

**关于申联生物医药（上海）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
第五轮审核问询函的回复**

保荐机构（主承销商）



国信证券股份有限公司

二零一九年八月

关于申联生物医药（上海）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

第五轮审核问询函的回复

上海证券交易所：

根据贵所上证科审（审核）[2019]387号《关于申联生物医药（上海）股份有限公司首次公开发行股票并在科创板上市申请文件的第五轮审核问询函》的要求，国信证券股份有限公司（以下简称“国信证券”或“保荐机构”）会同发行人申联生物医药（上海）股份有限公司（以下简称“申联生物”、“公司”或“发行人”）以及发行人律师国浩律师（上海）事务所（以下简称“国浩律师”或“发行人律师”）、申报会计师大华会计师事务所（特殊普通合伙）（以下简称“大华”或“申报会计师”）对问询问题进行了认真研究。现将落实问询问题的有关情况说明如下，请予审核。

说明：

- 1、如无特别说明，本回复使用的简称与招股说明书中的释义相同。
- 2、涉及招股说明书补充披露或修改的内容已在招股说明书中以楷体加粗方式列示。
- 3、审核问询函所列问题以黑体（加粗）列示。
- 4、本审核问询函回复中部分合计数或各数值直接相加之和若在尾数上存在差异，为四舍五入所致。

目 录

问题1：关于合作研究中支付费用的情况.....	3
问题2：关于业绩下滑的依据.....	4
问题3：关于未来的市场竞争风险.....	7
问题4：关于其他事项.....	8
问题5：关于技术及产品先进性.....	16
问题6：关于科创属性.....	25

问题 1：关于合作研究中支付费用的情况

请发行人就其新兽药证书均依靠合作研究，未来需将猪口蹄疫 O 型、A 型二价灭活疫苗的销售收入的 10%和猪口蹄疫 O 型、A 型二价合成肽疫苗销售收入的 5%支付给兰研所，以及由此对发行人盈利能力的影响作重大事项提示。

【回复】

发行人已在招股说明书“重大事项提示”中进行补充披露如下：

“

五、合作研究中支付费用对公司盈利能力的影响

合作研发模式是兽用生物制品行业的主流模式。公司与兰研所等单位合作研发于 2017 年 12 月、2018 年 12 月分别取得猪口蹄疫 O 型、A 型二价灭活疫苗（Re-O/MYA98/JSCZ/2013 株+Re-A/WH/09 株）及猪口蹄疫 O 型、A 型二价合成肽疫苗（多肽 2700+2800+MM13）新兽药注册证书。

根据公司与合作单位的约定，对于猪口蹄疫 O 型、A 型二价灭活疫苗（Re-O/MYA98/JSCZ/2013 株+Re-A/WH/09 株），公司按照产品销售收入的 10% 支付给兰研所，时限 5 年；对于猪口蹄疫 O 型、A 型二价合成肽疫苗（多肽 2700+2800+ MM13），公司作为已生产出该产品的一方须按新产品销售收入的 5% 支付给兰研所，直至兰研所下属企业正式投产销售该产品一个自然年度后终止支付。

2019 年上半年，公司猪口蹄疫 O 型、A 型二价合成肽疫苗（多肽 2700+2800+MM13）开始量产并实现销售收入 5,015.73 万元，公司计提应付兰研所费用 250.79 万元。公司预计 2020 年下半年猪口蹄疫 O 型、A 型二价灭活疫苗（Re-O/MYA98/JSCZ/2013 株+Re-A/WH/09 株）将实现量产并销售，截至本招股说明书签署之日，公司暂不需向兰研所支付相关费用。

公司提醒投资者关注向兰研所支付相关费用对公司盈利能力的影响。

”

问题 2：关于业绩下滑的依据

请发行人进一步说明非洲猪瘟是否会造成发行人 2019 年业绩“大幅下滑”，并提供相关依据。如不存在大幅下降的情形，请修改相应表述。

请保荐机构发表核查意见。

【回复】**一、非洲猪瘟不会造成公司2019年经营业绩大幅下滑的分析及依据**

根据公司 2019 年上半年经营情况、在手订单情况、农业部公布的生猪养殖规模情况以及非洲猪瘟疫情情况，公司 2019 年全年不存在因非洲猪瘟造成业绩大幅下滑的风险，具体分析及依据如下：

（一）受非洲猪瘟影响，公司2019年上半年业绩小幅下滑，目前公司在手订单与上年基本持平

1、2019 年上半年公司业绩小幅下滑

公司主营产品为猪口蹄疫疫苗，产品销售数量与我国生猪养殖规模密切相关。受非洲猪瘟疫情影响，2019 年 1-6 月，公司产品销售数量为 12,257.53 万毫升，较 2018 年同期下降 20.86%；公司营业收入为 13,038.38 万元，较 2018 年同期减少 1,861.48 万元，降幅 12.49%；公司净利润为 3,896.28 万元，较 2018 年同期减少 444.14 万元，降幅 10.23%。

得益于公司于 2019 年推出新产品猪口蹄疫 O 型、A 型二价合成肽疫苗。该产品 2019 年上半年实现销售 3,567.52 万毫升，均价为 1.41 元/毫升，较 2018 年上半年猪口蹄疫 O 型合成肽疫苗均价 0.96 元/毫升上升 46.88%，公司营业收入和净利润的下滑幅度小于销售数量的下滑幅度。公司新产品猪口蹄疫 O 型、A 型二价合成肽疫苗的价格及毛利较高，有利于减小非洲猪瘟疫情对公司业绩的影响。

2、目前公司在手订单与上年同期相比基本持平

截至 2019 年 7 月 12 日，公司数量标与资格标中标情况与以前年度对比如下：

项目	2019 年 7 月 12 日	2018 年 7 月 12 日
省级数量标中标数（个）	14	15
省级资格标中标数（个）	10	10

项目	2019 年 7 月 12 日	2018 年 7 月 12 日
数量标中标总量（万毫升）	14,720.58	15,494.89

注：1、由于青岛市、新疆建设兵团招标量较小，因此不纳入省级中标数量中统计；2、上海市 2019 年未重新招标，仍沿用 2018 年中标结果，故 2019 年统计不包括上海市。

地方动物防疫主管部门多在上半年对当年或包括以后年度防疫采购进行招标，截至 2019 年 7 月 12 日，公司已在 14 个省中数量标，10 个省中资格标，数量标中标总量 14,720.58 万毫升。与 2018 年同期相比，公司省级数量标中标数量减少 1 个，省级资格标中标数量持平，公司数量标中标总量达到 2018 年同期的 95.00%。

（二）目前非洲猪瘟疫情减缓，随着猪肉价格上涨及国家鼓励养殖政策的出台，养殖场户补栏积极性提高，未来生猪养殖规模有望得以恢复

1、非洲猪瘟疫情减缓

根据国务院新闻办公室信息，截至 2019 年 7 月 3 日，全国共发生非洲猪瘟疫情 143 起，扑杀生猪 116 万余头。今年以来，共发生非洲猪瘟疫情 44 起，除 4 月份外，其他 5 个月新发生疫情数均保持在个位数。目前，全国 25 个省区的疫区已经全部解除封锁。总体看，非洲猪瘟疫情发生势头明显减缓，正常的生猪生产和运销秩序正在逐步恢复。

2、养殖场户补栏积极性提高

2019 年 1-6 月，根据农业农村部网站信息，我国生猪存栏同比下降分别为 12.62%、16.60%、18.80%、20.80%、22.90%和 25.80%。目前，国家已出台一系列扶持生猪养殖的政策，随着非洲猪瘟疫情得到控制以及下半年猪肉消费高峰的到来，猪肉价格预计迎来上涨，养殖场户补栏积极性将提高。

3、未来生猪养殖规模有望得以恢复

我国是生猪养殖和产品消费大国，我国生猪养殖量约占全球半数，居民猪肉消费占肉类消费的 60%以上，故有“猪粮安天下”的说法。近十年来，我国生猪年出栏量保持在 7 亿头左右。虽然受非洲猪瘟疫情影响，目前行业面临下降风险，但长期来看，我国猪肉消费习惯难以改变。随着疫情的势头趋缓，猪肉价格的上升，养殖场户的补栏意愿增强，生猪养殖规模有望得以恢复。

（三）公司2019年业绩受非洲猪瘟影响的敏感性分析

假设我国 2019 年下半年生猪养殖规模因非洲猪瘟影响同比分别下降 30%、50%，公司产品销量下降幅度与养殖规模下降幅度相同；产品销售价格按照 2019 年上半年均价进行测算；管理费用和研发费用按照 2018 年金额测算；销售费用按照 2018 年销售费用率测算。

敏感性分析结果如下：

单位：万元

项目	2019 年下半年生猪养殖 规模下降 30%	2019 年下半年生猪养殖 规模下降 50%
营业收入	22,610.33	19,875.49
营业收入同比	-17.82%	-27.76%
营业利润	7,663.55	6,021.71
利润总额	7,662.55	6,020.71
净利润	6,589.79	5,177.81
净利润同比	-24.76%	-40.88%

上述分析仅为在假设条件下的模拟测算，不构成公司盈利预测或业绩承诺。

综上所述，根据公司 2019 年上半年经营情况、在手订单情况、生猪养殖规模情况以及非洲猪瘟疫情情况，公司 2019 年全年不存在因非洲猪瘟造成业绩大幅下滑的风险。

二、发行人已在招股说明书中修改相应表述

发行人已在招股说明书中“重大风险提示”及“第四节 风险因素”修改相应表述：

“

（一）非洲猪瘟疫情对公司业绩影响的风险

非洲猪瘟具有早期发现难、预防难、致死率高、传播快等特点。2018 年 8 月 3 日，国家参考实验室确诊出国内首例非洲猪瘟疫情，后续我国辽宁、河南、江苏、浙江、安徽、黑龙江等多个地区均出现非洲猪瘟确诊病例，疫情涉及范围较广，呈现多点散发的态势，目前非洲猪瘟疫情已经遍及全国大部分省份。2018 年，我国生猪出栏 69,382 万头，与上年基本持平；2019 年 1-6 月，根据农业农

村部网站信息,我国生猪存栏同比下降分别为 12.62%、16.60%、18.80%、20.80%、22.90%和 25.80%。

公司目前产品主要为猪用口蹄疫疫苗,公司经营业绩与我国生猪数量密切相关。在上半年我国生猪养殖规模同比下滑 20%左右的情况下,公司产品销量同比下降 20.86%,营业收入同比下降 12.49%,净利润同比下降 10.23%。若非洲猪瘟疫情进一步恶化,导致我国生猪养殖规模继续下降,公司经营业绩可能进一步下滑。公司提醒投资者关注非洲猪瘟疫情的发展。

”

【核查程序及核查意见】

（一）核查程序

保荐机构履行了以下主要核查程序：

查阅了以下文件：国务院新闻办公厅、农业农村部公布的数据信息，行业研究报告，公司财务报表及审计报告，公司中标合同等。

走访了河南、山东、河北、山西、黑龙江、吉林、辽宁、甘肃、湖南等省级动物防疫主管部门，访谈了公司高管、销售人员。

（二）核查意见

经核查，保荐机构认为：

根据公司 2019 年上半年经营情况、在手订单情况、农业部公布的生猪养殖规模下降情况以及非洲猪瘟疫情情况，公司 2019 年全年不存在因非洲猪瘟造成业绩大幅下滑的风险。

问题 3：关于未来的市场竞争风险

请发行人结合猪口蹄疫合成肽疫苗和灭活疫苗市场的市场规模情况，就发行人面临的市场竞争作风险提示。

【回复】

已在招股说明书之“重大事项提示”之“一、重大风险因素”及“第四节 风险因素”中充分揭示如下风险：

“

（七）市场竞争风险

根据中国兽药协会统计数据，2018 年我国猪口蹄疫疫苗销售额为 20.34 亿元。其中猪口蹄疫合成肽疫苗销售额 4.38 亿元，猪口蹄疫灭活疫苗销售额 15.96 亿元。随着我国养殖业的规模化水平逐渐提高、养殖户的防疫意识逐步增强以及 2018 年以来价格相对较高的猪口蹄疫 O 型、A 型二价疫苗的推出，猪口蹄疫合成肽疫苗市场和猪口蹄疫灭活疫苗市场规模将进一步提升。

