



关于博瑞生物医药（苏州）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
审核中心意见落实函的回复

保荐人（主承销商）



二〇一九年八月

上海证券交易所：

贵所于 2019 年 8 月 15 日出具的《关于博瑞生物医药（苏州）股份有限公司首次公开发行股票并在科创板上市的审核中心意见落实函》（上证科审（审核）[2019]479 号）（以下简称“审核中心意见落实函”）已收悉。博瑞生物医药（苏州）股份有限公司（以下简称“博瑞医药”、“发行人”、“公司”）与民生证券股份有限公司（以下简称“保荐机构”）、北京市竞天公诚律师事务所（以下简称“发行人律师”）、公证天业会计师事务所（特殊普通合伙）（以下简称“申报会计师”）等相关方对审核中心意见落实函所列问题进行了逐项核查，现回复如下，请予审核。

如无特别说明，本回复使用的简称与《博瑞生物医药（苏州）股份有限公司首次公开发行股票并在科创板上市招股说明书（上会稿）》中的释义相同。

本回复中若出现总计数尾数与所列数值总和尾数不符的情况，均为四舍五入所致。

审核中心意见落实函所列问题	黑体（加粗）
审核中心意见落实函所列问题的回复	宋体（不加粗）
回复中涉及对招股书修改、补充的内容	楷体（加粗）

目录

目录.....	3
问题一.....	4
问题二.....	6
问题三.....	12
问题四.....	15
问题五.....	17
问题六.....	23
问题七.....	24
问题八.....	27
问题九.....	28

问题一

请发行人根据《公开发行证券的公司信息披露内容与格式准则第 41 号——科创板公司招股说明书》的要求，（1）结合外销收入占比较高情况有针对性地进行相关风险揭示；（2）以简要语言对重大事项提示内容进行修改完善；（3）对招股说明书整体内容进行精简完善。请保荐机构核查并发表明确意见。

【回复】：

（一）结合外销收入占比较高情况有针对性地进行相关风险揭示；

发行人结合外销收入占比较高情况，在“第四节 风险因素”之“三、经营风险”中补充披露了境外市场风险如下：

“（三）境外市场风险

报告期内，公司外销收入金额分别为 12,182.45 万元、16,219.84 万元、22,885.72 万元和 3,930.46 万元，占营业收入的比例分别为 60.63%、51.20%、56.16% 和 43.94%，是公司营业收入的重要来源。公司外销业务可能面临进口国政策法规变动、市场竞争激烈、贸易摩擦导致的地缘政治壁垒、受相关国家或地区管制等风险，导致外销收入下降，进而对公司盈利能力产生不利影响。”

对“第四节 风险因素”之“四、财务风险”之“（四）汇率波动风险”修改如下：

“公司报告期内外销收入占比较高，产品主要出口美国、欧盟和印度等国家和地区，主要以美元和欧元计价。如人民币对美元或欧元等币种的汇率发生大幅波动，将导致公司营业收入发生波动，进而对公司的经营业绩产生一定影响。”

（二）以简要语言对重大事项提示内容进行修改完善；

发行人以对投资者作出价值判断和投资决策有重大影响的信息为导向，对重大事项提示的内容进行了修改完善，增加了“五、重大风险因素”的提示性披露，将原先披露的“九、带量采购政策对发行人业务的潜在影响”整合在“五、重大风险因素”中，删除了“七、公司原料药或中间体对应的下游仿制药制剂产品的市场竞争力”的相关内容，并调整了重大事项提示部分内容的披露顺序。

（三）对招股说明书整体内容进行精简完善。

为切实提高招股说明书的可读性，并以投资者投资需求为导向编制招股说明书，为投资者作出价值判断和投资决策提供充分且必要的信息，发行人对招股说明书进行了精简完善，相关修改情况汇总如下：

序号	章节	标题	精简完善情况的说明
1	重大事项提示	七、公司原料药或中间体对应的下游仿制药制剂产品的市场竞争力	主要信息在下文相关章节已有相应披露，相关表格篇幅过大，存在重复冗余的情形，因此本次删除了“重大事项提示”中的该部分内容。
2	重大事项提示	五、重大风险因素	增加了“五、重大风险因素”的披露，将“重大事项提示”中原披露的“九、带量采购政策对发行人业务的潜在影响”整合在“五、重大风险因素”中，并提醒投资者关注其他的重大风险因素。
3	第五节 发行人基本情况	“七、持有发行人 5%以上股份的股东及实际控制人的基本情况”之“（五）对赌协议约定和执行情况”	修改了表格中关于对赌条款清理情况之终止协议相关签订主体的表述，增加了以下表述：“截至本招股说明书签署日，发行人股东共计 32 名，为彻底清理发行人与各股东之间已签署的对赌条款，进一步确认发行人与全体股东之间已不存在正在履行的对赌条款并保障全体股东知情权等平等权利，发行人及袁建栋、钟伟芳、博瑞创投与发行人其余全体股东分别签署了终止协议”
4	第六节 业务与技术	“三、发行人销售情况和主要客户”之“（一）销售情况”	“3、主要产品的产销率和销售单价情况”中，原先披露了各主要产品原料药、分型号中间体的详细产销存数量金额情况，由于表格篇幅过大，存在信息冗余的情形，本次删除了相关披露内容。 为了便于投资者理解招股说明书披露的主要产品产销率信息，本次在招股说明书相应位置增加披露了第二轮问询回复中，关于“中间体内耗用量与相关原料药产出量存在较大差异的原因”的相关说明。
			调整了“产能利用率、产销率和存货变动的匹配关系”相关内容的披露位置，使上下文符合相应的逻辑顺序。

序号	章节	标题	精简完善情况的说明
5	第六节 业务与技术	“三、发行人销售情况和主要客户”之“（二）主要客户情况”	由于已经区分外销和内销分别披露了前五大客户的具体情况，因此删除了冗余的前五名客户收入及占比的表格，并相应调整了小标题的级别和序号。
6	第六节 业务与技术	“五、与公司业务相关的主要固定资产、无形资产及经营资质”之“（二）主要无形资产”之“3、专利”	删除了原先披露的与共有专利相关的协议安排的详细内容，改为概括性披露相关共有专利在共有期间发行人的权利限制和最新的共有专利切分及变更状态，并调整了相关披露顺序。
7	第八节 财务会计信息与管理层分析	“九、经营成果分析”之“（一）营业收入分析”	原先披露的“8、主要产品分地区销售情况和竞争对手情况”的相关表格与主营业务地区分部中披露的内容存在一定重叠且表格篇幅过大，因此删除了该部分内容。
8	第八节 财务会计信息与管理层分析	“十、资产质量分析”之“（二）流动资产构成及变化分析”之“6、存货”	原先披露了“（4）公司存货中自主采购中间体、委托加工中间体及委托加工业务涉及的委托加工物资、销售中间体的列示情况”，未包含相应型号产品自主生产的余额，本次以第三轮问询回复中“各主要产品期末存货在各类明细项目中的分布情况”的相关内容进行了替换，使相关财务信息的披露更具针对性。
9	第八节 财务会计信息与管理层分析	“十、资产质量分析”之“（二）流动资产构成及变化分析”之“7、其他流动资产”	关于待抵扣进项税的分析中存在较多冗余表格，本次进行了删减。

（四）请保荐机构核查并发表明确意见

经核查，保荐机构认为：发行人已按照审核中心意见落实函的要求，对重大事项提示、风险因素及招股说明书整体内容进行了修改、精简和完善。发行人招股说明书相关内容符合《公开发行证券的公司信息披露内容与格式准则第 41 号——科创板公司招股说明书》的要求。

问题二

请发行人：（1）进一步说明并补充披露高难度中间体、特色原料药是否为行业通行说法，是否有明确清晰的划分标准，发行人主要产品及在研产品属于

上述领域的依据；（2）结合上述领域在医药产业链中的地位、发行人帮助客户实现首仿上市的方式等，进一步说明并补充披露发行人核心技术和产品的先进性。请保荐机构核查并发表明确意见。

