



关于成都先导药物开发股份有限公司  
首次公开发行股票并在科创板上市的  
审核中心意见落实函的回复

保荐人（主承销商）



北京市朝阳区建国门外大街1号国贸大厦2座27层及28层

## 上海证券交易所：

贵所于 2019 年 11 月 7 日出具的《关于成都先导药物开发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》（上证科审（审核）（2019）699 号）（以下简称“落实函”）已收悉，成都先导药物开发股份有限公司（以下简称“发行人”、“公司”或“成都先导”）与中国国际金融股份有限公司（以下简称“中金公司”或“保荐机构”）、北京市君合律师事务所（以下简称“发行人律师”）和德勤华永会计师事务所（特殊普通合伙）（以下简称“会计师”、“申报会计师”）等相关方对落实函所列问题进行了逐项落实、核查，现回复如下，请予审核。

如无特别说明，本回复使用的简称与《成都先导药物开发股份有限公司首次公开发行股票并在科创板上市招股说明书（上会稿）》（以下简称“招股说明书”）中的释义相同。

本回复中的字体代表以下含义：

- **黑体（不加粗）：** 问询函所列问题
- **宋体（不加粗）：** 对问询函的所列问题的回复
- **楷体（加粗）：** 涉及招股说明书的修改或补充披露

## 目 录

问题1 .....	3
问题2 .....	11
问题3 .....	23
问题4 .....	27

## 问题 1

请发行人按照《公开发行证券的公司信息披露内容与格式准则第 41 号——科创板公司招股说明书》的规定，采用简明语言，强化风险导向，全面梳理“重大事项提示”内容，突出重大性，增强针对性，并在“重大事项提示”部分补充、完善披露以下事项：（1）公司业务单一的风险；（2）DNA 编码化合物库技术开放对公司业务拓展存在不利影响的风险；（3）靶点排他机制对公司业务拓展存在不利影响的风险；（4）公司主营业务受到中美贸易摩擦影响的风险；（5）DEL 技术并非目前主流筛选技术、其商业化存在不确定性的风险；（6）在研新药项目绝大部分处于临床前研究阶段、研发进展存在重大不确定性的风险；（7）报告期内公司净利润主要依赖政府补助的风险；（8）补充披露公司 2019 年度业绩预告信息。

## 回复：

发行人已按规定要求在招股说明书“重大事项提示”部分以楷体加粗形式补充、完善披露如下：“

发行人是一家药物发现领域的公司，主要依靠其核心技术——DNA 编码化合物库（DEL）的设计，合成及筛选，为客户提供早期药物发现阶段的研究服务。

药物发现是新药研发的早期阶段。在导致疾病的生物靶点确定后，新药研发的首要目标在于高效发现可以调控生物靶点功能的新颖分子。DEL 技术是一项近年来药物发现领域出现的新技术，通过建立起规模巨大的小分子化合物库，对潜在治疗靶点进行筛选，从而得到有效的先导化合物分子。

发行人拥有的 DEL 库（先导库）由 900 余个分子库构成，每个分子库内的分子基本由一种母核骨架发展而成，DEL 库中的化合物分子由母核结构与分子砌块（建库试剂）以特定的化学反应连接形成，母核骨架在较大程度上决定了库内分子的大致类型（环状、链状等），先导库中的母核结构超过 90%以上来自于内部设计和合成，而对于分子砌块 95%以上采用外部购买。除实体分子库外，发行人还拥有相关数据信息库与软件支持核心技术的开发和应用。

报告期内，公司主要客户为国内外大型制药企业、生物技术公司、支持新药研发的基金会和其他领域公司等，公司主要收入来自于 DEL 筛选和 DEL 库定

制服务。DEL 筛选服务主要是公司基于其自有的 DNA 编码化合物库——先导库，为客户提供指定生物靶点的 DEL 筛选；DEL 库定制服务主要是为客户提供定制化的 DEL 库设计及合成服务。此外，公司还对外提供化学合成服务和新药研发项目转让业务。

### 一、 发行人存在业务单一的风险

目前，在药物发现领域的主要筛选方法包括传统的基于已知活性化合物 (Known compounds) 的研究、高通量筛选 (HTS)、基于结构化的药物筛选 (SBDD)，以及基于片段化结构的筛选 (FBDD) 和虚拟筛选等，DEL 技术筛选仅为其中一种筛选方法。

发行人核心技术为 DEL 库的设计、合成和筛选，相关主营业务均围绕 DEL 技术而开展。发行人未来的业务增长主要依赖于 DEL 技术的发展和其在早期药物发现领域的应用。若 DEL 技术领域整体发展受到技术上的局限，或在技术上无法进一步形成标准的体系化、工业化和规模化，亦或者 DEL 技术发展速度不及预期，将导致发行人业务增长放缓甚至主营业务发展受到不利影响。

### 二、 DEL 技术并非目前主流筛选技术，其商业化存在不确定性的风险

DEL 技术整体发展时间较短，在药物工业规模化应用的时间不到十年，同时，DEL 技术目前在药物发现领域的筛选方法中应用程度及市场占有率仍较低。目前其他筛选方法均有药物成功上市的案例，而 DEL 技术筛选获得的药物目前最快进度为临床 II 期，尚没有药物成功上市的案例，未来一段时间内该技术是否能够规模化和商业化存在不确定性的风险。

### 三、 DEL 技术尚未完全成熟，存在技术局限性的风险

#### 1、DNA 编码标签带来的合成方法限制

核酸的水溶性决定了 DEL 反应须在水中或者含有一定比例的水溶剂中进行，且为了保护编码 DNA 结构信息的完整性反应条件要足够温和，并非所有的经典有机化学反应都适用于 DEL 的化合物合成。能够应用于 DEL 的化学反应类型和种类在一定程度上决定了 DEL 库的分子种类规模上限，进而影响 DEL 库的化合物结构多样性。

#### 2、组合化学技术带来的准确性问题

DEL筛选技术的核心基础是通过DNA的序列信息对小分子化合物进行一对一编码，筛选得到苗头化合物或者先导化合物之后通过DNA测序得到分子结构信息。DEL的合成过程中涉及许多种不同结构的化合物试剂在不同的化学反应条件下的结合，且在混合物条件下进行靶点筛选，这一过程与传统单一分子的筛选方法相比，存在技术上的复杂性和不确定性。

### 3、筛选应用场景的局限性

DNA编码化合物库技术目前应用场景和范围存在一定的局限性。一方面，筛选对象主要针对纯化的生物靶点进行亲和力筛选，对于难以表达纯化的靶点或者活细胞体系等功能性靶点筛选比较困难；另一方面，由于DNA编码的影响，对于部分会对DNA分子本身进行修饰或降解的生物靶点，DEL技术会受到一定程度的干扰。

### 四、库分子规模并非衡量DEL库的唯一指标，先导库扩建存在不能确保带来经济利益的风险

DEL技术行业内评价DEL库的关键业务指标主要为DEL库内分子种类数量以及库内分子质量，而分子质量通常为：多样性、新颖性和成药性，此外还包括DEL库规模化合成的质量控制等。DEL库内分子结构种类的数量并非绝对和唯一指标，因此公司未来先导库规模的扩大并不一定代表公司DEL库综合质量随之提升。

此外，先导库的扩建升级需要公司对于现有建库技术进行研发和再创新，需要研发新颖的母核结构、建库试剂甚至新的化学反应类型，具有一定的未知性和不确定性，需耗费大量的人工和材料成本，而先导库规模的提升并非基于客户的委托，并不一定带来更多的DEL筛选服务、DEL库定制等业务，故先导库扩建、升级不能确保带来经济利益。

### 五、发行人“靶点排他机制”对公司业务拓展存在不利影响的风险

发行人的先导库内的化合物结构权属归属于发行人所有，公司确保其新药研发项目与客户筛选项目之间不存在利益冲突的机制为靶点排他机制。具体来讲，公司接受客户的筛选项目委托以靶点为基础，客户一旦确定某个筛选靶点，会拥有一定的排他期（通常为3年，具体以合同约定为准），在排他期内公司既不会再