在猪口蹄疫合成肽疫苗领域，公司市场占有率多年均保持第一；在猪口蹄疫灭活疫苗领域，公司“悬浮培养口蹄疫灭活疫苗项目”建成达产后将形成年产 2.5 亿头份猪口蹄疫 O 型、A 型二价灭活疫苗的生产能力，预计年均新增销售收入 50,285.00 万元，平均每年所得税后利润为 16,382.00 万元。

目前，国内生产销售口蹄疫合成肽疫苗的企业有申联生物、中牧股份、天康生物等；国内生产销售猪口蹄疫 O 型、A 型二价灭活疫苗的企业有中农威特、生物股份、天康生物等。如果公司不能及时提高技术水平与服务能力并保持竞争优势，其他企业进入该行业，现有企业开发出更具市场竞争力的产品或扩大生产规模，未来猪口蹄疫疫苗市场规模增长不及预期等，公司的竞争地位、市场份额和利润水平等可能会因市场竞争受到不利的影响。

”

问题 4：关于其他事项

（1）请发行人补充披露 2019 年半年度未审财务信息和报告期内关键审计事项。

（2）根据申报文件，2014 年至今发行人技术独立创新，2014 年研发成功三组份产品猪口蹄疫 O 型合成肽疫苗及之后研发成功的产品均未使用 UBI 相关专利。但 2015 年至 2019 年每年向 UBI 支付技术服务费 985 万元。请发行人说明：发行人技术独立创新、产品均未使用 UBI 相关专利的情况下，仍每年向 UBI 支付高额技术服务费的原因。并请根据实际情况完善招股说明书相关内容的披露。请保荐机构、发行人律师核查并发表明确意见。

【回复】

一、请发行人补充披露2019年半年度未审财务信息和报告期内关键审计事项。

（一）2019年半年度未审财务信息

发行人已在招股说明书中“重大事项提示”中披露 2019 年半年度未审财务信息如下：

“

四、2019 年上半年主要经营情况

（一）2019 年 1-6 月，公司未经审计的主要财务信息

单位：万元

项目	2019 年 1-6 月	2018 年 1-6 月	变动情况
营业收入	13,038.38	14,899.86	-12.49%
营业成本	2,290.15	2,900.97	-21.06%
净利润	3,896.28	4,340.42	-10.23%
扣除非经常性损益后的净利润	3,674.37	4,217.17	-12.87%

注：上述 2019 年上半年财务数据为公司初步核算数据，未经会计师审计或审阅。

2019 年 1-6 月，公司实现营业收入为 13,038.38 万元，与上年同期 14,899.86 万元相比减少 12.49%；公司实现净利润为 3,896.28 万元，与上年同期 4,340.42 万元相比减少 10.23%；扣除非经常性损益后的净利润为 3,674.37 万元，与上年同期 4,217.17 万元相比减少 12.87%。

（二）公司业绩与下游行业波动匹配

公司主要产品为猪口蹄疫疫苗，销售区域覆盖全国大多数省市，产品销售数量与我国生猪养殖规模密切相关。

2019 年 1-6 月，我国生猪存栏、能繁母猪存栏与上年同期对比情况如下：

项目	生猪存栏同比变动	能繁母猪存栏同比变动
2019年1月	-12.62%	-14.75%
2019年2月	-16.60%	-19.10%
2019年3月	-18.80%	-21.00%
2019年4月	-20.80%	-22.30%
2019年5月	-22.90%	-23.90%

项目	生猪存栏同比变动	能繁母猪存栏同比变动
2019年6月	-25.80%	-26.70%

注：数据来自农业农村部网站

2019 年上半年，公司产品销售数量下降幅度与我国生猪养殖规模下降幅度接近，销售数量为 12,257.53 万毫升，与上年同期 15,487.65 万毫升相比减少 20.86%。但得益于公司新产品猪口蹄疫 O 型、A 型二价合成肽疫苗于 2019 年上半年实现销售，其单位售价相对较高，公司营业收入和净利润的下滑幅度小于销售数量的下滑幅度。

（三）非洲猪瘟防控工作取得阶段性成效，有利于公司业绩提升

根据国务院新闻办公室信息，截至 2019 年 7 月 3 日，全国共发生非洲猪瘟疫情 143 起，扑杀生猪 116 万余头。今年以来，共发生非洲猪瘟疫情 44 起，除 4 月份外，其他 5 个月新发生疫情数均保持在个位数。目前，全国 25 个省区的疫区已经全部解除封锁。总体看，非洲猪瘟疫情发生势头明显减缓，正常的生猪生产和运销秩序正在逐步恢复。

目前，国家已出台一系列扶持生猪养殖的政策，随着非洲猪瘟疫情得到控制以及下半年猪肉消费高峰的到来，猪肉价格预计迎来上涨，养殖场户补栏积极性提高，未来生猪养殖规模有望得以恢复，将有利于公司业绩提升。

”

因发行人已在招股说明书中对 2019 年 1-6 月财务数据进行补充披露，故在更新版招股说明书中将上述内容删除。

（二）报告期内关键审计事项

发行人已在招股说明书中“第八节 财务会计信息与管理层分析”中披露报告期内关键审计事项如下：

“关键审计事项是会计师根据职业判断，认为分别对 2016 年度、2017 年度、2018 年度及 2019 年 1-6 月期间财务报表审计最为重要的事项。这些事项的应对以对财务报表整体进行审计并形成审计意见为背景，会计师不对这些事项单独发表意见。

会计师在审计中识别出的关键审计事项为营业收入的确认。

1. 事项描述

关键审计事项适用的会计年度：**2019 年 1-6 月**、2018 年度、2017 年度及 2016 年度。

公司与营业收入确认相关的会计政策及账面金额信息请参阅招股说明书本节。

公司 **2019 年 1-6 月**、2018 年度、2017 年度及 2016 年度营业收入为 **13,038.38 万元**、27,513.74 万元、30,207.60 万元及 26,770.54 万元。

营业收入是影响公司的关键业绩指标，对财务报表具有重要性，存在管理层为了达到特定目标或期望而操纵收入确认的固有风险，因此会计师将营业收入的确认认定为关键审计事项。

2. 审计应对

在 **2019 年 1-6 月**、2018 年度、2017 年度及 2016 年度财务报表审计中，会计师针对营业收入确认实施的重要审计程序包括：

（1）了解和评估管理层对营业收入确认相关内部控制的设计，并测试了关键控制执行的有效性；

（2）抽样检查销售合同和访谈管理层，识别与商品所有权上重大风险及报酬转移相关的合同条件，进而评估公司收入确认的会计政策是否符合企业会计准则的相关规定；

（3）对主要客户进行实地走访；

（4）对主要客户的销售额、销售数量和应收账款（预收账款）实施函证程序；

（5）根据销售合同、发票、收货确认单、销售收款等资料，检查 **2019 年 1-6 月**、2018 年度、2017 年度及 2016 年度主要客户的收入确认情况；检查销售退回情况，并执行收入截止性测试程序；

（6）测试主要客户的货款回收记录，抽取部分收款回单，核对回款单位与主要客户的名称是否一致；同时与销售合同等进行核对。

根据已执行的审计工作，会计师认为营业收入的确认符合公司的会计政策。

”

二、根据申报文件，2014年至今发行人技术独立创新，2014年研发成功三组份产品猪口蹄疫O型合成肽疫苗及之后研发成功的产品均未使用UBI相关专利。但2015年至2019年每年向UBI支付技术服务费985万元。请发行人说明：发行人技术独立创新、产品均未使用UBI相关专利的情况下，仍每年向UBI支付高额技术服务费的原因。并请根据实际情况完善招股说明书相关内容的披露。

根据2003年《合作合同书》及《中外合资经营企业合作合同》等约定，UBI授权公司使用猪口蹄疫疫苗合成肽相关专利技术、持续为公司提供技术支持、为公司培训人员、帮助实施工艺流程等从而使公司生产出合格的猪口蹄疫疫苗合成肽产品，公司以销售收入的10%支付给UBI，但未约定支付期限。

2007年初，公司与UBI就技术移交及技术服务等事项产生分歧，UBI于2007年2月终止对公司的技术移交及后续技术支持，之后，公司独立实现了口蹄疫合成肽疫苗的产业化。UBI停止技术支持前协助公司建立了较为完整的基础生产工艺，公司在此基础上经不断优化后沿用至今。公司不断进行产品研发创新，掌握了独立自主的口蹄疫合成肽疫苗核心技术，并于2014年成功研发出猪口蹄疫O型合成肽疫苗（多肽2600+2700+2800）产品，此后，公司不再使用UBI相关专利。

2014年，基于公司未来发展之目的，公司与UBI开始和解，对2014年及以前的技术服务费金额进行了确认，但双方对2015年之后的技术服务费支付期限及金额仍存在较大分歧，UBI认为2003年《合作合同书》并未约定技术服务费支付期限，因此公司应当持续支付技术服务费；而公司认为UBI未完全履行合同约定内容，不应再持续收取技术服务费。鉴于短期内难以达成一致意见，双方同意先确定2014年及以前年份的技术服务费，之后的技术服务费期限和金额另行协商。

2015年，经公司与UBI多次谈判协商，主要考虑到UBI前期指导公司建立了较为完整的口蹄疫合成肽疫苗基础生产工艺，经公司不断优化后沿用至今，双方最终确定技术服务费自2015年起支付至2019年结束（即支付5年，每年支付

985 万)。相关具体情况如下:

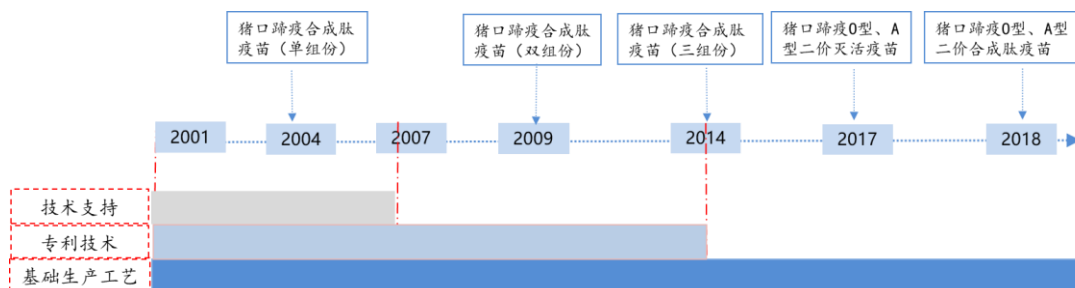
(一) 2003年签署的《合作合同书》、《中外合资经营企业合作合同》之具体情况

公司支付给 UBI 技术服务费的基本框架,系基于 2003 年《合作合同书》及《中外合资经营企业合作合同》的相关约定确定的。

2003 年,杨玉芳等股东参股申联有限,并签署了《合作合同书》、《中外合资经营企业合作合同》。根据相关约定,UBI 应向公司提供的相关服务包括:(1) 授权公司享有在中国大陆利用 UBI 专利技术独家生产销售猪口蹄疫疫苗合成肽的权利;(2) 持续为公司提供技术研发、产品更新换代等技术支持;(3) 为公司培训人员、帮助实施工艺流程等从而使公司生产出合格的猪口蹄疫疫苗合成肽产品。同时,公司以猪口蹄疫疫苗合成肽的销售收入和疫苗的专利收入以及猪口蹄疫疫苗的销售收入的 10%支付给 UBI,但公司与 UBI 并未就技术服务费的支付期限进行限定。

(二) UBI历史上向公司提供相关服务的具体情况

UBI 历史上向公司提供相关服务的具体情况如下图所示:



1、UBI 对公司提供的技术支持服务终止于 2007 年

因公司与 UBI 就技术移交及技术服务等事项存在严重分歧,2007 年 2 月,UBI 终止对公司的技术移交及后续技术支持。

2、公司对 UBI 专利技术的使用终止于 2014 年

自 UBI 将技术人员撤离公司并停止技术支持后,公司由杨玉芳等控股股东主导产品研发、生产和销售,此后通过不断研发创新,公司成功实现了口蹄疫合成肽疫苗的产业化。2014 年成功研发出全新的猪口蹄疫 O 型合成肽疫苗(多肽

