

国浩律师（深圳）事务所
关于
厦门特宝生物工程股份有限公司
申请首次公开发行股票并在科创板上市
之
法律意见书



深圳市深南大道 6008 号特区报业大厦 24、41 层 邮编：518034

24/F, Special Zone Press Tower, 6008 Shennan Avenue, Shenzhen, Guangdong Province 518034, China

电话/Tel: (+86)(755) 8351 5666 传真/Fax: (+86)(755) 8351 5333

网址/Website: <http://www.grandall.com.cn>

2019 年 3 月

致：厦门特宝生物工程股份有限公司

国浩律师（深圳）事务所
关于
厦门特宝生物工程股份有限公司
申请首次公开发行股票并在科创板上市
之
法律意见书

GLG/SZ/A4352/FY/2019-072 号

国浩律师（深圳）事务所依据与厦门特宝生物工程股份有限公司签订的《专项法律顾问合同》，担任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的专项法律顾问。

本所律师根据《中华人民共和国公司法》、《中华人民共和国证券法》、《科创板首次公开发行股票注册管理办法（试行）》、中国证券监督管理委员会证监发〔2001〕37号《公开发行证券公司信息披露的编报规则第12号——公开发行证券的法律意见书和律师工作报告》、《律师事务所从事证券法律业务管理办法》和《律师事务所证券法律业务执业规则（试行）》等有关法律、法规和规范性文件的规定，按照律师行业公认的业务标准、道德规范和勤勉尽责精神，为厦门特宝生物工程股份有限公司申请首次公开发行股票并在科创板上市出具本法律意见书。

目 录

释 义.....	4
声明事项.....	7
正 文.....	8
一、 本次发行上市的批准和授权	8
二、 发行人本次发行上市的主体资格	9
三、 本次发行上市的实质条件	10
四、 发行人的设立	14
五、 发行人的独立性	15
六、 发起人和股东（实际控制人）	17
七、 发行人股本及演变	20
八、 发行人的业务	21
九、 关联交易及同业竞争	22
十、 发行人的主要财产	25
十一、 发行人的重大债权债务.....	54
十二、 发行人重大资产变化及收购兼并.....	55
十三、 发行人公司章程的制定与修改.....	56
十四、 发行人股东大会、董事会、监事会议事规则及规范运作.....	57
十五、 发行人的董事、监事、高级管理人员、核心技术人员及其变化.....	58
十六、 发行人的税务.....	63
十七、 发行人的环境保护和产品质量、技术等标准.....	64
十八、 发行人募集资金的运用.....	65
十九、 发行人的业务发展目标.....	66
二十、 诉讼、仲裁或行政处罚.....	67

二十一、	发行人招股说明书法律风险的评价	69
结 论	70

释 义

除非另有说明，本法律意见书中相关词语具有以下特定含义：

本所	指	国浩律师（深圳）事务所
本所律师	指	本所为本次发行上市指派的经办律师，即在本法律意见书签署页“经办律师”一栏中签名的律师
发行人、公司、特宝生物	指	厦门特宝生物工程股份有限公司
本次发行上市	指	厦门特宝生物工程股份有限公司发行股票（包括首次公开发行及向发行人董事、核心员工战略配售）并在科创板上市
特宝有限	指	厦门特宝生物工程有限公司，发行人前身
伯赛基因	指	厦门伯赛基因转录技术有限公司，系发行人全资子公司。
通化东宝	指	通化东宝药业股份有限公司，系发行人股东
建宝实业、建宝地产	指	厦门建宝实业发展公司，曾用名“厦门建宝房地产开发公司”
厦门英发	指	厦门市英发经济发展有限公司
厦门英才	指	厦门英才学校有限公司
厦门新兴	指	厦门市新兴彩色印刷有限公司
英才地产	指	厦门英才房地产有限公司
长沙海特	指	长沙高新技术产业开发区海特生物电子技术开发有限公司
国金证券	指	国金证券股份有限公司，本次发行上市的保荐人
致同	指	致同会计师事务所（特殊普通合伙），本次发行上市的审计机构
《编报规则 12 号》	指	《公开发行证券的公司信息披露的编报规则第 12 号-公开发行证券的法律意见书和律师工作报告》
《公司法》	指	《中华人民共和国公司法》
《证券法》	指	《中华人民共和国证券法》

《管理办法》	指	《科创板首次公开发行股票注册管理办法（试行）》
《上市规则》	指	《上海证券交易所科创板股票上市规则》
律师工作报告	指	本所为本次发行上市项目，与本法律意见书一同出具的律师工作报告
《发起人协议书》	指	发行人的全体发起人于 2000 年 7 月 28 日签订的《发起人协议书》
公司章程	指	厦门特宝生物工程股份有限公司章程
《公司章程（草案）》	指	经发行人于 2019 年 3 月 17 日召开的 2019 年第一次临时股东大会通过的《厦门特宝生物工程股份有限公司章程（草案）》，该《公司章程（草案）》将于本次发行上市完成后正式生效成为发行人的公司章程
《招股说明书》	指	发行人于 2019 年 3 月 21 日签署的《首次公开发行股票并在科创板上市招股说明书（申报稿）》
《内控鉴证报告》	指	致同为本次发行上市于 2019 年 3 月 20 日出具的《厦门特宝生物工程股份有限公司内部控制鉴证报告》（致同专字（2019）第 350ZA0089 号）
《申报审计报告》	指	致同为本次发行上市于 2019 年 3 月 20 日出具的《厦门特宝生物工程股份有限公司 2016 年度、2017 年度、2018 年度审计报告》（致同审字（2019）第 350ZA0118 号）
《税务专项鉴证报告》	指	致同为本次发行上市于 2019 年 3 月 20 日出具的《关于厦门特宝生物工程股份有限公司主要税种纳税情况的审核报告》（致同专字（2019）第 350ZA0087 号）
《非经常性损益审核报告》	指	致同为本次发行上市于 2019 年 3 月 20 日出具的《关于厦门特宝生物工程股份有限公司非经常性损益的审核报告》（致同专字（2019）第 350ZA0088 号）
基准日	指	2018 年 12 月 31 日
报告期	指	2016 年 1 月 1 日至基准日的期间
中国	指	中华人民共和国，且仅为本法律意见书之目的，不包括香港特别行政区、澳门特别行政区和台湾地区
中国证监会	指	中国证券监督管理委员会

上交所	指	上海证券交易所
工商局/市监局	指	工商行政管理局/市场监督管理局
元	指	人民币元

声明事项

一、本所律师已依据《管理办法》、《编报规则 12 号》的规定及本法律意见书出具日以前已发生或存在的事实和我国现行法律、法规和中国证监会以及上海证券交易所的有关规定发表法律意见。

二、本所律师已严格履行法定职责，遵循了勤勉尽责和诚实信用原则，对发行人的行为以及本次申请的合法、合规、真实、有效进行了充分的核查验证，保证法律意见书和律师工作报告不存在虚假记载、误导性陈述及重大遗漏。

三、本所律师同意将本法律意见书和律师工作报告作为发行人首次公开发行股票并上市所必备的法律文件，随同其他申报材料一同上报，并愿意承担相应的法律责任。

四、本所律师同意发行人部分或全部在本次发行上市的《招股说明书》中自行引用或按中国证监会审核要求引用法律意见书或律师工作报告的内容，但发行人作上述引用时，不得因引用而导致法律上的歧义或曲解，本所律师已对截至本法律意见书签署之日最终经签署的《招股说明书》的内容进行再次审阅并确认。

五、发行人已向本所保证：其已经向本所律师提供了为出具本法律意见书所必需的真实、完整、有效的原始书面材料、副本材料或者口头证言，本所律师系基于发行人的上述保证出具本法律意见书。

六、对于本法律意见书至关重要而又无法得到独立的证据支持的事实，本所律师依赖有关政府部门、发行人或其他有关单位出具的证明文件出具本法律意见书。

七、本所律师未授权任何单位或个人对本法律意见书作任何解释或说明。

八、本法律意见书仅供发行人为本次发行上市之目的使用，不得用作任何其他目的。

正 文

一、 本次发行上市的批准和授权

(一) 经本所律师核查, 发行人 2019 年第一次临时股东大会于 2019 年 3 月 17 日召开。本次会议以书面记名投票方式逐项表决通过了《关于公司首次公开发行人民币普通股(A 股) 股票并在科创板上市的议案》、《关于授权董事会办理公司首次公开发行人民币普通股(A 股) 股票并在科创板上市有关事宜的议案》、《关于公司出具首次公开发行股票并在科创板上市相关承诺函的议案》、《关于聘任公司首次公开发行股票并上市审计机构的议案》、《关于确认公司近三年关联交易公允性和合法性的议案》、《关于公司首次公开发行股票前滚存利润分配政策的议案》、《关于<厦门特宝生物工程股份有限公司上市后前三年股东分红回报规划>的议案》、《关于公司首次公开发行股票并在科创板上市后适用之<厦门特宝生物工程股份有限公司章程(草案)>的议案》、《关于厦门特宝生物工程股份有限公司募集资金管理制度的议案》、《关于厦门特宝生物工程股份有限公司信息披露管理制度的议案》、《关于厦门特宝生物工程股份有限公司年度报告制度的议案》、《关于公司上市后三年内稳定股价的预案的议案》、《关于填补即期回报的措施及相关承诺的议案》、《关于首次公开发行人民币普通股(A 股) 股票募集资金投资项目可行性研究报告的议案》等议案。

本所律师认为, 发行人上述股东大会的召集、召开及表决程序符合有关法律、法规、规范性文件以及现行有效的公司章程的规定, 发行人股东大会已依法定程序作出批准发行人本次发行上市的决议, 上述股东大会决议的内容及形式符合有关法律、法规、规范性文件以及《公司章程》的规定, 合法、有效。

(二) 经本所律师核查, 发行人 2019 年第一次临时股东大会审议通过了《关于授权董事会办理公司首次公开发行人民币普通股(A 股) 股票并在科创板上市有关事宜的议案》, 依法就本次发行上市相关事宜对董事会作出授权。本所律师认为, 其授权范围及程序合法有效。

(三) 发行人已就本次发行上市获得了其内部权力机构的批准, 但仍需通过上交所的发行上市审核并经中国证监会履行发行注册程序。

二、 发行人本次发行上市的主体资格

（一） 发行人具有发行上市的主体资格。

1. 经本所律师核查，发行人的前身特宝有限为依据《公司法》于 1996 年 8 月 7 日成立的有限责任公司；2000 年 8 月 10 日，特宝有限依法整体变更为股份有限公司。发行人的设立符合当时的法律、法规和规范性文件的规定（详见律师工作报告“四、发行人的设立”），目前合法存续。

2. 经本所律师核查，发行人由特宝有限按原账面净资产值折股整体变更为股份有限公司，持续经营时间自特宝有限成立至今已逾三年。

（二）经本所律师核查，发行人为依法有效存续的股份有限公司，不存在根据法律、法规以及发行人公司章程需要终止的情形。

综上，本所律师认为，发行人系依法成立并有效存续的股份有限公司，具备《公司法》、《证券法》及《管理办法》规定的关于公开发行股票的主体资格。

三、 本次发行上市的实质条件

(一) 经本所律师核查, 发行人本次发行上市符合《公司法》规定的发行上市条件。

1. 根据发行人 2019 年第一次临时股东大会决议, 发行人本次发行股票的种类为人民币普通股, 每股股票面值为人民币 1.00 元, 每一股份具有同等权利, 每股的发行条件和价格相同, 任何单位或者个人所认购的股份, 每股支付相同价款, 符合《公司法》第一百二十六条和第一百二十七条的规定。

2. 根据发行人 2019 年第一次临时股东大会决议, 发行人本次发行上市已获股东大会审议通过, 发行人股东大会已对本次发行的新股种类、数额等事项或其确定原则作出决议, 符合《公司法》第一百三十三条的规定。

(二) 经本所律师核查, 发行人本次发行上市符合《证券法》规定的发行上市条件。

1. 经本所律师核查, 发行人已经依法建立并健全了股东大会、董事会、监事会、独立董事、董事会秘书制度, 聘任了高级管理人员, 设立了相关职能部门, 发行人具备健全且运行良好的组织机构, 符合《证券法》第十三条第一款第(一)项之规定。

2. 根据《申报审计报告》, 截至基准日, 发行人的流动比率为 2.87, 速动比率为 2.45, 资产负债率为 30.91%, 2016 年度、2017 年度、2018 年度归属于母公司股东的净利润(以扣除非经常性损益前后较低者为计算依据)分别为 2,680.28 万元、-247.79 万元、1,600.29 万元, 2016 年度、2017 年度、2018 年度经营活动产生的现金流量净额分别为 42,427,163.17 元、-11,405,318.31 元、89,146,935.90 元, 发行人具有持续盈利能力, 财务状况良好, 符合《证券法》第十三条第一款第(二)项的规定。

3. 根据《申报审计报告》和发行人的确认, 发行人报告期内财务会计文件无虚假记载; 根据有关主管部门出具的证明、发行人的说明并经本所律师核查,

发行人报告期内无重大违法行为。发行人符合《证券法》第十三条第一款第（三）项以及《证券法》第五十条第一款第（四）项之规定。

4. 根据发行人现行有效的公司章程以及发行人的工商登记资料，发行人本次发行前股本总额为 36,030 万元。根据发行人 2019 年第一次临时股东大会决议，发行人本次发行上市后的股本总额不超过 40,680 万元。因此，发行人本次发行上市后的股本总额不少于 3,000 万元，符合《证券法》第五十条第一款第（二）项之规定。

5. 根据发行人 2019 年第一次临时股东大会决议及《招股说明书》，发行人本次拟公开发行不超过 4,250 万股股票，占本次发行上市后发行人股份总数（不超过 40,680 万股）的 10% 以上，符合《证券法》第五十条第一款第（三）项之规定。

6. 经本所律师核查，发行人已与国金证券签订保荐协议，国金证券具有保荐和承销业务资格，符合《证券法》第十一条之规定。

（三）经本所律师核查，发行人本次发行上市符合《管理办法》规定的发行上市条件。

1. 发行人系 2000 年由特宝有限按经审计的原账面净资产值折股整体变更的股份有限公司，其持续经营时间已逾三年，系依法设立且持续经营三年以上的股份有限公司，符合《管理办法》第十条之规定。

2. 根据发行人的声明以及致同出具的无保留意见的《申报审计报告》，发行人会计基础工作规范，财务报表的编制和披露符合企业会计准则和相关信息披露规则的规定，在所有重大方面公允地反映了发行人的财务状况、经营成果和现金流量，并由注册会计师出具了无保留意见的审计报告。

3. 根据发行人的确认及致同出具的《内部控制鉴证报告》，发行人内部控制制度健全且被有效执行，能够合理保证公司运行效率、合法合规和财务报告的可靠性，并由注册会计师出具了无保留结论的内部控制鉴证报告，符合《管理办法》第十一条之规定。

4. 根据发行人的声明并经本所律师核查，发行人资产完整，业务及人员、财务、机构独立，与控股股东、实际控制人及其控制的其他企业间不存在对发行人构成重大不利影响的同业竞争，以及严重影响独立性或者显失公平的关联交易（详见律师工作报告“五、发行人的独立性”、“九、关联交易及同业竞争”的相关内容）。

5. 经本所律师核查，发行人主营业务、控制权、管理团队和核心技术人员稳定，最近2年内主营业务和董事、高级管理人员及核心技术人员均没有发生重大不利变化（详见律师工作报告“十五、发行人的董事、监事、高级管理人员、核心技术人员及其变化”的相关内容）。

6. 经本所律师核查，控股股东和受控股股东、实际控制人支配的股东所持发行人的股份权属清晰，最近2年实际控制人没有发生变更，不存在导致控制权可能变更的重大权属纠纷（详见律师工作报告“六、发起人和股东（实际控制人）”之“（八）发行人的实际控制人”的相关内容）。

7. 经本所律师核查，发行人不存在主要资产、核心技术、商标等的重大权属纠纷，重大偿债风险，重大担保、诉讼、仲裁等或有事项，经营环境已经或者将要发生的重大变化等对持续经营有重大不利影响的事项（详见律师工作报告“十、发行人的主要财产”、“十一、发行人的重大债权债务”、“二十、诉讼、仲裁或行政处罚”的相关内容）。

综上，本所律师认为，发行人业务完整，具有直接面向市场独立持续经营的能力，符合《管理办法》第十二条之规定。

8. 发行人的主营业务为生物药品的研发和生产。根据发行人的声明、相关政府部门出具的证明，并经本所律师核查，发行人生产经营符合法律、行政法规的规定，符合国家产业政策。

9. 根据发行人及其实际控制人的声明、相关主管部门出具的证明，并经本所律师核查，最近三年内，发行人及其实际控制人不存在贪污、贿赂、侵占财产、挪用财产或者破坏社会主义市场经济秩序的刑事犯罪，不存在欺诈发行、重大信息披露违法或者其他涉及国家安全、公共安全、生态安全、生产安全、公众健康安全等领域的重大违法行为。

10. 根据发行人董事、监事和高级管理人员的声明、相关政府部门出具的证明，并经本所律师核查，发行人董事、监事和高级管理人员不存在最近三年内受到中国证监会行政处罚，或者因涉嫌犯罪被司法机关立案侦查或者涉嫌违法违规被中国证监会立案调查，尚未有明确结论意见等情形。

因此，本所律师认为，发行人符合《管理办法》第十三条之规定。

综上，本所律师认为，发行人具备《公司法》、《证券法》、《管理办法》等法律、行政法规和规范性文件规定的首次公开发行股票并在科创板上市的实质条件，但尚需通过上交所的发行上市审核并报经中国证监会履行发行注册程序。

四、 发行人的设立

（一）经本所律师核查，发行人系以发起设立方式由有限责任公司整体变更设立的股份有限公司，本所律师认为，发行人设立的程序、资格、条件、方式符合《公司法》等当时有效的法律、法规和规范性文件的规定，并已办理必要的批准、登记手续。

（二）经本所律师核查，发起人设立过程中签订的《发起人协议》符合有关法律、法规和规范性文件的规定，不会因此引致发行人设立行为存在潜在纠纷。

（三）经本所律师核查，发行人设立过程中履行了必要的审计和验资程序，符合当时法律、法规和规范性文件的规定。

（四）经本所律师核查，发行人首次股东大会的程序及所议事项，符合当时有效的法律、行政法规和规范性文件的规定。

五、 发行人的独立性

（一）根据发行人出具的说明、《招股说明书》以及本所律师核查，发行人的业务独立。发行人已建立独立的供应、生产、销售部门体系，发行人的业务独立于实际控制人及其控制的其他企业，具有独立完整的供应、生产、销售系统和直接面向市场独立经营的能力，与控股股东、实际控制人及其控制的其他企业间不存在对发行人构成重大不利影响的同业竞争，不存在严重影响独立性或者显失公平的关联交易（详见律师工作报告“九、关联交易及同业竞争”）。

（二）经本所律师核查，发行人的资产独立完整。发行人资产的权属关系明确，独立于控股股东、实际控制人及其控制的其他企业，发行人依法行使对该等资产的所有权或者使用权。

（三）根据发行人董事会及股东大会会议资料、发行人的声明和发行人员工名册并经本所律师核查，发行人的人员独立。发行人的董事和监事及总经理、副总经理、财务负责人、董事会秘书、总监等高级管理人员均按照《公司法》、公司章程的规定通过合法程序选举或聘任产生，符合法律、行政法规和规范性文件及公司章程的规定。发行人的总经理、副总经理、财务负责人、董事会秘书、总监等高级管理人员专职在公司工作，未在实际控制人及其控制的其他企业中担任除董事、监事以外的其他职务，未在实际控制人及其控制的其他企业领薪；发行人的财务人员未在实际控制人及其控制的其他企业中兼职。发行人拥有独立于股东的员工，独立与员工签订劳动合同，并且制定了独立的劳动、人事、薪酬管理制度对员工进行管理；发行人有权依法独立自主地确定公司人员的聘用、解聘。

（四）经本所律师核查，发行人的机构独立。发行人已建立了健全的内部经营管理机构，独立行使经营管理权，未有与发行人的控股股东、实际控制人及其控制的其他企业的机构混同的情况。

（五）根据发行人的说明，并经本所律师核查，发行人的财务独立。发行人建立了独立的财务核算体系，设立了独立的财务部门，并配备了具有相应资质

的会计人员从事会计记录和核算工作，制定了规范的财务会计制度，在银行开立了独立账户，依法独立纳税（请参见律师工作报告“十六、发行人的税务”）。

综上所述，发行人资产完整，人员独立、财务独立、机构独立、业务独立，与控股股东、实际控制人及其控制的其他企业间不存在对发行人构成重大不利影响的同业竞争，不存在严重影响独立性或者显失公平的关联交易，具有独立完整的供应、生产、销售系统和直接面向市场自主经营的能力。

六、 发起人和股东（实际控制人）

（一）经本所律师核查，发行人整体变更设立股份有限公司时，各发起人持股数额及持股比例如下：

序号	发起人	持股数额（股）	持股比例(%)
1	通化东宝	19,895,040	42.24
2	长沙海特	11,313,420	24.02
3	厦门英发	3,899,880	8.28
4	赖伏英	3,141,570	6.67
5	钟伟明	2,924,910	6.21
6	孙黎	2,477,460	5.26
7	王君业	1,902,840	4.04
8	程建秋	974,970	2.07
9	兰春	569,910	1.21
合计		47,100,000	100.00

（二）经本所律师核查，发起设立发行人时，发起人中的法人均依法存续；发起人中的自然人系中国公民，均具有完全民事行为能力；所有发起人均具有法律、法规和规范性文件规定的担任发起人并进行出资的资格。

（三）经本所律师核查，发行人由特宝有限按原账面净资产值折股整体变更为股份有限公司后，截至基准日，发行人股东及股本结构如下表：

序号	股东	出资额（元）	持股比例（%）
1	杨英	138,077,266.00	38.3229
2	通化东宝	122,285,114.00	33.9398
3	孙黎	32,539,237.00	9.0312
4	郑善贤	11,820,230.00	3.2807
5	蔡智华	11,428,121.00	3.1718
6	赖伏英	9,972,195.00	2.7677
7	左仲鸿	6,658,201.00	1.8480
8	李一奎	5,741,403.00	1.5935
9	王君业	3,827,604.00	1.0623

10	兰春	1,558,134.00	0.4325
11	孙志里	1,556,746.00	0.4321
12	陈方和	1,549,899.00	0.4302
13	张林忠	1,466,228.00	0.4069
14	顾文	1,371,518.00	0.3807
15	赖力平	1,335,567.00	0.3707
16	杨美花	1,272,586.00	0.3532
17	周卫东	1,102,534.00	0.3060
18	王世媛	876,086.00	0.2432
19	杨毅玲	719,039.00	0.1996
20	钟伟明	663,940.00	0.1843
21	邹平	636,755.00	0.1767
22	郑杰华	628,077.00	0.1743
23	蔡慧丽	546,798.00	0.1518
24	林静怡	296,638.00	0.0823
25	王珺	273,400.00	0.0759
26	沈世焯	207,372.00	0.0576
27	卢清松	158,433.00	0.0440
28	刘军	151,738.00	0.0421
29	白秀燕	149,685.00	0.0415
30	张子民	147,362.00	0.0409
31	刘斌	136,563.00	0.0379
32	沈敏	133,283.00	0.0370
33	肖清江	123,029.00	0.0341
34	郑成己	109,356.00	0.0304
35	刘春风	109,356.00	0.0304
36	郑建华	103,892.00	0.0288
37	廖小金	95,690.00	0.0266
38	张平	95,690.00	0.0266
39	刘满荣	87,349.00	0.0242
40	郭拾万	80,654.00	0.0224
41	骆诗鸿	76,549.00	0.0212
42	林勇涛	70,673.00	0.0196
43	蔡南南	60,010.00	0.0167

合计	360,300,000.00	100.00
----	-----------------------	---------------

（四）经本所律师核查，发行人的发起人及股东的人数、住所、出资比例符合有关法律、行政法规和规范性文件的规定。

（五）经本所律师核查，发起人及股东已投入发行人的资产的产权关系清晰，将上述资产投入发行人不存在法律障碍。

（六）经本所律师核查，发起人不存在将其全资附属企业或其他企业先注销再以其资产折价入股的情形。

（七）经本所律师核查，发起人不存在以在其他企业中的权益折价入股的情形。

（八）经本所律师核查，发起人投入发行人的资产或权利的权属证书已由发起人转移给发行人，不存在所投入资产或权利的权属证书由发起人转移给发行人的法律障碍或风险。

（九）经本所律师核查，兰春、杨英、孙黎为发行人的共同实际控制人，其实际控制人地位最近两年内未发生变更，且不会因发行人本次发行上市而改变。

七、 发行人股本及演变

（一）经本所律师核查，特宝有限的设立行为及特宝有限整体变更为股份有限公司的行为，符合其时有效的法律、法规及规范性文件的规定，设立行为合法有效，股权设置、股本结构合法有效，产权界定和确认不存在法律纠纷及风险。

（二）经本所律师核查，自特宝有限设立以来，历次股权变动已经履行了必要的法律程序并办理了相应的变更登记手续，符合当时的法律、法规及规范性文件的规定。

（三）根据从厦门市工商局获取的公司登记档案资料、发行人的股东名册、发行人及其股东出具的声明与承诺，并经本所律师核查，截至基准日，发起人所持股份不存在质押的情形；持有发行人 5% 以上股份的股东所持股份不存在质押、纠纷或者潜在纠纷情形。

八、 发行人的业务

（一）经本所律师核查，发行人已经取得了在中国境内从事经营范围内业务所必需的许可、批准和登记，有权在其经批准的经营范围內开展相关业务和经营活动，发行人的经营范围和经营方式符合有关法律、行政法规和规范性文件的规定。

（二）根据发行人声明并经本所律师核查，发行人于 2018 年投资埃及佰吉瑞克股份有限公司（详见律师工作报告“八、发行人的业务”之“（三）发行人在中国大陆以外的经营”部分的内容）。根据公司的说明，埃及佰吉瑞克股份有限公司的生产设施尚在建设过程中，尚未正式投入生产。除此之外，发行人未在中国大陆以外设立子公司或分支机构进行经营。

（三）根据《招股说明书》及《申报审计报告》并经本所律师核查，发行人主要从事重组蛋白质及其长效修饰药物的研发、生产及销售，主营业务突出，最近两年内主营业务没有发生重大变化。

（四）经本所律师核查，发行人不存在持续经营的法律障碍。

九、 关联交易及同业竞争

（一） 发行人的关联方

根据《公司法》、《企业会计准则第 36 号——关联方披露》（财会 [2006] 3 号）、《上市规则》等法律、法规和规范性文件的规定，发行人的关联方主要包括：

1. 发行人实际控制人：杨英、兰春、孙黎。

2. 实际控制人以及关系密切的家庭成员控制或有重大影响，或担任董事、高级管理人员的其他企业。（详见律师工作报告“九、关联关系与同业竞争”）

3. 单独或者合计持有发行人 5% 以上股份的其他股东为：通化东宝、赖伏英与郑善贤夫妇。

4. 发行人董事、监事、高级管理人员，包括发行人的董事共 9 名，分别为兰春、杨英、李一奎、王君业、孙黎、左仲鸿、贾丽娜、陈清西、李朝东；发行人的监事共 3 名，分别为郑善贤、李凤芹、刘军；发行人的高级管理人员共 11 名，分别为孙黎、陈方和、孙志里、郑杰华、周卫东、王世媛、张林忠、杨美花、邹平、赖力平、石丽玉。

5. 单独或合计持有公司 5% 以上股份的其他股东及其关系密切的家庭成员，发行人董事、监事、高级管理人员关系密切的家庭成员，包括：配偶、父母、年满 18 周岁的子女及其配偶、兄弟姐妹及其配偶，配偶的父母、兄弟姐妹，子女配偶的父母。

6. 发行人董事、监事、高级管理人员及其关系密切的家庭成员担任董事、高级管理人员以及控制或有重大影响的其他企业（详见律师工作报告“九、关联交易及同业竞争”之“6. 发行人董事、监事、高级管理人员及其关系密切的家庭成员担任董事、高级管理人员以及控制或有重大影响的其他企业”）。

7. 发行人控股子公司：伯赛基因。

8. 发行人的分支机构：北京分公司。

（二） 发行人与关联方之间的重大关联交易

根据《申报审计报告》，并经本所律师核查，发行人报告期内发生的重大关联交易（指发行人及其控股子公司与关联自然人发生的成交金额在 30 万元以上的交易，与关联法人发生的成交金额占公司最近一期经审计总资产 0.1%以上且成交金额在 300 万元以上的关联交易，或者金额虽未达到以上标准，但本所律师依其性质认为应该披露的关联交易，但不包括发行人与其控股子公司之间发生的交易）如下：

1. 关联采购

根据《申报审计报告》以及发行人提供的资料，报告期内，公司向厦门裕恒丰工贸有限公司采购办公用品，各年度关联采购发生金额如下：

单位：元

关联方名称	性质	2018 年度	2017 年度	2016 年度
厦门裕恒丰工贸有限公司	采购	-	12,349.00	33,219.00

2. 关联担保

根据《申报审计报告》以及发行人提供的资料，报告期内，公司董事长兰春存在为公司的银行借款提供保证担保的情形，具体担保情况如下：

担保人	债务人	担保金额	担保起始日	担保终止日	是否已过担保期限
兰春	特宝生物	5,000,000.00	2015 年 12 月 14 日	2016 年 6 月 14 日	是
兰春	特宝生物	5,000,000.00	2016 年 2 月 25 日	2016 年 8 月 25 日	是
兰春	特宝生物	5,000,000.00	2016 年 6 月 15 日	2016 年 12 月 15 日	是
兰春	特宝生物	5,000,000.00	2016 年 8 月 26 日	2017 年 2 月 26 日	是
兰春	特宝生物	10,000,000.00	2017 年 10 月 18 日	2018 年 6 月 18 日	是
兰春	特宝生物	40,000,000.00	2018 年 8 月 24 日	2023 年 2 月 23 日	否

3. 关联借贷

根据《申报审计报告》以及发行人提供的资料，报告期内，公司与关联方的借贷情况如下：

2016年4月1日，公司从公司董事李一奎控制的东宝实业集团有限公司借入款项2,000万元，并陆续于2016年4月19日、2016年4月26日归还了该项借款。

2016年8月9日，公司从公司董事李一奎控制的东宝实业集团有限公司借入款项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日归还了该项借款。

（三）本所律师经核查后认为，上述关联交易定价合理有据，客观公允，且均已得到了独立董事、监事会的确认并经股东大会审核确认通过，不存在损害发行人及其他股东利益的情况。

（四）经本所律师核查，发行人《公司章程》、《股东大会议事规则》、《董事会议事规则》等制度中，对关联交易的公允决策程序进行了规定，对关联交易的公允性提供了决策程序上的保障，体现了保护中小股东利益的原则。

（五）同业竞争

1. 根据发行人实际控制人杨英、兰春、孙黎的确认并经本所律师核查，发行人实际控制人控制的除发行人以外的其他企业均未从事药品生产与经营业务，该企业与发行人之间不存在同业竞争。

2. 经本所律师核查，发行人已在《招股说明书》中对关联交易和解决同业竞争的承诺或措施进行了充分披露，并无重大遗漏或重大隐瞒。

十、 发行人的主要财产

(一) 土地使用权及房屋所有权

经本所律师核查，截至本法律意见书出具之日，发行人拥有的土地使用权及房屋所有权情况如下：

序号	证书号	土地/房屋坐落	土地情况			房屋情况	
			用途	类型	面积m ²	用途	面积m ²
1	厦国土房证第00853780号	海沧区翁角路330号车间	工业	出让	32,486.67	工业	3,047.1
2	厦国土房证第00853783号	海沧区翁角路330号动物房	工业	出让	32,486.67	工业	254.32
3	厦国土房证第00853785号	海沧区翁角路330号动力车间	工业	出让	32,486.67	工业	1,129.85
4	厦国土房证第00853787号	海沧区翁角路330号门卫2	工业	出让	32,486.67	工业	34.76
5	厦国土房证第00853788号	海沧区翁角路330号门卫1	工业	出让	32,486.67	工业	40.92
6	厦国土房证第00853789号	海沧区翁角路330号办公楼	工业	出让	32,486.67	工业	1,522.41
7	厦国土房证第00923193号	海沧区翁角路330号制剂车间	工业	出让	32,486.67	厂房	7,390.68
8	厦国土房证第00923195号	海沧区翁角路330号综合楼	工业	出让	32,486.67	办公	2,722.98

(二) 商标、专利、域名等无形资产

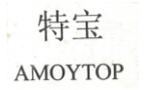
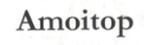
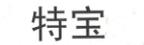
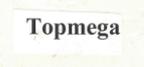
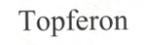
1. 商标

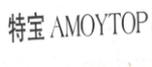
(1) 境内商标

经本所律师核查，截至本法律意见书出具之日，发行人共持有在境内注册的80项注册商标，具体情况如下表所示：

序号	图案	商标注册证编号	商品或服务类别	权利期限	取得方式	他项权利
----	----	---------	---------	------	------	------

1		第 1181854 号	非贸易业务的专业咨询；研究与开发（代他人）；科研项目研究；技术研究；生物学研究；化学研究；化学分析；细菌学研究；血统研究；药品研究和开发（代他人）（截止）	2018 年 6 月 7 日至 2028 年 6 月 6 日	原始取得	无
2		第 1181855 号	药品研究和开发（代他人）；非贸易业务的专业咨询；研究与开发（代他人）；科研项目研究；技术研究；生物学研究；化学研究；化学分析；细菌学研究；血统研究；药品研究和开发（代他人）（截止）	2018 年 6 月 7 日至 2028 年 6 月 6 日	原始取得	无
3		第 1224350 号	医药生物制剂，医用微生物制剂，医用细菌制剂，血液制品（截止）	2018 年 11 月 21 日至 2028 年 11 月 20 日	原始取得	无
4		第 1229293 号	非医用营养液，非医用营养粉，非医用营养膏，非医	2018 年 12 月 7 日至 2028 年 12 月 6 日	原始取得	无

			用营养粒 (截止)			
5		第 1335772 号	生物制品 (冻干粉 针)(截止)	2009年11月21 日至2019年11月 20日	原始取得	无
6		第 1437406 号	人用药品 (截止)	2010年8月28 日至2020年8月 27日	原始取得	无
7		第 1437408 号	人用药品 (截止)	2010年8月28 日至2020年8月 27日	原始取得	无
8		第 1437475 号	人用药品 (截止)	2010年8月28 日至2020年8月 27日	原始取得	无
9		第 1440413 号	人用药品 (截止)	2010年9月 7日至2020年 9月6日	原始取得	无
10		第 1460526 号	人用药品 (截止)	2010年10 月21日至2020 年10月20日	原始取得	无
11		第 1520403 号	注射针剂 (截止)	2011年2月 14日至2021年 2月13日	原始取得	无
12		第 1580433 号	人用注射 药(截止)	2011年6 月7日至2021 年6月6日	原始取得	无
13		第 1641544 号	医用泵；医 用注射器； 血压计；医 用喷雾器； 医用测试 仪；放射医 疗设备(截 止)	2011年9月 28日至2021年 9月27日	原始取得	无
14		第 1660039 号	化学试剂 (非医用 或兽医 用)；化学 试纸；工 业化学 品；增 白剂；杀 菌	2011年11 月7日至2021 年11月6日	原始取得	无

			化学添加剂；照相用还原剂；农用肥料；植物生长调节剂；食用防腐用化学品（截止）			
15		第 1675609 号	市场分析；商业评估；商业管理和组织咨询；商业信息；市场研究；市场分析；商业专业咨询	2011 年 11 月 28 日至 2021 年 11 月 27 日	原始取得	无
16		第 1699142 号	自然草皮，自然花，植物，籽茵，装饰用干植物，柑橘，柠檬，椰子，谷（谷类）（截止）	2012 年 1 月 14 日至 2022 年 1 月 13 日	原始取得	无
17		第 6295575 号	医疗诊所；医院；灭害虫（为农业园艺）；疗养院；美容院；眼镜行；植物养护；医药咨询；兽医辅助；卫生设备出租（截止）	2010 年 3 月 28 日至 2020 年 3 月 27 日	原始取得	无
18		第 6295576 号	医用酶制剂；医用生物制剂；原料药；血液制品；医用营养品；医用保健袋；兽医用生物制剂；灭	2010 年 3 月 21 日至 2020 年 3 月 20 日	原始取得	无

			微生物剂； 净化剂；牙 齿粘胶剂 (截止)			
19	恩甘	第 6295617 号	人用药；医 用生物制 剂；原料 药；血液 制品；医 用营养品 ；医用保 健袋；兽 医用生物 制剂；灭 微生物剂 ；净化剂 ；牙齿粘 胶剂(截 止)	2010年3月 21日至20 20年3月 20日	原始取得	无
20	笙荷	第 6295618 号	人用药；医 用生物制 剂；原料 药；血液 制品；医 用营养品 ；医用保 健袋；兽 医用生物 制剂；灭 微生物剂 ；净化剂 ；牙齿粘 胶剂(截 止)	2010年3月 21日至20 20年3月 20日	原始取得	无
21	英佩欧	第 6295630 号	人用药；医 用生物制 剂；原料 药；血液 制品；医 用营养品 ；医用保 健袋；兽 医用生物 制剂；灭 微生物剂 ；净化剂 ；牙齿粘 胶剂(截 止)	2010年3月 21日至20 20年3月 20日	原始取得	无
22	英佩津	第 6295631 号	人用药；医 用生物制 剂；原料 药；血液 制品；医 用营养品 ；医用营	2010年3月 21日至20 20年3月 20日	原始取得	无

			养品；医用保健袋；兽医用生物制剂；灭微生物剂；净化剂；牙齿粘胶剂（截止）			
23	英佩荷	第 6295632 号	人用药；医用生物制剂；原料药；血液制品；医用营养品；医用保健袋；兽医用生物制剂；灭微生物剂；净化剂；牙齿粘胶剂（截止）	2010 年 3 月 21 日至 2020 年 3 月 20 日	原始取得	无
24	跃宾	第 6295633 号	人用药；医用生物制剂；原料药；血液制品；医用营养品；医用保健袋；兽医用生物制剂；灭微生物剂；净化剂；牙齿粘胶剂（截止）	2010 年 3 月 21 日至 2020 年 3 月 20 日	原始取得	无
25	跃恩	第 6295634 号	人用药；医用生物制剂；原料药；血液制品；医用营养品；医用保健袋；兽医用生物制剂；灭微生物剂；净化剂；牙齿粘胶剂（截止）	2010 年 3 月 21 日至 2020 年 3 月 20 日	原始取得	无

26	界舒尔	第 6295635 号	人用药；医用生物制剂；原料药；血液制品；医用营养品；医用保健袋；兽医用生物制剂；灭微生物剂；净化剂；牙齿粘胶剂（截止）	2010 年 3 月 21 日至 2020 年 3 月 20 日	原始取得	无
27	冥甘	第 6295636 号	人用药；医用生物制剂；原料药；血液制品；医用营养品；医用保健袋；兽医用生物制剂；灭微生物剂；净化剂；牙齿粘胶剂（截止）	2010 年 3 月 21 日至 2020 年 3 月 20 日	原始取得	无
28	Pegyepo	第 6917321 号	人用药；医用生物制剂；兽医用生物制剂；血液制品；医用营养品；牙齿粘胶剂；净化剂；灭微生物剂；医用保健袋；原料药（截止）	2010 年 7 月 14 日至 2020 年 7 月 13 日	原始取得	无
29	PegyNeuter	第 6917322 号	人用药；医用生物制剂；兽医用生物制剂；血液制品；医用营养品；牙齿粘胶剂；净化剂；灭微生物剂；	2010 年 7 月 14 日至 2020 年 7 月 13 日	原始取得	无

			物剂；医用保健袋；原料药（截止）			
30	佩津	第 6928698 号	人用药；医用生物制剂；兽医生物制剂；牙齿粘胶剂；医用营养品；医用保健袋；血液制品；灭微生物剂；原料药；净化剂（截止）	2010 年 7 月 21 日至 2020 年 7 月 20 日	原始取得	无
31	佩格津	第 6928699 号	人用药；医用生物制剂；兽医生物制剂；牙齿粘胶剂；医用营养品；医用保健袋；血液制品；灭微生物剂；原料药；净化剂（截止）	2010 年 7 月 21 日至 2020 年 7 月 20 日	原始取得	无
32	益佩生	第 6928700 号	人用药；医用生物制剂；兽医生物制剂；牙齿粘胶剂；医用营养品；医用保健袋；血液制品；灭微生物剂；原料药；净化剂（截止）	2010 年 7 月 21 日至 2020 年 7 月 20 日	原始取得	无
33	恒尔宾	第 6928701 号	人用药；医用生物制剂；兽医生物制剂；牙齿粘胶	2010 年 7 月 21 日至 2020 年 7 月 20 日	原始取得	无

			剂；医用营养品；医用保健袋；血液制品；灭微生物剂；原料药；净化剂（截止）			
34	派格宾	第 6928702 号	人用药；医用生物制剂；兽医用生物制剂；牙齿粘胶剂；医用营养品；医用保健袋；血液制品；灭微生物剂；原料药；净化剂（截止）	2010 年 7 月 21 日至 2020 年 7 月 20 日	原始取得	无
35	佩尔芬	第 6928703 号	人用药；医用生物制剂；兽医用生物制剂；牙齿粘胶剂；医用营养品；医用保健袋；血液制品；灭微生物剂；原料药；净化剂（截止）	2010 年 7 月 21 日至 2020 年 7 月 20 日	原始取得	无
36	恒芬安	第 6928704 号	人用药；医用生物制剂；兽医用生物制剂；牙齿粘胶剂；医用营养品；医用保健袋；血液制品；灭微生物剂；原料药；净化剂（截止）	2010 年 7 月 21 日至 2020 年 7 月 20 日	原始取得	无

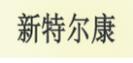
37	介舒尔	第 6928705 号	人用药；医用生物制剂；兽医生物制剂；牙齿粘胶剂；医用营养品；医用保健袋；血液制品；灭微生物剂；原料药；净化剂（截止）	2010 年 7 月 21 日至 2020 年 7 月 20 日	原始取得	无
38	介尔	第 6928706 号	人用药；医用生物制剂；兽医生物制剂；牙齿粘胶剂；医用营养品；医用保健袋；血液制品；灭微生物剂；原料药；净化剂（截止）	2010 年 7 月 21 日至 2020 年 7 月 20 日	原始取得	无
39	特芬宾	第 6928707 号	人用药；医用生物制剂；兽医生物制剂；牙齿粘胶剂；医用营养品；医用保健袋；血液制品；灭微生物剂；原料药；净化剂（截止）	2010 年 7 月 21 日至 2020 年 7 月 20 日	原始取得	无
40	汇宾	第 6928708 号	人用药；医用生物制剂；兽医生物制剂；牙齿粘胶剂；医用营养品；医用保健袋；血液制品；灭	2010 年 7 月 21 日至 2020 年 7 月 20 日	原始取得	无

			微生物剂； 原料药；净 化剂（截 止）			
41	艾尔恩	第 6928709 号	人用药；医 用生物制 剂；兽医 用生物制 剂；牙齿 粘胶剂； 医用营 养品；医 用保健袋 ；血液制 品；灭微 生物剂； 原料药； 净化剂（ 截止）	2010年7月 21日至20 20年7月 20日	原始取得	无
42	特普生	第 6928710 号	人用药；医 用生物制 剂；兽医 用生物制 剂；牙齿 粘胶剂； 医用营 养品；医 用保健袋 ；血液制 品；灭微 生物剂； 原料药； 净化剂（ 截止）	2010年7月 21日至20 20年7月 20日	原始取得	无
43	生荷	第 6928711 号	人用药；医 用生物制 剂；兽医 用生物制 剂；牙齿 粘胶剂； 医用营 养品；医 用保健袋 ；血液制 品；灭微 生物剂； 原料药； 净化剂（ 截止）	2010年7月 21日至20 20年7月 20日	原始取得	无
44	派津	第 8016660 号	人用药；医 用生物制 剂；原料 药；血液 制品；医 用营	2011年2月 7日至20 21年2月 6日	原始取得	无

			养品；净化剂；兽医用生物制剂；灭微生物剂；医用保健袋；牙齿粘胶剂；（截止）			
45	Topesen	第 8016668 号	人用药；医用生物制剂；原料药；血液制品；医用营养品；净化剂；兽医用生物制剂；灭微生物剂；医用保健袋；牙齿粘胶剂；（截止）	2011 年 2 月 7 日至 2021 年 2 月 6 日	原始取得	无
46	TopAnfon	第 8016671 号	人用药；医用生物制剂；原料药；血液制品；医用营养品；净化剂；兽医用生物制剂；灭微生物剂；医用保健袋；牙齿粘胶剂；（截止）	2011 年 2 月 7 日至 2021 年 2 月 6 日	原始取得	无
47	TopBeron	第 8016676 号	人用药；医用生物制剂；原料药；血液制品；医用营养品；净化剂；兽医用生物制剂；灭微生物剂；医用保健袋；牙齿粘胶剂；（截止）	2011 年 2 月 7 日至 2021 年 2 月 6 日	原始取得	无

48	Topleukim	第 8016682 号	人用药；医用生物制剂；原料药；血液制品；医用营养品；净化剂；兽医用生物制剂；灭微生物剂；医用保健袋；牙齿粘胶剂；（截止）	2011 年 2 月 7 日至 2021 年 2 月 6 日	原始取得	无
49	PegAnfon	第 8016688 号	人用药；医用生物制剂；原料药；血液制品；医用营养品；净化剂；兽医用生物制剂；灭微生物剂；医用保健袋；牙齿粘胶剂；（截止）	2011 年 2 月 7 日至 2021 年 2 月 6 日	原始取得	无
50	PegBeron	第 8016695 号	人用药；医用生物制剂；原料药；血液制品；医用营养品；净化剂；兽医用生物制剂；灭微生物剂；医用保健袋；牙齿粘胶剂；（截止）	2011 年 2 月 7 日至 2021 年 2 月 6 日	原始取得	无
51	Pegpesen	第 8016704 号	人用药；医用生物制剂；原料药；血液制品；医用营养品；净化剂；兽医用生物制剂；灭微生物	2011 年 2 月 7 日至 2021 年 2 月 6 日	原始取得	无

			剂；医用保健袋；牙齿粘胶剂； (截止)			
52	Pegneugen	第 8016707 号	人用药；医用生物制剂；原料药；血液制品；医用营养品；净化剂；兽医用生物制剂；灭微生物剂；医用保健袋；牙齿粘胶剂； (截止)	2011 年 2 月 7 日至 2021 年 2 月 6 日	原始取得	无
53	Pegeposim	第 8016709 号	人用药；医用生物制剂；原料药；血液制品；医用营养品；净化剂；兽医用生物制剂；灭微生物剂；医用保健袋；牙齿粘胶剂； (截止)	2011 年 2 月 7 日至 2021 年 2 月 6 日	原始取得	无
54	TOPNEUTER	第 8506407 号	人用药；医用生物制剂；原料药；血液制品；医用营养品；净化剂；兽医用生物制剂；灭微生物剂；医用保健袋；牙齿粘胶剂； (截止)	2011 年 8 月 7 日至 2021 年 8 月 6 日	原始取得	无
55	TOPLEUCON	第 8506415 号	人用药；医用生物制剂；原料药；血液制品；医用营	2011 年 8 月 7 日至 2021 年 8 月 6 日	原始取得	无

			养品；净化剂；兽医用生物制剂；灭微生物剂；医用保健袋；牙齿粘胶剂；（截止）			
56		第 9229594 号	人用药；医用生物制剂；原料药；血液制品；医用营养品；净化剂；兽医用生物制剂；灭微生物剂；医用保健袋；牙齿粘胶剂；（截止）	2012年3月28日至2022年3月27日	原始取得	无
57		第 9229611 号	医用生物制剂；原料药；血液制品；净化剂；兽医用生物制剂；医用保健袋；牙齿粘胶剂；（截止）	2012年5月14日至2022年5月13日	原始取得	无
58		第 9596427 号	人用药；医用生物制剂；原料药；血液制品；净化剂；兽医用生物制剂；灭微生物剂；医用保健袋；牙齿粘胶剂；（截止）	2013年9月21日至2023年9月20日	原始取得	无
59		第 9674533 号	人用药；医用生物制剂；原料药；血液制品；医用营	2012年9月21日至2022年9月20日	原始取得	无

			养品；净化剂；兽医用生物制剂；灭微生物剂；医用保健袋；牙齿粘胶剂； (截止)			
60		第 12784347 号	人用药；医用生物制剂；原料药；血液制品；医用营养品；净化剂；兽医用生物制剂；灭微生物剂；医用保健袋；牙齿粘胶剂； (截止)	2014 年 11 月 14 日至 2024 年 11 月 13 日	原始取得	无
61		第 12783674 号	人用药；医用生物制剂；原料药；血液制品；医用营养品；净化剂；兽医用生物制剂；灭微生物剂；医用保健袋；牙齿粘胶剂； (截止)	2015 年 3 月 14 日至 2025 年 3 月 13 日	原始取得	无
62		第 14662102 号	细菌学研究；生物学研究（截止）	2015 年 8 月 28 日至 2025 年 8 月 27 日	原始取得	无
63		第 3400688 号	生物学研究；细菌学研究；化学研究；化学分析；化学服务；技术研究；技术项目研究；科研项目研究；研究	2014 年 11 月 7 日至 2024 年 11 月 6 日	原始取得	无

			与开发（替他人）；知识产权许可（截止）			
64		第 3400690 号	工业用酶；化学用酵素；工业化学品；防微生物剂；化学试剂（非医用或兽医用）；实验室分析用化学物质（非医用或兽医用）；非医用和兽医用诊断制剂；非医用或非兽医用生物制剂；非医用、非兽医用微生物制剂；食品储存用化学品（截止）	2014年9月28日至2024年9月27日	原始取得	无
65		第 3400691 号	工业用酶；化学用酵素；工业化学品；防微生物剂；化学试剂（非医用或兽医用）；实验室分析用化学物质（非医用或兽医用）；非医用和兽医用诊断制剂；非医用或非兽医用生物制剂；非医用、非兽医	2014年10月14日至2024年10月13日	原始取得	无

			用微生物制剂；食品储存用化学品（截止）			
66		第 3400692 号	人用药；兽医药；医用营养品；医用敷料；消灭有害植物制剂；消毒剂；制微生物用培养物；医用酶；生化药品；医用佐药（截止）	2014 年 10 月 7 日至 2024 年 10 月 6 日	原始取得	无
67		第 3400693 号	人用药；兽医药；医用营养品；医用敷料；消灭有害植物制剂；消毒剂；制微生物用培养物；医用酶；生化药品；医用佐药（商品截止）	2014 年 8 月 21 日至 2024 年 8 月 20 日	原始取得	无
68		第 3400694 号	生物学研究；细菌学研究；化学研究；化学分析；化学服务；技术研究；技术项目研究；科研项目研究；研究与开发（替他人）；知识产权许可（截止）	2014 年 11 月 7 日至 2024 年 11 月 6 日	原始取得	无

69		第 27596805 号	牙科；医药咨询；医院；理疗；医疗护理；远程医学服务；药剂师配药服务；治疗服务；医疗辅助；医疗保健（截止）	2018年10月21日至2028年10月20日	原始取得	无
70		第 27596806 号	化学研究；质量评估；化学服务；化妆品研究；细菌学研究；技术研究；质量检测；质量体系认证；生物学研究；化学分析（截止）	2018年10月21日至2028年10月20日	原始取得	无
71		第 27596807 号	医用药物；杀真菌剂；杀菌剂；细菌抑制剂；医药制剂；医用生物制剂；牙科光洁剂；医用漱口剂；牙用光洁剂；牙科用药（截止）	2018年10月21日至2028年10月20日	原始取得	无
72		第 27596808 号	清洁制剂；牙膏；口气清新片；口香水；非医用漱口剂；口气清新喷洒剂；牙用漂白凝胶；牙用擦白凝胶；香皂；化妆品（截止）	2018年10月21日至2028年10月20日	原始取得	无

73		第 27596816 号	质量体系认证；细菌学研究；化妆品研究；质量检测；质量评估；化学分析；化学服务；生物学研究；技术研究；化学研究（截止）	2018年10月21日至2028年10月20日	原始取得	无
74		第 27596817 号	牙用光洁剂；牙科光洁剂（截止）	2018年12月28日至2028年12月27日	原始取得	无
75		第 27596818 号	香皂；清洁制剂；化妆品（截止）	2018年12月28日至2028年12月27日	原始取得	无
76	Recharvo	第 27709828 号	口气清新喷洒剂；口气清新片；清洁制剂；化妆品；非医用漱口剂；牙膏；牙用漂白凝胶；口香水；香皂；牙用擦白凝胶；	2018年11月14日至2028年11月13日	原始取得	无
77	Recharvo	第 27709827 号	杀菌剂；细菌抑制剂；医药制剂；医用漱口剂；牙用光洁剂；医用生物制剂；牙科光洁剂；医用药物；杀真菌剂；牙科用药；	2018年11月14日至2028年11月13日	原始取得	无
78	Recharvo	第 27709826 号	化妆品研究；细菌学研究；技术研究；化学分析；质量检测；生物	2018年11月14日至2028年11月13日	原始取得	无

			学研究；质量评估；质量体系认证；化学服务；化学研究			
79	Recharvo	第 27709825 号	理疗；医疗护理；医药咨询；药剂师配药服务；医院；牙科；医疗辅助；远程医学服务；治疗服务；医疗保健；	2018年11月14日至2028年11月13日	原始取得	无
80	Recavo	第 27709832 号	香皂；化妆品；非医用漱口剂；牙用漂白凝胶；清洁制剂；口气清新片；口水；口气清新喷洒剂；牙膏；	2018年11月14日至2028年11月13日	原始取得	无
81	Recavo	第 27709829 号	理疗；远程医学服务；药剂师配药服务；医院；医药咨询；牙科；医疗护理；医疗辅助；治疗服务；医疗保健；	2018年11月14日至2028年11月13日	原始取得	无

(2) 境外商标

经本所律师核查，截至本法律意见书出具之日，发行人共持有在境外注册的 3 项注册商标，具体情况详见下表：

序号	注册商标	注册号	注册有效期限	注册地区	取得方式	他项权利
1	 特宝 AMOYTOP	90313600 7	2024年5月27日	巴西	原始取得	无

2	 特宝 AMOYTOP	1115113	2021年 12月13 日	马德里商标 (欧盟、俄 罗斯、伊 朗、埃及)	原始取得	无
3	 特宝 AMOYTOP	4284460	2021年 12月13 日	马德里商标 (美国)	原始取得	无

2. 专利

经本所律师核查，截至本法律意见书出具之日，发行人及其子公司已取得 9 项境内专利，并有 9 项专利在境外多个国家获得授权，具体情况如下：

(1) 境内专利

序号	名称	注册号/专利号	专利权人	专利类型	专利申请日	取得方式
1	一种重组人干扰素 $\alpha 2b$ 的发酵后处理工艺	ZL 2010102941586.X	特宝生物	发明	2010年 9月21 日	原始取得
2	一种重组人粒细胞巨噬细胞刺激因子的纯化方法	ZL 201010170695.X	特宝生物	发明	2010年 5月7 日	原始取得
3	一种重组人粒细胞刺激因子的纯化方法	ZL 201010170700.7	特宝生物	发明	2010年 5月7 日	原始取得
4	双链聚乙二醇修饰的生长激素及其制备方法和应用	ZL 200880009718.X	伯赛基因	发明	2008年 4月3 日	原始取得
5	Y型聚乙二醇修饰的 G-CSF 及其制备方法和应用	ZL 200780051378.2	伯赛基因	发明	2007年 12月29 日	原始取得
6	一种从谷物中富集并提取 β -葡聚糖的方法	ZL 200710169882.4	伯赛基因	发明	2007年 11月14 日	原始取得
7	聚乙二醇修饰的干扰素 $\alpha 2b$ 及其制备方法和应用	ZL 200780050542.8	伯赛基因	发明	2007年 9月4 日	原始取得
8	聚乙二醇修饰的干扰素 $\alpha 2a$ 及其制备方法和应用	ZL 200780050541.3	伯赛基因	发明	2007年 9月4 日	原始取得
9	重组人胸腺素 α 原蛋白在制备伤口愈合药物中的应用	ZL 201310167295.7	厦门大学、伯赛基因	发明	2013年 5月8 日	原始取得

(2) 境外专利

序号	名称	注册号/专利号	专利权人	国际申请日	申请地
1.	Interferon alpha-2b modified by polyethylene glycol and methods of preparation thereof	2010/01556	伯赛基因	2007年9月4日	南非
2.		2007358605	伯赛基因	2007年9月4日	澳大利亚
3.		2186830	伯赛基因	2007年9月4日	欧洲
4.		2485134	伯赛基因	2007年9月4日	俄罗斯
5.		5325884	伯赛基因	2007年9月4日	日本
6.		8597635	伯赛基因	2007年9月4日	美国
7.		312034	伯赛基因	2007年9月4日	墨西哥
8.		2698173	伯赛基因	2007年9月4日	加拿大
9.		270701	伯赛基因	2007年9月4日	印度
10.		10-1502645	伯赛基因	2007年9月4日	韩国
11.	Interferon alpha 2a modified by polyethylene glycol and methods of preparation thereof	2010/01555	伯赛基因	2007年9月4日	南非
12.		2196475	伯赛基因	2007年9月4日	欧洲
13.		8597634	伯赛基因	2007年9月4日	美国
14.		2698396	伯赛基因	2007年9月4日	加拿大
15.		10-1483814	伯赛基因	2007年9月4日	韩国
16.	Y-type polyethylene glycol modified g-csf, the preparation and use thereof	8530417 B2	伯赛基因	2007年12月29日	美国
17.		2007363326	伯赛基因	2007年12月29日	澳大利亚
18.		2710841	伯赛基因	2007年12月29日	加拿大
19.	Double-stranded polyethylene glycol modified growth hormone, preparation method and application thereof	2488598	伯赛基因	2008年4月3日	俄罗斯
20.		2272875	伯赛基因	2008年4月3日	欧洲
21.		5458416	伯赛基因	2008年4月3日	日本

22.		2008353850	伯赛基因	2008年4月3日	澳大利亚
23.		10-1521674	伯赛基因	2008年4月3日	韩国
24.		2720306	伯赛基因	2008年4月3日	加拿大
25.		318277	伯赛基因	2008年4月3日	墨西哥
26.		9840546	伯赛基因	2008年4月3日	美国
27.	Cell-based assays employing voltage and calcium dyes	1682577	厦门特宝	2004年11月1日	欧洲
28.		4848282	厦门特宝	2004年11月1日	日本
29.		7238213	厦门特宝	2004年11月1日	美国
30.		7604959	厦门特宝	2007年4月12日	美国
31.	Novel cell-based assays for g-protein-coupled receptor-mediated activities	1444331	厦门特宝	2002年10月25日	欧洲
32.		4324474	厦门特宝	2002年10月25日	日本
33.	Cell-based assays for g-protein-coupled receptor-mediated activities	7897386	厦门特宝	2008年5月21日	美国
34.	Cell-based assays for g-protein-coupled receptor-mediated activities	7115377	厦门特宝	2002年3月4日	美国
35.	Cell-based assay for g-protein-coupled receptor-mediated activity Employing a mutated cyclic nucleotide-gated ion channel and a membrane potential dye	7384755	厦门特宝	2006年7月25日	美国

