

上海仁会生物制药股份有限公司

Shanghai Benemae Pharmaceutical Corporation

（上海市浦东新区周浦镇紫萍路 916 号）



关于上海仁会生物制药股份有限公司 首次公开发行股票并在科创板上市 申请文件审核问询函的回复报告

保荐人（主承销商）



国泰君安证券股份有限公司
GUOTAI JUNAN SECURITIES CO., LTD.

（中国（上海）自由贸易试验区商城路 618 号）

上海证券交易所：

根据贵所于 2020 年 3 月 10 日出具的《关于上海仁会生物制药股份有限公司首次公开发行股票并在科创板上市申请文件的审核问询函》（以下简称“《问询函》”）的要求，国泰君安证券股份有限公司（以下简称“保荐机构”或“国泰君安”）、上海仁会生物制药股份有限公司（以下简称“发行人”、“公司”、“仁会生物”）对问询函相关问题逐项进行了落实，现对《问询函》回复如下，请审核。

如无特别说明，本回复中使用的简称或名词释义与《上海仁会生物制药股份有限公司首次公开发行股票并在科创板上市招股说明书（申报稿）》（以下简称“《招股说明书》”）中的释义一致。

问询所列问题	黑体（不加粗）
对问题的问答	宋体（不加粗）
引用原招股说明书内容	楷体（不加粗）
对招股说明书的修改、补充	楷体（加粗）

目 录

一、关于发行人股权结构、董监高等基本情况.....	4
问题 1.关于董监高及核心技术人员.....	4
问题 2.关于股权转让.....	25
问题 3.关于股权激励.....	43
问题 4.关于新三板挂牌	48
二、关于发行人核心技术.....	60
问题 5.关于专利	60
问题 6.关于合作研发.....	65
三、关于发行人业务.....	71
问题 7.关于糖尿病和贝那鲁肽（谊生泰）	71
问题 8.关于在研项目	163
问题 9.关于产能利用率、产销率	195
问题 10.关于采购.....	206
四、关于公司治理与独立性.....	222
问题 11.关于柏诺生物.....	222
问题 12.关于关联交易.....	241
问题 13.关于对白求恩基金会的捐赠.....	264
五、关于财务会计信息与管理层分析	274
问题 14.关于收入.....	274
问题 15.关于成本及毛利率	288
问题 16.关于开发支出与无形资产	294
问题 17.关于销售费用.....	310
问题 18.关于管理费用与股份支付	326
问题 19.关于研发费用.....	339
问题 20.关于存货.....	349
问题 21.关于流动性及偿债能力	357
问题 22.关于在建工程.....	368
问题 23.关于其他财务事项	372

六、关于重大事项提示和风险因素	387
问题 24.关于风险因素	387
七、其他问题.....	391
问题 25.关于募投项目	391
问题 26.关于其他.....	440

一、关于发行人股权结构、董监高等基本情况

问题 1. 关于董监高及核心技术人员

子问题 1.1

根据招股说明书披露，2019 年 10 月，俞二牛、伍登熙因个人原因不再担任董事；2019 年 1 月，丁晓刚因个人原因辞去公司副总经理职务；2019 年 5 月，汪瑶因个人原因辞去公司董事会秘书职务；2019 年 12 月，公司聘任庞正武为董事会秘书、财务负责人。此外，发行人本届董事会、监事会和高级管理人员的任期均至 2020 年 2 月 7 日届满。

发行人本次申报认定核心技术人员 7 人，申报新三板时认定核心技术人员 11 人，两次申报除夏晶、熊春林仍被认定为核心技术人员外，其余核心技术人员均不相同。

请发行人披露：（1）按照科创板招股说明书格式准则的要求，补充披露招股书（申报稿）中董事、监事、高级管理人员及核心技术人员简历，其曾经担任的重要职务的任期；（2）新一届董事会、监事会的选举及高级管理人员的聘任情况，是否发生重大不变化，发生变动的人员，按上述格式准则的要求披露其简要情况。

请发行人补充说明：（1）报告期内担任财务负责人的具体人员姓名、简历，申报前更换财务负责人的原因，更换财务负责人后的工作交接情况，对公司财务核算工作带来的影响；（2）2019 年 5 月至 12 月董事会秘书的人员任职情况；（3）离任的董事、高管的具体离职原因；（4）两次申报认定的核心技术人员存在较大差异的原因，原核心技术人员去向，是否对发行人的持续创新能力造成重大不利影响；（5）报告期内发行人董事、高级管理人员及核心技术人员变动对公司生产经营的影响；（6）结合报告期内董事、高管及核心技术人员的变动情况，按照《上海证券交易所科创板股票发行上市审核问答》问答 6 的要求，说明发行人最近 2 年内董事、高管及核心技术人员是否发生重大不利变化。

【回复】

一、发行人披露

(一) 按照科创板招股说明书格式准则的要求，补充披露招股书（申报稿）中董事、监事、高级管理人员及核心技术人员简历，其曾经担任的重要职务的任期；

已按照科创板招股说明书格式准则的要求在招股说明书“第五节 发行人基本情况”之“九、发行人董事、监事、高级管理人员及核心技术人员情况”之“(一) 董事、监事、高级管理人员及核心技术人员的简介”中补充披露如下：

1、董事会成员

公司董事会成员基本情况及其任职情况如下：

序号	姓名	任职	任期
1	桑会庆	董事长	2020/3/31-2023/3/30
2	左亚军	董事	2020/3/31-2023/3/30
3	CHEN CHUAN	董事	2020/3/31-2023/3/30
4	刘军宁	董事	2020/3/31-2023/3/30
5	纪立农	独立董事	2020/3/31-2023/3/30
6	王巍	独立董事	2020/3/31-2023/3/30
7	刘凤委	独立董事	2020/3/31-2023/3/30

董事会成员简历如下：

(1) 桑会庆，男，实际控制人，1964年生，中国国籍，无境外永久居留权。毕业于中国人民解放军第二炮兵工程学院和中国人民解放军国防大学，本科学历（双学士）。1988年9月至1994年2月任中国人民解放军国防大学科技教研室教官，1994年3月至1996年3月任中国南方证券基金管理部职员，1996年3月至2000年2月任中国经济开发信托投资公司证券总部交易部经理。自2012年起历任本公司执行董事，董事长。现任公司董事长，中国医药教育协会内分泌教育专业委员会常务委员，中国医药创新促进会会员代表，中国并购公会常务理事。桑会庆的其他任职情况请参见本小节“九、发行人董事、监事、高级管理人员及核心技术人员情况”之“(二) 董事、监事、高级管理人员及核心技术人员的兼职情况”。

(2) 左亚军，女，1973 年生，中国国籍，无境外永久居留权。毕业于上海交通大学生物工程系，硕士学位；上海交通大学 MBA，高级工程师。1997 年 1 月至 2002 年 4 月任上海华谊（集团）公司总裁办秘书，自 2002 年加入公司，历任公司副总经理、总经理。曾主持国家重大新药创制项目、上海市战略新兴产业重大项目等数项国家级和市级重点项目，带领团队完成了国家 1 类新药谊生泰的研究注册并成功上市，荣获 2017 年度“张江卓越人才”称号、2019 年度上海市“五一劳动奖章”。现兼任仁会集团董事，烟台蓬金矿业投资有限公司董事。自 2014 年 1 月至 2019 年 12 月任公司财务负责人，2014 年 1 月至今任公司董事、总经理。

(3) CHEN CHUAN，男，1963 年生，美国国籍。毕业于阿尔伯特爱因斯坦医学院，硕士学位，1987 年 9 月至 1990 年 12 月任中日友好医院医生，1990 年 6 月至 1993 年 9 月任哈佛大学 Joslin 糖尿病中心研究员，1993 年 9 月至 1995 年 9 月任美国新英格兰医学中心研究员，1998 年 5 月至 2005 年 3 月任美国礼来亚洲公司高级总监，2005 年 6 月至 2011 年 3 月任美国强生公司中国副总裁，2011 年 5 月至今任北京维深康健医疗信息技术有限责任公司医学顾问，2015 年 2 月至今任北京东方明康医用设备股份有限公司董事。现兼任石药集团有限公司及广西柳州医药股份有限公司独立董事。自 2019 年 10 月至今任公司董事。

(4) 刘军宁，男，1961 年生，中国国籍，无境外永久居留权。毕业于北京大学政治学专业，法学博士学位。1982 年 7 月至 1984 年 7 月任淮北岱河矿中学教师，1987 年 7 月至 2000 年 3 月任中国社科院政治学研究所研究人员，2000 年 7 月至今任文化部中国文化研究所研究员，2000 年 7 月至 2002 年 7 月在美国哈佛大学做访问学者，2016 年 12 月至 2019 年 12 月兼任任天津九安医疗电子股份有限公司独立董事。现兼任中国艺术研究院研究员。自 2014 年 1 月至今任公司董事。

(5) 纪立农，男，1962 年生，中国国籍，无境外永久居留权。毕业于北京医科大学，学士学位。1993 年 6 月至 1998 年 6 月期间在哈佛大学 Joslin 糖尿病中心学习和工作。2003 年 6 月至今任北京大学人民医院内分泌科主任，2005 年 5 月至今任北京大学糖尿病中心主任、博士生导师，2007 年 5 月至

2009年3月任第一届中国医师协会内分泌代谢医师分会会长，2007年9月至2009年9月任第四届北京市糖尿病专业委员会主任委员，2009年9月至2012年9月任第六届中华医学会糖尿病学分会主任委员，2012年12月至2015年12月任国际糖尿病联盟副主席，2017年12月至2019年12月任国际糖尿病联盟西太平洋区（IDF-WPR）主席。现兼任中华医学会糖尿病学分会名誉主任委员，中国医师协会内分泌代谢医师分会副会长，白求恩公益基金会理事，中华医学会理事，世界卫生组织糖尿病定义、诊断和分型委员会顾问，中国糖尿病杂志主编，中华糖尿病杂志副主编，Journal of Diabetes Investigation 执行编委，Diabetes and Metabolism Research and Review 共同主编。自2019年3月至今任公司独立董事。

（6）王巍，男，1958年生，中国国籍，无境外永久居留权。毕业于美国福特姆大学文理学院，国际金融博士，1985年7月至1993年8月任中国银行总行国际金融研究所助理研究员（1987年至1989年任摩根大通银行分析师，1989年至1990年任世界银行顾问），1993年8月至1997年6月任中国南方证券有限公司副总裁，1997年7月至今任沈阳万盟并购顾问有限公司董事长、总经理。2004年主持创建了中国并购公会并担任创始会长。现兼任中国光大集团股份公司董事，北京中关村银行股份有限公司董事。自2019年3月至今任公司独立董事。王巍的其他任职情况请参见本小节“九、发行人董事、监事、高级管理人员及核心技术人员情况”之“（二）董事、监事、高级管理人员及核心技术人员兼职情况”。

（7）刘凤委，男，1975年生，中国国籍，无境外永久居留权。毕业于上海财经大学，会计学博士，注册会计师。主要从事公司治理、大数据与财务管理、财务报告分析等领域的教学和研究，美国亚利桑那州立大学、香港城市大学访问学者，先后承担国家自然科学基金、财政部、教育部、世界银行、亚洲开发银行、上海证券交易所、上海市哲学社科基金多项国家、省部级和企业课题。1998年7月至2001年6月任西南财经大学教师，2001年9月至2006年6月在上海财经大学攻读硕士、博士研究生，2006年7月至今在上海国家会计学院工作，目前担任上海国家会计学院教授，会计系主任，大数据与会计发展研究中心主任。现兼任湖南大康国际农业食品股份有限公司、上海美农生物科技

股份有限公司、莱克电气股份有限公司、华金证券股份有限公司独立董事。自2019年3月至今任公司独立董事。

2、监事会成员

公司监事会成员基本情况及其任职情况如下：

序号	姓名	任职	任期
1	吴晓星	监事会主席、职工代表监事	2020/3/31-2023/3/30
2	谢宗翰	监事	2020/3/31-2023/3/30
3	徐卫平	监事	2020/3/31-2023/3/30

公司上述监事简历如下：

(1) 吴晓星，女，1985年生，中国国籍，无境外永久居留权。毕业于浙江大学生物化学与分子生物学专业，博士研究生，中级职称（助理研究员），转化医学科学家。2014年4月至2016年7月任浙江大学博士后，2016年8月至2017年4月任杭州特马赛生物技术有限公司技术主任，2017年7月至2019年6月任美国希望之城贝克曼研究所博士后。2019年7月入职公司，现任公司创新中心科学家，自2019年10月至今任公司监事会主席，职工代表监事。

(2) 谢宗翰，男，1978年生，中国台湾籍。毕业于菲律宾法蒂玛大学医学院临床医学专业，博士研究生。2016年7月至2017年10月任英谛捷医药科技咨询（上海）有限公司医学部经理，2017年11月至2018年12月任路易斯安那州立大学健康科学中心博士后。2019年5月入职公司，现任公司医学部经理，自2019年10月至今任公司监事。

(3) 徐卫平，男，1956年生，中国国籍，无境外永久居留权，毕业于中国地质大学，大专学历。1981年10月至1998年6月任上海周浦印刷厂副书记兼任副厂长，1998年7月至2003年2月任南汇区人民政府招商办信息部部长，2003年2月至2016年11月任上海国际医学园区集团有限公司部门经理、总经理助理、行政总监。自2019年10月至今任公司监事。

3、高级管理人员

公司高级管理人员包括总经理、副总经理、财务负责人及董事会秘书，公司高级管理人员的基本情况及其任职情况如下：

序号	姓名	任职	任期
1	左亚军	总经理	2020/3/31-2023/3/30
2	张玫萍	副总经理	2020/3/31-2023/3/30
3	DU ZHIQIANG	副总经理	2020/3/31-2023/3/30
4	高宏伟	副总经理	2020/3/31-2023/3/30
5	庞正武	财务负责人、董事会秘书	2020/3/31-2023/3/30

2020年3月31日，发行人召开第三届董事会第一次会议，聘任左亚军为总经理，聘任张玫萍、DU ZHIQIANG、高宏伟为副总经理，聘任庞正武为财务负责人、董事会秘书。

公司上述高级管理人员简历如下：

(1) 左亚军，参见本节“(一)董事、监事、高级管理人员及核心技术人员的简介”之“1、董事会成员”。

(2) 张玫萍，女，1961年生，中国国籍，无境外永久居留权。毕业于华东理工大学，制药工程硕士，高级工程师，执业药师，上海生物医药行业协会专家库成员。1984年7月至1996年5月任上海生物制品研究所基因工程研究中心助理研究员，1996年7月至1998年1月任上海心族实业发展有限公司生产部副经理，1998年2月至2000年7月任上海海济医药生物工程有限公司副经理，2000年8月至2007年6月任上海赛达生物药业股份有限公司经理，自2007年起历任仁会有限副总工程师、总工程师。自2014年1月至今任公司副总经理。张玫萍女士在公司期间作为主要成员完成了公司中试及产业化基地的建设，作为负责人完成了谊生泰的生产技术转移、生产体系建立、生产车间建设，以及新药注册等工作。

(3) DU ZHIQIANG，男，1972年生，美国国籍。毕业于中国医科大学，美国德州理工大学生物学博士，美国休斯敦安德森癌症中心博士后。2009年2月至2012年11月任诺华（中国）生物医学研究有限公司高级科学家，2013年1月至2014年1月任强生（上海）医疗器械有限公司资深科学家，2014年1月至2018年3月任安进生物医药研发（上海）有限公司生物标记物负责人。2018年3月入职公司，自2018年8月至今任公司副总经理。DU ZHIQIANG先生已发表20余篇科研论文，2017年获得上海市第五届“张江优秀人才”的荣

誉称号。在公司期间发展了抗体药物筛选技术平台，建立了结构生物学以及转化医学等技术平台，参与申请了国内外发明专利4项。

(4) 高宏伟，男，1976年生，中国国籍，无境外永久居留权。毕业于河北大学广告学专业。2000年6月至2003年12月任美国华盛集团中国代表处市场部经理，2003年12月至2005年7月任河北新华医药公司销售部经理，2005年7月至2014年5月先后担任过甘李药业股份有限公司河北省省区销售经理、全国市场总监、全国销售总监、副总经理等职务。2014年5月入职公司，先后担任仁会生物市场总监、营销总监，自2018年1月至今任公司副总经理。

(5) 庞正武，男，1972年生，中国国籍，无境外永久居留权，法国尼斯-索菲亚·安蒂波利斯大学工商管理博士，中国注册会计师。1999年7月至2002年10月任西部证券有限公司分析师，2002年11月至2004年3月任光大证券有限公司研究所分析师，2004年4月至2007年8月任中国华源集团有限公司董事会办公室主任助理，2007年9月至2010年8月任上海同丰房地产开发有限公司投资总监，2010年9月至2011年7月任亨通集团有限公司投资副总监，2011年8月至2015年3月任德力西集团有限公司投资总监，2015年4月至2019年11月任南京恒生制药有限公司董事、董事会秘书。自2019年12月至今任公司财务负责人、董事会秘书。