2600+2700+2800）产品后，公司不再使用 UBI 相关专利。自此，公司拥有了独立、完整的口蹄疫合成肽疫苗产品专利。

3、UBI 当初指导公司建立的基础生产工艺沿用至今

于公司设立初期，UBI 指导公司建立了较为完整的口蹄疫合成肽疫苗基础生产工艺，该等生产工艺主要包括：

（1）协助发行人设计了口蹄疫合成肽疫苗生产工艺路线并筛选 GMP 生产车间主要工艺设备；

（2）以实验室技术指导发行人撰写了设备及工艺的标准操作程序（SOP）；

（3）指导发行人制定了单组份产品猪口蹄疫 O 型合成肽疫苗的制造及检验规程。

UBI 停止技术支持时发行人尚未实现口蹄疫合成肽疫苗的产业化生产，但 UBI 指导发行人建立的基础生产工艺是发行人后续成功实现合成肽疫苗产业化的基础。

发行人通过研发创新独立掌握了口蹄疫合成肽抗原的规模化产业化技术，并根据新产品更新换代情况，不断进行技术创新。发行人经过多年发展已形成多项合成肽疫苗关键核心技术，以原始方式申请取得了 61 项专利，已拥有独立、完整的知识产权。

UBI 在公司前述基础生产工艺创立过程中的贡献主要为前期指导，该等基础生产工艺所涉全部生产车间、设备及工艺、规程等均为公司独立拥有，公司对其拥有完整的权利，不存在对公司技术独立性及资产完整性构成影响的情形。

此外，UBI 已就前述事项出具承诺确认：“申联生物拥有与其口蹄疫合成肽疫苗生产经营相关专利及生产工艺全部完整权利，本公司不会就此同申联生物产生任何新纠纷。本公司与申联生物通过 2014 年签署的《技术费确认协议》和 2015 年签署的《关于“猪合成肽口蹄疫疫苗”及其延伸技术的技术费协议》已实现彻底和解，双方历史纠纷已彻底解决，申联生物与本公司之间已经不存在任何纠纷。”

（三）2015年至2019年每年向UBI支付技术服务费985万元之具体原因

1、UBI 前期指导公司建立了较为完整的基础生产工艺

虽然公司相关技术、产品自 2014 年成功研发出全新的猪口蹄疫 O 型合成肽疫苗（多肽 2600+2700+2800）产品后已不再继续使用 UBI 相关专利，但 UBI 当初指导公司建立的口蹄疫合成肽疫苗基础生产工艺，经公司不断优化后仍沿用至今。该等基础生产工艺虽为公司独立拥有，公司对其拥有完整的权利，但公司认可 UBI 在前述基础生产工艺创立过程中给予的前期指导贡献。

2、技术服务费的期限从未约定期限压缩至继续支付 5 年

考虑到 2003 年《合作合同书》未对技术服务费支付期限进行明确约定，在 2014 年和解的基础上，2015 年签署的《关于“猪合成肽口蹄疫疫苗”及其延伸技术的技术费协议》约定技术服务费自 2015 年起再支付 5 年，即支付至 2019 年，并同意终止 2003 年《合作合同书》。

（四）结论

1、发行人每年向 UBI 支付技术服务费的原因

发行人技术独立创新、产品均未使用 UBI 相关专利的情况下，仍每年向 UBI 支付技术服务费的原因，主要系考虑到 UBI 前期指导发行人建立了较为完整的口蹄疫合成肽疫苗基础生产工艺，并将发行人向 UBI 支付技术服务费的期限从 2003 年《合作合同书》的未约定期限压缩至了继续支付 5 年至 2019 年。

2、发行人与 UBI 不存在权属纠纷

发行人不存在相关技术、产品自 2014 年以后仍继续使用 UBI 相关专利的情况，发行人基础生产工艺所涉全部生产车间、设备及工艺、规程等均为发行人独立拥有，发行人对其拥有完整的权利，不存在对发行人技术独立性及资产完整性构成影响的情形。

已在招股说明书“第七节 公司治理与独立性”之“七、关联交易”之“（三）公司与 UBI 关联交易原因、背景及相关影响”补充披露上述相关内容。

【核查程序及核查意见】

（一）核查程序

保荐机构和发行人律师履行了以下主要核查程序：

1、查阅了：申联有限与华新牧业于 2003 年签署的《合作合同书》，杨玉芳、杨从州、王东亮、王惠尚、吴本广、马明芝、UBI 于 2003 年签署的《中外合资经营企业合同》，发行人与 UBI 于 2015 年签订的《关于“猪合成肽口蹄疫疫苗”及其延伸技术的技术费协议》，发行人基于 2015 年签订的《关于“猪合成肽口蹄疫疫苗”及其延伸技术的技术费协议》的技术服务费支付凭证，申联有限与 UBI 于 2014 年签署的《技术费确认协议》，发行人的新兽药注册证书、专利证书、兽药 GMP 证书、兽药生产许可证、产品批准文号。

2、检索了国家知识产权局网站信息；国家兽药基础信息查询系统。

3、取得了国家知识产权局出具的证明文件。

4、取得了发行人和 UBI 的确认文件。

（二）核查意见

经核查，保荐机构和发行人律师认为：

发行人技术独立创新、产品均未使用 UBI 相关专利的情况下，仍每年向 UBI 支付技术服务费的原因，主要系考虑到 UBI 前期指导发行人建立了较为完整的口蹄疫合成肽疫苗基础生产工艺，并将发行人向 UBI 支付技术服务费的期限从 2003 年《合作合同书》的未约定期限压缩至了继续支付 5 年至 2019 年。发行人不存在相关技术、产品自 2014 年以后仍继续使用 UBI 相关专利的情况，发行人基础生产工艺所涉全部生产车间、设备及工艺、规程等均为发行人独立拥有，发行人对其拥有完整的权利，不存在对发行人技术独立性及资产完整性构成影响的情形。

问题 5：关于技术及产品先进性

请发行人：（1）具体对照最新的国家产业政策，进一步明确说明公司的主营产品是否属于国家重点支持发展的产业；（2）通过与同行业其它公司生产的猪口蹄疫疫苗产品相比，具体说明公司产品技术先进性；（3）进一步说明发

行人获得的国家科技进步二等奖所对应的具体专利、具体产品，以及对应产品在报告期内的销售金额及占比情况。

请保荐机构、申报会计师核查并发表明确意见。

【回复】

一、具体对照最新的国家产业政策，进一步明确说明公司的主营产品是否属于国家重点支持发展的产业

发行人主营产品为猪口蹄疫合成肽疫苗，为我国动物疫病强制免疫疫苗，所属行业为“生物医药行业”中的“兽用生物制品行业”，细分行业为口蹄疫疫苗行业。

口蹄疫合成肽疫苗是一种综合利用了免疫学、病毒学、分子生物学、有机化学等多种技术的设计型疫苗，是一种新型疫苗，具有安全、高效、经济等特点，属于绿色农用生物产品，为疫苗领域未来发展方向。

1、公司主营产品属于国家产业政策重点支持发展的产业

公司主营产品为兽用生物制品中的猪口蹄疫合成肽疫苗，系新型疫苗，属于国家产业政策重点支持发展的产业，相关主要产业政策如下：

序号	产业政策	相关内容
1	《战略性新兴产业重点产品和服务指导目录》（2016年）	4.3.5 生物兽药、兽用生物制品及疫苗 ……预防禽流感、 口蹄疫 、猪蓝耳病等重大动物疫病及狂犬病、布氏杆菌病等人畜共患病的 新型疫苗 ……
2	《战略性新兴产业分类（2018）》	“生物兽药、兽用生物制品及疫苗制造”之“ 兽用疫苗 ”
3	《“十三五”生物产业发展规划》	2、推动农业生产绿色转型 ……革新动物用基因工程抗体大规模生产、纯化等抗体制备技术与工艺， 创制一批新型动物疫苗 、生物兽药、动物疫病诊断检测试剂、植物新农药等重大产品，实现规模生产与应用。
4	《“十三五”国家战略性新兴产业发展规划》	（三）加速生物农业产业化发展 ……开发一批新型农业生物制剂与重大产品。大力发展动植物病虫害防控新技术、新产品，建立基于病虫害基因组信息的绿色农药、兽药创制技术体系， 创制一批新型动物疫苗 、生物兽药、植物新农药等重大产品，实现规模生产与应用，推动农业生产绿色转型。

2、国家科学技术进步二等奖进一步表明了公司主营产品属于国家重点支持发展的产业

根据国家科技进步奖评选要求，项目应符合技术创新性突出要求，技术难度较大，解决了行业发展中的热点、难点和关键问题，总体技术水平和技术经济指标达到了行业的先进水平，经济效益或社会效益显著，推动行业科技进步作用明显，促进了产业结构的调整、优化、升级及产品的更新换代，对行业的发展具有很大作用。

2007 年发行人成功实现口蹄疫合成肽疫苗产业化并大规模应用，实现了口蹄疫疫苗产品结构的重大突破，首创了工业化固相口蹄疫抗原多肽合成技术体系，建立了没有生物安全风险的全新抗原制备方法。发行人通过持续研发创新，主要关键技术居国际先进水平，引领了兽用制品行业的技术进步，满足了国家重大需求，2016 年 12 月，发行人基于在口蹄疫合成肽疫苗领域的技术创新及产业化成果参与申报的“针对新传入我国口蹄疫流行毒株的高效疫苗的研制及应用”项目获得国家科学技术进步奖二等奖。

另外，口蹄疫是危害猪、牛、羊等家畜最为严重的世界性烈性传染病，世界动物卫生组织（OIE）将其列为法定报告疫病。根据《国家中长期动物疫病防治规划（2012—2020 年）》和《2019 年国家动物疫病强制免疫计划》规定，口蹄疫为我国优先防治和重点防范的动物疫病之首，属于国家动物疫病强制免疫病种。发行人主营业务满足了国家重大需求。

综上，发行人主要关键技术居国际先进水平，引领了兽用制品行业的技术进步，满足了国家重大需求，获得 1 项国家科学技术进步二等奖，拥有 2 项国家一类新兽药注册证书，主营产品符合国家产业政策重点支持发展的产业。

二、通过与同行业其它公司生产的猪口蹄疫疫苗产品相比，具体说明公司产品的技术先进性

目前我国口蹄疫疫苗企业正常生产的猪口蹄疫疫苗产品合计 8 种，其中包括 4 种猪口蹄疫合成肽疫苗产品、4 种猪口蹄疫灭活疫苗产品。

（一）猪口蹄疫合成肽疫苗

截至目前，市场上有 4 种猪口蹄疫合成肽疫苗正常生产，具体差异如下：

项目	抗原位点设计差异		适用症状	证书获得时间	目前生产企业
	O 型	A 型			
猪口蹄疫 O 型、A 型二价合成肽疫苗（多肽 2700+2800+MM13）	参照 O 型猪毒 OZK93 株主要抗原位点合成，参照 O 型缅甸 98 白云毒主要抗原位点合成	参照猪源 A 型毒 A/GDMM/2013 株主要抗原位点合成	猪口蹄疫 O 型、A 型两种疫病	2018.12.10	申联生物
猪口蹄疫 O 型合成肽疫苗（多肽 2600+2700+2800）	参照 O 型泛亚毒主要抗原位点合成，参照 O 型猪毒 OZK93 株主要抗原位点合成，参照 O 型缅甸 98 白云毒株主要抗原位点合成	-	猪口蹄疫 O 型疫病	2014.6.16	申联生物
猪口蹄疫 O 型合成肽疫苗（多肽 TC98+7309+TC07）	参照 O 型缅甸 98 新疆毒主要抗原位点合成，参照 O 型猪毒 OZK93 株主要抗原位点合成，参照 O 型泛亚毒主要抗原位点合成	-	猪口蹄疫 O 型疫病	2017.1.20	天康生物
猪口蹄疫 O 型合成肽疫苗（多肽 98+93）	参照 O 型缅甸 98 毒主要抗原位点合成，参照 O 型猪毒 OZK93 株主要抗原位点合成	-	猪口蹄疫 O 型疫病	2014.6.16	中牧股份

