

湖南南新制药股份有限公司

Hunan Nucien Pharmaceutical Co., Ltd.

湖南省长沙市浏阳经济技术开发区康里路1号



关于湖南南新制药股份有限公司首次 公开发行股票并在科创板上市申请文件的 第三轮审核问询函的回复

保荐人（主承销商）：西部证券股份有限公司



陕西省西安市新城东大街319号8幢10000室

上海证券交易所:

根据贵所于 2019 年 11 月 21 日出具的《关于湖南南新制药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三轮审核问询函》(以下简称“《问询函》”)的要求,西部证券股份有限公司(以下简称“保荐机构”或“西部证券”)、湖南南新制药股份有限公司(以下简称“发行人”、“南新制药”)对问询函相关问题逐项进行了落实,现对《问询函》回复如下,请审核。

如无特别说明,本回复中使用的简称或名词释义与《湖南南新制药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》”)中的释义一致。

问询所列问题

黑体(加粗)

对问题的问答

宋体(不加粗)

引用原招股说明书内容

楷体(不加粗)

对招股说明书的修改、补充

楷体(加粗)

目 录

问题 1、关于科创属性相关问题：	2
问题 2、关于重大事项提示和风险因素的信息披露：	36
问题 3、关于发行人唯一已上市创新药帕拉米韦：	48
问题 4、关于在研创新药和创新药研发能力：	63
问题 5、关于仿制药：	77
问题 6、其他问题	87

问题 1、关于科创属性相关问题：

(1) 关于是否主要依靠核心技术开展生产经营

首次申报稿招股说明书披露，2016 年至 2018 年，发行人核心技术产品收入占主营业务收入的比例为 8.49%、20.21%、21.69%。第二轮问询回复提交的招股说明书披露，2016 年至 2018 年，发行人核心技术产品收入占主营业务收入的比例为 61.65%、69.10%、71.22%。

请发行人进一步说明：①产生上述信息披露差异的原因；②发行人对核心技术的界定标准和认定依据。

请发行人补充披露：核心技术及对应专利和非专利技术在发行人产品中的具体应用体现。

(2) 关于研发投入与创新研发

根据招股说明书，报告期内发行人研发投入占营业收入的比例为 6%左右。根据问询回复，报告期内，发行人委托研发费用占研发投入的比例分别为 13.32%、47.45%、69.74%、73.53%；委托研发费用主要用于发行人现有仿制药产品的一致性评价。

请发行人进一步说明：①报告期内委托研发费用占研发投入的比例逐年大幅上升的原因；②报告期内发行人研发投入中用于创新药研发的具体金额和占比、用于仿制药一致性评价的具体金额和占比、用于现有产品改良的具体金额和占比；③结合前述三类投入的金额和比例、发行人研发投入占营业收入的比例与同行业公司的对比情况，说明招股说明书中披露的“公司是一家创新型制药企业”的具体信息披露依据，上述实际情况能否支持该信息披露内容；④结合发行人各在研创新药报告期内的研发进展情况，说明发行人的研发投入能否支撑创新药的研发，是否存在因研发投入不足而创新药研发进度迟缓、研发效果不佳的情况。

请发行人在招股说明书“业务与技术”章节补充披露：报告期内发行人委托研发费用占研发投入的比例；报告期内发行人研发投入中用于创新药研发的具体金额和占比、用于仿制药一致性评价的具体金额和占比、用于现有产品改

良的具体金额和占比。

(3) 关于核心技术的创新性与先进性的具体表征

请发行人进一步说明：①发行人核心技术的来源；②发行人拥有的核心技术在境内与境外发展水平中所处的位置，与同行业公司的对比情况；③发行人核心竞争力及科技创新水平的具体表征，如获得的专业资质和重要奖项、核心技术人员的能力、科研能力的投入情况、取得的研发进展及其成果以及其他能体现发行人核心技术的创新性与先进性的具体参数、指标等；④保持技术创新的机制、技术储备及技术创新的具体安排。

请保荐机构对上述事项进行核查，说明核查手段和核查过程，并逐项审慎发表明确意见。

一、关于是否主要依靠核心技术开展生产经营

【情况说明】

(一) 首次申报招股说明书披露，2016年至2018年，发行人核心技术产品收入占主营业务收入的比例为8.49%、20.21%、21.69%。第二轮问询回复提交的招股说明书披露，2016年至2018年，发行人核心技术产品收入占主营业务收入的比例为61.65%、69.10%、71.22%，产生上述信息披露差异的原因

信息披露差异的原因主要系发行人对“核心技术产品收入”理解存在偏差：首次申报招股说明书仅将核心产品收入界定为核心技术产品收入，即已上市创新药帕拉米韦氯化钠注射液产品的收入；首轮问询回复时，结合“问题14”及“问题17”要求，发行人经审慎考虑，将生产和研发过程中运用了核心技术的产品认定为核心技术产品，将该等产品的销售收入统计为核心技术产品收入。发行人已就相关内容在招股书“第六节 业务和技术”之“七、公司核心技术和研发情况”之“(一) 核心技术和技术来源、先进性及具体表征”中进行补充披露：

“5、核心技术产品收入占主营业务收入的比例

公司产品与核心技术的对应关系如下：

产品名称	产品类别	应用的核心技术
帕拉米韦氯化钠注射液	在产创新药	手性药物合成与质量控制技术
帕拉米韦吸入溶液及干粉吸入剂	在研改良新药	手性药物合成与质量控制技术
美他菲尼	在研创新药	药物先导物的分子设计和发现技术、先导化合物优化技术、难溶性药物开发技术—固体分散体技术
盐酸美氟尼酮	在研创新药	先导化合物优化技术、难溶性药物开发技术—成盐技术
NX-2016	在研创新药	药物先导物的分子设计和发现技术、先导化合物优化技术
辛伐他汀分散片	在产仿制药	难溶性药物开发技术—固体分散体技术
乳酸环丙沙星氯化钠注射液	在产仿制药	难溶性药物开发技术—成盐技术
依折麦布辛伐他汀片	在研仿制药	手性药物合成与质量控制技术

公司核心技术在新药和仿制药产品的研发生产中均有应用。已实现产销的品种中，手性药物合成与质量控制技术应用在帕拉米韦氯化钠注射液原料药的生产中；难溶性药物开发技术应用在仿制药辛伐他汀分散片、乳酸环丙沙星氯化钠注射液的生产中，有利于产品质量、疗效及安全性的提升，从而增强产品竞争力。

公司核心技术产品帕拉米韦氯化钠注射液于 2013 年获批上市销售，属国内独家品种；辛伐他汀分散片属独家剂型，在国内辛伐他汀制剂市场占有率仅次于原研默沙东；乳酸环丙沙星氯化钠注射液目前国内市场占有率第一。报告期内，上述产品收入占比情况如下：

单位：万元

项目	2019 年 1-6 月	2018 年度	2017 年度	2016 年度
核心技术产品收入	34,483.52	49,886.97	24,012.91	17,139.24
其中：创新药帕拉米韦氯化钠注射液收入	19,776.60	15,190.18	7,023.89	2,361.04
主营业务收入	45,434.84	70,045.29	34,750.26	27,801.94
核心技术产品收入占比	75.90%	71.22%	69.10%	61.65%
其中：创新药帕拉米韦氯化钠注射液收入占比	43.53%	21.69%	20.21%	8.49%

报告期内公司核心技术产品收入占比逐年增长，其中创新药帕拉米韦氯化钠注射液销售收入增速较快，2019 年 1-6 月公司帕拉米韦销售额为 19,776.60 万元，已超过 2018 年全年销售额，占主营业务收入比例达到 43.53%。因此，公司

主要依靠核心技术开展生产经营。

”

（二）发行人对核心技术的界定标准和认定依据

发行人对核心技术的界定标准（满足一项标准即可）和认定依据主要体现在以下几个方面：

1、解决得到候选药物难题的创新药研发关键技术

先导化合物发现和优化是创新药研发最为核心的环节。该环节需要通过各种途径和方法得到结构新颖且具有一定生物活性的化合物，并对其生物活性或特异性、药代动力性质、毒副作用、化学或代谢稳定性经过深度的优化才能成为候选药物。

得到创新药候选药物需要以药物设计理论为基础进行大量的化学合成和结构修饰工作，往往需耗费极高的时间和金钱成本，且成功率较低。公司药物先导物的分子设计和发现技术、先导化合物优化技术（构效关系研究）两大新药研发核心技术能较好地解决该研发环节的难题。先导化合物发现方面，公司形成了三种技术方法：以文献活性化合物为模板，采用生物电子等排体进行替换发现先导物；以文献活性化合物作为设计模板，通过设计高通量平行和组合化学合成方法，发现结构新颖的先导化合物；以刚性活性化合物为模板，通过计算机辅助设计发现先导化合物。在先导化合物优化方面，公司发展了基于构效关系研究的先导化合物优化技术，具体包括药物吸收评估技术、药物体内组织分布评估技术、药物代谢评估技术、药物排泄评估技术、药物毒理和安全评估技术，分别评估药物的各个药物属性与结构的关系。

公司药物先导物的分子设计和发现技术、先导化合物优化技术（构效关系研究）能帮助公司高效地获得性能优良的候选药物，缩短新药研究的时间。凭借这两项核心技术，公司在研创新药美他非尼、NX-2016 均通过自主研发在较短的时间内完成先导物的发现和优化工作，美氟尼酮产品系由公司在引进先导化合物的基础上自主完成了优化工作，成功获得候选药物，其中美他非尼、美氟尼酮在后续临床前研究及临床研究中显示出良好的安全性、有效性。

公司先导物的分子设计和发现技术、先导化合物优化技术能够应用于所有化药创新药的研发，该技术系在国际上近二十年的研发基础上开发而来，技术水平保持与国际主流同步。

2、解决难溶药物成药性问题的关键技术

不管是化药创新药还是仿制药，制剂制备工艺对产品的研发路径、产品规模生产后的质量与疗效均有着重要影响。不同药物的理化性质差异会导致制剂处方工艺（成药性研究的关键技术）的不同，这就要求药企根据自身产品特点开发出相应的制剂工艺。

公司掌握的难溶性药物开发技术能够很好地解决难溶药物的制剂制备问题，提高产品的质量和疗效。公司已上市产品乳酸环丙沙星、辛伐他汀和在研产品美氟尼酮、美他非尼属于难溶性药物，制剂制备难度较大，公司运用难溶性药物开发核心技术（具体包括固体分散体技术和成盐技术）所生产的产品，均显示出良好的生物利用度或稳定性。

3、解决手性药物研发和生产过程中光学纯度的关键技术

药物合成工艺对药品研发和生产具有重要意义，是研发过程中原料药合成小试、中试必须解决的难题，也关系到产业化过程中的产品质量和成本。不同药物的化学结构差异会导致合成工艺的区别，且不同产品的合成工艺有难易之分。

公司掌握的手性药物合成与质量控制技术能够很好地解决手性药物的合成方法及质量控制问题，保证产品的光学纯度。公司已上市产品帕拉米韦和在研产品依折麦布属于具有多个手性中心的药物，合成难度较大，公司运用手性药物合成与质量控制核心技术所生产的产品，其杂质水平完全能够满足相关标准要求。

综上所述，公司核心技术产品收入披露口径准确，核心技术界定标准合理、认定依据充分。

【补充披露】

关于核心技术及对应专利和非专利技术在发行人产品中的具体应用体现，发行人已在招股说明书“第六节业务和技术”之“五、发行人与主要业务相关的固

定资产和无形资产”之“(二)主要无形资产”部分补充披露如下：

“5、发行人核心技术及对应专利和非专利技术与发行人产品的对应关系”

公司主要产品	产品对应的核心技术	产品对应的专利技术		产品对应的非专利技术
		专利号	专利名称	
辛伐他汀分散片	难溶性药物开发技术	申请号： 201910286642.5	专利申请中： 辛伐他汀分散片	辛可生产技术
乳酸环丙沙星氯化钠注射液	难溶性药物开发技术	ZL 201210193407.1	一种乳酸环丙沙星氯化钠注射液的制备方法	悉复欢生产技术
头孢克洛胶囊	-	-	-	可福乐生产技术
头孢呋辛酯分散片	-	-	-	协诺信生产技术
已上市 帕拉米韦氯化钠注射液	手性药物合成与质量控制技术	ZL200710143607.5	(1S, 2S, 3S, 4R) -3-[(1S) -1-乙酰氨基-2-乙基-丁基]-4-胍基-2-羟基-环戊基-1-羧酸水合物及其医药用途	力纬生产技术
		US9518008B2	(1S, 2S, 3S, 4R) -3-[(1S) -1-ACETYLAMINO-2-ETHYL-BUTYL]-4-UANIDINO-2-HYDROXYL-CYCLOPENTYL-1-CARBOXYLIC ACID HYDRATES PHARMACEUTICAL USES THEREOF	
		US9272992B2	(1S, 2S, 3S, 4R) -3-[(1S) -1-ACETYLAMINO-2-ETHYL-BUTYL]-4-GUANIDINO-2-HYDROXY-CYCLOPENTYL-1-CARBOXYLIC ACID HYDRATES PHARMACEUTICAL USES THEREOF	
		JP5665538	A (1S, 2S, 3S, 4R) -3-[(1S) -1-acetylamino 2-ethyl-butyl]-4-guanidino 2-hydroxy-cyclopentyl 1-carboxylic acid hydrate and its use	
		JP6026400	A manufacturing method of a (1S, 2S, 3S, 4R) -3-[(1S) -1-acetylamino	

公司主要产品	产品对应的核心技术	产品对应的专利技术		产品对应的非专利技术	
		专利号	专利名称		
在研	帕拉米韦吸入溶液、干粉吸入剂		2-ethyl-butyl]-4-guanidino 2-hydroxy-cyclopentyl 1-carboxylic acid hydrate		
		EP08800493.2	(1S, 2S, 3S, 4R)-3-[(1S)-1-ACETYLAMINO-2-ETHYL-BUTYL]-4-UANIDINO-2-HYDROXYL-CYCLOPENTYL-1-CARBOXYLIC ACID HYDRATES PHARMACEUTICAL USES THEREOF		
		ZL201510461348.5	一种帕拉米韦三水合物的合成方法		
		ZL201910137099.2	一种帕拉米韦溶液吸入剂及其制备方法		
		ZL201910137099.2	反应釜固体物料投料装置		
		ZL201821939465.3	污水站合格水池废水抽水系统		
		ZL201821946581.8	非均相反应体系专用新型反应釜		
		ZL201821946582.2	反应釜在线 pH 计安装结构		
		ZL201821946583.7	反应罐液体物料投料系统		
	ZL201821946584.1	立式翻盖离心机的废气吸收装置			
	ZL201821946585.6	夹套式反应釜用介质分布器			
	美他非尼	药物先导物的分子设计和发现技术、先导化合物优化技术、难溶性药物开发技术—	ZL201210326319.4		用于抗肿瘤药物的芳香脲的晶型及其制备方法
			ZL201110270878.3		取代的芳香脲类化合物及其作为抗癌药物的应用
ZL201110270880.0			N-吡啶-1-酰胺类化合物及作为抗癌药物的应用		
ZL201610332374.2			一种美他非尼的合成方法		

公司主要产品	产品对应的核心技术	产品对应的专利技术		产品对应的非专利技术
		专利号	专利名称	
	固体分散体技术			
盐酸美氟尼酮	先导化合物优化技术、难溶性药物开发技术—成盐技术	ZL201080002558.3	1-(取代芳基)-5-三氟甲基-2-(1H)吡啶酮化合物及其盐的制备方法及其用途	-
		ZL201080002577.6	1-(取代苄基)-5-三氟甲基-2-(1H)吡啶酮化合物及其盐,其制备方法及其用途	
NX-2016	药物先导物的分子设计和发现技术、先导化合物优化技术	申请号: 201910602110.8	专利申请中: 一种2-取代-5-六氢吡嗪酮-4-羧酸铵衍生物及其用途	-
		申请号: 201910602257.7	专利申请中: 一种2-取代-5-六氢吡嗪酮-4-羧酸铵衍生物及其用途	

关于公司核心技术产品收入相关情况，发行人已在招股说明书“重大事项提示”部分补充披露如下：

“八、公司核心技术产品收入由创新药收入、与核心技术相关的仿制药收入构成

公司核心技术在新药和仿制药产品的研发生产中均有应用。已实现产销的品种中，手性药物合成与质量控制技术应用在帕拉米韦氯化钠注射液原料药的生产中，难溶性药物开发技术应用在仿制药辛伐他汀分散片、乳酸环丙沙星氯化钠注射液的生产中，有利于产品质量、疗效及安全性的提升，从而增强产品竞争力。

公司将生产和研发中运用了核心技术的产品认定为核心技术产品，将该等产品的销售收入统计为核心技术产品收入，报告期核心技术产品收入占主营业务收入的比重分别为 61.65%、69.10%、71.22%、75.90%，其中创新药帕拉米韦氯化钠注射液收入占主营业务收入的比重为 8.49%、20.21%、21.69%、45.53%。

”

二、关于研发投入与创新研发

【情况说明】

（一）报告期内委托研发费用占研发投入的比例逐年大幅上升的原因

报告期内，发行人委托研发费用占研发投入的比例情况如下：

单位：万元

项目	2019年1-6月	2018年度	2017年度	2016年度
委托研发费用金额	2,215.35	3,156.28	1,047.07	219.50
研发投入金额	3,012.90	4,525.77	2,206.80	1,648.35
委托研发费用占研发投入的比例	73.53%	69.74%	47.45%	13.32%

委托研发系发行人委托外部研究机构开展的研究。按照行业通行做法，对于涉及到分子生物学、病毒、细胞、动物等的实验和检测，以及临床研究，都会采取委托的方式。公司进行的委托研究主要在临床前药效学、药代和毒理研究以及

临床研究方面。“自主研发+委托研究”相结合的模式是基于公司自身研发能力及核心技术对外部机构技术服务的有机组合。发行人采用委托研究的方式能够充分发挥外部研究力量对发行人研发工作的推进作用，符合行业惯例。

报告期内委托研发费用占研发投入的比例逐年大幅上升，主要因为：(1)2016年起国家陆续出台一系列关于仿制药一致性评价相关政策，为保障主要仿制药产品的正常销售，公司结合市场销售情况及产品规划制定了相关产品的一致性评价工作安排。随着一致性评价工作的开展，发行人通过委托研发开展的临床研究投入增长较快。(2)报告期内，随着公司药品研发项目进程的推进，在研产品纷纷进入临床前药效学、药代和毒理研究以及临床研究阶段，所发生的委托研发费用增长。

综上，公司委托研发费用占研发投入比例增长主要系一致性评价及药品研发进程推进所致，原因合理。

(二) 报告期内发行人研发投入中用于创新药研发的具体金额和占比、用于仿制药一致性评价的具体金额和占比、用于现有产品改良的具体金额和占比

根据国家食品药品监督管理总局发布的《化学药品注册分类改革工作方案》（自2016年3月4日起实施，以下称“工作方案”），化学药品新注册分类共分为5个类别，其中：1类系境内外均未上市的创新药，指含有新的结构明确的、具有药理作用的化合物，且具有临床价值的药品；2类系境内外均未上市的改良型新药，指在已知活性成份的基础上，对其结构、剂型、处方工艺、给药途径、适应症等进行优化，且具有明显临床优势的药品。工作方案同时规定，“新注册分类1、2类别药品，按照《药品注册管理办法》中新药的程序申报”。

报告期内发行人研发投入中用于创新药研发、仿制药一致性评价和现有产品改良的具体金额及占比情况如下：

单位：万元

期间	新药研发				仿制药一致性评价		其他仿制药研发		合计
	创新药研发		现有产品改良 (改良型新药)						
	金额	占比	金额	占比	金额	占比	金额	占比	
2019年1-6月	501.44	16.64%	464.24	15.41%	1,368.39	45.42%	678.83	22.53%	3,012.90

2018年	1,624.14	35.89%	104.86	2.32%	1,903.15	42.05%	893.62	19.75%	4,525.77
2017年	872.12	39.52%	67.41	3.05%	740.06	33.54%	527.19	23.89%	2,206.79
2016年	1,247.14	75.66%	-	0.00%	-	0.00%	401.21	24.34%	1,648.35

注：表中“现有产品改良”系指改良型新药，公司帕拉米韦吸入溶液和干粉吸入剂两个在研项目系在帕拉米韦注射液基础上改变了给药途径和剂型，具有明显的临床价值，根据“化学药品新注册分类”属于改良型新药。

（三）结合前述三类投入的金额和比例、发行人研发投入占营业收入的比例与同行业公司的对比情况，说明招股说明书中披露的“公司是一家创新型制药企业”的具体信息披露依据，上述实际情况能否支持该信息披露内容

1、发行人新药研发投入的比重

报告期内，公司新药（含创新药及改良型新药）研发投入占总研发投入比重如下：

研发投入及占比情况	2019年1-6月	2018年	2017年	2016年
研发投入（万元）	3,012.90	4,525.77	2,206.79	1,648.36
新药研发投入（万元）	965.68	1,729.00	939.53	1,247.14
其中：创新药投入（万元）	501.44	1,624.14	872.12	1,247.14
改良型新药投入（万元）	464.24	104.86	67.41	-
新药研发投入占研发投入比重	32.05%	38.20%	42.57%	75.66%

公司报告期新药研发投入相关情况如下：

（1）目前公司在研新药研发处于低投入期

新药研发投入具有一定周期性，临床前研究所需投入较少，而临床研究花费相对较高（根据申万宏源研究统计，纳入样本的我国创新药项目，临床前研究阶段的平均开发费用占总开发费用的比例为10%，临床阶段平均开发费用占总开发费用的比例为90%，临床阶段又尤其以三期临床花费最大，占总开发费用的比例为64.80%）。发行人主导产品创新药帕拉米韦氯化钠注射液于2013年4月获批上市，其研发费用主要发生在报告期之前，该产品累计研发投入超过1亿元。报告期仅美他非尼发生一期临床费用，帕拉米韦氯化钠注射液发生部分四期临床费用，其他新药研发均为临床前研究费用，故发行人报告期新药研发总投入较少，但新药投入金额总体呈增长趋势。

(2) “一致性评价”政策导致公司报告期新药投入占比下降

2016 年国家出台仿制药“一致性评价”政策，对仿制药通过一致性评价的时间期限有明确规定，如果不能按时完成，将影响其产品再注册和医院集中采购。目前仿制药对公司业绩贡献较大，相关品种通过“一致性评价”较为急迫，也是现阶段公司研发工作的重点，故公司 2016 年即着手开展一致性评价工作。2016 年公司主要进行方案制定、参比剂型的选取等前期准备工作，研发投入较少，2017 年、2018 年、2019 年 1-6 月随着后续研究的逐步开展，一致性评价研发投入加大，从而导致了新药研发投入占研发总投入比重的下降。

经查询东北制药、华北制药、九典制药等以化药制剂生产为主的同行业上市公司 2017 年、2018 年年报，其最近两年研发费用增长较快，均系一致性评价项目投入较高所致，反映了“一致性评价”政策对行业研发策略的普遍影响。

根据公司一致性评价工作安排，未来几年公司一致性评价研发投入计划如下：

单位：万元

品种名称	2020 年	2021 年	2022 年	2023 年	2024 年	2025 年	2026 年	合计
辛伐他汀分散片	1078.00							1,078.00
头孢克洛胶囊	75.00							75.00
头孢呋辛酯分散片	850.00	300.00	650.00					1,800.00
乳酸环丙沙星氯化钠注射液 (100ml/0.2g; 200ml/0.4g)	300.00	200.00	100.00	50.00				650.00
头孢克洛干混悬剂 0.75g	500.00	500.00	200.00	50.00				1,250.00
头孢泊肟酯干混悬剂	400.00	950.00	700.00	200.00	50.00			2,300.00
贝那普利氢氯噻嗪片	100.00	600.00	800.00	500.00	200.00	50.00		2,250.00
复方布洛芬片	300.00	500.00	1000.00	400.00	100.00	200.00	50.00	2,550.00
合计：	3,603.00	3,050.00	3,450.00	1,200.00	350.00	250.00	50.00	1,1950.00

公司一致性评价研发投入在未来三年仍将保持较高水平，随着相关产品陆续完成一致性评价工作，后续年份将会逐步减少，故一致性评价对公司研发投入结构影响是暂时的。剔除一致性评价相关投入后，发行人新药研发投入比重如下：

研发投入及占比情况	2019年1-6月	2018年	2017年	2016年
研发投入（万元）	1,644.51	2,622.62	1,466.73	1,648.36
新药研发投入（万元）	965.68	1,729.00	939.53	1,247.14
新药研发投入占研发投入比重	58.72%	65.93%	64.06%	75.66%

注：上表中的研发投入金额已剔除一致性评价相关投入金额。

（3）未来新药研发投入将会保持增长

公司目前有多个新药项目在研，其中 NX-2016、帕拉米韦吸入溶液及干粉吸入剂处于临床前研究阶段，美他非尼、盐酸美氟尼酮已分别处于临床试验一期和已批准临床即将开展临床试验阶段，未来随着公司新药产品研发进程的推进，进入临床阶段的新药数量增加，以及部分新药产品进入临床三期，公司新药研发投入将会大幅增长。另一方面，公司始终将新药研发作为重要的发展战略，新药产品研发立项未来会不断增加，这也将导致公司新药研发投入的增长。

2、发行人研发投入占营业收入比重同行业公司对比情况

报告期内，公司研发投入/营业收入比与同行业可比公司比较情况如下：

公司名称	2019年1-6月	2018年度	2017年度	2016年度
特宝生物	8.92%	9.67%	13.61%	33.17%
吉贝尔	4.23%	4.04%	3.79%	3.77%
康辰药业	9.53%	7.85%	5.45%	11.09%
海辰药业	6.54%	6.99%	7.79%	8.41%
哈三联	3.76%	3.64%	6.04%	6.44%
赛升药业	1.81%	3.69%	3.48%	14.43%
方盛制药	2.50%	4.03%	4.15%	4.88%
平均值	5.33%	5.70%	6.33%	11.74%
公司	6.63%	6.46%	6.35%	5.93%

注：本公司的可比同行业公司选择上主要从行业分类、业务特点和业务模式等方面考虑，需与本公司尽量接近，且财务数据信息可获得性高。

1) 行业分类方面，上述公司与本公司同属于证监会行业分类下的医药制造行业，且主要产品均为药物制剂；

2) 业务特点方面，上述公司均有较强的自主研发能力，可比公司产品及研发情况如下：特宝生物一类新药“派格宾”2019年1-6月收入占比为46.67%，其余产品非一类新药，另有五项创新药正在研发阶段；吉贝尔一类新药为“尼群洛尔片”2019年1-6月收入占比为4.69%，其余另有五项创新药目前正在研发阶段；康辰药业一类新药为“苏灵”，2019年1-6月收入占比为100.00%，另有四项创新药目前正在研发阶段；海辰药业目前尚无已上市一类新品种，在售药品为仿制药，目前其正向“仿创结合”转型；哈三联目前尚无已上市一类新品种，目前其正向“仿创结合”转型；赛升药业目前尚无已上市一类新品种，另有六项创新

