

国金证券股份有限公司

关于

厦门特宝生物工程股份有限公司

首次公开发行股票并在科创板上市

之

上市保荐书

保荐人（主承销商）



（四川省成都市青羊区东城根上街 95 号）

二零一九年三月

声 明

本保荐人及其保荐代表人已根据《中华人民共和国公司法》、《中华人民共和国证券法》等法律法规和中国证券监督管理委员会及上海证券交易所的有关规定，诚实守信，勤勉尽责，严格按照依法制定的业务规则和行业自律规范出具本上市保荐书，并保证所出具文件真实、准确、完整。

目 录

声 明	2
目 录	3
释 义	4
第一节 发行人基本情况	5
一、发行人概况	5
二、发行人主营业务	5
三、发行人核心技术	6
四、发行人研发水平	7
五、主要经营和财务数据及指标	16
六、发行人存在的主要风险	16
第二节 本次发行情况	23
第三节 保荐人对本次证券发行上市的保荐情况	25
一、保荐机构项目人员情况	25
二、保荐机构与发行人之间的关联关系	25
三、发行人已就本次证券发行履行了《公司法》、《证券法》和中国证监会及上海证券交易所规定的决策程序	26
四、发行人符合科创板定位	27
五、发行人符合《上海证券交易所科创板股票上市规则》（以下简称“《上市规则》”）规定的上市条件	72
六、对本次证券上市的推荐意见	77
第四节 保荐人承诺事项	78
第五节 对发行人证券上市后持续督导工作的具体安排	79

释 义

本上市保荐书中，除非文义另有所指，下列简称和术语具有如下含义：

发行人、公司、特宝生物	指	厦门特宝生物工程股份有限公司
国金证券、本保荐机构	指	国金证券股份有限公司
《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》
《注册管理办法》	指	《科创板首次公开发行股票注册管理办法（试行）》
《保荐管理办法》	指	《证券发行上市保荐业务管理办法》
《聘请第三方意见》	指	《关于加强证券公司在投资银行类业务中聘请第三方等廉洁从业风险防控的意见》（中国证券监督管理委员会公告（2018）22号）
中国证监会	指	中国证券监督管理委员会
本次发行	指	本次向社会公众公开发行人民币普通股的行为
募投项目	指	募集资金投资项目
报告期	指	2016年、2017年、2018年
元	指	人民币元

第一节 发行人基本情况

一、发行人概况

发行人名称	厦门特宝生物工程股份有限公司
注册时间	1996年8月7日
注册地	厦门市海沧新阳工业区翁角路330号
邮政编码	361022
电话	0592-6889114
传真	0592-6889130
联系人	孙志里
电子信箱	ir@amoytop.com

二、发行人主营业务

特宝生物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。公司以免疫相关细胞因子药物为主要研发方向，致力于为病毒性肝炎、恶性肿瘤等重大疾病和免疫治疗领域提供更优解决方案。在未来一段时间内，公司将持续聚焦慢性乙肝治疗领域，寻求在慢性乙肝临床治愈方向上取得突破。

自成立以来，公司始终围绕重大疾病及免疫治疗领域，前瞻性地布局和构建涵盖多种蛋白质药物的表达、长效化修饰及工业化的创新平台，拥有从基础研究、中试研究、临床研究至产业化的创新型生物医药体系化创新能力。目前，公司建有国家级企业博士后科研工作站和国家联合地方工程研究中心，系国家创新型企业和国家知识产权优势企业。

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

专注重组蛋白质及其长效修饰领域 20 余年，公司以梯队式、递进式推进公司的药物研发工作，完成开发并取得了 14 个治疗用生物制品的临床批件，其中已有 4 个

治疗用蛋白质药物获批上市，研发品种也实现了从仿制到自主创新、从已知靶点到全新机制的转变。

2016年，公司历时14年开发的生物制品国家1类新药——长效干扰素派格宾获批上市，成为国内自主研发的全球首个40kD聚乙二醇长效干扰素 α -2b注射液。派格宾的药物研发及相关临床应用得到了4项“重大新药创制”国家科技重大专项的支持，拥有独创的结构设计及完整的专利保护，突破了国外医药巨头的专利封锁，入选中国医药生物技术协会评选的当年度“中国医药生物技术十大进展”。近年来，随着临床治愈在慢性乙肝治疗领域逐渐被权威专家和临床医生所认可，公司相继支持和开展了一系列旨在提升慢性乙肝临床治愈水平的研究活动，包括支持“十三五”国家重大科技专项慢性乙肝临床治愈相关课题、探索慢性乙肝临床治愈在临床实践的应用优化以及申报开展确证性临床研究¹等。通过不断探索和积累，公司致力于成为以派格宾为基础的慢性乙肝临床治愈领域领导者。

未来，除慢性乙肝临床治愈外，公司还将基于重组蛋白质及其长效修饰平台，重点推进3个聚乙二醇长效生物制品国家1类新药临床试验进度，并继续开展多项具有重大市场潜力的候选创新型药物的临床前研究：

①3项处于临床试验阶段的长效生物制品国家1类新药，包括Y型聚乙二醇重组人粒细胞刺激因子（YPEG-G-CSF）注射液、Y型聚乙二醇重组人促红素（YPEG-EPO）注射液以及Y型聚乙二醇重组人生长激素（YPEG-GH）注射液。通过对药物结构的合理设计，实现产品在半衰期、用药剂量和免疫原性等方面的独特优势，突破了现有国外产品的专利封锁，具有良好的市场前景；

②多项临床前候选重组蛋白质药物项目，如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，将更好地满足临床治疗的需求，具有潜在的重大经济效益。

三、发行人核心技术

发行人主要产品的核心技术主要包括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，上述技术对应的具体情况如下：

¹ 《聚乙二醇干扰素 α 2b注射液联合替诺福韦治疗慢性乙型肝炎患者的多中心、随机、对照临床研究》

序号	名称	对应的专利技术	在主营业务及产品或服务中的应用	技术来源
1	聚乙二醇重组蛋白质修饰平台技术	1.聚乙二醇修饰的干扰素 α 2b 及其制备方法和应用 2.聚乙二醇修饰的干扰素 α 2a 及其制备方法和应用 3.Y 型聚乙二醇修饰的 G-CSF 及其制备方法和应用 4.双链聚乙二醇修饰的生长激素及其制备方法和应用	派格宾及其他在研新药	自主研发
2	蛋白质药物生产平台技术	1.聚乙二醇修饰的干扰素 α 2b 及其制备方法和应用 2.聚乙二醇修饰的干扰素 α 2a 及其制备方法和应用 3.Y 型聚乙二醇修饰的 G-CSF 及其制备方法和应用 4.双链聚乙二醇修饰的生长激素及其制备方法和应用 5.一种重组人粒细胞巨噬细胞刺激因子的纯化方法 6.一种重组人粒细胞刺激因子的纯化方法 7.一种重组人干扰素 α -2b 的发酵后处理工艺	派格宾、特尔立、特尔康、特尔津及在研新药	自主研发+集成创新
3	药物筛选及优化平台技术	1.Noel cell-based assays employing voltage and calcium dyes 2.Noel cell-based assays for g-protein-coupled receptor-mediated activities 3.Cell-based assay for g-protein-coupled receptor-mediated activity Employing a multated cyclic nucleotide-gatedion channel and a membrane potential dye	药物筛选及优化	引进消化吸收再创新

四、发行人研发水平

(一) 发行人研发体系

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

1、创新理念和策略

公司的使命为“致力于生物技术的不断创新，为人类健康提供产品与服务”。在

长期的发展过程中，公司始终将创新作为公司最核心的发展要素和动力。在创新策略方面，公司深度聚焦免疫治疗领域，采取了以自主研发为主的创新策略，并通过梯队式、递进式的方式推进公司的研发工作。具体表现为：

在初创期内，公司自主研发了一系列与国外细胞因子类药物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。

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。

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

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

2、研发管理模式

根据发展战略，基于重组蛋白质药物特点、生命周期管理和监管要求的发展趋势，公司构建了完整的创新药物研发体系，覆盖药物上、下游技术开发、质量和成药性研究、临床前及临床研究和工业化研究。在具体的研发活动中，公司以聚乙二醇重组蛋白质修饰平台技术、蛋白质药物生产平台技术和药物筛选及优化平台技术等核心技术平台为支撑，以项目管理模式开发创新药物。采用项目负责制，项目组成员对项目负责，组织架构扁平、高效，与公司的行政职能架构相对独立。在研发项目立项和关键节点，如临床前研究、申请临床、完成每期临床、申报生产等均进行评估，并根据项目进度，适时地开启、关闭或移交项目任务，药物研发的相关模

块及部门根据项目计划有序参与或退出，做到无缝连接，使项目管理贯穿整个研发过程。截至目前，公司已自主开发申报了 14 个品种，全部取得了临床批件，并有 4 个治疗用生物制品获批上市。经过 20 余年的不断实践，公司已拥有了成熟、高效的研发管理模式，有力地保障了公司的持续创新。

3、研发团队

经过多年不断革新与发展，公司打造了一支治疗用重组蛋白质及其长效修饰创新药物研发团队，并入选国家科技部“重点领域创新团队”（第 2013RA4020 号）。“十一五”以来，该团队共计承担了 9 项“重大新药创制”国家科技重大专项，已有 5 个聚乙二醇蛋白质长效药物获准开展临床研究，其中 1 个药物获准上市。公司已成为中国聚乙二醇蛋白质长效药物领域的领军企业。公司建立了由孙黎先生带领的研发团队，5 名核心技术人员教育背景覆盖了分子生物学、生物化学、微生物学等相关专业领域，从事专业研发工作均超过 15 年，具备多个生物制品品种的开发经验，均独立或牵头承担过国家级课题。公司现有研发人员占比超过 10%，核心研发成员稳定。目前，公司拥有专业研发主体——伯赛基因，并建有企业博士后科研工作站和国家联合地方工程研究中心，已具备突破关键核心技术的人才基础。

4、研发设备

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

5、研发投入

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

6、技术储备

目前，公司有 4 个生物制品国家 1 类新药处于临床阶段，YPEG-G-CSF 已申请开展 III 期临床试验；YPEG-EPO 已完成 I 期临床研究，正在申请开展后续临床试验；YPEG-GH 完成 I 期临床试验，已启动 II 期/III 期临床试验，上述注册临床试验进展顺利，相关临床试验结果基本符合预期。同时，公司还有多项候选重组蛋白质药物项目处于临床前研究阶段，包括 ACT50 和 ACT60 等，上述药物均为针对全新机制或创新结构的重组蛋白质药物，主要用于恶性肿瘤、免疫性疾病等重大疾病的治疗，有希望更好地满足临床治疗的需求，具有潜在的重大经济效益。

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

(二) 发行人的科研实力与研究成果

1、重要奖项

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

2、重大科技项目

序号	重大科研项目类别	项目名称	项目编号
1	国家级火炬计划项目	重组人粒-巨噬细胞集落刺激因子	95D141D7210308

序号	重大科研项目类别	项目名称	项目编号
2	重点国家级火炬计划项目	重组人粒-巨噬细胞集落刺激因子	Z97351036
3	国家级火炬计划项目	基因重组人白细胞介素 11	2002EB020796
4	国家火炬计划项目	重组人粒细胞集落刺激因子 (rhG-CSF) 产业化出口示范项目	2010GH021131
5	国家科技支撑计划	治疗性蛋白质药物研发	2007BAI36B02
6	国家科技支撑计划	Y 分支 PEG 重组人生长激素 (YPEG-GH) 研发	2007BAI36B03
7	国家高新技术研究发展计划 (863 计划)	PEG 修饰产品中试及放大研究	2007AA021604
8	国家高技术产业发展项目	厦门特宝生物工程股份有限公司 闽台(厦门)生物医药技术创新服务平台	发改高技{2010}1377 号
9	国家国际科技合作项目	基于 ACTone 技术的药物筛选技术合作研发与平台开发	2010DFB33950
10	重大新药创制-国家重大科技专项	Y 型 PEG 化重组人粒细胞刺激因子注射液	2009ZX09102-232
11	重大新药创制-国家重大科技专项	Y 型 PEG 化重组人干扰素 $\alpha 2b$ 注射液	2009ZX09102-233
12	重大新药创制-国家重大科技专项	Y 型 PEG 化重组人促红素注射液	2009ZX09102-252
13	重大新药创制-国家重大科技专项	Y 型 PEG 化重组人生长激素注射液研制	2009ZX09503-027
14	重大新药创制-国家重大科技专项	Y 型 PEG 化重组人干扰素 $\alpha 2b$ 注射液治疗肝炎临床试验研究	2011ZX09101-008-06
15	重大新药创制-国家重大科技专项	聚乙二醇化重组蛋白质长效创新药物孵化基地建设	2011ZX09401-010
16	重大新药创制-国家重大科技专项	Y 型 PEG 化重组人干扰素 $\alpha 2b$ 注射液	2012ZX09101-317
17	重大新药创制-国家重大科技专项	Y 型 PEG 化重组人促红素注射液	2013ZX09102-115
18	重大新药创制-国家重大科技专项	聚乙二醇干扰素 $\alpha 2b$ 注射液国际化项目	2018ZX09737-013

3、核心学术期刊论文发表情况²

序号	论文题目	作者	发表年份	发表刊物
1	Immunogenicity of branched polyethylene glycol modified interferon alpha	Weidong Zhou , Daru Lu, Xiaojin Liao, Lu Zhuang, Li Sun	2017	Immunopharmacology and immunotoxicology, https://doi.org/10.1080/08923973.2017.1392565
2	Rational design of a protein that binds integrin $\alpha v \beta 3$ outside the ligand binding	Turaga RC, Yin L, Yang JJ, Lee H, Ivanov I, Yan C, Yang H, Grossniklaus	2016	Nature Communications, 7:11675

² 表中字体加粗的人员为公司的核心技术人员

序号	论文题目	作者	发表年份	发表刊物
	site	HE,Wang S, Ma C, Sun L , Liu ZR		
3	Short-term intratracheal use of PEG-modified IL-2 and glucocorticoid persistently alleviates asthma in a mouse model	KefeiWu, Jiexian Ma, Weiya Bai, Xiaoxian Cui, Tao Han, Shiyuan Wang , Youhua Xie & Yanhui Xie	2016	Sci Rep.2016,16(8)
4	Quantitative hepatitis B core antibody level is a new predictor for treatment response in HBeAg-positive chronic hepatitis B patients receiving peginterferon	Hou FQ, Song LW, Yuan Q, Fang LL, Ge SX, Zhang J, Sheng JF, Xie DY, Shang J, Wu SH, Sun YT,Wei SF,Wang MR,Wan MB,Jia JD,Luo GH,Tang H,Li SC,Niu JQ, Zhou WD,Sun L ,Xia NS,Wang GQ	2015	Theranostics,5(3):218-26
5	Quantitative Hepatitis B Core Antibody Level Is a New Predictor for Treatment Response In HBeAg-positive Chronic Hepatitis B Patients Receiving Peginterferon	Feng-Qin Hou,Liu-Wei Song, Wei-dong Zhou,Li Sun , Gui-Qiang Wang,et al.	2015	Theranostics, 5 (3): 218-226
6	Inhibitory kinetics of DABT and DABPT as novel tyrosinase inhibitors	Mei-Hua Yang,Chih-Min Chen,Yong-Hua Hu,Cheng-Yi Zheng,Zhi-Cong Li, Lian-Lian Ni, Li Sun and Qing-Xi Chen.	2013	Journal of Bioscience and Bioengineering, 115 (5) : 514-517
7	Role of HIV membrane in neutralization by two broadly neutralizing antibodies	Alam SM, Morelli M, Dennison SM, Liao HX, Zhang R, Xia SM, Rits-Volloch S, Sun L , Harrison SC, Haynes BF,	2009	PNAS, 106(48):20234-9.

序号	论文题目	作者	发表年份	发表刊物
		Chen B		
8	Y型聚乙二醇干扰素 α -2b注射液治疗HCV基因2/3型慢性丙型肝炎患者疗效和安全性的多中心随机对照试验研究	封波, 尚佳, 孙黎, 魏来等	2017	实用肝脏病杂志, 20 (3): 284-289
9	聚乙二醇干扰素 α -2b(Y型, 40 kD)注射液治疗基因1/6型慢性丙型肝炎患者的疗效和安全性分析	封波、尚佳、孙黎、魏来等	2017	中华肝脏病杂志, 25 (3): 187-194
10	聚乙二醇干扰素 α -2b(Y型, 40 kD)注射液治疗HBeAg阳性慢性乙型肝炎患者的疗效和安全性分析	侯凤琴、尹亚琳、孙黎、王贵强等	2017	中华肝脏病杂志, 25 (8): 589-596
11	原儿茶酸对小鼠黑素瘤 B16 细胞酪氨酸酶活力及黑色素生成的抑制效应	杨美花, 石艳, 李智聪, 王秋红, 陈清西	2013	厦门大学学报(自然科学版), 52 (6): 6-9
12	变性剂对重组牛肠激酶活性的影响	陈小兰、杨美花、李智聪、郑丽钦、孙黎、陈清西	2011	厦门大学学报(自然科学版), 50 (3) : 603-606
13	效应物对牛肠激酶活性的影响	郑丽钦、杨美花、潘志针、王秋红、孙黎、陈清西	2009	厦门大学学报(自然科学版),48(5):725-728
14	巴戟天多糖的分离与纯化新方法	庄江兴, 刘凤娇, 叶天助, 杨美花, 吴江彬, 周涵韬, 陈清西.	2008	厦门大学学报(自然科学版), (Sup.2): 146-148.
15	重组人粒细胞集落刺激因子对辐射后小鼠中性粒细胞减少的治疗作用	朱红、赖伏英、孙黎、方云祥	2002	湖南医科大学学报, 27(6): 509-511
16	重组人白介素-11 对人骨髓细胞生长的影响	赖伏英、方芳、孙黎、陈朝晖、何群、方云祥	2001	中国新药杂志, 10 (7): 510-512
17	重组人白细胞介素-11 对环磷酰	赖伏英、方芳、孙黎、陈朝晖、	2001	中国生化药物杂志, 22 (6): 281-283

序号	论文题目	作者	发表年份	发表刊物
	胺致犬血小板减少症的实验研究	何群、方云祥		

(三) 发行人的在研项目

截至本上市保荐书签署日，发行人及其子公司的主要在研项目及其进展情况如下：

序号	项目名称/代码	所处阶段及进展	项目主要人员
1	慢性乙肝临床治愈临床试验	申请开展基于派格宾联合核苷（酸）类药物、以慢性乙肝临床治愈为主要终点的临床研究	孙黎、周卫东、杨美花、郑杰华、何彘一
2	Y型聚乙二醇重组人粒细胞刺激因子（YPEG-G-CSF）	完成II期临床试验，已申请开展III期临床试验	王世媛、张林忠、郑杰华、肖玉婷
3	Y型聚乙二醇重组人促红素（YPEG-EPO）	完成I期临床试验，正在申请开展后续临床试验	王世媛、周婷、杨美花
4	Y型聚乙二醇重组人生长激素（YPEG-GH）	II/III期临床试验	周卫东、廖小金、张林忠、易晓燕
5	ACT50	临床前研究阶段	孙黎、刘春风、雷利芳、房乾
6	ACT60	临床前研究阶段	王世媛、郑成已、周婷