3. 域名

经本所律师核查，截至本法律意见书出具之日，发行人注册并持有的主要域名如下表所列示：

序号	域名名称	注册日期	到期日期	证书名称
1.	amoytop.com	2000年3月10日	2023年3月10日	国际域名注册证书

2.	cxgrs.com	2010年11月11日	2020年11月11日	国际域名注册证书
3.	paigebn.com	2010年11月11日	2020年11月11日	国际域名注册证书
4.	pegifn.com	2010年11月11日	2020年11月11日	国际域名注册证书
5.	特宝生物.com (特宝.com)	2014年8月22日	2024年8月22日	国际域名注册证书
6.	4008826262.com	2018年5月22日	2023年5月22日	国际域名注册证书
7.	amoytop.cn	2005年3月9日	2026年3月9日	CN域名注册证书
8.	amoytop.com.cn	2005年3月9日	2026年3月9日	CN域名注册证书
9.	特宝.cn (xn-- pbtv54c.cn)	2014年8月22日	2024年8月22日	CN域名注册证书
10.	特宝生物.cn (xn-- pbt834clb23p.cn)	2014年8月22日	2024年8月22日	CN域名注册证书
11.	amoytop.top	2015年2月9日	2025年2月9日	CN域名注册证书

(三) 主要生产经营设备

根据发行人的说明和《申报审计报告》，发行人主要从事重组蛋白质药物研发、生产及销售，截至基准日，发行人固定资产原值合计 18,851.27 万元，固定资产净值合计 6,656.63 万元。

本所律师抽样核查了发行人提供的原值 300 万元以上的生产设备的采购合同、发票及付款凭证。根据发行人的说明和本所律师抽样核查的结果，发行人所拥有的主要生产设备等以购买的方式取得，截至本法律意见书出具之日，发行人拥有的主要生产经营设备除律师工作报告“十一、发行人的重大债权债务”部分已明确列明设定抵押的情况外，不存在其他设定抵押、质押或其他第三者权利的情况。

(四) 根据发行人声明并经本所律师核查，发行人上述财产不存在产权纠纷或潜在纠纷。

(五) 根据发行人的声明并经本所律师核查，发行人以合法方式取得上述财产的所有权或使用权，需取得权属证书的，发行人均已取得相应完备的权属证书。

(六) 根据《申报审计报告》和发行人的声明，并经本所律师核查，除本法律意见书“十一、发行人的重大债权债务”部分已明确列明设定抵押的情况外，发行人主要财产的所有权或使用权的行使不存在限制。

(七) 房屋土地租赁情况

1. 土地租赁

经本所律师核查，发行人不存在出租或承租土地的情形。

2. 房屋租赁

根据发行人提供的资料并经本所律师核查，截至本法律意见书出具之日，发行人承租房屋的情况如下：

序号	出租人	地址	用途	面积 (m ²)	租赁期限
1.	厦门沧海科电投资有限公司	厦门市海沧区翁角路 289 号科创大厦 9 层	生物医药检测平台	1,952.75	2015 年 1 月 1 日 -2019 年 12 月 31 日
2.	厦门海沧生物科技发展有限公司	厦门市海沧区新园路 122 号，中试及产业化基地	基因重组蛋白质药物开发	2,457.70	2016 年 4 月 1 日 -2021 年 3 月 31 日
3.	吴力丽	石家庄市裕华区盛邦花园三区 2-1-2201	办公	115	2018 年 8 月 1 日 -2019 年 7 月 31 日
4.	关会江	哈尔滨市南岗区哈西大街 297-3 号 1 栋 1 单元 19 层 9 号	商业用地公寓	53.06	2017 年 8 月 16 日 -2019 年 8 月 15 日
5.	哈尔滨华闻房地产开发有限责任公司	哈尔滨市南岗区哈西大街 297-3 号华闻大厦 19 层 1913 室	办公	58.07	2017 年 8 月 16 日 -2019 年 8 月 15 日
6.	吉国华	南京市玄武区大钟新村 5 栋 103 室	普通住房	64.75	2018 年 6 月 1 日 -2020 年 5 月 31 日
7.	智军、杨婷	太原市迎泽区双塔西街 49-1 号 12 幢 13 层 1311 号	普通住房	50.55	2019 年 3 月 25 日 -2020 年 3 月 24 日

序号	出租人	地址	用途	面积 (m ²)	租赁期限
8.	李凌媛	昆明市东风西路 123 号三合商利写字楼地上第 5 层 G 座	办公	123.24	2018 年 9 月 1 日 -2021 年 8 月 31 日
9.	戚兴亮	上海市杨浦区控江路 1029 弄 1 号 1608 室	办公	116.47	2018 年 8 月 1 日 -2019 年 7 月 31 日
10.	潘伟莉	武汉市硚口区汉水四村 185 号 2 楼 1 号	办公	75.62	2018 年 9 月 16 日 -2019 年 9 月 15 日
11.	高凯	长春市二道区和顺街东城名郡小区 8 栋 3 单元 206 室	办公	137	2018 年 5 月 1 日 -2019 年 4 月 30 日
12.	卢军	广州市越秀区东风路 753 号东塔 3305 号	办公	76	2016 年 5 月 30 日 -2020 年 6 月 8 日
13.	河南强祥物业服务有限责任公司	郑州市金水区未来路东北角升龙大厦 11 号楼 807	办公	-	2019 年 3 月 12 日 -2020 年 3 月 12 日
14.	李盼	郑州市二七区大学北路 30 号院中苑名都 1 号楼 2 单元 20 层 2024 号房(1 号楼 B 座 2024 号房, 两室一厅)	--	-	2019 年 3 月 1 日 -2021 年 3 月 1 日
15.	杨学福	乌鲁木齐市新市区鲤鱼山路 118 号龙庭华清园小区 32 号楼 1 单元 505 号	住宅	94.18	2019 年 3 月 31 日 -2020 年 4 月 1 日
16.	刘湾	长沙市芙蓉区明城国际 4308 号	房屋出租	57.24	2018 年 6 月 24 日 -2020 年 6 月 23 日
17.	冯靖淞	成都市青羊区清江中路 63 号 2 栋 10 座 18 号	办公	87.03	2018 年 8 月 10 日 -2019 年 8 月 9 日
18.	段永群	重庆市渝中区大坪正街 88 号附一号 23-4 (莲花国际 A-23-4)	办公	79.46	2018 年 6 月 1 日 -2020 年 5 月 31 日
19.	张小梅	福州市晋安区新店镇秀山路 318 号北尚新宿花园 B 区 9#904	--	102.94	2017 年 5 月 1 日 -2020 年 4 月 30 日
20.	冯兴帅	上海市徐汇区天钥桥路 380 弄 14 号 202 室	办公	36.16	2018 年 12 月 8- 日 2019 年 6 月 7 日

序号	出租人	地址	用途	面积 (m ²)	租赁期限
21.	北京裕昌置业股份有限公司	北京市丰台区南三环西路16号3-501	--	225.26	2018年10月1日-2020年9月30日
22.	魏楨	江西省南通市东湖区佘山路98号	办公	75.08	2018年8月1日-2019年7月31日

3. 租赁合同未经备案

经本所律师核查，发行人租赁房屋均未办理房屋租赁登记备案手续。《商品房屋租赁管理办法》第十四条第一款规定：“房屋租赁合同订立后三十日内，房屋租赁当事人应当到租赁房屋所在地直辖市、市、县人民政府建设（房地产）主管部门办理房屋租赁登记备案”。第二十三条规定：“违反本办法第十四条第一款、第十九条规定的，由直辖市、市、县人民政府建设（房地产）主管部门责令限期改正；个人逾期不改正的，处以一千元以下罚款；单位逾期不改正的，处以一千元以上一万元以下罚款”。因此，对于对上表所列租赁合同未办理房屋租赁登记备案的情况，发行人存在被主管部门处以罚款的法律风险。

根据发行人的声明，自上述未办理房屋租赁登记备案手续的租赁合同签署至今，发行人未曾收到相关主管部门责令限期改正的通知，亦未因该不规范行为受到相关主管部门的处罚，若未来相关主管部门责令公司限期改正，发行人保证将积极协调并尽力促成出租方与发行人共同依法办理房屋租赁登记备案手续。

综上，本所律师认为，上述租赁合同未办理房屋租赁登记备案手续的情况不会影响发行人对所租赁房屋的正常使用；对于未依法办理房屋租赁登记备案手续的情况，主管部门需先责令限期改正，当事人逾期不予改正时方可处以罚款且罚款金额较小，对发行人的正常生产经营不会造成实质影响，不会对本次发行上市构成实质性障碍。

4. 部分出租方尚未提供房产证

经本所律师核查，发行人上述租赁物业中，第3项物业的出租方未提供房产证。本所律师认为，如出租方未取得出租房产的房产证，出租合同的合法有效性存在一定的不确定性，可能影响承租方对租赁房产的使用。

因上述承租物业并非用于发行人的药品研究或生产，不是发行人的主要经营场所，且该类出租场所在租赁市场上的可替代性较强，故如需搬迁，不会对发行人的生产经营造成实质不利影响。就发行人租赁物业可能面临的风险，发行人实际控制人承诺若所租赁的房产在租赁期内因房产权属问题无法继续使用，将促使发行人寻找合法的替代租赁场所继续经营，对于因发行人使用替代租赁场所所造成的损失，实际控制人承诺全部予以承担。因此，本所律师认为，如上述租赁合同被认定存在法律瑕疵，亦不会对发行人的生产经营造成实质不利影响，不会构成本次发行上市的实质性法律障碍。

十一、 发行人的重大债权债务

（一）重大合同。本章中所述重大合同，是指发行人将要履行、正在履行的合同金额在 1,000 万元以上的业务合同，或者根据资产规模、业务性质及历史交易规模等判断可能对生产经营、财务状况产生重要影响的其他合同。

经本所律师核查，截至本法律意见书出具之日，发行人尚未履行完毕的重大合同包括：销售合同、采购合同、许可合同、捐赠合同等。上述合同的详情见律师工作报告“十一、发行人的重大债权债务”部分的内容。发行人的上述重大合同均合法有效，发行人签署及履行该等合同就中国法律而言不存在障碍。根据发行人声明并经本所律师对发行人报告期内已履行完毕的部分重大合同进行了抽查，截至基准日，发行人不存在虽已履行完毕但可能存在潜在纠纷的重大合同。

（二）根据发行人作出的声明和政府有关主管部门出具的证明文件，并经本所律师核查，截至本法律意见书出具之日，发行人不存在因环境保护、知识产权、产品质量、劳动安全、人身权等原因而产生的侵权之债。

（三）根据《申报审计报告》、发行人声明，并经本所律师核查，截至本法律意见书出具之日，除在律师工作报告“九、关联交易和同业竞争”披露的关联交易之外，发行人与关联方之间不存在其他重大债权债务关系及相互提供担保的情况。

（四）根据《申报审计报告》及发行人的声明并经本所律师核查，截至基准日，发行人金额较大的其他应收款、其他应付款均系因正常生产经营活动而发生，合法有效。

十二、 发行人重大资产变化及收购兼并

（一） 发行人设立至今已发生的重大资产变化及收购兼并

1. 根据发行人提供的材料，经本所律师核查，发行人设立以来的历次增资均符合当时法律、行政法规及规范性文件的规定，并已履行必要的法律程序。该等增资情况请参见律师工作报告“七、发行人的股本及演变”。

2. 根据发行人提供的材料，经本所律师核查，发行人报告期内未发生重大资产收购行为。

3. 根据发行人提供的材料，经本所律师核查，发行人设立至今未发生合并、分立、减少注册资本、出售重大资产的行为。

（二） 根据发行人的说明并经本所律师核查，发行人不存在拟进行的重大资产置换、资产剥离、资产出售或收购等行为。

十三、 发行人公司章程的制定与修改

（一）经本所律师核查，发行人整体变更为股份有限公司后的首份公司章程系由全体发起人于 2000 年 8 月 6 日召开的首次股东大会上审议通过的《厦门特宝生物工程股份有限公司章程》，该章程已在厦门市工商局办理了备案手续，制定程序符合法律、法规和规范性文件。经本所律师核查，发行人前身特宝有限设立时，其公司章程已于 1996 年 1 月 28 日通过股东会审议通过，并在厦门市工商局办理了备案手续，制定程序符合当时有效的法律、法规和规范性文件。发行人最近三年共修订公司章程四次。

本所律师认为，发行人章程的制定及最近三年的修改已履行了法定程序，制定程序符合当时生效的法律、法规和规范性文件的规定。

（二）经本所律师核查，特宝有限及发行人的公司章程及《公司章程（草案）》的内容符合当时的法律、法规和规范性文件的规定。

（三）经本所律师核查，发行人现行的公司章程系依据《公司法》的规定，并参照《上市公司章程指引》制订。发行人的《公司章程（草案）》系依据法律法规、《上市公司章程指引》以及上海证券交易所关于科创板的有关规定起草，符合作为上市公司章程的要求，《公司章程（草案）》将于发行人本次发行上市完成后生效并取代发行人目前有效的公司章程。

十四、 发行人股东大会、董事会、监事会议事规则及规范运作

（一）经本所律师核查，发行人已建立了股东大会、董事会及监事会的法人治理结构，聘任了总经理、副总经理、董事会秘书及部门总监等高级管理人员，具有健全的组织机构，符合《公司法》及《公司章程》的规定。

（二）经本所律师核查，发行人具有健全的股东大会、董事会、监事会议事规则，该等议事规则的内容符合法律、行政法规和规范性文件的规定。

（三）经本所律师核查，发行人报告期内共召开股东大会 10 次，董事会会议 16 次，监事会会议 9 次。根据发行人提供的相关会议资料并经本所律师核查，发行人报告期内股东大会、董事会、监事会的召开、决议内容及签署合法、合规、真实、有效。

（四）根据发行人提供的相关会议资料并经本所律师核查，发行人报告期内股东大会、董事会的历次授权及重大决策行为合法、合规、真实、有效。

十五、 发行人的董事、监事、高级管理人员、核心技术人员及其变化

（一） 人员构成和任职资格

1. 经本所律师核查，发行人现任董事、监事和高级管理人员如下：

（1） 兰春，发行人董事长

兰春，男，1966年生，中国国籍，无境外永久居留权。现任发行人董事长。

（2） 李一奎，发行人董事

李一奎，男，1951年生，中国国籍，无境外永久居留权。现任发行人董事。

（3） 杨英，发行人董事

杨英，女，1963年生，中国国籍，无境外永久居留权。现任发行人董事、伯赛基因董事长。

（4） 孙黎，发行人董事、总经理

孙黎，男，1966年生，中国国籍，拥有新西兰永久居留权。现任发行人董事及总经理及总工程师、伯赛基因董事及总经理。

（5） 王君业，发行人董事

王君业，男，1965年生，中国国籍，无境外永久居留权。现任发行人董事、通化东宝董事、董事会秘书及总会计师。

（6） 左仲鸿，发行人董事

左仲鸿，男，1964年生，中国国籍，无境外永久居留权。现任发行人董事、总经理助理。

（7） 贾丽娜，发行人独立董事

贾丽娜，女，1967年生，中国国籍，无境外永久居留权。现任发行人独立董事以及任俊知集团有限公司、江苏林洋能源股份有限公司、摩根士丹利华鑫基金管理有限公司、倍加洁集团股份有限公司独立董事。

(8) 陈清西，发行人独立董事

陈清西，男，1959年生，中国国籍，无境外永久居留权，厦门大学教授、博士生导师。现任发行人独立董事。

(9) 李朝东，发行人独立董事

李朝东，男，1964年生，中国国籍，无境外永久居留权。现任发行人独立董事、福建明鼎律师事务所主任、合伙人。

(10) 郑善贤，发行人监事会主席

郑善贤，男，1950年生，中国国籍，无境外永久居留权。现任发行人监事会主席。

(11) 李凤芹，发行人监事

李凤芹，女，1960年生，中国国籍，无境外永久居留权。现任发行人监事、通化东宝财务部经理。

(12) 刘军，发行人职工监事

刘军，男，1975年生，中国国籍，无境外永久居留权。现任发行人职工监事。

(13) 孙志里，发行人董事会秘书、副总经理、财务总监

孙志里，男，1965年生，中国国籍，无境外永久居留权。现任发行人董事会秘书、副总经理、财务总监。

(14) 陈方和，发行人副总经理

陈方和，男，1965年生，中国国籍，无永久境外居留权。现任发行人副总经理。

(15) 郑杰华，发行人副总经理

郑杰华，男，1980年生，中国国籍，无永久境外居留权。现任发行人副总经理。

(16) 周卫东，发行人研发中心总监

周卫东，男，1971年生，中国国籍，无永久境外居留权。现任发行人研发中心总监。

(17) 王世媛，发行人研发中心技术总监

王世媛，女，1973年生，中国国籍，无永久境外居留权。现任发行人研发中心技术总监。

(18) 张林忠，发行人生产中心总监

张林忠，男，1969年生，中国国籍，无永久境外居留权。现任发行人生产总监。

(19) 杨美花，发行人质量中心总监

杨美花，女，1972年生，中国国籍，无永久境外居留权。现任发行人质量中心总监。

(20) 赖力平，发行人国际发展中心总监

赖力平，女，1971年生，中国国籍，无永久境外居留权。现任发行人国际发展中心总监。

(21) 邹平，发行人知识产权管理中心总监

邹平，女，1965年生，中国国籍，无永久境外居留权。现任发行人知识产权管理中心总监。

(22) 石丽玉，发行人人力资源中心总监

石丽玉，女，1980年生，中国国籍，无永久境外居留权。现任发行人人力资源中心总监。

2. 根据发行人董事、监事和高级管理人员的书面承诺并经本所律师核查，发行人现任董事、监事及高级管理人员不存在《公司法》第146条及《管理办法》第20条规定的禁止担任董事、监事和高级管理人员的情形，其任职符合现行法律、法规和规范性文件以及公司章程的规定。

3. 根据发行人董事、监事和高级管理人员的书面承诺并经本所律师核查，发行人的董事、监事和高级管理人员已经了解与股票发行上市有关的法律法规，知悉上市公司及其董事、监事和高级管理人员的法定义务和责任。

4. 根据发行人的确认，其现任核心技术人员如下：

(1) 孙黎

高级工程师、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“双百计划”人才、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，兼任中国生物工程学会医学生物技术专业委员会副主任委员、中国药学会生物药品与质量研究专业委员会委员、第11届药典委员会委员等。

(2) 周卫东

高级工程师、国务院特殊津贴专家，获国家科技部“十一五”国家科技计划执行突出贡献奖、海沧区拔尖人才。

(3) 王世媛

高级工程师，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。

(4) 张林忠

副主任药师，主持1项公司国家“重大新药创制”项目的研发工作，主要承担药物产业化基地建设的工作；获厦门市“五一”劳动奖章。

(5) 杨美花

副主任药师，参与公司国家“重大新药创制”项目的研发工作，主要承担质量研究和注册申报工作；获福建省“五一”劳动奖章、厦门市“五一”劳动奖章。

(二) 经本所律师核查，发行人的董事、监事和高级管理人员在最近两年的变化符合法律、法规、规范性文件和公司章程的规定，履行了必要的法律程序。发行人的高级管理人员最近两年的变化系因人员离职及岗位调整所致，变动比例较小；发行人的董事长、总经理最近两年未发生变化。发行人最近两年部分高级管理人员的变化不会构成本次发行上市的实质性法律障碍。

(三) 经本所律师核查，发行人设立了独立董事制度。发行人于 2016 年 10 月 21 日召开的 2016 年第三次临时股东大会选举贾丽娜、陈清西、李朝东为公司的独立董事，其中贾丽娜为会计专业人士。根据发行人 2018 年第一次临时股东大会的决议，前述独立董事连任三年。根据上述三名独立董事作出的承诺并经本所律师核查，上述独立董事均已取得相应独立董事资格。本所律师认为，上述三名独立董事的任职资格符合中国证监会《关于在上市公司建立独立董事制度的指导意见》等有关法律、法规和规范性文件及公司章程的规定。

(四) 经本所律师核查，发行人《公司章程》、《公司章程（草案）》及《独立董事工作制度》所规定的独立董事的职权范围不违反我国法律、法规、规范性文件的规定。

十六、 发行人的税务和财政补贴

（一）根据发行人的说明并经本所律师核查，本所律师认为，发行人及其控股子公司目前执行的税种、税率符合现行法律、行政法规和规范性文件的要求，所享受的税收优惠政策合法、合规、真实、有效。

（二）根据发行人最近三年的《审计报告》、发行人的纳税申报材料，发行人出具的说明、发行人及其控股子公司主管税务机关出具的证明，以及本所律师在发行人及其控股子公司主管税务机关网站查询的结果，本所律师认为，发行人及其控股子公司不存在因税务违法受到重大税务处罚的情形。

（一）经本所律师核查，发行人及其控股子公司享受的财政补贴取得了相关部门的批准或书面确认，合法、合规、真实、有效。

十七、 发行人的环境保护和产品质量、技术等标准

（一）根据发行人的说明并经本所律师核查，发行人生产经营活动和拟投资项目符合有关环境保护的要求，近三年没有因违反环境保护方面的法律、法规和规范性文件而受到处罚的情形。

（二）根据发行人的确认以及主管部门出具的证明文件，发行人近三年生产经营符合国家产品质量和技术监督标准的要求，不存在因违反产品质量和技术监督等方面的法律、行政法规及规范性文件而受到处罚的情况。

十八、 发行人募集资金的运用

(一) 经本所律师核查，发行人本次募集资金拟用于以下项目：

序号	项目名称	总投资（万元）	拟用本次募集资金投入金额（万元）	建设期
1	蛋白质药物生产技改及扩建项目和研发中心建设项目	38,653.65	28,962.79	5 年
2	慢性乙肝临床治愈研究项目	2,936.00	2,936.00	5 年
3	新药临床研发项目	28,867.56	28,867.56	6 年
合计		70,457.21	60,766.34	

(二) 根据《招股说明书》及本所律师核查，上述三项募集资金拟投资项目均已经发行人股东大会批准，发行人募集资金拟投资项目已履行必要的批准和备案手续。

(三) 根据《招股说明书》及本所律师核查，上述三项募集资金拟投资项目的建设地址位于厦门市海沧区新阳工业区翁角路 330 号公司现有厂区土地，规划占地 32,486.67 平方米。

(四) 根据本次发行上市方案，发行人本次募集资金投资项目不涉及与他人合作；经核查，本次募集资金投资项目的实施不会导致同业竞争。

(五) 根据《招股说明书》、本次募投项目相关的可行性研究报告、发行人的说明，并经本所律师核查，发行人募集资金用于主营业务，并有明确的用途，发行人募集资金数额和投资方向与发行人现有生产经营规模、财务状况、技术水平、管理能力和未来资本支出规划等相适应。

十九、 发行人的业务发展目标

（一）根据《招股说明书》并经本所律师核查，发行人的业务发展目标与发行人的主营业务一致。

（二）经本所律师核查，发行人的业务发展目标符合国家法律、法规和规范性文件的规定，不存在潜在的法律风险。

二十、 诉讼、仲裁或行政处罚

（一）本所律师进行核查所受到的限制

根据中国相关诉讼法、《仲裁法》、《行政处罚法》关于管辖的规定，相关行为主体可能在多地成为诉讼、仲裁及行政处罚案件的当事人，且仲裁案件不公开、无法通过公开渠道查询；诉讼、行政处罚案件并无实时、全面的查询渠道。因此，本所律师即使充分采取互联网检索以及走访法院、仲裁委员会等查验手段，受现有客观条件的限制，本所律师对于发行人、持有发行人 5% 以上的股东、发行人的实际控制人、董事长、总经理尚未了结的重大诉讼、仲裁及行政处罚案件的核查尚无法穷尽。

本所律师通过查询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/>)、走访相关法院、仲裁委员会、政府主管部门、取得相关方提供的书面说明或证明、陈述等方式对上述主体尚未了结的重大诉讼、仲裁及行政处罚案件情况进行核查并得出核查结论，且依赖于相关方提供书面说明或证明、陈述时严格遵守了诚实、信用原则。本法律意见书以所涉案件标的金额超过 100 万元（非自然人主体）和 30 万元（自然人主体）、所涉行政处罚案件的罚款金额达到 2,000 元为主要标准，并结合案件事由、所涉主体等因素，根据审慎原则和重要性原则对发行人及其控股子公司、分公司尚未了结的重大诉讼、仲裁案件和行政处罚案件。

（二）发行人的重大诉讼、仲裁及行政处罚情况

1. 诉讼

根据发行人的声明，并经本所律师核查，截至本法律意见书出具之日，发行人尚未了结的重大诉讼案件详见律师工作报告之“二十、诉讼、仲裁或行政处罚”的内容。

2. 仲裁

根据发行人的声明，并经本所律师核查，截至本法律意见书出具之日，发行人无尚未了结的重大仲裁案件。

3. 行政处罚

根据发行人提供的资料以及相关政府主管部门出具的证明，并经本所律师核查，截至本法律意见书出具之日，发行人及其控股子公司不存在尚未了结的行政处罚案件。

（三）发行人的控股股东、实际控制人的重大诉讼、仲裁及行政处罚情况

根据发行人控股股东、实际控制人杨英、兰春、孙黎的声明，并经本所律师核查，截至本法律意见书出具之日，杨英、兰春、孙黎不存在尚未了结的重大诉讼、仲裁及行政处罚案件。

（四）持有发行人 5%以上（含 5%）股份的其他股东的重大诉讼、仲裁及行政处罚情况

根据通化东宝、赖伏英与郑善贤、蔡智华出具的《声明及承诺》，并经本所律师核查，截至本法律意见书出具之日，通化东宝、赖伏英与郑善贤、蔡智华不存在尚未了结的重大诉讼、仲裁及行政处罚案件。

（五）发行人的董事长、总经理的重大诉讼、仲裁及行政处罚情况

根据发行人的董事长兰春、总经理孙黎出具的《声明与承诺函》，并经本所律师核查，截至本法律意见书出具之日，发行人的董事长、总经理不存在尚未了结的重大诉讼、仲裁及行政处罚案件。

二十一、 发行人招股说明书法律风险的评价

本所律师参与了《招股说明书》的讨论，审阅了发行人为本次发行上市编制的《招股说明书》，特别是对《招股说明书》中所引用的法律意见书和律师工作报告的相关内容进行了审阅。本所律师认为，发行人《招股说明书》对本所出具的律师工作报告及法律意见书的引用真实、准确，不存在因引用本所律师工作报告和法律意见书的相关内容而出现虚假记载、误导性陈述或重大遗漏引致的法律风险。

结 论

综上所述，本所律师认为：

除需通过上交所的发行上市审核并报经中国证监会履行发行注册程序外，发行人已依法具备了本次发行上市应具备的实质性和程序性条件；发行人不存在重大违法行为；《招股说明书》引用的法律意见真实、准确。

本法律意见书正本四份，无副本。

（以下无正文，为律师签署页）

本页无正文
为
国浩律师（深圳）事务所
关于
厦门特宝生物工程股份有限公司
申请首次公开发行股票并在科创板上市
之
法律意见书
的
签署页



负责人:

马卓檀

经办律师:

丁明明

经办律师:

幸黄华

经办律师:

祁丽

2019年3月21日

律师事务所执业许可证

统一社会信用代码: 31440000MD01042372

国浩律师(深圳)事务所

律师事务所, 符合《律师法》
及《律师事务所管理办法》规定的条件, 准予设立并
执业。

发证机关: 广东省司法厅

发证日期: 2017 年 06 月 07 日

执业机构 国浩律师(深

圳) 事务所

执业证类别 专职律师

执业证号 14403200310865973

法律职业资格
或律师资格证号 950360



持证人 马卓檀

性 别 男

发证机关 广东省司法厅

身份证号 230103197208060934

发证日期 2016年05月17日

律师年度考核备案

律师年度考核备案

考核年度	2017年度
考核结果	称职
备案机关	
备案日期	有效期至2017年5月31日

考核年度	
考核结果	
备案机关	
备案日期	

执业机构 国浩律师(深
圳)事务所

执业证类别 专职律师

执业证号 14403200911246566

法律职业资格
或律师资格证号 A20063604030204

发证机关

发证日期



持证人 丁明明

性 别 女

身份证号 360111198008270025

律师年度考核备案

考核年度	2017年度
考核结果	称职
备案机关	<p>广东省深圳市司法局 专用章 律师年度考核备案</p>
备案日期	有效期至2019年5月31日

律师年度考核备案

考核年度	
考核结果	
备案机关	
备案日期	



执业机构 国浩律师(深

圳)事务所

执业证类别 专职律师

执业证号 14403201110249944

法律职业资格
或律师资格证号 A20053201060147



持证人 幸黄华

性 别 男

身份证号 360424198206132334

发证机关

发证日期



律师年度考核备案

律师年度考核备案

考核年度	2016年度
考核结果	称职
备案机关	
备案日期	有效期至2018年5月31日

考核年度	2017年度
考核结果	称职
备案机关	
备案日期	有效期至2019年5月31日

执业机构 国浩律师(深圳)事务所



执业证类别 专职律师

执业证号 14403200811627222

法律职业资格或律师资格证号 A20064301040179

持证人 祁丽

性别 女

发证机关 广东司法厅
发证日期 2016年05月17日

身份证号 430723198110282221



律师年度考核备案

律师年度考核备案

考核年度	2017年度
考核结果	称职
备案机关	
备案日期	有效期至2019年5月31日

考核年度	
考核结果	
备案机关	
备案日期	

国浩律师（深圳）事务所

关于

厦门特宝生物工程股份有限公司

申请首次公开发行股票并在科创板上市

之

补充法律意见书（一）



深圳市深南大道 6008 号特区报业大厦 24、41 层 邮编：518034
24/F, Special Zone Press Tower, 6008 Shennan Avenue, Shenzhen, Guangdong Province 518034, China
电话/Tel: (+86)(755) 8351 5666 传真/Fax: (+86)(755) 8351 5333
网址/Website: <http://www.grandall.com.cn>

2019 年 5 月

国浩律师（深圳）事务所

关于

厦门特宝生物工程股份有限公司

申请首次公开发行股票并在科创板上市

之

补充法律意见书（一）

致：厦门特宝生物工程股份有限公司

GLG/SZ/A4352/FY/2019-095 号

国浩律师（深圳）事务所依据与厦门特宝生物工程股份有限公司签订的《专项法律顾问合同》，担任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的专项法律顾问，出具了《关于厦门特宝生物工程股份有限公司申请首次公开发行股票并在科创板上市之法律意见书》（以下简称“《法律意见书》”）、《关于厦门特宝生物工程股份有限公司申请首次公开发行股票并在科创板上市之律师工作报告》（以下简称“《律师工作报告》”）。

2019年4月10日，上海证券交易所出具上证科审（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“《审核问询函》”）。针对《审核问询函》中要求发行人律师发表意见的内容，本所律师出具本补充法律意见书。

本补充法律意见书作为《法律意见书》、《律师工作报告》的补充，不一致之处以本补充法律意见书为准；本补充法律意见书未及内容，以《法律意见书》、《律师工作报告》为准。在本补充法律意见书中，除非上下文另有说明，所使用的简称、术语和定义与《法律意见书》中使用的简称、术语和定义具有相同的含义，本所在《法律意见书》及《律师工作报告》中声明的事项适用于本补充法律意见书。

目 录

第一节 正文.....	2
一、 《审核问询函》第 1 题.....	2
二、 《审核问询函》第 2 题.....	23
三、 《审核问询函》第 3 题.....	25
四、 《审核问询函》第 5 题.....	36
五、 《审核问询函》第 6 题.....	45
六、 《审核问询函》第 7 题.....	66
七、 《审核问询函》第 13 题.....	73
八、 《审核问询函》第 14 题.....	78
九、 《审核问询函》第 15 题.....	86
十、 《审核问询函》第 17 题.....	93
十一、 《审核问询函》第 19 题.....	114
十二、 《审核问询函》第 21 题.....	133
十三、 《审核问询函》第 24 题.....	149
第二节 签署页.....	155

第一节 正文

一、《审核问询函》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。

回复意见：

（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體方式，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

本所律师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，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》，孙黎与其配偶蔡智华签署的《表决权委托协议》；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；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；对通化东宝以及特宝生物的实际控制人杨英、兰春、孙黎进行了访谈，了解特宝生物股东对特宝生物的实际控制情况。

根据《〈首次公开发行股票并上市管理办法〉第十二条“实际控制人没有发生变更”的理解和适用——证券期货法律适用意见第1号》（以下简称“《证券期货法律适用意见第1号》”）以及本所律师的核查结果，本所律师认为，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，且长期担任公司的董事，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主要技术负责人，并直接负责公司设立时的技术、设备、生产的筹备工作。孙黎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，长期负责公司的各项经营管理工作。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。

截至本补充法律意见书出具之日，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 12.2% 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：

股东	2010 年 4 月，增资至 10,400 万元	2010 年 5 月，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任何普通决议，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，因此，根据公司章程关于董事会决议需由过半数董事同意方可通过的规定，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，孙黎对其具有较大的影响力，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。自孙黎担任公司总经理职务起，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、委派高级管理人员的情形。

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方面意见一致。

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，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，保证公司上市后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。

根据杨英、兰春、孙黎于2019年3月19日签署的《〈一致行动协议〉之补充协议》，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。

本所律师认为，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。

综上，本所律师认为，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。

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。

经核查，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。

本所律师认为：1）杨英、兰春、孙黎签订的《一致行动协议》及其补充协议系各方真实意思表示，不违反法律法规及公司章程的规定，合法有效，其约束力具有法律保障，各方应严格遵守，否则应承担相应的法律责任；2）《一致行动协议》明确了杨英、兰春、孙黎采取一致行动的具体安排，覆盖了股东、董事可行使的具体权利，杨英、兰春、孙黎亦严格按照协议实际履行，未发生履行争议，因此具有可操作性；3）协议已明确约定，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。

3. 实际控制人实施控制权的具体方式

由于杨英、兰春与孙黎采取一致行动，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。公司除董事会秘书以外的现任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

本所律师查阅了公司的工商登记档案、董事及高级管理人员的聘任文件、股东名册、员工花名册、蔡智华的劳动合同、工资发放记录和社会保险费缴纳记录，对蔡智华进行了访谈。

截至本补充法律意见书出具之日，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。根据孙黎、蔡智华的说明，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。

本所律师认为，蔡智华持有发行人股份的比例较小，且已将相应的表决权委托给孙黎行使，其仅在公司担任一般性职务，不参与公司的经营管理决策，因此对公司的生产经营不具有重大影响，不予认定为共同实际控制人之一符合实际情况。

（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。

本所律师核查了特宝有限、特宝生物制定的历次章程；对通化东宝、杨英、兰春、孙黎、左仲鸿进行了访谈，了解关于特宝生物董事、高级管理人员的提名

及任免情况；核查了特宝生物的公司章程以及股东大会、董事会会议文件中关于董事、高级管理人员提名、任免的内容。

1. 公司章程的约定

根据特宝生物目前有效的公司章程第 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。

根据公司提供的资料及说明，自特宝有限设立以来，除董事会秘书以外，发行人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

截至本补充法律意见书出具之日，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 12.2%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

根据公司的工商登记档案及书面声明，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、兰春或关联方	长沙海特/孙黎
1998/7/20	王明杰	持股 51%； 董事：李一奎、王君业、王逸卿	—	杨英	赖伏英、孙黎
1999/11/27	—	与通化新星合计持股 51%； 董事：李一奎、王君业、王逸卿	周振发	杨英	赖伏英、孙黎
2000/4/20	—	持股 51%； 董事：李一奎、王君业	—	杨英	赖伏英、孙黎
2000/6/30	—	持股 42.24%； 董事：李一奎、王君业	—	兰春	赖伏英、孙黎
2013/5/30	—	持股 34.40%； 董事：李一奎、王君业	—	兰春、杨英	孙黎、左仲鸿
2015/8/6	—	持股 34.41%； 董事：李一奎、王君业	—	兰春、杨英	孙黎、左仲鸿
2018/8/3	—	持股 33.94%； 董事：李一奎、王君业	—	兰春、杨英	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、兰春和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。之后，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

根据公司的工商登记档案及书面声明，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，其无法对监事会产生重大影响。

（3） 管理层

根据孙黎、杨英、兰春、通化东宝的说明，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。通化东宝入股后，其持股比例发生了一定的变化，但在日常经营管理方面，其始终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。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

经查阅发行人的工商登记档案及发行人提供的股东（大）会、董事会会议文件，并根据发行人、通化东宝出具的说明，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）

根据发行人提供的资料以及工商登记档案，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）

根据发行人提供的资料以及工商登记档案，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

根据公司提供的资料，以及通化东宝出具的说明，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

（1） 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%。

（2） 2007年7月，特宝生物注册资本从4,710万元增至8,000万元，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年度、2006年度向其股东分配利润，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%。

（3） 2010年4月，特宝生物注册资本从8,000万元增至10,400万元，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。根据通化东宝的说明，其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，也有益于通化东宝精力集中发展企业。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，通化东宝着眼于保障对特宝生物的长期投资价值，对本次增资方案予以同意，并认缴了其中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。

（4） 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，特宝生物藉此获得伯赛基因的全部产品技术，原伯赛基因股东取得特宝生物的股份。交易完成后，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%。

（5） 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，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%。前述四次增资后通化东宝的持股比例与 2013 年 6 月增资后的持股比例 34.40%相比，均未发生实质变化。

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	2013 年度报告

							（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%。	
							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 月的增资及此次 2013 年 10 月的增资，两次现金增资的金额合计 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。

如上表所示，通化东宝参与了 2007 年 7 月及之后的历次增资。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披露增资情况，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

本所律师查阅了发行人出具的声明以及发行人股东、董事、监事、高级管理人员填写的调查表，实际控制人杨英、兰春、孙黎出具的确认文件，通化东宝在巨潮资讯网公告的董事、监事、高级管理人员名单以及通化东宝出具的书面声明。

经核查，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，孙黎辞去该公司董事职务。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及其控股子公司任职。

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

根据通化东宝出具的书面确认，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。经在裁判文书网、中国执行信息公开网检索相关信息，未发现通化东宝与发行人及其股东之间存在诉讼案件的情形。

（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

发行人董事、监事的变化情况参见本题第（三）部分的回复内容。

如该部分所述，通化东宝持股比例变化前后，发行人的董事会、监事会治理结构未发生实质性的调整。

通化东宝自入股以来，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，发行人的管理层未因通化东宝的持股比例变化而发生调整。

2. 通化东宝未来是否存在谋求控制权的安排

根据通化东宝实际控制人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

截至本补充法律意见书出具之日，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 12.2% 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。

因此，本所律师认为，杨英、兰春与孙黎在上市之日起三年内能够持续对发行人实施共同控制，发行人的控制权稳定。

（六）东宝实业持续为发行人融通资金的原因及商业逻辑

经核查，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从东宝实业集团有限公司借入的两笔借款：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。

根据发行人的说明，发行人向关联方借款的原因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，并最终实现其作为发行人间接股东自身的长远投资利益。

本所律师认为，东宝实业作为发行人间接股东，在发行人经营过程中，为助力发行人发展并最终实现自身的长远投资利益，在合法合规的前提下提短期供融

资支持，具有合理的商业逻辑。

二、《审核问询函》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。

回复意见：

（一）建宝实业转让特宝生物股权需要履行的程序

1. 国有企业转让股权所需履行的程序

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》（国办发[1994]12 号），地方管理的国有企业产权转让，须经地级以上人民政府审批。

因此，如建宝实业存在国有出资，应按照上述规定履行相应的评估及转让审批程序。

根据建宝实业的工商登记档案资料，以及厦门市人民政府于 2016 年 11 月 14 日出具的确认批复，建宝实业不存在国有出资，因此无需履行国有股权转让相关的评估及转让审批程序。

2. 发行人采取的规范措施

根据建宝实业的工商登记档案资料，建宝实业已经有关政府部门认定不存在

国有出资，但为完全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。

另外，根据厦门英发、通化东宝的书面确认，其与建宝实业之间不存在与特宝有限股权有关的任何纠纷或潜在纠纷。

本所律师认为，建宝实业的国有挂靠关系已经有权部门确认，其不存在国有出资成分；为申请上市，发行人已就建宝实业转让股权事宜采取足够的规范措施，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

经核查，建宝实业已于2002年办理了工商登记注销手续。

三、《审核问询函》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。

回复意见：

（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	长沙高新技术产业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

根据长沙海特注销前的股东及发行人实际控制人之一孙黎的说明，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

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

（3） 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

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，同意延长公司经营期限。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

经本所律师核查，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

根据伯赛基因的确，伯赛基因的主营业务包括生物技术、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。

截至本补充法律意见书出具之日，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——利用甲醇培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，股权转让

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《股权转让协议》，约定将各自所持有的股权转让给特宝生物。

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

截至本补充法律意见书出具之日，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并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1:1的比例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

发行人的现有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。

四、《审核问询函》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（ProDa,BioTech L.L.C.，以下简称美国普达）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。

回复意见：

（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

（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。

序号	类型	内容
2	许可方的主要义务	<p>(1) 支付专利年费；</p> <p>(2) 若许可方决定放弃该专利，应提前通知被许可方，且被许可方可以免费受让该专利；</p> <p>(3) 担保许可专利不存在权利限制和瑕疵。</p>
3	被许可方的主要义务	<p>(1) 支付许可使用费，并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；</p> <p>(2) 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；</p> <p>(3) 提成费每半年支付一次；</p> <p>(4) 专利失效后，专利失效后，除聚乙二醇干扰素α 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。</p>
4	违约责任	<p>(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，支付违约金；</p> <p>(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；</p> <p>(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。</p>
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并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	<p>(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；</p> <p>(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；许可方未经许可方许可，不得向第三方销售用于 rhG-CSF、rhEPO、rhGH、rhIFN-α 2b、rhIFN-α 2a、IFN-r1b 生产和销售目的的相关化合物。</p>

(2) 相关化合物销售的定价方式

化合物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

提成费计算标准相关内容已申请豁免披露。

根据发行人提供的专利许可费和提成费支付凭证，并经北京键凯确认，截至

目前，发行人已足额支付约定的专利许可费和提成费，不存在欠付的情形。

（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，双方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。此外，根据北京键凯向发行人出具的确认函，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。

综上，本所律师认为，根据许可合同的约定并经北京键凯确认，未来提成费不存在不断提高或变更的可能，不存在其他限制性约定，该专利许可具有排他性。

2. 美国普达许可的专利

（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研究工作，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。

序号	类型	内容
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2倍于被许可方应支付使用费的违约金； （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并有权有偿使用该技术成果，双方另有约定的以约定为准。
7	许可区域外的专利申请权转让	如普达计划向中国以外的国家和地区第三方转让两项许可专利及其所涵盖的产品开发的权利，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）提成费的计算及支付情况

提成费计算标准相关内容已申请豁免披露。

因相关的药物尚未研发成功并实现销售，目前无需支付提成费。

（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。根据美国普达出具的确认函，除合同有明确约定外，不存在专利许可费用及提成费用调整政策，被许可人对于专利许可在中国地区的使用不存在任何限制，美国普达目前没有单方变更、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，许可方美国普达自己不得实施，也不得许可任何第三方在中国实施两项专利。

综上，本所律师认为，根据许可合同的约定并经美国普达确认，未来提成费不存在不断提高或变更的可能，不存在其他限制性约定，该许可在中国地区具有排他性。

（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

经核查，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，其中仅派格宾使用了许可专利。

2. 许可专利的应用领域

（1）北京键凯许可专利

经核查，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，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）美国普达许可专利

经核查，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，尚未有药品获批上市。

3. 使用许可专利的产品的销售情况

经核查，发行人的四个主要产品中，仅派格宾使用被许可专利并于 2016 年获准上市销售，销售范围为全国。派格宾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 年度	27.35	685.14	18,736.55	42.00%
2017 年度	12.55	692.45	8,687.75	26.93%
2016 年度	9.87	733.88	7,242.48	26.06%

注：派格宾按 180 μ g/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）美国普达

报告期内，发行人向美国普达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

5. 发行人是否对许可专利存在重大依赖

（1）北京键凯许可专利

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受让权及对该技术成果的有偿使用权。

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。在此基础上，发行人自主研发了一批聚乙二醇重组蛋白质药物，并形成了药物相关的自有核心技术。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，开发出了具有新的专利保护的聚乙二醇重组蛋白质药物。发行人单独享有新的相关专利的所有权，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。

据此，本所律师认为，发行人对北京键凯的许可专利并不存在重大依赖。

（2） 美国普达许可专利

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，从美国普达取得的两项在中国地区的独占实施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。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，具有将药物发现迅速转化为产品的能力。

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，本所律师认为：美国普达的许可专利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并形成药物开发的核心专有技术，同时承担相应的研发风险。此外，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。

（三）发行人是否具备直接面向市场独立持续经营的能力

鉴于：

（1） 发行人基于其取得的专利许可权进行药物研发，研发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，发行人不依赖于许可专利的保护；

（2） 发行人拥有独立的研发、生产、销售团队和设施，建立了独立、成熟的采购、销售渠道，取得了共计四个药物的生产和销售资质、许可，自主开展研发、生产和销售活动，已持续经营二十余年，不存在专利许可人干涉或限制公司经营的情况或风险，也不存在影响公司持续经营的担保、诉讼以及仲裁等重大或有事项；

（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。对于使用美国普达专利的 ACT50，根据美国普达于 2019 年 5 月出具的承诺，相关产品在中国地区上市后，在中国地区的经营、推广等工作均由发行人主导。

本所律师认为，发行人具备直接面向市场独立持续经营的能力。

五、《审核问询函》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。

回复意见：

（一）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

1. 发行人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

经核查，截至本补充法律意见书出具之日，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	伯赛基因	双链聚乙二醇修饰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	发明专利	中国	ZL 2008 8 0009718.X	在研产品： YPEG-GH
				俄罗斯	2488598	
				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					

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
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 α 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

根据发行人的说明，截至补充法律意见书出具之日，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	中国专利号为：ZL03801105.0 及基于 PCT 申请在欧洲（专利号：EP1496076）、日本	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-

	的结合物以及包含该结合物的药物组合物	(JP4272537) 和美国 (US8003089) 的专利授权				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： US9,175,063 B2； PCT 申请号： PCT/US2011/043907	美国普达	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	美国普达	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

根据发行人的声明并经核查，本所律师认为，发行人已拥有或获准使用与生产经营相关的所有专利。

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

(1) 自有专利

对于发行人及其子公司取得的境内自有专利，本所律师查阅了相关的专利登记簿副本、专利年费缴纳凭证，对发行人知识产权管理部门的负责人进行了访谈，并在国家知识产权局专利检索与分析网站检索了相关的专利信息及法律状态。

经检索中国裁判文书网、中国执行信息公开网，未发现发行人及其子公司存在与其现有专利有关的案件。根据厦门市海沧区人民法院、厦门市中级人民法院、厦门仲裁委员会于 2019 年出具的案件查询证明，未发现与发行人及其子公司现有专利有关的案件。

对于发行人及其子公司取得的境外专利，本所律师在世界知识产权组织 (WIPO) 专利数据库以及相关专利授权国的知识产权管理部门网站查询了专利的注册登记信息及其现时法律状态，查阅了相关的专利转让合同、专利年费缴纳凭证，对发行人知识产权管理部门的负责人进行了访谈。

根据发行人境外专利事务的代理机构北京永新同创知识产权代理有限公司（“永新同创”）于 2019 年 3 月 8 日出具的确认函，发行人及其子公司所持有的境外专利受到相关授权国的法律保护，合法有效，不存在应付未付专利费的情况，永新同创未检索到有关许可他人使用登记或备案及权利被限制的情形、未指

示境外合作专利机构进行许可他人使用登记或备案、也未收到境外合作专利机构有关许可他人使用登记或备案及权利被限制的通知，也未收到境外合作专利机构有关专利撤销、异议、无效或诉讼的通知。

根据发行人的说明，其在取得相关专利权后，按照相关法律法规缴纳年费并使用，不存在违法违规的情形，也不存在与其已有专利相关的任何纠纷。

本所律师经核查后认为，发行人已取得的自有专利合法有效，权属清晰，使用专利合法合规，不存在与专利有关的纠纷。

（2）许可专利及技术

对于发行人从北京键凯获得的专利许可使用权，本所律师核查了该专利的专利登记簿副本，并在国家知识产权局专利检索与分析网站对该专利进行了检索，对北京键凯进行访谈确认了该许可专利的相关情况。另外，本所律师在中国裁判文书网、中国执行信息公开网进行检索，未发现北京键凯存在与其许可给发行人的专利有关的案件。

对于发行人从美国普达获得的专利，本所律师在美国专利与商标办公室（USPTO）网站、世界知识产权组织（WIPO）网站、中国国家知识产权局网站检索了该专利的相关信息，取得了美国律师出具的关于该专利以及美国普达（作为被许可人、转许可人）与向其授予专利许可的专利权人 Georgia State University Research Foundation（作为许可人）之间的专利许可合同的法律意见，对美国普达及 Georgia State University Research Foundation 的工作人员进行了访谈，核实了 Georgia State University Research Foundation 向美国普达授予专利许可的合同的签署及履行情况。另外，本所律师在中国裁判文书网、中国执行信息公开网进行检索，未发现美国普达许可给发行人的专利有关的案件。

此外，根据发行人的说明，其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。

本所律师经核查后认为，北京键凯的许可专利，以及由 Georgia State University Research Foundation 所有并由其许可给美国普达、美国普达转许可给发行人的专利合法有效，权属清晰，发行人的使用合法合规，不存在与专利

许可有关的纠纷。

综上，发行人及其子公司取得的自有专利以及获得使用许可的专利权属清晰，发行人使用该等专利合法合规，发行人不存在与专利相关的纠纷。

（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

本所律师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、发行人与其各委托研发机构签订的合作协议；检索了国家知识产权局专利检索与分析网站，核查了发行人合作研发协议所涉专利的法律状态，查阅了其中已授权专利的专利登记簿副本；对发行人相关项目的负责人进行了访谈。

1. 发行人合作研发情况

根据发行人说明，其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。发行人目前不存在正在实施的该类合作研发项目，报告期内履行完毕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	发行人参与的环节	所有权归属约定	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	PEG-IL2样品制备及质量研究	特宝生物	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、独家申请专利的权利、技术独家使用

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。

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实施的情形。

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开展进行。

（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。

发行人在主要药物研发过程中进行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
		临床前药理毒理研究：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 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：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：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：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：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：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：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：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：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 家左右临床试验机构。 数据管理和统计分析：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。

经核查，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。

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的情况。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。

3. 发行人引进授权情况

经核查，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

根据发行人说明，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。

截至本补充法律意见出具之日，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。根据北京键凯出具的确认函，其与发行人及伯赛基因之间不存在关于许可合同、专利技术改进的研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。公司未来将重点推进3个聚乙二醇长效生物制品国家1类新药临床试验进度。截至本补充法律意见书出具之日，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。上述主要产品在可预见的未来具有较强的市场竞争力，具体情况如下：

主要产品	未来市场竞争力
派格宾	派格宾主要用于慢性乙肝的抗病毒治疗，属于长效干扰素。 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，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

主要产品	未来市场竞争力
	<p>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，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，通常会造成功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。</p> <p>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。</p>
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%，未来期间，国内长效化制剂可能会进</p>

主要产品	未来市场竞争力
	<p>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、沈阳三生制药有限责任公司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 300 亿，每年增量市场 25 亿。</p> <p>未来市场竞争力：YPEG-GH 通过对修饰位点的细胞学活性的筛选，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（PEG）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）美国普达

通过协议方式，发行人先后从美国普达取得了“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（或在申请专利）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

根据发行人的说明以及对发行人该项目负责人的访谈，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

发行人基于美国普达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 $\alpha v \beta 3$ 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

根据发行人的说明，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及公司章程需要终止的情形，因此发行人不存在因为主要专利登记在伯赛基因名下而导致的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
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

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
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/ Double-stranded polyethylene glycol modified growth hormone, preparation method and application thereof	发明专利	中国	ZL 2008 8 0009718.X	2008/4/3
			俄罗斯	2488598	
			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。

发行人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，经核查，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。

六、《审核问询函》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。

回复意见：

（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 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
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。

经核查，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，主持或深度参与了公司研发项目的开展工作，并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

根据发行人的说明，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； 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为随着 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
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

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 (%)
工作年限构成	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 90%以上是本科及以上学历，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%。

报告期内，研发人员平均薪资水平与同行业、同地区公司对比情况如下：

单位：万元

年度	特宝生物	政府相关 工资指导 价位	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 1：“政府相关工资指导价位”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）工资指导价位》，选取的指导价位为研究和开发部门经理工资中位数水平。

注 2：“--”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，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。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开发创新药物的模式。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的研发团队。

综上，本所律师认为：

（1） 发行人对核心技术人员的认定情况和认定依据符合“审核问答”问题 6 的规定，核心技术人员的认定具有充分性和合理性；

（2） 发行人研发人员的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。

（3） 发行人已形成相应的研发人才培养模式，研发团队建设及人才梯队培养情况正常。

七、《审核问询函》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。

回复意见：

（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

发行人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）					
	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	33,910						24,012					
经理	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	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
----	-------	-------	--------	-------	--------	--------	-------	-------	-------	-------	-------	-------

注：上表中数据来源于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。

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。

八、《审核问询函》第 14 题

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。

回复意见：

（一）乙肝临床治愈工程项目的的基本情况

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。 中国肝基会是民政部正式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。该机构的其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。
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

序号	类型	基本情况
		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”项目提供的支持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 万元，2019 年一季度项目管理费 450 万元，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（180 μg）6 万支，派格宾（135 μg）0.8 万支，派格宾（90 μg）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）25 家，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 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，

序号	类型	具体内容
		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，

序号	类型	具体内容
		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	1125万元	160万元	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	1125万元	160万元	
2020年度	1125万元	180万元	
2021年度	1125万元	/	

如上表所示，发行人根据协议约定分期捐赠资金，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，临床医生和患者将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）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 $\alpha 2b$ 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 $\alpha 2b$ 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（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 180 μ g 联合替诺福韦和派格宾 90 μ g 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。

（三）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

经核查，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主要条款如下：

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，该赠药协议的主要条款如下：

序号	类型	具体内容
1	项目目的	<p>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。</p> <p>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。</p>

序号	类型	具体内容
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，发行人提供产品相关专业支持。
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，由发行人向肝基会提供。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。

（四）协议内容的合法合规性分析

经核查，中国肝基会是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。根据《中华人民共和国慈善法》规定，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。

本所律师对照《中华人民共和国慈善法》《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》《中华人民共和国公益事业法》的规定，对发行人签订的捐赠协议进行了核查，捐赠协议在签约方主体资格、协议形式、捐赠目的、捐赠资金用途、捐赠物的形式、接收及开票、捐赠物的使用监督等方面均符合前述法律法规的要求。

本所律师经核查后认为，发行人与中国肝基会签订的捐赠协议合法有效。

九、《审核问询函》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。

回复意见：

（一）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

1. 学术推广会议概况

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，提高参会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。

根据公司提供的资料并经本所律师向公司销售负责人进行访谈了解，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的专题学术研讨会等，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，公司作为参与单位参与该类会议；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公司，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。

2. 报告期内的学术推广会议情况

发行人已建立了遍布全国的营销网络，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。

根据公司的说明，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、准确地了解上市产品的医学信息，更好地掌握临床使用方法，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。

3. 委托第三方提供市场推广服务的情况

根据发行人的说明，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共计 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。

经本所律师核查，第三方会务代理机构公司的主营业务为市场调查、会议组织、药品推广服务等，根据国家相关法律、行政法规，无需就经营前述业务取得特定的行政许可。

（二）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。

1. 报告期主要开展的学术推广活动的推广费用

根据发行人提供的资料，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. 不存在经销商分担和代垫报销款的情形

经核查，发行人与经销商签订的销售合同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条款。根据发行人出具的确认，发行人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。

本次上市的中介机构实地走访了相关的经销商，根据该等经销商的书面确认，其与发行人之间不存在分担学术推广费用的安排，也不存在经销商代垫报销款的情形。

本所律师抽查了部分费用金额较大的学术推广会议的资料及对应的发票，未发现经销商开具的发票及对经销商的付款凭证。

3. 不存在商业贿赂的情形

（1）关于商业贿赂方面的内部制度及执行情况

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、参会人员统计表及与酒店（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。

公司对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。

本所律师抽查了发行人报告期内规模较大的部分学术推广会会议资料（包括学术推广会议审批文件、会议内容资料、参会签到表、参会人员统计表、会议现场照片、报销凭证），发行人学术会议的内容围绕学术推广及发行人产品的宣传开展，会议内容与推广会议的审批文件相符，报销科目与会议内容不存在矛盾。根据公司出具的书面说明，报告期内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，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。

（2）不存在商业贿赂行为

根据公司出具的书面确认，报告期内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，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。

根据发行人的说明并经本所律师抽查相关资料，公司在举办学术推广会议的过程中，不存在向参会人员直接给付现金或报销的情形。

根据发行人董事、监事、高级管理人员以及发行人销售大区经理等主要营销负责人员提供的无犯罪记录证明，前述人员不存在犯罪记录。

厦门市公安局新阳派出所已出具证明文件，确认发行人及其子公司伯赛基因报告期内未受到该所的行政处罚，亦未被该所立案调查。

厦门市市场监督管理局已出具证明文件，确认未发现发行人及其子公司伯赛基因在报告期内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情况，也未发现发行人及其子公司伯赛基因在报告期内因违反市场管理法律、法规而受到处罚的情形。

本所律师在厦门市商事主体登记及信用信息公示平台、人民检察院案件信息公开网、国家企业信用信息公示系统、信用中国及裁判文书网，以搜索关键词的方式进行检索以确认特宝生物及其子公司伯赛基因是否存在行政处罚或刑事起诉、判决记录，未发现相关的检索结果。

本所律师在百度网站使用关键词进行检索，未发现特宝生物与商业贿赂有关的检索结果。

根据发行人的书面确认并经上述核查，发行人报告期内不存在商业贿赂行为，不存在与商业贿赂有关的行政处罚或刑事处罚。

十、《审核问询函》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。

回复意见：

（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，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以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和直接挂网为主。其中，特尔津的部分规格在多数省、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、特尔康的主要规格、派格宾的主要规格和特尔津的部分规格在多数省、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：

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	/

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
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	/	/	/	/	/	/	/
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	/

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
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	/	/	/	/	/	50/75/100/150/300	/	/
		2015年广西药品直接挂网采购（第四批）	2017年12月8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
		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	/
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	/	/	/	/	/	/

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 1	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/ 200/300/48 0	/	50/75/10 0/150/30 0	/	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	/	/	/	/	/	/
1 2	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	/	/	/	/	/	50/75/10 0/150/30 0	/	/
		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	/	/	/	/	/	/
1 3		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

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
	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	/	180	/	/	/	/	/	/
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	/	50/75/10 0/150/30 0	/	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	/

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
		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	/
		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

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	2018年3月28日	/	/	200/200 预充 /300	75/100/150/ 300 预充	/	75/100/1 50/300	2	1/1.5
		关于执行用量大目录药品联动价格的通知									
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/ 200/300/30 0 预充	/	75/100/1 50	/	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	/	/	/	/	/	/

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
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	/	50/75/100/150/300	/	1/2
		其他挂网采购	2017年12月	/	135/180	/	/	/	/	/	/
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

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
		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	/	/	100/150/200	/	/	/	/	/
		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	/	/	100/150/200/300	/	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	贵州	关于公布 2015 年度贵州省药品集中采购（直接挂网）议价药品目录的通知	2018 年 1 月 18 日	/	/	/	75/125 预充 /480	/	75/100/150/300	/	1/1.5/2
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

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
		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	/	/

根据发行人出具的书面确认，报告期内发行人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，不存在违法违规行为。

厦门市药监局于 2019 年 2 月出具证明，证明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。

本所律师在全国各省、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“百度”搜索引擎进行关键词检索，均未发现发行人在药品采购招投标过程中的违法违规信息。

