



关于江苏吉贝尔药业股份有限公司
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

保荐机构（主承销商）



（成都市青羊区东城根上街 95 号）

二〇一九年十二月

目录

问题 1.关于利可君片.....	4
问题 2.关于新药认定与合作模式.....	40
问题 3.关于在研药品.....	49
问题 4.关于药品预计上市安排.....	53
问题 5.关于销售收入.....	59
问题 6.关于销售费用.....	65
问题 7.关于重大事项和风险提示.....	74

关于江苏吉贝尔药业股份有限公司 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

上海证券交易所：

根据贵所出具的《关于江苏吉贝尔药业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》（上证科审（审核）[2019]719号，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”“国金证券”）作为江苏吉贝尔药业股份有限公司（以下简称“吉贝尔药业”“公司”或“发行人”）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、发行人律师北京金杜律师事务所（以下简称“发行人律师”）、申报会计师信永中和会计师事务所（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，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。

说明：

如无特别说明，本回复所用简称与《江苏吉贝尔药业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》（以下简称“招股说明书”）中的释义相同。

本回复中若出现总计数尾数与所列数值总和尾数不符的情况，均为四舍五入所致。

本回复所用的字体：

问询函所列问题	黑体
对问询函所列问题的回复	宋体
对招股说明书的引用	楷体
对招股说明书的修改、补充	楷体、加粗

问题 1.关于利可君片

根据招股说明书及问询函回复，利可君片曾用名“利血生片”，于 1982 年 12 月经江苏省卫生厅批准生产。2007 年，公司对利可君原料药及其制剂进行了二次开发，并形成了多层次技术壁垒和保护，利可君被仿制的难度较大。公司是国内唯一拥有利可君原料药生产资质的企业，但根据公开信息，除公司外，仍有多家企业具有利可君片的生产批准文号。目前国内的升白领域，生物制剂占有超过 90%的市场份额。

请发行人补充披露：（1）利血生片的原研方名称，发行人取得利血生片相关工艺技术的时间和取得方式，相关权属是否存在争议或纠纷，发行人是否具备生产和销售利血生片/利可君片所需要的全部许可、资质或批件；（2）具有利可君片的生产批准文号企业名单、年产量、销售金额、与发行人的合作关系等相关情况，说明上述企业对公司第一大收入来源利可君片的经营影响，是否存在纠纷，合作关系是否合规，发行人是否构成原料药垄断；（3）使用易于投资者理解的语言充分披露公司对于利可君原料药的多层次技术壁垒和保护的具体内容；（4）利可君片在终端医院各科室的运用情况，与升白领域主流生物制剂在适应症状、应用场景方面是否存在差异，量化分析利可君片与主流生物制剂在体现升白效果的相关指标或参数的对比情况，充分论述利可君片是否存在被生物制剂淘汰、替代的风险；（5）说明目前药品监管部门对于此类上市年代较早、药品批准文件未标明具体分类的药物的监管政策和管理措施，并分析说明随着政策变化，未来利可君片是否存在被认定为仿制药或无法继续取得生产批准文件等风险。

请保荐机构逐项核查并发表明确意见，请发行人律师对上述第（5）项核查并发表明确意见。

请保荐机构及发行人律师结合公司主要产品、研发投入、科研配备等因素进一步核查发行人是否符合《上海证券交易所科创板股票发行上市审核问答》第9问的相关规定，并发表明确核查意见。

回复：

一、发行人披露

(一) 利血生片的原研方名称，发行人取得利血生片相关工艺技术的时间和取得方式，相关权属是否存在争议或纠纷，发行人是否具备生产和销售利血生片/利可君片所需要的全部许可、资质或批件；

发行人已于招股说明书“第六节 业务与技术”之“二、发行人所处行业基本情况”之“(四) 发行人行业发展状况、技术水平及竞争格局”之“2、发行人主要产品的技术水平、特点及技术转化情况”之“(1) 利可君片的技术水平、特点及技术转化情况”补充披露如下：

②公司利可君片的取得过程

利可君片曾用名利血生片。镇江制药厂为利血生片的原研方。

1982年12月，因国家政策“全民所有制与集体所有制分离管理”，利血生片由镇江制药厂划入镇江市第二制药厂生产，江苏省卫生厅出具《关于同意生产乳糖酸红霉素等药品的批复》（苏卫药政（82）第210号），同意镇江市第二制药厂生产利可君片、乳糖酸红霉素等品种药品，其中利可君片的批准文号为“苏卫药准字（82）2288-3号”。

1996年7月，江苏省卫生厅出具《关于同意镇江吉贝尔药业有限公司调整生产范围的批复》（苏卫药政（96）第200号），同意镇江二药厂片剂车间和硬胶囊车间及现有生产品种划归镇江吉贝尔。

2001年12月，经江苏省药品监督管理局批复，利可君片（药品名称：利血生片）药品批准证书由镇江吉贝尔转入公司；2002年初，公司取得江苏省药品监督管理局核发的利可君片的药品批准证书。

至此，公司根据江苏省卫生厅、江苏省药品监督管理局等的批复，取得了利可君片的批准证书及原有相关工艺技术。公司自取得批准证书至今，已根据法律法规的要求办理完毕历次变更和续期手续，相关权属不存在争议或纠纷。

2002年12月，根据国家药品监督管理局《关于做好统一换发药品批准文号工作的通知》（国药监注[2001]582号）规定，公司取得利可君片现行批准文号的《药品注册证》，根据含量规格药品批准文号变更为国药准字H32025444（20mg）、国药准字H32025443（10mg），执行标准上升为国家标准（化学药品地标升国家药品标准第五册，标准编号：WS-10001-(HD-0428)-2002）。

此后历经五年左右时间，公司对利可君进行了二次开发，主要包括工艺优化、质量提升、方法学研究等综合研究，形成稳定可控的合成工艺，产品质量得到有效提升，临床疗效稳定显著，不良反应明显下降，用药安全得到有效保障。公司以二次开发的研究成果为基础向国家药监局提出新的质量标准申请并于2007年获批，标准编号：WS-10001-(HD-0428)-2002-2007。同时，公司综合二次开发的研究成果申报了国家发明专利并取得授权（专利号：ZL200510041037.X），形成多层次技术壁垒和保护。

目前，公司已具备生产和销售利可君片所需要的全部许可、资质或批件，并完成了多次药品批件再注册，具体资质如下：

序号	资质名称	证书编号	许可内容
1	营业执照	/	经营范围：生产片剂、硬胶囊剂、滴眼剂、乳膏剂（含激素类）、软膏剂、凝胶剂、原料药、中药前处理和提取、二类精神药品
2	药品生产许可证	苏 20160392	生产范围：生产片剂、硬胶囊剂、滴眼剂、乳膏剂（含激素类）、凝胶剂、软膏剂、原料药、中药前处理和提取、二类精神药品
3	GMP证书	JS20180874	认证范围：片剂、硬胶囊剂、乳膏剂（激素类）、凝胶剂、滴眼剂、中药前处理及提取
4	药品注册证 （10mg利可君片）	0069728	国药准字H32025443
5	药品注册证 （20mg利可君片）	0069734	国药准字H32025444

(二) 具有利可君片的生产批准文号企业名单、年生产量、销售金额、与发行人的合作关系等相关情况, 说明上述企业对公司第一大收入来源利可君片的经营影响, 是否存在纠纷, 合作关系是否合规, 发行人是否构成原料药垄断

发行人已于招股说明书“第六节 业务与技术”之“二、发行人所处行业基本情况”之“(四) 发行人行业发展状况、技术水平及竞争格局”之“2、发行人主要产品的技术水平、特点及技术转化情况”之“(1) 利可君片的技术水平、特点及技术转化情况”补充披露如下:

③国内利可君片生产企业情况及对公司的影响

国家药品监督管理局网站显示, 共有 17 家生产企业取得 19 项利可君片相关的生产批件, 具体名单如下:

序号	生产企业	规格	批准文号
1	江苏吉贝尔药业股份有限公司	20mg	国药准字 H32025444
2		10mg	国药准字 H32025443
3	上海金山制药有限公司	10mg	国药准字 H31022464
4	江苏四环生物制药有限公司	10mg	国药准字 H32025539
5	江苏长江药业有限公司	10mg	国药准字 H32025559
6	华北制药股份有限公司	10mg	国药准字 H13023493
7	哈药集团世一堂制药厂	20mg	国药准字 H23022989
8		10mg	国药准字 H23022988
9	陕西孙思邈高新制药有限公司	10mg	国药准字 H61022538
10	西南药业股份有限公司	10mg	国药准字 H50021860
11	苏州第壹制药有限公司	10mg	国药准字 H32025430
12	甘肃兰药药业有限公司	10mg	国药准字 H20073532
13	广州白云山光华制药股份有限公司	10mg	国药准字 H44024295
14	山东健康药业有限公司	10mg	国药准字 H37023176
15	天方药业有限公司	10mg	国药准字 H41024346
16	北京万辉双鹤药业有限责任公司	10mg	国药准字 H11021755
17	东北制药集团沈阳第一制药有限公司	10mg	国药准字 H21022575
18	上海寿如松药业泌阳制药有限公司	10mg	国药准字 H41024605
19	浙江瑞新药业股份有限公司	10mg	国药准字 H33022068

除发行人外，上述生产企业未公开披露利可君片的生产情况；米内网数据库显示，利可君片在各公立医疗机构的销售均由发行人实现，不存在其他生产企业销售利可君片的情形。

公司是唯一拥有利可君原料药生产资质（药品批准文号：国药准字H32025409）的企业，且未查询到国外生产利可君原料药企业的相关信息，且公司生产的利可君原料药仅为自用，不存在对外销售的情形，亦不存在委托或其他生产企业合作生产利可君原料药或制剂的情况。根据《药品管理法》“禁止使用未按照规定审评、审批的原料药生产药品”的规定，公司既是利可君原料药的独家生产企业，也是唯一有能力实际生产和销售利可君片的企业。

因此，上述具有利可君片药品批准文号的企业未对公司利可君片的经营产生影响。此外，公司与上述企业不存在合作关系，亦不存在纠纷。

④发行人不构成原料药垄断

《中华人民共和国反垄断法》第三条规定，垄断行为包括经营者达成垄断协议、经营者滥用市场支配地位、具有或者可能具有排除、限制竞争效果的经营者集中。发行人不构成原料药垄断，原因如下：

a、发行人不属于经营者达成垄断协议的行为

根据《中华人民共和国反垄断法》的规定，经营者达成垄断协议系指与具有竞争关系的经营者达成排除、限制竞争的协议、决定或者其他协同行为。垄断协议的具体类型如下：

垄断协议类型	具体内容
与具有竞争关系的经营者达成的垄断协议	1、固定或者变更商品价格
	2、限制商品的生产数量或者销售数量
	3、分割销售市场或者原材料采购市场
	4、限制购买新技术、新设备或者限制开发新技术、新产品
	5、联合抵制交易
	6、国务院反垄断执法机构认定的其他垄断协议
与交易相对人达成的垄断协议	1、固定向第三人转售商品的价格
	2、限定向第三人转售商品的最低价格
	3、国务院反垄断执法机构认定的其他垄断

垄断协议类型	具体内容
	协议

发行人自取得利可君原料药生产批件以来，未与具有竞争关系的竞争者或交易相对人签署过任何关于利可君原料药采购或销售的协议，因此发行人不存在与具有竞争关系的经营者达成排除、限制竞争的协议、决定或者其他协同行为。

b、发行人不属于经营者滥用市场支配地位的行为

根据《中华人民共和国反垄断法》的规定，禁止具有市场支配地位的经营者从事下列滥用市场支配地位的行为：（1）以不公平的高价销售商品或者以不公平的低价购买商品；（2）没有正当理由，以低于成本的价格销售商品；（3）没有正当理由，拒绝与交易相对人进行交易；（4）没有正当理由，限定交易相对人只能与其进行交易或者只能与其指定的经营者进行交易；（5）没有正当理由搭售商品，或者在交易时附加其他不合理的交易条件；（6）没有正当理由，对条件相同的交易相对人在交易价格等交易条件上实行差别待遇；（7）国务院反垄断执法机构认定的其他滥用市场支配地位的行为。

发行人自取得利可君原料药生产批件以来，未有其他经营者向发行人采购利可君原料药的情况，发行人不存在《中华人民共和国反垄断法》规定的滥用市场支配地位损害竞争的行为。

c、不属于具有排除、限制竞争效果的经营者集中的行为

根据《中华人民共和国反垄断法》的规定，经营者集中包括经营者合并、经营者通过取得股权或者资产的方式取得对其他经营者的控制权、经营者通过合同等方式取得对其他经营者的控制权或者能够对其他经营者施加决定性影响。

发行人自取得利可君原料药生产批件以来，不存在与其他经营者就利可君相关事项发生任何交易或签署任何协议的情形，不存在《中华人民共和国反垄断法》规定的经营者集中的情形。

发行人未与拥有利可君片生产批件的企业存在诉讼、纠纷，亦未曾因垄断利可君原料市场受到监管部门调查或处罚的情形。

综上，发行人不构成原料药垄断。

（三）使用易于投资者理解的语言充分披露公司对于利可君原料药的多层次技术壁垒和保护的具体内容

公司通过对利可君进行二次开发，系统性地对利可君的生产工艺、产品质量和检测方法分别进行优化、提升和方法学研究，使得利可君的有关物质得到了很好的控制，稳定了各步反应的收率和产品纯度，利可君原料药实际有效含量达到99%以上，总杂低于1%，确保利可君产品质量稳定可控，临床疗效稳定、安全。

特点	二次开发的利可君
安全性高	不良反应发生率为百万分之的级别，属于十分罕见（国际医学科学组织委员会（CIOMS）十分罕见为万分之一）
质量有效提升	原料药含量从95%左右上升到99%以上，总杂低于1%
临床价值高	疗效稳定、显著，广泛应用在了内分泌科、精神科、传染科、肿瘤科、血液科等多个科室
覆盖面广	覆盖全国数千家医院，基本覆盖国内三甲医院，2018年度用药人次超过500万

二次开发形成利可君原料药的多层次技术壁垒和保护如下表，具体内容详见招股说明书“第六节 业务与技术”之“七、发行人的核心技术和研发情况”之“（一）公司主要产品的核心技术情况”之“2、主要产品核心技术的先进性”之“（1）利可君原料及制剂相关技术”。

序号	多层次的技术壁垒和保护
1	形成专有技术秘密
2	确定先进的检测方法
3	提出现行国家标准，并获相关专利授权
4	难以突破的利可君仿制壁垒

发行人已于招股说明书“第六节 业务与技术”之“七、发行人的核心技术和研发情况”之“（一）公司主要产品的核心技术情况”之“2、主要产品核心技术的先进性”补充披露如下：

（1）利可君原料及制剂相关技术

公司是利可君原料药的独家生产企业，利可君片国家药品标准的起草单位，国家药品标准品的唯一提供企业。公司通过对利可君进行二次开发，系统性地对利可君的生产工艺、产品质量和检测方法分别进行优化、提升和方法学研究，形成稳定可控的合成工艺，产品质量得到有效提升，临床疗效稳定显著，不良反应明显下降，用药安全得到有效保障；采用高效液相色谱检测方法代替手工操作的

化学滴定方法，形成了现行的利可君片国家药品标准；综合研究成果申报国家发明专利并取得授权。

特点	二次开发的利可君
安全性高	不良反应发生率为百万分之的级别，属于十分罕见（国际医学科学组织委员会（CIOMS）十分罕见为万分之一）
质量有效提升	原料药含量从 95%左右上升到 99%以上，总杂低于 1%
临床价值高	疗效稳定、显著，广泛应用在了内分泌科、精神科、传染科、肿瘤科、血液科等多个科室
覆盖面广	覆盖全国数千家医院，基本覆盖国内三甲医院，2018 年度用药人次超过 500 万

公司利可君原料及制剂相关技术的先进性具体体现如下：

①形成专有技术秘密

根据临床医生反馈、患者投诉以及临床走访调研发现，采用原有工艺生产的利可君原料药制备的利可君片，不同批号的产品在临床使用中疗效不一致、不稳定，不良反应时有发生，难以有效保障用药安全。

公司通过初步研究发现，原有生产工艺原料实际含量偏低，且杂质含量高，直接影响其临床疗效和安全性。此外，利可君开发时间较早，原有生产工艺少有内控标准及参数，生产设备、检验仪器等多方面受制于当时的条件，很难达到精确可控的要求。因此，公司决定对利可君进行二次开发，系统性地对利可君的生产工艺、产品质量和检测方法分别进行优化、提升和方法学研究。公司为此成立专题研究小组，历时五年左右的时间，从起始原料研究着手，研究制定内控标准，对生产工艺的反应条件和工艺参数进行优化和控制，使得利可君的有关物质得到了很好地控制，稳定了各步反应的收率和产品纯度，利可君原料药含量达到 99% 以上，总杂低于 1%，确保利可君产品质量稳定可控，临床疗效稳定、安全。

公司对利可君原料药及制剂在各阶段的优化与提升具体体现如下：

项目	原有生产工艺	二次开发的生产工艺		
		开发过程	结论	意义
反应路线	反应工艺落后，可控性差，质量波动大	从杂质控制、成本控制、生产周期等方面考虑，对反应物料，工艺路线进行设计和筛选，并用正交设计进行工艺优化和验证，确定最合适的生产工艺	反应工艺可控，重现性好	缩短生产周期，减少生产环节，减少杂质产生，有效控制产品质量
反应条件	反应速度快，易燃易爆；只能冬季生产	通过多次试验研究，确定反应条件	反应相对温和；全年可以生产	安全性高、生产能力得以大幅度提升
废物排放	原料 2 残留量高、废物排放量大、气味大	通过控制物料质量、配比和反应过程，使反应彻底	原料 2 残留量低、废物排放量降低、气味减小	降低废气排放量、减少污染
起始原料	质量控制	按照《化学药物质量控制研究技术指导原则》开展全面的质量方法学研究，开发出企业内控标准	公司制定内控标准，供应商根据内控标准要求提供起始原料，全面提升了起始原料的质量；含量要求标准化；含量采用气相色谱法，精准控制	通过企业内控标准，从源头降低了杂质来源及杂质产生
	原料 1		含量： $\geq 90\%$ ； 化学法测定，误差大； 水分：不控制	
	原料 2		含量： $> 98\%$ ； 化学法测定，误差大	
	原料 3		含量： $> 95\%$	