接受其他客户对于相同靶点的筛选服务委托,也不会针对该靶点进行自主新药项目筛选。由于受到上述靶点排他机制的制约,公司在排他期(通常为3年)内对于同一靶点,仅能够接受一家客户的委托。

根据相关文献统计显示,截至2017年1月FDA已批准的药物中,药物靶点总数为893个,其中小分子药物靶点为749个<sup>1</sup>,此数据未包含尚未成药和正在开发中的靶点。报告期内,公司已执行靶点筛选项目数量约为150个,2016-2018年及2019年1-9月,公司立项执行的靶点筛选项目数量分别为18个、38个、53个和41个。根据公开报道<sup>2</sup>,按照已上市药物和临床研究药物数量统计的国内前20大热门靶点<sup>3</sup>和全球前10大热门靶点<sup>4</sup>中,发行人报告期内筛选的上述靶点中分别包含国内前20大热门靶点中的4个和全球前10大热门靶点中的3个。最近一年及一期,公司DEL筛选业务合同中单个靶点的平均单价分别为172.90万元和194.42万元。

由于受到“靶点排他机制”制约,随着发行人每年承接的靶点数量不断增加(以3年为单位滚动计算),处于靶点排他期内的靶点数量将随着增加,未来可承接的客户靶点委托数量将受到限制,从而相关业务拓展受到一定不利影响。

## 六、 DNA 编码化合物库技术开放对公司业务拓展可能存在不利影响的风险

根据药明康德官方网站披露,其于2018年12月和2019年9月分别推出了针对学术研究机构 and 全球医药企业客户的DELopen平台以及DELlight平台。其中DELopen属于DNA编码化合物库技术的开放性平台,DEL库的拥有方和具有药物筛选需求的学术研究机构可在该平台上沟通合作,用户可申请免费的DEL化合物库试剂盒用于学术研究。DELlight服务的用户可获得一个内含80多亿个DNA编码小分子化合物的DEL试剂盒,并可根据使用手册自助完成靶点亲和筛选实验,药明康德完成后续的实验和分析后,用户可根据报告结果决定是否开展后续研究。

<sup>1</sup> 数据来源:《A comprehensive map of molecular drug targets》, NATURE REVIEWS, DRUG DISCOVERY, JANUARY 2017

<sup>2</sup> 数据来源:《国内药物开发~最为关注的20个靶点》, 新药汇, <http://www.xinyahui.com/news/201806/11/10302.html>;《十大热门靶点新药销售收入对比》, 医药魔方 [https://med.sina.com/article\\_detail\\_103\\_2\\_61472.html](https://med.sina.com/article_detail_103_2_61472.html)

<sup>3</sup> 分别为: Immunostimulator、EGFR、VEGFR2、HER2、PD-1、GLP1R、VEGF、DPP4、c-Met/HGFR、Tubulin、IFNAR、PDGFR-β、FGFRs、PD-L1、CD19、ALK、VEGFR3、KIT、BTK、DNA gyrase (为保留数据来源完整性,靶点之间相互关联、包含的状态等,未区分主次)

<sup>4</sup> PD-1/PD-L1、GLP-1R、BTK、CDK4/6、JAK、IL-17A、SGLT-2、PARP、PCSK9、CD19 CAR-T

药明康德推出的上述DNA编码化合物库技术开放，以发放试剂盒的形式由客户自行筛选，降低了DEL技术的使用门槛，有利于DEL技术的推广普及，对于客户而言所需花费的整体成本较低。报告期内，发行人主要在自有实验场地为客户提供定制化的筛选和库定制服务并将服务成果反馈给客户，并未采用类似药明康德的DEL技术开放的业务推广策略和商业模式。

一方面，随着药明康德DEL相关业务的推广和扩大，未来可能与发行人形成价格和市场竞争，进而导致公司DEL业务毛利率下降或市场拓展难度加大；另一方面，若药明康德持续投入大量人力物力迅速提升其DEL库规模及质量，并继续保持其DEL开放的商业模式，且该模式成为DEL行业的主流商业模式，则可能对发行人现有以定制化服务为主的经营模式形成冲击和不利影响。

## 七、 特别提醒投资者关注公司的重大风险因素

公司提醒投资者特别关注“风险因素”中的下列风险，并认真阅读本招股说明书“第四节 风险因素”中的全部内容。

### （一） 报告期内公司净利润主要依赖政府补贴的风险

公司获得了国家和地方政府多项专项资金、科研经费，前述资金及经费协助公司进一步提高了研发和创新能力，并提升了经营业绩。2016年、2017年及2018年度及2019年上半年，公司计入损益的政府补助分别为778.10万元、1,012.27万元、1,930.46万元和4,347.71万元，2018年度及2019年上半年公司计入损益政府补助占当期净利润比例分别为42.94%和72.86%。由于发行人未来获得新的政府补贴金额和时间具有较大不确定性，若公司未来几年未能获得新的政府补贴且主营业务发展缓慢或发生不利变化，公司净利润可能有所减少甚至亏损。

### （二） 公司海外业务收入比例较高，存在受到中美贸易摩擦影响的风险

报告期内各期，公司超过90%的收入均来自于海外，而来自美国地区的收入比例均超过80%，属于技术服务出口型企业。若中美之间贸易摩擦继续加剧，贸易政策发生重大不利的变化，发行人主营业务开展或将受到不利影响。

当前中美贸易政策的变化对公司主营业务开展的主要影响包括以下两个方面：



## 1、中国对部分进口产品加征关税导致公司部分的采购成本上升

中国自 2018 年 8 月 23 日起对美国部分进口产品加征 5%-25%关税，公司目前部分仪器设备及耗材在此次加征关税产品目录内，主要为原产于美国的高通量测序仪等，高通量测序仪主要用于公司建库及筛选过程中的 DNA 编码测序。此外，若中国对美国贸易政策发生变化，扩大加征关税产品目录，或将导致发行人采购仪器设备及耗材的成本进一步增加。

## 2、中美贸易政策变化可能导致对收入的影响

发行人属于技术服务出口型企业，目前中美贸易形势暂未对发行人来自美国地区的收入造成负面影响，若中美之间发生贸易摩擦导致相关贸易政策发生不利变化，或中国对技术服务出口美国的政策发生改变，或将导致发行人业务开展受到不利的影 响。若美国地区收入下降 5%，则 2016 年度、2017 年度、2018 年度及 2019 年 1-6 月，模拟测算主营业务毛利将分别下降 20.62 万元、146.99 万元、509.18 万和 343.09 万元。

### （三）公司基于 DEL 技术自主研发的新药项目存在风险

发行人目前主要在研新药项目中，有 1 个正在临床 I 期试验阶段，有 1 个正在预备向国家药监局申报临床许可，其余项目处于临床前研究阶段。这些项目部分涉及机制新颖、结构独特的全新分子实体，且全部属于自主研发项目，上述项目研发进展存在重大不确定性的风险。

发行人所进行在研新药项目，多数都有竞争品种在研或已上市。由于无法准确预测相关项目与竞争品种之间可能存在的竞争优劣，也不能保证其疗效优于现有的标准疗法，故上述新药项目的转让存在重大不确定性的风险。

随着上述新药项目研发进度陆续进入临床后，相关投入将持续增加，未来公司如项目未能及时转让，或项目进度未达预期，则存在项目前期投入无法收回的风险。

公司目前在研新药多为 1 类创新药，现行医药政策鼓励创新药优先纳入医保，未来医保政策如果对创新药的支持力度降低，可能导致发行人新药项目转让难度加大。

#### （四）客户相对集中的风险

2016年、2017年及2018年度及2019年1-6月，公司向前五大客户销售的收入分别为1,288.29万元、4,180.91万元、10,753.94万元和7,323.75万元，占当期营业收入的比例分别为78.42%、78.56%、71.13%和68.48%，公司的客户集中度相对较高。若未来因公司主要客户经营状况不佳或因公司无法及时满足客户需求等原因，导致公司主要客户对公司产品的需求量降低，则可能对公司的业务经营、财务状况产生不利影响，进而导致公司利润下滑。若未来公司主要客户研发策略有所变化，例如降低小分子药物的研发布局，加大生物药的研发投入占比，或者整体降低DEL筛选策略的研发费用投入，亦或者上述主要客户未能持续开发出新的可供筛选的药物靶点，而发行人又未能持续发展新客户以降低客户集中度，则公司相关业务将发展缓慢或面临不利局面。

