

北京市金杜律师事务所
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上海证券交易所科创板上市的
补充法律意见书（五）

致：江苏吉贝尔药业股份有限公司

北京市金杜律师事务所（以下简称本所）接受江苏吉贝尔药业股份有限公司（以下简称发行人或公司）委托，担任发行人首次公开发行股票并在上海证券交易所科创板上市（以下简称本次发行上市）的专项法律顾问。

本所根据《中华人民共和国证券法》（以下简称《证券法》）、《中华人民共和国公司法》（以下简称《公司法》）、《科创板首次公开发行股票注册管理办法（试行）》《律师事务所从事证券法律业务管理办法》《律师事务所证券法律业务执业规则（试行）》《公开发行证券公司信息披露的编报规则第12号——公开发行证券的法律意见书和律师工作报告》等中华人民共和国（以下简称中国，为本法律意见书之目的，不包括香港特别行政区、澳门特别行政区和台湾地区）现行有效的法律、行政法规、规章和规范性文件和中国证券监督管理委员会（以下简称中国证监会）的有关规定，按照律师行业公认的业务标准、道德规范和勤勉尽责精神，已于2019年6月18日出具了《北京市金杜律师事务所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上海证券交易所科创板上市的律师工作报告》（以下简称《律师工作报告》）、《北京市金杜律师事务所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上海证券交易所科创板上市的法律意见书》（以下简称《法律意见书》）；于2019年9月19日出具了《北京市金杜律师事务所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上海证券交易所科创板上市的补

充法律意见书（一）》（以下简称《补充法律意见书一》）；于 2019 年 11 月 7 日出具了《北京市金杜律师事务所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上海证券交易所科创板上市的补充法律意见书（二）》；于 2019 年 12 月 23 日出具了《北京市金杜律师事务所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上海证券交易所科创板上市的补充法律意见书（三）》；于 2020 年 1 月 15 日出具了《北京市金杜律师事务所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上海证券交易所科创板上市的补充法律意见书（四）》。

鉴于信永中和已对发行人 2016 年度、2017 年度、2018 年度、2019 年 1 月至 9 月（以下简称三年一期或报告期）的财务状况进行了审计并出具了《江苏吉贝尔药业股份有限公司 2019 年 9 月 30 日、2018 年度、2017 年度、2016 年度审计报告》（XYZH/2020SHA20013）（以下简称《审计报告》）、《江苏吉贝尔药业股份有限公司 2019 年 9 月 30 日内部控制鉴证报告》（XYZH/2020SHA20008）（以下简称《内控报告》），同时，发行人的招股说明书及其他申报文件也发生了部分修改和变动，报告期变更为 2016 年、2017 年、2018 年和 2019 年 1 至 9 月，本所现就 2019 年 9 月 20 日（《补充法律意见书（一）》出具日之后一日）至本补充法律意见书出具日期间（以下简称本期间）发行人发生的重大法律事项变化情况以及对《补充法律意见书（一）》《补充法律意见书（二）》《补充法律意见书（三）》及《补充法律意见书（四）》披露事项进行了补充核查，出具本补充法律意见书。

本补充法律意见书是对本所已出具的《律师工作报告》《法律意见书》《补充法律意见书（一）》《补充法律意见书（二）》《补充法律意见书（三）》《补充法律意见书（四）》的内容进行补充，并构成《律师工作报告》《法律意见书》《补充法律意见书（一）》《补充法律意见书（二）》《补充法律意见书（三）》《补充法律意见书（四）》不可分割的组成部分。本所在《律师工作报告》《法律意见书》《补充法律意见书（一）》《补充法律意见书（二）》《补充法律意见书（三）》《补充法律意见书（四）》中发表法律意见的前提、假设和有关用语释义同样适用于本补充法律意见书。

在本补充法律意见书中，本所仅就与发行人本次发行上市有关的法律问题发表意见，而不对有关会计、审计及资产评估等非法律专业事项发表意见。本所仅根据现行有效的中国法律法规发表意见，并不根据任何中国境外法律发表意见。

本所不对有关会计、审计及资产评估等非法律专业事项及境外法律事项发表意见，在本补充法律意见书中对有关会计报告、审计报告、资产评估报告及境外法律意见的某些数据和结论进行引述时，已履行了必要的注意义务，但该等引述并不视为本所对这些数据、结论的真实性和准确性作出任何明示或默示保证。本所不具备核查和评价该等数据的适当资格。

本所及本所律师同意将本补充法律意见书作为发行人申请本次发行上市所必备的法律文件，随其他申报材料一起提交上交所和中国证监会审查，并依法对所出具的补充法律意见承担相应的法律责任。本补充法律意见书仅供发行人为本次发行之目的使用，不得用作任何其他目的。

本所及本所律师依据上述法律、行政法规、规章及规范性文件和证监会、上交所的有关规定以及本补充法律意见书出具日以前已经发生或者存在的事实，按照律师行业公认的业务标准、道德规范和勤勉尽责精神，对发行人本次发行上市相关事项进行了充分的核查验证，现出具补充法律意见如下：

目录

第一部分 本期间本次发行有关事项的补充法律意见	5
一、发行人仍具备本次发行上市的主体资格	5
二、本次发行上市的实质条件	5
三、发行人的业务	10
四、关联方和关联交易的变化情况	11
五、发行人主要财产的变化情况	15
六、发行人的重大债权债务	16
七、发行人的重大资产变化及收购兼并	19
八、发行人章程修改的变化情况	20
九、发行人董事会、监事会及股东大会的变化情况	20
十、发行人董事、监事、高级管理人员和核心技术的情况	21
十一、发行人的税务	21
十二、发行人的环境保护和产品质量、技术等标准	26
十三、诉讼、仲裁或行政处罚	27
十四、本次发行上市的总体结论性意见	29
第二部分 对《问询函》的回复事项更新	30
一、 对《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 申请文件的审核问询函》的回复事项更新	30
反馈意见 1	30
反馈意见 11	32
反馈意见 12	42
反馈意见 13	54
反馈意见 14	63
反馈意见 15	65
反馈意见 16	66
反馈意见 18	71
反馈意见 21	84
反馈意见 23	87
反馈意见 34	89
二、 对《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 申请文件的第二轮审核问询函》的回复事项更新	91
反馈意见 4 关于氘代药物研发技术	91
反馈意见 8 关于子公司	94
反馈意见 9 关于关联交易公允性	96
三、 对《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》的回复事项更新	100
反馈意见 1 关于利可君片	100
反馈意见 4 关于药品预计上市安排	103
反馈意见 6 关于销售费用	107

第一部分 本期间本次发行有关事项的补充法律意见

一、发行人仍具备本次发行上市的主体资格

发行人仍持有镇江工商局于 2018 年 10 月 15 日核发的统一社会信用代码为 913211007317784571 的《营业执照》。根据发行人提供的工商登记资料并经本所律师查询国家企业信用信息公示系统网站（<http://www.gsxt.gov.cn/index.html>），截至本补充法律意见书出具之日，发行人仍为依法设立且持续经营 3 年以上的股份有限公司，不存在法律法规及《发行人章程》中规定的需要终止的情形，符合《科创板注册管理办法》第十条的规定，具备本次发行上市的主体资格。

二、本次发行上市的实质条件

（一）发行人本次发行上市仍符合《公司法》《证券法》规定的有关条件

1、根据发行人出具的说明、发行人本次发行上市相关股东大会决议，发行人本次发行的股票为每股面值 1.00 元的人民币普通股股票，每股的发行条件和价格相同，每一股份具有同等权利，任何单位或者个人所认购的股份，每股应当支付相同价额，符合《公司法》第一百二十六条的规定。

2、根据发行人提供的组织架构图及发行人出具的说明，发行人已按照《公司法》《发行人章程》的规定，设立了股东大会、董事会（下设战略委员会、薪酬与考核委员会、提名委员会、审计委员会）、监事会；选举了董事（包括独立董事）、监事（包括职工监事），聘请了总经理、副总经理、财务总监、董事会秘书等高级管理人员；设置了生产技术部、物质供应部、财务部、人力资源部、质保部、设备动力部、药品评价部、营销部、研究所、GMP 办公室、总工办公室、综合办公室等职能部门；制定了《股东大会议事规则》《董事会议事规则》《监事会议事规则》《独立董事工作制度》《董事会秘书工作细则》《战略委员会工作制度》《审计委员会工作制度》《提名委员会工作制度》《薪酬与考核委员会工作制度》《关联交易决策制度》《对外担保管理制度》《总经理工作细则》等公司治理制度。发行人具有规范的法人治理结构及完善的内部管理制度，具备健全且至今运行良好的组织机构，相关机构和人员能够依法履行职责，符合《证券法》第十三条第一款第

(一) 项之规定。

3、根据《审计报告》及发行人出具的说明，发行人 2016 年度、2017 年度、2018 年度、2019 年 1 月至 9 月归属于母公司股东的净利润（以扣除非经常性损益前后孰低者为计算依据）分别为 6,902.60 万元、7,499.73 万元、9,188.56 万元、7,235.61 万元，发行人最近三年一期连续盈利，具有持续盈利能力，财务状况良好，符合《证券法》第十三条第一款第（二）项的规定。

4、根据《审计报告》、发行人出具的说明、发行人财务总监的访谈记录，发行人最近三年财务会计文件无虚假记载、无其他重大违法行为，符合《证券法》第十三条第一款第（三）项及第五十条第一款第（四）项的规定。

5、根据信永中和于 2015 年 7 月 30 日出具的编号为“XYZH/2015SHA20046”的《验资报告》、发行人现行有效的《营业执照》及《发行人章程》，发行人本次发行完成前股本总额为 14,020.62 万元，不少于 3,000 万元，符合《证券法》第五十条第一款第（二）项的规定。

6、根据《江苏吉贝尔药业股份有限公司科创板首次公开发行股票招股说明书（上会稿）》（以下简称《招股说明书》）及发行人 2019 年第一次临时股东大会决议，发行人拟向社会公众发行 4,673.54 万股 A 股股票（行使超额配售选择权之前），发行人和主承销商可以采用超额配售选择权，超额配售数量不得超过本次发行规模的 15%，具体数量由发行人董事会和主承销商根据本次发行定价情况以及中国证监会和上交所的相关要求在上述发行数量上限内协商确定。本次发行完成后，发行人公开发行的股份数将达到本次发行后发行人股份总数的 25% 以上，符合《证券法》第五十条第一款第（三）项的规定。

(二) 发行人本次发行上市符合《科创板注册管理办法》规定的相关条件

1、如本补充法律意见书正文第一章“发行人仍具备本次发行上市的主体资格”所述，发行人具备本次发行上市的主体资格，符合《科创板注册管理办法》第十条的规定。

2、根据《审计报告》、发行人出具的说明及发行人财务总监的访谈记录，发行人会计基础工作规范，财务报表的编制和披露符合企业会计准则和相关信息披

露规则的规定，在所有重大方面公允地反映了发行人的财务状况、经营成果和现金流量，并由信永中和出具标准无保留意见的《审计报告》，符合《科创板注册管理办法》第十一条第一款的规定。

3、根据《内控报告》、发行人出具的说明，发行人内部控制制度健全且被有效执行，能够合理保证发行人运行效率、合法合规和财务报告的可靠性，符合《科创板注册管理办法》第十一条第二款的规定。

4、根据《审计报告》、发行人、发行人控股股东、实际控制人出具的说明，并经本所律师与发行人职能部门负责人及发行人实际控制人的访谈，发行人资产完整，业务及人员、财务、机构独立，与控股股东、实际控制人及其控制的其他企业间不存在对发行人构成重大不利影响的同业竞争，以及严重影响独立性或者显失公平的关联交易，符合《科创板注册管理办法》第十二条第一款的规定。

5、根据发行人提供的工商登记资料、股东大会、董事会决议文件及发行人出具的说明，并经本所律师查询国家企业信用信息公示系统网站（<http://www.gsxt.gov.cn/index.html>），发行人主营业务、控制权、管理团队和核心技术人员稳定，最近 2 年内主营业务和董事、高级管理人员及核心技术人员均没有发生重大不利变化，符合《科创板注册管理办法》第十二条第二款的规定。

6、根据发行人提供的工商登记资料、发行人、发行人控股股东、实际控制人出具的说明，并经本所律师查询国家企业信用信息公示系统网站（<http://www.gsxt.gov.cn/index.html>），发行人控股股东和受控股股东、实际控制人支配的股东所持发行人的股份权属清晰，最近 2 年控股股东和实际控制人没有发生变更，不存在导致控制权可能变更的重大权属纠纷，符合《科创板注册管理办法》第十二条第二款的规定。

7、根据信永中和出具的《江苏吉贝尔药业股份有限公司（筹）验资报告》（XYZH/2014SHA2005 号）和《验资报告》（XYZH/2015SHA20046 号），发行人的注册资本已由发行人的股东足额缴纳；根据《审计报告》、发行人提供的知识产权证书、《企业信用报告》、重大债权债务合同、不动产登记机构、知识产权局、法院等出具的证明及发行人出具的说明，发行人不存在主要资产、核心技术、商标等的重大权属纠纷，不存在重大偿债风险，不存在重大担保、诉讼、仲裁等或

有事项，亦不存在经营环境已经或者将要发生的重大变化等对持续经营有重大不利影响的事项，符合《科创板注册管理办法》第十二条第三款的规定。

8、根据发行人的现行有效的《营业执照》《发行人章程》《审计报告》及发行人出具的说明，并经本所律师查询国家企业信用信息公示系统网站（<http://www.gsxt.gov.cn/index.html>），发行人的经营范围为“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（利可君、卤米松、尼群地平、细辛脑、醋氯芬酸、甲硝唑、盐酸羟苄唑、氢溴酸氘代沃替西汀）、中药前处理及提取、二类精神药品（艾司唑仑片、地西洋片、氯氮卓片）、本公司自有房屋租赁、生物医药产品研发，生物医药产品的化验、检验技术服务、技术咨询服务。道路普通货物运输、仓储服务。（依法须经批准的项目，经相关部门批准后方可开展经营活动）”；发行人主营业务为从事化学药品制剂、中成药制剂、原料药的研发、生产、销售。发行人的生产经营符合法律、行政法规的规定，符合国家产业政策，符合《科创板注册管理办法》第十三条第一款的规定。

9、根据发行人、控股股东、实际控制人提供的《企业信用报告》《个人信用报告》《无犯罪记录证明》以及发行人、控股股东、实际控制人出具的说明，并经本所律师查询国家企业信用信息公示系统网站（<http://www.gsxt.gov.cn/index.html>）、中国裁判文书网（<http://wenshu.court.gov.cn/>）、全国法院失信被执行人名单信息公布与查询系统（<http://zxgk.court.gov.cn/shixin/>）、中国执行信息公开网（<http://zxgk.court.gov.cn/>）、中国证监会证券期货市场失信记录查询平台网站（<http://neris.csrc.gov.cn/shixinchaxun/>）、信用中国网站（<http://www.creditchina.gov.cn/>）、中华人民共和国生态环境部网站（<http://www.mee.gov.cn>）、江苏省生态环境厅网站（<http://hbt.jiangsu.gov.cn>）、镇江市生态环境局网站（<http://hbj.zhenjiang.gov.cn>）、中华人民共和国应急管理部网站（<http://www.chinasafety.gov.cn>）、国家安全生产监督管理局网站（<http://www.chinatzzy.com/Default.aspx>）、江苏省应急管理厅网站（<http://ajj.jiangsu.gov.cn>）、镇江市应急管理局网站（<http://yjglj.zhenjiang.gov.cn>），最近3年内，发行人及其控股股东、实际控制人不存在贪污、贿赂、侵占财产、挪用财产或者破坏社会主义市场经济秩序的刑事犯罪，不存在欺诈发行、重大信息披露违法或者其他涉及国家安全、公共安全、生态安全、生产安全、公众健康

安全等领域的重大违法行为，符合《科创板注册管理办法》第十三条第二款的规定。

10、根据发行人的董事、监事和高级管理人员的承诺，并经本所律师查询中国证监会网站（<http://www.csrc.gov.cn/>）、中国证监会证券期货市场失信记录查询平台网站（<http://neris.csrc.gov.cn/shixinchaxun/>）、中国裁判文书网（<http://wenshu.court.gov.cn/>）、全国法院失信被执行人名单信息公布与查询系统（<http://zxgk.court.gov.cn/shixin/>）、中国执行信息公开网（<http://zxgk.court.gov.cn/>）、信用中国网站（<http://www.creditchina.gov.cn/>），发行人的董事、监事和高级管理人员不存在最近 3 年内受到中国证监会行政处罚，或者因涉嫌犯罪被司法机关立案侦查或者涉嫌违法违规被中国证监会立案调查，尚未有明确结论意见等情形，符合《科创板注册管理办法》第十三条第三款的规定。

（三）本次发行上市符合《科创板上市规则》的相关规定

1、如本补充法律意见书所述，本次发行上市符合《公司法》《证券法》及《科创板注册管理办法》的相关规定，符合《科创板上市规则》第 2.1.1 条第一款第（一）项的规定。

2、根据发行人现行有效的《营业执照》《发行人章程》及《招股说明书》，发行人本次发行上市前股本总额为 14,020.62 万元，发行人拟向社会公众发行不超过 4,673.54 万股股票（行使超额配售选择权之前），发行人和主承销商可以采用超额配售选择权，超额配售数量不得超过本次发行规模的 15%，具体数量由发行人董事会和主承销商根据本次发行定价情况以及中国证监会和上交所的相关要求在上述发行数量上限内协商确定。本次发行上市后股本总额不少于 3,000 万元，符合《科创板上市规则》第 2.1.1 条第一款第（二）项的规定。

3、根据《招股说明书》，本次拟公开发行的股份达到发行人股份总数的 25% 以上，符合《科创板上市规则》第 2.1.1 条第一款第（三）项的规定。

4、根据《审计报告》《招股说明书》，发行人本次发行上市预计市值不低于人民币 10 亿元，发行人 2017 年度、2018 年度归属于母公司股东的扣除非经常性损益后的净利润分别为 7,499.73 万元和 9,188.56 万元，2018 年实现营业收入 48,496.12 万元，发行人最近两年净利润均为正且累计净利润不低于人民币 5,000 万元，最近

一年净利润为正且营业收入不低于 1 亿元，符合《科创板上市规则》第 2.1.2 条第一款第（一）项的规定。

综上，本所认为，发行人本次发行上市符合《公司法》《证券法》《科创板注册管理办法》及《科创板上市规则》规定的首次公开发行股票并在科创板上市的相关规定，具备本次发行上市的实质条件。

三、发行人的业务

（一）发行人的经营范围及经营方式

根据发行人现时有效的《营业执照》及《发行人章程》，发行人本期间内的经营范围未发生变化。

根据发行人提供的上述文件资料、发行人出具的说明并经本所律师核查，截至本补充法律意见书出具之日，发行人及其控股子公司在其《营业执照》核准的经营范围内开展业务，发行人及其控股子公司的经营范围和经营方式符合有关法律、法规和规范性文件的规定。

（二）境外业务

根据《审计报告》及发行人出具的说明，截至本补充法律意见书出具之日，发行人未在中国以外的国家或地区从事生产经营活动。

（三）发行人主要业务资质和许可

根据发行人提供的资质证书文件、发行人出具的说明并经本所律师查询国家药品监督管理局网站（<http://www.nmpa.gov.cn/WS04/CL2042/>）、安徽省电子政务中心网站（<https://www.ahzwfw.gov.cn/>），除亳州吉贝尔已于 2020 年 2 月 6 日重新获得 GMP 认证外，发行人的主要业务资质和许可在本期间未发生变化。

（四）发行人的主营业务突出

根据《招股说明书》及发行人出具的说明，发行人实际从事的主营业务为从事化学药品制剂、中成药制剂、原料药的研发、生产、销售。

根据《审计报告》，发行人 2016 年度、2017 年度、2018 年度、2019 年 1-9 月的营业收入分别为 44,442.35 万元、45,232.53 万元、48,496.12 万元、40,295.64 万

元，其中主营业务收入分别为 44,442.35 万元、45,232.53 万元、48,496.12 万元、40,295.64 万元，主营业务收入占营业收入的比例分别为 100%、100%、100%、100%。

（五）发行人的持续经营能力

根据《审计报告》、发行人提供的《企业信用报告》、发行人所在地税务、工商等有关政府部门出具的证明及发行人出具的说明，截至本补充法律意见书出具之日，发行人依法存续，发行人的主要财务指标良好，不存在不能支付到期债务的情况，不存在影响其持续经营的法律障碍。

四、关联方和关联交易的变化情况

（一）关联方的情况

根据《科创板上市规则》、发行人提供的关联方工商登记资料、发行人董事、监事和高级管理人员填写的基本情况调查表、《审计报告》、发行人出具的说明并经本所律师查询国家企业信用信息公示系统网站（<http://www.gsxt.gov.cn/index.html>），发行人 2019 年 7 月 1 日至 2019 年 9 月 30 日期间的主要关联方未发生变化，2016 年 1 月 1 日至 2019 年 9 月 30 日期间的主要关联方具体情况如下：

