代谢, 而肝脏主要通过 KHK 来代谢

果糖，肝脏细胞内尿酸浓度的上升将导致甘油三酯累积，引起肝脏发炎甚至肝脏衰竭。KHK 抑制剂能抑制 KHK 活性，减少果糖 1-磷酸的生成，进而减少肝脏中甘油三酯及其脂质的含量，最终改善肝脏脂肪病变。

辉瑞于 2019 年 7 月至 2021 年 3 月之间开展了 PF-06835919 的临床 II 期试验，在 164 位受试者上探究该药物的疗效、安全性及患者耐受性。根据辉瑞发布的研究结果报告，相比于安慰剂，PF-0683591 可以降低肝脏脂肪的比例分别达到 19%（300mg 剂量）和 17%（150mg 剂量），高于安慰剂对照组的 5%；用药整体不良反应率低于 6%。在该药物治疗糖尿病 NASH 患者的疗效、安全性有积极进展后，辉瑞将其拓展到非糖尿病的非酒精性脂肪性肝病患者上，并于 2022 年 7 月 19 日开展了新一轮临床 II 期研究。

2、相关市场竞争格局

截至 2022 年 10 月，全球范围内仅有一款用于 NASH 治疗的药物 Saroglitazar 于 2020 年 3 月 5 日在印度获批。Saroglitazar 是 PPAR- α/γ 激动剂，可通过调节胰岛素敏感性、脂质及血糖参数改善 NASH 患者的组织学状态。该产品于 2021 年 8 月公示在 FDA 进行一项 II 期临床试验。

截至 2022 年 10 月，国内没有已上市的针对 NASH 的药物，有 24 款针对 NASH 药物的临床阶段在研管线，其中 11 个药品属于脂质代谢类，以 FXR 激动剂最为热门，共有 7 款。

中国 NASH 药物在研管线，截至 2022 年 10 月

产品名称	公司	作用路径分类	靶点	临床阶段
司美格鲁肽注射液	诺和诺德	糖代谢	GLP-1	III 期
Cotadutide 注射液	阿斯利康	糖代谢	GLP-1	III 期
TVB-2640	歌礼	脂质代谢	FXR	II 期
BI 456906	勃林格殷格翰	糖代谢	GLP-1R/GCGR	II 期
ZSP1601 片	众生药业	未披露	PAN-PDE	II 期
MK-3655	默沙东	糖代谢	FGFR1/KLB	II 期
HEC96719 片	东阳光药业	脂质代谢	FXR	II 期
ASC41 片	歌礼	脂质代谢	THR- β	II 期
PF-06865571 片	辉瑞	脂质代谢	DGAT2	II 期
XZP-5610 片	轩竹生物	脂质代谢	FXR	I 期

产品名称	公司	作用路径分类	靶点	临床阶段
TQA3526 片	正大天晴	脂质代谢	FXR	I 期
TQA3563 片	正大天晴	脂质代谢	FXR	I 期
HPN-01 肠溶胶囊	赫普化医药	抗炎症	IKK	I 期
注射用重组人 FGF21-Fc 融合蛋白	安源医药	脂质代谢	FGF21	I 期
MK-6024 注射液	默沙东	糖代谢	GLP-1R/GCGR	I 期
ZSP0678 片	众生睿创	糖代谢	PPAR α	I 期
GST-HG151 片	广生堂药业	未披露	未披露	I 期
HPG1860 胶囊	雅创医药	脂质代谢	FXR	I 期
HEC88473 注射液	东阳光药业	糖代谢和脂质代谢	GLP1/FGF21	I 期
SYHA1805 片	石药集团	脂质代谢	FXR	I 期
ENN0403 胶囊	铁诺药业	未披露	未披露	I 期
TT-01025-CL 片	药捷安康	抗炎症	VAP-1	I 期
HS-10356 片	翰森制药	未披露	未披露	I 期
SH2442 片	圣和药业	脂质代谢	ACC	I 期

信息来源：CDE，公司官网，灼识咨询

全球仅有 2 款已上市的 FXR 激动剂药物：Cell Therapies 开发的胆酸，临床用于治疗初级胆汁酸合成缺陷病；Intercept 公司开发的奥贝胆酸，用于治疗原发性胆汁性胆管炎。

3、发行人将（NASH）在研管线作为未来主要研发领域的原因和商业合理性

发行人经过审慎调研分析，考虑到非酒精性脂肪肝领域（NASH）适应症领域的市场空间大、临床需求亟待满足、研发环境逐渐成熟、在研产品潜力等因素，将 NASH 在研管线作为未来主要研发领域之一，该战略布局具有商业合理性。具体说明如下：

（1）市场空间大

近年来，全球范围内 NASH 患病人数庞大且呈上升趋势，中国 NASH 患病人数也呈增长趋势，根据灼识咨询数据，患病人数从 2015 年的 3,376 万人上升到 2021 年的 3,734 万人，预计将在 2030 年达到 4,329 万人。

（2）无有效治疗，临床亟需药物

NASH 的致病机理复杂，其发病原因与脂肪酸累积、胰岛素抵抗、免疫信号异常、炎症细胞凋亡等均有关系，但主导致病机制尚不清楚，相应的有效成药机制也处于研究初级阶段。

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

（3）研发环境逐渐成熟

2022 年以来，全球多款 NASH 新药或诊断方面取得新的进展，如 2022 年 9 月 Akero Therapeutics 模仿天然 FGF21 的生物活性谱设计的产品 Efruxifermin 在 IIb 期临床试验 HARMONY 中取得了积极数据，达到了改善肝脏纤维化的主要终点以及多个次要终点。2022 年 11 月甾体类 FXR 激动剂奥贝胆酸在关键 III 期临床试验新中期分析中取得积极结果，在意向性治疗（ITT）人群中达成试验主要终点。2022 年 7 月，辉瑞公布其 KHK 抑制剂药物 PF-06835919 将启动一项针对非糖尿病导致的 NASH 患者的临床 II 期试验，该管线此前已在糖尿病导致的 NASH 患者的临床 II 期试验中取得了积极地有效性和安全性结果，该研发进展也进一步验证了 KHK 靶点的成药性。

NASH 疾病诊断方法近期也有重大突破，法国 Echosens 公司的产品 FibroScan 已成为多个国际指南推荐的无创肝脏检查解决方案金标准。相比于传统的肝脏活检，FibroScan 可实现无创肝脏纤维化的检查，检测快速，能提供即时、准确的结果。随着 FibroScan 标准化检查方法在临床研究中的应用，将有利于受试者的招募，缩短临床试验检查时间，提供更加标准的数据指标，进而提升 NASH 的临床研究效率。

发行人持续关注该领域全球的研发进展和研发环境变化，成药靶点的验证，疾病诊断的成熟以及法规要求或临床试验结果评判标准的优化，有利于发行人降低研发风险，提高研发效率。

（4）发行人在研产品具有潜力

1) 非甾体 FXR 激动剂 XZP-5610

发行人在研的 XZP-5610 是一款新一代非甾体 FXR 激动剂。通过临床前数据显示, XZP-5610 靶点亲和力强, 可显著激活 FXR 下游基因。在小鼠模型中, 最低剂量即可显示有效性; 在动物体内药效模型中, 可显著改善 NASH 疾病导致的脂肪变性、气球样变、炎症以及纤维化等。XZP-5610 在大鼠和犬体内实验显示吸收快, 体内半衰期长, 生物利用度高, 预测该产品在人体中可支持一天给药一次即可。动物试验显示, XZP-5610 遗传毒性均为阴性, 对中枢神经系统、心血管系统和呼吸系统无任何影响; 四周重复给药毒性研究显示安全窗口高, 安全性能优异。

发行人已完成 XZP-5610 临床 I 期试验中的单次递增剂量 (SAD) 部分, 观察到该药物在健康人中的试验结果显示其副作用较低。

作为非甾体类的 FXR 抑制剂, 通过临床前研究数据以及观察到的临床试验结果, 预计 XZP-5610 在具有有效性的同时, 具有安全性能优异的潜在优势。

此外, XZP-5610 也在原发性胆汁性肝硬化 (PBC) 和原发性硬化性胆管炎 (PSC) 方向进行探索, 未来具有扩展适应症的潜力。

2) KHK 抑制剂 XZP-6019

发行人在研的 XZP-6019 为一款 KHK 抑制剂。体外酶学实验显示对人源 KHK 酶的抑制活性强。在小鼠模型中, 最低剂量即可显示有效性; 动物体内药效学显示, XZP-6019 可显著改善脂质代谢及动物模型的 NASH 的症状表现, 同时对炎症和纤维化指标的基因表达有降低作用。XZP-6019 还具有良好的药代成药性质, 生物利用度高。通过体外实验显示, 对人体主要代谢酶 CYP450 酶的依赖低, 药物相互作用风险小。动物体内毒理学实验显示, 对中枢系统、神经系统和心血管系统无影响, 无遗传毒性风险, 安全性好; 与预测的人体有效暴露量比较, NOAEL (未观察到有害作用水平, no observed adverse effect level) 安全窗口可达 400-600 倍, 在保证有效性的同时兼顾了安全性。

XZP-6019 作为全新靶点 KHK 抑制剂, 通过临床前研究数据以及观察到的临床试验结果, 在具有有效性和安全性能优异的潜在优势。

(三) 与港交所信息披露存在差异的原因及合理性

经对比，发行人与四环医药在港交所披露的在研管线信息存在个别差异，主要系因披露口径差异所致，具体如下：

产品	发行人披露	四环医药披露	差异原因
XZP-3621	靶点为 ALK	靶点为 ALK/ROS1	经发行人审慎决策，主要以 ALK 靶点进行 XZP-3621 的临床研发，暂不推进 ROS1 靶点的继续研发。 四环医药披露的口径为该产品可靶向的两个靶点，发行人披露的口径为该产品的临床推进的靶点，体现了该产品实际研发策略。
XZB-0004	适应症为急性髓细胞性贫血、骨髓增生异常综合征及非小细胞肺癌；研发阶段为取得 IND 批件	适应症为非小细胞肺癌，处于临床 I 期	该引进产品在国外的研发主要适应症为非小细胞肺癌，已在加拿大完成临床 I 期试验。 四环医药披露的口径为该产品全球范围内的临床试验及进度；发行人披露的口径为引进后于境内的研发内容及进度。
XZP-5610	非酒精性脂肪肝炎进入临床 I 期；原发性胆汁性肝硬化研发进展为临床前	非酒精性脂肪肝炎以及原发性胆汁性肝硬化进入临床 I 期	该产品适应症非酒精性脂肪肝炎已进入临床 I 期阶段。 四环医药披露的口径为该产品的最领先的研发进度；发行人披露口径将产品进展与具体适应症进一步精确匹配。

注：四环医药披露指其于 2022 年 3 月 29 日披露的《截至二零二一年十二月三十一日止年度的全年业绩公告》以及 2022 年 4 月 19 日披露的《2021 年度报告》

7. 关于市场空间大

根据招股说明书：1) 发行人计划建立专业的消化/肿瘤等领域销售团队进行销售，同时也会在部分区域采用经销模式进行销售；2) 公司核心产品目标市场和适应症竞品较多、竞争激烈；3) 从市场规模来看，HR+HER-的乳腺癌患者数量占比约 62%、ALK 阳性非小细胞肺癌患者占比约 5%；消化性溃疡治疗药物市场中质子泵抑制剂占比超 90%，但市场规模存在下滑情形。

请发行人根据问题 4 至问题 6 完善招股说明书中关于核心管线不同适应症的市场空间和竞争格局的信息披露。

请发行人说明：（1）在拟重点布局的领域选择赛道拥挤、竞争激烈的产品且部署较多管线推进的考虑和原因、核心管线的竞争定位；（2）公司核心产品相较于竞品的创新性、在临床获益上的具体体现，相关临床获益如何转化为产品的竞争优势；（3）结合以上核心产品市场空间和竞争格局、技术优势，分析核心产品获批上市后的市场空间及具体测算情况，发行人是否符合“市场空间大”的要求。

请保荐机构核查并就发行人是否符合“市场空间大”发表明确意见。

回复：

一、发行人的披露

（一）关于吡罗西尼不同适应症的市场空间和竞争格局的信息披露

发行人的候选药物吡罗西尼市场规模披露口径为 CDK4/6 抑制剂在 HR+/HER2-乳腺癌的市场规模，其中包含早期和晚期乳腺癌。鉴于吡罗西尼研发的适用领域主要为 HR+/HER2-晚期乳腺癌，因此更新市场空间披露口径。鉴于吡罗西尼适应症分别为一线、二线和多线治疗，因此补充披露上述三适应症的市场规模占比。鉴于 CDK2、CDK4、CDK2/4/6 等靶点抑制剂药物也可能会对 CDK4/6 靶点抑制剂药物的竞争格局产生影响，因此补充披露 CDK2、CDK4、CDK2/4/6 等靶点抑制剂药物的研发进展。

发行人在招股说明书“第六节 业务与技术”之“一、发行人主营业务、主要产品及其变化情况”之“（二）发行人的主要产品情况”之“2、发行人核心

产品”之“(2) XZP-3287”更新披露如下:

④临床需求概述

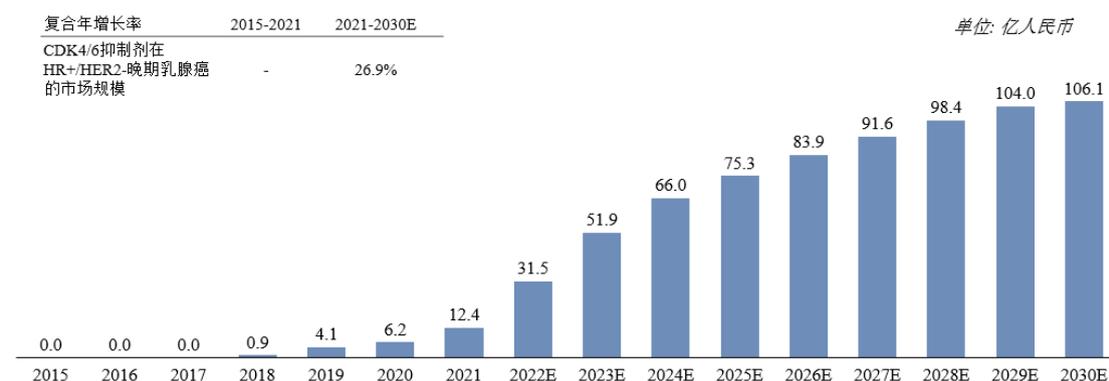
根据灼识咨询数据,预计随着更多产品的获批和应用,中国 CDK4/6 抑制剂在 HR+/HER2-晚期乳腺癌的市场规模将由 2021 年的 12.4 亿元增长至 2030 年的 106.1 亿元,期间复合年增长率约为 26.9%。按照治疗线数拆分,预计 2030 年晚期一线市场规模占比约为 59.2%,晚期二线市场规模占比约为 29.9%,晚期多线市场规模占比约为 10.9%。

发行人在招股说明书“第六节 业务与技术”之“二、发行人所处行业基本情况和竞争情况”之“(三)行业发展概况及未来发展趋势”之“2、肿瘤疾病及治疗药物市场分析”之“(2) 乳腺癌”补充披露如下:

①CDK4/6 抑制剂药物

根据灼识咨询数据,2021 年中国 CDK4/6 抑制剂在 HR+/HER2-晚期乳腺癌的市场规模约为 12.4 亿元,预计将增长至 2030 年的 106.1 亿元,期间复合年增长率约为 26.9%。在中国晚期乳腺癌 CDK4/6 抑制剂的市场规模中,按照治疗线数拆分,2021 年晚期一线市场规模占比约为 10.0%,晚期二线市场规模占比约为 35.0%,晚期多线市场规模占比约为 50.0%,随着药物可及性的提高,上述比例将分别变化至 2030 年的 59.2%、29.9%和 10.9%。

中国 CDK4/6 抑制剂在 HR+/HER2-晚期乳腺癌的市场规模, 2015-2030E



.....

此外,有关 CDK2、CDK4 以及 CDK2/4/6 等靶点的抑制剂类药物也处于研发中。目前国内外均无已上市的产品,在国内 CDK2、CDK4 各有一款药物处于临

床研发的阶段，均为辉瑞公司研发的进口产品；无进入临床阶段的 CDK2/4/6 产品。上述靶点的药物均处于研发的早期阶段，具体潜在获益情况需后续临床试验结果的验证。

中国 CDK2、CDK4 抑制剂在研管线，截至 2022 年 10 月

产品名称	靶点	适应症	临床阶段	公司
PF-07104091	CDK2	晚期实体瘤	I/II 期	辉瑞
PF-07220060	CDK4	晚期实体瘤	I 期	辉瑞

(二) 关于 XZP-3621 不同适应症的市场空间和竞争格局的信息披露

鉴于发行人的候选药物 XZP-3621 所在的中国非小细胞肺癌 ALK 抑制剂市场由初治和经治组成，因此补充披露该市场规模在初治、经治治疗中的占比。鉴于 ALK 靶向药物的仿制药也可能会影响竞争格局，因此补充 ALK 靶向药物的仿制药研发情况。

发行人在招股说明书“第六节 业务与技术”之“一、发行人主营业务、主要产品及其变化情况”之“(二) 发行人的主要产品情况”之“2、发行人核心产品”之“(3) XZP-3621”补充披露如下：

④临床需求概述

随着 ALK 靶向药物的陆续推出及普及，预计市场规模将从 2021 年的 33.7 亿元增长至 2030 年的 69.6 亿元，年复合增长率约为 8.4%。在中国晚期非小细胞肺癌 ALK 抑制剂的市场规模中，包含了初治和经治两种治疗方案，市场规模占比分别为 88.6%、11.2%；随着药物可及性的提高，初治和经治在 2030 年的市场规模占比分别达到约 56.2%和 43.8%。

发行人在招股说明书“第六节 业务与技术”之“二、发行人所处行业基本情况和竞争情况”之“(三) 行业发展概况及未来发展趋势”之“2、肿瘤疾病及治疗药物市场分析”之“(3) 肺癌”补充披露如下：

① ALK 抑制剂

截至 2022 年 10 月，有 2 款 ALK 抑制剂仿制药处于 BE 临床阶段，分别为万邦生化仿制的第一代 ALK 抑制剂克唑替尼和奥赛康仿制的第二代 ALK 抑制剂

色瑞替尼。其中克唑替尼的化合物专利保护期到 2025 年 8 月，色瑞替尼化合物专利保护期预计至 2027 年 11 月，仿制药上市日期至少需晚于化合物专利保护期。因此预计短期内无仿制药商业化。具体信息如下：

中国 BE 临床阶段在研的 ALK 抑制剂仿制药基本信息，截至 2022 年 10 月

分类	第一代	第二代
通用名	克唑替尼	色瑞替尼
原研药核心专利到期日	2025 年 8 月	2027 年 11 月
仿制药研发公司	江苏万邦生化医药集团有限责任公司	江苏奥赛康药业股份有限公司

信息来源：丁香园，CDE，灼识咨询

根据灼识咨询预测，ALK 晚期非小细胞肺癌靶向药物规模从 2021 年的约 33.7 亿元增长至 2030 年的约 69.6 亿元，年复合增长率约为 8.4%。随着药物可及性的提高，初治和经治在 2030 年的市场规模占比分别达到约 56.2%和 43.8%。

（三）关于安纳拉唑钠不同适应症的市场空间和竞争格局的信息披露

发行人的候选药物安纳拉唑钠市场规模披露口径为中国质子泵抑制剂市场规模，其中包含口服剂型和注射剂型。鉴于安纳拉唑钠现有研发的剂型主要为口服，因此更新市场空间披露，并补充披露十二指肠溃疡、反流性食管炎两适应症的市场规模。鉴于安纳拉唑钠的适应症十二指肠溃疡和反流性食管炎的治疗药物还包括 H2 受体阻断剂、质子泵抑制剂（PPI）、钾离子竞争性酸阻断剂（P-CAB）等，因此补充披露 H2 受体阻断剂、PPI、P-CAB 药物对比。

发行人在招股说明书“第六节 业务与技术”之“一、发行人主营业务、主要产品及其变化情况”之“（二）发行人的主要产品情况”之“2、发行人核心产品”之“（1）KBP-3571”补充披露如下：

④临床需求概述

根据灼识咨询数据，我国消化性溃疡患者人数预计 2030 年达 7,322 万人。PPI 类药物作为治疗消化性溃疡应用最广泛最高效的一类药物，随着其推广及疗效的提升，以及注射剂型向口服剂型转变发展的趋势，预计口服 PPI 抑制剂销售额将不断增长，市场规模预计在 2030 年达到 173.8 亿元。其中，十二指肠溃疡和反流性食管炎适应症的市场规模从 2021 年的约 84.1 亿元预计增长至

2030 年的约 113.0 亿元。……

⑤ 竞争格局

截至 2022 年 10 月 31 日，国内共有六类上市的 PPI 类药物，根据药代动力学、药效学及药物相互作用等方面的区别，分为第一代和第二代药物。奥美拉唑、兰索拉唑、泮托拉唑为第一代药物，艾司奥美拉唑、雷贝拉唑、艾普拉唑为第二代药物。2021 年国内口服质子泵抑制剂销售额排名前三名的药物分别是雷贝拉唑、艾司奥美拉唑和艾普拉唑，均是二代药物。

发行人在招股说明书“第六节 业务与技术”之“二、发行人所处行业基本情况和竞争情况”之“(三) 行业发展概况及未来发展趋势”之“3、消化系统疾病及治疗药物市场分析”补充及更新披露如下：

消化性溃疡的治疗药物包括 H2 受体阻断剂、质子泵抑制剂（PPI）、钾离子竞争性酸阻断剂（P-CAB）等，其中质子泵抑制剂（PPI）以其良好的临床效果成为近几年发展最快、应用最广的抑制胃酸分泌药物，是消化性胃溃疡首选药物，其治疗效果可达到溃疡愈合率大于 90%，目前质子泵抑制剂在消化性溃疡的临床应用占比超过 90%。三类药物对比信息如下：

H2 受体阻断剂、PPI、P-CAB 药物对比

项目	H2 受体阻断剂	PPI	P-CAB
作用机制	H2 受体阻断剂通过与位于胃壁细胞上的组胺 H2 受体可逆性结合，阻止胃壁细胞收到刺激，从而抑制胃酸分泌	质子泵抑制剂（PPI）通过不可逆地抑制胃壁细胞上的 H ⁺ /K ⁺ -ATP 酶（又称胃质子泵），减少胃酸分泌	钾竞争性酸阻滞剂（P-CAB）通过与 H ⁺ /K ⁺ -ATP 酶中 K ⁺ 结合位点可逆性结合，可同时抑制细胞内激活和静息状态的 H ⁺ /K ⁺ -ATP 酶，长期停留在分泌小管中，从而能够持续阻断新合成的 H ⁺ /K ⁺ -ATP 酶，产生持久的抑酸作用
机制特点	由于其机制为间接抑制质子泵，因此抑酸能力较弱	直接抑制质子泵分泌胃酸，因此抑酸作用持久且较强	由于 P-CAB 不需要活化因此抑酸作用起效更快
2021 年口服剂型销售额（万元）	26,525	1,294,123	20,690

信息来源：StatPearls，米内网，灼识咨询

……

根据灼识咨询数据，预计未来随着疫情得到控制以及新品种药物的上市，中国口服质子泵抑制剂市场规模将恢复增长态势，预计至2030年，中国口服质子泵抑制剂市场规模将达到173.8亿元。其中，十二指肠溃疡和反流性食管炎适应症的市场规模从2021年的约84.1亿元预计增长至2030年的约113.0亿元，其他适应症的市场规模从2021年的约45.3亿元预计增长至2030年的约60.8亿元。

中国质子泵抑制剂口服剂型市场规模，2015-2030E



信息来源：米内网，灼识咨询

(四) 关于非酒精性脂肪性肝炎疾病的市场空间和竞争格局的信息披露

鉴于非酒精性脂肪性肝炎疾病有除发行人涉及的 FXR 靶点药物以及 KHK 靶点药物外，行业内仍有针对其他靶点的候选药物处于研发过程中。因此补充披露其他竞争管线的研发情况。

发行人在招股说明书“第六节 业务与技术”之“二、发行人所处行业基本情况和竞争情况”之“(三) 行业发展概况及未来发展趋势”之“4、非酒精性脂肪性肝炎疾病及治疗药物市场分析”补充披露如下：

由于 NASH 致病因素多，包括肥胖、II 型糖尿病及血脂异常与代谢综合征等；形成机理复杂，与脂肪酸累积、胰岛素抵抗、免疫信号异常、炎症细胞和细胞凋亡等均相关，不同作用机制的药物针对 NASH 不同的病因或不同的疾病阶段，预计未来的治疗方案将为不同类型的药物联合治疗。目前有关 NASH 的临床试验的重点主要集中在代谢、炎症以及纤维化三个环节，其中代谢环节在 NASH 的发病机制中起到相对关键的作用。

截至 2022 年 10 月，国内没有已上市的针对 NASH 的药物，有 24 款针对

NASH 药物的在研管线，其中 11 个药品属于脂质代谢类。脂代谢类药物中以 FXR 激动剂最为热门，共有 7 款临床阶段的在研管线。

二、发行人的说明

（一）在拟重点布局的领域选择赛道拥挤、竞争激烈的产品且部署较多管线推进的考虑和原因、核心管线的竞争定位

1、在拟重点布局的领域选择赛道拥挤、竞争激烈的产品且部署较多管线推进的考虑和原因

发行人拟重点布局的领域包括消化、肿瘤及非酒精性脂肪性肝炎领域。拟重点布局领域的原因和考虑因素主要包括：（1）发行人业务发展历程；（2）发行人独立完备的研发体系和技术平台，间接控股股东四环医药在医药领域丰富的行业经验；（3）产品管线的梯队布局及协同效应。具体分析如下：

（1）发行人拟重点布局的领域及产品在业务发展历程上具有合理性

作为国内较早从事创新药研发的企业，发行人的产品布局情况受股东方四环医药的影响，体现了早期中国医药行业选取覆盖人群较广、市场规模较大的品种进行研发的策略。自 2008 年起，轩竹生物山东作为四环医药的新药研发中心，配合四环医药的商业化优势，选取包括肿瘤、消化、感染、糖尿病、高血压、男性勃起功能障碍等适应症进行研发，该类研发布局以市场规模及需求为导向，具有合理性。

发行人的产品布局情况也体现了发行人紧跟行业的发展趋势，以临床价值为导向进行创新管线的产品研发。随着发行人创新药研发体系的不断发展成熟，其在兼顾四环医药产品布局选择的同时，也顺应中国医药产业的深度调整与转型，得益于创新药物研发技术的成熟以及创新靶点的验证，恶性肿瘤成为研发的热门方向，作为独立的生物科技公司，发行人亦逐渐形成了以肿瘤适应症为主，其他适应症为补充的创新药物研发布局战略。

关于发行人布局合理性说明详见本问询函回复“1.关于业务定位”之“二、发行人的说明”之“（三）公司核心产品布局在消化、肿瘤等多个领域，且覆盖不同类型产品的原因和考虑，是否符合创新药领域研发规律……”。

(2) 基于独立完备的研发体系和技术平台、股东方医药产业经验等方面的优势，发行人的产品布局具有可行性

发行人子公司山东轩竹自 2008 年即开展新药研发，经过十余年的积淀和发展，发行人建立了独立且完整的一体化新药研发体系，拥有从靶点确证、创新药设计和筛选、药物临床前评价、大小分子原料及制剂工艺开发，到临床研究，再到新药上市申请的完整研发体系及技术平台，且同时覆盖小分子化药和大分子生物药两大板块；发行人间接控股股东四环医药在医药领域深耕多年，其在药物生产销售、品牌建设、渠道维护等商业化方面具有丰富的经验。在确保发行人与控股股东相互独立、遵守公司治理要求的前提下，四环医药可基于控股股东的身份，指导发行人未来上市产品的生产及销售战略规划和落地实施。

独立完备的研发体系和技术平台、股东方丰富的医药行业产业经验使得发行人在持续推进在研管线的研发及商业化具备优势。消化领域产品病患人群广、市场规模大、产品成熟，因此，基于产品质量的商业化能力在该领域至关重要；发行人具备的独立完备的研发体系和技术平台可促进其在肿瘤领域产品研发的持续创新，并提高产品的竞争力；非酒精性脂肪肝领域市场空间大、研发路径及研发环境逐渐成熟，该领域的布局需要具备持续的技术探索能力。因此，发行人在研发体系和技术平台及商业化方面的优势契合上述产品布局领域。

(3) 发行人拟重点布局的领域及产品梯次分明、靶点丰富、相互协同

发行人聚焦于消化、肿瘤及非酒精性脂肪性肝炎等领域，已将 7 个产品推向临床及之后的开发阶段，其中 1 个产品已处于 NDA 审评阶段，2 个产品处于临床 III 期研究阶段，同时公司还拥有丰富的储备管线，尚有十余个候选药物处于临床前研发阶段，其中 2 个候选药物已取得 IND 批件，3 个候选药物已递交 IND。发行人产品管线丰富且梯次分明，产品组合抗风险能力较强。

消化领域产品安纳拉唑钠已处于 NDA 审评阶段并即将商业化，该产品的预计获批上市将使得发行人从研发主导的业务模式过渡到研发及产业化并行的业务模式，进而促进发行人的商业化能力建设。发行人产品商业化时间梯次分明，发行人可在商业化资源投入、渠道建设等方面稳健推进并积累经验，避免在商业化能力建设初期多个产品同时商业化带来的战略分散和执行失误。

在肿瘤药物研发领域，发行人致力于乳腺癌和肺癌两大癌种的布局，在乳腺癌领域布局小分子药物 CDK4/6 抑制剂 XZP-3287 吡罗西尼，并引进了可与之联合治疗的氟维司群注射液，开发大分子药物 XZP-KM257 以及 XZP-KM501；在肺癌领域布局了 ALK 抑制剂 XZP-3621、NTRK/ROS1 靶点药物 XZP-5955，并引进 AXL 抑制剂 XZB-0004 等。因此，发行人抗肿瘤在研管线适应症集中，具有协同效应。

考虑到非酒精性脂肪肝领域（NASH）适应症领域的市场空间大、临床需求亟待满足、研发环境逐渐成熟、在研产品潜力等因素，将 NASH 领域作为重点布局领域可以充分利用发行人技术平台，在有限的财务资源投入下，打造发行人业务未来潜在增长点。

2、核心管线的竞争定位

发行人综合考虑各产品的竞争优势、行业竞争格局、市场空间、发展战略等因素重点布局产品管线，具体分析如下：

（1）消化领域

消化性溃疡的发病率逐渐增高，成为一种常见病和多发病，根据灼识咨询数据，中国消化性溃疡患病人数预计从 2021 年的 7,221 万人增长至 2030 年的约 7,322 万人，中国反流性食管炎患病人数预计从 2021 年的 3,709 万人增长至 2030 年的约 3,837 万人，患病人数基数较大。PPI 药物作为治疗的主流药物，预计 2030 年中国口服质子泵抑制剂市场规模也将达到 173.8 亿元，市场空间广阔。

质子泵抑制剂有六种，原研产品均为进口或引进产品，国产仿制药较多，竞争较为激烈。

第一代质子泵抑制剂由于不能持续性的抑制胃酸，需要在多次给药后才能发挥最大抑酸作用，且易出现夜间“酸突破”。第二代药物虽解决一代药物的问题，但仍存在由于对 CYP2C19 酶代谢具有依赖性而受基因多态性影响，导致无法达到稳定的治疗效果。

发行人的安纳拉唑钠肠溶片为单一构型化合物，结构上更具优势，因此药物动力学清晰，药物相互作用风险小，临床使用更加安全可控。药品采用非酶的代谢方式，受基因多态性影响风险低，疗效稳定，个体差异小，具有临床优

势，预计将具有市场竞争力。该管线的竞争定位为疗效稳定，安全性优异，且为国内唯一自主研发的 PPI 类创新药物。该管线拟拓展适应症至成人反流性食管炎，已进入临床 II 期研发阶段，预计将较快为发行人带来收入。

综上，消化领域患病人群基数大，现有 PPI 类抑制剂具有依赖酶代谢而无法实现稳定疗效的问题，发行人现有产品可实现非酶代谢，疗效稳定，安全性优异，将为患者带来临床获益。该产品已递交 NDA，即将获批商业化，因此作为发行人重点布局领域。

（2）肿瘤领域

根据灼识咨询数据，我国癌症整体发病人数 2021 年约为 466.5 万人，2030 年将达到 548.4 万人。其中肺癌是全球及中国较为常见的癌症，2021 年中国肺癌新发病例高达约 98.5 万人，预计 2030 年达到约 120.9 万人；乳腺癌发病人数位居女性癌症发病人数首位，2021 年我国乳腺癌的发病人数约为 34.9 万人，预计 2030 年我国乳腺癌的发病人数约为 40.9 万人。因此发行人主要集中于乳腺癌和非小细胞肺癌两大适应症布局。

具体到细分靶点，根据灼识咨询数据，发行人重点布局的 CDK4/6 抑制剂在 HR+/HER2-晚期乳腺癌的市场规模预计将会在 2030 年达到 106.1 亿元，ALK 抑制剂市场规模预计在 2030 年增长至 69.6 亿元，均为增速较快且空间较大的细分赛道。

发行人的吡罗西尼最早研发于 2013 年，2017 年获得 IND 批件进入临床阶段，彼时未有任何 CDK4/6 抑制剂在国内获批上市。截至 2022 年 10 月，中国有 3 款获得 NMPA 批准上市的 CDK4/6 抑制剂；中国约有 16 款进入临床研发阶段的 CDK4/6 抑制剂创新药在研管线，其中进入到临床 III 期的 CDK4/6 抑制剂仅 7 款。CDK4/6 竞争格局较好。

根据现有的临床试验数据，吡罗西尼的有效性优异，在单药治疗、乳腺癌脑转移患者均具有有效性，且骨髓抑制轻，安全性好，可每天连续使用。该管线的竞争定位为有效性及安全性优异的第二款国产创新药。

发行人的 XZP-3621 最早研发于 2012 年，2018 年获得 IND 批件进入临床阶段；彼时国内仅一款一代 ALK 抑制剂上市，未有任何二代 ALK 抑制剂在国内

获批上市。截至 2022 年 10 月，中国有 4 款获得 NMPA 批准上市的二代 ALK 抑制剂获批上市，临床阶段在研管线共 13 款，其中进入到临床 III 期或 NDA 阶段的 ALK 抑制剂仅 5 款。竞争格局较好。

根据现有的临床试验数据，XZP-3621 有效性好，作为二代 ALK 抑制剂且对 ALK 抑制剂耐药有效，能够穿过血脑屏障对肿瘤脑转移有效，安全性能优异。该管线的竞争定位为有效性、安全性优异，且对部分二代耐药有效的国产创新药。

以上管线均已进入到临床 III 期阶段，预计研发风险较小，将较快为发行人带来收入。

综上，肿瘤患病人群基数大，现有治疗药物较少且多为进口产品，且存在疗效有限或副作用较高等安全性问题，发行人现有产品可实现有效性的基础上降低副作用，为患者带来临床获益，且研发进度较为领先，因此作为发行人重点布局领域。

（3）非酒精性脂肪性肝炎领域

非酒精性脂肪性肝炎是一种常见的慢性肝病，根据灼识咨询数据，我国 NASH 的发病人数从 2015 年的约 3,376 万人上升到 2021 年的约 3,734 万人，预计中国 NASH 患者数量在未来将持续稳定增长，并将于 2030 年达到约 4,329 万人，市场空间广阔。

目前市场上没有已获批可以直接治疗 NASH 的药物，据 2018 年更新版《非酒精性脂肪性肝病防治指南》指出，当前主流的治疗药物主要包括针对代谢综合征的药物和针对肝损伤的药物，仅可改善症状，不能达到令人满意的治疗效果。在该领域目前仍缺乏有效的治疗药物，具有广阔的临床需求。

FXR 激动剂 XZP-5610 作为新一代非甾体 FXR 激动剂，通过临床前研究数据以及观察到的临床试验结果，预计 XZP-5610 在具有有效性的同时，具有安全性能优异的潜在优势。此外，XZP-5610 还具有扩展适应症至原发性胆汁性肝硬化（PBC）和原发性硬化性胆管炎（PSC）的潜力。

XZP-6019 作为针对全新靶点的创新药物，对 KHK 抑制活性强，根据临床前试验数据，可显著改善脂质代谢及动物模型的 NASH 的症状表现，在保证有

效性的同时兼顾了安全性，具有潜在优势。

综上，非酒精性脂肪性肝炎领域人群基数大，现缺乏有效的治疗药物，发行人现有产品具有有效性和安全性优异的潜力，因此作为发行人重点布局领域。

（二）公司核心产品相较于竞品的创新性、在临床获益上的具体体现，相关临床获益如何转化为产品的竞争优势

公司核心产品相较于竞品的创新性、在临床获益上的具体体现及竞争优势情况分析如下：

产品名称	相较于竞品的创新性	临床获益	如何转化为产品的竞争优势
KBP-3571 安纳拉唑钠	单一构型化合物，药物动力学清晰；代谢过程无需酶催化，因此受CYP2C19多态性影响较小。	药物相互作用风险小，临床使用更加安全可控；药效发挥无明显个体差异，可以为患者提供更确切、更平稳的疗效。	根据《CYP2C19基因多态性及其对质子泵抑制剂疗效影响研究进展第五次全国幽门螺杆菌感染处理共识报告中》，推荐优先选用受CYP2C19基因多态性影响较小的PPI。而KBP-3571受CYP2C19多态性影响较小，因此预计临床上，医患会更多的考虑上述因素选择发行人的KBP-3571。
XZP-3287 吡罗西尼	独特的结构设计对CDK4、CDK6都有较强的抑制作用，提高对CDK4选择性，减少了抑制CDK6带来的副作用；且可穿越血脑屏障。	吡罗西尼在单药治疗、乳腺癌脑转移及乳腺癌辅助治疗领域都有竞争优势；骨髓抑制轻，安全性好，可每天连续使用。	1、根据临床I期试验数据，XZP-3287具有良好的安全性，骨髓抑制轻，对于副作用耐受能力较弱的患者，医患会更多地考虑此因素作出选择。 2、晚期乳腺癌约10-16%的患者会发生脑转移，根据临床前研究以及临床I期试验数据显示，该产品可穿越血脑屏障，发生脑转移的晚期乳腺癌患者会优先选择该产品。
XZP-3621	创新的结构使得该产品对ALK抑制剂耐药有较强的抑制作用，且可穿越血脑屏障。	对ALK抑制剂药物耐药有效，使得其可以对ALK抑制剂初治和经治晚期非小细胞肺癌患者有效，能够穿过血脑屏障，安全性能优异。	1、ALK基因融合阳性患者生存期长，因此选择副作用低的药物至关重要。根据临床I期试验数据，XZP-3621的安全性能优异，医患将会优先选择。 2、ALK抑制剂易发生耐药突变，因此对于ALK阳性的患者治疗是三代抑制剂的接力。根据临床I期试验数据，XZP-3621对部分一代和二代药物ALK耐药位点均有效，医患在设计诊疗整体方案中将会优先考虑。

通过上述分析，发行人的核心产品具有创新性，可为患者带来临床获益，并可以转化为产品的竞争优势，为商业化积蓄力量。

(三) 结合以上核心产品市场空间和竞争格局、技术优势，分析核心产品获批上市后的市场空间及具体测算情况，发行人是否符合“市场空间大”的要求

1、KBP-3571安纳拉唑钠

(1) 市场空间

根据灼识咨询数据，2021年中国十二指肠溃疡目标患者人数约为5,416万人，预计在2030年将达到约5,491万人。随着药物治疗率的提升，接受口服PPI治疗的患者人数稳定上升，预计从2021年的2,994万人上升至2030年的4,135万人。具体测算如下：

序号	参数	2021	2022 E	2023 E	2024 E	2025 E	2026 E	2027 E	2028 E	2029 E	2030 E
1	十二指肠溃疡的患者人数(万人)	5,416	5,432	5,445	5,457	5,467	5,475	5,482	5,486	5,490	5,491
2	接受药物治疗率	70.0%	71.2%	72.4%	73.6%	74.8%	76.0%	77.2%	78.4%	79.6%	80.8%
3	接受药物治疗的患者人数	3,791	3,867	3,943	4,017	4,089	4,161	4,232	4,301	4,370	4,437
4	口服PPI治疗渗透率	79.0%	81.7%	84.1%	86.2%	88.0%	89.5%	90.7%	91.7%	92.5%	93.2%
5	口服PPI治疗患者人数(万人)	2,994	3,161	3,317	3,462	3,597	3,723	3,838	3,945	4,043	4,135

信息来源：灼识咨询

2021年，中国反流性食管炎目标患者人数约为3,709万人，预计在2030年将达到约3,837万人。随着药物治疗率的提升，接受口服PPI治疗的患者人数稳定上升，预计从2021年的约674万人上升至2030年的930万人。具体测算如下：

序号	参数	2021	2022 E	2023 E	2024 E	2025 E	2026 E	2027 E	2028 E	2029 E	2030 E
1	反流性食管炎患者人数(万人)	3,709	3,723	3,737	3,751	3,766	3,780	3,794	3,808	3,822	3,837
2	接受药物治疗率	66.3%	66.6%	66.9%	67.2%	67.6%	67.9%	68.2%	68.6%	68.9%	69.2%
3	接受药物治疗的患者人数	2,458	2,479	2,501	2,522	2,544	2,566	2,589	2,611	2,633	2,656
4	口服PPI治疗渗透率	27.4%	28.7%	29.8%	30.9%	31.8%	32.6%	33.4%	34.0%	34.6%	35.0%

5	口服 PPI 治疗患者人数 (万人)	674	711	746	779	809	838	864	888	910	930
---	--------------------	-----	-----	-----	-----	-----	-----	-----	-----	-----	-----

信息来源：灼识咨询

(2) 竞争格局

国内共有六类上市的口服 PPI 类药物，根据药代动力学、药效学及药物相互作用等方面的区别，分为第一代和第二代药物。奥美拉唑、兰索拉唑、泮托拉唑为第一代药物，艾司奥美拉唑、雷贝拉唑、艾普拉唑为第二代药物。2021 年国内口服质子泵抑制剂销售额排名前三名的药物分别是雷贝拉唑、艾司奥美拉唑和艾普拉唑，均是二代药物，2021 年销售额占比分别约为 41.2%、16.5%、13.1%。二代药物中仅艾司奥美拉唑纳入集采。具体信息如下：

代际分类	一代药物			二代药物		
	奥美拉唑	兰索拉唑	泮托拉唑	雷贝拉唑	艾司奥美拉唑	艾普拉唑
口服剂型医保情况	甲类	乙类	乙类	乙类	乙类	乙类
口服剂型是否进入基药目录	是	否	否	否	否	否
口服剂型是否进入集采	是	否	是	否	是	否
2021 年销售额 (亿元)	16.9	9.8	11.1	53.3	21.3	16.9
2021 年销售额占比	13.1%	7.6%	8.6%	41.2%	16.5%	13.1%
2021 年平均年花费 (元)	~70	~104	~185	~381	~454	~987
2021 年市场渗透率占比	40.2%	15.7%	10.0%	23.4%	7.9%	2.9%

信息来源：米内网，灼识咨询

截至 2022 年 10 月，发行人的安纳拉唑钠为中国唯一一款进入到临床研发及之后阶段的 PPI 抑制剂创新药，其他的 PPI 抑制剂在研管线均系仿制药。针对消化性溃疡适应症，有 11 个 PPI 类仿制药处于临床研发及之后的阶段，针对食管反流适应症，有 28 个 PPI 类仿制药处于临床研发及之后的阶段。

PPI 抑制剂原研创新药以进口产品为主，且经过多年的上市销售已属于较为成熟的品种，继续研发全新的 PPI 类分子结构具有难度，因而创新药物研发数量较少，基于其庞大的市场规模和临床需求，仿制药仍集中于研发该类药物。发行人基于其独特的技术平台，开发出了全新结构的国产 PPI 抑制剂创新药，

并体现出良好的有效性和安全性优势。

（3）临床优势及其研发进展

安纳拉唑钠为发行人设计的全新结构的PPI类药物，具有明显的结构优势。质子泵抑制剂的代谢与CYP2C19基因分型及其表达酶活性的高低密切相关，导致临床上不同患者使用质子泵抑制剂后其血药浓度存在巨大差异，致使患者间抑酸效果不一，且容易导致药物相互作用。一代药物均主要通过酶代谢，二代药物受酶代谢的影响减小，其中目前临床使用最优的为进口雷贝拉唑，口服后80%通过非酶途径降解，对CYP2C19代谢依赖程度低。安纳拉唑钠的代谢方式为多酶和非酶方式，仅3.5%通过CYP2C19代谢，不受基因多态性影响，疗效稳定，有利于降低药-药相互作用风险，有效的解决了抑酸效果不一，且容易导致药物相互作用的问题。

根据安纳拉唑钠与已上市的PPI药物的临床数据对比，该产品在有效性方面不劣于目前临床使用最受医患认可、性能最优的进口雷贝拉唑。在安全性方面。安纳拉唑钠与研究药物相关的TEAE仅为8.2%，表现出优异的安全性；尤其是在胃肠道、肝胆系统、神经系统和心脏器官疾病中表现出更好的安全性，可提升患者的用药依从性。安纳拉唑钠可通过肠道和肾脏两条途径排泄，与其他PPI类药物主要依赖肾脏排泄相比，对肾功能不全人群可成为更安全的用药选择。

安纳拉唑钠的十二指肠溃疡适应症于2021年10月已递交NDA，预计2023年可获得批准上市；胃食管反流适应症于2022年6月取得临床批件，即将启动临床II期研究，预计2026年可获得批准上市。前述假设为发行人基于现有情况分析的预测，实际情况将受到最终注册临床试验的数据结果以及CDE的审评结果等因素的影响。

（4）峰值渗透率及达峰预测

2021年国内已上市6类口服PPI抑制剂的市场占比，发行人的产品主要对标于进口的雷贝拉唑，其市场渗透率约为23.4%。结合安纳拉唑钠具备与雷贝拉唑类似的临床使用时药物相互作用风险小，药物作用稳定等优势，同时考虑到雷贝拉唑已深耕市场多年，有较好的市场基础，因此预计安纳拉唑钠适用的峰值渗透率为12%-15%。

根据2016年发表于Nature Reviews Drug Discovery 的文章《Drug launch curves in the modern era》，创新药物的达峰时间一般为6年，据此预计安纳拉唑钠产品适用于十二指肠溃疡患者预计于2029年达峰；考虑到产品第一个适应症已上市将促进第二适应症使用的商业化，预计胃食管反流适应症于2030年达峰。

(5) 价格预测

考虑到PPI口服抑制剂类产品已经市场化多年，预计至达峰年安纳拉唑钠已完成进入医保，价格体系较为稳定，因此预计与目前已上市产品平均价格类似。目前二代药物用于十二指肠溃疡患者和胃食管反流患者的年花费分别为约为450元以及600元。

2、XZP-3287吡罗西尼

(1) 市场空间

根据灼识咨询数据，2021年中国 HR+/HER2-晚期乳腺癌患者人数约为 10.0 万人，预计在 2030 年将达到 11.8 万人。

随着 CDK4/6 抑制剂药物的可及性提高，联合 AI 类药物作为一线治疗的治疗率提升，以及患者总人数的提升，预计 2030 年接受 CDK4/6 抑制剂(联合 AI 类药物)一线治疗的 HR+/HER2-晚期乳腺癌患者人数将达到 10.2 万人。具体信息如下：