（五）发行人实验室及办公场所均为租赁性质，上述场地装修费用较高，存在未来可能无法续租而导致损失的风险

发行人于2018年末搬迁至成都生物城，实验室及办公场所为租赁性质，按照相关合同约定租赁期为10年，租期开始3年后（2021年11月30日）将再次商议确定价格。上述场地装修费用较高，计入长期待摊费用，截至2019年6月30日，长期待摊费用余额为6,108.69万元，按十年进行摊销。若2021年11月30日后发行人无法续租相关实验室及办公场所，可能存在导致发行人前期的装修投入产生较大损失的风险。

#### 八、其他特别提醒投资者关注的特殊事项

（一）发行人建立和扩建升级先导库发生的费用发生当期全部计入研发费用，未资本化或计入主营业务成本

发行人对自有先导库的建立和扩建升级包括对DEL库分子数量、种类的提升，并对现有建库技术进行研发和再创新。2016年度、2017年度、2018年度及2019年1-6月，先导库建立和扩建升级所发生的费用较高，分别为381.43万元、1,715.07万元、1,883.41万元及802.75万元，主要为相关人工费用和耗费材料成本等。公司计划未来2年继续投入约5,000万元用以扩建和升级先导库。

上述工作具有计划性和探索性的特点，并非针对某个客户的筛选需求或者

某个合同所对应的靶标点进行。相关费用不满足资本化条件且不属于主营业务成本，在发生当期均计入研发费用。报告期内发行人毛利率及研发费用占营业收入比例保持较高水平，且远高于同行业可比 CRO 公司，上述财务处理是原因之一。报告期内，发行人不存在因将先导库建库成本在当期核算为研发费用，而刻意提前确认 DEL 筛选成本的情形。

## （二）科辉先导与西藏龙脉得、辉瑞签署的协议中存在特殊权益

发行人、科辉先导与西藏龙脉得分别于 2017 年 5 月、2019 年 9 月、2019 年 10 月签署了《关于成都科辉先导医药研发有限公司的投资协议》及两份补充协议。西藏龙脉得根据前述协议享有股权转让限制、优先受让与共同出售权、回购权、董事提名权及重大决策否决权等多项特殊权利。其中，回购权的具体内容为：若科辉先导自成立之日起四年内未获得新的融资，则自科辉先导成立届满四年后，西藏龙脉得有权随时向发行人发出“股权回购”的书面通知，要求发行人按 4.35% 的年投资回报率向西藏龙脉得支付约 1,174 万元回购款，并取得西藏龙脉得持有的科辉先导股权。

科辉先导与辉瑞于 2017 年 12 月 29 日签署了《票据购买协议》及《可转换票据》<sup>5</sup>，辉瑞以 25 万美元向科辉先导购买了初始票据（Initial Note）。根据前述协议，科辉先导有义务在 2020 年 6 月 29 日前偿付可转换票据的本金及利息（年利率为复利 8%）；同时，辉瑞通过协议约定还享有将该可转换票据转为对科辉先导的优先股（即相对于普通股具有优先清算权和其他惯常特殊权利的股权）的权利。

## 九、 财务报告审计截止日后主要经营情况及财务数据

### （一）2019 年三季度财务信息、经营状况

公司财务报告审计截止日为 2019 年 6 月 30 日。公司 2019 年 9 月 30 日的合并及母公司资产负债表、2019 年 1-9 月的合并及母公司利润表、合并及母公司现金流量表以及财务报表附注未经审计，但已由德勤华永会计师事务所（特殊普通合伙）进行了审阅，并出具了《审阅报告》（德师报（阅）字（19）第 R00067 号）。公司财务报告审计截止日后经审阅的主要财务信息及经营情况如下：

<sup>5</sup> 《票据购买协议》和《可转换票据》均为英文协议，协议中使用的相关术语（包括“可转换票据”、“初始票据”、“最终票据”及“优先股”等）均为英文直译，并非中国法下需有关部门审批的融资工具。

截至 2019 年 9 月 30 日，公司的资产总额为 61,247.79 万元，负债总额为 14,604.37 万元，归属于母公司所有者权益为 46,643.43 万元。2019 年 1-9 月，公司实现的营业收入为 15,558.48 万元，较 2018 年 1-9 月增长 44.98%，归属于母公司股东的净利润 7,430.99 万元，较 2018 年 1-9 月增长 136.84%，扣除非经常性损益后归属于母公司股东的净利润为 3,347.16 万元，较 2018 年 1-9 月增长 44.75%。

## (二) 2019 年全年经营业绩的预计情况

2019 年度发行人业绩预告情况如下：

单位：万元

项目	2019 年度	2018 年度	变动情况 (%)
营业收入	20,000.00-25,000.00	15,119.60	32.28-65.35
净利润	8,000.00-9,500.00	4,496.05	77.93-111.30
归属于母公司股东的净利润	8,000.00-9,500.00	4,496.05	77.93-111.30
扣除非经常性损益后归属于母公司股东的净利润	4,000.00-5,000.00	3,163.17	26.46-58.07

发行人预计 2019 年可实现营业收入 20,000 万元至 25,000 万元，2018 年营业收入 15,119.60 万元，同比增长 32.28%至 65.35%；预计 2019 年净利润 8,000 万元至 9,500 万元，2018 年净利润 4,496.05 万元，同比增长 77.93%至 111.30%；预计 2019 年扣除非经常性损益后归属于公司普通股股东的净利润 4,000 万元至 5,000 万元，2018 年同期 3,163.17 万元，同比增长 26.46%至 58.07%。

前述财务数据不构成发行人所做的盈利预测。”

## 问题 2

请发行人结合不同药物筛选方法的实际运用占比及筛选成功率等情况，进一步客观说明公司核心技术 DEL 技术的行业地位、技术先进性及其依据。请保荐机构核查并发表明确意见。

### 回复：

(一) 请发行人结合不同药物筛选方法的实际运用占比及筛选成功率等情况，进一步客观说明公司核心技术 DEL 技术的行业地位、技术先进性及其依据。

1、不同药物筛选方法的在实际运用中的占比情况

根据 2018 年在药物化学期刊《Journal of Medicinal Chemistry》中发表的一篇文章阐述,2016-2017 两年间发表在该期刊上的 66 个临床候选化合物的发现策略主要可分为 6 种,应用占比分别为:已知活性化合物(Known compounds)(43%)、高通量筛选 (HTS) (29%)、基于结构的药物设计 (SBDD) (14%)、定向筛选 (Focused Screens) (8%)、基于分子片段的药物设计 (Fragment screens) (5%)、DNA 编码化合物库技术 (DEL) (1%)。

上述文章统计了 2016-2017 两年间发表在 J.Med.Chem 期刊上的 66 个临床候选化合物的发现策略,而这些临床候选化合物在被发现为活性分子的时间要向前推进 3-5 年,而在最近 3 年左右的时间里,DEL 技术得到了较快速的发展。根据 X-Chem 的官方披露,截止 2018 年该公司的 DEL 技术平台已经产生了 150 多个先导化合物系列,而发行人和 Nuevolution 也都有多个新药项目推进到临床前甚至临床研究阶段。

从文章统计结果结合药物工业实际运用情况,基于已知活性化合物 (Known compounds) 的研究以及高通量筛选 (HTS) 仍然是新药研发的主流策略,但是 DELT、Fragment screens 技术等新的药物发现策略也已经崭露头角,占有一席之地,并逐渐受到了科学家们的重视。DEL 技术也正在被越来越多的药企所认可,特别是全球排名前列的大型企业,前 20 大药企中已有 18 家在应用该项技术。