基于上述核查，本所律师认为，发行人参与药品采购招投标的过程合法、合规。

（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信息以及采取何种具体的准入方式（招标采购、直接挂网、备案采购等）。

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。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	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相关省（直辖市、自治区）的集中采购目录，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%。

经核查，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题回复之“（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”的内容，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。

（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。

根据发行人的说明，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 等品种为市场上具有较好市场接受度的产品，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。

2. 主要产品未来几年是否存在价格大幅下降的风险

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。随着药品集中招标采购机制，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。根据公司的说明，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）上拥有一定的差异化优势，相关的降价风险可能相对较低。

（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。

根据公司的说明，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，但结合现有情况，公司的上市药物暂不存在价格大幅下降的风险。

（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。

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的经销商，“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，在报告期外，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布了《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）。截至本补充法律意见书出具之日，主要有内蒙古、福建、湖北、吉林、新疆5个地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。

上述辅助用药主要包括：药品说明书明确记载“辅助性治疗”的药品，国家卫计委发布的临床路径、中华医学会等国家权威机构发布的临床指南及专家共识中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，上述三种药物均有具有明确的适应症，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。因此，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《慢性乙肝病毒管理临床实践指南》（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。因此，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。

根据发行人的说明，本所律师经核查后认为：

- 1) 发行人参与药品采购招投标的过程合法、合规；
- 2) 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；

3) 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；

4) 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较小。

十一、《审核问询函》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须的相关许可、资质、认证，产品是否取得了全部必须的批文，是否满足所必须的国家、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。

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。

回复意见：

（一）发行人是否已取得生产经营所必须的相关许可、资质、认证，产品是否取得了全部必须的批文，是否满足所必须的国家、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；

本所律师查阅了《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》；核查了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；检索了国家药品监督管理局网站数据库收录的发行人药品资质证书、批件获取情况；对发行人质量控制中心总监、质量控制部经理进行了访谈。核查情况如下：

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》。

2. 发行人已取得的相关许可、资质、认证、批文

截至 2018 年 12 月 31 日，发行人已取得的相关许可、资质、认证、批文及其有效期如下：

（1）药品生产许可证

发行人现持有福建省食品药品监督管理局核发的编号为闽 20160074 的《药品生产许可证》，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 证书

发行人现持有福建省食品药品监督管理局于 2017 年 11 月 20 日核发的编号为 FJ20170013 的《药品 GMP 证书》，地址为福建省厦门市海沧新阳工业区翁角路 330 号，认证范围为生物制品[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）]，有效期至 2022 年 11 月 19 日。

发行人现持有国家食品药品监督管理总局于 2016 年 10 月 13 日核发的编号为 CN20160064 的《药品 GMP 证书》，地址为福建省厦门市海沧新阳工业区翁角路 330 号，认证范围为聚乙二醇干扰素 a2b 注射液（西林瓶和预充瓶），有效期至 2021 年 10 月 12 日。

（3）新药证书

发行人现持有中华人民共和国卫生部于 1997 年 3 月 24 日核发的编号为(97)卫药证字 S-05 号的《新药证书》，新药名称为“注射用重组人粒细胞巨噬细胞集落刺激因子”。

发行人现持有国家药品监督管理局于 1999 年 11 月 4 日核发的编号为国药证字（1999）S-37 号的《新药证书》，新药名称为“重组人粒细胞集落刺激因子注射液”。

发行人现持有国家食品药品监督管理局于 2005 年 4 月 11 日核发的编号为国药证字 S20050036 的《新药证书》，新药名称为“注射用重组人白细胞介素-

11”。

发行人及其子公司伯赛基因现持有国家食品药品监督管理总局于 2016 年 9 月 2 日核发的编号为国药证字 S20160001 的《新药证书》，新药名称为“聚乙二醇干扰素 α -2b 注射液”。

（4）药品（再）注册批件

发行人持有的药品（再）注册批件及有效期如下：

序号	药品批准文号	颁发机关	许可或证书内容	有效期
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（50ug/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（75ug/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（100ug/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（150ug/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（300ug/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（400ug/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（75ug/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（100ug/支）	至2020/9/23
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（150ug/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 [200ug/支；125ug(1000万 IU)/0.5ml/支(预充式)；200ug(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 [300ug/支； 300ug(240万 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 (480ug/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 监督管理总局	聚乙二醇干扰素 α -2b注射液 [180ug(60万U)/0.5ml/支（西林 瓶）、180ug(60万U)/0.5ml/支 （预充式）]	至2021/9/1

(5) 药品补充申请批件

发行人持有的药品补充申请批件及有效期如下：

序号	批件号	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 个品种的有效期限由 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 种的有效期限由 24 个月延长至 36 个月
3	2013B01067 2013B01068 2013B01069 2013B01070 2013B01071 2013B01072	国家食品药品监督 管理总局	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。

4	2013B01672 2013B01673 2013B01674 2013B01679	国家食品药品监督管理总局	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 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个品种的有效期由24个月延长至36个月
6	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
7	2017B02675	国家食品药品监督管理总局	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）
8	2017B01072	国家食品药品监督管理总局	增加聚乙二醇干扰素 α -2b 注射液适用于治疗成人慢性乙型肝炎的适应症
9	2017B03048	国家食品药品监督管理总局	将药品注册申请人由厦门特宝生物工程股份有限公司和厦门伯赛基因转录技术有限公司变更为厦门特宝生物工程股份有限公司
10	2017B02676	国家食品药品监督管理总局	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）
11	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） 药品临床试验批件

发行人持有的药品临床试验批件如下，药品临床试验批件有效期，但在取得后三年内必须启动临床试验。

序号	药物名称	批件号	颁发机关	规格	取得日期
1	重组人干扰素 α 2b注射液	2006L04779	国家食品药品监督管理局	300万IU/支	2006年12月20日
2	重组人干扰素 γ 注射液	2007L00075	国家食品药品监督管理局	100万IU/支	2007年1月31日
3	重组人白细胞介素-2注射液	2007L01488	国家食品药品监督管理局	300万IU/支	2007年4月30日
4	重组人干扰素 α 2a注射液	2007L01966	国家食品药品监督管理局	300万IU	2007年5月26日

5	Y型PEG化重组人生长激素注射液	2010L01901	国家食品药品监督管理局	2.0mg/支	2010年4月27日
6	Y型PEG化重组人促红素注射液	2011L02172	国家食品药品监督管理局	50ug（1.5万U/支）/0.5ml/支	2011年11月30日
7	Y型PEG化重组人干扰素 α 2a注射液	2012L02745	国家食品药品监督管理局	180ug（60万IU）/0.5ml/支	2012年12月9日
8	重组人白介素-11注射液	2013L00184	国家食品药品监督管理局	2mg（1600万单位）/支，装量0.4ml/支	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	国家食品药品监督管理局	1.0mg（ 4.0×10^7 U）/0.5ml/支	2013年9月7日
10	注射用重组人生长激素	2014L01969	国家食品药品监督管理局	1.5mg/支	2014年10月18日

3. 发行人是否满足所必需的国家、行业及地方标准规范

（1） 国家标准

根据《药品管理法》规定，药品必须符合国家药品标准。根据《药品注册管理办法》，国家药品标准是指国家食品药品监督管理局颁布的《中华人民共和国药典》、药品注册标准和其他药品标准，其内容包括质量指标、检验方法以及生产工艺等技术要求。

发行人的药品需要满足国家药品标准，具体而言：

1) 所有被收载进入《中华人民共和国药典》的药物产品，均应满足《中华人民共和国药典》对相应种类药物制定的标准规范。

发行人已获准上市的四个产品中，特尔立、特尔津、特尔康均已被《中华人民共和国药典》收载。

2) 对于尚未被收载进入《中华人民共和国药典》的药物产品，应符合药品注册标准和其他药品标准。药品注册标准是指国家食品药品监督管理局批准给申请人特定药品的标准，生产该药品的药品生产企业必须执行该注册标准，注册标准体现为药品监管部门颁发的注册批件。

发行人的产品派格宾尚未被《中华人民共和国药典》收载，但发行人已取得其正在生产、销售的所有规格和剂型派格宾产品的（再）注册批件，派格宾应符合批注批件载明的药品注册标准。另外，派格宾还符合现行《中华人民共和国药典》凡例、通则、附录等相关要求。

（2） 行业标准和地方标准

根据现行医药管理法律法规，药品均须符合国家药品标准，药品的行业标准和地方标准不再适用。

综上，截至当前，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，满足了所必需的国家、行业及地方规范标准。上述资质、许可、认证等均合法有效。

（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

1. 境外销售情况

经核查，报告期内发行人向境外销售制剂成品、蛋白质原液及试剂，销售收入总额为 1223.12 万元，占主营业务收入的比重如下表所示：

单位：万元

地区	2018 年度		2017 年度		2016 年度	
	收入	占比	收入	占比	收入	占比
海外	658.24	1.48%	208.87	0.65%	356.01	1.28%

2. 发行人在境内取得的出口相关资质

发行人于 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。

发行人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	注册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	注射用重组人白细胞介素-11	国药准字 S20050036; S20050037;S20050039;S20050040
4	聚乙二醇干扰素 α -2b 注射液	国药准字 S20160001;S20174005;S20174006

3. 发行人在境外取得的资质、认证文件

根据发行人的说明并经核查，发行人在报告期内的境外销售国取得的资质及认证文件如下表所示：

序号	国家	产品名称	产品类别	资质/认证
1	秘鲁	特尔津	制剂	产品注册证
2	巴基斯坦	特尔津、特尔康、 Interferon alfa-2b	制剂、原液	产品注册证
3	白俄罗斯	Interferon alfa-2b	原液	产品注册证
4	挪威	特尔立	制剂	欧盟 GMP 审计认证
5	菲律宾	特尔津	制剂	产品注册证
6	智利	特尔津	制剂	产品注册证
7	俄罗斯	特尔立	制剂	GMP 证书、产品注册证
8	哥斯达黎加	特尔立	制剂	产品注册证

本所律师查阅了前述境外资质证书，根据发行人的说明并经过在境外相关政府网站查询，发行人已取得的上述资质证书在有效期内。

报告期内，发行人前五大海外销售收入来源国家包括秘鲁、巴基斯坦、白俄罗斯、美国和挪威，销售收入合计占发行人报告期内境外销售收入总额的 84%。根据发行人的说明，以及境外律师就发行人的产品出口销售至前述五国之事宜出具的意见，发行人在相应的资质、认证、标准规范要求方面符合当地监管部门的监管规定。

（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，发行人产品的有效成分是否符合规定

1. 发行人产品有效成分

截至目前，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，非疫苗、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的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份。

4. 发行人产品有效成分是否符合规定

根据发行人成品检验报告，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 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	$\leq 3.0\%$	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 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 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
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 μ g/支应<0.4EU/支 其它规格应<0.25EU/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
	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	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	是

检验项目	企业标准	中国药典	是否符合中国药典
	25 μ m 及 25 μ m 以上的微粒不得过 600 粒。	25 μ m 以上的微粒数不得过 600 粒。	
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
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	中国药典	是否符合中国药典
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 $10\mu\text{m}$ 及 $10\mu\text{m}$ 以上的微粒不得过 3000 粒，含 $25\mu\text{m}$ 及 $25\mu\text{m}$ 以上的微粒不得过 300 粒。	每支中含 $10\mu\text{m}$ 及 $10\mu\text{m}$ 以上的微粒不得过 6000 粒，含 $25\mu\text{m}$ 及 $25\mu\text{m}$ 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
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	非还原型 SDS-PAGE 法	$\leq 0.5\%$	应不高于 0.5% 的控制带	是

检验项目		企业标准	中国药典	是否符合中国药典
扰素 α -2b	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

通过实施上述核查程序，本所律师认为，截至本补充法律意见书出具之日，经比对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，上述四个产品的有效成分均符合规定。

（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》。本所律师查阅了截至 2018 年 12 月 31 日与发行人有业务往来的经销商持有的《药品经营许可证》和《药品经营质量管理规范认证证书》复印件，并在国家药品监督管理局网站对前述经销商的经营资质进行了检索、复核。

经核查，截至 2018 年 12 月 31 日，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

1. 发行人产品质量是否符合国家相关规定

（1）发行人的质量管理措施

根据发行人说明及对发行人质量控制中心负责人的访谈，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

发行人监督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。发行人质量监督委员会对根据生产计划制定相应的监督与抽查计划。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合格后，抽查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严格控制,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。

(2) 发行人的产品质量

发行人按照国家药品标准进行产品生产,严格控制产品质量,报告期内未发生产品质量事故和产品召回事件,未因产品质量问题受到监管部门的处罚或被立案调查。

2. 发行人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

厦门市市场监督管理局于2019年2月19日出具证明,证明自2016年1月1日至证明出具之日,未发现发行人存在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情况。

根据厦门市中级人民法院、厦门市海沧区人民法院、厦门市仲裁委员会出具的案件查询证明,发行人不存在与其生产的产品质量问题有关的案件。

本所律师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,未发现与发行人产品质量问题有关的案件。

基于上述核查，本所律师认为，报告期内发行人未因产品质量问题受到主管机关处罚、警告或者调查，也不存在产品质量纠纷。

十二、《审核问询函》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。

回复意见：

（一）经销商模式下收入确认是否符合《企业会计准则》的规定

根据发行人提供的销售合同以及发行人的说明，发行人国内销售产品收入的确认时点为：由公司负责运输的，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。

根据发行人提供的销售合同以及发行人的说明，发行人出口销售产品收入的确认时点为发货且报关离境并取得海关确认的放行单。收入确认依据为货物报关离境并取得的出口货物报关单上的出口日期。

技术服务收入于收到款项并提交技术服务成果后确认收入。

根据致同出具的意见，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；

特宝生物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 由特宝生物承担，货物到达经销商仓库所在地后的费用和 risk 由经销商承担”。特宝生物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，表明特宝生物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

特宝生物与各经销商签订的销售协议中约定：“特宝生物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，特宝生物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

特宝生物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

特宝生物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

特宝生物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。

综上，根据发行人的说明以及致同出具的意见，发行人经销商模式下收入确认符合《企业会计准则》的规定。

（二）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；

本所律师查阅了发行人与销售相关的管理制度，并访谈了发行人的销售等业务部门。

1. 经销商选取标准及日常管理制度

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》及/或《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、逾期账款占比销售额比例等；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以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负责，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。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：

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。

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）。

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。

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并寄客户，最终进行账务处理。

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批号依据先进先出原则出库，避免批号过期。

根据发行人的说明以及致同出具的意见，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》的规定并有效运行。

（三）经销商是否与发行人存在关联关系

本所律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；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；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；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；对相关经销商进行了走访，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；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。

经核查，截至本补充法律意见书出具之日，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

本所律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；通过前述核查，形成了访谈记录。

本所律师获取了报告期间内各年度前二十大客户的销售合同，查阅合同主要条款，了解货物运输、所有权转移及价款支付的安排，形成了主要合同工作底稿。

本所律师通过网络检索方式了解主要经销商的注册时间、经营范围、注册资本、股东、董事、总经理等基本信息，形成了主要经销商的网络查询工作底稿。

本所律师查阅了公司销售与收款流程的相关内控制度文件，并向公司销售及财务人员了解其执行情况；抽查了销售收入明细账对应的交易，检查销售合同、订单、出库单、运单、发票、随货同行单及客户签收记录，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。

本所律师按照“重点覆盖+随机抽样”的原则，实地走访了相关经销商，现场观察其经营场所、人员规模和仓库并对其主要经办人员进行访谈问卷调查，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证书、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。

对于部分建设了网上流向查询系统的经销商，本所律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。

本所律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。

2. 核查标准及核查比例

（1）销售循环测试抽取标准

本所律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客户纳入走访核查范围。

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客户	11
合计	82

3) 走访主要经销商销售收入占经销模式销售收入的比重

本次上市的中介机构通过走访的方式，核查发行人各期销售收入占营业收入总额的比例分别为 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

中介机构对于当期销售金额在 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笔进行函证，各期发函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：发函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

本所律师现场走访时获取了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，本所律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，获取了客户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。

本所律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

本所律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。

通过访谈发行人主要管理人员、财务总监及查阅发行人与主要经销商签订的年度购销协议，发行人对产品风险和收益转移的约定如下：

“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。”

目前，发行人采取的收入确认原则为：（1）由公司负责运输的，于产品送达客户指定地点并经对方验收后确认销售收入。（2）由客户自行提货的，于发货后确认销售收入。根据发行人的说明以及致同的核查意见，上述时点与产品相关的收益和风险已经转移给客户，上述收入确认时点符合《企业会计准则》的要求。

（2） 销售循环穿行测试情况

本所律师抽查了报告期各期 10 笔、11 笔、15 笔交易，检查销售合同、订单、

出库单、运单、发票、随货同行单及客户签收记录，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。

（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

本所律师取得了所走访的经销商的营业执照、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。

根据取得的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：其中两家经销商的注册资本信息无法获取。

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

本所律师在走访中实地查看了经销商的生产经营场所，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，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的访谈和确认

本的律师对走访经销商的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、与经销商发生交易的情况。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，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将严格遵守特宝生物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

本所律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。

5) 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，本所律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，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。

本所律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。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：

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已发行人向经销商的销售价格进行测算。

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。

（4）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，本所律师还通过国家企业信用信息公示系统、天眼查等网站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。

（5） 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

本所律师取得了发行人已开立账户清单，并按照清单取得了特宝生物以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。

本所律师报告期各年分别从银行日记账抽取了 10 笔大额流水进行了检查，取得对应了原始凭证，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。

（6）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

根据发行人的说明及致同的意见，并通过实施以上核查程序，本所律师认为：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》的规定并有效运行；报告期内发行人与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。

十三、《审核问询函》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。

回复意见：

（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；

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如下：

1. 重组蛋白质修饰平台技术

截至本补充法律意见书出具之日，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. 蛋白质药物生产平台技术

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。

经检索通化东宝在巨潮资讯网发布的公告，并查阅通化东宝及发行人出具的书面确认文件，通化东宝不存在无偿或有偿向发行人转让技术的情形。

综上，发行人的核心技术及专利与通化东宝的重组蛋白药物技术不相同、不相似，系由发行人多年坚持自主开发形成的技术成果，并非来源于通化东宝，通化东宝不存在无偿或有偿向发行人转让技术的情形。

（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

1. 是否存在资产混同

经核查发行人的土地使用权、房屋以及生产设施、设备等主要财产的采购、建造合同、发票以及付款凭证，发行人的主要财产均以自购方式取得，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必要性。

发行人已上市的四个产品用于对病毒性肝炎、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，以及四个已上市的四个产品所对应的商标“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产品在受众群体和适应症方面完全不同，商标不存在混用的情形。

发行人专利的权利人均均为发行人及/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關技术储备，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。根据通化东宝和发行人的书面确认，通化东宝入股后至今，各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。

（四）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

鉴于：

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，经过二十余年的发展，建立了面向市场的完整经营体系；

发行人自成立以来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，不存在使用通化东宝提供的产品技术用于生产经营或经营通化东宝产品的情形；

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，并有多项在研产品按照其研发计划稳步推进，拥有独立研发产品的能力和持续经营的技术基础。

本所律师认为，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。

本法律意见书正本四份，无副本。

（以下无正文，为律师签署页）

第二节 签署页

本页无正文
为
国浩律师（深圳）事务所
关于
厦门特宝生物工程股份有限公司
申请首次公开发行股票并在科创板上市
之
补充法律意见书（一）
的
签署页



国浩律师（深圳）事务所

负责人：

马卓檀

经办律师：

丁明明

经办律师：

幸黄华

经办律师：

祁丽

2019年5月9日

律师事务所执业许可证

统一社会信用代码：31440000MD01042372

国浩律师(深圳)事务所
 及《律师事务所管理办法》规定的条件，准予设立并

执业。

发证机关：广东省司法厅

发证日期：2017 年 06 月 07 日

执业机构 <u>国浩律师（深圳）事务所</u> 执业证类别 <u>专职律师</u> 执业证号 <u>14403200310865973</u> 法律职业资格 或律师资格证号 <u>950360</u>	 持证人 <u>马卓檀</u> 性 别 <u>男</u> 身份证号 <u>230103197208060934</u>
发证机关 <u>广东省司法厅</u> 发证日期 <u>2016年06月17日</u>	

律师年度考核备案

考核年度	2017年度
考核结果	称职
备案机关	
备案日期	有效期至2017年5月31日

律师年度考核备案

考核年度	
考核结果	
备案机关	
备案日期	



执业机构 国浩律师（深

圳）事务所

执业证类别 专职律师

执业证号 14403200911246566

法律职业资格
或律师资格证号 A20063604030204



持证人 丁明明

性 别 女

身份证号 360111198008270025

发证机关



发证日期

2016 年 05 月 17 日

律师年度考核备案

考核年度	2017年度
考核结果	称 职
备案机关	
备案日期	有效期至2019年5月31日

律师年度考核备案

考核年度	
考核结果	
备案机关	
备案日期	



执业机构 国浩律师(深
圳)事务所

执业证类别 专职律师

执业证号 14403201110249944

法律职业资格
或律师资格证号 A20053201060147

发证机关  广东省司法厅

发证日期 2017年05月01日



持证人 幸黄华

性 别 男

身份证号 360424198206132334

律师年度考核备案

考核年度	2016年度
考核结果	称职
备案机关	 深圳市司法局 专用章
备案日期	有效期至2018年5月31日

律师年度考核备案

考核年度	2017年度
考核结果	称职
备案机关	 深圳市司法局 专用章
备案日期	有效期至2019年5月31日

执业机构 国浩律师（深
圳）事务所

执业证类别 专职律师

执业证号 14403200811627222

法律职业资格
或律师资格证号 A20064301040179

发证机关 广东司法厅

发证日期 2016年05月17日



持证人 祁丽

性 别 女

身份证号 430723198110282221



律师年度考核备案

考核年度	2017年度
考核结果	称职
备案机关	广东省深圳市司法局 律师年度考核备案专用章
备案日期	有效期至2019年5月31日

律师年度考核备案

考核年度	
考核结果	
备案机关	
备案日期	

国浩律师（深圳）事务所
关于
厦门特宝生物工程股份有限公司
申请首次公开发行股票并在科创板上市
之
补充法律意见书（二）



深圳市深南大道 6008 号特区报业大厦 24、41 层 邮编：518034

24/F, Special Zone Press Tower, 6008 Shennan Avenue, Shenzhen, Guangdong Province 518034, China

电话/Tel: (+86)(755) 8351 5666 传真/Fax: (+86)(755) 8351 5333

网址/Website: <http://www.grandall.com.cn>

2019 年 5 月

国浩律师（深圳）事务所

关于

厦门特宝生物工程股份有限公司

申请首次公开发行股票并在科创板上市

之

补充法律意见书（二）

致：厦门特宝生物工程股份有限公司

GLG/SZ/A4352/FY/2019-132 号

国浩律师（深圳）事务所依据与厦门特宝生物工程股份有限公司签订的《专项法律顾问合同》，担任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的专项法律顾问，出具了《关于厦门特宝生物工程股份有限公司申请首次公开发行股票并在科创板上市之法律意见书》（以下简称“《法律意见书》”）、《关于厦门特宝生物工程股份有限公司申请首次公开发行股票并在科创板上市之律师工作报告》（以下简称“《律师工作报告》”）、《关于厦门特宝生物工程股份有限公司申请首次公开发行股票并在科创板上市之补充法律意见书（一）》

（以下简称“《补充法律意见书（一）》”）。

2019年5月15日，上海证券交易所出具上证科审（审核）[2019]137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第二轮审核问询函》（以下简称“《第二轮审核问询函》”）。针对《第二轮审核问询函》中要求发行人律师发表意见的内容，本所律师出具本补充法律意见书。

本补充法律意见书作为《法律意见书》《律师工作报告》《补充法律意见书（一）》的补充，不一致之处以本补充法律意见书为准；本补充法律意见书未及内容，以《法律意见书》《律师工作报告》《补充法律意见书（一）》为准。在本补充法律意见书中，除非上下文另有说明，所使用的简称、术语和定义与《法律意见书》《律师工作报告》中使用的简称、术语和定义具有相同的含义，本所在《法律意见书》中声明的事项适用于本补充法律意见书。

目 录

第一节 正文	5
一、 《第二轮审核问询函》第 1 题	5
二、 《第二轮审核问询函》第 3 题	28
三、 《第二轮审核问询函》第 6 题	43
四、 《第二轮审核问询函》第 7 题	48
五、 《第二轮审核问询函》第 9 题	52
六、 《第二轮审核问询函》第 10 题	64
七、 《第二轮审核问询函》第 11 题	68
八、 《第二轮审核问询函》第 12 题	83
九、 《第二轮审核问询函》第 14 题	106
第二节 签署页	125

第一节 正文

一、《第二轮审核问询函》第 1 题

根据问询回复，目前公司利用北京键凯许可专利中的 Y 型聚乙二醇（以下简称“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-rhIFN- α 2b（即“派格宾”）已获批上市。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 活性化修饰剂（如 Shearwater、Enzon）和 PEG 化修饰蛋白质药物（如 Roche、Shearing-Plough）结构上的专利屏障。

请发行人补充披露：（1）活性修饰剂的主要作用，PEG、YPEG 及其他分支 PEG 活性修饰剂的主要差异，发行人主要产品派格宾及其他基于 YPEG 活性修饰剂的在研药品的主要创新点，是否主要依赖 YPEG 结构区分已有竞争药品，是否存在 PEG 长效蛋白质药物专利的风险，发行人通过 YPEG 结构研发的药品在适应症、主要疗效、核心指标上是否与现有药品相同，发行人现有及在研药品是否属于仿制药；（2）“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”专利的所有权人、专利期限、专利覆盖低于范围等情况，发行人取得 YPEG 独占许可的方式，是否仅限于在蛋白质药物（rhG-CSF, rhEPO, rhGH, rhIFN- α (2a,2b), rhIFN-r1b) 中使用 YPEG 活性修饰液，未来在其他领域使用 YPEG 是否需要重新取得许可方的专利许可；（3）YPEG 专利、PEG 专利的到期时间，到期后发行人现有及在研药品是否均存在被仿制的风险，是否对发行人生产经营造成重大不利影响；（4）发行人是否掌握 YPEG 的制备方法，是否有权自行生产 YPEG，许可方是否有义务按照发行人需求数量销售 YPEG；（5）许可方是否有权优先有偿受让和有权有偿使用发行人基于 YPEG 活性修饰液研发的药品，双方是否已达成或计划达成相关合同；（6）普达与专利权人 Georgia State University Research

Foundation 的关系，其向发行人许可专利是否合法有效，发行人支付费用要求普达进行专利研究的原因和合理性，双方是否属于合作研发。

请发行人补充说明若相关技术专利许可或授权的专利技术被认定为无效，或因申请专利时的技术条件限制、认知局限等原因导致公司技术专利不再具有足够足够的排他性，对现有核心技术、上市产品的药品形成的不利影响。

请保荐机构及发行人律师核查，并就发行人能否持续稳定使用专利许可，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。

回复意见：

（一）活性修饰剂的主要作用，PEG、YPEG 及其他分支 PEG 活性修饰剂的主要差异，发行人主要产品派格宾及其他基于 YPEG 活性秀事业的在研药品的主要创新点，是否主要依赖 YPEG 结构区分已有竞争药品，是否存在侵犯 PEG 长效蛋白质药物专利的风险，发行人通过 YPEG 结构研发的药品在适应症、主要疗效、核心指标上是否与现有药品相同，发行人现有及在研药品是否属于仿制药；

1. 活性修饰剂的主要作用

活性修饰剂的主要作用包括：（1）大幅提高药物半衰期，减少患者注射频次，提升治疗效果；（2）降低蛋白质药物的免疫原性，提高药物安全性和治疗效果。具体情况如下：

（1）PEG 活性修饰剂主要用于对重组蛋白质药物进行修饰。通过在分子层面将 PEG 活性修饰剂结合到重组蛋白质药物上的特定位置，药物形成了聚乙二醇的保护层。该保护层能够大幅增加重组蛋白质药物被人体代谢出体外的时间、提高药物半衰期，并在人体内维持稳定的有效药物浓度。在减少患者注射频次，减轻患者用药痛苦的同时，也提升了治疗效果。

（2）重组蛋白质药物进入人体后，机体可能会将其识别为外源性的“威胁”，并产生一系列保护性蛋白质（即“抗体”）。保护性蛋白质会与药物结合，导致药物无法有效发挥出药效，并可能产生药物过敏等情况，引发药物安全性问题。PEG 活性修饰剂对药物进行修饰后，机体的上述免疫过程通常会弱化，进而能够更好地发挥药物疗效，提高用药安全性。

2. PEG、YPEG 及其他分支 PEG 活性修饰剂的主要差异

PEG 是聚乙二醇英文名（polyethylene glycol）的缩写，为一种安全的、无活性、无毒的化学物质。PEG 活性修饰剂是指带有活性官能团的聚乙二醇分子，上述活性官能团能够同重组蛋白质药物中的部分化学结构发生反应后结合，上述过程通常被称为“聚乙二醇修饰”或“PEG 修饰”。

PEG 活性修饰剂可分为直链线型和分支型两大类，其中，YPEG 是分支型中的一种，与其他 PEG 活性修饰剂的主要区别在于分子空间结构。相较于其他主要的分支型 PEG 活性修饰剂，YPEG 在化学结构上更为稳定，有利于维持修饰后药物的稳定性，相关 PEG 活性修饰剂的基本情况如下：

类型	分子结构（示意）	分子结构特点	备注
直链线型	$\text{CH}_3\text{OCH}_2\text{CH}_2(\text{OCH}_2\text{CH}_2)_n-\text{O}-\overset{\text{O}}{\parallel}{\text{C}}-\text{NH}-$	/	/
分支型	$\begin{array}{c} \text{H}_3\text{C}-\text{O}-(\text{CH}_2\text{CH}_2)_n-\text{CH}_2\text{CH}_2 \\ \text{H}_3\text{C}-\text{O}-(\text{CH}_2\text{CH}_2)_n-\text{CH}_2-\text{C} \\ \parallel \\ \text{O} \end{array} \begin{array}{c} \text{O} \\ \parallel \\ \text{N}-\text{CH}_2-\text{C}-\text{NH}- \\ \parallel \\ \text{O} \end{array}$	2 条 PEG 支链分别通过酰胺键和 C-N 键与母核（甘氨酸）连接	酰胺键和 C-N 键，更稳定
	$\begin{array}{c} \text{O} \\ \parallel \\ \text{CH}_3\text{OCH}_2\text{CH}_2(\text{OCH}_2\text{CH}_2)_n-\text{O}-\text{C}-\text{NH} \\ \mid \\ \epsilon(\text{CH}_2)_k \\ \mid \\ \alpha\text{CH} \\ \parallel \quad \parallel \\ \text{CH}_3\text{OCH}_2\text{CH}_2(\text{OCH}_2\text{CH}_2)_n-\text{O}-\text{C}-\text{NH} \quad \text{C}-\text{NH}- \\ \parallel \quad \parallel \\ \text{O} \quad \text{O} \end{array}$	2 条 PEG 支链通过酯键与母核（赖氨酸）连接	酯键
	$\begin{array}{c} \text{R} \\ \mid \\ \text{CH}_2=\text{C} \\ \mid \\ \text{C}-\text{O}-\text{CH}_2-\text{CH}-\text{O}-(\text{CH}_2\text{CH}_2\text{O})_n-\text{CH}_3 \\ \parallel \\ \text{O} \\ \mid \\ (\text{CH}-\text{O}-(\text{CH}_2\text{CH}_2\text{O})_m-\text{CH}_3)_k \\ \mid \\ \text{CH}_2-\text{O}-(\text{CH}_2\text{CH}_2\text{O})_n-\text{CH}_3 \end{array}$	具有 2 条以上的 PEG 支链	酯键

3. 发行人主要产品派格宾及其他基于 YPEG 活性修饰液的在研药品的主要创新点

发行人主要产品派格宾及其他基于 YPEG 活性修饰剂的在研药品的主要创新点的情况如下：

共同创新点	①采用更加稳定的 YPEG 活性修饰剂，有利于保证产品在存储、运输和使用过程中的稳定性。
	②建立产品的修饰位点分析技术和产品技术标准，确保产品修饰位点的批间一致性，充分保证产品质量可控。
除上述共同创新点外，各药物还在以下部分具备创新性：	
派格宾	①选择干扰素 α 中免疫原性最低的 2b 亚型，产品免疫原性更低，有利于提高药品的安全性和疗效。
	②独创地选择以高活性的 K134 位点作为主要修饰位点进行选择性修饰，高活性位点的选择性修饰提升了派格宾的抗病毒活性，产品比活性比派罗欣高了约 2 倍。
YPEG-G-CSF	①通过独创的选择性修饰和制备工艺，产品的主要修饰位点包括 N 端氨基酸和第 17 位赖氨酸（K17），不同于竞争产品以 N 端氨基酸为主的特点，突破了竞争产品的修饰位点专利壁垒。
	②修饰后药物半衰期显著高于现有已上市的主要长效制剂
	③与现有上市药物相比，YPEG-G-CSF 在总用药剂量降低一半以上情况下疗效相当，在不良反应发生风险上具有一定优势。
YPEG-EPO	目前仅罗氏（Roche）的 Mircera（甲氧聚二醇重组人促红素注射液）能实现一个月给药一次，而 YPEG-EPO 的体内半衰期与 Mircera 类似，有望成为第一款国产上市的聚乙二醇化重组人促红素药物。
YPEG-GH	①修饰位点为 rhGH 的 N 端氨基酸残基及赖氨酸残基，为非定点修饰，主要修饰位点为第 140 位赖氨酸残基（K140），是多种单位点（K140、K145、K158、K38、F1 等）修饰产物组成的混合物。
	②与现有上市药物相比，YPEG-GH 在总用药剂量降低一半以上情况下疗效相当，在不良反应发生风险上具有一定优势。

4. 是否主要依赖 YPEG 结构区分已有竞争药品，是否存在侵犯 PEG 长效蛋白质药物专利的风险

（1）是否主要依赖 YPEG 结构区分已有竞争药品

YPEG 活性修饰剂是公司产品区分已有竞争药品的主要因素之一，但发行人的上述药物还在药物活性成分组成、PEG 分子量及药代半衰期、免疫原性等方面与竞争药品有着显著差异，发行人产品与主要竞争药品间主要差异情况如下：

1) 派格宾

药品名称	分子构型	分子量	干扰素亚型	药物活性成分组成	中和抗体产生率
派格宾（特宝生物）	Y 型分支	40kD	$\alpha 2b$	可以拆分为 5 个组分，其中以高活性修饰位点 K134 的修饰产物为主（含量约为 74%）	中和抗体产生率为 0，显著低于派罗欣（ $P < 0.05$ ）
派罗欣（罗氏）	U 型分支	40kD	$\alpha 2a$	可以拆分为 8 个组分，其中 K31、K121、K134、K131 位点的修饰比例较高且比例相近	中和抗体产生率为 1.0%

注：派格宾治疗慢性乙肝 II/III 期临床试验数据

2) YPEG-G-CSF

药品名称	分子构型	分子量	药代半衰期	药物活性成分组成
YPEG-G-CSF（特宝生物）	Y 型分支	40kD	平均为约 70h，适当延长	N 端氨基酸和第 17 位赖氨酸修饰产物为主
津优力*（石药）	直链线型	20kD	平均为 44-50h	N 端氨基酸修饰产物为主

注：全球最先上市同类产品为 Neulasta（Amgen），但目前尚未在国内获批上市。故选择国内最先上市同类产品津优力为比较对象。

3) YPEG-EPO

药品名称	分子构型	分子量	药代半衰期
YPEG-EPO（特宝生物）	Y 型分支	40kD	平均为 100.3-164h
Micera（罗氏）	直链线型	30kD	平均为 119-124h

4) YPEG-GH

药品名称	分子构型	分子量	药物活性成分组成
YPEG-GH (特宝生物)	Y 型分支	40kD	非 N 端氨基酸修饰产物为主；具体包括 N 端氨基酸修饰产物和赖氨酸修饰产物，其中主要为第 140 位赖氨酸(K140)修饰产物，细胞学比活性更高。
金赛增 (金赛药业)	U 型分支	40kD	以 N 端氨基酸修饰产物为主

(2) 是否存在侵犯 PEG 长效蛋白质药物专利的风险

经核查，发行人在中国地区共取得四项与其上市或在研 PEG 药物相关的专利，发行人的派格宾（YPEG-IFN- α 2b）、YPEG-IFN- α 2a、YPEG-GH、YPEG-G-CSF 等产品与其竞争药品的专利取得情况如下：

1) 派格宾、YPEG-IFN- α 2a 与已有竞争药品的专利取得情况

产 品	派罗欣		佩乐能	派格宾	YPEG-IFN- α 2a
相 关 专 利	干扰素结合物 (2017 年 6 月 23 日专利权终止)	PEG 干扰素 α -2a 的位置异构体 (2007 年 7 月 4 日获专利授权)	用于保护 PEG- α 干扰素缀合物的制剂 (2019 年 4 月 6 日专利权终止)	聚乙二醇修饰的干扰素 α 2b 及其制备方法和应用 (2012 年 2 月 15 日获专利授权)	聚乙二醇修饰的干扰素 α 2a 及其制备方法和应用 (2012 年 2 月 15 日获专利授权)
专 利 权 人	HOFFMANN LA ROCHE	HOFFMANN LA ROCHE	SCHERING CORP	伯赛基因	伯赛基因

上表中，派罗欣“干扰素结合物”专利及佩乐能“用于保护 PEG- α 干扰素缀合物的制剂”专利已于 2017 年 6 月 23 日到期，发行人专利不存在侵犯已到期专利的风险；派罗欣“PEG 干扰素 α -2a 的位置异构体”专利为在先专利，但发行人专利最终通过了专利行政部门的实质审查并获得授权，不存在侵犯该在先专利的风险。

2) 在研产品 YPEG-G-CSF 与已有竞争药品的专利取得情况

产品	Neulasta		津优力			新瑞白	艾多		YPEG-G-CSF
相关专利	N-端化学修饰的蛋白质组合物及方法 (2015年3月11日专利权终止)	聚乙二醇化粒细胞集落刺激因子 (实质审查生效)	一种聚乙二醇修饰的rhG-CSF活性药物组合物 (2017年9月12日获专利授权)	一种聚乙二醇修饰的rhG-CSF注射液及其制备方法 (2014年12月17日获专利授权)	一种聚乙二醇修饰的rhG-CSF药物组合物及其制备方法 (2015年2月4日获专利授权)	聚乙二醇化重组人粒细胞集落刺激因子的纯化方法 (2014年8月13日获专利授权)	聚乙二醇化重组人粒细胞集落刺激因子的纯化方法 (实质审查生效)	一种聚乙二醇化重组人粒细胞刺激因子的纯化方法 (实质审查生效)	Y型聚乙二醇修饰的G-CSF及其制备方法和应用 (2013年5月15日获专利授权)
专利权人	AMGEN INC	AMBIO PHARMACEUTICALS LLC;	石药集团百克（山东）生物制药有限公司			齐鲁制药有限公司	江苏恒瑞医药股份有限公司		伯赛基因

上表中，N-端化学修饰的蛋白质组合物及方法专利已于 2015 年 3 月 11 日到期；津优力及新瑞白专利均晚于发行人“Y 型聚乙二醇修饰的 G-CSF 及其制备方法和应用”专利获得授权；聚乙二醇化粒细胞集落刺激因子及艾多两项专利尚处在实质审查阶段，发行人已先于其获得专利授权。据此，竞争药品的相关专利中，部分专利已到期，其他均晚于发行人获得专利授权，发行人不存在专利侵权风险。

3) 在研产品 YPEG-GH 与已有竞争药品的专利取得情况

产品	金赛增		YPEG-GH
相关专利	纯化的 PEG 化人生长激素缀合物及其药物制剂 (2011 年 6 月 8 日获专利授权)	含 PEG 化人生长激素缀合物的药物及其应用 (2010 年 10 月 10 日获专利授权)	双链聚乙二醇修饰生长激素及其制备方法和应用 (2013 年 10 月 30 日获专利授权)
专利权人	长春金赛药业有限责任公司	长春金赛药业有限责任公司	伯赛基因

如上表所示，竞争药品金赛增的相关专利为在先专利，但发行人专利最终通过了专利行政部门的实质审查并获得授权，不存在侵犯金赛增在先专利的风险。

4) 在研产品 YPEG-EPO 竞争药品 Micera 的专利取得情况

竞争产品商品名	专利权人	相关专利名称
Micera	HOFFMANN LA ROCHE	红细胞生成素共轭物（2009 年 8 月 19 日获专利授权）

根据发行人说明，发行人在研产品 YPEG-EPO 暂未获得相关专利，但其采用的是分支型 PEG 活性修饰剂，竞争产品 Micera 则采用直链的聚乙二醇结构；因二者选择了不同类型的 PEG，其制备工艺和方法也相应地存在显著差异；基于前述差异及其他技术特征差异，发行人的在研产品 YPEG-EPO 的技术方案没有落入 Micera 专利的保护范围，不存在侵犯该专利的风险。

发行人进一步确认，发行人产品均不存在侵犯 PEG 长效蛋白质药物专利的风险。

此外，根据在裁判文书网、全国法院执行信息网的检索结果，以及发行人住所地厦门市海沧区人民法院以及厦门市中级人民法院出具的案件查询证明，发行人及其子公司伯赛基因在报告期内不存在专利侵权案件。

基于上述，本所律师认为，发行人不存在侵犯 PEG 长效蛋白质药物的风险。

5. 发行人通过 YPEG 结构研发的药品在适应症、主要疗效、核心指标上是否与现有药品相同

发行人在 YPEG 结构研发的药品在适应症、主要疗效、核心指标上与现有药品的情况如下：

（1）派格宾

派格宾的主要适应症与派罗欣、佩乐能相同，均为治疗慢性乙型肝炎。聚乙二醇干扰素 α 主要疗效在于实现慢性乙肝 e 抗原（HBeAg）血清学转化和表面抗原清除，现有核心指标主要为 e 抗原（HBeAg）血清学转化率¹。派格宾在主要疗效、核心指标上与派罗欣相当，优于佩乐能，具体情况如下²：

内容	派格宾（特宝生物）	派罗欣（罗氏）	佩乐能（先灵葆雅）
主要适应症	治疗慢性乙型肝炎		
主要疗效、核心指标	HBeAg 血清转化率 31%	HBeAg 血清转化率 32%	HBeAg 血清转化率 22%

（2）YPEG-G-CSF

YPEG-G-CSF 的主要适应症与其他长效化重组人粒细胞刺激因子相同，主要为用于预防恶性肿瘤患者（非髓性）在接受化疗、放疗等治疗中可能发生的发热性中性粒细胞减少症（FN），主要疗效为预防患者可能发生的 FN，核心指标包括中性粒细胞减少持续时间和 FN 发生率等。在核心指标上，因临床方案设计、测量间隔、2 期临床研究例数、个体差异等原因，使得相关数据测定存在偶然性。发行人 YPEG-G-CSF 产品 FN 结果落在同类产品结果范围内，与

¹ 即实现满意治疗终点，现有药物的产品说明书中尚无实现临床治愈/理想治疗终点的指标和数据。

² 由于数据来源并非头对头比较试验，各试验之间的背景可能存在一定差异，仅就数据本身进行一定的比较，下同。

同类产品无显著差异。总体而言，YPEG-G-CSF 与已上市产品在疗效相似，具体情况如下：

内容	YPEG-G-CSF (特宝生物) ³	津优力 (石药百克)	新瑞白 (齐鲁制药)	艾多 (恒瑞医药)
适应症	预防恶性肿瘤患者（非髓性）在接受化疗、放疗等治疗中可能发生的发热性中性粒细胞减少症（FN）			
主要疗效、核心指标				
4 度中性粒细胞减少持续时间	0.25 天	未能获得	未能获得	0.54-0.61 天
4 度中性粒细胞减少发生率	14.29%	10.3%	未能获得	30.0-33.0%
3 度以上中性粒细胞减少持续时间	0.61 天	未能获得	1.36-1.37 天	0.18-1.33 天
3 度以上中性粒细胞减少发生率	25.00%	16%	63.03-65.50%	9.09-50.91%
FN 发生率	1.79%	0.3%	5.85-6.06%	0-4.50%

（3） YPEG-EPO

YPEG-EPO 的主要适应症与 Micera 相同，均为治疗慢性肾病引起的贫血，系慢性肾衰透析患者贫血的维持期用药。主要疗效为使患者的血红蛋白指标维持在正常水平附近。核心指标包括药代和药效两方面。在药代方面，YPEG-EPO 的半衰期与 Micera 相似，支持 2 周一次或更长的给药间隔；在药效方面，目前该产品尚未启动 II 期、III 期临床试验，暂无疗效的研究结果，具体情况如下：

内容	YPEG-EPO ⁴ (特宝生物)	Micera (罗氏)
主要适应症	治疗慢性肾病引起的贫血，系慢性肾衰透析患者贫血的维持期用药。	

³ YPEG-G-CSF 数据来自于 II 期临床研究结果。

⁴ YPEG-G-CSF 数据来自于 I 期临床研究结果。

核心指标（药代）	单次皮下注射 1.0-9.3 μ g/kg 剂量范围，Tmax 为 48.1-89.3h	单次皮下注射 0.8 μ g/kg 剂量范围，Tmax 中位值为 72h
	单次皮下注射 1.0-9.3 μ g/kg 剂量范围，T1/2 为 100.3 h-164.0h	单次皮下注射 0.8 μ g/kg 剂量范围，T1/2 为 139h \pm 67h
	综上，YPEG-EPO 的半衰期与 Micera 相似，支持 2 周一次或更长的给药间隔	
核心指标（药效）	血红蛋白值在基线水平和疗效评估期之间的改变	
主要疗效	目前该产品尚未启动 II 期、III 期临床试验，暂无疗效的研究结果	血红蛋白值在基线水平和疗效评估期之间的改变中位值 0-0.257g/dL

（4） YPEG-GH

YPEG-GH 的主要适应症与金赛增相同，均为用于治疗内源性生长激素缺乏所引起的儿童生长缓慢。主要疗效为增加患儿身高。核心指标包括药代和药效两方面。在药代方面，根据现有数据，相比金赛增，YPEG-GH 的半衰期长；在药效方面，目前该产品 II 期、III 期临床试验还在进行中，暂无疗效的研究结果，具体情况如下：

内容		YPEG-GH ⁵ （特宝生物）	金赛增（长春金赛）
主要适应症		用于治疗内源性生长激素缺乏所引起的儿童生长缓慢。	
核心指标 ⁶ （药代）	Tmax	39.750 \pm 19.948h	29.40 \pm 10.75h
	Cmax	1140.3 \pm 531.2ng*mL-1	379.09 \pm 109.61 ng*mL-1
	AUC0- ∞	79977.1 \pm 37165.1 ng *h*mL-1。	25279.58 \pm 9407.63ng *h*mL-1
	T1/2	92.976 \pm 33.320h	32.19 \pm 4.58h。
	总结	相比金赛增，YPEG-GH 的半衰期较长。	
核心指标（药效）		可使血清中 IGF-I 和 IGFBP3 浓度增加	

⁵ YPEG-GH 数据来自于 1 期临床研究结果（健康成年人），金赛增数据来自使用说明书。

⁶ 0.2mg/kg 单次给药

<p>主要疗效</p>	<p>目前该产品 II 期、III 期临床试验还在进行中，暂无疗效的研究结果</p>	<p>①年生长速率治疗前后的变化。治疗前（基线）2.26~2.86cm/y，治疗 25 周 11.63~13.41cm/y</p> <p>②身高标准差的治疗前后的变化。治疗前（基线）-4.50~-4.84，治疗 25 周-3.46~-3.94</p>
--------------------	--	---

6. 发行人现有及在研药品是否属于仿制药

发行人现有及在研药品均为生物制品，不属于仿制药。

（1） 生物制品不存在仿制药

根据现行药品注册管理法律法规，仿制药一词主要针对的是化学药物。此外，因生物制品通常属于大分子，具有较为复杂的多级结构和（或）变体，无法被简单的仿制。因此，对于生物制品来说，不存在“仿制药”的概念。

（2） 新药的法律界定

根据《药品注册管理办法》，生物制品的“新药”是指未曾在中国境内上市销售的药品，主要包括第 1 类（未在国内外上市销售的药品）、第 7 类（国外已上市销售但未在国内上市销售的药品）和第 9 类（与已上市销售制品结构不完全相同且国内外均未上市销售的制品）。

（3） 发行人现有及在研 PEG 药品不属于仿制药

发行人现有已上市药物包括派格宾、特尔津、特尔立和特尔康，主要在研药物包括 YPEG-G-CSF、YPEG-EPO、YPEG-GH、ACT50 和 ACT60 等，上述药物均为生物制品，不属于仿制药，具体情况如下：

（1）根据《药品注册管理办法》，若需按照注册分类第 1 类进行申报，需与国内外已上市药品品种具有根本性的区别，符合新药物结构属性，如药物的结构、组成、性质等均与已上市药物有本质区别。申请方需要对符合第 1 类药物的理由、依据进行详细说明，并提交国家药审中心，经严格审查后方可受理。尽管派格宾、YPEG-G-CSF、YPEG-EPO、YPEG-GH 研发时已有同类药物获批上市，但由于在药物结构、组成和药物特性上具有显著区别，派格宾、YPEG-G-CSF、YPEG-EPO、YPEG-GH 均以生物制品国家 1 类新药进行申报并获批开展临床，

其中派格宾已取得《新药证书》并获批上市，说明上述药物属于新药，不属于仿制药。

（2）ACT50、ACT60 属于全新靶点或机制的药物。具有较高的创新性。上述两个药物目前仍处于临床前阶段，均有望成为该领域的原研药物，属于新药，不属于仿制药。

（3）特尔津、特尔立和特尔康研发时属于与当时国外细胞因子类药物相似的药物，均属原国家 2 类新药。上市时间较早，按照 2015 年发布的《生物类似药研发与评价技术指导原则（试行）》，符合生物类似药⁷的定义，不属于仿制药。

（二）“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”专利的所有权人、专利期限、专利覆盖地域范围等情况，发行人取得 YPEG 独占许可的方式，是否仅限于在蛋白质药物（rhG-CSF，rhEPO，rhGH，rhIFN- α (2a,2b)，rhIFN-r1b）中使用 YPEG 活性修饰液，未来在其他领域使用 YPEG 是否需要重新取得许可方的专利许可；

1. 北京键凯专利基本情况

经查阅北京键凯“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”专利的专利证书扫描件，国家知识产权局出具的专利登记簿副本，并在国家知识产权局专利检索与分析网站和世界知识产权组织（WIPO）专利数据库进行检索，该专利的所有权人、专利期限、专利覆盖地域范围如下表所示：

专利名称	专利权人	地域范围	专利期限
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	北京键凯科技有限公司	中国	2023/3/11

⁷ 生物类似药是指在质量、安全性和有效性方面与已获准注册的参照药具有相似性的治疗用生物制品。

Y shape branched hydrophilic polymer derivatives, their preparation methods, conjugates of the derivatives and drug molecules, and pharmaceutical compositions comprising the conjugates	Beijing Jiankai Technology Co., Ltd.,	美国	2023/3/11
HYDROPHILIC POLYMER DERIVATE WITH Y TYPE BRANCH AND PREPARATION METHOD OF IT MEDICAL COMPOSITE COMPRISING ABOVE COMPOUND	BEIJING JIANKAI TECHNOLOGY CO;	欧洲	2023/3/11
Y型分鎖親水性ポリマー誘導体、それらの調製方法、前記誘導体および薬剤分子の結合生成物、ならびに前記結合生成物を含む医薬組成物	北京鍵凱科技有限公司	日本	2023/3/11

注：现“北京键凯科技股份有限公司”在上述专利申请时名为“北京键凯科技有限公司”。

2. 发行人取得 YPEG 独占许可的方式

根据发行人与北京键凯签订的专利许可合同，北京键凯授权发行人在全球范围内独占实施该专利。因此，发行人系以协议方式取得该专利的独占许可。

3. 专利许可使用领域

根据发行人与北京键凯签订的专利许可合同及发行人的说明，发行人获得的许可仅限于在蛋白质药物（rhG-CSF, rhEPO, rhGH, rhIFN- α (2a,2b), IFN-r1b）中使用 YPEG 活性修饰剂。

4. 未来使用是否需要重新取得许可方的专利许可

如上所述，在北京键凯的许可专利有效期内，若发行人未来在其他领域使用该 YPEG 修饰剂，仍须重新取得许可方的专利许可。

根据发行人的说明，发行人选择 Y 型聚乙二醇（YPEG）对 rhG-CSF, rhEPO, rhGH, rhIFN- α (2a,2b)等重组蛋白质药物进行修饰，是在对修饰后药物体外活性、免疫原性、进入体内的分布、代谢特点以及临床需求等在内的一系列重要因素进行慎重评估和科学论证后作出的，截至本补充法律意见书出具之日，发行人暂无使用 YPEG 开发除上述药物外的其他蛋白质药物的计划。

综上，在北京键凯专利有效期内，若发行人拟在其他领域使用该修饰剂仍需重新获得许可，但发行人暂无相关计划。

（三）YPEG 专利、PEG 专利的到期时间，到期后发行人现有及在研药品是否均存在被仿制的风险，是否对发行人生产经营造成重大不利影响；

1. 专利到期时间

经核查，北京键凯 YPEG 专利及发行人 PEG 相关专利的有效期如下表所示：

类型	专利名称	专利注册国	到期时间
北京键凯 YPEG 专利	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、日本、美国、欧洲	至 2023/3/11
发行人 PEG 相关专利	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	中国、南非、澳大利亚、欧洲、俄罗斯、日本、墨西哥、加拿大、印度、美国、韩国	其他地区至 2027/9/3； 美国至 2027/11/16
发行人 PEG 相关专利	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	中国、南非、欧洲、加拿大、韩国、美国	其他地区至 2027/9/3； 美国至 2027/11/16
发行人 PEG 相关专利	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	中国、澳大利亚、加拿大、美国	其他地区至 2027/12/28； 美国至 2028/3/18

发行人 PEG 相关专利	双链聚乙二醇修饰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	中国、俄罗斯、欧洲、日本、澳大利亚、加拿大、美国	其他地区至 2028/4/2； 美国至 2031/8/20
--------------	---	--------------------------	----------------------------------

2. 专利到期后发行人现有及在研药品是否存在被仿制风险，是否对发行人生产经营有重大不利影响

除美国外，发行人 PEG 相关药物的专利到期时间均为 2027 年。相关专利到期后，使用相关专利技术不属于侵权行为，现有及在研药品均存在被仿制的风险。但由于生物制品通常属于大分子，具有较为复杂的多级结构和（或）变体，无法被简单的仿制，且聚乙二醇修饰及药品产业化具有较高技术壁垒，通常需要长期的技术积淀和工艺摸索方能较好地实现。此外，根据专利法以及药品研发、生产的法律法规相关规定，若对生物制品进行仿制，通常需在专利到期后方可进行商业化生产。即使获批上市，相较于化学仿制药，由于药物结构基本不可能实现完全仿制，生物类似药的治疗效果、安全性等常难以在短期内被临床医生和患者认可，仍需要经历较长时间的市场考验。结合现实情况及相关法规规定，未来 10 年左右，对发行人受 PEG 专利保护药品的仿制并不会对发行人的生产经营造成重大不利影响。

（四）发行人是否掌握 YPEG 的制备方法，是否有权自行生产 YPEG，许可方是否有义务按照发行人需求数量销售 YPEG；

1. 是否掌握 YPEG 制备方法及是否有权自行生产

根据发行人说明， YPEG 化合物的制备为业界较为成熟的技术，但因北京键凯已取得相关专利，包括发行人在内的其他主体均无权自行生产该 Y 形结构 YPEG 化合物。发行人目前并不掌握 YPEG 化合物的制备方法。

根据发行人与北京键凯签订的专利实施许可合同，若该专利权的保护期限届满后，北京键凯无法继续履行销售化合物的义务，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。在此情形下，发行人有权自行生产相关化合物。

2. 许可方销售 YPEG 的义务

根据专利实施许可协议，北京键凯负有在专利许可期限内及专利到期后向发行人销售相关化合物的义务，且未经发行人许可，北京键凯不得向第三方销售用于 rhG-CSF、rhEPO、rhGH、rhIFN- α (2a,2b) 生产和销售目的的相关化合物。根据许可方北京键凯出具的承诺，其将按照合同履行持续供应化合物的义务，不存在单方变更、终止合同的计划。因此，根据许可协议、双方的交易惯例及诚信原则，北京键凯有义务按照发行人的合理需求数量销售 YPEG 化合物。

（五）许可方是否有权优先有偿受让和有权有偿使用发行人基于 YPEG 活性修饰液研发的药品，双方是否已达成或计划达成相关合同；

药品转让本质上是药品技术的转让。根据《药品技术转让注册管理规定》第三条之规定，药品技术转让，是指药品技术的所有者按照该规定的要求，将药品生产技术转让给受让方药品生产企业，由受让方药品生产企业申请药品注册的过程。经核查，北京键凯不是生物药品生产企业，不具备根据《药品技术转让注册管理规定》受让药品技术的条件。因此，截至本补充法律意见书出具之日，北京键凯无法有偿优先受让发行人使用 YPEG 活性修饰剂研发的药品，亦不存在优先使用相关药品的约定。

就发行人基于 YPEG 活性修饰液研发的药品相关技术，根据发行人与北京键凯签订的专利实施许可合同及双方确认，双方各自在该专利基础上做出的新的发明创造的申请权，归做出发明创造的一方所有，但另一方有权优先受让和有偿使用。截至目前，对于发行人在许可专利基础上开发形成的专利及其他专有技术，北京键凯未进行使用，也暂无使用计划；发行人目前亦无转让技术的计划。

据此，双方并未达成相关的药品转让合同，也无达成相关合同的计划。

（六）普达与专利权人 Georgia State University Research Foundation 的关系，其向发行人许可专利是否合法有效，发行人支付费用要求普达进行专利研究的原因和合理性，双方是否属于合作研发。

本所律师查阅了美国普达公司的注册证书及公开渠道可检索获得的信息，检索了世界知识产权组织（WIPO）专利数据库、美国专利和商标办公室（USPTO）网站，查阅了专利权人 Georgia State University Research Foundation 的知识产权政策，访谈了 Georgia State University 法律事务办公室工作人员，查阅了美国律师出具的关于 Georgia State University 与美国普达的许可合同的法律意见，并对普达公司负责人进行了电话访谈。

1. 美国普达与专利权人的关系

美国普达的负责人 Zhi-ren Liu 为 Georgia State University 的教师，美国普达向发行人许可的专利为 Zhi-ren Liu 在该校的职务发明。根据 Georgia State University 法律事务办公室工作人员提供的该校知识产权管理政策，该校职务发明的所有权原则上归属 Georgia State University 或者其设立的 Georgia State University Research Foundation。

经核查，Georgia State University Research Foundation 将“抗血管生成剂的使用和使用该试剂的方法”、“整合素靶向的抗新生血管生成剂和使用该试剂的方法”两项专利技术许可给美国普达。根据双方签订的专利许可协议约定，美国普达获得的专利许可为在全球范围的排他许可，并有权向第三方转许可。在此基础上，美国普达再与发行人签订了专利转许可合同。

2. 普达向发行人许可专利的合法有效性

经核查，普达向发行人许可的两项专利技术中，“抗血管生成剂的使用和使用该试剂的方法”专利已于 2015 年获得专利授权，“整合素靶向的抗新生血管生成剂和使用该试剂的方法”专利已进入实质审查阶段。截至目前，上述专利（及专利申请）的法律状态均无异常。

根据美国普达与专利权人 Georgia State University 法律事务办公室工作人员的确认为，以及美国律师出具的法律意见，美国普达与专利权人 Georgia State University 签订的上述许可合同合法有效。

