

厦门特宝生物工程股份有限公司

Xiamen Amoytop Biotech Co., Ltd.

(厦门市海沧新阳工业区翁角路 330 号)

关于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申请文件的
审核问询函的回复

保荐人（主承销商）



(四川省成都市青羊区东城根上街 95 号)

上海证券交易所:

根据贵所于 2019 年 4 月 10 日出具的上证科审(审核)(2019) 16 号《关于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申请文件的审核问询函》(以下简称“问询函”)的要求,国金证券股份有限公司(以下简称“保荐机构”)作为厦门特宝生物工程股份有限公司(以下简称“特宝生物”、“发行人”或“公司”)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国浩律师(深圳)事务所(以下简称“发行人律师”)和申报会计师致同会计师事务所(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。

说明:

1、如无特殊说明,本回复中使用的简称或名词释义与《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(申报稿)》(以下简称“招股说明书”、“招股书”)一致。涉及招股说明书补充披露或修改的内容已在《招股说明书》中以**楷体加粗**方式列示。

2、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。

3、本回复中若无特别注明,表格中相关财务数据的金额货币单位为人民币万元,比例均为%。

目录

一、关于发行人股权结构、董监高等基本情况	5
第 1 题	5
第 2 题	22
第 3 题	24
第 4 题	34
二、关于发行人核心技术	41
第 5 题	41
第 6 题	49
第 7 题	67
第 8 题	72
第 9 题	111
第 10 题	121
三、关于发行人业务	128
第 11 题	128
第 12 题	150
第 13 题	165
第 14 题	168
第 15 题	177
第 16 题	182
第 17 题	184
第 18 题	200
第 19 题	205
第 20 题	215
第 21 题	242
第 22 题	267
四、关于公司治理与独立性	279
第 23 题	279
第 24 题	280
第 25 题	285
五、关于财务会计信息与管理层分析	297
第 26 题	297
第 27 题	303
第 28 题	307
第 29 题	311
第 30 题	321
第 31 题	328
第 32 题	337
第 33 题	341
第 34 题	345
第 35 题	352

第 36 题	355
第 37 题	363
第 38 题	370
第 39 题	373
第 40 题	384
第 41 题	391
第 42 题	401
第 43 题	410
第 44 题	412
第 45 题	418
第 46 题	424
第 47 题	438
六、关于风险揭示	447
第 48 题	447
第 49 题	449
第 50 题	452
七、关于其他事项	453
第 51 题	453
第 52 题	459
第 53 题	461
第 54 题	462
第 55 题	463
第 56 题	466
第 57 题	468
第 58 题	470

一、关于发行人股权结构、董监高等基本情况

第1题

招股书披露，公司的实际控制人为杨英、兰春和孙黎，上述三人为一致行动人，实际控制人之一孙黎的配偶蔡智华持有公司 3.17% 的股份，蔡智华全权委托孙黎代为行使股份表决权，公司非独立董事左仲鸿由孙黎提名。通化东宝是发行人的第二大股东，持股 33.94%。

请发行人说明：（1）实际控制人认定的依据，一致行动协议的约定是否具有可操作性，约束力如何保证，无法形成一致意见时如何解决，实际控制人实施控制权的具体方式，未将蔡智华认定为共同控制人的理由；

（2）结合公司章程的约定，补充说明董事、高级管理人员的提名及任免情况，孙黎持股 9.03%担任董事并提名左仲鸿的原因；

（3）发行人成立以来，通化东宝在公司治理经营中的角色和参与情况，如董监高提名、董事会席位、提案次数、具体内容、参与董事会、股东（大）会表决情况，是否与实际控制人等投票存在差异；

（4）通化东宝持股比例由 50.77%下降至 33.94%的背景及原因，通化东宝未同比例参与发行人增资所履行的决策程序、审批程序与信息披露情况，发行人及其关联方的董事、监事和高级管理人员在通化东宝的任职情况，是否存在争议或潜在纠纷；

（5）通化东宝持股比例变化前后发行人管理层及公司治理是否对应调整，通化东宝未来是否存在谋求控制权的安排，发行人控制权是否稳定；

（6）通化东宝持续为发行人融通资金的原因及商业逻辑。

请保荐机构、发行人律师核查并发表意见。

回复：

一、发行人说明

(一) 实际控制人认定的依据，一致行动协议的约定是否具有可操作性，约束力如何保证，无法形成一致意见时如何解决，实际控制人实施控制权的具体方式，未将蔡智华认定为共同控制人的理由；

1、实际控制人认定的依据

特宝生物的实际控制人为杨英、兰春、孙黎，具体理由如下：

(1) 杨英、兰春、孙黎均直接持有发行人股份

杨英通过其控制的厦门英发于 1997 年开始持有公司的股权，此后长时间担任公司董事，并通过直接或间接参与增资的方式逐渐增持公司的股权。至 2010 年 4 月杨英直接持股并通过厦门英发、厦门英才间接持股，成为控制公司股份最多的股东。2010 年 5 月，杨英直接持股 41.33%，成为公司第一大股东，并在此后一直保持第一大股东身份不变。兰春为杨英的配偶，于 2000 年取得特宝生物的股份并持股至今，且一直担任公司的董事，并于 2014 年 8 月 20 日起担任公司董事长、法定代表人。

孙黎自公司初创期起即为公司的董事及主要技术负责人，历任公司的总工程师、副总经理，直接负责公司设立时的技术、设备、生产的筹备工作。自 2013 年 5 月起至今担任公司的总经理，长期全面负责公司经营管理工作。孙黎自 2000 年 7 月开始持有公司股权至今，其配偶蔡智华自 2010 年 5 月起持股至今。

截至本审核问询函的回复出具之日，杨英、兰春分别持有发行人 38.32%、0.43%的股份，两人合计持有发行人 38.75%的股份；孙黎及其配偶蔡智华分别持有发行人 9.03%、3.17%的股份，两人合计持有发行人 12.20%的股份。蔡智华已将其所持发行人股份对应的全部表决权全权委托给孙黎行使，为孙黎的一致行动人。杨英、兰春夫妇与孙黎、蔡智华夫妇合计直接持有发行人 50.95%的股份。自 2010 年 4 月杨英成为控制发行人股份最多的股东时起，杨英、兰春夫妇与孙黎、蔡智华夫妇持股比例的变化情况如下表所示：

名称	2010年4月，增资至10,400万元	2010年5月，第六次股权转让	2013年6月，增资至14,000万元	2013年8月，增资至15,000万元	2016年11月，增资至36,030万元	2018年12月股权转让

杨英	25.64%	41.33%	39.01%	38.85%	38.32%	38.32%
厦门英才	11.94%	--	--	--	--	--
厦门英发	3.75%	--	--	--	--	--
兰春	0.55%	0.55%	0.41%	0.44%	0.43%	0.43%
孙黎	4.72%	2.99%	8.64%	8.52%	9.01%	9.03%
实际控制人合计	46.60%	44.87%	48.06%	47.81%	47.76%	47.78%
蔡智华	--	4.02%	2.99%	3.21%	3.17%	3.17%
实际控制人及一致行动人合计	46.60%	48.89%	51.05%	51.02%	50.93%	50.95%

从上表可知，自 2013 年开始，通过共同行使股份表决权，杨英、兰春与孙黎可对股东大会施加决定性影响。

(2) 杨英、兰春、孙黎实际控制发行人的重大决策和日常经营管理。

①股东大会

报告期内，杨英、兰春与孙黎及其一致行动人蔡智华合计持股超过 50%，根据公司章程的规定，可以在表决时采取一致行动通过股东大会的普通决议，对股东大会具有决定性影响。

②董事会

2016 年 1 月 1 日起至 2016 年 10 月 20 日期间，公司董事会人数为六人，即：杨英、兰春、孙黎、李一奎、王君业、左仲鸿。杨英、兰春、孙黎占董事总人数的一半，且左仲鸿担任董事由孙黎提名，孙黎对其具有较大的影响力，根据公司章程的规定，董事会决议需由过半数董事同意方可通过，因此杨英、兰春、孙黎可对公司董事会实施控制。

2016 年 10 月 21 日起至今，公司董事会人数为九人，其中独立董事三人，杨英、兰春、孙黎均担任公司的董事，占公司非独立董事人数的二分之一，且左仲鸿担任董事系由孙黎提名，因此杨英、兰春、孙黎对公司董事会具有重大影响。

③管理层

公司是一家生物制药的高新技术企业，孙黎作为公司的总经理和技术带头人，全面负责公司的日常经营管理，因此，孙黎在公司的日常经营管理中具有

核心主导作用。自孙黎任职公司总经理起，除董事会秘书以外的高级管理人员均由孙黎提名，由董事会任命，不存在其他股东推荐、委派的高级管理人员。

基于孙黎在公司日常经营管理中的核心作用，孙黎得到杨英、兰春的高度信任和支持，近三年来杨英、兰春、孙黎在公司的重大决策上一直保持一致。

综上，杨英、兰春、孙黎对股东大会具有决定性影响，对董事会具有重大影响，在公司的经营管理及对高级管理人员的提名方面发挥决定性支配作用，杨英、兰春、孙黎在公司的重大决策上一直保持一致，对公司进行共同控制。

(3) 发行人公司治理结构健全、运行良好，多人共同拥有公司控制权的情况不影响发行人的规范运作

发行人根据《公司法》及公司章程的要求建立了股东大会、董事会、监事会，制定了股东大会、董事会、监事会议事规则，其内容符合《公司法》等法律、法规和规范性文件的规定；发行人根据《公司法》、《管理办法》以及《上市公司章程指引》等法律、法规和规范性文件的要求制定了独立董事、董事会秘书制度，为公司治理结构的完善提供了制度保障；报告期内，发行人的股东大会、董事会、监事会能履行相应的职责，发行人会议的召集、召开及表决程序合法，决议内容合法有效；发行人建立了运行良好的内部组织机构，相关机构人员能够依照规定履行职责，保障公司稳定、有序经营。

经过多年的实际运作，发行人逐步形成了规范的公司治理局面，公司股东、董事在对重大事项进行决策的过程中保持了良好沟通和协商，未发生过重大分歧。

综上，特宝生物的公司治理结构健全、运行良好，杨英、兰春与孙黎共同拥有对特宝生物的控制权不影响公司的规范运作，有利于公司的持续稳定经营。

(4) 杨英、兰春与孙黎的共同控制安排

①已签署《一致行动协议》

为进一步明确共同实际控制地位，保证公司后续经营管理的持续性和稳定性，杨英、兰春、孙黎于2016年11月18日签署《一致行动协议》，约定对公司任何重要事项的决策，各方都将进行事前充分协商并始终保持意见一致，且在公司董事会、股东大会对重大事项进行决策时按照一致意见进行表决。具体决策事项包括：1) 决定公司的经营方针和投资计划；2) 选举和更换非由职工

代表担任的董事，决定有关董事的报酬事项；3) 选举和更换非由职工代表担任的监事，决定有关监事的报酬事项；4) 审议批准董事会的报告；5) 审议批准监事会的报告；6) 审议批准公司的年度财务预算方案、决算方案；7) 审议批准公司的利润分配方案和弥补亏损方案；8) 对公司增加或者减少注册资本作出决议；9) 对发行公司债券作出决议；10) 对公司合并、分立、解散、清算或者变更公司形式等事项做出决议；11) 修改公司章程；12) 对公司聘用、解聘会计师事务所作出决议；13) 审议批准按照公司章程规定应由股东大会审议的担保事项；14) 审议公司在一年内购买、出售重大资产超过规定的限额的事项；15) 审议股权激励计划；16) 提交公司股东大会、董事会决定的其他事项。

实际控制人签署的《一致行动协议之补充协议》对无法形成一致意见的解决机约定如下：如各方在遵循诚实信用原则的前提下，经最大努力充分协商、讨论后，杨英、兰春的意见仍与孙黎不一致时，孙黎同意以杨英、兰春的意见为准。

②杨英、兰春与孙黎承诺股份锁定

杨英、兰春与孙黎共同做出书面承诺：自发行人股票上市之日起三十六个月内，不转让或者委托他人管理其在本次发行上市前持有的公司股份，也不由公司回购该部分股份。

杨英、兰春、孙黎签订的《一致行动协议》及其补充协议合法有效，权利义务清晰，责任明确；杨英、兰春与孙黎均已作出上市后三年内股份锁定的安排；前述情形均有利于保持发行人控制权结构的稳定性，杨英、兰春与孙黎共同控制发行人的情况在最近三年内且在发行人上市后的可预期期限内是稳定、有效存在的。

2、一致行动协议的约定是否具有可操作性，约束力如何保证，无法形成一致意见时如何解决

根据杨英、兰春、孙黎签订的《一致行动协议》及其补充协议，三方约定了一致行动的具体安排，包括：

(1) 在行使提案权方面，各方应就拟向股东大会、董事会提出的提案进行充分的协商和沟通，并形成达成一致意见的提案，各方不得单独或联合他人向股东大会、董事会提出未经过各方充分协商并达成一致意见的提案。

(2) 在行使提名权方面，各方应就提名董事、监事候选人事宜提前充分协商，并形成一致意见。

(3) 在行使股东及董事的表决权方面，除根据法律法规、规范性文件及公司章程、制度的规定需要回避的情形外，各方作为公司股东、董事对股东大会、董事会审议的议案进行表决时，应保持表决意见的一致。如各方在遵循诚实信用原则的前提下，经最大努力充分协商、讨论后，杨英、兰春的意见仍与孙黎不一致时，孙黎同意以杨英、兰春的意见为准。

(4) 各方均不得在承诺的股票限售期内退出一致行动及解除协议，不得主动辞去董事及/或高级管理人员职务。

(5) 作为公司的共同实际控制人，双方将就公司股票上市后的限售事宜进行协商并达成一致意见，双方承诺在限售期内不得以任何形式转让或委托他人管理其持有的公司股份，也不由公司回购股份。

(6) 协议一经签署即构成对各方均具有法律约束力的义务，对于任何一方违反协议项下的法律义务的，其他各方均有权追究其法律责任。

杨英、兰春、孙黎签订一致行动协议后，在行使股东、董事的相关权利时均保持了一致行动，未出现违反协议的情形。

3、实际控制人实施控制权的具体方式

由于杨英、兰春与孙黎保持一致行动，三人可就行使股东提名权、提案权和表决权进行充分协商，形成一致意见，并行使其所控制的股份表决权通过一般股东大会决议。

根据公司法及公司章程的规定，杨英、兰春与孙黎有权提名董事候选人，并通过行使股东表决权使其提名的董事候选人获选。杨英、兰春与孙黎通过控制董事会或对董事会施加重大影响，可使董事会通过三人认可的决议，包括任命其认可的高级管理人员。

公司是一家生物制药的高新技术企业，孙黎作为公司的总经理和技术带头人，负责公司的日常经营管理，在公司的日常经营管理中具有核心主导作用。公司现任除董事会秘书以外的高级管理人员均由孙黎提名，由董事会任命。孙黎通过行使提名权和总经理的管理权，可有效控制公司的日常经营管理活动。

4、未将蔡智华认定为共同控制人的理由

截至本审核问询函的回复出具之日，蔡智华持有发行人 3.17%的股份。蔡智华未曾担任过公司的董事、高级管理人员，自 2014 年至今，其就职于公司经营事务部，担任事务专员，该岗位不属于管理层岗位。蔡智华持股的目的并非通过行使股东表决权对公司进行控制或施加重大影响，蔡智华未参与公司的日常经营管理决策。2019 年 1 月，蔡智华与孙黎签订《表决权委托协议》，约定蔡智华将其享有的公司股份表决权全部委托给孙黎行使。

蔡智华已出具股份锁定的承诺，承诺在公司股份上市之日起三年内不转让其所持有的股份。

(二) 结合公司章程的约定，补充说明董事、高级管理人员的提名及任免情况，孙黎持股 9.03%担任董事并提名左仲鸿的原因。

1、公司章程的约定

根据特宝生物的公司章程第 77 条，董事候选人由董事会提名，单独或合并持有公司发行在外有表决权股份总数百分之三以上的股东也可以书面形式提名，但每一单独或共同提名股东提名董事候选人数不能超过拟选人数（独立董事由公司董事会、监事会、单独或者合并持有公司已发行在外有表决权股份百分之一以上的股东提名）。根据公司章程第 119 条规定，公司总经理、副总经理、财务负责人、部门总监为公司高级管理人员，由总经理提名，董事会聘任或者解聘；副总经理、财务负责人、部门总监向总经理报告工作。

2、董事、高级管理人员的提名及任免情况

(1) 董事

根据公司的工商登记档案及相关会议文件，报告期内除独立董事外，其他董事的提名及任免情况如下表所示：

时间	董事及推荐方		
	通化东宝	杨英、兰春	孙黎
2015/8/6	李一奎、王君业	杨英、兰春	孙黎、左仲鸿
2018/8/3	李一奎、王君业	杨英、兰春	孙黎、左仲鸿

(2) 监事

根据公司的工商登记档案及相关会议文件，报告期内监事的提名及任免情况如下表所示：

时间	监事及推荐方		
	通化东宝	职工监事	孙黎
2015/8/6	李凤芹	刘军	郑善贤
2018/8/3	李凤芹	刘军	郑善贤

(3) 高级管理人员

根据发行人的工商登记档案，特宝有限设立后，公司总经理职务由赖伏英担任；2013年，赖伏英退休，孙黎接任总经理职务至今。

自特宝有限设立以来，发行人除董事会秘书以外的其他高级管理人员均由总经理提名，不存在由通化东宝或杨英、兰春指派、推荐高级管理人员的情形。

3、孙黎持股 9.03%担任董事并提名左仲鸿的原因

截至本审核问询函的回复出具之日，孙黎持股 9.03%，其配偶蔡智华持股 3.17%，因此孙黎合计控制公司 12.20%的股份。

孙黎系公司的共同创始人之一，自公司成立之日起即担任公司的董事，历任公司的总工程师、副总经理，自 2013 年 5 月起至今担任公司的总经理。考虑到孙黎在公司发展中发挥了关键性作用，多年来带领公司管理层为公司做出了重大贡献，且孙黎对持股员工亦有较大的影响力，杨英、兰春及通化东宝均认可孙黎提名一名董事。因此，孙黎提名左仲鸿担任董事。

(三) 发行人成立以来，通化东宝在公司治理经营中的角色和参与情况，如董监高提名、董事会席位、提案次数、具体内容、参与董事会、股东大会表决情况，是否与实际控制人等投票存在差异。

1、通化东宝在公司治理经营中的角色和参与情况

(1) 董事会

自通化东宝入股以来的董事提名及任免情况如下表所示：

时间	董事及推荐方				
	建宝实业	通化东宝	通化新星	杨英、兰春及相关方	长沙海特/孙黎
1998/7/20	王明杰	李一奎、王君	—	杨英	赖伏英、孙黎

		业、王逸卿			
1999/11/27	—	李一奎、王君业、王逸卿	周振发	杨英	赖伏英、孙黎
2000/4/20	—	李一奎、王君业	—	杨英	赖伏英、孙黎
2000/6/30	—	李一奎、王君业	—	兰春	赖伏英、孙黎
2013/5/30	—	李一奎、王君业	—	杨英、兰春	孙黎、左仲鸿
2015/8/6	—	李一奎、王君业	—	杨英、兰春	孙黎、左仲鸿
2018/8/3	—	李一奎、王君业	—	杨英、兰春	孙黎、左仲鸿

注：上表填列“-”内容的，表示提名方尚未成为发行人股东或已经不是发行人股东。

如上表所示，通化东宝于 1998 年取得特宝有限 51% 的股权后，推荐李一奎、王君业、王逸卿三名董事，建宝实业推荐一名董事，长沙海特推荐赖伏英、孙黎两名董事，杨英、兰春及相关方推荐杨英一名董事。1999 年 11 月，因建宝实业退出对发行人的投资，通化新星成为发行人股东，董事席位进行了相应调整。2000 年 4 月 20 日，通化新星退出对发行人的投资，特宝有限董事人数调整为五名，分别为通化东宝推荐的李一奎、王君业，以及杨英、孙黎、赖伏英五人。此后，通化东宝推荐的董事成员一直为李一奎、王君业两人，没有发生变化。

(2) 监事会

自通化东宝入股以来的监事提名及任免情况如下表所示：

时间	监事及推荐方		
	通化东宝	职工监事	长沙海特/孙黎
1998/7/20	杨青	钟伟明	左仲鸿
1999/11/27	张粲、李凤芹	赖力平	无
2013/5/30	李凤芹	刘军	郑善贤
2015/8/6	李凤芹	刘军	郑善贤
2018/8/3	李凤芹	刘军	郑善贤

根据上表，2013 年 5 月 30 日至今，通化东宝推荐一名监事李凤芹，无法对监事会产生重大影响。

(3) 管理层

通化东宝获得公司股权后，通过派遣董事和监事的形式参与公司重大经营事项的决策和对公司经营情况进行监督。在日常经营管理方面通化东宝仍然信赖并支持以创始人为核心的管理和技术团队，未更换或委派管理和技术人员，在日常经营管理方面尊重并充分授权特宝有限原有管理层人员。仅在涉及公司经营方针、发展战略以及产品研发路径等重大事项时，由管理层制定具体方案、形成明确意见后向董事会进行汇报，并由董事会作出决策。

2、提案及表决情况

(1) 提案情况

通化东宝自 1998 年入股后至今，除推荐人员任职董事、监事外，未提出股东（大）会、董事会议案。

(2) 表决情况

① 报告期外，1998 年至 2015 年

通化东宝于 1998 年入股后至 2015 年期间，公司的股东（大）会对董事、监事变更、增加注册资本、转让股权等事项进行了审议，通化东宝投了相应的赞成票。

② 报告期内，2016 年至 2018 年

发行人报告期内共召开 10 次股东大会，对董事、监事聘任、审计机构的聘任、公司年度报告等事项进行了审议，通化东宝均投了相应的赞成票。发行人报告期内共召开 16 次董事会，对公司规章制度、聘任高级管理人员等事项进行了审议，通化东宝委派的董事均投了相应的赞成票。

(3) 表决情况是否存在差异

通化东宝及其委派的董事在参加相关的股东（大）会、董事会时，与其他股东、董事进行了充分的协商和讨论，在会议上达成了共识，对相关议案投了赞成票，通化东宝及其委派的董事与实际控制人杨英、兰春、孙黎及其委派的董事在股东（大）会、董事会上的表决情况不存在差异。

（四）通化东宝持股比例由 50.77%下降至 33.94%的背景及原因，通化东宝未同比例参与发行人增资所履行的决策程序、审批程序与信息披露情况，发行人及其关联方的董事、监事和高级管理人员在通化东宝的任职情况，是否存在争议或潜在纠纷。

1、通化东宝持股比例由 50.77%下降至 33.94%的背景及原因

2005 年 10 月，特宝生物的注册资本为 4,710 万元，通化东宝持股 50.77%。

2007 年 7 月，特宝生物注册资本从 4,710 万元增至 8,000 万元，在 3,290 万元的新增注册资本中，杨英认缴 11,778,350 元，通化东宝认缴 8,700,000 元，厦门英才认缴 12,421,650 元。因通化东宝当时正在建设基因重组人胰岛素二期扩产工程项目，同时全力推进基因重组人胰岛素的市场开发以及新产品的研发，需要投入大量的资金，通化东宝也因此未在 2005 年、2006 年度向其股东分配股利，故通化东宝在特宝生物 2007 年增资至 8,000 万元的过程中未同比例参与增资，而是根据通化东宝的投资预算和资金情况，认缴了其中 870 万元的新增注册资本。本次增资完成后，通化东宝的持股比例变更为 40.77%。

2010 年 4 月，特宝生物注册资本从 8,000 万元增至 10,400 万元，在 2,400 万元的新增注册资本中，通化东宝认缴 6,114,876 元，杨英认缴 14,885,124 元，孙黎认缴 3,000,000 元。通化东宝未同比例增资的原因是特宝生物通过十多年的发展，在发展战略和产品方向等方面趋于稳健，通化东宝面对日趋复杂的市场环境更加专注于其自身的长远发展，既有益于特宝生物的独立性，也有益于通化东宝集中精力发展企业。在杨英有意增持股份以满足特宝生物的经营资金需求的情况下，通化东宝着眼于对特宝生物的长期投资价值，认缴了其中 6,114,876 元的新增注册资本。本次增资完成后，通化东宝的持股比例变更为 37.24%，成为第二大股东。

2013 年 6 月，特宝生物增资至 14,000 万元，新增注册资本由通化东宝及 38 位自然人以其合计持有的伯赛基因 85.71%的股权作为出资进行认缴。本次增资后，伯赛基因成为特宝生物的全资子公司，原伯赛基因股东取得特宝生物的股份。增资完成后，通化东宝按其持有的伯赛基因 22.48%股权转换为特宝生物股权后再加上通化东宝原持有的特宝生物股权，其持股比例变为 34.40%。

特宝生物于 2013 年 8 月增资至 15,000 万元，2013 年 10 月增资至 16,000 万元，2015 年 12 月增资至 33,280 万元，这三次增资后通化东宝的持股比例均为 34.41%。2016 年 11 月，特宝生物增资至 36,030 万元，增资后通化东宝的持股比例为 33.94%，持股比例未发生实质变化。

2、通化东宝未同比例参与发行人增资所履行的决策程序、审批程序与信息披露情况

自通化东宝 1998 年首次取得公司股权后，发行人的增资情况及通化东宝履行的决策程序情况如下表所示：

单位：万元

序号	增资登记时间	增资方式	总增资额	通化东宝认缴金额	通化东宝增资价格（货币）	增资前后持股比例	决策要求	信息披露情况
1	2007年7月	货币	3,290	870	1,566	从 50.77% 变为 40.77%	根据 2006 年《董事会议事规则》第二十四条，董事会有权决定占公司最近经审计的净资产总额的 3%—30% 以内的投资(包括收购、出售、兼并资产)资产处置事项，并且每年度累计不超过最近一次经审计的净资产值的 30%。	2006 年度报告
							本次投资金额低于通化东宝 2005 年经审计的净资产总额的 3%，故本次增资无需经董事会决议。	
2	2010年4月	货币	2,400	611.4876	1,345.2726	从 40.77% 变为 37.24%	根据 2007 年 5 月公司章程第一百一十一条，董事会有权审核公司单项不超过最近一次经审计的净资产值 3%-10% 以内的投资（包括收购、出售、兼并资产）资产处置事项，并且每年度累计不超过最近一次经审计的净资产值的 30%。	2010 年度报告
							本次投资金额低于通化东宝 2009 年经审计的净资产总额的 3%，故本次增资无需经董事会决议。	
3	2013年6月	伯赛基因股权	3,600	944.0581	-	从 37.24% 变为 34.40%	根据 2012 年 10 月公司章程第一百一十一条，董事会有权审核公司单项不超过最近一次经审计的净资产值 3%-10% 以内的投资（包括收购、	2013 年度报告

							出售、兼并资产) 资产处置事项, 并且每年度累计不超过最近一次经审计的净资产值的 30%。	
							本次投资金额低于通化东宝 2012 年经审计的净资产总额的 3%, 故本次增资无需经董事会决议。	
4	2013 年 8 月	货币	1,000	344.0581	1,720.2905	从 34.40% 变为 34.41%	同上	
5	2013 年 10 月	货币	1,000	344.0581	1,720.2905	维持 34.41% 不变	①同上; ②上述 2013 年 8 月的现金增资及此次 2013 年 10 月的增资, 两次现金增资的金额合计为 3,440.581 万元, 合计数也低于通化东宝 2012 年经审计的净资产总额的 3%。	
6	2015 年 12 月	资本公积 转增	17,280	5,945.32	-	维持 34.41% 不变	根据 2015 年 4 月的公司章程第一百一十条, 董事会有权审核公司单项不超过最近一次经审计的净资产值 3%-10% 以内的事项 (包括收购、出售、兼并资产, 委托理财、对外投融资、资产抵押、股权质押等资产处置事项), 并且每年度累计不超过最近一次经审计的净资产值的 30%。	2015 年度 报告
							本次投资金额低于通化东宝 2014 年经审计的净资产总额的 3%, 故本次增资无需经董事会决议。	

7	2016年11月	货币	2,750	778.2593	3,891.2965	从34.41%变为33.94%	根据2016年的公司章程第一百一十条, 董事会有权审核公司单项不超过最近一次经审计的净资产值3%~10%以内的事项(包括收购、出售、兼并资产, 委托理财、对外投融资、资产抵押、股权质押等资产处置事项), 并且每年度累计不超过最近一次经审计的净资产值的30%。	2016年度报告
							本次投资金额低于通化东宝2015年经审计的净资产总额的3%, 故本次增资无需经董事会决议。	

注: 上表填写“-”表示通化东宝没有新增投入, 仅为发行人转增股本或折股。

通化东宝参与了 2007 年 7 月之后的历次增资。根据通化东宝相关的公司章程、股东大会、董事会议事规则及投资管理制度，通化东宝参与上述增资无需履行董事会决策程序。通化东宝在相关的年度报告中进行了披露，符合相关法律、法规、规范性文件及公司内部制度的规定。

3、发行人及其关联方的董事、监事和高级管理人员在通化东宝的任职情况

发行人董事王君业担任通化东宝的董事、总会计师、董事会秘书，发行人董事李一奎报告期内担任通化东宝的董事长，发行人监事李凤芹担任通化东宝的董事、财务部经理。发行人董事、总经理孙黎曾担任通化东宝子公司北京东宝生物技术有限公司的董事，该公司设立后未开展与特宝生物相关的业务。2019 年 3 月，孙黎辞去北京东宝生物技术有限公司的董事职务。除此之外，发行人的董事、监事和高级管理人员未在通化东宝任职。

发行人的关联方（通化东宝除外）的董事、监事和高级管理人员未在通化东宝任职。

4、是否存在争议或潜在纠纷

通化东宝在投资发行人的过程中依照法律法规和公司章程自主行使股东权利并作出投资决策，与发行人以及发行人的其他股东之间不存在争议或潜在纠纷。

（五）通化东宝持股比例变化前后发行人管理层及公司治理是否对应调整，通化东宝未来是否存在谋求控制权的安排，发行人控制权是否稳定。

1、通化东宝持股比例变化前后发行人管理层及公司治理是否对应调整

参见本题（三）的答复。

通化东宝自 2000 年以来，未对董事会形成控制，未向发行人委派管理人员，发行人原管理团队负责日常经营管理，发行人的治理结构和管理层未因通化东宝的持股比例变化而发生实质性调整。

2、通化东宝未来是否存在谋求控制权的安排

根据通化东宝控股股东东宝实业出具的声明，东宝实业未来不存在直接或间接谋求发行人控制权的安排。

3、发行人控制权是否稳定

截至本审核问询函的回复出具之日，杨英及其配偶兰春合计持有发行人 38.75% 的股份，孙黎及其配偶蔡智华合计持有发行人 12.20% 的股份。蔡智华已将其所持发行人 3.17% 的股份对应的全部表决权全权委托给孙黎行使，为孙黎的一致行动人。

杨英、兰春夫妇与孙黎、蔡智华夫妇合计直接持有发行人 50.95% 的股份，能够确保以其所持有的股份表决权对股东大会施加决定性影响。杨英、兰春夫妇与孙黎、蔡智华夫妇均已出具股份锁定的承诺，承诺在公司上市之日起三年内不转让其所持有的公司股份，且杨英、兰春夫妇与孙黎签订了一致行动协议，约定在协议签订后至公司上市之日起满三年的期间内保持一致行动。

（六）东宝实业持续为发行人融通资金的原因及商业逻辑

发行人在经营过程中存在向关联方借入款项用于短期资金周转的情况，报告期内发生的关联方借款为向东宝实业借入的两笔借款：2016 年 4 月 1 日借入 2,000 万元和 2016 年 8 月 9 日借入 4,000 万元，发行人都在一个月內归还了这两笔借款款项。

发行人向关联方借款是为了解决公司短期的资金周转。东宝实业作为通化东宝的控股股东，在发行人经营过程中，借款给发行人以协助解决短期的资金周转需求，有利于发行人发展，并最终实现作为发行人间接股东自身的长远投资利益。

二、保荐机构、发行人律师核查并发表意见

保荐机构及发行人律师①查阅了特宝生物的工商登记档案、董事会、股东大会会议文件；②查阅了孙黎、杨英、兰春签订的《一致行动协议》及《〈一致行动协议〉之补充协议》；③查阅了孙黎与其配偶蔡智华签署的《表决权委托协议》；④对特宝生物的董事、监事及高级管理人员进行了访谈，了解公司内部组织机构的运作情况；⑤在巨潮资讯网检索了通化东宝的公告，查阅了其中与特宝生物有关的内容；⑥对特宝生物的股东杨英、兰春、孙黎、通化东宝、李一奎、赖伏英、左仲鸿进行了访谈，了解特宝生物股东对特宝生物的实际控制情况；⑦取得发行人出具的书面确认文件；⑧取得发行人董事、监事、高级管理人员填写的调查表及出具的确认文件。

保荐机构及发行人律师认为认定特宝生物的实际控制人为杨英、兰春、孙黎，符合《公司法》、《证券期货法律适用意见第 1 号》的相关规定，《一致行动协议》及相关协议具有可操作性，不予认定蔡智华为共同实际控制人符合实际情况；通化东宝及其委派的董事与实际控制人杨英、兰春、孙黎及其委派的董事在股东大会、董事会的表决情况不存在差异；发行人董事王君业担任通化东宝的董事、总会计师、董事会秘书，发行人董事李一奎报告期内担任通化东宝的董事长，发行人监事李凤芹担任通化东宝的董事、财务部经理，发行人董事、总经理孙黎曾担任通化东宝子公司北京东宝生物技术有限公司的董事，2019 年 3 月，孙黎已辞去北京东宝

生物技术有限公司的董事职务。除此之外，发行人的董事、监事和高级管理人员未在通化东宝任职；发行人的关联方（通化东宝除外）的董事、监事和高级管理人员未在通化东宝任职；通化东宝在投资发行人的过程中历次增资都是自主决策，与其他股东不存在争议或潜在纠纷；通化东宝的控股股东东宝实业未来不存在谋求控制权的安排，发行人控制权是稳定的；通化东宝为发行人融通资金的原因是提供短期融资支持，具有合理的商业逻辑。

第 2 题

招股书披露，特宝有限设立时的股东建宝地产（后更名为“建宝实业”）为全民所有制企业。

请发行人说明：（1）按照当时有效的法律、法规、规范性文件，建宝实业转让特宝生物股权需要履行的程序，发行人采取的规范措施是否足够，是否存在纠纷或潜在纠纷；（2）建宝实业目前的基本情况，补充提供厦门市人民政府确认批复复印件。

请保荐机构、发行人律师核查并发表意见。

回复：

一、发行人说明

（一）按照当时有效的法律、法规、规范性文件，建宝实业转让特宝生物股权需要履行的程序，发行人采取的规范措施是否足够，是否存在纠纷或潜在纠纷。

1、建宝实业转让特宝生物股权需要履行的程序

建宝实业为特宝有限 1996 年设立时的股东之一，1999 年建宝实业将其所持有的特宝有限的股权对外转让，从而退出了对特宝有限的投资。

根据《国有资产评估管理办法》、《国有资产评估管理办法施行细则》，国有资产转让应履行资产评估程序。根据当时适用的《国务院办公厅关于加强国有企业产权交易管理的通知》，地方管理的国有企业产权转让，要经地级市以上人民政府审批。

如建宝实业确实存在国有出资，应按照上述规定履行相应的评估及转让审批程序。

根据厦门市人民政府出具的确认批复：厦门建宝与厦门市对外联络办公室系挂靠关系，厦门市对外联络办公室未实际注资，因此特宝生物在引入厦门英发进行股

权比例调整、厦门建宝转让特宝生物股权时无需履行当时的国有资产评估和审批程序，不存在国有资产流失或其他损害国有资产权益的情形。

综上，建宝实业不存在国有出资，无需履行国有资产管理相应的评估及转让审批程序。

2、发行人采取的规范措施

为化解建宝实业转让股权涉及的国有资产转让事宜对发行人申请上市的潜在影响，发行人向厦门市有关政府部门申请对相关情况予以确认，具体过程如下：

2016年6月21日，厦门市市场监督管理局向厦门市企业上市工作领导小组办公室发出《关于厦门特宝生物工程股份有限公司等相关股权变动事宜的答复》，对上文中提及的挂靠及脱钩相关事宜予以确认。

2016年10月19日，厦门市海沧区人民政府向厦门市人民政府呈报《厦门市海沧区人民政府关于提请确认厦门特宝生物工程股份有限公司历史产权变动事项的请示》（厦海政[2016]188号），并在请示中确认：特宝生物原股东厦门建宝与厦门市对外联络办公室系挂靠关系，厦门市对外联络办公室未实际注资，因此特宝生物在引入厦门英发进行股权比例调整、厦门建宝转让特宝生物股权时无需履行当时国有资产评估和审批程序，不存在国有资产流失或其他损害国有资产权益的情形。

2016年11月14日，厦门市人民政府对厦门市海沧区人民政府的上述请示作出《厦门市人民政府关于特宝生物公司历史产权变动有关事项的批复》（厦府[2016]344号），同意厦门市海沧区人民政府关于特宝生物历史产权变动有关事项的审核意见。

综上，建宝实业不存在国有出资，发行人已就建宝实业转让股权事宜取得了厦门市人民政府的确认批复文件，不存在与建宝实业持股相关的纠纷或潜在纠纷。

（二）建宝实业目前的基本情况，补充提供厦门市人民政府确认批复复印件

建宝实业的工商资料显示，建宝实业已于2002年办理了工商登记注销手续。

已补充提供厦门市人民政府确认批复复印件，作为本审核问询函回复的附件。

二、保荐机构、发行人律师核查并发表意见

保荐机构及发行人律师①查阅了特宝生物的工商登记档案、董事会、股东大会会议文件；②查阅了建宝实业的工商资料；③查阅了当时有效的国有资产管理办法；④查阅了厦门市人民政府确认批复文件；⑤对特宝生物的实际控制人进行了访谈。

保荐机构及发行人律师认为，建宝实业的国有挂靠关系已经有权部门确认，建宝实业不存在国有出资成分，发行人已就建宝实业股权转让事宜取得了厦门市人民政府的确认批复文件，不存在与建宝实业持股相关的纠纷或潜在纠纷。

第3题

招股书披露，发行人设立于1996年，原主要股东为长沙海特与建宝地产。2013年3月，发行人收购伯赛基因100%股权。

请发行人说明：（1）长沙海特的基本情况、历史沿革、主营业务等，目前是否存续；（2）伯赛基因的基本情况、历史沿革、主营业务等，2013年发行人收购伯赛基因的原因，评估确定价格的依据，是否公允；（3）发行人现有股东是否具备法律、法规规定的股东资格，发行人直接和间接股东是否存在委托持股、信托持股、对赌协议等特殊协议或利益输送安排，本次发行中介机构负责人及其签字人员与发行人股东是否存在亲属关系、关联关系。

请保荐机构、发行人律师核查并发表意见。

回复：

一、发行人说明

（一）长沙海特的基本情况、历史沿革、主营业务等，目前是否存续

1、长沙海特的基本情况和主营业务

经查阅国家企业信用信息公示系统，长沙海特目前已注销，其基本信息如下：

公司名称	长沙高新技术开发区海特生物电子技术开发有限公司
公司性质	有限责任公司（自然人投资或控股）
注册地址	长沙高新产业开发区火炬城C4片E栋302室
注册资本	232万元
成立日期	1993年1月27日
经营范围	生物技术应用研制开发、电子产品研制开发销售、技术服务，生物制品试剂的代购代销
法定代表人	左仲鸿
登记状态	注销

长沙海特营业期间的主营业务为生物制品及电子相关技术产品开发。

2、长沙海特的历史沿革

根据长沙海特的工商登记档案，长沙海特的历次工商变更登记情况如下：

(1) 1993年10月，长沙海特设立

1993年10月25日，汤瑜卿、郑善贤、孙黎签署《长沙高新技术开发区海特生物电子技术开发有限公司章程》，约定共同设立长沙海特，注册资本为20万元，其中：汤瑜卿出资8万元，出资比例为40%；郑善贤出资6万元，出资比例为30%；孙黎出资6万元，出资比例为30%，均为现金出资。

1993年10月13日，长沙会计师事务所出具（92）长会验字第0078号《验资报告书》，验证截至1993年10月13日，长沙海特投入的资本金为20万元。

1993年10月28日，长沙海特在长沙市工商局办理完毕设立登记手续，设立时的股权结构如下表所列示：

序号	股东	出资额（万元）	持股比例（%）
1	汤瑜卿	8.00	40.00
2	郑善贤	6.00	30.00
3	孙黎	6.00	30.00
合计		20.00	100.00

(2) 1995年3月，增资至50万元

1995年3月29日，长沙海特增加注册资本30万元，其中郑善贤认购26万元，孙黎认购4万元。

1995年3月29日，长沙会计师事务所出具（开）长会验字第9号《验资报告书》，验证长沙海特投入资本金50万元。

本次增资完成后，长沙海特的股权结构如下：

序号	股东	出资额（万元）	持股比例（%）
1	郑善贤	32.00	64.00
2	孙黎	10.00	20.00
3	汤瑜卿	8.00	16.00
合计		50.00	100.00

(3) 1996年11月，股权转让

1996年11月8日，郑善贤、孙黎、赖伏英签署章程，章程约定三人为公司股东，持股比例分别为50%、40%、10%。

1996年11月12日，汤瑜卿与郑善贤、孙黎、赖伏英签署《股东协议书》，确认汤瑜卿退出，赖伏英成为新股东，郑善贤、孙黎、赖伏英的持股比例分别为50%、40%、10%。

本次股权转让完成后，长沙海特的股权结构如下表所示：

序号	股东	出资额（万元）	持股比例（%）
1	郑善贤	25.00	50.00
2	孙黎	20.00	40.00
3	赖伏英	5.00	10.00
合计		50.00	100.00

(4) 1999年12月，增资至232万元

1999年11月6日，长沙海特股东会作出决议，同意公司增资至232万元。

同日，长沙海特增资后的全体股东签署修订后的章程，章程规定公司注册资本为232万元，全部以货币出资，股东包括郑善贤、孙黎、赖伏英、蔡智华、郑勇、左仲鸿、赖力平、力弘、孙牧、蔡慧丽。

2000年1月9日，长沙中和会计师事务所出具长中和司验字（2000）第36号《验资报告》，验证截至1999年12月15日，长沙海特增加注册资本182万元。

本次增资后的股权结构如下表所示：

序号	股东	出资额（万元）	持股比例（%）
1	孙黎	40.00	17.20
2	郑善贤	40.00	17.20
3	蔡智华	40.00	17.20
4	郑勇	40.00	17.20
5	左仲鸿	16.00	6.90
6	赖伏英	16.00	6.90
7	赖力平	12.00	5.20
8	力弘	12.00	5.20
9	孙牧	8.00	3.50
10	蔡慧丽	8.00	3.50
合计		232.00	100.00

(5) 2010年5月，延长经营期限

2010年5月12日，长沙海特作出股东会决议，同意公司延长经营期限。同日，长沙海特股东签署了变更后的公司章程。长沙海特向登记机关申请办理了本次营业期限延长的手续。

经查阅国家企业信用信息公示系统，长沙海特已于2015年6月注销。

（二）伯赛基因的基本情况、历史沿革、主营业务等，2013年发行人收购伯赛基因的原因，评估确定价格的依据，是否公允

1、伯赛基因的基本情况、历史沿革、主营业务

伯赛基因的基本情况如下：

公司名称	厦门伯赛基因转录技术有限公司
公司性质	有限责任公司（非自然人投资或控股的法人独资）
注册地址	厦门市海沧区翁角路289号海沧科创中心科创大厦9楼
注册资本	4,200万元整
成立日期	2002年1月28日
经营范围	生物技术、生物制品、生物试剂及生物仪器的研发、技术服务、技术咨询及技术转让；生物制品（不含药品）、生物试剂（不含药品）及生物仪器的销售
法定代表人	杨英

伯赛基因的主营业务为生物技术、生物制品、生物试剂及生物仪器的研发、技术服务、技术咨询及技术转让。

截至本审核问询函的回复出具之日，伯赛基因历次工商登记情况如下：

（1）2002年1月，伯赛基因设立

2002年1月18日，特宝生物、厦门英才房地产开发有限公司（以下简称“英才地产”）、孙黎共同签署《厦门伯赛基因转录技术有限公司章程》，约定共同设立伯赛基因，注册资本为2,000万元，其中：特宝生物出资600万元，出资比例为30%；英才地产出资600万元，出资比例为30%；孙黎出资800万元（现金出资400万元，无形资产出资400万元），出资比例40%。

2002年1月21日，厦门联盟资产评估事务所有限公司出具厦联盟评报字(2002)第001号《专有技术资产评估报告书》，评估专有技术——利用甲醇营养型酵母菌分泌表达重组人生长激素及重组人白细胞介素-2两项药物的技术于2001年12月31日的评估值为400万元。

2002年1月23日，厦门天健华天会计师事务所出具厦门天健华天所验（2002）NZ字第0005号《验资报告》，验证截至2002年1月22日，伯赛基因已收到全体股东缴纳的注册资本合计2,000万元，其中各股东以现金出资1,600万元，专有技术出资400万元，专有技术出资额占注册资本的比例为20%。

2002年1月28日，伯赛基因在厦门市工商局办理完毕设立登记手续。

伯赛基因设立时的股权结构如下表所列示：

序号	股东	出资额（元）	持股比例（%）
1	特宝生物	6,000,000.00	30.00
2	英才地产	6,000,000.00	30.00
3	孙黎	8,000,000.00	40.00
合计		20,000,000.00	100.00

（2）2010年3月，增资至3,200万元及股权转让

2009年12月24日，伯赛基因股东会作出决议，同意英才地产将所持有的30%的股权以600万元价格转让给杨英；同意公司注册资本由2,000万元增加至3,200万元，吸收通化东宝、李一奎、王君业为新股东；新增的1,200万元注册资本中，650万元由通化东宝、李一奎、王君业认购，550万元由杨英、孙黎认购，并同意相应修改公司章程。

2010年1月5日，英才地产与杨英签订《股权转让协议》，约定杨英以600万元受让英才地产持有的伯赛基因30%的股权。

2010年1月12日，厦门永大会计师事务所有限公司出具厦门永大所验字[2010]第AY1007号《验资报告》，验证截至2010年1月11日，伯赛基因已收到股东以货币形式缴纳的新增注册资本1,200万元。

2010年3月23日，伯赛基因在厦门市工商行政管理局办理完毕本次增资及股权转让的工商变更登记手续。

本次增资及股权转让完成后，伯赛基因的股权结构如下：

序号	股东	出资额（元）	持股比例（%）
1	孙黎	13,200,000.00	41.25
2	杨英	6,300,000.00	19.69
3	通化东宝	6,000,000.00	18.75
4	特宝生物	6,000,000.00	18.75

5	李一奎	300,000.00	0.94
6	王君业	200,000.00	0.63
合计		32,000,000.00	100.00

(3) 2011年11月，股权转让

2011年10月25日，伯赛基因股东会作出决议，同意孙黎将其持有的伯赛基因14.97%的股权以479.0395万元的价格转让给孙志里等34名新的自然人股东，其他股东放弃优先受让权，并相应修改公司章程。

2011年10月25日，孙黎与孙志里等34人签订《股权转让协议》。

2011年11月17日，伯赛基因在厦门市工商行政管理局办理完毕本次股权转让的工商变更登记手续。

本次股权转让完成后，伯赛基因的股权结构如下：

序号	股东	出资额（元）	持股比例（%）
1	孙黎	8,409,605.00	26.28
2	杨英	6,300,000.00	19.68
3	特宝生物	6,000,000.00	18.75
4	通化东宝	6,000,000.00	18.75
5	孙志里	496,250.00	1.55
6	陈方和	493,745.00	1.54
7	顾文	428,500.00	1.34
8	赖力平	415,350.00	1.30
9	张林忠	371,700.00	1.16
10	杨美花	337,450.00	1.05
11	李一奎	300,000.00	0.94
12	周卫东	275,250.00	0.86
13	王世媛	229,000.00	0.72
14	杨毅玲	228,750.00	0.71
15	王君业	200,000.00	0.63
16	蔡慧丽	200,000.00	0.63
17	邹平	159,750.00	0.50
18	郑杰华	120,000.00	0.38
19	唐超芳	108,500.00	0.34
20	王润华	100,000.00	0.31

21	沈世烨	75,850.00	0.24
22	卢清松	57,950.00	0.18
23	刘军	55,500.00	0.17
24	白秀燕	54,750.00	0.17
25	张子民	53,900.00	0.17
26	刘斌	49,950.00	0.16
27	沈敏	48,750.00	0.15
28	肖清江	45,000.00	0.14
29	郑成己	40,000.00	0.12
30	刘春风	40,000.00	0.12
31	郑建华	38,000.00	0.12
32	廖小金	35,000.00	0.11
33	张平	35,000.00	0.11
34	顾维新	34,250.00	0.11
35	刘满荣	31,950.00	0.10
36	郭拾万	29,500.00	0.09
37	骆诗鸿	28,000.00	0.09
38	林勇涛	25,850.00	0.08
39	吕炜	25,000.00	0.08
40	蔡南南	21,950.00	0.07
合计		32,000,000.00	100.00

(4) 2012年5月，增资至4,200万元

2012年4月22日，伯赛基因股东会作出决议，同意公司注册资本由3,200万元增加至4,200万元，全部以货币形式增资，增资价为每股5元，总增资额为5,000万元，其中1,000万元计入实收资本，4,000万元计入资本公积；特宝生物同意放弃此次增资权利，并同意相应修改公司章程。

2012年5月2日，厦门安德信会计师事务所有限公司出具厦安德信内验(2012)第B-006号《验资报告》，验证截至2012年4月28日，伯赛基因已收到股东以货币方式缴纳的新增注册资本1,200万元。

2012年5月11日，伯赛基因在厦门市工商行政管理局办理完毕本次增资的工商变更登记手续。

本次增资完成后，伯赛基因的股权结构如下：

序号	股东	出资额（元）	持股比例（%）
1	杨英	11,634,994.00	27.70
2	通化东宝	9,440,581.00	22.48
3	孙黎	8,996,320.00	21.42
4	特宝生物	6,000,000.00	14.29
5	孙志里	534,423.00	1.27
6	陈方和	531,725.00	1.27
7	顾文	461,461.00	1.10
8	李一奎	461,539.00	1.10
9	赖力平	447,300.00	1.06
10	张林忠	400,292.00	0.95
11	杨美花	363,407.00	0.86
12	王君业	307,693.00	0.73
13	周卫东	296,423.00	0.71
14	王世媛	246,615.00	0.59
15	杨毅玲	246,346.00	0.59
16	蔡慧丽	215,384.00	0.51
17	邹平	172,038.00	0.41
18	郑杰华	129,230.00	0.31
19	唐超芳	116,846.00	0.28
20	王润华	107,692.00	0.26
21	沈世焯	81,684.00	0.19
22	卢清松	62,407.00	0.15
23	刘军	59,769.00	0.14
24	白秀燕	58,961.00	0.14
25	张子民	58,046.00	0.14
26	刘斌	53,792.00	0.13
27	沈敏	52,500.00	0.12
28	肖清江	48,461.00	0.11
29	郑成己	43,076.00	0.10
30	刘春风	43,076.00	0.10
31	郑建华	40,923.00	0.10
32	廖小金	37,692.00	0.09
33	张平	37,692.00	0.09

34	顾维新	36,884.00	0.09
35	刘满荣	34,407.00	0.08
36	郭拾万	31,769.00	0.08
37	骆诗鸿	30,153.00	0.07
38	林勇涛	27,838.00	0.07
39	吕炜	26,923.00	0.06
40	蔡南南	23,638.00	0.06
合计		42,000,000.00	100.00

(5) 2013年3月，以股权增资特宝生物

2013年3月20日，伯赛基因股东会作出决议，同意除特宝生物以外的其他股东将合计持有的伯赛基因85.71%股权投资到特宝生物增加其注册资本，经厦门乾元资产评估与房地产估价有限责任公司评估，该等股权的评估值为7,587.15万元，实际作价3,600万元投入到特宝生物；同意重新制定公司章程。

2013年3月20日，除特宝生物以外的伯赛基因股东分别与特宝生物签订协议，约定将各自所持有的伯赛基因的股权以增资的形式投入到特宝生物。

2013年3月28日，伯赛基因在厦门市工商行政管理局办理完毕工商变更登记手续，变更完成后，伯赛基因的股权结构如下：

序号	股东	出资额（元）	持股比例（%）
1	特宝生物	42,000,000.00	100.00
合计		42,000,000.00	100.00

截至本审核问询函的回复出具之日，伯赛基因的股权结构未发生变化。

2、2013年发行人收购伯赛基因的原因，评估确定价格的依据，是否公允。

根据发行人以及孙黎、杨英的说明，因新药研发存在较大的投资风险，为分散风险，降低因研发失败可能导致的经营风险，发行人与孙黎及杨英控制的英才地产共同投资设立了伯赛基因。伯赛基因经过多年的技术研发，在生物医药开发领域具有较深的技术积淀，同时发行人股东孙黎、杨英均在伯赛基因持股，存在潜在的同业竞争，故发行人与伯赛基因的股东协商后决定收购伯赛基因，以进一步夯实公司的研发基础，解决同业竞争的潜在影响。

2013年2月25日，厦门乾元资产评估与房地产估价有限责任公司采用成本法对伯赛基因截至2012年11月30日的净资产进行了评估，评估值为8,852.12万元。85.71%的股权所对应的评估值为7,587.15万元。

因新药研发的风险大、投入大、未来收益的不确定性较强等特点，交易各方协商确定进行评估，并在综合考虑评估值、投入风险、实收资本等情况的基础上确定最终发行人按照伯赛基因的实收资本收购伯赛基因股东所持的股权。根据该次交易各方的确认，该次增资价格公允，不存在任何纠纷或潜在纠纷。

（三）发行人现有股东是否具备法律、法规规定的股东资格，发行人直接和间接股东是否存在委托持股、信托持股、对赌协议等特殊协议或利益输送安排，本次发行中介机构负责人及其签字人员与发行人股东是否存在亲属关系、关联关系。

1、发行人现有股东是否具备法律、法规规定的股东资格

发行人的股东包括通化东宝和 42 名自然人股东，全体股东均具备法律法规、规定的股东资格。

2、发行人直接和间接股东是否存在委托持股、信托持股、对赌协议等特殊协议或利益输送安排

发行人的股东包括上市公司通化东宝及 42 名自然人股东，根据发行人及其全体股东填写的调查问卷、出具的声明与承诺，发行人股东不存在委托持股、信托持股、对赌协议等特殊协议或利益输送安排。

3、本次发行中介机构负责人及其签字人员与发行人股东是否存在亲属关系、关联关系

根据本次发行的中介机构及其负责人、签字人员出具的确认函，以及发行人股东填写的调查问卷及出具的声明与承诺，本次发行中介机构负责人及其签字人员与发行人股东不存在亲属关系、关联关系。

二、保荐机构、发行人律师核查并发表意见

保荐机构及发行人律师①查阅了特宝生物的工商登记档案、董事会、股东大会会议文件；②查阅了长沙海特及伯赛基因的工商登记档案；③取得中介机构及其负责人、签字人员出具的确认函；④取得发行人股东填写的调查问卷及出具的声明与承诺；⑤对特宝生物的股东进行了访谈。

保荐机构及发行人律师认为，2013 年发行人收购伯赛基因是为了解决潜在的同业竞争，价格公允；发行人现有股东具备法律、法规规定的股东资格；发行人直接和间接股东不存在委托持股、信托持股、对赌协议等特殊协议或利益输送安排；本次发行中介机构负责人及其签字人员与发行人股东不存在亲属关系、关联关系。

第4题

发行人 2016 年初的股本为 332,800,000.00 股，股东人数为 44 人；2016 年 11 月股本增加至 360,300,000.00 股，股东人数不变；2018 年 12 月吕炜将股权转让给孙黎，股东人数变为 43 人；2019 年 1 月和 3 月，去世股东王润华和唐超芳名下的股权因继承发生变动。

请发行人披露报告期内三次股份变动情况的简要信息，包括但不限于转让方式、相关价款缴纳情况、受让对象的身份等，并结合增资或转让价格、股权公允价值等情况，披露是否涉及股份支付事项。

请保荐机构核查并发表意见。另请保荐机构和申报会计师说明，发行人的股东上市公司通化东宝 2016 年增资后，存在一笔对发行人权益法下确认的投资损益 -22,025,842.15 元的原因，与发行人股权变动的关系。

回复：

一、发行人补充披露

(一) 请发行人披露报告期内三次股份变动情况的简要信息，包括但不限于转让方式、相关价款缴纳情况、受让对象的身份等，并结合增资或转让价格、股权公允价值等情况，披露是否涉及股份支付事项。

1、报告期内三次股份变动情况的简要信息；

(1) 2016 年 11 月，增资至 36,030 万元

2016 年 8 月 8 日，特宝生物股东大会作出决议，同意公司注册资本增加至 36,030 万元，由股东以货币出资。增资价格为 5 元/股。

2016 年 11 月 4 日，厦门安德信会计师事务所有限公司出具厦安德信内验(2016) 第 B-021 号《验资报告》，验证截至 2016 年 10 月 31 日，公司已收到通化东宝和杨英等 43 人缴纳的出资款合计 13,750 万元，均以货币出资，其中 2,750 万元为注册资本，其余 11,000 万元计入资本公积。

本次增资完成后，特宝生物的股权结构如下：

序号	股东	出资额（元）	持股比例
1	杨英	138,077,266.00	38.32%
2	通化东宝	122,285,114.00	33.94%
3	孙黎	32,470,887.00	9.01%
4	郑善贤	11,820,230.00	3.28%

5	蔡智华	11,428,121.00	3.17%
6	赖伏英	9,972,195.00	2.77%
7	左仲鸿	6,658,201.00	1.85%
8	李一奎	5,741,403.00	1.59%
9	王君业	3,827,604.00	1.06%
10	兰春	1,558,134.00	0.43%
11	孙志里	1,556,746.00	0.43%
12	陈方和	1,549,899.00	0.43%
13	顾文	1,371,518.00	0.38%
14	赖力平	1,335,567.00	0.37%
15	张林忠	1,466,228.00	0.41%
16	杨美花	1,272,586.00	0.35%
17	周卫东	1,102,534.00	0.31%
18	王世媛	876,086.00	0.24%
19	杨毅玲	719,039.00	0.20%
20	钟伟明	663,940.00	0.18%
21	邹平	636,755.00	0.18%
22	郑杰华	628,077.00	0.17%
23	蔡慧丽	546,798.00	0.15%
24	唐超芳	296,638.00	0.08%
25	王润华	273,400.00	0.08%
26	沈世烨	207,372.00	0.06%
27	卢清松	158,433.00	0.04%
28	刘军	151,738.00	0.04%
29	白秀燕	149,685.00	0.04%
30	张子民	147,362.00	0.04%
31	刘斌	136,563.00	0.04%
32	沈敏	133,283.00	0.04%
33	肖清江	123,029.00	0.03%
34	郑成己	109,356.00	0.03%
35	刘春风	109,356.00	0.03%
36	郑建华	103,892.00	0.03%
37	廖小金	95,690.00	0.03%
38	张平	95,690.00	0.03%

39	刘满荣	87,349.00	0.02%
40	郭拾万	80,654.00	0.02%
41	骆诗鸿	76,549.00	0.02%
42	林勇涛	70,673.00	0.02%
43	吕炜	68,350.00	0.02%
44	蔡南南	60,010.00	0.02%
合计		360,300,000.00	100.00%

(2) 2018年12月，股权转让

吕炜离开公司并自愿出让其所持的公司股权，2018年12月，吕炜与孙黎签订了《股权转让交割书》，约定吕炜将其持有的特宝生物6.835万股股份以34.175万元的价格转让给孙黎。转让价格为5元/股。

本次股权转让完成后，特宝生物的股权结构如下：

序号	股东	出资额（元）	持股比例
1	杨英	138,077,266.00	38.32%
2	通化东宝	122,285,114.00	33.94%
3	孙黎	32,539,237.00	9.03%
4	郑善贤	11,820,230.00	3.28%
5	蔡智华	11,428,121.00	3.17%
6	赖伏英	9,972,195.00	2.77%
7	左仲鸿	6,658,201.00	1.85%
8	李一奎	5,741,403.00	1.59%
9	王君业	3,827,604.00	1.06%
10	兰春	1,558,134.00	0.43%
11	孙志里	1,556,746.00	0.43%
12	陈方和	1,549,899.00	0.43%
13	张林忠	1,466,228.00	0.41%
14	顾文	1,371,518.00	0.38%
15	赖力平	1,335,567.00	0.37%
16	杨美花	1,272,586.00	0.35%
17	周卫东	1,102,534.00	0.31%
18	王世媛	876,086.00	0.24%
19	杨毅玲	719,039.00	0.20%
20	钟伟明	663,940.00	0.18%

21	邹平	636,755.00	0.18%
22	郑杰华	628,077.00	0.17%
23	蔡慧丽	546,798.00	0.15%
24	唐超芳	296,638.00	0.08%
25	王润华	273,400.00	0.08%
26	沈世烨	207,372.00	0.06%
27	卢清松	158,433.00	0.04%
28	刘军	151,738.00	0.04%
29	白秀燕	149,685.00	0.04%
30	张子民	147,362.00	0.04%
31	刘斌	136,563.00	0.04%
32	沈敏	133,283.00	0.04%
33	肖清江	123,029.00	0.03%
34	郑成己	109,356.00	0.03%
35	刘春风	109,356.00	0.03%
36	郑建华	103,892.00	0.03%
37	廖小金	95,690.00	0.03%
38	张平	95,690.00	0.03%
39	刘满荣	87,349.00	0.02%
40	郭拾万	80,654.00	0.02%
41	骆诗鸿	76,549.00	0.02%
42	林勇涛	70,673.00	0.02%
43	蔡南南	60,010.00	0.02%
合计		360,300,000.00	100.00%

(3) 2019年1月和3月，继承发生股权变动

2019年1月，股东王润华（因病去世）名下的27.34万股股权由其子王珺遗嘱继承。

2019年3月，股东唐超芳（因病去世）名下的29.6638万股股权发生变动。唐超芳所持有的公司股权属于其与配偶林炎的夫妻共同财产，其中属于唐超芳的部分由其女林静怡遗嘱继承，林炎也将属于其拥有的特宝生物股权转让给林静怡。

本次股权变动完成后，特宝生物的股权结构如下：

序号	股东	出资额（元）	持股比例
----	----	--------	------

1	杨英	138,077,266.00	38.32%
2	通化东宝	122,285,114.00	33.94%
3	孙黎	32,539,237.00	9.03%
4	郑善贤	11,820,230.00	3.28%
5	蔡智华	11,428,121.00	3.17%
6	赖伏英	9,972,195.00	2.77%
7	左仲鸿	6,658,201.00	1.85%
8	李一奎	5,741,403.00	1.59%
9	王君业	3,827,604.00	1.06%
10	兰春	1,558,134.00	0.43%
11	孙志里	1,556,746.00	0.43%
12	陈方和	1,549,899.00	0.43%
13	张林忠	1,466,228.00	0.41%
14	顾文	1,371,518.00	0.38%
15	赖力平	1,335,567.00	0.37%
16	杨美花	1,272,586.00	0.35%
17	周卫东	1,102,534.00	0.31%
18	王世媛	876,086.00	0.24%
19	杨毅玲	719,039.00	0.20%
20	钟伟明	663,940.00	0.18%
21	邹平	636,755.00	0.18%
22	郑杰华	628,077.00	0.17%
23	蔡慧丽	546,798.00	0.15%
24	林静怡	296,638.00	0.08%
25	王珺	273,400.00	0.08%
26	沈世焯	207,372.00	0.06%
27	卢清松	158,433.00	0.04%
28	刘军	151,738.00	0.04%
29	白秀燕	149,685.00	0.04%
30	张子民	147,362.00	0.04%
31	刘斌	136,563.00	0.04%
32	沈敏	133,283.00	0.04%
33	肖清江	123,029.00	0.03%
34	郑成己	109,356.00	0.03%

35	刘春风	109,356.00	0.03%
36	郑建华	103,892.00	0.03%
37	廖小金	95,690.00	0.03%
38	张 平	95,690.00	0.03%
39	刘满荣	87,349.00	0.02%
40	郭拾万	80,654.00	0.02%
41	骆诗鸿	76,549.00	0.02%
42	林勇涛	70,673.00	0.02%
43	蔡南南	60,010.00	0.02%
合 计		360,300,000.00	100.00%

(二) 并结合增资或转让价格、股权公允价值等情况，披露是否涉及股份支付事项

2016年11月，公司的注册资本从33,280万元增加至36,030万元。首先，此次增资并未针对部分员工或有特殊贡献的员工，而是包括通化东宝、杨英、兰春在内的所有股东都以5元/股的价格参与了增资；其次，2016年初公司的净资产为31,127.40万元，按此计算的每股净资产为0.94元，此次增资的价格为每股5元，高于每股净资产的价格。

2018年12月，吕炜将其持有的特宝生物6.835万股股份以34.175万元的价格转让给孙黎，转让价格为5元/股，此价格是双方真实意思的表示。

2019年1月和3月，去世股东王润华和唐超芳名下的股权是因继承发生变动的。

综上，发行人2016年11月增资、2018年12月股权转让和2019年的股权继承不涉及股份支付事项。

发行人已在《招股说明书》“第五节 发行人基本情况”之“二、发行人的设立情况”之“（二）报告期内的股本和股东变化情况”处补充披露了上述相关内容。

二、请保荐机构核查并发表意见

保荐机构①查阅了特宝生物的工商登记档案、董事会、股东大会会议文件；②取得发行人股东填写的调查问卷及出具的声明与承诺；③对特宝生物的股东进行了访谈。

保荐机构认为，发行人2016年11月增资、2018年12月股权转让和2019年的股权继承不涉及股份支付事项。

三、保荐机构、申报会计师说明

通化东宝 2016 年增资后，存在一笔对发行人权益法下确认的投资损益调减 22,025,842.15 元，主要是因为 2016 年特宝生物对 2016 年之前的报表进行了追溯调整。特宝生物此次追溯调整的原因主要是：对研发费用的资本化时点从临床 I 期调整为临床 III 期，导致一部分开发支出从资本化调整为费用化；对政府补助项目的性质和受益期间进行调整，调增递延收益并相应调减未分配利润。

因此，2016 年通化东宝对其联营企业-特宝生物的长期股权投资进行了调整。调整后通化东宝对特宝生物的长期股权投资余额为 165,082,783.80 元（2016 年 12 月 31 日），与当时应享有特宝生物净资产的份额一致。

二、关于发行人核心技术

第5题

招股书披露，发行人存在作为被许可方使用他人资源要素的情况，系北京键凯授权伯赛基因使用专利以及美国普达公司（ProDa, BioTech L.L.C.，以下简称普达公司）授权特宝生物使用专利，两项专利许可分别独占性地用于开发派格宾及其他在研的Y型聚乙二醇化的蛋白质药物、独占性地用于开发ACT50项目。

请发行人补充披露：（1）发行人签订专利许可协议的主要条款、相关化合物销售的定价方式，提成费的计算标准及支付情况，未来提成费是否存在不断提高或变更的可能，是否存在其他限制性约定，专利许可是否具有排他性；

（2）发行人的主要产品是否全部使用许可专利，许可专利应用的领域，发行人是否对许可专利存在重大依赖，请提供报告期内使用许可专利的产品内容、销售数量、单价、金额及占比、销售地区、专利费支付金额。

请保荐机构、发行人律师核查，并就发行人是否对许可专利存在重大依赖，是否具备直接面向市场独立持续经营的能力发表意见。

回复：

一、发行人补充披露

（一）发行人签订专利许可协议的主要条款、相关化合物销售的定价方式，提成费的计算标准及支付情况，未来提成费是否存在不断提高或变更的可能，是否存在其他限制性约定，专利许可是否具有排他性

1、北京键凯许可的专利情况

（1）许可合同的主要条款

序号	类型	内容
1	许可内容	许可方授予被许可方将“具有Y形分支的亲水性聚合物衍生物、其制备方法、与药物分子的结合物以及包含该结合物的药物组合物”专利应用于蛋白质药物（rhG-CSF, rhEPO, rhGH, rhIFN- α (2a,2b), IFN-r1b）的独占的实施许可权，许可方自己不得实施、并且不得许可任何第三方将许可专利应用于蛋白质药物（rhG-CSF, rhEPO, rhGH, rhIFN- α (2a,2b), IFN-r1b），许可期限至专利失效之日。
2	许可方的主要义务	（1）支付专利年费； （2）若许可方决定放弃该专利，应提前通知被许可方，且被许可方可以

序号	类型	内容
		免费受让该专利； (3) 担保许可专利不存在权利限制和瑕疵。
3	被许可方的主要义务	(1) 支付许可使用费：合同生效后 30 天内支付 50 万元至许可方指定账户；向相关药品监督管理部门提交临床申请后 30 天内，按每个蛋白质支付 10 万元；完成一期临床后 30 天内按每个蛋白质药物支付 10 万元；获得生产批准后 30 天内按每个蛋白质药物支付 20 万元，共计 250 万元。 (2) 支付提成费：自合同产品投产之日起，在专利有效期内，按每个产品在专利覆盖地域范围内的销售额的一定比例（累进式）向许可方支付提成费；在专利有效期内，按每个产品在专利非覆盖地域范围内的销售额的固定比例向许可方支付提成费；专利失效后，除聚乙二醇干扰素 $\alpha 2b$ 以外，其余产品上市后向许可方支付不低于 5 年的许可使用费和提成费；如产品上市时专利有效期不足 5 年，在专利期限内按前述标准支付，专利过期后按固定比例支付，总时间不少于 5 年；提成费每半年支付一次。
4	违约责任	(1) 许可方在已经许可被许可方实施专利的范围内又就同一专利与他人订立专利实施许可合同的，应当返还非法所得；许可方违反约定的，应当向被许可方支付违约金，造成其他损失的，还应当赔偿全部损失。 (2) 被许可方逾期两个月不支付技术使用费的，许可方有权解除合同，被许可方应当补交使用费并支付违约金； (3) 被许可方实施专利超越合同约定的范围，或者未经许可方许可擅自与第三方订立再转让许可合同，应当返还非法所得，支付违约金。
5	技术改进	双方各自在专利技术基础上做出的新的发明创造的专利申请权，归做出发明创造的一方所有，但另一方有权优先有偿受让和有权有偿使用该技术成果，双方另有约定的以约定为准。
6	化合物销售	(1) 在合同期限内，许可方按累进式的固定价格向被许可方销售合同范围内的相关化合物； (2) 专利权终止后，许可方应继续履行本合同销售化合物的义务；如不能履行本合同销售化合物的义务，许可方应在两个月内转让被许可方相关化合物生产技术，转让费 10 万元，本合同许可专利中所提到的化合物被许可方有权自行生产；许可方未经被许可方许可，不得向第三方销售用于 rhG-CSF、rhEPO、rhGH、rhIFN- $\alpha 2b$ 、rhIFN- $\alpha 2a$ 、IFN-r1b 生产和销售目的的相关化合物。

(2) 相关化合物销售的定价方式

相关内容已申请豁免披露。

(3) 提成费的计算标准及支付情况

关于提成费的计算标准已申请豁免披露。截至本问询回复出具之日，发行人已经足额支付约定的专利许可费和提成费。

(4) 未来提成费及其他限制性约定，是否具有排他性

根据专利许可协议，发行人和北京键凯已明确约定提成费的支付标准和方式，不存在费用标准约定不明的情形，不存在费用标准提高或变更的条款，也不存在许可范围内的其他限制性约定。除许可合同有明确约定外，不存在专利许可费用及提成费用调整的政策，被许可人根据法律法规及许可合同约定在授权范围内使用许可

专利不存在任何限制，北京键凯不存在单方变更、终止合同的计划。

专利许可协议约定的专利许可方式为独占许可，许可方北京键凯自己不得实施，也不得许可任何第三方将许可专利应用于蛋白质药物 rhG-CSF、rhEPO、rhGH、rhIFN- α 2a、rhIFN- α 2b、IFN-r1b 的开发。因此，该许可具有排他性。

2、普达公司许可专利情况

(1) 许可合同的主要条款

序号	类型	内容
1	许可内容	(1) 普达授予发行人 2 项专利技术（即“抗血管生成试剂和使用该试剂的方法”、“整合素靶向的抗新生血管生成试剂和使用该试剂的方法”，其中后者尚未获得专利，目前处于实质审查阶段，为便于表述，以下不作特别区分，均称“专利”）在中国独占的实施许可权，普达自己及其代理人不得在中国实施、并且不得许可任何第三方在中国实施该专利，许可期限至该专利失效之日； (2) 普达公司拥有该专利在中国以外的国家和地区的所有权和完全处置权。
2	收益分成	普达承认特宝生物在应用专利开发产品过程中贡献，在普达授权第三方在中国以外的国家和地区实施许可专利时，特宝生物有权在普达的转让收益中按约定进行分成。
3	许可方的主要义务	(1) 协调通过专利权人 Georgia State University Research Foundation 进行专利维持年费的支付，并办理其他专利维持所需的手续； (2) 按照特宝生物的要求进行专利产品相关的工作，并及时通报相关研究进展，相关研究费用由特宝生物支付； (3) 担保许可权利不存在权利限制或瑕疵。
4	被许可方的主要义务	(1) 根据约定分期向普达支付专利开发和研究所需费用； (2) 自专利产品销售之日起且在专利有效期内，以产品在中国的销售额为基础，按固定比例向普达支付相关专利费用； (3) 按时完成产品开发项目计划。
5	违约责任	(1) 许可方在已经许可被许可方实施专利的范围内又就同一专利与他人订立专利实施许可合同的，应当返还所得，并支付违约金； (2) 被许可方逾期两个月不支付技术使用费的，许可方有权解除合同，被许可方应当补交使用费，并支付违约金； (3) 被许可方实施专利超越合同约定的范围，或者未经许可方许可擅自与第三方订立再转让许可合同，应当返还所得，并支付违约金。
6	技术改进	双方各自在专利技术基础上做出的新的发明创造的专利申请权，归做出发明创造的一方所有，但另一方有权优先有偿受让和有权有偿使用该技术成果，双方另有约定的以约定为准。
7	其他地区的专利开发权转让	如普达公司计划向中国以外的国家和地区第三方转让两项许可专利技术的产品开发权，应在适当时间履行通知义务。如特宝生物有意以与第三方同样的条件接受转让，特宝生物应具有优先受让权。

(2) 相关化合物销售的定价方式

根据发行人与美国普达签订的《专利实施许可合同》，以及发行人及美国普达的书面确认，许可合同不涉及蛋白质药物的转让，故不涉及相关化合物的定价问题。

(3) 提成费的计算标准及支付情况

关于提成费的计算标准已申请豁免披露。该药物尚未获批研发成功并实现销售，目前暂无提成费支付。

(4) 未来提成费及其他限制性约定，是否具有排他性

根据专利许可合同，双方已明确约定提成费的支付标准和方式，不存在提成费标准约定不明的情形，不存在提成费标准提高或变更的条款，也不存在许可范围内的其他限制性约定。

专利许可协议约定的专利许可方式为独占许可，许可方普达公司自己不得实施，也不得许可任何第三方在中国实施两项专利。此外，根据普达公司与专利权人 Georgia State University Research Foundation 签订的《专利许可协议》，Georgia State University Research Foundation 以排他许可方式将该专利许可给普达公司，并允许其转许可。根据 Georgia State University Research Foundation 出具的声明，该基金会与普达公司间的专利许可协议合法有效，正常履行；该基金会无在中国地区使用该项专利的计划。综上，该许可具有排他性。

发行人已在招股说明书“第六节 业务与技术”之“五、对主营业务有重大影响的主要固定资产和无形资产”之“（二）主要无形资产情况”之“4、专利许可情况”就“签订专利许可协议的主要条款、相关化合物销售的定价方式，提成费的计算标准及支付情况，未来提成费是否存在不断提高或变更的可能，是否存在其他限制性约定，专利许可是否具有排他性”等进行了补充披露。

(二) 发行人主要产品是否全部使用许可专利，许可专利的应用领域，发行人是否对该许可专利存在重大依赖，请提供报告期内使用许可专利的产品内容、销售数量、单价、金额及占比、销售地区、专利费支付金额

1、发行人的主要产品使用许可专利的情况

发行人现已获准上市的药物共有四个，即特尔立、特尔津、特尔康和派格宾，其中仅派格宾使用北京键凯专利。

2、许可专利的应用领域

(1) 北京键凯许可专利

发行人从北京键凯取得“具有 Y 形分支的亲水性聚合物衍生物、其制备方法、与药物分子的结合物以及包含该结合物的药物组合物”的独占实施许可权后，将其运用于公司蛋白质药物（rhG-CSF, rhEPO, rhGH, rhIFN- α (2a, 2b), IFN-r1b) 的研发，

与此相关的五个聚乙二醇重组蛋白质长效药物已获准开展临床研究，其中派格宾已获准上市。

(2) 普达公司许可专利

发行人从普达公司取得两项专利技术在中国地区的独占实施许可后，在该专利技术基础上进行 ACT50 项目的研究，现阶段已完成 ACT50 的药学研究和相关工艺开发，正处于临床前动物试验阶段，尚未有药品获批上市。

3、使用许可专利的产品的销售情况

发行人已上市的四个药品中，仅派格宾使用被许可专利。该药物于 2016 年获准上市销售，在报告期内的销售情况如下表所示：

年度	销售数量（万支）	平均销售单价（元/支）	销售金额（万元）	主营业务收入占比
2018	27.35	685.14	18,736.55	42.00%
2017	12.55	692.45	8,687.75	26.93%
2016	9.87	733.88	7,242.48	26.06%

注：派格宾按 180 μg/支的标准规格折算。

4、专利费用支付金额

(1) 北京键凯

报告期内，发行人向北京键凯支付的专利费用如下：

年度	金额（人民币/元）
2016	1,999,528.35
2017	3,700,610.89
2018	5,035,623.55

(2) 普达公司

报告期内，发行人向普达公司支付的专利费用如下：

年度	金额（美元）
2016	32,328.30
2017	25,446.78
2018	66,208.70

发行人已在招股说明书“第六节 业务与技术”之“五、对主营业务有重大影响的主要固定资产和无形资产”之“（二）主要无形资产情况”之“4、专利许可情况”就“发行人主要产品是否全部使用许可专利，许可专利的应用领域，发行人是否对该许可专利存在重大依赖，请提供报告期内使用许可专利的产品内容、销售数量、

单价、金额及占比、销售地区、专利费支付金额”等进行了补充披露。

二、保荐机构、发行人律师核查意见

保荐机构、发行人律师执行了下述核查手段：

1、查阅了发行人与北京键凯、普达公司签订的专利实施许可协议、专利提成费的支付明细、支付凭证。

2、检索了国家知识产权局专利检索与分析网站、世界知识产权组织（WIPO）网站。

3、通过美国国家专利与商标办公室网站（USPTO）查询了美国普达专利的授权信息、法律状态、转让备案登记记录。

4、查阅了键凯专利的许可合同备案登记证明，查阅了从国家知识产权局打印的北京键凯专利登记簿副本。

5、对北京键凯、普达公司及专利所有权人工作人员进行了访谈，取得了美国律师关于普达专利以及普达公司与专利所有权人之间的许可合同的法律意见。

6、对发行人应用两项许可专利的产品项目负责人进行了访谈。

针对①发行人是否对许可专利存在重大依赖和②是否具备直接面向市场独立持续经营的能力情况，保荐机构、发行人律师认为：

（一）发行人是否对许可专利存在重大依赖

1、北京键凯专利

根据发行人的说明，从北京键凯处取得专利许可的背景及该许可专利在发行人和生产经营中发挥的作用如下：

自成立以来，发行人相继开发了一系列重组蛋白质药物，形成了在重组蛋白质药物领域的技术优势。基于对行业总体发展趋势的前瞻性判断，发行人于 2000 年左右开始聚焦于重组蛋白质长效化等新兴技术的开发。经过广泛筛选和科学评估，发行人最终与北京键凯签署了专利实施许可合同，获得了 Y 型聚乙二醇（YPEG）活性修饰剂应用于蛋白质药物（rhG-CSF、rhEPO、rhGH、rhIFN- α 2a、rhIFN- α 2b、IFN-r1b）全球独占的实施许可权。双方在许可协议中明确约定：双方有权在该专利基础上各自开展后续开发，新的发明创造所对应的专利申请权归做出方所有，另一方仅对该专利享有优先有偿受让权及对该技术成果的有偿使用权¹。

¹根据北京键凯出具的确认函，对于在许可专利基础上开发形成的专利及其他专有技术，截至确认函出具之日，北京键凯未进行使用也暂无使用计划；如需使用，北京键凯需与特宝生物就使用的具体条件（包括具体价格）

发行人利用上述 YPEG 活性修饰剂，经过多年自主研发，积累了丰富经验，攻克了蛋白质药物选择性修饰、修饰位点比例控制与鉴定以及修饰工艺产业化放大等关键技术难题，形成了成熟的聚乙二醇重组蛋白质修饰平台技术，获得了系统的技术手段和解决方案。此基础上，发行人自主研发了一批聚乙二醇重组蛋白质药物，在此研发过程中，发行人形成了自有核心技术。基于该核心技术形成的 4 项药物结构和制备方法获得了中国和美国、欧洲、日本、俄罗斯、澳大利亚等主要发达国家和地区的发明专利授权，专利权人均为发行人的全资子公司伯赛基因。

发行人基于其取得的独占实施北京键凯专利的许可权，开发出了具有专利保护的聚乙二醇重组蛋白质药物。发行人单独享有相关专利的所有权，形成了对于其所开发的聚乙二醇重组蛋白质药物的有效法律保护，并不单纯依赖于许可专利的独占实施许可的保护。此外，对于该合同项下的化合物销售，根据发行人与北京键凯签订的专利实施许可合同约定，在专利有效期内，北京键凯有义务向发行人销售合同范围内化合物。在专利权终止后，北京键凯应继续履行该合同项下销售化合物的义务；在不能履行销售化合物义务时，应在两个月内以 10 万元的价格向发行人转让相关化合物生产技术，发行人有权自行生产相关化合物。

综上，保荐机构、发行人律师认为：发行人对北京键凯的许可专利并不存在重大依赖。

2、普达公司许可专利

根据发行人的说明及对发行人相关研发项目负责人进行访谈，从普达公司取得的两项在中国地区的独占实施许可权的专利的应用情况及其在发行人生产经营中发挥的作用如下：

普达授予发行人两项专利（“抗血管生成试剂和使用该试剂的方法”、“整合素靶向的抗新生血管生成试剂和使用该试剂的方法”）被发行人应用于候选药物 ACT50 的产品开发。在药物开发的过程中，一个药物从开始研究到上市，一般经历十几年的时间，具体的过程包括药物发现、临床前研究（动物药理、毒理学研究）、药学研究（包括生产工艺开发和质量标准研究）、临床研究（I 期、II 期、III 临床研究）、申请上市。通过获得美国普达的专利许可权，发行人特宝生物获得了许可专利相关的蛋白质的结构和早期研究数据，属于药物发现的范畴。特宝生物将依靠自身研发体系和技术优势，设计 ACT50 蛋白质生产、长效化修饰等工艺路线并进行实施和优

进行协商。

化，建立产品质量标准，开展 ACT50 临床前研究、临床试验，并申请上市，独立完成产品开发全过程。

经过二十多年在蛋白质研发和生产的技术积累，发行人已经开发并获批上市 4 个蛋白质药物，拥有丰富药物开发经验，并拥有聚乙二醇蛋白质修饰平台技术和蛋白质药物生产平台技术等核心技术体系支持。比如在聚乙二醇选择性修饰技术方面，特宝生物能解决蛋白质修饰的重要难点：选择合适的修饰位点、提高修饰效率的同时控制修饰产物的均一性。特宝生物通过大量实验，摸索并掌握了独特的修饰方法，在提高修饰效率的同时，降低多修饰产物的含量，较好地控制了修饰产物的均一性。此外，通过多年的实验探索，特宝生物开发出了可靠的修饰位点控制、分离与鉴定技术，能有效保障产品的批间一致性。另外，特宝生物在重组蛋白质产品的工艺路线设计和产业化方面具备丰富经验，拥有一定的技术优势，能形成比较完整的技术转移、工艺放大方案和生产工艺规程，具有将药物发现转化为产品的能力。

此外，发行人在药物研发上形成了梯队式的研发计划。与该许可专利应用有关的 ACT50 系列产品是发行人未来多个备选开发药物之一，并非发行人唯一的备选药物，亦非发行人现有已上市的产品。目前，公司基本完成 ACT50 的药学研究和相关工艺开发，处于临床前研究阶段。结合目前研究进展情况，该药物可能需至少 5-10 年甚至更长的时间才有可能获批上市。因此，在可预见的未来，该药物将主要以开展临床前研究和临床试验为主，发行人的生产经营在短期内对该药物的依赖性较小。

综上，保荐机构、发行人律师认为：普达公司的许可专利仅是药物发现阶段的科研成果，是发行人进行药物开发过程的起点，发行人还需要在后续独立研发过程中投入大量的研发资源，承担相应的研发风险，相关药物在短期内难以形成产品，因此，发行人对该许可专利不存在重大依赖。

（二）发行人是否具备直接面向市场独立持续经营的能力

1、发行人基于其取得的专利许可权进行药物研发。在药物研发过程中发展出聚乙二醇重组蛋白质修饰平台技术和蛋白质药物生产平台技术等核心技术，上述核心技术在药物成药过程中具有重要作用，发行人已对该等技术采取发明专利、商业秘密等方式进行有效保护；

2、发行人具有独立的研发、生产、销售机构和人员，建立了独立的采购、销售渠道，取得了药物生产和销售有关的资质、许可；

3、在上述被许可专利应用的产品或在研产品中，对于使用北京键凯专利的派格

宾，发行人已拥有与该产品成药、生产、销售相关的专利、生产及注册批件等重要资质。自该产品上市销售以来，相关市场销售的推广、市场维护等工作均由发行人主导，该产品目前销售情况良好，未来其他应用上述被许可专利的在研产品获批上市后，发行人仍将独立拥有与之相关的重要资质并进行经营。对于使用普达公司专利的 ACT50，根据普达公司于 2019 年 5 月 6 日出具的承诺，相关产品在中国地区上市后，相关产品在中国地区的生产、工艺开发、经营、推广等工作均由发行人主导。

综上，保荐机构、发行人律师认为：发行人已具备直接面向市场独立持续经营的能力。

第 6 题

招股书披露，截至 2018 年 12 月 31 日，发行人及其子公司拥有 12 项发明专利。

请发行人补充披露“自主研发”、“自主研发+集成创新”、“引进消化吸收再创新”的区别。

请发行人说明：（1）是否已拥有与生产经营相关的所有专利，专利权属是否存在瑕疵，使用上述专利是否合法合规，是否存在纠纷，如果存在，请披露纠纷的详细情况及对发行人持续经营的影响；（2）发行人是否存在合作研发、研发外包、引进授权等与第三方合作的商业模式，如存在，请补充说明发行人在研发过程中参与的环节，是否可以独家申请注册证书，是否拥有完整的知识产权和所有权，是否能独家使用，是否存在使用期限，对应的主要产品是否在可预见的未来存在市场竞争力；（3）发行人主要专利的专利权人均为公司伯赛基因的原因，是否存在专利权属丧失的风险；（4）发行人在聚乙二醇重组蛋白质修饰平台技术的经验及技术积累以何种方式体现及保护，是否已采取专利、商业秘密等方式，是否对核心技术人员存在依赖。

请保荐机构、发行人律师核查并发表意见。

回复：

一、发行人补充披露

（一）自主研发

聚乙二醇重组蛋白质修饰平台技术系公司经过多年研发并攻克了蛋白质药物选择性修饰、修饰位点比例控制与鉴定以及修饰工艺产业化放大等关键技术难题后，形成了独特、成熟、稳健、适合工业化放大并具备优良的成本控制特性的长效化药物修饰的核心能力。该技术是发行人于 2000 年左右至今通过不断摸索和改进形成的，发行人独立完成了该技术的开发过程，因此，公司将该核心技术的技术来源认定为自主研发。

（二）自主研发+集成创新

集成创新是指通过对技术的有效集成，形成多项核心技术集成的平台技术的过程。公司的蛋白质药物生产平台技术是发行人在自主研发而形成的药物结构和工艺专利基础上，对多品种重组蛋白质药物生产工艺平台方面的集成、优化和创新。具体而言，发行人蛋白质药物生产平台技术系公司通过多年独立、自主开发而形成的重组蛋白质药物生产制造技术体系。在自主研发的基础上，公司又在生产平台、生产工艺、质量体系三方面体现了显著的集成创新性，能够在有效避免污染及交叉污染的情况下，实现多品种和高质量标准的生产。因此，发行人将该核心技术的技术来源认定为自主研发+集成创新。

（三）引进消化吸收再创新

引进消化吸收再创新是指在引进国内外先进技术的基础上，通过学习、分析、借鉴，进行再创新而形成核心技术的过程。药物筛选及优化平台技术系公司用于筛选和开发有临床价值的候选药物的核心技术，该核心技术的基础系 2007 年公司与美国 Codex BioSolutions 公司签订技术转让协议引进的基于 ACTOne Biosensor 技术的药物筛选技术。在引进该技术时，GPCR 类药物筛选技术是主要针对 G 蛋白通道进行药物靶点的筛选，引进该技术后，公司在此基础上对上述技术进行了再开发，将 G 蛋白和 β -arrestin 同时引入药物筛选和优化过程，建立了可实现 G 蛋白途径和 β -arrestin 途径同时筛选的技术平台，实现了双途径、动态、高通量的药物筛选。因此，发行人将该核心技术的技术来源认定为引进消化吸收再创新。

发行人已在招股说明书“第六节 业务与技术”之“七、发行人主要产品的核心技术情况”之“（一）核心技术和技术来源概述”中进行补充披露。

二、发行人说明

(一) 是否已拥有与生产经营相关的所有专利，专利权是否存在瑕疵，使用上述专利是否合法合规，是否存在纠纷，如果存在，请披露纠纷的详细情况及对发行人持续经营的影响

1、是否已拥有与生产经营相关的所有专利

(1) 发行人自有专利与其产品的对应关系

截至本问询回复出具之日，发行人自有专利与其现有产品及在研产品的对应关系如下表所示：

序号	专利权人	专利名称	专利类别	注册国别/地区	专利证书号/专利号	主要应用产品/在研产品
1	伯赛基因	聚乙二醇修饰的干扰素 α 2b 及其制备方法和应用/ Polyethylene glycol modified interferon alpha 2b and preparation method and application thereof	发明专利	中国	ZL 2007 8 0050542.8	派格宾
				南非	2010/01556	
				澳大利亚	2007358605	
				欧洲	2186830	
				俄罗斯	2485134	
				日本	5325884	
				墨西哥	312034	
				加拿大	2698173	
				印度	270701	
				韩国	10-1502645	
美国	8597635					
2	伯赛基因	聚乙二醇修饰的干扰素 α 2a 及其制备方法和应用/ INTERFERON ALPHA 2a MODIFIED BY POLYETHYLENE GLYCOL, ITS SYNTHESIS PROCESS AND APPLICATION	发明专利	中国	ZL 2007 8 0050541.3	在研产品： YPEG-IFN α -2a
				南非	2010/01555	
				欧洲	2196475	
				加拿大	2698396	
				韩国	10-1483814	
美国	8597634					
3	伯赛基因	Y型聚乙二醇修饰的G-CSF及其制备方法和应用/ Y-shaped polyethylene glycol modified G-CSF and the preparation and use thereof	发明专利	中国	ZL 2007 8 0051378.2	在研产品： YPEG-G-CSF
				澳大利亚	2007363326	
				加拿大	2710841	
				美国	8530417	
4	伯赛基	双链聚乙二醇修饰	发明专	中国	ZL 2008 8 0009718.X	在研产品：

序号	专利权人	专利名称	专利类别	注册国别/地区	专利证书号/专利号	主要应用产品/在研产品
	因	的生长激素及其制备方法和应用/ Double-stranded polyethylene glycol modified growth hormone, preparation method and application thereof	利	俄罗斯	2488598	YPEG-GH
				欧洲	2272875	
				日本	5458416	
				澳大利亚	2008353850	
				韩国	10-1521674	
				墨西哥	318277	
				加拿大	2720306	
				美国	9840546	
5	特宝生物	一种重组人粒细胞巨噬细胞刺激因子的纯化方法	发明专利	中国	ZL 2010 1 0170695.X	特尔立
6	特宝生物	一种重组人粒细胞刺激因子的纯化方法	发明专利	中国	ZL 2010 1 0170700.7	特尔津
7	伯赛基因	一种从谷物中富集并提取 β -葡聚糖的方法	发明专利	中国	ZL 2007 1 0169882.4	无对应产品
8	特宝生物	一种重组人干扰素 α -2b 的发酵后处理工艺	发明专利	中国	ZL 2010 1 0294158.6	派格宾
9	厦门大学;伯赛基因	重组人胸腺素 alpha 原蛋白在制备伤口愈合药物中的应用	发明专利	中国	ZL 2013 1 0167295.7	无对应产品
10	特宝生物	Cell-based assays employing voltage and calcium dyes	发明专利	欧洲	1682577	无对应产品
				日本	4848282	
				美国	7238213	
				美国	7604959	
11	特宝生物	Novel cell-based assays for g-protein-coupled receptor-mediated activities	发明专利	欧洲	1444331	无对应产品
				日本	4324474	
				美国	7115377	
				美国	7897386	
12	特宝生物	Cell-based assay for g-protein-coupled receptor-mediated activity Employing a multated cyclic nucleotide-gated ion channel and a membrane potential dye	发明专利	美国	7384755	无对应产品

(2) 发行人获得的专利许可使用权与其产品对应关系

截至本问询回复出具之日，发行人获得的专利许可与其现有产品及在研产品的对应关系如下表所示：

序号	专利名称	专利号	许可人	许可方式	许可期限	主要应用产品/在研产品
1	具有Y型分支的亲水性聚合物衍生物,其制备方法,与药物分子的结合物以及包含该结合物的药物组合物	中国专利号为：ZL03801105.0 及基于PCT 申请在欧洲（专利号：EP1496076）、日本（JP4272537）和美国（US8003089）的专利授权	北京键凯	独占许可	至专利到期日（2023/3/11）	派格宾及在研产品：YPEG-G-CSF、YPEG-EPO、YPEG-GH
2	抗血管生成剂的使用和使用该试剂的方法	美国专利号：US9175063 B2；PCT 申请号：PCT/US2011/043907	普达公司	独占许可	至专利到期日（2030/7/12）	在研产品：ACT50
3	整合素靶向的抗新生血管生成剂和使用该试剂的方法	美国专利申请号为：15/555,442	普达公司	独占许可	至专利到期日（该项在中国国家知识产权局的专利申请尚处于实质审查阶段）	在研产品：ACT50

2、专利权属是否存在瑕疵，使用上述专利是否合法合规，是否存在纠纷，如果存在，请披露纠纷的详细情况及对发行人持续经营的影响

发行人及其子公司取得的自有专利的专利权属清晰，不存在瑕疵，取得相关专利权后，按照相关法律法规缴纳年费等并合法合规使用，也不存在与自有专利相关的任何纠纷。发行人及其子公司均按照相关专利许可协议使用许可专利及专利技术，不存在违法违规的情形，也不存在与许可专利相关的任何纠纷。

(二) 发行人是否存在合作研发、研发外包、引进授权等与第三方合作的商业模式，如存在，请补充说明发行人在研发过程中参与的环节，是否可以独家申请注册证书，是否拥有完整的知识产权和所有权，是否能独家使用，是否存在使用期限，对应的主要产品是否在可预见的未来存在市场竞争力

1、发行人合作研发情况

发行人的新药研发活动以自主研发为主，目前已上市和处于开发计划中的在研产品均以特宝生物为主体进行自主产品开发，在新药开发中不存在合作研发的情形。除新药开发外，发行人在部分科学性领域同高校和研究机构合作进行相关领域的科学探索和研究工作，其主要目的是探索对该领域的药物疗效及药物机理，获得该领

域药物作用机理或早期疗效数据，此类合作研究不同于以新药开发为目的的合作研发，主要为一种前期的科学探索。发行人主要合作研发情况参见本审核问询的回复之“第8题”之“一、补充披露”之“（四）结合合作研发情况，披露合作研发的具体模式、合同签署、主要协议约定、研发主要项目、研发成果、研发成果所有权归属等”。

2、发行人研发外包情况

对于药品研发而言，研发外包通常是指将研发项目委托给医药专业研发团队完成。发行人所有的新药研发均以公司为主体进行，不存在整体研发外包。在以发行人为研发主体的前提下，为了符合药品注册管理办法等要求，存在部分环节委托外部专业机构进行的情形。

药品研发包括科学发现、药学研究、临床前动物药理毒理研究、各期临床研究等模块。在公司现有的研发体系下，新药研发活动的主要内容及公司参与的情况如下：

（1）药学研究：药学研究贯穿药物全生命周期，包括但不限于工艺研究（小试、中试、商业规模工艺开发）、验证、处方研究、质量标准和方法研究等各方面，是药品相关知识产权（包括发明专利）形成的重要途径，药学研发由公司独立实施。

（2）临床前药理毒理研究：根据现行《药品注册管理办法》，注册性质的药物临床前安全性评价研究必须执行《药物非临床研究质量管理规范》，即临床前的药理毒理研究要求在符合 GLP（good laboratory practice）的单位开展，因此公司与具备相应资质的第三方机构签订协议，由受委托方按照确定的研究方案开展相关研究，公司对研究进度、研究质量等进行监督。

（3）临床研究：根据现行《药品注册管理办法》，临床研究必须在具备 GCP（good clinical practice）认证证书且认证范围包含所申请适应症的临床机构进行，因此，公司与具备相关资质要求的临床研究机构签订协议，由临床研究机构开展相关的临床研究，研究方案由公司与研究机构共同制定，临床研究机构严格按照方案开展临床研究。临床项目的管理和临床监查以公司为主进行开展。

（4）其它：药品研发相关的数据统计分析是研究活动中相对独立的模块。研究数据，尤其是临床研究数据，需要专业的数据统计分析，数据管理系统的维护与验证也需要较高的专业能力。为了保证药品研发数据管理和统计分析的可靠性，委托专业的第三方数据公司进行统计分析已经成为主流。公司在研发中也有购买第三方

数据服务的情况。

综上，发行人药品研发活动以自主研发为主，不存在整体研发外包。按照药品注册管理办法等要求，在药品研发的部分环节，存在委托研究或购买技术服务的情形，如临床前研究中的动物药理毒理研究、临床试验研究、统计分析等，上述情形符合相关法规和行业惯例。

发行人在主要药物研发过程中存在委托研究或购买技术服务的情况如下：

序号	品种名称	主要研发内容	是否存在委托研究	委托研究单位
1	聚乙二醇干扰素 α -2b注射液	药学研究：工艺研究（小试、中试、商业规模工艺开发）、验证、处方研究、质量标准和方法研究等	否	无
		临床前研究：动物药理、毒理研究	是	北京昭衍新药研究中心
		I 期临床研究	是	临床研究单位：北京协和医院临床药理研究中心 数据管理和统计分析单位：北京协和医院临床药理研究中心 CRO 临床监查单位：杭州泰格医药科技股份有限公司
		II 期临床研究（乙肝）	是	临床研究单位：北京大学第一医院作为组长单位的全国 39 家临床研究机构。 数据管理和统计分析单位：普瑞盛(北京)医药科技发展有限公司
		II a 期临床研究（丙肝）	是	临床研究单位：中国人民解放军第三〇二医院。 数据管理和统计分析单位：普瑞盛(北京)医药科技发展有限公司（原北京迪美斯科技发展有限公司） CRO 临床监查单位：杭州泰格医药科技股份有限公司
		II 期临床研究（丙肝）	是	临床研究单位：以北京大学人民医院为组长单位的 38 家临床试验机构。 数据管理和统计分析单位：普瑞盛(北京)医药科技发展有限公司（原北京迪美斯科技发展有限公司）
		III 期临床研究（乙肝）	是	临床研究单位：以北京大学第一医院为组长单位的全国 41 家临床研究机构。 数据管理和统计分析单位：普瑞盛(北京)医药科技发展有限公司。
		III 期临床研究（丙肝）	是	临床研究单位：以北京大学人民医院为组长单位的 38 家临床试验机构。 数据管理和统计分析单位：普瑞盛(北京)医药科技发展有限公司。
2	YPEG-G-CSF	药学研究：工艺研究（小试、中试、商业规模工艺开发）、验证、处方研究、质量标准和方法研究等	否	无
		临床前研究：动物药理、毒理研究	是	北京昭衍新药研究中心

		I 期临床研究	是	临床研究单位：中国医学科学院肿瘤医院。 数据管理和统计分析单位：普瑞盛(北京)医药科技发展有限公司。
		II 期临床研究	是	临床研究单位：以中国医学科学院肿瘤医院为组长单位的共 12 家临床试验机构。 数据管理和统计分析单位：普瑞盛(北京)医药科技发展有限公司。
3	YPEG-EPO	药学研究：工艺研究（小试、中试、商业规模工艺开发）、验证、处方研究、质量标准和方法研究等	否	无
		临床前研究：动物药理、毒理研究	是	北京昭衍新药研究中心
		I 期临床研究	是	临床研究单位：中国人民解放军第三〇二医院。 数据管理和统计分析单位：普瑞盛(北京)医药科技发展有限公司。
4	YPEG-GH	药学研究：工艺研究（小试、中试、商业规模工艺开发）、验证、处方研究、质量标准和方法研究等	否	无
		临床前研究：动物药理、毒理研究	是	北京昭衍新药研究中心
		I 期临床研究	是	临床研究单位：北京协和医院临床药理研究中心 数据管理和统计单位：北京协和医院临床药理研究中心
		II 期临床研究	是	临床研究单位：以华中科技大学同济医学院附属同济医院为组长单位的 12 家临床试验机构。 数据管理和统计分析单位：普瑞盛(北京)医药科技发展有限公司。
5	重组人白介素-11注射液	药学研究：工艺研究、验证、处方研究、质量标准和方法研究等	否	无
		临床研究：生物等效性	是	临床研究单位：中国人民解放军第三〇二医院。 数据管理和统计分析：普瑞盛(北京)医药科技发展有限公司。

发行人就上表中存在的委托事项与被委托方(研发外包方)均签订了书面协议,明确约定所有研究结果,包括不限于研究结果和相关资料、产品注册证书、专利、所有权等,均属委托方(发行人)所有,被委托方(研发外包方)不享有上述结果的任何权利。

3、发行人引进授权情况

发行人从北京键凯和美国普达取得了共计三项专利实施许可权。具体如下:

(1) 北京键凯

发行人通过协议许可方式,从北京键凯取得“具有 Y 形分支的亲水性聚合物衍生物,其制备方法,与药物分子的结合物以及包含该结合物的药物组合物”专利的独占实施许可权。

①发行人在研发过程中参与的环节

发行人在该项许可专利技术基础上,将其应用于蛋白质药物(rhG-CSF, rhEPO, rhGH, rhIFN- α (2a, 2b), IFN-r1b)的研发,并形成了新的自有技术。具体而言,发行人在该专利的基础上,利用 YPEG 活性修饰剂,结合多年自主研发,攻克了蛋白质药物选择性修饰、修饰位点比例控制与鉴定以及修饰工艺产业化放大等关键技术难题,形成了成熟的聚乙二醇重组蛋白质修饰平台技术,建立了系统的技术手段和解决方案。在此基础上,发行人研发出一批拥有全新结构的聚乙二醇重组蛋白质长效药物。

②是否可以独家申请注册证书

根据发行人子公司伯赛基因与北京键凯签订的《专利实施许可合同》,双方各自在专利技术基础上做出的新的发明创造的专利申请权,归做出发明创造的一方所有,但另一方有权优先有偿受让。

截至本问询回复出具之日,发行人已就其在该项许可专利基础上进行的药物开发取得四项自有发明专利。根据北京键凯于 2019 年 4 月 30 日出具的确认函,其与发行人及伯赛基因之间不存在基于许可专利的药物开发成果的专利申请权、所有权有关的任何纠纷或潜在纠纷。

③是否能够独家使用,以及使用期限

根据发行人子公司伯赛基因与北京键凯签订的专利实施许可合同,伯赛基因被授予该项专利独占的实施许可权,许可方自己不得实施,并且不得许可其他第三方将该专利应用于蛋白质药物(rhG-CSF, rhEPO, rhGH, rhIFN- α (2a, 2b), IFN-r1b),

许可期限至该专利到期之日（2023年3月11日）。因此，根据专利许可合同以及专利法律法规的规定，发行人使用北京键凯的许可专利不存在使用期限的限制。

④对应主要产品在可预见的未来存在市场竞争力

发行人基于聚乙二醇重组蛋白质修饰平台技术开发的长效蛋白质药物共得到了9项“重大新药创制”国家科技重大专项支持，其中，派格宾于2016年获批上市。未来期间，公司将重点推进3个聚乙二醇长效生物制品国家1类新药临床试验进度。截至本问询回复之日，YPEG-G-CSF已申请开展III期临床试验；YPEG-EPO已完成I期临床研究，正在申请开展后续临床试验；YPEG-GH完成I期临床试验，已启动II期/III期临床试验，上述注册临床试验进展顺利，相关临床试验结果基本符合预期。上述主要产品在可预见的未来的市场竞争力情况如下：

主要产品	未来市场竞争力
派格宾	<p>派格宾主要用于慢性乙肝的抗病毒治疗，属于长效干扰素。</p> <p>市场规模情况：目前，获批用于慢性乙肝治疗的长效干扰素药物仅有派格宾、佩乐能和派罗欣3款药物，2017年整体市场规模约为15亿元。在未来，若长效干扰素序贯/联合核苷（酸）类药物的治疗策略在提高慢性乙肝患者临床治愈水平的科学证据能够不断提升，相关治疗方案和理念能够被临床医生和患者认可，长效干扰素将拥有较为可观的潜在市场容量。</p> <p>未来市场竞争力：在药物结构上，相较竞品，派格宾在长效化结构、干扰素亚型和有效修饰位点等方面具有一定的科学优势。派格宾的注册临床研究结果表明，派格宾在疗效、安全性方面与派罗欣相当，免疫原性显著低于派罗欣。近年来，聚乙二醇干扰素α序贯/联合核苷（酸）类药物治疗方案是现阶段实现慢性乙肝临床治愈的重要治疗方案，一方面，作为主要的研究用药，派格宾相继支持了一系列前沿的临床研究，包括十三五“艾滋病和病毒性肝炎等重大传染病防治”国家重大科技专项的5个课题的研究等；另一方面，派格宾上市后，公司增加了学术推广力度，重点针对慢性乙肝临床治愈领域最新临床研究成果进行学术推广。通过不断探索和积累，以派格宾为基础的治疗方案在慢性乙肝临床治愈领域拥有一定的先发优势。</p>
YPEG-G-CSF	<p>YPEG-G-CSF主要适应症为预防肿瘤放化疗引起的中性粒细胞减少症，属于长效重组人粒细胞刺激因子药物。</p> <p>市场规模情况：目前，国内已上市的长效重组人粒细胞刺激因子药物包括石药百克的津优力、齐鲁制药的新瑞白以及恒瑞医药的艾多，上述品种分别于2011年、2015年和2018年上市。上述药物上市后销售额快速提升，2017年，新瑞白和津优力的销售金额均已突破4亿元，两者合计销售为8.42亿元，占重组人粒细胞刺激因子药物总体市场规模（34.71亿元）的比重已达24.26%。从全球来看，长效化制剂已占据80%重组人粒细胞刺激因子药物市场规模。其中，安进（Amgen）的长效化制剂Neulasta在2016年度的销售额为46.48亿美元²，成为全球重组人粒细胞刺激因子药物的龙头药物。</p> <p>未来市场竞争力：现有已上市的长效化制剂主要采用20kD直链或19kD的直链聚乙二醇（PEG）分子进行修饰，一定程度地提升了药物半衰期，但从目前临床应用情况来看，通常会造成生物学活性刺激第一个释放峰过高，较高的药物浓度将可能使骨痛等不良反应加重。YPEG-G-CSF通过采用40kD Y</p>

² 《Biobetter 药物正当时，长效化蛋白蓝海待掘金》，广证恒生 8-1-59

主要产品	未来市场竞争力
	型分支聚乙二醇（PEG）分子对重组人粒细胞刺激因子（rhG-CSF）进行修饰，通过适当降低了肾脏对药物的滤过作用及适当提升药物半衰期，希望达到在保证疗效前提下，较大幅度降低药物剂量和相关不良反应的目标。
YPEG-EPO	<p>YPEG-EPO 主要用于治疗慢性肾病引起的贫血，属于长效重组人促红素药物。</p> <p>市场规模情况：相关研究报告³显示，2017 年我国重组人促红素市场容量为 21.10 亿元，沈阳三生制药有限责任公司的市场份额近 50%。从全球来看，长效化制剂 2017 年度销售额为 27 亿美元，占重组人促红素药物整体市场规模的 53.26%⁴，未来期间，国内长效化制剂可能会进一步提升重组人促红素的总体市场规模，补充或替代现有的短效产品。</p> <p>未来市场竞争力：重组人促红素长效化方案主要包括高糖基化和聚乙二醇化修饰等，罗氏（Roche）的 Mircera（甲氧聚乙二醇重组人促红素注射液）已于 2018 年 7 月在国家药审中心通过上市技术审评，成为国内第一款上市的长效化重组人促红素，该药物也是目前唯一已上市的、能够实现一个月给药一次的重组人促红素药物。此外，长效化在研厂商还包括特宝生物、沈阳三生和深圳赛保尔生物药业有限公司等，其中，特宝生物和深圳赛保尔生物药业有限公司采用的是聚乙二醇化修饰的方案，公司的产品有望成为国内较早上市的聚乙二醇化重组人促红素药物。</p>
YPEG-GH	<p>YPEG-GH 主要用于治疗儿童生长激素缺乏症，属于长效重组生长激素药物。</p> <p>市场规模情况：相关研究报告⁵显示，目前处在 4-15 岁的矮小症患者中累计约有 22.6 万人接受了生长激素治疗，对应 2003-2014 年出生总体 460 万病理性矮小症患者，占比仅为 4.5%，未来仍存在较大的市场空间。2017 年，国内重组人生长激素（rhGH）市场规模为 27.5 亿元，近年来增长速度极快。若仅考虑生长激素缺乏症和特发性矮小症，假定生长激素缺乏症渗透率达到 30%，特发性矮小症渗透率达到 10%，在不考虑长效化制剂的情况下，对应的存量市场空间就已达到 300 亿，每年增量市场 25 亿⁶。</p> <p>未来市场竞争力：根据不同修饰位点产物的细胞学比活性的筛选，该药物选择以非 N-端修饰为主要修饰方式，通过采用 40kD Y 型分支聚乙二醇（YPEG）分子对重组人生长激素（rhGH）进行单修饰，希望实现在保证疗效及安全性的前提下，进一步降低总给药剂量的目标，以获得更佳的长期药物安全性。</p>

（2）普达公司

通过协议方式，发行人先后从美国普达公司取得了“抗血管生成剂的使用和使用该试剂的方法”及“整合素靶向的抗新生血管生成剂和使用该试剂的方法”两项专利在中国地区的独占实施许可权。

①发行人在研发过程中参与的环节

发行人在研发过程中参与的环节包括：获得该试剂的结构及前期研发数据，利用发行人自身技术优势，进行全套规范的药学研究，包括：种子库系统的建立、建立该蛋白的生产工艺（包括发酵、纯化等）并进行优化及放大，对其进行长效化修饰，开展长效化修饰后的纯化工艺开发、工艺优化及放大、制剂处方及制剂工艺的

³ 《我国抗肿瘤及肿瘤治疗相关造血生长因子药物市场分析报告》，广州标点医药信息股份有限公司

⁴ 《重组 EPO 专题报告——贫血需求推动，长效化升级在即》，广证恒生

⁵ 《生长激素市场渗透率和空间进一步测算》，安信证券

⁶ 该市场空间测算来自于安信证券的行业研究报告《生长激素市场渗透率和空间进一步测算》

开发、检测方法的开发与验证、质量标准研究、包装容器的选择、稳定性考察等研发工作，完成临床前动物试验，开展临床研究等一系列开发计划。

②是否可以独立申请注册证书

根据发行人与美国普达公司签订的专利实施许可协议，对于双方各自在许可专利技术基础上开展的研究，相应专利的申请权归做出发明创造的一方所有，另一方对该成果享有优先受让权。发行人具有相应专利的独立申请权。

③是否能够独家使用，以及使用期限

根据发行人与美国普达签订的专利实施许可协议，对上述两项专利技术，发行人享有在中国地区的独占实施许可权，许可期限至专利失效之日，其中“抗血管生成剂的使用和使用该试剂的方法”专利的有效期至 2030 年 7 月 12 日，“整合素靶向的抗新生血管生成剂和使用该试剂的方法”在中国地区的专利申请现处于实质审查阶段。根据双方签署的专利实施许可协议及相关专利法律法规，发行人在中国地区对美国普达上述许可专利的使用不存在期限限制。

④对应主要产品在可预见的未来市场竞争力

发行人基于普达公司许可专利进行药品开发的主要在研产品为 ACT50 项目药物（以下使用“ACT50”代称该药物）。ACT50 是一种 PEG 化的针对全新机制靶向 $\alpha_v\beta_3$ ⁷ 的新型蛋白质药物，主要应用于肿瘤及新生血管生成相关疾病的治疗。该药物系针对整合素 $\alpha_v\beta_3$ 靶标而设计的一种全新结构蛋白，可靶向结合整合素 $\alpha_v\beta_3$ ，进而诱导活化的人胰腺星状细胞、肝星状细胞及血管内皮细胞凋亡，从而发挥抗血管生成和抗肿瘤作用，最终抑制血管生成和抑制肿瘤生长。若该药物研发成功，将有望成为一种全新机制的、应用于肿瘤及新生血管生成相关疾病的治疗的抗血管生成剂类广谱药物，具有一定的市场竞争力。

（三）发行人主要专利的专利权人均为公司伯赛基因的原因，是否存在专利权属丧失的风险

伯赛基因因为公司的主要研发平台，为相关技术研发任务的主要承担者。伯赛基因对于其在研发过程中形成的相关技术创新，根据相关法律法规申请专利授权，因此相应成为专利的权利人。伯赛基因因为发行人的全资子公司，发行人通过行使股东权利对其进行管理和有效控制。该公司合法设立，有效存续，不存在根据法律法规

⁷ $\alpha_v\beta_3$ ：整合素的一种亚型。整合素（integrin）大多为亲异性细胞粘附分子，其作用依赖于 Ca^{2+} ，介导细胞与细胞间的相互作用及细胞与细胞外基质间的相互作用。

及公司章程需要终止的情形，不存在相关专利权属丧失的风险。

（四）发行人在聚乙二醇重组蛋白质修饰平台技术的经验及技术积累以何种方式体现及保护，是否已采取专利、商业秘密等方式，是否对核心技术人员存在依赖。

1、聚乙二醇重组蛋白质修饰平台技术的经验及技术积累的体现

发行人在聚乙二醇重组蛋白质修饰平台技术的经验及技术积累的体现主要为发行人所获得的专利，具体情况如下：

序号	专利名称	专利类别	注册国别/地区	专利证书号/专利号	申请日 ⁸
1	聚乙二醇修饰的干扰素 α 2b 及其制备方法和应用/ Polyethylene glycol modified interferon alpha 2b and preparation method and application thereof	发明专利	中国	ZL 2007 8 0050542.8	2007/9/4
			南非	2010/01556	
			澳大利亚	2007358605	
			欧洲	2186830	
			俄罗斯	2485134	
			日本	5325884	
			墨西哥	312034	
			加拿大	2698173	
			印度	270701	
			韩国	10-1502645	
	美国	8597635	2007/9/4		
2	聚乙二醇修饰的干扰素 α 2a 及其制备方法和应用/ INTERFERON ALPHA 2a MODIFIED BY POLYETHYLENE GLYCOL, ITS SYNTHESIS PROCESS AND APPLICATION	发明专利	中国	ZL 2007 8 0050541.3	2007/9/4
			南非	2010/01555	
			欧洲	2196475	
			加拿大	2698396	
			韩国	10-1483814	
	美国	8597634	2007/9/4		
3	Y 型聚乙二醇修饰的 G-CSF 及其制备方法和应用/ Y-shaped polyethylene glycol modified G-CSF and the preparation and use thereof	发明专利	中国	ZL 2007 8 0051378.2	2007/12/29
			澳大利亚	2007363326	
			加拿大	2710841	
			美国	8530417	2007/12/29
4	双链聚乙二醇修饰的生长激素及其制备方法和应用/	发明专利	中国	ZL 2008 8 0009718.X	2008/4/3
			俄罗斯	2488598	

⁸ 其中，境外专利的申请日为国际申请日

序号	专利名称	专利类别	注册国别/地区	专利证书号/专利号	申请日 ⁸
	Double-stranded polyethylene glycol modified growth hormone, preparation method and application thereof		欧洲	2272875	
			日本	5458416	
			澳大利亚	2008353850	
			韩国	10-1521674	
			墨西哥	318277	
			加拿大	2720306	
			美国	9840546	2008/4/3

发行人已缴纳上述专利的年费，专利合法有效，不存在权利纠纷。

2、聚乙二醇重组蛋白质修饰平台技术的经验及技术积累的保护

(1) 发行人的知识产权管理方针和体系

发行人始终把企业自主创新能力作为企业核心竞争力的基石，并把企业知识产权体系建设放到“保持和发展企业自主创新核心能力，并最终融入国家高科技自主创新体系的必由之路”的战略高度加以重视。公司为此制定了《知识产权管理工作手册》，明确公司知识产权方针为“鼓励技术创新，保护知识产权，掌握核心技术，创造原创药物”，要求公司全体员工根据知识产权管理方针，在各自的工作中监控、保护知识产权。

公司建立健全知识产权管理体系，并建立知识产权管理委员会，对知识产权工作进行统筹规划和管理。在研发活动中，研发部门对研发活动中形成的档案和记录进行管理，以使研发活动具有可追溯性，并准确界定研发创新成果的知识产权权利归属；研发成果产出后研发部门进行最终文献检索，并由知识产权管理委员会组织评估、确认，形成知识产权评估报告；评估报告明确取得知识产权的可能性、知识产权类型及保护建议，报公司领导审批，采取相应的保护措施；建立研发成果信息发布审批制度，研发成果信息的发布严格按规定的程序审批。

发行人在研发聚乙二醇重组蛋白质修饰平台技术的过程中，严格贯彻公司知识产权管理的方针和具体要求，甄选、识别研发过程中的技术成果，采取了适当、有效的措施予以保护。

(2) 专利保护

发行人就其研发的聚乙二醇重组蛋白质修饰平台技术申请并获得了四项发明专利，具体情况详见本题回复之“1、聚乙二醇重组蛋白质修饰平台技术的经验及技术

积累的体现”部分的内容。

(3) 发行人的商业秘密保护

基于研发阶段及对相应技术应选取的保护方式的综合判断，对于暂未达到申请专利成熟程度的技术，或暂不适宜采取专利保护的技术，发行人采取不同项目组成员相互隔离等内部控制手段与商业秘密保护相结合的方式对其进行保护。

发行人与所有研发技术人员、高级管理人员、核心技术人员均签订了保密协议，协议明确约定：

①员工在公司工作期间取得的职务开发成果的所有知识产权归公司所有，包括专利申请权、著作权、商业秘密、专有技术的所有权以及对商品名称和商标的专用权；

②员工应按照公司要求采取公司认为取得和保持上述职务开发结果知识产权所需的一切法律行动；

③对于员工在本职工作以外进行的且未使用公司物质技术条件、不涉及公司商业秘密的知识产权，归员工所有，但该研发成果与公司业务具有竞争性、抢占了公司的研发成果、基于员工的职务技术成果而完成研发的，则应除外；

④员工应遵守公司制定的各项保密制度，履行与其工作岗位相应的保密职责，因工作需要接触或使用的商业秘密，应按照公司要求的范围和程序使用，未经许可不得随意复制、交流或转移，调岗或离职后，应将商业秘密归还公司并保守商业秘密，未经许可不得利用商业秘密进行生产经营或研发。

(4) 竞业限制

为维护公司利益，确保核心技术人员在职期间切实履行忠实义务，以及核心技术人员离职后对公司不构成实质性竞争威胁，发行人与核心技术人员均签署了竞业限制协议，约定核心技术人员在特定期限内不得自营或为他人经营与公司同类的业务，也不得到与公司有竞争关系的单位就职。

3、是否对核心技术人员存在依赖

发行人的核心技术包括聚乙二醇重组蛋白质修饰平台技术、蛋白质药物生产平台技术和药物筛选及优化平台技术，上述核心技术均为平台技术，即以系统化、模块化、集成为特点，其应用和完善依赖于各模块的分工合作，对个别研发人员的依赖程度较低，截至 2018 年 12 月 31 日，公司拥有一支超过 100 人的研发团队，其中超过 55%拥有执业药师资格，70%拥有工程师及以上职称，项目管理师人数超过 40

人，且研发团队整体平均年龄约为 34 岁，公司已形成一支年龄结构合理、知识结构完整的研发团队。

此外，发行人已建立健全知识产权管理体系，在研发过程中充分重视知识产权的保护工作，通过申请专利、采取保密措施、与研发技术人员签订保密协议、与核心技术人员签订竞业限制协议等方式对其技术成果实施保护。经过多年的研发积累，发行人形成了与其经营发展相适应的核心技术及知识产权，所有核心技术人员在研发过程中的技术成果均归发行人所有，发行人享有所有技术成果的所有权和使用权。

综上，发行人已形成了平台化的人才培养机制，具有合理的研发人才梯队，发行人的核心技术的运用和提升更依赖于团队的协调合作，发行人已建立和完善知识产权管理体系，对技术成果形成了有效保护，因此，发行人对其核心技术人员不存在重大依赖。

三、保荐机构、发行人律师核查意见

保荐机构、发行人律师采取了下列核查手段：

1、查阅了发行人及其子公司伯赛基因与各合作研发单位签订的合同或协议；发行人与北京键凯、美国普达签署的专利许可实施合同和专利许可实施协议。

2、查阅了发行人与各委托研发机构签订的合作协议。

3、核查了国家知识产权局专利检索与分析网站，查询了各合作研发协议中约定申请专利的法律状态，并实地走访国家知识产权局取得了其中已授权专利的专利登记簿副本。

4、查阅了发行人知识产权管理工作手册。

5、核查了发行人全资子公司伯赛基因的基本工商信息、最新公司章程及营业执照。

6、对发行人总经理、知识产权中心总监、人力资源总监、核心技术人员进行了访谈。

基于上述核查，保荐机构、发行人律师认为：

（一）发行人已拥有或获准拥有与生产经营相关的所有专利；专利权属不存在瑕疵，发行人使用上述专利合法合规，不存在纠纷。

（二）发行人存在合作研发、研发外包及引进授权等商业模式，具体情况如下：

1、合作研发

经核查，并经发行人说明，发行人的新药研发活动以自主研发为主，目前已上

市和处于开发计划中的在研产品均以发行人作为主体进行自主开发。发行人在新药开发中不存在合作研发情形，仅存在在科学性领域同高校或者研究机构合作进行药物疗效探索及药物机理研究的合作模式。但此类合作作为一种早期科学探索，并非以新药开发为目的。在“PEG-IL2 联合 DEX 呼吸道吸入给药治疗气道过敏性疾病药效学研究”合作项目中，发行人享有研究成果的所有权及独家申请专利的权利，享有独家使用权，不存在使用期限，该项目系发行人对药物前期机理的探索。

2、研发外包

经核查，发行人药品研发活动以自主研发为主，不存在整体研发外包。按照药品注册管理办法等要求，在药品研发的部分环节，存在委托研究或购买技术服务的情形，如临床前研究中的动物药理毒理研究、临床试验研究、统计分析等，上述情形符合相关法规和行业惯例。

在上述药品研发环节中的委托研究或购买技术服务中，发行人与委托机构均签订了书面协议，明确约定所有研究结果，包括但不限于研究结果和相关资料、产品注册证书、专利、所有权等，均属发行人所有，研发外包方不享有上述结果的任何权利。

3、引进授权

经核查，发行人及其子公司伯赛基因通过协议方式，从北京键凯和普达公司共取得三项专利的许可授权。

(1) 北京键凯许可专利

经核查，发行人与北京键凯双方各自在专利技术基础上做出的新的发明创造的专利申请权归做出发明创造的一方所有，但另一方有有限有偿受让权。该项许可专利的许可方式为独占许可，使用期限至该专利权到期之日（2023年3月11日）。该项专利对应主要产品在可预见的未来具有一定的市场竞争力。

(2) 普达公司许可专利

经核查，发行人及普达公司双方各自在许可技术基础上开展的研究，相应专利的申请权归做出发明创造的一方所有，另一方对该技术成果享有优先受让权。协议项下专利的许可方式为在中国地区的独占实施许可，许可期限至协议项下专利失效之日，其中“抗血管生成剂的使用和使用该试剂的方法”专利的有效期至2030年7月12日，“整合素靶向的抗新生血管生成剂和使用该试剂的方法”在中国地区的专利申请现处于实质审查阶段。发行人从美国普达处取得许可授权的两项专利对应其

在研 ACT50 系列产品，主要应用于肿瘤及新生血管生成相关疾病的治疗，具有一定的市场竞争力。

（三）经核查，伯赛基因为公司的主要研发平台，为相关技术研发任务的主要承担者。因此，发行人部分专利的专利权人为伯赛基因，伯赛基因为发行人的全资子公司，发行人通过行使股东权利对其进行管理和有效控制。该公司合法设立，有效存续，不存在根据法律法规及公司章程需要终止的情形，不存在相关专利权属丧失的风险。

（四）经核查，发行人已采取了专利、商业秘密等方式对聚乙二醇重组蛋白质修饰平台技术的经验及技术积累进行了有效保护。不存在对核心技术人员重大依赖。

第 7 题

招股书披露，截止 2018 年 12 月 31 日，公司核心技术人员共有 5 人，占公司员工总数的比例为 0.71%，公司研发人员共有 116 人，占公司员工总数的比例为 16.52%。