(四) 发行人研发人员及核心技术人员

截至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%。公司的核心技术人员的公告如下：

姓名	加入公司时间	最高学历	专业资质	重要科研成果及对公司研发贡献	主要奖项和荣誉情况
孙黎	1996年5月	中国科学院微生物研究所微生物学硕士	高级工程师 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届国家药典委员会委员等	作为公司负责人，带领公司创新研发团队开发已上市的4项创新生物制品、3项主要在研生物制品国家1类新药的研发工作，同时主持多项具有重大市场潜力的候选药物的研究工作等。	国务院特殊津贴专家、国家“万人计划”科技创新领军人才、国家重点领域创新团队负责人、福建省“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

姓名	加入公司时间	最高学历	专业资质	重要科研成果及对公司研发贡献	主要奖项和荣誉情况
					奖
周卫东	2000年2月	复旦大学生物与医药工程博士	高级工程师	<p>主持3项生物制品国家1类新药（聚乙二醇干扰素α-2b注射液、Y型PEG化重组人干扰素α-2a注射液和Y型PEG化重组人生长激素注射液）的研发工作。</p> <p>作为课题组长承担并完成2项“重大新药创制”国家重大科技专项（课题编号：2009ZX09102-233、2011ZX09101-008-06）的研究工作。</p> <p>承担并完成国家高技术研究发展计划（863计划）“核酸和多肽药物修饰及剂型化技术研究”（课题编号：2007AA021604）的子课题“PEG修饰产品中试及放大研究”的研究工作。</p> <p>承担并完成国家科技支撑计划课题（课题任务书编号：2007BAI36B03，课题名称：Y分支PEG重组人生长激素（YPEG-GH）研发）的研究工作。</p>	国务院特殊津贴专家，国家重点领域创新团队核心成员之一，厦门市第九批拔尖人才；获国家科技部“十一五”国家科技计划执行突出贡献奖
王世媛	2000年9月	厦门大学微生物学专业硕士	高级工程师	<p>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。</p> <p>作为课题组长承担并完成2项“重大新药创制”国家重大科技专项（课题编号：2009ZX09102-252、2013ZX09102-115）的研究工作。</p>	国家重点领域创新团队核心成员之一
张林忠	1997年3月	北京大学项目管理工程硕士	副主任药师	<p>作为课题组长承担并完成1项“重大新药创制”国家重大科技专项（课题编号：2009ZX09503-027）的研发工作，主要承担药物产业化基地建设的工作。</p> <p>参与闽台（厦门）生物医药技术创新服务平台的建设。</p>	国家重点领域创新团队核心成员之一、厦门市“五一”劳动奖章
杨美花	1998年12	厦门大学生物化学	副主任药师 中国药学会药	作为课题组长承担并完成1项“重大新药创制”国家	国家重点领域创新团队核心

姓名	加入公司时间	最高学历	专业资质	重要科研成果及对公司研发贡献	主要奖项和荣誉情况
	月	与分子生物学博士	物检测质量管理专业委员会委员、福建生物化学学会常务理事	重大科技专项（课题编号：2012ZX09101-317）的研发工作。 作为公司质量授权人(QP)、质量负责人，负责全面建立和实施 GMP 体系、负责质量管理（包括 QA、QC）。参与新药研发并承担质量模块的研发工作。负责公司新药注册申报。	成员之一、福建省“五一”劳动奖章、厦门市“五一”劳动奖章

五、主要经营和财务数据及指标

项目	2018.12.31/ 2018 年度	2017.12.31/ 2017 年度	2016.12.31/ 2016 年度
资产总额（万元）	70,776.64	63,712.15	64,258.10
归属于母公司所有者权益（万元）	49,925.96	48,325.67	47,808.81
资产负债率（母公司）（%）	30.91%	26.43%	27.56%
营业收入（万元）	44,828.27	32,308.15	28,037.05
净利润（万元）	1,600.29	516.86	2,931.41
归属于母公司所有者的净利润（万元）	1,600.29	516.86	2,931.41
扣除非经常性损益后归属于母公司所有者的净利润（万元）	3,064.08	-247.79	2,680.28
基本每股收益（元）（归属于母公司所有者）	0.04	0.01	0.09
稀释每股收益（元）（归属于母公司所有者）	0.04	0.01	0.09
基本每股收益（元）（扣除非经常性损益后归属于母公司所有者）	0.09	-0.01	0.08
稀释每股收益（元）（扣除非经常性损益后归属于母公司所有者）	0.09	-0.01	0.08
加权平均净资产收益率（归属于母公司所有者）	3.26	1.08	8.40
加权平均净资产收益率（扣除非经常性损益后归属于母公司所有者）（%）	6.24	-0.52	7.68
经营活动产生的现金流量净额（万元）	8,914.69	-1,140.53	4,242.72
现金分红（万元）	-	-	-
研发投入占营业收入的比例（%）	9.67	13.61	33.17

六、发行人存在的主要风险

（一）技术风险

1、研发失败风险

创新药物的技术要求高、开发难度大且研发周期长，研发过程中常伴随着较大

失败风险，主要包括：（1）关键技术难点未能解决的风险：由于某个或某些技术指标、标准达不到预期或者达到预期标准的成本过高，或产品不能成功进行产业化放大，而造成产品研发进度滞后，甚至研发失败；（2）临床研究失败风险：在临床过程中，若发生非预期的严重不良事件或临床疗效达不到预期，可能导致监管部门暂停甚至终止临床研究，影响研发进度或导致研发失败；（3）审评审批风险：近年来，药品注册审评制度不断调整，主管部门对研发过程的监管要求也持续提高，由于创新药物研发周期较长，在此过程中可能会面临药品注册审评制度变动或相关标准提高，可能影响药物研发和注册进度或导致审批结果不及预期，甚至导致研发失败。未来，发行人将重点推进 3 个聚乙二醇长效生物制品国家 1 类新药临床试验进度，继续开展多项具有重大市场潜力的候选创新药物的临床前研究，并开展慢性乙型肝炎临床治愈研究项目。上述研发项目在研发过程中可能面临相关的研发失败风险。

2、技术专利许可或授权不具排他性

生命科学基础研究或应用研究领域革命性的重大技术发现，有可能促使疗效和安全性显著优于现有上市生物制品的创新药物诞生，若上述药物在较短周期内获批上市，实现技术升级和药品迭代，将对现有上市药品或其他不具竞争优势的在研药物造成重大冲击。经过 20 余年的不断探索和积累，发行人成功开发了聚乙二醇重组蛋白质修饰平台技术、蛋白质药物生产平台技术和药物筛选及优化平台技术等核心平台技术，并基于上述核心平台技术开发了多个治疗性生物制品药物。近年来，生命科学和药物研究领域日新月异，若在重组蛋白质药物长效化修饰、蛋白质药物合成以及药物筛选和优化领域或其他与发行人核心技术相关领域出现突破性进展，或是在发行人药物治疗领域内诞生更具竞争优势的创新药物，将会带来技术升级迭代风险，对发行人现有核心技术和药品产生重大冲击。

3、技术升级迭代风险

生命科学基础研究或应用研究领域革命性的重大技术发现，有可能促使疗效和安全性显著优于现有上市生物制品的创新药物诞生，若上述药物在较短周期内获批上市，实现技术升级和药品迭代，将对现有上市药品或其他不具竞争优势的在研药物造成重大冲击。经过 20 余年的不断探索和积累，发行人成功开发了聚乙二醇重组蛋白质修饰平台技术、蛋白质药物生产平台技术和药物筛选及优化平台技术等核心平台技术，并基于上述核心平台技术开发了多个治疗性生物制品药物。近年来，生命科学和药物研究领域日新月异，若在重组蛋白质药物长效化修饰、蛋白质药物合

成以及药物筛选和优化领域或其他与发行人核心技术相关领域出现突破性进展，或是在发行人药物治疗领域内诞生更具竞争优势的创新药物，将会带来技术升级迭代风险，对发行人现有核心技术和药品产生重大冲击。

4、技术成果无法有效转化风险

创新药物的上市需要经过严格审批，上市后通常还需要面临能否入围各省（市）招投标目录和医保目录以及能否较快得到临床医生的认可等一系列难点。如果未来发行人不能及时地将研发成果成功转化为上市品种，或相关上市品种不能跨越相关的准入门槛并得到临床医生的认可，将极大影响发行人前期研发投入的回报水平。

（二）经营风险

1、药品未能中标及中标价格大幅下降风险

根据《关于进一步规范医疗机构药品集中采购工作的意见》、《关于完善公立医院药品集中采购工作的指导意见》等规定，现行药品招标采购与配送管理主要实行以政府主导、以省（自治区、直辖市）为单位的医疗机构网上药品集中采购模式。发行人药品均参与各省（自治区、直辖市）药品集中采购招标，并主要通过医药经销商配送至终端医疗机构。若未来发行人药品在各省（自治区、直辖市）集中采购招投标中落标或中标价格大幅下降，将可能导致发行人的销售收入及净利润出现大幅下降。

2、原材料供应风险

发行人的主要原材料包括蛋白胨、酵母粉、填料、聚乙二醇衍生物等原辅料及预灌装注射器、西林瓶等内包材。发行人严格按照国家的相关法律法规的要求，对供应商进行评价，并对原材料的质量进行全面检测，保证产品质量。如发生特殊原因导致供应商无法按时、足额、保质地提供合格原材料，需要花费一定的资源进行重新选择，对发行人的业务会产生一定的影响。目前，发行人在聚乙二醇蛋白质长效药物领域有 5 个聚乙二醇蛋白质长效药物获准开展临床研究，其中派格宾已获批上市。上述药物的主要原材料之一为 40kD Y 型分支聚乙二醇衍生物，供应商系北京键凯。发行人与北京键凯合作多年，双方订立了《专利实施许可合同》和《专利实施许可合同之补充协议》，降低了核心原材料的供应风险，但是并不能完全排除未来可能产生的关键原材料供应风险。

3、主要经销商变化的风险

发行人产品在国内的销售主要采用经销模式。该模式下，发行人选择符合国家 GSP 认证的医药经销商，由其根据配送区域内医院临床用药和符合资质药房销售需求，向发行人发出采购需求，并完成药品向终端的配送。如果发行人的主要经销商发生较大变化，将对发行人产品物流配送渠道的稳定性产生不利影响，进而对发行人的经营状况产生不利影响。

4、药品质量控制的风险

质量是药品的核心属性，发行人严格按照国家相关法律法规建立了产品质量管理体系，严格按照国家食品药品监督管理局批准的工艺规程和质量标准规范组织产品的生产并进行质量控制，确保每批产品均符合国家质量标准和相关要求。由于发行人产品的生产工艺复杂，产品质量受较多因素影响。如果在原辅料采购、生产控制、药品存储运输等过程出现偶发性或设施设备故障、人为失误等因素，将可能导致质量事故的发生，从而影响发行人的正常生产和经营。若发生重大的质量安全事故，发行人将面临主管部门的处罚并导致发行人声誉严重受损，会对发行人的持续经营能力造成重大不利影响。

5、经营资质许可续期的风险

根据《中华人民共和国药品管理法》和《药品生产质量管理规范》等规定，药品生产企业必须取得药品生产许可证和药品生产 GMP 证书等经营资质许可后，方可生产并销售药品。上述经营资质许可均有一定的有效期，到期需进行重新审查；在经营资质有效期内，监管部门也将对企业进行监管或检查。如果发行人的经营资质许可在有效期届满后无法续期，或者有效期内检查发现存在重要缺陷，发行人将有可能被暂停甚至取消生产有关产品的资质，从而对发行人的生产经营产生重大不利影响。

6、安全生产的风险

在生产过程中，若因自然灾害、流程设计缺陷、设施设备质量隐患、违章指挥、防护缺失、设备老化或操作失误、工作疏忽等原因，可能会导致设施设备损坏、产品报废或人员伤亡等安全生产事故的发生。截至本上市保荐书签署之日，发行人未发生重大安全生产事故，但未来不排除因上述原因造成意外安全生产事故的可能，从而对发行人正常生产经营造成不利影响。

7、环境保护的风险

发行人严格按照有关环境保护标准和规范组织生产经营活动，报告期内未发生重大环境保护问题，未因污染环境受到重大处罚。若未来国家出台更为严格的环境保护标准和规范，将增加发行人在环境保护方面的支出，并可能导致发行人生产经营活动未满足有关环境保护标准和规范而受到处罚，对发行人的盈利能力产生不利影响。

（三）核心技术人员流失和人才引进的风险

经过多年不断革新与发展，发行人打造了一支治疗性重组蛋白质及其修饰长效创新药物研发团队，并于 2013 年入选国家科技部“重点领域创新团队”。目前，发行人核心技术人员大多在发行人工作超过十五年，拥有丰富的药品研发及产业化经验。随着生物医药行业的发展，业内的人才竞争将日趋激烈，如果发行人未来在发展前景、薪酬福利、工作环境等方面无法保持持续的竞争力，可能造成发行人的研发人才流失和增加发行人引进人才的难度，将对发行人长期发展产生不利影响。

（四）财务风险

1、税收优惠及政府补助政策变化的风险

报告期内，特宝生物享受高新技术企业税收优惠，适用企业所得税税率为 15%；发行人作为增值税一般纳税人销售自产的生物制品增值税征收率为 3%。此外，报告期内，发行人获得了国家科技部“重大新药创制”科技重大专项补助资金、福建省知识产权局相关专利专项资金拨款、福建省人民政府相关科学技术奖励等多项政府补助。若未来发行人未能持续被评定为高新技术企业，政府补助资金申请未得到批准，或国家税收政策、政府补助相关政策有所调整，将会对发行人未来经营业绩带来不利影响。

2、应收账款发生坏账的风险

2016-2018 年各期末，发行人的应收账款账面价值分别为 12,163.92 万元、15,002.28 万元和 11,141.80 万元，占流动资产的比例分别为 40.30%、50.79%和 29.80%，占营业收入的比例分别为 43.39%、46.43%和 24.85%，应收账款金额及占比较高。未来期间，随着营业收入的不断增长，应收账款的总额可能继续增加，若催收不力或控制不当，则可能产生坏账的风险。

（五）募集资金运用风险

1、研发项目失败风险

本次募集资金投资项目中的“新药研发项目”、“慢性乙型肝炎临床治愈研究项目”为研发项目，存在失败风险，相关风险的具体内容请见前文“（一）技术风险 1、研发失败风险”。

2、不能顺利投产的风险

本次募集资金投资项目包括了“蛋白质药物生产改扩建项目”，其中包括了对现有二期生产车间的扩建，新增一条酵母平台生产线，并配套生产设施设备等建设内容，以提高发行人重组蛋白质药物的生产能力，解决生产瓶颈。若上述项目因内外部等因素影响，不能顺利投产，则会对发行人的生产经营产生不利影响。

3、新增产能不能及时消化的风险

“蛋白质药物生产改扩建项目”完全投产后，发行人将进一步提升重组蛋白质药物（尤其是派格宾）的生产能力。目前，派格宾市场前景良好，随着派格宾临床应用的逐渐深化和慢性乙肝临床治愈科学证据的不断丰富，发行人预计未来派格宾的销量仍将保持快速增长。尽管如此，上述预测仍面临着一定的不确定因素，从而可能导致募集资金项目新增产能不能及时消化的风险，对发行人的生产经营产生不利影响。

4、新增固定资产折旧、研发费用等影响发行人经营业绩的风险

根据募集资金投资计划，发行人在募集资金投资项目建设及完工时，折旧费用以及研发费用等均会有所增加，一定程度上影响发行人的净利润和净资产收益率，发行人将面临新增固定资产折旧、研发费用等影响发行人经营业绩的风险。

（六）发行失败风险

发行人本次拟申请在上海证券交易所科创板公开发行股票。根据《科创板首次公开发行股票注册管理办法（试行）》、《上海证券交易所科创板股票发行上市审核规则》、《上海证券交易所科创板股票发行上市审核问答》等有关规定，发行人需满足预计市值上市条件，本次发行上市相关文件需经过上海证券交易所审核，并报送中国证监会履行注册程序。本次发行能否通过交易所的审核并取得中国证监会同意注册决定及最终取得同意注册的決定时间存在一定的不确定性。同时，若发行人本次

发行取得中国证监会同意注册决定，本次发行的发行结果也受到证券市场整体情况、投资者对本次发行方案的认可程度等多种内、外部因素的影响，存在因发行认购不足、预计发行后总市值不满足要求等导致发行中止甚至发行失败的风险。

（七）实际控制人控制的风险

截至本招股说明书签署日，发行人的实际控制人为兰春、杨英和孙黎。杨英和兰春系夫妻关系，合计持有发行人 38.75% 的股份，孙黎持有发行人 9.03% 股份，杨英、兰春、孙黎合计持有发行人 47.78% 的股份。兰春、杨英和孙黎三人为一致行动人。虽然发行人已依据《公司法》、《证券法》、《上市公司章程指引》等法律法规和规范性文件的要求，建立了比较完善的法人治理结构，以防范实际控制人操控和损害发行人利益的情况发生，但当实际控制人的利益与其他股东的利益不完全一致时，实际控制人可能会利用其控制权，对发行人的重大事项施加影响，给其他股东利益带来损失，发行人存在实际控制人控制的风险。

（八）未来可能无法持续盈利和无法进行利润分配的风险

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。未来期间，发行人将加大研发投入的力度，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，继续开展多项具有重大市场潜力的候选创新型药物的临床前研究，并开展慢性乙肝临床治愈临床试验项目。此外，由于发行人药品的使用专业性较强，为提高临床医生对发行人产品相关理论及应用知识的认识，便于相关专业人士及时准确地掌握产品信息，发行人需要在专业化学术推广方面进行大量投入。上述因素将使得发行人经营成本和费用维持在较高水平，有可能导致未来一定期间存在无法持续盈利或无法进行利润分配的风险。

（九）股价波动的风险

发行人股票上市后，股票价格不仅受发行人财务状况、经营业绩和发展前景的影响，而且受股票供需关系、国内外经济形势、国家宏观政策、市场心理以及其他不可预见事件等多种因素的影响，发行人股票的市场价格一定程度上具有不可预见性。

第二节 本次发行情况

1、股票种类：人民币普通股（A股）

2、股票面值：1.00元

3、发行股数：拟发行不超过4,650万股，占发行后总股本的11.43%

4、每股发行价：通过向询价对象初步询价确定发行价格区间，由发行人和主承销商根据初步询价结果和市场情况确定发行价格

5、发行人高管、核心员工拟参与战略配售情况：

发行人的高管、核心员工拟成立专项资产管理计划参与本次发行战略配售。专项资产管理计划拟配售不超过400万股的股份，获配的股票数量不超过首次公开发行股票数量的8.60%。

6、保荐人相关子公司拟参与战略配售情况：

保荐人投资子公司国金创新投资有限公司拟参与发行战略配售，具体的认购比例以国金创新投资有限公司与特宝生物届时签订的战略配售协议为准。

7、发行市盈率

（每股收益按照2018年经会计师事务所审计的扣除非经常性损益前后孰低的净利润除以本次发行前总股本计算）：【】倍

（每股收益按照2018年经会计师事务所审计的扣除非经常性损益前后孰低的净利润除以本次发行后总股本计算）：【】倍

8、预测净利润及发行后每股收益（如有）；

9、发行前每股净资产（按截止2018年12月31日经审计净资产全面摊薄计算）：
【】元/股

10、发行后每股净资产（按截止2018年12月31日经审计净资产全面摊薄计算）：【】元/股

11、发行市净率

（按每股发行价格除以发行前每股净资产）：【】倍

（按每股发行价格除以发行后每股净资产）：【】倍

12、发行方式：采用网下向询价对象配售、网上向社会公众投资者资金申购定价及向战略投资者配售发行相结合的方式

13、发行对象：符合资格的询价对象和战略投资者、在上海证券交易所开户的符合科创板市场投资者适当性管理要求的境内自然人、法人等投资者（国家法律、法规禁止购买者除外）