4、核心技术人员

公司核心技术人员基本情况及其任职情况如下：

序号	姓名	任职
1	左亚军	董事、总经理
2	DU ZHIQIANG	副总经理
3	夏晶	药学部总监、总经理助理
4	马彦彬	创新中心副总监
5	熊春林	药学部高级经理
6	谢传辉	药学部质量总监
7	卢海	医学部高级医学总监

公司上述核心技术人员简历如下：

(1) 左亚军，参见本节“(一) 董事、监事、高级管理人员及核心技术人员的简介”之“1、董事会成员”。

(2) DU ZHIQIANG，参见本节“(一) 董事、监事、高级管理人员及核心技术人员的简介”之“3、高级管理人员”。

(3) 夏晶，女，1980 年生，中国国籍，无境外永久居留权。毕业于华东师范大学，生物化学与分子生物学专业，硕士学位。2003 年 7 月入职公司，历任研发中心研发工程师、部门主管、部门经理。现任公司药学部总监、总经理助理，主要负责公司药学研发工作。夏晶女士任研发部门经理期间，作为项目负责人，主导开发了胰岛素类似物的制备方法，相关专利已授权；作为部门负责人，主导部门完成了贝那鲁肽注射液原液工艺研究、制剂配方确定及非临床研究等 IND 申请相关研究工作；作为工艺开发负责人参与了上海市战略性新兴产业重大项目——重组人胰高血糖素类多肽-1 (7-36) 注射液研发及产业化项目，完成了扩产工艺开发，该工艺 2019 年起已应用于商业化生产；作为 BEM-014 项目药学研究负责人，完成了该项目在中美两国 IND 申请。

(4) 马彦彬，男，1982 年生，中国国籍，无境外永久居留权，毕业于德国杜塞尔多夫大学，生物物理学和结构生物学博士。2012 年 12 月至 2013 年 12 月任金斯瑞生物科技抗体工程高级研究员，2013 年 12 月至 2014 年 5 月任伯乐（上海）生命科学研究发展有限公司抗体部门单抗项目团队负责人，2014 年 8 月至 2019 年 3 月任安进生物技术咨询（上海）有限公司研究员和药物发现项目负责人。2019 年 3 月至今任职于公司，现任公司创新中心副总监。主要负责代谢、心血管和肿瘤相关领域的创新生物药药物发现，负责建立和完善公司差异化的新药研发包括多肽、抗体（含双特异性抗体）平台，加速公司创新药物的靶向开发。马彦彬先生曾经负责膜蛋白靶点结构生物学和抗体发现，成功解析第一个心血管相关药物靶点晶体结构，并且领导和设计了首例激动型纳米抗体，相关成果发表在 Cell 和 Science 子刊。

(5) 熊春林，男，1964 年生，中国国籍，无境外永久居留权，毕业于华中农业大学微生物学专业，本科学历，高级工程师。1986 年 7 月至 1988 年 5 月任江苏省农科院研究实习员，1988 年 6 月至 1993 年 12 月任南昌市溶剂厂工程师，1994 年 1 月至 2001 年 6 月任江中制药集团工程师和高级工程师，2001

年7月至2004年10月任上海泽生科技开发有限公司制剂组长和高级工程师，2004年11月至2006年4月任赣药集团股份有限公司销售员。2006年5月至今任职于公司，历任纯化主管，高级经理/高级科学家，现任公司药学部高级经理。熊春林先生主导了贝那鲁肽纯化工艺的放大研究，开发了贝那鲁肽注射液制剂配方。该制剂配方专利已获授权，该项发明同时被评为上海市优秀发明选拔赛优秀发明金奖。

(6) 谢传辉，男，1974年生，中国国籍，无境外永久居留权，毕业于中国科学院大连化学物理研究所国家色谱研究中心，分析化学专业博士，后在加拿大 Alberta 大学进行博士后研究。2008年8月至2011年1月任广州龙沙研究开发中心高级研究员，负责多肽项目的下游纯化和分析研究工作。2011年1月至2016年10月任上海睿智化学研究有限公司高级研究员。2016年11月至今任职于公司，现任公司药学部质量总监。谢传辉先生参与建立了涵盖结构表征、功能和活性分析、质控和放行、稳定性研究的蛋白和多肽类药物分析和质控的完整平台；参与建立了研发中心的质量体系，为药物发现和 CMC 项目的顺利推进提供质量保障。

(7) 卢海，男，1977年生，中国国籍，无境外永久居留权，毕业于南京大学，临床医学专业硕士，从事内分泌领域临床工作及医学事务工作共计近15年，2003年8月至2009年10月任南京大学附属鼓楼医院住院医师、主治医师，2010年6月至2010年11月任葛兰素史克（中国）有限公司医学联络官，2010年11月至2012年8月任默沙东（中国）有限公司医学顾问，2012年8月至2018年9月任赛诺菲（中国）有限公司医学部胰岛素负责人。2018年9月至今任职于公司，现任公司医学部高级医学总监，负责临床试验、医学事务、药物警戒等相关管理工作。卢海先生长期从事糖尿病等领域的医学事务工作，在医学策略制定、医学活动策划及实施、临床试验设计及开展等方面拥有丰富的经验。

(二) 新一届董事会、监事会的选举及高级管理人员的聘任情况，是否发生重大不变化，发生变动的人员，按上述格式准则的要求披露其简要情况。

2020年3月13日，发行人召开第二届董事会第二十九次会议，选举第三届董事会董事候选人；发行人召开第二届监事会第十九次会议，选举第三届监事

会非职工代表监事候选人。

2020年3月13日，发行人召开职工代表大会，选举吴晓星为公司第三届监事会职工代表监事。

2020年3月31日，发行人召开2020年第三次临时股东大会，选举桑会庆、左亚军、CHEN CHUAN、刘军宁为公司第三届董事会董事；选举纪立农、王巍、刘凤委为第三届董事会独立董事；选举谢宗翰、徐卫平为第三届监事会非职工代表监事，与职工代表大会选举的职工代表监事吴晓星共同组成公司第三届监事会。

2020年3月31日，发行人召开第三届董事会第一次会议，选举桑会庆为董事长；聘任左亚军为总经理，聘任张玫萍、DU ZHIQIANG、高宏伟为副总经理，聘任庞正武为财务负责人、董事会秘书。

2020年3月31日，发行人召开第三届监事会第一次会议，选举吴晓星为监事会主席。

发行人新一届董事、监事、高级管理人员未发生变化。

已按照科创板招股说明书格式准则的要求在招股说明书“第五节 发行人基本情况”之“九、发行人董事、监事、高级管理人员及核心技术人员情况”之“(四) 公司董事、监事的提名和选聘情况”中补充披露如下：

1、董事的提名和选聘情况

姓名	职务	提名人	选聘情况	目前任期起止日期
桑会庆	董事长、董事	仁会集团	第二届董事会第二十九次会议/2020年第三次临时股东大会	2020/3/31-2023/3/30
左亚军	董事、总经理	仁会集团	第二届董事会第二十九次会议/2020年第三次临时股东大会	2020/3/31-2023/3/30
刘军宁	董事	仁会集团	第二届董事会第二十九次会议/2020年第三次临时股东大会	2020/3/31-2023/3/30
CHEN CHUAN	董事	仁会集团	第二届董事会第二十九次会议/2020年第三次临时股东大会	2020/3/31-2023/3/30
纪立农	独立董事	仁会集团	第二届董事会第二十九次会议/2020年第三次临时股东大会	2020/3/31-2023/3/30
刘凤委	独立董事	仁会集团	第二届董事会第二十九次会议/2020年第三次临时股东大会	2020/3/31-2023/3/30
王巍	独立董事	仁会集团	第二届董事会第二十九次会议/2020年第三次临时股东大会	2020/3/31-2023/3/30

2、监事的提名和选聘情况

姓名	职务	提名人	选聘情况	目前任期起止日期
吴晓星	监事会主席、 职工代表监事	职工代表 大会	第二届第四次职工代表大会 /2020年第三次临时股东大会	2020/3/31- 2023/3/30
谢宗翰	监事	仁会集团	第二届监事会第十九次会议 /2020年第三次临时股东大会	2020/3/31- 2023/3/30
徐卫平	监事	仁会集团	第二届监事会第十九次会议 /2020年第三次临时股东大会	2020/3/31- 2023/3/30

高级管理人员的聘任情况详见第（一）问的披露。

二、发行人说明

（一）报告期内担任财务负责人的具体人员姓名、简历，申报前更换财务负责人的原因，更换财务负责人后的工作交接情况，对公司财务核算工作带来的影响

发行人报告期内 2017 年 1 月至 2019 年 12 月初，公司财务负责人为左亚军。2019 年 12 月，经 2019 年 12 月 9 日第二届董事会第二十六次会议审议通过，公司聘请庞正武担任公司财务负责人。

左亚军和庞正武的简历详见“一、发行人披露”中第（一）题的回复。

发行人为进一步加强财务管理工作，充实财务管理力量，同时也为了使公司总经理左亚军女士能有更多精力专注于公司全面管理，特聘请在经济、财务、管理等方面具有丰富经验的庞正武先生担任财务负责人。财务负责人更换后，完成了岗位职责、会计资料、税务资料、重大财务问题等事项的交接或对接，相关交接工作顺利进行。除负责人变更外，发行人财务工作未发生其他重大变化，未对发行人正常财务核算工作产生不利影响。发行人聘请的天健会计师事务所（特殊普通合伙）对公司 2016-2019 年 9 月和 2019 年度的财务数据出具了标准无保留意见的审计意见，天健会计师还出具了内部控制鉴证报告。

（二）2019 年 5 月至 12 月董事会秘书的人员任职情况

2019 年 5 月，发行人原董事会秘书汪瑶因家庭原因从公司离职，并辞去公司董事会秘书职务。2019 年 12 月，发行人董事会第二十六次会议聘任庞正武为公司董事会秘书。

根据发行人《董事会秘书工作细则》第十六条“董事会秘书空缺期间，公

司应当指定一名董事或者高级管理人员代行董事会秘书的职责，同时尽快确定董事会秘书的人选。公司指定代行董事会秘书职责的人员之前，由董事长代行董事会秘书职责。董事会秘书空缺时间超过 3 个月的，董事长应当代行董事会秘书职责，直至公司聘任新的董事会秘书”的规定，前任董事会秘书离职后，发行人积极寻找确定新的董事会秘书人选；期间相应的董事会秘书职责，由发行人董事长桑会庆代行。因此，2019 年 5 月至 12 月期间发行人董事会秘书职责一直由董事长桑会庆代行。

（三）离任的董事、高管的具体离职原因

报告期内，董事、高级管理人员离职/离任的相关情况如下：

序号	姓名	原担任职务	离职/离任时间	主要离职/离任原因
1	丁满生	质量总监	2017 年 2 月	个人职业发展考虑
2	郭妮妮	董事会秘书	2017 年 9 月	个人职业规划
3	丁晓刚	副总经理	2019 年 1 月	个人职业发展考虑
4	汪瑶	董事会秘书	2019 年 5 月	家庭原因
5	俞二牛	董事	2019 年 10 月	年龄（70 周岁）原因
6	伍登熙	董事	2019 年 10 月	因年龄（74 周岁）原因不再任公司董事，但仍为公司高级顾问

（四）两次申报认定的核心技术人员存在较大差异的原因，原核心技术人员的去向，是否对发行人的持续创新能力造成重大不利影响

1、核心技术人员的认定依据

2014 年，公司认定核心技术人员时，由于新三板对核心技术人员的认定并无明确标准，公司认定核心技术人员时主要考虑：是否在研发或技术部门、在公司岗位级别、在工作岗位中所起的作用和表现及工作年限等。

2019 年，公司认定核心技术人员时，参考了《上海证券交易所科创板股票发行上市审核问答》的相关认定要求，其依据的考核标准主要包括：是否在研发或技术部门、在公司岗位级别、在工作岗位中所起的作用和表现、目前参与的研发管线或负责的技术工作、学历背景、工作经验、加入公司的时间等。2019 年认定时，经综合评定确定核心技术人员候选名单，并经过相关会议审议后最终认定相关人员为公司核心技术人员。

2、两次申报认定的核心技术人员存在较大差异的原因

发行人是一家从事创新生物药研发的高技术企业，自成立以来，持续引进和培养高质量科技人才队伍，确保企业按照战略目标持续发展。发行人在《招股说明书》中披露的核心技术人员，与公司在《公开转让说明书》中披露的核心技术人员有一定差异，差异主要原因如下：

(1) 发行人研发实力增强，公司提高核心技术人员认定标准。公司核心技术人员认定时间间隔 5 年多，在此期间，公司在研发方面取得了不断发展和突破，研发人员结构和层级不断优化。从人员结构看，2013 年年末，公司研发人员共 37 人，其中硕士 11 人，博士 2 人；2019 年年末，公司研发人员共 67 人，其中，硕士 34 人，博士 14 人。公司研发团队规模和质量大幅提高，研发实力大大增强，并逐步实现了“自主、完整且成体系”的发展目标。在这一背景下，发行人根据业务实际情况，调整了核心技术人员的认定标准。在认定核心技术人员时，重点考察相关人员学历背景、工作经验、在公司负责的岗位重要性、工作表现、目前参与的研发管线或负责的技术工作、加入公司的时间等因素，并由此综合评定确定的核心技术人员候选名单，并经过相关会议审议最终认定相关人员。可见，调整和提高核心技术人员认定标准，反映了公司研发实力不断增强的客观实际，有利于公司未来发展。

(2) 核心产品研发不断突破，新增适应症研发项目不断推进。以公司主要产品贝那鲁肽注射液为例，近年来，发行人一方面开展了大量贝那鲁肽上市后研究及糖尿病适应症的拓展研究，另一方面也积极推动贝那鲁肽在治疗肥胖/超重和 NAFLD/NASH 等疾病的新增适应症研究。因此，为适应核心产品研发的需要，公司核心产品的研发团队有所扩充和提升，相应核心技术人员也有所调整。

(3) 发行人研发管线不断扩充，要求核心技术人员的专业构成和专长领域更加多样化。前次认定时，发行人主要聚焦于谊生泰的上市和工艺开发工作；而随着谊生泰的上市，发行人研发管线大大增加。发行人在大力推进内分泌和代谢领域研发项目的同时，加大了对肿瘤和心血管领域新药研发的投入，因此核心技术人员也纳入了相应领域的关键人才。

(4) 技术发展和药证注册标准提高。近年来，全球生物技术领域加速发展，

结构生物学、转化医学、计算科学大量运用到新药开发之中；同时，中国新药定义及注册标准与国际全面接轨。这些因素促使发行人对核心技术人员的认定标准进行了优化。

(5) 原认定的核心技术人员多数仍在公司任职，部分员工因岗位调整、年龄原因退休以及个人原因离职导致了相关人员变动。

综上，近年来发行人研发团队发展壮大并逐步形成体系，研发实力大大增强。发行人为适应产品研发、业务管线整体发展和行业发展要求，提升了核心技术人员认定标准，因此两次人员认定存在一定差异。

3、核心技术人员变化情况

发行人 2014 年申请在全国中小企业股份转让系统挂牌时认定张玫萍、夏晶、熊春林、张贤华、许明、蔡永青、陶青萍、戚继南、贺云霞、陈群峰、代虎为公司核心技术人员。截至第二次认定时，张玫萍（已退休，为返聘人员）、夏晶、熊春林、张贤华、许明、蔡永青目前仍在公司工作；陶青萍、戚继南、贺云霞、陈群峰、代虎因个人原因陆续从公司离职。2014 年在公司任职的主要人员目前任职及其去向情况详见下表：

序号	姓名	2014 年担任职务	目前任职或去向
1	左亚军	董事、总经理	董事、总经理
2	张玫萍	副总经理	副总经理，注册部负责人
3	夏晶	研发中心部门经理	总经理助理、药学部总监
4	熊春林	研发中心纯化主管	药学部高级经理
5	张贤华	研发部高级专员	创新中心高级研究员
6	许明	任原液车间副主任	生产总监
7	蔡永青	质量管理部经理	质量控制部经理
8	陶青萍	质量总监	离职
9	戚继南	生产运行部经理	离职
10	贺云霞	研发部制剂主管	离职
11	陈群峰	新药事务部副主管	离职
12	代虎	质控部主管	离职

发行人本次申请发行上市中根据公司最新研发情况对核心技术人员认定进行调整，认定左亚军、夏晶、熊春林、DU ZHIQIANG、马彦彬、卢海和谢传辉为

核心技术人员。上述人员中，DU ZHIQIANG、马彦彬、卢海和谢传辉具体情况如下：

DU ZHIQIANG 现任公司副总经理，创新中心负责人，负责肿瘤、心血管和代谢性疾病领域的创新生物药的靶点选择、临床前概念验证等工作。

马彦斌现任公司创新中心副总监，主要负责代谢、心血管和肿瘤相关领域创新生物药的发现，建立和完善差异化的新药发现技术平台等工作。

卢海现任公司医学部高级医学总监，主要负责临床试验、医学事务、药物警戒等相关管理工作。

谢传辉现任公司药学部质量总监，负责建立涵盖结构表征、功能和活性分析、质控和放行、稳定性研究的蛋白和多肽类药物分析和质控的完整平台，建立研发中心的质量体系，为药物发现和 CMC 项目提供质量保障等工作。