请发行人：（1）结合《上海证券交易所科创板股票发行上市审核问答》（以下简称“审核问答”）问题 6 的规定，补充说明发行人对核心技术人员的认定情况和认定依据的充分性和合理性；（2）补充说明发行人研发人员的范围、任职及主要职责情况，报告期研发人员人数变化及学历、工作年限分布情况，研发人员平均薪资水平，与同行业、同地区公司相比是否存在显著差异，发行人是否存在不当归集研发人员的情况；（3）结合发行人核心技术人员任职均超过 15 年的情况，补充说明发行人研发团队建设及人才梯队培养的情况。

请保荐机构、发行人律师核查并发表意见。

回复：

一、发行人说明

（一）结合《上海证券交易所科创板股票发行上市审核问答》（以下简称“审核问答”）问题 6 的规定，补充说明发行人对核心技术人员的认定情况和认定依据的充分性和合理性

发行人的核心技术人员包括孙黎、周卫东、王世媛、杨美花和张林忠 5 人，上述人员在公司研发活动中的主要角色及主持或参与项目的情况如下：

核心技术人员	在公司研发活动中的主要角色及主持或参与项目情况如下
孙黎	孙黎先生系公司的共同创始人之一。作为公司创新研发团队的总负责人，孙黎先生带领研发团队开展了5项生物制品国家1类新药的产业化研究，作为研发负责人主持完成特尔立、特尔津和特尔康的自主研发和产业化实施过程，并作为课题组长承担了2项“重大新药创制”国家科技重大专项项目。此外，孙黎先生还是公司主要专利的发明人之一。
周卫东	周卫东先生担任公司研发中心总监，系公司研发负责人之一。周卫东先生主持、具体负责3项生物制品国家1类新药（聚乙二醇干扰素 α -2b注射液、Y型PEG化重组人干扰素 α -2a注射液和Y型PEG化重组人生长激素注射液）的研发工作，同时作为课题组长承担并完成2项“重大新药创制”国家科技重大专项的研究工作。此外，周卫东先生还承担并完成1项国家高新技术研究发展计划（863计划）的子课题、1项国家科技支撑计划课题的研究工作，并为公司主要专利的发明人之一。
王世媛	王世媛女士担任公司研发中心技术总监，系公司研发负责人之一。王世媛女士主持、具体负责2项生物制品国家1类新药（Y型PEG化重组人促红素注射液、Y型PEG化重组人粒细胞刺激因子注射液）的研发工作，同时作为课题组长承担并完成2项“重大新药创制”国家科技重大专项研发工作，并为公司主要专利的发明人之一。
张林忠	张林忠先生系公司药物产业化的技术负责人和各研发项目中的主要成员，具体负责公司药物开发过程中工艺放大、技术转移等药品产业化模块的研发工作，其作为课题组长承担并完成1项“重大新药创制”国家科技重大专项。此外，张林忠先生还承担药物产业化基地建设的工作并参与闽台（厦门）生物医药技术创新服务平台的建设，并为公司主要专利的发明人之一。
杨美花	杨美花女士系公司药物质量模块的技术负责人和各研发项目中的主要成员，具体负责公司药物开发过程中质量模块的研发工作，其作为课题组长承担并完成1项“重大新药创制”国家科技重大专项。此外，杨美花女士还是公司主要专利的发明人之一。

上述人员均为公司技术负责人、研发负责人或各研发项目的主要成员，均主持或深度参与了公司研发项目的开展工作，并均为公司主要专利的发明人。因此，将上述人员认定为公司的核心技术人员具有合理性和充分性。

（二）补充说明发行人研发人员的范围、任职及主要职责情况，报告期研发人员人数变化及学历、工作年限分布情况，研发人员平均薪资水平，与同行业、同地区公司相比是否存在显著差异，发行人是否存在不当归集研发人员的情况

药物研发主要包括上游技术开发、下游技术开发、质量和成药性研究、临床前及临床研究和工业化研究等环节，公司将研发人员定义为立足于药品研发范畴，主要从事药品研究开发项目的专业人员。根据参与的药品研发阶段或环节，研发人员可以分为药学研究人员、医学研发人员、产品质量研发人员、工艺研发人员和核心技术人员等五类，上述人员的主要职责内容如下：

研发人员分类	主要职责
药学研究人员	①围绕生物新技术、新方法的探索、评估、建立、实施； ②按照GLP、GMP等相关要求进行生物技术产品的开发；

研发人员分类	主要职责
	③工艺研究。
医学研发人员	①注册临床试验方案设计； ②注册临床试验的组织、实施、监督和管理； ③新药注册资料（临床试验资料）的准备。
产品质量研发人员	①产品稳定性考察； ②相容性试验； ③质量标准的研究与制定。
工艺研发人员	①生产工艺的优化、放大和验证； ②产品技术转移与工艺研究。
核心技术人员	公司技术负责人、研发负责人或各研发项目的主要成员，主要负责主持重大研发项目。

报告期各期末，发行人研发人员的研究范围、人数、学历、工作年限分布及变化如下：

研发人员类别	2018年期末		2017年期末		2016年期末	
	研发人员数量	占比(%)	研发人员数量	占比(%)	研发人员数量	占比(%)
药学研究人员	43	37.07	44	33.59	45	35.43
医学研发人员	10	8.62	19	14.50	19	14.96
产品质量研发人员	31	26.72	35	26.72	30	23.62
工艺研发人员	27	23.28	28	21.37	28	22.05
核心技术人员	5	4.31	5	3.82	5	3.94
合计	116	100.00	131	100.00	127	100.00

2018年、2017年和2016年各期末，发行人研发人员人数分别为116人、131人和127人，研发人员人数整体保持稳定。其中，药学研究人员、产品质量研发人员、工艺研发人员和核心技术人员数量相对稳定。医学研发人员由2016年末和2017年末的19人降低到2018年末的10人，上述变动的主要原因系随着2017年9月派格宾获批用于慢性乙肝的治疗，派格宾慢性乙肝注册临床研究项目结束，有9位医学研发人员因个人发展原因离开团队，属于正常的人员流动。

报告期各期末研发人员的学历、工作年限分布情况如下：

构成结构	研发人员类别	2018年期末		2017年期末		2016年期末	
		研发人员数量	占比(%)	研发人员数量	占比(%)	研发人员数量	占比(%)
学历构成	硕士研究生及以上	50	43.10	54	41.22	53	41.73
	大学本科	60	51.72	67	51.15	62	48.82
	大专	6	5.17	10	7.63	12	9.45
	合计	116	100.00	131	100.00	127	100.00

构成结构	研发人员类别	2018 年期末		2017 年期末		2016 年期末	
		研发人员数量	占比 (%)	研发人员数量	占比 (%)	研发人员数量	占比 (%)
年龄构成	51 岁以上	1	0.86	1	0.76	0	0.00
	36-50 岁	45	38.79	35	26.72	29	22.83
	35 岁以下	70	60.34	95	72.52	98	77.17
	合计	116	100.00	131	100.00	127	100.00
工作年限构成 ⁹	15 年以上	15	12.93	9	6.87	9	7.09
	11-15 年	24	20.69	23	17.56	24	18.90
	5-10 年	60	51.72	70	53.44	73	57.48
	5 年以下	17	14.66	29	22.14	21	16.54
	合计	116	100.00	131	100.00	127	100.00

报告期各年度末，发行人研发人员约 90%左右是本科及以上学历，其中 40%以上研发人员是研究生及以上学历；截至 2018 年底，公司 35 岁以下研发人员占比超过 60%，研发人员的学历、年龄及工作年限构成均未发生重大变化。

报告期内，研发人员平均薪资水平与同行业、同地区¹⁰公司对比情况如下：

单位：万元

年度	特宝生物	政府相关工资指导价 ¹¹	海特生物	舒泰神	艾德生物
2016 年度	15.36	12.67	10.46	-	8.38
2017 年度	16.42	13.56	-	19.14	10.20
2018 年度	18.51	15.17	14.40	23.36	13.19

注：“-”表示无法取得公开数据。

根据上述情况，特宝生物的研发人员的平均工资与厦门市研究和开发部门经理中位数水平接近，与同行业、同地区公司的研发人员平均工资水平并不存在显著差异。

发行人是一家主要从事重组蛋白质药物研发、生产及销售的国家创新型生物医药企业，属于知识密集型行业，对研发人员招募要求较高。目前，公司研发人员主要以国家重点院校毕业的人员为主，部分岗位招聘要求需达到研究生及以上学历，

⁹ 工作年限指的是在发行人公司的任职年限。

¹⁰ 海特生物、舒泰神主要产品均为治疗用生物制品，与发行人同属生物制药公司。艾德生物的主要产品为分子诊断试剂，属于生物医药公司，且其主要经营场所和研发中心与发行人同属于厦门市海沧区，为同地区的上市公司。上述三家公司的研发人员平均工资系根据该公司披露的年度报告或招股说明书中的研发人员/技术人员数量和研发费用中的“工资薪金”进行计算后得出，未取得舒泰神 2016 年和海特生物 2017 年的相关数据。

¹¹ 该工资情况来自于厦门市人力资源和社会保障局出具的《厦门市劳动力市场部分工种(职位)工资指导价》，选取的指导价位为研究和开发部门经理中位数水平。

导致符合公司要求的高学历的复合型人才较少，需付出相对较多的薪酬以满足人才招聘的需求。此外，报告期各期末公司接近或超过 80%的研发人员在公司的平均工作年限在 5 年以上，上述人员在药物研发过程中均具备较为丰富的经验，为了保持公司研发团队的相对稳定性，公司一般会提供具有竞争力的薪酬。因此，相较同行业或同地区的薪资水平，公司研发人员平均薪酬水平并不存在显著差异。

在研发人员归集方面，公司主要根据经营需要，以研发项目管理的方式，依据相关人员的业务实质进行人员归集。公司建立了一套完整的、包括研发项目可行性评估、立项申请及批准、项目组织实施及项目验收在内的内部控制制度，其中，在人员管理分类方面重点根据相关人员的具体工作内容进行划分，将研发人员严格限定为立足于药品研发范畴，主要从事药品研究开发项目的专业人员，仅包括与之相关的药学研究人员、医学研发人员、产品质量研发人员、工艺研发人员和核心技术人员，不存在不当归集研发人员的现象。

（三）结合发行人核心技术人员任职均超过 15 年的情况，补充说明发行人研发团队建设及人才梯队培养的情况。

稳定、专业且具有丰富研发经验的研发团队是创新药物研发成功的关键因素之一。公司核心技术人员在公司任职时间均超过 15 年，教育背景覆盖了分子生物学、生物化学、微生物学等相关专业领域，均主持或参与了公司创新药物的研发。稳定、专业且具有丰富研发经验的核心技术人员团队保障了公司在创新药物研发过程的整体思路和延续性。经过多年的不断摸索和改善，公司形成了以项目管理模式用以开发创新药物。根据生物医药研发和具体项目管理特点，公司已形成相应的人才培养模式，主要依据研发人员的专业基础、工作经验和学习能力等进行系统评估后，制定不同的职业规划及培养策略，加强人员通用能力及专业能力的培养。通过项目研究进展讨论会、各项定期举办的专题讲座和第三方举办专业学术会议等方式，提高、拓展研发人员的专业能力并实时跟踪最新的行业发展方向和热点。在具体研发项目推进过程中，通过互学互教提高个人专业能力的同时，加强团队合作精神建设，形成由核心技术人员、关键技术骨干、技术骨干等组成的完整研发梯队。

公司研发人才培养模式为研发活动的可持续性提供了充分保障，并涌现了一批具有丰富的药物研发经验、独立的项目管理能力、科学能力的年轻科研工作者。截至 2018 年 12 月 31 日，公司研发人员中超过 55%拥有执业药师资格，70%拥有工程师及以上职称，项目管理师人数超过 40 人，且研发团队整体平均年龄约为 34 岁，

公司已形成一支年龄结构合理、知识结构完整的研发团队。

二、保荐机构、发行人律师核查意见

保荐机构、发行人律师执行了下述核查手段：

（一）访谈了发行人的人力资源部门负责人；

（二）查阅了核心技术人员的简历及相关的支持性文件，查阅了发行人参与的重大科技项目的项目文件，查阅了发行人发明专利情况；

（三）查阅了发行人报告期各期末的员工花名册和组织架构情况；

（四）查阅了发行人研发人员的工资情况，查询了厦门市关于平均工资和指导工资的文件，查询并统计了同行业、同地区部分公司的报告期研发人员工资水平；

（五）查阅了发行人关于研发人员归集的内部控制文件；

（六）取得了发行人关于研发团队和研发人才培养模式的说明文件。

经核查，保荐机构、发行人律师认为：

（一）发行人对核心技术人员的认定情况和认定依据符合《上海证券交易所科创板股票发行上市审核问答》问题 6 的规定，核心技术人员认定具有充分性和合理性。

（二）发行人研发人员平均薪资水平与同行业、同地区公司相比不存在显著差异，发行人不存在不当归集研发人员的情况。

第 8 题

关于发行人的核心技术，请发行人：（1）结合相关部门出具的产业分类目录、规划或指南等文件，分析并披露所属行业及其技术发展趋势与国家战略的匹配程度；（2）结合《公开发行证券的公司信息披露内容与格式准则第 41 号——科创板公司招股说明书》（以下简称“科创板招股说明书格式准则”）第五十四条的规定，充分披露发行人现有核心技术中能够衡量发行人核心竞争力或技术实力的关键指标、具体表征及与可比公司的比较情况等，发行人应使用易于投资者理解的语言及数据充分分析其核心技术的先进性，在境内与境外发展水平中所处的位置；（3）结合研发管理情况、研发人员数量、研发团队构成及核心研发人员背景情况、研发投入情况、研发设备情况、技术储备情况等，补充披露发行人现有研发体系是否具备持续创新能力或发行人技术持续创新的机制，在研项目的主要方向及应用前景，技术储备及技术创新的具体安排；（4）

结合合作研发情况，披露合作研发的具体模式、合同签署、主要协议约定、研发主要项目、研发成果、研发成果所有权归属等；（5）披露发行人主要产品中应用的核心技术来自于自主研发、合作研发还是外部采购，通过专利授权使用的技术是否属于对发行人有重要影响的技术；（6）结合科创板招股说明书格式准则第五十四条的规定及审核问答的相关规定，披露获得的专业资质和重要奖项，核心技术人员研究的主要成果及获得的奖项等。

请发行人说明：（1）核心技术及专利的形成过程，关联方拥有或使用与发行人业务相关的商标、专利等知识产权的情况，是否存在对核心技术人员依赖，是否与其他机构或研发人员存在纠纷及潜在纠纷；（2）发行人核心技术或产品是否存在被近年国际、国内市场上其他技术替代、淘汰的风险。

请保荐机构核查并发表意见。

回复：

一、发行人补充披露

（一）结合相关部门出具的产业分类目录、规划或指南等文件，分析并披露所属行业及其技术发展趋势与国家战略的匹配程度

公司药物研发在技术发展趋势与国家战略方面具有高度的匹配性，具体情况如下：

1、公司相关药物研发符合技术发展趋势，服务于经济高质量发展

中国经济已由高速增长阶段转向高质量发展阶段，现代生物技术药物属于高质量发展优化经济结构中鼓励的战略性新兴产业，是《“十三五”国家战略性新兴产业发展规划》中五大 10 万亿元级的支柱产业之一。2016 年工信部、发改委等颁布的《医药工业发展规划指南》提出：“对于重组蛋白质药物，要重点开发针对糖尿病、病毒感染、肿瘤等疾病，开发免疫原性低、稳定性好、靶向性强、长效、生物利用度高的新产品”。

公司以免疫相关细胞因子药物为主要研发方向，致力于为病毒性肝炎、恶性肿瘤等重大疾病和免疫治疗领域提供更优解决方案。经过多年不断革新与发展，公司已成长为国内聚乙二醇蛋白质药物领域的领军企业，已有 5 项聚乙二醇蛋白质长效药物获准开展临床研究。其中，派格宾于 2016 年获批上市，成为国内首个拥有完

全自主知识产权的长效干扰素产品。该药物的研发突破了国外医药巨头的专利封锁，入选中国医药生物技术协会评选的当年度“中国医药生物技术十大进展”。此外，公司还有多个聚乙二醇长效化蛋白质药物处于研究阶段，相关药物均以长效、免疫原性低、稳定性好、生物利用度高、靶向性强等作为主要特点，主要针对肿瘤、病毒感染等疾病，符合行业发展规划，服务于经济高质量发展。

2、公司相关药物研发符合国家创新驱动战略

自成立以来，依靠创新驱动，公司构建了聚乙二醇重组蛋白质修饰平台技术、产业化平台技术和药物筛选及优化平台技术等核心平台技术，打造了一支治疗性重组蛋白质及其修饰长效创新药物研发创新团队，并于 2013 年入选国家科技部“重点领域创新团队”（第 2013RA4020 号）。公司建有国家级企业博士后科研工作站、国家联合地方工程研究中心，系国家创新型企业和国家知识产权优势企业。目前，公司有 4 项生物制品国家 1 类新药处于临床研究阶段，并有多项创新性药物处于临床前研究阶段，包括 ACT50 和 ACT60 等，上述药物均为针对全新机制或创新结构的重组蛋白质药物，主要用于恶性肿瘤、免疫性疾病等重大疾病的治疗。上述创新药物的研发符合国家创新驱动发展战略。

3、公司业务服务于国家供给侧结构性改革，服务于《健康中国 2030》国家战略

根据供给侧结构性改革中“实施创新驱动战略，开辟供给空间”，发行人坚定不移地实施创新驱动发展战略，承担十三五重大新药创制专项，积极服务于国家的一带一路战略，并与中检院、USP（美国药典）、WHO（世界卫生组织）等合作进行国内、国际标准建设，旨在全面提升药品质量标准，同时也积极服务《健康中国 2030》国家战略。

中国系全球乙肝病毒中高度流行区，我国现有慢性乙肝感染者约 9300 万人，其中慢性乙肝患者约 2000 万例。发行人历时 14 年开发的生物制品国家 1 类新药——长效干扰素（派格宾）于 2016 年获批上市，成为国内自主研发的全球首个 40kD 聚乙二醇长效干扰素 α -2b 注射液。国家药审中心《2016 年度药品审评报告》指出“该药品为我国自主研发的首个长效干扰素，可有效提高患者用药的可及性。”基于抑制病毒复制和增强免疫的双重作用，派格宾临床上主要用于病毒性肝炎的治疗。目前，派格宾在实现慢性乙肝患者临床治愈方面已开展了一系列研究工作，将为提高临床治愈率、进一步降低慢性乙肝患者肝癌风险、实现更高的慢性乙肝治疗目标贡献中

国力量，相关活动均服务于国家供给侧结构性改革，贯彻落实了国家《“健康中国2030”规划纲要》和卫生健康委员会等部委《中国病毒性肝炎防治规划（2017—2020年）》，服务于《健康中国2030》国家战略。

发行人已在招股说明书“第六节 业务与技术”之“二、公司所处行业基本情况”之“（三）所属行业在新技术、新产业、新业态、新模式等方面近三年的发展情况和未来发展趋势，发行人取得的科技成果与产业深度融合的具体情况”之“3、所属行业发展情况、发行人取得的科技成果与产业深度融合的具体情况”就“所属行业及其技术发展趋势与国家战略的匹配程度”进行补充披露。

（二）结合《公开发行证券的公司信息披露内容与格式准则第41号——科创板公司招股说明书》（以下简称“科创板招股说明书格式准则”）第五十四条的规定，充分披露发行人现有核心技术中能够衡量发行人核心竞争力或技术实力的关键指标、具体表征及与可比公司的比较情况等，发行人应使用易于投资者理解的语言及数据充分分析其核心技术的先进性，在境内与境外发展水平中所处的位置

1、聚乙二醇重组蛋白质修饰平台技术先进性

（1）PEG 修饰技术的先进性

重组蛋白质药物的PEG化修饰是其长效化修饰技术中最具有应用前景的技术之一。目前全球已有10个以上PEG化长效蛋白质药物获批上市，PEG化修饰技术是目前主流重组蛋白质药物长效化修饰技术。相对而言，PEG化长效修饰技术的成药性更好。蛋白质药物经PEG化修饰后，其药理学特性有显著改善，具体包括：蛋白质药物可溶性提高，蛋白酶酶解抗性增强，药代半衰期显著延长、给药频度降低，免疫原性降低、安全性提高，有利于增强药物的疗效等。从修饰机理和影响机制看，PEG化修饰技术普遍适用于蛋白质药物。目前已上市长效蛋白质药物采用的PEG修饰剂有直链线型、U型双分支和Y型双分支三种结构，其中采用分支型PEG的蛋白质药物半衰期更长、免疫原性更低，具有明显的优势。

（2）Y型PEG结构的先进性

派格宾的Y型聚乙二醇结构的支链通过酰胺键和C-N键与母核链接，支链不易水解脱落，有利于药品存储、运输以及使用过程中的稳定性。

（3）公司聚乙二醇重组蛋白质修饰平台技术的先进性

公司聚乙二醇重组蛋白质修饰平台技术的先进性具体体现如下：

根据重组蛋白质药物的特点进行选择性修饰：常见的聚乙二醇选择性修饰技术

主要是将聚乙二醇选择性修饰于重组蛋白质上含有氨基、巯基等的氨基酸残基上。对不同氨基酸残基的修饰，由于位点的差异，其生物学活性和免疫原性方面可能存在较大的不同，因此，选择合适的氨基酸残基进行修饰，是研发长效蛋白质药物的重要环节之一。针对不同氨基酸残基，公司掌握了成熟的聚乙二醇修饰技术，并就选择合适的修饰位点方面积累了丰富的经验。

提高修饰效率的同时，降低多修饰产物的含量：公司现有上市及在研长效制剂均使用大分子量的聚乙二醇，其优点是相应的长效制剂半衰期更长、稳定性更好，但相对于小分子量聚乙二醇，大分子量聚乙二醇对重组蛋白质分子的修饰效率明显降低；此外，聚乙二醇对重组蛋白质分子的修饰产物中，通常是含有单修饰产物和生物学活性较低的多修饰产物的混合物。公司通过大量实验，摸索并建立了独特的修饰方法，在提高修饰效率的同时，降低多修饰产物的含量，较好地控制了修饰产物的均一性。

建立产品不同修饰位点的分析技术及标准，实现组分含量可靠质控：聚乙二醇对重组蛋白质的修饰产物中，通常是多种结合在不同位点上的单修饰产物的混合物。为了保障产品的批间一致性，对不同位点单修饰产物的分离、鉴定和含量检测，是聚乙二醇蛋白质药物研发中必不可少的环节。由于不同结合位点单修饰产物的理化性质极为接近，对其进行分离鉴定并定量分析是较大的技术难点。通过多年的实验探索，公司开发出了可靠的修饰位点比例控制与鉴定技术，实现了不同结合位点的蛋白质单修饰产物的分离和定量分析，并在多个蛋白质修饰后产物的修饰位点比例控制和鉴定方面，积累了丰富经验，形成了明显的技术优势，有效地保障了产品的批间一致性。

(4) 现有核心技术中能够衡量发行人核心竞争力或技术实力的关键指标、具体表征及与可比公司的比较情况

作为公司核心技术之一，聚乙二醇重组蛋白质修饰平台技术的核心竞争力或技术实力可以从创新性和成熟性两方面进行评价。其中，创新性具体体现在该技术取得的发明专利情况和生物制品国家 1 类新药的品种数量；成熟性主要体现在开发品种数量、品种上市情况以及药品关键质量属性等，分述如下：

①核心技术创新性情况

相较于实用新型和外观设计专利，发明专利对于专利产品或技术方案的新颖性和创造性的要求显著较高，需进行实质性审核，审查力度亦显著高于其他专利形式。

具体到药物发明专利中，主要包括药物结构、新药品制备方法、发现的药物新用途等，其中药物结构专利（即“化合物专利”）也称为“核心专利”，是指具有相似结构的一类药用化合物共同保护。如果药品化合物专利没有到期，通过任何方法制备得到该药品包括该药品的原料药均不可以参与任何制造销售行为。因此，药物结构专利的创新性最高，申请难度显著高于其他类型发明专利，通常是医药企业最为倚重的无形资产。目前，基于聚乙二醇重组蛋白质修饰平台技术，公司已成功开发了一系列长效化药物，其中 4 个药物已经获得了中国和美国、欧洲、日本、俄罗斯、澳大利亚等主要发达国家和地区的药物结构和制备方法的发明专利授权，是该核心技术在创新性方面的重要体现。

按照相关的药品注册管理办法，药物的注册分类与药品的创新程度密切相关，其中药品分类 1 为“未在国内上市的产品”，通常也被称为“创新药”，具有较高的创新性。根据国家药审中心官网检索¹²结果，截止 2019 年 3 月 9 日，全国共有 41 个聚乙二醇修饰重组蛋白质药物品种申报临床，其中注册分类为 1 类的共有 20 个品种。公司申报的聚乙二醇修饰重组蛋白质药物共计 5 个，注册分类均为 1 类，申报临床数量排名全国前列。目前国内已获批上市的聚乙二醇重组蛋白质药物共计 9 个，其中进口 3 个品种，国产 6 个品种，包括公司的聚乙二醇干扰素 α -2b 注射液（派格宾），目前我国聚乙二醇修饰蛋白质药物申报临床主要品种情况如下：

公司名称	注册品种总数	临床登记品种数	注册分类 1 的品种数	已上市品种数
厦门特宝生物工程股份有限公司	5	5	5	1
重庆富进生物医药有限公司	4	2	2	0
江苏恒瑞医药股份有限公司	3	1	0	1
安徽安科生物工程（集团）股份有限公司	3	2	1	0
Roche Pharma (Schweiz) Ltd. F.Hoffmann-La Roche Ltd.（上海罗氏制药有限公司）	2	2	2	2
北京双鹭药业股份有限公司	2	1	0	0
山东格兰百克生物制药有限公司（石药集团百克（山东）生物制药有限公司）	1	1	1	1
北京凯因科技股份有限公司	1	1	0	1
齐鲁制药有限公司	1	1	0	1
长春金赛药业有限责任公司	1	1	0	1
Schering-Plough Europe Schering-Plough(brinny)Company	1	1	1	1

¹² <http://www.cde.org.cn/news.do?method=changePage&pageName=service&frameStr=3>

公司名称	注册品种总数	临床登记品种数	注册分类1的品种数	已上市品种数
先灵葆雅（中国）有限公司 （默沙东（中国）有限公司北京办事处）				
沈阳三生制药有限责任公司	1	1	1	0
深圳科兴生物工程有限公司	1	0	0	0

②核心技术成熟性情况

在药物开发过程中，申请临床试验代表已完成完整的临床前药物开发，临床试验登记在一定程度上说明该药物的临床价值已被药品监管部门认可，药品上市意味着药品研发已取得成功，因此，申报临床试验品种数、临床试验登记品种数和是否有上市品种均可以在一定程度上反映该药物的核心技术成熟性。目前，公司申报的聚乙二醇修饰重组蛋白质药物共计5个，全部完成临床试验登记并取得临床批件，其中，派格宾（聚乙二醇干扰素 α -2b注射液）已获批上市。相较于国内其他聚乙二醇修饰蛋白质药物研发企业，发行人在申报临床试验品种数、临床试验登记品种数以及上市品种情况上具有一定优势。

此外，药品关键质量属性也在一定程度上体现着核心技术的成熟度。具体而言，修饰位点均一性、修饰剂结构稳定性、细胞生物学比活性、产品纯度、细菌内毒素、蛋白质含量、生物学活性和中和抗体产生率¹³等核心指标能够反映出企业应用聚乙二醇重组蛋白质修饰平台技术的成熟性。以公司运用聚乙二醇重组蛋白质修饰平台技术开发的第一个长效化制剂派格宾为例，其临床疗效非劣于国外医药巨头罗氏（Roche）的长效干扰素派罗欣，安全性与之相当，免疫原性和个别质量指标（如内毒素和生物学活性）有一定优势，体现了该平台技术达到国际先进水平。派格宾与派罗欣关键质量指标对比如下：

关键质量指标 ¹⁴	派格宾 (YPEG-IFN- α 2b)	派罗欣 (PEG-IFN- α 2a)
修饰位点均一性	主要修饰位点为K134，修饰比例达约74%	包括K31、K134、K131、K121、K64、K70、K83、K49、K112等，其中K31、K121、K134、K131修饰比例较高且比例相

¹³ 将上述指标作为核心质量指标的原因分别为：①在被修饰蛋白相同的情况下，修饰剂的稳定性与修饰后的蛋白质稳定性密切相关，修饰剂的稳定与产品稳定性有关；②细胞生物学活性与体内药理活性通常与药效相关；③产品纯度是产品均一性的指标；④成品主成分含量测定和生物学活性检测结果允许的波动范围，波动范围小意味着质控的要求高，产品批间差异小；⑤药物在体内产生药物抗体（免疫原性）有可能导致药物在体内与抗体结合从而失效，影响疗效，因此较低的抗体产生率是临床优势之一。

¹⁴ 纯度、细菌内毒素、生物学活性、蛋白含量来自派罗欣或派格宾的产品检验报告书（COA）；派格宾修饰位点均一性来自派格宾注册申报资料；派罗欣位点均一性来自派罗欣相关专利；细胞生物学比活性来自COA生物学活性和标示蛋白含量；中和抗体产生率来自派格宾临床试验报告

关键质量指标 ¹⁴	派格宾 (YPEG-IFN- α 2b)	派罗欣 (PEG-IFN- α 2a)
		近
修饰剂结构稳定性	酰胺键（不易水解）	酯键（较易水解）
细胞生物学比活性	$(2.6-4.8) \times 10^6 \text{U/mg}$	$(0.6-1.4) \times 10^6 \text{U/mg}$
产品纯度	不低于97%	不低于95%
细菌内毒素	<4EU/ml (11.1 EU/mg)	<10EU/ml (27.8EU/mg)
蛋白质含量	90%-110%	85%-115%
生物学活性	70%-130%	60%-140%
中和抗体产生率（慢性乙肝）	0.0%（0/614）	1.0%（3/303）
中和抗体产生率（慢性丙肝）	0.5%（3/608）	4.1%（12/296）

综上所述，公司聚乙二醇重组蛋白质修饰平台技术具有完全自主知识产权，已具备一定的规模和成熟度，代表性产品质量达到国际水平，并且在部分指标上有优势，可以表明该平台技术具有明显的竞争力和技术优势。

2、蛋白质药物生产平台技术

发行人目前开发和生产重组蛋白质药物所用的平台是现阶段国际上重组蛋白质的主流表达系统，包括大肠杆菌、酵母和哺乳动物细胞等，上述平台均是以重组 DNA 技术为基础发展起来的蛋白质药物生产表达系统。目前，公司已建立了与公司现有治疗用重组蛋白质药物产品线相匹配的多品种生产车间，采用模块化、集成化设计，在生产工艺、集成平台、检测技术等方面达到了国内先进水平：

(1) 生产工艺先进性

发行人在重组蛋白质产品的工艺路线设计和产业化方面具备丰富经验，拥有一定的技术优势，能形成比较完整的技术转移、工艺放大方案和生产工艺规程，确保整个过程科学、规范和高效。公司构建了包括大肠杆菌、酵母、哺乳动物细胞在内的主流表达工程菌/工程细胞株，拥有质粒和基因组整合等不同表达载体，并开发出了多种不同诱导方式，包括温度诱导、甲醇、IPTG化学诱导等。公司开发了适宜的发酵、后处理和捕获工艺，并结合不同产品的特点，针对性地设计产品纯化路线，包括修饰、初步纯化和精细纯化等，能特异、快速去除产品相关杂质¹⁵以及工艺相关杂质¹⁶，该核心技术具体表现为：

发酵工艺：公司的发酵设备按照美国机械工程师协会所颁布的ASME BPE（《生

¹⁵ 主要包括脱酰胺、氧化、聚集、降解、异构体等

¹⁶ 如残留细菌内毒素、残留菌体蛋白、残留外源 DNA、残留 PEG 等

物制药设备》)标准进行设计、优化和确认,对温度、溶氧、pH和压力、流量、转速等工艺参数进行在线监控和实时反馈,所采用的西门子S7-400系列的PLC硬冗余工艺控制系统,可以对包括种子培养、发酵及表达、产物离心和破碎,以及关联的物料配制和流加、设备清洁和灭菌等整套工艺进行持续、完整、全面的监控。

纯化工艺:公司的纯化工艺能够根据不同重组蛋白质药物的特征,按照分子量大小、表面疏水性、电荷和等电点范围等特征,同时考虑不同重组蛋白质药物工艺和载体所引入杂质的性质、数量波动和产品变化,依据各种层析介质的分离能力和在不同缓冲溶液的性能情况,选择合适的层析介质和合理层析条件,同时对超滤、微滤和修饰系统进行整合、优化,建立了各品种的最适纯化工艺。

(2) 平台集成先进性

公司在系统地引进、消化和吸收了大量的国际先进生物制药技术基础上,运用自主创新的设计理念和技术手段如产品平台化、工艺模块化、全流程密闭系统、冗余系统控制、中央空调蓄冷、在线稀释配液和一次性技术(SUS)等,使各种生产要素匹配最优化并进行系统的集成。纯化工艺两条生产线广泛采用了自主设计的多功能纯化系统,具有在线稀释配液和在线调节pH、电导率等参数的能力,不但缩短了工艺时间,还形成了连续、密闭的纯化工艺,大幅度降低了产品污染风险,提高产品稳定性。此外,公司还配套了大量可以与纯化设备密闭连接的一次性系统,彻底避免不同产品之间的交叉污染。公司通过在重组蛋白质药物多品种生产车间上系统集成这些先进生产技术,提高了各种产品生产工艺的稳定性和可靠性,确保产品质量,并且使生产效率具有较强的竞争力,能够应对市场波动等因素带来的挑战。

(3) 检测技术先进性

经过多年积累,公司已经在检测技术手段齐全性、前瞻性、精准性方面达到业内领先。实验室配备了大量、齐全的精密仪器设备,技术手段不仅能够完全满足产品检测需要,也为重组蛋白质药物的工艺研究、结构确证、杂质分离与鉴定、蛋白质特性分析等提供了较好的分析手段支持,可满足不断提高的药学研究、分析检验和中间控制需求。公司检测实验室于2010年通过了CNAS检测实验室认可,具备出具第三方检测报告的资质,为公司参与国内外多个研究课题、协作标定等活动提供了良好的实验室管理平台和数据质量保证。

(4) 现有核心技术中能够衡量发行人核心竞争力或技术实力的关键指标、具体表征及与可比公司的比较情况

对于重组蛋白质药物生产，主要在硬件水平、GMP 体系管理水平、工艺先进性、产品质量等方面体现相关的核心竞争力或技术实力。其中，质量标准作为重组蛋白质药物生产水平最为重要衡量指标，基本能够评价生物制药公司在重组蛋白质药物生产过程中的综合能力。

重组蛋白质药物的质量标准主要包括蛋白质原液质量和成品质量，蛋白质原液质量可以通过比较公司产品与中外权威药典载明的标准指标的情况进行说明，成品质量可以通过比较竞品的出厂检验报告（COA）情况进行说明。此外，由于国家标准物质的原料提供单位通常是在特定药物领域内工艺技术较先进的代表性制药企业，往往处于国内领先水平，一定程度上体现了生物制药公司的技术实力。

在蛋白质原液质量方面，公司的蛋白质原液质量总体高于现行《中国药典》和《欧洲药典》要求，现有主要蛋白质原液与中外权威药典对比情况¹⁷如下：

关键指标	细分指标	中国药典	欧洲药典	特宝生物标准	评价
rhGM-CSF	反相色谱纯度	无要求	≥96.0%	≥96.0%	高于中国药典，符合欧洲药典
	排阻色谱纯度	≥95.0%	无要求	≥98.0%	高于中国药典，高于欧洲药典
	细菌内毒素	<10EU/300μg	<5EU/mg	<0.25EU/300μg	高于中国药典，高于欧洲药典
rhG-CSF	反相色谱纯度	≥95.0%	≥98.0%	≥97.0%(中国药典，CP法)， ≥98.0%(欧洲药典，EP法)	高于中国药典，符合欧洲药典
	排阻色谱纯度	无要求	≥98.0%	≥98.0%	高于中国药典，符合欧洲药典
	细菌内毒素	<10EU/300μg	<2EU/mg	<0.25EU/300μg	高于中国药典，高于欧洲药典
rhIL-11	反相色谱纯度	≥95.0%	无要求	≥98.0%	高于中国药典
	排阻色谱纯度	≥95.0%	无要求	≥98.0%	高于中国药典
	细菌内毒素	<10EU/支	无要求	<1EU/mg	高于中国药典
rhIFNa2a	反相色谱纯度	无要求	≥95.0%	≥95.0%	高于中国药典，符合欧洲药典
	排阻色谱纯度	≥95.0%	无要求	≥98.0%	高于中国药典，高于欧洲药典
	细菌内毒素	<10EU/300万IU	<100EU/mg	<1EU/300万IU	高于中国药典，高于欧洲药典

¹⁷ 欧洲药典未收载白介素-11 品种，因此无法比对。高于药典标准含义是：对该版药典无收载的指标进行控制，或控制指标高于现有指标。

关键指标	细分指标	中国药典	欧洲药典	特宝生物标准	评价
rhIFNa2b	反相色谱纯度	无要求	≥95.0%	≥95.0%	高于中国药典，符合欧洲药典
	排阻色谱纯度	≥95.0%	无要求	≥98.0%	高于中国药典 高于欧洲药典
	细菌内毒素	<10EU/300万IU	<100EU/mg	<1 EU/300万IU	高于中国药典， 高于欧洲药典
rhEPO	排阻色谱纯度	≥98.0%	≥98.0%	≥98.0%	符合中国药典， 符合欧洲药典
	细菌内毒素	<2EU/1×10 ⁴ IU	<2EU/1×10 ⁴ IU	<1EU/1×10 ⁴ IU	高于中国药典， 高于欧洲药典
rhGH	反相色谱纯度	≥94.0%	≥94.0%	≥94.0%	符合中国药典， 符合欧洲药典
	排阻色谱纯度	≥96.0%	≥96.0%	≥98.0%	高于中国药典， 高于欧洲药典
	细菌内毒素	<5EU/mg	<5EU/mg	<1EU/mg	高于中国药典， 高于欧洲药典

已上市品种¹⁸中除了 rhGM-CSF 因目前国内标准品制备机构尚无含量标准物质制备计划以外，公司均为现行国家标准物质原料提供单位，特尔立、特尔康和特尔津 3 个重组蛋白质药物在核心质量指标中具有一定优势，具体情况¹⁹如下：

通用名	商品名	生产厂家	关键质量属性				现行国家标准物质原料提供单位	
			辅料含量	细菌内毒素 (EU/支)	含量测定	纯度	含量标准物质	活性标准物质
rhGM-CSF	特尔立	特宝生物	无规定	<0.25	无规定	无规定	无	特宝生物
	里亚尔	哈药集团	无规定	<10	无规定	无规定		
	尤尼芬	海南通用	无规定	<10	无规定	无规定		
rhG-CSF	特尔津	特宝生物	80%-120%	<0.25	90%-120%	≥95%	特宝生物	特宝生物
	瑞白	齐鲁制药	95%-105%	<10	90%-125%	无规定		
	惠尔血	麒麟鲲鹏	无规定	未能获得	90%-110%	无规定		
rhIL-11	特尔康	特宝生物	±22%	<5	80%-120%	无规定	特宝生物	特宝生物
	巨和粒	齐鲁制药	±20%	<10	90%-110%	无规定		
	百杰依	昂德生物	无规定	≤15	90%-120%	无规定		

综上，公司的蛋白质药物生产平台技术的技术实力较强，在国内具有一定的技术优势。

¹⁸ 包括派格宾的短效原液 rhIFNa2b。

¹⁹ 比较样品的批号信息分别为：特尔立：201812A32，里亚尔：201512012，尤尼芬：20171003，特尔津：201902B04，瑞白：201604007KBB，惠尔血：18902H，特尔康：201812C32，巨和粒：201805004LAE，百杰依：201810013

3、药物筛选及优化平台技术

ACTOne Biosensor 是一种高敏感地测量细胞内环腺苷酸 (cAMP) 和环鸟苷酸 (cGMP) 浓度变化的技术。cAMP 和 cGMP 是细胞内的重要二级信使²⁰，通过基因工程改造将外源的环核苷酸门通道 (CNG) 引入细胞膜，筛选细胞膜对 cAMP/cGMP 的亲和力高的细胞株²¹。该细胞株能够在低浓度 cAMP/cGMP 水平下，敏感感应浓度的变化，打开或关闭离子通道，从而产生膜电势变化；特定膜电位荧光染料可随细胞膜电势变化发生荧光强度的改变，通过测定荧光强度即可反应出胞内 cAMP/cGMP 水平。

基于 ACTOne Biosensor 技术的药物筛选及优化平台技术，可广泛应用于针对 GPCR 类药物靶点和 PDE 类药物靶点的药物筛选，其先进性表现在以下方面：

(1) 针对 GPCR 受体靶点药物筛选及优化的优势

当细胞膜外的药物作用于 GPCR²²时，GPCR 的膜内部分能够激活 G 蛋白²³，从而引起 cAMP 的变化。通过检测细胞内 cAMP 等的浓度，可以实现对 G 蛋白的检测，进而对药物进行筛选。针对 GPCR 受体靶点，公司通过将不同 GPCR 基因导入基于 ACTOne Biosensor 为报告系统的细胞株，建立了通用的 GPCR 受体靶点筛选技术。

目前，国际上已开发多种 GPCR 筛选技术，而多数系统只能测定一部分 GPCR，从而极大地限制了高通量筛选的效率，提高了筛选的成本。ACTOne Biosensor 技术应用于 GPCR 受体靶点可以建立针对不同 GPCR 受体药物的筛选细胞株，通过构建不同的 GPCR 受体细胞株，不但能检测 cAMP 下调和上调，适用于所有类型的 GPCR 筛选，并且可以实现在活细胞实时检测化合物对 GPCR 作用，无需裂解细胞，适合高通量筛选。

(2) 针对 PDE 抑制剂筛选及优化的优势

此外，ACTOne Biosensor 还可应用于在活细胞水平上筛选环核苷酸磷酸二酯酶 (PDE) 抑制剂。PDE 具有水解细胞内第二信使 cAMP/cGMP 为 AMP/GMP 的功能。通过测定细胞内 cAMP/cGMP 变化情况，可以反映 PDE 的活性抑制情况。公司通过将不同 PDE 亚型的基因转入以 ACTOne Biosensor 为报告系统的细胞株，可以构建

²⁰ 细胞表面受体接受细胞外信号后转换而来的细胞内信号称为第二信使，第二信使将获得的信息增强，分化，整合并传递给效应器才能发挥特定的生理功能或药理效应。

²¹ 从原代培养物或细胞系中获得具有特殊性质或标志物的培养物称为细胞株。

²² G 蛋白偶联受体 (G protein-coupled receptor, GPCR) 是目前最广泛的药物在体内发挥效应的作用靶点之一，是细胞信号传导中的重要蛋白质。

²³ G 蛋白是指能与鸟嘌呤核苷酸结合，具有 GTP 水解酶活性的一类信号传导蛋白。

针对不同 PDE 亚型的药物筛选细胞株，建立了通用的 PDE 靶点²⁴筛选技术。

公司药物筛选与优化平台同时构建了以 cAMP 和 cGMP 为底物的 PDE 细胞，无需裂解细胞就能在活细胞水平测定 cAMP/cGMP 浓度，对候选药物进行筛选。相较于其他基于细胞测定技术，基于 ACTOne Biosensor 的 PDE 抑制剂筛选技术有以下优点：（1）药物对 PDE 的作用可以在活细胞内以很自然的生理状态检测出来，避免细胞裂解带来检测干扰，产生假阳性，提高了测定准确度；（2）可以同时使用动力学法和终端法两种方法测定 PDE 的酶活性，更能反映药物在细胞内的真实作用；（3）操作简便，更适合于高通量药物筛选。

经过多年知识积累和技术创新，该技术可广泛应用于针对 GPCR 类药物靶点和 PDE 类药物靶点的药物筛选，获得了国家国际科技合作项目²⁵的支持并顺利通过验收，拥有已在欧洲、美国、日本等国家获得授权的国际专利，具有先进性。

（3）现有核心技术中能够衡量发行人核心竞争力或技术实力的关键指标、具体表征及与可比公司的比较情况

根据药物筛选及优化的预期用途、影响药物筛选的因素，确定了药物筛选及优化平台技术的关键指标和具体表征，主要从影响筛选优化的质量和效率两个维度进行评价：

A.影响筛选及优化的质量指标主要包括：是否需要裂解细胞、是否支持动力学测定、对指示细胞的检测灵敏度。

B.影响筛选优化效率的指标包括：是否需要裂解细胞、是否支持动力学测定、操作简易性、样品消耗量、操作耗时、多通量检测能力等。

公司的药物筛选及优化平台技术具体指征同可比技术情况对比如下：

关键指标	公司的药物筛选及优化平台技术具体指征	可比技术情况 ²⁶		
		Glosensor ²⁷	Hithunter ²⁸	Catchpoint ²⁹
是否需要裂解细胞测定胞浆内 cAMP	否	否	是	是

²⁴ 环核苷酸磷酸二酯酶（Phosphodiesterase）是日益受重视的新一类新药研发药靶，在人体内分布广泛，生理作用涉及多个研究领域。

²⁵ 项目名：基于 ACTone 技术的药物筛选技术合作研发与平台开发，项目编号：2010DFB33950

²⁶ HitHunter、CatchPoint 和 Promega 的 GloSensor 试剂盒均为目前市场在售的检测 cAMP 试剂盒。前两者是基于竞争免疫分析法测定 cAMP 水平及腺苷酸环化酶活性，后者是将带有 cAMP 结合位点的荧光素酶变异体转入细胞中，在活细胞内通过测定荧光素酶来测量 cAMP 水平。

²⁷ Promega: GloSensor™ cAMP Assay technical manual

²⁸ Yi Tang, X.Q Li, X Han, J Lu, Z.N Diwu. Functional analysis of endogenous b-adrenergic receptor through fluorimetric monitoring of cyclic nucleotide-gated ion channel, Anal. Biochem. 360 (2007) 303-305

²⁹ Molecular Devices: CatchPoint cAMP Fluorescent Assay Kit
8-1-84

关键指标	公司的药物筛选及优化平台技术具体指征	可比技术情况 ²⁶		
		Glosensor ²⁷	Hithunter ²⁸	Catchpoint ²⁹
是否支持动力学测定cAMP含量	是 ³⁰	是	否	否
常规灵敏度EC50 (以 HEK293 对 Forskolin 反应为指示细胞)	0.75±0.3μM	1~10μM	28.1μM	55.4±8.5μM
超高灵敏度EC50 (以HEK293对异丙肾上腺素反应为例)	14nM	10nM~100nM	无法检测到	无法检测到
操作简易性	简易	繁琐, 每次检测需进行瞬时转染	简易	简易
操作耗时	3h	24h以上	4h	4h
最低样品消耗量	nL	nL	nL	μL
多通道检测能力	1536通道	1536通道	1536通道	384通道

比较结果表明, 公司的药物筛选及优化平台在支持动态测定、无需裂解细胞、灵敏度、多通道检测能力、操作简易性方面均有一定的优势。

发行人已在招股说明书“第六节 业务与技术”之“七、发行人主要产品的核心技术情况”之“(二) 核心技术介绍和技术先进性具体表征”中进行补充披露。

(三) 结合研发管理情况、研发人员数量、研发团队构成及核心研发人员背景情况、研发投入情况、研发设备情况、技术储备情况等, 补充披露发行人现有研发体系是否具备持续创新能力或发行人技术持续创新的机制, 在研项目的主要方向及应用前景, 技术储备及技术创新的具体安排;

自成立以来, 发行人一直专注于重组蛋白质药物和长效化修饰领域, 持续进行研发体系、研发团队的建设和不断完善, 建成了包括研发中心、医学发展中心、生产中心、质量中心等在内的相关职能模块, 全面覆盖创新药物研发的所有环节, 包括科学发现、小试、成药性评估、中试、临床前、临床研究、直至产业化, 各模块之间通过核心技术平台、项目化运作衔接, 构成研发体系的完整闭环。分述如下:

1、创新理念和策略

公司的使命为“致力于生物技术的不断创新, 为人类健康提供产品与服务”。在长期的发展过程中, 公司始终将创新作为公司最核心的发展要素和动力。在创新策略方面, 公司深度聚焦免疫治疗领域, 采取了以自主研发为主的创新策略, 并通过

³⁰ Jianming Lu, Isabel Llorente and Xiao Li, poster: Analysis of Gi-Coupled Receptors with BD™ ACTOne Technology. 8-1-85

梯队式、递进式的方式推进公司的研发工作。具体表现为：

在初创期内，公司自主研发了一系列与国外细胞因子类药物类似的治疗用生物制品，包括特尔立、特尔津和特尔康，形成了第一个药物梯队。通过上述品种的研发，公司在重组蛋白质药物研发和生产领域积累了丰富的经验，并构建了较为完整的重组蛋白质药物研发、生产体系。

进入 21 世纪后，基于对行业总体发展趋势的前瞻性判断，公司开始聚焦于重组蛋白质长效化等新兴技术的开发。公司利用 YPEG 活性修饰剂，经过多年自主研发，攻克了蛋白质药物选择性修饰、修饰位点比例控制、分离与鉴定以及修饰工艺产业化放大等关键技术难题，形成了成熟的聚乙二醇重组蛋白质修饰平台技术，建立了系统的技术手段和解决方案，并形成了第二个药物梯队。目前，发行人已有 5 个聚乙二醇蛋白质长效药物获准开展临床研究，其中 1 个药物获批上市，其余药物均在开展临床研究阶段。

近年来，公司相继开启了一系列创新性药物的研发工作，包括 ACT50 和 ACT60 等，上述药物均为针对全新机制或创新结构的重组蛋白质药物，主要用于恶性肿瘤、免疫性疾病等重大疾病的治疗，目前均处于临床前研究阶段。自此，公司的研发药物靶点从已知靶点拓展至全新靶点，逐渐形成了第三个药物梯队。

公司的使命高度保障了创新在公司中的核心地位，研发策略有效地降低了研发失败风险，有助于技术能力的持续积累，共同保障公司的持续创新。

2、研发管理模式

根据发展战略，基于重组蛋白质药物特点、生命周期管理和监管要求的发展趋势，公司构建了完整的创新药物研发体系，覆盖药物上、下游技术开发、质量和成药性研究、临床前及临床研究和工业化研究。在具体的研发活动中，公司以聚乙二醇重组蛋白质修饰平台技术、蛋白质药物生产平台技术和药物筛选及优化平台技术等核心技术平台为支撑，以项目管理模式开发创新药物。采用项目负责制，项目组成员对项目负责，组织架构扁平、高效，与公司的行政职能架构相对独立。在研发项目立项和关键节点，如临床前研究、申请临床、完成每期临床、申报生产等均进行评估，并根据项目进度，适时地开启、关闭或移交项目任务，药物研发的相关模块及部门根据项目计划有序参与或退出，做到无缝连接，使项目管理贯穿整个研发过程。截至目前，公司已自主开发申报了 14 个品种，全部取得了临床批件，并有 4 个治疗用生物制品获批上市。经过 20 余年的不断实践，公司已拥有了成熟、高效的

研发管理模式，有力地保障了公司的持续创新。

3、研发团队

经过多年不断革新与发展，公司打造了一支治疗用重组蛋白质及其长效修饰创新药物研发团队，并入选国家科技部“重点领域创新团队”（第 2013RA4020 号）。“十一五”以来，该团队共计承担了 9 项“重大新药创制”国家科技重大专项，已有 5 个聚乙二醇蛋白质长效药物获准开展临床研究，其中 1 个药物获准上市。公司已成为中国聚乙二醇蛋白质长效药物领域的领军企业。

公司建立了由孙黎先生带领的研发团队，5 名核心技术人员教育背景覆盖了分子生物学、生物化学、微生物学等相关专业领域，从事专业研发工作均超过 15 年，具备多个生物制品品种的开发经验，均独立或牵头承担过国家级课题。公司现有研发人员占比超过 10%，截至 2018 年 12 月 31 日，公司研发人员中超过 55% 拥有执业药师资格，70% 拥有工程师及以上职称，项目管理师人数超过 40 人，且研发团队整体平均年龄约为 34 岁，公司已形成一支年龄结构合理、知识结构完整的研发团队。此外，公司拥有专业研发主体——伯赛基因，并建有企业博士后科研工作站和国家联合地方工程研究中心，已具备突破关键核心技术的人才基础。

4、研发设备

公司已拥有一系列达到生物医药领域先进水平的仪器设备，包括液质联用系统、气质联用系统、TOF-TOF 质谱仪、蛋白质相互作用系统、分析超离系统、高效液相色谱仪、气相色谱仪、流式细胞分析仪、实时荧光定量 PCR 仪、毛细管电泳仪、差示扫描量热仪（DSC）、蛋白质双向电泳分析系统、蛋白质层析纯化系统等，实验室已获省级技术中心授牌和国家 CNAS 实验室认证。通过构建完整、先进的研发设备体系，公司已具备突破关键核心技术的硬件基础。

5、研发投入

自成立以来，公司始终保持着高水平的研发投入，包括研发支出、研发设备投入以及技术引进等。在研发支出方面，公司报告期内年均研发支出超过 6,000 万元，上述研发支出主要用于新药研发领域，以派格宾的研发为例，公司累计投入了约 3 亿元。高水平的研发投入，保障了公司在新药研发领域的可持续增长能力，使公司拥有了突破关键核心技术的基础和潜力。

6、技术储备及技术创新的具体安排

目前，公司有 4 个生物制品国家 1 类新药处于临床阶段。其中，YPEG-G-CSF

已申请开展III期临床试验； YPEG-EPO 已完成 I 期临床研究，正在申请开展后续临床试验； YPEG-GH 完成I期临床试验，已启动II期/III期临床试验，上述注册临床试验进展顺利，相关临床试验结果基本符合预期。同时，公司还有多项候选重组蛋白质药物项目处于临床前研究阶段，包括 ACT50 和 ACT60 等，上述药物均为针对全新机制或创新结构的重组蛋白质药物，主要用于恶性肿瘤、免疫性疾病等重大疾病的治疗，有希望更好地满足临床治疗的需求，具有潜在的重大经济效益。此外，未来期间，发行人将继续支持“十三五”国家重大科技专项慢性乙肝临床治愈相关课题、探索慢性乙肝临床治愈在临床实践的应用优化并申报开展确证性临床研究。

经过 20 多年的不断积累，公司拥有聚乙二醇重组蛋白质修饰平台技术、蛋白质药物生产平台技术和药物筛选及优化平台技术等核心平台技术，拥有多个表达平台和多个克隆构建储备。公司的技术储备较为丰富，现有的研发技术、检测手段和标准研究并不局限于重组蛋白质领域，具备一定的拓展能力，拥有持续创新能力。

7、在研项目的主要方向及应用前景

目前，发行人在研项目的主要方向及应用前景如下：

序号	项目名称/代码	主要方向	应用前景
1	慢性乙肝临床治愈临床试验	开展基于派格宾联合核苷（酸）类药物、以慢性乙肝临床治愈为主要终点的临床研究	目前，慢性乙肝患者获得临床治愈的水平仍处于极低水平。近年来，一系列前沿科学研究表明，以聚乙二醇干扰素 α 序贯/联合核苷（酸）类药物治疗方案在提高慢性乙肝患者临床治愈率上具有显著优势。公司计划开展以慢性乙肝临床治愈为主要终点的确证性临床试验探索更优化的慢性乙肝临床治愈路径。在未来，若聚乙二醇干扰素 α 序贯/联合核苷（酸）类药物治疗方案在提高慢性乙肝患者临床治愈水平的科学证据能够不断提升，相关治疗方案和理念能够被临床医生和患者认可，长效干扰素将拥有较为可观的潜在市场容量。
2	Y型聚乙二醇重组人粒细胞刺激因子(YPEG-G-CSF)	完成 YPEG-G-CSF 的III期临床试验，进行新药工业规模工艺开发，并提交新药上市申请	YPEG-G-CSF 主要适应症为预防肿瘤放化疗引起的中性粒细胞减少症，属于长效重组人粒细胞刺激因子药物。目前，国内已上市的长效重组人粒细胞刺激因子药物包括石药百克的津优力、齐鲁制药的新瑞白以及恒瑞医药的艾多，上述品种分别于 2011 年、2015 年和 2018 年上市。上述药物上市后销售额快速提升，2017 年，新瑞白和津优力的销售金额均已突破 4 亿元，两者合计销售为 8.42 亿元，占重组人粒细胞刺激因子药物总体市场规模（34.71 亿元）的比重已达 24.26%。从全球来看，长效化制剂已占据 80%重组人粒细胞刺激因子药物市

序号	项目名称/代码	主要方向	应用前景
			<p>场规模。其中，安进（Amgen）的长效化制剂 Neulasta 在 2016 年度的销售额为 46.48 亿美元³¹，成为全球重组人粒细胞刺激因子药物的龙头药物。</p> <p>现有已上市的长效化制剂主要采用 20kD 直链或 19kD 的直链聚乙二醇（PEG）分子进行修饰，一定程度地延长了药物半衰期，但从目前临床应用情况来看，通常会造成生物学活性刺激第一个释放峰过高，较高的药物浓度将可能使骨痛等不良反应加重。YPEG-G-CSF 通过采用 40kD Y 型分支聚乙二醇（PEG）分子对重组人粒细胞刺激因子（rhG-CSF）进行修饰，通过适当降低了肾脏对药物的滤过作用及适当延长药物半衰期，希望达到在保证疗效前提下，较大幅度降低药物剂量和相关不良反应的目标。</p>
3	Y 型聚乙二醇重组人促红素（YPEG-EPO）	完成 YPEG-EPO 的临床试验，进行新药工业规模工艺开发，并提交新药上市申请	<p>YPEG-EPO 主要用于治疗慢性肾病引起的贫血，属于长效重组人促红素药物。</p> <p>相关研究报告³²显示，2017 年我国重组人促红素市场容量为 21.10 亿元，沈阳三生制药有限责任公司的市场份额近 50%。从全球来看，长效化制剂 2017 年度销售额为 27 亿美元，占重组人促红素药物整体市场规模的 53.26%³³，未来期间，国内长效化制剂可能会进一步提升重组人促红素的总体市场规模，补充或替代现有的短效产品。</p> <p>重组人促红素长效化方案主要包括高糖基化和聚乙二醇化修饰等，罗氏（Roche）的 Mircera（甲氧聚乙二醇重组人促红素注射液）已于 2018 年 7 月在国家药审中心通过上市技术审评，成为国内第一款上市的长效化重组人促红素，该药物也是目前唯一已上市的、能够实现一个月给药一次的重组人促红素药物。此外，长效化在研厂商还包括特宝生物、沈阳三生和深圳赛保尔生物药业有限公司等，其中，特宝生物和深圳赛保尔生物药业有限公司采用的是聚乙二醇化修饰的方案，公司的产品有望成为国内较早上市的聚乙二醇化重组人促红素药物。</p>
4	Y 型聚乙二醇重组人生长激素（YPEG-GH）	完成 YPEG-GH 的 II/III 期临床试验，进行新药工业规模工艺开发，并提交新药上市申请	<p>YPEG-GH 主要用于治疗儿童生长激素缺乏症，属于长效重组生长激素药物。</p> <p>相关研究报告³⁴显示，目前处在 4-15 岁的矮小症患者中累计约有 22.6 万人接受了生长激素治疗，对应 2003-2014 年出生总体 460 万病理性矮小症患者，占比仅为 4.5%，未来仍存在较大的市场空间。2017 年，国内的重组人生长激素（rhGH）市场规模为 27.5 亿元，近年来增长速度极快。若仅考虑生长激素缺乏症和特发性矮小症，假定生长激素缺乏症渗透率达到 30%，特发性矮小症渗透率达到 10%，在不考虑长效化制剂的</p>

³¹ 《Biobetter 药物正当时，长效化蛋白蓝海待掘金》，广证恒生

³² 《我国抗肿瘤及肿瘤治疗相关造血生长因子药物市场分析报告》，广州标点医药信息股份有限公司

³³ 《重组 EPO 专题报告——贫血需求推动，长效化升级在即》，广证恒生

³⁴ 《生长激素市场渗透率和空间进一步测算》，安信证券

序号	项目名称/代码	主要方向	应用前景
			<p>情况下,对应的存量市场空间就已达到 300 亿,每年增量市场 25 亿³⁵。</p> <p>根据对不同修饰位点产物的细胞学比活性的筛选,该药物选择以非N-端修饰为主要修饰方式,通过采用40kD Y型分支聚乙二醇(YPEG)分子对重组人生长激素(rhGH)进行单修饰,希望实现在保证疗效及安全性的前提下,进一步降低总给药剂量的目标,以获得更佳长期药物安全性。</p>
5	ACT50	开展临床前的动物实验、样品制备、工艺开发	<p>目前已上市的抗血管生成剂药物主要集中在两个机制,包括阻断 VEGF/VEGFR 信号传导和其它在促进内皮细胞增殖和迁移中起作用的 RTK 途径的策略,例如罗氏(Roche)的贝伐珠单抗(商品名: Avastin)和康弘药业的康柏西普等。由于整合素$\alpha_v\beta_3$在血管生成内皮细胞中的独特表达模式和功能,整合素作为开发抗血管生成剂的潜在靶标被广泛研究。然而目前开发的以整合素为靶点的疗法大多数侧重于配体结合,靶向位点和作用机制的限制阻碍整合素靶向药物开发的成功。</p> <p>ACT50设计了一种可以结合$\alpha_v\beta_3$新位点(βA凹槽位点)的蛋白,一旦这种特殊蛋白同βA凹槽位点进行结合后,就可以直接诱导细胞死亡,该机制可能通过类似于整合素介导的凋亡(IMD)的机制诱导血管内皮细胞凋亡,与其他药物抗血管生成的机制明显不同³⁶,未来有望成为新型的抗血管生成剂药物。</p>
6	ACT60	开展临床前的动物实验、样品制备、工艺开发	<p>过敏性疾病是一种因免疫系统敏感性过高,在血液产生一种对某种特殊的过敏原过敏的特异性免疫球蛋白 E 抗体(IgE)导致的疾病。其中,由花粉、尘螨、真菌和宠物等致敏因素引起的过敏性鼻炎和过敏性哮喘是最主要的过敏性疾病。</p> <p>过敏性鼻炎和过敏性哮喘发病率分别约 10%和 5%,全球患病人数分别达到 5 亿和 3 亿人,国内患者人数分别达到 1.5 亿和 3000 万人³⁷。目前常用的过敏性鼻炎喷剂分为糖皮质激素类、抗组胺药、白三烯受体拮抗剂和α肾上腺素受体激动剂,其中糖皮质激素是首选用药之一,具有良好的抗炎作用,并能产生减充血效果³⁸。但该药物长期使用可能导致抵抗力下降,造成真菌感染、鼻腔黏膜干燥出血等副作用,不宜长期用药,严重影响了该药物的治疗效果。</p> <p>ACT60是一种糖皮质激素及IL2类激动剂的联合用药组合。通过局部短期使用糖皮质激素联合白细胞介素2类的激动剂,采用一定比例联合应用,能显著缓解过敏反应,且疗效维持时间可达6周甚至更长时间。</p>

³⁵ 该市场空间测算来自于安信证券的行业研究报告《生长激素市场渗透率和空间进一步测算》

³⁶ 《Rational design of a protein that binds integrin $\alpha_v\beta_3$ outside the ligand binding site》, Turaga RC,Yin L,Yang JJ, Lee H,Ivanov I,Yan C,Yang H, Grossniklaus HE,Wang S, Ma C, Sun L, Liu ZR 2016 Nature Communications, 7:11675

³⁷ 方正证券-我武生物(300357.SZ): 国内过敏免疫治疗龙头,消费升级与医生认可度提升助推公司高速发展

³⁸ 广证恒生-仙琚制药(002332.SZ): 中短期原料药提价 长期高端产能承接,原料药制剂一体化馏体龙头成长性渐显

序号	项目名称/代码	主要方向	应用前景
			间，未来有望改善现有过敏性疾病临床用药状况。

综上，发行人已经构建起完善的研发体系，建成了包括研发中心、医学发展中心、生产中心、质量中心等在内的相关职能模块，全面覆盖创新药物研发的所有环节，包括科学发现、小试、成药性评估、中试、临床前、临床研究、直至产业化，各模块之间通过核心技术平台、项目化运作衔接，构成了研发体系的完整闭环，能够有力保障发行人持续创新能力，在研项目具有明确的方向，应用前景良好，在技术储备及技术创新方面具有明晰的安排。

发行人已在招股说明书“第六节 业务与技术”之“八、发行人研发项目、研发人员和创新机制等”之“（四）公司研发创新机制情况”中进行补充披露。

（四）结合合作研发情况，披露合作研发的具体模式、合同签署、主要协议约定、研发主要项目、研发成果、研发成果所有权归属等；

发行人的新药研发活动以自主研发为主，目前已上市和处于开发计划中的在研产品均以特宝生物为主体进行自主产品开发，在新药开发中不存在合作研发的情形。

除新药开发外，发行人在部分科学性领域同高校和研究机构合作进行相关领域的科学探索和研究工作，其主要目的是对该领域的药物疗效探索及药物机理研究，获得该领域药物作用机理或早期疗效数据，此类合作研究不同于以新药开发为目的的合作研发，主要为一种前期的科学探索。发行人目前不存在正在履行的前述合作研发项目，报告期内的合作研发项目如下表所示：

序号	合作研发内容	合作对象	合同签署时间	合作研发的具体模式	主要协议约定	所有权归属约定	履行状况	研发成果（专利申请情况）	与现有或在研产品的关系
1	PEG-IL2联合DEX呼吸道吸入给药治疗气道过敏性疾病药效学研究	复旦大学附属华东医院、谢彦晖	2014.1	合作开发	开展PEG-IL2样品制备及质量研究	特宝生物	已完成	未申请专利	研发内容属于对发行人在研产品的前期机理的探索

对于“PEG-IL2 联合 DEX 呼吸道吸入给药治疗气道过敏性疾病药效学研究”合作项目，发行人享有研究成果的所有权以及独家申请专利的权利，享有独家使用权，不存在使用期限，该项研究系发行人对药物前期机理的探索。

发行人已在招股说明书“第六节 业务与技术”之“八、发行人研发项目、研发人员和创新机制等”之“（五）合作开发情况”中进行补充披露。

（五）披露发行人主要产品中应用的核心技术来自于自主研发、合作研发还是外部采购，通过专利授权使用的技术是否属于对发行人有重要影响的技术

公司核心技术包括聚乙二醇重组蛋白质修饰平台技术、蛋白质药物生产平台技术和药物筛选及优化平台技术，其中发行人主要产品应用的核心技术以聚乙二醇重组蛋白质修饰平台技术、蛋白质药物生产平台技术为主，上述核心技术均来自于自主研发，具体情况可以参见本问询回复之“第6题”之“（一）请发行人补充披露“自主研发”、“自主研发+集成创新”、“引进消化吸收再创新”的区别。”

专利许可（License in）方式是制药行业当前方兴未艾的项目引进模式之一³⁹。该模式可缩短研发进程，提高研发效率和成功率，实现风险分担；已成为国内药企重要的项目来源⁴⁰。公司通过专利授权使用的技术包括北京键凯授权伯赛基因使用专利⁴¹以及美国普达公司授权特宝生物使用专利⁴²（以下简称“普达专利”），具体情况如下：

1、北京键凯许可专利

目前，公司利用北京键凯许可专利中的 Y 型聚乙二醇（YPEG）活性修饰剂在 rhG-CSF、rhEPO、rhGH、rhIFN- α 2a、rhIFN- α 2b 等蛋白质药物上进行修饰，已有 5 项聚乙二醇化重组蛋白质药物获批临床，其中，YPEG-IFN- α 2b（即“派格宾”）已获批上市。其中，北京键凯 YPEG 专利全球独占授权许可主要用于公司进一步开发 PEG 化长效蛋白质药物，绕开了国外公司在 PEG 活性修饰剂（如 Shearwater、Enzon）和 PEG 化修饰蛋白质药物（如 Roche、Schering-Plough）结构上的专利屏障。在取得键凯专利的全球独占许可后，经多年研究开发，公司攻克了蛋白质药物位点选择性修饰、修饰位点比例控制与分离及鉴定、修饰工艺产业化放大等关键技术难点，在聚乙二醇修饰位点选择性、修饰技术及工艺路线、修饰产物纯化工艺路线、PEG 化蛋白质不同修饰位点组分含量质控方法及质控

³⁹ Katarzyna Smietana, Marcin Siatkowski, et al. Trends in clinical success rates, Nature Reviews, 2016, 1

⁴⁰ 《品种引进大潮起，License-in 模式方兴未艾》，兴业证券，201808

⁴¹ 具有 Y 形分支的亲水性聚合物衍生物、其制备方法、与药物分子的结合物以及包含该结合物的药物组合物（中国专利号为：ZL03801105.0）及基于 PCT 申请在欧洲（专利号：EP1496076B1）、日本（JP4272537）和美国（US8003089B2）的专利授权

⁴² 包括①抗血管生成试剂和使用该试剂的方法（Anti-Angiogenic Agent and Method of Using Such Agent），美国专利号为：US9175063，PCT 申请号：PCT/US2011/043907；②整合素靶向的抗新生血管生成试剂和使用该试剂的方法（Anti-Angiogenic Protein That Targets Integrin and Methods for Using Such Proteins），美国专利申请号为：15/555,442

标准等领域拥有完全的、自主的决定权，上述蛋白质药物开发后形成的包括药物结构和制备方法等的知识产权亦归特宝生物所有，发行人主要利用北京键凯专利中的 Y 型聚乙二醇（YPEG）作为蛋白质药物的活性修饰剂，并未在聚乙二醇重组蛋白质药物的修饰技术、纯化制备工艺技术、质控方法和标准及体系的开发过程中从技术上依赖北京键凯的 YPEG 结构和制备专利。北京键凯专利对公司最终取得现有的长效重组蛋白质药物的结构专利具有重要意义，但在技术层面上并不属于对发行人有重要影响的技术。

2、普达公司许可专利

公司获得普达公司授权 2 项专利（“抗血管生成试剂和使用该试剂的方法”、“整合素靶向的抗新生血管生成试剂和使用该试剂的方法”）在中国独占的实施许可权，发行人将此专利技术应用于候选药物 ACT50 的产品开发。

在药物开发的过程中，一个药物从开始研究到上市，一般经历十几年的时间，具体的过程包括药物发现、临床前研究（动物药理、毒理学研究）、药学研究（包括生产工艺开发和质量标准研究）、临床研究（I 期、II 期、III 临床研究）、申请上市。通过获得美国普达的专利许可权，发行人获得了许可专利相关的蛋白质的结构和早期研究数据，属于药物发现的范畴。特宝生物将依靠自身研发体系和技术优势，设计 ACT50 蛋白质生产、长效化修饰等工艺路线并进行实施和优化，建立产品质量标准，开展 ACT50 临床前研究、临床试验，并申请上市，独立完成产品开发全过程。

经过二十多年在重组蛋白质药物的研发和生产的的技术积累，发行人已经开发了 4 个蛋白质药物并成功上市，拥有丰富药物开发经验，并拥有聚乙二醇蛋白质修饰平台技术和蛋白质药物生产平台技术等核心技术体系。在聚乙二醇选择性修饰技术方面，特宝生物能解决蛋白质修饰的重要难点：选择合适的修饰位点、提高修饰效率的同时控制修饰产物的均一性。特宝生物通过大量实验，摸索并掌握了独特的修饰方法，在提高修饰效率的同时，降低多修饰产物的含量，较好地控制了修饰产物的均一性。此外，通过多年的实验探索，特宝生物开发出了可靠的修饰位点控制、分离与鉴定技术，能有效保障产品的批间一致性。另外，特宝生物在重组蛋白质产品的工艺路线设计和产业化方面具备丰富经验，拥有显著的技术优势，能形成比较完整的技术转移、工艺放大方案和生产工艺规程，具有将药

物发现转化为产品的能力。

综上，普达专利及相应的技术仅包括药物作用机理，是药物发现的早期科研成果，也是发行人进行药物开发的过程起点。公司以上述专利为基础，充分利用其多年药物研发经验和技術对 ACT50 候选药物在中国境内独立进行药物开发。因此，在技术层面上，该专利相应的技术并不属于对发行人有重要影响的技术。

发行人已在招股说明书“第六节 业务与技术”之“七、发行人主要产品的核心技术情况”之“（四）主要产品中应用的核心技术来源情况，通过专利授权使用的技术是否属于对发行人有重要影响的技术”中进行补充披露。

（六）结合科创板招股说明书格式准则第五十四条的规定及审核问答的相关规定，披露获得的专业资质和重要奖项，核心技术人员研究的主要成果及获得的奖项等

1、专业资质

公司的专业资质主要包括药品生产许可证、药品 GMP 认证、新药证书、药品（再）注册批件、药品补充申请批件、药品临床试验批件和进出口业务相关资格等，具体情况如下：

（1）药品生产许可证

发行人持有福建省食品药品监督管理局于 2016 年 1 月 1 日核发的《药品生产许可证》（编号为闽 20160074），核准生产地址为福建省厦门市海沧新阳工业区翁角路 330 号；核准生产范围为小容量注射剂、冻干粉针剂、治疗用生物制品；有效期至 2020 年 12 月 31 日。

（2）药品 GMP 认证

截至本问询回复签署日，发行人及其子公司拥有下列《药品 GMP 证书》：

序号	持有人	证书或许可编号	颁发机关	许可或证书内容	有效期限
1	特宝生物	FJ20170013	福建省食品药品监督管理局	生物制品[注射用重组人粒细胞巨噬细胞刺激因子（冻干粉针剂）、注射用重组人白介素-11（冻干粉针剂）、重组人粒细胞刺激因子注射液（小容量注射剂）]	至 2022-11-19
2	特宝生物	CN20160064	国家食品药品监督管理局	聚乙二醇干扰素 α 2b注射液（西林瓶和预充式）	至 2021-10-12

(3) 新药证书

截至本问询回复签署日，发行人及其子公司拥有下列《新药证书》：

序号	持有人	证书或许可编号	颁发机关	许可或证书内容	主要成份
1	特宝生物	(97)卫药证字S-05号	卫生部	注射用重组人粒细胞巨噬细胞集落刺激因子 ⁴³	重组人粒细胞巨噬细胞集落刺激因子
2	特宝生物	国药证字(1999)S-37号	国家药品监督管理局	重组人粒细胞集落刺激因子注射液	重组人粒细胞集落刺激因子
3	特宝生物	国药证字S20050036	国家食品药品监督管理局	注射用重组人白细胞介素-11	重组人白细胞介素-11
4	特宝生物、伯赛基因	国药证字S20160001	国家食品药品监督管理局总局	聚乙二醇干扰素 α -2b注射液	聚乙二醇干扰素 α -2b

(4) 药品(再)注册批件

截至本问询回复签署之日，发行人及其子公司拥有下列药品(再)注册批件：

序号	药品批准文号	颁发机关	许可或证书内容	有效限期
1	国药准字S20043034	福建省食品药品监督管理局	注射用重组人粒细胞巨噬细胞刺激因子(50 μ g/支)	至2020/9/23
2	国药准字S10980037	福建省食品药品监督管理局	注射用重组人粒细胞巨噬细胞刺激因子(75 μ g/支)	至2020/9/23
3	国药准字S20043038	福建省食品药品监督管理局	注射用重组人粒细胞巨噬细胞刺激因子(100 μ g/支)	至2020/9/23
4	国药准字S10980038	福建省食品药品监督管理局	注射用重组人粒细胞巨噬细胞刺激因子(150 μ g/支)	至2020/9/23
5	国药准字S10980039	福建省食品药品监督管理局	注射用重组人粒细胞巨噬细胞刺激因子(300 μ g/支)	至2020/9/23
6	国药准字S20043035	福建省食品药品监督管理局	注射用重组人粒细胞巨噬细胞刺激因子(400 μ g/支)	至2020/9/23
7	国药准字S19990040	福建省食品药品监督管理局	重组人粒细胞刺激因子注射液(75 μ g/支)	至2020/9/23
8	国药准字S20033050	福建省食品药品监督管理局	重组人粒细胞刺激因子注射液(100 μ g/支)	至2020/9/23

⁴³ 根据中华人民共和国药典(2005年版)，“注射用重组人粒细胞巨噬细胞集落刺激因子”及“重组人粒细胞集落刺激因子注射液”的药品名称分别变更为“注射用重组人粒细胞巨噬细胞刺激因子”和“重组人粒细胞刺激因子注射液”

序号	药品批准文号	颁发机关	许可或证书内容	有效限期
		督管理局		
9	国药准字S19990041	福建省食品药品监督管理局	重组人粒细胞刺激因子注射液（150μg/支）	至2020/9/23
10	国药准字S20033047	福建省食品药品监督管理局	重组人粒细胞刺激因子注射液[200μg/支；125μg(1000万IU)/0.5ml/支(预充式)；200μg(1600万IU)/0.5ml/支(预充式)]	至2020/9/23
11	国药准字S19990042	福建省食品药品监督管理局	重组人粒细胞刺激因子注射液[300μg/支；300μg(2400万IU)/0.5ml/支(预充式)]	至2020/9/23
12	国药准字S20033046	福建省食品药品监督管理局	重组人粒细胞刺激因子注射液（480μg/支）	至2020/9/23
13	国药准字S20050040	福建省食品药品监督管理局	注射用重组人白介素-11[1mg(800万单位)/支]	至2020/9/23
14	国药准字S20050036	福建省食品药品监督管理局	注射用重组人白介素-11[1.5mg(1200万单位)/支]	至2020/9/23
15	国药准字S20050037	福建省食品药品监督管理局	注射用重组人白介素-11[2mg(1600万单位)/支]	至2020/9/23
16	国药准字S20050038	福建省食品药品监督管理局	注射用重组人白介素-11[3mg(2400万单位)/支]	至2020/9/23
17	国药准字S20050039	福建省食品药品监督管理局	注射用重组人白介素-11[5mg(4000万单位)/支]	至2020/9/23
18	国药准字S20160001	国家食品药品监督管理局	聚乙二醇干扰素α-2b注射液[180μg(66万U)/0.5ml/支(西林瓶)、180μg(66万U)/0.5ml/支(预充式)]	至2021/9/1

(5) 药品补充申请批件

截至本问询回复签署之日，发行人及其子公司取得以下药品补充申请批件：

序号	证书或许可编号	颁发机关	许可或证书内容
1	闽B201200024	福建省食品药品监督管理局	注射用重组人粒细胞巨噬细胞刺激因子等3个品种的有效期由24个月延长至36个月。
2	闽B201200027	福建省食品药品监督管理局	重组人粒细胞刺激因子注射液等6个品种的有效期由24个月延长至36个月。
3	2013B01067 2013B01068 2013B01069 2013B01070 2013B01071 2013B01072	国家食品药品监督管理局	重组人粒细胞刺激因子注射液等6个品种修订给药方式的描述，并根据惠尔血说明书修订ADR类型。

序号	证书或许可编号	颁发机关	许可或证书内容
4	2013B01672 2013B01673 2013B01674 2013B01679	国家食品药品监督管理局	重组人粒细胞刺激因子注射液增加3个预充式规格，并提高质量标准。
5	闽 B201200049	福建省食品药品监督管理局	注射用重组人白介素-11有效期由24个月延长至30个月。
6	闽 B201600019	福建省食品药品监督管理局	重组人粒细胞刺激因子注射液（预充式）等3个品种的有效期限由24个月延长至36个月。
7	闽 B201600041	福建省食品药品监督管理局	聚乙二醇干扰素 α -2b注射液有效期由24个月延长至36个月。
8	2017B02676	国家食品药品监督管理局	聚乙二醇干扰素 α -2b注射液增加规格135 μ g（50万U）/0.5ml/支（预充式）
9	2017B03048	国家食品药品监督管理局	聚乙二醇干扰素 α -2b注射液生产企业“厦门特宝生物工程股份有限公司”作为本品上市许可持有人并自行生产
10	2017B02675	国家食品药品监督管理局	聚乙二醇干扰素 α -2b注射液增加规格90 μ g（33万U）/0.5ml/支（预充式）
11	2017B01072	国家食品药品监督管理局	聚乙二醇干扰素 α -2b注射液增加适用于治疗成人慢性乙型肝炎的适应症

(6) 药品临床试验批件

截至本问询回复签署之日，发行人及其子公司拥有下列药品临床试验批件：

序号	药物名称	批件号	申请人	颁发机关	批准日期
1	重组人干扰素 α 2b注射液	2006L04779	特宝生物、伯赛基因	国家食品药品监督管理局	2006年12月20日
2	重组人干扰素 γ 注射液	2007L00075	特宝生物	国家食品药品监督管理局	2007年1月31日
3	重组人白细胞介素-2注射液	2007L01488	特宝生物、伯赛基因	国家食品药品监督管理局	2007年4月30日
4	重组人干扰素 α 2a注射液	2007L01966	特宝生物、伯赛基因	国家食品药品监督管理局	2007年5月26日
5	Y型PEG化重组人生长激素注射液	2010L01901	特宝生物、伯赛基因	国家食品药品监督管理局	2010年4月27日
6	Y型PEG化重组人促红素注射液	2011L02172	特宝生物、伯赛基因	国家食品药品监督管理局	2011年11月30日
7	Y型PEG化重组	2012L02745	特宝生	国家食品药品监督管理局	2012年12月19日

序号	药物名称	批件号	申请人	颁发机关	批准日期
	人干扰素 α 2a注射液		物、伯赛基因	管理局	
8	重组人白介素-11注射液	2013L00184	特宝生物	国家食品药品监督管理局	2013年1月21日
9	Y型PEG化重组人粒细胞刺激因子注射液	2013L01925	特宝生物、伯赛基因	国家食品药品监督管理局	2013年9月7日
10	注射用重组人生长激素	2014L01969	特宝生物、伯赛基因	国家食品药品监督管理局	2014年10月18日

(7) 进出口业务相关资格证书

发行人持有以下进出口业务相关资格证书：

①对外贸易经营者备案登记

序号	证书类型	证书编号	权利人	取得时间
1	对外贸易经营者备案登记表	02894852	特宝生物	2016/11/30

②海关报关单位注册登记

序号	证书类型	海关注册编码	权利人	注册单位	取得时间
1	中华人民共和国海关报关单位注册登记证书	3502967156	特宝生物	厦门海关	2014/9/24

③自理报检企业备案登记

序号	证书类型	备案登记号	权利人	注册单位	取得时间
1	自理报检企业备案登记证明书	3901600212	特宝生物	海沧出入境检验检疫局	2014/9/24

(8) 其他资质

序号	资质名称	授予时间	授予单位
1	博士后科研工作站	2008年	人力资源和社会保障部、全国博士后管委会
2	国家技术创新工程-创新型企业	2010年	科学技术部、国务院国资委、中华全国总工会
3	国家高技术产业化示范工程	2010年	国家发展和改革委员会
4	全国企事业知识产权试点单位	2010年	中华人民共和国国家知识产权局
5	国际科技合作基地	2010年	厦门市科学技术局
6	国家地方联合工程研究中心	2011年	国家发展和改革委员会
7	国家火炬计划重点高新技术企业	2012年	科学技术部火炬高技术产业开发中心
8	福建省战略性新兴产业骨干企业	2012年	福建省经济贸易委员会
9	创新人才推进计划重点领域创新团队	2014年	中华人民共和国科学技术部

序号	资质名称	授予时间	授予单位
10	国家知识产权优势企业	2016年	国家知识产权局
11	福建省特宝生物人才高地	2016年	中共福建省委人才工作领导小组

2、重要奖项

序号	项目名称	授予时间	相关项目	授予单位
1	湖南省医药卫生科学技术进步奖一等奖	1996年	rhGM-CSF（特尔立）	湖南省医药卫生科学技术进步奖评审委员会
2	湖南省科学技术进步奖一等奖	1997年	rhGM-CSF（特尔立）	湖南省科学技术进步奖评审委员会
3	福建省优秀新产品一等奖	2000年	rhGM-CSF（特尔立）	福建省人民政府
4	中国医药生物技术十大进展	2016年	PEG-IFN α -2b（派格宾）	中国医药生物技术协会
5	中国化学制药行业-生物生化制品优秀产品品牌	2017年	rhG-CSF（特尔津）	中国化学制药工业协会等
6	中国化学制药行业-生物生化制品优秀产品品牌	2017年	rhIL-11（特尔康）	中国化学制药工业协会等
7	中国化学制药行业-生物生化制品优秀产品品牌	2017年	PEG-IFN α -2b（派格宾）	中国化学制药工业协会等

3、核心技术人员研究的主要成果和获得奖项情况

姓名	重要科研成果	主要奖项和荣誉
孙黎	作为公司负责人，带领公司创新研发团队开发已上市的4项创新生物制品、3项主要在研生物制品国家1类新药的研发工作，同时主持多项具有重大市场潜力的候选药物的研究工作等。	国务院特殊津贴专家、国家“万人计划”科技创新领军人才、国家重点领域创新团队负责人、福建省特支人才“双百计划”、福建省杰出科技人才，获中国药学会发展奖、湖南省科学技术进步奖一等奖
周卫东	主持3项生物制品国家1类新药（聚乙二醇干扰素 α -2b注射液、Y型PEG化重组人干扰素 α -2a注射液和Y型PEG化重组人生长激素注射液）的研发工作。 作为课题组长承担并完成2项“重大新药创制”国家重大科技专项（课题编号：2009ZX09102-233、2011ZX09101-008-06）的研究工作。 承担并完成国家高技术研究发展计划（863计划）“核酸和多肽药物修饰及剂型化技术研究”（课题编号：2007AA021604）的子课题“PEG修饰产品中试及放大研究”的研究工作。 承担并完成国家科技支撑计划课题（课题任务书编号：2007BAI36B03，课题名称：Y分支PEG重组人生长激素（YPEG-GH）研发）的研究工作。	国务院特殊津贴专家，国家重点领域创新团队核心成员之一，厦门市第九批拔尖人才；获国家科技部“十一五”国家科技计划执行突出贡献奖

姓名	重要科研成果	主要奖项和荣誉
王世媛	主持2项生物制品国家1类新药(Y型PEG化重组人促红素注射液、Y型PEG化重组人粒细胞刺激因子注射液)的研发工作。作为课题组长承担并完成2项“重大新药创制”国家重大科技专项(课题编号:2009ZX09102-252、2013ZX09102-115)的研究工作。	国家重点领域创新团队核心成员之一
张林忠	作为课题组长承担并完成1项“重大新药创制”国家重大科技专项(课题编号:2009ZX09503-027)的研发工作,主要承担药物产业化基地建设的工作。参与闽台(厦门)生物医药技术创新服务平台的建设。	国家重点领域创新团队核心成员之一、厦门市“五一”劳动奖章
杨美花	作为课题组长承担并完成1项“重大新药创制”国家重大科技专项(课题编号:2012ZX09101-317)的研发工作。作为公司质量授权人(QP)、质量负责人,负责全面建立和实施GMP体系、负责质量管理(包括QA、QC)。参与新药研发并承担质量模块的研发工作。负责公司新药注册申报。	国家重点领域创新团队核心成员之一、福建省“五一”劳动奖章、厦门市“五一”劳动奖章

除上述科研成果外,公司核心技术人员的核心学术期刊论文发表情况⁴⁴

如下:

序号	论文题目	作者	发表年份	发表刊物
1	Immunogenicity of branched polyethylene glycol modified interferon alpha	Weidong Zhou , Daru Lu, Xiaojin Liao, Lu Zhuang, Li Sun	2017	Immunopharmacology and immunotoxicology, https://doi.org/10.1080/08923973.2017.1392565
2	Rational design of a protein that binds integrin $\alpha v \beta 3$ outside the ligand binding site	Turaga RC, Yin L, Yang JJ, Lee H, Ivanov I, Yan C, Yang H, Grossniklaus HE, Wang S, Ma C, Sun L , Liu ZR	2016	Nature Communications, 7:11675
3	Short-term intratracheal use of PEG-modified IL-2 and glucocorticoid persistently alleviates asthma in a mouse model	Kefei Wu, Jiexian Ma, Weiya Bai, Xiaoxian Cui, Tao Han, Shiyuan Wang , Youhua Xie & Yanhui Xie	2016	Sci Rep. 2016, 16(8)
4	Quantitative hepatitis B core antibody level is a new predictor for treatment response in HBeAg-positive chronic hepatitis B patients receiving peginterferon	Hou FQ, Song LW, Yuan Q, Fang LL, Ge SX, Zhang J, Sheng JF, Xie DY, Shang J, Wu SH, Sun YT, Wei SF, Wang MR, Wan MB, Jia JD, Luo GH, Tang H, Li SC, Niu	2015	Theranostics, 5(3):218-26

⁴⁴ 表中字体加粗的人员为公司的核心技术人员

序号	论文题目	作者	发表年份	发表刊物
		JQ,Zhou WD,Sun L,Xia NS,Wang GQ		
5	Inhibitory kinetics of DABT and DABPT as novel tyrosinase inhibitors	Mei-Hua Yang,Chih-Min Chen,Yong-Hua Hu,Cheng-Yi Zheng,Zhi-Cong Li,Lian-Lian Ni,Li Sun and Qing-Xi Chen.	2013	Journal of Bioscience and Bioengineering, 115 (5) : 514-517
6	Role of HIV membrane in neutralization by two broadly neutralizing antibodies	Alam SM, Morelli M, Dennison SM, Liao HX, Zhang R, Xia SM, Rits-Volloch S, Sun L, Harrison SC, Haynes BF, Chen B	2009	PNAS, 106(48):20234-9.
7	Y型聚乙二醇干扰素 α -2b注射液治疗HCV基因2/3型慢性丙型肝炎患者疗效和安全性的多中心随机对照试验研究	封波, 尚佳, 孙黎, 魏来等	2017	实用肝脏病杂志, 20 (3): 284-289
8	聚乙二醇干扰素 α -2b(Y型, 40 kD)注射液治疗基因1 / 6型慢性丙型肝炎患者的疗效和安全性分析	封波、尚佳、孙黎、魏来等	2017	中华肝脏病杂志, 25 (3): 187-194
9	聚乙二醇干扰素 α -2b (Y型, 40 kD) 注射液治疗 HBeAg 阳性慢性乙型肝炎患者的疗效和安全性分析	侯凤琴、尹亚琳、孙黎、王贵强等	2017	中华肝脏病杂志, 25 (8): 589-596
10	原儿茶酸对小鼠黑素瘤 B16 细胞酪氨酸酶活力及黑色素生成的抑制效应	杨美花, 石艳, 李智聪, 王秋红, 陈清西	2013	厦门大学学报(自然科学版), 52 (6): 6-9
11	变性剂对重组牛肠激酶活性的影响	陈小兰、杨美花、李智聪、郑丽钦、孙黎、陈清西	2011	厦门大学学报(自然科学版), 50 (3) : 603-606
12	效应物对牛肠激酶活性的影响	郑丽钦、杨美花、潘志针、王秋红、孙黎、陈清西	2009	厦门大学学报(自然科学版),48(5):725-728
13	巴戟天多糖的分离与纯化新方法	庄江兴, 刘凤娇, 叶天助, 杨美花, 吴江彬, 周涵韬, 陈清西.	2008	厦门大学学报(自然科学版), (Sup.2): 146-148.
14	重组人粒细胞集落刺激因子对辐射后小鼠中性粒细胞减少的治疗作用	朱红、赖伏英、孙黎、方云祥	2002	湖南医科大学学报, 27(6): 509-511
15	重组人白介素-11 对人骨髓细胞生长的影响	赖伏英、方芳、孙黎、陈朝晖、何群、方云祥	2001	中国新药杂志, 10 (7): 510-512
16	重组人白细胞介素-11 对环磷酰胺致犬血小板减少症的实验研究	赖伏英、方芳、孙黎、陈朝晖、何群、方云祥	2001	中国生化药物杂志, 22 (6): 281-283

发行人已在招股说明书“第六节 业务与技术”之“七、发行人主要产品的

核心技术情况”之“（三）公司核心技术的科研实力和成果情况”中进行了补充披露，其中关于发行人专业资质的介绍位于招股说明书“第六节 业务与技术”之“六、经营资质”；发行人重要奖项的介绍位于招股说明书“第六节 业务与技术”之“七、发行人主要产品的核心技术情况”之“（三）公司核心技术的科研实力和成果情况”；核心技术人员研究的主要成果介绍位于招股说明书“第六节 业务与技术”之“七、发行人主要产品的核心技术情况”之“（三）公司核心技术的科研实力和成果情况”；发行人核心技术人员获得的奖项介绍位于“第六节 业务与技术”之“八、发行人研发项目、研发人员和创新机制等”之“（三）公司研发人员及核心技术人员情况”。

二、发行人说明

（一）核心技术及专利的形成过程，关联方拥有或使用与发行人业务相关的商标、专利等知识产权的情况，是否存在对核心技术人员的依赖，是否与其他机构或研发人员存在纠纷及潜在纠纷

1、核心技术及专利的形成过程

（1）聚乙二醇重组蛋白质修饰平台技术

自成立以来，公司相继开发了一系列重组蛋白质药物，形成了在重组蛋白质药物领域的技术优势。基于对行业总体发展趋势的前瞻性判断，公司于 2000 年左右开始聚焦于重组蛋白质长效化等新兴技术的开发。在重组蛋白质长效修饰技术领域开展了一系列实验研究和文献检索工作后，公司得出了如下重要结论：

①经 PEG 化修饰后的蛋白质药物，其药理学特性有显著改善：蛋白质药物可溶性提高，蛋白酶酶解抗性增强，药代半衰期显著延长、给药频度降低，免疫原性降低、安全性提高，有利于增强药物的疗效，应为重组蛋白质药物长效修饰技术领域的重要方向；

②相较于直链 PEG，分支型 PEG 的蛋白质药物半衰期更长、免疫原性更低，具有明显的优势。

在跟踪全球最新的科研成果和动态后，发行人明确了开展该技术的主要方向：利用分支结构的 PEG 修饰自主研发的系列蛋白质药物。在派格宾正式立项前和开发早期，用于蛋白质药物修饰的 PEG 活性修饰剂主要包括直链 PEG 和分支型 U 型 PEG (UPEG)。上述 PEG 活性修饰剂结构专利分别掌握在国外的 Shearwater

公司⁴⁵和 Enzon 公司⁴⁶手上，而基于上述 PEG 活性修饰剂开发的长效干扰素药物佩乐能和派罗欣的相关药物结构专利分别掌握在先灵葆雅 (Schering-Plough)⁴⁷和罗氏 (Roche)⁴⁸两家国外医药巨头上。要开发出在未来能够拥有自主知识产权的 PEG 化重组蛋白质药物，需要首先采用其他的 PEG 活性修饰剂。

经过广泛筛选和科学评估，公司认为北京键凯的 Y 型 PEG 结构在创新结构和药物成药后的稳定性方面具有先进性。因此，公司于 2004 年与北京键凯签署了专利实施许可合同，获得 Y 型聚乙二醇 (YPEG) 活性修饰剂应用于蛋白质药物 (rhG-CSF、rhEPO、rhGH、rhIFN- α 2a、rhIFN- α 2b、IFN-r1b) 全球独占的实施许可权，该合同明确约定了在上述药物开发后形成的知识产权归特宝生物所有。

通过利用上述 YPEG 活性修饰剂应用于自主研发的系列重组蛋白质药物，经过不断试验研究，公司攻克了蛋白质药物选择性修饰、修饰位点比例控制和分离及鉴定以及修饰工艺产业化放大等关键技术难题。通过在药物研发中的不断积累，公司在聚乙二醇重组蛋白质修饰方面形成了一系列成熟的核心技术：

①对不同氨基酸残基的修饰，由于位点的差异，其产物的生物学活性存在较大的不同，公司建立了根据重组蛋白质药物的特点进行位点选择性修饰的方法并积累了丰富的经验；

②聚乙二醇对重组蛋白质分子的修饰产物中，通常是含有单修饰产物和生物学活性较低的多修饰产物的混合物。公司通过摸索并建立了独特的修饰方法，在提高修饰效率的同时，降低多修饰产物的含量，较好地控制了修饰产物的均一性；

③公司开发出可靠的修饰位点比例控制与鉴定技术，实现了不同结合位点的蛋白质单修饰产物的分离和定量分析，并在多个蛋白质修饰后产物的修饰位点比例控制和鉴定方面，积累了丰富的经验，形成了明显的技术优势，有效地保障了产品的批间一致性，公司建立了产品不同修饰位点组分的分析技术及标准，实现组分含量可靠质控。

基于上述技术方法的建立，公司开始开展系列聚乙二醇修饰重组蛋白质药物的专利技术撰写及申请。在蛋白质药物特定位点与 YPEG 活性修饰剂结合后的新药结构、位点选择性修饰及蛋白质药物制备方法、此技术应用于新药开发领域

⁴⁵ Shearwater Polymer, Inc.; US5672662

⁴⁶ Enzon, Inc.; US5643575

⁴⁷ 先灵葆雅的授权专利号包括 US6524570、US6824768 等

⁴⁸ 罗氏的授权专利号包括 EP1562634、CN1088721 等

等方面形成了自主的专有技术和成果，并形成了聚乙二醇修饰重组蛋白质药物的专利壁垒。4 个生物制品国家 1 类新药在上市前即已完成专利布局，药物结构和制备方法获得了中国以及美国、欧洲、日本、澳大利亚、俄罗斯等全球主要发达国家和地区的发明专利授权，专利权完全归属于特宝生物所有。

(2) 蛋白质药物生产平台技术

公司专注于重组蛋白质药物技术领域，经过二十多年的开发，建立了大肠杆菌、酵母和哺乳动物细胞蛋白质药物生产平台技术及其长效化修饰的蛋白质药物生产平台技术。

自成立以来，公司首先建立大肠杆菌的蛋白质药物生产平台技术，通过对新药研发和产业化过程的探索，形成了从小试研究、工艺优化到中试放大、工业化生产方面较强的能力。1997 年，公司自主研发的第一个药品特尔立获批上市，为该药物国内首家获批上市。此后，公司相继在大肠杆菌生产平台自主研发了特尔津和特尔康。针对大肠杆菌表达系统，公司开发了适宜的发酵、后处理和捕获工艺，并结合不同产品的特点，针对性地设计产品纯化路线，包括初步纯化和精细纯化等，能特异、快速去除产品相关杂质以及工艺相关杂质，奠定创新技术体系的基础。2000 年起，利用大肠杆菌生产平台经验和优势，公司着手发展建立了酵母表达系统的蛋白质药物生产平台和哺乳动物表达系统蛋白质药物生产平台技术，产业化开发了多种候选药物，其中，派格宾于 2016 年获批上市。在系统地引进、消化和吸收了大量的国际先进生物制药技术基础上，公司运用自主创新的设计理念和技术手段使各种生产要素匹配最优化并进行系统的集成。公司通过在重组蛋白质药物多品种生产车间上系统集成这些先进生产技术，提高了各种产品生产工艺的稳定性和可靠性，经过不断地自主研发和集成创新，公司形成了较为完整和成熟的蛋白质药物生产平台技术。

在产品开发过程中，公司不断研发创新，探求自身技术优势，寻求技术工艺、方法的突破，不断优化产品及技术，找到自主创新的立足点，陆续形成系列工艺制备方法的专有技术和技术秘密并陆续申请了专利保护。目前，该平台技术已取得一系列国内外发明专利，覆盖了 4 个长效化重组蛋白质药物制备方法以及 3 个重组蛋白质药物（蛋白原液）纯化方法或发酵后处理工艺。

(3) 药物筛选及优化平台技术

药物发现是形成创新药物的基础,对候选药物进行筛选及优化则是早期成药性研究中的关键所在。自成立以后,发行人持续对药物发现领域进行技术跟踪和研发投入,认为针对有价值的药靶,通过高通量药物筛选技术开发有临床价值的候选药物,是创新性药物发展的重要趋势。在对多个药物筛选技术的多方比对和论证后,公司关注到美国 Codex BioSolutions 公司基于 ACTOne Biosensor 药物筛选的专利技术具有无需裂解细胞,可以实现高通量、活细胞实时检测、所需样本量少、灵敏度高等技术优势。基于 ACTOne Biosensor 药物筛选技术具有上述优点,公司决定引进该技术平台用于公司药物筛选与优化,布局后续药物开发。因此,公司与 Codex BioSolutions 公司进行了深入沟通后,双方于 2007 年签订技术转让协议,由此获得了基于 ACTOne Biosensor 的系列药物筛选技术的全球专利权。

在引进该技术后,除了对该核心技术消化吸收,公司还不断进行技术改进及优化,包括通过将不同 GPCR 基因、不同 PDE 亚型基因导入基于 ACTOne Biosensor 为报告系统的细胞株,建立了通用的 GPCR 受体靶点和 PDE 靶点筛选技术。此外,在引进该技术后,公司在此基础上对上述技术进行了再开发,将 G 蛋白和 β -arrestin 同时引入药物筛选和优化过程,建立了可实现同时筛选 G 蛋白途径和 β -arrestin 途径的技术平台,实现了双途径、动态、高通量的药物筛选,实现了该核心技术的技术引进消化吸收再创新的过程。

2、关联方拥有或使用与发行人业务相关的商标、专利等知识产权的情况,是否存在对核心技术人员的依赖,是否与其他机构或研发人员存在纠纷及潜在纠纷

(1) 关联方拥有或使用与发行人业务相关的商标、专利等知识产权的情况

发行人系一家主要从事重组蛋白质及其长效修饰药物研发、生产及销售创新型生物医药企业。除通化东宝及其有关子公司外,发行人的其他关联方的经营范围均不包含生物药品的生产、研发。

截至本问询回复之日,发行人共拥有境内外专利 12 项,“重组人胸腺素 alpha 原蛋白在制备伤口愈合药物中的应用”专利权为发行人与厦门大学共同,但该专利并不属于发行人核心产品,公司也暂未有开发该产品的计划,其他专利均为发行人及其全资子公司伯赛基因所有。发行人(及伯赛基因)不存在与其关联方共

有专利的情形，也未将其专利许可给关联方使用。

截至本问询回复之日，发行人共拥有境内外商标 83 件，前述商标均为发行人及其全资子公司伯赛基因所有，发行人不存在与其关联方共同享有商标权的情况。除部分为出于保护发行人自有商标目的进行的策略性注册外，其他均已或即将应用于发行人现有或未来产品。截至目前，发行人在生产经营中主要使用“特宝”、“Amoytop”商标，以及四个已上市的产品所对应的商标“特尔立”、“特尔津”、“特尔康”、“派格宾”，前述四个产品主要用于对病毒性肝炎、恶性肿瘤等疾病的治疗。通化东宝在生产经营中主要使用“东宝”和“甘舒霖”等商标，其主要产品包括重组人胰岛素原料药、重组人胰岛素注射剂（商品名：甘舒霖）、镇脑宁胶囊等，用于治疗糖尿病、血管神经性头痛等疾病。发行人的商标和通化东宝的商标在长期使用过程中均形成了在特定细分市场领域的声誉和辨识度，各方的商标对消费者选择、购买药品的影响仅限于特定的药品领域。发行人不存在将上述商标许可给关联方（子公司伯赛基因除外）使用的情形。

综上，发行人与业务相关的商标、专利等知识产权为发行人独立取得，权属清晰，并独立应用于发行人生产经营。关联方未拥有或使用与发行人业务相关的商标、专利等知识产权的情况。

（2）是否存在对核心技术人员依赖

发行人的核心技术包括聚乙二醇重组蛋白质修饰平台技术、蛋白质药物生产平台技术和药物筛选及优化平台技术，上述核心技术均为平台技术，即以系统化、模块化、集成为特点，其应用和完善依赖于各模块的分工合作，对个别研发人员的依赖程度较低，截至 2018 年 12 月 31 日，公司拥有一支超过 100 人的研发团队，其中超过 55%拥有执业药师资格，70%拥有工程师及以上职称，项目管理师人数超过 40 人，且研发团队整体平均年龄约为 34 岁，公司已形成一支年龄结构合理、知识结构完整的研发团队。

此外，发行人已建立健全知识产权管理体系，在研发过程中充分重视知识产权的保护工作，通过申请专利、采取保密措施、与研发技术人员签订保密协议、与核心技术人员签订竞业限制协议等方式对其技术成果实施保护。经过多年的研发积累，发行人形成了与其经营发展相适应的核心技术及知识产权，所有核心技术人员在研发过程中的技术成果均归发行人所有，发行人享有所有技术成果的所

有权和使用权。

综上，发行人已形成了平台化的人才培养机制，具有合理的研发人才梯队，发行人的核心技术的运用和提升更依赖于团队的协调合作，发行人已建立和完善知识产权管理体系，对技术成果形成了有效保护，因此，发行人对其核心技术人员不存在重大依赖。

(3) 发行人是否与其他科研机构或人员存在纠纷

截至本问询回复之日，发行人未与其他科研机构或人员存在与发行人的专利或技术有关的纠纷。

(二) 发行人核心技术或产品是否存在被近年国际、国内市场上其他技术替代、淘汰的风险

公司的核心技术包括聚乙二醇重组蛋白质修饰平台技术、蛋白质药物生产平台技术和药物筛选及优化平台技术，上述技术快速迭代风险分析如下：

1、聚乙二醇重组蛋白质修饰平台技术

重组蛋白质药物的长效化技术，除 PEG 化修饰外，主要还包括糖基化、融合蛋白⁴⁹、微囊化等。糖基化糖链序列复杂，目前的检测分析手段有限，检测分析难度较大，不利于药物的质控。融合蛋白技术存在较为严重的免疫原性风险，可能影响药物的疗效和安全性。微囊化技术可实现缓释/控释目的，但制备工艺比较复杂，存在较难克服重组蛋白质原药免疫原性高的缺陷，并且微囊化效率和药物释放效率波动大，存在突释的风险。PEG 生物亲和性较好，不但可以改善蛋白质药物的药代动力学特性，减少给药频度，提高疗效，而且还可以降低蛋白质药物的免疫原性，有利于保障药物疗效、提高安全性；此外，从修饰机理和影响机制看，PEG 化修饰技术普遍适用于蛋白质药物。相较而言，其它长效化修饰技术在较长的一段时期内很难取代 PEG 化修饰技术，PEG 化修饰长效技术具有更大的应用前景和潜力。目前，全球已有 10 个以上 PEG 化长效蛋白质药物获批上市，PEG 化修饰技术是目前主流的重组蛋白质药物长效化修饰技术。

基于公司蛋白质 PEG 化修饰平台技术的产发现状，结合与其它主要的蛋白质长效化修饰技术的比较来看，公司的聚乙二醇重组蛋白质修饰平台技术短

⁴⁹ 如引入抗体 Fc 片段、融合人血清白蛋白

期内不存在快速迭代风险，暂不存在近期被国际、国内市场上其他技术替代、淘汰的风险。

2、蛋白质药物生产平台技术

由于重组蛋白质药物的研发周期较长（15 年左右），目前国际医药市场上处于临床研究阶段的重组蛋白候选药物均采用相同的平台或类似的技术，尚未发现采用重组 DNA 技术以外的其它技术（如无细胞体系的蛋白质合成系统）生产重组蛋白质药物进行临床研究或上市，该类技术距离成熟和应用尚有较大的差距，且这类技术自身也有引入外源物质污染和其它不确定性风险的担忧，尚需慎重评估。相较而言，重组蛋白质经过了长期的实践验证，被证明安全性和可控性均较好。暂未发现蛋白质药物生产平台技术存在快速迭代风险，暂不存在近期被国际、国内市场上其他技术替代、淘汰的风险。

3、药物筛选及优化平台技术

目前，基于细胞筛选的药物筛选检测通常需要裂解细胞，大多属于终点检测，无法实现活细胞动态实时检测，因此具有通量低、重复性差、灵敏度低等技术缺陷，尤其是，如出现假阳性，可能使没有价值的候选药物通过筛选，进入下一阶段开发，造成无意义的研发资源的浪费。此外，基于细胞筛选开发的 GPCR 药物筛选系统多数系统只能测定一部分 GPCR，只能进行部分 GPCR 受体筛选，从而极大地限制了高通量筛选的效率，提高了筛选的成本。相较而言，公司基于 ACTOne Biosensor 技术的药物筛选与优化平台技术具有先进性，并且在多个国家拥有国际专利保护，具有专利壁垒。目前未发现报道有显著优于 ACTOne Biosensor 技术的其它类似技术。一段时间内不存在快速迭代风险，暂不存在近期被国际、国内市场上其他技术替代、淘汰的风险。

三、保荐机构核查意见

保荐机构执行了下述核查手段：

（一）查阅了国家和公司所处行业相关机构或部门出具的产业分类目录、规划或指南等文件；

（二）查阅了公司在科技创新方面取得相关重要荣誉，查阅了公司取得的重要资质，就核心技术访谈了公司总经理和核心技术人员；

（三）查阅了关于聚乙二醇重组蛋白质修饰平台技术介绍文献，实地走访了

公司的主要研发场所；

（四）查阅了公司取得与核心技术相关的国内外发明专利和注册临床批件；

（五）在国家药审中心和国家药监局官网检索了聚乙二醇修饰蛋白质药物申报临床品种和上市品种情况，查阅了派罗欣、佩乐能等长效干扰素产品的专利情况；

（六）查阅了派格宾和派罗欣的产品检验报告书（COA），查阅了派格宾注册申请资料，查阅了派罗欣的专利情况，查阅了派格宾的注册临床试验报告；

（七）取得了发行人关于核心技术先进性的说明文件，实地走访了公司的主要生产场所；

（八）查阅了发行人生产工艺文件；

（九）查阅了公司生产的主要重组蛋白质原液质量标准文件及对应的《中国药典》、《欧洲药典》标准文件，查阅了特尔立、特尔康和特尔津和主要竞品的产品检验报告书（COA）；

（十）查阅了药物筛选和优化领域的相关文献和技术资料

（十一）获取了发行人关于研发模式的说明文件，查阅了发行人员工花名册；

（十二）查阅了处于临床研究阶段的在研药物已有的临床试验报告，查阅了与上述药物及相关治疗市场的相关研究报告，查阅了发行人关于在研项目的说明文件；

（十三）查阅了发行人关于研发体系的管理文件，取得了发行人关于研发团队和研发人才培养模式的说明文件；

（十四）查阅了发行人合作研发的合同文件及对应的专利情况，取得了发行人关于合作研发的说明；

（十五）查阅了发行人与北京键凯和普达公司的专利授权合同，查阅了键凯专利和普达专利文件，取得了发行人关于上述专利对于公司药物开发的说明文件；

（十六）查阅了发行人参与的重大科研项目文件，查阅了核心技术人员取得的奖项和荣誉文件，查阅了核心技术人员发表的论文情况；

（十七）查阅了发行人关于核心技术和专利来源的说明文件；

（十八）查阅了发行人拥有专利和商标的相关文件，取得了发行人关于商标、专利等知识产权权属的说明文件，公开查询了通化东宝的相关知识产权情况和通

化东宝对知识产权的说明文件；

（十九）获取了发行人关于核心技术快速迭代风险的说明文件，查阅了相关文献；

经核查，保荐机构认为：

（一）发行人已在招股说明书中对核心技术相关的内容进行了补充披露。

（二）发行人主要产品中应用的核心技术来自于自主研发。在技术层面上，通过专利授权使用的技术并不属于对发行人有重要影响的技术。

（三）发行人与业务相关的商标、专利等知识产权为发行人独立取得，权属清晰，并独立应用于发行人生产经营。关联方未拥有或使用与发行人业务相关的商标、专利等知识产权的情况。

（四）发行人已形成了平台化的人才培养机制，具有合理的研发人才梯队，发行人的核心技术的运用和提升更依赖于团队的协调合作，发行人已建立和完善知识产权管理体系对技术成果形成了有效保护，因此，发行人对其核心技术人员不存在重大依赖。

（五）截至本问询回复之日，发行人未与其他科研机构或人员存在与发行人的专利或技术有关的纠纷。

第9题

关于依靠核心技术开展生产经营，请发行人披露：（1）报告期内通过核心技术开发产品的情况，报告期内核心技术产品的生产和销售数量，核心技术产品在细分行业的市场占有率；（2）报告期内营业收入中，发行人依靠核心技术开展生产经营所产生收入的构成、占比、变动情况及原因等；（3）报告期内与核心技术相关的政府补助具体情况，包括政府补助具体项目、会计处理方式、各期金额、授予部门等。

请保荐机构按照审核问答问题 10 的相关要求进行核查，并就发行人是否“主要依靠核心技术开展生产经营”发表明确意见。

回复：

一、发行人补充披露

（一）报告期内通过核心技术开发产品的情况，报告期内核心技术产品的生产和销售数量，核心技术产品在细分行业的市场占有率

通过核心技术，公司开发产品的情况如下：

序号	公司产品 ⁵⁰	运用的主要核心技术
1	派格宾	聚乙二醇重组蛋白质修饰平台技术、蛋白质药物生产平台技术
2	特尔津	蛋白质药物生产平台技术
3	特尔立	蛋白质药物生产平台技术
4	特尔康	蛋白质药物生产平台技术
5	YPEG-G-CSF	聚乙二醇重组蛋白质修饰平台技术、蛋白质药物生产平台技术
6	YPEG-EPO	聚乙二醇重组蛋白质修饰平台技术、蛋白质药物生产平台技术
7	YPEG-GH	聚乙二醇重组蛋白质修饰平台技术、蛋白质药物生产平台技术

报告期内，公司已上市核心技术产品的生产和销售数量如下：

单位：万支

类型	项目	2018 年度	2017 年度	2016 年度
派格宾	产量	41.22	18.59	10.92
	销量	34.13	15.04	9.95
特尔立	产量	140.86	124.95	103.92
	销量	132.03	117.39	107.31
特尔津	产量	637.30	492.74	461.84
	销量	588.34	475.63	457.12
特尔康	产量	138.13	103.44	82.33
	销量	125.48	100.55	94.29

注 1：派格宾、特尔立、特尔津、特尔康的制剂成品数量分别按 180 μ g/支、75 μ g/支、75 μ g/支、1mg/支的标准规格折算。

注 2：本期产量取自本期产成品入库数。

注 3：本期销量取自本期产成品出库数，其中产成品出库数含销售出库数、捐赠出库数等。

报告期内，公司已上市核心技术产品在细分市场的占有率情况如下：

类型	数据来源	2018 年度	2017 年度	2016 年度
派格宾 ⁵¹	《我国肝病用药及肝病用干扰素市场研究	/	7.38%	0.29%

⁵⁰ 包含上市产品和处于临床研究阶段的主要产品

⁵¹ 派格宾的市场占有率以长效干扰素销售额作为总体市场容量。

	报告》			
特尔立	《我国抗肿瘤及肿瘤治疗相关造血生长因子药物市场分析报告》	/	63.33%	61.25%
特尔津 ⁵²		/	6.81%	5.96%
特尔康		/	8.86%	9.32%

发行人已在招股说明书“第六节 业务与技术”之“七、发行人主要产品的核心技术情况”之“（五）核心技术开发产品及相关政府补助情况”之“1、报告期内通过核心技术开发产品的情况，报告期内核心技术产品的生产和销售数量，核心技术产品在细分行业的市场占有率”中进行补充披露。

（二）报告期内营业收入中，发行人依靠核心技术开展生产经营所产生收入的构成、占比、变动情况及原因等

报告期各期，公司的主营业务收入占公司营业收入均超过 99%，主营业务突出，变动极小。其他业务收入主要是试剂销售收入、技术服务收入等，上述收入亦主要依靠现有核心技术开展所产生。其中，随着派格宾在慢性乙肝治疗中的效果不断显现以及派格宾陆续入围各省（直辖市、自治区）的集中采购，派格宾的销售收入也呈现快速增长趋势，营业收入占比也从 2016 年度的 25.83% 增加至 2018 年度的 41.80%。报告期内，公司营业收入的具体构成、占比情况如下：

单位：万元

项目	2018 年度		2017 年度		2016 年度	
	金额	占比	金额	占比	金额	占比
营业收入	44,828.27	100.00%	32,308.15	100.00%	28,037.05	100.00%
主营业务收入	44,616.11	99.53%	32,257.45	99.84%	27,788.48	99.11%
其中：派格宾	18,736.55	41.80%	8,687.75	26.89%	7,242.48	25.83%
特尔立	4,751.45	10.60%	4,565.56	14.13%	4,110.11	14.66%
特尔津	12,741.22	28.42%	11,841.51	36.65%	9,704.35	34.61%
特尔康	8,386.88	18.71%	7,162.63	22.17%	6,731.53	24.01%

发行人已在招股说明书“第六节 业务与技术”之“七、发行人主要产品的核心技术情况”之“（五）核心技术开发产品及相关政府补助情况”中进行补充披露。

⁵² 特尔津的市场占有率以短效粒细胞刺激因子药物销售额作为总体市场容量。

（三）报告期内与核心技术相关的政府补助具体情况，包括政府补助具体项目、会计处理方式、各期金额、授予部门等

报告期内，与核心技术相关的政府补助包括①计入递延收益的与核心技术相关的政府补助和②计入其他收益、营业外收入的与核心技术相关的政府补助，关于政府补助的内容参见本问询回复之“第 46 题”之“一、发行人补充披露”之“（一）在招股说明书“主要会计政策和会计估计方法”。报告期内与核心技术相关的政府补助具体情况如下：

1、计入递延收益的与核心技术相关的政府补助

单位：万元

项目名称	核心技术	批复专项经费	授予部门	到账金额	2016年递延收益余额	2017年递延收益余额	2018年递延收益余额
闽台(厦门)生物医药技术创新服务平台	聚乙二醇重组蛋白质修饰平台技术, 蛋白质药物生产平台技术	300.00	厦门市发展和改革委员会	300.00	180.00	150.00	120.00
Y型PEG化重组人干扰素α2b注射液	聚乙二醇重组蛋白质修饰平台技术	260.72	“重大新药创制”科技重大专项实施管理办公室	260.72	260.72	252.10	226.24
Y型PEG化重组人干扰素α2b注射液(市配套)	聚乙二醇重组蛋白质修饰平台技术	130.00	厦门市科学技术局; 厦门市财政局	130.00	130.00	130.00	112.81
重组人白介素-11 (rhIL-11)水针注射液(创新型企业资助项目)	蛋白质药物生产平台技术	100.00	厦门市科学技术局; 厦门市财政局	100.00	100.00	100.00	100.00
Y型PEG化干扰素α2b注射液研发及产业化项目	聚乙二醇重组蛋白质修饰平台技术	1,900.00	厦门市发展和改革委员会; 厦门市财政局	1,900.00	1,140.00	1,140.00	1,705.13
重组人白细胞介素2 (IL-2)试剂的研究(重点实验室滚动支持)	蛋白质药物生产平台技术	85.00	厦门市科学技术局, 厦门市财政局	85.00	85.00	85.00	-
厦门海洋生物医药专业测试分析及研究开	聚乙二醇重组蛋白质修饰平台技术, 蛋白	341.30	厦门市海洋与渔业局, 厦门市财政	170.65	-	56.88	56.88

项目名称	核心技术	批复专项经费	授予部门	到账金额	2016年递延收益余额	2017年递延收益余额	2018年递延收益余额
发平台	质药物生产平台技术；药物筛选及优化平台技术		局				
聚乙二醇化干扰素 a2b 注射液国际化研究	聚乙二醇重组蛋白质修饰平台技术	827.06	国家卫生计生委 医药卫生科技发展研究中心	248.12	-	-	248.12
治疗性重组蛋白质药物国家地方联合工程研究中心	聚乙二醇重组蛋白质修饰平台技术	200.00	厦门市海沧区科学技术局，厦门市海沧区财政局	200.00	185.05	149.54	113.93
符合国际标准的大规模预充式制剂车间改造	聚乙二醇重组蛋白质修饰平台技术	190.00	厦门市发展和改革委员会，厦门市经济发展局	190.00	112.80	93.50	74.20
注射用重组人生长激素（III期临床试验）	蛋白质药物生产平台技术	50.00	厦门市海沧区科技和信息化局；海沧区财政局	50.00	50.00	50.00	-
Y型 PEG 化重组人粒细胞刺激因子注射液（II期临床试验）	聚乙二醇重组蛋白质修饰平台技术，蛋白质药物生产平台技术	50.00	厦门市海沧区科技和信息化局；海沧区财政局	50.00	50.00	50.00	-
Y型 PEG 化重组人干扰素 α2b 注射液（临床研究乙肝III期）	蛋白质药物生产平台技术	200.00	厦门市海沧区科学技术局，厦门市海沧区财政局	129.08	129.08	124.81	112.01
Y型 PEG 化重组人干扰素 α2b 注射液（临床研究丙肝III期）	聚乙二醇重组蛋白质修饰平台技术			70.92	69.15	62.70	56.25

项目名称	核心技术	批复专项经费	授予部门	到账金额	2016年递延收益余额	2017年递延收益余额	2018年递延收益余额
福建省第四批“百人计划”	聚乙二醇重组蛋白质修饰平台技术	175.00	中共厦门市委组织部	175.00	37.24	51.51	38.69
福建省第一批特支人才“双百计划”	聚乙二醇重组蛋白质修饰平台技术	80.00	中共福建省委组织部、福建省财政厅	80.00	80.00	75.56	75.56
合计		4,889.08		4,139.49	2,609.04	2,571.62	3,039.84

2、计入其他收益、营业外收入的与核心技术相关的政府补助

(1) 与收益相关的政府补助

单位：万元

补助项目	核心技术相关	授予部门	补助总金额	收到补助款计入报表科目	2018年计入其他收益金额	2017年计入其他收益金额	2016年计入营业外收入金额
重组人白细胞介素2（IL-2）试剂的研究	蛋白质药物生产平台技术	厦门市科学技术局、厦门市财政局	85.00	递延收益	85.00	—	—
Y型PEG化重组人粒细胞刺激因子注射液（II期临床试验）	聚乙二醇重组蛋白质修饰平台技术	厦门市海沧区科技和信息化局、厦门市海沧区财政局	50.00	递延收益	50.00	—	—
注射用重组人生长激素（III期临床试	蛋白质药物生产平台技术	厦门市海沧区科技和信息化局、厦门	50.00	递延收益	50.00	—	—

补助项目	核心技术相关	授予部门	补助总金额	收到补助款 计入报表科目	2018年计入其 他收益金额	2017年计入其 他收益金额	2016年计入营 业外收入金额
验)		市海沧区财政局					
厦门海洋生物产业 社区-厦门海洋生物 医药专业测试分析 及研究开发平台	聚乙二醇重组蛋 白质修饰平台技 术, 蛋白质药物生 产平台技术; 药物 筛选及优化平台 技术	厦门市海洋与渔业 局、厦门市财政局	113.77	递延收益	113.77	—	—
聚乙二醇干扰素 α 2b 注射液国际化项 目	聚乙二醇重组蛋 白质修饰平台技 术	国家卫生计生委医 药卫生科技发展研 究中心	248.12	递延收益	—	—	—
合计			546.89		298.77	—	—

(2) 与资产相关的政府补助

单位：万元

补助项目	核心技术	授予部门	补助总金额	收到补助款 计入报表科目	2018年计入其 他收益金额	2017年计入其 他收益金额	2016年计入营 业外收入金额
Y型 PEG 化干扰素 α2b 注射液研发及 产业化项目	聚乙二醇重组蛋 白质修饰平台技 术	厦门市发展和改革委员会、厦门市财 政局	1,900.00	递延收益	194.87	—	—
十二五重大新药创 制-Y型 PEG 化重组 人干扰素 α2b 注射	聚乙二醇重组蛋 白质修饰平台技 术	“重大新药创制”科 技重大专项实施管 理办公室	260.72	递延收益	25.86	8.62	—

补助项目	核心技术	授予部门	补助总金额	收到补助款 计入报表科目	2018年计入其 他收益金额	2017年计入其 他收益金额	2016年计入营 业外收入金额
液（乙肝III期）							
闽台（厦门）生物 医药技术创新服务 平台	聚乙二醇重组蛋 白质修饰平台技 术，蛋白质药物生 产平台技术	厦门市发展和改革 委员会	300.00	递延收益	30.00	30.00	30.00
市科技计划项目-Y 型 PEG 化重组人干 扰素 α2b 注射液(乙 肝III期)	聚乙二醇重组蛋 白质修饰平台技 术	厦门市科学技术 局、厦门市财政局	130.00	递延收益	17.19	—	—
符合国际标准的大 规模预充式制剂车 间改造项目	聚乙二醇重组蛋 白质修饰平台技 术，蛋白质药物生 产平台技术	厦门市发展和改革 委员会、厦门市经 济发展局	190.00	递延收益	19.30	19.30	19.30
重组人白介素-11 水针注射液	蛋白质药物生产 平台技术	厦门市科学技术 局、厦门市财政局	100.00	递延收益	—	—	—
治疗性重组蛋白质 药物国家地方联合 工程研究中心	聚乙二醇重组蛋 白质修饰平台技 术，蛋白质药物生 产平台技术；药物 筛选及优化平台 技术	厦门市海沧区科学 技术局、厦门市海 沧区财政局	200.00	递延收益	35.62	35.51	14.95
厦门市科学技术局 给予的“Y型PEG化	聚乙二醇重组蛋 白质修饰平台技	厦门市海沧区科学 技术局、厦门市海	70.92	递延收益	6.45	6.45	1.77

补助项目	核心技术	授予部门	补助总金额	收到补助款 计入报表科目	2018年计入其 他收益金额	2017年计入其 他收益金额	2016年计入营 业外收入金额
重组人干扰素 $\alpha 2b$ 注射液”临床研究扶持款-丙肝	术	沧区财政局					
厦门市科学技术局给予的“Y型PEG化重组人干扰素 $\alpha 2b$ 注射液”临床研究扶持款-乙肝	聚乙二醇重组蛋白质修饰平台技术	厦门市海沧区科学技术局、厦门市海沧区财政局	129.08	递延收益	12.80	4.27	—
蛋白质药物生产改扩建和研发中心建设项目	聚乙二醇重组蛋白质修饰平台技术, 蛋白质药物生产平台技术	厦门市发展和改革委员会	3,060.00	递延收益	—	—	—
合计			6,340.72		342.08	104.14	66.02

