

厦门特宝生物工程股份有限公司

Xiamen Amoytop Biotech Co., Ltd.



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 第二轮审核问询函的回复

保荐人（主承销商）



（四川省成都市青羊区东城根上街 95 号）

上海证券交易所:

根据贵所于 2019 年 5 月 15 日出具的上证科审(审核)(2019)137 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第二轮审核问询函》(以下简称“问询函”)的要求,国金证券股份有限公司(以下简称“保荐机构”)作为厦门特宝生物工程股份有限公司(以下简称“特宝生物”、“发行人”或“公司”)首次公开发行股票并在科创板上市的保荐机构(主承销商),会同发行人及发行人律师国浩律师(深圳)事务所(以下简称“发行人律师”)和申报会计师致同会计师事务所(特殊普通合伙)(以下简称“申报会计师”)等相关各方,本着勤勉尽责、诚实守信的原则,就问询函所提问题逐项进行认真讨论、核查与落实,并逐项进行了回复说明。具体回复内容附后。

说明:

1、如无特殊说明,本回复中使用的简称或名词释义与《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招股说明书(申报稿)》(以下简称“招股说明书”、“招股书”)一致。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。

2、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。

3、本回复中若无特别注明,表格中相关财务数据的金额货币单位为人民币万元,比例均为%。

目 录

第 1 题	关于被授权使用专利的情况.....	4
第 2 题	关于专利许可使用费.....	22
第 3 题	关于带量采购	32
第 4 题	关于捐赠	46
第 5 题	关于无形资产	54
第 6 题	关于补充信息披露.....	59
第 7 题	关于伯赛基因	94
第 8 题	关于估值	99
第 9 题	关于市场前景	103
第 10 题	关于其他三种抗肿瘤疾病生物药物.....	116
第 11 题	关于在研药品	120
第 12 题	关于发行人的经销商.....	133
第 13 题	关于研发支出资本化.....	155
第 14 题	关于关联方	163
第 15 题	关于招股书	177

第 1 题 关于被授权使用专利的情况

根据问询回复，目前公司利用北京键凯许可专利中的 Y 型聚乙二醇（以下简称“YPEG”）活性修饰剂在 rhG-CSF、rhEPO、rhGH、rhIFN- α 2a、rhIFN- α 2b 等蛋白质药物上进行修饰，已有 5 项聚乙二醇化重组蛋白质药物获批临床，其中，YPEG-IFN- α 2b（即“派格宾”）已获批上市。北京键凯 YPEG 专利全球独占授权许可主要用于公司进一步开发 PEG 化长效蛋白质药物，绕开了国外公司在 PEG 活性修饰剂（如 Shearwater、Enzon）和 PEG 化修饰蛋白质药物（如 Roche、Schering-Plough）结构上的专利屏障。

请发行人补充披露：（1）活性修饰剂的主要作用，PEG、YPEG 及其他分支 PEG 活性修饰剂的主要差异，发行人主要产品派格宾及其他基于 YPEG 活性修饰液的在研药品的主要创新点，是否均主要依赖 YPEG 结构区分已有竞争药品，是否存在侵犯 PEG 长效蛋白质药物专利的风险，发行人通过 YPEG 结构研发的药品在适应症、主要疗效、核心指标上是否与现有药品相同，发行人现有及在研药品是否属于仿制药；（2）“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”专利的所有权人、专利期限、专利覆盖地域范围等情况，发行人取得 YPEG 独占许可的方式，是否仅限于在蛋白质药物（rhG-CSF, rhEPO, rhGH, rhIFN- α (2a,2b), IFN-r1b）中使用 YPEG 活性修饰液，未来在其他领域使用 YPEG 是否需重新取得许可方的专利许可；（3）YPEG 专利、PEG 专利的到期时间，到期后发行人现有及在研药品是否均存在被仿制的风险，是否对发行人生产经营造成重大不利影响；（4）发行人是否掌握 YPEG 的制备方法，是否有权自行生产 YPEG，许可方是否有义务按照发行人需求数量销售 YPEG；（5）许可方是否有权优先有偿受让和有权有偿使用发行人基于 YPEG 活性修饰液研发的药品，双方是否已达成或计划达成相关协议；（6）普达与专利权人 Georgia State University Research Foundation 的关系，其向发行人许可专利是否合

法有效，发行人支付费用要求普达进行专利研究的原因及合理性，双方是否属于合作研发。

请发行人补充说明若相关技术专利许可或授权的专利技术被认定为无效，或因申请专利时技术条件限制、认知局限等原因导致公司技术专利不再具有足够的排他性，对现有核心技术、上市产品及将来可能上市的药品形成的不利影响。

请保荐机构及发行人律师核查，并就发行人能否持续稳定使用专利许可，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。

一、发行人补充披露

(一) 活性修饰剂的主要作用，PEG、YPEG 及其他分支 PEG 活性修饰剂的主要差异，发行人主要产品派格宾及其他基于 YPEG 活性修饰液的在研药品的主要创新点，是否均主要依赖 YPEG 结构区分已有竞争药品，是否存在侵犯 PEG 长效蛋白质药物专利的风险，发行人通过 YPEG 结构研发的药品在适应症、主要疗效、核心指标上是否与现有药品相同，发行人现有及在研药品是否属于仿制药；

1、活性修饰剂的主要作用

活性修饰剂的主要作用包括①大幅提高药物半衰期，减少患者注射频次，提升治疗效果；②降低蛋白质药物的免疫原性，提高药物安全性和治疗效果，具体情况如下：

(1) PEG 活性修饰剂主要用于对重组蛋白质药物进行修饰，以达到重组蛋白质药物进入人体内的长效化效果。通过在分子层面将 PEG 活性修饰剂结合到重组蛋白质药物上的特定位置，药物形成了聚乙二醇的保护层。该保护层能够大幅增加重组蛋白质药物被人体代谢出体外的时间、提高药物半衰期，达到人体内维持稳定的有效药物浓度时间较长的目的。经过 PEG 修饰的药物在减少患者注射频次，减轻患者用药痛苦，增加便利性的同时，也提升了治疗效果。

(2) 重组蛋白质药物进入人体后，机体可能会将其识别为外源性的“威胁”，并产生一系列保护性蛋白质（即“抗体”）。保护性蛋白质会与药物结合，导致药物无法有效发挥出药效，并可能产生药物过敏等情况，引发药物安全性问题。

PEG 活性修饰剂对药物进行修饰后，机体的上述免疫过程通常会弱化，进而能够更好地发挥药物疗效，提高用药安全性。

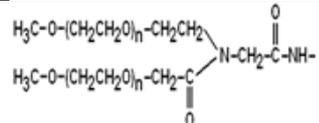
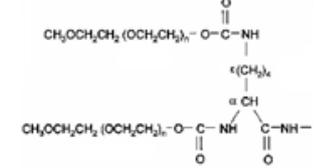
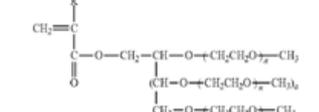
2、PEG、YPEG 及其他分支 PEG 活性修饰剂的主要差异

PEG 是聚乙二醇英文名（polyethylene glycol）的缩写，为一种安全的、无活性、无毒的化学物质。

PEG 活性修饰剂是，指带有活性官能团的聚乙二醇分子。上述活性官能团能够同重组蛋白质药物中的部分化学结构发生反应后结合，上述过程通常被称为“聚乙二醇修饰”或“PEG 修饰”。

YPEG 是 PEG 活性修饰剂的一种类型。PEG 活性修饰剂可分为直链线型和分支型两大类，YPEG 是分支型中的一种，与其他 PEG 活性修饰剂的主要区别在于分子空间结构不同。相较于其他主要的分支型 PEG 活性修饰剂，YPEG 在化学结构上更为稳定，有利于维持修饰后药物的稳定性，以到达长效化和提高疗效的目的。

PEG 活性修饰剂的主要差异情况如下：

类型	分子结构示意图	分子结构特点	与母核连接共价键
直链线型	$\text{CH}_3\text{OCH}_2\text{CH}_2(\text{OCH}_2\text{CH}_2)_n-\text{O}-\text{C}(=\text{O})-\text{NH}-$	/	/
分支型	 <p>$\text{H}_3\text{C}-\text{O}-(\text{CH}_2\text{CH}_2\text{O})_n-\text{CH}_2\text{CH}_2-$ $\text{H}_3\text{C}-\text{O}-(\text{CH}_2\text{CH}_2\text{O})_n-\text{CH}_2-\text{C}(=\text{O})-$</p>	2 条 PEG 支链分别通过酰胺键和 C-N 键与母核（甘氨酸）连接	酰胺键和 C-N 键，更稳定
	 <p>$\text{CH}_3\text{OCH}_2\text{CH}_2(\text{OCH}_2\text{CH}_2)_n-\text{O}-\text{C}(=\text{O})-\text{NH}-$ $\text{CH}_3\text{OCH}_2\text{CH}_2(\text{OCH}_2\text{CH}_2)_n-\text{O}-\text{C}(=\text{O})-\text{NH}-$</p>	2 条 PEG 支链通过酯键与母核（赖氨酸）连接	酯键
	其它分支型	 <p>$\text{CH}_2=\text{C}$ $\text{C}-\text{O}-\text{CH}_2-\text{CH}_2-\text{O}-\text{CH}_2\text{CH}_2\text{O}_7-\text{CH}_3$ $\text{C}(\text{O})-\text{O}-\text{CH}_2-\text{CH}_2-\text{O}-\text{CH}_2\text{CH}_2\text{O}_7-\text{CH}_3$ $\text{CH}_2-\text{O}-\text{CH}_2\text{CH}_2\text{O}_7-\text{CH}_3$</p>	具有 2 条以上的 PEG 支链

3、发行人主要产品派格宾及其他基于 YPEG 活性修饰液的在研药品的主要创新点

发行人主要产品派格宾及其他基于 YPEG 活性修饰剂的在研药品的主要创新点的情况如下：

共同创新点	①采用更加稳定的 YPEG 活性修饰剂，有利于保证产品在存储、运输和
-------	------------------------------------

	使用过程中的稳定性。
	②建立产品的修饰位点分析技术和产品技术标准，确保产品修饰位点的批间一致性，充分保证产品质量可控。
除上述共同创新点外，各药物还在以下部分具备创新性：	
派格宾	①选择干扰素 α 中免疫原性最低的 2b 亚型，产品免疫原性更低，有利于提高药品的安全性和疗效。
	②选择以高活性的 K134 位点作为主要修饰位点进行选择性修饰，高活性位点的选择性修饰提升了派格宾的抗病毒活性，产品活性比派罗欣高了约 2 倍。
YPEG-G-CSF	①通过选择性修饰和制备工艺，产品的主要修饰位点包括 N 端氨基酸和第 17 位赖氨酸 (K17)，不同于竞争产品以 N 端氨基酸为主的特点，突破了竞争产品的修饰位点专利壁垒。
	②修饰后药物半衰期显著高于现有已上市的主要长效制剂。
	③与现有上市药物相比，YPEG-G-CSF 在总用药剂量降低一半以上情况下疗效相当，在不良反应发生风险上具有一定优势。
YPEG-EPO	目前仅罗氏 (Roche) 的 Mircera (甲氧聚二醇重组人促红素注射液) 能实现一个月给药一次，而 YPEG-EPO 的体内半衰期与 Mircera 类似，有望成为第一款国产上市的聚乙二醇化重组人促红素药物。
YPEG-GH	与现有上市药物相比，YPEG-GH 在细胞学活性更高。

4、是否主要依赖 YPEG 结构区分已有竞争药品，是否存在侵犯 PEG 长效蛋白质药物专利的风险

(1) 是否主要依赖 YPEG 结构区分已有竞争药品

YPEG 活性修饰剂是公司产品区分已有竞争药品的因素之一，但发行人的上述药物还在药物活性成分组成、PEG 分子量及药代半衰期、免疫原性等方面与竞争药品有着显著差异，发行人产品与主要竞争药品间主要差异情况如下：

①派格宾

药品名称	分子构型	分子量	干扰素亚型	药物活性成分组成	中和抗体产生率
派格宾 (特宝生物)	Y 型分支	40kD	α 2b	可以拆分为 5 个组分，其中以高活性修饰位点 K134 的修饰产物为主 (含量约为 74%)	中和抗体产生率为 0，显著低于派罗欣 ($P < 0.05$)
派罗欣 (罗氏)	U 型分支	40kD	α 2a	可以拆分为 8 个组分，其中 K31、K121、K134、K131 位点的修饰比例较高且比例相近	中和抗体产生率为 1.0%

注：派格宾治疗慢性乙肝 II/III 期临床试验数据

②YPEG-G-CSF

药品名称	分子构型	分子量	药代半衰期	药物活性成分组成
YPEG-G-CSF (特宝生物)	Y 型分支	40kD	平均为约 70h, 适当延长	N 端氨基酸和第 17 位赖氨酸修饰产物为主
津优力* (石药)	直链线型	20kD	平均为 44-50h	N 端氨基酸修饰产物为主

注：全球最先上市同类产品为 Neulasta (Amgen)，但目前尚未在国内获批上市。故选择国内最先上市同类产品津优力为比较对象。

③YPEG-EPO

药品名称	分子构型	分子量	药代半衰期
YPEG-EPO (特宝生物)	Y 型分支	40kD	平均为 100.3-164h
Mircera (罗氏)	直链线型	30kD	平均为 119-124h

④YPEG-GH

药品名称	分子构型	分子量	药物活性成分组成
YPEG-GH (特宝生物)	Y 型分支	40kD	非 N 端氨基酸修饰产物为主；具体包括 N 端氨基酸修饰产物和赖氨酸修饰产物，其中主要为第 140 位赖氨酸(K140)修饰产物，细胞学比活性更高。
金赛增 (长春金赛)	U 型分支	40kD	以 N 端氨基酸修饰产物为主

(2) 是否存在侵犯 PEG 长效蛋白质药物专利的风险

经核查，发行人在中国地区共取得四项与其上市或在研 PEG 药物相关的专利，发行人的派格宾 (YPEG-IFN- α 2b)、YPEG-IFN- α 2a、YPEG-GH、YPEG-G-CSF 等产品与其竞争药品的专利取得情况如下：

①派格宾、YPEG-IFN- α 2a 与已有竞争药品的专利取得情况：

产品	派罗欣		佩乐能	派格宾	YPEG-IFN- α 2a
相关专利	干扰素结合物	PEG 干扰素 α -2a 的位置异构体	用于保护 PEG- α 干扰素缀合物的制剂	聚乙二醇修饰的干扰素 α 2b 及其制备方法和应用	聚乙二醇修饰的干扰素 α 2a 及其制备方法和应用
专利权人	HOFFMANN LA ROCHE	HOFFMANN LA ROCHE	SCHERING CORP	伯赛基因	伯赛基因

公司的专利已获授权，发行人专利不存在侵犯 PEG 长效蛋白质药物专利的风险。

②在研产品 YPEG-G-CSF 与已有竞争药品的专利取得情况：

产品	Neulasta		津优力			新瑞白	艾多		YPE G-G-CSF
相关专利	N-端化学修饰的蛋白质组合物及方法	聚乙二醇化粒细胞集落刺激因子（实质审查生效）	一种聚乙二醇修饰的 rhG-CSF 活性药物组合物	一种聚乙二醇修饰的 rhG-CSF 注射液及其制备方法	一种聚乙二醇修饰的 rhG-CSF 药物组合物及其制备方法	聚乙二醇化重组人粒细胞集落刺激因子的纯化方法	聚乙二醇化重组人粒细胞集落刺激因子的纯化方法（实质审查生效）	一种聚乙二醇化重组人粒细胞集落刺激因子的纯化方法（实质审查生效）	Y 型聚乙二醇修饰的 G-CSF 及其制备方法和应用
专利权人	AMGEN INC	AMBIO PHARMACEUTICALS LLC;	石药集团百克（山东）生物制药有限公司			齐鲁制药有限公司	江苏恒瑞医药股份有限公司		伯赛基因

公司的专利已获授权，发行人专利不存在侵犯 PEG 长效蛋白质药物专利的风险。

③在研产品 YPEG-GH 与已有竞争药品的专利取得情况

产品	金赛增		YPEG-GH
相关专利	纯化的 PEG 化人生长激素缀合物及其药物制剂	含 PEG 化人生长激素缀合物的药物及其应用	双链聚乙二醇修饰生长激素及其制备方法和应用
专利权人	长春金赛		伯赛基因

公司的专利已获授权，发行人专利不存在侵犯 PEG 长效蛋白质药物专利的风险。

④在研产品 YPEG-EPO 竞争药品 Mircera 的专利取得情况

竞争产品商品名	专利权人	相关专利名称
Mircera	HOFFMANN LA ROCHE	红细胞生成素共轭物（2009 年 8 月 19 日获专利授权）

发行人在研产品 YPEG-EPO 暂未获得相关专利，但其采用的是分支型 PEG 活性修饰剂，竞争产品 Mircera 则采用直链的聚乙二醇结构；因二者选择了不同类型的 PEG，其制备工艺和方法也相应地存在显著差异；基于前述差异及其他技术特征差异，发行人的在研产品 YPEG-EPO 的技术方案不在 Mircera 专利的保护范围，不存在侵犯该专利的风险。

此外，根据在裁判文书网、全国法院执行信息网的检索结果，以及发行人住所地厦门市海沧区人民法院以及厦门市中级人民法院出具的案件查询证明，发行人及其子公司伯赛基因在报告期内不存在专利侵权案件。

综上所述，发行人不存在侵犯 PEG 长效蛋白质药物的风险。

5、发行人通过 YPEG 结构研发的药品在适应症、主要疗效、核心指标上是否与现有药品相同

发行人目前在 YPEG 结构研发的药品主要包括派格宾、YPEG-G-CSF、YPEG-EPO 和 YPEG-GH。其中派格宾已经获批上市，YPEG-G-CSF 已经进入临床 III 期，上述两个药物已有相应的主要疗效、核心指标数据。但 YPEG-EPO 目前尚未启动 II 期、III 期临床试验、YPEG-GH 的 II 期、III 期临床试验还在进行中，暂

无疗效的研究结果，YPEG-EPO 和 YPEG-GH 均未能获取的主要疗效、核心指标等数据。

派格宾、YPEG-G-CSF 在适应症、主要疗效、核心指标上与现有药品的情况如下：

(1) 派格宾

派格宾的主要适应症与派罗欣、佩乐能相同，均为治疗慢性乙型肝炎和慢性丙型肝炎。在慢性乙型肝炎治疗方面，聚乙二醇干扰素 α 主要疗效在于实现慢性乙肝 e 抗原（HBeAg）血清学转化和表面抗原清除，现有核心指标主要为 e 抗原（HBeAg）血清学转化率¹。派格宾在主要疗效、核心指标上与派罗欣相当，优于佩乐能，具体情况如下²：

内容	派格宾（特宝生物）	派罗欣（罗氏）	佩乐能（先灵葆雅）
主要适应症	治疗慢性乙型肝炎		
主要疗效、核心指标	HBeAg 血清转化率 31%	HBeAg 血清转化率 32%	HBeAg 血清转化率 22%

(2) YPEG-G-CSF

YPEG-G-CSF 的主要适应症与其他长效化重组人粒细胞刺激因子相同，主要为用于预防恶性肿瘤患者（非髓性）在接受化疗、放疗等治疗中可能发生的发热性中性粒细胞减少症（简称“FN”），主要疗效为预防患者可能发生的 FN，核心指标包括中性粒细胞减少持续时间和 FN 发生率等。在核心指标上，不同药物的指标存在一定差异，但并不属于显著差异³。总体而言，YPEG-G-CSF 与已上市产品在疗效相似，具体情况如下：

内容	YPEG-G-CSF （特宝生物） ⁴	津优力 （石药百克）	新瑞白 （齐鲁制药）	艾多 （恒瑞医药）

¹ 即实现满意治疗终点，现有药物的产品说明书中尚无实现临床治愈/理想治疗终点的指标和数据。

² 由于数据来源并非头对头比较试验，各试验之间的背景可能存在一定差异，仅就数据本身进行一定的比较，下同。

³ 在核心指标上，因临床方案设计、测量间隔、II 期临床研究例数、个体差异等原因，使得相关数据测定存在偶然性。发行人 YPEG-G-CSF 产品 FN 结果落在同类产品结果范围内，与同类产品无显著差异。

⁴ YPEG-G-CSF 数据来自于 II 期临床研究结果。

适应症	预防恶性肿瘤患者（非髓性）在接受化疗、放疗等治疗中可能发生的发热性中性粒细胞减少症（FN）			
主要疗效、核心指标				
4 度中性粒细胞减少持续时间	0.25 天	未能获得	未能获得	0.54-0.61 天
4 度中性粒细胞减少发生率	14.29%	10.3%	未能获得	30.0-33.0%
3 度以上中性粒细胞减少持续时间	0.61 天	未能获得	1.36-1.37 天	0.18-1.33 天
3 度以上中性粒细胞减少发生率	25.00%	16%	63.03-65.50%	9.09-50.91%
FN 发生率	1.79%	0.3%	5.85-6.06%	0-4.50%

6、发行人现有及在研药品是否属于生物类似药

生物类似药 (biosimilar)，也被译为生物仿制药、生物类似物等，是与已批准的原研药相似的一种生物药，是指在质量、安全性和有效性方面与已获准注册的原研药（参照药）具有相似性的治疗用生物制品。

根据《药品注册管理办法》，生物制品的“新药”是指未曾在中国境内上市销售的药品，主要包括第 1 类（未在国内外上市销售的药品）、第 7 类（国外已上市销售但未在国内上市销售的药品）和第 9 类（与已上市销售制品结构不完全相同且国内外均未上市销售的制品）。

根据《药品注册管理办法》，若需按照注册分类第 1 类进行申报，需与国内外已上市药品品种具有根本性的区别，符合新药物结构属性，如药物的结构、组成、性质等均与已上市药物有本质区别。申请方需要对符合第 1 类药物的理由、依据进行详细说明，并提交国家药审中心，经严格审查后方可受理。由于在药物结构、组成和药物特性上具有显著区别，派格宾、YPEG-G-CSF、YPEG-EPO、YPEG-GH 均以生物制品国家 1 类新药进行申报并获批开展临床，其中派格宾已取得《新药证书》并获批上市。

ACT50、ACT60 属于全新靶点或机制的药物，具有较高的创新性。上述两个药物目前仍处于临床前阶段，均有望成为该领域的原研药物，属于新药。

特尔津、特尔立和特尔康研发时属于与当时国外细胞因子类药物相似的药物，均属原国家 2 类新药。

发行人已在《招股说明书》“第六节 业务与技术”之“五、对主营业务有重大影响的主要固定资产和无形资产”之“(三)活性修饰剂的相关情况”补充披露了上述相关内容。

(二)“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”专利的所有权人、专利期限、专利覆盖地域范围等情况，发行人取得 YPEG 独占许可的方式，是否仅限于在蛋白质药物 (rhG-CSF, rhEPO, rhGH, rhIFN- α (2a,2b), IFN-r1b) 中使用 YPEG 活性修饰液，未来在其他领域使用 YPEG 是否需重新取得许可方的专利许可

发行人获得北京键凯授权在全球范围内独占实施该专利许可仅限于在蛋白质药物 (rhG-CSF, rhEPO, rhGH, rhIFN- α (2a,2b), IFN-r1b) 中使用 YPEG 活性修饰剂。在北京键凯的许可专利有效期内，若发行人未来在其他领域使用该 YPEG 修饰剂，仍须重新取得许可方的专利许可，截至本反馈回复出具之日，发行人暂无使用许可专利开发其他蛋白质药物的计划，北京键凯专利具体情况如下：

专利名称	专利所有权人	专利覆盖地域范围	专利期限
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	北京键凯	中国、美国、欧洲、日本	2023/3/11

发行人已在《招股说明书》“第六节 业务与技术”之“五、对主营业务有重大影响的主要固定资产和无形资产”之“(二)主要无形资产情况”之“4、专利许可情况”补充披露了上述相关内容。

(三) YPEG 专利、PEG 专利的到期时间，到期后发行人现有及在研药品是否均存在被仿制的风险，是否对发行人生产经营造成重大不利影响；

1、YPEG 专利、PEG 专利的到期时间

北京键凯及发行人相关专利的到期时间情况如下：

专利名称	专利所有权人	专利注册国	到期时间

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	北京键凯	中国、美国、欧洲、日本	2023/3/11
聚乙二醇修饰的干扰素 α 2b 及其制备方法和应用	伯赛基因	中国、南非、澳大利亚、欧洲、俄罗斯、日本、墨西哥、加拿大、印度、美国、韩国、 印尼	除美国外的其他国家至 2027/9/3； 美国至 2027/11/16
聚乙二醇修饰的干扰素 α 2a 及其制备方法和应用	伯赛基因	中国、南非、欧洲、加拿大、韩国、美国	除美国外的其他国家至 2027/9/3； 美国至 2027/11/16
Y 型聚乙二醇修饰的 G-CSF 及其制备方法和应用	伯赛基因	中国、澳大利亚、加拿大、美国	美国外的其他国家至 2027/12/28； 美国至 2028/3/18
双链聚乙二醇修饰的生长激素及其制备方法和应用	伯赛基因	中国、俄罗斯、欧洲、日本、澳大利亚、加拿大、美国	美国外的其他国家至 2028/4/2； 美国至 2031/8/20

2、到期后发行人现有及在研药品是否均存在被仿制的风险，是否对发行人生产经营造成重大不利影响

发行人 4 项 PEG 相关药物的境内外专利到期时间分别在 2027 年-2031 年间。相关专利到期后，使用相关专利技术不属于侵权行为，现有及在研药品均存在被仿制的风险，但结合实际情况及相关法规规定，在未来 10 年左右，对发行人受 PEG 专利保护药品的仿制并不会对发行人的生产经营造成重大不利影响：

(1) 与合成的小分子化学药相比，①生物药在分子大小上要大一百至上千倍，若将小分子化学药的大小比作一辆自行车，而生物药的个头则相当于一架飞机；②生物药的分子结构要远比化学药复杂，即使目前全世界最先进的仪器设备全用上，也不可能将生物药的结构等特性完全表征清楚，因此生物药无法被简单的仿制。

(2) 聚乙二醇修饰及药品产业化具有较高技术壁垒，需要长期的技术积淀和工艺摸索方能较好地实现，《生物类似药研发与评价技术指导原则》明确提出

“对聚乙二醇等修饰的产品及抗体偶联药物类产品等，按生物类似药研发时应慎重考虑”。

(3) 根据专利法以及药品研发、生产的法律法规相关规定，研发生物类似药需在专利到期后方可进行商业化生产。即使在完成临床试验后获批上市，相较于化学仿制药，由于药物结构基本不可能实现完全仿制，生物类似药的治疗效果、安全性等常难以在短期内被临床医生和患者认可，仍需要经历较长时间的市场考验。

发行人已在《招股说明书》“第六节 业务与技术”之“五、对主营业务有重大影响的主要固定资产和无形资产”之“（二）主要无形资产情况”之“4、专利许可情况”补充披露了上述相关内容。

(四) 发行人是否掌握 YPEG 的制备方法，是否有权自行生产 YPEG，许可方是否有义务按照发行人需求数量销售 YPEG

1、发行人是否掌握 YPEG 的制备方法，是否有权自行生产 YPEG

发行人并不掌握 YPEG 制备方法，在北京键凯 YPEG 专利保护期内，包括发行人在内的其他主体均无权自行生产北京键凯受专利保护的 YPEG。

根据发行人与北京键凯签订的专利实施许可合同，若该专利权的保护期限届满后，北京键凯无法继续履行销售化合物的义务，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。在此情形下，发行人有权自行生产相关化合物。

2、许可方是否有义务按照发行人需求数量销售 YPEG

根据专利实施许可协议，北京键凯负有在专利许可期限内及专利到期后向发行人销售相关化合物的义务，且未经发行人许可，北京键凯不得向第三方销售用于 rhG-CSF、rhEPO、rhGH、rhIFN- α (2a,2b) 生产和销售目的的相关化合物。根据许可方北京键凯出具的承诺，其将按照合同履行持续供应化合物的义务，不存在单方变更、终止合同的计划。因此，根据许可协议、双方的交易惯例及诚信原则，北京键凯有义务按照发行人的合理需求数量销售 YPEG 化合物。

（五）许可方是否有权优先有偿受让和有权有偿使用发行人基于 YPEG 活性修饰液研发的药品，双方是否已达成或计划达成相关协议

药品转让本质上是药品技术的转让。根据《药品技术转让注册管理规定》相关规定，药品技术转让，是指药品技术的所有者按照该规定的要求，将药品生产技术转让给受让方药品生产企业，由受让方药品生产企业申请药品注册的过程。经核查，北京键凯不是生物制品生产企业，不具备根据《药品技术转让注册管理规定》受让药品技术的条件。因此，截至本反馈回复签署之日，北京键凯无法有偿优先受让发行人使用 YPEG 活性修饰剂研发的药品，亦不存在优先使用相关药品的约定。

综上，北京键凯无法有偿优先受让发行人使用 YPEG 活性修饰剂研发的药品，亦不存在优先使用相关药品的约定。双方并未达成相关的药品转让合同，也无达成相关合同的计划。

发行人已在《招股说明书》“第六节 业务与技术”之“五、对主营业务有重大影响的主要固定资产和无形资产”之“（二）主要无形资产情况”之“4、专利许可情况”补充披露了上述相关内容。

（六）普达与专利权人 Georgia State University Research Foundation 的关系，其向发行人许可专利是否合法有效，发行人支付费用要求普达进行专利研究的原因及合理性，双方是否属于合作研发

1、美国普达与专利权人的关系

美国普达的负责人 Zhi-ren Liu 为 Georgia State University（美国乔治亚州立大学）的教师，美国普达向发行人许可的专利为 Zhi-ren Liu 在该校的职务发明。根据美国乔治亚州立大学法律事务办公室工作人员提供的该校知识产权管理政策，该校职务发明的所有权原则上归属美国乔治亚州立大学或者其设立的 Georgia State University Research Foundation（以下简称“GSU”）。

GSU 将两项专利技术许可给美国普达，美国普达再与发行人签订转许可合同。根据双方签订的专利许可协议约定，美国普达获得的专利许可为在全球范围的排他许可，并有权向第三方转许可。在此基础上，美国普达再与发行人签订了专利转许可合同，将上述专利许可给发行人。

2、其向发行人许可专利是否合法有效

普达向发行人许可的两项专利技术中，“抗血管生成剂的使用和使用该试剂的方法”专利已于 2015 年获得专利授权，“整合素靶向的抗新生血管生成剂和使用该试剂的方法”专利已进入实质审查阶段。截至目前，上述专利（及专利申请）的法律状态均无异常。

根据美国普达与专利权人美国乔治亚州立大学法律事务办公室工作人员的确认，以及美国律师出具的法律意见，美国普达与专利权人 GSU 签订的上述许可合同合法有效。

根据美国普达确认，美国普达与发行人签订的专利实施许可合同合法有效。

3、发行人支付费用要求普达进行专利研究的原因及合理性

发行人向美国普达支付费用的内容主要包括：实验室场地租赁费、购买研究用对照药及试剂、购买试验动物以及仪器使用费等。美国普达向发行人许可的专利属于一种创新型与整合素 $\alpha_v\beta_3$ 的新颖位点结合的抗血管生成试剂。该专利相关的研究成果系一种全新的药物机理，签订专利实施许可合同时，该专利的科学性还需要进一步的完善。在专利实施许可合同签订后，对该专利进一步完善的研究主要包括该抗血管生成试剂的作用机理确证研究和早期的药效学机理探索。该专利的发明人为美国普达的核心人员，具有进一步探索研究该专利的相关作用机理的能力。因此，由美国普达继续研究探索，并在许可合同中约定发行人向普达支付相关研发费用。

4、发行人与普达是否存在合作研发

现阶段，发行人将该从普达许可的专利技术取得许可授权的专利（含专利申请）运用于在研产品 ACT50 的开发。根据许可合同约定、普达出具的书面确认及对普达负责人的访谈，普达专注于专利涉及专利产品的药理、早期药效及对疾病适应症的研究，前述开发在药品研发过程中属于药物发现的范畴。发行人则在该许可专利基础上，依托靠其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。因美国普达专利所对应的研究成果为一项全新的药理机制，在许可合同签订时，该药理机制本身尚存在较大的完善空间。因此，双方在许可合同中约定在发行人的研发过程中向普达通报研究进度、

美国普达按照发行人要求进行专利产品相关研究工作等内容，旨在使双方获得推进各自研究的基础数据，通过美国普达的药理研究的成果，发行人可进一步优化产品工艺、提升产品质量和效果。

发行人与美国普达在药理机制研究阶段存在合作研发；在药品工艺技术开发和产业化阶段，则由发行人自主开展相关研究工作，并主导中国地区的工艺开发、产品生产等工作，发行人对其在专利基础上进行的发明创造享有独立的所有权。

发行人已在《招股说明书》“第六节 业务与技术”之“五、对主营业务有重大影响的主要固定资产和无形资产”之“（二）主要无形资产情况”之“4、专利许可情况”补充披露了上述相关内容。

二、发行人说明

请发行人补充说明若相关技术专利许可或授权的专利技术被认定为无效，或因申请专利时技术条件限制、认知局限等原因导致公司技术专利不再具有足够的排他性，对现有核心技术、上市产品及将来可能上市的药品形成的不利影响

经过多年不断研发和技术积累，发行人形成了三大核心平台技术，拥有了 12 项境内外专利，并取得了 3 项专利（含申请中的专利）的独占实施许可权。

发行人基于北京键凯的许可专利进行了新的发明创造，在中国地区已获得了四项发明专利授权，如北京键凯的许可专利未来被认定为无效或不再具有足够的排他性，不影响发行人已取得的自有发明专利，发行人与之相关的产品仍然受到其自有发明专利的法律保护。而且，按照生物药品研发和注册的现行流程及实践情况，拟使用北京键凯该技术开发竞争药品并上市的过程预计耗时 10 年左右。因此，北京键凯的专利被认定为无效或不再具有足够的排他性，不会对公司的核心技术、上市产品及将来可能上市的药品经营产生实质不利影响。

对于基于美国普达许可专利（含申请中的专利）开发的技术，是在药物机理方面的全新探索研究，目前尚在进行临床前的研究，尚未形成核心的研究成果。美国普达许可的专利是否能转化为发行人的申请专利本身即具有不确定性，需要根据发行人运用 ACT50 蛋白质生产、长效化修饰等工艺路线的选择、临床结果等各方面因素综合确定。如美国普达的专利被认定为无效或不再具有足够的排他性，不影响发行人使用 ACT50 继续相关的研究开发工作，但他人亦可使用该技术，因此对公司的生产经营不会造成实质性不利影响。

三、保荐机构、发行人律师核查意见

保荐机构、发行人律师执行了下述核查程序：

(1) 检索并查看了关于聚乙二醇修饰、活性修饰剂、PEG 结构等相关介绍的文献；

(2) 获得了发行人对 PEG、YPEG 及其他分支 PEG 活性修饰剂的说明文件；

(3) 获取了发行人关于派格宾及其他基于 YPEG 活性修饰剂在研药物的主要创新点的说明；

(4) 查阅了派格宾及其他基于 YPEG 活性修饰剂在研药物的相关专利文件，检索了上述药物相关竞品的专利公开文件；

(5) 查阅了派格宾及其他基于 YPEG 活性修饰剂在研药物的产品使用说明书和注册临床试验总结报告，查阅了上述药物线管竞品的产品使用说明书；

(6) 查阅了药品注册管理相关法律法规关于药品分类的规定，查阅了专利法及相关法律法规；

(7) 查阅了公司与北京键凯、普达公司的专利许可协议，查阅了 GSU 同普达公司的专利许可协议，查阅了北京键凯、普达公司、GSU 法律事业部出具的确认函，获取了 GSU 提供的知识产权政策文件；

(8) 访谈了普达公司的负责人；

(9) 获取了美国 White & Williams LLP 律师访谈 GSU 法律事业部的访谈纪要，获取了美国律师出具的关于普达许可专利及许可协议合法性的备忘录；

(10) 获取了发行人关于若专利被无效等因素对公司现有核心技术和上市产品及在研产品的不利影响的说明。

(一) 就发行人能否持续稳定使用专利许可，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

经核查，保荐机构、发行人律师认为：

1、发行人能够持续稳定使用专利许可

发行人获得许可授权的各项专利（含在申请专利）均权属清晰，法律状态无异常。根据北京键凯、美国普达及发行人的确认，发行人与前述许可方签订的专利实施许可合同真实有效，自签订至今正常履行，不存在使合同终止或无效的事由。发行人的许可方均承诺，将继续履行许可合同义务，目前无单方变更、终止

合同的计划。因此，发行人可以在许可合同范围内，持续稳定使用其已获得的专利许可。

2、发行人对许可专利不存在重大依赖

(1) 北京键凯专利

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。因此，发行人对北京键凯的许可专利并不存在重大依赖。

(2) 美国普达专利

通过获得美国普达的专利许可权，发行人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。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，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，应用该许可专利的在研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。

3、发行人具备直接面向市场独立持续经营的能力

发行人具备直接面向市场独立持续经营的能力，主要原因如下：

(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。

综上，保荐机构、发行人律师认为：发行人能够持续稳定使用专利许可，对许可专利不存在重大依赖，具备直接面向市场独立持续经营的能力。

(二) 其他核查意见

经核查，保荐机构、发行人律师认为：

(1) 发行人并不依赖 YPEG 结构区分已有竞争药品，不存在侵犯 PEG 长效蛋白质药物专利的风险；

(2) 发行人通过 YPEG 结构研发的部分药物在适应症上与现有药物类似，部分药物在主要疗效、核心指标上与现有药物相当，部分药物在核心指标上优于现有药物；

(3) 发行人现有及在研药品不属于仿制药；

(4) 发行人对北京键凯专利应用仅限于在蛋白质药物（rhG-CSF, rhEPO, rhGH, rhIFN- α (2a,2b), IFN-r1b），截至本反馈回复出具之日，发行人暂无使用 YPEG 开发除上述药物外的其他蛋白质药物的计划。在北京键凯的许可专利有效期内，若发行人未来在其他领域使用该 YPEG 修饰剂，仍须重新取得许可方的专利许可；

(5) 到期后发行人现有及在研药品存在被仿制的风险，结合现实情况及相关法规规定，在 10 年左右，对发行人受 PEG 专利保护药品的仿制并不会对发行人的生产经营造成重大不利影响；

(6) 发行人未掌握 YPEG 的制备方法，专利期内无权自行生产 YPEG，根据许可协议、双方的交易惯例及诚信原则，北京键凯有义务按照发行人的合理需求数量销售 YPEG 化合物；

(7) 北京键凯无法有偿优先受让发行人使用 YPEG 活性修饰剂研发的药品，亦不存在优先使用相关药品的约定。双方并未达成相关的药品技术转让合同，也无达成相关合同的计划；

(8) 普达向发行人许可专利合法有效。发行人与美国普达在药理机制研究阶段存在合作研发；在药品工艺技术开发和产业化阶段，则由发行人自主开展相关研究工作，并主导中国地区的工艺开发、产品生产等工作，发行人对其在专利基础上进行的发明创造享有独立的所有权；

(9) 若存在发行人获得的授权许可专利被认定为无效，或因申请专利时技术条件限制、认知局限等原因导致技术专利不再具有足够的排他性，对公司的核心技术、上市产品及将来可能上市的药品经营不会造成实质性不利影响。

第 2 题 关于专利许可使用费

请发行人：（1）以表格的形式，完整披露报告期内发行人与键凯、普达公司相关的合同中规定的各种许可使用费、提成费或采购化合物等与授权使用专利相关的所有金额、与合同条款的对应关系，并在表格中明确披露对应记入或最终结转的利润表科目，及报告期内上述金额占相关产品对应科目总额的比例；（2）披露与键凯许可合同项下化合物采购相关条款针对化合物定价是否公允，并结合外部公开数据等相关信息分析定价公允性；（3）“2017 年发行人的产品派格宾正处于上市推广期，预计 2018 年派格宾会有较大的需求增长，所以 2017 年进行了一定量的聚乙二醇活性修饰剂库存备货”相关备货的处理情况，2018 年采购量又下降的合理性、2019 年预计采购量的情况，并结合上述情况明确披露发行人需要进行备货的原因及合理性、报告期内发行人采购聚乙二醇活性修饰剂的数量

波动较大的原因、与相关产品产量的匹配情况及差异原因、发行人与键凯是否存在其他如最低采购额等条件；（4）报告期内向普达公司支付的专利费用的内容，相关专利费用的计算依据。

发行人申请豁免披露的内容，本所认为可能影响投资者决策判断，请发行人披露相关信息，或进一步充分说明需要豁免披露的理由。

请发行人完整、有条理地披露相关信息，将财务信息与非财务信息互为对比印证。请保荐机构和申报会计师核查相关事项，提高执业质量及职业道德，督促发行人做好信息披露及风险提示。

回复：

一、发行人补充披露

（一）以表格的形式，完整披露报告期内发行人与键凯、普达公司相关的合同中规定的各种许可使用费、提成费或采购化合物等与授权使用专利相关的所有金额、与合同条款的对应关系，并在表格中明确披露对应记入或最终结转的利润表科目，及报告期内上述金额占相关产品对应科目总额的比例；

1、北京键凯许可专利

北京键凯许可使用费、提成费或采购化合物等与授权使用专利相关的所有金额、与合同条款的对应关系、对应科目：

年度	许可使用费	提成费	采购化合物	合同条款	对应关系	利润表科目	占相关产品对应科目总额的比例
2016年	60.00	-	-	合同生效后 30 天内支付 50 万元至许可方指定账户；向相关药品监督管理部门提交临床申请后 30 天内，按每个蛋白质药物支付 10 万元；完成一期临床后 30 天内按每个蛋白质药物支付 10 万元；获得生产批准后 30 天内按每个蛋白质药物支付 20 万元，共计 250 万元	四种蛋白质药物（rhG-CSF、rhGH、rhIFN- α 2a、rhIFN- α 2b）完成一期临床每个蛋白质药物支付的 10 万元，和 rhIFN- α 2b（即派格宾）获得生产批准后按支付 20 万元，合计 60 万元。	管理费用	1.26%
2016年	-	199.98	-	自投产之日起，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按累进比例向许可方支付提成费。其中，派格宾按照上述提成费的支付期限至专利失效之日；除派格宾以外，其余产品上市后均支付不少于 5 年的专利使用费，如产品上市时专利期不足 5 年，在专利期限内按前述标准支付，专利过期后按销售额固定比例支付提成费，总时间不少于 5 年。	按每个产品在专利覆盖地域范围内的销售额按累进比例支付专利提成费	营业成本	29.72%
2017年	-	250.06	-			营业成本	17.17%
2018年	-	686.81	-			营业成本	23.73%
2019年1-6月	-	639.52 ^注	-			营业成本	27.67%
2016年	-	-	-	在合同期限内，许可方按采购量阶梯递减的价格向被许可方销售合同范围内的相关化合物。	按采购量阶梯递减的价格向被许可方支付材料费	营业成本	1.11%
2017年	-	-	72.70			营业成本	0.65%
2018年	-	-	-			营业成本	0.65%

2019年 1-6月	-	-	-			营业成本	0.65%
---------------	---	---	---	--	--	------	-------

注：2019年1-6月的提成费按派格宾2019年全年预估的销售收入35,000万元计提。

2、普达公司许可专利

发行人与普达的合作属于药理、早期药效及对疾病适应症的研究，在药品研发过程中属于药物发现的范畴，不存在从普达购买化合物的情形。普达许可技术相关的药物尚未上市销售还在研发阶段，目前尚无提成费。