4、是否对发行人的持续创新能力造成重大不利影响

由前述分析可知，前次发行人认定的核心技术人员仍有多人在公司继续任职，并未对公司持续创新能力造成重大不利影响。同时，本次认定的核心技术人员是公司根据企业发展需要进行的认定。发行人两次认定的核心技术人员存在较大差异是在发行人研发实力增强、公司提高核心技术人员认定标准、业务和研发管线不断发展的实际背景下产生的，两次认定均具有其合理性。核心技术人员的变化有利于发行人的持续创新，未对发行人持续创新能力造成重大不利影响。

（五）报告期内发行人董事、高级管理人员及核心技术人员变动对公司生产经营的影响

1、发行人董事 2017 年至 2019 年期间变动

2017 年 2 月 8 日，仁会生物召开 2017 年第一次临时股东大会，选举桑会庆、俞二牛、刘军宁、伍登熙、左亚军为公司第二届董事会董事，任期三年，自股东大会通过之日起计算。

2019 年 3 月 12 日，仁会生物召开 2019 年第二次临时股东大会，选举纪立农、王巍、刘凤委为公司独立董事。

2019年10月11日，伍登熙、俞二牛因个人原因辞去董事职务。

2019年10月30日，仁会生物召开2019年第五次临时股东大会，选举 CHEN CHUAN 为董事。

2、发行人高级管理人员 2017 年至 2019 年期间变动

2017年2月7日，仁会生物原质量总监丁满生因个人职业发展原因自公司离职，并辞去质量总监职务。

2017年9月15日，仁会生物原董事会秘书郭妮妮因个人职业规划原因自公司离职，并辞去董事会秘书职务。2017年12月7日，仁会生物召开第二届董事会第六次会议，聘请汪瑶为公司董事会秘书，任期自董事会通过之日起至第二届董事会届满之日止。

2019年1月26日，仁会生物原分管生产的副总经理丁晓刚因个人职业发展原因自公司离职，并辞去副总经理职务。

2019年5月10日，仁会生物原董事会秘书汪瑶因家庭原因自公司离职，并辞去董事会秘书职务。

2019年12月9日，仁会生物召开第二届董事会第二十六次会议，聘任庞正武为公司财务负责人、董事会秘书。

3、发行人核心技术人员 2017 年至 2019 年期间变动

发行人2014年申请股转系统挂牌时曾经认定过核心技术人员，截至2017年仍在任的核心技术人员为张玫萍、夏晶、熊春林、张贤华、许明、蔡永青。

公司本次核心技术人员名单经公司第二届董事会第二十四次会议、第二十六次会议，第二届监事会第十三次会议、第十六次会议和2019年第五次临时股东大会、2019年第七次临时股东大会审议通过。

截至目前，发行人共有7名核心技术人员，分别为左亚军、DU ZHIQIANG、夏晶、马彦彬、熊春林、卢海、谢传辉，其中 DU ZHIQIANG、卢海为2018年加入公司，马彦彬为2019年加入公司，其余均为2018年之前加入公司。

4、相关人员变动对公司的影响

发行人报告期内董事、高级管理人员、核心技术人员虽然有一定的变动，但公司核心团队没有发生变动。公司董事、高级管理人员、核心技术人员的变动属于正常经营范围内的人员流动变动，相关工作顺利交接，公司也引入了新的高层次人才，公司主营业务没有发生变化，报告期内公司研发、生产、销售等业务经营活动得到了持续快速地发展。因此，发行人报告期内的董事、高级管理人员及核心技术人员变动未发生重大不利变化，也未影响公司正常生产经营。

(六) 结合报告期内董事、高管及核心技术人员的变动情况，按照《上海证券交易所科创板股票发行上市审核问答》问答 6 的要求，说明发行人最近 2 年内董事、高管及核心技术人员是否发生重大不利变化

1、发行人最近 2 年内董事、高级管理人员及核心技术人员变动情况汇总如下：

职务	最近 2 年期初人员	新增人员	减少人员	最近 2 年期末人员
董事	桑会庆 左亚军 伍登熙 俞二牛 刘军宁	CHEN CHUAN 纪立农 王巍 刘凤委	伍登熙（辞去董事职务，但仍担任公司高级顾问） 俞二牛（辞去董事职务）	桑会庆 左亚军 刘军宁 CHEN CHUAN 纪立农 王巍 刘凤委
高级管理人员	左亚军 张玫萍 高宏伟 丁晓刚 汪瑶	DU ZHIQIANG 庞正武	丁晓刚（离职） 汪瑶（离职）	左亚军 张玫萍 高宏伟 DU ZHIQIANG 庞正武
核心技术人员	张玫萍 夏晶 熊春林 张贤华 许明 蔡永青（注）	左亚军 DU ZHIQIANG 马彦彬 卢海 谢传辉	张玫萍（退休返聘，仍担任公司副总经理） 张贤华（仍在职） 许明（仍在职） 蔡永青（仍在职）	左亚军 夏晶 熊春林 DU ZHIQIANG 马彦彬 卢海 谢传辉

注：公司 2014 年首次认定核心技术人员时将张玫萍、夏晶、熊春林、张贤华、许明、陶青萍、蔡永青、戚继南、贺云霞、陈群峰、代虎认定为核心技术人员，截至 2018 年期初仍在职的核心技术人员为张玫萍、夏晶、熊春林、张贤华、许明、蔡永青。

2、最近 2 年内公司原董事伍登熙、俞二牛因年龄原因辞去董事职务，后续公司补选 1 名董事，同时为了进一步完善公司治理结构，促进公司规范运作，建立了独立董事制度，增选 3 名独立董事，客观上有利于公司规范治理和经营

管理。

最近 2 年内原核心技术人员张玫萍办理了退休返聘。同时，公司的战略布局正以内分泌为核心逐渐扩展至内分泌、心血管和肿瘤三大领域。随着研发需求提高，公司引进了一批教育背景更好、研发或临床经验更丰富的科研人才，调整了核心技术人员认定标准，核心技术人员也发生了相应变动。

3、最近 2 年内离职或变更董事、高级管理人员及核心技术人员职务的合计 7 人（不含退休返聘并仍担任公司副总经理的张玫萍），占公司最近 2 年内全部董事、高级管理人员及核心技术人员总数的 30.43%；其中，所有减少人员中，目前不在公司担任职务的仅 3 人，占比 13.04%；最近 2 年内新增董事、高级管理人员及核心技术人员合计 9 人，占公司最近 2 年内全部董事、高级管理人员及核心技术人员总数的 39.13%。

上述人员变动主要是基于公司完善治理结构，促进公司规范运作，建立独立董事制度，以及进一步提升治理水平、研发水平，引入新人才，充实管理、研发力量和个别员工因个人原因离职等综合原因导致。公司核心团队未发生重大不利变化，人员变动未对公司生产经营产生重大不利影响。

子问题 1.2

根据招股说明书披露，公司分别于 2018 年 3 月、2018 年 9 月和 2019 年 3 月引进 DU ZHIQIANG、卢海和马彦彬三位核心技术人员。

请发行人说明：（1）结合上述核心技术人员在同行业公司 and 科研院所的任职履历与职务发明情况、上述人员与之前任职机构之间存在的竞业禁止协议、保密协议等情形，说明上述人员在发行人处任职是否违反其与之前任职机构间的协议，是否存在纠纷或潜在纠纷；（2）核心技术人员薪酬与同地区同行业公司的比较情况，卢海为医学部高级医学总监，薪酬低于药学部高级经理的原因。

【回复】

(一) 结合上述核心技术人员在同行业公司 and 科研院所的任职履历与职务发明情况、上述人员与之前任职机构之间存在的竞业禁止协议、保密协议等情形，说明上述人员在发行人处任职是否违反其与之前任职机构间的协议，是否存在纠纷或潜在纠纷；

发行人律师根据 DU ZHIQIANG、卢海和马彦彬出具的调查表、访谈说明，与发行人的劳动合同等资料，DU ZHIQIANG、卢海和马彦彬在前单位的任职相关情况如下：

姓名	前任职单位名称	前单位所任职务	前单位离职时间	是否存在离职后竞业禁止义务	与前单位保密协议或类似条款	在前单位授权职务发明	入职仁会生物时间
DU ZHIQIANG	诺华（中国）生物医学研究有限公司	高级科学家	2012年11月	无	是	无	2018年3月
	强生（上海）医疗器械有限公司	资深科学家	2014年1月	无	是	无	
	安进生物医药研发（上海）有限公司	生物标记物负责人	2018年3月	无	是	无	
卢海	南京大学附属鼓楼医院	主治医师	2009年10月	无	是	无	2018年9月
	葛兰素史克（中国）有限公司	医学联络官	2010年6月	无	是	无	
	默沙东（中国）有限公司	HAS医学顾问	2012年8月	无	是	无	
	赛诺菲（中国）有限公司	高级医学经理	2018年9月	无	是	无	
马彦彬	金斯瑞生物科技有限公司	高级研究员	2013年12月	无	是	无	2019年3月
	伯乐（上海）生命科学研发有限公司	单抗项目团队负责人	2014年5月	无	是	无	
	安进生物医药研发（上海）有限公司	研究员	2019年3月	无	是	无	

截至目前，DU ZHIQIANG、卢海和马彦彬自入职发行人以来尚不存在职务发明的情形，其目前在发行人从事的工作均系利用发行人的物资技术条件完成，不存在利用原单位商业秘密、管理秘密、技术秘密、知识产权和资金、设备、技术资料等物资技术条件资源的情况。

根据对 DU ZHIQIANG、卢海和马彦彬的访谈，上述人员与原任职单位在劳动

合同中约定了相关保密条款。截至目前，其均遵守与前任职单位之间约定的保密义务，不存在泄露原任职单位秘密的情形，其在仁会生物任职不违反与原任职单位约定的保密义务，与原任职单位之间不存在关于保密事项的纠纷或潜在纠纷。

根据发行人律师对 DU ZHIQIANG、卢海、马彦彬的访谈，其确认不存在自前任职单位离职后的竞业禁止义务，其在仁会生物任职不会导致与原任职单位之间发生关于竞业限制等事项的纠纷或潜在纠纷。同时通过核查三位核心技术人员报告期内的主要银行流水，未发现其存在自前任职单位离职后领取前任职单位发放竞业限制津贴或补偿金的情形。

经检索中国裁判文书网（<http://wenshu.court.gov.cn>）、中国执行信息公开网（综合被执行人）（<http://zxgk.court.gov.cn/zhzxgk/>）等相关网站并查询核心技术人员的《个人征信报告》，未发现 DU ZHIQIANG、卢海和马彦彬与原任职单位之间存在涉及保密、竞业限制或禁止的诉讼、仲裁或其他纠纷。

根据发行人出具的《关于核心技术的相关说明》：“公司与核心技术人员、其他研发人员以及其他机构不存在纠纷，公司与研发人员存在保密约定，并在《员工手册》和《劳动合同》中进行了相关知识产权归属进行了规定，不存在通过核心技术人员获取该核心技术人员原任职单位相关商业秘密或技术的情形，本公司与核心技术人员原任职单位之间不存在侵犯知识产权或其他相关权益的纠纷或潜在纠纷。”

综上，DU ZHIQIANG、卢海和马彦彬不存在违反竞业禁止协议、保密协议等情形，其在发行人处任职不会违反其与之前任职机构间的协议，DU ZHIQIANG、卢海和马彦彬与其之前任职单位之间不存在纠纷或潜在纠纷。

（二）核心技术人员薪酬与同地区同行业公司的比较情况，卢海为医学部高级医学总监，薪酬低于药学部高级经理的原因。

1、核心技术人员薪酬与同地区同行业公司的比较情况

（1）发行人目前核心技术人员在报告期内的薪酬明细如下：

姓名	职务	入职时间	2019年（万元）	2018年（万元）	2017年（万元）
左亚军	董事、总经理	2002.06	155.36	145.20	138.00

姓名	职务	入职时间	2019年(万元)	2018年(万元)	2017年(万元)
夏晶	药学部总监、总经理助理	2003.07	62.16	49.00	57.50
DU ZHIQIANG	副总经理	2018.03	138.28	104.38	-
马彦彬	创新中心副总监	2019.03	58.85	-	-
熊春林	药学部高级经理	2006.05	37.66	33.25	30.25
谢传辉	药学部质量总监	2016.11	57.16	47.56	44.43
卢海	医学部高级医学总监	2018.09	124.16	27.31	-
合计			633.63	406.70	270.18
人均			90.52	67.78(注)	67.55

注：发行人核心技术人员 2018 年度人均薪酬略高于 2017 年度薪酬原因主要是 2018 年度新入职两位核心技术人员，领取的薪酬均非完整的全年薪酬。扣除上述因素，最近 3 年发行人核心技术人员平均薪酬稳步上升。

(2) 同地区同行业可比公司核心技术人员薪酬

根据公开披露的招股说明书等资料，同地区同行业可比公司的核心技术人员最近两年薪酬情况如下：

公司名称	核心技术人员人数	2019年核心技术人员薪酬总额(万元)	2019年度核心技术人员人均薪酬(万元)	2018年度核心技术人员薪酬总额(万元)	2018年度核心技术人员人均薪酬(万元)
上海赛伦生物技术股份有限公司	4	未披露	-	202.61	50.65
上海昊海生物科技股份有限公司	13	823.76	63.37	816.07	62.77
申联生物医药(上海)股份有限公司	4	397.21	99.30	384.26	96.07
上海复旦张江生物医药股份有限公司	8	1,311.80	163.98	1,110.40	138.80

综上，报告期内，与同地区同行业可比公司核心技术人员薪酬相比，发行人核心技术人员的薪酬水平在正常的薪酬区间内，不存在显著低于同地区同行业其他公司的情形。

2、卢海为医学部高级医学总监，薪酬低于药学部高级经理的原因

发行人核心技术人员的薪酬由基本工资、奖金或津贴组成。经核查，卢海 2018 年 9 月 18 日入职发行人，自 2018 年 10 月开始在发行人领取工资，其 2018 年应发薪酬合计 27.31 万元，薪酬期间为 2018 年 9 月 18 日至 2018 年 12 月 31 日；熊春林 2018 年应发薪酬合计 33.25 万元，薪酬期间为 2018 年 1 月 1 日至 2018 年

12月31日。

因此，卢海作为发行人医学部高级医学总监，其2018年度入职时间短，导致2018年度薪酬低于药学部高级经理。

问题 2. 关于股权转让

子问题 2.1

根据招股说明书披露，公司于2014年7月起至今在股转系统挂牌。2014年9月至2019年10月，公司进行了六次增资。请发行人补充披露：按照《上海证券交易所科创板股票发行上市审核问答（二）》第2个问答的要求，补充披露最近一年新增股东的基本信息。

请发行人补充说明：（1）发行人于股转系统历次增资的定价依据，2015年2月增资价格较低的原因及合理性；（2）报告期内前十名股东股权变动情况；（3）发行人于股转系统停牌后的股权结构，发行人申报后是否存在通过增资或股权转让方式产生新股东的情形；（4）发行人现有股东是否具备法律、法规规定的股东资格，发行人直接和间接股东是否存在委托持股、对赌协议等特殊协议或利益输送安排，本次发行中介机构负责人及其签字人员与发行人股东是否存在亲属关系、关联关系。发行人股东间存在较多关联关系，请保荐机构、发行人律师对关联关系是否已完整披露进行核查，并发表明确核查意见。

【回复】

一、发行人披露

2019年9月，经证监会审核同意及股转系统备案，发行人向北信瑞丰基金—桑康乔—北信瑞丰基金悦诚单一资产管理计划、北信瑞丰基金—胡野碧—北信瑞丰基金百瑞113号单一资产管理计划、中互体育文化发展（北京）有限公司、陆卫东、张凤银、陶森、许文泽、桑会庆合计发行普通股1,034.7万股，股票发行价格为25元/股。其中，以审议该次股票发行的发行人2019年第一次临时股东大会的股权登记日（2019年1月15日）为基准，桑会庆为发行人实际控制人、原股东，其余参与此次定向发行的认购对象为最近一年新增股东。

发行人已在招股说明书“第五节 发行人基本情况”之“八、发行人股本情况”之“(五) 最近一年新增股东情况”中补充披露如下：

最近一年通过定向发行股票新增股东的基本信息如下：

(1) 北信瑞丰基金—桑康乔—北信瑞丰基金悦诚单一资产管理计划

北信瑞丰基金—桑康乔—北信瑞丰基金悦诚单一资产管理计划，管理人为北信瑞丰基金管理有限公司，已于 2019 年 8 月 20 日完成资产管理计划备案（产品编号：SGZ950）。北信瑞丰基金—桑康乔—北信瑞丰基金悦诚单一资产管理计划的全部份额由桑康乔持有，桑康乔系发行人实际控制人桑会庆之弟。

截至目前，管理人北信瑞丰基金管理有限公司的基本情况如下：

公司名称	北信瑞丰基金管理有限公司
法定代表人	李永东
注册资本	人民币 17,000 万元
公司类型	有限责任公司（外商投资企业与内资合资）
住所	北京市怀柔区九渡河镇黄坎村 735 号
营业期限	2014 年 3 月 17 日至长期
经营范围	基金募集、基金销售、特定客户资产管理、资产管理和中国证监会许可的其他业务。（企业依法自主选择经营项目，开展经营活动；依法须经批准的项目，经相关部门批准后依批准的内容开展经营活动；不得从事本市产业政策禁止和限制类项目的经营活动。）