药目前正在研发阶段；方盛制药目前尚无已上市一类新品种，另有一项创新药目前正在研发阶段；

3) 业务模式方面，海辰药业（300584.SZ）、哈三联（002900.SZ）、赛升药业（300485.SZ）、方盛制药（603998.SH）均受到“两票制”等医药行业外部政策影响，报告期内出现销售模式调整，与本公司业务模式调整情形类似。

报告期内，发行人研发投入占营业收入的比例保持相对稳定。随着业务的发展，公司不断加大研发投入，其中 2017 年、2018 年研发投入增长率分别为 33.88%、105.08%。报告期除 2016 年外，其他年度公司研发投入占营业收入的比均高于同行业可比公司平均值。从可比公司来看，研发投入占营业收入的比在报告期内均存在一定的波动性，主要系各公司研发投入与研发项目开展情况和所处研发阶段相关，其中特宝生物主导产品新药“派格宾”于 2016 年获批上市，当年发生了较大金额临床及生产报批研发费用，拉高了可比公司 2016 年研发投入占比的均值。

3、结合前述情况说明发行人“公司是一家创新型制药企业”信息披露的依据

(1) 公司报告期之前研发投入较大且新药研发支出占比高

公司核心产品创新药帕拉米韦氯化钠注射液于 2013 年获批上市，在此之前公司发生了大量临床研究及产业化研究支出，故报告期之前公司研发投入较高。报告期之前的 2010 年至 2015 年，公司研发投入累计为 17,586.53 万元，占同期营业收入的比重为 8.72%，研发投入远超公司同期的经营利润，这也是导致公司报告期初形成累计未弥补亏损 2.74 亿元的重要因素；在研发投入构成方面，该几年公司新药研发支出金额为 10,865.70 万元，占公司同期研发投入的比为 61.78%，公司研发投入以新药研发为主。

单位：万元

项目	2010 年	2011 年	2012 年	2013 年	2014 年	2015 年	累计数
营业收入 (注)	38,885.29	27,131.88	36,910.46	38,222.71	33,448.33	27,115.78	201,714.45
研发投入	1,455.79	2,462.90	5,010.13	5,050.90	1,787.24	1,819.56	17,586.53
其中：新药 研发投入	308.14	1,366.63	3,885.78	3,937.28	704.43	663.43	10,865.69
研发投入/ 营业收入	3.74%	9.08%	13.57%	13.21%	5.34%	6.71%	8.72%

新药研发投入/研发投入	21.17%	55.49%	77.56%	77.95%	39.41%	36.46%	61.78%
-------------	--------	--------	--------	--------	--------	--------	--------

注：2010年-2015年收入分别经天职国际会计师事务所【天职湘SJ[2011]131】号、【天职湘SJ[2012]219】号、【天职湘SJ[2013]140】号、【天职业字[2014]5603】号、信永中和会计师事务所【XYZH/2014CSA2032-13】号、立信会计师事务所【信会师报字[2016]第222186】号审计报告审计。

公司的新药研发系按照相应的阶段有计划地投入，在帕拉米韦氯化钠注射液上市前后的2012年、2013年投入尤其巨大。公司在多年亏损的情况下仍坚持大额投入，体现出公司持续创新的发展理念。

(2) 公司报告期研发投入逐年增长，研发投入占营业收入比重同步提升

报告期2016年至2019年1-6月，公司研发投入分别为1,648.35万元、2,206.80万元、4,525.77万元、3,012.90万元，保持较大幅度增长，研发投入增长幅度大于营业收入增长幅度，这使得公司在营业收入规模扩大情况下，研发投入占比仍保持逐年提高。相比同行业可比公司中以仿制药生产销售为主的企业，如海辰药业、哈三联、赛升药业、方盛制药，其营业收入受两票制等因素影响逐年增长较快（该四家企业2016年至2018年收入年平均增长率分别为59.24%、70.05%、56.04%和40.37%），导致其虽然报告期研发投入有所增长（四家企业2016年至2018年研发投入年平均增长率分别为45.22%、27.68%、15.65%和28.15%），但研发投入占比呈下降趋势，且总体研发投入水平低于本公司。可比公司中拥有已上市创新药的企业中，公司研发投入水平总体高于吉贝尔，低于特宝生物、康辰药业，主要系在研产品处于不同阶段的投入期所致。

单位：万元

公司名称	公司名称	2019年1-6月	2018年度	2017年度	2016年度
特宝生物	营业收入	31,867.72	44,828.27	32,308.15	28,037.05
	研发投入	2,843.99	4,333.47	4,395.59	9,299.69
	研发投入占比	8.92%	9.67%	13.61%	33.17%
吉贝尔	营业收入	25,601.71	48,496.12	45,232.53	44,442.35
	研发投入	1,083.80	1,959.66	1,713.97	1,675.09
	研发投入占比	4.23%	4.04%	3.79%	3.77%
康辰药业	营业收入	54,356.97	102,216.43	59,058.01	34,622.54
	研发投入	5,182.41	8,024.75	3,216.60	3,839.00
	研发投入占比	9.53%	7.85%	5.45%	11.09%
海辰药业	营业收入	45,583.68	71,190.78	45,503.46	28,082.76

	研发投入	2,980.44	4,976.68	3,546.12	2,362.74
	研发投入占比	6.54%	6.99%	7.79%	8.41%
哈三联	营业收入	112,641.87	217,251.64	114,883.03	76,087.21
	研发投入	4,236.53	7,900.64	6,935.24	4,903.55
	研发投入占比	3.76%	3.64%	6.04%	6.44%
赛升药业	营业收入	53,524.55	142,775.09	74,998.68	61,623.85
	研发投入	970.56	5,271.65	2,610.70	8,890.24
	研发投入占比	1.81%	3.69%	3.48%	14.43%
方盛制药	营业收入	54,261.40	105,107.74	72,076.93	53,425.68
	研发投入	1,357.45	4,234.78	2,992.23	2,607.38
	研发投入占比	2.50%	4.03%	4.15%	4.88%
南新制药	营业收入	45,436.68	70,052.07	34,751.75	27,819.57
	研发投入	3,012.90	4,525.77	2,206.80	1,648.35
	研发投入占比	6.63%	6.46%	6.35%	5.93%

公司通过自身积累和自筹资金进行研发投入，在注重研发效率的基础上，尽最大力量保障公司研发计划的实施。在研发方向上，公司十分注重临床需求，致力于重大疾病、突发性疾病新药和特效药的开发，如流感、肿瘤、糖尿病并发症等，以期为更多病患解决相应疾病困扰，为党中央、国务院提出的“健康中国”战略贡献一份力量。

(3) 公司成立以来研发工作系以新药研发为重心

自成立以来，公司研发方向还是以新药为主：公司 2006 年底成立，成立后即进行新药研发的探索，并将新药研发作为自身长期战略；2009 年上半年公司从军科院毒物药物研究所处以技术转让的方式获得帕拉米韦临床批件，即开始了抗流感创新药帕拉米韦氯化钠注射液的研发；此后十余年间公司一直持续不断地进行新药产品的研发，先后实施了抗肿瘤创新药美他菲尼、糖尿病肾病创新药美氟尼酮、帕拉米韦儿童专用规格注射液、帕拉米韦吸入溶液、帕拉米韦干粉吸入剂、新一代抗流感创新药 NX-2016 等新药研发项目。公司系国内较早进行创新药研发的医药企业之一。

众所周知，新药研发具有投入大、周期长、风险高的特点，这也导致国内众多药企均以仿制药的生产为主，而较少从事新药研发。公司创始团队在曲折的发展过程中坚持新药研发，在实践中不断积累经验，并通过合理组织安排取得了一系列新药研发成果，目前公司新药研发形成了 1 个创新药上市，3 个创新药、2

个改良型新药在研的良好态势。

(4) 公司研发人员和组织架构主要系围绕新药研发配置

由于公司的研发方向系以新药研发为主，故在人员构成及组织机构设置方面也得到相应体现。截至 2019 年 6 月 30 日，公司共有研发技术人员 47 人，占公司总人数的 9.21%，公司在新药研发的各个环节配置了相应的专业人员，研发人员专业领域涉及药物化学、药物制剂、药物分析、药理学、临床医学等各个学科。公司核心技术人员均具有丰富的新药研发相关工作经验，公司首席科学家胡双华博士具有二十多年国际知名药企研发经验，熟悉新药研发的各个环节，能够较好地把握公司新药研发的方向和节奏。公司设立了研究院、首席科学家实验室和技术中心三个平台负责公司产品研发，工作内容涵盖药物发现、成药性研究和开发、制剂工艺、临床试验、上市以及上市后再评价等环节。公司新药自主研发工作能得到人员和组织保障。

(5) 公司创新药研发取得了较好的成果

通过多年研发积累，公司掌握了新药研发核心技术，公司在研新药项目均系依靠核心技术开展，截至目前的研发成果如研发管线图所示：

药物名称	临床应用	药物类别	适应症	临床前	IND	I 期	II/III 期	NDA	上市	来源
帕拉米韦氯化钠注射液	一线用药 治疗流感	创新药	抗流感						技术引进 再创新	
美他非尼	一线或二线治疗 晚期肝癌	创新药	抗肿瘤							自主研发
盐酸美氟尼酮	一线用药治疗 糖尿病肾病	创新药	糖尿病肾 病							技术引进 再创新
帕拉米韦吸入溶液	一线用药 治疗流感	改良新药	抗流感							自主研发
帕拉米韦干粉吸入剂	一线用药治疗和 预防流感	改良新药	抗流感							自主研发
NX-2016	一线用药治疗和 预防流感	创新药	抗流感							自主研发

公司已上市核心产品帕拉米韦氯化钠注射液于 2013 年上市；2014 年获得“重大新药创制”国家科技重大专项资助；2016 年入选国家“十二五”科技创新成就展；2017 年入选国家“砥砺奋进的五年”大型成就展；2014 年入选国家应急产品目录；2017 年入选《国家基本医疗保险、工伤保险和生育保险药品目录》；2018 版及 2019 版《流行性感冒诊疗方案》等权威诊疗指南将帕拉米韦列为流感

和人感染禽流感一线治疗药物。

综上，公司实际情况能够支持“公司是一家创新型制药企业”的信息披露。

(四) 结合发行人各在研创新药报告期内的研发进展情况，说明发行人的研发投入能否支撑创新药的研发，是否存在因研发投入不足而创新药研发进度迟缓、研发效果不佳的情况

1、公司报告期在研创新药的研发进展正常

产品名称	研发进展情况
美他非尼	该项目 2010 年 5 月立项，2011 年 6 月完成三批约 100 个先导化合物的设计与合成，2012 年 3 月优选出美他非尼为候选药物，2013 年 5 月完成美他非尼合成及制剂处方工艺、制备出中试研品，2014 年 12 月完成药效学、毒理、药代动力学研究，2015 年 5 月申请临床，2016 年 5 月取得临床批件，2017 年 9 月获得 I 期临床试验伦理批件。目前该项目处于 I 期临床阶段。
盐酸美氟尼酮	该项目2014年3月获得中南大学专利授权，引进两个系列合计25个先导化合物；2015年4月优选出美氟尼酮为候选药物，并完成合成工艺小试；2018年4月完成合成及制剂处方工艺中试；2018年12月完成临床前所有的药学研究、药效药理、毒理、药代动力学研究；2019年4月申请临床，2019年9月获得临床试验通知书。目前该项目已完成临床样品制备，预计即将开展 I 期临床。
NX-2016	2016 年立项，目前已得到候选药物，即将进入药学研究
帕拉米韦吸入溶液及干粉吸入剂	2017 年立项，目前仍在进行药学、药效学、药代动力学、毒理研究

新药研发周期较长，根据 Frost & Sullivan 统计，美国制药企业的新药品种从实验室发现到进入市场平均需要 10 年至 15 年时间。创新药临床周期也相对较长，根据 DiMasi 团队的研究成果，美国创新药临床试验时间中位数在 7.1 年左右。公司各在研新药项目进展正常，其中美他非尼的临床 I 期试验进度见本问询“问题 4”的回复。

发行人药品研发项目均已制定详细的研发计划和费用预算以保证其有序开展，同时会根据实际研究进展进行动态调整。由于报告期内公司在研新药项目大多处于临床前研究阶段，仅美他非尼进入 I 期临床，所需研发资金较少，该等项目不存在因资金不足影响研发进度和效果的情形。

2、公司未来几年研发投入能保证在研新药项目的顺利开展

公司药品研发项目(不考虑新增药品研发项目)未来几年研发投入计划如下:

单位: 万元

项目	2020年	2021年	2022年	2023年	2024年	2025年	2026年
美他非尼	800.00	2,600.00		14,000.00	300.00		
ZHC-116(美氟尼酮)	1,000.00	-	2,400.00	-	-	9,600.00	300.00
帕拉米韦气雾吸入剂	1,520.00	960.00	2,550.00	-	-	-	-
帕拉米韦干粉吸入剂	1,420.00	960.00	2,550.00	-	-	-	-
NX-2016	950.00	-	980.00	960.00		7,350.00	-
新药研发投入小计	5,690.00	4,520.00	8,480.00	14,960.00	300.00	16,950.00	300.00
仿制药研发投入小计	3,603.00	3,050.00	3,450.00	1,200.00	350.00	250.00	50.00
合计	9,293.00	7,570.00	11,930.00	16,160.00	650.00	17,200.00	350.00

报告期内, 公司 2016 年、2017 年、2018 年及 2019 年 1-6 月营业收入分别为 27,819.57 万元、34,751.75 万元、70,052.07 万元、45,436.68 万元, 净利润为 2,123.88 万元、3,717.75 万元、6,243.64 万元、3,545.39 万元, 呈大幅增长趋势; 截至 2019 年 6 月 30 日, 公司货币资金金额为 20,293.78 万元, 2019 年 1-6 月经营性现金流量净额为 10,341.45 万元, 资金面良好。未来 3-5 年公司将加大对于创新药研发的投入, 在此趋势下, 随着公司业绩的不断增长, 公司研发投入会持续增加, 公司将有足够的资金支撑在研新药项目的开展。

3、发行人已披露研发资金不足的风险

考虑到新药研发投入巨大, 且公司未来还会有更多的新药研发项目立项, 公司已在招股书“第四节风险因素”之“(一) 技术风险”中披露如下:

“(三) 研发资金不足风险

众所周知, 新药研发需要持续的大额资金投入, 尤其同时开展多个新药研发项目, 使得公司的资金压力较大。2016 年、2017 年、2018 年及 2019 年 1-6 月, 发行人的研发投入分别为 1,648.35 万元、2,206.80 万元、4,525.77 万元和 3,012.90, 其中用于创新药研发的投入分别为 1,247.14 万元、872.12 万元、1,624.14 万元和 501.44 万元, 系发行人报告期内在研创新药项目主要处于临床前研究和 I 期临床试验阶段, 所处相应阶段需投入研发资金的比重较小。同时受“一致性评价”政策影响, 为保障主要在销仿制药品种的正常销售, 发行人报告期内用于“一致性评价”的研发投入增长较快, 导致创新药研发的投入比

重下降，占比分别为 75.66%、39.52%、35.89%和 16.64%。

虽然公司每年根据实际情况制定了详细的研发计划和费用预算，保证公司研发项目有序开展，但如果因国家研发监管政策发生变化导致临床研究费用增加或研发效果不佳而需要改变研发方案，公司研发费用均存在超过预算的可能。同时随着药品研发项目数量的增加以及项目研发阶段的持续推进，所需研发投入资金将进一步增长。报告期内公司投入用于创新药研发的资金逐年上升，如在研项目集中进入周期长、费用高的临床研究阶段，公司若无法及时安排相应研发资金，可能导致部分研发项目进展迟缓。”

综上所述，发行人在研创新药目前主要处于临床前研究和开展 I 期临床试验阶段，所处相应阶段需投入研发资金较少。报告期内发行人各在研创新药项目均持续开展研究，尚不存在因研发投入不足而导致创新药研发进度迟缓、研发效果不佳的情况。发行人已在招股说明书对可能存在的“研发资金不足风险”进行提示。

【补充披露】

发行人已在招股说明书“第六节业务和技术”之“七、公司核心技术和研发情况”之“（四）研发投入”部分补充披露如下：

“报告期内，发行人委托研发费用占研发投入的比例情况如下：

单位：万元

项目	2019 年 1-6 月	2018 年度	2017 年度	2016 年度
委托研发费用金额	2,215.35	3,156.28	1,047.07	219.50
研发投入金额	3,012.90	4,525.77	2,206.80	1,648.35
委托研发费用占研发投入的比例	73.53%	69.74%	47.45%	13.32%

委托研发系公司委托外部研究机构开展的研究。按照行业通行做法，对于涉及到分子生物学、病毒、细胞、动物等的实验和检测，以及临床研究，都会采取委托的方式。公司进行的委托研究主要在临床前药效学、药代和毒理研究以及临床研究方面。“自主研发+委托研究”相结合的模式是基于公司自身研发能力及核心技术对外部机构技术服务的有机组合。发行人采用委托研究的方式

能够充分发挥外部研究力量对发行人研发工作的推进作用，符合行业惯例。”

发行人已在招股说明书“第六节业务和技术”之“七、公司核心技术和研发情况”之“（四）研发投入”部分补充披露如下：

“报告期内公司研发投入中用于创新药研发、仿制药一致性评价和现有产品改良的具体金额及占比情况如下：

单位：万元

期间	新药研发				仿制药一致性评价		其他仿制药研发		合计
	创新药研发		现有产品改良 (改良型新药)						
	金额	占比	金额	占比	金额	占比	金额	占比	
2019年1-6月	501.44	16.64%	464.24	15.41%	1,368.39	45.42%	678.83	22.53%	3,012.90
2018年	1,624.14	35.89%	104.86	2.32%	1,903.15	42.05%	893.62	19.75%	4,525.77
2017年	872.12	39.52%	67.41	3.05%	740.06	33.54%	527.19	23.89%	2,206.79
2016年	1,247.14	75.66%	-	0.00%	-	0.00%	401.21	24.34%	1,648.35

注：表中“现有产品改良”系指改良型新药，公司帕拉米韦吸入溶液和干粉吸入剂两个在研项目系在帕拉米韦注射液基础上改变了给药途径和剂型，具有明显的临床价值，根据“化学药品新注册分类”属于改良型新药。

新药研发投入具有一定周期性，临床前研究所需投入较少，而临床研究花费相对较高（根据申万宏源研究统计，纳入样本的我国创新药项目，临床前研究阶段的平均开发费用占总开发费用的比例为10%，临床阶段平均开发费用占总开发费用的比例为90%，临床阶段又尤其以三期临床花费最大，占总开发费用的比例为64.80%）。发行人主导产品创新药帕拉米韦氯化钠注射液于2013年4月获批上市，其研发费用主要发生在报告期之前，该产品累计研发投入超过1亿元。报告期仅美他非尼发生一期临床费用，帕拉米韦氯化钠注射液发生部分四期临床费用，其他新药研发均为临床前研究费用，故发行人报告期新药研发总投入较少，但新药投入金额总体呈增长趋势。

2016年国家出台仿制药“一致性评价”政策，对仿制药通过一致性评价的时间期限有明确规定，如果不能按时完成，将影响其产品再注册和医院集中采购。目前仿制药对公司业绩贡献较大，相关品种通过“一致性评价”较为急迫，也是现阶段公司研发工作的重点，故公司2016年即着手开展一致性评价工作。2016年公司主要进行方案制定、参比剂型的选取等前期准备工作，研发投入较

少，2017年、2018年、2019年1-6月随着后续研究的逐步开展，一致性评价研发投入加大，从而导致了新药研发投入占研发总投入比重的下降。

”

三、关于核心技术的创新性与先进性的具体表征

【情况说明】

（一）发行人核心技术的来源

公司核心技术包括药物先导物的分子设计和发现技术、先导化合物优化技术（药物构效关系研究）、手性药物合成与质量控制技术、难溶性药物开发技术四大技术，其技术来源如下表所示：

核心技术	技术来源	具体形成过程
药物先导物的分子设计和发现技术	自主研发	2010年，公司开始靶向抗肿瘤药物开发，通过大量的化学合成和筛选工作，公司在众多初始化合物中最终得到候选药物美他非尼，在完成后续临床前研究后，于2015年5月申请临床。该研发过程中，除按照行业惯例，将部分常规的活性测试、动物试验等委托外部机构完成外，其他的分子结构及优化方案设计等核心工作均由公司自主完成。公司从而掌握了药物先导物的分子设计和发现技术、先导化合物优化技术（药物构效关系研究）两项核心技术。
先导化合物优化技术（药物构效关系研究）		2016年，公司引进具有二十年国际知名药企研发经验的胡双华博士作为首席科学家，公司该两项新药研发最为关键的核心技术进一步得到完善。 公司创新药盐酸美氟尼酮、NX-2016的开发均应用了该核心技术。
难溶性药物开发技术	整体收购广州南新获得	2009年，公司整体收购广州南新，广州南新的产品生产技术中已经积累、沉淀了难溶性药物等制剂制备技术，公司在后续的生产实践中掌握了该等技术。如辛伐他汀分散片应用了固体分散体技术，乳酸环丙沙星氯化钠注射液应用了成盐技术。公司通过技术再创新，成功将难溶性药物开发技术应用到美他非尼、盐酸美氟尼酮的研发之中，很好地解决了其生物利用度问题。
手性药物合成与质量控制技术	引进消化吸收再创新	2009年，公司从军科院毒物药物研究所引进帕拉米韦相关技术，其中包含帕拉米韦三水合物原料药合成技术。帕拉米韦属于具有五个手性中心的化合物，公司通过对帕拉米韦合成手性技术的消化吸收、工业化手性技术

核心技术	技术来源	具体形成过程
		<p>的开发与再创新以及手性杂质的系统研究，积累了手性药物合成和质量控制方面的丰富经验，从而形成并掌握了手性药物合成与质量控制技术。公司在研仿制药项目依折麦布的研发也应用了该技术。</p>

(二) 发行人拥有的核心技术在境内与境外发展水平中所处的位置，与同行业公司的对比情况

核心技术	组成内容	应用领域	技术特点及指标	技术水平与同行业公司的对比情况
药物先导物的分子设计和发现技术	(1) 以文献活性化合物为模板, 采用生物电子等排体进行替换发现先导物; (2) 以文献活性化合物作为设计模板, 通过设计高通量平行和组合化学合成方法, 发现结构新颖的先导化合物; (3) 以刚性活性化合物为模板, 通过计算机辅助设计发现先导化合物	用于创新药研发	可高效发现和优化先导化合物, 快速得到候选药物。 技术指标: 先导化合物发现和优化的效率	公司利用自有核心技术, 用不到两年时间, 筛选, 优化并得到美他非尼候选药物。一般需要 2-4 年时间。
先导化合物优化技术 (药物构效关系研究)	(1) 药物吸收评估技术; (2) 药物体内组织分布评估技术; (3) 药物代谢评估技术; (4) 药物排泄评估技术 (5) 药物毒理、安全评估技术			
难溶性药物开发技术	固体分散体技术	用于辛伐他汀分散片生产	可改善药物溶出性能, 在提高药物生物利用度的同时, 降低最大血药浓度, 从而减少血药浓度相关的不良反应 技术指标: 生物利用度、最大血药浓度	与原研产品舒降之相比, 辛可餐前生物利用度提高约 50%, 最大血药浓度降低约 20%; 餐后生物利用度提高 10%, 最大血药浓度降低约 11% ¹ 。
		用于创新药研发:	可有效解决难溶性药物的成药性问题 技术指标: 溶出度、生物利用度	通过该技术制备的美他非尼片, 30 分钟溶出 85% 以上。美他非尼片在临床前的动物实验结果表明, 该产品口服的绝对生物利用度高达 80%; 根据研究数据, 利用固体分散体技术, 可提高难溶药物生物利用度约 8 倍以上 ² 。
	成盐技术	用于乳酸环丙沙星氯化钠注射液生产	可提高药物稳定性, 有效降低静脉炎等不良反应发生;	悉复欢稳定性良好, 有效期为 5 年, 其它环丙沙星仿制药有效期一般 2-3 年

核心技术	组成内容	应用领域	技术特点及指标	技术水平与同行业公司的对比情况
		用于创新药研发	可以大大提高热敏性、水敏性化合物的稳定性，并增加难溶性药物的溶解度，解决成药性问题。 技术指标：溶出度、生物利用度	应用该技术的盐酸美氟尼酮片，15分钟溶出达85%以上，属快速溶出。盐酸美氟尼酮片在动物体内的绝对生物利用度可达70%以上。
手性药物合成与质量控制技术	手性药物合成技术 手性药物质量控制体系	用于手性药物研发和生产，提高手性药物的光学纯度。	通过源头控制、中间体手性异构体控制、产品提纯控制，可以严格控制原料药的光学纯度。 技术指标：光学纯度	公司所生产的帕拉米韦产品，其手性异构体（对映异构体及非对映异构体）均未检出，光学纯度达99%以上

注 1：来源于发行人开展的辛伐他汀分散片生物等效试验数据

注 2：《提高难溶性药物生物利用度方法研究概述》，解放军药学学报，第 21 卷第 5 期。

(三) 发行人核心竞争力及科技创新水平的具体表征

1、专业资质

公司及子公司广州南新均已取得《高新技术企业证书》。此外，根据《药品管理法实施条例》、《药品生产质量管理规范》、《药品注册管理办法》等规定，公司已取得生产经营所必须的相关许可、资质、认证，具体包括药品生产许可证、GMP 证书、药品生产批件等。公司通过严密的质量控制体系使公司生产过程符合国家相关规范要求，并建立自身产品质量优势。

公司已取得一个创新药产品生产批件（含帕拉米韦氯化钠注射液 300mg 和 150mg），以及创新药美他菲尼片临床批件和盐酸美氟尼酮片临床试验通知书。

2、核心技术取得的成果

详见本题“3、结合前述情况说明发行人‘公司是一家创新型制药企业’信息披露的依据”之“（5）公司创新药研发取得了较好的成果”的回复。

3、承担及参与的主要科研项目

序号	项目名称	项目类别	授予部门
1	帕拉米韦氯化钠注射液四期临床试验	国家重大新药创制科技重大专项	国家科学技术部
2	帕拉米韦氯化钠注射液的研究与产业化	产学研协同创新重大专项	广东省科技厅
3	1.1 类抗流感新药帕拉米韦的IV期临床研究和产业化	应用型科技研发专项	广东省科技厅
4	治疗糖尿病肾病的 1 类新药的临床前研究	产学研协同创新重大专项	广东省科技厅
5	化学 1.1 类药物 YSKB-1001 制剂开发	广州市珠江科技新星专项	广州市科技厅
6	靶向抗肿瘤药物 YSKB-1001 的临床前及临床研究	长沙市科技重大专项	长沙市科技局
7	抗流感新药帕拉米韦的产业化	湖南省科技重大专项	湖南省科技厅