1、持有发行人 5%及以上股份的股东

报告期内，直接持有发行人 5%及以上股份的股东共有 5 名，分别是中天投资、汇祥投资、汇瑞投资、耿仲毅和胡涛。

2、实际控制人

发行人的实际控制人是耿仲毅。

3、控股股东、实际控制人控制的或有重大影响的除发行人及其控股子公司以外的法人或其他组织

序号	关联方名称	关联关系
1	镇江海上皇大酒店有限公司	中天投资持股 84.28%，耿仲毅持股 15.72%并担任执行董事
2	九泰投资	中天投资持股 40%，耿仲毅持股 60%并担任董事长，韩崇应、吴莹担任董事，倪茂云担任总经理

3	汇瑞投资	耿仲毅持股 100% 并担任执行董事
4	镇江存仁堂医药连锁有限责任公司	报告期内曾为耿仲毅控制的企业，已于 2017 年 12 月转让控制权，耿仲毅目前持有 20% 股权
5	镇江市康元医药咨询有限公司	镇江存仁堂医药连锁有限责任公司持股 60%、九泰投资持股 40%，已于 2016 年 1 月 5 日注销
6	上药控股镇江	2016 年前曾为耿仲毅控制的企业，已于 2015 年 12 月转让控制权。截至报告期末，已不是发行人关联方
7	九泰医药	报告期内曾为耿仲毅控制的企业，已于 2017 年 5 月转让全部股权。截至报告期末，已不是发行人关联方

4、关联自然人

(1) 发行人控股股东的董事、监事、高级管理人员

序号	关联方	中天投资任职情况
1	耿仲毅	董事长
2	韩崇应	副董事长
3	倪茂云	副董事长
4	吴莹	董事
5	童隆生	董事
6	郭建锋	监事
7	田铭福	报告期内曾为中天投资监事

(2) 发行人的董事、监事及高级管理人员

截至本补充法律意见书出具之日，发行人董事会共有 7 名成员，其中独立董事 3 名；监事会由 3 名监事组成，其中 1 名为职工代表监事；高级管理人员共 5 名，分别为总经理 1 名，副总经理 2 名、财务总监 1 名、董事会秘书 1 名，具体情况请见《律师工作报告》正文之“九/（一）/4/（2）发行人的董事、监事及高级管理人员”。

报告期内已离任的发行人的董事、监事及高级管理人员情况如下：

序号	关联方	关联关系
1	吕健	报告期内曾为发行人监事，2018 年 5 月离职，截至报告期

		末，吕健已不是发行人关联方
2	李有明	2017年9月前曾为发行人副总经理，现担任其他职务。截至报告期末，李有明已不是发行人关联方
3	张春	2017年9月前曾为发行人副总经理，现担任其他职务。截至报告期末，张春已不是发行人关联方
4	成章贤	2017年9月前曾为发行人副总经理，现担任其他职务。截至报告期末，成章贤已不是发行人关联方

(3) 与发行人实际控制人、持有发行人5%以上股份的自然人的、发行人董事、监事、高级管理人员关系密切的家庭成员

关系密切的家庭成员包括上述关联自然人的配偶、年满18岁的子女及其配偶、父母及配偶的父母、兄弟姐妹及其配偶、配偶的兄弟姐妹、子女配偶的父母。

(4) 控股子公司的其他自然人股东

序号	关联方	关联关系
1	王侠	持有亳州吉贝尔30%股权
2	张怀申	王侠之配偶

5、其他关联方

发行人的其他关联方包括上述关联法人或关联自然人控制的、或由前述关联自然人（独立董事除外）担任董事、高级管理人员的除发行人及其控股子公司以外的法人或其他组织，具体情况如下：

序号	关联方	关联关系
1	镇江衡源燃料有限公司	董事胡涛持股50%并担任执行董事，实际控制人耿仲毅之弟耿慧义持股50%并担任总经理
2	镇江市万吉汽车服务有限公司	董事胡涛持股50%并担任执行董事兼总经理，实际控制人耿仲毅之弟耿慧义持股50%
3	润州区博利建材经营部	董事胡涛设立的个体工商户
4	镇江众联汽车饰件有限公司	实际控制人耿仲毅之弟耿慧义持股50%并担任执行董事兼总经理，董事胡涛持股50%
5	镇江市众联二手车交易市场有限公	镇江众联汽车饰件有限公司持股100%，实际控制人耿仲毅之弟耿慧义担任执行董事、总经理

序号	关联方	关联关系
	司	
6	江苏意鑫汽车销售服务有限公司	实际控制人耿仲毅之弟耿慧义持股 50% 并担任执行董事兼总经理，董事胡涛持股 50%
7	镇江鹏龙出行汽车销售服务有限公司	报告期内曾为董事胡涛、实际控制人耿仲毅之弟耿慧义控制的企业，已于 2018 年 12 月转让控制权
8	句容市长鸿置地有限公司	原系实际控制人耿仲毅之弟耿慧义持股 30% 并担任执行董事的公司。2019 年 6 月 6 日，耿慧义将其持有的 30% 股权转让给南京沃安商贸有限公司，且不再担任执行董事
9	润州区恒瑞建材经营部	实际控制人耿仲毅之弟耿慧义投资成立的个体工商户
10	镇江鹏龙星徽汽车销售服务有限公司	实际控制人耿仲毅之弟耿慧义担任董事
11	镇江瑞达机械有限公司	董事胡涛持股 33.6%
12	镇江恒祥投资咨询有限公司	董事会秘书翟建中担任董事
13	宜兴市丁蜀镇太湖柠檬酸菜鱼馆	财务总监赵锁富设立的个体工商户，已于 2017 年 9 月 18 日注销
14	润州区玉膳坊饭店	财务总监赵锁富设立的个体工商户
15	镇江新区丁卯柠檬鱼火锅店	财务总监赵锁富设立的个体工商户，已于 2018 年 2 月 6 日注销
16	丹阳华都生态林有限公司	实际控制人耿仲毅之兄弟的配偶孙红梅持股 100% 并担任执行董事兼总经理
17	丹阳华都园艺有限公司	实际控制人耿仲毅之兄弟的配偶孙红梅直接及间接持股 100% 并担任执行董事兼总经理
18	丹阳经济开发区镇北村土地股份专业合作社	实际控制人耿仲毅之兄弟的配偶孙红梅担任负责人
19	丹阳市司徒镇河丰蔬菜种植专业合作社	实际控制人耿仲毅之兄弟的配偶孙红梅担任负责人

（二）关联交易的变化情况

根据《审计报告》、发行人出具的说明并经本所律师核查，2019 年 1 月至 9 月，

发行人与关联方重大关联交易的变化情况如下：

1、经常性关联交易

(1) 销售商品

单位：元

关联方	关联交易内容	2019年1-9月
上药控股镇江	片剂类、胶囊类、滴眼剂	13,407,167.97

2、关键管理人员薪酬

2019年1月至9月，公司向关键管理人员支付的薪酬合计为3,514,261.56元。

3、关联方应收应付款项

单位：元

项目	关联方名称	2019年9月30日
应收账款	九泰医药	249,071.87
	上药控股镇江	1,016,237.81
	合计	1,265,309.68
应付账款	张怀申	20,704.39
其他应付款	王侠	90,000.00
	张怀申	1,528,582.41
	合计	1,618,582.41

五、发行人主要财产的变化情况

发行人及其控股子公司的主要财产在本期间的变化情况如下：

(一) 专利

根据发行人提供的《专利证书》、国家知识产权局出具的《证明》并经本所律师查询国家知识产权局网站 (<http://cpquery.sipo.gov.cn/>)，2019年7月1日至2019年9月30日期间，发行人及其控股子公司新增专利情况如下：

序号	专利类型	专利名称	权利人	专利号	申请日	授权公告日	权利期限
1	发明	氘取代3-（甲	发行人、	ZL201710	2017.01.	2019.09.	20年

序号	专利类型	专利名称	权利人	专利号	申请日	授权公告日	权利期限
		磺酰基) -L-苯丙氨酸衍生物及其药物组合物、药物制剂和用途	镇江圣安医药有限公司	017151.1	10	20	
2	发明	用于 DPP-IV 抑制剂的四氢吡喃胺衍生物、其药物组合物和制剂以及用途	发行人	ZL201710293721.X	2017.04.28	2019.09.20	20 年

(二) 在建工程

根据《审计报告》及发行人出具的说明，截至 2019 年 9 月 30 日，发行人在建工程的账面价值为 37,273,372.09 元，主要系生产基地（新址）建设项目、研发中心（新址）建设项目、冷冻冷却水系统改造、冻干车间。

(三) 主要生产经营设备

根据《审计报告》及发行人出具的说明，发行人的主要生产经营设备为机器设备、运输设备、其他设备，截至 2019 年 9 月 30 日，该等设备的账面价值分别为 20,336,129.10 元、1,833,268.93 元和 2,376,559.75 元。

六、发行人的重大债权债务

(一) 重大合同

根据发行人提供的交易合同、凭证及发行人出具的说明，截至 2019 年 9 月 30 日，发行人及其控股子公司正在履行的重大合同包括采购合同、销售合同、研发合同，具体如下：

1、重大采购合同

根据发行人提供的采购合同及发行人出具的说明，发行人及其控股子公司主要供应商（以 2018 年采购金额为依据）截至 2019 年 9 月 30 日正在履行的重大采购框架合同如下：

序号	买方	卖方	采购产品	协议期限
1	发行人	江苏恒翔印务有限公司	20mg 利可君片小盒、单板醋氯芬酸肠溶片小盒、双板醋氯芬酸肠溶片小盒、单板细辛脑片小盒、双板细辛脑片小盒、16片尼群洛尔片小盒、益肝灵胶囊小盒、8ml 洛美沙星滴眼液小盒和标签、5ml 洛美沙星滴眼液小盒和标签、洛美沙星滴眼液说明书	2019.1.1-2019.12.31

2、重大销售合同

根据发行人提供的销售合同及发行人出具的说明，发行人及其控股子公司主要客户（以 2018 年的销售金额为依据）截至 2019 年 9 月 30 日正在履行的重大销售合同（经销协议书）如下：

序号	卖方	买方	销售产品	协议期限
1	发行人	上药控股有限公司	利可君片（20mg*48 片）、尼群洛尔片（5mg:10mg*16 片）、玉屏风胶囊（0.5g*20 粒）、玉屏风胶囊（0.5g*36 粒）、醋氯芬酸肠溶片（50mg*32 片）、细辛脑片（30mg*48 片）、益肝灵胶囊（0.15g*36 粒）	2019.1.1-2019.12.31
2	发行人	九州通医药集团股份有限公司	利可君片（20mg*48 片）、玉屏风胶囊（0.5g*36 粒）、尼群洛尔片（5mg:10mg）、细辛脑片（30mg*48 片）、醋氯芬酸肠溶片（50mg*32 片）、盐酸洛美沙星滴眼液（8ml:24mg）、加替沙星滴眼液（8ml:24mg）、益肝灵（12 粒/板*3 板）	2019.1.1-2019.12.31
3	发行人	华东医药股份有限公司	利可君片（20mg*48 片）、尼群洛尔片（5mg:10mg*16 片）、醋氯芬酸肠溶片（50mg*16 片）、醋氯芬酸肠溶片（50mg*32 片）、细辛脑片（30mg*24 片）	2019.1.1-2019.12.31
			玉屏风胶囊（0.5g*36 粒）	2019.1.1-2019.12.31
4	发行人	安徽省医药（集团）股份有限公司	利可君片（20mg*48 片）、利可君片（20mg*32 片）、尼群洛尔片（5mg:10mg*16 片）、玉屏风胶囊（0.5g*20 粒）、玉屏风胶囊（0.5g*36 粒）、醋氯芬酸肠溶片（50mg*16 片）、醋氯芬酸肠溶片（50mg*32 片）	2019.1.1-2019.12.31

序号	卖方	买方	销售产品	协议期限
5	发行人	广西柳州医药股份有限公司	利可君片（20mg*48片）、利可君片（20mg*72片）、尼群洛尔片（5mg:10mg*16片）、玉屏风胶囊（0.5g*20粒）、玉屏风胶囊（0.5g*36粒）、盐酸洛美沙星滴眼液（8ml:24mg含玻）、醋氯芬酸肠溶片（50mg*16片）、醋氯芬酸肠溶片（50mg*32片）、细辛脑片（30mg*24片）、细辛脑片（30mg*48片）、加替沙星滴眼液（0.3%，8ml）、益肝灵胶囊（0.15g*36粒）	2019.1.1-2019.12.31

3、重大研发合同

根据发行人提供的研发合同及发行人出具的说明，截至2019年9月30日，发行人及其控股子公司正在履行的金额在500万元以上的重大研发合同如下：

单位：万元

序号	甲方	乙方	项目名称	合同金额	合同期限/签署时间	合同内容
1	发行人	首都医科大学附属北京安定医院	JJH201501 在中国健康受试者体内耐受性、药代动力学、进食影响临床研究	580.4	2018.12.03	双方合作对 JJH201501 片 I 期临床试验进行研究，具体为选择中国健康志愿者进行体内的耐受性、药代动力学及进食影响临床试验。本项目中产生的知识产权归发行人所有，由知识产权产生的收益归发行人所有。对项目所涉及技术后续改进形成的成果的所有权利、后续改进产生的知识产权、由后续改进技术成果及知识产权产生的收益均归发行人所有。
2	发行人	沈阳君弘医药科技有限公司	注射用 JJH201601 脂质体的研究与开发	1,280	2018.12.26-2038.12.26	完成注射用 JJH201601 脂质体处方、工艺及设备符合商业化生产要求，质量符合新药制剂申报要求。本项目研究技术成果归发行人所

序号	甲方	乙方	项目名称	合同金额	合同期限/签署时间	合同内容
						有，沈阳君弘医药科技有限公司未经发行人同意不得公布研究成果中的关键技术。沈阳君弘医药科技有限公司不得以任何方式对外提供或公开本项目的技术秘密（包括但不限于发表相关论文、演讲、学术交流、会议讨论）。双方享有申请专利及申报奖项的权利。沈阳君弘医药科技有限公司不得在向发行人交付研究开发成果之前，自行将研究开发成果转让给第三人。

经审阅上述重大合同的主要条款，本所认为，上述重大合同内容和形式不违反法律、行政法规的禁止性规定，具有法律效力。

（二）根据相关环境保护、工商行政管理、人事劳动社会保障、税务、质量监督、安全生产监督等部门等出具的证明、发行人出具的说明并经本所律师核查，截至本补充法律意见书出具之日，发行人及其控股子公司近三年没有因环境保护、知识产权、产品质量、劳动安全、人身权等原因产生的重大侵权之债。

（三）根据《审计报告》及发行人出具的说明，截至 2019 年 9 月 30 日，除《律师工作报告》正文第九章“关联交易与同业竞争”之“（二）关联交易”、《补充法律意见书（一）》第二部分第四章“关联方和关联交易的变化情况”之“（二）关联交易的变化情况”、本补充法律意见书第一部分第四章“关联方和关联交易的变化情况”之“（二）关联交易的变化情况”所述之外，发行人与其关联方之间不存在其他重大债权债务关系，亦不存在其他相互提供担保的情况。

（四）根据《审计报告》及发行人出具的说明，截至 2019 年 9 月 30 日，发行人金额较大的其他应收、应付款均因正常的生产经营活动发生，合法有效。

七、发行人的重大资产变化及收购兼并

根据发行人提供的工商登记资料、发行人出具的说明并经本所律师核查，发

行人在本期间内未发生重大资产变化及收购兼并事项。

八、发行人章程修改的变化情况

根据发行人提供的股东大会、董事会决议等资料，发行人在本期间未发生的章程修改的情况。

九、发行人董事会、监事会及股东大会的变化情况

根据发行人提供的股东大会、董事会、监事会决议，发行人在本期间内召开的三会情况如下：

1. 股东大会

2019年9月20日，发行人召开2019年度第二次临时股东大会，审议通过《关于审议<江苏吉贝尔药业股份有限公司2019年6月30日、2018年度、2017年度、2016年度审计报告>和<江苏吉贝尔药业股份有限公司内部控制鉴证报告>的议案》。

2020年2月10日，发行人召开2020年度第一次临时股东大会，审议通过《关于审议<江苏吉贝尔药业股份有限公司2019年9月30日、2018年度、2017年度、2016年度审计报告>和<江苏吉贝尔药业股份有限公司2019年9月30日内部控制鉴证报告>的议案》。

2. 董事会

2019年10月25日，发行人召开第二届董事会第十二次会议，审议通过《关于会计差错更正相关事项说明的议案》。

2019年11月11日，发行人召开第二届董事会第十三次会议，审议通过《关于审议江苏吉贝尔药业股份有限公司2019年1月至2019年9月财务报表的议案》。

2020年1月20日，发行人召开第二届董事会第十四次会议，审议通过《关于审议<江苏吉贝尔药业股份有限公司2019年9月30日、2018年度、2017年度、2016年度审计报告>和<江苏吉贝尔药业股份有限公司2019年9月30日内部控制鉴证报告>的议案》。

2020年2月17日，发行人召开第二届董事会第十五次会议，审议通过《关于审议江苏吉贝尔药业股份有限公司2019年1月至2019年12月财务报表的议案》。

3.监事会

2019年10月25日，发行人召开第二届监事会第十次会议，审议通过《关于会计差错更正相关事项说明的议案》。

2019年11月11日，发行人召开第二届监事会第十一次会议，审议通过《关于审议江苏吉贝尔药业股份有限公司2019年1月至2019年9月财务报表的议案》。

2020年1月20日，发行人召开第二届监事会第十二次会议，审议通过《关于审议<江苏吉贝尔药业股份有限公司2019年9月30日、2018年度、2017年度、2016年度审计报告>和<江苏吉贝尔药业股份有限公司2019年9月30日内部控制鉴证报告>的议案》。

2020年2月17日，发行人召开第二届监事会第十三次会议，审议通过《关于审议江苏吉贝尔药业股份有限公司2019年1月至2019年12月财务报表的议案》。

十、发行人董事、监事、高级管理人员和核心技术的情况

根据发行人的股东大会、董事会和监事会以及职工代表大会决议、发行人出具的说明，发行人董事、监事、高级管理人员和核心技术人员在本期间未发生变化。

十一、发行人的税务

（一）发行人及其控股子公司的税种、税率

根据《审计报告》及发行人出具的说明，报告期内，发行人及其控股子公司执行的主要税种、税率情况如下：

税种	计税依据	税率	税率(2018年5月1日至2019年3月31日)	税率(2019年4月1日以后)
企业所得税	应纳税所得额		25%	
增值税	商品销售收入/ 服务收入	17%/13%/11%/6%	16%/10%/6%	13%/9%/6%
城市维护建设	应纳增值税额		7%	

税		
教育费附加	应纳增值税额	3%、2%

报告期内，发行人及其控股子公司所得税税率具体情况如下：

纳税主体名称	所得税税率			
	2019年1-9月	2018年度	2017年度	2016年度
发行人	15%	15%	15%	15%
亳州吉贝尔	见税收优惠部分	见税收优惠部分	见税收优惠部分	见税收优惠部分
西藏永瑞	15%	15%	9%	9%

根据发行人提供的《审计报告》、完税证明、发行人出具的说明，截至 2019 年 9 月 30 日，发行人及其控股子公司执行的税种、税率符合现行法律法规和规范性文件的规定。

（二）税收优惠

根据《审计报告》及发行人出具的说明，发行人及其控股子公司在报告期内享受的税收优惠如下：

1、企业所得税

（1）发行人

2014 年 9 月 2 日，发行人取得了江苏省科学技术厅、江苏省财政厅、江苏省国家税务局和江苏省地方税务局联合核发的《高新技术企业证书》（GR201432001740），有效期为 3 年。

2017 年 12 月 7 日，发行人取得了复审后的《高新技术企业证书》（GR201732003685），有效期为 3 年。

依据《中华人民共和国企业所得税法》第 28 条的规定，国家需要重点扶持的高新技术企业，减按 15% 的税率征收企业所得税。因此，发行人 2016 年度、2017 年度、2018 年度、2019 年 1-9 月企业所得适用 15% 的税率。

（2）亳州吉贝尔

根据《中华人民共和国企业所得税法》第二十七条规定，“企业的下列所得，可以免征、减征企业所得税：（一）从事农、林、牧、渔业项目的所得”。根据《关于发布享受企业所得税优惠政策的农产品初加工范围（试行）的通知》（财税[2008]149号），对享受企业所得税优惠政策的农产品初加工范围的规定“（七）药用植物初加工：通过对各种药用植物的根、茎、皮、叶、花、果实、种子等，进行挑选、整理、捆扎、清洗、凉晒、切碎、蒸煮、炒制等简单加工处理，制成的片、丝、块、段等中药材”。亳州吉贝尔经营业务中包含的中药饮片属于药用植物初加工，因此，亳州吉贝尔 2016 年度、2017 年度、2018 年度、2019 年 1-9 月的中药饮片业务免征企业所得税。