根据美国普达与发行人的确认并经核查，美国普达与发行人签订的专利实施许可合同合法有效。

3. 发行人支付费用和要求普达进行专利研究的原因及合理性

发行人支付费用要求普达进行研究的内容主要包括：实验室场地租赁费，购买研究用对照药及试剂，购买试验动物，及仪器使用费等开支内容。美国普达向发行人许可的专利属于一种创新性与整合素 $\alpha v\beta 3$ 的新颖位点结合的抗血管生成试剂，不靶向 VEGF/VEGFR 或任何其它 RTK 路径的情况下抑制肿瘤生长并在血管生成内皮细胞细胞凋亡的诱导方面展现体外活性。该专利相关的研究成果系一种全新的药物机理，签订专利实施许可合同时，该专利的科学性还需要进一步的完善。在专利实施许可合同签订后，对该专利进一步完善的研究主要包括该抗血管生成试剂的作用机理确证研究和早期的药效学机理探索。因该专利的发明人为美国普达的核心人员，故美国普达最适合且有能力进一步探索研究该专利的相关作用机理。因此，发行人委托美国普达继续研究探索，并在许可合同中约定发行人支付费用。

4. 发行人与普达是否存在合作研发

现阶段，发行人将该从普达许可的专利技术取得许可授权的专利（含专利申请）运用于在在研产品 ACT50 的开发。根据许可合同约定、普达出具的书面确认及对普达负责人的访谈，普达专注于专利涉及专利产品的药理、早期药效及对疾病适应症的研究，前述开发在药品研发过程中属于药物发现的范畴。发行人则在该许可专利基础上，依托靠其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。因美国普达专利所对应的研究成果为一项全新的药理机制，在许可合同签订时，该药理机制本身尚存在较大的完善空间。因此，双方在许可合同中约定在发行人的研发过程中向普达通报研究进度、美国普达按照发行人要求进行专利产品相关研究工作等内容，旨在使双方获得推进各自研究的基础数据，通过美国普达的药理研究的成果，发行人可进一步优化产品工艺、提升产品质量和效果。

发行人与美国普达在药理机制研究阶段存在合作研发；在药品工艺技术开发和产业化阶段，则由发行人自主开展相关研究工作，并主导中国地区的工艺

开发、产品生产等工作，发行人对其在专利基础上进行的发明创造享有独立的所有权。

发行人与美国普达在药理机制研究阶段存在合作研发；在药品工艺技术开发和产业化阶段，则由发行人自主开展相关研究工作，并主导中国地区的工艺开发、产品生产等工作，发行人对其在专利基础上进行的发明创造享有独立的所有权。

（七）若相关技术专利许可或授权的专利技术被认定为无效，或因申请专利时的技术条件限制、认知局限等原因导致公司技术专利不再具有足够的排他性，对现有核心技术、上市产品的药品形成的不利影响

经过多年不断研发和技术积累，发行人形成了三大核心平台技术，拥有了12项境内外专利，并取得了3项专利（含申请中的专利）的独占实施许可权。

发行人基于北京键凯的许可专利进行了新的发明创造，在中国地区已获得了四项发明专利授权，如北京键凯的许可专利未来被认定为无效或不再具有足够的排他性，不影响发行人已取得的自有发明专利，发行人与之相关的产品仍然受到其自有发明专利的法律保护。而且，按照生物药品研发和注册的现行流程及实践情况，拟使用北京键凯该技术开发竞争药品并上市的过程预计耗时10年左右。因此，北京键凯的专利被认定为无效或不再具有足够的排他性，不会对公司的核心技术、上市产品及将来可能上市的药品经营产生实质不利影响。

对于基于美国普达许可专利（含申请中的专利）开发的技术，是在药物机理方面的全新探索研究，目前尚在进行临床前的研究，尚未形成核心的研究成果。美国普达许可的专利是否能转化为发行人的申请专利本身即具有不确定性，需要根据发行人运用ACT50蛋白质生产、长效化修饰等工艺路线的选择、临床结果等各方面因素综合确定。如美国普达的专利被认定为无效或不再具有足够的排他性，不影响发行人使用使用ACT50继续相关的研究开发工作，但他人亦可使用该技术，因此对公司的生产经营不会造成实质性不利影响

（八）发行人能否持续稳定使用专利许可，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

1. 发行人能否持续稳定使用专利许可

经核查，发行人获得许可授权的各项专利（含在申请专利）均权属清晰，法律状态无异常。根据北京键凯、美国普达及发行人的确认，发行人与前述许可方签订的专利实施许可合同真实有效，自签订至今正常履行，不存在使合同终止或无效的事由。发行人的许可方均承诺，将继续履行许可合同义务，目前无单方变更、终止合同的计划。因此，发行人可以在许可合同范围内，持续稳定使用其已获得的专利许可。

2. 发行人是否对许可专利存在重大依赖

（1）北京键凯专利

发行人基于其取得的独占实施北京键凯专利的许可权，开发出了具有新的专利保护的聚乙二醇重组蛋白质药物。发行人单独享有新的相关专利的所有权，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。

据此，本所律师认为，发行人对北京键凯的许可专利并不存在重大依赖。

（2）美国普达专利

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。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，本所律师认为：美国普达的许可专利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并形成药物开发的核心专有技术，同时承担相应的研发风险，应用该许可专利的在研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。

3. 发行人是否具备直接面向市场独立持续经营的能力

鉴于：

（1） 发行人基于其取得的专利许可权进行药物研发，研发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，发行人不依赖于许可专利的保护；

（2） 发行人拥有独立的研发、生产、销售团队和设施，建立了独立、成熟的采购、销售渠道，取得了共计四个药物的生产和销售资质、许可，自主开展研发、生产和销售活动，已持续经营二十余年，不存在专利许可人干涉或限制公司经营的情况或风险，也不存在影响公司持续经营的担保、诉讼以及仲裁等重大或有事项；

（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。对于使用美国普达专利的 ACT50，根据美国普达于 2019 年 5 月出具的承诺，相关产品在中国地区上市后，在中国地区的经营、推广等工作均由发行人主导。

本所律师认为，发行人具备直接面向市场独立持续经营的能力。

二、《第二轮审核问询函》第3题

关于带量采购：

根据问询回复，核苷（酸）类药物成为了“4+7 城市药品集中采购”主要的带量采购品种之一，药价出现了大幅度的下降。根据公开信息，部分厂商生产的恩替卡韦降价幅度达到 90%。

请发行人披露：（1）主要核苷（酸）类药物如恩替卡韦药价的下降幅度，目前定价水平及可比疗程内与发行人的比较情况，是否与发行人主要产品派格宾在价格上存在重大差异，是否会对发行人产品未来销售形成重大不利影响，如有，请做重大事项提示；（2）结合目前乙肝治疗领域指南规范、行业共识及实际用药情况，补充说明发行人主要产品派格宾与核苷（酸）类药物是否属于替代竞争关系，联合治疗方案实际占比情况及未来趋势，发行人认为核苷（酸）类药物药价下降将促进派格宾销售持续增加的依据，是否客观谨慎。

请发行人补充说明两票制政策以来对发行人销售模式、销售价格、销售费用的变化情况，对发行人单价、收入、业绩的影响，说明 4+7 带量采购对发行人未来经营的具体影响，结合相关招投标情况和中标价是否接近或低于成本等，分析是否存在业绩大幅下滑的风险，并做风险提示。

请保荐机构、申报会计师、发行人律师核查，发表明确意见，并督促发行人做好风险提示和重大事项提示。

回复意见：

（一）主要核苷（酸）类药物如恩替卡韦药价的下降幅度，目前定价水平及可比疗程内与发行人的比较情况，是否与发行人主要产品派格宾在价格上存在重大差异，是否会对发行人产品未来销售形成重大不利影响，如有，请做重大事项提示；

1. 主要核苷（酸）类药物如恩替卡韦药价的下降幅度

根据我国的《慢性乙型肝炎防治指南》（2015年版），除聚乙二醇干扰素 α （Peg IFN α ）外，推荐的慢性乙肝一线临床用药还包括核苷（酸）类药物的恩替卡韦（ETV）和替诺福韦酯（TDF）。恩替卡韦和替诺福韦酯为药物通用名，均包括了原研药和仿制药两类。在4+7带量采购中入围的核苷（酸）类药物为正天晴药业集团股份有限公司的恩替卡韦分散片（商品名：润众）和成都倍特药业有限公司的富马酸替诺福韦二吡呋酯片（商品名：倍信），上述两类药物均为仿制药，降价幅度均超过了90%。具体情况如下：

	恩替卡韦分散片（润众）	替诺福韦酯（倍信）
2016年平均中标价（元）	14.18/片	15.91/片
2017年平均中标价（元）	12.56/片	15.78/片
4+7带量采购的中标价（元）	0.62/片	0.59/片
下降幅度（相较2017年）	95.06%	96.26%

2. 目前定价水平及可比疗程内与发行人的比较情况，是否与发行人主要产品派格宾在价格上存在重大差异

核苷（酸）类药物由于耐药和停药复发率较高，《慢性乙型肝炎防治指南》（2015年版）推荐接受长期治疗，疗程不固定。聚乙二醇干扰素 α 由于其持久的免疫调控作用，复发率低，我国防治指南的推荐及药品说明书中的标准治疗疗程为1年（48周），两者的治疗疗程不可比。

若以治疗1年（其中派格宾为48周）进行测算，上述药物的治疗费用情况如下：

类型	恩替卡韦分散片（润众）	替诺福韦酯（倍信）	聚乙二醇干扰素 α （派格宾）
单价（元）	0.62/片	0.59/片	848.77/支
用药周期	每日一片	每日一片	每周一支
用药数量	365	365	48
用药费用（元）	226.30	215.35	40,740.96

注：核苷（酸）类药物的单价为4+7带量采购的中标价，派格宾的单价为2018年度的入围国家集中采购的均价。

由上表可见，入围 4+7 带量采购的核苷（酸）类药物与聚乙二醇干扰素 α 在产品单价上存在较大差异。在相同治疗周期内，聚乙二醇干扰素 α 用药价格显著高于核苷（酸）类药物。

3. 是否会对发行人产品未来销售形成重大不利影响，如有，请做重大事项提示

为了论述核苷（酸）类药物大幅降价后，是否会对发行人产品未来销售形成重大不利影响，本题将从乙肝病毒感染过程入手，进一步说明两类药物主要治疗机制及特点和两类药物在慢性乙肝抗病毒治疗效果的差异，论述核苷（酸）类仿制药价格大幅下降并不会对派格宾未来销售形成重大不利影响：

（1）乙肝病毒感染过程概述

现有研究表明，乙肝病毒并不会直接攻击或损伤人体肝细胞。正常肝细胞受乙肝病毒感染后在细胞内会形成 ccc DNA，受感染的肝细胞以其为“复制模版”，成为乙肝病毒复制的“工厂”，不断产生新的乙肝病毒和 ccc DNA，并感染更多的正常肝细胞。由于 ccc DNA 已整合进人体受感染肝细胞的基因中，若免疫系统无法清除受感染肝细胞，ccc DNA 将长期存在于受感染肝细胞中并不断表达，这也是慢性乙肝难以完全治愈的根本原因。

在复制过程中，除了形成 ccc DNA 外，受感染肝细胞还不断地表达出一系列特定蛋白质，上述蛋白质被人体免疫系统识别为靶抗原（包括 HBeAg（e 抗原）、HBsAg（表面抗原）等），人体免疫系统会启动清除靶抗原的机制，并不断攻击产生靶抗原的受感染肝细胞。通常而言，在不接受抗病毒治疗的情况下，由于受感染肝细胞数量巨大，且持续不断有正常的肝细胞受到感染，且上述靶抗原会进一步抑制人体的免疫系统，导致人体的免疫系统难以及时、有效、全面地清除受感染肝细胞。造成肝脏炎症的持续恶化，最终将导致患者发生肝硬化和肝癌。

（2）两类药物主要治疗机制及特点概述

两类药物的治疗机制及特点存在着显著差异：

根据《慢性乙型肝炎防治指南》（2015年版），慢性乙肝的治疗目标为：最大限度地长期抑制乙肝病毒复制，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。结合感染乙肝病毒过程，为了实现延缓和减少肝硬化、肝癌的发生风险，慢性乙肝患者的治疗核心机制应包括：

机制①：抑制乙肝病毒复制强度，降低正常肝细胞进一步感染的风险；

机制②：尽可能清除体内受感染的肝细胞，根本上降低 ccc DNA 表达水平，根本上降低恶化为肝硬化、肝癌的风险。

核苷（酸）类药物和聚乙二醇干扰素 α 在针对上述治疗机制中具有显著的区别，具体情况如下：

药物	主要针对的上述机制	治疗特点
核苷（酸）类药物	机制①	<p>核苷（酸）类药物主要用于干扰乙肝病毒复制过程，但无法清除受感染肝细胞，肝脏仍可能进一步受损并进展为肝硬化、肝癌，停药后易反弹需长期服药：</p> <p>核苷（酸）类药物的作用在于干扰乙肝病毒复制过程。因此，核苷（酸）药物能够快速降低血清中的乙肝病毒复制中产生的 DNA 水平（即降低 HBV DNA 水平）。</p> <p>但由于核苷（酸）类药物无法清除受感染肝细胞，受感染肝细胞还会不断表达 HBsAg 和 HBeAg 等靶抗原，肝脏会进一步受损。此外，停药后，乙肝病毒复制及 ccc DNA 的表达仍会发生反弹，难以实现安全停药，通常需长期服药。</p>
聚乙二醇干扰素 α	机制②	<p>聚乙二醇干扰素 α 主要通过激活人体免疫系统，清除受感染的肝细胞，真正抑制 ccc DNA 的表达，能大幅度降低肝癌风险，并可实现安全停药：</p> <p>聚乙二醇干扰素 α 在直接抑制乙肝病毒复制强度方面弱于核苷（酸）类药物，但其通过激活人体免疫系统，清除受感染的肝细胞，真正抑制 cccDNA 的表达，从而根本上降低体内 HBsAg 和 HBeAg 的水平，大幅度降低未来肝癌发生风险。</p> <p>在降低 HBsAg 和 HBeAg 的水平到一定程度（实现血清学清除甚至转化）后，人体自身免疫系统已能够建立起相对稳定的持续应答，可实现安全停药。</p>

（3） 两类药物在慢性乙肝抗病毒治疗效果差异

聚乙二醇干扰素 α 和核苷（酸）类药物的治疗效果存在显著差异，聚乙二醇干扰素 α 在①实现安全停药②达到更高的治疗目标以及③大幅度降低患者未来肝癌发生风险上具有显著优势：

《慢性乙型肝炎防治指南》（2015版）明确指出，慢性乙肝抗病毒治疗可达到3个不同的治疗终点，即基本的治疗终点、满意的治疗终点和理想的治疗终点，医生和患者通常将上述治疗终点称为取得“铜牌”、“银牌”和“金牌”。相关研究表明，是否进行抗病毒治疗以及抗病毒治疗后实现的不同治疗终点与患者未来肝癌发生风险紧密相关，更高的治疗终点，尤其是理想的治疗终点将大幅度降低患者的未来肝癌发生风险，而聚乙二醇干扰素 α 和核苷（酸）类药物在实现不同治疗目标方面存在较大差异，在实现安全停药、实现满意的治疗终点甚至理想的治疗终点、大幅度降低未来肝癌发生风险上，通常需要使用聚乙二醇干扰素 α 进行治疗。具体情况如下：

治疗终点	主要表征	主要的抗病毒治疗方案	能否实现安全停药	5年肝癌发生率
理想的治疗终点 (金牌)	HBsAg(表面抗原)转阴	①聚乙二醇干扰素 α 单药治疗 或②聚乙二醇干扰素 α +核苷(酸)类药物联合治疗	可实现安全停药	1%左右
满意的治疗终点 (银牌)	HBeAg(e抗原)转阴, 俗称“小三阳”	①聚乙二醇干扰素 α 单药治疗 或②聚乙二醇干扰素 α +核苷(酸)类药物联合治疗	可考虑安全停药	3.33%
基本的治疗终点 (铜牌)	HBV DNA 转阴	核苷(酸)类药物单药治疗	难以实现安全停药	11.40%
未进行治疗	/	无	/	13.70%

从上表中可以看出，聚乙二醇干扰素 α 和核苷（酸）类药物在实现不同治疗终点方面存在显著差异，核苷（酸）类药物主要治疗目标在于实现基本的治疗终点，但在实现该治疗终点后，难以实现安全停药，停药复发率较高，需长期用药，患者未来的肝癌发生风险仍处于一个较高水平；聚乙二醇干扰素 α 则在实现安全停药、实现满意的治疗终点（HBeAg转阴）甚至理想的治疗终点

（HBsAg 转阴，即临床治愈）上具有显著优势。在实现临床治愈后，患者的 5 年肝癌发生率将大幅度下降至 1%左右，与正常人相似。

综上，根据发行人的说明，尽管聚乙二醇干扰素 α 单价显著高于带量采购后的核苷（酸）类仿制药，但由于两类药物在主要追求的治疗终点方面存在显著差异，聚乙二醇干扰素 α 在实现安全停药和更高治疗终点上具有核苷（酸）类药物不可替代的作用，核苷（酸）类药物 4+7 带量采购导致的核苷酸类药物价格大幅下降并不会对派格宾未来销售形成重大不利影响。

（二）结合目前乙肝治疗领域指南规范、行业共识及实际用药情况，补充说明发行人主要产品派格宾与核苷（酸）类药物是否属于替代竞争关系，联合治疗方案实际占比情况及未来趋势，发行人认为核苷（酸）类药物药价下降将促进派格宾销售持续增加的依据，是否客观谨慎。

1. 从权威防治指南来看，两类药物追求的治疗目标存在显著差异，并一直同时作为指南推荐的一线治疗用药，不属于替代竞争关系

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，由于核苷（酸）类药物和干扰素类药物在追求的主要治疗终点等方面存在显著差异，核苷（酸）类药物在实现基本的治疗终点（即控制 HBV DNA 复制水平，实现 HBV DNA 转阴）方面具有显著优势，而聚乙二醇干扰素 α 在实现安全停药、实现满意的治疗终点（HBeAg 转阴）甚至理想的治疗目标（HBsAg 转阴，即临床治愈）、更大幅度降低肝癌肝硬化发生概率方面具有显著优势，两者的目标患者人群存在着重大差异。尽管两类药物内部存在产品更迭，但是核苷（酸）类药物和干扰素类药物一直同时作为指南推荐的一线治疗药物，并不属于替代竞争关系，近年指南推荐的一线治疗药物情况如下：

慢性乙型肝炎防治指南版本	一线治疗药物	
	干扰素类药物	核苷（酸）类药物
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

因此，从权威防治指南来看，由于追求的治疗目标存在显著差异，两类药物不属于替代竞争关系。

2. 从权威防治指南和专家共识来看，在追求慢性乙肝临床治愈这一最高治疗目标中，两类药物的联合具有重大潜力，两类药物不属于替代竞争关系

由于在慢性乙肝抗病毒治疗领域，仅存在干扰素类和核苷（酸）类药物两大类药物，出现突破性进展的药物可能性较小⁸，如何充分、有效地利用上述两类药物的特点，从而提升慢性乙肝患者治疗效果逐渐成为慢性乙肝领域的研究热点。2005 年左右开始，国内外开始了核苷（酸）类药物联合聚乙二醇干扰素 α 治疗的研究，在一系列研究的支撑下，中国、欧洲和美国的权威慢性乙肝防治指南于 2015 年、2017 年和 2018 年相继确认了临床治愈（功能性治愈）的概念。从我国防治指南的更新来看，2005 年和 2010 年版指南并无两类药物联合治疗的相关描述，2015 年版指南更新时已写入截至当时的联合治疗的重要研究成果。2017 年，随着我国和欧美权威防治指南的更新和临床研究的不断深入，对于聚乙二醇干扰素 α 在慢性乙肝治疗方面也有了新的循证医学证据和新的认识，我国更新了《聚乙二醇干扰素 α 治疗慢性乙型肝炎专家共识》，在该文件中明确指出：对于核苷（酸）类药物经治的患者，在一部分应答人群⁹应用序贯

⁸ 具体内容请参见保荐机构首次反馈回复之“问题 11”之“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（DAAs）等”。

⁹ 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。

/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。两类药物的联合具有重大潜力，两类药物不属于替代竞争关系。

因此，从权威防治指南和专家共识来看，在追求慢性乙肝临床治愈这一最高治疗目标中，两类药物的联合具有重大潜力，两类药物不属于替代竞争关系。

3. 从实际用药方面来看，现阶段核苷（酸）类药物的使用人数明显超过聚乙二醇干扰素 α ，但若患者希望追求更高的治疗目标，通常需要使用聚乙二醇干扰素 α 进行治疗，两类药物不属于替代竞争关系

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 年度我国慢性乙肝抗病毒治疗领域药物的整体市场规模为 191.21 亿元：长效干扰素和短效干扰素的市场规模分别为 14.12 亿元和 14.76 亿元，干扰素类药物的市场规模为 28.88 亿元；核苷（酸）类药物的市场规模为 162.33 亿元。核苷（酸）类药物在整个慢性乙肝抗病毒用药的市场占有率为 84.90%，占据了慢性乙肝抗病毒用药的主要市场规模；干扰素类药物占比为 15.10%，其中长效干扰素占比为 7.38%。

从治疗人数上看，按照一个完整治疗周期（48 周）的长效干扰素用药费用为 4 万元（2017 年度）计算，2017 年接受长效干扰素治疗的慢性乙肝患者人数约为 3.53 万人，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，目前接受长效干扰素治疗的患者人数仅占全部抗病毒治疗人数的 1% 左右，核苷（酸）类药物的使用人数明显超过聚乙二醇干扰素 α 。

根据发行人的说明，出现上述情况的主要原因为：一方面，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，若患者希望追求更高的

治疗目标，实现安全停药、实现满意的治疗终点甚至理想的治疗终点、大幅度降低未来肝癌发生风险，通常需要使用聚乙二醇干扰素 α 进行治疗。

因此，尽管核苷（酸）类药物使用量显著高于聚乙二醇干扰素 α ，但自聚乙二醇干扰素 α 应用于慢性乙肝抗病毒治疗以来，一直拥有一定的市场容量，两类药物不属于替代竞争关系。

4. 目前无法取得联合治疗方案实际占比情况，但发行人认为，联合治疗方案将是未来追求慢性乙肝临床治愈最具可行性的方案

由于聚乙二醇干扰素 α 与核苷（酸）类药物均为处方药，发行人无法取得具体处方情况用以统计分析联合治疗方案在慢性乙肝抗病毒治疗中的占比，目前也未查询到公开发表的文献或数据对联合治疗方案在临床中的占比，但发行人认为，联合治疗方案是目前在实现慢性乙肝临床治愈最具可行性的方案，是未来慢性乙肝治疗的热点和发展趋势，主要原因如下：

在实现临床治愈的思路和解决方案中，未来行业发展态势主要包括三个方向：方向一是寻找全新靶点突破性药物，方向二是长期核苷（酸）类药物应用后在低表面抗原（HBsAg）条件下，通过停药使部分患者自体免疫清除完成表面抗原清除，方向三是以聚乙二醇干扰素 α 联合核苷（酸）类药物的治疗¹⁰：

一方面，基于现阶段掌握的信息综合判断，在可预见期间内出现突破性药物可能性较小，另一方面，由于无法解决停药后安全性问题且实现自身免疫清除的患者比例较低，方向二进展缓慢。目前，聚乙二醇干扰素 α 联合核苷（酸）类药物已成为实现慢性乙肝临床治愈最具可行性的方案：

在聚乙二醇干扰素 α 联合核苷（酸）类药物方面，部分国内顶级的肝病专家开展了一系列在实现慢性乙肝临床治愈方面的探索性研究¹¹。上述研究结果

¹⁰ 具体内容请参见招股说明书之“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”。

¹¹ 包括 OSST 研究、New Switch 研究、Anchor 研究、ICURE 研究、Pyramid 研究及香港的陈力元教授的研究，上述研究的具体内容请参见招股说明书之“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”。

显示，聚乙二醇干扰素 α 联合核苷（酸）类药物的治疗方案大大提高了慢性乙肝患者的临床治愈率，其中部分优势患者更易获得临床治愈。基于上述前瞻性的研究成果，最新的权威的慢性乙肝防治指南和专家共识开始纳入联合治疗的相关内容，并明确联合治疗将在实现满意甚至理想的治疗终点、追求临床治愈的重要意义。根据上述客观事实，发行人认为，联合治疗方案将是未来追求慢性乙肝临床治愈最具可行性的方案，也是未来慢性乙肝治疗的热点和发展趋势。

5. 未来期间，核苷（酸）类药物仍将为慢性乙肝抗病毒治疗市场的主要用药。随着核苷（酸）类仿制药的价格大幅下降，在一定程度上提升了抗病毒患者在追求更高治疗目标的支付能力；另一方面，核苷（酸）类药物经治患者人数的增加在某种程度上也提高了上述人群在未来为追求更高的治疗目标而连用聚乙二醇干扰素 α 的可能性，上述推论具有客观性，相关推导过程具备谨慎性

随着以 4+7 为代表的带量采购模式在各省、直辖市、自治区的不断实施，以恩替卡韦（ETV）和替诺福韦酯（TDF）的仿制药出现了大幅降价。发行人认为，一方面，上述趋势将使得接受抗病毒治疗的慢性乙肝患者人数将呈现上升趋势，核苷（酸）类药物仍将为慢性乙肝抗病毒治疗市场的主要用药，大部分患者可能仍主要以基本的治疗终点（即控制 HBV DNA 复制水平，实现 HBV DNA 转阴）为追求的主要目标。以基本的治疗终点为主要目标的患者人群一直不是聚乙二醇干扰素 α 治疗的目标人群，因此，核苷（酸）类仿制药价格大幅下降基本不会导致聚乙二醇干扰素 α 市场规模下降；另一方面，随着慢性乙肝临床治愈科学证据的不断完善和相关理念的逐渐深入，作为未来一段期间追求慢性乙肝临床治愈的主要路径，长效干扰素与核苷（酸）类药物联用将拥有较大市场潜力。随着核苷（酸）类仿制药价格大幅下降，一方面，在一定程度上提升了抗病毒患者在追求更高治疗目标的支付能力；另一方面，核苷（酸）类药物经治患者人数的增加在某种程度上也提高了上述人群在未来为追求更高治疗目标而联用聚乙二醇干扰素 α 的可能性。

基于上述逻辑推论，发行人认为，核苷（酸）类仿制药价格大幅下降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。上述推论是在慢性乙肝权威防治指南、专家共识以及一系列前沿研究的基础上推导得出，上述推论具有客观性，相关推导过程具备谨慎性。

根据发行人的说明，结合目前乙肝治疗领域指南规范、行业共识及实际用药情况，派格宾与核苷（酸）类药物不属于替代竞争关系；联合治疗方案是未来一段时间内追求慢性乙肝临床治愈的主要路径，核苷（酸）类仿制药价格大幅下降在一定程度上将推动派格宾销售的持续增长；上述推论是在慢性乙肝权威防治指南、专家共识以及一系列前沿研究的基础上推导得出，具有客观性，相关推导过程具备谨慎性。

（三）两票制政策以来对发行人销售模式、销售价格、销售费用的变化情况，对发行人单价、收入、业绩的影响。

1. “两票制”政策情况

“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，旨在规范、压缩药品流通环节，降低药品价格。目前，我国主要省、自治区、直辖市基本都出台了“两票制”实施相关的政策，各省的主要执行时间集中在 2017 年，具体情况如下：

执行时间	执行省份/直辖市
2016 年前	福建
2016 年	陕西、青海
2017 年	安徽、重庆、宁夏、四川、北京、河北、上海、山西、辽宁、黑龙江、吉林、湖南、浙江、内蒙、甘肃、海南、江苏、广西、云南、湖北
2018 年	江西、广东、河南

2. “两票制”对销售模式的影响情况

在两票制实施前，公司即已主要采用“两票制”的方式开展药品销售，两票制实施以来，两票制的实施对公司销售模式影响较小，主要原因包括：

（1）公司药物为处方药，较早便采取了通过自建团队进行专业化学术推广的方式，产品的推广职能主要由发行人自行承担。通常而言，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，基本仅存在一级经销商；

（2）公司药物均为治疗性生物制品，国家税务总局于 2012 年 5 月颁布了《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）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，较早便满足了“两票制”的要求。

3. “两票制”政策以来发行人销售价格、销售费用的变化情况，对发行人的影响

（1）“两票制”对发行人销售价格的影响

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。

“两票制”各省的主要执行时间集中在 2017 年。报告期内，发行人的产品价格基本保持稳定，产品价格的波动主要是由于销售省份中标价格的变化、产品内部结构调整、销售终端的差异等原因，两票制实施后对发行人销售价格影响较小。

（2）“两票制”对发行人销售费用的影响

根据公司与经销商签订的年度购销协议书及实际执行情况，发行人产品推广由其自行承担，经销商仅承担配送职能，无需承担市场推广职能。发行人历来注重产品的学术化推广，主要采取通过自建团队的方式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，发行人的市场推广费用均由自身承担，“两票制”实施对发行人的销售费用影响较小。

（3）“两票制”对发行人收入、业绩的影响

“两票制”要求药品从生产企业到终端医疗机构全部只开两次发票，旨在规范、压缩药品流通环节，由于发行人较早便主要采用“两票制”的方式开展药品销售，“两票制”实施后，并未对发行人市场拓展、经营模式、产品单价等造成重大影响，因此，“两票制”对发行人的收入、业绩的影响较小。

（四）说明 4+7 带量采购对发行人未来经营的具体影响，结合相关招投标情况和中标价是否接近或低于成本等，分析是否存在业绩大幅下滑的风险，并做风险提示。

根据 4+7 试点带量采购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》，目前集中采购的 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”。

在 4+7 带量采购中，以恩替卡韦（ETV）和替诺福韦酯（TDF）的核苷（酸）类仿制药出现了大幅降价，但由于派格宾同核苷（酸）类药物追求的治疗目标存在显著差异，两类药物不属于替代竞争关系，发行人认为 4+7 带量采购导致的核苷（酸）类仿制药大幅降价并不会对发行人未来经营造成重大不利影响。发行人认为，上述降价在未来将可能促进派格宾未来销售的持续增加。具体内容请参见本题之“（二）结合目前乙肝治疗领域指南规范、行业共识及实际用药情况，补充说明发行人主要产品派格宾与核苷（酸）类药物是否属于替代竞争关系，联合治疗方案实际占比情况及未来趋势，发行人认为核苷（酸）类药物药价下降将促

进派格宾销售持续增加的依据，是否客观谨慎。”

（五）发行人不存在业绩大幅下滑的风险

1. 相关招投标情况和中标价是否接近或低于成本

报告期内发行人不存在由于中标价格大幅下降导致接近或低于成本的情况，各产品在报告期内的毛利率情况如下：

项目	2018 年度	2017 年度	2016 年度
派格宾	84.55%	83.23%	90.71%
特尔津	86.99%	85.94%	85.53%
特尔康	94.20%	93.48%	93.31%
特尔立	88.51%	87.37%	87.23%

报告期内，发行人各产品毛利率均在 80% 以上，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，招投标价格高于发行人销售价格。因此，产品招投标价格均明显高于发行人产品成本，发行人不存在由于中标价格大幅下降导致接近或低于成本的情况。经过上述分析，“两票制”及“4+7 带量采购”对发行人销售模式、销售价格等方面均不产生重大不利影响，因此发行人不存在由于上述因素引起业绩大幅下滑的风险。

经核查，本所律师认为：

（1）入围 4+7 带量采购的核苷（酸）类药物与聚乙二醇干扰素 α 在产品单价上存在较大差异。

（2）尽管聚乙二醇干扰素 α 单价显著高于带量采购后的核苷（酸）类仿制药，但由于两类药物在主要追求的治疗终点方面存在显著差异，目标患者人群也存在着重大差异。核苷（酸）类药物 4+7 带量采购导致的核苷酸类药物价格大幅下降并不会对派格宾未来销售形成重大不利影响。

（3）派格宾与核苷（酸）类药物不属于替代竞争关系。

（4）发行人认为核苷（酸）类药物药价下降将促进派格宾销售持续增加的推论具有客观性，相关推导过程具备谨慎性。

（5）“两票制”、“4+7 带量采购”等政策的实施对发行人的销售单价、收入、业绩不存在重大影响，发行人不存在由于上述因素引起业绩大幅下滑的风险。

三、《第二轮审核问询函》第 6 题

请发行人：……（7）说明历史上是否在其他版块申报过首发上市；……。

请保荐机构、发行人律师、申报会计师详细核查上述事项，并按照要求督促发行人做好信息披露。

另请保荐机构、发行人律师、申报会计师对媒体质疑事项进行核查，发表核查意见。

回复意见：

（一）说明历史上是否在其他版块申报过首发上市

发行人 2002 年曾计划在香港联合交易所的创业板发行 H 股，并于 2002 年 7 月 13 日取得了中国证监会《关于同意厦门特宝生物工程股份有限公司发行境外上市外资股的批复》。后因当时香港创业板的流动性不足，发行人终止了发行 H 股的计划。

（二）媒体质疑事项核查情况

1. 特宝生物招股书财务数据与通化东宝披露数据不符

（1）新京报于 2019 年 3 月 28 日报道了《特宝生物申报科创板：清华硕士携亲家控股财务数据打架》，具体如下：

财务数据“打架” 招股书与通化东宝所披露数据不符

值得注意的是，上市公司通化东宝持有特宝生物 33.94% 的股份。特宝生物 2000 年整体变更为股份公司时，上市公司通化东宝就以 1,989.50 万元的出资额，持有特宝生物 42.24% 的股权。

作为特宝生物的参股股东，通化东宝在定期报告的合并报表中披露了特宝生物的财务状况。但新京报记者发现，特宝生物招股书中的财务数据，与通化东宝的财务数据披露内容有不相符之处。

根据特宝生物公告，2018 年度特宝生物的营业收入为 4.48 亿元，净利润 1,600 万元；2017 年度营业收入为 3.23 亿元，净利润为 516.86 万元；2016 年度的营业收入为 2.8 亿元，净利润为 2,931.41 万元。报告期，特宝生物主营业务毛利率平均值为 87.86%。

通化东宝 2017 年年度报告显示，特宝生物截至 2017 年底的资产规模为 6.43 亿元，2017 年度营业收入为 3.26 亿元、净利润为 1,366.31 万元；2016 年年底的资产规模为 6.429 亿元，2016 年度的营业收入为 2.85 亿元，净利润为 3,660.14 万元。

特宝生物招股书显示，截至 2018 年底，特宝生物的资产总额为 7 亿元，归属于母公司股东的所有者权益为 4.99 亿元。截至 2017 年底，特宝生物的资产总额为 6.37 亿元，归属于母公司所有者权益为 4.8 亿元。

根据通化东宝 2017 年年度报告，特宝生物截至 2017 年底的资产规模为 6.43 亿元。

以此对比，两份财务数据中过，特宝生物在 2016 年、2017 年的营业收入、净利润均有所不同；在 2017 年底对应的资产规模也有所不同。

（2）ipo 观察于 2019 年 4 月 3 日报道了《特宝生物业绩大跌遭投行放弃，改道科创板，财务数据“打架”》，具体如下：

特宝生物成立于 1996 年，至今有 23 年历史，是一家生物医药研发企业，是一家主要从事重组蛋白质及其长效修饰药物研发、生产及销售的国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。

2016 年-2018 年，特宝生物的营业收入分别为 2.80 亿元、3.23 亿元、4.48 亿元，净利润分别为 2,931.41 万元、516.86 万元、1,600.29 万元。

其中 2017 年业绩大幅下滑，净利润同比降幅达 82.37%，扣非净利润更是出现-247.79 万元的亏损。

但值得注意的是，上市公司通化东宝持有特宝生物 33.94% 的股份，特宝生物属于通化东宝的重要参股子公司，而一般上市公司定期报告的合并报表中都会披露了重要子公司的财务状况。

观察君通过对比发现，上市公司通化东宝定期报告披露的财务数据和特宝生物招股书中的财务数据大相径庭。

通化东宝 2016-2017 年年度报告显示，子公司特宝生物 2016-2017 年度营业收入分别为 2.85 亿元、3.26 亿元，净利润分别为 3660.14 万元、1366.31 万元。

明显和特宝生物自身招股书披露的数据完全不一样，营收相差 300-500 万元，净利润相差 700-800 万元。需要说明一点的是，财务数据的有出入，可能与公司后期调整了会计统计口径有关，在面对科创板发审委的询问函的时候，看公司最终怎么解释。

此外，从上市发行条件来看，特宝生物选择了《上海证券交易所科创板股票发行上市审核规则》第二十二条款第四款的规定标准：“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。”

（3）北京商报于 2019 年 4 月 16 日报道了《老周侃股：特宝生物闯关科创板的两个疑问》，具体如下：

已问询阶段，不过，公司的财务数据“打架”以及发行市盈率是否合理的问题，可能成为闯关科创板过程中无法回避的问题。

根据特宝生物招股书，公司 2016 年的资产规模和净利润分别为 64,258.10 万元和 2,931.41 万元，2017 年度资产规模和净利润分别为 63,712.15 万元和 516.86 万元。但是这两组数据在其大股东通化东宝的 2016 年报和 2017 年报中却截然不同。根据通化东宝 2016 年和 2017 年年报，特宝生物 2016 年度资产规模和净利润分别为 64,298.40 万元和 3,660.14 万元，2017 年度资产规模和净利润分别 64,334.43 万元和 1,366.31 万元。

当然，财务数据的差异，不排除追溯调整的原因，即原本特宝生物的 2016 年度、2017 年度的利润数据较高，但是在闯关科创板之前，由于包括但不限于财务核查等原因特宝生物选择追溯调低了财务数据。但即便如此，也需要给监管层一个合理的解释，毕竟财务数据“打架”并非小事。

（4） 核查情况

关于特宝生物招股书财务数据与通化东宝所披露数据不符，本所律师查阅了通化东宝年报数据、特宝生物审计报告、关于原始财务报表与申报财务报表差异的审核报告等，具体说明如下：

1) 收入

单位：万元

项目	2017 年	2016 年
特宝生物	32,308.15	28,037.05
通化东宝	32,632.70	28,558.48
差异	-324.56	-521.42

2) 净利润

单位：万元

项目	2017 年	2016 年
特宝生物	516.86	2,931.41
通化东宝	1,366.31	3,660.14
差异	-849.45	-728.73

3) 资产

单位：万元

项目	2017 年	2016 年
特宝生物	63,712.15	64,258.10
通化东宝	64,334.43	64,298.40
差异	-622.28	-40.29

4) 归属母公司的所有者权益

单位：万元

项目	2017年	2016年
特宝生物	48,325.67	47,808.81
通化东宝	50,006.19	48,639.88
差异	-1,680.52	-831.07

本所律师经核查后认为，特宝生物招股书财务数据与通化东宝所披露数据不符，主要系申报会计师对申报期财务数据进行了审计调整，申报会计师已出具关于原始财务报表与申报财务报表差异的审核报告。

除了上述事项外，其他媒体关注事项详见招股书和保荐机构问询回复的相关披露内容。

四、《第二轮审核问询函》第7题

关于伯赛基因：

根据问询回复，2013年3月20日，特宝生物收购伯赛基因85.71%股权，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。

请发行人说明：（1）伯赛基因设立时孙黎作价400万元的两项专有技术定价是否公允，是否属于职务发明，上述专有技术的实际使用情况，发行人收购伯赛基因后两项专有技术的去向；（2）相关收购的会计处理情况；（3）2012年5月除特宝生物外的其他股东以每股5元增资，2013年3月特宝生物以实收资本收购伯赛基因股东所持的股权的原因及合理性，自然人股东是否均为发行人员工，收购价格大幅低于评估价格的原因及合理性，是否符合税收缴纳的相关规范，是否已履行必备的决策程序，相关价款是否实际支付。

请保荐机构、发行人律师核查并发表意见。

回复意见：

（一）伯赛基因设立时孙黎作价400万元的两项专有技术定价是否公允，是否属于职务发明，上述专有技术的实际使用情况，发行人收购伯赛基因后两项专有技术的去向；

1. 孙黎用于出资的专有技术定价是否公允

2002年1月，特宝生物、英才地产、孙黎共同设立了伯赛基因，其中孙黎技术出资的出资额为400万元，出资技术为利用甲醇营养型酵母菌分泌表达重组人生长激素（rhGH）（以下简称“rhGH”）和重组人白细胞介素-2（rhIL-2）（以下简称“rhIL-2”）两项药物技术。

厦门联盟资产评估事务所有限公司采用市价比较法对该两项技术进行了评估，并于2002年1月21日出具了厦联盟评报字（2002）第001号《专有技术

资产评估报告书》，认定该两项技术于 2001 年 12 月 31 日的评估值为 400 万元。

伯赛基因设立时的全体股东签署了公司章程，在章程中明确约定孙黎技术出资的出资额为 400 万元。

孙黎用于出资的技术根据公司法的要求进行了资产评估，出资额不高于评估值，所有股东均认可该出资额，出资事项明确载入全体股东签署的公司章程，定价公允。

2. 专有技术是否属于职务发明

作为长沙海特的主要股东之一，孙黎通过设计、组织和合作等方式，运用酵母表达系统，利用长沙海特的相关设施和条件，开发 rhIL-2 和 rhGH 相关酵母生产技术。特宝有限当时主要从事 rhGM-CSF、rhG-CSF、rhIL-11 等三个以大肠杆菌作为表达系统的药品研发，不涉及酵母表达系统的 rhIL-2 和 rhGH 的相关研发工作。根据特宝有限与孙黎于 1996 年 10 月签署的协议，因孙黎自身对于酵母表达系统的 rhIL-2 和 rhGH 已有一定的研发基础，特宝有限同意孙黎继续从事该两项药物技术相关的兼职研发工作，研发成果归孙黎所有，除此之外，不得从事其他兼职研发工作，否则所有的研发成果均应归属于特宝有限。长沙海特于 2002 年 1 月出具确认函，确认孙黎对利用酵母菌分泌表达重组人生长激素（rhGH）和重组人白细胞介素-2（rhIL-2）两项生物技术享有所有权，同意孙黎将该两项技术用于对伯赛基因的出资。根据英才地产于 2019 年 5 月 20 日出具的说明，其在参与设立伯赛基因时知悉孙黎技术出资的相关情况，并查阅了长沙海特出具的确认函和孙黎与特宝有限签署的协议，对技术出资的方式予以认可，自技术出资时起至今，不存在与技术出资有关的任何纠纷和潜在纠纷。

基于上述，本所律师认为，孙黎用于出资的专有技术不属于职务发明，设立时的全体股东签署了公司章程，全体股东均对技术出资不存在任何异议，也不存在任何纠纷和潜在纠纷。

3. 专有技术的使用情况、发行人收购伯赛基因后两项专有技术的去向

发行人于 2013 年收购伯赛基因 85.71% 股权从而持有 100% 股权，该两项专有技术均归属于伯赛基因所有。伯赛基因取得 rhIL-2 和 rhGH 两项药物的技术后，将其应用于药物开发，具体应用情况如下表所示：

技术	实际使用情况
rhGH	2005 年，申请注射用重组人生长激素（剂型：冻干粉针，规格：1.5mg/支）的新药临床研究；2007 年，取得药物临床试验批件（批件号：2007L01223）。
	2008 年，共同申请 Y 型 PEG 化重组人生长激素注射液的新药临床研究（剂型：注射液，规格：2.0mg/支）；2010 年，取得药物临床试验批件（批件号：2010L01901）。
rhIL-2	2005 年，共同申请重组人白细胞介素-2 注射液（剂型：注射剂，规格：300 万 IU/支）的新药临床研究；2007 年，取得药物临床试验批件（批件号：2007L01488）。
	2014 年，立项开展 ACT60（一种糖皮质激素及 IL2 类激动剂的联合用药组合）药物开发，开展针对过敏性疾病等免疫相关疾病的应用研究方向，为疾病治疗提供可能的便捷手段和新治疗方案。

（二）2012 年 5 月除特宝生物外的其他股东以每股 5 元增资，2013 年 3 月特宝生物以实收资本收购伯赛基因股东所持的股权的原因及合理性，自然人股东是否均为发行人员工，收购价格大幅低于评估价格的原因及合理性，是否符合税收缴纳的相关规范，是否已履行必备的决策程序，相关价款是否实际支付。

1. 2013 年 3 月特宝生物以实收资本收购伯赛基因股东所持的股权的原因及合理性

2013 年特宝生物收购伯赛基因的股权价格是以双方的净资产为基础作价的。在评估基准日 2012 年 11 月 30 日，特宝生物的每股净资产为 2.03 元，伯赛基因的每股净资产为 2.06 元，双方每股净资产的价值相当。特宝生物按照伯赛基因实收资本 1:1 的比例收购伯赛基因的股权，收购价格具有合理性。

2. 自然人股东是否均为发行人员工

伯赛基因的自然股东中除杨英、李一奎和王君业不是发行人员工外（上述三人为发行人股东、董事），其余自然人均是发行人的员工。

3. 收购价格大幅低于评估价格的原因及合理性，是否符合税收缴纳的相关规范，是否已履行必备的决策程序，相关价款是否实际支付

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，相应投入特宝生物的伯赛基因85.71%的股权所对应的评估值为7,587.15万元。伯赛基因的股东投入伯赛基因85.71%股权的计税基础为7,600万元，上述85.71%的股权的公允价值7,587.15万元低于计税基础7,600万元。特宝生物收购伯赛基因的股权，双方是以净资产价值进行等值股权交换的，在换股过程中不存在增值或者是以明显偏低的价格转让股权的情形。2013年3月20日，特宝生物股东大会作出决议：同意增加注册资本3,600万元，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；上述股权出资作价3,600万元。此次股权出资后，特宝生物持有伯赛基因100%的股权。特宝生物收购伯赛基因已经履行必备的决策程序。双方的股权交换已于2013年3月进行了工商登记，完成了股权的交割，相关对价已经实际支付。

本所律师认为，特宝生物收购伯赛基因股权的收购价格具有合理性，符合税收缴纳的相关规范，已履行必备的决策程序。

五、《第二轮审核问询函》第9题

关于市场前景：

请发行人：（1）补充披露报告期内历年聚乙二醇长效干扰素较核苷（酸）类药物的市场份额情况，是否严重小于恩替卡韦等主流产品，是否存在市场份额逐年下降的趋势；（2）详细披露聚乙二醇长效干扰素的流感样症候、血液系统副作用、精神方面、脏器等等各方面的副作用，并对比恩替卡韦等药物的副作用，补充披露上述情况与其市场份额结构之间的关系；（3）补充披露血清转换、血清清除与产生抗体和治愈之间的关系，与副作用相比是否具有重大意义；（4）结合恩替卡韦带量采购的中标情况、派格宾与恩替卡韦的产品差异及替代性、两类药物疗效差异及适用人群、主流治疗方法的选择等一系列因素，进一步披露该药物大幅降价对发行人的销售是否产生重大不利影响；（5）结合上述情况，补充披露相关药物的未来市场前景，是否存在业绩下滑的风险，做好风险提示及重大事项提示；发行人的信息披露是否存在重大遗漏或误导性陈述。

请发行人说明公司的长效药物平台均采用 Y 型聚乙二醇平台，是否可能面临该技术平台不适合所有重组蛋白药物的风险，或竞争对手可能开发出性能更加优良的长效化技术平台的风险。

请保荐机构、发行人律师核查并发表意见。

回复意见：

（一）补充披露报告期内历年聚乙二醇长效干扰素较核苷（酸）类药物的市场份额情况，是否严重小于恩替卡韦等主流产品，是否存在市场份额逐年下降的趋势

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》，我国 2014 年-2017 年聚乙二醇长效干扰素 α 较核苷（酸）类药物的市场份额情况如下：

单位：亿元

年度	抗病毒药物整体市场 ¹²		聚乙二醇干扰素 α		核苷（酸）类药物	
	市场规模	占比	市场规模	占比	市场规模	占比
2017 年	191.21	100.00%	14.12	7.38%	162.33	84.90%
2016 年	185.77	100.00%	15.04	8.10%	157.50	84.78%
2015 年	183.06	100.00%	22.94	12.53%	147.13	80.37%
2014 年	167.06	100.00%	23.83	14.26%	131.59	78.77%

2017 年，核苷（酸）类药物在慢性乙肝抗病毒药物整体市场份额占比为 84.90%，聚乙二醇干扰素 α 市场份额占比为 7.38%，聚乙二醇干扰素 α 在慢性乙肝抗病毒用药市场份额占比显著小于核苷（酸）类药物，相关原因请参见本补充法律意见书“《第二轮审核问询函》第 3 题”之“（二）结合目前乙肝治疗领域指南规范、行业共识及实际用药情况，补充说明发行人主要产品派格宾与核苷（酸）类药物是否属于替代竞争关系，联合治疗方案实际占比情况及未来趋势，发行人认为核苷（酸）类药物药价下降将促进派格宾销售持续增加的依据，是否客观谨慎。”

2014 年-2017 年，长效干扰素在慢性乙肝抗病毒药物整体市场份额占比呈现逐年下降趋势，其中在 2015 年-2016 年间出现了大幅下滑，由 2015 年的 12.53% 下降至 2016 年的 8.10%。导致上述情况的主要原因系 2013 年前，长效干扰素除用于慢性乙肝的抗病毒治疗外，其联合利巴韦林还是唯一的慢性丙型肝炎推荐治疗方案。2013 年起，多种慢性丙肝治疗的直接抗病毒药物

（DAAs）相继问世，上述药物为口服用药、使用方便且疗效显著，自上市以来引发慢性丙肝抗病毒药物市场发生了较大变化，直接导致 2015 年-2016 年间我国用于慢性丙肝治疗的长效干扰素市场出现大幅度下降。2016 年-2017 年，长效干扰素市场逐渐企稳，接受长效干扰素治疗的患者已逐渐以慢性乙肝患者为主。

（二）详细披露聚乙二醇长效干扰素的流感样症候、血液系统副作用、精

¹² 包含聚乙二醇干扰素 α 、短效干扰素、核苷（酸）类药物

神方面、脏器等等各方面的副作用，并对比恩替卡韦等药物的副作用，补充披露上述情况与其市场份额结构之间的关系

1. 聚乙二醇干扰素 α 的副作用（不良反应）情况

根据派格宾慢性乙肝 III 期临床试验的安全性分析结果，派格宾发生的主要不良反应（派格宾 48 周，慢性乙肝成年患者发生率 $\geq 10\%$ 的不良反应）包括流感样症状、血液及淋巴系统症状、皮肤样症状、消化系统症状及代谢相关症状，具体情况如下：

主要不良反应类型	不良反应数量和比例（n=538）
流感样症状	
发热	411（76%）
乏力	278（52%）
头痛	217（40%）
肌痛	172（32%）
食欲下降	132（25%）
头晕	129（24%）
畏寒	65（12%）
恶心	66（12%）
关节痛	59（11%）
血液及淋巴系统	
嗜中性粒细胞计数降低	117（22%）
丙氨酸氨基转移酶升高	92（17%）
皮肤样症状	
脱发	148（28%）
消化系统症状	
牙龈出血	64（12%）
代谢相关	
体重下降 $\geq 10\%$	82（16%）

注：体重下降为用药 48 周时体重与基线对比体重下降 $\geq 10\%$ ，48 周有体重数据为 513 例。

其他发生率在 1%-10% 的不良反应还包括精神和部分脏器方面，如：

（1）精神方面不良反应：失眠、嗜睡、睡眠质量差、味觉障碍、记忆损害、感觉减退、困倦、烦躁不安、愤怒、情绪改变、抑郁、倦怠等；

（2）脏器方面不良反应：心悸、耳鸣、甲状腺功能亢进症、甲状腺功能减退症、眼睛不适、腹部不适、鼻咽炎、咽炎、咳嗽、皮疹、瘙痒等。

2. 核苷（酸）类药物的副作用（不良反应）情况

《慢性乙型肝炎防治指南》（2015 年版）推荐的其他两个一线治疗药物为恩替卡韦、替诺福韦酯，上述两类药物的原研药博路定恩替卡韦（博路定）、替诺福韦酯韦瑞德（韦瑞德）的主要不良反应包括情况如下：

药物名称	不良反应情况
博路定（恩替卡韦）	2 年恩替卡韦治疗的主要不良反应为疲劳，头痛，腹泻，恶心，失眠等，但发生率均低于 2%。
替诺福韦酯（韦瑞德）	48 周替诺福韦酯治疗的主要不良反应为恶心（8%），腹痛，腹泻，头痛，头晕，乏力，鼻咽炎，背痛和皮疹（>5%）。另外在上市后还发现了乳酸性酸中毒、肾功能损害和骨矿物质密度下降等不良反应。

3. 相关副作用（不良反应）情况与两类药物市场份额结构之间的关系

不良反应较多是聚乙二醇干扰素 α 在慢性乙肝抗病毒用药市场份额占比显著小于核苷（酸）类药物的主要原因之一，此外，导致上述情况的其他主要原因还包括：

（1）核苷（酸）类药物均为口服用药，使用便利性高；

（2）核苷（酸）类药物难以实现安全停药，需长期服药，个体累计用药量显著高于聚乙二醇干扰素 α ；

（3）核苷（酸）类药物在抑制乙肝病毒复制中的作用较为明显，能够实现基本的治疗终点；

（4）部分患者对药物价格较为敏感，而聚乙二醇干扰素 α 的用药成本相对较高。

（三）补充披露血清转换、血清清除与产生抗体和治愈之间的关系，与副作用相比是否具有重大意义

1. 补充披露血清转换、血清清除与产生抗体和治愈之间的关系

血清转换、血清清除、抗体产生等均属于慢性乙肝血清学检测指标中的相关概念。在国内，慢性乙肝血清学检测指标通常被称为“两对半”，包括 2 对相对应的指标（①表面抗原（HBsAg）和表面抗体（HBsAb）；②e 抗原（HBeAg）和 e 抗体（HBeAb））及 1 个单独的指标（核心抗体（HBcAb））。其中，2 对相对应的指标是血清学检测最为重要的指标。

此外，乙肝病毒 DNA 水平（HBV DNA）也属于较为主要的检测指标，上述相关概念的基本情况和关系如下：

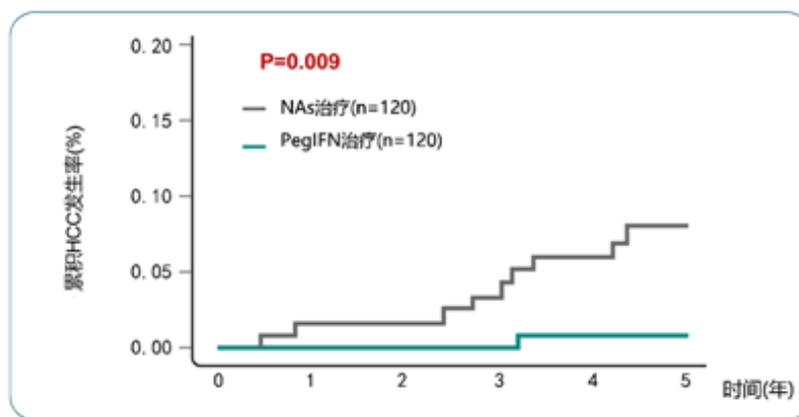
相关概念	情形	具体含义和关系	对应的治疗终点/俗称
抗原	/	在慢性乙肝中，抗原主要包括 e 抗原（HBeAg）和表面抗原（HBsAg）等，上述物质均为受感染肝细胞表达的蛋白质。	/
产生抗体	/	抗体是指由于抗原的刺激而产生的具有保护作用的蛋白质。患者受表面抗原刺激后会产生表面抗体，受 e 抗原刺激后会产生 e 抗体。	/
血清清除	A	在血清学检测中，患者表面抗原由阳性转换为阴性，称为表面抗原血清清除，说明患者体内表面抗原表达水平较低。	理想的治疗终点（即临床治愈，金牌）
	B	在血清学检测中，患者 e 抗原由阳性转换为阴性，称为 e 抗原血清清除，说明患者体内 e 抗原表达水平较低。	实现满意的治疗终点条件之一
血清转换	C	在血清学检测中，在满足情形 A 的同时，检测出患者产生超过 10mIU/mL 水平的表面抗体（即“表面抗体由阴性转为阳性”），称为实现表面抗原血清学转换。	理想的治疗终点（即临床治愈，金牌）

		通常而言，较情形 A，实现表面抗原血清学转换意味着患者针对表面抗原的免疫能力较强。	
	D	在血清学检测中，在满足情形 B 的同时，检测出患者产生超过 1 S/CO 水平的 e 抗体（即“e 抗体由阴性转为阳性”），称为实现 e 抗原血清学转换。 通常而言，较情形 B，实现 e 抗原血清学转换意味着患者针对 e 抗原的免疫能力较强。	满意的治疗终点（俗称“大三阳转小三阳”，银牌）
HBV DNA 转阴	E	判断感染后乙肝病毒的复制强度，转阴意味着乙肝病毒的复制强度较弱。	基本的治疗终点（铜牌）

2. 与副作用相比是否具有重大意义

一方面，尽管使用聚乙二醇干扰素 α 治疗不良反应相对较大，但在实现(1)安全停药(2)更高治疗目标及(3)降低肝癌风险方面，具有核苷（酸）类药物不可替代的作用¹³，与副作用相比具有重大意义：

现有研究表明¹⁴，与核苷（酸）类药物相比，使用聚乙二醇干扰素 α 治疗的慢性乙肝患者进一步降低了约 90% 的肝癌发生风险。



¹³ 具体内容请参见保荐机构反馈回复之“问题 3”之“（一）主要核苷（酸）类药物如恩替卡韦药价的下降幅度，目前定价水平及可比疗程内与发行人的比较情况，是否与发行人主要产品派格宾在价格上存在重大差异，是否会对发行人产品未来销售形成重大不利影响，如有，请做重大事项提示”。

¹⁴ 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.