4、获得的主要科技成果及获奖情况

序号	科技成果	认定单位	项目/产品名称	所处应用阶段	认定时间
1	科技成果证书	广州市科技创新委员会	帕拉米韦氯化钠注射液的研究与产业化	已产业化	2018.03
2	广东省高新技术产品	广东省高新技	帕拉米韦氯化钠注	已产业化	2017.12

序号	科技成果	认定单位	项目/产品名称	所处应用阶段	认定时间
		术企业协会	注射液		
3	广东省高新技术产品	广东省高新技术企业协会	乳酸环丙沙星氯化钠注射液	已产业化	2017.12
4	广东省高新技术产品	广东省高新技术企业协会	辛伐他汀分散片	已产业化	2016.12
5	广东省高新技术产品	广东省高新技术企业协会	头孢呋辛酯分散片	已产业化	2016.12
6	科技成果证书	广州市科技创新委员会	一种乳酸环丙沙星氯化钠的制备方法	已产业化	2015.08
7	省级企业技术中心	广东省经济和信息化委员会	-	-	2015.03
8	广东省心脑血管药物工程技术研究中心	广东省科学技术厅	-	-	2015年
9	第二十一届中国专利银奖	中国专利奖评审办公室	(1S, 2S, 3S, 4R)-3-[(1S)-1-乙酰氨基-2-乙基-丁基]-4-胍基-2-羟基-环戊基-1-羧酸水合物及其医药用途	已产业化	2019年
10	2017年度创新领军团队	广州市人才工作领导小组	-	-	2018年

5、核心技术人员的科研能力

创新药研发离不开人才团队，公司在新药研发各环节配备相应的技术带头人，均在各自负责领域具有扎实的专业基础和丰富的工作经验：公司总体研发政策、研发管理由总经理张世喜博士负责，其熟悉新药研发和药品生产，能有效地对研发全过程进行组织协调；创新药研发方向的选择、靶标分析、先导化合物的发现和优化等由首席科学家胡双华博士负责，其具有二十余年国际知名制药企业的新药研发工作经历，能起到把握方向、提供方法、培养人才的作用；药物合成、制剂处方工艺及产品产业化工作由郑琴香、缪栋负责；临床前药效、药代、安全性评价等由王兴旺博士负责；临床研究及市场分析等由刘书考、游志毅负责。公司的研发团队人员配备合理，合作良好，能够高效地完成公司的新药研发项目。

公司核心技术人员的科研情况如下：

姓名	学历	科研成果
胡双华	哥伦比亚大学有机化学博士	曾担任美国百时美-施贵宝公司化物化学首席研究员，从事创新药研发。工作领域包括抑郁症、神经退行性疾病、恶性肿瘤、抗肥胖、病毒、肝病、肾病等疾病领域；研发的新药分子实体包括小分子化药、聚核糖核酸，聚肽核酸，聚肽核酸/核糖核酸

姓名	学历	科研成果
		嵌合体, 多肽和生物共轭物。在百时美-施贵宝公司工作期间, 共领导和完成了十三个创新药物研发课题, 发现了多个临床和准临床药物候选物系列; 在原公司任职期间曾两次获内部重要药物研发奖项 “1999 年度研发总裁奖” 和 “2013 年度银河创新奖”, 四次获优秀研究员嘉奖。2016 年起担任南新制药首席科学家职务, 全面领导南新的创新药物开发工作。
张世喜	中国石油大学化学工程与技术专业博士	作为项目负责人承担了 1 项 “十二五” 国家 “重大新药创制” 课题, 1 项广东省应用型科技项目课题, 1 项湖南省重大科技专项课题, 1 项长沙市科技重大专项课题, 获得湖南省科技进步奖三等奖 1 项, 长沙市科技进步三等奖 1 项, 发明专利授权 5 项 (其中 3 项是第一发明人)。
王兴旺	中国科学院上海细胞所肿瘤生物治疗学博士后	作为课题负责人承担了 3 项国家高科技研究发展 (863) 计划等重大国家级科研项目和多项省市级科研项目, 作为发明人获得国家发明专利授权近 20 项, 累计在国内外期刊上发表文章 100 多篇, 其中, SCI 研究论文 21 篇, 主编专著 5 部, 参加编写专业书籍 10 余部, 获得 (副) 省级科技进步奖, 为 (副) 省级有突出贡献的中青年专家, 美国科学促进会和纽约科学院国际会员。
刘书考	广州中医药大学中医学博士	拥有 GCP 证书, 参与了国家自然科学基金资助项目 (81774181、30873207、30500660、30472256)、教育部新世纪优秀人才支持计划项目 (NCET-05-0750)、广东省自然科学基金项目 (No.04010021) 研究, 累计发表期刊或专著 10 篇。对公司新药立项从临床医学、诊疗方案、流行病学、市场容量、竞品分析等角度提供分析报告。
霍碧姗	中国药科大学学生药学研究生	曾任扬子江药业集团广州海瑞药业有限公司新品部项目负责人, 发表期刊论文 2 篇, 获广州市科学技术奖三等奖。曾负责醋酸阿比特龙 (制剂)、盐酸西那卡塞 (原料药)、依折麦布 (原料药) 申报资料撰写、整理及注册申报工作; 参与美他非尼申报资料整理及注册申报工作; 参与帕拉米韦四期临床试验、阿托伐他汀钙片 BE 试验; 负责复方电解质散、盐酸法舒地尔注射液、吉非替尼片、复方降压药、环丙沙星原料药、辛可一致性评价研发工作。
郑琴香	南开大学有机化学专业研究生	曾在扬子江药业集团药物研究院任课题组长、合成研究员等岗位, 发表 SCI 论文 1 篇, 全程参与盐酸美氟尼酮, 帕拉米韦吸入溶液和干粉吸入制剂的临床前研究。参与美他非尼的药学研究。
游志毅	南方医科大学流行病学与卫生统计学硕士	为美国项目管理协会认证会员 (PMP), 主要负责和参与过疫苗 II-IV 期临床研究 11 项、中药/中成药 II-IV 期临床研究 5 项、化学药品 I-IV 期临床研究 4 项, 发表期刊论文 4 篇。
杨敏	中国药科大学中药制药本科	作为主要负责人承担了 1 项国家 “重大新药创制” 重大科技项目和 2 项国家 “药品标准制修订任务” 等国家级科研项目和多项省市级科研项目, 累计发表国内期刊 4 篇。具备 18 年药品注册申报经验, 累计承担的新品种注册成功 10 项, 累计承担的质量标准提高获批 15 项。
缪栋	华东理工大学	曾先后任珠海赛维精细化工有限公司技术员、上海合全药业股

姓名	学历	科研成果
	商务管理专业 本科学历	份有限公司研究员、北京诺诚健华医药科技有限公司研究员等职务，在公司任职期间，负责二类新药帕拉米韦干粉吸入剂制剂工艺研发、质量控制、非临床研究等方面研发，以及帕拉米韦溶液雾化剂项目研究、吸入剂研发平台建设工作等工作，负责帕拉米韦干粉吸入剂制剂质量标准起草等。

6、科研资金的投入

公司高度重视技术创新及新产品研发对公司业务发展的推动作用，每年投入大量资金进行研发工作。报告期内公司研发投入情况具体如下：

单位：万元

项目	2019年1-6月	2018年度	2017年度	2016年度
研发投入	3,012.90	4,525.77	2,206.80	1,648.35
营业收入	45,436.68	70,052.07	34,751.75	27,819.57
研发投入占营业收入比例	6.63%	6.46%	6.35%	5.93%

报告期内，公司研发投入金额持续快速增长，研发投入占比在公司收入规模大幅增加的基础上仍有小幅提高。

7、其他能体现发行人核心技术的创新性与先进性的具体参数、指标等

公司核心技术的创新性及先进性的具体参数及指标见本题前述“二、发行人拥有的核心技术在境内与境外发展水平中所处的位置，与同行业公司的对比情况”中的回复。

公司的核心技术主要应用于新药产品的研发和生产，其中：帕拉米韦产品应用了手性药物合成与质量控制技术；美他非尼应用了药物先导物的分子设计和发现技术、先导化合物优化技术、难溶性药物开发技术—固体分散体技术；盐酸美氟尼酮应用了先导化合物优化技术、难溶性药物开发技术—成盐技术；NX-2016应用了药物先导物的分子设计和发现技术、先导化合物优化技术。该等产品的技术先进性及具体表征如下：

序号	状态	核心产品	产品先进性	发明专利情况	相同机理 全球已上市产品	公司产品优势	
1	已上市	帕拉米韦氯化钠注射液	与美日同步研发；国内首个静脉途径给药的抗流感创新药	转让取得 ZL200710143607.5 US9518008B2 US9272992B2 JP5665538 JP6026400 EP08800493.2 原始取得 ZL201510461348.5 ZL201910137099.2	奥司他韦、扎那米韦	一线抗流感用药、耐药性低，是国内唯一全年龄段适用抗流感药物。多个改良剂型在研，与公司已上市产品形成完整产品系列，延长产品生命周期。	
2	在研产品	帕拉米韦吸入溶液	拟开发为 全球首个抗流感雾化吸入溶液	已经筛选出多个活性化合物及先导化合物，专利申请中 申请号： 201910602110.8 201910602257.7	巴洛沙韦（全球首个非神经氨酸酶抑制剂上市药物，日本盐野义） 国内暂未上市	机制新颖、无耐药性、疗效好、低毒性， 拟开发为 能够有效应对流感病毒变异的第三代广谱抗流感药物。	
3		帕拉米韦干粉吸入剂	国内领先				
4		NX-2016	拟开发为 国内首个内切酶抑制剂				
5		美他非尼	拟开发为 多靶点抗实体肿瘤创新药；国内领先	原始取得 ZL201210326319.4 ZL201110270878.3 ZL201110270880.0 ZL201610332374.2	索拉非尼，瑞戈非尼（德国拜耳）		美他非尼具有双重抗肿瘤作用，与索拉非尼和瑞戈非尼相似药理活性，在保留瑞戈非尼药理活性的同时，可以克服瑞戈非尼因存在多种活性代谢产物而导致的各种弊端，包括蓄积性强、hERG 抑制、肝药酶抑制等，从而改良药性，提高安全治疗窗口。
6		美氟尼酮	拟开发为 全球首个糖尿病肾病创新药	专利实施许可 ZL201080002558.3 ZL201080002577.6	吡非尼酮（Rarnac 公司）		拟开发为 临床上首个针对糖尿病肾病有效的治疗药物，在糖尿病肾病的治疗领域将是一个重大突破，具有巨大的市场价值。

（四）保持技术不断创新机制、技术储备及技术创新的具体安排

1、技术创新的机制

（1）以临床需求为导向的研发模式

公司产品研发始终坚持以临床需求为导向，重点专注于重大疾病、突发性疾病新药和特效药的研究及产业化，如流感、肿瘤等，以满足临床用药需求为研发目标。在药品研发过程中，公司研发部门、产品开发中心、销售部门、生产部门、采购和质量管理等部门共同参与新产品的市场前景评估及量产技术风险评估，确保产品能够充分满足临床市场需求的同时，也能够满足临床适应症及疗效、生产工艺及成本、产品质量及控制等多层面的要求，显著提升产品研究的效率和质量，提高产品产业化成功概率。

（2）人才引进与培养机制

公司采取积极的人才引进政策，围绕公司的发展战略，坚持多层次多方面引进国内外优秀专业人才，为公司未来发展储备了宝贵的人力资源。同时，公司高度重视人才培养工作，对于生产技术、研发技术、质量控制和管理等主要岗位人员，制定了成熟的培训机制。鼓励所有员工参加各种技术、法规培训以及学术研讨会议，以提高技术和规范水平，及时了解新药研发进展、行业领先研发理念和方向。公司通过各种措施构建专业技术及管理知识的培训体系，确保公司产品及技术研发能力能够持续保持在较高水平。

（3）创新的研发激励政策安排

公司建立了完善的科研激励和奖惩机制，在福利待遇、工作环境等方面向专业技术人才倾斜，并制定了相关研发、科技奖励措施。员工完成公司给定的研发任务，根据研发项目的完成进度、科技荣誉奖项及专利申请取得的进展及成果等均可申请公司奖励，以此激励技术人员提升技术水平、提高研发积极性，推动公司实现产品、技术创新。

（4）技术创新战略规划

公司为构建更高水平的产品技术研发体系而努力。未来，公司将加大对技术

和产品研发项目的资金投入；提高研发部门科研条件，配备国际标准的软、硬件设施；积极引进国内外高端科研人才；鼓励自主研发新药产品，开发创新技术；同时，除自主研发外，公司还将继续加强并优化对外部研发机构科研资源的合理利用，以突破现阶段科研能力的局限性，紧扣行业技术及创新产品的前沿动态，提高公司自身研发效率。

2、技术储备

截至本问询回复签署日，公司拥有药物先导物的分子设计和发现技术、先导化合物优化技术（药物构效关系研究）、手性药物合成与质量控制技术、难溶性药物开发技术四大核心技术。此外，公司拥有境内 9 项发明专利、8 项实用新型专利、5 项国外注册专利及数十项非专利技术。

3、技术创新的具体安排

公司技术创新的具体安排为：在研发人才储备方面，公司每年都将新引进一定数量的研发人才，保持研发人员总数持续增长；在资金安排方面，公司将加大研发投入，保证未来几年研发支出占营业收入比重处于行业较高水平，且投入方向主要用于新药研发；在项目立项方面，公司将加快已立项新药研发项目的进度，并不断新增创新药项目的立项数量，丰富公司产品研发管线。

综上，公司的技术创新机制、技术储备及技术创新的具体安排能够保证公司的自主研发能力和持续创新能力。

【核查程序】

针对发行人科创属性相关问题，保荐机构的核查程序如下：

1、访谈了发行人管理层及研发部门负责人，了解发行人核心技术情况；了解公司研发能力及核心技术形成的过程；

2、核查发行人核心技术及产品的相关指标与同行业的比较情况及具体表征；查阅医药行业研究报告及同行业公司公开披露的经营信息，了解发行人的技术水平及行业地位情况；

3、获取发行人研发制度、访谈了发行人研发负责人，了解发行人研发体系

运作情况及未来研发工作的具体安排；查阅了研发技术人员花名册，获取发行人核心技术人员简历，分析核心技术人员负责的主要工作内容及其科研成果；

4、获取发行人在研项目立项及相关进展情况、委托研发合同、公司研发费用台账等相关资料，了解发行人研发投入构成、委托研发情况、研发效果等，分析其合理性。

5、访谈相关人员，核查发行人产品、技术储备和持续创新能力；

6、取得了发行人关于核心技术及专利形成过程情况的说明；通过国家知识产权局专利局检索了发行人专利等知识产权的公示信息；

7、获取相关奖项、专利等研究成果并获取相关专利证书；

【核查意见】

保荐机构认为：发行人核心技术产品收入披露口径准确，核心技术界定标准合理、认定依据充分。发行人委托研发费用占研发投入比例增长主要系一致性评价及药品研发进程推进所致，符合行业惯例；发行人实际情况能够支持“公司是一家创新型制药企业”的信息披露；发行人在研创新药目前主要处于临床前研究和开展 I 期临床试验阶段，所处相应阶段需投入研发资金较少；报告期内发行人各在研创新药项目均持续开展研究，尚不存在因研发投入不足而导致创新药研发进度迟缓、研发效果不佳的情况，发行人已在招股说明书对可能存在的“研发资金不足风险”进行提示。

发行人核心技术的来源为自主研发和引进消化吸收再创新，发行人拥有的核心技术属于国际同步或国际先进水平；发行人取得的相关专业资质和奖项、核心技术人员科研能力、科研资金投入、研发进展及成果等方面表明公司具备较强的科创属性；发行人的技术创新机制、技术储备及技术创新的具体安排能够保证公司的自主研发能力和持续创新能力。

问题 2、关于重大事项提示和风险因素的信息披露：

请发行人按照《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》的规定，全面梳理“重大事项提示”和“风险因素”各项内容，突出风险揭示，强化信息披露的针对性，并在“重大事项提示”部分补充披露以下事项：（1）创新药帕拉米韦技术来源为引进；（2）仿制药产品技术为通过收购广州南新取得；（3）创新药帕拉米韦已过监测期，目前已有多家药企的帕拉米韦仿制药获批临床，发行人帕拉米韦境内专利情况，帕拉米韦面临的市场竞争情况和相关风险；（4）研发投入与创新药研发的匹配情况，可能存在研发投入不足的风险；（5）公司主要在研产品临床研究与审评进展情况、相关进展与之前的预期是否存在重大差异及差异原因，同类竞品（已上市及正在研发产品）情况，未来的市场前景以及所面临的竞争风险；（6）药品研发与上市相关的风险；（7）发行人拟放弃部分即将到期仿制药批件的再注册，发行人未来对于仿制药业务的总体规划和定位情况。另请发行人分别针对各主要在研产品的具体风险，进一步在风险因素章节完善相关风险揭示。请发行人在“重大事项提示”和“风险因素”中按照重要性原则对相关内容进行排序披露。

请保荐机构核查并发表意见。

【补充披露】

一、创新药帕拉米韦技术来源为引进

发行人已针对相关事项在《招股说明书》“重大事项提示”之“四、关于创新药帕拉米韦技术来源”部分补充披露如下：

“2009 年 5 月，发行人前身有色凯铂受让了军科院毒物药物研究所“帕拉米韦三水合物原料药及制剂的临床前研究全部成果”和“帕拉米韦三水合物原料药及制剂的临床研究批件”。受让时，帕拉米韦三水合物原料药及制剂已完成临床前研究及中试研究并获得临床批件，项目 I 期临床研究已经完成，刚开展 II 期临床研究，其适应症为治疗甲型流感。

受让帕拉米韦相关临床批件后，发行人作为帕拉米韦研发项目执行方开展的主要工作内容包括：1) 完成了产品的 II/III 期临床研究；2) 基于后续研究，

产品适应症范围增加了乙型流感治疗、适用人群增加了儿童并确定了儿童人群的用法用量；3) 按照法规继续开展和完善了工艺研究、按照临床批件要求进行了大量补充研究及相关产业化研究；4) 自主完成了产品上市后的IV期临床研究；自主开发了帕拉米韦 150mg 儿童专用规格、开展了帕拉米韦改良型新药研究。

帕拉米韦 I 期临床后的研发及产业化过程主要由发行人完成，300mg 规格产品于 2013 年获批上市。军科院毒物药物研究所作为协作方仅在部分环节提供了必要协助，包括提供原料药样品，协助南新制药开展临床样品的生产；在临床试验中指派药学实验技术人员参与药学临床方案制定与修改；完成帕拉米韦药品生产许可的申报资料核对；在帕拉米韦的产业化阶段派驻技术人员对南新制药进行指导培训。

”

帕拉米韦的技术来源具体内容，详见本问询回复“问题 3”之“四、发行人从军科院引进帕拉米韦相关技术的简要情况，技术引进后发行人进行的进一步技术研发情况、发行人和军科院在帕拉米韦研发和临床试验中各自的具体贡献情况”相关回复。

二、仿制药产品技术为通过收购广州南新取得

发行人已针对相关事项在《招股说明书》“重大事项提示”之“九、关于在售仿制药技术来源”部分补充披露如下：

“为了便于实现创新药研发成果的产业化，2009 年公司着手开展创新药研发后收购了具备相应生产车间及制剂生产能力的广州南新，并以技术转让的方式取得了一批仿制药产品生产技术及 33 个品种共 51 个仿制药药品注册批件。收购广州南新后公司重新组建了研发团队，在原有仿制药生产技术的基础上，提炼出难溶药物开发技术，并在后续的创新药美他非尼和美氟尼酮的研发过程中得以应用，很好地解决了药物口服生物利用度低的问题。

公司在近十年的制剂研发及生产经营期间，持续投入资金用于新药研发的同时选取了部分拥有良好市场前景的仿制药品种进行仿制研发，包括阿托伐他汀钙片、氯氯地平贝那普利胶囊、吉非替尼片、依折麦布辛伐他汀片等应用于

心脑血管及抗肿瘤的药物。

”

三、创新药帕拉米韦已过监测期，目前已有多家药企的帕拉米韦仿制药获批临床，发行人帕拉米韦境内专利情况，帕拉米韦面临的市场竞争情况和相关风险

发行人已在招股说明书“第四节 风险因素”之“二、经营风险”部分补充披露如下：

“(三) 核心产品帕拉米韦被仿制的风险

主导产品被行业竞争者所仿制是制药企业普遍面临的风险。根据《药品注册管理办法》（国家药监局令第 28 号）相关规定，“新药进入监测期之日起，不再受理其他申请人的同品种注册申请。已经受理但尚未批准进行药物临床试验的其他申请人同品种申请予以退回；新药监测期满后，申请人可以提出仿制药申请或者进口药品申请。”公司核心产品帕拉米韦氯化钠注射液是国内唯一上市的神氨酸酶抑制剂注射剂，公司于 2013 年 4 月 5 日取得该产品的新药证书和药品生产批件，监测期为 5 年，至 2018 年 4 月 4 日届满。专利保护方面，公司在国内仅取得帕拉米韦三水合物合成方法的专利，并未取得帕拉米韦三水合物专利在国内的授权，导致该产品在国内存在被仿制的风险。公司是目前国内唯一生产该品种原料药和制剂的企业，国内尚未有其他企业成功仿制该产品，但已有 3 家医药企业开展帕拉米韦药物的临床研究，2 家医药企业已取得帕拉米韦药物临床批件。如公司帕拉米韦产品短期内被其他医药企业成功仿制，相关产品的出现将可能导致公司帕拉米韦产品价格下降或市场份额降低，从而影响公司的经营业绩。

”

发行人帕拉米韦境内专利情况及创新药帕拉米韦已过监测期的情况已在招股说明书“重大事项提示”之“五、发行人未取得帕拉米韦三水合物化合物专利国内授权”和“六、发行人创新药帕拉米韦已过监测期”部分补充披露。

四、研发投入与创新药研发的匹配情况，可能存在研发投入不足的风险

相关回复及补充披露内容详见本题“六、药品研发与上市相关的风险”之“（三）研发资金不足风险”回复。发行人已在招股说明书“第四节 风险因素”之“（三）研发资金不足风险”部分补充披露。

五、公司主要在研产品临床研究与审评进展情况、相关进展与之前的预期是否存在重大差异及差异原因，同类竞品（已上市及正在研发产品）情况，未来的市场前景以及所面临的竞争风险

发行人主要在研产品相关进展与预期计划不存在重大差异，相关回复详见本问询回复“问题4”之“①公司主要在研产品临床研究与审评进展情况、相关进展与之前的预期是否存在重大差异及差异原因，同类竞品（已上市及正在研发产品）情况，未来的市场前景以及所面临的竞争风险”内容。

发行人已在招股说明书“第四节 风险因素”之“一、技术风险”之“（二）新药研发管线存在的相关风险”部分和“第六节 业务和技术”之“七、公司核心技术和研发情况”之“（五）发行人处于研发阶段的项目”之“3、在研产品临床研究与审评进展情况”部分补充披露。

六、药品研发与上市相关的风险

发行人已在招股说明书“第四节 风险因素”之“一、技术风险”部分补充披露如下：

“（一）研发失败风险

药品研发是一项精密的系统工程，包括选题调研、药物筛选和发现、药学研究、临床前研究、临床研究、小试和中试、药品审批与上市等阶段。截至招股说明书签署日，公司已有一个抗流感病毒创新药帕拉米韦获批上市，主要在研产品中，化药1类创新药多靶点抗肿瘤药物美他非尼处于临床试验阶段；化药1类创新药糖尿病肾病药物盐酸美氟尼酮已批准临床，即将开展I期临床试验；化药1类创新药新一代抗流感药物NX-2016及改良型新药帕拉米韦吸入溶液和帕拉米韦干粉吸入剂处于临床前研究阶段。公司掌握的研发技术已在各研发项目的不同阶段得以运用和验证，但药品研发的开发周期较长，技术难度大，产品获得研

发成功存在较大的不确定性,公司进入临床阶段的在研项目存在因新药临床试验申请未获通过、临床研究进展不顺利、药物研发和注册的进度或导致审批结果不及预期等情况而导致产品研发失败的风险。对于尚未进入临床研究阶段的项目,公司临床前研究阶段的在研产品可能存在因临床前研究结果不足以支持进行新药临床试验申请(IND)或相关申请未能获得监管机构审批通过,从而无法获得临床试验批件的风险。

(二) 新药研发管线存在的相关风险

截至本招股说明书签署日,公司除创新药产品帕拉米韦获得上市批准外,其他在研药品均处于临床试验阶段或临床前研究阶段,现有研发管线中产品的成功开发均存在不确定性。如公司无法成功完成现有研发管线的临床开发、无法满足严格监管标准的药品生产要求、产品上市无法取得监管批准或药品的商业化出现重大不利因素,公司研发管线的顺利推进将受到较大影响。公司已进入临床研究阶段的主要在研项目存在的风险情况如下:

1、与在研创新药美他非尼有关的风险

公司处于临床研发阶段的在研药品美他非尼是在索拉非尼和瑞戈非尼结构基础上优化后得到的第三代非尼类多靶点激酶抑制剂。美他非尼通过抑制阻断肿瘤新生血管形成和肿瘤细胞的分化与增值来抑制肿瘤的生长,延长晚期癌症病患的生存期。目前,公司正在完成针对晚期实体肿瘤患者的 I 期临床试验,并已于 2019 年 12 月初启动美他非尼片 Ib/II a 期临床研究,临床方案拟纳入 30~50 例晚期肝癌患者,通过持续治疗至疾病进展或发生不可耐受的毒性反应来评价美他非尼片治疗晚期肝癌患者疗效和安全性。公司该在研产品的首个临床适应症为治疗晚期肝癌的一线、或者索拉非尼治疗失败后的二线治疗药物。

美他非尼片有关的风险在于可能的临床试验失败,因为治疗肝癌是靶向药物临床试验失败率最多的领域之一。自从 2007 年 FDA 批准索拉菲尼治疗晚期肝细胞癌的一线靶向抗癌药物以来,全世界只有瑞戈非尼和仑伐替尼两个针对肝癌的药物获批上市。众多失败的一线治疗试验药物包括舒尼替尼、布立尼布、利尼伐尼、多韦替尼、尼达尼布和纳武利尤单抗等;二线治疗试验药物布立尼布、依维莫司、雷莫芦单抗、阿西替尼等与安慰剂相比也未能延长生存期。较高的

抗肿瘤药物临床试验失败率的重要原因之一是抗癌动物模型缺乏对人体临床疗效的预见性；动物体内肿瘤是在几个星期内快速形成的，其组织及病理构造与人体内十几年缓慢生成的实体肿瘤有极大的不同。化学结构各异的候选药物，虽然在动物模型上显示相似的抗癌活性，但由于肝细胞癌的高度异质性、人体肿瘤组织的异质性、尤其是肝癌渗透性很差而体现抗癌活性的很大差异，导致临床试验的失败。虽然公司在发现美他非尼和结构优化的过程中考虑了这些因素，但还是不能完全预测美他非尼片各个适应症临床试验的成败。因此美他非尼的研究开发及商业化存在不确定性，如产品研发失败将会对公司经营情况及未来业绩情况产生不利影响。