序号	参数	2021	2022E	2023E	2024E	2025E	2026E	2027E	2028E	2029E	2030E
1	HR+/HER2-晚期乳腺癌患者人数（万人）	10.0	10.2	10.4	10.6	10.8	11.0	11.2	11.4	11.6	11.8
2	接受一线治疗率	93.0%	94.0%	95.0%	95.5%	96.0%	96.5%	97.0%	97.5%	98.0%	98.0%
3	接受一线治疗的 HR+/HER2-晚期乳腺癌患者人数（万人）	9.3	9.6	9.9	10.1	10.4	10.6	10.9	11.1	11.3	11.5
4	CDK4/6 抑制剂(联合 AI 类药物)在接受一线治疗的 HR+/HER2-晚期乳腺癌患者中的渗透率	0.9%	8.0%	16.0%	19.9%	24.3%	28.9%	33.7%	38.7%	43.8%	45.0%
5	接受 CDK4/6 抑制剂(联合 AI 类药物)一线治疗的	0.1	0.8	2.3	3.6	4.5	5.6	6.7	8.0	9.3	10.2

序号	参数	2021	2022E	2023E	2024E	2025E	2026E	2027E	2028E	2029E	2030E
	HR+/HER2-晚期乳腺癌患者人数（万人）										

注：由于接受 CDK4/6 抑制剂（联合 AI 类药物）一线治疗的 HR+/HER2-晚期乳腺癌患者的 PFS 约为 2 年，故当年接受 CDK4/6 抑制剂(联合 AI 类药物)一线治疗的 HR+/HER2-晚期乳腺癌患者人数（序号 5）=上一年接受一线治疗的 HR+/HER2-晚期乳腺癌患者人数（序号 3）*上一年 CDK4/6 抑制剂(联合 AI 类药物)在接受一线治疗的 HR+/HER2-晚期乳腺癌患者中的渗透率（序号 4）+当年接受一线治疗的 HR+/HER2-晚期乳腺癌患者人数（序号 3）*当年 CDK4/6 抑制剂(联合 AI 类药物)在接受一线治疗的 HR+/HER2-晚期乳腺癌患者中的渗透率（序号 4）

信息来源：灼识咨询

一线治疗患者复发后将进入二线治疗。随着药物可及性的提高，接受一线、二线治疗率及患者总人数的提升，预计 2030 年接受 CDK4/6 联合氟维司群二线治疗的 HR+/HER2-晚期乳腺癌患者人数将达到 5.1 万人。具体信息如下：

序号	参数	2021	2022E	2023E	2024E	2025E	2026E	2027E	2028E	2029E	2030E
1	接受一线治疗的 HR+/HER2-晚期乳腺癌患者人数（万人）	9.3	9.6	9.9	10.1	10.4	10.6	10.9	11.1	11.3	11.5
2	进入二线治疗的患者比例	65.0%	65.0%	65.0%	65.0%	65.0%	65.0%	65.0%	65.0%	65.0%	65.0%
3	二线治疗率	93.0%	94.0%	95.0%	95.5%	96.0%	96.5%	97.0%	97.5%	98.0%	98.0%
4	接受二线治疗的 HR+/HER2-晚期乳腺癌患者人数（万人）	5.6	5.9	6.1	6.3	6.5	6.7	6.8	7.0	7.2	7.3
5	CDK4/6 抑制剂（联合氟维司群）在接受二线治疗的 HR+/HER2-晚期乳腺癌患者中的渗透率	4.1%	22.0%	30.0%	36.4%	42.8%	48.9%	54.6%	59.9%	64.6%	70.0%
6	接受 CDK4/6 抑制剂（联合氟维司群）二线治疗的 HR+/HER2-晚期乳腺癌患者人数（万人）	0.2	1.3	1.8	2.3	2.8	3.3	3.7	4.2	4.7	5.1

信息来源：灼识咨询

若患者二线治疗失败，则会进入多线治疗，预计 2030 年接受 CDK4/6 抑制剂多线治疗的 HR+/HER2-晚期乳腺癌患者人数将达到 3.7 万人。具体信息如下：

序号	参数	2021	2022E	2023E	2024E	2025E	2026E	2027E	2028E	2029E	2030E
1	接受二线治疗的 HR+/HER2-晚期乳腺癌患者人数（万人）	5.6	5.9	6.1	6.3	6.5	6.8	6.9	7.0	7.2	7.3
2	进入多线治疗的患者的比例	65.0%	65.0%	65.0%	65.0%	65.0%	65.0%	65.0%	65.0%	65.0%	65.0%
3	接受多线治疗率	93.0%	94.0%	95.0%	95.5%	96.0%	96.5%	97.0%	97.5%	98.0%	98.0%
4	接受多线治疗的 HR+/HER2-晚期乳腺癌患者人数（万人）	3.4	3.6	3.8	3.9	4.0	4.2	4.3	4.5	4.6	4.7
5	CDK4/6 抑制剂在接受多线治疗的 HR+/HER2-晚期乳腺癌患者中的渗透率	19.4%	40.0%	46.2%	52.1%	57.6%	62.5%	67.0%	70.8%	74.2%	80.0%
6	接受 CDK4/6 抑制剂多线治疗的 HR+/HER2-晚期乳腺癌患者人数（万人）	0.7	1.4	1.7	2.0	2.3	2.6	2.9	3.2	3.4	3.7

信息来源：灼识咨询

（2）竞争格局

我国共有 3 款 NMPA 批准上市的 CDK4/6 抑制剂，分别为辉瑞的哌柏西利、礼来的阿贝西利和恒瑞的达尔西利。哌柏西利为国内最早上市的产品，占据了绝大多数的市场规模；第二款是礼来的阿贝西利，于 2021 年获批，并进入当年医保目录；达尔西利为 2021 年 12 月获批，因此暂无 2021 年销售额。具体信息如下：

项目	哌柏西利	阿贝西利	达尔西利
上市时间	2018 年 7 月	2021 年 3 月/12 月	2021 年 12 月
医保情况	否	乙类	否
2021 年国内销售额（亿元）	10.6	1.9	/
2021 年国内销售额占比	85.5%	14.5%	/
2021 年平均年花费（万元）	~17.8	~28.8	/
2021 年市场渗透率占比	90.0%	10.0%	/

信息来源：米内网，中国外商投资企业协会药品研制和开发行业委员会，灼识咨询

截至 2022 年 10 月，中国有 16 款处于临床阶段的 CDK4/6 抑制剂创新药管线，其中 7 款处于提交上市申请或临床 III 期研究阶段，进度最快的为诺华的瑞柏西利，用于治疗 HR+/HER2-局部晚期、复发或转移性乳腺癌适应症已经递交 NDA，用于治疗 HR+/HER2-早期乳腺癌的 III 期临床研究也于 2019 年启动；其余 6 款药物的 9 项临床 III 期研究均为 2021 年至 2022 年期间启动，时间差距较小。CDK4/6 抑制剂联合氟维司群的 III 期临床试验共有 6 项，启动最早的为嘉和生物的 GB491，首次公示时间为 2021 年 8 月；发行人的吡罗西尼 III 期临床试验于 2021 年 9 月首次公示，启动时间较早，发行人的产品研发进度处于第一梯队；CDK4/6 抑制剂联合 AI 类药物的 III 期临床试验共有 3 项，嘉和生物的 GB491、复创医药的 FCN-437c 均于 2021 年末启动，发行人的吡罗西尼于 2022 年初启动，目前进入 III 期临床试验的与 AI 类药物联合的 CDK4/6 抑制剂数量较少，临床试验首次公示时间差距较小。发行人的吡罗西尼研发进度较快。

(3) 临床优势及研发进展

吡罗西尼为发行人设计的创新结构的 CDK4/6 抑制剂，对于 CDK4 的选择性抑制活性强，对于 CDK6 的抑制活性适中，根据酶活抑制实验数据，可显示吡罗西尼 CDK6/CDK4 的比值约为 5.9，阿贝西利 CDK6/CDK4 的比值约为 4.4，哌柏西利 CDK6/CDK4 的比值约为 1.2，吡罗西尼对 CDK4 也具有高选择性的抑制作用。此外，吡罗西尼的独特结构对 CDK2 也有一定的酶活抑制，因而也能通过抑制 CDK2 发挥部分药效。

CDK6 靶点抑制与副作用中性粒细胞密切相关，吡罗西尼凭借结构优势适中的抑制 CDK6，使得药物的血液学毒性较弱。在内分泌治疗进展患者联合氟维司群治疗中，与国内已上市药物进行比较，吡罗西尼和阿贝西利的中性粒细胞减少症发生率均较低，分别为 31.6% 和 26.5%，远低于哌柏西利和达尔西利的 64.6%、84.3%。因此吡罗西尼的中性粒细胞减少症发生率较低，骨髓抑制轻，患者使用安全性高。

根据现有的临床试验数据，吡罗西尼的有效性优异。针对 CDK4/6 抑制剂联合 AI 类药物一线治疗的 HR+/HER2-晚期乳腺癌患者，吡罗西尼的客观缓解率和其他已上市产品的客观缓解率类似。针对 CDK4/6 抑制剂联合氟维司群二线治疗，吡罗西尼的客观缓解率为 46.3%，与阿贝西利类似，高于其他竞品。在单药使用

方面，仅吡罗西尼在中国进行了单药的临床试验研究，根据吡罗西尼单药的I/II期试验观察到的结果，吡罗西尼对既往多线内分泌治疗和化疗后进展的晚期HR+/HER2-乳腺癌单药治疗也表现出与FDA唯一单药上市的阿贝西利同样优异的效果。根据动物实验的结果显示，吡罗西尼可穿透血脑屏障，根据临床I/II期试验入组的少量脑转移患者的临床数据，显示入组的全部4名为脑转移受试者均表现为颅内病灶病情稳定；新发脑转移发生率仅为1.74%，远低于乳腺癌脑转移通常发生率为10%~16%，说明吡罗西尼针对乳腺癌脑转移有效，具有潜在的竞争优势。

吡罗西尼联合氟维司群二线治疗HR+/HER2-晚期乳腺癌正在进行III期临床试验，预计2025年可获得批准上市。吡罗西尼联合AI一线治疗HR+/HER2-晚期乳腺癌也正在进行的III期临床试验，预计2026年可获得批准上市。吡罗西尼单药多线治疗HR+/HER2-晚期乳腺癌适应症已完成I/II期临床试验，拟与CDE进行沟通以此数据作为关键临床试验结果进行注册是否可行，若取得认可，预计2024年可获得批准上市。前述假设为发行人基于现有情况分析的预测，实际情况将受到最终注册临床试验的数据结果以及CDE的审评结果等因素的影响。

（4）峰值渗透率及达峰预测

国内2021年实现销售额的两产品，哌柏西利和阿贝西利市场渗透率占比分别为90%和10.0%。参考后进入者阿贝西利的市场渗透率，以及仅为获批上市第一年即实现较好的销售规模，综合未来的竞争环境，考虑到吡罗西尼在试验中展现出来的优异的安全性和有效性，预计该产品联合用药（包括联合AI类药物一线用药以及联合氟维司群二线用药）的峰值渗透率12%-15%。考虑到单药多线治疗适应症，通过非头对头的临床试验数据比较，发行人产品显示出了较唯一单药FDA获批的阿贝西利产品具有临床优势，且国内未有此适应症产品获批上市，也无进入到临床阶段的单药研究，预计该产品单药多线治疗若获批上市，峰值渗透率可达到30%-40%。

根据创新药物的达峰时间一般为6年，考虑到目前肿瘤创新药纳入医保的进程加快，以及医保谈判促进销售进程加速，则预计吡罗西尼第一及第二个适应症单药多线治疗以及联合氟维司群二线治疗HR+/HER2-晚期乳腺癌将于第五年达峰，即为2029年和2030年达峰。考虑到产品已上市将促进第三适应症使用的

商业化，预计联合AI一线治疗HR+/HER2-晚期乳腺癌将于第四年达峰，即为2030年达峰。

（5）价格预测

2021年，CDK4/6抑制剂在接受一线治疗和接受二线治疗的HR+/HER2-晚期乳腺癌患者中的年花费约为18.9万元，随着阿贝西利进入2021年医保带来的价格下降，及未来其他竞争者进入医保等降价因素，预计至2030年，吡罗西尼用于接受一线治疗和接受二线治疗的HR+/HER2-晚期乳腺癌患者中的年花费约为6.5万元。2021年CDK4/6抑制剂在接受多线治疗的HR+/HER2-晚期乳腺癌患者中的年花费约为9.4万元，同样在医保降价因素的影响下，预计至2029年，吡罗西尼用于多线治疗的HR+/HER2-晚期乳腺癌患者的年花费约为3.0万元。

3、XZP-3621

（1）市场空间

根据灼识咨询数据，非小细胞肺癌是全球和中国发病率较高的癌症种类，ALK基因在非小细胞肺癌患者中的阳性率约为5%左右，2021年ALK阳性晚期NSCLC患者人数约为3万人，预计2030年这一数字将增长至3.6万人。

2021年我国使用ALK抑制剂治疗的ALK阳性晚期非小细胞肺癌患者人数约为1.7万人，随着患者人数的增长和药物可及性的提高，预计在2030年将增长至2.7万人。具体测算如下表：

序号	参数	2021	2022E	2023E	2024E	2025E	2026E	2027E	2028E	2029E	2030E
1	ALK阳性晚期NSCLC患者人数（万人）	3.0	3.0	3.1	3.2	3.3	3.3	3.4	3.5	3.6	3.6
2	ALK阳性晚期NSCLC患者初治治疗率	91.5%	91.8%	92.0%	92.3%	92.5%	92.8%	93.0%	93.2%	93.5%	93.7%
3	初治ALK阳性晚期NSCLC患者人数（万人）	2.7	2.8	2.9	2.9	3.0	3.1	3.2	3.3	3.3	3.4
4	ALK抑制剂在ALK阳性晚期NSCLC患者初治患者中的渗透率	64.0%	65.8%	67.6%	69.3%	71.1%	72.9%	74.7%	76.4%	78.2%	80.0%
5	使用ALK抑制剂治疗的ALK阳性初治NSCLC患者人数（万人）	1.7	1.8	1.9	2.0	2.2	2.3	2.4	2.5	2.6	2.7

信息来源：灼识咨询

根据灼识咨询数据，随着患者人数的增长和药物可及性的提高，我国使用 ALK 抑制剂治疗的 ALK 阳性非小细胞肺癌经治患者人数预计在 2030 年将达到约 1.9 万人。具体测算如下表：

序号	参数	2021	2022E	2023E	2024E	2025E	2026E	2027E	2028E	2029E	2030E
1	初治 ALK 阳性晚期 NSCLC 患者人数（万人）	2.7	2.8	2.9	2.9	3.0	3.1	3.2	3.3	3.3	3.4
2	进入经治的 ALK 阳性晚期 NSCLC 患者治疗率	83.1%	83.5%	83.7%	83.9%	84.1%	84.3%	84.5%	84.6%	84.8%	84.9%
3	经治 ALK 阳性晚期 NSCLC 患者人数（万人）	2.2	2.3	2.4	2.5	2.5	2.6	2.7	2.8	2.8	2.9
4	ALK 抑制剂在 ALK 阳性晚期 NSCLC 经治患者中的渗透率	9.3%	13.9%	20.6%	27.3%	34.0%	40.7%	47.3%	54.0%	60.6%	67.2%
5	使用 ALK 抑制剂治疗的 ALK 阳性经治 NSCLC 患者人数（万人）	0.2	0.3	0.5	0.7	0.9	1.1	1.3	1.5	1.7	1.9

信息来源：灼识咨询

（2）竞争格局

国内共有 6 款 ALK 抑制剂上市，分别为一代药物克唑替尼，二代药物阿来替尼、色瑞替尼、恩沙替尼和布格替尼，以及三代药物洛拉替尼，2021 年在国内的渗透率分别为克唑替尼 37.9%，色瑞替尼 5.7%，阿来替尼 50.6%，恩沙替尼 5.8%，其中布格替尼以及洛拉替尼均为 2022 年获批，因此 2021 年无销售额。具体信息如下表：

项目	第一代	第二代				第三代
	克唑替尼	色瑞替尼	阿来替尼	恩沙替尼	布格替尼	洛拉替尼
上市时间	2013年1月	2018年6月	2018年8月	2020年11月	2022年3月	2022年4月
医保情况	乙类	乙类	乙类	乙类	/	/
2021年销售额（亿元）	11.2	2.2	18.7	1.5	/	/
2021年销售额占比	33.33%	6.55%	55.65%	4.46%	/	/
2021年年花费（万元）	~16	~21	~20	~14	~34	~39
2021年渗透率占比	36.2%	5.2%	53.0%	5.6%	/	/

信息来源：公开信息整理，灼识咨询

截至2022年10月，中国非小细胞肺癌ALK抑制剂临床阶段在研管线共13款，其中进入到临床III期或NDA的二代ALK抑制剂5款，研发进度最快的为齐鲁制药的WX-0593和正大天晴/赛林泰医药的TQ-B3139，均已递交NDA，首药控股的CT-707于2020年4月首次公示III期临床试验，发行人与复创医药/上海药物研究所的两款产品均为2021年12月进行III期临床试验首次公示。

（3）临床优势及研发进展

XZP-3621为发行人设计的创新结构的二代ALK抑制剂，通过酶学评价实验显示，该产品的创新结构对于部分一代和二代ALK抑制剂的耐药突变位点均有抑制效果。针对ALK阳性晚期非小细胞肺癌初治和一代经治患者，XZP-3621的客观缓解率高于其他已上市产品的客观缓解率，有效性表现优异。

针对XZP-3621开展的临床前试验及临床试验，一定程度上验证了XZP-3621对脑转移患者有效。在I期临床试验研究中入组的全部9例脑转移病灶符合靶病灶标准的患者中，7例患者病灶显著缩小，显示出该药物对于脑转移患者的有效性潜力。

XZP-3621整体安全性较好，在初治患者中，相较于已获批上市和其他在研的ALK抑制剂，XZP-3621整体上3级以上的不良反应发生率较低，仅为33%，远低于已上市的一代及二代ALK抑制剂克唑替尼、阿来替尼、色瑞替尼、布格替尼、洛拉替尼的50%、41%、78%、61%及72%，XZP-3621在一代经治患者中同样显示出优异是安全性数据。由于ALK阳性的非小细胞肺癌患者生存期较长，在治疗过程中会根据耐药情况策略性地替换使用一代、二代、三代ALK抑制剂，因而ALK抑制剂安全性极为重要，具备良好的安全性优势将会促进医患选择该药物。

XZP-3621治疗ALK阳性初治非小细胞肺癌患者正在进行III期临床试验，预计2025年可获得批准上市。XZP-3621治疗ALK阳性经治非小细胞肺癌患者正在进行II期临床试验，预计2026年可获得批准上市。前述假设为发行人基于现有情况分析的预测，实际情况将受到最终注册临床试验的数据结果以及CDE的审评结果等因素的影响。

（4）峰值渗透率

参考后进入者色瑞替尼以及恩沙替尼的市场渗透率，色瑞替尼于2018年上市，2021年实现5.2%的市场渗透率，恩沙替尼2020年末上市，2021年实现5.6%的市场渗透率，两者的上市时间较短，均未达到峰值。综合未来的竞争环境，结合XZP-3621产品具有的临床优势，预计XZP-3621用于初治ALK阳性患者可实现峰值市场渗透率8%-10%。鉴于三代抑制剂洛拉替尼的上市，将会占据部分经治ALK阳性患者份额，考虑到预计XZP-3621将对经治耐药有效以及出色的安全性优势，占据一定市场空间，预计用于经治ALK阳性患者可实现峰值市场渗透率与初治相比略低，约为6%-8%。

创新药物的达峰时间一般为6年，考虑到目前肿瘤创新药纳入医保的进程加快，以及医保谈判促进销售进程加速，预计XZP-3621第一个适应症用于治疗初治ALK阳性非小细胞肺癌患者将于第五年达峰，即为2030年达峰。考虑到产品已上市将促进第二适应症使用的商业化，预计用于治疗ALK阳性晚期非小细胞肺癌经治患者将于第四年达峰，即为2030年达峰。

(5) 价格预测

2021年已形成销售额的四款ALK抑制剂均已纳入医保，用于ALK阳性非小细胞肺癌初治患者治疗的年花费约为17.3万元，用于经治患者治疗的年花费约为18.0万元，预计未来市场价格将会随着其他竞争者进入医保等因素而下降。因此预计至2030年，XZP-3621用于ALK阳性非小细胞肺癌初治患者的年花费约为15万元，用于经治患者的年花费约为16万元。

综上，发行人核心产品获批上市后的市场规模情况如下：

产品名称	适应症	预计上市时间	预计峰值时间	预计峰值年市场空间 (患者人数, 万人)	预计峰值渗透率	预计峰值年年治疗费用	预计峰值年销售规模
KBP-3571 安纳拉唑钠	十二指肠溃疡	2023年	2029年	4,043	12%-15%	450元	21.8亿-27.3亿
	反流性食管炎	2026年	2030年	930		600元	6.7亿-8.4亿-
XZP-3287 吡罗西尼	联合氟维司群二线治疗HR+/HER2-晚期乳腺癌	2025年	2030年	10.2	12%-15%	6.5万元	8.0亿-10.0亿
	联合AI一线治疗HR+/HER2-	2026年	2030年	5.1		6.5万元	4.0亿-5.0亿

产品名称	适应症	预计上市时间	预计峰值时间	预计峰值年市场空间 (患者人数, 万人)	预计峰值渗透率	预计峰值年年治疗费用	预计峰值年销售规模
	晚期乳腺癌						
	多线治疗 HR+/HER2- 晚期乳腺癌	2024年	2029年	3.7	30%-40%	3.0 万元	3.3 亿-4.4 亿-
XZP-3621	ALK阳性初治非小细胞肺癌患者	2025年	2030年	2.7	8%-10%	15 万元	3.3 亿-4.1 亿
	ALK阳性经治非小细胞肺癌患者	2026年	2030年	1.9	6%-8%	16 万元	1.8 亿-2.4 亿

注：鉴于临床试验的研发推进以及商业化进展均具有风险和不确定性，上述预测的亦存在不确定性

综上所述，发行人处于临床研究后期的核心产品KBP-3571安纳拉唑钠、XZP-3287吡罗西尼、XZP-3621所针对的临床适应症均具有广阔的市场空间，且国内市场存在较大的未满足临床需求，各产品均具有较强的差异化市场竞争优势，具备占有一定市场份额的可能性，预计达到峰值渗透率的市场规模合计约为48.9至61.6亿元。除上述3项核心产品外，发行人仍有多款处于临床阶段及即将进入临床阶段的产品管线，将陆续获批上市及商业化，将持续为发行人贡献收入。

因此，发行人符合《上海证券交易所科创板股票发行上市审核规则》项下第五套上市标准中有关“市场空间大”的要求。

三、中介机构的核查

(一) 核查程序

- 1、查阅了行业研究机构灼识咨询出具的行业研究报告；
- 2、访谈公司管理层，了解研发管线研发进度、后续开发计划及商业化考虑；
- 3、查阅研发管线的临床前和临床阶段研究的相关资料，包括临床试验方案，临床试验数据，与CDE沟通的纪要；
- 4、查阅了同类竞品的产品说明书，公开的临床试验数据，公开的发表文章；
- 5、检索可公开获取的行业信息，查阅上市公司招股说明书，验证流行病学、行业规模等数据，了解行业竞争格局，对未来预计销售规模进行测算，进一步

分析和验证发行人产品的市场空间；

6、检索互联网公开信息。

（二）核查结论

经核查，保荐机构认为：

发行人符合《上海证券交易所科创板股票发行上市审核规则》项下第五套上市标准中有关“市场空间大”的要求。

8. 关于同业竞争

根据招股说明书和保荐工作报告：1) 发行人在研产品主要集中于消化、肿瘤及非酒精性脂肪性肝炎等领域的创新药；2) 发行人控股股东、实际控制人及其近亲属控制的其他企业主营业务涉及较多医药业务板块，包括原料药、医药中间体、药品生产，CDMO 业务研发和生产，中药及仿制药生产研发等；3) 发行人向上药新亚转让 Plazomicin 与百纳培南权益，且不再涉及感染领域的药物研发；关联方北京澳合药物研究院有限公司现有业务领域含抗感染仿制药研发；4) 潜在竞争方向无关联第三方转让肿瘤及消化领域相关产品及业务；潜在竞争方现有少量护肝产品及在研乙肝治疗产品。

请发行人说明：（1）以图表方式或其他通俗易懂的方式，按照主营业务类别、是否实际开展经营列示发行人控股股东、实际控制人控制或担任董事、监事、高级管理人员的企业情况；（2）实际控制人控制的其他与医药相关的业务板块和公司名称，其业务演变情况，业务板块划分的依据，未来的发展规划，是否能够有效实施，是否存在资产、人员、财务、机构、业务混同的风险，是否存在人员的交叉任职，是否存在相同供应商、客户，是否存在技术、渠道数据共享等情形，是否会对发行人的经营产生实质不利影响，如何保障发行人及中小股东利益不受损；（3）结合控股股东、实际控制人控制的其他与医药相关的业务板块的产品、在研项目所针对的适应症、运用的科室情况，及其与发行人的比较情况，进一步分析发行人与上述企业之间是否存在或有潜在同业竞争、以及防范利益冲突的措施。

请保荐机构、发行人律师对发行人实际控制人控制的其他与医药相关的业务板块的产品及在研项目的相关情况进行核查，并对是否存在同业竞争发表明确意见。

回复：

一、发行人的说明

(一) 以图表方式或其他简明易懂的方式，按照主营业务类别、是否实际开展经营列示发行人控股股东、实际控制人控制或担任董事、监事、高级管理人员的企业情况

截至本问询函回复出具之日，发行人的控股股东为香港轩竹，香港轩竹为投资控股主体，无实际经营业务；发行人实际控制人为 CHE FENGSHENG（车冯升）、GUO WEICHENG（郭维城）、ZHANG JIONGLONG（张炯龙）和孟宪慧。

截至本问询函回复出具之日，发行人控股股东、实际控制人控制或担任董事、监事、高级管理人员的企业合计 110 家，按主营业务类别可划分为医药类企业 and 非医药类两大类，非医药类企业可进一步按主营业务类别划分为：（1）投资控股业务；（2）医美业务；（3）特殊医学用途配方食品业务；（4）医药产品销售平台；（5）员工持股平台；（6）其他。具体情况如下：

1、医药类企业

序号	公司名称	主营业务类别	关联关系
1	吉林汇康制药有限公司	原料药、医药中间体、药品生产	实际控制人通过四环医药控制企业
2	北京四环		实际控制人通过四环医药控制企业，孟宪慧担任董事，发行人监事邓声菊担任董事长、经理，发行人董事李惠英担任董事
3	本溪恒康制药有限公司		实际控制人通过四环医药控制企业
4	吉林津升制药有限公司		实际控制人通过四环医药控制企业
5	吉林四环		实际控制人通过四环医药控制企业
6	长春翔通药业有限公司		实际控制人通过四环医药控制企业，孟宪慧担任董事
7	吉林振澳制药有限公司		实际控制人通过四环医药控制企业
8	四川禾目医药有限公司		实际控制人通过四环医药控制企业
9	吉林四长制药有限公司		实际控制人通过四环医药控制企业
10	弘和制药有限公司		实际控制人通过四环医药控制企业
11	吉林升通化工有限公司	仿制药原料药医药中间体及活性原料，CDMO业务的研发和生产	实际控制人通过四环医药控制企业
12	吉林遨通化工有限公司		实际控制人通过四环医药控制企业
13	吉林佳辉化工有限公司		实际控制人通过四环医药控制企业

序号	公司名称	主营业务类别	关联关系
14	吉林四环澳康药业有限公司	中药及口服液的生产和销售	实际控制人通过四环医药控制企业
15	北京澳合药物研究院有限公司	仿制药研发	实际控制人通过四环医药控制企业
16	吉林惠升生物制药有限公司	主要从事一系列治疗糖尿病的胰岛素等创新药研发	实际控制人通过四环医药控制企业，CHE FENGSHENG（车冯升）担任董事长，发行人监事邓声菊担任董事
17	长春惠升生物科技有限公司		实际控制人通过四环医药控制企业
18	北京惠之衡		实际控制人通过四环医药控制企业
19	北京惠升生物科技有限公司		实际控制人通过四环医药控制企业

2、非医药类企业

序号	公司名称	主营业务类别	关联关系
1	四环医药	投资控股业务	实际控制人控制企业
2	海南四环	投资控股业务	实际控制人通过四环医药控制企业，四环医药执行董事及公司秘书陈燕玲担任董事长，孟宪慧及CHE FENGSHENG（车冯升）配偶顾津担任董事
3	隆裕弘达投资管理有限公司	投资控股业务	实际控制人通过四环医药控制企业，孟宪慧担任董事长
4	北京漾颜空间生物医药有限公司	投资控股业务	实际控制人通过四环医药控制企业，CHE FENGSHENG（车冯升）配偶的兄弟顾世刚担任经理、执行董事
5	Precision Aesthetics Biomedicine (Hong Kong) Limited（精准美学生物医药（香港）有限公司）	投资控股业务	实际控制人通过四环医药控制企业
6	Meiyen Laboratory Inc.	投资控股业务	实际控制人通过四环医药控制企业
7	Smart Baskets Investments Limited（西马巴斯特投资有限公司）	投资控股业务	实际控制人通过四环医药控制企业
8	Beauty Space Group Limited（漾颜空间集团有限公司）	投资控股业务	实际控制人通过四环医药控制企业，四环医药执行董事及公司秘书陈燕玲担任董事
9	Yaojin International (HK) Limited（耀津国际（香港）有限公司）	投资控股业务	实际控制人通过四环医药控制企业，四环医药执行董事及公司秘书陈燕玲担任董事
10	耀忠国际	投资控股业务	实际控制人通过四环医药控制企业
11	开曼轩竹	投资控股业务	实际控制人通过四环医药控制企业
12	香港轩竹	投资控股业务	实际控制人通过四环医药控制企业
13	China Pharma Limited	投资控股业务	实际控制人控制企业，CHE

序号	公司名称	主营业务类别	关联关系
			FENGSHENG（车冯升）、GUO WEICHENG（郭维城）担任董事
14	Sihuan Management (PTC) Limited	投资控股业务	实际控制人控制企业，CHE FENGSHENG（车冯升）、GUO WEICHENG（郭维城）担任董事
15	Hongkong Maifu Nutrition Technology Co., Limited（香港麦孚营养科技有限公司）	投资控股业务	四环医药、CHE FENGSHENG（车冯升）先后控制企业
16	吉林津唐投资有限公司	投资控股业务	CHE FENGSHENG（车冯升）控制企业并担任总经理，CHE FENGSHENG（车冯升）配偶顾津担任执行董事
17	北京怡唐投资管理有限公司	投资控股业务	CHE FENGSHENG（车冯升）担任董事
18	重辉投资管理有限公司	投资控股业务	四环医药、CHE FENGSHENG（车冯升）先后控制企业
19	重辉（北京）科技有限公司	投资控股业务	四环医药、CHE FENGSHENG（车冯升）先后控制企业
20	天津惠尔津生物医药科技合伙企业（有限合伙）	投资控股业务	CHE FENGSHENG（车冯升）控制企业
21	Euromax Holdings Limited	投资控股业务	CHE FENGSHENG（车冯升）控制企业并担任董事
22	轩漾（香港）国际投资有限公司	投资控股业务	CHE FENGSHENG（车冯升）控制企业并担任董事
23	津升（澳门）一人有限公司	投资控股业务	CHE FENGSHENG（车冯升）控制企业并担任董事
24	The Grand Voyage Trust	投资控股业务	CHE FENGSHENG（车冯升）设立信托
25	CFS Family Trust	投资控股业务	CHE FENGSHENG（车冯升）设立信托
26	CFS Development Holding Ltd	投资控股业务	CHE FENGSHENG（车冯升）控制企业
27	Chonghui Investment Limited	投资控股业务	CHE FENGSHENG（车冯升）控制企业并担任董事
28	Proper Process International Limited	投资控股业务	CHE FENGSHENG（车冯升）控制企业并担任董事
29	Network Victory Limited	投资控股业务	CHE FENGSHENG（车冯升）控制企业并担任董事
30	海南腾为健康科技有限公司	投资控股业务	四环医药、GUO WEICHENG（郭维城）先后控制企业
31	Successmax Trust	投资控股业务	GUO WEICHENG（郭维城）设立信托
32	Weicheng Family Trust	投资控股业务	GUO WEICHENG（郭维城）设立信托
33	Successmax Global Holdings Limited	投资控股业务	GUO WEICHENG（郭维城）控制企业并担任董事
34	Successmax Group Limited	投资控股业务	GUO WEICHENG（郭维城）控制企

序号	公司名称	主营业务类别	关联关系
			业并担任董事
35	Successmax Company Ltd	投资控股业务	GUO WEICHENG（郭维城）控制企业
36	Weicheng Family Holding Limited	投资控股业务	GUO WEICHENG（郭维城）控制企业
37	Weicheng Investment Holding Limited	投资控股业务	GUO WEICHENG（郭维城）控制企业并担任董事
38	Tengwei Investment Limited	投资控股业务	GUO WEICHENG（郭维城）控制企业并担任董事
39	Mingyao Capital Limited	投资控股业务	ZHANG JIONGLONG（张炯龙）控制企业并担任董事
40	Victory Faith International Limited	投资控股业务	孟宪慧控制企业并担任董事
41	Smart Top Overseas Limited	投资控股业务	孟宪慧控制企业并担任董事
42	河北雅之颜医药有限公司	医美业务	实际控制人通过四环医药控制企业，CHE FENGSHENG（车冯升）配偶的兄弟顾世刚担任执行董事
43	漾颜空间生物科技（吉林）有限公司	医美业务	实际控制人通过四环医药控制企业
44	北京晶颜生物材料科技有限公司	医美业务	实际控制人通过四环医药控制企业
45	漾颜空间（河北）生物科技有限公司	医美业务	实际控制人通过四环医药控制企业，CHE FENGSHENG（车冯升）配偶的兄弟顾世刚担任执行董事
46	北京漾颜空间科技有限公司	医美业务	实际控制人通过四环医药控制企业，CHE FENGSHENG（车冯升）配偶顾津担任执行董事，CHE FENGSHENG（车冯升）配偶兄弟顾世刚担任经理
47	通化济达医药有限公司	医美业务	实际控制人通过四环医药控制企业，CHE FENGSHENG（车冯升）配偶兄弟顾世刚担任执行董事、总经理
48	Genesis Biosystems, Inc.	医美业务	实际控制人通过四环医药控制企业
49	麦孚营养科技有限公司	特殊医学用途配方食品业务	四环医药、CHE FENGSHENG（车冯升）先后控制企业，CHE FENGSHENG（车冯升）及配偶顾津担任董事
50	麦孚营养科技（北京）有限公司	特殊医学用途配方食品业务	四环医药、CHE FENGSHENG（车冯升）先后控制企业
51	吉林麦孚营养科技有限公司	特殊医学用途配方食品业务	四环医药、CHE FENGSHENG（车冯升）先后控制企业
52	北京麦孚医学科技有限公司	特殊医学用途配方食品业务	四环医药、CHE FENGSHENG（车冯升）先后控制企业
53	天津麦乐孚健康科技有限公司	特殊医学用途配方食品业务	四环医药、CHE FENGSHENG（车冯升）先后控制企业

序号	公司名称	主营业务类别	关联关系
54	西藏康馨药业有限公司	医药产品销售平台	实际控制人通过四环医药控制企业
55	深圳四环医药有限公司	医药产品销售平台	实际控制人通过四环医药控制企业
56	吉林津升盈凯营销管理有限公司	医药产品销售平台	实际控制人通过四环医药控制企业
57	宜春津创医药有限公司	医药产品销售平台	实际控制人通过四环医药控制企业
58	Sihuan Strides (HK) Limited	医药产品销售平台	实际控制人通过四环医药控制企业，四环医药执行董事及公司秘书陈燕玲担任董事
59	吉林惠升生物技术信息咨询有限公司	惠升生物员工持股平台	实际控制人通过四环医药控制企业
60	吉林惠升美康科技服务合伙企业（有限合伙）	惠升生物员工持股平台	实际控制人通过四环医药控制企业
61	天津惠升生物科技发展合伙企业（有限合伙）	惠升生物员工持股平台	实际控制人通过四环医药控制企业
62	通化创优检测服务有限公司	其他（检测业务）	实际控制人通过四环医药控制企业
63	油桃（北京）电子商务有限公司	其他（电子商务）	实际控制人通过四环医药控制企业
64	通化鸿济健康科技管理有限公司	其他（租赁业务）	实际控制人通过四环医药控制企业
65	重庆市西区医院管理有限公司	其他（医院服务）	实际控制人通过四环医药控制企业，CHE FENGSHENG（车冯升）配偶顾津担任董事长，发行人董事李惠英担任董事
66	重庆市西区医院有限公司	其他业务（医院服务）	实际控制人通过四环医药控制企业，CHE FENGSHENG（车冯升）配偶顾津担任董事长，发行人董事李惠英担任董事
67	Radiant (Hong Kong) Investment Limited	其他业务（物业投资）	实际控制人通过四环医药控制企业，四环医药执行董事及公司秘书陈燕玲担任董事
68	USCOM Ltd	其他业务（医疗器械）	孟宪慧担任非执行董事企业
69	吉林康通医药集团有限公司	无实际经营业务	实际控制人通过四环医药控制企业，发行人董事李惠英担任董事长
70	四环（福建）医药投资有限公司	无实际经营业务	实际控制人通过四环医药控制企业
71	海南济民泽世健康科技有限公司	无实际经营业务	实际控制人通过四环医药控制企业
72	海南腾欣润德健康科技有限公司	无实际经营业务	实际控制人通过四环医药控制企业
73	海南济世盛远健康科技有限公司	无实际经营业务	实际控制人通过四环医药控制企业
74	海南四环医药信息有限公司	无实际经营业务	实际控制人通过四环医药控制企业

序号	公司名称	主营业务类别	关联关系
75	北京漾颜空间生物科技有限公司	无实际经营业务	实际控制人通过四环医药控制企业，CHE FENGSHENG（车冯升）配偶的兄弟顾世刚担任执行董事、经理
76	漾颜空间（广东）医药科技有限公司	无实际经营业务	实际控制人通过四环医药控制企业
77	本溪匠成医药科技有限公司	无实际经营业务	实际控制人通过四环医药控制企业
78	圣科医美医药科技（吉林）有限公司	无实际经营业务	实际控制人通过四环医药控制企业，CHE FENGSHENG（车冯升）配偶顾津担任董事长，发行人董事李惠英担任董事兼总经理
79	吉林四环科技有限公司	无实际经营业务	实际控制人通过四环医药控制企业
80	吉林四环海斯凯尔科技有限公司	无实际经营业务	实际控制人通过四环医药控制企业，发行人董事李惠英担任董事
81	廊坊高博京邦制药有限公司	无实际经营业务	实际控制人通过四环医药控制企业
82	无锡惠而康医疗科技有限公司	无实际经营业务	实际控制人通过四环医药控制企业
83	医路康健康管理（北京）有限公司	无实际经营业务	实际控制人通过四环医药控制企业，CHE FENGSHENG（车冯升）担任董事长，孟宪慧担任董事
84	通化医路科技有限公司	无实际经营业务	实际控制人通过四环医药控制企业，CHE FENGSHENG（车冯升）配偶的兄弟顾世刚担任总经理
85	漾颜国际生物科技有限公司	无实际经营业务	实际控制人通过四环医药控制企业，CHE FENGSHENG（车冯升）配偶的兄弟顾世刚担任执行董事、总经理
86	江苏悦之颜科技有限公司	无实际经营业务	实际控制人通过四环医药控制企业，CHE FENGSHENG（车冯升）配偶的兄弟顾世刚担任执行董事
87	海南李兹曼制药有限公司	无实际经营业务	实际控制人通过四环医药控制企业，四环医药执行董事及公司秘书陈燕玲担任执行董事兼总经理
88	耀忠国际（澳门）一人有限公司	无实际经营业务	实际控制人通过四环医药控制企业
89	Jishi Shengyuan Investment Limited（济世盛远投资有限公司）	无实际经营业务	实际控制人通过四环医药控制企业，四环医药执行董事及公司秘书陈燕玲担任董事
90	Tengxin Runde Investment Limited（腾欣润德投资有限公司）	无实际经营业务	实际控制人通过四环医药控制企业，四环医药执行董事及公司秘书陈燕玲担任董事
91	北京维佳辉科技有限公司	无实际经营业务	孟宪慧控制企业并担任执行董事、经理

(二) 实际控制人控制的其他与医药相关的业务板块和公司名称，其业务演变情况，业务板块划分的依据，未来的发展规划，是否能有效实施，是否存在资产、人员、财务、机构、业务混同的风险，是否存在人员的交叉任职，是否存在相同供应商、客户，是否存在技术、渠道数据共享等情形，是否会对发行人的经营产生实质不利影响，如何保障发行人及中小股东利益不受损

1、实际控制人控制的其他与医药相关的业务板块和公司名称，其业务演变情况，业务板块划分的依据，未来的发展规划，是否能有效实施

实际控制人控制的其他与医药相关的业务板块（本题回复以下简称“其他医药板块”）公司和发行人均系四环医药集团内部主体。根据四环医药 2021 年年度报告，四环医药集团业务板块分为医美业务和制药业务，其中制药业务板块细分为创新药业务板块（轩竹生物和惠升生物）、CDMO/CMO 业务板块以及仿制药业务板块。

上述业务板块划分依据为业务内容、业务定位以及适应症领域（针对创新药业务板块和仿制药业务板块），具体情况如下：

业务领域	细分业务板块	业务内容	业务定位	药物适应症划分
医美业务	医美业务板块	通过自研和代理相结合的方式，向市场提供丰富的高质量医美产品	四环医药致力于以制药企业的严谨打造中国领先的医美平台，进而成为重要的业绩增长引擎之一	不涉及
制药业务	创新药业务板块	轩竹生物聚焦于肿瘤、消化和非酒精性脂肪肝领域创新药的研发及产业化；惠升生物聚焦于糖尿病领域创新药的研发及产业化	创新药业务板块是四环医药实现推动制药业务从传统仿制药向创新药转型的落脚点，是四环医药制药业务未来创新转型的核心	轩竹生物：肿瘤、消化和非酒精性脂肪肝 惠升生物：糖尿病
	仿制药业务板块	包括高端仿制药、现代中药及工业大麻领域	作为四环医药强大的“现金牛”业务，仿制药业务持续稳定的增长支撑起四环医药收入和利润的持续增长，也为创新药平台的发展提供强而有力的支持	药品适应症领域不包括肿瘤、消化和非酒精性脂肪肝领域

业务领域	细分业务板块	业务内容	业务定位	药物适应症划分
	CDMO/CMO 业务板块	四环医药通过盘活冗余的原料药生产资源及附属的产能，依托其制药产业的经验，建立起医药中间体及原料药领域的一体化 CDMO 平台	受益于 CDMO/CMO 行业全球产能转移和国内政策红利，CDMO/CMO 业务有望成为四环医药新增长动能	不涉及

四环医药其他医药板块公司名称、业务板块及其业务演变情况如下：

序号	公司名称	业务板块	业务演变情况
1	吉林升通化工有限公司	仿制药业务板块及 CDMO/CMO 业务板块	吉林升通化工有限公司成立于 2016 年，并于 2021 年完成对吉林遨通化工有限公司和吉林佳辉化工有限公司的股权收购，此三家公司致力于原料药全产业链战略布局以及合同开发生产组织（“CDMO”）合同生产组织（“CMO”）的平台建设，整个原料药版块主要布局于吉林省吉林市，力争成为医药中间体及原料药领域、CDMO/CMO 的领先企业
2	吉林遨通化工有限公司		
3	吉林佳辉化工有限公司		
4	吉林汇康制药有限公司	仿制药业务板块	吉林汇康制药有限公司成立于 2016 年，是四环医药成立的原料药生产基地，至今已成为四环医药仿制药板块重要的研发及生产主体
5	吉林四环澳康药业有限公司		吉林四环澳康药业有限公司成立于 2013 年，成立以来在制药领域全面布局中药及化药生产品种，近年来业务拓展至工业大麻等领域
6	北京四环		北京四环成立于 1995 年，前身为中国军事医学科学院建设的原北京四环制药二厂。2006 年由四环医药收购。北京四环专注于心脑血管等领域药物的研发和生产，生产的剂型有冻干粉针剂，小容量注射剂、片剂、胶囊剂
7	本溪恒康制药有限公司		本溪恒康制药有限公司成立于 2002 年。2010 年由四环医药全资收购，于 2014 年获得 GMP 证书，系四环医药心脑血管等领域药物的重要生产中心
8	吉林津升制药有限公司		吉林津升制药有限公司成立于 2014 年，是四环医药根据战略发展布局设立的冻干粉针剂产品生产基地，2014 年其冻干一车间通过 GMP 认证，2016 年其冻干二车间作为吉林省局认证检查的无菌制剂企业通过 GMP 认证，是四环医药重要的医药生产主体
9	吉林四环		吉林四环成立于 2007 年，于 2014 年通过 GMP 认证，吉林四环及其子公司吉林振澳制药有限公司、四川禾目医药有限公司是四环医药投资建设的集研发、生产、销售为一体的医药制造企业，具有领先的注射剂和固体制剂生产线
10	吉林振澳制药有限公司		
11	四川禾目医药有限公司		
12	长春翔通药业有		长春翔通药业有限公司成立于 2003 年，于 2014

序号	公司名称	业务板块	业务演变情况
	限公司		年通过 GMP 认证，系四环医药制药业务生产企业
13	吉林四长制药有限公司		吉林四长制药有限公司成立于 2009 年，于 2014 年通过 GMP 认证，是四环医药制药业务生产企业
14	弘和制药有限公司		弘和制药有限公司成立于 2011 年，于 2012 年通过 GMP 认证，是四环医药制药业务生产企业
15	北京澳合药物研究院有限公司		北京澳合药物研究院有限公司成立于 2010 年，是一家专门从事药品开发的高科技企业，以研究开发首仿药、新制剂为主，承担四环医药中、短期战略性项目的开发
16	吉林惠升生物制药有限公司	创新药业务板块	惠升生物成立于 2019 年，惠升生物及其下属子公司系四环医药孵化的聚焦于糖尿病领域的创新药研发企业，目前，惠升生物拥有在糖尿病药物研发经验丰富的专业研发团队，并成功研发出多款不同阶段的丰富且全面的产品管线，覆盖多个糖尿病领域的靶点。2022 年 6 月，惠升生物完成 5 亿元 A 轮融资，投后估值约人民币 50 亿元
17	长春惠升生物科技有限公司		
18	北京惠之衡		
19	北京惠升生物科技有限公司		

注：业务演变情况信息来源于四环医药官网及其他公开渠道查询、四环医药信息披露或其提供的资料

在业务发展上，四环医药秉承医美及生物制药双轮驱动，从传统仿制药公司向领先的创新药及医美公司的转型战略，将持续聚焦于具有较高增长性和较高利润率的医美板块以及具有发展前景的创新药板块，全速推进医美及生物制药双轮驱动战略的实施。同时对仿制药业务进行优化整合，包括逐步剥离业绩不达预期的仿制药业务及其他非核心大健康业务，提升运营效率。

在组织架构上，四环医药拟将整体组织架构设置为集团总部以及业务平台总部的双组织架构，同时将轩竹生物及惠升生物两大生物制药板块各自成立业务平台总部。两大生物制药业务平台将在其自身的发展方面拥有更多自主权，亦将能够更好地利用各自平台总部的专门知识和专攻科目。

四环医药已实施上述业务发展及组织结构战略并持续践行。2021 年 12 月、2022 年 6 月，四环医药创新药研发平台轩竹生物和惠升生物分别完成新一轮市场化融资，优化公司治理及股权结构，增强了创新药平台的运营自主独立性；2022 年 10 月 3 日，四环医药于香港联交所披露其转让所持有的北京联本医药化学技术有限公司、北京联本科技发展有限公司全部股权。体现了其剥离业绩不达预期的仿制药业务及其他非核心大健康业务的战略举措的逐步实施。