北信瑞丰基金管理有限公司于 2014 年 3 月 21 日取得证监会核发的《基金管理资格证书》(A092)，于 2018 年 1 月 2 日取得证监会核发的《经营证券期货业务许可证》(流水号：000000011820)，业务范围包括公开募集证券投资基金管理、基金销售、特定客户资产管理。

(2) 陆卫东，男，1966 年 7 月出生，中国国籍，无境外永久居留权。

(3) 中互体育文化发展（北京）有限公司

截至目前，中互体育文化发展（北京）有限公司的基本情况如下：

公司名称	中互体育文化发展（北京）有限公司
法定代表人	刘学恒
注册资本	人民币 3,000 万元
公司类型	有限责任公司（台港澳法人独资）

公司名称	中互体育文化发展（北京）有限公司
住所	北京市朝阳区朝阳体育中心东侧路甲 518 号平房商务会馆 D 座二层 207
营业期限	2016 年 5 月 10 日至 2036 年 5 月 9 日
经营范围	体育活动策划；商务信息咨询；体育场馆管理；体育用品研发与批发；投资咨询；技术开发、技术服务、技术咨询、技术转让；销售建筑材料（不含砂石及其制品）；货物进出口、技术进出口、代理进出口（涉及配额许可管理，专项规定管理的商品按照国家有关规定办理）；出租办公用房；物业管理。（依法须经批准的项目，经相关部门批准后依批准的内容开展经营活动。）
控股股东	北京体育文化产业集团有限公司（01803.HK）持股 100%
实际控制人	北京市国有资产监督管理委员会

(4) 北信瑞丰基金—胡野碧—北信瑞丰基金百瑞 113 号单一资产管理计划，管理人为北信瑞丰基金管理有限公司，已于 2019 年 8 月 20 日完成资产管理计划备案（产品编码：SGZ949）。北信瑞丰基金—胡野碧—北信瑞丰基金百瑞 113 号单一资产管理计划的全部份额为胡野碧持有。胡野碧，男，1963 年 6 月出生，中国国籍，香港居民。

(5) 张凤银，女，1942 年 11 月出生，中国国籍，无境外永久居留权。

(6) 许文泽，男，1963 年 6 月出生，中国国籍，无境外永久居留权。

(7) 陶森，男，1971 年 8 月出生，中国国籍，无境外永久居留权。

二、发行人说明

(一) 发行人于股转系统历次增资的定价依据，2015 年 2 月增资价格较低的原因及合理性

1、发行人于股转系统历次增资的定价依据

发行人于股转系统总共进行六次增资，历次增资的价格及定价依据如下：

序号	时间	增资方式	增资价格 (元/股)	定价依据
1	2014 年 10 月， 第一次增资	定向发行	25	综合考虑发行人所处行业、成长性、最近一期融资价格等多种因素，并与投资者进行充分沟通后最终确定
2	2015 年 1 月， 第二次增资	定向发行	25	发行人与投资人进行充分沟通后最终确定，充分考虑发行人未来市场发展及规模发展所带来的增长等因素
3	2015 年 2 月， 第三次增资	定向发行	22.5	引入股转系统做市商，充分考虑发行人未来市场发展及规模发展所带来的增长等因素，与做市商协商后确定价格

序号	时间	增资方式	增资价格 (元/股)	定价依据
4	2015年6月，第四次增资	定向发行	25	发行人与投资人进行充分沟通后最终确定，充分考虑发行人未来市场发展及规模发展所带来的增长等因素
5	2016年6月，第五次增资	资本公积转增股本	1元/股（每10股转增5股，以资本公积5,399.15万元转增53,991,500股）	结合发行人当时的股本规模和经营状况，考虑到发行人未来的发展，同时考虑到增加股票流动性，充实股本
6	2019年9月，第六次增资	定向发行	25	综合考虑了发行人所处行业、目前经营状况、未来发展情景、市盈率等多种因素，并与潜在投资者沟通的基础上最终确定

2、2015年2月增资价格较低的原因及合理性

2015年1月12日，发行人召开2015年第一次临时股东大会，同意发行750万股股票，每股发行价格为22.5元，募集资金16,875万元，其中增加注册资本750万元，剩余16,125万元计入资本公积。本次发行完成后，公司注册资本增至10,398.3万元。本次发行对象及明细如下：

序号	名称	认购数量（万股）	出资金额（万元）	新增注册资本（万元）
1	中信证券股份有限公司	250.00	5,625.00	250.00
2	东方证券股份有限公司	500.00	11,250.00	500.00
合计		750.00	16,875.00	750.00

本次发行的对象是经股转系统备案具有做市商资格的证券公司。发行人本次增资主要是为了将股票交易方式变更为做市转让，本次增资价格参考发行人前次定向发行价格，考虑到此次增资目的具有一定特殊性，经发行人与做市商协商，本次增资价格较发行人前次定向发行价格略低，属于正常范围，能够反映发行人股票当时的市场价格及公允价格，具有合理性。

（二）报告期内前十名股东股权变动情况

发行人股票挂牌并公开转让申请于2014年7月17日获得股转系统公司同意，并于2014年8月11日起在股转系统挂牌并公开转让。

根据中登公司北京分公司提供的发行人截至2016年至2019年每年年末以及2020年4月14日的《全体证券持有人名册》，发行人报告期内前十名股东及其变化情况如下：

1、截至 2016 年末的前十名股东

序号	股东	持股数量 (股)	持股比例 (%)
1	仁会集团	79,251,000	48.9281
2	桑会庆	29,821,500	18.4112
3	桑东君(注)	12,304,500	7.5966
4	王一帆(注)	6,186,000	3.8191
5	北京航天产业投资基金(有限合伙)	4,500,000	2.7782
6	上海高达资产管理有限公司-高达资产-仁会生物1号私募投资基金	2,025,000	1.2502
7	东方证券股份有限公司做市专用证券账户	1,641,500	1.0134
8	梁灼平	1,550,500	0.9572
9	魏振勇	1,430,500	0.8832
10	罗会云	1,200,000	0.7409
	合计	139,910,500	86.3781

注：桑东君系实际控制人桑会庆之子；王一帆系实际控制人桑会庆的外甥女。

2、截至 2017 年末的前十名股东

序号	股东	持股数量 (股)	持股比例 (%)
1	仁会集团	79,251,000	48.9281
2	桑会庆	29,853,500	18.4310
3	桑东君	12,304,500	7.5966
4	王一帆	5,285,000	3.2629
5	北京航天产业投资基金(有限合伙)	4,500,000	2.7782
6	东方证券股份有限公司做市专用证券账户	2,422,500	1.4956
7	上海高达资产管理有限公司-高达资产-仁会生物1号私募投资基金	2,006,000	1.2385
8	魏振勇	1,537,500	0.9492
9	梁灼平	1,519,500	0.9381
10	曾慧兰	1,202,000	0.7421
	合计	139,881,500	86.3603

3、截至 2018 年末的前十名股东

序号	股东	持股数量 (股)	持股比例 (%)
1	仁会集团	79,251,000	48.9281
2	桑会庆	29,896,500	18.4575

序号	股东	持股数量 (股)	持股比例 (%)
3	桑东君	12,304,500	7.5966
4	北京航天产业投资基金(有限合伙)	4,500,000	2.7782
5	上海高达资产管理有限公司-高达资产-仁会生物1号私募投资基金	2,006,000	1.2385
6	北京市融成源投资有限公司	2,000,000	1.2348
7	王一帆	1,736,000	1.0718
8	东方证券股份有限公司做市专用证券账户	1,709,750	1.0556
9	桑会云(注)	1,562,500	0.9647
10	魏振勇	1,531,500	0.9455
	合计	136,497,750	84.2713

注：桑会云系实际控制人桑会庆姐姐。

4、截至2019年末的前十名股东

序号	股东	持股数量 (股)	持股比例 (%)
1	仁会集团	79,251,000	45.9902
2	桑会庆	43,080,500	25.0001
3	北京航天产业投资基金(有限合伙)	4,500,000	2.6114
4	北信瑞丰基金-桑康乔-北信瑞丰基金悦诚单一资产管理计划	3,787,000	2.1976
5	上海高达资产管理有限公司-高达资产-仁会生物1号私募投资基金	2,006,000	1.1641
6	北京市融成源投资有限公司	2,000,000	1.1606
7	北京新正泰投资有限公司	1,776,500	1.0309
8	梁灼平	1,545,500	0.8969
9	桑会云	1,519,500	0.8818
10	长城证券股份有限公司做市专用证券账户	1,355,000	0.7863
	合计	140,821,000	81.7199

5、截至2020年3月31日的前十名股东

序号	股东	持股数量 (股)	持股比例 (%)
1	仁会集团	79,251,000	45.9902
2	桑会庆	43,272,500	25.1115
3	北京航天产业投资基金(有限合伙)	4,500,000	2.6114
4	北信瑞丰基金-桑康乔-北信瑞丰基金悦诚单一资产管理计划	3,787,000	2.1976

序号	股东	持股数量 (股)	持股比例 (%)
5	北京市融成源投资有限公司	2,000,000	1.1606
6	北京新正泰投资有限公司	1,776,500	1.0309
7	桑会云	1,579,500	0.9166
8	梁灼平	1,545,500	0.8969
9	上海高达资产管理有限公司—高达资产—仁会生物1号私募投资基金	1,368,000	0.7939
10	长城证券股份有限公司做市专用证券账户	1,346,000	0.7811
	合计	140,426,000	81.4907

(三) 发行人于股转系统停牌后的股权结构，发行人申报后是否存在通过增资或股权转让方式产生新股东的情形

1、发行人于股转系统停牌后的股权结构

根据发行人于2020年1月15日披露的《关于筹划重大事项股票暂停转让公告》，发行人股票自2020年1月16日起在股转系统暂停转让。根据中登公司北京分公司提供的发行人截至2020年1月15日收市后的《全体证券持有人名册》，发行人停牌后的股权结构如下：

序号	股东	持股数量 (股)	持股比例 (%)
1	仁会集团	79,251,000	45.9902
2	桑会庆	43,272,500	25.1115
3	北京航天产业投资基金（有限合伙）	4,500,000	2.6114
4	北信瑞丰基金—桑康乔—北信瑞丰基金悦诚单一资产管理计划	3,787,000	2.1976
5	北京市融成源投资有限公司	2,000,000	1.1606
6	北京新正泰投资有限公司	1,776,500	1.0309
7	桑会云	1,579,500	0.9166
8	梁灼平	1,545,500	0.8969
9	上海高达资产管理有限公司—高达资产—仁会生物1号私募投资基金	1,368,000	0.7939
10	长城证券股份有限公司做市专用证券账户	1,346,000	0.7811
11	其他股东	31,895,500	18.5093
	合计	172,321,500	100.0000

2、发行人申报后是否存在通过增资或股权转让方式产生新股东的情形

根据中登公司北京分公司提供的发行人截至 2020 年 4 月 14 日的《全体证券持有人名册》，发行人共有 411 名在册股东。经申报中介机构访谈发行人前 100 名股东的持股情况（占发行人目前总股本的 97.2134%，小部分持股 1%以下的股东未能联系上），发行人股票已自 2020 年 1 月 16 日股票开市起暂停转让并持续至今，发行人申报后未进行增资或股权转让，亦未收到任何股东关于股权转让等变动的通知。因此，发行人申报后不存在通过增资或股权转让方式产生新股东的情形。

（四）发行人现有股东是否具备法律、法规规定的股东资格，发行人直接和间接股东是否存在委托持股、对赌协议等特殊协议或利益输送安排，本次发行中介机构负责人及其签字人员与发行人股东是否存在亲属关系、关联关系。

1、发行人现有股东具备法律、法规规定的股东资格

根据发行人截至 2020 年 4 月 14 日《全体证券持有人名册》、主要股东的访谈确认、发行人的工商档案等资料，发行人现有 411 名股东，该等股东的股东资格核查情况如下：

（1）发起人股东

发行人的现有股东中，上海仁会生物科技集团有限公司、桑会庆、冯林超、桑会云、何钢、伍登熙、刘丽文、左亚军、孙秀兰、朱志勇、贺云霞、张贤华、严珽、夏晶、桑妍瑶、张玫萍、张纬臣、代虎共计 18 名股东为发行人的发起人股东。

经中介机构访谈主要发起人股东、核查发行人工商登记资料，上述股东不存在不得担任发行人股东的情形。

（2）股份公司阶段（股转系统挂票前）的新增股东

发行人现有股东中，何思垚、贾海辞、刘军宁、李若熙、冯小玲、阎鹏、张建明、耿文祺、符传阳、叶炯超、魏红、刘政贤、汪瑶共计 13 名股东为发行人于股份公司阶段的新增股东。

经中介机构核查该等股东的身份证件、发行人工商登记资料，并对部分股东进行访谈，上述股东不存在不得担任发行人股东的情形。

（3）股转系统挂牌后定向发行的新增股东

发行人现有股东中，罗会云、唐红、李若熙、汪涓、王小英、北京航天产业投资基金（有限合伙）、北信瑞丰基金—桑康乔—北信瑞丰基金悦诚单一资产管理计划、中互体育文化发展（北京）有限公司、北信瑞丰基金—胡野碧—北信瑞丰基金百瑞 113 号单一资产管理计划、陆卫东、张凤银、许文泽、陶森共计 13 名股东为发行人于股转系统挂牌后定向发行股票的新增股东。

经中介机构访谈定向发行新增的大部分股东，并核查该等股东的身份证件、发行人工商登记资料，发行人于股转系统挂牌后的五次定向发行均已取得监管部门出具的核准或备案文件，符合《公司法》《非上市公众公司监督管理办法》《全国中小企业股份转让系统业务规则（试行）》的规定，该等股东均为当时有效的《非上市公众公司监督管理办法》《全国中小企业股份转让系统投资者适当性管理细则（试行）》《全国中小企业股份转让系统投资者适当性管理细则》规定的合格投资者，不存在不得担任发行人股东的情形。

（4）发行人的做市商

发行人现有股东中，长城证券股份有限公司、东方证券股份有限公司、国泰君安证券股份有限公司、中信证券股份有限公司共计 4 名股东为发行人的做市商，经中介机构查询股转系统官方网站，该等机构均为股转系统备案的合格做市商，符合当时有效的《全国中小企业股份转让系统股票转让细则（试行）》《全国中小企业股份转让系统做市商做市业务管理规定（试行）》的要求，不存在不得担任发行人股东的情形。

（5）“三类股东”

中介机构核查了“三类股东”提供的私募基金和资产管理计划备案文件、相关产品合同、产品持有人名册、“三类股东”调查问卷以及相关承诺说明文件，并查询国家企业信用信息公示系统、中国证券基金业协会公示系统等网站，对发行人 11 名“三类股东”的情况进行了核查。经核查：

1) 发行人的 11 名“三类股东”均按照规定办理了私募基金以及资产管理计划的备案程序，已纳入国家金融监管部门的监管。

2) “三类股东”系通过公开市场成为发行人的股东，是股转系统认可的合

格投资者，该等主体对发行人的投资行为符合相关规定的要求。

(6) 其他股东

发行人的其他股东均为符合当时有效的《全国中小企业股份转让系统投资者适当性管理细则（试行）》或《全国中小企业股份转让系统投资者适当性管理细则》关于合格投资者规定，经证券公司营业部开通股转系统交易账户后，通过股转系统二级市场股票交易成为发行人的股东。该等股东作为发行人股东合法有效。

综上，截至目前，发行人现有股东满足相关的法律法规及规范性文件的规定，通过发起设立、定向发行、二级市场交易等方式成为发行人的股东，具备相关法律法规规定的股东资格。

2、发行人直接和间接股东不存在委托持股、对赌协议等特殊协议或利益输送安排

(1) 发行人的控股股东、实际控制人

根据发行人控股股东、实际控制人提供的调查表及中介机构对控股股东、实际控制人的访谈，截至目前，发行人控股股东、实际控制人直接或间接持有的发行人股份不存在委托持股、对赌协议等特殊协议或利益输送安排。

(2) 发行人董事、监事、高级管理人员、核心技术人员

发行人董事、监事、高级管理人员、核心技术人员中，桑会庆、左亚军、刘军宁、张玫萍、夏晶以直接或间接的方式持有发行人股份。根据该等人员填写的调查表，截至目前，其直接或间接持有的发行人股份均系自有，不存在委托持股的情形，也不存在对赌协议等特殊协议或利益输送安排。

(3) 发行人的“三类股东”

经交叉比对发行人控股股东、实际控制人以及发行人董事、监事、高级管理人员出具的近亲属名单及“三类股东”穿透后的出资人名单，并根据“三类股东”的管理人、发行人控股股东、实际控制人以及发行人董事、监事、高级管理人员的确认，发行人控股股东、实际控制人以及发行人董事、监事、高级管理人员及其近亲属在“三类股东”中持有的权益情况如下表所示：