美他非尼首个适应症国内市场上市后的主要竞品为一线进口药物索拉非尼。虽然美他非尼可能在疗效和安全性方面的优势，但将面临索拉非尼专利到期和国产仿制药上市挑战。根据 FDA 的橙皮书信息，索拉非尼在中国的化合物专利 (CN00802685.8) 有效期截至 2020 年 1 月，而其甲苯磺酸盐的晶型专利 (CN200580040775.0) 的有效期截至 2025 年 9 月。索拉非尼仿制药的申报厂家众多，包括豪森、正大天晴、齐鲁等多家厂商，且该产品已进入优先审评序列，预期索拉非尼仿制药将在 2020 年或 2025 年后陆续上市，激化市场竞争。

2017 年 12 月 12 日，国家食药监局 (CFDA) 批准拜耳的第二个非尼类药物瑞戈非尼在中国上市，作为索拉非尼治疗肝细胞癌失败后的二线用药，组成同一拜耳公司治疗肝细胞癌的一二线组合拳产品，提高了国产抗肝癌创新药开发市场的难度。2018 年 8 月美国 FDA 批准仑伐替尼作为一线治疗肝细胞癌的靶向药物，以索拉非尼为对照品，仑伐替尼总生存期显示非劣效性。目前，仑伐替尼已经批准在国内上市，成为治疗肝癌的另一重要进口一线用药，构成美他非尼上市后的直接竞争产品。同时美他非尼也面临国产临床在研药品多纳非尼的潜在竞争，将加剧在治疗肝细胞癌治疗领域的市场竞争。

2、与在研创新药美氟尼酮有关的风险

公司正在开发的盐酸美氟尼酮是以糖尿病肾病为目标适应症的治疗药物，盐酸美氟尼酮可以抑制高糖诱导 MES-13 细胞 pro-IL-1 β 及 IL-6 的表达，从而发挥其抗炎作用；也可以通过抑制高糖或 TGF- β 1 诱导的肾小球系膜细胞增殖

及活化、减少胶原的合成、促进胶原降解、抑制促纤维化因子表达及抑制炎症因子的表达进而发挥其抗肾纤维化作用。目前盐酸美氟尼酮准备开展 I 期临床研究，尽管在非临床研究中展现出了较好的安全性以及明确的疗效，具有较大的安全窗，但在人体试验上存在不确定性，I 期临床试验仍存在出现严重不良反应的风险，导致剂量递增达不到预期。II 期，III 期的有效性研究中，因糖尿病肾病的发病机制复杂，糖尿病并发症也较多，且该病属于慢性疾病，用药周期长，不可控因素多，可能由于多种原因导致试验进展缓慢，甚至由于长期用药出现的安全性问题而导致研发失败。因此盐酸美氟尼酮的研究开发及商业化存在不确定性，如产品研发失败将会对公司经营情况及未来业绩情况产生不利影响。

市场上目前尚无以抗纤维化，抗氧化应激及抗炎为机制治疗糖尿病肾病的药物上市。现临床上应用的治疗前中期糖尿病肾病药物中，RAS 抑制剂在降压的同时保护肾脏，SGLT2 抑制剂在降糖的同时保护肾脏，与美氟尼酮的作用机制不同。目前同类作用机制的正在开发研究的药物有吡非尼酮，根据 clinical trials 的数据显示，吡非尼酮于 2016 年 3 月启动了以糖尿病肾病为适应症的 III 期临床研究，目前仍在进行中。竞品有可能先于美氟尼酮上市，将对美氟尼酮商业化的市场份额，定价等产生不利影响，降低美氟尼酮的市场预期价值，可能对公司未来的业绩及盈利水平产生不利影响。

3、与在研创新药 NX-2016 有关的风险

从 1999 年美国 FDA 批准第一个神经氨酸酶抑制剂抗流感药物奥司他韦上市以来，神经氨酸酶抑制剂药物一直是治疗流感的核心药物。2018 年 2 月和 10 月，卫材的内切酶抑制剂巴洛沙韦分别在日本和美国被批准上市，为治疗流感提供了另一全新的、有效的方案。

发行人自主发现了具有知识产权的新型内切酶抑制剂 NX-2016。与神经氨酸酶抑制剂相比，内切酶抑制剂在更前端的步骤阻断病毒复制，抑制效率更高，而且核酸内切酶发生突变的概率低，不易产生耐药性病毒株。所以，相对于奥司他韦 5 天连续用药，发行人拟开发一次性用药治疗甲型和乙型流感的新型口服制剂；同时相对于奥司他韦，发行人预期新制剂将能更广谱地治疗普通流感、

高致命性禽流感及耐药性流感。

与该项目有关风险在于发行人无法保证临床前研究能完全达到预期，也不能保证临床前研究能充分转化为临床应用。另外，产品上市后将面临国产奥司他韦（可威）在治疗普通流感领域激烈竞争以及国外竞品在国内上市的竞争风险。因此 NX-2016 的研究开发及商业化存在不确定性。

4、与在研改良型新药帕拉米韦吸入溶液有关的风险

帕拉米韦氯化钠注射液是公司开发上市的治疗流感一线用药，验证了帕拉米韦治疗流感的安全性和疗效。婴幼儿是流感的高危人群，公司拟开发帕拉米韦吸入溶液新剂型产品，相对于口服和注射用药，该剂型将在治疗婴幼儿流感患者和预防婴幼儿流感疫情具有优势，为婴幼儿流感患者提供重要的治疗和预防方案。

虽然临床前动物实验显示帕拉米韦吸入溶液出比口服和注射给药有更好的疗效和安全性，对动物无明显的刺激性和毒性，不引起过敏反应，有较好的雾化效果与稳定性。同时在抗病毒药物开发领域，动物实验一般有比其它药物领域更高的预见性，但公司无法保证帕拉米韦吸入溶液临床试验的成功。帕拉米韦吸入溶液拟开发为全球首个治疗流感的吸入溶液剂型，也增加了临床试验的难度和不确定性。

5、与在研改良型新药帕拉米韦干粉吸入剂有关的风险

粉末药物沉积在呼吸道上能更有效地预防和阻止流感病毒的复制，干粉吸入剂载药量大，也特别适合在感染病灶局部直接治疗。公司自主建立了干粉吸入制剂开发平台，拟开发帕拉米韦干粉吸入剂作为成年和青少年人群预防和治疗流感的另一重要方案。

虽然公司成功开发了干粉剂工艺，并完成了工艺放大和质量分析，但由于干粉制剂的剂型与注射液剂型相差较大，帕拉米韦注射液的临床药理和药学经验不能提供足够的预见性帮助。临床前研究无法完全预知帕拉米韦干粉对人体呼吸道的刺激和损伤以及临床试验的成败。

干粉吸入剂具有吸入效率高、易于使用、载药量高、稳定性好等特点。在

肺部给药系统中，干粉吸入剂型发展迅速，患者使用方便，顺应性好，虽然干粉吸入剂在国外已有 30 多年的开发历史，在欧洲患者中有非常好的依存性，但国内医药界近年内才开始重视干粉剂在呼吸道疾病的临床应用。国内流感患者对干粉制剂的接受程度一定程度决定帕拉米韦干粉吸入剂上市后的市场前景。因此帕拉米韦吸入溶液和干粉吸入剂的研究开发及商业化存在不确定性。

6、与在研仿制药阿托伐他汀钙片有关的风险

公司正在开发的仿制药阿托伐他汀钙片是一种口服降脂一线用药，能强效降低低密度脂蛋白胆固醇，适用于高胆固醇血症和冠心病的治疗，减少主要心血管病事件的发生。该项目于 2019 年 8 月 30 日通过伦理审批，10 月 8 日完成空腹和餐后的所有受试者的入组工作，目前处于数据统计分析研究阶段。尽管该项目已完成药学研究，且多条特征溶出曲线与参比制剂相似，但体外研究未必能完全预示 BE 临床试验的结果，存在自研产品与参比制剂生物不等效的风险。药学研究能否达到监管部门审批标准，上市申请能否顺利通过监管机构的批准存在不确定性。

临床常用的他汀类药物有阿托伐他汀、瑞舒伐他汀、辛伐他汀、匹伐他汀、普伐他汀、洛伐他汀、氟伐他汀等，其中 2018 年国内市场前 3 名降血脂药物阿托伐他汀钙占 51.33%，瑞舒伐他汀钙占 25.63%，辛伐他汀占 7.40%。

阿托伐他汀钙片 2018 年国内市场占有率为：辉瑞制药原研立普妥 55.58%、嘉林药业 21.58%，天方药业 15.56%，已形成较为稳定的竞争格局。目前阿托伐他汀钙国内已有 5 家生产企业的产品通过一致性评价，包括北京嘉林、浙江乐普、兴安药业、齐鲁制药、辉瑞制药；10 家企业在审评审批中。同时该品种已被纳入带量采购目录，已上市的竞品和处于研发阶段的潜在竞品可能会拥有先行优势，公司产品上市后的药品销售和中标价格存在低于预期的风险，将面临的较大市场竞争。因此，阿托伐他汀钙片的研究开发和商业化存在不确定性。

（三）研发资金不足风险

众所周知，新药研发需要持续的大额资金投入，尤其同时开展多个新药研发项目，使得公司的资金压力较大。2016 年、2017 年、2018 年及 2019 年 1-6 月，

发行人的研发投入分别为 1,648.35 万元、2,206.80 万元、4,525.77 万元和 3,012.90，其中用于创新药研发的投入分别为 1,247.14 万元、872.12 万元、1,624.14 万元和 501.44 万元，系发行人报告期内在研创新药项目主要处于临床前研究和 I 期临床试验阶段，所处相应阶段需投入研发资金的比重较小。同时受“一致性评价”政策影响，为保障主要在销仿制药品种的正常销售，发行人报告期内用于“一致性评价”的研发投入增长较快，导致创新药研发的投入比重下降，占比分别为 75.66%、39.52%、35.89%和 16.64%。

虽然公司每年根据实际情况制定了详细的研发计划和费用预算，保证公司研发项目有序开展，但如果因国家研发监管政策发生变化导致临床研究费用增加或研发效果不佳而需要改变研发方案，公司研发费用均存在超过预算的可能。同时随着药品研发项目数量的增加以及项目研发阶段的持续推进，所需研发投入资金将进一步增长。报告期内公司投入用于创新药研发的资金逐年上升，如在研项目集中进入周期长、费用高的临床研究阶段，公司若无法及时安排相应研发资金，可能导致部分研发项目进展迟缓。

（四）药品上市审批的风险

公司在研药品取得监管机构的上市销售批准之前，公司必须在临床前研究及临床试验中证明在特定适应症使用在研药品是安全及有效的，且有关生产设施、工艺、管理是充分的。除临床前研究、临床试验的数据以外，新药上市申请还须包括有关在研药品的成分、生产及控制的重要数据。因此，取得新药上市批准是一个耗时较长、成本高昂的过程，公司不能保证提交的新药上市申请能够取得监管机构的批准。截至本招股说明书签署日，公司已有创新药帕拉米韦获得上市批准，但仍不能保证其他在研药品都最终能够获得监管机构的批准。相关的新药上市批准亦可能附带条件，譬如在研药品可能被要求对获准使用的适应症进行限制，或被要求在产品标识上载明禁忌事项或注意事项，或被要求进行费用高昂及较耗时的批准后临床试验或监测。若公司在研药品无法获得新药上市的批准，或该等批准包含重大限制，则公司在研药品的目标市场将可能减少、市场潜力将可能削弱，从而对公司的业务经营造成重大不利影响。

（五）药品研发的产业化风险

药品上市获批后仍面临无法规模化生产、无法满足市场需求等多种风险。药品研发成功后需要解决产品规模化生产所面对的各种技术问题，包括工艺、质量、环保、成本控制等各方面，才能最终获得安全、有效、质量可靠的药物。此外，公司主要在研产品包括抗肿瘤药物美他非尼、糖尿病肾病药物盐酸美氟尼酮以及新一代内切酶抑制剂抗流感药物 NX-2016，虽然公司在前期开展了相关市场调研，但产品上市后若不能满足不断变化的市场需求，或开发成功产品未被市场接受，或届时已有治疗领域、疗效、安全性等类似的竞争产品上市，将会对公司研发成果转化经营成果的实现带来风险，前期研发投入难以收回，甚至对公司盈利能力的持续增长带来不利影响。

（六）技术升级迭代的风险

由于药物研发属于国内外企业竞争激烈的领域，新产品的推出通常能够弥补市场空白或者对已上市现有产品进行替代，具备领先药物研发能力企业研发成果优先于其他同类药品上市，将挤占其他药品市场需求甚至取代原有药物。药物研发技术方面，其技术理论通常源于生命科学基础研究，如果相关基础研究在公司主要产品药物市场或在研项目研究方向出现重大创新发现，将很有可能在短期内实现行业或药物研发技术的迭代升级；药物生产技术方面，相关药品制备工艺技术研究，体现在药品生产企业药学研究及产业化研究阶段的药品生产技术开发过程中，公司多年的制剂研发及生产已积累丰富的生产技术改进及开发经验。如果公司的产品、设备、人才引进和技术更新落后于行业的快速发展，以往积累的开发经验和技術优势将难以保持，公司产品和技术或产生被替代的风险，公司生产经营将受到冲击。

”

七、发行人拟放弃部分即将到期仿制药批件的再注册，发行人未来对于仿制药业务的总体规划和定位情况

发行人拟放弃部分即将到期仿制药批件的再注册，发行人未来对于仿制药业务的总体规划和定位情况已在招股说明书“重大事项提示”之“十二、发行人未

来对于仿制药业务的总体规划和定位”部分补充披露。相关回复详见本问询回复“问题5”之“③发行人有38个仿制药批件即将到期，根据问询回复，发行人拟放弃部分仿制药批件的再注册，请发行人披露仿制药批件将到期的数量、拟放弃再注册批件的数量，即将到期批件是否存在无法再注册的风险以及对发行人生产经营的影响，以及发行人未来对于仿制药业务的总体规划和定位情况。”内容。

发行人已根据实际情况，在《招股说明书》“重大事项提示”和“第四节 风险因素”中按照重要性原则对相关内容进行重新排序及补充披露。

【核查程序】

针对本反馈问题，保荐机构核的核查程序如下：

1、访谈了发行人管理层，了解发行人就上述事项是否存在相应风险，判断相关风险可能对发行人造成的影响；

2、查阅了发行人与毒物药物研究所签订的《技术转让合同》，了解就帕拉米韦技术转让事项合同约定的权利及义务；访谈了研发负责人，了解发行人转让取得相关技术后所开展的后续研究工作内容，了解转让取得的相关技术对帕拉米韦产品研发的作用；

3、访谈了发行人管理层、研发部门及技术中心负责人，了解发行人所拥有的研发、生产相关技术及其技术来源；了解发行人对研发、生产技术的开发历程，未来的研究安排，判断现有技术的来源是否合规，技术水平在行业内的先进性程度；

4、通过向发行人高管访谈、检索米内网数据库、阅读行业研究报告等手段了解抗流感药物及帕拉米韦产品的市场状况；检索了 Citeline 数据库、国家药品监督管理局（NMPA）药物临床试验登记与信息公示平台、中国临床试验注册中心网站；查阅了帕拉米韦新药证书；分析发行人帕拉米韦产品市场竞争情况；

5、访谈了发行人管理层及研发部门负责人，了解发行人创新药研发的项目进展情况、资金投入情况以及未来的研发投入计划；查阅了研发项目的立项资料；

6、查阅了发行人即将到期的药品注册批件；访谈了发行人管理层及药事部

门负责人，了解发行人对即将到期药品注册批件的再注册安排及原因；访谈了发行人销售部门和研发部门负责人，了解发行人对现有仿制药产品发展的业务发展战略以及未来开展仿制药研发的策略。

【核查意见】

经核查，保荐机构认为：发行人已结合公司实际情况，就相关事项及风险因素在《招股说明书》“重大事项提示”以及“风险因素”中对相关内容进行补充披露或完善。

问题 3、关于发行人唯一已上市创新药帕拉米韦：

根据问询回复，帕拉米韦原料药《新药证书》的持有者为发行人及军科院毒物药物研究所；帕拉米韦氯化钠注射液《新药证书》的持有者为广州南新、发行人、军科院毒物药物研究所。

请发行人进一步说明：①上市许可持有人制度下，军科院毒物药物研究所是否可通过委托生产开展帕拉米韦原料药和帕拉米韦氯化钠注射液的生产销售，以及相关事项对发行人生产经营的影响；②发行人和军科院毒物药物研究所是否有关于帕拉米韦原料药和帕拉米韦氯化钠注射液《新药证书》项下相关权利约束的协议约定，发行人和军科院毒物药物研究所就《新药证书》项下权利的行使是否存在纠纷或潜在纠纷；③发行人帕拉米韦境内拥有专利情况，帕拉米韦相关专利境内申请是否存在未获批的情况、境内专利未获批的原因以及相关事项对发行人生产经营和面临的市场竞争的影响；④发行人从军科院引进帕拉米韦相关技术的简要情况，技术引进后发行人进行的进一步技术研发情况、发行人和军科院在帕拉米韦研发和临床试验中各自的具体贡献情况。

请发行人在招股说明书“业务与技术”章节补充披露：①唯一已上市的一款创新药帕拉米韦已过监测期，目前有多家药企的帕拉米韦仿制药获批临床，发行人帕拉米韦的境内专利情况，帕拉米韦面临的市场竞争情况；②帕拉米韦与其他神经氨酸酶抑制剂的优劣势对比情况，包括但不限于适用人群范围、不良反应情况等，并披露数据来源等相关依据；③就目前招股书已披露的“帕拉

米韦有半衰期长、临床使用有起效快、持续时间长的特点”的相关依据；④帕拉米韦是否为对奥司他韦产生耐药的患者的替代方案，是否奥司他韦仍为首选用药，如是，请就相关事项进行重大事项提示和风险揭示；⑤目前招股说明书披露帕拉米韦的市场占有率为 100%，请补充披露帕拉米韦在境内所有已上市的神氨酸酶抑制剂中的市场占有率情况。

请保荐机构和发行人律师对上述事项进行核查并发表明确意见。

【情况说明】

一、上市许可持有人制度下，军科院毒物药物研究所是否可通过委托生产开展帕拉米韦原料药和帕拉米韦氯化钠注射液的生产销售，以及相关事项对发行人生产经营的影响。

虽然根据《药品管理法》（2019 年修订）、《国务院办公厅关于印发药品上市许可持有人制度试点方案的通知》（国办发[2016]41 号）关于药品上市许可持有人制度的相关规定，药品研发机构可以作为药品上市许可持有人并委托药品生产企业生产药品。但是：

1、根据发行人与军科院毒物药物研究所、军科院医学研究院分别签订的《技术转让合同》、《补充协议》相关约定，帕拉米韦药品的生产许可由发行人及其子公司独家所有，帕拉米韦相关专利权由发行人享有。截止目前，发行人及其子公司已取得帕拉米韦原料药和帕拉米韦氯化钠注射液药品的生产批件，且军科院毒物药物研究所已将其持有的帕拉米韦境内专利权转让至发行人。根据《药品注册管理办法》（2007 年修订，现行有效）第四十六条“新药申请获得批准后每个品种，包括同一品种的不同规格，只能由一个单位生产”相关规定，在帕拉米韦原料药和帕拉米韦氯化钠注射液药品的生产批件已由发行人及其子公司独家持有的情况下，军科院毒物药物研究所不能委托其他单位生产帕拉米韦新药，亦不能使用发行人的帕拉米韦专利开展帕拉米韦相关药品的生产销售。

2、根据军科院医学研究院于 2019 年 11 月 25 日出具的《确认函》，军科院医学研究院确认帕拉米韦相关药品的生产许可及产业化权利归属发行人所有。军科院医学研究院（原军科院毒物药物研究所）不会以药品研发机构名义再次申请

并取得帕拉米韦原料药和帕拉米韦氯化钠注射液上市许可和药品注册批准，也不会通过委托生产等方式开展帕拉米韦原料药和帕拉米韦氯化钠注射液的生产和销售。

综上，军科院医学研究院不会通过委托生产开展帕拉米韦原料药和帕拉米韦氯化钠注射液的生产销售，相关事项不会对发行人的生产经营产生不利影响。

二、发行人和军科院毒物药物研究所是否有关于帕拉米韦原料药和帕拉米韦氯化钠注射液《新药证书》项下相关权利约束的协议约定，发行人和军科院毒物药物研究所就《新药证书》项下权利的行使是否存在纠纷或潜在纠纷。

根据发行人与军科院毒物药物研究所签订的《技术转让合同》第六条第三款，帕拉米韦申请新药证书由双方共同署名申报，并由双方共同持有，生产许可证由发行人或其指定的生产企业独家持有。根据军科院医学研究院于 2019 年 11 月 25 日出具的《确认函》，军科院医学研究院（原军科院毒物药物研究所）认可与《新药证书》相关的生产、销售等一切商业权利均由发行人享有，并确认军科院医学研究院（原军科院毒物药物研究所）与发行人就前述《新药证书》的权利行使不存在任何商业纠纷或潜在商业纠纷。

根据发行人书面确认并经检索裁判文书网等网站，截至本问询回复出具日，发行人与军科院医学研究院、军科院毒物药物所就帕拉米韦《新药证书》项下权利的行使不存在纠纷或潜在纠纷。

综上，发行人和军科院毒物药物研究所就帕拉米韦《新药证书》的署名权进行了约定，军科院医学研究院已确认与《新药证书》相关的生产、销售等一切商业权利均由发行人享有，军科院医学研究院、军科院毒物药物研究所与发行人就帕拉米韦《新药证书》的权利行使不存在纠纷或潜在纠纷。

三、发行人帕拉米韦境内拥有专利情况，帕拉米韦相关专利境内申请是否存在未获批的情况、境内专利未获批的原因以及相关事项对发行人生产经营和面临的市场竞争的影响。

根据发行人提供的专利证书，截至本问询回复出具日，发行人及其子公司拥有的帕拉米韦氯化钠注射液产品相关境内发明专利共 2 项，具体情况如下：

权利人	专利名称	专利号	类型	权利期限	取得方式
南新制药	(1S,2S,3S,4R)-3-[(1S)-1-乙酰氨-2-乙基-丁基]-4-胍基-2-羟基-环戊基-1-羧酸水合物及其医药用途	ZL200710143607.5	发明	2007.08.14-2027.08.13	受让取得
广州南新	一种帕拉米韦三水合物的合成方法	ZL201510461348.5	发明	2015.07.31-2035.07.30	原始取得

根据发行人说明并经核查，除专利号 ZL200710143607.5 的专利存在部分权利要求未获授权的情形外，帕拉米韦氯化钠注射液产品相关其他境内专利申请不存在未获授权的情形。专利号 ZL200710143607.5 的专利在申请过程中根据国家知识产权局的审查意见删除了部分权利要求，最终国家知识产权局在保留该专利部分权利要求的基础上授予了该项专利权，具体情况如下：

根据《专利法》第五十九条，发明专利权的保护范围以其权利要求的内容为准。经查阅发行人 ZL200710143607.5 号专利的权利要求书、说明书、国家知识产权局出具的审查意见通知书等文件，并对比上述专利申请公开文本与授权公告文本，该专利 2007 年申请时提交的权利要求书范围涵盖了“(1S,2S,3S,4R)-3-[(1S)-1-乙酰氨-2-乙基-丁基]-4-胍基-2-羟基-环戊基-1-羧酸水合物（以下简称“三水合物化合物”）及前述三水合物化合物的制备方法等内容。在该专利实质审查阶段，国家知识产权局认为三水合物化合物已被现有技术公开，不具备新颖性，后军科院毒物药物研究对该专利的权利要求书进行了修改，仅保留制备方法权利要求，删除三水合物化合物权利要求，2012 年 5 月 23 日，国家知识产权局对该项专利进行授权公告，并核发 ZL200710143607.5 号专利证书。

虽然国家知识产权局最终授权的 ZL200710143607.5 号专利未涵盖三水合物化合物权利要求，但是根据发行人说明、发行人相关境外专利的权利要求书并查询美国专利商标局、日本专利局官网，发行人已就上述三水合物化合物取得美国、日本专利，且已获授权的美国专利（申请号 US9518008B2）、日本专利（专利号 JP5665538）的权利要求书均涵盖三水合物化合物的权利要求。

发行人目前是国内唯一获批生产帕拉米韦原料药及帕拉米韦氯化钠注射的企业，目前国内尚未有其他企业成功仿制该产品，但鉴于国家知识产权局最终授权的帕拉米韦境内发明专利中未涵盖帕拉米韦三水合物化合物的权利要求，一定程度上缩小了帕拉米韦的境内专利保护范围，将会导致同行业公司也可以将该项公开的化合物应用到其帕拉米韦相关产品研发，进而导致发行人帕拉米韦氯化钠

注射液在国内被仿制的风险。

综上，除专利号 ZL200710143607.5 的专利存在部分权利要求未获授权的情形外，帕拉米韦氯化钠注射液产品相关其他境内专利申请不存在未获授权的情形。发行人帕拉米韦三水合物化合物专利权利要求未获授权的情形可能导致发行人帕拉米韦氯化钠注射液在国内被仿制的风险。

四、发行人从军科院引进帕拉米韦相关技术的简要情况，技术引进后发行人进行的进一步技术研发情况、发行人和军科院在帕拉米韦研发和临床试验中各自的具体贡献情况

发行人帕拉米韦的技术引进及后续研发具体情况如下：

1、技术转让的相关背景

发行人自 2006 年成立以来先后进行了多个药品的研发和生产工作，并于 2008 年开始进行创新药研发项目的筛选，发行人经过对创新药的技术和市场的充分调研和考察后，选择向军科院毒物药物研究所购买帕拉米韦研发的部分成果，并以此开始对创新药帕拉米韦氯化钠注射液的研发工作。

军事医学研究院毒物药物研究所（原军事医学科学院毒物药物研究所）成立于 1958 年，由原军事科学院药物系、药理系和化学系三系合并组成药理毒理研究所，又名防化医学研究所，1985 年正式更名为毒物药物研究所。研究所由军事预防医学、药物化学、药理学等多学科专业组成，是我国第一批药学博士学位授予单位，和中科院上海药物所、协和医学院药物所并称国家三大药物所。

2009 年 5 月，发行人前身有色凯铂与军科院毒物药物研究所签订协议，由军科院毒物药物研究所将“帕拉米韦三水合物原料药及制剂（输液）”技术独家转让给有色凯铂，该技术具体内容包括“帕拉米韦三水合物原料药及制剂的临床前研究全部成果”、“帕拉米韦三水合物原料药及制剂的临床研究批件”，转让费为 4,500 万元人民币，由发行人分五期支付完毕。