项目		原有生产工艺	二次开发的生产工艺		
			开发过程	结论	意义
中间体	制备工艺	收率低、杂质含量高、质量不稳定	1. 在催化剂量不变的情况下，通过增加其浓度而使反应更彻底； 2. 通过蒸馏乙醇带出部分水分，从而减少原料和设备及内环境中的水分对无水反应的影响，使反应转化更彻底； 3. 通过细化控制加料温度和加料速度使反应平稳进行，从而使反应进行更彻底； 4. 通过蒸出部分溶剂，从而实现中间体粗品和水的有效分离，提高收率和质量，减少污染； 5. 改进蒸馏真空系统，使真空度更好，抽气量更大，从而使蒸馏时温度降低，从而减少因中间体在温度较高时不稳定而造成的破坏。		收率提高、减少杂质产生，提高产品质量，减少环境污染
	蒸馏温度	最高温度较高，易破坏	从杂质、得率等方面考虑，对蒸馏温度通过对比试验对多个温度范围进行筛选	通过改进真空系统，选择最佳蒸馏温度	保证中间体质量稳定，提高产品收率
	质量	折光率：未控制	选择多种控制纯度的方法进行研究	确定折光率含量作为纯度的内控标准	精准控制纯度，确保产品质量稳定
含量：未控制		通过系统数据收集分析，制定含量检测方法	含量精准控制	保证质量稳定	
成品	缩合反应温度	温度控制范围宽，易引起产品质量波动	从杂质情况、收率等多方面考虑，通过对比试验选择多个反应温度进行筛选，并进行系统工艺研究，确定反应温度	确定了最佳温度控制范围，采取实时监控	减少杂质产生，保证产品质量
	洗涤	不能有效除去杂质残留	研究利可君原料和杂质的溶解度情况，筛选多种溶媒进行考察，并用化学方法监控杂质是否已洗净	确定合适的洗涤溶媒配比和洗涤条件	杂质残留极少，保证产品质量
	设备改进	电机速度和搅拌效果不好，反应转化率较差	通过增加搅拌电机速度和改变搅拌桨的形状提高搅拌效果	提高反应转化率	收率提高，杂质减少，保证产品质量
	干燥	温度控制范围宽，易引起产品质量波动	改进真空系统，通过对比试验对干燥温度设定多个范围进行筛选	确定了最佳温度控制范围，采取实时监控	减少杂质产生，确保产品质量稳定

项目	原有生产工艺	二次开发的生产工艺		
		开发过程	结论	意义
杂质情况	原标准杂质控制不严，实际杂质种类多，总杂含量偏高，产品纯度偏低	现标准完善杂质控制，杂质种类少，总杂限度要求不得大于1%，实际总杂均低于0.5%		
批次之间差异	不稳定，差异较大	质量可控、稳定		

公司从反应设备、反应路线、反应条件、起始原料、中间体、成品等对生产工艺进行了优化。通过质量内控标准，降低杂质产生风险，使得利可君的有关物质得到了很好地控制；通过确定生产过程各关键控制点的最佳参数，稳定了各步反应的收率和产品纯度，进而确保利可君产品质量稳定可控，临床疗效稳定、安全。

公司通过对利可君生产工艺的优化，形成了稳定可控的合成工艺，有效保障利可君产品质量稳定，该生产工艺作为公司的专有技术秘密，构成了生产利可君原料及制剂的技术壁垒。

②确定先进的检测方法

公司根据二次开发后的工艺技术生产的产品，进一步进行含量和有关物质检测方法的优化，采用高效液相色谱检测方法替代原化学滴定方法，通过全面方法学研究寻找到合适的检测条件，对流动相、流速、色谱柱、吸收波长等检测参数分别进行优化，开发出了针对利可君原料及制剂含量的高效液相检测方法。

公司进行方法学研究形成了以下研究成果：

研究项目	研究过程	结论
色谱柱选择	采用 C18、CN、C8、苯基、硅胶等不同填料的色谱柱进行筛选。结果发现，只有 C18 和 CN 柱能获得较好色谱分离，尤其以 C18 柱的分离效果更好。	确定 C18 柱进行后续研究。
流动相的选择	首先比较了甲醇-水、甲醇-乙腈、水-乙腈等多种流动相体系，最终选定水-乙腈体系； 针对该体系，设计了水-乙腈比例分别为 (1)20:80，(2)35:65，(3)50:50，(4)58:42，(5)60:40，(6)80:20 的 6 种方案，试验表明，采用流动相(1)、(2)及(3)出现一个大的宽峰且拖尾不对称，流动相(5)及(6)保留时间太长，采用流动相(4)，保留时间适中，且样品与杂质、降解产物能得到较好分离。 进一步考察了流速和柱温，确定流速和柱温分别为 1.0ml/min 和 30℃时分离较好。 研究发现在流动相中加入冰醋酸后，能很好地改善峰形，因此考察了不同浓度冰醋酸的影响，所考察的冰醋酸的浓度分别为 0.1%，0.2%，0.3%，0.4%，0.53%，0.75%，结果表明，冰醋酸浓度大，洗脱快，峰形好，拖尾因子小，但噪声大，当冰醋酸的浓度 $\geq 0.4\%$ 时，噪声干扰明显。	选择水-乙腈-冰醋酸 (58:42:0.3) 作为流动相。
检测波长的选择	用流动相溶解利可君，配制成质量浓度约为 $30\text{mg} \cdot \text{L}^{-1}$ 溶液，用分光光度计进行扫描，样品只具有末端吸收，所以选择 210nm 为检测波长。	选择 210nm 为检测波长。

研究项目	研究过程	结论
专属性试验	考察利可君经高温和光照破坏,利可君溶液经酸、碱、氧化破坏,HPLC 分离。结果表明,利可君对光、热相对稳定;溶液条件下对酸、碱、氧化均不稳定;降解产物对利可君主峰均无干扰,证明新方法专属性良好。	降解产物对利可君主峰均无干扰,证明新方法专属性良好。
检测限 (LOD)	检出限为被测物质给出的可响应信号的最小量,采用 3 倍的信噪比测定得出。用确定的方法配制利可君对照品溶液,逐级稀释,确定检测限。	检测限为 0.5 μ g/ml
定量限 (LOQ)	定量限为能准确定量的被测物质的最小浓度,采用 10 倍的信噪比测定得出。用确定的方法配制利可君对照品溶液,逐级稀释,确定定量限。	定量限为 2.0 μ g/ml。
线性关系	称取利可君对照品适量,逐级稀释成供试品溶液。分别进样 20 μ l,以利可君总峰面积(A)为纵坐标,以浓度 C (μ g/ml)为横坐标,进行线性回归。	有良好的线性关系
进样精密度试验	配制利可君的对照品溶液,重复进样 5 次,用峰面积考察精密度。	精密度良好
中间精密度	在不同日期、由不同分析人员,分不同高效液相色谱系统测定利可君原料药。	中间精密度良好
稳定性试验	取利可君的对照品溶液分别在室温下放置不同时间,精密量取 20 μ l 注入液相色谱仪,记录利可君的峰面积。	7 小时内含量稳定
重复性试验	精密称取本品适量(五份),照对照品溶液的配制法配制,精密量取 20 μ l 注入液相色谱仪,每份各进 2 针。	重复性良好
加样回收率试验	按处方取利可君对照品与辅料适量,精密称定,用与供试品相同的方法配成三个浓度的溶液,每个浓度的溶液 3 份,精密量取 20 μ l,注入液相色谱仪,以外标法计算。	高效液相法测定本品含量,方法回收率好。

在上述实验条件下,仪器的精密度、指标成分的稳定性、方法的重现性和加样回收率等指标表现均较好,符合现代化的检测要求。

公司二次开发后采用的高效液相检测方法与原检测方法相比较,具有明显的先进性,具体见下表:

项目	原检测方法	现检测方法
检测技术	化学滴定法	高效液相色谱法
操作便利性	操作繁琐,个体差异大	操作简便,稳定性强
准确度	准确度低,主观性强,偏差较大	准确度和精密度高,偏差很小
灵敏度	低	高
专属性	差,检测含量高于产品实际含量	强,能够真实反映产品的实际含量
杂质检测	没有专项的杂质控制要求	限度要求不得大于 1%

高效液相检测方法克服原有测定方法的缺陷,专属性强,便于操作,准确性、灵敏度及可靠性均高于原方法,更好的控制产品质量,是一种更为先进的检测技术方法。

③有效保障用药安全

根据国家全面提升药品质量，保障药品的安全、有效、可及的要求，二次开发后的工艺下生产出的利可君质量得到有效保障，安全性得到极大提高，不良反应发生率十分罕见。

按照原工艺生产的利可君实际有效含量假象偏高，实际含量偏低，杂质实际含量较高，无法达到现行国家药品质量标准，无法有效保障用药安全。公司采用二次开发后的含量检测方法对按照原生产工艺生产的符合原国家药品标准的合格样品（040212、040213、040214）重新进行含量检测，结果如下：

批号	原工艺下原含量检测方法 检测含量	二次开发后的含量检测方法 检测含量	原工艺实际含量范围
040212	100.4%	96.5%	95.3%-96.5%
040213	100.1%	96.2%	
040214	99.7%	95.3%	

二次开发后的工艺下生产出的利可君产品含量显著提高，质量稳定可控，有效降低了不良反应发生，保障用药安全。公司 2018 年生产的利可君含量与原工艺生产的利可君实际含量对比如下：

项目	含量	备注
原工艺实际含量范围	95.3%-96.5%	药品的含量是药品质量控制的主要指标，其为标示量的范围越小表明药品的均一性越高
现行国家标准	98.0%-102.0%	
2018 年批次	99.0%-101.0%	

根据国家药品不良反应监测中心数据反馈，利可君片 2016 年不良反应发生率为 0.030/10000，2017 年不良反应发生率为 0.023/10000，2018 年不良反应发生率为 0.023/10000，不良反应发生率属于十分罕见。

④实现临床广泛应用

公司二次技术开发成效显著，通过临床医生反馈、临床走访发现，二次开发后工艺技术生产的利可君原料制备的利可君片在临床使用中反映较好，疗效显著、稳定，不良反应十分罕见。

利可君片被广泛应用在了肿瘤科、内分泌科、精神科、传染科、血液科等多个科室。销售覆盖全国数千家医院，基本覆盖国内三甲医院。利可君片的限定日

剂量为 60mg，按照用药周期一个月估算，2018 年度利可君片用药超过了 500 万人次。

公司利可君片销售实现覆盖的代表性医院见下表：

城市	名称
北京	中国医学科学院北京协和医院
	中国人民解放军总医院（原解放军第三零一医院）
	北京大学第一医院
	北京大学第三医院
	北京大学人民医院
	中国医学科学院阜外医院
	北京肿瘤医院
上海	上海交通大学医学院附属瑞金医院
	复旦大学附属中山医院
	复旦大学附属华山医院
	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
广州	中山大学附属第一医院
	南方医科大学南方医院
杭州	浙江大学医学院附属第一医院
	浙江大学医学院附属第二医院
武汉	华中科技大学同济医学院附属同济医院
	华中科技大学同济医学院附属协和医院
长沙	中南大学湘雅二医院
	中南大学湘雅医院
南京	江苏省人民医院（南京医科大学第一附属医院）
成都	四川大学华西医院
沈阳	中国医科大学附属第一医院
郑州	郑州大学第一附属医院

⑤提出现行国家标准，并获相关专利授权

公司在利可君二次开发的基础上，提出了现行的国家药品标准。现行国家药品标准在有关物质、含量均匀度、溶出度、色谱条件与系统适用性试验、含量测定等方面作出了严格的规定，以保障药品的安全、有效、可及。

同时，公司综合二次开发的研究成果，将工艺优化、质量提升和方法学研究等综合申报了“一种利可君制剂的质量检测方法”的国家发明专利并取得授权（专利号：ZL200510041037.X），该专利获得了第五届江苏省专利奖“优秀奖”。

国家药品标准的提出以及对质量检测方法进行专利保护，从法律层面进一步保护了公司利可君相关的核心技术，形成了多层次壁垒和保护。

⑥难以突破的利可君仿制壁垒

按照《关于发布化学药品新注册分类申报资料要求（试行）的通告》《手性药物质量控制研究技术指导原则》《化学药物原料药制备和结构确证研究的技术指导原则》《已有国家标准化学药品研究技术指导原则》等法规要求，仿制利可君需要进行包括但不限于以下项目的研究：

a、构型研究：结合合成路线以及各种结构确证手段对产品的结构进行解析，对于手性药物，由于手性药物的不同立体异构体在药效、药代及毒理等方面都可能存在差异（利可君为手性药物），在原料药制备工艺研究时，应根据手性中心的引入方式，采取有效的过程控制手段，严格控制手性原料与每步反应产物的光学纯度，确保仿制药在构型上与被仿药一致。

b、晶型研究：对于多晶型药物，由于不同工艺可能导致晶型不一致，利可君作为难溶性药物，因不同的晶型溶解度可能不一致，从而影响药物在体内的吸收，进而影响其疗效，因此仿制药的晶型需要与被仿药一致。

c、检测方法研究：仿制药的研究目标是要达到与已上市产品安全性、有效性上的一致性，即研制产品的疗效与已上市产品相当、安全性不低于已上市产品。不同生产单位实现这一目标的药学基础可能不同，即可能会采用不同的原料药制备工艺，这可能导致产品质量控制方法的不同。因此，在已有国家标准药品的研究中，不能机械地套用已有的国家标准，需要以研制产品与已上市产品安全性、有效性一致为目标，针对具体品种制定个性化注册标准，在质量控制的项目、检测方法和限度等方面进行全面、系统的质量控制研究。

d、有关物质研究：应与已上市同品种药品进行全面的质量对比研究，研制产品的杂质种类需与已上市产品一致，如有手性杂质，需要进行手性杂质制备、分离、纯化，并与已上市产品一致。若有不同，需要按照《化学药物杂质研究技术指导原则》的要求进行对比研究，分析研制产品和已上市产品中杂质的种类和含量情况。如果研制产品中杂质的含量超出了国家标准规定，或者研制产品中含有已上市产品中未含有的新杂质，则需要分析杂质的安全性并提供有关数据，必要时应进行相关的安全性试验。

e、稳定性研究：总结所进行的稳定性研究的样品情况、考察条件、考察指标（包括杂质、手性杂质、晶型等）和考察结果，对变化趋势进行分析，并与原

研药及药典收载的同品种的要求进行比较，仿制药的稳定性不得更差。

f、生产工艺和检测技术研究：利可君生产工艺和检测技术有机结合，相辅相成。公司以二次开发的研究成果形成了现行的国家药品标准，仿制利可君需确保有效成分含量符合国家标准，需突破公司已有的专有技术秘密，或开发出一种全新的利可君制备工艺；另外，公司将二次开发的综合研究成果申报了“一种利可君制剂的质量检测方法”的发明专利并取得授权，仿制利可君需避免侵犯公司已有的专利的保护，研究开发新的检测方法。

利可君原料药为公司独家品种，利可君为多手性中心的化合物，多个非对映异构体同时存在，公司综合二次开发的研究成果，将利可君工艺的优化和质量标准的提升相辅相成，为该产品的保护形成了有效的技术壁垒。同时将工艺优化、质量提升和方法学研究等综合申报了国家发明专利并取得授权。

如要仿制利可君原料药，按照药品生产及仿制的相关法规要求，需要开展大量的研究工作，具体如下：

研究项目	研究内容	难点
构型	合成工艺研究中，从起始原料开始，到每一步中间体，必须都要进行手性控制，确保终产品中各个手性化合物的比例与公司利可君一致	公司是利可君国家药品标准品的唯一原料来源，也是国内唯一具有利可君原料药生产资质的企业，公司二次开发后的生产工艺得到显著改进，在技术上较难突破，且属于未公开技术。而采用不同合成工艺产生的各个手性化合物的比例不同，因此利可君原料药想要达到与公司生产的原料药或者与国家标准品一致较难。
晶型	需要进行各种重结晶溶媒的筛选研究，包括混合溶媒的比例筛选，还要考察重结晶过程中温度、搅拌速度的控制	不同结晶溶媒，不同结晶条件，包括结晶温度、搅拌速度等均会导致形成不同的晶型或者混晶，因此，在晶型上与公司利可君原料药一致较难。
检测方法	不同的生产工艺，需要针对该工艺，按照《化学药物质量控制研究技术指导原则》进行全面的质研究，并制定含量和有关物质检测方法	公司综合二次开发的研究成果，将工艺优化、质量提升和方法学研究等综合申报了国家发明专利并取得授权。因此仿制企业需要避开专利，开发出一种新的含量和有关物质的检测方法难度较大。
有关物质	结合自身生产工艺进行全面的杂质谱分析，需要分析工艺中原辅料可能引入的杂质，反应过程中可能产生的副产物，以及储藏过程中产生的降解杂质，并分析其去向，确定哪些杂质作为已知杂质进行控制，并与公司利可君原料进行全面的质对比研究，杂质种类如与公司产品不一致，需要按照《化学药物杂质	因生产工艺不一致，导致产生的杂质情况不同，需要对新产生的杂质按照《化学药物杂质研究技术指导原则》进行研究，并分析其安全性，必要时进行相关的安全性试验。因此在技术上有很大难度，还需要投入大量的时间和费用。