【回复】：

（一）进一步说明并补充披露高难度中间体、特色原料药是否为行业通行说法，是否有明确清晰的划分标准，发行人主要产品及在研产品属于上述领域的依据；

报告期内公司主要通过发酵半合成平台、多手性药物平台、非生物大分子平台上所孵化的医药中间体和原料药生产销售、相关技术转让及制剂销售分成等实现盈利。

根据 ICH 定义，原料药（英文名 Active Pharmaceutical Ingredient，直译为活性药物成份，简称 API）是指用于药品制造中的任何一种物质或物质的混合物，而且在用于制药时，成为药品的一种活性成分。此种物质在疾病的诊断，治疗，症状缓解，处理或疾病的预防中有药理活性或其他直接作用，或者能影响机体的功能或结构。

原料药产品通常分为大宗原料药、特色仿制药原料药和专利药原料药三大类。特色仿制药原料药是行业通行说法。相对而言，大宗原料药指市场需求相对稳定、应用较为普遍、规模较大的传统药品原料药，主要有抗生素类、维生素类、氨基酸类、激素类等。一般而言，大宗原料药各厂商的生产工艺、技术水平差别并不明显，生产成本控制是企业竞争的主要手段。特色仿制药原料药通常指以心血管类、抗病毒类、抗肿瘤类等为代表的专科用药，对应制剂专利到期或即将到期，产品附加值较高。相比起大宗原料药，特色仿制药原料药具有较高的进入壁垒，利润水平更好。发行人主要产品及在研产品均为专利即将到期或专利保护期已结束但市场竞争格局相对宽松的药品，应用于心血管、抗病毒、抗肿瘤等专科领域，属于特色仿制药原料药范畴。

随着仿制药行业的深入发展和仿制药上市销售时长的推进，仿制药产品的价值逐步产生变化，部分专利过期时间较长、已进入充分竞争阶段的仿制药和正处于专利即将到期或刚到期阶段仿制药根本上处于完全不同的价值阶段；不

同合成技术壁垒的仿制药所面临的市场竞争环境亦会产生较大差异，进而影响产品价值。由于上述仿制药价值的差异，所对应的上游特色仿制药原料药和关键中间体产品的价值也逐步产生分化，甚至导致业务模式的分化。据此，特色仿制药原料药和中间体行业可以进一步分为广泛上市仿制药原料药和中间体、专利到期仿制药原料药和中间体，以及高难度合成仿制药原料药和中间体。

高难度合成仿制药中间体和原料药是行业通行说法，是从化学药物关键药物活性成份合成难度角度的再分类。相对于广泛上市仿制药和合成门槛不高的专利到期仿制药而言，高难度合成仿制药具有明显的技术壁垒，主要体现在两方面，一是合成技术难度大、壁垒高，二是药学研究和注册申报的壁垒高。

1、高难度合成仿制药具有较高的技术壁垒

高难度合品种多数结构复杂，体现在手性中心多，全合成难度较大，或涉及发酵等难度较大的工艺，其技术难度可能分布在关键中间体、原料药或制剂等各个环节。对于多手性中心药物，其技术难点包括化合物结构复杂、合成步骤较长、收率难以提高、对产品的工业化和成本控制要求高等；多手性药物合成过程中，不同的技术路线会产生不同的对应异构体和杂质谱，不仅影响收率，也对产品质量有极大影响，因此多手性药物的合成工艺需要考虑收率、反应安全性、废旧溶媒使用量等因素，更重要的是选择杂质和对应异构体产生较少、容易控制的路线，这进一步提升了工艺难度；多手性药物的光学异构体多，容易在合成过程产生杂质，对药品的分析和质量研究要求较高。对于发酵半合成药品，其开发技术涉及菌种选育、发酵工艺选定、发酵工艺放大、生物纯化等生物技术和化学合成等多个不同的技术环节，在生物技术放大和化学合成过程的多个环节会对产品的收率、成本、质量产生影响；此外，多数产品对热、氧、光敏感，生产、储存和使用均需要精细控制，技术门槛较高。目前公认制备难度较大的品种包括艾日布林（19个手性中心）、磺达肝癸钠，以及发酵半合品种（如棘白菌素类抗真菌药物、阿卡波糖、曲贝替定、部分兽用抗生素）、抗肿瘤药物 MMAE 和 MMAF、非生物大分子药物等。

2、高难度合成仿制药具有较高的药学研究和注册申报壁垒

在规范市场进行药品的注册申报需要对药品做深入的药学研究，药学研究

就是要通过深入的研究来充分说明药品的生产过程和控制手段能够确保药品的质量，从而能保证药品的安全性和有效性。药学研究报告是药品注册文件的核心部分，是药品监管当局评判药品质量是否可控，药品的安全性和有效性是否能得到保证的依据。药学研究报告的主要内容一方面是对药品本身的质量进行研究，需要充分阐述药品里面所含的各种杂质和金属的残留，以及其他无机物和有机挥发物的残留，来确保药品的安全性，另外一方面要对药品生产过程的每个环节的关键参数以及每个步骤产生的中间体的质量进行控制，来确保每个批次的产品质量都能达到要求复合质量标准。药学研究的难易程度也和药品本身的复杂程度和药品生产过程的复杂程度息息相关，药物结构越复杂，生产环节越多步骤越长，相应的药学研究也越复杂，随着药物结构中所含的手性中心的增多以及合成步骤的增加，药学研究的难度也将指数级的增加。

发行人战略性聚焦于高难度合成技术优势领域，在产品选择上，发行人首要布局因合成难度高形成的仿制药稀缺市场，卡泊芬净、米卡芬净、阿尼芬净等棘白菌素类抗真菌药物原料药和中间体，曲贝替定原料药和中间体，依维莫司原料药及中间体均属于高难度合成药物之发酵半合成技术领域；恩替卡韦原料药和中间体、磺达肝癸钠原料药和中间体、艾日布林原料药和中间体等均属于高难度合成药物之多手性药物合成技术领域。

上述主要内容已在招股说明书“第六节 业务与技术”之“二、发行人所处行业情况”之“（三）行业基本情况”处补充披露。

（二）结合上述领域在医药产业链中的地位、发行人帮助客户实现首仿上市的方式等，进一步说明并补充披露发行人核心技术和产品的先进性。

发行人的主营业务构成和盈利模式规划是发行人充分发挥自身竞争优势，布局化学制药产业链高价值环节的战略选择结果，以技术驱动逐步构建覆盖全产业链的持续盈利模式，具体情况如下：



首先，发行人致力于打造研发驱动、参与国际竞争的化学制药全产业链产品和技术平台型企业，在微生物发酵、高难度药物合成工艺、药物合成原创路线设计、药物新晶型及药物靶向递送等方面积累的技术优势，建立了发酵半合成技术平台、多手性药物技术平台、靶向高分子偶联技术平台和非生物大分子技术平台等核心药物研发技术平台，并在药学研究和注册申报领域完成了技术积累。上述核心技术构成了发行人参与市场竞争的基础。

其次，从产业链角度出发，化学制药产业链从上游到下游依次为起始物料、中间体、原料药和制剂产品四个环节。其中，原料药是制剂产品中已完成合成路径的活性药物成分，可直接用于生产制剂产品，原料药的质量是影响药品质量的首要因素。关键中间体则指的是制造原料药的前道工序的关键产物。鉴于原料药和中间体的特征，大多数情况下，原料药和关键中间体是化学药物产业链的核心技术承载环节，在产业链中技术密集度较高。同时，制剂需要经过长时间研发和注册申报程序，获批上市后才能逐步产生销售收入，且制剂 GMP 生产车间建设需投入大量资金。因此，在发展初期，受限于业务规模、资金规模和人员规模等瓶颈，发行人战略性将资源聚焦于优势领域，充分发挥公司技术优势，专注于化学制药产业链中的核心技术环节，即关键中间体及原料药开发，从而使公司的技术优势得以充分体现，降低公司经营风险，拥有相对更加充足的资金投入研发，形成高壁垒的技术和产品管线储备，提升公司的长期市场竞争力。