发行人已独立掌握多项处于国际先进水平的合成肽疫苗核心技术，与同行业生产的猪口蹄疫合成肽疫苗产品相比，公司产品技术先进性主要体现在：

1、发行人掌握的多项核心技术处于国际先进水平，并拥有多项专利保护

发行人自 2007 年在国内外首创工业化固相多肽合成技术率先实现了口蹄疫合成肽疫苗产业化生产及销售以来，持续自主研发创新，从抗原设计、抗原合成、抗原切断、抗原纯化精制、疫苗制备等合成肽疫苗设计生产各个环节不断取得突破，申请获得了 16 项发明专利，40 项实用新型专利，并掌握了多项处于国际先进水平的口蹄疫合成肽疫苗关键核心技术，包括 Fmoc/tBu 策略固相合成工业化生产技术、抗原多肽浓缩纯化技术、化学切断工艺精准控制技术、抗原表位筛选技术、多肽结构构建技术、多肽“结构库”合成工艺技术、猪口蹄疫合成肽疫苗检验技术等。发行人具有自主知识产权的核心技术成功应用于口蹄疫合成肽疫苗系列产品，并不断推陈出新，拓展合成肽疫苗应用领域。

2、发行人是市场最先推出单组份、双组份、三组份、二价猪口蹄疫合成肽疫苗产品，且是目前唯一一家生产销售猪口蹄疫 O 型、A 型二价合成肽疫苗的企业

发行人基于自身在口蹄疫合成肽疫苗抗原表位筛选、工业化固相多肽合成、多肽结构构建、猪口蹄疫合成肽疫苗检验等多个领域形成的技术优势，能够根据口蹄疫毒株流行情况，快速设计出有效的疫苗产品并实现生产。发行人不断对产品更新换代，是市场上首家成功生产销售单组份产品猪口蹄疫 O 型合成肽疫苗、双组份产品猪口蹄疫 O 型合成肽疫苗（多肽 2570+7309）、三组份产品猪口蹄疫 O 型合成肽疫苗（多肽 2600+2700+2800）、二价产品猪口蹄疫 O 型、A 型二价合成肽疫苗（多肽 2700+2800+MM13）的企业。

同时，发行人也是目前市场上唯一一家生产销售猪口蹄疫 O 型、A 型二价合成肽疫苗的企业，产品可同时预防猪 O 型、A 型两种血清型口蹄疫。

3、发行人在口蹄疫合成肽疫苗领域市场占有率连续多年排名第一

发行人作为国内口蹄疫合成肽疫苗领域的领军者，自 2007 年在国内率先实现了口蹄疫合成肽疫苗产业化生产及销售以来，在猪口蹄疫合成肽疫苗领域的新产品研发一直领先于同行业公司，产品优势明显。由于发行人技术先进，生产的疫苗产品质量好，受到广大用户的高度认可，使公司在国内猪口蹄疫合成肽疫苗市场占有率连续多年排名第一，其中 **2018 年**公司在国内口蹄疫合成肽疫苗市场占有率 **62.79%**。

（二）猪口蹄疫灭活疫苗

截至目前，市场上有 4 种猪口蹄疫灭活疫苗正常生产，具体差异如下：

项目	毒株差异		技术差别	适用症状	证书获得时间	目前生产企业
	O 型	A 型				
猪口蹄疫 O 型、A 型二价灭活疫苗（Re-O/MYA98/JSC Z/2013 株 +Re-A/WH/09 株）	重组缅甸 98 毒	重组 A 型毒	使用反向遗传技术定向设计和优化改造的流行种毒	猪口蹄疫 O 型、A 型两种疫病	2017.12.11	中农威特、金宇保灵、 申联生物（试生产阶段）
猪口蹄疫 O 型、A 型二价灭活疫苗（OHM/02 株 +AKT-III 株）	2002 年泛亚毒	1958 年 A 型毒	筛选的自然毒株作为种毒	猪口蹄疫 O 型、A 型两种疫病	2019.1.22	天康生物

项目	毒株差异		技术差别	适用症状	证书获得时间	目前生产企业
	O 型	A 型				
猪口蹄疫 O 型灭活疫苗 (O/MYA98/BY/2010 株)	2010 年 O 型缅甸 98 白云毒	-	筛选的自然毒株作为种毒	猪口蹄疫 O 型疫病	2013.5.6	中农威特
猪口蹄疫 O 型灭活疫苗 (O/Mya98/XJ/2010 株+O/GX/09-7 株)	2010 年 O 型东南亚拓扑型缅甸-98 毒, 2009 年 O 型病毒变异毒	-	筛选的自然毒株作为种毒	猪口蹄疫 O 型疫病	2014.1.13	金宇保灵、中牧股份、天康生物、杨凌金海、必威安泰、中普生物

发行人已独立掌握多项处于国内领先水平的灭活疫苗核心技术,与同行业生产的猪口蹄疫灭活疫苗产品相比,公司产品技术先进性主要体现在:

1、发行人拥有国内外首例使用反向遗传技术的口蹄疫灭活疫苗产品,产品优势明显

疫苗企业对生产用制苗种毒的要求是生产性能好(即产量高)、毒力低(安全性好)、免疫原性好(防疫效果好)、抗原稳定性好(保存期长不易降解),在流行的自然毒株筛选过程中很难将以上四个方面的优势集中于一个制苗种毒中。

公司与兰研所等共同研发的猪口蹄疫 O 型、A 型二价灭活疫苗(Re-O/MYA98/JSCZ/2013 株+Re-A/WH/09 株)使用的毒株是国内外首例使用反向遗传的基因工程技术定向设计和优化改造的口蹄疫最新流行毒株,将以上四方面的优势集中克隆到一个制苗种毒中,克服了传统灭活疫苗筛选自然流行毒株作为制苗种毒的自然属性缺陷,获得了国家一类新兽药证书。上述产品具备以下优势:提高了抗原产量,具有良好的抗原性和免疫效力,减弱了致病性,提高了生物安全性,抗原稳定性好,生产成本低,能更好的满足目前我国口蹄疫防疫需求,具有较强的市场竞争力。而目前市场在产的其它口蹄疫灭活疫苗产品均是自然流行毒株筛选的制苗种毒。

2、发行人双膜联用一体化纯化技术、超长效口蹄疫疫苗抗原稳定技术、精准的抗原测定技术处于国内领先水平,有利于提高疫苗质量并降低疫苗成本

(1) 双膜联用一体化纯化技术

公司自主创新的双膜联用一体过滤系统,可一步实现口蹄疫病毒抗原高度纯

化，去除抗原中杂蛋白 99%以上，抗原回收率高达 92%以上。操作时间比传统过滤工艺大幅缩短，纯化工艺达到国内领先水平，并已形成专利保护。

公司	纯化方法	步骤	达成效果
申联生物	双膜联用一体化纯化技术	1 步法	去除抗原中杂蛋白 99%以上，抗原回收率高达 92%以上
	PEG、中空纤维超滤技术和层析技术	3 步法	抗原浓缩 10-50 倍，杂蛋白去除率达 95% 以上
中牧股份	连续离心、中空纤维过滤、化学沉淀、PEG、亲和层析	5 步法	杂蛋白去除率为 99%
中农威特	澄清、过滤、超滤和 PEG	4 步法	杂蛋白去除率为 98%
必威安泰	中空纤维浓缩纯化和连续流离心机	2 步法	杂蛋白和宿主细胞 DNA 去除率为 99%
天康生物	PEG、中空纤维超滤浓缩	2 步法	未报道

数据来源：甘肃新闻网、新牧网、广发证券发展研究中心

(2) 超长效口蹄疫疫苗抗原稳定技术

公司独有的抗原保存技术有效减少蛋白酶类对抗原的降解，超低温贮存抗原可达 5 年以上。另外，公司开创的剂型配方筛选体系，在常温下可保存一年以上，令抗原运输保存可脱离冷链，大幅度降低成本，解决生物产业冷链运输限制问题。

(3) 精准的抗原测定技术

公司开发的快速 HPLC 检测法，大幅压缩了样品前处理的时间，提高了检测效率，多次重复检测偏差性可控制在 5%之内，改善了传统检测方法耗时长、方法重现性差的缺陷。

不同146s检测方法的对比

项目	蔗糖梯度密度离心法	HPLC法
方法重复性	重复性差，CV值波动大	重复性好，CV值不超过5%
检测周期	周期长，约2-3天	周期短，可以缩短至15分钟
检测效率	效率低，单次最多检测5个样品	效率高，相同时间检测样品可达到38倍（192个）以上
样品需求	样品需求量大，单次检测一般不少于10毫升	样品需求量少，单次检测量可以低至20微升（约为常规法的0.2%）
可传递性	操作步骤多，主要包括破乳、杂蛋白祛除、PEG沉淀、高速离心、超声重悬、超速离心、层析收集、UV检测等8步操作，可传递性差，方法标准化实施难度大	操作步骤少，主要包括破乳、色谱检测等2步操作，可传递性强，更有利于方法标准化的实施
主要设备需求	所需设备多，包括超速离心机、高速冷冻离心机、紫外分光光度计、超声波细胞粉碎仪、低压层析设备等	所需设备少，仅需高效液相色谱仪、低速冷冻离心机

三、进一步说明发行人获得的国家科技进步二等奖所对应的具体专利、具体产品，以及对应产品在报告期内的销售金额及占比情况

公司 2016 年获得的国家科技进步二等奖所对应的具体专利、具体产品如下：

（一）对应专利

类别	名称	专利号	专利权人
发明专利	口蹄疫病毒抗原多肽及疫苗	ZL201310048322.9	公司、兰研所
发明专利	口蹄疫病毒抗原多肽及疫苗	ZL201210301038.3	公司、兰研所
实用新型专利	具有宽可调温度的合成仪温控系统及合成仪	ZL201320154441.8	公司
实用新型专利	合成仪温控系统及合成仪	ZL201320155708.5	公司
实用新型专利	一种用于合成肽环化反应的反应容器	ZL201320202887.3	公司
实用新型专利	一种改进型合成肽反应器	ZL201320198179.7	公司
实用新型专利	一种用于合成肽环化反应的物料输送装置	ZL201320202873.1	公司
实用新型专利	一种旋转蒸发仪冷凝器	ZL201320202553.6	公司
实用新型专利	一种注射用水取样连接器	ZL201320198256.9	公司
实用新型专利	一种疫苗乳化设备检漏装置	ZL201320198206.0	公司
实用新型专利	一种用于拆卸剪切分散乳化机腔体装置	ZL201320202918.5	公司
实用新型专利	一种猪口蹄疫合成肽疫苗生产中原料无菌加料装置	ZL201320202890.5	公司
实用新型专利	用于合成肽合成工艺的水浴管路固定装置	ZL201420426809.6	公司
实用新型专利	利用正切向流过滤系统进行合成肽抗原浓缩纯化的装置	ZL201420426806.2	公司
实用新型专利	多功能开桶器	ZL201420426523.8	公司
实用新型专利	灌装集液管线快捷清洗装置	ZL201420426790.5	公司
实用新型专利	轧盖标准定位器	ZL201420426789.2	公司
实用新型专利	试管灭菌固定装置	ZL201420426788.8	公司
实用新型专利	用于合成肽切断工艺的恒温水浴系统	ZL201420426602.9	公司
实用新型专利	用于合成肽脱盐纯化的装置	ZL201420426558.1	公司

（二）对应产品

公司获得的国家科技进步二等奖所对应的产品为猪口蹄疫 O 型合成肽疫苗，包括单组份猪口蹄疫 O 型合成肽疫苗、双组份猪口蹄疫 O 型合成肽疫苗（多肽 2570+7309）、三组份猪口蹄疫 O 型合成肽疫苗（多肽 2600+2700+2800）。上述

产品中，公司 **2016-2018 年** 仅生产销售猪口蹄疫 O 型合成肽疫苗（多肽 2600+2700+2800），其占主营业务收入的比例为 100%；**2019 年 1-6 月**，公司并行生产猪口蹄疫 O 型合成肽疫苗（多肽 2600 +2700+2800）和猪口蹄疫 O 型、A 型二价合成肽疫苗（多肽 2700+2800+MM13），其中猪口蹄疫 O 型合成肽疫苗（多肽 2600 +2700+2800）销售收入占比 **61.53%**。

公司自 2007 年在国内首家成功实现口蹄疫合成肽疫苗产业化以来，持续加大研发创新力度，根据口蹄疫疫情变化情况，对产品进行不断升级换代，其中猪口蹄疫 O 型合成肽疫苗（多肽 2570+7309）系对猪口蹄疫 O 型合成肽疫苗（单组份）进行升级替代，猪口蹄疫 O 型合成肽疫苗（多肽 2600+2700+2800）系对猪口蹄疫 O 型合成肽疫苗（多肽 2570+7309）进行升级替代。