研究项目	研究内容	难点
	研究《技术指导原则》进行研究，如含有新的未知杂质，则需要分析杂质的安全性并提供有关数据，必要时进行相关的安全性试验	
稳定性	需要按照《原料药与制剂稳定性试验指导原则》开展影响因素试验、长期试验和加速试验总结所进行的稳定性研究的样品情况、考察条件、考察指标（包括杂质、手性杂质、晶型等）和考察结果，对变化趋势进行分析。	与公司的利可君原料药进行比较，稳定性不得更差。

多年来，国内已有多家药企申报仿制利可君，截至目前均未获批准。至今，国内外未见有利可君原料药被成功仿制。

综上，公司利可君在二次开发后，形成了生产工艺的专有技术秘密，提出了现行的国家标准，还对质量检测方法进行专利保护，形成了多层次的技术壁垒和保护，很难被仿制。公司目前仍然是唯一拥有利可君原料药生产资质的企业，既是利可君原料药的独家生产企业，也是唯一有能力实际生产和销售利可君片的企业。因此，利可君的生产工艺和检测技术具有先进性，处于行业领先水平。

（四）利可君片在终端医院各科室的运用情况，与升白领域主流生物制剂在适应症状、应用场景方面是否存在差异，量化分析利可君片与主流生物制剂在体现升白效果的相关指标或参数的对比情况，充分论述利可君片是否存在被生物制剂淘汰、替代的风险

发行人已于招股说明书“第六节 业务与技术”之“二、发行人所处行业基本情况”之“（四）发行人行业发展状况、技术水平及竞争格局”之“1、发行人主要产品所在细分市场的发展情况”补充披露如下：

（1）升白药物市场情况

发行人的主要产品利可君片用于预防、治疗白细胞减少症，所在细分市场情况如下：

公司利可君片广泛应用于内分泌科、精神科、传染科、肿瘤科、血液科、内科、外科、妇科、儿科等科室。

根据国家卫生计生委、国家中医药管理局于 2014 年 11 月 20 日发布的《关于加强医疗卫生机构统方管理的规定》：“医疗机构不得以任何形式向医药营销人员、非行政管理部门或未经行政管理部门授权的行业组织提供医疗卫生人员个人

或科室的药品、医用耗材用量信息，并不得为医药营销人员统计提供便利”。因此，公司无法准确获取利可君片在终端医院各科室的具体运用情况。

以利可君片为代表的升白药化学制剂价格远低于生物制剂（以主流的聚乙二醇化重组人粒细胞刺激因子注射液为例，2018年平均中标价1,724.94元/支），由于二者在价格上的差距，尽管化学制剂的销量逐年增长，但总体市场份额小于生物制剂。利可君片与主流的生物制剂比较情况如下：

药品名称	利可君片	聚乙二醇化重组人粒细胞刺激因子注射液
适应症	预防、治疗白血球减少症及血小板减少症。	适用于非骨髓性癌症患者在接受易引起临床上显著的发热性中性粒细胞减少症发生的骨髓抑制性抗癌药物治疗时，降低以发热性中性粒细胞减少症为表现的感染的发生率。
应用场景	用于内分泌科、精神科、传染科、血液科、肿瘤科、风湿科等科室中预防和治疗白细胞减少。	主要用于肿瘤科病人因放化疗引起的中性粒细胞急剧下降的治疗。
不良反应	尚未发现有关不良反应报道。 根据国家药品不良反应监测中心数据反馈，利可君片2016年不良反应发生率为0.030/10000，2017年不良反应发生率为0.023/10000，2018年不良反应发生率为0.023/10000，该药不良反应发生率属于十分罕见。	1、骨骼肌肉痛； 2、便秘、恶心、呕吐、腹泻、纳差； 3、乏力、发热、头晕、失眠、心率及心律紊乱； 4、具有潜在的免疫原性。 据国外同类药物研究报道，还可能引起以下极少见不良反应：脾破裂、急性呼吸窘迫综合征、严重过敏反应、镰状细胞反应、对肿瘤恶性细胞生长的潜在刺激反应。
注意事项	1. 本品性状发生改变后，禁止使用。 2. 请放在儿童不易拿到之处。 3. 急、慢性髓细胞白血病患者慎用。	包括但不限于以下： 1. 本品应在化疗药物给药结束后48小时内使用。 2. 请勿在使用细胞毒性化疗药物前14天到化疗后24小时内注射。 3. 使用本品过程中应注意血常规的监测，特别是中性粒细胞计数的变化情况。 4. 如使用本品出现过敏症状或疑似过敏症状，需对症治疗，如重复使用本品后过敏症状仍出现，建议不再使用本品。 5. 本品仅供在医生指导下使用。
规格	20mg，48片	1ml：3mg
2018年平均中标价	47.28元/盒	1,724.94元/支

利可君片及升白生物制剂在适应症、应用场景均存在差异，实际应用中的升白效果如下：

①肿瘤科室用药

骨髓抑制通常发生在化疗后，最先表现为白细胞下降，而中性粒细胞占白细胞的 50%-70%，是外周血循环和免疫系统中含量最丰富的白细胞，《肿瘤放化疗相关中性粒细胞减少症规范化管理指南》指出¹：“通过对 17 项使用 rhG-CSF（重组人粒细胞集落刺激因子）的随机试验（包含 3,493 例成人实体瘤和淋巴瘤患者）进行分析，结果显示 rhG-CSF 可降低 46% 的 FN（中性粒细胞减少伴发热）发生风险，其中 PEG-rhG-CSF（聚乙二醇化重组人粒细胞刺激因子）可显著降低 92.3% 的 FN 发生风险。一项纳入了 13 项试验 1,518 例患者的荟萃分析中，给予治疗性 rhG-CSF 后，患者的住院时间显著缩短，中性粒细胞恢复时间也缩短。”聚乙二醇化重组人粒细胞刺激因子注射液对化疗后的粒细胞减少有较好的疗效，限前次化疗曾发生重度中性粒细胞减少合并发热的患者。治疗时，使用细胞化疗毒性药物前 14 天到化疗后 24 小时内不得使用该药物，且会伴随部分不良反应。

利可君片可在放化疗全过程使用，不影响放化疗的效果，放化疗前服用利可君可有效预防骨髓抑制的发生，具有较好的提升白细胞的功效。研究表明²：在分化型甲状腺癌 I-131 放射治疗前服用利可君片可有效预防、治疗放射性核素 I-131 内照射导致的骨髓抑制不良反应。北京多家医院基于分化型甲状腺癌术后联合利可君治疗的临床研究³亦佐证，在放射性治疗前服用利可君片，治疗后白细胞计数与治疗前几无变化。

一项基于乳腺癌化疗后白细胞减少的临床疗效观察⁴提出：“临床上因放化疗引起的骨髓抑制，通常予造血生长因子获得改善，常用的包括 G-CSF、巨噬细胞集落刺激因子等，但是对于连续化疗，尤其是多次放疗的肿瘤患者，反复使用大量 G-CSF 易引起严重的骨髓抑制出现骨髓空虚。利可君可在化疗前后口服，使用

¹ 中国临床肿瘤学会指南工作委员会，肿瘤放化疗相关中性粒细胞减少症规范化管理指南。中华肿瘤杂志 2017 年 11 月第 9 卷第 11 期。

² 夏盛，分化型甲状腺癌术后 I-131 联合利可君治疗的临床价值。现代诊断与治疗。2019，Jul 30（14）。

³ 王荣福，王飞，李颖等，分化型甲状腺癌术后 I-131 联合利可君治疗的临床应用研究。标记免疫分析与临床。2014 年 2 月第 21 卷第 1 期。

⁴ 赵亚婷，张景华，姚艳敏等，利可君治疗乳腺癌化疗后白细胞减少的临床疗效观察。中国保健营养，2013.06。

后骨髓抑制程度降低尤其是白细胞下降发生率明显减少且无明显副作用，值得推广。”一项针对多种口服升白药治疗化疗引起的白细胞减少症的研究⁵指出：临床上对于白细胞下降幅度明显的患者使用 G—CSF 居多，其治疗效果较为肯定，但是费用昂贵，药效短暂，不良反应较多，不适合长期应用，而仅单用口服药物起效较慢，将针剂与口服升白药联合使用可以互相弥补不足，取得立竿见影的效果。

综上，利可君片在预防和治疗因放化疗引起的白细胞减少方面具有突出的作用。

②内分泌科用药

对于甲亢患者，毒性弥漫性甲状腺肿属于较为普遍的一种疾病类型，其病因以及疾病发病机制未有效明确，导致患者患病因素较多，患者患有器官特异性自身免疫系统疾病、环境因素以及遗传因素等均会导致，部分患者会表现出白细胞减少的现象。同时，治疗甲亢的甲巯咪唑、卡比马唑等药物也会引起白细胞下降。针对治疗甲亢合并白细胞减少的研究显示⁶，使用利可君配合甲巯咪唑治疗甲亢相较于对照组具有明显提高白细胞的功效，治疗情况如下：

组别	n	时间	白细胞	中性粒细胞
利可君组	45	治疗前	4.01	1.3
		治疗后	6.91	2.8
对照组	44	治疗前	3.99	1.4
		治疗后	4.22	1.7

若出现白细胞急剧下降的情形，临床上推荐使用重组人粒细胞刺激因子，但实际应用中该类情况较为少见。

③传染科用药

α 干扰素和聚乙二醇 α 干扰素等慢性乙型肝炎治疗药物存在外周血细胞降低等不良反应，主要表现为外周血血小板、中性粒细胞、白细胞数目降低，导致干扰素减量甚至停药，对患者抗病毒治疗的疗效造成了直接影响。在使用干扰素治

⁵ 张喜平，张翔，杨红健等，多种口服升白药物治疗化疗相关白细胞减少症的实验研究。中国临床药理学与治疗学。2015 Mar; 20 (3)。

⁶ 任玉琴，利可君治疗甲亢合并白细胞减少疗效观察。临床医药文献杂志。2016年第3卷第19期。

疗乙肝期间加用利可君片可以防治白细胞下降，提高患者抗病毒的疗效。基于 395 例干扰素治疗中应用利可君的临床研究⁷显示：“加用利可君组患者减少应用粒细胞刺激因子及干扰素减量及停药的机会，而未加用利可君组部分患者干扰素减量甚至导致少数患者停药。”

④精神科用药

利可君片亦广泛应用于精神科室。研究发现，抗精神病药物因抑制了骨髓造血功能或出现变态反应，会导致白细胞下降，是一种可逆的反应，主要出现于用药初期，如果能够早期发现，及早治疗，完全可以恢复正常⁸。一项基于 790 例抗精神病药物所致老年患者白细胞减少的治疗研究⁹表明：运用利可君片治疗因抗精神病药物引起的白细胞下降总有效率达到 91.90%，优于对照组，且利可君组一个月后的复发率为 6.58%，远低于对照组的 20.25%。服用精神病药物通常不会导致白细胞急剧下降，因此未见使用生物制剂治疗。

⑤其他科室用药

利可君片广泛应用于血液科、内科、外科、妇科、儿科等科室，对于预防和治理白细胞减少症具有显著疗效。

综上，利可君片的适应症、应用场景、使用方法均与主流生物制剂存在差异，利可君片与升白生物制剂不属于竞争产品。同时，生物制剂存在不良反应多、价格昂贵等问题，不适合长期服用；利可君片疗效显著、不良反应极为罕见且为国家低价药，不存在被生物制剂替代或淘汰的风险。

⁷ 张鸿飞，王丽旻，董漪等，慢性乙型肝炎患者聚乙二醇 α 干扰素与 α 干扰素治疗中应用利可君的临床研究。中华实验和临床病毒学杂志，2012年4月第26卷第2期。

⁸ 崔拥军，郝国建，许君胜等，抗精神病药所致白细胞改变的临床分析。河北医药，2009,12（18）：428-429。

⁹ 孔繁晔，抗精神病药物所致老年患者白细胞减少的治疗研究。中国民康医学，2014年4月第26卷上半月第7期。

(五) 说明目前药品监管部门对于此类上市年代较早、药品批准文件未标明具体分类的药品监管政策和管理措施，并分析说明随着政策变化，未来利可君片是否存在被认定为仿制药或无法继续取得生产批准文件等风险

发行人已于招股说明书“第六节 业务与技术”之“二、发行人所处行业基本情况”之“(四) 发行人行业发展状况、技术水平及竞争格局”之“2、发行人主要产品的技术水平、特点及技术转化情况”之“(1) 利可君片的技术水平、特点及技术转化情况”补充披露如下：

⑥药品监管部门对利可君片类似产品的管理情况

a、药品监管部门的监管政策和管理措施

《中华人民共和国药品管理法（2001 修订）》、国家药品监督管理局《关于做好统一换发药品批准文号工作的通知》（国药监注[2001]582 号）规定，取消药品地方标准，药品必须符合国家药品标准，对合法生产的药品实行了统一管理，保证人民用药的安全有效。公司根据相关要求对产品工艺及质量进行了研究，增加了溶出度、含量均匀度等检测项目，并取得了现行的国家药品批准文号（20mg：国药准字 H32025444、10mg：国药准字 H32025443）。

医药行业的监督体制、主要法律法规政策详见招股说明书之“第六节 业务与技术”之“二、发行人所处行业基本情况”之“(二) 所属行业的行业主管部门、行业监管体制、行业主要法律法规政策及对发行人经营发展的影响”。

目前，国家药品监管部门未对此类上市年代较早、药品批准文件未标明具体分类的药品发布针对性的监管政策和管理措施，该类药品按照《药品管理法》《药品注册管理办法》等法律法规与其他药品接受统一管理。

b、因药品监管政策变化将利可君片认定为仿制药的风险较小

药品注册是指国家药品监督管理局根据药品注册申请人的申请，依照法定程序，对拟上市销售药品的安全性、有效性、质量可控性等进行审查，并决定是否同意其申请的审批过程。不同的药品注册分类，具有不同的申报资料要求和申报程序，在获批注册时根据届时有效的分类规定予以确定。公司生产的利可君片属于根据届时有效的法律法规获批生产的新药。

最新的药品注册分类依据国家食品药品监督管理总局于 2016 年 3 月 4 日发布的《化学药品注册分类改革工作方案》确定，该方案对化学药品注册分类进行了调整，适用于方案发布实施后新受理的化学药品注册申请（包括临床、生产、进口注册申请）。该方案及历史上不同时期的药品注册管理办法，均未要求对已获批注册的药品重新认定或调整注册分类。

因此，利可君片的注册分类随着药品监管政策的变化而被认定为仿制药的风险较小。

c、利可君片无法继续取得生产批准文件等的风险较小

《药品注册管理办法》对于不予再注册的情形规定如下：

现行的《药品注册管理办法》	2019 年 9 月《药品注册管理办法 (修订草案征求意见稿)》
<p>第一百二十六条 有下列情形之一的药品不予再注册：</p> <p>（一）有效期届满前未提出再注册申请的；</p> <p>（二）未达到国家食品药品监督管理局批准上市时提出的有关要求的；</p> <p>（三）未按照要求完成 IV 期临床试验的；</p> <p>（四）未按照规定进行药品不良反应监测的；</p> <p>（五）经国家食品药品监督管理局再评价属于疗效不确、不良反应大或者其他原因危害人体健康的；</p> <p>（六）按照《药品管理法》的规定应当撤销药品批准证明文件的；</p> <p>（七）不具备《药品管理法》规定的生产条件的；</p> <p>（八）未按规定履行监测期责任的；</p> <p>（九）其他不符合有关规定的情形。”</p>	<p>第八十九条（不予再注册情形） 有下列情形之一的，不予再注册：</p> <p>（一）有效期届满前 6 个月未提出再注册申请的；</p> <p>（二）药品批准证明文件有效期内持有人不能履行持续考察药品质量、疗效和不良反应责任的；</p> <p>（三）未在规定时间内完成药品批准证明文件要求的研究工作且无合理理由的；</p> <p>（四）经上市后评价，属于疗效不确切、不良反应大或者因其他原因危害人体健康的；</p> <p>（五）未按照规定开展不良反应监测的；</p> <p>（六）按照《药品管理法》等规定应当撤销药品批准证明文件的；</p> <p>（七）其他不符合有关规定的情形。</p>

发行人的利可君片已经过多次再注册审批通过，严格按照规定开展不良反应监测，未因利可君片的质量、疗效、不良反应等原因而受到主管部门处罚，未被评价为疗效不确切、不良反应大或因其他原因危害人体健康，未发生《药品管理法》中规定的应当被撤销药品批准证明文件的情形。发行人将在利可君片《药品再注册批件》的期限届满前六个月向江苏省药品监督管理局申请药品批准文件再注册，不存在上述法律法规规定的不予再注册的情形，未来无法继续取得生产批准文件的风险较小。

二、保荐机构及发行人律师核查意见

(一) 保荐机构逐项核查并发表明确意见，请发行人律师对上述第(5)项核查并发表明确意见

保荐机构履行了以下核查程序：

1、保荐机构查阅了镇江市档案馆关于利可君片/利血生片的相关文献，取得了发行人与镇江吉贝尔、镇江吉贝尔与镇江二药厂资产转让的相关文件，获取了发行人生产利可君片所需要的全部许可、资质和批件。

2、查询了国家药品监督管理局网站公示的取得利可君片生产批件的企业名单，查询了米内网数据库中利可君片在终端医院的销售数据，核查了发行人与利可君相关的采购、生产、销售数据，查阅了《反垄断法》等相关法律法规，对利可君相关的案件进行网络检索。

3、获取了发行人生产利可君的工艺及检测技术资料及对应专利证书，查阅了药品生产及仿制药生产的相关法律法规。

4、查阅了利可君片、升白生物制剂的药品说明书及相关公开文献。

5、保荐机构及发行人律师查阅了《关于做好统一换发药品批准文号工作的通知》、历次修订的《药品管理法》《药品注册办法》等相关药品管理法规。

经核查，保荐机构认为：

1、镇江制药厂为可追溯范围内的利血生片原研方，发行人于2001年12月取得利血生片相关工艺技术，相关权属不存在争议或纠纷，发行人已具备生产和销售利血生片/利可君片所需要的全部许可、资质或批件。