（3）西藏永瑞

根据 2014 年 5 月 1 日《西藏自治区人民政府关于印发西藏自治区企业所得税政策实施办法的通知》（藏政发[2014]51 号），“三、西藏自治区的企业统一执行西部大开发战略中企业所得税 15% 的税率；四、自 2015 年 1 月 1 日起至 2017 年 12 月 31 日止，暂免征收我区企业应缴纳的企业所得税中属于地方分享的部分”之规定，西藏永瑞 2016 年度、2017 年度适用的企业所得税税率在 15% 的基础上扣减属于地方分享的 40%，所得税率为 9%。

根据 2014 年 5 月 1 日《西藏自治区人民政府关于印发西藏自治区企业所得税政策实施办法的通知》（藏政发[2014]51 号），“三、西藏自治区的企业统一执行西部大开发战略中企业所得税 15% 的税率”，西藏永瑞 2018 年度、2019 年 1-9 月适用的企业所得税税率为 15%。

2、增值税

根据《关于部分货物适用增值税低税率和简易办法征收增值税政策的通知》（财税[2009]9 号），“一、下列货物继续适用 13% 的增值税税率：（一）农产品。农产品，是指种植业、养殖业、林业、牧业、水产业生产的各种植物、动物的初级产品。具体征税范围暂继续按照《财政部国家税务总局关于印发〈农业产品征税范围注释〉的通知》（财税字[1995]52 号）及现行相关规定执行”。

根据《财政部国家税务总局关于印发〈农业产品征税范围注释〉的通知》（财税字[1995]52 号），农业产品征税范围注释，“（六）药用植物：药用植物是指用作

中药原药的各种植物的根、茎、皮、叶、花、果实等。利用上述药用植物加工制成的片、丝、块、段等中药饮片，也属于本货物的征税范围。中成药不属于本货物的征税范围”。

根据《财政部、国家税务总局关于简并增值税税率有关政策的通知》（财税[2017]37号），自2017年7月1日起，“纳税人销售或者进口下列货物，税率为11%：农产品（含粮食）、自来水、暖气、石油液化气、天然气、食用植物油、冷气、热水、煤气、居民用煤炭制品、食用盐、农机、饲料、农药、农膜、化肥、沼气、二甲醚、图书、报纸、杂志、音像制品、电子出版物”。

根据《财政部、税务总局关于调整增值税税率的通知》（财[2018]32号），“二、纳税人购进农产品，原适用11%扣除率的，扣除率调整为10%”

根据《关于深化增值税改革有关政策的公告》（财政部、税务总局、海关总署公告2019年第39号），自2019年4月1日起，“原适用于10%税率的，税率调整为9%”。

因此，亳州吉贝尔的中药原材料业务和中药饮片业务2016年度、2017年度1-6月适用13%增值税税率，2017年7月至2018年4月适用11%增值税税率，2018年5月至2019年3月适用10%增值税税率、2019年4月1日以后适用9%增值税税率。

综上，本所认为，发行人及其控股子公司享受的税收优惠政策合法、合规、真实、有效。

（三）合规情况

2020年1月8日，国家税务总局镇江经济技术开发区税务局出具《证明》确认“自2019年7月1日起至今，江苏吉贝尔药业股份有限公司遵守国家及地方有关税收方面的法律、法规、政策，守法经营，按时申报，依法纳税；不存在偷税、漏税、骗税等违反税收方面的法律、法规、政策的行为和记录，没有涉及任何税项纠纷，亦不存在因违反税收方面的法律、法规、政策而受到处罚的情形”。

2020年1月3日，国家税务总局亳州经济开发区税务局出具《证明》确认“亳州吉贝尔现代中药饮片科技有限公司，税号91341600578534658D，自2019年7月1日至今，目前申报正常，纳税正常，暂时未发现税收违法行为”。

2020年1月3日，国家税务总局拉萨市达孜区税务局出具《证明》确认“自2019年7月1日至今，西藏永瑞科技发展有限公司遵守国家及地方有关税收方面的法律、法规、政策，守法经营，按时申报，依法纳税；不存在偷税、漏税、骗税等违反税收方面的法律、法规、政策的行为和记录，没有涉及任何税项纠纷，亦不存在因违反税收方面的法律、法规、政策而受到处罚的情形”。

根据《审计报告》、发行人及其控股子公司主管税务机关的证明及发行人出具的说明，并经本所律师查询发行人及其控股子公司所在地各级税务主管部门网站，本所认为，发行人及其控股子公司自2019年7月1日至2019年9月30日已依法纳税，不存在因违反税收征管法规而受到税务部门重大行政处罚的情形。

（四）政府补助

根据《审计报告》、发行人提供的依据文件、入账凭证及出具的说明，发行人及其控股子公司自2019年1月1日至2019年9月30日期间，计入其他收益的政府补助情况如下：

序号	公司	项目名称	文件依据	补助金额（元）
1	发行人	稳岗补贴	《关于进一步做好失业保险支持企业稳定岗位工作的通知》（镇人社发[2016]34号、镇财发[2016]43号）	157,810.64
2		2018年度镇江新区管委会人才激励补贴	镇江新区管理委员会与吉贝尔药业签订的《投资协议书》及《补充协议》	1,000,000.00
3		2018年度镇江新区第一批科技创新券资金	《关于明确镇江新区2018年度第一批科技创新券资金拨付企业名单的通知》（镇新科信发[2019]6号）	500,000.00
4		锅炉项目的建设及运营项目	《镇江新区管理委员会专题会议纪要》（镇江新区管理委员会第101号）	339,286.65

序号	公司	项目名称	文件依据	补助金额（元）
5		尼群诺尔产业化项目	《关于下达 2009 年省科技成果转化专项资金项目和经费（镇江部分）的通知》（镇科计[2009]86 号、镇财教[2009]14 号）、《江苏省科学技术厅、江苏省财政厅<关于下达 2009 年省级科技创新与成果转化（重大科技成果转化）专项引导资金的通知>》（苏科计[2009]320 号、苏财教[2009]141 号）	107,142.86
6		玉屏风车间技术改造项目	《镇江市财政局、镇江市经济和信息化委员会<关于下达 2014 年事产业转型升级（含中小企业发展）专项引导资金指标的通知>》（镇财工贸[2014]26 号）	17,803.21
7		土地基础设施配套补助	镇江新区管理委员会与发行人签署的《投资协议书》及《补充协议》	45,000.00
8		尼群洛尔片技改项目	《关于下达 2018 年度第二批市级经济和信息化专项资金指标的通知》（镇财工贸[2018]26 号）	89,801.98
9		“两大高地”科技补贴	《关于拨付镇江新区“两大高地计划”2017 年资助资金和 2016 年第二批资助资金的请示》	31,459.10
10	亳州吉	环保设备补助-布袋除尘器	《饮片厂整改实施方案》	6,750.00
11	贝尔	土地使用税扶持奖励金	《亳州市市区工业企业城镇土地使用税财政扶持办法》	27,550.17

十二、发行人的环境保护和产品质量、技术等标准

（一）环境保护情况

2020 年 1 月 3 日，镇江新区生态环境和应急管理局出具《证明》确认“自 2019 年 7 月 1 日起至今，江苏吉贝尔药业股份有限公司在生产经营中遵守国家及地方有关环境保护方面的法律、法规及政策，不存在违反环境保护方面的法律、法规

和政策的行为和记录，亦不存在因违反环境保护方面的法律、法规、政策而受到处罚的情形”。

2020年1月2日，亳州高新技术产业开发区生态环境分局出具《证明》确认“自2019年7月1日起至今，亳州吉贝尔现代中药饮片科技有限公司在生产经营中遵守国家及地方有关环境保护方面的法律、法规及政策，不存在违反环境保护方面的法律、法规和政策的行为和记录，亦不存在因违反环境保护方面的法律、法规、政策而受到处罚的情形”。

本所认为，发行人及其控股子公司自2019年7月1日至2019年9月30日的生产经营符合有关环境保护法律法规的要求，不存在因违反环境保护方面的法律、法规和规范性文件而受到重大行政处罚的情形。

（二）产品质量、技术

2020年1月2日，江苏省药品监督管理局镇江检查分局出具《证明》确认“自2019年1月1日起至今，江苏吉贝尔药业股份有限公司遵守国家及地方有关药品生产、经营、监督管理方面的法律、法规、政策，不存在违反药品管理方面的法律、法规、政策的行为和记录，亦不存在因违反药品管理方面的法律、法规、政策而受到处罚的情形”。

2020年1月6日，亳州市食品药品监督管理局经济开发区分局出具《证明》确认“自2019年7月1日起至今，亳州吉贝尔现代中药饮片科技有限公司遵守国家及地方有关药品生产、经营、监督管理方面的法律、法规、政策，不存在违反药品管理方面的法律、法规、政策的行为和记录，亦不存在因违反药品管理方面的法律、法规、政策而受到处罚的情形”。

根据前述证明文件及发行人出具的说明，并经本所律师在发行人及其控股子公司所在地产品质量主管部门网站查询，发行人及其控股子公司的产品自2019年7月1日至2019年9月30日不存在因违反产品质量和技术监督管理方面的法律、法规和规章而受到重大行政处罚的情形。

十三、诉讼、仲裁或行政处罚

（一）发行人及其控股子公司

根据发行人及其控股子公司主管政府部门出具的证明，镇江市经济开发区人民法院出具的《情况说明》及发行人出具的说明，并经本所律师查询发行人及其控股子公司主管政府部门网站、国家税务总局重大税收违法案件信息公布栏（<http://hd.chinatax.gov.cn/xxk/>）、信用中国网（<http://www.creditchina.gov.cn/>）、国家企业信用信息公示系统（<http://www.gsxt.gov.cn/index.html>）、全国法院失信被执行人名单信息公布与查询系统（<http://zxgk.court.gov.cn/shixin/>）、中国执行信息公开网（<http://zxgk.court.gov.cn/>）、中国裁判文书网（<http://wenshu.court.gov.cn/>）、人民法院公告网（<http://rmfygg.court.gov.cn/>）、人民检察院案件信息公开网（<http://www.ajxxgk.jcy.gov.cn/html/zjxflws/>）、中国证监会证券期货市场失信记录查询平台网站（<http://neris.csrc.gov.cn/shixinchaxun/>）、中国证券监督管理委员会网站（<http://www.csrc.gov.cn/pub/newsite/>）、中国证券监督管理委员会江苏监管局网站（<http://www.csrc.gov.cn/pub/jiangsu/>），截至本补充法律意见书出具之日，发行人及其控股子公司不存在尚未了结的或可预见的可能对本次发行构成实质性法律障碍的重大诉讼、仲裁及行政处罚案件。

（二）持有发行人 5%以上股份的股东、实际控制人

根据镇江市经济开发区人民法院 2020 年 1 月 13 日出具的《情况说明》、持有发行人 5%以上股份的股东、实际控制人填写的调查表、相关政府部门出具的证明、持股 5%以上自然人股东提供的《无犯罪记录证明》，并经本所律师查询国家税务总局重大税收违法案件信息公布栏（<http://hd.chinatax.gov.cn/xxk/>）、信用中国网（<http://www.creditchina.gov.cn/>）、国家企业信用信息公示系统（<http://www.gsxt.gov.cn/index.html>）、全国法院失信被执行人名单信息公布与查询系统（<http://zxgk.court.gov.cn/shixin/>）、中国执行信息公开网（<http://zxgk.court.gov.cn/>）、中国裁判文书网（<http://wenshu.court.gov.cn/>）、人民法院公告网（<http://rmfygg.court.gov.cn/>）、人民检察院案件信息公开网（<http://www.ajxxgk.jcy.gov.cn/html/zjxflws/>）、中国证监会证券期货市场失信记录查询平台网站（<http://neris.csrc.gov.cn/shixinchaxun/>）、中国证券监督管理委员会网站（<http://www.csrc.gov.cn/pub/newsite/>）、中国证券监督管理委员会江苏监管局网站（<http://www.csrc.gov.cn/pub/jiangsu/>），截至本补充法律意见书出具之日，持有发行人 5%以上股份的股东、实际控制人不存在尚未了结的或可预见的可能对本次发

行构成实质性法律障碍的重大诉讼、仲裁及行政处罚案件。

(三) 发行人的董事长、总经理

根据镇江市经济开发区人民法院 2020 年 1 月 13 日出具的《情况说明》、发行人董事长、总经理耿仲毅提供的《无犯罪记录证明》及耿仲毅出具的说明，并经本所律师查询全国法院失信被执行人名单信息公布与查询系统 (<http://zxgk.court.gov.cn/shixin/>)、中国执行信息公开网(<http://zxgk.court.gov.cn/>)、中国裁判文书网 (<http://wenshu.court.gov.cn/>)、人民法院公告网 (<http://rmfygg.court.gov.cn/>)、人民检察院案件信息公开网 (<http://www.ajxxgk.jcy.gov.cn/html/zjxflws/>)、中国证监会证券期货市场失信记录查询平台网站 (<http://neris.csrc.gov.cn/shixinchaxun/>)、中国证券监督管理委员会网站 (<http://www.csrc.gov.cn/pub/newsite/>)、中国证券监督管理委员会江苏监管局网站 (<http://www.csrc.gov.cn/pub/jiangsu/>)，截至本补充法律意见书出具之日，发行人董事长、总经理耿仲毅不存在尚未了结的或可预见的可能对本次发行构成实质性法律障碍的重大诉讼、仲裁及行政处罚案件。

十四、本次发行上市的总体结论性意见

综上所述，本所认为，截至本补充法律意见书出具之日，发行人仍符合《证券法》《公司法》《科创板注册管理办法》等有关法律、法规和规范性文件规定的首次公开发行股票并在科创板上市的各项条件。发行人本次发行尚待中国证监会同意注册，本次发行完成后，经上交所审核同意，发行人股票可于上交所科创板上市交易。

第二部分 对《问询函》的回复事项更新

一、对《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审核问询函》的回复事项更新

反馈意见1

招股说明书披露，吉贝尔有限由中天投资、泰州中天药业、美国飞达在 2001 年共同发起设立，注册资本 100 万美元，均以货币出资。保荐工作报告披露，吉贝尔药业成立于 2001 年，公司部分资产继受于镇江吉贝尔，而镇江吉贝尔的部分资产又继受于城镇集体企业镇江市第二制药厂（以下简称“镇江二药厂”），此外，公司主要核心人员如耿仲毅（董事长、实际控制人）、俞新君（副董事长、副总经理）、倪茂云（董事）、吴莹（副总经理、总工程师）、童隆生（监事会主席）、韩崇应（监事）等均有镇江吉贝尔及镇江二药厂的任职经历。

请发行人说明：（1）上述资产继受的时间、背景、资产的主要内容、继受方式、所履行的决策和审批程序、是否存在对价、定价依据及公允性；是否存在侵占国有资产、集体资产的情形；是否存在争议或潜在纠纷；（2）简要说明镇江二药厂、镇江吉贝尔的改制和注销过程及相关的员工安置情况，并说明改制是否经过有权机关批准、是否符合当时的法律法规政策规定；（3）镇江二药厂、镇江吉贝尔的基本情况，包括股权结构、注册地及实际经营地、主要人员、主要资产、主营业务和核心技术等情况及与发行人的关系；存续期间是否存在重大违法违规行为、是否存在因违反相关法律法规而受到行政处罚的情况；（4）上述发行人核心人员在镇江二药厂、镇江吉贝尔及其关联企业的任职时间、所任职务、是否参与了发行人的设立；发行人的核心技术是否涉及上述人员在原单位的职务成果，上述人员是否存在违反竞业禁止有关规定的情形。

请保荐机构、发行人律师核查并发表明确意见。

回复：

一、上述资产继受的时间、背景、资产的主要内容、继受方式、所履行的决

策和审批程序、是否存在对价、定价依据及公允性；是否存在侵占国有资产、集体资产的情形；是否存在争议或潜在纠纷

（一）上述资产继受的时间、背景、资产的主要内容、继受方式、所履行的决策和审批程序、是否存在对价、定价依据及公允性

2、发行人继受镇江吉贝尔的资产

2001年11月15日，江苏立信会计师事务所有限公司出具评估报告，镇江中天药业有限公司（由镇江吉贝尔更名而来，以下简称“镇江中天药业”）厂房、设备、商标、技术等资产共计396.62万元，其中商标、技术等无形资产合计86.05万元。

2001年11月15日，镇江中天药业作出董事会决议：“为了适应市场经济的需要，经镇江中天药业有限公司董事会研究，同意‘江苏吉贝尔药业有限公司’收购‘镇江中天药业有限公司’的全部资产，安置全部员工，并由‘江苏吉贝尔药业有限公司’承担和处理‘镇江中天药业有限公司’全部债权债务，以保证各方的利益不受侵害。”

同日，发行人前身吉贝尔有限作出董事会决议，“经江苏吉贝尔药业有限公司董事会成员认真研究，现决定收购镇江中天药业有限公司的全部资产，安置全部员工，并承担和处理镇江中天药业有限公司全部债权债务，以保证各方的利益不受侵害。”

双方于同日签署了《收购协议》，吉贝尔有限收购镇江中天药业的厂房、设备、商标、技术等资产共计396万元，接受镇江中天药业全体员工，并承担和处理镇江中天药业的全部债权债务，协议签字生效后三个月内甲方（吉贝尔有限）向乙方（镇江中天药业）付清50%，剩余款项于一年内付清。吉贝尔有限已全额支付该次资产购买的款项。

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）等药品的批准证书由镇江吉贝尔转入公司，利可君片原有的生产工艺技术亦随之转至公司；2002年初，公司取得江苏省药品监督管理局核发的利可君片等药品的批准证书。

根据发行人与镇江吉贝尔签署的《收购协议》及支付凭证，并经本所律师访

谈镇江吉贝尔当时的法定代表人韩崇应，发行人向镇江吉贝尔购买房屋、设备、商标等资产，系两个民营企业之间的交易，价格由双方协商确定，发行人已全部支付对价，双方之间不存在任何争议，未发生过任何纠纷。

2018年2月13日，江苏省人民政府办公厅出具的《省政府办公厅关于确认江苏吉贝尔药业股份有限公司历史沿革有关事项合规性的函》（苏政办函[2018]20号），确认“发行人历史沿革有关事项履行了相关程序，并经主管部门批准，符合国家法律法规和政策规定。”

反馈意见11

招股说明书披露，发行人的核心技术包括主要产品的生产工艺及检测技术、复方制剂研发技术、氘代药物研发技术、脂质体药物研发技术，均具有技术先进性，其中主要产品的生产工艺及检测技术均处于行业领先水平、氘代药物研发技术处于国内先进水平。报告期间发行人研发费用占营业收入的比重分别为 3.77%、3.79%、4.04%，低于可比公司平均水平。

请发行人：（1）使用易于投资者理解的语言及数据充分披露发行人现有核心技术中能够衡量发行人核心竞争力或技术实力的关键指标、具体表征及与可比公司的比较情况等，充分分析公司核心技术的先进性；（2）结合国内外可比公司情况，补充披露公司主要产品的生产工艺及检测技术均处于行业领先水平的依据、近几年是否存在被国内外市场上其他技术替代、淘汰的风险；

请发行人说明：（1）发行人掌握的复方制剂研发技术、脂质体药物研发技术是否为通用技术、是否仅适用于尼群洛尔片、多西他赛衍生物的研发；（2）氘代药物研发技术处于国内先进水平的具体含义及依据，如依据不充分，请删除相关表述；目前国内是否存在已进入临床研究及以后阶段的氘代药物，如有，请说明公司名称、产品名称、临床研究阶段、发行人技术的相对优劣势；（3）发行人研发费用率低于行业平均水平的原因及合理性；结合发行人研发投入情况，并根据《上海证券交易所科创板股票上市发行审核问答》问题 9 的规定，综合所处行业及其技术发展趋势与国家战略的匹配程度、核心技术先进性、核心竞争力及科技创新水平的具体表征、保持技术不断创新的机制安排等因素说明发行人是否符合科创板定位。

请保荐机构、发行人律师核查并发表明确意见。

回复：

一、使用易于投资者理解的语言及数据充分披露发行人现有核心技术中能够衡量发行人核心竞争力或技术实力的关键指标、具体表征及与可比公司的比较情况等，充分分析公司核心技术的先进性

（二）发行人研发技术情况

根据《招股说明书》及发行人出具的说明，发行人构建了以复方制剂研发技术、氘代药物研发技术、脂质体药物研发技术为支撑的研发技术平台，开启了一系列创新性药物的研发工作，包括尼群洛尔片、化药一类新药抗抑郁药 JJH201501、抗肿瘤药 JJH201601 和抗胃酸药 JJH201701 等，发行人研发技术的先进性具体情况如下：