发行人已在招股说明书“第六节 业务与技术”之“七、发行人主要产品的核心技术情况”之“（五）核心技术开发产品及相关政府补助情况”中进行补充披露。

二、保荐机构核查意见

保荐机构执行了下述核查手段：

（一）查阅了报告期内公司研发投入项目情况

（二）查阅了报告期内营业收入构成情况，查阅现有研发药物对应的核心技术情况

（三）查阅了报告期内关联交易情况

经核查，根据审核问答问题 10，保荐机构结合发行人所处的行业、技术水平和产业应用前景，重点核查了以下事项：

序号	核查内容	核查情况
1	发行人的研发投入是否主要围绕核心技术及其相关产品	经核查，报告期内，发行人的研发投入均围绕着聚乙二醇重组蛋白质修饰平台技术、蛋白质药物生产平台技术、药物筛选及优化平台技术等核心技术及依托上述技术形成的产品。
2	发行人营业收入是否主要来源于依托核心技术的产品（服务），营业收入中是否存在较多的与核心技术不具有相关性的贸易等收入，核心技术能否支持公司的持续成长	经核查，报告期内，发行人的营业收入主要来源于派格宾、特尔津、特尔立和特尔康，上述产品均为依托核心技术形成的产品。营业收入中不存在较多的与核心技术不具有相关性的贸易等收入。除现有已上市产品外，目前公司已有多项生物制品国家1类新药处于临床研究阶段，多项具有重大市场潜力的候选药物正在开展临床前研究，上述研究均依托公司现有核心技术，核心技术能支持公司的持续成长。
3	发行人核心技术产品（服务）收入的主要内容和计算方法是否适当，是否为偶发性收入，是否来源于显失公平的关联交易	经核查，报告期内公司的核心技术产品收入的主要内容以派格宾、特尔津、特尔立和特尔康为主，上述四个药物均依托聚乙二醇重组蛋白质修饰平台技术和蛋白质药物生产平台技术等核心技术，主要内容和计算方法适当，并非偶发性收入，不存在来源于显失公平的关联交易的情形。
4	其他对发行人利用核心技术开展生产经营活动产生影响的情形	经核查，不存在其他对发行人利用核心技术开展生产经营产生重大影响的情形。

综上，保荐机构认为，发行人主要依靠核心技术开展生产经营，符合上海证券交易所科创板《上市审核规则》和《审核问答》的相关要求。

第 10 题

2017 年，国内干扰素类药物总体市场规模接近 30 亿元，其中长效干扰素和短效干扰素占比相当，长效干扰素总体市场规模为 14.12 亿元。

请发行人披露：（1）慢性乙型肝炎需要进行抗病毒治疗的情形及

患者人群比例；（2）两类抗病毒药物（核苷类药物、干扰素类药物）在抗病毒治疗临床实践中的适用情形及使用情况；（3）结合前述情形综合分析聚乙二醇干扰素的市场容量。

请保荐机构核查并发表意见。

回复：

一、发行人补充披露

（一）慢性乙型肝炎需要进行抗病毒治疗的情形及患者人群比例

乙肝病毒表面抗原（HBsAg）通常作为感染乙肝病毒的标志，而血清 HBV DNA 水平和谷丙转氨酶（ALT）等则是判断感染乙肝病毒后，患者是否需要接受抗病毒治疗的主要指标。根据我国的《慢性乙型肝炎防治指南》（2015 年版），慢性乙肝抗病毒治疗的适应症主要根据血清 HBV DNA 水平、血清 ALT 和肝脏组织学严重程度来决定，同时结合患者年龄、家族史和伴随疾病等因素，综合评估患者进展风险后决定是否需要启动抗病毒治疗。我国《慢性乙型肝炎防治指南》（2015 年版）和欧洲权威防治指南《慢性乙肝病毒感染管理临床实践指南》（2017 年版）推荐接受抗病毒治疗的人群的具体条件略有差异，后者推荐治疗人群更广泛，具体情况如下：

适应症指标	我国《慢性乙型肝炎防治指南》 （2015 年版）		欧洲《慢性乙肝病毒感染管理临床实践指南》 （2017 年版）	
	HBeAg 阳性患者	HBeAg 阴性患者	HBeAg 阳性患者	HBeAg 阴性患者
HBV DNA	≥20000 IU/mL	≥2000 IU/mL	≥2000 IU/mL	≥2000 IU/mL
ALT	≥2×ULN	≥2×ULN	>1×ULN	>1×ULN

此外，对于 HBV DNA 阳性，达不到上述治疗标准，但有以下情形之一，疾病进展风险较大，可考虑给予抗病毒治疗：

- （1）存在明显的肝脏炎症（2 级以上）或纤维化，特别是纤维化 2 级以上；
- （2）ALT 处于 1×ULN 至 2 ×ULN 之间，特别是年龄大于 40 岁者，建议行肝穿或无创性检查，明确有肝脏纤维化的；
- （3）ALT 持续正常，年龄大于 30 岁，伴有肝硬化或肝癌家族史，建议行肝穿或无创性检查，明确有肝脏纤维化的；
- （4）肝硬化患者。

目前，尚未有关于需接受抗病毒治疗人群分类及比例的精确统计数据。我国《慢性乙型肝炎防治指南》（2015 年版）指出我国现有慢性乙肝感染者约 9300

万人，其中慢性乙肝患者约 2000 万例，国家疾病预防控制中心统计数据显示，近年来我国每年报告的乙型肝炎发病数均接近或超过 100 万，上述患者通常被认为需要接受抗病毒治疗。而根据 2018 年发表于权威医学杂志《柳叶刀·胃肠病与肝脏病学》通过针对全球不同地区的流行病学模型测算的研究⁵³显示，中国大陆约有 3231.50 万人需要接受抗病毒治疗，而接受抗病毒治疗的人数为 350 万人，接受治疗的比例仅为 11%，目前仍有大量的需接受抗病毒治疗的人群并未接受治疗。

发行人已在招股说明书“第六节 业务与技术”之“二、公司所处行业基本情况”之“（四）产品的行业发展状况及竞争格局”之“1、派格宾”之“（1）产品所属慢性乙肝及抗病毒药物市场发展情况”之“③慢性乙型肝炎需要进行抗病毒治疗的情形”中进行补充披露。

（二）两类抗病毒药物（核苷类药物、干扰素类药物）在抗病毒治疗临床实践中的适用情形及使用情况

根据我国的《慢性乙型肝炎防治指南》（2015 年版），对于 HBeAg 阳性和 HBeAg 阴性慢性乙肝初治患者及代偿期肝硬化患者均优先推荐选用聚乙二醇干扰素 α 、恩替卡韦（ETV）或替诺福韦酯（TDF）。对于慢性乙肝肝硬化患者、肝衰竭患者、肝移植患者等特殊患者则推荐使用恩替卡韦（ETV）或替诺福韦酯（TDF）进行治疗，欧美的权威慢性乙肝防治指南推荐意见与我国防治指南类似。

目前，抗病毒治疗临床实践中仍主要以长效干扰素和核苷（酸）类药物单药治疗为主，其中核苷（酸）类药物拥有更大的市场容量，两类抗病毒药物临床实践中的主要情形如下：一方面，由于核苷（酸）类药物上市时间较早，均为口服用药，使用便利性较高，不良反应相对较低，在抑制乙肝病毒复制中的作用较为明显，现阶段慢性乙肝抗病毒治疗中核苷（酸）类药物使用量显著高于长效干扰素。另一方面，核苷（酸）类药物治疗的患者大多需要长期服药，难以实现安全停药，而长效干扰素在 HBeAg 血清学转换率及 HBsAg 清除率方面显著高于恩替卡韦（ETV）和替诺福韦酯（TDF）等核苷（酸）类药物，且可实现安全停药，复发风险较低，部分对治疗效果有较高期待的患者可能在医生的建议下选用长效干扰素进行抗病毒治疗。

⁵³ 《Global prevalence, treatment, and prevention of hepatitis B virus infection in 2016: a modelling study》，The Lancet Gastroenterology & Hepatology，2018/03

由于在实现慢性乙肝治疗目标、降低停药后慢性乙肝复发风险和大幅降低慢性乙肝进展为肝癌的风险方面，临床治愈有着重大意义，我国和欧美的防治指南陆续确认了临床治愈的概念并将其作为未来慢性乙肝治疗领域主要追求的治疗终点。近年来一系列前沿研究表明，与单药治疗相比，长效干扰素序贯/联合核苷（酸）类药物的治疗策略可以较大幅度提高患者的临床治愈水平，特别是针对部分优势患者治疗效果更为显著。根据《聚乙二醇干扰素 α 治疗慢性乙型肝炎专家共识（2017 年版）》，对于核苷（酸）类药物经治的患者，在一部分应答人群⁵⁴应用序贯/联合聚乙二醇干扰素 α 策略，有机会实现满意甚至理想的治疗终点，从而追求临床治愈。在临床实践中，越来越多的患者在医生的指导下开始以临床治愈为追求的目标。

发行人已在招股说明书“第六节 业务与技术”之“二、公司所处行业基本情况”之“（四）产品的行业发展状况及竞争格局”之“1、派格宾”之“（1）产品所属慢性乙肝及抗病毒药物市场发展情况”之“⑤慢性乙肝抗病毒药物介绍”中进行补充披露。

（三）结合前述情形综合分析聚乙二醇干扰素的市场容量⁵⁵

根据国家疾病预防控制中心的相关数据以及其他权威文献，我国现有慢性乙肝感染者约 9300 万人，其中慢性乙肝患者约 2000 万例，近年来我国每年报告的乙型肝炎发病数均接近或超过 100 万，上述患者通常被认为需要接受抗病毒治疗；根据发表于权威医学杂志《柳叶刀·胃肠病与肝脏病学》通过针对全球不同地区的流行病学模型测算的研究，中国大陆约有 3231.50 万人需要接受抗病毒治疗，而接受抗病毒治疗的人数为 350 万人，接受治疗的比例仅为 11%。

根据广州标点医药信息股份有限公司出具的《我国肝病用药及肝病用干扰素市场研究报告》，2017 年度长效干扰素市场规模为 14.76 亿元，按照 48 周作为长效干扰素的完整治疗周期⁵⁶，一个完整治疗周期的长效干扰素用药费用为 4 万元计算，2017 年接受长效干扰素治疗的慢性乙肝患者人数约为 3.69 万人，占国内慢性乙肝患者总人数和每年度新增的乙型肝炎发病数的比重仍较低，具有较大

⁵⁴ ①HBV DNA 持续低于检测下限且 HBeAg <100 PEIU，序贯联合 Peg-IFN 可实现较高的 HBeAg 血清学转换率。在此基础上根据患者情况可进一步追求 HBsAg 清除；②HBV DNA 低于检测下限，HBsAg <1 500 IU/ml 且 HBeAg 消失，序贯联合 Peg-IFN 可实现较高的 HBsAg 清除率。

⁵⁵ 此处的聚乙二醇干扰素的市场容量测算是基于相关文献和假设前提，与未来实际的市场容量存在差异。

⁵⁶ 目前，长效干扰素（派格宾、派罗欣等）的产品说明书中的治疗周期为 48 周。

的市场潜力。

在上述信息的基础上，假设：

(1)2019年抗病毒治疗人数为330万人，每年新增10%的抗病毒治疗人数，至2024年增长至531.47万人；

(2)2019年，长效干扰素治疗费用为3.50万元，治疗费用以每年5%的速度递减；

(3)2019年-2024年长效干扰素治疗人数的渗透率为1.30%、1.40%、1.50%、1.60%、1.80%和1.80%。

2019年-2024年间长效干扰素的预测市场容量情况如下：

年份		2019年	2020年	2021年	2022年	2023年	2024年
抗病毒治疗人数 (万人)	a	330	363	399.3	439.23	483.15	531.47
新增抗病毒治疗 (万人)	b	30	33	36.3	39.93	43.92	48.32
长效干扰素治疗 人数的渗透率	c	1.30%	1.40%	1.50%	1.60%	1.80%	1.80%
长效干扰素治疗 人数 (万人)	d=a*c	4.29	5.08	5.99	7.03	8.70	9.57
长效干扰素平均 每年用药费用 (万元)	e: 2019年 为3.5万 元/年，并 以5%/年 递减	3.50	3.33	3.16	3.00	2.85	2.71
长效干扰素预计 市场容量(终端 价格计算,亿元)	f=d*e	15.02	16.90	18.92	21.09	24.79	25.91

在上述假设的基础上，2019年-2024年长效干扰素预计市场容量将分别为15.02亿元、16.90亿元、18.92亿元、21.09亿元、24.79亿元和25.91亿元。

发行人已在招股说明书“第六节 业务与技术”之“二、公司所处行业基本情况”之“(四)产品的行业发展状况及竞争格局”之“1、派格宾”之“(3)行业内的主要企业、产品市场地位”之“③聚乙二醇干扰素α的市场容量情况以及预计市场规模的主要假设”中进行补充披露。

二、保荐机构核查意见

保荐机构执行了下述核查程序：

(一) 访谈了发行人管理层和营销部门的相关人员，并通过网络搜索等方式了解目前慢性乙肝抗病毒治疗市场的情况。

(二) 查阅了我国中华医学会肝病学分会、中华医学会感染病分会发布的《慢性乙型肝炎防治指南》(2015年版)、欧洲肝脏病学会(EASL)发布的《慢性乙型肝炎病毒感染管理临床实践指南》(2017年版)、美国肝病研究学会(AASLD)发布的《慢性乙型肝炎的预防, 诊断和治疗》(2018年版)以及《聚乙二醇干扰素 α 治疗慢性乙型肝炎专家共识(2017年版)》等最新的慢性乙肝临床治疗领域防治指南和其他权威文件;

(三) 查阅了广州标点医药信息股份有限公司出具的《我国肝病用药及肝病用干扰素市场研究报告》等行业研究报告;

(四) 查阅了近年来慢性乙肝临床治愈的相关研究结果;

(五) 查阅了长效干扰素和核苷(酸)类药物的产品说明书;

(六) 查阅了疾病预防控制中心官网法定传染病报告中2016-2018年的乙型肝炎发病数。

通过实施以上核查程序, 保荐机构认为:

(一) 慢性乙肝抗病毒治疗的适应症主要根据血清HBV DNA水平、血清ALT和肝脏疾病严重程度来决定, 同时结合患者年龄、家族史和伴随疾病等因素, 综合评估患者进展风险后决定是否启动抗病毒治疗;

(二) 根据我国《慢性乙型肝炎防治指南》(2015年版)、国家疾病预防控制中心的相关数据以及其他权威文献, 我国现有慢性乙肝感染者约9300万人, 其中慢性乙肝患者约2000万例, 近年来我国每年报告的乙型肝炎发病数均接近或超过100万, 上述患者通常被认为需要接受抗病毒治疗; 根据发表于权威医学杂志《柳叶刀·胃肠病与肝脏病学》通过针对全球不同地区的流行病学模型测算的研究, 中国大陆约有3231.50万人需要接受抗病毒治疗, 而接受抗病毒治疗的人数为350万人, 接受治疗的比例仅为11%;

(三) 两类抗病毒药物(核苷类药物、干扰素类药物)在抗病毒治疗临床实践中有各自的适用情形, 目前慢性乙肝抗病毒治疗中核苷(酸)类药物使用量显著高于长效干扰素, 而长效干扰素在HBeAg血清学转换率及HBsAg清除率方面显著高于恩替卡韦(ETV)和替诺福韦酯(TDF)等核苷(酸)类药物, 且可实

现安全停药，复发风险较低，部分对治疗效果有较高期待的患者可能在医生的建议下选用长效干扰素进行抗病毒治疗；

（四）对于核苷（酸）类药物经治的患者，在一部分应答人群应用序贯联合聚乙二醇干扰素 α 策略，有机会实现满意甚至理想的治疗终点，从而追求临床治愈。在上述基础上，发行人关于聚乙二醇干扰素的市场容量的相关描述中的假设前提和计算基础具有合理性。

三、关于发行人业务

第 11 题

招股书披露，派格宾是发行人自主研发的，用于病毒性肝炎的治疗国家 1 类新药，也是报告期内及未来发行人营业收入的主要来源，报告期内的营业收入分别为 7,242.48 万元、8,687.75 万元、18,736.55 万元，占比为 26.06%、26.93%、42.00%。

请发行人补充披露：（1）慢性乙型肝炎的主流治疗方案，与核苷（酸）类药物相比，以长效干扰素为基础的治疗方案在有效性、安全性方面的优劣势，核苷（酸）类药物是否为优先选择方案；

（2）派格宾以长效化结构为技术特点，补充说明长效干扰素在乙肝抗病毒治疗领域的现实意义，是否明显优于口服抗病毒药物，是否具有长效替换短效的趋势；

（3）结合目前乙肝治疗等领域药品及方案的竞争形势，补充披露关于公司主要产品和竞争药物间科学优势和治疗优势的完整比较，公司主要产品的市场占有率、三甲医院覆盖率等情况；

（4）结合国内外尚处于研发阶段或临床阶段的未上市竞争药品，补充披露可预见期间内，乙肝治疗领域是否可能出现突破性进展的药物，导致发行人主要产品市场容量大幅下滑，如慢性丙肝治疗的直接抗病毒药物（DAA）等；

（5）补充披露派格宾与其他核苷（酸）类药物的联合疗法与单独使用公司产品的不同之处，发行人是否存在相关合作方；

（6）补充披露派格宾销售持续增长的客观因素，发行人预计市场规模的主要假设，如预计患者人数、定价、先行者优势、重大推广障碍、不同发展阶段预计成本等；

（7）补充披露发行人的营销方式、营销团队、营销计划、人力资源扩张计划（如有），发行人是否具备足够的销售能力确保持续增长；

（8）补充披露派格宾目前在各个省招标的具体情况，影响招投标的主要因素及未来趋势。

请保荐机构核查并发表意见。

回复：

一、发行人补充披露

（一）慢性乙型肝炎的主流治疗方案，与核苷（酸）类药物相比，以长效干扰素为基础的治疗方案在有效性、安全性方面的优劣势，核苷（酸）类药物是否为优先选择方案

根据《慢性乙型肝炎防治指南》（2015年版），慢性乙肝抗病毒治疗从低到高可达到3个不同的治疗终点，即基本的治疗终点、满意的终点和理想的终点，上述治疗终点的具体情况如下：

慢性乙肝治疗终点	含义
基本的治疗终点	如无法获得停药后持续应答，抗病毒治疗期间长期维持病毒学应答（HBV DNA 检测不到）
满意的治疗终点	HBeAg 阳性患者，停药后获得持续的病毒学应答，ALT 复常，并伴 HBeAg 血清学转换； HBeAg 阴性患者，停药后获得持续的病毒学应答和 ALT 复常。
理想的治疗终点 （临床治愈）	HBeAg 阳性与 HBeAg 阴性患者，停药后获得持久的 HBsAg 消失，可伴或不伴 HBsAg 血清学转换。

由于核苷（酸）类药物和聚乙二醇干扰素 α 在治疗结局上存在一定差异：

核苷（酸）类药物主要作用原理在于干扰乙肝病毒遗传物质的复制。因此，核苷（酸）类药物在 HBV DNA 转阴率方面拥有明显优势；

而长效干扰素则主要通过（1）作用于细胞上的干扰素受体，激活相应细胞基因表达多种抗病毒蛋白，实现对病毒的抑制作用（2）激活人体免疫系统中的辅助性 T 细胞（Th 细胞），Th 细胞再激活细胞毒性 T 细胞（Tc 细胞）和自然杀伤细胞（NK 细胞），共同破坏受到感染的肝细胞；以及激活抗原提呈细胞（APC），APC 再与 Th 细胞共同刺激 B 细胞产生抗体。上述过程增强人体非特异性免疫和特异性免疫，提升了宿主对病毒的免疫应答。因此，长效干扰素在调动人体免疫系统，并使人体保持对乙肝病毒的持续应答上拥有明显优势。这也是长效干扰素在实现患者 HBeAg 血清学转换率、HBsAg 清除率和实现安全停药上更具优势的主要原因。

两类药物治疗的侧重点主要导致了核苷（酸）类药物单药治疗和聚乙二醇干扰素 α 单药治疗方案在治疗效果上存在一定差异。其中，核苷（酸）类药物单药治疗在快速实现基本的治疗终点上具有显著优势。而长效干扰素单药治疗在实现满意的治疗终点和理想的治疗终点上较核苷（酸）类药物单药治疗上具有显著优

势。尽管如此，长效干扰素单药对初治患者的治疗方案在实现临床治愈的比例仍处于较低水平，无法充分满足现有医患需求。近年来，对于核苷（酸）类药物经治且达到 HBV DNA 持续控制、HBsAg 低水平的患者（即“优势患者”）更容易实现临床治愈的相关科学研究越来越多，且相关理念逐步被越来越多的临床专家和患者认可。其中，部分临床专家和学者开展了一系列前沿的科学研究，希望通过优化治疗方案，探索有效利用现有的核苷（酸）类药物和长效干扰素，进一步提高慢性乙肝患者实现临床治愈的可能性。上述方案即为聚乙二醇干扰素 α 序贯/联合核苷（酸）类药物治疗方案。目前，主要的慢性乙型肝炎的治疗方案如下：

疗效及安全性指标 (48-52 周)	核苷（酸）类药物 ⁵⁷ 单药治疗方案	以聚乙二醇干扰素 α 为基础的治疗方案	
		聚乙二醇干扰素 α 单药治疗方案	聚乙二醇干扰素 α 序贯/联合核苷（酸）类药物治疗方案 ⁵⁸
HBV DNA 阴转率	67%-94%	7-19%	与核苷（酸）类药物单药治疗方案类似
HBeAg 血清学转换率	10-21%	29%-35%	14.9%-55%
HBsAg 清除率	0-3%	3-11%	整体患者：8.5%-30% 优势患者：20%-80%
安全性	不良反应相对较少，存在肾毒性和骨骼损伤等不良反应	不良反应相对较多，常见不良反应包括流感样症状（发热、乏力等），中性粒细胞暂时性下降等，部分可随治疗的进行而缓解，部分需要减量或停药。	不良反应类似于聚乙二醇干扰素 α 单药方案

综上，选择何种药物或治疗方案进行治疗主要与患者自身情况及对治疗追求的目标相关。若患者以控制乙肝病毒复制为主要目标，则以核苷（酸）类药物单药治疗方案为主，这也是现阶段大多数慢性乙肝患者选择的主要治疗方案。若患者不存在特殊的情况（例如，慢性乙肝肝硬化患者、肝衰竭患者、肝移植患者等）且希望追求更高的治疗目标，达到 HBeAg 血清学转换甚至达到 HBsAg 清除（临床治愈），则可以优先选择以聚乙二醇干扰素 α 为基础的治疗方案，其中聚乙二醇干扰素 α 序贯/联合核苷（酸）类药物治疗方案可能要优于聚乙二醇干扰素 α

⁵⁷ 此处核苷（酸）类药物数据来自于我国和欧美权威防治指南中推荐的一线治疗药物恩替卡韦（ETV）、替诺福韦酯（TDF）和替诺福韦艾拉酚胺（TAF）的相关数据。

⁵⁸ 目前，尚未有针对聚乙二醇干扰素 α 序贯/联合核苷（酸）类药物治疗方案的注册临床试验，此处方案数据来源于 OSST、NEW SWITCH、Anchor、ICURE 等研究。

单药治疗方案。

发行人已在招股说明书“第六节 业务与技术”之“二、公司所处行业基本情况”之“（四）产品的行业发展状况及竞争格局”之“1、派格宾”之“（1）产品所属慢性乙肝及抗病毒药物市场发展情况”之“⑥慢性乙肝抗病毒治疗方案介绍”中进行补充披露。

（二）派格宾以长效化结构为技术特点，补充说明长效干扰素在乙肝抗病毒治疗领域的现实意义，是否明显优于口服抗病毒药物，是否具有长效替换短效的趋势

1、补充说明长效干扰素在乙肝抗病毒治疗领域的现实意义，是否明显优于口服抗病毒药物

一方面，在慢性乙肝的临床治疗过程中，由于乙肝病毒 cccDNA 半寿（衰）期较长，难以从体内彻底清除，欧美权威肝病研究学会指出⁵⁹，现阶段慢性乙肝的完全彻底治愈（Complete Sterilizing Cure）不太可能可行（Unlikely to be Feasible）。因此，目前我国《慢性乙型肝炎防治指南》（2015年版）认为慢性乙肝的治疗目标为“最大限度地长期抑制 HBV 复制，减轻肝细胞炎性坏死及肝纤维化，达到延缓和减少肝功能衰竭、肝硬化失代偿、肝癌及其它并发症的发生，从而改善生活质量和延长生存时间”，欧美的权威防治指南也有类似的描述。在延缓和减少肝癌方面，近年来一系列研究均表明长效干扰素有着显著优势，2016年，一项来自中国台湾的研究表明⁶⁰，与口服类的核苷（酸）类药物相比，使用长效干扰素治疗的慢性乙肝患者进一步降低了约 90% 的肝癌发生风险。

另一方面，我国《慢性乙型肝炎防治指南》（2015年版）率先提出了临床治愈的概念，即停止治疗后持续的病毒学应答，HBsAg 消失，并伴有 ALT 复常和肝脏组织学的改善。该指南认为临床治愈是现阶段慢性乙肝抗病毒治疗追求的最高治疗目标，欧洲和美国的权威防治指南分别于 2017 年和 2018 年确认了临床治愈的概念⁶¹。尽管聚乙二醇干扰素 α 单药治疗方案相较于核苷（酸）类药物单药治疗方案在实现患者 HBeAg 血清学转换率、HBsAg 清除率和实现安全停药方面

⁵⁹ 2016 年 9 月，美国肝病研究学会（AASLD）和欧洲肝脏病学会（EASL）组织召开了关于慢性乙肝治疗终点的研讨会。该会议内容于 2017 年由 Anna S. Lok 教授作为通讯作者同时发表在全球肝病治疗领域权威杂志《Hepatology》及《Journal of Hepatology》上。

⁶⁰ Kuang-Hao Liang, Chao-wei Hsu, Ming-Ling Chang, et al, Peginterferon is superior to nucleos(t)ide analogs for prevention of hepatocellular carcinoma in chronic hepatitis B, Journal of Infectious Diseases Advance Access published November 17, 2015.

⁶¹ 在国外的相关乙肝治疗权威指南中，临床治愈一般被称为功能性治愈（Functional Cure）。

具有显著优势，但是长效干扰素单药对于初治患者的治疗方案在实现临床治愈的比例仍处于较低水平，仍然无法充分满足医患需求。近年来，对于核苷（酸）类药物经治且达到 HBV DNA 持续控制、HBsAg 低水平的患者更容易实现临床治愈的相关科学研究越来越多，且相关理念逐步被越来越多的临床专家和患者认可，其中部分临床专家和学者开展了一系列前沿的科学研究，通过优化长效干扰素和核苷（酸）类药物联合/序贯治疗方案，将整体患者的临床治愈率提升到 8.5%-30%，其中优势患者的临床治愈率提升到 20%-80%的水平。上述联合用药方案也是目前在实现慢性乙肝临床治愈的主要路径之一。

综上，在慢性乙肝抗病毒治疗领域，除了能够实现安全停药外，长效干扰素与核苷（酸）类药物联合/序贯治疗方案对于实现慢性乙肝临床治愈具有重大的现实意义。

发行人已在招股说明书“第六节 业务与技术”之“二、公司所处行业基本情况”之“（四）产品的行业发展状况及竞争格局”之“1、派格宾”之“（1）产品所属慢性乙肝及抗病毒药物市场发展情况”之“⑧长效干扰素在乙肝抗病毒治疗领域的现实意义，是否明显优于口服抗病毒药物”中进行补充披露。

2、补充说明长效干扰素在乙肝抗病毒治疗领域是否具有长效替换短效的趋势

短效干扰素进入人体后，在体内维持时间较短，需要隔天注射一次。聚乙二醇干扰素由普通干扰素经聚乙二醇分子修饰而成，相较普通干扰素分子量更大，肾脏清除率较低。此外，聚乙二醇是一种无活性的亲水性化合物，可保护干扰素，减少其被体内蛋白酶降解和被免疫细胞识别和清除的机会，降低干扰素的免疫原性。因此，长效干扰素血药浓度更稳定，可实现一周注射一次并保证稳定的血药浓度，相比普通干扰素具有用药更方便、疗效更佳的优势。《慢性乙型肝炎防治指南》（2015年版）明确指出：普通干扰素治疗慢性乙肝患者具有一定的疗效，聚乙二醇干扰素 α 相较于普通干扰素能取得更高的 HBeAg 血清学转换率、HBV DNA 抑制及生化学应答率。

从我国《慢性乙型肝炎防治指南》近年对抗病毒治疗药物的推荐意见历次更新来看，聚乙二醇干扰素 α 已逐渐替换普通干扰素，成为现有抗病毒治疗中唯一的干扰素类的一线治疗药物，具体情况如下：

中国慢性乙型肝炎防治指南	抗病毒药物推荐
2005 年	普通干扰素、聚乙二醇干扰素 α 、拉米夫定、阿德福韦酯、恩替卡韦
2010 年	普通干扰素、聚乙二醇干扰素 α 、拉米夫定、阿德福韦酯、恩替卡韦、替比夫定
2015 年	聚乙二醇干扰素 α 、恩替卡韦、替诺福韦酯

在慢性乙肝抗病毒领域，具有较为显著的长效干扰素替换短效的趋势。

发行人已在招股说明书“第六节 业务与技术”之“二、公司所处行业基本情况”之“（四）产品的行业发展状况及竞争格局”之“1、派格宾”之“（1）产品所属慢性乙肝及抗病毒药物市场发展情况”之“⑤慢性乙肝抗病毒药物介绍”中进行补充披露。

（三）结合目前乙肝治疗等领域药品及方案的竞争形势，补充披露关于公司主要产品和竞争药物间科学优势和治疗优势的完整比较，公司主要产品的市场占有率、三甲医院覆盖率等情况

1、结合目前乙肝治疗等领域药品及方案的竞争形势，补充披露关于公司主要产品和竞争药物间科学优势和治疗优势的完整比较

目前，在我国获批用于慢性乙肝治疗的长效干扰素只有公司的派格宾、罗氏（Roche）的派罗欣和默沙东（MSD）的佩乐能三个产品。上述药物的主要特点情况如下：

类别	佩乐能	派罗欣	派格宾
干扰素（IFN）亚型	IFN α -2b	IFN α -2a	IFN α -2b
干扰素（IFN）修饰位点	His34 和 C1 为主，其中 His34 修饰约占 50%；其它还包括 Lys、Tyr 和 Ser 等 ⁶² 。	包括 K31、K134、K131、K121、K64、K70、K83、K49、K112 等，其中 K31、K121、K134、K131 修饰比例较高且比例相近 ⁶³ 。	高活性位点 K134 修饰比例达 74%
聚乙二醇分子空间构型	12kD 线型聚乙二醇分子	40kD U 型聚乙二醇分子	40kD Y 型聚乙二醇分子
半衰期	30-40 小时	50-80 小时	50-80 小时
给药方式	按体重给药	固定剂量给药	固定剂量给药
免疫原性	低	较高	低

派格宾的科学优势主要体现在药物结构方面，具体如下：

⁶² J Biol Chem. 2005 Feb 25;280(8):6327-36

⁶³ US2004/0223950

(1) 长效化结构优势

在分子大小上，派格宾采用了 40kD 的聚乙二醇结构，具有优良的药代动力学优势，维持长时间的血药浓度平稳，保证了一周给药一次，方便患者用药，相较于佩乐能采用的 12kD 的聚乙二醇分子结构，在药物半衰期⁶⁴、血药浓度稳定性⁶⁵等方面具有显著优势；

在分子稳定性上，相较于派罗欣的 U 型聚乙二醇结构支链链接所采用的酯键，派格宾的 Y 型聚乙二醇结构的支链通过酰胺键和 C-N 键与母核链接，支链不易水解脱落，有利于药品存储、运输以及使用过程中的稳定性。

(2) 干扰素亚型优势

在蛋白质药物治疗过程中，如果机体产生针对性的中和抗体，将会中和药物的药理活性，影响治疗效果。长效干扰素用药后的中和抗体产生情况主要由干扰素亚型以及聚乙二醇分子大小决定。派格宾采用干扰素的 α -2b 亚型，相较于采用 α -2a 亚型的派罗欣，产生中和抗体的比率显著降低⁶⁶。

(3) 位点选择性修饰及其他优势

派格宾选择以高活性的 K134 位点作为主要修饰位点进行选择性修饰。根据高效液相色谱联合质谱分析结果，派格宾中 K134 位点修饰组分的比例高达 74% 左右。佩乐能的主要修饰位点是 His34 和 C1；但佩乐能按体重给药（派格宾和派罗欣按固定剂量给药），并且为粉针剂型，使用不便。派罗欣采用多位点修饰，其中 K31、K121、K134、K131 位点的修饰比例较高且比例相近。派格宾的体外抗病毒比活性为 $(2.6-4.8) \times 10^6$ U/mg，高于派罗欣的 $(0.6-1.4) \times 10^6$ U/mg。相对于派罗欣，高活性位点的选择性修饰提升了派格宾的抗病毒活性。

派格宾的注册临床研究是与派罗欣头对头对照的临床试验，同时也是目前全球规模最大的长效干扰素治疗慢性乙肝随机对照注册临床研究。该注册临床试验结果表明，派格宾在疗效、安全性方面与派罗欣相当，免疫原性显著低于派罗欣：

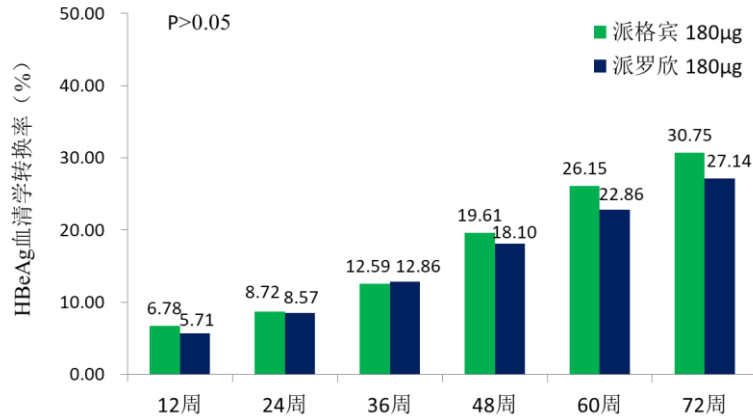
①在疗效方面，主要疗效指标（治疗结束后 24 周时 HBeAg 血清学转换率）符

⁶⁴ 药物半衰期一般可称作生物半效期或者是生物半衰期，也可以简称为“ $t_{1/2}$ ”，指的是血液中药物浓度或者是体内药物量减低到二分之一所花费的时间。

⁶⁵ 血药浓度是指药物吸收后在血浆内的总浓度，包括与血浆蛋白结合的或在血浆游离的药物，有时也可泛指药物在全血中的浓度。

⁶⁶ 相关文献表明，干扰素 α -2a、 α -2b 亚型的中和抗体产生率分别为 38% 及 17%。在派格宾治疗慢性乙肝 II/III 期临床试验中，派格宾组的中和抗体产生率为 0，对照药派罗欣（聚乙二醇干扰素 α -2a）组为 1.0%，派格宾组显著低于派罗欣组（ $P < 0.05$ ）；在派格宾治疗慢性丙肝 II/III 期临床试验中，派格宾组的中和抗体产生率为 0.5%，对照药派罗欣（聚乙二醇干扰素 α -2a）组为 4.1%，派格宾组显著低于派罗欣组（ $P < 0.05$ ）。

合非劣效假设，派格宾具有与派罗欣相当的疗效。而且，HBeAg血清学转换率随着治疗时间的延长而升高，治疗结束后随访期间仍然可看到类似情况。

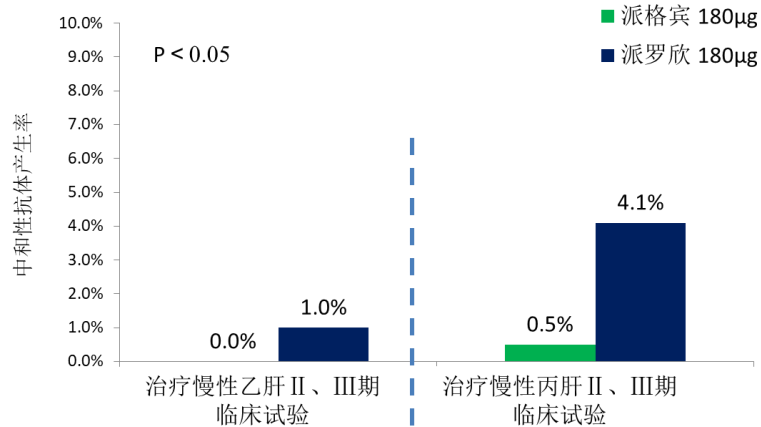


图：试验组和对照组不同时间点HBeAg血清学转换率

②在安全性方面，派格宾与派罗欣的安全性相当，其中发热、乏力、头痛、肌痛为常见不良事件。

项目	派格宾组 (N=538)	派罗欣组 (N=282)
严重不良事件 (SAE) 发生率	8.74%	10.99%
与研究药物相关的严重不良事件 (SAE) 发生率	3.35%	3.55%

③免疫原性研究结果表明，派格宾组的中和抗体产生率显著低于派罗欣组 ($P < 0.05$)。



图：试验组和对照组中和抗体产生率

发行人已在招股说明书“第六节 业务与技术”之“二、公司所处行业基本情况”之“（四）产品的行业发展状况及竞争格局”之“1、派格宾”之“（2）产品技术水平及特点”中进行补充披露。

2、派格宾的市场占有率、三甲医院覆盖率等情况

根据广州标点医药信息股份有限公司出具的《我国肝病用药及肝病用干扰素市场研究报告》，2017年度派罗欣和佩乐能的销售规模分别为10.04亿元和4.41亿元，占据了超过九成的市场份额；另一方面，派格宾于2016年底获批上市，2017年度的终端销售规模已突破1亿元⁶⁷，增长迅速。相关第三方研究报告⁶⁸显示，2018年度派格宾在长效干扰素的市场份额已上升至26%，超过了佩乐能，成为国内市场占有率第二名的长效干扰素。

截至2019年3月31日，派格宾已覆盖⁶⁹了全国各省、直辖市、自治区超过300家的三甲医院⁷⁰和传染性疾病专科医院⁷¹，具体情况如下：

省、直辖市、自治区	三甲医院	传染性疾病专科医院	总数
安徽	10	1	11
北京	5		5
福建	20		20
甘肃	6		6
广东	29	1	30
广西	7	2	9
贵州	2		2
海南	3		3
河北	4	6	10
河南	16	4	20
黑龙江	8	9	17
湖北	12		12
湖南	11		11
吉林	3	1	4

⁶⁷ 该数据系根据样本医院销售实际数据和终端实际零售价为基础测算的市场销售规模，与公司报告期内的销售收入存在差异。

⁶⁸ 《特宝生物：重组蛋白与长效制剂先锋》，华泰联合，201903；PDB数据

⁶⁹ 指派格宾实现医院及其药房销售，包含招投标、备案采购和药房采购等多种方式。

⁷⁰ 根据《医院分级管理标准》，依据医院规模、科研方向、人才技术力量、医疗硬件设备等，将国内综合性医院分为3级，其中三级医院是指跨地区、省、市以及向全国范围提供医疗卫生服务的医院，是具有全面医疗、教学、科研能力的医疗预防技术中心。三级医院的主要功能是提供专科（包括特殊专科）的医疗服务，解决危重疑难病症，接受二级转诊，对下级医院进行业务技术指导和培训人才；完成培养各种高级医疗专业人才的教学和承担省以上科研项目的任务；并参与和指导一、二级预防工作等。在每一个等级中，又分为甲、乙、丙三等，其中三甲医院是我国综合性医院实行“三级六等”的划分等级中最高级别，代表地区最高水平的医疗卫生服务与管理、医疗质量与安全、技术水平与效率。

⁷¹ 除综合性医院外，我国还有专门针对特定病种的专科医院，一般而言，专科医院是治疗特定疾病或伤害的医院。慢性乙肝治疗的专科医院主要为传染性疾病专科医院，上述医院在专业学科领域内的诊断和治疗上均处于领先地位，在特定病种治疗中具有明显的优势。

江苏	13		13
江西	4		4
辽宁	4	7	11
内蒙古	3	3	6
宁夏	1		1
青海	1		1
山东	15	6	21
山西	7	3	10
陕西	16	1	17
上海	7		7
四川	10		10
天津	4	1	5
新疆	7	1	8
云南	10		10
浙江	14		14
重庆	4		4
合计	256	46	302

发行人已在招股说明书“第六节 业务与技术”之“二、公司所处行业基本情况”之“(四) 产品的行业发展状况及竞争格局”之“1、派格宾”之“(4) 派格宾在三甲医院、传染性专科疾病专科医院覆盖率情况以及目前在各个省招标的具体情况，影响招投标的主要因素及未来趋势”中进行补充披露。

(四) 结合国内外尚处于研发阶段或临床阶段的未上市竞争药品，补充披露可预见期间内，乙肝治疗领域是否可能出现突破性进展的药物，导致发行人主要产品市场容量大幅下滑，如慢性丙肝治疗的直接抗病毒药物（DAAs）等

目前，除派罗欣、佩乐能和派格宾外，国内并未有其他长效干扰素获批用于慢性乙肝临床治疗。北京凯因科技股份有限公司的长效干扰素“培集成干扰素 α -2注射液”⁷²于2018年获批用于慢性丙肝的临床治疗，但并未查询到该药物开展慢性乙肝III期注册临床试验的信息。根据国家药品审评中心官网临床试验登记平台检索结果，其余聚乙二醇干扰素药品均处于I期临床阶段或临床前阶段，在短期内不会对长效干扰素市场造成重大影响，已进行临床试验登记的品种具体情况如下：

⁷² 该药物暂未进入现行的医保目录。

品名	厂家	申请类型	临床状态
聚乙二醇化重组人干扰素 α 2b 注射液	安徽安科生物工程（集团）股份有限公司	新药	I 期
聚乙二醇新型集成干扰素 突变体注射液	北京三元基因工程有限公司	新药	I 期

目前，全球的慢性乙肝研发的药物主要包括直接抗病毒药物和间接抗病毒药物，根据乙型肝炎基金会（HEPATITIS B FOUNDATION）官方网站检索信息，截至 2019 年 4 月，主要的慢性乙肝全新靶点药物研发进展⁷³情况如下：

序号	类别/药物名称	作用机制	生产企业	临床状态
直接抗病毒药物：靶向病毒并干扰 HBV 的复制过程				
TDF 前体药物				
1	TXL (CMX 157)	TDF 的前体药物	ContraVir, USA	II 期
siRNAs：干扰和破坏病毒 RNA				
2	ARB-1467	RNAi 基因沉默（1.0）	Arbutus Biopharma, USA, with Arcturus	II 期
3	RG6004	RNAi 基因沉默	Roche	I/II 期
4	ARO-HBV	RNAi 基因沉默	Arrowhead Pharma, USA	I/II 期
5	AB-729	RNAi 基因沉默	Arbutus Biopharma, USA	I 期
6	Vir-2218	RNAi 基因沉默	Alnylam and VirBiotech, USA	I/II 期
7	BB-103	RNAi 基因沉默	Benitec, Australia	临床前
8	Lunar-HBV	RNAi 基因沉默	Arcturus, USA with Janssen	临床前
9	DCR-HBVS	RNAi 基因沉默	Dicerna, USA	I 期
反义 RNA：与病毒 mRNA 结合以防止病毒蛋白形成				
10	IONIS-HBVRx (GSK3228836)	病毒蛋白抑制剂	Ionis Pharma, USA with GSK	II 期
11	IONIS-HBVLRx (GSK33389404)	病毒蛋白抑制剂	Ionis Pharma with GSK	II 期
核糖核酸酶 H 抑制剂：抑制病毒 RNA 的降解				
12	ARB-452	病毒 RNase 抑制剂	Arbutus Biopharma, USA	临床前
进入抑制剂：干扰 HBV 进入肝细胞				
13	Myrcludex B	进入抑制剂	Hepatera, Russia with MYR GmbH, Germany	II 期
14	贺普拉肽	进入抑制剂	上海贺普	I 期
衣壳抑制剂：干扰病毒 DNA 蛋白的形成				
15	Morphothiadin (GLS4)	衣壳抑制剂	HEC Pharma, PR China	II 期

⁷³ 有关全新靶点药物的信息来自乙型肝炎基金会（HEPATITIS B FOUNDATION）官方网站，
<http://www.hepb.org/treatment-and-management/drug-watch/>

序号	类别/药物名称	作用机制	生产企业	临床状态
16	ABI-H0731	衣壳抑制剂	Assembly Biosciences, USA	II 期
17	JNJ 56136379	衣壳抑制剂	Janssen, USA	II 期
18	AB-423	衣壳抑制剂	Arbutus Biopharma, Canada	I 期
19	AB-506	衣壳抑制剂	Arbutus Biopharma, USA	I 期
20	ABI-H2158	衣壳抑制剂	Assembly Biosciences, USA	I 期
21	RG7907	衣壳抑制剂	Roche, Switzerland	I 期
22	QL-007	衣壳抑制剂	Qilu, China	I 期
23	GLP-26	衣壳抑制剂	Emory University	临床前
24	EP-027367	衣壳抑制剂	Enanta Pharmaceuticals, USA	临床前
25	QL-0A6a	衣壳抑制剂	Qilu, China	临床前
26	CB-HBV-001	衣壳抑制剂	ZhiMeng Biopharma, China	临床前
HBsAg 抑制剂：干扰 HBsAg 的产生				
27	REP 2139	HBsAg 抑制剂	Replicor, Canada	II 期
28	REP 2165	HBsAg 抑制剂	Replicor, Canada	II 期
间接抗病毒药物：靶向人体免疫系统来攻击 HBV 病毒				
治疗性疫苗：疫苗技术被用作激活人体免疫系统的治疗方法				
29	ABX203	治疗性疫苗	Center for Genetic Engineering and Biotechnology, Cuba	III 期
30	AIC 649	治疗性疫苗	AiCuris, Germany	I 期
31	INO-1800	治疗性疫苗	Inovio, USA	I 期
32	HB-110	治疗性疫苗	Ichor Medical Systems with Janssen, USA	I 期
33	TG1050	治疗性疫苗	Transgene, France	I 期
34	HepTcell	治疗性疫苗	Altimmune, USA	I 期
35	TomegaVax HBV	治疗性疫苗	TomegaVax, USA	临床前
36	HBV	治疗性疫苗	GeoVax Labs, USA	临床前
37	VR-CHB01	治疗性疫苗	Vical, USA	临床前
38	VBI-2601	治疗性疫苗	VBI Vaccines, USA with Bria Biosciences	临床前
39	Chimigen HBV	治疗性疫苗	Akshaya Bio Inc., Canada	临床前
先天免疫防御途径：激活先天免疫系统的化合物				
40	RG7795	TLR-7 激动剂	Roche	II 期
41	Inarigivir (SB9200)	RIG -1 和 NOD2 激动剂	Spring Bank Pharmaceuticals, USA	II 期
42	GS9688	TLR-8 激动剂	Gilead Sciences	I 期
43	RG7854	TLR-7 激动剂	Roche	I 期

序号	类别/药物名称	作用机制	生产企业	临床状态
宿主作用途径：诱导程序性细胞死亡（凋亡）的化合物				
44	APG-1387	凋亡诱导剂	Ascentage Pharma, China	I 期
45	CRV 431 (CPI 431-32)	Ciclofillin 抑制剂	ContraVir, USA	临床前
基因编辑				
46	EBT106	病毒基因编辑 (CRISPR/Cas)	Excision Biotherapeutics, USA	临床前
47	HBV	病毒基因编辑 (CRISPR/Cas)	Intellia Therapeutics, USA	临床前
48	HBV	病毒基因编辑 (ARCUS)	Precision Biopharma, USA with Gilead	临床前
其他				
49	GC1102	HBsAg 单克隆抗体	Green Cross, South Korea	II 期
50	EYP001	FXR 激动剂	Enyo Pharma, France	I 期
51	LTCR-H2-1	T 细胞免疫治疗	Lion TCR, Singapore	临床前
52	IMMTav	T 细胞免疫调节	Immunocore, USA	临床前
53	HBV	MicroRNA	Regulus Therapeutics, USA	临床前

在研的慢性乙肝新药主要都处于临床前或临床早期阶段（I 期、II 期），截至 2019 年 4 月，尚未有慢性乙肝的直接抗病毒药物进入 III 期临床试验阶段，在间接抗病毒药物中，也仅有治疗性疫苗 ABX203 进入了 III 期临床试验阶段。根据网络搜索，该药物系法国 ABIVAX 公司研发，曾在亚太地区开展 II b 期/III 期临床研究，但由于在研究阶段出现了较多病毒载量反弹而脱离研究的患者，该公司因而进行一项新的研究，旨在了解受试者脱落后是否仍能达到研究的主要疗效目标。针对该研究至 2016 年 11 月的终点进行的分析表明，该研究并未达到研究的主要终点。目前，仍有古巴的 CIGB（Center for Genetic Engineering and Biotechnology）在对该药物进行继续研究，目前该药物的 III 期临床数据尚未披露，无法了解其主要疗效指标。

由于乙肝病毒感染后产生的 cccDNA 半寿（衰）期较长，难以从体内彻底清除，现有的全新靶点药物研发并不顺利，许多慢性乙肝全新靶点药物在 II 期临床阶段或更早阶段因为各种原因便终止了研究，包括 Alnylam 公司的 ALN-HBV，Janssen 公司的 NVR3-788，Arbutus 公司的 ARB-1740，GlobeImmune 公司的 GS-4774，Gilead 公司的 GS-9620 等。基于现有新药的研发进展，欧美权威肝病

研究学会均指出⁷⁴，现阶段慢性乙肝的完全彻底治愈（Complete Sterilizing Cure）不太可能可行（Unlikely to be Feasible）。

基于现阶段掌握的信息综合判断，在可预见期间内，慢性乙肝治疗领域（尤其在直接抗病毒药物领域）出现突破性进展的药物可能性较小。

发行人已在招股说明书“第六节 业务与技术”之“二、公司所处行业基本情况”之“（四）产品的行业发展状况及竞争格局”之“1、派格宾”之“（5）行业发展态势”中进行补充披露。

（五）补充披露派格宾与其他核苷（酸）类药物的联合疗法与单独使用公司产品的不同之处，发行人是否存在相关合作方

派格宾与核苷（酸）类药物的联合疗法（即聚乙二醇干扰素 α 序贯/联合核苷（酸）类药物治疗方案）与单独使用派格宾（即聚乙二醇干扰素 α 单药治疗方案）的主要区别在于慢性乙肝抗病毒治疗过程中对于药物的使用和治疗效果上。

在使用方式上，聚乙二醇干扰素 α 单药治疗方案系在抗病毒治疗过程中，根据医嘱和使用说明书，在固定周期（通常为1周）内皮下注射派格宾，并连续使用一定的周期；聚乙二醇干扰素 α 序贯/联合核苷（酸）类药物治疗方案即为在治疗过程中，根据医嘱先使用核苷（酸）类药物或同时联用派格宾降低乙肝病毒的复制水平，并将HBeAg、HBsAg等生化学指标降低至较低水平后，再通过派格宾单药或和核苷（酸）类药物联用，提高治疗效果。

在治疗效果上，聚乙二醇干扰素 α 序贯/联合核苷（酸）类药物治疗方案仍属于较为新颖的前沿治疗方案，尚未有聚乙二醇干扰素 α 序贯/联合核苷（酸）类药物治疗方案的注册临床试验，根据近年来部分临床专家和学者开展的一系列前沿的科学研究结果，聚乙二醇干扰素 α 序贯/联合核苷（酸）类药物治疗方案较聚乙二醇干扰素 α 单药治疗方案在治疗效果方面拥有较为显著的优势，具体情况如下：

核心疗效指标	聚乙二醇干扰素 α 单药治疗方案	聚乙二醇干扰素 α 序贯/联合核苷（酸）类药物治疗方案 ⁷⁵
HBV DNA 阴转率	7-19%	67%-94%

⁷⁴ 2016年9月，美国肝病研究学会（AASLD）和欧洲肝脏病学会（EASL）组织召开了关于慢性乙肝治疗终点的研讨会。该会议内容于2017年由Anna S. Lok教授作为通讯作者同时发表在全球肝病治疗领域权威杂志《Hepatology》及《Journal of Hepatology》上。

⁷⁵ 目前，尚未有针对聚乙二醇干扰素 α 序贯/联合核苷（酸）类药物治疗方案的注册临床试验，此处方案数据来源于OSST、NEW SWITCH、Anchor、ICURE等研究。

HBeAg 血清学转换率	29%-35%	14.9%-55%
HBsAg 清除率	3-11%	整体患者：8.5%-30% 优势患者：20%-80%

截至本问询回复出具之日，在探索派格宾序贯/联合核苷（酸）类药物治疗方案中，公司不存在与核苷（酸）类药物生产企业共同合作开发的情况，不存在相关合作方。

发行人已在招股说明书“第六节 业务与技术”之“二、公司所处行业基本情况”之“（四）产品的行业发展状况及竞争格局”之“1、派格宾”之“（1）产品所属慢性乙肝及抗病毒药物市场发展情况”之“⑦派格宾与其他核苷（酸）类药物的联合疗法与单独使用公司产品的不同之处”中进行补充披露。

（六）补充披露派格宾销售持续增长的客观因素，发行人预计市场规模的主要假设，如预计患者人数、定价、先行者优势、重大推广障碍、不同发展阶段预计成本等

1、补充披露派格宾销售持续增长的客观因素

派格宾销售持续增长的客观因素主要包括：

A. 处方药物的上市需要经过严格审批，上市后通常还需要面临能否入围医保目录和各省（市）招投标目录等一系列准入门槛。一方面，派格宾药品通用名为“聚乙二醇干扰素 α -2b 注射液”，目前已被纳入国家医保目录（乙类），国家基本医疗保险制度的参保人员可以享受国家医保报销，在一定程度上减轻了患者的经济负担，客观上提高了患者对派格宾的接受能力；另一方面，自 2016 年 10 月获批上市后，公司积极跟进派格宾在各省（直辖市、自治区）的招投标进展。截至 2019 年 3 月 31 日，通过各省招投标、备案/直接挂网等方式，派格宾已进入了 25 个省（直辖市、自治区）的药品集中采购平台或备案/直接挂网目录，推动了派格宾销售的持续增长。

B. 在实现慢性乙肝治疗目标、降低停药后慢性乙肝疾病复发风险和大幅降低慢性乙肝进展为肝癌的风险方面，临床治愈有着重大意义。现有研究表明，获得临床治愈的慢性乙肝患者 5 年累计肝癌发生率仅为 1% 左右，大大低于其他患者。我国、欧洲和美国的慢性乙肝防治指南于 2015 年、2017 年和 2018 年陆续确认了临床治愈的概念⁷⁶，并提出对于适合的患者应尽可能追求慢性乙肝的临床治愈。

⁷⁶ 在国外的相关乙肝治疗权威指南中，临床治愈一般被称为功能性治愈（Functional Cure）。

并将其作为未来慢性乙肝治疗领域主要追求的治疗终点。聚乙二醇干扰素α序贯/联合核苷（酸）类药物治疗方案是现阶段实现慢性乙肝临床治愈的重要治疗方案，一方面，作为主要的研究用药，派格宾相继支持了一系列前沿的临床研究，包括十三五“艾滋病和病毒性肝炎等重大传染病防治”国家重大科技专项的5个课题的研究等；另一方面，派格宾上市后，公司增加了学术推广力度，重点针对慢性乙肝临床治愈领域最新临床研究成果进行学术推广。随着相关科学证据的不断完善和相关理念的逐渐深入，越来越多的临床医生和患者开始在追求慢性乙肝临床治愈的目标中选用派格宾，推动了派格宾销售的持续增长。

C.根据我国《慢性乙型肝炎防治指南》，我国慢性乙肝患者约2000万例，国家疾病预防控制中心统计数据显示，近年来我国每年报告的乙型肝炎发病数均接近或超过100万，上述患者通常被认为需要接受抗病毒治疗，而目前接受抗病毒治疗的人数比例仍处于较低水平。近年来，以“4+7城市药品集中采购”等为代表的带量采购模式开始逐渐在各省市试行，核苷（酸）类药物成为了主要的带量采购品种之一，药价出现了大幅度的下降。随着可及性逐步上升，接受核苷（酸）类药物治疗人数正在进一步增加，上述因素在一定程度上加快了派格宾序贯/联合核苷（酸）类药物治疗方案的落地，推动了派格宾销售的持续增加。

发行人已在招股说明书“第六节 业务与技术”之“三、发行人主要产品的销售情况和主要客户”之“（一）主要产品的生产和销售情况”之“2、主要产品销售收入及收入构成情况”中进行补充披露。

2、发行人预计市场规模的主要假设，如预计患者人数、定价、先行者优势、重大推广障碍、不同发展阶段预计成本等

在对预计市值进行计算过程中，发行人预计派格宾所处的长效干扰素市场规模的主要假设基础情况如下：

序号	主要假设	内容
1	预计患者人数	国家疾病预防控制中心的相关数据以及其他权威文献，我国现有慢性乙肝感染者约9300万人，其中慢性乙肝患者约2000万例，近年来我国每年报告的乙型肝炎发病数均接近或超过100万，上述患者通常被认为需要接受抗病毒治疗；根据发表于权威医学杂志《柳叶刀·胃肠病与肝脏病学》通过针对全球不同地区的流行病学模型测算的研究，中国大陆约有3231.50万人需要接受抗病毒治疗，而正在接受抗病毒治疗的人数为350万人，接受治疗的比例仅为11%。 假设2019年度国内接受抗病毒治疗人数为330万人，每年按照10%

		的增长速度，至 2024 年增长至 531.47 万人后保持稳定。
2	定价	2018 年度派格宾的平均销售价格（出厂价）为 685.14 元/支。假设派格宾 2019 年度的销售平均价格（出厂价）以 670 元/支、终端平均销售价格以 729 元/支计算，治疗周期为 48 周，患者长效干扰素平均每年用药费用约为 3.5 万元。未来期间按照每年 5% 价格递减。
3	先行者优势	派格宾获批上市后，公司相继开展和支持了一系列以派格宾为基础，旨在提升慢性乙肝临床治愈水平的研究活动。通过不断探索和积累，以派格宾为基础的治疗方案在慢性乙肝临床治愈领域拥有一定的先发优势。随着慢性乙肝临床治愈科学证据不断涌现和相关理念不断深入。假设 2019 年-2024 年长效干扰素治疗人数的渗透率为 1.30%、1.40%、1.50%、1.60%、1.80% 和 1.80%，其中，假设接受派格宾抗病毒治疗人数将由 2019 年度的 1.50 万人（占比 0.45%）提升至 2024 年的 7.50 万人（占比 1.41%）。
4	重大推广障碍	发行人认为派格宾可能存在的重大推广障碍主要为：尽管目前的一系列前沿临床研究表明，长效干扰素联合核苷（酸）类药物的治疗方案在慢性乙肝临床治愈中有较为良好效果，但临床应用认可度可能需要较长时间形成。
5	不同发展阶段 预计成本	除生产成本外，未来一段时间内派格宾预计成本费用主要包括①对派格宾的药理特性、慢性乙肝治疗最新临床研究成果以及优化的治疗方案等进行专业化学术推广费用②开展的以派格宾为基础，旨在提升慢性乙肝临床治愈水平的研究活动所承担的相关研究费用。随着销售规模的不断扩大和相关产品科学理念的形成，专业化学术推广费用占营业收入的比重将呈现下降趋势。

发行人已在招股说明书“第六节 业务与技术”之“二、公司所处行业基本情况”之“（四）产品的行业发展状况及竞争格局”之“1、派格宾”之“（3）行业内的主要企业、产品市场地位”之“③聚乙二醇干扰素 α 的市场容量情况以及预计市场规模的主要假设”中进行补充披露。

（七）补充披露发行人的营销方式、营销团队、营销计划、人力资源扩张计划（如有），发行人是否具备足够的销售能力确保持续增长

公司在派格宾相关的营销方式、营销团队、营销计划、人力资源扩张计划等方面的情况如下：

营销方式：公司所处行业的药品专业性较强，能否合理用药对于减少不良反应的发生和提高治疗效果起着至关重要的作用。一方面，在延缓和减少肝癌方面，近年来一系列研究均表明长效干扰素有着显著优势，另一方面，我国、欧洲和美国的慢性乙肝防治指南于 2015 年、2017 年和 2018 年陆续确认了临床治愈的概念，并提出对于适合的患者应尽可能追求慢性乙肝的临床治愈，并将其作为未来慢性乙肝治疗领域主要追求的治疗终点。而聚乙二醇干扰素 α 序贯/联合核苷（酸）

类药物治疗方案是现阶段实现慢性乙肝临床治愈的重要治疗方案。尽管如此，长效干扰素在实现慢性乙肝临床治愈，降低肝癌风险方面的作用以及相关的优化治疗方案仍属于慢性乙肝治疗过程中较为新颖和前沿的内容。为提高临床医生对派格宾及慢性乙肝临床治愈相关理论及应用知识的认识，促进临床上的合理用药，公司主要采用通过自建团队对派格宾的药理特性、慢性乙肝治疗最新临床研究成果以及优化的治疗方案等进行专业化学术推广的方式。

营销团队：在市场渠道方面，公司已逐步形成了覆盖全国大部分省、直辖市、自治区主要市场广泛的营销网络，拥有一支在慢性乙肝治疗领域内实力较为强大的学术化营销团队。截至 2018 年底，派格宾营销团队人数超过 200 人，覆盖了全国 30 个省、直辖市、自治区。从事专业学术推广的人员专业水平较强，多数拥有医学或药学背景，并具有较为丰富的从业经验。

营销计划：公司市场中心、销售中心每年根据市场的需求变化制定全年的派格宾学术推广主题、策略和学术活动计划等，营销团队按照计划在公司的统一指导和规划下进行各项学术推广活动。目前公司营销计划重点在以下几个方面：积极参加各省招投标/挂网工作，重点拓展目前派格宾销售尚未覆盖的大中型综合性医院和传染性专科疾病专科医院；在推广方面加强学术推广力度让更多的医生了解派格宾的药理特性、慢性乙肝治疗最新临床研究成果以及优化的治疗方案等。

人力资源扩张计划：目前，针对派格宾的学术推广，公司暂无具体的人力资源扩张计划。未来期间，公司将根据学术推广中的实际情况进行合适的人力资源扩张，以满足派格宾快速增长的市场需求。

综上，公司在营销方式、营销团队、营销计划等方面对派格宾的学术化推广进行了充分准备，发行人认为公司已具备足够的销售能力确保派格宾销售的持续增长。

发行人已在招股说明书“第六节 业务与技术”之“二、公司所处行业基本情况”之“（四）产品的行业发展状况及竞争格局”之“1、派格宾”之“（7）面临的机遇与挑战”之“③发行人是否具备足够的销售能力确保持续增长”中进行补充披露。

(八) 补充披露派格宾目前在各个省招标的具体情况，影响招投标的主要因素及未来趋势

按照《国务院办公厅关于完善公立医院药品集中采购工作的指导意见》的要求，国内主要以省为单位进行药品集中采购。集中采购实行分类采购的办法，包括招标采购药品、谈判采购药品、医院直接采购药品、定点生产药品等，主要实施招标、备案采购、挂网采购等不同模式。通过上述任一模式，医疗机构均可实现在省级药物集中采购平台的采购。截至 2019 年 3 月 31 日，派格宾在各省（直辖市、自治区）的招投标或备案/直接挂网的情况如下：

序号	省份	招投标项目	中标结果公示时间	中标品规	备案/直接挂网品规
1	宁夏	宁夏回族自治区公立医院药品公开招标和直接挂网采购结果（第二批）	2017 年 11 月 6 日	/	180 μ g
2	广东	2018 年广东省第三次药品竞价交易	2019 年 1 月 25 日	180 μ g	/
3	福建	2017 年福建省药品联合限价阳光采购	2017 年 2 月 27 日	180 μ g	/
4	辽宁	辽宁省医疗机构集中采购新上市创新药品挂网采购（2017 年第一批）	2017 年 7 月 10 日	/	180 μ g
5	天津	2015 年度天津市医疗机构药品集中采购项目(招标采购部分)	2017 年 12 月	180 μ g	/
6	重庆	重庆药品交易所关于药品价格动态调整生效时间的通知	2018 年 12 月 13 日		135 μ g、180 μ g
7	四川	2015 年四川省公立医院药品集中采购新增挂网限价药品（第一批）挂网	2017 年 8 月 11 日	/	180 μ g
		2015 年四川省公立医院药品集中采购限价药品新增补挂网结果（第二批）	2018 年 1 月 8 日	/	135 μ g
8	广西	2015 年广西药品直接挂网采购（第四批）	2017 年 12 月 8 日	/	180 μ g
		2015 年广西药品直接挂网采购（第七批）	2019 年 1 月 18 日	/	135 μ g
9	上海	2017 年上海市医保定点医疗机构药品中标结果动态调整新申请药品拟中标结果公示	2017 年 11 月 1 日	180 μ g	/
10	黑龙江	其他挂网药品第一批	2017 年 3 月 1 日	/	180 μ g
		2018 年第一批短缺及其他药品	2018 年 4 月	/	90 μ g、135 μ g

序号	省份	招投标项目	中标结果公示时间	中标品规	备案/直接挂网品规
			月 8 日		
11	甘肃	关于公布 2018 年度甘肃省药品集中采购第二批阳光挂网药品的通知	2018 年 3 月 13 日	/	180μg
12	江苏	江苏省药品备案采购(2018 年第一批)	2018 年 4 月 13 日	/	180μg
		江苏省药品备案采购(2018 年第二批)	2018 年 11 月 21 日	/	135μg
13	内蒙古	关于将厦门特宝生物工程股份有限公司等部分备案采购药品纳入直接挂网药品类别的通知	2018 年 6 月 13 日	/	180μg
14	海南	海南省 2017 非基本药物集中采购中标结果	2018 年 8 月 28 日	180μg	/
15	新疆	2018 年自治区公立医院药品集中采购	2018 年 6 月 29 日	/	135μg、180μg
16	山西	山西省 2018 年公立医疗机构挂网议价采购药品目录（第一批）（历史采购量小非基本药物）	2018 年 8 月 16 日	/	180μg
17	山东	关于对山东省医疗机构药品集中采购临床用量小补充药品和第七批低价药品挂网公布的通知	2017 年 2 月 17 日	/	180μg
		临床用量小补充药品	2017 年 11 月 29 日	/	135μg
18	湖南	新药和一致性评价药品核验结果（第一批）	2019 年 2 月 2 日	/	90μg、135μg、180μg
19	北京	新产品申报	2019 年 1 月 31 日	/	90μg、135μg、180μg
20	河南	关于将 796 个增补药品纳入直接挂网采购目录的通知	2016 年 11 月 14 日	/	180μg
21	安徽	新产品申报	2016 年 11 月 3 日	/	180μg
22	河北	关于公示审核通过的药品及生产企业资质信息的通知	2017 年 3 月 14 日	/	180μg
23	湖北	其他挂网采购	2017 年 12 月	/	135μg、180μg
24	青海	青海省公立医院部分药品挂网采购	2018 年 9 月 6 日	/	135μg、180μg
25	江西	关于公布江西省公立医院药品集中采购增补报名审核结果（第一批）的通知	2018 年 5 月 4 日	/	135μg、180μg
		关于进一步做好抗癌药采购工作	2019 年 1	/	135μg、180μg

序号	省份	招投标项目	中标结果公示时间	中标品规	备案/直接挂网品规
		的通知（备案采购）	月 11 日		

目前，影响各省、直辖市、自治区的药品招投标或备案/直接挂网的主要因素包括药品分类（新药/仿制药）、医保情况（甲类/乙类）、药品价格、是否为国家谈判产品、是否为短缺药等。在各省、直辖市、自治区的药物的市场准入过程中，主要呈现以下趋势：①针对获得重大新药创制、国家 1 类新药、专利药物等鼓励类的创新药物，大多数省份均出台了相关政策，部分省份的招标文件中明确规定了属于上述类型的药物可以作为优先招标、挂网的条件，部分药物亦被纳入招投标“绿色通道”；②近年来，在国家整体医保控费的思路下，包括“4+7”为代表的带量采购方式在内的一系列政策的实施使得国内处方药的价格呈现持续下降，其中化学仿制药受到的价格冲击尤为严重。派格宾的药物研发及相关临床应用得到了 4 项“重大新药创制”国家科技重大专项的支持，拥有独创的药物结构设计及完整的专利保护，是生物制品国家 1 类新药，在招标质量层次划分上占优势，在一定程度上加快了派格宾在各地的准入速度，受医保控费等产生的价格冲击相对较小。

发行人已在招股说明书“第六节 业务与技术”之“二、公司所处行业基本情况”之“（四）产品的行业发展状况及竞争格局”之“1、派格宾”之“（4）派格宾在三甲医院、传染性专科疾病专科医院覆盖率情况以及目前在各个省招标的具体情况，影响招投标的主要因素及未来趋势”中进行补充披露。

二、保荐机构核查意见

保荐机构执行了下述核查程序：

（一）查阅了我国中华医学会肝病学会、中华医学会感染病分会发布的《慢性乙型肝炎防治指南》（2015 年版）、欧洲肝脏病学会（EASL）发布的《慢性乙型肝炎病毒管理临床实践指南》（2017 年版）、美国肝病研究学会（AASLD）发布的《慢性乙型肝炎的预防，诊断和治疗》（2018 年版）以及《聚乙二醇干扰素 α 治疗慢性乙型肝炎专家共识（2017 年版）》等最新的慢性乙肝临床治疗领域防治指南和其他权威文件；

（二）查阅了近年来慢性乙肝临床治愈的相关研究结果；

（三）查阅了长效干扰素作用机理、长效干扰素治疗效果和慢性乙肝临床治

愈的相关文献；

（四）查阅了《慢性乙型肝炎防治指南》的历史版本（2005年、2010年）；

（五）查阅了派罗欣、佩乐能的产品说明书、专利文件和相关研究文献；

（六）查阅了派格宾的产品说明书、专利文件和临床总结报告；

（七）查阅了公司关于派格宾的三甲医院、传染性疾病预防专科医院的覆盖情况说明以及对应的医药流向单情况；

（八）查阅了市场相关研究报告；

（九）查询了国家药品审评中心和国家药监局官网关于长效干扰素的临床申请和上市申请信息；

（十）在乙型肝炎基金会（HEPATITIS B FOUNDATION）官方网站进行检索，获取主要的慢性乙肝全新靶点药物研发进展；

（十一）网络搜索关于慢性乙肝新药相关临床试验情况；

（十二）访谈公司的销售部门负责人，了解派格宾在报告期内的销售情况和营销方式、营销团队、未来的营销计划等情况，并取得发行人的相关说明文件，了解派格宾受近期相关医改政策和医保、集中采购趋势等的影响情况；

（十三）查阅公司派格宾入围各省（直辖市、自治区）集中采购的情况，网络搜索各省（直辖市、自治区）集中采购平台官网中派格宾入围的情况；

（十四）查阅了疾病预防控制中心官网法定传染病报告中2016-2018年的乙型肝炎发病数。

通过实施以上核查程序，保荐机构认为：

（一）发行人已在招股说明书中对慢性乙肝治疗方案及慢性乙肝相关的内容进行了补充披露。

（二）在慢性乙肝抗病毒治疗中，选择何种药物或治疗方案进行治疗主要与患者自身情况和对治疗追求的目标相关。若患者以控制乙肝病毒复制为主要目标，则以核苷（酸）类药物单药治疗方案为主，这也是现阶段大多数慢性乙肝患者选择的主要治疗方案。若患者不存在特殊的情况（例如，慢性乙肝肝硬化患者、肝衰竭患者、肝移植患者等）且希望追求更高的治疗目标，达到HBeAg血清学转换甚至达到HBsAg清除（临床治愈），则可以优先选择以聚乙二醇干扰素 α 为基础的治疗方案，其中聚乙二醇干扰素 α 序贯/联合核苷（酸）类药物治疗方案可

能要优于聚乙二醇干扰素 α 单药治疗方案。

(三) 在慢性乙肝抗病毒治疗领域,除了能够实现安全停药外,长效干扰素与核苷(酸)类药物联合/序贯治疗方案对于实现慢性乙肝临床治愈具有重大的现实意义,在慢性乙肝抗病毒领域,具有较为显著的长效干扰素替换短效的趋势。

(四) 基于现阶段掌握的信息综合判断,在可预见期间内,慢性乙肝治疗领域(尤其在直接抗病毒药物领域)出现突破性进展的药物可能性较小。

(五) 截至本问询回复出具之日,在探索派格宾序贯/联合核苷(酸)类药物治疗方案中,发行人不存在与核苷(酸)类药物生产企业共同合作开发的情况,不存在相关合作方。

(六) 发行人在营销方式、营销团队、营销计划等方面对派格宾的学术化推广进行了充分准备,发行人已具备足够的销售能力确保派格宾销售的持续增长。

第 12 题

招股书披露, 发行人现有 3 项处于临床试验阶段的长效生物制品国家 1 类新药,包括 Y 型聚乙二醇重组人粒细胞刺激因子(YPEG-G-CSF)注射液(完成 II 期临床试验, 已申请开展 III 期临床试验)、Y 型聚乙二醇重组人促红素(YPEG-EPO)注射液(完成 I 期临床试验, 正在申请开展后续临床试验)以及 Y 型聚乙二醇重组人生长激素(YPEG-GH)注射液(II/III 期临床试验)。

请发行人补充披露:(1) 3 项处于临床试验阶段生物制品及多项临床前候选重组蛋白质药物项目的疾病适应症、市场容量、临床需求缺口, 哪些药品是未来的核心药品, 处于临床试验阶段的药品是否具有上市的预期时间;(2) 已完成临床试验的主要临床发现, 包括已完成临床试验中观察到不良反应(轻微、中度、严重)的具体症状、发病时间、核心药物是否展现了理想的临床效用;(3) 与主管部门关于公司产品现有临床结果的重大沟通与反馈, 以及公司如何回应并解决相关担忧;(4) 简要介绍与临床试验产品及临床前候选产品直接相关的已上市或待审批的药品情况, 发行人产品与上述药品的主要区别及竞争优势。

请保荐机构核查并发表意见。

回复：

一、发行人补充披露

（一）3项处于临床试验阶段生物制品及多项临床前候选重组蛋白质药物项目的疾病适应症、市场容量、临床需求缺口，哪些药品是未来的核心药品，处于临床试验阶段的药品是否具有上市预期时间

发行人3项处于临床阶段生物制品及多项临床前候选重组蛋白质药物项目的主要情况（疾病适应症、市场容量、临床需求缺口，是否为未来的核心药品，处于临床试验阶段的药品是否具有上市预期时间）分别如下：

1、Y型聚乙二醇重组人粒细胞刺激因子（YPEG-G-CSF）

Y型聚乙二醇重组人粒细胞刺激因子（YPEG-G-CSF）目前已完成II期临床试验，已申请开展III期临床试验，该药物的疾病适应症、市场容量、临床需求缺口、是否属于未来核心药物、是否具有上市预期时间情况如下：

类型	内容
疾病适应症	预防肿瘤化疗引起的中性粒细胞减少症，属于长效重组人粒细胞刺激因子药物。
市场容量	目前，国内已上市的长效重组人粒细胞刺激因子药物包括石药百克的津优力、齐鲁制药的新瑞白以及恒瑞医药的艾多，上述品种分别于2011年、2015年和2018年上市。上述药物上市后销售额快速提升，2017年，新瑞白和津优力的销售金额均已突破4亿元，两者合计销售为8.42亿元，占重组人粒细胞刺激因子药物总体市场规模（34.71亿元）的比重已达24.26%。 从全球来看，长效化制剂已占据80%重组人粒细胞刺激因子药物市场规模。其中，安进（Amgen）的长效化制剂Neulasta在2016年度的销售额为46.48亿美元 ⁷⁷ ，成为全球重组人粒细胞因子药物的龙头药物。
临床需求缺口	现有已上市的长效化制剂主要采用20kD直链或19kD的直链聚乙二醇（PEG）分子进行修饰，一定程度地延长了药物半衰期，但从目前临床应用情况来看，通常会造成功生物学活性刺激第一个释放峰过高，较高的药物浓度可能使骨痛等不良反应加重。 本产品通过采用40kD Y型分支聚乙二醇（PEG）分子对重组人粒细胞刺激因子（rhG-CSF）进行修饰，通过适当降低了肾脏对药物的滤过作用及适当延长药物半衰期，希望达到在保证疗效前提下，较大幅度降低药物剂量的目标。
是否属于未来核心药物	是
是否具有上市预期时间	结合目前临床研究进展情况，发行人预测，该药物可能将于2021年获批上市，具体上市时间需根据临床试验及申报注册进度确定。

⁷⁷ 《Biobetter 药物正当时，长效化蛋白蓝海待掘金》，广证恒生

2、Y 型聚乙二醇重组人促红素（YPEG-EPO）

Y 型聚乙二醇重组人促红素（YPEG-EPO）目前完成 I 期临床试验，正在申请开展后续临床试验，该药物的疾病适应症、市场容量、临床需求缺口、是否属于未来核心药物、是否具有上市预期时间情况如下：

类型	内容
疾病适应症	主要用于治疗慢性肾病引起的贫血，属于长效重组人促红素药物。
市场容量	相关研究报告 ⁷⁸ 显示，2017 年我国重组人促红素市场容量为 21.10 亿元，沈阳三生制药有限责任公司的市场份额近 50%。 从全球来看，长效化制剂 2017 年度销售额为 27 亿美元，占重组人促红素药物整体市场规模的 53.26% ⁷⁹ ，未来期间，国内长效化制剂可能会进一步提升重组人促红素的总体市场规模，补充或替代现有的短效产品。
临床需求缺口	重组人促红素长效化方案主要包括高糖基化和聚乙二醇化修饰等，罗氏（Roche）的 Mircera（甲氧聚乙二醇重组人促红素注射液）已于 2018 年 7 月在国家药审中心通过上市技术审评，成为国内第一款上市的长效化重组人促红素，该药物也是目前唯一已上市的、能够实现一个月给药一次的重组人促红素药物。 此外，长效化在研厂商还包括特宝生物、沈阳三生和深圳赛保尔生物药业有限公司 ⁸⁰ 等，其中，特宝生物和深圳赛保尔生物药业有限公司采用的是聚乙二醇化修饰的方案，公司的产品有望成为国内较早上市的聚乙二醇化重组人促红素药物。
是否属于未来核心药物	是
是否具有上市预期时间	结合目前临床研究进展情况，发行人预测，该药物可能将于 2024 年获批上市，具体上市时间需根据临床试验及申报注册进度确定。

3、Y 型聚乙二醇重组人生长激素（YPEG-GH）

Y 型聚乙二醇重组人生长激素（YPEG-GH）目前正在开展 II/III 期临床试验，该药物的疾病适应症、市场容量、临床需求缺口、是否属于未来核心药物、是否具有上市预期时间情况如下：

类型	内容
疾病适应症	主要用于治疗儿童生长激素缺乏症，属于长效重组生长激素药物。
市场容量	相关研究报告 ⁸¹ 显示，目前处在 4-15 岁的矮小症患者中累计约有 22.6 万人接受了生长激素治疗，对应 2003-2014 年出生总体 460 万病理性矮小症患者，占比仅为 4.5%，未来仍存在较大的市场空间。2017 年，国内的重组人生长激素（rhGH）市场规模为 27.5 亿元，近年来增长速度极快。 若仅考虑生长激素缺乏症和特发性矮小症，假定生长激素缺乏症渗透率

⁷⁸ 《我国抗肿瘤及肿瘤治疗相关造血生长因子药物市场分析报告》，广州标点医药信息股份有限公司

⁷⁹ 《重组 EPO 专题报告——贫血需求推动，长效化升级在即》，广证恒生

⁸⁰ 该公司系沈阳三生控制的公司

⁸¹ 《生长激素市场渗透率和空间进一步测算》，安信证券

类型	内容
	达到 30%，特发性矮小症渗透率达到 10%，在不考虑长效化制剂的情况下，对应的存量市场空间就已达 300 亿，每年增量市场 25 亿 ⁸² 。
临床需求缺口	根据对不同修饰位点产物的细胞学比活性的筛选，该药物选择以非 N-端修饰为主要修饰方式，通过采用 40kD Y 型分支聚乙二醇（YPEG）分子对重组人生长激素（rhGH）进行单修饰，希望实现在保证疗效及安全性的前提下，进一步降低总给药剂量的目标，以获得最佳的长期药物安全性。
是否属于未来核心药物	是
是否具有上市预期时间	结合目前临床研究进展情况，发行人预测，该药物可能将于 2022 年获批上市，具体上市时间需根据临床试验及申报注册进度确定。

4、ACT50

ACT50 是一种 PEG 化的针对全新机制靶向 $\alpha_v\beta_3$ 的新型蛋白质药物。该药物系针对整合素 $\alpha_v\beta_3$ 靶标而设计的一种全新结构蛋白，可靶向结合整合素 $\alpha_v\beta_3$ ，进而诱导活化的人胰腺星状细胞、肝星状细胞及血管内皮细胞凋亡，从而发挥抗血管生成和抗肿瘤作用，最终抑制血管生成和抑制肿瘤生长。目前正在开展该药物的临床前研究，该药物的疾病适应症、市场容量、临床需求缺口、是否属于未来核心药物情况如下：

类型	内容
疾病适应症	主要应用于肿瘤及新生血管生成相关疾病的治疗，是一种抗血管生成剂类广谱药物。
临床需求缺口	目前已上市的抗血管生成剂药物主要集中在两个机制，包括阻断 VEGF/VEGFR 信号传导和其它在促进内皮细胞增殖和迁移中起作用的 RTK 途径的策略，例如罗氏（Roche）的贝伐珠单抗（商品名：Avastin）和康弘药业的康柏西普等。由于整合素 $\alpha_v\beta_3$ 在血管生成内皮细胞中的独特表达模式和功能，整合素作为开发抗血管生成剂的潜在靶标被广泛研究。然而目前开发的以整合素为靶点的疗法大多数侧重于配体结合，靶向位点和作用机制的限制阻碍整合素靶向药物开发的成功。ACT50 设计了一种可以结合 $\alpha_v\beta_3$ 新位点（ βA 凹槽位点）的蛋白，一旦这种特殊蛋白同 βA 凹槽位点进行结合后，就可以直接诱导细胞死亡，该机制可能通过类似于整合素介导的凋亡（IMD）的机制诱导血管内皮细胞凋亡，与其他药物抗血管生成的机制明显不同 ⁸³ ，未来有望成为新型的抗血管生成剂药物。
市场容量	以阻断 VEGF/VEGFR 信号传导机制的抗血管生成剂药物贝伐珠单抗（Avastin）和康柏西普为例： 贝伐珠单抗（Avastin）于 2004 年 2 月在美国上市，最初的获批适应症为结直肠癌，随后陆续有多种适应症获批，包括非小细胞肺癌、肾细胞

⁸² 该市场空间测算来自于安信证券的行业研究报告《生长激素市场渗透率和空间进一步测算》

⁸³ 《Rational design of a protein that binds integrin $\alpha_v\beta_3$ outside the ligand binding site》，Turaga RC, Yin L, Yang JJ, Lee H, Ivanov I, Yan C, Yang H, Grossniklaus HE, Wang S, Ma C, Sun L, Liu ZR 2016 Nature Communications, 7:11675

类型	内容
	癌、恶性胶质瘤、宫颈癌等。2017年，全球贝伐珠单抗（Avastin）销售规模已超过70亿美元 ⁸⁴ 。 康柏西普于2014年3月获批上市，用以治疗眼底新生血管的湿性AMD（老年性黄斑病变），2017年样本医院销售已达2.17亿，随着该药物被纳入医保，渗透率提高，康柏西普的市场空间有望达到12-24亿元 ⁸⁵ 。
是否属于未来核心药物	是

5、ACT60

ACT60是一种糖皮质激素及IL2类激动剂的联合用药组合。该药物的疾病适应症、市场容量、临床需求缺口、是否属于未来核心药物情况如下：

类型	内容
疾病适应症	主要应用于过敏性呼吸道疾病等过敏性疾病的联合治疗。
临床需求缺口	过敏性疾病是一种因免疫系统敏感性过高，在血液产生一种对某种特殊的过敏原过敏的特异性免疫球蛋白E抗体（IgE）导致的疾病。其中，由花粉、尘螨、真菌和宠物等致敏因素引起的过敏性鼻炎和过敏性哮喘是最主要的过敏性疾病。 过敏性鼻炎和过敏性哮喘发病率分别约10%和5%，全球患病人数分别达到5亿和3亿人，国内患者人数分别达到1.5亿和3000万人 ⁸⁶ 。目前常用的过敏性鼻炎分为糖皮质激素类、抗组胺药、白三烯受体拮抗剂和α肾上腺素受体激动剂，其中糖皮质激素是首选用药之一，具有良好的抗炎作用，并能产生减充血效果 ⁸⁷ 。但该药物长期使用将可能产生抵抗力下降，造成真菌感染，鼻腔黏膜干燥出血等副作用，不宜长期使用，严重影响了该药物的治疗效果。 ACT60是一种糖皮质激素及IL2类激动剂的联合用药组合。通过局部短期使用糖皮质激素联合白细胞介素2类的激动剂，采用一定比例联合应用，能显著缓解过敏反应，且疗效维持时间可达6周甚至更长时间，未来有望改善现有过敏性疾病临床用药状况。
市场容量	目前尚与无糖皮质激素联合用以提升过敏性疾病疗效维持时间的药物，但过敏性鼻炎治疗市场巨大，2014年全球过敏性鼻炎的治疗的市场规模为72亿美元，2015年、2016年迅速增长至87亿美元和100亿美元，复合增长率达17.89% ⁸⁸ 。其中，糖皮质激素的糠酸莫米松喷雾剂是最为主要的糖皮质激素药物之一。1997年，糠酸莫米松鼻腔喷雾剂在美国获批上市，商品名为Nasonex，至2014年，Nasonex的全球销售额达到10.55亿美元。
是否属于未来核心药物	是

发行人已在招股说明书“第六节 业务与技术”之“八、发行人研发项目、

⁸⁴ 《创新药“工具书”系列之单抗（VEGF靶点）：以Avastin为例看国内外贝伐珠单抗市场》，兴业证券

⁸⁵ 国信证券-国信证券创新药盘点系列报告（3）：抗VEGF眼科药物。

⁸⁶ 方正证券-我武生物（300357.SZ）：国内过敏免疫治疗龙头，消费升级与医生认可度提升助推公司高速发展

⁸⁷ 广证恒生-仙琚制药（002332.SZ）：中短期原料药提价 长期高端产能承接，原料药制剂一体化甾体龙头成长性渐显

⁸⁸ 《2017-2023年中国过敏性鼻炎市场分析研究报告》（目录），中国产业信息网

研发人员和创新机制等”之“(一)主要研发项目及进展情况”中进行补充披露。

(二) 已完成临床试验的主要临床发现，包括已完成临床试验中观察到不良反应（轻微、中度、严重）的具体症状、发病时间、核心药物是否展现了理想的临床效用；

发行人 3 项处于临床阶段生物制品已完成临床试验阶段的主要临床发现情况如下：

1、Y 型聚乙二醇重组人粒细胞刺激因子（YPEG-G-CSF）

该药物已完成的 1 项 I 期临床试验和 1 项 II 期临床试验，分别从安全性、药代动力学、疗效角度对 110 例患者进行观察。试验结果表明，YPEG-G-CSF 安全耐受性及免疫原性良好，药物半衰期获得一定延长。同时，从疗效角度初步看到：YPEG-G-CSF 能显著降低在化疗后出现的 III-IV 度中性粒细胞减少症发生率，可有效预防化疗后出现的发热性粒细胞减少症（FN）；与单次皮下注射对照药 100 μ g/kg 剂量比较，YPEG-G-CSF 20 μ g/kg、30 μ g/kg 或 45 μ g/kg 剂量单次给药，在总用药剂量降低一半以上情况下疗效相当，取得了理想的临床效用。I 期临床试验和 II 期临床试验情况分别如下：

(1) I 期临床试验

I 期临床试验为随机开放、自身对照、单次给药、剂量递增临床试验人体安全性、耐受性、药代动力学和药效动力学研究。研究设 YPEG-G-CSF 10 μ g/kg、20 μ g/kg、30 μ g/kg、45 μ g/kg 和 60 μ g/kg 五个剂量组，每个剂量组分别与 rhG-CSF 150 μ g/日和 300 μ g/日为对照，入组 30 例经病理组织学或细胞学确诊的恶性肿瘤患者，采用统一的化疗方案，共进行 3 个化疗周期（每个化疗周期 21 天，第一周期为筛选周期）。试验药在每周期化疗后 48h 给药 1 次，对照药在每周期化疗后 48h 每日给药 1 次。

I 期临床试验主要结果如下：

类型	内容
安全性	试验药 YPEG-G-CSF 耐受性良好，未发生严重不良事件（SAE），未出现与 YPEG-G-CSF 相关的剂量限制性毒性（DLT）；YPEG-G-CSF 与对照药物的相关不良事件相似。 与试验药物相关的不良事件包括：I - II 度的骨骼肌肉关节痛（14/30，46.67%）、II 度的呕吐（1/30，3.33%）和 I 度的乏力（1/30，3.33%）。与对照药物（rhG-CSF）相关的不良事件包括：I - II 度的骨骼肌肉关节痛（13/30，43.33%）和 I 度的乏力（1/30，3.33%）。 试验药（YPEG-G-CSF）和对照药（rhG-CSF）的主要相关不良反应都表

类型	内容
	现为 I - II 度骨骼肌肉关节痛，主要表现为腰腿部肌肉或骨关节疼痛，多于给药后第 3 天出现，持续 4-5 天后可自行或采用非阿片类药物止痛治疗缓解。试验药物相关的骨骼肌肉关节痛不良反应从 10 μg/kg 爬坡到 60 μg/kg 剂量，并未体现出明显的剂量相关性，其发生频率、严重程度和持续时间与对照药物（rhG-CSF）150 μg-300 μg 剂量组相当。
免疫原性	YPEG-G-CSF 给药前及给药 3 周时未检测到 G-CSF 抗体。
药代动力学	YPEG-G-CSF 的药代半衰期在 56.9-88.6 小时之间，平均在 70 小时左右。
药效动力学	在药效动力学方面，预防性注射 YPEG-G-CSF 后可明显减少化疗周期中 III 度至 IV 度中性粒细胞减少症的发生率，并缩短其持续时间。
总结	YPEG-G-CSF 安全耐受性及免疫原性良好，药物半衰期获得一定延长。同时，从疗效角度初步看到：YPEG-G-CSF 能显著降低在化疗后出现的 III-IV 度中性粒细胞减少症发生率，可有效预防化疗后出现的发热性粒细胞减少症（FN），与预期结果一致，获得预期的临床效果。

(2) II 期临床试验

II 期临床试验采用多中心、随机、开放、阳性药对照的临床设计，试验药 YPEG-G-CSF 组设 20μg/kg、30μg/kg、45μg/kg 3 个剂量组，对照药⁸⁹设 100μg/kg 1 个剂量组。入组非小细胞肺癌或者乳腺癌患者共 80 例，每位受试者接受 3~4 个周期的标准剂量化疗⁹⁰，每个化疗周期为 21 天。其中筛选化疗周期 1~2 个⁹¹，在出现 III 度中性粒细胞下降后，才可进入试验周期，试验周期共 2 个周期。主要疗效指标为试验药 YPEG-G-CSF 各剂量组与对照药物组两个试验周期的 III 度和 IV 度中性粒细胞减少症的发生率和持续时间的中位值比较，次要疗效指标为发热性粒细胞减少症（FN）的发生率比较，并评价不良事件等安全性指标。

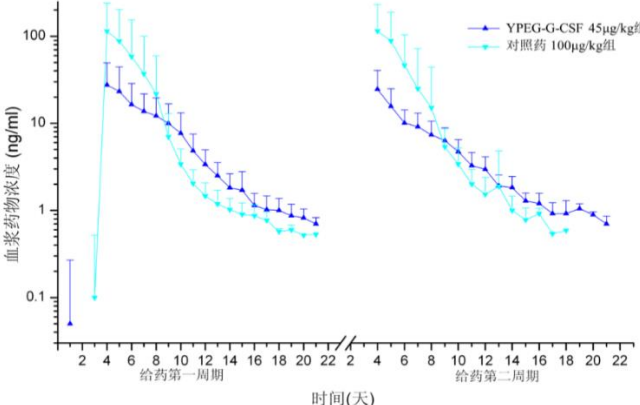
II 期临床试验主要结果如下：

类型	内容
安全性	化疗患者对 YPEG-G-CSF 组每化疗周期注射一次、连续两个化疗周期的耐受性良好，临床研究期间没有与研究药物相关严重不良事件发生：研究中共 4 例受试者发生 4 次严重不良事件，其中 3 例发生在筛选化疗周期，1 例发生在预防性用药化疗周期，研究者判断均与药物无关。导致脱落的不良事件共 1 例，严重程度为 3 级，研究者判断均与研究药物无关。 与粒细胞刺激因子的相关不良事件的发生率 YPEG-G-CSF 组和对照药物组相似，但 YPEG-G-CSF 组关节痛、肢体疼痛和面部水肿的发生率数值上低于对照药物组：试验中预防性用药第一周期和预防性用药第二周期中发生的与药物相关不良事件的发生率在 YPEG-G-CSF 组为 13.11%、对照药物组为 21.05%，主要表现为各种肌肉骨骼及结缔组织疾病（关节痛、肌痛、骨骼肌肉疼痛、肢体疼痛、背痛）1-2 级，YPEG-G-CSF 组 8.20%，

⁸⁹ 试验对照药为津优力

⁹⁰ 乳腺癌患者采用 EC 化疗方案（表阿霉素 90mg/m² 静脉滴注、接着环磷酰胺 600mg/m²，静脉滴注均为第 1 天），非小细胞肺癌患者采用 PC 方案（紫杉醇 200 mg/m² 静脉滴注、卡铂曲线下面积（AUC 5-6）静脉滴注，均为第 1 天）。化疗药在三个周期暴露剂量接近。

⁹¹ 空白对照周期

类型	内容
	对照组 15.79%，全身性疾病及给药部位各种反应（乏力、发热、面部水肿）1-2 级，YPEG-G-CSF 组 3.28%，对照组 5.26%等，但 YPEG-G-CSF 组关节痛（1.64%，1/61）、肢体疼痛（0.00%，0/61）和面部水肿（0.00%，0/61）的发生率数值上低于对照药物组关节痛（10.53%，2/19）、肢体疼痛（5.26%，1/19）面部水肿（5.26%，1/19）等。
免疫原性	对照药物组的新增结合抗体产生率显著高于 YPEG-G-CSF 组，两组均未检出新增中和抗体阳性。新增结合抗体阳性、基线结合抗体阳性及基线中和抗体阳性对药物的药代、疗效和安全性未见有明显影响。
药代动力学	与对照药物比较，YPEG-G-CSF 体内半衰期得到了一定延长。受试者皮下注射试验药 YPEG-G-CSF，3 个剂量组（20~45 μ g/kg）共注射 2 个周期的达峰时间为 2.05~4.35 天，消除半衰期为 2.97~4.62 天；对照药物 100 μ g/kg，共注射 2 个周期的达峰时间为 2.35~2.50 天，消除半衰期为 2.22~2.73 天；YPEG-G-CSF 与对照药药代动力学曲线图如下： 
药效动力学	与单次皮下注射对照药 100 μ g/kg 比较，YPEG-G-CSF 在总用药剂量降低一半以上情况下疗效与之相当：对于化疗治疗的乳腺癌或非小细胞肺癌患者，在化疗后 48 小时单次皮下注射试验药 YPEG-G-CSF 20 μ g/kg 或 30 μ g/kg 或 45 μ g/kg 剂量，显著降低了在化疗后出现的中性粒细胞 III 度和 IV 度下降程度，可有效预防化疗后出现的发热性粒细胞减少症（FN）。
总结	YPEG-G-CSF 安全耐受性及免疫原性良好，药物半衰期获得适当延长。同时，从疗效角度初步看到：YPEG-G-CSF 能显著降低在化疗后出现的 III-IV 度中性粒细胞减少症发生率，可有效预防化疗后出现的发热性粒细胞减少症（FN）；与单次皮下注射对照药 100 μ g/kg 剂量比较，YPEG-G-CSF 20 μ g/kg、30 μ g/kg 或 45 μ g/kg 剂量单次给药，在总用药剂量降低一半以上情况下疗效相当。与预期结果一致，获得了理想的临床效果。

2、Y 型聚乙二醇重组人促红素（YPEG-EPO）

该药物已完成 I 期临床试验。I 期临床研究是一项随机、阳性药对照、剂量递增临床试验。试验药物 YPEG-EPO 组实际完成了 10 个剂量组⁹²的研究。本研究共计划入选 150 例健康男性志愿者为受试者，其中 86 例进行单次皮下注射给予试验药物 YPEG-EPO，33 例给予阳性对照药⁹³ 50IU/kg 作为低剂量对照组，30

⁹² A: 0.5 μ g/kg、B: 1.0 μ g/kg、C: 1.6 μ g/kg、D: 2.4 μ g/kg、E: 3.2 μ g/kg、F: 3.2 μ g/kg+Fe、G: 4.2 μ g/kg+Fe、H: 5.5 μ g/kg+Fe、I: 7.2 μ g/kg+Fe、J: 9.3 μ g/kg+Fe

⁹³ 试验对照药为益比奥

例给予阳性对照药 150IU/kg 作为高剂量对照组。研究中主要观察了血红蛋白 (HGB)、红细胞压积(HCT)、红细胞计数(RBC)及网织红细胞(RET 和 RET%)等参数的动态变化。该药物的临床试验与预期结果一致,获得了预期的临床效果。

I 期临床试验主要结果如下:

类型	内容
安全性	<p>中国健康男性志愿者单次注射 YPEG-EPO 在研究的剂量范围内 (自 0.5 $\mu\text{g}/\text{kg}$ 至 9.3 $\mu\text{g}/\text{kg}$ 剂量) 不良事件 (AE) 发生率与对照药相当, 且 AE 类别也相似, YPEG-EPO 的最大剂量 9.3 $\mu\text{g}/\text{kg}$ 未见剂量限制性毒性, 且研究期间没有与研究药物相关严重不良事件发生:</p> <p>试验组共发生 1 例 (1/86, 1.2%) 严重不良事件 (SAE), 在用药 10 天后发现口腔肿瘤, 至外院手术治疗而报告 SAE, 与药物无关。</p> <p>单次注射 YPEG-EPO 后在 28 天内观察到不良反应发生率试验药补铁组 65.91% (29/44), 试验药非补铁组为 42.86% (18/42), 低剂量补铁对照组 77.78% (14/18), 低剂量非补铁对照组为 60% (9/15), 高剂量补铁对照组 72.22% (13/18), 高剂量非补铁对照组为 58.33% (7/12)。与药物相关不良反应包括实验室检查异常 (血肌酸磷酸激酶升高、丙氨酸氨基转移酶升高、胆红素升高白细胞计数降低、血压升高、血钾升高、尿酮体存在等)、皮疹、发热、头晕、头痛、腹胀、口腔溃疡等。这些观察到的不良事件均为同类产品已观察到的不良事件, 发生种类与其他重组人促红素类药物已知的不良事件类似, 多为轻度。试验药和对照药均未观察到同类产品说明书中收录的以外的不良反应。</p>
免疫原性	<p>YPEG-EPO 和对照药的免疫原性未见显著性差异:</p> <p>YPEG-EPO 6 例 (6/86, 7.0%), 对照药 7 例 (7/63, 11.1%), YPEG-EPO 和对照药基线 ATA 阳性率未见显著性差异 ($P=0.3770$)。新增 ATA 阳性: YPEG-EPO 组新增 2 例 (2.6%, 2/77), 对照药组新增 1 例 (1.9%, 1/53), YPEG-EPO 和对照药新增 ATA 阳性率亦未见显著性差异 ($P=1.0000$)。</p>
药代动力学	<p>健康人给予 YPEG-EPO 0.5 $\mu\text{g}/\text{kg}$-9.3 $\mu\text{g}/\text{kg}$ 后, 平均达峰时间为 48.1~89.3 小时, 平均消除半衰期为 100.3~164.0 小时。</p>
药效动力学	<p>相对普通 EPO 药物, YPEG-EPO 具有长效的药效学效应。YPEG-EPO 可以促进红细胞的生成, 与 HGB、HCT、RBC、RET 和 RET%均具有量效关系。</p>

3、Y 型聚乙二醇重组人生长激素 (YPEG-GH)

该药物已完成I期临床试验。I 期临床试验为随机开放、单剂量、剂量递增、阳性药对照的健康人体耐受性、药代动力学和药效动力学临床试验, YPEG-GH 设 10 $\mu\text{g}/\text{kg}$ 、30 $\mu\text{g}/\text{kg}$ 、60 $\mu\text{g}/\text{kg}$ 、120 $\mu\text{g}/\text{kg}$ 和 200 $\mu\text{g}/\text{kg}$ 等 5 个剂量组, 共入组 36 名健康男性受试者。各组受试者在第一阶段根据随机结果首先接受 0.1 IU/kg 或 0.15 IU/kg 对照药思真⁹⁴, 皮下注射, 每日一次, 连续给药 1 周。给药结束后经 1-2 周的清洗期 (10 $\mu\text{g}/\text{kg}$ 组清洗期为 1 周, 其余各组清洗期为 2 周) 进入第二阶段。每个受试者在第二阶段分别皮下单次注射相应剂量的试验药物 YPEG-GH。

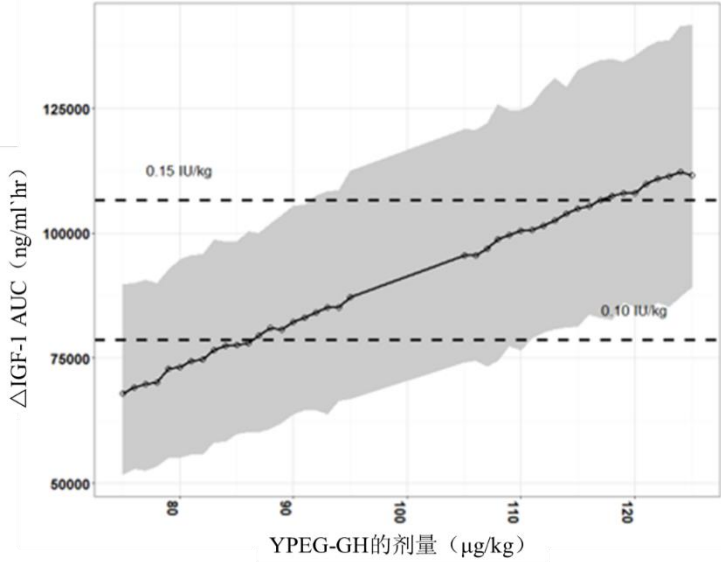
⁹⁴ 试验对照药为思真 (注射用重组人生长激素, 瑞士 Serono 公司)。

在安全性方面，YPEG-GH 与对照药思真无显著差异；在药代动力学方面，YPEG-GH 达峰时间和消除半衰期均明显长于对照药思真；在药效动力学方面，YPEG-GH 对 IGF-1 的效应与剂量和暴露相关，呈浓度依赖性，YPEG-GH 有望明显降低活性蛋白的剂量需求。I 期临床试验结果显示，YPEG-GH 取得了预期的临床效用。

I 期临床试验主要结果如下：

类型	内容
安全性	<p>中国健康男性受试者 YPEG-GH 10- 200 μg/kg 等 5 个剂量组不良事件 (AE) 发生率与对照药相当，且不良事件类别也相似。</p> <p>在对照药思真给药周期，超过 1 名受试者报告的不良事件有：注射部位局部反应 (19, 52.78%)、体重增加 (4, 11.11%)、关节痛 (3, 8.33%)、头晕 (3, 8.33%)、腹胀 (3, 8.33%)、头痛 (2, 5.56%)、皮疹 (2, 5.56%)、困倦 (2, 5.56%)、睡眠障碍 (2, 5.56%) 和口腔溃疡 (2, 5.56%)。在 YPEG-GH 给药周期报告的不良事件中，超过 1 名受试者报告的不良事件有：注射部位局部反应 (11, 30.56%)、咽炎 (6, 16.67%)、血胆红素升高 (4, 11.11%)、关节痛 (3, 8.33%)、肢体疼痛 (2, 5.56%)、齿龈炎 (2, 5.56%)、鼻炎 (3, 8.33%) 和口腔溃疡 (2, 5.56%)；其中，发生率高于思真给药周期的不良事件包括：血胆红素升高、鼻炎、咽炎、肢体疼痛和齿龈炎。</p> <p>每日 1 次，连续 7 天皮下注射 0.10IU/kg 或 0.15IU/kg 思真和单次皮下注射 10-200 μg/kg YPEG-GH 在中国健康男性受试者中的安全性、耐受性良好，未出现严重不良事件或因不良事件退出研究的情况。所有不良事件均为轻到中度，未经治疗或经过短期治疗即恢复正常。</p>
免疫原性	YPEG-GH 的抗体产生率与对照药物无显著差异。
药代动力学	<p>YPEG-GH 达峰时间和消除半衰期均明显长于对照药。单次皮下注射 10-200 μg/kg YPEG-GH 后，YPEG-GH 的血清浓度在给药后 12-48 小时达峰，达峰时间随剂量升高延长；平均消除半衰期为 65-120 小时；血清暴露水平随剂量升高而增加，变化高于剂量比例关系。</p>
药效动力学	<p>YPEG-GH 给药使血清中的 IGF-1 浓度升高，YPEG-GH 对 IGF-1 的效应与剂量和暴露相关，呈浓度依赖性。YPEG-GH 对 IGF-BP3 的效应没有明确的剂量或暴露依赖性。通过研究确认了 YPEG-GH 的 IGF-1 效应分子与短效 rhGH 的 IGF-1 对应，初步建立了 YPEG-GH 与 rhGH 的量效对应区间。单次给予 YPEG-GH 75~95μg/kg 或 105~125μg/kg 后 ΔIGF-1 AUC⁹⁵ 模拟结果如下：</p>

⁹⁵ AUC: 药时曲线下面积

类型	内容
	 <p>思真每天给药一次、连续给药 7 天，按活性蛋白（rhGH）量换算周剂量，思真 0.10IU/kg 组周剂量为 233.1 µg/kg/周，思真 0.15IU/kg 组周剂量为 349.7 µg/kg/周。根据基于 IGF-1 量效关系的研究结果，同等 IGF-1 效应情况下，YPEG-GH 周剂量远低于思真；提示在未来的临床治疗中，采用 YPEG-GH 可以明显降低活性蛋白的剂量需求。</p>

发行人已在招股说明书“第六节 业务与技术”之“八、发行人研发项目、研发人员和创新机制等”之“（一）主要研发项目及进展情况”中采用列表方式进行说明。

（三）与主管部门关于公司产品现有临床结果的重大沟通与反馈，以及公司如何回应并解决相关担忧

未来期间，公司将重点推进的 3 个长效化生物制品国家 1 类新药的临床试验进度。在上述新药的临床试验过程中，公司均与主管部门——国家药品监督管理局（以下简称药监局）进行了充分的沟通，沟通形式主要包括面对面沟通交流（专家咨询答辩）、书面沟通交流、补充资料通知等。截至本问询回复出具之日，相关的沟通均为正常评审过程中的技术性沟通或补充材料，不存在主管部门的重大担忧事项，具体情况如下：

品种	时间	沟通内容和情况	公司反馈及沟通结果
YPEG-G-CSF	2009 年 3 月	公司收到国家药品监督管理局药品审评中心（以下简称“药审中心”）《药品审评咨询会议通知》，要求针对立题目的、药学、药理毒理及临床等方面的问题召开咨询会议，进行面对面沟通。	公司按照沟通问题准备咨询会议资料，通过咨询会议，解答了审评专家的问题。
	2009 年 4 月	公司收到药审中心的《补充资料通	公司按照通知要求补

品种	时间	沟通内容和情况	公司反馈及沟通结果
		知》，要求针对药学及药理毒理相关的 8 个问题提交补充资料。	充相关研究和资料，提交补充资料。
	2009 年 12 月	公司收到药审中心的《非书面发补通知单》，要求针对药学相关的 2 个问题提交补充资料。	公司按照通知要求补充相关研究和资料，提交补充资料。2010 年 3 月获 I 期临床试验批件。
	2013 年 5 月	公司收到药审中心的《药品审评咨询会议通知》，要求针对临床方案设计的相关问题召开咨询会议。与审评专家进行面对面沟通。	按照通知要求，公司准备咨询问题相关资料，通过咨询答辩解答了审评专家的问题。2013 年 09 月获 II 期临床试验批件。
	2018 年 10 月	公司针对 III 期临床试验方案设计与药审中心提出了面对面沟通交流申请。药审中心反馈意见：经项目团队审核认为，无须召开面对面会议，进行书面反馈。	公司根据药审中心的书面反馈意见对临床试验方案进行了修订，后续提交了 III 期临床试验申请。
YPEG-EPO	2010 年 5 月	公司收到药审中心的《补充资料通知》，要求针对药学、药理毒理及临床等方面的 9 个问题提交补充资料。	公司按照通知要求补充相关研究和资料，提交补充资料。2011 年 11 月获得药物临床试验批件。
	2019 年 1 月	公司针对 II 期临床试验方案设计与药审中心提出了面对面沟通交流申请，共提出 5 个问题。药审中心反馈意见：经项目团队审核认为，无须召开面对面会议，进行书面反馈。	公司按照药审中心反馈意见对方案进行了修订，并向药监局提交了 II/III 期临床试验申请。
YPEG-GH ⁹⁶	2009 年 5 月	公司收到药审中心的《药品审评咨询会议通知》，通知要求针对立题目的、药学、药理毒理及临床等方面的问题召开审评咨询会议，进行面对面沟通交流。	公司按照沟通问题准备咨询会议资料，通过咨询会议，解答了审评专家的问题。
	2009 年 8 月	公司收到药审中心的《补充资料通知》，通知要求针对药学、药理毒理及临床等方面的 7 个问题提交补充资料。	公司按照通知要求补充相关研究和资料，提交了补充资料。2010 年 4 月获临床试验批件。

发行人已在招股说明书“第六节 业务与技术”之“八、发行人研发项目、研发人员和创新机制等”之“(一) 主要研发项目及进展情况”之“7、与主管部门关于公司产品现有临床结果的重大沟通与反馈情况”中进行补充披露。

⁹⁶ YPEG-GH 的临床批件未限定具体临床分期。按照现行的注册管理办法，获得该类型临床研究批件的项目，临床期间不强制要求进行沟通，但根据《药物研发与技术审评沟通交流管理办法》（2018 年 74 号），要求申请人在启动 III 期临床试验前，应就 III 期临床方案与国家药审中心进行沟通。目前，YPEG-GH 已完成 I 期临床试验，启动 II 期临床研究。根据研发进度计划，公司将于 2019 年下半年申请与国家药审中心进行沟通。

（四）简要介绍与临床试验产品及临床前候选产品直接相关的已上市或待审批的药品情况，发行人产品与上述药品的主要区别及竞争优势

1、Y型聚乙二醇重组人粒细胞刺激因子（YPEG-G-CSF）

根据国家药监局和国家药审中心官网查询结果，我国聚乙二醇修饰的重组人粒细胞刺激因子药物的审批药物情况如下：

公司名称	药品名称	临床进展或上市情况
石药集团百克（山东）生物制药有限公司	聚乙二醇化重组人粒细胞刺激因子注射液	已上市
齐鲁制药有限公司	聚乙二醇化重组人粒细胞刺激因子注射液	已上市
江苏恒瑞医药股份有限公司	硫培非格司亭注射液（聚乙二醇重组人粒细胞刺激因子注射液）	已上市
厦门特宝生物工程股份有限公司	Y型PEG化重组人粒细胞刺激因子注射液	完成II期临床，申报III期临床
山东新时代药业有限公司 重庆富进生物医药有限公司	聚乙二醇化重组人粒细胞集落刺激因子注射液	完成III期临床，于2011年申报生产，未查询到获批信息
深圳未名新鹏生物医药有限公司	聚乙二醇化重组人粒细胞刺激因子注射液	无临床登记
江苏奥赛康药业股份有限公司	聚乙二醇化重组人粒细胞刺激因子注射液	I期临床
北京双鹭药业股份有限公司	聚乙二醇重组人粒细胞集落刺激因子注射液	I期临床
杭州九源基因工程有限公司	聚乙二醇化重组人粒细胞刺激因子注射液	II期临床
天津派格生物技术有限公司 中国科学院过程工程研究所 天津药物研究院	聚乙二醇化重组人粒细胞集落刺激因子注射液	I期临床

目前，国内已上市的长效重组人粒细胞刺激因子药物包括石药百克的津优力（2011年10月获批上市）、齐鲁制药的新瑞白（2015年8月获批上市）以及恒瑞医药的艾多（2018年5月获批上市）。上述药物主要采用20kD直链或19kD的直链聚乙二醇（PEG）分子进行修饰，一定程度地延长了药物半衰期，但从目前临床应用情况来看，通常会造成生物学活性刺激第一个释放峰过高，较高的药物浓度可能将使骨痛等不良反应加重，另外，根据文献报道，罕见但严重的不良事件如脾脏破裂等可能与中性粒细胞过高有关。YPEG-G-CSF与现有药物最主要的区别在于其采用了40kD Y型分支聚乙二醇（PEG）分子对重组人粒细胞刺激因子（rhG-CSF）进行修饰，相较于已上市长效产品，半衰期获得进一步延长。通过适当降低了肾脏对药物的滤过作用及适当延长药物半衰期，希望达到在保证

疗效前提下，较大幅度降低药物剂量，在降低使用药品产生的不良反应和降低药品生产成本方面可能具有一定的竞争优势。

2、Y型聚乙二醇重组人促红素（YPEG-EPO）

根据国家药监局和国家药审中心官网查询结果，我国聚乙二醇修饰的重组人促红素药物的审批药物情况如下：

公司名称	药品名称	临床进展或上市情况
昂德生物药业有限公司	聚乙二醇重组人促红素注射液（CHO细胞）	无临床登记
深圳赛保尔生物药业有限公司	聚乙二醇重组人促红素注射液	I期临床
厦门特宝生物工程股份有限公司	Y型PEG化重组人促红素注射液	完成I期临床，申报II/III期临床
上海罗氏制药有限公司北京办事处	甲氧聚乙二醇重组人促红素注射液	已上市

重组人促红素长效化方案主要包括高糖基化和聚乙二醇化修饰等，罗氏（Roche）的 Mircera（甲氧聚乙二醇重组人促红素注射液）已于2018年7月在国家药审中心完成上市技术审评，成为国内第一款上市的长效化重组人促红素。该药物为30kD直链PEG修饰的长效促红素，是目前所有促红素类产品中体内半衰期最长的。与该药物相比，公司的产品采用40kD支链PEG修饰的重组人促红素，其体内半衰期与Mircera类似，半衰期长达100.3~164.0小时，可支持2-4周给药1次。此外，相关研究表明，支链PEG修饰方式的蛋白质pH抗性、热稳定性和抗蛋白酶酶解能力均明显强于直链PEG修饰方式，因此采用支链PEG修饰的YPEG-EPO在药物稳定性方面可能具有一定的潜在的竞争优势。

3、Y型聚乙二醇重组人生长激素（YPEG-GH）

根据国家药监局和国家药审中心官网查询结果和公司研发进展，我国聚乙二醇修饰的重组人生长激素药物的审批情况如下：

公司名称	药品名称	临床进展或上市情况
长春金赛药业有限责任公司	聚乙二醇重组人生长激素注射液	已上市
安徽安科生物工程（集团）股份有限公司	聚乙二醇化重组人生长激素注射液	II/III期临床合并
厦门特宝生物工程股份有限公司	Y型PEG化重组人生长激素注射液	II/III期临床研究

目前国内已获批上市的长效生长激素只有长春金赛的金赛增。金赛增和YPEG-GH的主要区别如下：

主要区别	聚乙二醇重组人生长激素注射液 (金赛增)	YPEG-GH
修饰剂构型	U型分支型 PEG	Y型分支型 PEG
PEG 修饰位点	以 N 端氨基酸残基为主	非 N 端氨基酸残基为主；具体位点包括 N 端氨基酸残基和赖氨酸残基，其中主要为第 140 位赖氨酸残基(K140)
知识产权	在中国专利局官网上检索到金赛增在国内的 2 个相关专利授权公告 (CN101385858 、 CN101491681, 未检索到相关专利号), 在美国、欧洲专利局、世界知识产权组织 (WIPO) 等官网暂未检索到其相关国外专利授权。	YPEG-GH 申请了 PCT 专利 (PCT/CN2008/000674), 目前已获得授权的国家或组织包括了中国、美国、俄罗斯、欧洲、日本、澳大利亚、韩国、墨西哥、加拿大。

根据上述主要区别, YPEG-GH 的主要竞争优势体现在:

YPEG-GH 的专利布局更完整, 覆盖范围更广; 如能按预期获得上市许可, 其在国内和国外的生产及销售均不受其他公司专利壁垒的限制, 销售市场具有更大的拓展空间。

发行人已在招股说明书“第六节 业务与技术”之“第六节 业务与技术”之“八、发行人研发项目、研发人员和创新机制等”之“(一) 主要研发项目及进展情况”中进行补充披露。

二、保荐机构核查意见

保荐机构执行了下述核查程序:

(一) 查阅了 3 项处于临床试验阶段生物制品已完成临床试验的临床试验总结报告; 查阅上述药物及其所治疗疾病的市场相关研究报告; 获取发行人对上述药物关于临床需求缺口、是否属于未来核心药物和预计上市时间的说明文件;

(二) 查阅了 ACT50、ACT60 目前已完成的研发活动公开发表的文献资料; 查阅上述药物及其所治疗疾病的市场相关研究报告; 获取发行人对上述药物关于临床需求缺口、是否属于未来核心药物的说明文件;

(三) 查阅了主管部门关于公司产品现有临床结果的重大沟通与反馈情况, 获取发行人提供的关于与主管部门关于公司产品现有临床结果的重大沟通与反馈以及公司如何回应并解决相关担忧的说明文件;

(四) 在国家药监局和国家药审中心官网搜索现有已上市和正在研发的同类药物的情况, 获取发行人就上述药物特点的说明文件, 获取已上市同类产品的产品说明书和专利情况;

经核查，保荐机构认为：

（一）发行人已在招股说明书中补充披露了 3 项处于临床试验阶段生物制品及 ACT50 和 ACT60 的相关内容。

（二）根据相关临床研究总结报告，3 项处于临床试验阶段生物制品均取得了较为理想的临床效果。

第 13 题

招股书披露，报告期内，董事、监事、高级管理人员及其他核心人员薪酬总额占利润总额的比重较高，分别为 19.01%、119.58%、68.21%。

请发行人补充披露公司管理层及员工薪酬制度、各级别、各类岗位员工收入水平、大致范围及与当地平均工资水平比较情况，公司未来薪酬制度及水平变化趋势。

请保荐机构、发行人律师核查并发表意见。

回复：

一、发行人补充披露

（一）公司员工及管理层薪酬制度

1、员工薪酬制度

发行人的员工薪酬制度主要包括以下内容：

（1）薪资分配原则：以岗位为基础、以绩效优先兼顾公平原则，多贡献者多得。

（2）薪资结构：根据国家政策和公司规定进行确定或调整，原则上由固定部分与浮动部分构成，以岗定薪。

（3）薪资调整：公司根据年度经营情况，由人力资源部门组织进行岗位综合评价，对符合条件的员工进行薪酬调整。部分岗位实行市场工资制，依据市场工资变化而变化，不再按公司的薪酬调整机制调薪。

2、管理层薪酬制度

高级管理人员的薪酬制度主要包括以下内容：

（1）薪酬分配原则：以岗位在公司的相对价值作为确定薪酬的主要依据；薪酬水平以市场为导向；薪酬和业绩考核合理挂钩；薪酬与岗位的重要性、工作

的复杂程度及精力的付出相匹配；有利于充分激励、调动工作积极性和创造性。

（2）高级管理人员实行年薪制，由固定的基本薪酬与浮动的绩效薪酬两部分组成，其中绩效薪酬的确定取决于公司经营目标完成考核情况。

（3）公司高级管理人员的薪酬方案由薪酬与考核委员会拟订，经董事会审议批准后实施。

（二）公司各级别、各类岗位员工收入水平、大致范围及与当地平均工资水平比较情况

公司员工的职级分为三类：高级管理人员、经理、专员，岗位类别分为：财务人员、行政管理人员、研发人员、其他技术人员、生产人员、销售人员。报告期内，公司各级别、各类岗位员工的收入水平与当地平均工资水平的比较情况如下表所示：

层级	2016年特宝生物单位：元/人、月（平均位数）						2016年厦门单位：元/人、月（平均位数） ⁹⁷					
	财务人员	行政管理 人员	研发人员	生产人 员	销售人员	其他技术 人员	财务人 员	行政管 理人员	研发人 员	生产人 员	销售人 员	其他技 术人员
高级管理人员 ⁹⁸	33,910						24,012					
经理 ⁹⁹	16,493	19,544	18,178	14,523	15,314	22,861	15,867	13,512	19,261	14,189	14,686	13,504
专员 ¹⁰⁰	6,637	6,421	10,099	5,546	7,827	10,136	6,791	6,545	6,355	4,857	7,294	7,322
层级	2017年特宝生物单位：元/人、月（平均位数）						2017年厦门单位：元/人、月（平均位数）					
	财务人 员	行政管理 人员	研发人员	生产人 员	销售人员	其他技术 人员	财务人 员	行政管 理人员	研发人 员	生产人 员	销售人 员	其他技 术人员
高级管理人员	46,872						25,257					
经理	17,268	20,376	20,209	19,145	24,648	24,879	15,282	15,839	15,949	13,992	14,968	13,822
专员	6,786	7,927	10,945	6,650	10,318	10,599	7,847	6,959	6,294	4,952	7,979	7,437
层级	2018年特宝生物单位：元/人、月（平均位数）						2018年厦门单位：元/人、月（平均位数）					
	财务人 员	行政管理 人员	研发人员	生产人 员	销售人员	其他技术 人员	财务人 员	行政管 理人员	研发人 员	生产人 员	销售人 员	其他技 术人员
高级管理人员	51,788						28,083					
经理	17,280	26,973	22,082	19,568	31,323	27,468	16,474	16,569	16,527	16,585	17,473	16,668
专员	7,369	8,850	12,028	7,557	12,893	10,747	8,137	7,804	6,902	5,483	7,774	7,513

⁹⁷ 数据来源于 2016-2018 年厦门市劳动力市场部分工种（职位）工资指导价位，高级管理人员的平均工资为各行业中的企业董事、企业总经理平均数的平均数；经理级中的财务人员的平均工资为各行业中的财务部门经理平均数的平均数；专员中的财务人员的平均工资为会计专业等人员平均数的平均数，以此类推。

⁹⁸ 高级管理人员包括部门总监和副总经理，上表中的高级管理人员工资为总经理、副总经理和部门总监的月平均工资。

⁹⁹ 经理序列共分为三个职级，上表中的经理工资为所有职级的经理的月平均工资。

¹⁰⁰ 专员序列共分为四个职级，上表中的专员工资为所有职级的专员的月平均工资。

报告期内，发行人的员工薪酬水平与厦门市当地同岗位人员的平均工资水平对比具有一定的合理性，发行人向员工提供了具有一定竞争力的薪资待遇，有利于充分调动员工的工作积极性，使公司保持良好的竞争力。

（三）公司未来薪酬制度及水平变化趋势

发行人未来建立的薪酬制度理念是提高与保障员工生活质量，满足管理团队长期梯队发展之需要，同时建立适合公司成长与发展的薪酬政策和体系，优化价值分配机制、体现内在激励机制，实现公司的可持续发展。

发行人致力于建立一套效率优先但兼顾公平的分配机制，未来将持续完善公司的薪酬管理制度，利用科学的工具和方法实现定岗定薪以满足员工的保障性激励因素的需求，建立资源向奋斗者倾斜的激励机制，实现“为能力与结果付酬”的薪酬分配机制。为实现成为中国领先的国际化生物技术企业的愿景，发行人将建立与人才层次对应的薪酬福利标准体系，以吸引更多高端及高潜力人才持续为企业创造价值。公司未来薪酬水平将以目前的薪酬制度为基础，结合公司经营情况、市场环境及政府相关政策予以确定，并根据行业情况进行适时调整，力争平均薪酬水平保持在行业中上水平，从而进一步吸引人才和保持员工队伍的稳定，以保障公司的可持续发展。

发行人已在《招股说明书》“第五节 发行人基本情况”之“九、员工情况”之“（四）公司员工及管理层薪酬制度”处补充披露了上述相关内容。

二、保荐机构、发行人律师核查意见

经核查，保荐机构及发行人律师认为，报告期内，发行人的员工薪酬水平与厦门市当地同岗位人员的平均工资水平对比具有一定的合理性，发行人向员工提供了具有一定竞争力的薪资待遇，有利于充分调动员工的工作积极性，使公司保持良好的竞争力。

第 14 题

14. 招股书披露，特宝生物与中国肝炎防治基金会签订了协议，约定特宝生物向中国肝炎防治基金会提供总金额为人民币 45,000,000 元的捐赠款，用于支付费用；约定特宝生物向中国肝炎防治基金会免费捐赠二十五万支派格宾，以及捐赠资金 5,000,000 元，用于赠药管理。

请发行人补充披露：（1）乙肝临床治愈工程项目的的基本情况，包括但不限于临床研究的发起方、参与方、研究方向、研究进展、预计周期及成果等，发行人参与上述临床研究的角色、方式、相关协议的重要条款，具体披露上述临床研究对发行人生产经营的影响程度；（2）公司申报的派格宾联合核苷（酸）类药物以慢性乙肝临床治愈为主要终点的确证性临床研究的具体情况，与乙肝临床治愈工程项目的关系。

请发行人说明发行人与中国肝炎防治基金会签订的相关捐赠协议的主要内容，相关约定是否合法合规。

请保荐机构、发行人律师核查并发表意见。

回复：

一、发行人补充披露

（一）乙肝临床治愈工程项目的的基本情况，包括但不限于临床研究的发起方、参与方、研究方向、研究进展、预计周期及成果等，发行人参与上述临床研究的角色、方式、相关协议的重要条款，具体披露上述临床研究对发行人生产经营的影响程度

1、乙肝临床治愈工程项目的的基本情况，包括但不限于临床研究的发起方、参与方、研究方向、研究进展、预计周期及成果等

中国慢乙肝临床治愈（珠峰）工程（以下简称“珠峰工程”）系中国肝炎防治基金会（以下简称“中国肝基会”）发起的公益项目，旨在探索慢性乙肝临床治愈在临床实践的应用优化和提升临床医生关于临床治愈理念认识和相关诊疗水平，在项目中也将开展慢性乙肝临床治愈相关研究。该项目基本情况如下：

