

上海荣盛生物药业股份有限公司

Shanghai Rongsheng Biotech Co., Ltd.

(上海市闵行区向阳路 888 号)



关于上海荣盛生物药业股份有限公司 首次公开发行股票并在科创板上市申请文件的 第二轮审核问询函回复

保荐机构（主承销商）



(广东省深圳市福田区福田街道福华一路 119 号安信金融大厦)

上海证券交易所：

根据贵所于 2022 年 8 月 30 日出具的《关于上海荣盛生物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第二轮审核问询函》（以下简称“《问询函》”）的要求，安信证券股份有限公司（以下简称“安信证券”或“保荐机构”）作为上海荣盛生物药业股份有限公司（以下简称“荣盛生物”、“公司”或“发行人”）首次公开发行股票并在科创板上市的保荐机构（主承销商），会同发行人及发行人律师北京市君合律师事务所（以下简称“发行人律师”）及申报会计师大华会计师事务所（特殊普通合伙）（以下简称“申报会计师”）等相关各方，本着勤勉尽责、诚实守信的原则，就问询函所提问题逐项进行认真讨论、核查与落实，并逐项进行了回复说明。具体回复内容附后，请审核。

1、如无特殊说明，《关于上海荣盛生物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第二轮审核问询函回复》（以下简称“本回复”）中使用的简称或名词释义与《上海荣盛生物药业股份有限公司首次公开发行股票并在科创板上市招股说明书（**上会稿**）》（以下简称“招股说明书”）一致。

2、本回复中的字体代表以下含义：

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

3、本回复中若出现总计数尾数与所列数值总和尾数不符的情况，均为四舍五入所致。

目录

目录.....	3
问题 1.关于水痘疫苗	4
问题 2.关于在研疫苗	29
问题 2.1.....	29
问题 2.2.....	48
问题 3.关于经销	65
问题 4.关于 12 月份销售集中.....	77
问题 5.关于推广服务商	90
问题 6.关于在建工程转固	96
问题 7.关于工艺改进	102

问题 1. 关于水痘疫苗

根据问询回复，（1）国内主要水痘疫苗产品生产企业已有 5 家企业，均为减毒活疫苗，产品中标价格基本一致；（2）目前，覆盖 13 岁及以上人群的境内已上市水痘减毒活疫苗的公司有百克生物和长春祈健 2 家企业，在研水痘减毒活疫苗的公司有上生所、科兴生物、万泰生物和发行人等 4 家企业；（3）公司细胞工厂工艺水痘减毒活疫苗研制及临床研究、新建年产 1,000 万人份水痘减毒活疫苗生产线及工艺开发和可比性研究披露为在研管线。

请发行人披露：（1）结合报告期内发行人及可比公司水痘疫苗批签发情况、我国水痘年病例数、发病率等数据，披露两种水痘减毒活疫苗的总市场容量及变化情况以及发行人产品的市场占有率，充分揭示市场竞争风险；（2）调整水痘疫苗管线相关信息披露，确保信息披露的准确性。（3）结合公司疾控中心客户覆盖率及未来变化、新生儿数量趋势、免疫规划政策、总体市场空间及其变化等因素，充分揭示公司水痘疫苗市场是否存在不可持续增长的相关风险。

请发行人说明：目前市场中采用细胞工厂工艺和生物反应器工艺的主要企业及主要已上市或在研产品管线，公司细胞工厂工艺先进性的具体体现，细胞工厂工艺是否存在被生物反应器工艺替代的风险，并根据实际情况完善信息披露。

【回复】

一、发行人披露

（一）结合报告期内发行人及可比公司水痘疫苗批签发情况、我国水痘年病例数、发病率等数据，披露两种水痘减毒活疫苗的总市场容量及变化情况以及发行人产品的市场占有率，充分揭示市场竞争风险

1、报告期内发行人及可比公司水痘疫苗批签发情况

（1）批签发量

2020 年度，公司及可比公司的水痘疫苗批签发量情况如下：

企业名称	2020 年度	
	批签发量/万支	占比
百克生物	883.02	32.01%

上海所	773.43	28.04%
长春祈健	876.95	31.79%
科兴生物	114.01	4.13%
荣盛生物	111.04	4.06%
合计	2,758.45	100.00%

注 1：数据来源系中检院，2021 年度一季度后中检院不再披露各家企业的批签发量；

注 2：根据中泰证券研究所发布的行业研究报告数据显示，2021 年百克生物、上海所、长春祈健、科兴生物和公司的水痘疫苗批签发量占比分别为 31.10%、28.90%、22.20%、11.10%、6.70%。

(2) 批签发批次

报告期内公司及可比公司的水痘疫苗批签发批次情况如下：

企业名称	2022 年度		2021 年度		2020 年度	
	批签发批次/批	占比	批签发批次/批	占比	批签发批次/批	占比
百克生物	108	26.34%	145	30.72%	140	36.27%
上海所	101	24.63%	104	22.03%	96	24.87%
长春祈健	67	16.34%	61	12.92%	76	19.69%
科兴生物	50	12.20%	74	15.68%	24	6.22%
荣盛生物	84	20.49%	88	18.64%	50	12.95%
合计	410	100.00%	472	100.00%	386	100.00%

注：数据来源系中检院；各企业每批次批签发量存在一定差异，批签发批次占比不代表批签发数量占比。

综上，报告期内公司水痘疫苗批签发的批次、数量及占全国水痘疫苗批签发的批次、数量情况如下：

年度	批签发批次		批签发数量	
	数量（批）	占比	数量（万支）	占比
2020 年	50	12.95%	111.04	4.06%
2021 年	88	18.64%	199.73	6.70%
2022 年	84	20.49%	201.23	-

数据来源：中检院、中泰证券

2、我国水痘年病例数、发病率

根据《中华人民共和国传染病防治法》，水痘不属于该法规定的甲类、乙类和丙类法定传染病，因此国家疾病预防控制局和中国疾病预防控制中心未披露水痘的 2020-2022 年的年病例数、发病率等数据。

根据中国疾病预防控制中心免疫规划中心发表的学术论文《2016-2019 年中

《中国水痘流行病学特征》显示，2016-2019 年中国共报告水痘 304.77 万例，死亡 30 例，年均报告发病率和死亡率分别为 55.05/10 万和 0.0005/10 万，报告发病率从 2016 年的 35.50/10 万逐年上升到 2019 年的 70.14/10 万。2016-2019 年水痘年病例数及发病率情况如下：

年份	发病数（人）	发病率（/10 万）
2016	486,573	35.50
2017	721,491	52.29
2018	860,169	61.92
2019	979,482	70.14
平均	761,929	55.05

3、两种水痘减毒活疫苗的总市场容量及变化情况以及发行人产品的市场占有率

（1）水痘减毒活疫苗的总市场容量基本情况介绍

①水痘疫苗接种政策

水痘是由水痘-带状疱疹病毒感染引起的一种常见急性传染病，以全身症状和皮肤黏膜出现斑疹、丘疹、疱疹为特征，容易在托幼机构、学校等单位聚集发病，严重影响儿童的身体健康和教学秩序，已成为严重的公共卫生问题。目前尚无针对水痘-带状疱疹的特效治疗性药物，因此预防和控制水痘-带状疱疹病毒的感染十分重要，接种疫苗是目前预防和控制病毒最主要和最有效的方式。

由于水痘发病率高、传染快的特征，水痘疫苗虽目前尚未纳入国家免疫规划苗，但已有部分城市将其纳入地方免疫规划免费接种。天津市、上海市和广东省深圳市分别于 2017 年、2018 年和 2019 年将 2 剂次水痘疫苗纳入免疫规划，山东省青岛市分别于 2013 年和 2016 年将 1 剂次水痘疫苗和 2 剂次水痘疫苗纳入免疫规划，**2022 年淄博高新区开始将水痘疫苗纳入免疫规划**；江苏省部分城市自 2018 年起陆续将水痘疫苗纳入免疫规划，自 2023 年 1 月 1 日起江苏省各市均将水痘减毒活疫苗纳入免疫规划；浙江省湖州市 2021 年率先于浙江省内将水痘疫苗纳入免疫规划，此后杭州市萧山区等地亦陆续将水痘疫苗纳入免疫规划。

除少数纳入地方免疫规划的地区外，其他地区基于水痘疾病发病的严重程

度与传染性，为预防和控制水痘疾病的传播针对水痘疫苗的接种也制定了一系列政策：A.疫苗接种指导意见明确了“两针法”水痘疫苗接种程序。各省、市、自治区的《疫苗接种指导意见》或《疫苗接种方案》均对水痘疫苗的接种提出了要求，推荐或建议1岁左右儿童接种第1剂次，4岁左右儿童接种第2剂次。B.查验入托、入学儿童预防接种证以保证儿童水痘疫苗的高接种率。安徽省淮南市和安庆市、北京市朝阳区、江西省抚州市、湖南省益阳市、内蒙古呼和浩特市、浙江省金华市和丽水市等地区制定了《入托、入学预防接种查验工作通知》或《加强学校水痘疫情防控工作的通知》，由学校作为预防接种查验主体负责对每一名新入学儿童开展水痘疫苗接种情况查验，对于查验过程中发现适龄儿童疫苗未按时完成疫苗接种的，通知家长带领儿童前往接种单位完成查验补种。C.学生的水痘疫苗查漏补种工作提高未接种或仅接种1剂水痘疫苗的学生的疫苗接种率。部分地区（如：内蒙古呼和浩特市和乌兰察布市、浙江省金华市和丽水市、江西省湖口县、陕西省渭南市、山东省青岛市、四川省成都市、湖北省武汉市等）根据疫苗接种情况适时发布水痘疫苗查漏补种工作的实施方案通知，针对中小学、幼儿园中未适龄接种的儿童开展漏种疫苗的补种工作；青海省等部分接种率较低的省份，针对所有小学、中学(含中职)、特殊教育学校、省属学校未适龄接种水痘疫苗的儿童实施免费补种（≤12岁学生补齐1剂，13岁及以上学生补齐2剂）；山东省潍坊市为1岁以上儿童免费接种一剂次水痘疫苗。

综上，水痘疫苗的市场主要由适龄人群接种（1周岁第1剂、4周岁第2剂）及未适龄接种人群补种（1-18岁的学龄前儿童及学生）两部分市场构成，各地区水痘疫苗的接种率在上述政策推动下仍然会维持在较高水平。

②水痘疫苗接种率

根据中国疾病预防控制中心免疫规划中心发布的《2020年中国1-14岁儿童水痘减毒活疫苗接种率调查》，2020年各年龄段儿童水痘疫苗接种率情况如下：

年龄段	1剂次接种率	2剂次接种率
1-4岁	54.94%	6.75%
5-9岁	56.31%	19.31%
10-14岁	45.07%	8.62%

1-14 岁	52.72%	11.43%
---------------	---------------	---------------

从接种率的地区差异来看，北京市、上海市、天津市和浙江省儿童水痘疫苗接种率均在 80%以上，新疆维吾尔自治区、西藏自治区、陕西省和甘肃省儿童接种率低于 20%，家庭经济收入和疫苗价格是非免疫规划疫苗接种的重要影响因素，非免疫规划疫苗接种率高低与各地区疫苗接种政策、经济发展水平等有关。

从接种率的时间差异来看，随着疫苗接种政策和经济发展水平的变化，2020 年 1-4 岁儿童的接种率（1 剂次 54.94%，2 剂次 6.75%）高于中国疾病预防控制中心免疫规划中心发布的 2011 年 1-2 岁的接种率（1 剂次 46.25%，2 剂次 0.68%）。

③水痘疫苗主要潜在接种基础人群

水痘疫苗的接种人群主要为学龄前儿童及学生，根据国家统计局发布的 2005-2022 年的数据，考虑三孩政策及新生儿出生率变化趋势预测的 2023-2026 年的新生人口数据，我国历年新生儿数据如下：

年度		总人口(万人) ①	人口出生率(%) ②	新生人口(万人) ③=①*②
2026E	悲观	140,387	5.20	730
	中性	140,640	5.80	816
	乐观	140,893	6.40	902
2025E	悲观	140,668	5.60	788
	中性	140,837	6.10	859
	乐观	141,006	6.60	931
2024E	悲观	140,893	6.00	845
	中性	140,992	6.40	902
	乐观	141,090	6.80	959
2023E	悲观	141,062	6.40	903
	中性	141,104	6.70	945
	乐观	141,147	7.00	988
2022 年		141,175	6.77	956
2021 年		141,260	7.52	1,062
2020 年		141,212	8.52	1,203
2019 年		141,008	10.41	1,468
2018 年		140,541	10.86	1,526
2017 年		140,011	12.64	1,770

2016年	139,232	13.57	1,889
2015年	138,326	11.99	1,659
2014年	137,646	13.83	1,904
2013年	136,726	13.03	1,782
2012年	135,922	14.57	1,980
2011年	134,916	13.27	1,790
2010年	134,091	11.90	1,596
2009年	133,450	11.95	1,595
2008年	132,802	12.14	1,612
2007年	132,129	12.10	1,599
2006年	131,448	12.09	1,589
2005年	130,756	12.40	1,621

注：2023-2026年总人口预测数据系基于人口死亡率维持7.20%情况下进行的预测。根据国家统计局数据，2011-2021年我国人口死亡率维持在7.04%-7.18%，2022年人口死亡率为7.37%。

④水痘疫苗销售单价

百克生物、上海所、长春祈健、科兴生物和公司的未纳入免疫规划的水痘疫苗单价为135.50-178.00元/支，纳入免疫规划的水痘疫苗单价为60.00-90.00元/支。报告期内公司水痘疫苗产品销售单价分别为133.48元/支、137.36元/支和138.03元/支。

(2) 水痘减毒活疫苗的总市场容量预测假设

①增量市场接种率（适龄儿童接种率）

中泰证券和华安证券对2023年-2027年水痘疫苗适龄儿童接种率情况预测如下：

研究机构	接种率数据说明	2027年	2026年	2025年	2024年	2023年
中泰证券	“两针法”合计	180%	170%	160%	150%	140%
华安证券	第一针	-	-	90%	90%	90%
	第二针	-	-	73%	71%	69%
	“两针法”合计	-	-	163%	161%	159%

结合中国疾病预防控制中心免疫规划中心发布的2020年1-4岁儿童的接种率数据（1剂次54.94%，2剂次6.75%）及2011年1-2岁儿童的接种率数据（1剂次46.25%，2剂次0.68%），随着地方免疫规划范围的不断扩大及“两针法”

政策的不断实施，公司合理预测 2023-2027 年的增量市场接种率情况如下：

预测情境	接种率数据说明	2027 年	2026 年	2025 年	2024 年	2023 年
悲观条件	第一针	61%	60%	59%	58%	57%
	第二针	12%	11%	10%	9%	8%
中性条件	第一针	67%	65%	63%	61%	59%
	第二针	18%	16%	14%	12%	10%
乐观条件	第一针	73%	70%	67%	64%	61%
	第二针	24%	21%	18%	15%	12%

②存量市场补种率（未接种人群补种率）

华安证券预计 2023-2025 年未接种人群的补种率分别为 6%、8%和 10%，浙商证券预计 2023-2025 年未接种人群的补种率均为 7%。

因此，随着各地查漏补种政策的不断推进，公司合理预测 2023-2027 年的存量市场补种率情况如下：

预测情境	2027 年	2026 年	2025 年	2024 年	2023 年
悲观条件	9%	8%	7%	6%	5%
中性条件	12%	10.5%	9%	7.5%	6%
乐观条件	15%	13%	11%	9%	7%

③水痘疫苗销售单价

西部证券预计水痘疫苗短期内仅在部分省市或地区纳入当地免疫规划，2023 年水痘疫苗全国中标价为 130 元/支，中泰证券预计 2023-2030 年水痘疫苗单价均为 130 元/支，浙商证券预计 2023-2025 年水痘疫苗单价均为 140 元/支。而华安证券预计在地方免疫规划范围扩大、生产成本下降等因素的影响下，2023-2025 年水痘疫苗销售单价分别为 119、115 和 111 元/支。

结合水痘疫苗市场价格情况，公司合理预测 2023-2027 年的水痘疫苗销售单价情况如下：

单位：元/支

预测情境	2027 年	2026 年	2025 年	2024 年	2023 年
悲观条件	106	110	114	118	122
中性条件	118	120	122	124	126
乐观条件	130	130	130	130	130

（3）水痘减毒活疫苗的总市场容量预测

基于上述预测假设，公司对 2023-2027 年的水痘疫苗市场容量进行预测：

①增量市场（适龄人群接种市场）

根据各省、市、自治区的《疫苗接种指导意见》或《疫苗接种方案》，1岁左右儿童接种第1剂次水痘疫苗，4岁左右儿童接种第2剂次水痘疫苗。2023-2027年的水痘疫苗增量市场（适龄人群接种市场）容量情况如下：

A.悲观条件

项目		2027年	2026年	2025年	2024年	2023年
第1剂次 (1周岁适龄接种)	适龄接种人数(万人)①	730	788	845	903	956
	接种率②	61%	60%	59%	58%	57%
	接种数量(万支)③=①*②	445.30	472.80	498.55	523.74	544.92
	疫苗单价(元/支)④	106	110	114	118	122
	市场容量(亿元)⑤=③*④	4.72	5.20	5.68	6.18	6.65
第2剂次 (4周岁适龄接种)	适龄接种人数(万人)⑥	903	956	1,062	1,203	1,468
	接种率⑦	12%	11%	10%	9%	8%
	接种数量(万支)⑧=⑥*⑦	108.36	105.16	106.20	108.27	117.44
	疫苗单价(元/支)④	106	110	114	118	122
	市场容量(亿元)⑨=⑧*④	1.15	1.16	1.21	1.28	1.43
增量市场容量合计(亿元)⑩=⑤+⑨		5.87	6.36	6.89	7.46	8.08

B.中性条件

项目		2027年	2026年	2025年	2024年	2023年
第1剂次 (1周岁适龄接种)	适龄接种人数(万人)①	816	859	902	945	956
	接种率②	67%	65%	63%	61%	59%
	接种数量(万支)③=①*②	546.72	558.35	568.26	576.45	564.04
	疫苗单价(元/支)④	118	120	122	124	126
	市场容量(亿元)⑤=③*④	6.45	6.70	6.93	7.15	7.11
第2剂次 (4周岁适龄接)	适龄接种人数(万人)⑥	945	956	1,062	1,203	1,468
	接种率⑦	18%	16%	14%	12%	10%
	接种数量(万支)⑧=⑥*⑦	170.10	152.96	148.68	144.36	146.80
	疫苗单价(元/支)④	118	120	122	124	126

种)	支) ④					
	市场容量 (亿元) ⑨=⑧*④	2.01	1.84	1.81	1.79	1.85
增量市场容量合计 (亿元) ⑩=⑤+⑨		8.46	8.54	8.75	8.94	8.96

C.乐观条件

项目		2027年	2026年	2025年	2024年	2023年
第1剂次 (1周岁适龄接种)	适龄接种人数 (万人) ①	902	931	959	988	956
	接种率②	73%	70%	67%	64%	61%
	接种数量 (万支) ③=①*②	658.46	651.70	642.53	632.32	583.16
	疫苗单价 (元/支) ④	130	130	130	130	130
	市场容量 (亿元) ⑤=③*④	8.56	8.47	8.35	8.22	7.58
第2剂次 (4周岁适龄接种)	适龄接种人数 (万人) ⑥	988	956	1,062	1,203	1,468
	接种率⑦	24%	21%	18%	15%	12%
	接种数量 (万支) ⑧=⑥*⑦	237.12	200.76	191.16	180.45	176.16
	疫苗单价 (元/支) ④	130	130	130	130	130
	市场容量 (亿元) ⑨=⑧*④	3.08	2.61	2.49	2.35	2.29
增量市场容量合计 (亿元) ⑩=⑤+⑨		11.64	11.08	10.84	10.57	9.87

②存量市场 (未接种人群补种市场)

由于水痘疾病发病的严重程度与传染性,近年来各地为预防和控制水痘疾病的传播针对水痘疫苗的接种制定了一系列政策以推动未适龄接种的学龄前儿童及学生的水痘疫苗补种工作。因此基于谨慎性考虑,存量市场主要考虑的人群范围为1-18岁未适龄接种的学龄前儿童及学生。

2005-2022年各年度新生儿人口未适龄接种水痘疫苗的情况如下:

出生年度	新生儿人口 (万人) ①	1剂次接种率 (%) ②	2剂次接种率 (%) ③	1剂次未适龄接种人数 (万人) ④=①*(1-②)	2剂次未适龄接种人数 (万人) ⑤=①*(1-③)
2022	956	54.94 ^{注2}	6.75 ^{注3}	431	891
2021	1,062			479	990
2020	1,203			542	1,122
2019	1,468	54.94	6.75	661	1,369
2018	1,526			688	1,423

2017	1,770			798	1,651
2016	1,889			851	1,761
2015	1,659	56.31	19.31	725	1,339
2014	1,904			832	1,536
2013	1,782			779	1,438
2012	1,980			865	1,598
2011	1,790			782	1,444
2010	1,596	45.07	8.62	877	1,458
2009	1,595			876	1,458
2008	1,612			885	1,473
2007	1,599			878	1,461
2006	1,589			873	1,452
2005	1,621	45.07 ^{注2}	8.62 ^{注3}	890	1,481

注 1：2006-2019 年出生人口的 1 剂次接种率数据及 2 剂次接种率数据系中国疾病预防控制中心免疫规划中心发布；

注 2：2020-2022 年出生人口的第 1 剂次接种率采用 2016-2019 年出生人口第 1 剂次平均接种率（54.94%）、2005 年出生人口的第 1 剂次接种率采用 2006-2010 年出生人口第 1 剂次平均接种率（45.07%）；

注 3：2020-2022 年出生人口的第 2 剂次接种率采用 2016-2019 年出生人口第 2 剂次平均接种率（6.75%）、2005 年出生人口的第 2 剂次接种率采用 2006-2010 年出生人口第 2 剂次平均接种率（8.62%）。

2023-2027 年的水痘疫苗存量市场（未接种人群补种市场）潜在市场容量情况如下：

A.悲观条件

预计 2023-2026 年新生儿人口未适龄接种水痘疫苗的情况如下：

出生年度	新生儿人口（万人） ①	1 剂次接种率 ②	2 剂次接种率 ③	1 剂次未适龄接种人数（万人） ④=①*（1-②）	2 剂次未适龄接种人数（万人） ⑤=①*（1-③）
2026	730	60%	11%	292	650
2025	788	59%	10%	323	709
2024	845	58%	9%	355	769
2023	903	57%	8%	388	831

预计 2023-2027 年的水痘疫苗存量市场（未接种人群补种市场）潜在市场容量情况如下：

项目		2027 年	2026 年	2025 年	2024 年	2023 年
1-12 岁人群	1 剂次未适龄接种人数（万人）①	5,159	5,981	6,780	7,656	8,433

	2剂次未适龄接种人数 (万人) ②	9,163	10,333	11,436	12,631	13,559
	补种率③	9%	8%	7%	6%	5%
	接种数量(万支) ④=(①+②)*③	1,289	1,305	1,275	1,217	1,100
	疫苗单价(元/支)⑤	106	110	114	118	122
	市场容量小计(亿元) ⑥=④*⑤	13.66	14.36	14.54	14.36	13.42
13-18岁 人群	1剂次未适龄接种人数 (万人) ⑦	3,829	4,206	4,611	4,912	5,279
	2剂次未适龄接种人数 (万人) ⑧	6,825	7,366	7,941	8,309	8,783
	补种率③	9%	8%	7%	6%	5%
	接种数量(万支) ⑨=(⑦+⑧)*③	959	926	879	793	703
	疫苗单价(元/支)⑤	106	110	114	118	122
	市场容量小计(亿元) ⑩=⑨*⑤	10.16	10.18	10.02	9.36	8.58
存量市场容量合计(亿元) ⑪=⑨+⑩		23.83	24.54	24.55	23.72	21.99

注1: 1剂次未适龄接种人群指当年度 1-18岁未接种水痘疫苗人群, 2剂次未适龄接种人群指当年度 4-18岁未接种水痘疫苗人群;

注2: 上述存量市场容量计算逐年扣除已完成补种人数。

B.中性条件

预计 2023-2026 年新生儿人口未适龄接种水痘疫苗的情况如下:

出生年度	新生儿人口(万人) ①	1剂次接种率 ②	2剂次接种率 ③	1剂次未适龄接种人数(万人) ④=①*(1-②)	2剂次未适龄接种人数(万人) ⑤=①*(1-③)
2026	816	65%	16%	286	685
2025	859	63%	14%	318	739
2024	902	61%	12%	352	794
2023	945	59%	10%	387	851

预计 2023-2027 年的水痘疫苗存量市场(未接种人群补种市场)潜在市场容量情况如下:

项目		2027年	2026年	2025年	2024年	2023年
1-12岁 人群	1剂次未适龄接种人数 (万人) ①	4,814	5,717	6,610	7,579	8,433
	2剂次未适龄接种人数 (万人) ②	8,642	9,920	11,172	12,510	13,559
	补种率③	12%	10.5%	9%	7.5%	6%
	接种数量(万支) ④=(①+②)*③	1,615	1,642	1,600	1,507	1,320

	疫苗单价（元/支）⑤	118	120	122	124	126
	市场容量小计（亿元） ⑥=④*⑤	19.05	19.70	19.53	18.68	16.63
13-18岁 人群	1剂次未适龄接种人数 （万人）⑦	3,549	4,007	4,489	4,861	5,279
	2剂次未适龄接种人数 （万人）⑧	6,325	7,018	7,732	8,221	8,783
	补种率③	12%	10.5%	9%	7.5%	6%
	接种数量（万支） ⑨=（⑦+⑧）*③	1,185	1,158	1,100	981	844
	疫苗单价（元/支）⑤	118	120	122	124	126
	市场容量小计（亿元） ⑩=⑨*⑤	13.98	13.89	13.42	12.17	10.63
存量市场容量合计（亿元）⑪=⑨+⑩		33.03	33.59	32.94	30.85	27.26

注 1：1 剂次未适龄接种人群指当年度 1-18 岁未接种水痘疫苗人群，2 剂次未适龄接种人群指当年度 4-18 岁未接种水痘疫苗人群；

注 2：上述存量市场容量计算逐年扣除已完成补种人数。

C.乐观条件

预计 2023-2026 年新生儿人口未适龄接种水痘疫苗的情况如下：

出生年度	新生儿人口 （万人） ①	1 剂次接种率 ②	2 剂次接种率 ③	1 剂次未适龄接种人数 （万人） ④=①*（1-②）	2 剂次未适龄接种人数 （万人） ⑤=①*（1-③）
2026	902	70%	21%	271	713
2025	931	67%	18%	307	763
2024	959	64%	15%	345	815
2023	988	61%	12%	385	869

预计 2023-2027 年的水痘疫苗存量市场（未接种人群补种市场）潜在市场容量情况如下：

项目		2027 年	2026 年	2025 年	2024 年	2023 年
1-12 岁人 群	1 剂次未适龄接种人数 （万人）①	4,468	5,450	6,438	7,500	8,433
	2 剂次未适龄接种人数 （万人）②	8,144	9,519	10,912	12,389	13,559
	补种率③	15%	13%	11%	9%	7%
	接种数量（万支） ④=（①+②）*③	1,892	1,946	1,908	1,790	1,539
	疫苗单价（元/支）⑤	130	130	130	130	130
	市场容量小计（亿元） ⑥=④*⑤	24.59	25.30	24.81	23.27	20.01
13-18 岁	1 剂次未适龄接种人数	3,284	3,814	4,369	4,809	5,279

