

**国浩律师（深圳）事务所**

**关于**

**厦门特宝生物工程股份有限公司**

**申请首次公开发行股票并在科创板上市**

**之**

**补充法律意见书（一）**



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

2019 年 5 月

# 国浩律师（深圳）事务所

关于

厦门特宝生物工程股份有限公司

申请首次公开发行股票并在科创板上市

之

补充法律意见书（一）

致：厦门特宝生物工程股份有限公司

GLG/SZ/A4352/FY/2019-095 号

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

2019年4月10日，上海证券交易所出具上证科审（审核）[2019]16号《关于厦门特宝生物工程股份有限公司首次公开发行股票并在科创板上市申请文件的审核问询函》（以下简称“《审核问询函》”）。针对《审核问询函》中要求发行人律师发表意见的内容，本所律师出具本补充法律意见书。

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

## 目 录

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

## 第一节 正文

### 一、《审核问询函》第 1 题

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

请发行人说明：（1）实际控制人认定的依据，一致行动协议的约定是否具有可操作性，约束力如何保证，无法形成一致意见时如何解决，实际控制人实施控制权的具体方式，未将蔡智华认定为共同控制人的理由；（2）结合公司章程的约定，补充说明董事、高级管理人员的提名及任免情况，孙黎持股 9.03%担任董事并提名左仲鸿的原因；（3）发行人成立以来，通化东宝在公司治理经营中的角色和参与情况，如董监高提名、董事会席位、提案次数、具体内容、参与董事会、股东（大）会表决情况，是否与实际控制人等投票存在差异；（4）通化东宝持股比例由 50.77%下降至 33.94%的背景及原因，通化东宝未同比例参与发行人增资所履行的决策程序、审批程序与信息披露情况，发行人及其关联方的董事、监事和高级管理人员在通化东宝的任职情况，是否存在争议或潜在纠纷；（5）通化东宝持股比例变化前后发行人管理层及公司治理是否对应调整，通化东宝未来是否存在谋求控制权的安排，发行人控制权是否稳定；（6）通化东宝持续为发行人融通资金的原因及商业逻辑。

请保荐机构、发行人律师核查并发表意见。

回复意见：

（一）实际控制人认定的依据，一致行动协议的约定是否具有可操作性，

**约束力如何保证，无法形成一致意见时如何解决，实际控制人实施控制权的具體方式，未将蔡智华认定为共同控制人的理由；**

### 1. 实际控制人认定的依据

本所律师查阅了特宝生物的工商登记档案、董事会、股东大会会议文件，孙黎、杨英、兰春签订的《一致行动协议》及《〈一致行动协议〉之补充协议》，孙黎与其配偶蔡智华签署的《表决权委托协议》；对特宝生物的董事、监事及高级管理人员进行了访谈，了解公司内部组织机构的运作情况；在巨潮资讯网检索了通化东宝的公告，查阅了其中与特宝生物有关的内容；对通化东宝以及特宝生物的实际控制人杨英、兰春、孙黎进行了访谈，了解特宝生物股东对特宝生物的实际控制情况。

根据《〈首次公开发行股票并上市管理办法〉第十二条“实际控制人没有发生变更”的理解和适用——证券期货法律适用意见第1号》（以下简称“《证券期货法律适用意见第1号》”）以及本所律师的核查结果，本所律师认为，特宝生物的实际控制人为杨英、兰春、孙黎，具体理由如下：

#### （1）杨英、兰春、孙黎均直接持有发行人股份

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

孙黎自公司初创期起即为公司的主要技术负责人，并直接负责公司设立时的技术、设备、生产的筹备工作。孙黎自公司成立之日起即担任公司的董事，历任公司的总工程师、副总经理，自2013年5月起至今担任公司的总经理，长期负责公司的各项经营管理工作。孙黎自2000年7月开始持有公司股权至今，其配

偶蔡智华自 2010 年 5 月起持股至今。

截至本补充法律意见书出具之日，杨英、兰春分别持有发行人 38.32%、0.43% 的股份，两人合计持有发行人 38.75% 的股份；孙黎及其配偶蔡智华分别持有发行人 9.03%、3.17% 的股份，两人合计持有发行人 12.2% 的股份。蔡智华已将其所持发行人股份对应的全部表决权全权委托给孙黎行使，为孙黎的一致行动人。杨英、兰春夫妇与孙黎、蔡智华夫妇合计直接持有发行人 50.95% 的股份。自 2010 年 4 月杨英成为控制发行人股份最多的股东时起，杨英、兰春夫妇与孙黎、蔡智华夫妇持股比例的变化情况如下表所示：

股东	2010 年 4 月，增资至 10,400 万元	2010 年 5 月，股权转让	2013 年 6 月，增资至 14,000 万元	2013 年 8 月，增资至 15,000 万元	2016 年 11 月，增资至 36,030 万元	2018 年 12 月，股权转让
杨英	25.64%	41.33%	39.01%	38.85%	38.32%	38.32%
厦门英才	11.94%	--	--	--	--	--
厦门英发	3.75%	--	--	--	--	--
兰春	0.55%	0.55%	0.41%	0.44%	0.43%	0.43%
孙黎	4.72%	2.99%	8.64%	8.52%	9.01%	9.03%
<b>实际控制人合计</b>	<b>46.60%</b>	<b>44.87%</b>	<b>48.06%</b>	<b>47.81%</b>	<b>47.76%</b>	<b>47.78%</b>
蔡智华	--	4.02%	2.99%	3.21%	3.17%	3.17%
<b>实际控制人及一致行动人合计</b>	<b>46.60%</b>	<b>48.89%</b>	<b>51.05%</b>	<b>51.02%</b>	<b>50.93%</b>	<b>50.95%</b>

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

## （2）杨英、兰春、孙黎实际控制发行人的重大决策和日常经营管理

### 1) 股东大会

报告期内，杨英、兰春与孙黎及其一致行动人蔡智华合计持股超过 50%，根

据公司章程的规定，可以在表决时采取一致行动通过股东大会的任何普通决议，对股东大会具有决定性影响。

## 2) 董事会

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

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

## 3) 管理层

公司是一家生物制药的高新技术企业，孙黎作为公司的总经理和技术带头人，全面负责公司的日常经营管理，因此，孙黎在公司的日常经营管理中具有核心主导作用。自孙黎担任公司总经理职务起，除董事会秘书以外的高级管理人员均由孙黎提名，由董事会任命，不存在其他股东推荐、委派高级管理人员的情形。

基于孙黎在公司日常经营管理中的核心作用，孙黎得到杨英、兰春的高度信任和支持，近三年来杨英、兰春、孙黎在公司的重大决策方面意见一致。

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

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

发行人根据《公司法》及公司章程的要求建立了股东大会、董事会、监事会，



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

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

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

#### （4） 杨英、兰春与孙黎的共同控制安排

##### 1) 已签署《一致行动协议》

为进一步明确共同实际控制地位，保证公司上市后经营管理的持续性和稳定性，杨英、兰春、孙黎于2016年11月18日签署《一致行动协议》，约定对公司任何重要事项的决策，各方都将进行事前充分协商并始终保持意见一致，且在公司董事会、股东大会对重大事项进行决策时按照一致意见进行表决。具体决策事项包括：1) 决定公司的经营方针和投资计划；2) 选举和更换非由职工代表担任的董事，决定有关董事的报酬事项；3) 选举和更换非由职工代表担任的监事，决定有关监事的报酬事项；4) 审议批准董事会的报告；5) 审议批准监事会的报告；6) 审议批准公司的年度财务预算方案、决算方案；7) 审议批准公司的利润分配方案和弥补亏损方案；8) 对公司增加或者减少注册资本作出决议；9) 对发行公司债券作出决议；10) 对公司合并、分立、解散、清算或者变更公司形式等事项做出决议；11) 修改公司章程；12) 对公司聘用、解聘会计师事务所作出决议；13) 审议批准按照公司章程规定应由股东大会审议的担保事项；14) 审议公司在一年内购买、出售重大资产超过规定的限额的事项；15) 审议股权激励计划；16) 提交公司股东大会、董事会决定的其他事项。

根据杨英、兰春、孙黎于2019年3月19日签署的《〈一致行动协议〉之补充协议》，如各方在遵循诚实信用原则的前提下，经最大努力充分协商、讨论后，杨英、兰春的意见仍与孙黎不一致时，孙黎同意以杨英、兰春的意见为准。

## 2) 杨英、兰春与孙黎承诺股份锁定

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

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

综上，本所律师认为，认定特宝生物的实际控制人为杨英、兰春、孙黎，符合《公司法》《证券期货法律适用意见第1号》的相关规定。

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

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

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

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

(3) 在行使股东及董事的表决权方面，除根据法律、法规、规范性文件及公司章程、制度的规定需要回避的情形外，各方作为公司股东、董事对股东大会、

董事会审议的议案进行表决时，应保持表决意见的一致。如各方在遵循诚实信用原则的前提下，经最大努力充分协商、讨论后，杨英、兰春的意见仍与孙黎不一致时，孙黎同意以杨英、兰春的意见为准。

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

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

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

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

本所律师认为：1）杨英、兰春、孙黎签订的《一致行动协议》及其补充协议系各方真实意思表示，不违反法律法规及公司章程的规定，合法有效，其约束力具有法律保障，各方应严格遵守，否则应承担相应的法律责任；2）《一致行动协议》明确了杨英、兰春、孙黎采取一致行动的具体安排，覆盖了股东、董事可行使的具体权利，杨英、兰春、孙黎亦严格按照协议实际履行，未发生履行争议，因此具有可操作性；3）协议已明确约定，如各方在遵循诚实信用原则的前提下，经最大努力充分协商、讨论后，杨英、兰春的意见仍与孙黎不一致时，孙黎同意以杨英、兰春的意见为准。

### 3. 实际控制人实施控制权的具体方式

由于杨英、兰春与孙黎采取一致行动，三人可就行使股东提名权、提案权和表决权进行充分协商，形成一致意见，并行使其所控制的股份表决权通过股东大会决议。

根据公司法及公司章程的规定，杨英、兰春与孙黎有权提名董事候选人，并通过行使股东表决权使其提名的董事候选人获选。杨英、兰春与孙黎通过控制董

事会对董事会施加重大影响，可使董事会通过三人认可的决议，包括任命其认可的高级管理人员。

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

#### 4. 未将蔡智华认定为共同控制人的理由

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

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

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

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

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

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

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

### 1. 公司章程的约定

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

### 2. 董事、高级管理人员的提名及任免情况

#### （1） 董事

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

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

#### （2） 监事

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

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

2018/8/3	李凤芹	刘军	郑善贤
----------	-----	----	-----

### （3）高级管理人员

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

根据公司提供的资料及说明，自特宝有限设立以来，除董事会秘书以外，发行人的其他高级管理人员均由总经理提名，不存在由通化东宝或杨英、兰春指派、推荐高级管理人员的情形。

#### 3. 孙黎持股 9.03%担任董事并提名左仲鸿的原因

截至本补充法律意见书出具之日，孙黎持股 9.03%，其配偶蔡智华持股 3.17%，因此孙黎合计控制公司 12.2%的股份。

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

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

#### 1. 通化东宝在公司治理经营中的角色和参与情况

##### （1）董事会

根据公司的工商登记档案及书面声明，自通化东宝入股以来的董事提名及任免情况如下表所示：

时间	董事及推荐方
----	--------

	建宝实业	通化东宝	通化新星	杨英、兰春或关联方	长沙海特/孙黎
1998/7/20	王明杰	持股 51%； 董事：李一奎、王君业、王逸卿	—	杨英	赖伏英、孙黎
1999/11/27	—	与通化新星合计持股 51%； 董事：李一奎、王君业、王逸卿	周振发	杨英	赖伏英、孙黎
2000/4/20	—	持股 51%； 董事：李一奎、王君业	—	杨英	赖伏英、孙黎
2000/6/30	—	持股 42.24%； 董事：李一奎、王君业	—	兰春	赖伏英、孙黎
2013/5/30	—	持股 34.40%； 董事：李一奎、王君业	—	兰春、杨英	孙黎、左仲鸿
2015/8/6	—	持股 34.41%； 董事：李一奎、王君业	—	兰春、杨英	孙黎、左仲鸿
2018/8/3	—	持股 33.94%； 董事：李一奎、王君业	—	兰春、杨英	孙黎、左仲鸿

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

如上表所示，通化东宝于 1998 年取得特宝有限 51% 的股权后，推荐李一奎、王君业、王逸卿三名董事，建宝实业推荐一名董事，长沙海特推荐赖伏英、孙黎两名董事，杨英、兰春和相关方推荐杨英一名董事。1999 年 11 月，因建宝实业退出对发行人的投资，通化新星成为发行人股东，董事席位进行了相应调整。2000 年 4 月 20 日，通化新星退出对发行人的投资，特宝有限董事人数调整为五名，

分别为通化东宝推荐的李一奎、王君业，以及杨英、孙黎、赖伏英五人。之后，通化东宝推荐的董事成员一直为李一奎、王君业两人，没有发生变化。

## （2） 监事会

根据公司的工商登记档案及书面声明，自通化东宝入股以来的监事提名及任免情况如下表所示：

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

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

## （3） 管理层

根据孙黎、杨英、兰春、通化东宝的说明，通化东宝获得公司股权后，通过派遣董事和监事的形式参与公司重大经营事项的决策和对公司经营情况进行监督。通化东宝入股后，其持股比例发生了一定的变化，但在日常经营管理方面，其始终信赖并支持以创始人为核心的管理和技术团队，未更换或委派管理和技术人员。仅在涉及公司经营方针、发展战略以及产品研发路径等重大事项时，由管理层制定具体方案、形成明确意见后向董事会进行汇报，并由董事会作出决策。

## 2. 提案及表决情况

### （1） 提案情况

经查阅发行人的工商登记档案及发行人提供的股东（大）会、董事会会议文件，并根据发行人、通化东宝出具的说明，通化东宝自1998年入股后至今，除



推荐人员任职董事、监事外，未提出股东（大）会、董事会议案。

（2） 表决情况

1) 报告期外（1998 年至 2015 年）

根据发行人提供的资料以及工商登记档案，通化东宝于 1998 年入股后至 2015 年期间，公司的股东（大）会对董事、监事变更、增加注册资本、转让股权等事项进行了审议，通化东宝投了相应的赞成票。

2) 报告期内（2016 年至 2018 年）

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

（3） 表决情况是否存在差异

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

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

1. 通化东宝持股比例由 50.77%下降至 33.94%的背景及原因

（1） 2005 年 10 月，特宝生物的注册资本为 4,710 万元，通化东宝持股 50.77%。

（2） 2007年7月，特宝生物注册资本从4,710万元增至8,000万元，3,290万元的新增注册资本中，杨英认缴11,778,350元，通化东宝认缴8,700,000元，厦门英才认缴12,421,650元。因通化东宝正在建设基因重组人胰岛素二期扩产工程项目，同时全力推进基因重组人胰岛素的市场开发以及新产品的研发，需要投入大量的资金，通化东宝也因此未在2005年度、2006年度向其股东分配利润，故通化东宝在特宝生物2007年增资至8,000万元的过程中未同比例参与增资，而是根据通化东宝的投资预算和资金情况，认缴了其中870万元的新增注册资本。本次增资完成后，通化东宝的持股比例变更为40.77%。

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

（4） 2013年6月，特宝生物增资至14,000万元，新增注册资本由通化东宝及38位自然人以其合计持有的伯赛基因85.71%的股权作为出资进行认缴。本次增资后，伯赛基因成为特宝生物的全资子公司，特宝生物藉此获得伯赛基因的全部产品技术，原伯赛基因股东取得特宝生物的股份。交易完成后，通化东宝按其持有的伯赛基因22.48%股权转换为特宝生物股权再加上通化东宝原持有的特宝生物股权，其持股比例变为34.40%。

（5） 特宝生物于2013年8月增资至15,000万元，2013年10月增资至16,000万元，2015年12月增资至33,280万元，增资后通化东宝的持股比例均为34.41%。2016年11月，特宝生物增资至36,030万元，增资后通化东宝的持股比

例为 33.94%。前述四次增资后通化东宝的持股比例与 2013 年 6 月增资后的持股比例 34.40%相比，均未发生实质变化。

## 2. 通化东宝未同比例参与发行人增资所履行的决策程序、审批程序与信息披露情况

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

单位：万元

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

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

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

注：上表填写“-”表示通化东宝没有新增投入，仅为发行人转增股本或折股。

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

### 3. 发行人及其关联方的董事、监事和高级管理人员在通化东宝的任职情况

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

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

发行人的关联方（通化东宝除外）的董事、监事和高级管理人员未在通化东宝任职。

### 4. 是否存在争议或潜在纠纷

根据通化东宝出具的书面确认，通化东宝在投资发行人的过程中依照法律法规和公司章程自主行使股东权利并作出投资决策，与发行人以及发行人的其他股东之间不存在争议或潜在纠纷。经在裁判文书网、中国执行信息公开网检索相关信息，未发现通化东宝与发行人及其股东之间存在诉讼案件的情形。

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

#### 1. 通化东宝持股比例变化前后发行人管理层及公司治理是否对应调整

发行人董事、监事的变化情况参见本题第（三）部分的回复内容。

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

通化东宝自入股以来，未向发行人委派管理人员，发行人原管理团队负责日常经营管理，发行人的管理层未因通化东宝的持股比例变化而发生调整。

## 2. 通化东宝未来是否存在谋求控制权的安排

根据通化东宝实际控制人东宝实业出具的声明，东宝实业未来不存在直接或间接谋求发行人控制权的安排。

## 3. 发行人控制权是否稳定

截至本补充法律意见书出具之日，杨英及其配偶兰春合计持有发行人 38.75% 的股份，孙黎及其配偶蔡智华合计持有发行人 12.2% 的股份。蔡智华已将其所持发行人 3.17% 的股份对应的全部表决权全权委托给孙黎行使，为孙黎的一致行动人。杨英、兰春夫妇与孙黎、蔡智华夫妇合计直接持有发行人 50.95% 的股份，能够确保以其所持有的股份表决权对股东大会施加决定性影响。杨英、兰春夫妇与孙黎、蔡智华夫妇均已出具股份锁定的承诺，承诺在公司上市之日起三年内不转让其所持有的公司股份，且杨英、兰春夫妇与孙黎签订了一致行动协议，约定在协议签订后至公司上市之日起满三年的期间内保持一致行动。

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

## （六）东宝实业持续为发行人融通资金的原因及商业逻辑

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

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

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



资支持，具有合理的商业逻辑。

## 二、《审核问询函》第 2 题

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

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

请保荐机构、发行人律师核查并发表意见。

回复意见：

### （一）建宝实业转让特宝生物股权需要履行的程序

#### 1. 国有企业转让股权所需履行的程序

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

根据《国有资产评估管理办法》《国有资产评估管理办法施行细则》，国有资产转让应履行资产评估程序。根据当时适用的《国务院办公厅关于加强国有企业产权交易管理的通知》（国办发[1994]12 号），地方管理的国有企业产权转让，须经地级以上人民政府审批。

因此，如建宝实业存在国有出资，应按照上述规定履行相应的评估及转让审批程序。

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

#### 2. 发行人采取的规范措施

根据建宝实业的工商登记档案资料，建宝实业已经有关政府部门认定不存在

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

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

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

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

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

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

## （二）建宝实业目前的基本情况

经核查，建宝实业已于2002年办理了工商登记注销手续。

### 三、《审核问询函》第 3 题

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

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

请保荐机构、发行人律师核查并发表意见。

回复意见：

（一）长沙海特的基本情况、历史沿革、主营业务等，目前是否存续

#### 1. 长沙海特的基本情况和主营业务

经查阅国家企业信用信息公示系统，长沙海特目前已注销，其基本信息如下：

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

根据长沙海特注销前的股东及发行人实际控制人之一孙黎的说明，长沙海特营业期间的主营业务为生物制品及电子相关技术产品开发。

#### 2. 长沙海特的历史沿革

根据长沙海特的工商登记档案，长沙海特的历次工商变更登记情况如下：

（1） 1993年10月，长沙海特设立

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

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

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

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

（2） 1995年3月，增资至50万元

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

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

本次增资完成后，长沙海特的股权结构如下：

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

1996年11月，股权转让

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

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

本次股权转让完成后，长沙海特的股权结构如下表所示：

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

### （3） 1999年12月，增资至232万元

1999年11月6日，长沙海特股东会作出决议，同意公司增资至232万元。

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

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

本次增资后的股权结构如下表所示：

序号	股东	出资额（万元）	持股比例（%）
1	孙黎	40.00	17.20
2	郑善贤	40.00	17.20
3	蔡智华	40.00	17.20
4	郑勇	40.00	17.20
5	左仲鸿	16.00	6.90
6	赖伏英	16.00	6.90
7	赖力平	12.00	5.20
8	力弘	12.00	5.20

9	孙牧	8.00	3.50
10	蔡慧丽	8.00	3.50
合计		<b>232.00</b>	<b>100.00</b>

2010年5月，延长经营期限

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

经查阅国家企业信用信息公示系统，长沙海特已于2015年6月注销。

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

### 1. 伯赛基因的基本情况、历史沿革、主营业务

经本所律师核查，伯赛基因的基本情况如下：

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

根据伯赛基因的确认，伯赛基因的主营业务包括生物技术、生物制品、生物试剂及生物仪器的研发、技术服务、技术咨询及技术转让。

截至本补充法律意见书出具之日，伯赛基因历次工商登记情况如下：

#### （1）2002年1月，伯赛基因设立

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

出资 400 万元，无形资产出资 400 万元），出资比例 40%。

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

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

2002 年 1 月 28 日，伯赛基因在厦门市工商局办理完毕设立登记手续。

伯赛基因设立时的股权结构如下表所列示：

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

## （2） 2010 年 3 月，增资至 3,200 万元及股权转让

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

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

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

2010 年 3 月 23 日，伯赛基因在厦门市工商行政管理局办理完毕本次增资及



股权转让的工商变更登记手续。

本次增资及股权转让完成后，伯赛基因的股权结构如下：

序号	股东	出资额（元）	持股比例（%）
1	孙黎	13,200,000.00	41.25
2	杨英	6,300,000.00	19.69
3	通化东宝	6,000,000.00	18.75
4	特宝生物	6,000,000.00	18.75
5	李一奎	300,000.00	0.94
6	王君业	200,000.00	0.63
合计		<b>32,000,000.00</b>	<b>100.00</b>

### （3） 2011年11月，股权转让

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

2011年10月25日，孙黎与孙志里等34人签订《股权转让协议》。

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

本次股权转让完成后，伯赛基因的股权结构如下：

序号	股东	出资额（元）	持股比例（%）
1	孙黎	8,409,605.00	26.28
2	杨英	6,300,000.00	19.68
3	特宝生物	6,000,000.00	18.75
4	通化东宝	6,000,000.00	18.75
5	孙志里	496,250.00	1.55
6	陈方和	493,745.00	1.54
7	顾文	428,500.00	1.34
8	赖力平	415,350.00	1.30
9	张林忠	371,700.00	1.16
10	杨美花	337,450.00	1.05
11	李一奎	300,000.00	0.94

12	周卫东	275,250.00	0.86
13	王世媛	229,000.00	0.72
14	杨毅玲	228,750.00	0.71
15	王君业	200,000.00	0.63
16	蔡慧丽	200,000.00	0.63
17	邹平	159,750.00	0.50
18	郑杰华	120,000.00	0.38
19	唐超芳	108,500.00	0.34
20	王润华	100,000.00	0.31
21	沈世烨	75,850.00	0.24
22	卢清松	57,950.00	0.18
23	刘军	55,500.00	0.17
24	白秀燕	54,750.00	0.17
25	张子民	53,900.00	0.17
26	刘斌	49,950.00	0.16
27	沈敏	48,750.00	0.15
28	肖清江	45,000.00	0.14
29	郑成己	40,000.00	0.12
30	刘春风	40,000.00	0.12
31	郑建华	38,000.00	0.12
32	廖小金	35,000.00	0.11
33	张平	35,000.00	0.11
34	顾维新	34,250.00	0.11
35	刘满荣	31,950.00	0.10
36	郭拾万	29,500.00	0.09
37	骆诗鸿	28,000.00	0.09
38	林勇涛	25,850.00	0.08
39	吕炜	25,000.00	0.08
40	蔡南南	21,950.00	0.07
合计		<b>32,000,000.00</b>	<b>100.00</b>