此外,DEL 技术的发展趋势可以从全球 DEL 领域历年合作项目数量以及发行人的业务增长趋势得以印证。DEL 行业内公司 2015-2018 年以及 2019 年 1-8 月份全球已公开项目合作数量分别为:10 个、18 个、22 个、20 个和 18 个。发行人报告期内收入规模 2016-2018 年以及 2019 年 1-6 月分别为:1,642.91 万元、5,321.87 万元、15,119.6 万元和 10,695.13 万元。

## 2、DNA 编码化合物库技术与药物筛选方法的比较分析

DNA 编码化合物库技术与其他主要药物筛选技术手段在筛选逻辑、成本、使用场景、效果等具体情况如下:

技术名称	筛选逻辑	成本与局限性	使用场景	使用频率	效果评估
高通量筛选 (HTS)	以分子水平和细胞水平的实验方法为基础, 针对靶标分别对每个化合物进行活性的测试检测, 找出与之相应的活性化合物	需要花费大量的人力物力获得数以万计的小分子化合物库; 对每个化合物进行筛选, 化合物用量大及成本高	一般只在全球大型药企公司内部使用, 目前能够提供大规模 (百万级) 高通量筛选研发服务的CRO公司非常少。一般用于靶点纯化的活性蛋白或特定的可大量获取的细胞筛选	大型药企较多; 中小型药企较少	有很多药物上市的案例
计算机辅助药物设计 (虚拟筛选)	以计算机化学为基础, 通过计算机的模拟、计算来预测化合物与药物靶点的关系, 从而设计和优化化合物的方法	计算机辅助药物设计方法可加快研发速度, 成本低, 在药物研发中不断崭露头角, 但此方法需要有明确的小分子与药物靶点的结合信息	需要有高质量的虚拟化合物库, 较为精确的靶点结构信息及强大的计算硬件和软件能力	主要在科研机构内应用, 药物工业应用较少	已有药物上市案例
基于结构的药物设计 (SBDD)	基于已知靶点的结构和活性信息, 通过归纳总结出对化合物结合能力有重要贡献的结构特征, 包括重要的化学类型和几何特点等, 并利用上述信息研究、筛选和设计新的化合物, 最终找到符合上述要求的化合物分子	基于结构的药物设计需要有靶点完整清晰的三维立体结构, 已有的解析蛋白质结构的方法如X射线晶体学技术、核磁共振波谱学技术等仍存在不足, 对部分类型的蛋白质分子无法获取三维立体结构。此外, 这个方法仅考虑药物-靶点的结合强度, 不能预测药物的药效。	很大程度上依赖于靶蛋白的三维结构信息, 并且对纯化的蛋白需求量还是较大, 需要针对生物靶点灵敏的亲和力检测方法和仪器以及高效的复合物结晶和结构解析能力。该两种方法常配合使用	药物研发工业上应用较多	已有药物上市案例
基于分子碎片的药物设计 (Fragment screens)	首先, 药物靶点与分子量较小的分子片段进行筛选 (一般分子量在150-300之间), 然后将活性较好的分子片段做适当的组合得到活性更好的化合物				已有药物上市案例
基于已知活性化合物 (Known compounds)	从已知的化合物出发, 对化合物的结构进行改造, 得到具有新的或类似结构的活性化合物并进行活性验证	已知的活性化合物具有明确的药物靶标和化合物开发基础, 研发速度快, 成功率高。但无法发现全新作用机制的药物, 并受到原研药的专利保护的限制	根据文献, 专利或者其他渠道的已知活性化合物结构, 进行结构修饰和优化, 得到新的具有类似或者更好成药属性的分子	普遍应用于目前的制药工业	有很多药物上市的案例
定向筛选 (Focused Screens)	以特异的生物活性为指标, 针对先导物优化研究的衍生物, 以期找到生物活性更优的先导物。	对于发现某一类型的药物行之有效, 但对于被筛选的物质来讲, 不能全面反映出内在的作用关系。	特点是合成和筛选紧密结合, 经过重复性的实验过程, 根据构效关系, 不断修饰, 最后找到选择性导向或候选化合物。成败的关键在于建立适当的筛选目标与范围以及靶标与	普遍应用于目前的制药工业	有很多药物上市的案例

技术名称	筛选逻辑	成本与局限性	使用场景	使用频率	效果评估
			筛选指标		
DNA编码化合物库筛选技术 (DELT)	用特异的DNA序列来标记有机小分子的反应过程，用组合化学的方法合成百万级乃至千亿级带有DNA序列的化合物库。DNA编码化合物库与目标靶点进行亲和筛选，得到与靶点结合的化合物	化合物库构建和筛选的速度快，成本低，适用于多种类型的药物靶点。由于组合化学合成方法以及筛选应用场景而具有一定的局限性。	一般是从给定的、纯化的生物靶点，从巨型实体化合物库中通过亲和筛选，测序，数据解析和活性确认，得到活性化合物结构。一般需要有纯化的靶点，高质量的化合物库和较为完整的亲和筛选，测序数据分析，化学合成和活性检测能力	已初步得到制药工业认可，正在逐渐普及	尚无药物上市的案例

DEL 技术最大的优势是化合物的多样性和筛选效率的提升，从先导化合物发现的结果上看，上述优势具体体现为：①在传统筛选技术中难以发现活性化合物的靶点，用 DEL 技术可以产生活性化合物；②在传统筛选技术中已经发现了活性化合物的靶点，用 DEL 技术可以发现结构全新的分子，甚至是机制全新的分子；③对于新出现的热门靶点，DEL 技术可以迅速提供分子起点用于下一步研究。

DEL 技术目前也存在一些劣势和局限性。由于该技术在药物工业界应用的时间较短，目前尚未形成成熟的标准化和体系化模式，利用该技术筛选获得的药物尚未有成功上市案例，最快进展处于临床 II 期。因此，DEL 技术未来商业化进程和规模化应用具有一定的不确定性。DEL 技术由于其技术本身的原理特性，尚存在有待被科学界解决的技术局限性，主要有 DNA 编码标签带来的合成方法限制、组合化学技术带来的准确性问题、筛选应用场景的局限等问题。

### 3、公司核心技术 DEL 技术的行业地位、技术先进性及其依据

#### (1) 公司在 DEL 技术领域的行业地位、技术先进性及其依据

DEL 技术行业内评价 DEL 库的关键业务指标主要为 DEL 库内分子种类数量和库内分子质量，而分子质量通常指：多样性、新颖性和成药性，此外还包括 DEL 库规模化合成的质量控制等。

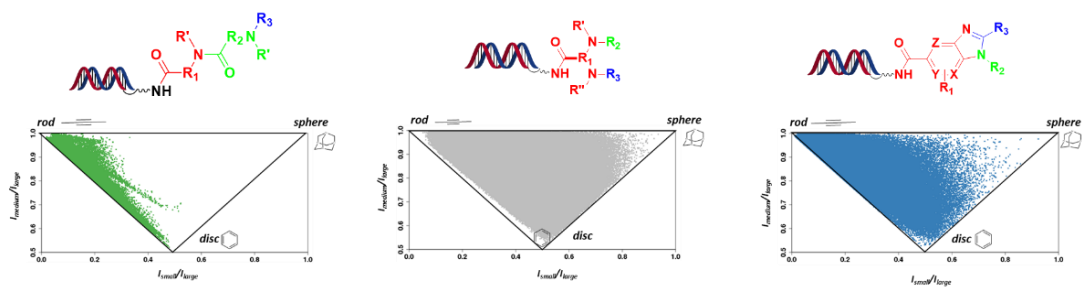
##### ①库分子数量

公司自有的 DEL 库内目前拥有约 4,000 亿种类的小分子化合物，同行业竞争对手中 Nuevolution 约为 40 万亿，X-Chem 约为 2,500 亿，药明康德约为 900 亿。