支付给普达公司的费用与授权使用专利相关的金额、与合同条款的对应关系、对应科目具体如下：

单位：美元

年度	许可使用费	合同条款	利润表科目	占研发费用的比例
2016年	32,328.30	根据约定分期向普达支付专利开发和研究所需费用	研发费用	2.38%
2017年	25,446.78		研发费用	0.91%
2018年	66,208.70		研发费用	1.03%
2019年1-6月	101,518.80		研发费用	2.50%

（二）披露与键凯许可合同项下化合物采购相关条款针对化合物定价是否公允，并结合外部公开数据等相关信息分析定价公允性；

聚乙二醇活性修饰剂视其分子结构、分子大小、采购数量多寡及生产厂家的不同，价格差异很大。发行人选取了与北京键凯许可合同项下同类的 Y 链 PEG 相似结构其他厂商的产品价格进行比较，具体情况如下：

单位：元/克

原材料名称	厂商	市场价格	发行人采购价格	厂商简介
Y 链 PEG	西格玛奥德里奇 (Sigma-Aldrich)	6,220 .96	-	西格玛奥德里奇是纳斯达克上市公司，默克集团的下属公司，总部位于美国圣路易斯。西格玛奥德里奇是研发生命科学和生物科技公司，提供包括各品类聚乙二醇活性修饰剂等多种化学、生命科学产品与服务，多种产品在全球处于领先地位，其产品和服务涵盖生物技术和生物制药生产链的多个环节。
	厦门赛诺邦格生物科技股份有限公司	800	-	厦门赛诺邦格生物科技有限公司是一家集研发、生产、销售、服务为一体的高新技术公司，总部位于中国厦门，公司业务范围主要包含：新型聚乙二醇活性衍生物的研发、生产与销售；聚乙二醇药用载体及其聚乙二醇衍生物的生产与销售；聚乙二醇标准品的生产与销售。
	北京键凯科技股份有限公司	910	-	北京键凯是国家级高新技术企业，位于北京市海淀区中关村东生科技园。北京键凯拥有高性能的聚乙二醇合成技术平台及大批专业技术人员，具备一流的技术开发实力，并在医药、化工、材料等领域具有深厚的经验，可提供从反应、纯化、分离以及终产物分析等的全套服务，是国内高性能聚乙二醇合成技术的领导者。发行人于 2005 年从北京键凯获得 5 个用于蛋白质药物长效修饰的聚乙二醇活性修饰剂全球独占许可，用于开发 PEG 修饰长效化蛋白质药物。
		-	236.81	

注：北京键凯的 YPEG 具有独特专利结构，与其它厂家销售的 YPEG 分子空间结构不相同。

从上表可知，对于 YPEG 而言不同的厂商产品价格差异很大，不同 YPEG 的分子空间结构也不尽相同。发行人与北京键凯许可合同项下的 YPEG 采购价格相比其他厂商低，主要原因是发行人与北京键凯的许可合同项下的相关化合物采购约定的是按采购数量累进，采购单价递减的原则。

现阶段发行人基本上每两年向北京键凯集中采购一次许可合同项下的 YPEG，其有效期长，体积小便于存储。发行人单次集中采购能够大幅降低采购成本，同时不影响发行人的正常生产、存储和使用。

综上，发行人与北京键凯的许可合同项下的相关化合物定价是结合采购量进行定价的，是双方协商的结果，定价是公允的。

（三）“2017 年发行人的产品派格宾正处于上市推广期，预计 2018 年派格宾会有较大的需求增长，所以 2017 年进行了一定量的聚乙二醇活性修饰剂库存备货”相关备货的处理情况，2018 年采购量又下降的合理性、2019 年预计采购量的情况，并结合上述情况明确披露发行人需要进行备货的原因及合理性、报告期内发行人采购聚乙二醇活性修饰剂的数量波动较大的原因、与相关产品产量的匹配情况及差异原因、发行人与键凯是否存在其他如最低采购额等条件；

1、公司 2017 年相关备货的处理情况，2018 年采购量又下降的合理性、2019 年预计采购量的情况；发行人需要进行备货的原因及合理性、报告期内发行人采购聚乙二醇活性修饰剂的数量波动较大的原因。

北京键凯是发行人聚乙二醇活性修饰剂的供应商，该物料用于大分子蛋白质的长效修饰。报告期内发行人每年都向北京键凯采购一定量的聚乙二醇活性修饰剂（包括 YPEG 和其他类型的 PEG 化合物），用于公司派格宾的生产以及其他长效蛋白质类药物的研发。

由于聚乙二醇活性修饰剂供货期和检验周期较长，单价较高，但有效期较长，集中采购 YPEG 可大幅降低采购成本，故发行人会以提前定期备货的方式进行集中采购。

最近几年，基于节省采购成本及市场销售情况的考虑，发行人每两年集中采购一次 YPEG，发行人分别于 2015 年、2017 年和 2019 年集中采购了 YPEG。

2015 年发行人派格宾的临床 III 期研究进展顺利，预计派格宾将在 2016 年取得

批准上市，2015年集中采购了3千克YPEG；2017年发行人预计派格宾会有较大幅度的增长和发行人的YPEG-G-CSF临床II期即将结束，准备申请进入临床III期，使用的YPEG用量较大，结合降低采购成本的考虑2017年集中采购了3.07千克的YPEG，其余年度发行人主要根据研发需求进行补充采购其他类型的聚乙二醇活性修饰剂。在2018年派格宾销售量大幅提高的情况下，发行人预测2019年派格宾市场需求会持续放大且在研的YPEG蛋白质药物均准备或已进入II/III期临床试验，因此，发行人已于2019年4月下单购买了6千克YPEG，于2019年7月起陆续到货。

公司相关备货的处理情况：

单位：克

年度	原材料名称	上年结转	购入	使用	结余	用途
2016年	YPEG (004.GS-0616.01)	3000 ^注	0	726	2274	派格宾生产
	其他类型PEG (004.GS-0616.04~19)	0	217	217	0	研发
2017年	YPEG (004.GS-0616.01)	2274	3070	900 ^注	4444	派格宾生产
	其他类型PEG (004.GS-0616.04~19)	0	495	495	0	研发
2018年	YPEG (004.GS-0616.01)	4444	0	1416	1528	派格宾生产
				1500		研发
	其他类型PEG (004.GS-0616.04~19)	0	421	421	0	研发
2019年 1-6月	YPEG (004.GS-0616.01)	1,528	0	800	428	派格宾生产
				300		研发
	其他类型PEG (004.GS-0616.04~21)	0	240	240	0	研发

注：2015年采购的3千克YPEG；2017年使用的YPEG (004.GS-0616.01) 900克含质量中心检测领用42克。

2018年研发项目“Y型PEG化重组人粒细胞刺激因子(YPEG-G-CSF)”领用了较多的YPEG，使用了1.5千克的主要是因为：首先，“Y型PEG化重组人粒细

胞刺激因子（YPEG-G-CSF）”项目已在2018年完成II期临床研究，发行人计划在2019年申请III期临床试验，按国家药品注册政策要求，需要在申请III期临床之前完成至少3个批次商业化规模的工艺放大，并制备相应的试验用药用于III期临床试验；其次，由于YPEG-G-CSF产品剂量较大（2mg/支），而派格宾产品的剂量（180微克/支）较小，单支产品的YPEG使用量为10倍以上，因此YPEG-G-CSF产品项目消耗的YPEG物料的数量高于派格宾的生产用量。

综上，发行人在YPEG的采购上采用的是单次集中采购的策略，即节省了采购成本又便于管理，聚乙二醇活性修饰剂采购数量变动具有合理性。

2、与相关产品产量的匹配情况及差异原因

报告期YPEG生产投料与相关产品产量匹配情况如下：

单位：克

年度	A:YPEG 投料	B:原液产出
2016年	726.00	66.75
2017年	858.00	84.30
2018年	1,416.00	113.31
2019年1-6月	800.00	57.50
合计	3,800.00	321.86

由上表可知，报告期内，派格宾原液的产出数量与YPEG的投料情况基本匹配，符合发行人的生产经营情况。

3、发行人与键凯是否存在其他如最低采购额等条件

发行人与北京键凯之间不存在如最低采购额等条件的约定。发行人向北京键凯采购的YPEG是按照数量累进，价格递减的原则，发行人在结合生产及研发需求的基础上进行一定量的备货，能将大幅降低YPEG的单位采购成本。

（四）报告期内向普达公司支付的专利费用的内容，相关专利费用的计算依据。

发行人根据普达提供的发票等文件，经过发行人审核后，向普达支付专利费用。报告期内，普达公司的相关专利费用的内容及计算依据如下：

单位：美元

项目	2019年1-6月	2018年	2017年	2016年

实验室场地租赁费	6,396.00	6,380	6,282	6,176
差旅费用	-	6,000.00	6,000.00	6,000.00
专利费、权利金	93,082.80	51,788.70	11,624.78	18,612.30
保险费	540.00	540.00	540.00	540.00
其他费用	1,500.00	1,500.00	1,000.00	1,000.00
合计	101,518.80	66,208.70	25,446.78	32,328.30

发行人已在《招股说明书》“第六节 业务与技术”之“五、对主营业务有重大影响的主要固定资产和无形资产”之“（二）主要无形资产情况”之“4、专利许可情况”处补充披露了上述相关内容。

二、发行人申请豁免披露的内容，本所认为可能影响投资者决策判断，请发行人披露相关信息，或进一步充分说明需要豁免披露的理由。

发行人已在《厦门特宝生物工程股份有限公司关于审核问询回复豁免披露事项的申请》中进一步充分说明需要豁免披露的理由。

三、请发行人完整、有条理地披露相关信息，将财务信息与非财务信息互为对比印证。请保荐机构和申报会计师核查相关事项，提高执业质量及职业道德，督促发行人做好信息披露及风险提示。

发行人已完整、有条理地披露相关信息，将财务信息与非财务信息进行了互为对比印证。

保荐机构及申报会计师：（1）对北京键凯和普达公司进行走访或访谈，取得其访谈记录和相关资料；（2）取得北京键凯的工商资料及公司情况介绍；

（3）查询公开市场上乙二醇活性修饰剂的价格；（4）检查发行人向普达公司支付的专利费用相关的银行汇款单、发票、开支清单等支持性文件；（5）检查报告期聚乙二醇活性修饰剂的采购合同、采购订单、发票、付款凭证等支持性文件；（6）取得美国律师出具的法律意见书；（7）取得发行人存货明细表，结合发行人业务情况进行分析。

保荐机构及申报会计师认为，发行人与北京键凯的许可合同项下的相关化合物定价是结合采购量的多少进行定价的，是双方自愿协商的结果，定价是公允的，告期内发行人采购聚乙二醇活性修饰剂的数量变动合理，发行人与键凯不存在最低采购额等条件。

第3题 关于带量采购

根据问询回复，核苷（酸）类药物成为了“4+7 城市药品集中采购”主要的带量采购品种之一，药价出现了大幅度的下降。根据公开信息，部分厂商生产的恩替卡韦降价幅度达到 90%。

请发行人披露：（1）主要核苷（酸）类药物如恩替卡韦药价的下降幅度，目前定价水平及可比疗程内与发行人的比较情况，是否与发行人主要产品派格宾在价格上存在重大差异，是否会对发行人产品未来销售形成重大不利影响，如有，请做重大事项提示；（2）结合目前乙肝治疗领域指南规范、行业共识及实际用药情况，补充说明发行人主要产品派格宾与核苷（酸）类药物是否属于替代竞争关系，联合治疗方案实际占比情况及未来趋势，发行人认为核苷（酸）类药物药价下降将促进派格宾销售持续增加的依据，是否客观谨慎。

请发行人补充说明两票制政策以来对发行人销售模式、销售价格、销售费用的变化情况，对发行人单价、收入、业绩的影响，说明 4+7 带量采购对发行人未来经营的具体影响，结合相关招投标情况和中标价是否接近或低于成本等，分析是否存在业绩大幅下滑的风险，并做风险提示。

请保荐机构、申报会计师、发行人律师核查，发表明确意见，并督促发行人做好风险提示和重大事项提示。

一、发行人补充披露

（一）主要核苷（酸）类药物如恩替卡韦药价的下降幅度，目前定价水平及可比疗程内与发行人的比较情况，是否与发行人主要产品派格宾在价格上存在重大差异，是否会对发行人产品未来销售形成重大不利影响，如有，请做重大事项提示；

1、主要核苷（酸）类药物如恩替卡韦药价的下降幅度

根据我国的《慢性乙型肝炎防治指南》（2015 年版），除聚乙二醇干扰素 α （Peg IFN α ）外，推荐的慢性乙肝一线临床用药还包括核苷（酸）类药物的①恩替卡韦（ETV）和②替诺福韦酯（TDF）。《慢性乙型肝炎防治指南》（2019 年版征求意见稿）新增了一个核苷（酸）类推荐药物替诺福韦艾拉酚胺（TAF）。

恩替卡韦、替诺福韦酯、替诺福韦艾拉酚胺为药物通用名，其中恩替卡韦、替诺福韦酯包括了原研药和仿制药两类，而替诺福韦艾拉酚胺（TAF）目前暂未有仿制药物在国内获批上市，原研药物韦立得单价为 1180 元/瓶，即每片价格约为 39.33 元，该药物尚未进入医保目录。

在 4+7 带量采购中入围的核苷（酸）类药物为①正大天晴药业集团股份有限公司的恩替卡韦（商品名：润众）和②成都倍特药业有限公司的替诺福韦酯（商品名：倍信），上述两类药物均为仿制药，降价幅度均超过了 90%。具体情况如下：

相关价格	恩替卡韦（润众）	替诺福韦酯（倍信）
2016 年全国集中采购平均价	14.18 元/片	15.91 元/片
2017 年全国集中采购平均价	12.56 元/片	15.78 元/片
4+7 带量采购的中标价	0.62 元/片	0.59 元/片
下降幅度（相较 2017 年）	95.06%	96.26%

2、目前定价水平及可比疗程内与发行人的比较情况，是否与发行人主要产品派格宾在价格上存在重大差异

核苷（酸）类药物由于耐药和停药复发率较高，《慢性乙型肝炎防治指南》（2015 年版）推荐接受长期治疗，疗程不固定。聚乙二醇干扰素 α 由于其持久的免疫调控作用，复发率低，防治指南的推荐及药品说明书中的标准治疗疗程为 1 年（48 周）。因此，两者的治疗疗程不可比。

若以治疗 1 年（其中派格宾为 48 周）进行测算，上述药物的治疗费用情况如下：

类型	恩替卡韦（润众）	替诺福韦酯（倍信）	聚乙二醇干扰素 α （派格宾）
单价	0.62 元/片	0.59 元/片	848.77 元/支
用药周期	每日一片	每日一片	每周一支
用药数量	365	365	48
用药费用（元）	226.30	215.35	40,740.96

注：核苷（酸）类药物的单价为 4+7 带量采购的中标价，派格宾的单价为 2018 年度的入围国家集中采购的均价。

入围 4+7 带量采购的核苷（酸）类药物与聚乙二醇干扰素 α 在产品单价上存在较大差异。在相同治疗周期内，聚乙二醇干扰素 α 用药价格显著高于核苷（酸）类药物。

3、是否会对发行人产品未来销售形成重大不利影响，如有，请做重大事项提示

为了论述核苷（酸）类药物大幅降价后，是否会对发行人产品未来销售形成重大不利影响，本题将从乙肝病毒感染过程入手，进一步说明两类药物主要治疗机制及特点和两类药物在慢性乙肝抗病毒治疗效果的差异，**分析核苷（酸）类仿制药价格大幅下降对派格宾未来销售的影响：**

（1）乙肝病毒感染过程概述

现有研究表明，乙肝病毒并不会直接损伤人体肝细胞。正常肝细胞受乙肝病毒感染后在细胞核内会形成 ccc DNA，受感染的肝细胞以其为“复制模版”，成为乙肝病毒复制的“工厂”，不断产生新的乙肝病毒和 ccc DNA，并感染更多的正常肝细胞，现有药物无法定向清除细胞核内的 ccc DNA。若免疫系统无法清除受感染肝细胞，ccc DNA 将长期存在于受感染肝细胞中并不断进行复制，这也是慢性乙肝难以完全治愈的根本原因。

在复制过程中，除了形成 ccc DNA 外，受感染肝细胞还不断地表达出一系列特定蛋白质，上述蛋白质被人体免疫系统识别为抗原（包括 HBeAg（e 抗原）、HBsAg（表面抗原）等），人体免疫系统会启动清除抗原的机制，并不断攻击产生抗原的受感染肝细胞甚至正常的肝细胞，导致肝脏发生炎症。通常而言，在不接受抗病毒治疗的情况下，患者体内已有大量的受感染肝细胞，并持续不断有正常的肝细胞受到感染，而 HBeAg、HBsAg 等抗原还会通过进一步抑制人体免疫系统中相关免疫细胞的功能，抑制人体免疫系统的应答强度。上述过程导致人体的免疫系统难以及时、有效、全面地清除受感染肝细胞，造成肝脏炎症的持续恶化，最终将导致患者发生肝硬化和肝癌。

（2）两类药物主要治疗机制及特点概述

两类药物的治疗机制及特点存在着显著差异：

结合感染乙肝病毒过程，为了实现延缓和减少肝硬化、肝癌的发生风险，慢性乙肝患者的治疗核心机制应包括：

机制①：抑制乙肝病毒复制强度，降低正常肝细胞进一步感染的风险；

机制②：尽可能清除体内受感染的肝细胞，降低 ccc DNA 表达水平，降低恶化为肝硬化、肝癌的风险。

核苷（酸）类药物和聚乙二醇干扰素 α 在针对上述治疗机制中具有显著的区别，具体情况如下：

药物	主要针对的上述机制	治疗特点
核苷（酸）类药物	机制①	核苷（酸）类药物的作用在于抑制乙肝病毒复制过程，能够快速降低血清中的乙肝病毒复制中产生的 DNA 水平（即降低 HBV DNA 水平）。 但由于核苷（酸）类药物无法清除受感染肝细胞，受感染肝细胞还会不断表达 HBsAg 和 HBeAg 等靶抗原，肝脏会进一步受损。此外，停药后，乙肝病毒复制及 ccc DNA 的表达仍会发生反弹，难以实现安全停药，通常需长期服药。
聚乙二醇干扰素 α	机制②	聚乙二醇干扰素 α 在直接抑制乙肝病毒复制强度方面弱于核苷（酸）类药物，但其通过激活人体免疫系统，清除受感染的肝细胞，真正抑制 cccDNA 的表达，从而从根本上降低体内 HBsAg 和 HBeAg 的水平，大幅度降低未来肝癌发生风险。 在降低 HBsAg 和 HBeAg 的水平到一定程度（实现血清学清除甚至转化）后，人体自身免疫系统已能够建立起相对稳定的持续应答，可实现安全停药。

（3）两类药物在慢性乙肝抗病毒治疗效果差异

《慢性乙型肝炎防治指南》（2015 版）明确指出，慢性乙肝抗病毒治疗可达到 3 个不同的治疗终点，即基本的治疗终点、满意的治疗终点和理想的治疗终点，医生和患者通常将上述治疗终点称为取得“铜牌”、“银牌”或“金牌”，上述三者并不存在严格的递进关系，但三者间存在着治疗效果优劣的区别。从我国防治指南（2015 年版）对上述三个治疗终点的命名、排序以及定义可以看出：理想的治疗终点是现阶段最优的治疗终点，满意的治疗终点次之，基本的治疗终点是抗病毒治疗中追求的最低治疗终点。是否进行抗病毒治疗以及抗病毒治疗后实现的不同治疗终点与患者未来肝癌发生风险紧密相关，部分研究显示，实现理想的治疗终点、满意的治疗终点、基本的治疗终点及未进行抗病毒治疗的 5 年肝癌发生率情况分别为小于 1.6%、小于 3.33%、3.60%-11.40%及

13.30%-13.70%，更高的治疗终点，尤其是理想的治疗终点将大幅度降低患者的未来肝癌发生风险。

目前，我国防治指南未直接表明核苷（酸）类药物和聚乙二醇干扰素 α 在追求的主要治疗终点等方面存在显著差异，但一系列证据显示⁵，核苷（酸）类药物和聚乙二醇干扰素 α 在追求的主要治疗终点等方面存在显著差异：核苷（酸）类药物单药治疗在实现基本的治疗终点（即控制HBV DNA复制水平，实现HBV DNA转阴）方面具有显著优势，聚乙二醇干扰素 α 单药治疗在实现安全停药、实现满意的治疗终点（HBeAg转阴）具有显著优势，而在实现理想的治疗目标（HBsAg转阴，即临床治愈）方面，近年来的一系列研究显示，慢性乙肝优势患者在接受核苷（酸）类药物和聚乙二醇干扰素 α 两类药物联合治疗方案下能够实现较高的临床治愈率。

发行人认为，聚乙二醇干扰素 α 和核苷（酸）类药物在追求的治疗目标上存在较为明显的差异，使用聚乙二醇干扰素 α 单药或联合治疗的患者主要以实现安全停药、达到更高的治疗终点以及期望降低自身肝癌发生率为主要目标，因此，聚乙二醇干扰素 α 在实现上述目标上具有核苷（酸）类药物不可替代的作用。尽管如此，4+7带量采购导致核苷（酸）类药物价格大幅下降，相同治疗周期内核苷（酸）类药物用药价格显著低于聚乙二醇干扰素 α ，可能导致部分原有希望追求安全停药或更高治疗目标的患者考虑到用药成本和便利性后，放弃选择聚乙二醇干扰素 α 进行抗病毒治疗。此外，若慢性乙肝临床治愈理念深入速度不及预期，或联合治疗方案的循证医学证据质量和数量不及预期，或者临床医生或慢性乙肝患者对于临床治愈和联合治疗的认知深度和速度不及预期、临床医生对于如何通过有效诊疗手段实现临床治愈的理解和应用情况不及预期等，均可能导致长效干扰素市场规模无法持续增长，甚至让更多患者趋向选择核苷（酸）类药物，使长效干扰素市场规模持续下降，影响公司派格宾产品的销售。

发行人已在招股说明书“第六节 业务与技术”之“二、公司所处行业基本情况”之“（四）产品的行业发展状况及竞争格局”之“1、派格宾”之“（1）慢

⁵ 具体内容请参见第四轮反馈回复“问题1”之“一、发行人说明和补充披露”之“（三）”中的回复。

性乙肝疾病及治疗概述”等进行了补充披露，并在招股说明书中进行了重大事项提示。

(二) 结合目前乙肝治疗领域指南规范、行业共识及实际用药情况，补充说明发行人主要产品派格宾与核苷（酸）类药物是否属于替代竞争关系，联合治疗方案实际占比情况及未来趋势，发行人认为核苷（酸）类药物药价下降将促进派格宾销售持续增加的依据，是否客观谨慎。

1、两类药物追求的治疗目标存在显著差异，并一直同时作为指南推荐的一线治疗用药，不属于替代竞争关系：

从我国《慢性乙型肝炎防治指南》近年对抗病毒治疗药物的推荐意见历次更新来看，由于两类药物在治疗侧重点上存在显著差异，尽管两类药物内部存在产品更迭，但是核苷（酸）类药物和干扰素类药物一直同时作为指南推荐的一线治疗药物，并不属于替代竞争关系，近年指南推荐的一线（推荐）治疗药物情况如下：

慢性乙型肝炎防治指南版本	一线治疗药物	
	干扰素类药物	核苷（酸）类药物
2005年	普通干扰素、聚乙二醇干扰素 α	拉米夫定、阿德福韦酯、恩替卡韦
2010年	普通干扰素、聚乙二醇干扰素 α	拉米夫定、阿德福韦酯、恩替卡韦、替比夫定
2015年	聚乙二醇干扰素 α	恩替卡韦、替诺福韦酯
2019年（征求意见稿）	聚乙二醇干扰素 α	恩替卡韦、替诺福韦酯、替诺福韦艾拉酚胺

因此，从权威防治指南来看，两类药物并不存在显著的替代竞争关系。

2、在追求慢性乙肝临床治愈这一最高治疗目标中，两类药物的联合具有重大潜力，两类药物不属于替代竞争关系：

在慢性乙肝抗病毒治疗领域，目前仅存在干扰素类和核苷（酸）类药物两大类药物，出现突破性进展的药物可能性较小⁶。如何充分、有效地利用上述两类药物的特点，从而提升慢性乙肝患者治疗效果逐渐成为慢性乙肝领域的研究热点。2005年左右，国内外开始了核苷（酸）类药物联合聚乙二醇干扰素 α

⁶ 具体内容请参见首次反馈回复之“问题 11”之“4 结合国内外尚处于研发阶段或临床阶段的未上市竞争药品，补充披露可预见期间内，乙肝治疗领域是否可能出现突破性进展的药物，导致发行人主要产品市场容量大幅下滑，如慢性丙肝治疗的直接抗病毒药物（DAAs）等”。

治疗的研究，在一系列研究的支撑下，中国、欧洲和美国的权威慢性乙肝防治指南于 2015 年、2017 年和 2018 年相继确认了临床治愈（功能性治愈）的概念。从我国防治指南的更新来看，2005 年和 2010 年版指南并无两类药物联合治疗的相关描述，**而尽管 2015 年版指南尚未将联合治疗方案作为推荐方案**，但已写入截至当时的联合治疗的重要研究成果，**提示临床一线关注最新的进展**。2017 年，随着我国和欧美权威防治指南的更新和临床研究的不断深入，对于聚乙二醇干扰素 α 在慢性乙肝治疗方面也有了新的循证医学证据和新的认识，我国更新了《聚乙二醇干扰素 α 治疗慢性乙型肝炎专家共识》，在该文件中明确指出：对于核苷（酸）类药物经治的患者，在一部分应答人群⁷应用序贯/联合聚乙二醇干扰素 α 策略，有机会实现满意甚至理想的治疗终点，从而追求临床治愈。2019 年 8 月，中华医学会感染病学分会、中华医学会肝病学分会发布全球首个慢性乙肝临床治愈（功能性治愈）专家共识《慢性乙型肝炎临床治愈（功能性治愈）专家共识》，该专家共识进一步明确了**两类药物联合治疗方案在实现临床治愈的重要意义**。在追求慢性乙肝临床治愈这一最高治疗目标中，两类药物的联合具有重大潜力，两类药物不属于替代竞争关系。

3、从实际用药方面来看，现阶段核苷（酸）类药物的使用人数明显超过聚乙二醇干扰素 α 。但若患者希望追求更高的治疗目标，降低未来肝癌发生风险，通常需要使用聚乙二醇干扰素 α 进行治疗，两类药物不属于替代竞争关系：

根据广州标点医药信息股份有限公司出具的《我国肝病用药及肝病用干扰素市场研究报告》，2017 年度我国慢性乙肝抗病毒治疗领域药物的整体市场规模为 191.21 亿元：长效干扰素和短效干扰素的市场规模分别为 14.12 亿元和 14.76 亿元，干扰素类药物的市场规模为 28.88 亿元；核苷（酸）类药物的市场规模为 162.33 亿元。核苷（酸）类药物在整个慢性乙肝抗病毒用药的市场占有率为 84.90%，占据了慢性乙肝抗病毒用药的主要市场规模；干扰素类药物占比为 15.10%，其中长效干扰素占比为 7.38%。

⁷ ①HBV DNA 持续低于检测下限且 HBeAg <100 PEIU，序贯联合 Peg-IFN 可实现较高的 HBeAg 血清学转换率。在此基础上根据患者情况可进一步追求 HBsAg 清除；②HBV DNA 低于检测下限，HBsAg <1 500 IU/ml 且 HBeAg 消失，序贯联合 Peg-IFN 可实现较高的 HBsAg 清除率。

从治疗人数上看，按照一个完整治疗周期（48周）的长效干扰素用药费用为4万元（2017年度）计算，2017年接受长效干扰素治疗的慢性乙肝患者人数约为3.53万人，根据发表于权威医学杂志《柳叶刀·胃肠病与肝脏病学》通过对全球不同地区的流行病学模型测算的研究，中国大陆约有3,231.50万人需要接受抗病毒治疗，而接受抗病毒治疗的人数为350万人，目前接受长效干扰素治疗的患者人数仅占全部抗病毒治疗人数的1%左右，核苷（酸）类药物的使用人数明显超过聚乙二醇干扰素 α 。

核苷（酸）类药物使用量显著高于聚乙二醇干扰素 α ，但自聚乙二醇干扰素 α 应用于慢性乙肝抗病毒治疗以来，一直拥有一定的市场容量，主要原因在于若患者希望追求更高的治疗目标，实现安全停药、实现满意的治疗终点甚至理想的治疗终点、进一步降低未来肝癌发生风险，通常需要使用聚乙二醇干扰素 α 进行治疗，在实际用药方面，由于追求的目标存在较大差异，两类药物不属于替代竞争关系。

4、目前无法取得联合治疗方案实际占比情况，但发行人认为，联合治疗方案将是未来追求慢性乙肝临床治愈最具可行性的方案

由于聚乙二醇干扰素 α 与核苷（酸）类药物均为处方药，发行人无法取得具体处方情况用以统计分析联合治疗方案在慢性乙肝抗病毒治疗中的占比，目前也未查询到公开发表的文献或数据对联合治疗方案在临床中的占比，但发行人认为，联合治疗方案是目前在实现慢性乙肝临床治愈最具可行性的方案，是未来慢性乙肝治疗的热点和发展趋势，主要原因如下：

在实现临床治愈的思路和解决方案中，未来行业发展态势主要包括三个方向：方向一是寻找全新靶点突破性药物，方向二是长期核苷（酸）类药物应用后在低表面抗原（HBsAg）条件下，通过停药使部分患者自体免疫清除完成表面抗原清除，方向三是以聚乙二醇干扰素 α 联合核苷（酸）类药物的治疗：

一方面，基于现阶段掌握的信息综合判断，在可预见期间内出现突破性药物可能性较小，另一方面，由于无法解决停药后安全性问题且实现自身免疫清除的患者比例较低，方向二进展缓慢。目前，聚乙二醇干扰素 α 联合核苷（酸）类药物已成为实现慢性乙肝临床治愈最具可行性的方案：

在聚乙二醇干扰素 α 联合核苷（酸）类药物方面，部分国内顶级的肝病专家开展了一系列在实现慢性乙肝临床治愈方面的探索性研究。上述研究结果显示，聚乙二醇干扰素 α 联合核苷（酸）类药物的治疗方案大大提高了慢性乙肝患者的临床治愈率，其中部分优势患者更易获得临床治愈。基于上述前瞻性的研究成果，最新的权威的慢性乙肝防治指南和专家共识开始纳入联合治疗的相关内容，并明确联合治疗将在实现满意甚至理想的治疗终点、追求临床治愈的重要意义。2019年5月13日宁琴等中国专家首次在 J Viral Hepat 在线发表“慢性乙型肝炎功能性治疗路线图：专家共识”（doi:10.1111/jvh.13126），作为全球首篇慢乙肝临床治愈路线图，进一步明确了临床治愈的实施路径。2019年8月，中华医学会感染病学分会、中华医学会肝病学分会发布全球首个慢性乙肝临床治愈（功能性治愈）专家共识《慢性乙型肝炎临床治愈（功能性治愈）专家共识》，该专家共识进一步明确了两类药物联合治疗方案在实现临床治愈的重要意义。根据上述客观事实，发行人认为，联合治疗方案将是未来追求慢性乙肝临床治愈最具可行性的方案，也是未来慢性乙肝治疗的热点和发展趋势。

5、未来期间，核苷（酸）类药物仍将为慢性乙肝抗病毒治疗市场的主要用药。随着核苷（酸）类仿制药价格大幅下降，在一定程度上提升了抗病毒患者在追求更高治疗目标的支付能力；另一方面，核苷（酸）类药物经治患者人数的增加在某种程度上也提高了上述人群在未来为追求更高治疗目标而联用聚乙二醇干扰素 α 的可能性，上述推论具有客观性，相关推导过程具备谨慎性：

随着以 4+7 为代表的带量采购模式在各省、直辖市、自治区的不断实施，以恩替卡韦（ETV）和替诺福韦酯（TDF）的仿制药出现了大幅降价。发行人认为，一方面，上述趋势将使得接受抗病毒治疗的慢性乙肝患者人数将呈现上升趋势，核苷（酸）类药物仍将为慢性乙肝抗病毒治疗市场的主要用药，大部分患者可能仍主要以基本的治疗终点（即控制 HBV DNA 复制水平，实现 HBV DNA 转阴）为追求的主要目标，而使用聚乙二醇干扰素 α 的患者通常以实现安全停药、满意的治疗终点甚至临床治愈为主要目标，使用两类药物的患者需求存在较大差异，发行人认为，核苷（酸）类仿制药价格大幅下降基本不会导致聚乙二醇干扰素 α 市场规模下降；另一方面，随着慢性乙肝临床治愈科学证据的不断完善和相关理念的逐渐深入，作为未来一段期间追求慢性乙肝临床治愈

的主要路径，长效干扰素与核苷（酸）类药物联用将拥有较大市场潜力。随着核苷（酸）类仿制药价格大幅下降，一方面，在一定程度上提升了抗病毒患者在追求更高治疗目标的支付能力；另一方面，核苷（酸）类药物经治患者人数的增加在某种程度上也提高了上述人群在未来为追求更高治疗目标而联用聚乙二醇干扰素 α 的可能性。

基于上述逻辑推论，发行人认为，核苷（酸）类仿制药价格大幅下降在一定程度上加快了派格宾序贯/联合核苷（酸）类药物治疗方案的落地，推动了派格宾销售的持续增加。上述推论是在慢性乙肝防治指南、专家共识以及一系列前沿研究的基础上推导得出，上述推论具有客观性，相关推导过程具备谨慎性。尽管如此，由于核苷（酸）类仿制药价格大幅下降，可能导致部分原有希望追求安全停药或更高治疗目标的患者考虑到用药成本和便利性后，放弃选择聚乙二醇干扰素 α 进行抗病毒治疗。此外，若慢性乙肝临床治愈理念深入速度不及预期，或联合治疗方案的循证医学证据质量和数量不及预期，或者临床医生或慢性乙肝患者对于临床治愈和联合治疗的认知深度和速度不及预期、临床医生对于如何通过有效诊疗手段实现临床治愈的理解和应用情况不及预期等情形，均可能导致长效干扰素市场规模无法持续增长，甚至让更多患者趋向选择核苷（酸）类药物，使长效干扰素市场规模持续下降，影响公司派格宾产品的销售。

发行人已在招股说明书“第六节 业务与技术”之“二、公司所处行业基本情况”之“（四）产品的行业发展状况及竞争格局”之“1、派格宾”之“（1）慢性乙型肝炎疾病及治疗概述”等进行了补充披露。

二、发行人补充说明

请发行人补充说明两票制政策以来对发行人销售模式、销售价格、销售费用的变化情况，对发行人单价、收入、业绩的影响，说明 4+7 带量采购对发行人未来经营的具体影响，结合相关招投标情况和中标价是否接近或低于成本等，分析是否存在业绩大幅下滑的风险，并做风险提示。

(一) 请发行人补充说明两票制政策以来对发行人销售模式、销售价格、销售费用的变化情况，对发行人单价、收入、业绩的影响

1、两票制政策情况

“两票制”是指药品生产企业到流通企业开一次购销发票，流通企业到医疗机构开一次购销发票，由此药品从生产企业到终端医疗机构全部只开两次发票，旨在规范、压缩药品流通环节，降低药品价格。目前，我国主要省、自治区、直辖市基本都出台了“两票制”实施相关的政策，各省的主要执行时间集中在 2017 年，具体情况如下：

执行时间	执行省份/直辖市
2016 年前	福建
2016 年	陕西、青海
2017 年	安徽、重庆、宁夏、四川、北京、河北、上海、山西、辽宁、黑龙江、吉林、湖南、浙江、内蒙、甘肃、海南、江苏、广西、云南、湖北
2018 年	江西、广东、河南

2、两票制对销售模式的影响

在两票制实施前，公司即已主要采用“两票制”的方式开展药品销售，两票制实施以来，两票制的实施对公司销售模式影响较小，主要原因包括：

(1) 公司药物为处方药，较早便采取了通过自建团队进行专业化学术推广的方式，产品的推广职能主要由发行人自行承担。通常而言，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，基本仅存在一级经销商。

(2) 公司药物均为治疗性生物制品，国家税务总局于 2012 年 5 月颁布了《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）后，多数经销商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，在报告期前，公司即已在经销渠道进行了扁平化调整，较早便满足了“两票制”的要求。

3、两票制以来对发行人销售价格、销售费用的变化情况，对发行人单价、收入、业绩的影响

(1) “两票制”对发行人销售价格的影响

单位：元/支

产品	2019 年上半年	2018 年度	2017 年度	2016 年度
派格宾	690.97	685.14	692.45	733.88
特尔立	35.30	36.57	39.79	38.99
特尔津	28.51	21.86	25.52	23.45
特尔康	65.73	68.65	72.52	73.13

注：派格宾、特尔立、特尔津、特尔康的数量分别按 180 μ g/支、75 μ g/支、75 μ g/支、1mg/支的标准规格折算。

“两票制”各省的主要执行时间集中在 2017 年。报告期内，发行人的产品价格基本保持稳定，产品价格的波动主要是由于销售省份中标价格的变化、产品内部结构调整、销售终端的差异等原因，两票制实施后对发行人销售价格影响较小。

(2) “两票制”对发行人销售费用的影响

根据公司与经销商签订的年度购销协议书及实际执行情况，公司产品推广由发行人自行承担，经销商仅承担配送职能，无需承担市场推广职能。发行人历来注重产品的学术化推广，主要采取通过自建团队的方式对公司产品的药理药效、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，发行人的市场推广费用均由自身承担，“两票制”实施对发行人的销售费用影响较小。

(3) “两票制”对发行人收入、业绩的影响

“两票制”要求药品从生产企业到终端医疗机构全部只开两次发票，旨在规范、压缩药品流通环节，由于发行人较早便主要采用“两票制”的方式开展药品销售，“两票制”实施后，并未对发行人市场拓展、经营模式、产品单价等造成重大影响，因此，“两票制”对发行人的收入、业绩的影响较小。

(二) 说明 4+7 带量采购对发行人未来经营的具体影响

根据 4+7 试点带量采购联合采购办公室发布的《4+7 城市药品集中采购中选

品种表》，目前集中采购的 25 个中选药品全部为化学药品，且全部为通过一致性评价的仿制药。与化学药品相比，生物制品有其特殊性，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。公司现有上市药物和在研药物均为治疗性生物制品，并不受近期“带量采购”模式的影响，公司亦未参与或计划参与“带量采购”。

在 4+7 带量采购中，恩替卡韦（ETV）和替诺福韦酯（TDF）的核苷（酸）类仿制药出现了大幅降价，但由于派格宾同核苷（酸）类药物追求的治疗目标存在显著差异，聚乙二醇干扰素 α 在实现安全停药、达到更高的治疗终点以及期望降低自身肝癌发生率等目标上具有核苷（酸）类药物不可替代的作用，因此，两类药物不存在显著替代竞争关系，核苷（酸）类仿制药物大幅降价甚至在一定程度上可能会加快了派格宾序贯/联合核苷（酸）类药物治疗方案追求临床治愈方案的落地，推动了派格宾销售的持续增加。尽管如此，4+7 带量采购导致核苷（酸）类药物价格大幅下降，可能会导致存在部分原有希望追求安全停药或更高治疗目标的患者考虑到用药成本和便利性后，放弃选择聚乙二醇干扰素 α 进行抗病毒治疗的风险，此外，若慢性乙肝临床治愈理念深入速度、科学证据丰富程度及临床医生的认可程度不及预期，都可能会导致长效干扰素市场规模无法持续增长，甚至让更多患者趋向选择核苷（酸）类药物，使长效干扰素市场规模持续下降，影响公司派格宾产品的销售。

（三）结合相关招投标情况和中标价是否接近或低于成本等，分析是否存在业绩大幅下滑的风险，并做风险提示

1、相关招投标情况和中标价是否接近或低于成本

报告期内发行人不存在由于中标价格大幅下降导致接近或低于成本的情况，各产品在报告期内的毛利率情况如下：

项目	2019 年 1 至 6 月	2018 年度	2017 年度	2016 年度
派格宾	84.43%	84.55%	83.23%	90.71%
特尔津	88.62%	86.99%	85.94%	85.53%
特尔康	93.80%	94.20%	93.48%	93.31%
特尔立	88.75%	88.51%	87.37%	87.23%

报告期内，发行人各产品毛利率均在 80%以上，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，以上述中标/挂网价格*（1-配送费率）确定，中标/挂网价格高于发行人销售价格。因此，产品中标/挂网价格均明显高于发行人产品成本，发行人不存在由于中标价格大幅下降导致接近或低于成本的情况。

2、分析是否存在业绩大幅下滑的风险，并做风险提示

经过上述分析，“两票制”及“4+7 带量采购”对发行人销售模式、销售价格等方面均不产生重大不利影响，因此发行人不存在由于上述因素引起业绩大幅下滑的风险。

三、保荐机构、发行人律师、申报会计师核查意见

保荐机构、发行人律师、申报会计师执行了下述核查程序：

（1）查阅了《慢性乙型肝炎防治指南》（2015 年）、查阅了《聚乙二醇干扰素 α 治疗慢性乙型肝炎专家共识》等文件；

（2）查阅了有关 4+7 带量采购的相关政策文件、检索了核苷（酸）类仿制药集中采购的价格信息，获取了发行人对 4+7 带量采购影响的说明文件

（3）查阅了关于乙肝病毒感染过程、两类药物作用机制、治疗效果、不同治疗终点研究等相关文献、查阅了两类药物的产品使用说明书；

（4）查阅了《我国肝病用药及肝病用干扰素市场研究报告》；

（5）查阅了联合治疗的相关探索性研究文献、文件；

（6）获取了发行人关于核苷（酸）类仿制药大幅下降对发行人影响的说明；

（7）查阅了有关两票制的政策文件，获取了发行人对两票制影响的说明；

（8）查看了发行人的相关招投标情况和报告期内的毛利率情况。

经核查，保荐机构、发行人律师、申报会计师认为：

（1）入围 4+7 带量采购的核苷（酸）类药物与聚乙二醇干扰素 α 在产品单价上存在较大差异，聚乙二醇干扰素 α 单价显著高于带量采购后的核苷（酸）类仿制药。

（2）由于两类药物在主要追求的治疗终点方面存在显著差异，目标患者人群也存在着一定差异，两者不属于直接的替代竞争关系，此外，核苷（酸）类

仿制药价格大幅下降在一定程度上加快了派格宾序贯/联合核苷（酸）类药物治疗方案的落地，可能推动了派格宾销售的持续增加。上述推论是在慢性乙肝权威防治指南、专家共识以及一系列前沿研究的基础上推导得出，上述推论具有客观性，相关推导过程具有谨慎性。尽管如此，4+7 带量采购导致核苷（酸）类药物价格大幅下降，可能会导致存在部分原有希望追求安全停药或更高治疗目标的患者考虑到用药成本和便利性后，放弃选择聚乙二醇干扰素 α 进行抗病毒治疗的风险，此外，若慢性乙肝临床治愈理念深入速度、科学证据丰富程度及临床医生的认可程度不及预期，都可能会导致长效干扰素市场规模无法持续增长，甚至让更多患者趋向选择核苷（酸）类药物，使长效干扰素市场规模持续下降，影响公司派格宾产品的销售。

（3）“两票制”、“4+7 带量采购”等政策的实施对发行人的销售单价、收入、业绩不存在重大影响，发行人不存在由于上述因素引起业绩大幅下滑的风险。

第 4 题 关于捐赠

请发行人：（1）列表披露未来需要承担的捐赠金额，对发行人需要进行大额捐赠、捐赠金额占发行人营业利润比例较高且 2018 年达到 60%等相关事项做重大事项提示，并结合上述情况分析和披露相关捐赠是否将长期持续、是否影响发行人业绩、是否可能会影响发行人持续经营；（2）披露公益性捐赠的含义，及发行人相关捐赠是否促进销售或带来广告效应；（3）披露以公益性捐赠为目的，选择“珠峰”项目进行捐赠而非其他项目的原因，基于上述原因未来是否可能出现持续性的公益性捐赠；（4）披露持续性捐赠或大额捐赠的决策程序，并披露若未来上市后相关决策程序是否可能影响中小股东的权益。