2、共有17家生产企业取得19项利可君片相关的生产批件，除发行人外其余企业未实现利可君片的生产与销售。发行人与上述企业不存在合作或纠纷，上述企业拥有利可君片的生产资质未对发行人的经营产生影响，发行人未构成原料药垄断。

3、发行人通过工艺优化、质量提升、方法学研究等综合研究，对利可君进行二次开发，形成了生产工艺的专有技术秘密，提出了现行的国家标准，还对质量检测方法进行专利保护，结合现行法律法规对药品仿制的要求，形成了利可君原料药的多层次技术壁垒，很难被仿制。

4、利可君片的适应症、应用场景、使用方法均与主流生物制剂存在差异，利可君片与升白生物制剂不属于竞争产品。同时，生物制剂存在不良反应多、价格昂贵等问题，不适合长期服用；利可君片疗效显著、不良反应极为罕见且为国家低价药，不存在被生物制剂替代或淘汰的风险。

5、国家药品监管部门未对上市年代较早、药品批准文件未标明具体分类的药品发布针对性的监管政策，该类药品按照《药品管理法》《药品注册管理办法》与其他药品统一管理。随着药品监管政策的变化，利可君片后续被药品监管部门认定为仿制药或无法继续取得生产批准文件的风险较小。

经核查，发行人律师认为：

国家药品监管部门未对上市年代较早、药品批准文件未标明具体分类的药品发布针对性的监管政策，该类药品按照《药品管理法》《药品注册管理办法》与其他药品统一管理。随着药品监管政策的变化，利可君片后续被药品监管部门认定为仿制药或无法继续取得生产批准文件的风险较小。

（二）保荐机构及发行人律师结合公司主要产品、研发投入、科研配备等因素进一步核查发行人是否符合《上海证券交易所科创板股票发行上市审核问答》第9问的相关规定，并发表明确核查意见

保荐机构及发行人律师针对公司主要产品、研发投入、科研配备等因素履行了以下核查程序：

1、取得了发行人主要生产批件、专利证书、获得的荣誉与奖励、生产技术资料、采购及销售数据，查阅了产品相关的研究报告及临床研究文献。

2、获取了发行人报告期内的研发投入数据、对应凭证及签署的相关合同。

3、取得核心技术人员、研发人员名单及基本信息，访谈了发行人高级管理人员及研发负责人，取得研发所需的设备清单，参观了发行人的实验室及生产车间。

经核查，保荐机构及发行人律师认为发行人符合《上海证券交易所科创板股票发行上市审核问答》第9问的相关规定，具体如下：

1、发行人所处行业及其技术发展趋势与国家战略高度匹配

发行人是专业从事化学药品制剂、中成药制剂、原料药的研发、生产、销售的高新技术医药企业，产品覆盖提升白细胞、增强免疫力、治疗关节疾病、抗高

血压、抗眼部感染、治疗支气管炎、保护肝功能等多个治疗领域，并正在积极致力于研发治疗抑郁症、肿瘤、胃病等其他疾病的药物。按照中国证监会发布的《上市公司分类与代码》（2012年修订）的行业目录及分类原则，发行人所属行业为“医药制造业（C27）”；根据国家统计局发布的《国民经济行业分类》（GB/T 4754-2017），发行人隶属于“C制造业”中的“医药制造业（C27）”。

化学药品制剂、中成药制剂、原料药的研发和生产，属于国家战略性新兴产业范畴，是国家产业结构调整鼓励类的行业。根据国家发展改革委《战略性新兴产业重点产品和服务指导目录（2016版）》，发行人所处行业属于国家战略性新兴产业“4.1 生物医药产业”项下“4.1.3 化学药品与原料药制造”及“4.1.4 现代中药与民族药”范畴，发行人主要在产、在研产品属于该等范畴下的重点品种。此外，为准确反映“十三五”国家战略新兴产业发展规划情况，国家统计局还制定了《战略性新兴产业分类 2018》，发行人主要在产、在研产品属于“4.1.2 化学药品与原料药制造”及“4.1.3 现代中药与民族药制造”的范畴。

国家发改委发布的《增强制造业核心竞争力三年行动计划（2018-2020年）》（发改产业[2017]2000号）文件明确：“推动高端药品产业化及应用。针对肿瘤、心脑血管、糖尿病、免疫系统、病毒及耐药菌感染等重大疾病治疗领域，推动靶向性、高选择性、新作用机理的创新药物开发及产业化。”此外，根据《上海证券交易所科创板企业上市推荐指引》（简称“指引”），发行人所属行业属于“指引”所重点推荐领域中的生物医药领域。

根据专业医药调研咨询机构 IMS 出具的《The global use of medicine in 2019 and outlook to 2023》，全球医药消费市场规模将由 2016 年的 1.13 万亿美元增长至 2021 年的 1.5 万亿美元，五年的复合增长率将达到 4%-7%。随着中国经济的快速发展及居民收入长足稳定的提高，中国已经成为仅次于美国的世界第二大药品消费市场。人口老龄化、“二胎政策”开放等问题促进人民对医疗服务的需求不断增长，我国医疗行业有望继续保持稳定发展。

综上，发行人为高端医药制造企业，所处行业具有巨大的潜力，发展趋势良好，与国家发展战略高度匹配。

2、发行人拥有的核心技术在境内与境外发展水平中处于领先水平

发行人拥有的核心技术及在行业内地位情况如下：

名称	核心技术概述	核心竞争力或技术实力的体现
在产品种核心技术		
利可君	工艺技术	公司对生产工艺进行了持续地研究、改进，细化了工艺参数，形成了稳定可控的合成工艺。该合成工艺使有关物质得到了很好的控制，稳定了各步反应的收率和产品纯度，降低了环境污染，产品收率也得到了较大提高，生产出的利可君产品质量稳定可控。
	质量检测技术	公司用高效液相法代替手工操作的化学滴定方法，规定了有关物质的限度，检测的准确度和精密度得到了提高，并克服了原有利可君质量检测方法中含量测定方法的缺陷。该检测方法的专属性强、操作便利，使得检测结果的准确性、灵敏性、可靠性都明显高于原方法。该方法已获得国家发明专利“一种利可君制剂的质量检测方法”（专利号：ZL200510041037.X），并被评为江苏省优秀专利奖。
尼群洛尔片	生产工艺技术	公司采用无定型分散技术制备，双机制协同降压，不良反应得到相互消减，通过优选最佳剂量比，深度协同降压，有效推动高血压的群防群治。公司已获得4项相关技术的发明专利授权，其中“复方抗高血压制剂”（专利号：ZL201310152399.0）获得第十九届“中国专利奖”优秀奖。
醋氯芬酸	工艺技术	公司醋氯芬酸原料药的生产，通过优化合成工艺路线，采用常压反应技术，避开原工艺的氢解压力反应，提高了生产的安全性；针对普通制剂对胃黏膜的刺激性问题，采用肠溶片的剂型，克服普通制剂在胃内崩解、吸收而对胃黏膜产生的刺激，提高药物的安全性和有效性。
玉屏风	制剂工艺技术	公司优化提取工艺，通过水煮醇沉、高效浓缩、喷雾干燥，不添加任何辅料，干法制粒直接灌装成胶囊剂，同时提高药品的稳定性。与其他剂型相比，便于携带，服用方便，而且稳定性好。公司对处方中每味药材都进行定量或定性的监测，产品质量稳定可控，达到国内领先水平。

¹⁰ 玉屏风胶囊于2005年6月1日被国家食品药品监督管理局列为国家二级中药保护品种，保护期自2005年7月8日起，并延长保护期至2019年7月9日。

名称	核心技术概述	核心竞争力或技术实力的体现
在产品种核心技术		
研发技术		
复方制剂研发技术	<p>1、正交试验确定配比，利用析因设计分析技术验证复方成分最佳剂量配比；</p> <p>2、引入无定型分散技术，提高了药物的溶出速率和程度；</p> <p>3、低剂量固定复方，药物配比科学，成分深度协同，不良反应相互消减。</p>	<p>1、研制出国内首个复方抗高血压一类新药尼群洛尔片；</p> <p>2、尼群洛尔片是《中国高血压防治指南》和《中国高血压基层管理指南》中的推荐用药；</p> <p>3、尼群洛尔片研发项目申请获得了多项国家级、省级奖项；</p> <p>4、累计获得 4 项发明专利。</p>
氙代药物研发技术	<p>1、先进的药物分子筛选技术，获得结构优化的化合物；</p> <p>2、先进的合成技术，合理引入氙源，降低生产成本，满足氙代率（$\geq 99.0\%$）的要求；</p> <p>3、显著改善药物吸收过程，有效延长药物半衰期，提高血药浓度和减缓药物代谢的速度，从而降低给药剂量、提高安全性，获得更佳的治疗。</p>	<p>1、全球仅 1 个氙代药物上市，国内仅 3 家企业获得氙代药物临床批件，公司已取得一个氙代药物的临床批件，正开展 JJH201501 的 II 期临床试验，I 期临床试验数据显示效果突出；</p> <p>2、已开发出多个氙代化合物，形成多层次的氙代药物研发管线；</p> <p>3、已获得 3 项国内发明专利，1 项美国发明专利；正申请 5 项国内专利，3 项国际专利。</p>
脂质体药物研发技术	<p>1、先进的脂质体成膜控制技术，载药量由 4.5% 提高至 6.0%，包封率由 85% 提高至 95% 左右；</p> <p>2、先进的均质挤出技术，合理控制粒径大小，粒径控制在 90nm 左右；</p> <p>3、国内仅 3 个脂质体药物上市。</p>	<p>1、正在研制抗肿瘤药 JJH201601，拟开发为一类新药；</p> <p>2、已完成原料药合成工艺，动物吸收、体内外代谢、组织分布、药效、毒理等预实验；</p> <p>3、裸鼠模型药效显著提高，在肺癌 A549、肝癌 HepG2 和胰腺癌 Panc-1 模型得以验证；</p> <p>4、正申请 3 项国内专利，1 项国际专利。</p>

3、发行人具备核心竞争力及较高的科技创新水平

发行人共拥有 12 项国家授权发明专利、1 项美国授权专利，另有 15 项发明专利待审；并取得了 6 个新药证书，6 个高新技术产品，2 个国家重点新产品。同时，

发行人独立或牵头承担了多项国家级、省级重大科研项目，发行人的研发水平得到了认可，取得多项国家科学技术奖项及行业权威奖项。报告期内，公司的营业收入逐年提升，主要产品发展势头良好，研发成果获得了广泛的市场认可。

(1) 发行人获得的重要奖项及参与的重大科研项目

公司获得的主要奖项如下：

序号	授予时间	项目名称	相关项目	授予单位
1	2007.12	第五届江苏省专利奖	一种利可君制剂的质量检测方法	江苏省知识产权局、江苏省科技厅、江苏省财政厅
2	2010.07	镇江市优秀专利奖	一种尼群地平和阿替洛尔的联合测定方法	镇江市科学技术局
3	2011.01	镇江市科技进步二等奖	国家 I 类新药复方抗高血压尼群洛尔片的研发及产业化	镇江市人民政府
4	2017.12	第十九届“中国专利奖”优秀奖	复方抗高血压制剂	国家知识产权局
5	2019.01	上海市科学技术一等奖	心脑血管药效学平台技术体系构建及应用	上海市人民政府

公司参与的重大科技项目情况如下：

序号	时间	项目名称	项目内容	级别
1	2002 年	省科技攻关计划（三药）科技计划项目	复方尼群地平片的研制	江苏省
2	2008 年	省级科技创新与成果转化（重大科技支撑与自主创新）项目	利可君片行业标准	江苏省
3	2008 年	市科技成果转化项目	新型复方抗高血压制剂-尼群洛尔片的关键技术开发与产业	镇江市
4	2009 年	省级科技创新与成果转化（重大科技支撑与自主创新）项目	国家一类复方抗高血压新药尼群洛尔片技术（国家）标准	江苏省
5	2009 年	省级科技创新与成果转化（重大科技成果转化）项目	国家首个一类复方抗高血压新药-尼群洛尔片关键技术开发与产业化	江苏省
6	2010 年	国家火炬计划项目	尼群洛尔片	国家
7	2012 年	省工业和信息产业转型省级（技术改造专项）项目	重点技术改造项目	江苏省
8	2013 年	省工业和信息产业转型升级项目	企业技术中心建设项目	江苏省
9	2014 年	市产业转型升级项目	国家二级中药保护品种-玉屏风车间技术改造项目	镇江市
10	2014 年	省企业知识产权战略推进计划项目	企业知识产权战略推进	江苏省

序号	时间	项目名称	项目内容	级别
11	2015年	市经信类专项资金扶持项目	盐酸奥洛他定及其制剂的研究	镇江市
12	2016年	市科技创新资金（政策引导计划—宁镇扬科技合作）项目	卡波姆原料药合成与工艺开发	镇江市
13	2018年	省抗肺癌和乳腺癌工程研究中心	多西紫杉醇的新型衍生物原料药及其纳米制剂的研究开发	江苏省
14	2019年	省战略性新兴产业发展专项资金项目	国家一类抗抑郁症新药氢溴酸盐氘代沃替西汀（JJH201501）的研制与产业化项目	江苏省

（2）核心技术人员的科研能力

同时，经过多年不断革新与发展，公司打造了一支高效、稳定的研发创新团队，核心技术人员均为医药、化学等相关专业背景，具有丰富的研发经验，取得了突出的研发成果或发表了多篇代表性论文，稳定的研发团队能够保障公司的持续创新能力。核心技术人员的情况如下：

姓名	加入公司时间	最高学历	专业资质	重要科研成果及对公司研发贡献	主要奖项和荣誉情况
耿仲毅	2001.11	本科	高级经济师/ 执业药师	负责并参与了公司多个新药项目的研发工作，申请了尼群洛尔片、抗抑郁药等相关的多项发明专利	①上海市科学技术一等奖； ②中国医药质量管理协会常务理事； ③江苏医药质量管理协会理事； ④江苏省首批“科技企业家培育工程”培育对象； ⑤江苏省科技企业家； ⑥镇江市科技协作先进个人； ⑦镇江市科技标兵； ⑧镇江市优秀科技工作者； ⑨镇江市药学会名誉理事长
吴莹	2001.11	本科	高级工程师/ 执业药师	主持并参与公司所有研发项目工作及质量控制工作	
吴修良	2003.11	本科	主任药师	主持并参与公司所有	① 江苏省

姓名	加入公司时间	最高学历	专业资质	重要科研成果及对公司研发贡献	主要奖项和荣誉情况
				研发项目工作，其中江苏省科技攻关计划（三药）项目——复方尼群洛尔片已取得新药证书和生产批件并形成产业化	“333 新世纪科学技术带头人培养工程”培养对象； ② 江苏省“333 高层次人才培养工程”首批中青年科学技术带头人； ③镇江市科技进步奖二等奖； ④镇江市有突出贡献中青年专家； ⑤镇江市科技骨干； ⑥ 镇江市“169 四期工程”科技骨干
李海岛	2011.09	硕士研究生	助理研究员	①曾主持或参与近 20 个科研项目，其中 2 个已取得生产批件； ②作为发明人共申请专利 7 项，其中 3 项已获授权； ③作为核心人员全面参与了公司抗抑郁新药、抗肿瘤新药等的研发，申请了多项与之相关的发明专利	
秦序锋	2016.09	硕士研究生	医药工程高级工程师	①在国家级、省级核心期刊发表论文数十篇； ②参与研发注射用加替沙星获得浙江省“科技进步二等奖”； ③参与研发注射用阿奇霉素获得浙江“省级重点新产品”； ④作为发明人共申请 2 项专利； ⑤参与研发依托度酸获得绍兴市“科技进步二等奖”； ⑥参与研发注射用利巴韦林获得绍兴市“科	① 入选镇江“金山英才”高技能领军人物； ②入选湖州市“1211 人才储备库”； ③入选浙江德清县“3511 人才储备库”

姓名	加入公司时间	最高学历	专业资质	重要科研成果及对公司研发贡献	主要奖项和荣誉情况
				技进步二等奖”； ⑦参与研发注射用加替沙星获得绍兴市“科技进步二等奖”； ⑧参与研发灵莲花颗粒获得湖州市“科技进步一等奖”； ⑨参与公司抗肿瘤药 JJH201601 的制剂研究工作	
李召广	2015.11	博士研究生	制药专业工程师	①主持并参与公司重大项目研发工作； ②在国际杂志发表 7 篇 SCI 论文； ③作为发明人共计申请专利 5 项	① 2016 年江苏省“双创博士”； ② 2018 年江苏省“双创人才”； ③ 入选 2019 年镇江市“金山英才”先进制造业领军人才

(3) 科研资金的投入及科研配备情况

发行人的研发投入情况如下：

单位：万元

项目	2019年1-9月	2018年度	2017年度	2016年度
研发费用	2,292.10	1,959.66	1,713.97	1,675.09
占营业收入比重	5.69%	4.04%	3.79%	3.77%

注：2016年-2018年数据经审计，2019年数据经审阅。

发行人的研发投入及占营业收入的比重均逐年提升。公司充分考虑到医药行业新产品研发特点以及民营医药企业自身基础研发资源的局限性，在自身创新发展的同时，积极开展与高校、院所和研究机构的技术合作。项目研发前期公司和合作方一起进行工艺设计和研究，仅需向合作方支付基础研究经费，研发的主要投入将发生在临床研究阶段，随着抗抑郁药 JJH201501 进入 II 期临床及其他在研品种研发进度的推进，发行人的研发投入将继续提升。