人群	(万人) ⑦					
	2剂次未适龄接种人数 (万人) ⑧	5,853	6,680	7,525	8,134	8,783
	补种率③	15%	13%	11%	9%	7%
	接种数量(万支) ⑨=(⑦+⑧)*③	1,371	1,364	1,308	1,165	984
	疫苗单价(元/支) ⑤	130	130	130	130	130
	市场容量小计(亿元) ⑩=⑨*⑤	17.82	17.74	17.01	15.14	12.80
	存量市场容量合计(亿元) ⑪=⑨+⑩	42.41	43.03	41.82	38.41	32.81

注1: 1剂次未适龄接种人群指当年度 1-18 岁未接种水痘疫苗人群, 2剂次未适龄接种人群指当年度 4-18 岁未接种水痘疫苗人群;

注2: 上述存量市场容量计算逐年扣除已完成补种人数。

③总市场容量

综上, 预计 2023-2027 年的水痘疫苗总市场容量情况如下:

预测情境	项目	2027年		2026年		2025年		2024年		2023年	
		接种量 (万支)	市场空间 (亿元)	接种量 (万支)	市场空间 (亿元)	接种量 (万支)	市场空间 (亿元)	接种量 (万支)	市场空间 (亿元)	接种量 (万支)	市场空间 (亿元)
悲观条件	1-12岁人群	1,843	19.53	1,883	20.72	1,880	21.43	1,849	21.82	1,762	21.50
	13-18岁人群	959	10.16	926	10.18	879	10.02	793	9.36	703	8.58
	合计	2,802	29.69	2,809	30.90	2,759	31.45	2,642	31.18	2,465	30.08
中性条件	1-12岁人群	2,332	27.51	2,353	28.24	2,317	28.27	2,228	27.62	2,031	25.59
	13-18岁人群	1,185	13.98	1,158	13.89	1,100	13.42	981	12.17	844	10.63
	合计	3,517	41.49	3,511	42.13	3,417	41.69	3,209	39.79	2,875	36.22
乐观条件	1-12岁人群	2,788	36.24	2,798	36.38	2,742	35.64	2,603	33.84	2,298	29.88
	13-18岁人群	1,371	17.82	1,364	17.74	1,308	17.01	1,165	15.14	984	12.80
	合计	4,159	54.06	4,162	54.12	4,050	52.65	3,768	48.98	3,282	42.68

注: 1-12岁人群市场容量=增量市场容量+1-12岁人群存量市场容量

由上述分析可知, 未来 5 年水痘疫苗的市场容量总体保持稳定并呈一定上升趋势。

(4) 其他研究机构对水痘疫苗市场容量的预测情况

中泰证券、浙商证券、西部证券和华安证券对 2023 年-2027 年水痘疫苗市场情况预测如下:

研究机构	2027年		2026年		2025年		2024年		2023年	
	接种量 (万支)	市场空间 (亿)	接种量 (万)	市场空间 (亿)	接种量 (万)	市场空间 (亿)	接种量 (万)	市场空间 (亿)	接种量 (万)	市场空间 (亿)

		元)	支)	元)	支)	元)	支)	元)	支)	元)
中泰证券	5,049	65.64	4,769	61.99	4,224	54.91	3,621	47.07	3,086	40.11
浙商证券	-	-	-	-	2,784	38.98	2,781	38.93	2,779	38.91
西部证券	-	-	-	-	-	-	-	-	2,909	37.82
华安证券	-	-	-	-	3,430	38.07	3,131	36.01	2,829	33.67
预测区间	5,049	65.64	4,769	61.99	2,784-4,224	38.07-54.91	2,781-3,621	36.01-47.07	2,779-3,086	33.67-40.11

数据来源：各证券公司研究所行业研究报告

综上，公司预测的水痘疫苗市场情况处于合理区间，市场容量变化趋势与其他研究机构预测的保持一致。

发行人就两种水痘减毒活疫苗的总市场容量及变化情况在招股说明书“第五节 业务与技术”之“二、发行人所处行业的基本情况”之“（三）疫苗行业基本情况及发展概况”之“3、中国疫苗行业细分产品市场概况”之“（1）水痘疫苗”之“①我国水痘疫苗市场现状”中补充披露如下：

“根据中国疾病预防控制中心免疫规划中心发布的数据，2020年中国1-14岁儿童1剂次和2剂次水痘减毒活疫苗接种率分别为52.72%和11.43%。随着我国经济的不断发展，居民医疗负担能力逐渐增强，以及“两针法”政策的不断推进、免疫规划政策的调整和各地水痘疫苗补种政策的推出及执行，预计2022年-2026年水痘减毒活疫苗市场容量总体保持稳定并呈一定上升趋势。”

发行人就发行人产品的市场占有率在招股说明书“第五节 业务与技术”之“二、发行人所处行业的基本情况”之“（六）发行人在行业中的竞争地位”之“1、疫苗行业的市场竞争格局”之“（1）水痘疫苗”披露如下：

“报告期内，公司水痘疫苗批签发的批次、数量及占全国水痘疫苗批签发的批次、数量情况如下：

年度	批签发批次		批签发数量	
	数量（批）	占比	数量（万支）	占比
2020年	50	12.95%	111.04	4.06%
2021年	88	18.64%	199.73	6.70%
2022年	84	20.49%	201.23	-

数据来源：中检院、中泰证券”

4、市场竞争风险

发行人在招股说明书“第三节 风险因素”之“二、与行业相关的风险”之“（一）公司已商业化的疫苗产品结构较为单一，相关产品存在市场需求萎缩、

售价下降、市场竞争加剧及技术迭代的风险”中补充披露如下：

“公司疫苗领域目前仅有水痘疫苗一款产品上市销售，产品结构单一且市场占有率较低。水痘疫苗的接种人群主要为学龄前儿童及学生，2018 年以来中国新生人口数量逐年回落，由 2018 年 1,523 万人降至 2022 年 956 万人。若未来新生儿数量持续下降、“两针法”推广进度未达预期，水痘疫苗市场空间可能会受到较大的不利影响。目前，水痘疫苗未纳入国家免疫规划，2022 年度公司非免疫规划水痘疫苗销售平均价格为 143.02 元/支、免疫规划水痘疫苗销售平均价格为 83.72 元/支，未来若国内免疫规划水痘疫苗逐步推广，水痘疫苗销售价格及毛利率可能存在下降的风险。此外，截至本招股说明书签署日，境内水痘疫苗共有 5 家企业获批签发上市，其中百克生物和长春祈健产品适用 1 岁以上所有人群，科兴生物已完成 13 岁及以上人群 III 期临床试验，公司和上海所正开展 13 岁及以上人群 III 期临床试验；另有 2 家企业已完成 III 期临床试验，其中民海生物已完成 III 期临床试验并已申请药品注册批件（适用年龄：1-50 岁），万泰生物已完成 III 期临床试验并正进行生产申报准备工作（适用年龄：1-55 岁）。因此若未来水痘疫苗市场竞争加剧或联合疫苗、多肽疫苗等新技术得到应用，则可能导致公司未来市场份额缩减、公司现有产品被替代的风险，从而对公司的市场竞争力及盈利水平产生不利影响。”

（二）调整水痘疫苗管线相关信息披露，确保信息披露的准确性

根据药品上市后变更相关的法律法规和指导原则、药品注册批件、工艺变更申报资料书补通知、药品补充申请批准通知书等行业监管要求，公司 2016 年至今陆续开展了细胞工厂工艺的临床前研究和临床试验，公司设立了研发项目“细胞工厂工艺水痘减毒活疫苗研制及临床研究”。





根据《疫苗生产场地变更质量可比性研究技术指导原则》等行业监管要求，公司于 2018 年立项“新建年产 1,000 万人份水痘减毒活疫苗生产线及工艺开发和可比性研究”并陆续开展了细胞培养、原液制备、制剂生产和成品检验等一系列工艺研究。


为便于投资者理解，公司按照适应症/适应人群进行水痘疫苗在研管线披露，“细胞工厂工艺水痘减毒活疫苗研制及临床研究”和“新建年产 1,000 万人份

水痘减毒活疫苗生产线及工艺开发和可比性研究”等 2 个在研项目不再作为在研管线披露。

发行人对招股说明书中在研管线的文字披露进行调整，并在“**第五节 业务与技术**”之“一、发行人主营业务、主要产品或服务及变化情况”之“（一）主营业务、主要产品的基本情况”之“2、疫苗产品情况”中对在研产品管线图调整披露如下：

“截至本招股说明书签署日，公司疫苗主要在研管线及研发进度情况如下表所示：

序号	疫苗产品	适应症	(拟)适用人群	(拟)提出上市申请时的注册分类 ^注	主要研究时间节点	当前阶段进展及未来计划	项目研发上市进度						
							临床前研究	临床试验申报	临床试验实施			药品注册	上市生产
									I期	II期	III期		
1	冻干人用狂犬病疫苗（Vero细胞）	狂犬病	狂犬病毒暴露人群	预防用生物制品3类	2019年11月，研发项目立项；2021年12月，取得III期临床试验批件； 2022年已完成原液车间建设及设备验证；2023年4月，已完成所有受试者全程接种工作	预计于2023年完成 工艺验证 、临床试验并申报NDA							
2	水痘减毒活疫苗	水痘	13岁及以上的健康水痘易感者	预防用生物制品3类	2021年11月，研发项目“13岁及以上人群水痘减毒活疫苗”立项；2022年2月，取得III期临床试验批件； 2023年5月，III期临床试验已开始受试者接种工作	预计于 2024年完成临床试验并递交补充申请 ， 2025年 取得批准上市销售							
3	冻干人用狂犬病疫苗（人二倍体细胞）	狂犬病	狂犬病毒暴露人群	预防用生物制品3类	2018年1月，研发项目立项	预计于 2024年 申报IND；预计于 2026年 申报NDA							
4	水痘-带状疱疹	水痘 -	水痘疫苗	预防用生物	2021年5月，研发项	预计于 2025							

序号	疫苗产品	适应症	(拟)适用人群	(拟)提出上市申请时的注册分类 ^注	主要研究时间节点	当前阶段进展及未来计划	项目研发上市进度						
							临床前研究	临床试验申报	临床试验实施			药品注册	上市生产
									I期	II期	III期		
	疱疹疫苗	带状疱疹	适用于12月龄以上，带状疱疹疫苗面向50岁以上	制品3类	目立项	年申报IND；预计于2028年申报NDA							
5	四价流感病毒裂解疫苗（MDCK细胞）	流行性感冒	流感病毒暴露人群	预防用生物制品3类	2020年6月，研发项目立项	预计于2025年申报IND；预计于2027年申报NDA							

注1：“冻干人用狂犬病疫苗（Vero细胞）”项目系根据《中国药典（三部）》开展的仿制型疫苗改良研究，无需开展I、II期临床试验。

注2：“13岁及以上人群水痘减毒活疫苗”项目系现有水痘减毒活疫苗的扩大适用人群研究，无需开展临床前研究及I、II期临床试验。

注3：除上述主要在研管线外，公司疫苗在研项目还包括“16价肺炎球菌多糖结合疫苗”项目，该项目因合作方广州精达医学科技有限公司及HU YONG（胡勇）无法向公司提供合作协议中所约定的成熟技术，致使无法实现协议所约定的技术机密成果转让，公司已就该事项于2020年11月24日向上海市仲裁委员会提起相关仲裁，该项目研发工作目前处于中止状态，将待时机成熟后重启。基于谨慎性考虑，公司未将该项目列示为主要在研管线。

注4：未上市产品系根据国家药监局2020年6月29日发布的《生物制品注册分类及申报资料要求》，按照公司产品申报时点或拟申报时点境内外同品种疫苗上市情况而进行的分类列示。其中，预防用生物制品1类指境内外均未上市的创新型疫苗；预防用生物制品2类指对境内或境外已上市疫苗产品进行改良，使新产品的安全性、有效性、质量可控性有改进，且具有明显优势的改良型疫苗；预防用生物制品3类指境内或境外已上市的仿制型疫苗。”

(三) 结合公司疾控中心客户覆盖率及未来变化、新生儿数量趋势、免疫规划政策、总体市场空间及其变化等因素，充分揭示公司水痘疫苗市场是否存在不可持续增长的相关风险

1、公司疾控中心客户覆盖率及未来变化

根据 2022 年 7 月国家卫生健康委发布的《2021 年我国卫生健康事业发展统计公报》，我国共有疾病预防控制中心 3,376 个，其中：省级 31 个、市（地）级 410 个、县（区、县级市）级 2,755 个。报告期各期公司疾控中心覆盖率及各期末公司疾控中心客户累计覆盖情况如下：

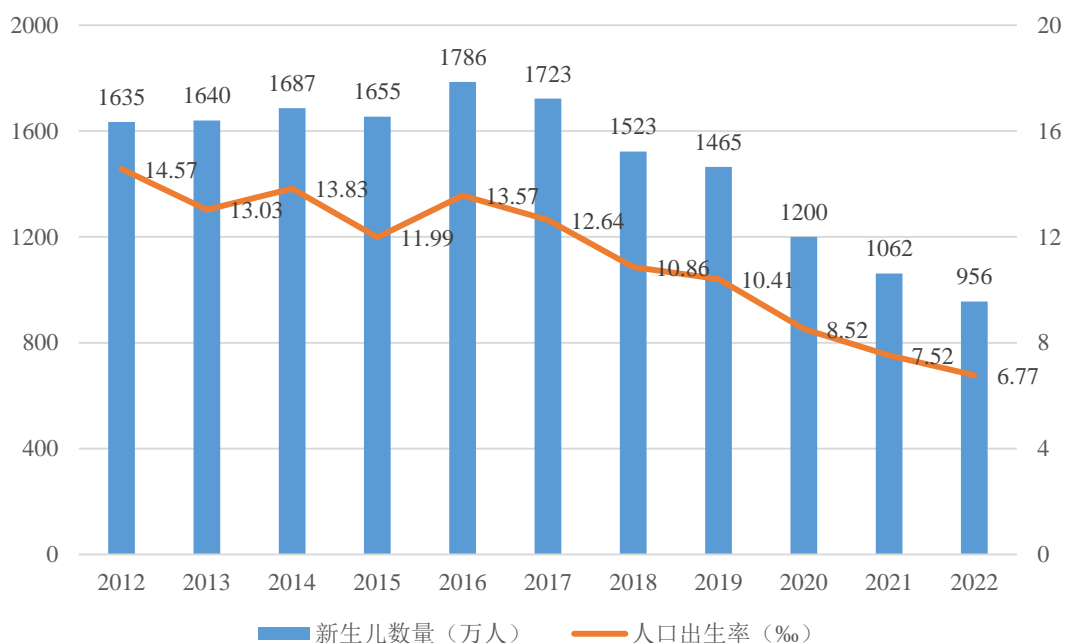
项目	2022 年度/2022 年 12 月 31 日	2021 年度/2021 年 12 月 31 日	2020 年度/2020 年 12 月 31 日
疾控中心当期覆盖数量（个）	894	796	589
疾控中心当期覆盖率	26.48%	23.58%	17.45%
疾控中心累计覆盖数量（个）	1,237	959	589
疾控中心累计覆盖率	36.64%	28.41%	17.45%

报告期内公司水痘疫苗共覆盖有全国 1,237 家疾控中心，占全国疾控中心比例 36.64%，报告期内疾控中心累计覆盖率持续上升。其中，华南地区疾控中心覆盖比例相对较高，而东北、西北等地区疾控中心覆盖比例相对较低。未来公司将扩充销售团队队伍，强化对销售人员绩效考核，有针对性地加大东北、西北等地区推广力度，以开拓更多区县级疾病预防控制中心客户。

2、新生儿数量趋势

根据国家统计局数据，2012-2015 年我国每年出生人口均在 1,600-1,700 万之间波动；直到 2016、2017 年，受“全面两孩”政策刺激，我国大陆出生人口出现短期回升，连续两年突破 1,700 万大关。2018 年以来出生人口数量有所回落，由 2018 年 1,523 万人降至 2022 年 956 万人，出生率逐年下降。

2012-2022 年我国新生儿数量及人口出生率情况



数据来源：国家统计局

2021年8月20日第十三届全国人民代表大会常务委员会第三十次会议通过关于修改《中华人民共和国人口与计划生育法》的决定，三胎生育政策全面放开。放开“三孩”后短期内能够部分缓解我国人口出生压力，但长期来看，我国已经完成人口转变，低生育率成为常态。

3、免疫规划政策

WHO 建议在水痘疾病负担较重且资源充足能确保疫苗接种率 $\geq 80\%$ 的国家，应考虑将水痘疫苗纳入常规免疫，目前全球含水痘成分疫苗包括单价水痘疫苗和麻疹腮腺炎风疹水痘联合减毒活疫苗，共有 51 个国家将水痘疫苗纳入国家免疫规划。

中国疾病预防控制中心的研究论文《疫苗纳入国家免疫规划评价指标体系的构建及其应用研究》应用改良德尔菲法建立了疫苗纳入国家免疫规划论证的评价指标体系，综合考虑纳入疾病特征、疫苗特征、保障条件、国际经验、社会影响等多项指标，确定了 5 种候选疫苗纳入国家免疫规划论证的顺序，其中水痘疫苗居首位。

根据 2021 年国家卫生健康委发布的《关于政协十三届全国委员会第四次会议第 4484 号（医疗体育类 532 号）提案（<关于将水痘疫苗纳入国家免疫规划

的提案>) 答复的函》,“今后我委将根据国家免疫规划专家咨询委员会建议和各地的工作经验继续完善相关政策,适时考虑优化国家免疫规划疫苗种类,逐步推动将安全、有效、财政可负担的非免疫规划疫苗纳入国家免疫规划,使群众享受到更加优质的接种服务。”

国务院办公厅 2022 年印发的《“十四五”国民健康规划》指出,“根据需要适时调整国家免疫规划疫苗种类。”

由于水痘其发病率高、传染快的特征,水痘疫苗虽目前尚未纳入国家免疫规划苗,但已有部分城市将其纳入地方免疫规划免费接种。目前水痘疫苗被纳入地方免疫规划的地区包括:上海市、天津市、广东省深圳市、江苏省、山东省青岛市、浙江省湖州市等。

公司水痘疫苗列入当地免疫规划后,虽然产品销售单价下降,但销量、市场地位、营业收入均呈现大幅上升趋势。如果地方免疫规划政策进一步普及,且公司顺利中标,则有助于公司进一步提高市场份额。

4、总体市场空间及其变化

随着“两针法”的推广、免疫规划的推进、三胎生育政策的刺激以及大龄学生及成人市场的开发,未来总体市场空间有望持续扩大。具体市场空间详见本问题回复之“一、发行人披露”之“(一)结合报告期内发行人及可比公司水痘疫苗批签发情况、我国水痘年病例数、发病率等数据,披露两种水痘减毒活疫苗的**总体市场容量及变化情况以及发行人产品的市场占有率,充分揭示市场竞争风险**”之“3、两种水痘减毒活疫苗的**总体市场容量及变化情况以及发行人产品的市场占有率**”。

针对公司水痘疫苗市场是否存在不可持续增长的相关风险,发行人已在招股说明书“**第三节 风险因素**”之“**二、与行业相关的风险**”之“**(一)公司已商业化的疫苗产品结构较为单一,相关产品存在市场需求萎缩、售价下降、市场竞争加剧及技术迭代的风险**”中补充披露如下:

“公司疫苗领域目前仅有水痘疫苗一款产品上市销售,产品结构单一且市场占有率较低。水痘疫苗的接种人群主要为学龄前儿童及学生,2018 年以来中国新生人口数量逐年回落,由 2018 年 1,523 万人降至 2022 年 956 万人。若未

来新生儿数量持续下降、“两针法”推广进度未达预期，水痘疫苗市场空间可能会受到较大的不利影响。目前，水痘疫苗未纳入国家免疫规划，2022 年度公司非免疫规划水痘疫苗销售平均价格为 143.02 元/支、免疫规划水痘疫苗销售平均价格为 83.72 元/支，未来若国内免疫规划水痘疫苗逐步推广，水痘疫苗销售价格及毛利率可能存在下降的风险。此外，截至本招股说明书签署日，境内水痘疫苗共有 5 家企业获批签发上市，其中百克生物和长春祈健产品适用 1 岁以上所有人群，科兴生物已完成 13 岁及以上人群 III 期临床试验，公司和上海所正开展 13 岁及以上人群 III 期临床试验；另有 2 家企业已完成 III 期临床试验，其中民海生物已完成 III 期临床试验并已申请药品注册批件（适用年龄：1-50 岁），万泰生物已完成 III 期临床试验并正进行生产申报准备工作（适用年龄：1-55 岁）。因此若未来水痘疫苗市场竞争加剧或联合疫苗、多肽疫苗等新技术得到应用，则可能导致公司未来市场份额缩减、公司现有产品被替代的风险，从而对公司的市场竞争力及盈利水平产生不利影响。”

二、发行人说明

（一）目前市场中采用细胞工厂工艺和生物反应器工艺的主要企业及主要已上市或在研产品管线，公司细胞工厂工艺先进性的具体体现，细胞工厂工艺是否存在被生物反应器工艺替代的风险，并根据实际情况完善信息披露

1、目前市场中采用细胞工厂工艺和生物反应器工艺的主要企业及主要已上市或在研产品管线

目前水痘疫苗境内已上市企业共有百克生物、上海所、长春祈健、科兴生物和公司等 5 家企业，此外，万泰生物、民海生物和成大生物等 3 家企业已完成或已进入临床研究阶段，各企业所用生产工艺情况如下：

序号	公司	产品阶段	细胞培养工艺
1	长春百克生物科技股份有限公司	已上市	细胞工厂工艺
2	长春祈健生物制品有限公司	已上市	细胞工厂工艺
3	科兴（大连）疫苗技术有限公司	已上市	未披露
4	上海生物制品研究所有限责任公司	已上市	未披露
5	北京万泰生物药业股份有限公司	完成 III 期临床，正在 进行生产申报准备工作	细胞工厂工艺
6	深圳康泰生物制品股份有限公司 （北京民海生物科技有限公司）	已申请药品注册批件	细胞工厂工艺

7	辽宁成大生物股份有限公司	取得临床批件，准备 I 期临床试验	细胞工厂工艺
---	--------------	-------------------	--------

资料来源：中检院、药物临床试验登记与信息公示平台、相关上市公司公告

根据 2019 年 12 月《中国生物制品学杂志》上发表的学术研究论文报道，水痘减毒活疫苗的生产工艺中，国内外生产厂家大多采用 ROUX 瓶、转瓶等玻璃瓶或细胞工厂培养细胞增殖病毒。

2、公司细胞工厂工艺先进性的具体体现

(1) 培养工艺参数

细胞生长的微环境对细胞的状态有着重要影响。pH 是细胞生长微环境中的一个重要参数，且不同细胞有着不同的 pH 最适范围。相较于使用生物反应器悬浮培养细胞，细胞工厂工艺静态培养 MRC-5 贴壁细胞的 pH 可控性相对较差，且对 pH 条件的优化多体现在培养初始阶段，对培养过程中 pH 的动态变化的研究较少。

公司通过调节 NaHCO_3 浓度至 3.0% 并采取开放式培养维持 CO_2 分压，经连续传代培养后，细胞活率维持在 80% 以上，细胞状态下降趋势相对缓慢，细胞可连续传代至 41 代；而封闭式培养的细胞传代至 31 代后，生长增殖速度和细胞活率急剧下降，35-37 代收获的细胞数已低于阈值，无法继续传代。

公司在 3.0% 的 NaHCO_3 浓度下开放式培养细胞，细胞产毒滴度为 4.83 Lg PFU/ml，高于 2.0% 的 NaHCO_3 浓度下封闭式培养（4.67 Lg PFU/ml）和 3.0% 的 NaHCO_3 浓度下封闭式培养（4.60 Lg PFU/ml）的产毒滴度。

因此，通过调节细胞培养环境中 NaHCO_3 浓度并配合 CO_2 分压的使用，动态监测细胞工厂静置培养过程中 pH 的变化，避免细胞在延滞期和对数期早期受到损伤，有效提高 MRC-5 细胞状态、连续传代能力和产毒滴度。公司相关研究成果以学术研究论文的形式已发表在行业学术期刊《生物技术通报》。

(2) 操作系统

在细胞工厂培养细胞过程中，在收获细胞或细胞培养物以及细胞培养传代过程中需要更换容器，在此过程中保持无菌操作至关重要，关系到后续的细胞生长状态、产品产量以及生物制品的安全性等。公司设计的用于水痘疫苗生产的细胞传代操作系统，可将细胞传代过程中涉及的细胞工厂与其他装置和器件

互联，并形成一個系統，避免了細胞傳代過程中與外界接觸，使得細胞被染菌的幾率大大下降，提高了生物製品生產過程和產品質量的可控性。相關技術獲授權實用新型專利（“用於水痘疫苗生產的細胞傳代操作系統”（專利號：ZL202120056693.1））1項。

為進一步應對更大規模的細胞工廠生產，實現大規模的無菌傳代，公司設計的用於疫苗生產的自動化傳代操作系統，將細胞傳代過程中涉及的多個細胞工廠與其他裝置和器件互聯所形成一個系統，減少了人為參與，以及對生物製品的接觸，提高了自動化水平，提高了生物製品的安全性。此外，在控制系統和機械臂等機械裝置的參與下，各個細胞工廠既能獲取傳代細胞，又能在接收傳代細胞後在位培養或者更換管路上的細胞工廠用於後續的收集、分離和純化等製造環節，自動化程度較高。相關技術獲授權實用新型專利（“用於疫苗生產的自動化傳代操作系統”（專利號：ZL202120062886.8））1項。

綜上，公司細胞工廠工藝參數研究保證了良好的細胞狀態、連續傳代能力和產毒滴度，保證了公司細胞工廠工藝較高的產品產量（產量可從原 ROUX 瓶工藝 12 萬支/月提升至目前細胞工廠工藝 30 萬支/月）；操作系統的研究保證了生產工藝更高的自動化程度，可同時完成多個細胞工廠的細胞傳代操作，較大程度降低操作過程中污染風險及人工操作的勞動量，提升了生產效率同時保證了產品更高的安全性。因此，公司的細胞工廠工藝具有技術先進性。

3、細胞工廠工藝是否存在被生物反應器工藝替代的風險，並根據實際情況完善信息披露

根據病毒在培養過程中是否會釋放到細胞外（培養液中）的特性，可將病毒分類為胞內病毒和胞外病毒。胞內病毒與胞外病毒的特征及其疫苗生產工藝對比如下：

項目	胞內病毒	胞外病毒
典型舉例	水痘-帶狀疱疹病毒	狂犬病病毒、流感病毒
特性	病毒在培養過程中不表達至培養液	病毒在培養過程中會釋放至培養液
生產工藝路線	病毒培養→收集細胞→破碎細胞→收集病毒	病毒培養→收集病毒上清液
生產工藝技術要求	需易於觀測細胞狀態、易於分離收集細胞	無需收集細胞
主流生產	玻璃瓶工藝、細胞工廠工藝	生物反應器工藝

工艺	(注: 生物反应器工艺属悬浮培养工艺, 贴壁细胞需配合微载体使用, 微载体不易分离细胞, 难以适用)	(注: 生产工艺技术要求相对简单, 易于规模化放大生产)
----	--	------------------------------

水痘-带状疱疹病毒为有囊膜的双链 DNA 病毒, 属于胞内病毒, 对细胞有较强的依赖性, 在细胞内生长复制, 病毒在培养过程中不会表达至培养液内, 病毒培养完成后需收集、破碎病变细胞后进行提纯方可制备疫苗。

水痘减毒活疫苗生产用细胞为 MRC-5 贴壁细胞, 该细胞需进行贴壁培养, 细胞接种病毒后需观察细胞病变情况以进行病毒收集。生物反应器配合球状或片状微载体虽可实现贴壁细胞的大规模培养, 但接种病毒后很难通过显微镜镜检判断细胞病变情况进行病毒收集, 且细胞紧密贴附于微载体表面, 难以收集并破碎病变细胞以收集细胞内的病毒, 用于后续疫苗的制备。

因此, 区别于胞外病毒在细胞培养过程中会释放至培养液中, 仅需收集胞外病毒上清液即可开展后续疫苗的生产工艺, 水痘-带状疱疹病毒的胞内病毒特性及水痘疫苗生产用细胞的贴壁特性限制了其使用生物反应器工艺开展生产。

此外, 根据 2019 年 12 月《中国生物制品学杂志》上发表的学术论文报道, 水痘减毒活疫苗的生产工艺中, 国内外生产厂家大多采用 ROUX 瓶、旋转瓶等玻璃瓶或细胞工厂培养细胞增殖病毒。

综上, 从技术可行性角度来看, 生物反应器工艺替代细胞工厂工艺技术难度大, 细胞工厂工艺被生物反应器工艺替代的风险较低, 发行人无需就相关技术更新迭代风险进行补充披露。

问题 2. 关于在研疫苗

问题 2.1

根据问询回复，（1）目前在境内获批上市的主要狂犬疫苗共 8 只，其中发行人及天津津斯特、成都柏奥特克、法国赛诺菲巴斯德公司等 4 家企业正在开展无血清 Vero 细胞狂犬疫苗 III 期临床试验；（2）目前成都康华生物已上市人二倍体细胞狂犬疫苗，北京民海生物、辽宁成大生物、安徽智飞龙科马生物、成都生物制品研究所等 4 家企业已完成或正在进行 III 期临床试验，发行人目前处于临床前研究阶段；（3）发行人水痘-带状疱疹疫苗、四价流感病毒裂解疫苗（MDCK 细胞）均处于早期研究阶段；16 价肺炎球菌多糖结合疫苗处于临床前研究，公司于 2019 年完成了中试车间建设，目前因涉及仲裁而处于中止状态；（4）发行人前述在研疫苗项目立项时间在 2018 年至 2021 年间。

请发行人披露：（1）可比公司已上市和在研竞品情况，充分揭示在研疫苗市场竞争风险，并予以重大事项提示；（2）结合公司研发投入、研发人员实力、技术来源、技术保护方式等，进一步披露公司在疫苗领域具备的人员、技术和研发能力，充分揭示在研疫苗研发的不确定性风险；（3）16 价肺炎球菌多糖结合疫苗所涉仲裁的最新情况、自主研发的进展情况。

请发行人说明 16 价肺炎疫苗研发管线对应固定资产减值测试及计提情况。

请保荐机构、申报会计师说明针对 16 价肺炎疫苗相关固定资产减值计提是否充分所履行的核查程序及核查结论。

【回复】

一、发行人披露

（一）可比公司已上市和在研竞品情况，充分揭示在研疫苗市场竞争风险，并予以重大事项提示

1、可比公司已上市和在研竞品情况

（1）13 岁及以上人群水痘疫苗

发行人在招股说明书“**第五节 业务与技术**”之“二、发行人所处行业的基本情况”之“（六）发行人在行业中的竞争地位”之“1、疫苗行业的市场竞争

格局”之“(1)水痘疫苗”中补充披露如下：

“①获批签发上市水痘疫苗

目前，境内获批签发上市的水痘疫苗的情况如下：

序号	产品名称	适用人群年龄范围	公司
1	水痘减毒活疫苗	12月龄以上	长春百克生物科技股份有限公司
2	水痘减毒活疫苗	12月龄以上	长春祈健生物制品有限公司
3	水痘减毒活疫苗	12月龄-12岁	科兴（大连）疫苗技术有限公司
4	水痘减毒活疫苗	12月龄-12岁	上海生物制品研究所有限责任公司
5	水痘减毒活疫苗	12月龄-12岁	上海荣盛生物药业股份有限公司

数据来源：中检院

由上表可知，目前境内获批签发的水痘疫苗中，仅百克生物及长春祈健的水痘疫苗适用人群覆盖13岁及以上人群。

.....