14、承销方式：由保荐人（主承销商）国金证券股份有限公司以余额包销的方式承销

15、发行费用概算（以下费用均为不含税金额）：

项目	金额（不含税）
保荐及承销费用	【】万元
律师费用	【】万元
审计及验资费用	【】万元
用于本次发行的信息披露费用	【】万元
发行手续费	【】万元
总计	【】万元

第三节 保荐人对本次证券发行上市的保荐情况

一、保荐机构项目人员情况

(一) 保荐机构名称

国金证券股份有限公司（以下简称“本保荐机构”或“国金证券”）

(二) 本保荐机构指定保荐代表人情况

姓名	保荐业务执业情况
邓晓艳	具有10年以上投资银行工作经历，现任国金证券股份有限公司上海证券承销保荐分公司业务董事，先后主持或参与了骅威玩具（002502）、裕兴股份（300305）、海欣食品（002702）、好利来（002729）IPO项目，参与了三安光电（600703）、三特索道（002159）、中能电气（300062）非公开发行等多家公司上市及再融资工作。
阮任群	具有10年投资银行工作经历，现任现任国金证券股份有限公司上海证券承销保荐分公司业务董事，先后主持或参与了榕基软件（002474）、青松股份（300132）、茶花股份（603615）IPO项目以及龙净环保（600388）、元力股份（300174）非公开发行等多家公司上市及再融资工作。

(三) 本次证券上市项目协办人及其项目组成员

1、项目协办人

桂泽龙：具有4年会计师事务所从业经历，2年投资银行从业经历，现任国金证券股份有限公司上海证券承销保荐分公司项目经理，先后参与三钢闽光（002110）、中原高速（600020）等上市公司年报审计工作；鹭燕医药（002788）、火炬电子（603678）等IPO项目审计工作；富春通信（300299）、象屿股份（600057）、元力股份（300174）等重大资产重组项目；华丰动力、立体监控、豪恩汽电以及国能中电等IPO项目。

2、其他项目组成员

曾弘霖：具有超过4年普华永道会计师事务所（PwC）审计部门及投资银行从业经历，国金证券股份有限公司上海证券承销保荐分公司高级经理，准保荐代表人、注册会计师、拥有法律职业资格。先后参与了好利来（002729）、力鼎光电等IPO项

目；南威软件（603636）配股项目。

二、保荐机构与发行人之间的关联关系

（一）本保荐人投资子公司国金创新投资有限公司拟通过参与本次发行战略配售持有发行人股份，具体的认购比例以国金创新投资有限公司与特宝生物届时签订的战略配售协议为准。

除上述情况外，本保荐人或本保荐人控股股东、实际控制人、重要关联方不存在持有或通过参与本次发行战略配售持有发行人或其控股股东、实际控制人、重要关联方股份的情况。

（二）发行人或其控股股东、实际控制人、重要关联方不存在持有本保荐人或本保荐人控股股东、实际控制人、重要关联方股份的情况。

（三）本保荐人的保荐代表人及其配偶，本保荐人的董事、监事、高级管理人员均不存在持有发行人或其控股股东、实际控制人及重要关联方股份，或在发行人或其控股股东、实际控制人及重要关联方任职的情况。

（四）本保荐人的控股股东、实际控制人、重要关联方与发行人控股股东、实际控制人、重要关联方不存在相互提供担保或者融资等情形。

（五）本保荐人与发行人之间不存在其他关联关系。

本次发行将向证券公司、基金管理公司、信托公司、财务公司、保险公司、合格境外机构投资者和私募基金管理人等专业机构投资者以询价的方式确定股票发行价格，本保荐人投资子公司国金创新投资有限公司参与本次发行战略配售，不参与询价过程并接受询价的最终结果，因此上述事项对保荐人及保荐代表人公正履行保荐职责不存在影响。

三、发行人已就本次证券发行履行了《公司法》、《证券法》和中国证监会及上海证券交易所规定的决策程序

本次发行业经发行人第七届董事会第三次会议和2019年第一次临时股东大会审议通过，发行人已就本次股票发行履行了《公司法》、《证券法》和中国证监会及上海证券交易所规定的决策程序。

四、发行人符合科创板定位

本保荐人根据科创板的定位，对发行人的行业定位、科技创新能力以及生产经营合规性进行审慎核查。经核查，本保荐人认为，发行人符合科创板定位。具体核查情况如下：

（一）发行人的行业定位

1、核查过程

本保荐机构核查了发行人营业执照中的经营范围，实地走访公司的生产和研发场所，查看了公司的新药证书和临床批件，并查询了行业权威机构对公司市场地位的评价。

2、核查依据

公司是一家主要从事重组蛋白质及其长效修饰药物研发、生产及销售创新型生物医药企业。公司以免疫相关细胞因子药物为主要研发方向，致力于为病毒性肝炎、恶性肿瘤等重大疾病和免疫治疗领域提供更优解决方案。目前，公司现有上市品种包括派格宾、特尔津、特尔立和特尔康，其中派格宾是国内首个拥有完全自主知识产权的长效干扰素，主要用于慢性乙肝的抗病毒治疗，特尔津、特尔立和特尔康均为造血生长因子药物，主要用于治疗或预防由于肿瘤放化疗治疗过程中造成的中性粒细胞、巨噬细胞、血小板缺乏引起的疾病。

此外，目前有 4 个生物制品国家 1 类新药处于临床阶段，YPEG-G-CSF 已申请开展 III 期临床试验；YPEG-EPO 已完成 I 期临床研究，正在申请开展后续临床试验；YPEG-GH 完成 I 期临床试验，已启动 II 期/III 期临床试验，上述注册临床试验进展顺利，相关临床试验结果基本符合预期。同时，公司还有多项候选重组蛋白质药物项目处于临床前研究阶段，包括 ACT50 和 ACT60 等，上述药物均为针对全新机制或创新结构的重组蛋白质药物，主要用于恶性肿瘤、免疫性疾病等重大疾病的治疗，有希望更好地满足临床治疗的需求，具有潜在的重大经济效益。

3、核查结论

（1）发行人是符合国家战略、突破关键核心技术、市场认可度高的科技创新企业。

(2) 发行人所属行业为生物医药行业，属于新一代信息技术、高端装备、新材料、新能源、节能环保以及生物医药等高新技术产业和战略性新兴产业的科技创新企业。

(二) 发行人的科技创新能力

1、是否掌握具有自主知识产权的核心技术，核心技术是否权属清晰、是否国内或国际领先、是否成熟或者存在快速迭代的风险；

(1) 核查过程

本保荐机构针对发行人核心技术的掌握情况，进行了如下核查：

A.访谈发行人总经理、研发总监、生产总监、核心技术人员，对公司主要产品的核心技术的形成过程、技术特性、技术水平进行了了解；实地走访公司的研发场所和重组蛋白质生产车间，了解公司的研发流程和具体研发情况；

B.在国家知识产权局“专利检索及分析”模块以发行人及其子公司为专利权人进行了逐项查询，并根据查询结果对公司提供的专利资料进行了复核；2018年12月走访国家知识产权局并取得专利申请法律状态证明；在世界知识产权组织网站（World Intellectual Property Organization）查询了公司海外注册专利信息并取得了专利代理注册公司的证明；

C.查看相关专利许可合同，了解公司与技术许可方的合作方式，判断发行人产品核心技术是否具备可持续性及其独立性；

D.查看了与公司核心技术相关的相关学术论文、相关行业研究报告，了解了公司产品的市场地位。

(2) 核查依据

经核查，发行人主要产品的核心技术主要包括聚乙二醇重组蛋白质修饰平台技术、蛋白质药物生产平台技术和药物筛选及优化平台技术，上述技术对应的具体情况如下：

序号	名称	对应的专利技术	技术来源
1	聚乙二醇重组蛋白质修饰平台技术	1.聚乙二醇修饰的干扰素 α 2b及其制备方法和应用 2.聚乙二醇修饰的干扰素 α 2a及其制备方法和应用 3.Y型聚乙二醇修饰的G-CSF及其制备方法和应用 4.双链聚乙二醇修饰的生长激素及其制备方法和应用	自主研发
2	蛋白质药物生产平台技术	1.聚乙二醇修饰的干扰素 α 2b及其制备方法和应用 2.聚乙二醇修饰的干扰素 α 2a及其制备方法和应用	自主研发+集成创新

		3.Y 型聚乙二醇修饰的 G-CSF 及其制备方法和应用 4.双链聚乙二醇修饰的生长激素及其制备方法和应用 5.一种重组人粒细胞巨噬细胞刺激因子的纯化方法 6.一种重组人粒细胞刺激因子的纯化方法 7.一种重组人干扰素 α -2b 的发酵后处理工艺	
3	药物筛选及优化平台技术	1.Novel cell-based assays employing voltage and calcium dyes 2.Novel cell-based assays for g-protein-coupled receptor-mediated activities 3.Cell-based assay for g-protein-coupled receptor-mediated activity Employing a multated cyclic nucleotide-gatedion channel and a membrane potential dye	引进消化吸收再创新

下面将对各核心技术的具体情况进行介绍：

①聚乙二醇重组蛋白质修饰平台技术

I. 核心技术形成及权属情况

自成立以来，公司相继开发了一系列重组蛋白质药物，形成了在重组蛋白质药物领域的技术优势。基于对行业总体发展趋势的前瞻性判断，公司于 2000 年左右开始聚焦于重组蛋白质长效化等新兴技术的开发。经过广泛筛选和科学评估，公司于 2005 年与北京键凯科技有限公司³签署了专利实施许可合同，获得 Y 型聚乙二醇（YPEG）活性修饰剂应用于蛋白质药物（rhG-CSF、rhEPO、rhGH、rhIFN- α 2a、rhIFN- α 2b、IFN-r1b）全球独占的实施许可权，该合同明确约定了在上述药物开发后形成的知识产权归特宝生物所有。

公司利用上述 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，建立了系统的技术手段和解决方案。在此基础上，公司自主研发了一系列具有完全自主知识产权的聚乙二醇重组蛋白质药物。这些药物的结构和制备工艺获得了中国、美国、欧洲、日本等国家和地区的发明专利授权，突破了国外制药巨头的专利封锁。专利具体情况如下：

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	申请日 ⁴	专利权到期日	专利摘要
----	------	------	------	---------	-----------	------------------	--------	------

³ 现为北京键凯科技股份有限公司

⁴ 其中，境外专利的申请日为国际申请日

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	申请日 ⁴	专利权到期日	专利摘要
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	2007/9/4	2027/9/3	提供 Y 型分支的聚乙二醇在特定的赖氨酸位点单位点修饰的干扰素 α -2b 及其制备方法。该聚乙二醇化的干扰素 α -2b 可用于制备治疗病毒性感染如乙型肝炎、丙型肝炎等疾病的药物组合物。
				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	2027/11/16	
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	2007/9/4	2027/9/3	本发明涉及 Y 型分支的聚乙二醇在特定的赖氨酸位点单位点修饰的干扰素 α -2a 及其制备方法, 以及获得的单位点聚乙二醇化的干扰素 α -2a 在制药领域中的应用。
				南非	2010/01555			
				欧洲	2196475			
				加拿大	2698396			
				韩国	10-1483814			
				美国	8597634	2007/9/4	2027/11/16	
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	发明专利	中国	ZL 2007 8 0051378.2	2007/12/29	2027/12/28	本发明涉及用 Y 型分支的聚乙二醇在特定的赖氨酸位点 (K^{17}) 进行
				澳大利亚	2007363326			
				加拿大	2710841			

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	申请日 ⁴	专利权到期日	专利摘要
		G-CSF and the preparation and use thereof		美国	8530417	2007/12/29	2028/3/28	单位点修饰所得的聚乙二醇化 G-CSF 及其制备方法，以及获得的聚乙二醇化 G-CSF 在制药领域中的应用。
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	2008/4/3	2028/4/2	提供了双链聚乙二醇单修饰的生长激素及其制备方法。聚乙二醇化的生长激素具有比未修饰的生长激素更高的生物学活性和更长的半衰期等。含有聚乙二醇化生长激素的组合物可用于治疗生长或发育障碍如生长激素缺乏、Turner 综合症等。
		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	2031/8/20			

综上所述，公司聚乙二醇重组蛋白质修饰平台技术权属清晰。

II. 核心技术的先进性说明

a. PEG 修饰技术的先进性

重组蛋白质药物的 PEG 化修饰是其长效化修饰技术中最具有应用前景的技术之一。目前全球已有 10 个以上 PEG 化长效蛋白质药物获批上市，PEG 化修饰技术是

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

b. Y 型 PEG 结构的先进性

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

c. 公司聚乙二醇重组蛋白质修饰平台技术的先进性

公司聚乙二醇重组蛋白质修饰平台技术的先进性具体体现如下：

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

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

建立产品不同修饰位点的分析技术及标准，实现组分含量可靠质控：聚乙二醇对重组蛋白质的修饰产物中，通常是多种结合在不同位点上的单修饰产物的混合物。为了保障产品的批间一致性，对不同位点单修饰产物的分离、鉴定和含量检测，是聚乙二醇蛋白质药物研发中必不可少的环节。由于不同结合位点单修饰产物的理化

性质极为接近，对其进行分离鉴定并定量分析是较大的技术难点。通过多年的实验探索，公司开发出了可靠的修饰位点比例控制与鉴定技术，实现了不同结合位点的蛋白质单修饰产物的分离和定量分析，并在多个蛋白质修饰后产物的修饰位点比例控制和鉴定方面，积累了丰富经验，形成了明显的技术优势，有效地保障了产品的批间一致性。

公司基于聚乙二醇重组蛋白质修饰平台技术开发的 5 个长效蛋白质药物的研发共得到了 9 项“重大新药创制”国家科技重大专项支持，其中，派格宾已于 2016 年获批上市，其临床疗效非劣于国外医药巨头罗氏（Roche）的长效干扰素派罗欣，安全性与之相当，免疫原性和个别质量指标（如内毒素和生物学活性）有一定优势，体现了该平台技术达到国际先进水平。派格宾与派罗欣主要质量及技术参数对比如下：

内容	派格宾 (YPEG-IFN- α 2b)	派罗欣 (PEG-IFN- α 2a)
PEG	40kD, 分支型	40kD, 分支型
纯度 ⁵	$\geq 97.0\%$ (HPLC-RP)	$\geq 95.0\%$
未修饰的干扰素 ⁵	$\leq 0.5\%$	$< 0.5\%$
细菌内毒素 ⁵	$< 4\text{EU/ml}$ (11.1EU/mg)	$< 10\text{EU/ml}$ (27.8EU/mg)
组成 ⁶	5个组分;其中K134单位点修饰产物为主组分,含量在74%左右	可以拆分成8个组分,主组分含量不超过50%
细胞学比活性 ⁵ ($\times 10^6\text{IU/mg}$)	2.6-4.8	0.6-1.4
中和抗体产生率 (慢性乙肝) ⁷	0.0% (0/614)	1.0% (3/303)
中和抗体产生率 (慢性丙肝) ⁷	0.5% (3/608)	4.1% (12/296)

此外，公司聚乙二醇重组蛋白质修饰平台技术处于国内领先水平。根据国家药审中心官网检索⁸结果，截止 2019 年 3 月 9 日，全国共有 41 个聚乙二醇修饰重组蛋白质药物品种申报临床，其中注册分类为 1 类的共有 20 个品种。公司申报的聚乙二醇修饰重组蛋白质药物共计 5 个，注册分类均为 1 类，申报临床数量排名全国前列。

⁵ 派罗欣与派格宾的成品检验报告

⁶ ①Stefan Foser, Alfred Schacher, et al. Isolation, structural characterization, and antiviral activity of positional isomers of monopeglylated interferon α -2a (PEGASYS). Protein Expression and Purification, 30:78-87, 2003.

②Doris Brugger, Stefan Foser, et al. Positional isomers of pegylated alpha interferon. US 2004/0223950

⁷ 派格宾产品说明书

⁸ <http://www.cde.org.cn/news.do?method=changePage&pageName=service&frameStr=3>

目前国内已获批上市的聚乙二醇重组蛋白质药物共计 8 个，其中进口 2 个品种，国产 6 个品种，包括公司的聚乙二醇干扰素 α -2b 注射液（派格宾）。

公司名称	聚乙二醇修饰蛋白质药物-申报临床品种	数量	注册分类和上市情况
厦门特宝生物工程股份有限公司	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 Y 型 PEG 化重组人生长激素注射液 Y 型 PEG 化重组人粒细胞刺激因子注射液 Y 型 PEG 化重组人促红素注射液	5	5 个 1 类（其中，1 个已上市）
重庆富进生物医药有限公司 ⁹	聚乙二醇化重组人粒细胞集落刺激因子注射液 聚乙二醇化重组人尿激酶注射液 聚乙二醇化重组人胰岛素注射液	3	2 个 1 类，1 个 7 类
江苏恒瑞医药股份有限公司	聚乙二醇重组人粒细胞刺激因子注射液（硫培非格司亭注射液） 培化干扰素 α -2b 注射液 注射用聚乙二醇干扰素 a1b	3	3 个 9 类，1 个上市
安徽安科生物工程（集团）股份有限公司	聚乙二醇化重组人生长激素注射液 聚乙二醇化重组人干扰素 α 2b 注射液 聚乙二醇化天花粉蛋白注射液	3	1 个 1 类，2 个 9 类
北京双鹭药业股份有限公司	聚乙二醇重组人干扰素 α 2b 注射液 聚乙二醇重组人粒细胞集落刺激因子注射液	2	2 个 9 类
Roche Pharma (Schweiz) Ltd. F.Hoffmann-La Roche Ltd.（上海罗氏制药有限公司）	聚乙二醇干扰素 α -2a 注射液 甲氧基聚乙二醇重组人红细胞生成素注射剂 ¹⁰	2	2 个 1 类，2 个上市
长春金赛药业有限责任公司	聚乙二醇重组人生长激素注射液	1	1 个 9 类，已上市
山东格兰百克生物制药有限公司 （石药集团百克（山东）生物制药有限公司）	聚乙二醇化重组人粒细胞刺激因子注射液	1	1 个 1 类，已上市
齐鲁制药有限公司	聚乙二醇化重组人粒细胞刺激因子注射液	1	1 个 9 类，已上市
北京凯因科技股份有限公司	聚乙二醇化重组集成干扰素变异体注射液（培集成干扰素 α -2 注射液）	1	1 个 9 类，已上市
Schering-Plough Europe Schering-Plough(brinny)Company 先灵葆雅（中国）有限公司 （默沙东（中国）有限公司北京办事处）	聚乙二醇干扰素 α -2b 注射剂	1	1 个 1 类，已上市
北京三元基因工程有限公司	聚乙二醇新型集成干扰素突变体注射液/聚乙二醇集成干扰素突变体注射液	1	1 个 1 类（不同时期申报分类不同）
石药集团中奇制药技术（石家庄）有限公司	Q101-聚乙二醇重组人干扰素 α 2a 注射液	1	1 个 1 类

⁹ ①聚乙二醇化重组集成干扰素变异体注射液为与凯因科技一起申请生产，获批生产单位为凯因科技。计算品种数量时不纳入；②聚乙二醇化重组人粒细胞集落刺激因子注射液系与山东新时代药业有限公司共同申报，计算品种数量时纳入富进生物。