(4) 2012年5月，增资至4,200万元

2012年4月22日，伯赛基因股东会作出决议，同意公司注册资本由3,200万元增加至4,200万元，全部以货币形式增资，增资价为每股5元，总增资额为

5,000 万元，其中 1,000 万元计入实收资本，4,000 万元计入资本公积；特宝生物同意放弃此次增资权利，并同意相应修改公司章程。

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

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

本次增资完成后，伯赛基因的股权结构如下：

序号	股东	出资额（元）	持股比例（%）
1	杨英	11,634,994.00	27.70
2	通化东宝	9,440,581.00	22.48
3	孙黎	8,996,320.00	21.42
4	特宝生物	6,000,000.00	14.29
5	孙志里	534,423.00	1.27
6	陈方和	531,725.00	1.27
7	顾文	461,461.00	1.10
8	李一奎	461,539.00	1.10
9	赖力平	447,300.00	1.06
10	张林忠	400,292.00	0.95
11	杨美花	363,407.00	0.86
12	王君业	307,693.00	0.73
13	周卫东	296,423.00	0.71
14	王世媛	246,615.00	0.59
15	杨毅玲	246,346.00	0.59
16	蔡慧丽	215,384.00	0.51
17	邹平	172,038.00	0.41
18	郑杰华	129,230.00	0.31
19	唐超芳	116,846.00	0.28
20	王润华	107,692.00	0.26
21	沈世焯	81,684.00	0.19
22	卢清松	62,407.00	0.15
23	刘军	59,769.00	0.14

24	白秀燕	58,961.00	0.14
25	张子民	58,046.00	0.14
26	刘斌	53,792.00	0.13
27	沈敏	52,500.00	0.12
28	肖清江	48,461.00	0.11
29	郑成己	43,076.00	0.10
30	刘春风	43,076.00	0.10
31	郑建华	40,923.00	0.10
32	廖小金	37,692.00	0.09
33	张平	37,692.00	0.09
34	顾维新	36,884.00	0.09
35	刘满荣	34,407.00	0.08
36	郭拾万	31,769.00	0.08
37	骆诗鸿	30,153.00	0.07
38	林勇涛	27,838.00	0.07
39	吕炜	26,923.00	0.06
40	蔡南南	23,638.00	0.06
合计		<b>42,000,000.00</b>	<b>100.00</b>

#### （5） 2013年3月，股权转让

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

2013年3月20日，除特宝生物以外的伯赛基因股东分别与特宝生物签订《股权转让协议》，约定将各自所持有的股权转让给特宝生物。

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

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

截至本补充法律意见书出具之日，伯赛基因的股权结构未发生变化。

## 2. 2013 年发行人收购伯赛基因的原因，评估确定价格的依据，是否公允

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

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

因新药研发的风险大、投入大、未来收益的不确定性较强等特点，交易各方协商确定进行评估，并在综合考虑评估值、投入风险、实收资本等情况下确定最终发行人按照伯赛基因的实收资本 1:1 的比例收购伯赛基因股东所持的股权。根据该次交易各方的确认，该次增资价格公允，不存在任何纠纷或潜在纠纷。

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

### 1. 发行人现有股东是否具备法律、法规规定的股东资格

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

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

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

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

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

#### 四、《审核问询函》第 5 题

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

请发行人补充披露：（1）发行人签订专利许可协议的主要条款、相关化合物销售的定价方式，提成费的计算标准及支付情况，未来提成费是否存在不断提高或变更的可能，是否存在其他限制性约定，专利许可是否具有排他性；（2）发行人的主要产品是否全部使用许可专利，许可专利应用的领域，发行人是否对许可专利存在重大依赖，请提供报告期内使用许可专利的产品内容、销售数量、单价、金额及占比、销售地区、专利费支付金额。

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

#### 回复意见：

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

##### 1. 北京键凯许可的专利

##### （1）许可合同的主要条款

序号	类型	内容
1	许可内容	许可方授予被许可方将“具有 Y 形分支的亲水性聚合物衍生物、其制备方法、与药物分子的结合物以及包含该结合物的药物组合物”专利应用于蛋白质药物（rhG-CSF, rhEPO, rhGH, rhIFN- $\alpha$ (2a, 2b), IFN-r1b) 的独占的实施许可权，许可方自己不得实施、并且不得许可任何第三方将许可专利应用于蛋白质药物（rhG-CSF, rhEPO, rhGH, rhIFN- $\alpha$ (2a, 2b), IFN-r1b），许可期限至专利失效之日。

序号	类型	内容
2	许可方的主要义务	<p>(1) 支付专利年费；</p> <p>(2) 若许可方决定放弃该专利，应提前通知被许可方，且被许可方可以免费受让该专利；</p> <p>(3) 担保许可专利不存在权利限制和瑕疵。</p>
3	被许可方的主要义务	<p>(1) 支付许可使用费，并自合同产品投产之日起，在专利有效期内，按每个产品在专利覆盖地域范围内的销售额的一定比例（累进式）向许可方支付提成费；</p> <p>(2) 在专利有效期内，按每个产品在专利非覆盖地域范围内的销售额的固定比例向许可方支付提成费；</p> <p>(3) 提成费每半年支付一次；</p> <p>(4) 专利失效后，专利失效后，除聚乙二醇干扰素 <math>\alpha</math> 2b 以外，其余产品上市后向许可方支付不低于 5 年的许可使用费和提成费；如产品上市时专利有效期不足 5 年，在专利期限内按前述标准支付，专利过期后按固定比例支付，总时间不少于 5 年。</p>
4	违约责任	<p>(1) 许可方在已经许可被许可方实施专利的范围内又就同一专利与他人订立专利实施许可合同的，应当返还非法所得，支付违约金；</p> <p>(2) 被许可方逾期两个月不支付技术使用费的，许可方有权解除合同，被许可方应当补办使用费并支付违约金；</p> <p>(3) 被许可方实施专利超越合同约定的范围，或者未经许可方可擅自与第三方订立再转让许可合同，应当返还非法所得，支付违约金。</p>
5	技术改进	双方各自在专利技术基础上做出的新的发明创造的专利申请权，归做出发明创造的一方所有，但另一方有权优先有偿受让并有权有偿使用该技术成果，双方另有约定的以约定为准。
6	化合物销售	<p>(1) 在合同期限内，许可方按累进式的固定价格向被许可方销售合同范围内的相关化合物；</p> <p>(2) 专利权终止后，许可方应继续履行本合同销售化合物的义务；如不能履行本合同销售化合物的义务，许可方应在两个月内转让被许可方相关化合物生产技术，转让费 10 万元，本合同许可专利中所提到的化合物被许可方有权自行生产；许可方未经被许可方许可，不得向第三方销售用于 rhG-CSF、rhEPO、rhGH、rhIFN-<math>\alpha</math> 2b、rhIFN-<math>\alpha</math> 2a、IFN-r1b 生产和销售目的的相关化合物。</p>

## (2) 相关化合物销售的定价方式

化合物定价方式相关内容已申请豁免披露。

## (3) 提成费的计算标准及支付情况

提成费计算标准相关内容已申请豁免披露。

根据发行人提供的专利许可费和提成费支付凭证，并经北京键凯确认，截至



目前，发行人已足额支付约定的专利许可费和提成费，不存在欠付的情形。

#### （4） 未来提成费及其他限制性约定，是否具有排他性

根据专利许可协议，双方已明确约定提成费的支付标准和方式，不存在费用标准约定不明的情形，不存在费用标准提高或变更的条款，也不存在许可范围内的其他限制性约定。此外，根据北京键凯向发行人出具的确认函，除许可合同有明确约定外，不存在专利许可费用及提成费用调整的政策，被许可人根据法律法规及许可合同约定在授权范围内使用许可专利不存在任何限制，北京键凯不存在单方变更、终止合同的计划。

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

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

## 2. 美国普达许可的专利

### （1） 许可合同的主要条款

序号	类型	内容
1	许可内容	（1）普达授予发行人 2 项专利技术（即“抗血管生成试剂和使用该试剂的方法”、“整合素靶向的抗新生血管生成试剂和使用该试剂的方法”，其中后者尚未获得专利，目前处于实质审查阶段，为便于表述，以下不作特别区分，均称“专利”）在中国独占的实施许可权，普达自己及其代理人不得在中国实施、并且不得许可任何第三方在中国实施该专利，许可期限至该专利失效之日； （2）普达拥有该专利在中国以外的国家和地区的所有权和完全处置权。
2	收益分成	普达承认特宝生物在应用专利开发产品过程中贡献，在普达授权第三方在中国以外的国家和地区实施许可专利时，特宝生物有权在普达的转让收益中按约定进行分成。
3	许可方的主要义务	（1）协调通过专利权人 Georgia State University Research Foundation 进行专利维持年费的支付，并办理其他专利维持所需的手续； （2）按照特宝生物的要求进行专利产品相关的研究工作，并及时通报相关研究进展，相关研究费用由特宝生物支付； （3）担保许可权利不存在权利限制或瑕疵。

序号	类型	内容
4	被许可方的主要义务	（1）根据约定分期向普达支付专利开发和研究所需费用； （2）自专利产品销售之日起且在专利有效期内，以产品在中国的销售额为基础，按固定比例向普达支付相关专利费用； （3）按时完成产品开发项目计划。
5	违约责任	（1）许可方在已经许可被许可方实施专利的范围内又就同一专利与他人订立专利实施许可合同的，应当返还所得，并支付违约金； （2）被许可方逾期两个月不支付技术使用费的，许可方有权解除合同，被许可方应当补交使用费，并支付2倍于被许可方应支付使用费的违约金； （3）被许可方实施专利超越合同约定的范围，或者未经许可方可擅自与第三方订立再转让许可合同，应当返还所得，并支付违约金。
6	技术改进	双方各自在专利技术基础上做出的新的发明创造的专利申请权，归做出发明创造的一方所有，但另一方有权优先有偿受让并有权有偿使用该技术成果，双方另有约定的以约定为准。
7	许可区域外的专利开发权转让	如普达计划向中国以外的国家和地区第三方转让两项许可专利及其所涵盖的产品开发的权利，应在适当时间履行通知义务。如特宝生物有意以与第三方同样的条件接受转让，特宝生物应具有优先受让权。

## （2）相关化合物的定价方式

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

## （3）提成费的计算及支付情况

提成费计算标准相关内容已申请豁免披露。

因相关的药物尚未研发成功并实现销售，目前无需支付提成费。

## （4）未来提成费及其他限制性约定，是否具有排他性

根据专利许可合同，双方已明确约定提成费的支付标准和方式，不存在提成费标准约定不明的情形，不存在提成费标准提高或变更的条款，也不存在许可范围内的其他限制性约定。根据美国普达出具的确认函，除合同有明确约定外，不存在专利许可费用及提成费用调整政策，被许可人对于专利许可在中国地区的使用不存在任何限制，美国普达目前没有单方变更、终止合同的计划。

专利许可协议约定的专利许可方式为独占许可，许可方美国普达自己不得实施，也不得许可任何第三方在中国实施两项专利。

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

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

### 1. 发行人的主要产品使用许可专利的情况

经核查，发行人现已获准上市的药物共有四个，即特尔立、特尔津、特尔康和派格宾，其中仅派格宾使用了许可专利。

### 2. 许可专利的应用领域

#### （1）北京键凯许可专利

经核查，发行人从北京键凯取得“具有 Y 形分支的亲水性聚合物衍生物、其制备方法、与药物分子的结合物以及包含该结合物的药物组合物”专利的独占实施许可权后，将其运用于公司蛋白质药物（rhG-CSF, rhEPO, rhGH, rhIFN- $\alpha$  (2a, 2b), IFN-r1b) 的研发，与此相关的五个聚乙二醇重组蛋白质长效药物已获准开展临床研究，其中派格宾已获准上市。

#### （2）美国普达许可专利

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

### 3. 使用许可专利的产品的销售情况

经核查，发行人的四个主要产品中，仅派格宾使用被许可专利并于 2016 年获准上市销售，销售范围为全国。派格宾在报告期内的销售情况如下表所示：

年度	销售数量(万支)	平均销售单价 (元/支)	销售金额(万元)	主营业务收入占比

2018 年度	27.35	685.14	18,736.55	42.00%
2017 年度	12.55	692.45	8,687.75	26.93%
2016 年度	9.87	733.88	7,242.48	26.06%

注：派格宾按 180 $\mu$ g/支的标准规格折算。

#### 4. 专利费用支付金额

##### （1）北京键凯

报告期内，发行人向北京键凯支付的专利费用如下：

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

##### （2）美国普达

报告期内，发行人向美国普达支付的专利费用如下：

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

#### 5. 发行人是否对许可专利存在重大依赖

##### （1）北京键凯许可专利

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

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

另一方仅对该专利享有优先受让权及对该技术成果的有偿使用权。

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

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

据此，本所律师认为，发行人对北京键凯的许可专利并不存在重大依赖。

## （2） 美国普达许可专利

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

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

特宝生物将依靠自身研发体系和技术优势，设计 ACT50 蛋白质生产、长效化修饰等工艺路线并进行实施和优化，建立产品质量标准，开展 ACT50 临床前研究、临床试验，并申请上市，独立完成产品开发全过程。

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

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

综上，本所律师认为：美国普达的许可专利是药物发现阶段的科研成果，是发行人进行药物开发过程的起点，发行人还需要在后续独立研发过程中投入大量的研发资源并形成药物开发的核心专有技术，同时承担相应的研发风险。此外，相关药物在短期内难以形成产品。因此，发行人对该许可专利不存在重大依赖。

### （三）发行人是否具备直接面向市场独立持续经营的能力

鉴于：

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

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

（3） 在上述被许可专利应用的产品或在研产品中，对于使用北京键凯专利的派格宾，发行人已拥有与该产品成药、生产、销售相关的专利、生产及注册批件等重要资质。自该产品上市销售以来，相关市场销售的推广、市场维护等工作均由发行人主导，该产品目前销售情况良好，未来其他应用上述被许可专利的在研产品获批上市后，发行人仍将独立拥有与之相关的重要资质并进行经营。对于使用美国普达专利的 ACT50，根据美国普达于 2019 年 5 月出具的承诺，相关产品在中国地区上市后，在中国地区的经营、推广等工作均由发行人主导。

本所律师认为，发行人具备直接面向市场独立持续经营的能力。

## 五、《审核问询函》第 6 题

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

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

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

请保荐机构、发行人律师核查并发表意见。

回复意见：

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

1. 发行人是否已拥有与生产经营相关的所有专利

（1）发行人自有专利与其产品的对应关系

经核查，截至本补充法律意见书出具之日，发行人自有专利与其现有产品及在研产品的对应关系如下表所示：



序号	专利权人	专利名称	专利类别	注册国别/地区	专利证书号/专利号	主要应用产品/在研产品
1	伯赛基因	聚乙二醇修饰的干扰素 $\alpha$ 2b 及其制备方法和应用/ Polyethylene glycol modified interferon alpha 2b and preparation method and application thereof	发明专利	中国	ZL 2007 8 0050542.8	派格宾
				南非	2010/01556	
				澳大利亚	2007358605	
				欧洲	2186830	
				俄罗斯	2485134	
				日本	5325884	
				墨西哥	312034	
				加拿大	2698173	
				印度	270701	
				韩国	10-1502645	
				美国	8597635	
2	伯赛基因	聚乙二醇修饰的干扰素 $\alpha$ 2a 及其制备方法和应用/ INTERFERON ALPHA 2a MODIFIED BY POLYETHYLENE GLYCOL, ITS SYNTHESIS PROCESS AND APPLICATION	发明专利	中国	ZL 2007 8 0050541.3	在研产品： YPEG-IFN $\alpha$ -2a
				南非	2010/01555	
				欧洲	2196475	
				加拿大	2698396	
				韩国	10-1483814	
				美国	8597634	
3	伯赛基因	Y 型聚乙二醇修饰的 G-CSF 及其制备方法和应用/ Y-shaped polyethylene glycol modified G-CSF and the preparation and use thereof	发明专利	中国	ZL 2007 8 0051378.2	在研产品： YPEG-G-CSF
				澳大利亚	2007363326	
				加拿大	2710841	
				美国	8530417	
4	伯赛基因	双链聚乙二醇修饰的生长激素及其制备方法和应用/ Double-stranded polyethylene glycol modified growth hormone, preparation method and application thereof	发明专利	中国	ZL 2008 8 0009718.X	在研产品： YPEG-GH
				俄罗斯	2488598	
				欧洲	2272875	
				日本	5458416	
				澳大利亚	2008353850	
				韩国	10-1521674	
				墨西哥	318277	
				加拿大	2720306	
美国	9840546					

序号	专利权人	专利名称	专利类别	注册国别/地区	专利证书号/专利号	主要应用产品/在研产品
5	特宝生物	一种重组人粒细胞巨噬细胞刺激因子的纯化方法	发明专利	中国	ZL 2010 1 0170695.X	特尔立
6	特宝生物	一种重组人粒细胞刺激因子的纯化方法	发明专利	中国	ZL 2010 1 0170700.7	特尔津
7	伯赛基因	一种从谷物中富集并提取 $\beta$ -葡聚糖的方法	发明专利	中国	ZL 2007 1 0169882.4	无对应产品
8	特宝生物	一种重组人干扰素 $\alpha$ -2b 的发酵后处理工艺	发明专利	中国	ZL 2010 1 0294158.6	派格宾
9	厦门大学; 伯赛基因	重组人胸腺素 $\alpha$ 原蛋白在制备伤口愈合药物中的应用	发明专利	中国	ZL 2013 1 0167295.7	无对应产品
10	特宝生物	Cell-based assays employing voltage and calcium dyes	发明专利	欧洲	1682577	无对应产品
				日本	4848282	
				美国	7238213	
				美国	7604959	
11	特宝生物	Novel cell-based assays for g-protein-coupled receptor-mediated activities	发明专利	欧洲	1444331	无对应产品
				日本	4324474	
				美国	7115377	
				美国	7897386	
12	特宝生物	Cell-based assay for g-protein-coupled receptor-mediated activity Employing a multated cyclic nucleotide-gated ion channel and a membrane potential dye	发明专利	美国	7384755	无对应产品

## (2) 发行人获得的专利许可使用权与其产品对应关系

根据发行人的说明，截至补充法律意见书出具之日，发行人获得的专利许可与其现有产品及在研产品的对应关系如下表所示：

序号	专利名称	专利号	许可人	许可方式	许可期限	主要应用产品/在研产品
1	具有 Y 型分支的亲水性聚合物衍生物，其制备方法，与药物分子	中国专利号为：ZL03801105.0 及基于 PCT 申请在欧洲（专利号：EP1496076）、日本	北京键凯	独占许可	至专利到期日（2023/3/11）	派格宾及在研产品 YPEG-G-CSF、YPEG-

	的结合物以及包含该结合物的药物组合物	(JP4272537) 和美国 (US8003089) 的专利授权				EPO、YPEG-GH
2	抗血管生成剂的使用和使用该试剂的方法	美国专利号： US9,175,063 B2； PCT 申请号： PCT/US2011/043907	美国普达	独占许可	至专利到期日 (2030/7/12)	在研产品： ACT50
3	整合素靶向的抗新生血管生成剂和使用该试剂的方法	美国专利申请号为： 15/555,442	美国普达	独占许可	至专利到期日 (该项在中国国家知识产权局的专利申请尚处于实质审查阶段)	在研产品： ACT50

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

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

#### (1) 自有专利

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

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

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

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

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

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

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

## （2）许可专利及技术

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

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

此外，根据发行人的说明，其按照相关专利许可协议使用许可专利及专利技术，不存在违法违规的情形，也不存在与许可专利相关的任何纠纷。

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

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

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

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

1. 发行人合作研发情况

根据发行人说明，其新药研发活动以自主研发为主，目前已上市和处于开发计划中的在研产品均以特宝生物为主体进行自主产品开发，在新药开发中不存在合作研发的情形。除新药开发外，发行人在部分科学性领域同高校和研究机构合作进行相关领域的科学探索和研究工作，其主要目的是探索对该领域的药物疗效及药物机理，获得该领域药物作用机理或早期疗效数据，此类合作研究不同于以新药开发为目的的合作研发，主要为一种前期的科学探索。发行人目前不存在正在实施的该类合作研发项目，报告期内履行完毕的合作研发项目如下表所示：

序号	合作研发内容	合作对象	合同签署时间	发行人参与的环节	所有权归属约定	专利申请情况	与现有或在研产品的关系
1	PEG-IL2联合DEX呼吸道吸入给药治疗气道过敏性疾病药效学研究	复旦大学附属华东医院、谢彦晖	2014.1	PEG-IL2样品制备及质量研究	特宝生物	未申请专利	研发内容属于对发行人在研产品的前期机理的探索

对于“PEG-IL2联合DEX呼吸道吸入给药治疗气道过敏性疾病药效学研究”合作项目，发行人享有研究成果的所有权、独家申请专利的权利、技术独家使用

权，不存在使用期限，该项研究系发行人对药物前期机理的探索。

## 2. 发行人研发外包情况

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

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

### （1） 药学研究

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

### （2） 临床前药理毒理研究

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

### （3） 临床研究

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

### （4） 其它

药品研发相关的数据统计分析是研究活动中相对独立的模块。研究数据，尤

其是临床研究数据，需要专业的数据统计分析，数据管理系统的维护与验证也需要较高的专业能力。为了保证药品研发数据管理和统计分析的可靠性，委托专业的第三方数据公司进行统计分析已经成为主流。公司在研发中也有购买第三方数据服务的情况。

发行人在主要药物研发过程中进行委托研究或购买技术服务的情况如下：

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



		III期临床研究（丙肝）	是	临床研究单位：以北京大学人民医院为组长单位的 38 家临床试验机构。 数据管理和统计分析：普瑞盛(北京)医药科技发展有限公司。
2	YPEG-G-CSF	药学研究：工艺研究（小试、中试、商业规模工艺开发）、验证、处方研究、质量标准和方法研究等	否	无
		临床前研究：动物药理、毒理研究	是	北京昭衍新药研究中心
		I 期临床研究	是	临床研究单位：中国医学科学院肿瘤医院。 数据管理和统计分析：普瑞盛(北京)医药科技发展有限公司。
		II 期临床研究	是	临床研究单位：以中国医学科学院肿瘤医院为组长单位的共 12 家临床试验机构。 数据管理和统计分析：普瑞盛(北京)医药科技发展有限公司。
3	YPEG-EPO	药学研究：工艺研究（小试、中试、商业规模工艺开发）、验证、处方研究、质量标准和方法研究等	否	无
		临床前研究：动物药理、毒理研究	是	北京昭衍新药研究中心
		I 期临床研究	是	临床研究单位：中国人民解放军第三〇二医院。 数据管理和统计分析：普瑞盛(北京)医药科技发展有限公司。
4	YPEG-GH	药学研究：工艺研究（小试、中试、商业规模工艺开发）、验证、处方研究、质量标准和方法研究等	否	无
		临床前研究：动物药理、毒理研究	是	北京昭衍新药研究中心
		I 期临床研究	是	临床研究单位：北京协和医院临床药理研究中心 数据管理和统计：北京协和医院临床药理研究中心