②在研水痘疫苗

截至本招股说明书签署日，境内主要水痘疫苗（含多联疫苗）在研情况如下：

序号	产品	适用人群年龄范围	研发进度	公司
1	水痘减毒活疫苗	13岁及以上	III期临床试验	上海生物制品研究所有限责任公司
2	水痘减毒活疫苗	13岁及以上	已完成III期临床试验	科兴（大连）疫苗技术有限公司
3	水痘减毒活疫苗	13岁及以上	III期临床试验	上海荣盛生物药业股份有限公司
4	冻干水痘减毒活疫苗	1岁-50岁	完成III期临床试验，正在进行生产申报准备工作	北京万泰生物药业股份有限公司
5	冻干水痘减毒活疫苗（VZV-7D）	12月龄-12岁	完成IIa临床现场工作，正在开展IIb临床试验	北京万泰生物药业股份有限公司
6	冻干水痘减毒活疫苗	1岁-55岁	已申请药品注册批件	深圳康泰生物制品股份有限公司（北京民海生物科技有限公司）
7	水痘减毒活疫苗	1岁及以上	取得临床批件，准备I	辽宁成大生物股份有限公司

			期临床试验	
8	冻干水痘减毒活疫苗	未披露	临床前研究	江苏金迪克生物技术股份有限公司
9	灭活水痘带状疱疹疫苗	未披露	临床前研究	重庆智翔金泰生物制药股份有限公司
10	麻腮风+水痘四联疫苗	未披露	临床前研究	上海生物制品研究所有限责任公司
11	麻腮风+水痘联合疫苗	未披露	临床前研究	长春百克生物科技股份有限公司
12	麻腮风水痘疫苗	未披露	临床前研究	深圳康泰生物制品股份有限公司（北京民海生物科技有限公司）

数据来源：药物临床试验登记与信息公示平台、相关公司公告

由上表可知，上海所、科兴生物和荣盛生物在既有水痘疫苗的基础上，正开展扩大适用人群（覆盖 13 岁及以上人群）范围的 III 期临床试验，万泰生物、民海生物和成大生物的在研水痘疫苗适用人群范围亦覆盖了 13 岁及以上人群。此外，上海所、百克生物和民海生物正开展麻腮风+水痘联合疫苗的临床前研究。”

（2）狂犬病疫苗

发行人在招股说明书“第五节 业务与技术”之“二、发行人所处行业的基本情况”之“（六）发行人在行业中的竞争地位”之“1、疫苗行业的市场竞争格局”之“（2）狂犬病疫苗”中补充披露如下：

“①获批签发上市狂犬疫苗

目前，境内获批签发上市的狂犬疫苗的情况如下：

序号	产品名称	疫苗类别	公司
1	冻干人用狂犬病疫苗（Vero 细胞）/ 人用狂犬病疫苗（Vero 细胞）	Vero 细胞	辽宁成大生物股份有限公司
2	人用狂犬病疫苗（Vero 细胞）		大连雅立峰生物制药有限公司
3	冻干人用狂犬病疫苗（Vero 细胞）		宁波荣安生物药业有限公司
4	冻干人用狂犬病疫苗（Vero 细胞）		长春卓谊生物股份有限公司
5	冻干人用狂犬病疫苗（Vero 细胞）		辽宁依生生物制药有限公司
6	冻干人用狂犬病疫苗（Vero 细胞）		山东亦度生物技术有限公司
7	冻干人用狂犬病疫苗（Vero 细胞）		长春生物制品研究所有限责任公司
8	冻干人用狂犬病疫苗（人二倍体细胞）	人二倍体细胞	成都康华生物制品股份有限公司
9	人用狂犬病疫苗（地鼠肾细胞）	地鼠肾细胞	河南远大生物制药有限公司

数据来源：中检院

根据中检院披露的批签发量情况，2020 年我国狂犬病疫苗市场占有率情况如下：

疫苗类型	企业名称	批签发量/万支	占比
Vero 细胞	辽宁成大生物股份有限公司	3,652	46.47%
	宁波荣安生物药业有限公司	1,952	24.83%
	大连雅立峰生物制药有限公司	607	7.73%
	长春卓谊生物股份有限公司	497	6.33%
	辽宁依生生物制药有限公司	253	3.22%
	小计	6,963	88.58%
人二倍体细胞	成都康华生物制品股份有限公司	370	4.71%
地鼠肾细胞	中科生物制药股份有限公司	213	2.71%
	河南远大生物制药有限公司	314	3.99%
	小计	527	6.70%
合计		7,860	100.00%

数据来源：中检院

2020 年，我国利用 Vero 细胞基质培养的人用狂犬疫苗批签发数量占比在 90%左右；人二倍体细胞狂犬疫苗整体呈现出逐年上升的趋势，从 2018 年占比 3.79%提升至 2020 年的 4.71%，随着居民健康意识和支付能力的持续提升，人二倍体狂犬疫苗可拓展空间较大，预计未来占比有望持续提升。

②在研狂犬病疫苗

经查询药物临床试验登记与信息公示平台、美国 NIH 临床试验数据库 (ClinicalTrials.gov)，全球正在开展临床试验的狂犬疫苗情况如下：

序号	产品	疫苗类别	研发进度	公司
1	冻干人用狂犬病疫苗 (无血清 Vero 细胞)	无血清 Vero 细胞	III 期临床试验	天津津斯特疫苗有限责任公司
2	冻干人用狂犬病疫苗 (无血清 Vero 细胞)		III 期临床试验	成都柏奥特克生物科技股份有限公司
3	冻干人用狂犬病疫苗 (Vero 细胞)		III 期临床试验	上海荣盛生物药业股份有限公司
4	无血清 Vero 细胞狂犬病疫苗		完成 III 期临床试验	赛诺菲巴斯德公司 (法国)
5	冻干人用狂犬病疫苗 (Vero 细胞)	Vero 细胞	完成 III 期临床试验，正申请生产注册	江苏金迪克生物技术有限公司/北京金迪克生物技术研究所

序号	产品	疫苗类别	研发进度	公司	
6	冻干人用狂犬病疫苗 (Vero 细胞)	Vero 细胞	完成 III 期临床试验, 药品生产注册准备阶段	吉林迈丰生物药业有限公司 (吉林惠康生物药业有限公司)	
7	冻干人用狂犬病疫苗 (Vero 细胞)		III 期临床试验	长春卓谊生物股份有限公司	
8	冻干人用狂犬病疫苗 (Vero 细胞)		III 期临床试验	江苏先声卫科生物制药有限公司	
9	冻干人用狂犬病疫苗 (Vero 细胞)		完成 III 期临床试验	大连雅立峰生物制药有限公司	
10	冻干人用狂犬病疫苗 (Vero 细胞)		III 期临床试验	安徽智飞龙科马生物制药有限公司	
11	用“重组人血白蛋白”作为辅料生产的“冻干人用狂犬病疫苗 (Vero 细胞)”		III 期临床试验	辽宁成大生物股份有限公司	
12	冻干人用狂犬病疫苗 (Vero 细胞)		完成 I 期临床试验	吉林亚泰生物药业股份有限公司	
13	冻干人用狂犬病疫苗 (Vero 细胞)		III 期临床试验	广州瑞贝斯药业有限公司/广州银河阳光生物制品有限公司	
14	冻干人用皮卡狂犬病疫苗 (Vero 细胞)		皮卡佐剂 Vero 细胞	I 期临床试验	辽宁依生生物制药有限公司/ 北京依生兴业科技有限公司/ 河南依生药业有限公司
15	冻干人用狂犬病疫苗 (人二倍体细胞)		人二倍体细胞	完成 III 期临床试验, 已申请药品注册批件	北京民海生物科技有限公司
16	冻干人用狂犬病疫苗 (人二倍体细胞)			III 期临床试验	辽宁成大生物股份有限公司
17	冻干人用狂犬病疫苗 (MRC-5 细胞)			完成 III 期临床试验	安徽智飞龙科马生物制药有限公司
18	冻干人用狂犬病疫苗 (2BS 细胞)			III 期临床试验	成都生物制品研究所有限责任公司
19	冻干人用狂犬病疫苗 (鸡胚成纤维细胞)	鸡胚细胞	III 期临床试验	江西青峰药业有限公司/北京赛尔富森生物科技有限公司	
20	RNActive® 狂犬病疫苗	mRNA	完成 I 期临床试验	CureVac 公司 (德国)	

数据来源: 药物临床试验登记与信息公示平台、相关上市公司公告、美国 NIH 临床试验数据库 (ClinicalTrials.gov)

由上表可知, 除法国赛诺菲巴斯德公司已完成无血清 Vero 细胞狂犬病疫苗 III 期临床试验外, 荣盛生物、天津津斯特疫苗有限责任公司、成都柏奥特克生物科技股份有限公司等 3 家企业正在开展无血清 Vero 细胞狂犬病疫苗 III 期

临床试验；北京民海生物科技有限公司及安徽智飞龙科马生物制药有限公司已完成人二倍体细胞人用狂犬病疫苗 III 期临床试验，成大生物及成都生物制品研究有限责任公司正在进行人二倍体细胞人用狂犬病疫苗 III 期临床试验。”

2、在研疫苗市场竞争风险

发行人在招股说明书“**第三节 风险因素**”之“**二、与行业相关的风险**”之“**(五) 公司狂犬病疫苗商业化不成功、募投项目发展不及预期的风险**”中补充披露如下：

“公司冻干人用狂犬病疫苗（Vero 细胞）系预防用生物制品 3 类（仿制型疫苗），无需 I 期和 II 期临床试验，现已进入 III 期临床试验阶段；公司冻干人用狂犬病疫苗（人二倍体细胞）尚处于临床前研究阶段。目前，境内获批签发上市的人用狂犬病疫苗企业共有 **9 家**，已完成 III 期临床试验的企业共有 **6 家**，正开展 III 期临床试验的企业共有 **11 家**（其中 2 家企业采用与公司同类无血清工艺），已完成或正开展 I 期临床试验的企业共有 2 家。人用狂犬病疫苗面临市场存在竞争者增加、市场竞争加剧的可能。加之若新型佐剂技术、mRNA 技术等新型技术在狂犬病疫苗领域得到应用，则公司狂犬病疫苗存在技术被迭代或替代的风险，将对公司的在研狂犬病疫苗竞争力产生重大不利影响。如公司人用狂犬病疫苗获批上市后，公司在市场准入、狂犬病疫苗推广体系的建立和市场推广效果等方面的进展未达预期，则公司人用狂犬病疫苗产品存在商业化不成功的风险。”

3、重大事项提示

发行人在招股说明书“**第二节 概览**”之“**一、重大事项提示**”中补充披露如下：

“**(五) 公司狂犬病疫苗商业化不成功、募投项目发展不及预期的风险**”

公司冻干人用狂犬病疫苗（Vero 细胞）系预防用生物制品 3 类（仿制型疫苗），无需 I 期和 II 期临床试验，现已进入 III 期临床试验阶段；公司冻干人用狂犬病疫苗（人二倍体细胞）尚处于临床前研究阶段。目前，境内获批签发上市的人用狂犬病疫苗企业共有 **9 家**，已完成 III 期临床试验的企业共有 **6 家**，正开展 III 期临床试验的企业共有 **11 家**（其中 2 家企业采用与公司同类无血清工

艺)，已完成或正开展 I 期临床试验的企业共有 2 家。人用狂犬病疫苗面临市场存在竞争者增加、市场竞争加剧的可能。加之若新型佐剂技术、mRNA 技术等新型技术在狂犬病疫苗领域得到应用，则公司狂犬病疫苗存在技术被迭代或替代的风险，将对公司的在研狂犬病疫苗竞争力产生重大不利影响。如公司人用狂犬病疫苗获批上市后，公司在市场准入、狂犬病疫苗推广体系的建立和市场推广效果等方面的进展未达预期，则公司人用狂犬病疫苗产品存在商业化不成功的风险。”

(二) 结合公司研发投入、研发人员实力、技术来源、技术保护方式等，进一步披露公司在疫苗领域具备的人员、技术和研发能力，充分揭示在研疫苗研发的不确定性风险

1、研发投入

报告期各期，公司在疫苗领域投入的研发费用分别为 3,875.71 万元、3,921.30 万元和 **5,377.69 万元**，占当期研发费用的比例分别 92.46%、91.07% 和 **93.55%**，占当期营业收入的比例分别为 23.09%、14.97% 和 **15.89%**。

报告期内，公司疫苗领域研发费用占当期营业收入的比例与疫苗可比公司对比情况如下：

证券代码	公司简称	2022 年度	2021 年度	2020 年度
603392.SH	万泰生物	9.83%	11.86%	13.35%
688276.SH	百克生物	12.46%	13.04%	6.48%
688670.SH	金迪克	10.18%	8.99%	4.84%
688319.SH	欧林生物	22.28%	11.57%	13.35%
300841.SZ	康华生物	12.44%	6.10%	5.61%
疫苗可比公司平均		13.44%	10.31%	8.73%
荣盛生物（疫苗领域）		15.89%	14.97%	23.09%

注 1：数据来源同行业可比公司定期报告、招股说明书；

注 2：万泰生物未在其定期报告单独披露疫苗领域研发费用，表中所列数据为万泰生物疫苗及体外诊断试剂研发费用合计数。

公司重视研发项目的投入，报告期内，公司研发项目较多（共有冻干人用狂犬病疫苗（Vero 细胞）等 8 个疫苗在研项目及 11 个体外诊断试剂在研项目）且整体研发进度较快，此外公司整体营业收入规模与同行业可比公司有一定差距，因此公司疫苗领域研发费用投入比例始终高于疫苗可比公司平均水平。

2、研发人员实力

截至 2022 年 12 月 31 日，公司疫苗领域研发人员共有 89 人，占全部员工的比例为 21.04%，主要研发人员具有丰富的疫苗行业研发及生产相关经验，团队相关人员具有生物学、药学、生物工程、临床医学等专业背景。

公司疫苗领域研发人员与疫苗可比公司对比情况如下：

证券代码	公司简称	研发人员			
		IPO 报告期期末		2022 年 12 月 31 日	
		人数	占比	人数	占比
603392.SH	万泰生物	382	21.41%	1,259	27.96%
688276.SH	百克生物	117	11.15%	132	10.54%
688670.SH	金迪克	37	11.21%	58	12.24%
688319.SH	欧林生物	59	17.35%	122	27.73%
300841.SZ	康华生物	17	6.01%	117	17.38%
疫苗可比公司平均		122	13.43%	338	19.17%
荣盛生物（疫苗领域）		89	21.04%	89	21.04%

注 1：数据来源自可比公司招股说明书及 2022 年年度报告；

注 2：万泰生物未在其招股说明书单独披露疫苗领域人员数据，表中所列数据为万泰生物疫苗及体外诊断试剂人员合计数；

由上表可知，研发人员数量方面，与疫苗可比公司 IPO 报告期期末时点相比，公司疫苗领域研发人员数量和同行业可比公司中位数数量相近，疫苗可比公司随着 IPO 后资金实力的增强及募投项目的开展，疫苗可比公司研发人员数量均有一定程度上升。研发人员占比方面，与疫苗可比公司相比，公司疫苗领域的研发人员占比与同行业平均数相近。

3、技术来源

公司疫苗研发采取自主研发为主，合作研发、委托研发及技术授权为辅的研发模式。公司通过自主研发在疫苗领域形成了“细胞工厂培养技术”、“细胞规模化培养技术”、“病毒规模化纯化技术”、“疫苗制剂技术”等四大核心技术平台技术，其形成路径如下：

核心技术平台	技术来源	通用技术发展现状	通用技术存在的不足	形成路径	公司自主研发主要创新点	公司自主研发形成的专利
细胞工厂培养技术	自主研发	由于细胞工厂相较于传统的玻璃瓶工艺有更高的细胞培养空间利用率，百克生物、长春祈健、万泰生物、民海生物和成大生物等疫苗生产企业均逐渐采用细胞工厂工艺生产。	<p>(1) 细胞易在培养的延滞期和对数期早期受到损伤，细胞状态、连续传代能力和产毒滴度有待提高。</p> <p>(2) 细胞工厂培养细胞过程中需要更换容器，人为参与程度高，培养环境易受污染。</p>	<p>公司自 2016 年起自主开展了水痘减毒活疫苗、冻干人用狂犬病疫苗（Vero 细胞）、冻干人用狂犬病疫苗（人二倍体细胞）等项目的细胞工厂培养技术研究，具体形成过程如下：</p> <p>2016 年完成水痘减毒活疫苗的细胞工厂工艺参数研究及中试确认；</p> <p>2017 年-2018 年完成水痘减毒活疫苗的细胞工厂工艺规模化研究；</p> <p>2019 年-2020 年完成冻干人用狂犬病疫苗（Vero 细胞）的细胞工厂无血清培养工艺参数研究及中试确认；</p> <p>2019 年-2021 年在冻干人用狂犬病疫苗（人二倍体细胞）等项目中开展细胞工厂工艺进一步优化和确认。</p>	<p>(1) 细胞工厂工艺参数研究保证了良好的细胞状态、连续传代能力和产毒滴度；</p> <p>(2) 操作系统的研究保证了生产工艺更高的自动化程度，可同时完成多个细胞工厂的细胞传代操作，较大程度降低操作过程中污染风险及人工操作的劳动量，提升了生产效率同时保证了产品更高的安全性。</p>	<p>获授权 1 项发明专利：“制取水痘病毒原液的方法及其应用”（ZL201810420935.3）。</p> <p>获授权 2 项实用新型专利：“用于水痘疫苗生产的细胞传代操作系统”（ZL202120056693.1）、“用于疫苗生产的自动化传代操作系统”（ZL202120062886.8）</p>

核心技术平台	技术来源	通用技术发展现状	通用技术存在的不足	形成路径	公司自主研发主要创新点	公司自主研发形成的专利
细胞规模化培养技术	自主研发	有血清培养工艺：国内企业普遍在细胞培养基中添加血清，提高细胞培养效率。	血清存在携带病毒外源因子风险，增加不良反应风险。	<p>公司自 2018 年起开展了冻干人用狂犬病疫苗（人二倍体细胞）、冻干人用狂犬病疫苗（Vero 细胞）、四价流感病毒裂解疫苗（MDCK 细胞）等项目的细胞规模化培养技术的研发，具体形成过程如下：</p> <p>2018 年-2022 年完成了冻干人用狂犬病疫苗（人二倍体细胞）的人二倍体细胞生物反应器高密度培养技术参数研究；</p> <p>2019 年-2020 年完成了冻干人用狂犬病疫苗（Vero 细胞）的 Vero 细胞生物反应器无血清高密度培养技术参数研究及中试确认；</p> <p>2021 年至今进行了四价流感病毒裂解疫苗（MDCK 细胞）的 MDCK 细胞生物反应器无血清全悬浮高密度培养技术参数研究。</p>	无血清培养工艺：不使用动物来源的血清，实现了与有血清培养相近或更优的工艺细胞培养密度，提高了产品的安全性	<p>已申请 4 项发明专利： “MDCK 细胞系的悬浮培养驯化方法” （202010848242.1）、 “一种 MDCK 细胞系的驯化方法” （202210243326.1）、 “适应全悬浮细胞培养的培养基及其制备方法和应用” （202010848480.2） 和“高效扩增人流感病毒的方法和试剂” （202210205040.4）</p>

核心技术平台	技术来源	通用技术发展现状	通用技术存在的不足	形成路径	公司自主研发主要创新点	公司自主研发形成的专利
		<p>微载体生物反应器工艺：康华生物等企业使用该工艺可实现细胞大规模生产。</p>	<p>(1) 细胞易从微载体表面脱落，宿主细胞蛋白和DNA残留量较高，易产生不良反应风险。 (2) 生物反应器通气/搅拌与微载体接触，气泡及搅拌剪切力对细胞造成损伤。 (3) 贴壁细胞的培养密度受微载体贴壁面积的限制，病毒产量有限。</p>		<p>(1) 固定床生物反应器配套片状载体培养工艺：①片状载体实现了吸附脱落细胞和宿主蛋白的作用，病毒收集液杂质含量更低；②实现了通气及搅拌与片状载体区域分离，避免了对培养细胞的损伤。 (2) 全悬浮培养工艺：贴壁 MDCK 细胞驯化成悬浮细胞，无需载体附着，实现了细胞的全悬浮培养，空间利用率高，可大幅提升病毒液的生产效率。</p>	
病毒规模化	自主研发	<p>疫苗企业使用离心、过滤、超滤、层析或色谱分离等病毒</p>	<p>单一使用其中一种纯化技术存在纯化效率不高、病毒浓缩倍数较低、杂质残留较</p>	<p>公司自 2003 年起自主开展了水痘减毒活疫苗、冻干人用狂犬病疫苗（Vero 细胞）、冻干人用狂犬病疫苗（人二倍体细胞）等项目的病毒规模化纯化技术的研发，具体形成过程如下： 2003 年-2007 年完成了水痘减毒活疫苗的离心和超声</p>	<p>组合使用离心、膜过滤、超滤、柱层析等纯化技术，病毒浓缩液倍数高，杂蛋白含量低、去除率高。</p>	<p>已申请 2 项发明专利：“降低狂犬病病毒产品中细胞蛋白及 DNA 残留的方法”（202210367709.X）、“一</p>

核心技术平台	技术来源	通用技术发展现状	通用技术存在的不足	形成路径	公司自主研发主要创新点	公司自主研发形成的专利
纯化技术		纯化方法去除杂质以获得高纯度的病毒。	多等问题。	<p>组合使用的纯化工艺技术研究，并进行了规模化工艺确认；</p> <p>2020年完成了冻干人用狂犬病疫苗（Vero 细胞）纯化工艺研究，并进行了规模化研究确认，组合使用了离心、膜过滤、超滤和柱层析等纯化技术，纯化过程无需添加核酸酶；</p> <p>2021年开展了冻干人用狂犬病疫苗（人二倍体细胞）超滤浓缩、分子筛层析等纯化工艺研究。</p>		<p>种水痘-带状疱疹病毒活疫苗原液的制备方法（202211031908.X）。</p> <p>获授权 2 项实用新型专利：“便于疫苗生产无菌链接的倾斜提升称重力”（ZL202120062887.2）、“用于流感疫苗灭活水解的装置”（ZL202120056692.7）</p>
疫苗制剂技术	自主研发	添加明胶和人血白蛋白作为疫苗冻干保护剂配方的稳定剂和赋形剂，可实现产品的良好的储存稳定性。	忽视了明胶、人血白蛋白等外源性物质产生的潜在病毒污染风险及不良反应风险。	<p>公司自 2003 年起自主开展了水痘减毒活疫苗、冻干人用狂犬病疫苗（Vero 细胞）等项目的疫苗制剂技术的研发，具体形成过程如下：</p> <p>2003 年-2007 年完成了水痘减毒活疫苗无明胶和人血白蛋白稳定剂配方及冻干工艺参数研究，并进行了规模化工艺确认；</p> <p>2020 年完成了冻干人用狂犬病疫苗（Vero 细胞）不添加明胶的冻干工艺技术研究，并进行了规模化工艺确认。</p>	水痘疫苗保护剂配方不添加明胶和人血白蛋白，产品安全性更高；产品水分控制和热稳定性好	<p>获授权 1 项发明专利：“水痘减毒活疫苗”（ZL200710045653.1）。获授权 5 项实用新型专利：“多点可调式过渡板机构”（ZL201820763991.2）、“可调卡槽式容器输送机构”（ZL201820764864.4）、“用于疫苗灌装的取样器”（ZL202120143451.6）、“用于大规模疫苗生产的</p>

核心技术平台	技术来源	通用技术发展现状	通用技术存在的不足	形成路径	公司自主研发主要创新点	公司自主研发形成的专利
						冻干机除菌系统” (ZL202120142870.8)、 “用于疫苗灌装的设备” (ZL202120143542.X)。 已申请 1 项发明专利： “狂犬病疫苗冻干保护剂” (202110067217.4)