¹⁰ 根据国家药审中心网站信息，该品种已结束技术审评，但国家药品监督管理局官网尚未检索到批准信息。

公司名称	聚乙二醇修饰蛋白质药物-申报临床品种	数量	注册分类和上市情况
沈阳三生制药有限责任公司	注射用聚乙二醇化重组假丝酵母尿酸氧化酶	1	1个1类
深圳赛保尔生物药业有限公司	聚乙二醇重组人促红素注射液	1	1个1类
上海生物制品研究所有限责任公司	注射用聚乙二醇干扰素 α 1b（注射用培干扰素 α 1b）	1	1个1类
成都生物制品研究所	注射用聚乙二醇化重组人白介素-6	1	1个1类
拜奥生物科技（上海）有限公司	PEG化重组人精氨酸酶注射液	1	1个1类
清华大学 北京普罗吉生物科技发展有限公司	聚乙二醇重组人血管内皮抑制素注射液	1	1个1类
长春海伯尔生物技术有限责任公司	聚乙二醇干扰素 α 2b注射液	1	1个7类
江苏奥赛康药业股份有限公司	聚乙二醇化重组人粒细胞刺激因子注射液	1	1个7类
杭州九源基因工程有限公司	聚乙二醇化重组人粒细胞刺激因子注射液	1	1个7类
昂德生物药业有限公司	聚乙二醇重组人促红素注射液(CHO细胞)	1	1个7类
天津派格生物技术有限公司 中国科学院过程工程研究所 天津药物研究院	聚乙二醇化重组人粒细胞集落刺激因子注射液	1	1个9类
深圳未名新鹏生物医药有限公司	聚乙二醇化重组人粒细胞刺激因子注射液	1	1个9类
深圳科兴生物工程有限公司	聚乙二醇干扰素 α 1b注射液	1	1个9类
上海美辉生物科技有限公司	聚乙二醇干扰素 α 2b注射液	1	1个9类
山东先声麦得津生物制药有限公司 中国药科大学 江苏先声药物研究有限公司 江苏先声药业有限公司	注射用聚乙二醇化重组人血管内皮抑制素	1	1个9类
正大天晴药业集团股份有限公司	聚乙二醇干扰素 α -2a注射液	1	1个15类

综上所述，公司聚乙二醇重组蛋白质修饰平台技术具有先进性，相关技术处于国内领先水平，达到国际先进水平。

III. 是否成熟或者存在快速迭代的风险

a. 技术成熟性

运用PEG修饰蛋白质的研究始于上世纪80年代。早期采用的是约5kD的小分子量直链型PEG修饰剂，后来随着PEG聚合技术的发展，约20kD的中等分子量分支型PEG开始应用于药物修饰中；至上世纪90年代末，随着PEG聚合技术的突破，出现了约40kD的大分子量分支型PEG。相对于中、小分子量PEG修饰剂，大分子量分支型PEG在改善重组蛋白质药物特性（特别是药代动力学和免疫原性等）上体现出更大的优势。罗氏（Roche）首先采用40kD U型双分支PEG开发出长效干扰素药物派罗欣；其后出现了创新结构的大分子量Y型双分支PEG修饰剂，发行人获得该创新结构PEG修饰于部分重组蛋白质药物的全球独占专利授权，并自主开发出全球首个40kD 聚乙二醇干扰素 α -2b注射液（派格宾）。该长效干扰素具有完全的自主知识产权，注册分

类为治疗用生物制品国家1类新药。

从第一个PEG化蛋白质药物上市以来, PEG化长效蛋白质药物已历经近30年的生产及临床应用, 在临床上的安全性和有效性已得到广泛认可。依托蛋白质PEG化修饰平台技术, 公司目前已申报了5个聚乙二醇化长效蛋白质药物并均取得了临床试验批件, 具体包括聚乙二醇干扰素 α 2b注射液(派格宾)、Y型聚乙二醇重组人生长激素(YPEG-GH)注射液、Y型聚乙二醇重组人粒细胞刺激因子(YPEG-G-CSF)注射液、Y型聚乙二醇重组人促红素(YPEG-EPO)注射液和Y型聚乙二醇重组人干扰素 α 2a(YPEG-IFN- α 2a)注射液。其中派格宾已于2016年获批上市, 制备工艺已达到工业规模, 工艺稳定, 产品质量可控。其它4个已达到中试规模, 目前正在开展临床研究。

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

b. 技术快速迭代风险分析

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¹¹、微囊化等。糖基化糖链序列复杂, 目前的检测分析手段有限, 检测分析难度较大, 不利于药物的质控。融合蛋白技术存在较为严重的免疫原性风险, 可能影响药物的疗效和安全性。微囊化技术可实现缓释/控释目的, 但制备工艺比较复杂, 存在较难克服重组蛋白质原药免疫原性高的缺陷, 并且微囊化效率和药物释放效率波动大, 存在突释的风险。PEG生物亲和性较好, 不但可以改善蛋白质药物的药代动力学特性, 减少给药频度, 提高疗效, 而且还可以降低蛋白质药物的免疫原性, 有利于保障药物疗效、提高安全性; 此外, 从修饰机理和影响机制看, PEG化修饰技术普遍适用于蛋白质药物。相较而言, 其它长效化修饰技术在较长的一段时期内很难取代PEG化修饰技术, PEG化修饰长效技术具有更大的应用前景和潜力。目前, 全球已有10个以上PEG化长效蛋白质药物获批上市, PEG化修饰技术是目前主流的重组蛋白质药物长效化修饰技术。

¹¹ 如引入抗体Fc片段、融合人血清白蛋白

基于公司蛋白质 PEG 化修饰平台技术的产品研发现状，结合与其它主要的蛋白质长效化修饰技术的比较来看，公司的聚乙二醇重组蛋白质修饰平台技术短期内不存在快速迭代风险。

②蛋白质药物生产平台技术

I. 核心技术形成及权属情况

发行人长期聚焦于重组蛋白质药物系列化开发、生产及其长效化修饰研究，形成了较强的从小试研究、工艺优化到中试放大、工业规模化生产的能力。经过不断地自主研发和集成创新，公司形成了较为完整和成熟的蛋白质药物生产平台技术。目前，该平台技术已取得一系列国内外发明专利，覆盖了 4 个长效化重组蛋白质药物制备方法以及 3 个重组蛋白质药物（蛋白原液）纯化方法或发酵后处理工艺。

II. 核心技术的先进性说明

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

a. 生产工艺先进性

发行人在重组蛋白质产品的工艺路线设计和产业化方面具备丰富经验，拥有一定的技术优势，能形成比较完整的技术转移、工艺放大方案和生产工艺规程，确保整个过程科学、规范和高效。公司构建了包括大肠杆菌、酵母、哺乳动物细胞在内的主流表达工程菌/工程细胞株，拥有质粒和基因组整合等不同表达载体，并开发出了多种不同诱导方式，包括温度诱导、甲醇、IPTG化学诱导等。公司开发了适宜的发酵、后处理和捕获工艺，并结合不同产品的特点，针对性地设计产品纯化路线，包括修饰、初步纯化和精细纯化等，能精准、快速去除产品相关杂质¹²以及工艺相关杂质¹³，该核心技术具体表现为：

发酵工艺：公司的发酵设备按照美国机械工程师协会所颁布的ASME BPE（《生物制药设备》）标准进行设计、优化和确认，对温度、溶氧、pH和压力、流量、转速

¹² 主要包括脱酰胺、氧化、聚集、降解、异构体等

¹³ 如残留细菌内毒素、残留菌体蛋白、残留外源 DNA、残留 PEG 等

等工艺参数进行在线监控和实时反馈，所采用的西门子S7-400系列的PLC硬冗余工艺控制系统，可以对包括种子培养、发酵及表达、产物离心和破碎，以及关联的物料配制和流加、设备清洁和灭菌等整套工艺进行持续、完整、全面的监控。

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

b. 平台集成先进性

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

c. 检测技术先进性

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

III. 是否成熟或者存在快速迭代的风险

a. 技术成熟性

发行人在大肠杆菌平台开发了特尔立、特尔津和特尔康三个造血生长因子药物，分别于 1997 年、1999 年和 2005 年获批上市，并有 Y 型聚乙二醇重组人粒细胞刺激因子和 ACT50 等品种分别处于临床或临床前研究阶段；酵母平台开发的派格宾已于 2016 年获批上市，并有 Y 型聚乙二醇重组人生长激素和 ACT60 等品种分别处于临床或临床前研究阶段；此外，哺乳动物细胞平台开发的 Y 型聚乙二醇重组人促红素处于临床研究阶段。自 2000 年起，公司的重组蛋白质药物多品种生产车间通过了我国及多个国家的 GMP 认证，向中国食品药品检定研究院提供了多个品种的国家标准物质原料，参与制备标准品和协作标定，并多次参与国际标准品（USP、WHO）的协作标定工作。

通过上述成果，可以说明发行人的蛋白质药物生产平台技术成熟、稳定、可靠，质量可控，GMP 体系完备，拥有长期积累的重组蛋白质药物品种生产管理能力和质量管理体系建设能力。

b. 技术快速迭代风险分析

由于重组蛋白质药物的研发周期较长（15 年左右），目前国际医药市场上处于临床研究阶段的重组蛋白候选药物均采用相同的平台或类似的技术，尚未发现采用重组 DNA 技术以外的其它技术（如无细胞体系的蛋白质合成系统）生产重组蛋白质药物进行临床研究或上市，该类技术距离成熟和应用尚有一定的差距，且这类技术自身也有引入外源物质污染和其它不确定性风险的担忧，尚需慎重评估。相较而言，重组蛋白质经过了长期的实践验证，被证明安全性和可控性均较好。暂未发现蛋白质药物生产平台技术存在快速迭代风险。

③药物筛选及优化平台技术

I. 核心技术形成及权属情况

针对有价值的药靶，通过高通量药物筛选技术开发有临床价值的候选药物，是创新性药物发展的重要趋势。2007 年，公司与美国 Codex BioSolutions 公司签订技术转让协议，引进了基于 ACTOne Biosensor 技术的药物筛选技术。通过消化、吸收和再开发，公司继续开发和完善了该药物筛选技术，建立了药物筛选及优化平台，具体专利情况如下：

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	申请日 ¹⁴	专利权到期日
1	特宝生物	Cell-based assays employing voltage and calcium dyes	发明专利	欧洲	1682577	2004/11/1	2024/11/1
				日本	4848282	2004/11/1	2024/11/1
				美国	7238213	2004/11/1	2025/3/13
				美国	7604959	2007/4/12	2027/9/6
2	特宝生物	Novel cell-based assays for g-protein-coupled receptor-mediated activities	发明专利	欧洲	1444331	2002/10/25	2022/10/25
				日本	4324474	2002/10/25	2022/10/25
				美国	7115377	2002/3/4	2022/7/14
				美国	7897386	2008/5/21	2028/10/31
3	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	2006/7/25	2026/7/25

II. 核心技术的先进性说明

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

a. ACTOne Biosensor 专利技术的先进性

ACTOne Biosensor 是一种高敏感地测量细胞内环腺苷酸（cAMP）和环鸟苷酸（cGMP）浓度变化的技术。cAMP 和 cGMP 是细胞内的重要二级信使¹⁵，通过基因工程改造将外源的环核苷酸门通道(CNG)引入细胞膜，筛选细胞膜对 cAMP/cGMP 的亲和力高的细胞株¹⁶。该细胞株能够在低浓度 cAMP/cGMP 水平下，敏感感应浓度的变化，打开或关闭离子通道，从而产生膜电势变化；特定膜电位荧光染料可随细胞膜电势变化发生荧光强度的改变，通过测定荧光强度即可反应出胞内 cAMP/cGMP 水平。与现有酶联免疫吸附实验（ELISA）测量水平相比，ACTOne Biosensor 将现

¹⁴ 其中，境外专利的申请日为国际申请日。

¹⁵ 细胞表面受体接受细胞外信号后转换而来的细胞内信号称为第二信使，第二信使将获得的信息增强，分化，整合并传递给效应器才能发挥特定的生理功能或药理效应。

¹⁶ 从原代培养物或细胞系中获得具有特殊性质或标志物的培养物称为细胞株。

有的细胞内 cAMP/cGMP 测量灵敏度提高了 10 倍。此外，该技术仅需微量（10ul）的筛选药物，即可在 384 孔或 1536 孔微孔板（microplate）实现高通量筛选¹⁷。相较于现有的检测技术，无需裂解细胞即能实现 cAMP/cGMP 测定，操作简便，重复性好。

b.基于 ACTOne 的 GPCR 受体靶点的先进性

当细胞膜外的药物作用于 GPCR¹⁸时，GPCR 的膜内部分能够激活 G 蛋白¹⁹，从而引起 cAMP 的变化。通过检测细胞内 cAMP 等的浓度，可以实现对 G 蛋白的检测，进而对药物进行筛选。针对 GPCR 受体靶点，公司通过将不同 GPCR 基因导入基于 ACTOne Biosensor 为报告系统的细胞株，建立了通用的 GPCR 受体靶点筛选技术。

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

c.基于 ACTOne 技术的 PDE 抑制剂筛选技术的先进性

此外，ACTOne Biosensor 还可应用于在活细胞水平上筛选环核苷酸磷酸二酯酶（PDE）抑制剂。PDE 具有水解细胞内第二信使 cAMP/cGMP 为 AMP/GMP 的功能。通过测定细胞内 cAMP/cGMP 变化情况，可以反映 PDE 的活性抑制情况。公司将不同 PDE 亚型的基因转入以 ACTOne Biosensor 为报告系统的细胞株，可以构建针对不同 PDE 亚型的药物筛选细胞株，建立了通用的 PDE 靶点²⁰筛选技术。

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

¹⁷ 高通量筛选是指可以实现对化合物多靶点多参数的同时检测并评价分析的一种技术手段，其在创新药物的研究和开发中发挥了重要作用。

¹⁸ G 蛋白偶联受体（G protein-coupled receptor, GPCR）是目前最广泛的药物在体内发挥效应的作用靶点之一，是细胞信号传导中的重要蛋白质。

¹⁹ G 蛋白是指能与鸟嘌呤核苷酸结合，具有 GTP 水解酶活性的一类信号传导蛋白。

²⁰ 环核苷酸磷酸二酯酶（Phosphodiesterase）是日益受重视的新一类新药研发靶点，在人体内分布广泛，生理作用涉及多个研究领域。

操作简便，更适合于高通量药物筛选。

经过多年知识积累和技术创新，该技术可广泛应用于针对 GPCR 类药物靶点和 PDE 类药物靶点的药物筛选，获得了国家国际科技合作项目²¹的支持并顺利通过验收，拥有已在欧洲、美国、日本等国家获得授权的国际专利，具有先进性。

III. 是否成熟或者存在快速迭代的风险

a. 技术成熟性

特宝生物引进 ACTOne Biosensor 专利技术，在吸收转化的基础上，建立了成熟的药物筛选和优化平台：

发展了成熟的细胞水平筛选特异性 GPCR 配体和 PDE 抑制剂技术，通过将不同 GPCR 基因导入基于 ACTOne Biosensor 的报告系统的细胞株，将不同 PDE 亚型的基因转入以 ACTOne Biosensor 为报告系统的细胞株，建立了通用的 GPCR 受体靶点筛选技术和针对不同 PDE 亚型的药物筛选技术，其终点和动态测试结果均具有良好的重现性并且具有很高的信噪比。

在此基础上，公司构建了多种基于激动性 G 蛋白（Gs 类）受体类和抑制性 G 蛋白受体类（Gi 类）的 GPCR 细胞株及以 cAMP 和 cGMP 为底物 PDE 的细胞株，均已成功保种；并以 PDE1B²²为靶点筛选了部分化合物，成功获得了阳性候选化合物。目前，公司已经完全具备了使用此药物筛选与优化平台技术开发创新靶点候选药物的能力。

b. 技术快速迭代风险分析

目前，基于细胞筛选的药物筛选检测通常需要裂解细胞，属于终点检测，无法实现活细胞动态实时检测，因此具有通量低、重复性差、灵敏度低等技术缺陷，尤其是，如出现假阳性，可能使没有价值的候选药物通过筛选，进入下一阶段开发，造成无意义的研发资源的浪费。此外，基于细胞筛选开发的 GPCR 药物筛选系统每种系统只能测定一部分 GPCR，只能进行部分 GPCR 受体筛选，从而极大地限制了高通量筛选的效率，提高了筛选的成本。相较而言，公司基于 ACTOne Biosensor 技术的药物筛选与优化平台技术具有先进性，并且在多个国家拥有国际专利保护，具

²¹ 项目名：基于 ACTone 技术的药物筛选技术合作研发与平台开发，项目编号：2010DFB33950

²² PDE1B 主要分布于神经系统中，参与学习记忆、免疫调节等生理活动。

有专利壁垒。目前未发现报道有显著优于 ACTOne Biosensor 技术的其它类似技术。一段时间内不存在快速迭代风险。

(3) 核查结论

综上，本保荐机构认为，公司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、是否拥有高效的研发体系，是否具备持续创新能力，是否具备突破关键核心技术的基础和潜力，包括但不限于研发管理情况、研发人员数量、研发团队构成及核心研发人员背景情况、研发投入情况、研发设备情况、技术储备情况；

(1) 核查过程

A.本保荐机构访谈了发行人总经理、研发总监及核心技术人员，对公司的研发部门组织结构、研发流程和管理模式进行了了解；

B.查阅了发行人的研发管理内部控制制度体系及流程图，对研发环节内部控制进行了穿行测试，判断研发活动内部控制是否健全且有效执行；

C.查看了发行人员工名册，对研发人员人数及个人背景进行了了解，取得了核心技术人员简历；取得了发行人主要研发设备列表，检查相关设备的成新率；

D. 取得了发行人研发费用及开发支出明细表，对报告期各期研发投入占营业收入的比例进行复核，判断发行人研发投入水平。

(2) 核查依据

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

①创新理念和策略

公司的使命为“致力于生物技术的不断创新，为人类健康提供产品与服务”。在长期的发展过程中，公司始终将创新作为公司最核心的发展要素和动力。在创新策

略方面，公司深度聚焦免疫治疗领域，采取了以自主研发为主的创新策略，并通过梯队式、递进式的方式推进公司的研发工作。具体表现为：

在初创期内，公司自主研发了一系列与国外细胞因子类药物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。

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。

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

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

②研发管理模式

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

个治疗用生物制品获批上市。经过 20 余年的不断实践，公司已拥有了成熟、高效的研发管理模式，有力地保障了公司的持续创新。

③研发团队

经过多年不断革新与发展，公司打造了一支治疗用重组蛋白质及其长效修饰创新药物研发团队，并入选国家科技部“重点领域创新团队”（第 2013RA4020 号）。“十一五”以来，该团队共计承担了 9 项“重大新药创制”国家科技重大专项，已有 5 个聚乙二醇蛋白质长效药物获准开展临床研究，其中 1 个药物获准上市。公司已成为中国聚乙二醇蛋白质长效药物领域的领军企业。公司建立了由孙黎先生带领的研发团队，5 名核心技术人员教育背景覆盖了分子生物学、生物化学、微生物学等相关专业领域，从事专业研发工作均超过 15 年，具备多个生物制品品种的开发经验，均独立或牵头承担过国家级课题。公司现有研发人员占比超过 10%，核心研发成员稳定。目前，公司拥有专业研发主体——伯赛基因，并建有企业博士后科研工作站和国家联合地方工程研究中心，已具备突破关键核心技术的人才基础。

④研发设备

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

⑤研发投入

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

⑥技术储备

目前，公司有 4 个生物制品国家 1 类新药处于临床阶段，YPEG-G-CSF 已申请开展 III 期临床试验；YPEG-EPO 已完成 I 期临床研究，正在申请开展后续临床试验；YPEG-GH 完成 I 期临床试验，已启动 II 期/III 期临床试验，上述注册临床试验进展