##### ②多样性

库数量可在一定程度上反映库分子的多样性。公司在传统小分子领域采用了多种类型化学分子作为核心骨架结构，结合适用于 DNA 编码化合物库合成的接近 2 万种化学合成试剂，设计合成了 900 多个 DNA 编码小分子化合物库。





公司代表性分子库空间分布情况

上图为发行人在结构上比较有代表性的三个子库内的分子结构空间分布（代表性分子结构如图上方所示），在三角形内，左上角为纯粹的线性结构，右上角为纯粹的球形结构，下方为纯粹的环形（碟形）结构，中间为混合状态的区域。图中阴影区域的分布代表了库内分子的空间状态偏向，左图中的库分子偏向于线性分子和少量碟形分子，中间图的库分子属于线性、碟形和球形的混合状态，但纯粹的线性、碟形和球形分子（三角形左边）几乎没有，右图中的分子偏向于线性和碟形的混合状态。由上图可见，单个库内分子在空间结构受到分子骨架结构的限制，难以覆盖全部空间结构，多为偏重线性、碟形和球形中的 1-2 种，因此发行人采用多种分子骨架，即多库的设计方式，一定程度上弥补了 DNA 编码化合物库由于化学反应种类受到限制带来的分子多样性上的限制。同行业其他公司中 X-Chem 的库数量为 200 余个，Nuevolution 和药明康德未披露相关数据。

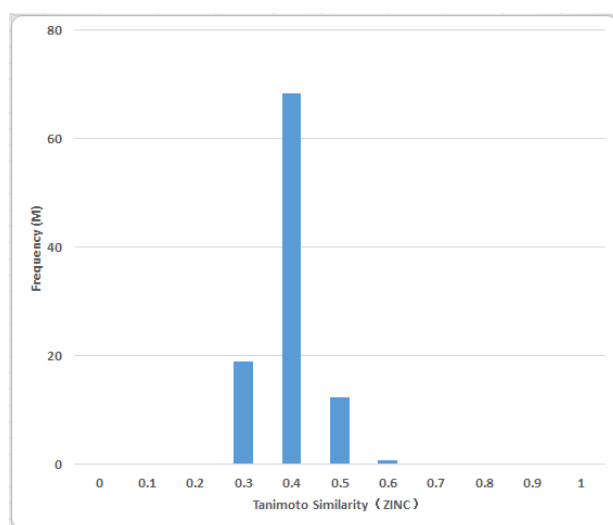
### ③新颖性

库分子的新颖性由于数据量巨大，无法直接一一比较和列举，仅可从统计学角度予以衡量。分子库内的分子主要由分子骨架，合成砌块以及化学合成反应带来，三者之间的一种是新颖的都可以生成结构新颖的化合物。发行人的分子骨架中，大约 90% 是自行设计和合成的、以往文献从未报道过的新结构。由于分子库是基于分子骨架发展而来，新颖的分子骨架基础上必然发展成为全新的分子结构，而已有的分子骨架如后续连接的分子砌块或化学反应是新颖的，最终的结构也是全新结构。因此可以粗略估计，发行人 DEL 库内 4,000 亿分子结构中 90% 以上属于全新的分子结构。

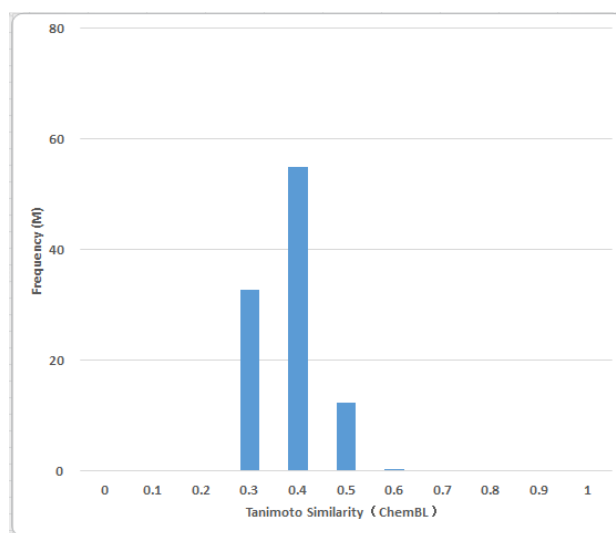
此外，公司先导库内的分子结构和已有目前市场上分子库内的结构相似性可以用谷本相似系数<sup>6</sup>在一定程度上进行衡量，数值越低代表分子之间的相似度越

<sup>6</sup>用于描述两个样本的关联度，其值介于[0, 1]之间，如果完全相同，值为 1；如果没有任何关联，值为 0。

低。



公司化合物库结构的新颖性指标 (ZINC)



公司化合物库结构的新颖性指标 (ChemBL)

以传统的化合物数据库——ZINC数据库<sup>7</sup>和ChemBL数据库<sup>8</sup>为对照，随机从公司的DNA编码化合物库中选取1亿化合物与其中100万化合物进行结构信息比较，纵坐标代表化合物的数量，横坐标代表相似度（谷本相似系数），大部分化

<sup>7</sup> 一个用于虚拟筛选的免费数据库，由加利福尼亚大学（UCSF）药物化学系的 Shoichet 实验室提供，可以通过结构、IUPAC 名称、InChI 等一系列属性，检索超过 1300 万种化合物，应用于非商业用途。

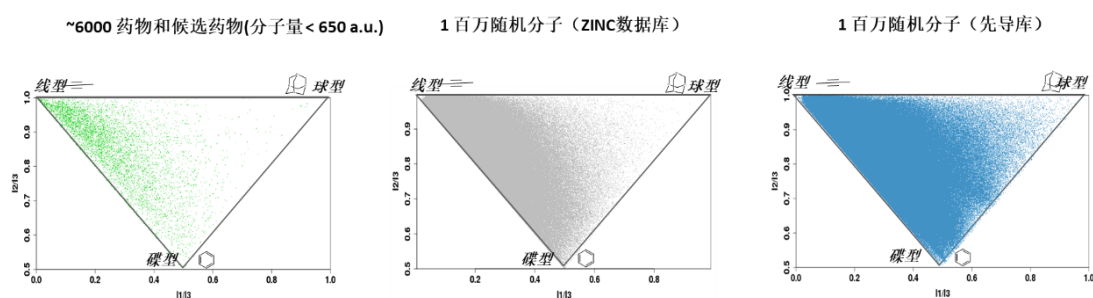
<sup>8</sup> ChEMBL 数据库是欧洲生物信息研究所（European Bioinformatics Institute, EBI）开发的一个在线的免费数据库，它通过从大量文献中收集各种靶点及化合物的生物活性数据，为药物化学家们提供了一个非常便利的查询靶点或化合物的生物活性数据的平台。截至 2019 年 10 月 29 日，该数据库共收集了 12482 个靶点，187.9 万个化合物，共有 15500 万条生物活性信息。通过该数据库，用户可以快速查询到某个靶点目前已报道的化合物及其活性信息，以及某个化合物在哪些靶点做过生物活性测试及其数据。这些数据都来源于已报道的文献，数据较为可靠，且能够溯源。

化合物的基本相似系数在0.3-0.5之间，可见公司化合物库内的分子结构与传统化合物库整体的关联性较低，说明先导库内的分子不仅90%为全新结构，且相似程度与传统数据库比也较低。

#### ④成药性

发行人先导库分子的潜在成药性主要是在与已知药物的结构的联系和库分子的物理化学性质分布进行考虑，公司库分子的形状与已有药物分子的形状有相似性，并且对于各种形状分子的空间覆盖更为密集。