序号	“三类股东”名称	持有人姓名	基金份额比例	与发行人的关系
1	上海高达资产管理有限公司-高达资产-仁会生物1号私募投资基金	桑会庆	100%	实际控制人
2	北信瑞丰基金-桑康乔-北信瑞丰基金悦诚单一资产管理计划	桑康乔	100%	实际控制人的弟弟
3	上海高达资产管理有限公司-高达新兴产业1号私募投资基金	桑会霞	3.9409%	实际控制人的妹妹
4		王一帆	8.3744%	实际控制人的外甥女
5		冯林超	19.7044%	发行人前任董事俞二牛配偶
6		冯京林	2.4631%	发行人前任董事俞二牛配偶的妹妹
7		张建明	7.1429%	控股股东仁会集团的监事
8	北京厚贤投资管理有限公司-厚贤稳健成长一期私募投资基金	王一帆	83.3333%	实际控制人的外甥女
9		张凤银	16.6667%	实际控制人弟弟桑康乔的岳母

除上述披露的情况外，发行人控股股东、实际控制人、董事、监事、高级管理人员及其近亲属不存在其他通过“三类股东”直接或间接持有发行人股份的情形。根据“三类股东”管理人出具的确认文件，其管理的基金持有发行人股份不存在委托持股、对赌协议等特殊协议或利益输送安排。

(4) 发行人其他股东

根据发行人 1%以上股东提供的调查表并经发行人律师访谈发行人在册的前 100 名股东（占发行人目前总股本的 97.2134%，小部分持股 1%以下的股东未能联系上），截至目前，上述已核查股东不存在委托持股、对赌协议等特殊协议或利益输送安排。

综上，截至目前，发行人控股股东、实际控制人、董事、监事、高级管理人员、核心技术人员、“三类股东”及持股 1%以上股东等不存在委托持股、对赌协议等特殊协议或利益输送安排。

3、本次发行中介机构负责人及其签字人员与发行人股东是否存在亲属关系、关联关系

根据中登公司北京分公司出具的《全体证券持有人名册》，保荐机构国泰君安因做市持有发行人股份 629,500 股，占发行人总股本的 0.3653%。此外，保荐机构子公司国泰君安证裕投资有限公司拟参与本次发行战略配售，具体按照上

交所相关规定执行。保荐机构及其相关子公司后续将按要求进一步明确参与本次发行战略配售的具体方案，并按规定提交相关文件。

根据中介机构对发行人持股 1%以上股东、主要发起人股东、“三类股东”等主要股东的访谈以及“三类股东”出具的调查表、各中介机构出具的承诺函，本次发行中介机构负责人及其签字人员与发行人股东不存在亲属关系、关联关系。

三、保荐机构和发行人律师核查

发行人股东间存在较多关联关系，请保荐机构、发行人律师对关联关系是否已完整披露进行核查，并发表明确核查意见

1、核查程序

根据中登公司北京分公司出具的发行人截至 2020 年 4 月 14 日的《全体证券持有人名册》、发行人的书面确认，并经发行人律师核查相关方提供的调查表、对主要股东的访谈、查询国家企业信息信用信息公示系统等公开网站，截至目前，持有发行人 1%以上股份的股东之间以及持有发行人股份的董事、监事、高级管理人员、核心技术人员及其近亲属之间的关联关系如下：

(1) 桑会庆直接持有公司 25.1115%的股份，通过持有控股股东仁会集团 100%股权间接持有公司 45.9902%的股份，通过持有高达 1 号 100%的份额间接持有公司 0.7939%的股份。

控股股东仁会集团持有高达资产 99%的股权，高达资产是股东高达 1 号和高达新兴产业的基金管理人，桑会庆担任高达资产的法定代表人、执行董事和总经理。

(2) 桑康乔系实际控制人桑会庆之弟，桑康乔持有北信瑞丰基金—桑康乔—北信瑞丰基金悦诚单一资产管理计划 100%的份额，股东北信瑞丰基金—桑康乔—北信瑞丰基金悦诚单一资产管理计划持有公司 2.1976%的股份。

桑康乔及其配偶李岸分别持有北京新正泰投资有限公司 18%及 82%股权，股东北京新正泰投资有限公司持有公司 1.0309%的股份。

股东北京新正泰投资有限公司持有北京蛙视通信技术股份有限公司

(831283.OC) 28.0556%的股份，北京蛙视通信技术股份有限公司全资子公司北京蛙视软件技术有限公司持有公司 0.3023%的股份。

(3) 桑会云系实际控制人桑会庆之姐，桑会云持有公司 0.9166%的股份。

(4) 桑会霞系实际控制人桑会庆之妹。桑会霞持有高达新兴产业 3.9409%的份额，高达新兴产业持有公司 0.2623%的股份。

(5) 王一帆系桑会霞之女。王一帆持有北京厚贤投资管理有限公司-厚贤稳健成长一期私募投资基金 83.3333%的份额，北京厚贤投资管理有限公司-厚贤稳健成长一期私募投资基金持有公司 0.1625%的股份；王一帆持有高达新兴产业 8.3744%的份额，高达新兴产业持有公司 0.2623%的股份。

(6) 张凤银系桑康乔之岳母，张凤银直接持有公司 0.2089%的股份；张凤银持有北京厚贤投资管理有限公司-厚贤稳健成长一期私募投资基金 16.6667%的份额，北京厚贤投资管理有限公司-厚贤稳健成长一期私募投资基金持有公司 0.1625%的股份。

(7) 王一帆和张凤银分别持有北京厚贤投资管理有限公司一厚贤稳健成长一期私募投资基金 83.3333%及 16.6667%的份额，其基金管理人为北京厚贤投资管理有限公司，北京新正泰投资有限公司持有北京厚贤投资管理有限公司 85%的股权。

(8) 王小英系桑会庆之配偶的哥哥的配偶，王小英持有公司 0.1488%的股份。

(9) 孙秀兰系公司董事、总经理、核心技术人员左亚军之母，左亚军持有公司 0.1755%的股份，孙秀兰持有公司 0.1747%的股份。

(10) 胡野碧持有北信瑞丰基金—胡野碧—北信瑞丰基金百瑞 113 号单一资产管理计划 100%的份额，北信瑞丰基金—胡野碧—北信瑞丰基金百瑞 113 号单一资产管理计划持有公司 0.4642%的股份；胡野碧为北京体育文化产业集团有限公司（01803.HK）的非执行董事，北京体育文化产业集团有限公司持有中互体育文化发展（北京）有限公司 100%的股权，中互体育文化发展（北京）有限公司持有公司 0.4642%的股份。

(11) 许文泽持有公司 0.0696%的股份，桑康乔与许文泽均为誉宴集团控股有限公司（01483.HK）的执行董事。

(12) 公司前任董事俞二牛之配偶冯林超直接持有公司 0.6311%的股权，持有高达新兴产业 19.7044%的份额；公司前任董事俞二牛配偶的妹妹冯京林持有高达新兴产业 2.4631%的份额，高达新兴产业持有公司 0.2623%的股份。

(13) 发行人董事刘军宁直接持有发行人 0.0810%的股份。

(14) 发行人核心技术人员夏晶直接持有发行人 0.0026%的股份。

(15) 发行人副总经理张玫萍直接持有发行人 0.0013%的股份。

(16) 发行人前任董事伍登熙直接持有发行人 0.1428%的股份。

(17) 发行人前任监事严珽直接持有发行人 0.0111%的股份。

(18) 发行人前任董事会秘书汪瑶直接持有发行人 0.0058%的股份。

(19) 发行人控股股东仁会集团的监事张建明直接持有公司 0.0511%的股份，持有高达新兴产业 7.1429%的份额，高达新兴产业持有公司 0.2623%的股份。

除上述情形外，发行人持股 1%以上的股东及持有发行人股份的董事、监事、高级管理人员、核心技术人员及其近亲属与其他股东之间不存在关联关系。

前述关联关系已在招股说明书“第五节 发行人基本情况”之“八、发行人股本情况”之“（七）本次发行前主要股东间的关联关系及关联股东的各自持股比例”和“第七节 公司治理与独立性”之“九、关联方与关联关系”中披露。发行人已完整披露本次发行前控股股东、实际控制人、持股 1%以上股东之间的关联关系，以及发行人的董事、监事、高级管理人员、核心技术人员及其近亲属持有发行人股份的情况。

2、核查结论

经核查，保荐机构和发行人律师认为：截至目前，发行人已完整披露本次发行前控股股东、实际控制人、持股 1%以上股东之间，以及持有发行人股份的董事、监事、高级管理人员、核心技术人员或其近亲属与发行人其他股东之间的关联关系。

子问题 2.2

根据招股说明书和申报文件显示，发行人前身华谊有限原为上市公司、国资企业华谊集团的全资子公司，2012 年 12 月，转让给坤健生物（发行人控股股东）。申报材料中未明确说明本次转让是否获得国资监管部门出具的相关批复文件。

请发行人说明：（1）华谊集团出售华谊有限（仁会生物）股是否经国资监管部门批准；（2）华谊集团出售华谊有限（仁会生物）股权所履行的程序，股权转让是否合法合规，是否存在损害上市公司合法权益的情形。

请保荐机构、发行人律师按照《审核问答》（二）问题 4 的要求进行核查并发表明确意见。

【回复】

一、发行人说明

（一）华谊集团出售华谊有限（仁会生物）股是否经国资监管部门批准

《企业国有资产监督管理暂行条例》（2011 修订）第二十三条规定，国有资产监督管理机构决定其所出资企业的国有股权转让。其中，转让全部国有股权或者转让部分国有股权致使国家不再拥有控股地位的，报本级人民政府批准。

第二十八条规定，国有资产监督管理机构可以对所出资企业中具备条件的国有独资企业、国有独资公司进行国有资产授权经营。被授权的国有独资企业、国有独资公司对其全资、控股、参股企业中国家投资形成的国有资产依法进行经营、管理和监督。

1996 年 10 月 29 日，上海市国有资产管理委员会出具《关于授权上海华谊（集团）公司统一经营上海华谊（集团）公司国有资产的批复》（沪国资委授[1996]11 号），授权上海华谊（集团）公司依据产权关系，统一经营集团公司内各成员企业的国有资产。

2010 年 10 月 8 日，华谊集团出具《关于原则同意上海华谊生物技术有限公司 100%股权转让的批复》（沪华谊资字[2010]84 号），批复同意华谊集团转让华

谊有限 100%的股权。

2010年12月3日，华谊有限就股权转让事宜，对评估目的、范围及结果向华谊集团备案。

2012年12月13日，华谊有限通过股东决定，同意将华谊有限 100%的股权转让给上海坤健生物技术有限公司（以下简称“坤健生物”）。

因此，华谊集团出售华谊有限（仁会生物）已经履行了必要的国资监管部门内部批准。

（二）华谊集团出售华谊有限（仁会生物）股权所履行的程序，股权转让是否合法合规，是否存在损害上市公司合法权益的情形。

华谊集团将其持有的华谊有限 100%股权对外转让应履行的相关程序如下：

1、国资部门审批

华谊集团转让华谊有限 100%股权涉及的国资部门审批情况详见问题（一）的回复。

2、评估和评估结果备案

《企业国有资产评估管理暂行办法》第六条第五款规定，企业进行产权转让的，应当对相关资产进行评估。

2010年11月16日，上海上审会计师事务所有限公司出具《审计报告》（上审会（2010）3556号），确认截至2010年7月31日，华谊有限经审计的净资产为7,292.42万元，华谊有限向华谊集团的借款为6,417万元。

2010年11月18日，上海财瑞资产评估有限公司出具《评估报告》（沪财瑞评报（2010）1-157号），确认截至2010年7月31日，华谊有限总资产合计19,681.21万元，总负债为6,742.48万元，净资产为12,938.73万元。上述评估结果已进行公示，华谊集团按照上海市国资委的授权对评估结果进行确认备案。

3、产权交易所进场交易

《企业国有资产法》第五十四条规定，国有资产转让应当遵循等价有偿和公开、公平、公正的原则。除按照国家规定可以直接协议转让的以外，国有资

产转让应当在依法设立的产权交易场所公开进行。

2011年1月31日，华谊集团与坤健生物签订《上海市产权交易合同》（G310SH1005201），华谊集团将华谊有限100%股权及6,417万元债权转让给坤健生物，转让价格为19,586万元。

2011年12月29日，上海联合产权交易所就以上股权转让出具《产权交易凭证》（NO：0004318）。

4、职工安置方案

《企业国有资产法》第四十一条规定，企业改制应当制定改制方案，载明改制后的企业组织形式、企业资产和债权债务处理方案、股权变动方案、改制的操作程序、资产评估和财务审计等中介机构的选聘等事项。

企业改制涉及重新安置企业职工，还应当制定职工安置方案，并经职工代表大会或者职工大会审议通过。

2010年12月3日，华谊有限召开第二次职工大会，决议通过《上海华谊生物技术有限公司职工安置方案》。

5、债权债务的承继和清偿

根据华谊集团与坤健生物签订的《上海市产权交易合同》第五条的约定，本次股权转让前标的公司涉及的债权债务由股东变更后的标的公司继续承继。

综上，此次股权转让均已履行了审批、国有资产评估、评估结果备案、进场交易、职工安置等必要程序，符合当时有效的相关法律法规的规定，并已取得了相关政府主管部门的批准，股权转让合法合规，不存在损害华谊集团合法权益的情形。

二、保荐机构、发行人律师核查

请保荐机构、发行人律师按照《审核问答》（二）问题4的要求进行核查并发表明确意见。

1、核查程序

就发行人历史股权转让是否履行国资监管批准等必备程序以及股权转让是

否合法合规，是否损害上市公司合法权益，保荐机构、发行人律师依法对发行人下列事项及文件、资料进行了核查：

- (1) 发行人该次股权转让涉及的工商登记资料。
- (2) 授权上海华谊（集团）公司进行产权管理的授权文件。
- (3) 发行人该次股权转让的批准文件。
- (4) 发行人该次股权转让涉及的审计报告。
- (5) 发行人该次股权转让涉及的评估报告。
- (6) 发行人该次股权转让评估报告的备案文件。
- (7) 发行人该次股权转让的转让合同。
- (8) 发行人该次股权转让的产权交易所见证文件。
- (9) 发行人该次股权转让涉及员工安置问题的职工大会决议。
- (10) 上海华谊集团股份有限公司（600623.SH）2010年年度报告。

《上海证券交易所科创板股票发行上市审核问答（二）》（以下简称“《审核问答（二）》”）问题 4 要求如发行人的部分资产来自于上市公司，中介机构应当对重点事项进行核查并发表意见。

根据发行人的工商登记资料，并经发行人律师核查，截至华谊集团将持有的华谊有限 100%股权转让给坤健生物时，华谊有限为上海华谊（集团）公司的全资子公司。根据上海华谊集团股份有限公司（600623.SH）2010 年年度报告，其控股股东为上海华谊（集团）公司。因此，本次股权转让未导致发行人的资产来自于上市公司，发行人未出现《审核问答（二）》问题 4 中的情形。

2、核查结论

经核查，保荐机构、发行人律师认为：本次股权转让未导致发行人的资产来自于上市公司，发行人未出现《审核问答（二）》问题 4 中的情形。

问题 3. 关于股权激励

根据招股说明书披露，发行人存在首发申报前制定、上市后实施的期权激励计划，激励对象共计 191 人，其中管理、技术、业务骨干人员 182 人。截至报告期末，发行人员工总数为 520 人。请发行人说明：股权激励对象中管理、技术、业务骨干人员的选择标准，是否能发挥激励核心人员的作用。

请发行人律师就上述期权激励的程序，对象，实施合规性进行核查，并发表明确意见。

【回复】

一、发行人说明

股权激励对象中管理、技术、业务骨干人员的选择标准，是否能发挥激励核心人员的作用

本次激励计划审议制定时的激励对象合计 191 人，占截至 2019 年 9 月 30 日发行人员工总数的 36.73%。除左亚军、张玫萍、高宏伟、DU ZHIQIANG、夏晶、马彦彬、熊春林、卢海、谢传辉等 9 名董事、高级管理人员、核心技术人员外，还包括管理、技术、业务骨干人员 182 人。

上述 182 名骨干人员中，创新中心 11 人、药学部 10 人、医学部 4 人、物流部 4 人、生产部门 18 人、质量部门 13 人、安环部 2 人、设备工程部 10 人、销售部、市场部及商务部 98 人、市场准入部 2 人、人力资源部 5 人、财务部 4 人、审计部 1 人。

发行人主要从激励对象对发行人的价值贡献等因素来考虑选择激励对象，具体主要包括以下方面：

(1) 部门及岗位。此方面考虑因素包含部门及岗位性质、层级，不同层级和不同岗位的价值贡献度存在客观差异。发行人目前处于多管线新药研发以及已批准新药加速销售推广阶段，因此相应的营销、研发、生产等部门激励对象占比较高。

(2) 资历和工龄。作为一家创新生物制药企业，高端人才是企业巩固和扩大竞争优势的关键。同样的资历和岗位，工龄长的员工对公司的贡献相应的也

比较大。另一方面，工龄长的员工对企业文化和价值观也都比较认可。

(3) 考核成绩和特殊贡献。过往考核成绩、工作绩效是激励分配的重要考量因素。另外，对企业在技术开发和市场开拓等方面有特殊贡献的员工，在激励对象确定以及期权分配时也会予以调增。