顺利，相关临床试验结果基本符合预期。同时，公司还有多项候选重组蛋白质药物项目处于临床前研究阶段，包括 ACT50 和 ACT60 等，上述药物均为针对全新机制或创新结构的重组蛋白质药物，主要用于恶性肿瘤、免疫性疾病等重大疾病的治疗，有希望更好地满足临床治疗的需求，具有潜在的重大经济效益。

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

(3) 核查结论

综上，本保荐机构认为，公司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、是否拥有市场认可的研发成果，包括但不限于与主营业务相关的发明专利、软件著作权及新药批件情况，独立或牵头承担重大科研项目情况，主持或参与制定国家标准、行业标准情况，获得国家科学技术奖项及行业权威奖项情况；

(1) 核查过程

A. 本保荐机构检查了公司的新药批件、发明专利文件及承担重大科研项目的项目书、相关国家\国际标准的协作标定文件、相关奖项的证明文件；

B. 在国家药品监督管理局网站的药品公告、福建省食品药品监督管理局网站的药品公示通告模块、福建省食品药品监督管理局网站的许可信息查询模块对公司产品注册情况进行查询；

C. 在国家知识产权局“专利检索及分析”模块以发行人及其子公司为专利权人进行了逐项查询，并根据查询结果对公司提供的专利资料进行了复核；2018 年 12 月走访国家知识产权局并取得专利申请法律状态证明；在世界知识产权组织网站（World Intellectual Property Organization）查询了公司海外注册专利信息并取得了专利代理注册公司的证明；

D. 访谈了公司的总经理、核心技术人员、销售负责人，了解公司产品的市场地位及认可度。

(2) 核查依据

目前，发行人已有 4 个自主研发的治疗用蛋白质药物上市，包括 1 个长效干扰素药物——派格宾和 3 个造血生长因子药物——特尔立、特尔津和特尔康，上述药物上市后取得了高度的市场认可度。未来，公司还将重点推进 3 项具有潜在的重大经济效益长效生物制品国家 1 类新药的临床研究。

①派格宾

派格宾是公司历时 14 年开发的生物制品国家 1 类新药。该产品于 2016 年底获批上市，成为国内自主研发的首个长效干扰素产品，并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”。国家药审中心《2015 年度药品审评报告》指出，作为我国第一个国产上市的聚乙二醇（PEG）修饰干扰素品种，其及时完成审评并批准上市，打破了国外进口同类产品垄断中国市场的局面。

公司是重组人干扰素 α -2b（IFN α -2b，派格宾的原料蛋白）的国家标准物质的原料提供单位，并参与了国家标准品的研制和协作标定。派格宾的药物结构和制备方法获中国、美国、欧洲、日本、澳大利亚、俄罗斯、墨西哥、加拿大、印度、韩国、南非等 11 个国家或地区的专利授权，公司还取得该药物原料蛋白的制备专利，具体情况如下：

专利名称	专利权人	专利类别	注册国别/地区	专利证书号/专利号	申请日	专利权到期日	专利摘要
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	伯赛基因	发明专利	中国	ZL 2007 8 0050542.8	2007/9/4	2027/9/3	提供 Y 型分支的聚乙二醇在特定的赖氨酸位点单位点修饰的干扰素 α -2b 及其制备方法。该聚乙二醇化的干扰素 α -2b 可用于制备治疗病毒性感染如乙型肝炎、丙型肝炎等疾病的药物组合物。
			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	2027/11/16	
一种重组人干扰素	特宝	发明	中国	ZL 2010 1	2010/9/21	2030/9/20	本发明公开一种重组人

α-2b 的发酵后处理工艺	生物	专利		0294158.6			干扰素 α-2b 的发酵后处理工艺，减少了设备成本、生产成本、降低了能耗、减少环境污染，提高产品的临床安全性，同时本发明工艺稳定简单，适合大规模生产，产品质量符合中国药典标准。
---------------	----	----	--	-----------	--	--	--

派格宾的药物研发和相关临床应用获得了“十一五”、“十二五”、“十三五”共计 4 项“重大新药创制”国家科技重大专项的持续支持，具体情况如下：

序号	重大科研项目类别	项目名称	项目编号
1	重大新药创制-国家重大科技专项	Y 型 PEG 化重组人干扰素 α2b 注射液	2009ZX09102-233
2	重大新药创制-国家重大科技专项	Y 型 PEG 化重组人干扰素 α2b 注射液治疗肝炎临床试验研究	2011ZX09101-008-06
3	重大新药创制-国家重大科技专项	Y 型 PEG 化重组人干扰素 α2b 注射液	2012ZX09101-317
4	重大新药创制-国家重大科技专项	聚乙二醇干扰素 α2b 注射液国际化项目	2018ZX09737-013

派格宾于 2016 年 10 月获批上市用于慢性丙肝治疗，2017 年 9 月正式获批用于慢性乙肝治疗。自上市后，派格宾销量迅速增长，2018 年度的销售收入已突破 1.87 亿元。在慢性乙肝抗病毒治疗领域，派格宾已成为唯一一款直接与国外医药巨头的药物展开正面竞争的国产长效干扰素药物。聚乙二醇干扰素 α-2b 系 2017 年国家医保目录（乙类）品种。

②特尔立

特尔立是原生物制品国家 2 类新药，于 1997 年获批上市，是国产首个上市的重组人粒细胞巨噬细胞刺激因子（rhGM-CSF）药物。特尔立的研究获得重点国家级火炬计划项目²³和国家级火炬计划项目²⁴两个重大科研项目的支持，并荣获了一系列科技进步奖，具体情况如下：

序号	项目名称	相关项目	授予单位
1	湖南省医药卫生科学技术进步奖一等奖	rhGM-CSF（特尔立）	湖南省医药卫生科学技术进步奖评审委员会
2	湖南省科学技术进步奖一等奖	rhGM-CSF（特尔立）	湖南省科学技术进步奖评审委员会
3	福建省优秀新产品一等奖	rhGM-CSF（特尔立）	福建省人民政府

²³ 项目编号：Z97351036

²⁴ 项目编号：95D141D7210308

公司是该品种国家标准物质的原料提供单位，并参与了国家标准品的研制和协作标定。该品种的质量体系通过了欧洲质量授权人 GMP 审计并获准进入欧洲临床研究。特尔立的制备工艺已取得国家发明专利²⁵，获批上市后在重组人粒细胞巨噬细胞刺激因子药物领域长期占据市场占有率第一，并已实现注射剂成品出口，取得多个国家的 GMP 证书和产品注册证书。重组人粒细胞巨噬细胞刺激因子系 2017 年国家医保目录（乙类）品种。

③特尔津

特尔津是原生物制品国家 2 类新药，于 1999 年获批上市，是中国化学制药行业-生物生化制品优秀产品品牌。公司是该品种国家标准物质的原料提供单位，并参与了国家标准品的研制和协作标定。此外，公司还参与美国药典委员会（USP）、世界卫生组织（WHO）等国际机构组织的重组人粒细胞刺激因子标准品协作标定工作。具体情况如下：

序号	项目名称	相关品种	合作方	签订日期
1	蛋白质含量测定同质标准品的研究	rhG-CSF	中国药品生物制品检定所	2005 年
2	重组人粒细胞刺激因子活性测定国家标准品原料制备、检定及其标准品的分装、冻干	rhG-CSF	中国食品药品检定研究院	2015 年
3	重组人粒细胞刺激因子蛋白含量测定标准品原料制备、检定及其标准品分装、冻干	rhG-CSF	中国食品药品检定研究院	2017 年
4	第二批重组人粒细胞刺激因子生物学活性国家标准品协作标定	rhG-CSF	中国食品药品检定研究院	2018 年
5	rhG-CSF 第二代国际标准品的协作标定	rhG-CSF	世界卫生组织（WHO）	2009 年
6	rhG-CSF 美国药典标准品的协作标定	rhG-CSF	美国药典（USP）	2011 年

特尔津的制备工艺已取得国家发明专利²⁶，在国内重组人粒细胞刺激因子（rhG-CSF）药物市场（不含长效化制剂）占有率排名第三位，已在多国实现注射剂

²⁵ 专利名称：一种重组人粒细胞巨噬细胞刺激因子的纯化方法，专利号：ZL 2010 1 0170695.X

²⁶ 专利名称：一种重组人粒细胞刺激因子的纯化方法，专利号：ZL 2010 1 0170700.7

成品出口，并取得多个国家的 GMP 证书和产品注册证书，受国家火炬计划项目²⁷支持。重组人粒细胞刺激因子系 2017 年国家医保目录（乙类）品种。

④特尔康

特尔康是原生物制品国家 2 类新药，于 2005 年获批上市，是中国化学制药行业-生物生化制品优秀产品品牌。公司是该品种国家标准物质的原料提供单位，并参与了国家标准品的研制和协作标定。特尔康在国内重组人白介素-11（rhIL-11）药物市场占有率排名第三位，并已实现注射剂成品出口，取得多个国家的 GMP 证书和产品注册证书。重组人白介素-11 系 2017 年国家医保目录（乙类）品种。

⑤临床研究药物

除了已上市的 4 个产品外，公司还有多个药物处于临床研究阶段，拥有 10 项药品临床试验批件，其中 4 项注册分类为治疗用生物制品国家 1 类新药²⁸，具体情况如下：

序号	药物名称	批件号	申请人	颁发机关	时间
1	重组人干扰素 α 2b注射液	2006L04779	特宝生物、伯赛基因	国家食品药品监督管理局	2006年12月20日
2	重组人干扰素 γ 注射液	2007L00075	特宝生物	国家食品药品监督管理局	2007年1月31日
3	重组人白细胞介素-2注射液	2007L01488	特宝生物、伯赛基因	国家食品药品监督管理局	2007年4月30日
4	重组人干扰素 α 2a注射液	2007L01966	特宝生物、伯赛基因	国家食品药品监督管理局	2007年5月26日
5	Y型PEG化重组人生长激素注射液	2010L01901	特宝生物、伯赛基因	国家食品药品监督管理局	2010年4月27日
6	Y型PEG化重组人促红素注射液	2011L02172	特宝生物、伯赛基因	国家食品药品监督管理局	2011年11月30日
7	Y型PEG化重组人干扰素α2a注射液	2012L02745	特宝生物、伯赛基因	国家食品药品监督管理局	2012年12月19日
8	重组人白介素-11注射液	2013L00184	特宝生物	国家食品药品监督管理局	2013年1月21日
9	Y型PEG化重组人粒细胞刺激因子注射液	2013L01925	特宝生物、伯赛基因	国家食品药品监督管理局	2013年9月7日
10	注射用重组人生长激素	2014L01969	特宝生物、伯赛基因	国家食品药品监督管理局	2014年10月18日

²⁷ 项目名称：重组人粒细胞集落刺激因子（rhG-CSF）产业化出口示范项目，项目编号：2010GH021131

²⁸ 下表中字体加粗部分药物的注册分类为治疗用生物制品国家 1 类新药。

未来，公司将重点推进 3 项具有潜在的重大经济效益长效生物制品国家 1 类新药的临床研究，包括 Y 型聚乙二醇重组人粒细胞刺激因子（YPEG-G-CSF）注射液、Y 型聚乙二醇重组人促红素（YPEG-EPO）注射液以及 Y 型聚乙二醇重组人生长激素（YPEG-GH）注射液，上述药物的基本情况如下：

a.YPEG-G-CSF

YPEG-G-CSF系公司采用40kD Y型分支聚乙二醇分子对重组人粒细胞刺激因子进行单位点修饰的长效化重组人粒细胞刺激因子药物，是生物制品国家1类新药。该药物的研发获“重大新药创制”国家科技重大专项²⁹的支持，药物结构和制备方法已取得中国、美国、澳大利亚等国的专利。该项目于2010年3月获批开展 I 期临床试验，2013年9月获批开展 II 期临床试验，截至目前，公司已申请开展III期临床试验。

b.YPEG-EPO

YPEG-EPO 系公司采用 40kD Y 型分支聚乙二醇分子对重组人促红细胞生成素（也称促红素）进行单位点修饰的长效化重组人促红细胞生成素药物，是生物制品国家 1 类新药。该药物的研发获 2 项“重大新药创制”国家科技重大专项³⁰的持续支持。该项目于 2011 年 11 月获批开展 I 期临床试验。截至目前，公司已完成 YPEG-EPO 的 I 期临床研究，正在申请开展后续临床试验。

c.YPEG-GH

YPEG-GH 系公司采用 40kD Y 型分支聚乙二醇分子对重组人生长激素进行单位点修饰的长效化重组人生长激素药物，是生物制品国家 1 类新药。该药物的研发获“重大新药创制”国家科技重大专项³¹和国家科技支撑计划³²的支持，该项目于 2010 年 4 月获批开展临床试验，其药物结构和制备方法已取得包括中国、欧洲、日本等多个国家和地区的专利。截至目前，公司已完成 YPEG-GH 的 I 期临床试验，启动 II 期/III期临床试验。

(3) 核查结论

综上，本保荐机构认为，公司已拥有市场认可的研发成果，拥有了一系列与现有上市产品或在研产品相关的发明专利。截至 2018 年 12 月 31 日，公司拥有 4 项新

²⁹ 项目编号：2009ZX09102-232

³⁰ 项目编号：2009ZX09102-252、2013ZX09102-115

³¹ 项目编号：2009ZX09503-027

³² 项目编号：2007BAI36B03

药证书，并拥有 10 项药品临床试验批件，其中 4 项注册分类为治疗用生物制品国家 1 类新药；公司承担了共计 9 项国家“重大新药创制”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，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，并获得了一系列行业奖项。

4、是否具有相对竞争优势，包括但不限于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，核心经营团队和技术团队竞争力情况；

（1）核查过程

A.本保荐机构查看了行业研究报告、核心期刊论文、行业调研情况等，对发行人行业市场规模及发展前景、技术壁垒进行了解；

B.本保荐机构访谈了发行人实际控制人，查看行业研究报告，主要竞争对手公开信息等，对发行人的行业地位、技术优势及可持续性进行分析；

（2）核查依据

①公司所处行业市场概况

公司是一家主要从事重组蛋白质及其长效修饰药物研发、生产及销售创新型生物医药企业。公司以免疫相关细胞因子药物为主要研发方向，致力于为病毒性肝炎、恶性肿瘤等重大疾病和免疫治疗领域提供更优解决方案。目前，公司现有上市品种包括派格宾、特尔津、特尔立和特尔康，其中派格宾是国内首个拥有完全自主知识产权的长效干扰素，主要用于慢性乙肝的抗病毒治疗，特尔津、特尔立和特尔康均为造血生长因子药物，主要用于治疗或预防由于肿瘤放化疗治疗过程中造成的中性粒细胞、巨噬细胞、血小板缺乏引起的疾病。上述药物所处市场概况及公司在行业中的行业地位和主要竞争对手情况如下：

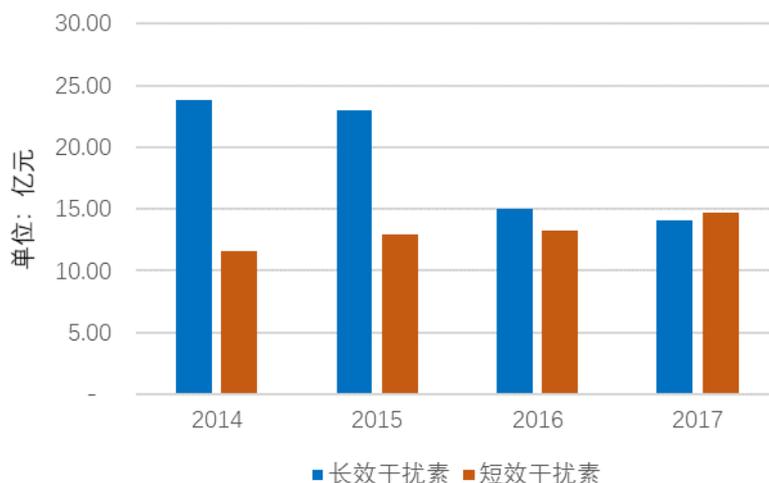
I. 干扰素市场情况及派格宾技术优势

a. 干扰素市场概况

目前，用于慢性乙肝抗病毒治疗的干扰素类药物主要包括短效干扰素和聚乙二醇干扰素（俗称“长效干扰素”）。短效干扰素进入人体后，在体内维持时间较短，需要隔天注射一次。聚乙二醇干扰素由普通干扰素经聚乙二醇分子修饰而成，相较普通干扰素分子量更大，肾脏清除率较低。此外，聚乙二醇是一种无活性的亲水性

化合物，可保护干扰素，减少其被体内蛋白酶降解和被免疫细胞识别和清除的机会，降低干扰素的免疫原性。因此，长效干扰素血药浓度更稳定，可实现一周注射一次并保证稳定的血药浓度，相比普通干扰素具有用药更方便、疗效更佳的优势。

2017年，国内干扰素类药物总体市场规模接近30亿元，其中长效干扰素和短效干扰素占比相当，长效干扰素总体市场规模为14.12亿元。2014年-2017年长效干扰素和短效干扰素的市场销售规模如下：



图：2014年-2017年我国干扰素市场规模情况

数据来源：《我国肝病用药及肝病用干扰素市场研究报告》广州标点医药信息股份有限公司

长效干扰素市场规模在2015年-2016年间出现了大幅下滑。导致上述情况的主要原因系在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）³³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，但用于慢性乙肝治疗的长效干扰素市场仍有增长。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。2017年，国内短效干扰素市场规模达到14.76亿元。近年来，短效干扰素市场规模保持持续上升的趋势，年均复合增长率为8.23%。

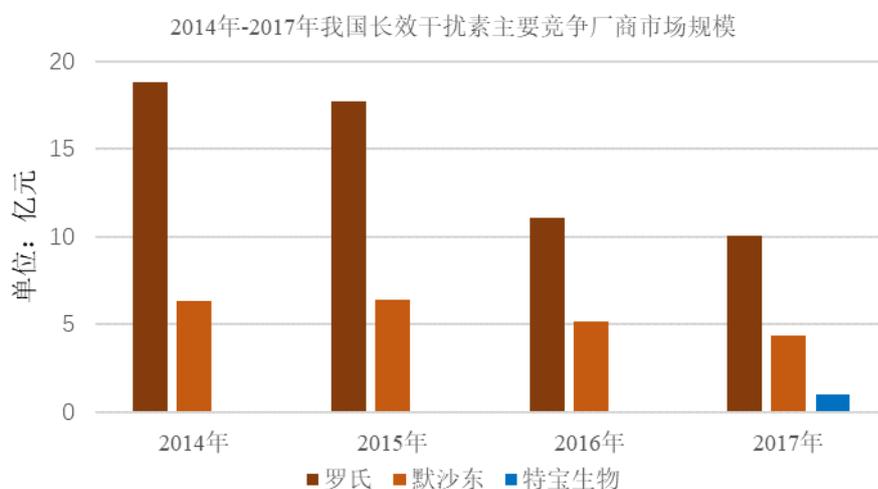
³³ DAAs 代表性药物包括 Sovaldi（索磷布韦）、复方药物 Harvoni（索磷布韦联合来迪派韦）、Epclusa（索磷布韦联合维帕他韦），由美国吉利德科学公司（Gilead Sciences, Inc）研发，分别于2013年、2014年及2016年获批上市。

b. 公司行业地位及主要竞争对手

目前，在我国获批用于慢性乙肝治疗的长效干扰素只有公司的派格宾、罗氏（Roche）的派罗欣和默沙东（MSD）的佩乐能三个品牌，具体情况如下：

序号	药品通用名	药品商品名	生产企业名称
1	聚乙二醇干扰素 α-2b 注射液	派格宾	特宝生物
2	聚乙二醇干扰素 α-2a 注射液	派罗欣	生产企业是豪夫迈·罗氏有限公司，委托企业是 Roche Pharma (Schweiz) Ltd. 包装企业是上海罗氏制药有限公司。
3	聚乙二醇干扰素 α-2b 注射剂	佩乐能	生产企业: Schering-Plough (Brinny) Company (爱尔兰先灵葆雅公司，经美国默沙东公司授权生产) 包装企业: SCHERING-PLOUGH LABO N.V. (比利时先灵葆雅制药厂)