2、氘代药物研发技术

（2）核心技术的先进性说明

根据《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审核问询函的回复》（2019 年三季度财务数据更新版，以下简称《首轮问询函回复》）及发行人出具的说明，药物氘代是开发新药的一种策略和工具，发行人以沃替西汀衍生物（JJH201501）为代表的氘代药物研发技术具有先进性，处于国内先进水平，主要体现在以下方面：

1) 药物分子筛选的先进性

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。发行人筛选团队涉及多学科领域，包括化学、计算化学、基础药理、临床医生及生产等学科人员，筛选团队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。发行人已在氙代研发技术平台开发出了 JJH201501、JJH201701、JJH201801 等多个氙代化合物。

5) 氙代药物研发技术的对比情况

根据《招股说明书》，美国食品药品监督管理局（以下简称 FDA）于 2017 年 4 月批准上市了 Austedo，即氙代丁苯那嗪，这是全球首个获批上市的氙代药物。中国目前尚未有氙代药物获批上市。根据发行人提供的临床批件、技术合作研发协议等资料，发行人已在氙代研发技术平台开发出了 JJH201501、JJH201701、JJH201801 等多个氙代化合物，并在进行干眼症药物——Lifitegrast 衍生物原料及滴眼液、减肥药——盐酸氯卡色林衍生物原料及制剂的研究，其中 JJH201501 已于 2018 年 7 月取得临床批件，现已完成 I 期临床，正在开展 II 期临床试验。

根据《首轮问询函回复》及发行人出具的说明，国内目前尚未有氙代药物获批上市，相关在研品种均处于临床研究阶段。在研氙代药物的情况如下：

公司名称	产品名称	适应症	临床研究阶段
成都海创药业有限公司（以下简称成都海创）/四川海思科制药有限公司（以下简称海思科）	HC-1119	晚期前列腺癌	III 期临床
苏州泽璟生物制药股份有限公司（以下简称苏州泽璟）	多纳非尼	肝细胞癌	III 期临床
		结直肠癌	III 期临床
		甲状腺癌	III 期临床
		鼻咽癌	Ib 期临床
		急性髓系白血病	I 期临床
	杰克替尼	骨髓纤维化	II 期临床
奥卡替尼	ALK 或 ROS1 突变的非小细胞肺癌	I 期临床	
吉贝尔药业	JJH201501	抑郁症	I 期临床

注：以上数据源于药智数据、苏州泽璟招股说明书

根据《首轮问询函回复》及发行人出具的说明，国内氙代药物的适应症主要集中在肿瘤治疗领域，而发行人氙代药物研发技术平台开发出的 JJH201501、JJH201701、JJH201801，涉及抑郁症、胃酸分泌、胆囊炎胆结石等多个治疗领域，

覆盖面更广。

(3) 核心技术的保护措施及应用情况

目前，发行人氘代药物研发平台技术已申请一系列国内外发明专利，覆盖了抗抑郁药 JJH201501、抗胃酸药 JJH201701、治疗胆囊炎胆结石药物 JJH201801 三个氘代药物及治疗干眼症药物——Lifitegrast 衍生物等多个氘代化合物的制备方法以及纯化方法等工艺。根据发行人提供的《专利证书》、国家知识产权局出具的《证明》、《办理登记手续通知书》，并经本所律师查询国家知识产权局网站（<http://cpquery.sipo.gov.cn/>）、WIPO 检索国际和国家专利汇编（<http://patentscope2.wipo.int/search/zh/search.jsf>）以及发行人出具的说明，发行人相关专利的具体如下表所示：

序号	专利名称	专利类别	申请地区	专利/申请号	申请日	到期日/状态
1	[（苯硫烷基）-苯基]哌嗪的衍生物及其药物组合物和用途	发明专利	中国	ZL201410244856.3	2014.05.30	2034.05.29
2	Deuterium substituted 1-[2-(2,4-dimethyl-phenylsulfanyl)-phenyl]piperazine compound or derivatives thereof, and pharmaceutical composition and use thereof	发明专利	美国	US9896423B2 ¹	2014.05.30	2034.05.29
3	氘取代 1-[2-（2,4-二甲基-苯硫基）-苯基]哌嗪化合物或其衍生物及其药物组合物和用途	发明专利	国际	PCT/CN2014/087662	2014.09.28	实审
4	4-[2-（2-甲基-4-溴-苯硫基）-苯基]哌嗪-1-羧酸叔丁酯	发明专利	中国	CN201610411179.9	2016.06.14	实审

¹专利 2 系专利 1 在美国申请的 PCT 同族专利，专利 2 的优先权日即国内专利的申请日

序号	专利名称	专利类别	申请地区	专利/申请号	申请日	到期日/状态
	合成方法					
5	一种氘代沃替西汀氢溴酸盐的合成方法	发明专利	中国	CN201610432004.6	2016.06.17	实审
6	氘取代 3-(甲磺酰基)-L-苯丙氨酸衍生物及其药物组合物、药物制剂和用途	发明专利	中国	ZL201710017151.1	2017.01.10	2037.01.09
7	1-[(吡啶-3-基-磺酰基) -1H-吡咯-3-基]甲胺衍生物及其药物组合物和用途	发明专利	国际	PCT/CN2017/103744	2017.09.27	实审
8	牛磺熊去氧胆酸衍生物以及包含其的药物组合物和制剂	发明专利	中国	CN201910563425.6	2019.06.26	受理
9	用于 DPP-IV 抑制剂的四氢吡喃胺衍生物、其药物组合物和制剂以及用途	发明专利	中国	ZL201710293721.X	2017.04.28	2037.04.27
10	一种含钾离子竞争性酸阻滞剂和非甾体抗炎药的复方制剂	发明专利	中国	CN201710834985.1	2017.09.15	实审

3、脂质体药物研发技术

(2) 核心技术的先进性说明

根据《首轮问询函回复》及发行人出具的说明，发行人脂质体药物研发技术的先进性主要体现在：

2) 脂质体药物研发技术的比较情况

根据《首轮问询函回复》，截至本补充法律意见书出具之日，部分国内已上市或处于临床试验阶段的脂质体药物的可比公司情况如下：

公司名称	产品名称	注册分类	阶段	适应症
南京绿叶制药有限公司	紫杉醇脂质体	仿制药	已上市	卵巢癌的一线化疗及以后卵巢转移性癌的治疗；与顺铂联合用于不能手术或放疗的非小细胞肺癌患者的一线化疗
	盐酸伊立替康脂质体	新药（化药 2.2）	临床阶段	晚期实体肿瘤 I 期临床
上海复旦张江生物医药股份有限公司	盐酸多柔比星脂质体	仿制药	已上市	用于低 CD4（<200 CD4 淋巴细胞/mm ³ ）及有广泛皮肤粘膜内脏疾病的与艾滋病相关的卡波氏肉瘤（AIDS-KS）病人
上海上药新亚药业有限公司	注射用两性霉素 B 脂质体	仿制药	已上市	适用于患有深部真菌感染的患者
江苏恒瑞医药股份有限公司（以下简称恒瑞医药）	盐酸伊立替康脂质体	新药（化药 2.2；2.4）	临床阶段	晚期实体瘤 I 期临床；晚期或转移性胰腺癌 III 期临床

注：数据来源于药智数据及产品说明书

可比公司已上市或在处于临床试验阶段的脂质体药物均属于仿制药或化药二类，发行人在研的脂质体药物 JJH201601 拟开发为抗肿瘤的化学一类新药，属于境内外均未上市的创新药。

（3）核心技术的保护措施及应用情况

根据发行人提供的专利申请材料，并经本所律师查询国家知识产权局网站（<http://cpquery.sipo.gov.cn/>），公司已经申请了抗肿瘤药 JJH201601 化合物及其制剂的相关专利，具体如下：

序号	专利名称	申请地区	专利类别	专利/申请号	申请日	状态
1	含酮羰基的疏水性抗肿瘤药物及其缀合物、含有缀合物的纳米制剂及其制备方法及其应	中国	发明专利	CN2018101850 12.4	2018.03.06	受理

序号	专利名称	申请地区	专利类别	专利/申请号	申请日	状态
	用					
2	紫杉烷类化合物及其药物组合物和用途	中国	发明专利	CN2018105589 92.8	2018.06.01	受理
3	新型紫杉烷类衍生物及其药物组合物和用途	中国	发明专利	CN2018113781 93.9	2018.11.19	受理
4	含酮羰基的疏水性抗肿瘤药物及其缀合物、含有缀合物的纳米制剂及其制备方法及应用	国际	发明专利	PCT/CN2019/0 77038	2019.03.05	受理

四、氘代药物研发技术处于国内先进水平的具体含义及依据，如依据不充分，请删除相关表述；目前国内是否存在已进入临床研究及以后阶段的氘代药物，如有，请说明公司名称、产品名称、临床研究阶段、发行人技术的相对优劣势

（一）公司氘代药物研发技术处于国内先进水平含义及依据

4、公司在氘代药物领域持续开发的能力

根据发行人提供的研发合作协议、临床批件及发行人出具的说明，发行人的氘代药物研发技术成熟，目前在氘代研发技术平台开发出了 JJH201501、JJH201701、JJH201801 等多个氘代化合物，其中 JJH201501 已获得临床批件，并于 2018 年 12 月在全国最早成立的公立精神专科医院——北京安定医院（首都医科大学附属医院）开展 I 期临床研究（临床试验批件号：2018L02861），目前公司已完成 JJH201501 的 I 期临床试验，正开展 II 期临床试验；其他品种正进行临床前研究。根据发行人提供的《专利证书》、国家知识产权局出具的《证明》、《办理登记手续通知书》，并经本所律师查询国家知识产权局网站（<http://cpquery.sipo.gov.cn/>）、WIPO 检索国际和国家专利汇编（<http://patentscope2.wipo.int/search/zh/search.jsf>），发行人就氘代药物的研发成果申请了发明专利，JJH201501 在中国、美国和欧盟申请专利，其中中国和美国发明专利已获授权（专利号分别为 ZL201410244856.3 和 US9896423B2），欧盟已进入受理阶段（申请号：EP14893470.6），Lifitegrast 衍生物在国内的发明专利申请已获授权（专利号：ZL201710017151.1）。具体专利申请情况请见本补

充法律意见书之“一、对《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审核问询函》的回复事项更新”之“反馈意见 11”之“一、使用易于投资者理解的语言及数据充分披露发行人现有核心技术中能够衡量发行人核心竞争力或技术实力的关键指标、具体表征及与可比公司的比较情况等，充分分析公司核心技术的先进性”。

五、发行人研发费用率低于行业平均水平的原因及合理性；结合发行人研发投入情况，并根据《上海证券交易所科创板股票上市发行审核问答》问题 9 的规定，综合所处行业及其技术发展趋势与国家战略的匹配程度、核心技术先进性、核心竞争力及科技创新水平的具体表征、保持技术不断创新的机制安排等因素说明发行人是否符合科创板定位

（一）发行人研发费用率低于行业平均水平的原因及合理性

根据《审计报告》，发行人 2016 年度、2017 年度、2018 年度、2019 年 1-9 月的研发投入分别为 1,675.09 万元、1,713.97 万元、1,959.66 万元、2,292.10 万元。

根据发行人出具的说明，发行人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，重视自身创新的同时，积极开展与高校和科研院所的技术合作。根据发行人提供的技术合作协议，项目研发前期发行人和合作方一起进行工艺设计和研究，并仅需向合作方支付基础研究经费，研发的主要投入在临床研究阶段，以及产品上市后与合作方进行收益分成，故报告期内发行人研发投入总额相对较低。根据发行人出具的说明，目前发行人的抗抑郁新药已完成 I 期临床试验，正开展 II 期临床试验；其他项目也将陆续申请临床试验，随着临床研究的逐渐开展，项目的继续增加，研发队伍的不断壮大，发行人研发投入将大幅度增长。发行人 2019 年 1-9 月的研发投入占营业收入比重已提升至 5.69%，较 2018 年有所增长，预计全年研发投入占比将继续提升。发行人经营现金流较为充裕，能够保证研发项目资金的持续投入。目前发行人对氘代药物、脂质体药物正进行持续的深入研究，主要在研产品已累计投入超过 5,000 万元。

（二）结合发行人研发投入情况，并根据《上海证券交易所科创板股票上市发行审核问答》问题 9 的规定，综合所处行业及其技术发展趋势与国家战略的匹配程度、核心技术先进性、核心竞争力及科技创新水平的具体表征、保持技术不

断创新的机制安排等因素说明发行人是否符合科创板定位。

3、核心竞争力及科技创新水平的具体表征

根据发行人提供的《专利证书》《专利申请受理通知书》《新药证书》《高新技术产品证书》《国家重点新产品证书》等文件，并经本所律师查询国家知识产权局网站（<http://cpquery.sipo.gov.cn/>），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，发行人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。

发行人研发的一类复方抗高血压新药尼群洛尔片获得了多项专利授权及奖项，报告期内，尼群洛尔片的销售保持高速增长，2017 年被纳入医保目录后，尼群洛尔片作为发行人重要的盈利增长点将向更广泛的市场及患者推广，增强发行人的持续盈利能力。发行人研发的抗抑郁一类新药 JJH201501 已完成 I 期临床试验，正开展 II 期临床试验，其他在研项目亦有序推进中，研发态势良好。

同时，经过多年不断革新与发展，发行人打造了一支高效、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发行人的持续创新能力。

4、保持技术不断创新的机制安排

根据《招股说明书》、发行人研发管理的制度、发行人出具的说明，发行人主要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）建立完善的研发管理制度

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，发行人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，有利于发行人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

发行人不断鼓励创新精神，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，发行人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，发行人根据技术人员的实际情况，制定科学合理的职业发展路径，促进技术人员和发行人的共同发展，加强技术人员对企业的依存度，从而发掘人才、留住人才，保持发行人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

发行人在强化内部研发实力的同时，也积极与外部专业机构形成联合，保障发行人新产品、新技术的开发。目前，发行人已与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，提升了发行人在产品创新方面的技术实力。

根据发行人出具的说明，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，技术储备项目包括化药一类新药抗抑郁药——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、依靠核心技术开展生产经营的实际情况

根据发行人提供的 GMP 证书、生产线的立项及环评文件、药品的注册批件以及发行人出具的说明，经过多年的发展与沉淀，发行人已形成了完善的生产经营条件。发行人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，发行人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。

发行人依靠掌握的利可君工艺技术、利可君质量检测技术、醋氯芬酸工艺技术、尼群洛尔片生产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。根据发行人提供的收入明细表，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 1-9 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	29,950.48	34,943.56	11.25%	31,410.89	4.40%	30,087.47
尼群洛尔片	1,789.28	1,847.95	23.71%	1,493.73	27.83%	1,168.56
醋氯芬酸肠溶片	2,714.41	3,646.15	1.38%	3,596.66	8.38%	3,318.42

根据上表可知，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，经发行人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。醋氯芬酸肠溶片销量也在报告期内保持了稳定的增长。

反馈意见12

招股说明书披露，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，重视自身创新的同时，积极开展与高校和科研院所的技术合作，项目研发前期公司仅需向合作方支付基础研究经费，上市后再与合作方进行收益。公司核心技术中，复方制剂研发技术以抗高血压复方制剂——尼群洛尔片为代表，该技术是由公司和中国人民解放军第二军医大学联合研制。脂质体药物研发技术是公司依托上海交通大学颜德岳院士团队、沈阳药科大学王淑君教授团队和中国药科大学杭太俊教授团队，借助各方优势，快速掌握了脂质

体药物的放大生产技术，共同解决了开发中存在的技术和生产难题。

请发行人补充披露：(1) 合作研发项目的基本情况，包括但不限于研发内容、与发行人核心技术或主营产品关系、合作方、开始时间、目前进展情况、累计研发投入、有关费用承担、研发成果权利归属和收益分配的主要协议约定等；(2) 在复方制剂技术和脂质体药物技术合作研发中，合作各方发挥的主要作用、发行人方主要参与人员、关于研发成果权利归属和收益分配的具体约定、是否存在争议或潜在纠纷。

请发行人结合研发管理情况、研发团队构成及核心研发人员背景情况、研发投入情况、技术储备情况等，说明发行人主要产品中应用的核心技术来自于自主研发、合作研发还是外部授权，并说明发行人是否具备独立研发能力，是否存在对第三方的重大技术依赖。

请保荐机构、发行人律师对发行人合作研发项目情况进行核查，并对发行人是否具备独立研发能力发表明确意见。

回复：

一、合作研发项目的基本情况，包括但不限于研发内容、与发行人核心技术或主营产品关系、合作方、开始时间、目前进展情况、累计研发投入、有关费用承担、研发成果权利归属和收益分配的主要协议约定等

根据发行人提供的技术合作协议以及发行人出具的说明，截至本补充法律意见书出具之日，发行人合作研发项目的基本情况如下：

1、尼群洛尔片

项目名称	新药复方尼群地平片（尼群洛尔片）合作开发	
合作方	中国人民解放军第二军医大学	
研发内容	甲方	乙方
	负责制剂处方工艺研究、工艺验证和工业化生产；负责质量标准研究和制订；负责稳定性研究；负责临床批件的申请；负责临床研究和确认复方成分的最佳配比；负责新药证书的申请。	负责临床前药理毒理研究，负责确定复方中的成分以及初步药学研究。
与核心技术或主营产品关系	主营产品	
开始时间	2001.10	
目前进展情况	已完成	
累计研发投入	5,071.85 万元	
有关费用承担	江苏吉贝尔药业股份有限公司	
研发成果权利归属	成果双方共享，新药证书共同拥有，产品生产权归甲方。	
上市阶段收益分配	无	

2、JJH201501

项目名称	质量研究和标准制订	JJH201501 原料和制剂的开发
合作方	中国药科大学	镇江圣安医药有限公司

	甲方	乙方	甲方	乙方
研发内容	负责工艺研究和样品制备，负责初步质量标准方法学研究和标准制订，参与质量研究和标准制订，负责杂质谱分析和确定杂质研究思路，负责杂质对照品制备。	负责质量研究和标准制订，负责杂质谱分析和结构确证。	负责选题，负责调研立项，共同完成设计和筛选化合物，负责成药性评价和确定目标化合物，负责按照新药申报要求全面开展药学、药理毒理、临床研究。	共同完成设计和筛选化合物。
与核心技术或主营产品 的关系	氘代药物研发技术			
开始时间	2014.7		2014.4	
目前进展情况	已完成		正在开展 II 期临床试验	
累计研发投入	2,953.88 万元			
有关费用承担	江苏吉贝尔药业股份有限公司			
研发成果权利归属	研究开发成果及其相关知识产权权利归属为甲方所有。乙方在不涉及甲方利益的前提下可以根据研究成果发表学术论文，注明甲方对研究样本和经费的资助。		专利以双方名义申请，甲方对专利具有独家使用权。	
上市阶段收益分配	无		上市阶段，甲方 90%，乙方 10%，乙方上市分配期为 10 年。乙方占 10% 单指利润分配及对应文号享有 10%，不包括甲方投入的厂房、设备、土地等硬件条件。分配期从取得该品种药品生产批件开始计算	

3、JJH201601

项目名称	目标化合物开发		质量研究和质量标准制订		脂质体开发与研究	
合作方	上海交通大学		中国药科大学		沈阳君弘医药科技有限公司	
研发内容	甲方	乙方	甲方	乙方	甲方	乙方
	共同选题，负责调研立项，共同完成设计和筛选化合物，负责成药性评价和确定目标化合物，负责按照新药申报要求全面开展药学、药理毒理、临床研究。	共同选题，共同完成设计和筛选化合物，并在研发过程中提供技术支持。	负责工艺研究和样品制备，负责初步质量标准方法学研究和标准制订，参与质量研究和标准制订，负责杂质谱分析和确定杂质研究思路，负责杂质对照品制备。	负责质量研究和标准制订，负责杂质谱分析和杂质结构确证。	负责文献调研，共同设计和筛选制剂处方工艺，负责根据根据成本、环保、工业化要求确定处方工艺	共同设计和筛选制剂处方工艺
与核心技术或主营产品 的关系	脂质体药物研发					
开始时间	2016.3		2018.3		2018.12	
目前进展情况	预试验阶段，完成化合物制备、预试，经评估认可		初步建立检测方法		制剂工艺研究	
累计研发投入	1,471.66 万元					
有关费用承担	江苏吉贝尔药业股份有限公司					
研发成果权利归属	双方共同起草并申请本项目目标化合物专利，甲方对该专利具有独家使用权；研究过程中的专利及其后续改进的专利以双方名义申请，双方为专利		研究开发成果及其相关知识产权权利归属为甲方所有。乙方在不涉及甲方利益的前提下可以根据研究成果发表学术论文，注明甲方对研究样本和经		研究过程中的专利及其后续改进的专利及报奖，以双方名义申请。双方为专利权人，吉贝尔药业对该专利具有独家使用权	