2、技术引进后，发行人及军科院毒物药物研究所在后续研发过程中的具体贡献情况

发行人受让该等临床前研究成果和临床批件时，帕拉米韦三水合物原料药及

制剂已完成临床前研究及中试研究，并获得临床批件，I 期临床研究已经完成，刚开展 II 期临床研究，其适应症为治疗甲型流感。

据《nature》2019 年 7 月发表的《Trends in clinical success rates and therapeutic focus》分析，新药研发从 II 期临床到上市的成功率仅为 15%。帕拉米韦 I 期临床后的研发及产业化过程主要由发行人完成，受让帕拉米韦相关临床批件后，发行人作为帕拉米韦研发项目执行方自主完成了 II/III 期临床研究、按照法规继续开展和完善了工艺研究、自主完成产品上市后的 IV 期临床研究，并自主开发了帕拉米韦 150mg 儿童专用规格、开展了帕拉米韦改良型新药研究。主要内容包括以下几个方面：

（1）完成 II/III 期临床、增加了适应症范围及适用人群

发行人受让军科院毒物药物研究所帕拉米韦临床批件时，临床研究适应症仅为治疗甲型流感。发行人在继续开展 II/III 期临床研究过程中，证实了帕拉米韦治疗乙型流感的有效性，并最终获批适应症用于甲型或者乙型流感治疗，增加了儿童的适用人群，确定了儿童人群的用法用量。

（2）完成法规要求的工艺研究并取得生产批件

发行人按照临床批件要求进行了大量补充研究及相关产业化研究，包括但不限于：制备了帕拉米韦三水合物单晶，验证了帕拉米韦三水合物空间构型；优化结晶工艺，解决帕拉米韦三水合物原料药水分不稳定的问题；进行渐进式放大生产，将原中试公斤级生产批量成功提高到 30 公斤以上的规模化生产批量；开发关键中间体质量控制方法，降低了原料药质量不合格风险；优化合成工艺，大幅度提高收率，降低了生产成本；制剂生产过程中增加超滤工艺，大大降低了生产过程染菌的风险等。帕拉米韦氯化钠注射液 300mg 规格产品于 2013 年 4 月获得新药证书和生产批件。

（3）完成产品上市后的 IV 期临床研究

帕拉米韦产品上市后，发行人根据监管部门的要求于 2013 年启动了帕拉米韦氯化钠注射液开放、单臂、多中心的 IV 期临床试验研究。该研究共入组甲型流感患者占 74%，乙型流感患者占 26%，数据分析显示帕拉米韦氯化钠注射液儿

童 3 日内发热缓解率基本达到 100%，成人 3 日内发热缓解率在 85%以上，9 日内所有流感症状缓解达 98%以上，疗效确切，临床研究总结报告撰写中。

(4) 完成帕拉米韦 150mg 规格产品的研发上市

2013 年发行人帕拉米韦氯化钠注射液 300mg 规格产品上市后，即开展儿童规格的合理性研究，并确定儿童专用规格用量为 150mg。发行人开展了大小规格的全面对比研究、灭菌条件验证和工艺验证研究，2014 年上报注册申请，并于 2016 年根据监管部门要求开展帕拉米韦杂质谱分析，提高了质量标准，提高了杂质控制水平。发行人帕拉米韦氯化钠注射液 150mg 规格于 2017 年获批上市。

(5) 开展了帕拉米韦改良型新药产品的研发

发行人就帕拉米韦进行剂型创新并陆续开展了改良型新药帕拉米韦吸入溶液和帕拉米韦干粉吸入剂项目，以期提高帕拉米韦临床应用的便利性，在给药剂量更低、安全性更高情况下达到更优的治疗效果。目前帕拉米韦吸入溶液已经基本完成临床前研究，干粉吸入剂也正在开展临床前研究。

军科院毒物药物研究所根据合同约定将帕拉米韦相关临床批件及已完成的试验成果转让给发行人后，军科院毒物药物研究所作为协作方在帕拉米韦产品后续研发所承担的主要工作内容包括：1) 提供原料药样品，协助南新制药开展临床样品的生产；在临床试验中指派药学实验技术人员参与药学临床方案制定与修改；2) 完成帕拉米韦药品生产许可的申报资料核对；在帕拉米韦的产业化阶段派驻技术人员对南新制药进行指导培训。

【补充披露】

一、唯一已上市的一款创新药帕拉米韦已过监测期，目前已有多家药企的帕拉米韦仿制药获批临床，发行人帕拉米韦的境内专利情况，帕拉米韦面临的市场竞争情况

发行人已在招股说明书“第六节 业务和技术”之“三、发行人主要产品行业竞争地位”之“(一) 发行人主要产品的市场地位”之“1、帕拉米韦氯化钠注射液”部分补充披露如下：

“公司帕拉米韦氯化钠注射液于2013年4月5日取得该产品的新药证书和药品生产批件，监测期为5年，至2018年4月4日届满。专利保护方面，公司在国内仅取得帕拉米韦三水合物合成方法的专利，并未取得帕拉米韦三水合物专利在国内的授权，导致该产品在国内存在被仿制的风险。公司是目前国内唯一生产该品种原料药和制剂的企业，国内尚未有其他企业成功仿制该产品，但已有3家医药企业开展帕拉米韦药物的临床研究，2家医药企业已取得帕拉米韦药物临床批件。国际市场上，帕拉米韦制剂产品已在美国、日本和韩国获批上市。如公司帕拉米韦产品短期内被其他医药企业成功仿制，或者境外已上市帕拉米韦产品在国内获批上市销售，相关产品的出现将可能导致公司帕拉米韦产品价格下降或市场份额降低，从而影响公司的经营业绩。”

二、帕拉米韦与其他神经氨酸酶抑制剂的优劣势对比情况，包括但不限于适用人群范围、不良反应情况等，并披露数据来源等相关依据

发行人已在招股说明书“第六节 业务和技术”之“二、发行人所处行业基本情况”之“(四) 行业发展概况”之“5、公司主要产品应用领域的发展概况”之“(1) 抗感染类药物”之“1) 抗病毒药”部分补充披露如下：

“神经氨酸酶抑制剂对M₂离子通道阻滞剂耐药株均有效，是继烷胺类药物之后的主流抗流感药物，成为目前抗击人感染高致病性禽流感 and 新型甲型HxNy流感病毒核心药物，代表药有奥司他韦、扎那米韦和帕拉米韦。扎那米韦是1999年美国FDA批准的首个神经氨酸酶抑制剂，剂型为吸入剂；奥司他韦1999年被美国FDA批准上市，口服给药。然而，两类药物面临一个共性问题就是陆续出现不同程度的流感病毒耐药。帕拉米韦是新进入国内临床使用的神经氨酸酶抑制剂，由公司于2013年成功研发并作为科技部“十二五”国家科技支撑计划“应急防控关键技术及产品的研究和开发”项目主要科技成果之一，为国家流感药物防控体系的成功构建作出了重要贡献。扎那米韦是吸入剂，奥司他韦属于口服制剂，不适于重症患者以及婴幼儿用药，这使得它们在临床上的应用受到限制。帕拉米韦是国内首个全年龄段适用的静脉途径给药治疗流感的药物，具有见效快、持续时间长等优点，同时对丧失意志的患者具有良好的治疗效果，在一定程度上弥补了其他药物的不足，为流感重症患者、无法接受吸入或口服的患者

和因其他神经氨酸酶抑制剂疗效不佳或产生耐药的患者提供了新的治疗选择。

帕拉米韦与其他国内已上市神经氨酸酶抑制剂的优劣势对比情况如下：

项目	药品名称		
	帕拉米韦氯化钠注射液	磷酸奥司他韦胶囊	扎那米韦吸入粉雾剂
疗效	总有效率：94.4% 中位发热缓解时间：17.8h 中位症状缓解时间：27.9h ¹	总有效率：82% 中位发热缓解时间：22.3h 中位症状缓解时间：42.7h ¹	流感病毒转阴率：93.3% 体温复常时间：38.63±24.81h 流感症状缓解时间： 95.31±29.24h ²
给药方式	静脉注射 ³	口服 ⁴	经口吸入 ⁵
疗程	轻症，单次静滴； 重症，1天1次，1~5天 ³	1天2次，5天 ⁴	1天2次，5天 ⁵
适用人群	全年龄段 ³	1岁以上儿童及成人 ⁴	7岁以上儿童及成人 ⁵
不良反应	包括临床检测值异常的不良 反应，主要有腹泻、呕吐、嗜 中性粒细胞减少、蛋白尿 ³	包括轻度至中度恶心和呕吐， 以及腹泻、支气管炎、腹痛、 头痛、头晕、咳嗽、失眠、眩 晕；精神方面表现为行为异 常、谵妄，包括以下症状，如 幻觉、易激动、意识水平改变、 意识模糊、梦魇、妄想 ⁴	包括头痛、腹泻、恶心、呕吐、 鼻部症状、支气管炎、咳嗽等； 最常见的实验室异常包括肝酶的 升高、CPK升高、淋巴细胞减少、 嗜中性粒细胞减少等。此外，还 包括支气管痉挛、神经精神事件 (谵妄盒不正常行为并导致自我 伤害)、过敏反应等 ⁵
价格	100ml (帕拉米韦 0.15g:氯化 钠 0.9g)，115.79 元/瓶 (2019 年山东中标价)	达菲：75mg*10 粒/盒，209.1 元/盒；可威 75mg*10 粒/盒， 137.57 元/盒 (2019 年山东中标价)	5mg*20 泡，234 元/盒 (2019 年浙江中标价)

¹数据来源：《帕拉米韦治疗儿童甲型流感病毒感染的临床疗效》，中华实验和临床感染病杂志（电子版）2018年2月第12卷第1期；

²数据来源：《吸入性扎那米韦治疗流行性感感冒临床疗效评价》，现代预防医学2011年第38卷第22期；

³数据来源：帕拉米韦氯化钠注射液说明书；

⁴数据来源：磷酸奥司他韦胶囊说明书（可威）、磷酸奥司他韦胶囊说明书（达菲）；

⁵数据来源：扎那米韦吸入粉雾剂说明书。

”

三、就目前招股书已披露的“帕拉米韦有半衰期长、临床使用有起效快、持续时间长的特点”的相关依据

发行人招股说明书有关“帕拉米韦有半衰期长、临床使用有起效快、持续时间长的特点”的披露内容具备依据，相关来源情况如下：

资料类型	依据来源	内容描述
全国中文核心期刊、中国科技核心期刊	《新型抗流感病毒强效神经氨酸酶抑制剂帕拉米韦研究进展》，中国新药杂志 2013 年第 22 卷第 9 期	帕拉米韦的优势在于与 NA 活性位点的结合具有明显较长的半衰期，使其服药次数降低。奥司他韦和扎那米韦与 N9 酶的分半衰期为 1.25h，而帕拉米韦却可以延长至 1d。
中文科技期刊	《帕拉米韦氯化钠注射液治疗儿童流行性感冒疗效观察》，中国现代医生，2018 年 10 月第 56 卷第 30 期	综上所述，帕拉米韦氯化钠注射液与磷酸奥司他韦颗粒在儿童流行性感冒治疗中均能达到 100% 临床有效，但体温降至正常及症状缓解方面帕拉米韦注射液所需治疗时间较短，治疗依从性方面从药物说明书推荐治疗疗程相比较，帕拉米韦氯化钠注射液达 100%，较磷酸奥司他韦颗粒 85% 高。
国家药品监督管理局药品审评文件	《帕拉米韦氯化钠注射液审评概述》	普通患者的临床试验分别以磷酸奥司他韦和安慰剂为对照药，结果（ITTI 集分析）主要疗效指标疾病持续时间帕拉米韦 600mg 组 42.5 小时、帕拉米韦 300mg 组 34.2 小时、磷酸奥司他韦组 48.2 小时、安慰剂组 63.3 小时。统计分析显示，组间比较具有显著性差异，帕拉米韦两个试验组的疾病持续时间均明显少于安慰剂组，也少于磷酸奥司他韦组。帕拉米韦两个剂量组与安慰剂比较，优效性结论成立。PPS 集结果与 ITTI 集基本一致。

“帕拉米韦有半衰期长、临床使用有起效快、持续时间长的特点”的相关依据，发行人已在招股说明书“第六节 业务和技术”之“一、发行人主营业务、主要产品情况”之“（三）主要产品”之“1、已上市创新药及在研新药产品”之“（1）已上市创新药帕拉米韦氯化钠注射液”部分补充披露如下：

“d. 更长的半衰期：帕拉米韦的优势在于与 NA 活性位点的结合具有明显较长的半衰期，使患者服药次数降低。其他 NAIs 与 N9 酶的分半衰期为 1.25h，而帕拉米韦却可以延长至 24h。¹

e. 静脉给药药效更高、依从性更好：目前已上市帕拉米韦产品是注射剂，通过静脉注射均可获得血液中的高浓度，同时其血药浓度比其他给药途径更高、保持活性时间更长，可更有力地杀死病毒。注射药物可以较高浓度直达血管，发挥作用时间较长；因其半衰期长¹，临床使用还具有起效快³、持续时间长¹的特点。新型环戊烷衍生物帕拉米韦对流感病毒神经氨酸酶的 9 个亚型均有很强的抑制作用，与现已上市两种 NAI 在对抗禽流感 H5N1 病毒方面同样有效；其优势在于与流感病毒 NA 蛋白活性位点结合牢固，解离速度较低，具有明显较长的半

衰期，减少了其用药次数。²

¹数据来源：《新型抗流感病毒强效神经氨酸酶抑制剂帕拉米韦研究进展》，中国新药杂志 2013 年第 22 卷第 9 期；

²数据来源：《帕拉米韦治疗流感的临床研究进展》，中国新药杂志 2017 年第 26 卷第 8 期；《帕拉米韦氯化钠注射液治疗儿童流行性感冒疗效观察》，中国现代医生，2018 年 10 月第 56 卷第 30 期；

³数据来源：《帕拉米韦氯化钠注射液审评概述》，药品评审中心，2013 年 4 月 7 日。

”

四、帕拉米韦是否为对奥司他韦产生耐药的患者的替代方案，是否奥司他韦仍为首选用药，如是，请就相关事项进行重大事项提示和风险揭示

1、奥司他韦、帕拉米韦、扎那米韦均为《流行性感冒诊疗方案（2019 年版）》推荐用药

根据国家卫健委 2019 年 11 月 13 日发布的《流行性感冒诊疗方案（2019 年版）》和《医务人员流感培训手册（2019 年版）》，奥司他韦、扎那米韦、帕拉米韦均属于神经氨酸酶抑制剂类抗流感病毒推荐用药。在临床应用方面奥司他韦、扎那米韦、帕拉米韦分别具备各自优劣特点，奥司他韦并未作为首选药物推荐。

2、帕拉米韦为奥司他韦耐药患者的治疗提供了新的选择

奥司他韦和帕拉米韦均为《诊疗方案》和《流感培训手册》推荐的抗流感病毒神经氨酸酶抑制剂，根据药品特性，帕拉米韦和奥司他韦在不同的临床应用场景能够起到相互补充的作用。

根据中国国家流感中心发布的《全国流感监测技术指南（2017 年版）》，该指南提供的检测目的包括为我国流感疫苗株的推荐及抗病毒药物的使用提供依据。对于流感病毒的耐药性监测，要求省级流感参比中心每年选取进行过抗原性分析的至少 30 株流感毒株进行耐药性检测，通过表型测定的方法来监测流行病毒的耐药性，为指导抗流感病毒药物的使用提供依据。

耐药并非患者使用治疗药物后患者机体产生耐药导致治疗效果不佳，而是患者感染了耐药流感毒株后，使用相应药物进行治疗，并不能达到预期治疗效果。对于治疗奥司他韦耐药患者，帕拉米韦能有效抑制耐奥司他韦的流感病毒，即经检测显示对奥司他韦耐药的病毒株，只能使用帕拉米韦或扎那米韦进行治疗。

3、对于重症患者及特殊患者，帕拉米韦是首选用药

对于为流感重症患者、无法接受吸入或口服的婴幼儿、老年患者以及出现意识丧失等情况的特殊患者，帕拉米韦是抗流感病毒神经氨酸酶抑制剂的首选用药。相关依据如下：

资料类型	依据来源	内容描述
中国科技期刊、CA 化学文摘（美）期刊	《合理应用抗流行性感 冒病毒药物治疗流行性感 冒专家共识（2016 年）》， 中华内科杂志 2016 年 3 月第 55 卷第 3 期	针对我国目前流行的流感病毒类型，抗流感病毒治疗推荐使用 NAI。我国上市的 3 种 NAI(帕拉米韦、磷酸奥司他韦和扎那米韦)的临床疗效相似，给药途径不同，对于重症流感，由于磷酸奥司他韦药代动力学的研究资料较少，扎那米韦的疗效不确定，建议使用帕拉米韦
中文核心期刊	《帕拉米韦氯化钠注射液 治疗儿童流感病毒感染的 临床疗效和安全性对比》， 中国医院药学杂志，网络首 发日期：2018-05-23	研究发现，儿童流感病例采用帕拉米韦氯化钠注射液治疗效果理想，较奥司他韦、喜炎平更快地改善发热和流感症状，可单次静脉注射治疗，安全性高，患儿依从性好，能提高临床治疗效果。
中国科技核心期刊	《H1N1 甲型流感伴肺曲霉 菌重症肺炎的 1 例药学实 践》，药物流行病学杂志 2019 年第 28 卷第 11 期	奥司他韦为口服制剂，扎那米韦为吸入制剂，上述两药对已经丧失意识的患者操作难度大、起效慢、口服生物利用度不高。帕拉米韦治疗的患者流感症状缓解时间及体温降至 37.5℃ 以下时间均较奥司他韦明显更短。且静脉注射可获得血液中的高浓度，保持更高的活性。
产品说明书	《帕拉米韦氯化钠注射液 说明书》、《磷酸奥司他韦 胶囊说明书》、《扎那米韦 吸入粉雾剂说明书》	适用人群： 帕拉米韦氯化钠注射液（全年龄段）； 磷酸奥司他韦胶囊（1 岁以上儿童及成人）； 扎那米韦吸入粉雾剂（7 岁以上儿童及成人）。

帕拉米韦自上市以来已被多个指南和共识收录、推荐使用，包括中国医师协会呼吸分会《合理应用抗流行性感
冒病毒药物治疗流行性感
冒专家共识》、中华
医学会呼吸分会、儿科分会《流行性感
冒抗病毒药物治疗与预防应用中国专家共
识》（2016 年）、中华医学会儿科学会《儿童流感诊断与治疗专家共识》（2015
年版）、《儿童社区获得性肺炎诊疗规范（2019 年版）》等。随着用药终端对帕拉
米韦制剂产品在临床领域得到进一步认可和熟悉，预计未来帕拉米韦在神经氨酸
酶抑制剂的市场份额将保持快速增长趋势。

综上，奥司他韦、帕拉米韦和扎那米韦均系被推荐使用的神经氨酸酶抑制
剂抗流感药物，在临床应用方面分别具备各自优劣特点，奥司他韦并未作为首

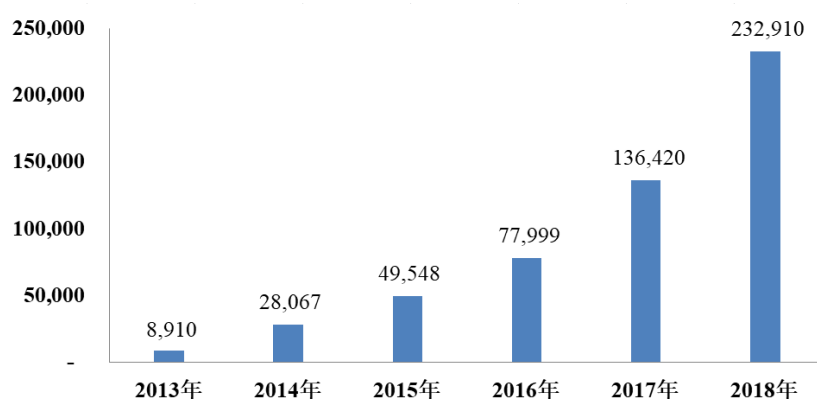
选药物推荐；帕拉米韦为奥司他韦耐药患者的治疗提供了新的选择；对于重症患者及特殊患者，帕拉米韦是首选用药。

五、目前招股说明书披露帕拉米韦的市场占有率为 100%，请补充披露帕拉米韦在境内所有已上市的神氨酸酶抑制剂中的市场占有率情况

根据米内网数据统计，奥司他韦、扎那米韦和帕拉米韦近年在国内的销售情况如下：

(1) 奥司他韦

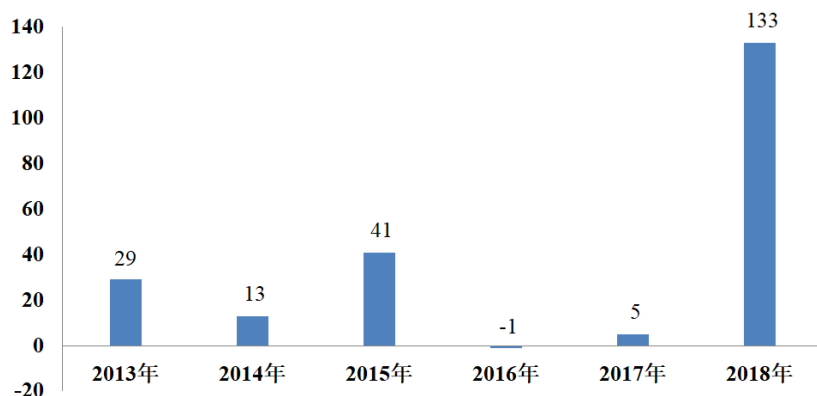
2013-2018 年城市、县级公立医院奥司他韦制剂销售额情况（万元）



数据来源：米内网

(2) 扎那米韦

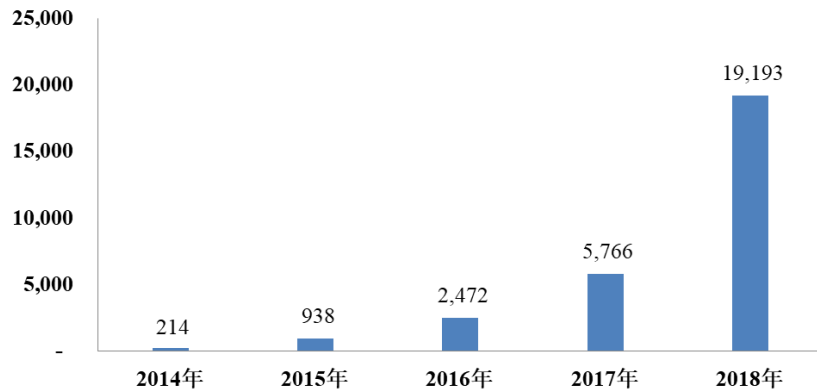
2013-2018 年城市、县级公立医院扎那米韦制剂销售额情况（万元）



数据来源：米内网

(3) 帕拉米韦

2014-2018 年城市、县级公立医院帕拉米韦制剂销售额情况（万元）



数据来源：米内网

发行人已在招股说明书“第六节 业务和技术”之“二、发行人所处行业基本情况”之“(四) 行业发展概况”之“5、公司主要产品应用领域的发展概况”之“(1) 抗感染类药物”之“(1) 抗病毒药”部分补充披露如下：

“随着用药终端对帕拉米韦制剂产品在临床领域得到进一步认可和熟悉，公司帕拉米韦氯化钠注射液产品收入增长较快，2016年至2018年销售额分别为0.24亿元、0.70亿元和1.52亿元，2019年1-6月即已达到1.98亿元，预计未来仍将保持快速增长趋势。

...