一方面，进口长效干扰素仍占据着较大的市场份额，2017 年度派罗欣的销售额为 10.04 亿元，佩乐能紧随其后，两者占据了超过九成的长效干扰素市场份额；另一方面，派格宾于 2016 年底获批用于慢性丙肝治疗，2017 年 9 月正式获批用于慢性乙肝治疗，上市后增长速度极快，2017 年终端销售规模已突破 1 亿元³⁴。



截至本上市保荐书出具之日，公司尚未取得派罗欣和佩乐能 2018 年的终端销售规模数据，从公司的财务数据上看，2018 年派格宾销售了 27.35 万支，较 2017 年的 12.55 万支增长了 117.93%。未来，长效干扰素市场将呈现国外医药巨头产品与派格宾进行竞争的局面。

³⁴ 该数据系广州标点医药信息股份有限公司根据样本医院销售实际数据和终端实际零售价为基准测算的市场销售规模。

c. 市场空间

根据 2006 年全国乙型肝炎血清流行病学调查结果，我国 1~59 岁一般人群乙型肝炎病毒表面抗原（HBsAg）携带率为 7.18%。据此推算，我国现有慢性乙肝感染者约 9300 万人，其中慢性乙肝患者约 2000 万例。相关数据显示，正在接受抗病毒治疗的慢性乙肝患者人数约 300 万，仍有大量的患者需要接受规范的抗病毒治疗。目前，慢性乙肝抗病毒药物主要包括核苷（酸）类药物和干扰素类药物。其中，聚乙二醇干扰素 α （Peg IFN α ，即长效干扰素）、恩替卡韦（ETV）以及替诺福韦酯（TDF）系我国《慢性乙型肝炎防治指南》（2015 版）推荐的一线临床用药，长效干扰素仍拥有巨大的市场空间。

由于在实现慢性乙肝治疗目标、降低停药后慢性乙肝疾病复发风险和大幅降低慢性乙肝进展为肝癌³⁵的风险方面，临床治愈有着重大意义，我国和欧美的慢性乙肝防治指南陆续确认了临床治愈的概念并将其作为未来慢性乙肝治疗领域主要追求的治疗终点。近年来，多项突破性临床研究结果相继表明，经核苷（酸）类药物治疗后 HBsAg 水平较低的慢性乙肝患者序贯或联合聚乙二醇干扰素 α 治疗有较高获得临床治愈的机会，约 30~50% 的患者可以达到 HBsAg 清除，实现停药。针对肝癌高风险人群，聚乙二醇干扰素 α 在降低上述人群罹患肝癌方面也显著优于核苷（酸）类药物。相较于传统的慢性乙肝抗病毒治疗市场，以临床治愈为治疗终点的慢性乙肝抗病毒治疗市场拥有着更为广阔的市场空间。

d. 派格宾技术优势

派格宾在产品的设计方面有三个重要技术优势：①运用更加稳定的全新长效化 PEG 结构（40kD Y 型分支聚乙二醇，YPEG）；②选择免疫原性更低的天然干扰素亚型 α -2b；③创造性地将 YPEG 分子结合在干扰素 α -2b 分子的高活性位点³⁶上。派格宾的药物结构及制备方法获得了中国、美国、欧洲、日本等全球 30 多个国家和地区的专利授权，突破了国外医药巨头的专利封锁。

全新长效化结构，使体内血药浓度平稳，实现一周给药一次

由于普通干扰素半衰期短、血药浓度波动大，导致在慢性乙肝抗病毒治疗中的疗效不理想，为了改善这些问题，公司采用了全新的长效化结构——40kD Y 型聚乙二

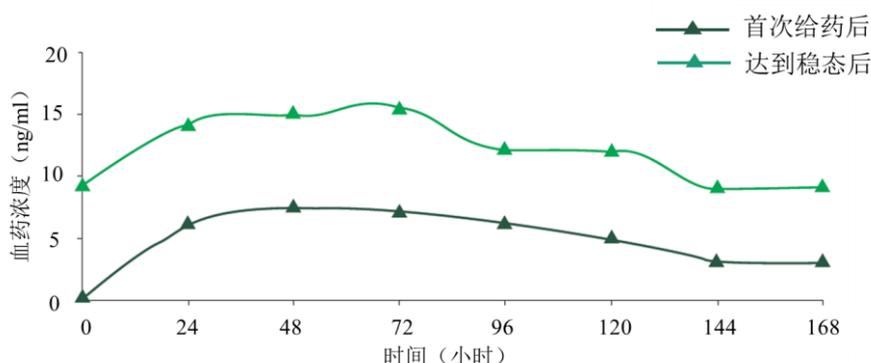
³⁵ 现有研究表明，获得临床治愈（HBsAg 清除）的慢性乙肝患者 5 年累计肝癌发生率仅为 1% 左右，死亡率与一般人群相似，大大低于其他患者。

³⁶ 134 赖氨酸（Lys）位点，派格宾在该高活性位点的修饰比例为 74% 左右。

醇分子结构。

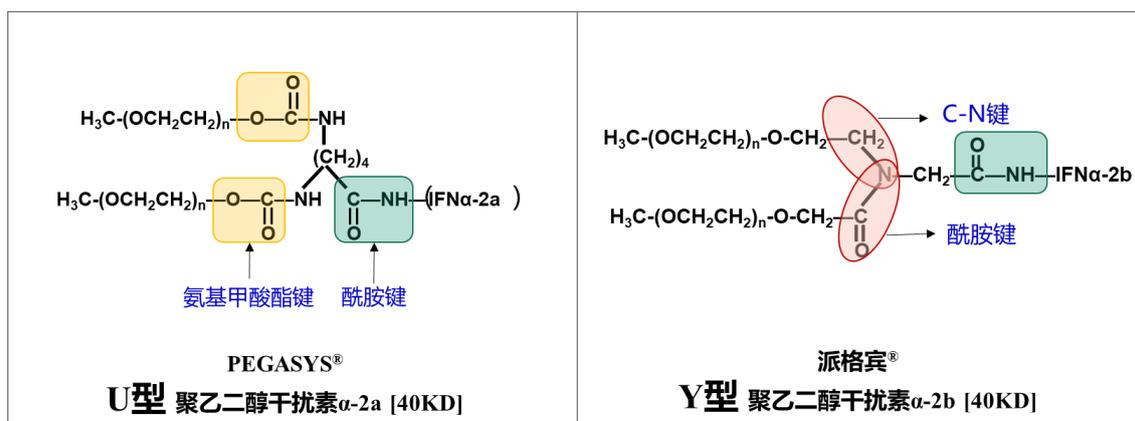
派格宾的长效化结构有如下特点：

在分子大小上，派格宾采用了 40kD 的聚乙二醇结构，具有优良的药代动力学优势，维持长时间的有效血药浓度（168 小时）及血药浓度平稳，实现了一周给药一次，方便患者用药。



图：派格宾体内血药浓度变化曲线

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



图：两种40kD聚乙二醇干扰素分子结构对比示意图

采用干扰素的α-2b亚型，降低药物的免疫原性

在蛋白质药物治疗过程中，如果机体产生针对性的中和抗体，将会中和药物的药理活性，影响治疗效果。长效干扰素用药后的中和抗体产生情况主要由干扰素亚型以及聚乙二醇分子大小决定。派格宾采用干扰素的α-2b亚型，相较于采用α-2a亚型的长效干扰素，产生中和抗体的比率显著降低³⁷。

³⁷ 相关文献表明，干扰素α-2a、α-2b亚型的中和抗体产生率分别为38%及17%。在派格宾治疗慢性乙肝II/III期临床试验中，派格宾组的中和抗体产生率为0，对照药派罗欣（聚乙二醇干扰素α-2a）组为1.0%，派格宾组显著低于派罗欣组（P<0.05）。

以高活性K134修饰位点为主的选择性修饰，抗病毒活性更强

派格宾选择以高活性的 K134 位点作为主修饰位点进行选择性修饰。根据高效液相色谱联合质谱分析结果，派格宾中第 134 位赖氨酸（Lys134 或 K134）修饰组分的比例高达 74%左右。高活性位点的选择性修饰，提升了产品的抗病毒活性。

e. 派格宾技术壁垒和可持续性情况

派格宾为为我国第一个国产上市的聚乙二醇（PEG）修饰干扰素品种，药物结构和制备方法获中国、美国、欧洲、日本、澳大利亚、俄罗斯、墨西哥、加拿大、印度、韩国、南非等 30 个国家或地区的专利授权，公司还取得该药物原料蛋白的制备专利，具有显著的专利壁垒。

由于药物系特殊商品，治疗用生物制品获批上市的前提一般需完成完整的临床试验并达到临床试验的假设目标，因此存在较大的技术和准入壁垒。目前，除国外进口产品派罗欣、佩乐能外，国内长效干扰素上市产品还包括凯因科技的“培集成干扰素 α -2 注射液”，该药物于 2018 年上市，仅获批用于慢性丙肝的临床治疗，未开展治疗慢性乙肝的注册临床试验，此外，该药物并未进入现行的医保目录，对发行人产品的影响相对有限。根据国家药品审评中心官网检索结果，其余药品均处于 I 期临床阶段或临床前阶段，在短期内不会对长效干扰素市场造成影响，具体情况如下：

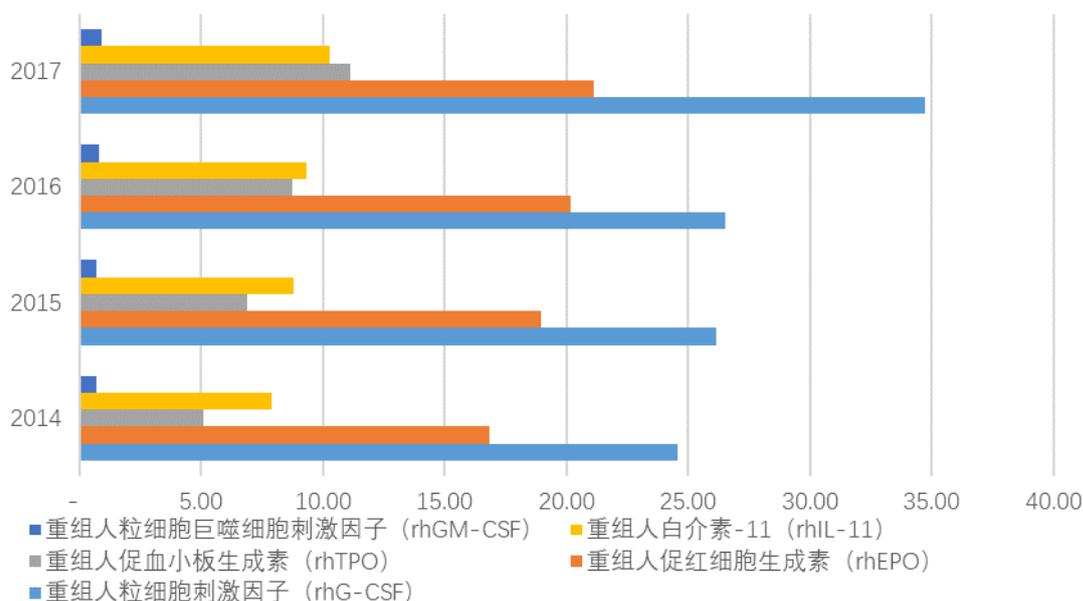
品名	厂家	申请类型	申报状态
聚乙二醇化重组人干扰素 α 2b 注射液	安徽安科生物工程（集团）股份有限公司	新药	I 期
注射用重组人血清白蛋白/干扰素 a2b 融合蛋白	北京美福源生物医药科技有限公司	新药	I 期
聚乙二醇新型集成干扰素突变体注射液	北京三元基因工程有限公司	新药	I 期
重组人血清白蛋白干扰素 a2a 融合蛋白注射液（酵母）	齐鲁制药有限公司/中国人民解放军军事医学科学院生物工程研究所	新药	I 期

II. 造血生长因子药物情况及公司产品的技术优势

a. 造血生长因子药物市场概况

造血生长因子药物对于恶性肿瘤等疾病的治疗有着重要的临床意义，近年来，我国肿瘤治疗相关造血生长因子药物市场逐年增加，由 2014 年的 55.10 亿元增长到 2017 年的 78.12 亿元，复合增长率为 12.34%。2014-2017 年我国肿瘤治疗相关造血

生长因子药物市场情况如下：



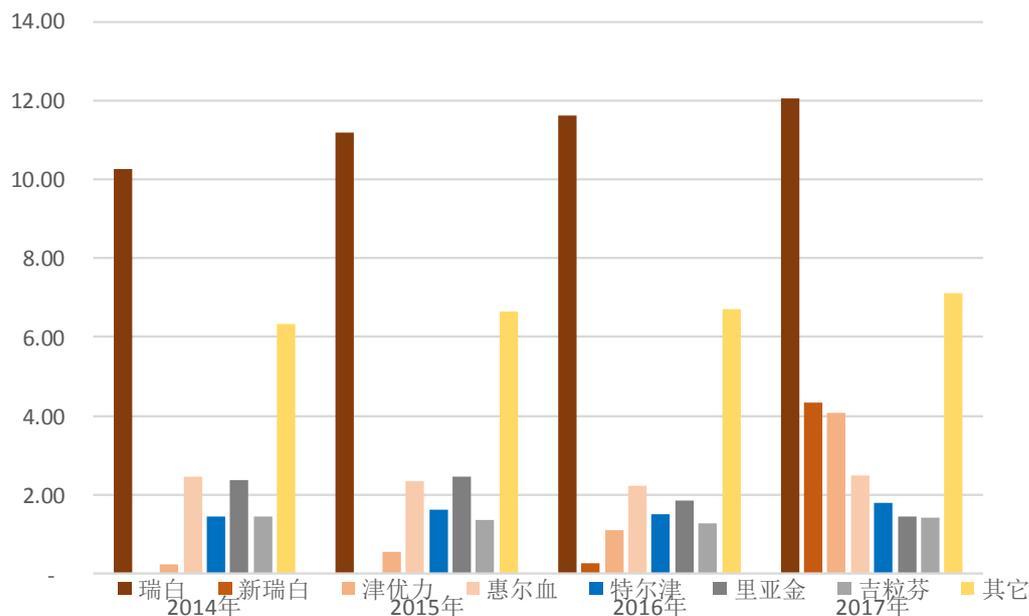
图：2014-2017年我国肿瘤治疗相关造血因子药物整体市场（单位：亿元）

数据来源：《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

b. 重组人粒细胞刺激因子制剂³⁸市场竞争格局

2017年度,我国重组人粒细胞刺激因子制剂销售规模约为34.71亿元,2014-2017年该品类药物销售额的复合增长率约为12.24%,市场规模增长较快。该细分市场主要分为长效化制剂和短效制剂:2017年,短效制剂销售额排名前三的产品分别为齐鲁制药的瑞白、麒麟制药的惠尔血以及本公司的特尔津,此外主要产品还有哈药生物的里亚金以及九源基因的吉粒芬;已上市长效化制剂包括齐鲁制药的新瑞白、石药百克的津优力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,长效化制剂上市后销售额增长较快。2014年-2017年,我国重组人粒细胞刺激因子制剂市场销售情况如下:

³⁸ 包括短效产品重组人粒细胞刺激因子注射液和长效产品聚乙二醇化重组人粒细胞刺激因子注射液。

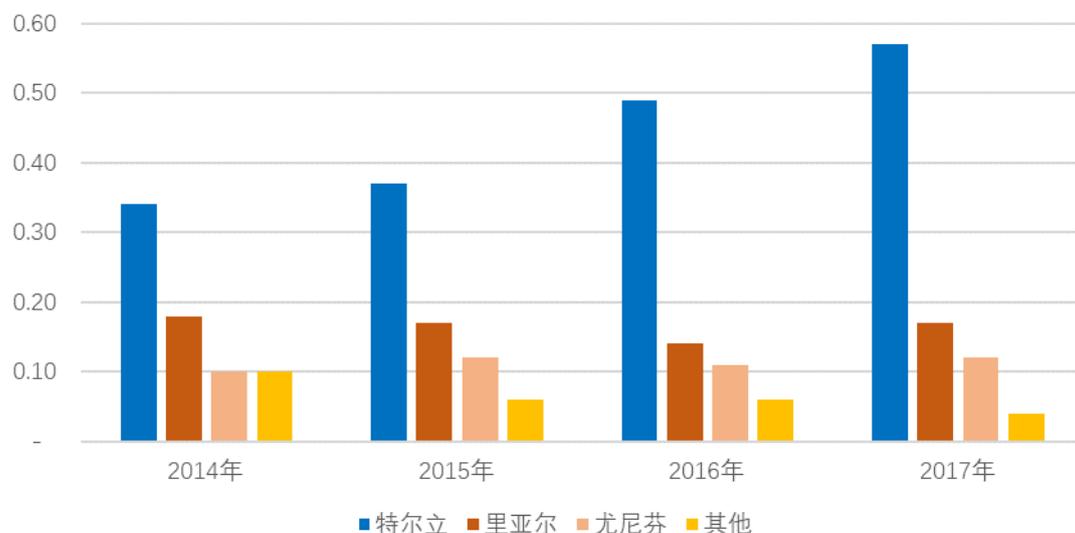


图：2014-2017 年我国重组人粒细胞刺激因子制剂市场情况（单位：亿元）

数据来源：《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

c. 重组人粒细胞巨噬细胞刺激因子制剂市场

2017 年度，我国重组人粒细胞巨噬细胞刺激因子制剂销售规模约为 0.90 亿元，2014-2017 年该品类药物销售额的复合增长率约为 7.78%，成长性良好。该细分市场中品牌主要有本公司的特尔立、哈药生物的里亚尔和海南通用同盟药业有限公司的尤尼芬，2017 年，特尔立、里亚尔和尤尼芬分别占据了 63.33%、18.89%和 13.33% 的市场份额。2014-2017 年，我国重组人粒细胞巨噬细胞刺激因子制剂市场销售情况如下：