序号	类型	基本情况
1	项目背景	随着国家“十二五”、“十三五”规划持续支持的一系列慢性乙肝临床治愈成果的发布，广大临床医生通过各种研究和实践积极探索临床治愈方案，如序贯、联合、脉冲疗法等。为认真落实《中国病毒性肝炎防治规划》（2017—2020），推动中国专家已取得的乙肝临床治愈研究成果，积极探索、优化、完善临床治愈路径，造福更多慢性乙肝患者，中国肝基会发起设立了“中国慢乙肝临床治愈（珠峰）工程”项目。
2	发起方	项目发起方为中国肝基会。 中国肝基会是经民政部批准成立的全国公募基金会，是以从事肝炎防治公益事业为目的的非营利性独立法人机构。该机构的业务主管单位为国家卫生健康委员会。中国肝基会的宗旨为积极募集资金与物资，开展公益活动，推动中国肝炎防治事业，提高全民族健康素质。

序号	类型	基本情况
3	主要参与方	中山大学附属第三医院提供部分技术支持，发行人提供资金和药品资助。
4	项目方向	建立中国慢性乙肝患者临床治愈数据库，开展慢性乙肝临床治愈科学研究，积极探索、优化、完善临床治愈路径，形成相应的技术规范。
5	项目目标	按照“百千万工程”进行筹划部署，即在全国建立上百个慢性乙肝临床治愈中心、培养千名临床医生、治愈万名慢性乙肝患者。具体如下： ①按照技术领先、区域覆盖、会带善教的原则，在全国设立多个慢性乙肝临床治愈示范基地（医院）；本着基础牢固、突出重点、持续发展的思想，第一阶段（2021年前）建立100个慢性乙肝临床治愈分中心（医院）。 ②充分发挥专家委员会作用，进一步巩固提高示范基地单位临床医生能力素质，通过示范基地培训分中心医生。共培训临床医生1000名。 ③入组慢性乙肝患者30,000名，其中，20个示范基地单位每个入组500名，100个分中心单位每个入组200名。临床治愈10,000名。
6	预计周期	计划执行时间为2018年1月1日至2021年12月31日。
7	进展和成果	根据中国肝基会官方网站上公告的《中国肝炎防治基金会2018年度工作报告》，该项目已于2018年4月19日在北京人民大会堂启动。截至2019年3月底，已批准项目医院245家，其中基地医院37家，分中心医院208家，已开展专家巡讲和技术培训35场，培训医生1200余人，入组患者2390例。

2、发行人参与上述临床研究的角色、方式、相关协议的重要条款，具体披露上述临床研究对发行人生产经营的影响程度

(1) 发行人参与上述临床研究的角色与方式

发行人作为项目资助方，对“珠峰工程”项目提供的主要包括资金和药品资助。截至2019年3月底，发行人共计已提供资金资助1,735万元（包含2018年度项目管理费1,125万，2019年一季度项目管理费450万，2018年药品捐赠管理费160万元）；提供药品捐赠合计7万支，其中派格宾（180μg）6万支，派格宾（135μg）0.8万支，派格宾（90μg）0.2万支。

(2) 相关协议重要条款及上述临床研究对发行人生产经营的影响程度

发行人与中国肝基会共分别于2017年12月和2018年5月签署了两份捐赠协议，其中2017年12月签署的捐赠协议的重要条款如下：

序号	类型	具体内容
1	项目执行期限	2018年1月1日至2021年12月31日。
2	项目内容	通过项目实施，依托示范医院（基地），发展项目医院不少于100家；培养有丰富乙肝临床治愈经验的医生1000名；入组治疗

序号	类型	具体内容
		30,000 名患者，使 10,000 名患者获得临床治愈；筛选 1,000 名乙肝患者进行科研，为优化乙肝临床治愈技术方案提供数据支持。
3	捐赠款	根据项目开展所需费用预算，发行人为该项目向肝基会提供：4,500 万元的项目开展捐赠款：分四个年度支付，2018 年至 2021 年每年支付 1125 万，款项只用于合理的项目费用；
4	承诺和保证	中国肝基会承诺此项目符合法律法规，并保证在项目开展过程中遵守包括《公益事业捐赠法》在内的所有法律法规、道德操守、中国肝基会的规章制度及捐赠合同条款，发行人捐赠的款项仅用于该项目，对接受发行人捐赠的情况保持透明度。发行人确认提供捐赠是自愿、无偿的且出于公益目的，同时未附加任何影响公平竞争的条件，也未与任何商品、服务的购销、推荐挂钩，没有使私人受益或私人使用；发行人承诺不干涉或参与项目的开展工作和组织实施等。
5	捐赠目的	双方确认，合同项下的捐赠行为仅出于公益目的，不以任何产品促销为目的，也不与任何商品销售、使用、推广、宣传等行为相关联。
6	知识产权	因项目实施产生的信息资料、各种数据、研究成果及其形成的知识产权等，归中国肝基会所有，发行人如需使用引用，需经中国肝基会同意。

基于推动项目实施，减轻患者经济负担的考虑，在 2017 年签署的捐赠协议基础上，发行人于 2018 年 5 月与肝基会签订赠药协议，该赠药协议重要条款如下：

序号	类型	具体内容
1	项目目的	发行人为“患者药品捐赠”之目的，向肝基会提供协议产品及资金捐赠，开展“患者药品捐赠”的目的是让更多中国患者获得协议产品的人道援助，提高其生活质量，延长生存期，并减少家庭和社会经济负担。 该捐赠行为仅出于公益目的，不以任何财产促销为目的，也不与任何商品销售、使用、推广、宣传等行为相关联。
2	项目参与对象	“患者药品捐赠”面向自愿加入该项目，并经指定医疗机构医学评估确认为符合病毒性肝炎适应症且无使用禁忌症的经济困难的患者，提供药品人道援助。
3	项目分工	“患者药品捐赠”由中国肝基会负责领导和管理，发行人提供资金和药品捐助。
4	项目有效期	“患者药品捐赠”有效期为协议签署日至 2021 年 12 月 31 日。
5	药物捐赠	发行人根据实际情况在项目期限内向中国肝基会免费捐赠 25 万支派格宾。
6	资金捐赠	中国肝基会在协议期限内为运营和监督“患者药品捐赠”的实施而产生合理的成本和费用以及中国肝基会管理费用，经双方确认一致后，由发行人向中国肝基会提供 500 万药品捐赠管理费用：分三个年度支付，按协议约定 2018 年支付 160 万元，2019 年支付 160 万元，2020 年支付 180 万元。中国肝基会向发行人开具公益事业捐赠统一票据。
7	项目开展	中国肝基会设立项目办负责“患者药品捐赠”的整体运营，委托

序号	类型	具体内容
		第三方为“患者药品捐赠”搭建数据库管理平台，该平台的所有权归中国肝基会所有。
8	项目执行	在项目执行中，由发行人向中国肝基会捐赠 500 万元至其指定账户，用于合理项目费用。项目应当按照协议约定开展，中国肝基会保证发行人捐款用于该项目。

根据上述捐赠协议，发行人需履行其现金和药品的捐赠义务具体情况如下：

	项目资金捐赠情况	赠药捐赠管理费	药品捐赠情况
2018 年度	1125 万	160 万	相关药物捐赠根据项目开展情况提供 25 万支药品；其中派格宾（180 μ g）22 万支，派格宾（135 μ g）2.5 万支，派格宾（90 μ g）0.5 万支。
2019 年度	1125 万	160 万	
2020 年度	1125 万	180 万	
2021 年度	1125 万	/	

在协议履行期内项目资金捐赠金额 4,500 万元，分 4 年支付，每年度支付 1,125 万元；赠药捐赠管理费 500 万元，按协议约定 2018 年支付 160 万元，2019 年支付 160 万元，2020 年支付 180 万元。相关药物捐赠根据项目开展情况提供，截至 2019 年 3 月，已提供药品捐赠合计 7 万支，其中派格宾（180 μ g）6 万支，派格宾（135 μ g）0.8 万支，派格宾（90 μ g）0.2 万支。上述资金捐赠在一定程度上会影响发行人的短期净利润水平。而从长远来看，通过该项目的推进，临床医生和患者对慢性乙肝临床治愈理念和长效干扰素在慢性乙肝临床治愈方面的重要意义有更深入的认识，进一步推动中国专家已取得的乙肝临床治愈研究成果，积极探索、优化、完善临床治愈路径，造福更多慢性乙肝患者。

（二）公司申报的派格宾联合核苷（酸）类药物以慢性乙肝临床治愈为主要终点的确证性临床研究的具体情况，与乙肝临床治愈工程项目的关系

1、公司申报的派格宾联合核苷（酸）类药物以慢性乙肝临床治愈为主要终点的确证性临床研究的具体情况

公司申报的派格宾联合核苷（酸）类药物以慢性乙肝临床治愈为终点的确证性临床研究的具体情况如下：

类型	具体内容
临床研究名称	《聚乙二醇干扰素 α 2b 注射液联合替诺福韦治疗慢性乙型肝炎患者的多中心、随机、对照临床研究》
研究目的	通过聚乙二醇干扰素联合替诺福韦，并对治疗方案进行优化、改进，治疗慢性乙型肝炎患者，评价其对乙肝临床治愈的疗效和安全性。
研究方案	乙肝治愈注册临床试验为派格宾（聚乙二醇干扰素 α -2b 注射液）联合替诺福韦治疗核苷经治慢性乙型肝炎患者的确证性临床研究，同时开展初治患者的研究观察。计划在全国约 20 个中心开展，计划入组 240 例核苷

类型	具体内容
	(酸)类药物(NAs)治疗后 HBsAg<1500IU/ml 的慢性乙型肝炎患者(CHB), 以及 100 例慢性乙型肝炎初治患者。核苷(酸)类药物经治患者按 1:1 的比例双盲、随机进入派格宾 180μg 联合替诺福韦和派格宾 90μg 联合替诺福韦两个组中的任何一组接受治疗。派格宾总用量不超过 96 针。
项目进度	该项目属于新的临床适应症确证性研究。该项目于 2019 年 02 月 21 日完成申请提交和资料补正, 于 2019 年 02 月 27 日获国家药审中心受理, 受理号为 CXSL1900018 国, 目前在国家药审中心的审评状态为技术审评中。按照静默期有关规定, 在我国申报药物临床试验的, 自申请受理并缴费之日起 60 日内, 申请人未收到国家药审中心否定或质疑意见的, 可按照提交的方案开展药物临床试验, 国家药审中心将进行临床试验默示许可品种公示。

2、派格宾联合核苷(酸)类药物以慢性乙肝临床治愈为主要终点的确证性临床研究与乙肝临床治愈工程项目的关系

发行人申报的派格宾联合核苷(酸)类药物以慢性乙肝临床治愈为主要终点的确证性临床研究, 是发行人独家申报和计划开展的确证性临床试验。乙肝临床治愈工程项目是中国肝基会发起的大型公益项目, 发行人仅是作为项目支持方参与并进行捐助, 上述两个项目不存在关系。

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“十五、经营成果分析”之“(六) 非经常性损益分析”之“4、营业外支出”中进行补充披露。

二、发行人说明

2017 年 12 月, 发行人与中国肝基会签订《“中国慢乙肝临床治愈(珠峰)工程项目”捐赠协议书》, 约定由发行人为中国肝基会于 2018 年 1 月 1 日间至 2021 年 12 月 31 日间开展的“中国慢性乙肝临床治愈(珠峰)工程项目”提供资金捐赠。

2018 年 5 月, 发行人与中国肝基会签订《“中国慢性乙型肝炎临床治愈(珠峰)工程项目患者药品捐赠”协议》, 约定由发行人向中国肝基会主持开展的“中国慢性乙型肝炎临床治愈(珠峰)工程项目”提供特定的药品和资金资助。

上述合同的主要内容和相关约定参见本题回复之“一、发行人补充披露”之“(一) 乙肝临床治愈工程项目的基本情况, 包括但不限于临床研究的发起方、参与方、研究方向、研究进展、预计周期及成果等, 发行人参与上述临床研究的角色、方式、相关协议的重要条款, 具体披露上述临床研究对发行人生产经营的

影响程度”。

根据我国现行与慈善捐赠相关的法律法规，对前述捐赠协议的合法合规性分析如下：

（一）协议签约方主体资格合法

《中华人民共和国慈善法》第八条、第九条规定：本法所称慈善组织，是指依法成立、符合本法规定，以面向社会开展慈善活动为宗旨的非营利性组织。慈善组织应当符合下列条件：以开展慈善活动为宗旨；不以营利为目的；有自己的名称和住所；有组织章程和必要的财产；有符合条件的组织机构和负责人；满足法律、行政法规规定的其他条件。

中国肝基会是 1996 年 6 月经中华人民共和国民政部批准成立，以积极募集资金与物资，开展公益活动，推动中国肝炎防治事业，提高全民健康素质为宗旨的，具有独立法人地位的全国性公募基金会。中国肝基会属于法律意义上的慈善组织，具备接受公益捐赠的主体资格。

（二）协议形式合法

《中华人民共和国慈善法》第三十九条、第四十条规定：慈善组织接受捐赠，捐赠人要求签订书面捐赠协议的，慈善组织应当与捐赠人签订书面捐赠协议。书面捐赠协议的内容主要包括：捐赠人和慈善组织名称、捐赠财产的种类、数量、质量、用途、交付时间等。

《关于印发卫生计生单位接受公益事业捐赠管理办法（试行）的通知》第十六条、第十七条规定：卫生计生单位接受捐赠应当与捐赠人协商一致，自愿平等签订书面协议。捐赠协议由单位法定代表人或经法定代表人书面授权与捐赠人签订，并加盖受赠法人单位公章。书面捐赠协议应当明确以下内容：（一）捐赠人、受赠人名称（姓名）和住所；（二）捐赠财产的种类、数量、质量和价值，以及来源合法性承诺；（三）捐赠意愿，明确用途或不限定用途；限定捐赠用途的，应当附明细预算方案；（四）捐赠财产管理要求；（五）捐赠履行期限、地点和方式；（六）捐赠双方的权利和义务；（七）解决争议的方法；（八）违约责任。

发行人与中国肝基会就前述捐赠行为签订了书面捐赠协议，协议内容载明了法律法规要求应当载明的内容，前述捐赠协议形式合法。

（三）发行人捐赠目的合法

《中华人民共和国公益事业法》第六条规定：捐赠应当遵守法律、法规，不得违背社会公德，不得损害公共利益和其他公民的合法权益。

《中华人民共和国公益事业法》第四条规定：捐赠应当是自愿和无偿的，禁止强行摊派或者变相摊派，不得以捐赠为名从事营利活动。

发行人与中国肝基会在前述捐赠协议中明确约定，相关协议项下的捐赠行为仅出于公益目的，不以任何产品促销为目的，也不与任何商品销售、使用、推广、宣传等行为相关联。

此外，发行人和中国肝基会在前述捐赠协议中明确约定，发行人承诺其提供捐赠是自愿、无偿且出于公益目的的，未附加任何影响公平竞争的条件，也未与任何商品、服务的购销、推荐挂钩。

因此，上述协议约定符合相关法律法规对慈善捐赠行为目的自愿性、公益性要求，捐赠目的合法。

（四）协议对受益人及捐赠财产的用途约定合法

《中华人民共和国慈善法》第四十条规定：捐赠人与慈善组织约定捐赠财产的用途和受益人，不得指定捐赠人的利害关系人作为受益人。

《中华人民共和国公益事业法》第五条规定：捐赠财产的使用应当尊重捐赠人的意愿，符合公益目的，不得将财产挪作他用。

《关于印发卫生计生单位接受公益事业捐赠管理办法（试行）的通知》第十八条规定，用于卫生计生人员的培训和培养、卫生计生领域学术活动和科学研究等方面的捐赠，捐赠人不得指定受捐赠单位具体受益人选。

根据前述捐赠协议，发行人向“珠峰工程”提供的现金捐赠只用于支付合理的项目费用（若有结余用于中国肝基会其他公益项目），提供的药品捐赠仅用于向自愿加入该项目且经医学评估合适的患者提供药品人道援助。此外，发行人在捐赠协议中承诺，其捐赠行为未使私人受益或使用，中国肝基会在捐赠协议中承诺依照国家法律法规及协议约定管理和使用捐赠款项，确保其不被挪用和侵占。

上述协议约定符合法律法规对公益捐赠中受益人及受捐赠财产用途的要求。

（五）中国肝基会接受发行人捐赠资金用途合法

《关于印发卫生计生单位接受公益事业捐赠管理办法（试行）的通知》第五

条规定，卫生计生单位¹⁰¹可以接受以下公益事业捐赠：（一）用于医疗机构患者医疗救治费用减免；（二）用于公众健康等公共卫生服务和健康教育；（三）用于卫生计生人员培训和培养；（四）用于卫生计生领域学术活动；（五）用于卫生计生领域科学研究；……。

根据前述捐赠协议，“珠峰工程”的宗旨为：汇聚中国专家智慧，共攀乙肝治愈高峰，积极探索、优化、完善临床治愈路径，更好更多服务乙肝患者。符合法律法规对卫生计生单位接受公益事业捐赠条件的要求。

（六）捐赠款项及药品接收及开具票据约定合法

《关于印发卫生计生单位接受公益事业捐赠管理办法（试行）的通知》第二十二条规定，接受货币方式捐赠，原则上应当要求捐赠人采用银行转账方式汇入受赠法人的单位银行账户。第二十三条规定，受赠单位接受捐赠，应当按照实际收到的货币金额或非货币性捐赠财产价值，开具财政部门统一印制并加盖受赠法人单位印制的公益事业捐赠票据，及时将捐赠票据送达捐赠人。

《中华人民共和国慈善法》第三十八条规定，慈善组织接受捐赠，应当向捐赠人开具由财政部门同意监（印）制的捐赠票据。捐赠票据应当载明捐赠人、捐赠财产的种类及数量、慈善组织名称和经办人姓名、票据日期等。

《中华人民共和国公益事业法》第十六条规定，受捐赠人接受捐赠后，应当向捐赠人出具合法、有效的收据，将受赠财产登记造册，妥善保管。

根据前述捐赠协议约定，发行人的现金捐赠应汇入中国肝基会指定账户。在接收来自发行人的现金或药品捐赠后，中国肝基会应在约定期限内开具由财政部门统一印刷的公益事业捐赠统一票据。上述约定符合法律法规对公益组织接受捐赠的方式及相关票据开具的要求。

（七）发行人对捐赠款项和药品使用情况监督约定合法

《中华人民共和国公益事业法》第二十一条之规定，捐赠人有权向受赠人查询捐赠财产和受赠财产的使用、管理情况，接受社会监督。

中国肝基会在捐赠协议中承诺对接受发行人捐赠的情况保持透明度，且项目财务账目清晰、合理。发行人有权对项目实施情况进行监督。符合法律法规对捐

¹⁰¹ 根据《关于印发卫生计生单位接受公益事业捐赠管理办法（试行）的通知》第二条之规定，卫生计生事业单位是指：各级各类卫生计生事业单位、各级卫生计生行政部门和中医药管理部门业务主管的公益性社会团体、基金会和其他公益性组织。

赠人和社会公众有权监督项目执行的要求。

三、保荐机构、发行人律师核查意见

保荐机构、发行人律师执行了下述核查程序：

（一）查阅了发行人与中国肝基金会签署的捐赠协议书；

（二）检索了中国肝基金会网站，查阅了肝基金会年度报告；

（三）查阅了《中华人民共和国慈善法》、《中华人民共和国公益事业捐赠法》等法律法规；

（四）核查了中国肝基金会执照（复印件）；

（五）对发行人市场部负责人进行访谈。

经核查，保荐机构、发行人律师认为：

发行人与中国肝基金会签订的相关捐赠协议的主要内容和相关约定合法合规。

第 15 题

招股书披露，在药品营销方式上，通过公司自身学术推广团队对公司产品的药理特性、适应症、使用方法及最新临床研究成果进行专业化的学术推广。

请发行人补充披露：（1）报告期内举办学术研讨会、医院科室推广会、赞助学术交流会等的具体情况，包括举办时间、地点、次数、参会人数、协办单位等，并说明是否存在委托第三方会务代理机构提供服务的情况，如有，请说明相关代理机构是否具有合法的经营资质及能力；（2）补充披露报告期主要开展的市场及学术推广活动的推广费用，与经销商之间分担约定和实际履行情况，是否存在经销商代垫报销款情形，是否存在向参会人员直接给付现金或报销的行为，是否存在以市场及学术推广费名义支付劳务费或好处费等商业贿赂行为，是否存在违反相关法律法规的行为，发行人是否制定关于商业贿赂方面的内部制度及执行情况。

请保荐机构、发行人律师核查并发表意见。

回复：

一、发行人补充披露

（一）报告期学术推广会议的具体情况

公司现有上市药品均为处方药，针对公司药品专业性较强的特点，通过专业化学术推广的方式，提高临床医生对公司产品相关理论及应用知识的认识，并不断地收集药品在临床使用过程中的相关反馈，促进临床上的合理用药。

公司每年由市场中心依据公司药品所在领域的医学发展情况制定学术推广的总体方向及年度推广计划，并制定学术推广主题、学术推广方案及制作相关材料。具体而言，公司将专业化学术推广活动分为以下几个类型：中央市场学术会议（全国市场）、区域市场学术会议（各省市、各区域）及其他专业化学术推广活动，基本情况如下：

会议类型	主要目的	基本情况
中央市场学术会议	通过大型学术推广活动，使临床医生更好地了解相关领域最新的医学和药学进展，为其在临床上使用产品提供更多更好的循证医学证据，同时也提升了产品品牌形象。	包含大型学术推广会议，以及全国相关学术年会中举办专题学术研讨会等，如①全国临床肿瘤学大会暨 CSCO 年会、中华医学会血液学会议、中华医学会肝病（感染）会议、亚太肝病年会、欧洲肝病年会、美国肝病年会等，这些会议的主办单位为国际、国内、各省相关专业学会/协会，发行人在该类会议中作为参与单位；②公司在全国各地召开的学术推广会议、研讨会等，该类会议的主办单位是发行人，无协办单位。
区域市场学术会议	通过中小规模的学术推广活动，使临床医生快速了解相关领域最新的医学研究进展，分享和交流临床使用相关产品的体会和心得，促进临床合理用药。	包含医院院内会、科室会以及各类区域学会会议、城市沙龙等，如与中华医学会、中国医药教育协会、中国医师协会等多个权威医学领域的机构合作继续医学教育项目等；院内会及科室会、城市会等会议的主办单位是公司，无协办单位。

1、报告期学术推广会议

公司已建立了遍布全国的营销网络，发行人视学术推广的需要，在全国各省市举办或参加学术推广会议，并在美国、亚洲或欧洲参加如美国肝病年会、亚太肝病年会、欧洲肝病年会等国际年会。发行人报告期内举办学术推广会议的具体汇总如下表所示：

年度	会议类型	明细分类	会议次数	平均参会人数
----	------	------	------	--------

2016	中央市场学术会议	大型学术推广	51	115
		专题学术推广	141	71
	区域市场学术会议	区域学术会	22	26
		城市会	23	27
		科院会	85	12
合计		322	--	
2017	中央市场学术会议	大型学术推广	67	93
		专题学术推广	189	81
	区域市场学术会议	区域学术会	190	31
		城市会	248	37
		科院会	420	13
合计		1,114	--	
2018	中央市场学术会议	大型学术推广	100	75
		专题学术推广	487	50
	区域市场学术会议	区域学术会	227	29
		城市会	311	31
		科院会	954	12
合计		2,079	--	

注：上述学术推广会议包括发行人单独组织、举办的学术推广会，以及由其他机构举办、发行人参与并进行学术推广的会议。

公司在报告期学术推广会议的次数逐年增加，一方面，是因为派格宾作为新上市产品需要在更短的时间内让医护人员及时、准确的了解上市产品的医学信息，更好的掌握临床使用方法，确保合理化用药，减少药物不良反应发生；另一方面，由于血肿产品国际、国内相关指南和共识在报告期内进行了更新，特别是重组人白介素 11 于 2017 年医保目录取消“限三级医院报销”条款，公司推广策略下沉到非三级医院，但是由于血液病和肿瘤疾病相关医护人员分布较广，所以报告期内更多举办中央和区域各种学术会议的形式来传递医学信息。

2. 委托第三方提供市场推广服务的情况

发行人主要依靠自身的营销团队组织学术推广会议，在营销团队暂时无法覆盖的区域或在营销人员紧张的情况下，则选择委托第三方会务代理机构协助进行学术推广。第三方会务代理机构组织的学术推广会议主要为专题学术推广会议，

报告期累计会议次数为 22 次，占发行人组织的学术推广会议次数的比例为 0.63%；发行人向第三方会务代理机构支付的推广服务费用累计为 506.77 万元，占发行人报告期内学术推广费总额的 1.27%，占整体学术推广活动费用的比例较低。

第三方会务代理机构的主营业务为市场调查、会议组织、药品推广服务，根据国家相关法律法规，国家相关部门未就企业开展前述业务设定行政许可，第三方会务代理机构无需就经营前述业务取得经营资质。

（二）报告期市场及学术推广活动的推广费用的相关情况

1、报告期主要开展的市场及学术推广活动的推广费用

发行人在报告期内开展的费用金额在 10 万元以上的推广活动的费用如下表所示：

年度	会议类型	次数	合计金额（万元）	占市场学术推广费用的比例
2016	中央市场学术会议	156	10,681.01	96.10%
	区域市场学术会议	5	183.92	1.65%
	合计	161	10,864.93	97.75%
2017	中央市场学术会议	195	10,613.76	87.12%
	区域市场学术会议	22	352.14	2.89%
	合计	217	10,965.90	90.01%
2018	中央市场学术会议	473	14,350.36	86.53%
	区域市场学术会议	30	508.13	3.06%
	合计	503	14,858.49	89.59%

2、不存在经销商代垫市场推广费的情形

公司与经销商签订的购销协议中明确约定由发行人负责经销商经销区内的学术推广工作，不存在由经销商为发行人分担学术推广费用、发行人支付佣金或账外给予回扣的合同内容，公司与经销商严格按照合同履行双方的义务，不存在经销商代垫市场推广费的情形。

3、不存在商业贿赂的情形

为切实做到从内控方面防范学术推广活动中的商业贿赂，公司制定了学术推广会议的审批、组织及费用报销制度。根据公司的相关制度，学术推广会议按照相应的级别和规模由相应层级的管理人员进行审批，并由公司进行额度和预算控制；市场推广费用报销时，应提交学术推广会议召开的证明材料，如会议通知、会议照片、签到表、与酒店（或其他第三方）签署的合同等，营销部门对会议召开证明材料进行逐级审核，并最终由副总经理审核确认；财务中心审核付款依据

是否充分，单据和凭证是否合法合规，是否按会议申请文件执行，审核无误后报公司总经理进行审批。

为进一步规范营销人员在学术推广活动中的行为，强化营销人员的合规意识、明确合规责任，发行人要求所有营销人员签署《学术推广人员廉正责任书》。《学术推广人员廉正责任书》要求员工认真学习国家的有关法律及公司的规章制度，在日常工作过程中，客观科学地向消费者和医务人员介绍药品知识，采用合法正当途径同医院开展学术推广活动，不对药品进行虚假宣传，不向医务人员提供任何形式的商业贿赂，切实做到守法经营；如有违反，公司将严肃处理，直至解除劳动合同。

公司定期组织市场推广人员进行学术推广合规培训，督促营销人员学习并掌握国家相关的法律法规和公司的制度文件。公司合规管理人员不定期对市场推广人员在市场推广活动中的相关行为开展合规性检查，检视并不断规范学术推广活动。

公司严格执行公司制定的学术推广相关制度，按照相关法律法规合法开展学术推广活动，不存在商业贿赂行为，不存在向参会人员直接给付现金或报销的行为，公司及其营销人员不存在因商业贿赂而受到政府监管部门处罚的情形，也不存在因商业贿赂行为被立案调查或受到刑事处罚的情形。

二、保荐机构、发行人律师核查意见

本保荐机构、发行人律师通过以下程序对发行人学术推广会议的具体情况、是否存在商业贿赂情况进行了核查：

（1）查阅报告期内发行人召开学术推广会议的明细表、会议总结报告，并抽查了其中金额较大的会议以及按年度随机抽取相关会议资料，检查了会议的照片、签到表、会议记录等，检查了费用发票是否合理；

（2）访谈发行人负责销售业务的副总经理，了解学术推广会议的开展情况；

（3）查阅发行人与第三方会务代理机构签署的服务协议，走访商务服务公司，查阅了商务服务公司举办会议的相关文件及支付凭证；

（4）查阅发行人关于反商业贿赂的制度，就制度的执行情况对发行人的销售副总经理、主要区域营销负责人进行了访谈；

（5）实地走访了发行人的主要经销商，取得了经销商的《反商业贿赂承诺》；

(6) 走访了发行人所在地市场监督管理局，并取得市场监督管理局的合法合规证明；

(7) 查询了全国法院被执行人信息查询系统及相关公开信息检索、信用中国及裁判文书网、人民检察院案件信息公开网、各省卫生健康委员会、国家卫生健康委员会网站，网络搜索，以确认发行人是否存在因商业贿赂被处罚的情况。

经核查，保荐机构、发行人律师认为：报告期发行人举办学术推广会议的次数逐年增加，符合发行人业务发展的特点，不存在异常情况；报告期内发行人委托第三方会议代理机构提供会议相关服务，第三方会议代理机构的主营业务为市场调查、会议组织、药品推广服务；经查阅国家相关法律法规，未就企业开展前述业务设定行政许可，无需就经营前述业务取得经营资质；不存在由经销商为发行人分担学术推广费用、经销商代垫报销款的情形；发行人为切实做到从内控方面防范学术推广活动中的商业贿赂，发行人制定了学术推广会议的审批、组织及费用报销等相关管理制度并严格执行，按照相关法律法规合法开展学术推广活动，不存在商业贿赂行为，不存在向参会人员直接给付现金或报销的行为，发行人及其营销人员不存在因商业贿赂而受到政府监管部门处罚的情形，也不存在因商业贿赂行为被立案调查或受到刑事处罚的情形。

第 16 题

招股书披露，近期“4+7 城市药品集中采购”等带量采购模式的试行、按病种付费为主的多元复合式医保支付方式的推行以及国家价格谈判等机制的推行，总体将促使药品价格逐步下降。

请发行人说明发行人主要产品是否已参与或将参与“带量采购”，如参与请补充披露招投标及中标的情况，是否对发行人持续经营能力形成重大影响。

请保荐机构核查并发表意见。

回复：

一、发行人说明

(一)“带量采购”政策的基本情况

2015 年 2 月，国务院办公厅发布《关于完善公立医院药品集中采购工作的指导意见》（国办发〔2015〕7 号），提出“量价挂钩”、“落实带量采购”。2015 年

6月，原国家卫计委发布《关于落实完善公立医院药品集中采购工作指导意见的通知》（国卫药政发〔2015〕70号），提出“省级药品采购机构应及时汇总分析医院药品采购计划和采购预算，合理确定药品采购范围，落实带量采购”。由此，各省份及试点城市开始陆续实施药品集中带量采购。

2018年11月14日，中央全面深化改革委员会第五次会议审议通过了《国家组织药品集中采购试点方案》，明确了“国家组织、联盟采购、平台操作”的总体思路：由国家医保局、国家卫健委、国家药监局等国家有关部门成立国家试点工作小组及其办公室，推动试点城市形成联盟集中采购；以北京、天津、上海、重庆和沈阳、大连、厦门、广州、深圳、成都、西安11个城市的公立医疗机构为集中采购主体，组成采购联盟，各试点城市委派代表组成联合采购办公室；试点地区药品集中采购机构和公立医疗机构委托上海市医药集中采购事务管理所及其阳光采购平台，承担具体集中采购工作。11月15日，联合采购办公室发布《4+7城市药品集中采购文件》，公布了31个采购品种名录，均为通过一致性评价品种，同时约定了11个试点城市公立医疗机构的采购量，“带量采购”成为此次集中采购的焦点。

2018年12月7日，联合采购办公室发布《4+7城市药品集中采购拟中选结果公示表》，31个试点通用名药品集中采购有25个拟中选。与试点城市2017年同种药品最低采购价相比，此次拟中选价平均降幅52%。2018年12月17日，联合采购办公室发布《4+7城市药品集中采购中选品种表》，中选品种、生产企业、中选价格与拟中选结果相同。2019年3月18日，继厦门开出了带量采购中选药品第一张处方之后，不断有新的城市跟随落地带量采购。“带量采购”模式在降低药品中标价格的同时也通过流通模式的改变节约了医药生产企业的交易成本，降低了医保支付的压力和患者的药费负担。

（二）发行人主要产品是否已参与或将参与“带量采购”情况说明

根据联合采购办公室发布的《4+7城市药品集中采购中选品种表》，本次集中采购的25个中选药品全部为化学药品，且全部为通过一致性评价的仿制药。与化学药品相比，生物制品有其特殊性，目前暂未有关于生物制品一致性评价的相关政策出台，现有的带量采购均不涉及生物制品。公司现有上市药物和在研药物均为治疗性生物制品，并不受近期“带量采购”模式的影响，公司亦未参与或

计划参与“带量采购”。

二、保荐机构核查意见

保荐机构执行了下述核查程序：

- （一）对发行人总经理进行了访谈，了解“带量采购”对公司的影响情况；
- （二）网络查询“带量采购”相关政策和实施情况；
- （三）获取了发行人关于“带量采购”对公司影响及是否有计划参与“带量采购”的说明文件。

保荐机构认为：

- （一）发行人现有上市药物和在研药物均为治疗性生物制品，并不受近期“带量采购”模式的影响。
- （二）发行人未参与或计划参与“带量采购”。

第 17 题

招股书披露，派格宾为 2017 年国家医保目录（乙类）品种。

请发行人补充披露：（1）发行人产品终端市场的定价机制，主要产品进入医保目录的情况，包括报销比例、招标流程和招标政策等；（2）主要产品目前在各个省医保招标的进展情况，参与招投标过程的合法合规性；（3）发行人产品通过医保招标方式销售的比例，发行人产品在相关省份已经取得的中标价格是否均在有效期内；（4）结合近年来国家对医药行业出台的相关政策，分析并披露发行人的相关产品是否存在被调出医保目录的风险、主要产品未来几年是否存在价格大幅下降的风险。存在风险的，请补充披露对发行人生产经营和财务状况可能产生的影响；（5）请发行人补充分析并披露相关医药行业政策，如两票制、一致性评价、辅助用药制度等对公司可能产生的影响。并视实际情况做好风险提示。

请保荐机构、发行人律师核查并发表意见。

回复：

一、发行人补充披露

（一）发行人产品终端市场的定价机制，主要产品进入医保目录的情况，包括报销比例、招标流程和招标政策等

1、产品定价机制

根据国家发改委等部委颁布的《关于印发推进药品价格改革意见的通知》，自 2015 年 6 月 1 日起，除麻醉药品和第一类精神药品外，取消原政府制定的药品价格。根据《关于印发推进药品价格改革意见的通知》等文件，由于公司现有上市药品的药品通用名均被纳入现行的国家医保目录（乙类），公司主要以参与省（直辖市、自治区）级招标采购、直接挂网及备案采购确定产品具体定价。在招标采购中，公司通常会参考原政府定价和同类产品的价格，结合药品生产成本和经营费用等制定产品的投标价格，中标价格在完成各省、直辖市、自治区的招投标过程后确定。部分省级医药招投标管理部门亦会按照《国务院办公厅关于完善公立医院药品集中采购工作的指导意见》中实施分类采购的方式，采取直接挂网和备案采购等将部分药品纳入该省、直辖市、自治区的药品统一采购平台，以便医院能够通过该平台向医药经销商和医药企业采购药物。直接挂网和备案采购的药品价格确定则主要参考其他地区同一品种药品的中标价并进行议价等进行确定。

2、主要产品进入医保情况

公司现有已上市产品包括派格宾、特尔津、特尔立、特尔康，上述药物的药品通用名均被纳入现行的国家医保目录（乙类）。根据相关规定，使用这些药品产生的费用现由职工自付一定比例的费用后，再纳入基本医疗保险基金给付范围，并按基本医疗保险的规定支付费用，中国各地区的乙类药品报销比例各不相同，具体以地方医保政策规定为准，公司现有药物在大部分地区的报销比例均在 70%及以上。

3、主要产品的招标流程和招标政策

按照《国家卫生计生委关于落实完善公立医院药品集中采购工作指导意见的通知》（国卫药政发〔2015〕70 号），现有的公立医院药品集中采购包括招标

采购药品、谈判采购药品、直接挂网采购等类别。公司的上市药物以招标采购¹⁰²和直接挂网¹⁰³为主。其中，特尔津的部分规格¹⁰⁴在多数省、直辖市、自治区属于招标采购药品，采用双信封竞价方式；特尔立的主要规格¹⁰⁵、特尔康的主要规格¹⁰⁶、派格宾的主要规格¹⁰⁷和特尔津的部分规格¹⁰⁸在多数省、直辖市、自治区属于直接挂网采购药品。

招标采购药品（双信封竞价）的流程主要包括：招标公告——准备申报资料/平台申报——递交材料/信息提交——信息审核——经济标信息公示/申诉——限价公示/申诉——经济标评审——商务标报价/解密——中标/申诉。

直接挂网采购药品的流程主要包括：招标公告——递交纸质材料/招标平台信息申报——提交审核——信息公示/申诉——限价公示/申诉——报价——正式挂网——议价/采购。

（二）主要产品目前在各个省医保招标的进展情况，参与招投标过程的合法合规性

截至 2019 年 3 月 31 日，公司现有上市药品在各省招标、直接挂网/备案等集中采购的进展情况如下：

¹⁰² 属于采购金额占比 80%及以上的药品，采取双信封竞价方式。

¹⁰³ 采购金额占比低于 80%的药品，暂不列入招标采购。

¹⁰⁴ 包括 100 μg、150 μg、200 μg 等规格。

¹⁰⁵ 包括 100μg、150μg 等规格。

¹⁰⁶ 包括 1mg、1.5mg、3mg 等规格。

¹⁰⁷ 包括 135μg、180μg 等规格。

¹⁰⁸ 包括 75μg、125μg、300μg 等规格。

序号	省份	集中采购项目	中标结果公示时间	药品							
				派格宾(μg)-预充式		特尔津(μg)		特尔立(μg)		特尔康(mg)	
				招标采购	备案/直接挂网	招标采购	直接挂网	招标采购	直接挂网	招标采购	直接挂网
1	宁夏	2018年宁夏回族自治区公立医院集中采购中标(挂网)药品结果(第一批)	2018年4月19日	/	/	200 预充	/	/	/	/	/
		宁夏回族自治区公立医院药品公开招标和直接挂网采购结果(第一批)	2017年9月8日	/	/	/	480	/	100	/	3
		宁夏回族自治区公立医院药品公开招标和直接挂网采购结果(第二批)	2017年11月6日	/	180	/	/	/	/	/	/
		2018年宁夏公立医院药品补充直接挂网采购结果(第二批)	2019年3月4日	/	/	/	125 预充	/	150/300	/	1/1.5/2
2	广东	2018年广东省第三次药品竞价交易	2019年1月25日	180	/	125 预充 /200	/	50/100	/	/	2
3	福建	2017年福建省药品联合限价阳光采购	2017年2月27日	180	/	300	/	75	/	1.5	/
4	辽宁	2017年辽宁省医疗机构药品直接挂网采购第一联合议价组议价	2017年1月25日	/	/	/	125 预充/300 预充	/	50/100/150	/	1.5/2
		辽宁省医疗机构集中采购新上市创新药品挂网采购(2017年第一批)	2017年7月10日	/	180	/	/	/	/	/	/
		2017年辽宁省医疗机构药品集中采购(限价挂网采购部分)(第一批)	2017年8月11日	/	/	150/200 预充	/	/	/	3	/
5	天津	2015年度天津市医疗机构药品集中采购项目	2017年3月21日	/	/	480	/	/	150/300	1.5/3	1
		2015年度天津市医疗机构药品集中采购项目(招标采购部分)	2017年12月	180	/	/	/	/	/	/	/

序号	省份	集中采购项目	中标结果公示时间	药品							
				派格宾(µg)-预充式		特尔津(µg)		特尔立(µg)		特尔康(mg)	
				招标采购	备案/直接挂网	招标采购	直接挂网	招标采购	直接挂网	招标采购	直接挂网
6	重庆	重庆药品交易所关于药品价格动态调整生效时间的通知	2018年12月13日	/	135/180	75/100/150/ 200/300	/	75/100/150/ 300	/	1/1.5/2/3	/
7	四川	2014年四川省医疗机构药品集中采购结果	2015年4月30日	/	/	/	200/480	/	75/150/300	/	2
		2015年四川省公立医院药品集中采购项目	2017年2月24日	/	/	75/100	/	/	/	1/1.5/3	/
		2015年四川省公立医院药品集中采购新增挂网限价药品(第一批)挂网	2017年8月11日	/	180	/	125 预充	/	100	/	/
		2015年四川省公立医院药品集中采购限价药品新增补挂网结果(第二批)	2018年1月8日	/	135	/	/	/	/	/	/
8	广西	2015年广西壮族自治区医疗卫生机构药品集中采购项目(第二批公示)	2016年6月30日	/	/	75/100/200/ 300	/	/	/	1/2/3	/
		2015年广西壮族自治区医疗卫生机构直接挂网采购药品(第三批)	2016年6月30日	/	/	/	/	/	50/75/100/1 50/300	/	/
		2015年广西药品直接挂网采购(第四批)	2017年12月8日	/	180	/	/	/	/	/	/
		2015年广西药品直接挂网采购(第七批)	2019年1月18日	/	135	/	/	/	/	/	/
9	上海	2017年上海市医保定点医疗机构药品中标结果动态调整新申请药品拟中标结果公示	2017年11月1日	180	/	/	/	/	/	/	/
		2017年上海市医保定点医疗机构药品中标结果动态调整	2017年12月22日	/	/	75/150/300	/	75/100/150	/	1/1.5/2	/

序号	省份	集中采购项目	中标结果公示时间	药品							
				派格宾(μg)-预充式		特尔津(μg)		特尔立(μg)		特尔康(mg)	
				招标采购	备案/直接挂网	招标采购	直接挂网	招标采购	直接挂网	招标采购	直接挂网
10	黑龙江	2015年黑龙江省医疗机构药品集中采购第三批	2017年1月17日	/	/	100/125 预充/150/200 预充	/	/	/	/	/
		其他挂网药品第一批	2017年3月1日	/	180	/	/	/	/	/	1/1.5/2/3
		其他挂网药品第三批	2017年4月14日	/	/	/	/	/	50/75/100/150/300	/	/
		2018年第一批短缺及其他药品	2018年4月8日	/	90/135	/	/	/	/	/	/
11	甘肃	关于执行2017年度甘肃省药品动态调整结果的通知	2018年3月13日	/	/	/	75/100/150/200/300/480	/	50/75/100/150/300	/	1/1.5/2/3
		关于公布2018年度甘肃省药品集中采购第二批阳光挂网药品的通知	2018年3月13日	/	180	/	/	/	/	/	/
12	江苏	2015年江苏省药品集中采购竞价、议价采购药品拟入围产品(第二批)	2017年11月10日	/	/	100/125 预充/200	/	/	/	1/1.5/2/3	/
		2015年江苏省药品集中采购限价挂网采购入围产品的通知	2017年4月28日	/	/	/	/	/	50/75/100/150/300	/	/
		江苏省药品备案采购(2018年第一批)	2018年4月13日	/	180	/	/	/	/	/	/
		江苏省药品备案采购(2018年第二批)	2018年11月21日	/	135	/	/	/	/	/	/
13	内蒙古	2018年内蒙古自治区医疗卫生机构药品集中采购	2018年5月31日	/	/	150/300 预充	75/125 预充	/	75/150	/	1/1.5/3
		关于将厦门特宝生物工程股份有限公司等部分备案采购药品纳入直接挂网药品	2018年6月13日	/	180	/	/	/	/	/	/

序号	省份	集中采购项目	中标结果公示时间	药品								
				派格宾(μg)-预充式		特尔津(μg)		特尔立(μg)		特尔康(mg)		
				招标采购	备案/直接挂网	招标采购	直接挂网	招标采购	直接挂网	招标采购	直接挂网	
		类别的通知										
14	海南	海南省2017非基本药物集中采购中标结果	2018年8月28日	180	/	100/200预充	125预充	/	150	1/3	/	
15	新疆	2018年自治区公立医院药品集中采购	2018年6月29日	/	135/180	/	75/100/200/300/125预充/200预充/300预充	/	50/75/100/150/300	/	1/1.5/2/3	
16	山西	山西省公立医疗机构药品分类采购集中招标结果(第一批)	2017年8月1日	/	/	200	/	/	/	3	/	
		山西省2018年公立医疗机构挂网议价采购药品目录(第一批)(历史采购量小非基本药物)	2018年8月16日	/	180	/	125预充/300预充	/	75/150	/	1/1.5	
17	山东	山东省医疗机构药品集中采购中标产品(第一批)	2016年9月20日	/	/	100/200	/	/	/	1.5/3	/	
		山东省医疗机构药品集中采购临床用量小药品(第一批)	2016年10月21日	/	/	/	300/300预充/125预充	/	75/100/150	/	2	
		关于对山东省医疗机构药品集中采购临床用量小补充药品和第七批低价药品挂网公布的通知	2017年2月17日	/	180	/	/	/	/	/	/	/
		临床用量小补充药品	2017年11月29日	/	135	/	/	/	/	/	/	/
18	湖南	湖南省第二轮药品省际价格联动	2018年10月31日	/	/	200预充/300预充	/	300	/	1	/	

序号	省份	集中采购项目	中标结果公示时间	药品							
				派格宾(μg)-预充式		特尔津(μg)		特尔立(μg)		特尔康(mg)	
				招标采购	备案/直接挂网	招标采购	直接挂网	招标采购	直接挂网	招标采购	直接挂网
		新药和一致性评价药品核验结果(第一批)	2019年2月2日	/	90/135/180	/	/	/	/	/	/
19	北京	药品阳光采购	2017年4月6日	/	/	/	75/100/150/200/ 300/200 预充 /300 预充	/	75/100/150/ 300	/	1/1.5/2/3
		新产品申报	2019年1月31日	/	90/135/180	/	/	/	/	/	/
20	河南	关于将796个增补药品纳入直接挂网采购目录的通知	2016年11月14日	/	180	/	/	/	/	/	/
		2016年度河南省公立医院药品采购项目 关于执行用量大目录药品联动价格的通知	2018年3月28日	/	/	200/200 预 充/300	75/100/150/300 预充	/	75/100/150/ 300	2	1/1.5
21	安徽	安徽省基本医疗保险药品医保支付参考价2016年	2016年11月15日	/	/	125	/	50	/	1	/
		新产品申报	2016年11月3日	/	180	/	/	/	/	/	/
22	河北	河北省医疗机构药品集中采购	2016年6月17日	/	/	/	75/100/150/200/ 300/300 预充	/	75/100/150	/	1/1.5/2/3
		关于公示审核通过的药品及生产企业资质信息的通知	2017年3月14日	/	180	/	/	/	/	/	/
23	湖北	公立医院招标采购及直接挂网采购	2017年4月5日	/	/	125 预充	75/200 预充 /300 预充	/	50/75/100/1 50/300	/	1/2
		其他挂网采购	2017年12月	/	135/180	/	/	/	/	/	/

序号	省份	集中采购项目	中标结果公示时间	药品							
				派格宾(μg)-预充式		特尔津(μg)		特尔立(μg)		特尔康(mg)	
				招标采购	备案/直接挂网	招标采购	直接挂网	招标采购	直接挂网	招标采购	直接挂网
24	青海	2015年度青海省公立医院药品集中招标采购(第二批)	2017年7月31日	/	/	125 预充 /480	/	/	/	2/3	/
		2015年度青海省公立医院挂网采购药品	2017年8月10日	/	/	/	/	/	150	/	/
		青海省公立医院部分药品挂网采购	2018年9月6日	/	135/180	/	/	/	/	/	/
25	云南	云南省公立医院2015年药品集中采购双信封非竞争性品规	2018年4月12日	/	/	200 预充	/	/	/	1.5	/
		云南省公立医院药品集中采购其他限价挂网品规(第一批)	2018年8月29日	/	/	/	300 预充	/	75/100	/	1
26	陕西	关于2017年陕西省公立医院药品集中采购部分拟入围品种的公示(三)	2018年9月7日	/	/	/	/	/	/	/	3
		关于2017年陕西省公立医院药品集中采购部分入围品种的公告(四)	2018年11月19日	/	/	/	75/200 预充 /300/300 预充	/	75/100/300	/	1.5/2
27	江西	2018年度江西省抗癌药省级专项集中采购中标结果(第二批)	2018年12月8日	/	/	100/150/20 0	/	/	/	/	/
		关于进一步做好抗癌药采购工作的通知(备案采购)	2019年1月11日	/	135/180						
28	吉林	2013年度吉林省医疗机构药品集中采购项目	2014年7月15日	/	/	100/150/20 0/300	/	100/300	/	1.5/2/3	/
29	浙江	全国最低价联动和执行2018年度医保支付标准	2018年3月12日	/	/	100	/	50/100	/	/	1/3
30	贵	关于公布2015年度贵州省药品集中采购	2018年1月18日	/	/	/	75/125 预充	/	75/100/150/	/	1/1.5/2

序号	省份	集中采购项目	中标结果公示时间	药品							
				派格宾(μg)-预充式		特尔津(μg)		特尔立(μg)		特尔康(mg)	
				招标采购	备案/直接挂网	招标采购	直接挂网	招标采购	直接挂网	招标采购	直接挂网
	州	(直接挂网) 议价药品目录的通知				/480		300			
31	西藏	2017年西藏自治区公立医疗卫生机构药品集中采购中标结果(双信封招标采购部分)	2018年2月6日	/	/	/	/	/	/	1.5	
		2018年西藏自治区抗癌药专项集中采购挂网结果	2018年12月29日	/	/	75/150	/	/	75/100/150	/	/

公司按照国家及各省、直辖市、自治区公开发布的招标/直接挂网采购政策积极参加公司药品的投标活动。关于药品招投标，公司制定了内部招投标管理流程，内控制度中关于招标价格也做出了规范，员工手册中也将保密与竞业限制管理做出约束，相关人员严格遵守相关规范，为了保障投标过程中的合法合规，公司每年进行针对相关人员进行培训，并签订反贿赂承诺书。发行人参与招投标过程合法合规。

发行人已在招股说明书“第六节 业务与技术”之“一、发行人主营业务、主要产品的情况”之“(二) 主要经营模式”之“3、销售模式”之“(9) 产品终端市场的定价机制，进入医保情况及入围集中采购情况”中进行补充披露。

(三) 发行人产品通过医保招标方式销售的比例，发行人产品在相关省份已经取得的中标价格是否均在有效期内

公司产品在国内销售主要采用行业内通行的经销模式，即通过在配送区域内覆盖能力较强、资信状况较好的医药经销商向终端（主要包括医疗机构及零售药房等）进行药品配送。医药经销商通常会根据配送区域内医疗机构、零售药房等终端的实际用药需求，向公司发出采购需求，并完成药品向终端的配送和货款支付。在上述模式下，公司无法取得各产品实现终端销售时是否通过医保支付的具体情况。

经统计对比报告期内各药品实现销售区域与所在区域省级集中采购目录品种情况，各省级集中采购目录品种已 100%覆盖公司在报告期内实现的特尔津、特尔康和特尔立销售¹⁰⁹。报告期内实现的派格宾销售与实现销售所在区域省级集中采购目录中的匹配情况如下：

单位：万元

年度	已中标\直接挂网\备案采购区域的销售金额 ¹¹⁰	派格宾销售金额	占比
2018 年	16,502.28	18,736.55	88.08%
2017 年	4,163.82	8,687.75	47.93%
2016 年	861.28	7,242.48	11.89%

派格宾于 2016 年 9 月获批上市后陆续入围了各省（直辖市、自治区）的集

¹⁰⁹ 例如，根据现行的 2017 年福建省药品联合限价阳光采购，公司的特尔津通过招标采购入围，意味着入围 2017 年福建省药品联合限价阳光采购目录实施后，特尔津在福建省可实现招标采购方式的销售。

¹¹⁰ 已中标\直接挂网\备案采购区域的销售金额均未考虑预估退货率以及预估销售折让计提预计负债的因素，销售金额占比计算中分母为考虑了上述因素后派格宾销售金额。

中采购目录,2016年、2017年和2018年已入围的集中采购目录的省份(直辖市、自治区)数量分别为4、18、24个。随着入围集中采购的省份数量的不断上升,派格宾在已中标\直接挂网\备案采购区域的销售占比逐年上升,由2016年度的11.89%提升至88.08%。

截至2019年3月31日公司现有上市药品在各省招标进展情况参见本问询回复之“第17题”之“一、发行人补充披露”之“(二)主要产品目前在各个省医保招标的进展情况,参与招投标过程的合法合规性”,发行人产品在相关省份已经取得的中标价格均在有效期内。

发行人已在招股说明书“第六节 业务与技术”之“一、发行人主营业务、主要产品的情况”之“(二)主要经营模式”之“3、销售模式”之“(9)产品终端市场的定价机制,进入医保情况及入围集中采购情况”中进行补充披露。

(四) 结合近年来国家对医药行业出台的相关政策,分析并披露发行人的相关产品是否存在被调出医保目录的风险、主要产品未来几年是否存在价格大幅下降的风险。存在风险的,请补充披露对发行人生产经营和财务状况可能产生的影响

1、相关产品是否存在被调出医保目录的风险

目前,特尔津、特尔立、特尔康和派格宾所对应的药品通用名称均已纳入国家医保目录(2017年版)。2019年4月17日,国家医保局公告了《2019年国家医保药品目录调整工作方案》,该方案明确指出:药品目录内原有的药品,如已被国家药品监管部门禁止生产、销售和使用的,应予调出;经专家评审认为存在其他不符合医保用药要求和条件的,按程序调出。目前,聚乙二醇干扰素 α 2b、重组人粒细胞刺激因子、重组人粒细胞巨噬细胞刺激因子、重组人白介素-11等品种均为中国、美国、欧洲权威指南或专家共识的推荐药物¹¹¹,上述药物临床使用均超过10年,具有明确的临床效果和安全性,被调出医保目录的风险相对较低。

¹¹¹ 包括美国国家综合癌症网络(NCCN)临床实践指南、重组人白介素-11治疗血小板减少症临床应用——中国专家共识(2018年版)、再生障碍性贫血诊断与治疗中国专家共识(2017年版)、肿瘤化疗所致血小板减少症诊疗中国专家共识(2014年版)、慢性乙肝防治指南(2015年版)、欧洲肝脏病学会(EASL)《慢性乙型肝炎病毒感染管理临床实践指南》(2017年版)、美国肝病研究学会(AASLD)《慢性乙型肝炎的预防,诊断和治疗》(2018年版)等

2、主要产品未来几年是否存在价格大幅下降的的风险

报告期内，公司主要产品的平均销售价格如下：

单位：元/支

产品	2018 年度	2017 年度	2016 年度
派格宾	685.14	692.45	733.88
特尔立	36.57	39.79	38.99
特尔津	21.86	25.52	23.45
特尔康	68.65	72.52	73.13

注：派格宾、特尔立、特尔津、特尔康的制剂成品数量分别按 180 μ g/支、75 μ g/支、75 μ g/支、1mg/支的标准规格折算。

报告期内，公司现有产品的销售价格并未出现大幅下降的情况。随着药品集中采购机制，尤其是近期“4+7 城市药品集中采购”等带量采购模式的试行、按病种付费为主的多元复合式医保支付方式的推行以及国家价格谈判等机制的推行，总体上将促使药品价格逐步下降，特别是充分竞争的产品价格下降更为明显，而拥有自主知识产权的创新药品受影响相对较小。公司在中标\挂网产品价格较高的省份面临一定的价格下降的风险，具体到各个药品品种情况如下：

①派格宾是生物制品国家 1 类新药和专利药物，并获得 4 次“重大新药创制”国家科技重大专项的支持，在招标质量层次划分上占优势，受国家整体招标趋势影响较小，价格也相对稳定；

②特尔津部分规格属于双信封竞争性品种，由于同类竞争产品相对较多，导致价格下调幅度相较其他产品稍大。但目前该产品在剂型规格（预充式）上拥有差异化优势，一定程度上降低了药物降价风险。

③特尔立和特尔康主要规格以直接挂网为主，部分省份价格以省外价格平均价或最低中标价直接取值，在中标产品价格较高的省份面临一定的价格下降的风险。

综上，受国家政策和医药行业整体趋势影响，公司的上市药物面临一定的价格下降风险，结合现有情况，发行人认为，公司的上市药物暂不存在价格大幅下降的风险。

发行人已在招股说明书“第六节 业务与技术”之“一、发行人主营业务、主要产品的情况”之“（二）主要经营模式”之“3、销售模式”之“（9）产品终端市场的定价机制，进入医保情况及入围集中采购情况”中进行补充披露。

（五）请发行人补充分析并披露相关医药行业政策，如两票制、一致性评价、辅助用药制度等对公司可能产生的影响。并视实际情况做好风险提示

近期主要相关医药行业政策对公司可能产生的影响情况如下：

1、两票制

“两票制”推行以来，并未对公司造成重大影响，主要原因包括：

（1）公司以自主学术化推广方式为主

公司现有上市药品均为处方药，根据我国相关法律法规规定，处方药不得在大众传播媒介发布广告或者以其他方式进行以公众为对象的广告宣传。针对公司产品专业性较强的特点，公司较早便采取通过自建团队对公司产品的药理药性、适应症、使用方法及最新临床研究成果进行专业化学术推广的方式，提高临床医生对公司产品相关理论及应用知识的认识，并不断地收集药品在临床使用过程中的相关反馈，促进临床上的合理用药。

此外，在代理制销售模式下生产企业主要依赖经销商进行产品推广，不利于公司及时获取市场反馈信息和药品使用信息，也不利于提高公司产品的市场接受度。为了进一步提升市场竞争优势，公司较早就以自建专业化团队的方式为主进行学术推广。

因此，产品的推广职能主要由发行人自行承担，在发行人与终端医院建立了合作意向后，再选择能力较强、资信状况较好的经销商进行配送，因此基本仅存在一级经销商，“两票制”的实施对公司销售模式的影响较小。

（2）增值税简易征收政策的影响

根据国家税务总局 2012 年 5 月 28 日颁布了《关于药品经营企业销售生物制品有关增值税问题的公告》（国家税务总局公告 2012 年第 20 号），增值税一般纳税人药品经营企业销售生物制品，可以选择简易办法按照生物制品销售额和 3% 的征收率计算缴纳增值税。公司的药品均为治疗性生物制品，在上述政策开始执行后多数经销商选择简易征收按照 3% 的征收率计算缴纳增值税。由于增加开票环节会增加下游经销商的税负成本从而间接增加公司所承担的成本，因此，在报告期前，公司即已在经销渠道进行了扁平化调整，减少了经销商间的调拨行为，基本做到了由经销商直接配送到终端，较早便满足了“两票制”的要求。

2、一致性评价

根据国家食品药品监督管理局《关于开展仿制药质量一致性评价工作的通知》

（国食药监注〔2013〕34号）、国务院办公厅《关于开展仿制药质量和疗效一致性评价的意见》（国办发〔2016〕8号）等关于一致性评价的相关政策法规，目前一致性评价药物对象以化学仿制药为主，不包含生物制品。与化学药品相比，生物制品具有特殊性，目前暂未有关于生物制品一致性评价的相关政策出台，现有的带量采购均不涉及生物制品。公司产品均为治疗用生物制品，按照现行的一致性评价要求，无需开展相应的一致性评价工作。因此，一致性评价并未对公司造成重大影响。

3、辅助用药制度

目前，国家层面并未出台关于辅助用药定义和具体适用药物的目录，2018年12月12日，国家卫生健康委办公厅颁发了《关于做好辅助用药临床应用管理有关工作的通知》（国卫办医函〔2018〕1112号）。目前，主要有包括内蒙古、福建、湖北、吉林、新疆在内的省（直辖市、自治区）对辅助用药进行明确的定义，具体情况如下：

序号	地区	辅助用药定义
1	新疆	在药品说明书或临床诊疗指南中对某种疾病的作用明确为辅助作用的药物。单用此类药物，不能达到治疗该疾病的目的。
2	福建	明确“辅助性治疗”或国家卫计委发布的临床路径以及中华医学会等国家一级（一类）学（协）会发布的临床指南、专家共识所提及的用于辅助治疗的药品。
3	内蒙古	有助于增加主要治疗药物的作用或通过影响主要治疗药物的吸收、作用机理、代谢以增加其疗效、降低毒副作用的药品；或有助于疾病或机体功能紊乱的预防和治疗药品。
4	湖北	有助于增加主要治疗药物的作用或通过影响主要治疗药物的吸收、作用机理、代谢以增加其疗效、降低毒副作用的药品；或有助于疾病或机体功能紊乱的预防和治疗药品。
5	吉林	有助于增加主要治疗药物的作用或通过影响主要治疗药物的吸收、作用机理、代谢以增加其疗效、降低毒副作用的药品；或有助于疾病或机体功能紊乱的预防和治疗药品。

上述对于辅助用药的定义主要以药品说明书上明确“辅助性治疗”或国家卫计委发布的临床路径以及中华医学会等国家权威机构发布的临床指南、专家共识所提及的用于辅助治疗的药品。

公司的现有上市药物分别属于肿瘤治疗领域相关造血生长因子类药物和慢性乙肝抗病毒治疗药物：

（1）在肿瘤的发病和治疗过程中，无论是实体肿瘤的化疗或放疗，还是血液肿瘤（如骨髓增生异常综合症等）血液疾病都极可能存在原发性或继发性的白

细胞和血小板的减少症，该类症状必需及时治疗，使白细胞和血小板尽快恢复，否则易引起严重的感染或出血，致死率极高，是肿瘤患者死亡的重要原因之一。临床上，特尔津主要用于治疗肿瘤化疗后中性粒细胞减少症，特尔立主要用于治疗和预防肿瘤放疗或化疗后引起的白细胞减少症和骨髓造血机能障碍及骨髓增生异常综合征等，特尔康主要用于实体瘤、非髓性白血病化疗后III、IV度血小板减少症的治疗，上述三种药物均有明确的适应症，且相应的药品再注册证书的药品分类均载明为治疗性生物制品。综上，特尔津、特尔立和特尔康均不属于辅助用药。

(2) 根据中华医学会肝病学会、中华医学会感染病学会发布的《慢性乙型肝炎防治指南》(2015年版)、欧洲肝脏病学会(EASL)发布的《慢性乙型肝炎病毒感染管理临床实践指南》(2017年版)以及美国肝病研究学会(AASLD)发布的《慢性乙型肝炎的预防，诊断和治疗》(2018年版)等国内外权威指南，聚乙二醇干扰素 α 是慢性乙肝治疗中推荐的一线临床治疗用药，具有明确的适应症和预期治疗效果，相应的药品注册批件明确载明该药物的药品分类为治疗性生物制品。综上，派格宾不属于辅助用药。

综上，结合现有情况，辅助用药制度对公司的药物影响较小。

发行人已在招股说明书“第六节 业务与技术”之“二、公司所处行业基本情况”之“(二) 所属行业的行业主管部门、行业监管体制、行业主要法律法规政策及对发行人经营发展的影响”之“4、行业主管部门、监管体制、主要法律法规和政策对发行人经营发展的影响”中进行补充披露。

二、保荐机构、发行人律师核查意见

保荐机构、发行人律师执行了下述核查程序：

(一) 网络查询了关于药品价格决定、医保以及近年来出台的相关医药行业政策(两票制、一致性评价、辅助用药制度)等的相关政策法规；

(二) 查阅了现行的《国家基本医疗保险、工伤保险和生育保险药品目录(2017年版)》；

(三) 查阅发行人关于产品定价机制和主要产品目前在各个省医保招标的进展情况的说明文件，查阅发行人产品入围各省(直辖市、自治区)集中采购的情况，网络搜索各省(直辖市、自治区)集中采购平台官网中发行人产品入围的情

况；

(四)获取了发行人关于在药品采购招投标过程中严格遵守国家和地方的相关规定的书面说明；

(五)查阅了厦门市药监局于2019年2月出具的发行人在报告期内未因违法生产经营受到药品监督管理部门立案调查和行政处罚的证明；

(六)在全国各省、直辖市及自治区的省级药品集中采购平台进行了检索，并通过网络搜索引擎进行检索。

经核查，保荐机构和发行人律师认为：

(一)发行人已补充披露了关于产品市场定价、主要产品进入医保和各省集中采购的情况，已补充披露近年来国家对医药行业出台的相关政策对发行人的影响。

(二)发行人产品在相关省份已经取得的集中采购价格均在有效期内。

(三)受国家政策和医药行业整体趋势影响，发行人的上市药物面临一定的价格下降风险，但结合现有情况，发行人的上市药物暂不存在价格大幅下降的风险。

(四)结合现有情况，两票制、一致性评价、辅助用药制度等对公司产生的影响均较小。

第18题

招股书披露，发行人产能利用率较低。请发行人对比同行业情况，说明主要产品产能利用率均较低的原因，募集资金项目实施产能扩充情况及其消化措施，募集资金项目设计是否合理。

请保荐机构核查并发表意见。

回复：

一、发行人说明

(一) 发行人产能利用率较低的原因

报告期内，公司各产品的产能利用率和产销率情况如下：

单位：万支

类型	项目	2018年度	2017年度	2016年度
派格宾	产能	101.33	101.33	101.33

	产量	41.22	18.59	10.92
	产能利用率	40.68%	18.34%	10.77%
	销量	34.13	15.04	9.95
	产销率	82.79%	80.91%	91.16%
特尔立	产能	228.00	228.00	228.00
	产量	140.86	124.95	103.92
	产能利用率	61.78%	54.80%	45.58%
	销量	132.03	117.39	107.31
	产销率	93.73%	93.95%	103.26%
特尔津	产能	972.00	972.00	972.00
	产量	637.30	492.74	461.84
	产能利用率	65.57%	50.69%	47.51%
	销量	588.34	475.63	457.12
	产销率	92.32%	96.53%	98.98%
特尔康	产能	193.80	193.80	193.80
	产量	138.13	103.44	82.33
	产能利用率	71.27%	53.37%	42.48%
	销量	125.48	100.55	94.29
	产销率	90.84%	97.21%	114.52%

注 1：派格宾、特尔立、特尔津、特尔康的制剂成品数量分别按 180 μ g/支、75 μ g/支、75 μ g/支、1mg/支的标准规格折算。

注 2：本期产量取自本期产成品入库数。

注 3：本期销量取自本期产成品出库数，其中产成品出库数含销售出库数、捐赠出库数等。

报告期内，公司上述药物产能利用率较低的主要原因如下：

重组蛋白质药物以注射给药为主，对于无菌生产过程的要求极高，且分子结构和产品性质复杂，工艺难度较大。通常而言，重组蛋白质药物生产车间的设计标准相对较高，建设及改扩建程序复杂、成本昂贵。根据国家 GMP 规范等强制性法律法规的规定，重组蛋白质药物生产企业需进行严格细致的工艺和车间设计，进行规范严谨的设施和设备安装和确认，并完成设备调试运行、工艺验证、新生产药品的稳定性研究等一系列研究后方可向监管部门申请启用新车间的场地或工艺变更。在上述环节完成后，还需要至少完成三个批次的试生产和现场工艺复核及 GMP 检查后，该生产车间才可能被获批用于生产药物。

上述过程一般需要 3-5 年，以公司现有的二期生产车间为例，从设计、建设、

调试、验证至最终取得 GMP 证书,共计耗时 4 年左右(2009 年初至 2012 年底)。为了避免车间运营期间频繁改扩建,在充分考虑公司产品市场的长远需求以及国家药监部门监管要求逐步提高的趋势后,公司设计现有的二期生产车间生产能力时即已考虑了投产后 5-10 年左右的市场需求,设计产能相对充裕,因此导致报告期内现有产品的产能利用率较低。

尽管报告期内产能利用率整体较低,但相关上市品种近年来销售增长极快。公司大肠杆菌平台生产线的三个品种(特尔立、特尔津和特尔康)2016 年的产能利用率均为 45%左右,至 2018 年,上述药物的产能利用率均突破了 60%,其中特尔康的产能利用率达到了 71.27%。公司酵母平台生产线生产的派格宾 2016 年产能利用率约为 10.77%,至 2018 年,派格宾的产能利用率已快速增长至 40.68%。发行人预计在 2022 年左右,公司的大肠杆菌平台生产线和酵母平台生产线的产能利用率可能将接近或达到饱和状态,基本符合上述生产线的设计初衷。

此外,生物制品的生产周期和检验放行时间通常较长,由于药品属于特殊商品,为了保障药品能够及时、足量地配送至终端医疗机构和严格符合药品保质期的要求,公司通常根据年度总体销售计划和季度销售预测,制定具体的生产计划并安排实际生产。按照上述生产模式,公司的产量主要与销量相关,公司的 4 个上市品种在报告期内的产销率基本接近或超过 90%。由于派格宾于 2016 年底获批上市,上市时间较短,目前仍处于市场拓展期,整体销售规模相对较小,导致派格宾产量和产能利用率也相对较低。

(二) 募集资金项目实施产能扩充情况及其消化措施, 募集资金项目设计是否合理

在本次募集资金项目中,包括了蛋白质药物生产改扩建项目,该项目的建设内容包括:①新建一条全新酵母平台生产线②对现有二期生产车间中的大肠杆菌平台生产线的纯化工艺进行技改③新建一条全新的哺乳动物细胞平台生产线。

基于行业特点和公司实际情况,蛋白质药物生产改扩建项目的设计亦考虑了未来 10 年左右公司的生产需求,扩充后的产能测算结果如下:

生产线	品种	标准支	产能	
			产能(万支)	合计产能(万支)

大肠杆菌平台生产线（现有）	特尔立	75μg	228.00	1,393.80
	特尔津	75μg	972.00	
	特尔康	1mg	193.80	
酵母平台生产线（现有）	派格宾	180μg	101.33	401.33
酵母平台生产线（新增）	派格宾	180μg	300.00	
		YPEG-GH	2mg	80.00
大肠杆菌平台生产线（技改） ¹¹²	YPEG-G-C SF	1mg	40.00	40.00
哺乳动物细胞平台生产线	YPEG-EPO	200μg	80.00	80.00

相关扩产品种具有良好的市场前景，具体情况如下：

生产线	相关品种	相关品种市场容量情况
酵母平台生产线（新增）	派格宾	2017年，长效干扰素整体市场规模约为15亿元，在未来，若长效干扰素序贯/联合核苷（酸）类药物的治疗策略在提高慢性乙肝患者临床治愈水平的科学证据能够不断提升，相关治疗方案和理念能够被临床医生和患者认可，长效干扰素将拥有较为可观的潜在市场容量。假设2024年长效干扰素在所有慢性乙肝接受抗病毒治疗患者中的渗透率为1.80%，则长效干扰素治疗人数为9.57万人，每人按照48周治疗周期计算，总用药针数约为459.19万针/年，关于长效干扰素的市场容量测算具体情况可参见本问询回复之“第10题”之“一、补充披露”之“（三）结合前述情形综合分析聚乙二醇干扰素的市场容量”
	YPEG-GH	相关研究报告 ¹¹³ 显示，目前处在4-15岁的矮小症患者中累计约有22.6万人接受了生长激素治疗，对应2003-2014年出生总体460万病理性矮小症患者，占比仅为4.5%，未来仍存在较大的市场空间。2017年，国内重组人生长激素（rhGH）市场规模为27.5亿元，近年来增长速度极快。若仅考虑生长激素缺乏症和特发性矮小症，假定生长激素缺乏症渗透率达到30%，特发性矮小症渗透率达到10%，在不考虑长效制剂的情况下，对应的存量市场空间就已达到300亿，每年增量市场25亿 ¹¹⁴ 。假设国内长效生长激素的市场规模为30亿元/年，每针长效制剂的单价以1500元计算，预测整体市场容量约为200万针/年。
大肠杆菌平台生产线（技改）	YPEG-G-C SF	目前，国内已上市的长效重组人粒细胞刺激因子药物包括石药百克的津优力、齐鲁制药的新瑞白以及恒瑞医药的艾多，上述品种分别于2011年、2015年和2018年上市。上述药物上市后销售额快速提升，2017年，新瑞白和津优力的销售金额均已突破4亿元，两者合计销售为8.42亿元，占重组人粒

¹¹² 大肠杆菌平台生产线技改仅涉及 YPEG-G-CSF 纯化工艺，不涉及发酵罐改扩建，此处新增产能系技改后新增的 YPEG-G-CSF 工业化纯化规模。

¹¹³ 《生长激素市场渗透率和空间进一步测算》，安信证券

¹¹⁴ 该市场空间测算来自于安信证券的行业研究报告《生长激素市场渗透率和空间进一步测算》

生产线	相关品种	相关品种市场容量情况
		细胞刺激因子药物总体市场规模（34.71 亿元）的比重已达 24.26%。以全球经验来看，长效制剂已占据 80%重组人粒细胞刺激因子药物的市场规模 ¹¹⁵ ，假设国内长效重组人粒细胞刺激因子药物整体市场规模为 30 亿元/年，每针长效制剂的单价以 1700 元计算，预测整体销量约为 176.47 万针/年。
哺乳动物细胞平台生产线	YPEG-EPO	相关研究报告 ¹¹⁶ 显示，2017 年我国重组人促红素市场容量为 21.10 亿元。以全球经验来看 ¹¹⁷ ，长效化制剂占重组人促红素药物整体市场规模已超过 50%。假设国内长效重组人促红素药物整体市场规模为 10 亿元/年，每针长效制剂的单价以 500 元计算，预测整体销量约为 200 万针/年。

蛋白质药物生产改扩建项目新增产能将主要由 YPEG-G-CSF、YPEG-EPO 和 YPEG-GH 的工业规模工艺开发以及后续上市销售增长来消化：

蛋白质药物生产改扩建项目的建设完工计划与公司临床在研的 3 个生物制品国家 1 类新药的研发进展基本保持一致。在蛋白质药物生产改扩建项目完工投产的前期，大肠杆菌平台生产线技改和新增的哺乳动物细胞平台生产线将主要被用于 YPEG-G-CSF 和 YPEG-EPO 的工业规模工艺开发并满足上述药物在市场开拓期的生产需求。新增的酵母平台生产线除了用于 YPEG-GH 的工业规模工艺开发和该药物在市场开拓期的生产需求外，还将用于提升现有派格宾的生产能力，满足派格宾销售快速增长的需求。

由于现有的长效重组人生长激素、长效重组人粒细胞刺激因子和长效重组人促红素的的市场渗透率较低，上述长效制剂在未来均具有极大的市场潜力，另一方面，随着派格宾临床应用的逐渐深化和慢性乙型肝炎临床治愈科学证据的不断丰富，有关慢性乙型肝炎临床治愈的相关理念开始被医生和患者所接受，公司预计蛋白质药物生产改扩建项目投产后，将主要依靠派格宾、YPEG-G-CSF、YPEG-EPO 和 YPEG-GH 的销售增长消化新增产能。

综上，蛋白质药物生产改扩建项目产能扩充具有合理性和必要性，相关产能消化措施和募集资金项目设计合理。

二、保荐机构核查意见

保荐机构执行了下述核查程序：

（一）就发行人的现有产能利用率情况、募投项目蛋白质药物生产改扩建项

¹¹⁵ 从全球来看，长效化制剂已占据 80%重组人粒细胞刺激因子药物市场规模。其中，安进（Amgen）的长效化制剂 Neulasta 在 2016 年度的销售额为 46.48 亿美元，成为全球重组人粒细胞因子药物的龙头药物。

¹¹⁶ 《我国抗肿瘤及肿瘤治疗相关造血生长因子药物市场分析报告》，广州标点医药信息股份有限公司

¹¹⁷ 《重组 EPO 专题报告——贫血需求推动，长效化升级在即》，广证恒生

目情况及未来产能扩张情况访谈了发行人的生产部门负责人；

(二) 查阅了派格宾、YPEG-G-CSF、YPEG-EPO、YPEG-GH 有关的现有市场容量情况的相关研究报告；

(三) 访谈发行人的总经理，了解未来产能消化措施。

经核查，保荐机构认为：

蛋白质药物生产改扩建项目产能扩充具有合理性和必要性，相关产能消化措施和募集资金项目设计合理。

第 19 题

招股书披露，发行人已取得药品生产许可证、药品 GMP 认证、新药证书、药品（再）注册批件、药品补充申请批件、药品临床试验批件、进出口业务相关资格证书等业务资质。

请发行人说明：（1）发行人是否已取得生产经营所必需的相关许可、资质、认证，产品是否取得了全部必需的批文，是否满足所必需的国家、行业及地方标准规范，并披露其具体情况及有效期，是否合法有效；

（2）是否存在境外经营及满足其相应的资质、认证、标准规范等要求；

（3）发行人产品所含有效成分是否存在监管及具体监管内容，产品相关批文是否对产品的有效成分含量予以明确，发行人产品的有效成分是否符合规定；

（4）发行人经销商是否具有药品销售资质；

（5）发行人产品质量是否符合国家相关规定，是否因产品质量问题受到主管机关处罚、警告或调查，是否存在产品质量纠纷。

请保荐机构、发行人律师核查，并就发行人上述情况是否符合相关法律法规规定发表明确意见。

回复：

一、发行人补充披露

（一）发行人是否已取得生产经营所必需的相关许可、资质、认证，产品是否取得了全部必需的批文，是否满足所必需的国家、行业及地方标准规范，并披露其具体情况及有效期，是否合法有效

1、发行人生产经营所必需的相关许可、资质、认证、批文

根据《中华人民共和国药品管理法》《中华人民共和国药品管理法实施条例》

《药品注册管理办法》，发行人生产药品必须取得的相关许可及资质如下：

(1) 药品生产许可证

根据《药品管理法》，开办药品生产企业，须经企业所在地省、自治区、直辖市人民政府药品监督管理部门批准并发给《药品生产许可证》。

(2) 药品生产质量管理规范认证证书（药品 GMP 证书）

根据《药品管理法》，药品生产企业必须按照《药品生产质量管理规范》组织生产，并取得药品监督管理部门颁发的药品生产质量管理规范认证证书。

(3) 药品注册证书和药品注册批件

根据《药品注册管理办法》，国家食品药品监督管理局对拟上市销售药品的安全性、有效性、质量可控性等进行审查，新药申请符合规定的，发给新药证书；申请人已持有《药品生产许可证》并具备生产条件的，同时发给药品批准文号。

(4) 药品补充申请批件

根据《药品注册管理办法》，变更研制新药、生产药品和进口药品已获批准证明文件及其附件中载明事项的，应当提出补充申请，并取得《药品补充申请批件》。

(5) 药品再注册批件

根据《药品注册管理办法》，国家食品药品监督管理局核发的药品批准文号、《进口药品注册证》或者《医药产品注册证》的有效期为 5 年。有效期届满，需要继续生产或者进口的，申请人应当在有效期届满前 6 个月申请再注册。

(6) 药物临床试验批件

根据《药品注册管理办法》，进行药物的临床试验（包括生物等效性试验）必须取得《药物临床试验批件》。

发行人已取得生产经营所必需的相关许可、资质、认证、批文，合法有效，满足所必需的国家、行业及地方标准规范，并已披露其具体情况及有效期，具体参见本问询回复之“第 8 题”之“(六) 结合科创板招股说明书格式准则第五十四条的规定及审核问答的相关规定，披露获得的专业资质和重要奖项，核心技术人员研究的主要成果及获得的奖项等”之“1、专业资质”。

(二) 是否存在境外经营及满足其相应的资质、认证、标准规范等要求

公司设立国际发展中心，该中心负责产品的海外销售业务，通过参加各种专业会议，如 CPHI, BIO 等，积极拓展海外市场。报告期内发行人存在向境外销

售制剂成品、蛋白质原液及试剂（实验室用）的情况，制剂成品由出口目的地企业使用特宝生物或合作企业的品牌注册后进行销售。由于部分国家鼓励药品生产本土化等原因，公司也有通过向部分出口目的地销售蛋白质原液后由当地合作企业进行分装生产、销售的情况。

公司制剂成品境外销售及蛋白质原液分装生产、销售，发行人已取得相关的资质，具体如下：

（1）公司于 2016 年 11 月 30 日取得《对外贸易经营者备案登记表》，于 2014 年 9 月 24 日取得《报关单位注册登记证书》，前述两项证书长期有效。

（2）公司现持有福建省食品药品监督管理局于 2018 年 1 月 23 日核发的《药品销售证明书》（编号为 2018-002），有效期至 2020 年 1 月 23 日，证书载明的产品如下表所示：

序号	产品名称	批准文号
1	注射用重组人粒细胞巨噬细胞刺激因子	国药准字 S10980037;S10980038;S10980039;S20043034;S20043035;S20043038
2	重组人粒细胞刺激因子注射液	国药准字 S19990040;S19990041;S19990042;S20033046;S20033047;S20033050
3	注射用重组人白介素-11	国药准字 S20050036; S20050037; S20050038; S20050039;S20050040
4	聚乙二醇干扰素 α -2b 注射液	国药准字 S20160001;S20174005;S20174006

（3）境外资质、认证文件

序号	买方所在国	产品内容	产品类别	产品最终使用国	注册证取得情况
1	秘鲁	重组人粒细胞刺激因子注射液	制剂	秘鲁	产品注册证
2	巴基斯坦	重组人粒细胞刺激因子注射液、注射用重组人白介素-11	制剂、原液	巴基斯坦	产品注册证
3	白俄罗斯	Interferon alfa-2b 原液	原液	白俄罗斯	产品注册证
4	挪威	注射用重组人粒细胞巨噬细胞刺激因子	制剂	挪威	欧盟 GMP 审计认证（临床）
5	菲律宾	重组人粒细胞刺激因子注射液	制剂	菲律宾	产品注册证
6	智利	重组人粒细胞刺激因子注射液	制剂	智利	产品注册证
7	俄罗斯	重组人粒细胞巨噬细胞刺激因子	制剂	俄罗斯	GMP 证书、产品注册证
8	哥斯达黎加	重组人粒细胞巨噬细胞刺激因子	制剂	哥斯达黎加	产品注册证

(三) 发行人产品所含的有效成分是否存在监管及具体监管内容，产品的相关批文是否对产品的有效成分含量予以明确，发行人产品有效成分是否符合规定

1、发行人产品有效成分

发行人已获准销售的药品共有四个，分别为特尔立、特尔津、特尔康及派格宾，所含有效成分分别为：重组人粒细胞巨噬细胞刺激因子、重组人粒细胞刺激因子、重组人白介素-11 及聚乙二醇干扰素 α -2b。

2、对发行人产品有效成分的监管

根据《药品管理法》规定，药品所含成份与国家药品标准规定的成份不符的，为假药；药品成份的含量不符合国家药品标准的，为劣药；国家禁止生产、销售假药、劣药。

因发行人的所有产品均为生物药品，不属于“疫苗、麻醉药品、精神药品、易制毒化学药品”等存在特殊监管的药品种类，故对发行人有效成分的监管主要体现为发行人生产的产品应符合相应的标准，即《中华人民共和国药典》、药品的注册标准和其他标准。

3、产品相关批文是否对产品有效成分含量予以明确

发行人获得的药品注册批件的附件载明了药品的有效成分含量。

4、发行人产品有效成分是否符合规定

发行人产品有效成分符合规定，发行人已获准上市的四个产品的有效成分与其相应监管标准的对比情况如下：

(1) 注射用重组人粒细胞巨噬细胞刺激因子成品企业标准与中国药典对比表

检验项目	企业标准	中国药典	是否符合中国药典
鉴别试验	应为阳性	应为阳性	是
外观	应为白色疏松体，加入标示量灭菌注射用水后应迅速复溶为澄明液体。	应为白色疏松体，按标示量加入灭菌注射用水后应迅速复溶为澄明液体。	是
可见异物	应符合规定	应符合规定	是
装量差异	应符合规定	应符合规定	是
不溶性微粒	每支中含 10 μ m 及 10 μ m 以上的微粒不得过 6000 粒，含	每个供试品容器（份）中含 10 μ m 及 10 μ m 以	是

	25 μm 及 25 μm 以上的微粒不得过 600 粒。	上的微粒数不得过 6000 粒，含 25 μm 及 25 μm 以上的微粒数不得过 600 粒。	
水分	$\leq 3.0\%$	应不高于 3.0%	是
pH 值	应为 6.5~7.5	应为 6.5~7.5	是
渗透压摩尔浓度	应为 250~370mOsmol/kg	应符合批准的要求	是，备案件 (201100080) 上为 250~370mOsmol/kg
生物学活性	应为标示量的 80%~150%	应为标示量的 80%~150%	是
残余抗生素活性	不应有残余抗生素活性	不应有残余氨苄西林或其他抗生素活性	是
无菌检查	应符合规定	应符合规定	是
细菌内毒素检查	应 $< 0.25\text{EU/支}$	每 1 支/瓶应小于 10EU	是
异常毒性检查	应符合规定	应符合要求	是
热原检查	应符合规定	无要求	是

(2) 重组人粒细胞刺激因子注射液成品企业标准与中国药典对比表

检验项目	企业标准	中国药典	是否符合中国药典
鉴别试验	应为阳性	应为阳性	是
外观	应为澄明液体	应为澄明液体	是
可见异物	应符合规定	应符合规定	是
装量	每支注射液的装量均不得少于其标示量	应不低于标示量	是
不溶性微粒	每支中含 10 μm 及 10 μm 以上的微粒不得过 6000 粒，含 25 μm 及 25 μm 以上的微粒不得过 600 粒。	每个供试品容器 (份) 中含 10 μm 及 10 μm 以上的微粒数不得过 6000 粒，含 25 μm 及 25 μm 以上的微粒数不得过 600 粒。	是
pH 值	应为 3.5~4.5	应为 3.5~4.5	是
渗透压摩尔浓度	应为 250~370mOsmol/kg	应符合批准的要求	是，补充申请备案件 (201100079) 上为 250~370mOsmol/kg
生物学活性	应为标示量的 80%~150%	应为标示量的 80%~150%	是
残余抗生素活性	不应有残余抗生素活性	不应有残余氨苄西林或其他抗生素活性	是
无菌检查	应符合规定	应符合规定	是
细菌内毒素检查	西林瓶式的包装： 480 $\mu\text{g/支}$ 应 $< 0.4\text{EU/支}$	每 1 支/瓶应小于 10EU	是

检验项目	企业标准	中国药典	是否符合中国药典
	其它规格应<0.25EU/支 预充式的包装：应<1EU/支		
异常毒性检查	应符合规定	应符合规定	是
热原检查	应符合规定（西林瓶式）	无要求	是
蛋白质含量	应为标示量的 90.0%~120.0%	应为标示量的 90%~130%	是
纯度	应不低于 95.0%	无要求	是
甘露醇含量	应为标示量的 80.0%~120.0%	无要求	是

(3) 注射用重组人白介素-11 成品企业标准与中国药典对比表

检验项目	企业标准	中国药典	是否符合中国药典
鉴别试验	应为阳性	应为阳性	是
外观	应为白色疏松体，按标示量加入灭菌注射用水后在规定时间内复溶为澄明液体。	应白色或类白色疏松体。	是
复溶时间	按标示量加入灭菌注射用水后轻轻摇匀，应在 5 分钟内溶解为澄明液体。	无要求	是
溶液的澄清度	按标示量加入灭菌注射用水，复溶后溶液应澄清。如显浑浊，应与 1 号浊度标准液（通则 0902）比较不得更浓	按标示量加入灭菌注射用水，复溶后溶液应澄清。如显浑浊，应与 1 号浊度标准液（通则 0902）比较，不得更浓。	是
可见异物	应符合规定	应符合规定。	是
装量差异	应符合规定	应符合规定	是
不溶性微粒	每支中含 10 μ m 及 10 μ m 以上的微粒不得过 6000 粒，含 25 μ m 及 25 μ m 以上的微粒不得过 600 粒。	每个供试品容器（份）中含 10 μ m 及 10 μ m 以上的微粒数不得过 6000 粒，含 25 μ m 及 25 μ m 以上的微粒数不得过 600 粒。	是
水分	应 \leq 3.0%	应不高于 3.0%	是
pH 值	应为 6.5~7.5	应为 6.5~7.5	是
渗透压摩尔浓度	应为 330~500mOsmol/kg	应符合批准的要求	是，国家药品标准颁布件（2012）国药标字 S-010 号上为 330~500mOsmol/kg

检验项目	企业标准	中国药典	是否符合中国药典
生物学活性	应为标示量的 80%~150%	应为标示量的 80%~150%	是
残余抗生素活性	不应有残余氨苄西林活性	不应有残余氨苄西林或其他抗生素活性	是
无菌检查	应符合规定	应符合规定	是
细菌内毒素检查	应<5EU/支	每 1 支/瓶应小于 10EU	是
蛋白质含量	应为标示量的 80.0%~120.0%	应为标示量的 80%~120%	是
甘氨酸含量	应为 1.8%~2.8%	应符合批准的要求	是, 国家药品标准颁布件(2012)国药标字 S-010 号上为 1.8%~2.8%
异常毒性检查	应符合规定	应符合规定	是
热原检查	应符合规定	无要求	是

(4) 聚乙二醇干扰素 α -2b 注射液成品企业标准与注册标准对比表

检验项目		企业标准	药监部门颁发的注册标准	是否符合注册标准
鉴别试验	免疫斑点法	应为阳性	应为阳性	是
	高效液相色谱法	供试品主峰的保留时间应与对照品保留时间一致	供试品主峰的保留时间应与对照品保留时间一致	是
外观		应为无色澄明液体, 无肉眼可见的不溶性杂质。	应为无色澄明液体, 无肉眼可见的不溶性杂质。	是
可见异物		应符合规定	应符合规定	是
不溶性微粒		每支中含 10 μ m 及 10 μ m 以上的微粒不得过 3000 粒, 含 25 μ m 及 25 μ m 以上的微粒不得过 300 粒。	每支中含 10 μ m 及 10 μ m 以上的微粒不得过 6000 粒, 含 25 μ m 及 25 μ m 以上的微粒不得过 600 粒。	是
装量		应不低于标示量。	应不低于标示量。	是
pH 值		4.6~5.4	4.5~5.5	是
渗透压摩尔浓度		230~350mOsmol/kg	230~350mOsmol/kg	是

检验项目	企业标准	药监部门颁发的注册标准	是否符合注册标准	
生物学活性	应为标示量的 70%~130%	应为标示量的 70%~130%	是	
无菌检查	应符合规定	应符合规定	是	
细菌内毒素检查	<2EU/支	应小于 2EU/支	是	
异常毒性检查	应符合规定	应符合规定	是	
蛋白质含量	应为标示量的 90.0%~110.0%	应为标示量的 90.0%~110.0%	是	
未修饰干扰素 α -2b	非还原型 SDS-PAGE 法	$\leq 0.5\%$	应不高于 0.5%的控制带	是
	HPLC-RP 法	$\leq 0.5\%$	应不高于 0.5%	是
大分子修饰蛋白	$\leq 3.0\%$	应不高于 3.0%	是	
纯度	$\geq 97.0\%$	应不低于 97.0%	是	
门冬氨酸含量	应为标示量的 90.0%~110.0%	应为标示量的 90.0%~110.0%	是	
甘露醇含量	应为标示量的 90.0%~110.0%	应为标示量的 90.0%~110.0%	是	

(四) 发行人经销商是否具有药品销售资质

根据《中华人民共和国药品管理法》，药品销售企业应取得《药品经营许可证》和《药品经营质量管理规范认证证书》。公司在对经销商进行甄选时，需确定经销商是否具备相关经营证书，若经销商无相关经营证书，则不可能达成合作关系；与发行人存在业务关系的经销商均为药品销售企业，均取得了相应的《药品经营许可证》和《药品经营质量管理规范认证证书》，具备药品销售的资质。

(五) 发行人产品质量是否符合国家相关规定，是否因产品质量问题而受到主管机关处罚、警告或者调查，是否存在产品质量纠纷

发行人产品质量符合国家相关规定，不存在因产品质量问题受到主管机关处罚、警告或调查的情形，不存在产品质量纠纷。

发行人严格控制产品的质量标准，制定了药品质量管理制度，采取有效措施保障产品质量，具体如下：

1、总体管理

为对药品生产、销售过程中的各个环节进行质量管控，发行人设置了质量管理部门统筹质量管理工作，并下设不同的科室，分别负责供应商选择、生产过程、产品入库、产品售后等环节的质量控制内容。质量管理部门负责原辅材料、内包材、中间产品及成品的检测。

2、供应商管理

发行人在选定供应商前，对供应商的信用情况、相关资质、产品质量等方面进行系统的评估，选择最为合适的供应商。发行人对供应商要进行年度评估，依据评估结果对供应商进行再评价，供应商变更执行严格的审批制度。严格控制从供应商处采购的原辅料、内包材等货物的质量。

3、生产质量控制

发行人对生产部门的生产进行质量监督，根据抽检的规范要求对生产的产品进行抽检。发行人质量监督员根据生产计划制定相应的监督与抽查计划。发行人建立了完整的生产过程监控体系，对生产设施、系统、环境、中间产品等均按照既定的规范进行严格的检验。

4、质量检测

发行人质量控制部门下设质量检测科室，负责对原辅材料、内包材、中间产品、成品进行质量检测，检测方法以抽检为主，严格按照有关抽样法规进行抽检。此外，发行人通过持续培训，强化和提高质量体系意识，督促员工执行发行人质量管理制度。

5、放行管理

生产部门生产的产品入库前，质检部门进行抽检，抽检合格后，相关批次的药品方可入合格品库。对于已入合格品库内的产品，在完成包装后会再次进行检查，主要检查喷码包装、外包材的使用等内容，并经过质量部门的放行审核，审核合格后才可批准销售。

6、产品售后管理

发行人产品售出后，若经核实确认产品非因质量问题而退货，可入合格品库；若因产品问题而召回，或运输过程中发生可能影响质量的情形，产品禁止使用，且质量部门会对产品做进一步调查、处理，并针对性进行预防和执行纠正措施。

7、变更控制

发行人严格按照已制定的标准和流程对产品质量进行控制，若需要对相关标准和流程进行改变，需由变更委员会审核通过后方可进行变更。

8、偏差管理

如果质量控制过程中发生了与标准要求相偏离的情况，需要核实原因，逐级上报，并采取纠正预防措施。

二、保荐机构核查意见

保荐机构通过以下核查程序对发行人经营资质的情况进行了核查：

1、查阅《中华人民共和国药品管理法》、《中华人民共和国药品管理法实施条例》、《药品注册管理办法》、药品进出口管理目录等相关法律法规；

2、查阅发行人持有的药品生产许可证及药品生产质量规范认证（GMP）证书；核查了发行人已上市四种产品各规格、各剂型的（再）注册批件、补充申请批件；

3、在国家药品监督管理局网站数据库搜索发行人的药品资质证书、批件情况；

4、对发行人质量控制中心总监、质量控制部经理、国际发展中心负责人进行访谈；

5、查阅《对外贸易经营者备案登记表》、《报关单位注册登记证书》、《药品销售证明书》（编号为 2018-002），境外相关的资质、认证文件；查阅境外律师就发行人境外销售情况出具的法律意见书或备忘录；

6、查阅发行人现已获准销售的四个产品的成品检验报告和其相应监管标准；

7、走访发行人经销商，并对经销商是否具备相关资质证书进行核查；

8、走访厦门市市场监督管理局，了解发行人生产经营的合法合规情况，并取得其出具的证明；走访厦门市中级人民法院、厦门市海沧区人民法院、厦门市仲裁委员会，并取得其出具的案件查询证明。

9、在国家药品监督管理局、福建省食品药品监督管理局网站、中国执行信息公开网（<http://zhixing.court.gov.cn/search/>）、中国裁判文书网（<http://wenshu.court.gov.cn/>）网站以及百度网站（<https://www.baidu.com/>）进行了关键词检索。

经核查，保荐机构认为，发行人已取得生产经营所必需的相关许可、认证，发行人产品亦取得了全部必需的批文，满足所必需的国家、行业及地方规范标准；发行人的境外销售满足国内及当地资质、监管要求；发行人现已获准销售的四个产品满足相关监管标准，药品注册批件的附件对产品的有效成分含量予以明确，发行人产品的有效成分符合规定；发行人经销商具有药品销售资质；发行人产品质量符合国家相关规定，不存在因产品质量问题受到主管机关处罚、警告或调查的情形，不存在产品质量纠纷。

三、发行人律师的核查意见

经核查，发行人律师认为，发行人已取得生产经营所必需的相关许可、认证，发行人产品亦取得了全部必需的批文，满足所必需的国家、行业及地方规范标准；发行人的境外销售满足国内及当地资质、监管要求；发行人现已获准销售的四个产品满足相关监管标准，药品注册批件的附件对产品的有效成分含量予以明确，发行人产品的有效成分符合规定；发行人经销商具有药品销售资质；发行人产品质量符合国家相关规定，不存在因产品质量问题受到主管机关处罚、警告或调查的情形，不存在产品质量纠纷。

第 20 题

报告期内，发行人对前五大客户销售收入占营业收入比重分别为 68.10%、63.87%和 62.80%。

请发行人披露：（1）主要客户的简要情况，包括但不限于成立时间和持续经营情况、主营业务、经营规模、报告期内的合作历史等；（2）上述客户是否均属于经销商客户，发行人是否区分只承担配送职能的经销商和还承担配送之外职能的经销商，若区分，请披露分不同类别披露报告期内主要经销商的情况；（3）前五名客户中是否存在新增的客户，发行人主要客户之间是否存在除购销外的其他关系；（4）发行人以经销商下游客户口径列示的前五大客户的情况。

请发行人：（1）说明前五名客户变化的原因及单个客户销售占比变化的原因，报告期内同一客户的销售价格变动情况、不同客户相同产品价格变动情况；（2）结合客户自身运营的情况、同一集团内客户之间的关系等情况，说明招股说明书披露的前五名客户是否适合合并披露。请保荐机构、申报会计师核查并发表意见。

回复：

一、发行人补充披露

(一) 主要客户的简要情况，包括但不限于成立时间和持续经营情况、主营业务、经营规模、报告期内的合作历史等。

1、报告期各期主要客户销售情况

报告期内，公司前五名客户的销售情况如下：

单位：万元

期间	前五名客户名称	销售金额	销售金额占比
2018 年度	国药控股股份有限公司	9,163.59	20.44%
	华润医药集团有限公司	7,463.05	16.65%
	上海医药集团股份有限公司	5,603.47	12.50%
	鹭燕医药股份有限公司	3,451.64	7.70%
	重庆医药（集团）股份有限公司	2,471.23	5.51%
	合计	28,152.98	62.80%
2017 年度	上海医药集团股份有限公司	6,492.17	20.09%
	华润医药集团有限公司	5,486.62	16.98%
	国药控股股份有限公司	5,475.28	16.95%
	鹭燕医药股份有限公司	1,678.96	5.20%
	重庆医药（集团）股份有限公司	1,502.39	4.65%
	合计	20,635.42	63.87%
2016 年度	国药控股股份有限公司	5,866.53	20.92%
	华润医药集团有限公司	5,005.79	17.85%
	上海医药集团股份有限公司	4,988.23	17.79%
	广州医药集团有限公司	2,326.33	8.30%
	重庆医药（集团）股份有限公司	906.15	3.23%
	合计	19,093.02	68.10%

注 1：在发行人报告期内的前五名客户中，国药控股股份有限公司包括：国药控股扬州有限公司、国药控股云南有限公司、国药控股河南股份有限公司、国药控股（天津）东方博康医药有限公司、国药控股新疆新特西部药业有限公司、国药控股四川医药股份有限公司、国药集团西南医药有限公司、国药控股广东粤兴有限公司、国药控股北京康辰生物医药有限公司、国药控股安阳有限公司等；华润医药集团有限公司包括华润辽宁医药有限公司、华润黑龙江医药有限公司、华润医药商业集团有限公司、华润湖南瑞格医药有限公司、华润江苏医药有限公司、华润广东医药有限公司、河北益生医药有限公司、华润青岛医药有限公司、华润湖南新特药有限公司、华润河南医药有限公司等；上海医药集团股份有限公司包括：河南省康信医药有限公司、上药金龟（上海）医药有限公司、北京信海康医药有限责任公司、上药科

园信海陕西医药有限公司、浙江上药新欣医药有限公司、北京科园信海医药经营有限公司、上药康德乐合丹（深圳）医药有限公司、上药铃谦沪中（上海）医药有限公司、康德乐（湖北）医药有限公司、上海众协药店有限公司等；广州医药集团有限公司包括：广州医药有限公司、广州欣特医药有限公司、广州国盈医药有限公司、广东省梅县医药有限公司等；重庆医药（集团）股份有限公司包括重庆医药（集团）股份有限公司、重庆医药集团医贸药品有限公司等；鹭燕医药股份有限公司包括鹭燕医药股份有限公司、福州鹭燕医药有限公司、漳州鹭燕医药有限公司、泉州鹭燕医药有限公司、莆田鹭燕医药有限公司等。

注2：各期前五大客户销售金额均未考虑预估退货率以及预估销售折让计提预计负债的因素，销售金额占比计算中分母为考虑了上述因素后的营业收入。

报告期内，根据受同一实际控制人控制的客户，应合并计算销售额的规定，发行人前五大客户分别为国药控股股份有限公司、华润医药集团有限公司、上海医药集团股份有限公司、鹭燕医药股份有限公司、重庆医药（集团）股份有限公司、广州医药集团有限公司，其集团内与发行人合作的主要客户各期销售金额具体情况如下：

(1) 2018 年度

单位：万元

序号	前五名客户	主要客户名称	销售金额	销售占比
1.1	国药控股股份有限公司	国药控股河南股份有限公司	1,228.35	2.74%
1.2		国药控股云南有限公司	1,097.25	2.45%
1.3		国药集团西南医药有限公司	790.79	1.76%
1.4		国药控股（天津）东方博康医药有限公司	747.46	1.67%
1.5		国药控股扬州有限公司	726.72	1.62%
1.6		国药控股安徽有限公司	511.13	1.14%
1.7		国药控股新疆新特西部药业有限公司	463.32	1.03%
1.8		国药控股四川医药股份有限公司	441.03	0.98%
1.9		国药控股北京康辰生物医药有限公司	404.50	0.90%
1.10		国药控股广东粤兴有限公司	343.28	0.77%
1.11		国药控股盐城有限公司	313.30	0.70%
1.12		国药控股新疆新特参茸药业有限公司	299.69	0.67%
1.13		国药控股安阳有限公司	261.56	0.58%
1.14		其他 35 家小计	1,535.22	3.42%
		小计	9,163.59	20.44%
2.1	华润医药集团有限公司	华润辽宁医药有限公司	1,577.22	3.52%
2.2		华润湖南瑞格医药有限公司	1,391.77	3.10%
2.3		华润黑龙江医药有限公司	662.41	1.48%
2.4		华润医药商业集团有限公司	549.86	1.23%
2.5		华润青岛医药有限公司	493.12	1.10%
2.6		华润江苏医药有限公司	403.55	0.90%
2.7		河北益生医药有限公司	384.38	0.86%
2.8		华润河南医药有限公司	321.19	0.72%

2.9		华润吉林医药有限公司	274.44	0.61%
2.10		华润山东医药有限公司	260.11	0.58%
2.11		华润广东医药有限公司	210.98	0.47%
2.12		华润湖南新特药有限公司	207.96	0.46%
2.13		华润湖北金马医药有限公司	207.72	0.46%
2.14		其他 22 家小计	518.35	1.16%
		小计	7,463.05	16.65%
3.1	上海医药集团股份有限公司	河南省康信医药有限公司	1,353.21	3.02%
3.2		上药金龟（上海）医药有限公司	933.63	2.08%
3.3		上药康德乐合丹（深圳）医药有限公司	627.82	1.40%
3.4		上药康德乐（湖北）医药有限公司	530.53	1.18%
3.5		北京科园信海医药经营有限公司	416.77	0.93%
3.6		广州百济新特药业连锁有限公司	265.86	0.59%
3.7		上药科园信海陕西医药有限公司	261.33	0.58%
3.8		其他 20 家小计	1,214.34	2.71%
		小计	5,603.47	12.50%
4.1	鹭燕医药股份有限公司	鹭燕医药股份有限公司	1,292.97	2.88%
4.2		福州鹭燕医药有限公司	710.01	1.58%
4.3		漳州鹭燕医药有限公司	532.09	1.19%
4.4		泉州鹭燕医药有限公司	494.08	1.10%
4.5		莆田鹭燕医药有限公司	265.02	0.59%
4.6		其他 5 家小计	157.46	0.35%
		小计	3,451.64	7.70%
5.1	重庆医药（集团）股份有限公司	重庆医药（集团）股份有限公司	2,358.27	5.26%
5.2		其他 6 家小计	112.97	0.25%
5.3		小计	2,471.23	5.51%
		合计	28,152.98	62.80%

注：销售金额未考虑预估退货率以及预估销售折让计提预计负债的因素，销售金额占比计算中分母为考虑了上述因素后的营业收入。

(2) 2017 年度

单位：万元

序号	前五名客户	主要客户名称	销售金额	销售占比
1.1	上海医药集团股份有限公司	河南省康信医药有限公司	1,813.68	5.61%
1.2		北京信海康医药有限责任公司	1,480.51	4.58%
1.3		上药金龟（上海）医药有限公司	760.30	2.35%
1.4		浙江上药新欣医药有限公司	459.59	1.42%
1.5		上药科园信海陕西医药有限公司	457.00	1.41%
1.6		上药铃谦沪中（上海）医药有限公司	315.84	0.98%
1.7		上药康德乐（湖北）医药有限公司	247.09	0.76%
1.8		其他 15 家小计	958.16	2.97%
		小计	6,492.17	20.09%
2.1	华润医药集	华润辽宁医药有限公司	1,686.03	5.22%

2.2	团有限公司	华润黑龙江医药有限公司	1,101.89	3.41%
2.3		华润医药商业集团有限公司	539.14	1.67%
2.4		华润湖南新特药有限公司	353.31	1.09%
2.5		华润广东医药有限公司	315.77	0.98%
2.6		华润江苏医药有限公司	235.04	0.73%
2.7		其他 17 家小计	1,255.44	3.89%
			小计	5,486.62
3.1	国药控股股份有限公司	国药控股扬州有限公司	798.75	2.47%
3.2		国药控股云南有限公司	591.65	1.83%
3.3		国药控股（天津）东方博康医药有限公司	455.36	1.41%
3.4		国药控股四川医药股份有限公司	380.44	1.18%
3.5		国药控股新疆新特西部药业有限公司	379.19	1.17%
3.6		国药控股北京康辰生物医药有限公司	361.38	1.12%
3.7		国药控股安阳有限公司	316.09	0.98%
3.8		国药控股广东粤兴有限公司	294.50	0.91%
3.9		国药控股河南股份有限公司	280.33	0.87%
3.10		国药控股盐城有限公司	266.75	0.83%
3.11		国药控股新疆新特参茸药业有限公司	251.92	0.78%
3.12		国药控股安徽有限公司	231.02	0.72%
3.13		其他 29 家小计	867.89	2.69%
		小计	5,475.28	16.95%
4.1	鹭燕医药股份有限公司	鹭燕医药股份有限公司	621.71	1.92%
4.2		漳州鹭燕医药有限公司	408.23	1.26%
4.3		福州鹭燕医药有限公司	250.29	0.77%
4.4		其他 8 家小计	398.73	1.23%
		小计	1,678.96	5.20%
5.1	重庆医药（集团）股份有限公司	重庆医药（集团）股份有限公司	931.14	2.88%
5.2		重庆医药集团医贸药品有限公司	506.49	1.57%
5.3		其他 3 家小计	64.76	0.20%
5.4		小计	1,502.39	4.65%
		合计	20,635.42	63.87%

注：客户销售金额均未考虑预估退货率以及预估销售折让计提预计负债的因素，销售金额占比计算中分母为考虑了上述因素后的营业收入。

(3) 2016 年度

单位：万元

序号	前五名客户	主要客户名称	销售金额	销售占比
1.1	国药控股股份有限公司	国药控股扬州有限公司	1,320.00	4.71%
1.2		国药控股（天津）东方博康医药有限公司	514.06	1.83%
1.3		国药控股云南有限公司	496.30	1.77%
1.4		国药控股新疆新特西部药业有限公司	437.36	1.56%
1.5		国药控股四川医药股份有限公司	418.01	1.49%
1.6		国药控股广东粤兴有限公司	390.51	1.39%

1.7		国药控股安阳有限公司	293.20	1.05%
1.8		国药控股新疆新特参茸药业有限公司	273.60	0.98%
1.9		国药集团西南医药有限公司	256.54	0.92%
1.10		国药控股盐城有限公司	254.63	0.91%
1.11		国药控股北京康辰生物医药有限公司	253.34	0.90%
1.12		国药控股河南股份有限公司	234.33	0.84%
1.13		其他 22 家客户小计	724.63	2.58%
		小计	5,866.53	20.92%
2.1	华润医药集团有限公司	华润辽宁医药有限公司	1,676.90	5.98%
2.2		华润医药商业集团有限公司	586.56	2.09%
2.3		华润黑龙江医药有限公司	552.47	1.97%
2.4		华润广东医药有限公司	394.02	1.41%
2.5		河北益生医药有限公司	348.41	1.24%
2.6		华润江苏医药有限公司	337.19	1.20%
2.7		其他 13 家客户小计	1,110.24	3.96%
		小计	5,005.79	17.85%
3.1	上海医药集团股份有限公司	河南省康信医药有限公司	1,356.32	4.84%
3.2		上药金龟（上海）医药有限公司	1,120.03	3.99%
3.3		上药科园信海陕西医药有限公司	409.99	1.46%
3.4		上药康德乐（湖北）医药有限公司	320.80	1.14%
3.5		北京科园信海医药经营有限公司	278.07	0.99%
3.6		上海众协药店有限公司	219.59	0.78%
3.7		浙江上药新欣医药有限公司	210.76	0.75%
3.8		上药控股南通有限公司	203.45	0.73%
3.9		其他 12 家客户小计	869.24	3.10%
		小计	4,988.23	17.79%
4.1	广州医药集团有限公司	广州医药有限公司	708.35	2.53%
4.2		广州欣特医药有限公司	650.27	2.32%
4.3		广州国盈医药有限公司	457.46	1.63%
4.4		广东省梅县医药有限公司	449.84	1.60%
4.5		其他 2 家客户小计	60.42	0.22%
	小计	2,326.33	8.30%	
5.1	重庆医药（集团）股份有限公司	重庆医药集团医贸药品有限公司	643.32	2.29%
5.2		其他 4 家客户小计	262.83	0.94%
		小计	906.15	3.23%
		合计	19,093.02	68.10%

注：客户销售金额均未考虑预估退货率以及预估销售折让计提预计负债的因素，销售金额占比计算中分母为考虑了上述因素后的营业收入。

2、主要客户基本情况

序号	前五名客户	主要客户名称	经销商或直销客户	成立时间	营业期限至	经营范围 ⁽¹⁾	注册资本(万元)	开始合作时间	是否与发行人存在关联关系	是否专门销售发行人产品
1	国药控股股份有限公司	国药集团西南医药有限公司	经销商	1997.11.19	-	销售：药品等。	6,338.78	2001年	否	否
2		国药控股（天津）东方博康医药有限公司	经销商	1994.1.6	-	药品经营（按许可证核定许可范围经营）等。	32,000.00	2008年	否	否
3		国药控股安徽有限公司	经销商	2008.12.29	-	中成药、中药材、中药饮片、化学药制剂、化学原料药、抗生素、生化药品、生物制品、麻醉药品、蛋白同化制剂、肽类激素、第一、二类精神药品、中药材种子种苗（除专项许可）等。	35,716.00	2016年	否	否
4		国药控股安阳有限公司	经销商	2009.12.21	2019.12.20	中药材、中药饮片、中成药、化学药制剂、化学原料药、抗生素、生化药品、生物制品（除疫苗）、体外诊断试剂、医疗用毒性药品、蛋白同化制剂、肽类激素药品、供应安阳市区域经营麻醉药品和第一类精神药品、批发第二类精神药品（制剂）；预包装食品等；	10,000.00	2011年	否	否

5	国药控股北京康辰生物医药有限公司	经销商	2005.1.19	2025.1.18	批发中成药、化学药制剂、抗生素、生化药品、生物制品、蛋白同化制剂和肽类激素、第二类精神药品、中药饮片（药品经营许可证有效期至 2019 年 10 月 12 日）等。	13,000.00	2011 年	否	否
6	国药控股广东粤兴有限公司	经销商	1993.12.3	-	中药材批发；中成药、中药饮片批发；化学药制剂、生物制品（含疫苗）批发；西药批发等。	23,000.00	2015 年	否	否
7	国药控股河南股份有限公司	经销商	2006.12.11	2036.12.10	批发：中成药、中药饮片、化学药制剂、化学原料药、抗生素、生化药品、生物制品（除疫苗）、麻醉药品、精神药品（第一类）、第二类精神药品（制剂）、体外诊断试剂、医疗用毒性药品、蛋白同化制剂、肽类激素药品等。	68,031.32	2009 年	否	否
8	国药控股四川医药股份有限公司	经销商	1988.5.14	-	（以下范围不含前置许可项目，后置许可项目凭许可证或审批文件经营）商品批发与零售等等。	20,000.00	2004 年	否	否
9	国药控股新疆新特参茸药业有限公司	经销商	1999.3.17	-	销售：中药材、中药饮片、中成药、化学原料药及其制剂、抗生素制剂、生化药品、生物制品等。	2,000.00	2016 年	否	否
10	国药控股新疆新特西部药业有限公司	经销商	2003.8.5	2033.8.5	销售：中药饮片，中成药，化学原料药及其制剂，抗生素制剂，生化药品，生物制品，蛋白同化制剂，肽类激素，第二类精神药	5,000.00	2006 年	否	否

						品, 医疗用毒性药品, 体外诊断试剂等。				
11		国药控股盐城有限公司	经销商	2005.12.1	2025.8.29	药品批发(按《药品经营许可证》所列范围和方式经营)等。	2,000.00	2009年	否	否
12		国药控股扬州有限公司	经销商	1991.1.17	2022.3.31	药品等。	7,366.53	2004年	否	否
13		国药控股云南有限公司	经销商	2000.11.20	-	中成药、生化药品、化学药制剂、抗生素、生物制品(含血液制品、不含疫苗)、蛋白同化制剂及肽类激素、麻醉药品、第一类精神药品、第二类精神药品制剂、医疗用毒性药品等。	16,394.76	2013年	否	否
14		河北益生医药有限公司	经销商	1985.3.21	2035.3.20	药品、兽药等。	5,500.00	2007年	否	否
15	华润医药集团有限公司	华润广东医药有限公司	经销商	1993.12.25	-	从事中药材、中药饮片、中成药、化学原料药、化学药制剂、抗生素原料药、抗生素制剂、生化药品、生物制品(含体外诊断试剂, 不含疫苗)、第二类精神药品(制剂)、医疗用毒性药品、蛋白同化制剂、肽类激素等。	40,575.50	2009年	否	否
16		华润河南医药有限公司	经销商	2009.5.25	2019.5.24	批发、零售(仅限分支机构经营): 中成药、中药材、中药饮片、化学药制剂、化学原料药、抗生素、生化药品、生物制品(除疫苗)、体外诊断试剂、麻醉药品、精神	50,514.68	2009年	否	否

						药品(第一类)、医疗用毒性药品、第二类精神药品(制剂)、蛋白同化制剂、肽类激素药品等。				
17		华润黑龙江医药有限公司	经销商	2004.11.4	-	药品经营等。	20,000.00	2005年	否	否
18		华润湖北金马医药有限公司	经销商	1997.12.17	-	中成药、中药材、中药饮片、化学原料药、化学药制剂、抗生素制剂、抗生素原料药、生化药品、生物制品、精神药品(二类)、体外诊断试剂的批发等。	10,000.00	2013年	否	否
19		华润湖南瑞格医药有限公司	经销商	2013.1.10	-	中成药、中药饮片、中药材、化学药制剂、抗生素制剂、生化药品、生物制品、疫苗、二类精神药品、蛋白同化制剂及肽类激素、医疗用毒性药品等。	10,000.00	2013年	否	否
20		华润湖南新特药有限公司	经销商	2006.4.26	2106.4.25	西药、中成药、中药饮片、化学原料药及其制剂、抗生素原料药、抗生素制剂、生化药品、生物制品、麻醉药品和第一类精神药品、第二类精神药品、药品类易制毒化学品制剂、蛋白同化制剂、肽类激素、化学药制剂等。	10,900.00	2006年	否	否
21		华润吉林医药有限公司	经销商	2010.9.6	2060.9.6	西药、中成药、中药饮片、化学原料药及其制剂、抗生素原料药、抗生素制剂、生化药品、生物制品、麻醉药品和第一类精神药品、	20,000.00	2016年	否	否

						第二类精神药品、药品类易制毒化学品制剂、蛋白同化制剂、肽类激素、化学药制剂等。				
22		华润江苏医药有限公司	经销商	1980.1.1	2021.12.29	批发药品（限《药品经营许可证》核定范围经营）等。	50,000.00	2009年	否	否
23		华润辽宁医药有限公司	经销商	2011.3.7	2061.3.7	药品销售等。	15,000.00	2011年	否	否
24		华润青岛医药有限公司	经销商	2007.3.26	2027.3.20	批发：食品，中药材，中药饮片，中成药，化学原料药，化学药制剂，抗生素，生化药品，生物制品（除疫苗），蛋白同化制剂，肽类激素等。	10,000.00	2015年	否	否
25		华润山东医药有限公司	经销商	2000.2.28	-	销售：药品等。	50,000.00	2003年	否	否
26		华润医药商业集团有限公司	经销商	2000.12.27	-	销售中药饮片、中成药、化学药制剂、抗生素、生化药品、化学原料药、生物制品、体外诊断试剂、麻醉药品和第一类精神药品（含小包装原料药、小包装麻黄素原料、罂粟壳）、第二类精神药品（含原料药）、医疗用毒性药品（西药品种不含A型肉毒毒素、中药饮片）、蛋白同化制剂和肽类激素（药品经营许可证有效期至2019年12月15日）等。	519,170.34	2002年	否	否
27	上海	北京科园信海	经销商	1999.3.8	2044.1.21	批发药品等。	33,307.00	2012年	否	否

	医药集团	医药经营有限公司								
28	股份有限公司	北京信海康医药有限责任公司	经销商	1956.1.1	-	批发药品等。	660.00	2017年	否	否
29		广州百济新特药业连锁有限公司	经销商	2008.10.17	-	药品零售等。	100.00	2016年	否	否
30		河南省康信医药有限公司	经销商	1999.9.7	2049.9.6	批发：中成药、中药材、中药饮片、化学药制剂、抗生素、生化药品（除疫苗）、生物制品（除疫苗）、蛋白同化制剂、肽类激素药品、第二类精神药品制剂、体外诊断试剂等。	10,000.00	2001年	否	否
31		上海众协药店有限公司	直销客户	2007.11.20	2027.11.19	药品零售等。	100.00	2016年	否	否
32		上药金龟（上海）医药有限公司	经销商	1992.6.17	-	药品批发等。	3,000.00	1997年	否	否
33		上药康德乐（湖北）医药有限公司	经销商	1996.10.28	2037.4.10	中成药、化学原料药、化学药制剂、抗生素原料药、抗生素制剂、生化药品、生物制品、第二类精神药品制剂、体外诊断试剂、蛋白同化制剂、肽类激素等含冷冻药品的批发兼零售（零售仅供分支机构使用）等。	5,000.00	2007年	否	否

34		上药康德乐合丹(深圳)医药有限公司	经销商	1998.1.4	2038.1.4	成药、中药材(收购)、中药饮片、化学药制剂、抗生素、生化药品、生物制品(除疫苗)、第二类精神药品(制剂)、蛋白同化制剂、肽类激素的批发等。	1,100.00	2016年	否	否
35		上药科园信海陕西医药有限公司	经销商	1996.10.26	-	中成药、化学药制剂、抗生素、生化药品、生物制品(除疫苗)、第二类精神药品的批发、蛋白同化制剂、肽类激素的批发等。	10,000.00	2015年	否	否
36		上药控股南通有限公司	经销商	1992.9.2	2034.10.13	中成药、中药饮片、医疗用毒性药品、化学药制剂、化学原料药、抗生素原料药、抗生素制剂、生化药品、生物制品、精神药品、麻醉药品批发等。	1,814.80	2004年	否	否
37		浙江上药新欣医药有限公司	经销商	2005.1.12	2025.1.11	批发: 中药饮片、中成药、化学药制剂、化学原料药、抗生素制剂、抗生素原料药、生化药品、生物制品、医疗用毒性药品、蛋白同化制剂、肽类激素、精神药品(限第二类)等。	3,788.00	2015年	否	否
38		上药铃谦沪中(上海)医药有限公司	经销商	1999.11.10	2019.11.9	药品批发及进出口等。	8,462.93	2016年	否	否
39	广州医药	广东省梅县医药有限公司	经销商	2003.12.23	-	药品经营等。	1,400.00	2005年	否	否
40	集团	广州国盈医药	经销商	1989.10.16	-	中成药、中药饮片批发; 西药批	55,200.00	2010年	否	否

	有限公司	有限公司				发；生物制品（不含疫苗）批发；药品零售等。				
41		广州欣特医药有限公司	经销商	1997.4.14	-	西药批发；中成药、中药饮片批发等。	12,300.00	2004年	否	否
42		广州医药有限公司	经销商	1951.1.1	2048.5.17	西药批发；药品零售；兽用药品销售；中药饮片零售；化学药制剂、生物制品（含疫苗）批发；中成药、中药饮片批发等。	222,700.00	2016年	否	否
43		福州鹭燕医药有限公司	经销商	1984.6.8	2023.4.10	药品批发等。	3,008.00	2011年	否	否
44		鹭燕医药股份有限公司	经销商	2008.9.3	-	西药批发；中药批发等。	19,225.32	2008年	否	否
45	鹭燕医药股份有限公司	莆田鹭燕医药有限公司	经销商	2008.12.30	2028.12.29	中成药、中药饮片、化学药制剂、化学原料药、抗生素制剂、生化药品、生物制品、蛋白同化制剂、肽类激素、第二类精神药品制剂批发等。	12,000.00	2012年	否	否
46		泉州鹭燕医药有限公司	经销商	2001.11.26	2031.11.25	批发：中药饮片、中成药、化学原料药、化学药制剂、抗生素制剂、生化药品、生物制品、第二类精神药品制剂、蛋白同化制剂、肽类激素；批发三类、二类、一类医疗器械等。	1,080.00	2011年	否	否
47		漳州鹭燕医药有限公司	经销商	2002.9.20	2042.9.19	中药材、中药饮片、中成药、化学原料药、化学药制剂、抗生素制剂、生化药品、生物制品、麻	1,500.00	2002年	否	否

						醉药品和精神药品制剂、蛋白同化制剂、肽类激素、医疗用毒性药品批发等。				
48	重庆医药（集团）股份有限公司	重庆医药（集团）股份有限公司	经销商	1997.4.28	-	批发化学原料药及其制剂、抗生素原料药及其制剂、生化药品、中成药、中药材、中药饮片、生物制品、第二类精神药品、蛋白同化制剂、肽类激素等。	44,983.72	1998年	否	否
49		重庆医药集团医贸药品有限公司	经销商	2014.8.13	-	批发化学原料药及其制剂、抗生素原料药及其制剂、生化药品、中成药、中药饮片、生物制品（除疫苗）、蛋白同化制剂、肽类激素、第二类精神药品等。	15,000.00	2014年	否	否

注：经营范围此处仅列示与医药医疗相关的主要业务范围。

3、补充披露

公司已于招股说明书“第六节 业务与技术”之“三、发行人主要产品的销售情况和主要客户”之“(二) 报告期内发行人前五名客户的销售情况”中进行了补充披露。

(二) 上述客户是否均属于经销商客户，发行人是否区分只承担配送职能的经销商和还承担配送之外职能的经销商，若区分，请披露分不同类别披露报告期内主要经销商的情况。

1、上述客户是否均属于经销商客户

公司产品销售主要采用行业内通行的经销模式，上述主要客户除上海众协药店有限公司外均属于经销商客户。

2、发行人经销商只承担配送职能

根据发行人（甲方）与经销商（乙方）签订的年度购销协议书，约定经销商应履行的主要责任如下：

(1) 经销/配送区域。

(2) 资质管理：乙方应提供加盖公章的《企业法人营业执照》、《药品经营许可证》及《GSP 证书》的复印件并保证该等证件在本协议有效期内的真实性。

(3) 货物交付及验收：货物到达双方约定的交货地点前的一切费用和风险由甲方承担，货物到达乙方约定交货地点后的费用和风险由乙方承担。乙方收到甲方药品时，应对照甲方的随货同行单当面检验，如没有异议，则在随货同行单上注明签收时间、收货人并加盖收货章。如乙方在签收后发现货品存在短少、挤压、破损、名称、规格、数量、批号等与相应资质资料不符的情况，应在收到药品 15 个工作日内书面形式通知甲方，并提供加盖公章的证明，经甲方核实，由甲方负责调换。如乙方未在上述规定日期内对货品向甲方提出书面通知，以及未在规定时间内提供出相应证明，则被认为完全接受该批货品。

(4) 货款结算：乙方应在与甲方约定的付款天数内回款。若乙方向甲方支付货款超过回款天数，将不享受付款折扣或需缴纳滞纳金。乙方无论采取何种货款支付形式，均需由乙方直接支付至甲方所提供的指定银行账户。

(5) 定期提交流向：乙方应每月向甲方提供货物分销或配送的流向单和库存单（包含医院和商业）并通过授权指定的业务邮箱发给甲方指定邮箱。乙方应保证每月提供给甲方的流向信息的真实性，并积极配合甲方年度内对流向单信息

真实性抽查、核查工作。

(6) 及时备货：乙方应积极配合甲方各产品的备货，以确保经销区内终端和分销客户及时供货不断货，如因乙方原因出现断货，则不享有当月的付款折扣金额。

(7) 定期对账：甲方每季度与乙方进行账目核对，如因一方账务不清需要双方重新核对账务，另一方需无偿给予全力配合。

上述职能均属于产品配送方面的职能。

年度购销协议书对推广责任明确约定如下：甲方（发行人）负责乙方（经销商）经销区内学术推广工作。甲方授权指定业务人员与乙方合作，处理与甲方产品销售的相关业务。根据合同约定及实际执行情况，产品的推广由发行人自行承担。

因此，发行人经销商仅承担配送职能，无需承担市场推广职能，发行人不存在承担配送之外职能的经销商。

3、核查意见

经保荐机构和申报会计师访谈发行人高管、主要客户、查阅销售合同，保荐机构、申报会计师认为发行人主要客户除上海众协药店有限公司外均属于经销商客户，发行人报告期内不存在承担配送之外职能的经销商。