第三，以高难度合成领域的技术优势为基础，在产品选择上，发行人首要布局因合成难度高形成的仿制药稀缺市场，并在原研药专利到期前即开展研发，通过创新仿制或抢先仿制，以原料药或关键中间体为技术载体，协助下游客户

首仿或较快地完成制剂上市，形成了显著的品种优势。截至目前，在中国、美国、欧洲、日本和韩国等全球主要规范市场中，发行人的原料药或中间体所支持的已申报或已批准上市制剂产品中满足以下至少一项条件：（1）按新药申报，（2）首仿上市，（3）正在进行专利挑战的潜在首仿产品，（4）原研专利尚未但即将到期，发行人的原料药或中间体所支持的制剂已申报注册的品种，合计达到 14 项，在发行人于上述规范市场中全部已申报或已上市共 27 个项目中占比达到 51.85%。此外，发行人部分产品尽管所支持制剂非首仿品种，但由于合成难度较大，尽管专利已到期较长时间，但仿制药上市品种较少，这类产品占比达到 22.22%。上述两类市场竞争较为宽松的产品合计占比达到 74.07%。

第四，技术壁垒较高带来的品种优势使得公司面临的市场竞争环境相对宽松。尽管公司处于产业链的相对上游位置，然而高技术门槛的竞争使得公司在产业链中拥有较强的议价权。在全球规范市场，公司突破了传统原料药企业只能通过销售原料药及中间体产品赚取有限空间利润的模式，探索并形成了与下游制剂客户合作开发、分享制剂销售分成等通常只有在创新药领域可见的商业模式，一定程度上实现了产业链上利润的再分配。例如，公司支持的醋酸卡泊芬净制剂产品于 2016 年 10 月获得欧洲上市许可，公司除销售卡泊芬净原料药外，亦分享部分下游客户制剂产品销售收益，2018 年公司与客户合作的制剂产品在德国占据超过 80%的市场份额；公司除销售阿尼芬净原料药外，亦与 Selectchemie 合作申请制剂产品在欧洲于 2018 年 11 月上市获批，分享其制剂产品销售收益；公司的子囊霉素中间体于 2015 年 5 月提交美国 DMF 申请并通过审核，公司除向合作方销售子囊霉素中间体外，亦分享其原料药销售收益。

第五，发行人具备制剂业务的相关核心技术及研发能力，并已战略性布局于制剂领域，公司申报的首个制剂产品恩替卡韦片已于 2019 年 6 月获得国家药监局的上市批准。此外，公司在多个规范市场已经同时申报了原料药和制剂产品，包括卡泊芬净、米卡芬净、磺达肝癸钠等多个已商业化原料药品种的制剂产品以及在研管线中的磷酸奥司他韦、曲贝替定、达巴万星等品种均为原料药与制剂产品共同开发。

综上所述，发行人充分发挥技术优势、品种优势，已在高难度合成类医药中间体和原料药产业链核心环节形成了显著的竞争优势，并已完成制剂领域的

技术积累和产品延伸，形成了医药中间体和原料药向下游客户直接销售、技术转让以及与下游客户合作开发制剂产品并获得销售分成等多元化的盈利模式，充分体现了发行人核心技术和产品的先进性。

上述主要内容已在招股说明书“第二节 概览”之“七、发行人技术先进性、模式创新性、研发技术产业化情况及未来发展战略”之“（二）模式创新性”处补充披露。

（三）请保荐机构核查并发表明确意见。

保荐机构查阅了与高端化学药、原料药和中间体相关的行业研究报告和其他相关文献；访谈了公司部分高级管理人员等。

经核查，保荐机构认为：高难度合成仿制药中间体、特色原料药是行业内的通行说法，发行人主要产品及在研产品属于高难度合成仿制药中间体、特色原料药领域。在高难度合成仿制药领域，大多数情况下，原料药和关键中间体是化学药物产业链的核心技术承载环节，在产业链中技术密集度较高。发行人充分发挥技术优势，经过多年的技术积累，形成了多手性药物合成技术、发酵半合成技术、靶向高分子偶联技术等多项高难度合药类化学药领域的自主知识产权核心技术平台，同时在产品选择上，发行人首要布局因合成难度高形成的仿制药稀缺市场，通过创新仿制或抢先仿制，以原料药或关键中间体为技术载体，协助下游客户首仿或较快地完成制剂上市，形成了显著的品种优势。发行人凭借核心技术和产品的优势，探索并形成了与下游制剂客户合作开发、分享制剂销售分成等通常只在创新药领域可见的商业模式，印证了公司的技术先进性和行业地位。综上所述，发行人的核心技术和产品具备先进性。

问题三

请发行人进一步说明并补充披露，权益分成模式下，在双方共同承担风险时，发行人消耗的发出商品具体金额对应的销售金额如何确定，该模式下的存货如何管理。请保荐机构和申报会计师核查并发表明确意见。

【回复】：

(一) 请发行人进一步说明并补充披露, 权益分成模式下, 在双方共同承担风险时, 发行人消耗的发出商品具体金额对应的销售金额如何确定, 该模式下的存货如何管理。

1、发行人消耗的发出商品具体金额对应的销售金额如何确定

报告期内, 权益分成模式下, 涉及双方共同承担风险的, 仅有客户 Medicem, S. A, 用于研发目的销售的吡美莫司和米卡芬净产品。当用于研发目的销售时, 在 Medicem, S. A 将中间体制成原料药并对外销售前双方共同承担风险, 因此公司将交付的中间体作为发出商品核算。

公司按照 Medicem, S. A 的订单向其供应中间体产品, 订单中即明确了该批次中间体对应的用途为研发目的或商业目的。Medicem, S. A 按月给公司发送合作开发产品的对账单。对账单记录信息包括 Medicem, S. A 当期对外销售产品的销售日期、客户名称、种类、数量、销售单价、发票号码等销售信息, 以及当期对外销售产品对应生产消耗的中间体种类、批次、数量、购入单价等生产耗用信息。

公司收到对账单后, 将生产消耗相关信息与发出商品记录进行核对, 核对种类、单价与对应批次记录是否一致, 根据消耗数量与相应批次出口报关的单价计算并确认相应中间体产品的销售收入(扣除按前述方法计算的中间体产品销售收入后的部分, 确认为权益分成收入), 并根据消耗数量与对应批次发出商品的成本单价计算并确认相应中间体产品销售成本, 对 Medicem, S. A 尚未制成原料药并对外销售的中间体继续作为发出商品核算。

2、该模式下的存货如何管理

权益分成模式下, 公司通过以下方式管理库存:

(1) Medicem, S. A 将其存货管理模块对公司开放了接口, 公司随时可以登录系统查询原料入库、生产领用、产品入库、产品出库、期末库存等相关信息;

(2) 公司销售部门定期将 Medicem, S. A 公司的存货管理系统信息与对账单核对, 检查相关信息是否一致, 财务部门定期进行复核;

(3) 公司根据该类产品的生产工艺, 判断 Medicem, S. A 的对应产品产出

率是否在正常合理区间内，对异常消耗及时与客户沟通确认原因；

（4）聘请会计师对合作开发业务进行专项审计。

上述主要内容已在招股说明书“第八节 财务会计信息与管理层分析”之“九、经营成果分析”之“（一）营业收入分析”之“5、权益分成收入分析”处进行补充披露。

（二）请保荐机构和申报会计师核查并发表明确意见。

保荐机构和申报会计师履行了如下核查程序：

（1）查阅了发行人与合作客户签订的相关合作协议原件及翻译件，关注合同约定的主要条款，包括合作产品情况、上市销售的分成比例及依据、中间体及对应产品的风险承担、销售定价权等。

（2）查阅发行人财务资料，核查报告期内发行人权益分成模式下向合作客户出售中间体的收入金额，对大额的中间体销售收入执行穿行测试。

（3）走访发行人权益分成模式的合作客户，通过访谈核查合作客户的基本情况、与发行人业务往来的真实性、与发行人是否存在关联关系、采购金额和分成金额、合作产品向下游客户的销售情况等。