		II 期临床研究	是	临床研究单位：以华中科技大学同济医学院附属同济医院为组长单位的 12 家左右临床试验机构。 数据管理和统计分析：普瑞盛(北京)医药科技发展有限公司。
5	重组人白介素-11注射液	药学研究：工艺研究、验证、处方研究、质量标准和方法研究等	否	无
		临床研究：生物等效性	是	临床研究单位：中国人民解放军第三〇二医院。 数据管理和统计分析：普瑞盛(北京)医药科技发展有限公司。

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

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

### 3. 发行人引进授权情况

经核查，发行人从北京键凯和美国普达取得了共计三项专利实施许可权。具体如下：

#### （1）北京键凯

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

##### 1) 发行人在研发过程中参与的环节

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

##### 2) 是否可以独家申请注册证书

根据发行人子公司伯赛基因与北京键凯签订的《专利实施许可合同》，双方

各自在专利技术基础上做出的新的发明创造的专利申请权，归做出发明创造的一方所有，但另一方有权优先有偿受让。

截至本补充法律意见出具之日，发行人已就其在该项许可专利基础上进行的药物开发取得四项自有发明专利。根据北京键凯出具的确认函，其与发行人及伯赛基因之间不存在关于许可合同、专利技术改进的研发成果的专利申请权、所有权有关的任何纠纷或潜在纠纷。

### 3) 是否能够独家使用，以及使用期限

根据发行人子公司伯赛基因与北京键凯签订的专利实施许可合同，伯赛基因被授予该项专利独占的实施许可权，许可方自己不得实施，并且不得许可其他第三方将该专利应用于蛋白质药物（rhG-CSF, rhEPO, rhGH, rhIFN- $\alpha$  (2a, 2b), IFN-r1b），许可期限至该专利到期之日（2023年3月11日）。因此，根据专利许可合同以及专利法律法规的规定，发行人使用北京键凯的许可专利不存在使用期限的限制。

### 4) 对应主要产品在可预见的未来存在市场竞争力

发行人基于聚乙二醇重组蛋白质修饰平台技术开发的长效蛋白质药物共得到了9项“重大新药创制”国家科技重大专项支持，其中，派格宾于2016年获批上市。公司未来将重点推进3个聚乙二醇长效生物制品国家1类新药临床试验进度。截至本补充法律意见书出具之日，YPEG-G-CSF已申请开展III期临床试验；YPEG-EPO已完成I期临床研究，正在申请开展后续临床试验；YPEG-GH完成I期临床试验，已启动II期/III期临床试验，上述注册临床试验进展顺利。上述主要产品在可预见的未来具有较强的市场竞争力，具体情况如下：

主要产品	未来市场竞争力
派格宾	派格宾主要用于慢性乙肝的抗病毒治疗，属于长效干扰素。 <b>市场规模情况：</b> 目前，获批用于慢性乙肝治疗的长效干扰素药物仅有派格宾、佩乐能和派罗欣3款药物，整体市场规模约为15亿元。在未来，若长效干扰素序贯/联合核苷（酸）类药物的治疗策略在提高慢性乙肝患者临床治愈水平的科学证据能够不断提升，相关治疗方案和理

主要产品	未来市场竞争力
	<p>念能够被临床医生和患者认可，长效干扰素将拥有较为可观的潜在市场容量。</p> <p><b>未来市场竞争力：</b>在药物结构上，相较竞品，派格宾在长效化结构、干扰素亚型和有效修饰位点等方面具有一定的科学优势。派格宾的注册临床研究结果表明，派格宾在疗效、安全性方面与派罗欣相当，免疫原性显著低于派罗欣。近年来，聚乙二醇干扰素<math>\alpha</math>序贯/联合核苷（酸）类药物治疗方案是现阶段实现慢性乙肝临床治愈的重要治疗方案，一方面，作为主要的研究用药，派格宾相继支持了一系列前沿的临床研究，包括十三五“艾滋病和病毒性肝炎等重大传染病防治”国家重大科技专项的5个课题的研究等；另一方面，派格宾上市后，公司增加了学术推广力度，重点针对慢性乙肝临床治愈领域最新临床研究成果进行学术推广。通过不断探索和积累，以派格宾为基础的治疗方案在慢性乙肝临床治愈领域拥有一定的先发优势。</p>
YPEG-G-CSF	<p>YPEG-G-CSF 主要适应症为预防肿瘤放化疗引起的中性粒细胞减少症，属于长效重组人粒细胞刺激因子药物。</p> <p><b>市场规模情况：</b>目前，国内已上市的长效重组人粒细胞刺激因子药物包括石药百克的津优力、齐鲁制药的新瑞白以及恒瑞医药的艾多，上述品种分别于2011年、2015年和2018年上市。上述药物上市后销售额快速提升，2017年，新瑞白和津优力的销售金额均已突破4亿元，两者合计销售为8.42亿元，占重组人粒细胞刺激因子药物总体市场规模（34.71亿元）的比重已达24.26%。从全球来看，长效化制剂已占据80%重组人粒细胞刺激因子药物市场规模。其中，安进（Amgen）的长效化制剂 Neulasta 在2016年度的销售额为46.48亿美元，成为全球重组人粒细胞刺激因子药物的龙头药物。</p> <p><b>未来市场竞争力：</b>现有已上市的长效化制剂主要采用20kD直链或19kD的直链聚乙二醇（PEG）分子进行修饰，一定程度地提升了药物半衰期，但从目前临床应用情况来看，通常会造成功生物学活性刺激第一个释放峰过高，较高的药物浓度将可能使骨痛等不良反应加重。</p> <p>YPEG-G-CSF 通过采用40kD Y型分支聚乙二醇（PEG）分子对重组人粒细胞刺激因子（rhG-CSF）进行修饰，通过适当降低了肾脏对药物的滤过作用及适当提升药物半衰期，希望达到在保证疗效前提下，较大幅度降低药物剂量和相关不良反应的目标。</p>
YPEG-EPO	<p>YPEG-EPO 主要用于治疗慢性肾病引起的贫血，属于长效重组人促红素药物。</p> <p><b>市场规模情况：</b>相关研究报告显示，2017年我国重组人促红素市场容量为21.10亿元，沈阳三生制药有限责任公司的市场份额近50%。从全球来看，长效化制剂2017年度销售额为27亿美元，占重组人促红素药物整体市场规模的53.26%，未来期间，国内长效化制剂可能会进</p>

主要产品	未来市场竞争力
	<p>一步提升重组人促红素的总体市场规模，补充或替代现有的短效产品。</p> <p><b>未来市场竞争力：</b>重组人促红素长效化方案主要包括高糖基化和聚乙二醇化修饰等，罗氏（Roche）的 Mircera（甲氧聚乙二醇重组促红素注射液）已于 2018 年 7 月在国家药审中心通过上市技术审评，成为国内第一款上市的长效化重组人促红素，该药物也是目前唯一已上市的、能够实现一个月给药一次的重组人促红素药物。此外，长效化在研厂商还包括特宝生物、沈阳三生制药有限责任公司和深圳赛保尔生物药业有限公司等，其中，特宝生物和深圳赛保尔生物药业有限公司采用的是聚乙二醇化修饰的方案，公司的产品有望成为国内较早上市的聚乙二醇化重组人促红素药物。</p>
YPEG-GH	<p>YPEG-GH 主要用于治疗儿童生长激素缺乏症，属于长效重组生长激素药物。</p> <p><b>市场规模情况：</b>相关研究报告显示，目前处在 4-15 岁的矮小症患者中累计约有 22.6 万人接受了生长激素治疗，对应 2003-2014 年出生总体 460 万病理性矮小症患者，占比仅为 4.5%，未来仍存在较大的市场空间。2017 年，国内重组人生长激素（rhGH）市场规模为 27.5 亿元，近年来增长速度极快。若仅考虑生长激素缺乏症和特发性矮小症，假定生长激素缺乏症渗透率达到 30%，特发性矮小症渗透率达到 10%，在不考虑长效化制剂的情况下，对应的存量市场空间就已达 300 亿，每年增量市场 25 亿。</p> <p><b>未来市场竞争力：</b>YPEG-GH 通过对修饰位点的细胞学活性的筛选，该药物选择以非 N-端修饰为主要修饰方式，通过采用 40kD Y 型分支聚乙二醇（PEG）分子对重组人生长激素（rhGH）进行单修饰，希望实现在保证疗效及安全性的前提下，进一步降低总给药剂量的目标，以获得更佳的长期药物安全性。</p>

## （2） 美国普达

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

### 1) 发行人在研发过程中参与的环节

根据发行人的说明以及对发行人该项目负责人的访谈，发行人在研发过程中参与的环节包括：获得该试剂的结构及前期研发数据，利用发行人自身技术优势，

进行全套规范的药学研究，包括：种子库系统的建立、建立该蛋白的生产工艺（包括发酵、纯化等）并进行优化及放大，对其进行长效化修饰，开展长效化修饰后的纯化工艺开发、工艺优化及放大、制剂处方及制剂工艺的开发、检测方法的开发与验证、质量标准研究、包装容器的选择、稳定性考察等研发工作，完成临床前动物试验，开展临床研究等一系列开发计划。

## 2) 是否可以独立申请注册证书

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

## 3) 是否能够独家使用，以及使用期限

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

## 4) 对应主要产品在可预见的未来市场竞争力

发行人基于美国普达许可专利进行药品开发的主要在研产品为 ACT50 项目药物（以下使用“ACT50”代称该药物）。ACT50 是一种 PEG 化的针对全新机制靶向 $\alpha v \beta 3$  的新型蛋白质药物，主要应用于肿瘤及新生血管生成相关疾病的治疗。该药物系针对整合素 $\alpha v \beta 3$  靶标而设计的一种全新结构蛋白，可靶向结合整合素 $\alpha v \beta 3$ ，进而诱导活化的人胰腺星状细胞、肝星状细胞及血管内皮细胞凋亡，从而发挥抗血管生成和抗肿瘤作用，最终抑制血管生成和抑制肿瘤生长。若该药物研发成功，将有望成为一种全新机制的、应用于肿瘤及新生血管生成相关疾病的治疗的抗血管生成剂类广谱药物，具有一定的市场竞争力。

## （三）发行人主要专利的专利权人均为公司伯赛基因的原因，是否存在

## 专利权属丧失的风险

根据发行人的说明，伯赛基因因为公司的主要研发平台，为相关技术研发任务的主要承担者。伯赛基因对于其在研发过程中形成的相关技术创新，根据相关法律法规申请专利授权，因此相应成为专利的权利人。伯赛基因因为发行人的全资子公司，发行人通过行使股东权利对其进行管理和有效控制。该公司合法设立，有效存续，不存在根据法律法规及公司章程需要终止的情形，因此发行人不存在因为主要专利登记在伯赛基因名下而导致的专利权属丧失的风险。

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

### 1. 聚乙二醇重组蛋白质修饰平台技术的经验及技术积累的体现

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

序号	专利名称	专利类别	注册国别/地区	专利证书号/专利号	申请日
1	聚乙二醇修饰的干扰素 $\alpha$ 2b 及其制备方法和应用/ Polyethylene glycol modified interferon alpha 2b and preparation method and application thereof	发明专利	中国	ZL 2007 8 0050542.8	2007/9/4
			南非	2010/01556	
			澳大利亚	2007358605	
			欧洲	2186830	
			俄罗斯	2485134	
			日本	5325884	
			墨西哥	312034	
			加拿大	2698173	
			印度	270701	
			韩国	10-1502645	
			美国	8597635	2007/9/4



序号	专利名称	专利类别	注册国别/地区	专利证书号/专利号	申请日
2	聚乙二醇修饰的干扰素 $\alpha$ 2a 及其制备方法和应用/ INTERFERON ALPHA 2a MODIFIED BY POLYETHYLENE GLYCOL, ITS SYNTHESIS PROCESS AND APPLICATION	发明专利	中国	ZL 2007 8 0050541.3	2007/9/4
			南非	2010/01555	
			欧洲	2196475	
			加拿大	2698396	
			韩国	10-1483814	
			美国	8597634	2007/9/4
3	Y 型聚乙二醇修饰的 G-CSF 及其制备方法和应用/ Y-shaped polyethylene glycol modified G-CSF and the preparation and use thereof	发明专利	中国	ZL 2007 8 0051378.2	2007/12/29
			澳大利亚	2007363326	
			加拿大	2710841	
			美国	8530417	2007/12/29
4	双链聚乙二醇修饰的生长激素及其制备方法和应用/ Double-stranded polyethylene glycol modified growth hormone, preparation method and application thereof	发明专利	中国	ZL 2008 8 0009718.X	2008/4/3
			俄罗斯	2488598	
			欧洲	2272875	
			日本	5458416	
			澳大利亚	2008353850	
			韩国	10-1521674	
			墨西哥	318277	
			加拿大	2720306	
			美国	9840546	2008/4/3

发行人已缴纳上述专利的年费，专利合法有效，不存在权利纠纷。

## 2. 聚乙二醇重组蛋白质修饰平台技术的经验及技术积累的保护

### （1） 发行人的知识产权管理方针和体系

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

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

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

### （2） 专利保护

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

### （3） 发行人的商业秘密保护

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

发行人与所有研发技术人员、高级管理人员、核心技术人员均签订了保密协

议，协议明确约定：

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

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

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

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

#### （4） 竞业限制

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

### 3. 是否对核心技术人员存在依赖

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

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

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

## 六、《审核问询函》第 7 题

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

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

请保荐机构、发行人律师核查并发表意见。

### 回复意见：

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

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

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

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

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

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

研发人员分类	主要职责
药学研究人员	①围绕生物新技术、新方法的探索、评估、建立、实施； ②按照 GLP、GMP 等相关要求进行生物技术产品的开发； ③工艺研究。
医学研发人员	①注册临床试验方案设计； ②注册临床试验的组织、实施、监督和管理； ③新药注册资料（临床试验资料）的准备。
产品质量研发人员	①产品稳定性考察； ②相容性试验； ③质量标准的研究与制定。
工艺研发人员	①生产工艺的优化、放大和验证； ②产品技术转移与工艺研究。
核心技术人员	公司技术负责人、研发负责人或各研发项目的主要成员，主要负责主持重大研发项目。

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

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

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

报告期各期末研发人员的学历、工作年限分布情况如下：

构成结构	研发人员类别	2018 年期末		2017 年期末		2016 年期末	
		研发人员数量	占比 (%)	研发人员数量	占比 (%)	研发人员数量	占比 (%)
学历构成	硕士研究生及以上	50	43.10	54	41.22	53	41.73
	大学本科	60	51.72	67	51.15	62	48.82
	大专	6	5.17	10	7.63	12	9.45
	<b>合计</b>	<b>116</b>	<b>100.00</b>	<b>131</b>	<b>100.00</b>	<b>127</b>	<b>100.00</b>
年龄构成	51 岁以上	1	0.86	1	0.76	0	0.00
	36-50 岁	45	38.79	35	26.72	29	22.83
	35 岁以下	70	60.34	95	72.52	98	77.17
	<b>合计</b>	<b>116</b>	<b>100.00</b>	<b>131</b>	<b>100.00</b>	<b>127</b>	<b>100.00</b>



构成结构	研发人员类别	2018 年期末		2017 年期末		2016 年期末	
		研发人员数量	占比 (%)	研发人员数量	占比 (%)	研发人员数量	占比 (%)
工作年限构成	15 年以上	15	12.93	9	6.87	9	7.09
	11-15 年	24	20.69	23	17.56	24	18.90
	5-10 年	60	51.72	70	53.44	73	57.48
	5 年以下	17	14.66	29	22.14	21	16.54
	合计	116	100.00	131	100.00	127	100.00

报告期各年度末，发行人研发人员 90%以上是本科及以上学历，其中 40%以上研发人员是研究生及以上学历；截至 2018 年底，公司 35 岁以下研发人员占比超过 60%。

报告期内，研发人员平均薪资水平与同行业、同地区公司对比情况如下：

单位：万元

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

注 1：“政府相关工资指导价位”来自于厦门市人力资源和社会保障局出具的《厦门市劳动力市场部分工种（职位）工资指导价位》，选取的指导价位为研究和开发部门经理工资中位数水平。

注 2：“--”表示无法取得公开数据。

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

发行人是一家主要从事重组蛋白质药物研发、生产及销售的国家创新型生物医药企业，属于知识密集型行业，对研发人员招募要求较高。目前，公司研发人员主要以国家重点院校毕业的人员为主，部分岗位招聘要求需达到研究生及以上学历，导致符合公司要求的高学历的复合型人才较少，需付出相对较多的薪酬以满足人才招聘的需求。此外，报告期各期末公司接近或超过 80%的研发人员在公司的平均工作年限在 5 年以上，上述人员在药物研发过程中均具备较为丰富的经验，为了保持公司研发团队的相对稳定性，公司一般会提供具有竞争力的薪酬。相较同行业或同地区的薪资水平，公司研发人员平均薪酬水平并不存在显著差异。

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

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

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

展方向和热点。在具体研发项目推进过程中，通过互学互教提高个人专业能力的同时，加强团队合作精神建设，形成由核心技术人员、关键技术骨干、技术骨干等组成的完整研发梯队。

公司研发人才培养模式为研发活动的可持续性提供了充分保障，并涌现了一批具有丰富的药物研发经验、独立的项目管理能力、科学能力的年轻科研工作者。截至 2018 年 12 月 31 日，公司研发人员中超过 55% 拥有执业药师资格，70% 拥有工程师及以上职称，项目管理师人数超过 40 人，且研发团队整体平均年龄约为 34 岁，公司已形成一支年龄结构合理的研发团队。

综上，本所律师认为：

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

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

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

## 七、《审核问询函》第 13 题

招股书披露，报告期内，董事、监事、高级管理人员及其他核心人员薪酬总额占利润总额的比重较高，分别为 19.01%、119.58%、68.21%。

请发行人补充披露公司管理层及员工薪酬制度、各级别、各类岗位员工收入水平、大致范围及与当地平均工资水平比较情况，公司未来薪酬制度及水平变化趋势。

请保荐机构、发行人律师核查并发表意见。

回复意见：

### （一）公司员工及管理层薪酬制度

#### 1. 员工薪酬制度

发行人的员工薪酬制度主要包括以下内容：

（1） 薪资分配原则：以岗位为基础、以绩效优先兼顾公平原则，多贡献者多得。

（2） 薪资结构：根据国家政策和公司规定进行确定或调整，原则上由固定部分与浮动部分构成，以岗定薪。

（3） 薪资调整：公司根据年度经营情况，由人力资源部门组织进行岗位综合评价，对符合条件的员工进行薪酬调整。部分岗位实行市场工资制，依据市场工资变化而变化，不再按公司的薪酬调整机制调薪。

#### 2. 管理层薪酬制度

发行人高级管理人员的薪酬制度主要包括以下内容：

（1） 薪酬分配原则：以岗位在公司的相对价值作为确定薪酬的主要依据；薪酬水平以市场为导向；薪酬和业绩考核合理挂钩；薪酬与岗位的重要性、工作的复杂程度及精力的付出相匹配；有利于充分激励、调动工作积极性和创造性。

（2） 高级管理人员实行年薪制，由固定的基本薪酬与浮动的绩效薪酬两部分组成，其中绩效薪酬的确定取决于公司经营目标完成考核情况。

（3） 公司高级管理人员的薪酬方案由薪酬与考核委员会拟订，经董事会审议批准后实施。

## （二） 公司各级别、各类岗位员工收入水平、大致范围及与当地平均工资水平比较情况

公司员工的职级分为三类：高级管理人员、经理、专员，岗位类别分为：财务人员、行政管理人员、研发人员、其他技术人员、生产人员、销售人员。报告期内，公司各级别、各类岗位员工的收入水平与当地平均工资水平的比较情况如下表所示：

层级	2016年特宝生物单位：元/人、月（平均位数）						2016年厦门单位：元/人、月（平均位数）					
	财务人员	行政管理 人员	研发人 员	生产人 员	销售人 员	其他技 术人员	财务人 员	行政管 理人员	研发人 员	生产人 员	销售人 员	其他技 术人员
高级管理人员	33,910						24,012					
经理	16,493	19,544	18,178	14,523	15,314	22,861	15,867	13,512	19,261	14,189	14,686	13,504
专员	6,637	6,421	10,099	5,546	7,827	10,136	6,791	6,545	6,355	4,857	7,294	7,322
层级	2017年特宝生物单位：元/人、月（平均位数）						2017年厦门单位：元/人、月（平均位数）					
	财务人 员	行政管 理人员	研发人 员	生产人 员	销售人 员	其他技 术人员	财务人 员	行政管 理人员	研发人 员	生产人 员	销售人 员	其他技 术人员
高级管理人员	46,872						25,257					
经理	17,268	20,376	20,209	19,145	24,648	24,879	15,282	15,839	15,949	13,992	14,968	13,822
专员	6,786	7,927	10,945	6,650	10,318	10,599	7,847	6,959	6,294	4,952	7,979	7,437
层级	2018年特宝生物单位：元/人、月（平均位数）						2018年厦门单位：元/人、月（平均位数）					
	财务人 员	行政管 理人员	研发人 员	生产人 员	销售人 员	其他技 术人员	财务人 员	行政管 理人员	研发人 员	生产人 员	销售人 员	其他技 术人员
高级管理人员	51,788						28,083					
经理	17,280	26,973	22,082	19,568	31,323	27,468	16,474	16,569	16,527	16,585	17,473	16,668

专员	7,369	8,850	12,028	7,557	12,893	10,747	8,137	7,804	6,902	5,483	7,774	7,513
----	-------	-------	--------	-------	--------	--------	-------	-------	-------	-------	-------	-------

注：上表中数据来源于2016-2018年厦门市劳动力市场部分工种（职位）工资指导价位，高级管理人员的平均工资为各行业中的企业董事、企业总经理平均数的平均数；经理级中的财务人员的平均工资为各行业中的财务部门经理平均数的平均数；专员中的财务人员的平均工资为会计专业等人员平均数的平均数，以此类推。

报告期内，发行人的员工薪酬水平与厦门市当地同岗位人员的平均工资水平对比具有一定的合理性，发行人向员工提供了具有一定竞争力的薪资待遇，有利于充分调动员工的工作积极性，使公司保持良好的竞争力。

### （三）公司未来薪酬制度及水平变化趋势

发行人未来建立的薪酬制度理念是提高与保障员工生活质量，满足管理团队长期梯队发展之需要，同时建立适合公司成长与发展的薪酬政策和体系，优化价值分配机制、体现内在激励机制，实现公司的可持续发展。

发行人致力于建立一套效率优先但兼顾公平的分配机制，未来将持续完善公司的薪酬管理制度，利用科学的工具和方法实现定岗定薪以满足员工的保障性激励因素的需求，建立资源向奋斗者倾斜的激励机制，实现“为能力与结果付酬”的薪酬分配机制。为实现成为中国领先的国际化生物技术企业的愿景，发行人将建立与人才层次对应的薪酬福利标准体系，以吸引更多高端及高潜力人才持续为企业创造价值。公司未来薪酬水平将以目前的薪酬制度为基础，结合公司经营情况、市场环境及政府相关政策予以确定，并根据行业情况进行适时调整，力争平均薪酬水平保持在行业中上水平，从而进一步吸引人才和保持员工队伍的稳定，以保障公司的可持续发展。



## 八、《审核问询函》第 14 题

招股书披露，特宝生物与中国肝炎防治基金会签订了协议，约定特宝生物向中国肝炎防治基金会提供总金额为人民币 45,000,000 元的捐赠款，用于支付费用；约定特宝生物向中国肝炎防治基金会免费捐赠二十五万支派格宾，以及捐赠资金 5,000,000 元，用于赠药管理。

请发行人补充披露：（1）乙肝临床治愈工程项目的的基本情况，包括但不限于临床研究的发起方、参与方、研究方向、研究进展、预计周期及成果等，发行人参与上述临床研究的角色、方式、相关协议的重要条款，具体披露上述临床研究对发行人生产经营的影响程度；（2）公司申报的派格宾联合核苷（酸）类药物以慢性乙肝临床治愈为主要终点的确证性临床研究的具体情况，与乙肝临床治愈工程项目的关系。