请发行人说明：（1）公司关于捐赠支出的内部控制制度是否健全有效、报告期内承诺对外大额捐赠支出的决策程序及是否符合内部规定，若上市后对外捐赠支出如何保障中小投资者的合法权益；（2）已发生的部分捐赠支出支付时间较长，若顺利上市是否由中小投资者按股权比例承担；若是，是否侵害中小投资者的合法权益；（3）大额捐赠的动机及该捐赠是否能为发行人带来利益，上述捐赠

项目是否形成关于临床治愈或联合治疗疗法的结论性意见或强制性规范，发行人是否在任何场合使用中国肝炎防治基金会的名称、商标或标识进行活动；（4）结合上述情况进一步论证已发生或将发生的捐赠是否符合非经常性损益的规定。

请保荐机构核查并发表明确意见。

回复：

一、补充披露

（一）捐赠对公司经营业绩的影响

根据公司与中国肝炎防治基金会、北京红心相通公益基金会签订的捐赠协议，公司未来需要承担的捐赠义务如下：

项目	协议文件	对方单位	协议期间	资金捐赠			药品捐赠			备注
				2019年 7-12月	2020年	2021年	2019年 7-12月	2020年	2021年	
中国慢乙肝临床治愈（珠峰）工程项目	“中国慢乙肝临床治愈（珠峰）工程项目”捐赠协议书	中国肝炎防治基金会	2018.01.01至 2021.12.31	450.00	1,125.00	1,125.00	--	--	--	--
	“中国慢乙肝临床治愈（珠峰）工程项目患者药品捐赠”协议		2018.05.28至 2021.12.31	160.00	180.00	--	418.00	568.00	690.00	协议期间内捐赠 25 万支派格宾，截止 2019 年 6 月，已捐赠 6.9 万支，还需捐赠 18.1 万支
肝遇之路-患者药品捐赠项目	北京红心相通公益基金会药品捐赠协议书	北京红心相通公益基金会	2018.09.01至 2019.08.31	13.60	--	--	201.00	--	--	项目期间捐赠药品派格宾不少于 3 万支
合计				623.60	1,305.00	1,125.00	619.00	568.00	690.00	

2018 年公司对外捐赠的金额为 2,066.46 万元，占营业利润的比例为 59.52%。如上表所示，公司签署的捐赠协议约定的捐赠义务到 2021 年履行完毕，捐赠支出会影响公司的利润水平，但不会对公司的持续经营能力构成重大不利影响。

公司已在招股书“重大事项提示”补充披露未来需要承担的捐赠义务。

(二) 公益性捐赠的含义, 及发行人相关捐赠是否促进销售或带来广告效应

根据《企业所得税法实施条例》第五十一条规定, “企业所得税法第九条所称公益性捐赠, 是指企业通过公益性社会组织或者县级以上人民政府及其部门, 用于符合法律规定的慈善活动、公益事业的捐赠。”

发行人相关捐赠会提高发行人的品牌知名度和美誉度, 是企业履行社会责任的一种体现, 并不会直接促进产品销售或者带来广告效应。

(三) 以公益性捐赠为目的, 选择“珠峰”项目进行捐赠而非其他项目的原因, 基于上述原因未来是否可能出现持续性的公益性捐赠

1、选择“珠峰”项目进行捐赠的原因

中国肝炎防治基金会于 1996 年 6 月经中华人民共和国民政部批准成立, 是面向国内外公众募捐, 具有独立法人地位的全国性公募基金会; 其主管单位系原中华人民共和国卫生部; 其业务范围为募集资金、物资、专项资助、国际交流及开展符合本基金会宗旨的业务活动; 其宗旨是**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**。

感染慢性乙肝病毒会大幅增加患者未来罹患肝衰竭、肝硬化和肝癌的风险。由于中国是乙肝大国, 慢性乙肝导致的肝癌、肝硬化是中国重大的公共卫生问题。近年来国内外的慢性乙肝防治指南指出: 在慢性乙肝治疗目标中提出追求**慢性乙肝临床治愈**有着重大意义, **长效干扰素**在实现慢性乙肝治疗目标、降低停药后慢性乙肝疾病复发风险和大幅降低慢性乙肝进展为肝癌的风险方面, **有着突出的优势**。

因此, 为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, 造福更多慢乙肝患者, 实现临床治愈梦想, 中国肝炎防治基金会发起设立“中国慢乙肝临床治愈(珠峰)工程”公益项目(以下简称“珠峰项目”), 旨在提高各级医生乙肝诊疗水平, 提升患者对乙肝治疗的认知, 为落实《中国病毒性肝炎防治规划》(2017-2020), 实现《“健康中国 2030”规划纲要》和 WHO 提出 2030 年消除肝炎目标做出贡献。

公司作为中国首家生产用于治疗慢性乙型肝炎的国产长效干扰素的企业, 鉴于“珠峰项目”具有重大的社会公益价值, 呼应国家健康中国的需求, 能够有效促进医学进步, 且考虑到中国肝炎防治基金会的权威性, 故在中国肝炎防治基

金会与公司多次沟通后，经公司董事会决议通过，公司与中国肝炎防治基金会签署捐赠协议，对“珠峰项目”进行相关的公益性捐赠。

珠峰项目的实际项目时间 2018 年 4 月 1 日至 2021 年 12 月 31 日，珠峰项目按照“百千万工程”进行筹划部署，即：在全国建立上百个慢乙肝临床治愈中心、培养千名临床医生、治愈万名慢乙肝患者，具体如下：

目标“百”：在全国设立 25 个慢乙肝临床治愈示范基地（医院）；建立 100 个慢乙肝临床治愈分中心（医院）。

目标“千”：通过示范基地培训分中心医生，共培训临床医生 1000 名。

目标“万”：入组慢乙肝患者 30000 名，总临床治愈 10000 名。

截至 2019 年 7 月 22 日（中国肝基会中国慢性乙型肝炎临床治愈（珠峰）工程项目 2019 年度工作会议数据统计），已批准项目医院 261 家，其中基地医院 38 家，分中心医院 223 家，已开展专家巡讲和技术培训 106 场，培训医生 1,650 余人，入组患者 3,729 余例。数据初步统计显示，入组患者治疗满 24 周和 48 周的临床治愈率分别为 16.06%和 23.01%，通过联合治疗方案实现慢性乙肝临床治愈在临床实践中已取得了一定的进展。

2、未来是否可能出现持续性的公益性捐赠

公司向“珠峰项目”进行捐赠，是基于“珠峰项目”具有重大的社会公益价值，呼应国家健康中国的需求，能够有效促进医学进步，也是公司履行社会责任的一种体现。未来对于中国肝炎防治基金会或其他公益组织发起的公益性捐赠项目，公司仍将慎重评估所捐赠项目的意义，在履行相关决策程序后，按公司的内部控制制度的相关规定对外完成捐赠；是否会出现类似“珠峰项目”的持续性公益性捐赠，取决于公司未来对捐赠项目的决策。

（四）决策程序

1、捐赠的决策程序

根据公司目前及上市后生效的公司章程、《总经理工作细则》，公司的股东大会、董事会及总经理有权在其权限范围内对捐赠事宜进行审批，其中，股东大会审批占公司最近一期经审计净资产 50%以上且绝对金额超过 3000 万元的捐赠事宜，董事会审批除股东大会审批之外的其他捐赠事宜，并有权授权总经理审批占公司最近一期经审计净资产的比例低于 10%，或绝对金额低于 2,000 万元的捐赠

事宜。

在中国肝炎防治基金会与公司沟通“珠峰项目”捐赠事项时，公司管理层以日常沟通的方式与公司董事进行沟通，各董事均表示公司可支持该项目。公司于2017年12月28日通知全体董事于2018年1月1日出席第六届董事会第十四次会议，审议关于捐赠“中国慢乙肝临床治愈（珠峰）工程项目”的议案。2018年1月1日，公司董事会审议通过了该议案。而根据《“中国慢乙肝临床治愈（珠峰）工程项目”捐赠协议书》，协议的签署日期为2017年12月29日。董事会决议时间晚于协议签署时间的原因为公司员工对于协议签署的进度和要求沟通不够充分，导致董事会会议未能及早安排，但管理层已事前通过电话方式与相关董事进行沟通，董事在审议时已知悉协议签署情况并作出了同意捐赠的决议，内部决策的要求已得到落实。

除该次大额捐赠的内部决策程序存在一定瑕疵外，公司报告期内的其他大额捐赠均由总经理在权限范围内进行了审批，符合公司的内部规定。

2、未来上市后捐赠的相关决策程序是否可能影响中小股东的权益

公司已制定了《对外捐赠管理规定》，未来上市后将根据《中华人民共和国公益事业捐赠法》、《中华人民共和国慈善法》、《中华人民共和国公司法》、《上海证券交易所科创板股票上市规则》及监管机构的其他规定，修订捐赠管理制度，进一步明确公司对外捐赠的原则、范围、类型、对象、内部决策程序、信息披露、捐赠实施办法、捐赠的监督和检查等事项。公司将根据法律法规及中国证监会、证券交易所的监管规定，在进行对外捐赠时严格履行内部决策程序，履行相应的信息披露义务，切实保障中小投资者对于捐赠事宜的知情权和参与决策权，切实保护中小投资者的权益。

二、补充说明

（一）公司关于捐赠支出的内部控制制度是否健全有效、报告期内承诺对外大额捐赠支出的决策程序及是否符合内部规定，若上市后对外捐赠支出如何保障中小投资者的合法权益

1、捐赠的内部控制制度

公司已制定了《对外捐赠管理规定》，从对外捐赠原则、对外捐赠的财产类型及规模、对外捐赠的类型、接受机构及受益人、对外捐赠管理程序、对外捐赠

的账务处理与监督管理、对外捐赠的信息发布进行了规定，内部控制制度健全、且得到有效执行，报告期内承诺对外大额捐赠支出的决策程序符合《对外捐赠管理规定》。

2、捐赠的决策程序及上市后对中小投资者合法权益的保护

详见本题回复“一、补充披露/（四）决策程序”的相关内容。

综上，公司关于捐赠支出的内部控制制度健全有效，公司关于捐赠的决策程序符合内部的规定；上市后将依据相关法律法规、规范性文件修订捐赠管理制度，进一步完善捐赠事务的管理，在进行对外捐赠时严格履行内部决策程序，履行相应的信息披露义务，保障中小股东根据法律法规及发行人制定的公司制度参与公司决策并监督公司经营的权利，保障中小投资者对于捐赠事宜的知情权和参与决策权，切实保障中小投资者的合法权益。

（二）已发生的部分捐赠支出支付时间较长，若顺利上市是否由中小投资者按股权比例承担；若是，是否侵害中小投资者的合法权益

根据公司与中国肝炎防治基金会签订的捐赠协议，捐赠有效期至 2021 年 12 月 31 日，捐赠支出在项目期限内分期发生。因此，如发行人在 2021 年 12 月 31 日前顺利上市，部分捐赠支出将由上市后的全体股东按股权比例承担。

公司进行捐赠时综合考虑了公司未来发展、捐赠能力、社会责任等因素，并根据公司内部程序要求作出捐赠决定；捐赠支出由全体股东承担，相关的捐赠信息已在招股书中披露，未侵害中小投资者的知情权，未损害中小投资者的合法权益。

（三）大额捐赠的动机及该捐赠是否能为发行人带来利益，上述捐赠项目是否形成关于临床治愈或联合治疗疗法的结论性意见或强制性规范，发行人是否在任何场合使用中国肝炎防治基金会的名称、商标或标识进行活动

公司捐赠“珠峰项目”的动机是“珠峰项目”具有重大的社会公益价值，呼应国家健康中国的需求，能够有效促进医学进步，公司希望能够为健康中国、乙肝病毒性肝炎临床治愈贡献自己的一份力量。“珠峰项目”为公益项目，不能给发行人直接带来利益。公司与中国肝炎防治基金会签署的协议中约定，公司“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”，“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，归中国肝炎防治基金会所有”，公司严格遵守协议的约定，也没有在任何场合使用中国肝炎防治基金会的名称、商标或标识进行活动。

“珠峰项目”计划用三年左右的时间，入组 30,000 名有临床治愈机会的乙肝患者，通过规范化治疗使 10,000 名患者获得临床治愈。在“珠峰项目”开展的过程中，通过大规模临床实践，建立慢乙肝患者临床治愈信息资料库，积极探索、优化、完善临床治愈路径，汇总、分析、探索诊疗过程，实施慢乙肝临床治愈的科学研究，同时也通过开展宣传教育，提高各级医生乙肝诊疗水平。

由上可知，“珠峰项目”进行过程中，将会形成相关研究成果，在项目结束后，可能形成推荐意见，不会形成结论性意见及强制性规范。

（四）结合上述情况进一步论证已发生或将发生的捐赠是否符合非经常性损益的规定

根据《公开发行证券的公司信息披露解释性公告第 1 号——非经常性损益（2008）》（证监会公告[2008]43 号）的规定，非经常性损益是指与公司正常经营业务无直接关系，以及虽与正常经营业务相关，但由于其性质特殊和偶发性，影响报表使用人对公司经营业绩和盈利能力做出正常判断的各项交易和事项产生的损益。

公司已发生或将发生的捐赠是以公益性捐赠为目的，是企业履行社会责任的一种体现，并不会直接促进产品销售或者带来广告效应，故与公司正常经营业务无直接关系。公司已发生或将发生的捐赠符合非经常性损益的规定。

三、保荐机构的核查意见

保荐机构通过以下核查方式对发行人的捐赠事项进行了核查：

1、取得发行人“营业外支出---捐赠”明细表，查阅发行人捐赠合同、内部控制制度、董事会决议等，了解发行人捐赠的总体情况及决策程序、保护中小投资者的相关机制等；

2、访谈发行人总经理，了解公司捐赠的原因；访谈公司董事，了解公司大额捐赠的公司决策情况；

3、访谈中国肝炎防治基金会“珠峰项目”的负责人，了解中国肝炎防治基金会发起“珠峰项目”的原因，选择发行人作为“珠峰项目”捐赠方的原因，发行

人是否有使用中国肝炎防治基金会的名称、商标或标识进行活动，“珠峰项目”进展情况等等；在中国肝炎防治基金会网站查询了解“珠峰项目”的相关情况；

4、查阅发行人网站、招股书，网络查询，走访发行人经营场所，了解发行人是否在任何场合使用中国肝炎防治基金会的名称、商标或标识进行活动；了解发行人是否通过“珠峰项目”等捐赠项目进行广告；

5、访谈发行人会计师，并结合《企业会计准则》的相关规定，论证已发生或将发生的捐赠是否符合非经常性损益的规定。

经核查，保荐机构认为：发行人的捐赠事项已按照公司内部规定履行了相关决策程序，捐赠相关的内部控制制度健全、有效，发行人遵守捐赠协议及公益性捐赠的相关规定，未利用捐赠项目进行广告，未与任何商品、服务的购销、推荐挂钩，相关的捐赠行为合法合规；公司进行捐赠是公司履行社会责任的体现，选择“珠峰项目”进行捐赠有其合理性；已发生或将发生的捐赠符合非经常性损益的规定。

公司上市后保荐机构将督促发行人在进行对外捐赠时严格履行内部决策程序，履行相应的信息披露义务，可切实保障中小投资者对于捐赠事宜的知情权和参与决策权，切实保护中小投资者的权益。

第 5 题 关于无形资产

请发行人：（1）披露无形资产中的专利技术和非专利技术的计价依据；（2）披露 2016 年和 2017 年分别确认无形资产对应的适应症是否需要不同的临床试验批件、药品批件，并结合上述情况披露派格宾针对丙肝和乙肝的两个阶段研究是否可以分开核算、是否需要分开核算，与相关规定及同行业公司处理方式是否一致；（3）披露与派格宾相关的无形资产 2016 年确认 10,312.26 万元与 2017 年确认 15,175.94 万元的依据，上述两个金额的是否能明确区分到两个阶段，开发支出转无形资产的处理是否合规、相关无形资产确认的金额是否合理合规。

请发行人：（1）结合丙肝治疗药物在相关期间的进展及在 2017 年 9 月之前派格宾的适应症是丙肝的情况，说明 2016 年 10 月取得派格宾新药证书至 2017 年 9 月获得乙肝适应症补充注册批件之间，无形资产-派格宾是否存在减值迹象，发行人针对减值的处理是否符合《企业会计准则》的规定，发行人会计基础工作

是否规范；(2) 提供药品批件和临床试验批件的复印件，并测算和说明若需要对 2016 年至 2017 年之间的无形资产-派格宾计提减值对发行人财务数据的影响。请保荐机构和申报会计师核查，并发表明确意见。

回复：

一、补充披露

(一) 无形资产中的专利技术和非专利技术的计价依据

1、无形资产中的专利技术的计价依据

无形资产中的专利技术均为公司子公司伯赛基因自主研发项目在各国申请的专利，计价依据为该专利技术从开始申请专利活动到取得专利授权证书时发生的与专利申请活动直接相关的专利申请及注册费用。

2、无形资产中的非专利技术计价依据

公司无形资产中的非专利技术计价依据如下：

(1) 公司非专利技术 rHuG-CSF（特尔津）原值 1,080.62 万元，其中：1,000 万元系公司受让自股东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的非专利技术，计税依据为协议价格；80.62 万元系公司受让非专利技术 rHuG-CSF（特尔津）后进行进一步自主研发产生的直接相关的研发成本。该非专利技术在报告期前已摊销完毕，账面价值为 0。

(2) 公司非专利技术 GM-CSF（特尔立）原值 400.65 万元系公司自主研发产生的直接相关的研发成本，该非专利技术在报告期前已摊销完毕，账面价值为 0。

(3) 公司非专利技术基因转录技术（人生长激素和人白细胞介素-2）的 400 万元原值，系子公司伯赛基因公司成立时由股东孙黎以无形资产作价投入，计税依据为评估价格；截至 2019 年 6 月 30 日，账面价值为 53.33 万元。

(二) 2016 年和 2017 年分别确认的无形资产的相关情况

2016 年和 2017 年分别确认无形资产对应的适应症需要不同的临床试验批件，公司于 2012 年 3 月取得丙肝 III《药物临床试验批件》，2016 年 10 月获得派格宾新药证书、GMP 证书与丙肝适应症注册批件，确认了与派格宾相关的无形资产 10,312.26 万元；2012 年 10 月取得乙肝 III 期《药物临床试验批件》，2017 年 9 月派格宾的乙肝适应症正式获得批准，确认了与派格宾相关的无形资产

15,175.94 万元。

公司按照派格宾项目进行研发支出的归集，将 2012 年 3 月取得丙肝临床 III 期《药物临床试验批件》前派格宾相关研发活动的支出予以费用化；并对 2012 年 10 月取得派格宾乙肝 III 期《药物临床试验批件》前乙肝适应症的相关研发活动支出予以费用化。在 2016 年 10 月派格宾新药上市后，公司对达成无形资产结转条件的相关开发支出予以结转，主要包括派格宾的药物技术开发、丙肝适应症的相关支出；对新增派格宾规格、乙肝 III 期等未达到无形资产结转条件的开发支出不予以结转，在 2017 年 9 月达到无形资产结转条件后再予以结转，具体核算内如下：

项目	核算内容	2016 年 10 月结转	2017 年 9 月结转	合计
派格宾药物技术开发费	取得三期临床批件后派格宾药物技术开发使用的原辅料及包装材料、发生的水电蒸汽费、折旧费等	4,504.13	1,667.85	6,171.98
职工薪酬	取得三期临床批件后从事派格宾研发活动的研发人员及其他相关技术人员的工资、奖金、津贴、补贴等人工费用	2,155.04	6,003.53	8,158.57
委托外部研究开发费	委托外部机构开展的派格宾三期临床试验费等	1,727.98	2,573.60	4,301.58
对照药费用	派格宾三期临床试验使用的对照药	1,310.98	1,559.88	2,870.86
临床用品	派格宾三期临床试验用药及相关包装物等辅助用品	297.05	740.37	1,037.42
差旅费	取得三期临床批件后与派格宾研发活动相关的交通费、住宿费等	121.04	972.59	1,093.63
办公费	取得三期临床批件后与派格宾研发活动相关的租赁费、办公用品、通讯费、邮寄费等	49.06	1,009.25	1,058.31
其他	取得三期临床批件后与派格宾研发活动相关的资料费、会议费、检测费、运输费等	146.99	648.87	795.86
合计		10,312.26	15,175.94	25,488.20

公司上述对派格宾研发项目开发支出的核算按照一个药为整体进行核算，并根据药物的研发阶段、按照无形资产的确认条件进行结转，相关核算合规，符合公司研发的实际情况，与同行业公司处理方式一致。

2017年9月结转的“开发支出-派格宾”中，①“委托外部研究开发费”金额较高，主要原因是乙肝临床适应症的病例数、临床研究中心数量相比丙肝临床适应症多；②“职工薪酬”、“差旅费”、“办公费”、“其他”等项目发生金额较高，主要原因是乙肝临床试验数据量较大，为确保公司乙肝临床适应症顺利通过审评，公司重点开展了乙肝临床数据核查工作，进行的核查时间较长、参与人员较多，因此相关费用较高。

(三)披露与派格宾相关的无形资产2016年确认10,312.26万元与2017年确认15,175.94万元的依据，上述两个金额的是否能明确区分到两个阶段，开发支出转无形资产的处理是否合规、相关无形资产确认的金额是否合理合规

1、与派格宾相关的无形资产2016年确认10,312.26万元与2017年确认15,175.94万元的依据具体如下：

(1)“无形资产-派格宾”2016年确认10,312.26万元的依据是2012年3月(公司取得丙肝临床III期《药物临床试验批件》)至2016年10月(公司获取派格宾新药证书、GMP证书与丙肝适应症注册批件)期间派格宾的开发支出(不包括乙肝适应症的相关研究支出)，开发支出资本化的内容包括：①派格宾药物技术开发的相关支出；②丙肝确证性临床研究的支出。

(2)“无形资产-派格宾”2017年结转15,175.94万元的依据是2012年10月(公司取得乙肝临床III期《药物临床试验批件》)至2017年9月(公司获取乙肝适应症注册批件，完成各项审批手续)期间派格宾研发活动的相关开发支出，开发支出资本化的内容包括：①乙肝确证性临床研究的支出；②新增90ug、135ug规格技术开发支出(新增规格需要完成检测方法和质量标准研究、试制及检验至少3批、工艺验证、药品稳定性研究、包装容器相容性研究等，相关的开发支出包括设备折旧、水、电、蒸汽、材料等)。

截至2016年10月，公司取得派格宾新药证书、丙肝注册批件和GMP证书，派格宾可以生产销售，满足开发支出结转为无形资产的条件，确认了与派格宾相关的无形资产10,312.26万元。考虑到公司补充申请的派格宾**新增规格**、乙肝适应症在该时点暂未获批，故将开发支出中能明确归属**新增规格**、乙肝三期临床试验的部分保留，未予以结转，在2017年乙肝适应症获批后才结转到无形资产。与派格宾相关的无形资产2016年确认10,312.26万元与2017年确认15,175.94万

元可合理归集后进行区分。

2、《企业会计准则第 6 号--无形资产》第四条规定“无形资产同时满足下列条件的，才能予以确认：（一）与该无形资产有关的经济利益很可能流入企业；（二）该无形资产的成本能够可靠地计量。”公司开发支出结转无形资产的处理严格按照《企业会计准则》的相关规定，即该无形资产的成本能够可靠计量，且在取得相关的资质证书，并达到与该无形资产有关的经济利益可能流入企业后才进行无形资产的结转：

（1）派格宾相关的无形资产 2016 年确认 10,312.26 万元，是公司在取得派格宾的新药证书、GMP 证书、丙肝适应症注册批件后，派格宾满足生产、上市销售的条件后才进行无形资产的确认；在取得该等资质证书后，公司于 2016 年 11 月即实现了派格宾的销售。

（2）与派格宾相关的无形资产 2017 年确认 15,175.94 万元，是公司在 2017 年 9 月获取乙肝适应症注册批件，完成各项审批手续，包括药监总局确认临床试验数据核查结果符合要求、对药品包装进行备案、完成体系内增加适应症变更流程等，才进行的无形资产的确认。在获批该等资质证书后，公司派格宾产品增加新规格，**产品说明书**中增加乙肝适应症。

公司派格宾相关无形资产的确认符合《企业会计准则》的相关规定，符合公司的会计政策，与公司派格宾的相关研发活动相符，开发支出转无形资产的处理合规、相关无形资产确认的金额合理合规。

二、发行人说明

（一）结合丙肝治疗药物在相关期间的进展及在 2017 年 9 月之前派格宾的适应症是丙肝的情况，说明 2016 年 10 月取得派格宾新药证书至 2017 年 9 月获得乙肝适应症补充注册批件之间，无形资产-派格宾是否存在减值迹象，发行人针对减值的处理是否符合《企业会计准则》的规定，发行人会计基础工作是否规范

本题回复详见“第一轮问询”之“42 题”的相关回复，公司针对减值的处理符合《企业会计准则》的规定，发行人会计基础工作规范。

(二) 提供药品批件和临床试验批件的复印件，并测算和说明若需要对 2016 年至 2017 年之间的无形资产-派格宾计提减值对发行人财务数据的影响

已补充提供派格宾药品批件和临床试验批件的复印件，作为本审核问询函回复的附件；“无形资产-派格宾”不存在减值迹象，具体详见“第一轮问询”之“42 题”的相关回复。

三、保荐机构的核查意见

保荐机构通过以下核查方式对发行人的无形资产进行了核查：

1、查阅发行人无形资产明细表，查阅相关资料，了解发行人无形资产的计价依据；

2、查阅发行人账簿，取得发行人开发支出明细账，取得发行人临床试验批件、注册批件等资料，了解发行人开发支出及无形资产的财务核算是否符合《企业会计准则》和公司会计政策的相关规定；

3、访谈发行人派格宾的研发负责人，了解派格宾产品相关的研发活动；将访谈内容、取得临床批件等相关资料与会计核算进行印证；

4、查阅 DAAs 药物进展情况等资料，了解长效干扰素在丙肝治疗市场的使用情况；

5、查阅相关技术资料，了解发行人派格宾产品上市的意义、技术优势与竞争情况。

经核查，保荐机构认为：发行人无形资产的计价依据、开发支出及无形资产的财务核算符合《企业会计准则》和公司会计政策的规定；发行人针对减值的处理符合《企业会计准则》的规定，发行人会计基础工作规范。

四、会计师的核查意见

经核查，会计师认为：发行人无形资产的计价依据、开发支出及无形资产的财务核算符合《企业会计准则》和公司会计政策的规定，发行人会计基础工作规范。

第 6 题 关于补充信息披露

发行人及中介机构未按前次审核问询函的要求回答下列问题，请继续回答并说明首轮回复未回答全面的理由：

请发行人披露：（1）与口服抗病毒药物相比，长效替代短效干扰素在乙肝抗病毒治疗领域的现实意义；（2）派格宾在乙肝药物领域的市场占有率、三甲医院覆盖率情况；（3）发行人主要产品在临床试验阶段产生的不良事件等情形，是否可能导致相关药品终止临床试验；（4）报告期内退回或换回的货物的最终处理情况，退换货相关的存货减值计提是否充分；（5）海外客户的拓展情况，进一步披露目前海外销售收入主要来自于秘鲁的原因、相关客户的合作历史及开拓情况；（6）成本归集对象；成本归集对象，是指发行人按照何种方式归集具体产品的成本，而非指成本的构成内容；（7）各类主要产品在报告期内的收入、成本、毛利对应情况；（8）未按前次问询要求披露的市场学术推广的提供方及其资质情况、市场服务的具体对象情况、市场学术推广费的支付对象；（9）尚未收回的逾期应收账款的会计处理，是否足额计提坏账准备及计提的金额，并结合逾期及回款情况进一步分析坏账准备计提的谨慎性；（10）明确披露重要性水平的数据。

请发行人：（1）结合生产情况、生成时间，说明在产品余额较大的原因及合理性；（2）结合存货库龄、产品更新迭代情况等，说明存货减值测试的过程，并说明存货账龄是否为减值迹象的表现之一，发行人长账龄存货价值与相应类别存货跌价准备的关系，报告期内是否存在已过期但不计提跌价准备的存货；（3）说明报告期内的政府补助与非经常性损益中政府补助金额的对应关系；（4）说明 2016 年和 2018 年经营性应付项目的增加额较大的原因，并进一步说明发行人是否存在延迟付款或改变结算方式的情况；（5）说明毛利率高、净利率低的经营状况是否与同行业公司一致，是否与行业政策及其导向相一致；（6）说明销售费用具体支付对象，使用去向，支付的合法合规性；（7）说明历史上是否在其他版块申报过首发上市；（8）逐项对照《公开发行证券的公司信息披露内容与格式准则第 41 号——科创板公司招股说明书》的相关规定查漏补缺，说明信息披露是否充分。

请保荐机构、发行人律师、申报会计师详细核查上述事项，并按照规定督促发行人做好信息披露。另请保荐机构、发行人律师、申报会计师对媒体质疑事项进行核查，发表核查意见。

回复：

一、发行人补充披露

（一）请发行人披露：与口服抗病毒药物相比，长效替代短效干扰素在乙肝抗病毒治疗领域的现实意义；

与口服抗病毒药物相比，干扰素类药物，尤其是聚乙二醇干扰素 α 在实现安全停药、实现满意的治疗终点甚至理想的治疗终点、大幅度降低未来肝癌发生风险方面具有显著优势，具体内容请参见本问询回复之“问题3”之“一、发行人补充披露”之“（一）”。

在干扰素类药物中，聚乙二醇干扰素 α 半衰期显著高于短效干扰素，药物免疫原性低，血药浓度稳定，可实现一周一次给药。在疗效方面，聚乙二醇干扰素 α 在HBV DNA抑制、HBeAg血清学转换率及联合应答率等主要疗效上显著优于短效干扰素，具体情况如下：

主要指标	聚乙二醇干扰素 α	短效干扰素
治疗效果		
HBV DNA 抑制率	39%	25%
HBeAg 血清学转换	33%	25%
联合应答率（HBeAg 清除 + HBV DNA $<5\times 10^5$ 拷贝/ml + ALT 复常）	28%	12%
半衰期	40-80 小时	4 小时
给药频率	一周一次	隔天一次
血药浓度	稳定	相对不稳定
免疫原性	低	高
安全性（不良反应）	相似	

从我国《慢性乙型肝炎防治指南》近年对抗病毒治疗药物的推荐意见历次更新来看，聚乙二醇干扰素 α 已逐渐替换普通干扰素，成为现有抗病毒治疗中唯一的干扰素类的一线治疗药物，具体情况如下：

中国慢性乙型肝炎防治指南	抗病毒药物推荐
2005 年	普通干扰素、聚乙二醇干扰素 α 、拉米夫定、阿德福韦酯、恩替卡韦
2010 年	普通干扰素、聚乙二醇干扰素 α 、拉米夫定、阿德福韦酯、恩替卡韦、替比夫定
2015 年	聚乙二醇干扰素 α 、恩替卡韦、替诺福韦酯
2019 年版征求意见稿	聚乙二醇干扰素 α 、恩替卡韦、替诺福韦酯、替诺福韦艾拉酚胺

长效替代短效干扰素在乙肝抗病毒治疗领域的现实意义主要在于①**显著提升治疗效果**②减少其被体内蛋白酶降解和被免疫细胞识别和清除的机会，大幅度提高药物半衰期，**显著提高患者依从性**③降低干扰素的免疫原性，**提高药物安全性**。在慢性乙肝抗病毒领域，呈长效干扰素替换短效的趋势。

首轮问询中相关的问题为：派格宾以长效化结构为技术特点，补充说明长效干扰素在乙肝抗病毒治疗领域的现实意义，是否明显优于口服抗病毒药物，是否具有长效替换短效的趋势。针对该问题，在首轮反馈回复中主要说明了长效干扰素与核苷（酸）类药物联合/序贯治疗方案对于实现慢性乙肝临床治愈具有的现实意义，但未在该题回复中对长效干扰素是否明显优于口服抗病毒药物进行明确说明。上述内容已在首轮问询之“问题 11”之“（1）慢性乙型肝炎的主流治疗方案，与核苷（酸）类药物相比，以长效干扰素为基础的治疗方案在有效性、安全性方面的优劣势，核苷（酸）类药物是否为优先选择方案”进行了说明⁸，由于工作失误，发行人及保荐机构未在该题回复中对长效干扰素是否明显优于口服抗病毒药物进行再次说明。在本轮回复中，已对上述内容进行明确回复，并针对本题中对“长效替代短效干扰素在乙肝抗病毒治疗领域的现实意义”进行了补充说明。

发行人已在招股说明书“第六节 业务与技术”之“二、公司所处行业基本情况”之“（四）产品的行业发展状况及竞争格局”之“1、派格宾”之“（1）慢性乙型肝炎疾病及治疗概述”进行了补充披露。

⁸ 具体内容为：核苷（酸）类药物单药治疗在快速实现基本的治疗终点上具有显著优势。而长效干扰素单药治疗在实现满意的治疗终点和理想的治疗终点上较核苷（酸）类药物单药治疗上具有显著优势。

（二）派格宾在乙肝药物领域的市场占有率、三甲医院覆盖率情况；

据广州标点医药信息股份有限公司出具的《我国肝病用药及肝病用干扰素市场研究报告》，2017年度我国慢性乙肝抗病毒治疗领域的药物整体市场规模为191.21亿元，长效干扰素的市场规模为14.12亿元，派格宾的终端销售规模为1.04亿元⁹，派格宾占我国抗病毒药物整体市场规模的比重为0.54%，在长效干扰素的市场规模的占比为7.38%。相关第三方研究报告¹⁰显示，2018年度派格宾在长效干扰素的市场份额已上升至26%，超过了佩乐能，成为国内市场占有率第二名的长效干扰素。

截至2019年6月30日，派格宾已覆盖了全国303家三甲医院¹¹，占全国三甲医院数量¹²（1,242家，已剔除非肝病、传染病领域的专科医院）的比重约为24.40%。

在首轮问询中，由于理解偏差，发行人及保荐机构仅列示了派格宾的终端销售规模及相关第三方研究报告中的派格宾在2018年度长效干扰素的市场份额，未对派格宾在**整个**慢性乙肝药物领域的市场占有率进行说明。在本轮回复中，发行人及保荐机构主要根据《我国肝病用药及肝病用干扰素市场研究报告》补充说明了2017年度派格宾在我国抗病毒药物**整体市场规模**的比重和派格宾在长效干扰素的市场占有率情况。

在首轮问询中，由于暂未查询到全国三甲医院数量的信息，因此仅列示了派格宾在各省、直辖市、自治区的覆盖情况，未计算派格宾在三甲医院的覆盖率。在本轮回复中，发行人及保荐机构查询到国家卫生健康委员会于2018年6月发布的《2017年我国卫生健康事业发展统计公报》，取得了我国三甲医院的数量信息，补充说明了派格宾的三甲医院覆盖率信息。

⁹ 该数据系广州标点医药信息股份有限公司根据样本医院销售实际数据和终端实际零售价统为基础测算的市场销售规模，与公司销售收入存在差异。

¹⁰ 《特宝生物：重组蛋白与长效制剂先锋》，华泰联合，201903；PDB数据

¹¹ 关于派格宾在全国各省市覆盖的三甲医院情况具体内容请参见首次反馈回复之“问题11”之“3 结合目前乙肝治疗等领域药品及方案的竞争形势，补充披露关于公司主要产品和竞争药物间科学优势和治疗优势的完整比较，公司主要产品的市场占有率、三甲医院覆盖率等情况”。

¹² 三甲医院的数量来自于国家卫生健康委员会2018年6月12日发布的《2017年我国卫生健康事业发展统计公报》。

发行人已在招股说明书“第六节 业务与技术”之“二、公司所处行业基本情况”之“（四）产品的行业发展状况及竞争格局”之“1、派格宾”之“（3）行业内的主要企业、产品市场地位”及“（4）药物市场准入情况”进行了补充披露。

（三）发行人主要产品在临床试验阶段产生的不良事件等情形，是否可能导致相关药品终止临床试验；

1、发行人主要产品在临床试验阶段产生的不良事件等情形

未来期间，公司将重点推进 YPEG-G-CSF、YPEG-EPO 和 YPEG-GH 的临床试验进度，截至本反馈回复出具之日，发行人上述药物在临床试验阶段产生的不良事件等情形为：

主要在研药物	临床试验阶段	不良事件情况
YPEG-G-CSF	I 期临床试验	试验药 YPEG-G-CSF 耐受性良好，未发生严重不良事件，未出现与 YPEG-G-CSF 相关的剂量限制性毒性；YPEG-G-CSF 与对照药物的相关不良事件相似。
	II 期临床试验	化疗患者对 YPEG-G-CSF 组每化疗周期注射一次、连续两个化疗周期的耐受性良好，临床研究期间没有与研究药物相关严重不良事件发生。与粒细胞刺激因子的相关不良事件的发生率 YPEG-G-CSF 组和对照药物组相似，YPEG-G-CSF 组关节痛、肢体疼痛和面部水肿的发生率数值上低于对照药物组。
YPEG-EPO	I 期临床试验	中国健康男性志愿者单次注射 YPEG-EPO 在研究的剂量范围内不良事件（AE）发生率与对照药相当，且 AE 类别也相似。
YPEG-GH	I 期临床试验	中国健康男性受试者 YPEG-GH 10- 200 μ g/kg 等 5 个剂量组不良事件（AE）发生率与对照药相当，且不良事件类别也相似。

2、是否可能导致相关药品终止临床试验

若临床研究阶段发生非预期、严重、且与试验药品相关的不良事件（不良反应），可能导致相关药品终止临床试验。根据 YPEG-G-CSF、YPEG-EPO 和 YPEG-GH 的现有临床试验结果，未发生上述可能导致临床试验终止的不良事件，临床试验中发生的与试验药物可能相关的不良事件均未超出预期的范围，未发现非预期的风险，上述药物临床试验中的不良事件整体情况如下：

（1）所有发生的不良事件，其种类、程度、频率均未超过类似品种说明书或文献报道的范畴；

(2) 不良反应的种类、程度、频率，均未超过头对头临床研究中对照药的情况；

(3) 未发生非预期的且与受试药物相关的严重不良事件。

综上，目前不存在因不良事件导致药品终止临床研究的风险。

发行人已在招股说明书“第六节 业务与技术”之“八、发行人研发项目、研发人员和创新机制等”之“（一）主要研发项目及进展情况”之“8、主要产品在临床试验阶段产生的不良事件等情形是否可能导致相关药品终止临床试验”进行了补充披露。

（四）报告期内退回或换回的货物的最终处理情况，退换货相关的存货减值计提是否充分

1、报告期内退回或换回的货物的最终处理情况：

单位：万元

项 目	2019 年 1-6 月	2018 年度	2017 年度	2016 年度
退货金额	154.48	169.27	275.63	1,298.23
换货金额	-	-	35.42	-
后续处理				
其中：重新入库	124.33	105.66	190.48	758.92
报废	30.16	63.61	120.57	539.31

报告期内公司退回或换回的货物，经质量部门检验合格后，方可重新入库销售，否则进入不合格区执行销毁。其中 2016 年度报废的金额较大，主要是 2013 年公司取得特尔津 200 μ g（预充式）及 300 μ g（预充式）批件，便开始逐步备货并着手准备各地的招标，由于全国各省市招标计划时间晚于预期，公司为维护客户关系，对中标地区销售的产品已近效期，接受其退货申请导致的。

2、对于退换货相关的存货减值

公司对于退换货相关的存货减值已进行合理的测试，未发现存在减值迹象。公司对于退换的货物，先统一进入冷库指定的专区暂存等待质量部门检验。质检的指标主要包括贮存条件、包装外观、冷链运输条件、药品剩余有效期（一般不少于 6 个月）等，只有上述条件均符合要求，方可判为合格品重新入库。重新入库的产品可正常销售，与正常药品无区别，不影响其销售价格。

公司已于招股说明书“第八节财务会计信息与管理层分析”之“十六、财务状况分析”之“(二) 负债的主要构成及其变化”之“3、非流动负债”之“(1) 预计负债”中进行了补充披露。

在首轮问询中，发行人在“问题 21”之“一、(五)”中“经销商的退货制度、退货后续处理、及报告期内的退货情况”，说明退货后续的具体处理流程，因理解偏差，发行人未在该题说明报告期内退回或换回的货物的最终处理情况。在本轮回复中，已对上述内容进行了补充说明，并针对本题中对“退换货相关的存货减值”进行了明确的回复。

(五) 海外客户的拓展情况，进一步披露目前海外销售收入主要来自于秘鲁的原因、相关客户的合作历史及开拓情况；

公司设立国际发展中心，该中心负责产品的海外销售业务，通过参加各种专业会议，如 CPHI (Chemical Pharmaceutical Ingredient, 世界制药原料展)、BIO (Biotechnology industry organization、美国生物技术大会) 等，拓展海外市场。报告期内发行人向境外销售的产品类型包括制剂成品、蛋白质原液及试剂(实验室用) 等。

目前海外销售收入主要来自于秘鲁，与秘鲁合作的客户仅 LABORATORIOS AC FARMA S.A. (AC 药物实验室股份有限公司，以下简称“AC 公司”) 一家(若存在多家合作伙伴，容易造成自我竞争压价销售的局面)。公司与 AC 公司于 2000-2001 年在 CPHI 会议上基于对双方产品类型和市场前景的认可建立合作关系，在完成产品注册工作后，于 2002 年开始开展购销业务。因 AC 公司对公司提供的产品质量的认可，与公司的合作自 2002 年起持续至今。AC 公司向公司采购重组人粒细胞刺激因子制剂成品，通过参与秘鲁药品招标采购的方式在秘鲁实现销售。

报告期内海外销售主要来源于秘鲁主要与其在当地销售的产品类型与目标客户有关。首先，报告期内公司在秘鲁销售的产品均为重组人粒细胞刺激因子制剂成品，AC 公司采用直接在当地终端用户(主要为国家医院、医保机构) 投标的方式销售，相关产品直接进入了秘鲁当地市场，而非仅用作进一步研究使用，故销售量较大；其次，报告期内 AC 公司未间断参与当地政府投标，故发行人报告期内在秘鲁的产品销售状况稳定。因此，报告期内，发行人的海外销售主要来源于秘鲁。

公司在招股说明书“第八节财务会计信息与管理层分析”之“十五、经营成果分析”之“(一)营业收入的分析”之“2、主营业务收入区域分布情况”中进行了补充披露。

在首轮问询中，发行人已在“问题 28 之一、(二)”中“海外客户的开拓情况及海外销售的产品内容”，说明海外客户开拓概况和海外销售主要产品内容，并披露海外销售的主要来源为秘鲁。因理解偏差，未进一步详细披露原因及合作历史。在本轮回复中，已进一步披露目前海外销售收入主要来自于秘鲁的原因、相关客户的合作历史及开拓情况。

(六) 成本归集对象；成本归集对象，是指发行人按照何种方式归集具体产品的成本，而非指成本的构成内容；

公司根据生产工艺特点、生产经营组织类型和成本管理要求，采用品种法核算产品成本，以产品品种为成本归集对象。

公司的产品包括特尔立、特尔津、特尔康、派格宾，各产品均存在多个规格。按照产品类型不同，分为立津康车间和派格宾车间，并以立津康车间和派格宾车间分别归集生产成本，开设并登记生产成本明细账。产品完工入库后，根据各产品的不同规格，分别计算各种产品的总成本和单位成本。