公司具备自主研发疫苗的能力，在行业基础或通用技术的基础上自主研发的细胞工厂培养技术、细胞规模化培养技术、病毒规模化纯化技术和疫苗制剂技术等核心平台技术形成了具有独特性和优势的技术。

4、技术保护方式

出于保护核心技术的需要，公司将部分核心技术申请了专利，但疫苗技术中仍有大量诸如原材料配方、设备型号、关键工艺参数等“know-how”形式的技术秘密以非专利技术的形式存在，不受《专利法》等的保护。根据公司《保密管理制度》要求，公司与核心技术人员均签订了保密协议及竞业禁止协议，对技术信息秘密与经营信息秘密保护等义务进行了详细约定，以保证公司研发、生产技术的安全稳定。

发行人就公司在疫苗领域具备的人员、技术和研发能力在招股说明书“**第五节 业务与技术**”之“二、发行人所处行业的基本情况”之“(七)公司的竞争优势与劣势”之“1、公司的主要竞争优势”之“(2)完善的技术平台及研发体系”中补充披露如下：

“公司具有较强的自主研发技术积累，并在疫苗及体外诊断试剂领域形成了：“细胞工厂培养技术”、“细胞规模化培养技术”、“病毒规模化纯化技术”、“疫苗制剂技术”、“酶联免疫技术”、“凝集反应试验自动化技术”、“干式荧光发光技术”等七个核心技术平台，截至2022年12月31日已授权及获受理的发明专利共**34项**，其中授权发明专利**20项**，已获受理发明专利**14项**。经过多年的发展，公司建立起专业的研发体系，设立了专门的研究管理和执行部门，截至2022年12月31日，公司拥有**98人**的研发团队，其中本科及以上学历研发人员占比**46.94%**。其中，疫苗领域共有研发人员**89人**，占全部员工的比例为**21.04%**，主要研发人员具有丰富的疫苗行业研发及生产相关经验，团队相关人员具有生物学、药学、生物工程、临床医学等专业背景。公司制定了完善的研发项目管理流程，并持续加大研发投入。公司在立足自主研发的基础上，为加速研发进程，与多家国内外知名企业或研究机构建立合作关系，开发多个疫苗及体外诊断试剂项目。”

发行人在招股说明书“**第三节 风险因素**”之“**一、与发行人相关的风险**”

之“（一）公司在研产品研发进度不及预期、研发失败或研发成本投入过高而对未来盈利水平和现金流量产生一定不利影响的风险”中补充披露如下：

“公司疫苗领域布局有 5 个主要在研管线，均为预防用生物制品 3 类（仿制型疫苗）产品，其中有 2 个在研管线已处于 III 期临床阶段、3 个尚处于临床前研究阶段；体外诊断试剂领域布局有 17 个在研管线，其中有 6 个处于产品注册阶段、11 个处于样品开发阶段。由于公司在研产品的研发和申报注册过程存在不确定性，若公司在研产品的研发进度或申报注册过程不及预期，则公司可能面临研发进程缓慢或产品研发失败的风险。”

发行人就技术保护方式已在招股说明书“**第三节 风险因素**”之“**一、与发行人相关的风险**”之“（三）核心技术人员流失的风险”中披露如下：

“……疫苗研发生产中涉及的原材料配方、设备型号、关键工艺参数与体外诊断试剂研发生产涉及的试剂配方、试剂制备技术及工艺参数构成了公司的核心技术秘密，也是公司的核心竞争力。公司仍有大量“know-how”形式的技术秘密以非专利技术的形式存在，不受《专利法》等的保护。掌握了核心技术秘密的核心技术人员的流失将有可能导致技术机密被竞争对手获悉并加以模仿，严重影响公司的竞争优势。……”

（三）16 价肺炎球菌多糖结合疫苗所涉仲裁的最新情况、自主研发的进展情况

1、16 价肺炎球菌多糖结合疫苗所涉仲裁的最新情况

发行人在招股说明书“**第十节 其他重要事项**”之“三、发行人、董事、监事及高级管理人员和核心技术人员刑事诉讼、重大诉讼和仲裁事项”之“（一）发行人涉及刑事诉讼、重大诉讼和仲裁事项的情况”中补充披露如下：

“此案已于 2022 年 2 月 23 日开庭仲裁，截至本招股说明书签署日，此案尚在审理过程中，上海市仲裁委员会尚未作出仲裁裁决。”

2、16 价肺炎球菌多糖结合疫苗自主研发的进展情况

发行人在招股说明书“**第五节 业务与技术**”之“六、公司技术和研发情况”之“（四）发行人研发项目、研发人员和创新机制等”之“1、研发管线及进展情况”之“（5）16 价肺炎球菌多糖结合疫苗”中补充披露如下：

“公司于 2019 年完成了肺炎疫苗中试车间建设，配备了工艺用水处理系统、压缩空气系统、臭氧消毒系统，购置了多台发酵罐、培养箱、离心机、层析系统、冻干机等设备。2019 年公司委托中检院筛选并获得肺炎链球菌菌种，用于肺炎疫苗的研发和制备。公司于 2020 年建立了菌种库的保种方法，制定了菌种建库物料培养基、酵母提取物等质量标准及菌种主种子批和种子批制备操作规程，确定了肺炎球菌的发酵工艺和多糖纯化工艺，建立了多糖含量检验方法。

公司在肺炎疫苗的研发过程中，形成了一定的技术积累。为解决肺炎链球菌在冻干管存活率低，性状不稳定的问题，公司开发了一种新型冻干保护剂，在该冻干保护剂的作用下，肺炎链球菌冻干管中菌种存活率高达 80%以上，菌种性状稳定，并据此独立申请了发明专利“肺炎链球菌冻干保护剂”（申请号：202010847600.7）。为提高肺炎链球菌的发酵密度，公司在 THB 肉汤培养基的基础上，通过对补料培养基和补料方式的优化，抑制了 LytA 酶（N-乙酰胞壁酰-L-丙氨酸酰胺酶）的活性，从而抑制了肺炎链球菌自溶，肺炎链球菌对数生长期可延长至 10h，菌体浓度可达到 12（OD600）以上，荚膜多糖产量达到 600mg/L 以上，并据此独立申请了发明专利“肺炎链球菌高密度发酵培养基及其方法”（申请号：202010847914.7）。公司通过对制备肺炎链球菌种子的装置进行改良，实现了接种肺炎链球菌种子后，种子取样、移种均为全封闭状态进行，操作更为简便且避免了杂菌污染的风险，并获授权实用新型专利“制备肺炎链球菌种子的装置”（专利号：ZL202022037102.4）。

因广州精达及 HU YONG（胡勇）无法向公司交付协议约定的成熟的多价肺炎球菌结合疫苗制备技术，广州精达及 HU YONG（胡勇）向公司提供的技术文件与合同约定的技术工艺、操作均不一致，交付成果无法通过检测，该合作协议实际无法履约。受此影响，公司的 16 价肺炎球菌多糖结合疫苗研发项目推进进度不达预期，目前处于中止状态，公司将根据仲裁诉讼进展情况、研发管线推进整体情况，在前期菌种建库、肺炎球菌发酵、多糖纯化等技术积累的基础上择机重新建设肺炎项目中试研究车间，并在部分原有设备基础上补充新的研发设备并以自主研发的方式重启肺炎疫苗项目。”

二、发行人说明 16 价肺炎疫苗研发管线对应固定资产减值测试及计提情况

（一）16 价肺炎球菌多糖结合疫苗研发项目相关固定资产情况

截至 2022 年末，公司 16 价肺炎球菌多糖结合疫苗研发项目对应的固定资产情况如下：

单位：万元

资产类别	账面原值	账面价值
100L 发酵罐	61.00	49.41
高速管式离心机	10.80	8.06
工业多参数变送器等其他固定资产	15.64	9.15
合计	87.44	66.62

截至 2022 年末，公司 16 价肺炎球菌多糖结合疫苗研发项目对应的固定资产账面原值为 87.44 万元，账面价值为 66.62 万元，其主要构成为 100L 发酵罐、高速管式离心机和工业多参数变送器等其他固定资产，固定资产整体规模较小。一方面，在因广州精达及 HU YONG（胡勇）无法履行与公司签署的合作协议，该项目处于中止状态后，层析系统、冷热水机组和冻干机等原值较高的机器设备已暂由四价流感病毒裂解疫苗（MDCK 细胞）等其他疫苗研发项目所使用。未来，公司将根据仲裁诉讼进展情况、研发管线推进整体情况，在前期菌种建库、肺炎球菌发酵、多糖纯化等技术积累的基础上择机以自主研发的方式重启该项目，并在继续使用原有 100L 发酵罐等设备基础上补充新的研发设备。另一方面，公司 2019 年度内完成了“肺炎、狂犬中试车间装潢”等中试车间配套设施的建设并转固，该车间原计划供冻干人用狂犬病疫苗（Vero 细胞）、冻干人用狂犬病疫苗（人二倍体细胞）和 16 价肺炎球菌多糖结合疫苗研发项目共同使用。后 16 价肺炎球菌多糖结合疫苗研发项目由于合作研发纠纷事项暂时中止，该车间相关场地已改由冻干人用狂犬病疫苗（Vero 细胞）、冻干人用狂犬病疫苗（人二倍体细胞）和四价流感病毒裂解疫苗（MDCK 细胞）研发项目所使用。因此，截至 2022 年末，该项目已无对应的房屋及建筑物和配套设施。

（二）相关固定资产减值计提情况

报告期内，每个资产负债表日，公司根据《企业会计准则第 8 号——资产减值》的规定判断相关固定资产是否存在可能发生减值的迹象，有迹象表明固定资产发生减值的，按照账面价值与可收回金额的差额计提相应的减值准备。公司对照判断 16 价肺炎球菌多糖结合疫苗研发项目相关固定资产的情况如下：

序号	判断条件	公司实际情况
1	资产的市价当期大幅度下跌，其跌幅明显高于因时间的推移或者正常使用而预计的下跌	报告期内，公司 16 价肺炎球菌多糖结合疫苗研发用固定资产的资产价值并未大幅下滑
2	企业经营所处的经济、技术或者法律等环境以及资产所处的市场在当期或者将在近期发生重大变化，从而对企业产生不利影响	截至 2022 年末，虽然公司 16 价肺炎球菌多糖结合疫苗项目因纠纷事项暂处于中止状态，然而公司在肺炎疫苗的前期研发过程中，形成了一定的技术积累，待时机成熟后将在前期技术的积累上采取自主研发的方式继续推进。因此，公司经营所处经济、技术或者法律等环境不存在重大变化
3	市场利率或者其他市场投资报酬率在当期已经提高，从而影响企业计算资产预计未来现金流量现值的折现率，导致资产可收回金额大幅度降低；	报告期内，市场利率或者其他市场投资报酬率未发生明显波动
4	有证据表明资产已经陈旧过时或者其实体已经损坏	截至 2022 年末，100L 发酵罐等公司研发用设备成新率较高，且不存在陈旧或损坏的情形
5	资产已经或者将被闲置、终止使用或者计划提前处置	一方面，在因广州精达及 HU YONG（胡勇）无法履行与公司签署的合作协议，该项目处于中止状态后，层析系统、冷热水机组和冻干机等原值较高的机器设备已暂由公司四价流感病毒裂解疫苗（MDCK 细胞）等其他疫苗研发项目所使用。同时，公司 2019 年度内完成了“肺炎、狂犬中试车间装潢”等中试车间配套设施的建设并转固，该车间原计划供冻干人用狂犬病疫苗（Vero 细胞）、冻干人用狂犬病疫苗（人二倍体细胞）和 16 价肺炎球菌多糖结合疫苗研发项目共同使用。后 16 价肺炎球菌多糖结合疫苗研发项目由于合作研发纠纷事项暂时中止，该车间相关场地已改由冻干人用狂犬病疫苗（Vero 细胞）、冻干人用狂犬病疫苗（人二倍体细胞）和四价流感病毒裂解疫苗（MDCK 细胞）研发项目所使用。因此，截至 2022 年末，该项目已无对应的房屋及建筑物和配套设施。未来，公司将根据仲裁诉讼进展情况、研发管线推进整体情况，在前期菌种建库、肺炎球菌发酵、多糖纯化等技术积累的基础上择机以自主研发的方式重启该项目，并在继续使用原有 100L 发酵罐等设备基础上补充新的研发设备。因此，公司 16 价肺炎球菌多糖结合疫苗研发项目资产不存在将被长期闲置、终止或计划提前处置的情形

序号	判断条件	公司实际情况
6	企业内部报告的证据表明资产的经济绩效已经低于或者将低于预期，如资产所创造的净现金流量或者实现的营业利润（或者亏损）远远低于（或者高于）预计金额等	根据公司的内部研究报告和公开市场信息，我国肺炎球菌多糖结合疫苗渗透率较低，仍有较大提升空间。因此，公司 16 价肺炎球菌多糖结合疫苗的未来市场空间广阔，此项目相关资产的经济绩效不存在已经低于或者将低于预期等情形
7	其他表明资产可能已经发生减值的迹象	公司不存在其他表明可能已经发生减值迹象的固定资产

综上，公司将 16 价肺炎球菌多糖结合疫苗研发项目相关固定资产与《企业会计准则第 8 号——资产减值》的相关规定对照并判断后，未见明显的减值迹象。

根据《企业会计准则第 8 号——资产减值》，可收回金额应当根据资产的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 16 价肺炎球菌多糖结合疫苗研发项目相关资产的用途均系用于研发，该类资产不直接产生现金流，亦无法得出相关未来现金流量的现值。因此，公司 16 价肺炎球菌多糖结合疫苗研发项目相关资产的可收回金额按照其公允价值减去处置费用后的净额确定。

资产的公允价值应当根据公平交易中销售协议价格确定。不存在销售协议但存在资产活跃市场的，应当按照该资产的市场价格确定。资产的市场价格通常应当根据资产的买方出价确定。

处置费用包括与资产处置有关的法律费用、相关税费、搬运费以及为使资产达到可销售状态所发生的直接费用等，但是财务费用和所得税费用等不包括在内。对于处置费用，处置资产需要发生的法律费用较小，可以忽略不计。故处置费用仅考虑增值税金及附加。

公司 16 价肺炎球菌多糖结合疫苗研发项目相关固定资产自原设备供应商获取最新报价，并比较设备供应商销售给第三方的相同或类似设备报价，二者不存在显著差异，因此相关设备的公允价值按照最新报价确定。各类资产可收回金额及减值测试如下：

单位：万元

资产类别	账面原值	账面价值	公允价值	可收回金额
100L 发酵罐	61.00	49.41	67.66	66.20
高速管式离心机	10.80	8.06	9.40	9.20

工业多参数变送器等其他固定资产	15.64	9.15	10.84	10.59
合计	87.44	66.62	87.90	85.99

由上表，公司 16 价肺炎球菌多糖结合疫苗研发项目相关固定资产的可回收金额大于其账面净值，无需计提减值准备。

三、请保荐机构、申报会计师说明针对 16 价肺炎疫苗相关固定资产减值计提是否充分所履行的核查程序及核查结论

（一）核查程序

1、获取并查阅 16 价肺炎疫苗研发管线对应的固定资产清单，了解各项固定资产的账面原值、账面价值、取得方式及具体用途等情况；

2、访谈发行人相关人员，了解 16 价肺炎球菌多糖结合疫苗研发项目未来研发计划，确认目前研发设备未来是否仍将继续使用；

3、查阅公开披露信息和公司内部研究报告，了解 16 价肺炎球菌多糖结合疫苗的市场空间；

4、实施固定资产监盘程序，实地查看 16 价肺炎球菌多糖结合疫苗研发管线对应的固定资产的状态，判断是否存在减值迹象；

5、向相关供应商询价，了解相关设备的市场报价，测算可收回金额，判断可收回金额是否已低于相关资产的账面价值；

6、对仲裁律师进行访谈，跟进发行人相关仲裁进展。

（二）核查意见

经核查，保荐机构及申报会计师认为：发行人 16 价肺炎球菌多糖结合疫苗相关固定资产新度高、资产市场价值未大幅下跌，且在该项目重启将继续用于后续的研发活动中，相关资产不存在减值迹象；并经测算，相关资产的可收回金额高于资产账面价值，无需对其计提减值准备。

问题 2.2

根据招股说明书及问询回复，（1）公司冻干人用狂犬病疫苗（Vero 细胞）属于工艺改良型疫苗，因此可以直接进入临床 III 期，公司于 2021 年 12 月取得临床试验批准通知书；（2）该项目 2020 年度研发投入较大，主要系 2020 年度该项目完成中试试验及多批次研发样品制备等生产级规模工艺研发工作；报

告期内该项目研发投入中折旧费用分别为 6.50 万元、141.57 万元、55.88 万元，授权使用费金额为 0 元，材料费包括人血白蛋白 259.62 万元；（3）为减少外源性物质的引入，保证产品的安全性，公司水痘疫苗未使用人血白蛋白等辅料。

请发行人说明：（1）2020 年度该项目研发投入材料形成的样品的数量及用途、目前的样品状态、会计核算情况，是否制定相关内控措施并有效运行；（2）用于本研发项目的固定资产及其原值、折旧政策、折旧年限等情况，报告期各年折旧的计算过程，2020 年度折旧费用显著高于其他年度的合理性；（3）冻干人用狂犬病疫苗（Vero 细胞）项目是否需要使用来自 Wistar 提供的病毒毒株，如是，说明授权使用费会计核算是否准确；如否，结合研发过程说明授权使用费金额为零的具体原因；（4）人血白蛋白在狂犬病疫苗（Vero 细胞）项目的主要研发用途，加入人血白蛋白的考虑因素；对比人血白蛋白在狂犬疫苗中的应用，公司对于水痘疫苗未添加人血白蛋白等辅料的披露是否客观全面。

请保荐机构、申报会计师核查上述对应事项，并对研发费用核算是否准确、研发内控制度是否健全有效发表明确核查意见。

【回复】

一、发行人说明

（一）2020 年度该项目研发投入材料形成的样品的数量及用途、目前的样品状态、会计核算情况，是否制定相关内控措施并有效运行

1、研发投入材料形成的样品的数量及用途、目前的样品状态

针对冻干人用狂犬病疫苗（Vero 细胞）项目，2020 年度公司采取生产级规模合计完成 46 个批次申报临床研究资料的样品制备工作（其中：42 个批次用于狂犬病疫苗各阶段生产工艺研究并形成申报临床所需研究资料、3 个批次形成临床样品、1 个批次形成安全性评价样品），原辅料、耗材等研发材料投入金额较大。冻干人用狂犬病疫苗（Vero 细胞）主要工艺路线包括细胞复苏、传代、病毒培养、病毒收集、病毒浓缩、病毒提纯，提纯后形成原液，再经过冻干、分装后完成成品。2020 年度该项目研发材料投入形成的样品具体情况如下：

样品批号	样品用途	样品形态	截至 2022 年 9 月末样品状态
VX202007001	生物反应器病毒培养	病毒收集液	2-8℃冷库存放
	病毒纯化	原液	

样品批号	样品用途	样品形态	截至 2022 年 9 月末样品状态
VX202007002	病毒浓缩	病毒浓缩液	2-8℃冷库存放
	病毒纯化	病毒纯化液	
	病毒纯化	原液	
VX202007003-04	生物反应器细胞培养	-	培养结束后拆罐计数，完成后销毁
VX202008005	病毒培养	病毒收集液	2-8℃冷库存放，成品用于安全性评价
	病毒纯化	原液	
	安全性评价成品	成品	
VX202008006-10	生物反应器细胞培养	-	培养结束后拆罐计数，完成后销毁
VX202008011	冻干、分装	成品	形成临床样品，剩余样品 2-8℃冷库存放
VX202008012	生物反应器细胞培养	-	培养结束后拆罐计数，完成后销毁
VX202008013	冻干、分装	成品	形成临床样品，剩余样品 2-8℃冷库存放
VX202008014-16	生物反应器细胞培养	-	培养结束后拆罐计数，完成后销毁
VX202009017	冻干、分装	成品	形成临床样品，剩余样品 2-8℃冷库存放
VX202009018	病毒培养	病毒收集液	2-8℃冷库存放
	病毒浓缩	病毒浓缩液	
	病毒纯化	原液	
VX202009019-21	生物反应器细胞培养	-	培养结束后拆罐计数，完成后销毁
VX202009022	病毒培养	病毒收集液	2-8℃冷库存放
	病毒浓缩	病毒浓缩液	
	病毒纯化	病毒纯化液	
VX202009023-26	细胞复苏、传代	-	培养结束得到研究数据后销毁
VX202010027	生物反应器细胞培养	病毒收集液	2-8℃冷库存放
	病毒浓缩	病毒浓缩液	
	病毒纯化	病毒纯化液	
VX202010028-29	生物反应器细胞培养	-	培养结束后拆罐计数，完成后销毁
VX202010030	生物反应器病毒培养	病毒收集液	2-8℃冷库存放
	病毒浓缩	病毒浓缩液	2-8℃冷库存放
VX202010031	生物反应器细胞培养	-	培养结束后拆罐计数，完成后销毁
VX202010032	生物反应器病毒培养	病毒收集液	2-8℃冷库存放
	病毒浓缩	病毒浓缩液	
VX202010033-34	细胞复苏、传代	-	培养结束得到研究数据后销毁

样品批号	样品用途	样品形态	截至 2022 年 9 月末样品状态
VX202011035-36	生物反应器细胞培养	-	培养结束后拆罐计数，完成后销毁
VX202011037	生物反应器病毒培养	病毒收集液	2-8℃冷库存放
	病毒浓缩	病毒浓缩液	
VX202011038	生物反应器细胞培养	-	培养结束后拆罐计数，完成后销毁
VX202011039	生物反应器病毒培养	病毒收集液	2-8℃冷库存放
	病毒浓缩	病毒浓缩液	
VX202012040	生物反应器病毒培养	病毒收集液	2-8℃冷库存放
	超滤浓缩	病毒浓缩液	
VX202012041	细胞复苏、传代	-	培养结束得到研究数据后销毁
VX202012042	生物反应器病毒培养	病毒收集液	2-8℃冷库存放
	病毒浓缩	病毒浓缩液	
VX202012043	细胞复苏、传代	-	培养结束得到研究数据后销毁
VX202012044	生物反应器细胞培养	-	培养结束后拆罐计数，完成后销毁
VX202012045	生物反应器病毒培养	病毒收集液	2-8℃冷库存放
	病毒浓缩	病毒浓缩液	
VX202012046	生物反应器细胞培养	-	培养结束后拆罐计数，完成后销毁

注：部分批次用于细胞复苏、传代、生物反应器细胞培养、生物反应器病毒培养等生产工序工艺参数研究，未形成中间样品形态。

2、会计核算情况，是否制定相关内控措施并有效运行

根据《疫苗管理法》规定第二十六条，“国家实行疫苗批签发制度，不予批签发的疫苗不得销售”。公司冻干人用狂犬病疫苗（Vero 细胞）项目上述 46 批研发投入材料用于狂犬病疫苗各环节生产工艺参数的研发工作以及形成临床样品和安全性评价样品，其中部分样品于研发后销毁、部分研发样品存放于冷库中供 GMP 现场符合性检查备查使用，不存在对外销售的情况。

公司在研发材料领用投入时进行会计处理：

借：研发费用-材料费

贷：原材料

公司研发材料投入会计核算符合企业会计准则相关规定。

公司针对研发物料领用、物料库存及研发半成品管理以及研发样品报废等制定了相应的内控措施，具体情况如下：

(1) 研发物料领用：公司制定了《研发中心物料管理制度》等相关制度对研发物料领用及管理相关流程进行控制，研发物料领用由研发使用人员填写《领料单》，单据上明确填写具体领用材料、数量及所属研发项目，经研发部经理签字审批后向仓库领取研发用物料，仓管员核对后签发物料。

(2) 研发样品管理：公司制定了《研发中心研发半成品、成品管理制度》、《研发中心中间品管理制度》、《研发中心防止污染与交叉污染管理制度》等相关制度，对研发样品的存放及出入库等程序进行控制。

(3) 研发样品报废：公司制定了《疫苗研发半成品、成品管理制度》等相关制度，在取得完整实验数据后，对于需要报废处理的研发样品，研发项目可根据实验需求，由研发人员提出申请，经研发经理同意后在 QA 监督下方可报废，由公司进行高压灭活等处理后完成报废并填写报废处理记录。

报告期内，公司上述内控措施执行情况良好。

综上所述，公司针对研发材料投入及研发样品管理制定了相应的内控措施，报告期内相关内控措施有效运行。

(二) 用于本研发项目的固定资产及其原值、折旧政策、折旧年限等情况，报告期各年折旧的计算过程，2020 年度折旧费用显著高于其他年度的合理性

1、用于本研发项目的固定资产及其原值、折旧政策、折旧年限等情况

截至 2022 年末，与公司冻干人用狂犬病疫苗（Vero 细胞）研发项目相关的固定资产及其原值、折旧政策和折旧年限情况如下：

单位：万元

固定资产类别/名称	2019 年 1 月 1 日账面原值	2022 年末账面原值	折旧政策及年限
机器设备	42.65	2,165.68	采用年限平均法分类计提折旧，残值率为 5.00%，预计可使用年限为 5 年或 10 年
其中：生物反应器	-	888.00	
层析柱	-	280.00	
串并联层析系统	-	165.00	
活细胞计数仪主机	-	97.00	
脉动真空灭菌柜	-	80.00	
纯化水制备系统	-	80.00	
注射水分配系统	-	60.88	
多效蒸馏水机等其他机器设备	42.65	514.80	

配套设施	-	1,486.65	采用年限平均法分类计提折旧，残值率为 5.00%，预计可使用年限为 10 年
其中：电力增容工程	-	753.65	
中试车间净化装饰工程	-	435.00	
其他配套设施	-	298.00	
电子设备及其他	-	7.29	采用年限平均法分类计提折旧，残值率为 5.00%，预计可使用年限为 3 年或 5 年
房屋及建筑物	5,540.35	5,540.35	采用年限平均法分类计提折旧，残值率为 5.00%，预计可使用年限为 20 年
合计	5,583.00	9,199.97	-

注：公司冻干人用狂犬病疫苗（Vero 细胞）和冻干人用狂犬病疫苗（人二倍体细胞）研发项目对应的固定资产均系共用。

2、报告期各年折旧的计算过程

公司采用年限平均法计算固定资产折旧，并按月计提。固定资产自达到预定可使用状态时开始计提折旧，终止确认时或划分为持有待售非流动资产时停止计提折旧。当月增加的固定资产，当月不计提折旧，从下月起计提折旧；当月减少的固定资产，当月仍计提折旧，从下月起不计提折旧。具体的计算公式如下：

项目	计算方法
年折旧率	$(1 - \text{预计净残值率}) \div \text{预计使用寿命 (年)} \times 100\%$
月折旧率	$\text{年折旧率} \div 12$
月折旧额	$\text{固定资产原值} \times \text{月折旧率}$

由于公司冻干人用狂犬病疫苗（Vero 细胞）研发试验车间、机械设备和电子设备系与冻干人用狂犬病疫苗（人二倍体细胞）共用，因此冻干人用狂犬病疫苗（Vero 细胞）和冻干人用狂犬病疫苗（人二倍体细胞）研发项目相关固定资产折旧金额系根据各月度各项目实际发生的研发工时在项目间进行分配得出。同时，由于公司冻干人用狂犬病疫苗（Vero 细胞）和冻干人用狂犬病疫苗（人二倍体细胞）研发项目所使用的房屋及建筑物与配套设施系与公司其他职能部门分摊，因此，冻干人用狂犬病疫苗（Vero 细胞）项目的房屋及建筑物和配套设施的折旧额系先通过冻干人用狂犬病疫苗（Vero 细胞）和冻干人用狂犬病疫苗（人二倍体细胞）研发项目所使用面积占房屋及建筑物与配套设施的面积比例计算得出，再根据当月实际投入的工时占上述两项目的总工时比例进行