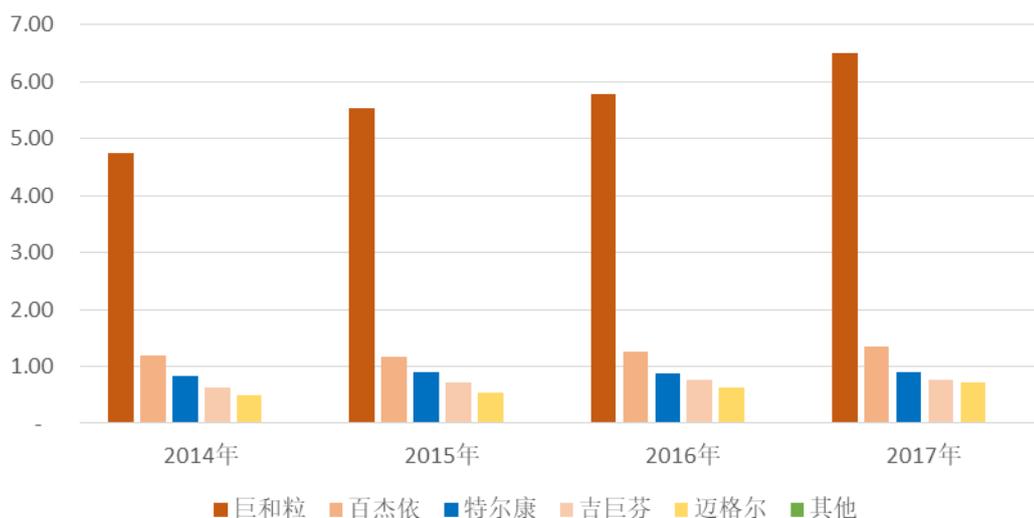
图：2014-2017年我国重组人粒细胞巨噬细胞刺激因子制剂市场情况（单位：亿元）

数据来源：《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

d. 重组人白介素-11制剂市场及重组人血小板生成素制剂市场³⁹竞争格局

在造血生长因子药物领域，治疗肿瘤化疗后所致的血小板减少症主要用药为注射用重组人白介素-11以及重组人血小板生成素。2017年度，我国注射用重组人白介素-11和重组人血小板生成素注射液的销售总规模约为21.41亿元，其中注射用重组人白介素-11占比47.97%，总体销售规模为10.27亿元。

在注射用重组人白介素-11细分市场中，销售额排名前三的产品分别为齐鲁制药的巨和粒、华润昂德生物药业有限公司的百杰依以及本公司的特尔康，此外主要产品还有九源基因的吉巨芬以及双鹭药业的迈格尔等；2014-2017年，该品类药物销售额的复合增长率约为9.16%，增长速度较快。2017年巨和粒、百杰依、特尔康、吉巨芬、迈格尔的市场份额分别为63.39%、13.15%、8.86%、7.50%和7.11%，具体情况如下：



图：2014-2017年我国注射用重组人白介素-11市场情况（单位：亿元）

数据来源：《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

e. 公司行业地位及主要竞争对手

公司的特尔津、特尔立和特尔康在重组人粒细胞刺激因子制剂（不含长效化制剂）、重组人粒细胞巨噬细胞刺激因子制剂和重组人白介素-11制剂市场领域市场占有率均排名前三，其中特尔立在重组人粒细胞巨噬细胞刺激因子制剂领域市场占有率排名第一，在造血生长因子药物市场中，公司属于重要厂商。行业中的主要竞争

³⁹ 重组人白介素-11制剂和重组人血小板生成素制剂的主要适应症相同，均为治疗肿瘤化疗后所致的血小板减少症，因此本节将上述两种药物的行业竞争格局进行统一介绍

对手包括齐鲁制药有限公司、协和发酵麒麟（中国）制药有限公司、石药集团百克（山东）生物制药有限公司、哈药集团生物工程有限公司、华润昂德生物药业有限公司等公司。

f. 市场空间

在造血生长因子药物领域，一方面，基于良好的临床应用效果和较高的产品单价，长效化制剂上市后整体销售收入增长速度极快。未来，在相关产业政策⁴⁰的支持下，更多长效化制剂的上市将进一步推动造血生长因子药物市场快速成长；另一方面，随着应用领域的不断拓展及肿瘤治疗领域应用的不断深入，短效制剂仍将保持稳定增长态势。

g. 公司产品的技术优势

公司现有产品的技术优势请参见本核查意见之“是否拥有市场认可的研发成果，包括但不限于与主营业务相关的发明专利、软件著作权及新药批件情况，独立或牵头承担重大科研项目情况，主持或参与制定国家标准、行业标准情况，获得国家科学技术奖项及行业权威奖项情况”之“核查依据”之“(2) 特尔立”、“(3) 特尔津”和“(4) 特尔康”。

h. 公司产品的技术壁垒和可持续性情况

在现有已上市的造血生长因子药物中，公司拥有“一种重组人粒细胞巨噬细胞刺激因子的纯化方法”和“一种重组人粒细胞刺激因子的纯化方法”两项发明专利，具有一定的发明专利优势。此外，公司还有 2 项长效化造血生长因子药物处于临床研究阶段：目前，公司已申请开展 YPEG-G-CSF 的 III 期临床试验，并完成 YPEG-EPO 的 I 期临床研究，正在申请开展后续临床试验，上述临床试验进展顺利，相关注册临床试验结果基本符合预期。对公司现有产品线而言，上述项目具有良好的可持续性。

②核心经营团队和核心技术团队

2.1 核心经营团队

I. 核心经营团队

经过 20 余年的不断努力，公司打造了一支以公司高级管理层构成的核心经营团队，人员稳定，公司的核心经营团队情况如下：

⁴⁰ 例如，2016 年工业和信息化部颁布的《医药工业发展规划指南》中提出，针对病毒感染、肿瘤等疾病，要重点开发免疫原性低、稳定性好、靶向性强、长效的重组蛋白药物，并重点发展重组蛋白质长效化制剂技术。

姓名	性别	国籍	公司任职情况
孙黎	男	中国	董事、总经理
孙志里	男	中国	财务总监、副总经理、董事会秘书
陈方和	男	中国	副总经理
郑杰华	男	中国	副总经理
周卫东	男	中国	研发中心总监
王世媛	女	中国	研发中心技术总监
张林忠	男	中国	生产总监
杨美花	女	中国	质量总监
赖力平	女	中国	国际发展总监
邹平	女	中国	知识产权管理总监
石丽玉	女	中国	人力资源总监

II. 核心技术团队

经过多年不断革新与发展，公司打造了一支治疗用重组蛋白质及其长效修饰创新药物研发创新团队，并入选国家科技部“重点领域创新团队”（第 2013RA4020 号）。该团队由孙黎先生带领，5 名核心技术人员教育背景覆盖了分子生物学、生物化学、微生物学等相关专业领域，从事专业研发工作均超过 15 年，具备多个生物制品品种的开发经验，均独立或牵头承担过国家级课题。核心技术团队人员情况如下：

姓名	加入公司时间	最高学历	专业资质	重要科研成果及对公司研发贡献	主要奖项和荣誉情况
孙黎	1996年5月	中国科学院微生物研究所微生物学硕士	高级工程师 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 届国家药典委员会委员等	作为公司负责人，带领公司创新研发团队开展已上市的 4 项创新生物制品、3 项主要在研生物制品国家 1 类新药的研发工作，同时主持多项具有重大市场潜力的候选药物的研究工作等。	国务院特殊津贴专家、国家“万人计划”科技创新领军人才、国家重点领域创新团队负责人、福建省“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
周卫东	2000年2月	复旦大学生物与医药工程博士	高级工程师	主持 3 项生物制品国家 1 类新药（聚乙二醇干扰素 α -2b 注射液、Y 型 PEG 化重组人	国务院特殊津贴专家，国家重点领域创新团队核心成员之一，厦门

				<p>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。</p> <p>作为课题组长承担并完成 2 项 “重大新药创制” 国家重大科技专项 (课题编号: 2009ZX09102-233 、 2011ZX09101-008-06) 的研究工作。</p> <p>承担并完成国家高技术研究发展计划 (863 计划) “核酸和多肽药物修饰及剂型化技术研究” (课题编号: 2007AA021604) 的子课题 “PEG 修饰产品中试及放大研究” 的研究工作。</p> <p>承担并完成国家科技支撑计划课题 (课题任务书编号: 2007BAI36B03, 课题名称: Y 分支 PEG 重组人生长激素 (YPEG-GH) 研发) 的研究工作。</p>	<p>市第九批拔尖人才; 获国家科技部 “十一五” 国家科技计划执行突出贡献奖</p>
王世媛	2000年9月	厦门大学微生物学硕士	高级工程师	<p>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。</p> <p>作为课题组长承担并完成 2 项 “重大新药创制” 国家重大科技专项 (课题编号: 2009ZX09102-252、2013ZX09102-115) 的研究工作。</p>	<p>国家重点领域创新团队核心成员之一</p>
张林忠	1997年3月	北京大学项目管理工程硕士	副主任药师	<p>作为课题组长承担并完成 1 项 “重大新药创制” 国家重大科技专项 (课题编号: 2009ZX09503-027) 的研发工作, 主要承担药物产业化基地建设的工作。</p> <p>参与闽台 (厦门) 生物医药技术创新服务平台的建设。</p>	<p>国家重点领域创新团队核心成员之一、获厦门市 “五一” 劳动奖章</p>
杨美花	1998年12月	厦门大学生物化学与	副主任药师 中国药学会药物检	<p>作为课题组长承担并完成 1 项 “重大新药创制” 国家重</p>	<p>国家重点领域创新团队核心成员之一, 获福</p>

	月	分子生物学博士	测质量管理专业委员会委员、福建生物化学学会常务理事	大科技专项（课题编号：2012ZX09101-317）的研发工作。 作为公司质量授权人(QP)、质量负责人，负责全面建立和实施 GMP 体系、负责质量管理（包括 QA、QC）。参与新药研发并承担质量模块的研发工作。负责公司新药注册申报。	建省“五一”劳动奖章、厦门市“五一”劳动奖章
--	---	---------	---------------------------	---	------------------------

(3) 核查结论

综上，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，公司具备相对竞争优势。

5、是否具备技术成果有效转化为经营成果的条件，是否形成有利于企业持续经营的商业模式，是否依靠核心技术形成较强成长性，包括但不限于技术应用情况、市场拓展情况、主要客户构成情况、营业收入规模及增长情况、产品或服务盈利情况；

(1) 核查过程

A.本保荐机构访谈了发行人实际控制人、研发中心总监、销售负责人，对发行人经营模式、盈利模式、组织架构进行了了解；

B.检查了公司的新药批件、发明专利文件及承担重大科研项目的项目书、相关国家\国际标准的协作标定文件、相关奖项的证明文件；检查了公司在研产品的产品注册进展，取得相关注册文件和临床试验批件；

C.取得公司的销售明细表，对公司主要客户构成及其稳定性，营业收入及收入成长性进行判断。

(2) 核查依据

①是否具备技术成果有效转化为经营成果的条件

专注于重组蛋白质及其长效修饰药物领域 20 余年，在肿瘤和病毒性肝炎领域，公司完成开发并注册了 14 个治疗用生物制品的临床批件，其中已有 4 个自主研发的治疗用蛋白质药物获批上市，包括 3 个造血生长因子和 1 个长效干扰素药品。自 1997 年第一个产品上市以来，形成了较完善的营销体系，营销部门下设：

学术推广部：目前已拥有一支成熟的专业化学术推广团队，团队规模超过 300 人，多数成员拥有医学、药学等相关专业背景，区域经理以上核心成员大多拥有超过 10 年以上的行业经验。公司现有两条成熟的产品营销线，分别为血液肿瘤线（负责特尔津、特尔立和特尔康的推广）和感染线（负责派格宾的推广），已建立了遍布全国的营销网络，覆盖了全国超过 1000 家医疗终端，有力地保障了公司在肿瘤、病毒性肝炎等重大疾病治疗领域的业务拓展。

商务管理部：目前拥有一支经验丰富的商务管理团队，主要负责经销商管理和市场准入管理等事项，有力地保障了公司产品的回款及渠道网络建设的不断拓展。

公司现有上市及在研药物均为运用公司核心技术形成的成果，公司具备技术成果有效转化为经营成果的条件。

②是否形成有利于企业持续经营的商业模式

经过 20 余年的不断发展，公司已形成了一套有利公司持续经营的商业模式。由于药品的流通与销售受到严格的监管，需严格遵照《药品流通监督管理办法》组织实施。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，公司主要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。

a. 专业化学术推广团队

经过二十多年的市场磨练与积淀，特宝生物已拥有一支成熟的专业化学术推广团队，多数成员拥有医学、药学等相关专业背景，区域经理以上核心成员基本均为从事本领域超过 10 年以上的专业人士组成。公司现有两条成熟的产品营销线，分别为血液肿瘤线（负责特尔津、特尔立和特尔康的推广）和感染线（负责派格宾的推

广)，已建立了遍布全国的销售网络，有利地保障了公司在肿瘤、病毒性肝炎等重大疾病治疗领域的业务拓展。

b. 专业化学术推广活动

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。在对所在地终端需求的深入调研的基础上，公司主要采取学术会议及研讨会等方式，向医学专家、药学专家以及临床医生介绍公司产品的药理特点、临床研究最新成果及相关的临床应用经验，加强公司产品在临床上的合理应用。

通过上述方式，一方面，公司能够快速获取临床研究的一线数据和相关不良反应的反馈，为临床实践提供专业的解决方案，支持医学研究人员的临床研究工作；另一方面，相关的临床结果会以在国内外学术会议上报告和学术刊物上发表的方式，进一步推动更多的国内外专家及临床医生对公司药品有更为全面的了解和认识，提高药品的循证医学证据。

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：

序号	会议类型	主要目的	基本情况
1	中央市场学术会议	通过大型学术推广活动，使临床医生更好地了解相关领域最新的医学和药学进展，为其在临床上使用产品提供更多更好的循证医学证据，同时也提升了产品品牌形象。	包含大型学术推广会议，以及全国相关学术年会中举办专题学术研讨会等，如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）会议等。
2	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。
3	其他专业化学术推广活动	通过医学专业媒体合作，增强临床医生对相关领域进展及产品合理应用的了解，并提升产品品牌在国内国际的影响力	与医学媒体杂志合作刊登用药信息、临床研究成果、产品应用最新进展等相关学术内容，如《中华血液学》、《肿瘤》、《白血病·淋巴瘤》、《全球肿瘤快讯》、《药品评价》、《中华肝脏病》、《肝脏》、中国医学论坛报、肝博士、《Journal of Clinical

			Oncology (JCO) 》、《 BMC Gastroenterology》、《Theranostics》等。
--	--	--	---

此外，公司拥有一支经验丰富的商务管理团队，主要负责经销商管理和市场准入管理等事项。

报告期内，公司的主营业务收入持续增长，具体情况如下：

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%

公司主要客户均为大型医药经销公司，前五大客户（合并统计）情况如下：

单位：万元

期间	前五名客户名称	销售金额	销售金额占比
2018 年度	国药控股股份有限公司	9,163.59	20.44%
	华润医药集团有限公司	7,463.05	16.65%
	上海医药集团股份有限公司	5,603.47	12.50%
	鹭燕医药股份有限公司	3,451.64	7.70%
	重庆医药（集团）股份有限公司	2,471.23	5.51%
	合计	28,152.98	62.80%
2017 年度	上海医药集团股份有限公司	6,492.17	20.09%
	华润医药集团有限公司	5,486.62	16.98%
	国药控股股份有限公司	5,475.28	16.95%
	鹭燕医药股份有限公司	1,678.96	5.20%
	重庆医药（集团）股份有限公司	1,502.39	4.65%
	合计	20,635.42	63.87%
2016 年度	国药控股股份有限公司	5,866.53	20.92%
	华润医药集团有限公司	5,005.79	17.85%
	上海医药集团股份有限公司	4,988.23	17.79%
	广州医药集团有限公司	2,326.33	8.30%

	重庆医药（集团）股份有限公司	906.15	3.23%
	合计	19,093.02	68.10%

③是否依靠核心技术形成较强成长性

依靠聚乙二醇蛋白质药物研发平台技术和蛋白质药物生产平台技术，公司开发出全球首个 40kD 聚乙二醇长效干扰素 α -2b 注射液。该药物于 2016 年 10 月获批上市用于慢性丙肝治疗，2017 年 9 月正式获批用于慢性乙肝治疗。自上市后，派格宾销量迅速增长，2018 年度的销售收入已突破 1.87 亿元。聚乙二醇干扰素 α -2b 系 2017 年国家医保目录（乙类）品种。

根据 2006 年全国乙型肝炎血清流行病学调查结果，我国 1~59 岁一般人群乙型肝炎病毒表面抗原（HBsAg）携带率为 7.18%。据此推算，我国现有慢性乙肝感染者约 9300 万人，其中慢性乙肝患者约 2000 万例。目前，正在接受抗病毒治疗的慢性乙肝患者人数约 300 万，仍有大量的患者需要接受规范的抗病毒治疗。派格宾获批上市后，公司相继开展和支持了一系列以派格宾为基础，旨在提升慢性乙肝临床治愈水平的研究活动，主要包括：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⁴¹的研究，为进一步提高慢性乙肝临床治愈水平提供科学证据；2019 年，为对慢性乙肝临床治愈进行更加规范的科学研究，公司申报了派格宾联合核苷（酸）类药物以慢性乙肝临床治愈为主要终点的确证性临床研究⁴²，将以更加科学严谨的数据支持慢性乙肝临床治愈水平迈上新台阶。

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，派格宾作为重要的长效干扰素品种，在未来可能拥有巨大的市场潜力。

此外，YPEG-G-CSF、YPEG-EPO 和 YPEG-GH 系公司运用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形成的重要成果，上述三个药物均为生物制品国家 1 类新药，获得 4 项“重大新药创制”国家科技重大专项支持，是公司现有业务的重要组成部分。若上述项目临床试验取得成功，将进一步丰富公司在治疗用重组蛋白药物市场的产品线和优化公司的收入结构，公司能够依靠核心技术形成较强成长性。

⁴¹ 包括《多靶点联合干预提高经治慢性乙型肝炎临床治愈率的个体化精准治疗策略研究》、《新型乙型肝炎检测指标临床意义验证》、《乙肝表面抗原清除的新策略新机制研究》、《提高 HBeAg 阳性慢性乙型肝炎临床治愈率（HBsAg 阴转率）抗病毒/免疫调节治疗新策略和新技术的研究》和《慢性乙型肝炎精准治疗新技术新方案的研究》。

⁴² 《聚乙二醇干扰素 a2b 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》

在研产品	进展	治疗领域市场情况
YPEG-G-CSF	申请 III 期临床	<p>YPEG-G-CSF 主要用于预防肿瘤放化疗引起的中性粒细胞减少症，属于长效化制剂；</p> <p>目前长效化制剂在国内销售额快速提升，从国内 rhG-CSF 的样本医院销售额上来看，在 2014 年以前 rhG-CSF 的市场主要被短效品种占据，在 2014 年后长效化制剂销售额开始快速提升，已上市长效化制剂包括石药百克的津优力、齐鲁制药的新瑞白以及恒瑞医药的艾多，上述品种分别于 2011 年、2015 年和 2018 年上市；以新瑞白为例，该药物 2015 年上市，2017 年的终端销售收入即已突破 4 亿元，达到 4.38 亿元。</p>
YPEG-EPO	申请 II 期临床	<p>YPEG-EPO 主要用于治疗慢性肾病引起的贫血；</p> <p>相关研究报告⁴³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%。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，尚无国产长效化制剂获批上市，罗氏（Roche）的 Mircera（甲氧聚乙二醇重组促红素注射液）已于 2018 年 7 月向国家药审中心申请上市技术审评，有望在近期成为国内第一款上市的长效化重组人促红素，该药物也是目前唯一已上市的、能够实现一个月给药一次的重组人促红素药物。此外，长效化在研厂商还包括特宝生物、沈阳三生和深圳赛保尔生物药业有限公司⁴⁴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。目前，全球的长效化重组人促红素已拥有超过 50% 的市场占有率，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	进行 II、III 期临床	<p>YPEG-GH 主要用于治疗儿童生长激素缺乏症；</p> <p>相关研究报告⁴⁵显示，目前处在 4-15 岁的矮小症患者中累计约有 22.6 万人接受了生长激素治疗，对应 2003-2014 年出生总体 460 万病理性矮小症患者，占比仅为 4.5%，未来仍存在较大的市场空间。2017 年，国内的重组人生长激素（rhGH）市场规模为 27.5 亿元，近年来增长速度极快。生长激素包括短效生长激素和长效生长激素，其中短效生长激素又可以分为水针和粉针。目前，生长激素市场主要还处于水针替代粉针的阶段，2007 年，粉针的占比超过 90%，2017 年，粉针的占比已经下降至不到 60%。在粉针市场，主要生产厂商包括上海联合赛尔生物工程有限公司和安科生物；在水针市场，目前生产厂商以长春金赛为主。在长效化制剂方面，目前仅有长春金赛的聚乙二醇重组人生长激素注射液（金赛增）获批上市，在研的厂商包括安科生物和特宝生物等。</p>