公司已在招股说明书“第八节财务会计信息与管理层分析”之“十五、经营成果分析”之“(二)营业成本的分析”之“4、成本的归集对象、成本的归集和结转与收入的确认配比情况”中进行了补充披露。

在首轮问询中，由于对“成本归集对象”理解偏差，仅列示了成本的构成内容，未说明发行人按照何种方式归集具体产品的成本。在本轮回复中，补充披露了成本归集对象。

(七) 各类主要产品在报告期内的收入、成本、毛利对应情况；

1、2019 年 1 至 6 月主要产品的收入、成本、毛利对应情况

项 目	收入	成本	毛利	毛利率	收入占比	毛利占比
派格宾	14,849.84	2,311.50	12,538.35	84.43%	46.67%	44.98%
特尔津	8,773.98	998.75	7,775.23	88.62%	27.57%	27.89%
特尔康	5,655.70	350.85	5,304.85	93.80%	17.77%	19.03%
特尔立	2,540.87	285.88	2,254.98	88.75%	7.99%	8.09%

合计	31,820.39	3,946.98	27,873.41	87.60%	100.00%	100.00%
----	-----------	----------	-----------	--------	---------	---------

2、2018年主要产品的收入、成本、毛利对应情况

项目	收入	成本	毛利	毛利率	收入占比	毛利占比
派格宾	18,736.55	2,894.46	15,842.09	84.55%	42.00%	40.59%
特尔津	12,741.22	1,658.01	11,083.21	86.99%	28.56%	28.40%
特尔康	8,386.88	486.26	7,900.62	94.20%	18.80%	20.24%
特尔立	4,751.45	545.87	4,205.58	88.51%	10.65%	10.77%
合计	44,616.10	5,584.60	39,031.50	87.48%	100.00%	100.00%

3、2017年主要产品的收入、成本、毛利对应情况

项目	收入	成本	毛利	毛利率	收入占比	毛利占比
派格宾	8,687.75	1,456.59	7,231.16	83.23%	26.93%	25.74%
特尔津	11,841.51	1,664.67	10,176.84	85.94%	36.71%	36.23%
特尔康	7,162.63	466.65	6,695.98	93.48%	22.20%	23.84%
特尔立	4,565.56	576.54	3,989.02	87.37%	14.15%	14.20%
合计	32,257.45	4,164.45	28,093.00	87.09%	100.00%	100.00%

4、2016年主要产品的收入、成本、毛利对应情况

项目	收入	成本	毛利	毛利率	收入占比	毛利占比
派格宾	7,242.48	672.84	6,569.64	90.71%	26.06%	26.56%
特尔津	9,704.35	1,404.06	8,300.29	85.53%	34.92%	33.56%
特尔康	6,731.53	450.67	6,280.86	93.31%	24.22%	25.39%
特尔立	4,110.11	524.73	3,585.38	87.23%	14.79%	14.49%
合计	27,788.47	3,052.30	24,736.17	89.02%	100.00%	100.00%

公司在招股说明书“第八节财务会计信息与管理层分析”之“十五、经营成果分析”之“(五)毛利率变动分析”之“4、各类主要产品在报告期内的收入、成本、毛利对应情况”进行了补充披露。

在首轮问询中，发行人在“问题37”之“一、(一)”中“分产品披露毛利金额的构成情况及各类产品毛利金额的占比情况，并分析披露毛利占比与收入占比情况是否配比”，因理解有误，仅披露了毛利金额、毛利占比、收入占比的关系。在本轮回复中，已对上述内容进行补充。

（八）未按前次问询要求披露的市场学术推广的提供方及其资质情况、市场服务的具体对象情况、市场学术推广费的支付对象；

1、市场学术推广的提供方及其资质情况

公司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。报告期内公司委托合肥夫尼库商务服务有限公司（以下简称“合肥夫尼库”）进行专题学术推广会议。公司在与合肥夫尼库确定合作关系时，已对合肥夫尼库的资质进行审查，确定其服务范围与业务需求符合。合肥夫尼库的主营业务为市场调查、会议组织、药品推广服务。经查阅国家相关法律法规，国家和安徽省政府部门未就企业开展前述业务设定行政许可，因此合肥夫尼库无需就经营前述业务取得经营资质。合肥夫尼库能够按照约定为公司提供相应的服务，未发生合同违约情况，具备相应的服务能力，各方在业务合作中不存在纠纷。

报告期合肥夫尼库组织的会议次数累计为 28 次，占公司组织的学术推广会议次数的比例为 0.57%；发行人向合肥夫尼库支付的推广服务费用累计为 630.77 万元，占公司报告期内学术推广费总额的 1.19%，占整体学术推广活动费用的比例较低。

在回复首轮问询第 31 题时，由于工作失误，未将问询中提到的“市场学术推广的提供方及其资质情况”参阅至第 15 题的回复“一、发行人补充披露/

（一）报告期学术推广会议的具体情况/2.委托第三方提供市场推广服务的情况”。考虑到发行人主要依靠自身的营销团队组织学术推广会议，选择委托第三方会务代理机构协助进行学术推广的比例较低，且国家相关部门未就企业开展前述业务设定行政许可，故在首轮回复进行简单回复，未列明具体的第三方会务代理机构；本轮问询回复对市场学术推广的提供方及其资质情况进行补充披露。

2、市场服务的具体对象情况

由于公司现有上市药品为造血生长因子产品特尔立、特尔津、特尔康和治疗病毒性肝炎产品派格宾，已上市的药品均为处方药。由于公司药品的专业性较强，公司需要通过专业化的学术推广让临床医生了解公司产品的药理药效、

适应症、使用方法及最新临床研究成果，以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。公司专业化学术推广的具体对象是治疗肿瘤、血液及病毒性肝炎相关疾病的临床医生。

在回复首轮问询时，回复“公司专业化学术推广的对象是临床医生”，在本轮问询回复中，明确回复公司市场服务的具体对象是“治疗肿瘤、血液及病毒性肝炎相关疾病的临床医生”。

3、市场学术推广费的支付对象

市场学术推广费用具体构成包括学术推广会议费和其他费用；公司的学术推广会议费的支付对象是为公司在全国各地召开学术研讨会、医院科室推广会提供会务服务的会议中心、酒店、旅行社等；其他费用是在开展学术推广过程中发生的会议资料印制费、注册费等，支付对象主要是会议主办方。

公司在招股说明书“第八节财务会计信息与管理层分析”之“十五、经营成果分析”之“（三）期间费用分析”之“1、销售费用”进行了补充披露。

在回复首轮问询时，对市场学术推广费的支付对象未明确进行回复，涵盖在“市场学术推广费用的具体构成”中，在本轮问询回复中，明确回复市场推广费的支付对象。

（九）尚未收回的逾期应收账款的会计处理，是否足额计提坏账准备及计提的金额，并结合逾期及回款情况进一步分析坏账准备计提的谨慎性；

1、逾期及回款情况：

资产负债表日	逾期金额	期后回款金额	未回款金额	回款比例	回款截止日
2019年6月30日	1,184.47	420.80	763.67	35.53%	2019年7月31日
2018年12月31日	1,567.59	1,165.11	402.48	74.32%	2019年7月31日
2017年12月31日	1,991.39	1,723.07	268.32	86.53%	2019年7月31日
2016年12月31日	1,385.36	1,385.36	-	100.00%	2019年7月31日

2、尚未收回的逾期应收账款坏账计提情况：

账龄	2019年6月30日			2018年12月31日		
	逾期金额	占比	坏账准备	逾期金额	占比	坏账准备
1年以内	797	67.29%	35.73	1,042.02	66.47%	52.1
1至2年	167.91	14.18%	44.28	335.34	21.39%	33.53
2至3年	219.56	18.54%	66.91	190.23	12.14%	57.07
合计	1,184.47	100.00%	146.92	1,567.59	100.00%	142.7
账龄	2017年12月31日			2016年12月31日		
	逾期金额	占比	坏账准备	逾期金额	占比	坏账准备
1年以内	1,686.19	84.67%	84.31	1,223.18	88.29%	61.16
1至2年	305.20	15.33%	30.52	162.18	11.71%	16.22
2至3年	-	-	-	-	-	-
合计	1,991.39	100.00%	114.83	1,385.36	100.00%	77.38

3、同行业按账龄计提的坏账政策

账龄	特宝生物	双鹭药业	安科生物	康辰药业	海特生物	舒泰神
1年以内						
其中：3个月以内		1%				1%
3个月-6个月	5%		5%	5%	5%	5%
6个月-1年		3%				10%
1-2年（含2年）	10%	10%	10%	10%	10%	20%
2-3年（含3年）	30%	20%	30%	30%	30%	50%
3-4年（含4年）	70%	30%	50%	50%	50%	
4年-5年		50%	80%	80%	80%	100%
5年以上	100%	100%	100%	100%	100%	

注：2019年1-6月公司根据新金融准则，按照预期信用损失计提坏账，其中预期信用损失率列示如下：

账龄	特宝生物	双鹭药业	安科生物	康辰药业	海特生物	舒泰神
1年以内						
其中：3个月以内	4.48%	1%	5%	5%	5%	1%

3个月-6个月						5%
6个月-1年						10%
1-2年(含2年)	26.37%	3%	10%	10%	10%	20%
2-3年(含3年)	30.47%	10%	30%	30%	30%	50%
3-4年(含4年)	100.00%	20%	50%	50%	50%	100%
4年-5年	100%	50%	80%	80%	80%	
5年以上		100%	100%	100%	100%	

由上表可见：与同行业比较，公司以账龄为风险特征划分信用风险组合的应收账款坏账计提比例较为谨慎。以及在新金融工具准则下，采用预期信用损失率计提坏账的情况，公司充分考虑了发生坏账损失的情况，确定了较为合理的预期信用损失率。

4、逾期的应收账款减值情况说明

2016年、2017年的逾期回款比例高达80%以上，而2018年的回款以及2019年6月的回款比例较低，主要是期后回款统计截止至2019年7月31日导致的，整体逾期应收账款的期后回款情况良好。

尚未收回的逾期应收账款客户，主要为长期合作、营业规模较大、拥有良好信誉、上市公司的控股子公司等医药商业企业，具有良好的偿债能力。

公司对于大额逾期客户，取得了经对方确认的回款计划，目前已按照约定的计划进行回款。若未来客户未根据回款计划及时回款，公司还可采取发律师函、提起诉讼等法律手段收回欠款。根据以往公司采取法律手段收回欠款的可行性判断款项回收可能性较高。

报告期内，公司未发生较大的应收款项无法收回的情况，回收风险低。

综上，公司对于逾期的应收账款单独进行减值测试后，认为以账龄为风险特征划分信用风险组合计提的坏账准备已充分，已足额计提坏账准备，无需单项计提坏账准备。

公司在招股说明书“第八节财务会计信息与管理层分析”之“十六、财务状况分析”之“(一)资产质量分析”之“2、流动资产构成及其变化分析”之“(3)应收账款”中进行了补充披露。

在首轮问询“问题39”中，仅涉及“披露报告期内应收账款超过信用期的情况及其回款情况，报告期内各期应收账款的期后回款情况，回款人情况以及结合期后回款情况分析说明应收账款的坏账准备计提标准是否合理、依据是否恰当、金额是否准确、是否有回收风险”，而本轮问询主要是对首轮问询回复的进一步细化。在本轮回复中，已针对“尚未收回的逾期应收账款的会计处理，是否足额计提坏账准备及计提的金额，并结合逾期及回款情况进一步分析坏账准备计提的谨慎性”进行了明确的回复。

(十) 明确披露重要性水平的数据

基于对本公司业务性质及规模的考虑，报告期主要采用收入总额确定财务报表重要性水平，具体金额为财务报表收入总额的1%并向下取整，即报告期内，发行人各期财务报表的重要性水平标准分别为280.00万元、320.00万元、440.00万元和310.00万元。

公司在招股说明书“第八节财务会计信息与管理层分析”之“一、重要性水平”中进行了补充披露。

在回复首轮问询时，由于理解偏差未明确披露重要性水平的数据，在本轮问询回复中明确披露重要性水平的数据。

二、发行人说明

(一) 结合生产情况、生成时间，说明在产品余额较大的原因及合理性；

报告期内公司在产品余额分别为1,683.93万元、2,115.07万元、2,606.83万元和3,116.97万元，生物制药行业工艺流程较长、产品效期长、质量控制的特殊性、生产车间的共用性、成品的储存条件、产品规格数量等，是公司在产品余额较大的原因：

(1) 公司产品主要为重组蛋白质药物，其生产周期主要分为原液生产、制剂生产和包装生产三个阶段，在产品包括原液、未包装的制剂产品。每个阶段生产完毕后，质量部门需要完成相关项目的检验并且放行后才能用于下个阶段

的生产。从发酵开始生产出原液，制剂用原液生产出未包成品（待检品）后，需要检验合格放行后才能进行后续的包装工艺，最终才用于市场发货销售，这个过程最快需要42-75天的时间。公司原液和制剂产品经国家药监部门批准的有效期限较长，原液为12-18个月，成品为30-36个月，因此可根据销售计划和生产安排，适当提前准备生产在产品。

（2）公司立津康三个产品共用一个生产车间，多品种车间更换品种的清场检查和清洁检测时限、设备检修维护和校验、验证以及其它工作的影响，时间周期通常在2-3个月之间，即立津康各品种在产品包括原液和待包装成品需要有3个月的库存比较安全。

（3）由于产品包装前后，均需要放置在冷库，但包装后成品体积较大，也需要放置在冷库，占用的体积比未包装的产品大一倍左右，因此放置过多的包装成品会导致冷库效率较低，能耗较大；同时原液储存体积比未包装成品更小；最后考虑到包装工序速度相对较快，质量部检验项目相对较少，周期较短。因此，公司根据市场发货情况进行成品包装备货，控制包装成品数量在较低水平，提高原液和未包装成品等在产品的比例，以降低储存所需要的冷库等低温设施容积，达到节能降耗、节约成本的目的。

（4）发行人的成品包装规格较多，特尔立有6个、特尔津有9个、特尔康有5个、派格宾有4个包装规格。原液立津康各个品种只有一种，派格宾有短效原液和长效原液两种形式，原液的有效期较长，因此适当储存原液可以更好应对市场不同规格需求波动较大的情况，避免个别规格的成品制备过多造成减值的风险。

（5）各报告期期末在产品余额逐年上涨，主要原因系报告期公司营业收入逐年增加，为快速满足市场的需要，在产品随之增加。

公司已在招股说明书“第八节财务会计信息与管理层分析”之“十六、财务状况分析”之“（一）资产质量分析”之“2、流动资产构成及其变化分析”之“（6）存货”中进行了补充披露。

在首轮问询中，由于理解偏差，未细化已对“在产品余额较大”进行说明。在本轮回复中，结合生产情况、生成时间更细化补充说明在产品余额较大的原因及合理性。

(二) 结合存货库龄、产品更新迭代情况等, 说明存货减值测试的过程, 并说明存货库龄是否为减值迹象的表现之一, 发行人长库龄存货价值与相应类别存货跌价准备的关系, 报告期内是否存在已过期但不计提跌价准备的存货

1、结合存货库龄、产品更新迭代情况等, 说明存货减值测试的过程

(1) 报告期各期末, 公司存货的库龄情况如下:

库龄	2019.6.30	2018.12.31	2017.12.31	2016.12.31
1年以内	6,072.34	5,144.38	3,745.07	2,434.75
1年以上	314.81	383.66	396.89	669.30
合计	6,387.15	5,528.04	4,141.96	3,104.05
1年以上占比	4.93%	6.94%	9.58%	21.56%

报告期各期末, 公司库龄在一年以上的存货逐年减少, 库龄较长的存货状态良好, 可正常用于生产或者研发, 存货不存在减值迹象。

(2) 报告期内, 发行人对外采购的生产用主要存货的库龄较短, 不存在因产品更新迭代而产生的减值风险; 库龄较长的存货, 主要系生物类材料及低值易耗品, 其产品更新迭代较为缓慢, 不存在因产品更新迭代而产生的减值风险。

(3) 存货减值测试的过程

①存货减值测试-库存商品

a. 期末对存货实施盘点, 核实各产品规格的期末数量及状态, 识别是否存在减值迹象的存货, 如毁损、陈旧的存货。

b. 汇总各产品规格的期末结存数量、结存金额、结存单价。

c. 估计售价: 根据最近不含税销售单价计算估计售价。

d. 估计销售费用以及相关税费: 根据全年销售费用占主营业务收入比例预估销售费用率, 税费率按照增值税征收率3%乘以相应附加税累计税率12%, 即0.36%; 估计售价乘以销售费用率及税费率即为估计销售费用以及相关税费。

e. 计算可变现净值: 根据估计售价减去估计的销售费用以及相关税费。

f. 将账面成本与可变现净值比较, 计算减值金额。

g. 经测试, 库存商品不存在减值。

②存货减值测试-在产品

a.在产品减值测试过程除可变现净值的计算外，与库存商品一致。在产品根据估计售价减去至完工时估计将要发生的成本、估计的销售费用以及相关税费后的金额确认可变现净值。

b.经测试，在产品不存在减值。

③存货减值测试-原材料、包装物、低值易耗品

a.为生产而持有的材料等，用其生产的产成品的可变现净值高于成本的，该材料仍然应当按照成本计量；材料价格的下降表明产成品的可变现净值低于成本的，该材料应当按照可变现净值计量。

b.由于库存商品不存在减值，为生产而持有的且状态良好的材料等不存在减值。

2、存货库龄是否为减值迹象的表现之一

关于存货减值迹象的判断如下：

存货存在下列情况之一的，通常表明存货的可变现净值低于成本：

- (1) 该存货的市场价格持续下跌，并且在可预见的未来无回升的希望；
- (2) 企业使用该项原材料生产的产品的成本大于产品的销售价格；
- (3) 企业因产品更新换代，原有库存原材料已不适应新产品的需要，而该原材料的市场价格又低于其账面成本；
- (4) 因企业所提供的商品或劳务过时或消费者偏好改变而使市场的需求发生变化，导致市场价格逐渐下跌；
- (5) 其他足以证明该项存货实质上已经发生减值的情形。

存货存在下列情形之一的，通常表明存货的可变现净值为零：

- (1) 已霉烂变质的存货；
- (2) 已过期且无转让价值的存货；
- (3) 生产中已不再需要，并且已无使用价值和转让价值的存货；
- (4) 其他足以证明已无使用价值和转让价值的存货。

综上考虑，对于库龄较长的存货，若存货的状态良好，库龄在保质期内且可以正常使用，存货库龄不是减值迹象的表现之一；若因库龄较长导致存货毁损、变质等，则存货账龄是减值迹象的表现之一。

发行人部分存货虽然账龄较长，但库龄较长主要系其进口或集中采购所致，且存货均在有效期内，质量保存较好，不存在上述情况，存货不存在减值迹象。

3、发行人长库龄存货价值与相应类别存货跌价准备的关系

发行人库龄大于1年的存货价值与相应类别存货跌价准备的关系如下表

资产负债日	存货类别	账面余额	跌价准备	账面价值
2019年6月30日	原材料	156.10	-	156.10
	在产品	1.28	-	1.28
	库存商品	5.45	-	5.45
	包装物	20.42	-	20.42
	低值易耗品	131.56	-	131.56
	发出商品	-	-	-
	合计	314.81	-	314.81
2018年12月31日	原材料	161.38	-	161.38
	在产品	1.03	-	1.03
	库存商品	8.44	-	8.44
	包装物	15.52	-	15.52
	低值易耗品	197.29	-	197.29
	发出商品	-	-	-
	合计	383.66	-	383.66
2017年12月31日	原材料	168.74	-	168.74
	在产品	38.29	-	38.29
	库存商品	-	-	-
	包装物	12.34	-	12.34
	低值易耗品	177.52	-	177.52
	发出商品	-	-	-
	合计	396.89	-	396.89
2016年12月31日	原材料	347.90	-	347.90
	在产品	41.67	-	41.67
	库存商品	0.28	-	0.28
	包装物	9.64	-	9.64
	低值易耗品	269.81	-	269.81

	合计	669.30	-	669.30
--	----	--------	---	--------

发行人期末存货不存在减值迹象：①报告期内主要的存货内容是原辅材料、包装材料及消耗品，均在效期内，为生产和研究所需，属于正常周转库存，不存在减值现象；②报告期内库龄较长的存货主要系原材料和低值易耗品，报告期内库龄较长的原材料主要是生产用填料，由于其为进口来源，货期较长，发行人为防止生产过程中填料出现意外情况，需要备用一些，这些材料均在效期内，发行人会按计划计划在效期内使用，并备用新批号的填料，报告期末逐年减少，不存在减值风险；报告期内库龄较长的低值易耗品的质量较为稳定，均在有效期内，这些物料用于工程设备及仪器测试配套，可以长期使用，不存在减值风险。

报告期内长账龄存货均不存在减值迹象，无需计提存货减值准备。

4、报告期内是否存在已过期但不计提跌价准备的存货

报告期内不存在已过期的存货，库龄较长的存货均在保质期内或无保质期，存货状态良好，可正常使用，不存在减值。

公司已在招股说明书“第八节财务会计信息与管理层分析”之“十六、财务状况分析”之“（一）资产质量分析”之“2、流动资产构成及其变化分析”之“（6）存货”中进行了补充披露。

首轮问询中相关的问题为：“分类披露公司存货的库龄、存货跌价准备的计提政策、存货减值测试的方法，并结合同行业可比公司的情况和行业特性分析披露公司不计提存货跌价准备的原因和合理性。”针对该问题，在首轮问询回复中主要说明了存货的库龄、存货跌价准备的计提政策、存货减值测试的方法，但未在该题回复中对减值测试过程及长账龄存货的减值明确说明。在本轮回复中，已对上述内容进行了补充说明。

（三）说明报告期内的政府补助与非经常性损益中政府补助金额的对应关系

报告期内，发行人计入非经常性损益的政府补助金额分别为 321.35 万元、1,178.16 万元、1,176.74 万元、501.84 万元。具体对应关系如下：

项 目	2019 年 1-6 月	2018 年	2017 年	2016 年	损益类型
其他收益	501.84	1,176.74	1,178.16	-	非经常性损益

营业外收入	-	-	-	321.35	非经常性损益
合计	501.84	1,176.74	1,178.16	321.35	
计入非经常性损益的政府补助	501.84	1,176.74	1,178.16	321.35	
计入经常性损益的政府补助	-	-	-	-	

根据《公开发行证券的公司信息披露解释性公告第 1 号——非经常性损益（2008）》（证监会公告[2008]43 号）的规定，非经常性损益是指“与公司正常经营业务无直接关系，以及虽与正常经营业务相关，但由于其性质特殊和偶发性，影响报表使用人对公司经营业绩和盈利能力做出正常判断的各项交易和事项产生的损益”。发行人报告期内计入当期损益的政府补助虽与正常经营业务相关，但由于其均为偶发性的政府补助，符合非经常性损益的定义，故发行人在报告期内将其作为非经常性损益。

首轮问询中相关的问题为：“请发行人和保荐机构、申报会计师按照审核问答的相关要求进行披露和核查。”针对该问题，在首轮问询回复中主要说明了科研项目相关政府补助的相关信息，由于不存在经常性损益，审核问答中“说明将政府补助相关收益列入经常性损益、而未列入非经常性损益是否符合《公开发行证券的公司信息披露解释性公告第 1 号——非经常性损益》的规定”不适用，因此未在该题回复中进行明确说明。在本轮回复中，已对上述内容进行明确说明。

（四）说明 2016 年和 2018 年经营性应付项目的增加额较大的原因，并进一步说明发行人是否存在延迟付款或改变结算方式的情况

2016年和2018年经营性应付项目的变动明细如下：

经营性应付项目	2018 年度	2016 年度
应付账款增加	684.37	267.46
应付职工薪酬增加	459.96	1,011.04
应交税费增加	642.02	723.20
预计负债增加	757.74	475.57
递延收益增加	3,559.61	368.28

其他	357.88	24.26
合计	6,461.58	2,869.81

1、2016 年经营性应付项目增加 2,869.81 万元，主要的变动明细分析如下

(1) 应付账款增加267.46万元：主要系2016年派格宾开始销售，根据专利许可合同计提相应的专利提成费，期末应付专利提成费增加259.98万元。

(2) 应付职工薪酬增加1,011.04万元：主要系①2016年末员工人数较2015年末增加96人，员工人数的增加使得应付职工薪酬余额增加；②根据公司的相关调薪政策，2016年2月对销售人员进行薪酬调整，7月及12月分别对除销售以外的人员进行薪酬调整，根据厦门市政府的相关规定7月份调整五险一金缴纳基数；③2016年11月派格宾上市，公司发放派格宾研发项目奖84.13万；临床研究中心增加479.79万年终奖励；工资调整及业绩增长等增加年终奖金74.46万。

(3) 应交税费增加723.2万元：主要系当期利润总额较上期增加，相应的应纳税所得额增加，从而期末应交企业所得税增加600.43万元。

(4) 预计负债增加475.57万元：主要系2016年派格宾开始销售，根据会计政策对派格宾的销售退回率和销售折让率进行了合理估计并相应确认预计负债。

(5) 递延收益增加368.28万元：主要系2016年收到的政府补助中，计入递延收益金额为515.58万元，同时当期摊销147.30万元。

2、2018 年经营性应付项目增加 6,461.58 万元，主要的变动明细分析如下

(1) 应付账款增加684.37万元：主要系2018年派格宾收入增加，相应计提的专利提成费增加，期末应付专利提成费增加；发行人结合2019年的销售、生产计划进行原材料的备货采购，尚未到付款期，应付账款余额增加。

(2) 应付职工薪酬增加459.96万元：主要系公司按照福建省企业工资指导价及企业的实际经营情况及薪酬制度给予相应的调薪，以适应市场竞争需要；随着新产品上市及市场的深入开展，学术推广团队规模逐年增加，从而使得薪酬逐年增长。

(3) 应交税费增加642.02万元：主要系当期捐赠支出影响应纳税所得税，期末应交企业所得税增加721.22万元。

(4) 预计负债增加757.74万元：主要系2018年营业收入较上期增加，根据会计政策确认的预计负债相应增加。

(5) 递延收益增加3,559.61万元：主要系2018年公司Y型PEG化干扰素 α -2b注射液研发及产业化项目通过验收，获得政府补助760万元；公司蛋白质药物生产改扩建和研发中心建设项目的工程建设部分于2018年9月开工建设，获得政府补助3,060万元，均属于与资产相关的政府补助，从而递延收益增加。

综上，2016年和2018年经营性应付项目变动合理，发行人不存在延迟付款或改变结算方式的情况。

首轮问询中相关的问题为：“结合销售商品、提供劳务收到的现金与营业收入之间的比例关系及变动原因，以及发行人的产供销等业务数据情况，进一步分析披露经营活动产生的现金流量与净利润差异较大的影响因素及影响方法，分析合理性”针对该问题，在首轮问询回复中按照类别说明了经营活动产生的现金流量与净利润的差异原因，但未在该题回复中对经营性应付的具体明细进行明确说明。在本轮回复中，已对上述内容进行补充说明。

(五) 说明毛利率高、净利率低的经营状况是否与同行业公司一致，是否与行业政策及其导向相一致

公司与同行业上市公司综合毛利率的对比情况如下：

综合毛利率	2019年1-6月	2018年	2017年	2016年
双鹭药业	80.82%	79.32%	70.67%	65.22%
安科生物	79.68%	80.08%	77.72%	74.19%
康辰药业	94.93%	95.10%	92.39%	88.97%
舒泰神	88.64%	90.72%	94.46%	94.97%
海特生物	87.74%	92.52%	95.31%	95.38%
可比公司均值	86.36%	87.55%	86.11%	83.75%
本公司	87.59%	87.52%	87.10%	89.03%

注：上表数据中同行业可比上市公司的数据为wind财务数据。

公司与同行业上市公司净利率的对比情况如下：

综合净利率	2019年1-6月	2018年	2017年	2016年
双鹭药业	33.43%	25.99%	42.57%	44.30%

安科生物	18.93%	18.11%	25.70%	23.30%
舒泰神	10.36%	16.63%	18.76%	18.16%
海特生物	17.20%	15.48%	18.82%	20.33%
康辰药业	27.48%	25.82%	81.08%	55.36%
可比公司均值	21.48%	25.51%	46.73%	40.36%
本公司	4.88%	3.57%	1.60%	10.46%

注：上表数据中同行业可比上市公司的数据为 wind 财务数据。

公司与同行业上市公司扣除非经常性损益后的净利润率的对比情况如下：

扣除非经常性损益后的净利润率	2019年1-6月	2018年	2017年	2016年
双鹭药业	27.28%	25.20%	27.42%	40.84%
安科生物	18.29%	18.53%	23.09%	21.54%
舒泰神	10.31%	14.87%	18.67%	18.10%
海特生物	12.27%	11.00%	16.46%	19.18%
康辰药业	25.11%	18.40%	28.68%	48.63%
可比公司均值	18.65%	22.00%	28.58%	37.07%
本公司	6.64%	6.84%	-0.77%	9.56%

注：上表数据中同行业可比上市公司的数据为 wind 财务数据。

报告期内，公司综合毛利率与同行业可比公司的毛利率水平较为接近，不存在重大差异。由于医药行业的特殊性，不同药品针对不同的适应症，且产品竞争力、生产工艺、销售模式也不尽相同，因此毛利率水平也有所差异。

报告期内，公司净利率或扣除非经常性损益后的净利润率低于同行业可比公司，主要原因系报告期公司收入规模较小，新产品派格宾暂处于市场开拓初期，受期间费用投入的影响较大；随着公司营收规模的进一步增大，公司的销售净利率将有望进一步提升。

公司所处行业为生物制药行业，毛利率较高符合生物制药行业的特点；在销售模式方面，由于所销售的药品都为处方药，药品专业性较强，采取专业化学术推广的销售模式，符合生物制药行业的特点；在研发投入方面，保持高投入的研发支出，符合生物制药行业的特点。由于公司目前的营销规模较小，销售费用、管理费用等固定成本相对较高，研发投入又呈“小马拉大车”的特点，导致发行人的销售净利率较低，这符合发行人所处行业及发展阶段的特征，与行业政策及其导向相一致。

（六）说明销售费用具体支付对象，使用去向，支付的合法合规性

报告期内公司的销售费用具体如下：

项目	2019年1-6月	2018年	2017年	2016年	具体支付对象及使用去向
市场学术推广费用	13,167.46	16,584.91	12,183.47	11,114.53	为公司在全国各地召开学术研讨会、医院科室推广会提供会务服务的会议中心、酒店等；使用去向为学术推广
职工薪酬	3,701.96	6,573.77	4,931.16	1,552.44	公司营销人员的薪酬
业务差旅费	755.25	1,323.57	1,403.80	982.65	航空公司、中国铁路总公司、客运公司、酒店等；使用去向为交通及住宿服务
业务招待费	543.96	881.70	791.87	745.51	餐饮服务供应商；使用去向为营销过程中的业务招待相关费用
办公业务费	188.46	379.42	348.10	394.01	办公用品供应商；使用去向为营销过程中使用的办公用品、邮寄费用等
业务宣传费	177.09	319.82	211.63	279.64	宣传用品供应商；主要使用去向为产品宣传彩页及品牌提示物
运输费	168.64	234.75	167.98	120.92	冷链物流公司；使用去向为药品运输服务
调查与咨询服务费	418.98	113.30	178.54	0.00	咨询服务机构；使用去向为市场调研及咨询分析服务
经营租赁费	72.64	130.38	82.44	84.93	房产所有者；使用去向为驻外营销团队办公场所租赁费
保险费	67.89	78.24	4.45	4.95	保险公司；使用去向为购买产品责任险、出口信用保险及展会保险等
包装费	28.74	19.94	31.48	24.96	印刷、包装公司，使用去向为运输用外包装箱

发行人建立了《营销费用管理规范》、《备用金管理规定》、《现金管理规定》等一系列相关制度，并实行严格的销售费用报销制度，严格审查销售费用的报销，销售费用的支付合法合规，以市场学术推广费用为例：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、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。

（七）说明历史上是否在其他版块申报过首发上市；

发行人 2002 年曾计划在香港的创业板发行 H 股，并于 2002 年 7 月 13 日取得了中国证监会《关于同意厦门特宝生物工程股份有限公司发行境外上市外资股的批复》。后因当时香港创业板的流动性不足，发行人终止了发行 H 股的计划。

（八）逐项对照《公开发行证券的公司信息披露内容与格式准则第 41 号——科创板公司招股说明书》的相关规定查漏补缺，说明信息披露是否充分。

公司在招股说明书“第六节 业务与技术”之“二、公司所处行业基本情况”之“（四）产品的行业发展状况及竞争格局”之“1、派格宾”之“（1）慢性乙肝疾病及治疗概述”进行了补充披露。

公司在招股说明书“第六节 业务与技术”之“二、公司所处行业基本情况”之“（四）产品的行业发展状况及竞争格局”之“1、派格宾”之“（3）行业内的主要企业、产品市场地位”及“（4）药物市场准入情况”进行了补充披露。

公司已在招股说明书“第六节 业务与技术”之“八、发行人研发项目、研发人员和创新机制等”之“（一）主要研发项目及进展情况”之“8、主要产品在临床试验阶段产生的不良事件等情形是否可能导致相关药品终止临床试验”进行了补充披露。

公司在招股说明书“第八节 财务会计信息与管理层分析”之“一、重要性水平”中进行了补充披露。

公司在招股说明书“第八节 财务会计信息与管理层分析”之“十五、经营成果分析”之“（一）营业收入的分析”、“（二）营业成本的分析”、“（三）期间费用分析”、“（五）毛利率变动分析”、“（六）非经常性损益分析”之“3、政府补助与 4、营业外支出”中进行了补充披露。

公司在招股说明书“第八节 财务会计信息与管理层分析”之“十六、财务状况分析”之“（一）资产质量分析”之“2、流动资产构成及其变化分析”之“（3）应收账款、（6）存货”中进行了补充披露。

公司在招股说明书“第八节财务会计信息与管理层分析”之“十六、财务状况分析”之“(二) 负债的主要构成及其变化”之“3、非流动负债”之“(1) 预计负债”中进行了补充披露。

在首轮问询中，由于理解偏差，未能准确按照《公开发行证券的公司信息披露内容与格式准则第 41 号——科创板公司招股说明书》的相关规定披露。在本轮回复中，逐项对照《公开发行证券的公司信息披露内容与格式准则第 41 号——科创板公司招股说明书》的相关规定查漏补缺，信息披露充分。

三、保荐机构、发行人律师、申报会计师核查意见

1、保荐机构核查意见

经核查，保荐机构认为：

(1) 与口服抗病毒药物相比，干扰素类药物，尤其是聚乙二醇干扰素 α 在实现安全停药、实现满意的治疗终点甚至理想的治疗终点、大幅度降低未来肝癌发生风险方面具有显著优势；

(2) 根据 YPEG-G-CSF、YPEG-EPO 和 YPEG-GH 的现有临床试验中发生的不良事件等情形，不存在可能导致相关药品终止临床试验的风险。

2、保荐机构、申报会计师核查意见

保荐机构、申报会计师通过以下核查程序对发行人的存货减值情况与退货减值情况、海外客户的拓展情况、成本归集对象、各类主要产品在报告期内的收入成本和毛利对应情况、逾期应收账款坏账、重要性水平、在产品余额、政府补助、现金流量表经营性应付项目、毛利率高与净利率低的经营状况、对发行人的市场推广费情况、销售费用支付情况等，进行了核查：

(1) 实施存货跌价测试：根据发行人存货相关的会计政策，并结合存货期末账面成本和可变现净值对发行人存货情况的综合判断，是否需计提存货跌价准备进行测算；检查分析存货是否存在减值迹象以判断发行人计提存货跌价准备的合理性；检查计提存货跌价准备的依据、方法是否前后一致；检查存货跌价准备的计算和会计处理是否正确，本期计提或转销是否与有关损益科目金额核对一致；分析退换货相关的存货减值计提是否充分；

(2) 查阅了发行人的销售收入明细表、访谈发行人国际发展中心总监、查阅境外销售合同及相关注册批件、GMP 认证证书等，对发行人境外销售收入进行了核查，进一步了解海外销售收入主要来自于秘鲁的原因、相关客户的合作历史及开拓情况；

(3) 成本归集对象，访谈发行人生产总监、实地走访发行人生产经营地，了解发行人的生产工艺流程及成本核算过程；

(4) 检查各类主要产品在报告期内的收入、成本和毛利对应情况；

(5) 取得客户信用政策台账，结合合同检查发行人给予主要客户的信用政策、付款条件是否发生变化；分析性复核发行人应收账款以及应收账款周转率等变动的合理性，是否符合业务实质；取得应收账款及应收票据期后回款明细账；抽取样本检查回款的银行回单等原始单据；获取并复核发行人的报告期末的应收账款账龄分析表，结合信用政策了解应收账款逾期情况，关注回收风险性；了解应收账款坏账准备计提政策，取得发行人的期末坏账准备计提明细表；复核坏账准备计提的合理性及准确性；将发行人的应收账款坏账准备计提政策与同行业可比公司进行比较，关注坏账政策制定的合理性。

(6) 访谈发行人管理层及财务总监，了解其重大事项或重要性水平的判断标准；发行人属于营利性的组织，且不在新设立运营的初期，报告期内运营良好且资产相对稳定、收入持续增长，我们参照《中国注册会计师审计准则第 1221 号》，结合发行人的业务性质及规模，综合运用分析及职业判断，评价发行人与财务会计信息相关的重大事项或重要性水平的判断标准。

(7) 访谈发行人财务与生产人员，了解生产情况、生成时间等情况；了解取得发行人在产品明细表，结合发行人业务情况，分析发行人存货的变动是否存在异常情况；了解和核查发行人报告期内在产品各期的构成情况，对各期在产品余额情况进行合理性分析。

(8) 分析报告期内的政府补助与非经常性损益中政府补助金额的对应关系；

(9) 检查发行人报告期内各期现金流量表及现金流量表附注补充资料，分析现金流量表中的各项目的构成情况，分析净利润调节为经营活动现金流量的

过程，对各项目的构成情况与申报的财务报表数据进行了匹配，并对具体金额变动较大的项目进行逐项分析。

(10) 查阅公司同行业可比上市公司资料，分析公司产品毛利率、净利率等与同行业可比上市公司毛利率是否显著差异，公司的经营情况与行业政策及其导向是否一致；

(11) 查阅发行人与第三方会务代理机构签署的服务协议，走访商务服务公司，查阅了商务服务公司举办会议的相关文件及支付凭证；检查销售费用具体支付对象，使用去向以及支付的合法合规性；

经核查，保荐机构、申报会计师认为，

(1) 发行人存货不存在减值，对于退换货相关的存货未减值；

(2) 海外销售收入主要来自于秘鲁的原因、相关客户的合作历史及开拓情况正常；

(3) 发行人成本归集对象符合会计准则的规定；

(4) 各类主要产品在报告期内的收入、成本和毛利对应情况正常；

(5) 发行人已足额计提坏账准备，坏账准备计提较谨慎；

(6) 发行人以收入总额的 1%确认为重要性水平的判断标准是合理的；

(7) 发行人报告期在产品余额较大的原因具有合理性；

(8) 报告期内的政府补助与非经常性损益中政府补助金额的对应关系正常；

(9) 2016 年和 2018 年经营性应付项目变动合理，不存在因现金流问题而延迟付款或改变结算方式的情况；

(10) 公司综合毛利率与同行业可比公司的毛利率水平较为接近，公司净利率或扣除非经常性损益后的净利润率低于同行业可比公司，公司的经营情况与行业政策及其导向相一致。

(11) 报告期内发行人委托第三方会议代理机构提供会议相关服务，第三方会议代理机构的主营业务为市场调查、会议组织、药品推广服务；经查阅国家相关法律法规，未就企业开展前述业务设定行政许可，无需就经营前述业务取得经营资质；销售费用支付方式符合公司发展需要，合法合规。

3、保荐机构、发行人律师、申报会计师核查意见

保荐机构、申报会计师通过以下核查程序对历史上是否在其他版块申报过首发上市等进行了核查：访谈在香港的创业板发行 H 股的发行人相关人员、取得证监会批文、上联交所网站查询等。

经核查，保荐机构、发行人律师、申报会计师认为，发行人已终止了发行 H 股的计划。

四、媒体质疑事项核查情况

在发行人招股说明书于 2019 年 3 月 27 日预披露后，保荐机构、发行人律师、申报会计师持续关注媒体等对特宝生物的报道，并就报道文章涉及的内容进行了核查，具体情况如下：

报道 1：特宝生物业绩表现不稳定 招股书多项财务数据存疑

红刊财经于 2019 年 3 月 30 日报道了《特宝生物业绩表现不稳定 招股书多项财务数据存疑》，具体如下：

1、采购与现金支出不匹配

除了上述风险点外，深入分析特宝生物 2017 年至 2018 年的采购数据，《红周刊》记者还发现这其中也存在一些金额上的异常。

招股书披露，2017 年至 2018 年特宝生物前五大供应商采购额分别为 491.09 万元和 1013.73 万元，占年度采购总额比例分别为 36.32% 和 45.38%，由此可推算出这两年的采购总额分别为 1352.12 万元、2233.87 万元，考虑到行业征收 3% 增值税率的影响，其含税采购总额分别达到了 1392.68 万元、2300.89 万元。

在 2017 年至 2018 年的现金流量表中，公司“购买商品、接受劳务支付的现金”分别为 1053.33 万元、2806.57 万元，剔除当年预付款项新增的-95.71 万元、320.7 万元影响之后，与当期采购相关的现金支出分别达到了 1149.04 万元、2485.87 万元。将含税采购总额与现金支出勾稽，则含税采购比现金支出分别多出 243.64 万元和-184.98 万元。理论上这将会体现在同期的应付款项的增加上。

可事实上，这两年的应付款项分别为 320.68 万元、1008.93 万元，分别比期初金额增加-67.85 万元、688.25 万元，结果明显与应增加的 243.64 万元和-

184.98 万元不符，其中 2017 年应增反减，存在 311.49 万元的数据差异，而 2018 年则是应减反增，存在 873.23 万元的数据差异。

2、存货数据存较大差异

除了采购数据存在疑问之外，若根据其采购及消耗数据这一角度核算，特宝生物 2017 年至 2018 年的存货数据也是存在较大异常的。

据其招股说明书披露，其 2017 年至 2018 年的原材料和能源采购金额分别为 928.81 万元、1402.49 万元，其中扣除能源采购 388.94 万元和 412.82 万元，原材料采购金额分别为 539.87 万元和 989.67 万元。根据财务一般规则，采购总额除了需要结转到营业成本部分，余下未结转的则会留存在存货中，导致存货规模增加。

而据招股说明书披露，特宝生物 2017 年至 2018 年营业成本中的直接材料金额分别为 101.38 万元、152.15 万元，占营业成本比例分别为 2.59%、

3.11%。

将这两年的原材料采购金额与直接材料成本相减，可分别得到 837.52 万元、438.49 万元的差额，这意味着在 2017 年至 2018 年的存货中，要有同样的新增原材料金额体现。对照公司 2017 年至 2018 年的存货明细表，原材料这一项分别新增-149.81 万元、133.82 万元，其他各项（包括在产品、库存商品和发出商品）共新增 1064.37 万元、1216.44 万元，若由直接材料占营业成本比例推算，那么在产品、库存商品和发出商品新增金额中有大约 79.73 万元、133.56 万元属于材料新增，与之前原材料新增金额相加，可得到 2017 年至 2018 年存货中原材料分别新增-160.91 万元和 187.66 万元。

可实际上，这些金额与理论上应新增的原材料金额并不相符，2017 年应增反减，存在约 600 万元的数据差异，2018 年则存在约 649.86 万元的数据差异。很显然，这些差异是需要公司做出进一步解释，否则这些存货数据也是存在很大疑问的，进而影响到其它数据的合理性。