2、是否存在资产、人员、财务、机构、业务混同的风险，是否存在人员的交叉任职，是否存在相同供应商、客户，是否存在技术、渠道数据共享等情形，是否会对发行人的经营产生实质不利影响

(1) 是否存在资产、人员、财务、机构、业务混同的风险，是否存在人员的交叉任职

发行人已拥有开展其主营业务所需的资产、人员，并已建立独立、完整的财务、机构、业务体系，与发行人实际控制人控制的其他医药相关企业在资产、人员、财务、机构、业务方面不存在混同的风险，不存在除董事、监事之外的交叉任职情况。具体情况如下：

1) 资产完整。发行人合法完整地拥有其运营环节所必需主要的设备、注册商标、专利权等有形和无形资产，股东出资已经缴足，发行人的主要资产与股东、其他关联方或第三人之间产权界定清楚、划分明确，具备独立完整性。

2) 人员独立。发行人的董事长徐艳君、董事李惠英、监事会主席卢本玉、监事邓声菊系由控股股东香港轩竹提名并在四环医药集团内其他企业任职；发行人的总经理 SHIH CHENG-KON（史澂空）曾于 2019 年 9 月至 2020 年 12 月在控股股东兼职。除前述情况外，截至本问询函回复出具之日，发行人的总经理、副总经理、财务总监和董事会秘书等高级管理人员未在控股股东、实际控制人及其控制的其他企业中担任职务，且不在控股股东、实际控制人及其控制的其他企业领薪；发行人的财务人员未在控股股东、实际控制人及其控制的其他企业中兼职；发行人拥有独立于控股股东、实际控制人及其控制的其他企业的员工，具备独立的劳动人事、工资管理机构和管理制度，并独立与其员工签订劳动合同，不存在与控股股东、实际控制人及其控制的其他企业员工混同的情况。

3) 财务独立。发行人建立了独立的财务核算体系，能够独立作出财务决策，具有规范的财务会计制度和对子公司的财务管理制度。发行人设有独立的财务部门并聘用了专职财务人员。发行人独立开立银行账户，不存在与控股股东、实际控制人及其控制的其他企业共用银行账户的情形；发行人独立进行纳税登记、纳税申报和履行税款缴纳义务；发行人的财务独立于控股股东、实际控制

人及其控制的其他企业。

4) 机构独立。发行人设立有独立的业务和管理职能部门，各经营管理部门均独立履行其职能，独立负责发行人的生产经营活动。发行人建立健全了内部经营管理机构，与控股股东、实际控制人及其控制的其他企业间不存在机构混同的情形。

5) 业务独立。发行人拥有独立的业务体系，独立开展生产经营活动。发行人主营业务开展不依赖于与控股股东、实际控制人及其控制的其他企业之间的关联交易，发行人与控股股东、实际控制人及其控制的其他企业间不存在同业竞争或严重影响独立性或者显失公平的关联交易。

(2) 是否存在相同供应商、客户

根据其他医药板块企业提供的资料，其与发行人存在部分主要供应商重合的情况，具体如下：

针对轩竹生物当期采购额 50 万元（2022 年 1-9 月份为 30 万元）以上的供应商，2019 年-2022 年 1-9 月份分别有 25 家、20 家、23 家和 22 家重合，占轩竹生物供应商的总数分别为 4.43%、3.88%、4.04%和 3.51%。重要供应商重合比例较小。

就重合供应商的性质而言：（1）2019 年主要系四环医药产品管线重组前，发行人目前部分产品系与吉林四环、北京四环共同研发，相关采购计入四环医药采购；（2）2020 年、2021 年及 2022 年 1-9 月重合供应商主要系与惠升生物供应商的重合，所重合的供应商诸如徠博科医药研发（上海）有限公司（曾用名科文斯医药研发（上海）有限公司）、上海药明康德新药开发有限公司、北京昭衍新药研究中心股份有限公司、重庆博腾制药科技股份有限公司、成都华西海圻医药科技有限公司、普蕊斯（上海）医药科技开发股份有限公司、美迪西普亚医药科技（上海）有限公司、北京德信行医保全新大药房有限公司（华润医药集团成员）等系国内知名医药 CRO 服务商或连锁药房，该等供应商为众多医药企业提供服务，上述重合具有合理性。

鉴于发行人尚未实现商业化销售，其与其他医药板块企业不存在客户重叠的情况。

(3) 是否存在技术、渠道数据共享等情形

发行人与发行人实际控制人控制的其他医药相关企业不存在技术、渠道数据共享的情形。具体情况如下：

1) 不存在技术共享情形。发行人已建立了独立全面的创新药研发技术体系，与发行人实际控制人控制的其他医药板块企业各自独立拥有其生产经营所需的技术，并各自拥有独立的研发体系和研发人员，双方不存在技术共享或共用、混用等情况，也不存在相互依赖的情形，双方技术相互独立。

2) 不存在采购渠道数据共享情形。发行人与实际控制人控制的其他医药板块均拥有独立的采购部门及采购人员，均是根据各自的采购制度与采购需求独立进行供应商遴选、商务谈判并单独签署合同，不存在渠道、数据共享的情形；在与供应商建立合作关系后，均是根据自身需求独立询价并进行后续交易管理，采购内容均用于其自身的业务运营，不存在采购渠道、数据共享的情况。

3) 不存在销售渠道数据共享情形。发行人目前主要产品均处于研发阶段，尚未开展商业化销售，故销售体系仍处于建设阶段，发行人与实际控制人控制的其他医药板块不存在销售渠道数据共享的情况。发行人产品上市后，将建立专业的消化/肿瘤等领域销售团队进行销售，同时也会在部分区域采用经销模式进行销售，上述销售体系亦不会与实际控制人控制的其他医药板块共享销售渠道数据。

(4) 是否会对发行人的经营产生实质不利影响

截至本问询函回复出具之日，发行人已拥有了与开展其主营业务相关的资产、人员，与实际控制人控制的其他业务板块企业间不存在财务、机构、业务混同的情况，不存在除董事、监事之外的交叉任职情况，除部分医药行业常见的 CRO 供应商或连锁药房存在重合外，不存在重大供应商、客户重合情况，不存在技术、渠道数据共享等情形。因此，上述企业不会对发行人的经营产生实质不利影响。

3、如何保障发行人及中小股东利益不受损

为保障发行人及中小股东利益不受损失，发行人及关联方在经营发展方向、管理制度制定、业务拓展等方面制定了保障措施并出具了相关承诺函，具体情

况如下：

(1) 实际控制人控制的各业务板块公司规划明确，独立发展

实际控制人控制的各业务板块公司分属医美业务板块、创新药业务板块、CDMO/CMO 业务板块以及仿制药业务板块，各业务板块的市场空间、政策环境、技术壁垒、竞争格局各不相同，各业务板块公司已根据自身的经营模式、产品特点、行业发展趋势等因素制定了明确的未来发展规划。为保证规划的顺利实施，各企业从人员、资产、业务等方面保证与发行人独立，并制定相关配套措施。同时，发行人与实际控制人控制的其他医药板块公司按照适应症领域严格区分了产品的研发、生产和销售范围，进一步保障了各自的独立发展。

(2) 发行人已按照上市公司监管要求建立了规范的法人治理结构，制定了独立的内控体系

发行人已依法建立了规范的法人治理结构，制定了独立的内控制度，设立了股东大会、董事会和监事会，建立了独立董事制度，同时根据管理需求设置了必要的采购、研发、销售、财务等职能机构或部门，建立健全内部经营管理机构。

(3) 发行人控股股东、实际控制人已出具避免同业竞争的承诺

为避免与发行人产生同业竞争，发行人控股股东香港轩竹、实际控制人 CHE FENGSHENG（车冯升）、GUO WEICHENG（郭维城）、ZHANG JIONGLONG（张炯龙）、孟宪慧（以下合称“承诺方”）承诺按照适应症领域切分业务板块，承诺方自身以及承诺方及其近亲属直接或间接控股或实际控制的其他企业不会以任何方式在中国境内及境外直接或间接经营管理任何对轩竹生物主营业务产生重大不利影响的同业竞争或潜在同业竞争业务。具体承诺内容参见招股说明书“第七节 公司治理与独立性”之“七、同业竞争”之“（三）关于避免同业竞争的承诺”。

综上，发行人及实际控制人控制的各业务板块公司均有明确的业务划分和各自的发展规划，发行人建立健全了相关公司制度和内部控制制度，发行人控股股东、实际控制人已出具避免同业竞争的承诺，以保障发行人及中小股东的合法权益。

(三) 结合控股股东、实际控制人控制的其他与医药相关的业务板块的产品、在研项目所针对的适应症、运用的科室情况，及其与发行人的比较情况，进一步分析发行人与上述企业之间是否存在或有潜在同业竞争、以及防范利益冲突的措施

1、控股股东、实际控制人控制的其他与医药相关的业务板块的产品、在研项目所针对的适应症、运用的科室情况，及其与发行人的比较情况

其他医药板块企业的产品、在研项目所针对的适应症、运用的科室情况如下：

序号	业务板块	公司名称	适应症领域情况	运用的科室情况
1	仿制药及CDMO业务板块	吉林升通化工有限公司	仿制药原料药医药中间体及活性原料及CDMO业务相关研发和生产	不涉及
2		吉林遨通化工有限公司		不涉及
3		吉林佳辉化工有限公司		不涉及
4	仿制药板块	吉林汇康制药有限公司	心脑血管、神经系统、抗凝药领域药品研发生产	心内科、神经内科、血液科等
5		吉林四环澳康药业有限公司	中药及口服液的生产和销售	中医内科
6		北京四环	心脑血管、神经系统领域药品以及少量抗感染、呼吸系统领域药品生产、销售	心内科、神经内科、感染科、呼吸科等
7		本溪恒康制药有限公司	心脑血管、垂体激素释放抑制剂领域小容量注射剂生产	心内科等
8		吉林津升制药有限公司	心脑血管、神经系统、维生素类、抗生素类、呼吸系统、血液系统领域药品生产	心内科、神经内科、感染科、呼吸科、血液科等
9		吉林四环	电解质补充药、解热镇痛非甾体抗炎药、精神振奋药、抗凝药、抗真菌药物、心脑血管用药领域药品生产、销售	呼吸科、外科、感染科、心内科、神经内科等
10		吉林振澳制药有限公司	心脑血管、神经系统领域药品生产、销售	心内科、神经内科等
11		四川禾目医药有限公司	心脑血管、神经系统、肝脏保健领域药品销售	心内科、神经内科、肝病科等
12		长春翔通药业有限公司	PH值调节剂和抗氧化剂、肾病血液透析类、心脑血管领域药品生产、销售	心内科、神经内科、肾内科等
13		吉林四长制药有限公司	心脑血管、抗感染、电解质补充领域药品生产	心内科、神经内科、感染科等
14		弘和制药有限公司	心脑血管、肝胆用药领域药品生产	心内科、神经内科、肝胆科等

序号	业务板块	公司名称	适应症领域情况	运用的科室情况
15		北京澳合药物研究院有限公司	心脑血管领域、抗感染领域、神经系统领域、呼吸系统领域、抗凝血等领域仿制药研发	心内科、神经内科、呼吸科、外科、感染科等
16	创新药板块	惠升生物	糖尿病领域的药物研发及生产	内分泌/糖尿病科等
17		长春惠升生物科技有限公司		内分泌/糖尿病科等
18		北京惠之衡		内分泌/糖尿病科等
19		北京惠升生物科技有限公司		内分泌/糖尿病科等

注：疾病诊疗可根据疾病类型、患病部位、检验/治疗流程最终决定医院科室的选择，上述运用的科室仅列举常见情况

在适应症方面，轩竹生物是一家聚焦于消化、肿瘤及非酒精性脂肪性肝炎等重大适应症领域的创新药研发企业，上述适应症与其他医药板块企业的产品、在研项目不存在重叠。

在运用科室方面，轩竹生物在研产品运用的科室主要包括肿瘤科、消化科、肝病科，除肝病科少量重叠外，发行人在研产品目标科室与其他医药板块的产品、在研项目主要运用科室不存在重叠。轩竹生物针对非酒精性脂肪性肝炎的在研产品与其他医药板块少量护肝产品以及乙肝治疗产品虽然在运用科室存在重叠，但其在适应症、患者人群（疾病机理、症状及治疗方法等方面）有较大差别，不存在同业竞争情况。具体情况如下：

比较项目	轩竹生物在研肝病领域产品	其他医药板块肝病领域产品
具体产品	（1）XZP-5610，系非胆酸类、结构新颖的法尼醇 X 受体（FXR）激动剂，可用于治疗非酒精性脂肪性肝炎； （2）XZP-6019，系己酮糖激酶（Ketoheokinase, KHK）抑制剂，通过抑制果糖代谢，调节脂质合成及代谢，间接改善胰岛素抵抗，用于治疗 NASH 等适应症。	（1）草仙乙肝胶囊，系吉林四环澳康药业有限公司生产的治疗乙肝的中药产品； （2）富马酸丙酚替诺福韦，系吉林汇康制药有限公司生产的治疗乙肝的抗病毒类产品； （3）甘草酸单铵半胱氨酸氯化钠注射液（商品名回能），系弘和制药有限公司、四川禾目医药有限公司生产销售的保肝护肝产品。
适应症领域	非酒精性脂肪肝	病毒性肝炎（乙肝）、肝脏保健
疾病机理	由生活习惯所导致的代谢性肝病	由乙肝病毒感染引起的病毒性肝炎
疾病症状	无传染性	有传染性
治疗方法	代谢治疗、生活习惯改善	抗病毒治疗为主、护肝保肝药物治疗
主要对应科室	消化内科、肝病科	感染病科或肝病科

2、进一步分析发行人与上述企业之间是否存在或有潜在同业竞争、以及防范利益冲突的措施

发行人在研产品适应症与其他医药板块企业的产品、在研项目不存在重叠；除肝病科少量重叠外，发行人在研产品目标科室与其他医药板块的产品、在研项目主要运用科室不存在重叠。针对非酒精性脂肪性肝炎的在研产品与其他医药板块少量护肝产品以及乙肝治疗产品虽然在运用科室存在重叠，但其在适应症、患者人群（疾病机理、症状及治疗方法等方面）有较大差别。

综上所述，发行人与发行人控股股东、实际控制人控制的其他医药相关企业不存在同业竞争或潜在同业竞争情形。

为防范利益冲突，发行人及其控股股东、实际控制人已经从明确的业务范围切分、公司治理体系、业务发展战略、出具切实可行的承诺函等方面采取了措施，具体情况如下：

（1）发行人与其他医药板块企业严格按照适应症领域进行了业务切分

发行人与其他医药板块企业按照产品治疗适应症领域进行业务切分，即发行人从事抗肿瘤、消化及非酒精性脂肪肝领域创新药的研发及商业化，其他医药板块企业从事上述适应症领域以外产品的研发及商业化，除惠升生物及其子公司外，其他医药板块企业均从事仿制药业务。根据上述适应症切分原则，发行人及其他医药企业板块企业已完成一系列资产剥离/终止，发行人与其他医药板块的业务边界清晰明确。资产剥离/终止的具体情况如下：

时间	实施主体	资产剥离/终止情况	适应症领域
2020年8月	发行人	根据发行人及四环医药的整体规划，糖尿病系潜在竞争的治疗领域，因此发行人将 XZP-5695 加格列净转让给北京惠之衡，具体请参见本问询函回复“2. 关于技术平台和技术来源”之“2.2 根据申报材料……”之“一、发行人的说明”之“（二）对于对外转让项目，定价依据及价格公允性，技术转让、里程碑及销售提成的会计处理是否符合《企业会计准则》的规定和行业惯例”相关内容。	发行人剥离糖尿病领域业务
2021年12月	发行人实际控制人	发行人实际控制人 CHE	其他医药板块

时间	实施主体	资产剥离/终止情况	适应症领域
	CHE FENGSHENG (车冯升)	FENGSHENG (车冯升) 将其控制的抗肿瘤药物研发主体 CS 集团转让给无关联第三方, 具体请参见本问询函回复“2. 关于技术平台和技术来源”之“2.2 根据申报材料……”之“一、发行人的说明”之“(四) 结合 CS 集团的组织架构和产品管线等基本情况, 说明发行人受让北京轩义专利及资产价格远高于车冯升出售 CS 集团股权对价的合理性, 股权转让交易对价的支付情况及资金来源, 股权转让的真实性、是否存在其他利益安排”相关内容。	企业剥离抗肿瘤领域业务
2021年8月-2022年4月	四环医药下属子公司, 包括北京四环、吉林津升制药有限公司、吉林四环、海南四环	1) 海南四环于 2021 年 8 月出资设立了全资子公司北京轩升; 2) 北京四环于 2022 年 2 月决议同意北京四环将注射用盐酸罗沙替丁醋酸酯等消化领域产品转让给北京轩升, 并停止其他消化领域品种的研发及产业化; 3) 吉林津升、吉林四环于 2022 年 3 月决议同意将其持有的消化领域品种转让给北京轩升; 4) 2022 年 4 月, 海南四环将其持有的北京轩升股权对外转让给无关联第三方。	其他医药板块企业剥离消化领域业务
2022年2月-2022年4月	四环医药下属子公司, 包括北京四环、吉林四环、海南四环	1) 北京四环于 2022 年 2 月决议同意停止其抗肿瘤仿制药的研发及产业化; 2) 吉林四环于 2022 年 3 月决议同意将阿那曲唑片、达可替尼片等抗肿瘤领域产品转让给北京轩升, 并停止其他抗肿瘤领域产品的研发及产业化; 3) 2022 年 4 月, 海南四环将其持有的北京轩升股权对外转让给无关联第三方。	其他医药板块企业剥离抗肿瘤领域业务
2022年6月	发行人	2022 年 6 月, 发行人与上药签署《授权许可协议》, 向上药授权许可百纳培南原料药、制剂及相关知识产权和专有技术等; 发行人子公司轩竹生物北京与上药签署《授权许可协议》, 向上药授权许可 Plazomicin 原料药、制剂及相关知识产权和专有技术等。本次交易后, 发行人不再从事抗感染领域产品的研发及产业化。	发行人剥离抗感染领域业务

上述按照适应症领域进行业务切分的方案可基于医药行业市场、病患客户群体、终端医院科室、销售渠道、技术研发体系、采购类型多个方面有效防止基于经营同类业务而产生的不公平竞争、让渡商业机会、利益输送等情形，具体原因如下：（1）医药行业市场巨大，在行业内存在多个疾病领域和适应症，终端医院亦存在多个科室，各类药物在不同的疾病领域相当于多个独立市场，各个适应症之间基本不存在竞争，各种药物在同适应症内进行竞争；例如，心脏病与乳腺癌治疗领域及终端科室的需求上存在根本差异，基本不存在竞争关系；（2）从（潜在）商业化及销售角度上看，以适应症领域的切分会使得轩竹生物和其他医药板块企业在覆盖终端医院科室、病患群体上存在根本性差异，从而二者不会产生利益冲突；（3）从采购角度来看，肿瘤、消化领域创新药的研发在 CRO 采购、物料采购方面区别于其他医药板块仿制药企业以原料药采购、仿制药一致性评价为主要内容的模式，二者产生利益冲突的可能性较小；（4）从资产、人员、研发体系的角度，上述切分在技术路径、主要研发流程上存在较大差异，在研发设施、人员专业结构、核心技术等方面产生利益冲突较小。

因此，发行人与其他医药板块企业严格按照适应症领域进行业务切分的方案可以有效防范利益冲突。

（2）其他医药板块企业的发展战略方向将进一步缓解潜在业务冲突

在业务发展战略上，四环医药秉承医美及生物制药双轮驱动，从传统仿制药公司向领先的创新药及医美公司的转型战略，对仿制药业务进行优化整合，包括逐步剥离业绩不达预期的仿制药业务及其他非核心大健康业务，提升运营效率。2022 年 10 月，四环医药于香港联交所披露其转让所持有的北京联本医药化学技术有限公司、北京联本科技发展有限公司全部股权。体现了其剥离仿制药业务及其他非核心大健康业务的战略举措的逐步实施。

随着其他医药板块企业业务构成及重心的转变，发行人与其他医药板块企业由于同业经营带来的潜在业务冲突将进一步缓解。

（3）发行人及其控股股东四环医药体系基于完善的公司治理体系可以有效防范利益冲突

四环医药于 2010 年在香港联交所上市，建立了行之有效的企业管治流程。

四环医药在董事会构成（含专门委员会）、股东表决制度、投资者关系管理、信息披露制度、利益冲突管理制度、关联交易制度、对外投资管理等方面拥有并践行完善的治理体系和管治流程，其对轩竹生物行使股东权利严格遵守了上述制度并受到公众股东监督、香港联交所的监管。四环医药的公司治理情况有助于防范因从事同类业务而产生的潜在不公平竞争、让渡商业机会、利益输送等情形。

发行人于 2020 年引入机构投资人之后不断完善公司治理机制，股份公司设立之后，已根据相关法律法规建立了股东大会、董事会（下设战略委员会、薪酬与考核委员会、提名委员会和审计委员会）、监事会、独立董事、董事会秘书制度等，形成了规范的公司治理结构和独立的内控制度，根据管理需求设置了独立的采购、研发、财务等职能机构或部门，其生产经营独立于控股股东、实际控制人及其控制的其他主体。

综上，发行人及其间接控股主体四环医药基于完善的公司治理状况可以有效防范利益冲突。

（4）发行人控股股东、实际控制人已出具切实可行的避免同业竞争承诺函

发行人控股股东、实际控制人已出具避免同业竞争的承诺，详情参见本题回复“一、发行人的说明”之“（二）实际控制人控制的其他与医药相关的业务板块和公司名称，其业务演变情况，业务板块划分的依据……”之“3、如何保障发行人及中小股东利益不受损”。

二、中介机构的核查

（一）核查程序

1、取得并查阅了实际控制人填写的调查表；

2、登录国家企业信用信息公示系统、企查查、百度、搜狗等网站，查询发行人控股股东、实际控制人控制或担任董事、监事、高级管理人员的企业的情况；

3、取得轩竹生物和其控股股东、实际控制人自身及其控制的主体业务涉及的产品管线清单及研发/商业化进展；

4、通过公开信息查询、监管机构网站核实产品管线清单的完整性；

5、取得并查阅了四环医药对控股股东、实际控制人控制或担任董事、监事、高级管理人员的企业及主营业务情况的书面说明；

6、取得并查阅发行人及控股股东、实际控制人控制的医药业务板块企业报告期内主要采购明细，了解供应商重合情况；

7、查阅了发行人制订的《轩竹生物科技股份有限公司关联交易管理办法》《轩竹生物科技股份有限公司关于规范与关联方资金往来的管理制度》《轩竹生物科技股份有限公司独立董事工作制度》等相关内部控制制度；

8、取得并查阅了发行人关于资产、人员、财务、机构、业务独立性的书面说明及相关资料；

9、取得并查阅了四环医药、实际控制人出具的关于不存在同业竞争事项的书面说明；

10、登录香港联交所网站，查询四环医药公开披露的公告；

11、取得并查阅了境外律师出具的法律意见书。

（二）核查结论

经核查，保荐机构、发行人律师认为：发行人与控股股东、实际控制人控制的其他企业在业务类别、药品适应症领域和业务发展规划等方面存在重大差异，因而不存在同业竞争。

9. 关于信托架构拆除及分拆上市

9.1 根据招股说明书和保荐工作报告：1) 发行人的控股股东为香港轩竹，间接控股股东为开曼轩竹、耀忠国际、四环医药；2) 香港轩竹、耀忠国际注册地为中国香港，开曼轩竹注册地为开曼群岛，四环医药注册地为百慕大并在香港联交所上市；3) 截至本招股说明书签署日，CHE FENGSHENG（车冯升）、GUO WEICHENG（郭维城）、ZHANG JIONGLONG（张炯龙）和孟宪慧通过四环医药间接控制发行人 62.3892% 股份的表决权，为发行人的实际控制人；4) 以上四位实际控制人直接及间接合计持有四环医药 55.0174% 的股份并签署了《一致行动协议》，约定各方就直接及间接持有的四环医药全部股份保持一致行动；5) 报告期内，发行人控制权条线境外上市公司四环医药的股权架构中存在实际控制人通过家族信托持股的情况；2022 年 7 月 12 日，发行人控制权条线信托持股架构已全部终止。

请发行人说明：（1）直接与间接控股股东的历史沿革、基本信息、主营业务及公司治理情况；（2）实际控制人通过多层股权架构持有发行人股权的合理性及必要性，进一步说明对实际控制人、控股股东股权清晰、控制权稳定的影响或潜在影响，是否存在构成本次发行上市条件障碍的情况；（3）发行人控制权条线相关信托协议拆除过程主要具体情况，相关实际控制人在信托架构拆除过程中，是否存在需承担的违约责任及其他潜在的协议义务；若存在以上情况，相关情况是否会影响发行人实际控制人稳定性；（4）境内税收合规性证明依据的充分性。

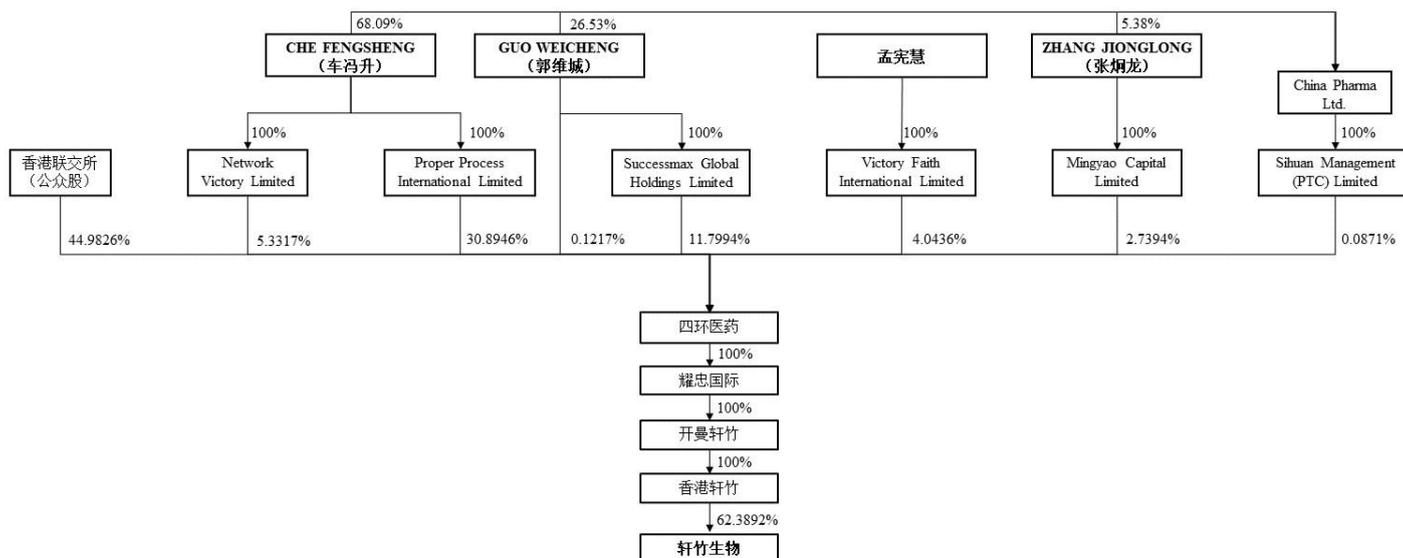
请保荐机构、发行人律师核查并发表明确意见。

回复：

一、发行人的说明

（一）直接与间接控股股东的历史沿革、基本信息、主营业务及公司治理情况

截至本问询函回复出具之日，发行人控股股东境外控制架构基本情况如下：



如上图所示，截至本问询函回复出具之日，香港轩竹为发行人的控股股东。开曼轩竹持有香港轩竹 100% 股权，耀忠国际持有开曼轩竹 100% 股权，四环医药持有耀忠国际 100% 股权。

发行人直接与间接控股股东的历史沿革、基本信息、主营业务及公司治理情况如下：

1、香港轩竹

(1) 基本信息

香港轩竹的基本情况如下：

公司英文名称	Xuanzhu (HK) Biopharmaceutical Limited
公司中文名称	轩竹（香港）医药科技有限公司
公司注册号	2728387
成立日期	2018年7月31日
注册地址	Flat/Rm 4312, Office Tower, Convention Plaza, 1 Harbour Road, Wanchai
已发行股本	10,000.00港元
股权结构	开曼轩竹100%持股

(2) 历史沿革

香港轩竹的历史沿革情况如下：

2018年7月31日，香港轩竹于中国香港注册成立，股本为 10,000 港元，分为 10,000 股普通股，均由开曼轩竹认购。自香港轩竹设立至今该等股权结构

未发生变更。

截至本问询函回复出具之日，开曼轩竹已实缴全部股本认购款。

(3) 主营业务

香港轩竹的主营业务为投资控股。

(4) 公司治理情况

开曼轩竹为香港轩竹的唯一股东，股东决定以书面决议方式作出。董事会对公司的业务和事务进行全面管理，有权代表公司采取董事认为必要所有行动，签订董事认为必要的合同，并有权任免公司员工、决定员工薪酬、处置资产、对外投资等。截至本问询函回复出具之日，香港轩竹董事会设置两名董事，分别由发行人董事长徐艳君及四环医药执行董事兼公司秘书陈燕玲担任。香港轩竹设立至今公司治理结构稳定且能够良好运行。

2、开曼轩竹

(1) 基本信息

开曼轩竹的基本情况如下：

公司英文名称	Xuanzhu Biopharmaceutical Ltd.
公司中文名称	轩竹医药科技有限公司
公司注册号	339491
成立日期	2018年7月3日
注册地址	P.O. Box 31119 Grand Pavilion, Hibiscus Way, 802 West Bay Road, Grand Cayman, KY1-1205, Cayman Islands
已发行股本	200,000,100美元
股权结构	耀忠国际100%持股

(2) 历史沿革

开曼轩竹的历史沿革情况如下：

2018年7月3日，开曼轩竹于开曼群岛注册成立，股本为1美元，对应1股普通股，均由注册代理机构 Harneys Fiduciary (Cayman) Limited 认购。同日，Harneys Fiduciary (Cayman) Limited 将其持有的开曼轩竹1股普通股向耀忠国际转让，本次股权转让后，开曼轩竹股权由耀忠国际100%持有。同日，开曼轩竹发行99股普通股，均由耀忠国际认购。

2019年12月18日，开曼轩竹发行153,000,000股普通股，均由耀忠国际认购。

2020年1月3日，开曼轩竹发行47,000,000股普通股，均由耀忠国际认购。截至本问询函回复出具之日，耀忠国际已实缴全部股本认购款。

(3) 主营业务

开曼轩竹的主营业务为投资控股。

(4) 公司治理情况

耀忠国际为开曼轩竹的唯一股东，股东决定以书面决议方式作出。董事会负责指导或监督公司的业务和事务，有权代表公司行使所有权力，包括发行债券、抵押贷款、对外担保等。截至本问询函回复出具之日，开曼轩竹董事由四环医药执行董事兼公司秘书陈燕玲担任。开曼轩竹设立至今公司治理结构稳定且能够良好运行。

3、耀忠国际

(1) 基本信息

耀忠国际的基本情况如下：

公司英文名称	Sun Moral International (HK) Limited
公司中文名称	耀忠国际（香港）有限公司
公司注册号	1172889
成立日期	2007年10月5日
注册地址	Flat/Rm 4310, Office Tower, Convention Plaza, 1 Harbour Road, Wanchai
已发行股本	10,000.00港元
股权结构	四环医药100%持股

(2) 历史沿革

耀忠国际的历史沿革情况如下：

2007年10月5日，耀忠国际于中国香港注册成立，股本为10,000港元，分为10,000股普通股，公司秘书GNL07 Limited认购1股普通股。

2007年11月23日，GNL07 Limited将其持有的1股普通股向四环医药转

让。同日，耀忠国际发行 9,999 股普通股，均由四环医药认购。

基于新加坡退市及私有化安排，四环医药于 2010 年 1 月 4 日将其持有的耀忠国际 10,000 股普通股向要约人实体 China Pharma Limited（以下简称“China Pharma”）转让，后于 2010 年 7 月 6 日终止该等股权转让，此后耀忠国际的股权由四环医药 100% 持有。

截至本问询函回复出具之日，四环医药已实缴全部股本认购款。

（3）主营业务

耀忠国际的主营业务为投资控股。

（4）公司治理情况

四环医药为耀忠国际的唯一股东，股东决定以书面决议方式作出。董事会对公司的业务和事务进行全面管理，有权代表公司采取董事认为必要所有行动，签订董事认为必要的合同，并有权任免公司员工、决定员工薪酬、处置资产、对外投资等。截至本问询函回复出具之日，耀忠国际董事由四环医药执行董事兼公司秘书陈燕玲担任。耀忠国际设立至今公司治理结构稳定且能够良好运行。

4、四环医药

（1）基本信息

四环医药系于 2010 年 10 月 28 日在香港联交所上市的公司（股票简称为“四环医药”，股份代码：00460），基本情况如下：

公司英文名称	Sihuan Pharmaceutical Holdings Group Ltd.
公司中文名称	四环医药控股集团有限公司
公司注册号	38317
成立日期	2006年4月26日
注册地址	Clarendon House, 2 Church Street, Hamilton HM 11 Bermuda
已发行股份总数	9,329,999,206股
股权结构	实际控制人CHE FENGSHENG（车冯升）、GUO WEICHENG（郭维城）、ZHANG JIONGLONG（张炯龙）、孟宪慧及其下属持股平台合计持股55.0174%

（2）历史沿革

四环医药的历史沿革的主要情况如下：

2001年3月，海南四环成立，CHE FENGSHENG（车冯升）、GUO WEICHENG（郭维城）及其他方作为创始股东分别持有海南四环40%、20%、20%及20%股权。

2002年至2005年期间，经过一系列股权变动，CHE FENGSHENG（车冯升）、GUO WEICHENG（郭维城）、孟宪慧、ZHANG JIONGLONG（张炯龙）分别持有海南四环51%、25%、11%及13%股权。

2006年4月，四环医药于百慕大注册成立。

2006年6月，四环医药向CHE FENGSHENG（车冯升）、GUO WEICHENG（郭维城）、孟宪慧、ZHANG JIONGLONG（张炯龙）收购其持有的海南四环的全部股权。本次股权收购后，四环医药成为海南四环及其附属公司的控股公司。

2007年3月，四环医药在新加坡证券交易所上市，上市后CHE FENGSHENG（车冯升）、GUO WEICHENG（郭维城）、孟宪慧、ZHANG JIONGLONG（张炯龙）分别持有四环医药约37.9%、18.7%、8.2%及9.7%股权。

因股份流通量有限及新加坡市场缺乏合适的同业可比公司及机构投资者，四环医药补充流动资金的上市初衷无法实现，故实行私有化。2009年12月，摩根士丹利通过其下属控制主体MSPEA Pharma BV与实际控制人及其他相关方通过要约人实体China Pharma共同完成对四环医药的私有化，四环医药自新加坡退市。本次私有化完成后，CHE FENGSHENG（车冯升）、GUO WEICHENG（郭维城）、孟宪慧、ZHANG JIONGLONG（张炯龙）分别持有四环医药约46.3%、22.6%、9.7%及8.9%股权。

2010年10月，四环医药股东向持股平台Sihuan Management (PTC) Limited（以下简称“Sihuan Management”）合计转让0.9%股份作为预留股份用于员工激励。本次股份转让后，CHE FENGSHENG（车冯升）、GUO WEICHENG（郭维城）、孟宪慧、ZHANG JIONGLONG（张炯龙）分别持有四环医药约45.9%、22.4%、9.6%及8.8%股权。

2010年10月28日，四环医药在香港联交所发行上市。四环医药上市并超额配发股份后，CHE FENGSHENG（车冯升）、GUO WEICHENG（郭维城）、

孟宪慧、ZHANG JIONGLONG（张炯龙）分别持有四环医药约 33.12%、16.2%、6.9%及 6.36%股权。自上市至今，四环医药股票在香港联交所公开交易。

2018 年，实际控制人完成家族信托的设立及信托持股架构搭建，并共同签署《一致行动协议》。本次信托持股架构搭建完成后，CHE FENGSHENG（车冯升）、GUO WEICHENG（郭维城）、孟宪慧、ZHANG JIONGLONG（张炯龙）分别持有四环医药约 35.46%、16.8%、5.18%及 4.81%股权。

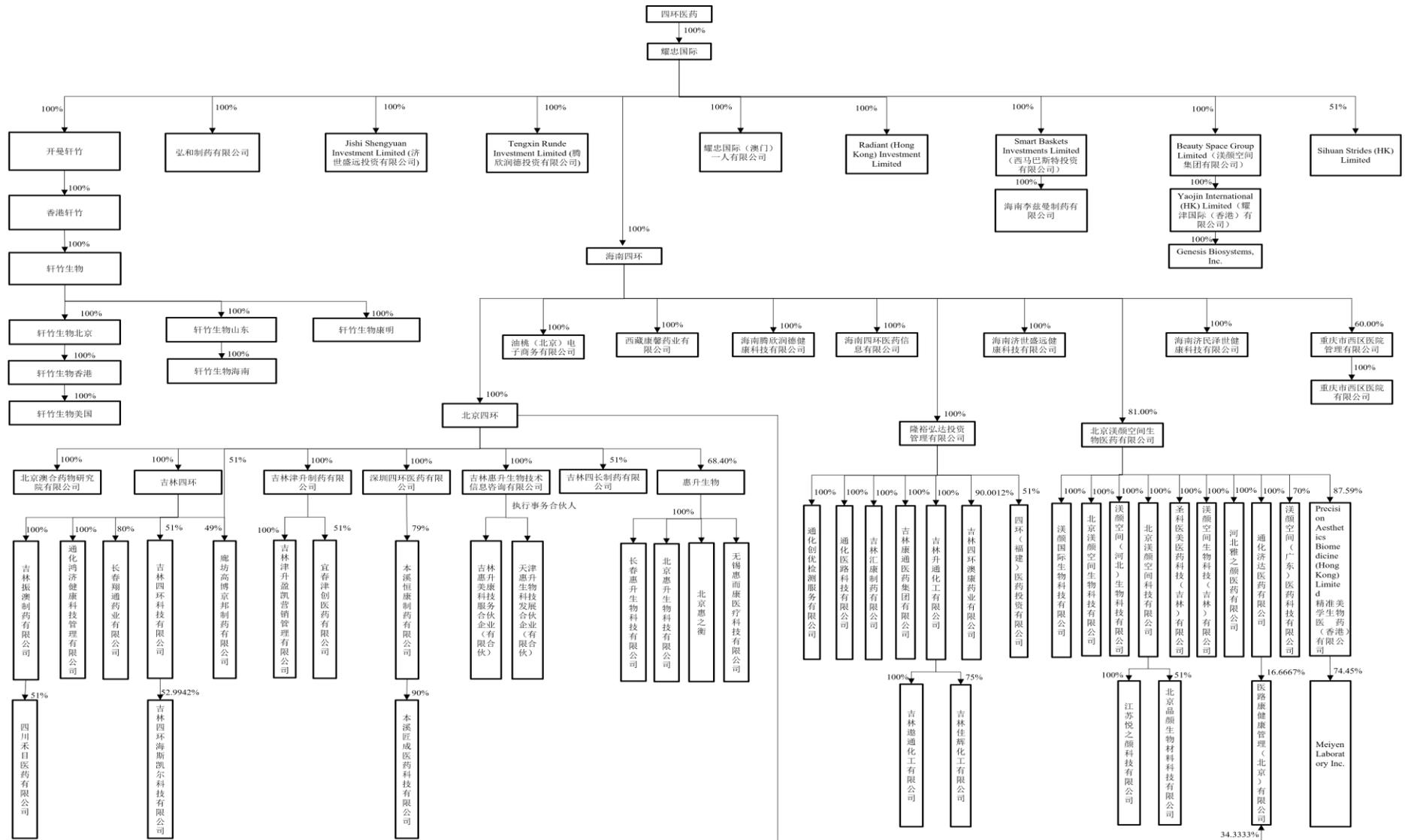
2019 年至 2022 年期间，因二级市场股权买卖、股权回购等原因，实际控制人持股比例发生了一系列变动，但前述变动未影响四环医药实际控制权的稳定性。因前述持股结构调整，2022 年 5 月，实际控制人及其各自下属控制的持股主体共同重新签署《一致行动协议》。

2022 年 7 月，实际控制人拆除信托持股架构，具体拆除过程及拆除后的持股架构情况详见问题 9.1 “（三）发行人控制权条线相关信托协议拆除过程主要具体情况，相关实际控制人在信托架构拆除过程中，是否存在需承担的违约责任及其他潜在的协议义务；若存在以上情况，相关情况是否会影响发行人实际控制人稳定性”。

截至本问询函回复出具之日，实际控制人的持股架构未发生其他变化。

截至本问询函回复出具之日，四环医药集团架构主要情况如下：

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



(3) 主营业务

四环医药母公司层面的主营业务为投资控股。

(4) 公司治理情况

四环医药股东大会分为年度会议与临时会议。年度会议须每年举行一次，时间和地点由董事会决定，董事会可于其认为适当的任何时候召开股东临时股东大会。董事会负责公司业务的管理及经营，下设审核委员会、薪酬委员会、提名委员会及风险管理委员会。董事会职权包括但不限于管理及经营公司业务、代表公司订立合约等。截至本问询函回复出具之日，四环医药董事会设置 5 名执行董事及 3 名独立非执行董事，执行董事为 CHE FENGSHENG（车冯升）、GUO WEICHENG（郭维城）、ZHANG JIONGLONG（张炯龙）、陈燕玲、MIAO GUILI（缪瑰丽），独立非执行董事为 Patrick Sun（辛定华）、曾华光、朱迅。四环医药设立至今公司治理结构稳定且能够良好运行。

(二) 实际控制人通过多层股权架构持有发行人股权的合理性及必要性，进一步说明对实际控制人、控股股东股权清晰、控制权稳定的影响或潜在影响，是否存在构成本次发行上市条件障碍的情况

1、实际控制人通过多层股权架构持有发行人股权的合理性及必要性

(1) 实际控制人通过 BVI 公司控制四环医药的合理性及必要性

截至本问询函回复出具之日，实际控制人 CHE FENGSHENG（车冯升）、GUO WEICHENG（郭维城）、ZHANG JIONGLONG（张炯龙）及孟宪慧直接或通过其下属全资持有的持股主体 Network Victory Limited（以下简称“Network Victory”）、Proper Process International Limited（以下简称“Proper Process”）、Successmax Global Holdings Limited（以下简称“Successmax Global”）、Victory Faith International Limited（以下简称“Victory Faith”）、Mingyao Capital Limited（以下简称“Mingyao Capital”，与 Network Victory、Proper Process、Successmax Global、Victory Faith 合称“BVI 公司”）及 Sihuan Management 合计持有四环医药 55.0174% 股份。

四环医药于 2006 年 4 月 26 日在百慕大注册成立，并于 2010 年 10 月 28 日

在香港联交所上市。上述持股主体中，除 Sihuan Management 系实际控制人早期为实施四环医药员工激励计划于 2010 年在英属维尔京群岛而设立的员工持股平台之外，其他持股主体于 2011 年至 2017 年期间在英属维尔京群岛注册成立，系实际控制人综合考虑税务筹划、上市公司股份交易的便利性以及财富管理的灵活性而设立的持股平台，该等架构符合商业惯例，具有其合理性及必要性，且该等架构已向香港联交所披露并纳入香港联交所监管。

(2) 四环医药通过多层持股架构控制发行人的合理性及必要性

截至本问询函回复出具之日，四环医药通过全资持有耀忠国际、开曼轩竹及香港轩竹股权进而控制发行人 62.3892% 股份的表决权。

香港轩竹于 2018 年 7 月 31 日在中国香港注册成立，开曼轩竹于 2018 年 7 月 3 日在开曼群岛注册成立，耀忠国际于 2007 年 10 月 5 日在中国香港注册成立，发行人于 2018 年 9 月 5 日成立，系四环医药通过耀忠国际、开曼轩竹、香港轩竹投资控股的外商投资企业。上述多层股权架构中：(1) 四环医药持有耀忠国际 100% 股权的持股架构系四环医药根据实际经营管理情况，并参考了市场较为普遍的境外上市公司架构，基于早期境外上市安排所形成。四环医药于 2006 年成立，系集团整体的决策平台；耀忠国际于 2007 年成立，系四环医药投资业务开展及投资项目的主要平台。该等控制架构长期保持稳定且符合四环医药的经营管理模式，具备其合理性及必要性，四环医药的生产经营在此持股架构项下正常运行已超过十年；(2) 耀忠国际持有开曼轩竹及香港轩竹 100% 股权进而控制发行人的持股架构，系因四环医药历史上曾筹划以香港轩竹作为创新药板块的上市主体在境外上市，在综合考虑境外不同司法辖区的营商及监管环境并参考了市场较为普遍的境外上市公司架构后，通过耀忠国际进一步搭建了惯常的境外多层架构（即开曼—香港—境内企业），该等架构符合商业惯例，具备其合理性及必要性。

经检索公开市场案例，发行人控制权条线持股架构符合行业惯例，具体情况如下：

公司名称	上市类型	实际控制人持股架构情况
三生国健 (688336.SH)	港股分拆上市	实际控制人 LUO JING 通过 (1) 港股上市公司三生制药 (股份代码: 01530) 及其下属 BVI 公司 (集思有限、泽威公司)、香港公司 (香港三生、富健药业、Grand Path) 及

公司名称	上市类型	实际控制人持股架构情况
		境内公司（沈阳三生、上海翊燊、兴生药业、辽宁三生、浦东田羽）；以及（2）BVI公司达佳国际及其下属香港公司香港达佳合计控制三生国健94.49%股份。
金山办公 (688111.SH)	港股分拆上市	实际控制人雷军通过（1）港股上市公司金山软件（股份代码：03888）及其下属开曼公司WPS开曼、香港公司WPS香港；（2）香港公司顺为互联网；以及（3）境内主体奇文二维、奇文四维、奇文五维、奇闻七维合计持有金山办公11.99%股份，并通过相关表决权安排控制金山办公。
威高骨科 (688161.SH)	港股分拆上市	实际控制人陈学利通过境内公司威高国际医疗控股及其下属境内公司威高集团、港股上市公司威高股份（股份代码：01066）、香港公司威高国际以及境内主体威高启明、威海弘阳瑞合计控制威高骨科90.17%股份。
威胜信息 (688100.SH)	港股分拆上市	实际控制人吉为、吉喆分别直接持有威胜信息6.00%及3.00%股份；吉为通过BVI公司星宝投资及其下属港股上市公司威胜控股（股份代码：03393）、香港公司威佳创建及境内公司威胜集团合计控制发行人71.00%的股份。
晶科能源 (688223.SH)	美股分拆上市	实际控制人李仙德、陈康平及李仙华分别通过BVI公司Cypress Hope Limited、Charming Grade Limited及Talent Galaxy Limited及其下属BVI公司Brilliant Win Holdings Limited、Yale Pride Limited及Peaky Investments Limited持有美股上市公司晶科能源控股（股份代码：JKS）8.69%、6.29%及3.18%股份，并通过晶科能源控股及其下属香港公司晶科能源投资控制晶科能源。

综上所述，实际控制人通过境外多层持股架构持有发行人股权符合行业惯例，具有其合理性及必要性。

2、实际控制人通过多层股权架构持有发行人股权对实际控制人、控股股东股权清晰、控制权稳定的影响或潜在影响，是否存在构成本次发行上市条件障碍的情况

（1）对实际控制人、控股股东股权清晰的影响或潜在影响

发行人控股股东设置境外架构不存在委托持股、信托持股情形，亦不存在影响发行人控股权的约定，发行人控股股东和受控股股东、实际控制人支配的股东所持发行人的股份权属清晰。