发行人下设独立的研发部门（研究所），拥有新药研制场地，公司拥有与研发项目配套的各类试验、检测仪器和中试生产设备。

（4）取得的研发进展及其成果

发行人经过多年的研发与技术沉淀，已取得一系列研发成果，具体如下：

核心技术	研发进展及成果
利可君的生产工艺及检测技术	1、完成对利可君的二次开发，研究成果综合申报了国家发明专利并获得授权，至今无其他企业成功仿制利可君，发行人为利可君的独家生产企业； 2、参与制定利可君片国家标准，是国家药品标准品的唯一提供企业； 3、发明专利“一种利可君制剂的质量检测方法”获江苏省优秀专利奖； 4、销售额及销量保持稳定增长。
复方制剂研发技术	1、研制出国内首个复方抗高血压一类新药尼群洛尔片； 2、尼群洛尔片是《中国高血压防治指南》和《中国高血压基层管理指南》中的推荐用药； 3、尼群洛尔片研发项目申请获得了多项国家级、省级奖项； 4、累计获得4项发明专利； 5、提出尼群洛尔片国家标准； 6、销售额保持快速增长。
氘代药物研发技术	1、已取得 JJH201501 的临床批件，正开展的 II 期临床试验，I 期临床试验数据显示效果突出； 2、已开发出4个氘代化合物，形成多层次的氘代药物研发管线； 3、已获得3项国内发明专利，1项美国发明专利；正申请5项国内专利，3项国际专利。
脂质体药物研发技术	1、正在研制抗肿瘤药 JJH201601，已完成原料药合成工艺，动物吸收、体内外代谢、组织分布、药效、毒理等预实验； 2、裸鼠模型药效显著提高，在肺癌 A549、肝癌 HepG2 和胰腺癌 Panc-1 模型得以验证； 3、正申请3项国内专利，1项国际专利。

4、发行人保持技术不断创新的机制、技术储备及技术创新的具体安排

发行人通过加强技术管理来提升新产品、新技术开发水平，具体表现为采用先进的方法对产品及技术开发进行管理，从而促进技术创新，增强发行人产品在行业内的竞争力。

（1）建立完善的研究管理制度

为了提高创新能力，加强新产品、新技术、新工艺的研究开发和管理，加快技术积累和产品升级，公司制定了研发机构管理规定和研发人员绩效考核管理办法等管理制度。制度对研究所建设与运行、研发工作考核与绩效管理、研发项目申报管理和开发等内容做出了明确的规范，有利于公司研究开发项目的规范化、流程化、高效化，促进研究开发成果的快速实现。

（2）培养高端的医药技术人才

公司不断鼓励创新精神，实施科学的人力资源制度与人才发展规划，加快对各方面优秀人才的引进和培养，构建稳健的专业技术研发团队。一方面，公司建立了与现代化企业制度相适应的薪酬分配机制，充分平衡薪酬规划在成本控制及提高企业经营效益中的杠杆作用，并在薪酬激励上向技术人员倾斜；另一方面，公司根据技术人员的实际情况，制定科学合理的职业发展路径，促进技术人员和公司的共同发展，加强技术人员对企业的依存度，从而发掘人才、留住人才，保持公司技术人员的可持续性和稳定性。

（3）联合强大的外部专业机构

公司在强化内部研发实力的同时，也积极与外部专业的医药机构形成联合，保障公司新产品、新技术的开发。目前，公司已与中国高血压联盟、江苏省药物研究所有限公司、上海医药工业研究院、天津药物研究院、复旦大学、上海交通大学、南京大学、南京中医药大学、华东理工大学、南京师范大学、中国药科大学、中国人民解放军第二军医大学、江苏大学等高校、科研院所及其他研发机构展开密切的合作，有效地整合了内外部资源，提升了公司在产品创新方面的技术实力。

目前，发行人正以抑郁症、恶性肿瘤、胃病、干眼症、糖尿病、肥胖疾病等常见病症为目标应用领域研发新产品，技术储备项目包括抗抑郁药——JJH201501、抗肿瘤药——JJH201601、抗胃酸药——JJH201701、治疗胆囊炎胆结石药物——JJH201801、治疗干眼症药物——Lifitegrast 衍生物、降糖药——桑酮碱和减肥药——盐酸氯卡色林衍生物，形成了完整的研发梯队。

5、发行人依靠核心技术开展生产经营

经过多年的发展与沉淀，公司已形成了完善的生产经营条件。公司目前拥有涵盖原料药（利可君、醋氯芬酸、细辛脑等）、片剂、硬胶囊剂、乳膏剂（激素类）、凝胶剂、滴眼剂、中药前处理及提取的生产能力，相关生产线均已取得国家药品生产质量管理规范认证（GMP 认证），产品质量管理和控制体系健全完善。同时，公司经过多年的药品推广经验积累及营销网络布局，已在全国范围内建立了庞大的营销网络体系，与国内各大型医药流通企业建立了良好的合作关系。

公司依靠掌握的利可君工艺技术、利可君质量检测技术、尼群洛尔片生产工
艺技术、醋氯芬酸工艺技术等应用到生产经营中，形成了一套有利于企业持续经
营的商业模式。报告期内，发行人依靠核心技术形成的产品收入情况如下：

单位：万元

项目	2019年1-6月	2018年度		2017年度		2016年度
	金额	金额	增长率	金额	增长率	金额
利可君片	18,568.16	34,943.56	11.25%	31,410.89	4.40%	30,087.47
尼群洛尔片	1,201.74	1,847.95	23.71%	1,493.73	27.83%	1,168.56
醋氯芬酸肠 溶片	1,800.72	3,646.15	1.38%	3,596.66	8.38%	3,318.42

发行人主要品种利可君片在报告期内持续保持增长。尼群洛尔片上市后，经
公司在市场上的精耕细作，正逐步放量，报告期内尼群洛尔片的销量保持高速增
长。醋氯芬酸肠溶片也在报告期内保持了稳定的增长。

综上，保荐机构及发行人律师认为：发行人符合《上海证券交易所科创板股
票发行上市审核问答》第9问的相关规定。

问题 2.关于新药认定与合作模式

在公开信息及问询回复中，发行人披露按照现行规定，利可君片、尼群洛尔片为新药；醋氯芬酸肠溶片、细辛脑片、加替沙星滴眼液、盐酸洛美沙星滴眼液为仿制药，但尚未有同类产品通过一致性评价；尼群洛尔片为 2009 年 1 月获批上市的化药 1.5 类新药，是公司与中国人民解放军第二军医大学联合研究开发的复方抗高血压一类新药，成果双方共享，新药证书共同拥有，生产所有权归发行人。

请发行人：（1）进一步说明利可君片等作为新药认定的合理性与相关依据，补充披露市场是否有利可君片、尼群洛尔片的仿制药品，如有，分析仿制药品与利可君的竞争格局；若无，则说明具体原因，分析主要为技术壁垒还是市场因素；（2）问询回复中称利可君在杂质、晶型以及稳定性等方面都有严格要求，因此利可君被仿制的难度较大，请从上述角度进一步论证“严格要求”的具体标准及难度系数；（3）补充提供醋氯芬酸肠溶片、细辛脑片、加替沙星滴眼液、盐酸洛美沙星滴眼液尚未有同类产品通过一致性评价的合理依据；（4）补充说明成果双方共享、新药证书共同拥有的具体含义，第二军医大学是否具有处置或转让尼群洛尔片的权利，公司是否与第二军医大学存在尼群洛尔片销售分成、合作使用费或其他补偿等相关约定，如有，请分析对公司经营业绩及会计处理的影响。

请保荐机构及申报会计师核查对应事项并发表明确意见。

回复：

一、发行人说明及披露

（一）进一步说明利可君片等作为新药认定的合理性与相关依据，补充披露市场是否有利可君片、尼群洛尔片的仿制药品，如有，分析仿制药品与利可君的竞争格局；若无，则说明具体原因，分析主要为技术壁垒还是市场因素；

1、利可君片等作为新药认定的合理性与相关依据

(1) 利可君片

①利可君片以新药获批注册生产

利可君片曾用名为“利血生片”，于1982年12月经江苏省卫生厅批准生产，当时的批准文号为“苏卫药准字（82）2288-3号”。

根据卫生部于1979年2月20日发布的《新药管理办法（试行）》规定：“一、新药系指我国创制和仿制的中西药品（包括放射性药品和中药人工合成品）。……十一、新药通过鉴定或临床验证，证明疗效确实者，方能审核批准。凡属我国创新的重大品种及国内未生产过的放射性药品、麻醉药品、中药人工合成品、避孕药品由卫生局审核后转卫生部审批。其他新药由省、市、自治区卫生局审批”。

根据档案资料，利可君片曾进行了有关药理、临床研究，北京协和医院、北京友谊医院、中国科学院原子能研究所、苏州大学附属第一医院、上海市第六人民医院、上海瑞金医院等均出具了临床疗效和临床安全性的报告、小结。研究结果显示，利可君片临床疗效确切，安全可靠无明显的毒副反应。

据此，利可君片按照当时的新药管理要求，经过了临床验证，被证明疗效确切，是一款根据届时有有效的《新药管理办法（试行）》取得的新药。

根据1985年卫生部发布的《新药审批办法》第十三条的规定：“研制单位在新药临床研究结束后，如需生产，必须向所在省、自治区、直辖市卫生厅（局）提出申请，报送有关资料及样品，经审查同意后转报卫生部，由卫生部审核批准，发给“新药证书”及批准文号。未取得批准文号的新药一律不得生产”。因此，1985年起获批的新药才发放“新药证书”。

②二次开发后的利可君的用药安全得到有效保障，具有临床价值

针对原有生产工艺下产出的利可君片在临床使用中存在的疗效不一致、药效不稳定及不良反应时有发生的情形。公司对利可君进行了二次开发，系统性地对利可君的生产工艺、产品质量和检测方法分别进行优化、提升和方法学研究。公司从利可君的含量及杂质研究入手，对生产工艺的反应条件和工艺参数进行优化和控制，使得利可君的有关物质得到了很好地控制，稳定了各步反应的收率和产品纯度，确保利可君产品质量稳定可控，临床疗效稳定，用药安全得到有效保障。

根据国家药品不良反应监测中心数据反馈，利可君片 2016 年、2017 年、2018 年的不良反应发生率分别为 0.030/10000、0.023/10000 和 0.023/10000，不良反应发生率属于十分罕见（国际医学科学组织委员会（CIOMS）定义的十分罕见为万分之一）。

③利可君为公司独家生产品种

公司是唯一拥有利可君原料药生产资质（药品批准文号：国药准字 H32025409）的企业，且未查询到国外生产利可君原料药企业的相关信息，公司生产的利可君原料药仅为自用，不存在对外销售的情形，亦不存在委托或与其他生产企业合作生产利可君原料药或制剂的情况。根据《药品管理法》“禁止使用未按照规定审评、审批的原料药生产药品”的规定，公司既是利可君原料药的独家生产企业，也是唯一有能力实际生产和销售利可君片的企业。

根据 1979 年颁布的《新药管理办法（试行）》（第一条：新药系指我国创制和仿制的中西药品）、1985 年颁布的《药品管理法》（第五十条：新药指我国未生产过的药品）等历个药品管理法规，以及现行有效的 2016 年颁布的《关于发布化学药品注册分类改革工作方案的公告》（新药为境内外均未上市）和 2019 年颁布的《药品管理法实施条例》（第七十七条：新药是指未曾在中国境内上市销售的药品），国内外均未上市的药品均可以定义为新药，因此，利可君片符合新药的性质。

综上，利可君片是以新药获批、经过临床验证、国内外均未上市的药品，符合既往法规及现行法规对新药的定义，利可君片被认定具备新药属性具有合理性、合法性且依据充分。

（2）尼群洛尔片

公司于 2009 年 1 月 1 日取得尼群洛尔片的药品注册批件及新药证书，根据届时及现行有效的《药品注册管理办法（2007 版）》，尼群洛尔片属于化药 1.5 类“新的复方制剂”。

国家食品药品监督管理总局于 2016 年 3 月 4 日发布的《化学药品注册分类改革工作方案》对化学药品注册分类进行了调整，适用于方案发布实施后新受理的化学药品注册申请（包括临床、生产、进口注册申请），该方案及历史上不同时期的药品注册管理办法，均未要求对已获批注册的药品重新认定或调整注册分类。

根据国家食品药品监督管理总局《关于发布化学药品注册分类改革工作方案的公告（2016年第51号）》的规定，“境内外均未上市”且“含有已知活性成份的新复方制剂”为“改良型新药”，因此，尼群洛尔片符合新药的性质。

因此，尼群洛尔片被认定为新药具有合理性、合法性且依据充分。

2、补充披露市场是否有利可君片、尼群洛尔片的仿制药品，如有，分析仿制药品与利可君的竞争格局；若无，则说明具体原因，分析主要为技术壁垒还是市场因素

发行人已于招股说明书“第六节 业务与技术”之“一、发行人主营业务、主要产品情况”之“（一）主营业务、主要产品的基本情况”之“4、公司主要产品注册分类情况”中补充披露如下：

③市场上不存在其他企业生产、销售利可君片及尼群洛尔片

a、利可君为公司独家产品

利可君片主要用于预防、治疗白细胞减少症，主流的升白药包括利可君片、小檗胺片、鲨肝醇片、维生素 B4 等口服化学制剂及重组人粒细胞刺激因子等生物制剂。升白药物不仅应用于肿瘤科，亦广泛应用于其他在治疗过程中易引起白细胞下降的科室。米内网数据库显示，全国重点城市公立医院用药情况中，升白药物销售额由 2013 年的 7.87 亿元增长到 2018 年的 16.31 亿元，复合增长率为 15.69%，随着人口老龄化及肿瘤病人的逐渐增加，升白药物的市场潜力巨大。而利可君片面对各类升白药的激烈竞争，在口服升白化药领域占据 80% 以上的市场份额。

国家药品监督管理局网站显示，共有 17 家生产企业取得 19 项利可君片相关的生产批件，除发行人外，其他企业均未公开披露利可君片的生产情况；米内网数据库显示，国内终端医院利可君片的销售均由发行人实现，市场上不存在其他生产企业销售利可君片的情形。

公司是唯一拥有利可君原料药生产资质（药品批准文号：国药准字 H32025409）的企业，且未查询到国外生产利可君原料药企业的相关信息，公司生产的利可君原料药仅为自用，不存在对外销售的情形，亦不存在委托或与其他生产企业合作生产利可君原料药或制剂的情况。根据《药品管理法》“禁止使用

未按照规定审评、审批的原料药生产药品”的规定，公司既是利可君原料药的独家生产企业，也是唯一有能力实际生产和销售利可君片的企业。公司通过持续的研发与优化，形成了较高的产品壁垒，利可君难以被仿制。药品审评中心显示，数家制药企业试图仿制利可君，均以失败告终。

b、尼群洛尔片为公司独家产品

尼群洛尔片为国内首个复方抗高血压一类新药。高血压因其发病率高以及严重的心脑血管并发症等已成为全球主要公共卫生的重要问题之一，我国抗高血压药物市场规模由 2013 年的 303.62 亿元增长至 2018 年的 551 亿元，期间年复合增长率达到 12.66%。抗高血压药物品类繁多，尼群洛尔片是公司依托复方制剂研发技术平台开发出的国内首个复方抗高血压一类新药，在有效平稳降低血压的同时能够稳定降低心率，对于高血压伴高心率患者具有突出的疗效。由于尼群洛尔片特有的治疗效果，在多项抗高血压药物纳入带量采购目录且中标价大幅下降的背景下，尼群洛尔片的销售额仍保持高速增长。

目前，尼群洛尔片的相关专利技术仍在专利保护期内，取得尼群洛尔片生产批件的生产企业仅发行人一家，市场上不存在尼群洛尔片的仿制药。

利可君片、尼群洛尔片具体的技术先进性及构建的技术壁垒参见本节“七、发行人的核心技术和研发情况”之“（一）公司主要产品的核心技术情况”之“2、主要产品核心技术的先进性”。

（二）问询回复中称利可君在杂质、晶型以及稳定性等方面都有严格要求，因此利可君被仿制的难度较大，请从上述角度进一步论证“严格要求”的具体标准及难度系数

其他药企若要仿制利可君，需在杂质、晶型、稳定性等各方面按照国家药品研制相关法规开展研究，具体如下：

项目	相关法规要求	公司要求
杂质	结合自身生产工艺进行全面的杂质谱分析，需要分析工艺中原辅料可能引入的杂质，反应过程中可能产生的副产物，以及储藏过程中产生的降解杂质，并分析其去向，确定哪些杂质作为已知杂质进行控制，并与公司利可君原料进行全面的对比研究，杂质种类如与公司产品不一致，需要按照《化学药物杂质研究技术指导原则》进行研究，如含有新的未知杂质，则需要分析杂质的安全性并提供有关数据，必要时应进	公司通过二次开发，从起始原料研究着手，研究制定内控标准，对生产工艺中每一步反应条件和工艺参数进行优化和控制，从而达到从源头到中间体，最后到成品，每一步都严格控制杂质的产生，使得

项目	相关法规要求	公司要求
	行相关的安全性试验。	利可君的杂质得到了很好地控制。
晶型	对于多晶型药物，由于不同工艺可能导致晶型不一致，难溶性药物因不同的晶型溶解度可能不一致，从而影响药物在体内的吸收，因此要求仿制药晶型需要与被仿药一致。	公司通过对重结晶溶媒的比例严格控制，并严格控制结晶过程中温度、搅拌速度等参数，确保每批的利可君原料晶型一致。
稳定性	总结所进行的稳定性研究的样品情况、考察条件、考察指标（包括杂质、手性杂质、晶型等）和考察结果，对变化趋势进行分析，并与原研药及药典收录的同品种的要求进行比较，仿制药的稳定性不得更差。	严格控制利可君在储存期间杂质变化，国家标准中种类少，总杂限度要求不得大于 1%，但实际总杂均低于 0.5%。

注：上述各要求来源于《关于发布化学药品新注册分类申报资料要求（试行）的通告》《手性药物质量控制研究技术指导原则》《化学药物原料药制备和结构确证研究的技术指导原则》《已有国家标准化学药品研究技术指导原则》