请发行人说明发行人与中国肝炎防治基金会签订的相关捐赠协议的主要内容，相关约定是否合法合规。

请保荐机构、发行人律师核查并发表意见。

回复意见：

### （一）乙肝临床治愈工程项目的的基本情况

1. 乙肝临床治愈工程项目的的基本情况，包括但不限于临床研究的发起方、参与方、研究方向、研究进展、预计周期及成果等

中国慢乙肝临床治愈（珠峰）工程（以下简称“珠峰工程”）系中国肝炎防治基金会（以下简称“中国肝基会”）发起的公益项目，旨在探索慢性乙肝临床治愈在临床实践的应用优化和提升临床医生关于临床治愈理念认识和相关诊疗水平，在项目中也将开展慢性乙肝临床治愈相关研究。该项目基本情况如下：

序号	类型	基本情况
1	项目背景	随着国家“十二五”、“十三五”规划持续支持的一系列慢性乙肝临床治愈成果的发布，广大临床医生通过各种研究和实践积极探索临床治愈方案，如序贯、联合、脉冲疗法等。为认真落实《中国病毒性肝炎防治规划》（2017—2020），推动中国专家已取得的乙肝临床治愈研究成果，积极探索、优化、完善临床治愈路径，造福更多慢性乙肝患者，中国肝基会发起设立了“中国慢乙肝临床治愈（珠峰）工程”项目。
2	发起方	项目发起方为中国肝基会。 中国肝基会是民政部正式批准成立的全国公募基金会，是以从事肝炎防治公益事业为目的的非营利性独立法人机构。该机构的其业务主管单位为国家卫生健康委员会。中国肝基会的宗旨为积极募集资金与物资，开展公益活动，推动中国肝炎防治事业，提高全民族健康素质。
3	主要参与方	中山大学附属第三医院提供部分技术支持，发行人提供资金和药品资助。
4	项目方向	建立中国慢性乙肝患者临床治愈数据库，开展慢性乙肝临床治愈科学研究，积极探索、优化、完善临床治愈路径，形成相应的技术规范。
5	项目目标	按照“百千万工程”进行筹划部署，即在全国建立上百个慢性乙肝临床治愈中心、培养千名临床医生、治愈万名慢性乙肝患者。具体如下： ①按照技术领先、区域覆盖、会带善教的原则，在全国设立多个慢性乙肝临床治愈示范基地（医院）；本着基础牢固、突出重点、持续发展的思想，第一阶段（2021年前）建立100个慢性乙肝临床治愈分中心（医院）。 ②充分发挥专家委员会作用，进一步巩固提高示范基地单位临床医生能力素质，通过示范基地培训分中心医生。共培训临床医生1000名。 ③入组慢性乙肝患者30,000名，其中，20个示范基地单位每个入组500名，100个分中心单位每个入组200名。临床治愈10,000名。
6	预计周期	计划执行时间为2018年1月1日至2021年12月31日。
7	进展和成果	根据中国肝基会官方网站上公告的《中国肝炎防治基金会2018年度工作报告》，该项目已于2018年4月19日在北京人民大会堂启动。截至2019年3月底，已批准项目医院245家，其中基地医院37家，分中心医院208家，已开展专家巡

序号	类型	基本情况
		讲和技术培训 35 场，培训医生 1200 余人，入组患者 2390 例。

2. 发行人参与上述临床研究的角色、方式、相关协议的重要条款，具体披露上述临床研究对发行人生产经营的影响程度

(1) 发行人参与上述临床研究的角色与方式

发行人作为项目资助方，对“珠峰工程”项目提供的支持主要包括资金和药品资助。截至 2019 年 3 月底，发行人共计已提供资金资助 1,735 万元（包含 2018 年度项目管理费 1,125 万元，2019 年一季度项目管理费 450 万元，2018 年药品捐赠管理费 160 万元）；提供药品捐赠合计 7 万支，其中派格宾（180 μg）6 万支，派格宾（135 μg）0.8 万支，派格宾（90 μg）0.2 万支。

(2) 相关协议重要条款及上述临床研究对发行人生产经营的影响程度

发行人与中国肝基会分别于 2017 年 12 月和 2018 年 5 月签署了两份捐赠协议，其中 2017 年 12 月签署的捐赠协议的重要条款如下：

序号	类型	具体内容
1	项目执行期限	2018 年 1 月 1 日至 2021 年 12 月 31 日。
2	项目内容	通过项目实施，依托示范医院（基地）25 家，发展项目医院不少于 100 家；培养有丰富乙肝临床治愈经验的医生 1000 名；入组治疗 30,000 名患者，使 10,000 名患者获得临床治愈；筛选 1,000 名乙肝患者进行科研，为优化乙肝临床治愈技术方案提供数据支持。
3	捐赠款	根据项目开展所需费用预算，发行人为该项目向肝基会提供： 4,500 万元的项目开展捐赠款：分四个年度支付，2018 年至 2021 年每年支付 1125 万，款项只用于合理的项目费用。
4	承诺和保证	中国肝基会承诺此项目符合法律法规，并保证在项目开展过程中遵守包括《公益事业捐赠法》在内的所有法律法规、道德操守、中国肝基会的规章制度及捐赠合同条款，发行人捐赠的款项仅用于该项目，对接受发行人捐赠的情况保持透明度。发行人确认提供捐赠是自愿、无偿的且出于公益目的，

序号	类型	具体内容
		同时未附加任何影响公平竞争的条件，也未与任何商品、服务的购销、推荐挂钩，没有使私人受益或私人使用；发行人承诺不干涉或参与项目的开展工作和组织实施等。
5	捐赠目的	双方确认，合同项下的捐赠行为仅出于公益目的，不以任何产品促销为目的，也不与任何商品销售、使用、推广、宣传等行为相关联。
6	知识产权	因项目实施产生的信息资料、各种数据、研究成果及其形成的知识产权等，归中国肝基会所有，发行人如需使用引用，需经中国肝基会同意。

基于推动项目实施，减轻患者经济负担的考虑，在 2017 年签署的捐赠协议基础上，发行人于 2018 年 5 月与肝基会签订赠药协议，该赠药协议重要条款如下：

序号	类型	具体内容
1	项目目的	发行人为“患者药品捐赠”之目的，向肝基会提供协议产品及资金捐赠，开展“患者药品捐赠”的目的是让更多中国患者获得协议产品的人道援助，提高其生活质量，延长生存期，并减少家庭和社会经济负担。 该捐赠行为仅出于公益目的，不以任何财产促销为目的，也不与任何商品销售、使用、推广、宣传等行为相关联。
2	项目参与对象	“患者药品捐赠”面向自愿加入该项目，并经指定医疗机构医学评估确认为符合病毒性肝炎适应症且无使用禁忌症的经济困难的患者，提供药品人道援助。
3	项目分工	“患者药品捐赠”由中国肝基会负责领导和管理，发行人提供资金和药品捐助。
4	项目有效期	“患者药品捐赠”有效期为协议签署日至 2021 年 12 月 31 日。
5	药物捐赠	发行人根据实际情况在项目期限内向中国肝基会免费捐赠 25 万支派格宾。
6	资金捐赠	中国肝基会在协议期限内为运营和监督“患者药品捐赠”的实施而产生合理的成本和费用以及中国肝基会管理费用，经双方确认一致后，由发行人向肝基会提供 500 万药品捐赠管理费用：分三个年度支付，按协议约定 2018 年支付 160 万元，

序号	类型	具体内容
		2019 年支付 160 万元，2020 年支付 180 万元。中国肝基会向发行人开具公益事业捐赠统一票据。
7	项目开展	中国肝基会设立项目办负责“患者药品捐赠”的整体运营，委托第三方为“患者药品捐赠”搭建数据库管理平台，该平台的所有权归中国肝基会所有。
8	项目执行	在项目执行中，由发行人向中国肝基会捐赠 500 万元至其指定账户，用于合理项目费用。项目应当按照协议约定开展，中国肝基会保证发行人捐款用于该项目。

根据上述捐赠协议，发行人需履行其现金和药品的捐赠义务具体情况如下：

	项目资金捐赠情况	赠药捐赠管理费	药品捐赠情况
2018 年度	1125 万元	160 万元	根据项目开展情况提供 25 万支药品；其中派格宾（180 $\mu$ g）22 万支，派格宾（135 $\mu$ g）2.5 万支，派格宾（90 $\mu$ g）0.5 万支。
2019 年度	1125 万元	160 万元	
2020 年度	1125 万元	180 万元	
2021 年度	1125 万元	/	

如上表所示，发行人根据协议约定分期捐赠资金，资金捐赠在一定程度上会影响发行人的短期净利润水平。而从长远来看，通过该项目的推进，临床医生和患者将对慢性乙肝临床治愈理念和长效干扰素在慢性乙肝临床治愈方面的重要意义有更深的认识，进一步推动中国专家已取得的乙肝临床治愈研究成果，积极探索、优化、完善临床治愈路径，造福更多慢性乙肝患者。

## （二）派格宾联合核苷（酸）类药物以慢性乙肝临床治愈为主要终点的确证性临床研究的具体情况，与乙肝临床治愈工程项目的关系

### 1. 公司申报的派格宾联合核苷（酸）类药物以慢性乙肝临床治愈为主要终点的确证性临床研究的具体情况

公司申报的派格宾联合核苷（酸）类药物以慢性乙肝临床治愈为终点的确证性临床研究的具体情况如下：

类型	具体内容
临床研究名称	《聚乙二醇干扰素 $\alpha 2b$ 注射液联合替诺福韦治疗慢性乙型肝炎患者的多中心、随机、对照临床研究》
研究目的	通过聚乙二醇干扰素联合替诺福韦，并对治疗方案进行优化、改进，治疗慢性乙型肝炎患者，评价其对乙肝临床治愈的疗效和安全性。
研究方案	乙肝治愈注册临床试验为派格宾（聚乙二醇干扰素 $\alpha 2b$ 注射液）联合替诺福韦治疗核苷经治慢性乙型肝炎患者的确证性临床研究，同时开展初治患者的研究观察。计划在全国约 20 个中心开展，计划入组 240 例核苷（酸）类药物（NAs）治疗后 HBsAg < 1500IU/ml 的慢性乙型肝炎患者（CHB），以及 100 例慢性乙型肝炎初治患者。核苷（酸）类药物经治患者按 1: 1 的比例双盲、随机进入派格宾 180 $\mu$ g 联合替诺福韦和派格宾 90 $\mu$ g 联合替诺福韦两个组中的任何一组接受治疗。派格宾总用量不超过 96 针。
项目进度	该项目属于新的临床适应症确证性研究。该项目于 2019 年 02 月 21 日完成申请提交和资料补正，于 2019 年 02 月 27 日获国家药审中心受理，受理号为 CXSL1900018 国，目前在国家药审中心的审评状态为技术审评中。 按照静默期有关规定，在我国申报药物临床试验的，自申请受理并缴费之日起 60 日内，申请人未收到国家药审中心否定或质疑意见的，可按照提交的方案开展药物临床试验，国家药审中心将进行临床试验默示许可品种公示。

## 2. 派格宾联合核苷（酸）类药物以慢性乙肝临床治愈为主要终点的确证性临床研究与乙肝临床治愈工程项目的关系

发行人申报的派格宾联合核苷（酸）类药物以慢性乙肝临床治愈为主要终点的确证性临床研究，是发行人独家申报和计划开展的确证性临床试验。乙肝临床治愈工程项目是中国肝基会发起的大型公益项目，发行人仅是作为项目支持方参与并进行捐助，上述两个项目不存在关系。

### （三）发行人与中国肝炎防治基金会签订的相关捐赠协议的主要内容

经核查，发行人与中国肝基会共分别于 2017 年 12 月和 2018 年 5 月签署了两份捐赠协议，其中 2017 年 12 月签署的捐赠协议的主要条款如下：

序号	类型	具体内容
1	项目执行期限	2018年1月1日至2021年12月31日。
2	项目内容	通过项目实施，依托示范医院（基地），发展项目医院不少于100家；培养有丰富乙肝临床治愈经验的医生1000名；入组治疗30,000名患者，使10,000名患者获得临床治愈；筛选1,000名乙肝患者进行科研，为优化乙肝临床治愈技术方案提供数据支持。
3	捐赠款	根据项目开展所需费用预算，发行人为该项目向肝基会提供4,500万元的项目开展捐赠款：分四个年度支付，2018年至2021年每年支付1125万，款项只用于合理的项目费用。
4	承诺和保证	中国肝基会承诺此项目符合法律法规，并保证在项目开展过程中遵守包括《公益事业捐赠法》在内的所有法律法规、道德操守、中国肝基会的规章制度及捐赠合同条款，发行人捐赠的款项仅用于该项目，对接受发行人捐赠的情况保持透明度。发行人确认提供捐赠是自愿、无偿的且出于公益目的，同时未附加任何影响公平竞争的条件，也未与任何商品、服务的购销、推荐挂钩，没有使私人受益或私人使用；发行人承诺不干涉或参与项目的开展工作和组织实施等。
5	捐赠目的	双方确认，合同项下的捐赠行为仅出于公益目的，不以任何产品促销为目的，也不与任何商品销售、使用、推广、宣传等行为相关联。
6	知识产权	因项目实施产生的信息资料、各种数据、研究成果及其形成的知识产权等，归中国肝基会所有，发行人如需使用引用，需经中国肝基会同意。

基于推动项目实施，减轻患者经济负担的考虑，在2017年签署的捐赠协议基础上，发行人于2018年5月与肝基会签订赠药协议，该赠药协议的主要条款如下：

序号	类型	具体内容
1	项目目的	<p>发行人为“患者药品捐赠”之目的，向肝基会提供协议产品及资金捐赠，开展“患者药品捐赠”的目的是让更多中国患者获得协议产品的人道援助，提高其生活质量，延长生存期，并减少家庭和社会经济负担。</p> <p>该捐赠行为仅出于公益目的，不以任何财产促销为目的，也不与任何商品销售、使用、推广、宣传等行为相关联。</p>

序号	类型	具体内容
2	项目参与对象	“患者药品捐赠”面向自愿加入该项目，并经指定医疗机构医学评估确认为符合病毒性肝炎适应症且无使用禁忌症的经济困难的患者，提供药品人道援助。
3	项目分工	“患者药品捐赠”由中国肝基会负责领导和管理，发行人提供产品相关专业支持。
4	项目有效期	“患者药品捐赠”有效期为协议签署日至2021年12月31日。
5	药物捐赠	发行人根据实际情况在项目期限内向中国肝基会免费捐赠25万支派格宾。
6	资金捐赠	中国肝基会在协议期限内为运营和监督“患者药品捐赠”的实施而产生合理的成本和费用以及中国肝基会管理费用，经双方确认一致后，由发行人向肝基会提供。中国肝基会向发行人开具公益事业捐赠统一票据。
7	项目开展	中国肝基会设立项目办负责“患者药品捐赠”的整体运营，委托第三方为“患者药品捐赠”搭建数据库管理平台，该平台的所有权归中国肝基会所有。
8	项目执行	在项目执行中，由发行人向中国肝基会捐赠500万元至其指定账户，用于合理项目费用。项目应当按照协议约定开展，中国肝基会保证发行人捐款用于该项目。

#### （四）协议内容的合法合规性分析

经核查，中国肝基会是经中华人民共和国民政部批准成立，以积极募集资金与物资，开展公益活动，推动中国肝炎防治事业，提高全民健康素质为宗旨的，具有独立法人地位的全国性公募基金会。根据《中华人民共和国慈善法》规定，中国肝基会属于法律意义上的慈善组织，具备接受公益捐赠的主体资格。

本所律师对照《中华人民共和国慈善法》《关于印发卫生计生单位接受公益事业捐赠管理办法（试行）的通知》《中华人民共和国公益事业法》的规定，对发行人签订的捐赠协议进行了核查，捐赠协议在签约方主体资格、协议形式、捐赠目的、捐赠资金用途、捐赠物的形式、接收及开票、捐赠物的使用监督等方面均符合前述法律法规的要求。

本所律师经核查后认为，发行人与中国肝基会签订的捐赠协议合法有效。



## 九、《审核问询函》第 15 题

招股书披露，在药品营销方式上，通过公司自身学术推广团队对公司产品的药理特性、适应症、使用方法及最新临床研究成果进行专业化的学术推广。

请发行人补充披露：（1）报告期内举办学术研讨会、医院科室推广会、赞助学术交流会等的具体情况，包括举办时间、地点、次数、参会人数、协办单位等，并说明是否存在委托第三方会务代理机构提供服务的情况，如有，请说明相关代理机构是否具有合法的经营资质及能力；（2）补充披露报告期主要开展的市场及学术推广活动的推广费用，与经销商之间分担约定和实际履行情况，是否存在经销商代垫报销款情形，是否存在向参会人员直接给付现金或报销的行为，是否存在以市场及学术推广费名义支付劳务费或好处费等商业贿赂行为，是否存在违反相关法律法规的行为，发行人是否制定关于商业贿赂方面的内部制度及执行情况。

请保荐机构、发行人律师核查并发表意见。

### 回复意见：

（一）报告期内举办学术研讨会、医院科室推广会、赞助学术交流会等的具体情况，包括举办时间、地点、次数、参会人数、协办单位等，并说明是否存在委托第三方会务代理机构提供服务的情况，如有，请说明相关代理机构是否具有合法的经营资质及能力

#### 1. 学术推广会议概况

公司现有上市药品均为处方药，针对公司药品专业性较强的特点，通过专业化学术推广的方式，提高参会临床医生对公司产品相关理论及应用知识的认识，并不断地收集药品在临床使用过程中的相关反馈，促进临床上的合理用药。

根据公司提供的资料并经本所律师向公司销售负责人进行访谈了解，公司每

年由市场中心依据公司药品所在领域的医学发展情况制定学术推广的总体方向及年度推广计划，并制定学术推广主题、学术推广方案及制作相关材料。具体而言，公司将专业化学术推广活动分为以下几个类型：中央市场学术会议（全国市场）、区域市场学术会议（各省市、各区域）及其他专业化学术推广活动，基本情况如下：

会议类型	主要目的	基本情况
中央市场学术会议	通过大型学术推广活动，使临床医生更好地了解相关领域最新的医学和药学进展，为其在临床上使用产品提供更多更好的循证医学证据，同时也提升了产品品牌形象。	包含大型学术推广会议，以及全国相关学术年会中举办的专题学术研讨会等，如①全国临床肿瘤学大会暨 CSCO 年会、中华医学会血液学会议、中华医学会肝病（感染）会议、亚太肝病年会、欧洲肝病年会、美国肝病年会等，这些会议的主办单位为国际、国内、各省相关专业学会/协会，公司作为参与单位参与该类会议；②公司在全国各地召开的学术推广会议、研讨会等，该类会议的主办单位是公司，无协办单位。
区域市场学术会议	通过中小规模的学术推广活动，使临床医生快速了解相关领域最新的医学研究进展，分享和交流临床使用相关产品的体会和心得，促进临床合理用药。	包含医院院内会、科室会以及各类区域学会会议、城市沙龙等，如与中华医学会、中国医药教育协会、中国医师协会等多个权威医学领域的机构合作继续医学教育项目等。 院内会及科室会、城市会等会议的主办单位是公司，无协办单位。

## 2. 报告期内的学术推广会议情况

发行人已建立了遍布全国的营销网络，视学术推广的需要，在全国各省市举办或参加学术推广会议，并在美国、亚洲或欧洲参加如美国肝病年会、亚太肝病年会、欧洲肝病年会等国际年会。发行人报告期内举办学术推广会议的具体汇总如下表所示：

年度	会议类型	明细分类	会议次数	平均参会人数
2016	中央市场学术会议	大型学术推广	51	115

		专题学术推广	141	71
	区域市场学术会议	区域学术会	22	26
		城市会	23	27
		科院会	85	12
	合计		322	--
2017	中央市场学术会议	大型学术推广	67	93
		专题学术推广	189	81
	区域市场学术会议	区域学术会	190	31
		城市会	248	37
		科院会	420	13
	合计		1,114	--
2018	中央市场学术会议	大型学术推广	100	75
		专题学术推广	487	50
	区域市场学术会议	区域学术会	227	29
		城市会	311	31
		科院会	954	12
	合计		2,079	--

注：上述学术推广会议包括发行人单独组织、举办的学术推广会，以及由其他机构举办、发行人参与并进行学术推广的会议。

根据公司的说明，公司在报告期学术推广会议的次数逐年增加，一方面，是因为派格宾作为新上市产品需要在更短的时间内让医护人员及时、准确地了解上市产品的医学信息，更好地掌握临床使用方法，确保合理化用药，减少药物不良反应发生；另一方面，由于血肿产品国际、国内相关指南和共识在报告期内进行了更新，特别是重组人白介素 11 于 2017 年医保目录取消“限三级医院报销”条款，公司推广策略下沉到非三级医院，但是由于血液病和肿瘤疾病相关医护人员分布较广，所以报告期内更多举办中央和区域各种学术会议的形式来传递医学信息。

### 3. 委托第三方提供市场推广服务的情况

根据发行人的说明，发行人主要依靠自身的营销团队组织学术推广会议，在营销团队暂时无法覆盖的区域或在营销人员紧张的情况下，则选择委托第三方会务代理机构协助进行学术推广。第三方会务代理机构组织的学术推广会议主要为专题学术推广会议，报告期累计会议次数为 22 次，占发行人组织的学术推广会议次数的比例为 0.63%；发行人向第三方会务代理机构支付的推广服务费用共计 506.77 万元，占发行人报告期内学术推广费总额的 1.27%，占整体学术推广活动费用的比例较低。

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

（二）报告期主要开展的市场及学术推广活动的推广费用，与经销商之间分担约定和实际履行情况，是否存在经销商代垫报销款情形，是否存在向参会人员直接给付现金或报销的行为，是否存在以市场及学术推广费名义支付劳务费或好处费等商业贿赂行为，是否存在违反相关法律法规的行为，发行人是否制定关于商业贿赂方面的内部制度及执行情况。

#### 1. 报告期主要开展的学术推广活动的推广费用

根据发行人提供的资料，发行人在报告期内开展的费用金额在 10 万元以上的推广活动的费用如下表所示：

年度	会议类型	次数	合计金额（万元）	占市场学术推广费用的比例
2016	中央市场学术会议	156	10,681.01	96.10%
	区域市场学术会议	5	183.92	1.65%
	合计	161	10,864.93	97.75%
2017	中央市场学术会议	195	10,613.76	87.12%
	区域市场学术会议	22	352.14	2.89%

	<b>合计</b>	<b>217</b>	<b>10,965.90</b>	<b>90.01%</b>
<b>2018</b>	中央市场学术会议	473	14,350.36	86.53%
	区域市场学术会议	30	508.13	3.06%
	<b>合计</b>	<b>503</b>	<b>14,858.49</b>	<b>89.59%</b>

## 2. 不存在经销商分担和代垫报销款的情形

经核查，发行人与经销商签订的销售合同中明确约定由发行人负责经销商经销区内的学术推广工作，不存在由经销商为发行人分担学术推广费用、发行人支付佣金或账外给予回扣的合同条款。根据发行人出具的确认，发行人与经销商严格按照合同履行双方的义务，不存在经销商代垫市场推广费的情形。

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

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

## 3. 不存在商业贿赂的情形

### （1）关于商业贿赂方面的内部制度及执行情况

为切实做到从内控方面防范学术推广活动中的商业贿赂，公司制定了学术推广会议的审批、组织及费用报销制度。根据公司的相关制度，学术推广会议按照相应的级别和规模由相应层级的管理人员进行审批，并由公司进行额度和预算控制；市场推广费用报销时，应提交学术推广会议召开的证明材料，如会议通知、会议照片、签到表、参会人员统计表及与酒店（或其他第三方）签署的合同等，营销部门对会议召开证明材料进行逐级审核，并最终由副总经理审核确认；财务中心审核付款依据是否充分，单据和凭证是否合法合规，是否按会议申请文件执行，审核无误后报公司总经理进行审批。