发行人控股股东、实际控制人已出具《关于股份权属清晰的承诺》，承诺如下：“本企业/本人直接或间接持有的发行人股份权属清晰，不存在委托持股、信托持股、表决权委托、股权代持等情形，不存在被质押、冻结或其它权利受限的情况，不存在权属争议、纠纷及潜在争议、纠纷，不存在影响和潜在影响发行人股权结构的事项或特殊安排。本企业及通过本企业间接持有发行人股

份的主体不属于契约性基金、信托计划、资产管理计划等三类股东企业。若本企业/本人违反上述承诺，致使投资者在证券发行和交易中遭受损失的，将依法赔偿投资者损失。”

因此，实际控制人通过多层股权架构持有发行人股权对实际控制人、控股股东股权清晰不存在影响或潜在影响。

(2) 对实际控制人、控股股东控制权稳定的影响或潜在影响

1) 实际控制人对四环医药的控制权稳定

根据境外律师就 BVI 公司出具的境外法律意见书、四环医药提供相关资料及实际控制人出具的书面确认，实际控制人均能实际控制 BVI 公司，进而控制四环医药，具体情况如下：

BVI公司名称	控制方式
Proper Process	Network Victory 及 Proper Process 目前的股东和唯一董事均为 CHE FENGSHENG（车冯升），该等公司的股东权力均由 CHE FENGSHENG（车冯升）独自享有。该等公司的业务和事务由董事管理或在其指导或监督下进行管理，董事拥有管理、指导和监督该公司业务和事务所需的一切权力。作为该等公司的唯一董事，CHE FENGSHENG（车冯升）拥有管理、指导和监督该等公司业务和事务的唯一权力。因此，CHE FENGSHENG（车冯升）作为 Proper Process 及 Network Victory 股东和唯一董事，能够实际控制该等持股主体，并控制该持股主体直接持有的四环医药股份。
Network Victory	
Successmax Global	Successmax Global 目前的股东和唯一董事均为 GUO WEICHENG（郭维城），该公司的股东权力均由 GUO WEICHENG（郭维城）独自享有。该公司的业务和事务由董事管理或在其指导或监督下进行管理，董事拥有管理、指导和监督该公司业务和事务所需的一切权力。作为该公司的唯一董事，GUO WEICHENG（郭维城）拥有管理、指导和监督该公司业务和事务的唯一权力。因此，GUO WEICHENG（郭维城）作为 Successmax Global 股东和唯一董事，能够实际控制该持股主体，并控制该持股主体直接持有的四环医药股份。
Mingyao Capital	Mingyao Capital 目前的股东和唯一董事均为 ZHANG JIONGLONG（张炯龙），该公司的股东权力均由 ZHANG JIONGLONG（张炯龙）独自享有。该公司的业务和事务由董事管理或在其指导或监督下进行管理，董事拥有管理、指导和监督该公司业务和事务所需的一切权力。作为该公司的唯一董事，ZHANG JIONGLONG（张炯龙）拥有管理、指导和监督该公司业务和事务的唯一权力。因此，ZHANG JIONGLONG（张炯龙）作为 Mingyao Capital 股东和唯一董事，能够实际控制该持股主体，并控制该持股主体直接持有的四环医药股份。
Victory Faith	Victory Faith 目前的股东和唯一董事均为孟宪慧，该公司的股东权力均由孟宪慧独自享有。该公司的业务和事务由董事管理或在其指导或监督下进行管理，董事拥有管理、指导和监督该公司业务和事务所需的一切权力。作为该公司的唯一董事，孟宪慧拥有管理、指导和监督该公司业务和事务的唯一权力。因此，孟宪慧作为 Victory Faith 股东和唯

BVI公司名称	控制方式
	一董事，能够实际控制该持股主体，并控制该持股主体直接持有的四环医药股份。

2018年7月17日，CHE FENGSHENG（车冯升）、GUO WEICHENG（郭维城）、ZHANG JIONGLONG（张炯龙）、孟宪慧及其各自下属控制持股主体共同签署《一致行动协议》；因持股结构调整，2022年5月25日，实际控制人及其各自下属控制的持股主体共同重新签署《一致行动协议》，协议约定如下：

该协议适用于各订约方于该协议签署日前及该协议签署日后直接及间接持有或控制的全部四环医药股份（以下简称“适用股权”）。在该协议有效期内，如四环医药召开股东大会就任何事项进行表决，各订约方均应当就所持有的适用股权，一致行使股东表决权。各订约方应当通过协商，达成一致的投票意向。如各订约方未能达成一致投票意向的，则各订约方应当在不晚于股东大会召开时间24小时前，将其投票意向书面通知其他订约方。各订约方承诺，将以最多适用股权支持的投票意向，作为所有订约方的一致投票意向，并按此统一行使股东表决权。如各订约方未能以最多适用股权以大比数达成一致投票意向，CHE FENGSHENG（车冯升）将有决定性一票。各订约方承诺 CHE FENGSHENG（车冯升）决定性一票的投票意向将作为所有订约方的一致投票意向，并按此统一行使股东表决权。该协议在各订约方直接或间接持有或控制任何四环医药股份期间持续有效。

因此，截至本问询函回复出具之日，CHE FENGSHENG（车冯升）、GUO WEICHENG（郭维城）、ZHANG JIONGLONG（张炯龙）及孟宪慧根据上述《一致行动协议》安排共同控制四环医药55.0174%的表决权。

最近两年内，四环医药实际控制人均为 CHE FENGSHENG（车冯升）、GUO WEICHENG（郭维城）、ZHANG JIONGLONG（张炯龙）及孟宪慧，其在四环医药合计持股比例及受《一致行动协议》约束的比例均不低于50%，实际控制人在四环医药股东大会审议相关事项时，均按照《一致行动协议》约定机制进行表决，保持了一致意见及一致行动。

2）四环医药对轩竹生物的控制权稳定

如本问题回复“（一）直接与间接控股股东的历史沿革、基本信息、主营业

务及公司治理情况”部分所述，四环医药作为唯一股东，通过全资持有耀忠国际、开曼轩竹及香港轩竹股权的方式独自享有股东权力并作出股东决议，并通过委派其执行董事兼公司秘书陈燕玲担任董事的方式，对耀忠国际、开曼轩竹及香港轩竹的业务及事务开展全面和统一管理，并由此实际控制该等持股主体。

根据发行人历次《公司章程》及历次股东（大）会会议、董事会、监事会文件，最近两年内，四环医药通过全资持有耀忠国际、开曼轩竹及香港轩竹股权进而控制发行人（含其前身轩竹生物有限）的表决权比例始终在 60%以上，能够对发行人股东（大）会的决策产生决定性影响，能够有效决定董事、监事的选举和更换，并对发行人经营管理的实际运作产生重大或决定性影响。

因此，实际控制人通过多层股权架构持有发行人股权对实际控制人、控股股东控制权稳定不存在影响或潜在影响。

3) 实际控制人为维护发行人控制权稳定采取的相关措施

截至本问询函回复出具之日，为维护对发行人控制权的稳定性，实际控制人已采取如下措施：

①拆除信托持股架构

报告期内，发行人控股股东境外架构中曾存在实际控制人通过家族信托持股的情况，为维护对发行人控制权的稳定性，截至 2022 年 7 月 12 日，该等信托持股架构已完成拆除，具体详见本问题回复“（三）发行人控制权条线相关信托协议拆除过程主要具体情况，相关实际控制人在信托架构拆除过程中，是否存在需承担的违约责任及其他潜在的协议义务；若存在以上情况，相关情况是否会影响发行人实际控制人稳定性”相关内容。

②共同签署一致行动协议

如本问题回复“（二）实际控制人通过多层股权架构持有发行人股权的合理性及必要性，进一步说明……”之“2、实际控制人通过多层股权架构持有发行人股权对实际控制人、控股股东股权清晰、控制权稳定的影响或潜在影响，是否存在构成本次发行上市条件障碍的情况”之“（2）对实际控制人、控股股东控制权稳定的影响或潜在影响”部分所述，实际控制人通过签署《一致行动协议》的方式维护对发行人的控制，并在《一致行动协议》中明确发生意见分歧或纠

纷时的解决机制，该协议在各订约方直接或间接持有或控制任何四环医药股份期间持续有效。

③出具关于股份锁定、持股意向及减持意向的承诺

实际控制人已出具关于股份锁定、持股意向及减持意向的承诺，具体详见招股说明书“第十节 投资者保护”之“六、发行人、股东、实际控制人、发行人的董事、监事、高级管理人员、核心技术人员以及本次发行的保荐人及证券服务机构等作出的重要承诺”的相关内容。

④通过公司治理安排对发行人日常经营管理及重大决策事项产生影响

如本问题回复“(二) 实际控制人通过多层股权架构持有发行人股权的合理性及必要性，进一步说明……”之“2、实际控制人通过多层股权架构持有发行人股权对实际控制人、控股股东股权清晰、控制权稳定的影响或潜在影响，是否存在构成本次发行上市条件障碍的情况”之“(2) 对实际控制人、控股股东控制权稳定的影响或潜在影响”部分所述，实际控制人能够通过公司治理安排有效控制发行人的控股股东香港轩竹，能够通过香港轩竹对发行人股东（大）会的决策产生决定性影响，能够有效决定董事、监事的选举和更换，并对发行人经营管理的实际运作产生重大或决定性影响。

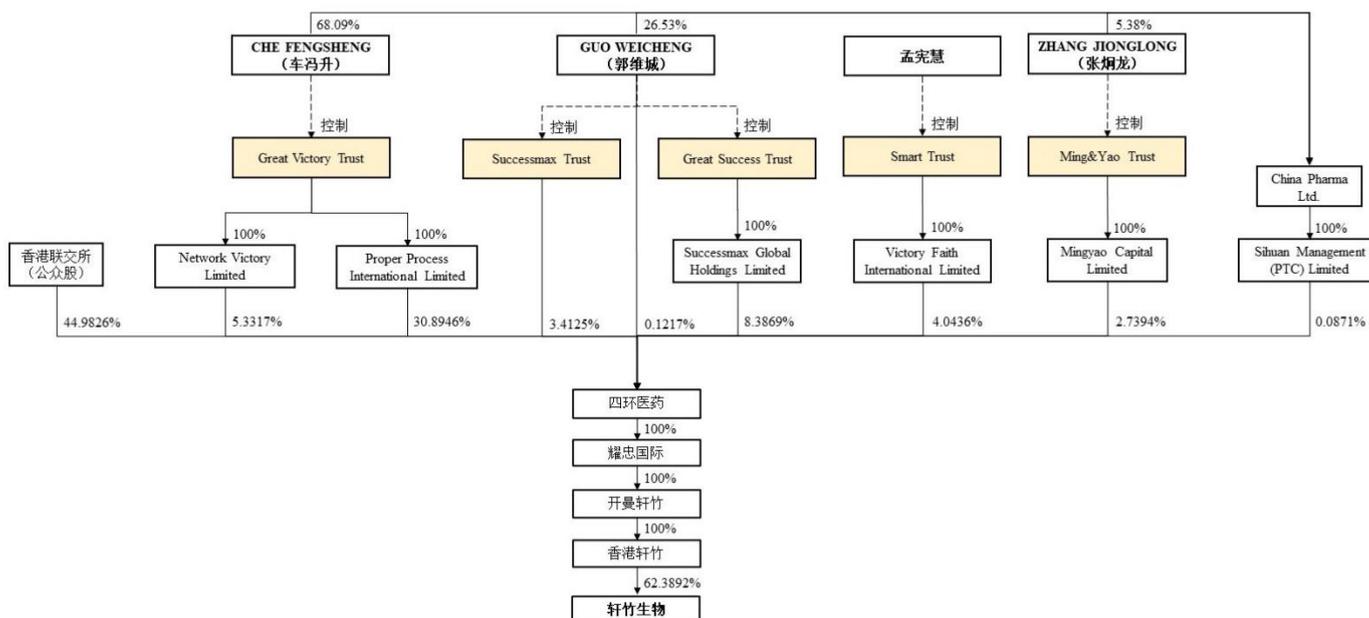
综上所述，实际控制人通过多层股权架构对实际控制人、控股股东股权清晰、控制权稳定不存在影响或潜在影响，实际控制人为维护发行人控制权稳定已采取相关有效措施，不存在构成本次发行上市条件障碍的情况。

(三) 发行人控制权条线相关信托协议拆除过程主要具体情况，相关实际控制人在信托架构拆除过程中，是否存在需承担的违约责任及其他潜在的协议义务；若存在以上情况，相关情况是否会影响发行人实际控制人稳定性

1、发行人控制权条线相关信托协议拆除过程主要具体情况

报告期内，发行人控股股东境外架构中曾存在实际控制人通过家族信托持股的情况，截至2022年7月12日，该等信托持股架构已完成拆除。

信托持股架构拆除前，发行人控制权条线的持股架构的具体情况如下：



如上图所示，信托持股架构拆除前，实际控制人通过家族信托持股的具体情况如下：

(1) CHE FENGSHENG（车冯升）通过家族信托 Great Victory Trust 控制 Proper Process 及 Network Victory 100% 股权，其中 Proper Process 直接持有四环医药 30.8946% 股份，Network Victory 直接持有四环医药 5.3317% 股份；

(2) GUO WEICHENG（郭维城）通过家族信托 Great Success Trust 控制 Successmax Global 100% 股权，Successmax Global 直接持有四环医药 8.3869% 股份；通过家族信托 Successmax Trust 控制四环医药 3.4125% 股份；

(3) ZHANG JIONGLONG（张炯龙）通过家族信托 Ming & Yao Trust 控制 Mingyao Capital 100% 股权，Mingyao Capital 直接持有四环医药 2.7394% 股份；

(4) 孟宪慧通过家族信托 Smart Trust 控制 Victory Faith 100% 股权，Victory Faith 直接持有四环医药 4.0436% 股份。

信托持股架构拆除前，实际控制人合计持有四环医药 55.0174% 股份，其中 54.8087% 股份系通过家族信托持有。四环医药通过其下属全资子公司耀忠国际、开曼轩竹及香港轩竹持有发行人 62.3892% 的股份。

发行人控制权条线相关信托协议拆除过程主要具体情况如下：

(1) Great Victory Trust 信托拆除

2022年6月15日，CHE FENGSHENG（车冯升）基于 Great Victory Trust 信托契约下赋予其的单方面撤销信托的权力，向该信托的受托人 UBS TC（Jersey）Ltd 发出指示，并签署了撤销书（Letter of Revocation）。在该撤销书（Letter of Revocation）中，CHE FENGSHENG（车冯升）指示受托人：1）撤销 Great Victory Trust；2）将 CHE FENGSHENG（车冯升）控制的该信托项下的两家 BVI 公司 Proper Process 及 Network Victory 的股份返回至 CHE FENGSHENG（车冯升）本人名下；3）指示 Proper Process 及 Network Victory 原董事辞职，并任命 CHE FENGSHENG（车冯升）为该等公司的唯一董事。

2022年6月15日，CHE FENGSHENG（车冯升）签署了同意担任 Proper Process 及 Network Victory 唯一董事的同意函。

2022年7月12日，Proper Process 及 Network Victory 原董事分别签署了辞职函。

2022年7月12日，CHE FENGSHENG（车冯升）与受托人项下名义持有人 UBS Nominees Limited 签署了股份转让协议（Transfer of Shares），同意 UBS Nominees Limited 将其持有的 Proper Process 及 Network Victory 股份全部返回给 CHE FENGSHENG（车冯升）本人。

2022年7月12日，Proper Process 及 Network Victory 董事会分别作出决议，同意将 Proper Process、Network Victory 全部股份返回给 CHE FENGSHENG（车冯升）；同意该等公司原董事辞职并任命 CHE FENGSHENG（车冯升）为董事。

2022年7月14日及2022年7月15日，Proper Process 与 Network Victory 的注册代理分别出具了在职证明（Certificate of Incumbency）。根据该证明，该等公司目前的股东和唯一董事均为 CHE FENGSHENG（车冯升），且该等公司处于良好运作状态。

2022年7月15日，受托人 UBS TC（Jersey）Ltd 出具确认函，确认 Great Victory Trust 于2022年7月12日正式撤销完成。

综上所述，Great Victory Trust 已于2022年7月12日正式完成撤销，Proper Process 及 Network Victory 的全部股份均已转由 CHE FENGSHENG（车冯升）个人直接持有，且 CHE FENGSHENG（车冯升）担任该等公司的唯一董事。

(2) Successmax Trust 转让其持有的四环医药股份、Great Success Trust 信托拆除

1) Successmax Trust 转让其持有的四环医药股份

GUO WEICHENG (郭维城) 家族信托 Successmax Trust 股份转让过程如下:

2022年7月8日, GUO WEICHENG (郭维城) 基于 Successmax Trust 信托契约下赋予其的投资指示权力, 向信托的受托人 UBS Trustees (Bahamas) Ltd. 发出指示, 并签署了请求书 (Letter of Request)。在该请求书 (Letter of Request) 中, GUO WEICHENG (郭维城) 指示受托人将其通过 UBS AG 持有的全部四环医药股份 (318,386,000 股) 向 Great Success Trust 项下 BVI 公司 Successmax Global 进行划转。

同日, Successmax Trust 受托人 UBS Trustees (Bahamas) Ltd. 根据前述指示, 指示 UBS AG 将前述股份划转至 Successmax Global 的账户。

2022年7月11日, UBS AG 发出信函确认收到指示并于当日完成前述划转。

2022年9月2日, 受托人 UBS Trustees (Bahamas) Ltd. 出具确认函, 确认已将 Successmax Trust 项下全部四环医药股份 (318,386,000 股) 划转至 Successmax Global。

前述划转完成后, Successmax Trust 不再持有任何四环医药股份, 相关四环医药股份均由 Successmax Global 持有。

2) Great Success Trust 信托拆除

GUO WEICHENG (郭维城) 家族信托 Great Success Trust 的拆除过程如下:

2022年7月1日, GUO WEICHENG (郭维城) 基于 Great Success Trust 信托契约下赋予其的单方面撤销信托的权力, 向信托的受托人 UBS TC (Jersey) Ltd 发出指示, 并签署了撤销书 (Letter of Revocation)。在该撤销书 (Letter of Revocation) 中, GUO WEICHENG (郭维城) 指示受托人: 1) 撤销 Great Success Trust; 2) 将 GUO WEICHENG (郭维城) 控制的该信托下项下的 BVI 公司 Successmax Global 的股份返回至 GUO WEICHENG (郭维城) 本人名下; 3) 指示 Successmax Global 原董事辞职, 并任命 GUO WEICHENG (郭维城)

为该公司的唯一董事。

2022年7月1日，GUO WEICHENG（郭维城）签署了同意担任 Successmax Global 唯一董事的同意函。

2022年7月12日，Successmax Global 原董事签署了辞职函。

2022年7月12日，GUO WEICHENG（郭维城）与受托人项下名义持有人 UBS Nominees Limited 签署了股份转让协议（Transfer of Shares），同意 UBS Nominees Limited 将其持有的 Successmax Global 股份全部返回给 GUO WEICHENG（郭维城）本人。

2022年7月12日，Successmax Global 董事会作出决议，同意将 Successmax Global 全部股份返回给 GUO WEICHENG（郭维城）；同意原董事辞职并任命 GUO WEICHENG（郭维城）为董事。

2022年7月13日，Successmax Global 的注册代理出具了在职证明（Certificate of Incumbency）。根据该证明，该公司目前的股东和唯一董事均为 GUO WEICHENG（郭维城），且该公司处于良好运作状态。

2022年7月15日，受托人 UBS TC（Jersey）Ltd 出具确认函，确认 Great Success Trust 于 2022年7月12日正式撤销完成。

综上所述，Successmax Trust 持有的全部四环医药股份已于 2022年7月11日划转完成并由 Great Success Trust 项下的 BVI 公司 Successmax Global 持有；而 Great Success Trust 已于 2022年7月12日正式完成撤销，Successmax Global 的全部股份均已转由 GUO WEICHENG（郭维城）个人直接持有，且 GUO WEICHENG（郭维城）担任该公司的唯一董事。

（3）Ming & Yao Trust 信托拆除

ZHANG JIONGLONG（张炯龙）家族信托 Ming & Yao Trust 的拆除过程如下：

2022年6月10日，ZHANG JIONGLONG（张炯龙）基于 Ming & Yao Trust 信托契约下赋予其的单方面撤销信托的权力，向该信托的受托人 UBS Trustees（Cayman）Ltd. 发出指示，并签署了撤销书（Letter of Revocation）。在该撤销

书 (Letter of Revocation) 中, ZHANG JIONGLONG (张炯龙) 指示受托人: 1) 撤销 Ming & Yao Trust; 2) 将 ZHANG JIONGLONG (张炯龙) 控制的该信托项下 BVI 公司 Mingyao Capital 股份返回至 ZHANG JIONGLONG (张炯龙) 本人名下; 3) 指示 Mingyao Capital 原董事辞职, 并任命 ZHANG JIONGLONG (张炯龙) 为该公司的唯一董事。

2022 年 6 月 10 日, ZHANG JIONGLONG (张炯龙) 签署了同意担任 Mingyao Capital 唯一董事的同意函。

2022 年 7 月 12 日, Mingyao Capital 原董事签署了辞职函。

2022 年 7 月 12 日, ZHANG JIONGLONG (张炯龙) 与受托人项下名义持有人 UBS Nominees Limited 签署了转让协议 (Transfer), 同意 UBS Nominees Limited 将其持有的 Mingyao Capital 股份全部返回给 ZHANG JIONGLONG (张炯龙) 本人。

2022 年 7 月 12 日, Mingyao Capital 董事会作出决议, 同意将 Mingyao Capital 全部股份返回给 ZHANG JIONGLONG (张炯龙); 同意原董事辞职并任命 ZHANG JIONGLONG (张炯龙) 为董事。

2022 年 7 月 13 日, Mingyao Capital 的注册代理出具了在职证明 (Certificate of Incumbency)。根据该证明, 该公司目前的股东和唯一董事均为 ZHANG JIONGLONG (张炯龙), 且该公司处于良好运作状态。

2022 年 7 月 15 日, 受托人 UBS Trustees (Cayman) Ltd. 出具确认函, 确认 Ming & Yao Trust 于 2022 年 7 月 12 日正式撤销完成。

综上所述, Ming & Yao Trust 已于 2022 年 7 月 12 日正式完成撤销, Mingyao Capital 的全部股份均已转由 ZHANG JIONGLONG (张炯龙) 个人直接持有, 且 ZHANG JIONGLONG (张炯龙) 担任该公司的唯一董事。

(4) Smart Trust 信托拆除

孟宪慧家族信托 Smart Trust 的拆除过程如下:

2022 年 7 月 8 日, 孟宪慧基于 Smart Trust 信托契约下赋予其的单方面撤销信托的权力, 向该信托的受托人 UBS TC (Jersey) Ltd 发出指示, 并签署了撤

销书（Letter of Revocation）。在该撤销书（Letter of Revocation）中，孟宪慧指示受托人：1）撤销 Smart Trust；2）将孟宪慧控制的该信托项下 BVI 公司 Victory Faith 的股份返回至孟宪慧本人名下；3）指示 Victory Faith 原董事辞职，并任命孟宪慧为该公司的唯一董事。

2022 年 7 月 8 日，孟宪慧签署了同意担任 Victory Faith 唯一董事的同意函。

2022 年 7 月 12 日，Victory Faith 原董事签署了辞职函。

2022 年 7 月 12 日，孟宪慧与受托人项下名义持有人 UBS Nominees Limited 签署了股份转让协议（Transfer of Shares），同意 UBS Nominees Limited 将其持有的 Victory Faith 股份全部返回给孟宪慧本人。

2022 年 7 月 12 日，Victory Faith 董事会作出决议，同意将 Victory Faith 全部股份返回给孟宪慧；同意原董事辞职并任命孟宪慧为董事。

2022 年 7 月 14 日，Victory Faith 的注册代理出具了在职证明（Certificate of Incumbency）。根据该证明，该公司目前的股东和唯一董事均为孟宪慧，且该公司处于良好运作状态。

2022 年 7 月 15 日，受托人 UBS TC（Jersey）Ltd 出具确认函，确认 Smart Trust 于 2022 年 7 月 12 日正式撤销完成。

综上所述，Smart Trust 已于 2022 年 7 月 12 日正式完成撤销，Victory Faith 的全部股份均已转由孟宪慧个人直接持有，且孟宪慧担任该公司的唯一董事。

2、相关实际控制人在信托架构拆除过程中，是否存在需承担的违约责任及其他潜在的协议义务；若存在以上情况，相关情况是否会影响发行人实际控制人稳定性

本次信托持股架构拆除实质系实际控制人持有四环医药股权方式的转换。基于上文所述，其过程主要涉及：（1）实际控制人作为信托设立人基于信托契约相关约定对信托受托人发出撤销信托等资产处置指令；（2）实际控制人对信托项下 BVI 公司的股权持有方式进行变更；（3）BVI 公司股权、董事履行相应变更登记程序。本次信托持股架构拆除不涉及资金流转。截至 2022 年 7 月 12 日，实际控制人信托持股架构已完成拆除。

本次信托架构拆除过程中实际控制人系基于信托契约相关约定行使撤销等处置资产的权利，自信托撤销之日起，相关信托已合法、有效地终止或解除，信托财产完全归属于各实际控制人。本次信托持股架构拆除履行了必要的审批程序，拆除过程合法、合规、有效，且不存在任何诉讼、纠纷及争议。

因此，相关实际控制人在信托架构拆除过程中，不存在需承担的违约责任及其他潜在的协议义务。

此外，本次信托持股架构拆除前后，五家 BVI 持股主体 Proper Process、Network Victory、Successmax Global、Mingyao Capital 和 Victory Faith 均始终由实际控制人分别控制，本次信托持股架构的拆除不会影响实际控制人对 BVI 持股主体及其间接持有的四环医药及发行人股份的控制权稳定性。发行人的实际控制人拥有对发行人的控制权，且最近两年内未发生变更。

综上所述，相关实际控制人在信托架构拆除过程中，不存在需承担的违约责任及其他潜在的协议义务的情况，不存在影响发行人实际控制人稳定性的情形。

（四）境内税收合规性证明依据的充分性

因本次信托持股架构拆除系信托受托人分别将其受托持有的 BVI 公司股份转回给实际控制人，此安排形式上涉及间接转让境内企业股权，属于《关于非居民企业间接转让财产企业所得税若干问题的公告》（国家税务总局公告 2015 年第 7 号，以下简称“7 号公告”）项下的非居民企业间接转让中国居民企业股权。

1、本次信托持股架构拆除涉及境内税收相关规定

（1）国家税务总局“7 号公告”

国家税务总局于 2015 年 2 月 3 日发布《关于非居民企业间接转让财产企业所得税若干问题的公告》（国家税务总局公告 2015 年第 7 号），“7 号公告”对间接转让财产交易中一般反避税规则的适用范围、合理商业目的判定要素、安全港、信息报告、纳税义务、法律责任等方面作出了系统的规定。同时，“7 号公告”第三条明确了交易对象价值构成、功能风险、经济实质、交易的可替代性等合理商业目的的综合判断因素。

“7号公告”旨在规范非中国居民企业通过实施不具有合理商业目的的安排间接转让中国居民企业股权等财产以规避中国企业所得税纳税义务的行为。中国税务机关有权启动反避税规则，认定该等间接转让交易为直接转让中国境内应税财产交易。因此非居民企业间接转让财产事项是否涉及“7号公告”项下纳税义务取决于税务机关实质判断交易是否具有合理的商业目的并规避纳税义务。

(2) 国家税务总局对“7号公告”的解读

国家税务总局发布了“关于《国家税务总局关于非居民企业间接转让财产企业所得税若干问题的公告》的解读”，对“7号公告”主要问题进行解读，以便于理解和执行，部分重要内容如下：

问题	具体解读内容
如何判断间接转让中国应税财产交易及安排是否具有合理商业目的？	答：《公告》第三条列举了判断合理商业目的的相关因素。在实际税收征管处理中，要基于具体交易（含未列明的其他相关因素），按照“实质重于形式”的原则，对交易整体安排和所有要素进行综合分析判断，不应依据单一因素或者部分因素予以认定。……
间接转让中国应税财产交易发生后，纳税人在报告信息和提供资料方面有何义务？	答：《公告》未对间接转让中国应税财产交易设定强制性的报告义务。第九条规定，间接转让中国应税财产的交易双方和被间接转让股权的中国居民企业可以（非强制）向主管税务机关报告该转让事项，并提交相关资料。这与698号文相比有较大的改变，一是由强制报告义务变为交易相关方自主选择是否报告信息；二是提交的资料相对简单，属于交易必备资料，无需额外准备，为报告主体提供便利；三是可报告的主体扩展为间接转让中国应税财产的交易双方及被间接转让股权的中国居民企业，利于交易相关方选择合适的报告主体和途径。……
间接转让涉及两项以上中国应税财产，按公告规定应予征税，涉及两个以上主管税务机关的，应如何处理？	答：《国家税务总局关于非居民企业所得税管理若干问题的公告》（国家税务总局公告2011年24号）第六条第五款规定，对间接转让涉及两个以上且不在同一省（市）中国居民企业股权的，可选择向其中一个居民企业所在地的主管税务机关报送资料，由该主管税务机关与其他省（市）税务机关协商是否征税并报总局，经确定征税的，境外投资方应分别到中国居民企业所在地主管税务机关缴纳税款。该规定允许转让方选择向一地税务机关报送资料，避免多地重复报告负担。但由于《公告》第九条已将信息报告义务明确为非强制性提交资料，交易相关方可以自行选择向一地或多地税务机关提

问题	具体解读内容
	交资料。对于按《公告》规定应该缴纳的企业所得税涉及多个主管税务机关的情形，《公告》第十二条明确了属地管辖的原则，并规定了所涉主管税务机关协调配合的责任。

(3) 国家税务总局“68号文”

《非居民企业间接转让财产企业所得税工作规程（试行）》（总发〔2015〕68号，以下简称“68号文”）是为了贯彻执行“7号公告”，明确各级税务机关在工作中的相应职责和操作流程，完善内控机制。其中第八条规定，“股权转让方通过直接转让同一境外企业股权导致间接转让两项以上中国应税财产，涉及两个以上主管税务机关的，间接转让中国应税财产的交易双方或者被间接转让股权的中国居民企业选择向其中一个主管税务机关提交《公告》第九条规定的相关资料……”。

2、本次信托架构拆除具有合理商业目的的分析

根据“7号公告”第三条的规定，判断合理商业目的，应整体考虑与间接转让中国应税财产交易相关的所有安排，结合实际情况综合分析相关因素。根据税务顾问出具的《关于四环医药重组涉及国家税务总局公告[2015]第7号文件（“7号公告”）所规定的间接转让中国境内企业股权的中国税务影响分析之备忘录》，结合“7号公告”第三条的规定，对本次信托架构拆除是否存在被认定为不具有合理商业目的的安排进行逐条分析对比如下：

序号	“7号公告”关于认定合理商业目的的规定	本次信托拆除的具体情况
1	（一）境外企业股权主要价值是否直接或间接来自于中国应税财产；	四环医药作为香港上市公司，主要生产经营活动发生在中国境内，其价值来自于境内生产经营及海外控股融资平台。
2	（二）境外企业资产是否主要由直接或间接在中国境内的投资构成，或其取得的收入是否主要直接或间接来源于中国境内；	四环医药的主要生产经营发生在中国境内，其资产及经营收入主要来源于中国境内。
3	（三）境外企业及直接或间接持有中国应税财产的下属企业实际履行的功能和承担的风险是否能够证实企业架构具有经济实质；	四环医药和境外子公司均具有充分商业实质，实际履行了投融资和业务管理职能，包括海外融资及资金筹集，提供不同融资渠道，并承担了相应的风险。多次为四环医药于海外融资并提供充足的资本营运资金。
4	（四）境外企业股东、业务模式及相关组织架构的存续时间；	四环医药集团成立于2001年，于2010年10月以四环医药为上市主体，在香港联合交易所主板上市。四环医药集

序号	“7号公告”关于认定合理商业目的的规定	本次信托拆除的具体情况
		团海外上市架构的搭建已超过 10 年的时间，不存在滥用组织形式安排实现规避中国企业所得税的动机。设立四环医药的股权架构纯粹是商业上的考虑决定，其作为整个集团的控股平台和投融资平台，具有合理且充分的商业目的。
5	(五) 间接转让中国应税财产交易在境外应缴纳所得税情况；	本次信托架构拆除交易无需在境外缴纳所得税。
6	(六) 股权转让方间接投资、间接转让中国应税财产交易与直接投资、直接转让中国应税财产交易的可替代性；	本次交易是为了轩竹生物进一步强化控制权条线的股权清晰稳定，日后能顺利于境内上市，具体实施步骤由实际控制人拆除在四环医药集团层面的信托持股架构，无法用直接转让每一家中国居民企业股权的交易所代替。
7	(七) 间接转让中国应税财产所得在中国可适用的税收协定或安排情况；	不涉及
8	(八) 其他相关因素。	不涉及

同时，四环医药作为香港上市公司，其承担了投资控股、公司治理和信息披露、财务控制及融资、管理控制下属公司营运等职能，其实际履行的功能及承担的风险足以证明其具有经济实质，此外，四环医药按照《内地和香港特别行政区关于对所得避免双重征税和防止偷漏税的安排》的规定成功向香港税务局申请并获取 2018 和 2021 年度的香港特别行政区居民身份证明书，证明了四环医药的香港居民身份及具有充分的商业实质。因此，本次交易不属于“7号公告”第四条“直接认定不具有合理商业目的”的情形。

综上，四环医药和境外控股架构的成立和存续具有充足的合理商业目的和充分的商业实质，而本次信托架构拆除安排也是出于充分合理的商业考虑而做出的。具体理由包括：（1）四环医药境外架构的设立超过十年，设立架构之初的考虑是为了实现在香港联合交易所主板上市及更好的投资控股项目公司。架构的设立远早于中国新的企业所得税法和一般反避税的相关法律规定，明显不是为了规避中国企业所得税而设立的组织架构；（2）四环医药境外控股公司有独立的董事会和完善的运营管理团队，承担投资项目的评估及选择、确定项目发展方向，以及投资项目的日常运营的管理控制等职能。除了中国项目的投资外，控股公司亦有海外项目的投资。四环医药境外控股公司承担了一个典型控股公司的所有职能，具有充分的商业实质；（3）本次交易是为了轩竹生物控制

权条线股权清晰稳定，以满足境内上市监管要求而进行的，不可以用直接转让中国境内公司来替代；（4）本次交易前后，实际控制人对轩竹生物的控制权未发生变化；（5）本次交易后可能再次发生的间接转让交易相比在未发生本次交易情况下的相同或类似交易，其中国所得税负担不会减少。

3、发行人境内税收合规性证明依据的充分性

就本次信托持股架构拆除事项，发行人取得了如下境内税收合规性依据：

（1）聘请税务顾问并出具了《关于四环医药重组涉及国家税务总局公告[2015]第7号文件（“7号公告”）所规定的间接转让中国境内企业股权的中国税务影响分析之备忘录》。该备忘录认为“7号公告”第一条不应适用于本次信托持股架构拆除涉及的间接转让中国境内企业股权的行为，本次交易具有商业合理性，交易前后的实际控制人没有发生变化，交易亦纯粹是应商业上的考量进行的，并非为了规避中国企业所得税的义务而进行的交易。

（2）将本次信托拆除事项主动向税务机关披露并取得材料接收回执。四环医药已向主管税务机关提交了《根据国家税务局公告[2015]第7号文件（“7号公告”）就间接转让中国境内企业股权涉及中国税务处理问题的说明函》及其他相关申报材料，并于2022年7月14日取得了主管税务机关的材料接收回执，因此，本次信托持股架构拆除已纳入主管税务机关监管。此外，经发行人及其股东与主管税务机关人员口头沟通，主管税务机关对于上述关于本次信托拆除不适用“7号公告”说明函无异议；2022年12月16日，主管税务机关向四环医药境内申报主体出具了《无欠税证明》和《涉税信息查询结果告知书》，证明前述申报主体不存在税费欠缴、未申报和尚未处理完毕的税收违法行为。

（3）取得发行人所在地税务主管机关出具的合规性证明文件并查询主管税务机关网站公开披露信息，发行人报告期内不存在因重大违法违规行为而被税务部门处以行政处罚的情形。

经检索部分涉及适用“7号公告”的IPO审核案例，如凯赛生物、依图科技、亚洲硅业、深信服、盟科药业、格力博等，其针对是否适用“7号公告”取得的境内税收合规性证明依据包括：专业税务顾问就相关交易是否涉及“7号公告”项下的纳税义务出具的分析报告、发行人主管税务机关出具的合规证

明、网络税务合规检索、部分案例当事方向主管税务机关主动报告并取得主管税务机关的受理文件等。

综合上述发行人境内税收合规性证明的取得情况，并比较类似审核案例，本次信托持股架构拆除取得的相关境内税收合规性证明依据具有充分性。

二、中介机构的核查

（一）核查程序

- 1、取得并查阅了发行人的股东名册；
- 2、登录国家企业信用信息公示系统、企查查等网站，查询发行人的持股架构情况；
- 3、取得并查阅了发行人对持股架构的书面说明；
- 4、取得并查阅了境外律师就直接与间接控股股东出具的境外法律意见书；
- 5、取得并查阅了发行人直接与间接控股股东对基本信息、持股架构、历史沿革、主营业务及公司治理情况出具的书面说明；
- 6、取得并查阅了发行人直接与间接控股股东的公司章程等基本资料；
- 7、登录香港联交所网站，查询四环医药的历史沿革、持股架构及控股股东等情况；
- 8、取得并查阅了四环医药对通过多层股权架构持有发行人股权合理性及必要性的书面说明；
- 9、取得并查阅了控股股东、实际控制人出具的《关于股份权属清晰的承诺》；
- 10、取得并查阅了实际控制人签署的《一致行动协议》；
- 11、取得并查阅了发行人历次《公司章程》及历次股东（大）会会议、董事会、监事会文件；
- 12、取得并查阅了实际控制人信托文件及信托撤销相关资料；
- 13、取得并查阅了境外律师就信托的存续及其资产处置或信托撤销出具的法律意见书；

- 14、取得并查阅了实际控制人控制的 BVI 公司的相关资料；
- 15、取得并查阅了境外律师就实际控制人控制的 BVI 公司出具的法律意见书；
- 16、取得并查阅了信托受托人及实际控制人就信托持股架构拆除出具的书面说明；
- 17、取得并查阅了境外及境内税务顾问就信托持股架构拆除的涉税情况出具的税务意见；
- 18、取得并查阅了四环医药就信托持股架构拆除向主管税务机关提交的申报材料以及主管税务机关出具的材料接收回执。取得了主管税务机关向四环医药申报主体出具的《无欠税证明》和《涉税信息查询结果告知书》；
- 19、取得并查阅了发行人出具的与主管税务机关人员沟通情况的说明；
- 20、取得并查阅了发行人所在地税务主管机关出具的合规性证明文件；
- 21、登录主管税务机关网站，查询发行人的税务合规及处罚情况；
- 22、查询了采用境外多层持股架构的分拆上市公司以及适用 7 号公告的相关公开市场案例。

（二）核查结论

经核查，保荐机构和发行人律师认为：

- 1、实际控制人通过多层股权架构持有发行人股权一方面系基于四环医药早期境外上市安排所形成，另一方面系为方便相对独立的业务板块的未来资本运作需求，该等架构符合商业惯例，具备其合理性及必要性，对实际控制人、控股股东股权清晰、控制权稳定不存在影响或潜在影响，不存在构成本次发行上市条件障碍的情况；
- 2、实际控制人在信托架构拆除过程中，不存在需承担的违约责任及其他潜在的协议义务，不存在影响发行人实际控制人稳定性的情形；
- 3、本次信托持股架构拆除取得的相关境内税收合规性证明依据具有充分性。

9.2 根据招股说明书和申报材料：1) 发行人系香港联交所上市公司四环医药下属控股子公司；2) 本次分拆上市过程中，四环医药以实际控制人书面批准的形式，而非召开股东大会批准的形式，决定实施有关发行人分拆、上市相关事宜；有关四环医药股东放弃保证配额事宜亦未经过股东大会表决；3) 最近一年发行人新增股东 15 名，除 2 个员工持股平台外，均为外部机构投资者；4) 2021 年 8 月，发行人注册资本由约 15 亿减少至 4 亿元，全体股东同比例减资。

请发行人说明：（1）对比联交所公告信息及财务数据与本次申报材料的差异情况及原因；（2）2021 年 8 月发行人注册资本减资原因及合理性；（3）就有关发行人分拆上市及股东放弃保证配额等事宜，未召开股东大会予以批准是否符合香港证监会及联交所监管要求，以上情况是否存在损害四环医药上市公司股东权益的问题，相关拆分上市程序是否存在争议或潜在纠纷；若存在法律合规风险，请一并按要求进行披露；（4）以表格形式列明最近一年新增股东的具体情况，包括但不限于股东名称、增资股数、增资价格、增资背景等；（5）最近一年新增股东及其最终持有人与发行人及其关联方之间是否存在关联关系或其他利益安排。

请保荐机构、发行人律师核查并发表明确意见。

回复：

一、发行人的说明

（一）对比联交所公告信息及财务数据与本次申报材料的差异情况及原因

经核对本次申报材料及四环医药的联交所公告信息，除因适用监管规则、披露时点及口径所导致的差异外，公司本次申报文件披露的信息与四环医药在香港联交所披露的相关信息内容不存在重大差异。主要差异情况及原因如下：

1、关联方披露范围差异

发行人本次申报文件披露的关联方与四环医药于 2021 年年报披露的附属公司范围存在一定差异。

根据发行人及四环医药出具的书面说明，该等差异的主要原因为：（1）发行人本次申报文件反映了发行人目前最新的关联方情况，与四环医药的 2021 年

报披露截止时间（2021年12月31日）存在差异，因披露基准日不同，故披露的范围存在一定差异；（2）四环医药作为香港上市公司，在香港联交所披露的关联方系按照《香港上市规则》等规则的相关规定进行认定及披露；发行人本次申报文件披露的关联方系根据《公司法》《企业会计准则第36号——关联方披露》《发行上市审核规则》《股票上市规则》等相关规定进行认定及披露，因两地上市规则和监管规则要求不同，故披露范围存在一定差异。

2、康明百奥业务收购披露情况差异

根据发行人申报文件披露，2021年4月，发行人与康明百奥实施业务重组，康明百奥将大分子药物相关业务及所涉及的资产、负债、人员劳动关系等转移至发行人子公司轩竹生物康明。本次重组完成后，康明百奥不再开展经营性相关业务。

根据四环医药于2021年1月26日的《收购北京康明百奥新药研发有限公司》公告披露，其已签署框架协议以收购康明百奥，收购完成后四环医药将成为康明百奥的拥有人。

根据发行人及四环医药出具的书面说明，上述差异主要系因披露时点差异导致。四环医药系根据截至披露时点的商业谈判情况及各方初步达成的商业意向进行披露。后续谈判过程中，考虑到康明百奥设立于2014年，注册成立时间较为久远，经评估对康明百奥主体整体开展尽调所需的时间及成本，发行人最终确定采取业务收购的方式与康明百奥进行业务重组。

3、Pre-IPO轮融资披露情况差异

根据发行人申报文件披露，2021年12月28日，轩竹生物全体股东召开股东大会并作出决议，同意增加阳光人寿等Pre-IPO轮投资人作为发行人新股东，认购公司3,980.899万股股份。其中，新股东江门倚锋以3,500万元认购公司228.225万股股份，新股东烟台伯元以1,000万元认购公司65.207万股股份。烟台伯元系江门倚锋的有限合伙人，持有江门倚锋500万元出资份额，出资比例为13.368984%。

根据四环医药于2022年1月3日的《须予披露交易——轩竹生物科技股份有限公司融资》公告披露，投资人江门倚锋认购的股数为293.432股，相比其

实际认购股数多 65.207 万股，该股数实际由烟台伯元最终认购。

根据发行人及四环医药出具的书面说明，上述差异主要系因披露口径差异导致，基于烟台伯元及江门倚锋的关联关系，四环医药将其认购情况进行了合并披露。

4、公司在研管线存在个别信息披露差异

具体请参见本问询函回复“6.关于其他管线”之“一、发行人的说明”之“（三）与港交所信息披露存在差异的原因及合理性”。

5、公司主营业务领域披露情况差异

发行人本次申报文件披露的主营业务领域与四环医药于 2020 年年报、2021 年年报、2022 年半年报披露的发行人主营业务领域存在一定差异，具体如下：

四环医药披露	发行人披露
<p>轩竹生物聚焦肿瘤药自主研发，是国内乳腺癌赛道布局最全面的公司之一，致力于打造国内在小分子、大分子领域同时具备全面创新药开发能力的聚焦于肿瘤药的生物医药领军企业。轩竹生物专注于肿瘤、代谢、消化等具有重大临床需求的治疗领域。聚焦大病种、大市场，同病种、多靶点布局，对重点赛道乳腺癌的主要靶点进行了全面布局。</p>	<p>公司是一家根植于中国、具有全球化视野的创新型制药企业，聚焦于消化、肿瘤及非酒精性脂肪性肝炎等重大疾病领域，致力于持续开发并商业化具有核心自主知识产权的 1 类新药，解决临床上未被满足的治疗需求。公司同时具备小分子化药和大分子生物药两大研发体系，双引擎推动公司创新发展，形成了国内少有的同时涵盖小分子化药、单克隆抗体、双特异性抗体、抗体偶联药物等多种类型的产品管线。</p>

根据发行人及四环医药出具的书面说明，上述差异主要系披露口径差异导致，具体如下：

（1）四环医药公告文件中描述轩竹生物更为细分的聚焦赛道时，突出乳腺癌为“重点赛道”。发行人在描述细分赛道时，说明“在肿瘤疾病方面，公司在乳腺癌和非小细胞肺癌两大适应症布局丰富。”发行人在针对乳腺癌适应症，拥有一款处于 III 期临床研究阶段的 CDK4/6 抑制剂 XZP-3287 吡罗西尼，一款已经申报 ANDA 的引进产品氟维司群注射液，且吡罗西尼与氟维司群可联合使用；除小分子药物外，发行人还布局大分子生物创新药，HER2/HER2 双特异性抗体药物 XZP-KM257 已进入临床 I 期阶段，HER2/HER2 双抗 ADC 药物 XZP-KM501 已递交 IND 申请；发行人针对非小细胞肺癌，布局了 ALK 抑制剂产品 XZP-3621，已经处于临床 III 期阶段。针对 NTRK 及 ROS1 的双靶点抑制剂

XZP-5955 处于 I/II 期临床研究阶段。引进 AXL 抑制剂 XZB-0004 也可用于非小细胞肺癌的治疗。在布局产品的数量、候选药物类型的丰富度、产品的战略重要性方面，乳腺癌与非小细胞肺癌均极为重要，若两者相比，乳腺癌的重要性更高。因此四环医药在披露细分赛道时仅突出强调最为重要的乳腺癌，而发行人同时突出了两个细分赛道的癌种布局，更为全面。

(2) 四环医药描述聚焦领域时顺序通常为“肿瘤、代谢、消化”，为按照管线数量排序，而发行人披露的顺序“消化、肿瘤、NASH”，为综合各领域管线在商业化、市场空间、产品优势等方面，考虑其在发行人发展中的战略重要性而排序。重要性分析可参见本问询函回复“1. 关于业务定位”之“二、发行人的说明”之“(三)公司核心产品布局……”之“1、公司核心产品布局在消化、肿瘤等多个领域，目覆盖不同类型产品的原因和考虑”。

(3) 四环医药描述轩竹生物聚焦领域时使用“代谢”一词，而发行人描述聚焦领域使用“NASH”（即非酒精性脂肪性肝炎）一词。主要原因系 NASH 适应症通常认为是代谢异常所导致，代谢领域包含 NASH 适应症，发行人仅聚焦于 NASH 适应症进行布局和研发，系按照适应症领域更精准的描述业务，故发行人选择使用“NASH”作为聚焦领域进行披露。