4、补充披露

公司已于招股说明书“第六节 业务与技术”之“三、发行人主要产品的销售情况和主要客户”之“(二) 报告期内发行人前五名客户的销售情况”中进行了补充披露。

(三) 前五名客户中是否存在新增的客户，发行人主要客户之间是否存在除购销外的其他关系。

1、前五名客户中新增客户情况

报告期内，发行人合并口径前五大客户分别为国药控股股份有限公司、华润医药集团有限公司、上海医药集团股份有限公司、鹭燕医药股份有限公司、重庆医药（集团）股份有限公司、广州医药集团有限公司，均不属于当期新增客户。其集团内与发行人合作的主要客户各期是否属于新增客户的情况如下：

(1) 2018 年度

2018 年度，公司前五大客户中主要客户不存在新增客户。

(2) 2017 年度

2017 年度，公司前五大客户中主要客户的新增客户如下：

序号	客户名称	对应前五名客户	开始合作时间	是否为当期新增客户
1	北京信海康医药有限责任公司	上海医药集团股份有限公司	2017 年	是

2017 年度，公司主要客户中新增客户为北京信海康医药有限责任公司（以下简称“北京信海康”），其与发行人一合作便成为主要客户的原因系公司与上药科园信海医药有限公司（以下简称“上药科园”）签订了《战略合作协议》，约定发行人所有产品在上药科园覆盖区域与上药科园下属各家分子公司开展深度业务合作，利用上药科园北方平台优势，统一协调安排平台各分子公司为发行人在招标、配送、销售、物流仓储服务、市场、资金等方面提供支持。北京信海康作为上药科园的孙公司直接与发行人开展合作，并作为其北方平台的分拨中心，将从发行人处采购的产品向其他分子公司调拨，因此 2017 年的销售金额较大。

(3) 2016 年度

2016 年度，公司前五大客户中主要客户的新增客户如下：

序号	主要客户名称	对应前五名客户	开始合作时间	是否为当期新增客户
1	国药控股新疆新特参茸药业有限公司	国药控股股份有限公司	2016 年	是
2	上海众协药店有限公司	上海医药集团股份有限公司	2016 年	是
3	广州医药有限公司	广州医药集团有限公司	2016 年	是

国药控股新疆新特参茸药业有限公司、上海众协药店有限公司、广州医药有限公司与公司的合作始于 2016 年派格宾正式上市。作为国内第一支具有完全自主知识产权的长效干扰素产品，派格宾打破了国外进口同类产品垄断中国市场的局面。因此，便有新的经销商寻求与公司合作，公司选取了其中资信较好、实力较强的客户开展业务合作，以上三家公司与发行人保持着稳定良好的合作关系。

2、发行人与主要客户之间不存在除购销外的其他关系

截止本问询回复出具之日，发行人与主要客户之间不存在关联关系，不存在除购销外的其他关系，具体情况请参见本问询回复之“第 20 题”之“一、发行人补充披露”之“（一）主要客户的简要情况，包括但不限于成立时间和持续经营情况、主营业务、经营规模、报告期内的合作历史等”之“2、主要客户基本

情况”。

3、核查意见

经核查，发行人前五大客户的主要客户中存在部分新增客户，其与发行人合作系出于正常业务开展，不存在异常。经保荐机构、申报会计师访谈发行人实际控制人、高管、通过国家企业信用信息公示系统查询客户公司股权信息、走访发行人客户、取得主要客户出具的无关联关系声明，保荐机构和申报会计师认为，发行人与主要客户之间不存在除购销外的其他关系。

4、补充披露

公司已于招股说明书“第六节 业务与技术”之“三、发行人主要产品的销售情况和主要客户”之“(二) 报告期内发行人前五名客户的销售情况”中进行了补充披露。

(四) 发行人以经销商下游客户口径列示的前五大客户的情况

1、经销商下游客户前五大情况

发行人经销商下游客户主要为医院、药房等终端医疗机构，报告期内，经销商下游前五大客户情况如下：

单位：万元

年份	序号	经销商下游客户名称	医院等级	对应发行人采购额	占发行人营业收入比例
2018年度	1	重庆市泰来药房	-	959.42	2.14%
	2	湖南省肿瘤医院	三级甲等	844.93	1.88%
	3	北京信海科园大药房有限公司	-	638.59	1.42%
	4	中国医科大学附属第一医院	三级甲等	634.43	1.42%
	5	河南省肿瘤医院	三级甲等	626.05	1.40%
	合计			3,703.40	8.26%
2017年度	1	湖南省肿瘤医院	三级甲等	1,053.75	3.26%
	2	麦克红康药房沙坪坝区寿康药店	-	896.89	2.78%
	3	中国医科大学附属第一医院	三级甲等	632.78	1.96%
	4	河南省人民医院	三级甲等	540.01	1.67%
	5	哈尔滨医科大学附属第一医院	三级甲等	434.72	1.35%
	合计			3,558.16	11.01%
2016年度	1	中国医科大学附属第一医院	三级甲等	743.80	2.65%
	2	梅州市人民医院	三级甲等	442.62	1.58%
	3	西安交通大学附属第一医院	三级甲等	405.66	1.45%
	4	中国医学科学院血液学研究所血液病医院	三级甲等	346.68	1.24%

	5	辽宁省肿瘤医院	三级甲等	328.15	1.17%
	合计			2,266.91	8.09%

2、补充披露

公司已于招股说明书“第六节 业务与技术”之“三、发行人主要产品的销售情况和主要客户”之“(二) 报告期内发行人前五名客户的销售情况”中进行了补充披露。

二、发行人说明

(一) 说明前五名客户变化的原因及单个客户销售占比变化的原因，报告期内同一客户的销售价格变动情况、不同客户相同产品价格变动情况

1、前五名客户变化的原因及单个客户销售占比变化的原因

(1) 整体情况

客户名称	2018年		2017年		2016年	
	排名	销售金额占比	排名	销售金额占比	排名	销售金额占比
国药控股股份有限公司	1	20.44%	3	16.95%	1	20.92%
华润医药集团有限公司	2	16.65%	2	16.98%	2	17.85%
上海医药集团股份有限公司	3	12.50%	1	20.09%	3	17.79%
鹭燕医药股份有限公司	4	7.70%	4	5.20%	8	2.14%
重庆医药(集团)股份有限公司	5	5.51%	5	4.65%	5	3.23%
广州医药集团有限公司	6	4.39%	6	4.61%	4	8.30%

注：客户销售金额均未考虑预估退货率以及预估销售折让计提预计负债的因素，销售金额占比计算中分母为考虑了上述因素后的营业收入。

报告期各期，合并口径前五大客户排名及销售额占比均基本保持稳定。其中，鹭燕医药股份有限公司排名上涨主要系由于2017年度派格宾于福建挂网中标后全省各医疗机构采购增加所致。

(2) 主要客户具体情况

① 国药控股股份有限公司

单位：万元

序号	客户名称	2018年		2017年		2016年	
		销售金额	销售金额占比	销售金额	销售金额占比	销售金额	销售金额占比
1	国药集团西南医	790.79	1.76%	180.39	0.56%	256.54	0.92%

	药有限公司						
2	国药控股(天津)东方博康医药有限公司	747.46	1.67%	455.36	1.41%	514.06	1.83%
3	国药控股安徽有限公司	511.13	1.14%	231.02	0.72%	58.13	0.21%
4	国药控股安阳有限公司	261.56	0.58%	316.09	0.98%	293.20	1.05%
5	国药控股北京康辰生物医药有限公司	404.50	0.90%	361.38	1.12%	253.34	0.90%
6	国药控股广东粤兴有限公司	343.28	0.77%	294.50	0.91%	390.51	1.39%
7	国药控股河南股份有限公司	1,228.35	2.74%	280.33	0.87%	234.33	0.84%
8	国药控股四川医药股份有限公司	441.03	0.98%	380.44	1.18%	418.01	1.49%
9	国药控股新疆新特参茸药业有限公司	299.69	0.67%	251.92	0.78%	273.60	0.98%
10	国药控股新疆新特西部药业有限公司	463.32	1.03%	379.19	1.17%	437.36	1.56%
11	国药控股盐城有限公司	313.30	0.70%	266.75	0.83%	254.63	0.91%
12	国药控股扬州有限公司	726.72	1.62%	798.75	2.47%	1,320.00	4.71%
13	国药控股云南有限公司	1,097.25	2.45%	591.65	1.83%	496.30	1.77%

注：客户销售金额均未考虑预估退货率以及预估销售折让计提预计负债的因素，销售金额占比计算中分母为考虑了上述因素后的营业收入。

国药控股河南股份有限公司 2018 年销售额及占比大幅上升，主要是因为河南完成派格宾招标，该经销商负责配送的医疗终端采购增加。国药控股扬州有限公司 2017 年销售金额下降主要是由于当期公司将派格宾的部分配送业务转移到南京医药股份有限公司，同时 2017 年江苏招标，特尔津部分规格没有中标导致销量下降。

②华润医药集团有限公司

单位：万元

序号	客户名称	2018 年		2017 年		2016 年	
		销售金额	销售金额占比	销售金额	销售金额占比	销售金额	销售金额占比
1	河北益生医药有限公司	384.38	0.86%	127.84	0.40%	348.41	1.24%
2	华润广东医药有	210.98	0.47%	315.77	0.98%	394.02	1.41%

	限公司						
3	华润河南医药有限公司	321.19	0.72%	163.01	0.50%	174.56	0.62%
4	华润黑龙江医药有限公司	662.41	1.48%	1,101.89	3.41%	552.47	1.97%
5	华润湖北金马医药有限公司	207.72	0.46%	121.71	0.38%	116.70	0.42%
6	华润湖南瑞格医药有限公司	1,391.77	3.10%	170.04	0.53%	14.17	0.05%
7	华润湖南新特药有限公司	207.96	0.46%	353.31	1.09%	120.22	0.43%
8	华润吉林医药有限公司	274.44	0.61%	8.52	0.03%	184.17	0.66%
9	华润江苏医药有限公司	403.55	0.90%	235.04	0.73%	337.19	1.20%
10	华润辽宁医药有限公司	1,577.22	3.52%	1,686.03	5.22%	1,676.90	5.98%
11	华润青岛医药有限公司	493.12	1.10%	133.50	0.41%	96.86	0.35%
12	华润山东医药有限公司	260.11	0.58%	194.04	0.60%	135.61	0.48%
13	华润医药商业集团有限公司	549.86	1.23%	539.14	1.67%	586.56	2.09%

注：客户销售金额均未考虑预估退货率以及预估销售折让计提预计负债的因素，销售金额占比计算中分母为考虑了上述因素后的营业收入。

华润湖南瑞格医药有限公司与公司的合作开始于 2013 年，2017 年随着派格宾市场的打开，销售额有所上升，2018 年主要是完成部分重点医院备案采购带动销量提升。

华润黑龙江医药有限公司 2017 年的销售金额及占比上升主要是因为 2017 年黑龙江新标执行，增加了医院的覆盖引起销量提升，2018 年由于市场竞争程度加大导致当年销售额有所下降。

③上海医药集团股份有限公司

单位：万元

序号	客户名称	2018 年		2017 年		2016 年	
		销售金额	销售金额占比	销售金额	销售金额占比	销售金额	销售金额占比
1	北京科园信海医药经营有限公司	416.77	0.93%	23.14	0.07%	278.07	0.99%
2	北京信海康医药有限	-3.37	-0.01%	1,480.51	4.58%	-	0.00%

	责任公司						
3	广州百济新特药业连锁有限公司	265.86	0.59%	37.98	0.12%	73.59	0.26%
4	河南省康信医药有限公司	1,353.21	3.02%	1,813.68	5.61%	1,356.32	4.84%
5	上海众协药店有限公司	145.00	0.32%	182.99	0.57%	219.59	0.78%
6	上药金龟(上海)医药有限公司	933.63	2.08%	760.30	2.35%	1,120.03	3.99%
7	上药康德乐(湖北)医药有限公司	530.53	1.18%	247.09	0.76%	320.80	1.14%
8	上药康德乐合丹(深圳)医药有限公司	627.82	1.40%	78.12	0.24%	7.08	0.03%
9	上药科园信海陕西医药有限公司	261.33	0.58%	457.00	1.41%	409.99	1.46%
10	上药控股南通有限公司	146.73	0.33%	171.24	0.53%	203.45	0.73%
11	上药铃谦沪中(上海)医药有限公司	142.25	0.32%	315.84	0.98%	120.56	0.43%
12	浙江上药新欣医药有限公司	126.73	0.28%	459.59	1.42%	210.76	0.75%

注：客户销售金额均未考虑预估退货率以及预估销售折让计提预计负债的因素，销售金额占比计算中分母为考虑了上述因素后的营业收入。

北京信海康医药有限责任公司报告期内销售金额变动主要是由于：公司与其母公司上药科园信海医药有限公司签订了《战略合作协议》，约定发行人所有产品在上药科园覆盖区域与上药科园下属各家分子公司开展深度业务合作，利用上药科园北方平台优势，统一协调安排平台各分子公司为发行人在招标、配送、销售、物流仓储服务、市场、资金等方面提供支持。北京信海康作为上药科园的孙公司直接与发行人开展合作，并作为其北方平台的分拨中心，将从发行人处采购的产品向其他分子公司调拨，因此开始合作当年的销售金额较大。后续出于成本考虑，未再沿用上述合作形式，故 2018 年其销售金额下降较大。整体而言，上海医药集团股份有限公司总体销售排名报告期内不存在重大变化。

上药康德乐合丹(深圳)医药有限公司报告期内仅销售派格宾产品，2018 年随着派格宾终端市场开发程度的加深，其终端客户增加从而使销售额不断提升。

④鹭燕医药股份有限公司

单位：万元

序	客户名称	2018 年	2017 年	2016 年
---	------	--------	--------	--------

号		销售金额	销售金额占比	销售金额	销售金额占比	销售金额	销售金额占比
1	福州鹭燕医药有限公司	710.01	1.58%	250.29	0.77%	-353.22	-1.26%
2	鹭燕医药股份有限公司	1,292.97	2.88%	621.71	1.92%	359.25	1.28%
3	莆田鹭燕医药有限公司	265.02	0.59%	124.19	0.38%	61.51	0.22%
4	泉州鹭燕医药有限公司	494.08	1.10%	194.66	0.60%	122.97	0.44%
5	漳州鹭燕医药有限公司	532.09	1.19%	408.23	1.26%	225.72	0.81%

注：客户销售金额均未考虑预估退货率以及预估销售折让计提预计负债的因素，销售金额占比计算中分母为考虑了上述因素后的营业收入。

福州鹭燕医药有限公司 2016 年主要是受福建省招标的影响，部分规格没有中标出现一定的退货，之后福建省执行新标，公司产品后续成功中标，并且派格宾市场持续开发，主要产品销量不断增长带动销售额稳步上升。

鹭燕医药股份有限公司主要系随着派格宾的市场开发，厦门市医疗终端机构的销量增加，带动了销售额的整体提升。

⑤重庆医药（集团）股份有限公司

单位：万元

序号	客户名称	2018 年		2017 年		2016 年	
		销售金额	销售金额占比	销售金额	销售金额占比	销售金额	销售金额占比
1	重庆医药（集团）股份有限公司	2,358.27	5.26%	931.14	2.88%	181.94	0.65%
2	重庆医药集团医贸药品有限公司	-11.49	-0.03%	506.49	1.57%	643.32	2.29%

注：客户销售金额均未考虑预估退货率以及预估销售折让计提预计负债的因素，销售金额占比计算中分母为考虑了上述因素后的营业收入。

重庆医药集团医贸药品有限公司 2018 年其销售金额大幅降低，重庆医药（集团）股份有限公司大幅提升，主要系由于当年客户内部业务调整，将重庆医药集团医贸药品有限公司的业务全部转入重庆医药（集团）股份有限公司所致。

⑥广州医药集团有限公司

单位：万元

序号	客户名称	2018 年		2017 年		2016 年	
		销售金额	销售金额占比	销售金额	销售金额占比	销售金额	销售金额占比
1	广东省梅县医药有限公司	25.55	0.06%	147.78	0.46%	449.84	1.60%
2	广州国盈医药有限公司	443.00	0.99%	593.95	1.84%	457.46	1.63%
3	广州欣特医药有限公司	650.37	1.45%	695.83	2.15%	650.27	2.32%
4	广州医药有限公司	755.06	1.68%	5.89	0.02%	708.35	2.53%

注：客户销售金额均未考虑预估退货率以及预估销售折让计提预计负债的因素，销售金额占比计算中分母为考虑了上述因素后的营业收入。

广州医药有限公司主要销售派格宾，2017 年销售额较小系由于当时派格宾市场仍处在开拓阶段，故销售额存在一定的波动，随着市场的不断开发，2018 年销量提升较快。

2、报告期内同一客户的销售价格变动情况及不同客户相同产品价格变动情况

公司产品在国内销售主要采用行业内通行的经销模式，即通过在配送区域内覆盖能力较强、资信状况较好的医药经销商向终端（主要包括医疗机构及零售药房等）进行药品配送。医药经销商不承担药品的专业化推广职能，仅根据其授权区域内终端临床用药需求，向公司提出采购需求，并完成产品配送及销售回款过程。

发行人对经销商销售的定价原则为参考终端所在省、市级中标/挂网价，以上述招投标价格*（1-配送费率）确定；同时，针对不同终端存在的价格差异，需要根据经销商的流向对经销商进行采购价格补差。综上，公司对不同经销商的销售价格存在差异。在报告期内全国各省/市及医联体陆续进行招标采购，而各地的招标方案都有不同，中标价格会发生变动，也会造成同一经销商同一产品在不同年份的价格出现一定波动。

（1）派格宾

报告期各期，前五大客户派格宾的平均销售价格如下：

单位：元/支

项目	2018 年	2017 年	2016 年
国药控股股份有限公司	728.05	708.21	760.26
华润医药集团有限公司	757.91	734.48	750.89
上海医药集团股份有限公司	685.77	726.33	761.16
鹭燕医药股份有限公司	738.03	726.16	807.36
重庆医药（集团）股份有限公司	736.62	738.20	762.67
广州医药集团有限公司	722.04	741.53	716.05

注 1：派格宾的价格按 180 μ g/支的标准规格折算。

注 2：上述价格未考虑预估退货率以及预估销售折让计提预计负债的因素。

报告期上海医药集团股份有限公司派格宾销售价格下降主要系 2017 年 11 月底上海执行新标，中标价格调整使得 2018 年销售价格有所下降。

鹭燕医药股份有限公司 2016 年销售价格较高系由于派格宾刚刚推出，尚未

纳入福建省的招标，主要销售对象为药店，价格为公司自主定价，2017 年根据福建省的中标价格调整销售价格，故价格有所降低。

(2) 特尔立

报告期各期，前五大客户特尔立的平均销售价格如下：

单位：元/支

项目	2018 年	2017 年	2016 年
国药控股股份有限公司	34.92	37.62	41.68
华润医药集团有限公司	36.00	38.68	41.28
上海医药集团股份有限公司	40.36	45.39	44.18
鹭燕医药股份有限公司	22.57	25.23	29.40
重庆医药（集团）股份有限公司	41.75	45.92	46.48
广州医药集团有限公司	39.87	38.35	40.17

注 1：特尔立的价格按 75μg/支的标准规格折算。

注 2：上述价格未考虑预估退货率以及预估销售折让计提预计负债的因素。

鹭燕医药股份有限公司主要负责福建地区的产品销售，由于福建的招标价格相较于其他省、市较低，因此鹭燕医药股份有限公司特尔立的销售价格低于其他经销商。

(3) 特尔津

报告期各期，前五大客户特尔津的平均销售价格如下：

单位：元/支

项目	2018 年	2017 年	2016 年
国药控股股份有限公司	30.10	28.98	31.27
华润医药集团有限公司	34.11	35.70	37.32
上海医药集团股份有限公司	30.39	32.57	32.21
鹭燕医药股份有限公司	25.76 ^[注 3]	28.30 ^[注 3]	- ^[注 4]
重庆医药（集团）股份有限公司	33.12	39.36	39.18
广州医药集团有限公司	19.21	21.09	20.42

注 1：特尔津按 75μg/支的标准规格折算。

注 2：上述价格未考虑预估退货率以及预估销售折让计提预计负债的因素。

注 3：2017 年及 2018 年福建基本仅销售 300μg/支的规格，故该价格仅指 300μg/支规格的价格。

注 4：特尔津 2015 年底在福建省的药品招标采购中未中标（“福建九标落标”），导致公司 2016 年在福建区域的销售基本停滞，且因福建九标落标 2016 年鹭燕医药集团（包括福州鹭燕医药有限公司等）向公司退货，影响了特尔津的销售量，故当年无对应的销售单价。

广州医药集团有限公司特尔津销售价格低于其他客户，主要系特尔津在广东省执行新中标价格导致总体销售价格较低。

(4) 特尔康

报告期各期，前五大客户特尔康的平均销售价格如下：

单位：元/支

项目	2018年	2017年	2016年
国药控股股份有限公司	73.83	76.71	81.52
华润医药集团有限公司	65.94	75.27	75.95
上海医药集团股份有限公司	73.77	83.32	83.97
鹭燕医药股份有限公司	49.41	51.95	80.58
重庆医药（集团）股份有限公司	79.22	84.98	81.21
广州医药集团有限公司	68.88	75.31	86.12

注 1：特尔康按 1mg/支的标准规格折算。

注 2：上述价格未考虑预估退货率以及预估销售折让计提预计负债的因素。

鹭燕医药股份有限公司特尔康销售价格下降系由于 2017 年新旧标交替，新标价格有所降低，全省各地市片区于不同时间执行。

广州医药集团有限公司 2017 年、2018 年销售价格降低主要是特尔康 1mg/支、2mg/支规格在广东执行新标价，导致总体销售价格下降。

(二) 结合客户自身运营的情况、同一集团内客户之间的关系等情况，说明招股说明书披露的前五名客户是否适合合并披露。

1、招股说明书披露的前五名客户情况

招股书披露的前五名客户分别为国药控股股份有限公司、华润医药集团有限公司、上海医药集团股份有限公司、鹭燕医药股份有限公司、重庆医药（集团）股份有限公司、广州医药集团有限公司，均系大型医药商业集团，其在各省、市、区设立多个分子公司，建设了覆盖全国的药品分销及配送网络。报告期内与发行人发生直接购销活动的是前五大客户集团内部的各孙、子公司，其与发行人独立签订购销协议，拥有健全的经营资质、完整的生产经营、仓储场所，并且独立回款，因此其生产经营与集团内部的其他公司相对独立。

另一方面，根据《公开发行证券的公司信息披露内容与格式准则第 41 号-科创板公司招股说明书》的规定，“受同一实际控制人控制的客户，应合并计算销售额”，因此招股说明书中将上述客户的销售额合并进行披露，符合法律法规要求。

2、同行业公司对类似情况前五大客户的披露口径

公司同行业公司康辰药业招股说明书披露情况如下：

“1、前五大客户销售情况

报告期内，公司前五大客户情况如下表所示：

期间	序号	客户名称	销售金额（不含税）	占营业收入比重（%）
2018年 1-6月	1	国药控股	13,735.18	28.16
	2	康美药业股份有限公司	3,669.96	7.52
	3	华润医药商业集团有限公司	2,431.89	4.99
	4	上药控股有限公司	2,402.11	4.93
	5	浙江省医药工业有限公司	1,469.16	3.01
			小计	23,708.29

.....

注：公司销售客户中国药控股、九州通医药集团股份有限公司、华润医药商业集团有限公司、上药控股有限公司同一控制下的各销售客户已合并披露销售额。”

3、补充披露

考虑到上述实际情况，以及出于为投资者提供更充分的信息的考虑，将对招股说明书中前五大客户的披露形式进行调整，发行人已于招股说明书“第六节业务与技术”之“三、发行人主要产品的销售情况和主要客户”之“（二）报告期内发行人前五名客户的销售情况”中进行了补充披露。

4、核查意见

根据《公开发行证券的公司信息披露内容与格式准则第41号-科创板公司招股说明书》的规定，“受同一实际控制人控制的客户，应合并计算销售额”，因此招股说明书中将上述客户的销售额合并进行披露，符合法律法规要求。考虑到客户内部运营及与发行人合作的实际情况，以及出于为投资者提供更充分的信息的考虑，对招股说明书中前五大客户的披露形式进行调整，保荐机构和申报会计师认为前五大客户的披露是合适的。

第21题

公司产品在国内销售主要采用行业内通行的经销模式，即通过在配送区域内覆盖能力较强、资信状况较好的医药经销商向终端（主要包括医疗机构及零售药房等）进行药品配送。

请发行人充分披露：（1）经销的主要模式，包括但不限于主要经销商的基本情况、合作历史、与发行人的关系、是否专门销售发行人产品，说明发行人是否区分只承担配送职能的经销商和还承担配送之外职能的经销商；（2）经销商的选取标准，及相关政策；（3）发行人的销售模式是否与同行业存在重大差异；经销模式受“两票制”影响的情况；（4）经销商的终端销售及期末存货情况，是否存在经销商渠道压货、突击进货的情况；（5）经销商的退货制度、退货后续处理、及报告期内的退货情况；（6）发行人是否存在直销，直销客户是否存在与经销商的最终客户重合的情况，若存在，请披露原因。

请发行人说明：（1）报告期内经销商的增减变动情况、相应经销收入的增减变动情况；（2）经销商是否存在层级划分或地域划分，对各级经销商及其对外销售价格的掌控情况；（3）经销商是否存在非法人实体，如有，请做好信息披露。

请保荐机构、发行人律师和申报会计师核查：（1）经销商模式下收入确认是否符合《企业会计准则》的规定；（2）经销商选取标准、日常管理、定价机制（包括营销、运输费用承担和补贴等）、物流（是否直接发货给终端客户）、退换货机制、销售存货信息系统等方面的内控是否健全并有效执行；（3）经销商是否与发行人存在关联关系。请保荐机构、发行人律师和申报会计师核查说明对经销商业务的核查方式、核查标准、核查比例、核查证据等，并对经销商模式下收入是否最终实现发表明确意见。

回复：

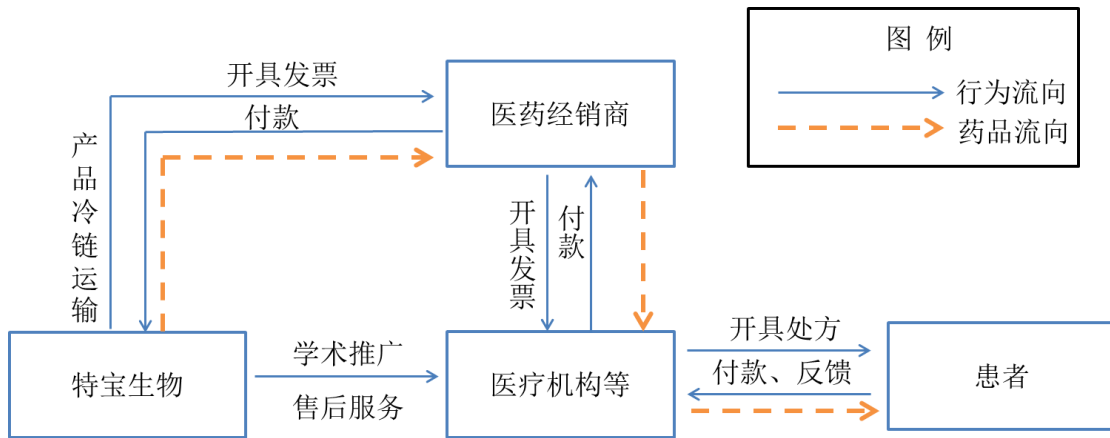
一、发行人补充披露

（一）经销的主要模式，包括但不限于主要经销商的基本情况、合作历史、与发行人的关系、是否专门销售发行人产品，说明发行人是否区分只承担配送职能的经销商和还承担配送之外职能的经销商

1、经销的主要模式

公司产品在国内销售主要采用行业内通行的经销模式，即通过在配送区域内覆盖能力较强、资信状况较好的医药经销商向终端（主要包括医疗机构及零售药房等）进行药品配送。医药经销商不承担药品的专业化推广职能，仅根据其授权区域内终端临床用药需求，向公司提出采购需求，并完成产品配送及销售回款过程。基于公司药品为专业化程度较高的处方药的特点，在药品的营销模式方面，

公司主要采用了自身专业化学术推广团队的营销模式。公司经销的主要模式情况如下：



2、主要经销商的基本情况、合作历史、与发行人的关系、是否专门销售发行人产品

发行人主要经销商的基本情况参见本问询回复之“第 20 题”之“一、发行人补充披露”之“(一) 主要客户的简要情况，包括但不限于成立时间和持续经营情况、主营业务、经营规模、报告期内的合作历史等”之“2、主要客户基本情况”。

发行人与经销商签订年度购销协议，在合同中并未对经销商是否必须专门销售发行人的产品有特别规定，因此经销商是否专门销售发行人产品由经销商自主决定。公司的主要经销商客户为大中型医药商业公司，销售产品种类较多、经营规模较大，不存在专门销售发行人产品的情况。发行人主要经销商是否专门销售发行人产品的具体情况参见本问询函回复之“第 20 题”之“一、发行人补充披露”之“(一) 主要客户的简要情况，包括但不限于成立时间和持续经营情况、主营业务、经营规模、报告期内的合作历史等”之“2、主要客户基本情况”。

3、发行人经销商只承担配送职能

发行人不存在承担配送之外职能的经销商，具体回复请参见本问询函回复之“第 20 题”之“一、发行人补充披露”之“(二) 上述客户是否均属于经销商客户，发行人是否区分只承担配送职能的经销商和还承担配送之外职能的经销商，若区分，请披露分不同类别披露报告期内主要经销商的情况。”

4、补充披露

公司已于招股说明书“第六节 业务与技术”之“三、发行人主要产品的销

售情况和主要客户”之“(二)报告期内发行人前五名客户的销售情况”及“一、发行人主营业务、主要产品的情况”之“(二)主要经营模式”中进行了补充披露。

(二) 经销商的选取标准及相关政策

1、经销商的选取标准及政策

公司制定了《客户管理规定》对经销商遴选和保持标准进行了规定。首先，公司根据业务需求进行经销商的甄选，主要甄选的审核维度由经营资格、资金实力、商业信誉、网络覆盖能力、客户的自身管理状况及 GSP 等构成。通过甄选，每个区域根据情况选择综合评价较高的商业客户作为公司的合作伙伴。同时，根据经销商的基本情况，对其信用等级进行评估，赋予其相对应的授信额度和授信天数。最后，根据各地药品招标规则、行业配送费率水平，确定渠道配送政策，包含：药品种类、供货价格、付款天数等，同时签订《年度购销协议书》/《购销合同》。

公司每年根据与经销商的业务合作情况及其基本资料进行综合评价，评价维度主要包括：合作期限、企业性质、企业规模、销售额、逾期账款占销售额比例等；根据评分结果，更新各经销商的信用等级，并授予新的授信额度和授信天数。

2、补充披露

公司已于招股说明书“第六节 业务与技术”之“一、发行人主营业务、主要产品的情况”之“(二)主要经营模式”中进行了补充披露。

(三) 发行人的销售模式是否与同行业存在重大差异；经销模式受“两票制”影响的情况

1、发行人的销售模式与同行业不存在重大差异

发行人国内药品销售模式包括经销模式和直销模式，以经销模式为主。药品营销推广职能由发行人自行承担，针对公司药品专业性较强的特点，主要采取通过自建团队对公司产品的药理药效、适应症、使用方法及最新临床研究成果进行专业化学术推广的方式，提高临床医生对公司产品相关理论及应用知识的认可。经销商主要承担向终端的配送职能，包括运输、销售回款、定期提交货物分销或配送的流向单或库存单等责任，不承担药品的专业化推广职能。发行人的销售模式与同行业可比上市公司不存在重大差异，均是“经销模式为主+学术推广”，具体如下：

(1) 双鹭药业

双鹭药业 2018 年年报披露，“公司目前的营销模式主要为‘精细化区域合作伙伴+专业化学术推广’模式，部分地区采用终端销售模式，具体由公司营销部门负责。公司积极推进专业学术营销、精细化招商，加强区域管理，外包服务，积极吸收有实力的经销商和营销骨干，调整营销策略，在互利共赢的基础上扩大市场占有率。”

(2) 安科生物

安科生物 2018 年年报披露，“公司主要采取“终端销售+经销分销”的销售模式，基因工程药物、医疗器械的销售采用自主组建学术推广队伍的方式进行学术、市场开拓工作并实现医院终端销售，主要通过营销部门组织或参加专业学术推广会、新产品上市会、临床试验等医学专业化推广活动，向学术专家及临床医生介绍和宣传公司产品的临床疗效、治疗方案以及产品特点、优点及最新基础理论和临床研究成果，使临床医生了解药品的特点、用途、正确的使用方法等。”

(3) 康辰药业

康辰药业 2018 年年报披露，“目前公司的销售业务仍以经销商模式为主，一方面，公司对整体营销计划、学术推广方案进行集中策划、统一控制，并兼顾区域特性，加强全国及区域学术推广力度；另一方面公司将学术推广管理下移，有力支持区域市场活动的落地，加强区域管理的市场分析和管理的精细度；……公司积极完善配送经销商网络，加强与配送经销商合作，提高配送集中度，保障产品的正常销售，形成了专业、规范、有序、完善的销售体系”

(4) 海特生物

海特生物 2018 年年报中未直接披露其销售模式，在其招股说明书中对于销售模式的披露如下：

“发行人主导产品参加各省、自治区、直辖市的药品集中采购招标，并主要通过经销商（配送商）销售给医院终端。

在经销模式下，发行人根据是否主要参与区域市场和终端市场的推广活动，是否承担相关学术推广费用，将经销模式分为专业推广经销模式和传统经销商代理模式。”

(5) 舒泰神

舒泰神 2018 年年报披露，“营销方面主要采用代理和自营相结合的销售模式，

加强销售过程的精细化管理,同时进一步推进国家级和省市级专业性学术活动的实施,深入有序的开展市场及推广活动。……公司顺应医药行业政策调整,不断针对性强化市场工作,进一步加强专业化推广、提高产品策划和学术推广水平,提高品牌和产品的知名度、治疗地位;同时顺应现行政策要求调整营销模式,一方面加强自营队伍发展,精细化管理、强化计划执行落地,坚持合规发展、加强风险控制,创新代理商合作模式等方式,……,另一方面坚持学术推广的核心理念,让药品回归其满足临床需求的核心价值,服务于临床医生的诊疗需求和病患的治病需求。”

2、经销模式受“两票制”影响的情况

(1) “两票制”政策的情况

“两票制”是指药品生产企业到流通企业开一次购销发票,流通企业到医疗机构开一次购销发票,由此药品从生产企业到终端医疗机构全部只开两次发票。是我国在医药流通环节上推行的重要政策,旨在规范、压缩药品流通环节,降低药品价格,引导行业健康有序发展。“两票制”相关政策情况如下:

2016年4月21日,国务院办公厅印发《深化医药卫生体制改革2016年重点工作任务》(国办发[2016]26号),文件提出“综合医改试点省份要在全省范围内推行‘两票制’(生产企业到流通企业开一次发票,流通企业到医疗机构开一次发票),积极鼓励公立医院综合改革试点城市推行‘两票制’”。在该政策引导下,全国综合医改试点省份将加快推进“两票制”实施。

2016年12月26日,国务院医改办、国家卫生计生委等多部门联合印发《关于在公立医疗机构药品采购中推行“两票制”的实施意见(试行)的通知》(国医改办发〔2016〕4号),通知指出,在公立医疗机构药品采购中逐步推行“两票制”,鼓励其他医疗机构药品采购中推行“两票制”。综合医改试点省(区、市)和公立医院改革试点城市要率先推行“两票制”,鼓励其他地区执行“两票制”,并争取到2018年在全国全面推开。

目前,全国主要省/区市基本都出台了正式版“两票制”实施相关的政策。

(2) “两票制”对公司的影响情况

“两票制”的逐渐推行,并未对发行人造成重大影响,具体原因如下:

①公司历来注重学术化推广

公司现有上市药品均为处方药,根据我国相关法律法规规定,处方药不得在

大众传播媒介发布广告或者以其他方式进行以公众为对象的广告宣传。针对公司产品专业性较强的特点，公司较早便采取通过自建团队对公司产品的药理药性、适应症、使用方法及最新临床研究成果进行专业化学术推广的方式，提高临床医生对公司产品相关理论及应用知识的认识，并不断地收集药品在临床使用过程中的相关反馈，促进临床上的合理用药。因此，产品的推广职能主要由发行人自行承担，在发行人与终端医院建立了合作意向后，再选择能力较强、资信状况较好的经销商进行配送，因此基本仅存在一级经销商，“两票制”的实施对公司销售模式的影响较小。

②增值税简易征收政策的影响

根据国家税务总局 2012 年 5 月 28 日颁布了《关于药品经营企业销售生物制品有关增值税问题的公告》（国家税务总局公告 2012 年第 20 号），增值税一般纳税人药品经营企业销售生物制品，可以选择简易办法按照生物制品销售额和 3% 的征收率计算缴纳增值税。公司的药品均为治疗性生物制品，在上述政策开始执行后多数经销商即选择简易征收按照 3% 的征收率计算缴纳增值税。由于增加开票环节会增加下游经销商的税负成本从而间接增加公司所承担的成本，因此，在报告期前，公司即已在经销渠道进行了扁平化调整，减少了经销商间的调拨行为，基本做到了由经销商直接配送到终端，较早便满足了“两票制”的要求。

3、补充披露

公司已于招股说明书“第六节 业务与技术”之“一、发行人主营业务、主要产品的情况”之“（二）主要经营模式”中进行了补充披露。

（四）经销商的终端销售及期末存货情况，是否存在经销商渠道压货、突击进货的情况

1、经销商终端销售及期末存货情况

公司与经销商签订的购销协议约定，经销商应定期通过邮件向公司发送流向单和期末存货结存表，由公司专人负责定期收集整理。同时，对于部分建设了网上流向查询系统的经销商，公司获取了经销商提供的账户信息，登陆并获取了客户报告期内的公司产品销售流向单、期末存货结存表。

根据公司与经销商签订的购销协议，经销商应保证库存量不低于近 3 个月平均月销量的 1.5 倍，以确保经销商区内终端及时供货和不断货。通过对主要经销商流向数据的统计分析，经销商期末库存规模合理，报告期内经销商向发行人采

购的产品基本上实现了对终端医疗机构的最终销售，经销商各期退货金额占营业收入的比重较低，且销售回款情况良好，不存在经销商渠道压货、突击进货的情况。

2、补充披露

公司已于招股说明书“第六节 业务与技术”之“一、发行人主营业务、主要产品情况”之“（二）主要经营模式”中进行了补充披露。

（五）经销商的退货制度、退货后续处理、及报告期内的退货情况

1、经销商退货制度

（1）根据公司建立的《国内市场业务管理》、《生产管理》等相关制度，与退换货相关的规定如下：

①渠道管理部接收并核对退回货物的情况，与生产中心、质量中心三方确认后根据《药品召回、退回、拒收管理程序》进行相关退货处理。若药品需要销毁，则转入生产中心“不合格品销毁流程”进行处理。

②渠道管理部根据确认结果及客户提供的《退货说明》或《开具红字增值税专用发票信息表》办理退票；必要时转由商务人员提请换货（换货与正常发货一同发出）。

③质量中心评定退货处理审批意见后，将《药品退货申请及处理记录》提交生产中心、财务中心和渠道管理部备案存档。

④财务中心根据《药品退货申请及处理记录》及《退货说明》或《开具红字增值税专用发票信息表》等进行红字发票的开具寄交客户，并进行账务处理。

（2）根据公司与经销商签订的《年度购销协议书》/《购销合同》，主要退换货约定条款如下：

①经销商对药品质量如有异议，经公司认可后，可退货或换货；

②公司会协助解决客户由于终端（包括医院、药店、卫生院、诊所）退换货而导致的半年以上效期的公司产品，但需要客户方提供终端的书面证明和客户方的书面申请；公司不接受已经过效期的产品的退换货；

③非药品质量问题或由于客户方贮存、保管不当引起的质量问题，公司不予受理相应的退货和换货；

2、退货后续处理

根据公司与退货相关的制度：

(1) 所退产品经重新检验后若判断为合格品，则重新入库销售。

(2) 所退产品经重新检验后若判断为不合格品：

①仓管员根据不合格品管理要求，填写《不合格品销毁申请及处理记录》，申请将不合格品进行销毁。

②仓管员根据预设审批流程将《不合格品销毁申请及处理记录》依次呈报生产管理部经理审核、生产总监审批、质量总监审批。

③客户端销毁：如果客户方退回不便或其它原因无法退回公司的，允许退货药品在客户端销毁，但要求在公司质量监督员的监督下进行销毁或销毁公司提供销毁凭证，并盖销毁公司的公章。

④仓管员实施销毁，质量监督员监督销毁、财务人员进行确认，并填写《不合格品销毁申请及处理记录》。

⑤仓管员将销毁信息（《不合格品销毁申请及处理记录》副本）报送财务中心。

3、报告期内的退换货情况

单位：万元

项 目	2018 年度	2017 年度	2016 年度
退货金额	169.27	275.63	1,298.23
营业收入	44,828.27	32,308.15	28,037.05
退货金额占营业收入比例	0.38%	0.85%	4.63%
换货金额	-	35.42	-
换货金额占营业收入比例	-	0.11%	-

2016 年退货金额较大，主要原因是①特尔津 2015 年底在福建省的药品招标采购中未中标等因素，导致 2016 年鹭燕医药集团（含福州鹭燕医药有限公司、鹭燕医药股份有限公司、泉州鹭燕医药有限公司等）向公司退货 696.62 万元。

②2013 年公司取得特尔津 200 μ g（预充式）及 300 μ g（预充式）批件，便开始逐步备货并着手准备各地的招标，由于全国各省市招标计划时间晚于预期，因此公司对中标地区销售的产品已近效期，终端要求退货，公司为维护客户关系故发生退货 442.50 万元。

2017 年退货金额较大主要原因系福建各地市的派格宾销售原由鹭燕医药集团内部调拨销售，因《福建药品联合限价阳光采购》从 2017 年 4 月 1 日开始执行，医院由药品采购平台采购的药品需严格按照两票制执行，不再接受集团内部

的调拨。因此，为符合国家政策的要求，公司接受鹭燕医药股份有限公司退货152.27万元，改由公司重新直接销售给鹭燕医药集团内其他公司。

报告期内，发行人加强了对经销商期末库存的关注以及市场的判断能力，退货金额和占比逐年减少，总体上报告期内公司退换货金额占比较低，不存在异常。

4、补充披露

公司已于招股说明书“第六节 业务与技术”之“一、发行人主营业务、主要产品情况”之“(二) 主要经营模式”中进行了补充披露。

(六) 发行人是否存在直销，直销客户是否存在与经销商的最终客户重合的情况，若存在，请披露原因

1、发行人存在直销客户与经销商最终客户重合的情况

报告期内发行人销售模式以经销模式为主，直销模式为辅，直销模式占比较低，直销模式和经销模式占比情况如下：

单位：万元

项目	2018年		2017年		2016年	
	金额	占比	金额	占比	金额	占比
经销模式	44,695.37	98.43%	32,182.05	98.82%	27,083.76	95.67%
直销模式	714.91	1.57%	385.49	1.18%	1,226.15	4.33%
主营业务收入	45,410.28	100.00%	32,567.54	100.00%	28,309.90	100.00%

注：以上金额均未考虑预估退货率以及预估销售折让计提预计负债的因素。

公司经销商的最终客户主要为医院、药房等，通过检查主要经销商的销售流向，公司报告期内存在直销客户与经销商的最终客户相同的情况，其中发行人向重合的主要直销客户的销售情况如下：

单位：万元

客户名称	2018年		2017年		2016年	
	销售金额	销售金额占比	销售金额	销售金额占比	销售金额	销售金额占比
上海众协药店有限公司	145.00	0.32%	182.99	0.57%	219.59	0.78%
福州市宏利药店有限公司	117.49	0.26%	-	-	31.00	0.11%
河南省人民医院	-	-	-	-	182.08	0.65%
徐州医科大学附属医院	-	-	-	-	106.31	0.38%
合计	262.49	0.59%	182.99	0.57%	538.97	1.92%

注：销售金额均未考虑预估退货率以及预估销售折让计提预计负债的因素，销售金额占比计算中分母为考虑了上述因素后的营业收入。

公司经销商的最终客户与直销客户存在重叠主要包括两种情况：第一种情况

为在终端销售金额较低的情况下，公司出于降低维护成本的考虑，将终端医疗机构由直销转由经销商配送；第二种情况为若终端医疗机构总采购额或对于某一类产品的采购金额较大，出于降低渠道费用的考虑，公司会将销售模式由经销商配送转为直销或直销和经销并存。因此，公司通过综合考虑终端客户的采购金额、维护成本、渠道费用，对其采取适当的销售模式。

2、补充披露

公司已于招股说明书“第六节 业务与技术”之“三、发行人主要产品的销售情况和主要客户”之“(二) 报告期内发行人前五名客户的销售情况”中进行了补充披露。

二、发行人说明

(一) 报告期内经销商的增减变动情况、相应经销收入的增减变动情况

1、经销商增减变动情况

报告期内，发行人国内药品销售经销商变动情况如下：

单位：家

项目	2018 年度	2017 年度	2016 年度
期初经销商数量	285	247	196
本期新增经销商数量	102	90	51
本期退出经销商数量	44	52	0
期末经销商数量	343	285	247

2、相应经销收入的增减变动情况

报告期内，发行人国内药品销售经销商增减变动对应的经销收入变动情况如下：

单位：万元

项目	新增经销商（对应当年营业收入）	退出经销商（对应上年营业收入）
2016 年度	3,023.18	-
占 2016 年度营业收入比例	10.78%	-
2017 年度	3,040.22	431.07
占 2017 年度营业收入比例	9.41%	1.33%
2018 年度	2,692.73	993.52
占 2018 年度营业收入比例	6.01%	2.22%

发行人报告期各期退出的经销商销售收入金额较小，且占营业收入的比例较低，其退出主要系由于其自身经营情况导致。报告期各期均有新增的经销商，且其数量不断提升，主要系公司新增派格宾销售业务，公司选取了配送能力强、资

信良好的经销商开展合作所致。

(二) 经销商是否存在层级划分或地域划分，对各级经销商及其对外销售价格

价格的掌控情况

1、经销商不存在层级划分

发行人经销商主要承担产品配送职能，将发行人产品直接销售给终端医疗机构。根据发行人与客户签订的年度购销协议书，发行人目前不存在对经销商进行层级划分的情况。

目前，国内各省市基本已出台并实施了“两票制”政策，因此，公司经营严格遵守上述政策的要求，不存在划分二级经销商的情况。

2、经销商存在地域划分

公司根据经销商的配送能力、合作意向，与经销商签订购销协议或购销合同，以省、市、终端来指定经销商的配送区域或对象，因此公司对经销商存在地域划分。

3、对各级经销商及其对外销售价格的掌控情况

根据国家发改委《关于印发推进药品价格改革意见的通知》等文件精神，自2015年6月1日起，除麻醉药品和一类精神药品外，取消原政府制定的药品价格。根据文件精神，公司产品属于企业自主定价范畴，为此，公司参照原国家政府定价及同类产品的价格，同时结合生产、经营等各项费用，根据招标价格制定了产品的最高零售价格。经销商对终端的销售价格以省、市级中标/挂网价为准。

(三) 经销商是否存在非法人实体，如有，请做好信息披露。

发行人国内药品销售经销商的非法人实体情况如下：

单位：万元

客户名称	2018年销售收入	2017年销售收入	2016年销售收入
南京军区联勤部卫生部福州药品器材供应站	-	-	42.70

南京军区联勤部卫生部福州药品器材供应站系相关部队医院药品采购机构，为非法人实体，其对公司采购额较低。

公司已于招股说明书“第六节 业务与技术”之“三、发行人主要产品的销售情况和主要客户”之“(二) 报告期内发行人前五名客户的销售情况”中进行了补充披露。

三、保荐机构、发行人律师和申报会计师核查意见

（一）请保荐机构、发行人律师和申报会计师核查：经销商模式下收入确认是否符合《企业会计准则》的规定；

1、核查方式

保荐机构、发行人律师和申报会计师执行了以下核查工作：

（1）访谈了负责销售业务的高级管理人员、财务总监，了解发行人经销模式下收入确认的方法；

（2）了解和评价管理层与收入确认相关的关键内部控制的设计和运行有效性；

（3）查阅发行人的应收账款与营业收入明细账，选取样本检查购销协议/合同、营业收入确认对应的发票、发货凭证及客户签收凭证，识别与商品所有权上的风险和报酬转移相关的协议/合同条款与条件，评价发行人的收入确认时点是否符合企业会计准则的要求。

2、核查情况

发行人国内销售产品收入的确认时点为：由发行人负责运输的，于产品送达客户指定地点并经对方验收后确认销售收入，商品所有权的主要报酬和风险转移；由客户自行提货的，于发货后确认销售收入。收入确认依据为经客户签收的药品销售随货同行单。

出口销售产品收入的确认时点为：货物报关离境并取得的出口货物报关单上的出口日期；收入确认依据为发货且报关离境并取得海关确认的放行单。

技术服务收入为提交技术服务成果后确认收入。

上述收入确认方法符合《企业会计准则第 14 号——收入》的规定，具体如下：

（1）企业已将商品所有权上的主要风险和报酬转移给购货方；

发行人与各经销商签订的销售协议中约定：“货物到达双方约定的交货地点前的一切费用和 risk 由公司承担，货物到达经销商仓库所在地后的费用和 risk 由经销商承担”。发行人已根据合同或订单的约定将产品交付给经销商，并由经销商签收确认，表明公司已将货物所有权上的主要风险和报酬转移给购货方。

（2）企业既没有保留通常与所有权相联系的继续管理权，也没有对已售出的商品实施有效控制

发行人与各经销商签订的销售协议中约定：“公司不接受已经过效期的产品退换货；非药品质量问题或由于经销商贮存、保管不当引起的质量问题，公司不予受理相应的退换货”。货物运达经销商仓库并经经销商签收后，由经销商对货物实施有效控制。

（3）收入的金额能够可靠计量

发行人与经销商签订的销售协议明确约定了药品销售价格，收入金额能够可靠计量。

（4）相关的经济利益很可能流入企业

发行人与经销商签订的销售协议明确约定了付款条件及对经销商的信用政策，使得收入相关的经济利益很可能流入企业。

（5）相关的已发生或将发生的成本能够可靠地计量

发行人能够可靠计量药品销售成本，使得产品相关的成本能够可靠计量。

3、核查结论

经核查，保荐机构、发行人律师、申报会计师认为发行人经销模式下收入确认符合《企业会计准则》的规定。

（二）请保荐机构、发行人律师和申报会计师核查：经销商选取标准、日常管理、定价机制（包括营销、运输费用承担和补贴等）、物流（是否直接发货给终端客户）、退换货机制、销售存货信息系统等方面的内控是否健全并有效执行；

1、核查方式

（1）保荐机构、发行人律师和申报会计师访谈发行人的销售中心等业务部门，了解和评价经销商的选取标准、日常管理、定价机制、物流配送、退换货机制、销售存货信息系统等方面的内部控制是否符合《企业内部控制应用指引》规定，并执行穿行测试。

（2）对发行人的退换货、销售定价、出入库等相关内部控制执行控制测试。

2、核查情况

（1）经销商选取标准及日常管理制度

发行人制定了《客户管理规定》对经销商遴选和保持标准进行了规定。首先，公司根据业务需求进行经销商的甄选，主要甄选的审核维度由经营资格、资金实力、商业信誉、网络覆盖能力、客户的自身管理状况及 GSP 等构成。通过甄选，

每个区域根据情况选择综合评价较高的商业客户作为公司的合作伙伴。同时，根据经销商的基本情况，对其信用等级进行评估，赋予其相对应的授信额度和授信天数。最后，根据各地药品招标规则、行业配送费率水平，确定渠道配送政策，包含：药品种类、供货价格、付款天数等，同时签订《年度购销协议书》/《购销合同》。

发行人每年根据与经销商的业务合作情况及其基本资料进行综合评价，评价维度主要包括：合作期限、企业性质、企业规模、销售额、逾期账款占销售额比例等；根据评分结果，更新各经销商的信用等级，并授予新的授信额度和授信天数。

（2）定价机制

发行人制定了《国内市场业务管理》制度，对新产品定价管理流程及招标价格管理流程等进行了规定，公司产品的定价机制如下：

根据国家发改委等部委颁布的《关于印发推进药品价格改革意见的通知》，自2015年6月1日起，除麻醉药品和第一类精神药品外，取消原政府制定的药品价格。根据《关于印发推进药品价格改革意见的通知》等文件，由于公司现有上市药品的药品通用名均被纳入现行的国家医保目录（乙类），公司主要以参与省（直辖市、自治区）级招标采购、直接挂网及备案采购确定产品具体定价。在招标采购中，公司通常会参考原政府定价和同类产品的价格，结合药品生产成本和经营费用等制定产品的投标价格，相关中标价格需在完成各省、直辖市、自治区的招投标过程后确定。部分省级医药招投标管理部门亦会按照《国务院办公厅关于完善公立医院药品集中采购工作的指导意见》中实施分类采购的方式，采取直接挂网和备案采购等将部分药品纳入该省、直辖市、自治区的药品统一采购平台，以便医院能够通过该平台向医药经销商和医药企业采购药物。直接挂网和备案采购的药品价格确定则主要参考其他地区同一品种药品的中标价并进行议价等进行确定。

发行人对经销商销售的定价原则为参考终端所在省、市级中标/挂网价，以上述招投标价格*（1-配送费率）确定，根据不同经销商的经营规模、资信水平、服务能力，公司会为不同经销商设定不同的配送费率。同时，针对不同终端存在的的价格差异，需要根据经销商的销售流向对经销商进行价格补差。因此，公司对

不同经销商的销售价格存在差异。

发行人经销商仅承担配送职能，无需承担市场推广职能，产品推广由发行人自行承担，因此上述定价原则中未考虑营销方面的因素。发行人国内销售产品运输费用除个别客户自提以外，主要由发行人自行承担。

（3）物流

发行人制定了《国内市场业务管理》制度，对销售订单与发货管理流程进行了规定。经销模式下，发行人将产品发货至经销商指定的收货地点，不存在直接发货给终端医疗机构的情况。

（4）退换货机制

根据公司建立的《国内市场业务管理》、《生产管理》等相关制度，与退换货相关的规定如下：

①渠道管理部接收并核对退回货物的情况，与生产中心、质量中心三方确认后根据《药品召回、退回、拒收管理程序》进行相关退货处理。若药品需要销毁，则转入生产中心“不合格品销毁流程”进行处理。

②渠道管理部根据确认结果及客户提供的《退货说明》或《开具红字增值税专用发票信息表》办理退票；必要时转由商务人员提请换货（换货与正常发货一同发出）。

③质量中心评定退货处理审批意见后，将《药品退货申请及处理记录》提交生产中心、财务中心和渠道管理部备案存档。

④财务中心根据《药品退货申请及处理记录》及《退货说明》或《开具红字增值税专用发票信息表》等进行红字发票的开具寄交客户，并进行账务处理。

（5）销售存货信息系统

发行人建立了销售货品信息追踪制度，要求公司商务人员每周进行经销商库存监控，确保经销区域内终端配送不断货，并且确保经销商货物依据先进先出原则出库，避免产品过期。

3、核查意见

经核查，保荐机构、发行人律师、申报会计师认为：报告期内发行人对经销商的选取标准、日常管理、定价以及退换货机制、存货信息系统的管理等方面的内控，符合《企业内部控制应用指引》的规定，得到合理的设计和有效的运行。

（三）请保荐机构、发行人律师和申报会计师核查：经销商是否与发行人存在关联关系。

1、核查方式

（1）保荐机构、发行人律师和申报会计师查阅了发行人及其子公司伯赛基因的工商档案，以及发行人股东、发行人董事、监事、高级管理人员填写的关于关联关系的调查问卷；

（2）保荐机构、发行人律师和申报会计师在国家企业信用信息公示系统对发行人的关联企业的相关信息进行了检索，核实其是否为发行人的经销商以及其经营范围是否包含药品销售；

（3）保荐机构、发行人律师和申报会计师对发行人股东以及发行人的董事、监事、高级管理人员进行了访谈；

（4）保荐机构、发行人律师和申报会计师在“天眼查”或“企查查”网站对发行人的关联自然人的对外投资及任职情况进行了检索；

（5）保荐机构、发行人律师和申报会计师对主要经销商进行了走访，取得了其出具的关于与发行人及其关联方不存在关联关系的确认函；

（6）对于发行人报告期内每年销售额排名前十的经销商，在国家企业信用信息公示系统查询其股东及董事、监事信息，核实是否与发行人的关联方重合；

（7）保荐机构、发行人律师和申报会计师取得并查阅了发行人关于与经销商不存在关联关系的说明。

2、核查意见

经核查，保荐机构、发行人律师和申报会计师认为，截至本问询函回复出具日，发行人的经销商与发行人不存在关联关系。

（四）请保荐机构、发行人律师和申报会计师核查说明对经销商业务的核查方式、核查标准、核查比例、核查证据等，并对经销商模式下收入是否最终实现发表明确意见。

1、核查方式及核查证据

（1）保荐机构、发行人律师、申报会计师访谈了发行人总经理、主管销售工作的副总经理、财务总监，了解报告期内发行人对经销商的主要管理政策、主要经销商的库存政策及所销售商品的最终去向、发行人与主要经销商的业务流程、

结算模式、退换货条款等，了解发行人的收入确认政策；通过上述核查，形成了访谈记录。

(2) 保荐机构、发行人律师、申报会计师获取发行人报告期各期前二十大客户的销售合同，查阅合同主要条款，根据合同内容确定收入实现时点，判断经销商销售收入的确认是否符合《企业会计准则》的规定；通过上述核查，形成了主要合同工作底稿。

(3) 保荐机构、发行人律师、申报会计师通过网络检索获取其注册时间、经营范围、注册资本、股东、主要管理人员等基本信息；通过上述核查，形成了主要客户网络查询工作底稿。

(4) 保荐机构、发行人律师、申报会计师查阅了发行人销售与收款流程的相关内控制度文件，测试其执行情况；抽查了销售收入明细账对应的交易，检查销售合同、发票、随货同行单等，核实了交易的真实性和准确性；通过上述核查形成了销售循环测试底稿。

(5) 保荐机构、发行人律师、申报会计师按照“重点覆盖+随机抽样”的原则，实地走访了主要经销商，现场观察其经营场所、人员规模，对其主要经办人员进行访谈问卷调查，对部分经销商的仓库库存情况进行了盘点，获取经销商对工商资料的确认以及提供已盖章的经营资质、无关联关系声明、反商业贿赂承诺和报告期内采购发行人产品的流向单、期末存货结存表等资料，并拍照留底；通过上述核查形成了现场走访工作底稿。

(6) 对于部分建设了网上流向查询系统的经销商，保荐机构、发行人律师、申报会计师还取得了发行人提供的客户官方网站流向查询系统的账户信息，亲自登陆并获取了客户报告期内的发行人产品销售流向单、期末存货结存表，以及由发行人客户根据合同约定定期通过邮件向发行人发送的流向单和期末存货结存表；通过上述核查，形成了客户销售流向工作底稿。

(7) 保荐机构、发行人律师、申报会计师函证了报告期内发行人主要经销商，就发行人报告期各期对经销商的销售收入和期末应收账款余额进行了函证，确认是否与公司账面记录情况相一致；通过上述核查，形成了函证工作底稿。

(8) 保荐机构、发行人律师、申报会计师取得了发行人已开立银行账户清单、报告期内所有银行账户的对账单，对发行人银行流水中的大额销售回款进行

核查；通过上述核查，形成了大额银行流水测试工作底稿。

(9) 保荐机构、发行人律师、申报会计师取得了发行人报告期内退换货明细表，对报告期各期的退换货的原因进行了解，计算退换货占比，分析收入实现情况；通过上述核查，形成了工作底稿。

2、核查标准及核查比例

(1) 销售循环测试抽取标准

保荐机构、发行人律师、申报会计师获取了发行人的收入明细表，抽取了报告期各期 10 笔以上销售收入明细，取得销售循环各关键节点的单据，判断发行人销售相关内部控制是否健全、有效，销售是否真实发生。

(2) 通过走访核查主要经销商的范围

①走访主要经销商的选择标准

A.报告期各期大客户及各期新增的主要经销商客户

取得发行人报告期各年度的国内经销商客户明细表，首先将各期销售收入大于 200 万的国内经销商客户纳入走访核查范围(包括各期新增或涨幅 50%以上且当年销售收入超过 200 万元的经销商)。

B.报告期各期销售收入大幅下降及撤销的主要经销商客户

将报告期各期销售收入大幅下降的主要经销商(当年销售收入同比上年下降 50%以上且上年销售收入超过 200 万元)及撤销的主要经销商纳入走访核查范围。

C.分层随机抽取普通经销商

将 200 万元以下的经销商，分为 100 万元-200 万元，以及 100 万元以下两个区间，在每层中按照一定的比例随机抽取普通经销商纳入走访核查范围。

②通过走访核查主要经销商的具体范围

选择标准	抽取数量(家)
标准 A 及标准 B, 扣除重复项	71
标准 C 分层随机抽取普通经销商	11
合计	82

③走访主要经销商销售收入占营业收入的比重

保荐机构、发行人律师、会计师通过走访方式，核查发行人经销商各期销售收入占营业收入总额的比例分别 81.28%、84.69%和 82.65%。

单位：万元

项目	2018 年度	2017 年度	2016 年度
走访经销商销售收入	37,048.51	27,361.85	22,789.40
营业收入	44,828.27	32,308.15	28,037.05
占比	82.65%	84.69%	81.28%

注：走访经销商销售收入未考虑预估退货率以及预估销售折让计提预计负债的因素。

(3) 通过函证核查经销商的范围

保荐机构、发行人律师、会计师对于各期销售金额在 300 万元以上的经销商全部进行函证、100 万元至 300 万元按比例抽取一定经销商进行函证、100 万元以下的随机抽取若干进行函证，各期函证金额比例均达到营业收入的 70%以上。

单位：万元

项目	2018 年度	2017 年度	2016 年度
函证经销商销售收入	35,424.67	27,608.17	23,161.32
营业收入	44,828.27	32,308.15	28,037.05
函证占比	79.02%	85.45%	82.61%

注：函证经销商销售收入未考虑预估退货率以及预估销售折让计提预计负债的因素。

(4) 检查经销商销售流向及期末库存的范围

保荐机构、发行人律师、申报会计师获取了现场走访经销商报告期各期向发行人采购产品的流向单、期末存货结存表，并由经销商加盖公章。

对于部分建设了网上流向查询系统的经销商，保荐机构、发行人律师、申报会计师还取得了发行人提供的经销商官方网站流向查询系统的账户信息，亲自获取了经销商报告期内的发行人产品流向单、期末存货结存表。

同时，根据公司与经销商签订的年度购销协议约定，经销商应定期通过邮件向发行人提供销售流向单和期末存货结存表。

保荐机构、发行人律师、申报会计师同时获取了上述三个来源的数据，并通过后两个数据源来核实了走访取得流向和库存数据的可靠性。核查销售流向及期末库存的经销商占营业收入的比例如下：

单位：万元

项目	2018 年度	2017 年度	2016 年度
核查销售流向及期末库存的经销商销售收入	37,048.51	27,361.85	22,789.40
营业收入	44,828.27	32,308.15	28,037.05
占比	82.65%	84.69%	81.28%

注：核查销售流向及期末库存的经销商销售收入未考虑预估退货率以及预估销售折让计

提预计负债的因素。

(5) 通过检查销售回款核查经销商的范围

保荐机构、发行人律师、申报会计师抽取了发行人银行存款日记账中单笔金额大于或等于 50 万元的销售回款记录，一一核对至银行对账单或转账凭证，并取得了对应的原始凭证，核实会计账簿、银行流水、原始凭证三者信息是否一致，是否存在异常情况。

通过上述检查覆盖的经销商范围如下：

项目	2018 年度	2017 年度	2016 年度
核查银行流水经销商家数（家）	46	46	24
核查银行流水经销商销售收入（万元）	27,785.50	20,486.99	13,437.80
占营业收入比重	61.98%	63.41%	47.93%

注：核查银行流水经销商销售收入未考虑预估退货率以及预估销售折让计提预计负债的因素。

3、核查情况

(1) 发行人经销模式及收入确认整体情况

发行人国内药品销售采用行业通行的经销模式，即通过在配送区域内覆盖能力较强、资信状况较好的医药经销商向终端（主要包括医疗机构及零售药房等）进行药品配送。医药经销商不承担药品的专业化推广职能，仅根据其授权区域内终端临床用药需求，向公司提出采购需求，并完成产品配送及销售回款过程。

公司的收入确认方法及时点恰当、依据充分且符合《企业会计准则》的规定，与合同条款保持一致，具体参见本问询回复“第 21 题”之“三、保荐机构、发行人律师和申报会计师核查意见”之“（一）请保荐机构、发行人律师和申报会计师核查：经销商模式下收入确认是否符合《企业会计准则》的规定”之“2、核查情况”。

(2) 销售循环穿行测试情况

保荐机构、发行人律师、申报会计师抽查了报告期各期 10 笔、11 笔、15 笔交易，检查销售合同、发票、随货同行单，经检查，上述原始凭证完整，客户名称、产品、数量、金额匹配一致，且已取得了客户签收确认，销售循环测试不存在异常。

项目	2018 年度	2017 年度	2016 年度
销售循环测试笔数	15	11	10

测试结果	信息匹配, 不存在异常	信息匹配, 不存在异常	信息匹配, 不存在异常
------	-------------	-------------	-------------

(3) 走访经销商的核查情况

①营业执照、工商登记资料及经营资质的检查

保荐机构、发行人律师、申报会计师取得走访经销商营业执照、工商登记资料及《药品经营许可证》、《药品经营质量管理规范认证证书》等经营资质，核对记载的注册资本、地址、成立时间、经营范围、法定代表人等信息，确认客户的真实存续，评估交易的商业合理性、经营的合法性，并判断是否与发行人之间存在关联关系。

根据取得经销商调查问卷及网络查询，走访的主要经销商成立时间较长，走访经销商的成立时长分布情况如下：

成立时长分布	经销商数量
50 年以上	2
30 年-50 年	4
10 年-30 年	60
3 年-10 年	13
3 年以内	3
合计	82

根据取得的经销商调查问卷及网络查询，走访经销商的实缴注册资本规模主要集中在 1000 万元-5 亿元之间，走访经销商的注册资本分布情况如下：

注册资本分布	经销商数量
10 亿元以上	4
5-10 亿元	5
1-5 亿元	33
5000 万元-1 亿元	13
1000 万元-5000 万元	19
500 万元-1000 万元	5
500 万元以下	1
合计	80

注：两家经销商无法获取其注册资本信息。

经核查，走访经销商均真实存续，经销商的经营范围均包含药品销售等相关领域，经销商均拥有相应的经营资质，其与发行人之间的交易具有商业合理性。

②生产经营场所与仓库的检查

保荐机构、发行人律师、申报会计师实地查看了走访经销商的生产经营场所

与仓库，确认经销商生产经营场所均正常经营，并配备了正常的工作人员。现场查看了部分经销商的仓库并进行盘点，确认发行人产品真实存在，且不存在大量积压的情况。

③对经销商主要经营者进行访谈和确认

保荐机构、发行人律师、申报会计师对走访经销商主要经办人员进行了访谈，在访谈过程中，为确保核查要求与核查问题的完整覆盖，访谈程序以访谈问卷为基础展开，结合核查具体要求和发行人经营特点设计重点关注问题，逐题经受访人员完成问答之后，请受访人员签字确认记录内容的准确性与完整性。

相关访谈内容包括：

a.了解走访经销商基本情况，包括但不限于经销商与发行人的合作开展情况、经营规模、是否仅销售发行人产品、经销商的终端销售情况等；

b.了解报告期发行人与走访经销商签订的销售合同主要条款，包括信用政策、送货方式、定价机制、退换货政策、付款方式等；

c.了解并确认走访经销商的主要股东、关键经办人员及亲属与发行人及其主要股东、实际控制人、董监高是否存在关联关系，上述人员在发行人及发行人关联方处任职情况；

d.了解并确认发行人及主要股东、实际控制人、董监高及其关联方是否持有走访经销商权益、在走访经销商处任职。除购销关系外，走访经销商与发行人是否有其他利益安排或者约定；

e.了解并确认走访经销商是否存在商业贿赂行为，是否有因商业贿赂被有关部门处罚的情况，是否在业务开展过程中严格遵守法律法规中关于禁止贿赂的规定。

经核查，走访经销商的情况如下：

a.大部分走访经销商的销售规模较大，不存在仅经营发行人产品的经销商。

b.根据访谈的情况，走访经销商均与发行人签订了正式的经销协议，走访经销商对经销协议中的信用政策、送货方式、定价机制、退换货政策、付款方式等核心条款进行了确认，实际执行情况符合合同约定。

c.经核查，走访经销商的主要股东、关键经办人员及亲属与发行人及其主要股东、实际控制人、董监高均不存在关联关系，上述人员在发行人及发行人关联方处均未任职，发行人及主要股东、实际控制人、董监高及其关联方未持有走访经销商权益，未在走访经销商处任职，也从未与经销商发生交易，除购销关系外，

走访经销商与发行人不存在其他利益安排或者约定。取得经销商盖章确认的《关于无关联关系的承诺函》。

d.经核查，走访经销商在经营过程中严格遵守发行人或其子公司进行招标、推广、市场营销、储存和销售所适用的法律、法规和行政规章制度中关于禁止贿赂的规定，走访经销商不存在商业贿赂行为，也不存在因商业贿赂被有关部门处罚的情况，取得经销商盖章确认的《反商业贿赂承诺》。

④获取走访经销商销量流向单、期末存货结存表

保荐机构、发行人律师、申报会计师获取了现场走访经销商报告期各期向发行人采购产品的流向单、期末存货结存表，并由经销商加盖公章。

(4) 经销商最终销售的核查

除走访获取的销售流向单、期末存货结存表外，对于部分建设了网上流向查询系统的经销商，保荐机构、发行人律师、申报会计师还取得了发行人提供的经销商官方网站流向查询系统的账户信息，亲自获取了经销商报告期内的发行人产品流向单、期末存货结存表。

同时，根据公司与经销商签订的年度购销协议约定，经销商应定期通过邮件向发行人提供销售流向单和期末存货结存表。

保荐机构、发行人律师、申报会计师同时获取了上述三个来源的数据，并通过后两个数据来源核实了走访取得流向和库存数据的可靠性。经核查，走访经销商终端销售金额（以发行人各期平均供货价口径计算）及期末库存金额（以发行人各期平均供货价口径计算）数据统计如下：

单位：万元

项目	金额
2016 核查经销商向发行人采购金额①	22,789.40
2016 核查经销商终端销售金额②	15,927.71
占比 (②/①)	69.89%
2017 核查经销商向发行人采购金额③	27,361.85
2017 核查经销商终端销售金额④	24,503.70
占比 (④/③)	89.55%
2018 核查经销商向发行人采购金额⑤	37,048.51
2018 核查经销商终端销售金额⑥	39,809.44
占比 (⑥/⑤)	107.45%
2018 年核查经销商期末发行人产品库存金额⑦	6,458.54

占比 (⑦/⑤)	16.22%
----------	--------

注：经销商终端销售金额系以发行人向经销商的销售价格进行测算。

经核查，经销商的终端销售情况真实，根据公司与经销商签订的购销协议，经销商应保证库存量不低于（近 3 个月）平均月销量的 1.5 倍，以确保经销商区内终端及时供货及不断货，经销商需考虑春节因素进行适当备货，2018 年年末经销商的库存规模合理。

(5) 经销商与发行人关联关系的核查情况

除通过实地走访经销，访谈经销商主要经办人员、取得经销商盖章确认的《关于无关联关系的承诺函》外，保荐机构、发行人律师、申报会计师还于国家企业信用信息公示系统、天眼查等对主要经销商进行网络检索。经查询，发行人主要客户与发行人之间不存在关联关系。

(6) 银行回款核查情况

①销售商品、提供劳务收到的现金情况

发行人对主要经销商采取 30-120 天的信用期，经销商基本依据上述政策及时向发行人支付货款，发行人报告期各期销售商品、提供劳务收到的现金与营业收入的比重较高，营业收入的质量较好，具体情况如下：

单位：万元

项目	2018 年度	2017 年度	2016 年度
销售商品、提供劳务收到的现金	47,727.90	29,554.09	23,917.11
营业收入	44,828.27	32,308.15	28,037.05
销售商品、提供劳务收到的现金占营业收入的比重	106.47%	91.48%	85.31%

②大额销售回款情况核查

保荐机构、发行人律师、会计师取得了发行人已开立账户清单，并按照清单取得了发行人及其子公司伯赛基因报告期内的所有银行账户的对账单以及银行日记账。

保荐机构、发行人律师、会计师报告期各年分别从银行日记账抽取了 80 笔、115 笔以及 170 笔大额流水进行了检查，取得了对应的原始凭证，确定账簿记录的真实性，核对了回款单位名称与转账凭证、对账单、会计账簿的客户名称一致、回款时间、金额等信息，经核查，经销商回款记录不存在异常。

项目	2018 年	2017 年	2016 年
----	--------	--------	--------

核查经销商家数（家）	46	46	24
核查银行回款经销商收入占营业收入的比重	61.98%	63.41%	47.93%
核查流水比数（笔）	170	115	80
核查银行流水金额（万元）	16,169.27	10,758.03	7,101.04
占销售商品、提供劳务收到的现金的比重	33.88%	36.40%	29.69%
占核查银行回款经销商收入的比重	58.19%	52.51%	52.84%
核查结果	无异常	无异常	无异常

注：核查银行回款经销商销售收入未考虑预估退货率以及预估销售折让计提预计负债的因素。

（7）退换货核查

单位：万元

项 目	2018 年度	2017 年度	2016 年度
退货金额	169.27	275.63	1,298.23
退货金额占营业收入比例	0.38%	0.85%	4.63%
换货金额	-	35.42	-
换货金额占营业收入比例	-	0.11%	-

发行人 2016 年退货金额较大，系特尔津 2015 年底在福建省的药品招标采购中未中标和部分中标地区销售的产品（主要是特尔津）已近效期导致终端退货的原因。除上述情况外，发行人 2017 年和 2018 年退货金额较小，报告期各期换货金额占营业收入的比例较小，发行人不存在期后大量退换货的情况。

4、核查意见

通过实施以上核查程序，保荐机构、发行人律师、申报会计师认为：报告期内发行人与主要经销商及新增和撤销的主要经销商不存在关联关系，所发生的交易均具有真实的商业背景。发行人对经销商的销售收入真实，经销商各期退货金额占营业收入的比重较低，且销售回款情况良好，经销商期末库存规模合理，报告期内经销商向发行人采购的产品基本上实现了对终端医疗机构的最终销售。

第 22 题

报告期内，发行人向前五大供应商的采购额占采购总额的比重分别为 38.99%、36.32%和 45.38%。

请发行人披露：（1）主要供应商的简要情况，主要供应商与发行人是否存在除购销外的任何关系、主要供应商之间是否存在关系；（2）前五名供应商变化的原因、发行人相似采购内容的供应商变化的原因、单个供应商采购占比变化的原因；请发行人按照科创板公司招股说明书的撰写要求将财务会计信息与业务经营信息结合分析、互为对比印证。

请发行人：（1）分析并说明向主要供应商采购价格的公允性；（2）说明前五名供应商中是否存在新增供应商，若存在，请披露新增的原因；（3）结合行业状况、主要供应商的行业地位等，分析并说明主要供应商的稳定性和可持续性。

请保荐机构、申报会计师核查并发表意见。另请保荐机构、申报会计师结合订单、购销协议、发票、收付款实际执行价格情况、同一产品在不同客户之间的销售价格差异情况、同一原材料在不同供应商之间的采购价格差异情况、主要原材料和产品单价同市场价格的差异情况，详细核查发行人购销价格的公允性，说明核查方法，发表核查意见。

回复：

一、发行人披露

（一）主要供应商的简要情况，主要供应商与发行人是否存在除购销外的任何关系、主要供应商之间是否存在关系；

发行人供应商的简要情况、主要供应商与发行人的关系及主要供应商之间的关系如下：

编号	主要供应商名称	成立日期	注册资本	主营业务	主要股东	法定代表人	是否与特宝生物存在除购销关系外其他关系	主要供应商之间是否存在关系
1	碧迪医疗器械（上海）有限公司	2002-12-09	200 万美元	预灌封注射器、胶塞、推杆等	BECTON DICKINSON HOLDINGS PTE. LTD.	邓建民	无	无
2	肖特新康药品包装有限公司	2011-11-11	6,500 万元人民币	西林瓶、安瓿瓶	SCHOTT Schweiz AG	ANDREAS KURT ADOLF REISSE	无	无
3	西氏医药包装（中国）有限公司	2006-12-31	4000 万美元	胶塞、铝盖	WEST PHARMACEUTICAL SERVICES SINGAPORE PTE. LTD.	David Troy Player	无	无
4	深圳九星印刷包装集团有限公司	1989-09-15	6,456.4 万元人民币	包装盒	华润三九医药股份有限公司	郭欣	无	无
5	广州市华粤瑞科学器材有限公司	2011-06-20	2,000 万元人民币	蛋白胨、酵母粉、灭菌手套等	解彤	解彤	无	无
6	上海乐纯生物技术有限公司	2011-05-27	400 万元人民币	生物领域包装材料	上海多宁生物科技有限公司 史亚伦	秦孙星	无	无

编号	主要供应商名称	成立日期	注册资本	主营业务	主要股东	法定代表人	是否与特宝生物存在除购销关系外其他关系	主要供应商之间是否存在关系
					秦孙星			
7	山东威高集团医用高分子制品股份有限公司	2000-12-28	45,223.32324 万元人民币	医用高分子材料及制品	港交所上市公司，证券代码（01066.HK）	张华威	无	无
8	北京键凯科技股份有限公司	2001-10-09	4,500 万元人民币	技术开发、技术推广、技术转让	赵 宣 吴凯庭 刘慧民	赵宣	无	北京键凯科技股份有限公司持有天津键凯科技有限公司 100% 股份
9	天津键凯科技有限公司 ^注	2007-02-14	5,000 万元人民币	聚乙二醇衍生物合成技术研发	北京键凯科技股份有限公司	赵宣	无	天津键凯科技有限公司系北京键凯科技股份有限公司的全资子公司

注：天津键凯科技有限公司是北京键凯科技股份有限公司的全资子公司，此题后续将合并列示为北京键凯科技股份有限公司。

(二) 前五名供应商变化的原因、发行人相似采购内容的供应商变化的原因、单个供应商采购占比变化的原因；请发行人按照科创板公司招股说明书的撰写要求将财务会计信息与业务经营信息结合分析、互为对比印证。

1、前五名供应商变化的原因、发行人相似采购内容的供应商变化的原因、单个供应商采购占比变化的原因；

(1) 前五名供应商变化情况

发行人报告期内前五名供应商的变化情况如下：

供应商	2018年		2017年		2016年		采购内容
	排名	占比	排名	占比	排名	占比	
碧迪医疗器械（上海）有限公司	1	17.53%	4	6.15%	3	8.32%	预灌封注射器、胶塞、推杆等
肖特新康药品包装有限公司	2	8.55%	3	6.80%	2	8.46%	安瓿瓶、西林瓶
西氏医药包装（中国）有限公司	3	7.14%	8	5.00%	5	6.03%	胶塞、铝盖
深圳九星印刷包装集团有限公司	4	6.60%	6	5.86%	1	8.67%	包装盒
广州市华粤瑞科学器材有限公司	5	5.55%	7	5.38%	6	4.62%	蛋白胨、酵母粉、灭菌手套等
山东威高集团医用高分子制品股份有限公司	-	-	1	9.66%	4	7.51%	预灌封注射器、胶塞、推杆等
上海乐纯生物技术有限公司	8	2.66%	5	6.00%	8	3.85%	PE膜、共挤袋
北京键凯科技股份有限公司 ^注	18	1.21%	2	7.72%	17	1.53%	聚乙二醇活性修饰剂

注：天津键凯科技有限公司是北京键凯科技股份有限公司的全资子公司，合并列示为北京键凯科技股份有限公司。

报告期内发行人主要物料的供应商较为稳定，报告期内的前五大供应商都是有长期合作历史的供应商，没有新增的供应商。

(2) 发行人相似采购内容的供应商变化的原因、单个供应商采购占比变化的原因

报告期内的前五大供应商变化及单个供应商采购占比变化的主要原因是发行人根据市场变化情况、库存物料的情况和当期生产产品所需物料的数量不同导致每期向供应商采购的金额发生了变化，从而相应排名的先后顺序发生了变动。

其中碧迪医疗器械（上海）有限公司（以下简称“碧迪医疗”）、山东威高集团医用高分子制品股份有限公司（以下简称“山东威高”）、深圳九星印刷包装集团有限公司（以下简称“深圳九星”）、上海乐纯生物技术有限公司（以下简称“上海乐纯”）和北京键凯的采购占比变动较大，具体原因如下：

碧迪医疗和山东威高为发行人的预灌封注射器组合件（包括注射器、胶塞和推杆）供应商。碧迪医疗从发行人2017年供应商的第4名上升为2018年供应商第1名的主要原因是2018年发行人只向碧迪医疗采购而没有向山东威高采购。发行人2018年没有向山东威高采购是因为山东威高的市场增长较快，供货紧张，其正在扩建更为先进的生产线。为保证物料的及时和稳定供应，发行人由原来向山东威高和碧迪医疗同时采购物料，转为全部向碧迪医疗采购同类的物料，所以2018年发行人向碧迪医疗采购的占比从2017年的6.15%增长到17.53%。后续待山东威高的新生产线扩建完成后发行人将继续向其采购产品。

深圳九星主要提供各类纸盒包材，发行人2016年向深圳九星采购的占比较其他年度高主要是因为发行人预计2017年产品销量有所增长所以对纸盒包装进行了适量备货。

北京键凯是发行人聚乙二醇活性修饰剂的供应商，该物料有效期较长。报告期内发行人每年都向北京键凯采购一定量的聚乙二醇活性修饰剂。2017年发行人向北京键凯采购了较多的聚乙二醇活性修饰剂主要是因为：①聚乙二醇活性修饰剂供货期和检验周期均较长，单价较高，集中采购可降低采购成本；②发行人的产品派格宾正处于上市推广期，预计2018年派格宾会有较大的需求增长，所以2017年进行了一定量的聚乙二醇活性修饰剂库存备货。

上海乐纯是发行人PE膜、共挤袋的供应商，PE膜、共挤袋主要用于生物制药工艺、无菌生物制药过程液体储存和转运。2017年上海乐纯采购占比较大主要是因为发行人预计2018年的产品需求会有较大幅度的提升，所以对PE膜、共挤袋进行了一定量的备货。

除上述情况外，报告期内发行人相似采购内容的供应商保持稳定，单个供应商采购占比基本保持稳定，单个供应商采购占比没有发生较大变动。

2、请发行人按照科创板公司招股说明书的撰写要求将财务会计信息与业务经营信息结合分析、互为对比印证。

发行人已按照科创板招股说明书的撰写要求将财务会计信息与业务经营信息进行了结合分析、对比印证。

公司已于招股书“第六节 业务与技术”之“四、发行人主要产品的采购情况和主要供应商”之“（三）发行人向前五名供应商的采购情况”中对相关内容进行了补充披露。

二、发行人说明

（一）分析并说明向主要供应商采购价格的公允性；

参见本题“三、保荐机构、申报会计师核查意见”之“（二）”之“2、采购价格的公允性”。

（二）说明前五名供应商中是否存在新增供应商，若存在，请披露新增的原因；

发行人主要物料的供应商保持稳定。医药制造行业对物料尤其是直接入药和接触药品的关键物料要求非常严格。基本上在研发药品阶段就开始着手匹配各种物料和挑选供应商，在药品通过审核时相应的各种物料和供应商的匹配已经完成，主要物料的品种和供应商就稳定下来了。报告期内的前五大供应商都是有过合作历史的供应商，没有新增的供应商。

（三）结合行业状况、主要供应商的行业地位等，分析并说明主要供应商的稳定性和可持续性。

为保证产品的质量与安全，发行人的主要物料均经过严格的评价与分析，其供应商也经过严格筛选。直接入药和接触药品的关键物料，发行人选用的是全球知名的企业或者国内领先并在该领域占有一席之地的企业作为供应商，以确保发行人产品质量稳定、可靠、一致性好。主要供应商的具体情况如下：

序号	名称	基本情况和和行业地位
1	碧迪医疗器械（上海）有限公司	碧迪医疗是纽交所上市公司碧迪公司的下属企业，总部位于美国新泽西州的富兰克林湖。碧迪公司是全球研发、生产和销售医疗设备，医疗系统和试剂的医疗技术龙头公司。碧迪医疗在国内预灌封产品内包材市场的份额均位居前列。从2010年发行人开发并销售预灌封产品以来，碧迪医疗一直为发行人预灌封注射器组合件的重要供应商。

2	肖特新康药品包装有限公司	肖特新康药品包装有限公司的总公司为 SCHOTT AG，位于德国。其总公司在特种玻璃、材料以及先进技术领域拥有 130 年的行业经验。其主要业务领域包括：家用电器、医药、电子、光学以及交通等，在特种玻管和医药初包装领域中处于全球领先地位。发行人从开发成功首个药品开始就使用肖特品牌的西林瓶至今。
3	西氏医药包装（中国）有限公司	西氏医药包装（中国）有限公司是纽交所上市公司西氏医药服务的下属企业，西氏医药服务是包括研发、生产新型药品包装材料和容器的跨国集团公司。西氏医药包装主要生产和销售注射剂相关容器包装，并且专注服务于制药企业。发行人从开发成功首个药品开始就使用西氏品牌的胶塞和铝盖至今。
4	山东威高集团医用高分子制品股份有限公司	山东威高是港交所上市公司，主要生产基地位于山东省威海市。山东威高主要从事研发、生产及销售一次性医疗器械，是国内预灌封注射器组件最大的生产商。发行人于 2011 年开始采购山东威高的预灌封注射器组合件。
5	深圳九星印刷包装集团有限公司	深圳九星是深交所上市公司华润三九医药股份有限公司的全资子公司，在印刷医药包装行业具有广泛知名度和较大影响力，位列中国印刷百强榜。其产品品质稳定，印刷质量较高，已与发行人合作多年。
6	北京键凯科技股份有限公司 ^注	北京键凯是国家级高新技术企业，位于北京市海淀区中关村东生科技园。北京键凯拥有高性能的聚乙二醇合成技术平台及大批专业技术人员，具备一流的技术开发实力，并在医药、化工、材料等领域具有深厚的经验，可提供从反应、纯化、分离以及终产物分析等的全套服务，是国内高性能聚乙二醇合成技术的领导者。发行人于 2005 年从北京键凯获得 5 个用于蛋白质药物长效修饰的聚乙二醇活性修饰剂全球独占许可，用于开发 PEG 修饰长效化蛋白质药物。
7	广州市华粤瑞科科学器材有限公司	广州市华粤瑞科科学器材有限公司是 Oxoid 品牌蛋白胨和酵母粉、金佰利灭菌手套的主要代理商。Oxoid 是全球领先的微生物培养和诊断产品供应商之一，金佰利公司是全球健康卫生护理领域的领导者。广州市华粤瑞科科学器材有限公司已与公司合作多年。
8	上海乐纯生物技术有限公司	上海乐纯是中国首家从事生物技术及制药行业新型一次性使用产品的研发、生产和销售的高新技术行业，位于上海松江。上海乐纯生产的一次性使用多层共挤袋，除可减少交叉污染的风险外，还可减少清洁和灭菌操作，减少人力物力的损耗，适用于蛋白质药物的储存与转运。上海乐纯已与公司合作多年。

注：天津键凯科技有限公司是北京键凯科技股份有限公司的全资子公司，合并列示为北京键凯科技股份有限公司。

发行人与上述供应商都有较长的合作历史，经过多年的磨合，形成了一定的默契，发行人与主要供应商的合作均具有持续性和稳定性。

三、保荐机构、申报会计师核查意见

(一) 请保荐机构、申报会计师核查并发表意见

保荐机构及申报会计师①对发行人的供应商进行走访和访谈,取得其访谈记录和相关资料;②上网查询供应商的工商资料及公司情况介绍;③对发行人的供应商管理进行了解;④查阅发行人财务核算凭证;⑤查询发行人产品价格和主要物料的采购价格。

保荐机构及申报会计师认为,主要供应商与发行人不存在除购销外的任何关系,除天津键凯是北京键凯的全资子公司以外其他主要供应商之间不存在关系;前五名供应商中不存在新增供应商;发行人与主要供应商的合作均具有持续性和稳定性。

(二) 另请保荐机构、申报会计师结合订单、购销协议、发票、收付款实际执行价格情况、同一产品在不同客户之间的销售价格差异情况、同一原材料在不同供应商之间的采购价格差异情况、主要原材料和产品单价同市场价格的差异情况,详细核查发行人购销价格的公允性,说明核查方法,发表核查意见

1、销售价格的公允性

保荐机构和申报会计师①获取报告期内产品的购销合同或协议、订单、发票、会计凭证及相关银行单据,核查主要客户的销售价格是否存在重大异常;②通过市场询价、网络搜索等方式对主要产品的市场价格进行调研,核查主要产品销售价格的公允性;③实地走访主要客户,实地查看其生产经营情况,并访谈销售交易情况、结算方式情况。

(1) 报告期内发行人产品销售价格与市场价格的情况

具体情况如下:

单位:元/支

公司产品	销售价格 ^{注1}			市场价格 ^{注2}		
	2018年	2017年	2016年	2018年	2017年	2016年
派格宾	685.14	692.45	733.88	995.00	1,001.04	1,103.25
特尔立	36.57	39.79	38.99	44.22	44.43	51.20
特尔津	21.86	25.52	23.45	44.95	43.87	46.87
特尔康 ^{注3}	68.65	72.52	73.13	123.39	127.99	131.80

注1:发行人产品派格宾、特尔立、特尔津、特尔康的销售价格为分别按180 μ g/支、75 μ g/支、75 μ g/支、1mg/支的标准规格折算的价格。

注2:市场价格为当年度其他厂商的同类药品与发行人标准规格相同的当年度中标产品的算术平均价。

注3：特尔康的同类药品在市场上没有1mg/支规格的产品，此处用的市场价格是其他厂商同类药品的1.5mg/支的中标价格。

发行人产品的价格主要是根据全国各地的招标情况确定的，全国各省/市及医联体陆续进行招标采购，而各地的招标方案都有不同，所以不同地区每次开标发行人中标产品的价格也会发生变动。

发行人销售价格与市场价格的差异是因为：①发行人销售价格为按各个剂量型号产品的销售数量加权平均后折算的标准规格的销售价格，而市场价格为当年度其他厂商的同类药品与发行人标准规格相同的当年度中标产品的算术平均价（无法获取其他厂商的具体销售数量）；②同发行人产品的定价方式一样，对其他厂商而言全国各地的招标价格不同，也会导致其在各地的中标价格不同。

(2) 同一产品在不同客户之间的销售价格差异情况

公司产品在国内的销售主要采用行业内通行的经销模式，即通过在配送区域内覆盖能力较强、资信状况较好的医药经销商向终端（主要包括医疗机构及零售药房等）进行药品配送。医药经销商不承担药品的专业化推广职能，仅根据其授权区域内终端临床用药需求，向公司提出采购需求，并完成产品配送及销售回款过程。

发行人主要客户销售价格的差异情况参见本审核问询函的回复之“第20题”之“二、发行人说明”之“（一）说明前五名客户变化的原因及单个客户销售占比变化的原因，报告期内同一客户销售价格变动情况、不同客户相同产品价格变动情况”之“2、报告期内同一客户销售价格变动情况及不同客户相同产品价格变动情况”。

经核查，保荐机构和申报会计师认为发行人的产品销售价格主要是由各个地方的医联体招标确定的，其价格具有公允性。

2、采购价格的公允性

保荐机构和申报会计师针对发行人的主要原材料采购①选取报告期的供应商购销合同或协议、订单、发票、会计凭证及相关银行单据；②通过市场询价、网络搜索等方式对主要原材料的市场价格做了调研，核查主要原材料采购价格的公允性；③实地走访主要供应商，实地查看其生产经营情况，并访谈交易情况、结算方式情况；④取得了发行人报告期内的采购明细表，并计算了预灌封注射器组件、胶塞、包装盒在报告期内不同供应商之间的采购年平均价格。

(1) 报告期内发行人采购价格与市场价格的价格比较

报告期内发行人主要物料采购价格与市场价格的价格比较具体情况如下：

原材料名称	2018年		2017年		2016年	
	采购价格	市场价格	采购价格	市场价格	采购价格	市场价格
蛋白胨（元/公斤）	378.00	404.40	357.70	397.00	343.20	384.40
酵母粉（元/公斤）	160.46	176.40	157.20	171.40	143.20	157.40
聚乙二醇活性修饰剂 （004.GS-0616.01） （元/克）	-	-	236.81	-	-	-
聚乙二醇活性修饰剂 （004.GS-0616.04 ~ 19）（元/克）	640.77	-	638.92	-	708.80	-
预灌封注射器组合件 （元/套）	2.99	3.48	2.83	3.48	2.89	3.48
西林瓶（元/个）	0.29	0.315	0.29	0.32	0.29	0.33
胶塞（元/个）	0.14	0.15	0.14	0.15	0.14	0.15
铝盖（元/个）	0.13	0.18	0.13	0.17	0.13	0.17
包装盒（元/个）	0.19	0.22	0.20	0.22	0.19	0.19

注：聚乙二醇活性修饰剂主要是北京键凯授予发行人的独占实施许可的相关化合物，没有参考市场价。

经核查，保荐机构和申报会计师认为，发行人原材料的采购价格总体低于市场价格，主要是因为发行人与主要供应商均已经合作多年，供应商在采购价格上都会给予一定的优惠，且发行人会根据预计产品销量和原材料库存情况集中下单，提高单次采购数量，从而取得更加优惠的价格。

(2) 不同供应商之间的采购价格差异情况

聚乙二醇活性修饰剂是高科技产品，北京键凯拥有药用聚乙二醇活性修饰剂相关的高质量保证体系，发行人聚乙二醇活性修饰剂是由北京键凯（含天津键凯）独家供应的。另外，经过多年的筛选和淘汰，发行人保留了一些产品制作精良，质量稳定性好，可以在确保产品质量的同时提供优惠价格的指定供应商：肖特新康药品包装有限公司是西林瓶的指定供应商，西氏医药包装（中国）有限公司是铝盖的指定供应商，上海乐纯是一次性PE膜、共挤袋的指定供应商，广州市华粤瑞科科学器材有限公司是蛋白胨和酵母粉的指定供应商。发行人的其余主要同类型物料的供应商之间的采购价格差异情况如下：

单位：元/个

物料	供应商	价格		
		2018年	2017年	2016年
预灌封注射器相关组件	碧迪医疗器械（上海）有限公司	2.99	2.95	3.02
	山东威高集团医用高分子制品股份有限公司	-	2.76	2.76
胶塞	西氏医药包装（中国）有限公司	0.15	0.14	0.15
	江苏华兰药用新材料股份有限公司	0.10	0.09	0.12
包装小盒	深圳九星印刷包装集团有限公司	0.19	0.19	0.15
	厦门壬博祥工贸有限公司	-	0.41	0.37

报告期内发行人向碧迪医疗和西氏医药采购的采购价格略高于其他供应商，主要是因为碧迪医疗和西氏医药的历史悠久，在全球医药包材领域的专业性强于山东威高和江苏华兰药用新材料股份有限公司，具有一定的品牌溢价，且发行人向碧迪医疗和西氏医药采购的物料均属于进口产品，采购成本里包含了海外运输费和进口关税等费用，因此同类物料的价格有一定的差距。深圳九星和厦门壬博祥工贸有限公司是发行人包装盒的供应商，印刷包装盒的生产制作有明显的规模效应，对印刷单价而言单次排版、开机、调色的固定费用对印刷数量的敏感性较高，大型印刷厂商出于成本的考虑一般不接受数量小的订单。发行人向深圳九星采购的主要是用于国内销售药品的包装盒，需求总量大，且单次下单的数量大、金额大；而向厦门壬博祥工贸有限公司采购的包装盒主要是用于出口产品的包装，出口产品包装盒的形式差异较大，厂家需要每次单独设计，单次采购量少，切换生产线成本高导致单价较高。

经核查，保荐机构和申报会计师认为，报告期内发行人采购价格是公允的。

四、关于公司治理与独立性

第 23 题

报告期内，发行人存在与关联方的关联借款。请发行人说明（1）与东宝实业集团有限公司的资金拆借原因，是否支付对价及相关对价情况；（2）发行人应付关联方款项的内容，及后续的支持情况。

请保荐机构对以上事项进行核查，并核查发行人相关内控是否健全，发表明确意见。

回复：

一、发行人说明

（一）与东宝实业集团有限公司的资金拆借原因及对价支付情况

2016年4月1日，公司向东宝实业借款2,000万元，并于2016年4月19日、2016年4月26日归还了该笔借款。

2016年8月9日，公司向东宝实业借款4,000万元，并陆续于2016年9月2日、2016年9月5日、2016年9月7日、2016年9月8日归还了该笔借款。

向关联方借款是为了解决公司短期的资金周转，东宝实业作为通化东宝的控股股东，在发行人经营过程中，东宝实业借款给发行人以协助发行人解决短期的资金周转需求，有利于发行人发展，并最终实现作为发行人间接股东自身的长远投资利益。

发行人未就上述资金拆借向东宝实业集团有限公司支付利息。

发行人的独立董事贾丽娜、陈清西、李朝东于2019年3月2日出具了《厦门特宝生物工程股份有限公司独立董事关于公司2016年至2018年发生的关联交易的意见》，认为该等关联交易具有合理性，未损害公司及股东的利益。

发行人监事会于2019年3月2日作出决议，确认发行人报告期内发生的关联交易遵循了平等、自愿、合理的原则，不存在损害公司及股东利益的情况。

发行人2019年3月2日召开的董事会及2019年3月17日召开的2019年第一次临时股东大会分别作出决议，确认发行人报告期内发生的关联交易遵循了平等、自愿、合理的原则，不存在损害公司及股东利益的情况。

（二）发行人应付关联方款项的内容，及后续的支持情况

报告期各期末，发行人应付关联方款项的情况如下：

单位：万元

关联方名称	交易类型	2018 年度/2018 年 12 月 31 日	2017 年度/2017 年 12 月 31 日	2016 年度/2016 年 12 月 31 日
东宝实业	其他应付款	—	—	12.54
孙黎	其他应付款	—	—	6.4
陈方和	其他应付款	—	1.51	5.35
顾文	其他应付款	—	1.01	1.46
孙志里	其他应付款	2.06	1.43	0.74
郑杰华	其他应付款	2.27	0.004	1.76

上述发行人应付关联方款项中，应付东宝实业的 12.54 万元为代收其在厦门的房屋租金，已于 2017 年 1 月支付给东宝实业。其他的为期末未付员工的差旅费报销款项，均在隔月支付完毕。

二、保荐机构核查意见

保荐机构①查阅了董事会、股东大会会议文件；②查阅了关联交易的会计账簿；③访谈发行人的相关人员；④查阅了发行人的内控制度；⑤取得了发行人的内控鉴证报告。

保荐机构经核查后认为，发行人报告期内向东宝实业借款的原因是为了解决短期资金周转问题，具有合理性，且均已获得独立董事、监事会和股东大会的确认，独立董事发表了独立意见，确认不存在损害发行人及其股东利益的情况。发行人建立健全了关联交易的内控制度，并在实际经营过程中对关联借款实施了有效管控，报告期内除 2016 年为了短期周转资金向东宝实业借入款项并在 1 个月内归还外，没有发生过其他与关联方借款有关的事项，发行人与关联借款有关的内控健全有效。

第 24 题

招股书披露，通化东宝持有公司 33.94% 的股份，主要从事糖尿病药物领域、中成药、化学药的研发、生产和销售，主要产品包括重组人胰岛素原料药、重组人胰岛素注射剂（商品名：甘舒霖）等。

请发行人说明：（1）通化东宝的主要产品是否均属于生物药中的重组蛋白药物行业，是否与发行人属于同一细分行业；（2）发行人核心技术及专利，如重组蛋白质修饰平台技术、蛋白质药物生产平台技术和药物筛选及优化平台技术是否与通化东宝的重组蛋白药物技术相同或相似，是否来源于通化东宝，通化东宝是否存在无偿或有

偿向发行人技术转让的情形；（3）通化东宝与发行人是否存在资产混同，人员共用，采购或销售渠道相同，商标、专利、技术等混用情形。发行人是否在其他影响持续经营的重要方面依赖通化东宝。

请保荐机构、发行人律师核查并发表意见。

回复：

一、发行人说明

（一）通化东宝的主要产品是否均属于生物药中的重组蛋白药物行业，是否与发行人属于同一细分行业

通化东宝是一家以生产中、西成药和生物药品的大型制药企业，主要从事糖尿病领域生物制药、中成药、化学药的研发、生产和销售，该公司的主要产品包括重组人胰岛素原料药、重组人胰岛素注射剂（商品名：甘舒霖）、镇脑宁胶囊、医疗器械等，其中重组人胰岛素类药物属于重组蛋白质药物。

发行人是一家主要从事重组蛋白质及其长效修饰药物研发、生产及销售的生物医药企业，主要产品为派格宾、特尔立、特尔津和特尔康，用于病毒性肝炎、恶性肿瘤等疾病的治疗。上述产品均为治疗用生物制品，也属于重组蛋白质药物。

虽然通化东宝与发行人的主要产品均属于生物药中的重组蛋白药物行业，但两者并不属于同一细分行业，发行人现有的重组蛋白质药物则主要以细胞因子类药物为主。从主要产品针对的治疗领域来看，胰岛素类药物主要用于糖尿病的治疗，发行人现有的重组蛋白质药物的治疗疾病主要为病毒性肝炎和恶性肿瘤，临床应用的科室以感染科、血液、肿瘤科为主，两者应用领域和患者群体显著不同。

（二）发行人核心技术及专利，如重组蛋白质修饰平台技术、蛋白质药物生产平台技术和药物筛选及优化平台技术是否与通化东宝的重组蛋白药物技术相同或相似，是否来源于通化东宝，通化东宝是否存在无偿或有偿向发行人技术转让的情形

1、发行人核心技术及专利，如重组蛋白质修饰平台技术、蛋白质药物生产平台技术和药物筛选及优化平台技术是否与通化东宝的重组蛋白药物技术相同或相似

根据通化东宝公告及相关网络搜索，通化东宝重组人胰岛素类药物包括重组人胰岛素注射液（品牌名：甘舒霖），并有甘精胰岛素等长效胰岛素产品在研，主要是通过改变胰岛素中的氨基酸和略微调整处方达到药效时间延长的目的。发

行人核心技术聚乙二醇重组蛋白质修饰平台技术、蛋白质药物生产平台技术与通化东宝的技术情况¹¹⁸如下：

(1) 重组蛋白质修饰平台技术

截至本问询回复出具之日，发行人和通化东宝均有长效化重组蛋白质药物上市或处于在研阶段。其中，通化东宝在研的长效胰岛素为甘精胰岛素，主要是通过改变胰岛素中的氨基酸和略微调整处方达到药效时间延长的目的，发行人上市及在研的长效化重组蛋白质药物采用的是大分子 PEG 活性修饰剂对重组蛋白质上的特定氨基酸进行共价修饰，上述两种长效化方式属于完全不同的重组蛋白之长效化路径，具有显著差异。

(2) 蛋白质药物平台生产技术

发行人现有药物和通化东宝的重组胰岛素类产品均属于重组蛋白质药物。一方面，目前，全球已上市重组蛋白质药物的生产技术均是以重组 DNA 技术为基础发展起来的，其基本工艺步骤有相似之处，通常包括目的基因克隆、载体构建与转化、种子制备、种子活化、工程菌发酵、蛋白质表达和产品捕获、精细纯化、原液过滤分装等环节。另一方面，由于不同重组蛋白质药物结构¹¹⁹复杂、构建的药物表达载体和工程菌种形式多样，细胞培养模式和生产控制策略也存在着较大差异，即使是同一个重组蛋白质药物品种的不同生产厂家，其生产工艺通常也存在巨大差异。由于发行人和通化东宝蛋白质生产平台所承载的产品特性和种类、工艺特征以及生产品种策略等存在着巨大差异，单品种生产车间和多品种生产车间在工艺布局、设备选型、物料配制以及清洗和灭菌要求方面，都有着显著差异。

综上，发行人和通化东宝的重组蛋白质生产平台在基本工艺步骤应存在相似之处，系重组蛋白质药物生产特点所决定，发行人与业内其他重组蛋白质药物生产企业均存在类似情况，但在具体生产工艺上仍存在着较大的区别。

2、是否来源于通化东宝，通化东宝是否存在无偿或有偿向发行人技术转让的情形

发行人的聚乙二醇重组蛋白质修饰平台和蛋白质药物生产平台技术均来自

¹¹⁸ 截至本问询回复出具之日，在通化东宝官方网站中并未查询到通化东宝在药物筛选及优化平台技术方面的相关信息，因此，无法进行比较说明。

¹¹⁹ 每种蛋白质或多肽的特性不同，包括一级结构（如氨基酸序列）、二级结构（如二硫键数量及位置）、高级结构、理化性质（如分子量、等电点）不同，以及表达体系不同导致的杂质组分和含量不同，因此每个具体品种的生产工艺参数存在较大的差异。

于自主研发，上述专利的形成过程参见本问询回复之“第8题”之“二、发行人说明”之“（一）核心技术及专利的形成过程，关联方拥有或使用与发行人业务相关的商标、专利等知识产权的情况，是否存在对核心技术人员的依赖，是否与其他机构或研发人员存在纠纷及潜在纠纷”之“1、核心技术及专利的形成过程”，发行人的重组蛋白质药物相关核心技术来源于1996年孙黎先生组建并领导的研发团队，自公司成立以来，公司的研发团队长期、独立地在重组蛋白质领域进行药物开发，独立承担了9项“重大新药创制”国家科技重大专项，并打造了一支治疗性重组蛋白质及其修饰长效创新药物的国家“重点领域创新团队”。目前发行人已有特尔立、特尔津、特尔康和派格宾4个治疗用生物制品获批上市，并形成了一系列自主的核心技术和专利。发行人和通化东宝双方均独立开发并形成自身的主要产品、核心技术和专利。发行人相关核心技术和专利非来源于通化东宝，不存在通化东宝无偿或有偿向发行人技术转让的情形。

（三）通化东宝与发行人是否存在资产混同，人员共用，采购或销售渠道相同，商标、专利、技术等混用情形。发行人是否在其他影响持续经营的重要方面依赖通化东宝

1、是否存在资产混同，是否存在商标、专利、技术等混用情形

经核查发行人的土地使用权、房屋以及生产设施、设备等主要财产均以购买方式取得，并获得了相应的权属证书，足以满足其目前生产经营的需要，不存在使用通化东宝资产进行生产的情形。

发行人已上市的四个产品主要用于病毒性肝炎、恶性肿瘤等疾病的治疗，发行人在生产经营中主要使用“特宝”、“Amoytop”商标，以及四个已上市的产品所对应的商标“特尔立”、“特尔津”、“特尔康”、“派格宾”。通化东宝的主要产品包括重组人胰岛素原料药、重组人胰岛素注射剂（商品名：甘舒霖）、镇脑宁胶囊等，用于治疗糖尿病、血管神经性头痛等疾病，通化东宝在生产经营中主要使用“东宝”和“甘舒霖”等商标。发行人与通化东宝的商标不存在混用的情形。

发行人专利的权利人均为发行人及/或其子公司，不存在由通化东宝及其子公司享有专利申请权、专利所有权的情形，发行人与通化东宝亦未签订与专利申请、专利许可及使用有关的任何协议。

发行人基于多年的自主研发形成了目前的药物开发和应用的相关技术储备，相关技术的应用领域与通化东宝存在显著区别，发行人在生产经营中未使用通化东宝的相关技术，与通化东宝的技术不存在混同的情形。

根据发行人及通化东宝出具的确认并经核查，发行人与通化东宝不存在资产混同，商标、专利、技术等混用情形。

2. 是否存在人员共用

经核查发行人的员工花名册、社会保险费及住房公积金缴纳记录，截至 2018 年 12 月 31 日，发行人共有员工 702 名，具有开展生产经营所必需的行政、生产、销售、财务、技术等岗位的工作人员。

通化东宝于 1998 年成为发行人的股东并持股至今。为维护股东权益，参与发行人的董事会、监事会决策，通化东宝向发行人推荐若干董事和监事候选人。目前，通化东宝的实际控制人之一李一奎、通化东宝的董事王君业担任发行人的董事，通化东宝财务部经理李凤芹担任发行人的监事。通化东宝主要通过推荐董事、监事的方式参与发行人的相关重大事项决策，发行人的日常经营管理由其自聘的管理层团队负责，通化东宝及发行人具有完全独立的人事体系。通化东宝入股后至今，双方均不存在委派或推荐其员工担任另一方的高级管理人员或其他员工岗位职务的情形。

因此，通化东宝和发行人各自人员独立，不存在人员共用的情形。

3. 采购或销售渠道是否相同

由于通化东宝与发行人的产品之间存在着较大差异，双方药品的终端用药患者显著不同，药品销售的医院群体也有着较大的区别。在市场推广方面，发行人拥有独立的营销网络和人员，所有销售人员均为发行人独立聘用，不存在共用销售人员、共同开发市场的情况，通化东宝不介入发行人产品的营销和推广。在客户渠道方面，发行人基本通过国内大型的医药经销商（例如国药集团、上药集团、华润集团、鹭燕医药等）实现医药配送，上述公司均为独立第三方，发行人独立与医药经销商谈判、签约及合作，通化东宝不介入发行人与其医药经销商的合作。

由于均从事生物制药行业，发行人与通化东宝存在采购同一大类物料的情况（例如填料、酵母粉、蛋白胨等），但采购的特定物料细类差异较大且拥有较为充足的市场供应，双方间不存在实质性竞争关系。此外，发行人拥有独立的采购

团队、生产团队和研发团队，能够根据经营情况自主独立决定其采购、生产及研发的内容及相应支出计划和执行方式等，通化东宝不介入发行人的采购业务。

因此，发行人与通化东宝在采购和销售方面完全独立，不存在混同情形。

二、保荐机构、发行人律师核查意见

经核查，保荐机构、发行人律师认为：

（1）虽然通化东宝与发行人的主要产品均属于生物药中的重组蛋白药物行业，但两者并不属于同一细分行业。

（2）在重组蛋白质生产技术方面，发行人和通化东宝在基本工艺步骤应存在相似之处，系重组蛋白质药物生产特点所决定，与业内其他重组蛋白质药物生产企业均存在类似情况，但在具体生产工艺上仍存在着较大的区别。在重组蛋白质药物长效化技术方面，发行人和通化东宝存在显著差异。上述核心技术系发行人自主研发形成的，并非来源于通化东宝，不存在通化东宝无偿或有偿向发行人转让技术的情形。

（3）发行人在人员、业务（生产、研发、采购及销售）、资产、机构、财务等方面独立于通化东宝。发行人的主营业务收入来源于其自主开发的产品派格宾、特尔立、特尔津、特尔康。经过多年的技术开发和积累，发行人掌握了聚乙二醇重组蛋白质修饰平台技术、蛋白质药物生产平台技术和药物筛选及优化平台技术等主要产品核心技术，并有多个在研产品按照其研发计划稳步推进。综上，发行人在影响持续经营的重要方面对通化东宝不存在依赖。

第 25 题

发行人的募投项目中，蛋白质药物生产改扩建和研发中心建设项目包括蛋白质药物生产改扩建项目和研发中心建设项目。

请发行人：（1）披露募投项目的技术储备、募投项目具体的应用领域等，并分析募集资金是否重点投向科技创新领域；（2）结合现有产能利用率、产销率情况，分析本次大规模扩张产能的必要性，发行人的业务是否将进行转变，募投项目达产后新增产能消化的具体措施；（3）报告期内围绕战略实施采取的具体措施，并结合业务经营、财务业绩等数据，量化分析所采取措施的实施效果，披露为实现战略目

标未来拟采取的具体措施。

请发行人：（1）说明发行人已有的核心技术是否足够支持募投项目的建设、生产，分析募投项目建设完成后对发行人主营业务的影响，是否能够提升发行人的技术实力及核心竞争力；（2）将公司目前固定资产规模与生产能力的配比情况，与本次募集资金投资项目的固定资产投资规模与将形成的生产能力的配比情况进行比较分析，并在此基础上说明固定资产投资的合理性。

请保荐机构核查并发表意见。

回复：

一、发行人补充披露

（一）披露募投项目的技术储备、募投项目具体的应用领域等，并分析募集资金是否重点投向科技创新领域

蛋白质药物生产改扩建和研发中心建设项目包括蛋白质药物生产改扩建项目和研发中心建设项目，其中蛋白质药物生产改扩建项目主要建设内容包括：新建一条全新酵母平台生产线、对现有二期生产车间中的大肠杆菌平台生产线的纯化工艺进行技改、新建一条全新的哺乳动物细胞平台生产线。蛋白质药物生产改扩建和研发中心建设项目的技术储备和具体应用领域情况如下：

序号	建设内容	主要技术储备	具体应用领域
1	新建一条全新酵母平台生产线	①派格宾获批上市后，公司相继开展和支持了一系列以派格宾为基础，旨在提升慢性乙肝临床治愈水平的研究活动，包括支持十三五“艾滋病和病毒性肝炎等重大传染病防治”国家重大科技专项的5个课题和申报了派格宾联合核苷（酸）类药物以慢性乙肝临床治愈为主要终点的确证性临床研究。 ②目前，YPEG-GH 已处于II/III期临床试验阶段，根据一期临床试验结果显示，YPEG-GH 展现了理想的临床效用。 ③公司已拥有一条较为成熟的酵母平台生产线，掌握成熟的聚乙二醇重组蛋白质修饰和蛋白质药物生产平台技术，在生产管理方面具备丰富的技术储备。	①计划用于派格宾的扩产，解决未来生产瓶颈问题； ②计划开展YPEG-GH 的工业规模工艺开发和未来该药品的产业化生产。
2	对现有二期生产车间中的大肠杆菌平台生	①目前，YPEG-G-CSF 完成了II期临床试验，已申请开展III期临床试验。根据前期临床试验结果显示，YPEG-G-CSF 展现了理想的临床效用。	计划主要用于YPEG-G-CSF 的产业化生产。

	产线的纯化工艺进行技改	②公司已拥有一条较为成熟的大肠杆菌平台生产线,掌握成熟的聚乙二醇重组蛋白质修饰和蛋白质药物生产平台技术,在生产管理方面具备丰富的技术储备。	
3	新建一条全新的哺乳动物细胞平台生产线	①目前, YPEG-EPO 已完成 I 期临床试验,正在申请开展后续临床试验。根据前期临床试验结果显示, YPEG-EPO 展现了理想的临床效用。 ②公司已拥有一条中试规模的哺乳动物细胞表达生产线,并掌握成熟的聚乙二醇重组蛋白质修饰和蛋白质药物生产平台技术,在生产管理方面具备丰富的技术储备。	计划开展 YPEG-EPO 的工业规模工艺开发和未来该药品的产业化生产
4	研发中心建设项目	①公司已构建了完整的创新药物研发体系,覆盖蛋白质药物的上游技术开发、下游技术开发、质量和成药性研究、临床前及临床研究和工业化研究全过程,掌握了成熟的聚乙二醇重组蛋白质修饰、蛋白质药物生产平台技术和药物筛选及优化平台技术。 ②目前,公司完成开发并取得了 14 个治疗用生物制品的临床批件,其中已有 4 个治疗用蛋白质药物获批上市,并有多项具有重大市场潜力的候选药物正在开展临床前研究。	为公司提供更综合的生物制药研发平台,加快药品创新进程

本募投项目建设后,将主要用于①3个聚乙二醇长效生物制品国家1类新药的工业规模工艺开发,加快上述药物的临床试验进展②为公司提供更综合的生物制药研发平台,加快多项具有重大市场潜力的候选创新药物的研发进程③派格宾和即将上市的创新药物的工业化生产。上述活动均以创新药物的研发和生产为建设目标。因此,相关募集资金均重点投向科技创新领域。项目建设完成后,能够提升发行人的技术实力及核心竞争力。

发行人已在招股说明书“第九节 募集资金运用与未来发展规划”之“二、募集资金投资情况”之“(一)蛋白质药物生产改扩建和研发中心建设项目”之“4、已有的核心技术是否足够支持该募投项目的建设、生产”中进行补充披露。

(二) 结合现有产能利用率、产销率情况,分析本次大规模扩张产能的必要性,发行人的业务是否将进行转变,募投项目达产后新增产能消化的具体措施

报告期内,公司上述药物产能利用率较低的主要原因请参见本问询回复之“第18题”之“一、发行人说明”之“(一)发行人产能利用率较低的原因”。

蛋白质药物生产改扩建项目建成后，公司的主营业务仍为重组蛋白质及其长效修饰药物研发、生产及销售，并未发生业务转变。该项目建设的必要性主要如下：

1、为了加快新药临床研究进度，创新性生物制品的生产企业通常会选择在开展III期临床试验前完成对该药物的工业规模工艺开发，确定生产工艺。公司目前在研的3个生物制品国家1类新药的研发均已处于临床试验阶段，若使用现有生产车间开展 YPEG-G-CSF 和 YPEG-GH 的工业规模工艺开发，将极大地限制公司现有药品的生产能力。此外，YPEG-EPO 的短效原料重组人促红素（rhEPO）的制备需通过哺乳动物细胞平台进行表达，而公司目前尚无哺乳动物细胞平台的工业规模生产线。

2、尽管报告期内产能利用率整体较低，但相关上市品种近年来销售增长极快。公司大肠杆菌平台生产线的三个品种（特尔立、特尔津和特尔康）2016 年的产能利用率均为 45%左右，至 2018 年，上述药物的产能利用率均突破了 60%，其中特尔康的产能利用率达到了 71.27%。公司酵母平台生产线生产的派格宾 2016 年产能利用率约为 10.77%，至 2018 年，派格宾的产能利用率已快速增长至 40.68%。发行人预计在 2022 年左右，公司的大肠杆菌平台生产线和酵母平台生产线的产能利用率可能将接近或达到饱和状态，基本符合上述生产线的设计初衷。

基于行业特点和公司实际情况，蛋白质药物生产改扩建项目的设计亦考虑了未来 10 年左右公司的生产需求，扩充后的产能测算结果如下：

生产线	品种	标准支	产能	
			产能（万支）	合计产能（万支）
大肠杆菌平台生产线（现有）	特尔立	75 μ g	228.00	1,393.80
	特尔津	75 μ g	972.00	
	特尔康	1mg	193.80	
酵母平台生产线（现有）	派格宾	180 μ g	101.33	401.33
酵母平台生产线（新增）	派格宾	180 μ g	300.00	
		YPEG-GH	2mg	80.00
大肠杆菌平台生产线（技改） ¹²⁰	YPEG-G-CSF	1mg	40.00	40.00

¹²⁰ 大肠杆菌平台生产线技改仅涉及 YPEG-G-CSF 纯化工艺，不涉及发酵罐改扩建，此处新增产能系技改后的 YPEG-G-CSF 工业化纯化规模。

生产线	品种	标准支	产能	
			产能（万支）	合计产能（万支）
哺乳动物细胞平台生产线	YPEG-EPO	200μg	80.00	80.00

相关扩产品种具有良好的市场前景，具体情况如下：

生产线	相关品种	相关品种市场容量情况
酵母平台生产线（新增）	派格宾	2017年，长效干扰素整体市场规模约为15亿元，在未来，若长效干扰素序贯/联合核苷（酸）类药物的治疗策略在提高慢性乙肝患者临床治愈水平的科学证据能够不断提升，相关治疗方案和理念能够被临床医生和患者认可，长效干扰素将拥有较为可观的潜在市场容量。假设2024年长效干扰素在所有慢性乙肝接受抗病毒治疗患者中的渗透率为1.80%，则长效干扰素治疗人数为9.57万人，每人按照48周治疗周期计算，总用药针数约为459.19万针/年，关于长效干扰素的市场容量测算具体情况可参见本问询回复之“第10题”之“一、发行人补充披露”之“（三）结合前述情形综合分析聚乙二醇干扰素的市场容量”
	YPEG-GH	相关研究报告 ¹²¹ 显示，目前处在4-15岁的矮小症患者中累计约有22.6万人接受了生长激素治疗，对应2003-2014年出生总体460万病理性矮小症患者，占比仅为4.5%，未来仍存在较大的市场空间。2017年，国内的重组人生长激素（rhGH）市场规模为27.5亿元，近年来增长速度极快。若仅考虑生长激素缺乏症和特发性矮小症，假定生长激素缺乏症渗透率达到30%，特发性矮小症渗透率达到10%，在不考虑长效化制剂的情况下，对应的存量市场空间就已达到300亿，每年增量市场25亿 ¹²² 。假设国内长效生长激素的市场规模为30亿元/年，每针长效制剂的单价以1500元计算，预测整体市场容量约为200万针/年。
大肠杆菌平台生产线（技改）	YPEG-G-CSF	目前，国内已上市的长效重组人粒细胞刺激因子药物包括石药百克的津优力、齐鲁制药的新瑞白以及恒瑞医药的艾多，上述品种分别于2011年、2015年和2018年上市。上述药物上市后销售额快速提升，2017年，新瑞白和津优力的销售金额均已突破4亿元，两者合计销售为8.42亿元，占重组人粒细胞刺激因子药物总体市场规模（34.71亿元）的比重已达24.26%。以全球经验来看，长效制剂已占据80%重组人粒细胞刺激因子药物的市场规模 ¹²³ ，假设国内长效重组人粒细胞刺激因子药物整体市场规模为30亿元/年，每针长效制剂的单价以1700元计算，预测整体销量约为176.47万针/年。

¹²¹ 《生长激素市场渗透率和空间进一步测算》，安信证券

¹²² 该市场空间测算来自于安信证券的行业研究报告《生长激素市场渗透率和空间进一步测算》

¹²³ 从全球来看，长效化制剂已占据80%重组人粒细胞刺激因子药物市场规模。其中，安进（Amgen）的长效化制剂Neulasta在2016年度的销售额为46.48亿美元，成为全球重组人粒细胞因子药物的龙头药物。

生产线	相关品种	相关品种市场容量情况
哺乳动物细胞平台生产线	YPEG-EPO	相关研究报告 ¹²⁴ 显示, 2017 年我国重组人促红素市场容量为 21.10 亿元。以全球经验来看 ¹²⁵ , 长效化制剂占重组人促红素药物整体市场规模已超过 50%。假设国内长效重组人促红素药物整体市场规模为 10 亿元/年, 每针长效制剂的单价以 500 元计算, 预测整体销量约为 200 万针/年。

蛋白质药物生产改扩建项目新增产能将主要由 YPEG-G-CSF、YPEG-EPO 和 YPEG-GH 的工业规模工艺开发以及后续上市销售增长来消化:

蛋白质药物生产改扩建项目的建设完工计划与公司临床在研的 3 个生物制品国家 1 类新药的研发进展基本保持一致。在蛋白质药物生产改扩建项目完工投产的前期, 大肠杆菌平台生产线技改和新增的哺乳动物细胞平台生产线将主要被用于 YPEG-G-CSF 和 YPEG-EPO 的工业规模工艺开发并满足上述药物在市场开拓期的生产需求。新增的酵母平台生产线除了用于 YPEG-GH 的工业规模工艺开发和该药物在市场开拓期的生产需求外, 还将用于提升现有派格宾的生产能力, 满足派格宾销售快速增长的需求。

由于现有的长效重组人生长激素、长效重组人粒细胞刺激因子和长效重组人促红素市场渗透率较低, 上述长效制剂在未来均具有极大的市场潜力, 另一方面, 随着派格宾临床应用的逐渐深化和慢性乙型肝炎临床治愈科学证据的不断丰富, 有关慢性乙型肝炎临床治愈的相关理念开始被医生和患者所接受, 公司预计蛋白质药物生产改扩建项目投产后期, 将主要依靠派格宾、YPEG-G-CSF、YPEG-EPO 和 YPEG-GH 的销售增长消化新增产能。

综上, 蛋白质药物生产改扩建项目产能扩充具有合理性和必要性, 相关产能消化措施和募集资金项目设计合理。

发行人已在招股说明书“第九节 募集资金运用与未来发展规划”之“二、募集资金投资情况”之“(一) 蛋白质药物生产改扩建和研发中心建设项目”之“5、扩张产能的必要性及募投项目达产后新增产能消化的具体措施”中进行补充披露。

¹²⁴ 《我国抗肿瘤及肿瘤治疗相关造血生长因子药物市场分析报告》, 广州标点医药信息股份有限公司

¹²⁵ 《重组 EPO 专题报告——贫血需求推动, 长效化升级在即》, 广证恒生

（三）报告期内围绕战略实施采取的具体措施，并结合业务经营、财务业绩等数据，量化分析所采取措施的实施效果，披露为实现战略目标未来拟采取的具体措施

公司以“致力于生物技术的不断创新，为人类健康提供产品与服务”为使命，专注于以免疫相关细胞因子为基础，通过不断创新以满足未被满足的临床需求，为人类的重大疾病治疗提供解决方案。围绕上述战略，公司在报告期内采取了一系列措施，具体如下：

1、报告期期初，围绕着公司的整体战略，发行人将加快推进派格宾的临床试验和上市进度设定为主要目标。因此，公司在派格宾的临床试验和产品上市前的工艺研究中投入较多资源，主要用于派格宾的临床试验和产品上市前工艺研究。2016年，派格宾获批用于慢性丙肝治疗，并于2017年9月获得慢性乙肝适应症补充注册批件，显现出上述具体措施具有良好的效果。

2、派格宾获批上市后，围绕着公司整体战略，公司管理层将设定了如下的具体经营计划，并以此采取了一系列具体措施：

（1）重点开展和支持了一系列以派格宾为基础，旨在提升慢性乙肝临床治愈水平的研究活动：包括支持十三五“艾滋病和病毒性肝炎等重大传染病防治”国家重大科技专项的5个课题和申报了派格宾联合核苷（酸）类药物以慢性乙肝临床治愈为主要终点的确证性临床研究。目前，在以长效干扰素为基础的慢性乙肝临床治愈方面，已有越来越多的科学证据出现，在一定程度上反映了公司的上述具体措施的良好效果。