3、核查情况

1、关于采购与现金支出不匹配，保荐机构与申报会计师核查了发行人营业成本、存货、应付账款、预付款项、“购买商品、接受劳务支付的现金”等财务报表项目之间的勾稽关系，具体如下：

单位：万元

项目	2018年	2017年
加 营业成本	5,593.79	4,167.81
减 计提预计负债调整营业成本	-36.43	-19.62
加 存货期末余额	5,528.04	4,141.96
减 存货期初余额	4,141.96	3,104.05
减 存货及营业成本中折旧、摊销、薪酬等调减项目	4,580.19	4,274.60
加 存货减少-转入费用和营业外支出	734.13	189.32
加 预付账款期末-期初	320.69	-95.70
加 应付账款期初-期末	-684.37	8.97
购买商品、接受劳务支付的现金	2,806.57	1,053.33

保荐机构、申报会计师核查结论：

报告期内发行人现金流量表中“购买商品、接受劳务支付的现金”科目与营业成本、存货、应付账款、预付款项等资产负债表和利润表主要科目勾稽关系如上表所示。报道中提及的各项差异主要系未考虑编制购买商品、接受劳务支付的现金流包含计入存货中的燃料水电费、营业成本-专利提成费、制造费用-其他费用等影响，同时，公司作为增值税一般纳税人销售自产的生物制品增值税征收率为3%，采购相关的进项税不能抵扣，招股书披露的采购金额已含税，匡算“购买商品、接受劳务支付的现金”无需重复考虑进项税额。

2、关于存货数据存较大差异，保荐机构、申报会计师核查了发行人营业成本、存货、开发支出、研发费用、管理费用、捐赠支出等领用材料的勾稽关系后，具体如下：

项目	2017年	2018年
原辅料本年采购额①	243.35	394.29
低值易耗品进直接材料本年变动②	71.71	-35.52
营业成本-直接材料③	101.38	152.15
推算存货中总材料变动④（=①-②-③）	70.27	277.66
按营业成本料工费比例计算存货中总材料变动⑤	-160.92	187.66
差异⑥（=⑤-④）	231.18	90.00
研发领料⑦	210.58	71.48
减去研发领料后差异⑧（=⑥-⑦）	20.60	18.52

注：“①”不包含包装物（预灌封注射器、西林瓶等）。

保荐机构、申报会计师核查结论：

从上表的分析看出，报告期内原辅料变动正常。报道中提及的各项差异主要系未考虑存货、开发支出、研发费用、管理费用、捐赠支出等领用材料的情况，以及将包装物（预灌封注射器、西林瓶等）作为营业成本的直接材料，包装物成本在营业成本中单列包装成本，部分低值易耗品在直接材料核算。

报道 2、特宝生物招股书财务数据与通化东宝披露数据不符

1、新京报于 2019 年 3 月 28 日报道了《特宝生物申报科创板：清华硕士携亲家控股 财务数据打架》，具体如下：

财务数据“打架” 招股书与通化东宝所披露数据不符

值得注意的是，上市公司通化东宝持有特宝生物 33.94%的股份。特宝生物 2000 年整体变更为股份公司时，上市公司通化东宝就以 1,989.50 万元的出资额，持有特宝生物 42.24%的股权。

作为特宝生物的参股股东，通化东宝在定期报告的合并报表中披露了特宝生物的财务状况。但新京报记者发现，特宝生物招股书中的财务数据，与通化东宝的财务数据披露内容有不相符之处。

根据特宝生物公告，2018 年度特宝生物的营业收入为 4.48 亿元，净利润 1,600 万元；2017 年度营业收入为 3.23 亿元，净利润为 516.86 万元；2016 年度的营业收入为 2.8 亿元，净利润为 2,931.41 万元。报告期，特宝生物主营业务毛利率平均值为 87.86%。

通化东宝 2017 年年度报告显示，特宝生物截至 2017 年底的资产规模为 6.43 亿元，2017 年度营业收入为 3.26 亿元、净利润为 1,366.31 万元；2016 年年底的资产规模为 6.429 亿元，2016 年度的营业收入为 2.85 亿元，净利润为 3,660.14 万元。

特宝生物招股书显示，截至 2018 年底，特宝生物的资产总额为 7 亿元，归属于母公司股东的所有者权益为 4.99 亿元。截至 2017 年底，特宝生物的资产总额为 6.37 亿元，归属于母公司所有者权益为 4.8 亿元。根据通化东宝 2017 年年度报告，特宝生物截至 2017 年底的资产规模为 6.43 亿元。

以此对比，两份财务数据中过，特宝生物在 2016 年、2017 年的营业收入、净利润均有所不同；在 2017 年底对应的资产规模也有所不同。

2、ipo 观察于 2019 年 4 月 3 日报道了《特宝生物业绩大跌遭投行放弃，改道科创板，财务数据“打架”》，具体如下：

特宝生物成立于 1996 年，至今有 23 年历史，是一家生物医药研发企业，是一家主要从事重组蛋白质及其长效修饰药物研发、生产及销售的国家创新型生物医药企业。

已开发完成 4 个治疗用生物技术产品派格宾、特尔立、特尔津、特尔康，用于病毒性肝炎、恶性肿瘤等疾病的治疗。

2016 年-2018 年，特宝生物的营业收入分别为 2.80 亿元、3.23 亿元、4.48 亿元，净利润分别为 2,931.41 万元、516.86 万元、1,600.29 万元。

其中 2017 年业绩大幅下滑，净利润同比降幅达 82.37%，扣非净利润更是出现-247.79 万元的亏损。

但值得注意的是，上市公司通化东宝持有特宝生物 33.94% 的股份，特宝生物属于通化东宝的重要参股子公司，而一般上市公司定期报告的合并报表中都会披露了重要子公司的财务状况。

观察君通过对比发现，上市公司通化东宝定期报告披露的财务数据和特宝生物招股书中的财务数据大相径庭。

通化东宝 2016-2017 年年度报告显示，子公司特宝生物 2016-2017 年度营业收入分别为 2.85 亿元、3.26 亿元，净利润分别为 3660.14 万元、1366.31 万元。

明显和特宝生物自身招股书披露的数据完全不一样，营收相差 300-500 万元，净利润相差 700-800 万元。需要说明一点的是，财务数据的有出入，可能与公司后期调整了会计统计口径有关，在面对科创板发审委的询问函的时候，看公司最终怎么解释。

此外，从上市发行条件来看，特宝生物选择了《上海证券交易所科创板股票发行上市审核规则》第二十二条款第四款的规定标准：“预计市值不低于人民币 30 亿元，且最近一年营业收入不低于人民币 3 亿元。”

3、北京商报于 2019 年 4 月 16 日报道了《老周侃股：特宝生物闯关科创板的两个疑问》，具体如下：

已问询阶段，不过，公司的财务数据“打架”以及发行市盈率是否合理的问题，可能成为闯关科创板过程中无法回避的问题。

根据特宝生物招股书，公司 2016 年的资产规模和净利润分别为 64,258.10 万元和 2,931.41 万元，2017 年度资产规模和净利润分别为 63,712.15 万元和 516.86 万元。但是这两组数据在其大股东通化东宝的 2016 年报和 2017 年报中却截然不同。根据通化东宝 2016 年和 2017 年年报，特宝生物 2016 年度资产规模和净利润分别为 64,298.40 万元和 3,660.14 万元，2017 年度资产规模和净利润分别 64,334.43 万元和 1,366.31 万元。

当然，财务数据的差异，不排除追溯调整的原因，即原本特宝生物的 2016 年度、2017 年度的利润数据较高，但是在闯关科创板之前，由于包括但不限于财务核查等原因特宝生物选择追溯调低了财务数据。但即便如此，也需要给监管层一个合理的解释，毕竟财务数据“打架”并非小事。

4、核查情况

关于特宝生物招股书财务数据与通化东宝所披露数据不符，保荐机构、发行人律师、申报会计师查阅通化东宝年报数据、特宝生物审计报告、关于原始财务报表与申报财务报表差异的审核报告等，具体说明如下：

(1) 收入

单位：万元

项目	2017 年	2016 年
特宝生物（申报稿）	32,308.15	28,037.05
通化东宝	32,632.70	28,558.48
差异	-324.56	-521.42

(2) 净利润

单位：万元

项目	2017 年	2016 年
特宝生物（申报稿）	516.86	2,931.41
通化东宝	1,366.31	3,660.14
差异	-849.45	-728.73

(3) 资产

单位：万元

项目	2017 年末	2016 年末
特宝生物（申报稿）	63,712.15	64,258.10
通化东宝	64,334.43	64,298.40
差异	-622.28	-40.29

(4) 归属母公司的所有者权益

单位：万元

项目	2017 年末	2016 年末
特宝生物（申报稿）	48,325.67	47,808.81
通化东宝	50,006.19	48,639.88
差异	-1,680.52	-831.07

保荐机构、发行人律师、申报会计师核查结论：

特宝生物招股书财务数据与通化东宝所披露数据不符，主要系申报会计师对申报期财务数据进行了审计调整，申报会计师已出具关于原始财务报表与申报财务报表差异的审核报告。

除了上述事项外，其他媒体关注事项详见招股书和问询回复相关披露。

第 7 题 关于伯赛基因

根据问询回复，2013 年 3 月 20 日，特宝生物收购伯赛基因 85.71% 股权，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。

请发行人说明：（1）伯赛基因设立时孙黎作价 400 万元的两项专有技术定价是否公允，是否属于职务发明，上述专有技术的实际使用情况，发行人收购伯赛基因后两项专有技术的去向；（2）相关收购的会计处理情况；（3）2012 年 5 月除特宝生物外的其他股东以每股 5 元增资，2013 年 3 月特宝生物以实收资本收购伯赛基因股东所持的股权的原因及合理性，自然人股东是否均为发行人员工，收购价格大幅低于评估价格的原因及合理性，是否符合税收缴纳的相关规范，是否已履行必备的决策程序，相关价款是否实际支付。

请保荐机构、发行人律师核查并发表意见。

回复：

一、发行人说明

（一）伯赛基因设立时孙黎作价 400 万元的两项专有技术定价是否公允，是否属于职务发明，上述专有技术的实际使用情况，发行人收购伯赛基因后两项专有技术的去向；

1、孙黎用于出资的专有技术定价是否公允

2002 年 1 月，特宝生物、英才地产、孙黎共同设立了伯赛基因，其中孙黎技术出资的出资额为 400 万元，出资技术为利用甲醇营养型酵母菌分泌表达重组人生长激素（rhGH）（以下简称“rhGH”）和重组人白细胞介素-2（rhIL-2）（以下简称“rhIL-2”）两项药物技术。

厦门联盟资产评估事务所有限公司采用市价比较法对该两项技术进行了评估，并于 2002 年 1 月 21 日出具了厦联盟评报字（2002）第 001 号《专有技术资产评估报告书》，认定该两项技术于 2001 年 12 月 31 日的评估值为 400 万元。

伯赛基因设立时的全体股东签署了公司章程，在章程中明确约定孙黎技术出资的出资额为 400 万元。

孙黎用于出资的技术根据公司法的要求进行了资产评估，出资额不高于评估值，所有股东均认可其出资额，出资事项明确载入全体股东签署的公司章程，定价公允。

2、专有技术是否属于职务发明

作为长沙海特的主要股东之一，孙黎通过设计、组织和合作等方式，运用酵母表达系统，利用长沙海特的相关设施和条件，正在开发 rhIL-2 和 rhGH 相关酵母生产技术。特宝有限当时主要从事 rhGM-CSF、rhG-CSF、rhIL-11 等三个以大肠杆菌作为表达系统的药品研发，不涉及酵母表达系统的 rhIL-2 和 rhGH 的相关研发工作。根据特宝有限与孙黎于 1996 年 10 月签署的协议，因孙黎自身对于酵母表达系统的 rhIL-2 和 rhGH 已有一定的研发基础，特宝有限同意孙黎继续从事该两项药物技术相关的兼职研发工作，研发成果归孙黎所有，除此之外，不得从事其他兼职研发工作，否则所有的研发成果均应归属于特宝有限。长沙海特于 2002 年 1 月出具确认函，确认孙黎对利用酵母菌分泌表达重

组人生长激素（rhGH）和重组人白细胞介素-2（rhIL-2）两项生物技术享有所有权，同意孙黎将该两项技术用于对伯赛基因的出资。根据英才地产于 2019 年 5 月 20 日出具的说明，其在参与设立伯赛基因时知悉孙黎技术出资的相关情况，并查阅了长沙海特出具的确认函和孙黎与特宝有限签署的协议，对技术出资的方式予以认可，自技术出资时起至今，不存在与技术出资有关的任何纠纷和潜在纠纷。

基于上述，孙黎用于出资的专有技术不属于职务发明，设立时的全体股东签署了公司章程，全体股东均对技术出资不存在任何异议，也不存在任何纠纷和潜在纠纷。

3、专有技术的使用情况、发行人收购伯赛基因后两项专有技术的去向

发行人于 2013 年收购伯赛基因 85.71% 股权从而持有 100% 股权，该两项专有技术均归属于伯赛基因所有。伯赛基因取得 rhIL-2 和 rhGH 两项药物的技术后，将其应用于药物开发，具体应用情况如下表所示：

技术	实际使用情况
rhGH	2005 年，申请注射用重组人生长激素（剂型：冻干粉针，规格：1.5mg/支）的新药临床研究；2007 年，取得药物临床试验批件（批件号：2007L01223）。
	2008 年，共同申请 Y 型 PEG 化重组人生长激素注射液的新药临床研究（剂型：注射液，规格：2.0mg/支）；2010 年，取得药物临床试验批件（批件号：2010L01901）。
rhIL-2	2005 年，共同申请重组人白细胞介素-2 注射液（剂型：注射剂，规格：300 万 IU/支）的新药临床研究；2007 年，取得药物临床试验批件（批件号：2007L01488）。
	2014 年，立项开展 ACT60（一种糖皮质激素及 IL2 类激动剂的联合用药组合）药物开发，开展针对过敏性疾病等免疫相关疾病的的应用研究方向，为疾病治疗提供可能的便捷手段和新治疗方案。

（二）相关收购的会计处理情况；

合并前后较长时间内，特宝生物的实际控制人为杨英、兰春、孙黎，伯赛基因的实际控制人为杨英、孙黎，该合并属于同一控制下的企业合并。收购前特宝生物对伯赛基因的投资为 600 万元，持股比例 14.29%，在董事会中派有成员，采用权益法核算，故该收购属于通过多次交易分步实现的同一控制下企业合并。

特宝生物单体报表中：

同一控制下企业合并形成的长期股权投资，合并方以支付现金、转让非现金资产或承担债务方式作为合并对价的，应在合并日按取得被合并方所有者权益在最终控制方合并财务报表中的账面价值的份额，借记“长期股权投资（投资成本）”，按支付的合并对价的账面价值，贷记或借记有关资产、负债科目，按其差额，贷记“资本公积（资本溢价或股本溢价）”科目。“资本公积（资本溢价或股本溢价）”不够冲减的，依次借记“盈余公积”和“利润分配-未分配利润”。由于特宝生物以向伯赛基因其他股东发行股份 3,600 万股置换该公司其余股东持有的 85.71% 股权。借：长期股权投资；贷：实收资本、资本公积—股本溢价。

合并日之前持有的股权投资，因采用权益法核算而确认的其他综合收益及所有者权益的其他变动，暂不进行会计处理，直至处置该项投资时采用与被投资单位直接处置相关资产或负债相同的基础进行会计处理，其他变动部分则转入当期损益。

特宝生物合并报表中：

（1）为避免对被合并方净资产的价值进行重复计算，合并方在取得被合并方控制权之前持有的股权投资，在取得原股权之日与合并方和被合并方同处于同一方最终控制之日孰晚日起至合并日之间已确认有关损益、其他综合收益以及其他净资产变动，应分别冲减比较报表期间的期初留存收益或当期损益。

借：未分配利润——年初；贷：长期股权投资；未确认过有关其他综合收益以及其他净资产变动。

（2）被合并方在合并前实现的留存收益中归属于合并方的部分自“资本公积”转入“盈余公积”和“未分配利润”。借：资本公积；贷：盈余公积/未分配利润。

(三) 2012 年 5 月除特宝生物外的其他股东以每股 5 元增资，2013 年 3 月特宝生物以实收资本收购伯赛基因股东所持的股权的原因及合理性，自然人股东是否均为发行人员工，收购价格大幅低于评估价格的原因及合理性，是否符合税收缴纳的相关规范，是否已履行必备的决策程序，相关价款是否实际支付。

1、2013 年 3 月特宝生物以实收资本收购伯赛基因股东所持的股权的原因及合理性

2013 年特宝生物收购伯赛基因的股权价格是以双方的净资产为基础作价的。在评估基准日 2012 年 11 月 30 日，特宝生物的每股净资产为 2.03 元，伯赛基因的每股净资产为 2.06 元，双方每股净资产的价值相当。

特宝生物按照伯赛基因实收资本 1:1 的比例收购伯赛基因的股权，收购价格具有合理性。

2、自然人股东是否均为发行人员工

伯赛基因的自然股东中除杨英、李一奎和王君业不是发行人员工外（上述三人为发行人股东、董事），其余自然人均是发行人的员工。

3、收购价格大幅低于评估价格的原因及合理性，是否符合税收缴纳的相关规范，是否已履行必备的决策程序，相关价款是否实际支付。

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，相应投入特宝生物的伯赛基因 85.71% 的股权所对应的评估值为 7,587.15 万元。伯赛基因的股东投入伯赛基因 85.71% 股权的计税基础为 7,600 万元，上述 85.71% 的股权的公允价值 7,587.15 万元低于计税基础 7,600 万元。特宝生物收购伯赛基因的股权，双方是以净资产价值进行等值股权交换的，在换股过程中不存在增值或者是以明显偏低的价格转让股权的情形。2013 年 3 月 20 日，特宝生物股东大会作出决议：同意增加注册资本 3,600 万元，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；上述股权出资作价 3,600 万元。此次股权出资后，特宝生物持有伯赛基因 100% 的股权。特宝生物收购伯赛基因已经履行必备的决策程序。双方的股权交换已于 2013 年 3 月进行了工商登记，完成了股权的交割，相关对价已经实际支付。

二、保荐机构、发行人律师核查意见

保荐机构及发行人律师：（1）查阅了特宝生物的工商登记档案、股东大会会议文件、财务报表；（2）查阅了伯赛基因的工商登记档案、财务报表、评估报告；（3）对特宝生物的股东进行了访谈。

保荐机构及发行人律师认为，伯赛基因设立时孙黎作价 400 万元的两项专有技术定价是公允的，不属于职务发明。2012 年 11 月特宝生物与伯赛基因每股净资产的价值相当，特宝生物按照伯赛基因的实收资本 1:1 的比例收购伯赛基因的股权，收购价格具有合理性，符合税收缴纳的相关规范，已履行必备的决策程序。

第 8 题 关于估值

根据问询回复，保荐机构认为发行人产品的市场前景较为明晰，选取收益法评估的理由合理。由收益法评估所得的特宝生物增值率为 610.42%。

请保荐机构结合发行人特点、市场数据的可获得性、评估方法的可靠性等补充说明保荐机构是否已谨慎、合理地选用评估方法，是否已结合可比公司在境内外市场的估值情况进行综合判断，预计市值是否客观谨慎，是否存在无法达到预计市值的风险。

请保荐机构核查并发表明确意见。

回复：

一、请保荐机构结合发行人特点、市场数据的可获得性、评估方法的可靠性等补充说明保荐机构是否已谨慎、合理地选用评估方法

（一）医药行业的特点

技术创新驱动生物医药行业不断进步，目前国内生物医药行业仍处于快速增长阶段。由于医药产品应用具有相对稳定的需求，可通过分析细分领域患者人数、治疗人次、药品价格等要素预测某类药品的市场空间，并结合技术分析预测细分领域的竞争格局，进而预测具体药品的销售金额。医药公司的价值很大程度上由其产品管线及创新能力决定。

（二）市场数据的可获得性

国内外的专业医药数据公司，如：IQVIA（昆泰与艾美仕合并）、广州标点医药信息股份有限公司（隶属于国家药品监督管理局南方医药经济研究所）、PDB（中国医药工业信息中心），对医药行业的数据分析较为全面系统，一方面数据公司从公开渠道获得数据，另一方面数据公司依赖自己覆盖的样本医院来搜集汇总资料。经过多年积累，数据公司已经建立涵盖各类药品的专业数据库，可以向企业、投资者提供专业的数据服务，其数据口径虽然略有不同，但整体均被市场认可。此外，很多生物医药领域的重大研究进展会发表在专业期刊杂志上；主管部门及行业医生协会也会总结相关领域的最新临床经验，编制相关疾病的防治指南，具备较高的权威性。

保荐机构出具的预计市值报告大部分市场数据引用自广州标点医药信息股份有限公司所出具专业报告，数据是可以获得的且是可信的。

（三）评估方法的可靠性

根据中国资产评估协会 2017 年 9 月印发《资产评估执业准则——企业价值》第四章之评估方法说明，评估方法主要有三种：收益法、市场法、成本法（资产基础法）三种基本方法。对于适合采用不同评估方法进行企业价值评估的，应当采用两种以上评估方法进行评估。

收益法，是指通过估测被评估资产未来预期收益的现值，来判断资产价值的各种评估方法的总称。该方法采用资本化或折现的途径及其他方法来判断和估算资产价格。自由现金流折现是一种重要的收益法应用。

市场法，是指将评估对象与参考企业、在市场上已有交易案例的企业、股东权益、证券等权益性资产进行比较以确定评估对象价值的评估思路。市场法中常用的两种方法是上市公司比较法和交易案例比较法。

成本法，是指通过估测被评估资产的重置成本，然后估测被评估资产已存在的各种贬值，并将其从重置成本中予以扣除而得到评估资产价值的评估方法。成本法的基本思路是重建或重置被评估资产。

医药产品下游有稳定的需求，通过分析细分领域患者人数，治疗人次，药品价格可以预测某类药品的市场空间，通过技术分析可以预测细分领域的竞争格局，进而预测企业某类药品的销售金额。通过行业内可比上市公司可以预测行业未来风险。通过将获利时期分为预测期及永续增长期预测收益期限。医药公司的价值由其产品管线

的价值决定，收益法能较好体现其未来经营情况，该评估方法在技术上也是可以实现的，因此选择收益法评估特宝生物估值是可靠的。

国内 A 股及港股市场存在较多数量且交易活跃的医药行业上市公司，其中，长春高新、双鹭药业、安科生物、沈阳三生等公司产品线与特宝生物类似，可以作为可比公司通过调整的价值比率来评估特宝生物的股权价值。市场法通常有如下估值方法：P/E 法、P/B 法、EV/EBIT 法、EV/S 法、P/S 法、EV/EBITDA 法。对特宝生物而言，其核心产品派格宾正处于快速放量期，公司研发费用、市场费用投入较大，导致近年净利润增长未充分体现，P/E 无法反映公司真实价值。医药研发公司通常不是重资产公司，P/B 指标难以适用。EV/EBIT 未考虑长期资本性支出方面的差异。EV/S 与 P/S 难以反映企业盈利能力与股权价值之间的关系。EV/EBITDA 指标一定程度上能减少公司业务扩张期经营方面（扩大研发、增加销售团队）与非经营方面（捐赠）投入增大的影响，EV/EBITDA 指标能更好地反映公司的价值。因此选择市场法之 EV/EBITDA 评估特宝生物估值是可靠的。

成本法的理论基础是成本价值论，因而使用该方法测算出的企业价值无法从未来收益角度反映企业真实能为其投资者或所有者带来的收益，未来收益于成本之间并没有直接和必然的联系，因此该方法所评估的企业价值很难直接为投资者提供价值参考，因此未选择成本法评估特宝生物估值。

（四）核查意见

保荐机构结合发行人特点、市场数据的可获得性、评估方法的可靠性等因素，最终选择收益法及市场法作为预计市值的评估方法，保荐机构认为上述方法的选择谨慎、合理。

二、保荐机构已结合可比公司在境内外市场的估值情况进行综合判断

（一）保荐机构已结合可比公司在境内外市场的估值情况进行综合判断

市场法是预计市值报告的评估方法之一，保荐机构根据公司上市产品及在研产品选取了长春高新（生长激素产品与公司类似）、双鹭药业（重组人粒细胞刺激因子产品与公司类似）、安科生物（重组干扰素、生长激素产品与公司类似）、沈阳三生（重组人红细胞生成素产品与公司类似）作为市场法评估的可比公司，其中长春高新、双鹭药业、安科生物为 A 股上市公司，沈阳三生为 H 股上市公司。

（二）核查意见

保荐机构出具的预计市值报告已经结合可比公司在境内外市场的估值情况进行了综合判断。

三、预计市值客观谨慎，已充分提示发行风险

（一）预计市值客观谨慎

1、收益法评估客观谨慎

本次在营业收入的预测过程中，首先分析了公司产品结构、产品适应症、产品市场空间、销售增速、竞争格局、所处生命周期等情况，逐个产品单独预测营业收入。首先，对公司潜力产品“派格宾”所处的干扰素市场、长效干扰素近年来在乙肝临床治愈方面的进展、公司长效干扰素结构上的创新等方面进行分析，通过治疗病人数量、药品价格、用药数量的预测推算派格宾产品的未来收入。对于公司重组人粒细胞刺激因子注射液、注射用重组人粒细胞巨噬细胞刺激因子、注射用重组人白介素-11 三个产品，产品上市较早，产品相对成熟，临床上主要用于治疗肿瘤相关的造血生长因子减少，公司在细分领域拥有一定优势，按照行业增速预测公司相关产品的未来增速。公司还有三个产品处于临床期，除 Y 型聚乙二醇重组人粒细胞刺激因子已经合并注射用重组人粒细胞巨噬细胞刺激因子分析外，还有 Y 型聚乙二醇重组人促红细胞生成素（YPEG-EPO），Y 型 PEG 化重组人生长激素（YPEG-GH）两个产品，主要通过估算产品市场空间和未来市场占有率来估算产品收入。因此，针对公司未来各产品收入的预测，均有充足的证据支持，充分考虑了各项风险，符合客观谨慎原则。

公司后期各项费用及支出相关预测，是在充分分析公司报告期运营情况及未来调整方向后得出，是客观谨慎的。对折现系数计算过程重新检验，计算程序无误，参数选择合理，充分考虑了企业特定风险，并在平均资本成本中反映，符合客观谨慎原则。

2、市场法评估客观谨慎

对于市场法，保荐机构已根据发行人已上市销售产品及在研产品恰当选择了可比上市公司，并根据科创板对投资者资金、交易经验方面的要求给予科创板公司流动性方面的折扣，因此市场法所得预测市值是客观谨慎的。

（二）风险提示情况

本次发行的发行结果受到证券市场整体情况、投资者对本次发行方案的认可程度等多种内、外部因素的影响，存在因发行认购不足、预计发行后总市值不满足要求等导致发行中止甚至发行失败的风险。发行人已在招股说明书“第四节 风险因素”之“六 发行失败的风险”中充分披露并提示风险。

（三）核查意见

保荐机构认为，本次评估所得预计市值是客观谨慎的，同时，本次发行的发行结果受到证券市场整体情况、投资者对本次发行方案的认可程度等多种内、外部因素的影响，存在因发行认购不足、预计发行后总市值不满足要求等导致发行中止甚至发行失败的风险，发行人已于招股说明书中充分提示上述风险。

第9题 关于市场前景

请发行人：（1）补充披露报告期内历年聚乙二醇长效干扰素较核苷（酸）类药物的市场份额情况，是否严重小于恩替卡韦等主流产品，是否存在市场份额逐年下降的趋势；（2）详细披露聚乙二醇长效干扰素的流感样症候、血液系统副作用、精神方面、脏器等等各方面的副作用，并对比恩替卡韦等药物的副作用，补充披露上述情况与其市场份额结构之间的关系；（3）补充披露血清转换、血清清除与产生抗体和治愈之间的关系，与副作用相比是否具有重大意义；（4）结合恩替卡韦带量采购的中标情况、派格宾与恩替卡韦的产品差异及替代性、两类药物疗效差异及适用人群、主流治疗方法的选择等一系列因素，进一步披露该药物大幅降价对发行人的销售是否产生重大不利影响；（5）结合上述情况，补充披露相关药物的未来市场前景，是否存在业绩下滑的风险，做好风险提示及重大事项提示；发行人的信息披露是否存在重大遗漏或误导性陈述。

请发行人说明公司的长效药物平台均采用 Y 型聚乙二醇平台，是否可能面临该技术平台不适合所有重组蛋白药物的风险，或竞争对手可能开发出性能更加优良的长效化技术平台的风险。

请保荐机构、发行人律师核查并发表意见。

回复：

一、发行人补充披露

（一）补充披露报告期内历年聚乙二醇长效干扰素较核苷（酸）类药物的市场份额情况，是否严重小于恩替卡韦等主流产品，是否存在市场份额逐年下降的趋势；

根据广州标点医药信息股份有限公司出具的《我国肝病用药及肝病用干扰素市场研究报告》，2016年-2017年，我国聚乙二醇长效干扰素 α 较核苷（酸）类药物的市场份额情况如下：

单位：亿元

年度	抗病毒药物整体市场 ¹³		聚乙二醇干扰素 α		核苷（酸）类药物	
	市场规模	占比	市场规模	占比	市场规模	占比
2017年	191.21	100.00%	14.12	7.38%	162.33	84.90%
2016年	185.77	100.00%	15.04	8.10%	157.50	84.78%

2017年，核苷（酸）类药物在抗病毒药物整体市场份额占比为84.90%，聚乙二醇干扰素 α 市场份额占比为7.38%，聚乙二醇干扰素 α 在慢性乙肝抗病毒用药市场份额占比显著小于核苷（酸）类药物，2016年、2017年，聚乙二醇长效干扰素 α 较核苷（酸）类药物的市场份额基本稳定。相关原因请参见本反馈回复“问题3”之“（二）结合目前乙肝治疗领域指南规范、行业共识及实际用药情况，补充说明发行人主要产品派格宾与核苷（酸）类药物是否属于替代竞争关系，联合治疗方案实际占比情况及未来趋势，发行人认为核苷（酸）类药物药价下降将促进派格宾销售持续增加的依据，是否客观谨慎。”

发行人已在招股说明书“第六节 业务与技术”之“二、公司所处行业基本情况”之“（四）产品的行业发展状况及竞争格局”之“1、派格宾”之“（3）行业内的主要企业、产品市场地位”中进行了补充披露。

¹³ 包含聚乙二醇干扰素 α 、短效干扰素、核苷（酸）类药物

(二) 详细披露聚乙二醇长效干扰素的流感样症候、血液系统副作用、精神方面、脏器等等各方面的负作用，并对比恩替卡韦等药物的负作用，补充披露上述情况与其市场份额结构之间的关系；

1、聚乙二醇干扰素 α 的副作用（不良反应）情况

根据派格宾慢性乙肝 III 期临床试验的安全性分析结果，派格宾发生的主要不良反应（派格宾 48 周，慢性乙肝成年患者发生率 $\geq 10\%$ 的不良反应）包括流感样症状、血液及淋巴系统症状、皮肤样症状、消化系统症状及代谢相关症状，具体情况如下：

主要不良反应类型	不良反应数量和比例 (n=538)
流感样症状	
发热	411 (76%)
乏力	278 (52%)
头痛	217 (40%)
肌痛	172 (32%)
食欲下降	132 (25%)
头晕	129 (24%)
畏寒	65 (12%)
恶心	66 (12%)
关节痛	59 (11%)
血液及淋巴系统	
嗜中性粒细胞计数降低	117 (22%)
丙氨酸氨基转移酶升高	92 (17%)
皮肤样症状	
脱发	148 (28%)
消化系统症状	
齿龈出血	64 (12%)
代谢相关症状	
体重下降 $\geq 10\%$	82 (16%)

注：体重下降为用药 48 周时体重与基线对比体重下降 $\geq 10\%$ ，48 周有体重数据为 513 例。

其他发生率在 1%-10% 的不良反应还包括精神和部分脏器方面¹⁴，如：

¹⁴ 相关少见、罕见不良反应的具体情况请参见派格宾的产品说明书，

(1) 精神方面不良反应：失眠、嗜睡、睡眠质量差、味觉障碍、记忆损害、感觉减退、困倦、烦躁不安、愤怒、情绪改变、抑郁、倦怠等；

(2) 脏器方面不良反应：心悸、耳鸣、甲状腺功能亢进症、甲状腺功能减退症、眼睛不适、腹部不适、鼻咽炎、咽炎、咳嗽、皮疹、瘙痒等。

2、核苷（酸）类药物的副作用（不良反应）情况

《慢性乙型肝炎防治指南》（2015年版、2019年版征求意见稿）推荐的其他一线治疗药物为恩替卡韦、替诺福韦酯和替诺福韦艾拉酚胺，上述药物原研药的主要不良反应包括情况如下：

药物名称	不良反应情况
恩替卡韦（博路定）	2年恩替卡韦治疗的主要不良反应为疲劳，头痛，腹泻，恶心，失眠等，但发生率均低于2%
替诺福韦酯（韦瑞德）	48周替诺福韦酯治疗的主要不良反应为恶心（8%），腹痛，腹泻，头痛，头晕，乏力，鼻咽炎，背痛和皮疹（>5%）。另外在上市后还发现了乳酸性酸中毒、肾功能损害和骨矿物质密度下降等不良反应。
替诺福韦艾拉酚胺（韦立德）	最常报告的不良反应为头痛（12%）、恶心（6%）及疲劳（6%）。

除上述不良反应，由于在使用核苷（酸）类药物进行治疗，如果不当停药，会有乙肝严重急性加剧的情况，因此《慢性乙型肝炎防治指南》（2015年版、2019年版征求意见稿）均提出，“密切关注患者治疗依从性问题：包括用药剂量、使用方法、是否有漏用药物或自行停药等情况，确保患者已经了解随意停药可能导致的风险，提高患者依从性。”

3、相关副作用（不良反应）情况与两类药物市场份额结构之间的关系

不良反应较多是聚乙二醇干扰素 α 在慢性乙肝抗病毒用药市场份额占比显著小于核苷（酸）类药物的主要原因之一，此外，导致上述情况的其他主要原因还包括：

(1) 核苷（酸）类药物均为口服用药，使用便利性高；

(2) 核苷（酸）类药物难以实现安全停药，需长期服药，个体累计用药量显著高于聚乙二醇干扰素 α ；

(3) 核苷（酸）类药物在抑制乙肝病毒复制中的作用较为明显，能够实现基本的治疗终点；

(4) 部分患者对药物价格较为敏感，而聚乙二醇干扰素 α 的用药成本相对较高。

发行人已在招股说明书“第六节 业务与技术”之“二、公司所处行业基本情况”之“（四）产品的行业发展状况及竞争格局”之“1、派格宾”之“（1）慢性乙型肝炎疾病及治疗概述”中进行了补充披露。

（三）补充披露血清转换、血清清除与产生抗体和治愈之间的关系，与副作用相比是否具有重大意义；

1、补充披露血清转换、血清清除与产生抗体和治愈之间的关系

血清转换、血清清除、抗体产生等均属于慢性乙肝血清学检测指标中的相关概念。在国内，慢性乙肝血清学检测指标通常被称为“两对半”，包括 2 对相对应的指标（①表面抗原（HBsAg）和表面抗体（HBsAb）；②e 抗原（HBeAg）和 e 抗体（HBeAb））及 1 个单独的指标（核心抗体（HBcAb）），表面抗原（HBsAg）和 e 抗原（HBeAg）均为受感染肝细胞表达的蛋白质，抗体是指由于抗原的刺激而产生的具有保护作用的蛋白质，患者受表面抗原（HBsAg）刺激后会产生表面抗体，受 e 抗原（HBeAg）刺激后会产生 e 抗体。2 对相对应的指标是血清学检测最为重要的指标。此外，乙肝病毒 DNA 水平（HBV DNA）也属于较为主要的检测指标，上述相关概念的基本情况和关系如下：

相关概念		具体含义和关系	对应的治疗终点/俗称
HBV DNA 转阴		判断感染后乙肝病毒的复制强度，转阴意味着乙肝病毒的复制强度较弱。	基本的治疗终点（铜牌）
e 抗原（HBeAg）和 e 抗体（HBeAb）	血清清除	在血清学检测中，患者 e 抗原由阳性转换为阴性，称为 e 抗原血清清除，说明患者体内 e 抗原表达水平极低。	满意的治疗终点（俗称“大三阳转小三阳”，银牌）
	血清转换	在血清学检测中，在 e 抗原血清清除的情况下，检测出患者 e 抗体由阴性转为阳性，称为实现 e 抗原血清学转换；实现 e 抗原血清学转换意味着患者针对 e 抗原的免疫能力较强。	

表面抗原 (HBsAg) 和 表面抗体 (HBsAb)	血清清除	在血清学检测中, 患者表面抗原由阳性转换为阴性, 称为表面抗原血清清除, 说明患者体内表面抗原表达水平极低。	理想的治疗终点 (即临床治愈, 金牌)
	血清转换	在血清学检测中, 在表面抗原血清清除的情况下, 检测出患者表面抗体由阴性转为阳性, 称为实现表面抗原血清学转换; 实现表面抗原血清学转换意味着患者针对表面抗原的免疫能力较强。	

2、与副作用相比是否具有重大意义

一方面, 尽管使用聚乙二醇干扰素 α 治疗不良反应相对较大, 但在实现①安全停药②更高治疗目标及③降低肝癌风险方面, 具有核苷 (酸) 类药物不可替代的作用¹⁵, 与副作用相比具有重大意义:

现有研究表明¹⁶, 与核苷 (酸) 类药物相比, 使用聚乙二醇干扰素 α 治疗的慢性乙肝患者进一步降低了约 90% 的肝癌发生风险。

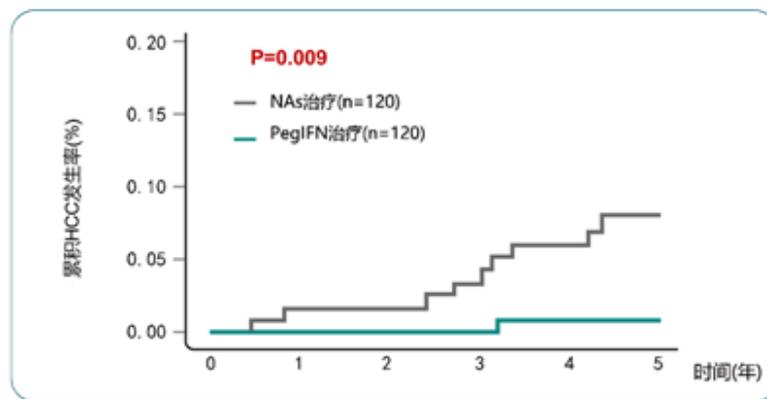


图: 聚乙二醇干扰素 α 治疗较核苷 (酸) 类药物显著降低 90% 肝癌发生风险

在《中国慢性乙型肝炎防治指南》(2019 年版征求意见稿) 中新增聚乙二醇干扰素 α 进一步降低肝硬化、肝癌的发生率的循证医学证据:

“比较 119 对单独应用聚乙二醇干扰素 α 或恩替卡韦 (核苷 (酸) 类药物的一种) 治疗并随访 5 年的数据发现, 应用聚乙二醇干扰素 α 治疗的患者 5 年内

¹⁵ 具体内容请参见本反馈回复之“问题 3”之“(一) 主要核苷 (酸) 类药物如恩替卡韦药价的下降幅度, 目前定价水平及可比疗程内与发行人的比较情况, 是否与发行人主要产品派格宾在价格上存在重大差异, 是否会对发行人产品未来销售形成重大不利影响, 如有, 请做重大事项提示”。

¹⁶ Kuang-Hao Liang, Chao-wei Hsu, Ming-Ling Chang, et al, Peginterferon is superior to nucleos(t)ide analogs for prevention of hepatocellular carcinoma in chronic hepatitis B, Journal of Infectious Diseases Advance Access published November 17, 2015.