	权人,甲方对该专利具有独家使用权。	费的资助。	
上市阶段收益分配	上市阶段,在专利保护期间,甲方向乙方支付销售金额的1.5%,分配期10年(从获得生产批件日计时),乙方年最高提成金额为800万元。	无	无

4、JJH201701

项目名称	JJH201701 合成工艺开发		JJH201701 原料和制剂的开发	
合作方	南京惠特莱医药科技有限公司		镇江圣安医药有限公司	
研发内容	甲方	乙方	甲方	乙方
		负责文献调研,共同设计和筛选合成路线,负责根据根据成本、环保、工业化要求确定工艺路线。	共同设计和筛选合成路线。	负责选题,负责调研立项,共同完成设计和筛选化合物,负责成药性评价和确定目标化合物,负责按照新药申报要求全面开展药学、药理毒理、临床研究。
与核心技术或主营产品 的关系	氘代药物研发技术			
开始时间	2017.4		2015.7	
目前进展情况	正在进行合成工艺优化		正在进行合成工艺优化	
累计研发投入	402.67 万元			
有关费用承担	江苏吉贝尔药业股份有限公司			

研发成果权利归属	专利以双方名义申请，甲方对专利具有独家使用权	
上市阶段收益分配	无	上市阶段，甲方 90%，乙方 10%，乙方上市分配期为 10 年。乙方占 10% 单指利润分配及对应文号享有 10%，不包括甲方投入的厂房、设备、土地等硬件条件。分配期从取得该品种药品生产批件开始计算

5、JJH201801

项目名称	JJH201801 合成与工艺开发		JJH201801 原料和制剂的开发	
合作方	华东理工大学		镇江圣安医药有限公司	
研发内容	甲方	乙方	甲方	乙方
	负责文献调研，共同设计和筛选合成路线，负责根据成本、环保、工业化要求确定工艺路线。	共同设计和筛选合成路线。	负责选题，负责调研立项，共同完成设计和筛选化合物，负责成药性评价和确定目标化合物，负责按照新药申报要求全面开展药学、药理毒理、临床研究。	共同完成设计和筛选化合物。
与核心技术或主营产品关系	氘代药物研发技术			
开始时间	2018.3		2017.6	
目前进展情况	正在进行小试工艺移交		正在进行合成工艺优化	
累计研发投入	188.74 万元			
有关费用承担	江苏吉贝尔药业股份有限公司			

研发成果权利归属	专利以双方名义申请，甲方对专利具有独家使用权。	
上市阶段收益分配	无	上市阶段，甲方 90%，乙方 10%，乙方上市分配期为 10 年。乙方占 10% 单指利润分配及对应文号享有 10%，不包括甲方投入的厂房、设备、土地等硬件条件。分配期从取得该品种药品生产批件开始计算

6、Lifitegrast 衍生物

项目名称	Lifitegrast 合成工艺开发		Lifitegrast 衍生物原料和制剂的开发	
合作方	南京惠特莱医药科技有限公司		镇江圣安医药有限公司	
研发内容	甲方	乙方	甲方	乙方
	负责文献调研，共同设计和筛选合成路线，负责根据成本、环保、工业化要求确定工艺路线。	共同设计和筛选合成路线。	负责选题，负责调研立项，共同完成设计和筛选化合物，负责成药性评价和确定目标化合物，负责按照新药申报要求全面开展药学、药理毒理、临床研究。	共同完成设计和筛选化合物。
与核心技术或主营产品关系	氘代药物研发			
开始时间	2017.4		2015.6	
目前进展情况	合成工艺研究		合成工艺研究	
累计研发投入	366.28 万元			
有关费用承担	江苏吉贝尔药业股份有限公司			

研发成果权利归属	专利以双方名义申请，甲方对专利具有独家使用权。	
上市阶段收益分配	无	上市阶段，甲方 90%，乙方 10%，乙方上市分配期为 10 年。乙方占 10% 单指利润分配及对应文号享有 10%，不包括甲方投入的厂房、设备、土地等硬件条件。分配期从取得该品种药品生产批件开始计算

7、盐酸氯卡色林衍生物

项目名称	盐酸氯卡色林原料和制剂的开发	
合作方	镇江圣安医药有限公司	
研发内容	甲方	乙方
	负责选题，负责调研立项，共同完成设计和筛选化合物，负责成药性评价和确定目标化合物，负责按照新药申报要求全面开展药学、药理毒理、临床研究。	共同完成设计和筛选化合物。
与核心技术或主营产品关系	氘代药物研发	
开始时间	2013.12	
目前进展情况	合成工艺研究	
累计研发投入	740.87 万元	
有关费用承担	江苏吉贝尔药业股份有限公司	
研发成果权利归属	专利以双方名义申请，甲方对专利具有独家使用权。	

上市阶段收益分配	上市阶段，甲方 90%，乙方 10%，乙方上市分配期为 10 年。乙方占 10% 单指利润分配及对应文号享有 10%，不包括甲方投入的厂房、设备、土地等硬件条件。分配期从取得该品种药品生产批件开始计算
----------	--

8、桑酮碱胶囊

项目名称	桑叶提取物及制剂的开发		桑叶提取物多组分的质量分析研究	
合作方	江苏大学		中国药科大学	
研发内容	甲方	乙方	甲方	乙方
	负责桑叶提取工艺研究、工艺优化、中试放大和验证、制剂处方工艺研究、制剂工艺优化、中试放大和验证；负责桑叶提取物和制剂质量标准研究和制订、稳定性研究，负责临床研究。	协助甲方按照中药新药申报要求进行研究工作。	负责工艺研究和样品制备，负责检测方法的验证和建立。	负责桑叶提取物中有效成分质量分析。
与核心技术或主营产品关系	主要在研品种之一			
开始时间	2011.1		2014.7	
目前进展情况	正在进行提取工艺优化		已完成	
累计研发投入	1,023.02 万元			
有关费用承担	江苏吉贝尔药业股份有限公司			
研发成果权利归属	成果归甲方所有。		研究开发成果及其相关知识产权权利归属为甲方所有。乙	

		方在不涉及甲方利益的前提下可以根据研究成果发表学术论文，注明甲方对研究样本和经费的资助。
上市阶段收益分配	本项目转让后甲方申请除 2011 年国家科技重大专项课题基金以外的其他项目收益，归甲方所有，甲方应视所得经费的情况酌情给予乙方 3%-6% 的费用，用于本项目的继续研究或其他项目的研究开发	无

9、醋氯芬酸片

项目名称	醋氯芬酸片仿制药研制开发	
合作方	张家港鑫创生物科技有限公司	
研发内容	甲方	乙方
	负责选题；负责调研立项；负责提供醋氯芬酸项目目前的合成路线；共同负责前期文献等资料的检索和分析；共同负责对原研制剂进行剖析和制剂处方工艺研究；负责中试放大研究、质量标准研究和稳定性研究；负责 BE 研究；负责药品注册申报。	共同负责前期文献等资料的检索和分析；共同负责对原研制剂进行剖析和制剂处方工艺研究。
与核心技术或主营产品的关系	主营产品	
开始时间	2017.9	
目前进展情况	完成处方工艺研究和初步检测方法建立，目前处于处方工艺优化研究和初步方法学研究	
累计研发投入	146.77 万元	
有关费用承担	江苏吉贝尔药业股份有限公司	

研发成果权利归属	研究成果归甲方所有，研究成果过程中的专利及其后续改进的专利以甲、乙双方名义申请，甲、乙双方为专利权人，甲方对该专利具有独家使用权。项目产生的相关专利，乙方对第三方任何一种形式的许可（包括专利的普通实施许可、独占实施许可、排他实施许可等）和专利权的转让，必须经甲方同意；且许可实施该专利权的收益由甲、乙双方协商分配。
上市阶段收益分配	无

注：上述表格涉及的“甲方”指吉贝尔药业，“乙方”指合作方

三、结合研发管理情况、研发团队构成及核心研发人员背景情况、研发投入情况、技术储备情况等，说明发行人主要产品中应用的核心技术来自于自主研发、合作研发还是外部授权，并说明发行人是否具备独立研发能力，是否存在对第三方的重大技术依赖

(二) 发行人具备独立研发能力，不存在对第三方的重大技术依赖

2、发行人组建了研发团队，制定了完善的管理制度

根据发行人提供的员工名册及发行人出具的说明，截至 2019 年 9 月 30 日，公司核心技术人员共有 6 人，占公司员工总数的比例为 0.65%，公司研发人员共有 100 人，占公司员工总数的比例为 10.88%。发行人已形成了一支知识结构相对齐全，新药研制经验相对丰富的技术团队。

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，发行人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，有利于发行人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。

3、发行人已建立健全了知识产权管理体系

发行人在研发过程中充分重视知识产权的保护工作，通过申请药物的发明专利、采取保密措施，与合作方签订保密协议和合同，明确研发成果权利归属，从而有效的保护了自身技术和产品的权益，防止发行人的研发成果被违法侵蚀。根据发行人提供的《专利证书》、专利申请材料，截至本补充法律意见书出具之日，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。

反馈意见13

招股说明书披露，公司构建了以复方制剂研发技术、氘代药物研发技术、脂质体药物研发技术为支撑的研发技术平台，开启了一系列创新性药物的研发工作。其中，沃替西汀衍生物（JJH201501）于 2018 年 7 月取得了国家药品监督管理局颁发的《药物临床试验批件》，现正在开展临床试验；公司正在和上海交通大学合

作开展抗肿瘤化药一类新药——多西他赛衍生物（JJH201601）的临床前研究，该产品有望在三至五年的时间内推向市场。此外，在研的创新药物还有抗胃酸化药一类新药——沃诺拉赞衍生物（JJH201701）、治疗胆囊炎胆结石化药一类新药——牛磺熊去氧胆酸衍生物（JJH201801）、治疗干眼症的化药一类新药——Lifitegrast衍生物、降糖中药 5 类新药——桑酮碱胶囊等、化药一类新药减肥药——盐酸氟卡色林衍生物。

请发行人补充披露在研药物的研发管线图并注明研发立项及取得各项研发进展的时间。

请发行人说明：（1）发行人关于研发药物的选取标准、是否进行了相关可行性分析、研发立项所履行的内部决策程序、是否存在外部审批或备案；发行人是否具备与在研项目所匹配的研发人员、研发资金和研发设备；发行人核心技术在上述创新药物研发过程中的应用情况；（2）全部在研药物的注册分类及依据、未来是否将作为发行人的核心产品；（3）沃替西汀衍生物的市场容量、目前临床试验阶段、体现临床试验进展的关键数据、针对同一适应症的主要竞争药物（包括已批准上市和已进入临床试验阶段的）、与竞争药物相比的优劣势；（4）在研药品国内同类产品的平均研发周期、平均研发投入、研发成功率；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；并在招股说明书中进行充分的风险提示，包括但不限于研发失败风险、在研药品短期内无法实现收入的风险、持续研发投入可能影响公司业绩的风险等；（5）结合同类产品平均研发周期，说明处于临床前研究阶段的多西他赛衍生物有望在三至五年的时间内推向市场的依据；（6）招股说明书 273 页关于“JJH201501、JJH201601 研发与试验项目，以吉贝尔药业为主体实施，不涉及与他人合作的情况”的披露是否与前述关于合作研发的披露存在矛盾。

请保荐机构、发行人律师对相关数据进行核查、发表意见，并督促发行人做好相关风险提示工作。

回复：

二、发行人关于研发药物的选取标准、是否进行了相关可行性分析、研发立项所履行的内部决策程序、是否存在外部审批或备案；发行人是否具备与在研项

目所匹配的研发人员、研发资金和研发设备；发行人核心技术在上述创新药物研发过程中的应用情况

（四）公司研发人员情况

根据《招股说明书》、发行人提供的员工名册及出具的说明，截至 2019 年 9 月 30 日，公司核心技术人员共有 6 人，占公司员工总数的比例为 0.65%，公司研发人员共有 100 人，占公司员工总数的比例为 10.88%。具体构成如下表所示：

项目	人数	占比
博士	2	2%
硕士	19	19%
本科	65	65%
大专及以下	14	14%
合计	100	100.00%

根据《招股说明书》，发行人的核心技术人员的如下：

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；

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
					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研发项目工作，其中江苏省科技攻关计划（三药）项目——尼群洛尔片已取得新药证书和生产批件并形成产业化	①江苏省“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	①入选镇江“金山英才”高技能领军人物； ②入选湖州市

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
			师	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	“1211人才储备库”； ③入选浙江德清县“3511人才储备库”
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	①2016年江苏省“双创博士”； ②2018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

（五）研究资金和研究设备

根据《审计报告》及发行人出具的说明，发行人较强的持续盈利能力为研发工作提供了资金保障，2016年度至2019年1-9月，发行人的研发投入分别为1,675.09万元、1,713.97万元、1,959.66万元和2,292.10万元，研发投入占营业收

入的比重逐年提高。随着临床研究的逐渐开展，项目的继续增加，研发队伍的不断扩大，发行人将投入更多的研究资金，募集资金将为公司的持续性研发投入注入一剂强心剂。

同时，发行人下设独立的研发部门，拥有新药研制场地，配套各类试验、检测仪器和中试生产设备。根据《江苏吉贝尔药业股份有限公司研发中心建设项目可行性研究报告》《江苏省投资项目备案证》，并经本所律师实地走访建设项目现场，发行人新厂区在建的研发中心大楼落成后，将购置新药研发所必需的全新仪器设备和中试生产设备，进一步扩充齐全研发设备。

（六）发行人核心技术在上述创新药物研发过程中的应用情况

根据《招股说明书》《首轮问询函回复》、发行人签订的技术合作研发协议及发行人出具的说明，发行人构建了以复方制剂研发技术、氘代药物研发技术、脂质体药物研发技术为支撑的研发技术平台，开启了一系列创新性药物的研发工作，包括尼群洛尔片、化药一类新药抗抑郁药 JJH201501、抗肿瘤药 JJH201601 和抗胃酸药 JJH201701 等，具体情况如下：

核心技术	应用情况	说明
复方制剂研发技术	尼群洛尔片	首次应用高血压治疗三要素理论（确切降压、稳定血压和阻断肾素血管紧张素）创新性地选择尼群地平和阿替洛尔组合，并通过正交试验确定配比，利用析因设计分析技术验证二药最佳剂量配比，开发出用于高血压治疗的低剂量复方制剂尼群洛尔片。
氘代药物研发技术	JJH201501	通过药物分子体内代谢位点和代谢产物或运用计算化学技术氘代修饰化合物的母核来进行药物结构优化，改善药物分布，提高疗效及安全性。公司已在氘代研发技术平台开发出 JJH201501、JJH201701、JJH201801、Lifitegrast 衍生物等多个氘代化合物，其中 JJH201501 片已于 2018 年 7 月取得临床批件（批件号：2018L02861），目前已进入二期临床试验。
	JJH201701	
	JJH201801	
	盐酸氯卡色林衍生物	
	Lifitegrast 衍生物	
脂质体药物研发技术	JJH201601	脂质体能有效地保护包裹物，并可有效地控制药物释放，也能通过改变脂质体大小和电荷，以控制药物在体内组织中的分布及在血液中的清除率，改变药物的物理特性。多西他赛衍生物脂质

核心技术	应用情况	说明
		体产品（JJH201601）的质量稳定，其包封率均在95%左右，平均粒径为90nm左右，Zeta电位为-38mv~-30mv。其在肿瘤裸鼠移植瘤模型中的抑瘤效果显著提高，能消除肿瘤（抑瘤率达到99%以上），停药后观察期内未见肿瘤的复发和增殖，目前已在胰腺癌 panc-1、肺癌 A549 和肝癌 HepG2 模型上得以验证，且 JJH201601 脂质体产品在给药期间的毒副作用也明显下降。

三、全部在研药物的注册分类及依据、未来是否将作为发行人的核心产品

依据现行的《药品注册管理办法》相关规定及发行人出具的说明，发行人在研药物的分类情况如下：

项目名称	拟开发的药品分类	是否将作为发行人的核心产品
JJH201501	化药一类	是
JJH201601	化药一类	是
JJH201701	化药一类	是
JJH201801	化药一类	是
Lifitegrast 衍生物	化药一类	是
桑酮碱胶囊	中药五类	根据公司研发、经营情况决定
盐酸氯卡色林衍生物	化药一类	根据公司研发、经营情况决定

四、沃替西汀衍生物的市场容量、目前临床试验阶段、体现临床试验进展的关键数据、针对同一适应症的主要竞争药物、与竞争药物相比的优劣势（包括已批准上市和已进入临床试验阶段的）

（二）沃替西汀衍生物目前的临床试验阶段

根据发行人提供的新药临床批件及说明，JJH201501 是发行人自主研发的新型抗抑郁症小分子药物，为沃替西汀衍生物，已于 2018 年 7 月顺利获得国家药品监督管理局颁发的新药临床批件，并于 2018 年 12 月在全国最早成立的公立精神专科医院——北京安定医院（首都医科大学附属医院）开展 I 期临床研究（临床试验批件号：2018L02861），公司目前已完成 I 期临床试验，正开展 II 期临床试验。

五、在研药品国内同类产品的平均研发周期、平均研发投入、研发成功率；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；

并在招股说明书中进行充分的风险提示，包括但不限于研发失败风险、在研药品短期内无法实现收入的风险、持续研发投入可能影响公司业绩的风险等

(一) 在研药品国内同类产品的平均研发周期、平均研发投入、研发成功率

根据发行人出具的说明，发行人目前的在研品种除桑酮碱胶囊外，其他均拟开发为化药一类新药，即境内外均未上市的创新药物；而国内目前上市的同类产品均为仿制药，尚无创新药产品。由于创新药与仿制药存在本质上的差异，因此，难以直接与国内同类产品进行研发周期、研发投入和研发成功率的对比。

(二) 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《首轮问询函回复》及发行人出具的说明，根据公司发展战略规划、资金筹措等情况，发行人在研药品的估算情况如下：

单位：万元

项目名称	累计研发投入金额 (截至2019年9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	2,953.88	9,650	1,550	200	100	7,400	400
JJH201601	1,471.66	12,075	1,700	600	150	9,100	525
JJH201701	402.67	12,450	1,600	200	100	10,000	550
JJH201801	188.74	12,450	1,600	200	100	10,000	550
Lifitegrast 衍生物	366.28	10,400	1,550	200	100	8,000	550
桑酮碱胶囊	1,023.02	8,550	1,000	200	100	6,800	450
盐酸氯卡色林衍生物	740.87	12,350	1,600	300	100	9,800	550
合计	7,147.12	77,925	10,600	1,900	750	61,100	3,575

根据发行人出具的说明，目前发行人正根据计划有序推进各研发工作，各项在研药物进展符合预期，研发成功率较为乐观。

(三) 在招股说明书中进行充分的风险提示，包括但不限于研发失败风险、在研药品短期内无法实现收入的风险、持续研发投入可能影响公司业绩的风险等

经本所律师核查，发行人在招股说明书“第四节风险因素”之“一、技术风险”修改并补充披露“新药研发风险”、“公司在研药品知识产权相关风险”“技术成果无法实现产业化的风险”，在招股说明书“第四节风险因素”之“二、经营风险”补充披露“持续研发投入可能影响公司业绩的风险”。

六、结合同类产品平均研发周期，说明处于临床前研究阶段的多西他赛衍生物有望在三至五年的时间内推向市场的依据

根据《首轮问询函回复》，2018年后获批上市的抗肿瘤创新药自获批临床到批准生产平均研发周期约4.56年，具体情况如下：

药品名称	批准临床时间	批准生产时间	间隔天数(天)	药品生产厂家
马来酸吡咯替尼	2012.05.23	2018.8.17	2,277	恒瑞医药
呋喹替尼胶囊	2010.11.04	2018.9.13	2,870	和记黄埔医药(苏州)有限公司
特瑞普利单抗	2015.12.1	2018.12.21	1,116	君实生物医药科技股份有限公司
信迪利单抗注射液	2016.09.04	2019.01.03	851	信达生物制药(苏州)有限公司
注射用卡瑞利珠单抗	2016.02.04	2019.06.03	1,215	恒瑞医药
平均时间			1,666	

数据来源：米内网数据库

根据中共中央办公厅、国务院办公厅印发的《关于深化审评审批制度改革鼓励药品医疗器械创新的意见》(厅字[2017]42号)，“加快临床急需药品医疗器械审评审批。对治疗严重危及生命且尚无有效治疗手段疾病以及公共卫生方面等急需的药品医疗器械，临床试验早期、中期指标显示疗效并可预测其临床价值的，可附带条件批准上市。”

国家食品药品监管总局印发《关于鼓励药品创新实行优先审评审批的意见》(食药监药化管[2017]126号)明确指出要加快具有临床价值的新药的研发上市，对具有明显临床价值、未在中国境内外上市销售的创新药注册申请，防治恶性肿瘤等疾病且具有明显临床优势的药品注册申请等纳入优先审评审批的范围。对于治疗严重危及生命的疾病且尚无有效治疗手段、对解决临床需求具有重大意义的