（4）向发行人权益分成模式的合作客户函证报告期内确认收入和往来款项的情况，对于存在发出商品的同时函证了发出商品的情况，并取得回函。

（5）复核双方共同承担风险的中间体销售对应收入、成本的计算是否正确，依据是否完备。

（6）申报会计师对发行人权益分成模式的合作客户的合作开发品种相关业务进行了专项审计。

经核查，保荐机构和申报会计师认为：发行人权益分成模式下，双方共同承担风险的中间体收入确认条件，收入确认时点与合同主要条款相符，符合《企业会计准则》的规定。发行人对发出商品管理的相关内部控制健全并有效执行。

问题四

请发行人就经营模式中披露的境外业务收入金额与分地区收入分析中披露的境外业务收入金额不一致的情况进行核实，并完善招股说明书相关披露。请保荐机构和申报会计师核查并发表明确意见。

【回复】：

(一) 请发行人就经营模式中披露的境外业务收入金额与分地区收入分析中披露的境外业务收入金额不一致的情况进行核实，并完善招股说明书相关披露。

1、招股说明书“第六节 业务与技术”中经营模式部分披露的分直销模式和经销模式的境内外业务收入金额合计数如下：

单位：万元

项目	2019年1-3月	2018年度	2017年度	2016年度
境外收入	3,941.15	22,978.61	16,243.20	12,206.77
境内收入	5,004.87	17,771.72	15,433.85	7,885.72
合计	8,946.02	40,750.33	31,677.05	20,092.49

2、招股说明书“第八节 财务会计信息与管理层分析”按地区收入分析中披露的内外销收入金额如下：

单位：万元

项目	2019年1-3月	2018年度	2017年度	2016年度
外销收入	3,930.46	22,885.72	16,219.84	12,182.45
内销收入	5,014.62	17,757.95	15,348.56	7,898.74
合计	8,945.08	40,643.67	31,568.40	20,081.19

3、两者差异情况如下：

单位：万元

项目	2019年1-3月	2018年度	2017年度	2016年度
外销收入	10.69	92.89	23.36	24.32
内销收入	-9.75	13.77	85.29	-13.02

项目	2019年1-3月	2018年度	2017年度	2016年度
合计	0.94	106.66	108.65	11.30
其他业务收入	0.94	106.66	108.65	11.30

4、两者差异的主要原因如下：

(1) 按经营模式披露的收入为营业收入口径，包含了其他业务收入，按地区收入分析披露的收入为主营业务收入，未包含其他业务收入。

(2) 按经营模式披露收入区分境内外的统计口径为直接交易对手的所在地在境外或境内，按地区收入分析披露收入区分内外销的依据为公司逐笔销售明细按内销或外销申报纳税。公司存在少量对境外客户的境内分支机构进行销售的情况，该类销售在按经营模式披露收入时因其主体机构在境外而被统计为境外业务收入，在按地区收入分析披露收入时被统计为内销收入。

5、为统一相关数据的统计口径，公司将“第六节 业务与技术”中经营模式部分披露的境内境外收入按与财务章节相同的口径进行了修改如下：

公司主营业务收入不同销售模式下的销售金额及占比情况如下：

①境外业务

项目	2019年1-3月		2018年度		2017年度		2016年度	
	金额(万元)	占比(%)	金额(万元)	占比(%)	金额(万元)	占比(%)	金额(万元)	占比(%)
直销模式	3,279.81	83.45%	17,675.98	77.24%	12,864.00	79.31%	9,951.28	81.69%
经销模式	650.65	16.55%	5,209.75	22.76%	3,355.84	20.69%	2,231.17	18.31%
合计	3,930.46	100.00%	22,885.72	100.00%	16,219.84	100.00%	12,182.45	100.00%

②境内业务

项目	2019年1-3月		2018年度		2017年度		2016年度	
	金额(万元)	占比(%)	金额(万元)	占比(%)	金额(万元)	占比(%)	金额(万元)	占比(%)
直销模式	4,322.03	86.19%	13,240.03	74.56%	10,953.41	71.36%	3,985.84	50.46%
经销模式	692.59	13.81%	4,517.92	25.44%	4,395.15	28.64%	3,912.90	49.54%
合计	5,014.62	100.00%	17,757.95	100.00%	15,348.56	100.00%	7,898.74	100.00%

上述内容已在招股说明书“第六节 业务与技术”之“一、公司主营业务、

主要产品及变化情况”之“（三）公司的主要经营模式”处更新披露。

（二）请保荐机构和申报会计师核查并发表明确意见。

保荐机构和申报会计师复核了招股说明书中第六节和第八节披露数据的原始表格，并检查差异原因；核查了发行人是否已统一披露口径，并修正了相关披露信息。

经核查，保荐机构和申报会计师认为：发行人已修正了招股说明书业务与技术章节相关数据的披露口径，保持与财务章节的披露口径一致。

问题五

请发行人：（1）结合内销外销、不同产品类型等因素进一步补充说明发行人与同行业可比公司毛利率的差异及原因；（2）进一步说明销售费用率显著低于同行业可比公司是因为其产品销售不涉及医药流通环节的解释是否合理，相关可比公司选择是否恰当。请保荐机构和申报会计师核查并发表明确意见。

【回复】：

（一）结合内销外销、不同产品类型等因素进一步补充说明发行人与同行业可比公司毛利率的差异及原因；

1、发行人与同行业可比公司毛利率比较情况如下：

公司名称	2019年1-3月	2018年度	2017年度	2016年度
药石科技	58.37%	57.82%	62.12%	66.36%
华海药业	56.86%	59.75%	55.96%	49.85%
健友股份	47.50%	49.47%	46.38%	42.09%
天宇股份	48.58%	40.27%	37.80%	37.45%
奥翔药业	49.32%	44.65%	60.40%	55.36%
仙琚制药	59.13%	59.09%	56.32%	50.93%
平均	53.30%	51.84%	53.16%	50.34%
公司 (综合毛利率)	62.97%	58.45%	58.93%	57.67%

公司名称	2019年1-3月	2018年度	2017年度	2016年度
公司（主营业务毛利率）	62.97%	58.54%	59.05%	57.65%
差异	9.67%	6.70%	5.89%	7.31%

2、公司主营业务收入业务构成的毛利率贡献率分析如下：

项目	2019年1-3月		2018年度		2017年度		2016年度	
	毛利率	毛利率贡献率	毛利率	毛利率贡献率	毛利率	毛利率贡献率	毛利率	毛利率贡献率
权益分成收入	100.00%	16.46%	100.00%	6.40%	100.00%	2.43%	100.00%	3.21%
技术收入	69.66%	12.91%	60.49%	4.77%	69.17%	7.80%	36.21%	2.91%
主要产品原料药收入	55.17%	14.42%	60.86%	29.63%	57.65%	26.41%	61.07%	28.91%
其中-外销	74.06%	6.17%	66.42%	18.40%	58.35%	16.32%	72.91%	21.03%
其中-内销	46.34%	8.25%	53.51%	11.22%	56.56%	10.08%	42.60%	7.87%
主要产品中间体收入	44.23%	12.25%	48.47%	13.22%	59.94%	18.91%	56.46%	20.38%
其中-外销	70.92%	7.47%	60.89%	9.11%	61.22%	10.42%	57.91%	15.35%
其中-内销	27.88%	4.79%	33.36%	4.10%	58.46%	8.50%	52.45%	5.03%
其他产品	61.96%	6.92%	46.43%	4.54%	39.19%	3.50%	42.06%	2.23%
合计	62.97%	62.97%	58.54%	58.54%	59.05%	59.05%	57.65%	57.65%

注：毛利率贡献率=（销售额/总销售额）*毛利率

由上表可知，按照公司毛利率按照业务构成拆分，主要来源于权益分成收入、技术收入及主要产品（招股说明书财务分析部分列示的 11 个产品系列）销售收入的贡献。权益分成收入和技术收入的毛利率贡献度较高，是发行人毛利率高于同行业可比公司毛利率的原因之一。