均未发肝癌；而恩替卡韦治疗者在随访第 4、5 年时分别有 2 例、1 例肝癌，与模型预测发生率间无显著差别。另一项包括 682 例应用核苷（酸）类药物、430 例应用干扰素单独或联合核苷（酸）类药物治疗的回顾性研究提示，在中位随访 5.41 年间共 31 例发生肝癌，接受干扰素治疗患者的 10 年累积肝癌发生率明显低于核苷（酸）类药物治疗患者（2.7% vs 8.0%）。聚乙二醇干扰素 α 在降低乙型肝炎病毒相关肝癌发生率方面的作用值得进步深入研究。”

另一方面，聚乙二醇干扰素 α 用药后的主要不良反应集中在流感样症状、皮肤样症状及血液淋巴系统等方面，常见不良反应程度相对轻微，且主要与人体免疫调节机制有关，均为可控、可逆的不良反应。

综上，尽管聚乙二醇干扰素 α 的副作用（不良反应）相对较大，但在实现更高的治疗目标上，使用聚乙二醇干扰素 α 进行抗病毒治疗仍具有重大意义。

发行人已在招股说明书“第六节 业务与技术”之“二、公司所处行业基本情况”之“（四）产品的行业发展状况及竞争格局”之“1、派格宾”之“（1）慢性乙肝疾病及治疗概述”中进行了补充披露。

（四）结合恩替卡韦带量采购的中标情况、派格宾与恩替卡韦的产品差异及替代性、两类药物疗效差异及适用人群、主流治疗方法的选择等一系列因素，进一步披露该药物大幅降价对发行人的销售是否产生重大不利影响

一方面，两类药物治疗所追求的目标存在显著差异，两者目标患者人群也存在重大差异，另一方面，两类药物在联合治疗实现临床治愈方面具有重大意义，两类药物并不存在替代竞争关系。发行人认为，带量采购后核苷（酸）类仿制药价格的大幅下降不会对发行人的销售产生重大不利影响：

1、两类药物治疗所追求的目标存在显著差异，两者目标患者人群也存在重大差异

随着以 4+7 为代表的带量采购模式在各省、直辖市、自治区的不断实施，恩替卡韦（ETV）和替诺福韦酯（TDF）的仿制药出现了大幅降价，平均降幅超过 90%，目前 1 年的治疗费用约在 200 元左右，显著低于聚乙二醇干扰素 α 相同周期下的治疗费用。但结合两类药物的作用机制，聚乙二醇干扰素 α 在实现不同治疗目标方面显著不同于核苷（酸）类药物：

(1) 核苷(酸)类药物主要治疗目标在于实现基本的治疗终点,但在实现该治疗终点后,难以实现安全停药,停药复发率较高,需长期用药,患者未来的肝癌发生风险仍处于较高水平。

(2) 聚乙二醇干扰素 α 则在实现安全停药、实现满意的治疗终点(HBeAg转阴)上具有显著优势。

(3) 对于优势患者,采用两类药物联合治疗方案能够实现较高的临床治愈率。

因此,若患者不存在特殊的情况¹⁷下,且为了达到更高的治疗目标,实现安全停药、实现满意的治疗终点甚至理想的治疗终点、大幅度降低未来肝癌发生风险,患者通常需要使用聚乙二醇干扰素 α 进行治疗。

2、两类药物在联合治疗实现临床治愈方面具有重大意义,两类药物并不存在替代竞争关系

在实现临床治愈后,患者的5年肝癌发生率将大幅度下降至1%左右,与正常人相似,具有极大的远期获益,因此,《慢性乙型肝炎防治指南》(2015年版)明确提出“对于部分适合的患者应尽可能追求慢性乙肝的临床治愈”,临床治愈成为现阶段慢性乙肝患者追求的最高治疗目标。

近期一系列研究表明,两类药物联合的治疗策略可以提高慢性乙肝患者HBsAg的清除率,特别是部分优势患者治疗效果更显著,该方案也是目前实现慢性乙肝临床治愈最具可行性的方案。《聚乙二醇干扰素 α 治疗慢性乙型肝炎专家共识》(2017年版)明确指出:对于核苷(酸)类药物经治的患者,在一部分应答人群¹⁸应用序贯/联合聚乙二醇干扰素 α 策略,有机会实现满意甚至理想的治疗终点,从而追求临床治愈。《中国慢性乙型肝炎防治指南》(2019年版征求意见稿)也明确提及对于核苷经治的慢性乙肝患者,对于符合一定条件的优势人群联合聚乙二醇干扰素 α 可以使部分患者获得临床治愈。因此,两类药物在联合治疗实现临床治愈方面具有重大意义。

¹⁷ 例如,肝衰竭患者、肝移植患者等

¹⁸ ①HBV DNA持续低于检测下限且HBeAg < 100 PEIU,序贯联合Peg-IFN可实现较高的HBeAg血清学转换率。在此基础上根据患者情况可进一步追求HBsAg清除;②HBV DNA低于检测下限,HBeAg < 1500 IU/ml且HBeAg消失,序贯联合Peg-IFN可实现较高的HBsAg清除率。

综上，从药物的使用人数和目前市场规模来看，核苷（酸）类药物显著超过聚乙二醇干扰素 α ，但由于两类药物治疗所追求的目标存在显著差异，且两类药物在联合治疗实现临床治愈方面具有重大意义，发行人认为，随着核苷（酸）类仿制药价格大幅下降，一方面，在一定程度上提升了抗病毒患者在追求更高治疗目标的支付能力；另一方面，核苷（酸）类药物经治患者人数的增加在某种程度上也提高了优势患者在未来为追求更高治疗目标而联用聚乙二醇干扰素 α 的可能性。

发行人已在招股说明书“第六节 业务与技术”之“二、公司所处行业基本情况”之“（四）产品的行业发展状况及竞争格局”之“1、派格宾”之“（3）行业内的主要企业、产品市场地位、市场容量情况”中进行了补充披露。

（五）结合上述情况，补充披露相关药物的未来市场前景，是否存在业绩下滑的风险，做好风险提示及重大事项提示；发行人的信息披露是否存在重大遗漏或误导性陈述。

1、结合上述情况，补充披露相关药物的未来市场前景

结合上述情况，发行人认为，派格宾未来具有良好的市场前景，主要原因包括：

（1）根据发表于权威医学杂志《柳叶刀·胃肠病与肝脏病学》通过针对全球不同地区的流行病学模型测算的研究，中国大陆约有 3231.50 万人需要接受抗病毒治疗，而接受抗病毒治疗的人数为 350 万人，接受治疗的比例仅为 11%。此外，近年来我国每年报告的乙型肝炎发病数均接近或超过 100 万，未来期间仍有大量的慢性乙肝患者需要接受抗病毒治疗；

（2）随着慢性乙肝临床治愈科学证据的不断完善和相关理念的逐渐深入，作为未来一段期间追求慢性乙肝临床治愈的主要路径，派格宾与核苷（酸）类药物联合用药将拥有较大市场潜力。

2、是否存在业绩下滑的风险，做好风险提示及重大事项提示

根据前文论述，核苷（酸）类药物与聚乙二醇干扰素 α 并不属于替代竞争关系，两者在追求的治疗目标上存在较为明显的差异，使用聚乙二醇干扰素 α 单药或联合治疗的患者主要以实现安全停药、达到更高的治疗终点以及期望降低自身肝癌发生率为主要目标。尽管如此，核苷（酸）类仿制药物大幅降价

可能导致部分原希望追求安全停药或更高治疗目标的患者考虑到用药成本和便利性后，放弃选择聚乙二醇干扰素 α 进行抗病毒治疗。此外，若慢性乙肝临床治愈理念深入速度不及预期，或联合治疗方案的循证医学证据质量和数量不及预期，或者临床医生或慢性乙肝患者对于临床治愈和联合治疗的认知深度和速度不及预期、临床医生对于如何通过有效诊疗手段实现临床治愈的理解和应用情况不及预期等，均可能导致长效干扰素市场规模无法持续增长，甚至让更多患者趋向选择核苷（酸）类药物，使长效干扰素市场规模持续下降，影响公司派格宾产品的销售。

发行人已在招股说明书之“重大事项提示”中对核苷（酸）类药物大幅降价情况及对发行人影响情况进行补充披露，并在招股说明书之“第六节 业务与技术”中进行了补充披露。

3、发行人的信息披露是否存在重大遗漏或误导性陈述

发行人的信息披露不存在重大遗漏或误导性陈述，在发行人信息披露的内容中：

（1）核苷（酸）类药物和聚乙二醇干扰素 α 的药物信息和行业趋势主要来自于最新的慢性乙肝治疗领域权威指南、专家共识、近期国内部分顶级肝病专家开展的一系列探索性研究的结论、派格宾的临床试验结果以及该领域公开发表的文献等，相关内容权威、客观、真实，**发行人披露的信息并不存在重大遗漏或误导性陈述；**

（2）核苷（酸）类药物和聚乙二醇干扰素 α 的市场数据主要来自于广州标点医药信息股份有限公司出具的研究报告《我国肝病用药及肝病用干扰素市场研究报告》，该公司系国内较为知名的医药经济信息提供方，申报国内 IPO 的医药企业披露的招股说明书中已有多家引用该公司的信息数据。发行人认为相关数据客观、真实，**发行人披露的信息并不存在重大遗漏或误导性陈述。**

发行人已在招股说明书“第六节 业务与技术”之“二、公司所处行业基本情况”之“（四）产品的行业发展状况及竞争格局”之“1、派格宾”之“（3）行业内的主要企业、产品市场地位、市场容量情况”中进行了补充披露。

二、发行人说明

(一) 请发行人说明公司的长效药物平台均采用 Y 型聚乙二醇平台，是否可能面临该技术平台不适合所有重组蛋白药物的风险

1、发行人的长效药物平台并非均采用 Y 型聚乙二醇平台

发行人的长效药物平台并不局限于采用 Y 型聚乙二醇（YPEG）作为活性修饰剂，而是根据所修饰药物特点选择合适的活性修饰剂进行长效化开发。以 ACT50 为例，公司根据该蛋白质药物的特点进行慎重评估和科学论证后，选择了其他类型的聚乙二醇作为 PEG 活性修饰剂。

2、发行人的长效药物平台并不适合所有重组蛋白质

由于不同重组蛋白质药物性质差异极大，一方面，并非全部的重组蛋白质药物均适合聚乙二醇修饰，另一方面，在聚乙二醇长效化修饰中，PEG 活性修饰剂相当于该平台技术中进行长效化修饰的“原材料”，选择不同的 PEG 活性修饰剂进行修饰与药物特点紧密相关，需进行详细的科学论证，因此，Y 型聚乙二醇无法针对所有重组蛋白质药物进行修饰。

发行人选择 Y 型聚乙二醇(YPEG)对 rhG-CSF, rhEPO, rhGH, rhIFN- α (2a,2b) 等重组蛋白质药物进行修饰，是在对修饰后药物体外活性、免疫原性、进入体内的分布、代谢特点以及临床需求等在内的一系列重要因素进行慎重评估和科学论证后作出的。派格宾的获批上市以及 YPEG-G-CSF、YPEG-EPO 和 YPEG-GH 的相关临床试验结果表明，发行人选择 Y 型聚乙二醇（YPEG）对上述药物进行修饰是较为合适的，也基本验证了早期药物开发阶段的判断。

综上，选择何种蛋白质药物进行开发以及如何进行开发依靠的是发行人对重组蛋白质药物的整体科学判断，发行人并未计划利用自身的长效药物平台对所有重组蛋白质药物进行修饰。因此，不存在由此而产生的重组蛋白质药物技术开发风险。

（二）是否存在竞争对手可能开发出性能更加优良的长效化技术平台的风险

重组蛋白质药物的长效化技术，除 PEG 化修饰外，主要还包括糖基化、融合蛋白¹⁹、微囊化等，具体情况如下：

（1）糖基化糖链序列复杂，目前的检测分析手段有限，检测分析难度较大，不利于药物的质控。

（2）融合蛋白技术存在较为严重的免疫原性风险，可能影响药物的疗效和安全性。

（3）微囊化技术可实现缓释/控释目的，但制备工艺比较复杂，存在较难克服重组蛋白质原药免疫原性高的缺陷，并且微囊化效率和药物释放效率波动大，存在突释的风险。

PEG 生物亲和性较好，不但可以改善蛋白质药物的药代动力学特性，减少给药频度，提高疗效，而且还可以降低蛋白质药物的免疫原性，有利于保障药物疗效、提高安全性；在部分蛋白质药物，从修饰机理和影响机制看，PEG 化修饰具有显著优势。

目前，全球已有 10 个以上 PEG 化长效蛋白质药物获批上市，PEG 化修饰技术是目前主流的重组蛋白质药物长效化修饰技术。相较而言，其它长效化修饰技术在较长的一段时期内很难取代 PEG 化修饰技术。

就发行人的聚乙二醇重组蛋白质修饰平台技术而言，目前已有 5 个聚乙二醇重组蛋白质药物获批临床，注册分类均为 1 类，申报临床数量排名全国第一，该技术成熟性较高，代表性产品水准达到甚至超过国际水平²⁰，结合现有的情况来看，发行人认为，短期内暂不存在竞争对手开发出性能更加优良的长效化技术平台的风险。

¹⁹ 如引入抗体 Fc 片段、融合人血清白蛋白

²⁰ 具体参见首轮反馈回复之“问题 9”之“（二）结合《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》（以下简称“科创板招股说明书格式准则”）第五十四条的规定，充分披露发行人现有核心技术中能够衡量发行人核心竞争力或技术实力的关键指标、具体表征及与可比公司的比较情况等，发行人应使用易于投资者理解的语言及数据充分分析其核心技术的先进性，在境内与境外发展水平中所处的位置”。

三、保荐机构、发行人律师核查意见

保荐机构、发行人律师执行了下述核查程序：

（1）查阅了《我国肝病用药及肝病用干扰素市场研究报告》；

（2）查阅了派格宾、核苷（酸）类药物产品使用说明书中关于副作用（不良反应）情况，取得了发行人关于不良反应与两类药物市场份额结构间的说明；

（3）检索了关于抗原、抗体、血清学清除、血清学转换、HBV DNA 等相关概念和含义；

（4）获取了发行人关于与副作用相比，聚乙二醇干扰素 α 的治疗是否具有重大意义的说明及关于未来市场前景的说明；

（5）获取了发行人关于长效药物平台的说明、获取了发行人关于竞争对手是否可能开发出性能更优良的长效化技术平台的风险，并查阅了相关文献证据。

经核查，保荐机构、发行人律师认为：

（1）目前，聚乙二醇干扰素 α 在慢性乙肝抗病毒用药市场份额占比显著小于核苷（酸）类药物；

（2）尽管聚乙二醇干扰素 α 的副作用（不良反应）相对较大，但在实现更高的治疗目标上，使用聚乙二醇干扰素 α 进行抗病毒治疗仍具有重大意义；

（3）随着核苷（酸）类仿制药价格大幅下降，一方面，在一定程度上提升了抗病毒患者在追求更高治疗目标的支付能力；另一方面，核苷（酸）类药物经治患者人数的增加在某种程度上也提高了上述人群在未来为追求更高治疗目标而联用聚乙二醇干扰素 α 的可能性；

（4）一方面，两类药物治疗所追求的目标存在显著差异，两者目标患者人群也存在重大差异，另一方面，两类药物在联合治疗实现临床治愈方面具有重大意义，两类药物并不存在替代竞争关系。**发行人认为**，带量采购后核苷（酸）类仿制药价格的大幅下降不会对发行人的销售产生重大不利影响，**尽管如此**，核苷（酸）类仿制药大幅降价可能导致部分原希望追求安全停药或更高治疗目标的患者考虑到用药成本和便利性后，放弃选择聚乙二醇干扰素 α 进行抗病毒治疗。此外，若慢性乙肝临床治愈理念深入速度不及预期，或联合治疗方案

的循证医学证据质量和数量不及预期，或者临床医生或慢性乙肝患者对于临床治愈和联合治疗的认知深度和速度不及预期、临床医生对于如何通过有效诊疗手段实现临床治愈的理解和应用情况不及预期等，均可能导致长效干扰素市场规模无法持续增长，甚至让更多患者趋向选择核苷（酸）类药物，使长效干扰素市场规模持续下降，影响公司派格宾产品的销售。

(5) 派格宾具有良好的市场前景，不存在业绩大幅下滑的风险，相关信息披露不存在重大遗漏或误导性陈述；

(6) 发行人的长效药物平台并不适用于所有重组蛋白药物，短期内暂不存在竞争对手开发出性能更加优良的长效化技术平台的风险。

第 10 题 关于其他三种抗肿瘤疾病生物药物

请发行人：（1）补充披露相关药物的具体上市时间、是否为早期仿制药、目前属于第几代产品、较相关国际主流药品之间的代差、药效、不良反应等方面的差异和价格差异；（2）结合报告期内上述产品的市场占有率不高等情况，补充披露相关药品的具体竞争优势，以及是否具有先进性；（3）补充披露目前的生物防治药物是否需要完成一致性评价或类似评价。

请保荐机构、发行人律师核查并发表意见。

回复：

一、发行人补充披露

（一）补充披露相关药物的具体上市时间、是否为早期仿制药、目前属于第几代产品、较相关国际主流药品之间的代差、药效、不良反应等方面的差异和价格差异

公司现有 3 个上市的肿瘤治疗相关造血生长因子药物的上市时间、是否为早期仿制药、目前属于第几代产品，较相关国际主流药品之间代差、药效、不良反应等方面的差异和价格差异情况如下：

相关情况	特尔立	特尔津	特尔康
上市时间	1997 年	1999 年	2005 年

相关情况	特尔立	特尔津	特尔康
是否属于仿制药	与当时国外细胞因子类药物相似的药物，均属原国家 2 类新药		
属于第几代产品	第一代 rhGM-CSF 药物	第一代 rhG-CSF 药物	第一代 rhIL-11 药物
较相关国际主流药品之间的代差	目前 rhGM-CSF 不存在长效化制剂 ，特尔立与主流药品 均属于同代产品 ，原研药物为 Leukine	目前，rhG-CSF 存在两代产品，可分为短效制剂和长效制剂。国际上原研短效制剂和长效制剂为安进（Amgen）的 Neupogen 和 Neulasta，两者均为国际主流药品。 特尔津与 Neulasta 存在代差，与 Neupogen 无代差。	目前 rhIL-11 不存在长效化制剂 ，特尔康与主流药品 均属于同代产品 ，原研药物为 Neumega
较相关国际主流药品的药效差异	类似，无明显差异	特尔津在药效方面与短效原研药 Neupogen 类似，无明显差异； Neulasta 大大降低了注射频率，提高了依从性，药效与短效比较无显著差异。	类似，无明显差异
较相关国际主流药品的不良反应差异	类似	类似	类似
价格差异	特尔立（150 μg）：73.10 元/针（2018 年平均价格）； Leukine 未在国内销售，其在美国的价格约为 1,901.64 元/针（250 μg，275.60 美元）。 国际主流药品销售单价显著高于特尔立。	特尔津（300 μg）：129.23 元/针（2018 年平均价格）； Neupogen、Neulasta 均未在国内销售，上述两类药物在美国价格约为 2,511.60 元/针（417.33 美元）、44,944.69 元/针（6,513.72 美元） 国际主流药品销售单价显著高于特尔津。	特尔康（1.5mg）：109.47 元/针（2018 年平均价格）； Neumega 未在国内销售，暂未取得该药物在国外的销售价格。

发行人已在招股说明书“第六节 业务与技术”之“二、公司所处行业基本情况”之“（四）产品的行业发展状况及竞争格局”之“2、特尔津、特尔立、特尔康”之“（2）产品技术水平及特点”中进行了补充披露。

(二) 结合报告期内上述产品的市场占有率不高等情况，补充披露相关药品的具体竞争优势，以及是否具有先进性

1、报告期内上述产品的市场占有率情况

根据广州标点医药信息股份有限公司出具的《我国抗肿瘤及肿瘤治疗相关造血生长因子药物市场分析报告》，上述产品在报告期内的市场占有率情况如下：

类型	市场排名 (2017年度)	2018年度	2017年度	2016年度
特尔立	1	/	63.33%	61.25%
特尔津 ²¹	3	/	6.81%	5.96%
特尔康	3	/	8.86%	9.32%

特尔立于 1997 年获批上市，是首个国产上市的重组人粒细胞巨噬细胞刺激因子（rhGM-CSF）药物，在国内 rhGM-CSF 市场中长期排名第一，2017 年市场份额为 63.33%，是该领域的领导品牌。

特尔津于 1999 年获批上市，是国内第 4 个获批上市的重组人粒细胞刺激因子（rhG-CSF）药物，2017 年市场占有率为 6.81%，位列齐鲁制药的瑞白（45.83%）和麒麟制药的惠尔血（9.43%）之后，在 rhG-CSF 市场排名第 3。特尔津的市场占有率较低的主要原因系国内获批上市的 rhG-CSF 产品较多，且麒麟制药的惠尔血和上市时间较早，较早完成市场布局，抢占了市场先机；齐鲁制药是大型综合性现代制药企业，有较强的综合竞争力。

特尔康于 2005 年获批上市，是国内第 5 个获批上市的重组人白介素-11（rhIL-11）药物，2017 年市场占有率为 8.86%，位列齐鲁制药的巨和粒（63.39%）和华润昂德生物药业有限公司的百杰依（13.15%）之后，在 rhIL-11 市场排名第 3。特尔康的市场占有率较低的原因主要系上市相对较晚，竞争对手较早完成市场布局，抢占了市场先机。

2、补充披露相关药品的具体竞争优势，以及是否具有先进性

公司上述药物的竞争优势主要体现为质量优势：

①上述药品蛋白质原液质量总体高于现行《中国药典》和《欧洲药典》要求；

²¹ 特尔津的市场占有率及市场排名为该药物在短效粒细胞刺激因子药物的市场占有率和排名。

②除了 rhGM-CSF 因目前国内标准品制备机构尚无含量标准物质制备计划以外，公司均为现行国家标准物质原料提供单位，特尔立、特尔康和特尔津 3 个重组蛋白质药物在核心质量指标²²中具有一定优势。

综上，特尔立、特尔康和特尔津在质量方面具有先进性，体现了公司蛋白质药物生产平台技术的先进性。

发行人已在招股说明书“第六节 业务与技术”之“二、公司所处行业基本情况”之“（四）产品的行业发展状况及竞争格局”之“2、特尔津、特尔立、特尔康”之“（3）行业内的主要企业、产品市场地位”中进行了补充披露。

（三）补充披露目前的生物仿制药物是否需要完成一致性评价或类似评价

一致性评价针对的是化学仿制药，截至本反馈回复签署之日，针对生物制品，国家并未出台强制要求生物类似药进行一致性评价或类似评价的政策，目前已上市的生物类似药无需完成一致性评价或类似评价。

发行人已在招股说明书“第六节 业务与技术”之“二、公司所处行业基本情况”之“（四）产品的行业发展状况及竞争格局”之“2、特尔津、特尔立、特尔康”之“（3）行业内的主要企业、产品市场地位”中进行了补充披露。

二、保荐机构、发行人律师核查意见

保荐机构、发行人律师执行了下述核查程序：

- （1）查阅了特尔立、特尔康、特尔津的药品使用说明书；
- （2）查阅了相关国际主流产品的药品使用说明书和价格信息；
- （3）查阅了《我国抗肿瘤及肿瘤治疗相关造血生长因子药物市场分析报告》及其他行业研究报告。

经核查，保荐机构、发行人律师认为：

- （1）特尔立、特尔康和特尔津在质量方面具有先进性，体现了发行人蛋白质药物生产平台技术的先进性。；

²² 具体请参见首轮反馈回复之“问题 8”之“（二）结合《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》（以下简称“科创板招股说明书格式准则”）第五十四条的规定，充分披露发行人现有核心技术中能够衡量发行人核心竞争力或技术实力的关键指标、具体表征及与可比公司的比较情况等，发行人应使用易于投资者理解的语言及数据充分分析其核心技术的先进性，在境内与境外发展水平中所处的位置”之“2、蛋白质药物生产平台技术”之“（4）现有核心技术中能够衡量发行人核心竞争力或技术实力的关键指标、具体表征及与可比公司的比较情况”。

(2) 针对生物制品，国家并未出台强制要求生物类似药进行一致性评价或类似评价的政策，目前已上市的生物类似药无需完成一致性评价或类似评价。

第 11 题 关于在研药品

报告期内，发行人的在研药物主要为 Y 型聚乙二醇重组人粒细胞刺激因子，同时在研慢性乙肝临床治愈临床试验，其余研发项目均处于早起研发阶段；此外，招股说明书披露其药物涉及十三五研究用药。

请发行人：（1）详细披露发行人研发投入的具体投向，结合是否为新药研发或仿制药等，补充披露是否符合医药研发行业的惯例；（2）结合恒瑞对 Y 型聚乙二醇重组人粒细胞刺激因子注射药大幅降价加入医保的有关情况，详细披露在研的 Y 型聚乙二醇重组人粒细胞刺激因子注射液是否为仿制药，以及首仿的有关情况、目前市场竞争情况、发行人未来研发成功后的销售渠道及竞争情况，并披露对发行人持续经营能力是否造成重大不利影响、相关研发是否证明发行人具有研发实力；（3）结合对慢性乙肝临床治愈临床试验的研发投入，补充披露历史中慢性乙肝临床治愈临床试验的研发情况及研发结果，以及研发成功的难度，对发行人生产经营是否可能产生重大不利影响；（4）补充披露十三五研究用药的数量及其含义，是否存在误导性陈述；（5）披露在研药物所针对的具体适应症的患者人数和市场规模的情况。

请发行人结合目前产品管线和在研产品为仿制药的情形，审慎论证是否符合科创板定位。

请保荐机构、发行人律师审慎评估，充分核查并发表意见。

回复：

一、发行人补充披露

(一) 详细披露发行人研发投入的具体投向，结合是否为新药研发或仿制药等，补充披露是否符合医药研发行业的惯例

1、发行人研发投入的具体投向，是否为新药研发或仿制药等

2016年、2017年、2018年及2019年上半年，公司的研发支出分别为9,299.69万元、4,395.59万元、4,333.47万元和2,843.99万元，具体投向情况如下：

序号	研发项目	2019年 1-6月	2018年	2017年	2016年
1	派格宾	-	-	2,214.92	8,255.24
2	Y型PEG化重组人生长激素(YPEG-GH)	566.48	807.05	79.19	0.29
3	Y型PEG化重组人粒细胞刺激因子(YPEG-G-CSF)	548.00	401.49	237.60	163.88
4	Y型PEG化重组人促红素(YPEG-EPO)	639.05	181.58	54.19	22.28
5	ACT50	183.56	419.61	199.95	120.68
6	ACT60	14.40	230.12	245.98	84.19
7	慢性乙肝临床治愈研究项目	251.47	582.96	301.36	1.46
8	大分子领域药学研究	19.76	549.61	343.40	299.29
9	重组人白介素-11(rhIL-11)水针注射液	22.51	272.81	290.40	151.19
10	厦门海洋生物医药专业测试分析及研究开发平台项目	98.06	572.14	-	-
11	其他项目	500.70	316.11	428.60	201.19
合计		2,843.99	4,333.47	4,395.59	9,299.69

报告期内，公司研发投入的具体投向包括4个聚乙二醇修饰重组蛋白质药物（派格宾、YPEG-G-CSF、YPEG-GH和YPEG-EPO）以及ACT50、ACT60、慢性乙肝临床治愈研究项目、大分子领域药学研究、重组人白介素-11(rhIL-11)水针注射液及厦门海洋生物医药专业测试分析及研究开发平台项目等。其中，相关的药物研发主要包括派格宾、YPEG-G-CSF、YPEG-GH、YPEG-EPO及ACT50、ACT60等药物。派格宾、YPEG-G-CSF、YPEG-GH和YPEG-EPO均为生物制品国家1类新药，不属于仿制药；ACT50、ACT60属于全新靶点或机

制的药物，具有较高的创新性，均有望成为该领域的原研药物，属于新药，不属于仿制药。

2、是否符合医药研发行业的惯例

(1) 在药物研发策略上，发行人符合医药研发行业的惯例

在药物研发策略上，由于生物制药技术壁垒较高，通常需要长时间的技术积累和研发经验积淀，才能实现在药物创新上的突破，因此大多数自主研发为主的生物医药企业一般从开发与已上市药物相近的生物制品（Me-too）入手，在此基础上拓展研发针对已有靶点的优化药物（Me-better）甚至全新靶点或机制且具有临床价值的药物（First-in-class）。自成立以来，发行人也主要采用了梯队式、递进式方式推进药物研发，此种策略有效地降低了研发失败风险，并实现了技术能力的持续积累，符合医药研发行业的惯例：

①在初创期内，公司自主研发了一系列与国外细胞因子类药物相近的治疗用生物制品，包括特尔立、特尔津和特尔康，形成了第一个药物梯队。通过上述品种的研发，公司在重组蛋白质药物研发和生产领域积累了丰富的经验，并构建了较为完整的重组蛋白质药物研发、生产体系。

②进入 21 世纪后，基于对行业总体发展趋势的前瞻性判断，公司开始聚焦于重组蛋白质长效化等新兴技术的开发。公司利用 YPEG 活性修饰剂，经过多年自主研发，攻克了蛋白质药物选择性修饰、修饰位点比例控制、分离与鉴定以及修饰工艺产业化放大等关键技术难题，形成了成熟的聚乙二醇重组蛋白质修饰平台技术，建立了系统的技术手段和解决方案，并形成了第二个药物梯队。目前已有 5 个聚乙二醇蛋白质长效药物获准开展临床研究，其中 1 个药物获批上市，其余药物均在开展临床研究阶段。

③近年来，公司相继开启了一系列创新性药物的研发工作，包括 ACT50 和 ACT60 等，上述药物均为针对全新机制或创新结构的重组蛋白质药物，主要用于恶性肿瘤、免疫性疾病等重大疾病的治疗，目前均处于临床前研究阶段。自此，公司的研发药物靶点从已知靶点转换至全新靶点，逐渐形成了第三个药物梯队。

上述研发策略有效地降低了研发失败风险，实现了技术能力的持续积累，符合医药研发行业的惯例。目前，发行人研发管线相对合理，研发药物既包括

对已上市药品的改良品种，又拥有自主知识产权并具有一定潜在优势的创新品种，同时还拥有全新靶点或机制的在研药物，具有较好的研发前景。

(2) 在药物开发方式上，发行人符合医药研发行业的惯例

相关研究表明²³，由于能够大幅加快创新药物研发进度、减少研发期内资金需求压力，以专利许可模式为代表的专利合作项目在药物研发过程中的成功率显著高于独立药物研发，目前已成为医药领域主流的创新产品、技术引入方式。以长效干扰素的研发为例，派罗欣和佩乐能的研究中的 PEG 修饰剂专利来源于 Shearwater 公司²⁴和 Enzon 公司²⁵等专业的 PEG 分子技术开发公司²⁶，在此基础上国外医药巨头罗氏（Roche）和先灵葆雅（Schering-Plough）完成各自长效干扰素的开发。

基于对相关药物研发所进行慎重评估和科学论证，发行人在针对重组人干扰素、重组人粒细胞刺激因子、重组人促红素、重组人生长激素等药物的长效化修饰过程中取得了北京键凯 YPEG 活性修饰剂的独占使用许可，在开发 ACT50 药物过程中取得了普达公司两项专利在中国地区的独占实施许可，发行人在上述创新药物开发过程中采用了专利许可模式，符合医药研发行业的惯例。

发行人已在招股说明书“第六节 业务与技术”之“八、发行人研发项目、研发人员和创新机制等”之“（二）研发投入情况”中进行了补充披露。

²³ Trends in clinical success rates, Nature Reviews Drug Discovery, 2016

²⁴ Shearwater Polymer, Inc.; US5672662

²⁵ Enzon, Inc.; US5643575

²⁶ ①Dale L Barnard.Pegasys (Hoffmann-La Roche). Current opinion in investigational drugs (London, England: 2000),2(11):1530-8,2001.;

②Enzon Announces Schering-Plough Submits U.S. Application for PEG-INTRON for the Treatment of Chronic Hepatitis C.Press Release of Enzon in Jan 5, 2000. <https://investor.enzon.com/news-releases/news-release-details/enzon-announces-schering-plough-submits-us-application-peg>.

③Improvements in protein PEGylation: pegylated interferons for treatment of hepatitis C, Antoni Kozlowski, J. Milton Harris* Shearwater Corporation, 1112 Church St., Huntsville, AL 35801 USA Received 12 April 2000; accepted 24 January 2001

④Enzon Files PEG Patent Infringement Lawsuit Against Roche.Press Release of Enzon in Sep 5, 2000. <https://investor.enzon.com/news-releases/news-release-details/enzon-files-peg-patent-infringement-lawsuit-against-roche>.

(二) 结合恒瑞对 Y 型聚乙二醇重组人粒细胞刺激因子注射药大幅降价加入医保的有关情况，详细披露在研的 Y 型聚乙二醇重组人粒细胞刺激因子注射液是否为仿制药，以及首仿的有关情况、目前市场竞争情况、发行人未来研发成功后的销售渠道及竞争情况，并披露对发行人持续经营能力是否造成重大不利影响、相关研发是否证明发行人具有研发实力

1、长效重组人粒细胞刺激因子药物情况

长效重组人粒细胞刺激因子药物是指长效化的重组人粒细胞刺激因子药物，发行人开发的 Y 型聚乙二醇重组人粒细胞刺激因子注射（YPEG-G-CSF）系其中的一种类型。此外，长效重组人粒细胞刺激因子药物主要还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。

2、恒瑞医药相关药品降价及医保情况

已上市药物在报告期内的全国集中采购平均价格情况如下：

商品名	公司	规格	药品通用名	2018 年	2017 年	2016 年
新瑞白	齐鲁制药	3mg	聚乙二醇化重组人粒细胞刺激因子注射液	1690 元	1704 元	1704 元
津优力	石药百克	3mg	聚乙二醇化重组人粒细胞刺激因子注射液	1884 元	1941 元	1943 元
艾多	恒瑞医药	6mg	硫培非格司亭注射液	6800 元	-	-

2019 年初，恒瑞医药的艾多在辽宁、安徽、浙江等省份调整价格至 3680 元。由于目前上市的 3 个长效重组人粒细胞刺激因子药物用药的标准剂量为 6mg/次。按照现有上市品种的规格，新瑞白和津优力每次注射时需使用 2 瓶规格为 3mg 的注射液，艾多每次注射时需使用 1 瓶规格为 6mg 的注射液，调整后的艾多在每次注射用药费用与新瑞白和津优力相当。

根据现行的国家医保目录，长效重组人粒细胞刺激因子药物仅“聚乙二醇化重组人粒细胞刺激因子注射液”已被纳入国家医保目录（乙类），恒瑞医药的艾多药品通用名为“硫培非格司亭注射液”并未进入现行的国家医保目录。

3、发行人的 YPEG-G-CSF 是否为仿制药，以及首仿的有关情况

YPEG-G-CSF 是生物制品国家 1 类新药，相关临床研究获得“重大新药创制”国家科技重大专项的支持，在开展临床研究时，发行人的相关药物与已上市

品种在药物结构、组成和药物特性上具有显著区别，按照药物分类属于“国内外均未上市的药品”，属于国家 1 类新药，不属于仿制药。

4、未来研发成功后的销售渠道

发行人的 Y 型聚乙二醇重组人粒细胞刺激因子注射液（YPEG-G-CSF）主要应用在肿瘤和血液疾病治疗领域。目前，公司已有 3 个肿瘤治疗相关造血生长因子药物上市销售多年，在肿瘤和血液疾病治疗领域已拥有成熟的专业化学术推广团队及遍布全国的营销网络。YPEG-G-CSF 获批上市后，发行人将利用公司现有血液肿瘤线的营销渠道，并根据经营需求扩充完善营销团队，增加市场覆盖，加大专业化学术推广力度，以增强产品的市场竞争力。

5、长效重组人粒细胞刺激因子药物目前和未来市场竞争情况

由于发行人暂未取得 2018 年度长效重组人粒细胞刺激因子药物的市场数据，根据广州标点医药信息股份有限公司出具的《我国抗肿瘤及肿瘤治疗相关造血生长因子药物市场分析报告》，基于良好的临床应用效果和较高的产品单价，长效重组人粒细胞刺激因子药物上市后销售额增长极快。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%。

发行人认为，发行人的 Y 型聚乙二醇重组人粒细胞刺激因子注射液（YPEG-G-CSF）获批上市后，在长效重组人粒细胞刺激因子药物领域，会形成上述新瑞白、津优力、艾多和 YPEG-G-CSF 竞争的局面，在一定程度上加剧了市场竞争。但由于上市品种较少，且长效重组人粒细胞刺激因子药物具有较大的临床需求缺口，具有快速增长的市场前景，预计 YPEG-G-CSF 获批上市后，整体市场竞争加剧的影响有限。

6、披露对发行人持续经营能力是否造成重大不利影响、相关研发是否证明发行人具有研发实力

结合目前临床研究进展情况，发行人预计 YPEG-G-CSF 将可能于 2021 年获批上市，该药物获批上市后将极大地增强发行人在肿瘤治疗相关造血生长因子药物的竞争优势，不会对发行人持续经营能力造成重大不利影响。

目前已上市的新瑞白、津优力和艾多主要采用 20kD 直链或 19kD 的直链聚乙二醇（PEG）分子进行修饰，一定程度地延长了药物半衰期，但从目前临床应

用情况来看，通常会造成生物学活性刺激第一个释放峰过高，较高的药物浓度可能将使骨痛等不良反应加重。发行人的 YPEG-G-CSF 采用了 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，并通过选择性修饰和制备工艺，以 N 端氨基酸和第 17 位赖氨酸（K17）作为主要修饰位点，在①药物半衰期②有效血药浓度的稳定性③降低药物使用剂量和不良反应发生风险上具有一定优势，药物结构及制备方法取得了中国、美国、加拿大、澳大利亚等国家的专利授权，体现了发行人的研发实力。

发行人已在招股说明书“第六节 业务与技术”之“八、发行人研发项目、研发人员和创新机制等”之“（二）研发投入情况”之“2、Y 型聚乙二醇重组人粒细胞刺激因子（YPEG-G-CSF）”中进行了补充披露。

（三）结合对慢性乙肝临床治愈临床试验的研发投入，补充披露历史中慢性乙肝临床治愈临床试验的研发情况及研发结果，以及研发成功的难度，对发行人生产经营是否可能产生重大不利影响

1、发行人在慢性乙肝临床治愈方面的研究投入

报告期内，发行人在慢性乙肝临床治愈方面的研究投入主要包括两方面，一是支持 ICURE 和 Anchor A 在内的部分探索性临床研究，二是与发行人就慢性乙肝临床治愈注册临床试验相关的研发支出，上述探索性临床研究和注册临床试验的情况基本如下：

研究	具体含义
探索性临床研究	近年来，公司支持了部分国内顶级的肝病专家开展的一系列聚乙二醇干扰素 α 与核苷（酸）类药物联合用药，旨在实现慢性乙肝临床治愈方面的探索性研究，主要包括 Anchor 研究、ICURE 研究等。目前，公司还支持了十三五“艾滋病和病毒性肝炎等重大传染病防治”国家重大科技专项的 5 个课题，上述课题也围绕着慢性乙肝临床治愈开展，同样属于探索性临床研究。
注册临床试验	发行人于 2019 年 2 月提交了慢性乙肝临床治愈注册临床试验申请，2019 年 5 月，发行人获得了国家药审中心的临床默示许可公示，同意开展上述注册临床研究，该临床试验是首个以临床治愈为治疗目标的确证性临床试验。

报告期，发行人在慢性乙肝临床治愈方面的投入情况如下：

单位：万元

研发项目	2019 年 1-6 月	2018 年	2017 年	2016 年
慢性乙肝临床治愈研究项目	251.47	582.96	301.36	1.46

2、历史中慢性乙肝临床治愈临床试验的研发情况及研发结果

相关探索性研究结果显示，聚乙二醇干扰素 α 联合核苷（酸）类药物的治疗方案可较大幅度提高慢性乙肝患者的临床治愈率。此外，在研究过程中发现部分初始治疗时表面抗原（HBsAg）水平较低的患者，如果在短期内通过联合治疗的方案，能够实现表面抗原（HBsAg）较大幅度下降，将有较大的可能性实现临床治愈。上述具有治疗优势的人群被称为“优势患者”，该部分人群以常年服用核苷（酸）药物的患者为主。上述研究显示，通常有 30% 以上的优势患者能实现临床治愈，而在部分研究中甚至有超过 60% 的优势患者能实现临床治愈。相关研究的主要结果如下：

序号	研究名称	研究团队及开展时间	总体临床治愈率 ²⁷	优势患者治愈率 ²⁸
1	OSST	华中科技大学同济医学院附属同济医院宁琴教授团队于 2010 年启动开展	8.5%	22.2%-71.4%
2	New switch	重庆医科大学附属第二医院胡鹏教授团队于 2012 年启动开展	20.7%	40.5%-58.7%
3	ICURE	中山大学附属第三医院高志良教授团队于 2014 年启动开展	/	66.67%
4	Anchor A	由华中科技大学同济医学院附属同济医院宁琴教授牵头，联合湘雅医院、佑安医院、温州医学院附属医院、盛京医院、福建医科大学附属第一医院等单位于 2014 年初启动开展	/	35.29%
5	Pyramid	由瑞金医院谢青教授团队于 2015 年启动	/	20.6%-57.1%
6	香港研究	由香港中文大学陈力元教授团队于 2018 年发表	15%	20%-50%

3、研发成功的难度，对发行人生产经营是否可能产生重大不利影响

上述探索性研究的结果显示，通常有 30% 以上的优势患者能实现临床治愈，而在部分研究中甚至有超过 60% 的优势患者能实现临床治愈。在发行人的注册临床试验中，公司在优势患者组中选取的患者标准²⁹与已上述探索性研究对优势患者的筛选标准类似，临床试验的疗效期望为 35% 及以上的优势患者能够实现临床治愈，注册临床试验的研究目标设定合理、达到上述疗效期望的可能性较高。

²⁷ ICURE、Anchor A、Pyramid 选取的患者均为慢性乙肝优势患者

²⁸ 同一研究内可能有多个优势患者的定义，导致存在多个优势患者临床治愈率

²⁹ 主要为治疗前，患者的 HBsAg < 1500 IU/ml，HBV DNA < 100 IU/ml

此外，通过长期对慢性乙肝临床治愈探索性研究的支持，发行人在治愈率水平、入组人群、治疗方案等方面积累了较为充分的经验，有利于发行人此次注册临床试验的实施。

综上，发行人认为慢性乙肝临床治愈注册临床试验获得研发成功的可能性较大。若取得成功，将极大增强发行人在慢性乙肝临床治愈领域的领先地位，并大大增强派格宾在慢性乙肝抗病毒治疗领域的市场地位，对发行人未来的生产经营不会产生重大不利影响。

发行人已在招股说明书“第六节 业务与技术”之“八、发行人研发项目、研发人员和创新机制等”之“（二）研发投入情况”之“1、慢性乙肝临床治愈临床试验”中进行了补充披露。

（四）补充披露十三五研究用药的数量及其含义，是否存在误导性陈述

招股说明书披露：2017年起派格宾作为研究用药支持了十三五“艾滋病和病毒性肝炎等重大传染病防治”国家重大科技专项的5个课题。上述课题主要为探索慢性乙肝临床治愈优化方案的研究课题，相关研究方案均基于聚乙二醇干扰素 α ，并受十三五国家重大科技专项赞助。在上述课题中，主要的研究用药为派格宾，一方面，发行人与相关课题组订立协议，提供项目所需研究用药作为支持，另一方面，上述研究能够在一定程度上为公司开展注册临床试验和进一步优化临床治愈方案提供数据支持，具有重要意义。

上述5个课题的基本情况与数量情况如下：

课题名称	责任单位	课题编号	计划使用派格宾例数	预计派格宾使用数量（支）
《双靶点联合干预个体化精准治疗新方案在医院内经治人群的大样本临床验证研究（COST研究）》	华中科技大学同济医学院附属同济医院	2017ZX10202201	1000例	48000/72000/96000
《免疫调节/抗病毒联合治疗新方案提高慢性乙型肝炎临床治愈率的研究（ICRIACT研究）》	浙江大学附属第一医院	2017ZX10202202	300例+300例+80例	32640
《新型乙型肝炎检测指标临床意义验证》	首都医科大学附属北京佑安医院	2017ZX10302201-004	200例	9600
《慢性乙型肝炎精准治疗新技术新方案的研究》	中山大学附属第三医院	2018ZX10302204	200例	9600

《乙肝表面抗原清除的新策略新机制研究》	重庆医科大学附属第二医院	2017ZX102 02203-008- 004	200 例	9600/1440 0/19200
---------------------	--------------	--------------------------------	-------	----------------------

经查阅上述项目的相关课题书，确认上述项目均为十三五“艾滋病和病毒性肝炎等重大传染病防治”中的课题，上述课题均与慢性乙肝临床治愈相关，其中主要研究用药包括了派格宾，不存在误导性陈述。

发行人已在招股说明书“第六节 业务与技术”之“八、发行人研发项目、研发人员和创新机制等”之“（二）研发投入情况”之“1、慢性乙肝临床治愈临床试验”中进行了补充披露。

（五）披露在研药物所针对的具体适应症的患者人数和市场规模的情况

发行人在研药物主要包括 YPEG-G-CSF、YPEG-EPO、YPEG-GH、ACT50 和 ACT60，上述药物针对的具体适应症的患者人数和市场规模情况如下：

药物名称	针对具体适应症的患者人数和市场规模
YPEG-G-CSF	<p>具体适应症：YPEG-G-CSF 主要用于癌症放化疗中预防中性粒细胞减少性发热症（FN）。</p> <p>患者人数：根据 2019 年国家癌症中心最新统计数据显示，我国恶性肿瘤发病例为 285.83/10 万，预计新发癌症病例 400 万例/年³⁰。基于 2019 年《柳叶刀·肿瘤》研究数据显示，全球最佳化疗利用率³¹为 57.7%，预计接受化疗的患者人数可达 230 万人³²。</p> <p>市场规模：初治患者中性粒细胞减少性发热症（FN）的发生率在 25%-40%³³，若每位患者平均接受 4 个周期化疗，每个化疗周期使用 1 次长效重组人粒细胞刺激因子注射液，每周期治疗费用约 3000 元，则整体市场规模约为 110 亿/年。</p>
YPEG-EPO	<p>具体适应症：YPEG-EPO 主要用于治疗慢性肾病引起的贫血。</p> <p>患者人数：根据 2012 年公布《我国慢性肾病流行病学调查》数据³⁴，目前我国成人慢性肾病（CKD）发病率为 10.8%，患者约 1.2 亿。一项对肾脏科门诊和住院 CKD 患者贫血状况的调研显示，CKD 1-5 期患者贫血患病率依次为：22.0%、37.0%、45.4%、85.1%和 98.2%³⁵，即肾性贫血患者人数达 6840 万人。</p>

³⁰ 《2015 年中国恶性肿瘤流行情况分析》.中华肿瘤杂志, 2019 年 1 月

³¹ 最佳化疗利用率是指新诊断癌症患者中，基于指南，整个病程中至少需要接受一次化疗的患者比例

³² Estimates of global chemotherapy demands and corresponding physician workforce requirements for 2018 and 2040: a population-based study.

³³ Colony-stimulating factors for the management of neutropenia in cancer patients. Drugs (2002) 62(Suppl 1): 1.