（2）加快公司创新药物研发进度，进一步丰富公司的产品结构。截至本问询回复之日，YPEG-GH 已处于II/III期临床试验阶段；YPEG-G-CSF 完成了II期临床试验，已申请开展III期临床试验；YPEG-EPO 已完成I期临床试验，正在申请开展后续临床试验。上述临床项目进展顺利。此外，公司开始着手开展 ACT50 和 ACT60 的临床前研究工作，显现出上述具体措施具有良好的效果。

（3）加强公司现有药物的学术推广力度，特别是加强以派格宾为基础的慢性乙肝临床治愈治疗方案的学术推广力度。目前，长效干扰素在实现慢性乙肝临床治愈，降低肝癌风险方面的作用以及相关的优化治疗方案仍属于慢性乙肝治疗过程中较为新颖和前沿的内容，随着派格宾获批上市，公司加大了对派格宾的药

理特性、慢性乙肝治疗最新临床研究成果以及优化的治疗方案等进行专业化学术推广的力度。目前，已有越来越多临床医生对慢性乙肝临床治愈理念和长效干扰素在慢性乙肝临床治愈方面的重要意义具备一定程度的理解。从公司现有药品的销售收入来看，公司专业化学术推广具有良好的效果，报告期内，公司的主营业务收入由 2016 年度的 27,788.48 万元增长至 44,616.11 万元，其中派格宾的销售收入从 2016 年度的 7,242.48 万元迅速增长至 2018 年度的 18,736.55 万元。

未来期间，公司仍将围绕着公司整体战略，持续保持高水平的科研投入，重点聚焦于全力推进派格宾在慢性乙型肝炎临床治愈方面的研究；加快新药研发进度，提升公司研发能力；提升蛋白质药物的生产能力，保障产品质量；加强国际化合作；加强专业化学术推广能力等事项，并采取如下具体措施：

1、公司计划投资 2,936.00 万元用于“慢性乙型肝炎临床治愈研究项目”，开展围绕派格宾联合核苷（酸）类药物治疗慢性乙型肝炎的安全性和疗效，以慢性乙肝临床治愈为主要终点的确证性临床试验。同时，公司将继续支持中华医学会、中国肝炎防治基金会等社会组织和肝病专家开展的一系列学术活动。

2、公司计划投资 28,867.56 万元用于“新药研发项目”，包括 YPEG-G-CSF、YPEG-EPO 和 YPEG-GH 的临床试验和工业规模工艺开发以及 ACT50、ACT60 的临床前研究和工艺开发。

3、公司计划投资 38,653.65 万元用于“蛋白质药物生产改扩建和研发中心建设项目”，包括蛋白质药物生产技改及扩建项目和研发中心建设项目。

4、公司计划进一步加强国际化合作，努力开拓现有产品的国际化市场。

5、公司计划通过扩建学术推广团队及专业培训、新增和扩大办事处场所租赁以及营销管理信息系统建设等，进一步增强公司的学术推广能力，整合和优化营销网络。

发行人已在招股说明书“第九节 募集资金运用与未来发展规划”之“三、未来发展规划”之“（二）实现发展规划与目标的措施”中进行补充披露。

二、发行人说明

（一）说明发行人已有的核心技术是否足够支持募投项目的建设、生产，分析募投项目建设完成后对发行人主营业务的影响，是否能够提升发行人的技术实力及核心竞争力

公司现有核心技术包括聚乙二醇重组蛋白质修饰平台技术、蛋白质药物生产

平台技术和药物筛选及优化平台技术。上述核心技术能够支持募投项目的建设、生产，具体情况如下：

1、蛋白质药物生产改扩建和研发中心建设项目

蛋白质药物生产改扩建和研发中心建设项目包括蛋白质药物生产改扩建项目和研发中心建设项目，其中蛋白质药物生产改扩建项目主要建设内容包括：新建一条全新酵母平台生产线、对现有二期生产车间中的大肠杆菌平台生产线的纯化工艺进行技改、新建一条全新的哺乳动物细胞平台生产线。在上述项目建设完成后，将主要用于 YPEG-G-CSF、YPEG-EPO 和 YPEG-GH 等正在开展临床研究的 3 个生物制品国家 1 类新药的工业规模工艺开发和上述 3 个新药及派格宾的未来产业化生产。发行人专注重组蛋白质及其长效修饰领域 20 余年，已有 4 个治疗用蛋白质药物获批上市，并掌握成熟的聚乙二醇重组蛋白质修饰平台技术和蛋白质药物生产平台技术，而该募投项目的建设和生产均以聚乙二醇重组蛋白质修饰平台技术和蛋白质药物生产平台技术为主要的技术基础。因此，相关核心技术能够支持该募投项目的建设、生产。

公司已构建了完整的创新药物研发体系，覆盖蛋白质药物的上游技术开发、下游技术开发、质量和成药性研究、临床前及临床研究和工业化研究全过程。目前，公司完成开发并取得了 14 个治疗用生物制品的临床批件，其中已有 4 个治疗用蛋白质药物获批上市，并有多项具有重大市场潜力的候选药物正在开展临床前研究。在超过 20 年的持续研发创新过程中，公司掌握了成熟的聚乙二醇重组蛋白质修饰、蛋白质药物生产平台技术和药物筛选及优化平台技术。研发中心建设项目建成后，主要用于开展一系列科学研究，相关的科学研究主要以免疫相关细胞因子为基础，并主要依托公司现有的聚乙二醇重组蛋白质修饰、蛋白质药物生产平台技术和药物筛选及优化平台技术等核心技术。因此，相关核心技术能够支持该募投项目的建设、生产。

2、新药研发项目

新药研发项目主要包括 Y 型 PEG 化重组人粒细胞刺激因子注射液、Y 型 PEG 化重组人促红素注射液和 Y 型 PEG 化重组人生长激素注射液三个在研生物制品国家 1 类新药项目的临床研究和工业规模工艺开发，以及 ACT50、ACT60 两个针对全新机制或创新结构的药物的临床前研究。上述产品的研发及生产均依赖聚

乙二醇重组蛋白质修饰和蛋白质药物生产平台技术。公司已完全掌握蛋白质药物选择性修饰、修饰位点比例控制与鉴定、修饰工艺产业化放大以及蛋白质发酵表达和纯化等核心环节，相关核心技术能够支持该募投项目建设。

3、慢性乙型肝炎临床治愈研究项目

慢性乙型肝炎临床治愈研究项目属于研究项目，在临床研究过程中使用的核心药物为派格宾。在派格宾的研发和生产过程中，主要运用了聚乙二醇重组蛋白质修饰和蛋白质药物生产平台技术等核心技术，相关核心技术能够支持该募投项目建设。

综上，公司的核心技术能够支持募投项目的建设、生产。

4、募投项目建设完成后对发行人主营业务的影响，是否能够提升发行人的技术实力及核心竞争力

募投项目建设完成后，将进一步提升公司的技术实力和核心竞争力，一方面，相关研究报告显示，现有的长效重组人生长激素、长效重组人粒细胞刺激因子、长效重组人促红素市场渗透率较低，而上述三个药物的治疗市场规模巨大。以国外的经验来看，长效制剂可能进一步补充和替代现有短效制剂，因此，上述长效制剂在未来均具有极大的市场潜力。通过本次募投项目建设，若 YPEG-G-CSF、YPEG-EPO 和 YPEG-GH 能够顺利完成临床试验并获批上市，将丰富公司的重组蛋白药物产品线，增强公司在细胞因子类药物中的市场地位；另一方面，随着派格宾临床应用的逐渐深化和慢性乙型肝炎临床治愈科学证据的不断丰富，有关慢性乙型肝炎临床治愈的相关理念开始被医生和患者所接受，通过本次募投项目建设，若慢性乙型肝炎临床治愈研究项目开展顺利，将极大增强公司的核心竞争力。此外，通过研发中心建设项目，公司将通过购置先进的基础研发设备、中试研发设备和先进仪器设备，改善实验条件，吸引行业内高水平技术人才，加大创新药物的研发力度，为公司新药储备及形成奠定基础，进一步提升公司技术实力。

（二）将公司目前固定资产规模与生产能力的配比情况，与本次募集资金投资项目的固定资产投资规模与将形成的生产能力的配比情况进行比较分析，并在此基础上说明固定资产投资的合理性

公司现有用于生产的二期生产车间主要包括发酵、纯化和制剂三个车间，其中，发酵车间包括大肠杆菌平台生产线和酵母平台生产线。目前，公司利用现有的大肠杆菌平台生产线生产特尔津、特尔立和特尔康，利用现有的酵母平台生产

线生产派格宾。在发酵车间中，由于发酵罐体积较大，难以移动，系统配置复杂，和上下游设备如种子罐、补料罐、离心机、超滤系统等也都是通过固定管道连接，并且需要配套专门的培养基称量配制和溶解转移系统、在位清洗和在位灭菌系统等，导致发酵生产设备无法做到像纯化设备那样的产品专用、快速切换，需要采取不同品种共用发酵生产线的模式，且发酵周期相对较长，更换品种进行发酵生产时防止交叉污染的措施较多，程序严格。因此，发行人的发酵系统规模决定了主要产能规模。

公司现有酵母平台生产线发酵系统（包括生物反应器系统、离心捕获系统、控制系统等）的发酵容积为 6000L，形成派格宾现有产能约为 101.33 万支。公司计划新建一条全新的酵母平台生产线，计划在发酵系统中投入 3125.65 万元，占酵母平台生产线原液生产设备总投资额（4585.10 万元）的 68.17%。该新增产线完全达产时的总发酵容积为 15000L，预计能够新增派格宾 300 万支和 YPEG-GH 生产能力 80 万支。现有酵母平台生产线的发酵系统（包括生物反应器系统、离心捕获系统、控制系统等）的固定资产投资约为 959.80 万元，占现有酵母平台生产线原液生产设备总投资额（1657.16 万元）的 57.92%，形成产能 101.33 万支。因此，现有投资项目的固定资产投资规模与将形成的生产能力的配比基本相当，情况如下：

生产线	总投资额 (万元)	发酵线总额 (万元)	产能(万支)	总线产能投 资比	发酵产能 投资比
新改扩酵母平台生产线	4585.10	3125.65	380	12.07	8.23
酵母平台生产线(Ⅱ期)	1657.16	959.80	101.33	16.35	9.47
新线与现有线比例	2.77:1	3.26:1	3.75:1	0.74:1	0.87:1

在新增的哺乳动物细胞平台生产线上，设备固定资产总投资为 3,486.60 万元。该新增产线完全达产时包含 1000L 的发酵容积，预计能新增 YPEG-EPO 生产能力 60 万支。该品种的单位生产能力投入的设备成本较高，主要原因系哺乳动物细胞平台生产线的建造较为复杂，工艺条件要求也相对较高，导致其设备投入较高，上述情况符合行业特点。目前公司尚无哺乳动物细胞工业化生产线，无法进行横向对比，经核对此次新增哺乳动物细胞平台中主要设备的报价单等，相关固定资产投资规模与生产能力情况具有合理性。

对现有大肠杆菌生产线的纯化进行技术改造，主要用于提升生产 YPEG-G-CSF 的纯化能力，其中设备投资预算约为 865.50 万元，经核对主要设

备的报价单等信息，相关固定资产投资规模与生产能力情况具有合理性。

综上，在该募集资金投资项目中，固定资产与将形成的生产能力的配比情况合理，固定资产投资规模具有合理性。

三、保荐机构核查意见

保荐机构执行了下述核查程序：

（一）就发行人的现有产能利用率情况、募投项目蛋白质药物生产改扩建项目情况及未来产能扩张情况访谈了发行人的生产部门负责人；

（二）查阅了派格宾、YPEG-G-CSF、YPEG-EPO、YPEG-GH 有关的市场容量数据情况；

（三）访谈发行人的总经理，了解未来产能消化措施；

（四）获取募集资金投资项目的固定资产投资规模与将形成的生产能力的配比情况的说明文件；

（五）获取募投项目与核心技术间关系的说明文件。

经核查，保荐机构认为：

（一）公司的核心技术能够支持募投项目的建设、生产。

（二）在该募集资金投资项目中，固定资产与将形成的生产能力的配比情况合理，固定资产投资规模具有合理性。

五、关于财务会计信息与管理层分析

第 26 题

报告期内发行人营业收入分别为 28,037.05 万元、32,308.15 万元和 44,828.27 万元。主营业务收入占公司营业收入的 99%以上，其他业务收入主要是试剂销售收入、技术服务收入等。

请发行人：（1）披露收入确认时点、依据和方法，说明收入确认方法及时点是否恰当、依据是否充分，并说明是否符合《企业会计准则》相关规定；（2）披露收入确认与合同条款是否一致；（3）结合销售模式的情况，比较并披露报告期各期期后退货和销售收入冲回的差异情况及其原因和充分性，分析并披露收入确认方法与业务模式的一致性。请发行人按照科创板公司招股说明书的撰写要求将财务会计信息与业务经营信息结合分析、互为对比印证。

请发行人说明：（1）发行人的收入的确认和会计处理是否符合《企业会计准则》的规定、是否存在财务内控缺陷、相关收入确认政策是否准确披露；（2）收入回款的来源是否来自于客户，是否存在第三方代客户支付款项、利用个人账户对外收付款项、出借公司账户为他人收付款项等情况；（3）原始报表与申报报表差异中存在根据历史经验数据预估退货率、销售折让率，确认与退货、销售折让相关的负债，冲减营业收入和营业成本的调整事项的具体情况。

请保荐机构、申报会计师核查上述事项并发表意见，并就收入确认、相关差异调整是否符合《企业会计准则》的规定发表明确意见。

回复：

一、发行人补充披露

（一）发行人收入确认的会计政策及与合同的一致性

公司的收入确认方法及时点恰当、依据充分且符合《企业会计准则》的规定，与合同条款保持一致，具体参见本问询回复之“第 21 题”之“三、保荐机构、发行人律师和申报会计师核查意见”之“（一）请保荐机构、发行人律师和申报会计师核查：经销商模式下收入确认是否符合《企业会计准则》的规定”之“2、核查情况”。

公司已于招股说明书“第八节财务会计信息与管理层分析”之“七、报告

期内主要会计政策和会计估计方法”之“(十五)收入”中进行了补充披露。

(二) 期后退货

1、报告期内各期期后退货和销售收入冲回的情况列示如下：

期 间	期后退货金额	预计负债 (销售收入冲回)	差异
2018 年度-派格宾	—	315.28	-315.28
2018 年度-立津康	0.04	421.60	-421.56
2017 年度-派格宾	5.84	135.62	-129.78
2017 年度-立津康	123.35	358.97	-235.62
2016 年度-派格宾	0.16	108.42	-108.26
2016 年度-立津康	90.90	300.93	-210.02

(1) 特尔立、特尔津、特尔康的期后退货金额的实际数小于预估数，主要原因系 2015 年底已发货的商品在福建省的药品招标采购中未中标导致 2016 年发生退货，根据谨慎性原则，公司在预估退货率的时候考虑了该因素，而 2016 年和 2017 年实际仅存在极个别未中标退货的情况。

(2) 派格宾的期后退货金额的实际数小于预估数，主要原因系派格宾于 2016 年 11 月份上市销售，无法取得历史经验数据作为退货率的预估依据，根据谨慎性原则，公司参照特尔立、特尔津、特尔康的历史跨期退货率预估派格宾的跨期退货率。

公司与客户签订的购销协议中约定了如下退换货及销售折让条款：

①客户方对药品质量如有异议，经公司认可后，可退货或换货；

②公司会协助解决客户由于终端（包括医院、药店、卫生院、诊所）退换货而导致的半年以上效期的公司产品，但需要客户方提供终端的书面证明和客户方的书面申请；公司不接受已经过效期的产品的退换货；

③非药品质量问题或由于客户方贮存、保管不当引起的质量问题，公司不予受理相应的退货和换货；

④客户购进药品后，如遇公司相关药品价格调整，则双方按调价后制定的《补充协议》执行。

《企业会计准则讲解-第十五章 收入》对附有销售退回条件的商品销售的会计处理方法进行了详细规范，附有销售退回条件的商品销售是指购买方依照有关

协议有权退货的销售方式。在这种销售方式下，企业根据以往经验能够合理估计退货可能性且确认与退货相关负债的，通常应在发出商品时确认收入；企业不能合理估计退货可能性的，通常应在售出商品退货期满时确认收入。

公司主要产品特尔立、特尔津、特尔康已上市销售多年，公司管理层能根据历史经验数据合理估计其销售退货率和销售折让率，并相应确认预计负债。由于公司报告期内新药派格宾于 2016 年 11 月上市销售，无法取得历史经验数据作为退货率的预估依据。基于谨慎性原则，公司管理层预估新药派格宾的销售退回率和销售折让率时，参考了特尔立、特尔津、特尔康的历史数据，对派格宾的销售退回率和销售折让率进行了合理估计并相应确认预计负债。

综上，公司的收入确认方法与业务模式保持一致，且符合《企业会计准则》中对附有销售退回条件的商品销售的会计处理规定。

公司已于招股说明书“第八节财务会计信息与管理层分析”之“十六、财务状况分析”之“(二)负债的主要构成及其变化”之“3、非流动负债”之“(1)预计负债”中进行了补充披露。

(三) 请发行人按照科创板公司招股说明书的撰写要求将财务会计信息与业务经营信息结合分析、互为对比印证

1、发行人报告期内取得经营成果的逻辑

公司是一家从事重组蛋白质及其长效修饰药物的研发、生产及销售的创新型生物医药企业。经过二十多年在蛋白质研发和生产的技术积累，公司已经开发了 4 个蛋白质药物并成功上市，拥有丰富药物开发经验，并拥有聚乙二醇蛋白质修饰平台技术和蛋白质药物生产平台技术等核心技术体系支持。

(1) 2016-2018 年公司的营业收入分别为 28,037.05 万元、32,308.15 万元和 44,828.27 万元，年复合增长率为 26.45%：①2016-2018 年公司造血生长因子产品特尔立、特尔津、特尔康的销售收入为 20,546.00 万元、23,569.70 万元和 25,879.56 万元，呈持续上涨的趋势，主要原因系造血生长因子作为国内外指南的一线治疗药物在肿瘤、血液疾病相关治疗领域得到了广泛的应用；公司产品具有明显的质量优势，是国家标准物质的原料提供单位；目前已形成覆盖全国超过 1000 家二三级医疗机构的营销网络，且在十余年长期临床使用过程得到了医生和患者的普遍认可。此外，报告期内，公司特尔津预充式规格销售的增长，2017

年国家新版医保目录重组人白介素-11“限三级医院”报销条款的取消（即二级医院患者也可以报销使用），特尔立在肿瘤免疫、放疗免疫等方面的作用越来越受到临床专家的重视，是促进公司造血因子产品销售收入增长的重要因素。②公司派格宾于2016年11月上市销售，报告期实现的销售收入分别为7,242.48万元、8,687.75万元和18,736.55万元，年均复合增长率为60.84%。报告期派格宾增长率较高，主要是市场及慢乙肝治疗因素，具体详见招股书“第八节 财务会计信息与管理层分析”之“十五、经营成果分析”之“（一）营业收入的分析”之“1、营业收入的构成及变动趋势分析”之“（1）聚乙二醇干扰素 α -2b注射液（商品名称：“派格宾”）的销售收入分析”。

（2）公司2016年至2018年实现的营业利润分别为2,997.13万元、1,004.64万元和3,471.80万元，实现的净利润为2,931.41万元、516.86万元和1,621.76万元，2018年扣非后的净利润为3,064.08万元。公司利润主要来自主营产品销售，除收入的因素外，公司成本、期间费用也是影响公司利润的重要因素。发行人产品具有较高的附加值，毛利率保持较高的水平。在药品营销方式上通过公司自身学术推广团队对公司产品的药理特性、适应症、使用方法及最新临床研究成果进行专业化的学术推广。派格宾获批上市后，公司增加推广力度，导致报告期内销售费用率较高。公司保持较高的研发投入，研发支出总额逐年增加，持续的高水平研发投入保障了公司在新药研发领域的可持续增长能力。2018年公司对公益项目进行捐助，捐赠支出较高。

2、对公司具有核心意义、或其变动对业绩变动具有较强预示作用的财务或非财务指标

根据公司所处行业的状况和公司业务特点，主营业务收入、主营业务毛利率等指标对分析公司财务状况和盈利能力具有重要的意义，其变动对公司业绩变动具有较强的预示作用。关于主营业务收入和主营业务毛利率的分析参见招股书“第八节 财务会计信息与管理层分析”之“十五、经营成果分析”之“（一）营业收入的分析”和“（五）毛利率变动分析”。

公司已于招股书“第八节 财务会计信息与管理层分析”之“十四、发行人报告期内取得经营成果的逻辑及相关财务或非财务指标分析”进行了补充披露。

二、发行人说明

(一) 发行人的收入的确认和会计处理的内控制度

发行人的收入的确认和会计处理是否符合《企业会计准则》的规定详见本题“一、发行人补充披露”之“(一) 发行人收入确认的会计政策”。

公司建立了《客户管理规定》、《国际市场开发管理规定》、《产品出口管理规定》、《内控手册-第九章国内市场业务管理》、《内控手册-第十章国际市场业务管理》、《内控手册-第十八章合同管理》等制度，用于规范公司收入相关的内部控制。根据公司财务报告内部控制缺陷的认定标准，报告期内公司不存在财务报告内部控制重大和重要缺陷，相关收入确认政策能够准确披露。

(二) 回款情况

公司收入回款均来自客户，不存在第三方代客户支付款项、利用个人账户对外收付款项、出借公司账户为他人收付款项等情况。

(三) 原始报表与申报报表差异中存在根据历史经验数据预估退货率、销售折让率，确认与退货、销售折让相关的负债，冲减营业收入和营业成本的调整事项的具体情况

公司原始报表未确认与退货、销售折让相关的预计负债，基于稳健性原则，申报报表根据历史经验数据预估退货率、销售折让率，确认与退货、销售折让相关的负债。

原始报表与申报报表差异中的预计负债差异情况列示如下：

期间	营业收入-退货 (A)	营业成本-退货 (B)	营业收入-折 让(C)	营业成本-折 让(D)	预计负债 (E=A-B+C-D)
2016 年度	409.35	51.31	218.38	—	576.42
其中：立津康	300.93	34.83	70.86	—	336.96
派格宾	108.42	16.48	147.52	—	239.46
2017 年度	494.59	70.94	443.23	—	866.88
其中：立津康	358.97	41.35	80.34	—	397.96
派格宾	135.62	29.59	362.89	—	468.92

销售退回与销售折让的具体调整政策参见本问询回复之“第 45 题”之“二、发行人说明”之“(一) 是否按照科创板招股说明书格式准则第七十一条的要求针对性披露相关会计政策和会计估计的具体执行标准”之“2、具体的预计负债计算方法说明”。

三、保荐机构核查意见

保荐机构通过以下核查程序对发行人的收入确认政策及执行情况、回款情况、销售退回与折让情况进行了核查：(1)查阅发行人销售合同及销售收入确认政策、访谈发行人财务总监，了解发行人的收入确认政策与执行情况；(2)进行销售收入循环测试，选取样本检查相应的发票、经客户签收的药品销售随货同行单或出口报关单等收入确认依据，核查发行人的收入确认时点、依据是否符合会计准则的相关规定；(3)取得销售收入明细表及退货明细表、销售折让明细表，取得发行人预计负债计提底稿，对发行人预计负债的计提情况进行核查；(4)取得发行人的银行资金流水，对发行人的销售回款进行核查。

经核查，保荐机构认为发行人收入确认方法及时点恰当、依据充分，符合《企业会计准则》相关规定，与合同条款保持一致；发行人的收入确认方法与业务模式保持一致，符合《企业会计准则》中对附有销售退回条件的商品销售的会计处理规定；发行人的收入核算不存在与财务相关重大或重要的内部控制缺陷，相关收入确认政策披露准确；发行人收入回款均来自于客户，不存在第三方代客户支付款项、利用个人账户对外收付款项、出借公司账户为他人收付款项等情况；相关差异调整（即与退货、销售折让有关的预计负债）的会计处理符合《企业会计准则》的规定。

四、申报会计师的核查意见

经核查，申报会计师认为发行人收入确认方法及时点恰当、依据充分，符合《企业会计准则》相关规定，与合同条款保持一致；发行人的收入确认方法与业务模式保持一致，符合《企业会计准则》中对附有销售退回条件的商品销售的会计处理规定；发行人的收入核算不存在与财务相关重大或重要的内部控制缺陷，相关收入确认政策披露准确；发行人收入回款均来自于客户，不存在第三方代客户支付款项、利用个人账户对外收付款项、出借公司账户为他人收付款项等情况；相关差异调整（即与退货、销售折让有关的预计负债）的会计处理符合《企业会计准则》的规定。

第 27 题

报告期内，发行人的主营业务收入均来自于派格宾、特尔立、特尔津和特尔康的销售收入。

请发行人披露：（1）除了派格宾外，其他主要产品的价格变动原因，尤其是价格呈下降趋势的原因；并分析价格变动是否受相关两票制政策、价格招标机制的影响，及具体影响方式和影响程度；

（2）派格宾销量在报告期内大幅上涨的量化因素，并结合产品的生命周期等信息进一步分析派格宾的销售是否可持续；

（3）特尔津、特尔康、特尔立报告期内销量增长的具体原因。

请保荐机构、申报会计师核查并发表意见。

回复：

一、发行人补充披露

（一）特尔津、特尔康、特尔立销售价格变动的原因

因内外销市场差异较大，排除出口因素和预计负债影响后，国内销售的价格变动分析如下：

单位：元

特尔津	2018 年	2017 年	2016 年
特尔津（按 75 μ g 规格折算）	27.92	27.25	27.59
特尔康（按 1mg 规格折算）	69.23	72.95	74.33
特尔立（按 75 μ g 规格折算）	36.62	39.77	39.35

特尔津 2016 至 2018 年价格相对稳定，系公司在报告期内预充式和西林瓶两种产品结构进行了调整以及招标因素两方面的影响。整体预充式平均销售价格为 31.12 元；西林瓶平均销售价格为 26.49 元，报告期内预充式销售收入占比逐年增长，从 2016 年的 6.13% 增长到 2018 年的 39.75%。

特尔康整体的销售价格从 2016 年度至 2018 年度逐年呈下降的趋势，系由于 2016-2018 年全国各省招标中标价下降因素影响。

特尔立 2016-2017 年价格较为稳定，2018 年度的销售价格有所下降，系由于 2018 年各省份的中标价格调整，尤其是主要销售区域江苏、湖北、上海、山东等省份的多个品规中标价格下调而引起的该产品销售单价发生变化。

未来受全国招标价格动态调整及议价等相关政策影响，药品整体价格呈现逐

步下降的态势。

（二）派格宾销售增长的原因及可持续性

1、派格宾报告期销售增长的原因

发行人派格宾于 2016 年 11 月上市销售，报告期实现的销售收入分别为 7,242.48 万元、8,687.75 万元和 18,736.55 万元，年均复合增长率为 60.84%。报告期派格宾增长率较高，主要是市场及慢性乙肝治疗因素：

（1）市场因素

处方药物的上市需要经过严格审批，上市后通常还需要面临能否入围医保目录和各省（市）招投标目录等一系列准入门槛。一方面，派格宾药品通用名为“聚乙二醇干扰素 α -2b 注射液”，获批上市时即已被纳入国家医保目录（乙类），国家基本医疗保险制度的参保人员可以享受国家医保报销，在一定程度上减轻了患者的经济负担，客观上提高了患者对派格宾的支付能力。另一方面，自 2016 年获批上市后，公司积极跟进派格宾在各省（直辖市、自治区）的招投标进展。截至 2019 年 3 月 31 日，通过各省招投标、备案/直接挂网等方式，派格宾已进入了 25 个省（直辖市、自治区）的药品集中采购平台或备案/直接挂网目录，推动了派格宾销售的持续增长。

A、招投标因素

派格宾 2016 年 11 月开始招投标后中标/挂网等情况汇总：

年度	2016 年	2017 年	2018 年
中标/挂网等省份数量	4	18	24

B、市场开拓因素

公司派格宾上市后根据各省医疗机构情况，不断开拓销售渠道，增加市场覆盖，下表为派格宾报告期内覆盖终端数量（含医院、药房等）：

年度	2016 年	2017 年	2018 年
覆盖终端数量	100	413	627

（2）慢性乙肝治疗相关原因

近年来，国内外的慢性乙肝防治指南指出：在慢性乙肝治疗目标中提出追求慢性乙肝临床治愈有着重大意义，长效干扰素在实现慢性乙肝治疗目标、降低停药后慢性乙肝疾病复发风险和大幅降低慢性乙肝进展为肝癌的风险方面，有着突出的优势。我国、欧洲和美国的慢性乙肝防治指南于 2015 年、2017 年和 2018 年陆续确认了临床治愈的概念，并提出对于适合的患者应尽可能追求慢性乙肝的

临床治愈，并将其作为未来慢性乙肝治疗领域主要追求的治疗终点。聚乙二醇干扰素 α 序贯/联合核苷（酸）类药物治疗方案是现阶段实现慢性乙肝临床治愈的重要治疗方案，一方面，作为主要的研究用药，派格宾相继支持了一系列前沿的临床研究，包括十三五“艾滋病和病毒性肝炎等重大传染病防治”国家重大科技专项的5个课题的研究等；另一方面，派格宾上市后，公司增加了学术推广力度，重点针对慢性乙肝临床治愈领域最新临床研究成果进行学术推广。随着相关科学证据的不断完善和相关理念的逐渐深入，越来越多的临床医生和患者开始在追求慢性乙肝临床治愈的目标中选用派格宾，推动了派格宾的持续增长。

2、派格宾的销售具有可持续性

（1）市场因素：派格宾于2016年底上市，至今在市场准入与市场覆盖方面仍有部分省/市没有完成招标工作，重点医院及专科医院覆盖仍然有较大的提升空间。

（2）慢性乙肝治疗因素：根据我国《慢性乙型肝炎防治指南》，我国慢性乙肝患者约2000万人，国家疾病预防控制中心统计数据显示，近年来我国每年报告的乙型肝炎发病数均接近或超过100万，上述患者通常被认为需要接受抗病毒治疗，而目前接受抗病毒治疗的人数比例仍处于较低水平。根据发表于权威医学杂志《柳叶刀·胃肠病与肝脏病学》通过针对全球不同地区的流行病学模型测算的研究，中国大陆约有3231.50万人需要接受抗病毒治疗，而接受抗病毒治疗的人数为350万人，接受治疗的比例仅为11%。未来期间，仍有大量患者需要接受抗病毒治疗。

近年来，以“4+7城市药品集中采购”等为代表的带量采购模式开始逐渐在各省市试行，核苷（酸）类药物成为了主要的带量采购品种之一，药价出现了大幅度的下降。随着可及性逐步上升，接受核苷（酸）类药物治疗人数正在进一步增加，上述因素在一定程度上加快了派格宾序贯/联合核苷（酸）类药物治疗方案的落地，推动了派格宾销量的持续增加。

（三）特尔津、特尔康、特尔立报告期内销量增长的原因

特尔津销量逐年呈上涨的趋势，系由于公司特尔津预充式包装规格于2015年底推出，自2016年在全国陆续中标，通过增加市场覆盖和加大学术推广力度，促进了特尔津销量的增长。

特尔康的销量逐年呈上涨的趋势，系由于 2017 年国家新版医保目录对重组人白介素-11 将旧版“限三级医院”报销的条款取消，二级医院患者也可以报销使用，随着各地医保的落地执行，公司加大了在二、三级医院的开拓力度，特尔康销量有较大的增长。

特尔立的销量逐年呈上涨的趋势，公司在报告期内增加了中标省份，市场覆盖增加，该产品在肿瘤免疫、放疗免疫等方面的作用越来越受到临床专家的重视，特尔立总体的销量出现增长。

（四）补充披露

公司已于招股说明书“第八节财务会计信息与管理层分析”之“十五、经营成果分析”之“（一）营业收入的分析”中进行了补充披露。

二、保荐机构核查意见

保荐机构经查阅行业研究报告、访谈发行人负责销售业务的副总经理、查阅发行人销售明细表、查阅发行人中标文件、实地走访发行人客户，对发行人报告期产品的销售价格变动和销量变动情况进行了核查。经核查，保荐机构认为：

1、发行人拥有派格宾完全自主知识产权，受价格招标机制影响较小，受终端药房销售折让等因素的影响，价格有一定下降；报告期公司立津康三个产品的价格有一定波动，但整体保持稳定，但未来受全国招标价格动态调整及议价等相关政策影响，药品整体价格呈现逐步下降的态势。

2、派格宾的销量。我国现有慢性乙肝感染者约 9300 万人，其中慢性乙肝患者约 2000 万人；若公司乙肝临床治愈研究项目的进展顺利，派格宾的销量将随着慢性乙肝临床治愈概念的普及而有显著性的增长。

3、为应对招标政策等医改政策对销售价格的影响，公司通过①发挥公司的产品质量优势，积极参加各省市招标工作，扩大公司的销售市场覆盖；②增加优势剂型进行补充，如增加特尔津预充式规格的产品；③拓展产品新的治疗领域，增加产品的销量，减缓价格下降对销售收入的影响。

三、申报会计师的核查意见

经核查，申报会计师认为：报告期内，发行人的收入及价格的变动合理，与发行人的经营环境以及行业政策等相吻合。

第 28 题

公司销售主要来源于国内市场，销售占比达到 95%以上；公司的海外市场占主营业务收入比重较低，海外销售收入的主要来源是秘鲁，报告期平均占海外销售收入的 60%以上。

请发行人披露：（1）国内销售分布不均匀的原因，分产品分析销售区域的分布情况；

（2）披露海外客户的开拓情况及海外销售的产品内容。

请保荐机构、申报会计师核查并发表意见。

回复：

一、发行人补充披露

（一）国内销售收入区域分布分析

1、派格宾

区域	2018 年度	2017 年度	2016 年度
华东	6,474.10	3,813.12	2,345.80
华中	3,446.17	716.77	667.07
西南	3,357.29	1,386.21	757.27
华南	1,889.26	170.15	1,143.73
东北	1,139.59	264.69	824.43
华北	1,661.60	1,755.10	794.00
西北	768.53	581.72	710.19
合计	18,736.55	8,687.75	7,242.48

由上表可知，派格宾销售收入在各个省份基本呈上涨的趋势，各区域变动的原因如下：

（1）华东地区的增长原因系自 2016 年 10 月产品获批上市后，在各个省份陆续中标，如 2016 年 12 月安徽省以及 2017 年 2 月在上海、山东、福建等地中标，因此销售收入有较大的涨幅。

（2）华中地区 2018 年销售收入有较大的涨幅，系由于河南省的销售收入较高导致，由于河南各地市在 2018 年市场开拓较为顺利，销售收入有较大的提升。

（3）西南地区的销售收入自 2017 年开始有较大的涨幅，系由于 2017 年度重庆、四川都完成招标，各地市市场开拓迅速。

（4）东北、华北、西北等北方地区的核心区域如北京等未完成招标工作，

故此区域销售收入未有较大的增长。

(5) 华南地区新标执行以及医院开拓未按照预期时间完成，故 2017 年收入下降；部分工作在 2018 年度完成，故在 2018 年广州、深圳、中山等地区销售收入有了较大的提升。

2、特尔津

销售区域	2018 年度	2017 年度	2016 年度
华东	3,412.54	2,849.54	2,022.76
华中	3,493.91	2,456.58	1,539.54
东北	1,570.48	2,203.70	1,477.47
华南	1,354.15	1,913.50	2,062.09
西南	855.30	743.01	786.97
华北	842.93	901.54	1,015.66
西北	684.44	634.03	503.14
合计	12,213.75	11,701.90	9,407.63

由上表可知，特尔津整体销售区域未见异常变动，销售收入占比较高的是华东、华中、东北、华南等区域：

(1) 2017 年华东区域销售收入有较大幅度的提高，系由于江西省特尔津中标，全省各地市市场开拓顺利；同时由于预充式包装规格自 2016 年开始陆续中标，增加了市场覆盖，使得产品销售收入有一定幅度的提高。

(2) 华中区域销售收入自 2017 年开始有较大幅度的增加，系由于湖南省中标后加大市场开拓力度。

(3) 华南区域的销售收入呈逐年下降的趋势，2018 年下降较多，主要原因系由于广东省 2018 年部分规格未中标所致。

3、特尔康

销售区域	2018 年度	2017 年度	2016 年度
华东	2,193.98	1,911.75	1,744.47
西北	1,702.67	1,477.43	1,333.09
华中	1,427.07	1,416.17	1,323.01
西南	818.17	500.40	644.57
东北	803.29	855.20	634.84
华南	783.50	508.96	629.98

华北	637.17	476.82	407.83
合计	8,365.85	7,146.73	6,717.79

由上表可知，特尔康主要销售区域集中在华东、西北、华中三个地区。特尔康 2018 年度整体销售收入有较大幅度提升的原因是国家医保目录 2017 年版将重组人白介素 11 “限三级医院报销”条款取消，二级医院可以报销，在 2017-2018 年度全国各地逐步落实国家医保政策，公司在 2018 年度也增加了二级市场覆盖，销售收入有了较大的提升。华东地区的销售收入有所上涨的原因是福建在 2017 年度进行了一轮招标调整，公司特尔康产品中标，故销售收入上涨；西北地区在 2018 年度增长的原因系在此阶段开发了较多地市级医院，增加了市场覆盖。

4、特尔立

销售区域	2018 年度	2017 年度	2016 年度
华东	1,974.78	2,139.60	2,194.03
华中	1,162.13	803.12	618.97
西南	393.54	377.69	243.96
西北	376.83	326.56	265.98
华北	336.82	288.60	340.33
华南	222.53	349.30	258.85
东北	175.12	227.34	142.45
合计	4,641.75	4,512.21	4,064.57

由上表可知，报告期内特尔立整体销售区域集中在华东、华中两个区域，未见异常大额增减变动情况。华东地区 2018 年度的销售收入有所减少系江苏省在 2018 年度进行了招标工作，公司特尔立 75 μ g 以及 150 μ g 规格的产品在部分地区未中标导致销售收入有所降低；华中地区逐年呈上涨的趋势，系由于 2017 年湖南省、湖北省的市场开拓销售收入有较大幅度的增加；华南以及东北的销售收入在 2018 年度有所下降，系由于广东省的 150 μ g 未中标以及黑龙江在新一轮招标中特尔立降价幅度较大所致；除上述外其他销售区域的销售收入未见异常大额变动。

（二）海外客户的开拓情况及海外销售的产品内容

公司设立国际发展中心，该中心负责产品的海外销售业务，通过参加各种专业会议，如 CPHI, BIO 等，积极拓展海外市场，报告期海外销售收入的主要来源是秘鲁，海外销售的产品内容主要如下：

客户名称	品名	2016年	2017年	2018年	小计
LABORATORIOS AC FARMA S.A. (秘鲁)	重组人粒细胞刺激因子	298.89	95.23	481.76	875.88
TARGOVAX ASA (挪威)	重组人粒细胞巨噬细胞刺激因子	23.00	19.09	25.24	67.33
Comercializadora Farmaceutica Centroamericana S.A. (哥斯达黎加)	重组人粒细胞巨噬细胞刺激因子	9.21	10.07	39.63	58.91
MERIXIL PHARMA (巴基斯坦)	注射用重组人白介素-11	15.25	16.08	22.11	53.44
	重组人粒细胞刺激因子	--	9.87	42.62	52.49

(三) 补充披露

公司已于招股说明书“第八节财务会计信息与管理层分析”之“十五、经营成果分析”之“(一)营业收入的分析”中进行了补充披露。

二、保荐机构核查意见

保荐机构经查阅发行人销售收入明细表、访谈发行人负责销售业务的副总经理、分析发行人区域收入变动情况，对国内分区域的销售情况进行了核查。经核查，保荐机构认为发行人国内销售不均匀符合各区域的经济、人口特征，如华东地区是公司的主要销售来源，华东地区包括安徽省、福建省、江苏省、江西省、山东省、上海市和浙江省，大部分是属于经济较为发达的沿海省份，医疗用药需求较高，因而华东地区占销售收入比重较高；报告期各区域的变动情况符合公司的业务情况，不存在异常情况。

保荐机构经查阅了发行人的销售收入明细表、访谈发行人国际发展中心总监、查阅境外销售合同及相关注册批件、GMP 认证证书等，对发行人境外销售收入进行了核查。经核查，发行人境外销售收入不存在异常情况。

三、申报会计师的核查意见

经核查，申报会计师认为：(1)报告期内发行人的国内销售区域分布不均匀，主要受招投标以及区域医院开拓等的影响，与发行人的经营环境和业务实质相吻合，未见异常情况；(2)结合海外市场的开拓情况以及单据的检查，我们认为报告期内发行人的国外销售收入得到了恰当和真实的记录，符合业务实质，未见异常情况。

第 29 题

报告期内,发行人制造费用占成本的比重分别为 50.82%、56.20%和 59.99%,是影响成本的主要因素,制造费用占比逐年上升的主要原因是公司 2016 年取得派格宾新药证书、GMP 证书及丙肝适应症注册批件与 2017 年取得派格宾补充申请乙肝适应症注册批件,对应的开发支出结转至无形资产,摊销费用逐年提高。

请发行人:

(1)结合生产模式及业务流程,披露产品成本的主要核算方法和核算过程,成本能否按照不同产品清晰归类,产品成本确认、计量、结转的完整性与合规性;

(2)披露产能利用率的计算方法,产能利用率较低的原因;

(3)分析披露成本的归集对象、成本的归集和结转与收入的确认是否配比;

(4)披露制造费用的构成情况,报告期内的变动原因;

(5)披露用电成本下降的原因,是否与社会电价变动的情况相匹配;

(6)披露专利使用费的计算情况,在成本中核算的合理性。

请发行人:

(1)按照不同的产品类型,分类说明报告期各期营业成本情况及营业成本变化与营业收入变化的配比关系,并说明是否存在重大差异及其原因;

(2)说明招股说明书分别列示含专利使用费的成本及不含专利使用费的成本的原因,在计算毛利率及其他相关数据时使用的成本数据是否一致;

(3)说明报告期内原始报表和申报报表差异中的成本调整的原因,发行人与成本相关的内部控制是否完善。

请保荐机构、申报会计师核查并发表意见。

回复:

一、发行人补充披露

(一)结合生产模式及业务流程,披露产品成本的主要核算方法和核算过程,成本能否按照不同产品清晰归类,产品成本确认、计量、结转的完整性与合规性

1、生产模式及生产工艺流程

发行人依据中国GMP、中国药典的要求,按照药品注册工艺、公司生产工艺

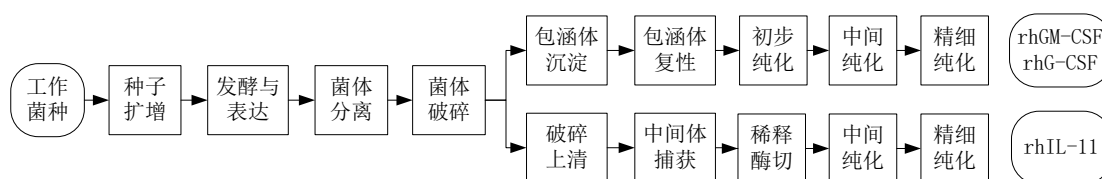
规程及操作规程进行生产。公司重组蛋白质药物的主要生产工艺包括蛋白质原液生产和制剂生产两部分。

(1) 重组蛋白原液生产工艺流程

蛋白质原液生产包括发酵、纯化两大工序。基于表达平台的不同，公司重组蛋白原液生产工艺流程可以划分为大肠杆菌平台工艺和酵母平台工艺：

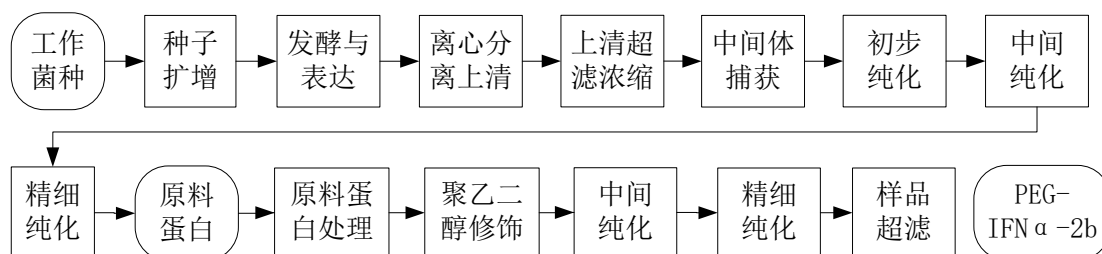
① 大肠杆菌平台工艺流程

公司采用大肠杆菌平台工艺生产特尔立、特尔津、特尔康的原液（分别为rhGM-CSF、rhG-CSF和rhIL-11），生产工艺流程如下：



② 酵母平台工艺流程

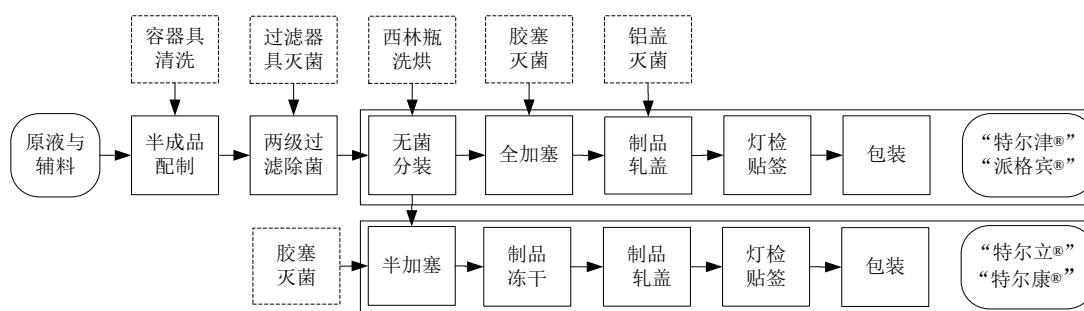
公司采用酵母平台工艺生产派格宾的原液（PEG-IFN α -2b），首先通过发酵与纯化等一系列工艺环节获取分泌型表达的原料蛋白rhIFN α -2b，然后通过聚乙二醇重组蛋白质修饰平台技术修饰rhIFN α -2b，最后通过纯化、超滤等环节制备PEG-IFN α -2b，生产工艺流程如下：



(2) 制剂生产工艺流程

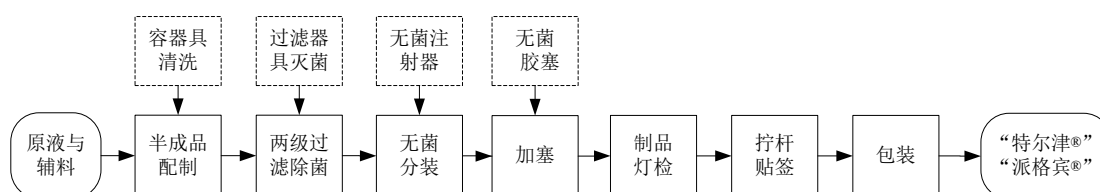
① 西林瓶式产品制剂生产工艺流程

西林瓶式产品制剂生产线生产注射液和冻干粉针。注射液品种包括特尔津、派格宾；冻干粉针品种包括特尔立、特尔康，生产工艺流程如下：



②预充式产品制剂生产工艺流程

预充式产品制剂生产线生产注射液剂型，生产品种包括特尔津、派格宾，生产工艺流程如下：



2、产品成本的主要核算方法和核算过程

公司的产品包括特尔立、特尔津、特尔康、派格宾。其中，大肠杆菌平台工艺生产特尔立、特尔津、特尔康的原液，酵母平台工艺生产派格宾的原液。公司按照产品类型不同，分为立津康车间和派格宾车间，对成本分别进行核算。

(1) 生产成本的归集

①直接材料

公司的“直接材料”项目用于归集生产耗用的原辅料，主要包括填料、酵母粉、蛋白胨等。公司按照领料凭证分别计入立津康或派格宾生产成本的“直接材料”项目。材料的发出采用月末加权平均法计价。

②直接人工

公司的“直接人工”项目用于归集直接从事产品生产人员的职工工资、福利等。凡属生产车间直接从事产品生产人员的职工薪酬，计入产品成本的“直接人工”项目；企业各生产车间间接从事产品生产人员的职工薪酬，计入产品成本的“制造费用”项目。

③燃料水电费

公司的“燃料水电费”项目用于归集生产过程中实际消耗的水、电、蒸汽等。公司按照用途和使用部门划分燃料水电费归属科目，根据工时的比例进行分配，直接用于产品生产的动力费用，计入“燃料动力费”项目。

④制造费用归集

公司的“制造费用”项目用于归集各个生产车间为间接从事产品生产的人员和组织和管理生产发生的管理人员工资、福利、折旧费、无形资产摊销、机物料消耗、低值易耗品摊销、办公费等。费用发生时，根据支出凭证借记“制造费用”科目及其所属有关明细科目；材料、工资、折旧等费用，则在月末时，根据分配表计入。归集在“制造费用”科目借方的各项费用，月末按照立津康和派格宾的工时占比分配至“生产成本”科目。

⑤包装成本归集

公司的“包装成本”项目用于归集生产耗用的包装材料，主要包括胶塞、铝盖、西林瓶、预灌封注射器推杆、预灌封注射器针管、小标签、说明书、小盒等。公司按照领料凭证分别计入立津康或派格宾生产成本的“包装成本”项目。包装材料发出采用月末加权平均法计价。

(2) 完工产品和在产品的成本分配

①立津康车间

A、期末，将各规格完工产品及在产品数量折算为约当完工产品支数（用于直接人工、燃料水电费、制造费用分摊），并折算为标准规格支数（用于直接材料和包装成本分摊）。

B、直接材料在完工产品和在产品之间按照标准规格支数比例进行分配。

C、在产品的包装材料按照其耗用的包装材料计算，剩余成本分配至完工产品，由于各产品的制剂生产工艺流程不同，西林瓶式产品制剂生产工艺流程的产品与预充式产品制剂生产工艺流程分别采用不同的包装材料。

D、直接人工、燃料水电费、制造费用在完工产品和在产品之间按照约当完工产品支数比例进行分配。

②派格宾车间

A、期末，将各规格完工产品及在产品数量折算为约当完工产品支数（用于直接人工、燃料水电费、制造费用分摊），并折算为标准规格支数（用于直接材料和包装成本分摊）。

B、直接材料在完工产品和在产品之间按照标准规格支数比例进行分配。

C、在产品的包装材料按照其耗用的包装材料计算，剩余成本分配至完工产品。

D、直接人工、燃料水电费、制造费用（不含无形资产摊销）在完工产品和在产品之间按照约当完工产品支数比例进行分配。

E、制造费用-无形资产摊销在完工产品之间分配。

（3）销售成本的结转

月末，公司根据本月销售商品的实际成本，计算应结转的主营业务成本，计入“营业成本”。库存商品发出采用月末加权平均法计价。同时，对于派格宾销售，还需按照营业收入的一定比例计提专利权提成费，计入“营业成本”。

综上，公司成本按照不同产品（特尔立、特尔津、特尔康、派格宾）清晰归类，产品成本确认、计量、结转符合会计准则的规定。

公司已于招股说明书“第八节财务会计信息与管理层分析”之“十五、经营成果分析”之“（二）营业成本的分析”中进行了补充披露。

（二）产能利用率

1、产能计算方法

发行人各产品的生产工序过程为原液生产工序、制剂包装工序，基于微生物基因工程产品的生产特点，原液工序中的发酵阶段设备设施均为大型固化设备，设计复杂、固定资产比例高，生产力扩展性差，是整体产能的瓶颈。因此，以原液生产能力测算产能，即：各品种成品产能=各品种原液产能转化为标准支（需考虑装瓶率和灯检损耗率），报告期各品种成品产能如下：

品种	标准支	产能	
		产能（万支）	合计产能(万支)
特尔立	75 μ g	228	1,393.80
特尔津	75 μ g	972	
特尔康	1mg	193.8	
派格宾	180 μ g	101.33	101.33

2、发行人产能利用率较低的原因

具体参见本问询回复之“第18题”之“一、发行人说明”之“（一）发行人产能利用率较低的原因”。

（三）成本的归集对象、成本的归集和结转与收入的确认配比情况

1、成本的归集对象

公司成本的归集对象包括直接材料、直接人工、包装成本、燃料水电费、制造费用。

(1) 直接材料：包括公司生产过程中实际消耗的原材料、有助于产品形成的辅助材料以及其他直接材料。

(2) 直接人工：包括直接从事产品生产人员的职工工资、福利等。

(3) 包装成本：包括公司一定时期内为生产与销售一定数量的产品包装所支出的费用总和。

(4) 燃料水电费：包括公司生产过程中实际消耗的水、电、蒸汽等。

(5) 制造费用：包括各个生产车间间接从事产品生产人员和为组织和管理生产发生的管理人员工资、福利、折旧费、机物料消耗、低值易耗品摊销、办公费等。

2、成本的归集和结转与收入的确认配比分析

(1) 立津康车间

每月末将归集的生产成本在完工产品和在产品之间分配，分配后完工产品成本结转至库存商品；产品实现销售时，每月末按库存商品的加权平均成本结转至主营业务成本，成本结转与收入确认相匹配。

(2) 派格宾车间

每月末将归集的生产成本在完工产品和在产品之间分配，其中，无形资产摊销在完工产品之间分配，分配后完工产品成本结转至库存商品；产品实现销售时，每月末按库存商品的加权平均成本结转至主营业务成本，同时，按照主营业务收入的一定比例计提专利权提成费，计入“主营业务成本”，成本结转与收入确认相匹配。

成本的归集和结转核算方法参见本问询回复之“第29题”之“一、发行人补充披露”之“(一) 结合生产模式及业务流程，披露产品成本的主要核算方法和核算过程，成本能否按照不同产品清晰归类，产品成本确认、计量、结转的完整性与合规性”之“2、产品成本的主要核算方法和核算过程”。

(四) 制造费用的构成情况及变动原因

1、报告期制造费用的构成情况

制造费用构成明细包括：固定资产折旧费、无形资产摊销、低值易耗品摊销、试验检验费、修理维护费、职工薪酬、车间办公费、差旅费、机物料消耗、其他等。

2、变动原因分析

报告期内制造费用变动较大主要系无形资产摊销增加，具体如下：

项 目	2018 年发生额	2017 年发生额	2016 年发生额
制造费用	4,136.02	2,920.13	1,535.03
制造费用变动额	1,215.89	1,385.10	-
无形资产摊销	2,388.48	1,401.34	230.47
无形资产摊销变动额	987.14	1,170.87	-

2017 年制造费用中的无形资产摊销较 2016 年增加 1,170.87 万元，主要系 2016 年 10 月公司获得派格宾的新药证书、GMP 证书及丙肝适应症注册批件，公司将与丙肝适应症相关的开发支出确认为无形资产，因而 2017 年无形资产摊销金额增加。

2018 年制造费用中的无形资产摊销较 2017 年增加 987.13 万元，主要系 2017 年 9 月公司获得派格宾慢性乙肝适应症补充申请注册批件，公司将与慢性乙肝适应症相关的开发支出确认为无形资产，因而 2018 年无形资产摊销金额增加。

公司已于招股说明书“第八节财务会计信息与管理层分析”之“十五、经营成果分析”之“(二) 营业成本的分析”中进行了补充披露。

(五) 单位电价

公司报告期电能采购的金额分别为 318.54 万元、312.11 万元和 322.24 万元，采购单价分别为 0.77 元、0.73 元和 0.68 元，呈逐年下降的趋势。报告期电价逐年下降的趋势与社会电价变动趋势一致，具体详见如下分析：

公司报告期电价波动趋势与厦门电价年度简单算术平均价波动趋势如下：

项目	单位	2018 年度	2017 年度	2016 年度
公司电价	元/度	0.68	0.73	0.77
厦门电价年度简单算术平均价	元/度	0.68	0.75	0.78

注：2016 年社会电价数据源于国家电网厦门 2016 年电价表信息 http://www.95598.cn/static/html/person/sas/es/PM06003001_2016038386969961.shtml；2017 年和 2018 年社会电价数据源为厦门市发展与改革委员会网站电价数据 http://dpc.xm.gov.cn/xwdt/gzdt/201808/t20180831_2109120.htm。

综上，公司电价波动情况与社会电价变动的情况相匹配。

公司已于招股说明书“第八节财务会计信息与管理层分析”之“十五、经营成果分析”之“(二) 营业成本的分析”中进行了补充披露。

（六）专利使用费

专利使用费系根据发行人与北京键凯签署的《专利实施许可合同》及补充协议，自合同产品投产之日起（或第一件合同产品销售之日起）在专利有效期内，按发行人每一单品（一种药物）在专利覆盖地域范围内的年销售总收入的一定比例向许可方支付提成费。专利使用费与对应产品的收入相关，目前专利使用提成费为派格宾产品的专属成本，根据企业会计准则的收入成本配比原则，故应付北京键凯的专利使用提成费计入派格宾产品相关的主营业务成本。

公司已于招股说明书“第八节财务会计信息与管理层分析”之“十五、经营成果分析”之“（二）营业成本的分析”中进行了补充披露。

二、发行人说明

（一）营业成本与营业收入分析

1、派格宾

项 目	2018 年度	2017 年度	2016 年度
营业成本（万元）	2,894.46	1,456.59	672.84
营业收入（万元）	18,736.55	8,687.75	7,242.48
营业成本占营业收入比例	15.45%	16.77%	9.29%
营业成本占营业收入比例较上一年变动情况	-1.32%	7.48%	

（1）派格宾2017年营业成本与营业收入比例比2016年上升7.48个百分点，主要原因系2016年10月公司获得派格宾的新药证书、GMP证书及丙肝注册批件，公司将与丙肝适应症相关的开发支出确认为无形资产，因而2017年无形资产摊销金额增加，营业成本及收入占比相应增加。

（2）2018年营业成本与营业收入比例比2017年下降1.32个百分点，主要原因系2018年派格宾产量增加摊薄固定成本所致。

2、特尔立、特尔津、特尔康

（1）特尔立

项 目	2018 年度	2017 年度	2016 年度
营业成本（万元）	545.87	576.54	524.73
营业收入（万元）	4,751.45	4,565.56	4,110.11
营业成本占营业收入比例	11.49%	12.63%	12.77%
营业成本占营业收入比例较上一年上升	-1.14%	-0.14%	-

(2) 特尔津

项 目	2018 年度	2017 年度	2016 年度
营业成本（万元）	1,658.01	1,664.67	1,404.06
营业收入（万元）	12,741.22	11,841.51	9,704.35
营业成本占营业收入比例	13.01%	14.06%	14.47%
营业成本占营业收入比例较上一年上升	-1.05%	-0.41%	-

(3) 特尔康

项 目	2018 年度	2017 年度	2016 年度
营业成本（万元）	486.26	466.65	450.67
营业收入（万元）	8,386.88	7,162.63	6,731.53
营业成本占营业收入比例	5.80%	6.52%	6.69%
营业成本占营业收入比例较上一年上升	-0.72%	-0.17%	-

报告期内立津康营业成本占营业收入比例逐年下降，主要系销量的逐年增加摊薄了固定成本，营业成本和营业收入的配比关系合理，不存在重大差异。

(二) 说明招股说明书分别列示含专利使用费的成本及不含专利使用费的成本的原因，在计算毛利率及其他相关数据时使用的成本数据是否一致

根据《专利实施许可合同》之补充协议，公司使用北京键凯许可授权开发的药物，自产品投产上市之日起，按照被许可方单品（一种药物）在专利覆盖区域内（中国、美国、欧盟、日本、德国、西班牙、奥地利、澳大利亚）的年度销售总收入计算提成费，专利使用提成费计入主营业务成本。根据企业会计准则的收入成本配比原则，该专利专门用于派格宾产品相关业务，专利使用提成费为派格宾产品的专属成本，故应付北京键凯专利使用提成费计入派格宾产品相关的主营业务成本。

计算毛利率时使用的营业成本包含了专利使用权费，因为专利使用费是营业成本的组成部分；主营业务成本中料工费比例的构成要素不含专利使用权费，因为专利使用权费不参与制造费用的计算，在确认收入时直接计入营业成本。

(三) 说明报告期内原始报表和申报报表差异中的成本调整的原因，发行人与成本相关的内部控制是否完善

新药派格宾于2016年投入生产，公司原始报表中对派格宾成本核算原采用与立津康一致的方法，以原液和待检品作为在产品的核算对象。由于立津康为短效

蛋白质药物,其在产品包括立津康的原液和待检品,而派格宾为长效蛋白质药物,其在产品按工艺流程可细分为短效干扰素原液与派格宾原液,且派格宾产品的成本核算内容涉及“无形资产---派格宾”的大额摊销,在派格宾投入市场初期产量不均衡、生产周期较长的情况下,直接沿用旧药立津康的成本核算方法对派格宾进行成本核算,将导致公司2016年至2018年成本相关指标出现异常波动。为提供更可靠、更准确的会计信息,公司于2018年对派格宾成本核算方法进行优化调整,调整事项如下:

调整事项	调整前处理	调整后处理
无形资产摊销分配	无形资产摊销在完工产品和在产品之间分配	无形资产摊销在完工产品之间分配
短效干扰素原液折算	完工产品和在产品的成本分配时,未将短效干扰素折算为约当完工产品支数	完工产品和在产品的成本分配时,将短效干扰素折算为约当完工产品支数

1、无形资产摊销分配:根据《企业会计准则及应用指引》的规定,“无形资产的摊销金额一般应当计入当期损益。某项无形资产包含的经济利益通过所生产的产品或其他资产实现的,其摊销金额应当计入相关资产的成本。”由于公司与派格宾相关的无形资产所包含的经济利益通过所生产的产品实现,其摊销金额应计入相关产品。公司成本核算方法调整前,无形资产摊销系计入制造费用参与分配,符合会计准则的规定。但由于部分产品生产周期较长,在完工产品和在产品之间分配会导致产成品重复归集,故公司将无形资产摊销调整为在完工产品之间分配,更符合收入成本配比原则。

2、短效干扰素原液折算:派格宾原液包括短效干扰素原液和长效干扰素原液,完工产品和在产品的成本分配时,成本核算方法调整前未将短效干扰素折算为约当完工产品支数,使得报告期内单位成本可比性较差。成本核算方法调整后,公司完工产品和在产品的成本分配时,将短效干扰素折算为约当完工产品支数,报告期内单位成本可比性较强。

为保证申报报表报告期数据的可比性,公司对2016、2017年原始报表相应进行了追溯调整。

公司出于成本更精确地核算的需求,对新药派格宾的成本核算进行优化调整,更符合企业会计准则的要求,不属于发行人与成本相关的内部控制重大和重要缺陷。

三、保荐机构核查意见

保荐机构通过以下核查程序对发行人的产品成本等进行了核查：①访谈发行人生产总监、实地走访发行人生产经营地，了解发行人的生产工艺流程及成本核算过程；②取得发行人成本计算表，进行成本循环测试，检查报告期存货的采购合同、采购订单、发票、付款凭证等支持性文件；③针对制造费用，检查制造费用核算范围合理性，对薪酬、折旧、摊销，与相关科目进行勾稽分析并重算测算折旧和摊销的准确性；④取得报告期各年电费明细表，询问相关人员用电成本下降的原因，通过对比各年各月电费的波动情况，分析用电成本下降的原因；网络查询厦门地区社会电价信息，验证用电成本是否与社会电价变动的情况相匹配。

经核查，保荐机构认为发行人成本按照不同产品（特尔立、特尔津、特尔康、派格宾）清晰归类，产品成本确认、计量、结转符合会计准则的规定，成本与收入配比，报告期内制造费用的变动合理；根据发行人财务报告内部控制缺陷的认定标准，报告期内发行人与成本相关的内控制度不存在财务报告内部控制重大和重要缺陷。

四、申报会计师的核查意见

经核查，申报会计师认为发行人成本按照不同产品（特尔立、特尔津、特尔康、派格宾）清晰归类，产品成本确认、计量、结转符合会计准则的规定，成本与收入配比，报告期内制造费用的变动合理；根据发行人财务报告内部控制缺陷的认定标准，报告期内发行人与成本相关的内控制度不存在财务报告内部控制重大和重要缺陷。

第 30 题

特宝生物与美国普达公司（以下简称“普达”）签订《专利实施许可合同》，约定由普达取得名称为 Anti-Angiogenic Agent and Method of Using Such Agent（抗血管生成试剂和使用该试剂的方法）的专利的全权排他授权，并授予特宝生物在中国独占实施该专利的权利，许可期限至本专利失效之日。伯赛基因、特宝生物与北京键凯签署《专利实施许可合同之补充协议》，约定在专利期内，提成费按照北京键凯的相应专利应用于厦门特宝的蛋白质药物的年度销售收入计算提成费，提成费每半年支付一次。未经伯赛基因许可，北京键凯不得向第三方销售用于 rhG-CSF、rhEPO、rhGH、rhIFN- α 2brhIFN- α 2a 生产和销售目的

的相关化合物。

请发行人披露：（1）发行人与北京键凯的专利使用费的计算标准、年度或周期性调整政策；除了提成费外，是否还有其他采购成本，招股说明书中相关表述是否充分；（2）发行人被授权使用的其他专利的具体情况，及相关会计处理；（3）发行人被授权使用的专利的具体应用领域，及对应的产品情况；（4）明确的具体许可期限；（5）该种业务模式是否符合行业惯例。

请发行人说明上述专利的授权使用是否存在不确定性，是否存在未来产品不再对于发行人进行销售的可能性；并分析若未来专利不再允许发行人使用或产品不对发行人进行销售，对发行人持续经营的影响。

请保荐机构核查并发表意见，并督促发行人做好风险揭示。

回复：

一、发行人补充披露

（一）北京键凯的专利使用费的相关情况

发行人与北京键凯签订的专利实施许可协议，发行人应支付专利使用费用及应用该专利的产品获准上市后产生的销售收入为基础按比例支付的提成费，不存在年度或周期性的调整政策约定，具体详见具体参见本问询回复之“第5题”之“一、发行人补充披露”之“（一）、1、北京键凯许可的专利情况、（1）许可合同的主要条款”之“被许可方的主要义务”。

许可合同项下虽有化合物采购相关条款，但相关化合物采购系发行人根据自身需求与北京键凯另行约定，与专利许可使用及许可费用的支付及计算并无直接关系。

发行人已于招股说明书“第六节 业务与技术”之“五、对主营业务有重大影响的主要固定资产和无形资产”之“（二）主要无形资产情况”之“4、专利许可情况”中进行了补充披露。

（二）被授权使用的其他专利的具体情况

2012年4月16日，发行人与美国普达公司（以下简称“普达”）签订《专利实施许可合同》，约定由普达取得名称为 Anti-Angiogenic Agent and Method of Using Such Agent（抗血管生成试剂和使用该试剂的方法）的专利的全权排他授权，并授予特宝生物在中国独占实施该专利的权利，许可期限至专利失效之日；特宝生物需按合同约定的时间向普达支付双方商定的专利开发和研究所需费用。

2017年12月25日，特宝生物与普达公司签订《专利实施许可合同修订案一》，约定普达在原合同约定的专利许可基础上，许可特宝生物使用名称为 Anti-Angiogenic Protein That Targets Integrin and Method for using such Proteins（整合素靶向的抗新生血管生成试剂和使用该试剂的方法）的专利。对于该专利，特宝生物无需按照原合同重复支付其阶段性费用。

发行人从美国普达取得两项专利技术在中国地区的独占实施许可后，在该专利技术基础上进行 ACT50 项目的研究。ACT50 是一种 PEG 化的针对全新机制靶向 $\alpha v\beta 3$ 的新型蛋白质药物，主要应用于肿瘤及新生血管生成相关疾病的治疗。该药物系针对整合素 $\alpha v\beta 3$ 靶标而设计的一种全新结构蛋白，可靶向结合整合素 $\alpha v\beta 3$ ，进而诱导活化的人胰腺星状细胞、肝星状细胞及血管内皮细胞凋亡，从而发挥抗血管生成和抗肿瘤作用，最终抑制血管生成和抑制肿瘤生长。目前，特宝生物基本完成 ACT50 的药学研究和相关工艺开发，处于临床前研究阶段。公司向美国普达公司支付的相关费用归集在研发项目 ACT50 中，公司代缴的企业所得税计入营业外支出。

发行人已于招股说明书“第六节 业务与技术”之“五、对主营业务有重大影响的主要固定资产和无形资产”之“(二) 主要无形资产情况”之“4、专利许可情况”中进行了补充披露。

(三) 发行人被授权使用的专利的具体应用领域及对应的产品情况

1、北京键凯

发行人从北京键凯取得“具有 Y 形分支的亲水性聚合物衍生物、其制备方法、与药物分子的结合物以及包含该结合物的药物组合物”专利的独占实施许可权后，将其运用于公司蛋白质药物(rhG-CSF, rhEPO, rhGH, rhIFN- α (2a, 2b), IFN-r1b) 的研发，对与此相关的五个聚乙二醇重组蛋白质长效药物开展临床研究，其中派格宾已获准上市。

2、美国普达

发行人从美国普达取得两项专利技术在中国地区的独占实施许可后，在该专利技术基础上进行 ACT50 项目的研究，现阶段已完成 ACT50 的药学研究和相关工艺开发，正处于临床前动物试验阶段。

发行人已于招股说明书“第六节 业务与技术”之“五、对主营业务有重大

影响的主要固定资产和无形资产”之“(二)主要无形资产情况”之“4、专利许可情况”中进行了补充披露。

(四) 具体许可期限

根据发行人与北京键凯、美国普达签订专利实施许可合同，发行人从上述两家公司取得许可的专利许可使用期限均为至相应专利失效之日。其中，北京键凯“具有 Y 型分支的亲水性聚合物衍生物，其制备方法，与药物分子的结合物以及包含该结合物的药物组合物”专利的到期日为 2023 年 3 月 11 日；美国普达“抗血管生成试剂和使用该试剂的方法”专利的到期日为 2030 年 7 月 12 日，“整合素靶向的抗新生血管生成试剂和使用该试剂的方法”专利在中国国家知识产权局的申请尚处在实质审查阶段。

发行人已于招股说明书“第六节 业务与技术”之“五、对主营业务有重大影响的主要固定资产和无形资产”之“(二)主要无形资产情况”之“4、专利许可情况”中进行了补充披露。

(五) 此种业务模式是否符合行业惯例

创新药物品种的获取方式主要有三种，包括完全自主研发、投资并购和专利许可(License-in)。北京键凯和美国普达公司向发行人授权使用其拥有的专利的情形属于专利许可模式。该模式在发达国家的生物医药领域属于主流的产品、技术引入方式，通常以向专利授权方支付一定首付款，并约定后续的里程碑款项及未来的销售提成，从而获得在特定地区的研发、生产或销售的权利¹²⁶。由于专利许可模式可缩短研发进程，加上药品的研发和监管大环境的变化，专利许可模式近年来开始逐渐在国内兴起，已成为国内药企重要的项目来源方式。

相关研究表明¹²⁷，以专利许可模式为代表的专利合作项目在药物研发过程中的成功率显著高于独立药物研发，以基层专利授权后进行再开发的模式的主要优势在于：

1、有助于各方发挥自身优势，加速候选药物成药性评估，避免资源浪费。被许可的药企可以利用自身技术优势，集中资源，专注于候选药物的成药性评估以及后续的临床安全、有效性评价，有利于候选药物研发快速推进，加快药物上

¹²⁶ 品种引进大潮起，License-in 模式方兴未艾，兴业证券，2018.08

¹²⁷ Trends in clinical success rates, Nature Reviews Drug Discovery, 2016

市进度。

2、减少短期内资金需求压力，提高费效比。通常而言，采取上述模式开发创新药物的过程中，专利授权方和专利使用方会以首付款+后续里程碑款项+未来销售提成作为主要支付内容写入双方合同中。相较于其他模式，一方面，药物研发公司可以在使用较少资金的情况下使用授权方的专利，能够在降低研发周期内资金成本的同时加快研发进度，另一方面，专利授权方通常属于某一细分领域的中小研发型企业，资金规模有限，通过将具有潜力的研发项目成果许可给其他公司，不仅可及时获得现金回报，还能在未来分享药品成功开发后的收益。

3、快速丰富产品管线（pipeline），有利于把控机会，加强药物研发公司可持续经营能力。产品管线的丰富性在一定程度上反映了企业创新和经营的可持续性。专利许可使药物研发公司可以以较低费用快速获取及启动新药项目研发，在丰富产品管线的同时，有利于抢占先机、把控机会，提高企业的可持续经营能力。

专利许可的业务模式匹配了生物制药研发高风险、高投入和可能的高回报的行业特性，逐渐成为了主流的创新药物产品、技术引入方式。以其他长效干扰素的开发为例，公开查询信息显示¹²⁸，派罗欣和佩乐能的研究中的 PEG 修饰剂专利来源于 Shearwater 公司¹²⁹和 Enzon 公司¹³⁰等专业的 PEG 分子技术开发公司，在此基础上罗氏（Roche）和先灵葆雅（Schering-Plough）两家医药公司完成各自长效干扰素的开发。

综上，该业务模式符合行业惯例。

发行人已于招股说明书“第六节 业务与技术”之“五、对主营业务有重大影响的主要固定资产和无形资产”之“（二）主要无形资产情况”之“4、专利许可情况”中进行了补充披露。

¹²⁸ ①Dale L Barnard.Pegasys (Hoffmann-La Roche). Current opinion in investigational drugs (London, England: 2000) ,2(11):1530-8 ,2001.;

②Enzon Announces Schering-Plough Submits U.S. Application for PEG-INTRON for the Treatment of Chronic Hepatitis C.Press Release of Enzon in Jan 5, 2000. <https://investor.enzon.com/news-releases/news-release-details/enzon-announces-schering-plough-submits-us-a-pplication-peg>.

③Improvements in protein PEGylation: pegylated interferons for treatment of hepatitis C, Antoni Kozlowski, J. Milton Harris* Shearwater Corporation, 1112 Church St., Huntsville, AL 35801 USA Received 12 April 2000; accepted 24 January 2001

④Enzon Files PEG Patent Infringement Lawsuit Against Roche.Press Release of Enzon in Sep 5, 2000. <https://investor.enzon.com/news-releases/news-release-details/enzon-files-peg-patent-infringement-lawsuit-against-roche>.

¹²⁹ Shearwater Polymer,Inc.; US5672662

¹³⁰ Enzon,Inc.; US5643575

(六) 发行人授权使用的专利不存在影响发行人持续经营的不确定因素

1、北京键凯

(1) 专利授权不存在不确定性

① 专利权属不存在不确定性

北京键凯独家授权公司使用“具有 Y 形分支的亲水性聚合物衍生物、其制备方法、与药物分子的结合物以及包含该结合物的药物组合物”专利，该专利年费按期缴纳，专利权有效；不存在与该许可专利有效性及权属相关的案件。

综上，北京键凯的许可专利权属清晰，不存在不确定性。

② 许可合同不存在不确定性

北京键凯与发行人签订的许可合同系双方经平等、自愿协商后签订，合同真实、合法、有效。根据约定，北京键凯授权发行人使用许可专利，有义务保障发行人在专利有效期内有权持续使用专利，否则应承担违约责任。北京键凯对发行人的专利许可已经备案，可以对抗第三人，北京键凯对发行人的专利授权不存在不确定性。

(2) 是否存在未来产品不再对发行人进行销售的可能性

根据许可合同，许可人有义务向被许可人供应化合物；许可专利权终止后，许可方应继续履行该合同项下供应化合物的义务。

发行人与北京键凯的专利许可合同合法有效，对双方均具有法律约束力，受到法律保护，在发行人按照约定履行合同的情况下，北京键凯不享有单方面终止合同的权利。根据北京键凯出具的确认文件，自合同签订以来，合同正常履行。北京键凯并承诺，其将继续按照合同约定履行义务，包括持续供应约定的化合物，不存在单方变更、终止合同的计划。

此外，根据许可合同约定，专利权终止后，许可方应继续履行该合同项下销售化合物的义务；若许可人无法履行该合同项下销售化合物的义务，应在两个月内以 10 万元的价格向被许可方转让相关化合物的生产技术；被许可方有权自行生产该合同项下的化合物。

综上，北京键凯不再对发行人销售化合物的可能性极低。

(3) 未来专利不再允许发行人使用或产品不再对发行人销售对发行人持续经营的影响

发行人基于北京键凯许可专利的药物开发计划已完成实施，自主研发了一批

具有全新结构的聚乙二醇重组蛋白质药物，并已就其结构和制备方法申请了四项发明专利。该等自有发明专利使发行人的产品享有专利的保护，而并不依赖于北京键凯的许可专利保护。

按照发行人与北京键凯签署的《专利实施许可合同》及补充协议约定，①被许可方需向许可方支付提成费，②许可方违反约定的，应当向被许可方支付金额相当于被许可方上一年度支付的使用费双倍的违约金，造成其他损失的，还应当赔偿全部损失。

发行人与北京键凯合同的履行情况良好。

若许可人无法履行该协议项下销售合同相关化合物的义务，应在两个月内以 10 万元的价格向被许可方转让相关化合物的生产技术，该合同项下的化合物被许可方有权自行生产。

综上，未来北京键凯不再许可发行人使用专利或不再对发行人进行销售的可能性极低，相关的风险可控。

2、美国普达

发行人与美国普达签订的许可合同项下的两项专利中，其中一项已获得美国专利授权，另一项处于美国 USPTO 的实质审查阶段；专利授权合同合法有效，合同履行不存在违约情形。

发行人目前基于该专利的研发仍处于早期阶段，该专利实施许可合同项下不涉及专利相关产品销售。此外，普达公司的许可专利仅是药物发现阶段的科研成果，是发行人进行药物开发过程的起点，发行人还需要在后续独立研发过程中投入大量的研发资源，承担相应的研发风险，相关药物在短期内难以形成产品。因此该专利许可事项不会对发行人的持续经营造成实质不利影响。

二、保荐机构核查意见

保荐机构通过以下核查程序对发行人的专利许可事项进行了核查：

- 1、查阅发行人的专利许可合同、查阅公司账簿及发行人招股书；
- 2、访谈发行人总经理、实地走访北京键凯，了解发行人与北京键凯的合作情况及合同履行情况；
- 3、查阅医药行业的研究报告，了解专利授权是否符合药品研发的行业惯例；
- 4、在中国国家知识产权局专利检索与分析网站查阅关于许可专利的法律状

态信息以及该专利许可合同备案的登记信息；取得由国家知识产权局出具的“具有 Y 形分支的亲水性聚合物衍生物、其制备方法、与药物分子的结合物以及包含该结合物的药物组合物”专利的专利登记簿副本；

5、在中国裁判文书网查询，并现场走访了厦门市中级人民法院、厦门市海沧区人民法院、厦门仲裁委员会并取得上述单位出具的案件查询记录，了解是否存在与专利许可相关的诉讼或仲裁事项。

经核查，保荐机构认为，发行人招股书已披露了专利授权的相关情况，发行人按专利许可合同的实施情况进行了恰当的会计处理；北京键凯、普达的许可专利权属清晰，不存在不确定性；北京键凯、普达对发行人的专利授权已经备案，可以对抗第三人，北京键凯、普达对发行人的专利授权不存在不确定性；未发现与发行人许可专利有效性及权属有关的诉讼、仲裁案件。

此外，针对发行人核心产品派格宾及其他在研产品，基于①相关的专利授权许可合同受法律的保护，违约一方要赔偿对方的损失；②专利授权方可获得派格宾等系列产品的销售提成，发行人与专利授权方关于合同的履行情况良好，③合同约定专利到期后，“许可方应继续履行该协议项下销售化合物的义务；若许可人无法履行该协议项下销售合同相关化合物的义务，应在两个月内以 10 万元的价格向被许可方转让相关化合物的生产技术，该合同项下的化合物被许可方有权自行生产”，保荐机构认为在未来北京键凯不再许可发行人使用专利或不再对发行人进行销售的可能性极低，相关的风险可控。

发行人已在招股说明书“第四节 风险因素”之“二、经营风险”之“(二) 原材料供应风险”进行了风险提示。

第 31 题

报告期内，发行人销售费用分别为 15,309.65 万元、20,336.55 万元和 26,651.40 万元。

请发行人：（1）按照产品分类或其他分类，披露市场学术推广费用的具体构成、市场学术推广的提供方及其资质情况、市场服务的具体对象情况、市场学术推广费的支付对象，分析并披露报告期内各期市场学术推广费用与营业收入的匹配情况，并说明是否涉及商业贿赂、是否受“两票制”和价格招标机制的影响；披露业务宣传费与市场学术推广费用的关系，及区分方式；（2）结合销售员工人数变动与平均薪酬变动情况，分析披露职工薪酬变动的原因；（3）

补充披露差旅费、运输费的发生及变动原因；（4）披露调查与咨询服务费的内容，及 2017 年才开始发生的原因；（5）在招股说明书中进一步分析销售费用率与同行业可比上市公司之间的差异原因，若存在不可比的情况，请剔除干扰因素后再进行定量分析。请发行人按照科创板公司招股说明书的撰写要求将财务会计信息与业务经营信息结合分析、互为对比印证。

请保荐机构、申报会计师核查并发表意见。

回复：

一、市场学术推广费用的具体构成

公司专业化学术推广的对象是临床医生。由于公司现有上市药品均为处方药，药品专业性较强，公司需要通过专业化的学术推广让临床医生了解公司产品的药理药效、适应症、使用方法及最新临床研究成果，以提高临床医生对公司产品相关理论及应用知识的认识，并不断地收集药品在临床使用过程中的相关反馈，促进临床上的合理用药。“市场学术推广费用”的核算内容是学术推广相关的费用，包括学术推广会议费及其他等。

项目	2018 年度	2017 年度	2016 年度
学术推广会议费	16,457.58	12,114.09	10,918.77
其他费用	127.33	69.38	195.76
合计	16,584.91	12,183.47	11,114.53

1、学术推广会议费是公司在全国各地召开学术研讨会、医院科室推广会等发生并支付给相应服务提供者的费用，服务提供者主要是全国各地的会议中心、酒店等，负责提供前期活动策划、会议室布置及现场协调和会务后勤（包括酒店预订、会议场地预定、会议设备、餐饮、交通等）等服务。

2、其他费用是在开展学术推广过程中发生的会议资料印制费、注册费等。

二、报告期内各期市场学术推广费用与营业收入的匹配情况

报告期内各期市场学术推广费用与营业收入的配比情况如下表所示：

项目	2018 年度	2017 年度	2016 年度
市场学术推广费用	16,584.91	12,183.47	11,114.53
主营业务收入	44,616.11	32,257.45	27,788.48
市场学术推广费用占收入比	37.17%	37.77%	40.00%

由上表可知，报告期内市场学术推广费用与主营业务收入的占比在 37%-40%

之间，较为稳定，公司报告期内市场学术推广费与营业收入相匹配。

1、发行人不涉及商业贿赂

发行人高度重视培养员工的反商业贿赂意识，从各方面制定了切实可行的内部控制制度防范商业贿赂：

(1) 从管理制度上，发行人制定了《国内市场业务管理》内部控制制度，禁止员工以各种名义给予医疗机构及工作人员、医务人员回扣、提成等，在市场推广过程中，不得采取不当手段获取商业机会和商业利益，销售人员入职即签订《药品销售人员廉洁责任书》。发行人严格遵守《中华人民共和国反不正当竞争法》等法律、法规、规范性文件关于禁止商业贿赂的规定，明确禁止商业贿赂行为。同时，发行人还通过经常性的宣传教育，培养员工反商业贿赂意识。

(2) 在销售费用的内部控制制度上，发行人建立了《营销费用管理规范》、《备用金管理规定》、《现金管理规定》等一系列相关制度，并实行严格的销售费用报销制度，严格审查并控制费用报销，除与营销业务相关的正常费用外，其他费用一律不予报销。

综上，发行人已制定了防范商业贿赂的内部管理制度和有效措施，并得到有效执行。

此外，发行人不存在因商业贿赂行为被立案调查或处罚的情况。

2、公司的销售模式不受“两票制”政策的影响

(1) “两票制”政策的情况

“两票制”是指药品生产企业到流通企业开一次购销发票，流通企业到医疗机构开一次购销发票，由此药品从生产企业到终端医疗机构全部只开两次发票。是我国在医药流通环节上推行的重要政策，旨在规范、压缩药品流通环节，降低药品价格，引导行业健康有序发展。“两票制”相关政策情况如下：

2016年4月21日，国务院办公厅印发《深化医药卫生体制改革2016年重点工作任务》，文件提出“综合医改试点省份要在全省范围内推行‘两票制’（生产企业到流通企业开一次发票，流通企业到医疗机构开一次发票），积极鼓励公立医院综合改革试点城市推行‘两票制’”。在该政策引导下，全国综合医改试点省份将加快推进“两票制”实施。

2017年1月9日，国家卫计委发出《印发关于在公立医疗机构药品采购中

推行“两票制”的实施意见（试行）的通知》（国医改办发〔2016〕4号），通知指出，在公立医疗机构药品采购中逐步推行“两票制”，鼓励其他医疗机构药品采购中推行“两票制”。综合医改试点省（区、市）和公立医院改革试点城市要率先推行“两票制”，鼓励其他地区执行“两票制”，并争取到2018年在全国全面推开。

目前，全国主要省/区市基本都出台了正式版两票制实施相关的政策。

（2）“两票制”未对公司的销售模式、销售费用率造成影响

公司现有上市药品均为处方药，根据我国相关法律法规规定，处方药不得在大众传播媒介发布广告或者以其他方式进行以公众为对象的广告宣传。针对公司药品专业性较强的特点，公司通过自建团队对公司产品的药理特性、适应症、使用方法及最新临床研究成果进行专业化学术推广的方式，“两票制”政策的实施未对公司的销售模式、销售费用率造成影响。

3、价格招标制度的影响

公司已上市的药品均进入国家医保目录（乙类），除在药房或私立医院销售外，公司药品需参加主要以省、自治区、直辖市或区域医院联合体等为单位进行的招投标，在进入招投标目录后，医疗机构才能通过所在省市的医药采购平台采购公司的药品。

公司于2016年上市的产品派格宾，需要各省市开展新一轮招标工作后才能在各采购平台实现销售，但在此之前，公司也需要在未开标地区开展专业化的学术推广，让临床医生了解公司产品的药理药效、适应症、使用方法及最新临床研究成果。因此，在新药上市初期，新药的市场推广费占销售收入的比例相对保持较高的水平。

4、业务宣传费与市场学术推广费用的关系及区别

公司“业务宣传费”核算的主要内容包括宣传用品牌提示物、产品彩页印刷、宣传视频制作费用等。“市场推广费用”核算的主要内容是与学术推广相关的费用，包括学术推广会议费及其他费用。如果学术推广会议活动需要品牌提示物、彩页等宣传用品，或需制作宣传视频，公司在进行财务核算时，将其纳入“业务宣传费”进行核算。

三、销售费用其他二级科目的分析

1、职工薪酬分析

报告期内，公司销售费用中职工薪酬与人员变动如下：

期间	职工薪酬金额（万元）	全年营销人员平均人数 ^注	人均年薪酬（万元）
2016年	1,552.44	122	12.75
2017年	4,931.16	268	18.42
2018年	6,573.77	298	22.08

注：由于公司销售人员年度内有变动，故按照全年累计员工人数/12 计算得出全年平均人员数量，并以此为基础计算人均年收入。

2017 年相比 2016 年职工薪酬增加了 3,378.72 万元，2018 年相比 2017 年职工薪酬增加了 1,642.61 万元，人均薪酬有一定幅度的增幅，主要原因系①公司于 2016 年 10 月取得派格宾新药证书，公司通过向外资药企招聘经验丰富的营销人员增强公司营销队伍，营销人员增幅较大，全年营销人员平均人数由 2016 年的 122 人增加至 2018 年的 298 人；②对符合调薪的人员进行了薪酬调整；③公司建立学术推广效果考核机制，依据考核方案员工增加了相应的奖金收入。

2、业务差旅费分析

报告期内公司销售人员的人均差旅费情况如下：

项目	2016 年度	2017 年度	2018 年度
销售费用-业务差旅费（万元）	982.65	1,403.80	1,323.57
销售人员数量（人）	122	268	298
人均差旅费（万元）	8.07	5.24	4.45

“销售费用-业务差旅费”核算内容系公司营销人员出差期间发生的交通费、住宿费。报告期人均业务差旅费呈逐年下降，主要原因是①公司加强商务管理，降低了销售人员商务工作的出差频率；②2016 年公司加强拓展特尔康的二级医院市场，增加相应的业务差旅费；③2017 年 1 月起公司将与专业化学术推广活动相关的业务差旅费纳入“市场学术推广费用”。

3、运输费分析

公司的销量与运输费情况对比如下表所示：

年份	2018	2017	2016
销售费用—运输费（万元）	234.75	167.98	120.92
销量（支） ^注	4,203,953	3,390,639	2,960,021
单位运输费（元/支）	0.56	0.50	0.41

注：本表列示的销售系报告期各年度实际的发货数量，“第八节 财务会计信息与管理层

分析/（一）营业收入的分析”中所列示的产品数量系按标准规格进行换算的数量，两者存在差异。

《药品经营质量管理规范》要求“应当根据药品的温度控制要求，在运输过程中采取必要的保温或者冷藏、冷冻措施”，按照此规范，公司产品从公司的冷库装车，需在 2-8 摄氏度的恒温条件下，运送至各经销商指定的接受地点。运输费高低的主要决定因素首先是运输距离的远近及运输地区的层级（如二级城市的运输费高于一级城市）；其次，由于续重单价显著低于首重价格，如发往某城市的首重费用为 163 元，立津康首重为 2.33 千克（即首重单价为 69.96 元/千克），派格宾为 1.8 千克（即首重单价为 90.56 元/千克），续重单价为 14.6 元/千克，因此每次发货量数量的多少也影响单位运输费；再次，不同品种的单支产品的重量与体积不同，运输费也存在一定的差异，比如水针的单支重量明显高于冻干粉针、预充注射器重量高于西林瓶、预充注射器尺寸大于西林瓶等。

报告期内公司运输费逐年上涨，单位运输费有一定幅度的增长，主要原因是①随着公司销售规模的增长，在已覆盖一二级城市的基础上，公司销售区域扩增到更多三四级城市；②报告期公司发货频次增加，提高了单位运输费；③报告期特尔津的预充式规格及派格宾产品（均为预充式规格）的销售数量逐年增加。

4、调查与咨询服务费分析

“调查与咨询服务费”核算的内容主要包括市场调研和咨询分析服务费用等。

市场调研与咨询分析在营销策划中具有重要的作用，可以了解客户需求、发现市场营销机会、优化目标市场、测量和比较与竞争公司的表现、帮助新产品开发等。2016 年底公司派格宾上市以及公司血液肿瘤产品线由过去大医院为主的覆盖策略变为渠道下沉策略，为优化市场调研工作，2017 年起公司委托第三方进行市场调研及分析服务，通过市场调研收集市场信息、咨询专家观点、了解市场变化及竞争动态，并结合医学研究进展和医生临床应用需求，进行产品的市场定位，制定可靠的营销策略和计划，同时降低运营风险。

四、与同行业可比上市公司的对比

公司主营产品为重组人粒细胞刺激因子注射液、注射用重组人白介素-11、注射用重组人粒细胞巨噬细胞刺激因子及聚乙二醇干扰素 α -2b，上市医药企业中双鹭药业（002038）拥有重组人粒细胞刺激因子注射液、注射用重组人白介素-11

生产许可；安科生物（300009）拥有重组人干扰素 α -2b（即短效干扰素，公司产品为长效干扰素）的生产许可，故将该两家公司列为可比上市公司；上市医药企业华北制药（600812）、哈药股份（600664）的全资子公司哈药集团生物工程有 限公司、长春高新（000661）的控股子公司长春金赛均拥有重组人粒细胞刺激因子、重组人粒细胞巨噬细胞刺激因子的生产许可，但因华北制药、哈药股份、均是综合性的医药企业，生物制药占其收入比重较低；长春高新的业务除制药业外，还涉及房地产和服务业，因此未将上述三家上市公司列为可比上市公司。考虑到样本过少影响比较的有效性，可比上市公司选择范围扩大至以专业化推广为主的创新型医药制造企业，增加康辰药业、海特生物和舒泰神三家可比上市公司。

报告期各期，公司的销售费用率与同行业可比上市公司的对比情况如下：

可比上市公司	2018 年	2017 年	2016 年
双鹭药业	42.04%	29.74%	8.30%
安科生物	43.83%	33.87%	31.58%
康辰药业	58.98%	49.33%	22.23%
海特生物	61.89%	66.09%	65.97%
舒泰神	59.97%	65.95%	66.70%
发行人	59.45%	62.95%	54.61%

1、剔除干扰因素

（1）双鹭药业是一家主要从事基因工程和生化药物研究开发、生产和经营的高新技术企业。双鹭药业 2016 年采用“营销外包”的销售模式，因此其销售费用率极低；2017 年开始“积极适应药品采购中逐步推行“两票制”的趋势，加强直销队伍建设和学术推广”，营销模式向“精细化区域合作伙伴+专业化学术推广”模式转化，销售费用率逐年上升。基于“两票制”在 2018 年在全国展开，为加强销售费用率的可比性，在计算 2016 年、2017 年可比公司均值时双鹭药业的销售费用率取 2018 年度的销售费用率为替代值。

（2）安徽安科生物工程（集团）股份有限公司是国内较早从事基因工程药物研究、开发和生产的高新技术企业，安科生物制定了以生物医药为主轴，以中西药物和精准医疗为两翼“一主两翼”协同发展的横向一体化战略。安科生物的销售费用率相对较低，安科生物的产品主要为生物制品、中成药、化学合成药、原料药和技术服务；化学合成药、原料药和技术服务的销售费用率较低；报告期

2016年、2017年中成药产品为代理模式，2018年改为由公司直接负责或共同建设模式，因此中成药2016年、2017年的销售费用率较低，2018年销售费用率较高。假设销售费用率较低产品的销售费用率为5%，安科生物各年度在剔除销售费用率较低产品或服务的收入后的销售费用率如下表所示：

项目	2018年	2017年	2016年
销售费用	64,061.90	37,129.05	26,817.30
营业收入	146,155.02	109,626.83	84,921.64
销售费用率	43.83%	33.87%	31.58%
销售费用率较低产品的销售收入	25,810.45	46,155.75	36,470.73
销售费用率较低产品销售费用（按5%计算）	1,290.52	2,307.79	1,823.54
扣除销售费用率较低的产品或服务后的营业收入	120,344.57	63,471.08	48,450.91
扣除销售费用率较低的产品或服务后的销售费用	62,771.38	34,821.26	24,993.76
调整后的销售费用率	52.16%	54.86%	51.59%

（3）康辰药业是一家以创新药研发为核心、以临床需求为导向，集研发、生产和销售于一体的创新型制药企业。康辰药业在产品和在研产品主要专注于血液、肿瘤领域。在“两票制”实施之前，市场推广方面，康辰药业的产品销售主要通过各地区的推广配送经销商负责，并辅以少量配送经销商模式进行补充；2017年随着“两票制”政策在全国范围内逐步推进，康辰药业原辅助采用的配送经销商模式成为主流模式。基于“两票制”在2018年在全国展开，为更好对比公司与同行业上市公司的销售费用率，在计算2016年、2017年可比公司均值时康辰药业的销售费用率取2018年度的销售费用率为替代值。

2、剔除干扰因素后的定量分析

剔除干扰因素后，可比上市公司的销售模式与公司基本一致，即均为专业化学术推广模式，发行人与可比上市公司的销售费用率对比如下：

可比上市公司	2018年	2017年	2016年
双鹭药业	42.04%	42.04%	42.04%
安科生物	52.16%	54.86%	51.59%
康辰药业	58.98%	58.98%	58.98%
海特生物	61.89%	66.09%	65.97%
舒泰神	59.97%	65.95%	66.70%
可比公司均值	55.01%	57.58%	57.05%
发行人	59.45%	62.95%	54.61%

从上表可知，发行人的销售费用率与可比公司销售费用率相比，不存在重大

差异；2017年和2018年发行人的销售费用率高于可比公司均值，主要原因是公司派格宾产品处于推广期，且由于各省市招标工作未全面展开，销售收入尚处在爬坡过程，规模效应尚未充分体现，销售费用率较高。

五、保荐机构核查意见

保荐机构通过以下核查程序对发行人的销售相关情况进行了核查：①访谈发行人财务总监、负责销售业务的副总经理，了解发行人销售模式及销售业务的开展情况、费用发生情况；②取得报告期内发行人的主要销售合同、销售收入明细表、销售费用明细表，分析发行人财务数据的合理性，并进行抽凭验证；③走访发行人所在地市场监督管理局，查询全国法院被执行人信息查询系统及相关公开信息检索，判断发行人是否存在因商业贿赂被处罚的情况；④取得发行人报告期的员工名册，分析销售人员变动情况及平均薪酬情况；⑤查阅发行人运输合同、运输业务对账单，取得发行人运费明细表、销售数量明细表，分析运费情况；⑥访谈发行人市场业务人员，取得调查与咨询服务明细表，了解调查与咨询服务费用的具体内容。

经核查，保荐机构认为，①报告期内发行人市场学术推广费用的具体构成为学术推广会议费及其他，与发行人以学术推广的业务特征相符，不存在异常情况；②报告期市场学术推广费用与主营业务收入的占比在37%-40%之间，较为稳定，与收入匹配性较高；③发行人不涉及商业贿赂、未受“两票制”的影响；④受招标机制的影响，公司于2016年上市的产品派格宾，需要各省市开展新一轮招标工作后才能在各采购平台实现销售，但在此之前，公司也需要在未开标地区开展专业化的学术推广，让临床医生了解公司产品的药理药效、适应症、使用方法及最新临床研究成果；因此在新药上市初期，新药的市场推广费占销售收入的比例相对保持较高的水平，与公司销售费用率的波动情况相符；⑤报告期发行人销售人员的人均薪酬、业务差旅费、运费、调查与咨询服务费等不存在异常情况；⑥经对可比上市公司的销售费用率剔除干扰因素后，发行人的销售费用率与可比公司销售费用率相比，不存在重大差异。

六、申报会计师的核查意见

经核查，申报会计师认为，①报告期内发行人市场学术推广费用的具体构成为学术推广会议费及其他，与发行人以学术推广的业务特征相符，不存在异常情况；②报告期市场学术推广费用与主营业务收入的占比在37%-40%之间，

较为稳定，与收入匹配性较高；③发行人不涉及商业贿赂、未受“两票制”的影响；④受招标机制的影响，公司于2016年上市的产品派格宾，需要各省市开展新一轮招标工作后才能在各采购平台实现销售，但在此之前，公司也需要在未开标地区开展专业化的学术推广，让临床医生了解公司产品的药理药效、适应症、使用方法及最新临床研究成果；因此在新药上市初期，新药的市场推广费占销售收入的比例相对保持较高的水平，与公司销售费用率的波动情况相符；⑤报告期发行人销售人员的人均薪酬、业务差旅费、运费、调查与咨询服务费等不存在异常情况；⑥经对可比上市公司的销售费用率剔除干扰因素后，发行人的销售费用率与可比公司销售费用率相比，不存在重大差异。

第32题

报告期内，发行人管理费用分别为4,761.27万元、5,064.12万元和5,372.83万元。请发行人：（1）对报告期内管理费用中变动较大的主要项目进行补充分析；（2）进一步分析和披露管理费用率与同行业可比上市公司差异较大的原因，若存在不可比的情况，请剔除干扰因素后再进行定量分析。

请保荐机构、申报会计师核查并发表意见。

回复：

一、发行人补充披露

（一）对报告期内管理费用中变动较大的主要项目进行补充分析

报告期内公司管理费用构成明细如下表所示：

项目	2018年		2017年		2016年	
	金额	占比	金额	占比	金额	占比
职工薪酬	3,656.41	68.05%	3,241.83	64.02%	2,428.96	51.01%
办公费	427.16	7.95%	429.73	8.49%	470.52	9.88%
差旅费	382.68	7.12%	430.56	8.50%	535.37	11.24%
资产摊销及折旧	141.10	2.63%	189.20	3.74%	205.54	4.32%
董事会费	129.60	2.41%	134.22	2.65%	55.44	1.16%
业务招待费	148.90	2.77%	174.78	3.45%	507.18	10.65%
中介服务费	135.08	2.51%	125.51	2.48%	63.00	1.32%
维修费	85.45	1.59%	98.88	1.95%	119.73	2.51%

项目	2018 年		2017 年		2016 年	
	金额	占比	金额	占比	金额	占比
存货报废损失	92.77	1.73%	114.05	2.25%	146.45	3.08%
低值易耗品	31.20	0.58%	33.55	0.66%	45.12	0.95%
租赁费	17.98	0.33%	28.85	0.57%	60.44	1.27%
各种税费	-	-	-	-	32.45	0.68%
其他	124.50	2.32%	62.96	1.24%	91.08	1.91%
合计	5,372.83	100.00%	5,064.12	100.00%	4,761.27	100.00%

报告期内，公司管理费用分别为 4,761.27 万元、5,064.12 万元和 5,372.83 万元，管理费用占当期营业收入的比例分别为 16.98%、15.67%和 11.99%。2018 年管理费用比 2017 年管理费用增加 308.71 万元，增长率为 6.10%，2017 年管理费用比 2016 年增加 302.85 万元，增长率为 6.36%，报告期管理费用总体较为稳定。管理费用主要由职工薪酬、办公费、差旅费等构成，报告期内公司管理费用逐年上升主要系公司管理人員工资提升，薪酬支出增长所致。

2017 年职工薪酬比 2016 年职工薪酬增长 33.47%，主要原因系公司管理部门人員增加，管理人員工资提升，薪酬支出增长所致。

2017 年董事会费比 2016 年增加 78.78 万元，增长率为 142.10%，主要原因系 2017 年董事人数及薪酬调整所致。

2017 年中介服务费比 2016 年增加 62.51 万元，增长率为 99.23%，主要原因系随着公司上市工作进程的推进，支付给中介机构的审计费以及 IPO 相关费用等增加。

2017 年业务招待费比 2016 年减少 65.54%，2017 年租赁费比 2016 年减少 52.26%。2016 年公司的业务招待费、租赁费较高，主要原因是为开展派格宾的临床研究工作，临床研究工作人員业务招待费用及在各地租赁房屋发生的费用均较高导致支出较大。根据研发支出资本化的谨慎性原则，公司将不符合资本化条件和研发费用企业所得税加计扣除标准的费用在管理费用核算。2017 年临床研究部门撤销之后，业务招待费用及在各地租赁房屋发生的费用逐渐减少。

2016 年各种税费支出为 32.45 万元，包括印花税、土地使用税、房产税等，2017 年后由于会计准则变化已将发生的相关税费计入税金及附加科目。

(二) 与同行业可比上市公司的对比

报告期各期，公司的管理费用率与同行业可比上市公司的对比情况如下：

证券简称	2018年	2017年	2016年
双鹭药业	2.57%	3.14%	4.33%
安科生物	6.75%	8.17%	9.58%
康辰药业	4.46%	4.79%	6.95%
舒泰神	4.78%	3.13%	3.73%
海特生物	5.72%	2.87%	2.38%
可比公司均值	4.86%	4.42%	5.40%
发行人	11.99%	15.67%	16.98%

注：以上可比上市公司和发行人管理费用均不含研发费用；上表数据中同行业可比上市公司的数据为 wind 年报数据。

报告期各期，公司的“管理费用---职工薪酬、董事会费”发生额较高，主要原因系根据公司对管理人员的界定范畴，将研发管理人员、研发支持技术人员等人员的职工薪酬纳入管理费用核算。同时为保持公司竞争力，公司提供了与市场相适应的工资水平，以吸引更多优秀的专业人才加入。

发行人“管理费用---职工薪酬、董事会费”占收入比例与同行业可比上市公司的对比情况如下：

证券简称	2018年	2017年	2016年
双鹭药业	0.50%	0.86%	1.77%
安科生物	2.68%	2.69%	2.98%
康辰药业	1.98%	2.55%	4.34%
舒泰神	2.45%	1.67%	1.66%
海特生物	2.10%	1.07%	0.81%
可比公司均值	1.94%	1.77%	2.31%
发行人	8.45%	10.45%	8.86%

剔除职工薪酬、董事会费影响后，公司管理费用率与可比公司对比如下：

证券简称	2018年	2017年	2016年
双鹭药业	2.07%	2.28%	2.57%
安科生物	4.06%	5.48%	6.60%
康辰药业	2.48%	2.24%	2.61%
舒泰神	2.34%	1.45%	2.08%

海特生物	3.63%	1.80%	1.57%
可比公司均值	2.92%	2.65%	3.08%
发行人	3.54%	5.22%	8.12%

管理费用具有明显的固定成本属性，销售规模较小的企业所对应的比例较高，报告期内随着公司营业收入的逐年增加，管理费用率逐年下降，剔除职工薪酬、董事会费影响后，2018年公司的管理费用率与可比上市的均值相当。

(三) 补充披露

公司已于招股说明书“第八节财务会计信息与管理层分析”之“十五、经营成果分析”之“(三)期间费用分析”之“2、管理费用”中进行了补充披露。

二、保荐机构核查意见

保荐机构通过以下核查程序对发行人的管理费用进行了核查：

1、计算分析了管理费用中各项目发生额、占费用总额的比率及管理费用对销售收入的配比情况；将本期、上期管理费用各主要明细项目作比较分析，判断其变动的合理性；比较本期各月份管理费用，对有重大波动和异常情况的项目进行检查复核等。

2、访谈公司总经理、财务总监等相关人员，对报告期内管理费用的波动情况及其原因进行全面了解；

3、查阅同行业上市公司的年报、半年报、招股说明书等公开资料，进行对比分析；

4、查阅《企业会计准则应用指南—会计科目和主要账务处理》等对于管理费用的相关定义，判断发行人管理费用核算是否合理；

5、取得发行人报告期内管理费用明细账，抽查了大额费用发生额或异常波动金额项目，查阅记账凭证、支付凭证、相关合同、审批文件、工资发放表等。

经核查，保荐机构认为，发行人报告期内管理费用波动原因合理，受发行人销售规模较小的影响，发行人管理费用率高于可比上市公司，不存在异常情况。

三、申报会计师的核查意见

经核查，申报会计师认为，发行人报告期内管理费用波动原因合理，受发行人销售规模较小的影响，发行人管理费用率高于可比上市公司，不存在异常情况。

第 33 题

招股说明书披露，2016 年公司的业务招待费、租赁费较高，主要原因是为开展派格宾的临床研究工作，临床研究人员业务招待费用及在各地租赁房屋发生的费用均较高导致支出较大。2017 年临床研究部门撤销之后以及更精细化核算的要求，业务招待费用及在各地租赁房屋发生的费用逐渐减少。

请发行人：（1）在“业务与技术”与研发模式相关的章节补充披露与 2017 年临床研究部门撤销相关的信息，以及该事项对发行人研发能力的影响；

（2）披露研发支出的归集是否准确，研发支出与其他费用或生产成本是否能明确区分，相关支出是否确实与研发活动相关。

请发行人按照科创板公司招股说明书的撰写要求将财务会计信息与业务经营信息结合分析、互为对比印证。

申报报表与原始报表的差异说明显示，发行人已经按照财会【2018】15 号的要求调整了报表，从原管理费用中分拆出研发费用项目。请发行人说明，在对管理费用进行分析的相关描述中还存在研发费用的影响的原因，并说明临床工作中发生的费用在管理费用和研发费用之间区分是否有明确标准，并根据实际情况完善招股说明书中的信息披露。

请保荐机构、申报会计师核查并发表意见。

回复：

一、发行人补充披露

（一）临床研究部门相关情况

公司由医学发展中心负责注册药品的临床试验组织与实施。2015 年 07 月 22 日国家食品药品监督管理总局颁布《关于开展药物临床试验数据自查核查工作的公告》（2015 年第 117 号），决定对已申报生产或进口的待审药品注册申请开展药物临床试验数据核查。临床试验数据的核查要求使公司正在进行的派格宾丙肝及乙肝临床试验项目的自查核查工作量激增。为顺利完成临床数据的核查工作，公司成立临床研究中心辅助医学发展中心完成临床数据自查、核查工作。随着公

司 2016 年 10 月获得派格宾的新药证书、GMP 证书及丙肝注册批件，2017 年 9 月获得慢性乙肝适应症补充申请注册批件，医学发展中心的工作量及强度回到正常水平，公司决定撤销临床研究中心。考虑到新产品派格宾上市亟需建立相应的学术推广团队，为了更好更合理地运用人力资源，公司从临床研究中心选拔相关的人员负责派格宾的学术推广等相关市场工作。

综上，临床研究中心属于特殊政策因素下的产物，是为了完成临时性的标准化、规范化的工作任务而存在的，该部门的撤销不影响发行人的研发能力。

公司已于招股说明书“第六节 业务与技术”之“一、发行人主营业务、主要产品情况”之“1、研发模式”之“(7) 2017 年临床研究部门撤销情况说明”中进行了补充披露。

(二) 研发支出的归集

公司“研发费用”核算的内容是公司研发活动的相关支出，包括职工薪酬、委托外部研发费、折旧费、材料费、维修费等，确认依据及具体的核算方法如下：

项目	核算内容
职工薪酬	直接从事研发活动的研发人员及其他相关技术人员的工资、奖金、津贴、补贴、社会保险费、住房公积金等人工费用。
委托外部研发费	委托外部机构开展的与研发相关的临床试验费等。
折旧费	用于研究开发活动的仪器、设备和在用建筑物的折旧费。
长期待摊费用	研发设施的改建、改装、装修和修理过程中发生的长期待摊费用。
材料费	研发活动直接消耗的材料。
维修费	用于研发活动的仪器、设备的运行维护、调整、检验、维修等费用。
燃料动力费	与研发活动直接相关的燃料和动力费用。
租赁费	通过经营租赁方式租入的用于研发活动的仪器、设备租赁费。
专利申请费	与研发活动直接相关的专利申请费用。
无形资产摊销	用于研究开发活动的软件、知识产权、非专利技术（专有技术、许可证、设计和计算方法等）的摊销费用。
办公费	与研发活动直接相关的技术图书资料费、资料翻译费、办公费、外事费、研发人员培训费、培养费、研发成果的论证、评审、验收、评估等。
差旅费	与研发活动直接相关的差旅费用。
会议费	与研发活动直接相关的会议费用。
运输费	与研发活动直接相关的运输费用。
检测费	与研发活动直接相关的检测费用。

研发费用由研发部门及财务部门逐级对各项研发费用进行审核，由财务部门

设立和更新研发项目台账并进行相应的账务处理。公司在研发项目立项后按照项目分别设置辅助明细，分别记录各个项目的研发支出。对于材料费、委托外部研发费及其他相关费用等可以明确归集到具体研发项目的，由领用人或报销人在填写领料单或报销申请单时注明项目名称，经审批后由财务部门归集并入账；对于无法直接归属于某一研发项目的燃料动力费、研发人员薪酬、折旧与摊销费用等由财务中心归集后，按照项目工时占比等合理的方法分摊至具体研发项目并入账。

公司已于招股说明书“第八节财务会计信息与管理层分析”之“七、报告期内主要会计政策和会计估计方法”之“(十二) 研究开发支出”中进行了补充披露。

(三) 请发行人按照科创板公司招股说明书的撰写要求将财务会计信息与业务经营信息结合分析、互为对比印证

招股书中将财务会计信息与业务经营信息相互印证的内容如下：

2016 年公司的研发费用较低主要原因是 2016 年公司集中资源以取得派格宾新药证书，对于其他项目的投入有所放缓，故费用化的研究支出发生额较低。

2018 年研发费用较高，主要原因是目前在研的慢性乙肝临床治愈研究项目、Y 型聚乙二醇重组人粒细胞刺激因子（YPEG-G-CSF）、Y 型聚乙二醇重组人促红素（YPEG-EPO）、Y 型聚乙二醇重组人生长激素（YPEG-GH）、ACT50、ACT60 等项目处于临床前研究阶段或临床 I、II 期试验阶段发生的费用较高所致。

报告期公司费用化的研发项目主要如下：

序号	项目	2018 年	2017 年	2016 年
1	慢性乙肝临床治愈研究项目	582.96	301.36	1.46
2	Y 型聚乙二醇重组人粒细胞刺激因子（YPEG-G-CSF）	401.49	237.60	163.88
3	Y 型聚乙二醇重组人促红素（YPEG-EPO）	181.58	54.19	22.28
4	Y 型聚乙二醇重组人生长激素（YPEG-GH）	807.05	79.19	0.29
5	ACT50	419.61	199.95	120.68
6	ACT60	230.12	245.98	84.19
7	大分子领域药学研究	549.61	343.40	299.29
8	厦门海洋生物医药专业测试分析及研究开发平台项目	572.14	-	-
	合计	3,744.56	1,461.67	692.07

研发项目 1-6 的具体情况详见“第六节 业务和技术/八、发行人的技术储

备情况/（一）主要研发项目及进展情况”和“第九节 募集资金运用与未来发展规划”的“慢性乙型肝炎临床治愈研究项目”和“新药研发项目”。

公司已于招股说明书“第八节财务会计信息与管理层分析”之“十五、经营成果分析”之“（三）期间费用分析”之“3、研发费用”中进行了补充披露。

（四）临床研究活动相关的研发费用的归集

根据研发支出资本化的谨慎性原则，派格宾研发项目临床研究部门发生的业务招待费、租赁费等与研发活动不直接相关、不符合资本化条件和研发费用企业所得税加计扣除标准的费用在管理费用核算，故管理费用里还有一小部分临床研究部门的费用。

临床研究工作中发生能直接归属研发活动的费用，公司将其归集在对应的研发项目，如直接从事临床研究活动人员的薪酬，委托医院等外部机构开展的与研发相关的临床试验费，与研发活动直接相关的差旅费用等，对于业务招待费、租赁费等与研发活动不直接相关的费用，将其纳入管理费用进行核算。

公司已于招股说明书“第八节财务会计信息与管理层分析”之“七、报告期内主要会计政策和会计估计方法”之“（十二）研究开发支出”中进行了补充披露。

二、保荐机构核查意见

保荐机构通过访谈发行人人力资源部总监，了解临床研究部门设置及撤销情况；取得研发费用明细表及研发费用核算制度，对研发费用进行循环测试，了解发行人研发费用的归集与分配情况；查询相关法规及会计准则规定，比对研发费用加计扣除、高新技术企业认定、会计准则等对于研发费用归集口径相关规定，核查公司研发费用核算方法、口径及会计处理的合理性。

经核查，保荐机构认为临床研究部门的设置和撤销系基于监管要求和公司的研发活动开展的情况确定，不存在异常情况；公司的研发支出归集准确，研发支出与其他费用或生产成本能够明确区分，相关支出确实与研发活动相关，符合研发费用加计扣除、高新技术企业认定标准、会计准则等相关要求。

三、申报会计师的核查意见

经核查，申报会计师认为公司的研发支出归集准确，研发支出与其他费用或生产成本能够明确区分，相关支出确实与研发活动相关，符合研发费用加计扣除、

高新技术企业认定标准、会计准则等相关要求。

第 34 题

报告期内，发行人研发费用分别为 893.26 万元、1,890.26 万元和 4,060.67 万元。请发行人披露：（1）研发相关内控制度及其执行情况；（2）研发费用的确认依据、核算方法；（3）费用化研发项目的项目进度等基本情况，说明按项目披露的研发费用与研发费用总金额之间的差异原因；（4）结合产品资本化的研发支出情况，分析研发支出与收入、销量等的量化关系；（5）研发费用率与同行业可比公司的比较情况，是否存在明显差异及存在差异的原因，发行人研发费用的确认依据及核算方法与同行业是否一致；（6）研发人员的界定标准，并披露相关标准是否合理。请发行人按照科创板公司招股说明书的撰写要求将财务会计信息与业务经营信息结合分析、互为对比印证。

请保荐机构、申报会计师对上述情况进行核查，另请保荐机构按照审核问答的相关要求进行核查，并发表意见。

回复：

一、发行人补充披露

（一）研发相关内控制度及其执行情况

公司建立了《项目管理规定》、《科研成果及技术资料保密管理制度》、《内控手册-第六章研发管理》等研发相关的内控制度，规范公司研发管理的内部控制。

公司在上述制度中明确制定了岗位责任制，并在研发项目立项与审批、研发项目的验收与审核、研发成果的形成与管理、费用报销的申请与审批、费用报销的会计记录与支付等环节明确了各自的权责及相互制约要求与措施。

公司研发相关内部控制具体执行情况如下：

①研发项目立项管理

研发相关部门根据公司发展战略，在文献资料等综合分析的基础上编制《项目可行性报告》，并提出立项申请，填写《立项审批表》；研发项目负责人进行初步审核；项目管理委员会组织进行项目评审；评审通过的项目报请总经理审批，重大项目需进一步报请董事会审批。确认立项后，审批结果报财务中心、战略与

预算管理部备案。

②研发项目过程管理

项目立项后，研发相关部门制定《项目计划》，报研发项目负责人审批。审批通过后按项目计划开展工作；实施过程中，按照里程碑、年度进行阶段评审。在每个评审阶段，项目负责人或其授权人对项目阶段性成果进行汇总、分析，填写《项目阶段评估表》，提交项目管理委员会、总经理审批，或进一步提交董事会审批；研发相关部门确认评估结果，并根据评估结果开展工作，同时报战略与预算管理部、财务中心备案。

③研发项目验收管理

研发部门根据项目完成情况，整理项目研究资料，提交验收申请并填写《项目验收表》；研发项目负责人进行初步审核；项目管理委员会组织进行项目验收评审；项目验收评估意见报请总经理审批，重大项目需要进一步报请董事会审批。

④研发成果管理

研发部门根据研发进程形成相关研发成果，提交《研发成果资料交接审批表》；研发项目负责人和总经理在各自的权限范围内对其进行审核；根据审核意见，研发部门整理资料，填写《研发成果资料交接表》；资料管理人员接收研发成果资料并保管，填写《研发成果资料交接表》并进行成果保护，或提交相关部门进行知识产权保护。

⑤研发支出核算管理

研发中心根据参与各研发项目人员的实际工作时间统计人工工时，填写《人工工时统计表》；财务中心按照参与研发项目的《人工工时统计表》计算分摊具体研发项目的人工费用、燃料动力、折旧与摊销费用，根据出库单归集项目直接材料消耗；其他直接费用发生时由费用申请人员按项目名称填写相关表单，其中《报销申请单》由部门负责人审核、总经理审批；《付款记账凭单》由部门负责人审核、财务总监或总经理审批；《使用银行转账支票申请表》由部门负责人审核、财务总监或总经理审批，审批完成后送达财务中心；财务中心复核相关审批手续，单据的完备性、数据的准确性无误后，交由出纳付款。由财务部门设立和更新研发项目台账并进行相应的账务处理。

公司研发相关内控制度健全且被有效执行；公司内部控制手册中制定了研发项目过程管理规定，能够有效监控、记录各研发项目的进展情况，并合理评估技术上的可行性；公司内部控制手册中制定了研发成果管理规定，建立了与研发项目相对应的人财物管理机制；公司内部控制手册中制定了研发成果管理规定及研发支出核算管理规定，明确研发支出开支范围和标准并规定了研发支出审批程序，并得到了有效执行；公司报告期内严格按照研发开支用途、性质据实列支研发支出，不存在将与研发无关的费用在研发支出中核算的情形。

(二) 研发费用的确认依据、核算方法

公司根据《企业会计准则》、《高新技术企业认定管理办法》和《高新技术企业认定管理工作指引》的有关规定，明确研发费用支出的核算范围，主要包括职工薪酬、委托外部研发费、折旧费、材料费、维修费等。

研发费用由研发部门及财务部门逐级对各项研发费用进行审核，由财务部门设立和更新研发项目台账并进行相应的账务处理。公司在研发项目立项后按照项目分别设置辅助明细，分别记录各个项目的研发支出。对于材料费、委托外部研发费、其他费用等可以明确归集到具体研发项目的，由领用人或报销人在填写领料单或报销申请单时注明项目名称，经审批后由财务部门归集并入账；对于无法直接归属于某一研发项目的燃料动力费、职工薪酬、折旧费等由财务中心归集后，按照项目工时占比等合理的方法分摊至具体研发项目并入账。

(三) 费用化研发项目的项目进度等基本情况，说明按项目披露的研发费用与研发费用总金额之间的差异原因

1、报告期内公司研发费用构成明细如下表所示：

项目	2018年	2017年	2016年
职工薪酬	1,985.47	962.39	413.80
委托外部研发费	677.66	184.26	96.83
折旧费	391.59	246.34	130.60
材料费	354.25	326.65	176.11
维修费	156.28	20.24	22.19
燃料动力费	160.11	45.45	2.25
租赁费	124.55	20.21	1.69
专利申请费	85.94	45.64	27.88

办公费	36.30	9.58	1.00
差旅费	35.37	20.75	6.90
会议费	39.83	0.89	0.29
运输费	9.69	5.23	0.83
检测费	3.63	2.63	12.90
合计	4,060.67	1,890.26	893.26

2、报告期公司费用化的研发项目主要如下：

序号	项目	2018年	2017年	2016年
1	慢性乙肝临床治愈研究项目	582.96	301.36	1.46
2	Y型PEG化重组人粒细胞刺激因子（YPEG-G-CSF）	401.49	237.60	163.88
3	Y型PEG化重组人促红素（YPEG-EPO）	181.58	54.19	22.28
4	Y型PEG化重组人生长激素（YPEG-GH）	807.05	79.19	0.29
5	ACT50	419.61	199.95	120.68
6	ACT60	230.12	245.98	84.19
7	大分子领域药学研究	549.61	343.40	299.29
8	厦门海洋生物医药专业测试分析及研究开发平台项目	572.14	-	-
	合计	3,744.56	1,461.67	692.07

3、按主要项目披露的研发费用与研发费用总金额之间的差异明细如下：

项目	2018年	2017年	2016年	项目概况
PEG化蛋白研究（TS）	200.29	92.92	68.25	临床前的探索性研究，完成PEG修饰纯化工艺研究，完成PEG化蛋白质的特征提取与描述研究，完成PEG化蛋白质的质量控制标准及质量控制体系研究。
毕赤酵母表达重组人生长激素（rhGH）	0.01	123.94	1.42	临床前的探索性研究，已结束
基于ACTone技术的药物筛选技术合作研发与平台开发	0.25	23.01	27.25	临床前的探索性研究，1、培训相关技术人员；2、小规模进行平台测试；3、根据测试结果进一步优化检测流程，完善平台建立
聚乙二醇化重组蛋白质长效创新药物孵化基地建设	6.30	65.87	33.01	临床前的探索性研究，已验收结题
人体皮肤创伤治疗技术	17.14	14.96	30.08	临床前的探索性研究；小试工艺研究，参数范围研究，工艺稳定性考查

其他项目	92.11	107.88	41.18	临床前的探索性研究，上市后产品的小额研究等
合计	316.11	428.59	201.19	

(四) 结合产品资本化的研发支出情况，分析研发支出与收入、销量等的量化关系

发行人各年度研发支出与发行人研发项目的开展密切相关，发行人在研发立项时会谨慎进行研发项目的可行性研究报告，预估研发项目所需的资源投入与市场产出。截至目前，发行人研发资本化结转无形资产、已有收入实现的产品是派格宾，派格宾研发支出与派格宾报告期的收入、销量情况对比如下：

项 目	2018 年度	2017 年度	2016 年度
报告期派格宾资本化的研发支出总金额（万元）	25,488.20		
派格宾销售收入（万元）	18,736.55	8,687.75	7,242.48
派格宾销量（万支）	27.35	12.55	9.87

未来随着公司以派格宾为基础的乙肝临床治愈研究项目的进一步突破，以及乙肝临床治愈概念的普及，派格宾的市场空间将有较大幅度增长。

(五) 与同行业可比公司的比较

1、研发费用率与同行业可比公司的比较

可比上市公司	2018 年	2017 年	2016 年	累计费用化研发支出占累计营业收入比
双鹭药业	4.22%	6.29%	5.45%	5.09%
安科生物	5.97%	6.40%	6.10%	6.14%
康辰药业	7.85%	5.45%	11.09%	7.70%
海特生物	5.05%	3.27%	3.90%	4.00%
舒泰神	15.06%	6.64%	5.37%	8.03%
可比公司均值	7.63%	5.61%	6.38%	6.19%
发行人	9.06%	5.85%	3.19%	6.51%

从上表可知，各公司的研发费用率在各年度均存在一定的波动，主要是因为各公司的研发费用发生额与各公司的研发项目开展情况相关，发行人报告期三年研发费用率的均值与可比公司相当，不存在异常情况。

2、研发费用的确认依据及核算方法

公司“研发费用”核算的内容是公司研发活动的相关支出，包括职工薪酬、委托外部研发费、折旧费、材料费、维修费等，确认依据及具体的核算方法如下：

项目	核算内容
----	------

职工薪酬	直接从事研发活动的研发人员及其他相关技术人员的工资、奖金、津贴、补贴、社会保险费、住房公积金等人工费用。
委托外部研发费	委托外部机构开展的与研发相关的临床试验费等。
折旧费	用于研究开发活动的仪器、设备和在用建筑物的折旧费。
长期待摊费用	研发设施的改建、改装、装修和修理过程中发生的长期待摊费用。
材料费	研发活动直接消耗的材料。
维修费	用于研发活动的仪器、设备的运行维护、调整、检验、维修等费用。
燃料动力费	与研发活动直接相关的燃料和动力费用。
租赁费	通过经营租赁方式租入的用于研发活动的仪器、设备租赁费。
专利申请费	与研发活动直接相关的专利申请费用。
无形资产摊销	用于研究开发活动的软件、知识产权、非专利技术（专有技术、许可证、设计和计算方法等）的摊销费用。
办公费	与研发活动直接相关的技术图书资料费、资料翻译费、办公费、外事费、研发人员培训费、培养费、研发成果的论证、评审、验收、评估等。
差旅费	与研发活动直接相关的差旅费用。
会议费	与研发活动直接相关的会议费用。
运输费	与研发活动直接相关的运输费用。
检测费	与研发活动直接相关的检测费用。

可比上市公司在年报中未披露研发费用核算的内容，但均披露了内部研究开发支出会计政策，在可以资本化时点前，研发支出费用化，具体如下：

公司名称	内部研究开发支出会计政策
双鹭药业	取得新型药物临床批件后，进行将研究成果应用于该新型药物的临床实验等，以取得该新型药物生产批件的阶段
安科生物	开发阶段支出是指药品研发进入三期临床试验阶段后的可直接归属的开支
康辰药业	对于新药研发项目，进入III期临床试验之前所发生的研发支出均予以费用化处理
海特生物	一类新药的开发阶段支出是指药品取得新药证书至取得生产批件期间的可直接归属的开支，其他药品的开发阶段支出是指药品研发进入三期临床试验阶段后的可直接归属的开支。
舒泰神	对于创新生物制品，取得 II a 临床试验总结之后发生的研发支出，作为资本化的研发支出
特宝生物	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