作为《流行性感冒诊疗方案2019年版》主要推荐的神经氨酸酶抑制剂类抗流感病毒药物，奥司他韦、扎那米韦和帕拉米韦近年在国内的销售情况如下：

单位：万元

排名	通用名	销售额					
		2018年	占比	2017年	占比	2016年	占比
1	帕拉米韦	19,193	7.61%	5,766	4.06%	2,472	3.07%
2	奥司他韦	232,910	92.34%	136,420	95.94%	77,999	96.93%
3	扎那米韦	133	0.05%	5	0.00%	-1	0.00%

数据来源：米内网

综上，随着流感发病率提高以及人们对流感防治的重视，公司帕拉米韦氯化钠注射液凭借自身产品优势，其市场容量增长空间较大。

”

【核查过程】

针对本反馈问题，保荐机构及发行人律师的核查程序如下：

1、查阅了《药品管理法》（2019年修订）、《国务院办公厅关于印发药品上市许可持有人制度试点方案的通知》等关于药品上市许可持有人制度的相关规定；

2、查阅了发行人与中国人民解放军军事医学科学院毒物药物研究所（以下简称“军科院毒物药物研究所”）、中国人民解放军军事科学院军事医学研究院（简称“军科院医学研究院”）签署的《技术转让合同》、《补充协议》、帕拉米韦原料药及帕拉米韦氯化钠注射液的《新药证书》及相关药品生产批件；

3、取得了军科院医学研究院出具的确认文件；并检索了裁判文书网（<http://wenshu.court.gov.cn/>）；

4、查阅了帕拉米韦境内专利证书、(1S,2S,3S,4R)-3-[(1S)-1-乙酰氨-2-乙基-丁基]-4-胍基-2-羟基-环戊基-1-羧酸水合物及其医药用途专利（专利号：ZL200710143607.5）的权利要求书、说明书、国家知识产权局出具的审查意见通知书等文件，并检索了国家知识产权局网站（<http://www.sipo.gov.cn/>）；

5、查阅了发行人美国专利（申请号 US9518008B2）、日本专利（专利号 JP5665538）的权利要求书，并检索了美国专利商标局官网（<https://www.uspto.gov>）、日本专利局官网（<https://www.jpo.go.jp/e/index.html>）网站；

6、访谈了军科院医学研究院相关人员，了解军科院毒物药物研究所转让帕拉米韦相关技术后，在后续帕拉米韦研发过程中的主要工作内容以及作出的具体贡献；访谈了发行人管理层，了解《技术转让合同》双方在帕拉米韦后续研发过程中实际负责的事项以及开展情况；

7、检索了 Citeline 数据库、国家药品监督管理局（NMPA）药物临床试验登记与信息公示平台、中国临床试验注册中心网站；分析发行人帕拉米韦产品市场竞争情况；

8、查阅了《帕拉米韦治疗儿童甲型流感病毒感染的临床疗效》，中华实验和临床感染病杂志（电子版）2018年2月第12卷第1期；磷酸奥司他韦胶囊（颗粒）说明书；扎那米韦吸入粉雾剂说明书；《流行性感冒诊疗方案（2019年版）》；

《不同作用机制抗流感病毒药物的临床研究进展》，上海医药 2014 年第 35 卷第 21 期（11 月上）等资料；访谈了发行人学术部负责人，了解帕拉米韦与其他神经氨酸酶抑制剂的优劣势对比情况以及帕拉米韦相关描述的依据；

9、查阅了米内网数据库，获取了奥司他韦、扎那米韦和帕拉米韦近年在国内的销售数据。

【核查意见】

经核查，保荐机构及发行人律师认为：军科院医学研究院不会通过委托生产开展帕拉米韦原料药和帕拉米韦氯化钠注射液的生产销售，相关事项不会对发行人的生产经营产生不利影响；发行人和军科院毒物药物研究所就帕拉米韦《新药证书》的署名权进行了约定，军科院医学研究院已确认与《新药证书》相关的生产、销售等一切商业权利均由发行人享有，军科院医学研究院、军科院毒物药物研究所与发行人就帕拉米韦《新药证书》的权利行使不存在纠纷或潜在纠纷；除专利号 ZL200710143607.5 的专利存在部分权利要求未获授权的情形外，帕拉米韦氯化钠注射液产品相关其他境内专利申请不存在未获授权的情形。发行人帕拉米韦三水合物化合物专利权利要求未获授权的情形可能导致发行人帕拉米韦氯化钠注射液在国内被仿制的风险；发行人《招股说明书》有关“帕拉米韦有半衰期长、临床使用有起效快、持续时间长的特点”的披露内容具备相关依据；奥司他韦、帕拉米韦和扎那米韦均系被推荐使用的神经氨酸酶抑制剂抗流感药物，在临床应用方面分别具备各自优劣特点，奥司他韦并未作为首选药物推荐；帕拉米韦为感染耐奥司他韦药效流感病毒的患者提供了新的选择；对于重症患者及特殊患者，帕拉米韦是首选用药；发行人已在《招股说明书》中补充披露相关内容及风险提示。

问题 4、关于在研创新药和创新药研发能力：

根据申报文件，美他非尼于 2016 年 5 月获 CFDA 临床批件，目前正在进行 I 期临床试验。

请发行人进一步说明：美他非尼 I 期临床试验的相关结果数据情况。

请发行人补充披露：①公司主要在研产品临床研究与审评进展情况、相关进展与之前的预期是否存在重大差异及差异原因，同类竞品（已上市及正在研发产品）情况，未来的市场前景以及所面临的竞争风险；②招股说明书“公司新药研发管线图”中增加每款药品属于几线用药的内容；③发行人除技术引进的帕拉米韦已上市、美他非尼在临床 I 期外，其余创新药品均尚未开始临床研究，结合上述情况补充披露发行人是否具有创新药的自主研发能力和持续研发能力。

请保荐机构核查并发表明确意见。

【情况说明】

请发行人进一步说明：美他非尼 I 期临床试验的相关结果数据情况

美他非尼 I 期临床试验的相关结果数据情况如下：

1、筛选入组及研究完成情况

截至 2019 年 11 月 22 日，受试者完成情况如下表。

组别	合计	20mg/d	40mg/d	80mg/d	120mg/d	160mg/d
筛选例数	31	2	5	3	15	5
入组例数	21	1	4	3	9	4
中止/退出	8	0	1	0	5	2
完成试验	11	1	3	3	2	2

2、不良事件分析

用药期间，受试者出现的不良事件（AE）主要以 1、2 级为主，较常见的 AE 是尿红细胞阳性、尿白细胞酯酶阳性、粪隐血阳性、尿蛋白阳性、低磷血症、r-GGT 升高、AST 升高、TBIL 升高。与瑞戈非尼不良事件初步比较分析，美他非尼安全性相对较好，不良事件症状较轻，特别像肿瘤药品常见的手足皮肤反应、高血压等不良事件出现频率较低。

不良事件	不良事件发生率	
	瑞戈非尼	美他非尼
乏力	64%	19%
贫血	79%	50%

PLT 减少症	41%	38%
发热	28%	38%
食欲降低	47%	19%
低钙血症	59%	38%
手足综合征	45%	6%
低钾血症	26%	6%
皮疹	26%	6%
低钠血症	30%	56%
腹泻	43%	31%
低磷血症	57%	69%
黏膜炎	33%	6%
TBIL 升高	45%	56%
体重降低	32%	13%
AST 升高	65%	63%
ALT 升高	45%	38%
高血压	30%	19%
蛋白尿	84%	81%
声嘶	30%	6%

注：PLT 血小板；TBIL 总胆红素；AST 天冬氨酸氨基转移酶；ALT 丙氨酸氨基转移酶。

3、初步的疗效分析

截至 2019 年 11 月 22 日，9 例受试者有 RESIST 评价结果，其中 3 例 SD（疾病稳定），6 例 PD（疾病进展），疾病控制率（DCR）为 33%，相对于瑞戈非尼（ $\geq 60\text{mg}$ 有活性）美他非尼起效剂量更低（ $\geq 20\text{mg}$ 有活性）。疗效数据中美他非尼疾病控制率比较低的原因系目前 I 期临床试验尚未达到美他非尼最佳剂量。预计随着给药剂量的提升，美他非尼的疗效（疾病控制率）将会得到大幅提升。

4、临床动力学研究

21 位晚期实体瘤癌症患者参与了临床动力学研究。受试者每日早餐前 30 分钟~1 个小时内空腹口服美他非尼，以白开水或纯净水帮助吞服，剂量范围为 20~160 mg。第一天受试者给予美他非尼片单药口服，采取血样，观察耐受性。休息 6 天后（即第 8 天开始）受试者进行多次给药耐受性和动力学研究；每日一

次美他非尼片单药口服，共 28 天，或至受试者肿瘤疾病进展、死亡或发生不可耐受事件为止。

单次给药后，各剂量组（20，40，80，120 和 160mg）美他非尼血浆浓度达峰时间 T_{max} 分别为 1，4.8，4.0，3.6，8.5 小时。美他非尼的吸收具有单峰的特点，血清的清除速度比较适中，半衰期 $T_{1/2}$ 分别为 9.92，15.9，10.4，12.6，15.6 小时。相比之下，瑞戈非尼具有多峰吸收的特点，血清排除较慢，半衰期为 20-40 小时。

在 20~120 mg 剂量范围，美他非尼吸收的达峰浓度和暴露水平依剂量递增，达峰浓度 C_{max} 分别为 441，540.2，1766.7，2055.9 ng/mL；暴露水平 $AUC(0-t)$ 分别为 4158，9659.7，23734.7，37257.2 hr*ng/mL。各组给药剂量之比为 1：2：4：6：8， C_{max} 之比为 1：1.2：4.0：4.7， $AUC(0-t)$ 之比为 1：2.3：5.7：9.0。

与单次给药相比，多次给药后，美他非尼各剂量组（20，40，80，120 和 160mg）的达峰浓度相应地得到增加，而稳态暴露水平 $AUC(0-t)$ 变化不大，说明美他非尼容易从血清中清除，没有积蓄效应，适合长期连续给药。

综上所述，根据现有临床数据显示，美他非尼安全性相对较好，不良事件症状较轻，相对于瑞戈非尼起效剂量更低，同时具有理想的临床动力学特征。发行人将在现有的基础上完成后续的临床研究。

【补充披露】

一、公司主要在研产品临床研究与审评进展情况、相关进展与之前的预期是否存在重大差异及差异原因，同类竞品（已上市及正在研发产品）情况，未来的市场前景以及所面临的竞争风险

发行人已进入临床研究阶段的研发项目包括 I 类新药美他非尼、盐酸美氟尼酮和仿制药阿托伐他汀钙片，项目研发进展情况具体如下：

1、美他非尼

美他非尼于 2015 年 5 月获得药品注册申请受理通知书，2016 年 5 月完成 IND 注册申报审评审批获得药物临床试验批件，现处于 I 期临床试验研究阶段。受临

床试验样品制备条件的影响，公司取得样品生产的过程占用了较长时间，美他非尼 I 期临床试验于 2017 年 9 月获得伦理批件，2017 年 12 月获得国家遗传办批件后随即正式启动筛选入组工作。从 2017-12-21(开始筛选患者)至 2019-11-22，项目共历时 24 个月。截止目前，该试验已进行 5 个剂量组的研究(现处在 120mg 的入组研究阶段)，共计筛选 31 人，筛选失败 10 例，入组 21 例，其中退出 8 例，完成试验 11 例。预计再继续完成 3 个剂量组的研究即可达到该阶段的临床终点，在 2020 年 8 月份完成一期临床研究。为了加快美他非尼片临床研究开展，公司基于现有的 I 期临床研究数据，已于 12 月初启动美他非尼片 Ib/II a 期临床研究，临床方案拟纳入 30~50 例晚期肝癌患者，以 80mg 剂量每天一次的给药方式、28 天为 1 个治疗周期，评价美他非尼片的疗效安全性和药代动力学特征。

开展临床试验后，由于肿瘤药 I 期临床受试者均为恶性肿瘤晚期且常规治疗失败的患者，受试者筛选失败率及脱落率均较高。肿瘤患者的疾病进展具有较大的不可预测性，长周期多次给药持续性不可控因素影响大，易造成无法完成常规随访，需重新筛选新的受试者来完成有效病例的研究。上述因素导致美他非尼项目临床周期较长，但目前该项目的研发进度与预期不存在重大差异。

2、盐酸美氟尼酮

盐酸美氟尼酮项目于 2019 年 9 月 16 日获得临床试验通知书，并于 10 月 20 日完成临床样品的制备。目前，该项目处在提交伦理审批前的准备，预计 12 月份申请伦理审批。该项目的临床终点是评估中国健康受试者单次口服不同剂量盐酸美氟尼酮片的安全性和耐受性，估计需要进行 8 个剂量组的探索，预计 2020 年 2 月完成首例入组、9 月完成全部入组工作。该项目按原计划进行中。

3、阿托伐他汀钙片

阿托伐他汀项目于 2019 年 8 月 30 日通过伦理审批，9 月 4 日正式启动筛选和入组工作。该项目的临床终点是在空腹和餐后条件下，考察口服广州南新制药有限公司生产的阿托伐他汀钙片(受试制剂)与辉瑞制药有限公司生产的阿托伐他汀钙片(参比制剂)(商品名：立普妥®(Lipitor®))在健康受试者中的生物等效性，以血浆中原型药物阿托伐他汀的药动力学参数为主要终点评价指标，评价受试制剂与参比制剂的人体生物等效性。截至目前，该项目于 10 月 8 日完成空

腹和餐后的所有受试者的入组工作。该项目按原计划进行中。

综上所述，发行人主要在研产品相关进展与预期计划不存在重大差异。

【补充披露】

发行人已在招股说明书“第四节 风险因素”之“一、技术风险”之“(二) 新药研发管线存在的相关风险”部分补充披露。同时在招股说明书“第六节 业务和技术”之“七、公司核心技术和研发情况”之“(五) 发行人处于研发阶段的项目”之“3、在研产品临床研究与审评进展情况”部分补充披露：

“截至本招股说明书签署日，公司现有 3 个在研项目已进入临床研究阶段，其临床研究进展、同类竞品、未来市场前景、面临的竞争风险情况见下表：

序号	项目名称	类别	临床研究进展	国内同类竞品	面临的竞争风险	市场前景
1	美他非尼	创新药	根据项目方案要求需进行 8 个剂量组的爬坡试验，截至目前已进行了 5 个剂量组（21 例受试者）的入组工作。根据药品特性及目前的研究结果，预计再继续完成 3 个剂量组的研究即可达到该阶段的临床终点，在 2020 年 8 月份完成一期临床研究。该项目研究进度与研发预期不存在重大差异。	肝细胞癌 一线、二线靶向药市场：①进口药物：索拉非尼、瑞戈非尼和仑伐替尼；②无国产靶向药物；③在研药物：多纳非尼（国产临床）。	美他非尼面临的主要风险来自于索拉非尼专利到期及其仿制药在中国上市。甲苯磺酸索拉非尼的申报厂家众多，包括豪森、正大天晴、齐鲁等多家厂商，且该产品已进入优先审评序列，预期短期即将有产品上市，从而带来激烈的市场竞争。	索拉非尼 2018 年国内城市、县级公立医院的销售额为 10.28 亿元，较 2017 年增长 31.98%，市场空间大。美他非尼有治疗肝癌、结肠直肠癌及胃癌等多个发病率高、生存率低的实体恶性肿瘤的巨大潜力，预期与一线靶向药物及其仿制药相比有疗效和安全性的优势；与二线靶向药物相比有价格和安全性的优势。
2	盐酸美氟尼酮	创新药	该项目于 2019 年 9 月 16 日获得临床试验通知书，并于 10 月 20 日完成临床样品的制备。目前，该项目处在提交伦理审批前的准备，预计 12 月份申请伦理审批。该项目的临床终点是评估中国健康受试者单次口服不同剂量盐酸美氟尼酮片的安全性和耐受性，估计需要进行 8 个剂量组的探索，预计 2020 年 2 月完成首例入组、9 月完成全部入组工作。该项目按原计划进行中。	治疗糖尿病肾病市场：①暂无已上市药物；②在研药物：吡非尼酮。	美氟尼酮可能是首个以多靶点作用为机制的治疗糖尿病肾病潜在药物，目前尚未有相同作用机制用以治疗糖尿病肾病的药物上市，故美氟尼酮属于新机理治疗糖尿病肾病的全球新（First-in-class）临床药物候选物。	2018 年我国城市、县级公立医院糖尿病药物的销售规模为 403.38 亿元，较 2017 年同比增长 10.53%。公司盐酸美氟尼酮项目对治疗糖尿病肾病的研究与开发进度均处于国内外的领先地位，即将进入临床研究，产品在成功上市后将独占市场。
3	阿托伐他汀钙片	仿制药	该项目于 2019 年 8 月 30 日通过伦理审批，9 月 4 日正式启动筛选和入组工作。该项目的临床终点是在空腹和餐后条件	降血脂药物市场：国内已上市药物包括瑞舒伐他汀、辛	阿托伐他汀钙片 2018 年国内市场占有率分别为：辉瑞制药原研立普妥	阿托伐他汀是临床上常用的他汀类药物，主要用途是治疗血脂异常和预防心血管疾病，在高

序号	项目名称	类别	临床研究进展	国内同类竞品	面临的竞争风险	市场前景
			下，考察口服广州南新制药有限公司生产的阿托伐他汀钙片（受试制剂）与辉瑞制药有限公司生产的阿托伐他汀钙片（参比制剂）（商品名：立普妥®（Lipitor®））在健康受试者中的生物等效性，以血浆中原型药物阿托伐他汀的药动学参数为主要终点评价指标，评价受试制剂与参比制剂的人体生物等效性。截至目前，该项目于10月8日完成空腹和餐后的所有受试者的入组工作。该项目按原计划进行中。	伐他汀、匹伐他汀、普伐他汀、洛伐他汀等。	55.58%、嘉林药业21.58%，天方药业15.56%，已形成较为稳定的竞争格局；同时该品种已进入带量采购目录，公司产品上市后面临的较大市场竞争。	血压、冠心病以及脑血管疾病具有较佳的预防作用。阿托伐他汀2018年在国内城市、县级公立医院的销售额为111.66亿元，较2017年增长12.33%，市场空间巨大，也是全球销售额最大的处方药之一。

上述在研产品面临的具体风险，详见招股说明书“第四节 风险因素”之“一、技术风险”之“（二）新药研发管线存在的相关风险”披露的具体内容。

”

二、招股说明书“公司新药研发管线图”中增加每款药品属于几线用药的内容

1、帕拉米韦氯化钠注射液为治疗流感的一线用药

在发行人开展的帕拉米韦氯化钠注射液治疗流感的验证性临床试验中，以470例普通甲型流感患者为样本，以磷酸奥司他韦和安慰剂为对照药开展了多中心、随机、双盲、阳性药和安慰剂平行对照临床试验，结果显示在主要疗效指标疾病持续时间上，帕拉米韦600mg组为42.5小时、帕拉米韦300mg组为34.2小时、磷酸奥司他韦组为48.2小时、安慰剂组为63.3小时。帕拉米韦两个试验组的疾病持续时间均明显少于安慰剂组，也少于磷酸奥司他韦组。帕拉米韦两个剂量组与安慰剂比较，优效性结论成立。

帕拉米韦自上市以来已被多个指南和共识收录、推荐使用，包括中国医师协会呼吸分会《合理应用抗流行性感冒病毒药物治疗流行性感冒专家共识》、中华医学会呼吸分会、儿科分会《流行性感冒抗病毒药物治疗与预防应用中国专家共识》（2016年）、中华医学会儿科学会《儿童流感诊断与治疗专家共识》（2015年版）、《儿童社区获得性肺炎诊疗规范（2019年版）》、《国家基本医疗保险、工

伤保险和生育保险药品目录（2019年版）》等。根据国家卫健委最新发布的《流行性感冒诊疗方案（2019年版）》、《医务人员流感培训手册（2019年版）》，帕拉米韦与奥司他韦、扎那米韦同为抗流感病毒推荐药物。

2、美他非尼拟开发为治疗晚期肝癌的一线用药或者索拉非尼治疗失败后二线用药

2007年，FDA批准拜耳公司的索拉非尼用于治疗晚期肝细胞癌（HCC）的首个一线靶向抗癌药物。索拉非尼于2009年8月通过中国国家食品药品监督管理局批准进入中国市场，用于治疗不能手术的晚期肾细胞癌和无法手术或远处转移的原发肝细胞癌。

2017年，FDA又批准了拜耳的瑞戈非尼为治疗晚期肝癌二线用药。对索拉非尼治疗失败后的患者，瑞戈非尼能显著改善患者的总生存期（OS 10.6个月 vs. 7.8个月），而在无进展生存期（PFS）方面显示明显优势（PFS 3.1个月 vs. 1.5个月）。研究显示，瑞戈非尼与索拉非尼的序贯治疗可使晚期肝癌患者生存时间延长26个月。

发行人开发的美他非尼是在索拉非尼和瑞戈非尼结构基础上优化得到的抗VEGFR/PDGFR和Raf等多靶点激酶抑制剂。美他非尼对人源肿瘤裸鼠移植瘤具有广谱和剂量依赖性的抗肿瘤作用，能使移植瘤萎缩，甚至消失，相同剂量下的体内药效强于索拉非尼。在人、大鼠、小鼠、比格犬和猴肝微粒体体外代谢实验中，美他非尼显示出极高的代谢稳定性，且在大鼠体内未显示蓄积性。总之，美他非尼在提高索拉非尼抗癌活性的同时，克服了瑞戈非尼因复杂的代谢特性导致的弊端，包括蓄积性强、hERG抑制、肝药酶抑制等，从而改良了药性，提高了安全治疗窗口。

在人体I期临床试验中，美他非尼显示了良好的生物利用度和达到预期的耐受性和初步疗效。发行人拟通过多个临床试验探索美他非尼作为治疗晚期肝癌的一线药物或者索拉非尼治疗失败后的二线治疗药物。

3、盐酸美氟尼酮拟开发为治疗糖尿病肾病一线用药

盐酸美氟尼酮是以糖尿病肾病为目标适应症的治疗药物，在细胞外基质合成

方面，盐酸美氟尼酮可以减少 MES-13 细胞 α -SMA 的表达，抑制 MES-13 细胞活化。同时可以抑制高糖诱导 MES-13 细胞中 COL-I、COL-IV 的表达和 TIMP1 的表达，减少细胞合成细胞外基质，促进细胞外基质降解，从而达到减少细胞外基质的沉积，减缓纤维化过程。在细胞分泌促纤维化因子方面，盐酸美氟尼酮可以抑制高糖诱导 MES-13 细胞 TGF- β 的表达，减少 MES-13 细胞分泌促纤维化因子，减少 TGF- β /SMAD 通路中 SMAD2、SMAD3 的磷酸化，抑制 TGF- β /SMAD 通路的活化。在抗炎方面，盐酸美氟尼酮可以抑制高糖诱导 MES-13 细胞 pro-IL-1 β 及 IL-6 的表达，从而发挥其抗炎作用。

目前临床上尚无针对糖尿病肾病有效的治疗药物。临床上可用的血管紧张素 II 受体阻滞剂，主要用来降低肾小球内压力，减少尿蛋白，延缓肾功能恶化。发行人开发的盐酸美氟尼酮，通过减少炎症，氧化应激以及降低纤维化细胞因子表达来延缓肾脏纤维化，改善肾功能，从药理的作用机制到作用效果，在糖尿病肾病的治疗领域将是一个重大突破，是治疗糖尿病肾病全球新（First-in-class）临床药物候选物，有成为该领域一线治疗药物的巨大潜力。

4、帕拉米韦吸入溶液拟开发为治疗流感的一线药物

发行人通过以安慰剂和奥司他韦作为对照品，针对帕拉米韦氯化钠注射液的临床研究，验证了帕拉米韦作为一线用药治疗流感的疗效和安全性。帕拉米韦吸入溶液，作为新剂型，通过新的给药方式直接将吸入雾状药物颗粒作用于呼吸道流感病灶，药物浓度高、见效快、用药省、全身反应少。在临床前动物实验中，帕拉米韦吸入溶液显示出比口服和注射给药更好的疗效和安全性，对动物无明显的刺激性和毒性，不引起过敏反应，有较好的雾化效果与稳定性。所以在临床试验中，发行人拟结合吸入装置（开放式面罩或呼吸器）展开对成年人、婴幼儿及重症流感病人的治疗的一线用药试验。

相对于口服和注射用药，帕拉米韦吸入溶液将在治疗婴幼儿流感患者和预防婴幼儿流感疫情方面具有巨大的优势。婴幼儿是流感的高危人群，每年约有 20% 左右的婴幼儿感染流感。

5、帕拉米韦干粉吸入剂拟开发为治疗和预防流感的一线药物

干粉吸入剂具有吸入效率高、易于使用、载药量高、稳定性好等特点。在肺部给药系统中，干粉吸入剂型发展迅速，患者使用方便，顺应性好，在欧洲普遍被患者所接受。世界药品销售额前 25 位中有 2 个干粉吸入剂药品，分别为 GSK 公司的 Advair 和 AstraZeneca 公司的 Symbicort。干粉吸入剂在国外已有 30 多年的开发历史，其临床应用正在逐渐得到国内医药界的高度重视。发行人自主建立了吸入制剂开发平台，在制剂处方工艺、吸入装置及质量控制方面均已形成较高技术水平。由于吸入的粉末药物部分沉积在上呼吸道，直接阻止流感病毒的复制，帕拉米韦干粉吸入剂特别适合预防流感，同时干粉吸入剂载药量大，也特别适合流感治疗，因此发行人拟将其开发为抗流感病毒一线用药。

6、NX-2016 拟开发为治疗和预防流感的一线药物

1999 年，美国 FDA 批准第一个神经氨酸酶抑制剂抗流感药物奥司他韦上市，从此，神经氨酸酶抑制剂药物成为治疗流感的核心药物。19 年后，日本卫材通过以安慰剂和奥司他韦为对照品的大型 III 期临床试验（2184 例），试验人群包括 1163 例 RT-PCR 确诊流感病毒感染（A/H3N2 占 47.9%，A/H1N1 占 6.9%，B 型流感占 41.6%），试验结果验证了内切酶抑制剂巴洛沙韦作为一线用药治疗流感的临床疗效。2018 年 2 月和 10 月，内切酶抑制剂巴洛沙韦分别在日本和美国批准上市。

发行人自主发现的 NX-2016 系列化合物为新型内切酶抑制剂，通过抑制流感病毒从宿主细胞中获得宿主 mRNA 的 5' 帽状结构（CAP），阻断流感病毒 mRNA 的转录，使细胞内病毒初始结构无法组装成完整病毒。与神经氨酸酶抑制剂相比，NX-2016 和巴洛沙韦在更前端的步骤阻断病毒复制，抑制效率更高，而且核酸内切酶发生突变的概率低，不易产生耐药性病毒株。发行人拟以奥司他韦作为对照品探索 NX-2016 类化合物治疗甲型和乙型流感的临床疗效以及其它临床急需的应用领域，如对高致命性禽流感的更有效的治疗。

【补充披露】

发行人已在招股说明书“第六节 业务和技术”之“一、发行人主营业务、主要产品情况”之“（三）主要产品”之“1、已上市创新药及在研新药产品”部分补充披露如下：

“截至本招股说明书签署日，公司新药研发管线图如下所示：

药物名称	临床应用	药物类别	适应症	临床前	IND	I期	II/III期	NDA	上市	来源	
帕拉米韦氯化钠注射液	一线用药 治疗流感	创新药	抗流感								技术引进 再创新
美他非尼	一线或二线治疗 晚期肝癌	创新药	抗肿瘤								自主研发
盐酸美氟尼酮	一线用药治疗 糖尿病肾病	创新药	糖尿病肾 病								技术引进 再创新
帕拉米韦吸入溶液	一线用药 治疗流感	改良新药	抗流感								自主研发
帕拉米韦干粉吸入剂	一线用药治疗和 预防流感	改良新药	抗流感								自主研发
NX-2016	一线用药治疗和 预防流感	创新药	抗流感								自主研发

”

三、发行人除技术引进的帕拉米韦已上市、美他非尼在临床 I 期外，其余创新药品均尚未开始临床研究，结合上述情况补充披露发行人是否具有创新药的自主研发能力和持续研发能力

发行人已上市新药帕拉米韦氯化钠注射液研发阶段部分技术虽系引进，但发行人自主完成了其研发和生产过程中的大量工作，具体参见本问询回复“问题 3”之“四、发行人从军科院引进帕拉米韦相关技术的简要情况，技术引进后发行人进行的进一步技术研发情况、发行人和军科院在帕拉米韦研发和临床试验中各自的具体贡献情况”。发行人在研创新药项目的进展与其项目研发的具体阶段相关，目前进展正常，具体详见本问询回复“问题 4”之“一、公司主要在研产品临床研究与审评进展情况、相关进展与之前的预期是否存在重大差异及差异原因，同类竞品(已上市及正在研发产品)情况，未来的市场前景以及所面临的竞争风险”。发行人具备创新药自主研发能力和持续研发能力，原因如下：

1、发行人具备创新药研发的核心技术

公司核心技术包括药物先导物的分子设计和发现技术、先导化合物优化技术（药物构效关系研究）、手性药物合成与质量控制技术、难溶性药物开发技术四大技术，其中：先导物的分子设计和发现技术、先导化合物优化技术是新药研发的基础技术；手性药物合成与质量控制技术、难溶性药物开发技术为生产工艺技术，能应用于公司新药研发过程中的处方工艺优化和产业化生产。

2、公司具备创新药研发全流程实施能力

公司从 2009 年开始创新药的研发，逐步构建并掌握创新药研发全流程实施能力。公司创新药帕拉米韦的 II 期、III 期、IV 期及后续研发工作均由公司自主研发，创新药美他非尼的临床前研究、I 期临床研究均由公司自主研发，创新药 NX2016 的临床前研究均由公司自主研发。公司在多个创新药产品的研发过程中已经历了新药研发的所有步骤，并分别取得阶段性研发成果，因此公司具备了创新药的研发能力。报告期完成了药学、药效学、药代动力学、毒理研究，2019 年 9 月获得临床试验通知书。因此公司通过对上述创新药的研发已掌握了创新药研发的全流程实施能力。

3、公司创新药研发取得了相应的成果

通过公司对帕拉米韦的 II 期、III 期及后续研发工作，帕拉米韦氯化钠注射液于 2013 年获批上市，并取得了新的规格，增加了适用症，取得了“力纬”生产技术，并取得包括 ZL200710143607.5 在内的多个专利，公司帕拉米韦氯化钠注射液开发项目获得国家“重大新药创制”科技专项支持，并成功入选国家“十二五”科技创新成就展；通过自主研发创新药美他非尼，公司已于 2016 年 5 月取得临床批件，2017 年 9 月获得 I 期临床试验伦理批件，目前处于 I 期临床阶段，在此研发过程中取得了包括 ZL201210326319.4 在内的多个专利；创新药盐酸美氟尼酮报告期完成了药学、药效学、药代动力学、毒理研究，2019 年 9 月获得临床试验通知书，在研发过程中取得了包括 ZL201080002558.3 在内的多个专利；创新药 NX-2016，目前已得到候选药物，即将进入药学研究，目前已有包括 201910602110.8 在内的多个专利正在申请中。

4、公司具备创新药研发团队

公司在新药研发各环节配备相应的技术带头人，均在各自负责领域具有扎实的专业基础和丰富的工作经验：公司总体研发政策、研发管理由总经理张世喜博士负责，其熟悉新药研发和药品生产，能有效地对研发全过程进行组织协调；创新药研发方向的选择、靶标分析、先导化合物的发现和优化等由首席科学家胡双华博士负责，其具有二十余年国际知名制药企业的新药研发工作经历，能起到把握方向、提供方法、培养人才的作用；药物合成、制剂处方工艺及产品产业化工

作由郑琴香、缪栋负责；临床前药效、药代、安全性评价等由王兴旺博士负责；临床研究及市场分析等由刘书考、游志毅负责。公司的研发团队人员配备合理，合作良好，能够高效地完成公司的新药研发项目。

5、公司研发投入进一步增长

报告期内，公司研发投入分别为 1,648.35 万元，2,206.80 万元、4,525.77 万元和 3,012.90 万元，其中 2017 年、2018 年研发投入增长率分别为 33.88%、105.08%。随着业务的发展，公司不断加大研发投入，为公司未来研发的投入将进一步增加，以保障公司现有及不断增加的创新药研发项目的稳步进行。

发行人具备创新药的自主研发能力和持续研发能力，发行人已在招股说明书“第六节 业务和技术”之“七、公司核心技术和研发情况”之“（一）核心技术和技术来源、先进性及具体表征”之“3、公司具备创新药研发能力和持续研发能力”部分补充披露如下：

“（1）发行人具备创新药研发的核心技术

详见招股说明书“第六节 业务和技术”之“七、公司核心技术和研发情况”之“（一）核心技术和技术来源、先进性及具体表征”

（2）公司具备创新药研发全流程实施能力

创新药物的研发通常包括疾病靶标分析、先导化合物的发现、先导化合物优化和筛选、临床前研究（包括药物合成及制剂处方工艺、临床前药效、药代和安全性评价等）、临床研究、新药上市申请至药品获批上市的基本流程。公司从 2009 年开始创新药的研发，逐步构建并掌握创新药研发全流程实施能力。

...