新药，若根据早期临床试验数据，可合理预测或判断其临床获益且较现有治疗手段具有明显优势，允许在完成III期确证性临床试验前有条件批准上市。

根据发行人出具的说明，发行人研发的多西他赛衍生物（JJH201601）拟开发为一类抗肿瘤新药，发行人已完成原料药的合成工艺研究、中试放大研究、动物的吸收、体内外代谢、组织分布、药效、毒理等预试验，目前正在药学研究阶段，计划2020年底完成临床试验申请。该药物研究涉及的胰腺癌目前临床上无有效治疗手段，根据前期初步药效研究显示，在裸鼠胰腺癌 panc-1、肺癌 A549 和肝癌 HepG2 模型研究中，与对照药物比较，疗效显著提高，且毒副作用明显降低，停药后观察期内未发现肿瘤复发。若进一步的研究表明疗效依然显著，公司将在临床试验注册时提交优先审评审批的申请；若早期、中期临床试验数据显示疗效与动物试验一致，发行人将在完成III期确证性临床试验前申请有条件批准上市。

综上，结合目前国内肿瘤药物研发的周期，并根据国家近年来在创新药研发政策上的支持，多西他赛衍生物（JJH201601）有望在三至五年的时间内推向市场具有充分的依据。

反馈意见14

招股说明书披露，发行人共取得专利12项，其中2项与镇江圣安医药有限公司共有、1项与南京理工大学共有。

请发行人补充披露：（1）全部专利的取得方式、是否存在受让取得的专利，如是，补充披露转让方情况、转让价格、专利是否涉及研发人员在原单位的职务成果、研发人员是否违反竞业禁止的有关规定、是否存在违反保密协议的情形、专利权归属是否存在纠纷或潜在纠纷；（2）共同持有专利的背景、关于权益分配的主要约定、是否涉及发行人主营产品或核心技术、是否存在纠纷或潜在纠纷。

请保荐人、发行人律师对发行人专利权属是否清晰进行核查并发表意见。

回复：

一、全部专利的取得方式、是否存在受让取得的专利，如是，补充披露转让方情况、转让价格、专利是否涉及研发人员在原单位的职务成果、研发人员是否违反竞业禁止的有关规定、是否存在违反保密协议的情形、专利权归属是否存在

纠纷或潜在纠纷

根据发行人提供的《专利证书》、国家知识产权局出具的《证明》并经本所律师查询国家知识产权局网站（<http://cpquery.sipo.gov.cn/>），发行人的专利取得方式如下：

序号	专利类型	专利名称	权利人	专利号	取得方式
1	发明	一种利可君制剂的质量检测方法	发行人	ZL200510041037.X	受让取得
2	发明	一种尼群地平和阿替洛尔的联合测定方法	发行人	ZL200610039558.6	受让取得
3	发明	一种新的普拉洛芬滴眼液及其制备方法	发行人	ZL200610039053.X	受让取得
4	发明	尼群地平和阿替洛尔复方组合物的有关物质检测方法	发行人	ZL200810236311.2	原始取得
5	发明	复方抗高血压制剂	发行人	ZL201310152399.0	原始取得
6	发明	尼群地平和阿替洛尔复方组合物的溶出度检测方法	发行人	ZL200810236312.7	原始取得
7	发明	两种用于合成他卡西醇支链的重要中间体化合物	发行人	ZL201310006462.X	原始取得
8	发明	一种 mPEG 化盐酸表阿霉素磁性脂质体的制备方法	发行人	ZL201310003932.7	原始取得
9	发明	〔（苯硫烷基）-苯基〕哌嗪的衍生物及其药物组合物和用途	发行人、镇江圣安医药有限公司	ZL201410244856.3	原始取得
10	发明	（S）-3-甲基-2-（叔丁基二甲基硅氧基）-1-溴丁烷的合成方法	发行人、南京理工大学	ZL201310016284.9	原始取得
11	外观设计	包装盒（尼群洛尔片）	发行人	ZL201030176263.0	原始取得
12	发明	Deuterium Substituted 1-[2-	发行人、镇	US9,896,423 B2	原始

		(2,4-Dimethyl-Phenylsulfanyl)-Phenyl]Piperazine Compound or Derivatives thereof, and Pharmaceutical Composition and Use thereof	江圣安医药有限公司		取得
13	发明	氬取代 3-(甲磺酰基)-L-苯丙氨酸衍生物及其药物组合物、药物制剂和用途	发行人、镇江圣安医药有限公司	ZL201710017151.1	原始取得
14	发明	用于 DPP-IV 抑制剂的 四氢吡喃胺衍生物、其药物组合物和制剂以及用途	发行人、镇江圣安医药有限公司	ZL201710293721.X	原始取得

上表中的第 1 项至第 3 项专利在申请专利权时，由吉贝尔药业员工张宏业作为专利权人申请取得。根据张宏业与吉贝尔药业签署的协议，发明专利“一种利可君制剂的质量检测方法”（ZL200510041037.X）、“一种尼群地平和阿替洛尔的联合测定方法”（ZL200610039558.6）、“一种新的普拉洛芬滴眼液及其制备方法”（ZL200610039053.X）均为职务发明，由张宏业个人申请，其使用权和归属权归吉贝尔药业。根据前述专利的《专利登记簿》，张宏业先后于 2008 年 7 月、2009 年 6 月将前述三项专利的专利权转让给吉贝尔药业并办理完毕专利权人变更手续。由于前述三项专利系本应登记在发行人名下的专利，前述专利的转让发行人无需支付对价。

根据专利研发人员出具的说明，发行人的专利不涉及研发人员在原单位的职务成果、研发人员不存在违反竞业禁止的有关规定、不存在违反保密协议的情形、专利权归属不存在纠纷或潜在纠纷。

反馈意见15

招股书披露，截至 2018 年 12 月 31 日，公司核心技术人员共有 6 人，占公司员工总数的比例为 0.64%，公司研发人员共有 109 人，占公司员工总数的比例为 11.61%。

请发行人说明：（1）研发人员的范围、认定依据、平均工作年限、平均薪资

水平，与同行业、同地区公司相比是否存在显著差异；发行人是否存在不当认定研发人员的情况；（2）发行人关于研发团队建设及保证核心研发团队稳定的制度及相关安排。

请保荐机构、发行人律师核查并发表意见。

回复：

一、研发人员的范围、认定依据、平均工作年限、平均薪资水平，与同行业、同地区公司相比是否存在显著差异；发行人是否存在不当认定研发人员的情况

根据《首轮问询函回复》及发行人出具的说明，药品研发是涵盖药物的产品调研、实验原料选取、合成工艺、提取方法、纯度控制、剂型选择、处方筛选、制备工艺、检验方法、稳定性、药理、毒理、药代动力学、临床试验、药品申报等一系列复杂流程的工作，发行人将参与以上药物研究阶段的员工认定为研发人员。

截至 2019 年 9 月 30 日，发行人研发人员共计 100 人，工作年限分布情况如下：

1 年-5 年	6 年-10 年	11 年-20 年	20 年以上	合计
16 人	36 人	33 人	15 人	100 人

发行人大部分研发人员具有药学、生物工程、化学工程等相关专业教育背景，具备丰富的从业经验，从事研发相关工作超过 5 年的人员多达 84 人，占研发人员总人数的 84%，核心研发人员均有作为发明人申请多项专利的经历。

反馈意见16

招股说明书披露，发行人主要产品中，玉屏风胶囊为中药四类新药、尼群洛尔片为化药一类新药、醋氯芬酸肠溶片和替沙星滴眼液为化药二类新药。

请发行人补充披露主要产品的药品注册类别并提供依据，属于仿制药的，补充披露相关一致性评价工作的进展情况和同类药品已通过一致性评价的情况。

请保荐机构、发行人律师核查并发表意见。

回复：

经本所律师核查，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：

“（1）公司主要产品注册分类类别情况

①公司化学药品的类别、属性

公司现行产品中属于化学药品的包括利可君片、尼群洛尔片、醋氯芬酸肠溶片、盐酸洛美沙星滴眼液、加替沙星滴眼液、细辛脑片，各产品取得现行药品注册批准文号时的药品分类类别如下：

产品名称	批准文号	取得时间	注册类别 [注1]	类别说明 [注2]	新药证书 编号
利可君片	国药准字 H32025443/ 国药准字 H32025444	2002年12 月	化学药品	未标明具体分类	[注3]
尼群洛尔 片	国药准字 H20090022/ 国药准字 H20100001	2009年1月 /2010年1月	化药1.5 类	1.5类：未在国内外上市销售的新的复方制剂。	国药证字 H20090010
醋氯芬酸 肠溶片	国药准字 H20050272	2004年7月	化药2类	2类：改变给药途径且尚未在国内外上市销售的制剂。	国药证字 H20040805
细辛脑片	国药准字 H32025715	2003年3月	化学药品	未标明具体分类	无
加替沙星 滴眼液	国药准字 H20090236	2009年5月	化药2类	2类：改变给药途径且尚未在国内外上市销售的制剂。	国药证字 H20090090
盐酸洛美 沙星滴眼 液	国药准字 H10980214	1998年4月	化药4类	（1）天然药物中已知有效单体用合成或半合成方法制取者； （2）国外已批准生产，并已列入一国药典的原料药品及其制剂； （3）改变剂型或改变给药途径的药品。	（98）卫药证 字X-131号

注 1：药品注册类别根据注册时药品注册批件标明的药品（注册）分类确定；利可君片和细辛脑片的注册批件未标明具体分类。

注 2：类别说明为根据取得药品批准文号时有效的药品注册管理办法对注册类别的定义。

注 3：利可君片按新药获批，目前为公司独家生产品种。

②化学药品注册分类的现行规定

2016年3月4日，国家食品药品监督管理总局发布《化学药品注册分类改革工作方案》，对化学药品注册分类类别进行调整，化学药品新注册分类共分为5个类别，具体如下：

注册分类	分类说明	包含的情形
1类	境内外均未上市的创新药	含有新的结构明确的、具有药理作用的化合物，且具有临床价值的原料药及其制剂。
2类	境内外均未上市的改良型新药	2.1含有用拆分或者合成等方法制得的已知活性成份的光学异构体，或者对已知活性成份成酯，或者对已知活性成份成盐（包括含有氢键或配位键的盐），或者改变已知盐类活性成份的酸根、碱基或金属元素，或者形成其他非共价键衍生物（如络合物、螯合物或包合物），且具有明显临床优势的原料药及其制剂。
		2.2含有已知活性成份的新剂型（包括新的给药系统）、新处方工艺、新给药途径，且具有明显临床优势的制剂。
		2.3含有已知活性成份的新复方制剂，且具有明显临床优势。
		2.4含有已知活性成份的新适应症的制剂。
3类	仿制境外上市但境内未上市原研药品的药品	具有与原研药品相同的活性成份、剂型、规格、适应症、给药途径和用法用量的原料药及其制剂。
4类	仿制境内已上市原研药品的药品	具有与原研药品相同的活性成份、剂型、规格、适应症、给药途径和用法用量的原料药及其制剂。
5类	境外上市的药品申请在境内上市	5.1境外上市的原研药品（包括原料药及其制剂）申请在境内上市。
		5.2境外上市的非原研药品（包括原料药及其制剂）申请在境内上市。

上述《化学药品注册分类改革工作方案》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。

按照现行的《化学药品注册分类改革工作方案》对药品注册类别的分类，尼群洛尔片属于“境内外均未上市”且“含有已知活性成分的新复方制剂”，为“改良型新药”；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均属于仿制药。利可君片以新药获批生产，目前为公司独家生产品种，且药品监管政策变化不会对已获批注册的药品重新认定或调整注册分类。

关于利可君片属性的具体情况如下：

a、利可君片以新药获批生产

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”，故公司利可君片未取得新药证书。

b、利可君片为公司独家生产品种

利可君片为公司独家生产品种，具体情况参见本节“一/（一）/4/（1）/③”之“a、利可君片为公司独家生产品种”。

c、药品监管政策变化不会对已获批注册的药品重新认定或调整注册分类

目前，国家药品监管部门未对利可君片等上市年代较早、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。

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。

综上，利可君片是一款根据《新药管理办法（试行）》的规定获批注册的新药，公司目前是国内外独家生产利可君原料药的企业，也是国内外唯一有能力生产、销售利可君片的生产企业，药品监管政策历次的变化均未要求对已获批注册的药品重新认定或调整注册分类。

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、利可君片为公司独家生产品种

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。”

（2）“一致性评价”开展情况

根据国务院办公厅《关于开展仿制药质量和疗效一致性评价的意见》（国办发[2016]8号）、国家食品药品监督管理总局《关于落实〈国务院办公厅关于开展仿制药质量和疗效一致性评价的意见〉有关事项的公告》（2016年第106号）及国家药品监督管理局《关于仿制药质量和疗效一致性评价有关事项的公告》（2018年102号）的规定，化学药品新注册分类实施前批准上市的仿制药，凡未按照与原研药品质量和疗效一致原则审批的，均须开展一致性评价。

公司主要产品中，利可君片按新药获批，目前为公司独家生产品种，不属于需要进行一致性评价的评价对象；尼群洛尔片为2009年1月获批上市的化药1.5类新药，该产品无需开展一致性评价工作；玉屏风胶囊、益肝灵胶囊为中药品种，无需开展一致性评价工作；其他主要产品中属于化学药品的醋氯芬酸肠溶片、细辛脑片、加替沙星滴眼液、盐酸洛美沙星滴眼液，均尚未开展一致性评价，也尚未有同类产品通过一致性评价。

公司拥有醋氯芬酸原料药的注册批件，因醋氯芬酸肠溶片无参比制剂，难以开展一致性评价，目前，公司正在开展醋氯芬酸片的仿制药研发工作。”

反馈意见18

招股说明书披露，利可君片是一款具有升白功效的口服制剂药物，目前为公司独家生产品种，主要成分为利可君。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。报告期发行人利可君片销售单价分别为33.81、34.82、36.10元。

请发行人补充披露：（1）利可君片取得药品上市许可及药品批准文号的时间、药品注册类别，如为仿制药，请补充披露原研方基本情况、相关的专利情况、发行人一致性评价工作的开展情况；（2）结合药物疗效、稳定性、毒副作用、日均费用等方面补充披露利可君片与竞争药品相比的优劣势。

请发行人说明：（1）“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”的依据、利可君原料药生产的主要技术壁垒、发行人是否存在相关专利或其他技术保护措施，并分析相关技术是否存在被仿制成功的风险及对公司生产经营可能产生的影响；国外是否具有利可君原料药生产资质的企业，如有，请说明企业基本情况、与发行人相比在技术方面的优

劣势；（2）发行人生产的利可君原料药是否仅为自用、是否存在销售原料药产生的收入；（3）结合国家医保降价的背景，说明发行人利可君片销售单价逐年提高的原因及商业合理性，未来是否存在涨价或降价的安排、是否存在被动降价的风险；（4）结合国内口服类升白药物市场规模、发行人利可君片市场份额、产品生命周期、与主要竞争药品相比的优劣势等情况分析说明利可君片未来的增长前景。

请保荐机构、发行人律师核查并发表意见。

回复：

一、利可君片取得药品上市许可及药品批准文号的时间、药品注册类别，如为仿制药，请补充披露原研方基本情况、相关的专利情况、发行人一致性评价工作的开展情况

公司已于招股说明书“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”补充披露如下：

“①利可君片批准文号及注册信息

公司取得利可君片现行药品批准文号及相关注册信息如下：

产品名称	规格	批准文号	批准时间	现行再注册批件批准时间	注册类别
利可君片	10mg	国药准字 H32025443	2002.12.18	2015.07.22	化学药品
利可君片	20mg	国药准字 H32025444	2002.12.18	2015.07.22	化学药品

注：国家药品监督管理局信息显示，国内有多家药品生产企业拥有利可君片的药品批准文号，但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，而公司生产的利可君原料药仅为自用。因此，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。

②公司利可君片的取得过程及利可君技术的权利现状

a、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”。

鉴于镇江二药厂以片剂、胶囊剂两个车间的生产设备等资产追加投入镇江吉贝尔，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，镇江二药厂现有生产品种包含利可君片。

2001 年 11 月，公司收购了镇江吉贝尔的房屋、设备及商标等资产，接受镇江吉贝尔全体员工，并承担和处理镇江吉贝尔的全部债权债务。鉴于此，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。

根据上述可知，在发行人成立前利可君片的药品技术和药品生产技术先后归属于镇江制药厂、镇江二药厂和镇江吉贝尔。吉贝尔有限继受镇江吉贝尔资产、镇江吉贝尔继受镇江二药厂资产中包括了利可君片生产批准文件以及对应的原有生产工艺技术，但不包括发行人后续系统性二次开发的利可君片生产工艺技术。

b、公司利可君技术的权利现状

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。公司以系统性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获批，

标准编号：WS-10001-(HD-0428)-2002-2007。同时，公司综合系统性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：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

综上，发行人根据江苏省卫生厅、江苏省药品监督管理局等的批复已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；发行人以系统性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；发行人综合系统性二次开发的研究成果申报了国家发明专利并取得授权。因此，发行人对利可君片技术享有完整的所有权，技术的取得已履行完备的手续。”

公司已于招股说明书“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”补充披露如下：

“（2）“一致性评价”开展情况

根据国务院办公厅《关于开展仿制药质量和疗效一致性评价的意见》（国办发[2016]8 号）、国家食品药品监督管理总局《关于落实<国务院办公厅关于开展

仿制药质量和疗效一致性评价的意见>有关事项的公告》（2016年第106号）及国家药品监督管理局《关于仿制药质量和疗效一致性评价有关事项的公告》（2018年102号）的规定，化学药品新注册分类实施前批准上市的仿制药，凡未按照与原研药品质量和疗效一致原则审批的，均须开展一致性评价。

公司主要产品中，利可君片按新药获批，目前为公司独家生产品种，不属于需要进行一致性评价的评价对象；尼群洛尔片为2009年1月获批上市的化药1.5类新药，该产品无需开展一致性评价工作；玉屏风胶囊、益肝灵胶囊为中药品种，无需开展一致性评价工作；其他主要产品中属于化学药品的醋氯芬酸肠溶片、细辛脑片、加替沙星滴眼液、盐酸洛美沙星滴眼液，均尚未开展一致性评价，也尚未有同类产品通过一致性评价。

公司拥有醋氯芬酸原料药的注册批件，因醋氯芬酸肠溶片无参比制剂，难以开展一致性评价，目前，公司正在开展醋氯芬酸片的仿制药研发工作。”

三、“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”的依据、利可君原料药生产的主要技术壁垒、发行人是否存在相关专利或其他技术保护措施，并分析相关技术是否存在被仿制成功的风险及对公司生产经营可能产生的影响；国外是否具有利可君原料药生产资质的企业，如有，请说明企业基本情况、与发行人相比在技术方面的优劣势

（二）利可君原料药生产的主要技术壁垒

根据《首轮问询函回复》、发行人出具的说明、《专利证书》、国家药品标准等文件，并经本所律师访谈发行人实际控制人、研发负责人，发行人是利可君原料药的独家生产企业，利可君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，广泛应用在了肿瘤科、内分泌科、精神科、传染科、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

根据发行人出具的说明，并经本所律师访谈发行人实际控制人，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。

根据发行人出具的说明、利可君国家标准文件，并经本所律师访谈发行人实际控制人、研发负责人，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，自 2002 年起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

根据发行人出具的说明、利可君国家标准文件，并经本所律师访谈发行人实际控制人、研发负责人，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

根据发行人出具的说明、利可君不良反应监测文件，并经本所律师访谈发行人实际控制人、研发负责人，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，难以有效保障用药安全。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%	

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
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

根据发行人出具的说明，并经本所律师访谈发行人实际控制人、研发负责人，公司二次技术开发成效显著，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。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

城市	名称
	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

根据发行人出具的说明、利可君国家标准文件，并经本所律师访谈发行人实际控制人、研发负责人，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。

根据发行人出具的说明、《专利证书》，并经本所律师访谈发行人实际控制人、研发负责人，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，根据发行人出具的说明，并经本所律师访谈发行人实际控制人、研发负责人，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²，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³，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，因此仿制药晶型需要与被仿药一致⁴。

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。⁵

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

² 参见《化学药品新注册分类申报资料要求（试行）》

³ 参见《手性药物质量控制研究技术指导原则》

⁴ 参见《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》

⁵ 参见《已有国家标准化学药品研究技术指导原则》

时应进行相关的安全性试验。⁶

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。⁷

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。

根据发行人出具的说明并经本所律师访谈发行人实际控制人、研发负责人，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。

根据发行人出具的说明，“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。

⁶ 参见《已有国家标准化学药品研究技术指导原则》

⁷ 参见《化学药品新注册分类申报资料要求（试行）》

研究项目	研究内容	难点
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》进行全面的质量研究，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量对比研究，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，必要时进行相关的安全性试验	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。
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。”