分配。

3、2020 年度折旧费用显著高于其他年度的合理性

报告期各期末，公司冻干人用狂犬病疫苗（人二倍体细胞）和冻干人用狂犬病疫苗（Vero 细胞）研发项目的固定资产折旧金额分别为 182.20 万元、232.33 万元和 **286.76 万元**。公司冻干人用狂犬病疫苗（Vero 细胞）研发项目的固定资产折旧金额分别为 141.57 万元、55.88 万元和 **86.34 万元**，其中，机器设备的年折旧额分别为 101.53 万元、35.99 万元和 **56.40 万元**，占比较高，具体情况如下：

单位：万元

固定资产类别/名称	2022 年度		2021 年度		2020 年度	
	人二倍体细胞	Vero 细胞	人二倍体细胞	Vero 细胞	人二倍体细胞	Vero 细胞
机器设备	128.87	56.40	114.48	35.99	28.54	101.53
配套设施	53.67	21.89	42.87	13.71	12.03	39.70
其他固定资产	17.88	8.05	19.10	6.19	0.06	3.42
小计	200.42	86.34	176.45	55.88	40.63	141.57
合计		286.76		232.33		182.20

2020 年度，公司冻干人用狂犬病疫苗（Vero 细胞）研发项目的固定资产折旧金额显著高于其他年度，主要由两方面原因所导致，具体分析如下：

（1）固定资产账面原值大幅增加

公司在 2019 年度起对冻干人用狂犬病疫苗（Vero 细胞）和冻干人用狂犬病疫苗（人二倍体细胞）研发项目逐步完成了前期研发摸索与小试阶段工作。为支持小试后的工艺研究及生产级规模工艺研发等关键研发工作，2019 年四季度和 2020 年上半年度，公司购入了较多研发用机器设备，且部分配套设施于 2019 年末完工并转固，大幅增加了公司狂犬疫苗研发用资产的账面原值。在年限平均法计算折旧的情况下，2020 年度起公司冻干人用狂犬病疫苗（Vero 细胞）研发项目相关的固定资产折旧金额较 2019 年度大幅提升。

公司 2019 年四季度及 2020 年度上半年入账的相关主要资产如下：

单位：万元

固定资产类别	账面原值	入账时间	账面原值
机器设备	生物反应器	2019 年 12 月	660.00
	活细胞计数仪主机	2020 年 5 月	97.00

	脉动真空灭菌柜	2019年12月	80.00
	注射水分配	2019年12月	60.88
	多效蒸馏水机	2019年12月	43.75
	其他机器设备	2019年10月至2020年6月	345.04
配套设施	中试车间净化装饰工程	2019年12月	435.00
	中试车间装潢工程	2019年12月	171.00
	疫苗研究室内装消防工程	2019年12月	52.00
合计	-	-	1,944.67

由上表可知，公司于 2019 年末和 2020 年上半年购置了生物反应器和活细胞计数仪主机等机器设备，且相关配套设施工程转固投入使用，账面原值增加金额较高，带动了 2020 年固定资产折旧金额的增加。

(2) 2020 年度公司根据研发进展的需要，对冻干人用狂犬病疫苗（Vero 细胞）研发项目的研发人员工时投入较高

2020 年度，公司采取生产级规模合计完成 46 个批次申报临床研究资料的样品制备工作（其中：42 个批次用于狂犬病疫苗各阶段生产工艺研究并形成申报临床所需研究资料、3 个批次形成临床样品、1 个批次形成安全性评价样品）。在此阶段内，公司研发人员研发工时投入较大，因此分配至冻干人用狂犬病疫苗（Vero 细胞）研发项目的研发用固定资产折旧金额相对较高。2020 年度，公司冻干人用狂犬病疫苗（Vero 细胞）和冻干人用狂犬病疫苗（人二倍体细胞）研发项目投入的研发工时占比情况如下：

单位：%

年份	研发项目	年度研发总工时占比
2020 年度	冻干人用狂犬病疫苗（Vero 细胞）	80.55
	冻干人用狂犬病疫苗（人二倍体细胞）	19.45
合计	-	100.00

2020 年度，公司冻干人用狂犬病疫苗（Vero 细胞）的研发工时占冻干人用狂犬病疫苗（Vero 细胞）和冻干人用狂犬病疫苗（人二倍体细胞）研发项目的总工时比为 80.55%，远高于冻干人用狂犬病疫苗（人二倍体细胞）的工时投入。因此，在上述两研发项目的固定资产折旧按研发人员工时分摊的情况下，2020 年度公司冻干人用狂犬病疫苗（Vero 细胞）项目所分配到的固定资产折旧金额较高。

2021 年度，公司冻干人用狂犬病疫苗（人二倍体细胞）研发项目完成了生

物反应器细胞培养及病毒培养、超滤浓缩、分子筛层析等研发工作，研发规模扩大且完成了多批次样品制备等研发工作，全年公司进行了 40 余批次研发样品制备，研发人员的投入重点由 2020 年度的冻干人用狂犬病疫苗（Vero 细胞）项目向此项目转移，因此，2021 年度分配到冻干人用狂犬病疫苗（Vero 细胞）项目的固定资产折旧金额较低。

综上所述，公司在 2019 年末及 2020 年上半年购入了较多研发用固定资产，且在 2019 年度内中试车间净化装饰工程等在建配套设施完工转固，导致冻干人用狂犬病疫苗（Vero 细胞）和冻干人用狂犬病疫苗（人二倍体细胞）研发项目共用固定资产原值的增加；另一方面，2020 年度公司根据研发进度，在狂犬病疫苗（Vero 细胞）研发项目的研发人工工时投入较大，在按研发工时分配固定资产折旧金额的方法下，冻干狂犬病疫苗（Vero 细胞）研发项目所分摊到的固定资产折旧额较高。结合上述两因素，2020 年度，公司冻干人用狂犬病疫苗（Vero 细胞）的固定资产折旧金额较高，具有合理性。

（三）冻干人用狂犬病疫苗（Vero 细胞）项目是否需要使用来自 Wistar 提供的病毒毒株，如是，说明授权使用费会计核算是否准确；如否，结合研发过程说明授权使用费金额为零的具体原因

报告期内，公司冻干人用狂犬病疫苗（人二倍体细胞）及冻干人用狂犬病疫苗（Vero 细胞）项目研究均使用 Wistar 提供的病毒毒株。

报告期各期，公司授权使用费发生额分别为 21.08 万元、19.38 万元和 20.89 万元，系 Wistar Institute of Anatomy and Biology（威斯塔解剖学与生物学研究所）（以下简称“Wistar”）提供狂犬病疫苗研发及生产使用的病毒毒株对应的授权使用费，具体情况如下：

支付对象	合同内容	支付约定
Wistar	提供狂犬病病毒种子和技术信息	1、许可费。公司应向 Wistar 支付三十二万五千美元（325,000 美元）的不可退还的，不可抵扣的许可费用。 2、年度维护费。公司应支付 Wistar 不可退还的，不可抵扣的年度维护费用，费用为 3 万美元（30,000 美元），直至第一次商业销售许可产品的日期为止。 3、特许权使用费。公司应根据授权产品的销售净额向 Wistar 支付以下特许权使用费： 3.1 百分之三（3%）的所有许可产品的净销售额； 3.2 最低特许权使用费。公司应在下一年向 Wistar 支付不可退还的特

支付对象	合同内容	支付约定
		许可使用费，在上述年度维护费用期满后的 1 月 1 日和此后每年 1 月 1 日支付 2.5 万美元（25,000 美元）的最低年费。

根据公司与 Wistar 签订的许可协议，Wistar 授予荣盛生物许可提供狂犬病病毒毒株以供公司生产和销售人用疫苗。许可协议中约定的授权使用费包括一次性许可费和年度维护费，公司冻干人用狂犬病疫苗（Vero 细胞）及冻干人用狂犬病疫苗（人二倍体细胞）均未上市销售，因此报告期内不涉及特许权使用费的情况。

公司“冻干人用狂犬病疫苗（Vero 细胞）的研制”及“冻干人用狂犬病疫苗（人二倍体细胞）的研制”项目具体立项时间如下：

项目	冻干人用狂犬病疫苗（人二倍体细胞）	冻干人用狂犬病疫苗（Vero 细胞）
立项时间	2018 年 1 月	2019 年 11 月

2018 年 7 月 18 日，公司与 Wistar 签订许可协议，由 Wistar 提供狂犬病病毒种子和技术信息；2019 年 8 月公司取得并完成狂犬病病毒毒株签收，支付相应授权使用费 32.5 万美元以及年度维护费用 3 万美元（折合人民币共计 250.35 万元）；2020 年度、2021 年度和 2022 年度公司根据合同约定分别支付年度维护费用 3 万美元（折合人民币分别为 21.08 万元、19.38 万元和 20.89 万元）。由于在合同签订日及取得狂犬病病毒毒株时点，公司“冻干人用狂犬病疫苗（Vero 细胞）”研发项目尚未立项，因此公司将授权使用费及年度维护费用全部计入“冻干人用狂犬病疫苗（人二倍体细胞）”研发项目。2019 年 11 月，公司“冻干人用狂犬病疫苗（Vero 细胞）”研发项目完成立项，项目研究同样使用 Wistar 提供的病毒毒株。该项目使用的 Wistar 狂犬病病毒毒株在研发项目立项前公司已获得授权许可，无需再次额外支付授权使用费或年度维护费等。

报告期内，冻干人用狂犬病疫苗（人二倍体细胞）及冻干人用狂犬病疫苗（Vero 细胞）均使用来自 Wistar 提供的病毒毒株。鉴于冻干人用狂犬病疫苗（人二倍体细胞）项目立项较早、授权使用费年费金额较低且对财务整体核算的影响较小，因此公司在冻干人用狂犬病疫苗（Vero 细胞）项目立项后将授权使用费年费仍计入冻干人用狂犬病疫苗（人二倍体细胞）项目核算而未在两个项目间进行分摊。

（四）人血白蛋白在狂犬病疫苗（Vero 细胞）项目的主要研发用途，加入人血白蛋白的考虑因素；对比人血白蛋白在狂犬疫苗中的应用，公司对于水痘疫苗未添加人血白蛋白等辅料的披露是否客观全面

1、人血白蛋白在狂犬病疫苗（Vero 细胞）项目的主要研发用途

人血白蛋白具有保护生物制品生物学活性作用，且具有赋形剂作用，与疫苗的效力和稳定性直接相关，因此，人血白蛋白作为保护剂被分别用于公司冻干人用狂犬病疫苗（Vero 细胞）项目中的原液制备阶段和制剂阶段，具体作用如下：

（1）原液制备阶段

人血白蛋白可抑制病毒聚集、沉淀，因此在病毒培养过程中，公司在病毒维持液中添加的少量人血白蛋白实现了对病毒的保护。

由于病毒浓缩液在层析纯化后去除了大部分包括人血白蛋白在内的物质，因此层析后的纯化液中需要进一步添加人血白蛋白以实现病毒抗原的保护，增加疫苗原液的稳定性。

（2）制剂阶段

人血白蛋白由于能抑制病毒聚集而使病毒稳定、抵抗热变性，使蛋白质构象稳定，可保证产品质量长久稳定，因此公司在冻干过程中添加了人血白蛋白作为产品的冻干保护剂。

2、狂犬病疫苗（Vero 细胞）加入人血白蛋白的考虑因素

（1）行业通用技术路径

根据《中国药典》（2020 年版）中《生物制品生产用原材料及辅料质量控制》，对于不同风险级别原辅料的质量控制，应充分考虑来源于动物（或人）的生物原辅料可能带来的外源因子污染的安全性风险。人血白蛋白被界定为第 1 级（较低风险的原材料），应当对该原辅料开展微生物限度或无菌检查、热原和（或）细菌内毒素检查、异常毒性检查等常规的安全性检查。

经查阅目前国内人用狂犬病疫苗（Vero 细胞）获批签发的全部 5 家企业（辽宁成大生物股份有限公司、宁波荣安生物药业有限公司、大连雅立峰生物制药有限公司、长春卓谊生物股份有限公司和辽宁依生生物制药有限公司）的

产品说明书，各企业人用狂犬病疫苗（Vero 细胞）均采用了添加人血白蛋白的生产工艺。

因此，基于行业通用的添加人血白蛋白技术路径，公司在冻干人用狂犬病疫苗（Vero 细胞）项目中亦选择了添加人血白蛋白的生产工艺。

（2）公司自身工艺路径选择

病毒培养过程中通常需添加人血白蛋白或新生牛血清以保护病毒。而公司冻干人用狂犬病疫苗（Vero 细胞）项目采用了无血清生产工艺，因此基于公司自身技术路径选择，公司在冻干人用狂犬病疫苗（Vero 细胞）项目中选择了添加人血白蛋白的生产工艺以保护病毒。

综上，基于行业通用技术路径及公司自身对工艺路径的选择，公司在冻干人用狂犬病疫苗（Vero 细胞）项目中选择了添加人血白蛋白的生产工艺。

3、对比人血白蛋白在狂犬疫苗中的应用，公司对于水痘疫苗未添加人血白蛋白等辅料的披露是否客观全面

（1）疫苗生产过程添加人血白蛋白的利弊

①人血白蛋白的优势

根据《中国生物制品学杂志》报道，人血白蛋白在生物药物中一方面作为细胞培养基的主要添加成分，另一方面是用作生物制品的稳定剂或保护剂：

A.人血白蛋白作为细胞培养基的主要添加成分，具有自由基清除、病毒稳定、pH 值和渗透压的调节、重金属螯合、提供营养、作为表面活性剂、生长因子运载等作用。

B. 人血白蛋白作为疫苗的稳定剂或保护剂，可防止蛋白质聚合、氧化和非特异性吸附，避免蛋白质的降解或失去活性，增加了疫苗稳定性。百克生物的水痘疫苗无明胶但添加有人血白蛋白、海藻糖等物质的冻干保护剂组合物配方，可使产品有效期达 36 个月。

②人血白蛋白的弊端

A.外源因子的潜在污染风险。根据《中国生物制品学杂志》上刊载的学术论文报道，人血白蛋白来源于血液，由于来源不能得到完全的控制，无法避免致病微生物特别是病毒的潜在威胁，如可经血液传播的甲型肝炎病毒、乙

型肝炎病毒、人免疫缺陷病毒、人类细小病毒、巨细胞病毒及人类朊病毒等。尽管国内外普遍采用原料血浆病原体筛查、原料血浆检疫期管理，在血浆蛋白分离过程中增加病毒灭活、去除工艺等不同手段，进行病毒安全性控制，降低产品的使用风险，但由于目前的检测及去除水平的限制，很难彻底检测到并去除人血浆中的一些未知、不确定的病毒性外源因子。

B.不良反应风险。根据《中国药业》上刊载的学术研究论文《人血白蛋白的不良反应分析》，人血白蛋白的使用可能会产生过敏样反应、热原样反应、精神障碍、肾功能损害、喉头水肿、消化道出血等不良反应。人血白蛋白易诱发IgE介导速发型变态反应，产品中残留的激肽释放原激活剂（PKA）易导致对PKA敏感者出现血压、呼吸困难、心悸等症状。人血白蛋白在生产、储藏和运输中极易产生的细小微粒杂蛋白或异物的复合体是临床产生发热反应的主要原因之一，残留的内毒素也是导致发热、溶血反应、急性肾功能衰竭甚至休克死亡的重要因素。

（2）人血白蛋白的使用情况在生物医药生产中的发展趋势

①监管动向

根据欧洲药品管理局（European Medicines Agency, EMA）于2001年发布的《血浆衍生生物制品指南》¹，“用于生物制品生产和添加的人血白蛋白和其他血浆衍生制品无法完全排除因病毒因子传播引起的传染病风险，我们鼓励开发血浆衍生的白蛋白的替代品作为生物制品的赋性剂。”

②生物医药领域人血白蛋白的使用趋势

除人血白蛋白带来的外源因子潜在污染风险及不良反应风险外，人血白蛋白还存在供应紧张、价格昂贵、成本高的问题，近年来，国内众多医药企业在研发、生产时，采取了不添加人血白蛋白的技术路径，部分案例情况列举如下：

证券代码	公司简称	产品描述
688136.SH	科兴制药	依普定 [®] 人促红素注射液（CHO细胞）拥有不含人血白蛋白专利配方，可以减少血源性污染及过敏反应。
688687.SH	凯因科技	凯因益生 [®] 采用小分子氨基酸为稳定剂，不含传统的稳定剂人血白蛋白，避免血液制品带来的安全隐患，使用更安全。
300601.SH	康泰生物	冻干水痘减毒活疫苗、麻腮风联合减毒活疫苗、麻腮风水痘联合减毒活疫苗等产品使用一种不含明胶和人血白蛋白的冻干保

¹ EMA Note for Guidance on Plasma-Derived Medicinal Products. CPMP/BWP/269/95rev.3

证券代码	公司简称	产品描述
		护剂，以减少疫苗不良反应，降低成本。
-	上海所	2000年上海所获批的水痘减毒活疫苗添加有人血白蛋白，2013年上海所开发的不含人血白蛋白的新型疫苗保护剂获批，该保护剂在免疫效果一致的情况下，有更高的安全性。

资料来源：相关上市公司公告、上海所《“水痘减毒活疫苗”药品补充申请批件》（批件号：2013B02081）

根据公开资料，近年来水痘疫苗工艺变更、新获批的水痘疫苗或在研水痘疫苗逐步采用了不含人血白蛋白工艺，如：2013年上海所将生产工艺变更为不添加人血白蛋白，2019年科兴生物新获批的产品采用了不添加人血白蛋白工艺，康泰生物（民海生物）在研的水痘疫苗采用了不含人血白蛋白工艺。因此，水痘疫苗中不添加人血白蛋白符合行业发展趋势。

（3）公司狂犬病疫苗（Vero细胞）与水痘疫苗工艺对比

公司的水痘疫苗在原液制备阶段和制剂阶段分别采用新生牛血清和谷氨酸钠替代人血白蛋白的使用，具体工艺对比说明如下：

生产阶段	冻干人用狂犬病疫苗（Vero细胞）	水痘减毒活疫苗	说明
原液制备阶段	使用人血白蛋白	使用新生牛血清	水痘疫苗生产工艺中使用的新生牛血清可起到与人血白蛋白类似的病毒保护作用。 水痘-带状疱疹病毒为胞内病毒，牛血清进入细胞量少，收集的带毒细胞牛血清残留量低且病毒收集过程中通过使用磷酸缓冲盐溶液洗涤确保牛血清残留量符合药典标准。 狂犬病病毒为胞外病毒，若使用牛血清，收集的病毒上清液中牛血清残留量相对较高，对纯化工艺要求较高，存在残留量无法满足药典标准的风险。
制剂阶段	使用人血白蛋白	使用谷氨酸钠	水痘疫苗生产工艺中选择谷氨酸钠替代人血白蛋白作为冻干保护剂。 低浓度谷氨酸等氨基酸可通过抑制磷酸缓冲盐结晶导致的pH改变，从而阻止蛋白质变性，且能升高成品塌陷（崩解）温度，阻止因塌陷而引起的蛋白质破坏。 谷氨酸钠为药用辅料，成分单一明确，无外源病毒因子引入的风险。

（4）公司水痘疫苗不添加人血白蛋白的考虑因素

由于水痘疾病的致死率相对较低，且适用人群以儿童为主，考虑到人血白

蛋白带来的外源因子潜在污染风险及不良反应风险，因此水痘疫苗相较于狂犬病疫苗更需关注产品的安全性。

项目	冻干人用狂犬病疫苗（Vero 细胞）	水痘减毒活疫苗
适应症危害	狂犬病一旦发病死亡率接近 100%	致死率相对较低
适用人群	全年齡段人群	儿童为主
产品技术要求	有效性至关重要	更注重安全性的考虑
行业技术路径选择	国内上市产品均使用人血白蛋白	公司、上海所和科兴生物目前产品均不添加人血白蛋白，康泰生物在研水痘疫苗不添加人血白蛋白。 百克生物和长春祈健的产品仍使用人血白蛋白

公司《水痘减毒活疫苗产品说明书》中列示的成分、公司水痘疫苗《国家食品药品监督管理局药品注册批件》（批件号：2016S00497）之附件《水痘减毒活疫苗制造及检定规程》中列示的生产工艺、配方及所用辅料均不含人血白蛋白。

综上，公司水痘疫苗未添加人血白蛋白等辅料符合细分行业发展趋势，对于水痘疫苗未添加人血白蛋白等辅料的披露客观全面。

二、保荐机构和申报会计师核查程序及核查意见

（一）核查程序

1、访谈公司研发负责人，了解 2020 年度“冻干人用狂犬病疫苗（Vero 细胞）”项目研发材料投入形成样品情况；检查研发样品销毁及存放情况；检查公司研发材料投入相关会计核算是否符合企业会计准则相关规定；了解并测试发行人研发相关内控措施制定及运行情况；

2、查阅公司固定资产清单，了解发行人固定资产折旧政策、折旧年限并与同行业可比公司进行对比，分析 2020 年度冻干人用狂犬病疫苗（Vero 细胞）折旧费用较高的原因及合理性；

3、访谈公司研发负责人，了解“冻干人用狂犬病疫苗（Vero 细胞）”项目毒株使用情况；查阅公司与 Wistar 签订的许可协议，检查及重新计算公司授权使用费的会计处理及费用金额是否合理、准确；

4、访谈公司研发负责人，了解人血白蛋白在“冻干人用狂犬病疫苗（Vero 细胞）”项目的主要研发用途；查阅学术研究论文、公司产品说明书、公司产品

注册批件、同行业可比公司产品说明书、药品补充申请批件及可比上市公司公告，了解人血白蛋白使用的行业发展趋势及公司冻干人用狂犬病疫苗（Vero 细胞）加入人血白蛋白而水痘疫苗不添加人血白蛋白的考虑因素。

（二）核查意见

1、2020 年度，发行人冻干人用狂犬病疫苗（Vero 细胞）采取生产级规模合计完成 46 个批次申报临床研究资料的样品制备工作（其中：42 个批次用于狂犬病疫苗各阶段生产工艺研究并形成申报临床所需研究资料、3 个批次形成临床样品、1 个批次形成安全性评价样品），研发投入材料形成的样品用于疫苗各环节的研发工作，部分样品研发后销毁、部分样品存放于冷库中；发行人针对研发材料投入相关会计核算符合企业会计准则相关规定，发行人已制定相关内控措施并有效运行；

2、2020 年度，发行人冻干人用狂犬病疫苗（Vero 细胞）项目折旧费用显著高于其他年度，主要原因系一方面发行人于 2019 年四季度和 2020 年上半年购入了较多研发用机器设备，且在 2019 年度内转固了部分配套设施，提高了研发相关的固定资产原值。另一方面公司根据对研发管线进度的安排，在 2020 年度对冻干人用狂犬病疫苗（Vero 细胞）的研发项目的研发工时投入加大，导致分配到的固定资产折旧金额较高。综合上述两因素，发行人 2020 年度冻干人用狂犬病疫苗（Vero 细胞）项目折旧费用显著高于其他年度，具有合理性；

3、发行人冻干人用狂犬病疫苗（Vero 细胞）项目及冻干人用狂犬病疫苗（人二倍体细胞）项目均使用 Wistar 提供的病毒毒株，由于冻干人用狂犬病疫苗（Vero 细胞）使用的 Wistar 狂犬病病毒毒株在该研发项目立项前发行人已获得授权许可，故无需再次额外支付授权使用费或年度维护费等，同时由于年度维护费金额较低且对财务整体核算的影响较小，因此发行人报告期内将年度维护费在冻干人用狂犬病疫苗（Vero 细胞）项目立项后仍全部计入冻干人用狂犬病疫苗（人二倍体细胞）项目而未在两个项目间进行分摊，该会计处理具有合理性，会计核算准确；

4、发行人基于行业通用及发行人自身技术路径的选择，人血白蛋白作为保护剂被用于发行人冻干人用狂犬病疫苗（Vero 细胞）项目；水痘疫苗未添加人

血白蛋白等辅料符合细分行业发展趋势，相关披露客观全面。

问题 3. 关于经销

根据问询回复，报告期各期体外诊断业务均存在公司经销商转售其他经销商的情形。2021 年，公司体外诊断业务收入为 4,654.34 万元，发行人选取了部分客户分析产品终端销售分布情况，所选取的样本销售收入为 2,524.51 万元，其中，产品转售其他经销商的收入占所选取样本的 18.84%。

请发行人说明：（1）报告期各期通过多层经销实现的收入金额，各层级经销商的定价政策，期末库存及期后销售情况，各层级经销商是否存在压货以及大额异常退换货情况，各层级经销商回款情况；（2）多层级经销商的管理制度、信用及收款管理制度、结算机制、库存管理机制、对账制度；（3）对经销商终端销售的管理制度；按照终端客户等级，补充全面分析体外诊断试剂产品终端销售分布情况。

请保荐机构及申报会计师对上述事项进行核查发表核查意见，说明对于多层经销的核查方法、核查依据、核查比例。

一、发行人说明

（一）报告期各期通过多层经销实现的收入金额，各层级经销商的定价政策，期末库存及期后销售情况，各层级经销商是否存在压货以及大额异常退换货情况，各层级经销商回款情况

公司体外诊断试剂采取经销为主、直销为辅的销售模式展开，公司体外诊断试剂大部分销售通过经销商实现。

公司与经销商之间产品销售属于买断式销售，公司经销商管理体系中仅设置了一级经销商，即与公司直接发生交易的经销商客户为一级经销商（以下简称“经销商”）。

报告期内，公司未设置多层级经销商管理制度，一般情况下由经销商直接面向相关区域的终端客户销售。公司部分经销商存在向其他经销商（以下简称“次级经销商”）销售公司体外诊断试剂的情况，其主要原因如下：

原因分类	具体原因
经销商自身业务发展原因	公司部分经销商客户基于地域、人员及成本等原因，通过开发次级经销商开展相关业务具备更强的经济效益，故部分经销商客户存在其他次级经销商客户。

	<p>根据公司与经销商签署的经销协议，相比于小规模采购订单，公司部分销售规模较大的经销商具备一定的采购价格优势；另一方面，公司部分需要通过冷链运输的体外诊断试剂产品运输成本较高，小规模采购相关产品综合运输成本较高。</p> <p>综上所述，部分次级经销商向公司经销商客户采购的综合成本相比于直接向公司采购的综合成本更低，故相关业务通过公司经销商客户销售给次级经销商的方式开展。</p>
终端客户原因	<p>部分终端客户向体外诊断试剂集约化服务商集中采购，相关业务必须通过先销售给集约化服务商，再由集约化服务商统一供应给相应终端客户。</p> <p>部分终端客户为方便管理、提高采购效率，要求供应商先取得供应资格，才能向其采购产品。</p> <p>公司经销商针对部分销售规模较小的产品，为提高销售效率、降低成本，通过将产品销售给已具备供应商资格的经销商，进而实现相关产品的终端销售。</p>

公司与次级经销商之间不存在商业关系、未签订任何协议，公司对次级经销商的销售不进行直接管理和约束。

公司次级经销商一般直接向终端客户销售、公司相关产品库存比例较小。

1、报告期各期通过多层经销实现的收入金额

公司已取得 125 家经销商客户的销售数据和进销存数据，其中报告期各期取得相关材料的经销商数量及公司对其实现的销售收入情况如下：

单位：万元

项目	2022 年	2021 年	2020 年
已取得相关材料的经销商数量	76	109	104
公司对已核查的相关经销商实现的经销收入	2,780.73	3,110.44	2,601.24
公司实现的经销收入	3,930.50	4,365.63	3,935.64
已核查的相关经销商实现的经销收入占比	70.75%	71.25%	66.09%