(二) 2021 年 8 月发行人注册资本减资原因及合理性

发行人减资前注册资本为人民币 152,283.648467 万元，超过 15 亿元，相较于公司当时的发展阶段和经营规模，该注册资本额较大，不利于后续进一步融资及资本运作。为将注册资本总额调整至与公司的发展阶段相适应，优化每股财务指标，避免对后续进一步融资及资本运作造成影响，发行人在综合参考同行业上市公司上市前股本设置，并综合考虑上市后流通性的情况下，经全体发起人股东同意进行减资。发行人于 2021 年 8 月在《中国商报》发布《减资公告》，并于整体变更设立股份公司时实施了减资，将注册资本由 152,283.648467 万元减少至 40,000.00 万元，并以有限公司经审计后的账面净资产值 173,542.19 万元为依据折股，其中 40,000 万元折成股份公司股本 40,000 万股，账面净资产值扣除股本后的剩余部分转为股份公司的资本公积金。

综上所述，发行人减资原因为将其注册资本总额调整至与公司发展阶段相

适应，旨在优化公司的每股财务指标，避免对公司后续进一步融资及资本运作造成影响，符合公司及股东的整体利益，本次减资具有合理性。

（三）就有关发行人分拆上市及股东放弃保证配额等事宜，未召开股东大会予以批准是否符合香港证监会及联交所监管要求，以上情况是否存在损害四环医药上市公司股东权益的问题，相关拆分上市程序是否存在争议或潜在纠纷；若存在法律合规风险，请一并按要求进行披露

四环医药就分拆轩竹生物上市（以下简称“分拆上市”）及股东放弃保证配额等事宜程序履行情况及合规情况如下：

四环医药作为于香港联交所主板上市之公司，在分拆轩竹生物上市前应符合《香港上市规则》及《PN15 指引》的相关要求，其中包括：（1）对于构成主要交易的分拆上市建议须获得股东批准；（2）如公司不拟向股东提供分配保证权利（即保证配额），其须在股东大会上取得少数股东的批准。

1、四环医药已就分拆上市取得股东书面批准

由于分拆上市将导致四环医药持有的轩竹生物股本权益减少，因此分拆上市构成《香港上市规则》第 14.29 条规定的“被视作出售”。根据《香港上市规则》第 14.07 条计算的规模（含轩竹生物占四环医药的资产比率、营收比率、利润比率、募集资金代价和市值比率等），分拆上市的最高适用百分比率超过 25%但低于 75%，因此分拆上市构成《香港上市规则》项下的主要交易，需遵守《香港上市规则》第 14 章的规定获得四环医药的股东批准。

根据《香港上市规则》第 14.44 条规定，主要交易所须的股东批准，必须来自发行人股东大会上的大多数票。在符合第 14.86 条的情况下¹，如下述条件完全符合，则可接受股东给予书面批准代替召开股东大会：（1）若发行人召开股东大会批准有关交易，没有股东需要放弃表决权利；及（2）有关的股东书面批准，须由在批准有关交易的股东大会上持有或合共持有投票权 50%以上的一名股东或一批有密切联系的股东所给予。若上市发行人向任何股东秘密披露内幕消息以取得股东书面批准，上市发行人必须确信该股东知道其不得在该等数据公开之前，买卖上市发行人的证券。

¹ 《香港上市规则》14.86 条指当会计师就上市公司收购事项出具非无保留意见时，相关收购事项不能以股东批准代替股东大会。本次分拆上市不属于前述规定的收购事项。

由于四环医药并无股东或股东各自的联系人于分拆上市中拥有任何重大权益，如四环医药召开股东大会批准分拆上市，没有股东需要放弃表决权；且四环医药已于 2022 年 4 月 21 日获得一组紧密联系股东（即实际控制人）就分拆上市的书面批准，该等紧密联系股东于批准分拆上市时合计持有四环医药 50% 以上的投票权。因此，根据《香港上市规则》第 14.44 条规定，四环医药可就分拆上市涉及的主要交易事项接受股东书面批准，而无需召开股东大会。但四环医药仍需就本次分拆上市构成的“被视作出售”事项刊发通函，履行相应披露义务。

2022 年 5 月 5 日，四环医药刊发《有关拟议分拆轩竹生物科技并独立上市的拟议视作出售及主要交易》的通函，履行相应披露义务。

因此，四环医药就分拆上市事宜未召开股东大会予以批准符合香港证监会及联交所监管要求。

2、四环医药已就股东放弃保证配额需经股东批准相关事宜取得联交所豁免

由于向四环医药现有股东提供轩竹生物拟发行的 A 股作为保证配额在现行中国内地法律以及上交所相关交易规则项下存在障碍，四环医药已根据香港联交所上市决策 HKEEx-LD104-2017 向香港联交所申请豁免严格遵守《PN15 指引》第 3 (f) 段有关保证配额的规定（以下简称“豁免申请”），即申请豁免就分拆上市需在股东大会上取得少数股东的批准。香港联交所已于 2022 年 3 月 25 日出具同意信函，同意授予四环医药该等豁免申请，并要求四环医药在分拆上市公告中披露有关豁免申请以及不能提供保证配额的原因及法律障碍。

2022 年 3 月 27 日，四环医药刊发《建议分拆轩竹生物科技股份有限公司并于上海证券交易所科创板独立上市》相关公告，香港联交所提出的关于豁免保证配额义务的条件已经达成，四环医药无需就股东放弃保证配额事宜获得少数股东批准。

因此，四环医药就有关股东放弃保证配额等事宜未召开股东大会予以批准符合香港证监会及联交所监管要求。

根据境外律师出具的相关意见，就有关发行人分拆上市及股东放弃保证配额等事宜，未召开股东大会予以批准符合香港证监会及联交所监管要求，不存

在损害四环医药上市公司股东权益的问题，不存在法律合规风险。相关拆分上市程序不存在争议或潜在纠纷。

综上所述，就有关发行人分拆上市及股东放弃保证配额等事宜，未召开股东大会予以批准符合香港证监会及联交所监管要求，以上情况不存在损害四环医药上市公司股东权益的问题，相关拆分上市程序不存在争议或潜在纠纷，不存在法律合规风险。

（四）以表格形式列明最近一年新增股东的具体情况，包括但不限于股东名称、增资股数、增资价格、增资背景等

发行人最近一年共新增 15 名股东（含 1 名增持发行人股份的既有股东北海吉鑫），包括 13 名外部投资者和 2 名股权激励平台。

上述新增股东的股东名称、增资股数、增资价格、增资背景等情况如下：

序号	股东名称	增资金额 (万元)	增资股数 (万股)	增资 时间	增资价格	增资背景	定价依据
1	北海吉鑫	695.611	695.611	2021.1 2.13	1元/股	公司实施 股权激励 计划	参考评估 报告计提 股份支付 费用，激 励方案经 董事会及 股东会审 议通过
2	北海科雅	384.919	384.919	2021.1 2.13	1元/股	公司实施 股权激励 计划	参考评估 报告计提 股份支付 费用，激 励方案经 董事会及 股东会审 议通过
3	阳光人寿	25,000	1,630.180	2021.1 2.31	15.3357元 /股	财务投资 人看好轩 竹生物所 处行业及 公司发展 前景	经各方协 商定价
4	晋江轩弘	1,800	117.373				
5	陕西金瓯	1,000	65.207				
6	江门倚锋	3,500	228.225				
7	河北中冀	7,000	456.450				
8	上海云锌	1,000	65.207				
9	上海创丰	5,000	326.036				
10	苏州太金	6,500	423.847				

序号	股东名称	增资金额 (万元)	增资股数 (万股)	增资 时间	增资价格	增资背景	定价依据
11	中银资本	3,000	195.622				
12	天津百川	4,000	260.829				
13	深圳德诺	1,000	65.207				
14	烟台伯元	1,000	65.207				
15	湾信启富	1,250	81.509				

(五) 最近一年新增股东及其最终持有人与发行人及其关联方之间是否存在关联关系或其他利益安排

发行人最近一年新增股东及其最终持有人与发行人及其关联方之间的关联关系情况如下：

1、新增股东与发行人其他股东的关联关系情况

(1) 北海吉鑫、北海科雅的普通合伙人均为侯德岩，为一致行动人；

(2) 徐艳君作为有限合伙人持有股权激励平台北海吉鑫的有限合伙人北海盛安 542.3548 万元出资份额，出资比例为 64.04%；

(3) 烟台伯元为江门倚锋的有限合伙人，持有江门倚锋 500 万元出资份额，出资比例为 13.368984%。

2、新增股东与公司董事、监事、高级管理人员的关联关系情况

序号	股东名称	关联关系
1	北海吉鑫	公司董事会秘书侯德岩作为普通合伙人直接持有北海吉鑫 0.1 万元出资份额，出资比例为 0.0118%；并持有北海吉鑫的有限合伙人北海盛安 136.4205 万元出资份额，出资比例为 16.11%
		公司董事长徐艳君持有北海吉鑫的有限合伙人北海盛安 542.3548 万元出资份额，出资比例为 64.04%
		公司财务总监林小珍持有北海吉鑫的有限合伙人北海盛安 30.245 万元出资份额，出资比例为 3.57%
		公司董事李惠英持有北海吉鑫的有限合伙人北海盛安 36.248 万元出资份额，出资比例为 4.28%
2	北海科雅	公司董事会秘书侯德岩作为普通合伙人直接持有北海科雅 0.1 万元出资份额，出资比例为 0.026%；并持有北海科雅的有限合伙人北海恩康 4.3151 万元出资份额，出资比例为 1.12%
		公司董事李惠英持有北海科雅的有限合伙人北海恩康 54.372 万元出资份额，出资比例为 14.13%
3	阳光人寿	公司董事宋文雷为阳光人寿提名，且宋文雷对外担任或报告期前十二个月至本问询函回复出具之日曾任董事或执行董事的企业为发行人关联方，具体详见招股说明书“第七节 公司治理与独立性”之

序号	股东名称	关联关系
		“八、关联方、关联关系和关联交易”的相关内容。

截至本问询函回复出具之日，除上述情形外，发行人最近一年新增股东及其最终持有人与发行人及其关联方之间不存在关联关系或其他利益安排。

二、中介机构的核查

（一）核查程序

1、取得并查阅了发行人及四环医药就本次申报材料与四环医药公告信息差异原因出具的书面说明；

2、取得并查阅了发行人减资相关决议文件、债权人通知文件及工商登记档案、发行人对减资原因及合理性的说明；

3、取得并查阅了境外律师就分拆上市程序出具的法律意见；

4、取得并查阅了香港联交所就分拆上市出具的同意信函；

5、取得并查阅了四环医药实际控制人就分拆上市程序作出的书面批准；

6、登录香港联交所网站，查询四环医药披露的公开信息；

7、取得并查阅了四环医药就分拆上市程序出具的书面说明；

8、登录百度、搜狗等网站，查询四环医药分拆上市是否涉及纠纷等情况；

9、取得并查阅了发行人最近一年新增股东取得发行人股份的相关协议、股东大会决议、工商登记档案；

10、取得并查阅了发行人最近一年新增股东以及发行人董事、监事、高级管理人员填写的调查表；

11、取得并查阅了发行人最近一年新增股东出具的关于股东信息披露的相关说明与承诺；

12、取得并查阅了发行人最近一年新增股东的合伙协议或公司章程等基本资料；

13、登录国家企业信用信息公示系统、企查查等网站，查询发行人最近一年新增股东的基本情况及其发行人的关联方情况。

（二）核查结论

经核查，保荐机构及发行人律师认为：

1、除因适用监管规则、披露时点及口径所导致的差异外，发行人本次申报文件披露的信息与四环医药在香港联交所披露的相关信息内容不存在重大差异；

2、2021年8月发行人注册资本减资原因为将其注册资本总额调整至与公司发展阶段相适应，旨在优化公司的每股财务指标，避免对公司后续进一步融资及资本运作造成影响，符合公司及股东的整体利益，本次减资具有合理性；

3、就有关发行人分拆上市及股东放弃保证配额等事宜，未召开股东大会予以批准符合香港证监会及联交所监管要求，以上情况不存在损害四环医药上市公司股东权益的问题，相关拆分上市程序不存在争议或潜在纠纷，不存在法律合规风险；

4、除已披露情形外，发行人最近一年新增股东及其最终持有人与发行人及其关联方之间不存在关联关系或其他利益安排。

10. 关于研发费用

根据申报材料：1) 报告期内发行人研发费用金额分别为 30,866.80 万元、19,771.18 万元、35,016.64 万元和 14,604.55 万元，其中技术权益受让费占比较高，除同一控制下技术受让外，主要来自于授权引进的 XZB-0004 和氟维司群项目；2) 根据氟维司群技术及权益转让协议，福建基诺厚普负责所有药学研发工作及后续申报研究工作，产品上市后发行人负责销售工作并且排他委托福建基诺厚普生产，双方将按照约定比例进行利润分成；3) XZP-KM602 项目尚处于临床前研究阶段，除对外支付的 3,900 万元技术权益受让费外，2022 年 1-3 月自行研发费用为 2,232.38 万元；4) 报告期内发行人存在与 HB 合作研发，2021 年、2022 年 1-3 月发生研发支出 654.98 万元和 951.8 万元。

请发行人披露：各研发项目研发预算、截至报告期末累计已投入的研发金额及其中资本化与费用化的投入金额。

请发行人说明：(1) 结合技术授权/转让合同的里程碑与付款节点，说明研发费用中技术权益受让费的确认时点、金额确认方法，分析各技术授权/转让合同里程碑款及销售分成对发行人未来财务状况的影响；(2) 氟维司群项目主要由福建基诺厚普负责研发的情况下，发行人自行研发部分的开支内容、主要支付对象；XZP-KM602 项目自行研发支出的主要构成情况，2022 年 1-3 月费用金额较高的原因及合理性；(3) 与 HB 开展合作研发的原因，合作研发费用承担方式，收取/支付合作研发支出的会计处理。

请保荐机构和申报会计师核查报告期内研发费用归集的准确性，并发表明确意见。

回复：

一、发行人的披露

发行人已在招股说明书“第八节 财务会计信息与管理层分析”之“十一、盈利能力分析”之“(二) 经营成果的其他影响因素分析”之“3、研发费用分析”之“(2) 各研发项目的研发费用情况”补充披露如下：

截至 2022 年 9 月 30 日，发行人主要研发项目费用化和资本化研发支出情

况、研发进展、以及研发预算情况如下：

单位：万元

项目	报告期内累计研发投入 (剔除股份支付)			报告期内累计 研发投入(含 股份支付)	截至2022年 9月30日研 发进展	研发预算 ^{注1}
	费用化	资本化	合计			
KBP-3571 安纳拉唑钠	8,056.31	5,579.54	13,635.85	13,794.06	NDA	17,640.88
XZP-3287 吡罗西尼	22,651.32	8,652.49	31,303.81	32,007.17	临床 III 期/ 临床 II 期	67,341.09
XZP-3621	7,758.60	3,345.66	11,104.26	11,637.52	临床 III 期/ 临床 II 期	36,293.26
XZP-5955	3,822.27	-	3,822.27	4,039.95	临床 I 期	16,542.34
XZP-KM257	2,283.36	4,400.26	6,683.62	6,886.89	临床 I 期	22,041.84
XZB-0004	9,339.13	-	9,339.13	9,435.99	IND	74,714.37
XZP-KM501	3,864.22	7,807.06	11,671.28	12,379.85	临床前研发	17,051.55
XZP-6877	3,477.12	-	3,477.12	3,580.71	临床前研发	12,546.39
氟维司群	1,276.84	-	1,276.84	1,328.40	仿制药 ANDA 申报	1,898.13
XZP-KM602	7,538.47	-	7,538.47	8,025.67	临床前研发	13,538.21
XZP-5610	3,119.29	-	3,119.29	3,294.70	临床 I 期	8,338.29
XZP-6019	3,056.52	-	3,056.52	3,205.39	IND	8,479.63
XZP-5849 复达那非	4,391.54	-	4,391.54	4,531.78	临床 I 期 /IND	7,083.83

注 1：研发预算系发行人 2019 年至 2026 年研发预算，预算金额不含股份支付；计入研发投入的股份支付费用均费用化处理

二、发行人的说明

(一) 结合技术授权/转让合同的里程碑与付款节点，说明研发费用中技术权益受让费的确认时点、金额确认方法，分析各技术授权/转让合同里程碑款及销售分成对发行人未来财务状况的影响

报告期内，发行人受让技术权益并确认研发费用（费用化）及开发支出（资本化）的项目情况如下：

单位：万元

项目	2022年1-9月	2021年度	2020年度	2019年度
费用化技术权益受让费				
XZP-KM602	3,900.00	-	-	-
氟维司群	348.00	348.00	-	-
XZB-0004	-	8,294.48	-	-

项目	2022年1-9月	2021年度	2020年度	2019年度
XZP-3287吡罗西尼	-	-	-	5,641.51
KBP-5081百纳培南	-	-	-	4,354.72
XZP-5849复达那非	-	-	-	1,200.00
KBP-5209哌罗替尼	-	-	-	1,132.08
XZP-3621	-	-	-	647.17
KBP-5660泰乐地平	-	-	-	243.40
费用化技术权益受让费合计	4,248.00	8,642.48	-	13,218.87
资本化技术权益受让费				
XZP-5695加格列净	-	-	-	4,933.97
KBP-3571安纳拉唑钠	-	-	-	2,412.26
资本化技术权益受让费合计	-	-	-	7,346.23

1、各项目技术授权/转让合同的里程碑与付款节点、以及技术授权/转让合同里程碑款及销售分成对未来财务状况的影响

(1) XZP-KM602

2022年1月20日，轩竹生物与北京轩义签署《技术转让合同》，受让CD80融合蛋白的权属、专利技术和专利权、技术秘密、全部研究资料、技术资料等，交易金额为3,900.00万元。合同约定的里程碑与付款节点，以及里程碑达成、发行人确认费用和实际支付情况如下：

单位：万元

序号	里程碑事件	约定支付金额	里程碑事件达成时间	费用确认期间
1	首期款：合同双方签订并生效后	1,950.00	2022年1月	2022年1-3月
2	第二期：完成项目的转让并经确认接收后	1,950.00	2022年3月	2022年1-3月
合计		3,900.00	-	-

截至本问询函回复出具之日，该技术转让合同已经执行完毕且完成全部款项支付，不涉及未来销售分成，因此对发行人未来财务状况无影响。

(2) 氟维司群

发行人与福建基诺厚普生物科技有限公司于2021年5月签署了《技术转让（技术秘密）合同》，受让氟维司群注射液（5ml；0.25g）项目权益，全部权益

技术转让费用金额为 870.00 万元，其中首付款项为 348.00 万元，后续根据协议约定的项目进展分期支付。合同约定的里程碑与付款节点，以及里程碑达成、发行人确认费用和实际支付情况如下：

单位：万元

序号	里程碑事件	约定支付金额	里程碑事件达成时间	费用确认期间
1	首期款：合同双方签订并生效后	348.00	2021年5月	2021年5月
2	第二期：完成三批验证生产批次样品生产，样品检验合格，产品轩竹生物放行后	174.00	2022年3月	2022年3月
3	第三期：福建基诺厚普协助轩竹生物提交合作标的品种制剂申报资料，轩竹生物完成资料申报、通过药审中心立卷审查获得受理号后	174.00	2022年8月	2022年8月
4	第四期：轩竹生物获得合作标的项目生产批件后	130.50	未达成	未确认
5	第五期：轩竹生物按约定收到福建基诺厚普的首批合作标的合格产品并到达指定仓库，开具收货单	43.50	未达成	未确认
合计		870.00	-	-

截至本问询函回复出具之日，该权益受让协议中第四期和第五期付款共计 174.00 万元尚未达成里程碑事件，因此未确认费用。

根据对项目进展的预估，发行人预计将于 2023 年第四季度获得生产批件，2024 年第一季度完成首批合格产品生产和交付，因此预计分别于 2023 年和 2024 年确认研究开发支出 130.50 万元和 43.50 万元。

此外，根据《技术转让（技术秘密）合同》约定，氟维司群项目审批阶段及获批上市阶段，①由福建基诺厚普向轩竹生物独家供货，采取底价供货方式，出厂价包括生产成本的 120%与税费；②双方交易未来采用净利润分享机制，利润分享为轩竹生物享受净利润的 54%，福建基诺厚普享受净利润的 46%。因此，该项目商业化后将对发行人贡献收入，同时存在发行人向福建基诺厚普采购的情况。

（3）XZB-0004

2021 年 9 月，发行人与 SignalChem Lifesciences Corp. 签署了《LICENSE

AND COOPERATION AGREEMENT》，SignalChem Lifesciences Corp.向发行人授权许可小分子 AXL 抑制剂相关产品在中国大陆、中国香港特别行政区、中国澳门特别行政区和中国台湾的独家研究、开发、生产及商业化权利，获得来自发行人的 1,300 万美元首付款，并有权获得至多 2.08 亿美元潜在的临床试验、注册上市和商业化里程碑付款，以及分级销售分成。

单位：万美元

序号	里程碑事件	约定支付金额	里程碑事件达成时间	费用确认期间
1	首期款：合同双方签订并生效后	1,300.00	2021年12月	2021年
2	第二期：在该地区首个适应症Ib期或II期临床试验第一名患者入组	1,000.00	未达成	未确认
	里程碑（如有）：在该地区第二个适应症Ib期、II期或III期临床试验第一名患者入组	500.00	未达成	未确认
	里程碑（如有）：在该地区第三个适应症Ib期、II期或III期临床试验第一名患者入组	500.00	未达成	未确认
	里程碑（如有）：每追加一个适应症Ib期、II期或III期临床第一名患者入组临床试验第一名患者入组	500.00	未达成	未确认
3	第三期：在该地区达到此阶段的首个适应症III期临床试验第一名患者入组	1,500.00	未达成	未确认
4	第四期：达到此阶段的首个适应症在中国大陆获得上市许可批准书	1,500.00	未达成	未确认
	里程碑（如有）：达到此阶段的第二个适应症在中国大陆获得上市许可批准书	1,000.00	未达成	未确认
	里程碑（如有）：达到此阶段的第三个适应症在中国大陆获得上市许可批准书	1,000.00	未达成	未确认
	里程碑（如有）：达到此阶段的每追加一个适应症在中国大陆获得上市许可批准书	1,000.00	未达成	未确认

截至本问询函回复出具之日，该 XZB-0004 项目已完成合同生效和技术资料交付，于 2021 年确认首期款费用 8,294.48 万元。该协议中第二期及后续里程碑事件尚未达成，因此未确认费用。关于 XZB-0004 项目未来研发进展，发行人预计 2024 年初首个适应症 Ib 期或 II 期临床试验第一名患者入组，2024 年-2026 年实现商业化并拓展其他适应症启动 Ib 期或 II 期临床试验，因此除已经于 2021 年 12 月达成的里程碑外，其余里程碑预计在 2024 年及以后达成并确认相关研究开发支出。

根据《LICENSE AND COOPERATION AGREEMENT》，项目利润分成及特许权使用费情况如下：

类型	利润分成条件	利润分成及特许权使用费情况
利润分成	许可产品在该地区累计净销售额达到两亿美元 (200,000,000美元)	利润分成800万美元
	许可产品在该地区累计净销售额达到四亿美元 (400,000,000美元)	利润分成1,500万美元
	许可产品在该地区累计净销售额达到八亿美元 (800,000,000美元)	利润分成2,500万美元
	许可产品在该地区累计净销售额达到十二亿美元 (1,200,000,000美元)	利润分成3,000万美元
	许可产品在该地区累计净销售额达到二十亿美元 (2,000,000,000美元)	利润分成4,500万美元
特许权使用费	如果许可产品在该地区的年度累计净销售额低于或等于三亿美元 (300,000,000美元)	年度净销售额的特许权使用费的8%
	如果许可产品在该地区的年度累计净销售额超过三亿美元 (300,000,000美元)但低于或等于五亿美元 (500,000,000美元)	年度净销售额的特许权使用费的10%
	如果许可产品在该地区的年度累计净销售额等于或超过五亿美元 (500,000,000美元)但低于或等于八亿美元 (800,000,000美元)	年度净销售额的特许权使用费的12%
	如果许可产品在该地区的年度累计净销售额超过八亿美元 (800,000,000美元)	年度净销售额的特许权使用费的14%

注：累计净销售额是指全部授权产品在每个国家/区域范围内的合计净销售金额

因此，该项目商业化后将对发行人贡献收入，同时发行人承担向 SignalChem Lifesciences Corp. 支付利润分成和特许权使用费。

(4) XZP-3287 吡罗西尼等从关联方受让技术权益

2019年，基于四环医药对业务架构、管线资产和研发活动的整体安排，发行人与北京四环、吉林四环签署技术转让协议，受让后者因临床试验形成的全部技术。根据合同约定，XZP-3287 吡罗西尼等8个项目均为一次性付款，不存在后续里程碑付款的安排，相关技术转让在支付时进行一次性财务处理，对发行人未来财务状况无影响。截至转让日，XZP-5695 加格列净和 KBP-3571 安纳拉唑钠项目已经进入临床 III 期且处于开发阶段，相关研发支出进行资本化处理，其他项目均为费用化。具体如下：

单位：万元

项目	转让方	里程碑事件	约定支付金额	确认时点	费用化/资本化
XZP-3287吡罗西尼	吉林四环	协议签署后一个月内一次性付款	5,641.51	2019年	费用化
KBP-5081百纳培南	北京四环	协议签署后一个月内一次性付款	4,354.72	2019年	费用化
XZP-5849复达那非	吉林四环	协议签署后一个月内一次性付款	1,200.00	2019年	费用化
KBP-5209哌罗替尼	北京四环	协议签署一个月内一次性支付款项	1,132.08	2019年	费用化
XZP-3621	吉林四环	2019年12月31日前一次性付款	647.17	2019年	费用化
KBP-5660泰乐地平	北京四环	协议签署后一个月内一次性付款	243.40	2019年	费用化
XZP-5695加格列净	北京四环	协议签署后一个月内一次性付款	4,933.97	2019年	资本化
KBP-3571安纳拉唑钠	北京四环	协议签署后一个月内一次性付款	2,412.26	2019年	资本化

2、研发费用中技术权益受让费的确认时点、金额确认方法

根据《企业会计准则》，费用只有在经济利益很可能流出从而导致企业资产减少或者负债增加、且经济利益的流出额能够可靠计量时才能予以确认。负债是指企业过去的交易或者事项形成的、预期会导致经济利益流出企业的现时义务。在同时满足以下条件时，确认为负债：（一）与该义务有关的经济利益很可能流出企业；（二）未来流出的经济利益的金额能够可靠地计量。发行人以权责发生制为基础进行会计确认、计量和报告。权责发生制基础要求，凡是当期已经实现的收入和已经发生或应当负担的费用，无论款项是否收付，都应当作为当期的收入和费用，计入利润表；凡是不属于当期的收入和费用，即使款项已在当期收付，也不应当作为当期的收入和费用。

公司根据合同约定的权利义务履行情况、付款时点以及付款金额，确定相关研发费用确认的时点和金额。具体而言，根据技术授权/转让合同的条款，如约定为一次性付款，发行人在合同生效并完成相关技术资料、专利技术的交接后，在发行人存在付款义务时一次性确认研发费用；如约定为多个里程碑付款，发行人在满足合同约定里程碑条件时，根据相关里程碑约定的付款金额确认研发费用。

根据发行人会计政策，外购技术研发费用资本化与自行研发保持一致。满

足条件的技术权益受让，相关研发支出可以资本化确认为开发支出。发行人根据合同约定的里程碑支付进度确认资本化金额。公司在取得外购技术后需要进一步开展后续研究，该部分则比照自行研发的后续支出区分研究阶段支出与开发阶段支出，其中，研究阶段支出费用化处理，符合条件的开发阶段支出可予以资本化。具体而言：如果外购技术后续研发属于创新药项目的，则以项目进入 III 期临床试验作为可资本化的标志。

综上，发行人技术权益受让费的确认时点和金额确认方法符合企业会计准则要求。

3、各技术授权/转让合同里程碑款及销售分成对发行人未来财务状况的影响

上述技术授权/转让合同对发行人未来财务影响如下：

项目	对未来财务影响	具体情况
XZP-KM602 (CD80融合蛋白)	无	合同已履行完毕，无销售分成约定，对未来财务无影响
氟维司群	支付研发里程碑款项	发行人对福建基诺厚普尚未支付里程碑付款合计174.00万元。根据对项目进展的预估，发行人预计将于2023年第四季度获得生产批件，2024年第一季度完成首批合格产品生产和交付，因此预计分别于2023年和2024年确认研究开发支出130.50万元和43.50万元
	支付销售分成	双方交易未来采用净利润分享机制，利润分享为轩竹生物享受净利润的54%，福建基诺厚普享受净利润的46%
XZB-0004	支付研发里程碑付款	发行人将在授权许可地区内首个适应症Ib期或II期临床试验第一名患者入组时支付1,000万美元，首个适应症III期临床试验第一名患者入组时支付1,500万美元，获得首个适应症在中国大陆获得上市许可批准书时支付1,500万美元。发行人预计2024年初首个适应症（非小细胞肺癌）Ib期或II期临床试验第一名患者入组，2024年-2026年实现商业化，因此将于2024年发生1,000万美元研发支出，并于2024年-2026年另外发生3,000万美元研发支出； 发行人每追加一个适应症，其Ib期、II期或III期临床试验第一名患者入组时支付500万美元，新的适应症在中国大陆获得上市许可批准书时支付1,000万美元。发行人预计第二个适应症（血液系统恶性肿瘤）在2024-2026年进行拓展，预计将产生500万美元和1,000万美元研发支出

项目	对未来财务影响	具体情况
	支付利润分成 (销售里程碑款项)	发行人将在产品实现商业化后，于累计净销售额达到2亿美元、4亿美元、8亿美元、12亿美元和20亿美元时，支付800万美元、1,500万美元、2,500万美元、3,000万美元和4,500万美元利润分成。该产品预计于2026年商业化，届时根据具体销售情况向SignalChem支付销售里程碑付款
	支付特许权使用费	发行人将在产品商业化后，根据年销售金额所处区间支付8%-14%的特许权使用费。该产品预计于2026年商业化，届时根据具体销售情况向SignalChem支付特许权使用费
XZP-3287吡罗西尼等	无	发行人从关联方一次性收入技术权益，合同执行完毕，无销售分成约定，对未来财务无影响

根据上表，截至报告期末，氟维司群和 XZB-0004 项目两个授权引进合同存在尚未支付的里程碑款项、特许权使用费以及销售分成。随着研发管线的持续推进，根据未来里程碑、特许权使用费以及销售分成的达成和支付条件，发行人将发生与研发项目相关的研发支出，如项目进入商业化阶段，发行人实现销售后将向合同对方按合同约定支付相关里程碑付款、特许权使用费或销售分成。

报告期内，发行人通过两次外部股权融资，在保证发行人研发活动和日常经营稳定的前提下，支付上述授权引进合同相关费用，未对发行人报告期各期财务状况产生重大不利影响。未来，发行人将综合考虑相关资金安排、研发资源分配以及自身核心产品临床试验进展，制定相应研发管线规划，合理安排许可项目后续费用支付。随着这些产品研发及商业化进程的推进，其能够产生较为稳定的现金流入，缓解支付相应款项对财务状况造成的影响。

里程碑付款和销售分成安排符合医药行业惯例，类似安排能够分散创新药研发风险，平衡买卖双方利益，避免了一次性支付大量款项对财务状况造成更大的影响。部分市场案例如下：

公司名称	支付方式具体情况
荣昌生物 (688331.SH)	发行人就维迪西妥单抗的开发及商业化与西雅图基因签署了全球独家许可协议，内容涉及药品付款安排及销售分成安排。 根据协议约定，发行人授权西雅图基因获得维迪西妥单抗在荣昌生物区域（即除日本、新加坡以外的其他亚洲地区）以外地区的全球开发和商业化权益，由西雅图基因承担在西雅图基因区域内进行的关于临床试验、开发与注册等相关活动的全部成本。此外，西雅图基因需向

公司名称	支付方式具体情况
	发行人支付2亿美元首付款及最高可达24亿美元的里程碑付款，同时发行人将获得维迪西妥单抗在西雅图基因区域净销售额从高个位数到百分之十几的梯度销售提成。
泰恩康 (301263.SZ)	发行人与复星医药（证券代码：600196）控股子公司上海凯茂签署了《注射用多西他赛聚合物胶束项目转让合同书》。 发行人将其拥有的“注射用多西他赛聚合物胶束”于中国境内的临床批件及相关知识产权等独家转让给上海凯茂，上海凯茂负责产品后续临床开发、生产批文的申报、产品生产及销售，并承担相关环节的费用，发行人将获取“首期付款+里程碑付款+未来销售提成”的回报。
华东医药 (000963.SH)	发行人全资子公司中美华东与美国上市公司Kiniksa Pharmaceuticals, Ltd. (Nasdaq:KNSA)的全资子公司Kiniksa签订了产品独家许可协议。 中美华东获得Kiniksa两款自身免疫领域的全球创新产品Arcalyst®及Mavrilimumab在中国、韩国、澳大利亚、新西兰、印度等24个亚太国家和地区（不含日本）的独家许可，包括开发、注册及商业化权益。 中美华东将向Kiniksa支付2,200万美元首付款，最高不超过6.4亿美元的开发、注册及销售里程碑付款，以及分级两位数的净销售额提成费。
益方生物 (688382.SH)	发行人专注创新药研发，主要产品均处于在研状态，尚未上市销售。发行人计划采用授权合作与自主销售相结合的方式开展产品的商业化活动。其中，授权合作模式通常约定“产品合作方”向“产品开发方”支付一定的首付款，并约定一定金额的里程碑费用（按产品研发或销售进展）以及未来的销售提成，“产品合作方”从而获得产品在某些国家或特定地区的研发、生产和销售的商业化权利。

综上所述，以上许可合同相关费用对发行人的经营状况、财务状况不存在重大不利影响。

（二）氟维司群项目主要由福建基诺厚普负责研发的情况下，发行人自行研发部分的开支内容、主要支付对象；XZP-KM602项目自行研发支出的主要构成情况，2022年1-3月费用金额较高的原因及合理性

1、氟维司群项目

（1）发行人与福建基诺厚普关于氟维司群项目研发分工的约定

氟维司群是一款选择性雌激素受体下调剂（SERD），是乳腺癌内分泌治疗的基础药物，发行人授权委托福建基诺厚普生物科技有限公司生产氟维司群片主要用于与处于临床 III 期阶段的 CDK4/6 抑制剂 XZP-3287 吡罗西尼开展联合治疗用药。

根据相关技术转让合同条款，发行人和福建基诺厚普在氟维司群项目中的分工如下：

合同方	分工约定
-----	------

合同方	分工约定
发行人	①承担研发申报阶段所用参比制剂、杂质及标准物质、中间体、辅料、包材、耗材等采购费用； ②审核接收福建基诺厚普所交接的研究资料、技术报告、注册申报资料； ③向国家药品监督管理局相关部门递交合作标的产品注册资料，申报产品的生产，负责支付申报费用。
福建基诺厚普	①负责该项目制剂与API的研发与生产工作； ②负责该项目API在中国的注册工作，并保证成功备案且通过与标的制剂相关联； ③负责购买药学研究所用参比制剂、杂质及标准物质、中间体、辅料、包材、耗材等，且需要向轩竹生物提供相关供应商资料、购买数量及价格等； ④向轩竹生物提供详细的研发工作进展计划，按本项目研究及工艺交接进度需要及时向轩竹生物交付技术成果资料。

根据上述合同约定，福建基诺厚普制定和实施研发与生产具体工作，发行人审核相关研究结果、并承担相关费用，双方预估该费用合计金额为 574 万元。发行人从福建基诺厚普采购 CDMO 服务，与其受让该产品管线权益并支付权益转让价款能够区分，并已单独约定支付价款。

(2) 发行人自行研发部分的支出内容、主要支付对象

氟维司群项目已完成技术转移和生产验证，并于 2022 年 7 月递交仿制药注册上市许可申请（ANDA）。报告期内氟维司群项目的自行研发部分开支内容主要系由 ANDA 前试验相关的临床试验费用、职工薪酬及福利以及其他小额分摊费用如折旧摊销费用等，其中临床试验服务费主要系按照上述合同约定由福建基诺厚普作为 CDMO 服务供应商向发行人收取的实施申报前试验、购买原材料、生产制剂等技术服务相关费用。具体情况如下：

单位：万元

项目	2022年1-9月	2021年度	2020年度	2019年度	主要支付对象
职工薪酬及福利	59.91	5.20	-	-	发行人员工
临床试验服务	81.43	462.63	-	-	福建基诺厚普
其他	21.23	1.21	-	-	不适用
合计	162.57	469.04	-	-	-

2、XZP-KM602 项目自行研发支出的主要构成情况，2022 年 1-3 月费用金额较高的原因及合理性

(1) XZP-KM602 项目自行研发支出的主要构成情况

XZP-KM602 项目（CD80 融合蛋白）自 2022 年开始产生研发费用。报告期

内研发支出内容包括临床试验服务、职工薪酬及福利、股份支付、折旧及摊销、原材料及其他。具体情况如下：

单位：万元

项目	2022年1-9月	2022年1-3月	2021年度	2020年度	2019年度
临床试验服务	2,387.83	1,561.90	-	-	-
职工薪酬及福利	641.97	335.58	-	-	-
股份支付	471.49	156.08	-	-	-
折旧及摊销	205.54	46.45	-	-	-
原材料	131.90	37.36	-	-	-
其他费用	277.40	95.02	-	-	-
合计	4,116.13	2,232.38	-	-	-

(2) 2022年1-3月费用金额较高的原因及合理性

2022年1月20日，轩竹生物自北京轩义受让CD80融合蛋白（即XZP-KM602项目）并开展持续研发，2022年11月，XZP-KM602产品提交IND申请，研发进展顺利。2022年1-3月和2022年1-9月，该项目研发费用金额较高，主要受临床前药代、毒理实验费用支出较大影响，具有合理性，其中，发行人于2022年1月与徕博科医药研发（上海）有限公司签订XZP-KM602项目临床前药代、毒理实验合同，合同总金额为人民币1,899.03万元，截至2022年3月末根据合同约定的里程碑达成情况确认研发费用1,479.64万元，截至2022年9月末根据合同约定的里程碑达成情况确认研发费用1,818.60万元。

(三) 与HB开展合作研发的原因，合作研发费用承担方式，收取/支付合作研发支出的会计处理

1、与HB开展合作研发的原因与背景

HB Therapeutics, Inc.成立于2015年，是一家聚焦于小分子蛋白降解领域的创新药生物科技公司，致力于开发致病蛋白的分子胶管线，并能够利用自身的平台及技术优势发现更多不可成药的靶点。发行人与其合作研发，能够优势互补，拓展不可成药靶点蛋白库，提升促进公司原创新药水平的发展，拓展公司肿瘤领域的产品管线。

基于上述原因，发行人与HB Therapeutics, Inc.于2021年8月12日签署了《Research Collaboration and License Agreement》，共同研究和开发小分子蛋白降

解新药（即能够选择性启动靶向蛋白泛素化和降解不可成药靶点的技术及产品），筛选并评估靶向选定靶点或替代靶点的候选化合物，并选出用于在中国、韩国、马来西亚等 12 个国家内开展临床前研究的临床前候选化合物。双方合作开展临床前研究，发行人在发行人许可区域内及 HB Therapeutics, Inc.在发行人许可区域之外的其他国家与地区内提交新药临床试验申请。

2、双方权利义务划分及研究内容

根据双方签署协议条款，基于 HB Therapeutics, Inc.的专利技术平台，双方将对 3 个选定靶点的候选化合物筛选与优化、临床前体内外研究进行合作开发。轩竹生物有权获得三个项目在许可范围内的全部开发、生产及商业化的权利，HB Therapeutics, Inc.将保留产品在许可范围区域外的权利。具体情况如下：

轩竹生物	HB Therapeutics, Inc
(a) 针对选定项目/替代项目开展药物化学活动（包括设计和合成候选化合物），并向HB Therapeutics, Inc提供上述候选化合物，以便其履行义务； (b) 通过CDX和/或CDX模型开展体外动物PK和有效性研究； (c) 开展体外耐受性（毒性）研究（IVT）和ADME； (d) 针对轩竹生物许可区域内的至少一个国家或地区制作新药临床试验申请文件包； (e) 协助HB Therapeutics, Inc制作针对HB许可区域内至少一个国家或地区的新药临床试验申请文件包。	(a) 利用HB平台和化合物库对降解选定靶点和/或替代靶点的苗头化合物开展以细胞为基础的药物筛查； (b) 确定作用机制；从而对苗头化合物开展结构/生物导向性设计和变更，以获得衍生性候选化合物； (c) 使用HB平台筛选靶向选定靶点和/或替代靶点的候选化合物； (d) 开展体外分析和细胞分析，评估候选化合物的有效性和靶点选择性； (e) 通过CDX和/或CDX模型开展和/或协助轩竹生物开展体外动物有效性研究；和 (f) 协助轩竹生物制作新药临床试验申请文件包。

3、合作研发费用承担方式

根据双方签署协议条款，发行人按照约定的时间节点向 HB Therapeutics, Inc 支付固定金额研究费用，并在项目达到里程碑事件后支付一次性研究费用。具体情况如下：

付款条件	支付研究费用
签署协议后四十五日内	轩竹生物向HB Therapeutics, Inc.一次性支付五十万美元的研究经费
于2022年1月31日前	轩竹生物向HB Therapeutics, Inc.一次性支付一百五十万美元的研究经费
于2023年1月31日前	轩竹生物向HB Therapeutics, Inc.一次性支付一百万美元的研究经费
于2024年1月31日前	轩竹生物向HB Therapeutics, Inc.一次性支付一

付款条件	支付研究费用
	百万美元的研究经费
项目成功交付临床前候选化合物后四十五日内	轩竹生物额外向HB Therapeutics, Inc.一次性支付一百五十万美元的研究经费

由于该合作研发项目未达到临床 III 期阶段，相关经费支出不满足资本化政策条件，发行人于合同规定的付款时点将相关款项金额予以费用化，确认为研发费用。

4、收取/支付合作研发支出的会计处理

根据双方签署协议条款，发行人在达到合同约定的付款节点时，确认向对方支出的合作研发费用为研发费用；该合作研发不涉及发行人向 HB Therapeutics, Inc.收取合作研发费用的情况。综上所述，与 HB Therapeutics, Inc.合作研发所涉及的研发支出会计处理恰当合理。

三、中介机构的核查

(一) 核查程序

- 1、获取发行人报告期内研发费用及开发支出明细账，复核其准确性；
- 2、评价发行人采用的内部研究开发支出会计政策是否符合企业会计准则的要求；
- 3、取得发行人内部控制制度，了解发行人研发支出相关审批流程，并抽查相关支出是否履行了相关审批流程；
- 4、获取内部研究开发项目清单及费用发生明细，分析发生的研发费用与清单所描述项目的相关性，访谈研发负责人了解各研发项目进展情况，结合各研发项目费用发生及变动情况，评价研发费用分项目核算的合理性；
- 5、查阅技术授权/转让合同/合作研发等协议，了解里程碑及销售分成条款；
- 6、从研发费用明细中选取样本，检查合同、发票、银行回单、人工工时记录与人工费用分摊、材料领用单据或其他方提交的履约成果材料等支持性文件，评价相关费用计入研发费用的准确性；
- 7、函证主要供应商，获取交易金额是否准确入账、价款支付和与供应商往来余额准确性的支持性证据；

8、走访主要供应商，了解主要供应商和发行人的合作情况、是否与发行人及其实际控制人、控股股东、董监高及核心技术人员等存在关联关系；

9、对研发费用实施截止性测试，确认研发费用是否存在跨期，归属期间是否准确。

（二）核查结论

经核查，保荐机构认为：报告期内，发行人研发费用的归集、会计核算准确，符合企业会计准则的要求。

经核查，申报会计师认为：基于我们执行的上述核查工作，就申报财务报表整体公允反映而言，我们认为：发行人研发费用的归集、会计核算准确，研发费用的会计处理在所有重大方面符合《企业会计准则》的相关规定。

11. 关于无形资产与开发支出

根据申报材料：1) 报告期末公司开发支出账面价值为 29,263.51 万元，2021 年发行人终止 KBP-5209 哌罗替尼、KBP-5660 泰乐地平、KBP-3853 等研发项目，并对其开发支出 9,224.83 万元全额计提减值损失；2) 对于自行研发的创新药项目，公司将研发项目进入 III 期临床试验前所处阶段界定为研究阶段，进入 III 期临床至获得生产批文为止所处的阶段为开发阶段；3) 对于外购技术权益费用，如果外购技术后续研发属于创新药项目的，则以项目进入 III 期临床试验作为可资本化的标志，发行人同一控制下受让北京四环和吉林四环相关管线技术，按照实际投入法进行定价；4) 发行人非同一控制下收购康明百奥业务时，识别了 646.23 万元合同权益作为无形资产核算，并按照 5 年期限进行摊销。

请发行人说明：（1）全面梳理报告期内发行人确认开发支出的各产品管线的资本化时点、资本化金额依据及其准确性，报告期末开发支出开支内容构成情况；（2）是否存在进入 III 期临床试验后研发项目失败的情形，结合发行人主要在研管线适应证、作用机制、技术路径与选取可比公司差异情况，说明发行人是否具备“完成该无形资产以使其能够使用或出售在技术上具有可行性”的能力，发行人研发支出资本化会计政策与同行业可比公司是否存在较大差异、是否符合《企业会计准则》的规定；（3）外购技术权益费用中资本化确认开发支出和费用化确认研发费用的金额情况，外购技术权益费用资本化/费用化会计处理的具体方法及标准，相关会计政策是否符合《企业会计准则》的规定和行业惯例；（4）收购康明百奥业务时识别合同权益的具体内容及辨认依据，按照 5 年期限进行摊销的原因及合理性；（5）报告期末发行人无形资产及开发支出是否存在减值迹象，减值测试的具体过程、相关参数的合理性，减值计提的充分性。

请保荐机构、申报会计师核查发行人自行研发及外购技术权益情况下研发支出资本化会计政策是否符合《企业会计准则》的规定，开发支出归集的准确性，无形资产及开发支出减值计提的充分性，并发表明确意见。

回复：

一、发行人的说明

(一) 全面梳理报告期内发行人确认开发支出的各产品管线的资本化时点、资本化金额依据及其准确性，报告期末开发支出开支内容构成情况

1、全面梳理报告期内发行人确认开发支出的各产品管线的资本化时点、资本化金额依据及其准确性

报告期内，发行人确认开发支出的情况包括：(1) KBP-3571 安纳拉唑钠、XZP-3287 吡罗西尼、XZP-3621、XZP-5695 加格列净等 4 个进入临床 III 期阶段的项目研发支出资本化；(2) 收购康明百奥业务并识别 XZP-KM501、XZP-KM257 项目新药专利及专有技术资产确认开发支出。具体情况如下：

单位：万元

项目名称	资本化时点	2022年1-9月	2021年	2020年	2019年
XZP-3287 吡罗西尼	2021年8月进入临床 III 期	7,761.44	891.05	-	-
XZP-3621	2022年1月进入临床 III 期	3,345.66	-	-	-
KBP-3571 安纳拉唑钠 ^{注1}	2019年10月进入临床 III 期	243.63	1,060.58	1,545.06	2,730.27
XZP-5695 加格列净 ^{注2}	2019年1月进入临床 III 期	-	-	1,804.33	8,029.56
XZP-KM501	2021年4月业务合并		7,807.06		
XZP-KM257	2021年4月业务合并		4,400.26		
合计		11,350.72	14,158.94	3,349.39	10,759.83