2016-2018 年，公司仅生产销售猪口蹄疫 O 型合成肽疫苗（多肽 2600+2700+2800），其占主营业务收入的比例为 100%；**2019 年 1-6 月**，公司并行生产猪口蹄疫 O 型合成肽疫苗（多肽 2600 +2700+2800）和猪口蹄疫 O 型、A 型二价合成肽疫苗（多肽 2700+2800+MM13），具体如下：

单位：万元

项目	2019 年 1-6 月	2018 年度	2017 年度	2016 年度
主营业务收入	13,038.38	27,506.36	30,194.13	26,770.54
其中：猪口蹄疫 O 型合成肽疫苗（多肽 2600+2700+2800）	8,022.65	27,506.36	30,194.13	26,770.54
猪口蹄疫 O 型、A 型二价合成肽疫苗（多肽 2700+2800+MM13）	5,015.73	-	-	-

【核查程序及核查意见】

（一）核查程序

保荐机构和申报会计师履行了以下主要核查程序：

1、查阅了以下文件：国家产业政策和相关法律法规，行业研究报告，发行人新兽药注册证书及申报材料，发行人生产批准文号，发行人专利证书，发行人国家科学技术进步奖二等奖申报材料，发行人审计报告等。

2、检索了国家兽药基础数据库、国家知识产权局网站信息。

3、取得了国家知识产权局出具的证明文件。

4、访谈了发行人董事长、研发中心负责人。

（二）核查意见

经核查，保荐机构和申报会计师认为：

1、发行人主营产品属于国家重点支持发展的产业。

2、发行人猪口蹄疫合成肽疫苗产品技术先进性主要体现在：发行人掌握的多项核心技术处于国际先进水平，并拥有多项专利保护；发行人是目前市场最先推出单组份、双组份、三组份、二价猪口蹄疫合成肽疫苗产品且是唯一一家生产销售猪口蹄疫 O 型、A 型二价合成肽疫苗的企业；发行人在口蹄疫合成肽疫苗领域市场占有率连续多年排名第一。发行人猪口蹄疫灭活疫苗产品技术先进性主要体现在：发行人拥有国内外首例使用反向遗传技术的口蹄疫灭活疫苗产品，技术优势明显，发行人双膜联用一体化纯化技术、超长效口蹄疫疫苗抗原稳定技术、精准的抗原测定技术处于国内领先水平。

3、发行人获得的国家科技进步二等奖对应 2 项发明专利、18 项实用新型专利，对应的产品为猪口蹄疫 O 型合成肽疫苗，包括单组份猪口蹄疫 O 型合成肽疫苗、双组份猪口蹄疫 O 型合成肽疫苗（多肽 2570+7309）、三组份猪口蹄疫 O 型合成肽疫苗（多肽 2600+2700+2800）。发行人报告期内仅生产销售猪口蹄疫 O 型合成肽疫苗（多肽 2600+2700+2800），其占主营业务收入的比例为 100%；2019 年 1-6 月，公司并行生产猪口蹄疫 O 型合成肽疫苗（多肽 2600 +2700+2800）和猪口蹄疫 O 型、A 型二价合成肽疫苗（多肽 2700+2800+MM13），其中猪口蹄疫 O 型合成肽疫苗（多肽 2600 +2700+2800）销售收入占比 61.53%。

问题6：关于科创属性

请发行人进一步：（1）结合《战略性新兴产业重点产品和服务指导目录》等产业政策，充分分析发行人业务是否符合科创板重点推荐领域；（2）结合技术发展方向，论证合成肽疫苗技术相比于灭活疫苗的技术先进性，实施规模化产业的困难，目前市场上其他兽用合成肽疫苗的具体情况，包括适应症、生产厂商、销售规模及市场占有率；（3）说明发行人目前的合成肽疫苗技术是否可以应用到其他适应症，报告期内发行人具体开展的研发工作、获得的研发成果，自发行人实行猪口蹄疫合成肽疫苗产业化以来，发行人未在其他疾病领域实现

产业化的原因及面临的主要困难，发行人拟采取的进一步研发及市场开拓措施；

（4）发行人募投项目为悬浮培养口蹄疫灭活疫苗项目，请发行人结合前述论述，分析在合成肽领域已经取得一定成果的情况下，投资并进入灭活疫苗领域的原因及合理性，未来在灭活疫苗领域的战略规划情况。

请保荐机构：（1）核查以上情况并发表意见；（2）进一步结合《上海证券交易所科创板企业上市推荐指引》第二条、第三条、第六条的相关要求，充分论证发行人的科创属性，并对发行人是否符合《科创板首次公开发行股票注册管理办法》（试行）第三条的内容，进行核查并发表明确意见。

【回复】

一、结合《战略性新兴产业重点产品和服务指导目录》等产业政策，充分分析发行人业务是否符合科创板重点推荐领域

发行人主营产品为猪口蹄疫合成肽疫苗，为我国动物疫病强制免疫疫苗，所属行业为“生物医药行业”中的“兽用生物制品行业”，细分行业为口蹄疫疫苗行业。

口蹄疫合成肽疫苗是一种综合利用了免疫学、病毒学、分子生物学、有机化学等多种技术的设计型疫苗，是一种新型疫苗，具有安全、高效、经济等特点，属于绿色农用生物产品，为疫苗领域未来发展方向。

1、公司主营业务属于国家产业政策重点支持发展的产业

公司主营业务为兽用生物制品中的猪口蹄疫合成肽疫苗的研发、生产及销售，猪口蹄疫合成肽疫苗为新型疫苗，公司主营业务属于国家产业政策重点支持发展的产业，相关主要产业政策如下：

序号	产业政策	相关内容
1	《战略性新兴产业重点产品和服务指导目录》（2016年）	4.3.5 生物兽药、兽用生物制品及疫苗 ……预防禽流感、 口蹄疫 、猪蓝耳病等重大动物疫病及狂犬病、布氏杆菌病等人畜共患病的 新型疫苗 ……
2	《战略性新兴产业分类（2018）》	“生物兽药、兽用生物制品及疫苗制造”之“ 兽用疫苗 ”
3	《“十三五”生物产业发展规划》	2、推动农业生产绿色转型 ……革新动物用基因工程抗体大规模生产、纯化等抗体制备技术与工艺， 创制一批新型动物疫苗 、生物兽药、动物疫病诊断检测试

序号	产业政策	相关内容
		剂、植物新农药等重大产品，实现规模生产与应用。
4	《“十三五”国家战略性新兴产业发展规划》	（三）加速生物农业产业化发展 ……开发一批新型农业生物制剂与重大产品。大力发展动植物病虫害防控新技术、新产品，建立基于病虫基因组信息的绿色农药、兽药创制技术体系， 创制一批新型动物疫苗 、生物兽药、植物新农药等重大产品，实现规模生产与应用，推动农业生产绿色转型。

2、国家科学技术进步二等奖进一步表明了公司主营业务属于国家重点支持发展的产业，符合科创板重点推荐领域

根据国家科技进步奖评选要求，项目应符合技术创新性突出要求，技术难度较大，解决了行业发展中的热点、难点和关键问题，总体技术水平和技术经济指标达到了行业的领先水平，经济效益或社会效益显著，推动行业科技进步作用明显，促进了产业结构的调整、优化、升级及产品的更新换代，对行业的发展具有很大作用。

2007 年发行人成功实现口蹄疫合成肽疫苗产业化并大规模应用，实现了口蹄疫疫苗产品结构的重大突破，首创了工业化固相口蹄疫抗原多肽合成技术体系，建立了没有生物安全风险的全新抗原制备方法。发行人通过持续研发创新，主要关键技术居国际先进水平，引领了兽用制品行业的技术进步，满足了国家重大需求，2016 年 12 月，发行人基于在口蹄疫合成肽疫苗领域的技术创新及产业化成果参与申报的“针对新传入我国口蹄疫流行毒株的高效疫苗的研制及应用”项目获得国家科学技术进步奖二等奖。

另外，口蹄疫是危害猪、牛、羊等家畜最为严重的世界性烈性传染病，世界动物卫生组织（OIE）将其列为法定报告疫病。根据《国家中长期动物疫病防治规划（2012—2020 年）》和《2019 年国家动物疫病强制免疫计划》规定，口蹄疫为我国优先防治和重点防范的动物疫病之首，属于国家动物疫病强制免疫病种。发行人主营业务满足了国家重大需求。

综上，发行人所处行业属于《上海证券交易所科创板企业上市推荐指引》规定的重点、优先推荐的“生物医药”行业，发行人业务符合科创板重点推荐领域。

二、结合技术发展方向，论证合成肽疫苗技术相比于灭活疫苗的技术先进性，实施规模化产业的困难，目前市场上其他兽用合成肽疫苗的具体情况，包括适应症、生产厂商、销售规模及市场占有率

（一）结合技术发展方向，论证合成肽疫苗技术相比于灭活疫苗的技术先进性，实施规模化产业的困难

1、新型疫苗为未来发展方向

新型疫苗主要包括基因工程疫苗和合成肽疫苗等，基因工程疫苗包括类病毒颗粒疫苗、活载体疫苗、DNA 疫苗、亚单位疫苗等。新型疫苗凭借安全、高效、经济等特点极具竞争力，将成为疫苗领域未来发展方向。

口蹄疫新型疫苗研究始于上世纪 80 年代初，随着分子生物学的发展，近几年新型疫苗研究得到进一步发展，以申联生物首次成功实现产业化的新型疫苗合成肽疫苗为主，其他新型疫苗如基因工程疫苗目前主要处于研究、开发阶段。

根据国际顶级学术期刊 nature chemistry（影响因子 23.1）对合成类疫苗的重点综述（2015 年），传统依赖于减毒或者全病毒灭活疫苗的经验依赖式开发模式，正逐渐被采用精密计算方法、先进合成技术和分子学方法对抗原进行精准聚焦的合成类疫苗（包括合成肽疫苗、糖偶联疫苗等）技术所取代。

2、合成肽疫苗技术相比于灭活疫苗的技术先进性

合成肽疫苗是一种综合利用了免疫学、病毒学、分子生物学、有机化学等多种技术的设计型疫苗，仅含抗原决定簇组份的多肽，即用人工方法，以天然蛋白质的氨基酸序列为模板，合成保护性多肽，与载体连接后加佐剂所制成的疫苗。

合成肽疫苗因其特殊的生产工艺，保证了疫苗的生产及应用具有安全性高（不存在生物安全隐患）；对流行毒株的保护针对性较强、更加精准（多肽抗原含精准筛选的有效表位，更加有效的利用动物机体的免疫资源）；免疫副反应较小（不含细胞毒素及杂蛋白）；抗原稳定性较好、免疫持续期长；抗体水平高、保护力强；易于鉴别诊断（可鉴别野毒与疫苗产生的抗体，通过检测血清能判定动物是否发生感染）等优点，在多方面弥补了灭活疫苗的缺点。

与合成肽疫苗相比，灭活疫苗需要建设符合生物安全标准的生产车间，有散

毒的风险；同一血清型内交叉保护性较强、广谱性较好；抗原稳定性较差。

3、合成肽疫苗技术实施规模化产业的困难

利用合成肽疫苗技术实施规模化产业，关键的技术难点在于抗原设计、抗原合成和抗原立体结构构建，除了需要大量的资金投入和人力投入外，还需要多学科的技术体系支撑。弱毒疫苗技术和灭活疫苗技术经过多年发展已形成规模化产业，而合成肽疫苗技术发展时间相对较短，规模化产业有待进一步发展。

（1）成功开发合成肽疫苗基于透彻分析疫病免疫机制以及病原体结构与功能的关系

从技术机理方面来看，成功开发合成肽疫苗需要突破诸多技术难点，如阐明病原致病机制和机体免疫机理、疫苗组份和宿主免疫系统对抗原性及免疫原性影响程度等。

通过深入研究致病微生物，如致病机制分析、基因序列解码、基因功能分析、蛋白质 3D 结构分析等，筛选出能够诱导机体的多种免疫反应的抗原表位是研发合成肽疫苗的关键，此筛选的过程需要配合生物学、免疫学等多维度技术储备，通过大量基础研究，才能实现疫病合成肽疫苗的研发成功。