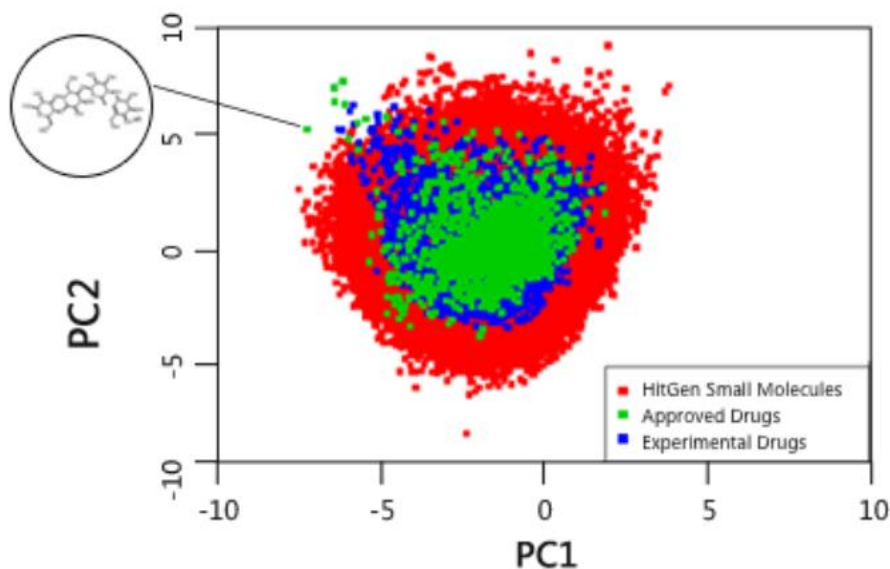
如下图所示，从先导库中随机挑选的 100 万分子与已知的药物结构数据库 DrugBank<sup>9</sup>（分子量小于 650a.u.<sup>10</sup>）和 ZINC 数据库中的空间结构分布密度具有一致性，即均倾向于更多的线性和碟形分子，并且空间范围分布更为广泛，覆盖了已知的药物和候选药物的分子形状。



从另一组数据来看，公司的 DNA 编码化合物库中随机挑选 100 万化合物与 DrugBank 数据库（分子量小于 650 a.u.）中的已上市和在研药物从理化性质和分子指纹图谱进行比较得到下图：红色部分表示先导库内的小分子空间分布，蓝色区域表示正在进行研究的药物空间分布，绿色区域表示已经上市的药物空间分布。由此可见，公司化合物库内的分子基本包含了已批准和试验中药物分子的空间结构特点，药物覆盖性较高，具有很好的潜在成药性。

<sup>9</sup> DrugBank 数据库是一个整合了生物信息学和化学信息学资源，并提供详细的药物数据与药物靶标信息及其机制的全面分子信息，包括药物化学、药理学、药代动力学、ADME 及其相互作用信息。DrugBank 5.0 包含了 10971 种药物和 4900 种蛋白靶标的信息。这些药物包括 2,391 种 FDA 批准的小分子药物，934 种批准的生物技术药物，109 种营养药物和 5090 多种实验药物。该数据库允许网络版查询和下载

<sup>10</sup> 原子质量单位，是用来衡量原子或分子质量的单位，它被定义为碳 12 原子质量的 1/12。



公司化合物库的类药性指标

此外，发行人对于新出现的靶点需求非常关注，能够快速设计相应的分子类型满足筛选需求。例如随着带有共价键药物的上市，共价分子药物受到了药物工业的大量关注。公司随即在不到一年的时间内通过摸索，设计并合成了超过 120 亿种结构多样的带有共价结合基团的分子，以满足药物工业的相关筛选需求。

#### ⑤库合成质量

库合成的质量也是 DNA 编码化合物库质量的重要因素，尤其对于 DNA 编码化合物库所采用的组合化学合成方式，反应效率和数据可靠性尤为重要。通过多年的研究和积累，发行人通过优化已知的化学反应和酶连接反应，不断提升化学合成和酶连接反应的效率，建立了一套适用于 DNA 编码化合物库的表征方法，质量指标，合成标准操作和质量管理体系，确保信息完整可靠。

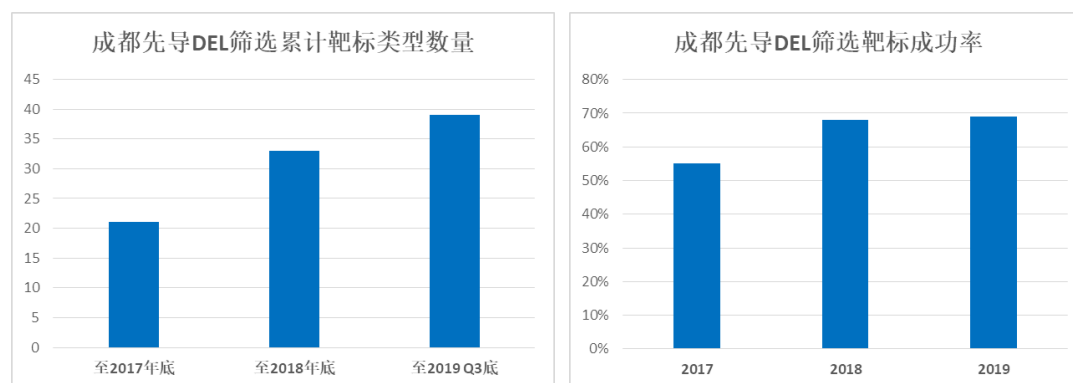
筛选成功率可在一定程度上反映成药性和合成质量，截至报告期末，公司综合筛选成功率约为 68%，即发行人累积完成的靶点中有 68% 可以从先导库内匹配到具有活性的苗头化合物，其余竞争对手未披露相关数据。

### (2) 发行人核心竞争力及技术壁垒

#### ①先发性优势

发行人是国内较早从事 DEL 技术领域的公司，该技术领域内目前能够规模化提供研发服务的公司仅为 3 家左右。公司经过多年的探索和积累，目前在 DEL 库规模、研发团队规模以及项目合作数量等方面均处于 DEL 行业领先地位。

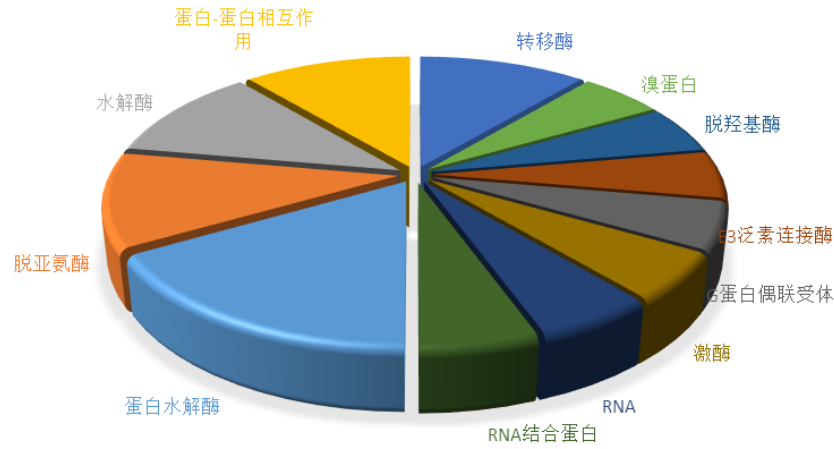
在与大量的客户合作进行筛选实验过程中，发行人进行了密集的信息交流和相互学习，在数十个靶标类型上积累了丰富的经验，不断产生技术突破。公司 DEL 筛选靶标类型从截至 2017 年底的 21 种扩大到 2019 年第三季度的 39 种，其中包含多种挑战的筛选靶标（指在 HTS 或其它筛选未获成功的靶标类型或在该靶标类型从未有小分子报道过），而且靶标的筛选成功率随经验的积累不断提高，截至 2019 年 6 月 DEL 筛选靶标成功率约为 68%。