为进一步规范营销人员在学术推广活动中的行为，强化营销人员的合规意识、

明确合规责任，发行人要求所有营销人员签署《学术推广人员廉正责任书》。《学术推广人员廉正责任书》要求员工认真学习国家的有关法律及公司的规章制度，在日常工作过程中，客观科学地向消费者和医务人员介绍药品知识，采用合法正当途径同医院开展学术推广活动，不对药品进行虚假宣传，不向医务人员提供任何形式的商业贿赂，切实做到守法经营；如有违反，公司将严肃处理，直至解除劳动合同。

公司对组织市场推广人员进行学术推广合规培训，督促营销人员学习并掌握国家相关的法律法规和公司的制度文件。公司合规管理人员不定期对市场推广人员在市场推广活动中的相关行为开展合规性检查，检视并不断规范学术推广活动。

本所律师抽查了发行人报告期内规模较大的部分学术推广会会议资料（包括学术推广会议审批文件、会议内容资料、参会签到表、参会人员统计表、会议现场照片、报销凭证），发行人学术会议的内容围绕学术推广及发行人产品的宣传开展，会议内容与推广会议的审批文件相符，报销科目与会议内容不存在矛盾。根据公司出具的书面说明，报告期内公司严格执行公司制定的学术推广相关制度，按照相关法律法规合法开展学术推广活动，不存在商业贿赂行为，公司及其营销人员不存在因商业贿赂而受到政府监管部门处罚的情形，也不存在因商业贿赂行为被立案调查或受到刑事处罚的情形。

## （2）不存在商业贿赂行为

根据公司出具的书面确认，报告期内公司严格执行公司制定的学术推广相关制度，按照相关法律法规合法开展学术推广活动，不存在商业贿赂行为，公司及其营销人员不存在因商业贿赂而受到政府监管部门处罚的情形，也不存在因商业贿赂行为被立案调查或受到刑事处罚的情形。

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

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

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

厦门市市场监督管理局已出具证明文件，确认未发现发行人及其子公司伯赛基因在报告期内因违法生产经营受到药品监督管理部门立案调查和行政处罚的情况，也未发现发行人及其子公司伯赛基因在报告期内因违反市场管理法律、法规而受到处罚的情形。

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

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

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

## 十、《审核问询函》第 17 题

招股书披露，派格宾为 2017 年国家医保目录（乙类）品种。

请发行人补充披露：（1）发行人产品终端市场的定价机制，主要产品进入医保目录的情况，包括报销比例、招标流程和招标政策等；（2）主要产品目前在各个省医保招标的进展情况，参与招投标过程的合法合规性；（3）发行人产品通过医保招标方式销售的比例，发行人产品在相关省份已经取得的中标价格是否均在有效期内；（4）结合近年来国家对医药行业出台的相关政策，分析并披露发行人的相关产品是否存在被调出医保目录的风险、主要产品未来几年是否存在价格大幅下降的风险。存在风险的，请补充披露对发行人生产经营和财务状况可能产生的影响；（5）请发行人补充分析并披露相关医药行业政策，如两票制、一致性评价、辅助用药制度等对公司可能产生的影响。并视实际情况做好风险提示。

请保荐机构、发行人律师核查并发表意见。

回复意见：

（一）发行人产品终端市场的定价机制，主要产品进入医保目录的情况，包括报销比例、招标流程和招标政策等

### 1. 产品定价机制

根据国家发改委等部委颁布的《关于印发推进药品价格改革意见的通知》，自 2015 年 6 月 1 日起，除麻醉药品和第一类精神药品外，取消原政府制定的药品价格。根据《关于印发推进药品价格改革意见的通知》等文件，公司现有上市药品的药品通用名均被纳入现行的国家医保目录（乙类），公司主要以参与省（直辖市、自治区）级招标采购、直接挂网及备案采购确定产品具体定价。在招标采购中，公司通常会参考原政府定价和同类产品的价格，结合药品生产成本和经营



费用等制定产品的投标价格，中标价格在完成各省、直辖市、自治区的招投标过程后确定。部分省级医药招投标管理部门亦会按照《国务院办公厅关于完善公立医院药品集中采购工作的指导意见》中实施分类采购的方式，采取直接挂网和备案采购等将部分药品纳入该省、直辖市、自治区的药品统一采购平台，以便医院能够通过该平台向医药经销商和医药企业采购药物。直接挂网和备案采购的药品价格确定则主要以参考其他地区同一品种药品的中标价并进行议价等进行确定。

## 2. 主要产品进入医保情况

公司现有已上市产品包括派格宾、特尔津、特尔立、特尔康，上述药物的药品通用名均被纳入现行的国家医保目录（乙类）。根据相关规定，使用这些药品产生的费用现由职工自付一定比例的费用后，再纳入基本医疗保险基金给付范围，并按基本医疗保险的规定支付费用，中国各地区的乙类药品报销比例各不相同，具体以地方医保政策规定为准，公司现有药物在大部分地区的报销比例均在 70% 及以上。

## 3. 主要产品的招标流程和招标政策

按照《国家卫生计生委关于落实完善公立医院药品集中采购工作指导意见的通知》（国卫药政发〔2015〕70 号），现有的公立医院药品集中采购包括招标采购药品、谈判采购药品、直接挂网采购等类别。公司的上市药物以招标采购和直接挂网为主。其中，特尔津的部分规格在多数省、直辖市、自治区属于招标采购药品，采用双信封竞价方式；特尔立的主要规格、特尔康的主要规格、派格宾的主要规格和特尔津的部分规格在多数省、直辖市、自治区属于直接挂网采购药品。

招标采购药品（双信封竞价）的流程主要包括：招标公告——准备申报资料/平台申报——递交材料/信息提交——信息审核——经济标信息公示/申诉——限价公示/申诉——经济标评审——商务标报价/解密——中标/申诉。

直接挂网采购药品的流程主要包括：招标公告——递交纸质材料/招标平台信息申报——提交审核——信息公示/申诉——限价公示/申诉——报价——正式挂网——议价/采购。

**（二）主要产品目前在各个省医保招标的进展情况，参与招投标过程的合法合规性**

截至 2019 年 3 月 31 日，公司现有上市药品在各省招标、直接挂网/备案等集中采购的进展情况如下：

序号	省份	集中采购项目	中标结果公示时间	药品							
				派格宾(μg)-预充式		特尔津(μg)		特尔立(μg)		特尔康(mg)	
				招标采购	备案/直接挂网	招标采购	直接挂网	招标采购	直接挂网	招标采购	直接挂网
1	宁夏	2018年宁夏回族自治区公立医院集中采购中标（挂网）药品结果（第一批）	2018年4月19日	/	/	200 预充	/	/	/	/	/
		宁夏回族自治区公立医院药品公开招标和直接挂网采购结果（第一批）	2017年9月8日	/	/	/	480	/	100	/	3
		宁夏回族自治区公立医院药品公开招标和直接挂网采购结果（第二批）	2017年11月6日	/	180	/	/	/	/	/	/
		2018年宁夏公立医院药品补充直接挂网采购结果（第二批）	2019年3月4日	/	/	/	125 预充	/	150/300	/	1/1.5/2
2	广东	2018年广东省第三次药品竞价交易	2019年1月25日	180	/	125 预充/200	/	50/100	/	/	2
3	福建	2017年福建省药品联合限价阳光采购	2017年2月27日	180	/	300	/	75	/	1.5	/

序号	省份	集中采购项目	中标结果公示时间	药品							
				派格宾(μg)-预充式		特尔津(μg)		特尔立(μg)		特尔康(mg)	
				招标采购	备案/直接挂网	招标采购	直接挂网	招标采购	直接挂网	招标采购	直接挂网
4	辽宁	2017年辽宁省医疗机构药品直接挂网采购第一联合议价组议价	2017年1月25日	/	/	/	125 预充 /300 预充	/	50/100/150	/	1.5/2
		辽宁省医疗机构集中采购新上市创新药品挂网采购（2017年第一批）	2017年7月10日	/	180	/	/	/	/	/	/
		2017年辽宁省医疗机构药品集中采购（限价挂网采购部分）（第一批）	2017年8月11日	/	/	150/200 预充	/	/	/	3	/
5	天津	2015年度天津市医疗机构药品集中采购项目	2017年3月21日	/	/	480	/	/	150/300	1.5/3	1
		2015年度天津市医疗机构药品集中采购项目(招标采购部分)	2017年12月	180	/	/	/	/	/	/	/
6	重庆	重庆药品交易所关于药品价格动态调整生效时间的通知	2018年12月13日	/	135/180	75/100/150/200/300	/	75/100/150/300	/	1/1.5/2/3	/

序号	省份	集中采购项目	中标结果公示时间	药品							
				派格宾(μg)-预充式		特尔津(μg)		特尔立(μg)		特尔康(mg)	
				招标采购	备案/直接挂网	招标采购	直接挂网	招标采购	直接挂网	招标采购	直接挂网
7	四川	2014年四川省医疗机构药品集中采购结果	2015年4月30日	/	/	/	200/480	/	75/150/300	/	2
		2015年四川省公立医院药品集中采购项目	2017年2月24日	/	/	75/100	/	/	/	1/1.5/3	/
		2015年四川省公立医院药品集中采购新增挂网限价药品（第一批）挂网	2017年8月11日	/	180	/	125 预充	/	100	/	/
		2015年四川省公立医院药品集中采购限价药品新增补挂网结果（第二批）	2018年1月8日	/	135	/	/	/	/	/	/
8	广西	2015年广西壮族自治区医疗卫生机构药品集中采购项目（第二批公示）	2016年6月30日	/	/	75/100/200/300	/	/	/	1/2/3	/
		2015年广西壮族自治区医疗卫生机构直接挂网采购药品（第三批）	2016年6月30日	/	/	/	/	/	50/75/100/150/300	/	/
		2015年广西药品直接挂网采购（第四批）	2017年12月8日	/	180	/	/	/	/	/	/

序号	省份	集中采购项目	中标结果公示时间	药品							
				派格宾(μg)-预充式		特尔津(μg)		特尔立(μg)		特尔康(mg)	
				招标采购	备案/直接挂网	招标采购	直接挂网	招标采购	直接挂网	招标采购	直接挂网
		2015年广西药品直接挂网采购（第七批）	2019年1月18日	/	135	/	/	/	/	/	/
9	上海	2017年上海市医保定点医疗机构药品中标结果动态调整新申请药品拟中标结果公示	2017年11月1日	180	/	/	/	/	/	/	/
		2017年上海市医保定点医疗机构药品中标结果动态调整	2017年12月22日	/	/	75/150/300	/	75/100/150	/	1/1.5/2	/
10	黑龙江	2015年黑龙江省医疗机构药品集中采购第三批	2017年1月17日	/	/	100/125预充 /150/200预充	/	/	/	/	/
		其他挂网药品第一批	2017年3月1日	/	180	/	/	/	/	/	1/1.5/2/3
		其他挂网药品第三批	2017年4月14日	/	/	/	/	/	50/75/100/150/300	/	/
		2018年第一批短缺及其他药品	2018年4月8日	/	90/135	/	/	/	/	/	/

序号	省份	集中采购项目	中标结果公示时间	药品							
				派格宾(μg)-预充式		特尔津(μg)		特尔立(μg)		特尔康(mg)	
				招标采购	备案/直接挂网	招标采购	直接挂网	招标采购	直接挂网	招标采购	直接挂网
1 1	甘肃	关于执行 2017 年度甘肃省药品动态调整结果的通知	2018 年 3 月 13 日	/	/	/	75/100/150/200/300/480	/	50/75/100/150/300	/	1/1.5/2/3
		关于公布 2018 年度甘肃省药品集中采购第二批阳光挂网药品的通知	2018 年 3 月 13 日	/	180	/	/	/	/	/	/
1 2	江苏	2015 年江苏省药品集中采购竞价、议价采购药品拟入围产品（第二批）	2017 年 11 月 10 日	/	/	100/125 预充 /200	/	/	/	1/1.5/2/3	/
		2015 年江苏省药品集中采购限价挂网采购入围产品的通知	2017 年 4 月 28 日	/	/	/	/	/	50/75/100/150/300	/	/
		江苏省药品备案采购(2018 年第一批)	2018 年 4 月 13 日	/	180	/	/	/	/	/	/
		江苏省药品备案采购(2018 年第二批)	2018 年 11 月 21 日	/	135	/	/	/	/	/	/
1 3		2018 年内蒙自治区医疗卫生机构药品集中采购	2018 年 5 月 31 日	/	/	150/300 预充	75/125 预充	/	75/150	/	1/1.5/3

序号	省份	集中采购项目	中标结果公示时间	药品							
				派格宾(μg)-预充式		特尔津(μg)		特尔立(μg)		特尔康(mg)	
				招标采购	备案/直接挂网	招标采购	直接挂网	招标采购	直接挂网	招标采购	直接挂网
	内蒙古	关于将厦门特宝生物工程股份有限公司等部分备案采购药品纳入直接挂网药品类别的通知	2018年6月13日	/	180	/	/	/	/	/	/
14	海南	海南省 2017 非基本药物集中采购中标结果	2018年8月28日	180	/	100/200 预充	125 预充	/	150	1/3	/
15	新疆	2018 年自治区公立医院药品集中采购	2018年6月29日	/	135/180	/	75/100/200/ 300/125 预充/200 预充/300 预充	/	50/75/100/150/300	/	1/1.5/2/3
16	山西	山西省公立医疗机构药品分类采购集中招标结果（第一批）	2017年8月1日	/	/	200	/	/	/	3	/
		山西省 2018 年公立医疗机构挂网议价采购药品目录（第一批）(历史采购量小非基本药物)	2018年8月16日	/	180	/	125 预充/300 预充	/	75/150	/	1/1.5
17	山东	山东省医疗机构药品集中采购中标产品(第一批)	2016年9月20日	/	/	100/200	/	/	/	1.5/3	/



序号	省份	集中采购项目	中标结果公示时间	药品							
				派格宾(μg)-预充式		特尔津(μg)		特尔立(μg)		特尔康(mg)	
				招标采购	备案/直接挂网	招标采购	直接挂网	招标采购	直接挂网	招标采购	直接挂网
		山东省医疗机构药品集中采购临床用量小药品(第一批)	2016年10月21日	/	/	/	300/300 预充/125 预充	/	75/100/150	/	2
		关于对山东省医疗机构药品集中采购临床用量小补充药品和第七批低价药品挂网公布的通知	2017年2月17日	/	180	/	/	/	/	/	/
		临床用量小补充药品	2017年11月29日	/	135	/	/	/	/	/	/
18	湖南	湖南省第二轮药品省际价格联动	2018年10月31日	/	/	200 预充/300 预充	/	300	/	1	/
		新药和一致性评价药品核验结果（第一批）	2019年2月2日	/	90/135/180	/	/	/	/	/	/
19	北京	药品阳光采购	2017年4月6日	/	/	/	75/100/150/200/300/200 预充/300 预充	/	75/100/150/300	/	1/1.5/2/3

序号	省份	集中采购项目	中标结果公示时间	药品							
				派格宾(μg)-预充式		特尔津(μg)		特尔立(μg)		特尔康(mg)	
				招标采购	备案/直接挂网	招标采购	直接挂网	招标采购	直接挂网	招标采购	直接挂网
		新产品申报	2019年1月31日	/	90/135/180	/	/	/	/	/	/
20	河南	关于将 796 个增补药品纳入直接挂网采购目录的通知	2016年11月14日	/	180	/	/	/	/	/	/
		2016 年度河南省公立医院药品采购项目	2018年3月28日	/	/	200/200 预充 /300	75/100/150/ 300 预充	/	75/100/1 50/300	2	1/1.5
		关于执行用量大目录药品联动价格的通知									
21	安徽	安徽省基本医疗保险药品医保支付参考价 2016 年	2016年11月15日	/	/	125	/	50	/	1	/
		新产品申报	2016年11月3日	/	180	/	/	/	/	/	/
22	河北	河北省医疗机构药品集中采购	2016年6月17日	/	/	/	75/100/150/ 200/300/30 0 预充	/	75/100/1 50	/	1/1.5/2/3
		关于公示审核通过的药品及生产企业资质信息的通知	2017年3月14日	/	180	/	/	/	/	/	/

序号	省份	集中采购项目	中标结果公示时间	药品							
				派格宾(μg)-预充式		特尔津(μg)		特尔立(μg)		特尔康(mg)	
				招标采购	备案/直接挂网	招标采购	直接挂网	招标采购	直接挂网	招标采购	直接挂网
23	湖北	公立医院招标采购及直接挂网采购	2017年4月5日	/	/	125 预充	75/200 预充 /300 预充	/	50/75/100/150/300	/	1/2
		其他挂网采购	2017年12月	/	135/180	/	/	/	/	/	/
24	青海	2015年度青海省公立医院药品集中招标采购（第二批）	2017年7月31日	/	/	125 预充/480	/	/	/	2/3	/
		2015年度青海省公立医院挂网采购药品	2017年8月10日	/	/	/	/	/	150	/	/
		青海省公立医院部分药品挂网采购	2018年9月6日	/	135/180	/	/	/	/	/	/
25	云南	云南省公立医院 2015 年药品集中采购双信封非竞争性品规	2018年4月12日	/	/	200 预充	/	/	/	1.5	/
		云南省公立医院药品集中采购其他限价挂网品规（第一批）	2018年8月29日	/	/	/	300 预充	/	75/100	/	1
26	陕西	关于 2017 年陕西省公立医院药品集中采购部分拟入围品种的公示（三）	2018年9月7日	/	/	/	/	/	/	/	3

序号	省份	集中采购项目	中标结果公示时间	药品							
				派格宾(μg)-预充式		特尔津(μg)		特尔立(μg)		特尔康(mg)	
				招标采购	备案/直接挂网	招标采购	直接挂网	招标采购	直接挂网	招标采购	直接挂网
		关于 2017 年陕西省公立医院药品集中采购部分入围品种的公告（四）	2018 年 11 月 19 日	/	/	/	75/200 预充 /300/300 预充	/	75/100/300	/	1.5/2
27	江西	2018 年度江西省抗癌药省级专项集中采购中标结果（第二批）	2018 年 12 月 8 日	/	/	100/150/200	/	/	/	/	/
		关于进一步做好抗癌药采购工作的通知（备案采购）	2019 年 1 月 11 日	/	135/180						
28	吉林	2013 年度吉林省医疗机构药品集中采购项目	2014 年 7 月 15 日	/	/	100/150/200/300	/	100/300	/	1.5/2/3	/
29	浙江	全国最低价联动和执行 2018 年度医保支付标准	2018 年 3 月 12 日	/	/	100	/	50/100	/	/	1/3
30	贵州	关于公布 2015 年度贵州省药品集中采购（直接挂网）议价药品目录的通知	2018 年 1 月 18 日	/	/	/	75/125 预充 /480	/	75/100/150/300	/	1/1.5/2
31	西藏	2017 年西藏自治区公立医疗卫生机构药品集中采购中标结果（双信封招标采购部分）	2018 年 2 月 6 日	/	/	/	/	/	/	/	1.5

序号	省份	集中采购项目	中标结果公示时间	药品							
				派格宾(μg)-预充式		特尔津(μg)		特尔立(μg)		特尔康(mg)	
				招标采购	备案/直接挂网	招标采购	直接挂网	招标采购	直接挂网	招标采购	直接挂网
		2018年西藏自治区抗癌药专项集中采购挂网结果	2018年12月29日	/	/	75/150	/	/	75/100/150	/	/

根据发行人出具的书面确认，报告期内发行人在药品采购招投标过程中严格遵守国家和地方的相关规定，不存在违法违规行为。

厦门市药监局于 2019 年 2 月出具证明，证明发行人在报告期内未因违法生产经营受到药品监督管理部门立案调查和行政处罚。

本所律师在全国各省、直辖市及自治区的省级药品集中采购平台进行了检索，并通过“百度”搜索引擎进行关键词检索，均未发现发行人在药品采购招投标过程中的违法违规信息。

基于上述核查，本所律师认为，发行人参与药品采购招投标的过程合法、合规。

### （三）发行人产品通过医保招标方式销售的比例，发行人产品在相关省份已经取得的中标价格是否均在有效期内

公司产品在国内销售主要采用行业内通行的经销模式，即通过在配送区域内覆盖能力较强、资信状况较好的医药经销商向终端（主要包括医疗机构及零售药房等）进行药品配送。医药经销商通常会根据配送区域内医疗机构、零售药房等终端的实际用药需求，向公司发出采购需求，并完成药品向终端的配送和货款支付。在上述模式下，公司无法取得各产品实现终端销售时是否通过医保支付的信息以及采取何种具体的准入方式（招标采购、直接挂网、备案采购等）。

经统计对比报告期内各药品实现销售区域与所在区域省级集中采购目录品种情况，各省级集中采购目录品种已 100%覆盖公司在报告期内实现的特尔津、特尔康和特尔立销售。报告期内实现的派格宾销售与实现销售所在区域省级集中采购目录中的匹配情况如下：

单位：万元

年度	已中标/直接挂网/备案采购区域的销售金额	派格宾销售金额	占比
2018 年	16,502.28	18,736.55	88.08%
2017 年	4,163.82	8,687.75	47.93%
2016 年	861.28	7,242.48	11.89%

派格宾于 2016 年 9 月获批上市后陆续入围了相关省（直辖市、自治区）的集中采购目录，2016 年、2017 年和 2018 年已入围的集中采购目录的省份（直辖市、自治区）数量分别为 4、18、24 个。随着入围集中采购的省份数量的不断上升，派格宾在已中标\直接挂网\备案采购区域的销售占比逐年上升，由 2016 年度的 11.89%提升至 88.08%。

经核查，截至 2019 年 3 月 31 日，公司现有上市药品在各省招标进展情况参见本题回复之“（二）主要产品目前在各个省医保招标的进展情况，参与招投标过程的合法合规性”的内容，发行人产品在相关省份已经取得的中标价格均在有效期内。

**（四）结合近年来国家对医药行业出台的相关政策，分析并披露发行人的相关产品是否存在被调出医保目录的风险、主要产品未来几年是否存在价格大幅下降的风险。存在风险的，请补充披露对发行人生产经营和财务状况可能产生的影响。**

#### 1. 相关产品是否存在被调出医保目录的风险

目前，特尔津、特尔立、特尔康和派格宾所对应的药品通用名称均已纳入国家医保目录（2017 年版）。2019 年 4 月 17 日，国家医保局公告了《2019 年国家医保药品目录调整工作方案》，该方案明确指出：药品目录内原有的药品，如已被国家药品监管部门禁止生产、销售和使用的，应予调出；经专家评审认为存在其他不符合医保用药要求和条件的，按程序调出。

根据发行人的说明，聚乙二醇干扰素  $\alpha$  2b、重组人粒细胞刺激因子、重组人粒细胞巨噬细胞刺激因子、重组人白介素-11 等品种为市场上具有较好市场接受度的产品，上述药物临床使用均超过 10 年，具有明确的临床效果和安全性，被调出医保目录的风险相对较低。

#### 2. 主要产品未来几年是否存在价格大幅下降的风险

报告期内，公司主要产品的平均销售价格如下：

单位：元/支

产品	2018 年度	2017 年度	2016 年度
派格宾	685.14	692.45	733.88
特尔立	36.57	39.79	38.99
特尔津	21.86	25.52	23.45
特尔康	68.65	72.52	73.13

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

报告期内，公司现有产品的销售价格并未出现大幅下降的情况。随着药品集中招标采购机制，尤其是近期“4+7 城市药品集中采购”等带量采购模式的试行、按病种付费为主的多元复合式医保支付方式的推行以及国家价格谈判等机制的推行，总体上将促使药品价格逐步下降，特别是充分竞争的产品价格下降更为明显，而拥有自主知识产权的创新药品受影响相对较小。根据公司的说明，公司在中标/挂网产品价格较高的省份面临一定的价格下降的风险，具体到各个药品品种情况如下：