（2）规模化产业需要技术体系支撑，技术门槛较高

合成肽疫苗规模化产业以成熟的合成肽技术平台为基础，多种专利技术体系相互支撑。从疫苗设计到生产工艺的实现，综合运用了仿真功能性抗原表位设计、Th 免疫加强技术、抗原组合库技术、高效多肽合成技术、佐剂与剂型技术，多项技术体系的支持和相互兼容为规模化工业化提升实施难度。

①疫苗设计方面

合成肽疫苗的设计需基于大量文献和数据库调研，以确切掌握致病微生物蛋白的功能及特性，选择对免疫起关键作用的蛋白或者结构，并综合运用分子模拟预测、生物信息学计算及血清筛选等多项技术，针对特定 B 细胞表位，设计、筛选和匹配高效 Th 表位多肽，及运用组合库技术针对不同亚型流行病原的基因序列，设计出由多种多肽抗原构成的组合库，以大幅度增强免疫刺激力与广谱覆盖性。

②疫苗生产方面

A、长链合成肽抗原合成

合成肽疫苗通常抗原序列较长，口蹄疫合成肽疫苗抗原含有多达 60 余个氨基酸。多肽合成技术受限于化学合成效率，每个氨基酸在形成肽键过程中均存在一定的错误率，并在肽链形成过程中逐步累积，因此长链多肽工业化合成实现较为困难。长链合成肽合成工艺还需要克服固液相混合不完全、抗原不纯、不能很好控制产物差向异构化等技术难题。

B、以分子模拟技术形成具有空间构象的抗原表位

生物活性物质具有三维空间构象，单一的线性表位合成肽生物活性不足以刺激强有力的免疫力产生。通过分子模拟技术与分子对接技术，设计并形成具有蛋白质三 D 结构的合成肽抗原，充分模拟病毒天然结构，才能克服抗原多肽活性低和免疫原性差的关键技术问题。

C、以“结构库”组合合成技术解决免疫应答多样性

疫苗需要能对表现遗传多样性 MHC 种群的大多数个体产生免疫保护，使免疫原性弱的抗原产生强效免疫应答反应。合成肽简单的线性合成单一表位抗原技术很难应对免疫应答的复杂性，以“结构库”组合合成技术实现一次性合成多条多肽混合物技术，以极为精简的模式达成高效超长链组合序列合成，充分满足 T 细胞表位的多样性需求，也是合成肽疫苗开发的重点。

（二）目前市场上其他兽用合成肽疫苗的具体情况，包括适应症、生产厂商、销售规模及市场占有率

目前国内市场上除猪口蹄疫合成肽疫苗外，存在的其他兽用合成肽疫苗具体情况如下：

名称	适应症	新药权属	生产企业	销售规模	市场占有率	发证时间
牛口蹄疫 O 型、亚洲 1 型二价合成肽疫苗（多肽 0501+0601）	牛口蹄疫	中牧股份、中牧集团	中牧股份	根据国家兽药基础数据库查询，2017 年 4 月获得一批产品批签发	-	2016.6.27
牛口蹄疫 O 型、亚	牛口蹄疫	天康生物	天康生物	国家兽药基	-	2019.1.22

名称	适应症	新药权属	生产企业	销售规模	市场占有率	发证时间
洲 1 型二价合成肽疫苗（多肽 7101+7301）				数据库查询未查询到产品批签发记录		
UB-151 Swine LHRH Vaccine（公猪去势疫苗（免疫阉割））	公猪异味控制	联亚生技	联亚生技	2018 年销售额约 154 万美元，客户为法国公司	无公开数据	2015
公猪异味控制疫苗	公猪异味控制	硕腾公司（Zoetis Inc.）	硕腾公司澳大利亚生产厂	根据国家兽药基础数据库查询，2017 年 1 月获得一批产品批签发	无公开数据	2015

三、说明发行人目前的合成肽疫苗技术是否可以应用到其他适应症，报告期内发行人具体开展的研发工作、获得的研发成果，自发行人实行猪口蹄疫合成肽疫苗产业化以来，发行人未在其他疾病领域实现产业化的原因及面临的主要困难，发行人拟采取的进一步研发及市场开拓措施

（一）发行人目前的合成肽疫苗技术是否可以应用到其他适应症

目前除了口蹄疫合成肽疫苗已被大规模产业化外，其它预防用合成肽疫苗仍处在研究开发阶段。合成肽疫苗具有安全、稳定、精准等特点，是最为理想的安全新型疫苗，合成肽疫苗技术可用于开发其他兽用疫苗，也可用于研制预防和控制感染性疾病、恶性肿瘤的新型疫苗及调节机体机能的药物等多种产品，应用前景广阔。

发行人在前期口蹄疫合成肽疫苗研发成功的经验支持下，通过充分的市场调研，已启动针对新流行毒株的牛口蹄疫病毒 O 型、A 型二价合成肽疫苗（Ind01+WH09）的研发工作。此外，发行人对猪圆环病毒疫苗市场进行了分析，特别是在最新流行毒株猪圆环病毒 3 型出现后，发行人启动了猪圆环病毒 2 型、3 型二价合成肽疫苗的研发，积极拓展合成肽疫苗应用领域。

（二）报告期内发行人具体开展的研发工作、获得的研发成果

经过多年在口蹄疫合成肽疫苗领域的专注研发，公司在产品设计、生产及检测等各环节掌握了多项行业领先的口蹄疫疫苗关键核心技术。发行人报告期内利

用独立掌握的口蹄疫合成肽疫苗核心技术不断开展新兽药产品研发，同时积极开展口蹄疫灭活疫苗及其他种类新兽药研发。

1、发行人在研产品及取得的新兽药注册证书情况

（1）在研项目及进展

序号	新产品名称	项目阶段	研发方式
1	牛口蹄疫病毒 O 型、A 型二价合成肽疫苗（Ind01+WH09）	实验室研究	自主研发
2	猪圆环病毒 2 型类病毒颗粒疫苗	实验室研究	自主研发
3	猪口蹄疫 O 型、A 型二价类病毒颗粒疫苗	实验室研究	自主研发
4	猪圆环病毒 2 型、3 型二价合成肽疫苗	实验室研究	自主研发
5	猪圆环病毒 ELISA 抗体检测试剂盒	实验室研究	自主研发
6	猪圆环病毒 2 型重组杆状病毒亚单位疫苗（OKM 株）	临床试验	合作研发
7	猪细小病毒病灭活疫苗新兽药研制项目	临床试验	合作研发
8	口蹄疫病毒 A 型 ELISA 抗体检测试剂盒	实验室研究	合作研发
9	非洲猪瘟病毒荧光 PCR 核酸检测试剂盒	申报新兽药注册证书阶段	合作研发

（2）取得新兽药注册证书情况

发行人在报告期内共取得 3 项新兽药注册证书，具体情况如下表所示：

序号	新兽药名称	研制单位	证号	分类	发证日期
1	猪口蹄疫 O 型、A 型二价灭活疫苗（Re-O/MYA98/JSCZ/2013 株+Re-A/WH/09 株）	申联生物、兰研所、中农威特、金宇保灵	（2017）新兽药证字 56 号	一类	2017.12.11
2	猪口蹄疫 O 型、A 型二价合成肽疫苗（多肽 2700+2800+MM13）	申联生物、兰研所、中农威特	（2018）新兽药证字 71 号	三类	2018.12.10
3	禽流感病毒 H7 亚型荧光 RT-PCR 检测试剂盒	申联生物、森康生物、中国疾控中心	（2019）新兽药证字 5 号	三类	2019.1.22

2、研发投入情况

报告期内，公司研发投入及占比如下表所示：

单位：万元

年份	2019年1-6月	2018年度	2017年度	2016年度
研发投入	1,243.39	2,128.74	1,664.93	1,674.62

占营业收入比例	9.54%	7.74%	5.51%	6.26%
---------	-------	-------	-------	-------

3、获得国家科学技术进步奖二等奖

2016年12月,基于公司在口蹄疫合成肽疫苗领域的技术创新及产业化成果,公司参与申报的“针对新传入我国口蹄疫流行毒株的高效疫苗的研制及应用”项目获得国家科学技术进步奖二等奖。

4、产品研发过程中申请多项专利并取得专利证书

发行人在报告期内研发新兽药产品过程中,共申请并取得7项发明专利、17项实用新型专利、3项外观设计专利,具体如下:

序号	专利名称	专利号	专利类型	专利权人	来源	有效期限
1	一种口蹄疫疫苗的制备方法	ZL201611113532.1	发明	发行人	原始取得	2016.12.07-2036.12.06
2	一种油佐剂疫苗的快速定性定量检测方法	ZL201611123598.9	发明	发行人	原始取得	2016.12.08-2036.12.07
3	一种油佐剂疫苗的精确定性定量检测方法	ZL201611124385.8	发明	发行人	原始取得	2016.12.08-2036.12.07
4	一种油佐剂疫苗的快速定性定量检测试剂盒及其检测方法	ZL201611122892.8	发明	发行人	原始取得	2016.12.08-2036.12.07
5	一种油佐剂疫苗的精确定性定量检测方法	ZL201611124386.2	发明	发行人	原始取得	2016.12.08-2036.12.07
6	一种油佐剂疫苗的破乳方法	ZL201611123596.X	发明	发行人	原始取得	2016.12.08-2036.12.07
7	一种油佐剂疫苗的快速定性定量检测方法	ZL201611123580.9	发明	发行人	原始取得	2016.12.08-2036.12.07
8	用于合成肽抗原水解反应的瓶盖	ZL201620793157.9	实用新型	发行人	原始取得	2016.07.26-2026.07.25
9	多肽合成仪反应釜	ZL201620793164.9	实用新型	发行人	原始取得	2016.07.26-2026.07.25
10	用于合成肽抗原溶液无菌灌装装置	ZL201620793975.9	实用新型	发行人	原始取得	2016.07.26-2026.07.25
11	用于液体取样的移液管连接固定装置	ZL201620793176.1	实用新型	发行人	原始取得	2016.07.26-2026.07.25
12	可移动二维码扫描仪快捷安装定位装置	ZL201620793996.0	实用新型	发行人	原始取得	2016.07.26-2026.07.25

序号	专利名称	专利号	专利类型	专利权人	来源	有效期限
13	分散刀头及高剪切分散乳化机	ZL201620794000.8	实用新型	发行人	原始取得	2016.07.26-2026.07.25
14	多功能环境监测车	ZL201720941264.6	实用新型	发行人	原始取得	2017.07.31-2027.07.30
15	用于合成肽透析工艺的装置	ZL201720956883.2	实用新型	发行人	原始取得	2017.08.02-2027.08.01
16	用于合成肽切断的一体化装置	ZL201720957481.4	实用新型	发行人	原始取得	2017.08.02-2027.08.01
17	用于合成肽检测中小样切断去树脂的过滤装置	ZL201720957483.3	实用新型	发行人	原始取得	2017.08.02-2027.08.01
18	用于合成肽疫苗精制工艺的密闭型控流装置	ZL201720957484.8	实用新型	发行人	原始取得	2017.08.02-2027.08.01
19	用于动物疫苗乳化佐剂的进油装置	ZL201720957494.1	实用新型	发行人	原始取得	2017.08.02-2027.08.01
20	用于小量疫苗破乳及分离的装置	ZL201720958030.2	实用新型	发行人	原始取得	2017.08.02-2027.08.01
21	用于合成肽树脂洗涤的装置	ZL201720958040.6	实用新型	发行人	原始取得	2017.08.02-2027.08.01
22	用于合成肽合成工艺配液的装置	ZL 201821357721.8	实用新型	发行人	原始取得	2018.08.22-2028.08.21
23	无结冰积霜的制冷系统以及其工作方法	ZL 201821358819.5	实用新型	发行人	原始取得	2018.08.23-2028.08.22
24	用于合成肽抗原环化工艺的組合装置	ZL 2018213577006.0	实用新型	发行人	原始取得	2018.08.22-2028.08.21
25	包装盒（内盒）	ZL 201830697720.7	外观设计	发行人	原始取得	2018.12.05-2028.12.04
26	包装盒（外箱）	ZL 201830697719.4	外观设计	发行人	原始取得	2018.12.05-2028.12.04
27	标签	ZL 201830697718.X	外观设计	发行人	原始取得	2018.12.05-2028.12.04