(4) 未来成长潜力。公司通过对员工的日常考察和培养，选取未来成长潜力大的员工作为激励对象，期望员工与公司能够相互促进共同发展。

因此，发行人在选择股权激励对象时，主要从部门、岗位、资历、工龄、日常考核、特殊贡献以及未来成长潜力等方面来综合确认。选择标准符合发行人市场定位及目前发展阶段，能够发挥激励核心人员的作用。

二、发行人律师核查

请发行人律师就上述期权激励的程序，对象，实施合规性进行核查，并发表明确意见。

1、核查程序

就发行人本次期权激励的程序、对象，实施合规性，发行人律师依法对发行人下列事项及文件、资料进行了核查：

- (1) 发行人第二届董事会薪酬与考核委员会第二次会议文件。
- (2) 发行人第二届董事会第二十五次会议文件。
- (3) 发行人第二届监事会第十四次会议文件。
- (4) 发行人第二届监事会第十五次会议文件。
- (5) 发行人 2019 年第六次临时股东大会文件。
- (6) 《上海仁会生物制药股份有限公司第二期股票期权激励计划（草案）》等期权激励涉及文件。
- (7) 公司章程。
- (8) 期权授予对象名单。
- (9) 发行人分别与激励对象签署的《第二期股票期权激励计划期权授予协议》。

2、核查过程

(1) 本次股票期权激励符合公司章程的规定

发行人章程第三十七条第一款第十三项规定“股东大会是公司的权力机构，依法行使下列职权：……（十三）审议股权激励计划”。

2019年11月16日，发行人召开2019年第六次临时股东大会，审议通过了《上海仁会生物制药股份有限公司第二期股票期权激励计划（草案）》《上海仁会生物制药股份有限公司第二期股票期权激励计划管理办法》《上海仁会生物制药股份有限公司第二期股票期权激励计划实施考核办法》《关于公司第二期股票期权激励计划激励对象名单的议案》等议案。

在召开2019年第六次临时股东大会前，发行人董事会薪酬与考核委员会拟定并审议本次股票期权激励涉及的相关方案和议案，并由发行人董事会、监事会审议通过。激励对象名单内部公示后，再由监事会发表确认意见。发行人2019年第六次临时股东大会审议通过期权激励涉及的相关方案、名单等议案。

发行人第二期股票期权激励的制定符合公司章程的规定。

(2) 本次期权激励符合《上海证券交易所科创板股票发行上市审核问答（一）》以及《上市规则》的规定

根据《上海证券交易所科创板股票发行上市审核问答（一）》问题12的要求，发行人存在首发申报前制定、上市后实施的期权激励计划的，原则上应符合下列要求：

1) 激励对象应当符合《上市规则》第10.4条相关规定

发行人第二期股票期权激励的激励对象包括发行人董事、高级管理人员、核心技术人员以及核心业务人员，不包括独立董事以及监事。

发行人期权激励计划（草案）已经在第五条“股票期权授予条件、行权条件、行权安排”中明确规定了激励对象获授股票期权的资格条件，包括但不限于《上市规则》第10.4条的相关规定。

激励对象已经在《第二期股票期权激励计划期权授予协议》中承诺不存在不得成为激励对象的情形，包括最近12个月内被证券交易所认定为不适当人选；

最近 12 个月内被中国证监会及其派出机构认定为不适当人选；最近 12 个月内因重大违法违规行为被中国证监会及其派出机构行政处罚或者采取市场禁入措施；具有《公司法》规定的不得担任公司董事、高级管理人员情形；法律法规规定不得参与上市公司股权激励的；中国证监会认定的其他不得参与股权激励的情形。同时，激励对象承诺，如在期权激励计划实施过程中，激励对象出现激励计划规定的不得成为激励对象的情形的，公司可立即终止其参与激励计划的权利，取消其获授资格，取消其尚未行权的股票期权。

因此，激励对象符合《上市规则》第 10.4 条的相关规定。

2) 激励计划的必备内容与基本要求，激励工具的定义与权利限制，行权安排，回购或终止行权，实施程序等内容，应参考《上市公司股权激励管理办法》的相关规定予以执行

发行人参考《上市公司股权激励管理办法》的规定制定激励计划（草案），其中明确包括激励计划的必备内容与基本要求，激励工具的定义与权利限制，行权安排，回购或终止行权，实施程序等内容。

3) 期权的行权价格由股东自行商定确定，但原则上不应低于最近一年经审计的净资产或评估值

发行人在综合考虑公司每股净资产、所处行业、公司业绩、经营管理团队建设、公司成长性等多种因素的基础上，确定本次激励计划的行权价格为每股 3 元。根据《审计报告》，激励计划制定时发行人截至 2018 年期末经审计每股净资产为 0.98 元。本次期权行权价格不低于最近一年经审计的净资产。

4) 发行人全部在有效期内的期权激励计划所对应股票数量占上市前总股本的比例原则上不得超过 15%，且不得设置预留权益

发行人本次激励计划向激励对象授予 500 万份股票期权，约占激励计划草案制定时公司总股本 172,321,500 股的 2.9016%。公司全部有效期内的期权激励计划所涉及的标的股票总数累计未超过激励计划提交股东大会审议之前公司股本总额的 15%。

5) 在审期间，发行人不应新增期权激励计划，相关激励对象不得行权

截至目前，除本次期权激励计划外，发行人无新增期权激励计划。

截至目前，本次期权激励计划首期行权的行权条件尚未满足，不存在激励对象行权的情形。此外，本次期权激励计划（草案）中已经明确规定，公司本次发行上市在审期间不得行权，公司股东大会可决定推迟行权，公司无需因上述情形对激励对象承担任何违约或赔偿责任。

6) 在制定期权激励计划时应充分考虑实际控制人稳定，避免上市后期权行权导致实际控制人发生变化

截至目前，发行人实际控制人桑会庆直接持有发行人 25.1115%的股份，通过仁会集团间接持有发行人 45.9902%的股份，通过上海高达资产管理有限公司-高达资产-仁会生物 1 号私募投资基金间接持有发行人 0.7939%的股份，合计持有发行人 71.8956%的股份。

发行人本次激励计划向激励对象授予 500 万份股票期权，约占激励计划草案制定时公司总股本 172,321,500 股的 2.9016%。假设本次授予的 500 万份股票全部行权，行权后发行人实际控制人桑会庆持股比例仍然超过公司股份总数的三分之二，公司实际控制人不会发生变化。

7) 激励对象在发行人上市后行权认购的股票，应承诺自行权日起三年内不减持，同时承诺上述期限届满后比照董事、监事及高级管理人员的相关减持规定执行。

本次期权激励的激励对象已经在《第二期股票期权激励计划期权授予协议》中承诺如下：乙方（指激励对象）因激励计划行权获得的股份的禁售规定按照《公司法》、《证券法》等相关法律、法规、规范性文件和《公司章程》执行，具体规定如下：

①乙方在甲方首次公开发行股票并上市后行权认购的股票，应承诺自行权日起三年内不减持，同时承诺上述期限届满后比照董事、监事及高级管理人员的相关减持规定执行。

②除上述限制外，乙方为甲方董事、高级管理人员的，其在任职期间每年转让的股份不得超过其所持有甲方股份总数的 25%；在离职后半年内，不得转让其所持有的甲方股份。

③除上述限制外，乙方为甲方董事、高级管理人员的，将其持有的甲方股票在买入后 6 个月内卖出，或者在卖出后 6 个月内又买入，由此所得收益归甲方所有，甲方董事会将收回其所得收益。

④在激励计划的有效期内，如果《公司法》、《证券法》、《公司章程》或其他法律法规、监管机构对乙方禁售期有新的要求，则该部分乙方转让其所持有的甲方股票应当在转让时符合上述新的要求。

因此，激励对象已经承诺发行人上市后行权认购的股票三年内不减持，同时上述期限届满后比照董事、监事及高级管理人员的相关减持规定执行。

（3）本次期权激励的授予和实施

本次激励计划事项经发行人股东大会审议通过后，参照《上市公司股权激励管理办法》第四十四条“股权激励计划经股东大会审议通过后，上市公司应当在 60 日内授予权益并完成公告、登记”以及根据《第二期股票期权激励计划（草案）》第四章第三条第二款“授予日在本激励计划经公司股东大会审议通过后由董事会确定，授予日必须为交易日。公司需在股东大会审议通过后 60 日内授予股票期权，并完成相关程序”的规定，发行人董事会确定 2019 年 12 月 10 日为授予日，并与 188 名满足授予条件的激励对象（另外 3 名激励对象在授予日前离职）签署了《第二期股票期权激励计划期权授予协议》。截至目前，本次期权激励计划首期行权的行权条件尚未满足，激励对象尚未开始行权。

3、核查意见

综上，发行人律师认为，发行人本次期权激励计划的程序，对象，实施符合公司章程、《上市规则》、《上海证券交易所科创板股票发行上市审核问答（一）》等相关规定。

问题 4. 关于新三板挂牌

根据招股说明书披露，公司于 2014 年 7 月起至今在股转系统挂牌。挂牌期间，公司未受到证券监管部门的行政处罚。请发行人说明：（1）发行人挂牌过程中及挂牌期间在信息披露、董事会或股东大会决策、股权交易等方面的合法合规性，是否存在违反公开承诺的情形；（2）发行人是否受到中国证监会的行

政监管措施以及全国股转公司的自律监管措施或纪律处分等；实际控制人、董事、监事、高级管理人员（包括挂牌期间任职的董事、监事、高级管理人员）是否受到中国证监会的行政处罚、行政监管措施以及全国股转公司的自律监管措施或纪律处分等；（3）发行人在新三板挂牌期间的信息披露是否与发行人本次申报文件提供的信息一致，存在差异的，请说明差异情况；如存在重大差异，请详细说明差异情况和原因，并说明相关内部控制制度是否有效。

请发行人律师就问题（1）（2）进行核查并发表意见。请申报会计师对在新三板挂牌期间的财务信息披露是否与发行人本次申报文件提供的财务信息一致进行核查并发表意见。

【回复】

一、发行人说明

（一）发行人挂牌过程中及挂牌期间在信息披露、董事会或股东大会决策、股权交易等方面的合法合规性，是否存在违反公开承诺的情形

1、信息披露的合法合规性

经发行人自查和发行人律师核查发行人挂牌过程中和挂牌期间信息披露公告，发行人自股转系统挂牌以来已经制定了《信息披露管理制度》、《年报信息披露重大差错责任追究制度》、《投资者关系管理制度》等制度，并按照相关制度及《全国中小企业股份转让系统挂牌公司信息披露细则》的相关规定进行了相关信息披露。截至 2020 年 3 月 31 日，发行人披露的公告及附件数量合计 500 余份。

截至目前，发行人未收到股转系统就信息披露事项下发的监管函或问询函，也未因信息披露事项受到行政处罚或行政监管措施、自律监管措施或其他处分。

发行人在股转系统挂牌公开转让以来的更正及补发公告如下：

序号	公告时间	公告名称	公告编号	内容
1	2014.08.01	《公开转让说明书更正公告》	-	《公开转让说明书》股票限售安排内容更正
2	2015.01.22	《关于〈2015 年第一次临时股东大会决议公告〉的更正公告》	2015-004	2015 年第一次临时股东大会决议表决权股份总数统计更正

序号	公告时间	公告名称	公告编号	内容
3	2015.04.29	《关于预计 2015 年度公司日常性关联交易的公告（更正公告）》	2015-033	2015 年度公司日常性关联交易事项披露进一步明确
4	2016.03.21	《关于追认实际控制人及关联方与公司资金往来的关联交易公告》	2016-007	追认 2015 年 7 月 7 日和 7 月 8 日，王一帆女士分别向公司提供无息借款 500 万元和 350 万元以及 2015 年 9 月 17 日，桑会庆先生向公司提供无息借款 2,000 万元事项
5	2016.12.20	《关于公司高管离职的公告》	2016-053	补发 2016 年 12 月公司首席科学官徐立忠先生辞职
6	2017.04.19	《补充确认偶发性关联交易公告》	2017-027	补充确认归还关联方上海仁会生物科技集团有限公司代为支付 2 号楼消防改造工程款 13.05 万元事项
7	2017.04.19	《关于追认公司使用自有闲置资金购买银行理财产品的公告》	2017-029	追认公司 2016 年度使用闲置资金购买银行理财产品合计 46,240 万元。截至 2016 年底，理财产品已全部赎回
8	2018.04.19	《关于补充确认偶发性关联交易的公告》	2018-022	补充确认公司实际控制人桑会庆先生及其配偶刘葑女士为公司向上海农商银行股份有限公司申请贷款提供连带责任保证以及刘葑女士为公司向华夏银行申请贷款追加提供连带责任保证
9	2019.08.27	《股票发行认购结果公告（更正公告）》	2019-080	股票发行认购金额更正
10	2019.11.01	《2019 年第五次临时股东大会决议公告（更正公告）》	2019-103	2019 年第五次临时股东大会决议公告内容补充，不涉及股东大会决议内容的变更
11	2020.01.03	《前期会计差错更正公告》	2020-006	前期会计差错更正
		《2016 年年度报告（更正公告）》	2020-007	因前期会计差错更正等对 2016 年年度报告更正
		《2017 年年度报告（更正公告）》	2020-008	因前期会计差错更正等对 2017 年年度报告更正
		《2018 年年度报告（更正公告）》	2020-009	因前期会计差错更正等对 2018 年年度报告更正

除上述更正及补发公告以外，发行人未发生其他重大信息更正、重大信息遗漏等情况，信息披露不存在违法违规情形。

2、董事会、股东大会决策程序的合法合规性

发行人整体变更为股份有限公司时即制定了董事会议事规则以及股东大会议事规则，对董事会、股东大会的决策程序等进行了明确规定。

2014 年 2 月 9 日，发行人召开第一届董事会第二次会议，审议通过申请在股转系统挂牌事项相关议案；2014 年 2 月 24 日，发行人召开 2014 年第一次临时股东大会，审议通过申请在股转系统挂牌事项相关议案。

截至目前，自股转系统挂牌以来，发行人共召开了 55 次董事会、36 次股东大会。

经发行人自查和发行人律师核查，发行人上述董事会、股东大会会议的召集、召开程序以及会议的决议情况符合《公司法》、《公司章程》和《股东大会议事规则》等相关法律、法规、规范性文件及发行人公司治理制度的规定。

截至目前，发行人未收到股转系统就董事会、股东大会决策程序事项下发的监管函或问询函，也未因董事会、股东大会事项受到行政处罚或行政监管措施、自律监管措施或其他处分。

截至目前，发行人不存在董事会、股东大会决议因会议程序违法违规而被人民法院宣告撤销的情形。

因此，发行人在新三板挂牌过程中以及挂牌期间董事会及股东大会的决策程序合法合规。

3、股权交易的合法合规性

发行人股票于 2014 年 8 月 11 日起以协议转让方式在股转系统挂牌交易，2015 年 3 月 25 日起公司股票交易方式变更为做市转让方式。

挂牌后，发行人经过多次增资以及二级市场股份公开转让，截至目前，发行人的股东共计 411 名。

截至目前，发行人未收到股转系统就股权交易事项下发的监管函或问询函，也未因股权交易事项受到行政处罚或行政监管措施、自律监管措施或其他处分。

因此，发行人在股转系统挂牌期间，股权交易不存在违法违规情形。

4、是否存在违反公开承诺的情形

经发行人自查和发行人律师核查，发行人挂牌过程中及挂牌期间，发行人主要就股转系统挂牌、股转系统定向发行股票以及本次首次公开发行并在科创板上市等事项出具了相关承诺。经核查，发行人不存在公开承诺未履行的情形。

发行人 2019 年股票发行中，相较承诺的资金用途范围，存在增加使用用途的情形。2019 年 9 月，发行人在《股票发行情况报告书》中披露，公司已经出具关于公司 2019 年第一次股票发行募集资金使用的承诺。承诺内容如下：“本

次募集资金将用于研发投入，归还银行贷款，加快拓展销售市场，补充公司经营发展所需要的流动资金。本次发行所募集资金不存在用于持有交易性金融资产和可供出售的金融资产或借予他人、委托理财等财务性投资等情形，亦不属于直接或间接投资于以买卖有价证券为主营业务的公司的公司的情形，且不属于用于股票及其他衍生品种、可转换公司债券等的交易的情形。公司所募集资金不涉及投向房地产理财产品、购买住宅类房产或从事住宅地产开发业务，或者进行房地产投资、宗教投资等用途”。

2019年11月，发行人在《关于变更募集资金用途的公告》（编号：2019-112）中披露，“公司目前未使用的募集资金余额为12,103.49万元。公司计划将原用于补充流动资金和偿还银行贷款的资金，除了补充流动资金和偿还银行贷款外，增加归还实际控制人桑会庆借款的用途，归还借款金额不超过3,000万元（不包括产生的利息）。”本次增加募集资金用途事项履行了第二届董事会第二十五次会议、第二届监事会第十四次会议、2019年第六次临时股东大会审议程序。公司独立董事对增加募集资金用途事项发表了独立意见。