（3）公司创新药研发取得了相应的成果

通过公司对帕拉米韦的 II 期、III 期及后续研发工作，帕拉米韦氯化钠注射液于 2013 年获批上市，并取得了新的规格，增加了适用症，取得了“力纬”生产技术，并取得包括 ZL200710143607.5 在内的多个专利，公司帕拉米韦氯化钠注射液开发项目获得国家“重大新药创制”科技专项支持，并成功入选国家

“十二五”科技创新成就展；通过自主研发创新药美他非尼，公司已于 2016 年 5 月取得临床批件，2017 年 9 月获得 I 期临床试验伦理批件，目前处于 I 期临床阶段，在此研发过程中取得了包括 ZL201210326319.4 在内的多个专利；创新药盐酸美氟尼酮报告期完成了药学、药效学、药代动力学、毒理研究，2019 年 9 月获得临床试验通知书，在研发过程中取得了包括 ZL201080002558.3 在内的多个专利；创新药 NX-2016，目前已得到候选药物，即将进入药学研究，目前已有包括 201910602110.8 在内的多个专利正在申请中。

(4) 公司具备创新药研发团队

详见招股说明书“第六节 业务和技术”之“七、公司核心技术和研发情况”之“(三) 发行人研发机构及研发人员情况”。

(5) 公司研发投入进一步增长

报告期内，公司研发投入分别为 1,648.35 万元、2,206.80 万元、4,525.77 万元和 3,012.90 万元，其中 2017 年、2018 年研发投入增长率分别为 33.88%、105.08%。随着业务的发展，公司不断加大研发投入，为公司未来研发的投入将进一步增加，以保障公司现有及不断增加的创新药研发项目的稳步进行。

”

【核查过程】

针对本反馈问题，保荐机构的核查程序如下：

1、查阅了美他非尼课题的研究进展报告；查阅了美他非尼临床试验数据；访谈了发行人研发部门负责人以及美他非尼、美氟尼酮及阿托伐他汀钙片项目的负责人，了解上述项目的临床研究进展情况及计划，分析项目研发进展是否顺利；了解美他非尼项目的临床试验开展情况以及已取得初步试验结果；查阅了行业研究资料，分析发行人主要在研产品上市后的市场前景及竞争状况；

2、访谈了发行人管理层及研发部门负责人，了解发行人所掌握的化药研发技术，分析发行人是否掌握了新药研发各环节所需的主要技术，是否能够独立自主地开展创新药的研发，分析发行人是否具备新药持续研发能力。

【核查意见】

经核查，保荐机构认为：发行人主要在研产品相关进展与预期计划不存在重大差异；发行人掌握了新药研发各环节所需的主要技术，能够独立自主地开展创新药的研发，具备新药持续研发能力。

问题 5、关于仿制药：

根据申报文件，目前发行人仿制药中销售收入占比较高的主要有辛伐他汀分散片和抗生素类仿制药。

请发行人补充披露：①辛伐他汀分散片和抗生素类仿制药的具体技术含量情况，是否为国内高度竞争的成熟药品；②结合发行人暂无仿制药通过一致性评价、同类药品通过一致性评价和在带量采购中的降价情况，补充披露发行人仿制药的未来市场前景；③发行人有 38 个仿制药批件即将到期，根据问询回复，发行人拟放弃部分仿制药批件的再注册，请发行人披露仿制药批件将到期的数量、拟放弃再注册批件的数量，即将到期批件是否存在无法再注册的风险以及对发行人生产经营的影响，以及发行人未来对于仿制药业务的总体规划和定位情况。

请保荐机构核查并发表明确意见。

【情况说明及补充披露】

一、辛伐他汀分散片和抗生素类仿制药的具体技术含量情况，是否为国内高度竞争的成熟药品

（一）辛伐他汀分散片和抗生素类仿制药的具体技术含量

发行人辛伐他汀分散片和主要抗生素类仿制药的具体技术含量情况如下：

1、辛伐他汀

发行人已在招股说明书“第六节 业务和技术”之“二、发行人所处行业基本情况”之“（四）行业发展概况”之“5、公司主要产品应用领域的发展概况

况”之“(2) 心脑血管类药物”部分补充披露如下：

“公司通过长期的研究，降低辛伐他汀制剂中乳糖的含量，并把微晶纤维素的含量提高到 45%以上。使用了雾化加液制粒、多次微粉化技术及流化床干燥工艺的制备方法，将辛伐他汀制备成分散片。相对于普通片剂，分散片剂型能够显著改善药物的溶出，提高辛伐他汀的生物利用度，并显著降低辛伐他汀的最大血药浓度，在提高疗效的同时，大大降低了不良反应的发生率，提高辛伐他汀制剂安全性及临床顺应性。

”

2、头孢克洛胶囊

发行人已在招股说明书“第六节 业务和技术”之“二、发行人所处行业基本情况”之“(四) 行业发展概况征”之“5、公司主要产品应用领域的发展概况”之“(1) 抗感染类药物”部分补充披露如下：

“公司在技术上严格控制头孢克洛处方中高占比辅料预胶化淀粉的水分，减少了贮存过程活性成分因湿热不稳定而分解，也降低了杂质产生的可能性。在生产中使用干法制粒的工艺，通过控制压实压力、压轮间隙和加料速度，既达到轻微压实适当收缩物料密度的目的又不影响产品溶出度；同时精确控制每个填充杆的填充深度，确保胶囊内的粉柱轻触即散，无硬芯和硬块，胶囊的体内生物利用度和体外溶曲线与参比制剂美国礼来的希刻劳胶囊保持一致。通过上述在标准和工艺中控制，以确保头孢克洛胶囊质量稳定、可控。

”

3、乳酸环丙沙星氯化钠注射液

发行人已在招股说明书“第六节 业务和技术”之“二、发行人所处行业基本情况”之“(四) 行业发展概况征”之“5、公司主要产品应用领域的发展概况”之“(1) 抗感染类药物”部分补充披露如下：

“公司在乳酸环丙沙星输液的药液配制后，采用了比国内传统活性炭除热原更安全可靠的中空纤维超滤柱过滤技术，避免吸附活性物料和脱落纤维等对

产品质量造成的不良影响。除菌过滤步骤采用两级 0.2um 串联方式过滤，确保生产过程中药液能够有效除菌过滤。灌装过程中，公司采用 PLC 控制设备，减少了对 A 级层流的干扰，提高了自动化程度和生产效率；采用 C 级背景下的 A 级灌装间，在轧盖区增加了 A 级层流保护，高于 GMP 规范的要求，以保障产品在全生产过程受到保护，大大降低了产品被微生物污染的可能性。通过工艺质量的严格控制，产品的质量安全、稳定、可控，100ml 乳酸环丙沙星输液的有效期达到 5 年，系药审中心批准的最长制剂有效期。

”

4、头孢呋辛酯分散片

发行人已在招股说明书“第六节 业务和技术”之“二、发行人所处行业基本情况”之“(四) 行业发展概况征”之“5、公司主要产品应用领域的发展概况”之“(1) 抗感染类药物”部分补充披露如下：

“公司在生产工艺中利用搅拌浆的剪切力将其与亲水性的辅料递加混合的方法，使药物活性成分在辅料中充分分散，克服了因活性成分头孢呋辛酯溶解性高、渗透性低和药物可压性好而造成活性成分不易分散和溶出的技术困难；更通过控制干法制粒中压轮压力、送料速度等关键工艺参数，保证整个压制过程中的颗粒硬度均匀一致，进一步改善了药物的溶出。此外，公司在处方中应用了快速崩解剂，使药片能够在溶液中快速崩解。药片除了可直接冲水口服，也可放入水中分散后形成溶液剂口服，对于吞咽困难的患者具有重要的临床意义，增加了制剂的顺应性。

”

(二) 辛伐他汀分散片和抗生素类仿制药是国内高度竞争的成熟药品

发行人辛伐他汀分散片和主要抗生素类仿制药属于国内高度竞争的成熟药品。发行人已在招股说明书“第六节 业务和技术”之“三、发行人主要产品行业竞争地位”之“(一) 发行人主要产品的市场地位”之“6、发行人创新药及仿制药产品竞争情况”部分补充披露如下：

“(1) 创新药帕拉米韦产品市场竞争情况

国内已上市神经氨酸酶抑制剂抗流感药物有奥司他韦、帕拉米韦和扎那米韦，根据米内网数据统计，2018年我国城市、县级公立医院奥司他韦、帕拉米韦和扎那米韦的销售金额分别为23.29亿元、1.92亿元和0.01亿元，占神经氨酸酶抑制剂类抗流感病毒药物市场的比例分别为92.34%、7.61%和0.05%。公司帕拉米韦氯化钠注射液作为新上市神经氨酸酶抑制剂，目前为国内独家产品，竞争优势明显，其在神经氨酸酶抑制剂药物市场的销售金额及市场份额均保持快速增长。

(2) 仿制药产品市场竞争情况

心脑血管类及抗感染类药物市场空间大，同类药物在相应治疗领域已形成充分竞争，发行人其他主要产品辛伐他汀分散片和抗生素类仿制药在各自治疗领域内均属于国内高度竞争的成熟药品。

据米内网数据统计，2017年我国城市、县级公立医院临床降血脂常用药物有阿托伐他汀、瑞舒伐他汀、辛伐他汀、匹伐他汀、普伐他汀等，其中辛伐他汀占6.74%，公司辛伐他汀分散片（辛可）在辛伐他汀市场份额排第二，仅次于原研默沙东；其他的主要抗生素类仿制药产品中，头孢克洛胶囊（可福乐）在头孢克洛市场份额排第三，乳酸环丙沙星氯化钠注射液（悉复欢）在环丙沙星制剂（注射剂）市场份额排第一，头孢呋辛酯分散片（协诺信）在头孢呋辛制剂（内服）市场份额排第五。公司产品凭借自身优点，在同类药物的市场份额占比均处于前列。”

二、结合发行人暂无仿制药通过一致性评价、同类药品通过一致性评价和在带量采购中的降价情况，补充披露发行人仿制药的未来市场前景

发行人已在招股说明书“第四节 风险因素”之“二、经营风险”之“（四）一致性评价风险”部分补充披露如下：

“截至本招股说明书签署日，公司在售主要仿制药产品仅头孢克洛胶囊已通过一致性评价。截至2019年12月15日，辛伐他汀分散片已有2家同类药品通过一致性评价、头孢克洛已有1家同类药品通过一致性评价、头孢呋辛酯已有8家同类药品通过一致性评价。根据一致性评价相关规定以及已通过品种的

过评时间、剂型及规格，公司该等品种需完成一致性评价工作的期限分别为 2022 年 5 月 28 日和 2021 年 6 月 24 日。2016 年、2017 年、2018 年和 2019 年 1-6 月，上述品种合计为公司贡献的毛利占比分别为 63.78%、57.99%、50.80%和 33.16%，占比较高。如果相关品种过评时间较晚或逾期未完成，短期内将无法正常参与公立医院集中采购环节，无法参与中标带量采购或造成药品批件无法再注册，从而导致公司相关仿制药产品收入下降甚至无法继续生产，对公司经营业绩产生不利影响。”

发行人已在招股说明书“第四节 风险因素”之“二、经营风险”之“(五)带量采购导致价格下降的风险”部分补充披露如下：

“4+7 带量采购政策的推出旨在减轻民众用药负担，提升药品质量。2018 年 12 月，4+7 城市带量采购招标结果公布，涉及本次招标的 31 个品种 25 个中标，6 个流标，中选价平均降幅 52%，最高降幅 96%，降价效果明显。同时，在 4+7 带量采购的基础上联盟地区集中采购中标结果于 2019 年 9 月公布，至此“4+7”试点扩大范围到全国。由于非中选品种仅能分享带量采购以外的市场份额，使得部分非中选药品选择在 4+7 试点地区、联盟地区或其他地区主动降价，以争取市场竞争主动权。因此，被纳入带量采购目录品种的产品均存在中标价格大幅下降的风险。

头孢呋辛酯分散片已有同通用名产品已被纳入带量采购目录，因被界定为“非中选品种”，在主要试点城市中需参照 4+7 带量采购中选结果进行较大幅度的价格下调才能继续销售。根据联盟地区药品带量采购文件，预计各联盟地区在落地在联盟地区药品集中采购时，头孢呋辛酯分散片极可能同样被界定为头孢呋辛酯片（规格：0.25g/片）同品种药物的“非中选品种”，参照中选结果价格进行下调后继续销售。

入选 4+7 带量采购目录和联盟地区集中采购目录的头孢呋辛酯片生产企业中标情况及相较于其中标规格产品全国最低价的降幅情况如下：

采购目录	药品通用名	中标规格	中选企业	中标企业 4+7 带量采购价格降幅	公司产品价格折算后降幅
4+7 地区	头孢呋辛酯片	250mg*12s	成都倍特药业有限公司	-23.53%	-62.06%

联盟地区	250mg*12s	国药集团致君(深圳)制药有限公司	-74.67%	-73.63%
	250mg*8s	广州白云山天心制药股份有限公司	-80.09%	-64.24%
	250mg*12s	浙江京新药业股份有限公司	-27.99%	-64.34%

数据来源：根据上海阳光医药采购网、易联招采网数据统计

如上表所示，纳入目录的中标产品价格大幅下降。根据目前行业政策的发展并结合各地区政策落实情况，在不同地区，公司头孢呋辛酯需参照中选价格调整后销售或者根据要求主动降价至公司该产品全国最低价进行销售。因此，公司孢呋辛酯分散片未来各地市场份额及销售额将存在大幅下滑的风险。

同时，公司降血脂产品辛伐他汀分散片及降血压产品贝那普利氢氯噻嗪片均已有同类药品被纳入带量采购目录，降价情况如下：

序号	药品通用名	适应症、疗效	中标规格	4+7 带量采购 中选企业	中标企业 4+7 带量采 购价格降幅
1	阿托伐他汀钙片	降血脂	20mg*7s	北京嘉林药业股份有限公司	83%
2	瑞舒伐他汀钙片		10mg*28s	浙江京新药业股份有限公司	75%
3	厄贝沙坦片	降血压	75mg*28s	浙江华海药业股份有限公司	62%
4	苯磺酸氨氯地平片		5mg*28s	浙江京新药业股份有限公司	-
5	福辛普利钠片		10mg*14s	中美上海施贵宝制药有限公司	69%
6	厄贝沙坦氢氯噻嗪片		150mg+ 12.5mg*14s	浙江华海药业股份有限公司	54%
7	赖诺普利片		10mg*28s	浙江华海药业股份有限公司	39%
8	氯沙坦钾片		50mg*14s	浙江华海药业股份有限公司	51%
9	马来酸依那普利片		10mg*16s	扬子江药业集团 江苏制药股份有限公司	13%

数据来源：根据上海阳光医药采购网、易联招采网数据统计

公司辛伐他汀分散片及贝那普利氢氯噻嗪片虽然有同类药品纳入带量采购，但并未有与其相同通用名的品种被纳入带量采购，按照现行规定无需参照带量采购中选品种调整售价，也不受医保支付标准下调影响，因此暂不存在销售价格被强制下调的风险。但由于同属降血脂类、降血压类药物，上述品种在纳入带量采购范围内的价格下调，将使得相同适应症、疗效的其他品种的销售受到负面影响，可能迫使其他降血脂类、降血压类药物的销售份额明显降低，很可能导致公司辛伐他汀分散片及贝那普利氢氯噻嗪片销售额的下降。

2019年上半年,公司头孢呋辛酯分散片、辛伐他汀分散片和贝那普利氢氯噻嗪片的销售金额分别为3,025.85万元、11,887.80万元和1,377.80万元,占公司主营业务收入的比例分别为6.66%、26.16%和3.03%,短期内受纳入带量采购目录影响较大的头孢呋辛酯分散片销售占比较低,因此目前对公司总体盈利水平影响不大。2016年、2017年、2018年和2019年1-6月,前述产品的合计收入占主营业务收入的比例分别为57.78%、56.45%、51.90%和35.86%,呈现下降趋势。但经查询各类药品一致性评价申报进展情况,随着带量采购试点方案的持续推进,公司现有仿制药辛伐他汀分散片、头孢克洛胶囊两个品种短期内可能存在被纳入带量采购目录的可能性。如公司上述两个品种完成一致性评价工作,未来被纳入带量采购目录后没有中选,对相关品种的销量及销售价格产生的不利影响将导致仿制药销售收入大幅下降,使得公司经营业绩存在下滑的风险。

”

三、发行人有38个仿制药批件即将到期,根据问询回复,发行人拟放弃部分仿制药批件的再注册,请发行人披露仿制药批件将到期的数量、拟放弃再注册批件的数量,即将到期批件是否存在无法再注册的风险以及对发行人生产经营的影响,以及发行人未来对于仿制药业务的总体规划和定位情况

1、发行人即将到期仿制药批件的再注册安排

发行人对即将到期仿制药的再注册安排,已在招股说明书“重大事项提示”之“十三、发行人即将到期仿制药批件的再注册安排”和“第六节 业务和技术”之“六、发行人拥有的特许经营权、许可经营资质或认证情况”之“(二) 发行人获得的许可经营资质或认证情况”之“(3) 药品批准文号”部分补充披露如下:

“根据《药品注册管理办法》等相关规定,药品批件有效期届满,需要继续生产的,申请人应当在有效期届满前6个月申请再注册。截至本招股说明书签署日,公司有39个仿制药批件即将在2020年内到期,根据公司对相关批件价值的综合考量,发行人目前已按照批件再注册要求有序开展其中13个药品批件的申请工作,其余26个药品批件不再安排再注册。根据相关法律法规、行业惯例及发行人过往经验,发行人可以合理预计药品批件在到期前能够完成本次药品批件的再注册。公司即将到期的批件均系长期未实现正常产销的品种,相关产品产生的销

售收入占比非常小，即便未按计划完成再注册，短期内也不会对公司生产经营的正常开展产生负面影响。同时拟放弃的批件将相应减少公司为持有该等批件而支出的周期性维护费用。

”

2、发行人未来对于仿制药业务的总体规划和定位

发行人未来对于仿制药业务的总体规划和定位，已在招股说明书“重大事项提示”之“十二、发行人未来对于仿制药业务的总体规划和定位”和“第六节 业务和技术”之“一、发行人主营业务、主要产品情况”之“（四）主营业务收入的主要构成”部分补充披露如下：

“2016年度、2017年度、2018年度和2019年1-6月，公司创新药产品收入占比分别为8.49%、20.21%、21.69%和43.53%。公司有多个新药产品在研，未来产品结构将以新药为主，仿制药为辅。随着帕拉米韦的销售收入不断增长以及后续创新药和改良型新药的上市，公司仿制药收入占比将会逐年下降，但仿制药业务目前仍是为公司经营运作的重要组成部分。

现阶段根据行业政策要求，公司仿制药产品一致性评价研究的开展情况短期内将对公司仿制药业务产生较大影响。公司将会优先开展独家产品、独家剂型以及具有良好市场基础和品牌效应的仿制药的一致性评价，如辛伐他汀分散片、头孢呋辛酯分散片、头孢克洛干混悬剂、贝那普利氢氯噻嗪片、乳酸环丙沙星氯化钠注射液、复方布洛芬片、环丙沙星缓释片、氧氟沙星缓释片等品种。上述产品大部分都属于基本药物和医保品种，具有广泛的市场基础和良好的品牌效应，未来将构成公司仿制药业务收入的主要版块。对于不具备竞争优势的品种，公司将综合考虑其市场前景以及对市场竞争形势，选择性的采取策略放弃，将销售力量集中在符合发展战略的优势品种。同时公司将合理利用在新药研发方面积累的研究经验，筛选部分具有较高临床价值的产品进行仿制。

随着公司主要仿制药品种通过一致性评价以及未来仿制药产品的研发上市，公司仿制药业务将会持续开展，成为公司经营的有益补充。

”

【核查过程】

针对本反馈问题，保荐机构的核查程序如下：

1、访谈了发行人生产部门负责人和技术中心负责人，了解发行人辛伐他汀分散片和抗生素类仿制药的生产工艺流程，了解各产品在生产过程中所运用的关键技术，分析其拥有的具体技术含量情况；访谈了发行人销售部门负责人，了解相关产品在市场的竞争情况；查询了米内网数据库，获取了相关品种的市场销售数据及份额；

2、核查了发行人现有产品的收入及占比情况、发行人通过以及未通过一致性评价的具体产品和收入占比、一致性评价申请和进展情况；对发行人管理层进行访谈，了解公司对于各类仿制药产品的一致性评价安排，分析发行人仿制药产品收入情况以及一致性评价工作安排的衔接是否合理，判断其对公司经营业绩的影响；

3、查阅了发行人拥有的仿制药药品注册批件、发行人仿制药一致性评价申报文件及受理通知、参比制剂备案文件；查阅了药品一致性评价的相关政策、法规；查阅了国家药品监督管理局药品审评中心公示的已通过一致性评价产品的名单等，并通过第三方数据平台“药智数据库”查阅了相关药品品种的一致性评价进展情况；

4、查阅了联合采购办公室在上海阳光医药采购网（www.smpaa.cn）公示的《4+7 城市药品集中采购文件》、《4+7 城市药品集中采购拟中选结果公示表》、《4+7 城市药品集中采购中选品种表》等文件；查阅了带量采购品种中选通知；查询了发行人产品纳入带量采购目录的情况，并对发行人主要产品相同适应症、疗效的其他品种纳入带量采购目录的情况进行了比对分析；对发行人产品在带量采购试点城市参与招投标的情况，中标价的有关情况进行了核查；

5、查阅了发行人相关批件再注册申请资料；访谈了药事部部门负责人，了解药品批件再注册的具体流程、要求以及发行人对即将到期的药品批件再注册的安排及进展情况，判断发行人即将到期的药品批件是否能够顺利取得再注册。

6、访谈了发行人管理层，了解发行人对仿制药业务的总体规划和定位情况。

【核查意见】

经核查，保荐机构认为：发行人主要产品辛伐他汀分散片和抗生素类仿制药在各自治疗领域内均属于国内高度竞争的成熟药品；发行人已根据一致性评价的相关政策制定了合理的工作计划，但如果相关品种过评时间较晚或逾期未完成，将对发行人经营业绩产生不利影响；发行人部分主要产品已有同类药物纳入带量采购目录，相关品种存在销售额下滑的风险；根据发行人药品批件再注册的具体安排，发行人预期能够在期限内完成相关药品批件的再注册申请；发行人对未来仿制药业务拥有合理的总体规划和定位。

问题 6、其他问题

(1) 目前招股说明书关于承诺事项的披露中均无发行人实际控制人的承诺内容，请发行人在招股说明书“投资者保护”章节补充披露实际控制人相关承诺事项；(2) 请发行人说明外购辛伐他汀原料药非专利技术资本化的原因、会计处理、是否转为无形资产，发行人将外购的非专利技术资本化是否符合《企业会计准则》的规定，并说明发行人该项处理相关的内控及履行的程序；(3) 请发行人重新说明截至目前未到期的贴现或背书的银行承兑汇票的明细情况，并说明相关城商行、农商行、信用社等信用等级情况，发行人对上述机构开具的未到期的承兑汇票终止确认是否谨慎；(4) 请发行人重新说明收购广州南新的对价构成情况，包括识别出的资产、商誉等的金额情况。

请保荐机构、申报会计师核查上述问题(2)、(3)、(4)，并发表核查意见。

【发行人说明】

一、目前招股说明书关于承诺事项的披露中均无发行人实际控制人的承诺内容，请发行人在招股说明书“投资者保护”章节补充披露实际控制人相关承诺事项

发行人已在招股说明书“第十节 投资者保护”之“二、股利分配政策”之“(一) 发行后的股利分配政策”补充披露了有关发行人实际控制人承诺的相关内容。具体如下：

...

发行人实际控制人湖南省国资委承诺：

湘投控股作为南新制药的控股股东，已就南新制药本次上市后利润分配政策作出公开承诺，本单位将依法督促南新制药及湘投控股依据其作出的相关利润分配政策承诺及《湖南南新制药股份有限公司章程（草案）》进行利润分配。

...