（三）自发行人实行猪口蹄疫合成肽疫苗产业化以来，发行人未在其他疾病领域实现产业化的原因及面临的主要困难，发行人拟采取的进一步研发及市场开拓措施

1、自发行人实行猪口蹄疫合成肽疫苗产业化以来，发行人未在其他疾病领域实现产业化的原因及面临的主要困难

（1）发行人将兽用生物制品中市场规模最大的口蹄疫疫苗作为重点研发领域

口蹄疫疫苗是兽用疫苗领域市场规模最大的疫苗品种，**2018 年**市场规模**37.49 亿元**，占兽用生物制品市场规模比例约**28%**。

发行人自 2001 年成立以来一直**专注于口蹄疫合成肽疫苗**的研发、生产和销售，通过持续研发创新，公司已独立掌握多项处于国际先进水平的口蹄疫合成肽疫苗关键核心技术，公司的口蹄疫合成肽疫苗不断升级换代，陆续研发出单组份、双组份、三组份、二价合成肽疫苗，一直保持在口蹄疫合成肽疫苗细分市场的领军地位，为我国动物防疫事业做出了重要贡献。

（2）开发合成肽疫苗需基于透彻分析疫病免疫机制以及病原体结构与功能的关系

成功开发合成肽疫苗基于透彻分析疫病免疫机制以及病原体结构与功能的关系，需要突破诸多技术难点，如阐明病原致病机制和机体免疫机理、疫苗组份和宿主免疫系统对抗原性及免疫原性影响程度等。

（3）新药研发周期较长且投入较大

新药研发周期较长且投入较大，发行人规模相对较小，融资渠道较单一，缺乏充足的资金及人力资源投入到其他疾病领域进行研发。

受限于上述因素，发行人基于在口蹄疫合成肽疫苗领域的市场竞争优势及市场地位，自成立以来一直专注于研发兽用疫苗中市场规模最大的口蹄疫疫苗产品，而未能在其他疾病领域实现产业化。

发行人在前期口蹄疫合成肽疫苗研发成功的经验支持下，通过充分的市场调研，已启动针对新流行毒株的牛口蹄疫病毒 O 型、A 型二价合成肽疫苗（Ind01+WH09）的研发工作。此外，发行人对猪圆环病毒疫苗市场进行了分析，特别是在最新流行毒株猪圆环病毒 3 型出现后，发行人启动了猪圆环病毒 2 型、3 型二价合成肽疫苗的研发，积极拓展合成肽疫苗应用领域。

2、发行人拟采取的进一步研发及市场开拓措施

为进一步丰富产品结构，提高公司市场竞争力，公司已积极采取相应措施，不断加大研发投入，针对新产品、新工艺进行研发创新。公司在继续巩固在口蹄疫合成肽疫苗领域优势的同时，自 2013 年开始积极开拓口蹄疫灭活疫苗领域及

其他种类新兽药。

（1）口蹄疫合成肽疫苗

公司目前并行生产销售两种产品：猪口蹄疫 O 型合成肽疫苗（多肽 2600+2700+2800）和猪口蹄疫 O 型、A 型二价合成肽疫苗（多肽 2700+2800+MM13），且在研产品丰富，包括牛口蹄疫病毒 O 型、A 型二价合成肽疫苗（Ind01+WH09）、猪口蹄疫 O 型、A 型二价类病毒颗粒疫苗、猪圆环病毒 ELISA 抗体检测试剂盒、口蹄疫病毒 A 型 ELISA 抗体检测试剂盒。

（2）口蹄疫灭活疫苗

公司募投项目产品“猪口蹄疫 O 型、A 型二价灭活疫苗（Re-O/MYA98/JSCZ/2013 株+Re-A/WH/09 株）”已获得国家一类新兽药注册证书，目前处于试生产阶段，预计 2020 年下半年投产。该项目投产后，公司产能将进一步扩充，产品结构将进一步丰富，与现有产品形成优势互补，有助于提升公司的市场竞争力。

（3）其他兽用产品

公司积极布局其他兽用产品，目前已取得禽流感病毒 H7 亚型荧光 RT-PCR 检测试剂盒新兽药注册证书，其他在研的动物疫苗产品包括猪圆环病毒 2 型、3 型二价合成肽疫苗、猪圆环病毒 2 型类病毒颗粒疫苗、猪圆环病毒 2 型重组杆状病毒亚单位疫苗（OKM 株）、猪细小病毒病灭活疫苗、**非洲猪瘟病毒荧光 PCR 核酸检测试剂盒**。

目前，公司已与兰研所、农业部动物免疫学重点实验室、河南农业大学、南京农业大学等国内知名科研院所建立了良好的合作关系，公司未来产品将进一步丰富。

公司已在销售渠道进行了充分的准备，公司将主要从两个方向布置销售策略，一方面积极拓展市场化直销渠道客户，通过向客户提供一流的售前、售中及售后的疾病监测检测等技术服务以及全面解决方案，满足客户的需求，提升产品的附加值；另一方面在巩固现有合成肽疫苗市场份额基础上，进一步开拓灭活疫苗的市场份额，通过加强新产品推广力度、加强服务意识、扩大营销队伍、加强营销网络建设等方面措施，稳步推进产品市场营销。完善的销售渠道将为发行人最终实现疫苗产品预期的销售价值提供有利的保障。

四、发行人募投项目为悬浮培养口蹄疫灭活疫苗项目，请发行人结合前述论述，分析在合成肽领域已经取得一定成果的情况下，投资并进入灭活疫苗领域的原因及合理性，未来在灭活疫苗领域的战略规划情况

（一）发行人在合成肽领域已经取得一定成果的情况下，投资并进入灭活疫苗领域的原因及合理性

1、发行人基于战略目标进入灭活疫苗领域

发行人的战略目标是成为兽用生物制品领域的领军企业。由于不同的动物疫病需要不同的技术路径研发疫苗产品，而口蹄疫疫苗在我国兽用疫苗市场占据绝对重要的市场地位，所以发行人前期的疫苗产品研发一直围绕口蹄疫疫苗产品。

发行人基于自身的战略目标，在连续开发出系列口蹄疫合成肽疫苗的同时，积极研发口蹄疫灭活疫苗。发行人通过口蹄疫灭活疫苗的研发，掌握并创新开发了一整套独有的动物灭活疫苗技术，建立了灭活疫苗技术平台。

发行人已经建立的合成肽疫苗技术平台、灭活疫苗技术平台和类病毒颗粒疫苗技术平台正是基于不同动物疫病疫苗的开发适应性而设立，为发行人的整体发展战略作好技术储备，为研究开发其它兽用疫苗奠定基础。发行人将进一步加大研发投入，扩大研发实验室，增加研发人员，尽快推进目前研发项目的新兽药申报和其它兽用疫苗产品的研发力度，推进产品向多元化发展。

2、不同疫苗技术相对独立又相互补充

面对流行病趋势不断演变、免疫学理论和技术不断发展、国家疾病防控需要等多种因素的动态变化，单一的技术体系不足以应对市场需求的变化，不同的疫病适用不同的疫苗技术，具有不同的先决条件、适用特征和技术优势。

不同疫病的病原特性需要运用特定种类的疫苗技术才能发挥最优防疫效果，兽用疫苗不仅要求安全有效质量可控，还需要成本较低。合成肽疫苗技术、灭活疫苗技术等疫苗技术相对独立，又互相补充。疫苗企业可基于不同技术发展水平应对市场复杂多样的产品需求，保障国家对高品质疫苗的需求，同时也提升了企业竞争能力。

目前，发行人已经建立的合成肽疫苗技术平台、灭活疫苗技术平台和类病毒

颗粒疫苗技术平台正是基于不同动物疫病疫苗的开发适应性而设立，已经围绕口蹄疫疫苗及其它兽用疫苗研发了一些产品并取得了阶段性成果。由于疫苗的研发周期一般较长，除前期的实验室研发外，疫苗产品的申报周期也需要四至五年。发行人将进一步加大研发投入，扩大研发实验室，增加研发人员，尽快推进目前研发项目的新兽药申报和其它兽用疫苗产品的研发力度，推进产品向多元化发展。

3、公司进入灭活疫苗领域可进一步完善技术体系，提高市场竞争力

发行人为进一步完善技术体系，丰富产品结构，提高市场竞争力，扩大市场份额，提升盈利能力，因此在继续巩固口蹄疫合成肽疫苗领域优势的同时，自2013年开始积极开拓口蹄疫灭活疫苗领域。

目前，口蹄疫合成肽疫苗和口蹄疫灭活疫苗是我国两种主流的预防口蹄疫的疫苗，上述两种疫苗在政府招标采购中单独分包采购并保持相对稳定的市场份额，其中口蹄疫灭活疫苗市场规模大于合成肽疫苗市场规模，公司通过投资并进入灭活疫苗领域以抢占灭活疫苗的市场份额。

公司募投项目产品猪口蹄疫O型、A型二价灭活疫苗（Re-O/MYA98/JSCZ/2013株+Re-A/WH/09株）使用的毒株是国内外首例使用反向遗传技术定向设计和优化改造的口蹄疫流行毒株，并结合行业先进的病毒灭活技术、细胞悬浮培养工艺、抗原浓缩纯化等技术制备的新一代灭活疫苗。上述疫苗能很好的满足目前我国口蹄疫防疫需求，具有较强的市场竞争力，且已获得国家一类新兽药注册证书。同时，公司可利用掌握的灭活疫苗技术研发其他兽用生物制品，进一步丰富公司产品种类。

综上，发行人基于战略目标，在合成肽领域已经取得一定成果的情况下，投资并进入灭活疫苗领域，可进一步完善公司技术体系，丰富公司产品结构，提高市场竞争力，扩大市场份额，提升盈利能力，具备商业合理性。

（二）未来在灭活疫苗领域的战略规划情况

1、技术目标：不断加大研发投入，扩建研发中心实验室，丰富灭活疫苗技术储备；不断完善发展灭活疫苗技术平台，保持公司在灭活疫苗领域的技术优势。

2、产品目标：尽快实现兰州分公司悬浮培养口蹄疫灭活疫苗项目投产，通过自主研发及合作研发方式，进一步丰富其他动物灭活疫苗系列产品。

3、市场目标：在保持口蹄疫合成肽疫苗市场领先地位的基础上，通过推出高品质的灭活疫苗产品，进一步提高公司的市场占有率。通过加大对政府采购市场的销售力度的同时，构建市场化营销体系，不断推出符合市场需求的新产品，加强技术服务体系建设等，力争公司业绩和市场占有率稳步上升。

4、人才目标：完善专业人才培养和晋升机制，同时积极引进外部优秀人才，合理调整员工结构，建立一支适应公司快速发展的高素质专业队伍。

五、进一步结合《上海证券交易所科创板企业上市推荐指引》第二条、第三条、第六条的相关要求，充分论证发行人的科创属性，并对发行人是否符合《科创板首次公开发行股票注册管理办法》（试行）第三条的内容，进行核查并发表明确意见

（一）发行人面向世界科技前沿，面向国家重大需求，符合国家战略

1、发行人技术面向世界科技前沿，符合国家战略

2007 年发行人成功实现口蹄疫合成肽疫苗产业化并大规模应用，实现了口蹄疫疫苗产品结构的重大突破，首创了工业化固相口蹄疫抗原多肽合成技术体系，建立了没有生物安全风险的全新抗原制备方法。发行人通过持续研发创新，已独立掌握多项口蹄疫合成肽疫苗核心技术，主要关键技术居国际先进水平，引领了兽用制品行业的技术进步。2016 年 12 月，发行人基于在口蹄疫合成肽疫苗领域的技术创新及产业化成果参与申报的“针对新传入我国口蹄疫流行毒株的高效疫苗的研制及应用”项目获得国家科学技术进步奖二等奖。

综上，发行人合成肽疫苗核心技术实现了口蹄疫疫苗产品结构的重大突破，处于国际先进水平，符合面向世界科技前沿，符合国家战略。

2、发行人业务面向国家重大需求，符合国家战略

口蹄疫是危害猪、牛、羊等家畜最为严重的世界性烈性传染病，世界动物卫生组织(OIE)将其列为法定报告疫病。根据《国家中长期动物疫病防治规划(2012—2020 年)》和《2019 年国家动物疫病强制免疫计划》规定，口蹄疫是我国优先防治和重点防范的 16 种动物疫病之首，同时为我国 14 种一类动物疫病之首，属于国家动物疫病强制免疫病种。