注 1：KBP-3571 安纳拉唑钠在 2019 年受让临床试验产生的技术权益支出确认开发支出金额为 2,412.26 万元，即自行研发支出金额为 318.01 万元

注 2：XZP-5695 加格列净项目在 2019 年受让临床试验产生的技术权益支出确认开发支出金额为 4,933.96 万元，即自行研发支出金额为 3,095.60 万元

(1) 在研项目研发支出资本化确认开发支出

报告期内，KBP-3571 安纳拉唑钠、XZP-3287 吡罗西尼、XZP-3621、XZP-5695 加格列净等 4 个项目在进入临床 III 期阶段后，相关研发支出进行资本化处理并确认开发支出。

发行人资本化处理的研发支出为与临床试验直接相关的费用，包括临床研究中心、临床 CRO、SMO 提供的临床研究、患者招募、数据管理与统计等服务相关临床服务费用，该 III 期临床项目使用的临床用药，以及直接从事临床

III 期研发人员的薪酬、差旅费等。在进入临床III期阶段到取得生产批件时间段内发生的与临床试验无直接关系的费用（如工艺验证、放大生产试验、材料、燃料动力、折旧等费用）计入当期费用，不予资本化。

公司进入开发阶段的项目支出，且同时满足资本化条件的，先在“开发支出”科目分项目进行明细核算，在研发项目达到上市销售状态时转入“无形资产”科目进行核算。基于公司的内部控制体系，研发项目进入 III 期临床阶段，经公司研发负责人和财务负责人审核后进行单独立项，在 OA 和财务核算系统中建立单独的研发项目子代码，III 期临床阶段费用归集在单独项目代码下，发行人财务对相关费用进行归集并资本化。因此公司对于各管线资本化金额拥有完善的内部控制体系，可保证各管线资本化金额准确。

综上，发行人产品管线资本化时点为进入临床 III 期，资本化金额依据充分，具有准确性。

（2）收购业务识别无形资产确认开发支出

2021 年，发行人分别确认 XZP-KM501、XZP-KM257 项目开发支出 7,807.06 万元和 4,400.26 万元，系收购康明百奥业务并在非同一控制下业务合并中识别新药专利及专有技术资产。

根据《企业会计准则第 6 号——无形资产》，无形资产可辨认性标准为：（一）能够从企业中分离或者划分出来，并能单独或者与相关合同、资产或负债一起，用于出售、转移、授予许可、租赁或者交换。（二）源自合同性权利或其他法定权利，无论这些权利是否可以从企业或其他权利和义务中转移或者分离。无形资产同时满足下列条件的，才能予以确认：（一）与该无形资产有关的经济利益很可能流入企业；（二）该无形资产的成本能够可靠地计量。

根据财政部《关于印发企业会计准则解释第 5 号的通知》财会【2012】19 号文件的相关条款：“非同一控制下的企业合并中，购买方在对企业合并中取得的被购买方资产进行初始确认时，应当对被购买方拥有的但在其财务报表中未确认的无形资产进行充分辨认和合理判断，满足以下条件之一的，应确认为无形资产：（1）源于合同性权利或其他法定权利；（2）能够从被购买方中分离或者划分出来，并能单独或与相关合同、资产和负债一起，用于出售、转移、授

予许可、租赁或交换。”

根据证监会发布的《2013 年上市公司年报会计监管报告》的有关要求，购买方在初始确认企业合并中购入的被购买方资产时，应充分识别被购买方拥有的、但在其财务报表中未确认的无形资产，对于满足会计准则规定确认条件的，应当确认为无形资产。根据证监会发布的《2018 年上市公司年报会计监管报告》的有关要求，并购重组交易中普遍存在对被收购方可辨认净资产确认不充分并低估其公允价值的现象。这一现象在新兴行业表现尤为突出，这些行业的并购标的多为轻资产公司，其商业价值很可能来自于未确认的无形资产（如客户关系、合同权益等），对这类资产辨认不充分导致商誉金额在初始确认时被高估。

对照上述会计准则和其他相关要求，XZP-KM501、XZP-KM257 项目满足无形资产的确认条件，具体如下：

①XZP-KM501、XZP-KM257 具有可辨认性

XZP-KM501、XZP-KM257 系发行人收购康明百奥资产的在研管线，并购后轩竹生物康明能够享有相关项目的全部权益。相关在研项目能够从应用、经营实体中分离或者划分出来，并能单独用于转移，且不涉及国家法律、法规关于技术实施的特别限制。因此，上述收购中识别的新药专利及专有技术均可进行独立研发或对外转让，且源自合同性权利，因此为单独可辨认的无形资产。

②XZP-KM501、XZP-KM257 相关经济利益很可能流入公司

收购康明百奥业务后，发行人可以继续开发 XZP-KM501、XZP-KM257 项目，以推进其研发、临床进程并实现商业化，最终对外销售产生收入。

XZP-KM501 系 HER2/HER2 双抗 ADC 类药物，截至收购日处于临床前研究阶段。通过一系列动物体内药效实验显示，XZP-KM501 有优效于 Enhertu 抑制肿瘤作用的潜力。发行人收购后持续推进研发，XZP-KM501 已于 2022 年 12 月递交 IND 申请。

XZP-KM257 系重组人源化 HER2/HER2 双特异性抗体药物，截至收购日处于临床前研究阶段。通过一系列临床前试验显示，该产品动物体内试验显示肿瘤细胞增殖抑制作用类似于曲妥珠单抗联合帕妥珠单抗用药，具备优异的有效性和安全性潜力。发行人收购后持续推进研发，XZP-KM257 已于 2022 年 5 月

启动 I 期临床试验。

综上，XZP-KM501、XZP-KM257 均在按计划推进研发进展，符合“与该无形资产有关的经济利益很可能流入企业”的确认条件。

③XZP-KM501、XZP-KM257 相关新药专利及专有技术资产能够可靠计量

根据上海东洲资产评估有限公司出具的《轩竹生物科技有限公司拟收购北京康明百奥新药研发有限公司部分资产所涉及的资产组价值》（东洲评报字【2021】第 0773 号），在本次并购中识别并评估无形资产 12,892.32 万元，其中新药专利及专有技术资产 12,207.32 万元、合同权益资产 685.00 万元；新药专利及专有技术资产采用“收益法—收入提成法”进行评估，包括 XZP-KM501（KM-254-ADC）和 XZP-KM257 分别为 7,807.06 万元和 4,400.26 万元。因此，该新药专利及专有技术资产的成本能够可靠地计量。

综上，由于 XZP-KM501、XZP-KM257 项目的新药专利及专有技术资产能够从经营实体中分离或者划分出来进行单项辨认，该研发项目能够持续推动研发进展并为公司带来可预期的经济利益流入，且成本能够可靠地计量。因此，XZP-KM501、XZP-KM257 项目的新药专利及专有技术资产可识别为无形资产，符合会计政策的要求。，相关资本化核算依据充分，具有准确性。

在企业合并中识别无形资产，该会计处理具有普遍性，部分同行业上市公司可比案例如下：

公司	具体情况
力品药业（预披露）	在收购福满药业过程中，将原财务报表中未确认的、但满足可辨认标准的、公允价值能够可靠计量的内部研发形成的非专利技术--达泊西汀成药技术以及注射用全氟丙烷人血白蛋白微球确认为无形资产。
东星医疗（301290.SZ）	公司收购威克医疗时，对其与主营业务相关的35项专利确认为无形资产，金额为5,500.00万元；公司收购孜航精密时，对其与主营业务相关的41项专利确认为无形资产，金额为7,722.00万元。
迈威生物（688062.SH）	公司因收购诺艾新和德思特力，形成非同一控制下企业合并，并取得其专有技术等无形资产。为确认专有技术的公允价值，公司聘请了评估机构对合并日相关专有技术的价值进行了追溯评估，并按照评估结果进行了初始计量。
药明康德（603259.SH）	2017年末的无形资产账面价值较 2016 年末增加了11,388.24万元，增幅为36.48%，主要是由于公司收购了辉源生物时识别和确认了其客户关系以及专利，并计提了 XBL-US（美新诺美国）客户关系减值准备所致。

2、报告期开发支出开支内容构成情况

报告期内，发行人开发支出构成主要为临床试验费、职工薪酬、技术权益受让等研发项目资本化确认的开发支出，以及发行人因收购非同一控制下合并识别的新药专利及专有技术资产，报告期内确认的开发支出内容构成如下：

单位：万元

项目	2022年1-9月	2021年度	2020年度	2019年度
临床试验费	8,282.57	1,026.76	1,156.33	2,481.07
职工薪酬	2,104.12	450.93	829.78	323.19
原材料	618.65	261.64	980.66	17.24
收购合并	-	12,207.32	-	-
技术权益受让	-	-	-	7,346.23
其他	345.38	212.29	382.61	592.11
合计	11,350.72	14,158.94	3,349.39	10,759.83

2019年，发行人支付一次性对价从关联方取得加格列净、安纳拉唑钠项目的临床研究成果而确认技术权益受让费用 7,346.23 万元，确认为开发支出。2022年1-9月，发行人临床试验费支付金额较大，主要系受到 XZP-3287 吡罗西尼和 XZP-3621 项目临床试验费支出较大的影响。

（二）是否存在进入 III 期临床试验后研发项目失败的情形，结合发行人主要在研管线适应症、作用机制、技术路径与选取可比公司差异情况，说明发行人是否具备“完成该无形资产以使其能够使用或出售在技术上具有可行性”的能力，发行人研发支出资本化会计政策与同行业可比公司是否存在较大差异、是否符合《企业会计准则》的规定

1、是否存在进入 III 期临床试验后研发项目失败的情形，结合发行人主要在研管线适应症、作用机制、技术路径与选取可比公司差异情况，说明发行人是否具备“完成该无形资产以使其能够使用或出售在技术上具有可行性”的能力

报告期内及报告期以前，发行人不存在进入临床 III 期后项目研发失败的情形。发行人报告期内存在终止项目研发的情形，相关项目均未达到临床 III 期阶段。

（1）进入临床 III 期项目的具体情况

报告期内，KBP-3571 安纳拉唑钠、XZP-3287 吡罗西尼、XZP-3621、XZP-5695 加格列净 4 个项目，存在进入临床 III 期阶段后相关研发支出进行资本化处理并确认开发支出的情形。其中 XZP-5695 加格列净已经对外转让。报告期以前，发行人不存在其他进入临床 III 期项目。上述管线具体情况如下：

项目名称	适应症	研发进展	作用机制	技术路径	与选取可比公司差异
XZP-3287 吡罗西尼	HR+/HER2-晚期乳腺癌（联合氟维司群）	III期临床试验已完成入组，正处于数据收集及清理阶段	选择性地抑制 CDK4/6，恢复细胞周期的正常调控，从而阻断肿瘤细胞的 DNA 合成和增殖。	小分子 CDK4/6 抑制剂	截至2022年10月，中国 NMPA 共批准了3款 CDK4/6 抑制剂，共计7款进入临床 III 期研究阶段及 NDA 阶段，同靶点药物研发公司包括辉瑞制药、礼来、恒瑞医药、诺华制药、正大天晴等，该药物研发路径成熟、研发风险较小，XZP-3287 吡罗西尼研发风险与上述产品不存在显著差异。
	HR+/HER2-晚期乳腺癌（联合 AI 类药物）	III期临床试验正在入组中			
	HR+/HER2-晚期乳腺癌（单药）	临床 I/II 期试验已完成入组，正处于数据收集及清理阶段			
XZP-3621	初治 ALK 阳性晚期非小细胞肺癌患者	III期临床试验正在入组中	抑制 ALK 蛋白自身磷酸化，及下游靶蛋白 STAT3 磷酸化，抑制肿瘤细胞的增殖、生长及生存，达到抑制肿瘤的目的。	小分子 ALK 抑制剂	截至2022年10月，中国 NMPA 共批准了6款 ALK 抑制剂，共计5款进入临床 III 期研究阶段及 NDA 阶段，同靶点药物研发公司包括辉瑞制药、罗氏制药、诺华制药、贝达药业、武田药业、等，该药物研发路径成熟、研发风险较小，XZP-3621 研发风险与上述产品不存在显著差异。
	经治 ALK 阳性晚期非小细胞肺癌患者	II 期临床试验正在入组中			
KBP-3571 安纳拉唑钠	十二指肠溃疡	KBP-3571 安纳拉唑钠新药上市申请（NDA）已于 2021 年 10 月获得国家药监局受理	通过不可逆地抑制胃壁细胞上的氢 / 钾离子 ATP 酶，减少胃酸分泌达到缓解消化性溃疡症状，并促进溃疡创面愈合。	小分子质子泵抑制剂（PPI）	截至2022年10月，中国 NMPA 共批准了6种 PPI 抑制剂并纳入医保，同靶点药物研发公司包括武田药业、阿斯利康、卫材、丽珠集团等，该药物研发路径成熟、研发风险较小，KBP-3571 安纳拉唑钠研发风险与上述产品不存在显著差异。
	成人反流性食管炎	II 期临床试验已启动入组			
XZP-5695 加格	II 型糖尿病	该项目已转让。根据四环	通过抑制肾脏对葡萄糖	小分子 SGLT-2 抑	该产品已转让，其后续研发进展顺利。

项目名称	适应症	研发进展	作用机制	技术路径	与选取可比公司差异
列净		医药公告，XZP-5695加格列净项目新药上市申请（NDA）已于2022年3月获得国家药监局受理	的重吸收，使过量的葡萄糖从尿液中排出，降低血糖。	制剂	（已递交NDA）

根据研发进展，上述管线均处于 III 期临床研究的推进中，或已递交 NDA 的阶段，不存在进入 III 期临床试验后研发项目失败的情形。

吡罗西尼联合氟维司群以及联合 AI 类药物治疗治疗 HR+/HER2-晚期乳腺癌均处于临床 III 期研究阶段；XZP-3621 针对初治 ALK 阳性晚期非小细胞肺癌患者的研究进入到临床 III 期试验阶段；安纳拉唑钠已递交 NDA，目前正处于审评过程中。上述管线已进入研发的后期阶段且研发进展顺利，待获批上市并商业化后，将为发行人带来持续的销售收入。

XZP-5695 加格列净已完成转让，已取得一次性转让费 17,020 万元；该管线已递交 NDA，目前正处于审评过程中；顺利获批上市并商业化后，发行人将持续获得销售提成。

综上，针对已进入临床 III 期项目，发行人具备“完成该无形资产以使其能够使用或出售在技术上具有可行性”的能力。

（2）报告期内发行人终止项目、并对其开发支出计提减值的情况

2021 年，公司对研发管线进行梳理，结合公司管线布局战略、临床数据、研发赛道竞争格局等多方因素，终止部分研发项目，并对其账面开发支出全额计提减值准备。相关项目在终止时账面开发支出及研发进展的具体情况如下：

单位：万元

项目	适应症	终止时间	研发进展	截至终止时开发支出余额
KBP-5209 哌罗替尼	晚期实体瘤	2021年11月	临床I期	5,950.24
KBP-5660 泰乐地平	高血压	2021年11月	临床I期	2,671.80
KBP-3853 依格列汀	II型糖尿病	2021年11月	临床I期	602.79

上述产品管线均系轩竹生物山东自主研发，尚未进入临床 III 期但存在开发支出余额，主要系轩竹生物山东 2016 年会计估计变更（具体为研发支出资本化

时点变更)以前已经资本化确认为开发支出的账面余额,在报告期内无新增确认开发支出。

2016年以前,根据当时四环医药会计政策,轩竹生物山东研发支出资本化起点为药物达到可进入临床开发的候选化合物阶段(Candidate Ready for Clinical Development, CRCD 阶段)并取得研发专利。2016年,随着国家政策和市场环境的变化,且未来发展战略发生变化,对于药物达到 CRCD 阶段后将暂不考虑对外出售,而会继续采取持续开发的策略,以带来持续的现金流和利润增长点。同时管理层判断临床 III 期时药物研发成功概率高,将其作为资本化时点的具体标准。因此,四环医药进行会计估计变更并采取未来适用法。在四环医药的整体财务规范下,轩竹生物山东于 2016 年 8 月将新药以临床 III 期作为研发费用资本化开始时点。

2、发行人研发支出资本化会计政策与同行业可比公司是否存在较大差异、是否符合《企业会计准则》的规定

部分同行业上市公司研发费用资本化的情况如下:

公司名称	研发费用资本化的条件
泽璟制药 (688266.SH)	结合创新药研发企业的特点、同行业可比上市公司的会计政策以及《企业会计准则》规定,制定了研发支出资本化的会计政策,同时满足下列条件的,予以资本化,记入开发支出: 1、 新药开发已进入III期临床试验; 2、完成该无形资产以使其能够使用或出售在技术上具有可行性; 3、具有完成该无形资产并使用或出售的意图; 4、运用该无形资产生产的产品存在市场或无形资产自身存在市场; 5、有足够的技术、财务资源和其他资源支持,以完成该无形资产的开发,并有能力使用或出售该无形资产; 6、归属于该无形资产开发阶段的支出能够可靠地计量。 不能同时满足上述条件的,虽进入开发阶段,发生的支出直接进行费用化处理。
艾力斯 (688578.SH)	以 取得新药上市批准作为研发费用资本化起点 ,以所研发产品达到上市可销售状态作为研发费用资本化终点。
迪哲医药 (688192.SH)	为研究化学药品而进行的有计划的调查、评价和选择阶段的支出为研究阶段的支出,于发生时计入当期损益; 进入临床试验阶段之后,大规模生产之前 ,针对研究药品最终应用的相关设计、测试阶段的支出为开发阶段的支出,同时满足下列条件的,予以资本化: 不满足上述条件的开发阶段的支出,于发生时计入当期损益。以前期间已计入损益的开发支出不在以后期间重新确认为资产。已资本化的开发阶段的支出在资产负债表上列示为开发支出,自该项目达到预定用途之日起转为无形资产。
诺诚健华 (688428.SH)	研发药品取得国家药监局或国外同类监管机构颁发的正式药品注册证书或其他使得药品可以进入生产和商业化环节的批准 ,且同时满足上述开发支

公司名称	研发费用资本化的条件
	出资本化条件的情况下进行资本化，否则全部费用化。
荣昌生物 (688331.SH)	研发费用资本化的具体时点为：以研发药品取得中国国家药品监督管理局或国外同类监管机构颁发的正式药品注册批件或其他使得药品可以进入生产和商业化环节的批准（不包括附条件上市的药品注册批件）作为研发费用资本化的起点，以药品达到上市销售状态作为研发费用资本化的终点。
康方生物 (9926.HK)	所有研究成本均于产生时自损益中扣除。 新产品开发项目产生的开支仅于贵集团证明在技术上能够完成无形资产供使用或出售、有意完成及有能力使用或出售该资产、该资产将带来日后经济利益、具有完成项目所需的资源且能够可靠地计量开发期间的支出时，方会拨充资本并以递延方式入账。未能符合该等条件的产品开发支出概于产生时列作开支。
微芯生物 (688321.SH)	公司以在药品上市前取得最后一次临床试验批件作为开发阶段的起点，开发阶段的支出同时满足确认为无形资产的五个条件才能资本化。在具体判断研发支出资本化时，公司取得III期注册性临床试验批件（最后一期）；或取得II/III期联合批件且有足够外部证据证明实质开展II期注册性临床试验（最后一期）；或取得II/III期联合批件且有足够外部证据证明实质开展III期注册性临床试验（最后一期）的，在同时满足确认为无形资产的五个条件情况下进行资本化。对于不符合上述条件的（如取得II/III期联合批件并拟开展II/III期临床试验）则全部费用化。
艾迪药业 (688488.SH)	具体研发项目的资本化条件：对于自行或委托研发的创新药项目，公司将研发项目进入III期临床试验前所处阶段界定为研究阶段，进入III期临床至获得生产批文为止所处的阶段为开发阶段；通过不分期的验证性临床或生物等效性临床后即可申报生产的创新药的研发，取得验证性临床试验批件或生物等效性试验备案批件至获得生产批文为止所处的阶段为开发阶段。 外购技术，技术转让费可资本化，根据合同约定的里程碑支付进度确认资本化金额。公司在取得外购技术后需要进一步开展后续研究，该部分则比照自行研发的后续支出区分研究阶段支出与开发阶段支出，其中，研究阶段支出费用化处理，符合条件的开发阶段支出可予以资本化。具体而言：如果外购技术后续研发属于创新药项目的，则以项目进入III期临床试验作为可资本化的标志；如果外购技术后续研发属于仿制药项目的，则以项目取得生物等效性试验备案批件或验证性临床试验批件作为可资本化的标志。公司外购技术后续研发取得相关药品生产批件的，即拥有了合法生产、销售药品的权利，即可被认为达到预定可使用状态，相关开发支出转为无形资产且每年予以摊销和进行减值测试。
三生国健 (688336.SH)	在具体判断研发支出资本化时，公司取得III期注册性临床试验批件（最后一期），在同时满足确认为无形资产的五个条件情况下进行资本化。 （即：完成该无形资产以使其能够使用或出售在技术上具有可行性；具有完成该无形资产并使用或出售的意图；无形资产产生经济利益的方式，包括能够证明运用该无形资产生产的产品存在市场或无形资产自身存在市场，无形资产将在内部使用的，能够证明其有用性；有足够的技术、财务资源和其他资源支持，以完成该无形资产的开发，并有能力使用或出售该无形资产；归属于该无形资产开发阶段的支出能够可靠地计量）。
特宝生物 (688278.SH)	将药品研发进入III期临床试验阶段前的所有开支予以费用化，将药品研发进入III期临床试验阶段的时点作为资本化开始的时点。
华森制药 (002907.SZ)	对于自行或委托研发的新药项目，公司将研发项目进入III期临床试验前所处阶段界定为研究阶段，进入III期临床至获得生产批文为止所处的阶段均为开发阶段。

公司名称	研发费用资本化的条件
南新制药 (688189.SH)	于1类新药，取得三期临床批件前作为研究阶段，费用计入当期损益，取得三期临床后并开始进行临床试验至取得新药证书或生产批件前作为开发阶段，费用资本化。
贝达药业 (300558.SZ)	划分研究阶段和开发阶段的具体标准：1类、2类新药：自开始开展实质性III期临床试验至取得生产批件的期间为开发阶段。3类仿制药：取得临床试验批件后至取得生产批件的期间为开发阶段。4类仿制药：整个研发阶段的支出均予以费用化 开发阶段支出资本化的具体条件：内部研究开发项目开发阶段的支出，同时满足下列条件时确认为无形资产：①完成该无形资产以使其能够使用或出售在技术上具有可行性；②具有完成该无形资产并使用或出售的意图；③无形资产产生经济利益的方式，包括能够证明运用该无形资产生产的产品存在市场或无形资产自身存在市场，无形资产将在内部使用的，能够证明其有用性；④有足够的技术、财务资源和其他资源支持，以完成该无形资产的开发，并有能力使用或出售该无形资产；⑤属于该无形资产开发阶段的支出能够可靠地计量。
康弘药业 (002773.SZ)	同时满足下列6项标准的，内部研究开发项目开发阶段的支出予以资本化，记入开发支出。①新药开发已进入III期临床试验；②完成该无形资产以使其能够使用或出售在技术上具有可行性；③具有完成该无形资产并使用或出售的意图；④运用该无形资产生产的产品存在市场或无形资产自身存在市场；⑤有足够的技术、财务资源和其他资源支持，以完成该无形资产的开发，并有能力使用或出售该无形资产；⑥归属于该无形资产开发阶段的支出能够可靠地计量。
丽珠集团 (000513.SZ)	结合医药行业研发流程以及公司自身研发的特点，在研发项目取得相关批文（如：根据国家食品药品监督管理局《药品注册管理办法》的规定所获得的“临床试验批件”、“药品注册批件”、或者获得国际药品管理机构的批准等）或达到中试条件时，自取得相关批文或开始中试之后发生的支出，经公司评估满足开发阶段的条件后，可以作为资本化的研发支出；其余研发支出，则作为费用化的研发支出；外购的生产技术或配方，其购买价款确认为开发支出，需要后续研发的，按照上述标准执行。
神州细胞 (688520.SH)	为研究生物药，即药品及疫苗生产工艺而进行的有计划的调查、评价和选择阶段的支出为研究阶段的支出，于发生时计入当期损益；进入临床试验阶段之后，大规模生产之前，针对药品及疫苗生产工艺最终应用的相关设计、测试阶段的支出为开发阶段的支出，同时满足下列条件的，予以资本化：①就完成药品及疫苗生产工艺的开发已经技术团队的充分论证；②管理层已批准药品及疫苗生产工艺开发的预算；③前期市场调研的研究分析说明药品及疫苗生产工艺所生产的产品具有市场推广能力；④有足够的技术、资金及其他资源支持，以完成药品及疫苗生产工艺的开发活动及后续的大规模生产；⑤归属于药品及疫苗生产工艺的开发支出能够可靠地归集。

同行业上市公司对于开发阶段及资本化时点通常为进入 III 期临床试验或取得新药上市批准。公司根据自身实际情况项目进入 III 期临床试验作为开发阶段及资本化时点，遵循了行业惯例，与泽璟制药（688266.SH）、微芯生物（688321.SH）、艾迪药业（688488.SH）、三生国健（688336.SH）等可比公司资本化时点相同。

综上所述，发行人在报告期内对研发支出资本化的会计处理符合《企业会计准则第6号—无形资产》关于研发支出资本化的规定，且与同行业可比公司不存在较大差异。

(三) 外购技术权益费用中资本化确认开发支出和费用化确认研发费用的金额情况，外购技术权益费用资本化/费用化会计处理的具体方法及标准，相关会计政策是否符合《企业会计准则》的规定和行业惯例

1、外购技术权益费用中资本化确认开发支出和费用化确认研发费用的金额情况

报告期内，发行人外购技术权益情况、相关金额及会计处理情况如下：

单位：万元

项目名称	转让方	受让方	交易金额	会计处理
2019年度				
XZP-3287 吡罗西尼	吉林四环	轩竹生物	5,641.51	费用化
XZP-5695 加格列净	北京四环	轩竹生物北京	4,933.96	资本化 ¹
KBP-5081 百纳培南	北京四环	轩竹生物	4,354.72	费用化
KBP-3571 安纳拉唑钠	北京四环	轩竹生物北京	2,412.26	资本化 ¹
XZP-5849 复达那非	吉林四环	轩竹生物	1,200.00	费用化
KBP-5209 哌罗替尼	北京四环	轩竹生物	1,132.08	费用化
XZP-3621	吉林四环	轩竹生物山东	647.17	费用化
KBP-5660 泰乐地平	北京四环	轩竹生物	243.40	费用化
费用化部分			13,218.87	-
资本化部分			7,346.23	-
合计			20,565.10	-
2020年度				
无外购技术权益费用资本化或费用化情况				
2021年度				
XZB-0004	SignalChem Lifesciences	轩竹生物	8,294.48	费用化
氟维司群	福建基诺厚普	轩竹生物	348.00	费用化
费用化部分			8,642.48	-
资本化部分			-	-
合计			8,642.48	-
2022年1-9月				

项目名称	转让方	受让方	交易金额	会计处理
XZP-KM602	北京轩义	轩竹生物	3,900.00	费用化
氟维斯群	福建基诺厚普	轩竹生物	348.00	费用化
费用化部分			4,248.00	-
资本化部分			-	-
合计			4,248.00	-

注 1：加格列净与安纳拉唑钠均于 2019 年进入临床三期，符合发行人资本化政策，故相关费用予以资本化

2、外购技术权益费用资本化/费用化会计处理的具体方法及标准，相关会计政策是否符合《企业会计准则》的规定和行业惯例

发行人对于外购技术权益费用的资本化政策适用其一般研发支出资本化时点会计政策。在具体判断研发支出资本化时，发行人针对外购技术权益项目，以进入 III 期临床试验作为资本化时点，根据合同约定的里程碑支付进度确认资本化金额。发行人在取得外购技术后需要进一步开展后续研究的，比照自行研发支出区分研究阶段支出与开发阶段支出，其中，研究阶段支出费用化处理，符合条件的开发阶段支出可予以资本化。发行人在报告期内对研发支出资本化的会计处理符合《企业会计准则第 6 号—无形资产》关于研发支出资本化的规定。

相关会计准则	发行人的具体情况
<p>根据《企业会计准则第 6 号——无形资产》第三条 无形资产，是指企业拥有或者控制的没有实物形态的可辨认非货币性资产。资产满足下列条件之一的，符合无形资产定义中的可辨认性标准：</p> <p>（一）能够从企业中分离或者划分出来，并能单独或者与相关合同、资产或负债一起，用于出售、转移、授予许可、租赁或者交换。</p> <p>（二）源自合同性权利或其他法定权利，无论这些权利是否可以从企业或其他权利和义务中转移或者分离。</p>	<p>发行人外购技术权益，相关技术权益能够独立区分，且已经用于出售、转移或授权许可，因此外购技术满足无形资产可辨认性标准</p>
<p>第四条 无形资产同时满足下列条件的，才能予以确认：</p> <p>（一）与该无形资产有关的经济利益很可能流入企业；</p> <p>（二）该无形资产的成本能够可靠地计量。</p>	<p>①如果外购技术权益对应的研发项目处于临床 III 期以后，该产品管线预计较大概率能够实现商业化并为公司带来经济利益流入，满足“经济利益很可能流入企业”，因此进行资本化；如外购技术权益对应研发项目处于临床 III 期以前，考虑到未来商业化的不确定性，无法满足“经济利益很可能流入企业”，不能确认为无形资产，因此进行费用化处理；</p>

相关会计准则	发行人的具体情况
	②发行人外购技术权益，无形资产的成本为外购技术权益协议约定的支付价款，能够可靠计量

报告期内，发行人外购技术/权益的会计处理如下：

单位：万元

产品管线	转让方	交易金额	交易类型	费用化/资本化
XZP-3287 吡罗西尼	吉林四环	5,641.51	集团内重组	费用化
XZP-5695 加格列净	北京四环	4,933.96		资本化
KBP-5081 百纳培南	北京四环	4,354.72		费用化
KBP-3571 安纳拉唑钠	北京四环	2,412.26		资本化
XZP-5849 复达那非	吉林四环	1,200.00		费用化
KBP-5209 哌罗替尼	北京四环	1,132.08		费用化
XZP-3621	吉林四环	647.17		费用化
KBP-5660 泰乐地平	北京四环	243.40		费用化
XZB-0004	SignalChem Lifesciences	8,294.48	引入外部产品管线	费用化
氟维司群	福建基诺厚普	696.00		费用化
XZP-KM602	北京轩义	3,900.00		费用化

(1) 集团内业务重组

XZP-3287 吡罗西尼等 8 个自行研发项目系发行人子公司轩竹生物山东自主研发的产品管线。2018 年之前，四环医药所属产品的临床研究工作主要由四环医药临床研发中心开展，临床研发中心团队分属各下属子公司（如吉林四环、北京四环等）。发行人子公司轩竹生物山东自主研发的 XZP-3287 吡罗西尼等 8 个项目由北京四环或吉林四环推进临床研究。2019 年 12 月，基于四环医药对业务架构、管线资产和研发活动的整体安排，发行人与北京四环、吉林四环签署技术转让协议，受让后者因临床试验形成的全部技术，涉及 XZP-3287 吡罗西尼等 8 个项目。

集团内重组交易发生前，轩竹生物山东和吉林四环、北京四环均为四环医药全资子公司，按照各方分工，轩竹生物山东自主研发新药项目并发挥主导作用、北京四环或吉林四环实施临床试验，在交易实质上可以认定为轩竹生物山东和北京四环或吉林四环对 XZP-3287 吡罗西尼等 8 个项目进行合作研发。集团

内重组下发行人外购技术权益的交易系发行人从关联方、合作方受让其进行临床试验形成的技术。

针对上述基于集团内重组从关联方受让权益技术的情况，发行人基于其交易性质系外购技术权益（而非代收代付安排），发行人将同一产品管线/研发项目的交易金额整体进行资本化或费用化处理，而不考虑该产品管线/研发项目交易以前在关联方账面资本化或费用化的具体情况，上述会计处理符合会计准则相关规定。

发行人从北京四环和吉林四环受让技术的交易定价系依据实际发生成本，国友大正于 2022 年 3 月 31 日出具了追溯评估报告《资产评估报告》（大正评报字（2022）第 139A 号），按照成本法对相关产品管线临床技术的市场价值进行评估。发行人依据交易价格进行会计处理，具有准确性。

其中，发行人受让因临床试验形成技术的 8 个项目中，加格列净、安纳拉唑钠等 2 个研发项目已经进入临床 III 期，因此发行人将该 2 个项目受让权益技术的支出进行资本化处理，涉及金额为 7,346.23 万元。发行人依据协议约定的加格列净、安纳拉唑钠相关技术权益转让金额确认为开发支出，该转让金额系合同双方成本法定价，并经评估师国友大正以成本法进行追溯评估。

（2）引入外部产品管线

针对发行人引入外部产品管线而外购技术权益的情形，发行人对相关产品管线/研发项目是否满足无形资产确认条件进行判断，并在满足资本化条件情况下确认为开发支出，否则确认为研发费用。由于 XZB-0004、XZP-KM602 在交易发生时处于 IND 以前阶段，氟维司群为仿制药项目，报告期内，发行人针对引入外部产品管线的外购技术支出均进行费用化的会计处理。

综上，发行人受让合作方（亦是关联方）临床试验形成的技术、或从外部引入产品管线而外购技术权益，上述两种情况在交易背景上具有差异，在会计处理上不存在明显区别、具有一致的会计处理方式和判断标准，即在外购技术满足资本化条件时确认为无形资产、否则确认为研发费用。

同行业可比公司存在外购技术权益进行资本化的案例（迪哲医药、南新制药、三生国健、特宝生物等），即其在外购技术时，依据该公司会计政策，相关

技术权益满足资本化条件，因此进行资本化处理；此外多家可比公司（如艾迪药业、赛升药业等）在会计政策或其他公开信息披露中提出“外购技术支付的技术转让费可资本化”，结合会计准则综合考虑，“可以资本化”是基本原则，还需依据具体情况判断是否满足资本化的条件。另一方面，同行业可比公司也存在外购技术权益进行费用化的案例（荣昌生物、百济神州等），即在外购技术、引入产品管线时，相关支出进行费用化处理。

发行人外购技术权益可以进行资本化，并根据是否满足无形资产的确认条件判断，报告期内同时存在资本化和费用化处理方式。发行人与同行业上市公司会计处理依据的会计政策和依据是一致的，但不同公司以及基于不同的交易对“经济利益很可能流入企业”存在不同的主观判断，从而在外购技术权益的会计处理上存在资本化、费用化或同时存在资本化或费用化的不同结果，具有合理性。因此，参考同行业上市公司会计处理和具体案例，发行人会计处理符合行业惯例。

部分同行业上市公司外购技术权益进行资本化的会计处理或具体案例如下：

公司名称	外购技术权益的会计处理或具体案例
迪哲医药 (688192.SH)	根据《关于迪哲（江苏）医药股份有限公司首次公开发行股票并在科创板上市申请文件审核问询函之回复报告》披露，“发行人受让的DZD4205知识产权与DZD2954独家许可权，源自合同性权利，能够单独划分出来，用于出售、授予许可等，满足无形资产定义中的可辨认性标准。此外，将获取的DZD4205知识产权与DZD2954独家许可权运用在药品研发中并实现未来商业化生产，未来经济利益很可能流入企业，且相关的转移对价能够可靠地计量，满足无形资产的确认条件。因此，发行人将受让的DZD4205 知识产权与ZD2954 独家许可权以支付的对价为基础确认为无形资产。”可见，迪哲医药将知识产权和技术权益进行资本化处理
南新制药 (688189.SH)	根据《湖南南新制药股份有限公司科创板首次公开发行股票招股说明书》，针对帕拉米韦的技术转让，“公司支付完转让款并收到转让费相关票据，或暂估应付转让款时的处理的会计处理为‘借：研发支出—资本化支出4,500万元，贷：预付账款、应付账款4,500万元’。公司取得帕拉米韦生产批件后，前述外购获得的非专利技术达到预定可使用状态，公司会计处理为‘借：无形资产—非专利技术—帕拉米韦三水合物原料药及制剂的临床前研究全部成果及其临床研究批件4,500万元，贷：研发支出—资本化支出4,500万元’”
三生国健 (688336.SH)	根据《关于三生国健药业（上海）股份有限公司首次公开发行股票并在科创板上市申请文件的审核问询函的回复》披露：“发行人于2010年受让取得重组抗CD25人源化单抗（健尼哌®）的专有技术，并经过后续自主研发，于2011年新药证书、药品注册证书和GMP证书，并于2011年生产销售健尼哌®。发行人对于获得专有技术及后续研发的相关费用中符合资本化条件的费用已确认资本化，并于获得新药证书日作为停止资本化

公司名称	外购技术权益的会计处理或具体案例
	时点，之后该项目进入生产阶段的费用均作为费用化处理”
特宝生物 (688278.SH)	根据《厦门特宝生物工程股份有限公司首次公开发行股票并在科创板上市招股说明书》披露：“公司非专利技术rHuG-CSF（特尔津）原值1,080.62万元，其中：1,000万元系公司受让自股东长沙高新技术产业开发区海特生物电子技术开发有限公司的非专利技术”
艾迪药业 (688488.SH)	外购技术，技术转让费可资本化，根据合同约定的里程碑支付进度确认资本化金额。公司在取得外购技术后需要进一步开展后续研究，该部分则比照自行研发的后续支出区分研究阶段支出与开发阶段支出，其中，研究阶段支出费用化处理，符合条件的开发阶段支出可予以资本化。具体而言：如果外购技术后续研发属于创新药项目的，则以项目进入III期临床试验作为可资本化的标志；如果外购技术后续研发属于仿制药项目的，则以项目取得生物等效性试验备案批件或验证性临床试验批件作为可资本化的标志。公司外购技术后续研发取得相关药品生产批件的，即拥有了合法生产、销售药品的权利，即可被认为达到预定可使用状态，相关开发支出转为无形资产且每年予以摊销和进行减值测试
赛升药业 (300485.SZ)	外购技术支付的技术转让费可资本化，后续研发支出根据公司研究开发支出资本化条件处理
北陆药业 (300016.SZ)	外购技术支付的技术转让费可资本化，后续研发支出根据公司研究开发支出资本化条件处理
丽珠集团 (000513.SZ)	外购的生产技术或配方，其购买价款确认为开发支出，需要后续研发的，按照公司研究开发支出资本化标准执行
海思科 (002653.SZ)	对于外购开发项目，以支付外购技术款时，该项目的研发情况为准，参照公司内部自行研究开发项目核算管理办法进行核算
美诺华 (603538.SH)	外购药品开发技术以及公司继续在外购技术基础上进行药品开发的支出进行资本化，确认为开发支出

与此同时，部分同行业上市公司外购技术权益进行费用化的具体案例如下：

公司名称	外购技术权益的会计处理或具体案例
荣昌生物 (688331.SH)	根据《荣昌生物首次公开发行股票并在科创板上市招股说明书》披露，2018年、2019年、2020年和2021年1-6月，荣昌生物外购非专利技术产生研发费用金额为200.00万元、1,581.35万元、900.00万元和901.35万元。其中涉及2019年度从关联方受让非专利技术金额893.00万元。“2019年12月，为避免同业竞争，荣昌生物自荣昌淄博受让其前期为荣昌淄博提供技术研发服务形成的技术资产，荣昌生物委托北京天圆开资产评估有限公司对拟受让的技术资产进行评估。”可见，荣昌生物存在外购技术的情形，包括与发行人类似的为解决同业竞争受让关联方技术，且均进行了费用化处理。 根据荣昌生物的会计政策，其“研发费用资本化的具体时点为：以研发药品取得中国国家药品监督管理局或国外同类监管机构颁发的正式药品注册批件或其他使得药品可以进入生产和商业化环节的批准（不包括附条件上市的药品注册批件）作为研发费用资本化的起点，以药品达到上市销售状态作为研发费用资本化的终点。”荣昌生物在招股书披露报告期内不存在研发支出资本化的情形
百济神州 (688235.SH)	根据《百济神州首次公开发行股票并在科创板上市招股说明书》披露，2018年、2019年、2020年和2021年1-6月，百济神州研发费用明细项目合作研发费金额为58,820万元、34,492万元、166,129万元和71,727万元，“合作研发费用主要为公司合作研发项目中的首付款或里程碑付款，合

	作方包括安进、Mirati、SpringWorks、Zymeworks、Seagen、Leap Therapeutics、EUSA、Assembly、百奥泰、丹序生物等领先医药企业。”结合招股书业务章节，“截至本招股说明书签署日，公司已自合作伙伴引入9款授权商业化产品，引入27款136研发阶段产品。合作方包括百时美施贵宝、安进、诺华、Mirati、SpringWorks、Zymeworks、Seagen、Leap Therapeutics、EUSA、Assembly、百奥泰、丹序生物等领先医药企业。”可见，百济神州合作研发费与发行人外购技术权益费用支出性质类似，包括引入外部产品管线发生的支出。百济神州对引入产品管线支出进行费用化处理
--	--

（四）收购康明百奥业务时识别合同权益的具体内容及辨认依据，按照 5 年期限进行摊销的原因及合理性

1、收购康明百奥业务时识别合同权益的具体内容及辨认依据

（1）康明百奥向北京双鹭转让技术管线并约定未来收益

2016 年 8 月，康明百奥和北京双鹭签署《技术开发合同》，基于自身发展战略决定将其新药管线 KM118 转让给北京双鹭，该合同约定交易价格为 1,500 万元，并自销售之日起 5 年内，支付年销售收入 5% 奖励费用，如该产品为国内前三家上市的类似物，奖励 200 万元。截至本问询函回复出具之日，KM118 项目处于临床 III 期阶段，正按计划开展相关研究，暂未上市销售。

（2）发行人收购康明百奥业务并承接技术转让合同未来收益

发行人于 2021 年收购康明百奥后，三方签订补充协议，将原合同中约定的康明百奥享有的利润分成等权利全部转移至发行人，发行人可以获得该项目销售之日起 5 年内的 5% 销售收入分成和上市奖励费。因此对于发行人而言，该项目构成一项合同权益。

（3）合同权益的辨认依据

发行人根据上海东洲资产评估有限公司出具的《轩竹生物科技有限公司拟收购北京康明百奥新药研发有限公司部分资产所涉及的资产组价值》（东洲评报字【2021】第 0773 号）在本次并购中识别并评估无形资产，其中基于上述合同约定产生的，由发行人享受 KM118 项目的未来收益，评估为合同权益资产 685.00 万元。

2、按照 5 年期限进行摊销的原因及合理性

根据《企业会计准则第 6 号——无形资产》应用指南讲解规定：

“使用寿命有限的无形资产应当摊销，使用寿命不确定的无形资产不予摊销。（一）企业持有的无形资产，通常来源于合同性权利或其他法定权利，且合同规定或法律规定有明确的使用年限。

来源于合同性权利或其他法定权利的无形资产，其使用寿命不应超过合同性权利或其他法定权利的期限；合同性权利或其他法定权利在到期时因续约等延续、且有证据表明企业续约不需要付出大额成本的，续约期应当计入使用寿命。合同或法律没有规定使用寿命的，企业应当综合各方面因素判断，以确定无形资产能为企业带来经济利益的期限。比如，与同行业的情况进行比较、参考历史经验，或聘请相关专家进行论证等。”

根据合同约定，发行人有权于产品上市后 5 年内每年向北京双鹭收取销售额提成 5% 的利润分成，基于该合同约定，发行人将相关合同权益的摊销年限确定为 5 年，符合“使用寿命不应超过合同性权利或其他法定权利的期限”的规定。

综上所述，发行人对相关合同权益在相关产品上市后按照 5 年期限进行摊销；截至本问询函回复出具之日，KM118 产品尚未实现商业化，其账面合同权益尚未开始摊销；相关会计处理符合《企业会计准则第 6 号—无形资产》应用指南讲解规定。

（五）报告期末发行人无形资产及开发支出是否存在减值迹象，减值测试的具体过程、相关参数的合理性，减值计提的充分性

1、报告期末发行人无形资产及开发支出不存在减值迹象

（1）无形资产

报告期各期末，发行人无形资产账面价值分别为 1,949.83 万元、1,888.54 万元、6,522.50 万元及 6,534.64 万元。具体情况如下：

单位：万元

项目	2022年9月30日	2021年12月31日	2020年12月31日	2019年12月31日
账面原值	7,398.88	7,249.15	2,461.24	2,438.11

项目	2022年9月30日	2021年12月31日	2020年12月31日	2019年12月31日
合同权益	646.23	646.23	-	-
土地使用权	6,341.70	6,341.70	2,223.30	2,223.30
软件	410.95	261.22	237.94	214.81
累计摊销	864.24	726.65	572.70	488.27
合同权益	-	-	-	-
土地使用权	708.25	605.11	481.31	426.15
软件	159.99	121.55	91.39	62.12
减值准备	-	-	-	-
合同权益	-	-	-	-
土地使用权	-	-	-	-
软件	-	-	-	-
账面价值	6,534.64	6,522.50	1,888.54	1,949.83
合同权益	646.23	646.23	-	-
土地使用权	5,633.45	5,736.59	1,741.99	1,797.14
软件	254.97	139.68	146.55	152.69

上述无形资产主要系土地使用权、软件系公司正常经营及未来产业化所需，目前不存在相关表明资产可能发生了减值的迹象，因此未计提资产减值准备。

合同权益系收购康明百奥业务识别的合同权益，具体形成原因详见本问询函回复“11.关于无形资产与开发支出”之“一、发行人的说明”之“（四）收购康明百奥业务时识别合同权益的具体内容及辨认依据，按照5年期限进行摊销的原因及合理性”相关内容。当前合同权益涉及的KM118项目处于临床III期阶段，正按计划进行相关研究，发行人于每年末及报告期末对该合同权益进行减值测试，测试结果表明其可收回金额均高于其账面价值，因此亦未计提减值准备。

综合上述分析，各报告期末发行人未对无形资产计提减值具有合理性，符合《企业会计准则8号—资产减值》的相关规定。

（2）开发支出

报告期各期末，发行人开发支出账面价值分别为29,792.74万元、21,722.38万元、26,656.50万元及32,980.87万元。具体情况如下：

单位：万元

项目	2022.9.30	2021.12.31	2020.12.31	2019.12.31	开发支出减值计提
XZP-3287 吡罗西尼	9,487.12	1,725.68	834.63	834.63	-
XZP-KM501	7,807.06	7,807.06	-	-	-
KBP-3571 安纳拉唑钠	6,544.95	6,301.32	5,240.74	3,695.68	-
XZP-KM257	4,400.26	4,400.26	-	-	-
XZP-3621	3,345.66	-	-	-	-
XZP-5849 复达那非	1,395.83	1,395.83	1,395.83	1,395.83	-
KBP-5081 百纳培南	-	5,026.35	5,026.35	5,026.35	已转让
KBP-5209 哌罗替尼	-	-	5,950.24	5,950.24	已全额计提
KBP-5660 泰乐地平	-	-	2,671.80	2,671.80	已全额计提
KBP-3853	-	-	602.79	602.79	已全额计提
XZP-5695 加格列净	-	-	-	9,615.42	已转让
合计	32,980.87	26,656.50	21,722.38	29,792.74	

2019年，发行人转让加格列净项目并确认处置收益。2021年，发行人对KBP-5209哌罗替尼、KBP-5660泰乐地平、KBP-3853等项目全额计提资产减值损失。2022年6月，发行人向上药转让KBP-5081百纳培南项目。

截至2022年9月末，XZP-3621、XZP-KM501、KBP-3571安纳拉唑钠、XZP-KM257、XZP-3287吡罗西尼、XZP-5849复达那非等项目为发行人持续研发投入的项目，发行人于每年末及报告期末对所有上述开发支出项目进行减值测试，测试结果表明资产的可收回金额均高于其账面价值，未计提减值准备。