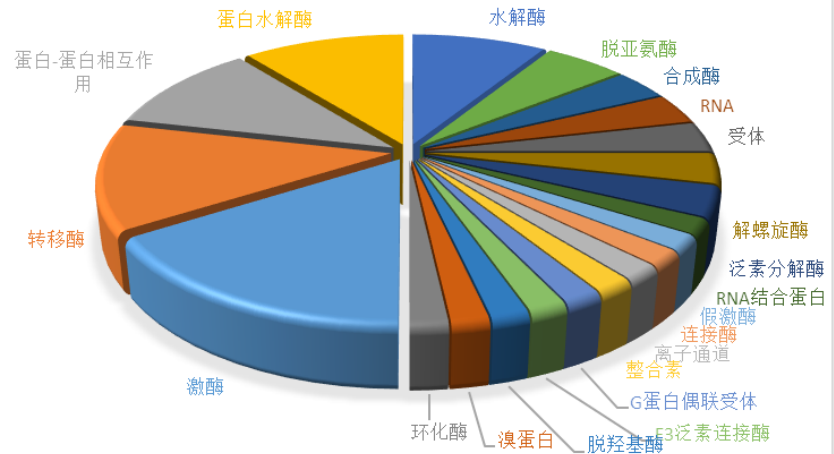
公司提倡透明和互信的合作模式，在研发项目上与客户共同形成项目团队，与客户建立长期的信任关系，增加客户粘性和默契。

从筛选靶标类型上的分布变化情况来看，公司的 DEL 筛选所涉及的靶标类型越来越丰富，既包括了经典的小分子药物靶标类型（如激酶等）也包含了挑战性难成药靶标（如蛋白-蛋白相互作用等）。同时由于其筛选速度快，产生的化合物结构具有新颖性，吸引了更多客户开始使用 DEL 技术来寻找新的苗头化合物或其作用机制。

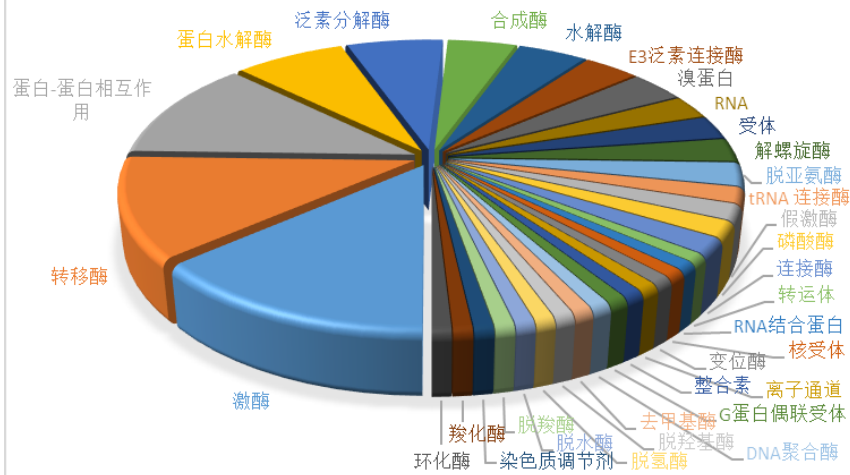
截止2016年底累计筛选靶标类型与分布



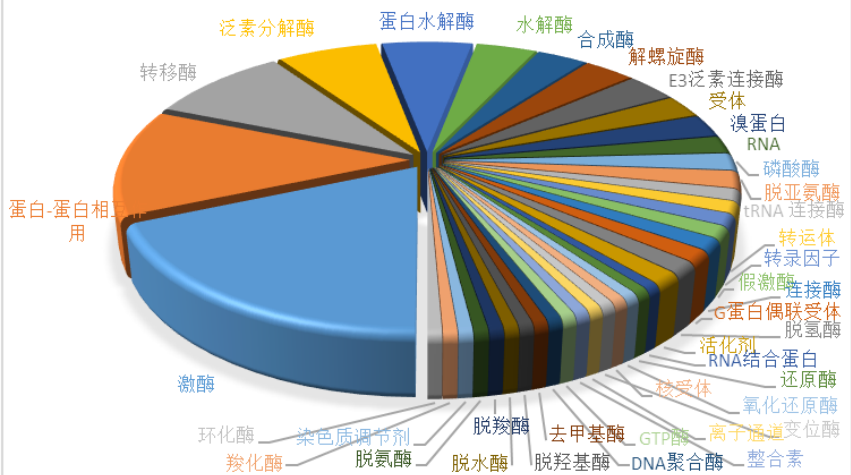
截止2017年底累计筛选靶标类型与分布



截止2018年底累计筛选靶标类型与分布



截止2019年Q3累计筛选靶标类型与分布



## ②技术迭代机制与技术闭环

公司通过积累合作项目和不断自主研发，在 DEL 库的设计，合成，筛选，验证的实验过程中不断提升各个技术环节的技术水平和熟练程度，更为重要的是公司通过不断摸索建立了一套将各个环节相结合并相互反馈和提升的机制，以促进公司 DEL 库技术的迭代升级。

发行人在 DEL 筛选实验过程中积累了大量的筛选数据，并对筛选过程做了大量验证性实验和优化，使得筛选的成功率不断提高，同时指导筛选策略的制定以及 DEL 的设计和合成迭代。上述数据和经验与发行人 DEL 的设计和构建有直接关系，并不能够简单复制，亦无法通过公开的文献或资源获取或套用。

综上所述，DEL 技术在药物发现行业属于前沿、新兴技术，处于快速发展阶段，但整体应用程度和市场占有率距离传统药物发现技术仍具有较大差距。近年来，全球范围内在 DEL 技术行业内从事相关研发服务的公司超过 10 家，已形成规模化服务收入的公司主要为 3 家左右，发行人具有较高的技术水平，在行业内排名相对靠前，属于行业内第一梯队的企业。

### (二) 请保荐机构核查并发表明确意见。

#### 1、核查程序

(1) 查阅了药物筛选方法相关的文献资料和公开报道，访谈了公司研发部门负责人及业内专家，了解了各种药物筛选方法的主要原理、特点和应用场景等；

(2) 查阅了 DEL 技术相关资料，了解了 DEL 技术的原理方法、发展历程及目前相关技术水平和关键技术指标；

(3) 查阅了行业研究报告，复核了 DEL 技术行业发展情况、在药物工业的应用情况以及发行人在细分行业的市场地位；

(4) 查阅同行业竞争对手官网和公开资料，复核发行人核心技术所具有的优势及技术先进性；

(5) 取得发行人销售情况资料，查阅了审计报告，核查了依靠核心技术开展生产经营所产生收入的构成、占比、变动情况及原因等情况；

## 2、核查意见

保荐机构认为，DEL 技术在药物发现行业属于前沿、新兴技术，处于快速发展阶段，但整体应用程度和市场占有率距离传统药物发现技术仍具有较大差距。近年来，全球范围内在 DEL 技术行业内从事相关研发服务的公司超过 10 家，已形成规模化服务收入的公司主要为 3 家左右，发行人具有较高的技术水平，在行业内排名相对靠前，属于行业内第一梯队的企业。

### 问题 3

请发行人补充说明并披露报告期内不同业务成本结构差异及成本变化的原因。请保荐机构和申报会计师核查并发表明确意见。

#### 回复：

（一）请发行人补充说明并披露报告期内不同业务成本结构差异及成本变化的原因。



单位：万元

业务类型	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
DEL筛选服务	直接材料	327.01	36.30%	400.40	38.27%	434.57	43.84%	249.86	32.38%
	直接人工	369.75	41.05%	454.50	43.44%	378.89	38.22%	302.77	39.24%
	制造费用	203.97	22.64%	191.48	18.30%	177.82	17.94%	218.92	28.37%
	合计	900.73	100.00%	1,046.38	100.00%	991.28	100.00%	771.55	100.00%
DEL库定制服务	直接材料	220.28	26.61%	346.85	40.87%	144.57	56.42%	-	-
	直接人工	381.88	46.13%	359.39	42.35%	87.40	34.11%	-	-
	制造费用	225.73	27.27%	142.35	16.77%	24.27	9.47%	-	-
	合计	827.89	100.00%	848.59	100.00%	256.24	100.00%	-	-
化学合成服务	直接材料	90.74	26.64%	177.68	26.48%	120.59	23.27%	131.87	29.75%
	直接人工	152.35	44.72%	313.73	46.76%	263.29	50.82%	213.43	48.15%
	制造费用	97.58	28.64%	179.48	26.75%	134.23	25.91%	97.92	22.09%
	合计	340.67	100.00%	670.89	100.00%	518.11	100.00%	443.22	100.00%
其他	直接材料	2.83	26.77%	8.45	18.25%	6.57	60.50%	8.58	28.54%
	直接人工	5.01	47.40%	21.74	46.95%	3.76	34.62%	12.27	40.82%
	制造费用	2.73	25.83%	16.11	34.79%	0.53	4.88%	9.21	30.64%
	合计	10.57	100.00%	46.30	100.00%	10.86	100.00%	30.06	100.00%
化合物结构知识产权转让费	直接材料	2.29	23.78%	3.21	34.44%	0.03	30.00%	-	-
	直接人工	4.89	50.78%	3.21	34.44%	0.06	60.00%	-	-
	制造费用	2.45	25.44%	2.90	31.12%	0.01	10.00%	-	-
	合计	9.63	100.00%	9.32	100.00%	0.10	100.00%	-	-