(3) 核查结论

⁴³ 《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；《重组 EPO 专题报告——贫血需求推动，长效化升级在即》，广证恒生。

⁴⁴ 该公司系沈阳三生控制的公司

⁴⁵ 《生长激素市场渗透率和空间进一步测算》，安信证券

综上，公司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、是否服务于经济高质量发展，是否服务于创新驱动发展战略、可持续发展战略、军民融合发展战略等国家战略，是否服务于供给侧结构性改革。

(1) 核查过程

A.本保荐机构访谈了发行人实际控制人，对公司主要业务及未来发展方向进行了了解；

B.查看了国家及行业主管部门制定的发展规划，判断与发行人的发展战略是否统一。

(2) 核查依据

①是否服务于经济高质量发展

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

公司以免疫相关细胞因子药物为主要研发方向，致力于为病毒性肝炎、恶性肿瘤等重大疾病和免疫治疗领域提供更优解决方案。经过多年不断革新与发展，公司已成长为国内聚乙二醇蛋白质药物领域的领军企业，已有 5 项聚乙二醇蛋白质长效药物获准开展临床研究。其中，派格宾于 2016 年获批上市，成为国内首个拥有完全自主知识产权的长效干扰素产品。该药物的研发突破了国外医药巨头的专利封锁，入选中国医药生物技术协会评选的当年度“中国医药生物技术十大进展”。此外，公司还有多个聚乙二醇长效化蛋白质药物处于研究阶段，相关药物均以长效、免疫原性低、稳定性好、生物利用度高、靶向性强等作为主要方向，符合行业发展规划，服务于经济高质量发展。

②是否服务于创新驱动发展战略

自成立以来，依靠创新驱动，公司构建了聚乙二醇重组蛋白质修饰平台技术、

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

③是否服务于供给侧结构性改革

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

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

（3）核查结论

综上，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。

（三）发行人生产经营合规

1、核查过程

（1）本保荐机构访谈了发行人实际控制人、生产总监、对发行人生产经营流程进行了了解；

（2）走访了有关部门并取得了税务局、法院、海关、市场监督管理局、人力资源与社会保障局、公安局、规划委员会、国土资源与房产管理局、商务局等主管部门的关于发行人无重大违法违规行为、无重大诉讼或纠纷的证明。

（3）以发行人、发行人实际控制人、董监高、核心技术人员为搜索对象进行网络检索，查询其是否存在违法违规记录。

2、核查依据

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。公司以免疫相关细胞因子药物为主要研发方向，致力于为病毒性肝炎、恶性肿瘤等重大疾病和免疫治疗领域提供更优解决方案，属于国家重点支持的行业。在报告期内，公司严格按照国家相关法律法规的规定开展经营，公司及其董事、监事、高级管理人员和核心技术人员不存在重大违法违规行为。

3、核查结论

发行人不存在危害国家安全、公共安全、生态安全、生产安全、公众健康安全的情形。

五、发行人符合《上海证券交易所科创板股票上市规则》（以下简称“《上市规则》”）规定的上市条件

（一）符合中国证监会规定的发行条件

根据中国证监会令第 153 号《科创板首次公开发行股票注册管理办法（试行）》（以下简称“《注册管理办法》”）的相关规定，保荐人对发行人的发行条件核查如下：

1、本保荐机构查阅了发行人的工商档案、《发起人协议》、发行人历次股东大会、董事会会议决议、发行人现行的《公司章程》等文件，查看了发行人的组织架

构图。发行人系由厦门特宝生物工程有限公司（以下简称“特宝有限”）整体变更设立。根据厦门天健会计师事务所有限公司出具的《审计报告》（厦门天健所审（2000）GF字第5026号），以2000年6月30日为变更基准日，特宝有限的净资产为47,101,141.78元，将其中4,710万元净资产按1:1的比例折成4,710万股股份，由现有全体股东按各自原有持股比例分别作为对股份公司的出资，余额计入资本公积。特宝有限于1996年8月7日在厦门市工商行政管理局注册成立，持续经营时间在三年以上，具备健全且运行良好的组织机构，符合《注册管理办法》第十条规定。

2、本保荐机构查阅了发行人的相关财务管理制度，确认发行人会计基础工作规范。本保荐机构查阅了发行人会计师致同会计师事务所（特殊普通合伙）出具的致同审字（2019）第350ZA0118号《审计报告》发表的审计意见、检查并分析了发行人重要会计科目明细账、抽查了相关凭证等，认为发行人财务报表在所有重大方面按照企业会计准则的规定编制，公允反映了发行人2016年12月31日、2017年12月31日、2018年12月31日的合并及公司财务状况以及2016年度、2017年度、2018年度的合并及公司的经营成果和现金流量，并由注册会计师出具了标准无保留意见的审计报告，符合《注册管理办法》第十一条第一款的规定。

3、本保荐机构查阅了发行人的内部控制制度，访谈了发行人的董事、监事、高级管理人员，并与会计师进行了沟通，确认发行人的内部控制在所有重大方面是有效的，并由致同会计师事务所（特殊普通合伙）出具了无保留意见的致同专字（2019）第350ZA0089号《内部控制鉴证报告》，符合《注册管理办法》第十一条第二款的规定。

4、本保荐机构核查了发行人与经营有关的业务体系及主要资产，对主要经营场所进行了查看，核查了发行人董事、高级管理人员的调查表、劳动合同、工资发放记录，核查了发行人的财务核算体系、财务管理制度、银行账户，核查了发行人的内部经营管理机构，对高级管理人员进行了访谈。

（1）发行人资产完整，业务及人员、财务、机构独立

发行人拥有与独立经营有关的生产系统、辅助生产系统和配套设施，合法拥有与生产经营相关的主要土地、厂房、机器设备及知识产权的所有权或使用权，发行

人拥有独立的原料采购和产品销售系统，不存在被实际控制人或其他关联方控制和占用的情况。

发行人具有完整的业务体系，取得了《药品生产许可证》和药品注册批件，在业务的市场准入条件方面，发行人不依赖于股东和其他关联方，具备业务独立性。

发行人的人员独立，发行人的高级管理人员未在实际控制人及其控制的其他企业中担任董事、监事以外的其他职务，且未在实际控制人及其控制的其他企业领薪；发行人的财务人员均未在实际控制人及其控制的其他企业中兼职。

发行人已设立独立的财务部门、配备专职财务会计人员，并已建立独立的财务核算体系，发行人已设立独立银行账户，独立纳税，不存在与实际控制人及其控制的其他企业公用银行账户的情况，具备财务独立性。

发行人的生产经营与办公场所与关联方完全分开且独立运作，与实际控制人及其控制的其他企业间不存在机构混同的情形，具备机构独立性。

(2) 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

发行人的实际控制人为杨英、兰春、孙黎。

实际控制人兰春、杨英控制的企业主要从事房地产开发、教育投资和汽车销售等，均与发行人主营业务不存在同业竞争的情况。

发行人实际控制人孙黎持有厦门智辉 24%的股权，其配偶蔡智华持有厦门智辉 26%的股权，厦门智辉已多年未实际经营，正在办理注销手续。孙黎和蔡智华未自营或为他人经营与公司相同或相似的业务。

因此，发行人实际控制人控制的其他企业不存在与发行人从事相同或相似业务的情况，与发行人不存在同业竞争。

(3) 不存在严重影响独立性或者显失公平的关联交易

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，不存在严重影响独立性或者显失公平的关联交易，符合《注册管理办法》第十二条第一款的规定。

5、本保荐机构查阅了发行人的《公司章程》、历次股东大会、董事会会议决议、发行人的工商登记材料、发行人会计师致同会计师事务所（特殊普通合伙）出具的致同审字（2019）第 350ZA0118 号《审计报告》，访谈了实际控制人、高级管理人员，确认发行人最近 2 年内主营业务和董事、高级管理人员及核心技术人员没有发生重大变化，实际控制人没有发生变更，确认发行人股权清晰，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不存在重大权属纠纷，符合《注册管理办法》第十二条第二款的规定。

6、本保荐机构检索了中国裁判文书网、中国执行信息公开网、国家企业信用信息公示系统、信用中国、专利局及商标局网站等公开信息渠道，询问了发行人高级管理人员，检查了公司的资产权属文件、重大合同，查看了发行人会计师致同会计师事务所（特殊普通合伙）出具的致同审字（2019）第 350ZA0118 号《审计报告》，确认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重大变化等对持续经营有重大不利影响的事项，符合《注册管理办法》第十二条第三款的规定。

7、本保荐机构查阅了发行人章程、查阅了所属行业相关法律法规和国家产业政策，访谈了发行人高级管理人员，实地查看了发行人生产经营场所，确认发行人经营范围为：生物药品制造；其他未列明专业技术服务业（不含需经许可审批的事项）；其他未列明制造业（不含须经许可审批的项目）；生物技术推广服务；经营本企业自产产品的出口业务和本企业所需的机械设备、零配件、原辅材料的进口业务（不另附进出口商品目录），但国家限定公司经营或禁止进出口的商品及技术除外；经营各类商品和技术的进出口（不另附进出口商品目录），但国家限定公司经营或禁止进出口的商品及技术除外；其他未列明批发业（不含需经许可审批的经营项目）。发行人的生产经营活动符合法律、行政法规和公司章程的规定，符合国家产业政策，符合《注册管理办法》第十三条第一款的规定。

8、本保荐机构查阅了发行人实际控制人出具的调查表，查看了相关部门出具的发行人、实际控制人的无重大违法违规证明和无犯罪记录证明，并进行了网络检索，确认最近 3 年内，发行人及其控股股东、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，符合《注册管理办法》第十三条第二款的规定。

10、本保荐机构查阅了发行人董事、监事、高级管理人员出具的调查表，对董事、监事、高级管理人员进行了访谈，并进行了网络检索，确认发行人的董事、监事及高级管理人员均符合法律、行政法规和规章规定的任职资格，且不存在最近 3 年内受到中国证监会行政处罚；以及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，符合第十三条第三款的规定。

综上，本次发行符合证监会规定的发行条件，符合《上市规则》第 2.1.1 条第一款的规定。

(二) 发行后股本总额不低于人民币 3,000 万元

发行人目前股本总额为 36,030 万元，本次拟发行面值为人民币 1.00 元的人民币普通股不超过 4,650 万股，发行后股本总额不低于人民币 3,000 万元，符合《上市规则》第 2.1.1 条第二款的规定。

(三) 公开发行的股份达到公司股份总数的 25%以上；公司股本总额超过人民币 4 亿元的，公开发行股份的比例为 10%以上

发行人目前股本总额为 36,030 万元，本次拟发行面值为 1.00 元的人民币普通股不超过 4,650 万股，其中向发行人的高管、核心员工拟成立的专项资产管理计划战略配售不超过 400 万股，本次拟公开发行股份的比例不低于 10%，符合第 2.1.1 条第三款的规定。

(四) 市值及财务指标符合《上市规则》规定的标准

发行人选择《上市规则》第 2.1.2 条第四款“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”作为上市标准。

报告期发行人未进行外部股权融资。发行人在 2016 年 8 月进行增资，注册资本由 33,280 万元增加 2,750 万元至 36,030 万元，由原股东以货币出资，增资价格为 5 元/股。假设发行人发行后总股本为 40,680 万股，按照 2016 年发行人内部的增资价格，发行人市值为 20.34 亿元。

安科生物、双鹭药业、长春高新、沈阳三生四家可比公司在境内外市场的估值，采用市场法，发行人的预计市值为 43.58 亿元，不低于人民币 30 亿元。

通过收益法对发行人预计市值进行评估，发行人预计市值为 35.45 亿元，不低于人民币 30 亿元。

根据发行人会计师出具的“致同审 2019 第 350ZA0118 号”《审计报告》，发行人 2018 年实现营业收入 44,828.27 万元，最近一年营业收入不低于人民币 3 亿元。

综上，发行人市值及财务指标符合《上市规则》规定的标准，符合《上市规则》第 2.1.1 条第四款的规定。

经逐项核查，本保荐机构认为，发行人符合《证券法》、《注册管理办法》及其他相关法律法规、规范性文件规定的公开发行股票并在科创板上市的条件。

六、对本次证券上市的推荐意见

本保荐人承诺：已按照法律法规和中国证券监督管理委员会及上海证券交易所的相关规定，对发行人及其控股股东、实际控制人进行了尽职调查、审慎核查，充分了解发行人经营状况及其面临的风险和问题，履行了相应的内部审核程序。

经核查，本保荐人（主承销商）认为：

厦门特宝生物工程股份有限公司已符合首次公开发行股票并在科创板上市的主体资格及实质条件；申请文件已达到有关法律、法规的要求，未发现虚假记载、误导性陈述或重大遗漏。国金证券愿意向中国证监会和上海证券交易所保荐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项目，并承担保荐机构的相应责任。

第四节 保荐人承诺事项

本保荐人就推荐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做出如下承诺：

（一）有充分理由确信发行人符合法律法规及中国证监会、上海证券交易所有关证券发行上市的相关规定；

（二）有充分理由确信发行人申请文件和信息披露资料不存在虚假记载、误导性陈述或者重大遗漏；

（三）有充分理由确信发行人及其董事在申请文件和信息披露资料中表达意见的依据充分合理；

（四）有充分理由确信申请文件和信息披露资料与证券服务机构发表的意见不存在实质性差异；

（五）保证所指定的保荐代表人及本保荐人的相关人员已勤勉尽责，对发行人申请文件和信息披露资料进行了尽职调查、审慎核查；

（六）保证上市保荐书、与履行保荐职责有关的其他文件不存在虚假记载、误导性陈述或者重大遗漏；

（七）保证对发行人提供的专业服务和出具的专业意见符合法律、行政法规、中国证监会、上海证券交易所的规定和行业规范；

（八）自愿接受中国证监会依照《证券发行上市保荐业务管理办法》采取的监管措施。

第五节 对发行人证券上市后持续督导工作的具体安排

在发行人股票发行上市后，本保荐人将对发行人进行持续督导，持续督导期间为发行人股票上市当年剩余时间以及其后3个完整会计年度。持续督导期届满，如有尚未完结的保荐工作，保荐人将就尚未完结的保荐工作继续履行持续督导职责。

本保荐人对发行人证券上市后持续督导工作的具体安排如下：

督导事项	工作安排
<p>督导上市公司建立和执行信息披露、规范运作、承诺履行、分红回报等制度</p>	<p>(1) 协助和督促上市公司建立相应的内部制度、决策程序及内控机制，以符合法律法规和《上海证券交易所科创板上市规则》的要求，并确保上市公司及其控股股东、实际控制人、董事、监事和高级管理人员、核心技术人员知晓其在《上海证券交易所科创板上市规则》下的各项义务；</p> <p>(2) 持续督促上市公司充分披露投资者作出价值判断和投资决策所必需的信息，并确保信息披露真实、准确、完整、及时、公平；</p> <p>(3) 督促上市公司控股股东、实际控制人履行信息披露义务，告知并督促其不得要求或者协助上市公司隐瞒重要信息；</p> <p>(4) 督促上市公司或其控股股东、实际控制人对其所承诺事项进行充分信息披露，持续跟进相关主体履行承诺的进展情况，督促相关主体及时、充分履行承诺。若相关主体人披露、履行或者变更承诺事项，不符合法律法规以及上海证券交易所相关规定的，本保荐人和保荐代表人将及时提出督导意见，并督促相关主体进行补正；</p> <p>(5) 督促上市公司积极回报投资者，建立健全并有效执行符合公司发展阶段的现金分红和股份回购制度；</p> <p>(6) 关注上市公司使用募集资金的情况，督促其合理使用募集资金并持续披露使用情况。</p>
<p>识别并督促上市公司披露对公司持续经营能力、核心竞争力或者控制权稳定有重大不利影响的风险或者负面事项，并发表意见</p>	<p>(1) 持续关注上市公司运作，对上市公司及其业务有充分了解；通过日常沟通、定期回访、调阅资料、列席股东大会等方式，关注上市公司日常经营和股票交易情况，有效识别并督促上市公司披露重大风险或者重大负面事项；</p> <p>(2) 当上市公司日常经营、业务和技术、控股股东、实际控制人及其一致行动人出现《上海证券交易所科创板上市规则》第3.2.7条、第3.2.8条和第3.2.9条所列情形时，本保荐人、保荐代表人将督促公司严格履行信息披露义务，并于公司披露公告时，就信息披露是否真实、准确、完整及相关事项对公司持续经营能力、核心竞争力或者控制权稳定的影响，以及是否存在其他未披露重大风险发表意见并披露。</p>

<p>关注上市公司股票交易异常波动情况，督促上市公司按照《上海证券交易所科创板上市规则》规定履行核查、信息披露等义务</p>	<p>(1) 持续关注上市公司的股票交易情况，当上市公司股票发生异常波动时，督促上市公司按照《上海证券交易所科创板上市规则》规定及时进行检查，履行相应信息披露义务；</p> <p>(2) 督促控股股东、实际控制人、董事、监事、高级管理人员及核心技术人员履行其作出的股份减持承诺，关注前述主体减持公司股份是否合规、对上市公司的影响等情况。</p>
<p>对上市公司存在的可能严重影响公司或者投资者合法权益的事项开展专项核查，并出具现场核查报告</p>	<p>当上市公司出现存在重大财务造假嫌疑；控股股东、实际控制人、董事、监事或者高级管理人员涉嫌侵占上市公司利益；可能存在重大违规担保；资金往来或者现金流存在重大异常等可能严重影响上市公司或投资者合法权益的事项时，保荐机构、保荐代表人自知道或者应当知道之日起15日内进行专项现场核查，并当就核查情况、提请上市公司及投资者关注的问题、本次现场核查结论等事项出具现场核查报告，并在现场核查结束后15个交易日内披露。</p>
<p>定期出具并披露持续督导跟踪报告</p>	<p>(1) 在上市公司年度报告、半年度报告披露之日起15个交易日内，披露持续督导跟踪报告；</p> <p>(2) 持续督导工作结束后，保荐机构应当在上市公司年度报告披露之日起的10个交易日内依据中国证监会和上海证券交易所相关规定，向中国证监会和上海证券交易所报送保荐总结报告书并披露。</p>

(本页无正文,为《国金证券股份有限公司关于厦门特宝生物工程股份有限公司首次公开发行股票并在科创板上市之上市保荐书》之签署页)

项目协办人: 桂泽龙 2019年3月21日
桂泽龙

保荐代表人: 邓晓艳 2019年3月21日
邓晓艳

阮任群 2019年3月21日
阮任群

内核负责人: 廖卫平 2019年3月21日
廖卫平

保荐业务负责人: 姜文国 2019年3月21日
姜文国

保荐机构法定代表人: 冉云 2019年3月21日
冉云

保荐机构(公章):  国金证券股份有限公司 2019年3月21日