图：聚乙二醇干扰素 α 治疗较核苷（酸）类药物显著降低 90% 肝癌发生风险

另一方面，聚乙二醇干扰素 α 用药后的主要不良反应集中在流感样症状、皮肤样症状及血液淋巴系统等方面，常见不良反应程度相对轻微，且主要与人体免疫调节机制有关，均为可控的不良反应。在临床实践中，随着治疗时间的增加，多数患者用药后流感样症状等不良反应会逐渐缓解甚至消失。

《慢性乙型肝炎防治指南》（2015 年版）明确提出“对于部分适合的患者应尽可能追求慢性乙肝的临床治愈”，在实现满意的治疗终点和理想的治疗终点（即临床治愈）方面，通常需要使用聚乙二醇干扰素 α 进行治疗。

综上，尽管聚乙二醇干扰素 α 的副作用（不良反应）相对较大，但在实现更高的治疗目标上，使用聚乙二醇干扰素 α 进行抗病毒治疗仍具有重大意义。

（四）结合恩替卡韦带量采购的中标情况、派格宾与恩替卡韦的产品差异及替代性、两类药物疗效差异及适用人群、主流治疗方法的选择等一系列因素，进一步披露该药物大幅降价对发行人的销售是否产生重大不利影响

一方面，两类药物治疗所追求的目标存在显著差异，两者目标患者人群也存在重大差异，另一方面，两类药物在联合治疗实现临床治愈方面具有重大意义，两类药物并不存在替代竞争关系。发行人认为，带量采购后核苷（酸）类仿制药价格的大幅下降不会对发行人的销售产生重大不利影响。

1. 两类药物治疗所追求的目标存在显著差异

随着以 4+7 为代表的带量采购模式在各省、直辖市、自治区的不断实施，恩替卡韦（ETV）和替诺福韦酯（TDF）的仿制药出现了大幅降价，平均降幅超过 90%，目前 1 年的治疗费用约在 200 元左右，显著低于聚乙二醇干扰素 α 相同周期下的治疗费用。但结合最新的权威慢性乙肝防治指南和专家共识，聚乙二醇干扰素 α 在实现不同治疗目标方面显著不同于核苷（酸）类药物：

（1）核苷（酸）类药物主要治疗目标在于实现基本的治疗终点，但在实现该治疗终点后，难以实现安全停药，停药复发率较高，需长期用药，患者未来的肝癌发生风险仍处于一个较高水平；

（2）聚乙二醇干扰素 α 则在实现安全停药、实现满意的治疗终点（HBeAg 转阴）甚至理想的治疗终点（HBsAg 转阴，即临床治愈）上具有显著优势。

因此，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），且为了达到更高的治疗目标，实现安全停药、实现满意的治疗终点甚至理想的治疗终点、大幅度降低未来肝癌发生风险，患者通常需要使用聚乙二醇干扰素 α 进行治疗。

2. 两类药物在联合治疗实现临床治愈方面具有重大意义

根据发行人的说明，在实现临床治愈后，患者的 5 年肝癌发生率将大幅度下降至 1% 左右，与正常人相似，具有极大的远期获益，因此，《慢性乙型肝炎防治指南》（2015 年版）明确提出“对于部分适合的患者应尽可能追求慢性乙肝的临床治愈”，临床治愈成为现阶段慢性乙肝患者追求的最高治疗目标。

近期一系列研究表明，两类药物联合的治疗策略可以提高慢性乙肝患者 HBsAg 的清除率，特别是部分优势患者治疗效果更显著，该方案也是目前实现慢性乙肝临床治愈最具可行性的方案。《聚乙二醇干扰素 α 治疗慢性乙型肝炎专家共识》（2017 年版）明确指出：对于核苷（酸）类药物经治的患者，在一部分应答人群¹⁵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。因此，两类药物在联合治疗实现临床治愈方面具有重大意义。

综上，从药物的使用人数和目前市场规模来看，核苷（酸）类药物显著超过聚乙二醇干扰素 α ，但由于两类药物治疗所追求的目标存在显著差异，且两类药物在联合治疗实现临床治愈方面具有重大意义，发行人认为，随着核苷（酸）类仿制药价格大幅下降，一方面，在一定程度上提升了抗病毒患者在追求更高治疗目标的支付能力；另一方面，核苷（酸）类药物经治患者人数的增

¹⁵ 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。

加在某种程度上也提高了上述人群在未来为追求更高治疗目标而联用聚乙二醇干扰素 α 的可能性。

（五）结合上述情况，补充披露相关药物的未来市场前景，是否存在业绩下滑的风险，做好风险提示及重大事项提示；发行人的信息披露是否存在重大遗漏或误导性陈述

基于上述原因，发行人认为，核苷（酸）类药物与聚乙二醇干扰素 α 并不属于替代竞争关系，核苷（酸）仿制药价格大幅下降并不会导致派格宾发生销售业绩下滑的风险。基于两类药物在联合治疗实现临床治愈方面具有重大意义，随着核苷（酸）类仿制药价格大幅下降，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。

发行人认为，派格宾具有良好的市场前景，主要原因包括：

1. 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%。此外，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，未来期间仍有大量的慢性乙肝患者需要接受抗病毒治疗。

2. 随着慢性乙肝临床治愈科学证据的不断完善和相关理念的逐渐深入，作为未来一段期间追求慢性乙肝临床治愈的主要路径，派格宾与核苷（酸）类药物联合用药将拥有较大市场潜力。

根据发行人的说明，发行人披露的信息来源情况如下：

1. 核苷（酸）类药物和聚乙二醇干扰素 α 的药物信息和行业趋势主要来自于最新的慢性乙肝治疗领域权威指南、专家共识、近期国内部分顶级肝病专家开展的一系列探索性研究的结论、派格宾的临床试验结果以及该领域公开发表的文献等，相关内容权威、客观、真实，发行人披露的信息并不存在重大遗漏或误导性陈述。

2. 核苷（酸）类药物和聚乙二醇干扰素 α 的市场数据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《我国肝病用药及肝病用干扰素市场研究报告》，该公司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。发行人认为相关数据客观、真实，发行人披露的信息并不存在重大遗漏或误导性陈述。

发行人已在招股说明书之“重大事项提示”中对核苷（酸）仿制药大幅下降的相关情况进行补充披露，并在“第六节 业务与技术”中进行了补充披露。

（六）请发行人说明公司的长效药物平台均采用 Y 型聚乙二醇平台，是否可能面临该技术平台不适合所有重组蛋白药物的风险

1. 发行人的长效药物平台并非均采用 Y 型聚乙二醇平台

发行人的长效药物平台并不局限于采用 Y 型聚乙二醇（YPEG）作为活性修饰剂，而是根据所修饰药物特点选择合适的活性修饰剂进行长效化开发。以 ACT50 为例，公司根据该蛋白质药物的特点进行慎重评估和科学论证后，选择了其他类型的聚乙二醇作为 PEG 活性修饰剂。

2. 发行人的长效药物平台并不适合所有重组蛋白质

由于不同重组蛋白质药物性质差异极大，一方面，并非全部的重组蛋白质药物均适合聚乙二醇修饰，另一方面，在聚乙二醇长效化修饰中，PEG 活性修饰剂相当于该平台技术中进行长效化修饰的“原材料”，选择不同的 PEG 活性修饰剂进行修饰与药物特点紧密相关，需进行详细的科学论证，因此，Y 型聚乙二醇无法针对所有重组蛋白质药物进行修饰。

发行人选择 Y 型聚乙二醇（YPEG）对 rhG-CSF, rhEPO, rhGH, rhIFN- α (2a,2b) 等重组蛋白质药物进行修饰，是在对修饰后药物体外活性、免疫原性、进入体内的分布、代谢特点以及临床需求等在内的一系列重要因素进行慎重评估和科学论证后作出的。派格宾的获批上市以及 YPEG-G-CSF、YPEG-EPO 和 YPEG-GH 的相关临床试验结果表明，发行人选择 Y 型聚乙二醇（YPEG）对上述药物进行修饰是较为合适的，也基本验证了早期药物开发阶段的判断。

综上，选择何种蛋白质药物进行开发以及如何进行开发依靠的是发行人对重组蛋白质药物的整体科学判断，发行人并未计划利用自身的长效药物平台对所有重组蛋白质药物进行修饰。因此，不存在由此而产生的重组蛋白质药物技术开发风险。

（七）是否存在竞争对手可能开发除性能更加优良的长效化技术平台的风险

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¹⁶、微囊化等，具体情况如下：

（1）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。

（2）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。

（3）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；在部分蛋白质药物，从修饰机理和影响机制看，PEG 化修饰具有显著优势。

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。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。

就发行人的聚乙二醇重组蛋白质修饰平台技术而言，目前已有 5 个聚乙二醇重组蛋白质药物获批临床，注册分类均为 1 类，申报临床数量排名全国第一，

¹⁶ 如引入抗体 Fc 片段、融合人血清白蛋白

该技术成熟性较高，代表性产品水准达到甚至超过国际水平¹⁷，结合现有的情况来看，发行人认为，短期内暂不存在竞争对手开发出性能更加优良的长效化技术平台的风险。

综上，根据发行人的说明，本所律师认为：

（1）目前，聚乙二醇干扰素 α 在慢性乙肝抗病毒用药市场份额占比显著小于核苷（酸）类药物。

（2）尽管聚乙二醇干扰素 α 的副作用（不良反应）相对较大，但在实现更高的治疗目标上，使用聚乙二醇干扰素 α 进行抗病毒治疗仍具有重大意义。

（3）随着核苷（酸）类仿制药价格大幅下降，一方面，在一定程度上提升了抗病毒患者在追求更高治疗目标的支付能力；另一方面，核苷（酸）类药物经治患者人数的增加在某种程度上也提高了上述人群在未来为追求更高治疗目标而联用聚乙二醇干扰素 α 的可能性。

（4）一方面，两类药物治疗所追求的目标存在显著差异，两者目标患者人群也存在重大差异，另一方面，两类药物在联合治疗实现临床治愈方面具有重大意义，两类药物并不存在替代竞争关系。综上，带量采购后核苷（酸）类仿制药价格的大幅下降不会对发行人的销售产生重大不利影响。

（5）派格宾具有良好的市场前景，不存在业绩下滑的风险，相关信息披露不存在重大遗漏或误导性陈述。

（6）发行人的长效药物平台并不适用于所有重组蛋白药物，短期内不存在竞争对手开发出性能更加优良的长效化技术平台的风险。

¹⁷ 具体参见首轮反馈回复之“问题 9”之“（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”。

六、《第二轮审核问询函》第 10 题

关于其他三种抗肿瘤疾病生物药物：

请发行人：（1）补充披露相关药物的具体上市时间、是否为早期仿制药、目前属于第几代产品、较相关国际主流药品之间的代差、药效、不良反应等方面的差异和价格差异；（2）结合报告期内上述产品的市场占有率不高等情况，补充披露相关药品的具体竞争优势，以及是否具有先进性；（3）补充披露目前的生物防治药物是否需要完成一致性评价或类似评价。

请保荐机构、发行人律师核查并发表意见。

回复意见：

（一）补充披露相关药物的具体上市时间、是否为早期仿制药、目前属于第几代产品、较相关国际主流药品之间的代差、药效、不良反应等方面的差异和价格差异

发行人现有 3 个上市的肿瘤治疗相关造血生长因子药物的上市时间、是否为早期仿制药、目前属于第几代产品，较相关国际主流药品之间代差、药效、不良反应等方面的差异和价格差异情况如下：

相关情况	特尔立	特尔津	特尔康
上市时间	1997 年	1999 年	2005 年
是否属于仿制药	上述药物均为生物制品，不属于仿制药 ¹⁸ 。		
属于第几代产品	第一代 rhGM-CSF 药物	第一代 rhG-CSF 药物	第一代 rhIL-11 药物

¹⁸ 具体内容参见本反馈回复“问题 1”之“（一）活性修饰剂的主要作用，PEG、YPEG 及其他分支 PEG 活性修饰剂的主要差异，发行人主要产品派格宾及其他基于 YPEG 活性修饰液的在研药品的主要创新点，是否均主要依赖 YPEG 结构区分已有竞争药品，是否存在侵犯 PEG 长效蛋白质药物专利的风险，发行人通过 YPEG 结构研发的药品在适应症、主要疗效、核心指标上是否与现有药品相同，发行人现有及在研药品是否属于仿制药；”。

相关情况	特尔立	特尔津	特尔康
较相关国际主流药品之间的代差	目前 rhGM-CSF 不存在长效化制剂，特尔立与主流药品均属于同代产品，原研药物为 Leukine	目前，rhG-CSF 存在两代产品，可分为短效制剂和长效制剂。国际上原研短效制剂和长效制剂为安进（Amgen）的 Neupogen 和 Neulasta，两者均为国际主流药品。 特尔津与 Neulasta 存在代差，与 Neupogen 无代差。	目前 rhIL-11 不存在长效化制剂，特尔康与主流药品均属于同代产品，原研药物为 Neumega
较相关国际主流药品的药效差异	类似，无明显差异	特尔津在药效方面与短效原研药 Neupogen 类似，无明显差异； Neulasta 在主要疗效指标中性粒细胞减少性发热症（FN）的发生率上优于短效制剂（含 Neupogen、特尔津），存在明显差异。	类似，无明显差异
较相关国际主流药品的不良反应差异	类似	类似	类似
价格差异	特尔立（150 μg）：73.10 元/针（2018 年平均价格）； Leukine 未在国内销售，其在美国的价格约为 1,900 元/针（250 μg，275.50 美元）； 国际主流药品销售单价显著高于特尔立。	特尔津（300 μg）：129.23 元/针（2018 年平均价格）； Neupogen、Neulasta 均未在国内销售，上述两类药物在美国价格约为 2,879.58 元/针（417.33 美元）、44,944.50 元/针（6,513.70 美元）； 国际主流药品销售单价显著高于特尔津。	特尔康（1.5mg）：109.47 元/针（2018 年平均价格）； Neumega 未在国内销售，暂未取得该药物在国外的销售价格。

（二）结合报告期内上述产品的市场占有率不高等情况，补充披露相关药品的具体竞争优势，以及是否具有先进性

1. 报告期内上述产品的市场占有率情况

根据广州标点医药信息股份有限公司出具的《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》，上述产品在报告期内的市场占有率情况如下：

类型	市场排名 (2017年)	2018年度	2017年度	2016年度
特尔立	1	/	63.33%	61.25%
特尔津 ¹⁹	3	/	6.81%	5.96%
特尔康	3	/	8.86%	9.32%

特尔立于 1997 年获批上市，是首个国产上市的重组人粒细胞巨噬细胞刺激因子（rhGM-CSF）药物，在国内 rhGM-CSF 市场中长期排名第一，2017 年市场份额为 63.33%，是该领域的领导品牌。

特尔津于 1999 年获批上市，是国内第 4 个获批上市的重组人粒细胞刺激因子（rhG-CSF）药物，2017 年市场占有率为 6.81%，位列齐鲁制药的瑞白（45.83%）和麒麟制药的惠尔血（9.43%）之后，在 rhG-CSF 市场排名第 3。特尔津的市场占有率较低的主要原因系国内获批上市的 rhG-CSF 产品较多，且麒麟制药的惠尔血和齐鲁制药的瑞白上市时间较早，较早完成市场布局，抢占了市场先机。

特尔康于 2005 年获批上市，是国内第 5 个获批上市的重组人白介素-11（rhIL-11）药物，2017 年市场占有率为 8.86%，位列齐鲁制药的巨和粒（63.39%）和华润昂德生物药业有限公司的百杰依（13.15%）之后，在 rhIL-11 市场排名第 3。特尔康的市场占有率较低的原因主要系特尔康上市相对较晚，竞争对手较早完成市场布局，抢占了市场先机。

2. 上述药物的具体竞争优势，及是否具有先进性

根据发行人的说明，公司上述药物的竞争优势主要为质量优势：

（1）上述药品蛋白质原液质量总体高于现行《中国药典》和《欧洲药典》要求；

¹⁹ 特尔津的市场占有率及市场排名为该药物在短效粒细胞刺激因子药物的市场占有率和排名。

（2）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²⁰中具有一定优势。

综上，特尔立、特尔康和特尔津在质量方面具有先进性，体现了公司蛋白质药物生产平台技术的先进性。

（三）补充披露目前的生物仿制药物是否需要完成一致性评价或类似评价

生物制品不存在仿制药的概念，对于已上市且已有国家标准后研发的类似药物，称为生物类似药。

一致性评价针对的是化学仿制药，截至本补充法律意见书出具之日，针对生物制品，国家并未出台强制要求生物类似药进行一致性评价或类似评价的政策，目前已上市的生物类似药无需完成一致性评价或类似评价。

本所律师认为：

（1）特尔立、特尔康和特尔津在质量方面具有先进性，体现了发行人蛋白质药物生产平台技术的先进性。

（2）针对生物制品，国家并未出台强制要求生物类似药进行一致性评价或类似评价的政策，目前已上市的生物类似药无需完成一致性评价或类似评价。

²⁰ 具体请参见首轮反馈回复之“问题 8”之“（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”之“2、蛋白质药物生产平台技术”之“（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”。

七、《第二轮审核问询函》第 11 题

关于在研药品：

报告期内，发行人的在研药物主要为 Y 型聚乙二醇重组人粒细胞刺激因子，同时在研慢性乙肝临床治愈临床试验，其余研发项目均处于早起研发阶段；此外，招股说明书披露其药物涉及十三五研究用药。

请发行人：（1）详细披露发行人研发投入的具体投向，结合是否为新药研发或仿制药等，补充披露是否符合医药研发行业的惯例；（2）结合恒瑞对 Y 型聚乙二醇重组人粒细胞刺激因子注射药大幅降价加入医保的有关情况，详细披露在研的 Y 型聚乙二醇重组人粒细胞刺激因子注射液是否为仿制药，以及首仿的有关情况、目前市场竞争情况、发行人未来研发成功后的销售渠道及竞争情况，并披露对发行人持续经营能力是否造成重大不利影响、相关研发是否证明发行人具有研发实力；（3）结合对慢性乙肝临床治愈临床试验的研发投入，补充披露历史中慢性乙肝临床治愈临床试验的研发情况及研发结果，以及研发成功的难度，对发行人生产经营是否可能产生重大不利影响；（4）补充披露十三五研究用药的数量及其含义，是否存在误导性陈述；（5）披露在研药物所针对的具体适应症的患者人数和市场规模的情况。

请发行人结合目前产品管线和在研产品为仿制药的情形，审慎论证是否符合科创板定位。

请保荐机构、发行人律师审慎评估，充分核查并发表意见。

回复意见：

（一）详细披露发行人研发投入的具体投向，结合是否为新药研发或仿制药等，补充披露是否符合医药研发行业的惯例

1. 发行人研发投入的具体投向，是否为新药研发或仿制药等

2016 年-2018 年，公司的研发支出分别为 9,299.69 万元、4,395.59 万元和 4,333.47 万元，具体投向情况如下：

单位：万元

序号	研发项目	2018年	2017年	2016年
1	派格宾	-	2,214.92	8,255.24
2	Y型PEG化重组人生长激素（YPEG-GH）	807.05	79.19	0.29
3	Y型PEG化重组人粒细胞刺激因子（YPEG-G-CSF）	401.49	237.60	163.88
4	Y型PEG化重组人促红素（YPEG-EPO）	181.58	54.19	22.28
5	ACT50	419.61	199.95	120.68
6	ACT60	230.12	245.98	84.19
7	慢性乙肝临床治愈研究项目	582.96	301.36	1.46
8	大分子领域药学研究	549.61	343.40	299.29
9	重组人白介素-11(rhIL-11)水针注射液	272.81	290.40	151.19
10	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	-	-
11	其他项目	316.11	428.60	201.19
合计		4,333.47	4,395.59	9,299.69

报告期内，公司研发投入的具体投向包括4个聚乙二醇修饰重组蛋白质药物（派格宾、YPEG-G-CSF、YPEG-GH和YPEG-EPO）以及ACT50、ACT60、慢性乙肝临床治愈研究项目、大分子领域药学研究、重组人白介素-11(rhIL-11)水针注射液及厦门海洋生物医药专业测试分析及研究开发平台项目等。其中，相关的药物研发主要包括派格宾、YPEG-G-CSF、YPEG-GH、YPEG-EPO及ACT50、ACT60等药物，上述药物均为生物制品，不属于仿制药，具体情况如下：

派格宾、YPEG-G-CSF、YPEG-GH和YPEG-EPO等4个聚乙二醇修饰重组蛋白质药物均为生物制品国家1类新药，相关临床研究均获得“重大新药创制”国家科技重大专项的支持。在开展临床研究时，发行人的相关药物与已上市品种在药物结构、组成和药物特性上具有显著区别，在疗效、安全性方面具备一定潜在优势，按照药物分类属于“国内外均未上市的药品”，属于新药，不属于仿制药；

ACT50、ACT60 属于全新靶点或机制的药物，具有较高的创新性，均有望成为该领域的原研药物，属于新药，不属于仿制药。

2. 是否符合医药研发行业的惯例

（1） 在药物研发策略上，发行人符合医药研发行业的管理

在药物研发策略上，由于生物制药技术壁垒较高，通常需要长时间的技术积累和研发经验积淀，才能实现在药物创新上的突破，因此大多数自主研发为主的生物医药企业一般从开发与已上市药物相近的生物制品（Me-too）入手，在此基础上拓展研发针对已有靶点的优化药物（Me-better）甚至全新靶点或机制且具有临床价值的药物（First-in-class）。自成立以来，发行人也主要采用了梯队式、递进式方式推进药物研发，此种策略有效地降低了研发失败风险，并实现了技术能力的持续积累，符合医药研发行业的惯例：

1) 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相近的治疗用生物制品，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。

2) 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。

3) 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转换至全新靶点，逐渐形成了第三个药物梯队。

上述研发策略有效地降低了研发失败风险，实现了技术能力的持续积累，符合医药研发行业的惯例。目前，发行人研发管线相对合理，研发药物既包括对已上市药品的改良品种，又拥有自主知识产权并具有一定潜在优势的创新品种，同时还拥有全新靶点或机制的在研药物，具有较好的研发前景。

（2）在药物开发方式上，发行人符合医药研发行业的惯例

相关研究表明²¹，由于能够大幅加快创新药物研发进度、减少研发期内资金需求压力，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，目前已成为医药领域主流的创新产品、技术引入方式。以长效干扰素的研究为例，派罗欣和佩乐能的研究中的 PEG 修饰剂专利来源于 Shearwater 公司²²和 Enzon 公司²³等专业的 PEG 分子技术开发公司²⁴，在此基础上国外医药巨头罗氏（Roche）和先灵葆雅（Schering-Plough）完成各自长效干扰素的研究。

基于对相关药物研发所进行慎重评估和科学论证，发行人在针对重组人干扰素、重组人粒细胞刺激因子、重组人促红素、重组人生长激素等药物的长效化修饰过程中取得了北京键凯 YPEG 活性修饰剂的独占使用许可，在开发 ACT50 药物过程中取得了普达公司两项专利在中国地区的独占实施许可，发行人在上述创

²¹ Trends in clinical success rates, Nature Reviews Drug Discovery, 2016

²² Shearwater Polymer, Inc.; US5672662

²³ Enzon, Inc.; US5643575

²⁴ ① Dale L Barnard. Pegasys (Hoffmann-La Roche). Current opinion in investigational drugs (London, England: 2000), 2(11):1530-8, 2001.;

② Enzon 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-application-peg>.

③ Improvements 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

④ Enzon 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>.

新药物开发过程中采用了专利许可模式，符合医药研发行业的惯例。

（二）结合恒瑞对 Y 型聚乙二醇重组人粒细胞刺激因子注射药大幅降价加入医保的有关情况，详细披露在研的 Y 型聚乙二醇重组人粒细胞刺激因子注射液是否为仿制药，以及首仿的有关情况、目前市场竞争情况、发行人未来研发成功后的销售渠道及竞争情况，并披露对发行人持续经营能力是否造成重大不利影响、相关研发是否证明发行人具有研发实力

1. 长效重组人粒细胞刺激因子药物情况

长效重组人粒细胞刺激因子药物是指长效化的重组人粒细胞刺激因子药物，发行人开发的 Y 型聚乙二醇重组人粒细胞刺激因子注射（YPEG-G-CSF）系其中的一种类型。此外，长效重组人粒细胞刺激因子药物主要还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。

2. 恒瑞医药相关药品降价及医保情况

已上市药物在报告期内的价格情况如下：

商品名（有效成分含量）	药品通用名	2018 年	2017 年	2016 年
新瑞白（3mg）	聚乙二醇化重组人粒细胞刺激因子注射液	1690 元	1704 元	1704 元
津优力（3mg）	聚乙二醇化重组人粒细胞刺激因子注射液	1884 元	1941 元	1943 元
艾多（6mg）	硫培非格司亭注射液	6800 元		

2019 年初，恒瑞医药的艾多在辽宁、安徽、浙江等省份调整价格至 3680 元。由于目前上市的 3 个长效重组人粒细胞刺激因子药物用药的标准剂量为 6mg/次，新瑞白和津优力每次注射时需使用 2 瓶剂量为 3mg 的注射液，艾多每次注射时需使用 1 瓶剂量为 6mg 的注射液，调整后的艾多在每次注射用药费用与新瑞白和津优力相当。

根据现行的国家医保目录（2017年版），长效重组人粒细胞刺激因子药物仅“聚乙二醇化重组人粒细胞刺激因子注射液”为乙类医保产品，恒瑞医药的艾多药品通用名为“硫培非格司亭注射液”并未进入现行的国家医保目录。

3. 发行人的 YPEG-G-CSF 是否为仿制药，以及首仿的有关情况

YPEG-G-CSF 是生物制品国家 1 类新药，相关临床研究获得“重大新药创制”国家科技重大专项的支持，在开展临床研究时，尽管已有同类药物获批上市，但发行人的相关药物与已上市品种在药物结构、组成和药物特性上具有显著区别，按照药物分类属于“国内外均未上市的药品”，属于创新药物，不属于仿制药。

4. 未来研发成功后的销售渠道

发行人的 Y 型聚乙二醇重组人粒细胞刺激因子注射液（YPEG-G-CSF）主要应用在肿瘤和血液疾病治疗领域。目前，公司已有 3 个肿瘤治疗相关造血生长因子药物上市销售多年，在肿瘤和血液疾病治疗领域已拥有成熟的专业化学术推广团队及遍布全国的营销网络。YPEG-G-CSF 获批上市后，发行人将利用公司现有血液肿瘤线的营销渠道，并根据经营需求扩充完善营销团队，增加市场覆盖，加大专业化学术推广力度，以增强产品的市场竞争力。

5. 长效重组人粒细胞刺激因子药物目前和未来市场竞争情况

由于发行人暂未取得 2018 年度长效重组人粒细胞刺激因子药物的市场数据，根据广州标点医药信息股份有限公司出具的《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》，基于良好的临床应用效果和较高的产品单价，长效重组人粒细胞刺激因子药物上市后销售额增长较快，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%。

发行人认为，发行人的 Y 型聚乙二醇重组人粒细胞刺激因子注射液（YPEG-G-CSF）获批上市后，在长效重组人粒细胞刺激因子药物领域，会形成上述新瑞白、津优力、艾多和 YPEG-G-CSF 竞争的局面，在一定程度上加剧了市场竞争。

但由于上市品种较少，且长效重组人粒细胞刺激因子药物具有较大的临床需求缺口，预计 YPEG-G-CSF 获批上市后，整体市场竞争加剧的影响有限。

6. 披露对发行人持续经营能力是否造成重大不利影响、相关研发是否证明发行人具有研发实力

结合目前临床研究进展情况，发行人预计 YPEG-G-CSF 将可能于 2021 年获批上市，该药物获批上市后将极大地增强发行人在肿瘤治疗相关造血生长因子药物的竞争优势，不会对发行人持续经营能力造成重大不利影响。

YPEG-G-CSF 是生物制品国家 1 类新药，相关临床研究获得“重大新药创制”国家科技重大专项的支持，在开展临床研究时，尽管已有同类药物获批上市，但发行人的相关药物与已上市品种在药物结构、组成和药物特性上具有显著区别，按照药物分类属于“国内外均未上市的药品”，属于创新药物。

根据发行人的说明，目前已上市的新瑞白、津优力和艾多主要采用 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。发行人的 YPEG-G-CSF 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，并通过独创地选择性修饰和制备工艺，以 N 端氨基酸和第 17 位赖氨酸（K17）作为主要修饰位点，在①药物半衰期②有效血药浓度的稳定性③降低药物使用剂量和不良反应发生风险上具有一定优势，药物结构及制备方法取得了中国、美国、加拿大、澳大利亚等国的专利授权，体现了发行人的研发实力。

（三）结合对慢性乙肝临床治愈临床试验的研发投入，补充披露历史中慢性乙肝临床治愈临床试验的研发情况及研发结果，以及研发成功的难度，对发行人生产经营是否可能产生重大不利影响

1. 发行人在慢性乙肝临床治愈方面的研究投入

报告期内，发行人在慢性乙肝临床治愈方面的研究投入主要包括两方面，一是支持 ICURE 和 Anchor A 在内的部分探索性临床研究，二是与发行人就慢

性乙肝临床治愈注册临床试验相关的研发支出，上述探索性临床研究和注册临床试验的情况基本如下：

单位：万元

研究	具体含义
探索性临床研究	近年来，发行人支持了部分国内顶级的肝病专家开展的一系列聚乙二醇干扰素 α 与核苷（酸）类药物联合用药，旨在实现慢性乙肝临床治愈方面的探索性研究，主要包括 Anchor 研究、ICURE 研究等。 目前，公司还支持了十三五“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，上述课题也围绕着慢性乙肝临床治愈开展，同样属于探索性临床研究。
注册临床试验	发行人于 2019 年 2 月提交了慢性乙肝临床治愈注册临床试验申请，2019 年 5 月，发行人获得了国家药审中心的临床默示许可公示，同意开展上述注册临床研究，该临床试验是首个以临床治愈为治疗目标的确证性临床试验。

根据发行人提供的资料，报告期，发行人在慢性乙肝临床治愈方面的投入情况如下：

单位：万元

研发项目	2018 年	2017 年	2016 年
慢性乙肝临床治愈研究项目	582.96	301.36	1.46

2. 历史中慢性乙肝临床治愈注册临床试验的研发情况及研发结果

根据发行人提供的资料，相关探索性研究结果显示，聚乙二醇干扰素 α 联合核苷（酸）类药物的治疗方案可较大幅度提高慢性乙肝患者的临床治愈率。此外，在研究过程中发现部分初始治疗时表面抗原（HBsAg）水平较低的患者，如果在短期内通过联合治疗的方案，能够实现表面抗原（HBsAg）较大幅度下降，将有较大的可能性实现临床治愈。上述具有治疗优势的人群被称为“优势患者”，该部分人群以常年服用核苷（酸）药物的患者为主。上述研究显示，通常有 30% 以上的优势患者能实现临床治愈，而在部分研究中甚至有超过 60% 的优势患者能实现临床治愈。相关研究的主要结果如下：

序号	研究名称	研究团队及开展时间	总体临床治愈	优势患者治愈率
----	------	-----------	--------	---------

			率 ²⁵	
1	OSST	华中科技大学同济医学院附属同济医院宁琴教授团队于 2010 年启动开展	8.5%	22.2%-71.4%
2	New switch	重庆医科大学附属第二医院胡鹏教授团队于 2012 年启动开展	20.7%	40.5%-58.7%
3	ICURE	中山大学附属第三医院高志良教授团队于 2014 年启动开展	/	66.67%
4	Anchor A	由华中科技大学同济医学院附属同济医院宁琴教授牵头，联合湘雅医院、佑安医院、温州医学院附属医院、盛京医院、福建医科大学附属第一医院等单位于 2014 年初启动开展	/	35.29%
5	Pyramid	由瑞金医院谢青教授团队于 2015 年启动	/	20.6%-57.1%
6	香港研究	由香港中文大学陈力元教授团队于 2018 年发表	15%	20%-50%

3. 研发成功难度，对发行人生产经营是否可能产生重大不利影响

上述探索性研究的结果显示，通常有 30% 以上的优势患者能实现临床治愈，而在部分研究中甚至有超过 60% 的优势患者能实现临床治愈。在发行人的注册临床试验中，发行人选取的优势患者标准²⁶与已上述探索性研究对优势患者的筛选标准类似，临床试验的疗效期望为 35% 及以上的优势患者能够实现临床治愈，注册临床试验的研究目标设定合理、达到上述疗效期望的可能性较高。此外，通过长期对慢性乙肝临床治愈探索性研究的支持，发行人在治愈率水平、入组人群、治疗方案等方面积累了较为充分的经验，有利于发行人此次注册临床试验的实施。

²⁵ ICURE、Anchor A、Pyramid 选取的患者均为慢性乙肝优势患者

²⁶ 主要为治疗前，患者的 HBsAg < 1500IU/ml，HBV DNA < 100IU/ml

发行人认为，发行人认为慢性乙肝临床治愈注册临床试验获得研发成功的可能性较大。若取得成功，将极大增强发行人在慢性乙肝临床治愈领域的领先地位，并大大增强派格宾在慢性乙肝抗病毒治疗领域的市场地位，对发行人未来的生产经营不会产生重大不利影响。

（四）补充披露十三五研究用药的数量及其含义，是否存在误导性陈述

招股说明书披露：2017年起，派格宾作为研究用药，支持了十三五“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。上述课题主要为探索慢性乙肝临床治愈优化方案的研究课题，相关研究方案均基于聚乙二醇干扰素 α ，并受十三五国家重大科技专项赞助。在上述课题中，主要的研究用药为派格宾，一方面，发行人与相关课题组订立协议，提供项目所需研究用药作为支持，另一方面，上述研究能够在一定程度上为公司开展注册临床试验和进一步优化临床治愈方案提供数据支持，具有重要意义。

上述5个课题的基本情况及其数量情况如下：

课题名称	责任单位	课题编号	计划使用派格宾例数	预计派格宾使用数量（支）
《双靶点联合干预个体化精准治疗新方案在医院内经治人群的大样本临床验证研究（COST研究）》	华中科技大学同济医学院附属同济医院	2017ZX10202201	1000例	48000/72000/96000
《免疫调节/抗病毒联合治疗新方案提高慢性乙型肝炎临床治愈率的研究（ICRIACT研究）》	浙江大学附属第一医院	2017ZX10202202	300例+300例+80例	32640
《新型乙型肝炎检测指标临床意义验证》	首都医科大学附属北京佑安医院	2017ZX10302201-004	200例	9600
《慢性乙型肝炎精准治疗新技术新方案的研究》	中山大学附属第三医院	2018ZX10302204	200例	9600
《乙肝表面抗原清除的新策略新机制研究》	重庆医科大学附属第二医院	2017ZX10202203-008-004	1000例	48000/72000/96000

经查阅上述项目的相关课题书，确认上述项目均为十三五“艾滋病和病毒性肝炎等重大传染病防治”中的课题，上述课题均与慢性乙肝临床治愈相关，其中主要研究用药包括了派格宾，不存在误导性陈述。

（五）披露在研药物所针对的具体适应症的患者人数和市场规模的情况

根据发行人提供的资料，发行人在研药物主要包括 YPEG-G-CSF、YPEG-EPO、YPEG-GH、ACT50 和 ACT60，该等药物针对的具体适应症的患者人数和市场规模情况如下：

药物名称	针对具体适应症的患者人数和市场规模
YPEG-G-CSF	<p>具体适应症：YPEG-G-CSF 主要用于癌症放化疗中预防中性粒细胞减少性发热症（FN）。</p> <p>患者人数：根据 2019 年国家癌症中心最新统计数据显示，我国恶性肿瘤发病例为 285.83/10 万，预计新发癌症病例 400 万例/年²⁷。基于 2019 年《柳叶刀·肿瘤》研究数据显示，全球最佳化疗利用率 28 为 57.7%，预计接受化疗的患者人数可达 230 万人²⁹。</p> <p>市场规模：初治患者中性粒细胞减少性发热症（FN）的发生率在 25%-40%³⁰，若每位患者平均接受 4 个周期化疗，每个化疗周期使用 1 次长效重组人粒细胞刺激因子注射液，每周治疗费用约 3000 元，则整体市场规模约为 110 亿/年。</p>
YPEG-EPO	<p>具体适应症：YPEG-EPO 主要用于治疗慢性肾病引起的贫血。</p> <p>患者人数：根据 2012 年公布《我国慢性肾病流行病学调查》数据³¹，目前我国成人慢性肾病（CKD）发病率为 10.8%，患者约 1.2 亿。一项对肾脏科门诊和住院 CKD 患者贫血状况的调研显示，CKD 1-5 期患者贫血患病率依次为：22.0%、37.0%、45.4%、85.1% 和 98.2%³²，即肾性贫血患者人数达 6840 万人。</p>

²⁷ 《2015 年中国恶性肿瘤流行情况分析》.中华肿瘤杂志, 2019 年 1 月

²⁸ 最佳化疗利用率是指新诊断癌症患者中，基于指南，整个病程中至少需要接受一次化疗的患者比例

²⁹ Estimates of global chemotherapy demands and corresponding physician workforce requirements for 2018 and 2040: a population-based study.

³⁰ Colony-stimulating factors for the management of neutropenia in cancer patients. Drugs (2002) 62(Suppl 1): 1.

³¹ Prevalence of chronic kidney disease in China:a cross-sectional survey. Lancet 2012; 379: 815-822.

³² 《重组 EPO 专题报告——贫血需求推动，长效化升级在即》，广证恒生

	<p>市场规模：相关研究报告³³显示，2017年我国重组人促红素市场容量为21.10亿元，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%³⁴，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>
YPEG-GH	<p>具体适应症：YPEG-GH主要用于治疗儿童生长激素缺乏症患者人数：相关研究报告³⁵显示，处在4-15岁的（对应2003-2014年出生）共有460万病理性矮小症患者，目前累计约有22.6万人接受了生长激素治疗，占比仅为4.5%。</p> <p>市场规模：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300亿，每年增量市场25亿³⁶。</p>
ACT50	<p>具体适应症：ACT50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，未来可能应用于非小细胞肺癌、胰腺癌、乳腺癌等。</p> <p>患者人数：ACT50属于广谱抗癌药物，可应用的癌症领域较多。以非小细胞肺癌为例，根据2019年国家癌症中心最新统计数据³⁷显示，我国肺癌发病率为57.26/10万，预计新发肺癌病例80万例/年。肺癌大致可以分为非小细胞肺癌和小细胞肺癌两大类，其中非小细胞肺癌约占80%~85%，预计非小细胞肺癌新发病人数为64~68万/年³⁸。</p> <p>市场规模：由于该药物属于广谱抗癌药物，难以通过适应症、患者人数等推测具体的市场规模。以同属于抗血管生成剂药物贝伐珠单抗（Avastin）为例，2017年销售规模超过70亿美元，获批适应症包括结肠直肠癌、非小细胞肺癌、肾细胞癌、恶性胶质瘤、宫颈癌等。</p>
ACT60	<p>具体适应症：ACT60主要应用于过敏性呼吸道疾病等过敏性疾病的联合治疗。</p>

³³ 《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

³⁴ 《重组EPO专题报告——贫血需求推动，长效化升级在即》，广证恒生

³⁵ 《生长激素市场渗透率和空间进一步测算》，安信证券

³⁶ 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》

³⁷ 2015年中国恶性肿瘤流行情况分析. 中华肿瘤杂志, 2019年1月第41卷第1期

³⁸ 《原发性肺癌诊疗规范（2018年版）》

	<p>患者人数：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³⁹</p> <p>市场规模：ACT60 是一种糖皮质激素及 IL2 类激动剂的联合用药组合，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，无法测算未来具体的市场规模。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。</p>
--	---

（六）结合目前产品管线和在研产品为仿制药的情形，审慎论证是否符合科创板定位

1. 发行人目前产品管线均为生物制品，不属于仿制药

发行人目前产品管线均为生物制品，不属于仿制药，其中派格宾是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，是生物制品国家 1 类新药。其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，并获得了发明专利保护，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”。

目前在研产品包括 YPEG-G-CSF、YPEG-GH、YPEG-EPO 及 ACT50、ACT60 五个药物，上述药物均为生物制品，不属于仿制药，情况如下：

3 个聚乙二醇修饰重组蛋白质药物均为生物制品国家 1 类新药，相关临床研究均获得“重大新药创制”国家科技重大专项的支持。在开展临床研究时，尽管已有同类药物获批上市，但发行人的相关药物与已上市品种在药物结构、组成和药物特性上具有显著区别，在疗效、安全性方面具备一定潜在优势，按照药物分类属于“国内外均未上市的药品”，属于创新药物。

ACT50、ACT60 属于全新靶点或机制的药物。具有较高的创新性，均有望成为该领域的原研药物，属于新药，不属于仿制药。

³⁹ 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

2. 发行人符合科创板定位

发行人的目前产品管线和在研产品并非仿制药，已有多个创新药物获批上市或处于研究阶段，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、生产及销售的创新型生物医药企业，是符合国家战略、拥有关键核心技术、市场认可度高的科技创新企业，符合科创板定位。具体而言，在科技创新能力和业务发展方面：

（1）发行人已掌握具有自主知识产权的核心技术，相关核心技术权属清晰、相关技术达到国内或国际领先水平，技术成熟，暂不存在快速迭代的风险；

（2）发行人已拥有高效的研发体系，具备持续创新能力，同时具备突破关键核心技术的基础和潜力；

（3）发行人已拥有市场认可的研发成果，其中，派格宾于 2016 年获批上市，成为首个国产长效干扰素产品，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”。公司共计承担了 9 项“重大新药创制”国家科技重大专项，是多个重组蛋白质药物的国家标准物质原料提供单位，并参与了多个重组蛋白质药物（蛋白原液）的国家标准品研制和协作标定，发行人的核心上市和在研品种药物结构拥有了覆盖全球主要地区的专利保护。

（4）结合公司所处行业市场空间和技术壁垒情况、行业地位及主要竞争对手情况、技术优势及可持续性情况以及核心经营团队和技术团队竞争力情况，发行人具备相对竞争优势；

（5）发行人具备技术成果有效转化为经营成果的条件，已形成有利于企业持续经营的商业模式，并能够依靠核心技术形成较强成长性；

（6）发行人业务情况服务于经济高质量发展，同时服务于创新驱动发展战略等国家战略，并服务于供给侧结构性改革。

根据发行人的说明并经核查，本所律师认为：

（1）发行人的研发投向及药物开发符合医药研发行业的惯例；

（2）在研的 YPEG-G-CSF 不是仿制药，该药物的研发对发行人持续经营能力不会造成重大不利影响、相关研发证明发行人具有研发实力；

（3）结合现有慢性乙肝临床治愈的探索性研究情况，慢性乙肝临床治愈注册临床试验获得研发成功的可能性较大。若取得成功，将极大增强发行人在慢性乙肝临床治愈领域的领先地位，并大大增强派格宾在慢性乙肝抗病毒治疗领域的市场地位，对发行人未来的生产经营不会产生重大不利影响；

（4）十三五研究用药的相关披露不存在误导性陈述；

（5）发行人的目前产品管线和在研产品并非仿制药，已有多个创新药物获批上市或处于研究阶段，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、生产及销售创新型生物医药企业，是符合国家战略、拥有关键核心技术、市场认可度高的科技创新企业，符合科创板定位。

八、《第二轮审核问询函》第 12 题

关于发行人经销商：

请发行人说明：（1）主要配送商的基本情况，相关销售流程、销售单价、相应毛利率等情况，是否与发行人存在关联关系；（2）在配送商销售过程中，是否使用相关外包公司，如是，报告期内相关推广费用及其与配售商模式收入的关系；（3）上述经销商中，主要 20 名经销商和主要新增经销商的成立时间、注册地、销售区域重合情况、经销商之间是否存在串货情形或关联关系，上述经销商的最终销售及最终客户情况；（4）经销商与发行人的退货约定情况；（5）对上述主要经销商的销售价格情况，是否对其支付推广费用或使用第三方推广服务，相关费用是否与相关经销商销售额匹配；（6）结合报告期内主要产品变化情况、经销商的合作模式及变化情况、经销商增减变化及是否存在直接或间接的关联关系、与经销商合同主要变动条款，重点说明主要信用政策及变动情况。

请保荐机构、发行人律师核查并发表意见。

回复意见：

（一）主要配送商的基本情况，相关销售流程、销售单价、相应毛利率等情况，是否与发行人存在关联关系

1. 主要配送商的基本情况

经核查，发行人主要配送商的基本情况如下表所示：

序号	前五名客户	主要配送商名称	成立时间	营业期限至	经营范围 ^(註)	注册资本 (万元)	是否与发行人存在 关联关系
1	国药控股股份有限公司	国药集团西南医药有限公司	1997.11.19	-	销售：药品等。	6,338.78	否
2		国药控股（天津）东方博康医药有限公司	1994.1.6	-	药品经营（按许可证核定许可范围经营）等。	32,000.00	否
3		国药控股安徽有限公司	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	否
4		国药控股河南股份有限公司	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	否
5		国药控股扬州有限公司	1991.1.17	2022.3.31	药品等。	7,366.53	否
6		国药控股云南有限公司	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	否

7	华润医药集团有限公司	华润黑龙江医药有限公司	2004.11.4	-	药品经营等。	20,000.00	否
8		华润湖南瑞格医药有限公司	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	否
9		华润辽宁医药有限公司	2011.3.7	2061.3.7	药品销售等。	15,000.00	否
10		华润医药商业集团有限公司	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	否
11	上海医药集团股份有限公司	北京信海康医药有限责任公司	1956.1.1	-	批发药品等。	660.00	否
12		河南省康信医药有限公司	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	否
13		上药金龟（上海）医药有限公司	1992.6.17	-	药品批发等。	3,000.00	否

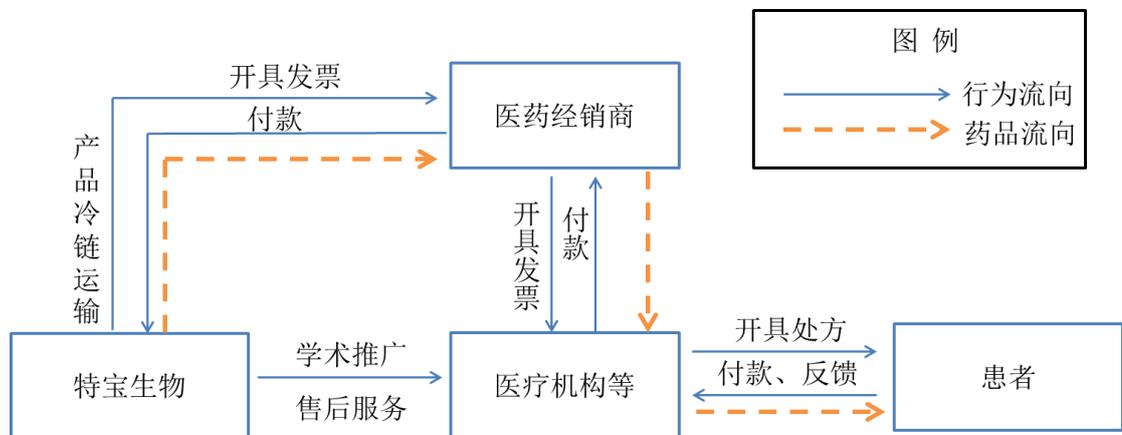
14		上药康德乐（湖北）医药有限公司	1996.10.28	2037.4.10	中成药、化学原料药、化学药制剂、抗生素原料药、抗生素制剂、生化药品、生物制品、第二类精神药品制剂、体外诊断试剂、蛋白同化制剂、肽类激素等含冷冻药品的批发兼零售（零售仅供分支机构使用）等。	5,000.00	否
15		上药康德乐合丹（深圳）医药有限公司	1998.1.4	2038.1.4	成药、中药材（收购）、中药饮片、化学药制剂、抗生素、生化药品、生物制品（除疫苗）、第二类精神药品（制剂）、蛋白同化制剂、肽类激素的批发等。	1,100.00	否
16	广州医药集团有限公司	广州国盈医药有限公司	1989.10.16	-	中成药、中药饮片批发；西药批发；生物制品（不含疫苗）批发；药品零售等。	55,200.00	否
17		广州欣特医药有限公司	1997.4.14	-	西药批发；中成药、中药饮片批发等。	12,300.00	否
18		广州医药有限公司	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	否
19	鹭燕医药股份有限公司	福州鹭燕医药有限公司	1984.6.8	2023.4.10	药品批发等。	3,008.00	否
20		鹭燕医药股份有限公司	2008.9.3	-	西药批发；中药批发等。	19,225.32	否
21		漳州鹭燕医药有限公司	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。	1,500.00	否
22	重庆医药	重庆医药（集团）股份	1997.4.28	-	批发化学原料药及其制剂、抗生素原料药及其制剂、	44,983.72	否

	药（集团）股份有限公司	有限公司			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。		
23	重庆医药集团医贸药品有限公司	重庆医药集团医贸药品有限公司	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	否
24	-	江西南华医药有限公司	2001.12.31	2031.12.30	中药材、中成药、中药饮片、化学原料药、化学药制剂、抗生素原料药、抗生素制剂、生化药品、生物制品、麻醉药品和第一类精神药品、第二类精神药品制剂、蛋白同化制剂和肽类激素、医疗用毒性药品、体外诊断试剂的批发等。	18,000.00	否

注：上表中的经营范围仅列示与医药医疗相关的主要业务范围。

2. 相关销售流程

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。基于公司产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。公司国内药品销售流程情况如下：



3. 主要配送商销售单价、相应毛利率等情况

(1) 主要配送商销售单价

发行人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) 派格宾主要配送商销售单价情况

单位：元/支

序号	前五大客户	客户名称	2018年度销售单价	2017年度销售单价	2016年度销售单价
1	广州医药集团有限公司	广州欣特医药有限公司	708.66	737.86	737.86
2		广州医药有限公司	727.25	863.69	712.28
3	国药控股股份有限公司	国药集团西南医药有限公司	774.76	754.17	754.17
4		国药控股(天津)东方博康医药有限公司	736.40	609.68	737.86
5		国药控股安徽有限公司	699.67	695.58	807.36
6		国药控股河南股份有限公司	728.45	723.26	737.86
7		国药控股扬州有限公司	605.13	680.82	807.36
8		国药控股云南有限公司	712.05	712.28	754.17
9	华润医药集团有限公司	华润黑龙江医药有限公司	730.80	0.00	737.86
10		华润湖南瑞格医药有限公司	809.80	807.98	737.86
11		华润辽宁医药有限公司	722.81	0.00	737.86
12	鹭燕医药股份有限公司	福州鹭燕医药有限公司	730.45	740.20	0.00
13		鹭燕医药股份有限公司	739.89	709.54	807.36
14		漳州鹭燕医药有限公司	739.89	739.91	0.00
15	上海医药集团股份有限公司	北京信海康医药有限责任公司	-	737.86	0.00
16		河南省康信医药有限公司	-	734.17	737.86
17		上药康德乐合丹(深圳)医药有限公司	741.05	739.81	737.86
18	重庆医药(集团)股份有限公司	重庆医药(集团)股份有限公司	736.64	760.00	0.00
19		重庆医药集团医贸药品有限公司	-	669.95	760.00

20	-	江西南华医药有限公司	745.66	746.64	737.86
----	---	------------	--------	--------	--------

注 1：派格宾按 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。

注 3：广州医药有限公司销售价格变动主要系由于产品规格折算为标准规格引起的。

发行人向主要配送商销售派格宾的价格基本保持稳定，部分配送商派格宾价格的变动原因主要系终端招投标价格变动，以及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) 特尔立要配送商销售单价情况

单位：元/支

序号	前五大客户	客户名称	2018 年度销售单价	2017 年度销售单价	2016 年度销售单价
1	广州医药集团有限公司	广州欣特医药有限公司	41.13	37.92	39.87
2	国药控股股份有限公司	国药集团西南医药有限公司	35.18	35.14	35.47
3		国药控股（天津）东方博康医药有限公司	27.96	30.11	34.84
4		国药控股河南股份有限公司	27.93	40.80	40.24
5		国药控股扬州有限公司	31.61	40.00	48.07
6	华润医药集团有限公司	华润黑龙江医药有限公司	46.28	52.89	52.03
7		华润医药商业集团有限公司	33.08	31.23	39.31
8	鹭燕医药股份有限公司	福州鹭燕医药有限公司	23.11	24.52	36.63
9		鹭燕医药股份有限公司	22.06	27.34	28.47
10		漳州鹭燕医药有限公司	22.06	24.77	29.59
11	上海医药集团股份有限公司	上药金龟（上海）医药有限公司	42.29	49.69	47.32
12		上药康德乐（湖北）医药有限公司	41.45	42.07	41.90
13	重庆医药（集团）股份有限公司	重庆医药（集团）股份有限公司	44.21	43.86	45.37

14	-	江西南华医药有限公司	36.77	36.72	36.70
----	---	------------	-------	-------	-------

注 1：特尔立按 75 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。

发行人向主要配送商销售特尔立价格基本保持稳定，向部分配送商销售特尔立价格的变动原因主要系终端招投标价格变动引起的。

3) 特尔津要配送商销售单价情况

单位：元/支

序号	前五大客户	客户名称	2018 年度销售单价	2017 年度销售单价	2016 年度销售单价
1	广州医药集团有限公司	广州国盈医药有限公司	19.27	22.39	21.71
2		广州欣特医药有限公司	18.45	19.79	19.16
3		广州医药有限公司	22.81	16.92	0.00
4	国药控股股份有限公司	国药控股（天津）东方博康医药有限公司	27.60	27.75	29.62
5		国药控股河南股份有限公司	28.40	31.55	32.84
6		国药控股扬州有限公司	26.03	31.93	33.91
7	华润医药集团有限公司	华润黑龙江医药有限公司	35.60	38.34	36.41
8		华润湖南瑞格医药有限公司	31.94	31.96	0.00
9		华润辽宁医药有限公司	36.99	39.87	42.52
10		华润医药商业集团有限公司	35.73	36.00	41.74
11	鹭燕医药股份有限公司	福州鹭燕医药有限公司[注 3]	24.25	24.23	-
12		鹭燕医药股份有限公司[注 3]	26.32	26.32	25.77
13		漳州鹭燕医药有限公司	26.21	24.49	23.68
14	上海医药集团股份有限公司	河南省康信医药有限公司	28.18	30.76	30.89
15		上药金龟（上海）医药有限公司	34.19	37.06	37.42
16		重庆医药（集团）股份有限公司	33.31	39.44	37.63

17	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	-	39.34	39.42
18	-	江西南华医药有限公司	29.78	29.77	28.81

注 1：特尔津按 75 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。

注 3：2017 年及 2018 年福州鹭燕医药有限公司、鹭燕医药股份有限公司基本仅销售 300 μ g/支的规格，故其价格仅指 300 μ g/支规格的价格。

发行人向主要配送商销售特尔津价格基本保持稳定，向部分配送商销售特尔津价格的变动原因主要系终端招投标价格变动引起的。

4) 特尔康的主要配送商销售单价情况

单位：元/支

序号	前五大客户	客户名称	2018 年度销售单价	2017 年度销售单价	2016 年度销售单价
1	广州医药集团有限公司	广州国盈医药有限公司	71.93	77.46	82.08
2		广州欣特医药有限公司	67.07	65.14	84.26
3	国药控股股份有限公司	国药控股（天津）东方博康医药有限公司	58.68	59.01	62.56
4		国药控股河南股份有限公司	97.31	97.31	97.31
5		国药控股扬州有限公司	64.41	66.92	81.19
6		国药控股云南有限公司	92.44	86.73	86.73
7	华润医药集团有限公司	华润黑龙江医药有限公司	72.23	81.25	81.14
8		华润辽宁医药有限公司	62.03	71.59	77.06
9	鹭燕医药股份有限公司	福州鹭燕医药有限公司	49.47	51.34	-
10		鹭燕医药股份有限公司	49.47	50.25	76.35
11		漳州鹭燕医药有限公司	49.47	55.78	78.98
12		河南省康信医药有限公司	72.02	85.05	84.99

13	上海医药集团股份有限公司	上药金龟（上海）医药有限公司	84.43	91.73	89.10
14		上药康德乐（湖北）医药有限公司	67.95	76.85	84.16
15	重庆医药（集团）股份有限公司	重庆医药（集团）股份有限公司	84.09	83.24	76.65
16		重庆医药集团医贸药品有限公司	-	87.63	90.48
17	-	江西南华医药有限公司	69.19	73.56	75.00

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。

发行人向主要配送商销售特尔康价格基本保持稳定，向部分配送商销售特尔康价格的变动原因主要系终端招投标价格变动引起的。

（2）主要配送商毛利率

序号	前五大客户	客户名称	2018 年度 毛利率	2017 年度 销毛利率	2016 年 度毛利率
1	广州医药集团有限公司	广州国盈医药有限公司	87.18%	84.90%	84.50%
2		广州欣特医药有限公司	87.81%	84.90%	87.86%
3		广州医药有限公司	85.12%	-	90.53%
4	国药控股股份有限公司	国药集团西南医药有限公司	87.41%	88.51%	89.93%
5		国药控股（天津）东方博康医药有限公司	88.83%	94.26%	93.90%
6		国药控股安徽有限公司	84.91%	82.82%	91.35%
7		国药控股河南股份有限公司	88.53%	86.12%	89.08%
8		国药控股扬州有限公司	89.87%	90.24%	92.42%
9		国药控股云南有限公司	86.86%	86.45%	92.95%
10	华润医药集团有限公司	华润黑龙江医药有限公司	90.50%	90.16%	90.52%
11		华润湖南瑞格医药有限公司	87.34%	87.69%	90.53%
12		华润辽宁医药有限公司	91.86%	91.60%	93.10%
13		华润医药商业集团有限公司	87.34%	84.61%	87.72%

14	鹭燕医药股份有限公司	福州鹭燕医药有限公司	83.76%	80.55%	-
15		鹭燕医药股份有限公司	85.23%	82.03%	89.82%
16		漳州鹭燕医药有限公司	84.92%	83.72%	87.64%
17	上海医药集团股份有限公司	北京信海康医药有限责任公司	-	84.16%	0.00%
18		河南省康信医药有限公司	92.81%	91.91%	91.48%
19		上药金龟（上海）医药有限公司	89.10%	88.31%	89.58%
20		上药康德乐（湖北）医药有限公司	89.45%	86.96%	86.62%
21		上药康德乐合丹（深圳）医药有限公司	85.76%	84.19%	90.53%
22	重庆医药（集团）股份有限公司	重庆医药（集团）股份有限公司	87.06%	85.58%	91.73%
23		重庆医药集团医贸药品有限公司	-	85.99%	89.06%
24	-	江西南华医药有限公司	89.37%	88.11%	89.53%

注：上述毛利率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。

根据发行人的说明，报告期内，发行人主要配送商毛利率基本保持稳定，国药控股安徽有限公司毛利率存在一定波动主要系其主要销售派格宾，2017年、2018年毛利率较2016年有所下降主要系由于不同终端对于价格存在的差异，对相应经销商给予一定折让。同时受无形资产摊销引起制造费用增加导致派格宾单位成本上升，导致其2017年、2018年毛利率降低。

4. 主要配送商与发行人不存在关联关系

为核查发行人的主要配送商与发行人是否存在关联关系，本所律师采取了以下核查手段：

（1）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）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配送商以及其经营范围是否包含药品销售；

（3）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）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）对主要配送商进行了走访，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）对于发行人的主要配送商，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）查阅发行人关于与配送商不存在关联关系的说明。

经核查，本所律师认为，截至本补充法律意见书出具日，发行人的主要配送商与发行人不存在关联关系。

（二）在配送商销售过程中，是否使用相关外包公司，如是，报告期内相关推广费用及其与配售商模式收入的关系

根据发行人与经销商签订的年度购销协议书，约定经销商应履行的主要责任包括货物交付及验收、货款结算、定期提交流向、及时备货、定期对账等，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：发行人负责经销商经销区内学术推广工作。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，发行人配送商仅承担配送职能，无需承担市场推广职能，其在销售过程中不存在使用相关外包公司的情况。

根据发行人出具的说明，并经访谈了发行人主管销售工作的副总经理、财务总监，查阅了发行人与主要配送商签订的销售合同、走访主要配送商并取得配送商说明等，发行人配送商不存在使用相关外包公司进行学术推广的情况。

（三）上述经销商中，主要 20 名经销商和主要新增经销商的成立时间、注册地、销售区域重合情况、经销商之间是否存在串货情形或关联关系，上述

经销商的最终销售及最终客户情况

1. 上述经销商中，主要 20 名经销商和主要新增经销商的成立时间、注册地、销售区域重合情况，经销商之间是否存在串货情形或关联关系

(1) 主要 20 名经销商和主要新增经销商的成立时间、注册地、销售区域、关联关系

序号	经销商名称	类型	成立时间	注册地	销售区域	经销商之间的关联关系
1	广州国盈医药有限公司	主要经销商	1989.10.16	广东省广州市	广东	广州医药有限公司控制广州国盈医药有限公司、广州欣特医药有限公司
2	广州欣特医药有限公司	主要经销商	1997.4.14	广东省广州市	广东	
3	广州医药有限公司	主要经销商、2016 年度新增经销商	1951.1.1	广东省广州市	广东	
4	国药集团西南医药有限公司	主要经销商	1997.11.19	四川省成都市	四川	同受国药控股股份有限公司控制
5	国药控股（天津）东方博康医药有限公司	主要经销商	1994.1.6	天津市	天津	
6	国药控股河南股份有限公司	主要经销商	2006.12.11	河南省郑州市	河南	
7	国药控股扬州有限公司	主要经销商	1991.1.17	江苏省扬州市	江苏	
8	国药控股云南有限公司	主要经销商	2000.11.20	云南省昆明市	云南	
9	华润黑龙江医药有限公司	主要经销商	2004.11.4	黑龙江省哈尔滨市	黑龙江	华润医药商业集团有限公司控制华