3、报告期内，公司主要产品分外销和内销的毛利率情况如下：

类别	2019年1-3月		2018年度		2017年度		2016年度	
	外销	内销	外销	内销	外销	内销	外销	内销
阿加曲班原料药	-	77.60%	30.46%	49.75%	35.59%	62.19%	-	62.35%
阿加曲班中间体	-	18.93%	25.88%	23.78%	13.03%	26.09%	82.62%	33.87%

类别	2019年1-3月		2018年度		2017年度		2016年度	
	外销	内销	外销	内销	外销	内销	外销	内销
阿尼芬净原料药	79.33%	87.31%	78.28%	97.83%	77.54%	98.18%	79.10%	93.58%
阿尼芬净中间体	-	84.49%	72.99%	69.48%	84.38%	75.21%	87.28%	-13.36%
安丝菌素中间体	77.98%	69.80%	76.52%	83.38%	71.84%	82.11%	93.95%	80.37%
奥司他韦原料药	-	38.47%	-	23.86%	-	-	-	-
奥司他韦中间体	-	-	-	-	9.29%	7.94%	8.91%	-357.14%
毗美莫司原料药	88.60%	22.26%	72.38%	44.40%	99.99%	93.20%	-	-
毗美莫司中间体	78.36%	55.75%	63.13%	70.06%	-0.74%	100.00%	-32.54%	85.22%
泊沙康唑原料药	60.78%	38.01%	45.58%	41.78%	64.36%	74.17%	59.65%	50.56%
泊沙康唑中间体	-	17.50%	99.84%	16.15%	36.76%	18.99%	67.10%	40.48%
多拉菌素原料药	32.58%	11.53%	20.20%	18.85%	30.75%	29.03%	29.36%	24.73%
恩替卡韦原料药	33.86%	15.15%	25.25%	39.51%	30.49%	49.91%	36.46%	52.01%
恩替卡韦中间体	48.75%	24.25%	47.88%	26.02%	58.18%	39.53%	65.16%	41.46%
磺达肝癸钠原料药	-	94.95%	53.93%	73.51%	-15.28%	55.02%	65.36%	-
磺达肝癸钠中间体	48.26%	82.02%	38.58%	58.42%	49.00%	100.00%	68.12%	91.85%
卡泊芬净原料药	66.34%	74.69%	52.97%	65.04%	48.47%	80.89%	58.93%	62.56%
卡泊芬净中间体	-	22.89%	47.47%	22.57%	77.53%	60.13%	83.77%	68.55%
米卡芬净原料药	99.98%	93.34%	89.85%	83.02%	93.83%	95.29%	89.96%	94.47%
米卡芬净中间体	96.52%	80.59%	69.71%	81.63%	72.69%	86.43%	66.05%	80.62%
主要产品原料药	74.06%	46.34%	66.42%	53.51%	58.35%	56.56%	72.91%	42.60%
主要产品中间体	70.92%	27.88%	60.89%	33.36%	61.22%	58.46%	57.91%	52.45%

由上表可知，产品系列是影响毛利率的核心因素，同一产品系列的内外销毛利率取决于销售的具体产品质量标准、产品用途及是否规范市场等因素综合影响，并无必然的高低关系。

4、报告期内，公司主要产品分外销和内销的毛利率贡献率情况如下：

类别	2019年1-3月		2018年度		2017年度		2016年度	
	外销	内销	外销	内销	外销	内销	外销	内销
阿加曲班原料药	-	1.05%	0.01%	0.85%	0.02%	0.07%	-	0.01%
阿加曲班中间体	-	0.09%	-	0.13%	0.06%	0.33%	-	0.13%
阿尼芬净原料药	4.64%	0.01%	6.49%	0.05%	5.12%	0.33%	4.82%	0.01%
阿尼芬净中间体	-	-	0.77%	0.22%	0.69%	0.41%	0.05%	-
安丝菌素中间体	0.14%	0.95%	2.21%	0.59%	2.66%	0.82%	4.33%	1.01%
奥司他韦原料药	-	0.31%	-	0.04%		-	-	-
奥司他韦中间体	-	-	-	-	0.09%	0.08%	0.58%	-0.03%
吡美莫司原料药	0.01%	0.01%	0.80%	0.01%	0.03%	0.01%	-	-
吡美莫司中间体	6.02%	0.02%	3.53%	0.01%	-	-	-	0.01%
泊沙康唑原料药	0.09%	0.07%	0.07%	0.05%	3.85%	0.04%	0.32%	0.03%
泊沙康唑中间体	-	-	-	0.16%	0.21%	0.04%	0.63%	0.76%
多拉菌素原料药	0.01%	0.38%	0.07%	0.46%	0.25%	1.05%	0.26%	1.64%
恩替卡韦原料药	0.14%	0.74%	0.10%	2.94%	0.12%	4.38%	0.18%	5.88%
恩替卡韦中间体	0.68%	0.77%	1.07%	0.77%	3.48%	0.94%	4.59%	1.69%
磺达肝癸钠原料药	-	0.40%	0.10%	0.99%	-0.17%	-	6.86%	-
磺达肝癸钠中间体	0.60%	-	0.58%	0.03%	0.35%	-	0.66%	0.47%
卡泊芬净原料药	1.16%	4.20%	6.74%	1.98%	5.46%	2.77%	1.37%	0.27%
卡泊芬净中间体	-	2.70%	0.49%	1.25%	1.78%	2.71%	1.42%	0.96%
米卡芬净原料药	0.11%	1.08%	4.02%	3.85%	1.64%	1.43%	7.23%	0.04%
米卡芬净中间体	0.02%	0.25%	0.47%	0.94%	1.11%	3.17%	3.09%	0.02%
主要产品合计	13.63%	13.04%	27.52%	15.33%	26.74%	18.58%	36.39%	12.90%

由上表可知，公司毛利率贡献率较高的产品主要为阿尼芬净、卡泊芬净、米

卡芬净、吡美莫司等，公司上述产品具有较高的技术壁垒，处在相对宽松的竞争环境中，因此毛利率较高，进而导致公司的毛利率超过可比公司的平均水平。

从公司的收入构成和产品结构来看，公司阿尼芬净、卡泊芬净、米卡芬净、吡美莫司等产品毛利率较高且通过合作开发模式获取权益分成收入，毛利率水平高于同行业平均水平，而恩替卡韦、奥司他韦等产品毛利率则相对较低。从直接可比的产品来看，公司和奥翔药业均销售恩替卡韦产品，公司恩替卡韦产品的境内收入占比较高，该品种国内市场竞争较为充分，而奥翔药业的恩替卡韦产品主要供应欧美市场，因此公司恩替卡韦产品的毛利率低于奥翔药业。

综上所述，公司产品的毛利率符合与其主要市场的竞争状况相匹配，公司综合毛利率略高于同行业可比公司平均水平具有合理原因。

（二）进一步说明销售费用率显著低于同行业可比公司是因为其产品销售不涉及医药流通环节的解释是否合理，相关可比公司选择是否恰当。

1、报告期内，公司销售费用占营业收入的比例与同行业可比上市公司具体对比情况如下：

公司名称	2019年1-3月	2018年度	2017年度	2016年度
药石科技	3.43%	4.32%	6.46%	6.22%
华海药业	15.57%	25.41%	18.09%	15.02%
健友股份	11.30%	14.57%	4.22%	1.71%
天宇股份	1.78%	2.55%	2.28%	2.36%
奥翔药业	2.15%	2.61%	2.23%	2.22%
仙琚制药	30.07%	32.99%	32.92%	30.98%
平均	10.72%	13.74%	11.03%	9.75%
公司	2.47%	3.22%	4.27%	6.69%
差异	8.25%	10.52%	6.76%	3.06%

公司目前的产品销售以原料药和中间体为主，尚未销售制剂，最终客户为制药企业，尚不涉及医药流通环节。同行业可比公司中，华海制药和仙琚制药以仿制药制剂业务为主，销售费用率明显高于其他可比公司，健友股份报告期内制剂业务占比增速较快，销售费用率相应明显上升，剔除上述三家公司后，同行业可