（1）派格宾是生物制品国家 1 类新药和专利药物，并获得 4 次“重大新药创制”国家科技重大专项的支持，在招标质量层次划分上占优势，受国家整体招标趋势影响较小，价格也相对稳定。

（2）特尔津部分规格属于双信封竞争性品种，由于同类竞争产品相对较多，导致价格下调幅度相较其他产品稍大。但目前该产品在剂型规格（预充式）上拥有一定的差异化优势，相关的降价风险可能相对较低。

（3）特尔立和特尔康主要规格以直接挂网为主，部分省份价格以省外价格均价或最低中标价直接取值，在中标产品价格较高的省份面临一定的价格下降的风险。

根据公司的说明，受国家政策和医药行业整体趋势影响，公司的上市药物面临一定的价格下降风险，但结合现有情况，公司的上市药物暂不存在价格大幅下降的风险。

（五）请发行人补充分析并披露相关医药行业政策，如两票制、一致性评



## 价、辅助用药制度等对公司可能产生的影响。

近期主要相关医药行业政策对公司可能产生的影响情况如下：

### 1. 两票制

“两票制”推行以来，并未对公司造成重大影响，主要原因包括：

#### （1）公司以自主学术化推广方式为主

公司现有上市药品均为处方药，根据我国相关法律法规规定，处方药不得在大众传播媒介发布广告或者以其他方式进行以公众为对象的广告宣传。针对公司产品专业性较强的特点，公司较早便采取通过自建团队对公司产品的药理药性、适应症、使用方法及最新临床研究成果进行专业化学术推广的方式，提高临床医生对公司产品相关理论及应用知识的认识，并不断地收集药品在临床使用过程中的相关反馈，促进临床上的合理用药。

此外，在代理制销售模式下生产企业主要依赖经销商进行产品推广，不利于公司及时获取市场反馈信息和药品使用信息，也不利于提高公司产品的市场接受度。为了进一步提升市场竞争优势，公司较早就以自建专业化团队的方式为主进行学术推广。

因此，产品的推广职能主要由发行人自行承担，在发行人与终端医院建立了合作意向后，再选择能力较强、资信状况较好的经销商进行配送，因此基本仅存在一级的经销商，“两票制”的实施对公司销售模式的影响较小。

#### （2）增值税简易征收政策的影响

根据国家税务总局 2012 年 5 月 28 日颁布了《关于药品经营企业销售生物制品有关增值税问题的公告》（国家税务总局公告 2012 年第 20 号），增值税一般纳税人药品经营企业销售生物制品，可以选择简易办法按照生物制品销售额和 3% 的征收率计算缴纳增值税。公司的药品均为治疗性生物制品，在上述政策开始执行后即选择简易征收按照 3% 的征收率计算缴纳增值税。由于增加开票环节会增加下游经销商的税负成本从而间接增加公司所承担的成本，因此，在报告期外，公司即已在经销渠道进行了扁平化调整，减少了经销商间的调拨行为，基本做到

了由经销商直接配送到终端，较早便满足了“两票制”的要求。

## 2. 一致性评价

根据国家食品药品监督管理局《关于开展仿制药质量一致性评价工作的通知》（国食药监注[2013]34号）、国务院办公厅《关于开展仿制药质量和疗效一致性评价的意见》（国办发[2016]8号）等关于一致性评价的相关政策法规，目前一致性评价药物对象以化学仿制药为主，不包含生物制品。与化学药品相比，生物制品具有特殊性，目前暂未有关于生物制品一致性评价的相关政策出台，现有的带量采购均不涉及生物制品。公司产品均为治疗用生物制品，按照现行的一致性评价要求，无需开展相应的一致性评价工作。因此，一致性评价并未对公司造成重大影响。

## 3. 辅助用药制度

目前，国家层面并未出台关于辅助用药定义和具体适用药物的目录，2018年12月12日，国家卫生健康委办公厅颁布了《关于做好辅助用药临床应用管理有关工作的通知》（国卫办医函[2018]1112号）。截至本补充法律意见书出具之日，主要有内蒙古、福建、湖北、吉林、新疆5个地区对辅助用药进行明确的定义，具体情况如下：

序号	地区	辅助用药定义
1	新疆	在药品说明书或临床诊疗指南中对某种疾病的作用明确为辅助作用的药物。单用此类药物，不能达到治疗该疾病的目的。
2	福建	明确“辅助性治疗”或国家卫计委发布的临床路径以及中华医学会等国家一级（一类）学（协）会发布的临床指南、专家共识所提及的用于辅助治疗的药品。
3	内蒙古	有助于增加主要治疗药物的作用或通过影响主要治疗药物的吸收、作用机理、代谢以增加其疗效、降低毒副作用的药品；或有助于疾病或机体功能紊乱的预防和治疗药品。
4	湖北	有助于增加主要治疗药物的作用或通过影响主要治疗药物的吸收、作用机理、代谢以增加其疗效、降低毒副作用的药品；或有助于疾病或机体功能紊乱的预防和治疗药品。
5	吉林	有助于增加主要治疗药物的作用或通过影响主要治疗药物的吸收、作用机理、代谢以增加其疗效、降低毒副作用的药品；或有助于疾病或机体功能紊乱的预防和治疗药品。

上述辅助用药主要包括：药品说明书明确记载“辅助性治疗”的药品，国家卫计委发布的临床路径、中华医学会等国家权威机构发布的临床指南及专家共识中所提及的用于辅助治疗的药品。

公司的现有上市药物分别属于肿瘤治疗领域相关造血生长因子类药物和慢性乙肝抗病毒治疗药物：

（1）在肿瘤的发病和治疗过程中，无论是实体肿瘤的化疗或放疗，还是血液肿瘤（如骨髓增生异常综合症等）血液疾病都极可能存在原发性或继发性的白细胞和血小板的减少症，该类症状必需及时治疗，使白细胞和血小板尽快恢复，否则易引起严重的感染或出血，致死率极高，是肿瘤患者死亡的重要原因之一。临床上，特尔津主要用于治疗肿瘤化疗后中性粒细胞减少症，特尔立主要用于治疗和预防肿瘤放疗或化疗后引起的白细胞减少症和骨髓造血机能障碍及骨髓增生异常综合征等，特尔康主要用于实体瘤、非髓性白血病化疗后Ⅲ、Ⅳ度血小板减少症的治疗，上述三种药物均有具有明确的适应症，且相应的药品再注册证书的药品分类均载明为治疗性生物制品。因此，特尔津、特尔立和特尔康均不属于辅助用药。

（2）根据中华医学会肝病学会、中华医学会感染病分会发布的《慢性乙型肝炎防治指南》（2015年版）、欧洲肝脏病学会（EASL）发布的《慢性乙肝病毒管理临床实践指南》（2017年版）以及美国肝病研究学会（AASLD）发布的《慢性乙型肝炎的预防，诊断和治疗》（2018年版）等国内外权威指南，聚乙二醇干扰素 $\alpha$ 是慢性乙肝治疗中推荐的一线临床治疗用药，具有明确的适应症和预期治疗效果，相应的药品注册批件明确载明该药物的药品分类为治疗性生物制品。因此，派格宾不属于辅助用药。

综上，结合现有情况，辅助用药制度对公司的药物影响较小。

根据发行人的说明，本所律师经核查后认为：

- 1) 发行人参与药品采购招投标的过程合法、合规；
- 2) 发行人产品在相关省份已经取得的集中采购价格均在有效期内；

3) 受国家政策和医药行业整体趋势影响，发行人的上市药物面临一定的价格下降风险，但结合现有情况，发行人的上市药物暂不存在价格大幅下降的风险；

4) 结合现有情况，两票制、一致性评价、辅助用药制度等对公司产生的影响较小。

## 十一、《审核问询函》第 19 题

招股书披露，发行人已取得药品生产许可证、药品 GMP 认证、新药证书、药品（再）注册批件、药品补充申请批件、药品临床试验批件、进出口业务相关资格证书等业务资质。

请发行人说明：

（1）发行人是否已取得生产经营所必须的相关许可、资质、认证，产品是否取得了全部必须的批文，是否满足所必须的国家、行业及地方标准规范，并披露其具体情况及有效期，是否合法有效；（2）是否存在境外经营及满足其相应的资质、认证、标准规范等要求；（3）发行人产品所含的有效成分是否存在监管及具体监管内容，产品的相关批文是否对产品的有效成分含量予以明确，发行人产品的有效成分是否符合规定；（4）发行人经销商是否具有药品销售资质；（5）发行人产品质量是否符合国家相关规定，是否因产品质量问题而受到主管机关处罚、警告或者调查，是否存在产品质量纠纷。

请保荐机构，发行人律师核查，并就发行人上述情况是否符合相关法律法规规定发表明确意见。

回复意见：

（一）发行人是否已取得生产经营所必须的相关许可、资质、认证，产品是否取得了全部必须的批文，是否满足所必须的国家、行业及地方标准规范，并披露其具体情况及有效期，是否合法有效；

本所律师查阅了《中华人民共和国药品管理法》《中华人民共和国药品管理法实施条例》《药品注册管理办法》；核查了发行人持有的药品生产许可证及药品生产质量规范认证（GMP）证书；核查了发行人已上市四种产品各规格、各剂型的（再）注册批件、补充申请批件；检索了国家药品监督管理局网站数据库收录的发行人药品资质证书、批件获取情况；对发行人质量控制中心总监、质量控制部经理进行了访谈。核查情况如下：

## 1. 发行人生产经营所必需的相关许可、资质、认证、批文

根据《中华人民共和国药品管理法》《中华人民共和国药品管理法实施条例》《药品注册管理办法》，发行人生产药品必须取得的相关许可及资质如下：

### （1） 药品生产许可证

根据《药品管理法》，开办药品生产企业，须经企业所在地省、自治区、直辖市人民政府药品监督管理部门批准并发给《药品生产许可证》。

### （2） 药品生产质量管理规范认证证书（药品 GMP 证书）

根据《药品管理法》，药品生产企业必须按照《药品生产质量管理规范》组织生产，并取得药品监督管理部门颁发的药品生产质量管理规范认证证书。

### （3） 药品注册证书和药品注册批件

根据《药品注册管理办法》，国家食品药品监督管理局对拟上市销售药品的安全性、有效性、质量可控性等进行审查，新药申请符合规定的，发给新药证书；申请人已持有《药品生产许可证》并具备生产条件的，同时发给药品批准文号。

### （4） 药品补充申请批件

根据《药品注册管理办法》，变更研制新药、生产药品和进口药品已获批准证明文件及其附件中载明事项的，应当提出补充申请，并取得《药品补充申请批件》。

### （5） 药品再注册批件

根据《药品注册管理办法》，国家食品药品监督管理局核发的药品批准文号、《进口药品注册证》或者《医药产品注册证》的有效期为 5 年。有效期届满，需要继续生产或者进口的，申请人应当在有效期届满前 6 个月申请再注册。

### （6） 药物临床试验批件

根据《药品注册管理办法》，进行药物的临床试验（包括生物等效性试验）必须取得《药物临床试验批件》。

## 2. 发行人已取得的相关许可、资质、认证、批文

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

### （1）药品生产许可证

发行人现持有福建省食品药品监督管理局核发的编号为闽 20160074 的《药品生产许可证》，核准生产范围为小容量注射剂、冻干粉针剂、治疗用生物制品，有效期至 2020 年 12 月 31 日。

### （2）药品 GMP 证书

发行人现持有福建省食品药品监督管理局于 2017 年 11 月 20 日核发的编号为 FJ20170013 的《药品 GMP 证书》，地址为福建省厦门市海沧新阳工业区翁角路 330 号，认证范围为生物制品[注射用重组人粒细胞巨噬细胞刺激因子（冻干粉针剂）、注射用重组人白介素-11（冻干粉针剂）、重组人粒细胞刺激因子注射液（小容量注射剂）]，有效期至 2022 年 11 月 19 日。

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

### （3）新药证书

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

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

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

11”。

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

#### （4）药品（再）注册批件

发行人持有的药品（再）注册批件及有效期如下：

序号	药品批准文号	颁发机关	许可或证书内容	有效期
1	国药准字 S20043034	福建省食品药品监督管理局	注射用重组人粒细胞巨噬细胞刺激因子（50ug/支）	至2020/9/23
2	国药准字 S10980037	福建省食品药品监督管理局	注射用重组人粒细胞巨噬细胞刺激因子（75ug/支）	至2020/9/23
3	国药准字 S20043038	福建省食品药品监督管理局	注射用重组人粒细胞巨噬细胞刺激因子（100ug/支）	至2020/9/23
4	国药准字 S10980038	福建省食品药品监督管理局	注射用重组人粒细胞巨噬细胞刺激因子（150ug/支）	至2020/9/23
5	国药准字 S10980039	福建省食品药品监督管理局	注射用重组人粒细胞巨噬细胞刺激因子（300ug/支）	至2020/9/23
6	国药准字 S20043035	福建省食品药品监督管理局	注射用重组人粒细胞巨噬细胞刺激因子（400ug/支）	至2020/9/23
7	国药准字 S19990040	福建省食品药品监督管理局	重组人粒细胞刺激因子注射液（75ug/支）	至2020/9/23
8	国药准字 S20033050	福建省食品药品监督管理局	重组人粒细胞刺激因子注射液（100ug/支）	至2020/9/23
9	国药准字 S19990041	福建省食品药品监督管理局	重组人粒细胞刺激因子注射液（150ug/支）	至2020/9/23
10	国药准字 S20033047	福建省食品药品监督管理局	重组人粒细胞刺激因子注射液 [200ug/支；125ug(1000万 IU)/0.5ml/支(预充式)；200ug(1600万IU)/0.5ml/支(预充式)]	至2020/9/23



11	国药准字 S19990042	福建省食品药 品监督管理局	重组人粒细胞刺激因子注射液 [300ug/支；300ug(240万 IU)/0.5ml/支(预充式)]	至2020/9/23
12	国药准字 S20033046	福建省食品药 品监督管理局	重组人粒细胞刺激因子注射液 (480ug/支)	至2020/9/23
13	国药准字 S20050040	福建省食品药 品监督管理局	注射用重组人白介素- 11[1mg(800万单位)/支]	至2020/9/23
14	国药准字 S20050036	福建省食品药 品监督管理局	注射用重组人白介素- 11[1.5mg(1200万单位)/支]	至2020/9/23
15	国药准字 S20050037	福建省食品药 品监督管理局	注射用重组人白介素- 11[2mg(1600万单位)/支]	至2020/9/23
16	国药准字 S20050038	福建省食品药 品监督管理局	注射用重组人白介素- 11[3mg(2400万单位)/支]	至2020/9/23
17	国药准字 S20050039	福建省食品药 品监督管理局	注射用重组人白介素- 11[5mg(4000万单位)/支]	至2020/9/23
18	国药准字 S20160001	国家食品药品 监督管理总局	聚乙二醇干扰素 $\alpha$ -2b注射液 [180ug(60万U)/0.5ml/支（西林 瓶）、180ug(60万U)/0.5ml/支 (预充式)]	至2021/9/1

(5) 药品补充申请批件

发行人持有的药品补充申请批件及有效期如下：

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

4	2013B01672 2013B01673 2013B01674 2013B01679	国家食品药品监督管理总局	重组人粒细胞刺激因子注射液增加3个预充式规格，并提高质量标准。
5	闽 B201600019	福建省食品药品监督管理局	重组人粒细胞刺激因子注射液（预充式）等3个品种的有效期由24个月延长至36个月
6	闽 B201600041	福建省食品药品监督管理局	聚乙二醇干扰素 $\alpha$ -2b 注射液有效期由24个月延长至36个月
7	2017B02675	国家食品药品监督管理总局	聚乙二醇干扰素 $\alpha$ -2b 注射液增加规格90 $\mu$ g (33万U)/0.5ml/支（预充式）
8	2017B01072	国家食品药品监督管理总局	增加聚乙二醇干扰素 $\alpha$ -2b 注射液适用于治疗成人慢性乙型肝炎的适应症
9	2017B03048	国家食品药品监督管理总局	将药品注册申请人由厦门特宝生物工程股份有限公司和厦门伯赛基因转录技术有限公司变更为厦门特宝生物工程股份有限公司
10	2017B02676	国家食品药品监督管理总局	聚乙二醇干扰素 $\alpha$ -2b 注射液增加规格135 $\mu$ g (50万U)/0.5ml/支（预充式）
11	闽 B201200049	福建省食品药品监督管理局	注射用重组人白介素-11 有效期由24个月延长至30个月

#### （6） 药品临床试验批件

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

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

5	Y型PEG化重组人生长激素注射液	2010L01901	国家食品药品监督管理局	2.0mg/支	2010年4月27日
6	Y型PEG化重组人促红素注射液	2011L02172	国家食品药品监督管理局	50ug（1.5万U/支）/0.5ml/支	2011年11月30日
7	Y型PEG化重组人干扰素 $\alpha$ 2a注射液	2012L02745	国家食品药品监督管理局	180ug（60万IU）/0.5ml/支	2012年12月9日
8	重组人白介素-11注射液	2013L00184	国家食品药品监督管理局	2mg（1600万单位）/支，装量0.4ml/支	2013年1月21日
9	Y型PEG化重组人粒细胞刺激因子注射液	2013L01925	国家食品药品监督管理局	1.0mg（ $4.0 \times 10^7$ U）/0.5ml/支	2013年9月7日
10	注射用重组人生长激素	2014L01969	国家食品药品监督管理局	1.5mg/支	2014年10月18日

### 3. 发行人是否满足所必需的国家、行业及地方标准规范

#### （1） 国家标准

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

发行人的药品需要满足国家药品标准，具体而言：

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

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

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

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

## （2） 行业标准和地方标准

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

综上，截至当前，发行人已取得生产经营所必需的相关许可、认证，发行人产品亦取得了全部必需的批文，满足了所必需的国家、行业及地方规范标准。上述资质、许可、认证等均合法有效。

## （二） 是否存在境外经营及满足其相应的资质、认证、标准规范等要求

### 1. 境外销售情况

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

单位：万元

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

### 2. 发行人在境内取得的出口相关资质

发行人于 2016 年 11 月 30 日取得《对外贸易经营者备案登记表》，于 2014 年 9 月 24 日取得《报关单位注册登记证书》，前述两项证书长期有效。

发行人现持有福建省食品药品监督管理局于 2018 年 1 月 23 日核发的《药品销售证明书》（编号为 2018-002），有效期至 2020 年 1 月 23 日，证书载明的产品如下表所示：

序号	产品名称	批准文号
1	注册用重组人粒细胞巨噬细胞刺激因子	国药准字 S10980037;S10980038;S10980039;S20043034;S20043035;S20043038
2	重组人粒细胞刺激因子注射液	国药准字 S19990040;S19990041;S19990042;S20033046;S20033047; S20033050
3	注射用重组人白细胞介素-11	国药准字 S20050036; S20050037;S20050039;S20050040
4	聚乙二醇干扰素 $\alpha$ -2b 注射液	国药准字 S20160001;S20174005;S20174006

### 3. 发行人在境外取得的资质、认证文件

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

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

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

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

### （三）发行人产品所含的有效成分是否存在监管及具体监管内容，产品的相关批文是否对产品有效成分含量予以明确，发行人产品有效成分是否符合规定

#### 1. 发行人产品有效成分

截至目前，发行人已获准销售的药品共有四个，分别为特尔立、特尔津、特尔康及派格宾，所含有效成分分别为：重组人粒细胞巨噬细胞刺激因子、重组人粒细胞刺激因子、重组人白介素-11 及聚乙二醇干扰素  $\alpha$ -2b。

#### 2. 对发行人产品有效成分的监管

根据《药品管理法》规定，药品所含成份与国家药品标准规定的成份不符的，为假药；药品成份的含量不符合国家药品标准的，为劣药；国家禁止生产、销售假药、劣药。

因发行人的所有产品均为生物药品，非疫苗、麻醉药品、精神药品、易制毒化学药品等存在特殊监管的药品种类，故对发行人有效成分的监管主要体现为发行人生产的产品应符合相应的标准，即《中华人民共和国药典》、药品的注册标准和其他标准。

#### 3. 产品相关批文是否对产品有效成分含量予以明确

发行人获得的药品注册批件的附件载明了药品的有效成份。

#### 4. 发行人产品有效成分是否符合规定

根据发行人成品检验报告，发行人已获准上市的四个产品的有效成分与其相应监管标准的对比情况如下：

(1) 注射用重组人粒细胞巨噬细胞刺激因子成品企业标准与中国药典对比表

检验项目	企业标准	中国药典	是否符合中国药典
鉴别试验	应为阳性	应为阳性	是
外观	应为白色疏松体，加入标示量灭菌注射用水后应迅速复溶为澄明液体。	应为白色疏松体，按标示量加入灭菌注射用水后应迅速复溶为澄明液体。	是
可见异物	应符合规定	应符合规定	是
装量差异	应符合规定	应符合规定	是
不溶性微粒	每支中含 10 $\mu$ m 及 10 $\mu$ m 以上的微粒不得过 6000 粒，含 25 $\mu$ m 及 25 $\mu$ m 以上的微粒不得过 600 粒。	每个供试品容器（份）中含 10 $\mu$ m 及 10 $\mu$ m 以上的微粒数不得过 6000 粒，含 25 $\mu$ m 及 25 $\mu$ m 以上的微粒数不得过 600 粒。	是
水分	$\leq 3.0\%$	应不高于 3.0%	是
pH 值	应为 6.5~7.5	应为 6.5~7.5	是
渗透压摩尔浓度	应为 250~370mOsmol/kg	应符合批准的要求	是，备案件（201100080）上为 250~370mOsmol/kg
生物学活性	应为标示量的 80%~150%	应为标示量的 80%~150%	是
残余抗生素活性	不应有残余抗生素活性	不应有残余氨苄西林或其他抗生素活性	是
无菌检查	应符合规定	应符合规定	是
细菌内毒素检查	应 $<0.25$ EU/支	每 1 支/瓶应小于 10EU	是
异常毒性检查	应符合规定	应符合要求	是
热原检查	应符合规定	无要求	是

## (2) 重组人粒细胞刺激因子注射液成品企业标准与中国药典对比表

检验项目	企业标准	中国药典	是否符合中国药典
鉴别试验	应为阳性	应为阳性	是
外观	应为澄明液体	应为澄明液体	是
可见异物	应符合规定	应符合规定	是
装量	每支注射液的装量均不得少于其标示量	应不低于标示量	是
不溶性微粒	每支中含 10 $\mu$ m 及 10 $\mu$ m 以上的微粒不得过 6000 粒，含 25 $\mu$ m 及 25 $\mu$ m 以上的微粒不得过 600 粒。	每个供试品容器（份）中含 10 $\mu$ m 及 10 $\mu$ m 以上的微粒数不得过 6000 粒，含 25 $\mu$ m 及 25 $\mu$ m 以上的微粒数不得过 600 粒。	是
pH 值	应为 3.5~4.5	应为 3.5~4.5	是
渗透压摩尔浓度	应为 250~370mOsmol/kg	应符合批准的要求	是，补充申请备案件（201100079）上为 250~370mOsmol/kg
生物学活性	应为标示量的 80%~150%	应为标示量的 80%~150%	是
残余抗生素活性	不应有残余抗生素活性	不应有残余氨苄西林或其他抗生素活性	是
无菌检查	应符合规定	应符合规定	是
细菌内毒素检查	西林瓶式的包装： 480 $\mu$ g/支应<0.4EU/支 其它规格应<0.25EU/支	每 1 支/瓶应小于 10EU	是