10	华润湖南瑞格医药有限公司	主要经销商	2013.1.10	湖南省长沙市	湖南	润黑龙江医药有限公司、华润湖南瑞格医药有限公司、华润辽宁医药有限公司
11	华润辽宁医药有限公司	主要经销商	2011.3.7	辽宁省沈阳市	辽宁	
12	华润医药商业集团有限公司	主要经销商	2000.12.27	北京市	北京	
13	鹭燕医药股份有限公司	主要经销商	2008.9.3	福建省厦门市	厦门	鹭燕医药股份有限公司控制漳州鹭燕医药有限公司
14	漳州鹭燕医药有限公司	主要经销商	2002.9.20	福建省漳州市	漳州	
15	北京信海康医药有限责任公司	主要经销商、2017年度新增经销商	1956.1.1	北京市	北京	同受上海医药集团股份有限公司控制
16	河南省康信医药有限公司	主要经销商	1999.9.7	河南省郑州市	河南	
17	上药金龟（上海）医药有限公司	主要经销商	1992.6.17	上海市	上海	
18	重庆医药（集团）股份有限公司	主要经销商	1997.4.28	重庆市	重庆	重庆医药（集团）股份有限公司控制重庆医药集团医药贸易有限公司
19	重庆医药集团医药贸易有限公司	主要经销商	2014.8.13	重庆市	重庆	
20	江西南华医药有限公司	主要经销商	2001.12.31	江西省南昌市	江西	江西南华医药有限公司由上药控股有限公司和江西省医药集团有限公司各持股

						50%，上药控股有限公司受上海医药集团股份有限公司控制
--	--	--	--	--	--	-----------------------------

（2）上述经销商之间不存在串货的情况

本所律师访谈了发行人销售负责人、财务总监，查阅了发行人与主要经销商签订的购销协议，走访了主要经销商。经核查，发行人主要 20 名经销商和主要新增经销商之间存在具有股权控制关系等关联关系的情形，发行人主要 20 名经销商和主要新增经销商之间不存在串货的情况。

公司在进行经销商的甄选时，首选渠道覆盖面广、能力强的经销商作为主要经销商，因此为其设定的销售区域较大。同时，根据当地医疗机构的配送要求，进行经销商的增补，故可能存在销售区域重合的情况。

经销商之间不存在串货情况。首先，根据与经销商签订的购销协议，已明确授权销售区域，经销商应按照所授权的销售区域进行销售。其次，在经销模式下，经销商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，终端医疗机构一般对配送商有着严格的管理体系，除已有名单内的配送商外，不接受其他配送商销售的药品，因此发生串货的可能性较低。最后，公司要求商务人员每周除了库存监控外，还需对经销商的流向进行监控，有效杜绝串货情形的发生。

2. 上述经销商最终销售及最终客户情况

单位：万元

序号	经销商名称	2016年经销商终端销售金额	2017年经销商终端销售金额	2018年经销商终端销售金额	主要最终客户
1	广州国盈医药有限公司	551.25	605.58	469.22	惠州市中心人民医院、粤北人民医院、广东省农垦中心医院、深圳市第二人民医院等
2	广州欣特医药有限公司	768.57	776.61	739.04	南方医科大学南方医院、清远市人民医院、广州市番禺区中心医院、广州医科大学附属肿瘤医院、台山市人民医院、广州市第八人民医院等
3	广州医药有限公司	5.83	719.43	722.18	广州市博惠大药房、中山市第二人民医院、广州南方麒麟大药房等
4	国药集团西南医药有限公司	86.01	333.31	596.29	四川省人民医院、成都市公共卫生临床医疗中心（成都市传染病医院）、西南医科大学附属医院等
5	国药控股（天津）东方博康医药有限公司	440.02	474.92	725.41	中国医学科学院血液病医院、天津市第二人民医院、天津市第三中心医院、天津医科大学第二医院等
6	国药控股河南股份有限公司	92.82	376.78	1,197.61	国药控股河南股份有限公司郑州大药房、河南省肿瘤医院、郑州儿童医院、国药控股洛阳有限公司中州大药房等
7	国药控股扬州有限公司	884.35	943.55	858.28	连云港市第一人民医院、淮安市第一人民医院、徐州医科大学附属医院、江苏大学附属医院（江滨医院）、连云港市第二人民医院、连云港市赣榆区人民医院等

8	国药控股云南有限公司	65.61	769.97	1,026.92	国药控股昆明大药房有限公司、国药控股云南有限公司大药房、国药控股昆明大药房有限公司金碧大药房、国药控股昆明大药房有限公司西昌路大药房等
9	华润黑龙江医药有限公司	463.94	757.74	1,053.11	哈尔滨医科大学附属第一医院、哈尔滨医科大学附属第二医院、哈尔滨医科大学附属肿瘤医院等
10	华润湖南瑞格医药有限公司	16.37	308.19	1,087.74	中南大学湘雅医院、华润湖南瑞格医药有限公司益生药号、华润湖南瑞格医药有限公司咸嘉湖益生药号、株洲市中心医院等
11	华润辽宁医药有限公司	1,424.22	1,351.38	1,940.62	中国医科大学附属第一医院、辽宁省肿瘤医院、中国医科大学附属盛京医院、沈阳市第十人民医院等
12	华润医药商业集团有限公司	586.74	511.67	556.38	首都医科大学附属北京儿童医院、北京大学第一医院、北京大学人民医院、北京德信行医保全新大药房有限责任公司、首都医科大学附属北京妇产医院等
13	鹭燕医药股份有限公司	163.38	446.29	1,498.75	厦门市中医院、厦门大学附属第一医院、厦门长庚医院有限公司、厦门大学附属中山医院、厦门大学附属成功医院（中国人民解放军第174医院）等
14	漳州鹭燕医药有限公司	229.87	347.99	570.52	中国人民解放军联勤保障部队第九〇九医院、福建省漳州市医院等
15	北京信海康医药有限责任公司	-	0.14	1,446.93	[注 1]
16	河南省康信医药有限公司	912.12	1,690.41	2,026.24	河南省人民医院、郑州大学第一附属医院、河南科技大学第一附属医院、河南省肿瘤医院、郑州大学第一附属医院郑东分院

					等
17	上药金龟（上海）医药有限公司	887.83	981.49	960.48	上海交通大学医学院附属瑞金医院、上海市同济医院、上海交通大学医学院附属仁济医院、复旦大学附属肿瘤医院、上海市嘉定区中心医院、上海市北站医院、复旦大学附属儿科医院、上海市第一人民医院宝山分院等
18	重庆医药（集团）股份有限公司	160.79	240.86	2,432.42	重庆市泰来药房、重庆医科大学附属第二医院、重庆和平欣特健康管理有限公司渝中药事服务中心、中国人民解放军陆军军医大学第一附属医院等
19	重庆医药集团医贸药品有限公司	498.15	1,568.72	-	麦克红康药房沙坪坝区寿康药店、重庆医科大学附属第一医院、重庆医科大学附属第二医院、重庆和平欣特健康管理有限公司沙坪坝药房、重庆医科大学附属永川医院等
20	江西南华医药有限公司	805.06	1,139.07	1,528.15	南昌大学第二附属医院（原江西医学院第二附属医院）、赣南医学院第一附属医院、南昌大学第一附属医院、江西省肿瘤医院、赣州市人民医院、南昌市上普大药房有限责任公司、上饶市人民医院、赣州市肿瘤医院等

注 1：由于北京信海康医药有限责任公司（简称“北京信海康”）与公司达成了战略合作，由其作为北方平台分拨中心，在其母公司上药科园信海医药有限公司（简称“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。因此北京信海康主要下游客户为上药科园的下属各分子公司。

注 2：经销商终端销售金额以发行人对经销商销售价格乘以经销商对外销售数量进行测算。

（四）经销商与发行人的退货约定情况

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。

（五）对上述主要经销商的销售价格情况，是否对其支付推广费用或使用第三方推广服务，相关费用是否与相关经销商销售额匹配

1. 发行人对上述主要经销商的销售价格情况

发行人对主要经销商的销售价格情况参见本补充法律意见书第 12 题之“一、主要配送商的基本情况，相关销售流程、销售单价、相应毛利率等情况，是否与发行人存在关联关系；”之“（三）主要配送商销售单价、相应毛利率等情况”。

2. 发行人未向上述主要经销商支付推广费用

根据公司与经销商签订的《年度购销协议书》/《购销合同》，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。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。

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，发行人经销商仅承担配送职能，无需承担市场推广职能，报告期内发行人未向上述主要经销商支付推广费用的情况。

3. 发行人不存在针对特定经销商使用第三方推广服务的情况

经核查，发行人经销商仅承担配送职能，发行人不存在协助特定的经销商进行推广或对特定经销商使用第三方推广服务的情况。

（六）结合报告期内主要产品变化情况、经销商的合作模式及变化情况、经销商增减变化及是否存在直接或间接的关联关系、与经销商合同主要变动条款，重点说明主要信用政策及变动情况

1. 报告期内主要产品变化情况

报告期内，公司主营业务收入按照产品类别划分情况如下：

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
主营业务收入	44,616.11	100.00%	32,257.45	100.00%	27,788.48	100.00%
其中：派格宾	18,736.55	42.00%	8,687.75	26.93%	7,242.48	26.06%
特尔立	4,751.45	10.65%	4,565.56	14.15%	4,110.11	14.79%
特尔津	12,741.22	28.56%	11,841.51	36.71%	9,704.35	34.92%
特尔康	8,386.88	18.80%	7,162.63	22.20%	6,731.53	24.22%

报告期内，公司 4 项产品收入均呈上涨趋势，其中，发行人派格宾于 2016 年 11 月上市销售，随着产品中标区域的增加以及销售渠道的拓展，报告期内派格宾在主营业务中占比逐年提高，特尔立、特尔津、特尔康在主营业务收入中占比有所降低，报告期内主要产品未发生重大变化。

2. 经销商的合作模式及变化情况

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。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。

公司与经销商的合作模式在报告期内未发生重大变化。

3. 经销商增减变化及是否存在直接或间接的关联关系

（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。

（3）与经销商合同主要变动条款

报告期内，公司与经销商签订的年度购销协议进行过一次版本更新，经对比，两个版本的主要条款无实质变化。

（4）主要信用政策及其变动情况

公司根据与经销商的合作年限、企业性质、企业规模、销售额、历史还款情况等确定经销商信用等级，结合所属地区的行业水平确定给予经销商的协议账期及付款方式。根据以上原则，发行人的主要信用政策如下：

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

综上，经核查，报告期内发行人主要销售产品种类、与经销商的合作模式、主要合同条款未发生重大变化，发行人与新增及减少的经销商不存在关联关系，发行人对经销商销售的主要信用政策未发生明显变动。

九、《第二轮审核问询函》第 14 题

关于关联方：

报告期内，发行人实际控制人控制的企业较多。

请发行人说明实际控制人控制的企业的主营业务、成立时间、注册资本、报告期内的主要财务数据、员工人数、是否存在亏损情形，在资产、人员、技术等方面与发行人的关系，是否存在重叠的客户或供应商，是否存在为发行人与承担推广职责的经销商或其他为发行人承担推广职责的公司存在资金业务往来，是否存在为发行人分担医药推广费用的情形；是否与发行人存在同业竞争，是否存在重大违法违规情形，是否存在为发行人分担成本费用的情形。

请保荐机构、发行人律师核查并发表意见。

回复意见：

（一）请发行人说明实际控制人控制的企业的主营业务、成立时间、注册资本、报告期内的主要财务数据、员工人数、是否存在亏损情形

孙黎和其配偶蔡智华控制的厦门智辉生物电子技术开发有限公司成立于 1999 年 7 月 28 日，注册资本为 125 万元，已多年未进行实际经营，2003 年开始处于吊销状态，目前正在办理注销手续。

根据杨英、兰春提供的资料，杨英、兰春控制的企业情况如下表：

表格一：杨英、兰春控制的公司主营业务、成立时间、注册资本、员工人数

序号	控制企业	成立时间	注册资本	主营业务	经营范围	人数
1	北京新英才投资集团有限公司	2015年2月26日	100,000万元	持有杨英、兰春下属北京知行信资产管理有限公司等公司股权，无其他业务	项目投资；投资管理；资产管理。	1
2	北京英诚房地产开发有限公司	2002年1月25日	5,880万元	持有杨英、兰春下属北京英才龙湾商务会所有限公司等公司股权，无其他业务	房地产开发；销售商品房；自有房产的物业管理；房地产信息咨询（中介除外）；销售建筑材料、装饰材料、金属材料、机械电器设备；家居装饰。	1
3	北京英才房地产开发有限公司	2001年3月5日	16,000万元	房地产开发；销售商品房；自有房产的物业管理；	房地产开发；销售商品房；自有房产的物业管理；房地产信息咨询（中介除外）；销售建筑材料、装饰材料、金属材料、机械电器设备；家居装饰。	60
4	幸福时空(北京)科技有限公司	2012年5月4日	2,000万元	图文设计、销售电子产品	技术推广服务；计算机系统服务；应用软件开发；电脑图文设计；货物进出口、技术进出口；经济信息咨询；销售电子产品、通讯设备、文化用品、五金交电、仪器仪表、日用品、机电设备；组织文化艺术交流活动；互联网信息服务；从事互联网文化活动。	1
5	厦门辅源农业科技有限公司	2014年11月6日	5,000万元	目前没有实际经营	农业科学研究和试验发展；其他预包装食品批发；其他散装食品批发；预包装食品零售；散装食品零售；林业产品批发；其他农牧产品批发；果品批发；蔬菜批发；经营各类商品和技术的进出口（不另附	2

					进出口商品目录），但国家限定公司经营或禁止进出口的商品及技术除外；果品零售；蔬菜零售；互联网销售。	
6	北京牧华伟业房地产开发有限责任公司	2001年1月16日	1,000万元	目前没有实际经营	房地产开发；销售商品房。	1
7	厦门市英发经济发展有限公司	1996年12月23日	3,500万元	目前没有实际经营	五金产品批发；建材批发；其他化工产品批发（不含危险化学品和监控化学品）；金属及金属矿批发（不含危险化学品和监控化学品）；其他机械设备及电子产品批发；汽车零配件批发；贸易代理；其他贸易经纪与代理；其他农牧产品批发；首饰、工艺品及收藏品批发(不含文物)；其他日用品零售；仪器仪表修理；石油制品批发（不含成品油、危险化学品和监控化学品）；其他家庭用品批发。	3
8	北京鸿源基业房地产开发有限公司	2000年10月20日	1,000万元	目前没有实际经营	房地产开发及商品房销售。	1
9	福建辅源蜜柚深加工有限公司	2014年3月4日	3,000万元	目前没有实际经营	蜜柚深加工、蜜柚果汁生产、销售；水果种植、加工（含深加工）销售。	0

10	北京知行信资产管理有限公司	2010年12月13日	6,200万元	目前没有实际经营	投资与资产管理；经济贸易咨询；房地产经纪业务；设计、制作、代理、发布广告；组织文化艺术交流活动（不含演出、棋牌室）；会议服务；接受委托提供劳务服务（不含对外劳务合作、中介服务）；仅限分支机构经营；住宿；餐饮服务（中型餐馆、含凉菜、不含裱花蛋糕、不含生食海产品）；销售日用品、文化用品、体育用品、服装鞋帽；器械健身。	1
11	新英才教育投资有限责任公司	2010年11月1日	5,000万元	目前没有实际经营	项目投资；投资管理。	1
12	龙湾房地产投资有限责任公司	2010年8月24日	5,000万元	目前没有实际经营	投资管理；房地产开发；销售自行开发的商品房。	1
13	北京新英才产业投资基金管理有限公司	2015年3月17日	1,000万元	投资	非证券业务的投资管理、咨询（不得从事下列业务：1、发放贷款；2、公开交易证券类投资或金融衍生品交易；3、以公开方式募集资金；4、对除被投资企业以外的企业提供担保。）；财务咨询（不得开展审计、验资、查帐、评估、会计咨询、代理记账等需经专项审批的业务，不得出具相应的审计报告、验资报告、查帐报告、评估报告等文字材料）。	6

14	北京英才龙湾科技有限公司	2016年7月8日	10万元	目前没有实际经营	技术开发、技术咨询、技术服务；经济贸易咨询；活动策划；组织文化艺术交流；承办展览展示活动；会议服务；市场调查；设计、制作、代理、发布广告；信息咨询（中介服务除外）；财务咨询（不得开展审计、验资、查帐、评估、会计咨询、代理记账等需经专项审批的业务，不得出具相应的审计报告、验资报告、查帐报告、评估报告等文字材料）；企业管理咨询；销售工艺品（不含文物）、机械设备、家用电器、建筑材料（不含砂石及砂石制品）、办公家具、教学用具、计算机软件、文化用品、体育用品（不含弩）。	1
15	北京英才龙湾文化发展有限公司	2016年3月24日	1,000万元	目前没有实际经营	组织文化艺术交流活动(不含演出);零售工艺品(不含文物)、建筑材料(不含砂石及其制品)、金属材料(不含电石、铁合金)、机械设备;销售日用品、文化用品、装饰材料;文艺创作;产品设计;承办展览展示;会议服务;包装装潢设计;经济贸易咨询。	1
16	北京英才龙湾商务会所有限公司	2008年12月11日	100万元	商户租赁管理与服务	制售中餐、西餐（含冷荤凉菜）；销售酒、饮料；会议服务；承办展览展示；体育项目经营（组织体育比赛除外）；物业管理；销售工艺美术品（不含文物）、服装、鞋帽、日用杂品。	5
17	天津龙湾置业投资有限公司	2009年9月16日	15,000万元	房地产开发与经营	以自有资金对房地产进行投资，房地产开发与经营，商品房销售代理，建筑安装，物业服务，建筑材料、装饰材料、金属材料、机械设备、珠宝首饰、办公用品、空调、五金交电批发兼零售，计算机软硬件开发，软件服务，计算机系统集成服务。	2
18	漳州龙湾房地产开发有限公司	2012年12月7日	10,000万元	目前没有实际经营	房地产开发经营。	3

19	平和龙湾房地产开发有限公司	2014年6月23日	3,600万元	房地产开发经营	房地产开发经营；销售建筑材料、装饰材料、金属材料、化工产品（不含化学危险品）、机械电气设备及家具及装饰用品、化妆品、针纺织品、服装及配饰、鞋帽、皮革制品、文化体育用品、珠宝首饰、工艺美术品、塑料制品、橡胶制品、家用电器、家具、汽车配件、摩托车零配件、承办展览展示活动、环保设备、电线电缆、办公用品及耗材、风道、空调、电子计算机及外围设备、电子产品及配件、五金交电；投资管理、信息咨询；物业管理；房屋出租；会议服务；企业管理；器械健身服务；体育运动项目（不含高危险性体育项目、承办体育赛事、棋牌室）；停车场管理服务；房地产信息咨询（中介服务除外），劳务派遣、承接劳务外包业务；出租商业用房；预包装食品销售；美容服务。	47
20	漳州英才建设开发有限公司	2006年11月17日	20,000万元	土地开发经营与房地产开发经营	土地开发经营与房地产开发经营；投资与资产管理；建筑材料、装饰材料批发、仓储。	9
21	海南龙湾投资开发有限公司	2010年2月4日	13,265万元	房地产投资及开发,酒店管理。	房地产投资及开发,投资管理,投资顾问,酒店管理,旅游咨询。	50
22	厦门英才房地产开发有限公司	1998年6月22日	5,800万元	持有杨英、兰春下属厦门市英才物业管理有限公司等公司股权，目前无其他业务	房地产开发与经营及管理。	11

23	厦门英才学校有限公司	1996年7月26日	15,000万元	投资教育教学活动及科研培训活动	1.投资教育教学活动及科研培训活动；2.批发、零售五金交电化工（不含危险化学品、监控化学品）、电子产品及通信设备、纺织品、服装和鞋帽、汽车零配件、摄影器材、工艺美术品（不含金银首饰）、文化用品、百货、土畜产品；3.房地产开发与经营及管理。	5
24	北京新英才博雅科技有限公司	2018年1月15日	200万元	目前没有实际经营	技术开发、技术咨询、技术服务；经济贸易咨询；组织文化艺术交流活动（不含演出）；承办展览展示活动；会议服务；市场调查；设计、制作、代理、发布广告；信息咨询（中介服务除外）；财务咨询（不得开展审计、验资、查帐、评估、会计咨询、等需经专项审批的业务，不得出具相应的审计报告、验资报告、查帐报告、评估报告等文字材料）；企业管理咨询；销售工艺品（不含文物、象牙及其制品）、机械设备、家用电器、建筑材料（不含砂石及砂石制品）、计算机软件、文具用品、体育用品（不含弩）。	1
25	幸福在线（北京）网络技术有限公司	2011年1月11日	2,000万元	图文设计、销售电子产品	从事互联网文化活动；互联网信息服务；技术开发、技术转让、技术咨询、技术服务；电脑图文设计、制作；销售计算机软硬件及外围设备（不含计算机信息系统安全专用产品）；专业承包；文艺创作；组织文化艺术交流（不含演出、棋牌室）；货物进出口、技术进出口；计算机信息系统集成服务；应用软件开发；销售电子产品、计算机软件及辅助设备、通讯设备、文化用品、五金产品、仪器仪表、日用品、机电设备。	1

26	北京盈地投资顾问有限合伙企业	2015年6月8日	405万元	目前没有实际经营	项目投资、投资管理、投资咨询;财务咨询(不得开展审计、验资、查帐、评估、会计咨询、代理记账等需经专项审批的业务,不得出具相应的审计报告、验资报告、查帐报告、评估报告等文字材料);企业管理;企业管理咨询。(1、不得以公开方式募集资金;2、不得公开交易证券类产品和金融衍生品;3、不得发放贷款;4、不得向所投资企业以外的其他企业提供担保;5、不得向投资者承诺投资本金不受损失或者承诺最低收益;企业依法自主选择经营项目,开展经营活动;依法须经批准的项目,经相关部门批准后依批准的内容开展经营活动;不得从事本市产业政策禁止和限制类项目的经营活动。)	1
27	北京融达通和商业管理有限公司	2013年8月15日	200万元	目前没有实际经营	企业管理;投资管理;资产管理;市场调查;经济贸易咨询;企业形象策划;会议服务;承办展览展示;器械健身;体育项目经营(不含比赛、不含高危体育项目);出租商业用房(限顺义区后沙峪地区龙之湾嘉园10号及市外项目);销售建筑材料(不含砂石及砂石制品)、装饰材料、金属材料(不含电石、铁合金)、机械电气设备、体育用品(不含弩);销售食品;美容。	0
28	厦门英才教育投资有限公司	2018年4月12日	1,000万元	投资教育教学活动及科研培训活动	对第一产业、第二产业、第三产业的投资(法律、法规另有规定除外)。	9
29	龙海英才污水处理有限公司	2009年12月1日	1,000万元	目前没有实际经营	城市污水处理。	0

30	龙海市英才旅游休闲开发有限公司	2009年11月30日	1,000万元	目前没有实际经营	旅游景点开发及配套基础设施建设。	0
31	厦门市英才物业管理有限公司	2000年6月19日	100万元	物业管理	房地产代理及管理。	1
32	云南鑫泰德远矿业有限公司（已吊销） ^注	2008年11月26日	500万元	目前没有实际经营	矿业技术咨询服务；矿山机械设备批发、零售；货物进出口。	0
33	平和县鑫泰德远矿业有限公司	2014年5月29日	3,000万元	叶腊石开采	叶腊石开采、加工、销售。	138
34	福州安捷机电技术有限公司	2000年7月24日	100万元	热熔胶机、仪器、仪表安装、维修；五金、交电（不含电动自动车）批发、代购代销	热熔胶机、仪器、仪表安装、维修；五金、交电（不含电动自动车）批发、代购代销。（依法须经批准的项目，经相关部门批准后方可开展经营活动）	2
35	幸福互动（北京）网络科技有限公司	2012年5月4日	3,888.89万元	图文设计、销售电子产品	计算机系统服务；应用软件服务；销售电子产品、计算机软件及辅助设备、通讯设备、文化用品；批发、零售、电子销售；零售预包装食品；玩具、游艺用品、室内游艺器材；餐饮服务；餐饮管理服务及咨询；活动策划、设计、安排；组织文化交流活动；企业策划交流；筹备、策划、组织	47

					民间活动;室内娱乐活动;电子游艺厅的活动;室内娱乐设施的游戏、游艺活动;设计、制作、代理、发布广告。	
--	--	--	--	--	--	--

表格二：实际控制人控制的企业的主要财务数据、是否存在亏损

单位：万元

序号	控制企业	2016 年度/2016 年 12 月 31 日			2017 年度/2017 年 12 月 31 日			2018 年度/2018 年 12 月 31 日		
		总资产	净资产	净利润	总资产	净资产	净利润	总资产	净资产	净利润
1	北京新英才投资集团有限公司	13,400.86	9,997.36	-0.02	13,511.00	9,997.30	-0.05	13,860.99	9,997.29	-0.02
2	北京英诚房地产开发有限公司	50,110.20	3,801.34	0.08	50,110.07	3,801.25	-0.09	50,361.13	3,790.37	-10.88
3	北京英才房地产开发有限公司	185,233.10	90,296.42	-5,223.54	213,631.65	91,218.17	10,807.67	223,160.02	83,056.07	-8,162.10
4	幸福时空(北京)科技有限公司	1,943.06	-1,638.72	-1,245.62	1,887.94	1,655.98	3,294.12	1,648.60	1,434.63	-221.34
5	厦门辅源农业科技有限公司	305.62	-262.79	-262.79	235.12	-233.73	29.06	220.84	-247.94	-14.22

6	北京牧华伟业房地产开发有限责任公司	13,321.37	8,568.41	0	13,321.37	8,566.06	-2.35	13,321.37	8,563.73	-2.34
7	厦门市英发经济发展有限公司	13,528.54	3,286.15	-1.41	15,091.76	3,349.37	63.22	15,122.33	3,379.94	30.57
8	北京鸿源基业房地产开发有限公司	928.88	926.36	0	928.88	926.36	0	928.88	926.36	0
9	福建辅源蜜柚深加工有限公司	2,766.81	2,766.81	-48.68	2,765.81	2,765.81	0	2,765.81	2,765.81	0
10	北京知行信资产管理有限公司	23,522.45	5,487.64	-168.12	26,418.08	5,487.79	0.15	26,418.09	5,487.80	0.01
11	新英才教育投资有限责任公司	5,367.67	4,900.11	0.00	10,367.63	4,900.07	-0.04	9,190.48	4,764.59	-135.47

12	龙湾房地产 投资有限责 任公司	18,852.27	4,932.27	-10.29	18,840.81	4,919.02	-13.25	21,979.72	4,905.08	-13.94
13	北京新英才 产业投资基 金管理有限 公司	204.44	199.24	-0.05	209.38	194.18	-5.06	1,432.40	681.09	-313.09
14	北京英才龙 湾科技有限 公司	133.61	-783.80	-130.79	9.91	9.91	-0.09	9.90	9.90	-0.01
15	北京英才龙 湾文化发展 有限公司	48.25	-9.99	-9.99	46.32	958.08	-31.93	3,034.36	951.56	-6.53
16	北京英才龙 湾商务会所 有限公司	133.61	-783.80	-130.79	302.05	-717.64	50.29	430.25	-617.56	100.08
17	天津龙湾置 业投资有限 公司	166,543.66	-2,183.67	-1,416.08	42,927.26	40,368.89	-3,087.33	41,542.07	39,707.46	-661.43

18	漳州龙湾房地产开发有限公司	44,004.58	8,993.71	-2.25	9,002.63	8,991.76	-1.95	9,001.32	8,990.45	-1.31
19	平和龙湾房地产开发有限公司	52,856.52	-1,120.96	-1,563.14	68,176.36	-816.60	-1,295.65	49,779.97	4,084.41	4,901.02
20	漳州英才建设开发有限公司	53,793.79	23,338.11	7,643.04	33,252.49	21,780.61	-804.77	32,578.64	20,893.16	-672.12
21	海南龙湾投资开发有限公司	86,214.27	1,344.19	-1,547.64	100,504.50	3,196.73	-1,412.46	107,278.01	2,036.27	-1,160.46
22	厦门英才房地产开发有限公司	13,159.11	9,199.77	103.02	13,196.78	9,236.52	64.61	13,327.49	9,288.57	69.39
23	厦门英才学校有限公司	18,220.90	16,029.54	-173.63	16,060.90	16,029.54	-0.00	16,060.81	16,029.44	-0.10
24	北京新英才博雅科技有限公司	2018 年成立，无 2016 年和 2017 年数据						230.98	-0.02	-0.02

25	幸福在线（北京）网络技术有限公司	1,540.50	-5,987.45	-1,085.37	904.25	203.35	6,190.80	864.51	626.77	-26.57
26	北京盈地投资顾问有限合伙企业	5.54	4.52	-0.09	5.50	4.49	-0.04	5.45	4.44	-0.05
27	北京融达通和商业管理有限公司	215.79	195.79	-1.29	1,892.79	196.41	0.61	217.29	196.29	-0.12
28	厦门英才教育投资有限公司	2018 年成立，无 2016 年和 2017 年数据						8.26	-138.69	-138.69
29	龙海英才污水处理有限公司	1,000.00	1,000.00	0	1,000.00	1,000.00	0	1,000.00	1,000.00	0
30	龙海市英才旅游休闲开发有限公司	1,000.00	1,000.00	0	1,000.00	1,000.00	0	1,000.00	1,000.00	0

31	厦门市英才物业管理有 限公司	116.14	71.39	-4.40	109.06	71.28	-0.11	108.92	71.14	-0.14
32	云南鑫泰德 远矿业有 限公司（已吊 销）	-	-	-	-	-	-	-	-	-
33	平和县鑫泰 德远矿业有 限公司	8,196.25	4,593.87	962.16	9,303.44	6,226.81	1,632.94	9,979.11	8,392.28	2,165.47
34	福州安捷机 电技术有限 公司	101.86	99.32	-7.97	97.30	96.92	-2.40	96.37	95.79	-1.14
35	幸福互动 （北京）网 络科技有限 公司	460.96	455.88	-3,001.93	660.84	387.17	-2,568.71	306.95	138.74	-1,248.43

（二）在资产、人员、技术等方面与发行人的关系，是否存在重叠的客户或供应商，是否存在为发行人与承担推广职责的经销商或其他为发行人承担推广职责的公司存在资金业务往来，是否存在为发行人分担医药推广费用的情形；是否与发行人存在同业竞争，是否存在重大违法违规情形，是否存在为发行人分担成本费用的情形

本所律师采取以下核查手段进行了核查：

（1）取得发行人控股股东控制的企业清单，查询个人信用报告、国家企业信用信息公示系统和企查查等网络平台、第三方征信公司中诚信征信有限公司查询结果等；（2）查询中国裁判文书网及各地主管部门的违法公示网站；

（3）取得控股股东及实际控制人直接或间接控制的其他企业的三年一期财务报表（或审计报告）；（4）核查报告期内发行人与实际控制人的交易往来，确认是否为互相代为承担成本和其他支出；（5）访谈发行人实际控制人、总经理、财务总监，并取得发行人及其实际控制人的有关声明承诺；（6）核查报告期内发行人推广费用的明细，抽查款项支付凭证；（7）核查报告期内发行人原材料采购明细，抽查对应的采购合同、采购发票、付款凭证等，并对主要供应商进行实地走访；（8）核查报告期内发行人销售明细，抽查对应的销售合同、销售发票等，并对主要客户进行实地走访。

经核查，杨英、兰春控制的企业在资产、人员、技术等方面与特宝生物之间不存在除同为杨英与、兰春控制之外的关系；与特宝生物之间不存在重叠的客户，在供应商方面存在一家相同的供应商为厦门金明杰科技发展有限公司，厦门金明杰科技发展有限公司是发行人宣传印刷用品的服务商，其与发行人及与杨英、兰春均不存在关联关系。除此以外杨英、兰春控制的企业与特宝生物之间不存在重叠的供应商；与特宝生物及承担推广职责的经销商或其他为特宝生物承担推广职责的公司之间不存在资金业务往来，不存在为特宝生物分担医药推广费用的情形；除云南鑫泰德远矿业有限公司因未公示年报且无法联系被吊销营业执照外，杨英、兰春控制的其他企业在报告期内不存在重大违法违规情形；杨英、兰春未担任云南鑫泰德远矿业有限公司的法定代表人，因此该处

罚事宜不影响杨英、兰春担任发行人董事的资格。杨英、兰春控制的企业不存在为发行人分担成本费用的情形。

经核查，本所律师认为：杨英、兰春控制的企业在资产、人员、技术等方面独立于特宝生物；除厦门金明杰科技发展有限公司外，杨英、兰春控制的其他企业与特宝生物之间不存在重叠的客户或供应商，且供应商重叠的情形不影响特宝生物的独立性；杨英、兰春控制的其他企业与特宝生物及承担推广职责的经销商或其他为特宝生物承担推广职责的公司之间不存在资金业务往来，不存在为特宝生物分担医药推广费用的情形；除云南鑫泰德远矿业有限公司外，杨英、兰春控制的企业不存在重大违法违规情形，受罚事宜不影响杨英、兰春的董事任职资格；杨英、兰春控制的其他企业不存在为发行人分担成本费用的情形。

本法律意见书正本四份，无副本。

（以下无正文，为律师签署页）

第二节 签署页

本页无正文
为
国浩律师（深圳）事务所
关于
厦门特宝生物工程股份有限公司
申请首次公开发行股票并在科创板上市
之
补充法律意见书（二）
的
签署页



负责人:

马卓檀

经办律师:

丁明明

经办律师:

幸黄华

经办律师:

祁丽

2019年5月22日

律师事务所执业许可证

统一社会信用代码：31440000MD01042372

国浩律师(深圳)事务所
国浩律师(深圳)事务所

律师事务所，符合《律师法》
及《律师事务所管理办法》规定的条件，准予设立并
执业。

发证机关：广东省司法厅

发证日期：2017 年 06 月 07 日

执业机构	国浩律师（深圳）事务所	
执业证类别	专职律师	
执业证号	14403200310865973	持证人
法律职业资格 或律师资格证号	950360	性别
发证机关	广东省司法厅	身份证号
发证日期	2016年05月17日	230103197208060934



律师年度考核备案

考核年度	2017年度
考核结果	称职
备案机关	
备案日期	有效期至2017年5月31日

律师年度考核备案

考核年度	
考核结果	
备案机关	
备案日期	

执业机构 国浩律师（深圳）事务所

执业证类别 专职律师

执业证号 14403200911246566

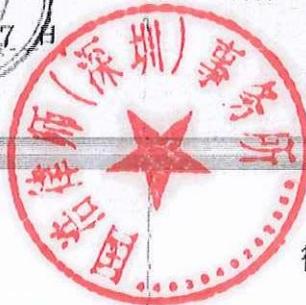
法律职业资格
或律师资格证号 A20063604030204



持证人 丁明明

性 别 女

身份证号 360111198008270025



律师年度考核备案

律师年度考核备案

考核年度	2017年度
考核结果	称职
备案机关	
备案日期	有效期至2019年5月31日

考核年度	
考核结果	
备案机关	
备案日期	

执业机构 国浩律师(深
圳)事务所

执业证类别 专职律师

执业证号 14403201110249944

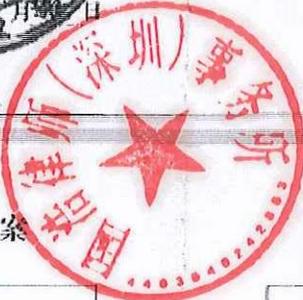
法律职业资格
或律师资格证号 A20053201060147

持证人 幸黄华

性别 男

身份证号 360424198206132334

发证机关 广东省司法厅
发证日期 2017年05月01日



律师年度考核备案

考核年度	2016年度
考核结果	称职
备案机关	广东省司法厅 年度考核委员会 专用章
备案日期	有效期至2018年5月31日

律师年度考核备案

考核年度	2017年度
考核结果	称职
备案机关	广东省司法厅 年度考核委员会 专用章
备案日期	有效期至2019年5月31日

国浩律师（深圳）事务所
关于
厦门特宝生物工程股份有限公司
申请首次公开发行股票并在科创板上市
之
补充法律意见书（三）



深圳市深南大道 6008 号特区报业大厦 24、41 层 邮编：518034

24/F, Special Zone Press Tower, 6008 Shennan Avenue, Shenzhen, Guangdong Province 518034, China

电话/Tel: (+86)(755) 8351 5666 传真/Fax: (+86)(755) 8351 5333

网址/Website: <http://www.grandall.com.cn>

2019 年 6 月

国浩律师（深圳）事务所

关于

厦门特宝生物工程股份有限公司

申请首次公开发行股票并在科创板上市

之

补充法律意见书（三）

致：厦门特宝生物工程股份有限公司

GLG/SZ/A4352/FY/2019-151 号

国浩律师（深圳）事务所依据与厦门特宝生物工程股份有限公司签订的《专项法律顾问合同》，担任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的专项法律顾问，出具了《关于厦门特宝生物工程股份有限公司申请首次公开发行股票并在科创板上市之法律意见书》（以下简称“《法律意见书》”）、《关于厦门特宝生物工程股份有限公司申请首次公开发行股票并在科创板上市之律师工作报告》（以下简称“《律师工作报告》”）、《关于厦门特宝生物工程股份有限公司申请首次公开发行股票并在科创板上市之补充法律意见书（一）》

（以下简称“《补充法律意见书（一）》”）、《关于厦门特宝生物工程股份有限公司申请首次公开发行股票并在科创板上市之补充法律意见书（二）》（以下简称“《补充法律意见书（二）》”）。

2019年6月5日，上海证券交易所出具上证科审（审核）[2019]226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第三轮审核问询函》（以下简称“《第三轮审核问询函》”）。针对《第三轮审核问询函》中要求发行人律师发表意见的内容，本所律师出具本补充法律意见书。

本补充法律意见书作为《法律意见书》《律师工作报告》《补充法律意见书（一）》《补充法律意见书（二）》的补充，不一致之处以本补充法律意见书为准；本补充法律意见书未及内容，以《法律意见书》《律师工作报告》《补充法律意见书（一）》《补充法律意见书（二）》为准。在本补充法律意见书中，除非上下文另有说明，所使用的简称、术语和定义与《法律意见书》《律师工作报告》中使用的简称、术语和定义具有相同的含义，本所在《法律意见书》中声明的事项适用于本补充法律意见书。

目 录

第一节 正文.....	5
一、 《第三轮审核问询函》第 1 题.....	5
第二节 签署页.....	9

第一节 正文

一、《第三轮审核问询函》第 1 题

.....。请保荐机构、申报会计师核查上述事项，并逐项发表明确意见。另请中介机构核查招股说明书中引用的评估报告所涉评估机构是否有证券业务资质，如无，请聘请有证券业务资质的评估机构复核。

回复意见：

（一）招股说明书中引用的评估报告的相关情况

经查阅发行人招股书说明书，招股书说明中“第五节 发行人基本情况\二、发行人的设立情况\（三）特宝有限的设立情况”中引用了相关评估报告：“1996年7月25日，湖南潇湘会计师事务所出具了潇湘会师[1996]资评字第011号《资产评估报告》，对特宝联合截至1996年6月30日的账面值为7,153,134.54元的净资产按照现行市价法和重置成本法进行了评估，评估值为8,134,863.2元。”

经核查，1996年特宝有限设立时，为其进行资产评估的资产评估机构湖南潇湘会计师事务所无证券业务资质。

发行人分别咨询了两家具有证券从业资格的评估师事务所，该两家评估师事务所均表示由于特宝有限设立时间较早，相关资产已摊销完毕或已灭失，不具备进行评估复核的基础，故无法对其设立时的资产评估报告进行评估复核。

根据《国家国有资产管理局、中国证监会关于印发〈关于从事证券业务的资产评估机构资格确认的规定〉的通知》（国资办发[1993]12号），资产评估机构从事证券业务是指对股票公开发行、上市交易的资产进行评估和开展与证券业务有关的资产评估业务。因此，特宝有限在1996年设立为有限责任公司的过程中，未聘请具有证券业务资格的资产评估机构进行评估，符合当时有效的法律法规。

（二）特宝有限设立时的验资、评估程序

特宝联合设立后，因《公司法》《公司登记管理条例》的施行，特宝联合于1996年根据规定进行重新规范设立登记。三名股东中，长沙海特、建宝地产以其持有的特宝联合的股权所对应的净资产作为出资，厦门新兴以现金出资。

1996年7月25日，湖南潇湘会计师事务所出具《资产评估报告》（潇湘会师[1996]资评字第011号），对特宝联合截至1996年6月30日的全部资产以现行市价法和重置成本法进行评估，净资产评估值为8,134,863.2元。经核查，评估值较账面净资产值增加98.15万元，主要体现为土地使用权增值90.67万元。

湖南潇湘会计师事务所出具《验资报告》（潇湘会师[1996]验字第091号），验证长沙海特、建宝地产、厦门新兴已按照约定完成出资。

1996年7月28日，长沙海特、建宝地产、厦门新兴签订《合资经营厦门特宝生物工程有限公司合同书》，约定三方共同成立特宝有限，注册资本为1,000万元；确认特宝联合的净资产评估值为800万元，长沙海特、建宝地产以其持有的特宝联合的股权所对应的净资产作为出资，并协商确定各自占有的份额为：长沙海特占560万元，建宝地产占240万元；厦门新兴以500万元现金出资，其中200万元计入注册资本；出资完成后，长沙海特、建宝地产、厦门新兴的出资比例分别为56%、24%、20%。

《公司注册资本登记管理暂行规定》（1996年3月1日起施行，2004年7月1日起废止）第十三条规定：“《公司法》规定必须进行评估作价的出资，须由经工商行政管理机关登记注册的评估机构评估作价。国有资产评估结果依法须由有关行政主管部门确认的，由法律、行政法规、规章规定的部门进行确认；非国有资产评估结果或者依法不需进行确认的国有资产评估结果，由股东或者发起人认可，验资机构进行验证。”

如上所述，特宝有限设立时对特宝联合的资产进行了评估，评估结果获得了全体股东的认可，并由会计师事务所出具了验资报告，因此符合《公司注册资本登记管理暂行规定》的上述规定。

1996年8月7日，特宝有限办理完毕公司设立登记手续，取得了厦门市工商局核发的注册号为26006036-8厦G002159的《企业法人营业执照》。特宝有限通过了历年的工商年检，未因出资问题受到工商主管部门的处罚，也未因出资问题导致其债权人的权利受到损害。

综上，特宝有限根据《公司法》《公司登记管理条例》等规定办理了设立登记的相关手续，股东已足额出资且出资合法、有效。

（三）实际控制人关于历史出资事宜的承诺

如上所述，特宝有限根据《公司法》规定登记设立，股东已足额出资且出资合法、有效。为进一步保障公司和中小投资者的利益，发行人的实际控制人杨英、兰春、孙黎已出具书面承诺：如有关政府主管部门或人民法院认定特宝有限设立时存在股东出资不实的情形，杨英、兰春、孙黎将在相关认定意见作出之日起10个工作日内补足出资并赔偿相关损失（如有），保障公司及中小投资者的利益不受损害。

本法律意见书正本四份，无副本。

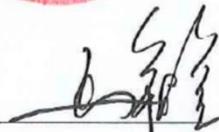
（以下无正文，为律师签署页）

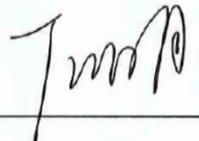
第二节 签署页

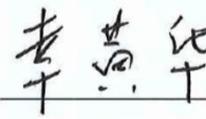
本页无正文
为
国浩律师（深圳）事务所
关于
厦门特宝生物工程股份有限公司
申请首次公开发行股票并在科创板上市
之
补充法律意见书（三）
的
签署页

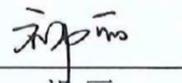


国浩律师（深圳）事务所

负责人： 
马卓檀

经办律师： 
丁明明

经办律师： 
幸黄华

经办律师： 
祁丽

2019年6月12日

律师事务所执业许可证

统一社会信用代码：31440000MD01042372



国浩律师(深圳)事务所，符合《律师法》
及《律师事务所管理办法》规定的条件，准予设立并
执业。

发证机关：广东省司法厅

发证日期：2017 年 06 月 07 日

执业机构	国浩律师（深圳）事务所		
执业证类别	专职律师		
执业证号	14403200310865973		
法律职业资格 或律师资格证号	950360		
发证机关	广东省司法厅	持证人	马卓檀
发证日期	2016年05月17日	性别	男
		身份证号	230103197208060934



律师年度考核备案

考核年度	2017年度
考核结果	称职
备案机关	
备案日期	有效期至2017年5月31日

律师年度考核备案

考核年度	
考核结果	
备案机关	
备案日期	

执业机构 国浩律师（深

圳）事务所

执业证类别 专职律师

执业证号 14403200911246566

法律职业资格
或律师资格证号 A20063604030204



持证人 丁明明

性 别 女

身份证号 360111198008270025

发证机关



发证日期

2016 年 05 月 17 日

律师年度考核备案

考核年度	2017年度
考核结果	称职
备案机关	
备案日期	有效期至2019年5月31日

律师年度考核备案

考核年度	
考核结果	
备案机关	
备案日期	



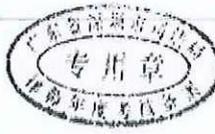
执业机构	国浩律师(深 圳)事务所		
执业证类别	专职律师		
执业证号	14403201110249944		
法律职业资格 或律师资格证号	A20053201060147		
发证机关		持证人	幸黄华
发证日期	2017年05月01日	性 别	男
		身份证号	360424198206132334



律师年度考核备案

考核年度	2016年度
考核结果	称职
备案机关	
备案日期	有效期至2018年5月31日

律师年度考核备案

考核年度	2017年度
考核结果	称职
备案机关	
备案日期	有效期至2019年5月31日

执业机构 国浩律师（深

圳）事务所

执业证类别 专职律师

执业证号 14403200811627222

法律职业资格
或律师资格证号 A20064301040179

发证机关 广东司法厅

发证日期 2016年05月17日



持证人 祁丽

性别 女

身份证号 430723198110282221

律师年度考核备案

考核年度	2017年度
考核结果	称职
备案机关	广东司法厅 专用章
备案日期	有效期至2019年5月31日

律师年度考核备案

考核年度	
考核结果	
备案机关	
备案日期	



国浩律师（深圳）事务所
关于
厦门特宝生物工程股份有限公司
申请首次公开发行股票并在科创板上市
之
补充法律意见书（四）



深圳市深南大道 6008 号特区报业大厦 41、42 层 邮编：518034

24/F, Special Zone Press Tower, 6008 Shennan Avenue, Shenzhen, Guangdong Province 518034, China

电话/Tel: (+86)(755) 8351 5666 传真/Fax: (+86)(755) 8351 5333

网址/Website: <http://www.grandall.com.cn>

2019 年 9 月

国浩律师（深圳）事务所

关于

厦门特宝生物工程股份有限公司

申请首次公开发行股票并在科创板上市

之

补充法律意见书（四）

GLG/SZ/A4352/FY/2019-207 号

致：厦门特宝生物工程股份有限公司

国浩律师（深圳）事务所依据与厦门特宝生物工程股份有限公司签订的《专项法律顾问合同》，担任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的专项法律顾问，出具了《关于厦门特宝生物工程股份有限公司申请首次公开发行股票并在科创板上市之法律意见书》（以下简称“《法律意见书》”）、《关于厦门特宝生物工程股份有限公司申请首次公开发行股票并在科创板上市之律师工作报告》（以下简称“《律师工作报告》”）、《关于厦门特宝生物工程股份有限公司申请首次公开发行股票并在科创板上市之补充法律意见书（一）》（以下简称“《补充法律意见书（一）》”）、《关于厦门特宝生物工程股份有

限公司申请首次公开发行股票并在科创板上市之补充法律意见书（二）》（以下简称“《补充法律意见书（二）》”）、《关于厦门特宝生物工程股份有限公司申请首次公开发行股票并在科创板上市之补充法律意见书（三）》（以下简称“《补充法律意见书（三）》”）。

因发行人为本次发行上市申请所使用的财务会计报告期间调整为 2016 年度、2017 年度、2018 年度、2019 年 1 月至 6 月（以下简称“报告期”），致同出具了致同审字（2019）第 350ZA0276 号《厦门特宝生物工程股份有限公司 2016 年度、2017 年度、2018 年度及 2019 年 1-6 月审计报告》（以下简称“《申报审计报告》”），以及《法律意见书》《律师工作报告》出具后至本补充法律意见书出具之日（以下简称“期间”）发行人的有关情况发生了变化，故本所律师对《法律意见书》《律师工作报告》所涉及的相关事项进行了更新核查，对《补充法律意见书（一）》《补充法律意见书（二）》《补充法律意见书（三）》涉及的上海证券交易所第一、二、三轮审核问询函（以下简称“《审核问询函一》”“《审核问询函二》”“《审核问询函三》”）的有关问题进行了补充核查。本所律师现根据有关法律、法规和规范性文件的规定，按照律师行业公认的业务标准、道德规范和勤勉尽责精神，出具本补充法律意见书。本所律师进行补充核查后，对《补充法律意见书（一）》《补充法律意见书（二）》《补充法律意见书（三）》已经披露且不涉及更新的内容，将不在本补充法律意见书中重复披露。

本补充法律意见书作为《法律意见书》《律师工作报告》《补充法律意见书（一）》《补充法律意见书（二）》《补充法律意见书（三）》的补充，不一致之处以本补充法律意见书为准；本补充法律意见书未及内容，以《法律意见书》《律师工作报告》《补充法律意见书（一）》《补充法律意见书（二）》《补充法律意见书（三）》为准。在本补充法律意见书中，除非上下文另有说明或本补充法律意见书作了相应更新，所使用的简称、术语和定义与《法律意见书》中使用的简称、术语和定义具有相同的含义，本所在《法律意见书》及《律师工作报告》中声明的事项适用于本补充法律意见书。

目 录

第一节 关于审核问询函的补充核查意见	6
一、 《审核问询函一》第 1 题.....	6
二、 《审核问询函一》第 5 题.....	7
三、 《审核问询函一》第 6 题.....	8
四、 《审核问询函一》第 7 题.....	11
五、 《审核问询函一》第 13 题.....	14
六、 《审核问询函一》第 14 题.....	17
七、 《审核问询函一》第 15 题.....	18
八、 《审核问询函一》第 17 题.....	23
九、 《审核问询函一》第 19 题.....	37
十、 《审核问询函一》第 21 题.....	40
十一、 《审核问询函一》第 24 题.....	52
十二、 《审核问询函二》第 3 题.....	52
十三、 《审核问询函二》第 11 题.....	55
十四、 《审核问询函二》第 12 题.....	57
十五、 《审核问询函二》第 14 题.....	77
第二节 期间内相关法律事项的补充核查意见	94
一、 本次发行上市的批准和授权.....	94
二、 发行人本次发行上市的主体资格.....	94

三、	本次发行上市的实质条件.....	94
四、	发行人的设立.....	95
五、	发行人的独立性.....	95
六、	发起人和股东（实际控制人）.....	95
七、	发行人股本及演变.....	95
八、	发行人的业务.....	95
九、	关联交易及同业竞争.....	96
十、	发行人的主要财产.....	99
十一、	发行人的重大债权债务.....	103
十二、	发行人重大资产变化及收购兼并.....	105
十三、	发行人公司章程的制定与修改.....	105
十四、	发行人股东大会、董事会、监事会议事规则及规范运作.....	105
十五、	发行人的董事、监事、高级管理人员、核心技术人员及其变化.....	106
十六、	发行人的税务和财政补贴.....	106
十七、	发行人的环境保护和产品质量、技术等标准.....	108
十八、	发行人募集资金的运用.....	108
十九、	发行人的业务发展目标.....	108
二十、	诉讼、仲裁或行政处罚.....	108
二十一、	发行人招股说明书法律风险的评价.....	110
二十二、	结 论.....	111
第三节	签署页.....	112

第一节 关于审核问询函的补充核查意见

一、《审核问询函一》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。

回复意见：

因报告期发生变化，对《补充法律意见书（一）》中上述第（3）问的回复

之“2.提案及表决情况”之“（2）表决情况”涉及的报告期内的董事会、股东大会表决情况更新如下：

2）报告期内（2016年至2019年上半年）

根据发行人提供的资料以及工商登记档案，发行人报告期内共召开12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20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。

二、《审核问询函一》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（ProDa,BioTech L.L.C.，以下简称美国普达）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。

回复意见：

因报告期发生变化，对《补充法律意见书（一）》中上述第（2）问的回复涉及的相关数据进行更新。其中：

报告期内派格宾的销售情况更新如下：

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
2019年1-6月	21.49	690.97	14,849.84	46.67%
2018年度	27.35	685.14	18,736.55	42.00%
2017年度	12.55	692.45	8,687.75	26.93%
2016年度	9.87	733.88	7,242.48	26.06%

注：派格宾按 180 μg/支的标准规格折算。

报告期内发行人向北京键凯支付的专利费用金额更新如下：

年度	支付金额（元）
2016	-
2017	2,855,530.65
2018	4,077,362.30
2019年1-6月	5,035,623.55

报告期内发行人向美国普达支付的专利费用更新如下：

年度	金额（美元）
2016	32,328.30
2017	25,446.78
2018	66,208.70
2019年1-6月	101,518.80

三、《审核问询函一》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子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。

回复意见：

对《补充法律意见书（一）》中上述第（1）问的回复更新如下：

（一）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

1. 发行人是否已拥有与生产经营相关的所有专利

经本所律师核查，期间内，发行人及其子公司在境内取得的专利情况未发生变化，新增现有专利在境外的授权一项，具体情况如下：

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	Polyethylene glycol modified interferon alpha 2b and preparation method and application thereof and methods of preparation thereof	发明专利	印度尼西亚	IDP000043571	派格宾

除该项新增境外专利授权外，期间内发行人已拥有或获准使用的与其生产经

营相关的专利未发生变化。根据发行人的声明并经核查，本所律师认为，发行人已拥有或获准使用与生产经营相关的所有专利。

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

（1）自有专利

经本所律师核查，并结合厦门市中级人民法院、厦门仲裁委员会于 2019 年 7 月出具的案件查询证明，未发现与发行人及其子公司现有专利有关的案件。

根据发行人境外专利事务的代理机构北京永新同创知识产权代理有限公司（“永新同创”）于 2019 年 8 月 5 日出具的确认函，发行人及其子公司所持有的境外专利受到相关授权国的法律保护，合法有效，不存在应付未付专利费的情况，永新同创未检索到有关许可他人使用登记或备案及权利被限制的情形、未指示境外合作专利机构进行许可他人使用登记或备案、也未收到境外合作专利机构有关许可他人使用登记或备案及权利被限制的通知，也未收到境外合作专利机构有关专利撤销、异议、无效或诉讼的通知。

根据发行人的说明，其在取得相关专利权后，按照相关法律法规缴纳年费并使用，不存在违法违规的情形，也不存在与其已有专利相关的任何纠纷。

（2）许可专利

期间内，发行人通过许可授权获得使用权的专利及其法律状态未发生变化。根据发行人说明，其按照相关专利许可协议使用许可专利及专利技术，不存在违法违规情形，也不存在与许可专利相关的任何纠纷。

经核查，本所律师认为，发行人合法合规使用许可专利，不存在与专利许可有关的纠纷。

综上，发行人及其子公司取得的自有专利及获得使用许可的专利权属清晰、发行人使用该等专利合法合规，发行人不存在与其自有或许可专利相关的纠纷。

四、《审核问询函一》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。

回复意见：

对《补充法律意见书（一）》中上述第（2）、（3）问的有关回复内容更新如下：

（一） 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

对上述问题回复中的发行人研发人员的研究范围、人数、学历、工作年限分布情况更新如下：

截至2019年6月30日，发行人研发人员的范围、人数及变化情况如下：

研发人员类别	2109年6月30日		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(%)	研发人员数量	占比(%)
药学研究人员	44	34.65	43	37.07	44	33.59	45	35.43
医学研发人员	20	15.75	10	8.62	19	14.50	19	14.96
产品质量研发人员	32	25.2	31	26.72	35	26.72	30	23.62
工艺研发人员	26	20.47	27	23.28	28	21.37	28	22.05
核心技术人员	5	3.94	5	4.31	5	3.82	5	3.94
合计	127	100.00	116	100.00	131	100.00	127	100.00

根据发行人说明，各期末，发行人研发人员人数分别为127人、116人、131人和127人，研发人员数量整体保持稳定。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，此后增加至2019年6月30日的20人。上述变动的原因主要系随着2017年9月派格宾获批用于慢性乙肝的质量，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，属于正常人员流动；期间内，发行人相继取得3个临床试验通知书，为保障注册临床研究项目的顺利开展，发行人扩充了医学研发人员的数量。

截至2019年6月30日，发行人研发人员的学历、年龄、工作年限分布情况如下：

构成结构	研发人员类别	2019年6月30日		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(%)	研发人员数量	占比(%)
学历构成	硕士研究生及以上	55	43.31	50	43.10	54	41.22	53	41.73
	大学本科	65	51.18	60	51.72	67	51.15	62	48.82
	大专	7	5.51	6	5.17	10	7.63	12	9.45
	合计	127	100.00	116	100.00	131	100.00	127	100.00

构成结构	研发人员类别	2019年6月30日		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(%)	研发人员数量	占比(%)
年龄构成	51岁以上	2	1.57	1	0.86	1	0.76	0	0.00
	36-50岁	58	45.67	45	38.79	35	26.72	29	22.83
	35岁以下	67	52.76	70	60.34	95	72.52	98	77.17
	合计	127	100.00	116	100.00	131	100.00	127	100.00
工作年限构成	15年以上	18	14.17	15	12.93	9	6.87	9	7.09
	11-15年	32	25.20	24	20.69	23	17.56	24	18.90
	5-10年	60	47.24	60	51.72	70	53.44	73	57.48
	5年以下	17	13.39	17	14.66	29	22.14	21	16.54
	合计	127	100.00	116	100.00	131	100.00	127	100.00

截至2019年6月30日，发行人研发人员90%以上是本科及以上学历，其中40%以上研发人员是研究生及以上学历；发行人35岁以下研发人员占比超过50%，研发人员的学历、年龄及工作年限均未发生重大变化。

（二）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。

对《补充法律意见书（一）》的上述问题回复中的研发人员专业职称和平均年龄更新如下：

截至本补充法律意见书出具之日，发行人的研发团队稳定，研发整体思路及核心技术人员均未发生重大变化。截至2019年6月30日，发行人研发人员中54%拥有执业药师资格，69%拥有工程师及以上职称，项目管理师人数超过40人，研发团队平均年龄为35岁，发行人已形成一支年龄结构合理、知识结构完整的研发团队。

本所律师认为，发行人已形成的研发人才培养模式稳定运行，研发团队建设及人才梯队培养情况正常。

五、《审核问询函一》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。

回复意见：

对《补充法律意见书（一）》上述问题回复中的各类岗位员工收入水平、大致范围与当地平均工资水平比较情况更新如下：

截至 2019 年 6 月 30 日，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						2016年厦门 ^{注1}					
	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 <small>注2</small>	33,910						24,012					
经理 ^{注3}	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 ^{注4}	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						2017年厦门					
	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						2018年厦门					
	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
层级	2019年1~6月特宝生物						2019年1~6月厦门					
	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	49,656						-					
经理	19,386	26,806	21,748	18,418	28,963	27,865	-	-	-	-	-	-

专员	7,536	9,084	12,768	7,598	11,563	12,853	-	-	-	-	-	-
----	-------	-------	--------	-------	--------	--------	---	---	---	---	---	---