注：1、直接材料为当期领用的生物原材料、化学试剂、生物试剂等；直接人工为当期按照人工工时统计的实际参与各项目的人员的工资；制造费用包括折旧摊销、能源动力、房租、废液处理费、技术服务费等。2、其他服务主要包括基因测序、蛋白纯化服务、蛋白表达服务、技术培训服务等，报告期内，其他服务成本的占总成本比分别为0.51%、1.77%、0.61%和2.42%，占比较小，因此不单独对其作分析。化合物结构知识产权转让费成本在报告期内占总成本的比例分别为0.46%、0.36%、0.01%和0.00%，占比较小，因此不单独对其作分析。

### (1) DEL筛选服务

报告期内，发行人DEL筛选服务直接人工占比保持较为稳定，在40%左右。

发行人2017年开始获得大量筛选业务，针对不同的靶点类型筛选需求，需要进行多次实验摸索经验，重复筛选次数较多，故2017年直接材料成本较高，占成本比例增至43.84%。随着筛选效率的提高，直接材料耗用占比逐步降低，稳定在30%-40%范围。

### (2) DEL库定制服务

2017年，发行人开始对外提供库定制服务，由于前期经验较少，原材料成本耗用占比较高，达到56.42%。随着经验积累，直接材料利用率逐步提升。同时，由于库定制业务需要使用核苷酸链，2017年度公司开始大规模向外采购核苷酸链。考虑到向境外采购核苷酸链成本较高，发行人于2018年购进合成仪，通过采购核苷酸单体自己加工合成核苷酸链，大幅降低原材料耗用成本，故2019年1-6月原材料成本占营业成本比例降为26.61%。

发行人在提供库定制服务时需要与客户多次沟通需求，且在业务推进过程中，客户对库定制的标准是逐步提升的，从而导致库定制项目耗费的人工工时也有所增加，同时，发行人每年为研发人员提供一定比例的薪酬涨幅，综合以上影响，DEL库定制服务中，直接人工费用由2018年度的359.39万元增加至2019年1-6月的381.88万元，占同期DEL库定制服务成本的比例由42.35%增至46.13%。

发行人库定制服务中制造费用占比逐年提高，主要系发行人根据业务需求采购了大额实验设备，2018年年末新办公场所装修项目导致了每年的折旧及摊销费用增加，同时，由于2018年末搬迁至新办公场所房租有所提高，故制造费用占比逐年提升，2018年度及2019年1-6月分别为16.77%和27.27%。

### (3) 化学合成服务

报告期内，人工成本占比保持较为稳定，在40%-50%之间。2016年至2019年1-6月，原材料成本保持较为稳定，在20%-30%之间。

## (二) 请保荐机构和申报会计师核查并发表明确意见。

### 1、保荐机构核查

### (1) 核查程序

针对上述事项，保荐机构实施了下列核查程序：

①测试与成本相关的关键内部控制的运行有效性；

②检查公司与主要客户签订的合同，评估成本确认的会计政策是否符合企业会计准则的要求；

③获取报告期内主营业务成本明细表，分析主营业务成本变动的合理性、分析直接成本和制造费用归集的合理性；

④从主营业务成本明细账中抽取样本执行细节测试，检查至材料领用文件和人工工时记录等支持性文件，评价相关成本计入主营业务成本金额的准确性；

⑤对资产负债表日前后发生的成本，检查材料领用文件和人工工时记录等支持性文件，评价成本是否记录于恰当的会计期间。

### (2) 核查意见

经核查，保荐机构认为：发行人报告期内不同业务成本结构差异及成本变化是合理的。

## 2、申报会计师核查

### (1) 核查程序

针对上述事项，申报会计师实施了下列核查程序：

①测试与成本相关的关键内部控制的运行有效性；

②检查公司与主要客户签订的合同，评估成本确认的会计政策是否符合企业会计准则的要求；

③获取报告期内主营业务成本明细表，结合市场及行业趋势等因素，分析主营业务成本变动的合理性、分析直接成本和制造费用归集的合理性；

④从直接人工明细账中抽取样本，检查至人工工时记录和审批表等支持性文件，评价计入营业成本中的人工成本与业务的相关性及金额的准确性；

⑤从直接材料明细账中抽取样本，检查至出库单和领料申请等文件，评价营业成本中材料成本归集的合理性及金额的准确性；

⑥从劳务和技术服务费用明细账中抽取样本，检查至合同、发票和结算单等支持性文件，评价相关费用计入营业成本的合理性和金额的准确性；

⑦对于计入营业成本中的折旧和摊销等间接费用，评价其分摊及归集方法的合理性，并对其进行重新计算，检查间接费用分摊和归集的金额的准确性；

⑧对资产负债表日前后发生的成本，检查材料领用文件和人工工时记录等支持性文件，评价成本是否记录于恰当的会计期间。

## (2) 核查意见

经核查，申报会计师认为：发行人报告期内不同业务成本结构差异及成本变化是合理的。

## 问题4

请发行人结合各轮问询回复情况，进一步补充完善招股说明书相关信息披露内容。

## 回复：

发行人已结合各轮问询回复情况，对招股说明书相关信息披露内容进行了统一补充和完善。主要包括以下修订：

1、修订了“第四节 风险因素”中部分风险的应对措施和与风险本身不相关的表述，并根据重大事项提示调整了披露顺序；

2、在“第五节 发行人基本情况”之“十、发行人外部顾问情况”和“第六节 业务与技术”之“四、发行人销售情况与主要客户”补充披露了发行人聘请顾问从事商务开发活动的具体内容，以及上述顾问不存在不正当的利益输送和关联关系。

3、在“第六节 业务与技术”之“一、发行人主营业务、主要服务及其变化情况”之“(二) 发行人提供的主要服务”之“1、DEL 筛选服务”中补充披露了公司 DNA 编码化合物库（先导库）的建库原理和合成过程等，以及发行人建库所用之母核骨架、分子砌块等的来源和权属问题；梳理和调整了部分披露内容的顺序，以增加招股书的可读性和可理解性。

4、根据招股书披露要求，全文统一删除了部分词语并修订了部分表述以提高招股书的真实性和准确性，修订部分用楷体加粗显示。

（此页无正文，为成都先导药物开发股份有限公司《关于成都先导药物开发股份有限公司首次公开发行股票并在科创板上市的审核中心意见落实函的回复》之签字盖章页）

法定代表人



JIN LI（李进）

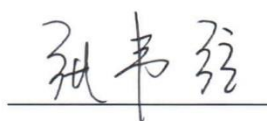
成都先导药物开发股份有限公司



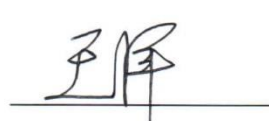
2019年11月12日

（此页无正文，为中国国际金融股份有限公司《关于成都先导药物开发股份有限公司首次公开发行股票并在科创板上市的审核中心意见落实函的回复》之签字盖章页）

保荐代表人签名



张韦弦



王洋



中国国际金融股份有限公司

2019年11月12日