综上所述，除已全额计提减值准备的项目外，发行人其它无形资产及开发支出于每年末及报告期末进行减值测试，测试结果表明资产的可收回金额均高于其账面价值，报告期内发行人对于无形资产及开发支出减值计提充分。

2、减值测试的具体过程、相关参数的合理性，减值计提的充分性

(1) 无形资产

根据《企业会计准则第8号——资产减值》的规定，资产减值测试应当估计其可收回金额，然后将所估计的资产可收回金额与其账面价值比较，以确定

是否发生减值。资产可收回金额的估计，应当根据其公允价值减去处置费用后的净额与资产预计未来现金流量的现值两者之间较高者确定。

公司的无形资产均为使用寿命确定的无形资产。各报告期末，发行人根据无形资产的使用状态判断无形资产是否存在减值迹象，如存在减值迹象，对相关无形资产进行减值测试，确定其可收回金额，并计提减值准备。

1) 土地使用权

报告期内，公司持有的土地使用权用途为工业用地，土地使用权分别位于山东省济南市及河北省石家庄市。根据中国土地市场网公开的招拍挂情况等公开信息，公司的土地使用权不存在减值迹象。

2) 软件

发行人的自用办公软件主要为正常开展研究及经营过程中所需的数据分析、流程管理、办公应用等支持性软件。报告期内均在正常使用中，未发现减值迹象。对于无形资产中所涉及的土地使用权及软件，其均处于正常使用或不存在减值迹象，因此未进行减值测试。

3) 合同权益

针对无形资产中所涉及到的合同权益（KM118 项目），KM118 项目处于临床 III 期阶段，正按计划进行相关研究，不存在减值迹象。发行人于报告期末进行减值测试，具体过程、合理性参见“问题 11”之“一、发行人的说明”之“（五）报告期末发行人无形资产及开发支出是否存在减值迹象，减值测试的具体过程、相关参数的合理性，减值计提的充分性”之“2、减值测试的具体过程、相关参数的合理性，减值计提的充分性”之“（2）开发支出”。

（2）开发支出

报告期内，发行人开发支出相关产品由于尚未取得药品注册证书，未具备商业化条件，根据企业会计准则的相关规定，尚未达到可使用状态的无形资产至少每年进行减值测试。发行人管理层聘请了第三方评估机构北京国友大正资产评估有限公司进行评估，并基于评估报告进行判断是否涉及开发支出减值。

评估机构北京国友大正资产评估有限公司对各项开发支出的减值风险进行

评估，并采用收益法计算未来现金流现值以估计其可收回金额，与开发支出账面价值及预计完成研发全流程的后续支出之和（总开发支出）进行比较，当可收回金额低于总开发支出时，计提减值准备。根据历史经验及对市场发展的预测，采用的关键参数如下：

关键参数	具体过程
预计未来销售收入	收入预测系结合药物的实际临床情况，从适应症出发，按照病人数量结合药物特点（特定基因突变阳性、一/二/三线治疗等）计算该药的适用人群，再通过与同类药物比较及在研厂商的情况，对药物的渗透率、市场份额作出假设，并结合公司的定价考虑计算药物收入
息税前利润率	药品未来上市后，息税前利润率主要考虑销售成本率、销售费用率、管理费用率影响，其中销售成本率、销售费用率、管理费用率参考同行业可比公司2015-2021年平均数
折现率	使用的折现率以公司自身风险水平为基准，考虑开发支出对应药品的研发情况及其不确定性，在此基础上考虑研发进度、项目申报阶段、规模和盈利能等因素，赋予各项目不同的风险溢价
预测收益期	专利的法律保护期截止时间以专利延长5年后到期年份与药品上市后第14年孰短来确定。相对于一般的技术专利，新药开发成本高、周期长，我国对于新药行政保护较为严格，绝大多数药品的经济寿命和市场价值可延续至专利保护期届满，一旦专利到期，仿制药即蜂拥进入市场。基于保守原则，确定预测期至专利法律保护到期为止

基于上表论述和分析，评估过程选取的关键参数具有合理性。

截至2022年9月末，根据北京国友大正资产评估有限公司出具的评估报告，减值测试中所涉及无形资产及开发支出相关产品评估结果和账面价值分析如下：

单位：万元

项目	账面金额	评估价值	评估价值/账面金额	是否减值
XZP-3287吡罗西尼	9,487.12	80,097.15	844.27%	否
XZP-KM501	7,807.06	9,861.09	126.31%	否
KBP-3571安纳拉唑钠	6,544.95	10,063.60	153.76%	否
XZP-KM257	4,400.26	6,859.79	155.89%	否
XZP-3621	3,345.66	8,173.89	244.31%	否
XZP-5849复达那非	1,395.83	11,516.67	825.08%	否
KM118（合同权益）	646.23	6,481.37	1002.96%	否

截至报告期末，除已对外转让或授权许可项目和因停止研发已全额计提减值项目外，经测试，其它项目可收回金额均高于开发支出账面价值及预计完成研发全流程的后续支出之和。

综上所述，发行人相关无形资产及开发支出均已进行减值测试，测试过程

及参数选取具有合理性，减值计提充分。

二、中介机构的核查

（一）核查程序

1、了解发行人针对研发费用的资本化时点，并与同行业可比公司进行对比，分析其资本化时点选取的合理性，了解发行人发行人主要在研管线适应证、作用机制、技术路径等信息，判断相关资本化项目是否满足“完成该无形资产以使其能够使用或出售在技术上具有可行性”；

2、了解发行人针对研发费用归集及研发支出资本化的内部控制制度，并评价其执行有效性；

3、了解发行人研发费用及开发支出的会计核算方法，评价是否符合准则要求；

4、获取发行人研发费用及开发支出明细，了解相关支出对应研发项目，与相关项目进度进行对比，分析其合理性；

5、获取发行人报告期末无形资产和开发支出明细表，访谈发行人管理层并了解无形资产和开发支出是否存在减值迹象，查阅并复核评估报告，了解评估报告中评估过程、评估参数的选取，评价减值计提的充分性；

6、取得并查阅了康明百奥和北京双鹭签署《技术开发合同》、发行人与康明百奥业务重组的相关协议、决策文件、评估报告、价款支付凭证及交割性文件等，了解发行人收购康明百奥业务时识别合同权益的相关内容。

（二）核查结论

经核查，保荐机构认为：

1、发行人自行研发及外购技术权益情况下研发支出资本化会计政策符合《企业会计准则》的规定，开发支出归集具有准确性；

2、发行人减值测试的具体过程、及相关参数的选取合理，无形资产及开发支出减值计提具有充分性。

经核查，申报会计师认为：

1、发行人自行研发及外购技术权益情况下研发支出资本化的会计处理在所有重大方面符合《企业会计准则》的相关规定；

2、基于我们执行的上述核查工作，就申报财务报表整体公允反映而言，我们认为：发行人减值测试的具体过程、及相关参数的选取合理，无形资产及开发支出减值计提具有充分性。

12. 关于股权激励

根据申报材料：1) 发行人共进行过三轮股权激励，其中第二、三轮股权激励存在对前轮股权激励授予情况进行调整的情形，发行人将因授予价格降低而导致的总费用增加额在剩余服务期内进行确认并摊销；2) 第一轮及第二、三轮授予股份公允价值分别为 1.72 元/注册资本和 2.19 元/注册资本，与同期外部投资者入股价格差异较大；3) 股权激励计划参与人员包括控股股东委派董事徐艳君、李惠英以及外部顾问 HE RUYI（何如意），同时徐艳君、李惠英存在从发行人关联方领薪情形；4) 目前发行人存在股权激励转让价款尚未支付、员工持股平台上层合伙人的出资来源于关联方海南四环借款等情形。

请发行人说明：（1）历轮股权激励的主要内容、调整的具体情况及其调整原因，股权激励计划调整的性质及其对会计处理的影响，发行人将授予价格降低导致的股份支付费用增加额在剩余服务期摊销确认的会计处理是否符合《企业会计准则》的规定及行业惯例；（2）结合股权激励计划、员工持股平台合伙协议等约定中关于服务期、锁定期、份额转让及定价情况的相关条款，说明历次股份支付服务期认定的准确性；（3）授予股份公允价值与同期外部投资者入股价格差异较大的原因及合理性，股份支付费用的公允性；（4）HE RUYI（何如意）参与发行人股权激励计划的原因及背景，徐艳君、李惠英在发行人和关联方处领薪情况，是否存在集团内股份支付的情形；（5）历轮股权激励人员实际出资及资金来源情况，是否存在股权代持等其他利益安排，是否会对相关员工持股平台产生影响或潜在不利影响。

请保荐机构、申报会计师核查以上事项，并对发行人股份支付相关会计处理的准确性发表明确意见。

请发行人律师核查问题（5）并发表明确意见。

回复：

一、发行人的说明

(一) 历轮股权激励的主要内容、调整的具体情况及调整原因，股权激励计划调整的性质及其对会计处理的影响，发行人将授予价格降低导致的股份支付费用增加额在剩余服务期摊销确认的会计处理是否符合《企业会计准则》的规定及行业惯例

1、历轮股权激励的主要内容

报告期内，公司共实施过三轮股权激励计划，具体主要激励内容如下：

(1) 第一轮股权激励

本轮股权激励计划激励份额来源为徐艳君、SHIH CHENG-KON（史澂空）、LI JIA KUI（李嘉逵）以及天津股权激励平台受让自香港轩竹的股权，相关决策程序及激励价格的具体情况如下：

激励份额来源	决策程序	激励价格
徐艳君、SHIH CHENG-KON（史澂空）、LI JIA KUI（李嘉逵）及天津股权激励平台受让自香港轩竹的股权	2020年8月18日，香港轩竹作出股东决定，同意将其所持有的公司6.9300%的股权（对应注册资本7,969.5万元）转让给天津股权激励平台、徐艳君、SHIH CHENG-KON（史澂空）、LI JIA KUI（李嘉逵）。天津股权激励平台本次股权受让对价为6,932.31万元（1.5739元/注册资本），徐艳君、SHIH CHENG-KON（史澂空）、LI JIA KUI（李嘉逵）本次股权受让对价为4,675.83万元（1.3116元/注册资本）。2021年9月10日，公司全体董事召开董事会并作出董事会决议，为更好的激励员工，同意统一调整第一轮股权激励计划的转让对价为0.263元/注册资本，香港轩竹转让给天津股权激励平台的股权转让对价由6,932.31万元调整为1,158.3835万元；转让给徐艳君、SHIH CHENG-KON（史澂空）、LI JIA KUI（李嘉逵）的股权转让对价由4,675.83万元调整为937.5950万元。	0.263元/注册资本（对应公司减资及整体变更设立后1元/股）

2020年8月24日，香港轩竹签署第一轮股权激励计划名单，明确授予对象及授予份额。

根据第一轮股权激励计划名单，本轮股权激励计划授予情况如下：

持股主体	授予人数（人）	授予份额（万元注册资本）	授予日
徐艳君	1	920.0000	2020年8月24日
SHIH CHENG-KON（史澂空）	1	1,495.0000	

持股主体	授予人数（人）	授予份额（万元注册资本）	授予日
LI JIA KUI（李嘉逵）	1	1,150.0000	
天津泓泽康	12	1,130.4500	
天津轩升	17	946.3350	
天津泓腾	24	730.8250	
天津振轩	21	602.1400	
天津普晟	24	380.4200	
天津国鼎	21	364.6650	
天津汇泽	3	172.8450	
合计	125	7,892.6800	-

注：除本轮授予外，以上持股主体中天津汇泽预留 76.82 万元注册资本授予份额，预留的授予份额在第二轮股权激励中作为调整份额向已参与第一轮股权激励员工 BIN LIU（刘斌）授予。发行人根据历轮股权激励实际授予员工的份额确认股份支付，预留部分在本轮不确认股份支付费用

（2）第二轮股权激励

本轮股权激励计划激励份额来源为：①天津股权激励平台已预留但未授予的份额、以及由离职等导致的员工之间份额调整；②北海百美恩对公司的增资；③北海吉鑫受让自 SHIH CHENG-KON（史澈空）的股权及其对公司的增资；④北海科雅对公司的增资，相关决策程序及激励价格的具体情况如下：

激励份额来源	决策程序	激励价格
天津股权激励平台已预留但未授予的份额、以及离职等导致的员工之间份额调整	详见上文“（1）第一轮股权激励计划”	0.263 元 / 注册资本（对应公司减资及整体变更设立后 1 元 / 股）
北海百美恩对公司的增资	2021年4月16日，公司全体股东召开股东会并作出股东会决议，同意增加股权激励平台北海百美恩为新股东，北海百美恩认购公司 4,964.230738 万元的新增注册资本，增资部分对应股权比例为 3.2744%。北海百美恩本次认购新增注册资本对价为 6,127.35 万元（1.2343 元 / 注册资本）。	1.2343 元 / 注册资本（对应公司减资及整体变更设立后 4.699 元 / 股）
北海吉鑫受让自 SHIH CHENG-KON（史澈空）的股权及其对公司的增资	2021年7月26日，公司全体股东召开股东会并作出股东会决议，同意增加股权激励平台北海吉鑫成为新股东，并受让 SHIH CHENG-KON（史澈空）所持有的公司 0.3776% 的股权（对应注册资本 575 万元）。北海吉鑫本次股权受让对价为 151.225 万元（0.263 元 / 注册资本）。 2021年12月1日，公司 2021 年第二次临时股	0.263 元 / 注册资本（对应公司减资及整体变更设立后 1 元 / 股）

激励份额来源	决策程序	激励价格
	东大会审议通过了《关于轩竹生物科技股份有限公司增资的议案》，同意北海吉鑫认购公司695.611万股，增资部分对应股权比例为1.6933%。北海吉鑫本次认购新增股本的对价为695.611万元（1元/股，对应发行人减资及整体变更为股份公司前0.263元/注册资本）。	
北海科雅对公司的增资	2021年12月1日，公司2021年第二次临时股东大会审议通过了《关于轩竹生物科技股份有限公司增资的议案》，同意增加新股东北海科雅认购公司384.919万股，增资部分对应股权比例为0.9370%。北海科雅本次认购新增股本的对价为384.919万元（1元/股，对应发行人减资及整体变更为股份公司前0.263元/注册资本）。	0.263元/注册资本（对应公司减资及整体变更设立后1元/股）

2021年9月10日，公司全体董事召开董事会并作出决议，同意实施第二轮股权激励计划，激励对象通过天津股权激励平台、北海百美恩、北海吉鑫及北海科雅参与本轮股权激励计划，其中通过北海百美恩参与股权激励计划激励对象的激励价格为1.2343元/注册资本；通过天津股权激励平台、北海吉鑫及北海科雅参与股权激励计划激励对象的激励价格为0.263元/注册资本，并审议通过第二轮股权激励计划名单，明确授予对象及授予份额。

根据第二轮股权激励计划名单，本轮股权激励计划授予情况如下：

持股主体	授予人数（人）	授予份额 （万元注册资本）	授予日
天津泓泽康	8	818.3080	2021年9月10日
天津泓腾	3	131.7610	
天津振轩	2	44.2110	
天津普晟	1	23.0000	
天津国鼎	2	82.1420	
北海吉鑫	11	3,223.2560	
北海科雅	12	1,465.4220	
北海百美恩	14	4,964.2308	
合计	53（实为49人，部分员工在多平台持股）	10,752.3308	-

注：以上名单为首次参与公司股权激励持股平台的员工，不包括已参与第一轮股权激励持股平台的人员份额调整

除上述份额授予外，本轮股权激励计划名单对部分参与前轮股权激励计划激励对象授予情况进行调整。

(3) 第三轮股权激励

本轮股权激励计划激励份额来源为天津股权激励平台及北海百美恩部分离职人员份额调整。

2022年3月31日，公司第一届董事会第五次会议审议通过了《关于实施第三轮股权激励计划的议案》，同意实施第三轮股权激励计划，激励对象分别通过股权激励平台北海百美恩、天津泓腾、天津振轩及天津国鼎参与本轮股权激励计划，其中通过北海百美恩参与股权激励计划激励对象的激励价格为 4.699 元/股（对应公司减资及整体变更为股份公司前 1.2343 元/注册资本）；通过天津泓腾、天津振轩及天津国鼎参与股权激励计划激励对象的激励价格为 1 元/股（对应公司减资及整体变更为股份公司前 0.263 元/注册资本），并审议通过第三轮股权激励计划名单，明确授予对象及授予份额。

根据第三轮股权激励计划名单，本轮股权激励计划授予情况如下：

持股主体	授予人数（人）	授予份额 （万元注册资本 ¹ ）	授予日
天津国鼎	2	43.3900	2022年 3月31日
天津泓腾	3	197.1410	
天津振轩	1	32.8570	
北海百美恩	1	3.9699	
合计	7	277.3579	-

注 1：按公司减资及整体变更为股份公司前注册资本折算

注 2：以上名单为首次参与公司股权激励持股平台的员工，不包括已参与第一轮、第二轮股权激励持股平台的人员份额调整

除上述份额授予外，本轮股权激励计划名单对部分参与前轮股权激励计划激励对象授予情况进行调整。

截至 2022 年 3 月 31 日，发行人全部持股平台股权激励均已授予，不存在预留份额的情形。

(4) 股权激励计划后续份额调整

2022年7月21日，公司第一届董事会第七次会议审议通过了《关于股权激励计划份额调整的议案》，同意董事会对现有股权激励名单及相关份额进行调整，收回 2 名参与前轮股权激励计划激励对象的激励份额授予，并将相关份额授予 1 名员工。

2022年11月30日，公司第一届董事会第八次会议审议通过了《关于股权激励计划份额调整的议案》，同意董事会对现有股权激励名单及相关份额进行调整，收回7名参与前轮股权激励计划激励对象的激励份额授予，并将相关份额授予其他13名员工。

2、调整的具体情况调整原因

由于第一轮股权激励安排涉及人员均在公司服务时间较长，为公司的发展作出了较大贡献，且2020年至2021年公司核心研发项目推进好于预期，为了更好地激励员工，发行人于2021年9月10日通过董事会决议，将第一轮股权激励涉及高管及员工的行权价格统一调整至人民币0.263元（从人民币1.3116元/1.5739元调整到人民币0.263元），高管及员工对应应缴纳股票认购款由人民币4,675.83万元及人民币6,811.34万元调整为人民币937.60万元及人民币1,138.18万元。与此同时，将第一轮向高级管理人员发放的股权激励从无服务期调整为3年服务期。

3、股权激励计划调整的性质及其对会计处理的影响，发行人将授予价格降低导致的股份支付费用增加额在剩余服务期摊销确认的会计处理是否符合《企业会计准则》的规定及行业惯例

（1）股权激励计划调整的性质及其对会计处理的影响

第一次股权激励调整涉及服务期调整和授予价格调整，对应股份支付会计处理情况如下：

项目	授予日	服务期	摊销期	授予价格	会计处理
第一轮股权激励（高管部分）	2020年8月24日	授予日签署协议未约定服务期	2020年8月首次授予无摊销期，一次性全额确认费用	2020年8月24日授予日的授予价格为1.3116元/注册资本	一次性确认股份支付费用
		于2021年9月10日签署股权激励授予协议之补充协议，修改授予价格且补充约定服务期为3年	2021年9月修改价格后，需补充确认的费用在剩余期间（2021年9月10日-2023年8月24日）摊销	2021年9月10日调整为0.263元/注册资本	授予价格的调整增加了所授予的权益工具的公允价值，将修改前后的权益工具在修改日的公允价值的差额对应的股份支付费用在剩余等待期内确认为取得服务的增加
第一轮股	2020年8	授予日约定	于授予日开始	2020年8月24	按照授予日的授予价

项目	授予日	服务期	摊销期	授予价格	会计处理
股权激励 (员工部分)	月24日	服务期为3年	按照服务期3年进行摊销	日授予日的授予价格为1.5739元/注册资本	格计算股份支付费用，并按照3年摊销期间进行摊销
				2021年9月10日调整为0.263元/注册资本	授予价格的调整增加了所授予的权益工具的公允价值，将修改前后的权益工具在修改日的公允价值的差额对应的股份支付费用在剩余等待期内确认为取得服务的增加（既包括在剩余等待期内以原权益工具授予日公允价值为基础确定的服务金额，也包括权益工具公允价值的增加）

(2) 发行人将授予价格降低导致的股份支付费用增加额在剩余服务期摊销确认的会计处理符合《企业会计准则》的规定及行业惯例

根据《企业会计准则讲解（2010年）》（财务部会计司编写），针对股份支付协议条款和条件的修改，在“条款和条件的有利修改”部分相关解释如下：

“企业应当分别以下情况，确认导致股份支付公允价值总额升高以及其他对职工有利的修改的影响：

1、如果修改增加了所授予的权益工具的公允价值，企业应当按照权益工具公允价值的增加相应地确认取得服务的增加。权益工具公允价值的增加是指，修改前后的权益工具在修改日的公允价值之间的差额。

如果修改发生在等待期内，在确认修改日至修改后的可行权日之间取得服务的公允价值时，应当既包括在剩余原等待期内以原权益工具授予日公允价值为基础确定的服务金额，也包括权益工具公允价值的增加。如果修改发生在可行权日之后，企业应当立即确认权益工具公允价值的增加。如果股份支付协议要求职工只有先完成更长期间的服务才能取得修改后的权益工具，则企业应在整个等待期内确认权益工具公允价值的增加……”

发行人员的股权激励补充协议中约定修改行权价格（从人民币 1.3116 元/1.5739 元降低到人民币 0.263 元）会增加权益工具的价值，且修改发生时间在

等待期内，根据《企业会计准则讲解》的规定，对于因行权价格降低而导致权益工具公允价值的增加在剩余等待期内确认。

发行人高管的股权激励补充协议中约定修改行权价格（从人民币 1.3116 元 /1.5739 元降低到人民币 0.263 元）会增加权益工具的价值，且要求只有先完成更长期间的服务才能取得修改后的权益工具，则应在整个等待期内确认权益工具公允价值的增加，根据《企业会计准则讲解》的规定，对于因行权价格降低而导致权益工具公允价值的增加在修订后约定的整个服务期内确认。

参考可比案例，根据《关于杰华特微电子股份有限公司首次公开发行股票并在科创板上市申请文件的审核问询函》，在股权激励授予价格调整时，导致股份支付的增加额在剩余服务期间进行摊销。

综上所述，发行人将行权价格降低导致的股份支付费用增加额在剩余服务期限内摊销确认的会计处理符合《企业会计准则》的规定及行业惯例。

（二）结合股权激励计划、员工持股平台合伙协议等约定中关于服务期、锁定期、份额转让及定价情况的相关条款，说明历次股份支付服务期认定的准确性

1、股权激励计划、员工持股平台合伙协议等约定中关于服务期、锁定期、份额转让及定价情况的相关条款

根据发行人与员工签署的股份授予协议，员工持股计划相关激励份额的考核、归属、退出及处置等均按照《股权激励管理办法》规定执行。2021 年 4 月 16 日，公司股东会审议通过《股权激励管理办法》，具体条款如下：

项目	《股权激励管理办法》条款
服务期	激励对象应在被授予激励份额之日（“授予日”，以签署具有法律约束力的授予文件为准）起为公司工作不少于3年（“服务期”），已与公司签署劳动合同或聘用合同并在公司领取薪酬（董事除外）
正面退出和负面退出	第二十四条 激励对象在服务期内发生退出公司情形的，分为正面退出和负面退出。 1. 激励对象正面退出情形 正面退出情形是指激励对象因以下原因退出公司： （1）激励对象死亡，或者被人民法院宣告死亡或者宣告失踪的； （2）激励对象因工伤丧失劳动能力，公司终止与其劳动关系或聘用关系的； （3）激励对象因退休而离职的； （4）激励对象患病或者非因公负伤，在规定的医疗期满后不能从事原工

项目	《股权激励管理办法》条款
	<p>作，也不能从事由公司另行安排的工作的；</p> <p>(5) 激励对象因公司裁员而退出的；</p> <p>(6) 经专项工作组认定，激励对象不宜继续持有激励份额的。</p> <p>(7) 经专项工作组认定的未对公司造成负面影响的其他退出情形。</p> <p>2. 激励对象负面退出情形</p> <p>负面退出情形是指激励对象因以下原因退出公司：</p> <p>(1) 激励对象主动申请离职的；</p> <p>(2) 公司与激励对象签订的劳动合同、聘用合同期限届满且激励对象不再续签劳动合同、聘用合同的（无论是公司决定不予续约或是激励对象决定不再续约）；</p> <p>(3) 激励对象违反《公司章程》、持股平台的合伙协议及其补充协议及相关规章制度的规定或违反对公司做出的承诺及陈述与保证的；</p> <p>(4) 激励对象因犯罪行为被依法追究刑事责任且无法正常工作的；</p> <p>(5) 激励对象严重失职、渎职、营私舞弊的；</p> <p>(6) 由于受贿、索贿、侵占、盗窃、泄露经营和技术秘密的；</p> <p>(7) 激励对象存在违反公司有关保密协议以及竞业禁止限制规定行为的；</p> <p>(8) 激励对象不能胜任工作，经过培训或者调整岗位，仍不能胜任工作的；</p> <p>(9) 激励对象行为与公司价值观不符、诋毁公司声誉的；</p> <p>(10) 激励对象未按相关规定提出离职申请/离职申请未获公司同意而擅自单方面离职的；</p> <p>(11) 经专项工作组认定的其他对公司造成负面影响的退出情形。</p>
定价条款	<p>第二十五条 服务期内激励对象发生退出公司情形的，激励份额按照如下方式处理：</p> <p>1. 已归属份额</p> <p>对于已归属份额，区分正面和负面退出两种情形处理：</p> <p>(1) 正面退出情形</p> <p>在发生正面退出情形后，专项工作组有权要求（但无义务）相应的激励对象或其继承人（以下统称“激励对象”，不再区分）向执行事务合伙人、执行事务合伙人指定的其他有限合伙人或专项工作组指定的其他第三方（以下统称“受让人”）转让其所持的全部或部分激励份额，激励对象对前述安排应无条件配合。</p> <p>专项工作组指定受让人、受让的日期，并确定受让人受让的具体激励份额数量。受让人于指定的日期受让退出的激励对象所持激励份额，退出的激励对象应根据专项工作组、执行事务合伙人（如涉及）的要求履行激励份额转让、交割的义务，包括但不限于签署合伙决议（如涉及）、转让协议、办理工商退出或变更手续等。受让人受让激励份额后享有原激励对象在本办法项下的权利并承担本办法项下的义务。</p> <p>正面退出的激励对象所持的激励份额转让价格为激励对象转让激励份额之时拟转让激励份额所对应的市场公允价值。</p> <p>各方根据相关法律、法规的规定履行持股平台的激励份额转让、退出等程序后，受让人将退出价款一次性支付给退出的激励对象。</p> <p>(2) 负面退出情形</p> <p>激励对象发生负面退出情形的，专项工作组有权要求（但无义务）相应的激励对象按本款的规定向受让人转让其所持的全部或部分激励份额，激励对象对前述安排应无条件配合。</p> <p>专项工作组指定受让人、受让的日期，并确定受让人受让的具体激励份额数量。受让人于指定日期受让退出激励对象所持的激励份额，激励对象应</p>

项目	《股权激励管理办法》条款
	<p>根据专项工作组、执行事务合伙人（如涉及）的要求履行激励份额转让、交割的义务，包括但不限于签署合伙决议（如涉及）、转让协议、办理工商退出或变更手续等。受让人受让激励份额后享有激励对象在本办法项下的权利并承担本办法项下的义务。</p> <p>负面退出的激励对象所持的激励份额转让价格原则上为激励对象为取得激励份额支付的出资金额（或对价）。但因“负面退出情形”中第（3）至（10）项情形退出的激励对象所持的激励份额转让价格为无偿转让，且专项工作组有权（但无义务）要求该等激励对象无偿返还其已经根据本办法第五章规定处置激励份额所对应的全部价款（如有）。</p> <p>各方根据相关法律、法规的规定履行持股平台的激励份额转让、退出等程序后，受让人将退出价款一次性支付给退出的激励对象。</p> <p>2.未归属份额</p> <p>除本办法第二十三条另有规定外，对于根据本办法第三章相关规定进行考核后或因公司业绩未达标延期考核后未归属激励对象的未归属份额，专项工作组有权要求（但无义务）相应激励对象按本款的规定向受让人转让其所持的全部或部分未归属激励份额，激励对象对前述安排应无条件配合。</p> <p>专项工作组指定受让人、受让的日期，并确定受让人受让的具体激励份额数量。受让人于指定日期受让退出激励对象所持的激励份额，激励对象应根据专项工作组、执行事务合伙人（如涉及）的要求履行激励份额转让、交割的义务，包括但不限于签署合伙决议（如涉及）、转让协议、办理工商退出或变更手续等。受让人受让激励份额后享有激励对象在本办法项下的权利并承担本办法项下的义务。</p> <p>激励对象所持的激励份额转让价格为激励对象为取得激励份额支付的出资金额（或对价）。</p> <p>各方根据相关法律、法规的规定履行持股平台的激励份额转让、退出等程序后，受让人将退出价款一次性支付给退出的激励对象。</p> <p>第二十六条 服务期届满后激励对象退出的激励份额处理</p> <p>服务期届满后激励对象发生退出公司情形的，且该激励对象尚未根据本办法第五章相关规定处置的激励份额按照如下方式处理：</p> <ol style="list-style-type: none"> 1.激励对象发生本办法第二十四条“正面退出”情形的，激励份额参照第二十五条“正面退出”相关规定进行处理。 2.激励对象发生本办法第二十四条“负面退出”情形中第（1）项、第（2）项情形的，参照本办法第二十五条“正面退出”相关规定进行处理。除上述情形外，激励对象发生其他“负面退出”情形的，仍按照本办法第二十五条“负面退出”情形相关规定进行处理。 3.未归属的份额仍按照本办法第二十五条“未归属份额”相关规定进行处理。 <p>第二十七条 如非因公司经营团队原因致使公司2025年12月31日之前仍未完成上市或经公司董事会决定放弃或延缓上市的，激励对象持有的激励份额可按照如下方式处理：</p> <ol style="list-style-type: none"> 1.若届时公司已经盈利的，经专项工作组事先书面同意后，激励对象有权选择： <ol style="list-style-type: none"> （1）要求按本办法第十八条规定取得分红；或 （2）向专项工作组提出转让或退出申请并参照本办法第二十五条“正面退出”相关规定进行处理，但激励对象每年转让或退出的归属份额比例不超过其届时持有的归属份额的30%。 <p>除本办法另有规定外，未归属于激励对象的未归属份额不作处理。</p>

项目	《股权激励管理办法》条款
	2.若届时公司仍未实现盈利的，除本办法另有规定外，激励对象持有的激励份额（包括归属份额与未归属份额）不作处理。”
份额转让	<p>第二十八条 公司上市前发生如外部融资（包括引入战略投资人）的，无论激励对象服务期是否届满，专项工作组可根据商业决策，以及与该外部投资人向公司投资的相同每股价格，要求持股平台向外部投资人转让其全部或部分持有的激励份额。持股平台转让所得价款在扣除相关税费及持股平台费用等必要费用（如涉及）后，按照届时激励对象持有的归属份额占该持股平台全体有限合伙人持有的归属份额的比例向激励对象进行分配。激励对象对前述安排应无条件配合。</p> <p>专项工作组届时视外部融资情况决定转让方、转让激励份额的数量、比例以及转让时间等。激励对象应根据专项工作组、执行事务合伙人的要求履行激励份额转让、交割的义务，包括但不限于签署内部决议、转让协议、办理工商退出或变更手续等。</p> <p>第二十九条 公司完成上市且激励对象的服务期届满后，激励对象应遵守和配合专项工作组的安排对其持有的已归属份额进行转让、减持等处置。激励对象可选择继续持有或通过以下方式处置其持有的服务期和锁定期届满的已归属份额：</p> <p>激励对象可于每年的2至5月份或每年的8至11月份向专项工作组提出部分或全部处置其所持的激励份额的申请，在取得专项工作组、执行事务合伙人（如涉及）事先书面同意的情况下，由专项工作组统计申请情况，并根据统计、核查的结果，于每年的6、7月份及12月份、次年1月份将该半年度激励对象申请处置的激励份额对应的公司股票在证券交易市场集中出售。原则上，激励对象每年处置的比例不超过其届时持有的归属份额的25%。</p> <p>尽管有上述规定，激励对象处置激励份额应受限于本办法及相关法律法规关于持股平台及激励对象所持公司股份锁定及减持的规定，以及持股平台及激励对象在首次公开发行股票并上市时所作出的相关锁定及减持承诺。如若在同一统计期间内，激励对象申请处置的激励份额总和所对应的公司股票超过持股平台及激励对象该段期间内法定能够减持的数额上限，则原则上专项工作组应根据各激励对象申请数额的相对比例分配各激励对象的处置额度。</p> <p>专项工作组应将出售其所持有的全部或部分公司股票所得价款，返还给处置激励份额的激励对象，并根据法律、法规办理该激励对象的减资、退伙事宜。为免疑义，专项工作组应在出售对应公司股票并获得转让价款后且办理完成减资、退伙事宜后，将出售公司股票所得的价款支付给相关的激励对象。</p> <p>每个激励对象直接/间接出售公司股票所得根据“当期出售公司股票每股的平均价格*激励对象按照本办法直接/间接处置的公司股票数”确定，同时减去相关的税费、持股平台费用（如涉及）等必要费用。</p> <p>第三十条 除根据本办法第四章或第五章进行调整或处置外，非经公司董事会书面同意，激励对象持有激励份额（含已归属及未归属份额）不能全部或部分转让，不得用于担保、偿还债务或以其他任何形式进行处置，违反本规定的行为无效，且应承担相应的责任，该等责任包括但不限于对持股平台、公司造成的损失。</p>

2、历次股份支付服务期认定的准确性

（1）服务期认定的准确性

根据股份授予协议和上述《股权激励管理办法》条款，公司激励对象的服务期限为获得股权或合伙企业份额之日起三年。

在服务期届满之前，如发生激励对象死亡、因工伤丧失劳动能力、因退休而离职等正面退出情形，激励对象所持股权激励份额的转让价格为市场公允价值；如发生激励对象离职、不再续签劳动合同等离职情形，转让价格为取得激励份额支付的出资金额。

在服务期届满以后，如发生发生激励对象死亡、因工伤丧失劳动能力、因退休而离职等正面退出情形、以及激励对象离职、不再续签劳动合同等离职导致的负面退出情形，激励对象所持股权激励份额的转让价格为市场公允价值。

无论服务期届满与否，如激励对象存在违反股权激励规章制度、因犯罪被追究刑事责任无法正常工作、严重失职、受贿、违反公司保密规定、不能胜任工作等惩罚性负面退出情形，激励对象无偿转让其所持份额。

由此可见，在三年服务期届满后，除非发生惩罚性负面退出事项，激励对象能够以市场公允价值退出。

（2）已离职员工的执行情况

发行人曾参与股权激励的已离职员工，其激励份额处理方式包括：①员工尚未实际出资，则收回其激励份额，不再向持股平台支付应付的股权激励款项，发行人将该激励份额重新授予其他员工；②员工已经缴纳出资，将持有合伙企业份额以原价转让给其他员工；③员工已经缴纳出资，将持有份额原价退回给持股平台，再由持股平台向其他员工授予。上述三种情况，本质上均系转让价格为取得激励份额支付的出资金额，符合《股权激励管理办法》的规定。

（3）历次股权激励的服务期和摊销期的情况

发行人各轮股权激励的服务期和股份支付费用的摊销情况如下：

激励轮次	服务期情况	股份支付费用的摊销
第一轮股权激励	高管部分：首次授予为一次性，无服务期约定；发行人于2021年9月10日通过董事会决议，在修改高管部分授予价格的同时，将服务期调整为3年	高管部分：首次授予时一次性确认费用；授予价格调整并增加服务期后，调整费用在服务期内摊销
	员工部分：服务期为3年	按照3年服务期摊销

激励轮次	服务期情况	股份支付费用的摊销
第二轮股权激励	服务期限为3年	按照3年服务期摊销
第三轮股权激励	服务期限为3年	按照3年服务期摊销

根据《企业会计准则第11号——股份支付》规定，完成等待期内的服务或达到规定业绩条件才可行权的换取职工服务的以权益结算的股份支付，在等待期内的每个资产负债表日，应当以对可行权权益工具数量的最佳估计为基础，按照权益工具授予日的公允价值，将当期取得的服务计入相关成本或费用和资本公积。等待期，是指可行权条件得到满足的期间。对于可行权条件为规定服务期间的股份支付，等待期为授予日至可行权日的期间；对于可行权条件为规定业绩的股份支付，应当在授予日根据最可能的业绩结果预计等待期的长度。可行权日，是指可行权条件得到满足、职工和其他方具有从企业取得权益工具或现金的权利的日期。

根据中国证监会《首发业务若干问题解答（二）》的相关规定，确认股份支付费用时，对增资或受让的股份立即授予或转让完成且没有明确约定服务期等限制条件的，原则上应当一次性计入发生当期，并作为偶发事项计入非经常性损益。对设定服务期限等限制条件的股份支付，股份支付费用可采用恰当的方法在服务期内进行分摊，并计入经常性损益。

根据历轮股权激励计划协议及《股权激励管理办法》中的条款对相关股权激励计划的服务期进行的明确约定，发行人历轮股份支付均为设定服务期限等限制条件的股份支付，且根据股权激励计划协议及《股权激励管理办法》，除第一轮股权激励高管部分于首次授予时一次性确认费用外，其他股权激励授予或调整的服务期限为3年，发行人于授予日起三年内分摊确认费用，并相应增加资本公积。

综上所述，除三年服务期约定外，发行人股权激励计划不存在其他构成实质性等待期的情形，发行人服务期的认定具有准确性，股份支付相关会计处理符合企业会计准则相关规定，发行人对历轮股份支付服务期的认定准确，且会计处理符合相关规定。

（三）授予股份公允价值与同期外部投资者入股价格差异较大的原因及合理性，股份支付费用的公允性

1、授予股份公允价值与同期外部投资者入股价格差异较大的原因及合理性

报告期内，发行人所涉及 3 轮股权激励公允价值与同期外部投资者入股价格对比情况如下：

激励轮次	授予日	对应公允价格	最近一期外部投资者入股价格	公允价值的确定依据
第一轮	2020年8月24日	1.72元/注册资本	3.04元/注册资本（2020年8月）	上海东洲资产评估有限公司出具基准日为2020年8月31日的评估报告（东洲咨报字【2021】第0334号）
第二轮	2021年9月10日	8.33元/股（2.19元/注册资本）	15.34元/股（2021年12月）	上海东洲资产评估有限公司出具基准日为2021年8月31日的评估报告（东洲咨报字【2022】第0376号）
第三轮	2022年3月31日	8.33元/股（2.19元/注册资本）	15.34元/股（2021年12月）	

上述股权激励公允价值与外部投资者入股价值差异较大系将外部投资者投资价格包含了它项权利，从而使价格高于公司当时的公允价值所致。具体而言，公司与其存在优先清算权、反稀释权等特殊权利安排。该等特殊权利安排具有特殊的商业价值，因此，外部投资者的增资价格中包含了它项权利价值，其增资价格不能真实反映公司的公允价值，高于评估后公允价值具有合理性。

参考可比市场案例，由于外部投资人业绩对赌、赎回权、优先购买、优先清算权、股权转让限制、反稀释权等各类特殊权利安排，评估后公允价值明显低于同期外部投资人增资价格，发行人情况符合市场惯例。可比市场案例具体情况如下：

公司名称	具体情况
盟升电子（688311.SH）	根据《关于成都盟升电子技术股份有限公司首次公开发行股票并在科创板上市申请文件审核问询函的回复》，成都盟升电子技术股份有限公司于2015年9月实施股权激励，最近一轮外部投资者的增资价格为38.18元/股，基于外部投资人存在业绩对赌、优先清算权、股权转让限制、反稀释权等特殊权利安排，增资价格不能真实反映公允价值，经评估后公允价值为15.56元/股
海泰新光（688677.SH）	根据《关于青岛海泰新光科技股份有限公司首次公开发行股票并在科创板上市申请文件审核问询函的回复报告》，发行人聘请了具备证券期货从业资质的北京中锋资产评估有限责任公司出具的《中锋评报字（2018）第006号青岛海泰新光科技股份有限公司股份支付涉及的青岛海泰新光科技

	股份有限公司净资产公允价值评估项目资产评估报告》，对发行人的股权价值以及每股普通股的公允价值进行评估。 最近外部投资者增资价格 15.20 元/股相对于股份支付 9.85 元/股的价格偏高，主要是由于增资协议中有约定受让方有权以特定价格要求出让方进行回购，故其定价为含权的股份价格，而评估结果反映的是不含权的股份价格，因此与最近外部投资者增资价格差异较大。
孩子王 (301078.SZ)	根据《关于孩子王儿童用品股份有限公司首次公开发行股票并在创业板上市申请文件的第二轮审核问询函的回复》，公司股份支付按 3.77 元/股和 3.96 元/股作为公允价值，该估值低于第三方交易价格（具体为 C 轮融资 10.51 元/股、股份回购 15 元/股至 16.72 元/股、股东间转让 11 元/股）。本次股份支付的评估价值系基于公司 2017 年、2018 年、2019 年审计结果、合理的业绩预期及市场同类交易案例，采用收益法及市场法进行评估，最终评估结果根据收益法确定；而第三方交易价格则基于机构投资者对发行人所属行业的发展前景、发行人的行业地位、盈利能力及未来业绩预期、发行人历次股权交易价格及行业整体估值情况、发行人资本运作规划、特殊交易条款设置（例如优先购买权、反稀释、对赌条款、赎回权）等多方因素综合判断，经交易各方协商确定，一般较评估值有一定的溢价。
杭州小影创新科技股份有限公司	根据《关于杭州小影创新科技股份有限公司首次公开发行股票并在创业板上市申请文件的第二轮审核问询函的回复》，杭州小影创新科技股份有限公司 2020 年 8 月实施股权激励，最近一轮外部投资者的增资价格为 542.37 元/注册资本，基于外部投资人存在回购条款、投资人优先清算权等特殊权利，经评估后公允价值为 389.6 元/注册资本。

2、股份支付费用的确认具有公允性

根据《企业会计准则第 11 号——股份支付》规定，以权益结算的股份支付换取职工提供服务的，应当以授予职工权益工具的公允价值计量。权益工具的公允价值，应当按照《企业会计准则第 22 号——金融工具确认和计量》确定。授予后立即可行权的换取职工服务的以权益结算的股份支付，应当在授予日按照权益工具的公允价值计入相关成本或费用，相应增加资本公积。

发行人通过评估确定公允价值的过程具有合理性：

项目	第一轮股权激励	第二轮和第三轮股权激励
评估报告	上海东洲资产评估有限公司出具的评估报告（东洲咨报字【2021】第0334号）	上海东洲资产评估有限公司出具的评估报告（东洲咨报字【2022】第0376号）
评估方法	市场法-参考最近融资价格法、权益价值分配法（equity value allocation method）和期权定价方法（OPM）	
最近融资价格的确定	距离估值基准日2020年8月31日最近一次融资是A轮融资。2020年8月，轩竹生物获得京津冀产业协同发展投资基金（有限合伙）（以下简称“京津冀基金”）和先	距离估值基准日2021年8月31日最近一次融资是B轮融资，时间是2021年12月28日，投资者及投资金额分别为：阳光人寿保险股份有限公司25,000万元，烟台伯元发展投资合伙企业（有限合伙）1,000万元，晋江轩弘叁号股权投资合伙企业（有限合伙）1,800万元，陕西金瓯投资

项目	第一轮股权激励	第二轮和第三轮股权激励
	进制造产业投资基金二期（有限合伙）（以下简称“先进制造业基金”）融资。投融资各方对此次交易进行了全面和深入的讨论，多次对入股价格进行磋商，最终达成一致。京津冀基金、京津冀基金作为正常的财务投资人，无法在产业上与被估值企业形成协同效应，投资价格可被认为是市场参与者正常可接受的价格。因此，以上述增资时点作为股权激励公允价格的参考价具有公允性	基金合伙企业（有限合伙）1,000万元，江门市倚锋邑和创业投资合伙企业（有限合伙）3,500万元，河北中冀财产业升级股权投资基金合伙企业（有限合伙）7,000万元，上海云锌创业投资管理合伙企业（有限合伙）1,000万元，上海创丰昕文创业投资合伙企业（有限合伙）5,000万元，苏州太金壹号股权投资合伙企业（有限合伙）6,500万元，中银资本投资控股有限公司3,000万元，天津百川共赢企业管理合伙企业（有限合伙）4,000万元，深圳市德诺维一号投资合伙企业（有限合伙）1,000万元，湾信启富（深圳）创业投资中心（有限合伙）1,250万元。投融资各方对此次交易进行了全面和深入的讨论，多次对入股价格进行磋商，最终达成一致。此外，本次融资参与的资者作为正常的财务投资人，无法在产业上与被估值企业形成协同效应，投资价格可被认为是市场参与者正常可接受的价格。因此，以上述增资时点作为股权激励公允价格的参考价具有公允性
确定普通股和优先股公允价值	通过权益价值分配法和期权定价方法确定普通股和优先股各自的价值，采用了情景分析的方法，结合企业的融资条款，考虑清算、赎回及上市三种退出情景的实现概率，通过期权模型将每种情形下普通股、优先股的价格按其发生概率进行加权平均，得到未考虑流动性折扣的普通股、优先股公允价值	
考虑流动性折扣	完全流通股与存在一定期限限制流通股相比，两者之间的差异仅为可流通的时间限制，因此采用金融衍生品中的对冲交易手段并进行相关定价以作为缺乏流动性折扣的估算模式，也即限制流通股股东采用对冲策略，在持有限制流通股的同时还拥有一个与限制期限长度相同的股票看跌期权，并且限制期期满后执行价格与现实股票转让价格一致，则可以认为非流通股股权完全可以对冲由于上述限制可能产生的股权价值损失风险，因此该看跌期权价值代表限制流通股价值与完全流通股价值之间的差异。本次采用平均价格亚式期权模型（“AAP模型”）确定上述看跌期权的价值。通过上述方式得到考虑流动性折扣后的普通股公允价值	
评估结果	轩竹生物科技股份有限公司员工持股之普通股于2020年8月31日的公允价值为1.72元/注册资本	轩竹生物科技股份有限公司员工持股之普通股于2021年8月31日的公允价值为8.33元/股，对应股改前2.19元/注册资本

由于发行人系一家处于临床阶段的生物制药公司，尚未实现盈利，无法适用市盈率（PE）等估值方法确认公允价值。发行人评估过程中计算普通股公允价值时使用的最近融资价格为最近一轮投资人增资价格，两者不存在差异。普通股公允价值具有公允性，其与最近一期外部投资者入股价格存在差异主要系外部投资者入股价格含有优先购买权、优先认购权、价值保证及反稀释权利、回购权、优先清算权并考虑期限限制产生的流通性折扣所致。

发行人股份支付费用系根据授予数量、行权价格、授予日公允价格及服务

期决定，结合上述公允价值确定具有合理性，股份费用的确认具有公允性，符合《企业会计准则》相关规定。

（四）HE RUYI（何如意）参与发行人股权激励计划的原因及背景，徐艳君、李惠英在发行人和关联方处领薪情况，是否存在集团内股份支付的情形

1、HE RUYI（何如意）参与发行人股权激励计划的原因及背景

根据发行人《股权激励管理办法》，股权激励对象包括与发行人签订聘用合同的、发行人股权激励专项工作组认为应当激励的对公司经营业绩和未来发展有积极影响的其他人员。

何如意系发行人外聘科学顾问，其在医药行业拥有超过 30 年的创新药开发的经验，且在中美两国都拥有丰富的临床经验，基于该等身份参与了发行人股权激励计划。2020 年 12 月，何如意与发行人签署了《科学顾问委员会外聘科学顾问咨询协议》，约定何如意作为科学顾问为发行人的研发战略发展规划提供咨询意见，并为轩竹生物的创新研发项目的关键决策提供科学分析与评估。报告期内，何如意向发行人提供了相关咨询顾问服务，为发行人的研发战略及发展规划提供建议。自《科学顾问委员会外聘科学顾问咨询协议》签署以来，何如意参与了发行人安纳拉唑钠、吡罗西尼等重要管线的临床及注册讨论，推进了相关项目的进度，因此其作为外聘顾问对发行人的研发管线与未来战略性发展有着较为重要作用。