发行人本次承诺变更已履行相关审议程序，变更后承诺正在履行。增加募集资金使用用途符合公司业务发展的需要，不存在损害公司及股东利益的情形。

综上，发行人挂牌过程中及挂牌期间在信息披露、董事会或股东大会决策、股权交易等方面不存在违法违规情形，亦不存在违反发行人公开承诺的情形。

（二）发行人是否受到中国证监会的行政监管措施以及全国股转公司的自律监管措施或纪律处分等；实际控制人、董事、监事、高级管理人员（包括挂牌期间任职的董事、监事、高级管理人员）是否受到中国证监会的行政处罚、行政监管措施以及全国股转公司的自律监管措施或纪律处分等

经发行人和发行人律师通过核查发行人在股转系统挂牌期间信息的披露文件，检索中国证监会网站、股转系统网站等公开信息，访谈公司实际控制人，取得公司出具的相关书面说明及相关董事、监事、高级管理人员出具的调查表，并通过裁判文书网、中国执行信息公开网等网站进行检索，公司及其控股股东、实际控制人、董事、监事和高级管理人员（包括挂牌期间任职的董事、监事、高级管理人员）不存在受到中国证监会的行政处罚、行政监管措施以及股转系

统公司的自律监管措施或纪律处分等情形。

（三）发行人在新三板挂牌期间的信息披露是否与发行人本次申报文件提供的信息一致，存在差异的，请说明差异情况；如存在重大差异，请详细说明差异情况和原因，并说明相关内部控制制度是否有效。

1、新三板挂牌期间的信息披露与发行人本次申报文件差异情况

本次申报文件系发行人根据《上海证券交易所科创板股票上市规则》《公开发行证券的公司信息披露内容与格式准则第 41 号——科创板公司招股说明书》《公开发行证券的公司信息披露内容与格式准则第 42 号——首次公开发行股票并在科创板上市申请文件》等相关规定编制的。经发行人自查，发行人在股转系统信息披露平台更正后，本次申报文件与在股转系统信息披露平台披露的公告不存在重大差异。

发行人于 2020 年 1 月 3 日在股转系统更新披露了公司 2016 年、2017 年、2018 年年报，并发布了《上海仁会生物制药股份有限公司前期会计差错更正公告》。本次申报文件与公司在股转系统更正之后的信息披露一致。更正公告相关情况如下：

（1）财务信息披露的主要差异及其原因

除因国家规定的会计政策变更引起的报表项目调整外，公司挂牌期间财务信息披露与本次申报材料财务信息的差异情况主要系会计差错更正事项引起的，相关事项及影响情况如下：

1) 主营业务收入及相关科目调整

白求恩公益基金会（以下简称“白求恩基金会”、“基金会”）于 2018 年发起“谊路恩行-糖尿病患者关爱项目”（以下简称“关爱项目”），公司对其进行现金捐赠。公司及会计师期后复核发现，2018 年广州锐讯采购的公司药品用于白求恩基金会的“关爱项目”。从现金流的角度看，两项交易间接构成一揽子交易，不符合“相关的经济利益很可能流入企业”的收入确认条件。因此，公司基于谨慎性考虑并从实质重于形式的原则出发，进行会计差错更正，冲减广州锐讯相关的收入、成本和部分现金捐赠支出，并同时调整其他相应科目。详细情况详见问题 13 的回复。

公司参考历史上实际退货情况计提预计负债，对报表项目进行追溯调整。2017年调减营业收入 82,135.49 元，调增预计负债 82,135.49 元；2018年调减营业收入 39,501.56 元，调减年初未分配利润 82,135.49 元，调增预计负债 121,637.05 元。

上述两个事项对具体报表项目的影 响如下：

单位：万元

期 间	合并报表项目	新三板公开披露数	本次发行上市的申 请文件披露数	差异
2017年12月 31日/2017 年度	预计负债	-	8.21	8.21
	未分配利润	-19,387.00	-19,395.22	-8.21
	营业收入	1,417.17	1,408.96	-8.21
2018年12月 31日/2018 年度	预计负债	-	12.16	12.16
	未分配利润	-40,746.48	-40,758.64	-12.16
	营业收入	3,029.54	2,732.31	-297.23
	营业成本	1,845.15	1,665.72	-179.42
	营业外支出	549.99	436.14	-113.85

2) 研发费用归集调整

为更加准确地反映发行人研发活动发生的费用，发行人将 2017 年度及 2018 年度将计入研发费用的物流部和安环部的人工费、折旧费等调整至管理费用。详细情况详见问题 19.3 的回复。

单位：万元

期 间	合并报表项目	新三板公开披露数	本次发行上市的申 请文件披露数	差异
2017 年度	管理费用	252.85	396.63	143.79
	研发费用	7,074.94	6,931.15	-143.79
2018 年度	管理费用	4,087.08	4,105.89	18.82
	研发费用	5,302.65	5,283.83	-18.82

3) 政府补助项目重新列报

2017 年度公司收到“贝那鲁肽注射液上市后临床再评价研究”项目政府补助款 160.00 万元，于收到时确认为其他应付款。因该政府补助的实质受益对象是公司，用于补偿公司以后期间的相关成本费用或损失，应于收到时确认递延收益。因而调整 2017 年末还未摊销完的政府补助的列报，调减其他应付款

143.20 万元，调增递延收益 143.20 万元。

2017 年度公司收到上海市创新领导力培训补贴 8.05 万元、上海市科技创新券补贴 3.85 万元，属于与收益相关且用于补偿企业已发生的相关成本费用或损失的政府补助，于收到时计入营业外收入。根据政府补助准则，这两项政府补助与企业日常活动相关，应计入其他收益。因而调减营业外收入 11.90 万元，调增其他收益 11.90 万元。

单位：万元

期间	合并报表项目	新三板公开披露数	本次发行上市的申请文件披露数	差异
2017 年 12 月 31 日/2017 年度	其他应付款	1,499.44	1,356.24	-143.20
	递延收益	3,828.04	3,971.24	143.20
	其他收益	127.25	139.15	11.90
	营业外收入	31.52	19.62	-11.90

4) 营业收入重新列报

2016 年度公司向中国食品药品检定研究院销售贝那鲁肽标准物质原料确认主营业务收入 102,564.10 元。由于公司的主要产品谊生泰于 2017 年 2 月才正式上市销售并实现营业收入，故将 2016 年度该项收入转列其他业务收入。相应调减主营业务收入 102,564.10 元，调增其他业务收入 102,564.10 元。此项更正不影响报表项目列报。

(2) 非财务信息披露的主要差异及其原因

序号	差异内容	差异原因
1	2017、2018 年度前五大客户及前五大应收账款余额	(1) 2017 年度：本次申报文件根据证监会的相关规定，受同一实际控制人控制的销售客户合并列报销售额及应收账款余额。新三板披露前五大客户时未按同一控制人合并披露； (2) 2018 年度：因会计差错更正，从营业收入中调减广州锐讯购买公司产品所产生的交易金额，广州锐讯从 2018 年度前五大客户中移除
2	2016、2017 年前五大其他应收款余额	本次申报文件按同一控制原则合并披露，原因同上
3	2016-2018 年前五大供应商及交易金额	本次申报文件按原材料供应商、研发服务供应商分别披露，挂牌期间按全部供应商交易金额前五大披露
4	2016-2018 年度关键管理人员薪酬	本次申报文件与新三板挂牌披露文件对关键管理人员薪酬的统计口径不同
5	非经常性损益	本次申报文件根据《2018 年上市公司年报会计监管报告》指导意见将股份支付加速行权费用作为非经常性损益

序号	差异内容	差异原因
6	所有权受到限制的资产	房屋建筑物的资本化改建支出是银行借款抵押物的不可分割组成部分，应作为所有权受到限制的固定资产列报
7	关联方及关联方交易	2019年10月，公司聘任 CHENCHUAN 为第二届董事会董事，因此认定上海煊麦公关策划有限公司（以下简称上海煊麦）为公司新增关联方，补充披露 2018 年度的关联交易。
8	前十名股东间相互关系说明	2016、2017、2018 年报中增加：股东上海高达资产管理有限公司-高达资产-仁会生物 1 号私募投资基金的基金管理人上海高达资产管理有限公司受股东桑会庆控制
9	2016-2018 各期末在职员工人数	本次申报文件披露的员工人数剔除了实习生和未在公司实际任职的董事

（3）信息披露差异事项更正履行的程序

2019 年 12 月 31 日，公司召开第二届董事会第二十八次会议、第二届监事会第十八次会议审议通过了《关于公司前期会计差错更正及追溯调整的议案》，独立董事发表了同意的独立意见。

2020 年 1 月 18 日，公司召开第二次临时股东大会审议通过了《关于公司前期会计差错更正及追溯调整的议案》。

2、信息披露是否存在重大差异及发行人相关内部控制制度是否有效

（1）信息披露是否存在重大差异

上述信息披露差异更正事项，对公司报告期内各期末资产总额、资产净额、营业收入、净利润、经营活动现金流量净额等均影响较小，对公司资产质量与经营成果影响较小，不属于重大差异。因此本次申报文件与新三板期间信息披露无重大差异，本次申报文件与公司在股转系统更正之后的信息披露一致。

（2）相关内部控制制度是否有效

公司已根据《企业内部控制基本规范》（财会[2008]7 号）以及相关国家法律法规，并结合实际情况和管理需要，制定了较为完善、合理的内部控制制度，制定了《独立董事工作制度》，引入了独立董事，加大外部监督作用。公司通过《公司章程》《股东大会议事规则》《董事会议事规则》《监事会议事规则》《关联交易管理制度》《对外投资管理制度》《对外担保管理制度》等制度化的建设，加强了公司的内部控制管理。公司已建立相关具体控制措施规范财务行为，以保证会计资料真实、完整，提高会计信息质量，主要包括授权审批控制、预算

管理控制、不相容职务相互分离控制、会计系统控制、资产管理控制、合同管理控制等。

公司的内部控制工作主要由董事会、监事会、高级管理人员及业务活动各流程控制节点相关人员共同参与。董事会负责确保维持稳健有效的风险管理及内部监控系统，通过董事会下设的审计委员会实施内部监督，审计委员会在董事会的领导下负责审核公司的财务信息及其披露、审查内部控制制度，监督内部控制的有效实施和内部控制自我评价情况。审计委员会下设审计部，执行具体的内部审计工作。公司监事会负责对董事、高级管理人员执行公司职务时有无违反法律、法规、公司章程及股东大会决议的行为进行监督，检查公司财务状况，查阅账簿等其他会计资料，对公司的计划、决策及执行进行监督。报告期内，上述内部控制有效运行。

天健会计师于 2019 年 12 月 31 日和 2020 年 3 月 30 日出具了《关于上海仁会生物制药股份有限公司内部控制的鉴证报告》（天健审（2019）9569 号、天健审（2020）1229 号）发表内部控制鉴证意见：“我们认为，仁会生物公司按照《企业内部控制基本规范》及相关规定于 2019 年 9 月 30 日、2019 年 12 月 31 日在所有重大方面保持了有效的内部控制。”

二、发行人律师和会计师核查

（一）请发行人律师就问题（1）（2）进行核查并发表意见

1、核查程序

发行人律师就发行人挂牌过程中及挂牌期间在信息披露、董事会或股东大会决策、股权交易等方面的合法合规性以及是否违反公开承诺的情况，发行人律师依法对发行人下列事项及文件、资料进行了核查：

- （1）发行人工商登记资料。
- （2）发行人申请在股转系统挂牌的相关文件。
- （3）发行人挂牌期间的相关公告文件。
- （4）发行人挂牌期间召开的董事会、股东大会会议文件。
- （5）发行人出具的相关说明。

(6) 发行人挂牌期间出具的公开承诺文件。

(7) 发行人《招股说明书（申报稿）》等发行申请文件。

(8) 访谈发行人信息披露负责人。

(9) 发行人律师查阅了发行人在股转系统挂牌期间信息的披露文件，检索了中国证监会网站、股转系统网站等公开信息，访谈了发行人实际控制人，取得公司出具的相关书面说明及相关董事、监事、高级管理人员出具的调查表，并通过裁判文书网、中国执行信息公开网等网站进行检索后认为，发行人及其控股股东、实际控制人、董事、监事和高级管理人员（包括挂牌期间任职的董事、监事、高级管理人员）不存在受到中国证监会的行政处罚、行政监管措施以及股转系统公司的自律监管措施或纪律处分等情形。

2、核查意见

经核查，发行人律师认为：发行人在新三板挂牌过程中以及挂牌期间实质上在信息披露、董事会或股东大会决策、股权交易等方面不存在违法违规情形，不存在违反发行人公开承诺的情形。发行人未受到中国证监会的行政监管措施以及全国股转公司的自律监管措施或纪律处分等。发行人实际控制人、董事、监事、高级管理人员（包括挂牌期间任职的董事、监事、高级管理人员）未受到中国证监会的行政处罚、行政监管措施以及全国股转公司的自律监管措施或纪律处分等。

（二）请申报会计师对在新三板挂牌期间的财务信息披露是否与发行人本次申报文件提供的财务信息一致进行核查并发表意见

1、核查程序

申报会计师进行了以下核查程序：

(1) 核对天健会计师出具的《审计报告》（天健审〔2019〕9568号）后附的财务报表以及天健会计师出具的《审计报告》（天健审〔2019〕3668号）、《审计报告》（天健审〔2018〕2907号）后附的财务报表。

(2) 访谈公司管理层，了解并核查修改前财务报表及修改后财务报表的数据差异情况及形成原因。

(3) 复核相关数据调整的金额及会计处理方式。

(4) 了解、评估并测试与财务确认相关的内部控制，评价关键内部控制制度合理性和执行有效性。

(5) 查阅公司挂牌期间的其他信息披露内容，对比核查与本次申报文件之间是否存在差异，比对及分析差异的具体内容。

2、申报会计师核查意见

经核查，申报会计师认为：本次申报文件与新三板公开披露的文件存在差异的主要原因为：前期会计差错更正；信息披露要求、信息披露口径不同；本次申请文件就新三板信息披露的错误和遗漏之处进行了修正和完善。本次申报文件所披露的信息符合科创板相关要求，信息披露真实、准确、完整；公司相关的内部控制制度健全且被有效执行。

二、关于发行人核心技术

问题 5. 关于专利

根据招股说明书披露，公司核心技术对应的两项专利之一的“一种生产促胰岛素分泌肽 GLP-1（7-36）及 GLP-1 类似物的方法”，于 2002 年 7 月申请，有效期二十年。同时，根据现行的新药监测期，新药监测期为五年，“谊生泰”于 2016 年 12 月获批，2021 年 12 月新药监测期到期。

请发行人说明：（1）结合发行人的历史沿革，说明与贝那鲁肽相关的核心技术及其对应专利的来源，相关核心技术及专利的权利是否清晰、完整且无争议；（2）发行人产品核心专利到期的同时叠加新药监测期到期，对发行人生产经营的影响，是否存在新药无法再注册的风险。

【回复】

一、发行人说明

（一）结合发行人的历史沿革，说明与贝那鲁肽相关的核心技术及其对应专利的来源，相关核心技术及专利的权利是否清晰、完整且无争议

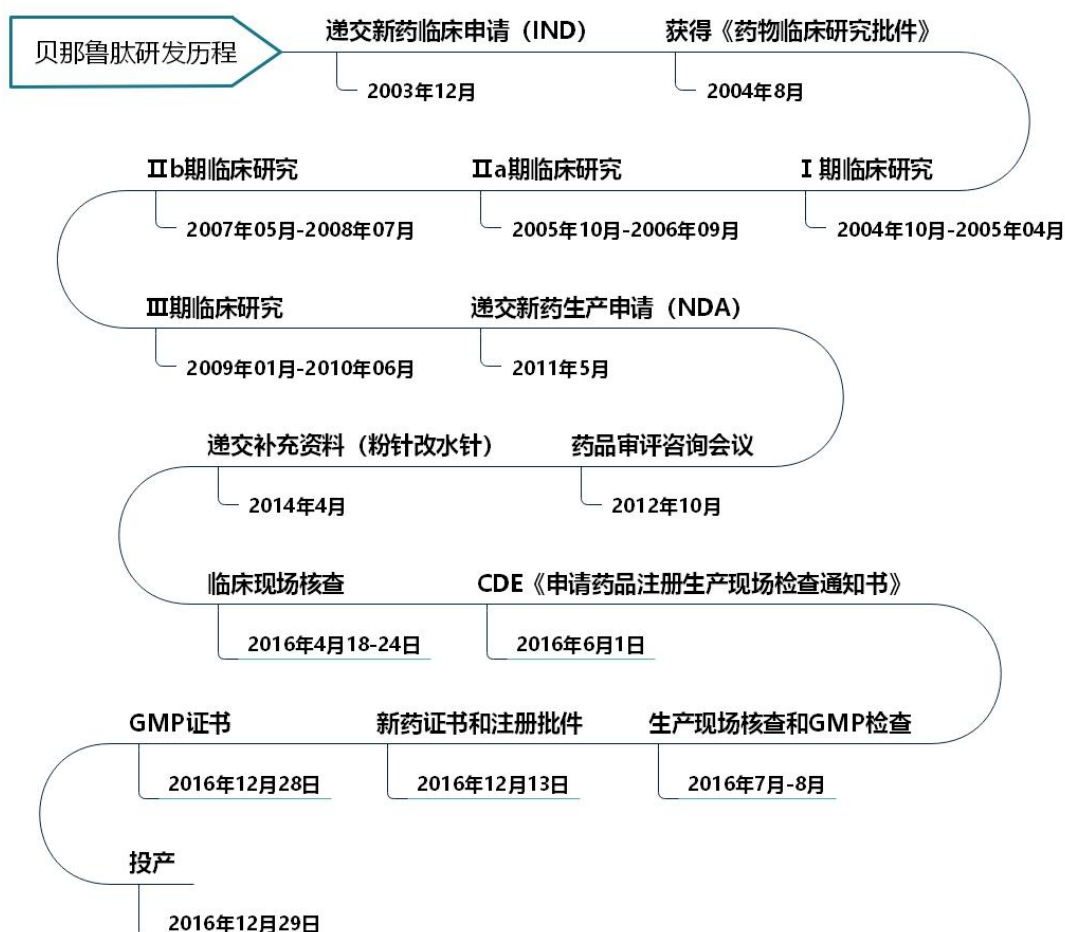
1、发行人研发发展历史情况

发行人系由仁会有限通过整体变更设立的股份有限公司，仁会有限的前身为华谊有限。华谊有限在 1999 年成立之初，即致力于创新生物医药的研发，初期全力投入 GLP-1 类药物的研发。