从上表可知，发行人内部研究开发支出资本化政策与安科生物、康辰药业较为一致，即进入三期临床后资本化；双鹭药业和舒泰神资本化的时间较早，海特生物一类新药资本化的时点较晚（在取得新药证书后）。发行人内部研究开发支出的会计政策充分考虑了药物研发各阶段的特征，符合行业的惯常认定。

（六）研发人员的界定标准，并披露相关标准是否合理

药物研发主要包括上游技术开发、下游技术开发、质量和成药性研究、临床前及临床研究和工业化研究等环节，公司将研发人员定义为立足于药品研发范畴，主要从事药品研究开发项目的专业人员。根据参与的药品研发阶段或环节，研发人员可以分为药学研究人员、医学研究人员、产品质量研究人员、工艺研究人员和核心技术人员等五类。具体详见本问询回复之“第7题”之“（二）补充说明发行人研发人员的范围、任职及主要职责情况，报告期研发人员人数变化及学历、工作年限分布情况，研发人员平均薪资水平，与同行业、同地区公司相比是否存在显著差异，发行人是否存在不当归集研发人员的情况”。

公司对研发人员的界定标准符合高新技术企业认定标准、研发加计扣除标准、企业会计准则等相关规定。

（七）补充披露

公司已于招股说明书“第八节财务会计信息与管理层分析”之“七、报告期内主要会计政策和会计估计方法”之“（十二）研究开发支出”中进行了补充披露。

二、保荐机构与申报会计师的核查意见

1、保荐机构与申报会计师执行了以下核查程序对报告期内发行人的研发投入归集是否准确、相关数据来源及计算是否合规进行了核查：（1）了解研发投入相关的内部控制流程并进行了运行有效性测试，例如包括有关研发支出列支的政策、用途和范围的规定、研发支出的审批等；（2）访谈发行人研发中心及财务中心等高级管理人员，了解发行人研发投入归集和核算方法，获取并检查研发投入台账，及各项目研发投入的归集明细，评估其适当性；（3）对研发投入中的人工费用、折旧与摊销费用进行实质性分析程序，并选取样本检查费用分摊表，复核费用分摊是否合理准确，会计核算是否正确；（4）对于除人工成本、折旧与摊销之外的其他研发投入，选取样本检查相关的审批记录、领料单据、合同、发票、付款单据等支持性文件，复核归集项目是否准确，会计核算是否正确。

经核查，保荐机构与申报会计师认为发行人的研发投入归集准确、相关数据来源及计算合规、会计核算准确。

2、保荐机构及申报会计师执行了以下核查程序对发行人研发相关内控制度

是否健全且被有效执行进行了核查：（1）访谈发行人研发中心及财务中心的管理人员，了解与研发相关的业务流程；（2）了解、评价和测试发行人与研发投入相关的内部控制的设计和运行有效性，主要包括研发支出的开支范围和标准的确定、研发项目台账设立和跟踪管理、研发支出资本化标准的确定以及审批程序等。

经核查，保荐机构与申报会计师认为发行人研发相关内控制度健全且被有效执行；发行人内部控制手册中制定了研发项目过程管理规定，能够有效监控、记录各研发项目的进展情况，并合理评估技术上的可行性；发行人内部控制手册中制定了研发成果管理规定，建立了与研发项目相对应的人财物管理机制；发行人内部控制手册中制定了研发成果管理规定及研发支出核算管理规定，明确研发支出开支范围和标准并规定了研发支出审批程序，并得到了有效执行；发行人报告期内严格按照研发开支用途、性质据实列支研发支出，不存在将与研发无关的费用在研发支出中核算的情形。

3、保荐机构及申报会计师执行了以下核查程序对发行人研发支出情况进行核查：（1）评估发行人管理层所采用的开发支出资本化条件是否符合企业会计准则的要求；（2）取得资本化研发项目的临床批件，根据临床批件时间与账面资本化时点比对，复核发行人账面开发支出归集系自取得临床批件开始；（3）查阅研发支出明细账及分项目台账，抽样检查发生的研发支出是否与项目直接相关，确认依据是否充分，会计处理是否准确；（4）对报告期内资本化的研发支出进行分析性复核，根据项目研发进度分析各项资本化研发支出发生额变动的合理性。

经核查，保荐机构与申报会计师认为公司产品资本化的研发支出情况与发行人研发项目的开展情况相符，未见异常情况。

三、请保荐机构按照审核问答的相关要求进行核查，并发表意见

参见本问询回复之“第41题”之“三、保荐机构、申报会计师关于审核问答相关内容的核查意见”。

第35题

报告期内，公司财务费用主要是利息支出和现金折扣，2017年、2018年现金折扣金额逐年增长，主要原因是公司持续优化付款方式，2016年推出回款奖励政策，在与配送商签订的《购销协议书》中约定回款时间与可享受的现金折扣，随着公司业务规模的扩展，现金折扣

的规模逐年增加。

请发行人披露：

- (1) 现金折扣的政策、发生情况、相关内控情况及执行情况；
- (2) 与现金折扣相关的销售收入与现金折扣发生的匹配情况。

请发行人说明：

- (1) 现金折扣的会计处理及会计处理是否合规；
- (2) 是否按照科创板招股说明书格式准则第七十一条的要求针对性披露相关会计政策和会计估计的具体执行标准。

请保荐机构、申报会计师核查并发表意见。

回复：

一、发行人补充披露

1、现金折扣的政策、发生情况、相关内控情况及执行情况

现金折扣政策的执行旨在鼓励客户按期回款，加快资金回笼。公司每年对新老客户进行一次系统的信用评价，评价维度包括合作年限、企业性质、规模、销售额、逾期账款占比等。综合考虑各地药品销售情况、区域现金折扣平均水平以及具体客户的信用评价等级、交易额等信息，与客户协商确定适用的现金折扣率，经商务经理、销售总经理、财务中心等层层审批后执行。

具体客户所适用的现金折扣率均经相关部门及人员的审批，相关审批文件均已留存归档。

2、与现金折扣相关的销售收入与现金折扣发生的匹配情况

报告期内与现金折扣相关的销售收入与现金折扣发生的匹配情况如下表所示：

年 度	销售收入	现金折扣	现金折扣/销售收入
2016 年	27,432.47	45.33	0.17%
2017 年	32,048.58	228.18	0.71%
2018 年	43,957.87	454.82	1.03%

公司为了加快经销商的回款，自 2016 年开始，优化收款方式，推出现金折扣政策，于 2018 年取得较好的成效，故报告期内现金折扣占销售收入的比重逐年升高。

3、补充披露

公司已于招股说明书“第八节财务会计信息与管理层分析”之“十五、经营成果分析”之“(三)期间费用分析”之“4、财务费用”中进行了补充披露。

二、发行人说明

1、现金折扣的会计处理

公司根据《企业会计准则第 14 号——收入》第六条的规定，按照扣除现金折扣前的金额确定销售商品收入金额，现金折扣在实际结算时计入当期损益，公司关于现金折扣的会计处理符合相关规定。

2、披露现金折扣的相关会计政策和会计估计的具体执行标准

在招股书“第八节 财务会计信息与管理层分析/七、报告期内主要会计政策和会计估计方法”披露与现金折扣的会计政策：

“(十六) 现金折扣

现金折扣政策的执行旨在鼓励客户按期回款，加快资金回笼。公司根据《企业会计准则第 14 号——收入》第六条的规定，按照扣除现金折扣前的金额确定销售商品收入金额，现金折扣在实际发生时计入当期损益。”

三、保荐机构核查意见

保荐机构通过以下核查程序对发行人现金折扣的政策、发生情况、相关内控情况及执行情况进行了核查：①访谈发行人财务总监，了解发行人关于现金折扣的核算政策，并检查相关政策文件；查阅发行人与经销商签订的《购销协议书》，走访发行人客户，了解发行人现金折扣的发生情况；③对报告期内发生的现金折扣及与现金折扣相关的销售收入进行统计和匹配。经核查，我们认为发行人所发生的现金折扣及与现金折扣相关的销售收入的匹配程度高，符合发行人日常经营活动的发展情况，发行人的现金折扣的会计处理合规。

四、申报会计师核查意见

经核查，我们认为报告期内发行人现金折扣政策的发生情况、相关内控的执行情况正常。发行人所发生的现金折扣及与现金折扣相关的销售收入的匹配程度较高，符合发行人日常经营活动的发展情况。发行人对于现金折扣的会计处理合规。

第 36 题

2017 年 12 月 29 日，特宝生物与中国肝炎防治基金会签订了《“中国慢性乙型肝炎临床治愈（珠峰）工程项目患者药品捐赠”协议书》，约定特宝生物向中国肝炎防治基金会提供总金额为人民币 45,000,000 元的捐赠款，用于支付费用。2018 年 5 月 28 日，特宝生物与中国肝炎防治基金会签订了《“中国慢性乙型肝炎临床治愈（珠峰）工程项目患者药品捐赠”协议》，约定特宝生物向中国肝炎防治基金会免费捐赠二十五万支派格宾，以及捐赠资金 5,000,000 元，用于赠药管理。

请发行人：

- (1) 披露各期对外捐赠的分项目明细，并分析与招股说明书“捐赠合同”披露的相关金额的一致性；
- (2) 充分披露捐赠的药物的核算方式及会计处理的合规性；
- (3) 充分披露相关捐赠的发票取得及抵税情况；
- (4) 结合对外捐赠的性质分析并披露会计处理及其合规性。

请保荐机构、申报会计师结合捐赠合同的相关条款，分析对外捐赠的实质，说明是否确实与业务无关、及与非经常性损益相关核算的合理性，并说明针对对外捐赠义务是否需要作出风险提示。

请保荐机构、申报会计师对上述情况核查并发表意见。

回复：

一、发行人补充披露

(一) 披露各期对外捐赠的分项目明细，并分析与招股说明书“捐赠合同”披露的相关金额的一致性

1、报告期对外捐赠分项目明细

(1) 2016 年

项目	金额	协议文件	对方单位
亚太肝病学术交流项目	60.00	亚太肝病学术交流项目捐赠协议	中国肝炎防治基金会
其他零星捐赠支出	0.20	捐赠协议书	中国初级卫生保健基金会
合计	60.20		

(2) 2017 年

项目	金额	协议文件	对方单位
肝愈之路-肝病患者援助项目	133.46	新肝线-肝病患者援助项目捐赠协议、项目立项更名补充协议	北京医卫健康公益基金会
干扰素临床应用示范基地项目	57.00	“干扰素临床应用示范基地”项目捐赠协议书	中国肝炎防治基金会
慢性乙肝/肝硬化临床治愈项目	26.40	捐赠协议	吴阶平医学基金会
慢性乙肝临床治愈研究项目	5.50	捐赠协议	吴阶平医学基金会
第九届妇科肿瘤研讨会	1.00	第九届妇科肿瘤研讨会公益项目捐赠协议	北京医学奖励基金会
其他零星捐赠支出	8.95	捐赠协议书等	中国初级卫生保健基金会等
合计	232.31		

(3) 2018 年

项目	金额	协议文件	对方单位
中国慢乙肝临床治愈（珠峰）工程项目	1,856.71	“中国慢乙肝临床治愈（珠峰）工程项目”捐赠协议书、“中国慢乙肝临床治愈（珠峰）工程项目患者药品捐赠”协议	中国肝炎防治基金会
肝遇之路-患者药品捐赠项目	70.16	北京红心相通公益基金会药品捐赠协议书	北京红心相通公益基金会
亚太肝脏研究学会自身免疫性肝病与肝病免疫专题会议	40.00	学术交流项目捐赠协议	中国肝炎防治基金会
2018 世界肝炎日宣传活动暨第二届中国肝炎论坛	30.00	学术交流项目捐赠协议	中国肝炎防治基金会
全国儿科遗传代谢内分泌疾病诊疗新进展学习班暨高峰论坛项目	25.00	项目资助协议	中国健康促进基金会
中国传染病医院评价平台搭建项目	10.00	捐赠协议书	吴阶平医学基金会
第十届慢性病毒性肝炎抗病毒治疗难点和热点学术会议	5.00	学术会议捐赠协议	中国肝炎防治基金会
肝愈之路-肝病患者援助项目	4.30	新肝线-肝病患者援助项目捐赠协议、项目立项更名补充协议	北京医卫健康公益基金会

合川区人民医院卫生事业发展资金	2.42	捐赠协议书	重庆市红十字基金会
其他零星捐赠支出	22.87	捐赠协议书等	北京陈菊梅公益基金会等
合计	2,066.46		

与中国肝炎防治基金会签订的捐赠协议中包含药物捐赠和现金捐赠，其中：

(1) 药物捐赠

根据招股说明书“捐赠合同”披露的药物捐赠条款约定，公司在2018年-2021年间应向中国肝炎基金会捐赠25万支派格宾，其中预估180 μ g规格22万支，135 μ g规格2.5万支，90 μ g规格5千支。公司于2018年对中国慢乙肝临床治愈（珠峰）工程项目捐赠派格宾180 μ g规格54,578支，135 μ g规格3,466支，90 μ g规格540支与招股说明书“捐赠合同”披露的相关内容一致。

(2) 现金捐赠

根据招股说明书“捐赠合同”披露的现金捐赠条款约定，公司在2018年-2021年间应向中国肝炎基金会捐赠的现金明细如下：

单位：万元

时间	约定捐赠金额	金额组成
2018年	1,285	1,125+160
2019年	1,285	1,125+160
2020年	1,305	1,125+180
2021年	1,125	1,125

公司于2018年对中国慢乙肝临床治愈（珠峰）工程项目捐赠金额1,285万元（1,125万元+160万元）与招股说明书“捐赠合同”披露的相关金额一致。

(二) 充分披露捐赠的药物的核算方式及会计处理的合规性；

公司对药物捐赠的会计核算方式如下：

捐赠药物出库发往受赠单位时：

借：发出商品

贷：库存商品

药物捐赠按视同销售申报增值税，增值税视同销售金额为同种药物近期对外销售价格。

借：营业外支出

贷：应交税费-应交增值税（销项税额）

收到受赠单位的公益事业捐赠统一票据时：

借：营业外支出-捐赠

贷：发出商品

根据会计准则对于营业外支出的规定，营业外支出科目核算企业发生的各项营业外支出，包括非流动资产处置损失、非货币型资产交换损失、债务重组损失、公益性捐赠支出、非常损失、盘亏损失等。与公司签订药物捐赠协议的受赠单位（中国肝炎防治基金会、北京医卫健康公益基金会、北京红心相通公益基金会）皆为依法成立的，以发展公益事业为宗旨的公益性社会团体。捐赠协议所属项目系为中国境内确诊患有病毒性肝炎且存在经济困难的患者提供药物人道援助，从而提高患者生活质量，延长生存期，并减少家庭和社会的经济负担，因此，公司对外捐赠的药物属于公益性捐赠支出，应按存货账面金额确认营业外支出。

根据《中华人民共和国增值税暂行条例实施细则》规定，将自产、委托加工或者购进的货物无偿赠送其他单位或者个人应作视同销售核算，故在对外捐赠药物时按药物近期销售价格确认并申报增值税。

（三）充分披露相关捐赠的发票取得及抵税情况

捐赠发票的取得情况列示如下：

公益性捐赠单位	2018 年度	2017 年度	2016 年度	是否取得 发票	是否取得 公益性捐赠 发票	是否符合税务 规定的可抵扣 公益性团体
中国肝炎防治基金会	1,931.71	57.00	60.00	是	是	是
北京红心相通公益基金会	70.16			是	是	是
中国健康促进基金会	25.00			是	是	是
吴阶平医学基金会	10.00	31.90		是	是	是
北京医卫健康公益基金会	4.30	133.46		是	是	是
重庆市红十字基金会	2.42	0.43		是	是	是
北京陈菊梅公益基金会	2.50			是	是	是
其他零星捐赠支出	20.37	8.23		是	否	否
中国初级卫生保健基金会		0.29	0.20	是	是	是

北京医学奖励基金会		1.00		是	是	是
合计	2,066.46	232.31	60.20			

公司根据财税【2008】160号以及财税【2018】15号的规定，对于通过公益性社会组织，且在国家税务总局等地方机关公告的捐赠税前扣除资格名单中，用于慈善活动、公益事业的捐赠支出，在年度利润总额12%以内的部分，在计算应纳税所得额时扣除；对于超过年度利润总额12%的部分，结转以后三年内在计算应纳税所得额时扣除。

(四) 结合对外捐赠的性质分析并披露会计处理及其合规性

公司对外捐赠分为现金捐赠和药物捐赠。药物捐赠的会计处理详见问题(二)回答。

公司对现金捐赠的会计核算方式如下：

1、预支付捐赠款

借：预付款项

 贷：银行存款

收到公益事业捐赠统一票据或增值税发票

借：营业外支出-捐赠

 贷：预付款项

2、收到公益事业捐赠统一票据或增值税发票后支付捐赠款

借：营业外支出-捐赠

 贷：银行存款

增值税发票开具单位主要系为药物捐赠活动提供赠药管理服务并收到赠药管理费的药店。

根据会计准则对于营业外支出的规定，捐赠支出应计入营业外支出进行核算。公司与受赠方签订的现金捐赠协议中规定，受赠方应根据协议约定用途使用捐赠资金，仅用于实际发生且合理必要的公益项目、学术交流会议支出，且受赠方有义务确保捐赠款不被挪用和侵占。协议同时约定捐赠方提供捐赠系自愿、无偿且出于公益目的，不与任何商品、服务的购销、推荐挂钩，捐赠方与受赠方均不得以协议所属公益项目或学术交流会议的名义从事任何商业活动。根据已签订的现金捐赠协议与捐赠款实际使用情况，报告期内公司的对外现金捐赠符合营业外支出核算的相关规定，适用于作为捐赠支出计入营业外支出。

（五）补充披露

公司已于招股说明书“第八节财务会计信息与管理层分析”之“十五、经营成果分析”之“（六）非经常性损益分析”之“4、营业外支出”中进行了补充披露。

二、保荐机构、申报会计师结合珠峰项目捐赠合同的相关条款，分析对外捐赠的实质

保荐机构、申报会计师通过查阅捐赠合同、查阅公司账簿，访谈发行人总经理了解捐赠合同履行相关情况：

（一）对外捐赠与发行人业务无关

1、捐赠协议约定：

（1）发行人“与中国肝炎防治基金会双方确认，捐赠协议项下的捐赠行为仅处于公益目的，不以任何产品促销为目的，也不与任何商品销售、使用、推广、宣传等行为相关联”；发行人“提供捐赠是自愿、无偿的且出于公益目的，同时未附加任何影响公平竞争的条件，也未与任何商品、服务的购销、推荐挂钩，没有使私人收益或私人使用”；发行人开展“患者药品捐赠”的目的是为中国境内确诊患有病毒性肝炎且存在经济困难的患者提供药物人道援助，让更多中国患者获得协议产品的人道援助，提高其生活质量，延长生存期，并减少家庭和社会的经济负担，发行人对“珠峰”项目捐赠资金、捐赠药品均是以公益性捐赠为目的。

（2）发行人除了提供捐赠外并未参与项目的实施过程。

（3）发行人或中国肝炎防治基金会不能单方意愿使用另一方的名称、商标或标识进行商业目的的活动。

（4）项目结束后，项目未使用完的资金将用于中国肝炎防治基金会其他公益项目；未向患者发放的协议产品，基金会将组织销毁该协议产品，或适当延长协议期限，或捐赠给项目医院，发行人没有收回任何回报的权利。

2、发行人严格按照捐赠协议条款履行捐赠义务，并遵守相关约定。

综上，保荐机构、申报会计师认为，发行人向中国肝炎防治基金会“中国慢性乙型肝炎临床治愈（珠峰）工程项目”捐赠的资金及药品系基于对公益事业的支持及对中国肝病患者的人道援助，与发行人经营业务无关。

（二）对外捐赠按非经常性损益核算的合理性

保荐机构与申报会计师取得了捐赠协议书及发行人非经常性损益的计算过程，对捐赠是否符合非经常性损益的规定进行评估，并复核了非经常性损益的计算过程。

非经常性损益是指与公司正常经营业务无直接关系，以及虽与正常经营业务相关，但由于其性质特殊和偶发性，影响报表使用人对公司经营业绩和盈利能力做出正常判断的各项交易和事项产生的损益。

发行人向中国肝炎防治基金会“中国慢性乙型肝炎临床治愈（珠峰）工程项目”的资金捐赠与公司正常经营业务无直接关系，应当认定为非经常性损益；向中国肝炎防治基金会捐赠的药品派格宾虽然是发行人的产品，但因捐赠项目有固定的期限，具有特殊性和偶发性，符合非经常性损益的定义，故发行人在报告期内将捐赠药品作为非经常性损益核算。

保荐机构、申报会计师认为报告期内发行人将向中国肝炎防治基金会“中国慢性乙型肝炎临床治愈（珠峰）工程项目”的资金捐赠和药品捐赠作为非经常性损益核算是合理的。

（三）风险提示

根据《公开发行证券的公司信息披露内容与格式准则第 41 号——科创板公司招股说明书》第四节风险因素第三十二条规定，发行人应遵循重要性原则按顺序简明易懂地披露可能直接或间接对发行人及本次发行产生重大不利影响的所有风险因素。保荐机构、申报会计师认为发行人与中国肝炎防治基金会签订的公益性捐赠合同，不会对发行人及本次发行产生重大不利影响，无须对发行人的对外捐赠义务作出风险提示；但为充分分析发行人的流动性风险，发行人在招股书“第八节 财务会计信息与管理层分析/十四、偿债能力、流动性与持续经营能力的分析/（五）流动性风险分析”补充增加捐赠义务项目，保荐机构、申报会计师认为发行人的信息披露符合相关准则的规定。

三、保荐机构核查意见

保荐机构通过以下核查程序对发行人的对外捐赠进行了核查：

1、查阅发行人“营业外支出---捐赠”明细账，访谈发行人财务总监，了解发行人报告期内对外捐赠的主要捐赠类型、主要捐赠对象及捐赠目的。

2、查阅报告期内对外捐赠对应记账凭证和银行回单、发票、药物出库单、捐赠协议等记账支持性文件，了解发行人对捐赠事项的会计核算方式并确认对外捐赠的依据。

3、网上搜索查询受赠单位、捐赠项目的相关情况，访问受赠单位网站和搜索相关报道确认受赠单位及捐赠项目的真实性及合法合规性。

4、针对已取得公益性捐赠发票对应的公益性捐赠单位，核实是否属于规定的允许可税前扣除资格的公益性捐赠团体的名单。

经核查，保荐机构认为，报告期内发行人对外捐赠的核算方式及会计处理，符合《企业会计准则》、《中华人民共和国增值税暂行条例实施细则》、《中华人民共和国企业所得税法》等的相关规定，不存在异常情况。

四、申报会计师的核查意见

经核查，会计师认为：报告期内发行人对外捐赠核算符合《企业会计准则》、《中华人民共和国增值税暂行条例实施细则》以及《中华人民共和国企业所得税法》的相关规定，未见异常。

第 37 题

报告期内，发行人毛利率分别为 89.02%、87.09%和 87.48%。

请发行人：（1）分产品披露毛利金额的构成情况及各类产品毛利金额的占比情况，并分析披露毛利占比与收入占比情况是否配比；

（2）结合原材料价格变化、单位产品成本变化、单位产品价格变化、上下游产业的波动情况等情况，以数据分析的方式披露各类产品毛利率变化的原因；

（3）充分分析并披露毛利率与同行业可比上市公司是否存在显著差异及原因，若存在不可比的情况，请剔除干扰因素后再进行定量分析；

（4）披露不同销售模式之间、境内外销售之间的毛利率是否存在差异及差异原因。

请发行人说明毛利率计算的依据和合规性，收入与相关成本费用归集是否符合配比原则，成本和费用各构成项目划分是否合理。

请保荐机构、申报会计师核查并发表意见。

回复：

一、发行人补充披露

（一）分产品披露毛利金额的构成情况及各类产品毛利金额的占比情况，并分析披露毛利占比与收入占比情况是否配比

各类产品毛利金额以及占比情况列示如下：

项目	2018 年度			2017 年度			2016 年度		
	毛利	毛利占比 (%)	收入占比 (%)	毛利	毛利占比 (%)	收入占比 (%)	毛利	毛利占比 (%)	收入占比 (%)
派格宾	15,842.09	40.59	42.00	7,231.16	25.74	26.93	6,569.64	26.56	26.06
特尔津	11,083.21	28.40	28.56	10,176.84	36.23	36.71	8,300.29	33.56	34.92
特尔康	7,900.62	20.24	18.80	6,695.97	23.84	22.20	6,280.86	25.39	24.22
特尔立	4,205.58	10.77	10.65	3,989.01	14.20	14.15	3,585.37	14.49	14.79
合计	39,031.51	100.00	100.00	28,092.99	100.00	100.00	24,736.17	100.00	100.00

由上表可知，报告期内毛利占比与收入占比基本一致，整体配比情况不存在异常。

（二）分产品毛利率分析

1、派格宾

公司 2016 年至 2018 年派格宾的毛利率分别为 90.71%、83.23%和 84.55%，有一定波动，具体按照价格、成本两因素进行分析如下：

（1）销售价格变动的影响

派格宾系公司完全自主知识产权的创新专利新药，派格宾受价格招标机制影响较小。公司 2016 年至 2018 年派格宾产品销售单价（按 180 μ g 进行销售数量折算计算的销售单价）分别为 733.88 元、692.45 元和 685.14 元。2016 年派格宾新药刚上市，销售单价较高，2017 年、2018 年派格宾的销售单价相比 2016 年略有下降，一是因为派格宾有部分产品通过药房实现销售，药房作为盈利性单位，需要给予药房一定的利润空间；二是公司开展公益项目或课题项目，销售价格较低，如公司 2018 年与浙江大学合作开展“艾滋病和病毒性肝炎等重大传染病防治”的科技重大专项项目，为项目提供药品优惠，等等。

（2）单位成本的影响

公司 2016 年至 2018 年派格宾产品单位成本（按 180 μ g 进行销售数量折算计算的单位成本）分别为 68.18 元、116.10 元和 105.84 元。2017 年完工产品的单位成本高于 2016 年，主要系 2016 年 10 月及 2017 年 9 月派格宾结转无形资产，无形资产摊销增加使得派格宾制造费用增加，其对单位成本影响远大于产量的影响。2018 年派格宾完工产品的单位成本较 2017 年下降，主要系 2017 年 9 月派格宾乙肝转无形资产，无形资产摊销增加使得派格宾制造费用增加，但 2018 年派格宾产量大幅度提高，使得单位固定成本下降，两者综合影响后单位成本下降。

2、特尔津

公司 2016 年至 2018 年特尔津的毛利率分别为 85.53%、85.94%和 86.99%，较为稳定，具体按照价格、成本两因素进行分析如下：

（1）销售价格变动影响

公司 2016 年至 2018 年特尔津产品销售单价（按 75 μ g 进行销售数量折算计算的销售单价）分别为 23.45 元、25.52 元和 21.86 元，有一定波动，主要原因系：

①外销单价相比内销较低，报告期受秘鲁客户 LABORATORIOS AC FARMA S.A.在秘鲁销售波动的影响，特尔津 2017 年外销收入金额较低、2018 年较高，

具体参见本问询回复之“第 28 题”之“一、补充披露”之“(二) 海外客户的开拓情况及海外销售的产品内容”。

②剔除出口因素影响后,2016 年至 2018 年国内特尔津销售价格分别为 27.59 元、27.25 元和 27.92 元(按 75 μ g 进行销售数量折算,不考虑预计负债的影响)。特尔津 2016 至 2018 年价格相对稳定,系公司在报告期内预充式和西林瓶两者产品结构进行了调整以及招标因素两方面的影响。整体预充式平均销售价格为 31.12 元;西林瓶平均销售价格为 26.49 元,报告期内预充式销售收入占比逐年增长,从 2016 年的 6.13%增长到 2018 年的 39.75%,基本抵消了招标因素导致的价格下降。

(2) 单位成本的影响

公司 2016 年至 2018 年特尔津产品单位成本(按 75 μ g 进行销售数量折算计算的单位成本)分别为 3.39 元、3.59 元和 2.84 元。2017 年完工产品的单位成本与 2016 年变化较小,主要系两年的生产数量变动较小。2018 年特尔津完工产品的单位成本较 2017 年降幅较大,主要系 2018 年生产数量较 2017 年增加,成本构成主要系固定成本,数量的增加使得单位成本下降。

3、特尔康

公司 2016 年至 2018 年特尔康的毛利率分别为 93.31%、93.48%和 94.20%,较为稳定,具体按照价格、成本两因素进行分析如下:

(1) 销售价格变动影响

公司 2016 年至 2018 年特尔康的销售价格(按 1mg 进行销售数量折算计算的销售价格)分别为 73.13 元、72.52 元和 68.65 元,整体的销售价格逐年呈下降的趋势,系由于 2016-2018 年全国各省招标中标价下降因素影响。

(2) 单位成本的影响

公司 2016 年至 2018 年特尔康产品单位成本(按 1mg 进行销售数量折算计算的单位成本)分别为 4.90 元、4.72 元和 3.98 元。2017 年完工产品的单位成本与 2016 年变化较小,主要系两年的生产数量变动较小。2018 年特尔康完工产品的单位成本较 2017 年下降,主要系 2018 年生产数量较 2017 年增加,成本构成主要系固定成本,数量的增加使得单位成本下降。

4、特尔立

公司 2016 年至 2018 年特尔立的毛利率分别为 87.23%、87.37%和 88.51%，较为稳定，具体按照价格、成本两因素进行分析如下：

（1）销售价格变动影响

公司 2016 年至 2018 年特尔立产品销售单价（按 75 μ g 进行销售数量折算计算的销售单价）分别为 38.99 元、39.79 元和 36.57 元，特尔立整体销售价格呈下降趋势，系由于报告期内不同规格的产品在各省份中标价格不同，各地区销售占比的变动导致销售价格有所波动。

（2）单位成本的影响

公司 2016 年至 2018 年特尔立产品单位成本（按 75 μ g 进行销售数量折算计算的单位成本）分别为 4.98 元、5.02 元和 4.2 元。2017 年完工产品的单位成本与 2016 年变化较小，主要系两年的生产数量变动较小。2018 年特尔立完工产品的单位成本较 2017 年下降幅度相对较大，主要系 2018 年生产数量较 2017 年增加，成本构成主要系固定成本，生产数量的增加使得单位成本下降。

（三）充分分析并披露毛利率与同行业可比上市公司是否存在显著差异及原因，若存在不可比的情况，请剔除干扰因素后再进行定量分析

公司与同行业上市公司综合毛利率的对比情况如下：

综合毛利率	2018 年	2017 年	2016 年
双鹭药业	79.32%	70.67%	65.22%
安科生物	80.08%	77.72%	74.19%
康辰药业	95.10%	92.39%	88.97%
舒泰神	90.72%	94.46%	94.97%
海特生物	92.52%	95.31%	95.38%
可比公司均值	87.55%	86.11%	83.75%
发行人	87.52%	87.10%	89.03%

报告期内，公司综合毛利率与同行业可比公司的毛利率水平较为接近，不存在重大差异。

（四）披露不同销售模式之间、境内外销售之间的毛利率是否存在差异及差异原因。

公司销售主要来源于国内市场，内销占比达到 98%以上；销售模式以经销为

主，经销收入占比达到 95%以上；报告期发行人的毛利率按销售模式列示如下：

销售模式	2018 年度		2017 年度		2016 年度	
	国内	国外	国内	国外	国内	国外
经销	87.66%	77.34%	87.21%	67.21%	89.26%	61.46%
直销	86.30%	-	87.80%	-	91.81%	-

从上表可知，直销模式的毛利率整体高于经销模式，2018 年国内直销模式下的毛利率较低，主要原因系 2018 年国内直销客户为浙江大学，公司与浙江大学合作开展“艾滋病和病毒性肝炎等重大传染病防治”的科技重大专项项目，为项目提供药品优惠。境外经销模式下，由于公司不负责具体的产品学术推广工作，销售毛利率相对较低。

（五）补充披露

公司已于招股说明书“第八节财务会计信息与管理层分析”之“十五、经营成果分析”之“（五）毛利率变动分析”中进行了补充披露。

二、发行人说明

（一）毛利率计算的依据和合规性

毛利率的计算口径为：毛利率=（收入-成本）/收入；其中上述所列“报告期内，公司主营业务毛利率分别为 89.02%、87.09%和 87.48%；这里是针对营业收入中主营业务的毛利率，其计算依据=（主营业务收入-主营业务成本）/主营业务收入，符合针对特定类别的毛利率的计算口径要求。

2016 年度至 2018 年度，公司的综合毛利率为 89.03%、87.10%、87.52%。

（二）收入、成本、费用配比情况如下

期 间	2018 年度	2017 年度	2016 年度
营业成本	5,593.79	4,167.81	3,074.33
销售费用	26,651.40	20,336.55	15,309.65
管理费用	5,372.83	5,064.12	4,761.27
营业收入	44,828.27	32,308.15	28,037.05
营业成本/营业收入	12.48%	12.90%	10.97%
销售费用/营业收入	59.45%	62.95%	54.61%
管理费用/营业收入	11.99%	15.67%	16.98%

1、成本与收入的配比

2017 年度营业成本占营业收入的比例略有提高，系由于当期派格宾取得乙肝适用症而引起开发支出结转无形资产，进而增加了当期无形资产摊销金额，导

致整体成本有所增加。2018 年度又有所下降，系由于规模效应导致的单位成本有所下降，整体配比情况不存在异常。

2、销售费用与收入的配比

销售费用占收入的比重在 2017 年度有所提高，系由于 2016 年 10 月份派格宾获批上市，为了新药的顺利上市，公司加大了推广力度，因而导致占比有所提高；2018 年度有一定幅度的下降系由于新药上市后，销量有较大幅度的增加，因此导致占比有所下降。整体配比情况不存在异常。

3、管理费用与收入的配比

管理费用占收入的比例呈下降趋势，主要原因系管理费用，大部分为固定性的费用支出，整体占比会随着收入的增加而下降，整体配比情况不存在异常。

(三) 成本和费用各构成项目划分

1、公司的成本构成项目为直接材料、直接人工、包装成本、燃料水电费、制造费用以及新药派格宾专属的专利使用费。

2、费用的各构成项目如下：

项 目—销售费用	项 目—管理费用
市场推广费用	职工薪酬
职工薪酬	办公费
业务差旅费	差旅费
业务招待费	资产摊销及折旧
办公业务费	董事会费
业务宣传费	业务招待费
运输费	中介服务费
调查与咨询服务费	维修费
经营租赁费	存货报废损失
保险费	低值易耗品
包装费	租赁费
折旧费	其他
其他	各种税费

3、同行业可比公司费用主要项目列示如下：

(1) 销售费用（按发生额从大至小列示）

海特生物	安科生物	康辰药业	舒泰神
市场开发与学术推广费	市场推广费	宣传推广费	咨询推广费

职工薪酬	会议费	职工薪酬	工资福利费及社保
差旅费	职工薪酬	运输费	差旅费
运输费用	差旅费、交通运输费	差旅费	招待费
业务招待费	咨询费	办公费	交通运输费
办公费用	业务招待费用、广告宣传费	-	办公费

(2) 管理费用 (按发生额从大至小列示)

海特生物	安科生物	康辰药业	舒泰神
职工薪酬	职工薪酬	职工薪酬	工资福利及社保
办公费用	无形资产摊销、折旧费	办公费用	办公费
中介机构费用	股权激励费	差旅费	咨询顾问费
资产折旧及摊销	租赁物业费	折旧与摊销	招待费
车辆使用费	办公费	业务招待费	股权激励费
差旅费用	审计评估咨询费	租赁费及书店费	无形资产摊销
业务招待费	差旅费	中介机构费	会议费
原料药报废	水电费	信息披露费	差旅费、交通费

根据《企业会计准则》的规定，成本与费用的界定标准为所发生的各项支出是否能直接或间接归入产品成本。

其中销售费用是指企业在销售商品和材料、提供劳务的过程中发生的各种费用，包括企业在销售商品过程中发生的保险费、包装费、展览费和广告费、商品维修费、预计产品质量保证损失、运输费、装卸费等，以及销售本企业商品而专设的销售机构的职工薪酬、业务费、折旧费、固定资产修理费用等。管理费用是指企业为组织和管理企业生产经营所发生的管理费用，包括企业在筹建期间内发生的开办费、董事会和行政管理部门在企业的经营管理中发生的或者应由企业统一负担的公司经费（包括职工薪酬、物料消耗、低值易耗品摊销、办公费、差旅费等）、工会经费、董事会费、中介机构费、咨询费、诉讼费等费用。

综上，公司的成本构成系直接材料、直接人工、包装成本、燃料水电费、制造费用以及新药派格宾专属的专利使用费，均属于可直接或间接归入产品的成本，符合《企业会计准则》的规定。公司的费用，如市场推广费用，是公司在销售商品过程中发生的各种支出，与生产活动无关，无法归集至对应的产品成本中。同时，对比同行业可比公司费用划分情况，公司与其基本保持一致，未见重大差异。

公司成本费用的划分符合行业情况。

三、保荐机构核查意见

保荐机构通过以下核查程序对发行人的毛利率进行了核查：

1、结合产品类别、销售区域、销售模式以及客户等对收入及毛利率变动情况进行分析，关注是否存在异常波动情况；

2、分析公司产品毛利率与同行业可比上市公司毛利率是否显著差异；

3、检查毛利率计算的依据和合规性，收入与相关成本费用归集是否符合配比原则，成本和费用各构成项目划分是否合理。

经核查，保荐机构认为，发行人毛利占比与收入占比情况配比，毛利率变化原因合理，公司产品的毛利率水平略高于行业平均水平，毛利率计算的依据合理合规，收入与相关成本费用归集相互配比，成本和费用各构成项目划分合理。

四、申报会计师的核查意见

经核查，申报会计师认为，发行人毛利占比与收入占比情况配比，毛利率变化原因合理，公司产品的毛利率水平略高于行业平均水平，毛利率计算的依据合理合规，收入与相关成本费用归集相互配比，成本和费用各构成项目划分合理。

第 38 题

公司的应收票据均是银行承兑汇票，报告期各期末公司应收票据的账面价值分别为 369.13 万元、1,088.85 万元和 4,094.82 万元。

请发行人：

(1) 列表披露资产负债表科目“应收票据及应收账款”在报告期各期末的构成情况；

(2) 在现有的披露报告期内应收票据变化的状况之外，补充披露应收票据变化的原因。

请发行人说明：

(1) 报告期各期末应收票据的出票方或开具方的情况，并说明与发行人客户情况是否匹配；

(2) 报告期内票据终止确认的情况。

请保荐机构、申报会计师对上述事项进行核查，并就票据的取得、转让或背书等是否存在真实的贸易背景，票据背书贴现业务的会计处理是否符合规范，背书或贴现的票据是否符合终止确认的条件，发表

核查意见。

回复：

一、发行人补充披露

1、应收票据及应收账款的构成情况

报告期公司应收票据及应收账款各期末的构成情况如下：

年 度	应收票据	应收账款	小计
2016 年	369.13	12,163.92	12,533.05
2017 年	1,088.85	15,002.28	16,091.14
2018 年	4,094.82	11,141.80	15,236.62

2、应收票据变动的原因

报告期内公司应收票据年末余额增幅较大，主要原因为：

一方面报告期内应收票据期末余额随着当年度销售规模的扩大、主营业务收入的增加而增长；另一方面系随着近几年医保控费、公立医院药品销售零加成等一系列医改措施的全面推进，医药商业公司药品回款期延长，公司为提高回款期的确定性，加快资金回笼，相应增加了票据结算量，因此报告期内应收票据年末余额相应增长。

公司已于招股说明书“第八节财务会计信息与管理层分析”之“十六、财务状况分析”之“（一）资产质量分析”之“2、流动资产构成及其变化分析”之“（2）应收票据”中进行了补充披露。

二、发行人说明

1、期末应收票据的出票方或开具方的情况及与客户的匹配情况

报告期内应收票据余额的出票方构成情况如下：

年 度	出票方性质		小计	出票方为非公司客户的余额占比
	公司客户	非公司客户		
2016 年	217.89	151.24	369.13	40.97%
2017 年	896.08	192.78	1,088.86	17.70%
2018 年	3,171.00	923.82	4,094.82	22.56%

发行人应收票据均为银行承兑汇票，出票方为非公司客户的票据均通过发行人客户正常的背书转让方式取得。公司已建立台账，专人管理，报告期内均不存在逾期的应收票据。

报告期内大额票据的交易情况如下表所示：

年度	客户	本年票据增加金额	本年交易总金额(含税)	交易内容	票据类型	应收票据期末余额
2016年	河南省人民医院 ^{注1}	450.12	186.9	销售商品	银行承兑汇票	174.61
	河南省医药有限公司	327.35	341.56	销售商品	银行承兑汇票	158.24
	华润河南医药有限公司	136.08	179.79	销售商品	银行承兑汇票	41.73
2017年	国药控股云南有限公司	475.4	609.4	销售商品	银行承兑汇票	475.40
	华润黑龙江医药有限公司	361.28	1,134.94	销售商品	银行承兑汇票	151.97
	河南省医药有限公司	266.51	348.81	销售商品	银行承兑汇票	154.53
2018年	重庆医药(集团)股份有限公司	1,540.55	2,429.02	销售商品	银行承兑汇票	1,540.55
	北京信海康医药有限责任公司 ^{注2}	1,519.11	-3.47	销售商品	银行承兑汇票	0.00
	国药控股云南有限公司	771.5	1,130.17	销售商品	银行承兑汇票	0.00

注 1：河南省人民医院原为公司的直销客户，在 2016 年 6 月起改为由经销商河南省康信医药有限公司配送。2015 年河南省人民医院全年含税交易总额 431.78 万元，年末应收账款余额 262.58 万元，2016 年银行承兑汇票增加金额含支付 2015 年末欠款。

注 2：2017 年北京信海康医药有限责任公司全年交易总额 1,524.93 万元，截至 2017 年年末尚未到回款期限，2018 年银行承兑汇票增加金额均为结算 2017 年度货款。

综上所述，报告期内各期末应收票据形成的原因均为销售产品，应收票据出票方与发行人客户情况相匹配。

2、报告期内票据终止确认的情况

报告期内终止确认的应收票据均通过到期银行收款的方式终止确认，不存在背书、贴现的方式终止确认的情况。

三、保荐机构核查意见

保荐机构通过以下核查程序对发行人应收票据情况进行了核查：①监盘库存票据，并与票据备查簿、账面余额情况进行核对；检查相关票据出票人、背书人等信息，同时与发行人客户信息进行核对；②检查报告期内资产负债表日应收票据期后的托收回款情况，以验证应收票据期末余额的真实性；③对应收账款各期末余额执行函证程序，函证信息包括销售、开票、回款、期末余额等情况，以验证应收账款期末余额及发生额的真实性和完整性；④访谈发行人负责销售业务的

副总经理，实地走访发行人客户，查阅发行人销售明细表，了解各期应收票据余额的变动原因；⑤抽查报告期内各期应收票据的终止确认银行回单等相关附件。

经核查，保荐机构认为，公司报告期内应收票据及应收账款各期末余额不存在异常情况，报告期内各期末应收票据期末余额的变动原因符合公司的业务情况，其增长属于正常经营行为产生的余额变化，不存在重大异常；报告期内各期末发行人应收票据的出票方与其客户情况是相匹配的，不存在重大异常情况；发行人承兑收款后终止确认，符合相关终止确认条件。

四、申报会计师核查意见

经核查，申报会计师认为，报告期内发行人应收票据余额的增长属于正常经营行为产生的余额变化，不存在重大异常；报告期内各期末，发行人应收票据的出票方与其客户情况是相匹配的；发行人在承兑收款后终止确认应收票据符合相关终止确认条件；发行人就应收票据的取得存在真实的交易背景，且发行人不存在票据的背书转让或贴现的行为。

第 39 题

报告期各期末，发行人应收账款账面价值分别为 12,163.92 万元、15,002.28 万元和 11,141.80 万元。

请发行人：（1）结合“业务与技术”章节对销售模式和收款的相关描述，披露应收账款、应收票据变动与收入、其他业务数据的匹配关系；

（2）披露报告期内应收账款超过信用期的情况及其回款情况，报告期内各期应收账款的期后回款情况，回款人情况；

（3）披露应收账款前五名客户与销售收入前五名客户差异的原因；

（4）进一步分析和披露应收账款周转率低于可比上市公司的具体原因。

请发行人按照科创板公司招股说明书的撰写要求将财务会计信息与业务经营信息结合分析、互为对比印证。

请发行人：（1）说明 2018 年以票据形式结算的货款有所增加的原因及商业逻辑，及发行人收款政策、结算方式是否发生变化，若存

在相关变化请披露影响；

(2) 结合期后回款情况分析说明应收账款的坏账准备计提标准是否合理、依据是否恰当、金额是否准确、是否有回收风险。

请保荐机构、申报会计师核查并发表意见。

回复：

一、发行人补充披露

(一) 结合“业务与技术”章节对销售模式和收款的相关描述，披露应收账款、应收票据变动与收入、其他业务数据的匹配关系

报告期内应收账款、应收票据变动与收入的数据列示如下：

项目	2018年度	2017年度	2016年度	变动幅度 (2018年与 2017年)	变动幅度 (2017年与 2016年)
应收票据	4,094.82	1,088.85	369.13	276.07%	194.98%
应收账款	11,141.80	15,002.28	12,163.92	-25.73%	23.33%
现金折扣	454.82	228.18	45.33	99.33%	403.38%
营业收入(含税)	46,970.43	33,589.11	29,410.56	39.84%	14.21%
占比(应收票据/ 营业收入)	8.72%	3.24%	1.26%	169.14%	157.14%
占比(应收账款/ 营业收入)	23.72%	44.66%	41.36%	-46.89%	7.98%
占比(应收票据与 应收账款合计数/ 营业收入)	32.44%	47.90%	42.62%	-32.28%	12.39%
占比(现金折扣/ 营业收入)	0.97%	0.68%	0.15%	42.65%	353.33%
占比(现金折扣/ 应收账款)	4.08%	1.52%	0.37%	168.42%	310.81%

1、应收票据/营业收入比重分析

报告期内应收票据期末余额随着当年度销售规模的扩大、主营业务收入的增长而增长。另一方面系随着近几年医保控费、公立医院药品销售零加成等一系列医改措施的全面推进，医药商业公司药品回款期延长，公司为提高回款期的确定性，加快资金回笼，相应增加了票据结算量，导致报告期内应收票据年末余额相应增长。同时公司加强了对应收票据的管理，以降低票据的回收风险。

2、应收票据与应收账款合计数/营业收入分析

报告期内应收账款占营业收入的比重，先增后降。应收票据与应收账款合计

数占营业收入的比重，也是先增后降，主要原因如下：

(1) 2017 年应收账款的涨幅高于营业收入的涨幅，主要原因系 2017 年度公司与北京信海康医药有限责任公司达成战略合作关系，其中北京信海康医药有限责任公司系上海医药公司的北方平台，配送区域可覆盖至黑龙江、陕西等省份，同时预计 2018 年派格宾将在北京中标，公司综合考量经销商的信誉、偿债能力以及业务实质，期末与其有较大的交易往来；2017 年度公司重庆、四川等地完成新药派格宾的招投标工作，重庆医药（集团）股份有限公司当年对重庆地区旗下的生物制品配送平台进行调整，将其子公司重庆医药集团医贸药品有限公司对特宝生物的采购转为母公司直接采购配送等。

(2) 2018 年度营业收入增长，应收账款余额下降，主要系：

①行业改革加大了经销商的资金压力，部分经销商提高了票据的结算量；

②公司综合考量与各经销商的合作情况，不断优化商业渠道；

③公司为了加快经销商的回款，自 2016 年开始，优化付款方式，推出回款奖励政策，于 2018 年取得较好的成效，结合现金折扣与应收账款的占比以及现金折扣与营业收入的占比来看，符合业务实质。

公司已于招股说明书“第八节财务会计信息与管理层分析”之“十六、财务状况分析”之“(一) 资产质量分析”之“2、流动资产构成及其变化分析”之“(3) 应收账款”中进行了补充披露。

(二) 披露报告期内应收账款超过信用期的情况及其回款情况，报告期内各期应收账款的期后回款情况，回款人情况

1、应收账款逾期情况

项 目	2018 年 12 月 31 日		2017 年 12 月 31 日		2016 年 12 月 31 日	
	金额	比例	金额	比例	金额	比例
信用期内金额	10,240.71	86.72%	13,831.83	87.41%	11,436.85	89.20%
逾期金额	1,567.59	13.28%	1,991.39	12.59%	1,385.36	10.80%
合计	11,808.30	100.00%	15,823.21	100.00%	12,822.21	100.00%

报告期内应收账款期末逾期金额平均占比在 12%左右。2017 年度逾期金额有所增加，系由于医院回款慢导致经销商的资金压力有所增加，公司基于经销商的信誉以及友好合作关系，适当考虑延长回款期限。公司为了保证资金的一定回笼率，提高了票据的结算量，导致 2018 年的逾期金额有所下降。

2、逾期应收账款的回款情况

资产负债表日	逾期金额	期后回款金额	未回款金额	回款比例	回款截止日
2018.12.31	1,567.59	718.87	848.72	45.86%	2019.3.31
2017.12.31	1,991.39	1,621.58	369.81	81.43%	2019.3.31
2016.12.31	1,385.36	1,363.99	21.37	98.46%	2019.3.31

2016年以及2017年的逾期金额的期后回款比例达到80%以上，回款情况良好；截至2019年3月31日，2018年度期后回款比例为45.86%。公司高度重视逾期账款的回收工作，制定了有效的应收账款管理规定，由商务部负责款项的催收，并由财务部门对应收账款的回收情况进行监测，在出现逾期情况时，由商务人员积极和客户沟通，了解逾期的具体缘由，相应采取贷款催收措施。

公司贷款的回款人均均为对应的客户，不存在第三方回款的情况。

3、报告期各期应收账款的期后回款情况

报告期内各期应收账款的期后回款情况如下表所示：

项目	期末余额	期后回款金额	回款比例	回款截止日
2018.12.31	11,808.30	8,714.75	73.80%	2019.3.31
2017.12.31	15,823.21	15,097.87	95.42%	2018.12.31
2016.12.31	12,822.21	12,280.93	95.78%	2017.12.31

报告期内，公司的应收账款期后回款情况正常，大部分均能在下一个会计年度内收回。个别客户存在超过一个会计年度仍未全部回款的情况，主要系因为医改政策等的实施，导致医药商业公司的药品回款期有所延长，但该等客户主要系正常经营、与公司长期合作的医药商业企业，且报告期内公司未发生过大额的坏账核销等情况，预计未来回收风险性低。

公司已于招股说明书“第八节财务会计信息与管理层分析”之“十六、财务状况分析”之“(一)资产质量分析”之“2、流动资产构成及其变化分析”之“(3)应收账款”中进行了补充披露。

(三) 披露应收账款前五名客户与销售收入前五名客户差异的原因

1、应收账款前五名客户情况

报告期公司应收账款余额前五大客户情况如下表所示：

资产负债表日	序号	公司名称	金额	占应收账款总额的比例	是否为销售收入前五名客户
2018年12月31日	1	湖南康鑫医药股份有限公司	821.55	6.96%	否
	2	华润辽宁医药有限公司	539.06	4.57%	是，属于华润医药集团有限公司
	3	广东臻润医药有限公司	484.45	4.10%	否
	4	河南省康信医药有限公司	433.50	3.67%	是，属于上海医药集团股份有限公司
	5	浙江英特生物制品营销有限公司	430.87	3.65%	否
			合计	2,709.43	22.95%
2017年12月31日	1	北京信海康医药有限责任公司	1,524.93	9.64%	是，属于上海医药集团股份有限公司
	2	河南省康信医药有限公司	1,096.34	6.93%	是，属于上海医药集团股份有限公司
	3	华润辽宁医药有限公司	933.78	5.90%	是，属于华润医药集团有限公司
	4	重庆医药（集团）股份有限公司	850.18	5.37%	是，属于重庆医药（集团）股份有限公司
	5	江西南华医药有限公司	624.61	3.95%	否
			合计	5,029.83	31.79%
2016年12月31日	1	广州医药有限公司	729.60	5.69%	是，属于广州医药集团有限公司
	2	国药控股扬州有限公司	620.69	4.84%	是，属于国药控股股份有限公司
	3	河南省康信医药有限公司	618.30	4.82%	是，属于上海医药集团股份有限公司
	4	广东臻润医药有限公司	491.99	3.84%	否
	5	华润辽宁医药有限公司	475.96	3.71%	是，属于华润医药集团有限公司
			合计	2,936.54	22.90%

2、应收账款前五名客户与销售收入前五名客户差异原因

(1) 应收账款前五名不在收入前五名的情况

报告期内，应收账款前五名客户与销售收入前五名客户不存在较大差异，存在差异的情况及原因如下：

①湖南康鑫医药股份有限公司

发行人与湖南康鑫医药股份有限公司（以下简称“湖南康鑫”）自2017年底开始业务合作，湖南康鑫在公司2018年度客户销售金额排名中位于第11名（同

一控制下的客户合并计算销售额口径下), 在应收账款中排名第 1, 系由于其主要配送的终端医院均为湖南省内大医院, 与终端医院维持良好的合作关系, 由于湖南康鑫采购量大、对配送终端具备独有优势, 为了加强与其战略合作, 公司给予该经销商较宽松的信用条件, 故导致其 2018 年应收账款余额较大。

②广东臻润医药有限公司

广东臻润医药有限公司(以下简称“广东臻润”)与发行人合作开始于 2013 年, 多年来一直与发行人保持良好的合作关系, 其 2016 年和 2018 年在应收账款前五名, 不在营业收入前五名主要系由于其终端医院回款较慢导致其现金流周转较慢, 因此应收账款余额较大。基于双方多年合作建立了良好的信任基础以及其仍具备较好的经营实力, 公司与其协商并签订了回款计划, 预计分批收回上述款项。

③浙江英特生物制品营销有限公司

浙江英特生物制品营销有限公司(以下简称“浙江英特”)在公司 2018 年度客户销售金额排名中位于第 12 名(同一控制下的客户合并计算销售额口径下), 在应收账款中排名第 5, 主要系 2017 年、2018 年对其派格宾销售提升所致, 由于 2018 年浙江英特采购派格宾主要发生在第四季度, 基于良好的合作关系, 公司给予了该经销商较为宽松的信用条件, 导致当年其应收账款余额较大。

④江西南华医药有限公司

江西南华医药有限公司在公司(以下简称“江西南华”)2017 年度客户销售金额排名中位于 7 名(同一控制下的客户合并计算销售额口径下), 若以非合并口径, 其销售额在 2017 年排名第 4, 同时其在应收账款中排名第 5, 不存在显著差异。随着公司加强应收账款控制, 其销售回款金额加大, 2018 年江西南华退出了应收账款前五名。

(2) 收入前五名不在应收账款前五名的情况

报告期内, 公司前五大客户分别为国药控股股份有限公司、华润医药集团有限公司、上海医药集团股份有限公司、鹭燕医药股份有限公司、重庆医药(集团)股份有限公司、广州医药集团有限公司。其中, 国药控股股份有限公司包括国药控股扬州有限公司、国药控股云南有限公司、国药控股河南股份有限公司等公司, 华润医药集团有限公司包括华润辽宁医药有限公司、华润黑龙江医药有限公司、华润医药商业集团有限公司等公司, 上海医药集团股份有限公司包括: 河南省康

信医药有限公司、上药金龟（上海）医药有限公司、北京信海康医药有限责任公司等主要公司。广州医药集团有限公司包括广州医药有限公司、广州欣特医药有限公司、广州国盈医药有限公司等公司。重庆医药（集团）股份有限公司包括重庆医药（集团）股份有限公司、重庆医药集团医贸药品有限公司等公司。鹭燕医药股份有限公司包括鹭燕医药股份有限公司、福州鹭燕医药有限公司等公司。上述几个集团内公司与发行人的业务规模有大有小。

其中，华润辽宁医药有限公司是报告期各期华润系公司中销售额最大的公司，河南省康信医药有限公司是报告期各期上药系公司中销售额最大的公司，且两家公司每年均属于非合并口径前五名客户，因此，上述两家公司应收账款的绝对金额较高，报告期各期均在应收账款的前五名内。

国药控股扬州有限公司 2016 年销售金额排名第 3（非合并口径），故导致其 2016 年位于应收账款第 2 名，不存在异常。由于 2017 年国药控股扬州有限公司将派格宾的部分配送业务转移到南京医药股份，同时由于 2017 年江苏招标特罗津部分规格没有中标导致销量下降，因此，2017 年、2018 年其退出了应收账款前五大名单。

重庆医药（集团）股份有限公司 2017 年销售金额排名第 6（非合并口径），2017 年为应收账款前五名，2018 年退出前五名名单主要是公司加强应收账款控制，因此重庆医药（集团）股份有限公司回款金额增加所致。

北京信海康医药有限责任公司为 2017 年应收账款第 1 名系因为公司 2017 年底与上药科园信海医药有限公司达成战略合作，约定由其孙公司北京信海康医药有限责任公司统一协调其各分子公司的招标、配送、物流、市场、资金等各方面工作，上药科园信海医药有限公司系上海医药集团（601607.SH）下属企业，旗下分子公司分布于北方区域，公司与其合作规模的扩大导致对北京信海康医药有限责任公司应收账款余额增加。

收入前五大客户中的其他主要公司未进入应收账款前五名中的主要原因是销售金额相对较小且信用政策执行良好所致。

公司已于招股说明书“第八节财务会计信息与管理层分析”之“十六、财务状况分析”之“（一）资产质量分析”之“2、流动资产构成及其变化分析”之“（3）应收账款”中进行了补充披露。

（四）进一步分析和披露应收账款周转率低于可比上市公司的具体原因。

公司资产周转能力与同行业可比上市公司比较如下：

财务指标	公司名称	2018年	2017年	2016年
应收账款周转率 (次/年)	双鹭药业	3.43	2.01	1.52
	安科生物	5.04	4.86	5.51
	康辰药业	7.22	12.53	22.08
	舒泰神	5.07	5.81	5.43
	海特生物	2.62	3.32	3.94
	可比公司均值	4.68	5.71	7.70
	发行人	3.24	2.26	2.78

注：上表数据中同行业可比上市公司的数据主要为 wind 年报数据等。

医药企业的应收账款周转率主要受产品类型、结算政策、推广模式、客户群体等多方面因素的影响，不同公司的销售政策、信用政策均会影响应收账款的周转率情况，因此不同企业的应收账款周转率变动较大。康辰药业主要采取预收方式与客户进行结算，仅对少数客户在考察后给予一定信用额度和信用期，因此应收账款余额较低，应收账款周转率处于较高水平；随着“两票制”的逐步实施，康辰药业客户结构中配送经销商占比大幅提升，公司给予配送经销商一定的信用额度，应收账款余额增长，应收账款周转率有所下降。舒泰神在与客户进行货款结算时采用票据形式较为广泛，故其期末应收账款余额较低，应收账款周转率较高。

公司产品在国内销售主要采用行业内通行的经销模式，即通过在配送区域内覆盖能力较强、资信状况较好的医药经销商向终端（主要包括医疗机构及零售药房等）进行药品配送。公司主要采用了自身专业化学术推广团队的营销模式，医药经销商不承担药品的专业化推广职能。

报告期内公司应收账款周转率偏低主要原因是公司的营收规模较小，新产品派格宾 2016 年 10 月上市后迅速推向市场，随着销售收入的增长，各报告期末应收账款余额较高，且公司对客户在考察后给予一定的信用额度和信用期，应收账款周转率处于相对较低水平。2018 年公司加强应收账款管理，及时收回货款，且以票据形式结算的货款有所增加，应收账款周转率回升。

公司已于招股说明书“第八节财务会计信息与管理层分析”之“十六、财务状况分析”之“（四）资产周转能力分析”之“2、公司资产周转能力与同行业

可比上市公司比较”中进行了补充披露。

二、发行人说明

(一) 说明 2018 年以票据形式结算的货款有所增加的原因及商业逻辑，及发行人收款政策、结算方式是否发生变化，若存在相关变化请披露影响

1、2018 年以票据形式结算的货款有所增加的原因及商业逻辑

近年来医保控费、公立医院药品销售零加成等政策的执行，使经销商的资金压力加大。公司基于对经销商信誉情况以及友好合作的角度，适当考虑经销商对公司回款的压力，在保证应收账款的回收情况下，提高了票据的结算量。同时公司加强了对应收票据的管理，以降低票据的回收风险。

2、发行人收款政策、结算方式是否发生变化

发行人收款政策、结算方式如下

项目	大型、长期合作客户	零星客户
信用政策	主要给予 30-120 天的信用期	预收款
结算方式	电汇、银行承兑汇票	电汇

公司的收款政策与结算方式未发生明显变化。其中收款政策，公司对于大型、长期合作的经销商，综合考量其资信情况，采用赊销的政策，给予不同的信用期；对于零星的经销商，采用预收款的信用政策。公司与客户的结算方式主要还是通过电汇的方式收回货款。目前由于客户受到医改政策的影响，基于友好合作关系，帮助客户缓解其资金压力，提高了票据的结算量。公司只接受信用风险较低的银行承兑汇票，降低了应收账款的回收风险。

(二) 结合期后回款情况分析说明应收账款的坏账准备计提标准是否合理、依据是否恰当、金额是否准确、是否有回收风险

1、公司坏账政策如下：

(1) 单项金额重大并单项计提坏账准备的应收款项

单项金额重大的判断依据或金额标准：期末余额达到 100 万元(含 100 万元)以上的应收款项为单项金额重大的应收款项。

单项金额重大并单项计提坏账准备的计提方法：对于单项金额重大的应收款项单独进行减值测试，有客观证据表明发生了减值，根据其未来现金流量现值低于其账面价值的差额计提坏账准备。

单项金额重大经单独测试未发生减值的应收款项，再按组合计提坏账准备。

(2) 单项金额虽不重大但单项计提坏账准备的应收款项

单项计提坏账准备的理由	涉诉款项、客户信用状况恶化的应收款项
坏账准备的计提方法	根据其未来现金流量现值低于其账面价值的差额计提坏账准备

(3) 按组合计提坏账准备的应收款项

经单独测试后未减值的应收款项（包括单项金额重大和不重大的应收款项）以及未单独测试的单项金额不重大的应收款项，按以下信用风险特征组合计提坏账准备：

组合类型	确定组合的依据	按组合计提坏账准备的计提方法
组合 1： 发行人员工暂借款、应收发行人合并范围内关联方的款项、存放其他单位的押金、保证金及有确凿证据表明不存在减值的应收账款和其他应收款	资产类型	不计提
组合 2： 除组合 1、3 外的销售商品及提供劳务应收账款及其他应收款项	账龄状态	账龄分析法
组合 3： 应收票据	承兑人、背书人、出票人以及其他债务人的信用风险	银行承兑汇票不计提坏账准备；商业承兑汇票，根据其未来现金流量现值低于其账面价值的差额计提坏账准备。

对组合 2：销售商品及提供劳务应收账款及其他应收款项，以账龄为风险特征划分信用风险组合，确定计提比例如下：

账 龄	应收账款计提比例%
1 年以内（含 1 年）	5
1-2 年（含 2 年）	10
2-3 年（含 3 年）	30
3-4 年（含 4 年）	70
4 年以上	100

2、报告期内公司应收账款均按照账龄组合计提坏账准备，列示如下：

资产负债表日	账龄组合				净额
	金 额	比例%	坏账准备	计提比例%	
2018.12.31	11,808.30	100.00	666.51	5.64	11,141.79
2017.12.31	15,823.21	100.00	820.93	5.19	15,002.28
2016.12.31	12,822.21	100.00	658.30	5.13	12,163.91

(续)

账龄	2018.12.31		2017.12.31		2016.12.31	
	金额	占比	金额	占比	金额	占比
1年以内	11,097.02	93.97	15,311.97	96.77	12,535.34	97.76
1至2年	515.88	4.37	500.22	3.16	277.94	2.17
2至3年	193.34	1.64	8.01	0.05	6.29	0.05
3至4年		—	0.39	—	2.64	0.02
4年以上	2.06	0.02	2.64	0.02	-	
合计	11,808.30	100.00	15,823.21	100.00	12,822.21	100.00

由上述账龄表列示可知，应收账款期末余额主要集中在1年以内，占比达93%以上，账龄结构较为稳定；结合期后回款情况，总体回款基本能在下一个年度中收回，维持在95%左右；部分客户虽超期，但公司一直与其保持业务往来，且综合考量其资信等情况，并取得对方回款计划表，预计未来可以收回全部款项，回收风险低。

3、以账龄为风险特征划分信用风险的组合，计提比例与同行业对比如下：

账龄	特宝生物	双鹭药业	安科生物	康辰药业	海特生物	舒泰神
1年以内						
其中：3个月以内		1%				1%
3个月-6个月	5%	3%	5%	5%	5%	5%
6个月-1年						10%
1-2年（含2年）	10%	10%	10%	10%	10%	20%
2-3年（含3年）	30%	20%	30%	30%	30%	50%
3-4年（含4年）	70%	30%	50%	50%	50%	100%
4年-5年	100%	50%	80%	80%	80%	
5年以上		100%	100%	100%	100%	

同行业可比公司的坏账计提比例不完全相同，主要是各家公司根据自身客户特点、回款情况、账龄结构等情况，制定符合其自身的应收账款管理要求的坏账计提政策。公司坏账计提政策与同行业其他上市公司没有显著差异。

报告期内，公司应收账款期后回款状况良好，且合作的客户主要是具备较强资本实力和较高信誉度的大型国有企业（华润医药集团有限公司、国药控股股份有限公司、上海医药集团股份有限公司等）以及上市公司及其控股子公司（如湖北人福医药贸易有限公司、鹭燕医药股份有限公司等），回收风险较低。

三、保荐机构核查意见

保荐机构通过以下核查程序对发行人的应收票据、应收账款变动的合理性、坏账计提的合理性以及充分性、应收账款期末的回收风险进行了核查：

1、取得客户信用政策台账，结合合同检查发行人给予主要客户的信用政策、付款条件是否发生变化；

2、分析性复核发行人应收账款、应收票据以及应收账款周转率等变动的合理性，是否符合业务实质；

3、取得应收账款及应收票据期后回款明细账；抽取样本检查回款的银行回单等原始单据；

4、获取并复核发行人的报告期末的应收账款账龄分析表，结合信用政策了解应收账款逾期情况，关注回收风险性；

5、了解应收账款坏账准备计提政策，取得发行人的期末坏账准备计提明细表；复核坏账准备计提的合理性及准确性；

6、将发行人的应收账款坏账准备计提政策与同行业可比公司进行比较，关注坏账政策制定的合理性。

经核查，保荐机构认为，发行人的应收账款、应收票据等的变动与收入以及业务相匹配，与目前行业环境以及企业自身的经营情况相吻合，未见异常情况；发行人制定了较为谨慎的坏账政策，符合其自身情况，期末坏账准备金额计提充分、合理；报告期内应收账款的期后回款情况良好，未发生较大金额的坏账损失，整体回收风险较小。

四、申报会计师的核查意见

经核查，申报会计师认为，发行人的应收账款、应收票据等的变动与收入以及业务相匹配，与目前行业环境以及企业自身的经营情况相吻合，未见异常情况；发行人制定了较为谨慎的坏账政策，符合其自身情况，期末坏账准备金额计提充分、合理；报告期内应收账款的期后回款情况良好，未发生较大金额的坏账损失，整体回收风险较小。

第 40 题

报告期各期末，发行人存货账面价值分别为 3,104.05 万元、4,141.96 万元和 5,528.04 万元，占流动资产的比例分别为 10.28%、

14.02%和 14.79%。

请发行人：（1）结合“业务与技术”章节对生产模式的描述，披露存货变动和存货各个构成项目库存水平与收入、其他业务数据的匹配关系；（2）分类披露公司存货的库龄、存货跌价准备的计提政策、存货减值测试的方法，并结合同行业可比公司的情况和行业特性分析披露公司不计提存货跌价准备的原因和合理性；（3）进一步分析和披露存货周转率显著低于可比上市公司的具体原因。请发行人按照科创板公司招股说明书的撰写要求将财务会计信息与业务经营信息结合分析、互为对比印证。

请发行人说明存货盘点制度、报告期内的盘点情况，包括但不限于存货的盘点范围、盘点结果等。

请保荐机构、申报会计师核查并发表意见。

回复：

一、发行人补充披露

（一）存货变动分析

报告期发行人期末存货具体如下：

项 目	2018 年期末余额	2017 年期末余额	2016 年期末余额
存货合计	5,528.04	4,141.96	3,104.05
存货增长率	33.46%	33.44%	0.22%
其中：			
原材料	409.43	275.61	425.42
在产品	2,606.83	2,115.07	1,683.93
库存商品	1,591.10	806.15	329.91
包装物	485.16	349.50	203.03
低值易耗品	338.8	438.64	461.75
发出商品	96.72	156.99	-
营业收入	44,828.27	32,308.15	28,037.05
存货余额与营业收入的比例	12.33%	12.82%	11.07%

由上表可知，报告期内公司存货余额分别为 3,104.05 万元、4,141.96 万元和 5,528.04 万元，呈逐年上涨的趋势，但存货余额与营业收入的配比较为稳定。存货余额呈逐年上升的趋势主要原因系：

(1) 公司 2016 年 10 月取得派格宾丙肝适应症注册批件，2017 年 9 月取得派格宾补充申请慢性乙肝适应症注册批件，报告期派格宾正处于前期开拓市场，需储备一定的库存量以备市场快速拓展需要，且产品生产周期较长，故投产量大于销售量，在产品与库存商品余额较高；

(2) 特尔立、特尔津、特尔康三个产品均为大肠杆菌平台的产品，市场竞争结构比较稳定，每年增长也较稳定，生产周期较长，为了能够迅速满足销售的需求，保证产品质量的稳定性，在产品与库存商品的储备量较大；

(3) 公司的营业收入、营业成本规模逐年增长，带动存货期末余额的增长。各报告期末存货余额与营业收入的比例维持在 11%-13%；随着营业收入规模的扩大，存货中包装物、在产品及库存商品随之增加；

(4) 2018 年原材料库存金额较 2017 年增长主要系 2018 年填料、蛋白胨等采购量增加；2017 年原材料库存金额较 2016 年减少主要系 2017 年度研发领用较多的填料。

公司已于招股说明书“第八节财务会计信息与管理层分析”之“十六、财务状况分析”之“(一) 资产质量分析”之“2、流动资产构成及其变化分析”之“(6) 存货”中进行了补充披露。

(二) 存货的库龄及存货跌价准备分析

1、分类披露公司存货的库龄

资产负债表日	存货类别	6 个月以内	6 个月-1 年	1 年以上	合计
2018 年 12 月 31 日	原材料	240.08	7.97	161.38	409.43
	在产品	1,988.93	616.87	1.03	2,606.83
	库存商品	1,492.90	89.76	8.44	1,591.10
	包装物	434.20	35.44	15.52	485.16
	低值易耗品	118.15	23.36	197.29	338.80
	发出商品	-	96.72	-	96.72
	合计	4,274.26	870.12	383.66	5,528.04
2017 年 12 月 31 日	原材料	56.64	50.23	168.74	275.61
	在产品	1,297.55	779.23	38.29	2,115.07
	库存商品	806.15	-	-	806.15
	包装物	57.84	279.32	12.34	349.50
	低值易耗品	102.26	158.86	177.52	438.64
	发出商品	156.99	-	-	156.99
	合计	2,477.43	1,267.64	396.89	4,141.96
2016 年	原材料	63.41	14.11	347.90	425.42

12月31日	在产品	1,566.75	75.52	41.67	1,683.94
	库存商品	329.13	0.50	0.28	329.91
	包装物	167.53	25.86	9.64	203.03
	低值易耗品	64.54	127.40	269.81	461.75
	合计	2,191.36	243.39	669.30	3,104.05

发行人期末存货不存在减值迹象，报告期末余额较高的存货结构与库龄情况如下：（1）存货的库龄主要为1年以内，占比为93.06%；（2）库龄1年以上余额较高的存货主要系原材料、低值易耗品，为生产和研发测试所需，属于正常周转的库存需要；由于其进口或集中采购金额较大，陆续使用，库龄相对较长，但均在有效期内，质量保存较好，不存在减值迹象。

2、存货跌价准备的计提政策

存货跌价准备的计提政策为成本与可变现净值孰低法。

存货可变现净值是按存货的估计售价减去至完工时估计将要发生的成本、估计的销售费用以及相关税费后的金额。在确定存货的可变现净值时，以取得的确凿证据为基础，同时考虑持有存货的目的以及资产负债表日后事项的影响。

资产负债表日，存货成本高于其可变现净值的，计提存货跌价准备。发行人通常按照单个存货项目计提存货跌价准备，资产负债表日，以前减记存货价值的影响因素已经消失的，存货跌价准备在原已计提的金额内转回。

3、存货减值测试的方法

（1）成品跌价测试方法：根据估计售价减去估计的销售费用以及相关税费后的金额确认可变现净值，将账面成本与可变现净值比较，计算减值金额。

（2）在产品跌价测试方法：根据估计售价减去至完工时估计将要发生的成本、估计的销售费用以及相关税费后的金额确认可变现净值，将账面成本与可变现净值比较，计算减值金额。

（3）原材料、包装物、低值易耗品跌价测试方法：为生产而持有的材料等，用其生产的产成品的可变现净值高于成本的，该材料仍然应当按照成本计量；材料价格的下降表明产成品的可变现净值低于成本的，该材料应当按照可变现净值计量。

4、同行业可比公司计提存货跌价准备的情况

同行业可比公司	最近一期报告存货是否计提跌价准备	最近一期报告
---------	------------------	--------

双鹭药业		否	2018 年度报告
安科生物		否	2018 年度报告
康辰药业		否	2018 年度报告
舒泰神		否	2018 年度报告
海特生物		否	2018 年度报告

由于公司所在行业的产品具有较高的附加值，毛利率保持较高的水平，经减值测试，期末存货的可变现净值高于成本，存货不存在减值迹象。查看 5 家同行业可比上市公司的最近一期公开的年度报告，存货均未计提跌价准备。

公司已于招股说明书“第八节财务会计信息与管理层分析”之“十六、财务状况分析”之“（一）资产质量分析”之“2、流动资产构成及其变化分析”之“（6）存货”中进行了补充披露。

（三）存货周转率分析

报告期内公司存货周转率偏低，主要原因是公司产品的附加值高，毛利率相对较高、各年度营业成本的金额较小，且公司为应对需求波动适当设置了安全库存，各报告期存货余额较大，因此公司的存货周转率较低。各报告期存货余额较大的具体原因详见本题回复“（一）存货变动分析”。

公司已于招股说明书“第八节财务会计信息与管理层分析”之“十六、财务状况分析”之“（四）资产周转能力分析”之“2、公司资产周转能力与同行业可比上市公司比较”之“（2）存货周转率与同行业可比上市公司比较情况”中进行了补充披露。

二、发行人说明

1、存货盘点制度

仓管员按照规定定期进行监控与盘存，财务人员按月抽盘，年末仓管员全盘存货实际数量，并由财务人员等实施监盘；存货发生盘盈、盘亏及毁损，应及时按规定审批处理。

公司每年年末下达《特宝生物存货盘点计划》，成立了年末盘点工作领导小组。盘点通知中规定了盘点目的、盘点范围、盘点基准日、盘点方式、盘点人员、盘点时间安排、盘点流程等事项。相关人员做好盘点前的准备工作，盘点时停止生产，控制存货转移，对现场资产进行全面盘点。

2、盘点范围

(1) 对于原材料、包装物、低值易耗品、在产品、在产品-待检品、特尔津的在产品-原液，可直接对实物盘点，并核对货位卡。

(2) 对于特尔立、特尔康、派格宾的在产品-原液，由于生物制药的特殊性，应存放于零下 65 度的超低温冰箱，盘点需取出，会影响存货质量；由于出入库均有电子秤称量，盘点人通过核对货位卡进行替代。

报告期内各年度期末均由仓管人员对母公司及子公司所属仓库原材料、在产品、库存商品、包装物、低值易耗品等存货实施盘点，并由财务人员等实施监盘。存货的盘点数量基本相符，无需调整入账，不存在毁损、陈旧、过时及残次的存货。

3、存货抽盘情况

(1) 截至 2018 年 12 月 31 日存货抽盘情况

存货类型	账面余额	抽盘金额	抽盘比例
原材料	409.43	409.43	100.00%
在产品	2,606.83	2,606.83	100.00%
库存商品	1,591.10	1,591.10	100.00%
包装物	485.16	485.16	100.00%
低值易耗品	338.80	338.80	100.00%
发出商品	96.72	--	0.00%
合计	5,528.04	5,431.32	98.25%

(2) 截至 2017 年 12 月 31 日存货抽盘情况

存货类型	账面余额	抽盘金额	抽盘比例
原材料	275.61	275.61	100.00%
在产品	2,115.07	2,115.07	100.00%
库存商品	806.15	806.15	100.00%
包装物	349.50	349.50	100.00%
低值易耗品	438.64	438.64	100.00%
发出商品	156.99	-	0.00%
合计	4,141.96	3,984.97	96.21%

(3) 截至 2016 年 12 月 31 日存货抽盘情况

存货类型	账面余额	抽盘金额	抽盘比例
原材料	425.42	425.42	100.00%
在产品	1,683.93	1,683.93	100.00%
库存商品	329.91	329.91	100.00%
包装物	203.03	203.03	100.00%
低值易耗品	461.75	461.75	100.00%
合计	3,104.05	3,104.05	100.00%

三、保荐机构核查意见

保荐机构通过以下核查程序对发行人的存货进行了核查：

1、取得发行人存货明细表，结合发行人业务情况，分析发行人存货的变动是否存在异常情况。

2、实施监盘程序，观察存货的存放状态，关注残次冷背存货是否被识别：

(1)了解管理层设计的与存货盘点相关的内部控制，评价其设计的有效性，并测试关键内部控制运行的有效性；

(2)了解发行人的盘点计划，审核其完备性，获得完整的存货存放地点清单，并制作存货监盘计划；

(3)了解和核查发行人报告期内存货各期的构成情况，对各期存货余额情况进行合理性分析；

(4)在盘点人员盘点时进行观察：①确定发行人盘点人员是否遵守盘点计划；②确定盘点人员是否准确地记录存货的数量和状况；③关注所有应盘点的存货是否均已盘点。

(5)在监盘过程中，关注存货的状况，发行人都已经恰当区分所有毁损、陈旧、过时及残次的存货。

(6)编制存货监盘报告。

3、取得发行人采购入库明细表，了解发行人存货的采购情况。

4、取得发行人存货库龄分析表，访谈发行人生产总监，了解库龄较长存货的使用情况，判断是否存在减值迹象。

经核查，保荐机构认为发行人存货变动合理，存货各个构成项目库存水平与

收入、其他业务数据的匹配关系正常，存货跌价准备的计提方式适当，未发现存货减值迹象，存货盘点未发现重大差异。

四、申报会计师的核查意见

经核查，申报会计师认为发行人存货变动合理，存货各个构成项目库存水平与收入、其他业务数据的匹配关系正常，存货跌价准备的计提方式适当，未发现存货减值迹象，存货盘点未发现重大差异。

第 41 题

报告期各年末，公司无形资产账面价值分别为 10,819.69 万元、24,502.53 万元和 22,013.19 万元，占非流动资产的比例分别为 31.75%、71.70%和 65.92%，2016 年末、2017 年末无形资产增幅较大，新增的无形资产主要是从开发支出转入的派格宾。

请发行人：（1）披露无形资产中的专利技术和非专利技术的具体情况，说明资产来源、摊销期限，及摊销期限是否合理；

（2）结合当期研发支出的发生情况，披露报告期各期末开发支出的金额变动与无形资产的匹配关系；

（3）充分披露发行人各项研发支出资本化的具体时点、各项开发支出结转为无形资产的具体时点及相关金额，并结合《企业会计准则》的要求，逐项披露相关时点、会计处理方式等是否符合规定；

（4）披露重组人白介素-11 水针注射液自 2013 年起即进入开发阶段，到目前仍未获得生产批件的原因，相关开发支出的归集是否存在不确定性风险；

（5）按照审核问答的要求对研发相关内控、研发支出资本化等情况进行进一步信息披露。

请保荐机构、申报会计师核查并发表意见。

另请保荐机构、申报会计师按照审核问答的相关规定对研发相关事项发表核查意见。

回复：

一、发行人补充披露

(一) 专利技术和非专利技术的具体情况

1、无形资产---专利技术

公司无形资产中的专利技术的具体情况如下：

权属人	专利技术名称	分类	授权日期	专利到期日	无形资产原值	摊销期限(月)	资产来源
伯赛基因	Y型聚乙二醇修饰的G-CSF及其制备方法和应用-加拿大	专利技术	2018/1/23	2027/12/28	7.05	119	自主研发
伯赛基因	Y型聚乙二醇修饰的G-CSF及其制备方法和应用-澳大利亚	专利技术	2014/5/15	2027/12/28	4.19	163	自主研发
伯赛基因	Y型聚乙二醇修饰的G-CSF及其制备方法和应用-美国	专利技术	2013/9/10	2027/12/28	8.01	171	自主研发
伯赛基因	Y型聚乙二醇修饰的G-CSF及其制备方法和应用-中国	专利技术	2013/5/15	2027/12/28	0.26	175	自主研发
伯赛基因	聚乙二醇修饰的干扰素 α 2a及其制备方法和应用-韩国	专利技术	2015/1/12	2027/9/3	6.69	152	自主研发
伯赛基因	聚乙二醇修饰的干扰素 α 2a及其制备方法和应用-加拿大	专利技术	2014/1/21	2027/9/3	4.92	164	自主研发
伯赛基因	聚乙二醇修饰的干扰素 α 2a及其制备方法和应用-美国	专利技术	2013/12/3	2027/9/3	11.90	165	自主研发
伯赛基因	聚乙二醇修饰的干扰素 α 2a及其制备方法和应用-南非	专利技术	2010/11/24	2027/9/3	1.97	202	自主研发
伯赛基因	聚乙二醇修饰的干扰素 α 2a及其制备方法和应用-欧洲	专利技术	2012/6/6	2027/9/3	31.24	183	自主研发
伯赛基因	聚乙二醇修饰的干扰素 α 2a及其制备方法和应用-中国	专利技术	2013/1/9	2027/9/3	0.26	176	自主研发
伯赛基因	聚乙二醇修饰的干扰素 α 2b及其制备方法和应用-澳大利亚	专利技术	2011/12/22	2027/9/3	5.09	189	自主研发
伯赛基因	聚乙二醇修饰的干扰素 α 2b及其制备方法和应用-俄罗斯	专利技术	2013/6/20	2027/9/3	4.48	171	自主研发
伯赛基因	聚乙二醇修饰的干扰素 α 2b及其制备方法和应用-韩国	专利技术	2015/3/9	2027/9/3	7.28	150	自主研发
伯赛基因	聚乙二醇修饰的干扰素 α 2b及其制备方法和应用-加拿大	专利技术	2015/2/3	2027/9/3	6.73	151	自主研发
伯赛基因	聚乙二醇修饰的干扰素 α 2b及其制备方法和应用-美国	专利技术	2013/12/3	2027/9/3	13.08	165	自主研发
伯赛基因	聚乙二醇修饰的干扰素 α 2b及其制备方法和应用-墨西哥	专利技术	2013/7/25	2027/9/3	4.09	170	自主研发
伯赛	聚乙二醇修饰的干扰素 α 2b及其	专利	2010/	2027/9	1.96	201	自主

权属人	专利技术名称	分类	授权日期	专利到期日	无形资产原值	摊销期限(月)	资产来源
基因	制备方法和应用-南非	技术	12/29	/3			研发
伯赛基因	聚乙二醇修饰的干扰素 $\alpha 2b$ 及其制备方法和应用-欧洲	专利技术	2012/3/7	2027/9/3	32.10	186	自主研发
伯赛基因	聚乙二醇修饰的干扰素 $\alpha 2b$ 及其制备方法和应用-日本	专利技术	2013/7/26	2027/9/3	6.70	170	自主研发
伯赛基因	聚乙二醇修饰的干扰素 $\alpha 2b$ 及其制备方法和应用-印度	专利技术	2016/1/11	2027/9/3	2.77	140	自主研发
伯赛基因	聚乙二醇修饰的干扰素 $\alpha 2b$ 及其制备方法和应用-中国	专利技术	2012/2/15	2027/9/3	0.26	187	自主研发
伯赛基因	双链聚乙二醇修饰生长激素及其制备方法和应用-美国	专利技术	2017/12/12	2031/8/20	17.50	164	自主研发
伯赛基因	双链聚乙二醇修饰生长激素及其制备方法和应用-澳大利亚	专利技术	2015/3/20	2028/4/2	7.18	157	自主研发
伯赛基因	双链聚乙二醇修饰生长激素及其制备方法和应用-俄罗斯	专利技术	2013/7/27	2028/4/2	5.47	177	自主研发
伯赛基因	双链聚乙二醇修饰生长激素及其制备方法和应用-韩国	专利技术	2015/5/13	2028/4/2	9.55	155	自主研发
伯赛基因	双链聚乙二醇修饰生长激素及其制备方法和应用-加拿大	专利技术	2016/3/15	2028/4/3	8.25	145	自主研发
伯赛基因	双链聚乙二醇修饰生长激素及其制备方法和应用-墨西哥	专利技术	2014/2/18	2028/4/2	4.76	170	自主研发
伯赛基因	双链聚乙二醇修饰生长激素及其制备方法和应用-欧洲	专利技术	2014/1/15	2028/4/2	44.38	171	自主研发
伯赛基因	双链聚乙二醇修饰生长激素及其制备方法和应用-日本	专利技术	2014/1/24	2028/4/2	13.86	171	自主研发
伯赛基因	双链聚乙二醇修饰生长激素及其制备方法和应用-中国	专利技术	2013/10/30	2028/4/2	0.26	174	自主研发
伯赛基因	图形与文字商标注册费	专利技术	2002/11/28	2012/1/27	1.08	120	自主研发
伯赛基因	一种从谷物中富集并提取 β -葡聚糖的方法-中国	专利技术	2013/4/3	2027/1/13	0.55	175	自主研发
	合计				273.91		

公司无形资产的专利技术均为子公司伯赛基因自行研发的专利技术，于专利技术授权日开始摊销，至专利技术到期日停止摊销，公司无形资产-专利技术的摊销方法能够反映与该项无形资产有关的经济利益的预期实现方式，摊销期限合理。

2、无形资产---非专利技术

公司无形资产中的非专利技术的具体情况如下：

权属人	名称	原值	摊销期限（月）	2018年末账面价值	资产来源
特宝生物	rHuG-CSF（特尔津）	1,080.62	120	-	外购及自主研发
特宝生物	GM-CSF（特尔立）	400.65	120	-	自主研发
伯赛基因	基因转录技术（人生长激素和人白细胞介素-2）	400.00	240	63.33	股东投入
	合计	1,881.27		63.33	

根据企业会计准则规定，无形资产的摊销方法应能够反映与该项无形资产有关的经济利益的预期实现方式，公司以非专利技术预计有关经济利益能够实现的期限按平均年限法对无形资产原值进行摊销，摊销期限合理。

公司已于招股说明书“第八节财务会计信息与管理层分析”之“十六、财务状况分析”之“（一）资产质量分析”之“3、非流动资产分析”之“（3）无形资产”中进行了补充披露。

（二）报告期各期末开发支出的金额变动与无形资产的匹配关系

报告期各期末开发支出的金额变动与无形资产变动的金额如下：

项目	2018年度	2017年度	2016年度
研发支出期初余额	829.14	13,499.75	15,405.59
研发支出本期增加额	4,333.47	4,395.59	9,299.69
研发支出结转无形资产	0.00	15,175.94	10,312.26
研发支出结转至当期损益	4,060.67	1,890.26	893.26
研发支出期末余额	1,101.95	829.14	13,499.75
无形资产-派格宾原值增加	0.00	15,175.94	10,312.26

由上表可见，各报告期资本化的开发支出变动额中结转无形资产金额与无形资产-派格宾的原值增加额匹配相符。

公司已于招股说明书“第八节财务会计信息与管理层分析”之“十六、财务状况分析”之“（一）资产质量分析”之“3、非流动资产分析”之“（3）无形资产”中进行了补充披露。

（三）发行人各项研发支出资本化的具体时点、各项开发支出结转为无形资产的具体时点及相关金额

发行人各项研发支出资本化的具体时点、各项开发支出结转为无形资产的具

体时点及相关金额如下：

项目	III 开始时间	停止资本化的时点	III 期归集的金额 (万元)
派格宾	2012.03	2016 年 10 月取得派格宾新药证书、GMP 证书及丙肝适应症注册批件；2017 年 9 月获得乙肝适应症补充注册批件	25,488.20
重组人白介素-11 水针注射液	2013.01	待国家药监局技术审评和现场检查通过后，获得生产批件	1,101.95
合计			26,590.15

根据《企业会计准则》规定，内部研究开发项目的支出，区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，同时满足下列条件的，才能予以资本化，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。不满足上述条件的开发支出计入当期损益。

公司将药品研发进入 III 期临床试验阶段前的所有开支予以费用化，费用化研发支出在发生的当期结转至当期损益；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，进入 III 期临床试验以有关管理部门的批准文件为准，将可直接归属的开支予以资本化，资本化研发支出在发生的当期计入开发支出；药品研发 III 期临床结束后申请并获得药品注册批件与相应的 GMP 证书时停止资本化，将药品研发的资本化金额转入无形资产，并按预计受益年限摊销。

公司以进入 III 期临床试验阶段的时点作为资本化开始的时点满足《企业会计准则》对于研发支出资本化的规定；与同行业上市相比，公司将药品研发进入 III 期临床试验阶段的时点作为资本化开始的时点在行业中属于较谨慎的做法。

公司已于招股说明书“第八节财务会计信息与管理层分析”之“十六、财务状况分析”之“(一) 资产质量分析”之“3、非流动资产分析”之“(4) 开发支出”中进行了补充披露。

（四）重组人白介素-11 水针注射液项目的研发进展情况

重组人白介素-11 水针注射液(以下简称白介素 11 水针)于 2014 年 12 月 16 日获得新药生产申请受理，在等待国家局药品审评中心审评期间，2015 年 7 月 22 日国家局发布了《国家食品药品监督管理总局关于开展药物临床试验数据自查核查工作的公告（2015 年第 117 号）》，所有新药申请生产的品种均在核查清单中，白介素 11 水针也属于 1622 品种清单。

因等待国家局核查，2015 年 7 月至 2017 年初，注册审评始终处于等待状态，国家局的核查通知中，白介素 11 水针的临床核查安排在 2017 年 5 月，其后通过了国家局核查，国家局药品审评中心的技术审评工作才开始启动。

2017 年 5 月 26 日和 2018 年 4 月 28 日共两次收到国家药品监督管理局药品审评中心（CDE）的补充资料通知，公司均提交了补充资料。在第二次补充资料审评过程中，审评人员与公司口头沟通，认为白介素 11 水针的商业规模批次尚不够，要求公司根据最新的生物制品变更指导原则要求（在本品研发过程中该指导原则尚未出台，目前仍为征求意见稿），补充多批的商业规模产品的药学可比性研究，另外，部分方法学尚需进一步研究完善。

经评价，补充白介素 11 水针的多批商业规模的药学可比性研究及方法学优化需要较长的研究周期，因此公司对该品种的研发计划进行了相应调整，目前该品种的相关研究还在持续进行中。

受外部监管政策和形势变化的影响，白介素-11 水针研发进展较慢的情况属于正常情况。研发计划的调整是在考虑公司整体研发规划的基础上进行的，目前不存在不能解决的技术难题。

公司已于招股说明书“第八节财务会计信息与管理层分析”之“十六、财务状况分析”之“（一）资产质量分析”之“3、非流动资产分析”之“（4）开发支出”中进行了补充披露。

（五）按照审核问答的要求披露研发相关内控、研发支出资本化等情况

发行人已按审核问答在招股书披露研发的相关情况，包括研发内控制度，研发投入的确认依据、核算方法，最近三年研发投入情况（金额、明细构成、可比情况），与资本化相关的研发项目，与研发支出资本化相关的无形资产，无形资产的减值测试及减值风险等，除本题回复“一、发行人补充披露/（一）”至“（四）”、

“42 题/一、发行人补充披露”的内容，补充披露的内容如下：

具体参见本问询回复之“第 34 题”之“一、发行人补充披露”之“（一）研发相关内控制度及其执行情况”。

公司已于招股说明书“第八节财务会计信息与管理层分析”之“七、报告期内主要会计政策和会计估计方法”之“（十二）研究开发支出”中进行了补充披露。

2、研发投入的确认依据

具体参见本问询回复之“第 34 题”之“一、发行人补充披露”之“（二）研发费用的确认依据、核算方法”。

公司已于招股说明书“第八节财务会计信息与管理层分析”之“七、报告期内主要会计政策和会计估计方法”之“（十二）研究开发支出”中进行了补充披露。

3、同行业可比上市公司最近三年累计研发投入占最近三年累计营业收入的比例如下：

可比上市公司	最近三年累计研发投入占最近三年累计营业收入的比例
双鹭药业	8.12%
安科生物	11.05%
康辰药业	7.70%
海特生物	4.00%
舒泰神	8.27%
可比公司均值	7.83%
发行人	17.14%

公司最近三年累计研发投入占最近三年累计营业收入的比例高于同行业平均值，公司保持较高的研发投入，持续的高水平研发投入保障了公司在新药研发领域的可持续增长能力。

公司已于招股说明书“第八节财务会计信息与管理层分析”之“十六、财务状况分析”之“（一）资产质量分析”之“3、非流动资产分析”之“（4）开发支出”中进行了补充披露。

二、保荐机构、会计师的核查意见

（一）保荐机构核查意见

保荐机构通过以下核查程序对发行人的无形资产、开发支出进行了核查：

1、了解、评价和测试发行人与无形资产、研发支出资本化相关的内部控制的设计和运行有效性，包括研发支出资本化标准的确定和审批程序等；

2、评估发行人无形资产相关的经济利益的预期实现方式，并与发行人对无形资产的摊销期限进行核对，评价发行人对无形资产摊销期限会计估计的合理性；

3、审核发行人无形资产的入账依据、权利证书等，核实发行人无形资产的来源、摊销期限及其相关会计处理是否合理；检查研发费用、开发支出和无形资产项目的会计处理和列报与披露等；

4、评估发行人管理层所采用的开发支出资本化条件是否符合企业会计准则的要求；获取并核对与研发项目进度相关的批文或证书；抽查研发支出的相关单据，检查已确认的支出的真实性。

5、检查发行人报告期各期末开发支出的金额变动与无形资产因内部研究开发的当期增加额是否匹配。

经核查，保荐机构认为发行人披露无形资产中的专利技术和非专利技术的资产来源、摊销期限是合理的；发行人报告期各期末开发支出的金额变动与无形资产因内部研究开发的当期增加额匹配；发行人各项研发支出资本化开始时点、各项开发支出结转为无形资产的时点符合《企业会计准则》的要求，会计处理符合规定。

（二）会计师的核查意见

经核查，申报会计师认为发行人披露无形资产中的专利技术和非专利技术的资产来源、摊销期限是合理的；发行人报告期各期末开发支出的金额变动与无形资产因内部研究开发的当期增加额匹配；发行人各项研发支出资本化开始时点、各项开发支出结转为无形资产的时点符合《企业会计准则》的要求，会计处理符合规定。

三、保荐机构、申报会计师关于审核问答相关内容的核查意见

（一）保荐机构、申报会计师按照审核问答 7 的相关规定对研发相关事项的核查情况

1、保荐机构与申报会计师执行了以下核查程序对报告期内发行人的研发投入归集是否准确、相关数据来源及计算是否合规进行了核查：（1）了解研发投入相关的内部控制流程并进行了运行有效性测试，例如包括有关研发支出列支的政策、用途和范围的规定、研发支出的审批等；（2）访谈发行人研发中心及财务中

心等高级管理人员，了解发行人研发投入归集和核算方法，获取并检查研发投入台账，及各项目研发投入的归集明细，评估其适当性；（3）对研发投入中的人工费用、折旧与摊销费用进行实质性分析程序，并选取样本检查费用分摊表，复核费用分摊是否合理准确，会计核算是否正确；（4）对于除人工成本、折旧与摊销之外的其他研发投入，选取样本检查相关的审批记录、领料单据、合同、发票、付款单据等支持性文件，复核归集项目是否准确，会计核算是否正确。

经核查，保荐机构与申报会计师认为发行人的研发投入归集准确、相关数据来源及计算合规、会计核算准确。

2、保荐机构及申报会计师执行了以下核查程序对发行人研发相关内控制度是否健全且被有效执行进行了核查：（1）访谈发行人研发中心及财务中心等高级管理人员，了解与研发相关的业务流程；（2）了解、评价和测试发行人与研发投入相关的内部控制的设计和运行有效性，主要包括研发支出的开支范围和标准的确定、研发项目台账设立和跟踪管理、研发支出资本化标准的确定以及审批程序等。

经核查，保荐机构与申报会计师认为发行人研发相关内控制度健全且被有效执行；发行人内部控制手册中制定了研发项目过程管理规定，能够有效监控、记录各研发项目的进展情况，并合理评估技术上的可行性；发行人内部控制手册中制定了研发成果管理规定，建立了与研发项目相对应的人财物管理机制；发行人内部控制手册中制定了研发成果管理规定及研发支出核算管理规定，明确研发支出开支范围和标准并规定了研发支出审批程序，并得到了有效执行；发行人报告期内严格按照研发开支用途、性质据实列支研发支出，不存在将与研发无关的费用在研发支出中核算的情形。

（二）保荐机构、申报会计师按照审核问答 14 的相关规定对研发相关事项的核查情况

1、保荐机构与申报会计师执行了以下核查程序对发行人研究阶段与开发阶段的相关情况进行了核查：（1）了解、评价和测试发行人与研发投入相关的内部控制的设计和运行有效性；（2）获取与研发项目相关的批文或证书以及可行性报告，评价相关项目商业应用及技术可行性分析的合理性；（3）根据企业会计准则的要求，对发行人开发支出资本化条件的会计政策进行评估；参考可获得的同行

业可比信息，对比发行人对于研发费用资本化的会计处理与目前医药类上市公司的会计处理是否存在重大差异；（4）检查资本化的研发项目的内部立项文件、外部的审批通过临床批件等内外部证据，核实报告期内研发项目的研究阶段和开发阶段的划分是否合理以及是否遵循了正常研发活动的周期及行业惯例，并能一贯运用；（5）选取样本检查与研发项目相关的合同、发票、付款单据等支持性文件，检查研发费用和开发支出会计核算的准确性，是否严格区分其用途、性质据实列支，即研究阶段与开发阶段的划分依据是否完整、准确，是否存在将研发无关的费用在研发支出中核算的情形；

经核查，发行人一贯运用将药品研发进入 III 期临床试验阶段的时点作为资本化开始的时点，与同行业可比上市公司的研发支出资本化政策对比，发行人将药品研发进入 III 期临床试验阶段的时点作为资本化开始的时点在行业中属于较谨慎的做法。保荐机构与申报会计师认为发行人对研究阶段和开发阶段的划分合理，并与研发活动的流程相联系，遵循了正常研发活动的周期及行业惯例，并一贯运用，研究阶段与开发阶段划分的依据完整、披露准确。

2、保荐机构与申报会计师通过查阅发行人研发资本化的会计政策、各研发资本化项目的临床批件、研发资本化明细表，对发行人研发支出资本化的条件等相关情况进行了核查。

经核查，保荐机构与申报会计师认为发行人报告期内研发项目研发支出资本化的条件均已满足，并具有内外部证据支持。

3、保荐机构与申报会计师执行了以下核查程序对发行人研发支出的成本费用发生、归集情况进行了核查：

（1）了解研发投入相关的内部控制流程并进行了运行有效性测试，包括研发支出列支的政策、用途和范围的规定、研发支出的审批等；

（2）访谈发行人研发中心及财务中心等高级管理人员，了解发行人研发投入归集和核算方法，获取并检查研发投入台账，及各项目研发投入的归集明细，评估其适当性；

（3）对研发投入中的人工费用、折旧与摊销费用进行实质性分析程序，并选取样本检查费用分摊表，复核费用分摊是否合理准确，会计核算是否正确；

（4）对于除人工成本、折旧与摊销之外的其他研发投入，选取样本检查相

关的审批记录、领料单据、合同、发票、付款单据等支持性文件，复核归集项目是否准确，会计核算是否正确。

经核查，保荐机构与申报会计师认为发行人研发支出的成本费用归集范围恰当，研发支出的发生真实，并与相关研发活动切实相关，不存在为申请高新技术企业认定及企业所得税费用加计扣除目的虚增研发支出的情形。

4、保荐机构与申报会计师通过查阅可比上市公司年报、招股书等资料，对比发行人与同行业可比上市公司的研发支出资本化政策，经核查，保荐机构与申报会计师认为，发行人以药品研发进入III期临床试验阶段的时点作为资本化时点，与同行业可比上市公司资本化确认时点相比，不存在重大差异。

第 42 题

请发行人结合目前丙肝、乙肝用药的情况，详细分析并充分披露：

（1）2016 年公司取得的派格宾新药证书、GMP 证书及丙肝适应症注册批件体现在无形资产中的价值是否可以分开计算；（2）发行人 2016 年结转的无形资产是否存在减值迹象；（3）2017 年公司取得的派格宾乙肝适应症注册批件是否属于再注册批件，与原有批件的异同，并结合招股说明书“业务与技术”章节披露的批件情况进一步披露其具体情况；（4）2017 年取得派格宾乙肝适应症注册批件后结转的无形资产原值显著高于 2016 年的原因；（5）对无形资产和开发支出的减值测试的情况，充分论证减值测试的合理性及是否需要计提减值准备。

请保荐机构、申报会计师核查，说明核查方法，发表意见。

回复：

一、发行人补充披露

（一）2016 年公司取得的派格宾新药证书、GMP 证书及丙肝适应症注册批件体现在无形资产中的价值无法分开计算

公司进行派格宾产品研发的目的是为了自行生产、销售派格宾产品，按照现行法规的规定，需要取得新药证书、相关适应症的注册批件及 GMP 证书。

获得新药证书等三项资质所需要的研发活动内容大部分相同或关联，或有共同的前提条件，相关的研发活动无法区分，具体如下：

时间	研发活动内容	对获得相关资质的必要性			
		新药证书	GMP	丙肝注册批件	乙肝注册批件
2002.05-2007.09	进行临床前研究： ①完成中试规模的工艺开发、产品试制、药学研究； ②完成动物药理毒理研究。	必须	必须	必须	必须
2009.04-2010.05	进行 I 期临床研究： 药代动力学、药效动力学、安全耐受性、免疫原性等进行研究。	必须	必须	必须	必须
2009.04-2011.02	进行丙肝 II 期临床研究： 进行剂量探索、初步疗效和安全性评价。	必须	必须	必须	/
2009.12-2011.08	进行乙肝 II 期临床研究： 进行剂量探索、初步疗效和安全性评价。	必须	必须	非必须	必须
2012.03-2014.04	进行丙肝 III 期临床研究： ①进行确证性临床研究，评价药物的疗效和安全性； ②进行商业规模的放大和验证等。	必须	必须	必须	在丙肝临床研究有效数据基础上，对乙肝临床 III 期方案进行了简化设计，降低慢性乙肝适应症 III 期研发支出；且无需额外进行商业规模的放大和验证。
2012.10-2015.08	进行乙肝 III 期临床研究： 进行确证性临床研究，评价药物的疗效和安全性	必须	必须	/	必须
2013.12-2016.09	申请新药证书、丙肝适应症注册批件： ①CDE 技术审评； ②临床试验数据核查； ③生产现场检查：对生产场所、生产全过程、检验场所进行审核，试制 3 批，注册检验 3 批等。	必须	必须	必须	生产现场检查为必须。
2015.09-2016.10	申请 GMP 认证（与生产现场合并）： 对生产场所、动态生产过程、GMP 体系进行全要素审计。	必须	必须	必须	必须
2014.04-	申请慢性乙肝适应症：	/	/	/	必须

2017.09	①CDE 技术审评； ②临床试验数据核查； ③完成各项审批手续，包括对药品包装进行备案、完成体系内增加适应症变更流程等。 在丙肝适应症获批的基础上进行，无需进行生产现场检查 and GMP 认证；如无丙肝适应症获批为基础，则必须进行生产现场检查 and GMP 认证。				
---------	--	--	--	--	--

由上表可知，获得新药证书、注册批件和 GMP 证书，均必须以完成药品工艺开发、临床前研究、各期临床试验、注册资料的技术审评生产现场检查等研发活动为前提，期间的大部分研发投入均是为了获得上述许可所共同支出。新药证书、GMP 证书、注册批件获得的前提条件和获得后所形成的无形资产有很大的交叉重叠，无法分开计算和归集。同时，基于公司对派格宾产品的业务安排是自行生产、销售派格宾，需要同时具备注册批件、GMP 证书，新药证书有利于产品的招标和定价，三者不存在单独实现和可以分别量化的价值。

综上，2016 年公司取得的派格宾新药证书、GMP 证书及丙肝适应症注册批件体现在无形资产中的价值彼此依赖和高度关联，无法分开独立计算；结合发行人该等资产后续经济利益的流入方式，是以自行生产、销售派格宾来实现，因此最恰当的核算方法是将其统一归集在“无形资产---派格宾”。

公司已于招股说明书“第八节财务会计信息与管理层分析”之“十六、财务状况分析”之“（一）资产质量分析”之“3、非流动资产分析”之“（3）无形资产”中进行了补充披露。。

（二）“无形资产---派格宾”不存在减值迹象

公司 2016 年结转的无形资产系派格宾的相关无形资产，即派格宾新药证书、GMP 证书及丙肝适应症注册批件；在此基础上，2017 年获得慢性乙肝适应症注册批件，“无形资产---派格宾”的原值合计为 25,488.20 万元，在 2018 年 12 月 31 日的净值为 21,372.14 万元。

在各报告期末，公司管理层均对各项资产是否存在减值迹象进行判断。由于“无形资产---派格宾”核算内容是派格宾新药证书、GMP 证书、慢性丙肝及

慢性乙肝适应症等与派格宾相关的能够给公司带来经济利益流入的资产，且考虑到无法区分派格宾在终端用药对应的适应症是丙肝或是乙肝，针对“无形资产---派格宾”，管理层未对 2016 年和 2017 年结转的无形资产单独进行减值测试，管理层主要考虑派格宾的总体销售情况、未来销售市场预测进行是否存在减值迹象的判断。经检查，“无形资产---派格宾”不存在减值迹象，具体详见本题回复“（五）无形资产和开发支出的减值测试的情况”

公司已于招股说明书“第八节财务会计信息与管理层分析”之“七、报告期内主要会计政策和会计估计方法”之“（十一）无形资产”中进行了补充披露。

（三）2017 年公司取得的派格宾乙肝适应症注册批件不属于再注册批件

2017 年公司获取的派格宾慢性乙肝适应症注册批件不属于再注册批件，属于药品补充申请批件：

1、根据注册管理办法，“再注册”是指药品批准证明文件有效期满后申请人拟继续生产或者进口该药品的注册申请。药品注册批件的有效期一般为 5 年，有效期满前规定期限内向监管单位申请再注册，获批后发给再注册批件。

2、“补充申请”，是指新药申请、仿制药申请或者进口药品申请经批准后，改变、增加或者取消原批准事项或者内容的注册申请。注册管理办法规定了药品上市后补充申请的事项清单，上市后品种增加新适应症属于规定的补充申请事项之一。

综上，公司产品派格宾于 2016 年获得新药证书、GMP 证书和丙肝适应症注册批件，并于 2016 年 11 月实现上市销售；在派格宾上市后获得的派格宾慢性乙肝适应症注册批件，不属于再注册批件，属于药品补充申请批件。

公司已于招股说明书“第六节 业务与技术”之“六、经营资质”之“（五）药品补充申请批件”之“2、2017 年公司取得的派格宾乙肝适应症注册批件是否属于再注册批件说明”中进行了补充披露。

（四）2017 年取得派格宾乙肝适应症注册批件后结转的无形资产原值显著高于 2016 年的原因

2017 年取得派格宾慢性乙肝适应症注册批件后结转的无形资产原值高于 2016 年结转的无形资产，主要是因为乙型肝炎的病例数量、疗程、方案复杂程度、管理要求与丙型肝炎有明显区别：

1、乙型肝炎临床试验共筛选了 1,197 个病例，入组 855 个病例，丙型肝炎临床试验共筛选了 989 个病例，入组 816 个病例；乙肝 III 期临床试验参与随机的中心数共 41 个，丙肝 38 个；乙肝临床病例数和中心数量均高于丙肝临床，临床监查等工作量较大，对照药等直接费用、临床管理费用、人工费用等支出较高。

2、乙型肝炎治疗周期 48 周总体长于丙型肝炎（部分患者治疗 24 周，部分 48 周），如访视次数，乙肝 III 期临床访视次数 13,285 次，丙肝访视次数 11,533 次，因此临床管理费用和其他费用均高于乙肝临床研究。

3、乙型肝炎获得临床批件较晚，因此开展的时间相对而言也比丙型肝炎晚，各项管理要求，包括监管要求、监查要求、临床机构管理要求均提高，临床相关费用较高。

4、公司为确保顺利通过药监总局的临床数据核查，公司对乙肝临床试验的每个中心、每个病例、每个随访点的所有临床试验数据进行了多轮自查，包括数据核查、数据库解锁、数据库重新锁定、再核查等，核查工作量大，相应的人工、差旅等费用较高。

公司已于招股说明书“第八节财务会计信息与管理层分析”之“十六、财务状况分析”之“（一）资产质量分析”之“3、非流动资产分析”之“（3）无形资产”中进行了补充披露。

（五）无形资产和开发支出的减值测试的情况

报告期末公司开发支出和无形资产的账面价值如下：

科目	项目	2018.12.31	2017.12.31	2016.12.31
开发支出	Y 型 PEG 化重组人干扰素 IFN α -2b	-	-	12,961.01
	重组人白介素-11(rhIL-11)水针注射液	1,101.95	829.14	538.74
无形资产	土地使用权	340.66	353.28	365.90
	专利技术	178.81	191.31	191.48
	非专利技术	63.33	83.33	142.60
	计算机软件	58.25	59.94	45.03
	派格宾	21,372.14	23,814.66	10,074.69
合计		23,115.14	25,331.67	24,319.45

1、公司对无形资产和开发支出的减值测试情况

公司管理层于资产负债表日判断资产是否存在可能发生减值的迹象，存在减

值迹象的，公司将估计其可收回金额，进行减值测试。可收回金额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。公司以单项资产为基础估计其可收回金额；难以对单项资产的可收回金额进行估计的，以该资产所属的资产组为基础确定资产组的可收回金额。资产组的认定，以资产组产生的主要现金流入是否独立于其他资产或者资产组的现金流入为依据。

当资产或资产组的可收回金额低于其账面价值时，公司将其账面价值减记至可收回金额，减记的金额计入当期损益，同时计提相应的资产减值准备。

2、土地使用权、计算机软件的减值测试情况

(1) 公司的土地使用权位于福建省厦门市海沧区翁角路 330 号，系公司的生产经营用地，公司持续经营情况良好，所属地块处于厦门海沧新阳工业区，不存在减值迹象。

(2) 公司的计算机软件是企业用于日常经营业务开展、财务核算的计算机软件，无闲置、终止使用、提前处置、陈旧过时或损坏的情况，不存在减值迹象。

3、开发支出、无形资产---专利技术、非专利技术、派格宾的减值测试情况

(1) 减值测试方法及关键假设

开发支出、“无形资产---专利技术、非专利技术、派格宾”的减值测试采用收益法，即将预计未来现金流选择恰当的折现率折现后的金额作为可回收金额。采用的关键假设包括：产品预计售价、销量、毛利、其他相关费用、折现率和增长率等。管理层根据历史经验及对市场发展的预测确定上述关键假设：

①产品预计售价、销量：确定基础是在预算年度前一年及历史上实现的收入增长率基础上，根据预计的市场需求及自身的业务发展及营销战略而保持相应的增长率。如，派格宾，即假设派格宾用量=假设接受干扰素治疗人数（万人）*患者用药数量，预测派格宾收入额=预测用量*预测派格宾单价。

②预算毛利：确定基础是在预算年度前一年实现的平均毛利率基础上，管理层根据历史经验及对市场发展的预测确定预算毛利率。

③其他费用：管理层根据历史经验及对市场发展的预测确定。

④折现率：采用的折现率是反映相关资产组特定风险的税前折现率。

使用剩余期限较长的中国 10 年期国债到期收益率作为无风险收益率，使用行业上市公司资产负债率平均及公司近期资产负债率水平作为标的公司的目标

资本结构参考，根据美国 1928-2017 年股票与国债的算术平均收益差作为成熟股票市场的基本补偿额和我国国家风险作为当前中国市场的权益风险溢价，综合分析确认公司的特定风险系数取 2.5%，使用的长期贷款利率取 5.0025%，综合计算后公司采用的折现率为 12.71%。

⑤增长率：公司未来现金流量基于管理层批准的 2019 年至 2026 年的财务预算确定。超过该八年期的现金流量采用 2.0%的估计增长率作出推算，管理层所采用的加权平均增长率不超过公司所在行业产品的长期平均增长率。

公司管理层采用上述假设预计未来现金流现值的方法计算资产组的可收回金额。

(2) 具体减值情况说明

①重组人白介素-11(rhIL-11)水针注射液的减值情况说明

“开发支出---重组人白介素-11(rhIL-11)水针注射液”系公司现有产品特尔康的水针剂型补充注册申请的开发支出，该开发项目目前受外部监管政策和形势变化的影响，白介素-11 水针研发进展较慢，研发计划的调整是在考虑公司整体研发规划的基础上进行的，目前不存在不能解决的技术难题。目前公司销售的特尔康产品为冻干粉针剂型，重组人白介素-11(rhIL-11)水针注射液项目获批后以水针的形式上市销售，水针剂型具备剂型先进、临床用药方便等优势，预计能够获得较好的效益，不存在减值的迹象。

②“无形资产---派格宾”的减值情况说明

截至 2018 年 12 月 31 日，无形资产派格宾账面原值 2.55 亿元，账面价值 2.14 亿元。公司于 2016 年取得了派格宾的新药证书，该药品上市后销售收入稳步提升，2016 年实现收入 7,242.48 万元，2017 年实现收入 8,687.75 万元，2018 年实现收入 18,736.55 万元，并实现收益。

派格宾是公司自主研发的生物制品国家 1 类新药，国内第一支具有完全自主知识产权的长效干扰素产品，曾 4 次获得科技部“重大新药创制”国家科技重大专项的支持，其上市打破了国外进口同类产品垄断中国市场的局面。

感染慢性乙肝病毒会大幅增加患者未来罹患肝衰竭、肝硬化和肝癌的风险。在实现慢性乙肝治疗目标、降低停药后慢性乙肝疾病复发风险和大幅降低慢性乙肝进展为肝癌的风险方面，临床治愈有着重大意义。近年来多项突破性临床研究

结果相继表明，经核苷（酸）类药物治疗后 HBsAg 水平较低的慢性乙肝患者序贯或联合聚乙二醇干扰素 α 治疗有较高获得临床治愈的机会。随着临床治愈在慢性乙肝治疗领域逐渐被权威专家和临床医生所认可，以临床治愈为治疗终点的慢性乙肝抗病毒治疗市场拥有着更为广阔的市场空间。

近年来，公司相继支持和开展了一系列旨在提升慢性乙肝临床治愈水平的研究活动，公司致力于成为以派格宾为基础的慢性乙肝临床治愈领域领导者。

综上，随着慢性乙肝临床治愈理念的普及，公司慢性乙肝临床治愈领域的先发优势，公司派格宾的销量将进一步快速增长；且公司拥有派格宾完全自主知识产权，受价格招标机制影响较小，公司管理层预计派格宾未来现金流的现值大于 2018 年 12 月 31 日无形资产派格宾账面价值 2.14 亿元。管理层认为上述假设发生的任何合理变化均不会导致无形资产派格宾账面价值合计超过其可收回金额。

报告期各期末，公司无形资产派格宾均未出现减值迹象，但基于谨慎性原则，公司管理层对 2018 年底无形资产派格宾进行了减值测试，经测试，无形资产派格宾的可收回金额高于账面价值，无需计提减值准备。

③ “无形资产---专利技术、非专利技术”的减值情况说明

公司的专利技术包括 Y 型聚乙二醇修饰的 G-CSF 及其制备方法和应用、聚乙二醇修饰的干扰素 α 2a 及其制备方法和应用、聚乙二醇修饰的干扰素 α 2b 及其制备方法和应用、双链聚乙二醇修饰生长激素及其制备方法和应用等，原值为 273.91 万元。公司的非专利技术包括 GM-CSF、rHuG-CSF、基因转录技术（人生长激素和人白细胞介素-2）。在 2018 年年末 GM-CSF、rHuG-CSF 的账面价值为 0，基因转录技术（人生长激素和人白细胞介素）为 63.33 万元。基因转录技术（人生长激素和人白细胞介素）对应的在研产品为 Y 型 PEG 化重组人生长激素注射液（II/III 期临床试验）和 ACT60（临床前研究阶段）。公司的专利技术、非专利技术对应的产品均为公司的主要产品，且销售情况良好，未发现减值的迹象，无需计提减值准备。

公司已于招股说明书“第八节财务会计信息与管理层分析”之“十六、财务状况分析”之“（一）资产质量分析”之“3、非流动资产分析”之“（3）无形资产”中进行了补充披露。

二、保荐机构核查意见

保荐机构通过以下核查程序对发行人的无形资产、开发支出进行了核查：访谈发行人研发负责人，查阅《药品注册管理办法》，了解新药研发的基本程序，了解派格宾的主要研发活动与取得资质证书的关系；查阅长效干扰素相关的行业研究报告、长效干扰素在乙肝临床治愈运用的相关研究报告，访谈发行人总经理，了解长效干扰素市场空间；取得发行人关于派格宾的减值测试报告，判断“无形资产---派格宾”是否存在减值迹象。

经核查，保荐机构认为：

1、获得新药证书、注册批件和 GMP 证书，均必须以完成药品工艺开发、临床前研究、各期临床试验、注册资料的技术审评生产现场检查等研发活动为前提，期间的大部分研发投入均是为了获得上述许可所共同支出。新药证书、GMP 证书、注册批件获得的前提条件和获得后所形成的无形资产有很大的交叉重叠，无法分开计算和归集。同时，基于公司对派格宾产品的业务安排是自行生产、销售派格宾，需要同时具备注册批件、GMP 证书，新药证书则是有利于产品的招标和定价，三者不存在单独实现和可以分别量化的价值。因此，发行人将 2016 年取得的派格宾新药证书、GMP 证书及丙肝适应症注册批件统一归集在“无形资产---派格宾”，符合公司实际经营的情况。

2、发行人“无形资产---派格宾”核算内容是派格宾新药证书、GMP 证书、慢性丙肝及慢性乙肝适应症等与派格宾相关的能够给公司带来经济利益流入的资产，由于无法区分派格宾在终端用药对应的适应症是丙肝或是乙肝，管理层未对 2016 年和 2017 年结转的无形资产进行单独区分符合《会计准则》减值测试的相关规定；从派格宾的总体销售情况、未来销售市场预测进行派格宾未来现金流入的测算，派格宾不存在减值迹象。

3、2017 年公司取得的派格宾慢性乙肝适应症注册批件不属于再注册批件，属于药品补充申请批件。

4、发行人开发支出、无形资产在报告期内的资产负债表日均不存在减值迹象，无需计提资产减值准备。

三、申报会计师的核查意见

经核查，申报会计师认为：

1、获得新药证书、注册批件和 GMP 证书，均必须以完成药品工艺开发、临床前研究、各期临床试验、注册资料的技术审评生产现场检查等研发活动为前提，期间的大部分研发投入均是为了获得上述许可所共同支出。新药证书、GMP 证书、注册批件获得的前提条件和获得后所形成的无形资产有很大的交叉重叠，无法分开计算和归集。同时，基于公司对派格宾产品的业务安排是自行生产、销售派格宾，需要同时具备注册批件、GMP 证书，新药证书则是有利于产品的招标和定价，三者不存在单独实现和可以分别量化的价值。因此，发行人将 2016 年取得的派格宾新药证书、GMP 证书及丙肝适应症注册批件统一归集在“无形资产---派格宾”，符合公司实际经营的情况。

2、发行人“无形资产---派格宾”核算内容是派格宾新药证书、GMP 证书、慢性丙肝及慢性乙肝适应症等与派格宾相关的能够给公司带来经济利益流入的资产，由于无法区分派格宾在终端用药对应的适应症是丙肝或是乙肝，管理层未对 2016 年和 2017 年结转的无形资产进行单独区分符合《会计准则》减值测试的相关规定；从派格宾的总体销售情况、未来销售市场预测进行派格宾未来现金流入的测算，派格宾不存在减值迹象。

3、2017 年公司取得的派格宾慢性乙肝适应症注册批件不属于再注册批件，属于药品补充申请批件。

4、发行人开发支出、无形资产在报告期内的资产负债表日均不存在减值迹象，无需计提资产减值准备。

第 43 题

报告期各期末，发行人其他非流动资产的账面价值分别为 371.06 万元、544.44 万元和 413.68 万元。公司其他非流动资产主要包括预付设备采购款、无形资产预付款（软件-不良反应监控系统）、国外专利申请费用以及员工购房暂借款。

请发行人披露：

（1）员工购房暂借款的性质，说明相关员工是否存在发行人的关联方；

（2）员工购房暂借款和其他非流动资产的其他项目是否存在期限较长的情况或者存在减值风险。

请发行人说明员工暂借款是否收取利息，相关成本是否属于人工成本或费用，相关会计处理是否符合相关规定。

请保荐机构、申报会计师核查并发表意见。

回复：

一、发行人补充披露

1、员工购房暂借款的性质，相关员工不是发行人的关联方

员工购房暂借款系公司为达到申请条件的员工借提供的借款六年内免息的职工购房借款，旨在不影响公司主营业务发展的前提下，为部分符合条件的骨干员工提供首次购房的经济支持，实质为一种挽留人才、激励员工工作积极性的政策。公司已制定详细的评定标准和申请要求，免息期最长为6年。

报告期内员工购房借款发放的对象均为各部门骨干职工，非公司关联方。

2、员工购房暂借款和其他非流动资产的其他项目是否存在期限较长的情况或者存在减值风险

报告期内其他非流动资产各期末余额期限较长的均为员工购房借款。期限在两年以上的员工购房借款2016至2018年末余额分别为：143.70万元、212.70万元和249.31万元。公司规定职工在离职前应还清借款本金及因违约所产生的相关利息后方能办理离职手续。公司均与借款员工签订正式的购房借款合同。

综上，公司认为针对员工购房暂借款，申请者违约风险极小，不存在减值风险。

对于报告期内其他非流动资产中的无形资产预付款、预付设备采购款，期限均在1年以内，次年均正常到货结转，不存在减值风险。

2016年至2018年末其他非流动资产中的国外专利申请费分别为75.40万、56.50万、28.48万元。2016年年末国外专利申请费在2017年由于专利申请成功已部分转入无形资产；剩余部分在2018年由于部分专利申请失败已基本费用化。2018年末国外专利申请费28.48万元，主要为当年预付的国外专利申请费，经与受托申请方了解，目前相关专利申请正在进行，尚未能预知结果，由于金额较小，不存在减值风险。

3、补充披露

公司已于招股说明书“第八节财务会计信息与管理层分析”之“十六、财

务状况分析”之“(一)资产质量分析”之“3、非流动资产分析”之“(7)其他非流动资产”中进行了补充披露。

二、发行人说明

公司为员工所提供的均为六年期免息购房暂借款，六年期满按同类银行贷款利率计息。该项政策下公司并非直接以现金的形式支付给员工购房补贴，且报告期内员工购房借款金额较小，若统一按央行发布的2018年5年期以上一般借款利率（4.9%）计算相关利息，报告期内各期利息影响金额不超过15万元，金额较小，公司简化处理，报告期内暂未将该部分归集至人工成本或费用。

报告期内各期员工购房暂借款按同期贷款利率计算的影响金额如下：

年 度	员工购房借款平均余额	当年度5年期央行贷款利率	当期影响金额
2016年	240.08	4.90%	11.77
2017年	274.30	4.90%	13.45
2018年	279.61	4.90%	13.71
合计：	793.99	-	38.93

注：由于报告期各期内员工购房借款发生额均较小，此处“员工购房借款金额”取年初数与年末数的均值。

综上，员工暂借款的相关会计处理符合相关规定。

三、保荐机构核查意见

经核查，保荐机构认为：发行人对于员工购房暂借款的性质披露合理，不存在发放对象为关联方的情况；报告期内各期员工购房借款余额的发放对象均在职，减值风险较低；其他非流动资产中预付设备款及无形资产预付款，经对预付款项期后结转和到货情况进行核查，不存在减值的迹象。

四、申报会计师核查意见

经核查，申报会计师认为：发行人对于员工购房暂借款的性质披露合理，不存在发放对象为关联方的情况；报告期内各期员工购房借款余额的发放对象均在职，减值风险较低；其他非流动资产中预付设备款及无形资产预付款，经对预付款项期后结转和到货情况进行核查，不存在减值的迹象。

第44题

报告期内公司应付账款主要是尚未支付的设备采购款、货款和专

利权使用费。报告期各期末，发行人应付账款余额分别为 388.53 万元、320.68 万元和 1,008.93 万元。

请发行人：（1）结合对外采购的主要内容、对象等补充分析并披露应付账款的项目，说明与采购的配比情况；

（2）在“业务与技术”章节补充披露相关应付的款项的支付方式；

（3）披露专利权使用费的情况，包括但不限于具体的专利权情况、使用费的支付情况等；

（4）说明报告期内是否存在因现金流问题而延迟付款或改变结算方式的情况，若存在，请披露具体情况。

请保荐机构、申报会计师核查并发表意见。

回复：

一、发行人补充披露

（一）应付账款

报告期各期末公司应付账款余额分别为 388.53 万元、320.68 万元和 1,008.93 万元，占流动负债的比例分别为 2.94%、2.70%和 7.76%，应付账款主要是尚未支付的货款和专利权使用费等。报告期各期末，公司无账龄超过一年的大额应付账款。