检验项目	企业标准	中国药典	是否符合中国药典
	预充式的包装：应<1EU/支		
异常毒性检查	应符合规定	应符合规定	是
热原检查	应符合规定（西林瓶式）	无要求	是
蛋白质含量	应为标示量的90.0%~120.0%	应为标示量的90%~130%	是
纯度	应不低于95.0%	无要求	是
甘露醇含量	应为标示量的80.0%~120.0%	无要求	是

## (3) 注射用重组人白介素-11 成品企业标准与中国药典对比表

检验项目	企业标准	中国药典	是否符合中国药典
鉴别试验	应为阳性	应为阳性	是
外观	应为白色疏松体，按标示量加入灭菌注射用水后在规定时间内复溶为澄明液体。	应白色或类白色疏松体。	是
复溶时间	按标示量加入灭菌注射用水后轻轻摇匀，应在5分钟内溶解为澄明液体。	无要求	是
溶液的澄清度	按标示量加入灭菌注射用水，复溶后溶液应澄清。如显浑浊，应与1号浊度标准液（通则0902）比较不得更浓	按标示量加入灭菌注射用水，复溶后溶液应澄清。如显浑浊，应与1号浊度标准液（通则0902）比较，不得更浓。	是
可见异物	应符合规定	应符合规定。	是
装量差异	应符合规定	应符合规定	是
不溶性微粒	每支中含10 $\mu$ m及10 $\mu$ m以上的微粒不得过6000粒，含	每个供试品容器（份）中含10 $\mu$ m及10 $\mu$ m以上的微粒数不得过6000粒，含25 $\mu$ m及	是

检验项目	企业标准	中国药典	是否符合中国药典
	25 $\mu$ m 及 25 $\mu$ m 以上的微粒不得过 600 粒。	25 $\mu$ m 以上的微粒数不得过 600 粒。	
水分	应 $\leq$ 3.0%	应不高于 3.0%	是
pH 值	应为 6.5~7.5	应为 6.5~7.5	是
渗透压摩尔浓度	应为 330~500mOsmol/kg	应符合批准的要求	是，国家药品标准颁布件（2012）国药标字 S-010 号上为 330~500mOsmol/kg
生物学活性	应为标示量的 80%~150%	应为标示量的 80%~150%	是
残余抗生素活性	不应有残余氨苄西林活性	不应有残余氨苄西林或其他抗生素活性	是
无菌检查	应符合规定	应符合规定	是
细菌内毒素检查	应 $<$ 5EU/支	每 1 支/瓶应小于 10EU	是
蛋白质含量	应为标示量的 80.0%~120.0%	应为标示量的 80%~120%	是
甘氨酸含量	应为 1.8%~2.8%	应符合批准的要求	是，国家药品标准颁布件（2012）国药标字 S-010 号上为 1.8%~2.8%
异常毒性检查	应符合规定	应符合规定	是
热原检查	应符合规定	无要求	是

(4) 聚乙二醇干扰素  $\alpha$ -2b 注射液成品企业标准与注册标准对比表

检验项目		企业标准	中国药典	是否符合中国药典
鉴别试验	免疫斑点法	应为阳性	应为阳性	是
	高效液相色谱法	供试品主峰的保留时间应与对照品保留时间一致	供试品主峰的保留时间应与对照品保留时间一致	是
外观		应为无色澄明液体，无肉眼可见的不溶性杂质。	应为无色澄明液体，无肉眼可见的不溶性杂质。	是
可见异物		应符合规定	应符合规定	是
不溶性微粒		每支中含 $10\mu\text{m}$ 及 $10\mu\text{m}$ 以上的微粒不得过 3000 粒，含 $25\mu\text{m}$ 及 $25\mu\text{m}$ 以上的微粒不得过 300 粒。	每支中含 $10\mu\text{m}$ 及 $10\mu\text{m}$ 以上的微粒不得过 6000 粒，含 $25\mu\text{m}$ 及 $25\mu\text{m}$ 以上的微粒不得过 600 粒。	是
装量		应不低于标示量。	应不低于标示量。	是
pH 值		4.6~5.4	4.5~5.5	是
渗透压摩尔浓度		230~350mOsmol/kg	230~350mOsmol/kg	是
生物学活性		应为标示量的 70%~130%	应为标示量的 70%~130%	是
无菌检查		应符合规定	应符合规定	是
细菌内毒素检查		<2EU/支	应小于 2EU/支	是
异常毒性检查		应符合规定	应符合规定	是
蛋白质含量		应为标示量的 90.0%~110.0%	应为标示量的 90.0%~110.0%	是
未修饰干	非还原型 SDS-PAGE 法	$\leq 0.5\%$	应不高于 0.5% 的控制带	是

检验项目		企业标准	中国药典	是否符合中国药典
扰素 $\alpha$ -2b	HPLC-RP 法	$\leq 0.5\%$	应不高于 0.5%	是
大分子修饰蛋白		$\leq 3.0\%$	应不高于 3.0%	是
纯度		$\geq 97.0\%$	应不低于 97.0%	是
门冬氨酸含量		应为标示量的 90.0%~110.0%	应为标示量的 90.0%~110.0%	是
甘露醇含量		应为标示量的 90.0%~110.0%	应为标示量的 90.0%~110.0%	是

通过实施上述核查程序，本所律师认为，截至本补充法律意见书出具之日，经比对发行人现已获准销售的四个产品的成品检验报告和其相应监管标准，上述四个产品的有效成分均符合规定。

#### （四） 发行人经销商是否具有药品销售资质

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

经核查，截至 2018 年 12 月 31 日，与发行人存在业务关系的经销商均为药品销售企业，均取得了相应的《药品经营许可证》和《药品经营质量管理规范认证证书》，具备药品销售的资质。

#### （五） 发行人产品质量是否符合国家相关规定，是否因产品质量问题而受到主管机关处罚、警告或者调查，是否存在产品质量纠纷

##### 1. 发行人产品质量是否符合国家相关规定

###### （1） 发行人的质量管理措施

根据发行人说明及对发行人质量控制中心负责人的访谈，发行人严格控制产品的质量，制定了药品质量管理制度，采取有效措施保障产品质量，具体如

下：

#### 1) 总体管理

为对药品生产、销售过程中的各个环节进行质量管控，发行人设置了质量管理部门统筹质量管理工作，并下设不同的科室，分别负责供应商选择、生产过程、产品入库、产品售后等环节的质量控制内容。质量管理部门负责原辅材料、内包材、中间产品及成品的检测。

#### 2) 供应商管理

发行人在选定供应商前，对供应商的信用情况、相关资质、产品质量等方面进行系统的评估，选择最为合适的供应商。发行人对供应商要进行年度评估，依据评估结果对供应商进行再评价，供应商变更执行严格的审批制度。严格控制从供应商处采购的原辅料、内包材等货物的质量。

#### 3) 生产质量控制

发行人监督生产部门的生产进行质量监督，根据抽检的规范要求对生产的产品进行抽检。发行人质量监督委员会对根据生产计划制定相应的监督与抽查计划。建立了完整的生产过程监控体系，对生产设施，系统，环境，中间产品等均按照既定的规范进行严格的检验。

#### 4) 质量检测

发行人质量控制部门下设质量检测科室，负责对原辅材料、内包材、中间产品、成品进行质量检测，检测方法以抽检为主，严格按照有关抽样法规进行抽检。此外，发行人通过持续培训，强化和提高质量体系意识，督促员工执行发行人质量管理制度。

#### 5) 放行管理

生产部门生产的产品入库前，质检部门进行抽检，抽检合格后，相关批次的药品方可入合格品库。对于已入合格品库内的产品，在完成包装后会再次进行检查，主要检查喷码包装、外包材的使用等内容，并经过质量部门的放行审核合格后，抽查合格后才可批准销售。

#### 6) 产品售后管理

发行人产品售出后,若经核实确认产品非因质量问题而退货,可入合格品库;若因产品问题而召回,或运输过程中发生可能影响质量的情形,产品禁止使用,且质量部门会对产品做进一步调查,处理,并针对性进行预防和纠正措施。

#### 7) 变更控制

发行人严格按照已制定的标准和流程对产品质量进行严格控制,若需要对相关标准和流程进行改变,需由变更委员会审核通过后方可进行变更。

#### 8) 偏差管理

如果质量控制过程中发生了与标准要求相偏离的情况,需要核实原因,逐级上报,并采取纠正预防措施。

### (2) 发行人的产品质量

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

2. 发行人是否因产品质量问题而受到主管机关处罚、警告或者调查,是否存在产品质量纠纷

厦门市市场监督管理局于2019年2月19日出具证明,证明自2016年1月1日至证明出具之日,未发现发行人存在因违法生产经营受到药品监督管理部门立案调查和行政处罚的情况。

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

本所律师在国家药品监督管理局、福建省食品药品监督管理局网站、中国执行信息公开网(<http://zhixing.court.gov.cn/search/>)、中国裁判文书网(<http://wenshu.court.gov.cn/>)网站以及百度网站(<https://www.baidu.com/>)进行了关键词检索,未发现与发行人产品质量问题有关的案件。

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

## 十二、《审核问询函》第 21 题

公司产品在国内销售主要采用行业内通行的经销模式，即通过在配送区域内覆盖能力较强、资信状况较好的医药经销商向终端（主要包括医疗机构及零售药房等）进行药品配送。

请发行人充分披露：（1）经销的主要模式，包括但不限于主要经销商的基本情况、合作历史、与发行人的关系、是否专门销售发行人产品，说明发行人是否区分只承担配送职能的经销商和还承担配送之外职能的经销商；（2）经销商的选取标准，及相关政策；（3）发行人的销售模式是否与同行业存在重大差异；经销模式受“两票制”影响的情况；（4）经销商的终端销售及期末存货情况，是否存在经销商渠道压货、突击进货的情况；（5）经销商的退货制度、退货后续处理、及报告期内的退货情况；（6）发行人是否存在直销，直销客户是否存在与经销商的最终客户重合的情况，若存在，请披露原因。

请发行人说明：（1）报告期内经销商的增减变动情况、相应经销收入的增减变动情况；（2）经销商是否存在层级划分或地域划分，对各级经销商及其对外销售价格的掌控情况；（3）经销商是否存在非法人实体，如有，请做好信息披露。

请保荐机构、发行人律师和申报会计师核查：（1）经销商模式下收入确认是否符合《企业会计准则》的规定；（2）经销商选取标准、日常管理、定价机制（包括营销、运输费用承担和补贴等）、物流（是否直接发货给终端客户）、退换货机制、销售存货信息系统等方面的内控是否健全并有效执行；（3）经销商是否与发行人存在关联关系。请保荐机构、发行人律师和申报会计师核查说明对经销商业务的核查方式、核查标准、核查比例、核查证据等，并对经销商模式下收入是否最终实现发表明确意见。

回复意见：

（一）经销商模式下收入确认是否符合《企业会计准则》的规定



根据发行人提供的销售合同以及发行人的说明，发行人国内销售产品收入的确认时点为：由公司负责运输的，于产品送达客户指定地点并经对方验收后确认销售收入，商品所有权的主要报酬和风险转移；由客户自行提货的，于发货后确认销售收入。收入确认依据为经客户签收的药品销售随货同行单。

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

技术服务收入于收到款项并提交技术服务成果后确认收入。

根据致同出具的意见，上述收入确认方法符合《企业会计准则第 14 号——收入》的规定，具体如下：

1. 企业已将商品所有权上的主要风险和报酬转移给购货方；

特宝生物与各经销商签订的销售协议中约定：“货物到达双方约定的交货地点前的一切费用和 risk 由特宝生物承担，货物到达经销商仓库所在地后的费用和 risk 由经销商承担”。特宝生物已根据合同或订单的约定将产品交付给经销商，并由经销商签收确认，表明特宝生物已将货物所有权上的主要风险和报酬转移给购货方。

2. 企业既没有保留通常与所有权相联系的继续管理权，也没有对已售出的商品实施有效控制

特宝生物与各经销商签订的销售协议中约定：“特宝生物不接受已经过效期的产品退换货；非药品质量问题或由于经销商贮存、保管不当引起的质量问题，特宝生物不予受理相应的退换货”。货物运达经销商仓库并经经销商签收后，由经销商对货物实施有效控制。

3. 收入的金额能够可靠计量

特宝生物与经销商签订的销售协议明确约定了药品销售价格，收入金额能够可靠计量。

4. 相关的经济利益很可能流入企业

特宝生物与经销商签订的销售协议明确约定了付款条件及对经销商的信用政策，使得收入相关的经济利益很可能流入企业。

#### 5. 相关的已发生或将发生的成本能够可靠地计量

特宝生物能够可靠计量药品销售成本，使得产品相关的成本能够可靠计量。

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

**（二）经销商选取标准、日常管理、定价机制（包括营销、运输费用承担和补贴等）、物流（是否直接发货给终端客户）、退换货机制、销售存货信息系统等方面的内控是否健全并有效执行；**

本所律师查阅了发行人与销售相关的管理制度，并访谈了发行人的销售等业务部门。

#### 1. 经销商选取标准及日常管理制度

公司制定了《客户管理规定》对经销商遴选和保持标准进行了规定。首先，公司根据业务需求进行经销商的甄选，主要甄选的审核维度由经营资格、资金实力、商业信誉、网络覆盖能力、客户的自身管理状况及 GSP 等构成。通过甄选，每个区域根据情况选择综合评价较高的商业客户作为公司的合作伙伴。同时，根据经销商的基本情况，对其信用等级进行评估，赋予其相对应的授信额度和授信天数。最后，根据各地药品招标规则、行业配送费率水平，确定渠道配送政策，包含：药品种类、供货价格、付款天数等，同时签订《年度购销协议书》及/或《购销合同》。

公司每年根据与经销商的业务合作情况及其基本资料进行综合评价，评价维度主要包括：合作期限、企业性质、企业规模、销售额、逾期账款占比销售额比例等；根据评分结果，更新各经销商的信用等级，并授予新的授信额度和授信天数。

#### 2. 定价机制

发行人制定了《国内市场业务管理》制度，对新产品定价管理流程及招标价

格管理流程等进行了规定，公司产品的定价机制如下：

根据国家发改委等部委颁布的《关于印发推进药品价格改革意见的通知》，自2015年6月1日起，除麻醉药品和第一类精神药品外，取消原政府制定的药品价格。根据《关于印发推进药品价格改革意见的通知》等文件，由于公司现有上市药品的药品通用名均被纳入现行的国家医保目录（乙类），公司主要以参与省（直辖市、自治区）级招标采购、直接挂网及备案采购确定产品具体定价。在招标采购中，公司通常会参考原政府定价和同类产品的价格，结合药品生产成本和经营费用等制定产品的投标价格，相关中标价格需在完成各省、直辖市、自治区的招投标过程后确定。部分省级医药招投标管理部门亦会按照《国务院办公厅关于完善公立医院药品集中采购工作的指导意见》中实施分类采购的方式，采取直接挂网和备案采购等将部分药品纳入该省、直辖市、自治区的药品统一采购平台，以便医院能够通过该平台向医药经销商和医药企业采购药物。直接挂网和备案采购的药品价格确定则主要以参考其他地区同一品种药品的中标价并进行议价等进行确定。

发行人对经销商销售的定价原则为参考终端所在省、市级中标/挂网价，以招投标价格\*（1-配送费率）确定，根据不同经销商的经营规模、资信水平、服务能力，公司会为不同经销商设定不同的配送费率。同时，针对不同终端存在的价格差异，需要根据经销商的销售流向对经销商进行价格补差。因此，公司对不同经销商的销售价格存在差异。

发行人经销商仅承担配送职能，无需承担市场推广职能，产品推广由发行人自行负责，因此上述定价原则中未考虑营销方面的因素。发行人国内销售产品运输费用除个别客户自提以外，主要由发行人自行承担。

### 3. 物流

发行人制定了《国内市场业务管理》制度，对销售订单与发货管理流程进行了规定。发行人将产品发货至经销商指定的收货地点，不存在直接发货给终端医疗机构的情况。

### 4. 退换货机制

根据公司建立的《国内市场业务管理》、《生产管理》等相关制度，与退换货相关的规定如下：

渠道管理部接收并核对退回货物的情况，与生产中心、质量中心三方确认后根据《药品召回、退回、拒收管理程序》进行相关退货处理。若药品需要销毁，则转入生产中心“不合格品销毁流程”进行处理。

渠道管理部根据确认结果及客户提供的《退货说明》或《开具红字增值税专用发票信息表》办理退票；必要时转由商务人员提请换货（换货与正常发货一同发出）。

质量中心评定退货处理审批意见后，将《药品退货申请及处理记录》提交生产中心、财务中心和渠道管理部备案存档。

财务中心根据《药品退货申请及处理记录》及《退货说明》或《开具红字增值税专用发票信息表》等进行红字发票的开具并寄客户，最终进行账务处理。

#### 5. 销售存货信息系统

发行人建立了销售货品信息追踪制度，要求公司商务人员每周进行经销商库存监控，确保经销区域内终端配送不断货，并且确保经销商货物批号依据先进先出原则出库，避免批号过期。

根据发行人的说明以及致同出具的意见，报告期内发行人对经销商的选取标准、日常管理、定价以及退换货机制、存货信息系统的管理等方面的内控，符合《企业内部控制应用指引》的规定并有效运行。

#### （三）经销商是否与发行人存在关联关系

本所律师查阅了发行人及其子公司伯赛基因的工商档案，以及发行人股东、发行人董事、监事、高级管理人员填写的关于关联关系的调查问卷；在国家企业信用信息公示系统对发行人的关联企业的相关信息进行了检索，核实其是否为发行人的经销商以及其经营范围是否包含药品销售；对发行人股东以及发行人的董事、监事、高级管理人员进行了访谈；在“天眼查”或“企查查”网站对发行人的关联自然人的对外投资及任职情况进行了检索；对相关经销商进行了走访，取

得了其出具的关于与发行人及其关联方不存在关联关系的确认函；对于发行人报告期内每年销售额排名前十的经销商，在国家企业信用信息公示系统查询其股东及董事、监事信息，核实是否与发行人的关联方重合。

经核查，截至本补充法律意见书出具之日，发行人的经销商与发行人不存在关联关系。

**（四）请保荐机构、发行人律师和申报会计师核查说明对经销商业务的核查方式、核查标准、核查比例、核查证据等，并对经销商模式下收入是否最终实现发表明确意见。**

#### 1. 核查方式及核查证据

本所律师访谈了发行人总经理、主管销售工作的副总经理、财务总监，了解报告期内发行人对经销商的主要管理政策、主要经销商的库存政策及所销售商品的最终去向、发行人与主要经销商的业务流程、结算模式、退换货条款等，了解发行人的收入确认政策；通过前述核查，形成了访谈记录。

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

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

本所律师查阅了公司销售与收款流程的相关内控制度文件，并向公司销售及财务人员了解其执行情况；抽查了销售收入明细账对应的交易，检查销售合同、订单、出库单、运单、发票、随货同行单及客户签收记录，核实了交易的真实性和准确性；通过上述核查形成了销售循环测试底稿。

本所律师按照“重点覆盖+随机抽样”的原则，实地走访了相关经销商，现场观察其经营场所、人员规模和仓库并对其主要经办人员进行访谈问卷调查，获取经销商对工商资料的确认以及提供已盖章的经营资质证书、无关联关系声明、反商业贿赂承诺和报告期内采购发行人产品的流向单、期末存货结存表等资料，并拍照留底；通过上述核查形成了现场走访工作底稿。

对于部分建设了网上流向查询系统的经销商，本所律师还取得了发行人提供的客户官方网站流向查询系统的账户信息，亲自登陆并获取了客户报告期内的发行人产品销售流向单、期末存货结存表，以及由发行人客户根据合同约定定期通过邮件向发行人发送的流向单和期末存货结存表；通过上述核查，形成了客户销售流向工作底稿。

本所律师函证了报告期内发行人主要经销商，就发行人报告期各期对经销商的销售收入和期末应收账款余额进行了函证，确认是否与公司账面记录情况相一致；通过上述核查，形成了函证工作底稿。

## 2. 核查标准及核查比例

### （1）销售循环测试抽取标准

本所律师获取了发行人的收入明细表，抽取了报告期各期 10 笔以上销售收入明细，取得销售循环各关键节点的单据，判断发行人销售相关内部控制是否健全、有效，销售是否真实发生。

### （2）通过走访核查主要经销商的范围

#### 1) 走访主要经销商的选择标准

##### a. 报告期各期大客户及各期新增的主要经销商客户

取得发行人报告期各年度的国内经销商客户明细表，首先将各期销售收入大于 200 万的国内经销商客户纳入走访核查范围（包括各期新增或涨幅 50%以上且当年销售收入超过 200 万元的经销商）。

##### b. 报告各期销售收入大幅下降及撤销的主要经销商客户

将报告期各期销售收入大幅下降的主要经销商（当年销售收入同比上年下降 50%以上且上年销售收入超过 200 万元）及撤销的主要经销商纳入走访核查范围。

##### c. 分层随机抽取普通经销商

将 200 万元以下的经销商，分为 100 万元-200 万元，以及 100 万元以下两个区间，在每层中按照一定的比例随机抽取普通经销商客户纳入走访核查范围。

## 2) 通过走访核查主要经销商的具体范围

选择标准	抽取数量（家）
标准 A 及标准 B，扣除重复项	71
标准 C，分层随机抽取普通经销商客户	11
合计	82

## 3) 走访主要经销商销售收入占经销模式销售收入的比重

本次上市的中介机构通过走访的方式，核查发行人各期销售收入占营业收入总额的比例分别为 81.28%、84.69%和 82.65%。

单位：万元

项目	2018 年度	2017 年度	2016 年度
走访经销商销售收入	37,048.51	27,361.85	22,789.40
营业收入	44,828.27	32,308.15	28,037.05
占比	82.65%	84.69%	81.28%

注：走访经销商销售收入未考虑预估退货率以及预估销售折让计提预计负债的因素。

## (3) 通过函证核查经销商的范围

中介机构对于当期销售金额在 300 万元以上的经销商全部进行函证、100 万元至 300 万元按比例抽取一定经销商进行函证、100 万元以下的随机抽取若干笔进行函证，各期发函金额比例均达到营业收入的 70%以上。

单位：万元

项目	2018 年度	2017 年度	2016 年度
函证经销商销售收入	35,424.67	27,608.17	23,161.32
营业收入	44,828.27	32,308.15	28,037.05
函证占比	79.02%	85.45%	82.61%

注：发函经销商销售收入未考虑预估退货率以及预估销售折让计提预计负债的因素。

## (4) 检查经销商销售流向及期末库存的范围

本所律师现场走访时获取了经销商报告期各期向发行人采购产品的流向单、期末存货结存表，并由经销商加盖公章。

对于部分建设了网上流向查询系统的经销商，本所律师还取得了发行人提供的经销商官方网站流向查询系统的账户信息，获取了客户报告期内的发行人产品流向单、期末存货结存表。

同时，根据公司与经销商签订的年度购销协议约定，经销商应定期通过邮件向发行人提供销售流向单和期末存货结存表。

本所律师同时获取了上述三个来源的数据，并通过后两个数据源来核实了走访取得流向和库存数据的可靠性。核查销售流向及期末库存的经销商占营业收入的比例如下：

单位：万元

项目	2018 年度	2017 年度	2016 年度
核查销售流向及期末库存的经销商销售收入	37,048.51	27,361.85	22,789.40
营业收入	44,828.27	32,308.15	28,037.05
占比	<b>82.65%</b>	<b>84.69%</b>	<b>81.28%</b>

注：核查销售流向及期末库存的经销商销售收入未考虑预估退货率以及预估销售折让计提预计负债的因素。

#### （5） 通过检查销售回款核查经销商的范围

本所律师抽取了发行人银行存款日记账中单笔金额大于或等于 50 万元的销售回款记录，一一核对至银行对账单或转账凭证，并取得了对应的原始凭证，核实会计账簿、银行流水、原始凭证三者信息是否一致，是否存在异常情况。