³⁴ Prevalence of chronic kidney disease in China:a cross-sectional survey. Lancet 2012; 379: 815-822.

³⁵ 《重组 EPO 专题报告——贫血需求推动，长效化升级在即》，广证恒生

	<p>市场规模：相关研究报告³⁶显示，2017年我国重组人促红素市场容量为21.10亿元，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%³⁷，未来期间，国内长效化制剂可能会进一步提升重组人促红素的总体市场规模，补充或替代现有的短效产品。</p>
YPEG-GH	<p>具体适应症：YPEG-GH主要用于治疗儿童生长激素缺乏症</p> <p>患者人数：相关研究报告³⁸显示，处在4-15岁的（对应2003-2014年出生）共有460万病理性矮小症患者，目前累计约有22.6万人接受了生长激素治疗，占比仅为4.5%。</p> <p>市场规模：2017年，国内的重组人生长激素（rhGH）市场规模为27.5亿元，近年来增长速度极快。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25亿³⁹。</p>
ACT50	<p>具体适应症：ACT50主要应用于肿瘤及新生血管生成相关疾病的治疗，是一种抗血管生成剂类广谱药物，未来可能应用于非小细胞肺癌、胰腺癌、乳腺癌等。</p> <p>患者人数：ACT50属于广谱抗癌药物，可应用的癌症领域较多。以非小细胞肺癌为例，根据2019年国家癌症中心最新统计数据显示，我国肺癌发病率为57.26/10万，预计新发肺癌病例80万例/年⁴⁰。肺癌大致可以分为非小细胞肺癌和小细胞肺癌两大类，其中非小细胞肺癌约占80%~85%，预计非小细胞肺癌新发人数为64~68万/年⁴¹。</p> <p>市场规模：由于该药物属于广谱抗癌药物，难以通过适应症、患者人数等推测具体的市场规模。以同属于抗血管生成剂药物贝伐珠单抗（Avastin）为例，2017年销售规模超过70亿美元，获批适应症包括结肠癌、非小细胞肺癌、肾细胞癌、恶性胶质瘤、宫颈癌等。</p>
ACT60	<p>具体适应症：ACT60主要应用于过敏性呼吸道疾病等过敏性疾病的联合治疗。</p> <p>患者人数：过敏性鼻炎和过敏性哮喘发病率分别约10%和5%，全球患病人数分别达到5亿和3亿人，国内患者人数分别达到1.5亿和3000万人⁴²</p> <p>市场规模：ACT60是一种糖皮质激素及IL2类激动剂的联合用药组合，目前尚与无糖皮质激素联合用以提升过敏性疾病疗效维持时间的药物，无法测算未来具体的市场规模。但过敏性鼻炎治疗市场巨大，2014年全球过敏性鼻炎的治疗的市场规模为72亿美元，2015年、2016年迅速增长至87亿美元和100亿美元。</p>

³⁶ 《我国抗肿瘤及肿瘤治疗相关造血生长因子药物市场分析报告》，广州标点医药信息股份有限公司

³⁷ 《重组EPO专题报告——贫血需求推动，长效化升级在即》，广证恒生

³⁸ 《生长激素市场渗透率和空间进一步测算》，安信证券

³⁹ 该市场空间测算来自于安信证券的行业研究报告《生长激素市场渗透率和空间进一步测算》

⁴⁰ 2015年中国恶性肿瘤流行情况分析. 中华肿瘤杂志, 2019年1月第41卷第1期

⁴¹ 《原发性肺癌诊疗规范（2018年版）》

⁴² 方正证券-我武生物（300357.SZ）：国内过敏免疫治疗龙头，消费升级与医生认可度提升助推公司高速发展

发行人已在招股说明书“第六节 业务与技术”之“八、发行人研发项目、研发人员和创新机制等”之“（一）主要研发项目及进展情况”中进行了补充披露。

二、发行人说明

（一）发行人目前产品管线均为生物制品，不属于仿制药

发行人目前产品管线均为生物制品，其中特尔立、特尔津、特尔康系与当时国外细胞因子类药物相似的药物，均属原国家 2 类新药，派格宾是生物制品国家 1 类新药；目前在研产品包括 YPEG-G-CSF、YPEG-GH、YPEG-EPO 均为生物制品国家 1 类新药，ACT50、ACT60 属于全新靶点或机制的药物，具有较高的创新性，均有望成为该领域的原研药物，属于新药。

（二）发行人符合科创板定位

发行人的目前产品管线和在研产品并非仿制药，已有多个创新药物获批上市或处于研究阶段，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、生产及销售的创新型生物医药企业，是符合国家战略、拥有关键核心技术、市场认可度高的科技创新企业，符合科创板定位。具体而言，在科技创新能力和业务发展方面：

（1）发行人已掌握具有自主知识产权的核心技术，相关核心技术权属清晰、相关技术达到国内或国际领先水平，技术成熟，暂不存在快速迭代的风险；

（2）发行人已拥有高效的研发体系，具备持续创新能力，同时具备突破关键核心技术的基础和潜力；

（3）发行人已拥有市场认可的研发成果，其中，派格宾于 2016 年获批上市，成为首个国产长效干扰素产品，入选中国医药生物技术协会评选的当年度“中国医药生物技术十大进展”。公司共计承担了 9 项“重大新药创制”国家科技重大专项，是多个重组蛋白质药物的国家标准物质原料提供单位，并参与了多个重组蛋白质药物（蛋白原液）的国家标准品研制和协作标定，发行人的核心上市和在研品种药物结构拥有了覆盖全球主要地区的专利保护。

（4）结合公司所处行业市场空间和技术壁垒情况、行业地位及主要竞争对手情况、技术优势及可持续性情况以及核心经营团队和技术团队竞争力情况，发行人具备相对竞争优势；

(5) 发行人具备技术成果有效转化为经营成果的条件，已形成有利于企业持续经营的商业模式，并能够依靠核心技术形成较强成长性；

(6) 发行人业务情况服务于经济高质量发展，同时服务于创新驱动发展战略等国家战略，并服务于供给侧结构性改革。

三、保荐机构、发行人律师核查意见

保荐机构、发行人律师执行了下述核查程序：

- (1) 查看了发行人在报告期内的研发投入情况；
- (2) 获取了发行人对研发投入的说明；
- (3) 获取了发行人对研发投入情况是否符合医药研发行业惯例的说明；
- (4) 查阅了长效重组人粒细胞刺激因子药物的相关行业研究报告，检索了新瑞白、津优力、艾多的全国药品降价及进入医保情况；
- (5) 查阅了相关在研品种的临床批件
- (6) 查阅了国家医保目录
- (7) 获取了发行人关于未来研发成功后的销售渠道说明，获取了发行人对相关药物降价是否对发行人持续经营能力造成重大不利影响的说明；
- (8) 获取了发行人在慢性乙肝临床治愈方面研究投入的说明；
- (9) 查阅了相关慢性乙肝临床治愈探索性实验的相关成果文献，查阅了发行人同十三五国家重大科技专项课题组的合作协议及相关课题书，获取发行人关于相关课题基本情况和用药数量的说明；
- (10) 获取了相关在研药物临床总结报告、相关行业研究报告和文献；
- (11) 获取了关于发行人是否符合科创属性的说明。

经核查，保荐机构、发行人律师认为：

- (1) 发行人的研发投向及药物开发符合医药研发行业的惯例；
- (2) 在研的 YPEG-G-CSF 不是仿制药，该药物的研发对发行人持续经营能力不会造成重大不利影响、相关研发证明发行人具有研发实力；
- (3) 结合现有慢性乙肝临床治愈的探索性研究情况，慢性乙肝临床治愈注册临床试验获得研发成功的可能性较大。若取得成功，将极大增强发行人在慢性乙肝临床治愈领域的领先地位，并大大增强派格宾在慢性乙肝抗病毒治疗领域的市场地位，对发行人未来的生产经营不会产生重大不利影响；

(4) 十三五研究用药的相关披露不存在误导性陈述；

(5) 发行人的目前产品管线和在研产品并非仿制药，已有多个创新药物获批上市或处于研究阶段，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、生产及销售的创新型生物医药企业，是符合国家战略、拥有关键核心技术、市场认可度高的科技创新企业，符合科创板定位。

第 12 题 关于发行人的经销商

请发行人说明：(1) 主要配送商的基本情况，相关销售流程、销售单价、相应毛利率等情况，是否与发行人存在关联关系；(2) 在配送商销售过程中，是否使用相关外包公司，如是，报告期内相关推广费用及其与配售商模式收入的关系；

(3) 上述经销商中，主要 20 名经销商和主要新增经销商的成立时间、注册地、销售区域重合情况、经销商之间是否存在串货情形或关联关系，上述经销商的最终销售及最终客户情况；(4) 经销商与发行人的退货约定情况；(5) 对上述主要经销商的销售价格情况，是否对其支付推广费用或使用第三方推广服务，相关费用是否与相关经销商销售额匹配；(6) 结合报告期内主要产品变化情况、经销商的合作模式及变化情况、经销商增减变化及是否存在直接或间接的关联关系、与经销商合同主要变动条款，重点说明主要信用政策及变动情况。

请保荐机构、发行人律师核查并发表意见。

回复：

一、主要配送商的基本情况，相关销售流程、销售单价、相应毛利率等情况，是否与发行人存在关联关系；

(一) 主要配送商的基本情况

序号	前五名客户	主要配送商名称	成立时间	营业期限至	经营范围 ^(注)	注册资本(万元)	是否与发行人存在关联关系
1	国药控股股份有限公司	国药集团西南医药有限公司	1997.11.19	-	销售：药品等。	6,338.78	否
2		国药控股（天津）东方博康医药有限公司	1994.1.6	-	药品经营（按许可证核定许可范围经营）等。	32,000.00	否
3		国药控股安徽有限公司	2008.12.29	-	中成药、中药材、中药饮片、化学药制剂、化学原料药、抗生素、生化药品、生物制品、麻醉药品、蛋白同化制剂、肽类激素、第一、二类精神药品、中药材种子种苗（除专项许可）等。	35,716.00	否
4		国药控股河南股份有限公司	2006.12.11	2036.12.10	批发：中成药、中药饮片、化学药制剂、化学原料药、抗生素、生化药品、生物制品（除疫苗）、麻醉药品、精神药品（第一类）、第二类精神药品（制剂）、体外诊断试剂、医疗用毒性药品、蛋白同化制剂、肽类激素药品等。	68,031.32	否
5		国药控股扬州有限公司	1991.1.17	2022.3.31	药品等。	7,366.53	否
6		国药控股云南有限公司	2000.11.20	-	中成药、生化药品、化学药制剂、抗生素、生物制品（含血液制品、不含疫苗）、蛋白同化制剂及肽类激素、麻醉药品、第一类精神药品、第二类精神药品制剂、医疗用毒性药品等。	16,394.76	否
7	华润医药集团有限公司	华润黑龙江医药有限公司	2004.11.4	-	药品经营等。	20,000.00	否
8		华润湖南瑞格医药有限公司	2013.1.10	-	中成药、中药饮片、中药材、化学药制剂、抗生素制剂、生化药品、生物制品、疫苗、二类精神药品、蛋白同化制剂及肽类激素、医疗用毒性药品等。	10,000.00	否

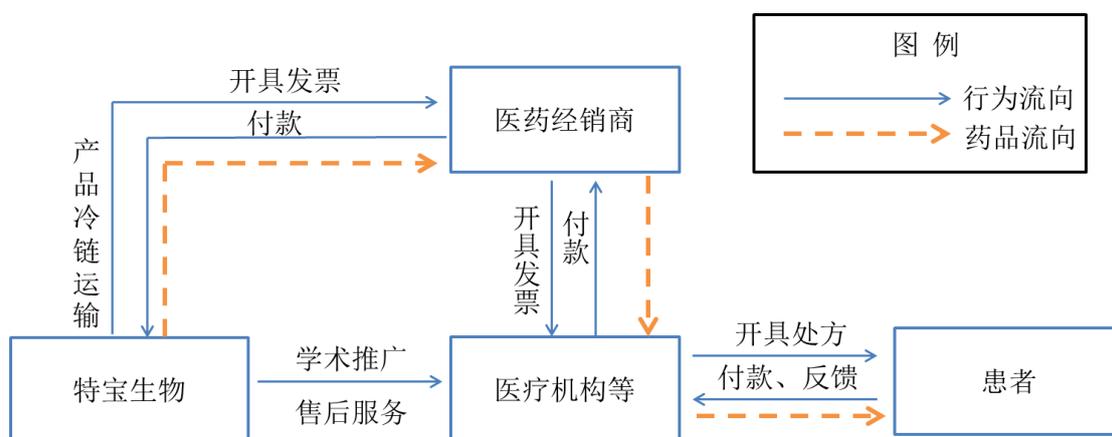
9		华润辽宁医药有限公司	2011.3.7	2061.3.7	药品销售等。	15,000.00	否
10		华润医药商业集团有限公司	2000.12.27	-	销售中药饮片、中成药、化学药制剂、抗生素、生化药品、化学原料药、生物制品、体外诊断试剂、麻醉药品和第一类精神药品（含小包装原料药、小包装麻黄素原料、罂粟壳）、第二类精神药品（含原料药）、医疗用毒性药品（西药品种不含 A 型肉毒毒素、中药饮片）、蛋白同化制剂和肽类激素（药品经营许可证有效期至 2019 年 12 月 15 日）等。	519,170.34	否
11		北京信海康医药有限责任公司	1956.1.1	-	批发药品等。	660.00	否
12		河南省康信医药有限公司	1999.9.7	2049.9.6	批发：中成药、中药材、中药饮片、化学药制剂、抗生素、生化药品（除疫苗）、生物制品（除疫苗）、蛋白同化制剂、肽类激素药品、第二类精神药品制剂、体外诊断试剂等。	10,000.00	否
13	上海医药集团股份有限公司	上药金龟（上海）医药有限公司	1992.6.17	-	药品批发等。	3,000.00	否
14		上药康德乐（湖北）医药有限公司	1996.10.28	2037.4.10	中成药、化学原料药、化学药制剂、抗生素原料药、抗生素制剂、生化药品、生物制品、第二类精神药品制剂、体外诊断试剂、蛋白同化制剂、肽类激素等含冷冻药品的批发兼零售（零售仅供分支机构使用）等。	5,000.00	否
15		上药康德乐合丹（深圳）医药有限公司	1998.1.4	2038.1.4	成药、中药材（收购）、中药饮片、化学药制剂、抗生素、生化药品、生物制品（除疫苗）、第二类精神药品（制剂）、蛋白同化制剂、肽类激素的批发等。	1,100.00	否
16		广州医药集团有限公司	广州国盈医药有限公司	1989.10.16	-	中成药、中药饮片批发；西药批发；生物制品（不含疫苗）批发；药品零售等。	55,200.00
17	有限公司	广州欣特医药有限公司	1997.4.14	-	西药批发；中成药、中药饮片批发等。	12,300.00	否

18	司	广州医药有限公司	1951.1.1	2048.5.17	西药批发；药品零售；兽用药品销售；中药饮片零售；化学药制剂、生物制品（含疫苗）批发；中成药、中药饮片批发等。	222,700.00	否
19	鹭燕医药股份有限公司	福州鹭燕医药有限公司	1984.6.8	2023.4.10	药品批发等。	3,008.00	否
20		鹭燕医药股份有限公司	2008.9.3	-	西药批发；中药批发等。	19,225.32	否
21		漳州鹭燕医药有限公司	2002.9.20	2042.9.19	中药材、中药饮片、中成药、化学原料药、化学药制剂、抗生素制剂、生化药品、生物制品、麻醉药品和精神药品制剂、蛋白同化制剂、肽类激素、医疗用毒性药品批发等。	1,500.00	否
22	重庆医药（集团）股份有限公司	重庆医药（集团）股份有限公司	1997.4.28	-	批发化学原料药及其制剂、抗生素原料药及其制剂、生化药品、中成药、中药材、中药饮片、生物制品、第二类精神药品、蛋白同化制剂、肽类激素等。	44,983.72	否
23		重庆医药集团医贸药品有限公司	2014.8.13	-	批发化学原料药及其制剂、抗生素原料药及其制剂、生化药品、中成药、中药饮片、生物制品（除疫苗）、蛋白同化制剂、肽类激素、第二类精神药品等。	15,000.00	否
24	-	江西南华医药有限公司	2001.12.31	2031.12.30	中药材、中成药、中药饮片、化学原料药、化学药制剂、抗生素原料药、抗生素制剂、生化药品、生物制品、麻醉药品和第一类精神药品、第二类精神药品制剂、蛋白同化制剂和肽类激素、医疗用毒性药品、体外诊断试剂的批发等。	18,000.00	否

注：经营范围此处仅列示与医药医疗相关的主要业务范围。

（二）相关销售流程

公司产品在国内销售主要采用行业内通行的经销模式，即通过在配送区域内覆盖能力较强、资信状况较好的医药经销商向终端（主要包括医疗机构及零售药房等）进行药品配送。医药经销商不承担药品的专业化推广职能，仅根据其授权区域内终端临床用药需求，向公司提出采购需求，并完成产品配送及销售回款过程。基于公司产品为专业化程度较高的处方药的特点，在药品的营销模式方面，公司主要采用了自身专业化学术推广团队的营销模式。公司国内药品销售流程情况如下：



（三）主要配送商销售单价、相应毛利率等情况

1、主要配送商销售单价

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

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，以上述招标投标价格*（1-配送费率）确定；同时，针对不同终端存在的价格差异，需要根据经销商的流向对经销商进行采购价格补差。综上，公司对不同经销商的销售价格存在差异。在报告期内全国各省/市及医联体陆续进行招标采购，而各地的招标方案都有不同，中标价格会发生变动，也会造成同一经销商同一产品在不同年份的价格出现一定波动。

（1）派格宾主要配送商销售单价情况

单位：元/支

序号	前五大客户	客户名称	2019年1-6月销售单价	2018年度销售单价	2017年度销售单价	2016年度销售单价
1	广州医药集团有限公司	广州欣特医药有限公司	740.46	708.66	737.86	737.86
2		广州医药有限公司	723.84	727.25	863.69	712.28
3	国药控股股份有限公司	国药集团西南医药有限公司	762.26	774.76	754.17	754.17
4		国药控股(天津)东方博康医药有限公司	732.90	736.40	609.68	737.86
5		国药控股安徽有限公司	725.70	699.67	695.58	807.36
6		国药控股河南股份有限公司	729.14	728.45	723.26	737.86
7		国药控股扬州有限公司	714.70	605.13	680.82	807.36
8		国药控股云南有限公司	722.37	712.05	712.28	754.17
9	华润医药集团有限公司	华润黑龙江医药有限公司	755.16	730.80	0.00	737.86
10		华润湖南瑞格医药有限公司	740.59	809.80	807.98	737.86
11		华润辽宁医药有限公司	737.86	722.81	0.00	737.86
12	鹭燕医药股份有限公司	福州鹭燕医药有限公司	739.89	730.45	740.20	0.00
13		鹭燕医药股份有限公司	736.74	739.89	709.54	807.36
14		漳州鹭燕医药有限公司	739.89	739.89	739.91	0.00
15	上海医药集团股份有限公司	北京信海康医药有限责任公司	-	-	737.86	0.00
16		河南省康信医药有限公司	734.19	-	734.17	737.86
17		上药康德乐合丹(深圳)医药有限公司	743.02	741.05	739.81	737.86
18	重庆医药(集团)股份有限公司	重庆医药(集团)股份有限公司	722.89	736.64	760.00	0.00
19		重庆医药集团医贸药品有限公司	0.00	-	669.95	760.00
20	-	江西南华医药有限公司	744.90	745.66	746.64	737.86

注1：派格宾按180μg/支的标准规格折算。

注2：上述价格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。

注3：广州医药有限公司销售价格变动主要系由于产品规格折算为标准规格引起的。

发行人向主要配送商销售派格宾的价格基本保持稳定，部分配送商派格宾价格的变动原因主要系终端招投标价格变动，以及针对不同终端存在的价格差异，需要根据经销商的流向对经销商进行采购价格补差。

(2) 特尔立主要配送商销售单价情况

单位：元/支

序号	前五大客户	客户名称	2019年1-6月销	2018年度	2017年度	2016年度
----	-------	------	------------	--------	--------	--------

			售单 价	销售 单价	销售 单价	销售 单价
1	广州医药集团有限公司	广州欣特医药有限公司	42.13	41.13	37.92	39.87
2	国药控股股份有限公司	国药集团西南医药有限公司	35.42	35.18	35.14	35.47
3		国药控股（天津）东方博康医药有限公司	28.40	27.96	30.11	34.84
4		国药控股河南股份有限公司	29.01	27.93	40.80	40.24
5		国药控股扬州有限公司	31.13	31.61	40.00	48.07
6	华润医药集团有限公司	华润黑龙江医药有限公司	36.61	46.28	52.89	52.03
7		华润医药商业集团有限公司	34.19	33.08	31.23	39.31
8	鹭燕医药股份有限公司	福州鹭燕医药有限公司	22.06	23.11	24.52	36.63
9		鹭燕医药股份有限公司	22.06	22.06	27.34	28.47
10		漳州鹭燕医药有限公司	22.06	22.06	24.77	29.59
11	上海医药集团股份有限公司	上药金龟（上海）医药有限公司	40.81	42.29	49.69	47.32
12		上药康德乐（湖北）医药有限公司	41.45	41.45	42.07	41.90
13	重庆医药（集团）股份有限公司	重庆医药（集团）股份有限公司	38.89	44.21	43.86	45.37
14	-	江西南华医药有限公司	-	36.77	36.72	36.70

注 1：特尔立按 75μg/支的标准规格折算。

注 2：上述价格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。

发行人向主要配送商销售特尔立价格基本保持稳定，向部分配送商销售特尔立价格的变动原因主要系终端招投标价格变动引起的。

（3）特尔津主要配送商销售单价情况

单位：元/支

序号	前五大客户	客户名称	2019 年 1-6 月销 售单 价	2018 年度 销售 单价	2017 年度 销售 单价	2016 年度 销售 单价
1	广州医药集团有限公司	广州国盈医药有限公司	19.67	19.27	22.39	21.71
2		广州欣特医药有限公司	17.39	18.45	19.79	19.16
3		广州医药有限公司	22.69	22.81	16.92	0.00
4	国药控股股份有限公司	国药控股（天津）东方博康医药有限公司	28.71	27.60	27.75	29.62
5		国药控股河南股份有限公司	28.88	28.40	31.55	32.84
6		国药控股扬州有限公司	27.81	26.03	31.93	33.91

7	华润医药集团有限公司	华润黑龙江医药有限公司	38.99	35.60	38.34	36.41
8		华润湖南瑞格医药有限公司	31.94	31.94	31.96	0.00
9		华润辽宁医药有限公司	38.42	36.99	39.87	42.52
10		华润医药商业集团有限公司	36.84	35.73	36.00	41.74
11	鹭燕医药股份有限公司	福州鹭燕医药有限公司[注 3]	24.25	24.25	24.23	-
12		鹭燕医药股份有限公司[注 3]	26.32	26.32	26.32	25.77
13		漳州鹭燕医药有限公司	-	26.21	24.49	23.68
14	上海医药集团股份有限公司	河南省康信医药有限公司	33.84	28.18	30.76	30.89
15		上药金龟（上海）医药有限公司	31.77	34.19	37.06	37.42
16	重庆医药（集团）股份有限公司	重庆医药（集团）股份有限公司	27.84	33.31	39.44	37.63
17		重庆医药集团医贸药品有限公司	32.33	-	39.34	39.42
18	-	江西南华医药有限公司	25.81	29.78	29.77	28.81

注 1：特尔津按 75 μ g/支的标准规格折算。

注 2：上述价格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。

注 3：2017 年及 2018 年、2019 年 1-6 月福州鹭燕医药有限公司、鹭燕医药股份有限公司基本仅销售 300 μ g/支的规格，故其价格仅指 300 μ g/支规格的价格。

发行人向主要配送商销售特尔津价格基本保持稳定，向部分配送商销售特尔津价格的变动原因主要系终端招投标价格变动引起的。

（4）特尔康的主要配送商销售单价情况

单位：元/支

序号	前五大客户	客户名称	2019 年 1-6 月销售单价	2018 年度销售单价	2017 年度销售单价	2016 年度销售单价
1	广州医药集团有限公司	广州国盈医药有限公司	71.30	71.93	77.46	82.08
2		广州欣特医药有限公司	61.86	67.07	65.14	84.26
3	国药控股股份有限公司	国药控股（天津）东方博康医药有限公司	60.18	58.68	59.01	62.56
4		国药控股河南股份有限公司	97.31	97.31	97.31	97.31
5		国药控股扬州有限公司	68.17	64.41	66.92	81.19
6		国药控股云南有限公司	-	92.44	86.73	86.73
7	华润医药集团有限公司	华润黑龙江医药有限公司	72.23	72.23	81.25	81.14
8		华润辽宁医药有限公司	62.31	62.03	71.59	77.06
9	鹭燕医药股份有限公司	福州鹭燕医药有限公司	49.47	49.47	51.34	-
10		鹭燕医药股份有限公司	49.47	49.47	50.25	76.35
11		漳州鹭燕医药有限公司	49.47	49.47	55.78	78.98
12		河南省康信医药有限公司	73.99	72.02	85.05	84.99

13	上海医药集团 股份有限公司	上药金龟(上海)医药有限公司	87.40	84.43	91.73	89.10
14		上药康德乐(湖北)医药有限公司	69.33	67.95	76.85	84.16
15	重庆医药(集团)股份有限公司	重庆医药(集团)股份有限公司	70.66	84.09	83.24	76.65
16		重庆医药集团医贸药品有限公司	0.00	-	87.63	90.48
17	-	江西南华医药有限公司	-	69.19	73.56	75.00

注 1: 特尔康按 1mg/支的标准规格折算。

注 2: 上述价格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。

发行人向主要配送商销售特尔康价格基本保持稳定, 向部分配送商销售特尔康价格的变动原因主要系终端招投标价格变动引起的。

2、主要配送商毛利率

序号	前五大客户	客户名称	2019年 1-6月 毛利率	2018年 度毛利 率	2017年 度毛利 率	2016年 度毛利 率
1	广州医药集团 有限公司	广州国盈医药有限公司	89.55%	87.18%	84.90%	84.50%
2		广州欣特医药有限公司	84.31%	87.81%	84.90%	87.86%
3		广州医药有限公司	80.44%	85.12%	-	90.53%
4	国药控股股份 有限公司	国药集团西南医药有限公司	83.29%	87.41%	88.51%	89.93%
5		国药控股(天津)东方博康医药有限公司	85.22%	88.83%	94.26%	93.90%
6		国药控股安徽有限公司	81.40%	84.91%	82.82%	91.35%
7		国药控股河南股份有限公司	85.78%	88.53%	86.12%	89.08%
8		国药控股扬州有限公司	86.14%	89.87%	90.24%	92.42%
9		国药控股云南有限公司	79.65%	86.86%	86.45%	92.95%
10	华润医药集团 有限公司	华润黑龙江医药有限公司	89.88%	90.50%	90.16%	90.52%
11		华润湖南瑞格医药有限公司	81.43%	87.34%	87.69%	90.53%
12		华润辽宁医药有限公司	92.32%	91.86%	91.60%	93.10%
13		华润医药商业集团有限公司	88.24%	87.34%	84.61%	87.72%
14	鹭燕医药股份 有限公司	福州鹭燕医药有限公司	81.55%	83.76%	80.55%	-
15		鹭燕医药股份有限公司	80.68%	85.23%	82.03%	89.82%
16		漳州鹭燕医药有限公司	81.26%	84.92%	83.72%	87.64%
17	上海医药集团 股份有限公司	北京信海康医药有限责任公司	-	-	84.16%	0.00%
18		河南省康信医药有限公司	88.89%	92.81%	91.91%	91.48%
19		上药金龟(上海)医药有限公司	88.71%	89.10%	88.31%	89.58%

20		上药康德乐（湖北）医药有限公司	89.68%	89.45%	86.96%	86.62%
21		上药康德乐合丹（深圳）医药有限公司	80.60%	85.76%	84.19%	90.53%
22	重庆医药（集团）股份有限公司	重庆医药（集团）股份有限公司	84.00%	87.06%	85.58%	91.73%
23	重庆医药（集团）股份有限公司	重庆医药集团医贸药品有限公司	86.10%	-	85.99%	89.06%
24	-	江西南华医药有限公司	83.98%	89.37%	88.11%	89.53%

注：上述毛利率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。

报告期内，发行人主要配送商毛利率基本保持稳定，国药控股安徽有限公司、国药控股云南有限公司毛利率存在一定波动主要系其主要销售派格宾，由于不同终端销售价格存在的差异，对相应经销商给予一定折让，同时受无形资产摊销引起制造费用增加导致派格宾单位成本上升。

（四）主要配送商与发行人不存在关联关系

1、发行人主要配送商与发行人不存在关联关系

发行人主要配送商与发行人不存在关联关系，具体情况参见本二次问询函回复第 12 题之“一、主要配送商的基本情况，相关销售流程、销售单价、相应毛利率等情况，是否与发行人存在关联关系”之“（一）主要配送商基本情况”。

2、核查方式及核查意见

（1）保荐机构、发行人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；

（2）保荐机构、发行人律师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配送商以及其经营范围是否包含药品销售；

（3）保荐机构、发行人律师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；

（4）保荐机构、发行人律师在“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；

（5）保荐机构、发行人律师对主要配送商进行了走访，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；

(6) 对于发行人的主要配送商，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；

(7) 保荐机构、发行人律师和申报会计师取得并查阅了发行人关于与配送商不存在关联关系的说明。

经核查，保荐机构、发行人律师认为，截至本二次问询函回复出具日，发行人的主要配送商与发行人不存在关联关系。

二、在配送商销售过程中，是否使用相关外包公司，如是，报告期内相关推广费用及其与配售商模式收入的关系；

(一) 在配送商销售过程中，不存在使用相关外包公司情况

根据发行人与经销商签订的年度购销协议书，约定经销商应履行的主要责任包括货物交付及验收、货款结算、定期提交流向、及时备货、定期对账等，均属于产品配送方面的职能。年度购销协议书对推广责任明确约定如下：发行人负责经销商经销区内学术推广工作。根据合同约定及实际执行情况，产品的推广由发行人自行承担。

因此，发行人配送商仅承担配送职能，无需承担市场推广职能，其在销售过程中不存在使用相关外包公司的情况。

(二) 核查意见

保荐机构、发行人律师访谈了发行人主管销售工作的副总经理、财务总监，查阅了发行人与主要配送商签订的销售合同、走访主要配送商并取得配送商说明等。经核查，保荐机构、发行人律师认为发行人配送商不存在使用相关外包公司的情况。

三、上述经销商中，主要 20 名经销商和主要新增经销商的成立时间、注册地、销售区域重合情况、经销商之间是否存在串货情形或关联关系，上述经销商的最终销售及最终客户情况；

(一) 上述经销商中，主要 20 名经销商和主要新增经销商的成立时间、注册地、销售区域重合情况，经销商之间是否存在串货情形或关联关系

1、上述经销商中，主要 20 名经销商和主要新增经销商的成立时间、注册地、销售区域、关联关系

序号	经销商名称	类型	成立时间	注册地	销售区域	经销商之间的关联关系
1	广州国盈医药有限公司	主要经销商	1989.10.16	广东省广州市	广东	广州医药有限公司控制广州国盈医药有限公司、广州欣特医药有限公司
2	广州欣特医药有限公司	主要经销商	1997.4.14	广东省广州市	广东	
3	广州医药有限公司	主要经销商、2016 年度新增经销商	1951.1.1	广东省广州市	广东	
4	国药集团西南医药有限公司	主要经销商	1997.11.19	四川省成都市	四川	同受国药控股股份有限公司控制
5	国药控股（天津）东方博康医药有限公司	主要经销商	1994.1.6	天津市	天津	
6	国药控股河南股份有限公司	主要经销商	2006.12.11	河南省郑州市	河南	
7	国药控股扬州有限公司	主要经销商	1991.1.17	江苏省扬州市	江苏	
8	国药控股云南有限公司	主要经销商	2000.11.20	云南省昆明市	云南	
9	华润黑龙江医药有限公司	主要经销商	2004.11.4	黑龙江省哈尔滨市	黑龙江	华润医药商业集团有限公司控制华润黑龙江医药有限公司、华润湖南瑞格医药有限公司、华润辽宁医药有限公司
10	华润湖南瑞格医药有限公司	主要经销商	2013.1.10	湖南省长沙市	湖南	
11	华润辽宁医药有限公司	主要经销商	2011.3.7	辽宁省沈阳市	辽宁	
12	华润医药商业集团有限公司	主要经销商	2000.12.27	北京市	北京	
13	鹭燕医药股份有限公司	主要经销商	2008.9.3	福建省厦门市	厦门	鹭燕医药股份有限公司控制漳州鹭燕医药有限公司
14	漳州鹭燕医药有限公司	主要经销商	2002.9.20	福建省漳州市	漳州	
15	北京信海康医药有限责任公司	主要经销商、2017 年度新增经销商	1956.1.1	北京市	北京	同受上海医药集团股份有限公司控制
16	河南省康信医药有限公司	主要经销商	1999.9.7	河南省郑州市	河南	
17	上药金龟（上	主要经销商	1992.6.17	上海市	上海	

	海)医药有限公司					
18	重庆医药(集团)股份有限公司	主要经销商	1997.4.28	重庆市	重庆	重庆医药(集团)股份有限公司控制重庆医药集团医贸药品有限公司,重庆医药(集团)股份有限公司总裁助理朱莸担任重庆医药集团医贸药品有限公司执行董事、总经理
19	重庆医药集团医贸药品有限公司	主要经销商	2014.8.13	重庆市	重庆	江西南华医药有限公司由上药控股有限公司和江西省医药集团有限公司各持有50%的股份,上药控股有限公司受上海医药集团股份有限公司控制
20	江西南华医药有限公司	主要经销商	2001.12.31	江西省南昌市	江西	

2、上述经销商之间不存在串货的情况

公司在进行经销商的甄选时,首选渠道覆盖面广、能力强的经销商作为主要经销商,因此为其设定销售区域较大。同时,根据当地医疗机构的配送要求,进行经销商的增补,故会存在销售区域重合的情况。

经销商之间不存在串货情况。首先,根据与经销商签订的年度购销协议书,已明确授权销售区域,经销商应按照所授权的销售区域进行销售。其次,在经销模式下,经销商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,终端医疗机构一般对配送商有着严格的管理体系,除已有名单内的配送商外,不接受其他配送商销售的药品,因此发生串货的可能性较低。最后,公司要求商务人员每周除了库存监控外,还需对经销商的流向进行监控,有效杜绝串货情形的发生。

3、核查意见

保荐机构、发行人律师访谈了发行人销售负责人、财务总监,检查了发行人与主要经销商签订的年度购销协议书,走访了主要经销商。经核查,发行人主要

20 名经销商和主要新增经销商之间存在股权控制关系等相关关联关系，发行人主要 20 名经销商和主要新增经销商之间不存在串货的情况。

(二) 上述经销商最终销售及最终客户情况

单位：万元

序号	经销商名称	2016年经销商终端销售金额	2017年经销商终端销售金额	2018年经销商终端销售金额	2019年1-6月经销商终端销售金额	主要最终客户
1	广州国盈医药有限公司	551.25	605.58	469.22	241.70	惠州市中心人民医院、粤北人民医院、广东省农垦中心医院、深圳市第二人民医院等
2	广州欣特医药有限公司	768.57	776.61	739.04	382.39	南方医科大学南方医院、清远市人民医院、广州市番禺区中心医院、广州医科大学附属肿瘤医院、台山市人民医院、广州市第八人民医院等
3	广州医药有限公司	5.83	719.43	722.18	801.47	广州市博惠大药房、中山市第二人民医院、广州南方麒麟大药房等
4	国药集团西南医药有限公司	86.01	333.31	596.29	542.23	四川省人民医院、成都市公共卫生临床医疗中心（成都市传染病医院）、西南医科大学附属医院等
5	国药控股（天津）东方博康医药有限公司	440.02	474.92	725.41	637.74	中国医学科学院血液病医院、天津市第二人民医院、天津市第三中心医院、天津医科大学第二医院等
6	国药控股河南股份有限公司	92.82	376.78	1,197.61	912.00	国药控股河南股份有限公司郑州大药房、河南省肿瘤医院、郑州儿童医院、国药控股洛阳有限公司中州大药房等
7	国药控股扬州有限公司	884.35	943.55	858.28	475.70	连云港市第一人民医院、淮安市第一人民医院、徐州医科大学附属医院、江苏大学附属医院（江滨医院）、连云港市第二人

						民医院、连云港市赣榆区人民医院等
8	国药控股云南有限公司	65.61	769.97	1,026.92	607.18	国药控股昆明大药房有限公司、国药控股云南有限公司大药房、国药控股昆明大药房有限公司金碧大药房、国药控股昆明大药房有限公司西昌路大药房等
9	华润黑龙江医药有限公司	463.94	757.74	1,053.11	834.23	哈尔滨医科大学附属第一医院、哈尔滨医科大学附属第二医院、哈尔滨医科大学附属肿瘤医院等
10	华润湖南瑞格医药有限公司	16.37	308.19	1,087.74	873.08	中南大学湘雅医院、华润湖南瑞格医药有限公司益生药号、华润湖南瑞格医药有限公司咸嘉湖益生药号、株洲市中心医院等
11	华润辽宁医药有限公司	1,424.22	1,351.38	1,940.62	956.11	中国医科大学附属第一医院、辽宁省肿瘤医院、中国医科大学附属盛京医院、沈阳市第十人民医院等
12	华润医药商业集团有限公司	586.74	511.67	556.38	320.68	首都医科大学附属北京儿童医院、北京大学第一医院、北京大学人民医院、北京德信行医保全新大药房有限责任公司、首都医科大学附属北京妇产医院等
13	鹭燕医药股份有限公司	163.38	446.29	1,498.75	1,058.05	厦门市中医院、厦门大学附属第一医院、厦门长庚医院有限公司、厦门大学附属中山医院、厦门大学附属成功医院（中国人民解放军第174医院）等
14	漳州鹭燕医药有限公司	229.87	347.99	570.52	356.63	中国人民解放军联勤保障部队第九〇九医院、福建省漳州市医院等
15	北京信海康医药有限责任公司	-	0.14	1,446.93	53.34	[注 1]

16	河南省康信医药有限公司	912.12	1,690.41	2,026.24	1,197.70	河南省人民医院、郑州大学第一附属医院、河南科技大学第一附属医院、河南省肿瘤医院、郑州大学第一附属医院郑东分院等
17	上药金龟（上海）医药有限公司	887.83	981.49	960.48	486.23	上海交通大学医学院附属瑞金医院、上海市同济医院、上海交通大学医学院附属仁济医院、复旦大学附属肿瘤医院、上海市嘉定区中心医院、上海市北站医院、复旦大学附属儿科医院、上海市第一人民医院宝山分院等
18	重庆医药（集团）股份有限公司	160.79	240.86	2,432.42	1,125.04	重庆市泰来药房、重庆医科大学附属第二医院、重庆和平欣特健康管理有限公司渝中药事服务中心、中国人民解放军陆军军医大学第一附属医院等
19	重庆医药集团医贸药品有限公司	498.15	1,568.72	-	4.13	麦克红康药房沙坪坝区寿康药店、重庆医科大学附属第一医院、重庆医科大学附属第二医院、重庆和平欣特健康管理有限公司沙坪坝药房、重庆医科大学附属永川医院等
20	江西南华医药有限公司	805.06	1,139.07	1,528.15	484.10	南昌大学第二附属医院（原江西医学院第二附属医院）、赣南医学院第一附属医院、南昌大学第一附属医院、江西省肿瘤医院、赣州市人民医院、南昌市上普大药房有限责任公司、上饶市人民医院、赣州市肿瘤医院等

注 1：由于北京信海康医药有限责任公司（简称“北京信海康”）与公司达成了战略合作，由其作为北方平台分拨中心，在其母公司上药科园信海医药有限公司（简称“上药科园”）覆盖区域与上药科园下属各家分子公司开展深度业务合作。因此北京信海康主要下游客户为上药科园的下属各分子公司。

注 2：经销商终端销售金额以发行人对经销商销售价格乘以经销商对外销售数量进行测算。

四、经销商与发行人的退货约定情况

（一）经销商与发行人的退货约定

根据公司与经销商签订的《年度购销协议书》/《购销合同》，主要退换货约定条款如下：

- 1、经销商对药品质量如有异议，经公司认可后，可退货或换货；
- 2、公司会协助解决客户由于终端（包括医院、药店、卫生院、诊所）退换货而导致的半年以上效期的公司产品，但需要客户方提供终端的书面证明和客户方的书面申请；公司不接受已经过效期的产品的退换货；
- 3、非药品质量问题或由于客户方贮存、保管不当引起的质量问题，公司不予受理相应的退货和换货；

（二）核查意见

经保荐机构、发行人律师检查发行人与主要经销商签订的《年度购销协议书》/《购销合同》中的退货条款，与发行人说明内容一致。

五、对上述主要经销商的销售价格情况，是否对其支付推广费用或使用第三方推广服务，相关费用是否与相关经销商销售额匹配；

（一）发行人对上述主要经销商的销售价格情况

发行人对上述主要经销商的销售价格情况参见本二次问询回复第 12 题之“一、主要配送商的基本情况，相关销售流程、销售单价、相应毛利率等情况，是否与发行人存在关联关系；”之“（三）主要配送商销售单价、相应毛利率等情况”。

（二）发行人未向上述主要经销商支付推广费用

根据公司与经销商签订的《年度购销协议书》/《购销合同》，对推广责任明确约定如下：甲方（发行人）负责乙方（经销商）经销区内学术推广工作。根据合同约定及实际执行情况，产品的推广由发行人自行承担。

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。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，发行人经销商仅承担配送职能，无需承担市场推广职能，报告期内发行人未向上述主要经销商支付推广费用的情况。

（三）发行人不存在针对特定经销商使用第三方推广服务的情况

发行人经销商仅承担配送职能，发行人不存在协助特定的经销商进行推广或对特定经销商使用第三方推广服务的情况。

（四）核查意见

保荐机构、发行人律师访谈了发行人主管销售的副总经理、财务总监，检查了发行人与主要经销商的《年度购销协议书》/《购销合同》，检查了发行人的大额银行流水以及销售费用明细账，走访了发行人主要经销商客户。经核查，保荐机构、发行人律师认为，报告期内，发行人不存在向上述主要经销商支付推广费用，及针对特定经销商使用第三方推广服务的情况。

六、结合报告期内主要产品变化情况、经销商的合作模式及变化情况、经销商增减变化及是否存在直接或间接的关联关系、与经销商合同主要变动条款，重点说明主要信用政策及变动情况。

（一）报告期内主要产品变化情况

报告期内，公司主营业务收入按照产品类别划分情况如下：

单位：万元

项目	2019年1-6月		2018年度		2017年度		2016年度	
	金额	占比	金额	占比	金额	占比	金额	占比
主营业务收入	31,820.39	100.00%	44,616.11	100.00%	32,257.45	100.00%	27,788.48	100.00%
其中：派格宾	14,849.84	46.67%	18,736.55	42.00%	8,687.75	26.93%	7,242.48	26.06%
特尔立	2,540.87	7.99%	4,751.45	10.65%	4,565.56	14.15%	4,110.11	14.79%
特尔津	8,773.98	27.57%	12,741.22	28.56%	11,841.51	36.71%	9,704.35	34.92%
特尔康	5,655.70	17.77%	8,386.88	18.80%	7,162.63	22.20%	6,731.53	24.22%