根据公司取得的 125 家经销商客户的销售数据，报告期内公司体外诊断试剂经销商直接销售给终端客户和销售给次级经销商的收入情况如下：

单位：万元

2022 年度			
客户分类	数量（家）	经销商对其客户的销售收入	销售收入占比
终端客户	2,929	2,127.94	77.39%
次级经销商	457	621.77	22.61%
合计	3,386	2,749.70	100.00%
2021 年度			

客户分类	数量（家）	经销商对其客户的销售收入	销售收入占比
终端客户	3,421	2,241.10	75.41%
次级经销商	483	730.88	24.59%
合计	3,904	2,971.98	100.00%
2020 年度			
客户分类	数量（家）	经销商对其客户的销售收入	销售收入占比
终端客户	3,264	2,100.62	77.90%
次级经销商	488	595.89	22.10%
合计	3,752	2,696.51	100.00%

注 1：经销商终端客户的销售收入为经销商提供的该客户相关产品销售数量乘以公司当年度销售给经销商相关产品的加权平均单价（不含税）；

注 2：终端客户主要包括各级医院、未定级医院、检验中心、各级疾病预防控制中心、血站、血制品公司等；其他经销商主要包括公司经销商的其他次级经销商客户。

2、各层级经销商的定价政策

根据公司制定的《试剂营销中心内部控制制度》，公司试剂经销商必须严格遵守公司制定的价格政策，包括：（1）经销价格必须严格按照试剂营销部产品政策执行，价格调整需经公司批准后方可执行；（2）经销商终端销售价格不能低于试剂营销部规定的最低终端销售价格，如需价格调整时，须经双方协议，经公司试剂营销部的认可方可实施；（3）体外诊断试剂经销商参与投标的，投标价格不能低于试剂营销部规定的最低中标价，如需价格调整时，须经双方协议，经公司的认可方可实施。

除上述定价政策外，公司未与次级经销商或与经销商约定相关次级经销商的定价政策。

3、期末库存及期后销售情况，各层级经销商是否存在压货以及大额异常退换货情况

（1）公司经销商的期末库存、期后销售情况及退换货情况

①公司经销商的期末库存、期后销售情况

根据公司取得的 125 家经销商的进销存情况，报告期内公司上述经销商实现的销售收入及库存情况如下：

单位：万元

项目	2022 年末	2021 年末	2020 年末
公司对已核查的相关经销商实	2,780.73	3,110.44	2,601.24

现的经销收入			
相关经销商库存情况	342.67	349.12	215.68
相关经销商库存比例	12.32%	11.22%	8.29%

注：经销商期末库存金额的计算方式为经销商库存中公司相关产品的数量乘以公司当年度销售给经销商相关产品的加权平均单价（不含税）。

报告期内，上述经销商各期末库存占各年度采购金额的比例分别为 8.29%、11.22%和 **12.32%**，发行人经销商不存在库存积压和压货的情况。

根据公司取得的经销商的进销存情况，公司经销商的期末库存比例较低，由于公司体外诊断试剂产品的保质期一般为一年，经销商会优先销售剩余保质期较短的库存产品，故公司经销商的期末库存基本实现了期后销售。

②公司经销商的退换货情况

报告期内，公司经销商退换货情况如下：

单位：万元

项目	2022 年度	2021 年度	2020 年度
退换货金额	1.12	14.23	37.87
经销收入合计	3,930.50	4,365.63	3,935.64
退换货占经销收入比例	0.03%	0.33%	0.96%

公司退换货主要分两种情况：（1）因运输、仓储不当导致漏液、包装破损或标签贴错等情况；（2）产品近效期、滞销或客户订错货。公司对近效期以及滞销退货的情况一般会进行全面衡量，综合考虑与客户的合作关系等因素进行处理。

报告期内，公司退换货金额占经销业务收入比例较小，不存在大额异常退换货情况。

（2）公司次级经销商的期末库存及期后销售情况及退换货情况

①公司次级经销商的期末库存、期后销售情况

根据公司取得的 **69** 家次级经销商的进销存情况，公司次级经销商期末库存分布情况如下：

单位：家

库存比例	2022 年度	2021 年度	2020 年度
0%	42	43	40
0-10%	7	11	10

库存比例	2022 年度	2021 年度	2020 年度
10%-30%	2	2	2
30% 以上	1	0	0
合计	52	56	52

报告期内，上述次级经销商各期末库存比例较低，不存在库存积压和压货的情况。

根据取得的 69 家次级经销商的进销存情况，公司相关次级经销商大部分均无期末库存或期末库存比例较低，由于公司体外诊断试剂产品的保质期一般为一年，经销商会优先销售剩余保质期较短的库存产品，故公司次级经销商的期末库存基本实现了期后销售。

②公司次级经销商的退换货情况

公司不掌握次级经销商向经销商客户的退换货情况，不存在次级经销商直接向公司退换货的情况。

4、各层级经销商回款情况

(1) 公司一级经销商的回款情况

报告期各期末，公司体外诊断试剂经销业务的期后回款情况如下：

单位：万元

项目	2022 年	2021 年末	2020 年末
应收账款余额	956.52	1,035.07	1,015.61
期后回款金额	622.48	867.16	914.09
期后回款比例	65.08%	83.78%	90.00%

注：公司报告期各期末应收账款的期后回款情况统计截至 2023 年 4 月末。

由上表可知，报告期内，公司体外诊断试剂业务各期末应收账款期后回款比例分别为 90.00%、83.78%和 65.08%。

(2) 公司次级经销商的回款情况

公司不掌握次级经销商向一级经销商的回款情况，不存在次级经销商向公司回款的情况。

(二) 多层级经销商的管理制度、信用及收款管理制度、结算机制、库存管理机制、对账制度

1、公司经销商客户的管理制度、信用及收款管理制度、结算机制、库存管理机制、对账制度

公司制定的《试剂营销中心内部控制制度》中包含了经销商管理制度，上述制度对经销商的选取方式、信用及收款管理制度、结算机制、对账制度作出了明确约定，具体内容如下：

（1）经销商的选取方式

根据公司制定的《试剂营销中心内部控制制度》，试剂营销部负责体外诊断试剂经销商的筛选。试剂营销部对经销商的经营规模、资金实力、销售网络、资质证书及合法合规等情况进行综合评估，着重考察经销商的经营情况、管理能力和营销能力等方面。对满足相关要求的经销商，试剂营销部业务员向公司提出新增经销商的申请。运营支持部负责对申请新增经销商的资质文件进行审核及备案，包括《营业执照》、《药品经营许可证》、《药品经营质量管理规范认证证书》以及《医疗器械经营许可证》等。在完成相关审核和审批程序后，公司将与相关试剂经销商签署《经销协议》。

（2）信用及收款管理制度和结算机制

公司信用及收款管理制度和结算机制主要分为要求现款现货的经销商和给予一定的信用期的经销商两种情况，具体如下：

①要求现款现货的体外诊断试剂经销商的管理。体外诊断试剂经销商需要在发货前全额支付货款，运营支持部在接到体外诊断试剂经销商的书面订单及对应货款的银行转款凭证后，方可办理订货提单；

②给予信用期的体外诊断试剂经销商的管理。运营支持部在接到试剂经销商的书面订单后，审核其信用额度后，方可办理订货提单；体外诊断试剂经销商在确认收货后，根据约定的信用期向公司支付相应的货款。

（3）对账制度

针对给予信用期的体外诊断试剂经销商，公司运营支持部负责与相关经销商客户进行对账工作，通过与经销商约定的方式和频率进行对账。

（4）库存管理机制

公司不对经销商客户的库存情况进行管理，经销商的采购及库存备货情况由各经销商自主决定，经销商自行承担存货管理的风险。

2、公司次级经销商客户的管理制度、信用及收款管理制度、结算机制、库

存管理机制、对账制度

公司与次级经销商之间不存在直接的商业关系、未设置多层次经销商管理制度，公司次级经销商的相关情况详见本题之“一、发行人说明”之“（一）报告期各期通过多层经销实现的收入金额，各层级经销商的定价政策，期末库存及期后销售情况，各层级经销商是否存在压货以及大额异常退换货情况，各层级经销商回款情况”，公司未针对次级经销商制定管理制度、信用及收款管理制度、结算机制、库存管理机制、对账制度等。

（三）对经销商终端销售的管理制度；按照终端客户等级，补充全面分析体外诊断试剂产品终端销售分布情况

体外诊断试剂经销业务中，公司对经销商实行买断式销售，公司不直接掌握经销商的终端销售情况。根据公司制定的《试剂营销中心内部控制制度》和经销商签署的《经销协议》，公司体外诊断试剂主要经销商需要根据公司要求配合提供公司相关产品的进销存情况和销售情况，该材料需要包括产品采购、库存、产品最终流向等数据；公司运营支持部负责收集整理经销商客户提供的终端客户、终端客户意见反馈信息、核对销售情况等。公司未设置次级经销商的终端销售管理制度。

根据公司直销客户销售数据和 125 家经销商提供的终端销售数据，报告期内公司主要终端客户等级及销售分布情况如下：

单位：万元

客户等级	数量（家）	经销商对其客户的销售收入	销售收入占比
2022 年度			
三级医院	372	991.72	34.53%
二级医院	831	566.66	19.73%
其他医疗机构	1,540	577.18	20.10%
非医疗机构	213	114.46	3.99%
其他经销商	457	621.77	21.65%
合计	3,413	2,871.79	100.00%
2021 年度			
三级医院	476	945.62	29.00%
二级医院	1,050	729.65	22.38%
其他医疗机构	1,664	641.99	19.69%

非医疗机构	326	212.55	6.52%
其他经销商	483	730.88	22.41%
合计	3,999	3,260.69	100.00%
2020 年度			
三级医院	480	1,162.50	33.52%
二级医院	1,079	815.43	23.51%
其他医疗机构	1,647	581.30	16.76%
非医疗机构	469	313.11	9.03%
其他经销商	488	595.89	17.18%
合计	4,163	3,468.23	100.00%

注 1：销售收入的计算中，直销客户销售收入为公司的销售收入；经销商对其客户的销售收入为经销商提供的该客户相关产品销售数量乘以公司当年度销售给经销商相关产品的加权平均单价（不含税）；

注 2：其他医疗机构主要包括一级医院、检验中心、未定级医院等；非医疗机构主要包括各级疾病预防控制中心、血站、血制品公司等；其他经销商主要包括公司经销商的其他次级经销商客户，对于此部分次级经销商由于数量较多、收入金额较小，公司未再继续穿透统计全部终端销售情况。

注 3：上表中销售数据的统计范围包括报告期公司全部直销客户、125 家已提供进销存、销售数据的经销商客户。

根据公司已取得的 125 家经销商的销售数据，其中部分产品销售给下游的次级经销商，由于次级经销商数量较多、收入金额较小、次级经销商自身保密考虑，发行人未能穿透统计全部次级经销商的终端销售情况。

根据已取得的 69 家次级经销商的进销存情况，包括报告期内次级经销商的库存情况、采购的发行人相关产品数量和相关产品终端销售分布情况，公司对上述次级经销商实现的销售收入情况如下：

单位：万元

项目	2022 年度	2021 年度	2020 年度
已取得的进销存情况的次级经销商的销售收入	323.50	424.40	292.40
已核查的经销商对次级经销商的销售收入	621.77	730.88	595.89
占比	52.03%	58.07%	49.07%

注：次级经销商的销售收入=次级经销商采购数量*公司销售给对应一级经销商产品的加权平均单价（不含税）

上述次级经销商对其客户的销售情况如下：

单位：万元

客户分类	2022 年度	2021 年度	2020 年度
三级医院	216.44	294.84	173.55

二级医院	84.64	104.78	87.58
其他医疗机构	10.42	9.63	11.44
非医疗机构	7.06	3.77	1.38
其他经销商	2.26	0.49	8.83
合计	320.81	413.51	282.78

注 1：销售收入的计算中，次级经销商对其客户的销售收入为次级经销商提供的相关产品销售数量乘以公司当年度销售给一级经销商相关产品的加权平均单价（不含税）或次级经销商公司相关产品的采购金额乘以次级经销商提供的终端销售分布情况；

注 2：其他医疗机构主要包括一级医院、检验中心、未定级医院等；非医疗机构主要包括各级疾病预防控制中心、血站、血制品公司等；其他经销商主要包括其他次级经销商客户；

注 3：已核查的 69 家次级经销商中，仅 7 家次级经销商销售给其他次级经销商，其他次级经销商均直接销售至终端客户。

根据公司直销客户销售数据和 125 家一级经销商、69 家次级经销商的销售情况，报告期内公司主要终端客户等级及销售分布情况如下：

单位：万元

客户等级	2022 年度		2021 年度		2020 年度	
	销售收入	销售收入占比	销售收入	销售收入占比	销售收入	销售收入占比
三级医院	1,208.16	42.11%	1,240.46	38.17%	1,336.05	38.63%
二级医院	651.30	22.70%	834.43	25.68%	903.01	26.11%
其他医疗机构	587.60	20.48%	651.62	20.05%	592.74	17.14%
非医疗机构	121.51	4.24%	216.32	6.66%	314.49	9.09%
其他经销商	300.52	10.47%	306.96	9.45%	312.32	9.03%
合计	2,869.10	100.00%	3,249.80	100.00%	3,458.61	100.00%

注 1：销售收入的计算中，直销客户销售收入为公司的销售收入；经销商终端客户的销售收入为经销商提供的该客户相关产品销售数量乘以公司当年度销售给经销商相关产品的加权平均单价（不含税）；次级经销商终端客户的销售收入为次级经销商提供的相关产品销售数量乘以公司当年度销售给一级经销商相关产品的加权平均单价（不含税）或次级经销商公司相关产品的采购金额乘以次级经销商提供的终端销售分布情况；

注 2：其他医疗机构主要包括一级医院、检验中心、未定级医院等；非医疗机构主要包括各级疾病预防控制中心、血站、血制品公司等；其他经销商主要包括公司经销商的其他次级经销商客户，对于此部分次级经销商由于数量较多、收入金额较小，公司未穿透统计全部次级经销商的终端销售情况；

注 3：上表中销售数据的统计范围包括报告期公司全部直销客户和已提供销售数据的 125 家一级经销商、69 家次级经销商。

二、保荐机构及申报会计师核查情况

（一）核查程序、核查方法、核查依据及核查比例

1、访谈发行人体外诊断试剂销售人员，了解发行人体外诊断试剂销售模式及采用相关销售模式的原因、发行人经销商的分类及层级设置情况以及发行人经销商开发机制、定价机制、退换货机制、返利政策、信用政策、结算方式等管控措施；

2、查阅发行人经销商管理相关的内控制度、经销协议和订单，对经销商销售循环进行穿行测试和内控测试了解经销商管理制度的设计及执行情况；

3、取得报告期各期 **125** 家经销商的销售数据，分析发行人一级经销商对次级经销商的销售情况；

4、通过天眼查、国家企业信息工商系统等公开渠道核查发行人经销商和次级经销商的基本情况以及与发行人及其控股股东、实际控制人、董监高和核心技术人员之间是否存在关联关系；

5、根据已取得的 **125** 家经销商客户的销售数据，保荐机构及申报会计师选取了其中的部分次级经销商进行了走访，核查发行人经销商客户的次级经销商相关业务情况，了解公司次级经销商的业务开展情况、存货情况和囤货情况等。报告期内，保荐机构及申报会计师合计走访 **22** 家次级经销商，上述次级经销商销售收入及占比情况具体如下：

单位：万元

项目	2022 年度	2021 年度	2020 年度
已走访的次级经销商的销售收入	36.04	50.53	49.62
次级经销商的销售收入	639.47	730.88	595.89
占比	5.64%	6.91%	8.33%

注：次级经销商的销售金额=次级经销商采购数量*公司销售给对应一级经销商产品的加权平均单价（不含税）

6、根据已取得的 **125** 家经销商客户的销售数据，保荐机构及申报会计师结合次级经销商的采购规模和次级经销商对于自身经营及客户资源保密的考虑情况，取得了其中 **69** 家次级经销商的进销存情况，包括报告期内次级经销商的库存情况、采购的发行人相关产品数量和相关产品终端销售分布情况，样本选取的具体情况如下：

单位：万元、家

次级经销	已核	次级经	已核次级经	已核的次级经	已核的	已核次级
------	----	-----	-------	--------	-----	------

商规模	查次 级经 销商 数量	销商总 数	销商的数量比 例	销商的销售收入	经销商向 次级经销 商的销售 收入	经销商的收 入比例
2022 年度						
5 万元以上	15	25	60.00%	267.54	351.62	76.09%
1-5 万元	18	93	19.35%	42.43	190.19	22.31%
1 万元以下	19	339	5.60%	13.54	79.96	16.93%
合计	52	457	11.38%	323.50	621.77	52.03%
2021 年度						
5 万元以上	17	26	65.38%	345.15	449.93	76.71%
1-5 万元	30	94	31.91%	74.28	196.69	37.77%
1 万元以下	9	363	2.48%	4.97	84.26	5.90%
合计	56	483	11.59%	424.40	730.88	58.07%
2020 年度						
5 万元以上	18	29	62.07%	225.88	318.31	70.96%
1-5 万元	27	97	27.84%	63.25	195.55	32.34%
1 万元以下	7	362	1.93%	3.27	82.03	3.99%
合计	52	488	10.66%	292.40	595.89	49.07%

注 1：已核查的次级经销商的销售收入=次级经销商提供的销售情况中相关产品的销售数量
*公司销售给相应一级经销商客户的相关产品的加权平均单价。

报告期内，保荐机构及申报会计师核查的 125 家经销商客户之次级经销商销售收入占比分别为 49.07%、58.07%和 52.03%。

7、统计并分析体外诊断试剂经销商应收账款期后回款情况，并抽查期后的银行回单，确定回款是否真实、准确。

8、根据取得的 69 家次级经销商的进销存情况，保荐机构及申报会计师核查了次级经销商的库存情况，发行人次级经销商期末库存分布情况如下：

单位：家

库存比例	2022 年度	2021 年度	2020 年度
0%	42	43	40
0-10%	7	11	10
10%-30%	2	2	2
30% 以上	1	0	0
合计	52	56	52

报告期内，上述次级经销商各期末库存比例较低，不存在库存积压和压货的情况。

（二）核查结论

1、报告期内，发行人未设置多层次经销商管理制度，一般情况下由经销商直接面向终端客户销售。在发行人对经销商的授权范围内，部分经销商出于自身业务需求或终端客户需求，通过次级经销商开展体外诊断试剂的销售业务。发行人与次级经销商之间不存在直接的商业关系、未签订任何协议，发行人对次级经销商的销售不进行直接管理和约束；

2、发行人建立并完善了体外诊断试剂经销商相关管理制度，并与经销商客户签署经销协议，保证公司体外诊断试剂业务经销商客户的销售活动在经适当授权的情况下进行；

3、发行人次级经销商采购的发行人相关产品基本实现了终端销售，不存在压货和大额异常退回货情况。

问题 4. 关于 12 月份销售集中

根据问询回复，（1）2020 年、2021 年 12 月份水痘疫苗销售收入显著高于其他月份；（2）非免疫规划疫苗通过省级公共资源交易平台组织采购，各级疾病预防控制中心通过省级公共资源交易平台下单采购疫苗；（3）公司收到各级疾控中心疫苗采购订单并做出响应后，一般 1-2 周内完成发货、签收及收入确认。

请发行人说明：（1）区分地域说明 2020 年度、2021 年度 12 月份水痘免疫规划苗及非免疫规划苗，两种产品的销售金额、平均售价以及销售数量，进一步从价量维度分析收入变化的原因，说明疾控中心 12 月份集中采购的合理性及必要性；（2）2020 年度、2021 年度 12 月份非免疫规划苗的销售收入与各级疾病预防控制中心通过省级公共资源交易平台下单情况的对应关系，是否存在疾控中心未下单而公司先发货的情形；（3）2020 年度、2021 年度 12 月份水痘疫苗销售的配送费用总金额、单次配送价格、配送次数等；2020 年度、2021 年度 12 月份水痘疫苗销售收入与配送费用的对应关系，配送费用的发生及支付与收入确认的时间间隔是否存在异常。

请保荐机构及申报会计师核查上述事项，并对公司疫苗销售是否存在提前确认收入或跨期确认收入的情形发表明确意见。

【回复】

一、发行人说明

（一）区分地域说明 2020 年度、2021 年度 12 月份水痘免疫规划苗及非免疫规划苗，两种产品的销售金额、平均售价以及销售数量，进一步从价量维度分析收入变化的原因，说明疾控中心 12 月份集中采购的合理性及必要性

1、按区域划分 2020 年 12 月、2021 年 12 月水痘疫苗销售情况、免疫规划苗及非免疫规划苗两种产品的销售金额、平均售价以及销售数量

2020 年 12 月及 2021 年 12 月，公司水痘疫苗整体销售情况如下：

区域	2021 年 12 月			2020 年 12 月		
	平均销售价格（元/支）	销售数量（万支）	销售金额（万元）	平均销售价格（元/支）	销售数量（万支）	销售金额（万元）

东北	131.55	0.07	9.60	131.55	0.23	30.78
华北	143.09	2.65	379.18	136.59	2.50	340.80
华东	119.45	12.04	1,438.51	136.58	7.26	991.70
华南	132.21	16.35	2,161.96	134.21	8.41	1,128.68
华中	136.29	11.08	1,510.14	132.66	7.53	998.93
西北	136.81	0.60	82.09	131.55	0.71	93.40
西南	138.16	2.88	397.90	135.58	5.53	749.50
合计	130.90	45.68	5,979.39	134.72	32.17	4,333.79

注：本题回复中销售价格均为不含税金额。

公司 2020 年 12 月销售的水痘疫苗均为非免疫规划疫苗，具体情况如下：

区域	非免疫规划水痘疫苗		
	平均销售价格（元/支）	销售数量（万支）	销售金额（万元）
东北	131.55	0.23	30.78
华北	136.59	2.50	340.80
华东	136.58	7.26	991.70
华南	134.21	8.41	1,128.68
华中	132.66	7.53	998.93
西北	131.55	0.71	93.40
西南	135.58	5.53	749.50
合计	134.72	32.17	4,333.79

公司 2021 年 12 月销售水痘疫苗包括非免疫规划疫苗和免疫规划疫苗，具体情况如下：

区域	非免疫规划水痘疫苗			免疫规划水痘疫苗		
	平均销售价格（元/支）	销售数量（万支）	销售金额（万元）	平均销售价格（元/支）	销售数量（万支）	销售金额（万元）
东北	131.55	0.07	9.60	-	-	-
华北	143.09	2.65	379.18	-	-	-
华东	142.53	7.00	998.12	87.38	5.04	440.39
华南	154.32	10.95	1,690.12	87.38	5.40	471.84
华中	136.29	11.08	1,510.14	-	-	-
西北	136.81	0.60	82.09	-	-	-
西南	138.16	2.88	397.90	-	-	-
合计	143.80	35.24	5,067.16	87.38	10.44	912.23

2、进一步从价量维度分析收入变化的原因

（1）销售价格

水痘疫苗目前尚未纳入国家免疫规划疫苗范围，但已有部分城市将其纳入

地方免疫规划免费接种。国家非免疫规划疫苗由各省、自治区、直辖市通过省级公共资源交易平台组织采购，形成供应商名单和采购价格后，由各级疾病预防控制机构向疫苗生产企业采购后供应给本地区的接种单位，全国各省市非免疫规划水痘疫苗中标价格存在一定差异。在部分将水痘疫苗纳入地方免疫规划的地区，水痘疫苗的采购由相应省市级疾病预防控制中心主导进行集中采购，其采购价格与非免疫规划水痘疫苗价格也存在一定差异。另外，公司水痘疫苗分为西林瓶规格和全配型规格两种规格，其中全配型规格另包含一次性使用无菌注射器带针 1 支，销售价格高于西林瓶规格。

因此，公司水痘疫苗销售价格主要受免疫规划水痘疫苗与非免疫规划水痘疫苗、区域因素及产品规格三个因素影响。

① 免疫规划水痘疫苗与非免疫规划水痘疫苗

公司 2020 年 12 月销售水痘疫苗规格均为西林瓶规格，且均为非免疫规划疫苗。公司各区域水痘疫苗销售平均价格整体差异较小，销售单价区间为 131.55-136.59 元/支，总体平均销售单价为 134.72 元/支。公司 2021 年 12 月销售水痘疫苗包括非免疫规划疫苗和免疫规划疫苗两种产品。免疫规划疫苗采购价格与非免疫规划疫苗采购价格差异较大。公司 2021 年 12 月免疫规划疫苗销售金额为 912.23 万元，平均销售单价为 87.38 元/支，而非免疫规划疫苗销售金额为 5,067.16 万元，销售单价区间为 131.55-154.32 元/支，平均销售单价为 143.80 元/支；综上，2021 年 12 月公司水痘疫苗因非免疫规划疫苗采购价格较低的影响导致当月平均销售单价为 130.90 元/支，较 2020 年 12 月平均销售单价同比下降 2.84%。

② 区域因素

针对非免疫规划水痘疫苗，全国各省市中标价格存在一定差异；另外，部分区域 2021 年度非免疫规划水痘疫苗（西林瓶规格）销售单价较 2020 年度也有所变动，具体情况如下：

区域	非免疫规划水痘疫苗-西林瓶规格					
	2021 年 12 月			2020 年 12 月		
	平均销售价格（元/支）	销售数量（万支）	销售金额（万元）	平均销售价格（元/支）	销售数量（万支）	销售金额（万元）

东北	131.55	0.07	9.60	131.55	0.23	30.78
华北	136.73	1.15	157.24	136.59	2.50	340.80
华东	139.72	5.38	752.10	136.58	7.26	991.70
华南	145.82	3.46	505.12	134.21	8.41	1,128.68
华中	132.82	7.54	1,001.48	132.66	7.53	998.93
西北	131.55	0.34	44.73	131.55	0.71	93.40
西南	134.51	2.37	318.80	135.58	5.53	749.50
合计	137.32	20.31	2,789.07	134.72	32.17	4,333.79

由上表可知，2021年12月华东、华南地区非免疫规划水痘疫苗（西林瓶规格）平均销售价格较2020年有所提高，主要是因为华南地区2021年度中标价格增幅较大；除华东、华南区域外，其他地区价格波动较小。2021年12月，公司非免疫规划水痘疫苗平均销售价格区间为131.55元/支-145.82元/支，其中华南、华东区域平均销售价格较高，不同区域间中标价格也存在一定差异。

2021年12月及2020年12月，公司非免疫规划水痘疫苗（西林瓶规格）平均销售价格与年度平均销售价格对比情况如下：

区域	非免疫规划水痘疫苗-西林瓶规格					
	平均销售价格（元/支）					
	2021年12月	2021年全年	差异	2020年12月	2020年全年	差异
东北	131.55	131.55	-	131.55	131.55	-
华北	136.73	137.85	-1.12	136.59	136.21	0.38
华东	139.72	139.42	0.30	136.58	134.42	2.16
华南	145.82	144.53	1.29	134.21	133.60	0.61
华中	132.82	132.70	0.12	132.66	132.04	0.62
西北	131.55	131.63	-0.08	131.55	131.55	-
西南	134.51	136.56	-2.05	135.58	132.89	2.69
合计	137.32	137.19	0.13	134.72	133.48	1.24

总体来看，公司相同规格非免疫规划水痘疫苗在2021年12月及2020年12月平均销售价格与当年度平均销售价格差异较小。

③ 产品规格

从产品规格来看，公司自2021年起新增全配型规格，2020年12月所销售水痘疫苗均为西林瓶规格；2021年12月公司销售水痘疫苗包括西林瓶和全配型两种规格，具体销售金额及销售单价情况如下：