公司对利可君进行二次开发，实现了制备工艺和检测方法的有机结合，形成稳定可控的合成工艺，提高利可君原料的纯度。公司已综合工艺优化、检测方法申报了专利（一种利可君制剂的质量检测方法，ZL200510041037.X），专利保护期至 2025 年 7 月 14 日。仿制企业如要仿制利可君，不仅要突破公司的专利保护，还要探索公司的专有技术，实现难度较大。国家药品监督管理局药品审评中心显示，多年来，多家药企提交利可君原料药的仿制申请，药品审评中心均不予批准。

（三）补充提供醋氯芬酸肠溶片、细辛脑片、加替沙星滴眼液、盐酸洛美沙星滴眼液尚未有同类产品通过一致性评价的合理依据

醋氯芬酸肠溶片、细辛脑片、加替沙星滴眼液、盐酸洛美沙星滴眼液等产品一致性评价的进展情况如下：

药品名称	申办企业	进度	试验状态	登记日期
醋氯芬酸肠溶片	/	/	/	/
细辛脑片	/	/	/	/
加替沙星滴眼液	安徽省双科药业有限公司	参比制剂备案	/	未披露
盐酸洛美沙星滴眼液	/	/	/	/

来源：国家药品监督管理局药品审评中心

除安徽省双科药业有限公司进行加替沙星滴眼液一致性评价的参比制剂备案外，其他产品均未有公司向药品监督管理局申请开展一致性评价工作。同时，药

品审评中心披露的已通过一致性评价药品名单中亦未有上述药品，因此醋氯芬酸肠溶片、细辛脑片、加替沙星滴眼液、盐酸洛美沙星滴眼液尚未有同类产品通过一致性评价的依据充分。

（四）补充说明成果双方共享、新药证书共同拥有的具体含义，第二军医大学是否具有处置或转让尼群洛尔片的权利，公司是否与第二军医大学存在尼群洛尔片销售分成、合作使用费或其他补偿等相关约定，如有，请分析对公司经营业绩及会计处理的影响

1、成果双方共享、新药证书共同拥有的具体含义

成果双方共享指研发过程中形成的技术资料、研发成果、项目申报及署名由发行人与第二军医大学共同拥有。发行人与第二军医大学（现已更名为“中国人民解放军海军军医大学”）基于合作研发尼群洛尔片而开展的“心脑血管药效学平台技术体系构建及应用”于2019年1月10日获上海市科学技术奖一等奖即为成果共享的情形之一。

《药品注册管理办法（2007修订）》规定：多个单位联合研制的新药，应当由其中的一个单位申请注册，其他单位不得重复申请；需要联合申请的，应当共同署名作为该新药的申请人。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。新药证书共同拥有的具体含义系指发行人与第二军医大学共同署名作为申请人，联合申请注册尼群洛尔片为新药，共同作为《新药证书》的持有者。

2、第二军医大学不具有处置或转让尼群洛尔片的权利

（1）第二军医大学不具有处置或转让尼群洛尔片的权利

双方签署的协议中约定：生产权（药品注册批件）归发行人所有，双方均不得以任何形式、任何名义单独向第三方转让项目或与项目相关的技术资料。

（2）第二军医大学不具备处置或转让尼群洛尔片的条件

药品技术转让包括新药技术转让和药品生产技术转让。新药技术转让注册申请的要求为持有《新药证书》或持有《新药证书》并取得药品批准文号的，可以在新药监测期届满前提出新药技术转让的注册申请，由于尼群洛尔片的新药监测

期已届满，其已无法办理新药技术转让注册。因此，第二军医大学无法通过新药技术转让方式处置或转让尼群洛尔片。

药品生产技术转让注册的申报条件之一为持有《新药证书》并取得药品批准文号，其新药监测期已届满的，可以申请药品生产技术转让；对于持有药品批准文号的，应当同时提交持有药品批准文号的药品生产企业提出注销所转让品种药品批准文号的申请。由于第二军医大学未取得尼群洛尔片的药品批准文号，其无法处置或转让尼群洛尔片。

综上，第二军医大学不具有单独处置或转让尼群洛尔片的权利，也不具备处置或转让尼群洛尔片的条件。

3、发行人与第二军医大学不存在尼群洛尔片销售分成、合作使用费或其他补偿等相关约定

双方签署的合作开发协议中，公司与第二军医大学不存在尼群洛尔片销售分成、合作使用费或其他形式的利益补偿等相关约定。

二、保荐机构及申报会计师核查意见

保荐机构及申报会计师履行了以下核查程序：

1、获取了利可君片的生产批件及相关历史文件，查阅了历次制定及修订的《药品注册管理办法》《化学药品注册分类改革工作方案》等文件关于药品分类的规定，查询了米内网数据库中利可君片在终端医院的销售数据，获取了利可君片、尼群洛尔片的技术资料。

2、获取了利可君的生产工艺及检测技术相关资料，查阅了《关于发布化学药品新注册分类申报资料要求（试行）的通告》《手性药物质量控制研究技术指导原则》《化学药物原料药制备和结构确证研究的技术指导原则》《已有国家标准化学药品研究技术指导原则》等相关药品研制法规及指导原则。

3、查阅了国家药品监督管理局药品审评中心对醋氯芬酸肠溶片、细辛脑片、加替沙星滴眼液、盐酸洛美沙星滴眼液一致性评价的公示信息，获取了已通过一致性评价的药品清单。

4、取得了发行人与第二军医大学签订的关于共同开发尼群洛尔片的协议、尼群洛尔片的新药证书、专利证书、上海市科学技术奖获奖证书，访谈了发行人总经理。

经核查，保荐机构、申报会计师认为：

1、利可君片具备新药属性、尼群洛尔片被认定为新药具有合理性、合法性且依据充分，市场上不存在利可君片、尼群洛尔片的仿制药品，主要系利可君片及尼群洛尔片具有较高的技术壁垒且相关技术仍在专利保护期内。

2、发行人经过对利可君的二次开发，形成工艺制备及检测的一套专有技术，根据《关于发布化学药品新注册分类申报资料要求（试行）的通告》《手性药物质量控制研究技术指导原则》《化学药物原料药制备和结构确证研究的技术指导原则》《已有国家标准化学药品研究技术指导原则》等药品研制法规的要求，仿制药在杂质、晶型以及稳定性等方面均需达到与被仿制药一致的标准，因此利可君被仿制的难度较大。

3、除安徽省双科药业有限公司进行加替沙星滴眼液一致性评价的参比制剂备案外，其他产品均未有公司向药品监督管理局申请开展一致性评价工作。同时，药品审评中心披露的已通过一致性评价药品名单中亦未有上述药品，因此醋氯芬酸肠溶片、细辛脑片、加替沙星滴眼液、盐酸洛美沙星滴眼液尚未有同类产品通过一致性评价的依据充分。

4、成果双方共享指研发过程中形成的技术资料、研发成果、项目申报及署名由发行人与第二军医大学共同拥有；新药证书共同拥有指新药证书持有者署名包括发行人和第二军医大学。第二军医大学不具有单独处置或转让尼群洛尔片的权利。公司与第二军医大学不存在尼群洛尔片销售分成、合作使用费或其他形式的利益补偿等相关约定。

问题 3.关于在研药品

根据问询回复，发行人披露，公司目前的在研品种除桑酮碱胶囊属于中药品种外，JJH201501、JJH201601、JJH201701、JJH201801、Lifitegrast 衍生物皆为全新的化合物，初步药理研究表明以上化合物具有明显的药理活性，公司均已申请化合物专利，其中 JJH201501 在中国和美国的发明专利申请已获授权；Lifitegrast 衍生物在国内的发明专利申请已获授权（专利号：ZL201710017151.1）。JJH201501 按照现行法规于 2018 年 7 月获得国家药品监督管理局颁发的注册分类为“化学药品第 1 类”的药物临床试验批件。盐酸氯卡色林衍生物正处于前期开发阶段，公司将按照化药一类的标准开展后续研发工作。

除 JJH201501 进入临床阶段，其他在研项目尚在临床前研究阶段，请发行人：（1）进一步说明其他在研项目的申请获批情况，认定为一类新药的依据是否充分，是否需要主管部门的相关许可或认证，如无法律、行业条例等充分依据，请修改上述相应表述；（2）多数在研产品基于氘代药物开发技术开展，请补充说明公司是否具备独立开展氘代技术的相关资源要素或技术能力。若有，请说明投入氘代技术的科研技术人员、年投入金额、公司特有优势等信息；若无独立开展氘代技术的相应科研要素，请说明氘代技术的来源，说明是否委托他人开展或通过合作研发的形式建立氘代开发平台，并补充说明发行人后续如何开展基于氘代技术的药品研发并做相应重大事项提示。

请保荐机构核查上述事项并发表明确核查意见。

回复：

一、发行人说明及补充披露

（一）进一步说明其他在研项目的申请获批情况，认定为一类新药的依据是否充分，是否需要主管部门的相关许可或认证，如无法律、行业条例等充分依据，

请修改上述相应表述

公司在研的化药一类新药抗抑郁药——JJH201501 已进入 II 期临床试验阶段，其他在研项目正处于临床前研究阶段，无需对外申请获批，待完成临床前研究后将向国家药品监督管理局申请开展临床试验。

根据国家食品药品监督管理总局 2016 年 3 月 4 日发布并实施的《化学药品注册分类改革工作方案》，化药一类为“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。”

JJH201501 已取得一类新药的临床试验批件，JJH201601、JJH201701、JJH201801、Lifitegrast 衍生物皆为全新的化合物，初步药理研究表明以上化合物均具有明显的药理活性，公司均已申请化合物专利，其中 Lifitegrast 衍生物在国内的发明专利申请已获授权（专利号：ZL201710017151.1），盐酸氯卡色林衍生物正处于前期开发阶段，公司将按照化药一类的标准开展后续研发工作。

按照现有的情况，公司在研项目认定为一类新药的依据充分。公司已在招股说明书中修改相应表述为“拟开发为一类新药”。

（二）多数在研产品基于氘代药物开发技术开展，请补充说明公司是否具备独立开展氘代技术的相关资源要素或技术能力。若有，请说明投入氘代技术的科研技术人员、年投入金额、公司特有优势等信息；若无独立开展氘代技术的相应科研要素，请说明氘代技术的来源，说明是否委托他人开展或通过合作研发的形式建立氘代开发平台，并补充说明发行人后续如何开展基于氘代技术的药品研发并做相应重大事项提示

公司具备独立开展氘代技术的相关资源要素及技术能力，具体信息如下：

1、氘代技术的科研人员

公司组建了一支成熟的氘代药物开发团队，研发人员涵盖化学、计算化学、基础药理、临床及生产等学科领域。主要科研人员情况如下：

姓名	学历/职称	岗位职能
耿仲毅	执业药师	选题和调研立项
俞新君	执业药师	选题和调研立项
吴修良	主任药师	选题和调研立项、化合物的设计和筛选，合成工艺路线的设计和筛选，合成工艺研究、质量研究

姓名	学历/职称	岗位职能
吴莹	高级工程师	化合物的设计和筛选，制剂处方工艺设计和筛选、制剂工艺研究、质量研究
李召广	博士/高级工程师	化合物的设计和筛选，合成工艺研究
李海岛	硕士	化合物的设计和筛选，制剂处方工艺研究、质量研究
丁德平	执业药师	合成工艺研究、工业化生产研究
徐丽娟	高级工程师	合成工艺研究、工业化生产研究
汪慧	高级工程师	制剂工艺研究、工业化生产研究
陆梅	高级工程师	制剂工艺研究、工业化生产研究
王正	高级工程师	制剂工艺研究、工业化生产研究
酃红岩	高级工程师	制剂工艺研究、工业化生产研究
赵花建	博士	质量研究
朱月华	高级工程师	质量研究
魏福荣	高级工程师	项目调研、药理毒理研究、临床研究、申报资料撰写、药品注册
高瑞银	高级工程师	项目调研、临床研究、申报资料撰写、药品注册
聂丽云	高级工程师	项目调研、药品注册、专利撰写和申请

2、氘代技术的年投入金额

报告期内，公司在氘代技术开发中的投入情况如下：

单位：万元

项目	2019年1-6月	2018年	2017年	2016年
JJH201501	278.35	637.23	526.49	663.6
JJH201701	72.07	153.06	108.04	22.45
JJH201801	54.09	105.36	-	-
Lifitegrast 衍生物	42.94	121.78	89.75	85.87
盐酸氯卡色林衍生物	45.9	118.75	83.37	89.83
合计	493.35	1,136.18	807.65	861.75

3、公司特有优势

(1) 药物分子筛选

氘代策略的主要目标是利用氘同位素动力学效应，将氘引入到某特定的代谢部位，达到提高药物代谢稳定性、改善药动学特性，因此选择合适的目标药物是氘代药物成功的关键。公司在吴修良、吴莹、李海岛、李召广等人员组成的核心

团队带领下，通过对药物分子体内代谢位点和代谢产物的研究，运用计算化学技术对化合物进行结构解析，并辅助研究人员修饰化合物的母核，以获得结构优化的化合物，从而改善化合物在体内的吸收、代谢、分布和排泄过程，提高疗效及安全性，同时结合合成工艺路线的难易程度，最终优化筛选出目标药物分子。公司已在氘代研发技术平台开发出了 JJH201501、JJH201701、JJH201801 等多个氘代化合物。

（2）氘代药物合成技术

氘代化合物在反应过程中会出现脱氘的现象导致氘代率降低，因此氘源的引入是整个氘代药物合成路线开发的关键。公司以吴修良、李召广等核心人员组成的团队，对制备工艺进行了合理设计和广泛研究，在合成路线合适阶段以最佳方式引入氘源，保证工业化生产中，达到降低生产成本和满足氘代率（ $\geq 99.0\%$ ）的要求。

二、保荐机构核查意见

保荐机构履行了以下核查程序：

1、取得了与发行人在研药物的研发资料及氘代药物相关的专利申请文件、授权文件，查阅了《化学药品注册分类改革工作方案》关于一类新药的定义。

2、取得了报告期内发行人的研发投入数据、氘代药物研发主要人员名单及工作职责信息，获取了氘代药物研发的相关技术资料。

经核查，保荐机构认为：

1、发行人的在研产品中除桑酮碱胶囊外，均按照一类新药的标准开展研究，JJH201501 已取得一类新药的临床试验批件，JJH201601、JJH201701、JJH201801、Lifitegrast 衍生物皆为全新的化合物，初步药理研究表明以上化合物具有明显的药理活性，发行人均已申请化合物专利，发行人将按照化药一类的标准开展后续研发工作，按照现有的情况，发行人在研项目认定为一类新药的依据充分，发行人已在招股说明书中修改相应表述为“拟开发为一类新药”。

2、发行人具备独立开展氘代技术的相关资源要素及技术能力，组建了一支成熟、稳定的氘代技术研发团队，年投入金额 1,000 万元左右。发行人在氘代药物的分子筛选及药物合成具有独特优势。

问题 4.关于药品预计上市安排

根据招股说明书，项目研发前期公司和合作方一起进行工艺设计和研究，仅需向合作方支付基础研究经费，研发的主要投入将发生在临床研究阶段，以及产品上市后与合作方进行收益分成，故报告期内公司研发投入相对较低，未来十年，公司在研药品的预计研发资金总需求接近 8 亿元，并且发行人披露了在研项目预计上市时间。

除 JJH201501 外，报告期内发行人在研项目研发费用投入金额较低，请发行人结合自身科研能力，对照上轮问询回复在研产品上市时间，逐项论述未来十年各项在研项目上市时间、计研发资金总需求测算为 8 亿元的合理依据。若无有力支撑，请在招股说明书中删除类似表述。

请保荐机构、申报会计师、申报律师说明对上述事项的核查过程及结论，并对发行人是否存在虚假记载或误导性陈述发表明确意见。

根据首轮问询回复，未来合作研发产品上市的收益分成相关会计处理借方科目为销售费用，与研发费用无关，请发行人修改研发投入包括未来产品上市后与合作方进行收益分成的相关表述。

请保荐机构核查招股说明书的内容表述，督促发行人避免采用夸大性、误导性或依据不充分的表述方式，确保信息披露的充分、一致和可理解性。

回复：

一、发行人说明

(一) 未来十年各项在研项目上市时间、预计研发资金总需求测算为 8 亿元的合理依据

1、未来十年各项在研项目上市时间

公司以临床需求为基础，以行业内前沿技术为研究方向，通过持续的研发投入，进行了一系列的创新药品的开发。目前，公司正以抑郁症、恶性肿瘤、胃病、干眼症、糖尿病、肥胖疾病等常见病症为目标应用领域研发新产品，并转化为创新技术和成果。公司的研发管线如下：

在研药物/候选化合物	适应症	项目可行性分析	早期化合物筛选及构效关系研究	新药项目立项	候选化合物成药性初步评估	候选化合物工艺开发与优化	临床前研究	新药临床申请	I期临床	II/III期临床
沃替西汀衍生物 (JJH201501)	抑郁症	2013.10-2014.05		2014.05		2014.07-2018.03		2018.07 获批临床	2018.12 首次给药	2019.11 开展二期
多西他赛衍生物 (JJH201601)	肿瘤	2016.03-2017.11		2016.04		2017.11-至今				
沃诺拉赞衍生物 (JJH201701)	胃酸分泌	2015.01-2015.06		2015.07		2015.07-至今				
牛磺熊去氧胆酸衍生物 (JJH201801)	胆囊炎 胆结石	2017.01-2018.01		2018.02		2018.10-至今				
桑醇碱胶囊	糖尿病			2011.01		2011.02-至今				
Lifitegrast衍生物	干眼症	2015.05-2016.09		2017.04		2017.04-至今				
盐酸氟卡色林衍生物	肥胖症	2012.12-2013.12		2014.02		2014.03-至今				

目前，公司在研产品中，沃替西汀衍生物（JJH201501）正在开展II期临床试验，其他在研药品尚处在临床前研究阶段。经检索，2018年后获批上市的创新药自获批临床到批准生产平均约5.69年，详见首轮问询回复“问题13”之“二/（四）/1、/（1）研发周期”。