根据本所律师查询米内网数据库（<http://www.menet.com.cn/>），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。根据发行人出具的说明及 Morgan Lewis 出具的文件，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。

五、结合国家医保降价的背景，说明发行人利可君片销售单价逐年提高的原因及商业合理性，未来是否存在涨价或降价的安排、是否存在被动降价的风险

（一）国家医保降价相关政策

2015年10月，国家卫计委、国家发改委、财政部、人社部、国家中医药管理

局联合下发《关于控制公立医院医疗费用不合理增长的若干意见》，要求降低药品耗材虚高价格以及费用占比，推进医保支付方式改革，医疗费用不合理增长的势头得到初步遏制。

2018年11月14日，中央全面深化改革委员会审议通过了《国家组织药品集中采购试点方案》，以上海带量采购作为基础模板，尝试以4+7主体探索新的药品采购模式。2018年12月，4+7城市带量采购招标结果出炉，涉及本次招标的31个品种降价幅度较大，中选价平均降幅52%，最高降幅96%，降价效果明显。

2019年5月21日，国家医保局、财政部、国家卫健委、国家中医药局等四部委发布《关于印发按疾病诊断相关分组付费国家试点城市名单的通知》，以北京、上海、天津等30个城市作为试点城市实施按疾病诊断相关分组付费。在疾病诊断相关分组付费改革下，医保、医院、内部管理迫使医药企业追求最低的价格达到最好的治疗效果，价格低的、疗效好的药品将越来越受欢迎。

2019年9月1日，上海阳光医药采购网发布了《联盟地区药品集中采购文件》，文件指出：在4+7城市及已跟进落实省份执行集中采购结果的基础上，国家组织相关地区形成联盟，依法依规开展跨区域联盟药品集中带量采购。本次集中采购药品涉及阿托伐他汀口服常释剂型等25个品种，申报品种属于采购品种目录范围，且满足以下要求之一：①原研药及国家药品监督管理局发布的仿制药质量和疗效一致性评价参比制剂；②通过国家药品监督管理局仿制药质量和疗效一致性评价的仿制药；③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），按化学药品新注册分类批准的仿制药；④纳入《中国上市药品目录集》的药品。同时，申报价不应高于“4+7”城市药品集中采购中选药品按现行药品差比价规则折算后的价格，且原则上不应高于本企业同品种2019年（截至7月31日）联盟地区省级集中采购最低价。药品带量集中采购将在全国范围内广泛开展。2019年9月30日，上海阳光医药采购网发布《关于公布联盟地区药品集中采购中选结果的通知》，与联盟地区2018年最低采购价项目，中选价格平均降幅59%；与4+7试点中选价格相比，平均降幅25%，集中采购药品中标价进一步下降。

2019年12月29日，为深入贯彻落实党中央、国务院决策部署，全面深化药品集中采购和使用改革，建立规范化、常态化的药品集中带量采购模式，进一步

降低群众用药负担，上海阳光医药采购网发布了《全国药品集中采购文件（GY-YD2019-2）》，开展第二批国家组织药品集中采购和使用工作。由全国各省份和新疆生产建设兵团组成采购联盟，联盟地区所有公立医疗机构和军队医疗机构全部参加，医保定点社会办医疗机构、医保定点零售药店自愿参加，按需求报量汇总后，实施带量采购。2020年1月21日，上海阳光医药采购网公布了《关于公布全国药品集中采购中选结果的通知》，共32个品种、100个产品中选，与联盟地区2018年最低采购价相比，拟中选价平均降幅56.8%，最高降幅达到93%。

（二）利可君片销售单价逐年提高的原因及商业合理性

报告期内，发行人利可君片的平均单价情况如下：

单位：元/标准盒

项目	2019年1-9月	2018年度	2017年度	2016年度
利可君片	39.34	36.10	34.82	33.81

2014年4月26日，国家发展改革委发布《国家发展改革委关于改进低价药品价格管理有关问题的通知》（发改价格[2014]856号），规定“对现行政府指导价范围内日均费用较低的药品（低价药品），取消政府制定的最高零售价格，在日均费用标准内，由生产经营者根据药品生产成本和市场供求及竞争状况制定具体购销价格。”发行人的利可君片被收录于国家发展改革委定价范围内的低价药品清单，因此公司在日均费用3元的标准下，根据药品生产成本、产品质量、市场供求及竞争状况进行合理的价格调整。报告期内，利可君片的定价均严格履行了药品招标程序，并以药品在各省市的中标价为基础向客户销售。利可君片的价格调整具有商业合理性。

反馈意见21

招股说明书披露，经营资质方面，发行人及子公司亳州吉贝尔的药品生产许可证有效期均至2020年底。此外，发行人持有药品GMP认证5项、持有或与他人共同持有新药证书6项、持有药品（再）注册批件115项，全部药品（再）注册批件有效期均至2020年7月20日。

请发行人说明：（1）发行人是否已取得生产经营所必需的全部许可、资质、认证；产品是否取得了全部必需的批件；（2）相关经营资质到期后的续期安排、

是否存在续期障碍及对生产经营的影响；(3) 与他人共同持有新药证书的背景、双方关于相关权益分配的主要约定、是否存在纠纷或潜在纠纷；(4) 部分药品具备注册批件但未实际生产销售的原因、后续是否具有生产销售的计划或安排。

请保荐机构、发行人律师核查并发表意见。

回复：

一、发行人是否已取得生产经营所必需的全部许可、资质、认证；产品是否取得了全部必需的批件

(二) 发行人已取得的生产经营的许可、资质、认证，产品取得的全部必需批件

2、药品 GMP 证书

序号	公司名称	证书类别	证书编号	认证范围	有效期至	发证机关
1	发行人	药品 GMP 证书	JS20160529	原料药[(醋氯芬酸)、细辛脑]	2021.01.24	江苏省食品药品监督管理局
2	发行人	药品 GMP 证书	JS20160565	原料药(盐酸羟苄唑)	2021.04.25	江苏省食品药品监督管理局
3	发行人	药品 GMP 证书	JS20170708	原料药(利可君)	2022.10.08	江苏省食品药品监督管理局
4	发行人	药品 GMP 证书	JS20180874	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	2023.08.20	江苏省食品药品监督管理局
5	亳州吉贝尔	药品 GMP 证书	AH20150173	中药饮片(净制、切制、蒸制、炒制、炙制、煅制), 毒性饮片(净制、炒制)	2020.01.04 [注]	安徽省食品药品监督管理局

注：鉴于《中华人民共和国药品管理法（2019 修订）》已删除“药品监督管理部门按照规定对药品生产企业是否符合《药品生产质量管理规范》的要求进行认证；对认证合格的，发给认证证书”等相关规定，根据发行人出具的说明并经本所律师查询安徽省电子政务中心网站 (<https://www.ahzwfw.gov.cn/>)，亳州吉贝尔已于 2020 年 2 月 6 日再次获得 GMP 认证。

二、相关经营资质到期后的续期安排、是否存在续期障碍及对生产经营的影响

发行人及亳州吉贝尔的《药品生产许可证》有效期均至 2020 年 12 月 31 日，发行人及亳州吉贝尔将根据《药品生产监督管理办法（2017 修正）》的规定，于《药品生产许可证》有效期届满前 6 个月，向原发证机关申请换发《药品生产许可证》。根据发行人出具的说明，并经本所律师核查发行人组织架构、人员结构、生产项目的相关文件，截至本补充法律意见书出具之日，发行人及亳州吉贝尔的《药品生产许可证》不存在续期障碍，不会对生产经营产生影响。

2019 年 8 月 26 日，十三届全国人大常委会第十二次会议表决通过了新修订的《药品管理法》，该法案自 2019 年 12 月 1 日起实施，修订后的《药品管理法》取消了 GMP 及 GSP 认证，发行人将依法做好药品生产质量规范工作。

亳州吉贝尔的《药品 GMP 证书》有效期至 2020 年 1 月 4 日，根据《药品生产质量管理规范认证管理办法》第八条规定，已取得《药品 GMP 证书》的药品生产企业应在证书有效期届满前 6 个月，重新申请药品 GMP 认证。鉴于修订后的《药品管理法》已删除“药品监督管理部门按照规定对药品生产企业是否符合《药品生产质量管理规范》的要求进行认证；对认证合格的，发给认证证书”等相关规定，根据发行人出具的说明并经本所律师查询安徽省电子政务中心网站（<https://www.ahzwfw.gov.cn/>），亳州吉贝尔已于 2020 年 2 月 6 日再次获得 GMP 认证。

发行人的大多数药品（再）注册批件有效期均至 2020 年 7 月 20 日，发行人将根据《药品注册管理办法》的规定，于药品（再）注册批件有效期届满前 6 个月申请再注册。根据《药品注册管理办法》第一百二十六条规定，“有下列情形之一的药品不予再注册：（一）有效期届满前未提出再注册申请的；（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；（三）未按照要求完成 IV 期临床试验的；（四）未按照规定进行药品不良反应监测的；（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；（六）按照《药品管理法》的规定应当撤销药品批准证明文件的；（七）不具备《药品管理法》规定的生产条件的；（八）未按规定履行监测期责任的；（九）其他不符合有关规定的情形。”

根据发行人的说明，发行人按照法律法规的要求合法经营，经营情况良好，其不存在法律法规规定的不予再注册的情形。公司将根据实际经营情况的需要申请再注册，药品（再）注册批件不存在续期障碍，不会对生产经营产生影响。

反馈意见23

据招股说明书，公司以药品的研发、生产、销售为主，生产经营过程中涉及的主要环境污染物包括废气、废水、噪声及固体废弃物等。

请发行人说明：（1）公司的日常生产经营需要遵守的相关环保规定，公司日常环保运营是否合法合规，报告期内是否存在因环保问题而受到行政监管措施、行政处罚或刑事处罚的情形；（2）是否需要并且取得相应的环保资质、履行相应的环保手续（如排污许可证、环评批复、环评验收，存在危险废物处理以及其他需要取得环保行政许可事项的，公司是否已经取得）；（3）财务数据显示报告期内发行人部分产品如利可君片、玉屏风胶囊等产量超过产能，是否导致超量违规排放的情形；（3）公司所处行业根据国家规定是否属于重污染行业，募投项目是否符合国家环境保护的有关规定，并请予以特别说明。请保荐机构及申报律师核查上述事项，并对发行人是否符合《科创板首次公开发行股票注册管理办法（试行）》第13条发表明确核查意见。

回复：

一、公司的日常生产经营需要遵守的相关环保规定，公司日常环保运营是否合法合规，报告期内是否存在因环保问题而受到行政监管措施、行政处罚或刑事处罚的情形

（二）公司日常环保运营的合法合规情形

2016年12月26日，亳州市环境保护局向亳州吉贝尔下达《责令改正违法行为决定书》（亳环限改字[2016]050号），责令亳州吉贝尔补办环境影响评价手续，按照环评和批复的要求建设配套的污染治理设施，亳州吉贝尔已按要求及时改正。根据发行人出具的说明并经本所律师查询中华人民共和国生态环境部网站（<http://www.mee.gov.cn>）、江苏省生态环境厅网站（<http://hbt.jiangsu.gov.cn>）、安徽省生态环境厅网站（<http://sthjt.ah.gov.cn/pages/home.html>）、镇江市生态环境局网站（<http://hbj.zhenjiang.gov.cn>）、亳州市生态环境局网站（<http://sthjj.bozhou.gov.cn>），

除前述行政监管措施外，发行人不存在其他因环保问题而受到行政监管措施、行政处罚或刑事处罚的情形。

亳州市环境保护局经开区分局于 2019 年 3 月 26 日出具《证明》，确认亳州吉贝尔自 2016 年 1 月 1 日起至今，不存在因违反环境保护方面的法律、法规、政策而受到处罚的情形。亳州高新区生态环境分局于 2019 年 7 月 18 日出具《证明》，确认亳州吉贝尔自 2019 年 1 月 1 日起至今，不存在因违反环境保护方面的法律、法规、政策而受到处罚的情形。亳州市生态环境局于 2019 年 8 月 13 日出具《复函》，确认亳州吉贝尔无环境违法行为。2020 年 1 月 2 日，亳州高新技术产业开发区生态环境分局出具《证明》，确认亳州吉贝尔自 2019 年 7 月 1 日起至今，不存在因违反环境保护方面的法律、法规、政策而受到处罚的情形。

镇江新区安全生产监督管理局和环境保护局分别于 2019 年 2 月 21 日、2019 年 7 月 15 日出具《证明》，确认公司自 2016 年 1 月 1 日起至今，不存在因违反环境保护方面的法律、法规、政策而受到处罚的情形。2020 年 1 月 3 日，镇江新区生态环境和应急管理局出具《证明》，确认公司自 2019 年 7 月 1 日起至今，不存在因违反环境保护方面的法律、法规、政策而受到处罚的情形。

2019 年 7 月 11 日，镇江市公安局新区分局派出所出具《无犯罪记录证明》，确认经查询公安信息系统，自 2016 年 1 月 1 日至今，公司无刑事犯罪记录。2020 年 1 月 13 日，镇江市公安局新区分局派出所出具《无犯罪记录证明》，确认经查询公安信息系统，自 2019 年 7 月 1 日至今，公司无刑事犯罪记录。

综上，发行人已制定了完善的环境保护规章制度，在日常生产经营过程中，严格遵守法律法规及公司规章制度的规定，建立了完善的环保治理设施，认真落实各项环保措施。发行人日常环保运营合法合规，报告期内不存在因环保问题而受到行政监管措施、行政处罚或刑事处罚的情形。

三、财务数据显示报告期内发行人部分产品如利可君片、玉屏风胶囊等产量超过产能，是否导致超量违规排放的情形

报告期内，发行人利可君片的产量于 2016 年度、2018 年度、2019 年 1-9 月超过产能；尼群洛尔片的产量于 2019 年 1-9 月超过产能；玉屏风胶囊及盐酸洛美沙星滴眼液的产量于 2016 年度超过产能。发行人的生产线包括片剂、胶囊剂、滴眼

剂、乳膏剂及原料药生产线，根据发行人的生产经营情况，报告期内乳膏剂生产线处于停产状态，虽然部分剂型的产量超出产能，但发行人整体的污染物排放量未超出《建设项目环境影响报告书（表）》《建设项目环境保护审批登记表》及排污许可证规定的排放标准范围，发行人不存在因产量超过产能导致超量违规排放的情形，亦不存在因违规排放等受到行政处罚的情形。

报告期内发行人持续取得了环保部门发放的排污许可证。发行人及控股子公司所在地环境保护主管部门已出具合法合规证明，证明公司及控股子公司在报告期内不存在违反环境保护相关法律法规的行为或记录，亦不存在因违反环境保护相关法律法规而受到处罚的情形。

反馈意见34

招股说明书披露，存仁堂、镇江市康元医药咨询、上药镇江、九泰医药等曾为耿仲毅控制的企业，目前镇江市康元医药咨询已被注销，其他公司被陆续转让控制权，耿仲毅保留存仁堂 20% 股权。报告期内发行人与上药镇江、九泰医药存在关联销售，与上药镇江存在关联采购。

请发行人说明：（1）上述公司是否存在与发行人相同或相似的业务，结合上述公司的主要产品、主要供应商、主要客户等信息，说明上述公司是否存与发行人构成同业竞争或潜在同业竞争的情形；（2）转让上药镇江、九泰医药股份的原因；股权受让方基本情况、与发行人及其控股股东、实际控制人、董事、监事、高级管理人员或内部员工是否存在关联关系；上述股份转让是否存在股权代持等利益安排、是否存在关联交易非关联化的情形；（3）相关关联交易所履行的决策程序、是否符合法律法规及公司内部制度；（4）与上药镇江既存在关联采购又存在关联销售的原因及商业合理性；（5）报告期内存仁堂、镇江市康元医药咨询、上药镇江、九泰医药是否存在为发行人承担相关费用、成本的情形。

请保荐机构、发行人律师、申报会计师核查对应事项并发表意见。

回复：

四、与上药镇江既存在关联采购又存在关联销售的原因及商业合理性

报告期内，发行人向上药镇江采购、销售的情况如下：

单位：万元

关联交易内容	2019年1-9月	2018年度	2017年度	2016年度
关联采购	-	-	0.12	0.67
关联销售	1,340.72	1,376.75	1,202.17	1,219.86

根据发行人出具的说明，发行人向上药镇江采购少量原辅料，主要为新洁尔灭、创口贴、甲酚皂溶液，采购总金额极小，发行人长期与上药镇江保持合作，故未选择其他供应商进行采购，自2018年度起已不再向上药镇江进行采购。上药镇江在镇江地区的药品经销能力较强，是各个制药厂商在镇江当地优选的医药流通企业，发行人亦选择与上药镇江合作，保证产品在镇江地区的流通。

综上，本所认为，发行人与上药镇江既存在关联采购又存在关联销售具有商业合理性。

五、报告期内存仁堂、镇江市康元医药咨询、上药镇江、九泰医药是否存在为发行人承担相关费用、成本的情形

根据《审计报告》、发行人出具的说明，并经本所律师访谈存仁堂、上药镇江和九泰医药的股东，报告期内，发行人与前述公司的交易情况如下：

单位：万元

关联方	关联交易内容	2019年1-9月	2018年度	2017年度	2016年度
上药镇江	原辅料采购	-	-	0.12	0.67
	销售片剂、胶囊剂、滴眼剂	1,340.72	1,376.75	1,202.17	1,219.86
九泰医药	销售片剂、胶囊剂、滴眼剂	-	17.95	128.15	81.95

根据上表可知，报告期内，存仁堂、镇江市康元医药咨询未与发行人发生过交易事项和资金往来；根据发行人财务报表，发行人向上药镇江采购少量原辅料，主要为新洁尔灭、创口贴、甲酚皂溶液；发行人向上药镇江、九泰医药销售片剂、胶囊剂、滴眼剂，前述交易均系发行人正常的日常经营需要，采购和销售价格公允且履行了相关程序。

根据发行人实际控制人、存仁堂、上药镇江、九泰医药出具的说明，并经本

所律师访谈存仁堂、上药镇江和九泰医药的股东，报告期内，存仁堂、镇江市康元医药咨询、上药镇江、九泰医药不存在为发行人承担相关费用、成本的情形。

综上，本所认为，报告期内存仁堂、镇江市康元医药咨询、上药镇江、九泰医药不存在为发行人承担相关费用、成本的情形。

二、对《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二轮审核问询函》的回复事项更新

反馈意见4.关于氘代药物研发技术

请发行人：（1）补充披露国内外氘代技术的发展趋势，结合相关技术存在的劣势和不足，分析说明氘代技术在药物研发领域的应用前景；（2）补充披露随着制药公司加强专利保护，发行人在研氘代药物是否存在侵犯原药相关专利或其他权益的风险，以及发行人相关应对措施；（3）说明在氘代药物的研发、生产过程中，相关试剂、原料的来源，并说明是否存在对相关国家或地区的进口依赖；（4）结合上述三点，在“重大事项提示”和“风险因素”等章节针对氘代药物研发技术存在的风险作明确提示。

请保荐机构、发行人律师核查并发表意见。

回复：

三、补充披露随着制药公司加强专利保护，发行人在研氘代药物是否存在侵犯原药相关专利或其他权益的风险，以及发行人相关应对措施

（一）氘代药物研发技术的专利申请情况

根据《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“（二）公司研发技术情况”之“2、氘代药物研发技术”之“（3）核心技术的保护措施及应用情况”，以及公司提供的专利证书、专利申请文件，截至本补充法律意见书出具之日，公司氘代药物研发平台技术已取得或申请了一系列国内外发明专利，覆盖了抗抑郁药 JJH201501、抗胃酸药 JJH201701、治疗胆囊炎胆结石药物 JJH201801 及治疗干眼症药物——Lifitegrast 衍生物等多个氘代化合物专利及其制

备工艺方法以及药理用途等专利，具体如下：

序号	专利名称	专利类别	申请地区	专利/申请号	申请日	到期日/状态
1	[(苯硫烷基)-苯基]哌嗪的衍生物及其药物组合物和用途	发明专利	中国	ZL201410244856.3	2014.05.30	2034.05.29
2	Deuterium substituted 1-[2-(2,4-dimethyl-phenylsulfanyl)-phenyl]piperazine compound or derivatives thereof, and pharmaceutical composition and use thereof	发明专利	美国	US9896423B2 ^注	2014.05.30	2034.05.29
3	氘取代 1-[2-(2,4-二甲基-苯硫基)-苯基]哌嗪化合物或其衍生物及其药物组合物和用途	发明专利	国际	PCT/CN2014/087662	2014.09.28	实审
4	4-[2-(2-甲基-4-溴-苯硫基)-苯基]哌嗪-1-羧酸叔丁酯合成方法	发明专利	中国	CN201610411179.9	2016.06.14	实审
5	一种氘代沃替西汀氢溴酸盐的合成方法	发明专利	中国	CN201610432004.6	2016.06.17	实审
6	氘取代 3-(甲磺酰基)-L-苯丙氨酸衍生物及其药物组合物、药物制剂和用途	发明专利	中国	ZL201710017151.1	2017.01.10	2037.01.09
7	1-[(吡啶-3-基-磺酰基)-1H-吡咯-3-基]甲胺衍生物及其药物组合物和用途	发明专利	国际	PCT/CN2017/103744	2017.09.27	实审
8	牛磺熊去氧胆酸衍生物以及包含其的药物组合物和制剂	发明专利	中国	CN201910563425.6	2019.06.26	受理
9	用于 DPP-IV 抑制剂的四氢吡喃胺衍生物、其药物组合物和制剂以及用途	发明专利	中国	ZL201710293721.X	2017.04.28	2037.04.27
10	一种含钾离子竞争性酸阻滞剂和非甾体抗炎药的复方制剂实审	发明专利	中国	CN201710834985.1	2017.09.15	实审