通过上述检查覆盖的经销商范围如下：

项目	2018 年度	2017 年度	2016 年度
核查银行流水经销商家数（家）	46	46	24
核查银行流水经销商销售收入（万元）	27,785.50	20,486.99	13,437.80



占营业收入比重	61.98%	63.41%	47.93%
---------	--------	--------	--------

注：核查银行流水经销商销售收入未考虑预估退货率以及预估销售折让计提预计负债的因素。

### 3. 核查情况

#### （1） 发行人经销模式及收入确认整体情况

发行人国内药品销售采用行业通行的经销模式，即通过在配送区域内覆盖能力较强、资信状况较好的医药经销商向终端（主要包括医疗机构及零售药房等）进行药品配送。医药经销商不承担药品的专业化推广职能，仅根据其授权区域内终端临床用药需求，向公司提出采购需求，并完成产品配送及销售回款过程。

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

“货物到达双方约定的交货地点前的一切费用和风险由甲方承担，货物到达乙方约定交货地点后的费用和风险由乙方承担。乙方收到甲方药品时，应对照甲方的随货同行单当面检验，如没有异议，则在随货同行单上注明签收时间、收货人并加盖收货章。如乙方在签收后发现货品存在短少、挤压、破损、名称、规格、数量、批号等与相应资质资料不符的情况，应在收到药品 15 个工作日内书面形式通知甲方，并提供盖公章的证明，经甲方核实，由甲方负责调换。如乙方未在上述规定日期内对货品向甲方提出书面通知，以及未在规定时间内提供出相应证明，则被认为完全接受该批货品。”

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

#### （2） 销售循环穿行测试情况

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

出库单、运单、发票、随货同行单及客户签收记录，经检查，上述原始凭证完整，客户名称、产品、数量、金额匹配一致，且已取得了客户签收确认，销售循环测试不存在异常。

### （3） 走访经销商的核查情况

#### 1) 营业执照、工商登记资料及经营资质的检查

本所律师取得了所走访的经销商的营业执照、工商登记资料及《药品经营许可证》、《药品经营质量管理规范认证证书》等经营资质，核对记载的注册资本、地址、成立时间、经营范围、法定代表人等信息，确认客户的真实存续，评估交易的商业合理性、经营的合法性，并判断是否与发行人之间存在关联关系。

根据取得的经销商调查问卷及网络查询，走访的主要经销商成立时间较长，走访经销商的成立时长分布情况如下：

成立时长分布	经销商数量
50 年以上	2
30 年-50 年	4
10 年-30 年	60
3 年-10 年	13
3 年以内	3
<b>合计</b>	<b>82</b>

根据取得的经销商调查问卷及网络查询，走访经销商的实缴注册资本规模主要集中在 1000 万元-5 亿元之间，走访经销商的注册资本分布情况如下：

注册资本分布	经销商数量
10 亿元以上	4
5-10 亿元	5
1-5 亿元	33
5000 万元-1 亿元	13
1000 万元-5000 万元	19

500 万元-1000 万元	5
500 万元以下	1
<b>合计</b>	<b>80</b>

注：其中两家经销商的注册资本信息无法获取。

经核查，走访经销商均真实存续，经销商的经营范围均包含药品销售等相关领域，经销商均拥有相应的经营资质，其与发行人之间的交易具有商业合理性。

## 2) 生产经营场所与仓库的检查

本所律师在走访中实地查看了经销商的生产经营场所，确认经销商生产经营场所均正常经营，并配备了正常的工作人员。现场查看了部分经销商的仓库，确认发行人产品真实存在，且不存在大量积压的情况。

## 3) 对经销商主要经营者的访谈和确认

本的律师对走访经销商的主要经办人员进行了访谈，在访谈过程中，为确保核查要求与核查问题的完整覆盖，访谈程序以访谈问卷为基础展开，结合核查具体要求和发行人经营特点设计重点关注问题，逐题经受访人员完成问答之后，请受访人员签字确认记录内容的准确性与完整性。

相关访谈内容包括：

a. 了解走访经销商基本情况，包括但不限于经销商与发行人的合作开展情况，经营规模，是否仅销售发行人产品，经销商的终端销售情况等；

b. 了解报告期发行人与走访经销商签订的销售合同主要条款，包括信用政策、送货方式、定价机制、退换货政策、付款方式等；

c. 了解并确认走访经销商的主要股东、关键经办人员及亲属与发行人及其主要股东、实际控制人、董监高是否存在关联关系，上述人员在发行人及发行人关联方处任职情况；

d. 了解并确认发行人及主要股东、实际控制人、董监高及其关联方是否持有走访经销商权益、在走访经销商处任职、与经销商发生交易的情况。除购销关系

外，走访经销商与发行人是否有其他利益安排或者约定；

e. 了解并确认走访经销商是否存在商业贿赂行为，是否有因商业贿赂被有关部门处罚的情况，是否在业务开展过程中严格遵守法律法规中关于禁止贿赂的规定；

经核查，走访经销商的情况如下：

a. 大部分走访经销商的销售规模较大，不存在仅经营发行人产品的经销商。

b. 根据访谈的情况，走访经销商均与发行人签订了正式的经销协议，走访经销商对经销协议中的信用政策、送货方式、定价机制、退换货政策、付款方式等核心条款进行了确认，实际执行情况符合合同约定。

c. 经核查，走访经销商的主要股东、关键经办人员及亲属与发行人及其主要股东、实际控制人、董监高均不存在关联关系，上述人员在发行人及发行人关联方处均未任职，发行人及主要股东、实际控制人、董监高及其关联方未持有走访经销商权益，未在走访经销商处任职，除购销关系外，走访经销商与发行人不存在其他利益安排或者约定。取得经销商盖章确认的《关于无关联关系的承诺函》。

d. 经核查，走访经销商在经营过程中将严格遵守特宝生物或其子公司进行招标、推广、市场营销、储存和销售所适用的法律、法规和行政规章制度中关于禁止贿赂的规定，走访经销商不存在商业贿赂行为，也不存在因商业贿赂被有关部门处罚的情况，取得经销商盖章确认的《反商业贿赂承诺》。

#### 4) 获取走访经销商销量流向单、期末存货结存表

本所律师获取了现场走访经销商报告期各期向发行人采购产品的流向单、期末存货结存表，并由经销商加盖公章。

#### 5) 经销商最终销售的核查

除走访获取的销售流向单、期末存货结存表外，对于部分建设了网上流向查询系统的经销商，本所律师还取得了发行人提供的经销商官方网站流向查询系统的账户信息，获取了经销商报告期内的发行人产品流向单、期末存货结存表。

同时，根据公司与经销商签订的年度购销协议约定，经销商应定期通过邮件

向发行人提供销售流向单和期末存货结存表。

本所律师同时获取了上述三个来源的数据，并通过后两个数据源来核实了走访取得流向和库存数据的可靠性。经核查，走访经销商终端销售金额（以发行人各期平均供货价口径计算）及期末库存金额（以发行人各期平均供货价口径计算）数据统计如下：

项目	金额
2016 核查经销商向发行人采购金额①	22,789.40
2016 核查经销商终端销售金额②	15,927.71
占比（②/①）	<b>69.89%</b>
2017 核查经销商向发行人采购金额③	27,361.85
2017 核查经销商终端销售金额④	24,503.70
占比（④/③）	<b>89.55%</b>
2018 核查经销商向发行人采购金额⑤	37,048.51
2018 核查经销商终端销售金额⑥	39,809.44
占比（⑥/⑤）	<b>107.45%</b>
2018 年核查经销商期末发行人产品库存金额 ⑦	6,458.54
占比（⑦/⑤）	<b>16.22%</b>

注：经销商终端销售金额系已发行人向经销商的销售价格进行测算。

根据公司与经销商签订的购销协议，经销商应保证库存量不低于近 3 个月平均月销量的 1.5 倍，以确保经销商区内终端及时供货及不断货。经销商需考虑春节因素进行适当备货，2018 年年末经销商的库存规模合理。

#### （4）经销商与发行人关联关系的核查情况

除通过实地走访经销，访谈经销商主要经办人员、取得经销商盖章确认的《关于无关联关系的承诺函》外，本所律师还通过国家企业信用信息公示系统、天眼查等网站对主要经销商进行网络检索。经查询，发行人主要客户与发行人之间不存在关联关系。

### （5） 银行回款核查情况

#### 1) 销售商品、提供劳务收到的现金情况

发行人对主要经销商采取 30-120 天的信用期，经销商基本依据上述政策及时向发行人支付货款，发行人报告期各期销售商品、提供劳务收到的现金与营业收入的比重较高，营业收入的质量较好，具体情况如下：

单位：万元

项目	2018 年度	2017 年度	2016 年度
销售商品、提供劳务收到的现金	47,727.90	29,554.09	23,917.11
营业收入	44,828.27	32,308.15	28,037.05
<b>销售商品、提供劳务收到的现金占营业收入的比重</b>	<b>106.47%</b>	<b>91.48%</b>	<b>85.31%</b>

#### 2) 大额销售回款情况核查

本所律师取得了发行人已开立账户清单，并按照清单取得了特宝生物及其子公司伯赛基因报告期内的所有银行账户的对账单以及银行日记账。

本所律师报告期各年分别从银行日记账抽取了 10 笔大额流水进行了检查，取得对应了原始凭证，确定账簿记录的真实性，核对了回款单位名称与转账凭证、对账单、会计账簿的客户名称一致、回款时间、金额等信息，经核查，经销商回款记录不存在异常。

项目	2018 年	2017 年	2016 年
核查经销商家数（家）	46	46	24
核查银行回款经销商收入占营业收入的比重	61.98%	63.41%	47.93%
核查流水比数（笔）	170	115	80
核查银行流水金额（万元）	16,169.27	10,758.03	7,101.04
占销售商品、提供劳务收到的现金的比重	33.88%	36.40%	29.69%
占核查银行回款经销商收入的比重	58.19%	52.51%	52.84%

核查结果	无异常	无异常	无异常
------	-----	-----	-----

注：核查银行回款经销商销售收入未考虑预估退货率以及预估销售折让计提预计负债的因素。

#### （6）退换货核查

单位：万元

项 目	2018 年度	2017 年度	2016 年度
退货金额	169.27	275.63	1,298.23
退货金额占营业收入比例	0.38%	0.85%	4.63%
换货金额	-	35.42	-
换货金额占营业收入比例	-	0.11%	-

发行人 2016 年退货金额较大，系特尔津 2015 年底在福建省的药品招标采购中未中标和部分中标地区销售的产品（主要是特尔津）已近效期导致终端退货的原因。除上述情况外，发行人 2017 年和 2018 年退货金额较小，报告期各期换货金额占营业收入的比例较小，发行人不存在期后大量退换货的情况。

#### 4. 核查意见

根据发行人的说明及致同的意见，并通过实施以上核查程序，本所律师认为：报告期内发行人对经销商的选取标准、日常管理、定价以及退换货机制、存货信息系统的管理等方面的内控，符合《企业内部控制应用指引》的规定并有效运行；报告期内发行人与主要经销商不存在关联关系，所发生的交易均具有真实的商业背景；发行人对经销商的销售收入真实，经销商各期退货金额占营业收入的比重较低，且销售回款情况良好，经销商期末库存规模合理，报告期内经销商向发行人采购的产品基本上实现了对终端医疗机构的最终销售。

### 十三、《审核问询函》第 24 题

招股书披露，通化东宝持有公司 33.94%的股份，主要从事糖尿病药物领域、中成药、化学药的研发、生产和销售，主要产品包括重组人胰岛素原料药、重组人胰岛素注射剂（商品名：甘舒霖）等。

请发行人说明：（1）通化东宝的主要产品是否均属于生物药中的重组蛋白药物行业，是否与发行人属于同一细分行业；（2）发行人核心技术及专利，如重组蛋白质修饰平台技术、蛋白质药物生产平台技术和药物筛选及优化平台技术是否与通化东宝的重组蛋白药物技术相同或相似，是否来源于通化东宝，通化东宝是否存在无偿或有偿向发行人技术转让的情形；（3）通化东宝与发行人是否存在资产混同，人员共用，采购或销售渠道相同，商标、专利、技术等混用情形。发行人是否在其他影响持续经营的重要方面依赖通化东宝。

请保荐机构、发行人律师核查并发表意见。

#### 回复意见：

（一）通化东宝的主要产品是否均属于生物药中的重组蛋白药物行业，是否与发行人属于同一细分行业

通化东宝是一家以生产中、西成药和生物药品的大型制药企业，主要从事糖尿病领域生物制药、中成药、化学药的研发、生产和销售，该公司的主要产品包括重组人胰岛素原料药、重组人胰岛素注射剂（商品名：甘舒霖）、镇脑宁胶囊、医疗器械等，其中重组人胰岛素类药物属于重组蛋白质药物。

发行人是一家主要从事重组蛋白质及其长效修饰药物研发、生产及销售的生物医药企业，主要产品为派格宾、特尔立、特尔津和特尔康，用于病毒性肝炎、恶性肿瘤等疾病的治疗。上述产品均为治疗用生物制品，也属于重组蛋白质药物。

虽然通化东宝与发行人的主要产品均属于生物药中的重组蛋白药物行业，但两者并不属于同一细分行业，发行人现有的重组蛋白质药物则主要以细胞因



子类药物为主。从主要产品针对的治疗领域来看，胰岛素类药物主要用于糖尿病的治疗，发行人现有的重组蛋白质药物的治疗疾病主要为病毒性肝炎和恶性肿瘤，临床应用的科室以感染科、血液、肿瘤科为主，两者应用领域和患者群体显著不同。

**（二）发行人核心技术及专利，如重组蛋白质修饰平台技术、蛋白质药物生产平台技术和药物筛选及优化平台技术是否与通化东宝的重组蛋白药物技术相同或相似，是否来源于通化东宝，通化东宝是否存在无偿或有偿向发行人技术转让的情形；**

根据通化东宝公告及相关网络搜索，通化东宝重组人胰岛素类药物包括重组人胰岛素注射液（品牌名：甘舒霖），并有甘精胰岛素等长效胰岛素产品在研，主要是通过改变胰岛素中的氨基酸和略微调整处方达到药效时间延长的目的。发行人核心技术聚乙二醇重组蛋白质修饰平台技术、蛋白质药物生产平台技术与通化东宝的技术情况如下：

#### 1. 重组蛋白质修饰平台技术

截至本补充法律意见书出具之日，发行人和通化东宝均有长效化重组蛋白质药物上市或处于在研阶段。其中，通化东宝在研的长效胰岛素为甘精胰岛素，主要是通过改变胰岛素中的氨基酸和略微调整处方达到药效时间延长的目的，发行人上市及在研的长效化重组蛋白质药物采用的是大分子 PEG 活性修饰剂对重组蛋白质上的特定氨基酸进行共价修饰，上述两种长效化方式属于完全不同的重组蛋白之长效化路径，具有显著差异。

#### 2. 蛋白质药物生产平台技术

发行人现有药物和通化东宝的重组胰岛素类产品均属于重组蛋白质药物。一方面，目前，全球已上市重组蛋白质药物的生产技术均是以重组 DNA 技术为基础发展起来的，其基本工艺步骤有相似之处，通常包括目的基因克隆、载体构建与转化、种子制备、种子活化、工程菌发酵、蛋白质表达和产品捕获、精细纯化、原液过滤分装等环节。另一方面，由于不同重组蛋白质药物结构复杂、构建的药物表达载体和工程菌种形式多样，细胞培养模式和生产控制策略也存在着较大差异，即使是同一个重组蛋白质药物品种的不同生产厂家，其生产工艺通常也存在

巨大差异。由于发行人和通化东宝蛋白质生产平台所承载的产品特性和种类、工艺特征以及生产品种策略等存在着巨大差异，单品种生产车间和多品种生产车间在工艺布局、设备选型、物料配制以及清洗和灭菌要求方面，都有着显著差异。

综上，发行人和通化东宝的重组蛋白质生产平台在基本工艺步骤应存在相似之处，系重组蛋白质药物生产特点所决定，发行人与业内其他重组蛋白质药物生产企业均存在类似情况，但在具体生产工艺上仍存在着较大的区别。

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

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

### **（三）通化东宝与发行人是否存在资产混同，人员共用，采购或销售渠道相同，商标、专利、技术等混用情形**

#### **1. 是否存在资产混同**

经核查发行人的土地使用权、房屋以及生产设施、设备等主要财产的采购、建造合同、发票以及付款凭证，发行人的主要财产均以自购方式取得，并获得了相应的权属证书，足以满足其目前生产经营的需要，不存在使用通化东宝资产进行生产的必要性。

发行人已上市的四个产品用于对病毒性肝炎、恶性肿瘤等疾病的治疗，发行人在生产经营中主要使用“特宝”、“Amoytop”商标，以及四个已上市的四个产品所对应的商标“特尔立”、“特尔津”、“特尔康”、“派格宾”。通化东宝的主要产品包括重组人胰岛素原料药、重组人胰岛素注射剂（商品名：甘舒霖）、镇脑宁胶囊等，用于治疗糖尿病、血管神经性头痛等疾病，通化东宝在生产经营中主要使用“东宝”和“甘舒霖”等商标。发行人与通化东宝的产品在受众群体和适应症方面完全不同，商标不存在混用的情形。

发行人专利的权利人均为发行人及/或其子公司，不存在由通化东宝及其子公司享有专利申请权、专利所有权的情形，发行人与通化东宝亦未签订与专利申

请、专利许可及使用有关的任何协议。

发行人基于多年的自主研发形成了目前的药物开发和应用的相關技术储备，相关技术的应用领域与通化东宝存在显著区别，发行人在生产经营中未使用通化东宝的相关技术，与通化东宝的技术不存在混同的情形。

根据发行人及通化东宝出具的确认并经核查，发行人与通化东宝不存在资产混同，商标、专利、技术等混用情形。

## 2. 是否存在人员共用

经核查发行人的员工花名册、社会保险费及住房公积金缴纳记录，截至 2018 年 12 月 31 日，发行人共有员工 702 名，具有开展生产经营所必需的行政、生产、销售、财务、技术等岗位的工作人员。

通化东宝于 1998 年成为发行人的股东并持股至今。为维护股东权益，参与发行人的董事会、监事会决策，通化东宝向发行人推荐若干董事和监事候选人。目前，通化东宝的实际控制人之一李一奎、通化东宝的董事王君业担任发行人的董事，通化东宝财务部经理李凤芹担任发行人的监事。通化东宝主要通过推荐董事、监事的方式参与发行人的相关重大事项决策，发行人的日常经营管理由其自聘的管理层团队负责，通化东宝及发行人具有完全独立的人事体系。根据通化东宝和发行人的书面确认，通化东宝入股后至今，各方均不存在委派或推荐其员工担任另一方的高级管理人员或其他员工岗位职务的情形。

因此，通化东宝和发行人各自人员独立，不存在人员共用的情形。

## 3. 采购或销售渠道是否相同

由于通化东宝与发行人的产品之间存在着较大差异，双方药品的终端用药患者显著不同，药品销售的医院群体也有着较大的区别。在市场推广方面，发行人拥有独立的营销网络和人员，所有销售人员均为发行人独立聘用，不存在共用销售人员、共同开发市场的情况，通化东宝不介入发行人产品的营销和推广。在客户渠道方面，发行人基本通过国内大型的医药经销商（例如国药集团、上药集团、华润集团、鹭燕医药等）实现医药配送，上述公司均为独立第三方，发行人独立与医药经销商谈判、签约及合作，通化东宝不介入发行人与其医药经销商的合作。

由于均从事生物制药行业，发行人与通化东宝存在采购同一大类物料的情况（例如填料、酵母粉、蛋白胨等），但采购的特定物料细类差异较大且拥有较为充足的市场供应，双方间不存在实质性竞争关系。此外，发行人拥有独立的采购团队、生产团队和研发团队，能够根据经营情况自主独立决定其采购、生产及研发的内容及相应支出计划和执行方式等，通化东宝不介入发行人的采购业务。

因此，发行人与通化东宝在采购和销售方面完全独立，不存在混同情形。

#### （四）发行人是否在其他影响持续经营的重要方面依赖通化东宝

鉴于：

发行人在人员、业务（生产、研发、采购及销售）、资产、机构、财务等方面独立于通化东宝，经过二十余年的发展，建立了面向市场的完整经营体系；

发行人自成立以来的主营业务收入来源于其自主开发的产品派格宾、特尔立、特尔津、特尔康，不存在使用通化东宝提供的产品技术用于生产经营或经营通化东宝产品的情形；

经过多年的技术开发和积累，发行人掌握了聚乙二醇重组蛋白质修饰技术、蛋白质药物生产平台技术和药物筛选及优化平台技术等主要产品核心技术，并有多项在研产品按照其研发计划稳步推进，拥有独立研发产品的能力和持续经营的技术基础。

本所律师认为，发行人在影响持续经营的重要方面对通化东宝不存在依赖。

本法律意见书正本四份，无副本。

（以下无正文，为律师签署页）

## 第二节 签署页

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



国浩律师（深圳）事务所

负责人：

马卓檀

经办律师：

丁明明

经办律师：

幸黄华

经办律师：

祁丽

2019年5月9日

# 律师事务所执业许可证

统一社会信用代码：31440000MD01042372



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

发证机关：广东省司法厅

发证日期：2017 年 06 月 07 日



执业机构 <u>国浩律师（深圳）事务所</u> 执业证类别 <u>专职律师</u> 执业证号 <u>14403200310865973</u> 法律职业资格 或律师资格证号 <u>950360</u>	 持证人 <u>马卓檀</u> 性 别 <u>男</u> 身份证号 <u>230103197208060934</u>
发证机关 <u>广东省司法厅</u> 发证日期 <u>2016年05月17日</u>	

律师年度考核备案

考核年度	2017年度
考核结果	称职
备案机关	广东省司法厅 年度考核备案专用章
备案日期	有效期至2017年5月31日

律师年度考核备案

考核年度	
考核结果	
备案机关	
备案日期	





执业机构 国浩律师（深

圳）事务所

执业证类别 专职律师

执业证号 14403200911246566

法律职业资格  
或律师资格证号 A20063604030204

发证机关



发证日期

2016年05月17日



持证人 丁明明

性 别 女

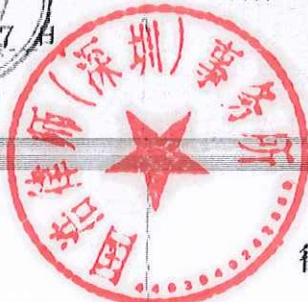
身份证号 360111198008270025

律师年度考核备案

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

律师年度考核备案

考核年度	
考核结果	
备案机关	
备案日期	



执业机构 国浩律师(深  
圳)事务所

执业证类别 专职律师

执业证号 14403201110249944

法律职业资格  
或律师资格证号 A20053201060147

发证机关  广东省司法厅

发证日期 2017年05月01日



持证人 幸黄华

性 别 男

身份证号 360424198206132334



律师年度考核备案		律师年度考核备案	
考核年度	2016年度	考核年度	2017年度
考核结果	称职	考核结果	称职
备案机关	 专用章	备案机关	 专用章
备案日期	有效期至2018年5月31日	备案日期	有效期至2019年5月31日



执业机构 国浩律师（深  
圳）事务所

执业证类别 专职律师

执业证号 14403200811627222

法律职业资格  
或律师资格证号 A20064301040179

发证机关 广东司法厅

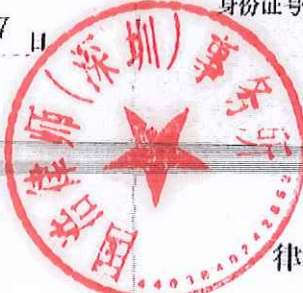
发证日期 2016年05月17日



持证人 祁丽

性 别 女

身份证号 430723198110282221



律师年度考核备案

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

律师年度考核备案

考核年度	
考核结果	
备案机关	
备案日期	