区域	非免疫规划水痘疫苗
----	-----------

	西林瓶规格			全配型规格		
	平均销售价格 (元/支)	销售数量 (万支)	销售金额 (万元)	平均销售价格 (元/支)	销售数量 (万支)	销售金额 (万元)
东北	131.55	0.07	9.60	-	-	-
华北	136.73	1.15	157.24	147.96	1.50	221.94
华东	139.72	5.38	752.10	151.86	1.62	246.02
华南	145.82	3.46	505.12	158.25	7.49	1,184.99
华中	132.82	7.54	1,001.48	143.69	3.54	508.66
西北	131.55	0.34	44.73	143.69	0.26	37.36
西南	134.51	2.37	318.80	155.11	0.51	79.11
合计	137.32	20.31	2,789.07	152.69	14.92	2,278.08
区域	免疫规划水痘疫苗					
	西林瓶规格			全配型规格		
	平均销售价格 (元/支)	销售数量 (万支)	销售金额 (万元)	平均销售价格 (元/支)	销售数量 (万支)	销售金额 (万元)
东北	-	-	-	-	-	-
华北	-	-	-	-	-	-
华东	-	-	-	87.38	5.04	440.39
华南	-	-	-	87.38	5.40	471.84
华中	-	-	-	-	-	-
西北	-	-	-	-	-	-
西南	-	-	-	-	-	-
合计	-	-	-	87.38	10.44	912.23

非免疫规划水痘疫苗中，西林瓶规格水痘疫苗销售金额为 2,789.07 万元，销售单价区间为 131.55-145.82 元/支，平均销售单价为 137.32 元/支；全配型规格水痘疫苗销售金额为 2,278.08 万元，销售单价区间为 143.69-158.25 元/支，平均销售单价为 152.69 元/支，较西林瓶规格平均销售单价高 15.37 元/支。免疫规划水痘疫苗均为全配型规格，销售单价为 87.38 元/支，较非免疫规划疫苗全配型规格而言价格较低。

(2) 销量

2020-2021 年度，公司水痘疫苗整体销量按区域划分情况如下：

区域	2021 年度		2020 年度	
	销量 (万支)	比例 (%)	销量 (万支)	比例 (%)
东北	1.77	1.13	1.00	1.11
华北	10.29	6.57	7.00	7.78

华东	35.56	22.72	24.21	26.92
华南	48.20	30.80	19.13	21.27
华中	35.56	22.72	21.25	23.63
西北	2.78	1.78	0.71	0.79
西南	22.34	14.28	16.64	18.50
合计	156.50	100.00	89.94	100.00

总体来看，公司在华东、华南、华中以及西南等主要区域的销量较高，2020-2021年度销量合计占比分别为90.32%和90.52%。

2021年12月及2020年12月，公司水痘疫苗销量按区域划分情况如下：

区域	2021年12月		2020年12月	
	销量（万支）	比例（%）	销量（万支）	比例（%）
东北	0.07	0.15	0.23	0.71
华北	2.65	5.80	2.50	7.77
华东	12.04	26.36	7.26	22.57
华南	16.35	35.79	8.41	26.14
华中	11.08	24.26	7.53	23.41
西北	0.60	1.31	0.71	2.21
西南	2.88	6.30	5.53	17.19
合计	45.68	100.00	32.17	100.00

2021年12月，公司在华东、华南、华中以及西南等四个主要区域水痘疫苗销量合计为42.35万支，销量合计占比为92.71%，与2021年度整体销量分布及变动趋势基本一致；2020年12月，公司在上述四个区域水痘疫苗销量合计为28.73万支，销量合计占比为89.31%，也与当年度整体销量分布及变动趋势基本一致。

非免疫规划水痘疫苗通过省级公共资源交易平台组织采购，各级疾病预防控制中心通过省级公共资源交易平台进行下单采购疫苗。公司在收到采购订单后，需根据产量规划、库存情况对采购订单予以响应及确认，随后针对已响应的采购订单签订疫苗销售合同、发货并完成收入确认。

2020年度，公司水痘疫苗整体产量处于逐步提升阶段，公司于2020年二季度逐步提高了投料频率以及原液投料批次数量，对应新增产量产品于2020年第四季度逐步取得批签发达到可销售状态。截至2020年11月末，公司已取得批签发的水痘疫苗结存数量为2.68万支，库存量较低，公司已基本实现存量水痘疫苗的销售；2020年12月，公司取得水痘疫苗批签发数量51.97万支，在公

司具备充足可对外销售水痘疫苗库存的情况下，公司响应了疾控中心采购订单，并实现销量 32.17 万支。

2021 年 12 月，公司非免疫规划疫苗在华东、华南、华中以及西南四个主要区域销量合计为 31.91 万支，销量合计占比为 90.55%；免疫规划疫苗合计销量为 10.44 万支，其中华东地区销量为 5.04 万支，华南地区销量为 5.40 万支。免疫规划疫苗销量具体情况如下：

项目	免疫规划水痘疫苗		
	销售价格 (元/支)	销售数量 (万支)	销售金额 (万元)
华东区域	87.38	5.04	440.39
其中：青岛市即墨区疾病预防控制中心	87.38	3.44	300.58
胶州市疾病预防控制中心	87.38	1.60	139.81
华南区域	87.38	5.40	471.84
其中：深圳市疾病预防控制中心	87.38	5.40	471.84
合计	87.38	10.44	912.23

3、疾控中心 12 月份集中采购的合理性及必要性

针对非免疫规划水痘疫苗，《疫苗管理法》规定，非免疫规划疫苗由各省、自治区、直辖市通过省级公共资源交易平台组织采购。疾控中心根据其当地区域内未来新生儿人数的预测、免疫接种规划安排、水痘发病率、关于当地流行病调查及防控措施等因素综合考虑制定总体采购安排，并根据其水痘疫苗库存储备量、应急水痘疫苗安全库存量、其他各类疫苗总库存量及疾控中心冷库仓储容量等因素制定具体的采购计划，确定单笔采购订单的下单数量及下单时间。因此，针对非免疫规划疫苗疾控中心于 12 月下单采购系根据其自身采购需求及未来免疫接种规划安排，具有合理性和必要性。

针对免疫规划水痘疫苗，公司通过公开招投标取得政府采购订单。公司于 2021 年 9 月中标深圳市疾病预防控制中心免疫规划水痘疫苗采购，并按照合同及采购方要求于 12 月供货 5.40 万支水痘疫苗并确认收入；于 2021 年 9 月中标青岛市即墨区疾病预防控制中心 3.44 万支、胶州市疾病预防控制中心 2.60 万支免疫规划水痘疫苗采购，并根据疾控中心要求于 12 月交付合计 5.04 万支水痘疫苗并确认收入。疾控中心根据水痘疫苗库存储备量、其冷库仓储容量、水痘疫苗实际接种情况及未来接种需求的预测等因素确定中标后整体交付安排，公司系

根据疾控中心交付要求完成履约。因此，公司 2021 年 12 月免疫规划水痘疫苗销量较高具有合理性。

（二）2020 年度、2021 年度 12 月份非免疫规划苗的销售收入与各级疾病预防控制中心通过省级公共资源交易平台下单情况的对应关系，是否存在疾控中心未下单而公司先发货的情形

报告期内，非免疫规划疫苗的销售主要由各级疾控中心通过其所在的省级公共资源交易平台向公司生成采购订单，采购订单包含产品名称、规格、数量金额等基本信息；安徽、福建等部分省份无省级疫苗采购平台，上述区域省内疾控中心与公司商务接洽采购需求后签署正式商务合同。公司在运营支持部下设专员负责查询、接收各省级采购平台信息，在收到各级疾控中心采购订单信息后向运营支持部经理进行反馈，由运营支持部经理确认库存信息后对各级疾控中心疫苗采购订单做出响应或签订正式商务合同，并通过各省级采购平台或合同确认疾控中心配送地址、配送联系人、配送时间等信息，随后向配送商或仓库下达发货指令，由自有冷链车队或第三方配送商根据各级疾控中心需求情况安排配送，一般 1-2 周内完成发货、签收及收入确认。

2020 年 12 月，公司确认收入的非免疫规划水痘疫苗疾控中心采购订单时间与公司发货时间间隔、公司发货时间与疾控中心签收时间间隔具体情况如下：

项目	金额（万元）	占比
采购订单-发货时间间隔		
1-15 天	1,836.93	42.39%
15-30 天	1,058.72	24.43%
30-60 天	822.01	18.97%
60 天以上	616.12	14.22%
小计	4,333.79	100.00%
发货-签收时间间隔		
1-3 天	3,723.08	85.91%
3-7 天	581.77	13.42%
7 天以上	28.94	0.67%
小计	4,333.79	100.00%

2020 年 12 月，公司非免疫规划水痘销售中采购订单至发货时间间隔超过 60 天的金额及占比较大，主要系公司 2020 年度水痘疫苗产量仍处于逐步增长过程，受限于产量以及批签发量等因素的影响，部分订单响应及交付时间间隔

较长，具有合理性。

2021年12月，公司确认收入的非免疫规划水痘疫苗疾控中心采购订单时间与公司发货时间间隔、公司发货时间与疾控中心签收时间间隔具体情况如下：

项目	金额（万元）	占比
采购订单-发货时间间隔		
1-15天	3,979.99	78.54%
15-30天	713.73	14.09%
30-60天	195.60	3.86%
60天以上	177.83	3.51%
小计	5,067.15	100.00%
发货-签收时间间隔		
1-3天	4,901.18	96.72%
3-7天	160.11	3.16%
7天以上	5.86	0.12%
小计	5,067.15	100.00%

注：部分区域无省级疫苗采购平台，以合同签署日期作为订单日期。

2020年12月及2021年12月，公司非免疫规划苗销售收入均对应省级公共资源交易平台疫苗采购订单或正式商务合同，并根据订单或合同确定疫苗发货规格、数量以及发货配送联系人及配送地址，不存在疾控中心未下单而公司先发货的情形。

（三）2020年度、2021年度12月份水痘疫苗销售的配送费用总金额、单次配送价格、配送次数等；2020年度、2021年度12月份水痘疫苗销售收入与配送费用的对应关系，配送费用的发生及支付与收入确认的时间间隔是否存在异常

1、2020年12月、2021年12月水痘疫苗销售收入与配送费用对应情况

报告期内，公司疫苗销售采用委托第三方配送与自主配送相结合的运输模式。委托第三方配送模式下，公司通过具有相关资质的第三方配送商，将疫苗直接配送至疾控中心或自公司冷库运输至第三方配送商区域仓库后再配送至辖区内疾控中心；自主配送模式下，公司通过自有冷链运输车队将疫苗从公司冷库直接配送到疾控中心，或自公司冷库运输至第三方配送商区域仓库再由第三方配送至辖区内疾控中心。公司对各省内具备疫苗冷链配送资质和能力的第三方配送商进行审查、评估，并签订委托配送协议，由第三方配送商负责所在省

的支干线运输及仓储、向各县级疾病预防控制中心客户配送的工作。对于部分单次配送量较大或配送时效要求较高的采购订单，公司一般采取自主配送方式将疫苗直接配送至各级疾控预防控制中心。

2020年12月、2021年12月，公司水痘疫苗委托第三方配送模式及自主配送模式对应销售收入、销售配送费用金额及单次配送价格情况如下：

项目	2021年12月	2020年12月
销售收入（万元）	5,979.39	4,333.79
其中：第三方配送对应收入（万元）	5,046.57	3,345.68
自行配送对应收入（万元）	932.82	988.11
销量（万支）	45.68	32.17
其中：第三方配送数量（万支）	35.10	24.90
自行配送数量（万支）	10.58	7.27
第三方配送费用金额（万元）	77.52	95.45
第三方配送平均单价（元/支）	2.21	3.83

2020年12月、2021年12月，公司第三方配送费用分别为95.45万元和77.52万元，配送数量分别为24.90万支和35.10万支，配送平均单价分别为3.83元/支和2.21元/支，总体来看单支疫苗配送平均价格下降较多。

公司与第三方配送商费用确认及结算方式包括三种模式：（1）按单支固定价格确定运输单价，根据配送数量结算配送费用；（2）按疫苗销售开票价格一定比例确定运输单价，根据配送数量结算配送费用；（3）按配送距离、配送方式（零担或包车配送）以及不同运输数量确定运输单价，配送费用存在最低起送费用。2020年12月、2021年12月，公司通过第三方配送商运输的配送费用具体情况如下：

项目	2021年12月	2020年12月
第三方配送费用金额（万元）	77.52	95.45
其中：按单支固定价格模式（万元）	68.63	51.80
按开票价格一定比例模式（万元）	5.74	37.45
按配送距离、方式综合计算模式（万元）	3.15	6.20
第三方配送数量（万支）	35.10	24.90
其中：按单支固定价格模式（万支）	33.55	17.47
按开票价格一定比例模式（万支）	0.62	6.39
按配送距离、方式综合计算模式（万支）	0.93	1.04
第三方配送单位价格（元/支）	2.21	3.83
其中：按单支固定价格模式（元/支）	2.05	2.97

项目	2021年12月	2020年12月
按开票价格一定比例模式（元/支）	9.26	5.86
按配送距离、方式综合计算模式（元/支）	3.39	5.96

从配送费构成结构来看，2020年12月及2021年12月均以按单支固定价格的模式为主，2020年12月按开票价格一定比例模式金额也较大，而按配送距离、方式综合计算模式占比在上述期间均较低。

（1）按单支固定价格模式

公司配送商主要以按单支固定价格模式进行结算，不同配送商之间配送单价约有差异。2021年12月公司疫苗平均配送价格为2.05元/支，较2020年12月单价下降较多，主要系2021年公司疫苗产销量增长较快，配送数量整体增加，公司与配送商协商确定的运输单价下降较多所致。此模式下，公司部分主要区域配送价格变动情况如下：

单位：元/支

区域	2021年度	2020年度
安徽区域	2.00	3.00
广东区域	2.00	3.00
重庆区域	2.70	3.00
河南区域	2.00	3.00
湖北区域	2.00	3.00
山东区域	2.00	3.00

注：公司上述区域配送商均未发生变化，配送单价变化系协商后下降所致。

从配送费金额来看，2021年12月配送数量较2020年12月大幅增长，但由于配送单价的下降，使得2021年12月总体配送费用较2020年12月小幅增长，配送费的变动属合理变化。

（2）按开票价格一定比例模式

公司在陕西、云南等部分省份疫苗销售配送按疫苗销售开票价格一定比例确定运输单价，根据配送数量确定配送费用。2020年12月，公司在陕西、云南区域销量较高，因此期间运输费金额较高。从平均运输单价来看，2021年12月单价高于2020年12月，主要系部分配送费率较低的配送商结算方式于2021年度改为按单支固定价格结算，因此总体来看2021年度按开票价格一定比例模式下平均运输单价较高，属合理变动。

（3）按配送距离、方式综合计算模式

当公司自有运输车队运力不足时，对于部分单次配送量较大或配送时效要求较高的采购订单公司委托第三方配送商完成点对点直接配送。2020年12月及2021年12月采取此类模式的配送量较少，配送费金额也较小，平均配送单价受距离、配送方式（零担或包车）等因素影响有所差异。

综上，2020年12月及2021年12月公司疫苗销售配送费用金额、配送平均单价变动合理，销售收入与配送费用相匹配。

2、配送费用发生及支付情况

报告期内，公司与第三方配送商均签订运输服务合同，配送商根据合同约定一般按月度定期向公司提供配送服务清单及其他结算材料。公司收到上述资料后按照销售订单汇总对结算清单及材料进行审核，审核无误后于当月确认配送费用，一般在次月完成配送费用的支付。

综上，公司配送费用的发生及支付与收入确认的时间间隔不存在异常。

二、保荐机构和申报会计师核查程序及核查意见

（一）核查程序

1、查阅发行人水痘疫苗销售明细，区分地域、产品规格分析2020年12月、2021年12月份水痘免疫规划苗及非免疫规划苗两种产品的销售金额、平均售价、销售数量以及销售收入的变化原因及合理性；

2、对疾控中心进行实地走访，了解各地区疾控中心疫苗采购数量和采购频率等安排；

3、查阅各省级非免疫规划疫苗交易平台或同类交易平台，复核2020年12月、2021年12月份非免疫规划苗的销售收入与各级疾病预防控制中心通过省级公共资源交易平台下单情况的对应关系，检查疫苗销售订单时间、发货时间以及签收时间是否存在异常以及是否存在疾控中心未下单而公司先发货的情形；

4、取得并查阅发行人2020年12月、2021年12月疫苗销售配送费明细、与配送商签订的物流服务合同，了解发行人疫苗配送运输模式，分析配送费与销售收入的匹配性、配送费及平均配送单价变动的原因及合理性；

5、对发行人报告期各期资产负债表日前后一个月内的疫苗销售收入进行截止性测试，检查发行人记账凭证、出库单、客户签收记录、销售发票等凭证，

并对销售产品的数量及金额进行核对，判断发行人收入是否记录于恰当的会计期间，核查比例情况如下：

项目	2022 年度	2021 年度	2020 年度
资产负债表日前一个月核查比例	100.00%	100.00%	100.00%
资产负债表日后一个月核查比例	100.00%	100.00%	100.00%

（二）核查意见

1、发行人 2020 年 12 月、2021 年 12 月份水痘免疫销售收入变化系量价变化所致，其中价格变动受免疫规划苗或非免疫规划苗、产品规格、不同区域中标价格等因素影响；销量变动受系疾控中心采购需求影响，疾控中心根据其水痘疫苗库存储备量、冷库仓储容量、水痘疫苗实际接种情况及未来接种需求的预测等因素确定其采购需求及交付安排；

2、发行人 2020 年度、2021 年度 12 月份非免疫规划苗的销售收入与各级疾病预防控制中心通过省级公共资源交易平台下单相对应，不存在疾控中心未下单而公司先发货的情形；

3、发行人 2020 年度、2021 年度 12 月份水痘疫苗销售收入与配送费用相匹配，配送费用的发生及支付与收入确认的时间间隔不存在异常；

4、报告期内，发行人疫苗销售不存在提前确认收入或跨期确认收入的情形。

问题 5. 关于推广服务商

根据首轮问询回复，报告期各年度，公司销售人员人均年薪分别为 20.54 万元、13.19 万元和 18.45 万元，呈波动下降趋势；公司前十大推广服务商中福州安盈医药科技有限公司、南阳市星铭医药科技有限公司约 80%以上业务来自发行人，且南阳市星铭医药科技有限公司已注销。

请发行人进一步说明：（1）结合公司疫苗销售、试剂营销部门的薪酬结构、人员变动情况，在报告期内主营业务收入增加的情况下，销售人员人均薪酬存在波动的原因；公司成本、费用归集是否完整，是否存在关联方或推广服务商体外代垫公司成本、费用的情形；（2）报告期公司与福州安盈、星铭医药的推广服务费金额，公司通过福州安盈、星铭医药实现的销售收入及回款情况，所实现的销售业绩与支付的推广服务费的匹配关系；（3）星铭医药的注销原因，相关推广业务如何承接；福州安盈、星铭医药是否与公司实际控制人、大股东、董监高及其关联方存在关联关系或其他利益安排。

请保荐机构、申报会计师核查并发表核查意见。

【回复】

一、发行人说明

（一）结合公司疫苗销售、试剂营销部门的薪酬结构、人员变动情况，在报告期内主营业务收入增加的情况下，销售人员人均薪酬存在波动的原因；公司成本、费用归集是否完整，是否存在关联方或推广服务商体外代垫公司成本、费用的情形

1、结合公司疫苗销售、试剂营销部门的薪酬结构、人员变动情况，在报告期内主营业务收入增加的情况下，销售人员人均薪酬存在波动的原因

公司销售部门岗位职责包括疫苗营销岗、试剂营销岗和运营支持岗。其中疫苗营销岗主要由区域销售经理负责相关区域现有客户的维护、潜在客户开发、终端客户回访、推广服务商的管理、市场营销等活动；试剂营销岗主要由区域销售经理负责所属区域内现有客户的维护、潜在客户开发、终端客户回访、市场宣传、产品销售、应收款回笼和市场营销等活动；运营支持岗主要负责各省市招标工作、接受客户订单、销售情况统计、开具发票等工作。

报告期各期，公司销售费用-职工薪酬按岗位职责划分具体情况如下：

单位：万元

岗位职责	2022 年度	2021 年度	2020 年度
疫苗营销岗	238.59	181.70	100.54
试剂营销岗	501.32	426.77	319.73
运营支持岗	205.08	197.27	141.21
合计	944.99	805.74	561.48

报告期各期，公司销售部门各岗位职责人员变动及平均薪酬具体情况如下：

项目	2022 年度	2021 年度	2020 年度
疫苗营销岗			
薪酬总额（万元）	238.59	181.70	100.54
平均人数（人）	10	7	5
平均薪酬（万元/人）	23.86	25.96	20.11
试剂营销岗			
薪酬总额（万元）	501.32	426.77	319.73
平均人数（人）	20	21	22
平均薪酬（万元/人）	25.07	20.32	14.53
运营支持岗			
薪酬总额（万元）	205.08	197.27	141.21
平均人数（人）	17	18	17
平均薪酬（万元/人）	12.06	10.96	8.31

公司疫苗销售以自建的疫苗营销部为主导，聘请专业的疫苗推广服务商开展相关的市场推广活动，疫苗营销部销售人员收入构成包括基本工资、绩效工资及年度奖金，不存在销售提成的情况。报告期内，公司疫苗销售收入增长较快，疫苗营销岗绩效工资和年度奖金有所增长，但其薪酬不与销售收入直接挂钩。因此，虽然公司报告期内疫苗收入大幅增长且疫苗营销岗平均薪酬也呈增长的趋势，但其薪酬变动幅度小于疫苗销售收入的变动幅度。

公司体外诊断试剂销售以经销为主、直销为辅，客户开拓及市场营销工作主要由区域销售经理负责，公司针对部分区域和产品也会聘请专业推广服务商对体外诊断试剂产品进行市场推广。公司试剂营销部销售人员收入包括基本工资、绩效工资及销售提成，其中销售提成一般占其总收入的比例较高。公司制定了《试剂营销部销售人员激励管理制度》对销售提成计算方式进行明确，并根据上一年度体外诊断试剂销售情况对试剂营销部销售人员动态设定下一年度

销售目标，销售提成与销售目标完成率、销售回款率等因素挂钩。

运营支持部主要负责销售后勤辅助工作。报告期内，公司运营支持岗平均薪酬波动较小，基本处于稳定水平。

2020 年度试剂营销岗平均薪酬**较低**，主要系 2020 年度受**外部环境等因素**影响，公司体外诊断试剂产品收入下降较多，当年度大部分销售人员绩效考核未达成，销售提成大幅减少所致；另外，2020 年度人社部、财政部、税务总局三部门印发《关于阶段性减免企业社会保险费的通知》，对社保单位缴纳部分进行减免。2021 年度，公司基于 2020 年度体外诊断试剂整体销售情况以及销售人员上年度销售目标完成情况，对 2021 年度销售目标进行调整，适当降低了销售目标。2021 年度公司体外诊断试剂销售收入与 2020 年度基本持平，而完成销售目标取得销售提成的金额较 2020 年度增加较多，因此人均薪酬有所增加。**2022 年度**，公司销售人员平均数量为 47 人，较 2021 年度变动较小；**2022 年度**销售人员平均年度薪酬为 20.11 万元，较 2021 年度有所增加。**2022 年度**公司三个销售部门均有部分员工提薪，因此整体薪酬呈增长的趋势，而疫苗营销部部分人员有所调整，**2022 年度**新入职销售人员因工作期限较短因此年终奖金低于一般水平，使得疫苗营销部人员平均薪酬呈小幅下降。

综上，报告期内公司销售人员人均薪酬变动合理。

2、公司成本、费用归集是否完整，是否存在关联方或推广服务商体外代垫公司成本、费用的情形

报告期内，公司制定了《疫苗营销中心内部控制制度》、《试剂营销中心内部控制制度》等相关制度，对推广服务商的日常管理与检查进行控制。报告期内，公司上述内控措施执行情况良好，推广服务商均按照推广服务合同实际履行相关服务，公司严格按照与推广服务商约定的费用标准与其确认结算推广服务费用，不存在异常或标准以外的费用。

报告期内，公司推广服务商不存在为发行人代垫款项的情形，公司不存在异常流向推广服务商的资金；公司实际控制人及主要关联方的银行流水亦不存在与推广服务商的资金往来。

综上，报告期内公司成本、费用归集完整，不存在关联方或推广服务商为

发行人代垫成本、费用的情形。

(二) 报告期公司与福州安盈、星铭医药的推广服务费金额，公司通过福州安盈、星铭医药实现的销售收入及回款情况，所实现的销售业绩与支付的推广服务费的匹配关系

报告期内，福州安盈主要在福建地区开展推广服务，星铭医药未再为公司提供市场推广服务。报告期各期，公司与福州安盈的推广服务费、公司通过福州安盈实现的销售收入及回款情况、实现的销售业绩与支付的推广服务费的匹配关系如下：

单位：万元

推广服务商	项目	2022年度/2022年12月31日	2021年度/2021年12月31日	2020年度/2020年12月31日
福州安盈	推广服务费	138.76	100.18	74.63
	实现销售收入	338.93	273.77	204.43
	推广服务费占实现销售收入比例(%)	40.94	36.59	36.51
	应收账款余额	156.58	150.60	55.83
	期后回款金额	68.27	150.60	55.83
	期后回款比例(%)	43.60	100.00	100.00

注 1：福州安盈 2020-2021 年提供推广服务的区域为福建省部分区域，2022 年提供推广服务的区域为福建省；

注 2：实现销售收入为推广服务商在其推广区域内开拓或维护的客户产生的销售收入；

注 3：期后回款金额为截至 2023 年 4 月 30 日的回款数据。

福州安盈通过在其推广区域内开展客户拜访服务、会议服务、信息收集服务等市场推广活动协助公司推介产品、开拓维系客户并实现销售。报告期内，公司与福州安盈的推广服务费占实现销售收入的比例均在 36%-41%左右，波动较小；2020-2022 年，随着福州安盈推广力度的加大，公司支付福州安盈的推广服务费金额逐年增加，公司通过福州安盈协助实现的销售收入相应增长。综上，公司通过福州安盈实现的销售收入与支付的推广服务费相匹配。

(三) 星铭医药的注销原因，相关推广业务如何承接；福州安盈、星铭医药是否与公司实际控制人、大股东、董监高及其关联方存在关联关系或其他利益安排

经星铭医药相关人员确认，考虑到近年来医药推广服务行业竞争加剧及星

铭医药实际控制人个人发展规划等原因，星铭医药 2020 年开始不再从事推广服务业务，并于 2020 年 11 月办理注销。公司在相关地区的推广业务主要由推广服务商河南硕人时代生物科技有限公司（以下简称“硕人时代”）承接。承接星铭医药相关推广业务后，2020 年硕人时代的推广服务费金额为 34.57 万元，公司通过硕人时代协助实现的销售收入为 91.24 万元，公司与硕人时代的推广服务费占实现销售收入的比例为 37.88%。

经查询国家企业信用信息公示系统公开信息，访谈福州安盈并取得其出具的无关联关系声明，查阅星铭医药相关人员出具的确认文件，查阅公司实际控制人、大股东、董事、监事、高级管理人员等出具的调查表及银行流水等，报告期内福州安盈、星铭医药与公司实际控制人、大股东、董事、监事、高级管理人员及其关联方均不存在关联关系或其他利益安排。