注：专利 2 系专利 1 在美国申请的 PCT 同族专利，专利 2 的优先权日即国内专利的申请日

(二) 在研氘代药物不存在侵犯原药相关专利或其他权益的风险

发行人在研氘代药物中涉及化合物专利的申请情况如下：

序号	专利名称	申请地区	专利/申请号	申请日
----	------	------	--------	-----

序号	专利名称	申请地区	专利/申请号	申请日
1	[(苯硫烷基)-苯基]哌嗪的衍生物及其药物组合物和用途	中国	ZL201410244856.3	2014.05.30
2	Deuterium substituted 1-[2-(2,4-dimethyl-phenylsulfanyl)-phenyl]piperazine compound or derivatives thereof, and pharmaceutical composition and use thereof	美国	US9896423B2	2014.05.30
3	氘取代 1-[2-(2, 4-二甲基-苯硫基)-苯基]哌嗪化合物或其衍生物及其药物组合物和用途	国际	PCT/CN2014/087662	2014.09.28
4	氘取代 3-(甲磺酰基)-L-苯丙氨酸衍生物及其药物组合、药物制剂和用途	中国	ZL201710017151.1	2017.01.10
5	1-[(吡啶-3-基-磺酰基) -1H-吡咯-3-基] 甲胺衍生物及其药物组合物和用途	国际	PCT/CN2017/103744	2017.09.27
6	用于 DPP-IV 抑制剂的四氢吡喃胺衍生物、其药物组合物和制剂以及用途	中国	ZL201710293721.X	2017.04.28

根据发行人及北京林达刘知识产权代理事务所出具的说明，北京林达刘知识产权代理事务所为公司的专利代理机构，在为公司办理专利申请时，其已按照办理专利申请的要求在中国专利文摘数据库、专利全文数据库、国际专利文献数据库等知识产权数据库中对上述专利进行了查新检索，并与对应的原化合物进行了比对。上述专利具有新颖性，未发现侵犯原药相关专利的情形。在其为公司办理专利申请过程中，尚未有任何第三方对公司拟申请的专利提出异议。

发行人为避免在研氘代药物侵犯非氘代原药相关专利或其他权益的风险，对于存在原化合物的氘代药物，在其专利申请时均会聘请专业的知识产权代理机构进行查新，确保拟申请专利的氘代药物的新颖性；同时，将其与对应的原化合物进行比对，避免其存在侵犯非氘代原药相关专利的情形。对于具有新颖性且不存在侵犯原化合物情形的氘代药物，公司才将继续对其进行专利申请，通过专利对其进行保护。

根据公司提供的专利证书及专利申请文件，公司已在中国、美国和欧盟申请 JJH201501 的化合物专利，其中中国和美国发明专利已获授权（专利号分别为 ZL201410244856.3 和 US9896423B2），欧盟已进入受理阶段（申请号：EP14893470.6）；Lifitegrast 衍生物的发明专利申请已在国内获得授权（专利号：ZL201710017151.1）。

综上，截至本补充法律意见书出具之日，发行人在研氘代药物不存在侵犯原药相关专利或其他权益的风险，发行人已采取相关应对措施。

反馈意见8 关于子公司

根据招股说明书及问询函回复，发行人全资子公司西藏永瑞主要负责发行人的市场营销工作，其收入来源为发行人每年支付的咨询服务费用或企业管理费用，报告期西藏永瑞营业收入分别为 21,120.7、21,973.3、25,228.3、13,390 万元。

请发行人说明：

(1) 西藏永瑞的主要人员构成及员工人数、列表说明报告期内上述咨询服务费用及企业管理费用明细；

(2) 通过西藏永瑞进行市场营销工作的商业目的及合理性，发行人是否存在通过子公司进行商业贿赂或其他利益输送的情形。

请保荐机构、发行人律师核查并发表意见。

回复：

一、西藏永瑞的主要人员构成及员工人数、列表说明报告期内上述咨询服务费用及企业管理费用明细

(一) 西藏永瑞的主要人员构成及员工人数

根据发行人提供的员工名册，截至 2019 年 9 月 30 日，西藏永瑞员工共计 453 人，除 1 人为西藏永瑞运营管理人员外，其他人员均为销售人员。

(二) 列表说明报告期内上述咨询服务费用及企业管理费用明细

根据发行人出具的说明，西藏永瑞负责发行人的市场营销工作，发行人向西藏永瑞支付的咨询服务费用或企业管理费用系发行人参考西藏永瑞历史运营费用水平，向西藏永瑞支付的用于产品推广相关的运营费用。

根据发行人提供的《审计报告》、西藏永瑞的运营费用明细，报告期内，西藏永瑞的运营费用明细如下：

单位：万元

项目	2019 年 1-9 月	2018 年度	2017 年度	2016 年度
----	--------------	---------	---------	---------

	金额	比例 (%)	金额	比例 (%)	金额	比例 (%)	金额	比例 (%)
学术推广费	9,785.67	46.26	10,428.60	42.31	8,770.25	39.92	8,749.23	40.50
差旅费	5,948.58	28.12	7,155.22	29.03	7,391.61	33.65	7,035.00	32.57
职工薪酬	5,051.41	23.88	6,952.66	28.20	5,750.21	26.18	5,601.06	25.93
其他	369.94	1.74	114.49	0.46	56.23	0.26	217.60	1.01
合计	21,155.60	100.00	24,650.96	100.00	21,968.29	100.00	21,602.88	100.00

发行人向西藏永瑞支付的咨询服务费用及企业管理费用占西藏永瑞发生的运营费用的比重较为稳定，具体情况如下：

单位：万元

交易内容	2019年1-9月	2018年度	2017年度	2016年度
发行人向西藏永瑞支付费用	20,890.00	25,228.30	21,964.59	21,091.64
西藏永瑞运营费用	21,155.60	24,650.96	21,968.29	21,602.88
占比	98.74%	102.34%	99.98%	97.63%

二、通过西藏永瑞进行市场营销工作的商业目的及合理性，发行人是否存在通过子公司进行商业贿赂或其他利益输送的情形

(二) 发行人不存在通过子公司进行商业贿赂或其他利益输送的情形

3、合规情况

根据达孜县工商行政管理局于 2019 年 3 月 27 日、2020 年 1 月 3 日出具的《证明》以及本所律师于 2019 年 7 月 23 日对达孜县工商行政管理局工作人员的访谈结果，报告期内，西藏永瑞不存在受到主管工商行政机关行政处罚的记录。

另外，根据本所律师对信用中国网（www.creditchina.gov.cn）、国家企业信用信息公示系统（www.gsxt.gov.cn/index.html）、西藏自治区市场监督管理局网站（<http://www.xzaic.gov.cn/index.htm>）、中国裁判文书网（wenshu.court.gov.cn）、人民法院公告网（rmfygg.court.gov.cn）、12309 中国检察网（<https://www.12309.gov.cn/12309/index.shtml>）、中国执行信息公开网（zxgk.court.gov.cn）等网站的查询结果，报告期内，未发现西藏永瑞存在因商业

贿赂受到行政处罚或被检察机关审查起诉的记录。

反馈意见9 关于关联交易公允性

招股说明书及问询函回复显示，上药镇江、九泰医药原为发行人实际控制人控制的企业，报告期与发行人存在关联交易，且后续发行人将继续选择与上药镇江进行合作。

请发行人结合可比市场公允价格、发行人与第三方的交易价格、关联方与第三方的交易价格等，分析说明发行人与上药镇江、九泰医药交易的公允性，是否存在利益输送的情形，是否存在显失公平情形。

请保荐机构、发行人律师核查并发表意见。

回复：

一、可比市场公允价格比较情况

（一）价格比较

根据发行人出具的说明并经本所律师查询米内网数据库（<http://www.menet.com.cn/>），发行人的主要产品利可君片、尼群洛尔片、玉屏风胶囊等的生产商仅发行人一家，不存在完全可比的产品。

根据本所律师查询米内网数据库（<http://www.menet.com.cn/>）以及发行人出具的说明，与发行人生产同规格盐酸洛美沙星滴眼液的主要竞争厂家为宁夏康亚药业股份有限公司（以下简称“康亚药业”）。报告期内，发行人盐酸洛美沙星滴眼液各地区的中标价格与康亚药业比较情况如下：

产品	发行人各地区中标价格区间（元/支）	发行人与关联方的销售价格区间（元/支）	康亚药业各地区中标价格区间（元/支）
盐酸洛美沙星滴眼液（8ml:24mg（含玻璃酸钠））	12.09~15.58	10.00~12.79	8.33~14.98

数据来源：米内网

根据上表可知，报告期内，发行人向上药镇江、九泰医药的销售单价在可比市场价格区间，具有合理性。

（二）配送费率比较

根据发行人提供的经销协议，发行人对上药镇江、九泰医药的配送费率与市场配送费率区间情况如下：

市场配送费率区间	发行人向上药镇江的配送费率	发行人向九泰医药的配送费率
4.47%~9.58%	5%	4%

注：市场配送费率区间参考医药流通上市公司 2016 年至 2019 年 1-6 月的配送业务毛利率水平；数据来源为同花顺 ifind 数据库。

发行人对上药镇江的配送费率位于市场平均配送费率区间内，对九泰医药的配送费率与市场配送费率区间基本接近，配送费率合理。

二、发行人与第三方的交易价格情况比较

（一）价格比较

根据发行人出具的说明及报告期内药品销售情况的明细表，报告期内，发行人对上药镇江、九泰医药销售的主要产品价格与对第三方的销售价格比较如下：

单位：数量为万标准盒、万支
金额为万元；单价为元/标准盒，元/支

2019 年 1-9 月									
产品	上药镇江			九泰医药			相同销售区域 (江苏) 其他配送商		
	数量	单价	金额	数量	单价	金额	数量	单价	金额
尼群洛尔片	24.00	20.01	480.16	-	-	-	21.04	20.15	423.95
醋氯芬酸肠溶片	11.46	19.30	221.13	-	-	-	27.10	19.38	525.12
利可君片	5.77	39.62	228.67	-	-	-	100.99	39.85	4,024.56
盐酸洛美沙星滴眼液	10.67	10.00	106.77	-	-	-	66.57	10.05	668.90
玉屏风胶囊	3.96	29.34	116.28	-	-	-	20.68	28.12	581.47
2018 年									
产品	上药镇江			九泰医药			相同销售区域 (江苏) 其他配送商		

	数量	单价	金额	数量	单价	金额	数量	单价	金额
尼群洛尔片	22.42	19.60	439.31	0.30	19.86	5.96	25.32	19.75	499.88
醋氯芬酸肠溶片	12.89	19.18	247.12	0.06	21.26	1.28	38.31	19.47	745.94
利可君片	6.59	37.42	246.70	0.30	33.38	10.02	116.83	37.01	4,323.32
盐酸洛美沙星滴眼液	14.20	10.25	145.52	0.02	12.79	0.31	94.32	10.73	1,011.96
玉屏风胶囊	3.71	28.83	107.01	-		-	30.38	29.10	883.98
2017 年									
产品	上药镇江			九泰医药			相同销售区域 (江苏) 其他配送商		
	数量	单价	金额	数量	单价	金额	数量	单价	金额
尼群洛尔片	17.70	19.46	344.43	2.20	19.86	43.70	18.04	19.66	354.62
醋氯芬酸肠溶片	12.64	20.83	263.25	0.88	21.26	18.71	33.52	21.13	708.27
利可君片	7.81	32.71	255.46	1.70	33.38	56.75	118.28	33.08	3,912.14
盐酸洛美沙星滴眼液	15.85	12.52	198.42	0.46	12.79	5.83	100.71	12.75	1,283.89
玉屏风胶囊	1.01	29.07	29.40	0.11	29.65	3.16	27.71	29.67	822.22
2016 年									
产品	上药镇江			九泰医药			相同销售区域 (江苏) 其他配送商		
	数量	单价	金额	数量	单价	金额	数量	单价	金额
尼群洛尔片	15.15	18.68	282.87	1.36	19.86	27.01	17.80	18.05	321.34
醋氯芬酸肠溶片	13.10	18.91	247.65	0.44	21.26	9.35	40.71	18.30	745.12
利可君片	7.88	30.31	238.90	1.10	33.38	36.72	111.62	31.95	3,566.15

盐酸洛美沙星滴眼液	17.43	12.01	209.42	0.38	12.79	4.91	114.98	11.57	1,330.69
玉屏风胶囊	3.49	27.54	96.05	0.13	29.65	3.95	46.56	26.84	1,249.69

根据发行人出具的说明以及发行人报告期内药品销售情况的明细表，报告期内，公司对上药镇江、九泰医药的销售额及销售占比情况如下：

关联方	项目	2019年1-9月	2018年	2017年	2016年
上药镇江	销售额（万元）	1,340.72	1,376.75	1,202.17	1,219.86
	销售额占发行人收入比重	3.33%	2.84%	2.66%	2.74%
九泰医药	销售额（万元）	-	17.95	128.15	81.95
	销售额占发行人收入比重	-	0.04%	0.28%	0.18%

报告期内，公司对上药镇江的销售额占公司收入的比重分别为 2.74%、2.66%、2.84%和 3.33%，占比较小；对上药镇江销售的主要产品单价与江苏地区其他客户基本接近，交易价格公允。

2016 至 2018 年度，公司对九泰医药的销售额占公司收入的比重分别为 0.18%、0.28%和 0.04%，占比极小，且从 2018 年起逐渐减少交易，至 2019 年发行人与九泰医药未再发生交易；报告期内，因对九泰医药的销售量极小，公司对九泰医药销售的主要产品单价与江苏地区其他客户差异不大，交易价格公允。

（二）配送费率比较

根据发行人出具的说明以及发行人的经销协议，发行人对上药镇江、九泰医药的配送费率与发行人对第三方的配送费率如下：

发行人对相同销售区域（江苏）其他配送商的配送费率	发行人对上药镇江的配送费率	发行人对九泰医药的配送费率
3%~5%	5%	4%

发行人对上药镇江、九泰医药的配送费率与对第三方的配送费率属于同一区间水平。

三、与关联方的第三方交易价格比较

（一）价格比较

根据上药镇江、九泰医药提供的主要产品购销合同，上药镇江、九泰医药仅向发行人采购利可君片、尼群洛尔片、玉屏风胶囊、醋氯芬酸肠溶片及盐酸洛美沙星滴眼液等产品，不存在向第三方采购同类产品的情况。

（二）配送费率比较

根据发行人提供的经销协议以及上药镇江提供的主要供应商销售合同，发行人、上药镇江的其他供应商对上药镇江销售药品的配送费率如下：

发行人对上药镇江的配送费率	上药镇江的其他供应商向上药镇江的配送费率区间
5%	4%~6.64%

发行人对上药镇江销售药品的配送费率与上药镇江的其他主要供应商给予上药镇江的配送费率属于同一区间水平。

九泰医药的下游客户主要为药房，而向发行人采购的药品主要销售至公立医院，因此两类客户群体对应的业务模式不同，配送费率不具有可比性。另外，发行人与九泰医药的销售占比极小，且从 2018 年起逐渐减少交易，至 2019 年发行人与九泰医药未再发生交易。

综上，本所认为，发行人与上药镇江、九泰医药交易的上述药品定价公允，不存在利益输送、显失公平的情形。

三、对《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》的回复事项更新

反馈意见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；（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：

二、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

（三）发行人具备核心竞争力及较高的科技创新水平

3、科研资金的投入及科研配备情况

根据《审计报告》以及发行人出具的说明，报告期内，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%

根据上表可知，报告期内，发行人的研发投入及占营业收入的比重均逐年提升。根据发行人的技术合作研发协议及发行人出具的说明，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。

根据发行人的组织机构设置图及发行人出具的说明，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。

（五）发行人依靠核心技术开展生产经营

根据发行人提供的 GMP 证书、生产线的立项及环评文件、药品的注册批件以及发行人出具的说明，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。根据发行人提供的收入明细表，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1-9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	29,950.48	34,943.56	11.25%	31,410.89	4.40%	30,087.47
尼群洛尔片	1,789.28	1,847.95	23.71%	1,493.73	27.83%	1,168.56
醋氯芬酸肠溶片	2,714.41	3,646.15	1.38%	3,596.66	8.38%	3,318.42

根据上表可知，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。

反馈意见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：

（二）公司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

根据公司出具的说明以及并经本所律师查询药物临床试验登记与信息公示平台网站 (<http://www.chinadrugtrials.org.cn/>)，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。

根据发行人的财务报表以及发行人出具的说明，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9 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	2,953.88	9,650	1,550	200	100	7,400	400
JJH201601	1,471.66	12,075	1,700	600	150	9,100	525
JJH201701	402.67	12,450	1,600	200	100	10,000	550
JJH201801	188.74	12,450	1,600	200	100	10,000	550
Lifitegrast 衍生物	366.28	10,400	1,550	200	100	8,000	550
桑酮碱胶 囊	1,023.02	8,550	1,000	200	100	6,800	450
盐酸氯卡 色林衍生 物	740.87	12,350	1,600	300	100	9,800	550
合计	7,147.12	77,925	10,600	1,900	750	61,100	3,575

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，公司研发进展最快的为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研究阶段，除公司外，获得临床批件的企业还包括成都海创药业有限公司与海思科医药集团股份有限公司、苏州泽璟生物制药有限公司（以下简称苏州泽璟）。

(1) 相近研发阶段的研发投入情况具有可比性

根据苏州泽璟已披露的招股说明书、《关于江苏吉贝尔药业股份有限公司首次

公开发行人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》(2019年三季报财务数据更新版,以下简称《三轮审核问询函回复》),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[注]	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	-

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[注]	2016年前累计研发投入
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	-
合计		51,498.77	42,784.36	8,714.41

注：苏州泽璟的公开披露数据为 2016 年至 2019 年 6 月，未能取得其 2019 年 1-9 月的研发投入数据

根据上表可知，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⁸，与公司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

根据苏州泽璟已披露的招股说明书、《三轮审核问询函回复》、发行人的财务报表以及发行人出具的说明，截至 2019 年 6 月末，苏州泽璟和公司尚未进入 II 期临床的在研项目研发投入情况如下：

单位：万元

截至 2019 年 6 月末尚未进入 II 期临床的在研项目研发投入情况	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

⁸ 苏州泽璟 2009 年 2 月成立，年均研发投入假定从 2010 年起测算。

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。

根据《审计报告》以及发行人出具的说明，2019 年 1-9 月，公司研发投入为 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 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，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。

反馈意见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、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、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、发行人的财务报表以及发行人出具的说明,报告期内,2016年度的前五大学术推广费支付对象中不存在同一控制或关联关系的情况,其他年度的前五大学术推广费支付对象中存在被同一控制或关联关系的情况,具体如下:

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1-9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	91.86	266.30	2.72%
		长沙满恒文化传媒有限公司	94.05		
		长沙谦润文化传媒有限公司	80.39		
	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	163.01	1.67%
		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	66.95		
	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	95.34	149.58	1.53%
		南充龙瑞企业管理有限公司	54.24		
	南京佳普乐企业管理咨询有限公司	南京康森宇企业管理咨询有限公司	73.71	146.53	1.50%
		南京佳普乐企业管理咨询有限公司	72.82		
	桂林乐祥会展有限公司	桂林拓程商务咨询有限公司	61.76	142.33	1.45%
		桂林艺特广告有限公司	46.93		
桂林乐祥会展有限公司		33.54			
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		

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
	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		
	上海灯建会务服务有限公司	上海灯建会务服务有限公司	69.79	124.06	1.16%
		上海建釜商务咨询有限公司	54.27		
2017年度	上海郟睿商务咨询有限公司	上海郟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	泰兴市春明企业营销咨询服务中心	37.22	37.22	0.41%

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
	务中心				

本法律意见书正本一式五份。

(以下无正文，为签章页)

(本页无正文，为《北京市金杜律师事务所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上海证券交易所科创板上市的补充法律意见书（五）》之签章页)

北京市金杜律师事务所



经办律师： 叶国俊

叶国俊

宋彦妍

宋彦妍

单位负责人： 王玲

王玲

二〇二〇年二月廿七日