2、徐艳君、李惠英在发行人和关联方处领薪情况

徐艳君于 2019 年 2 月至 2020 年 5 月任四环医药首席项目官兼任运营管理中心总监，2019 年 2 月至今任北京四环首席项目官，2020 年 5 月至今任发行人董事长。徐艳君于发行人及关联方处领取薪酬情况如下：

单位：万元

薪酬情况	2022年1-9月	2021年度	2020年度	2019年度
自发行人领取薪酬合计	87.22	116.30	-	-
自关联方领取薪酬合计	63.30	120.15	124.00	93.37
合计	150.52	236.45	124.00	93.37

李惠英自报告期初至今任四环医药投资发展部总监、董事长助理兼企业价值管理中心总监，同时兼任集团下包括发行人在内的多家公司董事长、副董事

长、董事，2020年8月至今任发行人董事。发行人董事李惠英在报告期内从四环医药领取薪酬，除参与股权激励外，未从发行人领取薪酬。

徐艳君和李惠英参与发行人股权激励的具体情况如下：

项目	授予/调整时间	具体情况
徐艳君	2020年8月	参与第一轮股权激励，以1.3116元/注册资本价格授予股权激励，授予股权注册资本920万元，出资份额为1,206.67万元，直接持有发行人股权，股权来源为香港轩竹出让
	2021年9月	对第一轮股权激励进行调整，授予价格调整为0.263元/注册资本，授予份额不变，因此应支付对价修改为241.96万元
	2021年9月	通过北海吉鑫参与第二轮股权激励，以0.263元/注册资本授予股权激励，出资份额542.3548万元
李惠英	2021年9月	通过北海吉鑫和北海科雅参与第二轮股权激励，以0.263元/注册资本授予股权激励，出资份额为36.248万元和54.372万元，合计出资份额为90.62万元

报告期内，发行人根据徐艳君和李惠英参与股权激励情况确认股份支付费用的金额如下：

单位：万元

项目	2022年1-9月	2021年度	2020年度	2019年度
徐艳君	1,163.04	477.14	531.28	-
李惠英	132.60	54.40	-	-

徐艳君担任发行人董事长，在医药企业有近30年战略和运营管理经验，在董事会层面全面负责发行人经营管理，主要是战略规划、预算和决算管理、高管考核等方面，并在日常经营管理中向高管提供咨询建议，尤其是研发战略、药品注册、质量控制等领域。徐艳君主持任职期内全部董事会并履行职责，对年度预算、年度决算、总经理工作汇报等议案发表意见；担任薪酬与考核委员会成员，深度参与高管薪酬和考核的制定与管理；担任公司审计委员会成员，对发行人财务预算、财务决算、审计、内部控制承担董事会管理的主要责任。

李惠英担任发行人董事，从事药品生产质量管理近30年，在发行人重大经营决策和其他日常管理中履行董事职责，尤其是深度参与石家庄产业化基地建设相关工作，包括产业规划设计、可行性论证、项目建设等全流程，日常参与产业化项目进展会议并提供意见和咨询。作为四环医药委派董事，李惠英负责发行人与四环医药的战略协调。李惠英积极参与任职期内全部董事会并履行职责，对年度预算、年度决算、总经理工作汇报等议案发表意见。

综上，徐艳君、李惠英以董事的身份为公司提供相应的服务，在药品注册和产业化建设方面发挥指导性作用，参与发行人股权激励具有合理性，不存在与四环医药之间垫付薪酬或其他利益输送的情形，不涉及集团内股份支付。

3、发行人实施股权激励不存在集团内股份支付的情形

徐艳君、李惠英以董事的身份为公司提供相应的服务，HE RUYI（何如意）以公司外聘科学顾问的身份为公司提供服务，其他股权激励对象作为员工为发行人及其下属子公司提供服务，相关股权激励系为了提升其对发行人研发及经营活动参与的积极性和归属感，发行人及其下属子公司作为接受服务主体，自行承担相关股份支付费用，发行人按照发行人董事或员工作为激励对象获取的股份公允价值超出发行人董事或员工认购股本的金额确认股权激励费用，不存在计入集团内其他公司员工所涉费用。

综上所述，发行人不存在集团内股份支付的情形。

（五）历轮股权激励人员实际出资及资金来源情况，是否存在股权代持等其他利益安排，是否会对相关员工持股平台产生影响或潜在不利影响

1、历轮股权激励人员实际出资情况

截至本问询函回复出具之日，除三名直接持股以及一名通过员工持股平台天津泓泽康持股的股权激励人员因发行人及天津泓泽康正在办理相应外汇登记及税务申报手续暂时无法实际出资外，其他股权激励人员均已足额缴纳相应股权激励价款。未实际出资人员及对价情况如下：

序号	持股方式/持股平台	姓名	未缴纳股权激励对价 (万元)
1	直接持股	徐艳君	241.96
2	直接持股	SHIH CHENG-KON（史澈空）	241.96
3	直接持股	LI JIA KUI（李嘉逵）	302.45
4	天津泓泽康	MEI XU（徐眉）	8.641391

注：激励股份均来自控股股东的股权转让。

上述人员已出具承诺函，承诺其将于外汇登记及税务申报相关手续办理完毕后，及时缴纳相应股权激励价款。

2、历轮股权激励人员资金来源情况

股权激励人员的出资主要来源于自有资金或发行人关联方提供的借款。前述关联方借款的具体情况如下：

(1) 北海华君向北海迈铂合伙人提供借款

发行人员工持股平台北海迈铂 14 名合伙人的资金来源为发行人关联方北海华君提供的借款，借款总金额为 6,127.35 万元，其中朱晓东、刘辉、张辉等三人借款金额合计占比超过 90%。

北海百美恩及其有限合伙人北海迈铂系轩竹生物康明完成对康明百奥的业务收购后，发行人为来自康明百奥的员工所设立的股权激励平台。截至本问询函回复出具之日，北海百美恩及北海迈铂的合伙人、即上述 14 名借款人均均为轩竹生物康明员工。

出借人北海华君系发行人副总经理、轩竹生物康明总经理朱晓东控制并与其他轩竹生物康明核心团队组建的合伙企业。上述主要借款人朱晓东、刘辉、张辉均为北海华君合伙人，三人合计持有北海华君 96.5% 合伙企业份额。基于朱晓东及轩竹生物康明核心团队的内部商业安排，为进一步保证业务收购完成后轩竹生物康明团队人员的稳定性，北海华君同意向北海迈铂持股员工提供无息借款，并与相关员工签署借款协议。

截至本问询函回复出具之日，北海迈铂 14 名合伙人已与北海华君签署借款协议，协议约定北海华君同意向相关人员提供借款，借款期限为自借款支付之日起 7 年，借款为无息借款，借款人应于借款期限届满后 3 个工作日归还本金。相关借款仅用于借款人通过北海迈铂和北海百美恩认购轩竹生物新增注册资本，借款人应在收到相关借款后支付至北海迈铂指定账户用于实缴相关份额，北海迈铂通过北海百美恩增资轩竹生物。

截至本问询函回复出具之日，北海迈铂 14 名合伙人作为借款人与出借人北海华君对于相关借贷事项不存在法律纠纷或重大潜在法律风险。

(2) 海南四环向北海恩康、北海盛安合伙人提供借款

发行人员工持股平台北海恩康、北海盛安 19 名合伙人的部分资金来源为发

行人关联方海南四环提供的借款，借款总额为 1,000 万元。

海南四环系实际控制人通过四环医药全资控制的子公司，系发行人的关联方。基于部分股权激励人员个人的资金周转需要以及四环医药集团内部安排，海南四环同意向部分参与股权激励计划的人员提供有息借款，并与相关员工签署借款协议。

北海恩康、北海盛安 19 名合伙人已与海南四环签署借款相关协议，协议约定海南四环同意向相关人员提供借款，借款期限为自实际放款日起算后的 54 个月，借款年利率为 4.65%，借款人应于借款到期后立即还款。相关借款仅用于借款人对轩竹生物的出资，未经海南四环同意不得用于其他目的。

截至本问询函回复出具之日，北海恩康、北海盛安 19 名合伙人作为借款人与出借人海南四环对于相关借贷事项不存在法律纠纷或重大潜在法律风险。

综上所述，北海华君向北海迈铂合伙人提供借款，本质上系朱晓东、刘辉、张辉等轩竹生物康明主要团队控制主体向轩竹生物康明主要团队成员借款；北海恩康、北海盛安 19 名合伙人向海南四环借款金额 1,000 万元，占发行人全部股权激励平台已实缴出资金额的 11.75%（仅员工持股平台，不考虑徐艳君等 3 名高管直接持股），占比较低。除上述情况外，其余股权激励人员的出资来源为自有资金。

3、是否存在股权代持等其他利益安排，是否会对相关员工持股平台产生影响或潜在不利影响

根据股权激励人员签署的《激励授予协议》、《关于参与股权激励的声明承诺函》及员工持股平台银行流水、相关凭证，股权激励人员所持有的激励份额系为其本人持有，不存在受第三方委托持有激励份额、信托持有激励份额或将激励份额所对应的收益权或类似权益向第三方转让的情况。

综上所述，股权激励人员不存在股权代持等其他利益安排，不会对相关员工持股平台产生影响或潜在不利影响。

二、中介机构的核查

(一) 核查程序

保荐机构和申报会计师履行了如下核查程序：

1、获取并审阅《股权激励管理办法》、股权激励授予协议及补充协议、股权激励平台的合伙协议以及发行人的工商登记档案、上海东洲资产评估有限公司出具的评估报告（东洲咨报字【2021】第 0334 号及东洲咨报字【2022】第 0376 号）；

2、根据授予协议和《股权激励管理办法》具体条款，结合发行人已离职员工激励份额的处理情况，判断股权激励服务期的认定是否准确；

3、与参与股权激励的员工进行访谈确认，了解各轮次股权激励的背景与主要内容；

4、查阅《企业会计准则》《企业会计准则讲解》及《首发业务若干问题解答（二）》及可比案例会计处理的情况，了解股份支付的会计处理方式，评价发行人针对历次股权激励所进行会计处理的恰当性与合理性；

5、查阅公司 2020 年 8 月及 2021 年 12 月与外部投资人签署的投资协议，了解两次投资协议中相关特殊权利条款；

6、获取发行人关于徐艳君、李惠英和何如意参与股权激励的说明文件，并对股权激励对象何如意、徐艳君及李惠英进行访谈，了解其参与发行人股权激励计划的背景与原因，并评价合理性；

7、获取并查阅徐艳君、李惠英董事调查问卷及报告期内个人流水，了解其在报告期内自关联方处领取薪酬情况；

8、获取并查阅徐艳君、李惠英董事参与董事会决议的相关记录和何如意参与公司项目讨论会的记录，了解其在报告日内向发行人提供服务的情况。

保荐机构和发行人律师履行了如下核查程序：

1、取得并查阅了发行人员工持股平台的银行流水；

2、取得并查阅了发行人实施股权激励的相关文件及工商登记档案；

- 3、访谈了参与员工持股计划的全体人员，了解参与股权激励及出资情况；
- 4、取得并查阅了发行人就股权激励人员实际出资情况出具的书面说明；
- 5、取得并查阅了参与员工持股计划的全体人员签署的《激励授予协议》及出具的《关于参与股权激励的声明承诺函》；
- 6、取得并查阅了发行人关联方北海华君、海南四环与股权激励人员签署的借款协议及相关凭证；
- 7、取得并查阅了发行人及其关联方北海华君、海南四环就股权激励人员资金来源出具的书面说明；
- 8、取得并查阅了发行人就股权激励人员是否存在股权代持情况出具的书面说明；
- 9、取得并核查发行人股权激励计划核心参与人员（董事、监事和高级管理人员等）的个人银行流水，关注其股权激励出资前后是否存在异常资金流入；
- 10、登录国家企业信用信息公示系统、企查查等网站，查询北海华君及海南四环与发行人的关联关系情况。

（二）核查结论

经核查，保荐机构认为：

- 1、发行人对历轮股权激励调整的具体情况及其调整原因具有合理性；
- 2、股权激励计划调整的会计处理，即将授予价格降低导致的股份支付费用增加额在剩余服务期摊销确认，符合《企业会计准则》的规定和行业惯例；
- 3、通过了解股权激励计划、员工持股平台合伙协议等约定中关于服务期、锁定期、份额转让及定价情况的相关条款，除三年服务期约定外，发行人股权激励计划不存在其他构成实质性等待期的情形，发行人服务期的认定具有准确性，股份支付相关会计处理符合企业会计准则相关规定；
- 4、报告期内发行人三次股权激励授予股份公允价值与同期外部投资者入股价格存在较大差异主要原因系考虑了外部投资者入股价格含有优先购买权、优先认购权、价值保证及反稀释权利、回购权、优先清算权并考虑期限限制产生

的流通性折扣所致，具有合理性；

5、HE RUYI（何如意）参与发行人股权激励计划的原因及背景具有合理性；

6、报告期内，徐艳君存在从发行人和关联方处领薪情况；李惠英存在从发行人关联方处领薪的情况，上述情况均有合理的原因，不存在集团内股份支付的情形。

经核查，申报会计师认为：

基于我们执行的上述核查工作，就申报财务报表整体公允反映而言，我们认为：

1、发行人对历轮股权激励调整的具体情况及其调整原因的说明与我们在审计申报财务报表及问询回复过程中审核的会计资料及了解的信息一致；

2、股权激励计划调整的会计处理，即将授予价格降低导致的股份支付费用增加额在剩余服务期摊销确认，在所有重大方面符合《企业会计准则》的规定和行业惯例；

3、通过了解股权激励计划、员工持股平台合伙协议等约定中关于服务期、锁定期、份额转让及定价情况的相关条款，除三年服务期约定外，发行人股权激励计划不存在其他构成实质性等待期的情形，发行人服务期的认定具有准确性，股份支付相关会计处理是否符合企业会计准则相关规定；

4、报告期内发行人三次股权激励授予股份公允价值与同期外部投资者入股价格存在较大差异主要原因系考虑了外部投资者入股价格含有优先购买权、优先认购权、价值保证及反稀释权利、回购权、优先清算权并考虑期限限制产生的流通性折扣所致，具有合理性；

5、发行人对HE RUYI（何如意）参与发行人股权激励计划的情况的说明与我们在审计申报财务报表及问询回复过程中审核的会计资料及了解的信息一致；

6、报告期内，徐艳君存在从发行人和关联方处领薪情况；李惠英存在从发行人关联方处领薪的情况，发行人对上述情况的说明与我们在审计申报财务报表及问询回复过程中审核的会计资料及了解的信息一致。

经核查，保荐机构、发行人律师认为：

历轮股权激励人员实际出资及资金主要来源于自有资金或发行人关联方北海华君、海南四环提供的借款。股权激励人员不存在股权代持等其他利益安排，不会对相关员工持股平台产生影响或潜在不利影响。

13. 关于存货

根据申报材料，1) 报告期末发行人存货中原材料、委托加工物资金额分别为 4,475.78 万元、960.99 万元，发行人将研发用外购用药作为存货核算，发行人存在研发管线对外转让/授权及研发终止情形；2) 报告期各期发行人研发费用中原材料及委托加工费金额分别为 1,166.08 万元、2,607.50 万元、2,800.35 万元和 694.53 万元。

请发行人说明：（1）报告期内原料药、制剂研发服务和生产服务采购的金额，相关服务及原材料计入存货、归集至研发费用的具体方法及其合理性；（2）报告期末发行人存货中与产品管线相关的原料药或制剂构成情况，对外转让/授权及研发终止项目相关存货跌价准备计提的充分性。

请保荐机构、申报会计师核查发行人存货及研发领料会计核算的准确性，存货跌价准备计提的充分性，并发表明确意见。

回复：

一、发行人的说明

（一）报告期内原料药、制剂研发服务和生产服务采购的金额，相关服务及原材料计入存货、归集至研发费用的具体方法及其合理性

1、报告期内原料药、制剂研发服务和生产服务的采购金额

报告期内，公司采购情况如下：

单位：万元

采购类别	2022年1-9月	2021年度	2020年度	2019年度
原料药	3,194.51	2,339.93	3,259.88	4,149.77
研发用外购用药	1,557.34	1,114.46	75.45	10.75
研发服务	19,829.97	13,648.19	6,107.14	5,118.78
生产服务	1,348.19	2,202.22	1,068.24	-
小计	25,930.01	19,304.80	10,510.71	9,279.30
权益受让	4,248.00	8,642.48	-	20,565.09
其他	3,941.98	1,041.80	5,582.57	7,657.21
合计	34,119.99	28,989.08	16,093.28	37,501.60
四类采购占比	76.00%	66.59%	65.31%	24.74%

注：其他采购类型主要为各类设备和中介服务的采购

其中，发行人原料药类采购主要系研发生产所需原料药、试剂等；研发用外购用药类采购主要系发行人实施临床试验所需制剂及联合用药、临床对照用药等；研发服务类采购主要系临床研究中心、临床 CRO、SMO 提供的临床研究、患者招募、数据管理与统计等服务相关临床服务费用，以及临床前 CRO、CDMO 等公司提供的药效优化、安全性评价、工艺开发、检测等技术服务相关费用；生产服务类采购主要系委托 CDMO 生产原材料、中间体和制剂的委托加工费用。

2、相关服务及原材料计入存货、归集至研发费用的具体方法及其合理性

报告期内，发行人针对存货、研发费用及开发支出所采取的会计政策与会计估计如下：

科目	会计政策及会计估计
存货	<p>存货包括研发阶段为用于研发活动而购入的原料药、研发用外购用药、委托加工物资（原料药）和周转材料。</p> <p>存货按照成本进行初始计量。存货成本包括采购成本和委托加工成本。发出存货，采用加权平均法确定其实际成本。</p> <p>存货的盘存制度采用永续盘存制。</p> <p>于资产负债表日，对归属于对外转让/授权以及研发终止的研发项目的存货，全额计提存货跌价准备，计入当期损益。计提存货跌价准备时，存货按所属研发项目计提。</p>
研发费用及开发支出	<p>公司内部研究开发项目（包括外购在研项目）支出，分为研究阶段支出和开发阶段支出。研究阶段的支出，于发生时计入当期损益。开发阶段的支出，只有在同时满足下列条件时，才能予以资本化，即：</p> <p>（一）完成该无形资产以使其能够使用或出售在技术上具有可行性；</p> <p>（二）具有完成该无形资产并使用或出售的意图；</p> <p>（三）无形资产产生经济利益的方式，包括能够证明运用该无形资产生产的产品存在市场或无形资产自身存在市场，无形资产将在内部使用的，能够证明其有用性；</p> <p>（四）有足够的技术、财务资源和其他资源支持，以完成该无形资产的开发，并有能力使用或出售该无形资产；</p> <p>（五）归属于该无形资产开发阶段的支出能够可靠地计量。</p> <p>不满足上述条件的开发支出，于发生时计入当期损益。前期已计入损益的开发支出不在以后期间确认为资产，已资本化的开发阶段的支出在资产负债表上列示为开发支出。</p>

发行人相关服务及原材料计入存货、归集至研发费用的具体方法如下：

采购类型	采购品类	存货核算	研发费用归集和核算
原料药	研发生产所需原材料、试剂等	研发部门填写所需物料的需求计划，经批准后送至采购部门，在筛选供应商并签订	研发部门填写所需物料的领料单，经批准后送至仓库部门，在录入台账并生成出库单后领用存货并确认研发费用，在原

采购类型	采购品类	存货核算	研发费用归集和核算
		合同后采购入库，采购入库作为存货-原材料核算	料药领用时按照研发项目进行归集核算
研发用外购用药	用于研发项目的制剂及联合用药、临床对照用药		根据临床研究计划，在制剂、联合用药和临床对照用药编盲时进行出库并确认研发费用/开发支出，按照研发项目进行归集核算
生产服务	将原材料加工为原料药、中间体或制剂的服务	委托CDMO供应商生产过程中，将加工费和CDMO提供的辅料于委托加工物资中核算，完成生产为临床用药后入库作为原材料核算	不适用； 生产服务在“存货-委托加工物资”中核算，完成委托生产后，在“存货-原材料”中核算，在药品领用编盲时作为研发投入，见上文“制剂及临床对照用药”研发费用归集和核算相关内容
研发服务	临床研究中心、临床CRO、SMO提供的临床研究、患者招募、数据管理与统计等服务，以及临床前CRO、CDMO提供的药效优化、安全性评价、工艺开发、检测等技术服务	不适用	根据研发服务合同约定，在接受服务时确认为研发费用

上述存货和研发费用的归集与核算具有合理性，符合《企业会计准则》的规定。

其中，报告期内发行人根据临床试验的需要对外采购研发用外购用药，按照临床试验进度需要领用。采购研发用外购用药时计入存货，领用时计入研发费用或开发支出。研发用外购用药的核算如下：

流转环节	会计处理
购买研发用外购用药并入库	借：存货-原材料 应交税费——应交增值税（进项税额） 贷：应付账款
领用研发用外购用药（具体为编盲时点而非领用至临床试验）	借：研发费用/开发支出——原材料 贷：存货——原材料

发行人的研发用外购用药用于自研产品的临床试验，支持自身研发活动，预期相应研发成果很可能会给发行人带来直接或间接的经济利益，且研发用外购用药实际领用时会减少发行人未来的现金流出，同时研发用外购用药的成本能够可靠计量，因此发行人将研发用外购用药确认为存货。研发用外购用药严

格限定用途，仅用于临床试验使用，需要能够准确记录及追踪研发用外购用药的流向，发行人针对研发用外购用药的采购、入库、领用及管理制订了严格的管理流程，会计核算上为准确反映研发用外购用药的管控、耗用情况，发行人严格按权责发生制原则进行会计处理，符合《企业会计准则》的规定。

参考以下部分同行业可比公司对研发用外购用药的核算，发行人的存货核算符合行业惯例。

公司名称	研发用外购用药的会计处理
首药控股 (688197.SH)	《首药控股（北京）股份有限公司科创板首次公开发行股票招股说明书（注册稿）》提到，“公司2020年末、2021年6月末存货主要系SY-707 III期临床试验推进，公司购买临床试验所需的临床试验阳性对照药克唑替尼。”可见，首药控股存货余额中包含对照药，即，首药控股将临床阶段对照药计入存货核算。
迈威生物 (688062.SH)	《迈威生物首次公开发行股票并在科创板上市招股说明书》提到，“发行人存货为原材料及耗材和周转材料，由于发行人尚未有产品上市，报告期内存货均为用于研发活动的原料、对照药，以及培养袋、配液袋等耗材。”可见，迈威生物存货余额中包含对照药，即，迈威生物将临床阶段对照药计入存货核算。
上海谊众 (688091.SH)	《关于上海谊众药业股份有限公司首次公开发行股票并在科创板上市申请文件的审核问询函的回复》问题 20 的回复中核查结论为，“对照药购入时计入存货科目核算，实际领用时，计入研发费用科目核算，符合企业会计准则的相关规定。”因此，上海谊众将对对照药在购入后、领用前在存货中核算。
神州细胞 (688520.SH)	《关于北京神州细胞生物技术集团股份公司首次公开发行股票并在科创板上市的发行注册环节反馈意见落实函的回复》问题 3 的回复中提到，“发行人对临床试验用对照药的会计处理为：在采购到货验收入库时确认为存货，并在研发领用的当期按照实际领用量确认当期费用。”神州细胞将临床对照用药在存货中核算。
君实生物 (688180.SH)	《关于上海君实生物医药科技股份有限公司首次公开发行股票并在科创板上市的审核中心意见落实函的专项核查意见》问题 6 的回复中提到，“发行人采购临床用药用于研发活动，研发活动为发行人生产经营过程的重要环节，发行人持有以备研发活动耗用的材料、物料属于发行人存货，预期研发活动会给发行人带来直接或间接的经济利益流入（药品研发成果很可能会给发行人带来直接或间接的经济利益，且未来临床用药实际领用时会减少发行人未来现金的流出），同时外购临床用药的成本能够可靠地计量，因此发行人将临床用药确认为存货”。综上，君实生物将临床用药计入存货核算。
三生国健 (688336.SH)	根据《关于三生国健药业（上海）股份有限公司首次公开发行股票并在科创板上市申请文件的审核问询函的回复》问题 29 的回复，“2018年发行人研发领用的原材料较之2017年均大幅上升，主要与当年研发计划及在研项目研发进展相关，其中：304R项目进行测序检测耗费较大，602项目临床阶段对照药购买投入及608、609A项目耗用试剂较多”可见，三生国健业绩期各期存货原材料余额中包含对照药，即，三生国健将临床阶段对照药计入存货核算。

(二) 报告期末发行人存货中与产品管线相关的原料药或制剂构成情况，
对外转让/授权及研发终止项目相关存货跌价准备计提的充分性

1、各报告期末存货对应研发项目的情况

公司存货构成主要为原料药、研发用外购用药、委托加工物资及周转材料，主要系公司正常开展药物研发以及生产临床试验用药所形成。上述存货中按照研发管线归集情况如下：

单位：万元

存货明细	研发项目	2022.9.30	2021.12.31	2020.12.31	2019.12.31
原材料-原料药	XZP-3287 吡罗西尼	2,290.53	1,572.45	459.58	242.65
	KBP-3571 安纳拉唑钠	449.74	473.55	151.96	415.18
	XZP-3621	446.55	403.39	66.32	-
	XZP-6877	245.94	-	-	-
	XZP-5955	157.90	127.71	15.48	-
	XZP-6019	107.70	109.57	2.44	-
	XZP-5610	90.34	95.46	128.78	-
	XZP-5849 复达那非	75.82	82.36	-	-
	KBP-5081 百纳培南	136.69	136.69	136.88	1,210.70
	XZP-5695 加格列净	-	-	-	1,004.04
	其他	5.48	1.29	14.45	-
原材料-原料药小计		4,006.69	3,002.47	975.89	2,872.57
原材料-研发用外购用药	XZP-3621	972.04	549.27	-	-
	KBP-3571 安纳拉唑钠	49.64	23.34	23.34	34.42
	XZP-3287 吡罗西尼	32.94	11.12	-	-
	XZP-5610	16.49	16.57	28.31	-
	XZP-6019	8.43	8.43	-	-
	XZP-5849	14.47	7.94	-	-
原材料-研发用外购用药小计		1,094.01	616.67	51.65	34.42
委托加工物资	XZP-3287 吡罗西尼	881.93	985.11	1,132.55	112.04
	KBP-3571 安纳拉唑钠	336.65	336.65	248.56	-
	XZB-0004	256.84	-	-	-
	XZP-3621	119.99	0.50	625.81	-
	XZP-5849	82.36	82.36	-	-
	XZP-5955	58.21	15.60	-	-

存货明细	研发项目	2022.9.30	2021.12.31	2020.12.31	2019.12.31
	XZB-0002	18.94	18.94	-	-
	XZP-5610	-	30.98	-	-
委托加工物资小计		1,754.92	1,470.14	2,006.92	112.04
	周转材料	15.23	4.54	1.78	23.63
存货小计		6,870.85	5,093.81	3,036.24	3,042.65
	跌价准备	-136.69	-	-	-
存货合计		6,734.16	5,093.81	3,036.24	3,042.65

截至报告期末，XZP-3287 吡罗西尼、KBP-3571 安纳拉唑钠、XZP-3621 等 3 个项目原料药金额较大，上述 3 个项目亦是发行人研发进展最快、且目前已经进入临床 III 期阶段的研发项目，与发行人研发项目进展具有匹配性。其中 XZP-3287 吡罗西尼项目原料药金额最大，主要原因系与 KBP-3571 安纳拉唑钠相比、肿瘤用药在采购价格上更高导致。

XZP-3621 项目研发用外购用药在 2021 年末新增金额较大且 2022 年 9 月末维持较大余额，主要系发行人为其开展临床 III 期试验储备临床试验用药导致。该项目于 2022 年 1 月进入临床 III 期，存货规模与临床研究进展匹配。

截至 2019 年末，发行人存货中包括 XZP-5695 加格列净项目原料药 997.49 万元，XZP-5695 加格列净于 2020 年对外转让，转让后发行人不存在相关产品管线对应存货。

报告期各期末，发行人存货中包括 KBP-5081 百纳培南原料药 1,215.34 万元、136.88 万元、136.69 万元和 136.69 万元。KBP-5081 百纳培南于 2022 年 6 月对外授权许可，发行人于 2022 年 9 月末全额计提相关存货的跌价准备。

除此以外，发行人存货中不涉及对外转让/授权管线或研发终止项目对应的存货，其他存货无减值迹象，未计提跌价准备。

2、所属各报告期末对外转让/授权及研发终止项目存货及跌价准备计提情况

报告期内，公司存在对外转让/授权以及研发终止的研发项目，相关情况如下：

序号	项目	对外转让/授权及研发终止情况
----	----	----------------

序号	项目	对外转让/授权及研发终止情况
1	XZP-5695加格列净	于2020年转让
2	KBP-5209哌罗替尼	于2021年终止
3	KBP-5660泰乐地平	于2021年终止
4	KBP-3853	于2021年终止
5	KBP-5081百纳培南	于2022年6月转让
6	Plazomicin	于2022年6月转让

注：终止项目系进入临床阶段后终止的研发项目

根据上述列示，除 XZP-5695 加格列净和 KBP-5081 百纳培南对外转让产品管线以前，发行人账面存在相关存货外，发行人主要存货所属管线均归属于公司在研项目管线，不存在报告期末仍归集于对外转让/授权及研发终止项目。

综合上述分析，发行人各报告期末存货未计提存货跌价准备具有充分性。

二、中介机构的核查

（一）核查程序

1、取得发行人各报告期末存货余额表及明细，了解发行人存货管理和核算情况，了解发行人领用原材料并确认研发费用或开发支出的归集和核算过程；

2、检查发行人原材料领用的单据及审批记录，了解与原材料出库和研发费用归集相关内部控制措施设计的有效性并检查其是否得到执行；

3、对 2021 年末、2022 年 9 月末发行人存货进行监盘，对于部分第三方存货实施函证程序，交叉验证期末存货余额的准确性；

4、获取并检查发行人报告期内各期末存货库龄明细表，分析存货跌价准备计提的充分性；

5、获取发行人报告期末存货对应研发管线明细，了解各研发项目进展，关注对外转让/授权管线和终止产品管线的情况，并判断相关存货减值情况。

（二）核查结论

经核查，保荐机构认为：发行人存货及研发领料会计核算具有准确性，存货跌价准备计提充分。

经核查，申报会计师认为：基于我们执行的上述核查工作，就申报财务报

表整体公允反映而言，发行人存货及研发领料会计核算具有准确性，存货跌价准备计提充分。

14. 关于其他

14.1 根据招股说明书：报告期末，公司货币资金、交易性金融资产余额分别为 41,885.46 万元和 63,117.85 万元。

请发行人说明：银行存款和交易性金融资产的性质、构成情况，是否存在使用受限、底层资金流向关联方或风险资产的情形，发行人资金管理相关内控制度和决策程序。

回复：

（一）银行存款和交易性金融资产的性质、构成情况，是否存在使用受限、底层资金流向关联方或风险资产的情形

1、银行存款

报告期各期末，银行存款性质及构成主要为活期存款、定期存款、7 天通知存款及协议存款，具体情况如下：

单位：万元

项目	2022.9.30	2021.12.31	2020.12.31	2019.12.31
活期存款	207.25	49,283.36	32,472.49	9,333.09
定期存款	508.25	671.05	27,000.00	-
7 天通知存款	-	-	-	-
协议存款	118.52	62,565.99	3,076.13	-
合计	834.02	112,520.41	62,548.61	9,333.09

其中，受限货币资金主要为银行定期存款及 7 天通知存款，不存在关联方资金共管、银行账户归集、非经营性资金占用的情形。

2、交易性金融资产

（1）交易性金融资产构成情况

发行人交易性金融资产包括结构性存款和理财产品，具体构成情况如下：

单位：万元

类型	产品名称	2022.9.30	2021.12.31	2020.12.31	2019.12.31
结构性存款	建设银行结构性存款	10,079.56	10,010.55	-	-
	宁波银行结构性存款	14,052.65			

类型	产品名称	2022.9.30	2021.12.31	2020.12.31	2019.12.31
	渤海银海结构性存款	5,039.18			
理财产品	中国工商银行无固定期限超短期人民币理财产品-0701CDQB	786.70	800.00	-	2,947.00
	工银理财共赢3号随心E（拓户产品）2018年第1期	-	-	2,017.27	-
	中国工商银行“随心E”专户定制型人民币理财产品	-	-	20,184.44	-
	中国工商银行法人随心E人民币理财产品（重点客户专属）	50,226.91	-	10,047.20	-
	工银超短期法人人民币理财产品-1901CDQB	1,451.10	-	-	-
	建设银行乾元-私享	1,801.62	-	1,003.84	-
合计		83,437.72	10,810.55	33,252.74	2,947.00

(2) 交易性金融资产底层资产情况

交易性金融资产中，相关结构性存款和理财产品的底层资产具体情况如下：

产品名称	银行名称	底层资产情况
建设银行结构性存款	建设银行	本产品本金纳入中国建设银行内部资金统一管理，收益部分投资于金融衍生产品，与东京工作日下午3点彭博“BFIX”页面显示的欧元/美元表现挂钩。
宁波银行结构性存款	宁波银行	本产品本金纳入宁波银行存款统一管理，收益部分根据外汇市场并由彭博公布的欧元兑美元即期价格确定。
渤海银行结构性存款	渤海银行	本产品本金及保底收益由渤海银行提供保证承诺，其衍生产品部分与国家开发银行2021年第一期“债券通”绿色金融债券（债券代码：2102001.IB）挂钩。
中国工商银行无固定期限超短期人民币理财产品-0701CDQB	工商银行	本产品主要投资于以下符合监管要求的各类资产：一是债券、存款等高流动性资产，包括但不限于各类债券、存款、货币市场基金、债券基金、质押式及买断式回购等货币市场交易工具；二是债权类资产，包括但不限于债权类信托计划、交易所委托债权投资等；三是其他资产或者资产组合，包括但不限于证券公司集合资产管理计划或定向资产管理计划、基金管理公司特定客户资产管理计划、保险资产管理公司投资计划等；四是权益类资产，包括但不限于股票、市场化股权、混合证券、其他权益类资产等。同时，产品因为流动性需要可开展存单质押、债券正回购等融资业务。
工银理财共赢3号随心E（拓户产品）2018年第1期	工商银行	本产品主要投资于以下符合监管要求的各类资产：一是债券、存款等高流动性资产，包括但不限于各类债券、存款、货币市场基金、债券基金、质押式回购等货币市场交易工具；二是债权类资产，包括但不限于债权类信托计划、交易所委托债权等；三是权益类资产，包括但不限于股权类信托计划、新股及可转债申购信托（含网上及网下）、结构化证

产品名称	银行名称	底层资产情况
		券投资优先级信托、股票型证券投资等；四是其他资产或者资产组合，包括但不限于证券公司集合资产管理计划或定向资产管理计划、基金管理公司特定客户资产管理计划、保险资产管理公司投资计划等。同时，本产品可开展债券回购、存单质押融资等融入或融出资金，应对流动性需要和提高资金使用效率。
中国工商银行“随心E”专户定制型人民币理财产品	工商银行	本产品主要投资于以下符合监管要求的各类资产：一是债券、存款等高流动性资产，包括但不限于各类债券、存款、货币市场基金、债券基金、质押式回购等货币市场交易工具；二是债权类资产，包括但不限于北京金融资产交易所委托债权、交易所融资租赁收益权、其他债权类信托计划等；三是其他资产或者资产组合，包括但不限于证券公司集合资产管理计划或定向资产管理计划、基金管理公司特定客户资产管理计划、保险资产管理公司投资计划等。同时，产品因为流动性需要可开展存单质押、债券正回购等融资业务。
中国工商银行法人随心E人民币理财产品（重点客户专属）	工商银行	本产品主要投资于以下符合监管要求的各类资产：一是债券、存款等高流动性资产，包括但不限于各类债券、存款、货币市场基金、债券基金、质押式回购等货币市场交易工具；二是债权类资产，包括但不限于债权类信托计划或资管计划、北京金融资产交易所委托债权等；三是权益类资产，包括但不限于结构化证券投资优先级信托、其他股权类信托计划、股票型证券投资基金等或类似资管计划，上述信托计划或资管计划最终可用于投向采取市场化方式退出的股权项目和私募股权基金；四是其他资产或者资产组合，包括但不限于证券公司集合资产管理计划或定向资产管理计划、基金管理公司特定客户资产管理计划、保险资产管理公司投资计划等（不包括前三类列举的资产），上述资产或资产组合最终可用于投向采取市场化方式退出的股权项目和私募股权基金。
工银超短期法人人民币理财产品-1901CDQB	工商银行	产品主要投资于以下符合监管要求的各类资产：一是债券、存款等高流动性资产，包括但不限于各类债券及债券基金、货币市场基金、同业存款质押式及买断式回购等货币市场交易工具；二是债权类资产，包括但不限于债权类信托或交易所委托债权投资等；三是权益类资产，包括但不限于股票、市场化股权、混合证券和其他权益类资产；四是其他资产或者资产组合，包括但不限于保险资产管理公司资产管理计划、证券公司及其资产管理公司资产管理计划、基金公司资产管理计划。
建设银行乾元-私享	中国建设银行广东省分行	募集资金投资于存款类资产、货币市场工具、货币市场基金、标准化固定收益类资产、非标准化债权类资产、股权类资产以及其他符合监管要求的资产组合。一是存款类资产：包括但不限于活期存款、定期存款、存放同业等；二是货币市场工具：包括但不限于质押式回购、买断式回购、交易所协议式回购等；三是货币市场基金；四是标准化固定收益类资产：包括但不限于国债、中央银行债、政策性银行债、短期融资券、中期票据、企业债、公司债、商业银行金融债、可转换债券、可交换债券、中小企业私募债、资产支持证券（ABS）、资产支持票据（ABN）、非公开定向债券融资工具（PPN）、同业存单等；五是标准化债权类资产；六是股权类资产；七是其他符合监管要求的资产。

根据上表所示，发行人结构性存款及银行理财主要系标准化银行理财产品，风险等级较低，符合上市公司资金管理一般要求，到期后无法对付或使用受限风险较低，不存在底层资金流向关联方或风险资产的情形。

（二）发行人资金管理相关内控制度和决策程序

根据《公司法》、《企业内部控制基本规范》、《企业会计准则》等相关法律法规，其中：发行人制定了《资金支付管理办法》、《内部会计控制制度——货币资金》、《公司财务管理制度》、《费用支出管理办法》、《网银授权与 U 盾管理制度》等资金管理制度以规范资金使用，明确了公司涉及资金支付等业务的授权批准方式、权限、程序、责任和相关控制措施，规定经办业务人员办理资金涉及业务的职责范围和工作要求。针对货币资金的收支和保管业务，发行人已建立了较严格的授权批准程序，办理货币资金业务的不相容岗位已作分离，相关机构和人员存在相互制约关系。发行人资金使用根据不同部门及使用用途均设置了相应人员的审批，大额资金使用依据公司章程规定，经公司董事会、监事会及股东会审批授权。

发行人申报会计师安永华明对发行人内部控制的建立健全情况及其有效性出具了《内部控制审核报告》（安永华明（2022）专字第 61753910_B06 号）。申报会计师认为：于 2022 年 9 月 30 日轩竹生物在内部控制评估报告中所述与财务报表相关的内部控制所有重大方面有效地保持了按照《企业内部控制基本规范》（财会[2008]7 号）建立的与财务报表相关的内部控制。

综上，发行人资金使用履行的决策程序健全、有效，不影响发行人的独立性和规范运作。且发行人已严格按照相关制度及设定流程履行资金使用审批决策，防范关联方资金占用的内控制度健全有效。

14.2 根据招股说明书：2021 年 7 月 30 日，北京双鹭、北海百美恩、北海吉鑫与发行人股东及轩竹生物有限共同签署了“股改前股东协议”“股改前补充协议”，股改前股东协议约定了相关股东优先权利；股改前补充协议约定公司需承担的支付或补偿义务于该协议生效之日起自动终止且自开始无效。

请发行人说明：“股改前股东协议”和“股改前补充协议”中，有关发行人需

承担支付或补偿义务相关条款的合理性及原因。

回复：

2020年8月8日，京津冀基金、先进制造基金（以下合称“A轮领投方”）与香港轩竹、开曼轩竹、耀忠国际（以下合称“控股主体”）及轩竹生物有限共同签署了《关于轩竹（石家庄）生物科技有限公司之股东协议》（以下简称“A轮领投方股东协议”），协议约定A轮领投方享有保护性权利、优先购买权、共同出售权、优先认购权、价值保证及反稀释权利、回购权、优先清算权、股权转让限制、股权激励、知情权及检查权一系列股东优先权利。

2020年12月8日，石家庄科硕、北京同合（以下合称“A轮跟投方”，与“A轮领投方”合称“A轮投资方”）与控股主体、A轮领投方、轩竹生物有限其他现有股东及轩竹生物有限共同签署了《关于轩竹生物科技有限公司之股东协议》（以下简称“A轮跟投方股东协议”，与“A轮领投方股东协议”合称“A轮投资方股东协议”），协议约定A轮跟投方股东优先权利与A轮领投方一致。

轩竹生物有限于2021年5月至7月引入新股东北海百美恩、北京双鹭及北海吉鑫，为确保上述新增股东认可A轮投资方的股东优先权利并受A轮投资方股东协议约束，2021年7月30日，上述新增股东与控股主体、A轮投资方、轩竹生物有限其他现有股东及轩竹生物有限共同签署了《关于轩竹生物科技有限公司之股东协议》（以下简称“股改前股东协议”），协议约定股东优先权利与A轮投资方股东协议一致，其中主要涉及发行人需承担的支付或补偿义务的条款如下：

序号	优先权利	权利人	主要内容
1	回购权	A轮投资方	<p>出现下述事项中任一事项的，A轮投资方取得回购权，即A轮投资方有权要求目标公司或控股主体（以下合称“回购义务人”）回购A轮投资方届时所持公司的全部或部分股权：</p> <p>（1）2024年12月31日或经各方另行协商确定的其他日期之前，公司尚未完成合格发行上市的；</p> <p>（2）公司、控股主体在A轮投资方投资中在信息披露过程中存在隐瞒、误导、虚假陈述或涉嫌欺诈的，并给A轮投资方合计造成1,000万元以上损失的；</p> <p>（3）公司、控股主体或公司的管理层出现交易文件项下的重大诚信问题，包括但不限于因公司、控股主体或公司的管理层的隐瞒、误导、虚假陈述导致在交易文件中所作出的陈</p>

序号	优先权利	权利人	主要内容
			<p>述和保证在重大方面不真实、不完整或存在重大遗漏构成刑事犯罪，或造成 A 轮投资方合计 5,000 万元以上重大损失；</p> <p>(4) 未经 A 轮领投方同意，公司及其他集团公司现行主营业务发生重大变化，或者公司及其他集团公司丧失或者无法继续取得运营现有主营业务的必须的法定经营资质；</p> <p>(5) 四环医药直接或间接持有公司股权比例低于 50%；</p> <p>(6) 公司管理层中的 50% 从公司离职，但不包括因公司进行产品条线的调整主动裁员所导致的管理层中 50% 或以上人员变动的情形；</p> <p>(7) 公司或其债权人向人民法院申请对公司进行破产重整，且相关法院已受理破产申请并启动破产重整程序并指定管理人；</p> <p>(8) 任一 A 轮投资方要求行使回购权的。</p> <p>若 A 轮投资方因上述约定任一情形取得回购权，A 轮投资方要求回购义务人回购该 A 轮投资方届时所持公司的全部或部分股权的，回购对价为该 A 轮投资方要求回购的公司股权占该 A 轮投资方所持公司股权的比例乘以该 A 轮投资方的投资价款，并加计要求回购投资价款实际支付至公司账户之日起至回购义务人实际全额支付回购对价之日期间年化 8%（单利）的收益，回购对价应当以现金支付。</p>
2	优先清算权	A 轮投资方	<p>若公司发生协议约定的清算事件，公司在按照法律规定支付各类费用、清偿公司债务、税务（如需）后的剩余财产，应优先以现金方式向 A 轮投资方进行分配，A 轮投资方获取的优先分配财产数额应为以下两个数额中的孰高值：（1）按照 A 轮投资方在公司的分别持股比例计算所应分得的剩余财产数额；（2）A 轮投资方的各自投资价款加上按年化收益率 8%（单利）计算的最低收益之和。</p> <p>无论何种原因导致 A 轮投资方从剩余财产获得的分配少于上述约定的 A 轮投资方最低收益保障的，香港轩竹及耀忠国际应向 A 轮投资方进行补偿。</p>

A 轮投资方中，京津冀基金、先进制造基金、北京同合均为已备案私募股权投资基金，石家庄科硕为石家庄高新技术产业开发区财政局全资持有的投资平台，均为财务投资人。上述条款主要系财务投资人在投资过程中出于保障自身权益的考虑设置，符合其内部风险控制要求及行业惯例并经各方协商一致予以确定，具有合理性。

因上述条款无法满足股改会计处理需要，2021 年 7 月 30 日，各方共同签署了《关于轩竹生物科技有限公司之股东协议之补充协议》（以下简称“股改前补充协议”），约定上述条款项下公司需承担的对支付或补偿义务于该协议生效之日起自动终止且自开始无效，且在任何条件下不再恢复其法律效力。

综上所述，“股改前股东协议”和“股改前补充协议”中，有关发行人需

承担的支付或补偿义务相关条款的设置主要系基于财务投资人在投资过程中出于保障自身权益的考虑设置，符合其内部风险控制要求及行业惯例，并经各方协商一致确定，具有合理性。截至本问询函回复出具之日，上述条款项下公司需承担的支付或补偿义务均已终止且自开始无效，且在任何条件下不再恢复其法律效力。

保荐机构总体意见

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

（本页无正文，为《关于轩竹生物科技股份有限公司首次公开发行股票并在科创板上市申请文件的首轮审核问询函的回复》之签章页）



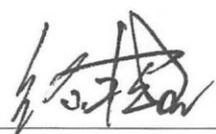
轩竹生物科技股份有限公司

2022年12月22日

发行人董事长声明

本人已认真阅读《关于轩竹生物科技股份有限公司首次公开发行股票并在科创板上市申请文件的首轮审核问询函的回复》的全部内容，审核问询函的回复不存在虚假记载、误导性陈述或者重大遗漏，并对上述文件的真实性、准确性、完整性、及时性承担相应法律责任。

董事长：



徐艳君

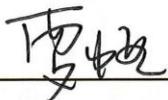


轩竹生物科技股份有限公司

2022 年 12 月 22 日

（本页无正文，为《关于轩竹生物科技股份有限公司首次公开发行股票并在科创板上市申请文件的首轮审核问询函的回复》之签章页）

保荐代表人：


贾中亚


张学孔



保荐机构董事长声明

本人已认真阅读《关于轩竹生物科技股份有限公司首次公开发行股票并在科创板上市申请文件的首轮审核问询函的回复》的全部内容，了解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，审核问询函的回复不存在虚假记载、误导性陈述或者重大遗漏，并对上述文件的真实性、准确性、完整性、及时性承担相应法律责任。

董事长、法定代表人：_____



沈如军

中国国际金融股份有限公司