报告期内，公司4项产品收入均呈上涨趋势，其中，发行人派格宾于2016年11月上市销售，随着产品中标区域的增加以及销售渠道的拓展，报告期内派

格宾在主营业务中占比逐年提高，特尔立、特尔津、特尔康在主营业务收入中占比有所降低，报告期内主要产品未发生重大变化。

（二）经销商的合作模式及变化情况

公司产品在国内销售主要采用行业内通行的经销模式，即通过在配送区域内覆盖能力较强、资信状况较好的医药经销商向终端（主要包括医疗机构及零售药房等）进行药品配送。医药经销商不承担药品的专业化推广职能，仅根据其授权区域内终端临床用药需求，向公司提出采购需求，并完成产品配送及销售回款过程。基于公司产品为专业化程度较高的处方药的特点，在药品的营销模式方面，公司主要采用了自身专业化学术推广团队的营销模式。

公司与经销商的合作模式在报告期内未发生重大变化。

（三）经销商增减变化及是否存在直接或间接的关联关系

1、经销商增减变动情况

报告期内，发行人国内药品销售经销商变动情况如下：

单位：家

项目	2019年1-6月	2018年度	2017年度	2016年度
期初经销商数量	343	285	247	196
本期新增经销商数量	152	102	90	51
本期退出经销商数量	70	44	52	0
期末经销商数量	425	343	285	247

2019年1-6月新增经销商较多，主要原因是随着公司基层医疗终端的覆盖增加，在严格执行两票制的基础上，增加了供应商的数量，保障基层渠道的供应和畅通；2019年1-6月退出经销商数量较多，主要原因是公司业务拓展过程中对经销商进行优化；此外，医疗终端的用药供应目录变化相对较快，医疗机构对经销商的选择也是公司经销商变化的一个重要因素。

2、相应经销收入的增减变动情况

报告期内，发行人国内药品销售经销商增减变动对应的经销收入变动情况如下：

单位：万元

项目	新增经销商（对应当年营业收入）	退出经销商（对应上年营业收入）
2016年度	3,023.18	-
占2016年度营业收入比例	10.78%	-

2017 年度	3,040.22	431.07
占 2017 年度营业收入比例	9.41%	1.33%
2018 年度	2,692.73	993.52
占 2018 年度营业收入比例	6.01%	2.22%
2019 年 1-6 月	1,722.23	1,154.61
占 2019 年 1-6 月营业收入比例	5.40%	3.62%

发行人报告期各期退出的经销商销售收入金额较小，且占营业收入的比例较低，其退出主要系由于其自身经营情况导致。报告期各期均有新增的经销商，且其数量不断提升，主要系公司新增派格宾销售业务，公司选取了配送能力强、资信良好的经销商开展合作所致。

3、公司与报告期内增加或减少的国内药品销售经销商之间不存在直接或间接关联关系。

（四）与经销商合同主要变动条款

报告期内，公司与经销商签订的年度购销协议进行过一次版本更新，经对比，两个版本的主要条款无实质变化。

（五）主要信用政策及其变动情况

公司根据与经销商的合作年限、企业性质、企业规模、销售额、历史还款情况等确定经销商信用等级，结合所属地区的行业水平确定给予经销商的协议账期及付款方式。根据以上原则，发行人的主要信用政策如下：

项目	大型、长期合作客户	零星客户
信用政策	主要给予 30-120 天的信用期	预收款

报告期内发行人主要销售产品种类、与经销商的合作模式、主要合同条款未发生重大变化，发行人与新增及减少的经销商不存在关联关系，发行人对经销商销售的主要信用政策未发生明显变动。

（六）核查意见

保荐机构、发行人律师访谈了发行人销售负责人、财务总监，检查了发行人与经销商签订的年度购销协议，分析了报告期内主要产品变化情况以及经销商增减变动情况，走访了主要经销。经核查，发行人报告期内主要信用政策未发生明显变动。

第 13 题 关于研发支出资本化

请发行人补充披露研发支出资本化的时点，是否符合行业惯例和实际情况，是否存在研发支出资本化时点与转为无形资产时间间隔过长的情形；

请发行人：（1）按照支付对象，进一步说明研发支出资本化后具体构成、性质、金额及支付频率等，资本化后归集是否真实合理，是否存在将不应资本化支出资本化的情形；（2）对派格宾专有技术的形成、确认、资本化、无形资产摊销进行进一步说明。

请保荐机构、申报会计师核查并发表意见。

回复：

一、请发行人补充披露：研发支出资本化的时点，是否符合行业惯例和实际情况，是否存在研发支出资本化时点与转为无形资产时间间隔过长的情形；

（一）公司研发支出资本化的时点

公司结合创新药研发企业的特点、同行业可比上市公司的会计政策以及《企业会计准则》规定，制定了研发支出资本化的会计政策，公司划分内部研究开发项目的研究阶段支出和开发阶段支出的具体标准如下：

研究阶段：研发项目可行性调查、立项及前期研究开发作为研究阶段。公司将药品研发进入 III 期临床试验阶段前作为药品研发的研究阶段。研究阶段的支出，在发生时计入当期损益。

开发阶段：公司将药品研发进入 III 期临床试验阶段作为开发阶段，开发阶段始于进入药品研发 III 期临床试验取得有关管理部门的批准文件，止于药品研发 III 期临床结束后申请并获得药品注册批件与相应的 GMP 证书。开发阶段的支出在资产负债表上列示为开发支出，自项目达到预定可使用状态之日转为无形资产。

（二）公司研发支出资本化的时点是否符合行业惯例

经对比公司与同行业可比上市公司的研发支出资本化政策如下：

公司名称	内部研究开发支出会计政策
双鹭药业	取得新型药物临床批件后，进行将研究成果应用于该新型药物的临床实验等，以取得该新型药物生产批件的阶段
安科生物	开发阶段支出是指药品研发进入三期临床试验阶段后的可直接归属的开支

公司名称	内部研究开发支出会计政策
康辰药业	对于新药研发项目，进入III期临床试验之前所发生的研发支出均予以费用化处理
海特生物	一类新药的开发阶段支出是指药品取得新药证书至取得生产批件期间的可直接归属的开支，其他药品的开发阶段支出是指药品研发进入三期临床试验阶段后的可直接归属的开支。
舒泰神	对于创新生物制品，取得 II a 临床试验总结之后发生的研发支出，作为资本化的研发支出
特宝生物	将药品研发进入III期临床试验阶段前的所有开支予以费用化，将药品研发进入III期临床试验阶段的时点作为资本化开始的时点

从上表可知，公司内部研究开发支出资本化政策与安科生物、康辰药业较为一致，即进入三期临床试验阶段后资本化；双鹭药业和舒泰神资本化的时间较早，海特生物一类新药资本化的时点较晚（在取得新药证书后）。公司内部研究开发支出的会计政策充分考虑了药物研发各阶段的特征，符合行业惯例。

（三）公司研发支出资本化的时点是否符合实际情况

公司是一家主要从事重组蛋白质及其长效修饰药物研发、生产及销售的创新型生物医药企业。公司研发活动分为临床前阶段和临床试验阶段。报告期内公司资本化项目派格宾的临床试验阶段分为 I、II、III 期、；重组人白介素-11(rhIL-11)水针注射液项目由于是在公司产品特尔康的基础上继续研发水针产品，故仅需 III 期临床试验。

临床试验阶段 I、II、III 期的具体情况如下：I 期临床试验阶段是初步的临床药理学及人体安全性评价试验。观察人体对于新药的耐受程度和药代动力学，为制定给药方案提供依据；II 期临床试验阶段是治疗作用初步评价阶段，其目的是初步评价药物对目标适应症患者的治疗作用和安全性，也包括为 III 期临床试验研究设计和给药剂量方案的确定提供依据；III 期临床试验阶段是治疗作用确证阶段，。其目的是进一步验证药物对目标适应症患者的治疗作用和安全性，评价利益与风险关系，最终为药物注册申请的审查提供充分的依据。

报告期内资本化项目研发进入 III 期临床试验阶段，是药品上市前最后一个临床试验阶段，其目的是为药物注册申请的审查提供充分的依据，能够表明公司研发项目已满足《企业会计准则》关于研发支出资本化的条件：完成该无形资产以使其能够使用或出售在技术上具有可行性；公司具有完成该无形资产并使用或出售的意图；无形资产产生经济利益的方式是无形资产生产的产品存在市场；公

司有足够的技术、财务资源和其他资源支持，以完成该无形资产的开发，并有能力使用或出售该无形资产；公司能够可靠地计量归属于该无形资产开发阶段的支出。

综上，公司将研发项目进入 III 期临床试验阶段的时点作为资本化开始的时点，将药品研发 III 期临床结束后申请并获得药品注册批件与相应的 GMP 证书的时点作为资本化结束的时点，符合公司研发活动的实际情况。

（四）是否存在研发支出资本化时点与转为无形资产时间间隔过长的情形

公司派格宾研发资本化时点与转为无形资产的相关情况详见本回复“第 5 题/一、补充披露/（二）、（三）”。派格宾项目从 III 期临床试验开始到批准上市的时间间隔与同类生物制药企业新药研发的情况对比如下：

品种	生产企业	III 期开始时点	批准上市时点	资本化期间
派格宾	特宝生物	2012 年 3 月	2016 年 10 月	4 年 7 个月
派格宾（乙肝适应症补充申请）	特宝生物	2012 年 10 月	2017 年 9 月	4 年 11 个月
培集成干扰素 α -2 注射液（丙肝适应症）	北京凯因科技股份有限公司	2013 年 8 月	2018 年 6 月	4 年 10 个月
甲氧聚二醇重组人促红素注射液（美信罗）	美国罗氏	在中国有两个 III 期试验，开始日期分别为 2007.05 和 2009.07（依据 Clinical Trails.gov 登记的试验开始日期）	2018 年 4 月	10 年 11 个月
聚乙二醇重组人生长激素注射液（金赛增）	长春金赛	2007.03（依据 Clinical Trails.gov 登记的试验开始日期）	2014 年 1 月	6 年 10 个月
硫培非格司亭注射液（艾多）	江苏恒瑞	2012.04（依据 Clinical Trails.gov 登记的试验开始日期）	2018 年 5 月	6 年 1 个月
聚乙二醇化重组人粒细胞刺激因子注射液（新瑞白）	齐鲁制药有限公司	2011.11（文献报道的试验开始日期）	2015 年 8 月	3 年 9 个月

品种	生产企业	III 期开始时点	批准上市时点	资本化期间
聚乙二醇化重组人粒细胞刺激因子注射液（津优力）	石药集团百克（山东）生物制药有限公司	2006.01（依据 Clinical Trails.gov 登记的试验开始日期）	2011 年 10 月	5 年 9 个月

注：同类新药研发情况数据取自 CDE 网站、Clinical Trails.gov。

由上表可知，派格宾资本化时点与转为无形资产时间间隔无明显长于同类生物制药企业新药研发 III 期临床试验开始至批准上市的时间间隔情况。

公司在开展派格宾的研发过程中，2015 年 7 月 22 日国家食品药品监督管理总局颁布《关于开展药物临床试验数据自查核查工作的公告》（2015 年第 117 号），决定对已申报生产或进口的待审药品注册申请开展药物临床试验数据核查，派格宾丙肝及乙肝适应症的审批均接受了国家药监局的临床数据核查。2016 年 4 月国家药监局接受第一批药品的核查，派格宾的丙肝适应症注册申请属第一批接受国家药监局临床核查的品种之一；2017 年 7 月派格宾的乙肝适应症补充申请接受国家药监局的临床数据核查，临床数据核查工作客观上延长了公司派格宾的研发时间。

二、请发行人

(一) 按照支付对象, 进一步说明研发支出资本化后具体构成、性质、金额及支付频率等, 资本化后归集是否真实合理, 是否存在将不应资本化支出资本化的情形

公司研发支出资本化后具体构成、性质、金额、支付对象及支付频率如下:

构成项目	性质	金额	其中: 派格宾	重组人白介素-11(rhIL-11)水针注射液	Y型 PEG 化重组人粒细胞刺激因子 (YPEG-G-CSF)	聚乙二醇干扰素 α-2b 注射液联合核苷(酸)类似物治疗慢性 (TB1901IFN)	支付对象	支付频率
职工薪酬	直接从事研发活动的研发人员及其他相关技术人员的工资、奖金、津贴、补贴、社会保险费、住房公积金等人工费用。	8,828.02	8,158.58	633.27	32.77	3.40	参与相关研发工作的员工	每月
委托外部研发费	委托外部机构开展的与研发相关的临床试验费等。	4,396.95	4,301.58	94.07	1.30	0.00	委托进行临床研究的医院	按合同约定
折旧费	用于研究开发活动的仪器、设备和在用建筑物的折旧费。	1,049.68	902.05	138.68	8.59	0.36	固定资产折旧	每月
材料费	研发活动直接消耗的材料。	8,846.95	8,725.57	120.98	0.40	-	领用临床药物、原材料、低值易	按需

构成项目	性质	金额	其中：派格宾	重组人白介素-11(rhIL-11)水针注射液	Y型PEG化重组人粒细胞刺激因子(YPEG-G-CSF)	聚乙二醇干扰素α-2b注射液联合核苷(酸)类似物治疗慢性(TB1901IFN)	支付对象	支付频率
							耗品、包装物等	
维修费	用于研发活动的仪器、设备的运行维护、调整、检验、维修等费用。	97.22	97.22	-	-	-	提供维修服务相关单位	按需
燃料动力费	与研发活动直接相关的燃料和动力费用。	535.33	452.63	79.17	3.39	0.14	供水、供电、燃气公司	每月
办公费	与研发活动直接相关的技术图书资料费、资料翻译费、办公费、外事费、研发人员培训费、培养费、研发成果的论证、评审、验收、评估等。	1,272.77	1,217.74	53.86	0.59	0.58	提供论证、评估等服务相关单位	按需
差旅费	与研发活动直接相关的差旅费用。	1,147.21	1,093.62	4.43	43.52	5.64	提供客运、住宿等服务相关单位	按需
会议费	与研发活动直接相关的会议费用。	342.35	339.48	-	2.06	0.81	提供会议服务相关单位	按需

构成项目	性质	金额	其中：派格宾	重组人白介素-11(rhIL-11)水针注射液	Y型PEG化重组人粒细胞刺激因子(YPEG-G-CSF)	聚乙二醇干扰素α-2b注射液联合核苷(酸)类似物治疗慢性(TB1901IFN)	支付对象	支付频率
运输费	与研发活动直接相关的运输费用。	47.55	47.55	-	-	-	提供运输服务相关单位	按需
检测费	与研发活动直接相关的检测费用。	152.18	152.18	-	-	-	提供检测服务相关单位	按需
合计		26,716.20	25,488.20	1,124.46	92.61	10.93		

如上表所示，公司资本化研发支出均与相关项目直接相关按资本化后归集真实合理，不存在将不应资本化支出资本化的情形。

(二) 对派格宾专有技术的形成、确认、资本化、无形资产摊销进行进一步说明

公司派格宾的形成、确认、资本化详见本回复“第 5 题/一、补充披露/(二)、(三)”; 派格宾的摊销进一步说明如下:

派格宾相关专利权将于 2027 年 9 月到期,但在专利到期后预计派格宾有关经济利益仍能够继续实现,根据孰短原则,派格宾的相关无形资产的摊销期限以派格宾专利到期日为限,具体如下:

(1) 2016 年 10 月公司取得派格宾新药证书、GMP 证书及丙肝适应症注册批件,公司将与派格宾相关的开发支出 10,312.26 万元确认为“无形资产-派格宾”,派格宾相关专利权于 2027 年 9 月到期,专利的剩余期限为 11 年,预计派格宾有关经济利益能够实现的期限将超过 11 年,根据孰短原则,以 11 年作为派格宾的无形资产摊销期限,自结转无形资产当月开始摊销,每月摊销金额为 78.12 万元。

(2) 2017 年 9 月公司获得派格宾乙肝适应症注册批件,将派格宾相关的开发支出结转“无形资产-派格宾”,“无形资产-派格宾”增加 15,175.94 万元,原值增加至 25,488.20 万元;派格宾相关专利权剩余期限 121 月,预计“无形资产-派格宾”有关经济利益能够实现的期限将超过 121 月,根据孰短原则,以 121 月作为“无形资产-派格宾”的摊销期限,每月摊销金额为 203.54 万元。

三、请保荐机构、申报会计师核查并发表意见

保荐机构、申报会计师针对发行人资本化时点、资本化后归集、派格宾结转无形资产及摊销的合理、准确性执行了以下核查工作:

1、了解、评价和测试发行人与研发投入相关的内部控制的设计和运行有效性;

2、根据企业会计准则的要求,对发行人开发支出资本化条件的会计政策进行评估;参考可获得同行业可比信息,对比发行人对于研发费用资本化的会计处理与目前医药类上市公司的会计处理是否存在重大差异;

3、获取与研发项目相关的可行性研究报告和临床试验批件等,评价相关项目商业应用及技术可行性分析的合理性;

4、检查资本化的研发项目的内部立项文件、外部的审批通过临床批件等内外部证据，核实报告期内研发项目的研究阶段和开发阶段的划分是否合理以及是否遵循了正常研发活动的周期及行业惯例，并能一贯运用；

5、选取样本检查与研发项目相关的合同、发票、领料单、报销申请及付款单据等支持性文件，检查开发支出会计核算的准确性，是否严格区分其用途、性质据实列支，即研究阶段与开发阶段的划分依据是否完整、准确，是否存在将研发无关的费用在研发支出中核算的情形；

6、取得派格宾新药证书、相关适应症的注册批件及 GMP 证书，核实派格宾停止资本化结转无形资产时点是否合理合规；对派格宾结转无形资产后的摊销期限依据进行复核；对报告期内无形资产派格宾累计摊销进行重新计算复核其准确性。

经核查，保荐机构与申报会计师认为发行人对研究阶段和开发阶段的划分合理，并与研发活动的流程相联系，遵循了正常研发活动的周期及行业惯例，并一贯运用，不存在研发支出资本化时点与转为无形资产时间间隔过长的情形；发行人资本化后的支出归集真实合理，不存在将不应资本化支出资本化的情形；派格宾结转无形资产及摊销符合相关会计准则及发行人会计政策的规定。

第 14 题 关于关联方

报告期内，发行人实际控制人控制的企业较多。

请发行人说明实际控制人控制的企业的主营业务、成立时间、注册资本、报告期内的主要财务数据、员工人数、是否存在亏损情形，在资产、人员、技术等方面与发行人的关系，是否存在重叠的客户或供应商，是否存在为发行人与承担推广职责的经销商或其他为发行人承担推广职责的公司存在资金业务往来，是否存在为发行人分担医药推广费用的情形；是否与发行人存在同业竞争，是否存在重大违法违规情形，是否存在为发行人分担成本费用的情形。

请保荐机构、发行人律师核查并发表意见。

回复：

一、发行人说明

（一）请发行人说明实际控制人控制的企业的主营业务、成立时间、注册资本、报告期内的主要财务数据、员工人数、是否存在亏损情形。

孙黎和其配偶蔡智华控制的厦门智辉生物电子技术开发有限公司成立于1999年7月28日，注册资本为125万元，已多年未进行实际经营，2003年开始处于吊销状态，已于2019年7月15日注销。

杨英、兰春控制的企业情况如下表：

表格一：杨英、兰春控制的公司主营业务、成立时间、注册资本、员工人数

序号	控制企业	成立时间	注册资本	主营业务	经营范围	人数
1	北京新英才投资集团有限公司	2015年2月26日	100,000万元	持有杨英、兰春下属北京知行信资产管理有限公司等公司股权，无其他业务	项目投资；投资管理；资产管理。	1
2	北京英诚房地产开发有限公司	2002年1月25日	5,880万元	持有杨英、兰春下属北京英才龙湾商务会所有限公司等公司股权，无其他业务	房地产开发；销售商品房；自有房产的物业管理；房地产信息咨询（中介除外）；销售建筑材料、装饰材料、金属材料、机械电器设备；家居装饰。	1
3	北京英才房地产开发有限公司	2001年3月5日	16,000万元	房地产开发；销售商品房；自有房产的物业管理；	房地产开发；销售商品房；自有房产的物业管理；房地产信息咨询（中介除外）；销售建筑材料、装饰材料、金属材料、机械电器设备；家居装饰。	65
4	幸福时空(北京)科技有限公司	2012年5月4日	2,000万元	图文设计、销售电子产品	技术推广服务；计算机系统服务；应用软件服务；电脑图文设计；货物进出口、技术进出口；经济信息咨询；销售电子产品、通讯设备、文化用品、五金交电、仪器仪表、日用品、机电设备；组织文化艺术交流活动；互联网信息服务；从事互联网文化活动。	1
5	厦门辅源农业科技有限公司	2014年11月6日	5,000万元	目前没有实际经营	农业科学研究和试验发展；其他预包装食品批发；其他散装食品批发；预包装食品零售；散装食品零售；林业产品批发；其他农牧产品批发；果品批发；蔬菜批发；经营各类商品和技术的进出口（不另附进出口商品目录），但国家限定公司经营或禁止进出口的商品及技术除外；果品零售；蔬菜零售；互联网销售。	2

6	北京牧华伟业房地产开发有限责任公司(已注销)	2001年1月16日	1,000万元	目前没有实际经营	房地产开发;销售商品房。	0
7	厦门市英发经济发展有限公司	1996年12月23日	3,500万元	目前没有实际经营	五金产品批发;建材批发;其他化工产品批发(不含危险化学品和监控化学品);金属及金属矿批发(不含危险化学品和监控化学品);其他机械设备及电子产品批发;汽车零配件批发;贸易代理;其他贸易经纪与代理;其他农牧产品批发;首饰、工艺品及收藏品批发(不含文物);其他日用品零售;仪器仪表修理;石油制品批发(不含成品油、危险化学品和监控化学品);其他家庭用品批发。	3
8	北京鸿源基业房地产开发有限公司	2000年10月20日	1,000万元	目前没有实际经营	房地产开发及商品房销售。	1
9	福建辅源蜜柚深加工有限公司	2014年3月4日	3,000万元	目前没有实际经营	蜜柚深加工、蜜柚果汁生产、销售;水果种植、加工(含深加工)销售。	0
10	北京知行信资产管理有限公司	2010年12月13日	6,200万元	目前没有实际经营	投资与资产管理;经济贸易咨询;房地产经纪业务;设计、制作、代理、发布广告;组织文化艺术交流活动(不含演出、棋牌室);会议服务;接受委托提供劳务服务(不含对外劳务合作、中介服务);仅限分支机构经营:住宿;餐饮服务(中型餐馆、含凉菜、不含裱花蛋糕、不含生食海产品);销售日用品、文化用品、体育用品、服装鞋帽;器械健身。	1

11	新英才教育投资有限责任公司	2010年11月1日	5,000万元	咨询服务	项目投资；投资管理。	1
12	龙湾房地产投资有限责任公司	2010年8月24日	5,000万元	目前没有实际经营	投资管理；房地产开发；销售自行开发的商品房。	1
13	北京新英才产业投资基金管理有限公司	2015年3月17日	1,000万元	项目投资，投资管理	非证券业务的投资管理、咨询（不得从事下列业务：1、发放贷款；2、公开交易证券类投资或金融衍生品交易；3、以公开方式募集资金；4、对除被投资企业以外的企业提供担保。）；财务咨询（不得开展审计、验资、查帐、评估、会计咨询、代理记账等需经专项审批的业务，不得出具相应的审计报告、验资报告、查帐报告、评估报告等文字材料）。	6
14	北京英才龙湾科技有限公司	2016年7月8日	10万元	目前没有实际经营	技术开发、技术咨询、技术服务；经济贸易咨询；活动策划；组织文化艺术交流；承办展览展示活动；会议服务；市场调查；设计、制作、代理、发布广告；信息咨询（中介服务除外）；财务咨询（不得开展审计、验资、查帐、评估、会计咨询、代理记账等需经专项审批的业务，不得出具相应的审计报告、验资报告、查帐报告、评估报告等文字材料）；企业管理咨询；销售工艺品（不含文物）、机械设备、家用电器、建筑材料（不含砂石及砂石制品）、办公家具、教学用具、计算机软件、文化用品、体育用品（不含弩）。	1
15	北京英才龙湾文化发展有限公司	2016年3月24日	1,000万元	目前没有实际经营	组织文化艺术交流活动(不含演出);零售工艺品(不含文物)、建筑材料(不含砂石及其制品)、金属材料(不含电石、铁合金)、机械设备;销售日用品、文化用品、装饰材料;文艺创作;产品设计;承办展览展示;会议服务;包装装潢设计;经济贸易咨询。	1

16	北京英才龙湾商务会所有限公司	2008年12月11日	100万元	商户租赁管理与服务	制售中餐、西餐（含冷荤凉菜）；销售酒、饮料；会议服务；承办展览展示；体育项目经营（组织体育比赛除外）；物业管理；销售工艺美术品（不含文物）、服装、鞋帽、日用杂品。	5
17	天津龙湾置业投资有限公司	2009年9月16日	15,000万元	房地产开发与经营	以自有资金对房地产进行投资，房地产开发与经营，商品房销售代理,建筑安装，物业服务，建筑材料、装饰材料、金属材料、机械设备、珠宝首饰、办公用品、空调、五金交电批发兼零售，计算机软硬件开发，软件服务，计算机系统集成服务。	2
18	漳州龙湾房地产开发有限公司	2012年12月7日	10,000万元	目前没有实际经营	房地产开发经营。	3
19	平和龙湾房地产开发有限公司	2014年6月23日	3,600万元	房地产开发经营	房地产开发经营；销售建筑材料、装饰材料、金属材料、化工产品（不含化学危险品）、机械电气设备及家具及装饰品、化妆品、针纺织品、服装及配饰、鞋帽、皮革制品、文化体育用品、珠宝首饰、工艺美术品、塑料制品、橡胶制品、家用电器、家具、汽车配件、摩托车零配件、承办展览展示活动、环保设备、电线电缆、办公用品及耗材、风道、空调、电子计算机及外围设备、电子产品及配件、五金交电；投资管理、信息咨询；物业管理；房屋出租；会议服务；企业管理；器械健身服务；体育运动项目（不含高危险性体育项目、承办体育赛事、棋牌室）；停车场管理服务；房地产信息咨询（中介服务除外），劳务派遣、承接劳务外包业务；出租商业用房；预包装食品销售；美容服务。	47
20	漳州英才建设开发有限公司	2006年11月17日	20,000万元	土地开发经营与房地产开发经营	土地开发经营与房地产开发经营；投资与资产管理；建筑材料、装饰材料批发、仓储。	9

21	海南龙湾投资开发有限公司	2010年2月4日	13,265万元	房地产投资及开发,酒店管理。	房地产投资及开发,投资管理,投资顾问,酒店管理,旅游咨询。	50
22	厦门英才房地产开发有限公司	1998年6月22日	5,800万元	持有杨英、兰春下属厦门市英才物业管理有限公司等公司股权,目前无其他业务	房地产开发与经营及管理。	11
23	厦门英才学校有限公司	1996年7月26日	15,000万元	投资教育教学活动及科研培训活动	1.投资教育教学活动及科研培训活动; 2.批发、零售五金交电化工(不含危险化学品、监控化学品)、电子产品及通信设备、纺织品、服装和鞋帽、汽车零配件、摄影器材、工艺美术品(不含金银首饰)、文化用品、百货、土畜产品; 3.房地产开发与经营及管理。	5
24	北京新英才博雅科技有限公司	2018年1月15日	200万元	目前没有实际经营	技术开发、技术咨询、技术服务;经济贸易咨询;组织文化艺术交流活动(不含演出);承办展览展示活动;会议服务;市场调查;设计、制作、代理、发布广告;信息咨询(中介服务除外);财务咨询(不得开展审计、验资、查帐、评估、会计咨询、等需经专项审批的业务,不得出具相应的审计报告、验资报告、查帐报告、评估报告等文字材料);企业管理咨询;销售工艺品(不含文物、象牙及其制品)、机械设备、家用电器、建筑材料(不含砂石及砂石制品)、计算机软件、文具用品、体育用品(不含弩)。	1

25	幸福在线 (北京)网络技术有限 公司	2011年1月11 日	2,000万 元	图文设计、销售电子产品	从事互联网文化活动;互联网信息服务;技术开发、技术转让、技术咨询、技术服务;电脑图文设计、制作;销售计算机软硬件及外围设备(不含计算机信息系统安全专用产品);专业承包;文艺创作;组织文化艺术交流(不含演出、棋牌室);货物进出口、技术进出口;计算机信息系统集成服务;应用软件开发;销售电子产品、计算机软件及辅助设备、通讯设备、文化用品、五金产品、仪器仪表、日用品、机电设备。	1
26	北京盈地投资顾问有限 合伙企业	2015年6月8日	405万元	目前没有实际经营	项目投资、投资管理、投资咨询;财务咨询(不得开展审计、验资、查帐、评估、会计咨询、代理记账等需经专项审批的业务,不得出具相应的审计报告、验资报告、查帐报告、评估报告等文字材料);企业管理;企业管理咨询。(1、不得以公开方式募集资金;2、不得公开交易证券类产品和金融衍生品;3、不得发放贷款;4、不得向所投资企业以外的其他企业提供担保;5、不得向投资者承诺投资本金不受损失或者承诺最低收益;企业依法自主选择经营项目,开展经营活动;依法须经批准的项目,经相关部门批准后依批准的内容开展经营活动;不得从事本市产业政策禁止和限制类项目的经营活动。)	1
27	北京融达通 和商业管理 有限公司	2013年8月15 日	200万元	目前没有实际经营	企业管理;投资管理;资产管理;市场调查;经济贸易咨询;企业形象策划;会议服务;承办展览展示;器械健身;体育项目经营(不含比赛、不含高危体育项目);出租商业用房(限顺义区后沙峪地区龙之湾嘉园10号及市外项目);销售建筑材料(不含砂石及砂石制品)、装饰材料、金属材料(不含电石、铁合金)、机械电气设备、体育用品(不含弩);销售食品;美容。	0
28	厦门英才教育投资有限 公司	2018年4月12 日	1,000万 元	投资教育教学活动及科研 培训活动	对第一产业、第二产业、第三产业的投资(法律、法规另有规定除外)。	9

29	龙海英才污水处理有限公司	2009年12月1日	1,000万元	目前没有实际经营	城市污水处理。	3
30	龙海市英才旅游休闲开发有限公司	2009年11月30日	1,000万元	目前没有实际经营	旅游景点开发及配套基础设施建设。	3
31	厦门市英才物业管理有限公司	2000年6月19日	100万元	物业管理	房地产代理及管理。	1
32	云南鑫泰德远矿业有限 公司(注 销)	2008年11月26日	500万元	目前没有实际经营	矿业技术咨询服务; 矿山机械设备批发、零售; 货物进出口。	0
33	平和县鑫泰德远矿业有 限公司	2014年5月29日	3,000万 元	叶腊石开采	叶腊石开采、加工、销售。	138
34	福州安捷机电技术有 限公司	2000年7月24日	100万元	热熔胶机、仪器、仪表安 装、维修;五金、交电(不 含电动自动车)批发、代购 代销	热熔胶机、仪器、仪表安 装、维修;五金、交电(不 含电动自动车)批 发、代购代销。(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)	2

35	幸福互动 (北京)网络科技有限公司	2012年5月4日	3,888.89 万元	图文设计、销售电子产品	计算机系统服务;应用软件服务;销售电子产品、计算机软件及辅助设备、通讯设备、文化用品;批发、零售、电子销售;零售预包装食品;玩具、游艺用品、室内游艺器材;餐饮服务;餐饮管理服务及咨询;活动策划、设计、安排;组织文化交流活动;企业策划交流;筹备、策划、组织民间活动;室内娱乐活动;电子游艺厅的活动;室内娱乐设施的游戏、游艺活动;设计、制作、代理、发布广告。	47
36	北京新英才 爱语教育科技有限公司	2019年4月15日	800万元	互联网文化活动	技术咨询、技术转让、技术推广、技术服务、技术开发;软件开发;组织文化艺术交流活动(不含演出);应用软件服务(不含医用软件);计算机系统服务;数据处理;教育咨询;设计、制作、代理、发布广告;承办展览展示活动;基础软件服务;零售出版物;互联网信息服务;广播电视节目制作;从事互联网文化活动。(企业依法自主选择经营项目,开展经营活动;零售出版物、互联网信息服务、广播电视节目制作、从事互联网文化活动以及依法须经批准的项目,经相关部门批准后依批准的内容开展经营活动;不得从事本市产业政策禁止和限制类项目的经营活动。)	4

表格二：实际控制人控制的企业的主要财务数据、是否存在亏损

单位：万元

序号	控制企业	2016年度/2016年12月31日			2017年度/2017年12月31日			2018年度/2018年12月31日			2019年1-6月/2019年6月30日		
		总资产	净资产	净利润	总资产	净资产	净利润	总资产	净资产	净利润	总资产	净资产	净利润
1	北京新英才投资集团有限公司	13,400.86	9,997.36	-0.02	13,511.00	9,997.30	-0.05	13,860.99	9,997.29	-0.02	13,860.95	9,887.25	-110.04
2	北京英诚房地产开发有限公司	50,110.20	3,801.34	0.08	50,110.07	3,801.25	-0.09	50,361.13	3,790.37	-10.88	50,361.13	3,790.37	-
3	北京英才房地产开发有限公司	185,233.10	90,296.42	-5,223.54	213,631.65	91,218.17	10,807.67	223,160.02	83,056.07	-8,162.10	235,803.52	80,688.50	-2,367.57

4	幸福时空(北京)科技有限公司	1,943.06	-1,638.72	-1,245.62	1,887.94	1,655.98	3,294.12	1,648.60	1,434.63	-221.34	1,555.16	1,338.69	-95.94
5	厦门辅源农业科技 有限公司	305.62	-262.79	-262.79	235.12	-233.73	29.06	220.84	-247.94	-14.22	219.09	-249.75	-1.80
6	北京牧华伟业房地 产开发有限责任公 司(已注销)	13,321.37	8,568.41	0	13,321.37	8,566.06	-2.35	13,321.37	8,563.73	-2.34	13,321.37	8,563.73	-
7	厦门市英发经济发 展有限公司	13,528.54	3,286.15	-1.41	15,091.76	3,349.37	63.22	15,122.33	3,379.94	30.57	15,153.97	3,411.58	31.64
8	北京鸿源基业房地 产开发有限公司	928.88	926.36	0	928.88	926.36	0	928.88	926.36	0	928.88	926.36	-
9	福建辅源蜜柚深加 工有限公司	3,016.81	3,016.81	-201.32	2,765.81	2,765.81	0	2,765.81	2,765.81	0	3,016.82	3,016.82	-
10	北京知行信资产管 理有限公司	23,522.45	5,487.64	-168.12	26,418.08	5,487.79	0.15	26,418.09	5,487.80	0.01	32,539.76	5,318.61	-169.19
11	新英才教育投资有 限责任公司	5,367.67	4,900.11	0.00	10,367.63	4,900.07	-0.04	9,190.48	4,764.59	-135.47	18,860.20	4,477.86	-286.78
12	龙湾房地产投资有 限责任公司	18,852.27	4,932.27	-10.29	18,840.81	4,919.02	-13.25	21,979.72	4,905.08	-13.94	25,379.63	4,897.98	-7.10
13	北京新英才产业投 资基金管理有限公 司	204.44	199.24	-0.05	209.38	194.18	-5.06	1,432.40	681.09	-313.09	1,298.41	531.86	-131.14
14	北京英才龙湾科技 有限公司	-	-	-	9.91	9.91	-0.09	9.90	9.90	-0.01	9.87	9.87	-0.03
15	北京英才龙湾文化 发展有限公司	48.25	-9.99	-9.99	46.32	958.08	-31.93	3,034.36	951.56	-6.53	3,033.97	951.17	-0.39
16	北京英才龙湾商务 会所有限公司	133.61	-783.80	-130.79	302.05	-717.64	50.29	430.25	-617.56	100.08	544.14	-505.19	112.38
17	天津龙湾置业投资 有限公司	166,543.66	-2,183.67	-1,416.08	42,927.26	40,368.89	-3,087.33	41,542.07	39,707.46	-661.43	41,464.43	39,642.31	-65.15

18	漳州龙湾房地产开发有限公司	44,004.58	8,993.71	-2.25	9,002.63	8,991.76	-1.95	9,001.32	8,990.45	-1.31	9,001.33	8,990.46	0.01
19	平和龙湾房地产开发有限公司	52,856.52	-1,120.96	-1,563.14	68,176.36	-816.60	-1,295.65	49,779.97	4,084.41	4,901.02	60,354.20	3,752.07	-332.34
20	漳州英才建设开发有限公司	53,793.79	23,338.11	7,643.04	33,252.49	21,780.61	-804.77	32,578.64	20,893.16	-672.12	32,449.64	20,731.12	-162.04
21	海南龙湾投资开发有限公司	86,214.27	1,344.19	-1,547.64	100,504.50	3,196.73	-1,412.46	107,278.01	2,036.27	-1,160.46	108,627.38	1,745.34	-290.93
22	厦门英才房地产开发有限公司	13,159.11	9,199.77	103.02	13,196.78	9,236.52	64.61	13,327.49	9,288.57	69.39	13,378.85	9,352.73	80.40
23	厦门英才学校有限公司	18,220.90	16,029.54	-173.63	16,060.90	16,029.54	-0.00	16,060.81	16,029.44	-0.10	16,060.71	16,029.35	-0.09
24	北京新英才博雅科技有限公司	2018年成立，无2016年和2017年数据						230.98	-0.02	-0.02	930.90	199.90	-0.07
25	幸福在线（北京）网络技术有限公司	1,540.50	-5,987.45	-1,085.37	904.25	203.35	6,190.80	864.51	626.77	-26.57	846.04	606.80	-19.97
26	北京盈地投资顾问有限合伙企业	5.54	4.52	-0.09	5.50	4.49	-0.04	5.45	4.44	-0.05	5.43	4.42	-0.02
27	北京融达通和商业管理有限公司	215.79	195.79	-1.29	1,892.79	196.41	0.61	217.29	196.29	-0.12	217.12	106.10	-90.19
28	厦门英才教育投资有限公司	2018年成立，无2016年和2017年数据						8.26	-138.69	-138.69	18.81	-267.41	-128.72
29	龙海英才污水处理有限公司	1,000.00	1,000.00	0	1,000.00	1,000.00	0	1,000.00	1,000.00	0	1,000.00	1,000.00	-
30	龙海市英才旅游休闲开发有限公司	1,000.00	1,000.00	0	1,000.00	1,000.00	0	1,000.00	1,000.00	0	1,000.00	1,000.00	-
31	厦门市英才物业管理有限公司	116.14	71.39	-4.40	109.06	71.28	-0.11	108.92	71.14	-0.14	108.72	70.94	-0.20

32	云南鑫泰德远矿业有限公司(注销)	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
33	平和县鑫泰德远矿业有限公司	8,196.25	4,593.87	962.16	9,303.44	6,226.81	1,632.94	9,979.11	8,392.28	2,165.47	12,134.56	9,742.55	1,350.27
34	福州安捷机电技术有限公司	101.86	99.32	-7.97	97.30	96.92	-2.40	96.37	95.79	-1.14	94.71	94.09	-1.70
35	幸福互动(北京)网络科技有限公司	460.96	455.88	-3,001.93	660.84	387.17	-2,568.71	291.82	138.74	-1,248.43	298.96	-107.86	-246.11
36	北京新英才爱语教育科技有限公司	2019年成立,无2016年~2018年数据									246.51	228.45	-91.55

(二) 在资产、人员、技术等方面与发行人的关系，是否存在重叠的客户或供应商，是否存在为发行人与承担推广职责的经销商或其他为发行人承担推广职责的公司存在资金业务往来，是否存在为发行人分担医药推广费用的情形；是否与发行人存在同业竞争，是否存在重大违法违规情形，是否存在为发行人分担成本费用的情形。

杨英、兰春控制的企业在资产、人员、技术等方面与特宝生物之间不存在除同为杨英与、兰春控制之外的关系；与特宝生物之间不存在重叠的客户，在供应商方面存在一家相同的供应商为厦门金明杰科技发展有限公司，厦门金明杰科技发展有限公司 2016 年为杨英、兰春控制的平和龙湾房地产开发有限公司提供房地产楼书的印刷服务，金额为 1 万元。厦门金明杰科技发展有限公司是发行人宣传印刷用品的服务商，其与发行人及与杨英、兰春均不存在关联关系。除此以外杨英、兰春控制的企业与特宝生物之间不存在重叠的供应商；与特宝生物及承担推广职责的经销商或其他为特宝生物承担推广职责的公司之间不存在资金业务往来，不存在为特宝生物分担医药推广费用的情形；除云南鑫泰德远矿业有限公司因未公示年报被吊销营业执照外，杨英、兰春控制的其他企业在报告期内不存在重大违法违规情形，南鑫泰德远矿业有限公司已于 2019 年 6 月 17 日注销，杨英、兰春未担任云南鑫泰德远矿业有限公司的法定代表人，因此该处罚事宜不影响杨英、兰春担任发行人董事的资格。杨英、兰春控制的企业不存在为发行人分担成本费用的情形。

二、保荐机构、发行人律师核查意见

保荐机构及发行人律师：（1）取得发行人控股股东控制的企业清单，查询个人信用报告、国家企业信用信息公示系统和企查查等网络平台、第三方征信公司中诚信征信有限公司查询结果等；（2）查询中国裁判文书网及各地主管部门的违法公示网站；（3）取得控股股东及实际控制人直接或间接控制的其他企业的三年一期财务报表（或审计报告）；（4）核查报告期内发行人与实际控制人的交易往来，确认是否为互相代为承担成本和其他支出；（5）访谈发行人实际控制人、总经理、财务总监，并取得发行人及其实际控制人的有关声明承诺；（6）核查报告期内发行人推广费用的明细，抽查款项支付凭证；（7）核查报告

期内发行人原材料采购明细，抽查对应的采购合同、采购发票、付款凭证等，并对主要供应商进行实地走访；（8）核查报告期内发行人销售明细，抽查对应的销售合同、销售发票等，并对主要客户进行实地走访；

保荐机构及发行人律师认为：杨英、兰春控制的企业在资产、人员、技术等方面独立于特宝生物；除厦门金明杰科技发展有限公司外，杨英、兰春控制的其他企业与特宝生物之间不存在重叠的客户或供应商，且供应商重叠的情形不影响特宝生物的独立性；杨英、兰春控制的其他企业与特宝生物及承担推广职责的经销商或其他为特宝生物承担推广职责的公司之间不存在资金业务往来，不存在为特宝生物分担医药推广费用的情形；除云南鑫泰德远矿业有限公司被吊销外，杨英、兰春控制的企业不存在重大违法违规情形，受罚事宜不影响杨英、兰春的董事任职资格；杨英、兰春控制的其他企业不存在为发行人分担成本费用的情形。

第 15 题 关于招股书

请发行人对招股说明书披露内容进行整理和精炼，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，保证相关信息的内容真实、准确、完整。

回复：

发行人对招股说明披露内容进行了整理和提炼，以投资者需求为导向编制招股说明书，提高招股书的可读性，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，保证相关信息的内容真实、准确、完整。

（本页无正文，为厦门特宝生物工程股份有限公司《关于厦门特宝生物工程股份有限公司首次公开发行股票并在科创板上市申请文件的第二轮审核问询函的回复》之签章页）

厦门特宝生物工程股份有限公司

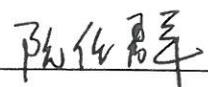


2019年9月23日

(本页无正文，为国金证券股份有限公司《关于厦门特宝生物工程股份有限公司首次公开发行股票并在科创板上市申请文件的第二轮审核问询函的回复》之签章页)

保荐代表人：


邓晓艳


阮任群



2019年9月23日

国金证券股份有限公司董事长声明

本人已认真阅读厦门特宝生物工程股份公司本次审核问询函的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，审核问询函的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。

董事长：



冉云