公司将综合发展战略规划、资金筹措及研发难度等多项因素，持续推进在研药品的研发。但新药研发存在诸多不确定性，可能无法按预期取得临床试验批件、临床试验进度不及预期、相关领域技术升级迭代、上市申请不能按预期获批等风险，公司在研产品的上市时间根据实际研发及审批进展而定。

此外，因在研项目的研发尚存在较大不确定性，公司已在招股说明书“第四节 风险因素”之“一、技术风险”中披露了“（一）新药研发风险”。

2、预计研发费用总需求

（1）公司在研药品的预计研发投入情况

目前，公司在研产品中，沃替西汀衍生物（JJH201501）已进入II期临床试验阶段，其他在研创新药物尚处在临床前研究阶段，后续随着公司各研发项目进度的推进，尤其是临床研究的大规模开展，公司研发投入将大幅度增长。

根据医药行业上市公司披露的相关信息，国内药企新药研发的平均投入约为3.5亿元，国内药企新药研发的平均投入情况详见首轮问询回复“问题13”之“二/（四）/1、/（2）研发投入”。

公司在研药品的研发资金需求详见首轮问询回复“问题13”之“二/（四）/2、2、结合上述数据分项目估算在研药品的预计上市时间、研发资金需求、研发成功率”。

根据公司发展战略规划、资金筹措及实际研发进展等情况，公司对在研药品的各项支出估算明细情况如下：

单位：万元

项目名称	累计研发投入金额（截至2019年6月30日）	预计研发资金总额（不含未来销售分成）	人员费	材料费	燃料及动力费	试验外协费（包括药学研究、药理毒理研究以及临床研究）	差旅费、管理费等其他费用
JJH201501	2,556.63	9,650	1,550	200	100	7,400	400
JJH201601	895.24	12,075	1,700	600	150	9,100	525
JJH201701	355.61	12,450	1,600	200	100	10,000	550
JJH201801	159.45	12,450	1,600	200	100	10,000	550
Lifitegrast 衍生物	340.34	10,400	1,550	200	100	8,000	550
桑酮碱胶囊	995.89	8,550	1,000	200	100	6,800	450
盐酸氯卡色林衍生物	712.99	12,350	1,600	300	100	9,800	550
合计	6,016.15	77,925	10,600	1,900	750	61,100	3,575

为免疑义，发行人将招股说明书中“未来十年，公司在研药品的预计研发资金总需求接近8亿元”的表述修改为“未来十年，公司在研药品需要大额的研发资金投入”。

（2）公司在研药品的预计研发投入与同行公司比较情况

公司在研品种多数是基于氘代药物开发技术开展，研发进展最快的为JJH201501，于2019年11月进入II期临床试验阶段。目前国内尚未有氘代药物获批上市，相关氘代药物的研发均处于临床前或临床研究阶段，除公司外，获得临床批件的企业还包括成都海创/海思科、苏州泽璟等。

①相近研发阶段的研发投入情况具有可比性

根据苏州泽璟的在研项目实际进展情况，2016年前，苏州泽璟除甲苯磺酸多纳非尼肝癌适应症开发和结直肠癌适应症开发等2个氘代药物项目进入II期临床试验阶段外，其他在研项目均处在I期临床或临床前研究阶段，与公司报告期内在研项目所处研发阶段相似。苏州泽璟主要在研项目的研发投入情况如下：

单位：万元

苏州泽璟 在研项目名称	实际进展	累计研发投入	2016年至 2019年6月 研发投入	2016年前 累计研发 投入
甲苯磺酸多纳非尼 肝癌适应症开发	2014年6月进入II期临床 试验，2016年3月进入III期临 床试验	19,365.53	19,284.09	81.44
杰克替尼外用膏剂 的开发	I期临床试验	133.63	133.63	-
ZG5266项目开发	IND申请准备	403.19	403.19	-
奥卡替尼的开发	2018年7月进入I期临床试 验，2019年11月进入II期 临床试验	1,378.67	1,373.45	5.22
杰克替尼片剂MF 适应症的开发	2017年9月进入I期临床试 验，2018年11月进入II期 临床试验	3,847.86	3,847.87	-0.01
多纳非尼多适应症 研究	I期或者II期临床试验	1,665.54	443.98	1,221.56
重组人凝血酶药的 研究开发	2017年11月进入II期临床 试验，2019年5月进入III期 临床试验	5,363.40	3,659.23	1,704.17
rhTSH的开发	I期临床试验	1,159.05	1,159.05	-
甲苯磺酸多纳非尼 结直肠癌适应症开 发	2014年6月进入II期临床试 验，2016年12月进入III期 临床试验	6,518.83	4,890.08	1,628.75
探索性研究项目	探索性研究	6,547.83	2,474.57	4,073.26
甲苯磺酸多纳非尼 联合免疫治疗 I/II期	I/II期临床试验	1.41	1.41	-
甲苯磺酸多纳非尼 甲状腺癌适应症开 发	2017年3月进入II期临床试 验，2018年8月进入III期临 床试验	3,342.40	3,342.41	-
双特异性抗体 ZG005和ZG006	探索性研究	70.24	70.24	-
生物抗体研发项目	探索性研究	1,678.37	1,678.37	-
杰克替尼片剂重症 斑秃适应症临床研 究	IND申请	22.82	22.82	-

苏州泽璟 在研项目名称	实际进展	累计研发投入	2016年至 2019年6月 研发投入	2016年前 累计研发 投入
合计		51,498.77	42,784.36	8,714.41

数据来源：苏州泽璟招股说明书、审核问询函回复、米内网数据库

根据上表，2016年前苏州泽璟共发生研发投入 8,714.41 万元，年均研发投入约 1,450 万元¹¹，与公司报告期内的年均研发投入情况具有可比性。

② II 期临床前的研发项目的投入情况具有可比性

根据苏州泽璟的在研项目实际进展情况，截至 2019 年 6 月末，公司与苏州泽璟尚未进入 II 期临床试验阶段的在研项目研发投入情况比较如下：

单位：万元

截至 2019 年 6 月末 尚未进入 II 期临床 的在研项目	2019 年 1-6 月	2018 年度	2017 年度	2016 年度
杰克替尼外用膏剂 的开发	73.34	60.29	-	-
ZG5266 项目开发	87.36	219.69	96.14	-
rhTSH 的开发	155.79	302.82	551.39	149.05
探索性研究项目	592.46	745.65	512.16	624.30
双特异性抗体 ZG005 和 ZG006	70.24	-	-	-
生物抗体研发项目	1,245.75	432.62	-	-
杰克替尼片剂重症 斑秃适应症临床研 究	22.82	-	-	-
苏州泽璟合计	2,247.76	1,761.07	1,159.69	773.35
公司合计	1,083.80	1,959.66	1,713.97	1,675.09

截至 2019 年 6 月末，公司在研药物 JJH201501 处于 I 期临床试验阶段，其他在研创新药物处于临床前研究阶段，报告期内公司研发投入相对较低，与苏州泽璟截至 2019 年 6 月末尚未进入 II 期临床的在研项目研发投入情况具有可比性。

2019 年 1-9 月，公司研发投入（审阅数）为 2,292.10 万元，较同期增长 1,008.27 万元（同比增幅 78.54%），占同期收入比重为 5.69%，公司的研发投入随着临床研究的逐步开展呈持续增长趋势，与报告期内苏州泽璟主要在研产品进入

¹¹ 苏州泽璟 2009 年 2 月成立，年均研发投入假定从 2010 年起测算。

II期、III期临床试验后研发投入迅速增长的趋势一致。2019年11月，公司在研药物 JJH201501 已进入 II 期临床试验阶段，预计公司研发投入将进一步增加。

③整体项目预算情况具有可比性

报告期内，公司与苏州泽璟的项目整体预算情况比较如下：

平均项目预算	公司	苏州泽璟
	1.11 亿元	1.13 亿元

注：苏州泽璟平均项目预算=苏州泽璟招股说明书披露的各项目预算/项目个数，公司平均项目预算=公司审核问询函回复披露的各项目预算/项目个数。

公司与苏州泽璟的项目整体预算情况具有可比性。

综上，公司预计的在研项目研发投入预计合理。

（二）修改研发投入包括未来产品上市后与合作方进行收益分成等相关表述

发行人未来合作研发产品上市的收益分成相关会计处理借方科目为销售费用，预计研发资金总额中不包括未来产品上市后与合作方进行收益分成，发行人已删除招股说明书中“研发投入包括未来产品上市后与合作方进行收益分成”的相关表述。

二、保荐机构、申报会计师、发行人律师核查意见

（一）未来在研项目上市时间、预计研发资金需求的核查

保荐机构、申报会计师、发行人律师履行了以下核查程序：

- 1、查阅了研发项目相关的会议资料，获取了 JJH201501 等主要在研品种的研发合同、研发投入情况及研究数据，了解了主要在研品种的实际研发进展情况；
- 2、查阅了主要在研品种相关的行业数据、创新药平均的研发周期及研发投入金额；
- 3、查阅了苏州泽璟等科创板企业的招股说明书、审核问询函回复等公开披露资料；
- 4、访谈了发行人的高级管理人员及研发负责人。

经核查，保荐机构、申报会计师、发行人律师认为：

发行人在研项目的预计上市时间及研发投入与实际研发进展情况、行业平均水平情况相符，不存在虚假记载或误导性陈述。

（二）招股说明书的内容表述

保荐机构核查了发行人招股说明书的内容表述，**经核查，保荐机构认为：**发行人已删除招股说明书中“研发投入包括未来产品上市后与合作方进行收益分成”的相关表述。发行人不存在采用夸大性、误导性或依据不充分的表述方式，为免疑义，发行人已将招股说明书中“未来十年，公司在研药品的预计研发资金总需求接近 8 亿元”的表述修改为“未来十年，公司在研药品需要大额的研发资金投入”，能够保证信息披露的充分、一致和可理解性。

问题 5.关于销售收入

根据问询回复，保荐机构及申报会计师对经销商开展核查并实地走访，并随机选取主要配送商的 1-3 家终端客户，访谈了部分医护人员，了解公司产品的采购情况及使用情况。

请保荐机构、申报会计师补充说明：（1）执行走访程序时，走访的经销商数量；（2）走访的终端客户数量，终端客户具体核查方法，能否获取可靠的销售数据，核查的终端客户销售量占发行人报告期各期销售量的具体比例；（3）走访所获取的终端销售数据、经销商终端销售核查数据两方数据是否存在较大差异，如果存在，请说明原因及合理性；（4）结合终端客户的核查选取标准，实地走访核查覆盖比例、终端销售穿透核查情况、发行人与终端销售相关的信息管理和产品跟踪的内控健全有效性，进一步说明报告期内经销商最终销售及库存情况是否正常，上述核查过程及依据是否足够支撑发行人销售收入真实、准确、完整的结论。

回复：

一、保荐机构、申报会计师说明

（一）执行走访程序时，走访的经销商数量

保荐机构及申报会计师实地走访了 60 家配送商（即经销商，下同），报告期各期走访配送商的销售金额占公司营业收入的比重分别为 80.42%、78.59%、76.39%、76.27%。

保荐机构及申报会计师通过对主要配送商的访谈，了解了配送商的股东及出资情况、主营业务、经营规模、经营资质取得情况、与发行人合作历程、与发行人有无关联关系、合同主要条款（定价方式、交货方式、结算账期及赊销额度、结算方式）、下游客户情况、采购方式、下游客户的采购模式、对发行人产品的采购频率、单次采购量、安全库存水平等内容，并取得了配送商的进销存统计表及对外销售统计表（终端销售数据），与公司的销售数据进行比对复核。

保荐机构及申报会计师除了对主要配送商进行走访之外，还通过查询配送商的自有流向系统，查询公司与配送商流向系统直连的医药供应链管理系统，以及直接由配送商提供的方式，取得了销售额超过 100 万元的配送商的终端销售数据，与公司的销售数据进行比对复核，相关数据不存在异常。

（二）走访的终端客户数量，终端客户具体核查方法，能否获取可靠的销售数据，核查的终端客户销售量占发行人报告期各期销售量的具体比例

1、走访的终端客户数量

保荐机构及申报会计师选取了报告期内合计销售额前二十大的主要配送商，并随机抽取了部分配送商，从其销售终端中选取 1-3 家的采购金额较大的终端医院进行走访。保荐机构及申报会计师共计走访了 62 家终端医院。

2、终端客户具体核查方法，能否获取可靠的销售数据

保荐机构及申报会计师通过对终端医院访谈的形式实施核查，并取得药师签字的访谈记录，通过访谈了解了终端医院的基本情况、对公司产品的使用情况、对公司产品的总体评价及公司产品有无发生过医疗事故或不良反应等。

因终端医院被访谈人员通常为药师，其对报告期内公司产品在终端医院的准确销售数据并不能全面掌握，此外，医疗卫生机构对于“统方”实施管控，故对终端医院的走访通常无法获取完全准确的销售数据，但终端医院被访谈人员对公司产品在终端医院的购销关系进行了确认，并估计了对公司产品的月均使用量。保荐机构及申报会计师将该数据与公司配送商提供的对外销售统计表及主要配送商自有流向系统、公司直连系统中的销售数据进行了比对，相关数据不存在异常。

此外，保荐机构和申报会计师获取了 18 个省市的政府部门药品采购平台数据，将政府平台的医院采购数据及配送确认情况与纳入走访的经销商所提供的终端医院销售数据进行了反向对比，报告期内两者数据不存在异常。

3、核查的终端客户销售量占发行人报告期各期销售量的具体比例

鉴于终端医院被访谈人员对报告期内公司产品在终端医院的准确销售数据并不能全面掌握，保荐机构和申报会计师通过复核主要配送商的进销存统计表及对外销售统计表，查询主要配送商的自有流向系统中的库存及终端销售情况、对外开放的省市政府部门药品采购平台数据，进行替代核查。

保荐机构和申报会计师取得了公司销售额超过 100 万的配送商终端流向及进销存数据，取得终端销售流向及进销存数据的配送商销售额占公司销售额的比重分别为 76.96%、75.25%、72.77%和 76.41%；核查了报告期各期公司对前十大集团客户下属的当期销售金额位列集团内前十大且当期销售金额大于 150 万的独立法人客户的流向及库存情况，核查销售额占公司报告期各期销售额的比例分别为 70.97%、66.03%、66.75%和 61.66%。

保荐机构和申报会计师获取了 18 个省市的政府部门药品采购平台数据，将政府平台的医院采购数据及配送确认情况与配送商提供的终端医院销售数据进行了反向对比核查，报告期内两者数据不存在异常。保荐机构和申报会计师通过取得的政府部门药品采购平台数据，验证的公司报告期内累计销售收入占比超过 20%。随着各地政府部门药品采购平台近些年的逐渐建立、使用及完善，2019 年 1-6 月验证的公司销售收入占比已超过 35%。

（三）走访所获取的终端销售数据、经销商终端销售核查数据两方数据是否存在较大差异，如果存在，请说明原因及合理性；

因终端医院被访谈人员通常为药师，其对报告期内公司产品在终端医院的准确销售数据并不能全面掌握，此外，医疗卫生机构对于“统方”的管控，故对终端医院的走访通常无法获取完全准确的销售数据，终端医院被访谈人员估计了对公司产品的月均使用量，保荐机构及申报会计师将该数据与公司配送商提供的对外销售统计表及主要配送商自有流向系统、公司直连系统中的销售数据进行了对比，相关数据不存在异常。

此外，保荐机构和申报会计师获取了 18 个省市的政府部门药品采购平台数据，将政府平台的医院采购数据及配送确认情况与纳入走访的经销商所提供的终端医院销售数据进行了反向对比，报告期内两者数据不存在异常。

（四）结合终端客户的核查选取标准，实地走访核查覆盖比例、终端销售穿透核查情况、发行人与终端销售相关的信息管理和产品跟踪的内控健全有效性，进一步说明报告期内经销商最终销售及库存情况是否正常，上述核查过程及依据是否足够支撑发行人销售收入真实、准确、完整的结论。

1、终端医院的核查选取标准及实地走访核查覆盖比例

终端医院的核查选取标准及实地走访核查覆盖比例详见本问题回复之“（一）执行走访程序时，走访的经销商数量”和“（二）/1、走访的终端客户数量”。

2、经销商终端销售单据的穿透核查情况

经销商终端销售单据的穿透核查情况详见本问题回复之“（二）/2、终端客户具体核查方法，能否获取可靠的销售数据”和“（二）/3、核查的终端客户销售量占发行人报告期各期销售量的具体比例”。

3、发行人与终端销售相关的信息管理和产品跟踪的内控健全有效性

（1）终端销售信息管理

公司通过配送商提供的账号密码，在配送商自有系统中及时查询并掌握公司产品的流向情况及进销存情况。

同时，公司自 2019 年起已建立了与配送商自有系统的直连系统，目前已覆盖近百家配送商，通过直连系统能够定期查询配送商自有系统中的相关数据，该系统能够更便利的辅助公司销售的战略决策及对产品流向的跟踪。

此外，公司通过登录各省市的药品采购平台，取得终端医院在药品采购平台填报的采购数据和终端流向数据，定期与经销商自有系统中的流向情况进行比对复核。

（2）终端销售产品跟踪

保荐机构和申报会计师查阅了公司与终端销售和产品跟踪相关的《批号管理制度》等制度文件，访谈了配送商相关人员，查阅了配送商提供的终端销售情况及库存情况，核查了公司与终端销售相关的产品跟踪情况。

公司为每一生产批次的药品赋予指定的永久批号。所有用于生产的原辅料、包装材料、中间体及质保部门的分析、批准都以药品批号作为鉴别标志。根据药品批号，公司能够查明该批药品的生产时间及批记录，包括记述每批药品生产、质量检验和放行审核的所有文件和记录，进而追溯和审查该批药品的生产历史。公司严格按照 GMP 认证标准对生产进行管理，所有产品均制定了工艺规程和岗位操作规程；生产工艺执行与注册相一致，能够有效保障产品质量符合药品质量标准。