二、保荐机构及申报会计师核查情况

（一）核查程序

1、查阅发行人花名册、访谈人事部经理了解发行人销售部岗位职责划分及薪酬情况；按岗位职责划分分析各年度销售部人员薪酬变动的合理性；核查发行人、发行人实际控制人及主要关联方银行流水，复核发行人与推广服务商是否存在异常资金往来，复核发行人成本、费用归集是否完整；

2、查阅发行人与福州安盈、星铭医药签订的推广服务合同，查阅福州安盈、星铭医药提供的推广服务核算材料，查阅发行人推广服务费费用明细表等，获取福州安盈、星铭医药推广区域内开拓或维护客户的销售实现及回款情况；

3、通过国家企业信用信息公示系统等公开渠道查询福州安盈、星铭医药工商信息等，访谈福州安盈并取得其出具的与发行人及发行人主要股东、实际控制人、董监高等不存在关联关系的声明，查阅星铭医药相关人员出具的关于星铭医药注销原因及与发行人不存在关联关系的确认文件；

4、查阅发行人实际控制人、大股东、董事、监事、高级管理人员等出具的调查表及提供的银行流水等。

（二）核查意见

1、发行人销售部门岗位职责包括疫苗营销岗、试剂营销岗和运营支持岗，

报告期内，疫苗销售岗、运营支持岗销售人员平均薪酬较为稳定，试剂营销岗销售人员薪酬波动较大，主要系其销售提成奖金变动所致；报告期内，发行人成本、费用归集完整，不存在关联方或推广服务商体外代垫公司成本、费用的情形；

2、报告期内，**星铭医药不再为公司提供市场推广服务**。发行人通过福州安盈实现的销售业绩与支付的推广服务费相匹配；

3、报告期内，福州安盈、星铭医药与发行人实际控制人、大股东、董事、监事、高级管理人员及其关联方不存在关联关系或其他利益安排。

问题 6. 关于在建工程转固

根据首轮问询回复，“新建年产 1,000 万人份水痘减毒活疫苗生产线”、“G 楼狂犬疫苗生产车间改造”尚未取得药品生产质量管理规范（GMP）符合性检查验收，未达到企业会计准则中对“预计可使用状态”的定义。

请发行人说明：（1）“药品生产质量管理规范（GMP）符合性检查验收”的具体规定及流程，以相关节点作为转固时点是否符合行业惯例，发行人是否存在延缓或推迟验收申请的情形；（2）测算上述两项在建工程达到预计可使用状态将继续发生的支出金额、转固时点、转固后每年折旧对经营业绩的影响，并就相关影响予以风险揭示。

请保荐机构、申报会计师核查并发表核查意见，说明公司以未取得 GMP 符合性检查验收作为未达到“预计可使用状态”的依据是否充分，是否符合《企业会计准则》相关规定，并提供同行业上市公司可比案例

【回复】

一、发行人说明：

（一）“药品生产质量管理规范（GMP）符合性检查验收”的具体规定及流程，以相关节点作为转固时点是否符合行业惯例，发行人是否存在延缓或推迟验收申请的情形

1、“药品生产质量管理规范（GMP）符合性检查验收”的具体规定及流程

根据《中华人民共和国药品管理法》的规定，疫苗生产企业必须按照国务院药品监督管理部门制定的《药品生产质量管理规范》（GMP）组织生产，以确保药品安全性、有效性和质量可控性。其中，《药品生产质量管理规范》（GMP）中规定的主要内容包括：人员、厂房、设备、卫生条件、起始原料、生产操作、包装和贴签、质量控制系统、自我检查、销售记录、用户意见和不良反应报告等方面的要求。对于符合上述 GMP 相关条款规定的疫苗生产企业，在其申请 GMP 符合性检查验收并通过后，才可以生产相应疫苗产品。

公司于 2016 年取得水痘减毒活疫苗药品注册批件并生产销售，并在 2021 年获得了细胞工厂工艺变更的补充批件。由于“新建年产 1,000 万人份水痘减毒活疫苗生产线”项目不仅涉及生产场地、设备的变更，还伴随部分生产工艺

的变更，因此公司需根据《药品注册管理办法》（第五章-第七章）、《药品生产监督管理办法》（第十六条）、《药品上市后变更管理办法（试行）》及《已上市生物制品药学变更研究技术指导原则（试行）》、《疫苗生产场地变更质量可比性研究技术指导原则》等相关规定，公司需按重大变更的技术要求完成相关研究、验证和可比性分析，报药审中心批准后实施，其具体流程包括：场地变更研究资料提交药审中心（如需补正资料，不超过三十日）、专业评审、沟通交流/发布通知/提交补充研究资料、受理评审通过、企业制定试生产计划经核查中心认可后投料试生产、药品核查中心组织现场检查并通知上海市局同步开展 GMP 符合性检查、试生产现场核查抽样产品中检院检验、企业提交现场核查缺陷整改报告、药审中心组织核对生产工艺/质量标准/说明书等、获场地变更补充批件、上海市局发布变更后的生产许可证及 GMP 符合性通知书、启动新场地投料生产。

而针对“冻干人用狂犬病疫苗（Vero 细胞）研发”项目，由于公司为首次申报，为新产品注册申报，相关申请流程与“新建年产 1,000 万人份水痘减毒活疫苗生产线”略有不同，包括新药注册申请（NDA）和上市前 GMP 符合性检查。其中，在申请人收到药审中心的注册生产现场核查通知后，申请人可同时向直辖市药品监督管理部门申请进行 GMP 符合性检查，在核查中心开展注册生产现场核查的同时进行 GMP 符合性检查。具体流程如下：公司向上海市药品监督管理局提交 GMP 符合性检查申请资料、上海市药品监督管理局在核查中心和申请人确定的注册生产现场核查时间期间安排检查组至生产现场对 GMP 符合性开展检查、检查符合要求的，向相关药品上市许可持有人或药品生产企业发布《药品生产质量管理规范符合性检查结果通知书》、公司正式启动投料生产。

2、以相关节点作为转固时点是否符合行业惯例，发行人是否存在延缓或推迟验收申请的情形

截至 2022 年末，公司“新建年产 1,000 万人份水痘减毒活疫苗生产线”、“G 楼狂犬疫苗生产车间改造”尚未转固，主要系公司尚未取得上述项目的 GMP 符合性检查验收而未达到预计可使用状态所致。经查阅公开披露信息，公司同行业上市公司亦将“取得 GMP 符合性检查验收”作为产线相关的工程设备作为转固时点，具体情况如下：

序号	公司	具体情况
1	沃森生物	……江苏沃森流感疫苗正在开展III期临床试验研究阶段，流感疫苗项目产业化提前基本完成工程投资，是为满足疫苗产品III期临床样品需在未来正式投产的生产线生产的要求。但按《药品生产监督管理办法》规定，因该产业化投资 还未获得药品监督管理部门出具药品生产质量管理规范 GMP 符合性检查结果通知 ，该时点即使可生产临床样品，但生产疫苗产品不可上市销售，按照企业会计准则和公司会计政策规定 仍未达到预定可使用状态 ，虽已及时完成工程结算，但不符合在建工程投资结转固定资产的会计政策……
2	康泰生物	……23价肺炎球菌多糖疫苗项目已于2013年7月申报新药注册申请及GMP认证及现场检查，目前公司 尚未取得 GMP 现场检查通知 ，上述设备未能达到可使用状态，所以因该项目购置的设备需等通过 GMP 认证取得生产批文后结转固定资产 ……
3	康希诺	……报告期内，所有在建工程项目建设均按预算计划稳步投入并正常建设，不存在延期，实际支付与预算支出不存在重大差异。其中，疫苗产业化基地（一期）项目主体开工时间为2016年，建设时间较长系因 疫苗生产设施自开始建设至通过 GMP 认证检查而达到预定可使用状态通常需要 4-5 年时间 ……

资料来源：招股说明书、保荐机构回复意见、年报问询函回复等公开披露信息

由上表可知，主营业务同为疫苗研发、生产和销售的沃森生物、康泰生物和康希诺均以“取得 GMP 符合性检查验收”作为产线相关的工程设备作为转固时点，与公司不存在重大差异。

截至 2022 年末，公司“新建年产 1,000 万人份水痘减毒活疫苗生产线”项目已完成主体工程建设和工艺验证，并预计于 2024 年上半年达到投产状态。

截至 2022 年末，公司“G 楼狂犬疫苗生产车间改造”项目亦已完成厂房的主体工程建设，需待“G 楼狂犬疫苗原液车间建设”项目完工并在两车间共同完成联调联试和工艺验证后提交 GMP 符合性检查的申请，截至 2022 年末公司“G 楼狂犬疫苗原液车间建设”项目的施工仍在有序进行当中。公司预计于 2023 年内完成此项目的施工和两车间的工艺验证工作，并于 2024 年正式投产。

综上，公司以“取得 GMP 符合性检查验收”作为转固时点符合行业惯例，不存在延缓或推迟验收申请的情形。

（二）测算上述两项在建工程达到预计可使用状态将继续发生的支出金额、转固时点、转固后每年折旧对经营业绩的影响，并就相关影响予以风险揭示。

1、测算上述两项在建工程达到预计可使用状态将继续发生的支出金额、转固时点、转固后每年折旧对经营业绩的影响

公司“新建年产 1,000 万人份水痘减毒活疫苗生产线”项目和“G 楼狂犬疫

苗生产车间改造”项目达到预计可使用状态预计将继续发生的支出金额、转固时点和转固后每年折旧金额情况如下：

单位：万元

项目	截至 2022 年末账面余额	预计继续发生的支出金额	预计转固时点	预计转固后每年折旧金额
新建年产 1,000 万人份水痘减毒活疫苗生产线	7,407.60	592.40	2024 年上半年	760.00
G 楼狂犬疫苗生产车间改造	5,266.40	1,143.00	2024 年	608.89

截至 2022 年末，上述两项目在达到预计可使用状态前预计将继续发生支出的金额分别 592.40 万元和 1,143.00 万元。其中，公司将“新建年产 1,000 万人份水痘减毒活疫苗生产线”产线制水值班室、灯检间、电梯厅的区域的吊顶的和墙体进行进一步的加固完善，并对产线整体的电气工程和消防工程部分进行部分收尾工作。

截至 2022 年末，公司“G 楼狂犬疫苗生产车间改造”项目的主体建设工作已完成，待产线取得 GMP 符合性检查验收前，尚需购置智能灯检检漏一体机等设备。

2、转固后每年折旧对经营业绩的影响，并就相关影响予以风险揭示

公司“新建年产 1,000 万人份水痘减毒活疫苗生产线”项目和“G 楼狂犬疫苗生产车间改造”项目预计分别于 2024 年上半年与 2024 年内取得 GMP 符合性检查验收并转固。公司预计上述两项目转固后年固定资产折旧金额分别为 760.00 万元和 608.89 万元。

发行人已在招股说明书之“第三节风险因素”之“一、与发行人相关的风险”中补充披露如下：

“(十五) 在建工程转固导致折旧增加的风险

报告期各期末，公司在建工程的账面价值分别为 10,804.85 万元、12,572.42 万元和 22,844.35 万元，占非流动资产的比例分别为 40.58%、42.76%和 61.64%。报告期内，公司在建工程投资进展较快，主要系公司根据战略部署，陆续投建了“新建年产 1,000 万人份水痘减毒活疫苗生产线”和“G 楼狂犬疫苗生产车间改造”项目等。截至报告期末，公司在建工程金额较大，未

来随着在建工程项目建设完成并陆续转固后，公司每年的折旧费用将相应增加，若对应项目产生的收入时间推后或者增加不明显，新增固定资产折旧费用将对公司业绩产生一定的不利影响。”

三、请保荐机构、申报会计师核查并发表核查意见，说明公司以未取得 GMP 符合性检查验收作为未达到“预计可使用状态”的依据是否充分，是否符合《企业会计准则》相关规定，并提供同行业上市公司可比案例

（一）核查程序

1、通过公开信息检索渠道，查阅并了解药品生产质量管理规范（GMP）符合性检查验收的具体规定及流程；

2、查阅同行业公司公开披露信息，了解同行业公司产线相关在建工程的转固时点；

3、访谈发行人相关人员，了解“新建年产 1,000 万人份水痘减毒活疫苗生产线”和“G 楼狂犬疫苗生产车间改造”项目后续支出安排和计划转固时点；

4、访谈发行人相关人员并获取相关资料，测算“新建年产 1,000 万人份水痘减毒活疫苗生产线”和“G 楼狂犬疫苗生产车间改造”项目后续支出和转固后固定资产年度折旧金额。

（二）核查结论

经核查，保荐机构及申报会计师认为：

1、发行人“新建年产 1,000 万人份水痘减毒活疫苗生产线”和“G 楼狂犬疫苗生产车间改造”取得 GMP 符合性检查验收节点作为转固时点符合行业惯例，上述项目施工和验收进度正常，不存在延缓或推迟验收申请的情形；

2、发行人以未取得 GMP 符合性检查验收作为未达到“预计可使用状态”，主要原因系发行人相关在建工程项目在获取 GMP 符合性检查验收前，相关产线无法投产，即按照企业会计准则和公司会计政策的规定，仍未达到预定可使用状态，不符合在建工程投资结转固定资产的会计政策。因此，发行人以未取得 GMP 符合性检查验收作为未达到“预计可使用状态”的依据充分，符合《企业会计准则》相关规定；

3、发行人以未取得 GMP 符合性检查验收作为未达到“预计可使用状态”

的会计政策与沃森生物、康泰生物和康希诺相关会计政策不存在差异，符合行业内惯例；

4、发行人“新建年产 1,000 万人份水痘减毒活疫苗生产线”项目和“G 楼狂犬疫苗生产车间改造”项目分别预计在 **2024 年上半年**和 2024 年转固，在达到转固时点前仍将发生少量支出；上述项目转固后的年度固定资产折旧金额较高，将对发行人业绩产生一定的不利影响。

问题 7. 关于工艺改进

根据首轮问询回复，（1）公司自 2021 年 5 月起全面采用细胞工厂工艺替代 ROUX 瓶工艺生产水痘疫苗，使得公司水痘疫苗整体产能大幅提升，产量的提升使得单位产品分摊的直接人工和制造费用降低；（2）报告期各年度水痘疫苗毛利率分别为 69.06%、82.76%、86.88%，2020 年毛利率增长显著；（3）公司 2020 年度疫苗生产报废金额为 811.76 万元，主要为 ROUX 瓶瑕疵等因素；（4）报告期各年度细胞工程采购金额为 59.41 万元、259.60 万元、869.01 万元。

请发行人说明：（1）自公司水痘疫苗批签发以来各年度公司 ROUX 瓶工艺水痘疫苗的产量及毛利率等情况，说明产量提升对毛利率的具体影响；（2）自批签发以来各年度 ROUX 瓶报废金额，分析公司 2020 年度 ROUX 瓶的报废金额是否存在异常；（3）报告期各年公司采购细胞工厂的用途及会计处理；2020 年毛利率提高、ROUX 瓶报废金额较大是否由于公司当年已使用细胞工厂工艺所致。

请保荐机构及申报会计师核查，并发表明确核查意见。

【回复】

一、发行人说明

（一）自公司水痘疫苗批签发以来各年度公司 ROUX 瓶工艺水痘疫苗的产量及毛利率等情况，说明产量提升对毛利率的具体影响

公司水痘疫苗取得批签发以来各年度 ROUX 瓶工艺水痘疫苗产量及毛利率情况如下：

年度	产量（万支）	毛利率
2017 年度	12.66	39.44%
2018 年度	58.71	73.16%
2019 年度	41.90	69.06%
2020 年度	110.82	82.76%
2021 年度	56.87	85.71%
2022 年度	-	90.39%

公司于 2017 年 10 月取得首批水痘减毒活疫苗批签发合格证，2017-2019 年度整体产量较低，生产存在一定波动性，因此整体销售毛利率处于较低水平。随着公司对生产工艺的不断探索与优化，公司自 2020 年二季度起逐步提高了投

料频率以及原液投料批次数量，公司水痘疫苗产销量随之上升。2021年5月，公司开始全面采用细胞工厂工艺生产水痘疫苗，水痘疫苗整体产量进一步提高。

公司疫苗业务销售单价较为稳定，毛利率的提升主要系工艺优化，产量的提升使得单位产品分摊的直接人工和制造费用降低，单位生产成本的降低带动毛利率的提升。2020年度公司 ROUX 瓶工艺生产的水痘疫苗销售毛利率为 82.76%，2021年度及 **2022 年度**销售毛利率分别为 85.71%和 **90.39%**，呈逐年提高的趋势。公司存货发出时按月末一次加权平均法计价，公司按批次对水痘疫苗生产成本进行核算，并在月末按照加权平均成本计算当月销售水痘疫苗的成本及结存疫苗的成本，计算成本时的会计核算时不区分 ROUX 瓶工艺或细胞工厂工艺。虽然公司自 2021年5月起不再使用 ROUX 瓶工艺生产水痘疫苗，但是公司 2021年-**2022 年度**销售水痘疫苗中仍包括部分 ROUX 工艺生产的水痘疫苗。**2022 年度**公司 ROUX 瓶工艺水痘疫苗销售毛利率较高，主要系其销售规格主要为全配型、销售区域主要为中标价格较高的华南地区，销售单价较高导致毛利率也较高。随着公司启用细胞工厂工艺，水痘疫苗整体产量进一步提高单位生产成本进一步下降，上述结存的 ROUX 工艺生产的水痘疫苗加权平均成本也随之下降，因此其对外销售时毛利率呈上升趋势，属合理变动。

（二）自批签发以来各年度 ROUX 瓶报废金额，分析公司 2020 年度 ROUX 瓶的报废金额是否存在异常

1、ROUX 瓶基本情况

在 ROUX 瓶工艺下，公司水痘疫苗原液生产阶段使用 ROUX 瓶进行细胞传代与培养。ROUX 瓶系一种外观形状不规则的扁方形玻璃瓶，单价较低，经处理和清洁后可反复使用，但具有易碎的特点。在日常生产过程中，特别在 ROUX 瓶清洗、干热灭菌等生产准备环节，ROUX 瓶会存在一定破碎损耗，因此公司根据 ROUX 瓶实际损耗及使用情况按需采购投入生产周转。由于 ROUX 瓶单价低、处理清洁后可反复使用且存在生产损耗，公司在会计核算时将 ROUX 瓶计入低值易耗品核算，在领用时计入制造费用-辅助材料核算，如后续生产中发生损耗则不再另外进行会计处理。

2、ROUX 瓶使用及损耗情况

2019-2020 年度，公司 ROUX 瓶平均使用量及损耗量情况如下：

单位：个

工艺流程/工序	2020 年度	2019 年度
细胞复苏传代一	12	4
细胞传代二	48	16
细胞传代三	192	64
细胞传代四	384	128
细胞传代五	1,452	484
病毒接种	1,452	484
病毒收集	0	0
净周转量/周	3,540	1,180
洗灭准备周转量/周	4,300	1,400
平均损耗量/周	150-200	50-70

2019 年度，公司水痘疫苗生产 ROUX 瓶平均周转量为 1,400 个/周，平均损耗量为 50-70 个/周；而 2020 年度公司水痘疫苗生产 ROUX 瓶平均周转量为 4,300 个/周，平均损耗量为 150-200 个/周，ROUX 瓶周转使用量及损耗量与产量变动趋势基本一致。

报告期内，公司用于水痘疫苗生产的 ROUX 瓶存在正常损耗的情况，不存在报废的情况，水痘疫苗生产报废金额均系水痘疫苗原液或待检品报废而非 ROUX 瓶报废。

3、采用 ROUX 瓶工艺生产报废

公司水痘疫苗自批签发以来各年度采用 ROUX 瓶工艺生产报废情况如下：

单位：万元

年度	报废金额
2017 年度	-
2018 年度	-
2019 年度	-
2020 年度	811.76
2021 年度	245.58
2022 年度	-

2017-2019 年度，公司均使用 ROUX 瓶工艺生产水痘疫苗，上述期间公司水痘疫苗整体产量较低，所使用的 ROUX 瓶质量未出现质量瑕疵，ROUX 瓶日常破碎损耗主要发生在生产准备环节，不会对水痘疫苗原液生产产生不利影响，未发生水痘疫苗生产报废的情况。

2020 年度，公司水痘疫苗生产报废金额为 811.76 万元，具体情况如下：

单位：万元

项目	报废金额
原液报废	659.98
其中：因 ROUX 瓶质量瑕疵	429.62
因其他原因	230.36
待检品报废	151.78
合计	811.76

2020 年度，公司水痘疫苗原液生产投料批次较 2019 年大幅增加，除新生牛血清等直接材料同比大幅增加外，细胞培养容器 ROUX 瓶周转使用量也相应增加。因此，公司于 2020 年上半年新购 1 批 ROUX 瓶用于扩大产能及弥补日常生产损耗。公司将该批 ROUX 瓶首次清洁处理后经干热灭菌投入生产使用，但该批 ROUX 瓶培养面清洁效果无法有效保证，存在清洁剂残留的风险，对细胞贴壁生长质量产生不良影响，导致相应批次原液培养过程中出现细胞生长不良无法继续完成接毒生产工序，因此公司对上述因 ROUX 瓶质量瑕疵导致无法满足继续生产要求的原液予以报废。基于上述情况，公司质量管理部门及时开展生产偏差调查，严密分析该批 ROUX 瓶存在的问题并针对性地调整了 ROUX 瓶处理清洁生产规程，避免了后续因 ROUX 瓶瑕疵导致的报废，同时也使得该批 ROUX 瓶可以继续投入生产使用。

另外，2020 年度公司水痘疫苗生产报废包括原液生产报废及待检品报废。其中，原液生产报废包括因 ROUX 瓶质量瑕疵导致的报废 429.62 万元以及因细胞孵房超温、MEM（最小必需培养基）培养液染菌等原因导致的报废 230.36 万元；待检品报废主要系因设备故障以及临时停电导致冻干机停运造成的生产报废合计 151.78 万元。

综上，2020 年度公司水痘疫苗生产报废金额不存在异常。

（三）报告期各年公司采购细胞工厂的用途及会计处理；2020 年毛利率提高、ROUX 瓶报废金额较大是否由于公司当年已使用细胞工厂工艺所致

1、报告期各年度公司细胞工厂用途及会计处理

（1）细胞工厂用途

公司采购细胞工厂主要用于疫苗项目研发以及水痘疫苗生产。报告期各年

度公司细胞工厂具体使用情况如下：

单位：万元

年度	采购金额	生产使用金额	研发使用金额
2020 年度	259.60	-	151.30
2021 年度	869.01	754.19	148.33
2022 年度	785.73	448.15	142.20

2020 年度，公司采购的细胞工厂全部用于研发使用，用于细胞工厂工艺水痘减毒活疫苗研制及临床研究、新建年产 1,000 万人份水痘减毒活疫苗生产线及工艺开发和可比性研究、冻干人用狂犬病疫苗（Vero 细胞）以及冻干人用狂犬病疫苗（人二倍体细胞）等疫苗项目的研发。2020 年度，由于公司预计于 2021 年取得细胞工厂生产水痘疫苗 GMP 符合性通知书，因此该年度公司细胞工厂采购量大于研发所需用量。

2021 年 4 月公司获得 GMP 符合性通知书并于 5 月开始全面采用细胞工厂工艺生产水痘疫苗，因此自 2021 年度起公司生产使用细胞工厂金额较大。在取得 GMP 符合性通知书之前，公司均使用 ROUX 瓶工艺生产水痘疫苗，不存在使用细胞工厂生产水痘疫苗的情况。

（2）会计处理

生产领用细胞工厂时，会计处理为：

借：生产成本-直接材料

贷：原材料

研发领用细胞工厂时，会计处理为：

借：研发费用-材料费

贷：原材料

报告期内，公司针对细胞工厂的会计处理符合企业会计准则相关规定。

2、2020 年毛利率提高、ROUX 瓶报废金额较大是否由于公司当年已使用细胞工厂工艺所致

2018 年 8 月，公司细胞工厂工艺水痘减毒活疫苗临床试验（补充）申请取得批准；2019 年 8 月，完成临床 III 期（补充）试验研究总结。2021 年 2 月，药品（补充）注册申请取得批准，2021 年 4 月获得 GMP 符合性通知书后，公司于 2021 年 5 月开始全面采用细胞工厂工艺生产水痘疫苗。公司水痘疫苗生产

严格按照《疫苗管理法》相关规定执行，在 2021 年 4 月获得 GMP 符合性通知后开始启用细胞工厂工艺生产水痘疫苗，2021 年 4 月之前公司尚未取得许可，无法使用细胞工厂工艺生产水痘疫苗。

2020 年度，公司水痘疫苗销售毛利率的提升主要系自 2020 年二季度起公司逐步提高了投料频率以及原液投料批次数量，公司水痘疫苗产销量提高较多，产量的提升使得单位产品分摊的直接人工和制造费用降低；2020 年度公司因 ROUX 瓶质量瑕疵、MEM（最小必需培养基）培养液染菌等原因导致部分批次水痘疫苗原液生产中出现细胞成长不良导致原液生产报废、以及因设备故障以及临时停电导致冻干机停运造成部分待检品报废的情况，报废金额较大与细胞工厂工艺无关。

二、保荐机构和申报会计师核查程序及核查意见

（一）核查程序

- 1、检查发行人各年度采用 ROUX 瓶工艺生产水痘疫苗产量及销售毛利率情况，分析产量增加对毛利率的影响及合理性；
- 2、检查发行人各年度水痘疫苗 ROUX 瓶工艺生产报废情况，分析 2020 年度生产报废金额是否存在异常；
- 3、检查发行人报告期各年度细胞工厂采购金额、使用情况及相应会计处理，分析 2020 年度发行人水痘疫苗销售毛利率提高的原因及合理性。

（二）核查意见

- 1、发行人 ROUX 瓶工艺水痘疫苗毛利率的提升系随产量增加，固定资产折旧等固定成本摊薄，公司取得规模效应所致；
- 2、发行人 2020 年度因用于生产的 ROUX 瓶质量瑕疵、MEM（最小必需培养基）培养液染菌等原因导致部分批次水痘生产原液发生报废、以及因设备故障以及临时停电导致冻干机停运造成部分待检品报废，报废金额不存在异常；
- 3、报告期各期，发行人采购的细胞工厂主要用于疫苗项目的研发以及水痘疫苗的生产，会计处理符合企业会计准则相关规定；2020 年度发行人水痘疫苗毛利率提高与产量的提升相关；2020 年度发行人水痘疫苗生产报废金额较大主要系用于生产的 ROUX 瓶质量瑕疵、MEM（最小必需培养基）培养液染菌、

设备故障以及临时停电等原因导致，与细胞工厂无关。

保荐机构的总体意见

对本回复材料中的发行人回复（包括补充披露和说明的事项），本保荐机构均已进行核查，确认并保证其真实，完整，准确。

（本页无正文，为上海荣盛生物药业股份有限公司《关于上海荣盛生物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第二轮审核问询函回复》之签章页）

上海荣盛生物药业股份有限公司



2023年 6月 1 日

发行人董事长声明

本人已认真阅读《关于上海荣盛生物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第二轮审核问询函回复》的全部内容，确认回复的内容真实、准确、完整，不存在虚假记载、误导性陈述或者重大遗漏。

董事长：



朱绍荣



2023年6月1日

(本页无正文，为安信证券股份有限公司《关于上海荣盛生物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第二轮审核问询函回复》之签章页)

保荐代表人：

付有开

付有开

李泽业

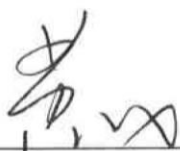
李泽业



保荐机构董事长声明

本人已认真阅读《关于上海荣盛生物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第二轮审核问询函回复》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，回复中不存在虚假记载、误导性陈述或重大遗漏，并对上述文件的真实性、准确性、完整性、及时性承担相应的法律责任。

董事长：



黄炎勋