比公司的销售费用率对比如下：

公司名称	2019年1-3月	2018年度	2017年度	2016年度
药石科技	3.43%	4.32%	6.46%	6.22%
天宇股份	1.78%	2.55%	2.28%	2.36%
奥翔药业	2.15%	2.61%	2.23%	2.22%
平均	2.45%	3.16%	3.66%	3.60%
公司	2.47%	3.22%	4.27%	6.69%
差异	-0.02%	-0.06%	-0.61%	-3.09%

由上表可见，剔除从事制剂销售业务的公司后，公司销售费用率与同行业可比公司较为接近，不存在重大差异。

综上所述，医药企业的销售费用率与是否从事制剂销售直接相关，公司销售费用率显著低于同行业可比公司是因为其产品销售不涉及医药流通环节的解释具有合理性。

2、公司对同行业可比公司的选择标准如下：

招股说明书中披露了公司选择同行业可比上市公司的标准和原因，具体如下：

根据公司的业务特点及行业属性，公司选取了药石科技、华海药业、健友股份、天宇股份、奥翔药业、仙琚制药作为可比上市公司。药石科技的主营业务为药物分子砌块的设计、合成和销售；关键中间体的工艺开发、中试、商业化生产和销售；药物分子砌块的研发和工艺生产相关的技术服务，药石科技的产品和服务的应用领域及在产业链中所处的位置与公司不同，但从收入构成、业务规模等方面较为近似，因此财务指标具有较强的可比性。华海药业、健友股份、天宇股份、奥翔药业、仙琚制药的业务领域均以特色仿制药为主，与公司所属行业细分领域相近，其中奥翔药业的恩替卡韦产品与公司重合，健友股份的肝素产品与公司磺达肝癸钠产品应用领域近似；天宇股份医药中间体销售收入占比较高；华海药业和仙琚制药以仿制药制剂业务为主，销售模式及期间费用率等方面与公司存在较大差异。

由于与公司业务模式完全一致的上市公司较少，公司在选择同行业可比公司

时，综合考量了产品重合度及技术特点、收入构成及业务规模等因素，而并非单纯考量是否涉及制剂业务，公司对相关可比公司的选择是恰当的。

（三）请保荐机构和申报会计师核查并发表明确意见。

保荐机构和申报会计师履行了如下核查程序：

- 1、访谈发行人管理人员，了解同行业可比公司的选取依据、发行人毛利率与同行业可比公司毛利率的差异原因；
- 2、查阅同行业可比公司的公开资料；
- 3、分析同行业可比公司样本与发行人在主营业务、经营规模等方面的可比性。

经核查，保荐机构和申报会计师认为：发行人与同行业可比公司毛利率的差异具有合理原因；发行人销售费用率显著低于同行业可比公司是因为其产品销售不涉及医药流通环节的解释具有合理性；发行人同行业可比公司选择恰当。

问题六

请发行人进一步说明并补充披露爱科赛尔目前的经营状况，钟志远与发行人及其实际控制人是否存在关联关系。请保荐机构和发行人律师核查并发表明确意见。

【回复】：

（一）请发行人进一步说明并补充披露爱科赛尔目前的经营状况，钟志远与发行人及其实际控制人是否存在关联关系。

爱科赛尔的基本情况如下：

名称	苏州爱科赛尔生物医药有限公司
统一社会信用代码	91320594MA1W7WT40Q
住所	苏州工业园区星湖街 218 号 B2 楼 707A 单元
法定代表人	钟志远
注册资本	200 万元

企业类型	有限责任公司(自然人投资或控股)	
股权结构	钟志远持有其 60%股权；发行人持有其 40%股权	
经营范围	生物医药科技领域的技术开发、技术转让、技术服务、技术咨询。 (依法须经批准的项目，经相关部门批准后方可开展经营活动)	
成立日期	2018年3月19日	
关联关系	钟志远不存在代他人持有爱科赛尔股权的情形，其与发行人及其股东、实际控制人、董事、监事、高级管理人员之间不存在关联关系或其它利益安排，亦未直接或间接持有博瑞医药股份。	
主要财务数据 (未经审计)	项目	2019年7月31日 / 2019年1-7月
	总资产(万元)	83.75
	净资产(万元)	81.87
	营业收入(万元)	0.00
	净利润(万元)	-28.18

上述主要内容已在招股说明书“第五节 发行人基本情况”之“六、发行人控股子公司、参股公司情况”之“（二）发行人参股公司情况”处进行补充披露。

（二）请保荐机构和发行人律师核查并发表明确意见。

保荐机构和发行人律师取得了爱科赛尔的工商资料、股东会会议文件、股权转让协议等相关文件；获取了爱科赛尔的财务报表等资料；获取了控股股东、实际控制人袁建栋先生的股东调查问卷；获取了爱科赛尔控股股东钟志远先生的书面承诺函并访谈了钟志远先生。

经核查，保荐机构和发行人律师认为：截至本回复出具之日，爱科赛尔尚未开展实际经营，钟志远与发行人及其实际控制人之间不存在关联关系。

问题七

请发行人补充说明员工持股平台博瑞创投三个外部投资者的具体情况和相关背景。请保荐机构和发行人律师核查并发表明确意见。

【回复】：

（一）请发行人补充说明员工持股平台博瑞创投三个外部投资者的具体情况和相关背景。

1、博瑞咨询三个外部投资者的基本情况

博瑞咨询的三个外部投资者分别为刘杰、谢常娥、敬晓红，其基本情况如下：

(1) 刘杰

姓名	刘杰	性别	男
国籍	中国	出生日期	1972 年 12 月
住址	上海市长宁区哈密路 1713 号		
身份证号码	320826197212*****		
学历	硕士	职称	--
工作单位	靓美智能科技（上海）有限公司	岗位	副总经理
近 5 年工作经历			
任职起讫时间	任职单位及部门	所任职务	与博瑞医药是否存在关联关系
2018 年 6 月-至今	靓美智能科技（上海）有限公司	副总经理	无
2015 年 6 月-2018 年 5 月	上海法诺科技有限公司	执行董事	无
投资博瑞医药的背景及原因			
1.刘杰先生与袁建栋先生是多年的朋友，对博瑞医药的发展看好。 2.刘杰先生有过近 10 年股权投资经历，对医疗行业的前景与发展有深刻理解。 3.刘杰先生在上海法诺科技有限公司任职期间与多家全球著名医疗器械公司及全球最大的美容连锁品牌有战略合作，拥有较好的医疗资源与经验，希望能给与博瑞医药及法诺科技带来长远的战略发展意义。			

(2) 谢常娥

姓名	谢常娥	性别	女
国籍	中国	出生日期	1955 年 7 月
住址	江苏省常州市天宁区香堤湾花园 5 栋***室		
身份证号码	320404195507*****		
学历	初中	职称	--
工作单位	退休	岗位	--
近 5 年工作经历			
任职起讫时间	任职单位及部门	所任职务	与博瑞医药是否存在关联关系
2013 年至今	退休	无	无

投资博瑞医药的背景及原因			
谢常娥女士原从事贸易工作，对医药行业有所了解，看好博瑞医药创始人袁建栋先生海归博士背景及团队专业能力，并认可博瑞医药的发展前景。			
(3) 敬晓红			
姓名	敬晓红	性别	女
国籍	中国	出生日期	1972年1月
住址	江苏省苏州市通园路莱茵花园****		
身份证号码	512930197201*****		
学历	硕士	职称	无
工作单位	缤特力贸易（苏州）有限公司	岗位	总经理
近5年工作经历			
任职起讫时间	任职单位及部门	所任职务	与博瑞医药是否存在关联关系
2014年1月至今	缤特力贸易（苏州）有限公司	总经理	无
投资博瑞医药的背景及原因			
敬晓红女士看好博瑞医药的发展前景，希望获得投资收益			