在产品销售过程中，公司记录产品的销售信息，包括产品名称、规格、条形码、流向（收货单位及收货人信息）、时间等。当需要对产品进行追溯时，通过在生产过程中记录的追溯性信息，能够找到相关批次产品的流向。

同时，公司借助阿里健康的“码上放心”追溯平台，为公司药品赋予独立的标识标签——药品追溯码，该追溯码能够兼容“中国药品电子监管网”的追溯标准，患者和医院可通过唯一的药品追溯码实现对公司药品的逆向追溯。

经核查，公司与终端销售相关的信息管理和产品跟踪的相关内控制度健全并有效执行，能够实现产品的追溯，并为公司产品在终端医院的销售提供支持。

综上，保荐机构及申报会计师认为：

报告期内配送商最终销售及库存情况正常，上述核查过程及依据能够支撑发行人销售收入真实、准确、完整的结论。

问题 6.关于销售费用

根据问询回复，报告期内，销售人员由 543 人下降至 446 人，销售费用整体呈现小幅增加的趋势，其中主要包括学术推广费及差旅费等。

根据招股书披露，报告期内，学术推广费前五大支付对象主要为咨询服务公司，第一大支付对象支付金额低于 100 万元，支付金额较小；销售人员人均差旅费年均估算金额较高。

请发行人进一步说明：（1）学术推广费支付对象中是否存在被同一控制或关联关系的情形，如有，请单独计算列示；（2）说明咨询服务公司与发行人是否存在实质或潜在的关联关系，报告期内是否存在发行人员工（含离职员工）及其关系密切的家庭成员、发行人股东及董监高及其关系密切的家庭成员在咨询服务公司持股或任职情况；（3）销售人员人数明显减少，但销售费用尤其是差旅费并未减少的合理性，重点说明差旅费的核算依据及内控措施，说明是否存在通过差旅费实现其他目的的费用支出或利益输送；（4）销售费用的入账是否有对应报销凭证，发票的开具是否与支付对象保持一致，是否有集中开票（包括但不限于时间集中或地点集中或支付对象集中）的情形；（5）发行人如何监督日常销售活动中的合法合规性。

请保荐机构、及申报会计师及发行人律师核查上述对应事项说明核查依据、核查过程并发表明确核查意见。

回复：

一、发行人说明

（一）学术推广费支付对象中是否存在被同一控制或关联关系的情形，如有，请单独计算列示

根据发行人主要的咨询服务公司公开信息查询情况，报告期内，学术推广费部分支付对象存在被同一控制或关联关系的情形。

发行人已在招股说明书“第八节 财务会计信息与管理层分析”之“十二、经营成果分析”之“（六）期间费用分析”之“1、销售费用”之“（1）销售费用构成情况”补充披露了按同一控制、关联关系口径统计的前五大学术推广费支付对象，具体内容如下：

报告期内，学术推广费前五大支付对象、支付金额以及占比情况如下：

年度	合并列示名称	同一控制或关联的单体公司名称	支付金额 (万元)	合并金额 (万元)	占比
2019 年 1-6 月	长沙满宝文化传播有限公司	长沙满宝文化传播有限公司	53.68	148.19	2.48%
		长沙满恒文化传媒有限公司	49.43		
		长沙谦润文化传媒有限公司	45.08		
	上海灯建会务服务有限公司	上海灯建会务服务有限公司	50.36	144.93	2.43%
		上海建釜商务咨询有限公司	45.69		
		上海勇微文化传播有限公司	48.88		
	自贡鑫旺企业管理咨询有限公司	自贡鑫旺企业管理咨询有限公司	77.36	106.24	1.78%
		南充龙瑞企业管理有限公司	28.88		
	泰兴市先国人力资源咨询有限公司	泰兴市先国人力资源咨询有限公司	97.40	97.40	1.63%
	苏州市利永成企业管理咨询服务有限公司	苏州市利永成企业管理咨询服务有限公司	88.82	88.82	1.49%
2018 年 度	泰兴市康萨坦人力资源信息咨询服务服务有限公司	泰兴市康萨坦人力资源信息咨询服务服务有限公司	96.98	193.14	1.80%
		泰兴市建年科技服务有限公司	96.16		
	南京佳普乐企业管理咨询有限公司	南京佳普乐企业管理咨询有限公司	93.94	181.09	1.69%
		南京康森宇企业管理咨询有限公司	87.15		
	杭州千岛湖峰洲商务服务有限公司	杭州千岛湖峰洲商务服务有限公司	97.13	174.89	1.63%
		杭州千岛湖洪奇商务服务有限公司	77.76		
	上海弹皓文化传播有限公司	上海弹皓文化传播有限公司	74.49	128.59	1.20%
		上海蒙勇营销策划有限公司	54.10		
	上海灯建会务	上海灯建会务服务有限公司	69.79	124.06	1.16%

年度	合并列示名称	同一控制或关联的单体公司名称	支付金额 (万元)	合并金额 (万元)	占比
	服务有限公司	上海建釜商务咨询有限公司	54.27		
2017 年度	上海郑睿商务咨询有限公司	上海郑睿商务咨询有限公司	99.19	176.38	1.92%
		上海煜沛酒店管理有限公司	77.19		
	重庆渝华迪生物技术咨询有限公司	重庆渝华迪生物技术咨询有限公司	71.11	130.36	1.42%
		重庆嘉迪珂企业管理咨询有限公司	59.25		
	郑州凯合旋企业管理咨询有限公司	郑州凯合旋企业管理咨询有限公司	69.07	105.71	1.15%
		郑州赛宏企业管理咨询有限公司	36.64		
	泰兴市诚兴企业管理咨询有限公司	泰兴市诚兴企业管理咨询有限公司	98.65	98.65	1.08%
泰州煜恒科技服务有限公司	泰州煜恒科技服务有限公司	95.99	95.99	1.05%	
2016 年度	泰州润兴企业咨询有限公司	泰州润兴企业咨询有限公司	99.98	99.98	1.10%
	郑州赛宏企业管理咨询有限公司	郑州赛宏企业管理咨询有限公司	58.36	58.36	0.64%
	广州袁燕企业管理有限公司	广州袁燕企业管理有限公司	42.06	42.06	0.46%
	广州帽哨企业管理有限公司	广州帽哨企业管理有限公司	40.45	40.45	0.45%
	泰兴市春明企业营销咨询服务中心	泰兴市春明企业营销咨询服务中心	37.22	37.22	0.41%

(二) 说明咨询服务公司与发行人是否存在实质或潜在的关联关系，报告期内是否存在发行人员工（含离职员工）及其关系密切的家庭成员、发行人股东及董监高及其关系密切的家庭成员在咨询服务公司持股或任职情况；

发行人建立了《营销人员推广行为准则》《第三方合作机构管理办法》等相关制度，明确规定公司不得与员工及其直系亲属持股和（或）担任董事、监事及高级管理人员的第三方合作机构开展合作，亦不得与知悉或涉嫌存在腐败及商业贿赂行为的第三方合作机构开展合作；营销人员不得利用职务便利，通过持有权益、担任董监高等形式谋取个人利益、损害公司利益；营销人员应当对第三方合作机构作出明示，其行为不得违反反腐败及反商业贿赂等法律法规及本管理办法的相关规定，防止出现违反规定的行为。

如若出现涉嫌违规的情形，应及时上报相关负责人，及时展开调查，并采取适当的纠正或纪律处罚措施，触犯法律的，依法追究其法律责任。

同时，发行人的营销人员签订了反商业贿赂承诺函，承诺遵照法律法规及营销人员推广行为准则等制度，进行正常商业往来，不得以各种名义给予医疗机构及其工作人员回扣和提成，不采取不正当手段获取商业机会或商业利益；不得以不正当手段获得资质，减轻或逃避处罚；不通过不正当手段抬高产品价格，不得向食品药品监督系统工作人员馈赠礼物等。

日常运营中，发行人审计部设置专门人员负责学术推广相关费用的审核，对学术推广服务商股东、实际控制人、主要关联方、业务区域及发票的真实性、学术会议支持性文件等进行严格审查，防止发生员工对发行人进行职务侵占的行为并防范商业贿赂的发生。

报告期内，咨询服务公司与发行人不存在实质或潜在的关联关系，不存在发行人员工（含离职员工）及其关系密切的家庭成员、发行人股东及董监高及其关系密切的家庭成员在咨询服务公司持股或担任董监高的情况。

（三）销售人员人数明显减少，但销售费用尤其是差旅费并未减少的合理性，重点说明差旅费的核算依据及内控措施，说明是否存在通过差旅费实现其他目的的费用支出或利益输送；

1、销售人员人数明显减少，但销售费用尤其是差旅费并未减少的合理性

报告期各期末，发行人销售人员人数分别为 543 人、510 人、452 人和 446 人，呈下降趋势，主要系发行人为适应市场政策变化，进行了销售资源整合，加强了销售队伍建设，加快了销售人员的优胜劣汰。

报告期内，发行人销售费用中的差旅费分别为 7,566.26 万元、7,737.36 万元、7,422.76 万元和 3,889.19 万元，发行人销售人员人数下降，但差旅费并未减少，主要系：（1）因销售人员减少，每名销售人员工作覆盖地区范围增加，2017 年度人均月度出差天数为 21 天，2019 年 1-6 月人均月度出差天数已增长至 24 天，出差频次明显增加；（2）发行人于 2017 年适当提高了销售人员的出差标准，将住宿标准由 200 元/天提升至 260 元/天，人均出差费用增加。

虽然销售人员人数下降，但有效提升了发行人的营销效率，销售人员平均创收及平均创利逐年增加，具体情况如下：

单位：万元

项目	2019年1-6月	2018年度	2017年度	2016年度
发行人营业收入	25,601.71	48,496.12	45,232.53	44,442.35
销售人员平均创收	58.32	106.45	88.14	82.38
销售人员平均创利	27.72	51.78	42.92	39.69

注：销售人员平均创收=发行人营业收入/销售人员月度平均人数，销售人员平均创利=(发行人营业收入-发行人销售费用)/销售人员月度平均人数

综上，发行人销售人员减少，但是差旅费增加具有合理性。

2、重点说明差旅费的核算依据及内控措施，说明是否存在通过差旅费实现其他目的的费用支出或利益输送

(1) 差旅费的核算依据

发行人的差旅费包括交通费、住宿费及出差补助等。发行人以上一年度差旅费实际发生总额为测算依据，结合本年度销售计划进行测算，并列入年度财务预算指标。当年营销人员总数发生变化时，该费用预算可适度进行调整。差旅费应在年度预算范围内合理使用，据实报销。

(2) 差旅费的内控措施

在差旅费用管理方面，发行人已建立《差旅费管理规定》等制度，加强对公司期间费用的内部控制。发行人严格控制期间费用的开支规模，出差人员应当按规定等级乘坐交通工具、住宿及领取出差补助。

发行人差旅费的审批流程如下：

主要内容	审批流程
差旅费	经办人填单→地区经理审核→大区经理审核→营销办审核→营销总监审批→总经理审批→审计部审核→财务部报销

发行人销售人员据实报销差旅费，发行人与差旅费相关的内控制度健全且有效执行，不存在通过差旅费实现其他目的的费用支出或利益输送等情形。

（四）销售费用的入账是否有对应报销凭证，发票的开具是否与支付对象保持一致，是否有集中开票（包括但不限于时间集中或地点集中或支付对象集中）的情形；

发行人销售费用主要包括职工薪酬、差旅费、学术推广费等。

根据学术推广费、差旅费等的内部审批流程及咨询服务费发票、差旅费发票、银行付款凭证等原始单据，发行人销售费用中的学术推广费、差旅费等均有对应的发票等报销凭证，除正常的员工报销外，发票的开具与支付对象一致。

报告期内，发行人学术推广费、差旅费经审批后据实列支，审批流程详见本问题回复之“一、/（三）/2/（2）差旅费的内控措施”、“一、/（五）发行人如何监督日常销售活动中的合法合规性”，不存在集中开票的情形。

（五）发行人如何监督日常销售活动中的合法合规性

发行人采用以下方式监督日常营销活动。

1、推广服务商准入管理

发行人对意向推广服务商的资质进行审查，确定其服务范围是否符合发行人业务需求，通过公开信息资料查询其是否存在违法违规行为。存在违法违规行为的，发行人不予合作。

2、业务开展过程管理

（1）学术会议计划

每年一月末，发行人市场部根据公司年度预算及产品销售计划，制定当年度的学术会议计划，包括品种、场次、区域及会议类型等。

（2）学术会议的申请及审批

①每月末，各地区经理需将下月拟召开的学术会议计划申请表报送市场部，由市场部根据年度学术会议计划进行审批。

②申请表应包括会议时间、会议地点、参会人数、会议品种、费用预算等。

③市场部审批同意后，在申请表上加盖“学术审批专用章”。

④经市场部审批同意后，与相关推广单位签定服务合同。

(3) 学术会议的召开

经市场部审批同意后，市场部推广专员应积极协助地区经理或大区经理如期做好学术会议的召开，并监督会议费用的使用符合审批标准。

(4) 学术会议的总结及后续事项

①学术会议结束后，由推广专员如实填写学术会议总结表，整理会议签到表及相关会议资料。

②地区经理或大区经理应在财务部门规定的时间内，督促相关推广单位开具发票，并将发票与学术会议申请（总结）表、服务合同等一并提交审计部审核。

③审计部设置专门人员负责学术推广相关费用的审核，对学术推广服务商股东、实际控制人、主要关联方、业务区域，及发票的真实性、学术会议支持性文件等进行严格审查，防止发生员工对发行人进行职务侵占的行为并防范商业贿赂的发生。审核通过后，提交财务部付款。

3、内控制度

发行人建立了《营销人员推广行为准则》《第三方合作机构管理办法》等相关制度，明确规定公司不得与员工及其直系亲属持股和（或）担任董事、监事及高级管理人员的第三方合作机构开展合作，亦不得与知悉或涉嫌存在腐败及商业贿赂行为的第三方合作机构开展合作；营销人员不得利用职务便利，通过持有权益、担任董监高等形式谋取个人利益、损害公司利益；营销人员应当对第三方合作机构作出明示，其行为不得违反反腐败及反商业贿赂等法律法规及本管理办法的相关规定，防止出现违反规定的行为。

如若出现涉嫌违规的情形，应及时上报相关负责人，及时展开调查，并采取适当的纠正或纪律处罚措施，触犯法律的，依法追究其法律责任。

4、反商业贿赂承诺

发行人的营销人员签订了反商业贿赂承诺函，承诺遵照法律法规及营销人员推广行为准则等制度，进行正常商业往来，不得以各种名义给予医疗机构及其工作人员回扣和提成，不采取不正当手段获取商业机会或商业利益；不得以不正当手段获得资质，减轻或逃避处罚；不通过不正当手段抬高产品价格，不得向食品药品监督系统工作人员馈赠礼物等。

综上，报告期内发行人已采取上述措施监督日常销售活动，确保其合法合规性。

二、保荐机构、申报会计师及发行人律师核查意见

保荐机构、申报会计师及发行人律师履行了以下核查程序：

1、检索了学术推广商在国家企业信用信息公示系统等网站的公开信息；

2、查阅了发行人及其子公司的工商资料以及发行人股东、董事、监事、高级管理人员、营销人员填写的调查表；对比了发行人员工花名册与主要学术推广商的公开查询信息；

3、查阅了发行人员工花名册、报告期内学术推广费发生对应的学术清单和配送商变化清单，抽查了差旅费发票、审批单等原始单据，分析了员工出差频次变化情况；查阅了发行人的差旅费的核算依据和相关内控制度，分析了差旅费占营业收入的比重；访谈了发行人总经理、销售负责人及部分业务人员，了解费用发生的真实性；

4、抽查了销售费用中的发票、审批单等原始凭证，复核差旅费、学术推广费对公单位资金流水，检查对公单位和发票开具单位是否一致，是否存在集中开票情形；

5、取得了发行人销售费用相关的内部控制制度及措施材料。

经核查，保荐机构、申报会计师及发行人律师认为：

1、报告期内，学术推广费部分支付对象存在被同一控制或关联关系的情形；发行人已按同一控制、关联关系口径在招股说明书相关章节补充披露了学术推广费前五大支付对象、支付金额以及占比情况；

2、发行人不存在员工（含离职员工）及其关系密切的家庭成员、发行人股东及董监高及其关系密切的家庭成员在咨询服务公司持股或担任董监高的情况；

3、发行人销售人员人数下降，但差旅费并未减少，主要系发行人加强销售队伍建设，整合销售资源，人均出差频次增加，同时发行人于 2017 年度适当提高了销售人员的住宿标准，导致销售人员出差费用增加，但发行人营销效率得到显著提升，人均创收及创利增加，具有合理性；发行人差旅费相关内控制度有效并严格执行，不存在通过差旅费实现其他目的的费用支出或利益输送等情形；

4、发行人销售费用中的学术推广费、差旅费等均有对应的发票等报销凭证，除正常的员工报销外，发票的开具与支付对象一致。发行人学术推广费、差旅费经审批后据实列支，不存在集中开票的情形；

5、发行人已采取多项措施监督日常营销活动的合法合规性。

问题 7.关于重大事项和风险提示

请发行人按照逻辑顺序，修改完善重大事项提示和风险揭示相关内容，避免夹杂优势、应对策略或有选择、分散的表述，按照发行人技术和经营的特有风险、重大风险、特殊事件等对重大事项和风险提示进行有机排序。

回复：

发行人已按照逻辑顺序，进一步修改完善了招股说明书“重大事项提示”和“第四节 风险因素”中的相关内容。

(本页无正文,为江苏吉贝尔药业股份有限公司《关于江苏吉贝尔药业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》之签署页)



（本页无正文，为国金证券股份有限公司《关于江苏吉贝尔药业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》之签署页）

保荐代表人： 朱国民 柳泰川
朱国民 柳泰川



国金证券股份有限公司

2019年2月23日

国金证券股份有限公司董事长声明

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

董事长：_____

冉云

国金证券股份有限公司

2019年12月23日