注 1：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，2019 年 1-6 月无厦门市劳动力市场部分工种（职位）工资指导价位的统计数据，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。

注 2：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。

注 3：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。

注 4：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。

截至 2019 年 6 月 30 日，相较可获取的统计数据，发行人的员工薪酬水平未进行实质性调整，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。

六、《审核问询函一》第 14 题

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。

回复意见：

对《补充法律意见书（一）》的上述第（1）问回复中的乙肝临床治愈工程项目的项目进展与成果及发行人的捐赠情况更新如下：

根据中国肝炎防治基金会官方网站公告信息，截至 2019 年 7 月底，参加项目医院 261 家，其中基地医院 38 家，分中心医院 223 家；培训医生 1650 人，入

组慢乙肝患者 4086 人，达标入组患者 3729 人，已有 366 人实现临床治愈。

发行人作为乙肝临床治愈工程项目的资助方，依据与项目主办方签订的捐赠协议，向该项目提供现金和药品捐赠。截至 2019 年 6 月 30 日，发行人共计已提供资金资助 1,960 万元（包含 2018 年度项目管理费 1,125 万元，2019 年上半年项目管理费 675 万元，2018 年药品捐赠管理费 160 万元）；提供药品捐赠合计 6.9 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）0.1 万支。

七、《审核问询函一》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。

回复意见：

（一）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

对《补充法律意见书（一）》的上述问题回复中的学术推广会议情况更新如下：

根据发行人提供的资料，报告期内发行人举办学术推广会议的具体汇总情况如下表所示：

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
2019年 1月-6 月	中央市场学术会议	大型学术推广	79	110
		专题学术推广	266	72
	区域市场学术会议	区域学术会	146	23

		城市会	182	30
		科院会	759	13
	合计		1,432	-

（二）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。

1. 报告期内主要开展的学术推广活动的推广费用

根据发行人提供的资料，报告期内，发行人开展的费用金额在 10 万元以上的推广活动费用如下表所示：

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%
2019年 1-6月	中央市场学术会议	326	11,582.66	87.96%
	区域市场学术会议	33	635.74	4.83%
	合计	359	12,218.40	92.79%

2. 不存在经销商分担和代垫报销款的情形

经核查，发行人与经销商签订的销售合同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条款。根据发行人出具的确认，发行人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。

本次上市的中介机构实地走访了相关的经销商，根据该等经销商的书面确认，其与发行人之间不存在分担学术推广费用的安排，也不存在经销商代垫报销款的情形。

本所律师抽查了部分费用金额较大学术推广会议的资料以及对应的发票，未发现经销商开具的发票及对经销商的付款凭证。

3. 不存在商业贿赂的情形

（1）关于商业贿赂方面的内部制度及执行情况

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、参会人员统计表及与酒店（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。

公司对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。

本所律师抽查了发行人报告期内规模较大的部分学术推广会会议资料（包括学术推广会议审批文件、会议内容资料、参会签到表、参会人员统计表、会议现场照片、报销凭证），发行人学术会议的内容围绕学术推广及发行人产品的宣传开展，会议内容与推广会议的审批文件相符，报销科目与会议内容不存在矛盾。

根据发行人出具的说明，报告期内发行人严格执行其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。

（2）不存在商业贿赂行为

根据发行人出具的书面确认，报告期内发行人不存在商业贿赂行为，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。

根据发行人的说明并经本所律师抽查相关资料，公司在举办学术推广会议的过程中，不存在向参会人员直接给付现金或报销的情形。

根据发行人董事、监事、高级管理人员以及发行人销售大区经理等主要营销负责人员于 2019 年上半年提供的无犯罪记录证明，前述人员不存在犯罪记录。

厦门市公安局新阳派出所已出具证明文件，确认未发现发行人及其子公司伯赛基因报告期内未受到该所的行政处罚，亦未被该所立案调查。

厦门市市场监督管理局已出具证明文件，确认未发现发行人及其子公司伯赛基因在报告期内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情况，也未发现发行人及其子公司伯赛基因在报告期内因违反市场管理法律、法规而受到处罚的情形。

本所律师在厦门市商事主体登记及信用信息公示平台、人民检察院案件信息公开网、国家企业信用信息公示系统、信用中国及裁判文书网，以搜索关键词的方式进行检索以确认特宝生物及其子公司伯赛基因是否存在行政处罚或刑事起诉、判决记录，未发现相关的检索结果。

本所律师在百度网站使用关键词进行检索，未发现特宝生物与商业贿赂有关的检索结果。

基于上述核查，本所律师认为，发行人报告期内不存在商业贿赂行为，不存在与商业贿赂有关的行政处罚或刑事处罚。

八、《审核问询函一》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。

回复意见：

对《补充法律意见书（一）》中上述第（2）、（3）、（4）问的回复更新如下：

（一） 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

1. 主要产品目前在各个省医保招标的进展情况

截至 2019 年 6 月 30 日，发行人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：

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	/
		关于公示拟增补挂网药品（第三批）的通知	2019年3月12日	/	/	150	/	/	/	/	/

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	/	50/100/1 50	/	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	/	/	/	/	/	/	/
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	75/100/1 50/200/3 00	/	75/100/1 50/300	/	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	/	75/150/3 00	/	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	/	/	/	/	/	50/75/100/150/300	/	/
		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	/

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	/	/	/	/	/	/
		关于公布2017-2018年度甘肃省公立医院药品集中采购公开招标拟中标结果的通知	2019年4月22日	/	/	100/150	/	/	/	1.5/3	/
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类别的通知	2018年6月13日	/	180	/	/	/	/	/	/
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	/
		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	2018年3月28日	/	/	200/200 预充 /300	75/100/150/ 300 预充	/	75/100/1 50/300	2	1/1.5
		关于执行用量大目录药品联动价格的通知									
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/ 200/300/30 0 预充	/	75/100/1 50	/	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	/	50/75/10 0/150/30 0	/	1/2
		其他挂网采购	2017年12月	/	135/180	/	/	/	/	/	/

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/ 200	/	/	/	/	/
		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	/	/	100/150/200/300	/	100/300	/	1.5/2/3	/
29	浙江	关于执行我省在线交易产品全国最低价联动结果和 2019 年度医保支付标准有关事项的通知	2019 年 5 月 1 日	/	/	100	/	50/100	/	/	1/3
30	贵州	关于公布 2015 年度贵州省药品集中采购（直接挂网）议价药品目录的通知	2018 年 1 月 18 日	/	/	/	75/125 预充/480	/	75/100/150/300	/	1/1.5/2
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	/	/

2. 参与招投标过程的合法合规性

根据发行人出具的书面确认，报告期内发行人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，不存在违法违规行为。

厦门市市场监督管理局于 2019 年 7 月出具证明，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。

本所律师在全国各省、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“百度”搜索引擎进行关键词检索，均未发现发行人在药品采购招投标过程中的违法违规信息。

基于上述核查，本所律师认为，发行人报告期内参与药品采购招投标的过程合法、合规。

(二) 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。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	派格宾销售金额	占比
2019 年 1-6 月	13,204.15	14,849.84	88.92%
2018 年	16,502.28	18,736.55	88.08%
2017 年	4,163.82	8,687.75	47.93%

年度	已中标/直接挂网/备案采购区域的销售金额	派格宾销售金额	占比
2019年 1-6月	13,204.15	14,849.84	88.92%
2016年	861.28	7,242.48	11.89%

派格宾于 2016 年 9 月获批上市后，陆续入围各省（直辖市、自治区）的集中采购目录，2016 年、2017 年、2018 年及 2019 年上半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 和 25 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总体呈上升趋势，2019 年上半年占比已达 88.92%。

经核查，发行人产品在相关省份已取得的中标价格均在有效期内。

（三） 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现行的国家医保目录。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。

2019 年 8 月 20 日，国家医疗保障局、人力资源社会保障部印发最新《国家基本医疗保险、工伤保险和生育保险药品目录》，公司药品的通用名均被纳入最新的国家医保目录（乙类）。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¹，上述药物临床使用均超过 10 年，具有明

¹ 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

确的临床效果和安全性，被调出医保目录的风险相对较低。

2. 主要产品未来几年是否存在价格大幅下降的风险

报告期内，发行人主要产品平均销售价格如下：

单位：元/支

产品	2019年1-6月	2018年度	2017年度	2016年度
派格宾	690.97	685.14	692.45	733.88
特尔立	35.30	36.57	39.79	38.99
特尔津	28.51	21.86	25.52	23.45
特尔康	65.73	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。随着药品集中招标采购机制，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。根据公司的说明，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）上拥有一定的差异化优势，一定程度上降低了药物降价的风险。

所致血小板减少症诊疗中国专家共识（2014 版）、慢性乙肝防治指南（2015 年版）、欧洲肝脏病学会（EASL）《慢性乙肝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

（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。

根据公司的说明，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，但结合现有情况，公司的上市药物暂不存在价格大幅下降的风险。

九、《审核问询函一》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须的相关许可、资质、认证，产品是否取得了全部必须的批文，是否满足所必须的国家、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。

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。

回复意见：

对《补充法律意见书（一）》中上述第（1）、（2）、（4）、（5）问的回复内容更新如下：

（一） 发行人是否已取得生产经营所必须的相关许可、资质、认证，产品是否取得了全部必须的批文，是否满足所必须的国家、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

经核查，期间内发行人新取得三项药品临床试验通知书，具体情况如下：

序号	药物名称	编码	申请人	颁发机关	批准日期
1	Y型PEG化重组人粒细胞刺激因子注射液（III期临床试验）	CXSL1900018	特宝生物、伯赛基因	国家药品监督管理局	2019年5月5日
2	聚乙二醇感染素 α -2b注射液（联合核苷（酸）类似物治疗慢性乙型肝炎的临床试验）（即慢性乙肝临床治愈注册临床试验）	CXSL1900005	特宝生物	国家药品监督管理局	2019年5月10日
3	Y型PEG化重组人促红素注射液（II期临床试验）	CXSB1900011	特宝生物、伯赛基因	国家药品监督管理局	2019年7月24日

注：2018年7月，国家药品监督管理局发布了《关于调整药物临床试验审评审批程序的公告》，国内药品临床试验审评审批制变为到期默认制，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，申请人未收到药审中心否定或者质疑意见的，可按照提交的方案开展药物临床试验，允许开展临床试验的文件由药品临床试验批件调整为临床试验通知书。

经核查，除上述情况外，发行人生产经营所必须的相关许可、资质、认证、批文在期间内均未发生变化，均在有效期内；发行人已取得生产经营所必须的相关许可、认证，发行人的产品亦取得了必需的全部批文，满足所必须的国家、行业及地方标准规范；相关资质、许可、认证合法有效。

（二） 是否存在境外经营及满足其相应的资质、认证、标准规范要求

1. 境外销售情况

经核查，报告期内发行人境外销售收入总额为1287.1万元，占主营业务收入的比重如下表所示：

单位：万元

地区	2019年1-6月		2018年度		2017年度		2016年度	
	收入	占比	收入	占比	收入	占比	收入	占比
海外	63.98	0.20%	658.24	1.48%	208.87	0.65%	356.01	1.28%

2. 发行人境外销售相关资质

经核查，截至 2019 年 6 月 30 日，发行人境外销售相关资质未发生变化。

报告期内，发行人前五大海外销售收入来源国家包括秘鲁、白俄罗斯、巴基斯坦、美国和挪威，销售收入合计占发行人报告期内境外销售收入总额的 86.5%。根据发行人的说明，以及境外律师就发行人的产品出口销售至前述五国之事宜出具的意见，发行人在相应的资质、认证、标准规范要求方面符合当地监管部门的监管规定。

（三） 发行人经销商是否具有药品销售资质

本所律师查阅了截至 2019 年 6 月 30 日与发行人有业务往来的经销商持有的《药品经营许可证》和《药品经营质量管理规范认证证书》复印件，并在国家药品监督管理局网站对前述经销商的经营资质进行了检索、复核。

经核查，截至 2019 年 6 月 30 日，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。

（四） 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

1. 发行人产品质量是否符合国家相关规定

根据发行人说明，发行人期间内继续执行其已制定的各项产品质量管理的各项措施，按照国家药品标准进行产品生产，严格控制产品质量。经核查，报告期内发行人未发生产品质量事故和产品召回事件，未因产品质量问题受到监管部门的处罚或被立案调查。

2. 发行人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

根据厦门市市场监督管理局出具的证明，其未发现发行人在报告期内存在因违法生产经营受到药品监督管理部门的立案调查和行政处罚的情况。

根据厦门市中级人民法院、厦门仲裁委员会 2019 年 7 月出具的案件查询证明，发行人不存在与其生产的产品质量有关的案件。

本所律师在国家药品监督管理局、福建省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，未发现与发行人产品质量问题有关的案件。

基于上述核查，本所律师认为，报告期内发行人未因产品质量问题受到主管机关处罚、警告或者调查，也不存在产品质量纠纷。

十、《审核问询函一》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。

回复意见：

对《补充法律意见书（一）》中关于上述问题的“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”的回复更新如下：

（一） 经销商是否与发行人存在关联关系

本所律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；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；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；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；对相关经销商进行了走访，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；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。

经核查，截至本补充法律意见书出具之日，发行人的经销商与发行人不存在关联关系。

（二） 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

本所律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；通过前述核查，形成了访谈记录。

本所律师获取了报告期各年度前二十大客户的销售合同以及 2019 年上半年销售金额在 300 万元以上的销售合同，查阅合同主要条款，了解货物运输、所有权转移及价款支付的安排，形成了主要合同工作底稿。

本所律师通过网络检索方式了解主要经销商的注册时间、经营范围、注册资本、股东、董事、总经理等基本信息，形成了主要经销商的网络查询工作底稿。

本所律师查阅了公司销售与收款流程的相关内控制度文件，并向公司销售及财务人员了解其执行情况；抽查了销售收入明细账对应的交易，检查销售合同、订单、出库单、运单、发票、随货同行单及客户签收记录，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。

本所律师按照“重点覆盖+随机抽样”的原则，实地走访了相关经销商，现场观察其经营场所、人员规模和仓库并对其主要经办人员进行访谈问卷调查，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证书、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。

对于部分建设了网上流向查询系统的经销商，本所律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。

本所律师对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。

2. 核查标准及核查比例

（1）销售循环测试抽取标准

本所律师获取了发行人的收入明细表，抽取了报告期各年度 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) 走访经销商的选择标准

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（半年度大于 100 万元）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（半年度大于 100 万元）的经销商）。

b. 报告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

将各年度 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客户纳入走访核查范围。

2) 走访经销商销售收入占经销模式销售收入的比重

本次上市的中介机构通过走访的方式，核查发行人截至 2019 年 6 月 30 日各期销售收入占营业收入总额的比例分别为 82.41%、85.90%、83.81% 和 79.98%。

单位：万元

项目	2019 年 1-6 月	2018 年度	2017 年度	2016 年度
走访经销商销售收入	25,488.02	37,570.26	27,753.67	23,104.28
营业收入	31,867.72	44,828.27	32,308.15	28,037.05
占比	79.98%	83.81%	85.90%	82.41%

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

中介机构对于各年度销售金额在 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笔进行函证，各期发函金额比例均达到营业收入的 70% 以上。

单位：万元

项目	2019 年度 1-6 月	2018 年度	2017 年度	2016 年度
函证经销商销售收入	22,565.34	35,424.67	27,608.17	23,161.32
营业收入	31,867.72	44,828.27	32,308.15	28,037.05
函证占比	70.81%	79.02%	85.45%	82.61%

注：发函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

本所律师现场走访时获取了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，本所律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，获取了客户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。

本所律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	2019 年 1-6 月	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	25,488.02	37,570.26	27,753.67	23,104.28
营业收入	31,867.72	44,828.27	32,308.15	28,037.05
占比	79.98%	83.81%	85.90%	81.41%

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

本所律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（半年度大于或等于 40 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	2019年1-6月	2018年度	2017年度	2016年度
核查银行流水经销商家数（家）	49	46	46	24
核查银行流水经销商销售收入（万元）	21,175.22	27,785.50	20,486.99	13,437.80
占营业收入比重	66.45%	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。

通过访谈发行人主要管理人员、财务总监及查阅发行人与主要经销商签订的年度购销协议，发行人对产品风险和收益转移的约定如下：

“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。”

目前，发行人采取的收入确认原则为：（1）由公司负责运输的，于产品送达客户指定地点并经对方验收后确认销售收入；（2）由客户自行提货的，于发货后确认销售收入。根据发行人的说明以及致同的核查意见，上述时点与产品相

关的收益和风险已经转移给客户，上述收入确认时点符合《企业会计准则》的要求。

（2）销售循环穿行测试情况

本所律师抽查了报告期各期 11 笔、10 笔、11 笔、15 笔交易，检查销售合同、订单、出库单、运单、发票、随货同行单及客户签收记录，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。

（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

本所律师取得了所走访的经销商的营业执照、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。

根据取得的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	5
10 年-30 年	63
3 年-10 年	15
3 年以内	3
合计	88

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	34
5000 万元-1 亿元	16
1000 万元-5000 万元	19
500 万元-1000 万元	7
500 万元以下	1
合计	86

注：其中两家经销商的注册资本信息无法获取。

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

本所律师在走访中实地查看了经销商的生产经营场所，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，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

本所律师对走访经销商的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、与经销商发生交易的情况。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，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将严格遵守特宝生物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

本所律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。

5) 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，本所律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，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。

本所律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。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	23,104.28
2016 核查经销商终端销售金额②	16,192.27
占比（②/①）	70.08%
2017 核查经销商向发行人采购金额③	27,753.67
2017 核查经销商终端销售金额④	24,866.25
占比（④/③）	89.60%
2018 核查经销商向发行人采购金额⑤	37,570.26
2018 核查经销商终端销售金额⑥	40,586.71
占比（⑥/⑤）	108.03%
2019 年 1-6 月核查经销商向发行人采购金额⑦	25,488.02
2019 年 1-6 月核查经销商终端销售金额⑧	25,260.37
占比（⑧/⑦）	99.11%
2019 年 1-6 月核查经销商期末发行人产品库存金额⑨	6,092.81
占比（⑨/（⑦*2））	11.95%[注 2]

注 1：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。

注 2：由于 2019 年 1-6 月经销商采购金额仅为半年数据，故以半年度数据*2 拟作为全年金额计算占比。

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，2019 年 6 月末经销商的库存规模合理。

（4）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，本所律师还通过国家企业信用信息公示系统、天眼查等网站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。

（5） 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	2019 年 1-6 月	2018 年度	2017 年度	2016 年度
销售商品、提供劳务收到的现金	34,297.57	47,727.90	29,554.09	23,917.11
营业收入	31,867.72	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	107.62%	106.47%	91.48%	85.31%

2) 大额销售回款情况核查

本所律师取得了发行人已开立账户清单，并按照清单取得了特宝生物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。

本所律师报告期各年分别从银行日记账抽取了 10 笔大额流水进行了检查，取得对应了原始凭证，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	2019 年 1-6 月	2018 年	2017 年	2016 年
核查经销商家数（家）	49	46	46	24
核查银行回款经销商收入占营业收入的比重	66.45%	61.98%	63.41%	47.93%
核查流水比数（笔）	173	170	115	80

核查银行流水金额（万元）	14,247.54	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	41.54%	33.88%	36.40%	29.69%
占核查银行回款经销商收入的比重	67.28%	58.19%	52.51%	52.84%
核查结果	无异常	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。

（6）退换货核查

单位：万元

项 目	2019年1-6月	2018年度	2017年度	2016年度
退货金额	154.48	169.27	275.63	1,298.23
退货金额占营业收入比例	0.48%	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 年及 2019 年 1-6 月退货金额较小，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

根据发行人的说明及致同的意见，并通过实施以上核查程序，本所律师认为：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》的规定并有效运行；报告期内发行人与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。

十一、 《审核问询函一》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：……（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。

回复意见：

对《补充法律意见书（一）》的上述第（3）问回复中涉及发行人人员的相关情况更新如下：

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 2019 年 6 月 30 日，发行人共有员工 731 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。

十二、 《审核问询函二》第 3 题

根据问询回复，核苷（酸）类药物成为了“4+7 城市药品集中采购”主要的带量采购品种之一，药价出现了大幅度的下降。根据公开信息，部分厂商生产的恩替卡韦降价幅度达到 90%。

请发行人披露：（1）主要核苷（酸）类药物如恩替卡韦药价的下降幅度，目前定价水平及可比疗程内与发行人的比较情况，是否与发行人主要产品派格宾在价格上存在重大差异，是否会对发行人产品未来销售形成重大不利影响，如有，请做重大事项提示；（2）结合目前乙肝治疗领域指南规范、行业共识及实

际用药情况，补充说明发行人主要产品派格宾与核苷（酸）类药物是否属于替代竞争关系，联合治疗方案实际占比情况及未来趋势，发行人认为核苷（酸）类药物药价下降将促进派格宾销售持续增加的依据，是否客观谨慎。

请发行人补充说明两票制政策以来对发行人销售模式、销售价格、销售费用的变化情况，对发行人单价、收入、业绩的影响，说明 4+7 带量采购对发行人未来经营的具体影响，结合相关招投标情况和中标价是否接近或低于成本等，分析是否存在业绩大幅下滑的风险，并做风险提示。

请保荐机构、申报会计师、发行人律师核查，发表明确意见，并督促发行人做好风险提示和重大事项提示。

回复意见：

对《补充法律意见书（二）》中“请发行人补充说明两票制政策以来对发行人销售模式、销售价格、销售费用的变化情况，对发行人单价、收入、业绩的影响，说明 4+7 带量采购对发行人未来经营的具体影响，结合相关招投标情况和中标价是否接近或低于成本等，分析是否存在业绩大幅下滑的风险，并做风险提示”的回复内容更新如下：

（一） 两票制政策以来对发行人销售模式、销售价格、销售费用的变化情况，对发行人单价、收入、业绩的影响

1. “两票制”政策情况

“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，旨在规范、压缩药品流通环节，降低药品价格。目前，我国主要省、自治区、直辖市基本都出台了“两票制”实施相关的政策，各省的主要执行时间集中在 2017 年，具体情况如下：

执行时间	执行省份/直辖市
2016 年前	福建

2016年	陕西、青海
2017年	安徽、重庆、宁夏、四川、北京、河北、上海、山西、辽宁、黑龙江、吉林、湖南、浙江、内蒙、甘肃、海南、江苏、广西、云南、湖北
2018年	江西、广东、河南

2. “两票制”政策以来发行人销售价格、销售费用的变化情况，对发行人单价、收入、业绩的影响

(1) “两票制”的发行人销售价格的影响

单位：元/支

产品	2019年1月-6月	2018年度	2017年度	2016年度
派格宾	690.97	685.14	692.45	733.88
特尔立	35.30	36.57	39.79	38.99
特尔津	28.51	21.86	25.52	23.45
特尔康	65.73	68.65	72.52	73.13

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

“两票制”各省的主要执行时间集中在 2017 年。2019 年上半年，发行人的产品价格基本保持稳定，产品价格的波动主要是由于销售省份中标价格的变化、产品内部结构调整、销售终端的差异等原因，两票制实施后对发行人销售价格影响较小。

(2) “两票制”对发行人销售费用的影响

根据公司与经销商签订的年度购销协议书及实际执行情况，发行人产品推广由其自行承担，经销商仅承担配送职能，无需承担市场推广职能。发行人历来注重产品的学术化推广，主要采取通过自建团队的方式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，发行人的市场推广费用均由自身承担，“两票制”实施对发行人的销售费用影响较小。

(3) “两票制”对发行人收入、业绩的影响

“两票制”要求药品从生产企业到终端医疗机构全部只开两次发票，旨在规范、压缩药品流通环节，由于发行人较早便主要采用“两票制”的方式开展药品

销售，“两票制”实施后，并未对发行人市场拓展、经营模式、产品单价等造成重大影响，因此，“两票制”对发行人的收入、业绩的影响较小。

（二） 发行人不存在业绩大幅下滑的风险

1. 相关招投标情况和中标价是否接近或低于成本

报告期内发行人不存在由于中标价格大幅下降导致接近或低于成本的情况，各产品在报告期内的毛利率情况如下：

项目	2019年1-6月	2018年度	2017年度	2016年度
派格宾	84.43%	84.55%	83.23%	90.71%
特尔津	88.62%	86.99%	85.94%	85.53%
特尔康	93.80%	94.20%	93.48%	93.31%
特尔立	88.75%	88.51%	87.37%	87.23%

报告期内，发行人各产品毛利率均在80%以上，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，招投标价格高于发行人销售价格。因此，产品招投标价格均明显高于发行人产品成本，发行人不存在由于中标价格大幅下降导致接近或低于成本的情况。经过上述分析，“两票制”及“4+7带量采购”对发行人销售模式、销售价格等方面均不产生重大不利影响，因此发行人不存在由于上述因素引起业绩大幅下滑的风险。

十三、 《审核问询函二》第11题

关于在研药品：

报告期内，发行人的在研药物主要为Y型聚乙二醇重组人粒细胞刺激因子，同时在研慢性乙肝临床治愈临床试验，其余研发项目均处于早起研发阶段；此外，招股说明书披露其药物涉及十三五研究用药。

请发行人：（1）详细披露发行人研发投入的具体投向，结合是否为新药研发或仿制药等，补充披露是否符合医药研发行业的惯例；（2）结合恒瑞对Y型聚乙二醇重组人粒细胞刺激因子注射药大幅降价加入医保的有关情况，详细披

露在研的 Y 型聚乙二醇重组人粒细胞刺激因子注射液是否为仿制药，以及首仿的有关情况、目前市场竞争情况、发行人未来研发成功后的销售渠道及竞争情况，并披露对发行人持续经营能力是否造成重大不利影响、相关研发是否证明发行人具有研发实力；（3）结合对慢性乙肝临床治愈临床试验的研发投入，补充披露历史中慢性乙肝临床治愈临床试验的研发情况及研发结果，以及研发成功的难度，对发行人生产经营是否可能产生重大不利影响；（4）补充披露十三五研究用药的数量及其含义，是否存在误导性陈述；（5）披露在研药物所针对的具体适应症的患者人数和市场规模的情况。

请发行人结合目前产品管线和在研产品为仿制药的情形，审慎论证是否符合科创板定位。

请保荐机构、发行人律师审慎评估，充分核查并发表意见。

回复意见：

对《补充法律意见书（二）》中上述第（1）、（3）问的回复内容更新如下：

（一） 详细披露发行人研发投入的具体投向，结合是否为新药研发或仿制药等，补充披露是否符合医药研发行业的惯例

对报告期内发行人的研发投入情况更新如下：

报告期内，公司的研发支出分别为 9,299.69 万元、4,395.59 万元、4,333.47 万元和 2,843.99 万元，具体投向情况如下：

单位：万元

序号	研发项目	2019 年 1-6 月	2018 年	2017 年	2016 年
1	派格宾	-	-	2,214.92	8,255.24
2	Y 型 PEG 化重组人生长激素（YPEG-GH）	566.48	807.05	79.19	0.29
3	Y 型 PEG 化重组人粒细胞刺激因子（YPEG-G-CSF）	548.00	401.49	237.60	163.88
4	Y 型 PEG 化重组人促红素（YPEG-EPO）	639.05	181.58	54.19	22.28

5	ACT50	183.56	419.61	199.95	120.68
6	ACT60	14.40	230.12	245.98	84.19
7	慢性乙肝临床治愈研究项目	251.47	582.96	301.36	1.46
8	大分子领域药学研究	19.76	549.61	343.40	299.29
9	重组人白介素-11(rhIL-11)水针注射液	22.51	272.81	290.40	151.19
10	厦门海洋生物医药专业测试分析及研究开发平台项目	98.06	572.14	-	-
11	其他项目	500.70	316.11	428.60	201.19
合计		2,843.99	4,333.47	4,395.59	9,299.69

（二） 结合对慢性乙肝临床治愈试验的研发投入，补充披露历史中慢性乙肝临床治愈试验的研发情况及研发结果，以及研发成功的难度，对发行人生产经营是否可能产生重大不利影响

报告期内，发行人在慢性乙肝临床治愈方面的投入情况如下：

单位：万元

研发项目	2019年1-6月	2018年	2017年	2016年
慢性乙肝临床治愈研究项目	251.47	582.96	301.36	1.46

十四、 《审核问询函二》第12题

关于发行人经销商：

请发行人说明：（1）主要配送商的基本情况，相关销售流程、销售单价、相应毛利率等情况，是否与发行人存在关联关系；（2）在配送商销售过程中，是否使用相关外包公司，如是，报告期内相关推广费用及其与配售商模式收入的关系；（3）上述经销商中，主要20名经销商和主要新增经销商的成立时间、注册地、销售区域重合情况、经销商之间是否存在串货情形或关联关系，上述经销商的最终销售及最终客户情况；（4）经销商与发行人的退货约定情况；（5）对上述主要经销商的销售价格情况，是否对其支付推广费用或使用第三方推广服

务，相关费用是否与相关经销商销售额匹配；（6）结合报告期内主要产品变化情况、经销商的合作模式及变化情况、经销商增减变化及是否存在直接或间接的关联关系、与经销商合同主要变动条款，重点说明主要信用政策及变动情况。

请保荐机构、发行人律师核查并发表意见。

回复意见：

对《补充法律意见书（二）》中上述第（1）、（3）、（6）问的回复内容更新如下：

（一） 主要配送商的基本情况，相关销售流程、销售单价、相应毛利率等情况，是否与发行人存在关联关系

1. 主要配送商的基本情况

经核查，报告期内发行人主要配送商的基本情况如下表所示：

序号	前五名客户	主要配送商名称	成立时间	营业期限至	经营范围 ^(註)	注册资本 (万元)	是否与发行人存在 关联关系
1	国药控股股份有限公司	国药集团西南医药有限公司	1997.11.19	-	销售：药品等。	6,338.78	否
2		国药控股（天津）东方博康医药有限公司	1994.1.6	-	药品经营（按许可证核定许可范围经营）等。	32,000.00	否
3		国药控股安徽有限公司	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	否
4		国药控股河南股份有限公司	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	否
5		国药控股扬州有限公司	1991.1.17	2022.3.31	药品等。	7,366.53	否
6		国药控股云南有限公司	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	否

7	华润医药集团有限公司	华润黑龙江医药有限公司	2004.11.4	-	药品经营等。	20,000.00	否
8		华润湖南瑞格医药有限公司	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	否
9		华润辽宁医药有限公司	2011.3.7	2061.3.7	药品销售等。	15,000.00	否
10		华润医药商业集团有限公司	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	否
11	上海医药集团股份有限公司	北京信海康医药有限责任公司	1956.1.1	-	批发药品等。	660.00	否
12		河南省康信医药有限公司	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	否
13		上药金龟（上海）医药有限公司	1992.6.17	-	药品批发等。	3,000.00	否

14		上药康德乐（湖北）医药有限公司	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	否
15		上药康德乐合丹（深圳）医药有限公司	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	否
16	广州医药集团有限公司	广州国盈医药有限公司	1989.10.16	-	中成药、中药饮片批发；西药批发；生物制品（不含疫苗）批发；药品零售等。	55,200.00	否
17		广州欣特医药有限公司	1997.4.14	-	西药批发；中成药、中药饮片批发等。	12,300.00	否
18		广州医药有限公司	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	否
19	鹭燕医药股份有限公司	福州鹭燕医药有限公司	1984.6.8	2023.4.10	药品批发等。	3,008.00	否
20		鹭燕医药股份有限公司	2008.9.3	-	西药批发；中药批发等。	19,225.32	否
21		漳州鹭燕医药有限公司	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。	1,500.00	否
22	重庆医药	重庆医药（集团）股份	1997.4.28	-	批发化学原料药及其制剂、抗生素原料药及其制剂、	44,983.72	否

	药（集团）股份有限公司	有限公司			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。		
23		重庆医药集团医贸药品有限公司	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	否
24	-	江西南华医药有限公司	2001.12.31	2031.12.30	中药材、中成药、中药饮片、化学原料药、化学药制剂、抗生素原料药、抗生素制剂、生化药品、生物制品、麻醉药品和第一类精神药品、第二类精神药品制剂、蛋白同化制剂和肽类激素、医疗用毒性药品、体外诊断试剂的批发等。	18,000.00	否

注：上表中的经营范围仅列示与医药医疗相关的主要业务范围。

2. 主要配送商销售单价、相应毛利率等情况

（1） 主要配送商销售单价

发行人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) 派格宾主要配送商销售单价情况

单位：元/支

序号	前五大客户	客户名称	2019年度 1-6月销售 单价	2018 年度销 售单价	2017 年度销 售单价	2016 年度 销售 单价
1	广州医药集团有限公司	广州欣特医药有限公司	740.46	708.66	737.86	737.86
2		广州医药有限公司	723.84	727.25	863.69	712.28
3	国药控股股份有限公司	国药集团西南医药有限公司	762.26	774.76	754.17	754.17
4		国药控股（天津）东方博康医药有限公司	732.90	736.40	609.68	737.86
5		国药控股安徽有限公司	725.70	699.67	695.58	807.36
6		国药控股河南股份有限公司	729.14	728.45	723.26	737.86

7		国药控股扬州有限公司	714.70	605.13	680.82	807.36
8		国药控股云南有限公司	722.37	712.05	712.28	754.17
9		华润黑龙江医药有限公司	755.16	730.80	0.00	737.86
10	华润医药集团有限公司	华润湖南瑞格医药有限公司	740.59	809.80	807.98	737.86
11		华润辽宁医药有限公司	737.86	722.81	0.00	737.86
12		福州鹭燕医药有限公司	739.89	730.45	740.20	0.00
13	鹭燕医药股份有限公司	鹭燕医药股份有限公司	736.74	739.89	709.54	807.36
14		漳州鹭燕医药有限公司	739.89	739.89	739.91	0.00
15		北京信海康医药有限责任公司	-	-	737.86	0.00
16	上海医药集团股份有限公司	河南省康信医药有限公司	734.19	-	734.17	737.86
17		上药康德乐合丹（深圳）医药有限公司	743.02	741.05	739.81	737.86
18	重庆医药（集团）股份有限公司	重庆医药（集团）股份有限公司	722.89	736.64	760.00	0.00
19		重庆医药集团医贸药品有限公司	0.00	-	669.95	760.00
20	-	江西南华医药有限公司	744.90	745.66	746.64	737.86

注 1：派格宾按 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。

注 3：广州医药有限公司销售价格变动主要系由于产品规格折算为标准规格引起的。

发行人向主要配送商销售派格宾的价格基本保持稳定，部分配送商派格宾价格的变动原因主要系终端招投标价格变动，以及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) 特尔立主要配送商销售单价情况

单位：元/支

序号	前五大客户	客户名称	2019 年度 1-6 月销售 单价	2018 年度 销售 单价	2017 年度 销售 单价	2016 年度 销售 单价

1	广州医药集团有限公司	广州欣特医药有限公司	42.13	41.13	37.92	39.87
2	国药控股股份有限公司	国药集团西南医药有限公司	35.42	35.18	35.14	35.47
3		国药控股（天津）东方博康医药有限公司	28.40	27.96	30.11	34.84
4		国药控股河南股份有限公司	29.01	27.93	40.80	40.24
5		国药控股扬州有限公司	31.13	31.61	40.00	48.07
6	华润医药集团有限公司	华润黑龙江医药有限公司	36.61	46.28	52.89	52.03
7		华润医药商业集团有限公司	34.19	33.08	31.23	39.31
8	鹭燕医药股份有限公司	福州鹭燕医药有限公司	22.06	23.11	24.52	36.63
9		鹭燕医药股份有限公司	22.06	22.06	27.34	28.47
10		漳州鹭燕医药有限公司	22.06	22.06	24.77	29.59
11	上海医药集团股份有限公司	上药金龟（上海）医药有限公司	40.81	42.29	49.69	47.32
12		上药康德乐（湖北）医药有限公司	41.45	41.45	42.07	41.90
13	重庆医药（集团）股份有限公司	重庆医药（集团）股份有限公司	38.89	44.21	43.86	45.37
14	-	江西南华医药有限公司	-	36.77	36.72	36.70

注 1：特尔立按 75 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。

发行人向主要配送商销售特尔立价格基本保持稳定，向部分配送商销售特尔立价格的变动原因主要系终端招投标价格变动引起的。

3) 特尔津主要配送商销售单价情况

单位：元/支

序号	前五大客户	客户名称	2019 年度 1-6 月销售 单价	2018 年度销 售单价	2017 年度销 售单价	2016 年 度销售 单价
1		广州国盈医药有限公司	19.67	19.27	22.39	21.71

2	广州医药集团有限公司	广州欣特医药有限公司	17.39	18.45	19.79	19.16
3		广州医药有限公司	22.69	22.81	16.92	0.00
4	国药控股股份有限公司	国药控股（天津）东方博康医药有限公司	28.71	27.60	27.75	29.62
5		国药控股河南股份有限公司	28.88	28.40	31.55	32.84
6		国药控股扬州有限公司	27.81	26.03	31.93	33.91
7	华润医药集团有限公司	华润黑龙江医药有限公司	38.99	35.60	38.34	36.41
8		华润湖南瑞格医药有限公司	31.94	31.94	31.96	0.00
9		华润辽宁医药有限公司	38.42	36.99	39.87	42.52
10		华润医药商业集团有限公司	36.84	35.73	36.00	41.74
11	鹭燕医药股份有限公司	福州鹭燕医药有限公司[注3]	24.25	24.25	24.23	-
12		鹭燕医药股份有限公司[注3]	26.32	26.32	26.32	25.77
13		漳州鹭燕医药有限公司	34.17	26.21	24.49	23.68
14	上海医药集团股份有限公司	河南省康信医药有限公司	33.84	28.18	30.76	30.89
15		上药金龟（上海）医药有限公司	31.77	34.19	37.06	37.42
16	重庆医药（集团）股份有限公司	重庆医药（集团）股份有限公司	27.84	33.31	39.44	37.63
17		重庆医药集团医贸药品有限公司	32.33	-	39.34	39.42
18	-	江西南华医药有限公司	25.81	29.78	29.77	28.81

注 1：特尔津按 75 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。

注 3：2017 年及 2018 年及 2019 年 1-6 月福州鹭燕医药有限公司、鹭燕医药股份有限公司基本仅销售 300 μ g/支的规格，故其价格仅指 300 μ g/支规格的价格。

发行人向主要配送商销售特尔津价格基本保持稳定，向部分配送商销售特尔津价格的变动原因主要系终端招投标价格变动引起的。

4) 特尔康的主要配送商销售单价情况

单位：元/支

序号	前五大客户	客户名称	2019年度 1-6月销 售单价	2018 年度销 售单价	2017 年度销 售单价	2016 年度销 售单价
1	广州医药集团 有限公司	广州国盈医药有限公司	71.30	71.93	77.46	82.08
2		广州欣特医药有限公司	61.86	67.07	65.14	84.26
3	国药控股股份 有限公司	国药控股（天津）东方 博康医药有限公司	60.18	58.68	59.01	62.56
4		国药控股河南股份有限 公司	97.31	97.31	97.31	97.31
5		国药控股扬州有限公司	68.17	64.41	66.92	81.19
6		国药控股云南有限公司	-	92.44	86.73	86.73
7	华润医药集团 有限公司	华润黑龙江医药有限公 司	72.23	72.23	81.25	81.14
8		华润辽宁医药有限公司	62.31	62.03	71.59	77.06
9	鹭燕医药股份 有限公司	福州鹭燕医药有限公司	49.47	49.47	51.34	-
10		鹭燕医药股份有限公司	49.47	49.47	50.25	76.35
11		漳州鹭燕医药有限公司	49.47	49.47	55.78	78.98
12	上海医药集团 股份有限公司	河南省康信医药有限公 司	73.99	72.02	85.05	84.99
13		上药金龟（上海）医药 有限公司	87.40	84.43	91.73	89.10
14		上药康德乐（湖北）医 药有限公司	69.33	67.95	76.85	84.16
15		重庆医药（集团）股份 有限公司	70.66	84.09	83.24	76.65

16	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	0.00	-	87.63	90.48
17	-	江西南华医药有限公司	-	69.19	73.56	75.00

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。

发行人向主要配送商销售特尔康价格基本保持稳定，向部分配送商销售特尔康价格的变动原因主要系终端招投标价格变动引起的。

（2）主要配送商毛利率

序号	前五大客户	客户名称	2019 年 1-6 月毛利率	2018 年度毛利率	2017 年度毛利率	2016 年度毛利率
1	广州医药集团有限公司	广州国盈医药有限公司	89.55%	87.18%	84.90%	84.50%
2		广州欣特医药有限公司	84.31%	87.81%	84.90%	87.86%
3		广州医药有限公司	80.44%	85.12%	-	90.53%
4	国药控股股份有限公司	国药集团西南医药有限公司	83.29%	87.41%	88.51%	89.93%
5		国药控股（天津）东方博康医药有限公司	85.22%	88.83%	94.26%	93.90%
6		国药控股安徽有限公司	81.40%	84.91%	82.82%	91.35%
7		国药控股河南股份有限公司	85.78%	88.53%	86.12%	89.08%
8		国药控股扬州有限公司	86.14%	89.87%	90.24%	92.42%
9		国药控股云南有限公司	79.65%	86.86%	86.45%	92.95%
10	华润医药集团有限公司	华润黑龙江医药有限公司	89.88%	90.50%	90.16%	90.52%
11		华润湖南瑞格医药有限公司	81.43%	87.34%	87.69%	90.53%
12		华润辽宁医药有限公司	92.32%	91.86%	91.60%	93.10%
13		华润医药商业集团有限公司	88.24%	87.34%	84.61%	87.72%

14	鹭燕医药股份有限公司	福州鹭燕医药有限公司	81.55%	83.76%	80.55%	-
15		鹭燕医药股份有限公司	80.68%	85.23%	82.03%	89.82%
16		漳州鹭燕医药有限公司	81.26%	84.92%	83.72%	87.64%
17	上海医药集团股份有限公司	北京信海康医药有限责任公司	-	-	84.16%	0.00%
18		河南省康信医药有限公司	88.89%	92.81%	91.91%	91.48%
19		上药金龟（上海）医药有限公司	88.71%	89.10%	88.31%	89.58%
20		上药康德乐（湖北）医药有限公司	89.68%	89.45%	86.96%	86.62%
21		上药康德乐合丹（深圳）医药有限公司	80.60%	85.76%	84.19%	90.53%
22	重庆医药（集团）股份有限公司	重庆医药（集团）股份有限公司	84.00%	87.06%	85.58%	91.73%
23		重庆医药集团医贸药品有限公司	86.10%	-	85.99%	89.06%
24	-	江西南华医药有限公司	83.98%	89.37%	88.11%	89.53%

注：上述毛利率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。

根据发行人的说明，报告期内，发行人主要配送商毛利率基本保持稳定，国药控股安徽有限公司、国药控股云南有限公司毛利率存在一定波动主要系其主要销售派格宾，由于不同终端销售价格存在差异，对经销商给予一定折让，同时受无形资产摊销引起制造费用增加导致派格宾单位成本上升。

3. 主要配送商与发行人不存在关联关系

经核查，本所律师认为，截至本补充法律意见书出具之日，发行人的主要配送商与发行人不存在关联关系。

（二） 上述经销商中，主要 20 名经销商和主要新增经销商的成立时间、注册地、销售区域重合情况、经销商之间是否存在串货情形或者关联关系，上述经销商的最终销售及最终客户情况

1. 主要 20 名经销商和主要新增经销商的成立时间、注册地、销售区域重合情况，经销商之间是否存在串货情形或关联关系

（1）主要 20 名经销商和主要新增经销商的成立时间、注册地、销售区域、关联关系

序号	经销商名称	类型	成立时间	注册地	销售区域	经销商之间的关联关系
1	广州国盈医药有限公司	主要经销商	1989.10.16	广东省广州市	广东	广州医药有限公司控制广州国盈医药有限公司、广州欣特医药有限公司
2	广州欣特医药有限公司	主要经销商	1997.4.14	广东省广州市	广东	
3	广州医药有限公司	主要经销商、2016 年度新增经销商	1951.1.1	广东省广州市	广东	
4	国药集团西南医药有限公司	主要经销商	1997.11.19	四川省成都市	四川	同受国药控股股份有限公司控制
5	国药控股（天津）东方博康医药有限公司	主要经销商	1994.1.6	天津市	天津	
6	国药控股河南股份有限公司	主要经销商	2006.12.11	河南省郑州市	河南	
7	国药控股扬州有限公司	主要经销商	1991.1.17	江苏省扬州市	江苏	
8	国药控股云南有限公司	主要经销商	2000.11.20	云南省昆明市	云南	
9	华润黑龙江医药有限公司	主要经销商	2004.11.4	黑龙江省哈尔滨市	黑龙江	华润医药商业集团有限公司控制华润黑龙江医药有限公司、华润湖南瑞格医药有限公司、华润辽宁医药有限
10	华润湖南瑞格医药有限公司	主要经销商	2013.1.10	湖南省长沙市	湖南	
11	华润辽宁医药有限公司	主要经销商	2011.3.7	辽宁省沈阳市	辽宁	

12	华润医药商业集团有限公司	主要经销商	2000.12.27	北京市	北京	公司
13	鹭燕医药股份有限公司	主要经销商	2008.9.3	福建省厦门市	厦门	鹭燕医药股份有限公司控制漳州鹭燕医药有限公司
14	漳州鹭燕医药有限公司	主要经销商	2002.9.20	福建省漳州市	漳州	
15	北京信海康医药有限责任公司	主要经销商、2017年度新增经销商	1956.1.1	北京市	北京	同受上海医药集团股份有限公司控制
16	河南省康信医药有限公司	主要经销商	1999.9.7	河南省郑州市	河南	
17	上药金龟（上海）医药有限公司	主要经销商	1992.6.17	上海市	上海	
18	重庆医药（集团）股份有限公司	主要经销商	1997.4.28	重庆市	重庆	重庆医药（集团）股份有限公司控制重庆医药集团医药贸易有限公司，重庆医药（集团）股份有限公司总裁助理朱莛担任重庆医药集团医药贸易有限公司执行董事、总经理
19	重庆医药集团医药贸易有限公司	主要经销商	2014.8.13	重庆市	重庆	
20	江西南华医药有限公司	主要经销商	2001.12.31	江西省南昌市	江西	江西南华医药有限公司由上药控股有限公司和江西省医药集团有限公司各持有50%的股权，上药控股有限公司受上

						海医药集团 股份有限公司控制
--	--	--	--	--	--	-------------------

（2）上述经销商之间不存在串货的情况

本所律师访谈了发行人销售负责人、财务总监，查阅了发行人与主要经销商签订的购销协议，走访了主要经销商。经核查，发行人主要 20 名经销商和主要新增经销商之间存在具有股权控制关系等关联关系的情形，发行人主要 20 名经销商和主要新增经销商之间不存在串货的情况。

公司在进行经销商的甄选时，首选渠道覆盖面广、能力强的经销商作为主要经销商，因此为其设定的销售区域较大。同时，根据当地医疗机构的配送要求，进行经销商的增补，故会存在销售区域重合的情况。

经销商之间不存在串货情况。首先，根据与经销商签订的购销协议，已明确授权销售区域，经销商应按照所授权的销售区域进行销售。其次，在经销模式下，经销商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，终端医疗机构一般对配送商有着严格的管理体系，除已有名单内的配送商外，不接受其他配送商销售的药品，因此发生串货的可能性较低。最后，公司要求商务人员每周除了库存监控外，还需对经销商的流向进行监控，有效杜绝串货情形的发生。

2. 上述经销商最终销售及最终客户情况

单位：万元

序号	经销商名称	2016年经销商终端销售金额	2017年经销商终端销售金额	2018年经销商终端销售金额	2019年1-6月经销商终端销售金额	主要最终客户
1	广州国盈医药有限公司	551.25	605.58	469.22	241.70	惠州市中心人民医院、粤北人民医院、广东省农垦中心医院、深圳市第二人民医院等
2	广州欣特医药有限公司	768.57	776.61	739.04	382.39	南方医科大学南方医院、清远市人民医院、广州市番禺区中心医院、广州医科大学附属肿瘤医院、台山市人民医院、广州市第八人民医院等
3	广州医药有限公司	5.83	719.43	722.18	801.47	广州市博惠大药房、中山市第二人民医院、广州南方麒麟大药房等
4	国药集团西南医药有限公司	86.01	333.31	596.29	542.23	四川省人民医院、成都市公共卫生临床医疗中心（成都市传染病医院）、西南医科大学附属医院等
5	国药控股（天津）东方博康医药有限公司	440.02	474.92	725.41	637.74	中国医学科学院血液病医院、天津市第二人民医院、天津市第三中心医院、天津医科大学第二医院等
6	国药控股河南股份有限公司	92.82	376.78	1,197.61	912.00	国药控股河南股份有限公司郑州大药房、河南省肿瘤医院、郑州儿童医院、国药控股洛阳有限公司中州大药房等
7	国药控股扬州有限公司	884.35	943.55	858.28	475.70	连云港市第一人民医院、淮安市第一人民医院、徐州医科大学附属医院、江苏大学附属医院（江滨医院）、连云港市第二人民医院、连云港市赣榆区人民医院等

8	国药控股云南有限公司	65.61	769.97	1,026.92	607.18	国药控股昆明大药房有限公司、国药控股云南有限公司大药房、国药控股昆明大药房有限公司金碧大药房、国药控股昆明大药房有限公司西昌路大药房等
9	华润黑龙江医药有限公司	463.94	757.74	1,053.11	834.23	哈尔滨医科大学附属第一医院、哈尔滨医科大学附属第二医院、哈尔滨医科大学附属肿瘤医院等
10	华润湖南瑞格医药有限公司	16.37	308.19	1,087.74	873.08	中南大学湘雅医院、华润湖南瑞格医药有限公司益生药号、华润湖南瑞格医药有限公司咸嘉湖益生药号、株洲市中心医院等
11	华润辽宁医药有限公司	1,424.22	1,351.38	1,940.62	956.11	中国医科大学附属第一医院、辽宁省肿瘤医院、中国医科大学附属盛京医院、沈阳市第十人民医院等
12	华润医药商业集团有限公司	586.74	511.67	556.38	320.68	首都医科大学附属北京儿童医院、北京大学第一医院、北京大学人民医院、北京德信行医保全新大药房有限责任公司、首都医科大学附属北京妇产医院等
13	鹭燕医药股份有限公司	163.38	446.29	1,498.75	1,058.05	厦门市中医院、厦门大学附属第一医院、厦门长庚医院有限公司、厦门大学附属中山医院、厦门大学附属成功医院（中国人民解放军第 174 医院）等
14	漳州鹭燕医药有限公司	229.87	347.99	570.52	356.63	中国人民解放军联勤保障部队第九〇九医院、福建省漳州市医院等
15	北京信海康医药有限责任公司	-	0.14	1,446.93	53.34	[注 1]

16	河南省康信医药有限公司	912.12	1,690.41	2,026.24	1,197.70	河南省人民医院、郑州大学第一附属医院、河南科技大学第一附属医院、河南省肿瘤医院、郑州大学第一附属医院郑东分院等
17	上药金龟（上海）医药有限公司	887.83	981.49	960.48	486.23	上海交通大学医学院附属瑞金医院、上海市同济医院、上海交通大学医学院附属仁济医院、复旦大学附属肿瘤医院、上海市嘉定区中心医院、上海市北站医院、复旦大学附属儿科医院、上海市第一人民医院宝山分院等
18	重庆医药（集团）股份有限公司	160.79	240.86	2,432.42	1,125.04	重庆市泰来药房、重庆医科大学附属第二医院、重庆和平欣特健康管理有限公司渝中药事服务中心、中国人民解放军陆军军医大学第一附属医院等
19	重庆医药集团医贸药品有限公司	498.15	1,568.72	-	4.13	麦克红康药房沙坪坝区寿康药店、重庆医科大学附属第一医院、重庆医科大学附属第二医院、重庆和平欣特健康管理有限公司沙坪坝药房、重庆医科大学附属永川医院等
20	江西南华医药有限公司	805.06	1,139.07	1,528.15	484.10	南昌大学第二附属医院（原江西医学院第二附属医院）、赣南医学院第一附属医院、南昌大学第一附属医院、江西省肿瘤医院、赣州市人民医院、南昌市上普大药房有限责任公司、上饶市人民医院、赣州市肿瘤医院等

注 1：由于北京信海康医药有限责任公司（简称“北京信海康”）与公司达成了战略合作，由其作为北方平台分拨中心，在其母公司上药科园信海医药有限公司（简称“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。因此北京信海康主要下游客户为上药科园的下属各分子公司。

注 2：经销商终端销售金额以发行人对经销商销售价格乘以经销商对外销售数量进行测算。

（三） 结合报告期内主要产品变化情况、经销商的合作模式及变化情况、经销商增减变化及是否存在直接或间接的关联关系、与经销商合同主要变动条款，重点说明主要信用政策及变动情况

1. 报告期内主要产品变化情况

报告期内，公司主营业务收入按照产品类别划分情况如下：

单位：万元

项目	2019年1-6月		2018年度		2017年度		2016年度	
	金额	占比	金额	占比	金额	占比	金额	占比
主营业务收入	31,820.39	100.00%	44,616.11	100.00%	32,257.45	100.00%	27,788.48	100.00%
其中：派格宾	14,849.84	46.67%	18,736.55	42.00%	8,687.75	26.93%	7,242.48	26.06%
特尔立	2,540.87	7.99%	4,751.45	10.65%	4,565.56	14.15%	4,110.11	14.79%
特尔津	8,773.98	27.57%	12,741.22	28.56%	11,841.51	36.71%	9,704.35	34.92%
特尔康	5,655.70	17.77%	8,386.88	18.80%	7,162.63	22.20%	6,731.53	24.22%

报告期内，公司4项产品收入均呈上涨趋势，其中，发行人派格宾于2016年11月上市销售，随着产品中标区域的增加以及销售渠道的拓展，报告期内派格宾在主营业务中占比逐年提高，特尔立、特尔津、特尔康在主营业务收入中占比有所降低，报告期内主要产品未发生重大变化。

2. 经销商增减变化及是否存在直接或间接关联关系

（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	2019年1-6月	2018年度	2017年度	2016年度
期初经销商数量	343	285	247	196
本期新增经销商数量	152	102	90	51
本期退出经销商数量	70	44	52	0
期末经销商数量	425	343	285	247

2019年1-6月，发行人新增经销商较多，主要原因是随着发行人基层医疗终端覆盖的增加，在严格执行两票制的基础上，增加了供应商的数量，保障基层渠

道的供应和畅通；2019年1-6月退出的经销商数量较多，主要原因是发行人业务拓展过程中对经销商进行优化；此外，医疗终端的用药供应目录变化相对较快，医疗机构对经销商的选择也是发行人经销商变化的一个重要因素。

（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%
2019年1-6月	1,722.23	1,154.61
占2019年1-6月营业收入比例	5.40%	3.62%

发行人报告期内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。

综上，经核查，报告期内发行人主要销售产品种类、与经销商的合作模式、主要合同条款未发生重大变化，发行人与新增及减少的经销商不存在关联关系，发行人对经销商销售的主要信用政策未发生明显变动。

十五、《审核问询函二》第14题

关于关联方：

报告期内，发行人实际控制人控制的企业较多。

请发行人说明实际控制人控制的企业的主营业务、成立时间、注册资本、报告期内的主要财务数据、员工人数、是否存在亏损情形，在资产、人员、技术等方面与发行人的关系，是否存在重叠的客户或供应商，是否存在为发行人与承担推广职责的经销商或其他为发行人承担推广职责的公司存在资金业务往来，是否存在为发行人分担医药推广费用的情形；是否与发行人存在同业竞争，是否存在重大违法违规情形，是否存在为发行人分担成本费用的情形。

请保荐机构、发行人律师核查并发表意见。

回复意见：

（一） 请发行人说明实际控制人控制的企业的主营业务、成立时间、注册资本、报告期内的主要财务数据、员工人数、是否存在亏损情形

孙黎和其配偶蔡智华控制的厦门智辉生物电子技术开发有限公司成立于1999年7月28日，注册资本为125万元，已多年未进行实际经营，2003年开始处于吊销状态，已于2019年7月15日完成注销。

根据杨英、兰春提供的资料，截至本补充法律意见书出具之日，杨英、兰春控制的其他企业情况如下表：

表格一：杨英、兰春控制的公司主营业务、成立时间、注册资本、员工人数

序号	控制企业	成立时间	注册资本	主营业务	经营范围	人数
1	北京新英才投资集团有限公司	2015年2月26日	100,000万元	持有杨英、兰春下属北京知行信资产管理有限公司等公司股权，无其他业务	项目投资；投资管理；资产管理。	1
2	北京英诚房地产开发有限公司	2002年1月25日	5,880万元	持有杨英、兰春下属北京英才龙湾商务会所有限公司等公司股权，无其他业务	房地产开发；销售商品房；自有房产的物业管理；房地产信息咨询（中介除外）；销售建筑材料、装饰材料、金属材料、机械电器设备；家居装饰。	1
3	北京英才房地产开发有限公司	2001年3月5日	16,000万元	房地产开发；销售商品房；自有房产的物业管理；	房地产开发；销售商品房；自有房产的物业管理；房地产信息咨询（中介除外）；销售建筑材料、装饰材料、金属材料、机械电器设备；家居装饰。	65
4	幸福时空（北京）科技有限公司	2012年5月4日	2,000万元	图文设计、销售电子产品	技术推广服务；计算机系统服务；应用软件服务；电脑图文设计；货物进出口、技术进出口；经济信息咨询；销售电子产品、通讯设备、文化用品、五金交电、仪器仪表、日用品、机电设备；组织文化艺术交流活动；互联网信息服务；从事互联网文化活动。	1
5	厦门辅源农业科技有限公司	2014年11月6日	5,000万元	目前没有实际经营	农业科学研究和试验发展；其他预包装食品批发；其他散装食品批发；预包装食品零售；散装食品零售；林业产品批发；其他农牧产品批发；果品批发；蔬菜批发；经营各类商品和技术的进出口（不另附	2

					进出口商品目录），但国家限定公司经营或禁止进出口的商品及技术除外；果品零售；蔬菜零售；互联网销售。	
6	北京牧华伟业房地产开发有限责任公司（已注销）	2001年1月16日	1,000万元	目前没有实际经营	房地产开发；销售商品房。	0
7	厦门市英发经济发展有限公司	1996年12月23日	3,500万元	目前没有实际经营	五金产品批发；建材批发；其他化工产品批发（不含危险化学品和监控化学品）；金属及金属矿批发（不含危险化学品和监控化学品）；其他机械设备及电子产品批发；汽车零配件批发；贸易代理；其他贸易经纪与代理；其他农牧产品批发；首饰、工艺品及收藏品批发(不含文物)；其他日用品零售；仪器仪表修理；石油制品批发（不含成品油、危险化学品和监控化学品）；其他家庭用品批发。	3
8	北京鸿源基业房地产开发有限公司	2000年10月20日	1,000万元	目前没有实际经营	房地产开发及商品房销售。	1
9	福建辅源蜜柚深加工有限公司	2014年3月4日	3,000万元	目前没有实际经营	蜜柚深加工、蜜柚果汁生产、销售；水果种植、加工（含深加工）销售。	0