2、博瑞咨询三个外部投资者与发行人之间是否存在关联关系

根据刘杰、谢常娥、敬晓红分别出具的《承诺函》，博瑞创投三个外部投资者确认如下：其具备法律法规规定的担任博瑞创投合伙人及发行人间接股东的资格；其所持博瑞创投的出资份额以及其间接持有的发行人股份均系其本人实际持有、合法有效，不存在委托持股、委托投资、信托持股等情形；其间接持有的发行人股份未设置任何质押、查封等权利限制，亦不存在任何第三方权益；其与发行人及其控股股东、实际控制人、其他股东、董事、监事、高级管理人员、核心技术人员、上市中介机构（保荐承销机构、法律顾问机构、申报会计师、资产评估机构）以及各机构的具体经办人员不存在任何关联关系或亲属关系。

（二）请保荐机构和发行人律师核查并发表明确意见。

保荐机构和发行人律师获取了博瑞创投三个外部投资者的调查问卷及承诺函等资料。

经核查，保荐机构和发行人律师认为：博瑞创投的外部投资者刘杰、谢常娥、

敬晓红所持博瑞创投的出资份额系其本人实际持有，不存在代持或其他利益安排，其与发行人及其控股股东、实际控制人、其他股东、董事、监事、高级管理人员、核心技术人员、上市中介机构（保荐承销机构、法律顾问机构、申报会计师、资产评估机构）以及各机构的具体经办人员不存在任何关联关系或亲属关系。

问题八

请发行人补充说明选择生物制药企业 Biocon 作为可比公司的合理性。请保荐机构核查并发表明确意见。

【回复】：

(一)请发行人补充说明选择生物制药企业 Biocon 作为可比公司的合理性。

从 Biocon 主营业务及部分原料药品种看，其与发行人业务存在较高重合，故在招股说明书中将其列为竞争公司。具体情况如下：

Biocon 成立于 1978 年，是一家新兴的全球性生物制药企业，也是印度在发酵半合成领域技术较为领先的生物科技公司之一，在印度国家证券交易所上市（股票代码 BIOCON）。经过 40 余年发展，Biocon 已经发展为包括小分子原料药、生物类似物、品牌配方、新分子和研究服务等业务的综合性生物医药企业。

在原料药领域，该公司自上世纪 90 年代起，着力发展发酵半合成类产品，从起步阶段他汀类药物的原料药逐步拓展至免疫制剂类的原料药，包括他克莫司、西罗莫司、依维莫司、麦考酚酸莫脂等。截至 2019 年 3 月底，其原料药向全球超过 100 多个国家的上千家客户供应。根据其 2019 年报披露信息，2019 年该公司小分子原料药实现营业收入 177.28 亿卢比，占当年营业总收入比例为 31%；研究服务实现收入 182.56 亿卢比，占当年营业总收入比例为 32%，其研究服务主要包括药物发现、委托研发及加工服务等。该公司在美国申报的 DMF 包括米卡芬净、阿尼芬净、吡美莫司及依维莫司等，同时也在日本申报了米卡芬净，与发行人产品重合度较高。

综上，Biocon 主营业务中原料药及研究服务占比较高，且部分原料药品种

与发行人重合度较高，故将其列为竞争对手具有合理性。

（二）请保荐机构核查并发表明确意见。

保荐机构查阅了 Biocon 公开披露的年报信息，并登录其官方网站查阅其所从事业务和具体经营产品。

经核查，保荐机构认为：Biocon 主营业务与发行人所从事业务具有一定相似性，且部分原料药品种与发行人重合度较高，故将其列为竞争对手具有合理性。

问题九

请发行人补充披露公司产品销售国家及地区对原料药行业的监管法律法规和政策。请保荐机构核查并发表明确意见。

【回复】：

（一）请发行人补充披露公司产品销售国家及地区对原料药行业的监管法律法规和政策。

公司产品主要在中国、欧美及日韩等市场进行销售。各国、地区对原料药监管政策和法规要求具体如下：

（1）国内监管体制

医药行业关系国民身体健康、生命安全的特殊行业，其研发、生产、流通等环节均受到国家相关管理部门的严格管制。目前，我国药品监管体制如下：

①行业进入许可制度

根据《中华人民共和国药品管理法》（以下简称“药品管理法”）规定，国家对药品生产企业实行行业进入许可制度，开办药品生产企业¹，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》。《药品生产许可证》应当标明有效期和生产范围，到期重新审查发证。无《药品生产许可证》的企业，不得生产药品。

¹根据《中华人民共和国药品管理法》，药品范围包括中药材、中药饮片、中成药、化学原料药及其制剂、抗生素、生化药品、放射性药品、血清、疫苗、血液制品和诊断药品等。

《药品生产监督管理办法》（以下简称“监管办法”）进一步对开办药品生产企业的申请与审批、药品生产许可证管理、药品委托生产的管理等方面做了具体规定。

②生产质量管理制度

根据《药品管理法》规定，药品生产企业必须按照国务院药品监督管理部门依据《药品管理法》制定的《药品生产质量管理规范》（以下简称“质量管理规范”）组织生产。药品监督管理部门按照规定对药品生产企业是否符合《质量管理规范》的要求进行认证；对认证合格的，发给药品 GMP 认证书。

《质量管理规范》是药品生产质量管理的基本准则，对药品生产企业的机构与人员、厂房与设施、设备、物料、卫生、药品生产验证、生产管理、质量管理、产品销售与收回、自检等方面做出了具体规定。

③药品注册管理制度

根据《药品注册管理办法》规定，药品注册是指国家药监局根据药品注册申请人的申请，依照法定程序，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，并决定是否同意其申请的审批过程。药品注册申请包括：新药申请、仿制药申请、进口药品申请及其补充申请和再注册申请。生产新药或者已有国家标准的药品，需经国务院药品监督管理部门批准，并发给药品批准文号。国家对药品的生产实行注册管理，企业生产的药品必须取得药品批准文号，否则不能上市销售。

④国家药品标准制度

国家药品标准是指国家为保证药品质量所制定的质量指标、检验方法以及生产工艺等的技术要求，包括《中华人民共和国卫生部药品标准》、《中华人民共和国药典》和其他药品标准。国务院药品监督管理部门组织药典委员会，负责国家药品标准的制定和修订。国务院药品监督管理部门的药品检验机构负责标定国家药品标准品、对照品。

⑤药品上市许可持有人制度

2015 年 11 月 4 日，第十二届全国人民代表大会常务委员会第十七次会议审

议通过《关于授权国务院在部分地方开展药品上市许可持有人制度试点和有关问题的规定》（以下简称“规定”）。2016年5月26日，国务院办公厅发布《关于印发药品上市许可持有人制度试点方案的通知》（以下简称“通知”）。

根据《规定》和《通知》，试点期间，试点行政区域内的药品研发机构或者科研人员可以作为药品注册申请人，提交药物临床试验申请、药品上市申请，申请人取得药品上市许可及药品批准文号的，可以成为药品上市许可持有人。持有人不具备相应生产资质的，须委托试点行政区域内具备资质的药品生产企业生产批准上市的药品。持有人具备相应生产资质的，可以自行生产，也可以委托受托生产企业生产。在药品注册申请审评审批期间或批准后，申请人或持有人可以提交补充申请，变更申请人、持有人或者受托生产企业。

试点工作结束后，食品药品监管总局将及时总结试点经验，对于实践证明可行的做法，及时提出修改完善《药品管理法》、《药品管理法实施条例》等法律、法规建议，并修改完善相关部门规章，以便适时在全国范围内针对所有药品品种全面推行药品上市许可持有人制度。

药品上市许可持有人制度试点方案充分体现了药品注册管理制度向上市许可持有人制度转变的核心理念，鼓励新药创制，促进产业升级，优化资源配置，落实主体责任。

⑥药品的知识产权保护制度

目前，我国药品的知识产权保护制度包括法律保护和行政保护。制药企业可以依照《专利法》，将药品的配方、生产工艺及质量控制方法等申请注册专利，从而享受法律保护。

⑦原料药出口有关规定

根据《关于对部分出口药品和医疗器械生产实施目录管理的通告》国食药监办[2008]595号，国家食品药品监督管理局决定对部分出口药品和医疗器械品种生产实施目录管理，并根据监督管理工作需要制定、发布、调整《出口药品和医疗器械监管品种目录》，生产《品种目录》内出口药品的企业，应当依照药品生产监督管理有关规定申请并取得《药品生产许可证》，依照药品注册管理有关规