发行人已在招股说明书“第十节 投资者保护”之“六、发行人、股东、发行人的董事、监事、高级管理人员、核心技术人员以及本次发行的保荐人及证券

服务机构等作出的重要承诺”补充披露了有关发行人实际控制人承诺的相关内容。具体如下：

(二) 稳定股价的措施和承诺

...

发行人实际控制人湖南省国资委承诺：

南新制药上市后三年内，如南新制药股票连续20个交易日的收盘价均低于公司最近一期经审计的每股净资产（最近一期审计基准日后，因利润分配、资本公积金转增股本、增发、配股等情况导致公司净资产或股份总数出现变化的，每股净资产相应进行调整）（以下简称“触发稳定股价义务”），非因不可抗力因素所致，本单位将督促湘投控股于触发稳定股价义务之日起10个交易日内向公司提交增持股票以稳定股价的书面方案（以下简称“增持方案”），增持方案应包括增持股票数量范围、增持价格区间、增持期限等，且单一会计年度增持总金额不应低于其最近一次从公司所获的现金分红金额的20%，但单一会计年度增持股份数量累计不超过南新制药股份总数的2%。

...

(一) 本次发行前股东所持股份的限售安排、自愿锁定股份、延长锁定期限以及股东持股及减持意向等承诺

...

2、发行人实际控制人湖南省国资委承诺

发行人实际控制人湖南省国资委承诺：

“若南新制药在证券监管部门指定的证券交易所上市，自南新制药公开发行股票并上市之日起三十六个月内，本单位不转让本单位间接持有的南新制药本次公开发行股票前已发行的股份，也不由南新制药回购该部分股份。”

...

(三) 股份回购和股份购回的措施和承诺

...

发行人控股股东湘投控股承诺：

“1、发行人招股说明书如有虚假记载、误导性陈述或者重大遗漏，对判断发行人是否符合法律规定的发行条件构成重大、实质影响的，本公司将在中国证监会或人民法院等有权部门作出发行人存在上述事实的最终认定或生效判决后，依法购回已转让的原限售股份，购回价格为不低于发行人股票发行价加算股票发行后至回购要约发出时相关期间银行活期存款利息或中国证监会认可的其他价格，并根据相关法律法规规定的程序实施。如果发行人上市后因派息、送股、资本公积金转增股本、增发新股等原因除权、除息的，则须按照上海证券交易所的有关规定进行调整。

2、发行人招股说明书如有虚假记载、误导性陈述或者重大遗漏，致使投资者在证券交易中遭受损失的，本公司将根据中国证监会或人民法院等有权部门的最终处理决定或生效判决，依法及时足额赔偿投资者损失。

3、发行人招股说明书如有虚假记载、误导性陈述或者重大遗漏，对判断发行人是否符合法律规定的发行条件构成重大、实质影响的，并已由中国证监会或人民法院等有权部门作出发行人存在上述事实的最终认定或生效判决的，本公司承诺将督促发行人履行股份回购事宜的决策程序，并在发行人召开股东大会对回购股份做出决议时，承诺就该等回购事宜在股东大会中投赞成票。”

发行人实际控制人湖南省国资委承诺：

1、南新制药招股说明书如有虚假记载、误导性陈述或者重大遗漏，对判断南新制药是否符合法律规定的发行条件构成重大、实质影响的，本单位将在中国证监会或人民法院等有权部门作出南新制药存在上述事实的最终认定或生效判决后，督促湘投控股依法购回已转让的原限售股份，购回价格为不低于南新制药股票发行价加算股票发行后至回购要约发出时相关期间银行活期存款利息或中国证监会认可的其他价格，并根据相关法律法规规定的程序实施。如果南新制药上市后因派息、送股、资本公积金转增股本、增发新股等原因除权、除息的，则须按照上海证券交易所的有关规定进行调整。

2、南新制药招股说明书如有虚假记载、误导性陈述或者重大遗漏，致使投资者在证券交易中遭受损失的，本单位将根据中国证监会或人民法院等有权部门的最终处理决定或生效判决，依法督促湘投控股及时足额赔偿投资者损失。

3、南新制药招股说明书如有虚假记载、误导性陈述或者重大遗漏，对判断南新制药是否符合法律规定的发行条件构成重大、实质影响的，并已由中国证监会或人民法院等有权部门作出南新制药存在上述事实的最终认定或生效判决的，本单位承诺将督促南新制药履行股份回购事宜的决策程序，并在南新制药召开股东大会对回购股份做出决议时，承诺督促湘投控股就该等回购事宜在股东大会中投赞成票。

(四) 对欺诈发行上市的股份购回承诺

...

发行人控股股东湘投控股承诺：

“（1）保证公司本次公开发行股票并在科创板上市不存在任何欺诈发行的情形。

（2）如公司不符合发行上市条件，以欺骗手段骗取发行注册并已经发行上市的，控股股东将在中国证监会等有权部门确认后 5 个工作日内启动股份购回程序，购回公司本次公开发行的全部新股。”

发行人实际控制人湖南省国资委承诺：

南新制药本次公开发行股票并在科创板上市不存在任何欺诈发行的情形。如南新制药不符合发行上市条件，以欺骗手段骗取发行注册并已经发行上市的，本单位将在中国证监会等有权部门确认后5个工作日内督促湘投控股启动股份购回程序，购回南新制药本次公开发行的全部新股。

(五) 填补被摊薄即期回报的措施及承诺

...

2、发行人控股股东、实际控制人、董事、高级管理人员关于摊薄即期回报采取填补措施的承诺

为贯彻执行《国务院办公厅关于进一步加强资本市场中小投资者合法权益保护工作的意见》（国办发[2013]110号）、《关于进一步促进资本市场健康发展的若干意见》（国发[2014]17号）及《关于首发及再融资、重大资产重组摊薄即期回报有关事项的指导意见》（中国证监会公告[2015]31号）等相关规定和文件精神，发行人控股股东、实际控制人、董事、高级管理人员承诺忠实、勤勉地履行职责，维护公司和全体股东的合法权益，并根据中国证监会相关规定对公司填补即期回报措施能够得到切实履行作出如下承诺：

“控股股东作出如下承诺：

（1） 承诺不以控股股东身份越权干预公司经营管理活动，侵占公司利益。

实际控制人湖南省国资委承诺：

本单位承诺不以实际控制人身份越权干预南新制药的经营管理活动，侵占南新制药利益。

董事、高级管理人员作出如下承诺：

（1） 承诺不无偿或以不公平条件向其他单位或者个人输送利益，也不采用其他方式损害公司利益。

（2） 承诺对董事和高级管理人员的职务消费行为进行约束。

（3） 承诺不动用公司资产从事与其履行职责无关的投资、消费活动。

（4） 承诺由董事会或薪酬委员会制定的薪酬制度与公司填补回报措施的执行情况相挂钩。

（5） 承诺拟公布的公司股权激励的行权条件与公司填补回报措施的执行情况相挂钩。

本承诺出具之后，若中国证监会作出关于填补回报措施及其承诺的其他新的监管规定的，且上述承诺不能满足中国证监会该等规定时，本人/本公司承诺届时将按照中国证监会的最新规定出具补充承诺。作为填补回报措施相关责任主体之一，若违反上述承诺或拒不履行上述承诺，本人/本公司同意按照中国证监会和上海证券交易所等证券监管机构按照其制定或发布的有关规定、规则，对本人

/本公司作出相关处罚或采取相关管理措施。”

...

二、请发行人说明外购辛伐他汀原料药非专利技术资本化的原因、会计处理、是否转为无形资产，发行人将外购的非专利技术资本化是否符合《企业会计准则》的规定，并说明发行人该项处理相关的内控及履行的程序

1、外购辛伐他汀原料药非专利技术合同的主要条款

2013年4月，公司与广东逸舒制药有限公司签订《技术转让合同》，约定将辛伐他汀原料药生产技术以260万元价格转让给公司。

合同约定的转让步骤为：双方向广东省食品药品监督管理局递交药品技术转让申请并获得核准；公司向湖南省食品药品监督管理局递交药品生产技术转让补充申请并获得核准；公司完成相关技术研究工作，并向湖南省食品药品监督管理局提出开展后续技术审评工作，符合要求后向国家食品药品监督管理局申请补充批件，核发药品批准文号，同时注销原药品批准文号。

合同约定的付款方式：合同签订后支付技术转让费的20%；向广东省食品药品监督管理局递交药品技术转让申请并批准后支付20%；向湖南省食品药品监督管理局提交补充申请并获受理后支付20%；获得生产批文后支付剩余40%。

其他约定：协议签订和履行完毕后，未经公司同意，广东逸舒制药有限公司不得将该技术转让或者泄露给第三方，广东逸舒制药有限公司也不得使用或者许可任何第三方使用。

2、会计处理，是否转为无形资产

节点	事项及支持性证据	付款金额 (万元)	审批程序	会计分录
2013年4月	签订技术转让合同	52.00	由公司研发部门发起，经分管负责人、总经理、董事长审批后付款	借：预付账款 52 万元；贷：银行存款 52 万元
2013年7月	获得广东药监局同意生产技术转让的函	52.00	由常德分公司发起审批流程，经常德分公司负责人和公司总经理和董事长审批后付款	借：预付账款 52 万元；贷：银行存款 52 万元
2017年3	获得国家药监局颁	156.00	由常德分公司发起审批	借：预付账款 156 万元；贷：

节点	事项及支持性证据	付款金额 (万元)	审批程序	会计分录
月和4月	发的药品补充申请批件和广东逸舒制药有限公司开具260万元增值税专用发票		流程,经常德分公司负责人和公司总经理和董事长审批后付款	银行存款 156 万元。同时借: 无形资产 245.28 万元; 应交税金: 14.72 万元 贷: 预付账款 260.00

注: 外购辛伐他汀原料药非专利技术 2017 年确认为无形资产, 按照药品批件的有效期(至 2021 年 12 月 29 日)分 5 年摊销, 截至 2019 年 11 月, 累计摊销金额为 143.08 万元。

3、外购辛伐他汀原料药非专利技术资本化的原因, 发行人将外购的非专利技术资本化是否符合《企业会计准则》的规定

2016 年 12 月 30 日, 公司获得国家食品药品监督管理局颁发的辛伐他汀药品补充审批批件(国药准字 H20163475), 批件中注明: 原药品生产企业为“广东逸舒制药有限公司”, 申请内容为“广东逸舒制药有限公司申请按照实施新修订药品生产质量管理规范过程中药品技术转让事项(2013 年局 38 号文)“情形三”将辛伐他汀药品生产技术转让给湖南南新制药有限公司。

药品补充审批批件中“2013 年局 38 号文情形三”是指: 放弃全厂或部分剂型生产改造的药品生产企业, 可将相应品种生产技术转让给已通过新修订药品 GMP 认证的企业, 但同一剂型所有品种生产技术仅限于一次性转让给一家药品生产企业。放弃原料药 GMP 改造的, 相应药品品种可进行技术转让, 转入方接受转让后再进行新修订药品 GMP 认证。

综合分析辛伐他汀原料药非技术转让的合同相关条款和辛伐他汀原料药补充审批批件相关内容, 该项非专利技术属外购, 且外购辛伐他汀原料药非专利技术产生于合同性权利或其他法定权利(与广东逸舒制药有限公司签订技术转让合同和获得辛伐他汀药品补充审批批件), 符合无形资产定义中的可辨认性标准; 合同中对技术转让价款约定明确(不含税 245.28 万元), 无形资产的成本能够可靠地计量; 辛伐他汀原料药是子公司广州南新主要产品辛可的原料药, 公司掌握辛伐他汀原料药生产技术和取得生产批件后, 将根据情况投入生产, 将会延长产品产业链, 与该非专利技术有关的经济利益很可能流入企业。

该项非专利技术源自公司与广东逸舒制药有限公司签订技术转让合同和辛伐他汀药品补充审批批件, 在获得药品生产批件后, 该项非专利技术达到了预计

可使用状态，公司转入无形资产核算，后续计量按批件有效期进行摊销。

综上：该项非专利技术系外购所得，在获得药品生产批件后，满足无形资产确认条件，后续按批件有效期进行摊销均符合《企业会计准则第6号—无形资产》相关规定。

4、该项处理相关的内控及履行的程序

阶段	相关的内控	履行的程序
购买决策	《总经理办公会议制度》	公司外购辛伐他汀原料药非专利技术经办公会集体讨论形成统一意见后签订合同。
工艺转移及工艺验证	《新产品工艺验证管理规定》、《产品注册申请管理规程》、《档案管理制度》	公司安排专人负责对接管理外购辛伐他汀原料药技术转移及工艺验证。2013年7月转让方获取了广东省食品药品监督管理局出具的《关于同意辛伐他汀生产技术转让调出的函》，公司按照《新产品工艺验证管理规定》开始接收相关工艺资料并分批试制，经长期稳定性试验检查合格后，2016年4月向湖南省食品药品监督管理局提交注册申请，2016年12月获得国家食品药品监督管理总局的《药品补充申请批件》。公司与辛伐他汀原料药相关的工艺资料按照《档案管理制度》进行了归档管理。
根据合同约定阶段性付款	《款项支付管理办法》	公司外购辛伐他汀原料药非专利技术根据合同约定，对各阶段付款条件或成果进行验收确认，并经由部门负责人、总经理、董事长签字审批后付款，处理见本题回复2。

三、请发行人重新说明截至目前未到期的贴现或背书的银行承兑汇票的明细情况，并说明相关城商行、农商行、信用社等信用等级情况，发行人对上述机构开具的未到期的承兑汇票终止确认是否谨慎

1、截至2019年12月18日，公司2019年6月30日之前背书的银行承兑汇票均已到期承兑。

2、公司相关城商行、农商行、信用社等信用等级情况，公司对相关城商行、农商行、信用社等机构开具的未到期的承兑汇票终止确认是否谨慎

由于公司判断银行承兑汇票到期无法兑付的可能性极小，且报告期内未出现到期无法兑付的情况，因此报告期各期末，公司对收到的国有大型商业银行、全国性股份制商业银行、地方上市的股份制商业银行、省级（中心城市）城市商业银行和农村商业银行出具的银行承兑汇票背书出去后进行了终止确认。

根据近期公开信息披露的票据违约情况、《中国银保监会办公厅关于进一步

加强企业集团财务公司票据业务监管的通知》（银保监办发[2019]133 号）并参考《上市公司执行企业会计准则案例解析（2019）》相关案例，且公司报告期终止确认的票据涉及的相关城商行、农商行、信用社主要有青岛银行（地方上市商业银行，评级机构上海新世纪资信评估投资服务有限公司给出的评级为 AAA）、湖北银行（地方商业银行，评级机构中诚信国际信用评级有限责任公司给出的评级 AA+）、汉口银行（地方商业银行，评级机构联合资信评估有限公司给出的评级 AA+）、南昌农村商业银行（地方农村商业银行，评级机构中诚信国际信用评级有限责任公司给出的评级 AA+）等。上述银行信用等级与中国银行、中国农业银行、中国建设银行、中国工商银行、中国邮政储蓄银行、交通银行等 6 家大型商业银行和全国性上市股份制商业银行如招商银行、浦发银行、中信银行、中国光大银行、华夏银行、中国民生银行、平安银行、兴业银行、浙商银行等 9 家存在差异，为保证应收票据终止确认会计处理符合《企业会计准则》的规定，公司对应收票据终止确认的具体判断依据进行了调整。调整后公司已背书未到期的票据会计处理方法为：由信用等级较高银行承兑的银行承兑汇票在背书或贴现时终止确认，其他银行承兑的银行承兑汇票在背书或贴现时继续确认应收票据，待到期兑付后终止确认。信用等级较高银行具体包括以下银行：

序号	银行名称	备注
1	中国工商银行股份有限公司	国有大型商业银行
2	中国农业银行股份有限公司	国有大型商业银行
3	中国银行股份有限公司	国有大型商业银行
4	中国建设银行股份有限公司	国有大型商业银行
5	交通银行股份有限公司	国有大型商业银行
6	中国邮政储蓄银行股份有限公司	国有大型商业银行
7	招商银行股份有限公司	全国性上市股份制商业银行
8	上海浦东发展银行股份有限公司	全国性上市股份制商业银行
9	中信银行股份有限公司	全国性上市股份制商业银行
10	中国光大银行股份有限公司	全国性上市股份制商业银行
11	华夏银行股份有限公司	全国性上市股份制商业银行
12	中国民生银行股份有限公司	全国性上市股份制商业银行
13	平安银行股份有限公司	全国性上市股份制商业银行
14	兴业银行股份有限公司	全国性上市股份制商业银行
15	浙商银行股份有限公司	全国性上市股份制商业银行

调整前后，报告期内各期末公司已背书未到期的银行承兑汇票的金额及具体情况如下：

金额单位：人民币万元

终止确认金额	2019年6月30日	2018年12月31日	2017年12月31日	2016年12月31日
调整前	463.40	无	422.00	无
调整后	142.02	无	无	无
差异	321.38		422.00	

调整后，公司报告期各期末已背书或贴现未到期的应收票据终止确认明细如下：

2019年6月30日：

票据号码	承兑银行	截至2019年6月30日 已背书未到期 银行承兑汇票（元）	期末是否 终止确认
1301521010047 20190124 336935166	交通银行武汉科技支行	285,000.00	是
1105423000176 20190201 347537519	中国建设银行萍乡支行	100,000.00	是
1309261000028 20190509 393291524	兴业银行哈尔滨分行	594,172.79	是
1303261000192 20190514 394843149	中国光大银行黑龙江分行	281,851.20	是
1303521000212 20190529 405074997	中国光大银行武汉汉阳支行	159,140.40	是
期末终止确认金额小计		1,420,164.39	
1313521010009 20190311 359073473	湖北银行	378,290.00	否
1402421000019 20190121 331643099	南昌农村商业银行	442,988.81	否
1306603000010 20190312 359501687	广发银行中山分行	284,764.55	否
1501581000004 20190311 358934242	汇丰银行广州分行	405,493.75	否
1402421000019 20190411 376892579	南昌农村商业银行	108,744.00	否
1313521010009 20190415 378466685	湖北银行	636,701.70	否
1402421000019 20190612 412866090	南昌农村商业银行	239,236.80	否
1313521000011 20190617 414901830	汉口银行	688,875.10	否
1402421000019 20190624	南昌农村商业银行	28,704.00	否

票据号码	承兑银行	截至 2019 年 6 月 30 日 已背书未到期 银行承兑汇票 (元)	期末是否 终止确认
419646649			
期末未终止确认金额小计		3,213,798.71	
合 计		4,633,963.10	

注：公司 2019 年 6 月 30 日无已贴现未到期的应收票据；已背书未到期的应收票据 4,633,963.10 元全部为银行承兑汇票，其中终止确认的金额合计 1,420,164.39 元，未终止确认的金额合计 3,213,798.71 元。截至 2019 年 12 月 18 日，以上银行承兑汇票已全部到期承兑。

2018 年 12 月 31 日无已背书或贴现未到期的应收票据。

2017 年 12 月 31 日：

票据号码	承兑银行	截至 2017 年 12 月 31 日 已背书未到期 银行承兑汇票 (元)	期末是否 终止确认
131345206091420171024 120745072	青岛银行	1,000,000.00	否
1313452060914 20171024 120745056	青岛银行	1,000,000.00	否
1313452060914 20171024 120745097	青岛银行	1,000,000.00	否
1313452060914 20171024 120745152	青岛银行	1,000,000.00	否
1313452060914 20171024 120744980	青岛银行	220,000.00	否
期末未终止确认金额小计		4,220,000.00	
总 计		4,220,000.00	

注：公司 2017 年 12 月 31 日无已贴现未到期的应收票据；已背书未到期的应收票据 4,220,000.00 元全部为银行承兑汇票，其中终止确认的金额合计 0.00 元，未终止确认的金额合计 4,220,000.00 元。截至 2019 年 12 月 18 日，以上银行承兑汇票已全部到期承兑。

2016 年 12 月 31 日无已背书或贴现未到期的应收票据。

调整后，公司已背书未到期的应收票据终止确认的会计处理符合《企业会计准则》的规定。

3、本次会计差错更正的情况及影响

(1) 合并资产负债表主要科目变动及影响

金额单位：人民币万元

项 目	2019年6月30日			2018年12月31日		
	调整前	调整后	影响比例	调整前	调整后	影响比例
应收票据		321.38				
流动资产合计	34,112.27	34,433.65	0.94%	28,472.95	28,472.95	
资产总计	72,647.36	72,968.74	0.44%	69,605.24	69,605.24	
其他流动负债		321.38				
流动负债合计	29,694.05	30,015.43	1.08%	28,338.52	28,338.52	
负债合计	43,123.69	43,445.07	0.75%	43,123.20	43,123.20	
项 目	2017年12月31日			2016年12月31日		
	调整前	调整后	影响比例	调整前	调整后	影响比例
应收票据	430.60	852.60	98.00%			
流动资产合计	16,610.21	17,032.21	2.54%	20,363.17	20,363.17	
资产总计	60,252.54	60,674.54	0.70%	61,452.87	61,452.87	
其他流动负债		422.00				
流动负债合计	32,106.38	32,528.38	1.31%	32,716.21	32,716.21	
负债合计	40,014.15	40,436.15	1.05%	44,334.53	44,334.53	

上述事项调整后，对报告期各期末公司合并所有者权益不产生影响。

(2) 合并利润表主要科目变动及影响

本次应收票据的差错更正不影响报告期各期合并利润表。

(3) 合并现金流量表主要科目变动及影响

本次应收票据的差错更正不影响报告期各期合并现金流量表。

(4) 母公司资产负债表、利润表、现金流量表主要科目变动及影响

本次应收票据的差错更正不影响母公司报告期资产负债表、利润表、现金流量表。

上述两项调整事项已经公司 2019 年第一届董事会第十二次会议审议通过，申报会计师重新出具了最近三年一期的审计报告（天职业字[2019] 32867 号），公司及保荐机构、申报会计师据此相应修订了《招股说明书》、《发行保荐书》等文件，发行人律师出具了补充法律意见书。

四、请发行人重新说明收购广州南新的对价构成情况，包括识别出的资产、商誉等的金额情况

1、公司并购广州南新支付现金 9,024.23 万元，交割日可辨认净资产公允价值具体构成如下：

金额单位：人民币万元

项 目	交割日账面价值	交割日可辨认净资产公允价值
货币资金	1,424.59	1,424.59
应收账款	2,244.43	2,244.43
其他应收款	31.15	31.15
预付账款	58.73	58.73
存货	1,888.40	1,888.40
待摊费用	11.36	11.36
流动资产小计	5,658.66	5,658.66
固定资产	1,161.18	1,575.36
长期待摊费用	432.00	432.00
其中：厂房 GMP 改造支出	432.00	432.00
非同一控制下识别无形资产		5,801.20
其中：30 项生产配方及工艺		2,995.61
28 项中文商标和 27 项英文商标		2,805.59
递延所得税资产		9.04
其中：非同一控制下确认的递延所得税资产		9.04
资产总计	7,251.84	13,476.26
应付账款	1,748.48	1,748.48
预收账款	264.28	264.28
应付工资	573.64	573.64
应交税金	75.41	75.41
其他应付款	1,066.28	1,066.28
应付股利	716.47	716.47
其中：评估基准日到购买日被收购方享有的收益	716.47	716.47
流动负债合计	4,444.56	4,444.56
递延所得税负债		1,562.88

项 目	交割日账面价值	交割日可辨认净资产公允价值
其中：非同一控制下确认递延所得税负债		1,562.88
负债合计	4,444.56	6,007.44
净资产合计	2,807.28	7,468.82

注：根据天健会计师事务所出具的天健审[2010]2-11号交割日的审计报告和湖南大唐资产评估有限公司出具的《评估报告》，交割日即2009年12月29日广州南新账面净资产为2,807.28万元，可辨认净资产公允价值为7,468.82万元。

2、商誉的计算情况

金额单位：人民币万元

项 目	金 额
收购广州南新 83% 股权支付对价①	9,024.23
交割日广州南新可辨认净资产公允价值②	7,468.82
商誉③=①-②×83%	2,825.11
公司合并日确认商誉金额④	2,825.56
差额	0.45

注：差异原因是交割日（2009年12月29日）与财务报告合并日（2009年12月31日）产生的细微差异。

【核查程序】

针对上述事项，保荐机构、申报会计师执行的主要核查程序如下：

1、获取公司与广东逸舒制药有限公司签订的辛伐他汀原料药非专利技术《技术转让合同》，结合合同主要条款，检查付款凭据及审批流程；

2、评价公司外购辛伐他汀原料药非专利技术确认无形资产的会计处理是否符合《企业会计准则》的要求；

3、获取公司票据备查簿及查询电子商业汇票系统，复核截至2019年12月18日，公司2019年6月30日之前背书的银行承兑汇票到期承兑情况；

4、获取公司相关应收票据终止确认调整的相关董事会决议，复核公司调整后的应收票据终止确认会计处理是否符合《企业会计准则》的规定；

5、获取公司收购广州南新 83% 股权相关的股权转让协议、审计报告、评估报告，复核购买日可辨认净资产公允价值以及商誉的计算过程。

【核查意见】

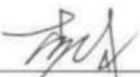
经核查，保荐机构、申报会计师认为，外购辛伐他汀原料药非专利技术会计处理符合《企业会计准则》的相关规定，并按照公司内控履行了相关程序；公司背书终止确认应收票据等已根据企业会计准则及相关要求进行了调整，调整后公司相关会计处理符合《企业会计准则》的规定；公司收购广州南新购买日商誉计算不存在重大差异，相关会计处理正确。

（本页无正文，为湖南南新制药股份有限公司关于《关于湖南南新制药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三轮审核问询函的回复》之盖章页）



(本页无正文，为西部证券股份有限公司关于《关于湖南南新制药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三轮审核问询函的回复》之盖章页)

保荐代表人：



李 锋



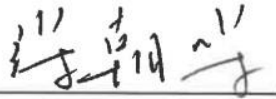
邹 扬



保荐机构董事长声明

本人已认真阅读湖南南新制药股份有限公司本次第三轮审核问询函回复报告的全部内容，了解报告涉及问题的核查过程、本公司的内核和风险控制流程，确认本公司按照勤勉尽责原则履行核查程序，审核问询函回复报告不存在虚假记载、误导性陈述或者重大遗漏，并对上述文件的真实性、准确性、完整性、及时性承担相应法律责任。

保荐机构董事长：


徐朝晖

西部证券股份有限公司

2019年12月18日

保荐机构总经理声明

本人已认真阅读湖南南新制药股份有限公司本次第三轮审核问询函回复报告的全部内容，了解报告涉及问题的核查过程、本公司的内核和风险控制流程，确认本公司按照勤勉尽责原则履行核查程序，审核问询函回复报告不存在虚假记载、误导性陈述或者重大遗漏，并对上述文件的真实性、准确性、完整性、及时性承担相应法律责任。

保荐机构总经理：



何 方