2004 年，发行人基于口蹄疫合成肽疫苗技术在国内首次研发成功的猪口蹄疫合成肽疫苗获得国家一类新兽药注册证书；2017 年，发行人猪口蹄疫 O 型、A 型二价灭活疫苗（Re-O/MYA98/JSCZ/2013 株+Re-A/WH/09 株）是国内首例使用反向遗传的基因工程技术定向设计和优化改造口蹄疫最新流行毒株而研发成功的疫苗，获得国家一类新兽药注册证书。

发行人主营产品提高了疫苗免疫效力，在全国大面积推广使用，有效遏制了我国口蹄疫流行，满足了国家重大需求，符合国家战略。

3、国家科学技术进步二等奖进一步表明发行人技术面向世界科技前沿，满足国家重大需求，符合国家战略

根据国家科技进步奖评选要求，项目应符合技术创新性突出要求，技术难度较大，解决了行业发展中的热点、难点和关键问题，总体技术水平和技术经济指标达到了行业的领先水平，经济效益或社会效益显著，推动行业科技进步作用明显，促进了产业结构的调整、优化、升级及产品的更新换代，对行业的发展具有很大作用。

发行人 2016 年获得国家科学技术进步二等奖，发行人主要科技创新为首创了工业化固相口蹄疫抗原多肽合成技术体系，建立了没有生物安全风险的全新抗原制备方法，创制的猪口蹄疫 O 型合成肽疫苗，成为疫苗制造领域里程碑式的重大突破；社会效益为推动行业科技进步、满足了国家重大需求。

国家科学技术进步二等奖进一步表明了发行人技术面向世界科技前沿，满足国家重大需求，符合国家战略。

（二）发行人业务属于国家产业政策重点支持发展的产业，属于战略性新兴产业，符合国家战略

发行人主营产品为猪口蹄疫合成肽疫苗，为我国动物疫病强制免疫疫苗，所属行业为“生物医药行业”中的“兽用生物制品行业”，细分行业为口蹄疫疫苗行业。

口蹄疫合成肽疫苗是一种综合利用了免疫学、病毒学、分子生物学、有机化学等多种技术的设计型疫苗，是一种新型疫苗，具有安全、高效、经济等特点，属于绿色农用生物产品，为疫苗领域未来发展方向。

公司主营业务属于国家产业政策重点支持发展的产业，相关主要产业政策如下：

序号	产业政策	相关内容
1	《战略性新兴产业重点产品和服务指导目录》（2016 年）	4.3.5 生物兽药、兽用生物制品及疫苗 ……预防禽流感、 口蹄疫 、猪蓝耳病等重大动物疫病及狂犬病、布氏杆菌病等人畜共患病的 新型疫苗 ……
2	《战略性新兴产业分类（2018）》	“生物兽药、兽用生物制品及疫苗制造”之“ 兽用疫苗 ”
3	《“十三五”生物产业发展规划》	2、推动农业生产绿色转型 ……革新动物用基因工程抗体大规模生产、纯化等抗体制备技术与工艺， 创制一批新型动物疫苗 、生物兽药、动物疫病诊断检测试剂、植物新农药等重大产品，实现规模生产与应用。
4	《“十三五”国家战略性新兴产业发展规划》	（三）加速生物农业产业化发展 ……开发一批新型农业生物制剂与重大产品。大力发展动植物病虫害防控新技术、新产品，建立基于病虫害基因组信息的绿色农药、兽药创制技术体系， 创制一批新型动物疫苗 、生物兽药、植物新农药等重大产品，实现规模生产与应用，推动农业生产绿色转型。

综上，发行人业务属于国家产业政策重点支持发展的产业，属于战略性新兴产业，符合国家战略，属于《上海证券交易所科创板企业上市推荐指引》规定的重点、优先推荐的“生物医药”行业。

（三）发行人拥有关键核心技术，主要依靠核心技术开展生产经营，创新能力较好，具有稳定的商业模式，市场认可度高，社会形象好，具有较好的成长性

1、拥有关键核心技术并依靠核心技术开展生产经营

（1）发行人核心技术及先进性

合成肽疫苗领域，自成立以来，发行人一直专注于口蹄疫疫苗的研发、生产和销售。发行人在多年研发创新过程中，在抗原表位筛选、工业化固相多肽合成、多肽结构构建、猪口蹄疫合成肽疫苗检验等多个领域形成技术优势，掌握了多项处于国际先进水平的口蹄疫合成肽疫苗关键核心技术，包括 Fmoc/tBu 策略固相合成工业化生产技术、抗原多肽浓缩纯化技术、化学切断工艺精准控制技术、抗原表位筛选技术、多肽结构构建技术、多肽“结构库”合成工艺技术、猪口蹄疫

合成肽疫苗检验技术等。

灭活疫苗领域，经过多年研发创新，发行人在灭活疫苗领域已独立掌握多项国内领先的关键核心技术，范围包括灭活疫苗的毒株筛选、细胞悬浮培养、病毒灭活、抗原浓缩纯化、抗原保存、抗原检测等方面。

（2）发行人主要依靠核心技术开展生产经营

报告期内，公司核心技术均围绕口蹄疫疫苗展开，应用于公司口蹄疫疫苗产品，核心技术产品收入占主营业务收入的比例为 100%。

2、拥有完善的研发体系，具备持续创新能力

自成立至今，公司一直非常重视技术研发创新工作，已建立完善的研发体系，具备持续创新能力。公司在依靠自身组建的研发中心进行自主研发创新的同时，积极联合科研院校开展合作研发，并形成了完善的技术创新机制。

3、具有稳定的商业模式

公司以研发创新驱动发展，以生猪重大疫病为主要研发方向，利用掌握的核心技术 不断研发满足市场需求的新产品，主要通过政府招投标方式销售国家强制免疫用疫苗，实现公司盈利，已形成稳定的商业模式。

4、市场认可度高，社会形象好

经过持续不断的研发创新，公司已取得了多项研发成果及荣誉，市场认可度高，社会形象好。2016 年 12 月，基于公司在口蹄疫合成肽疫苗领域的技术创新及产业化成果，公司参与申报的“针对新传入我国口蹄疫流行毒株的高效疫苗的研制及应用”项目获得国家科学技术进步奖二等奖；此外，公司拥有 5 项新兽药注册证书，其中包括 2 项国家一类新兽药注册证书，同时拥有多项在研产品；拥有 62 项专利，其中包括 18 项发明专利。

5、具有较好的成长性

发行人现有产品相对竞争优势明显，同时在研产品丰富，具有较好的成长性。

（1）现有产品相对竞争优势明显

发行人目前生产销售的猪口蹄疫合成肽疫苗产品数量市场最多，发行人是目

前市场唯一一家生产销售猪口蹄疫 O 型、A 型二价合成肽疫苗的企业，发行人是市场上最先推出猪口蹄疫合成肽疫苗新产品的企业，发行人在口蹄疫合成肽疫苗领域市场占有率连续多年排名第一，其中 **2018 年**公司在国内口蹄疫合成肽疫苗市场占有率 **62.79%**；2016-2018 年，公司产品猪口蹄疫 O 型合成肽疫苗（多肽 2600+2700+2800）在全国猪口蹄疫疫苗产品中单品销售额排名分别为**第一、第一、第三**，发行人产品相对竞争优势明显。

（2）储备产品丰富

公司募投项目产品“猪口蹄疫 O 型、A 型二价灭活疫苗（Re-O/MYA98/JSCZ/2013 株+Re-A/WH/09 株）”已获得国家一类新兽药注册证书，是国内外首例使用反向遗传技术重构种毒研发成功的口蹄疫灭活疫苗，目前处于试生产阶段。

随着未来募集资金投资项目的逐步投产，公司将在巩固和扩大在口蹄疫合成肽疫苗市场占有率的同时，进入口蹄疫灭活疫苗市场，提升口蹄疫灭活疫苗新产品的生产能力，从而进一步加强自身在工艺技术水平 and 产品结构上的竞争优势，提升核心竞争力。

此外，发行人也在积极研发其他新型疫苗，如在研产品包括猪圆环病毒 2 型基因工程类病毒颗粒疫苗和猪口蹄疫 O 型、A 型二价类病毒颗粒疫苗等相关产品。待上述产品取得新兽药注册证书并实现产业化生产后将丰富公司产品结构，将有利保障发行人盈利能力。

综上，发行人面向世界科技前沿，面向国家重大需求，符合国家战略，发行人拥有关键核心技术，主要依靠核心技术开展生产经营，创新能力较好，具有稳定的商业模式，市场认可度高，社会形象好，具有较好的成长性，符合《科创板首次公开发行股票注册管理办法》（试行）第三条的内容，符合科创板定位。

【核查程序及核查意见】

（一）核查程序

保荐机构履行了以下主要核查程序：

1、查阅了以下文件：相关法律法规，企业《兽药生产许可证》、《兽药 GMP

证书》、《实验动物使用许可证》、《新兽药注册证书》、《产品生产批准文号》等生产经营资质，发行人《国家科学技术进步奖二等奖》申报材料及获奖证书，中国兽药协会出具的行业证明，企业技术合作合同，专利证书，员工清单等资料。

2、现场查看了企业 GMP 生产车间、研发中心及募投项目建设情况。

3、访谈了企业董事长、技术负责人。

（二）核查意见

经核查，保荐机构认为：

1、发行人业务符合科创板重点推荐领域。

2、合成肽疫苗因其特殊的生产工艺，保证了疫苗的生产及应用具有安全性高（不存在生物安全隐患）；对流行毒株的保护针对性较强、更加精准（多肽抗原含精准筛选的有效表位，更加有效的利用动物机体的免疫资源）；免疫副反应较小（不含细胞毒素及杂蛋白）；抗原稳定性较好、免疫持续期长；抗体水平高、保护力强；易于鉴别诊断（可鉴别野毒与疫苗产生的抗体，通过检测血清能判定动物是否发生感染）等优点，在多方面弥补了灭活疫苗的缺点。合成肽疫苗技术实施规模化产业的困难主要在于成功开发合成肽疫苗基于透彻分析疫病免疫机制以及病原体结构与功能的关系，且规模化产业需要多学科技术体系支撑，技术门槛较高。

3、合成肽疫苗技术可用于开发其他兽用疫苗，也可用于研制预防和控制感染性疾病、恶性肿瘤的新型疫苗及调节机体机能的药物等多种产品，应用前景广阔。经过多年在口蹄疫合成肽疫苗领域的专注研发，公司在产品设计、生产及检测等各环节掌握了多项行业领先的口蹄疫疫苗关键核心技术。发行人报告期内利用独立掌握的口蹄疫合成肽疫苗核心技术不断开展新兽药产品研发，同时积极开展口蹄疫灭活疫苗及其他种类新兽药研发。发行人基于在口蹄疫合成肽疫苗领域的市场竞争优势及市场地位，自成立以来一直专注于研发兽用生物制品中市场规模最大的口蹄疫疫苗产品，而未能在其他疾病领域实现产业化。发行人未在其他疾病领域实现产业化面临的原因及困难主要为：发行人将兽用生物制品中市场规模最大的口蹄疫疫苗作为重点研发领域，开发合成肽疫苗需基于透彻分析疫病免疫机制以及病原体结构与功能的关系，新药研发周期较长且投入较大，发行人规

模相对较小，融资渠道较单一，缺乏充足的资金及人力资源投入到其他疾病领域进行研究。

4、发行人基于战略目标，在合成肽领域已经取得一定成果的情况下，投资并进入灭活疫苗领域，可进一步完善公司技术体系，丰富公司产品结构，提高市场竞争力，扩大市场份额，提升盈利能力，具备商业合理性。

5、发行人符合《科创板首次公开发行股票注册管理办法》（试行）第三条的内容，符合科创板定位。

（本页无正文，为申联生物医药（上海）股份有限公司对《关于申联生物医药（上海）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第五轮审核问询函的回复》之盖章页）

申联生物医药（上海）股份有限公司



2019年 8月 1日

保荐人（主承销商）声明

本人已认真阅读申联生物医药（上海）股份有限公司本次审核问询函回复报告的全部内容，了解报告涉及问题的核查过程、本公司的内核和风险控制流程，确认本公司按照勤勉尽责原则履行核查程序，审核问询函回复报告不存在虚假记载、误导性陈述或者重大遗漏，并对上述文件的真实性、准确性、完整性、及时性承担相应法律责任。

保荐代表人：



吴风来



王 攀

总经理：



岳克胜

国信证券股份有限公司

2019年8月1日