定申请并取得药品批准文号，依照药品生产质量管理规范认证管理有关规定申请并取得《药品 GMP 证书》，出口前应按规定申请《药品销售证明书》。

（2）国外进口国监管体制及相关政策

公司产品出口国家分为规范性市场和非规范性市场。规范性市场包括欧盟、美国等世界主要发达国家市场，该市场对药品的市场准入有着非常严格的规定和管理，并由相应的政府机构来实施相关药品规范。特别是美国、欧洲等药政市场，相对于广大发展中国家的非药政市场而言，其药品监管法规更加严格。非规范性市场包括印度、南美、非洲等国家和地区，该市场的法律监管体系相对宽松。公司境外销售主要国家和地区关于原料药监管政策如下：

①美国对原料药进口的主要监管规定

美国 FDA 是美国的药政管理部门，其职责是确保美国本国生产或进口的食品、化妆品、药物、生物制剂、医疗设备和放射产品的安全。包括原料药在内，任何进入美国市场的药品都需要获得 FDA 的批准，并且所有有关药物的生产、包装均要求严格符合 FDA 的要求。

按照 FDA 最新的 GDUFA 法案，自 2012 年 10 月 1 日后，DMF 首次被 ANDA（简略新药申请）引用时，将要求缴纳一次性费用，且进行初步完整性评估，完成缴费和通过初步完整性评估后，将在 FDA 网站上公开 DMF 清单，供非专利药企业参考和 ANDA 递交时引用。在 DMF 文件专业审查和现场检查通过后方可进入美国市场。FDA 现场检查完成后发出现场检查确认函（EIR letter）将审核结果通知生产厂家，并输入美国海关的管理系统，该原料药品即获准直接进入美国市场。生产厂家每年向 FDA 递交一份 DMF 修改材料，一般情况下，每 2~3 年要接受一次复查。进入美国的所有有关药物的生产加工、包装均应严格符合美国 cGMP 的要求。

②欧盟对原料药进口监管的主要规定

欧洲的药政管理部门包括欧洲药品质量管理局（EDQM）、欧盟药品管理局（EMA）以及各国的药政管理部门。对于中国的原料药企业而言，其生产的原料药获准进入欧洲市场用于制剂药物生产，主要有两种方式可以选择：一是向 EMA 或欧盟成员国药政管理部门递交和登记欧洲药品主文件（EDMF）；二是

向 EDQM 申请并获得欧洲药典适用性证书（CEP 证书）。EDMF 与药品制剂的批准有关，应当与药品注册文件同时递交；申请 CEP 证书则是一个独立的过程，在任何时候按要求提交相关文档并通过审计就可以获得证书。一个原料药一旦取得 CEP 证书，即可以用于欧洲药典委员会成员国内的所有药物制剂生产厂家的制剂生产。

欧盟法律规定，欧洲药品质量管理局或有关药政管理部门会依据风险大小选定现场检查的地点。取得 CEP 证书后，企业可以根据某些成员国的进口要求，向欧盟单个成员国申请 GMP。

2011 年 6 月 8 日，欧盟颁布了第 2011/62/EU 号指令（以下简称 62 号令），自 2013 年 7 月 2 日起正式实施。其中关于原料药进口方面，要求自 62 号令正式实施之日起，国别豁免名单之外的原料药出口国（含中国），还需提供出口国药监部门的官方证明，该产品方可进入欧盟市场。

③日本对原料药进口监管的主要规定

外国的生产企业通过日本的国内代理商提出申请海外认定证书，PMDA 审查符合要求后，发给海外认定证书，然后进行 MF 登记，之后日本政府向该企业发放 MF 登录证，但是发放 MF 登录证并不表示企业已经可以直接在日本国内销售产品，而仅仅表明日本政府愿意接受该企业进来。随后，国外企业在日本的代理依据注册号码来申请销售许可，等到政府方面确认企业有申请销售许可之后才开始 MF 注册审查，在 MF 审查和 GMP 检查通过后，方完成申请流程。GMP 调查可采用现场实地调查方式，也可将必要的材料提交给 PMDA，即为书面调查。检查合格后发放证书。

④韩国对原料药进口监管的主要规定

韩国《药事法》不强制要求进口的原料药进行注册，其第 42 条药品等的进口批准第 1 款规定，有意从事药品进口业务的，应遵照《首相条例》，向韩国食品药品安全部长提交报告，并遵照《首相条例》，就每一产品向其获取上市批准，或向其提交上市通知；第 2 款规定，在两种除外情形下可以不按照第 1 款规定获得批准或报告而进口药品：第一，韩国国防部长出于紧急军事目的，经与韩国食药监局专员协商相关产品及其数量，可以进口非韩国本土生产的药品；

第二，进口商有意进口原料药以生产药品，或进口《卫生与福利部条例》规定的药品，例如用于临床试验的药品。同时，进口原料药的生产商还需要符合韩国《药品GMP条例》。

⑤印度对原料药进口监管的主要规定

印度卫生和家庭福利部 2001 年 8 月 24 日发布的 GSR. No. 604 (E) 通告规定：外国生产商必须为向印度出口的药品的生产厂房以及向印度出口的药品申请注册证书，外国生产商可委托印度政府认可的印度代理公司办理注册申请；管理条款明确、详细规定了注册证书所需文件，注册证书从发放之日起 3 年内有效。

⑥人用药物注册技术要求国际协调会议（ICH）等国际组织

ICH 是由欧盟、美国和日本发起的国际性组织。ICH 旨在协调各国的药品注册技术要求，使药品生产厂家能够应用统一的注册资料，提高新药研发、注册、上市的效率，以期达到降低药价和增强药品可及性的目的。

2017 年 5 月 31 日至 6 月 1 日，ICH2017 年第一次会议在加拿大蒙特利尔召开。会议通过了中国国家食品药品监督管理总局的申请，总局成为国际人用药品注册技术协调会正式成员。加入 ICH 意味着中国药品监管部门、制药行业和研发机构，将逐步转化为实施国际最高技术标准和指南，并参与规则制定，推动国际创新药品早日进入中国市场，有效提升国内制药产业创新能力和国际竞争力。

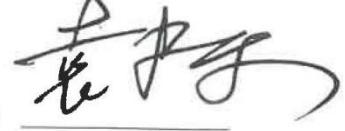
上述主要内容已在招股说明书之“第六节 业务与技术”之“二、发行人所处行业情况”之“（二）行业管理体制及行业政策、法规”之“2、行业监管体制”中补充披露。

（二）请保荐机构核查并发表明确意见。

保荐机构查阅了发行人所属行业的行业管理体制、主要行业法规，发行人境外主要销售市场的行业监管政策，并对发行人管理层进行了访谈。

经核查，保荐机构认为：发行人已按要求对公司产品销售国家及地区对原料药行业的监管法律法规和政策进行补充披露。报告期内，发行人在各国家及地区的产品销售合法合规。

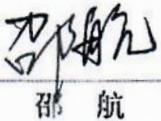
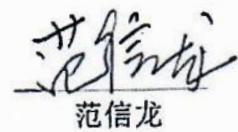
（本页无正文，为《关于博瑞生物医药（苏州）股份有限公司首次公开发行股票并在科创板上市申请文件的审核中心意见落实函的回复》之签字盖章页）

法定代表人： 
袁建栋



（本页无正文，为《民生证券股份有限公司关于博瑞生物医药（苏州）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中心意见落实函的回复》之签字盖章页）

保荐代表人：


邵 航
范信龙

保荐机构董事长声明

本人已认真阅读博瑞生物医药（苏州）股份有限公司本次审核中心意见落实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，审核中心意见落实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。

保荐机构董事长： 冯鹤年
冯鹤年