10	北京知行信资产管理有限公司	2010年12月13日	6,200万元	目前没有实际经营	投资与资产管理；经济贸易咨询；房地产经纪业务；设计、制作、代理、发布广告；组织文化艺术交流活动（不含演出、棋牌室）；会议服务；接受委托提供劳务服务（不含对外劳务合作、中介服务）；仅限分支机构经营：住宿；餐饮服务（中型餐馆、含凉菜、不含裱花蛋糕、不含生食海产品）；销售日用品、文化用品、体育用品、服装鞋帽；器械健身。	1
11	新英才教育投资有限责任公司	2010年11月1日	5,000万元	咨询服务	项目投资；投资管理。	1
12	龙湾房地产投资有限责任公司	2010年8月24日	5,000万元	目前没有实际经营	投资管理；房地产开发；销售自行开发的商品房。	1
13	北京新英才产业投资基金管理有限公司	2015年3月17日	1,000万元	项目投资、投资管理	非证券业务的投资管理、咨询（不得从事下列业务：1、发放贷款；2、公开交易证券类投资或金融衍生品交易；3、以公开方式募集资金；4、对除被投资企业以外的企业提供担保。）；财务咨询（不得开展审计、验资、查帐、评估、会计咨询、代理记账等需经专项审批的业务，不得出具相应的审计报告、验资报告、查帐报告、评估报告等文字材料）。	6

14	北京英才龙湾科技有限公司	2016年7月8日	10万元	目前没有实际经营	技术开发、技术咨询、技术服务；经济贸易咨询；活动策划；组织文化艺术交流；承办展览展示活动；会议服务；市场调查；设计、制作、代理、发布广告；信息咨询（中介服务除外）；财务咨询（不得开展审计、验资、查帐、评估、会计咨询、代理记账等需经专项审批的业务，不得出具相应的审计报告、验资报告、查帐报告、评估报告等文字材料）；企业管理咨询；销售工艺品（不含文物）、机械设备、家用电器、建筑材料（不含砂石及砂石制品）、办公家具、教学用具、计算机软件、文化用品、体育用品（不含弩）。	1
15	北京英才龙湾文化发展有限公司	2016年3月24日	1,000万元	目前没有实际经营	组织文化艺术交流活动(不含演出)；零售工艺品(不含文物)、建筑材料(不含砂石及其制品)、金属材料(不含电石、铁合金)、机械设备;销售日用品、文化用品、装饰材料；文艺创作；产品设计；承办展览展示；会议服务；包装装潢设计；经济贸易咨询。	1
16	北京英才龙湾商务会所有限公司	2008年12月11日	100万元	商户租赁管理与服务	制售中餐、西餐（含冷荤凉菜）；销售酒、饮料；会议服务；承办展览展示；体育项目经营（组织体育比赛除外）；物业管理；销售工艺美术品（不含文物）、服装、鞋帽、日用杂品。	5
17	天津龙湾置业投资有限公司	2009年9月16日	15,000万元	房地产开发与经营	以自有资金对房地产进行投资，房地产开发与经营，商品房销售代理，建筑安装，物业服务，建筑材料、装饰材料、金属材料、机械设备、珠宝首饰、办公用品、空调、五金交电批发兼零售，计算机软硬件开发，软件服务，计算机系统集成服务。	2
18	漳州龙湾房地产开发有限公司	2012年12月7日	10,000万元	目前没有实际经营	房地产开发经营。	3

19	平和龙湾房地产开发有限公司	2014年6月23日	3,600万元	房地产开发经营	房地产开发经营；销售建筑材料、装饰材料、金属材料、化工产品（不含化学危险品）、机械电气设备及家具及装饰用品、化妆品、针纺织品、服装及配饰、鞋帽、皮革制品、文化体育用品、珠宝首饰、工艺美术品、塑料制品、橡胶制品、家用电器、家具、汽车配件、摩托车零配件、承办展览展示活动、环保设备、电线电缆、办公用品及耗材、风道、空调、电子计算机及外围设备、电子产品及配件、五金交电；投资管理、信息咨询；物业管理；房屋出租；会议服务；企业管理；器械健身服务；体育运动项目（不含高危险性体育项目、承办体育赛事、棋牌室）；停车场管理服务；房地产信息咨询（中介服务除外），劳务派遣、承接劳务外包业务；出租商业用房；预包装食品销售；美容服务。	47
20	漳州英才建设开发有限公司	2006年11月17日	20,000万元	土地开发经营与房地产开发经营	土地开发经营与房地产开发经营；投资与资产管理；建筑材料、装饰材料批发、仓储。	9
21	海南龙湾投资开发有限公司	2010年2月4日	13,265万元	房地产投资及开发,酒店管理。	房地产投资及开发,投资管理,投资顾问,酒店管理,旅游咨询。	50
22	厦门英才房地产开发有限公司	1998年6月22日	5,800万元	持有杨英、兰春下属厦门市英才物业管理有限公司等公司股权，目前无其他业务	房地产开发与经营及管理。	11

23	厦门英才学校有限公司	1996年7月26日	15,000万元	投资教育教学活动及科研培训活动	1.投资教育教学活动及科研培训活动；2.批发、零售五金交电化工（不含危险化学品、监控化学品）、电子产品及通信设备、纺织品、服装和鞋帽、汽车零配件、摄影器材、工艺美术品（不含金银首饰）、文化用品、百货、土畜产品；3.房地产开发与经营及管理。	5
24	北京新英才博雅科技有限公司	2018年1月15日	200万元	目前没有实际经营	技术开发、技术咨询、技术服务；经济贸易咨询；组织文化艺术交流活动（不含演出）；承办展览展示活动；会议服务；市场调查；设计、制作、代理、发布广告；信息咨询（中介服务除外）；财务咨询（不得开展审计、验资、查帐、评估、会计咨询、等需经专项审批的业务，不得出具相应的审计报告、验资报告、查帐报告、评估报告等文字材料）；企业管理咨询；销售工艺品（不含文物、象牙及其制品）、机械设备、家用电器、建筑材料（不含砂石及砂石制品）、计算机软件、文具用品、体育用品（不含弩）。	1
25	幸福在线（北京）网络技术有限公司	2011年1月11日	2,000万元	图文设计、销售电子产品	从事互联网文化活动；互联网信息服务；技术开发、技术转让、技术咨询、技术服务；电脑图文设计、制作；销售计算机软硬件及外围设备（不含计算机信息系统安全专用产品）；专业承包；文艺创作；组织文化艺术交流（不含演出、棋牌室）；货物进出口、技术进出口；计算机信息系统集成服务；应用软件服务；销售电子产品、计算机软件及辅助设备、通讯设备、文化用品、五金产品、仪器仪表、日用品、机电设备。	1

26	北京盈地投资顾问有限合伙企业	2015年6月8日	405万元	目前没有实际经营	项目投资、投资管理、投资咨询;财务咨询(不得开展审计、验资、查帐、评估、会计咨询、代理记账等需经专项审批的业务,不得出具相应的审计报告、验资报告、查帐报告、评估报告等文字材料);企业管理;企业管理咨询。(1、不得以公开方式募集资金;2、不得公开交易证券类产品和金融衍生品;3、不得发放贷款;4、不得向所投资企业以外的其他企业提供担保;5、不得向投资者承诺投资本金不受损失或者承诺最低收益;企业依法自主选择经营项目,开展经营活动;依法须经批准的项目,经相关部门批准后依批准的内容开展经营活动;不得从事本市产业政策禁止和限制类项目的经营活动。)	1
27	北京融达通和商业管理有限公司	2013年8月15日	200万元	目前没有实际经营	企业管理;投资管理;资产管理;市场调查;经济贸易咨询;企业形象策划;会议服务;承办展览展示;器械健身;体育项目经营(不含比赛、不含高危体育项目);出租商业用房(限顺义区后沙峪地区龙之湾嘉园10号及市外项目);销售建筑材料(不含砂石及砂石制品)、装饰材料、金属材料(不含电石、铁合金)、机械电气设备、体育用品(不含弩);销售食品;美容。	0
28	厦门英才教育投资有限公司	2018年4月12日	1,000万元	投资教育教学活动及科研培训活动	对第一产业、第二产业、第三产业的投资(法律、法规另有规定除外)。	9
29	龙海英才污水处理有限公司	2009年12月1日	1,000万元	目前没有实际经营	城市污水处理。	3

30	龙海市英才旅游休闲开发有限公司	2009年11月30日	1,000万元	目前没有实际经营	旅游景点开发及配套基础设施建设。	3
31	厦门市英才物业管理有限公司	2000年6月19日	100万元	物业管理	房地产代理及管理。	1
32	云南鑫泰德远矿业有限公司（已注销） ^注	2008年11月26日	500万元	目前没有实际经营	矿业技术咨询服务；矿山机械设备批发、零售；货物进出口。	0
33	平和县鑫泰德远矿业有限公司	2014年5月29日	3,000万元	叶腊石开采	叶腊石开采、加工、销售。	138
34	福州安捷机电技术有限公司	2000年7月24日	100万元	热熔胶机、仪器、仪表安装、维修；五金、交电（不含电动自动车）批发、代购代销	热熔胶机、仪器、仪表安装、维修；五金、交电（不含电动自动车）批发、代购代销。（依法须经批准的项目，经相关部门批准后方可开展经营活动）	2
35	幸福互动（北京）网络科技有限公司	2012年5月4日	3,888.89万元	图文设计、销售电子产品	计算机系统服务；应用软件开发；销售电子产品、计算机软件及辅助设备、通讯设备、文化用品；批发、零售、电子销售；零售预包装食品；玩具、游艺用品、室内游艺器材；餐饮服务；餐饮管理服务及咨询；活动策划、设计、安排；组织文化交流活动；企业策划交流；筹备、策划、组织	47

					民间活动;室内娱乐活动;电子游艺厅的活动;室内娱乐设施的游戏、游艺活动;设计、制作、代理、发布广告。	
36	北京新英才爱语教育科技有限公司	2019年4月15日	800万元	互联网文化活动	技术咨询、技术转让、技术推广、技术服务、技术开发；软件开发；组织文化艺术交流活动（不含演出）；应用软件开发（不含医用软件）；计算机系统服务；数据处理；教育咨询；设计、制作、代理、发布广告；承办展览展示活动；基础软件服务；零售出版物；互联网信息服务；广播电视节目制作；从事互联网文化活动。（企业依法自主选择经营项目，经相关部门批准后依批准内容开展经营活动，不得从事本市产业政策禁止和限制类项目的经营活动）	4

表格二：实际控制人控制的其他企业的主要财务数据、是否存在亏损

单位：万元

序号	控制企业	2016年度/2016年12月31日			2017年度/2017年12月31日			2018年度/2018年12月31日			2019年1-6月/2019年6月30日		
		总资产	净资产	净利润	总资产	净资产	净利润	总资产	净资产	净利润	总资产	净资产	净利润
1	北京新英才投资集团有限公司	13,400.86	9,997.36	-0.02	13,511.00	9,997.30	-0.05	13,860.99	9,997.29	-0.02	13,860.95	9,887.25	-110.04
2	北京英诚房地产开发有限公司	50,110.20	3,801.34	0.08	50,110.07	3,801.25	-0.09	50,361.13	3,790.37	-10.88	50,361.13	3,790.37	-
3	北京英才房地产开发有限公司	185,233.10	90,296.42	-5,223.54	213,631.65	91,218.17	10,807.67	223,160.02	83,056.07	-8,162.10	235,803.52	80,688.50	-2,367.57
4	幸福时空(北京)科技有限公司	1,943.06	-1,638.72	-1,245.62	1,887.94	1,655.98	3,294.12	1,648.60	1,434.63	-221.34	1,555.16	1,338.69	-95.94
5	厦门辅源农业科技有限公司	305.62	-262.79	-262.79	235.12	-233.73	29.06	220.84	-247.94	-14.22	219.09	-249.75	-1.80
6	北京牧华伟业房地产开发有限责任公司（已注销）	13,321.37	8,568.41	0	13,321.37	8,566.06	-2.35	13,321.37	8,563.73	-2.34	13,321.37	8,563.73	-

7	厦门市英发 经济发展有 限公司	13,528.54	3,286.15	-1.41	15,091.76	3,349.37	63.22	15,122.33	3,379.94	30.57	15,153.97	3,411.58	31.64
8	北京鸿源基 业房地产开 发有限公司	928.88	926.36	0	928.88	926.36	0	928.88	926.36	0	928.88	926.36	-
9	福建辅源蜜 柚深加工有 限公司	3,016.81	3,016.81	-201.32	2,765.81	2,765.81	0	2,765.81	2,765.81	0	3,016.82	3,016.82	-
10	北京知行信 资产管理有 限公司	23,522.45	5,487.64	-168.12	26,418.08	5,487.79	0.15	26,418.09	5,487.80	0.01	32,539.76	5,318.61	-169.19
11	新英才教育 投资有限责 任公司	5,367.67	4,900.11	0.00	10,367.63	4,900.07	-0.04	9,190.48	4,764.59	-135.47	18,860.20	4,477.86	-286.78
12	龙湾房地产 投资有限责 任公司	18,852.27	4,932.27	-10.29	18,840.81	4,919.02	-13.25	21,979.72	4,905.08	-13.94	25,379.63	4,897.98	-7.10
13	北京新英才 产业投资基 金管理有限 公司	204.44	199.24	-0.05	209.38	194.18	-5.06	1,432.40	681.09	-313.09	1,298.41	531.86	-131.14
14	北京英才龙 湾科技有限 公司	-	-	-	9.91	9.91	-0.09	9.90	9.90	-0.01	9.87	9.87	-0.03

15	北京英才龙湾文化发展有限公司	48.25	-9.99	-9.99	46.32	958.08	-31.93	3,034.36	951.56	-6.53	3,033.97	951.17	-0.39
16	北京英才龙湾商务会所有限公司	133.61	-783.80	-130.79	302.05	-717.64	50.29	430.25	-617.56	100.08	544.14	-505.19	112.38
17	天津龙湾置业投资有限公司	166,543.66	-2,183.67	-1,416.08	42,927.26	40,368.89	-3,087.33	41,542.07	39,707.46	-661.43	41,464.43	39,642.31	-65.15
18	漳州龙湾房地产开发有限公司	44,004.58	8,993.71	-2.25	9,002.63	8,991.76	-1.95	9,001.32	8,990.45	-1.31	9,001.33	8,990.46	0.01
19	平和龙湾房地产开发有限公司	52,856.52	-1,120.96	-1,563.14	68,176.36	-816.60	-1,295.65	49,779.97	4,084.41	4,901.02	60,354.20	3,752.07	-332.34
20	漳州英才建设开发有限公司	53,793.79	23,338.11	7,643.04	33,252.49	21,780.61	-804.77	32,578.64	20,893.16	-672.12	32,449.64	20,731.12	-162.04
21	海南龙湾投资开发有限公司	86,214.27	1,344.19	-1,547.64	100,504.50	3,196.73	-1,412.46	107,278.01	2,036.27	-1,160.46	108,627.38	1,745.34	-290.93
22	厦门英才房地产开发有限公司	13,159.11	9,199.77	103.02	13,196.78	9,236.52	64.61	13,327.49	9,288.57	69.39	13,378.85	9,352.73	80.40

23	厦门英才学校有限公司	18,220.90	16,029.54	-173.63	16,060.90	16,029.54	-0.00	16,060.81	16,029.44	-0.10	16,060.71	16,029.35	-0.09
24	北京新英才博雅科技有限公司	2018年成立，无2016年和2017年数据						230.98	-0.02	-0.02	930.90	199.90	-0.07
25	幸福在线（北京）网络技术有限公司	1,540.50	-5,987.45	-1,085.37	904.25	203.35	6,190.80	864.51	626.77	-26.57	846.04	606.80	-19.97
26	北京盈地投资顾问有限合伙企业	5.54	4.52	-0.09	5.50	4.49	-0.04	5.45	4.44	-0.05	5.43	4.42	-0.02
27	北京融达通和商业管理有限公司	215.79	195.79	-1.29	1,892.79	196.41	0.61	217.29	196.29	-0.12	217.12	106.10	-90.19
28	厦门英才教育投资有限公司	2018年成立，无2016年和2017年数据						8.26	-138.69	-138.69	18.81	-267.41	-128.72
29	龙海英才污水处理有限公司	1,000.00	1,000.00	0	1,000.00	1,000.00	0	1,000.00	1,000.00	0	1,000.00	1,000.00	-
30	龙海市英才旅游休闲开发有限公司	1,000.00	1,000.00	0	1,000.00	1,000.00	0	1,000.00	1,000.00	0	1,000.00	1,000.00	-

31	厦门市英才物业管理有限公司	116.14	71.39	-4.40	109.06	71.28	-0.11	108.92	71.14	-0.14	108.72	70.94	-0.20
32	云南鑫泰德远矿业公司（注销）	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
33	平和县鑫泰德远矿业有限公司	8,196.25	4,593.87	962.16	9,303.44	6,226.81	1,632.94	9,979.11	8,392.28	2,165.47	12,134.56	9,742.55	1,350.27
34	福州安捷机电技术有限公司	101.86	99.32	-7.97	97.30	96.92	-2.40	96.37	95.79	-1.14	94.71	94.09	-1.70
35	幸福互动（北京）网络科技有限公司	460.96	455.88	-3,001.93	660.84	387.17	-2,568.71	291.82	138.74	-1,248.43	298.96	-107.86	-246.11
36	北京新英才爱语教育科技有限公司	2019年成立，无2016年~2018年数据									246.51	228.45	-91.55

（二） 在资产、人员、技术等方面与发行人的关系，是否存在重叠的客户或供应商，是否存在为发行人与承担推广职责的经销商或其他为发行人承担推广职责的公司存在资金业务往来，是否存在为发行人分担医药推广费用的情形；是否与发行人存在同业竞争，是否存在重大违法违规情形，是否存在为发行人分担成本费用的情形

经核查，本所律师认为：杨英、兰春控制的其他企业在资产、人员、技术等方面独立于特宝生物；除厦门金明杰科技发展有限公司外，杨英、兰春控制的其他企业与特宝生物之间不存在重叠的客户或供应商，且供应商重叠的情形不影响特宝生物的独立性；杨英、兰春控制的其他企业与特宝生物及承担推广职责的经销商或其他为特宝生物承担推广职责的公司之间不存在资金业务往来，不存在为特宝生物分担医药推广费用的情形；除云南鑫泰德远矿业有限公司外，杨英、兰春控制的企业不存在重大违法违规情形，云南鑫泰德远矿业有限公司已于 2019 年 6 月 17 日注销，杨英、兰春未担任云南鑫泰德远矿业有限公司的法定代表人，因此云南鑫泰德远矿业有限公司受罚事宜不影响杨英、兰春的董事任职资格；杨英、兰春控制的其他企业不存在为发行人分担成本费用的情形。

第二节 期间内相关法律事项的补充核查意见

一、 本次发行上市的批准和授权

经核查，截至本补充法律意见书出具之日，发行人关于本次发行上市的批准和授权未发生变化。

本所律师认为，发行人关于本次发行上市的股东大会的召集、召开及表决程序符合有关法律、法规、规范性文件以及现行有效的公司章程的规定，发行人股东大会已依法定程序作出批准发行人本次发行上市的决议，决议的内容及形式符合有关法律、法规、规范性文件以及《公司章程》的规定，合法、有效；发行人股东大会就本次发行上市相关事宜对董事会授权的范围及程序合法有效；发行人已就本次发行上市获得了其内部权力机构的批准，但仍需通过上交所的发行上市审核并经中国证监会履行发行注册程序。

二、 发行人本次发行上市的主体资格

经本所律师核查，发行人依法有效存续，具有发行上市的主体资格；截至本补充法律意见书出具之日，发行人不存在法律、法规、规范性文件及《公司章程》规定需要终止的情形。

本所律师认为，发行人系依法成立并有效存续的股份有限公司，具备《公司法》、《证券法》及《管理办法》规定的关于公开发行股票的主体资格。

三、 本次发行上市的实质条件

本所律师已经在《法律意见书》《律师工作报告》中论述了发行人符合本次发行上市的实质条件。致同对发行人报告期内的财务报表进行了审计并出具了标准无保留意见的《申报审计报告》。本所律师经补充核查后认为，发行人具备《公司法》、《证券法》、《管理办法》等法律、行政法规和规范性文件规定的首次

公开发行股票并在科创板上市的实质条件，但尚需通过上交所的发行上市审核并报经中国证监会履行发行注册程序。

四、 发行人的设立

经本所律师核查，发行人的设立事宜未发生变化。

五、 发行人的独立性

根据发行人说明，因 2019 年发行人同时开展多个临床试验项目，相关工作量激增，故自 2019 年 5 月 1 日起重新设立临床研究中心。

经本所律师核查，期间内发行人的业务、资产、机构、人员和财产的独立性未发生变化。

本所律师认为，截至本补充法律意见书出具之日，发行人资产完整，业务及人员、财务、机构独立，具有完整的业务体系和直接面向市场独立经营的能力；发行人与控股股东、实际控制人及其控制的其他企业间不存在同业竞争，不存在严重影响公司独立性或者显示公允的关联交易。

六、 发起人和股东（实际控制人）

经本所律师核查，期间内发行人的股东、实际控制人均未发生变化。

七、 发行人股本及演变

经本所律师核查，期间内发行人的注册资本和股本结构未发生变化，发行人股东所持股份不存在质押的情形。

八、 发行人的业务

经本所律师核查，期间内发行人的经营范围、主营业务、境外机构情况未发生变化。

经核查，期间内发行人新取得三项药品临床试验通知书，具体情况如下：

序号	药物名称	编码	申请人	颁发机关	批准日期
1	Y型PEG化重组人粒细胞刺激因子注射液（III期临床试验）	CXSL1900018	特宝生物、伯赛基因	国家药品监督管理局	2019年5月5日
2	聚乙二醇感染素 α -2b注射液（联合核苷（酸）类似物治疗慢性乙型肝炎的临床试验）（即慢性乙肝临床治愈注册临床试验）	CXSL1900005	特宝生物	国家药品监督管理局	2019年5月10日
3	Y型PEG化重组人促红素注射液(II期临床试验)	CXSB1900011	特宝生物、伯赛基因	国家药品监督管理局	2019年7月24日

注：2018年7月，国家药品监督管理局发布了《关于调整药物临床试验审评审批程序的公告》，国内药品临床试验审评审批制变为到期默认制，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，申请人未收到药审中心否定或者质疑意见的，可按照提交的方案开展药物临床试验，允许开展临床试验的文件由药品临床试验批件调整为临床试验通知书。

经本所律师核查，截至本补充法律意见书出具之日，发行人不存在持续经营的法律障碍。

九、关联交易及同业竞争

（一）发行人的关联方

1. 期间内新增关联方

经本所律师核查，期间内，发行人新增关联方情况如下表所示：

序号	名称	成立时间	注册资本	经营范围	与发行人的关联关系
1	北京新英才爱语教育科技有限公司	2019年4月15日	800万元	技术咨询、技术转让、技术推广、技术服务、技术开发；软件开发；组织文化艺术交流活动（不含演出）；应用软件开发（不含医用软件）；计算机系统服务；数据处理；教育咨询；设计、制作、代理、发布	该公司系发行人实际控制人之二杨英、兰春控股，并由发行人实际控制人之一兰春担任经理、执行董事的公司。
2	武夷山市武夷觉生态茶业有限公司	2017年8月7日	1000万元	批发兼零售预包装食品（茶叶、酒水）兼散装食品（茶叶），茶叶种植，茶文化交流，茶礼品包	发行人实际控制人之一兰春于2019年7月29日取得该公司40%的股

				装设计, 营销策划, 百货批发零售, 食用菌、笋干、干果销售。 (依法须经批准的项目, 经相关部门批准后方可开展经营活动)	权, 并担任其执行董事、法定代表人。
3	福建省平和福地金通矿业有限公司	2019年5月22日	1000万元	其他未列明非金属矿采选; 建筑装饰用石开采; 建筑用石加工; 建材批发; 对采矿业的投资; 其他未列明的采矿业; 粘土及其他土砂石开采。(依法须经批准的项目, 经相关部门批准后方可开展经营活动)	该公司系发行人实际控制人之二杨英、兰春之子蓝柏清控股的公司。

2. 期间内关联方其他变更事项

序号	名称	成立时间	注册资本	经营范围	与发行人的关联关系	变更事项
1	北京牧华伟业房地产开发有限责任公司	2001年1月16日	1000万元	房地产开发; 销售商品房。	该公司系发行人实际控制人之二兰春、杨英控股的公司。	该公司于2019年7月15日完成注销登记。
2	国富八七(北京)网络科技有限公司	2016年10月20日	500万元	经营范围为互联网信息服务; 技术开发、技术咨询、技术服务、技术推广、技术转让; 计算机系统集成服务; 软件开发; 应用软件服务; 基础软件服务; 数据处理(数据处理中的银行卡中心、PUE值在1.5以上的云计算数据中心除外); 文艺创作; 产品设计; 电脑图文设计、制作	该公司系发行人实际控制人之二兰春、杨英之子蓝柏林担任董事的公司。	该公司已于2019年4月24日注销。
3	福建省东南红矿业有限公司	2014年6月9日	2000万元	高岭土、石材、叶腊石、金、铜、铁、铅、锌、银、钨矿开采、销售。	该公司系发行人实际控制人之一杨英之弟杨文元控股的公司。	该公司于2019年6月5日发生股权转让, 现股权结构为杨文元持股99.9%, 黄潇潇持股0.1%。
4	北京云竞科技有限公司	2018年11月21日	500万元	技术开发、技术服务、技术咨询、技术转让; 销售日用品、通讯设备、汽车零配件、化妆品、服装、机械设备、家用电器、电子产品、	该公司系发行人实际控制人之二兰春、杨英之子蓝柏清担任执行董事的公司。	2019年3月26日, 该公司原股东蓝柏清及北京运营宝科技术有限公司退出, 蓝柏清不再担任该公司执行董事及法

				五金交电（不含电动自行车）、玩具、小礼品、鞋帽、箱包、钟表、新鲜水果、新鲜蔬菜、初级食用农产品；商务信息咨询；企业管理；市场调查；企业形象策划；会议服务；组织文化艺术交流活动（不含演出）；承办展览展示活动；销售食品		定代表人。
5	云南鑫泰德远矿业有限公司	2008年11月26日	500万元	矿业技术咨询服务；矿山机械设备批发、零售、货物进出口	该公司系发行人实际控制人之一杨英控股，杨英之弟杨文元担任执行董事兼总经理的公司。	该公司已于2019年6月17日注销。
6	北京东宝波菲丽斯门窗有限公司	1999年6月17日	300万元	加工、制造塑钢门窗；销售塑钢门窗、五金交电、塑料制品。（依法须经批准的项目，经相关部门批准后以批准内容开展经营活动）	该公司系发行人董事李一奎控制的通化东宝直接和间接持有其96%股权的公司。	该公司已于2019年6月17日注销。
7	厦门智辉生物电子技术开发有限公司	1999年7月28日	125万元	生物、电子产品技术的研究、开发、技术服务、技术咨询	发行人实际控制人之一孙黎的配偶蔡智华担任执行董事和总经理的公司。	该公司已于2019年7月15日注销。

（二）发行人与关联方之间的重大关联交易

发行人报告期内发生的重大关联交易是指发行人及其控股子公司与关联自然人发生的成交金额在30万元以上的交易，与关联法人发生的成交金额占公司最近一期经审计总资产0.1%以上且成交金额在300万元以上的关联交易，或者金额虽未达到以上标准，但本所律师依其性质认为应该披露的关联交易。

经核查，2019年上半年，发行人未发生重大关联交易。

（三）同业竞争

根据发行人实际控制人杨英、兰春、孙黎的确认并经本所律师核查，发行人实际控制人控制的除发行人以外的其他企业均未从事药品生产与经营业务，该企业与发行人之间不存在同业竞争。

经本所律师核查，发行人已在《招股说明书》中对关联交易和解决同业竞争的承诺或措施进行了充分披露，并无重大遗漏或重大隐瞒。

十、发行人的主要财产

（一）土地使用权及房屋所有权

经本所律师核查，自 2018 年 12 月 31 日起至本补充法律意见书出具之日，发行人拥有的土地使用权、房屋所有权及其抵押情况未发生变化。

（二）商标、专利、域名等无形资产

1. 商标

（1）境内商标

经本所律师核查，截至本补充法律意见书出具之日，发行人及其子公司伯赛基因共持有在境内注册的 82 项注册商标，期间内新增 1 项，具体情况如下表所示：

序号	图案	商标注册证编号	商品或服务类别	权利期限	取得方式	他项权利
1		第 27709831 号	医药制剂；医用药物；医用营药品；牙科用药；细菌抑制剂；医用漱口剂；	2019 年 2 月 7 日 — 2029 年 2 月 6 日	原始取得	无

（2）境外商标

经本所律师核查，截至本补充法律意见书出具之日，发行人共持有在境外注册的 3 项注册商标，期间内未发生变化。

2. 专利

经本所律师核查，截至本补充法律意见书出具之日，发行人及其子公司伯赛基因共持有在境内注册的 9 项专利，在境外注册的 9 项专利，其中“Interferon

alpha-2b modified by polyethylene glycol and methods of preparation thereof” 专利在期间内新增 1 个国别的授权，具体情况如下：

序号	名称	注册号/专利号	专利权人	国际申请日	申请地
1.	Polyethylene glycol modified interferon alpha 2b and preparation method and application thereof and methods of preparation thereof	IDP000043571	伯赛基因	2016 年 11 月 24 日	印度尼西亚

3. 域名

经本所律师核查，发行人注册并持有的主要域名在期间的变化情况如下表所示：

序号	域名名称	注册日期	到期日期	主要变化
1	4008826262.com	2018 年 5 月 22 日	2023 年 5 月 22 日	转出

（三）主要生产经营设备

根据发行人的说明和《申报审计报告》，发行人主要从事重组蛋白质药物研发、生产及销售，截至 2019 年 6 月 30 日，发行人固定资产原值合计 19,092.84 万元，固定资产净值 6,266.12 合计万元。

本所律师抽样核查了发行人提供的原值 300 万元以上的生产设备的采购合同、发票及付款凭证。根据发行人的说明和本所律师抽样核查的结果，发行人所拥有的主要生产设备等以购买的方式取得，截至本补充法律意见书出具之日，发行人拥有的主要生产经营设备除本补充法律意见书“第二节 期间内相关法律事项的补充核查意见”之“十一、发行人重大债权债务”部分已明确列明设定抵押的情况外，不存在其他设定抵押、质押或其他第三者权利的情况。

根据发行人声明并经本所律师核查，发行人上述财产不存在产权纠纷或潜在纠纷。

根据发行人的声明并经本所律师核查，发行人以合法方式取得上述财产的所有权或使用权，需取得权属证书的，发行人均已取得相应完备的权属证书。

根据《申报审计报告》和发行人的声明，并经本所律师核查，除本补充法律意见书“第二节 期间内相关法律事项的补充核查意见”之“十一、发行人重大债权债务”，及申报律师工作报告“十一、发行人重大债权债务”部分已明确列明设定抵押的情况外，发行人主要财产的所有权或使用权的行使不存在限制。

（四）房屋土地租赁情况

1. 土地租赁

经本所律师核查，截止本补充法律意见书出具之日，发行人不存在出租或承租土地的情形。

2. 房屋租赁

根据发行人提供的资料并经本所律师核查，截至本补充法律意见书出具之日，发行人承租房屋的情况如下：

序号	出租人	地址	用途	面积 (m ²)	租赁期限
1.	厦门沧海科电投资有限公司	厦门市海沧区翁角路289号科创大厦9层	生物医药检测平台	1,952.75	2015年1月1日 -2019年12月31日
2.	厦门海沧生物科技发展有限公司	厦门市海沧区新园路122号,中试及产业化基地	基因重组蛋白质药物开发	2,457.70	2016年4月1日 -2021年3月31日
3.	智军、杨婷	太原市迎泽区双塔西街49-1号12幢13层1311号	普通住房	50.55	2019年3月25日 -2020年3月24日
4.	卢军	广州市越秀区东风路753号东塔3305号	办公	76	2016年5月30日 -2020年6月8日
5.	河南强祥物业服务有限责任公司	郑州市金水区未来路东北角升龙大厦11号楼807	办公	-	2019年3月12日 -2020年3月12日
6.	李盼	郑州市二七区大学北路30号院中苑名都1号楼2单元20层2024号房（1号楼B座2024号房，两室一厅）	--	-	2019年3月1日 -2021年3月1日

序号	出租人	地址	用途	面积 (m ²)	租赁期限
7.	杨学福	乌鲁木齐市新市区鲤鱼山路 118 号龙庭华清园小区 32 号楼 1 单元 505 号	住宅	94.18	2019 年 3 月 31 日 -2020 年 4 月 1 日
8.	刘湾	长沙市芙蓉区明城国际 4308 号	房屋出租	57.24	2018 年 6 月 24 日 -2020 年 6 月 23 日
9.	李静	成都市青羊区清江中路 63 号 2 栋 6 层 11 号	办公	71.28	2019 年 3 月 1 日 -2020 年 2 月 29 日
10.	段永群	重庆市渝中区大坪正街 88 号附一号 23-4（莲花国际 A-23-4）	办公	79.46	2018 年 6 月 1 日 -2020 年 5 月 31 日
11.	张小梅	福州市晋安区新店镇秀山路 318 号北尚新宿花园 B 区 9#904	--	102.94	2017 年 5 月 1 日 -2020 年 4 月 30 日
12.	北京裕昌置业股份有限公司	北京市丰台区南三环西路 16 号 3-501	--	225.26	2018 年 10 月 1 日 -2020 年 9 月 30 日
13.	魏桢	江西省南通市东湖区余山路 98 号	办公	75.08	2019 年 8 月 1 日 -2021 年 7 月 31 日
14.	余叶	郑州市金水区金水路 288 号 11 号楼 8 楼 807 室	办公	61.74	2019 年 3 月 12 日 -2020 年 3 月 11 日
15.	赵喜林	兰州市城关区砂坪村 158 号 B 单元 1402	居住	90.00	2019 年 1 月 26 日 -2020 年 1 月 25 日
16.	唐群芳	成都市锦江区二郎山路 73 号	居住	84.44	2019 年 3 月 1 日 -2020 年 2 月 29 日
17.	常鸣	西安市雁塔区吉祥村 momopark1 号楼 2 单元 24 层 2402 户	办公	141.66	2019 年 2 月 10 日 至 2022 年 2 月 9 日

序号	出租人	地址	用途	面积 (m ²)	租赁期限
18.	冯兴帅	上海市徐汇区大钢桥路 38弄14号202室	办公	36.16	2019年8月8日 至2019年11月 7日
19.	李静	成都市青羊区清江中路 63号2栋6层11号	办公	71.28	2019年3月1日 至2020年2月29 日

因上述承租物业并非用于发行人的药品研究或生产，不是发行人的主要经营场所，且该类出租场所在租赁市场上的可替代性较强，故如需搬迁，不会对发行人的生产经营造成实质不利影响。就发行人租赁物业可能面临的风险，发行人实际控制人承诺若所租赁的房产在租赁期内因房产权属问题无法继续使用，将促使发行人寻找合法的替代租赁场所继续经营，对于因发行人使用替代租赁场所所造成的损失，实际控制人承诺全部予以承担。

十一、 发行人的重大债权债务

本章中所述重大合同，是指发行人将要履行、正在履行的合同金额在 1000 万元以上的业务合同，或者根据资产规模、业务性质及历史交易规模等判断可能对生产经营、财务状况产生重要影响的其他合同。

经本所律师核查，截至本补充法律意见书出具之日，发行人尚未履行完毕的重大合同包括：销售合同、采购合同、许可合同、捐赠合同等。该等合同的详情，详见律师工作报告“十一、发行人的重大债权债务”以及本补充法律意见披露的下述内容。

1. 销售合同

(1) 特宝生物与华润黑龙江医药有限公司签订《年度购销协议书》（协议编号：销售（协）2018086-续），约定华润黑龙江医药有限公司向特宝生物采购派格宾，并负责该产品在黑龙江地区的销售，该协议为双方编号销售（协）2018086号《年度购销协议书》的续签协议，有效期至 2019 年 12 月 31 日。

(2) 特宝生物与国药控股扬州有限公司签订《年度购销协议书》(销售(协)2018016-续), 约定国药控股扬州有限公司向特宝生物采购特尔立、特尔津、特尔康、派格宾, 并负责该产品在江苏地区的销售, 该协议为双方编号(协)2018016号《年度购销协议书》的续签协议, 有效期至2019年12月31日。

2. 借款合同及抵押合同

2019年3月6日, 特宝生物与中国银行海沧支行签订编号为FJ4002520190014的《授信额度协议》, 约定中国银行股份有限公司海沧支行向特宝生物提供4,000万元的授信额度, 使用期限截至2020年1月21日。

2019年8月28日, 特宝生物与中国银行海沧支行签订编号为FJ4002520190035的《流动资金借款合同》, 约定中国银行股份有限公司海沧支行向特宝生物提供2,000万元的现金借款, 借款期限截至2020年8月27日。

2019年3月6日, 特宝生物与中国银行股份有限公司海沧支行签订编号为FJ4002520191014的《最高额抵押合同》, 合同约定担保债权最高额为66,091,210.00元, 抵押物为液相层析系统、变配电系统、纯化系统等, 期限为2019年3月6日至2020年1月21日。

发行人的上述重大合同均合法有效, 发行人签署及履行该等合同就中国法律而言不存在障碍。根据发行人声明并经本所律师对发行人报告期内已履行完毕的部分重大合同进行了抽查, 发行人不存在虽已履行完毕但可能存在潜在纠纷的重大合同。

根据发行人出具的声明和政府有关主管部门出具的证明文件, 并经本所律师核查, 截至本补充法律意见书出具之日, 发行人不存在因环境保护、知识产权、产品质量、劳动安全、人身权等原因而产生的侵权之债。

根据《申报审计报告》及发行人的声明, 并经本所律师核查, 截至2019年6月30日, 除在律师工作报告“九、关联交易和同业竞争”披露的关联交易之外, 发行人与关联方之间不存在其他重大债权债务关系及相互提供担保的情况; 发行人金额较大的其他应收款、其他应付款均系因正常生产经营活动而发生, 合法有效。

根据《申报审计报告》及发行人声明, 并经本所律师核查, 截至2019年6月30日, 发行人金额较大的其他应收款、其他应付款均系因正常生产经营活动

而发生，合法有效。

十二、 发行人重大资产变化及收购兼并

经本所律师核查，期间内发行人无合并、分立、增资扩股、减少注册资本、出售资产的行为。

十三、 发行人公司章程的制定与修改

经本所律师核查，期间内发行人的公司章程及《公司章程（草案）》没有发生变化，发行人现行有效《公司章程》具备《公司法》规定的股份有限公司章程应当载明的事项，其内容符合现行法律、法规规定。

经本所律师核查，发行人现行的公司章程系依据《公司法》的规定，并参照《上市公司章程指引》制订。发行人的《公司章程（草案）》系依据法律法规、《上市公司章程指引》以及上海证券交易所关于科创板的有关规定起草，符合作为上市公司章程的要求，《公司章程（草案）》将于发行人本次发行上市完成后生效并取代发行人目前有效的公司章程。

十四、 发行人股东大会、董事会、监事会议事规则及规范运作

经本所律师核查，发行人已建立了股东大会、董事会及监事会的法人治理结构，聘任了总经理、副总经理、董事会秘书及部门总监等高级管理人员，具有健全的组织机构，符合《公司法》及《公司章程》的规定。

经本所律师核查，发行人具有健全的股东大会、董事会、监事会议事规则，该等议事规则的内容符合法律、行政法规和规范性文件的规定。

经本所律师核查，自 2016 年 1 月 1 日起至 2019 年 6 月 30 日，发行人共召开董事会议 20 次，监事会会议 12 次。根据发行人提供的相关会议资料并经本所律师核查，发行人报告期内董事会及监事会会议的召开、决议内容及签署合法、合规、真实、有效。

根据发行人提供的相关会议资料并经本所律师核查，发行人报告期内董事会

及监事会的历次授权及重大决策行为合法、合规、真实、有效。

十五、 发行人的董事、监事、高级管理人员、核心技术人员及其变化

经本所律师核查，期间内发行人的董事、监事、高级管理人员及核心技术人员未发生变化。

十六、 发行人的税务和财政补贴

（一） 发行人的税务

经本所律师核查，发行人目前执行的主要税种及税率为：

序号	税种	税率（%）
1	增值税	3、6、13、16、17
2	企业所得税	15、25
3	城市维护建设税	7
4	教育费附加	3
5	地方教育附加	2

（二） 税收优惠政策

1. 企业所得税

报告期内，发行人持有厦门市科学技术厅、财政厅、国家税务局、地方税务局核发的《高新技术企业证书》，并办理了相应的税收优惠备案手续。报告期内，发行人减按 15% 的税率缴纳企业所得税，并就研发费用在计算应纳税额时享受加计扣除。

2. 增值税

报告期内，发行人按 3% 税率简易征收缴纳增值税，发行人子公司伯赛基因享受免征增值税优惠。

发行人已就上述税收优惠事宜办理了税务部门的备案手续。

根据《申报审计报告》《中韬华益（2019）审字第 NO16 号》（基准日 2018

年 12 月 31 日）及《中韬华益（2019）审字第 NO15 号》（基准日 2018 年 12 月 31 日），并经本所律师核查，发行人及子公司伯赛基因在报告期内依法纳税，不存在被税务部门处罚的情形。

发行人执行上述税种、税率及享受的税收优惠符合法律、法规、规范性文件的规定。

（三） 财政补贴

2019 年上半年，发行人及子公司伯赛基因获得的 5 万元以上的财政补贴如下：

序号	补贴文件	补贴项目	金额（元）	收款日期
1	厦门市科学技术局关于下达及拨付 2019 年国家科技计划项目（课题）配套资助经费的通知	聚乙二醇干扰素 α2b 国际化项目	1,154,850	2019 年 5 月 28 日
2	厦门市科学技术局关于拨付 2018 年第四批企业研发经费补助资金的通知	研发项目补助	1,000,000	2019 年 3 月 29 日
3	厦门市科学技术局关于拨付 2019 年第一批企业研发费用补助资金的通知	研发项目补助	1,500,000	2019 年 6 月 25 日
4	2018 年第三季度海沧区户籍劳动力社保补差	社保补差补助款	115,699.51	2019 年 1 月 2 日
5	2018 年第四季度海沧区户籍劳动力社保补差	社保补差补助款	120,966.70	2019 年 1 月 29 日
6	关于支持重点企业开展“一企一策”职工职业技能培训的意见	一企一策补贴	123,000	2019 年 4 月 10 日
7	厦门市科学技术局关于拨付 2018 年技术交易奖励金的通知	技术贸易政府奖励金	62,475	2019 年 6 月 26 日
8	厦门市海洋与渔业局，厦门市财政局关于下达厦门市“十三五”海洋经济创新发展示范项目补助资金的通知	厦门市“十三五”海洋经济创新发展示范项目厦门海洋生物产业社区补助资金	341,829	2019 年 6 月 18 日

十七、 发行人的环境保护和产品质量、技术等标准

根据发行人的说明，并经本所律师核查，发行人生产经营活动和拟投资项目符合有关环境保护的要求，报告期内没有因违反环境保护方面的法律、法规和规范性文件而受到处罚的情形。

根据发行人的确认，主管部门出具的证明文件，发行人报告期内的生产经营符合国家产品质量和技术监督标准的要求，不存在因违反产品质量和技术监督等方面的法律、行政法规及规范性文件而受到处罚的情况。

十八、 发行人募集资金的运用

经本所律师核查，期间内发行人募集资金的运用计划没有发生变化。募集资金投资项目期间内的新增和变更事项已履行必要的批准和备案手续。

十九、 发行人的业务发展目标

经本所律师核查，期间内发行人的业务发展目标没有发生变化。

二十、 诉讼、仲裁或行政处罚

（一）本所律师进行核查所受到的限制

根据中国相关诉讼法、《仲裁法》、《行政处罚法》关于管辖的规定，相关行为主体可能在多地成为诉讼、仲裁及行政处罚案件的当事人，且仲裁案件不公开、无法通过公开渠道查询；诉讼、行政处罚案件并无实时、全面的查询渠道。因此，本所律师即使充分采取互联网检索以及走访法院、仲裁委员会等查验手段，受现有客观条件的限制，本所律师对于发行人、持有发行人5%以上的股东、发行人的实际控制人、董事长、总经理尚未了结的重大诉讼、仲裁及行政处罚案件的核查尚无法穷尽。

本所律师通过查询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/>）、走访相关法院、仲裁委员会、政

府主管部门、取得相关方提供的书面说明或证明、陈述等方式对上述主体尚未了结的重大诉讼、仲裁及行政处罚案件情况进行核查并得出核查结论，且依赖于相关方提供书面说明或证明、陈述时严格遵守了诚实、信用原则。本补充法律意见书以所涉案件的诉讼/仲裁请求金额超过 100 万元（被告/被申请人非自然人）和 30 万元（被告/申请人为自然人）、所涉行政处罚案件的罚款金额达到 2,000 元为主要标准，并结合案件事由、所涉主体等因素，根据审慎原则和重要性原则对发行人及其控股子公司、分公司尚未了结的重大诉讼、仲裁案件和行政处罚案件予以披露。

（二）发行人的重大诉讼、仲裁及行政处罚情况

1. 诉讼

根据发行人的声明，并经本所律师核查，截至本补充法律意见书出具之日，发行人无未审结或者执行完结的重大案件。

2011 年 9 月 28 日，特宝生物向国家知识产权局提交了申请号为“201110298750.8”、名称为“一种稳定的重组人白介素-11 水溶液及其制备方法”的发明专利申请（以下简称“专利申请”）。2014 年 1 月 6 日，国家知识产权局以专利申请的相关权利要求不符合专利法有关创造性的规定为由，对该专利申请予以驳回。特宝生物向国家知识产权局提出了复审请求，2016 年 7 月 22 日，国家知识产权局作出《复审请求审查决定》（第 112031 号），维持国家知识产权局作出的驳回决定。

2016 年 10 月 19 日，特宝生物向北京知识产权法院提起诉讼，请求判令撤销国家知识产权局专利复审委员会第 112031 号复审决定书。2016 年 10 月 27 日，北京知识产权法院受理该案。2019 年 6 月 10 日，北京知识产权法院对该案作出一审判决，驳回特宝生物的诉讼请求，特宝生物现已就该案向最高人民法院上诉。

根据发行人的说明，该专利涉及的产品为发行人尚未上市的产品，属于发行人现有产品“特尔康”的增加剂型，发行人是否获得该专利授权不会影响发行人现有的产品与销售，也不会影响发行人取得该产品的注册批件。

2. 仲裁

根据发行人的声明，并经本所律师核查，截至本补充法律意见书出具之日，发行人无尚未了结的重大仲裁案件。

3. 行政处罚

根据发行人提供的资料以及相关政府主管部门出具的证明，并经本所律师核查，截至本补充法律意见书出具之日，发行人及其控股子公司不存在尚未了结的重大行政处罚案件。

（三）发行人的控股股东、实际控制人的重大诉讼、仲裁及行政处罚情况

根据发行人控股股东、实际控制人杨英、兰春、孙黎的声明，并经本所律师核查，截至本补充法律意见书出具之日，杨英、兰春、孙黎不存在尚未了结的重大诉讼、仲裁及行政处罚案件。

（四）持有发行人5%以上（含5%）股份的其他股东的重大诉讼、仲裁及行政处罚情况

根据通化东宝、赖伏英与郑善贤、蔡智华出具的《声明及承诺》，并经本所律师核查，截至本补充法律意见书出具之日，通化东宝、赖伏英与郑善贤、蔡智华不存在尚未了结的重大诉讼、仲裁及行政处罚案件。

（五）发行人的董事长、总经理的重大诉讼、仲裁及行政处罚情况

根据发行人的董事长兰春、总经理孙黎出具的《声明与承诺函》，并经本所律师核查，截至本补充法律意见书出具之日，发行人的董事长、总经理不存在尚未了结的重大诉讼、仲裁及行政处罚案件。

二十一、发行人招股说明书法律风险的评价

本所律师参与了《招股说明书》的讨论，审阅了发行人为本次发行上市编制的《招股说明书》，特别是对《招股说明书》中所引用的律师工作报告、法律意见书和补充法律意见书的相关内容进行了审阅。本所律师认为，发行人《招股说明书》对本所出具的律师工作报告及法律意见书的引用真实、准确，不存在因引

用本所律师工作报告和法律意见书的相关内容而出现虚假记载、误导性陈述或重大遗漏引致的法律风险。

二十二、结 论

综上所述，本所律师认为：

除需通过上交所的发行上市审核并报经中国证监会履行发行注册程序外，发行人已依法具备了本次发行上市应具备的实质性和程序性条件；发行人不存在重大违法行为；《招股说明书》引用的法律意见真实、准确。

本补充法律意见书正本四份，无副本。

（以下无正文，为律师签署页）

第三节 签署页

本页无正文
为
国浩律师（深圳）事务所
关于
厦门特宝生物工程股份有限公司
申请首次公开发行股票并在科创板上市
之
补充法律意见书（四）
的
签署页

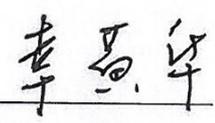


国浩律师（深圳）事务所

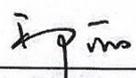
负责人：


马卓檀

经办律师：


幸黄华

经办律师：


祁丽

2019年9月23日

律师事务所执业许可证

统一社会信用代码： 31440000MD01042372



国浩律师(深圳)事务所 律师事务所，符合《律师法》
及《律师事务所管理办法》规定的条件，准予设立并
执业。

广东省司法厅

2019 年

发证机关：

发证日期：



No. 70102879

中华人民共和国司法部监制

执业机构 国浩律师（深圳）事务所

执业证类别 专职律师

执业证号 14403200310865973

法律职业资格或律师资格证号 950360

发证机关 广东省司法厅

发证日期 2016年05月17日



持证人 马卓檀

性别 男

身份证号 230103197208060934




律师年度考核备案

考核年度	2017年度
考核结果	称职
备案机关	
备案日期	有效期至2019年5月31日

律师年度考核备案

考核年度	2018年度
考核结果	称职
备案机关	
备案日期	有效期至2020年5月31日

执业机构	国浩律师(深圳)事务所		
执业证类别	专职律师		
执业证号	14403201110249944		
法律职业资格 或律师资格证号	A20053201060147		
发证机关	广东省司法厅	持证人	幸黄华
发证日期	2017年05月27日	性别	男
		身份证号	360424198206132334

律师年度考核备案		律师年度考核备案	
考核年度	2018年度	考核年度	
考核结果	称职	考核结果	
备案机关	广东省司法厅 专用章	备案机关	
备案日期	有效期至2020年5月31日	备案日期	

执业机构 国浩律师（深圳）事务所

执业证类别 专职律师

执业证号 14403200811627222

法律职业资格或律师资格证号 A20064301040179

发证机关 广东省司法厅

发证日期 2016年05月17日



持证人 祁雨

性别 女

身份证号 430723198110282221



律师年度考核备案

考核年度	2017年度
考核结果	称职
备案机关	
备案日期	有效期至2019年5月31日

律师年度考核备案

考核年度	2018年度
考核结果	称职
备案机关	
备案日期	有效期至2020年5月31日

国浩律师（深圳）事务所
关于
厦门特宝生物工程股份有限公司
申请首次公开发行股票并在科创板上市
之
补充法律意见书（五）



深圳市深南大道 6008 号特区报业大厦 24、41 层 邮编：518034

24/F, Special Zone Press Tower, 6008 Shennan Avenue, Shenzhen, Guangdong Province 518034, China

电话/Tel: (+86)(755) 8351 5666 传真/Fax: (+86)(755) 8351 5333

网址/Website: <http://www.grandall.com.cn>

2019 年 10 月

国浩律师（深圳）事务所

关于

厦门特宝生物工程股份有限公司

申请首次公开发行股票并在科创板上市

之

补充法律意见书（五）

致：厦门特宝生物工程股份有限公司

GLG/SZ/A4352/FY/2019-249 号

国浩律师（深圳）事务所依据与厦门特宝生物工程股份有限公司签订的《专项法律顾问合同》，担任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的专项法律顾问，出具了《关于厦门特宝生物工程股份有限公司申请首次公开发行股票并在科创板上市之法律意见书》（以下简称“《法律意见书》”）、《关于厦门特宝生物工程股份有限公司申请首次公开发行股票并在科创板上市之律师工作报告》（以下简称“《律师工作报告》”）、《关于厦门特宝生物工程股份有限公司申请首次公开发行股票并在科创板上市之补充法律意见书（一）》

（以下简称“《补充法律意见书（一）》”）、《关于厦门特宝生物工程股份有限公司申请首次公开发行股票并在科创板上市之补充法律意见书（二）》（以下简称“《补充法律意见书（二）》”）、《关于厦门特宝生物工程股份有限公司申请首次公开发行股票并在科创板上市之补充法律意见书（三）》（以下简称“《补充法律意见书（三）》”）、《关于厦门特宝生物工程股份有限公司申请首次公开发行股票并在科创板上市之补充法律意见书（四）》（以下简称“《补充法律意见书（四）》”）。

2019年10月20日，上海证券交易所出具《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的审核中心意见落实函》（以下简称“《审核中心意见落实函》”）。针对《审核中心意见落实函》中要求发行人律师发表意见的内容，本所出具本补充法律意见书。

本补充法律意见书作为《法律意见书》《律师工作报告》《补充法律意见书（一）》《补充法律意见书（二）》《补充法律意见书（三）》《补充法律意见书（四）》的补充，不一致之处以本补充法律意见书为准；本补充法律意见书未及内容，以《法律意见书》《律师工作报告》《补充法律意见书（一）》《补充法律意见书（二）》《补充法律意见书（三）》《补充法律意见书（四）》为准。在本补充法律意见书中，除非上下文另有说明，所使用的简称、术语和定义与《法律意见书》《律师工作报告》中使用的简称、术语和定义具有相同的含义，本所在《法律意见书》中声明的事项适用于本补充法律意见书。

目 录

第一节 正 文.....	5
一、 《审核中心意见落实函》第 2 题.....	5
第二节 签署页.....	8

第一节 正文

一、《审核中心意见落实函》第2题

请发行人进一步补充说明：（1）公司实际控制人中杨英与兰春发生意见不一致时的解决机制、依据及是否影响公司控制权稳定；（2）北京键凯及其股东、实际控制人与发行人及其实际控制人是否存在关联关系、委托持股、信托持股或其他利益输送安排。

请保荐机构和发行人律师核查并发表明确意见。

回复意见：

（一）公司实际控制人中杨英与兰春意见发生不一致时的解决机制、依据及是否影响公司控制权稳定

杨英、兰春、孙黎于2019年10月20日签署了《一致行动协议之补充协议（二）》，约定：“本协议履行期间，各方应就本协议的履行事项进行充分的协商，根据《一致行动协议》的约定，在行使权利和履行职责方面形成一致意见，并采取一致行动。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，各方的意见仍不一致，应以杨英、兰春的意见为准。如杨英、兰春两人之间存在意见分歧，应以杨英的意见为准。”

经核查，根据上述约定，杨英、兰春意见不一致时，应以杨英的意见为准。该约定有效解决了三名实际控制人在公司治理中出现意见分歧时的问题，能够保障公司控制权的稳定性。

（二）北京键凯及其股东、实际控制人与发行人及其实际控制人是否存在关联关系、委托持股、信托持股或其他利益输送安排

为核查北京键凯科技股份有限公司（以下简称“北京键凯”）及其股东、实际控制人与发行人及其实际控制人是否存在关联关系、委托持股、信托持股及其他利益输送安排，本所律师履行了以下核查程序：

（一）取得北京键凯的股东名册，对北京键凯的董事会秘书进行访谈，了解北京键凯的高级管理人员名单和实际控制人的认定情况；

（二）实地走访北京键凯；取得北京键凯出具的与发行人及其实际控制人不存在关联关系、股权权益关系及其他利益安排的确认函；

（三）在国家企业信用信息公示系统、企查查、天眼查等网站查询北京键凯及其股东、实际控制人、董事、监事、总经理信息，核实其是否与发行人的关联方重合；

（四）查阅发行人及其子公司伯赛基因的工商档案、发行人股东、董事、监事及高级管理人员出具的关联方调查问卷、确认函；

（五）查阅发行人的股东名册、股权托管记录，核实发行人股东与北京键凯及其股东、实际控制人、董事、监事、高级管理人员是否存在重合；

（六）查阅了发行人与北京键凯签署的合同，核实是否存在委托持股、信托持股及其他利益输送安排的相关内容；

（七）取得发行人及其实际控制人出具的与北京键凯及其股东、实际控制人不存在关联关系、委托持股、信托持股及其他利益输送安排的确认函。

经核查，不存在发行人的关联方担任北京键凯股东、董事、监事、高级管理人员或者对北京键凯实施控制的情形，也不存在北京键凯的关联方担任发行人股东、董事、监事、高级管理人员或者对发行人实施控制的情形。

北京键凯与发行人之间不存在委托持股、信托持股及其他利益输送安排，专利许可合同项下的交易真实、价格公允。

综上所述，本所认为，北京键凯及其股东、实际控制人与发行人及其实际控制人不存在关联关系，亦不存在委托持股、信托持股及其他利益输送安排。

本法律意见书正本四份，无副本。

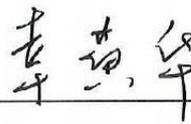
（以下无正文，为签署页）

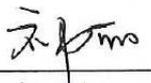
第二节 签署页

本页无正文
为
国浩律师（深圳）事务所
关于
厦门特宝生物工程股份有限公司
申请首次公开发行股票并在科创板上市
之
补充法律意见书（五）
的
签署页

国浩律师（深圳）事务所

负责人： 
马卓檀

经办律师： 
幸黄华

经办律师： 
祁 雨

2019 年 10 月 21 日

律师事务所执业许可证

统一社会信用代码： 31440000MD01042372



国浩律师(深圳)事务所 律师事务所，符合《律师法》
及《律师事务所管理办法》规定的条件，准予设立并
执业。



广东省司法厅

发证机关：

2019 年

发证日期：

No. 70102879

中华人民共和国司法部监制

执业机构 **国浩律师（深圳）事务所**

执业证类别 **专职律师**

执业证号 **14403200310865973**

法律职业资格或律师资格证号 **950360**

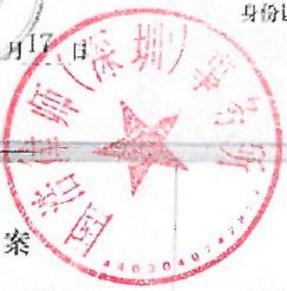
发证机关 **广东省司法厅**

发证日期 **2016年05月17日**

持证人 **马卓檀**

性别 **男**

身份证号 **230103197208060934**

律师年度考核备案

考核年度	2017年度
考核结果	称职
备案机关	
备案日期	有效期至2019年5月31日

律师年度考核备案

考核年度	2018年度
考核结果	称职
备案机关	
备案日期	有效期至2020年5月31日

执业机构	国浩律师(深 圳)事务所	
执业证类别	专职律师	持证人 幸黄华
执业证号	14403201110249944	性 别 男
法律职业资格 或律师资格证号	A20053201060147	身份证号 360424198206132334
发证机关		
发证日期	2017年05月21日	

律师年度考核备案		律师年度考核备案	
考核年度	2018年度	考核年度	
考核结果	称职	考核结果	
备案机关		备案机关	
备案日期	有效期至2020年5月31日	备案日期	

执业机构 国浩律师（深圳）事务所

执业证类别 专职律师

执业证号 14403200811627222

法律职业资格或律师资格证号 A20064301040179

发证机关 广东省司法厅 专东韶司法厅

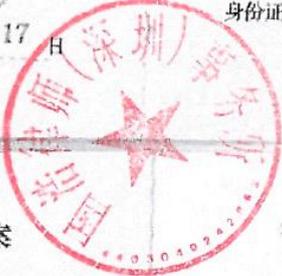
发证日期 2016年05月17日



持证人 祁雨

性别 女

身份证号 430723198110282221



律师年度考核备案		律师年度考核备案	
考核年度	2017年度	考核年度	2018年度
考核结果	称职	考核结果	称职
备案机关		备案机关	
备案日期	有效期至2019年5月31日	备案日期	有效期至2020年5月31日