2018 年末应付账款余额较上年末增长 688.24 万元，其中应付货款较上年末增加 131.79 万元，工程设备款较上年末增加 277.39 万元，应付专利权使用费较上年末增加 279.08 万元。2018 年末应付货款较上年末增加的主要原因是公司结合 2019 年的销售、生产计划进行原材料的备货采购；2018 年末应付工程设备款较上年末增加的主要原因是蛋白质药物生产改扩建和研发中心建设项目增加年末余额 273.50 万元；2018 年末应付专利权使用费较上年末增加的主要原因是 2018 年派格宾收入规模的扩大，应付北京键凯科技股份有限公司专利提成费相应增加所致。

针对应付账款明细项目余额构成占比较高的款项与对外采购明细配比分析如下：

1、2018 年末主要余额构成与对外采购等明细配比如下：

应付账款供应商名称	2018年初	本年增加	本年减少	2018年末	主要内容	归类	占应付账款余额比例
北京键凯科技股份有限公司	224.49	686.81	407.74	503.56	专利技术费	专利技术费	49.91%
湖南省第六工程有限公司	-	641.15	367.65	273.50	蛋白质药物生产改扩建和研发中心建设项目	工程设备款	27.11%
碧迪医疗器械(上海)有限公司	2.10	391.73	323.39	70.43	预灌封注射器、胶塞、推杆等	货款	6.98%
肖特新康药品包装有限公司	-	191.02	147.03	43.99	安瓿瓶、西林瓶	货款	4.36%
深圳九星印刷包装集团有限公司	3.75	147.55	136.65	14.65	包装盒	货款	1.45%
西宝生物科技(上海)股份有限公司	3.00	44.45	34.65	12.80	化学试剂等	货款	1.27%
飞世尔实验器材(上海)有限公司	-	313.69	301.02	12.67	质谱仪、CAD电雾式液相色谱仪等	工程设备款	1.26%
合计	233.34	2,416.41	1,718.14	931.60	-	-	92.34%

2、2017年末主要余额构成与对外采购等明细配比如下：

应付账款供应商名称	2017年初	本年增加	本年减少	2017年末	主要内容	归类	占应付账款余额比例
北京键凯科技股份有限公司	259.98	250.06	285.55	224.49	专利技术费	专利技术费	70.00%
广州市华粤瑞科科学器材有限公司	-	72.79	40.16	32.64	酵母粉、蛋白胨等	货款	10.18%
厦门壬博祥工贸有限公司	5.06	41.55	33.68	12.93	中外箱、说明书等	货款	4.03%
厦门尚唐工贸有限公司	5.59	20.57	19.62	6.55	小标签、封口贴、封口签等	货款	2.04%
上海杭杰生物科技有限公司	-	40.00	36.00	4.00	高压均质机	工程设备款	1.25%
深圳九星印刷包装集团有限公司	19.53	79.24	95.02	3.75	包装盒	货款	1.17%
厦门泰京生物技术有限公司	1.88	26.46	25.21	3.13	化学试剂等	货款	0.98%
西宝生物科技(上海)股份有限公司	-	16.56	13.56	3.00	谷光甘肽(还原型)、谷光甘肽(氧化型)、	货款	0.94%

					IPTG 等		
合计	292.04	547.23	548.79	290.48	-	-	90.58%

3、2016 年末主要余额构成与对外采购等明细配比如下：

应付账款供应商名称	2016 年初	本年增加	本年减少	2016 年末	主要内容	归类	占应付账款余额比例
北京键凯科技股份有限公司	-	259.98	-	259.98	专利技术费	专利技术费	66.91%
上海新顾德机械制造有限公司	-	90.00	45.00	45.00	包装机	工程设备款	11.58%
深圳九星印刷包装集团有限公司	10.81	87.29	78.57	19.53	包装盒	货款	5.03%
厦门市比泽尔制冷技术服务有限公司	0.75	43.65	35.90	8.50	冷库 3 相关费用等	工程设备款	2.19%
广东光华科技股份有限公司	8.71	22.65	24.40	6.96	化学试剂等	货款	1.79%
厦门尚唐工贸有限公司	1.18	18.45	14.03	5.59	标签、空白标签等	货款	1.44%
厦门壬博祥工贸有限公司	0.36	17.23	12.53	5.06	说明书、中外箱等	货款	1.30%
合计	21.80	539.24	210.43	350.62	-	-	90.24%

报告期内，公司应付账款前五名材料供应商主要为聚乙二醇衍生物、蛋白胨、酵母粉、预灌封注射器（含胶塞、推杆）、西林瓶（含胶塞、铝盖）、包装盒等。公司与主要材料供应商建立了稳固的合作关系，针对主要材料预灌封注射器、胶塞、推杆、安瓿瓶、西林瓶等，公司分别与碧迪医疗器械（上海）有限公司、肖特新康药品包装有限公司等多家供应商合作以保障供应，降低生产风险。

（二）在“业务与技术”章节补充披露相关应付的款项的支付方式

期间	序号	前五名供应商名称	原材料名称	采购金额	采购金额占比	付款政策
2018 年度	1	碧迪医疗器械（上海）有限公司	预灌封注射器、胶塞、推杆等	391.73	17.53%	货到票到 60 天内，以银行电汇支付
	2	肖特新康药品包装有限公司	安瓿瓶、西林瓶	191.02	8.55%	货到票到两个月内付清/货到票到 45 天内付清，以银行电汇支付
	3	西氏医药包装（中国）有限公司	胶塞、铝盖	159.46	7.14%	合同生效后 30 天内预付 100%，以银行电汇支付

	4	深圳九星印刷包装集团有限公司	包装盒	147.55	6.60%	货到票到 30 天内，以银行电汇支付
	5	广州市华粤瑞科科学器材有限公司	蛋白胨、酵母粉、灭菌手套等	123.97	5.55%	货到票到 30 天内，以银行电汇支付
	合计			1,013.73	45.37%	
2017 年度	1	山东威高集团医用高分子制品股份有限公司	预灌封注射器、胶塞、推杆等	130.62	9.66%	货物收到之日起 30 天，以电汇方式一次性支付
	2	天津键凯科技有限公司	聚乙二醇衍生物	72.7	5.38%	部分预付货款/ 部分货到付款， 以银行电汇支付
		北京键凯科技股份有限公司	聚乙二醇衍生物	31.63	2.34%	部分预付货款/ 部分货到付款， 以银行电汇支付
		小计	-	104.33	7.72%	
	3	肖特新康药品包装有限公司	西林瓶	91.89	6.80%	货到 45 天内/货到两个月内，以银行电汇支付
	4	碧迪医疗器械（上海）有限公司	预灌封注射器、胶塞、推杆等	83.19	6.15%	货到票到 60 天内，以银行电汇支付
	5	上海乐纯生物技术有限公司	PE 膜、共挤袋	81.06	6.00%	货到票到一个月 内，以银行电汇 支付
	合计			491.09	36.33%	
2016 年度	1	深圳九星印刷包装集团有限公司	包装盒	87.29	8.67%	货到票到 30 天内，以银行电汇支付
	2	肖特新康药品包装有限公司	西林瓶	85.12	8.46%	货到两个月内，以银行电汇支付
	3	碧迪医疗器械（上海）有限公司	预灌封注射器、胶塞、推杆等	83.70	8.32%	60 天信贷周期里电汇形式支付
	4	山东威高集团医用高分子制品股份有限公司	预灌封注射器、胶塞、推杆等	75.60	7.51%	货物收到之日起 30 日内将货款以电汇方式一次性支付

	5	西氏医药包装（中国）有限公司	胶塞、铝盖	60.65	6.03%	合同生效后 30 天内预付 100%，以银行电汇支付
	合计			392.36	38.99%	

公司已于招股说明书“第六节 业务与技术”之“四、发行人主要产品的采购情况和主要供应商”之“（三）发行人向前五名供应商的采购情况”之“1、发行人向前五名供应商的采购情况”中进行了补充披露。

（三）专利权使用费相关情况

2005 年 9 月 29 日，伯赛基因与北京键凯科技有限公司（以下简称“北京键凯”）签署《专利实施许可合同》，合同约定北京键凯授权许可伯赛基因将具有 Y 形分支的亲水性聚合物衍生物、其制备方法、与药物分子的结合物以及包含该结合物的药物组合物的专利应用于蛋白质药物[rhG-CSF、rhEPO、rhGH、rhIFN- α （2a, 2b）、IFN-r1b]，许可方式为独占许可，许可使用费为固定费用加销售提成费，许可期限至本专利失效之日。

2016 年 12 月 27 日，伯赛基因、特宝生物与北京键凯签署《专利实施许可合同之补充协议》，约定在专利期内，提成费按照北京键凯的相应专利应用于厦门特宝的蛋白质药物的年度销售收入计算提成费，提成费每半年支付一次。未经伯赛基因许可，北京键凯不得向第三方销售用于 rhG-CSF、rhEPO、rhGH、rhIFN- α 2b rhIFN- α 2a 生产和销售目的的相关化合物。

派格宾专利使用权费具体变动如下：

派格宾专利使用权费	2018 年	2017 年	2016 年
期初余额	224.49	259.98	-
本年计提金额	686.81	250.06	259.98
本年支付金额	407.74	285.55	-
期末余额	503.56	224.49	259.98

（四）报告期内不存在因现金流问题而延迟付款或改变结算方式的情况

公司在年初即通过财务预算对营运资金的需求及银行借款的偿还制定资金使用需求计划，并在每月末结账时进行调整，同时对现金及现金等价物进行监控，以满足公司经营需要并有效防范流动性风险。公司报告期内不存在因现金流问题而延迟付款或改变结算方式的情况。

（五）补充披露

公司已于招股说明书“第八节财务会计信息与管理层分析”之“十六、财务

状况分析”之“(二) 负债的主要构成及其变化”之“2、流动负债的构成与变化”之“(2) 应付账款”中进行了补充披露。

二、保荐机构核查意见

保荐机构通过以下核查程序对发行人的应付账款进行了核查：①抽查了报告期内主要供应商的会计凭证、采购订单、采购发票、入库单、采购合同、银行付款记录等，检查采购内容、采购对象以及付款政策是否与账面一致，进一步分析报告期内各期末应付账款波动的原因；②访谈公司财务人员、采购人员等相关人员，询问报告期内各期末应付账款波动的原因，是否存在因现金流问题而延迟付款或改变结算方式的情况；③选取走访发行人主要供应商，了解其与发行人交易内容、交易规模、结算方式、付款条件、是否存在关联关系及其他利益约定等情况；④对发行人主要供应商进行采购额和期末应付预付账款余额的函证，核查存货采购的真实性与准确性，核查是否存在争议的款项；⑤结合应付账款的账龄分析应付账款余额和结构的合理性，针对长账龄的应付账款余额进行核查，确认是否存在争议或纠纷，是否存在少计、漏计应入账的负债；⑥检查专利权使用费合同约定、计提过程、支付情况等。

经核查，保荐机构认为，报告期内发行人各期末的应付账款余额波动原因合理，应付账款期末余额构成与对外采购配比关系正常，不存在因现金流问题而延迟付款或改变结算方式的情况。

三、申报会计师的核查意见

经核查，会计师认为，报告期内发行人各期末的应付账款余额波动原因合理，应付账款期末余额构成与对外采购配比关系正常，不存在因现金流问题而延迟付款或改变结算方式的情况。

第 45 题

2016 年末、2017 年末和 2018 年末，发行人预计负债金额分别为 576.42 万元、866.88 万元和 1,624.63 万元，预计负债逐年增加的原因是派格宾预计期后销售折让额逐年增加。

请发行人：（1）披露销售折让的政策、发生情况、相关内控情况及执行情况，结合政策说明和销售折让相关的销售收入与销售折让发生的匹配

情况，并说明销售折让的会计处理及会计处理是否合规；

(2) 披露报告期内各期销售折让期后的实际发生情况，结合上述情况分析预计负债计提是否充分。

另请发行人说明：(1) 是否按照科创板招股说明书格式准则第七十一条的要求针对性披露相关会计政策和会计估计的具体执行标准；

(2) 是否存在如产品质量问题等导致的其他预计负债，若存在，请披露具体情况。

请保荐机构、申报会计师核查并发表意见。

回复：

一、发行人补充披露

(一) 披露销售折让的政策、发生情况、相关内控情况及执行情况，结合政策说明和销售折让相关的销售收入与销售折让发生的匹配情况，并说明销售折让的会计处理及会计处理是否合规；

1、销售折让政策

公司需要支付销售折让的情况有以下两种：

(1) 在新的中标价执行时点，新旧标期价格有差异的，需对经销商的药品库存和终端的药品库存进行补差。

(2) 同一经销商采用统一采购价从公司采购药品，由于配送多个终端，①存在因区域或其他原因而需要的配送费不同，需要根据经销商的流向对经销商进行配送费补偿；②针对不同终端存在的价格差异，需要根据经销商的流向对经销商进行采购价格补差。

2、销售折让的发生情况

报告期发行人销售折让的具体情况如下：

项目	2018 年度	2017 年度	2016 年度
销售折让金额	2,555.74	1,334.67	403.48
其中：派格宾	1,802.76	856.05	148.58
立津康	752.98	478.61	254.90

由上表可知，2017 年度、2018 年度的销售折让金额较 2016 年度有较大的增加，主要原因是新药派格宾 2016 年 11 月上市销售，因药房销售终端价格补差导致折让金额有较大幅度的增加。

3、内控规定及执行情况

公司建立与销售折让有关的内部控制制度包括《国内市场业务管理》。具体规定如下：

(1) 销售终端价格补差等因素造成价格变动，需由商务人员/销售人员提报《议价备案表》。

(2) 《议价备案表》根据预设审批权限签批后执行备案财务中心，同时准备与客户签订《购销合同》/《补充协议》文本。

(3) 价格变动低于 30%，需经销售中心总经理审批；价格变动超 30%，还需经总经理审批。

(4) 商务人员按照补充协议以及流向数据，与经销商核实当期应结算的折让数量及数量。双方确认后，由商务人员提报至渠道管理部门以及财务部门复核、审批，方可开具蓝字负数金额的发票。会计人员根据发票、经确认的折让明细表进行账务处理，经会计主管二次审核确认。

综上，公司与销售折让有关的预计负债相关内控制度健全且被有效执行。

4、销售收入与销售折让发生的匹配情况

项目	2018 年度	2017 年度	2016 年度
销售折让金额	2,555.74	1,334.67	403.48
其中：派格宾	1,802.76	856.05	148.58
立津康	752.98	478.61	254.90
主营业务收入	44,616.11	32,257.45	27,788.48
其中：派格宾	18,736.55	8,687.75	7,242.49
立津康	25,879.56	23,569.70	20,545.99
占比			
其中：派格宾折让金额/ 派格宾收入	9.62%	9.85%	2.05%
立津康折让金额/ 立津康收入	2.91%	2.03%	1.24%

公司在报告期各期末根据历史跨期折让情况，合理的、恰当的预估了当期确认的收入的应发生但还未实际发生确认的折让金额，合理的保证了各期间销售折让与收入的匹配性。

5、销售折让的会计处理及会计处理的合规性

根据《企业会计准则第 14 号—收入》的规定，销售折让具体要分两种情况进行处理：一是已确认收入的售出商品发生销售折让的，通常应当在发生时冲减

当期销售商品收入；二是已确认收入的销售折让属于资产负债表日后事项的，应当按照有关资产负债表日后事项的相关规定进行处理。

(1) 已确认收入的售出商品在当年发生销售折让的，在发生时冲减当期销售商品收入

借：营业收入

贷：应收账款

(2) 对于将在资产负债表日后发生的销售折让，公司于每个资产负债表日根据历史经验数据合理估计其折让率，并相应确认预计负债：

借：营业收入

贷：预计负债

公司的会计处理符合《企业会计准则第 14 号—收入》的规定。

(二) 披露报告期内各期销售折让期后的实际发生情况，结合上述情况分析预计负债计提是否充分。

报告期内各期销售折让实际发生情况列示如下：

项 目	预计负债金额 (A)	期后跨期折让金额 (B)	差异 (A-B)
2018 年度	995.12	384.13	610.99
2017 年度	443.23	542.40	-99.17
2016 年度	218.38	196.05	22.33

注：2018 年度对应的期后折让金额统计至 2019 年 3 月。

2018 年度预估数与期后实际发生额有较大的差异，主要原因是 2018 年度对应的期后折让金额统计至 2019 年 3 月，不是全年的跨期销售折让金额。2016 年度以及 2017 年度，预估金额与实际发生数有所偏差，主要的原因是公司根据历史经验数据进行预估，实际发生额会随着公司的经营情况而发生变动，整体偏差金额较小，期末负债估计较为合理。

(三) 补充披露

公司已于招股说明书“第八节财务会计信息与管理层分析”之“十六、财务状况分析”之“(二) 负债的主要构成及其变化”之“3、非流动负债”之“(1) 预计负债”中进行了补充披露。

二、发行人说明

(一) 是否按照科创板招股说明书格式准则第七十一条的要求针对性披露相关会计政策和会计估计的具体执行标准；

1、确认预计负债的理由

公司与客户签订的购销协议中有如下退换货条款：

(1) 客户方对药品质量如有异议，经发行人认可后，可退货或换货；

(2) 发行人会协助解决客户由于终端（包括医院、药店、卫生院、诊所等）退换货而导致的半年以上效期的公司产品，但需要客户方提供终端的书面证明和客户方的书面申请；公司不接受已经过效期的产品的退换货；

(3) 非药品质量问题或由于客户方贮存、保管不当引起的质量问题，公司不予受理相应的退货和换货；

虽然同行业上市公司较少对上述事项计提预计负债，但是由于公司报告期内存在新药的上市销售，具备一定的不确定性，基于谨慎性原则，公司管理层根据合同约定的退换货条款及历史退换货的经验值对预期的销售退回和销售折让金额进行了估计，并相应确认预计负债。

2、具体的预计负债计算方法说明

(1) 销售退回

① 特尔立、特尔津、特尔康

特尔立、特尔津、特尔康是公司常年稳定销售的产品，根据每个会计年度中退货明细相对应的原确认收入时点，统计每个会计年度中跨年度退货明细，汇总得出每个会计年度的实际跨期退货率作为历史经验数据（跨期退货率=跨期退货金额/当年销售收入）。以前三年的实际跨期退货率平均数预估当年度的跨期退货金额，冲减当期营业收入，并根据当期平均销售毛利率预估退货成本，冲减当期营业成本，差额确认为预计负债。

② 派格宾

派格宾于 2016 年 11 月开始上市销售，无法取得历史经验数据作为退货率的预估依据，参照特尔立、特尔津、特尔康的历史退货率预估派格宾当年的跨期退货金额，冲减当期营业收入，并根据当期平均销售毛利率预估退货成本，冲减当期营业成本，差额确认为预计负债。

(2) 销售折让

① 特尔立、特尔津、特尔康

特尔立、特尔津、特尔康是公司常年稳定销售的产品，以前三年的实际跨期销售折让率作为当年度跨期销售折让率的预估数，乘以当年的营业收入，作为预估的跨期销售折让金额，抵减当期营业收入并确认为预计负债。

②派格宾

由于派格宾 2016 年 11 月开始上市销售，无法取得历史经验数据作为销售折让率的预估依据，故公司根据对市场的预期估计了派格宾跨期销售折让金额与特尔立、特尔津、特尔康跨期销售折让金额的比例，乘以上年特尔立、特尔津、特尔康的销售金额在本年实际发生的跨期销售折让率，作为派格宾当年度的预估跨期销售折让率；从而计算出当年度跨期销售折让金额，抵减当期营业收入并确认为预计负债，无需抵减营业成本。

(二) 是否存在如产品质量问题等导致的其他预计负债。

报告期各期末不存在因产品质量问题等导致的其他预计负债。

三、保荐机构核查意见

保荐机构通过以下核查程序对发行人的预计负债进行了核查：

- 1、检查销售折让的政策、发生情况、相关内控情况及执行情况；
- 2、检查公司的销售退回、销售折让相关的预计负债确认方法是否符合企业会计准则和科创板招股说明书格式准则第七十一条的要求；
- 3、取得报告期内销售退回、销售折让的明细清单，选取样本检查相应销售退回、销售折让的药品退货申请及处理记录表、折扣计算表等计算销售退回、销售折让的原始凭证；
- 4、按照发行人确认预计负债的方法对预计负债的计算表进行重新计算等检查程序，检查发行人财务报表中确认预计负债、冲减营业收入和营业成本的准确性。

经核查，保荐机构认为，发行人预计负债相关内控制度健全且被有效执行；预计负债相关的会计处理符合《企业会计准则》的规定，拟补充披露预计负债计算的具体政策。

四、申报会计师的核查意见

经核查，申报会计师认为，发行人预计负债相关内控制度健全且被有效执行；预计负债相关的会计处理符合《企业会计准则》的规定。

第 46 题

报告期各期末，公司递延收益由政府补助构成。报告期末公司递延收益分别为 2,657.95 万元、2,662.66 万元和 6,222.27 万元。2018 年底递延收益账面价值较上年末增加 3,559.61 万元，主要原因是公司 Y 型 PEG 化干扰素 α -2b 注射液研发及产业化项目获得政府补助 760 万元、蛋白质药物生产改扩建和研发中心建设项目获得政府补助 3,060 万元。请发行人：（1）根据公司实际情况，在招股说明书“主要会计政策和会计估计方法”相关内容中，结合《企业会计准则第 16 号——政府补助》（财会〔2017〕15 号）的要求，披露与发行人自身相关的政府补助处理政策，包括但不限于：会计处理上是否存在净额法、递延收益的摊销方式等；（2）结合招股说明书现有的披露，进一步分析并披露报告期各期递延收益的构成、变动情况等信息；（3）分项目披露递延收益相关政府补助的具体摊销方式、计入报告期内各期收益的会计处理情况；（4）分项目披露与收益相关的政府补助和与资产相关的政府补助的主要情况，如相关政府补助具体项目、会计处理方式、各期金额、授予部门等，以及在其他收益或营业外收入核算的理由的充分性；（5）披露政府补助中展位费补贴、活动经费补贴等属于与企业日常活动相关的政府补助的理由。

请保荐机构、申报会计师核查并发表意见。请发行人和保荐机构、申报会计师按照审核问答的相关要求进行披露和核查。

回复：

一、发行人补充披露

（一）在招股说明书“主要会计政策和会计估计方法”中披露政府补助处理政策

公司具体的政府补助政策如下：

报告期内公司对收到的政府补助均采用总额法进行核算。

1、对于可直接认定与资产相关的政府补助确认为递延收益，并在相关资产使用寿命内平均分配，计入当期损益。

如研发项目补助是针对Ⅲ期临床试验的专项补助，由于Ⅲ期临床试验已达到资本化条件，将来很可能形成资产，可以认定为与资产相关的政府补助。在收到补助或应收补助当期计入递延收益，待资产达到预定可使用状态后，在资产使用期限内摊销。

2、对于可直接认定与收益相关的政府补助：

(1) 用于补偿企业已发生的相关费用或损失的，直接计入当期损益。

(2) 用于即将开展或已正常开展的研发项目：若政府补助附有验收条件，于项目验收合格当期确认其他收益。若政府补助无需验收，将取得的补助款在确认相关费用或损失的期间或相关行为发生的期间，计入当期损益。

3、难以区分与资产相关或与收益相关的政府补助

对于取得与研发项目有关的政府补助，难以区分与资产相关或与收益相关的，整体归类为与收益相关的政府补助；将取得的补助款在确认相关费用或损失的期间或相关行为发生的期间，计入当期损益。

公司已于招股说明书“第八节财务会计信息与管理层分析”之“七、报告期内主要会计政策和会计估计方法”之“(十七)政府补助”中进行了补充披露。

(二) 报告期各期递延收益的构成、变动等情况

报告期各期末，公司递延收益由政府补助构成，其明细列示如下：

项目	2018.12.31	2017.12.31	2016.12.31
蛋白质药物生产改扩建和研发中心建设项目	3,060.00	-	-
Y型PEG化干扰素 α 2b注射液研发及产业化项目	1,705.13	1,140.00	1,140.00
聚乙二醇干扰素 α 2b注射液国际化项目	248.12	-	-
十二五重大新药创制-Y型PEG化重组人干扰素 α 2b注射液（乙肝III）	226.24	252.10	260.72
闽台（厦门）生物医药技术创新服务平台	120.00	150.00	180.00
治疗性重组蛋白质药物国家地方联合工程研究中心	113.93	149.54	185.05
市科技计划项目-Y型PEG化重组人干扰素 α 2b注射液（乙肝III）	112.81	130.00	130.00
厦门市科学技术局给予的“Y型PEG化重组人干扰素 α 2b注射液”临床研究扶持款-乙肝	112.01	124.81	129.08
重组人白介素-11水针注射液	100.00	100.00	100.00
福建省“海纳百川”高端人才聚集计划	75.56	75.56	80.00
符合国际标准的大规模预充式制剂车间改造项目	74.20	93.50	112.80

厦门海洋生物产业社区-厦门海洋生物医药专业测试分析及研究开发平台	56.88	56.88	-
厦门市科学技术局给予的“Y型PEG化重组人干扰素α2b注射液”临床研究扶持款-丙肝	56.25	62.70	69.15
厦门市生物医药孵化器	43.23	47.40	48.91
第三批国家“万人计划”科技创新领军人才经费	40.00	-	-
国内外发明及维持专利补助	39.21	43.65	-
厦门市引进高层次人才“双百计划”资助资金	38.69	51.51	37.24
重组人白细胞介素2(IL-2)试剂的研究	-	85.00	85.00
Y型PEG化重组人粒细胞刺激因子注射液(II期临床试验)	-	50.00	50.00
注射用重组人生长激素(III期临床试验)	-	50.00	50.00
合计	6,222.27	2,662.66	2,657.95

各报告期末，公司递延收益由政府补助构成。各报告期末公司递延收益分别为2,657.95万元、2,662.66万元和6,222.27万元。2018年末递延收益账面价值较上年末增加3,559.61万元，主要原因是公司Y型PEG化干扰素α-2b注射液研发及产业化项目获得政府补助760万元、蛋白质药物生产改扩建和研发中心建设项目获得政府补助3,060万元。

公司已于招股说明书“第八节财务会计信息与管理层分析”之“十六、财务状况分析”之“(二)负债的主要构成及其变化”之“3、非流动负债”之“(2)递延收益”中进行了补充披露。

(三) 分项目披露递延收益相关政府补助的具体摊销方式、计入报告期内各期收益的会计处理情况

补助项目	具体摊销方式	2018年 计入其 他收益	2017年 计入其 他收益	2016年计 入营业外 收入	与资产相 关/与收益 相关
蛋白质药物生产改扩建和研发中心建设项目	在相关资产使用寿命内摊销	-	-	-	与资产相关
Y型PEG化干扰素α2b注射液研发及产业化项目	在无形资产使用寿命内按照直线法分期计入其他	194.87	-	-	与资产相关

	收益				
聚乙二醇干扰素 α2b 注射液国际化项目	与收益相关,验收后全额计入其他收益	-	-	-	与收益相关
十二五重大新药创制-Y型 PEG 化重组人干扰素 α2b 注射液（乙肝III期）	在无形资产使用寿命内按照直线法分期计入其他收益	25.86	8.62	-	与资产相关
闽台（厦门）生物医药技术创新服务平台	在固定资产使用寿命内按照直线法分期计入其他收益	30.00	30.00	30.00	与资产相关
治疗性重组蛋白质药物国家地方联合工程研究中心	在固定资产使用寿命内按照直线法分期计入其他收益	35.62	35.51	14.95	与资产相关
市科技计划项目-Y型 PEG 化重组人干扰素 α2b 注射液（乙肝III期）	在无形资产使用寿命内按照直线法分期计入其他收益	17.19	-	-	与资产相关
厦门市科学技术局给予的“Y型 PEG 化重组人干扰素 α2b 注射液”临床研究扶持款-乙肝	在无形资产使用寿命内按照直线法分期计入其他收益	12.80	4.27	-	与资产相关
重组人白介素-11 水针注射液	在相关资产使用寿命内摊销	-	-	-	与资产相关
福建省“海纳百川”高端人才聚集计划	在确认相关成本费用或损失的期间，计入其他收益	-	4.44	-	与收益相关
符合国际标准的大规模预充式制剂车间改造项目	在固定资产使用寿命内按照直线法分期计入其他收益	19.30	19.30	19.30	与资产相关
厦门海洋生物产业社区-厦门海洋生物医药专业测试分析及研究开发平台	按年度考核,验收后根据相应年度补助摊销	113.77	-	-	与收益相关
厦门市科学技术局给予的“Y型 PEG 化重组人干扰素 α2b 注射液”临床研究扶持款-丙肝	在无形资产使用寿命内按照直线法分期计入其他收益	6.45	6.45	1.77	与资产相关

厦门市生物医药孵化器	在无形资产使用寿命内按照直线法分期计入其他收益	4.60	1.50	-	与资产相关
厦门市生物医药孵化器	在确认相关成本费用或损失的期间，计入其他收益	-	-	43.52	与收益相关
第三批国家“万人计划”科技创新领军人才经费	在确认相关成本费用或损失的期间，计入其他收益	-	-	-	与收益相关
国内外发明及维持专利补助	在确认相关成本费用或损失的期间，计入其他收益	4.43	1.35	-	与收益相关
厦门市引进高层次人才“双百计划”资助资金	在确认相关成本费用或损失的期间，计入其他收益	62.82	35.73	37.76	与收益相关
重组人白细胞介素 2 (IL-2) 试剂的研究	与收益相关,验收后全额计入其他收益	85.00	-	-	与收益相关
Y 型 PEG 化重组人粒细胞刺激因子注射液 (II 期临床试验)	与收益相关,验收后全额计入其他收益	50.00	-	-	与收益相关
注射用重组人生长激素 (III 期临床试验)	与收益相关,验收后全额计入其他收益	50.00	-	-	与收益相关
合计		712.70	147.17	147.30	

公司已于招股说明书“第八节财务会计信息与管理层分析”之“十六、财务状况分析”之“(二) 负债的主要构成及其变化”之“3、非流动负债”之“(2) 递延收益”中进行了补充披露。

(四) 分项目披露与收益相关的政府补助和与资产相关的政府补助的主要情况

1、与收益相关的政府补助

补助项目	发文单位	拨款单位	补助总金额	收到补助款计入报表科目	2018年计入其他收益金额	2017年计入其他收益金额	2016年计入营业外收入金额	与日常活动相关/与日常活动无关
------	------	------	-------	-------------	---------------	---------------	----------------	-----------------

重组人白细胞介素 2 (IL-2) 试剂的研究	厦门市科学技术局、厦门市财政局	厦门市财政局	85.00	递延收益	85.00	—	—	与日常活动相关
Y 型 PEG 化重组人粒细胞刺激因子注射液 (II 期临床试验)	厦门市海沧区科技和信息化局、厦门市海沧区财政局	厦门市海沧区科技和信息化局	50.00	递延收益	50.00	—	—	与日常活动相关
注射用重组人生长激素 (III 期临床试验)	厦门市海沧区科技和信息化局、厦门市海沧区财政局	厦门市海沧区科技和信息化局	50.00	递延收益	50.00	—	—	与日常活动相关
福建省“海纳百川”高端人才聚集计划	中共福建省委组织部、福建省财政厅	厦门市科学技术局	80.00	递延收益	—	4.44	—	与日常活动相关
厦门市引进高层次人才“双百计划”资助资金	中共厦门市委组织部	中共厦门市委组织部、中共厦门市海沧区委组织部等	175.00	递延收益	62.82	35.73	37.76	与日常活动相关
厦门海洋生物产业社区-厦门海洋生物医药专业测试分析及研究开发平台	厦门市海洋与渔业局、厦门市财政局	厦门海沧生物科技发展有限公司	113.77	递延收益	113.77	—	—	与日常活动相关
国内外发明及维持专利补助	厦门市海沧区科学技术局	厦门市海沧区科学技术局	45.00	递延收益	4.43	1.35	—	与日常活动相关
第三批国家“万人计划”科技创新领军人才经费	科学技术部	科学技术部资源配置与管理司	40.00	递延收益	—	—	—	与日常活动相关
聚乙二醇干扰素 $\alpha 2b$ 注射液国际化项目	国家卫生计生委医药卫生科技发展研究中心	国家卫生计生委医药卫生科技发展研究中心	248.12	递延收益	—	—	—	与日常活动相关

政府扶持资金	厦门市科学技术局	厦门市海沧区财政局、厦门市科学技术局等	468.15	其他收益	150.00	243.48	74.67	与日常活动相关
社保补差补助款	厦门市人力资源和社会保障局、厦门市财政局	厦门市海沧区劳动就业中心	168.08	其他收益	42.22	61.79	64.08	与日常活动相关
厦门市生物医药孵化器项目补贴款	厦门市海沧区科学技术局	厦门市海沧区科学技术局	140.00	其他收益, 递延收益	96.48	—	43.52	与日常活动相关
进出口信用保险补贴	厦门市商务局、厦门市财政局等	厦门市商务局、厦门市海沧区经济贸易发展局等	14.60	其他收益	2.85	2.50	9.25	与日常活动相关
项目展位费补贴	厦门市海沧区人民政府、厦门市商务局等	厦门市海沧区经济和信息化局、厦门市商务局	12.00	其他收益	12.00	—	—	与日常活动相关
活动经费补助	中国共产党厦门市海沧区委员会组织部	中国共产党厦门市海沧区委员会组织部	64.81	其他收益	64.81	—	—	与日常活动相关
药械安全监测补贴	厦门市食品药品审评认证与不良反应监测中心	厦门市食品药品审评认证与不良反应监测中心	0.13	其他收益	0.13	—	—	与日常活动相关
厦门市社会保险管理中心失业保险稳岗补贴	厦门市人力资源和社会保障局、厦门市财政局	厦门市海沧区劳动就业中心	8.06	其他收益	8.06	—	—	与日常活动相关
政府奖励金	厦门市海沧区科学技术局、厦门市海沧区经济和信息化局、厦门市商务局等	厦门市海沧区科学技术局、厦门市海沧区经济和信息化局、厦门	62.79	其他收益	61.39	1.40	—	与日常活动相关

		市商务局等						
代扣代缴个人所得税手续费返还	财政部、税务总局、人民银行	厦门市海沧区地方税务局	40.57	其他收益	16.13	14.47	9.97	与日常活动相关
人才个税奖励款	海沧区委人才办、海沧区财政局	厦门市海沧区科学技术局	9.98	其他收益	9.98	—	—	与日常活动相关
非省属省级龙头高成长企业调峰生产用电奖励	厦门市经济和信息化局、厦门市财政局	厦门市经济和信息化局、厦门市财政局	9.69	其他收益	—	7.35	2.34	与日常活动相关
上市工作经费补助及融资奖励	厦门市人民政府、厦门市海沧区人民政府	厦门市财政局、厦门市海沧区财政局	200.00	其他收益	—	200.00	—	与日常活动相关
2017年生物与新医药产业化奖励资金	厦门市科学技术局、厦门市财政局	厦门市财政局	500.00	其他收益	—	500.00	—	与日常活动相关
经营贡献奖励	厦门市海沧区商务局	厦门市海沧区商务局	6.87	其他收益	—	—	6.87	与日常活动相关
增产用电奖励	厦门市海沧区经济贸易发展局	厦门市海沧区经济贸易发展局	4.69	其他收益	—	—	4.69	与日常活动相关
直供区省级制作业龙头企业调峰生产奖励	厦门市经济和信息化局、厦门市财政局	厦门市财政局	2.19	其他收益	—	—	2.19	与日常活动相关
合计					830.05	1,072.51	255.33	

2、与资产相关的政府补助

补助项目	发文单位	拨款单位	补助总金额	收到补助款计入报表科目	2018年计入其他收益金额	2017年计入其他收益金额	2016年计入营业外收入金额	与日常活动相关/与日常活动无关

Y型PEG化干扰素α2b注射液研发及产业化项目	厦门市发展和改革委员会、厦门市财政局	厦门市财政局	1,900.00	递延收益	194.87	—	—	与日常活动相关
十二五重大新药创制-Y型PEG化重组人干扰素α2b注射液（乙肝III期）	“重大新药创制”科技重大专项实施管理办公室	中华人民共和国财政部	260.72	递延收益	25.86	8.62	—	与日常活动相关
闽台（厦门）生物医药技术创新服务平台	厦门市发展和改革委员会	厦门市财政局	300.00	递延收益	30.00	30.00	30.00	与日常活动相关
市科技计划项目-Y型PEG化重组人干扰素α2b注射液（乙肝III期）	厦门市科学技术局、厦门市财政局	厦门市财政局	130.00	递延收益	17.19	—	—	与日常活动相关
符合国际标准的大规模预充式制剂车间改造项目	厦门市发展和改革委员会、厦门市经济发展局	厦门市财政局	190.00	递延收益	19.30	19.30	19.30	与日常活动相关
重组人白介素-11水针注射液	厦门市科学技术局、厦门市财政局	厦门市财政局	100.00	递延收益	—	—	—	与日常活动相关
厦门市生物医药孵化器	厦门市海沧区科技和信息化局、厦门市海沧区财政局等	厦门市海沧区科学技术局	49.33	递延收益	4.60	1.50	-	与日常活动相关
治疗性重组蛋白质药物国家地方联合工程研究中心	厦门市海沧区科学技术局、厦门市海沧区财政局	厦门市海沧区科学技术局	200.00	递延收益	35.62	35.51	14.95	与日常活动相关
厦门市科学技术局给予的“Y型PEG化重组人干扰素α2b注射液”临床研究扶持款-丙肝	厦门市海沧区科学技术局、厦门市海沧区财政局	厦门市财政局	70.92	递延收益	6.45	6.45	1.77	与日常活动相关

厦门市科学技术局给予的“Y型 PEG 化重组人干扰素 α2b 注射液”临床研究扶持款-乙肝	厦门市海沧区科学技术局、厦门市海沧区财政局	厦门市财政局	129.08	递延收益	12.80	4.27	—	与日常活动相关
蛋白质药物生产改扩建和研发中心建设项目	厦门市发展和改革委员会	厦门市财政局	3,060.00	递延收益	—	—	—	与日常活动相关
合计					346.68	105.65	66.02	

根据财政部 2017 年 5 月修订的《企业会计准则第 16 号——政府补助》第十一条规定，与企业日常活动相关的政府补助，应当按照经济业务实质，计入其他收益或冲减相关成本费用。与企业日常活动无关的政府补助，应当计入营业外收支。

根据财政部发布的《关于政府补助准则有关问题的解读》，通常情况下，若政府补助补偿的成本费用是营业利润之中的项目，或该补助与日常销售等经营行为密切相关（如增值税即征即退等），则认为该政府补助与日常活动相关。

2017 年和 2018 年发生的政府补助均是对营业利润之中成本费用的补偿，与日常活动相关，故均计入其他收益。

公司已于招股说明书“第八节财务会计信息与管理层分析”之“十五、经营成果分析之“（六）非经常性损益分析”之“3、政府补助”中进行了补充披露。

（五）展位费补贴、活动经费补贴等政府补助与企业日常活动相关

政府补助中“项目展位费补贴”系对销售费用的补偿，属于对营业利润之中项目的补偿，系与企业日常活动相关的政府补助，计入其他收益；政府补助中“活动经费补助”系对管理费用的补偿，属于对营业利润之中项目的补偿，系与企业日常活动相关的政府补助，计入其他收益；其他补助项目亦同，均属于对营业利润之中成本费用的补偿，政府补助与日常活动相关，计入其他收益。

公司已于招股说明书“第八节财务会计信息与管理层分析”之“十五、经营成果分析之“（六）非经常性损益分析”之“5、政府补助”中进行了补充披露。

二、保荐机构核查意见

保荐机构通过以下核查程序对发行人的政府补助进行了核查：

1、检查了政府拨款文件、收款凭证、银行流水记录等支持性文件，以评价政府补助的真实性，以及是否记录于恰当的会计期间；

2、检查发行人区分与收益相关和与资产相关的政府补助的方法；

3、检查发行人区分与日常活动相关和与日常活动无关的政府补助的方法；对于附有验收条件的政府补助，获取相关的验收报告，并检查账务处理；

4、对政府补助的会计处理进行分析检查，以判断其会计处理是否符合其会计政策的相关规定。

经核查，保荐机构认为，发行人政府补助的账务处理符合会计准则的相关规定。

三、申报会计师的核查意见

经核查，申报会计师认为，发行人政府补助的账务处理符合会计准则的相关规定。

四、请发行人和保荐机构、申报会计师按照审核问答的相关要求进行披露和核查。

(一) 发行人信息披露

公司是一家主要从事重组蛋白质及其长效修饰药物研发、生产及销售创新型生物医药企业，公司以免疫相关细胞因子药物为主要研发方向，致力于为病毒性肝炎、恶性肿瘤等重大疾病和免疫治疗领域提供更优解决方案。公司报告期国家级的主要科研项目相关政府补助如下：

项目名称	级别	项目起止时间	研发项目内容	批复专项经费	批复总预算	报告期到账金额
闽台(厦门)生物医药技术创新服务平台	国家级	2009年至2012年	项目为生物与新医药产业配套的技术创新服务平台，用地 1.1 万平方米，总建筑面积 1.16 万平方米，包含建设公共实验测试平台和生物医药中试单元，主要为闽台两地企业进行基因工程药物、疫苗、诊断试剂的研发和中试放大等研究。	300.00	6,100.40	300.00
“重大新药创制”科技重大专项2012年课题---Y型 PEG 化重组人干扰素 $\alpha 2b$ 注射液	国家级	2012年1月至2015年12月	本课题在原有研究基础上，完成长效 Y 型 PEG 化重组人干扰素 $\alpha 2b$ 注射液适应症为慢性乙型肝炎的III期临床研究。	260.72	2,500.72	260.72
Y型 PEG 化干扰素 $\alpha 2b$ 注射液研发及产业化项目	国家级	2014年8月至2016年12月	项目对现有厂房进行适应性装修，改善产品研发环境，提高生产能力；同时开展大规模工艺研究和验证、慢性乙肝探索性研究等，提高产品竞争力，为肝炎根治策略提供技术机理及依据；实现国内首个具有自主知识产权的长效干扰素—Y 型 PEG 化干扰素 $\alpha 2b$ 注射液（国家 I 类新药）的研究上市。	1,900.00	14,900.00	1,900.00
2018年“重大新药创制”科技重大专项---聚乙二醇化干扰素 $\alpha 2b$	国家级	2018年1月至2020年12月	课题针对我国第一个具有自主知识产权的长效干扰素即聚乙二醇干扰素 $\alpha -2b$ 注射液开展适应症为慢性乙型肝炎	827.06	3,627.06	248.12

项目名称	级别	项目起止时间	研发项目内容	批复专项经费	批复总预算	报告期到账金额
注射液国际化项目			炎国际化研究，包括开展 GMP 国际认证、国际药品临床申请或相关注册、建立新标准等研究，在此基础上还能开展与 WHO/NIBSC 国际标准合作，为相关国际标准建立打下基础，提高我国标准国际地位，获得国外药品管理当局注册部门的认可，并紧跟我国“一带一路”建设路线，实现新药国际化进程。			

接上表

项目名称	2016年 末递延 收益余 额	2017年 末递延 收益余 额	2018年 末递延 收益余 额	2016 年计入 当期收 益	2017 年计入 当期收 益	2018 年计入 当期收 益
闽台(厦门)生物医药技术创新服务平台	180.00	150.00	120.00	30.00	30.00	30.00
“重大新药创制”科技重大专项 2012 年课题--Y 型 PEG 化重组人干扰素 a2b 注射液	260.72	252.10	226.24	-	8.62	25.86
Y 型 PEG 化干扰素 a2b 注射液研发及产业化项目	1,140.00	1,140.00	1,705.13	-	-	194.87
2018 年“重大新药创制”科技重大专项---聚乙二醇化干扰素 a2b 注射液国际化项目	-	-	248.12	-	-	-

发行人承担的科研项目申报程序、评审程序、实施周期和补助资金等皆严格按照国家及地方相关指南、管理规定等实施。例如：建设项目、技术改造项目于厦门市或海沧区发改委或经发局进行备案，然后根据例如《“重大新药创制”科技重大专项“十二五”实施计划 2012 年课题申报指南》、《“重大新药创制”科技重大专项 2017 年度课题申报指南》、2009 年厦门市国家增投专项项目资金申请要求、国家生物医药战略新兴产业区域聚集发展试点专项项目资金申请要求等编制申请材料，经过申请、审核、答辩、审批立项后获得批复文件；根据《重大新药创制科技重大专项实施管理细则》、《国家科技重大专项（民口）管理规定》、《国家科技重大专项（民口）资金管理办法》、《国家科技重大专项（民口）项目（课题）财务验收办法》、《厦门市计委关于加强国家高技术产业化项目管理和项目验收工作的通知》、《厦门市高技术产业发展项目验收操作规程》等文件进行项目管理、实施、验收等程序；并保证项目在项目周期内按项目计划完成科研任务，例如“重大新药创制”科技重大专项“十二五”课题实施周期为 2011 年至 2015 年，承担的“Y 型 PEG 化重组人干扰素 a2b 注射液”（2012 年课题）的课题实施周期为 2012 年至 2015 年，“十三五”课题实施周期为 2016 年至 2020 年，“聚乙二醇化干扰素 a2b 注射液国际化项目”课题实施周期为 2018 年至 2020 年，满足各阶段实施周期要求；同时各个项目的专项资金严格按照项目管理办法进行拨付，例如“闽台(厦门)生物医药技术创新服务平台”项目的管理和资金拨付单位为厦门市发展和改革委员会，“十三五”“重大新药创制”科技重大专项的管理和拨付单位为国家卫生计生

委医药卫生科技发展研究中心。综上，承担的各项项目严格按照规定要求执行，发行人积极推动专项成果应用及产业化，提升专项实施成效，确保实现项目目标，符合国家科技创新规划。

（二）中介机构核查

经核查，保荐机构、申报会计师认为，发行人政府补助相关会计处理和非经常性损益列报合规。

第 47 题

报告期内公司经营活动现金流量流入主要来源于销售商品、提供劳务收到的现金。报告期公司累计经营活动现金流量净额高于净利润，主要原因是固定资产折旧和无形资产摊销及财务费用的影响。

请发行人：（1）列表分析并披露现金流量表各构成要素的具体情况；（2）分析并披露净利润调节为经营活动现金流量的过程；（3）结合销售商品、提供劳务收到的现金与营业收入之间的比例关系及变动原因，以及发行人的产供销等业务数据情况，进一步分析披露经营活动产生的现金流量与净利润差异较大的影响因素及影响方法，分析合理性。

请发行人按照科创板公司招股说明书的撰写要求将财务会计信息与业务经营信息结合分析、互为对比印证。

请保荐机构、申报会计师核查并发表意见。

回复：

一、发行人补充披露

（一）列表分析并披露现金流量表各构成要素的具体情况

报告期内公司现金流量情况如下：

项 目	2018 年度	2017 年度	2016 年度
经营活动产生的现金流量净额	8,914.69	-1,140.53	4,242.72
投资活动产生的现金流量净额	-1,454.55	-2,689.14	-8,593.71
筹资活动产生的现金流量净额	-1,375.91	-1,229.34	12,641.70
汇率变动对现金及现金等价物的影响	39.80	-24.98	16.82
现金及现金等价物净增加额	6,124.04	-5,083.99	8,307.53

1、经营活动产生的现金流量分析

项 目	2018 年度	2017 年度	2016 年度
销售商品、提供劳务收到的现金	47,727.90	29,554.09	23,917.11
收到其他与经营活动有关的现金	5,073.97	1,724.29	7,113.04
经营活动现金流入小计	52,801.86	31,278.38	31,030.15
购买商品、接受劳务支付的现金	2,806.57	1,053.33	589.81
支付给职工以及为职工支付的现金	13,238.34	10,753.41	4,597.37
支付的各项税费	2,524.00	1,894.64	1,149.32
支付其他与经营活动有关的现金	25,318.26	18,717.54	20,450.93
经营活动现金流出小计	43,887.17	32,418.91	26,787.43
经营活动产生的现金流量净额	8,914.69	-1,140.53	4,242.72

报告期内，公司经营活动产生的现金流量净额分别为4,242.72万元、-1,140.53万元和 8,914.69万元。报告期内经营活动产生的现金流量金额较大且变动较大的明细主要有：销售商品、提供劳务收到的现金、收到其他与经营活动有关的现金、支付给职工以及为职工支付的现金、支付其他与经营活动有关的现金等，具体情况如下：

(1) 销售商品、提供劳务收到的现金

报告期营业收入等项目与销售商品提供劳务收到的现金的匹配关系如下：

项 目	2018 年度	2017 年度	2016 年度
销售商品、提供劳务收到的现金	47,727.89	29,554.10	23,917.10
其中：营业收入	44,828.27	32,308.15	28,037.05
预计负债影响营业收入金额	794.17	310.09	521.42
应交税费-增值税	1,369.82	974.11	832.90
应收票据及应收账款本年减少（增加以“-”填列）	1,008.95	-3,720.73	-5,325.13
预收款项本年增加（增加以“-”填列）	179.91	-24.62	-1.63
财务费用-现金折扣	-454.82	-228.18	-45.33
应收账款核销	-3.48	-67.63	-140.04
其他变动	5.07	2.91	37.86
销售商品、提供劳务收到的现金与营业收入的比例	106.47%	91.48%	85.31%

销售商品、提供劳务收到的现金变动较大主要系新药上市后营业收入逐年增长，收到的现金相应增加。

(2) 收到其他与经营活动有关的现金

报告期收到其他与经营活动有关的现金明细如下：

项 目	2018 年度	2017 年度	2016 年度
收政府补助款	4,736.35	1,183.74	689.34
代收代付款	151.80	305.41	396.97
收押金及保证金	113.26	192.20	7.68
利息收入	26.44	30.26	15.77
收回员工借款	28.59	5.00	2.75
其他	17.52	7.68	0.53
收到关联方往来款	—	—	6,000.00
合计	5,073.97	1,724.29	7,113.04

2016年度收到其他与经营活动有关的现金金额较大主要系收到东宝实业集团有限公司往来款6,000.00万元；2018年度收到其他与经营活动有关的现金金额较大主要系收到"Y型PEG化干扰素α2b注射液研发及产业化项目"补助款760.00万元和"蛋白质药物生产改扩建和研发中心建设项目"补助款3,060.00万元。

(3) 支付给职工以及为职工支付的现金

支付给职工以及为职工支付的现金金额逐年增加，主要系公司按照福建省企业工资指导线及企业的实际经营情况及薪酬制度给予相应的调薪，以适应市场竞争需要；随着新产品上市及市场的深入开展，学术推广团队规模逐年增加，从而使得薪酬逐年增长。

(4) 支付其他与经营活动有关的现金

报告期支付其他与经营活动有关的现金明细如下：

单位：万元

项 目	2018 年度	2017 年度	2016 年度
支付期间费用	23,738.30	18,172.28	13,799.63
捐赠支出	1,474.88	158.20	60.20
代收代付款	57.05	317.07	527.42
其他	48.03	13.26	31.69
支付员工购房借款	—	44.20	32.00
支付关联方往来款	—	12.54	6,000.00
合计	25,318.26	18,717.54	20,450.93

2016年度支付其他与经营活动有关的现金金额较大主要系支付东宝实业集

团有限公司往来款6,000.00万元，剔除该因素后，支付其他与经营活动有关的现金逐年增长主要原因系报告期内公司加大派格宾市场学术推广和业务拓展，销售费用逐年增加所致。

2、投资活动产生的现金流量分析

单位：万元

项 目	2018 年度	2017 年度	2016 年度
取得投资收益收到的现金	—	—	0.38
处置固定资产、无形资产和其他长期资产收回的现金净额	5.50	—	9.12
收到其他与投资活动有关的现金	—	—	100.00
投资活动现金流入小计	5.50	—	109.49
购置固定资产、无形资产和其他长期资产支付的现金	1,460.05	2,689.14	8,703.21
投资活动现金流出小计	1,460.05	2,689.14	8,703.21
投资活动产生的现金流量净额	-1,454.55	-2,689.14	-8,593.71

报告期内，影响公司投资活动产生的现金流量净额的主要项目系“购置固定资产、无形资产和其他长期资产支付的现金”，2016年、2017年主要受公司派格宾开发支出的影响；2018年公司增加对机器设备的采购，同时公司蛋白质药物生产改扩建和研发中心建设项目的工程建设部分于2018年9月开工建设，该工程投入资金较大，当期购置固定资产及在建工程等支出金额为1,181.26万元。

3、筹资活动产生的现金流量分析

项 目	2018 年度	2017 年度	2016 年度
吸收投资收到的现金	—	—	13,750.00
取得借款收到的现金	11,000.00	8,000.00	9,500.00
筹资活动现金流入小计	11,000.00	8,000.00	23,250.00
偿还债务支付的现金	12,000.00	8,500.00	9,500.00
分配股利、利润或偿付利息支付的现金	375.91	402.33	454.28
支付其他与筹资活动有关的现金	—	327.01	654.02
筹资活动现金流出小计	12,375.91	9,229.34	10,608.30
筹资活动产生的现金流量净额	-1,375.91	-1,229.34	12,641.70

公司2018年度、2017年度筹资活动产生的现金流量相对平稳，2016年筹资活动产生的现金净流入较大，主要系股东现金增资13,750万元。

(二) 净利润调节为经营活动现金流量的过程

报告期内，公司净利润调节为经营活动现金流量的过程具体如下：

项目	2018 年度	2017 年度	2016 年度
净利润	1,600.29	516.86	2,931.41
加：资产减值准备	-147.11	195.75	346.31
固定资产折旧	1,231.17	1,018.23	1,361.66
无形资产摊销	2,523.08	1,555.52	361.32
长期待摊费用摊销	40.96	87.99	101.48
处置固定资产、无形资产和其他长期资产的损失（收益以“-”号填列）	-0.79	—	18.71
固定资产报废损失（收益以“-”号填列）	1.58	1.61	—
公允价值变动损失（收益以“-”号填列）	—	—	—
财务费用（收益以“-”号填列）	334.65	432.87	469.08
投资损失（收益以“-”号填列）	—	—	-0.38
递延所得税资产减少（增加以“-”号填列）	-1,630.84	-119.62	-501.12
递延所得税负债增加（减少以“-”号填列）	—	—	—
存货的减少（增加以“-”号填列）	-1,386.08	-1,037.91	-6.74
经营性应收项目的减少（增加以“-”号填列）	-113.79	-3,609.35	-3,708.83
经营性应付项目的增加（减少以“-”号填列）	6,461.58	-182.49	2,869.81
其他	—	—	—
经营活动产生的现金流量净额	8,914.69	-1,140.53	4,242.72

报告期公司累计经营活动现金流量净额高于累计净利润，主要系长期资产的折旧摊销、财务费用、递延所得税资产变动、存货的变动、经营性应收应付的变动影响所致。

(三) 经营活动产生的现金流量与净利润差异较大的影响因素

1、销售商品、提供劳务收到的现金与营业收入之间的比例关系及变动原因分析

项目	2018 年度	2017 年度	2016 年度
销售商品、提供劳务收到的现金	47,727.90	29,554.09	23,917.11
营业收入	44,828.27	32,308.15	28,037.05
销售商品、提供劳务收到的现金与营业收入比例	106.47%	91.48%	85.31%

报告期销售商品、提供劳务收到的现金与营业收入比例逐年上升，主要原因

系2016年派格宾新药上市后营业收入逐年增加的同时,应收票据及应收账款相应增加,当年度的销售款于次年收回所致。

2、经营活动产生的现金流量与净利润差异分析

报告期经营活动产生的现金流量与净利润差异调整明细归类如下:

项 目	2018 年度	2017 年度	2016 年度
净利润	1,600.29	516.86	2,931.41
加: 净利润中非现流项目(资产减值准备、固定资产折旧、无形资产摊销、长期待摊费用摊销、递延所得税资产减少)	2,017.25	2,737.88	1,669.65
加: 净利润中非经营项目(处置固定资产、无形资产和其他长期资产的损失、固定资产报废损失、公允价值变动损失、财务费用、投资损失)	335.44	434.48	487.42
加: 不影响净利润影响现流项目(存货的减少、经营性应收项目的减少、经营性应付项目的增加)	4,961.71	-4,829.75	-845.76
经营活动产生的现金流量净额	8,914.69	-1,140.53	4,242.72
经营活动产生的现金流量与净利润差异	7,314.40	-1,657.39	1,311.31

报告期经营活动产生的现金流量与净利润差异较大,主要系净利润中存在非现流项目和非经营项目,以及存在不影响净利润但影响现流的项目所致。

(1) 2016年度经营活动产生的现金流量净额与净利润差异分析

2016年公司经营活动产生的现金流量净额4,242.72万元,当期净利润2,931.41万元,差异1,311.31万元,主要差异原因如下:

项 目	2016 年度
净利润	2,931.41
经营活动产生的现金流量净额	4,242.72
经营活动产生的现金流量与净利润差异	1,311.31
其中: 净利润中非现流明细(资产减值准备、固定资产折旧、无形资产摊销、长期待摊费用摊销、递延所得税资产减少)	1669.65
净利润中非经营明细(处置固定资产、无形资产和其他长期资产的损失、固定资产报废损失、公允价值变动损失、财务费用、投资损失)	487.42
不影响净利润影响现流明细(存货的减少、经营性应收项目的减少、经营性应付项目的增加)	-845.76

①2016年度净利润中非现流明细金额为1,669.65万元,其中,主要系公司的固定资产、无形资产、长期待摊费用的折旧与摊销;

②2016年度净利润中非经营明细金额为487.42万元,主要系公司向银行借款

计提的利息支出485.91万元；

③2016年度不影响净利润影响现流明细金额为-845.76万元，主要系新药上市后，销售收入的增长导致应收账款、应交税费、预计负债余额的增加，员工人数的增长及工资水平上涨使得应付职工薪酬余额增加。

(2) 2017年度经营活动产生的现金流量净额与净利润差异分析

2017年公司经营活动产生的现金流量净额-1,140.53万元，当期净利润516.86万元，差异-1,657.39万元，主要差异原因如下：

项 目	2017 年度
净利润	516.86
经营活动产生的现金流量净额	-1,140.53
经营活动产生的现金流量与净利润差异	-1,657.39
其中：净利润中非现流明细（资产减值准备、固定资产折旧、无形资产摊销、长期待摊费用摊销、递延所得税资产减少）	2,737.88
净利润中非经营明细（处置固定资产、无形资产和其他长期资产的损失、固定资产报废损失、公允价值变动损失、财务费用、投资损失）	434.48
不影响净利润影响现流明细（存货的减少、经营性应收项目的减少、经营性应付项目的增加）	-4,829.75

①2017年度净利润中非现流明细金额为2,737.88万元，其中无形资产摊销金额为1,555.52万元，主要系2016年公司取得派格宾新药证书、GMP证书及丙肝适应症注册批件，公司将与派格宾相关的开发支出10,312.26万元确认为无形资产；2017年公司取得派格宾慢性乙肝适应症注册批件，公司将与慢性乙肝适应症相关的开发支出15,175.94万元确认为无形资产。无形资产的增加使得当期无形资产摊销金额增加；

②2017年度净利润中非经营明细金额为434.48万元，主要系公司向银行借款计提的利息支出407.89万元；

③2017年度不影响净利润影响现流明细金额为-4,829.75万元，主要系：A. 存货的增加：公司的营业收入、营业成本规模逐年增长，带动存货期末余额的增长，2017年存货期末余额较2016年增加1,037.91万元；B. 应收票据及应收账款增加：2017年末应收票据较上年末增加719.73万元；另外，公司销售收入的增长导致应收账款余额的增加，2017年应收账款增加3,001.00万元。

(3) 2018年度经营活动产生的现金流量净额与净利润差异分析

2018年公司经营活动产生的现金流量净额8,914.69万元，当期净利润1,600.29万元，差异7,314.40万元，主要差异原因如下：

项 目	2018 年度
净利润	1,600.29
经营活动产生的现金流量净额	8,914.69
经营活动产生的现金流量与净利润差异	7,314.40
其中：净利润中非现流明细（资产减值准备、固定资产折旧、无形资产摊销、长期待摊费用摊销、递延所得税资产减少）	2,017.25
净利润中非经营明细（处置固定资产、无形资产和其他长期资产的损失、固定资产报废损失、公允价值变动损失、财务费用、投资损失）	335.44
不影响净利润影响现流明细（存货的减少、经营性应收项目的减少、经营性应付项目的增加）	4,961.71

①2018年度净利润中非现流明细金额为2,017.25万元，其中无形资产摊销金额为2,523.08万元，主要系2017年10月公司将与慢性乙肝适应症相关的开发支出15,175.94万元确认为无形资产，从而2018年无形资产摊销金额较2017年增加；

②2018年度净利润中非经营明细金额为335.44万元，主要系公司向银行借款计提的利息支出374.44万元；

③2018年度不影响净利润影响现流明细金额为4,961.71万元，主要系递延收益增加：2018年公司Y型PEG化干扰素 α -2b注射液研发及产业化项目通过验收，获得政府补助760万元；公司蛋白质药物生产改扩建和研发中心建设项目的工程建设部分于2018年9月开工建设，获得政府补助3,060万元，均属于与资产相关的政府补助，从而经营性应付项目增加。

（四）补充披露

公司已于招股说明书“第八节财务会计信息与管理层分析”之“十七、偿债能力、流动性与持续经营能力的分析”之“（三）现金流量分析”中进行了补充披露。

二、保荐机构核查意见

保荐机构通过以下核查程序对发行人的现金流量表进行了核查：检查发行人报告期内各期现金流量表及现金流量表附注补充资料，分析现金流量表中的各项目的构成情况，分析净利润调节为经营活动现金流量的过程，对各项目的构成情况与申报的财务报表数据进行了匹配，并对具体金额变动较大的项目进行逐项分

析；结合发行人的产供销等业务数据情况，进一步分析经营活动产生的现金流量与净利润差异较大的影响因素及影响方法。

经核查，保荐机构认为报告期内发行人披露的各期现金流量表各构成要素与业务情况基本一致；经营活动产生的净现金流量与净利润差异合理。

三、申报会计师的核查意见

经核查，申报会计师认为报告期内发行人披露的各期现金流量表各构成要素与我们了解的情况基本一致；发行人披露的净利润调节为经营活动现金流量的过程与我们了解的情况基本一致；经营活动产生的现金流量与净利润差异合理。

六、关于风险揭示

第 48 题

目前，公司在肿瘤治疗相关造血生长因子领域的药品均为短效制剂。公司的长效化制剂仍处于临床研究阶段，在上述领域的竞争中处于劣势。

请发行人进一步分析和披露相关产品存在技术升级迭代的风险，及对公司经营的影响。

请保荐机构核查并发表意见。

回复：

一、发行人补充披露

目前，临床上常见的肿瘤治疗相关造血生长因子药物主要包括重组人粒细胞刺激因子（rhG-CSF）、重组人粒细胞巨噬细胞刺激因子（rhGM-CSF）、重组人白介素-11（rhIL-11）、重组人促红细胞生成素（也称促红素，rhEPO）和重组人促血小板生成素（rhTPO）等。在上述类别的产品中，目前仅有重组人粒细胞刺激因子（rhG-CSF）和重组人促红素（rhEPO）长效制剂已获批上市。在公司现有药物所处的重组人粒细胞巨噬细胞刺激因子（rhGM-CSF）和重组人白介素-11（rhIL-11）市场，并未存在明显的技术升级迭代趋势。

在重组人粒细胞刺激因子（rhG-CSF）药物市场中，一方面，已上市长效化制剂包括石药百克的津优力、齐鲁制药的新瑞白以及恒瑞医药的艾多。上述长效化制剂分别于 2011 年、2015 年和 2018 年上市，基于良好的临床应用效果和较高的产品单价，上市后销售额增长较快。另一方面，根据现行的医保目录，聚乙二醇重组人粒细胞刺激因子药物在我国医保报销范围仅限前次化疗发生过重度中性粒细胞减少合并发热的病人¹³¹，主要被应用于肿瘤化疗的预防性治疗阶段。短效制剂疗效确切、相对价格较低，医保报销范围为放化疗后的骨髓抑制，可报销范围较广，目前被广泛应用于化疗后非预防性的中性粒细胞减少症。根据广州标点医药信息股份有限公司的《我国抗肿瘤及肿瘤治疗相关造血生长因子药物市场分析报告》，2014 年至 2017 年，国内短效制剂销售规模由 24.31 亿元增长至 2017 年的 26.29 亿元，并未出现销售规模下滑的情形。此外，公司

¹³¹ 《国家基本医疗保险、工伤保险和生育保险药品目录（2017 年版）》

长效制剂 YPEG-G-CSF 完成了II期临床试验，已申请开展III期临床试验，结合目前临床研究进展情况，该药物预计可能将于 2021 年获批上市¹³²，将有力地提升公司在重组人粒细胞刺激因子（rhG-CSF）药物市场中的地位。

此外，公司重组人促红素长效制剂 YPEG-EPO 已经完成了 I 期临床试验，正申请开展后续临床试验，结合目前临床研究进展情况，该药物预计可能将于 2024 年获批上市。

综上，截至本问询回复出具之日，在公司现有药物所处的重组人粒细胞巨噬细胞刺激因子（rhGM-CSF）和重组人白介素-11（rhIL-11）市场并未存在明显的技术升级迭代趋势。在重组人粒细胞刺激因子（rhG-CSF）药物市场中，长效化制剂近年来快速增长，存在一定的技术迭代趋势，但短效制剂仍拥有较大的市场空间并保持增长，且公司预计 YPEG-G-CSF 可能将于 2021 年获批上市。此外，结合目前临床研究进展情况，公司重组人促红素长效制剂 YPEG-EPO 预计可能将于 2024 年获批上市，上述技术迭代趋势对发行人经营造成的影响较小。

发行人已在招股说明书“第六节 业务与技术”之“二、公司所处行业基本情况”之“（四）产品的行业发展状况及竞争格局”之“2、特尔津、特尔立、特尔康”之“（4）行业发展态势”中进行补充披露。

二、保荐机构核查意见

保荐机构执行了下述核查程序：

（一）查阅了广州标点医药信息股份有限公司的《我国抗肿瘤及肿瘤治疗相关造血生长因子药物市场分析报告》；

（二）访谈发行人总经理，了解相关产品的未来发展趋势；

（三）查看相关产品的专家共识等文件。

经核查，保荐机构认为：

截至本问询回复出具之日，在发行人现有药物所处的重组人粒细胞巨噬细胞刺激因子（rhGM-CSF）和重组人白介素-11（rhIL-11）市场并未存在明显的技术升级迭代趋势。在重组人粒细胞刺激因子（rhG-CSF）药物市场中，长效化制剂近年来快速增长，存在一定的技术迭代趋势，但短效制剂仍拥有较大的市场空间并保持增长，发行人预计 YPEG-G-CSF、YPEG-EPO 分别可能将于 2021 年和 2024

¹³² 具体上市时间需根据临床试验及申报注册进度确定

年获批上市，上述技术迭代趋势对发行人经营造成的影响较小。

第 49 题

招股说明书重大事项提示部分列示以下事项：滚存利润的分配安排、发行后的利润分配政策，未披露特别提示风险事项。

请发行人：（1）结合《公开发行证券的公司信息披露内容与格式准则第 42 号——首次公开发行股票并在科创板上市申请文件》第八十九、九十条的规定，在《招股说明书》第十节“投资者保护”中披露相关内容；（2）结合发行人实际情况，在“重大事项提示”部分补充披露对投资者作出投资决策存在重要影响的事项，如：需要特别提示的风险事项、公司经营战略或方针的重大调整（如有）、未来的重大购并计划（如有）、对公司前途有重大影响的新业务领域和发展方向（如有）。

回复：

一、结合《公开发行证券的公司信息披露内容与格式准则第 42 号——首次公开发行股票并在科创板上市申请文件》第八十九、九十条的规定，在《招股说明书》第十节“投资者保护”中披露相关内容

本次发行前，《公司章程》规定的利润分配政策主要为：公司的利润分配政策应保持连续性和稳定性，利润分配不得超过累计可分配利润范围。本次发行前发行人经营产生的净利润均留存于公司用于继续投入生产研究和公司发展，未进行过股利分配。

本次发行后，发行人的利润分配政策根据中国证监会《上市公司监管指引第 3 号——上市公司现金分红》等有关利润分配的规范和政策制定，明确和细化了利润分配的原则、利润分配形式、现金方式分红的具体条件和比例、股票股利分配的条件、利润分配的期间间隔、利润分配应履行的审议程序、利润分配政策的变更、利润分配的具体规划和计划安排、上市后三年分红回报规划等事项，有利于维护公司全体股东特别是中小股东的利益。

发行人已在招股说明书“第十节 投资者保护”之“二、股利分配政策”之“（五）本次发行前后股利分配政策的差异情况”对“本次发行前后股利分配政策的差异情况”中进行补充披露。

二、结合发行人实际情况，在“重大事项提示”部分补充披露对投资者作出投资决策存在重要影响的事项，如：需要特别提示的风险事项、公司经营战略或方针的重大调整（如有）、未来的重大购并计划（如有）、对公司前途有重大影响的新业务领域和发展方向（如有）

发行人已在招股说明书“重大事项提示”部分补充披露对投资者作出投资决策存在重要影响的事项。具体情况如下：

（一）技术风险

1、研发失败风险

创新药物的技术要求高、开发难度大且研发周期长，研发过程中常伴随着较大失败风险，主要包括：（1）关键技术难点未能解决的风险：由于某个或某些技术指标、标准达不到预期或者达到预期标准的成本过高，或产品不能成功进行产业化放大，而造成产品研发进度滞后，甚至研发失败；（2）临床研究失败风险：在临床过程中，若发生非预期的严重不良事件或临床疗效达不到预期，可能导致监管部门暂停甚至终止临床研究，影响研发进度或导致研发失败；（3）审评审批风险：近年来，药品注册审评制度不断调整，主管部门对研发过程的监管要求也持续提高，由于创新药物研发周期较长，在此过程中可能会面临药品注册审评制度变动或相关标准提高，可能影响药物研发和注册进度或导致审批结果不及预期，甚至导致研发失败。未来，公司将重点推进 3 个聚乙二醇长效生物制品国家 1 类新药和多项候选创新药物的研究进度，并开展慢性乙型肝炎临床治愈研究项目。上述研发项目在研发过程中可能面临相关的研发失败风险。

2、技术升级迭代风险

生命科学基础研究或应用研究领域革命性的重大技术发现，有可能促使疗效和安全性显著优于现有上市生物制品的创新药物诞生，若上述药物在较短周期内获批上市，实现技术升级和药品迭代，将对现有上市药品或其他不具竞争优势的在研药物造成重大冲击。近年来，生命科学和药物研究领域日新月异，若在重组蛋白质药物长效化修饰、蛋白质药物合成以及药物筛选和优化领域或其他与公司核心技术相关领域出现突破性进展，或是在公司药物治疗领域内诞生更具竞争优势的创新药物，将会带来技术升级迭代风险，对公司现有核心技术和药品产生重大冲击。

3、技术成果无法有效转化风险

创新药物的上市需要经过严格审批，上市后通常还需要面临能否入围各省（市）招投标目录和医保目录以及能否较快得到临床医生的认可等一系列难点。如果未来公司不能及时地将研发成果成功转化为上市品种，或相关上市品种不能跨越相关的准入门槛并得到临床医生的认可，将极大影响公司前期研发投入的回报水平。

（二）药品未能中标及中标价格下降风险

根据《关于进一步规范医疗机构药品集中采购工作的意见》、《关于完善公立医院药品集中采购工作的指导意见》等规定，现行药品招标采购与配送管理主要实行以政府主导、以省（自治区、直辖市）为单位的医疗机构网上药品集中采购模式。发行人药品均参与各省（自治区、直辖市）药品集中采购招标，并主要通过医药经销商配送至终端医疗机构。若未来公司药品在各省（自治区、直辖市）集中采购招投标中落标或中标价格下降，将可能导致公司的销售收入及净利润出现下降。

（三）新增产能不能及时消化的风险

“蛋白质药物生产改扩建项目”完全投产后，将进一步提升公司重组蛋白质药物的生产能力。若公司重组蛋白质药物获批上市后无法实现理想的销售业绩，可能导致募集资金项目新增产能不能及时消化的风险，对公司的生产经营产生不利影响。

（四）发行失败风险

公司本次拟申请在上海证券交易所科创板公开发行股票。根据《科创板首次公开发行股票注册管理办法（试行）》、《上海证券交易所科创板股票发行上市审核规则》、《上海证券交易所科创板股票发行上市审核问答》等有关规定，公司需满足预计市值上市条件，本次发行上市相关文件需经过上海证券交易所审核，并报送中国证监会履行注册程序。本次发行能否通过交易所的审核并取得中国证监会同意注册决定及最终取得同意注册的决定时间存在一定的不确定性。同时，若公司本次发行取得中国证监会同意注册决定，本次发行的发行结果也受到证券市场整体情况、投资者对本次发行方案的认可程度等多种内、外部因素的影响，存在因发行认购不足、预计发行后总市值不满足要求等导致发行中止甚至发行失败的风险。

（五）未来可能无法持续盈利和无法进行利润分配的风险

未来期间，公司计划重点推进 3 个聚乙二醇长效生物制品国家 1 类新药和多项候选创新药物的临床前研究临床试验进度，并开展慢性乙型肝炎临床治愈研究项目。此外，由于公司药品的使用专业性较强，为提高临床医生对公司产品相关理论及应用知识的认识，便于相关专业人士及时准确地掌握产品信息，公司需要在专业化学术推广方面进行大量投入。上述因素将使得公司经营成本和费用维持在较高水平，有可能导致未来一定期间存在无法持续盈利或无法进行利润分配的风险。

发行人已在招股说明书“重大事项提醒”之“三、风险因素提示”对“需要特别提醒的风险事件”进行补充披露。

第 50 题

50. 招股说明书“第四节风险因素”部分披露了 9 大项、21 小项的风险。

请发行人：（1）补充说明风险因素中是否存在与自身关联性不强的风险，若是，请删除；（2）充分、客观、准确地描述相关风险因素，并将公司采取的规避风险的措施以及减少风险的有利因素从该节中删除。披露风险时应重在风险描述，不应披露其他相关正面、肯定的信息来弱化风险提示的效果。

回复：

一、补充说明风险因素中是否存在与自身关联性不强的风险，若是，请删除

发行人已在招股说明书“第四节 风险因素”中删除与自身关联性不强的风险。

二、充分、客观、准确地描述相关风险因素，并将公司采取的规避风险的措施以及减少风险的有利因素从该节中删除。

发行人已在招股说明书“第四节 风险因素”中对相关风险因素的描述进行调整，将公司采取的规避风险的措施以及减少风险的有利因素从该节中删除。

七、关于其他事项

第 51 题

招股书披露，发行人拟申请在上海证券交易所科创板首次公开发行股票并上市，根据《关于发行人预计市值的分析报告》，发行人预计市值 35.45 亿元；2018 年公司实现营业收入 44,828.27 万元。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》第二十二條第四款的规定：“预计市值不低于人民币 30 亿元，且最近一年营业收入不低于人民币 3 亿元”。

请发行人：（1）结合《上海证券交易所科创板股票发行上市审核规则》第二十二條、科创板招股说明书格式准则第二十七條、审核问答问题 8 的相关规定，在招股说明书中披露发行人选择的具体上市标准，在《关于发行人预计市值的分析报告》中说明预计市值；

（2）结合发行人所处行业的特点、市场数据的可获得性及其他可选评估方法的可靠性等，补充说明保荐机构选取收益法评估的理由，评估的假设条件、收益预测、折现率等是否客观、合理、谨慎；

（3）补充说明是否对照可比公司在境内外市场的估值等方式综合确定预计市值，选取 EV/EBITDA 指标及所作修正是否客观、合理、谨慎。

请保荐机构核查并发表意见。

回复：

一、发行人说明

（一）发行人选择的具体上市标准

根据上海证券交易所发布的《上海证券交易所科创板股票发行上市审核规则》，发行人选择如下具体上市标准：“预计市值不低于人民币 30 亿元，且最近一年营业收入不低于人民币 3 亿元。”

发行人已在招股说明书“第二节 概览”之“六、发行人符合的上海证券交易所科创板上市标准”中披露发行人选择的具体上市标准。

（二）保荐机构选取收益法评估的理由，评估的假设条件、收益预测、折现率等是否客观、合理、谨慎

1、以收益法评估公司价值的恰当性

企业价值的评估方法主要有三种：收益法、市场法、成本法（资产基础法）三种基本方法。收益法，是指通过估测被评估资产未来预期收益的现值，来判断资产价值的各种评估方法的总称。公司所处行业为生物制药行业，已上市销售的产品派格宾、特尔立、特尔津和特尔康，在未来几年可研发成功上市的产品有 Y 型 PEG 化重组人粒细胞刺激因子注射液、Y 型 PEG 化重组人促红素注射液、Y 型 PEG 化重组人生长激素注射液，该几种产品的市场前景较为明晰，采取收益法作为预计市值的评估方法是较为恰当的：

（1）医药行业的特点

技术创新驱动生物医药行业不断进步，目前国内生物医药行业仍处于快速增长阶段。由于部分医药产品应用具有相对稳定的需求，可通过分析细分领域患者人数、治疗人次、药品价格等要素预测某类药品的市场空间，并结合技术分析预测细分领域的竞争格局，进而预测具体药品的销售金额。医药公司的价值主要由其产品管线决定，收益法能较好反映其未来经营情况，该评估方法在技术上也是可以实现，因此发行人认为保荐机构选择收益法评估公司的价值是合适的。

（2）市场数据的可获得性

国内外的专业数据公司，如：IQVIA、广州标点医药信息股份有限公司、PDB，对医药行业的数据分析较为系统，一方面数据公司从公开渠道获得数据，另一方面数据公司依赖自己覆盖的样本医院来搜集汇总资料。经过多年积累，数据公司已经建立涵盖各类药品的专业数据库，可以向企业、投资者提供专业的数据服务，其数据口径虽然略有不同，但整体均被市场认可。

经查阅保荐机构《预计市值的分析报告》，行业数据基本来自广州标点医药信息股份有限公司出具的行业研究报告，发行人认为上述数据真实、客观、权威。上述数据的真实性、客观性和权威性的情况参见本问询回复之“第 55 题”之“一、发行人说明”之“（二）相关数据来源是否真实、客观、权威”。

（3）其他评估方法的可靠性

其他评估方法主要包括市场法、成本法。

①市场法，是指将评估对象与参考企业、在市场上已有交易案例的企业、股东

权益、证券等权益性资产进行比较以确定评估对象价值的评估方法。市场法中常用的两种方法是上市公司比较法和交易案例比较法。应用市场法进行资产评估需要满足两个基本的前提条件：一是要有一个活跃的公开市场；二是公开市场上要有可比的资产及其交易活动。上市公司比较法中的可比企业应当是公开市场上正常交易的上市公司。交易案例比较法是指获取并分析可比企业的买卖、收购及合并案例资料，计算价值比率，在与被评估单位比较分析的基础上，确定评估对象价值的具体方法。价值比率通常包括盈利比率、资产比率、收入比率和其他特定比率。

国内 A 股及港股市场有较多活跃交易的医药行业上市公司，其中，长春高新、双鹭药业、安科生物、沈阳三生等公司产品线与特宝生物类似，可以作为可比公司通过调整的价值比率来评估特宝生物的股权价值，因此市场法适用于特宝生物价值评估。

②成本法，是指通过估测被评估资产的重置成本，然后估测被评估资产已存在的各种贬值，并将其从重置成本中予以扣除而得到评估资产价值的评估方法。成本法的基本思路是重建或重置被评估资产。采用成本法评估资产的前提条件：I.被评估资产处于持续使用状态或被假定处于继续使用状态；II.被评估资产必须是可再生、可复制的资产；III.应当具备可利用的历史资料。成本法是一种基础的评估方法，但其使用有自身局限，成本法的理论基础是成本价值论，因而使用该方法测算出的企业价值无法从未来收益角度反映企业真实能为其投资者或所有者带来的收益。由于未来收益于成本之间并没有直接和必然的联系，因此该方法所评估的企业价值很难直接为投资者提供价值参考。对于轻资产的创新研发企业而言，如果使用成本法进行评估，则通常很难将账面没有记载的各类无形资产算入评估资产的价值之中，很难反映企业的真实价值。

对于创新研发为主的医药公司，成本法一般不适用，从已披露交易方案的 A 股上市医药行业并购案例中，较少采取成本法评估的案例。

从 A 股上市公司并购实例发现，蓝帆医疗（002382.SZ）发行股份及支付现金购买资产（柏盛国际）并募集配套资金标的价值评估方法即采用收益法与市场法。东方新星（002755.SZ）重大资产置换及发行股份购买资产（奥赛康）标的价值评估方法亦采用收益法与市场法。

综上，发行人认为，从理论及实务角度考虑，保荐机构采用收益法及市场法评

估公司的股权价值是合适的。

2、评估的假设条件、收益预测、折现率等客观、合理、谨慎

公司经查阅保荐机构出具的《关于发行人预计市值的分析报告》，对收益法预测的假设条件进行论证、分析，公司认为评估的假设条件、收益预测、折现率等客观、合理、谨慎。

(三) 补充说明是否对照可比公司在境内外市场的估值等方式综合确定预计市值，选取 EV/EBITDA 指标及所作修正是否客观、合理、谨慎

经查阅保荐机构出具的《关于发行人预计市值的分析报告》，上述报告已对照可比公司在境内外市场的估值等方式综合确定预计市值，具体情况参见本问询回复之“第 51 题”之“一、发行人说明”之“（二）保荐机构选取收益法评估的理由，评估的假设条件、收益预测、折现率等是否客观、合理、谨慎”。

目前，一方面，公司现有核心品种派格宾获批上市时间较短，营业收入呈现快速增长态势；另一方面，报告期公司研发费用、专业化学术推广费用投入较大，导致公司的净利润无法充分体现经营业绩的持续提升，P/E 估值方式难以反映公司真实价值；此外，研发导向的医药公司通常不是重资产公司，P/B 估值方式难以适用；EV/EBIT 未考虑长期资本性支出方面的差异；EV/S 与 P/S 难以反映企业盈利能力与股权价值之间的关系。

A 股上市公司并购案例中的标的公司价值评估，也有不少采用 EV/EBITDA 价值比率修正模式的案例：

首次披露日	交易标的	交易买方	修正指标	调整前价值比率	修正乘数	调整后的价值比率
2018/6/15	万邦德药业	万邦德	投入资本收益率、盈利增长率、税率、资本成本	11.61	0.94	10.92
2018/9/18	BioVision	博爱新开源	盈利能力、偿债能力、营运能力	24.79	1.10	27.27
2019/3/5	AUSTRALIS	佳沃股份	投入资本回报率、增长率	NA	可比公司价值比率的平均值及中位值	10.28/10.30

2018/5/25	兆盛环保	中环装备	盈利能力、资产规模、成长能力、主营业务	NA	可比公司价值比率的平均值	17.27
2017/12/7	装备卢森堡	天华院	未修正	9.15	低于可比公司平均倍数，未调整	9.15

发行人认为EV/EBITDA指标在一定程度上减少了公司业务扩张期经营方面（扩大研发、增加销售团队）与非经营方面（捐赠）投入增大的影响，EV/EBITDA指标能更好地反映公司的价值，选择以该指标评估公司价值是客观、合理、谨慎的。

根据经典财务模型推导EV/EBITDA比率：

假定公司的收入和NOPLAT按照不变比率g增长，且公司每年从NOPLAT中拿出一个固定比例用于投资，那么每年投资所占的NOPLAT比率相同，则意味着公司的自由现金流将会按照固定的比率增长。

由于公司的现金流是按照一个固定的比率增长的，因此，可以从使用著名的现金流永续年金的公式来进行公司的价值评估：

$$\text{价值} = \frac{FCF_{t=1}}{WACC - g}$$

FCF(自由现金流, Free Cash Flow): 是指扣除新增资本投资后公司核心经营活动产生的现金流。

$$FCF = \text{NOPLAT} - \text{净投资}$$

NOPLAT（扣除调整税后的净营业利润, Net Operating Profits Less Adjustd Taxes）是指扣除与核心经营活动有关的所得税后公司核心经营活动产生的利润。

$$\text{净投资} = \text{投入资本}_{t+1} - \text{投入资本}_t$$

投入资本（Invested Capital, IC）是指公司在核心经营活动（主要是房屋、厂房和设备以及经营资金）上已投资的累计数额。投入资本回报率（Return on Invested Capital, ROIC）是指税后营业利润除以流动资本和固定资本之和，反映的是公司投资所获得的回报。

$$ROIC = \frac{NOPLAT}{\text{投入资本}}$$

投资率（Investment Rate, IR）是指 NOPLAT 中投回到公司的比例。

$$IR = \frac{\text{净投资}}{NOPLAT}$$

$$g = ROIC * IR$$

$$IR = \frac{g}{ROIC}$$

$$FCF = NOPLAT - \text{净投资} = NOPLAT - (NOPLAT * IR) = NOPLAT * (1 - IR) = NOPLAT * (1 - \frac{g}{ROIC})$$

$$EV = \frac{NOPLAT_{t=1} (1 - \frac{g}{ROIC})}{WACC - g}$$

把 NOPLAT 分解成 EBIT 和公司的现金税率（T）

$$EV = \frac{EBIT * (1 - T) * (1 - \frac{g}{ROIC})}{WACC - g}$$

两边同时除以 EBIT

$$\frac{EV}{EBIT} = \frac{(1 - T) * (1 - \frac{g}{ROIC})}{WACC - g}$$

EV/EBIT 比率与市盈率类似，但其侧重于衡量企业价值。根据公式，有四个因素驱动该价值比率：公司的增长率、投入资本回报率、现金税率和资本成本。此处 EBIT 可以用 EBITDA 代替，因此 EV/EBITDA 的驱动因素为：公司的增长率、投入资本回报率、现金税率和资本成本。多数情况下，行业内公司的平均现金税率和资本成本是相近的。因此不同公司的投入资本回报率和增长率是不同公司估值差异的原因。对 EV/EBITDA 模型的修正主要考虑投入资本回报率及增长率两个指标。

1、在投入资本回报率上，由于现有核心产品派格宾尚处于上市初期，该药物产生的营业收入仍然较少，为了更好地对产品的药理特性、适应症、使用方法及最新临床研究成果进行学术化推广，需要投入较多的学术推广费用。此外，未来期间发行人仍将重点推进 3 个聚乙二醇长效生物制品国家 1 类新药临床试验进度，并继续开展多项具有重大市场潜力的候选创新型药物的临床前研究，需要投入较多的研发费用，将 ROIC 作为修正因素并不合适。考虑到发行人的发展周期，保荐机构选择用预期增速对 EV/EBITDA 指标进行修正是恰当的；同时，保荐机

构结合公司所上市板块、考虑流动性进行市值修正，发行人认为是恰当的。

2、在增长率上，由于目前能够更好地评估处于不同生命周期的竞争对手公司估值，市值回报增长比（PEG）概念在实务中广泛应用。该修正模式参考了市盈率 PEG 模型的计算公式。

$$\text{调整的 PEG 率} = 100 * \frac{\text{企业价值倍数}}{\text{预期的 EBITA 增长率}}$$

二、保荐机构核查意见

经核查，保荐机构认为：

（1）发行人所处行业为生物制药行业，已上市销售的产品派格宾、特尔立、特尔津和特尔康，在未来期间可能获批上市的在研品种包括 YPEG-G-CSF、YPEG-EPO、YPEG-GH，上述产品的市场前景较为明晰，选取收益法评估的理由合理，评估的假设条件、收益预测、折现率等均客观、合理、谨慎；

（2）保荐机构已根据发行人已上市销售产品及在研产品恰当选择了可比上市公司，并参考可比上市公司在境内外市场的估值等方式综合确定预计市值，选取 EV/EBITDA 指标及所作修正客观、合理、谨慎。

第 52 题

招股书披露，2016 年公司历时 14 年开发的生物制品国家 1 类新药——长效干扰素派格宾获批上市，突破了国外医药巨头的专利封锁，入选中国医药生物技术协会评选的当年度“中国医药生物技术十大进展”。公司多次参与国家同质标准品的研制和协作标定。多次参与美国药典委员会（USP）、世界卫生组织（WHO）等国际机构组织的标准品协作标定。请发行人补充披露：（1）发行人“突破了国外医药巨头的专利封锁”的具体表现；（2）“原料提供单位”、“协作标定”的定义。

回复：

一、发行人“突破了国外医药巨头的专利封锁”的具体表现

在派格宾项目正式立项前和开发早期，用于蛋白质药物修饰的 PEG 活性修饰剂主要有 2 种，分别是直链 PEG 和分支型 U 型 PEG（UPEG）。上述 PEG 活

性修饰剂结构专利分别掌握在 Shearwater 公司¹³³和 Enzon 公司¹³⁴等国外公司,而基于上述 PEG 活性修饰剂开发的长效干扰素药物佩乐能和派罗欣的相关药物结构专利和制备方法为先灵葆雅 (Schering-Plough)¹³⁵和罗氏 (Roche)¹³⁶两家国外医药巨头所拥有。国外医药巨头在相关药物结构专利上设置了一系列专利屏障,对 PEG 活性修饰剂的分子构型、干扰素蛋白的 PEG 修饰位点、PEG 化干扰素的制备方法等进行严密保护,这使得重新开发一种能够绕开上述专利屏障,并能够在新颖性和创造性上达到发明专利授权要求的全新长效干扰素难度极大。

在派格宾开发过程中,为了突破国外医药巨头的专利封锁,经过广泛筛选和科学评估,公司于 2004 年与北京键凯签署了专利实施许可合同,获得 Y 型聚乙二醇 (YPEG) 活性修饰剂应用于 rhIFN- α 2b 全球独占的实施许可权。公司利用上述 YPEG 活性修饰剂,绕开了国外医药巨头在 PEG 活性修饰剂分子结构上的核心专利屏障:开发出的派格宾的药物结构不同于此前已获得专利保护的其它 PEG 化干扰素的药物结构,具备新颖性;在组成上,独创性地制备 rhIFN- α 2b 的 YPEG 修饰产物中细胞学比活性最高的 K134 位点单修饰产物为主的药物活性组分,使派格宾的细胞学比活性比派罗欣高了约 2 倍,显著区别于派罗欣,保证了派格宾的创造性。派格宾的研发充分满足了专利对新颖性和创造性的要求,进而通过申请 PCT 国际专利保护派格宾在药物结构、组成、制备方法和临床应用等方面的知识产权。

发行人采用 Y 型 PEG 修饰剂,绕过了 PEG 结构上已有的直链线型和分支 U 型的核心专利屏障,并通过修饰后的 PEG 化干扰素的药物结构、制备工艺等方面设立自己的专利保护壁垒。派格宾的专利权保护范围主要包括:

- 1、YPEG 修饰剂以酰胺键与干扰素 α 2b (rhIFN- α 2b) 的 31、49、83、112、121、131、133、134、164 位点的 Lys 结合后的所有蛋白质药物;
- 2、修饰后蛋白药物分子大小范围 10000-60000 道尔顿 (10kD-60kD);
- 3、修饰反应制备蛋白药物的条件;
- 4、单位点修饰蛋白纯化基本工艺路径;
- 5、修饰后的蛋白质药物治疗病毒性感染类疾病。

¹³³ Shearwater Polymer, Inc.: US5672662

¹³⁴ Enzon, Inc.: US5643575

¹³⁵ 先灵葆雅的授权专利号包括 US6524570、US6824768 等

¹³⁶ 罗氏的授权专利号包括 EP1562634、CN1088721 等

该专利较好地保护了派格宾的全新药物结构、药物制备方法、新药应用等。目前，派格宾不但成功在国内取得了药物结构和制备方法的发明专利授权，同时也获得了美国、欧洲、日本、澳大利亚、俄罗斯等全球主要发达国家和地区的发明专利授权，最终突破了国外医药巨头的专利封锁。

发行人已在招股说明书“第六节 业务与技术”之“五、对主营业务有重大影响的主要固定资产和无形资产”之“(二) 主要无形资产情况”之“3、专利”之“(2)“突破了国外医药巨头的专利封锁”的具体表现”对“发行人突破了国外医药巨头的专利封锁的具体表现”中进行补充披露。

二、“原料提供单位”、“协作标定”的定义

国家标准物质的蛋白质原料提供单位是指提供经过高度纯化的、用于制备国家标准物质的重组蛋白质原料的生产企业。国家标准物质是指国家指定的专门机构负责制备的、用于该品种检验（如含量测定、生物学活性检测）等用途，通过将待测药品与标准物质进行比对，得出待检药品是否合格的结论，因此，国家标准物质相当于判定药品质量是否合格的基准物或“标尺”。其中，国家标准物质由标准物质原料和辅料制成，标准物质原料是指经过高度纯化的、用于制备标准物质的重组蛋白质，是制备国家标准物质的关键。国家标准物质的原料提供单位通常是在特定药物领域内产品质量水平较高的制药企业，处于国内领先水平。

协作标定是指在多个具有同等能力的实验室间，使用一个或多个法定方法，各实验室所得试验数据按统计程序进行处理后，得到药品标准物质的特性值。由于参与标准品协作标定对实验室的技术水平和能力要求较高，制药企业受邀参与协作标定通常意味着较好的产品质量控制水平，若受到医药卫生领域权威的国际机构（例如美国药典委员会（USP）、世界卫生组织（WHO）等）邀请参与标准品协作标定，通常说明该制药企业实验室在行业地位、检测能力、实验室管理等方面也得到了国际认可。

发行人已在招股说明书“第一节 释义”之“二、专业术语释义”中对“原料提供单位”、“协作标定”的定义进行补充披露。

第 53 题

53. 招股书“第六节业务与技术”以较大篇幅披露了大量与发行

人关联度低且缺乏针对性的内容，篇幅冗长且不易于投资者理解。

请保荐机构全面梳理、精简篇幅，重点披露与发行人密切相关的行业政策与机制。

回复：

发行人已对招股说明书“第六节 业务与技术”之“二、公司所处行业基本情况”之“(二) 所属行业的行业主管部门、行业监管体制、行业主要法律法规政策及对发行人经营发展的影响”进行全面梳理，精简篇幅，重点披露了与发行人密切相关的行业政策与机制。

第 54 题

54. 招股书披露了发行人主要产品的市场规模及发行人产品的占比，如注射用重组人白介素-11 总体销售规模为 10.27 亿元，特尔康占比为 8.86%等。

请发行人说明主要产品市场份额与销售收入存在较大差异的原因。

回复：

在招股说明书中，公司主要产品所处的市场规模和占比情况主要来自于广州标点医药信息股份有限公司出具的研究报告《我国抗肿瘤及肿瘤治疗相关造血生长因子药物市场分析报告》和《我国肝病用药及肝病用干扰素市场研究报告》两份研究报告。根据上述研究报告中的相关说明，报告中数据来自于广州标点医药信息股份有限公司实际调研及以下数据库：①PICO 所属 HDDM 系统（广州标点医药信息股份有限公司建设的医院用药分析系统）②PICO 所属 RDDM 系统（广州标点医药信息股份有限公司建设的零售用药分析系统）③米内网综合数据库④卫健委（前卫计委、卫生部）统计年鉴及其它资料文献⑤国家药品监督管理局统计处⑥行业专家及相关企业访谈。

根据产品特点、企业销售网络、企业资源条件等不同，不同医药企业采取了不同的销售模式，相应地也采取了不同的出厂价格政策。即在销售数量和终端实际零售价格相同的情况下，不同企业的销售收入可能差距巨大。因此，在上述市场分析报告中，广州标点医药信息股份有限公司通常统一以终端实际零售价计算

各企业和品种的市场销售规模。而公司的各产品销售收入以公司的实际出厂销售价格为基础，按照会计准则中的收入准则确认的金额。以注射用重组人白介素-11为例，按照上述市场分析报告的推算公司市场销售规模约为 0.91 亿元，而 2017 年度特尔康的销售收入为 7,162.63 万元，上述差异产生的主要原因可能包括①根据样本医院推算的该药物实现终端销售数量与公司收入确认的销售数量的差异②医疗机构终端实际零售价和公司同客户实际销售价格的差异③广州标点医药信息股份有限公司根据样本医院推算整体销售数量等造成的偏差等。

第 55 题

55. 关于招股说明书中披露的相关数据，请发行人说明：（1）主要产品临床试验结果、产品市场占有率排名等行业数据的来源；（2）相关数据来源是否真实、客观、权威；（3）相关外部资料的发布时间，引用的数据是否具有时效性，部分数据是否陈旧；（4）发行人是否支付费用及具体金额，相关数据、资料是否专门为发行人定制。

请保荐机构核查第三方数据来源的真实性及权威性、引用数据的必要性及完整性、与其他披露信息是否存在不一致，引用的第三方数据是否有充分、客观、独立的依据，并发表意见。

回复：

一、发行人说明

（一）主要产品临床试验结果、产品市场占有率排名等行业数据的来源

招股说明书中引用的主要产品临床试验结果的来源情况如下：

序号	报告名称	对应的公司 主要产品	临床研究 组长单位/ 临床研究 单位	时间
1	《Y 型 PEG 化重组人干扰素 α-2b 注射液治疗 HBeAg 阳性慢性乙型肝炎的多中心、随机开放、阳性药对照 III 期临床试验研究报告》	派格宾	北京大学 第一医院	2016 年 11 月
2	《Y 型 PEG 化重组人干扰素 α 2b 注射液治疗慢性丙型肝炎(以基因 1 型为主的非 2/3 基因型)的多中心、随机开放、阳性药对照 III 期临床试验临床研究报告》		北京大学 人民医院	2014 年 5 月
3	《Y 型 PEG 化重组人干扰素 α 2b 注射液治疗慢性			2013 年

序号	报告名称	对应的公司 主要产品	临床研究 组长单位/ 临床研究 单位	时间
	丙型肝炎(基因 2/3 型)的多中心、随机开放、阳性药对照III期临床试验临床研究报告》			12 月
4	《Y 型 PEG 化重组人粒细胞刺激因子注射液预防化疗后中性粒细胞减少症的多中心、随机、开放、阳性药对照的 II 期临床试验研究报告》	YPEG-G-CSF	中国医学科学院肿瘤医院	2018 年 7 月
5	《Y 型 PEG 化重组人粒细胞刺激因子注射液随机开放、自身对照、单次给药剂量递增 I 期临床试验人体安全性、耐受性、药效动力学和药代动力学研究报告》			2012 年 6 月
6	《Y 型 PEG 化重组人促红素注射液 I 期临床试验药代动力学和药效动力学研究总结报告》	YPEG-EPO	中国人民解放军第三〇二医院	2018 年 11 月
7	《Y 型 PEG 化重组人促红素注射液随机、阳性药对照、剂量递增的健康男性受试者安全耐受性研究报告》			2018 年 11 月
8	《Y 型 PEG 化重组人生长激素注射液随机开放、单剂量、剂量递增、阳性药对照的健康人体耐受性、药代动力学和药效动力学 I 期临床试验总结报告》	YPEG-GH	北京协和医院	2019 年 3 月

招股说明书中引用的产品市场占有率排名等的来源主要如下：

序号	报告名称	报告出具方	出具时间
1	《我国抗肿瘤及肿瘤治疗相关造血生长因子药物市场分析报告》	广州标点医药信息股份有限公司	2019年2月
2	《我国肝病用药及肝病用干扰素市场研究报告》	广州标点医药信息股份有限公司	2019年2月

(二) 相关数据来源是否真实、客观、权威

招股说明书中引用的主要产品临床试验结果均来自于上述临床试验研究报告及总结报告，均为通过国家 GCP 认证的临床研究专业机构开展并完成。其中，相关的临床研究组长单位为北京大学第一医院、北京大学人民医院、中国医学科学院肿瘤医院、中国人民解放军第三〇二医院和北京协和医院等，上述临床研究组长单位均为国内权威的、研究水平较高的顶尖机构，其他参与的临床研究专业机构基本均为国内知名临床研究机构。临床试验研究报告及总结报告为临床研究组长单位出具，相关数据系临床研究机构或第三方机构完成。根据研究方案规定，数据独立双份录入及核对，并进行逻辑检查和数据核查，临床研究机构和申办方（即特宝生物）等召开数据审核会议，签署数据审核决议并完成数据锁定。数据

库锁定后不可更改，如审核发现数据差错确实需要修改的，需要进行极为严格的审批手续进行数据库解锁，在严密监控下进行数据的勘误。数据库均有审计追踪功能，会详细记录任何数据库的锁库、解锁情况。此外，临床研究数据还需由申办方作为申报资料提交注册申报，数据需经过国家药监局食品药品审核查验中心的核查，临床数据统计分析报告和数据清单、数据库光盘均作为申报资料的一部分，均提交国家药监局。上述措施均有力保证了数据的真实、客观和准确性。

招股说明书中引用的产品市场占有率排名等主要来自于广州标点医药信息股份有限公司出具的相关市场研究报告。根据网络搜索和公司官网（米内网）的相关信息，该公司依托国家食品药品监督管理总局南方医药经济研究所，以覆盖全面的医药市场数据收集网络为基础，借助互联网为平台，建立医药经济数据库，为国内外医药企业及金融、证券、保险等各类机构提供权威市场信息与分析服务，系国内较为知名的医药经济信息提供方。申报国内 IPO 的医药企业披露的招股说明书中已有多家引用该公司的信息数据，例如大博医疗、辰欣医药、步长药业、赛升药业、甘李药业等。基于上述原因，发行人引用广州标点医药信息股份有限公司对我国肝病用药及肝病用干扰素市场及我国肿瘤及肿瘤治疗相关造血生长因子药物市场等行业研究报告中的数据，以增强招股说明书对发行人行业描述的准确性。

综上，相关数据的来源真实、客观、权威。

（三）相关外部资料的发布时间，引用的数据是否具有时效性，部分数据是否陈旧

临床试验研究报告及临床总结报告系临床研究机构根据研究过程中关于药品疗效和安全性研究结果的报告，相关内容均以临床试验实际发现为基础，相关结果长期有效，不存在时效性问题。广州标点医药信息股份有限公司出具的相关市场研究报告系 2019 年 2 月出具，上述市场研究报告中的相关市场数据覆盖期间主要以 2014 年-2017 年为主，部分覆盖了招股说明书的报告期。由于终端用药数据统计具有一定滞后性，因此，上述研究报告覆盖期间的市场数据相对较新，不属于陈旧数据。

（四）发行人是否支付费用及具体金额，相关数据、资料是否专门为发行人定制

按照药品注册管理的相关规定，申办方（即特宝生物）进行临床研究，需委

托具有临床试验资质的临床机构（以医院为主的临床研究专业机构）进行，公司需向临床研究机构支付相关的临床试验费用¹³⁷和临床数据的统计分析费用¹³⁸。发行人并未为取得相关临床数据，针对临床试验研究报告和临床总结报告单独向临床研究机构支付相关费用的情况。

在市场研究报告中，发行人与广州标点医药信息股份有限公司签订了《2018年医药信息服务协议》，约定项目含税服务费用总计 152,640 元，双方签订合同后 5 个工作日内，发行人向标点医药支付项目启动款，即人民币 106,848 元；项目结束，发行人对正式报告进行验收合格，并收到乙方开具的全额增值税专用发票后 5 个工作日内乙方支付余下的项目费用，即人民币 45,792 元，目前上述费用已全部支付。根据上述市场研究报告中的说明，相关数据、资料主要来自于广州标点医药信息股份有限公司实际调研以及其建设的数据库，不属于专门为发行人定制。

二、保荐机构核查意见

经核查，保荐机构认为上述第三方数据来源真实、权威，引用数据具有必要性和完整性，未发现与其他披露信息不一致的情形，引用的第三方数据充分、客观、独立。

第 56 题

发行人的招股说明书中存在多处不符合科创板公司招股说明书要求的情况，如发行人撰写的招股说明书部分不符合科创板招股说明书格式准则第三十六条、六十九条、七十一条、七十六条、七十七条、七十八条等相关条款的规定。

请发行人严格按照科创板招股说明书格式准则以及其他相关规则认真撰写招股说明书。

回复：

发行人按照科创板招股说明书格式准则的要求，对招股书进行了修改，补充披露了如下内容：

¹³⁷ 组长单位牵头费、观察费、检查费、床位费、病人采血补偿费、交通补偿费、血样检测费、GCP 中心管理费、临床项目管理费、专家会诊费等费用。

¹³⁸ 支付的相关费用主要用于数据管理和统计分析，包括数据录入、数据审核、数据统计分析等。

公司在招股说明书“第八节 财务会计信息与管理层分析”之“三、对发行人未来盈利能力或财务状况可能产生影响的重要因素”进行了补充披露。

公司在招股说明书“第八节 财务会计信息与管理层分析”之“五、可比上市公司”进行了补充披露。

公司在招股说明书“第八节财务会计信息与管理层分析”之“七、报告期内主要会计政策和会计估计方法”之“(十二) 研究开发支出、(十四) 预计负债、(十五) 收入、(十七) 政府补助、(十九) 重大会计判断和估计”中进行了补充披露。

公司在招股说明书“第八节财务会计信息与管理层分析”之“十四、发行人报告期内取得经营成果的逻辑及相关财务或非财务指标分析”中进行了补充披露。

公司在招股说明书“第八节财务会计信息与管理层分析”之“十五、经营成果分析”之“(一) 营业收入的分析”、“(二) 营业成本的分析”、“(三) 期间费用分析”、“(五) 毛利率变动分析”、“(六) 非经常性损益分析”之“5、政府补助与 6、捐赠支出”、“(七) 税项情况”之“2、所得税费用与 4、公司的主要税收优惠对经营成果的影响”、“(八) 分部信息”中进行了补充披露。

公司在招股说明书“第八节财务会计信息与管理层分析”之“十六、财务状况分析”之“(一) 资产质量分析”之“2、流动资产构成及其变化分析”之“(2) 应收票据、(3) 应收账款、(6) 存货”中进行了补充披露。

公司在招股说明书“第八节财务会计信息与管理层分析”之“十六、财务状况分析”之“(二) 负债的主要构成及其变化”之“3、非流动负债”之“(1) 预计负债、(2) 递延收益”中进行了补充披露。

公司已在招股说明书“第八节财务会计信息与管理层分析”之“十六、财务状况分析”之“(一) 资产质量分析”之“3、非流动资产分析”之“(3) 无形资产”、“(4) 开发支出”、“(7) 其他非流动资产”中进行了补充披露。

公司在招股说明书“第八节财务会计信息与管理层分析”之“十六、财务状况分析”之“(四) 资产周转能力分析”之“2、公司资产周转能力与同行业可比上市公司比较”中进行了补充披露。

公司在招股说明书“第八节财务会计信息与管理层分析”之“十六、财务

状况分析”之“(二)负债的主要构成及其变化”之“2、流动负债的构成与变化”之“(2) 应付账款”中进行了补充披露。

公司在招股说明书“第八节财务会计信息与管理层分析”之“十七、偿债能力、流动性与持续经营能力的分析”之“(三) 现金流量分析”中进行了补充披露。

第 57 题

请发行人按照科创板招股说明书格式准则第六十九条的要求，在选择同行业公司对比分析时，披露相关公司的选择原因及相关业务的可比程度。

相关比率与同行业未被发行人选为可比公司的比率之间差异较大，请发行人说明选择的可比公司的逻辑。

请保荐机构核查并发表意见。

回复：

一、选择可比公司的原因

公司主营产品为重组人粒细胞刺激因子注射液、注射用重组人白介素-11、注射用重组人粒细胞巨噬细胞刺激因子及聚乙二醇干扰素 α -2b 注射液。上市医药企业中，双鹭药业（002038）拥有重组人粒细胞刺激因子注射液、注射用重组人白介素-11 生产许可；安科生物（300009）拥有重组人干扰素 α -2b 和注射用重组人生长激素的生产许可，故将该两家公司列为可比上市公司；上市医药企业华北制药（600812）、哈药股份（600664）的全资子公司哈药集团生物工程有限公司、长春高新（000661）的控股子公司长春金赛均拥有重组人粒细胞刺激因子、重组人粒细胞巨噬细胞刺激因子的生产许可，但因华北制药、哈药股份、均是综合性的医药企业，生物制药占其收入比重较低；长春高新的业务除制药业外，还涉及房地产和服务业，因此未将上述三家上市公司列为可比上市公司。考虑到样本过少影响比较的有效性，可比上市公司选择范围扩大至以专业化推广为主的创新型医药制造企业，增加康辰药业、海特生物和舒泰神三家公司为可比上市公司。

1、双鹭药业是一家主要从事基因工程和生化药物研究开发、生产和经营的高新技术企业，共研究开发并投放市场 2 个具有自主知识产权的国家一类新药和 8 个国家二类新药，形成以肿瘤、老年病、肝病为主导的产品线。公司目前的营

销模式主要为“精细化区域合作伙伴+专业化学术推广”模式，部分地区采用终端销售模式。

2、安科生物是国内较早从事基因工程药物研究、开发和生产的高新技术企业，安科生物制定了以生物医药为主轴，以中西药物和精准医疗为两翼“一主两翼”协同发展的横向一体化战略。公司主要采取“终端销售+经销分销”的销售模式，基因工程药物、医疗器械的销售采用自主组建学术推广队伍的方式进行学术、市场开拓工作并实现医院终端销售，主要通过营销部门组织或参加专业学术推广会、新产品上市会、临床试验等医学专业化推广活动，向学术专家及临床医生介绍和宣传公司产品的临床疗效、治疗方案以及产品特点、优点及最新基础理论和临床研究成果，使临床医生了解药品的特点、用途、正确的使用方法等。

3、康辰药业是一家以创新药研发为核心、以临床需求为导向，集研发、生产和销售于一体的创新型制药企业。康辰药业在产产品和在研产品主要专注于血液、肿瘤领域。在销售方面，公司建立了一套医药生产企业和流通企业优势互补、合作共赢的精细化营销模式，一方面公司对整体营销计划、学术推广方案进行集中策划、统一控制，并兼顾区域特性，加强全国及区域学术推广力度；另一方面公司将学术推广管理下移，有力支持区域市场活动的落地，加强区域管理的市场分析和管理的精细度。

4、海特生物是一家以生物制品国家 1 类新药金路捷——注射用鼠神经生长因子为龙头产品，以创建一流生物创新药企业为目标的高新技术生物制药企业，主营业务为生物制品（注射用鼠神经生长因子冻干粉针剂、注射用抗乙肝转移因子冻干粉针剂）、凝血酶和其他化学药品的研发、生产和销售；销售模式以专业化学术推广为主。

5、舒泰神是以研发、生产和销售生物制品为主的制药企业，公司主要产品是自主研发开发的国家 I 类新药——注射用鼠神经生长因子“苏肽生”和国内唯一具有清肠和便秘两个适应症的清肠便秘类药物——聚乙二醇电解质散剂“舒泰清”，此外还生产阿司匹林肠溶片、格列奇特片和萘丁美酮胶囊等三种药品。同时，尚有数个国家级 I 类新药、具有自主知识产权的新药处于实验室到临床试验等不同研发或申报阶段。公司营销方面主要采用代理和自营相结合的销售模式，加强销售过程的精细化管理，同时进一步推进国家级和省市级专业性学术活动的实施，

深入有序的开展市场及推广活动。”

二、保荐机构核查意见

保荐机构经①实地走访发行人经营地、访谈发行人总经理，了解发行人的主营业务开展的具体情况，②查阅行业研究报告、上市公司年报，对发行人可比上市公司选择的进行核查。经核查，保荐机构认为发行人系一家创新型生物医药企业，已开发完成 4 个治疗用生物技术产品派格宾、特尔立、特尔津、特尔康，用于病毒性肝炎、恶性肿瘤等疾病的治疗；基于公司药品为专业化程度较高的处方药的特点，在药品的营销模式方面，公司主要采用了自身专业化学术推广团队的营销模式。发行人进行可比公司选择时，已充分考虑公司业务开展的具体情况，恰当选择可比上市公司。

三、发行人补充披露

公司按照科创板招股说明书格式准则第六十九条的要求，在招股书“第八节财务会计信息与管理层分析”进行了补充披露。

第 58 题

请发行人结合《科创板首次公开发行股票注册管理办法》（试行）、科创板招股说明书格式准则的要求，结合发行人自身业务、技术、最终客户群体、销售区域等情况认真撰写关于持续经营能力的分析。

回复：

一、对发行人未来盈利能力或财务状况可能产生影响的重要因素

对发行人未来盈利能力或财务状况可能产生影响的重要因素包括但不限于：

（一）影响公司收入和利润的主要因素

1、影响收入的主要因素

（1）慢性乙肝临床治愈研究的进展及概念的普及

2018 年，发行人营业收入为 4.48 亿，其中用于慢性乙肝临床治愈的派格宾实现了 1.87 亿收入，占比为 41.80%。

慢性乙肝是我国十分突出的公共卫生问题，乙肝病毒感染是引起肝硬化和肝癌等末端肝病发生的主要原因，感染慢性乙肝后会大幅增加患者未来罹患肝衰竭、肝硬化和肝癌的风险，而达到乙肝临床治愈可大幅降低慢性乙肝进展为肝癌的风险。为对慢性乙型肝炎临床治愈进行更加规范的科学研究，公司计划开展以派格

宾为基础的慢性乙型肝炎临床治愈研究项目。

我国现有慢性乙肝感染者约 9300 万人，其中慢性乙肝患者约 2000 万例。公司乙肝临床治愈研究项目的进展情况，长效干扰素相比核苷（酸）类药物具有显著降低肝癌风险的优势等更多研究的确认，以及乙肝临床治愈概念的普及，将是公司派格宾产品营业收入能否快速增长的关键性因素。

（2）造血生长因子类药物

造血生长因子作为国内外指南的一线治疗药物在肿瘤、血液疾病相关治疗领域得到了广泛的应用，市场保持稳定增长；新的临床应用领域也推动造血生长因子药物市场持续增长，如基于良好的治疗效果，以 rhGM-CSF、rhG-CSF 为代表的造血生长因子药物逐渐被应用于肿瘤免疫治疗领域，已有单克隆抗体药物联用造血生长因子药物的方案写入药物的使用说明书。

公司特尔立、特尔津和特尔康（以下简称“立津康”）三个造血生长因子产品，质量优势明显（造血生长因子产品中，除了 rhGM-CSF 因目前国内标准品制备机构尚无含量标准物质制备计划以外，公司均为现行国家标准物质原料提供单位），在十余年长期临床使用过程得到了医生和患者的普遍认可，公司目前已形成覆盖全国超过 1000 家二三级医疗机构的全国营销网络，具有良好的销售基础。

公司目前上市的造血生长因子类药物均为短效制剂，一方面，短效制剂疗效确切、相对价格较低，医保报销范围为放化疗后的骨髓抑制，可报销范围较广，以重组人粒细胞刺激因子为例，其国内短效制剂市场由 2014 年的 24.31 亿元增长至 2017 年的 26.29 亿元，仍保持持续增长。另一方面，在重组人粒细胞刺激因子药物领域，已上市了津优力、新瑞白及艾多等长效制剂，上述药物基于良好的临床应用效果和较高的产品单价，上市后销售额增长较快，存在一定的技术迭代趋势。在此背景下，发行人积极研发造血因子类药物长效制剂，其中 YPEG-G-CSF、YPEG-EPO 均已处在临床试验阶段，结合目前临床研究进展情况，发行人预计上述两款药物可能将于 2021 年和 2024 年获批上市。上述药物上市后将进一步增强公司在造血生长因子类药物的核心竞争力。

（3）研发储备情况

除 Y 型 PEG 化重组人粒细胞刺激因子注射液，公司 Y 型 PEG 化重组人生长激素注射液、Y 型 PEG 化重组人促红素注射液两个创新药物产品，目前均已

进入临床研究，未来如果能够获批上市，将进一步提高公司的营收水平。

(4) 政策的影响

多年来，以省为单位的药品集中采购制度持续进行改革，推动着药品价格呈现总体下降趋势，面对以上情况，公司积极面对，推进药品集中招标给派格宾带来机会，加强派格宾的学术化推广工作，同时推进新药研发工作，为公司未来的发展做充足的产品储备。

2、影响公司利润的主要因素

公司利润主要来自主营产品销售，除前述影响公司收入的因素外，公司成本、期间费用也是影响公司利润的重要因素。

公司成本主要有直接材料、直接工资、燃料水电费、制造费用（包括固定资产折旧及无形资产摊销）构成。报告期内公司的产能利用率未饱和，尤其是派格宾的产能利用率仍较低，2018年派格宾的产能利用率为40.68%；随着公司销售增长带动产量增加，生产的规模效应将进一步降低公司的产品成本，提升公司的盈利空间。

报告期公司的期间费用率在76.59%-86.45%之间，保持在较高的水平。一方面，基于公司产品专业性较强的特点，公司采用自身专业化学术推广团队的营销模式，销售费用中的人员薪酬等固定成本相对较高；随着公司销售规模的进一步扩大，公司销售费用率将有较大幅度的下降。另一方面，公司将继续加大研发投入和新产品的开发力度，推进Y型PEG化重组人粒细胞刺激因子注射液、Y型PEG化重组人生长激素注射液、Y型PEG化重组人促红素注射液、ACT50、ACT60等项目的研发工作，将会较大幅度提高公司研发费用的支出，影响公司的利润水平。

(二) 对公司具有核心意义的财务指标

根据生物制药行业及公司的业务特点，营业收入增长率、主营业务毛利率、研发支出占比、销售费用率等指标对分析公司的财务状况和盈利能力具有重要意义，也具有较强的预示作用。

从营业收入构成来看，主营业务收入占公司营业收入的99%以上，公司主营业务突出。报告期内公司营业收入分别为28,037.05万元、32,308.15万元和44,828.27万元，2017年、2018年增长率分别为15.23%和38.75%，保持持续高

增长的态势；未来几年，随着慢性乙肝临床治愈研究的进一步深入和概念的普及，公司营业收入有望进一步提升。

报告期公司主营业务毛利率分别为 89.02%、87.09%和 87.48%，公司的毛利率水平符合公司所处生物制药行业的特点，体现了公司产品的竞争力水平。报告期公司研发支出占比分别为 33.17%、13.61%和 9.67%，累计研发支出的金额占累计收入的比例为 17.14%，公司保持较高的研发投入，持续的高水平研发投入保障了公司在新药研发领域的可持续增长能力。公司报告期的销售费用率分别为 54.61%、62.95%和 59.45%，与公司采用自身专业化学术推广团队的营销模式相符。随着销售规模的扩大及相关产品科学理念的形成，相关费用率将持续降低。

（三）非财务因素对公司盈利能力的影响

1、公司技术水平对未来盈利能力的影响

（1）从技术类型上看，首先，通过多年的研发积累，公司在重组蛋白质药物研发和生产领域积累了丰富的经验，并构建了较为完整的重组蛋白质药物研发、生产体系；其次，公司利用 YPEG 活性修饰剂，经过多年自主研发，攻克了蛋白质药物选择性修饰、修饰位点比例控制、分离与鉴定以及修饰工艺产业化放大等关键技术难题，形成了成熟的聚乙二醇重组蛋白质修饰平台技术，建立了系统的技术手段和解决方案。

公司所拥有的上述核心技术不存在快速迭代的风险。首先，从公司所处的行业上来说，重组蛋白质药物主要用于弥补机体由于各种原因导致的体内相应功能蛋白不足，具有治疗效果显著、特异性强、生物功能明确等优势，而且对某些疾病（如病毒感染、肿瘤等领域）具有不可替代的治疗作用，根据工业和信息化部、国家发改委等部委于 2016 年 10 月颁布的《医药工业发展规划指南》将生物药分为：抗体药物、重组蛋白质药物、疫苗、核酸药物和细胞治疗产品等。相关研究报告显示，重组蛋白质药物在 2007-2013 年的全球销售额由 487 亿美元增加到 638 亿美元，是生物药中非常重要的组成部分。其次，从第一个 PEG 化蛋白质药物上市以来，PEG 化长效蛋白质药物已历经近 30 年的临床应用，安全性和有效性已得到广泛认可。PEG 生物亲和性较好，不但可以改善蛋白质药物的药代动力学特性，减少给药频度，提高疗效，而且还可以降低蛋白质药物的免疫原性，有利于保障药物疗效、提高安全性，PEG 化修饰长效技术的应用前景广阔。

此外，公司拥有的药物筛选及优化平台技术，系基于 ACTOne Biosensor 技术的药物筛选及优化平台技术，可广泛应用于针对 GPCR 类药物靶点和 PDE 类药物靶点的药物筛选，为公司的药物基础研究提供了有效的技术保障。

(2) 从技术水平来看，公司建有国家级企业博士后科研工作站和国家联合地方工程研究中心，系国家创新型企业和国家知识产权优势企业。经过多年不断革新与发展，公司打造了一支治疗性重组蛋白质及其长效修饰创新药物研发创新团队，并入选国家科技部“重点领域创新团队”（第 2013RA4020 号）。“十一五”以来，该团队共计承担了 9 项“重大新药创制”国家科技重大专项，已有 5 个聚乙二醇蛋白质长效药物获准开展临床研究，其中 1 个药物获准上市。

综上，公司拥有蛋白质药物生产平台技术、聚乙二醇重组蛋白质修饰平台技术和药物筛选及优化平台技术等核心技术，已成为中国在该领域的领军企业，公司的技术水平保证了公司的持续经营能力。

2、公司最终客户群体对持续经营能力的影响

(1) 派格宾临床应用的最终客户群体

公司核心产品派格宾主要应用于慢性乙肝的治疗，最终客户群体为进行慢性乙肝治疗的人群。

根据 2006 年全国乙型肝炎血清流行病学调查结果，我国 1~59 岁一般人群乙型肝炎病毒表面抗原（HBsAg）携带率为 7.18%。据此推算，我国现有慢性乙肝感染者约 9300 万人，其中慢性乙肝患者约 2000 万例。目前慢性乙肝抗病毒药物主要包括核苷（酸）类药物和干扰素类药物。由于在实现慢性乙肝治疗目标、降低停药后慢性乙肝疾病复发风险和大幅降低慢性乙肝进展为肝癌的风险方面，临床治愈有着重大意义，我国和欧美的慢性乙肝防治指南陆续确认了临床治愈的概念并将其作为未来慢性乙肝治疗领域主要追求的治疗终点。近年来，多项突破性临床研究结果相继表明，经核苷（酸）类药物治疗后 HBsAg 水平较低的慢性乙肝患者序贯或联合聚乙二醇干扰素 α 治疗有较高获得临床治愈的机会，约 30~50% 的患者可以达到 HBsAg 清除，实现停药。针对肝癌高风险人群，聚乙二醇干扰素 α 在降低上述人群罹患肝癌方面也显著优于核苷（酸）类药物。相较于传统的慢性乙肝抗病毒治疗市场，以临床治愈为治疗终点的慢性乙肝抗病毒治疗市场拥有着更为广阔的市场空间。

(2) 其他产品临床应用的最终客户群体

特尔立、特尔津和特尔康三个造血生长因子产品在肿瘤市场领域均已上市销售超过 10 年，公司产品深得终端客户的认可。

3、销售区域对持续经营能力的影响

公司销售主要来源于国内市场，销售占比达到 95%以上。公司营销网络已基本覆盖全国各省市，已建立较为完善的国内市场营销管理体系，确保国内市场各区域营销售管理的持续稳定。该体系包括①一支专业化学术推广团队，有力地保障公司在肿瘤、病毒性肝炎等重大疾病治疗领域的业务拓展；②一支经验丰富的商务管理团队，主要负责经销商资质、订单及发货、应收账款、退货管理等完整的系统管理；商务管理团队同时负责市场准入管理，建立了较为完善的招投标管理体系，在各省市开展药品的集中采购，确保公司产品能及时把握全国各地的准入机会。

国外市场占公司主营收入的比例较低。公司的国际发展中心负责产品的海外销售业务，将在加强现有产品已有国际市场的前提下，推进以派格宾为基础的临床治愈研究，拓展以慢性乙肝治疗为主的国际市场。

4、公司竞争力对持续经营能力的影响

公司产品派格宾系国内自主研发的全球首个 40kD 聚乙二醇长效干扰素 α -2b 注射液，注册分类为生物制品国家 1 类新药，派格宾入选中国医药生物技术协会评选的 2016 年度“中国医药生物技术十大进展”。派格宾于 2016 年底获批上市后迅速得到医生和患者的认可，2018 年销售金额已接近 2 亿元，在较短的时间内确立了市场地位。派格宾获批上市后，公司相继开展和支持了一系列以派格宾为基础，旨在提升慢性乙肝临床治愈水平的研究活动。通过不断探索和积累，以派格宾为基础的治疗方案在慢性乙肝临床治愈领域拥有一定的先发优势。派格宾的产品优势及公司在慢性乙肝临床治愈领域先发优势让公司在乙肝临床治愈市场具备较强竞争力，有效增强了公司的持续经营能力。

公司目前储备了包括 Y 型 PEG 化重组人粒细胞刺激因子注射液、Y 型 PEG 化重组人生长激素注射液、Y 型 PEG 化重组人促红素注射液等多个创新药物产品，目前均已进入临床研究，未来如果能够获批上市，在重组蛋白质药物领域，不仅将进一步丰富公司的产品线的结构，同时组成的长短效产品的组合，提高了

竞争力，将进一步提高公司的盈利能力。

综上，派格宾的产品优势及公司在慢性乙肝临床治愈领域先发优势、公司研发储备项目，以及如前所述公司立津康产品的质量、市场优势，公司的技术水平，均形成了发行人的核心竞争力，有力保障了公司的持续经营能力。

二、发行人补充披露

公司在招股说明书“第八节 财务会计信息与管理层分析”之“三、对发行人未来盈利能力或财务状况可能产生影响的重要因素”中进行了补充披露。

（本页无正文，为厦门特宝生物工程股份有限公司《关于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申请文件的审核问询函的回复》之签章页）

厦门特宝生物工程股份有限公司

2019年5月9日



(本页无正文,为国金证券股份有限公司《关于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申请文件的审核问询函的回复》之签章页)

保荐代表人: 邓晓艳
邓晓艳

阮任群
阮任群

国金证券股份有限公司
2019年 5 月 9 日


国金证券股份有限公司董事长声明

本人已认真阅读厦门特宝生物工程股份公司本次审核问询函的回复报告的全部内容，了解报告涉及问题的核查过程、本公司的内核和风险控制流程，确认本公司按照勤勉尽责原则履行核查程序，审核问询函的回复报告不存在虚假记载、误导性陈述或者重大遗漏，并对上述文件的真实性、准确性、完整性、及时性承担相应法律责任。

董事长：



冉 云