发行人早期研发团队以当时公司首席科学家孙玉琨教授及前董事长伍登熙博士为代表。孙玉琨教授是原中科院生化所基因工程中心副主任，研究员，享受国务院特殊津贴专家，曾获国家自然科学基金一等奖（集体）、国家科委“七五”攻关重大科技成果奖、上海市重大科技成果一等奖等多个奖项。伍登熙博士是教授级高级工程师，优秀海外留学归国人员，享受国务院特殊津贴专家，曾担任上海交大学生物科学与技术系系主任，上海华谊集团公司技术总监，曾获全国五一劳动奖章，上海市科技进步奖一等奖等多项荣誉。

孙玉琨教授在基因工程菌的构建、裂解和高密度发酵技术方面具有极为丰

富的经验和高水平的专业能力。伍登熙博士则在蛋白药物纯化和修饰及缓释制剂技术方面具有非常丰富的经验和前瞻的技术判断力。两位资深科学家带领公司的青年研发团队，成功建立了基因工程串联表达技术平台，获得中、美、英、德、法、日、加拿大、澳大利亚等多国发明专利授权，并开展了国家 1 类新药贝那鲁肽注射液的非临床研究，获得了临床研究批件。随着研究工作进展，后续更多的研究人员投入到贝那鲁肽的 I-III 期临床研究，并完成了谊生泰工艺放大研究。在此基础上，公司成功完成谊生泰产业化，实现了粉针剂型到水针剂型的重大突破，制剂配方已获专利授权；取得了国家 1 类新药证书并正式投产上市（研发历程请见下图）；成功完成二期扩产项目，将公司年产能由 24 万支提升至 240 万支。公司还在贝那鲁肽相关适应症开发、心血管和肿瘤等方面积极布局，丰富了公司的研发管线。



公司在谊生泰项目研究开发并成功上市各阶段，获得过国家和上海市十余项政府项目的支持，如国家“十一五”重大新药创制专项、上海市战略新兴产业重大项目、上海市生物医药产业转化项目等，并荣获 2004 年上海国际工业

博览会创新奖、2017年第十九届中国国际工业博览会创新银奖、2018年第三十届上海市优秀发明选拔赛优秀发明金奖等荣誉。

目前，孙玉琨教授和伍登熙博士因年龄原因不再负责公司具体研发工作（现仍担任公司高级顾问），当时的研发人员一部分成为公司的核心技术人员继续从事研发工作，一部分在生产和质量研究部门担任主要的管理岗位，这充分保证了技术的传承和不断优化。近五年来公司研发团队不断发展壮大，数量和质量上都得到了很大提高，研发实力不断加强。现有的研发团队注入了更多具有知名跨国药企研发经验的新鲜血液，为公司在新的治疗领域和新的技术平台的战略布局打下了坚实的基础。

由发行人的技术积累和研发历史可以看出，发行人的核心技术及其对应专利均来源于发行人自主研发，不存在核心技术来源于外购、仿制等情形。在二十余年研发过程中形成的专利、商业秘密和商标等知识产权均归发行人所有。

2、与贝那鲁肽相关的核心技术及其对应专利的来源，相关核心技术及专利的权利是否清晰、完整且无争议

发行人产品“谊生泰”的生产工艺涉及的核心技术由当时的首席科学家孙玉琨带领团队历时两年多完成，于2002年7月申请中国专利“一种生产促胰岛素分泌肽 GLP-1 (7-36) 及 GLP-1 类似物的方法”，并于2010年1月获得专利授权。截至目前，发行人先后在14个国家将核心技术申请注册境外专利，并均获得专利授权。该项核心专利发明人为孙玉琨、伍登熙、巫爱珍、朱志勇、余刚、周加祥、赵少陵，该专利属于发明人在发行人工作期间的职务发明，专利授权时的专利权人为华谊有限。

公司产品“谊生泰”制剂配方涉及的核心技术由公司核心技术人员左亚军、熊春林带领的研发团队共同完成研发，于2013年8月申请中国专利“稳定的促胰岛素分泌肽水针药物组合物”，并于2016年5月获得专利授权。该项核心专利发明人为左亚军、熊春林、贺云霞、余刚，该专利属于发明人在发行人工作期间的职务发明，专利权人为发行人。

除此之外，与贝那鲁肽相关的专利还包括“GLP-1受体激动剂生物学活性测定方法”、“促胰岛素分泌肽生物活性测定方法”、“促胰岛素分泌肽衍生物”、

“GLP-1 类似物”、“Exendin 4 类似物”、“一种缓释微球的制备方法”、“带有聚乙二醇集团的艾塞丁（exendin）或其类似物及其制剂和用途专利”等。上述技术专利均为相关发明人在发行人工作期间的职务发明，专利权人为发行人。

除形成专利的知识产权外，在研发贝那鲁肽的过程中，发行人形成了生物医药工艺开发和放大、质量研究、药代毒理研究、临床研究等覆盖生物医药研发完整链条的技术积累。公司后续还建立了高表达 CHO 细胞构建及筛选平台、抗体（重组蛋白）类药物质量研究及控制平台等。该等非专利技术的所有权亦归属于发行人。

综上，发行人对上述核心技术及专利拥有清晰、完整的所有权。截至目前，发行人持有的核心技术及专利不存在任何争议或潜在争议。

（二）发行人产品核心专利到期的同时叠加新药监测期到期，对发行人生产经营的影响，是否存在新药无法再注册的风险

1、专利及新药监测对新药再注册的影响

依据国家相关法规规定，专利到期和新药监测期到期不构成对新药再注册的影响。具体原因如下：

根据《药品注册管理办法（2007 年修订）》（国家食品药品监督管理局令第 28 号）第一百二十条规定，国家食品药品监督管理局核发的药品批准文号、《进口药品注册证》或者《医药产品注册证》的有效期为 5 年。有效期届满，需要继续生产或者进口的，申请人应当在有效期届满前 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。

发行人按照国家相关法律法规的要求，在新药监测期内已经及正在履行相

关的生产、考察及报告义务，不存在违反新药监测期义务的情形。因此，目前不存在以上可能导致新药不能再注册的情形。

2、专利及新药监测到期对发行人生产经营影响的分析

发行人产品核心专利“一种生产促胰岛素分泌肽 GLP-1（7-36）及 GLP-1 类似物的方法”将于 2022 年 7 月到期，另一核心专利“稳定的促胰岛素分泌肽水针药物组合物”专利将于 2033 年 8 月到期。由于新药的开发周期长，因此，往往药品上市时专利期已所剩不多。因此，新药研发企业往往会采取的专利战略为从多角度和长时间周期的专利布局。如从分子结构、工艺、制剂配方、适应症等多个环节形成保护，并且将不同专利申请分布在更长的时间轴上。

依据这样的规律，发行人围绕 GLP-1 生产工艺、制剂配方和新适应症等方面都申请了专利，最近的专利申请为 2020 年刚刚提交。发行人希望通过这样的布局延长贝那鲁肽的专利保护期限。

当然，技术保护更重要的是依靠企业持续研发能力，如贝那鲁肽与胰岛素的复方制剂、新的用法用量等也已申请新的发明专利，有望形成新的专利保护。

此外，《药品注册管理办法》第六十六条第二款对于新药监测期的规定如下：“监测期内的新药，国家食品药品监督管理局不批准其他企业生产、改变剂型和进口”以及第七十一条“新药进入监测期之日起，不再受理其他申请人的同品种注册申请。已经受理但尚未批准进行药物临床试验的其他申请人同品种申请予以退回；新药监测期满后，申请人可以提出仿制药申请或者进口药品申请”。鉴于此，自谊生泰获批之日（2016 年 12 月）起 5 年内，监管部门将不接收同类型产品临床试验申报。因此谊生泰的仿制品种最快需等到 2021 年底申报临床注册申请，且由于谊生泰为生物制品，因此仿制品种需按照生物类似物的研究和申报要求开展注册工作。按照行业一般规律，从开始递交临床研究申请到最终获批上市并成功商业化还需要 5-6 年时间。

生物类似物是指在质量、安全性和有效性方面与已获准注册的原研药（参照药）具有相似性的治疗用生物制品。其研发难度体现在：

一是工艺开发和质量研究的技术门槛高。在产品生产过程中有多种因素可能会影响到生物仿制药的质量，如分子设计、表达系统、细胞株类型、生产过

程中的蛋白降解等。因此，需要在临床试验前在蛋白的分析检测、表征上和原研药参考品一致，其研发难度较大。

二是研究周期长，投入金额大。根据 CDE《生物类似药研发与评价技术指导原则（试行）》，必须要有 I/III 期临床试验来证明与参考原研生物药相比有相似的安全性和有效性等。而化学仿制药大多开展生物等效性研究即可。因此，一般认为生物类似物通常研发需要 8-10 年，而相比之下化学仿制药研制需要 3-5 年。根据公开报道，世界最大的仿制药公司之一、著名跨国药企诺华旗下的山德士认为，一种典型的化学仿制药的仿制成本为 200-300 万美元，而对于生物类似药而言，这一数字则高达 0.75-2.5 亿美元，两者相差约百倍。

由于生物类似药的研发难度大、周期长，因此其他厂商的生物类似药对发行人未来的经营影响很小。

综上，发行人从延长专利保护期及临床监测期到期后仿制药的开发难度方面来看，即使发行人的第一个核心专利到期并且叠加临床监测期到期，其对发行人未来经营影响也很有限。

问题 6. 关于合作研发

招股说明书披露，发行人与中国医学科学院阜外医院、复旦大学附属中山医院的合作研发项目均由发行人出资、合作方实施，与中南大学湘雅二学院的合作研发项目未详细披露合作模式。

请发行人补充披露：（1）各合作研发项目约定的权利义务比例、利益分成安排；（2）与中南大学湘雅二学院合作的研发项目费用承担方式、实施主体；（3）各合作研发项目的总体预算、报告期各期费用支出及占比。

请发行人说明：合作研发支出的会计处理方法。

请申报会计师核查以上事项，并发表明确意见。

【回复】

一、发行人披露

（一）各合作研发项目约定的权利义务比例、利益分成安排

发行人已在招股说明书“第六节 业务与技术”之“七、发行人主要产品的核心技术情况”之“（五）公司研发投入、在研项目及采购研发服务、合作研究情况”之“4、合作研究情况”中补充披露如下：

报告期内，公司与医疗研究机构进行的合作研发中，正在履行的合同金额在 50 万元以上的重要项目具体情况如下：

序号	合作机构	研发项目	合作模式	合作期限	研发成果归属	主要内容	项目预算/合同金额(万元)	主要权利义务、利益分成安排	报告期各期费用支出及占比
1	中国医学科学院阜外医院	贝那鲁肽联合西格列汀对比贝那鲁肽治疗二甲双胍血糖控制不佳的 T2DM 患者的疗效和安全性观察	公司主办并提供资金，中国医学科学院阜外医院牵头并监管研究进度	2018.5-2021.12	由中国医学科学院阜外医院所有，公司享有公开的研究成果的无偿使用权	对于二甲双胍单药血糖控制不佳的 T2DM 患者，给予贝那鲁肽联合西格列汀或贝那鲁肽治疗 16 周后，评价和对比加用贝那鲁肽联合西格列汀和贝那鲁肽的疗效和安全性	127.21	因履行协议所产生的研究成果及其相关知识产权归中国医学科学院阜外医院所有。中国医学科学院阜外医院及研究人员若要公开发布基于本研究相关研究成果，仁会生物享有该研究成果的无偿使用权。	该项目 2018 年度支出 63.60 万元(含税金额)，累计占比 50%；2019 年度未发生相关支出。
2	复旦大学附属中山医院	贝那鲁肽干预糖尿病合并非酒精性脂肪肝病的有效性与安全性：随机开放对照临床研究	公司出资，复旦大学附属中山医院实施	2017.12-2020.12	由复旦大学附属中山医院所有，发行人享有研究成果的无偿使用权	评估贝那鲁肽治疗 24 周在改善糖尿病合并 NAFLD 患者肝脏脂肪含量和肝脏纤维化方面的作用、糖脂代谢、体重、肝酶、炎症指标影响	80.00	因履行本协议所产生的研究成果及其相关知识产权归复旦大学附属中山医院所有。	该项目 2018 年度支出 31.90 万元(含税金额)，累计占比 39.88%；2019 年度支出 18.87 万元(含税金额)，累计占比 63.46%。
3	中南大学湘雅二医院	贝那鲁肽在中国超重/肥胖症患者减重机理的探索研究	合作研究，公司与中南大学湘雅二医院合作的研发项目费用由公司承担，公司按合同约定进度向中南大学湘雅二医院支付费用。项目执行主体为中南大学湘雅二医院，中南大学湘雅二	2019.01-2021.01	双方所有	共同探索贝那鲁肽减重的细胞分子机理，观察对超重/肥胖患者给予贝那鲁肽治疗是否能显著减轻体重，改善血糖、血脂、血压等代谢指标和心血管危险因子	80.00	合作期间获得的所有数据结果以及物质结果所有权由双方拥有，不得外传给其他合作者和第三方。本合作研究文章准备投交前沿杂志，中南大学湘雅二医院为第一作者及通讯作者，仁会生物为共同通讯作者（前列）。任何研究项目的修订必须通过书面进行并经各方一致同意。研究成果如用来申请专利、成果奖或者转化需经过双方同意，如任何一方单独进行研究成果申请专利、成	该项目 2019 年度支出 20 万元(含税金额)，累计占比 25%。

序号	合作机构	研发项目	合作模式	合作期限	研发成果归属	主要内容	项目预算/合同金额(万元)	主要权利义务、利益分成安排	报告期各期费用支出及占比
			医院负责研究和临床实验					果奖或者转化应当承担本合同金额 2 倍的违约金以及守约方损失。	

（二）与中南大学湘雅二学院合作的研发项目费用承担方式、实施主体

与中南大学湘雅二学院合作的研发项目费用承担方式、实施主体具体参见本题第（一）问回复的内容。

（三）各合作研发项目的总体预算、报告期各期费用支出及占比

各合作研发项目的总体预算、报告期各期费用支出及占比，具体参见本题第（一）问回复的内容。

二、发行人说明

合作研发支出的会计处理方法

发行人上述各合作研发支出的会计处理方法如下：发行人签订合同后预付的款项，因合作研发方尚未提供服务，先计入预付款项，各期末根据实际研发进度确认研发费用，并冲减预付款项；未支付或支付不足部分确认为应付账款。合作研发结束时，按实际发生的费用补差确认在最后一期。

三、中介机构核查

请申报会计师核查以上事项，并发表明确意见

1、核查过程

针对上述事项，申报会计师实施了如下核查程序：

（1）获取并检查合作研发合同，关注合作研发合同中有关权利义务、费用承担、利益分成和支付方式等的约定。

（2）检查合作研发费用支付的银行对账单、银行结算单据、发票等资料，并与合作研发合同中的相关约定进行核对。

（3）了解合作研发合同相关项目实施进展情况。

（4）根据项目实施进度测算应确认费用金额并与账面金额进行比较。

（5）对报告期末大额往来款余额及当期发生额进行函证。

2、申报会计师核查意见

经核查，申报会计师认为公司披露的上述合作研发项目约定的权利义务比

例、利益分成安排，与中南大学湘雅二医院合作的研发项目费用承担方式、实施主体，各合作研发项目的总体预算、报告期各期费用支出及占比等情况符合公司实际业务情况，合作研发支出的会计处理方法符合企业会计准则的相关规定。

三、关于发行人业务

问题 7. 关于糖尿病和贝那鲁肽（谊生泰）

子问题 7.1

根据招股说明书披露，GLP-1 类药物根据药代动力学，可分为短效和长效制剂；根据分子结构特点，可分为人源属性 GLP-1 和非人源属性 GLP-1。谊生泰为全球唯一的餐时（速效）、全人源 GLP-1 类药物。

请发行人披露：（1）相比非人源属性 GLP-1，全人源 GLP-1 在体内是否更易被降解，缩短药物的作用时间，导致需多次注射，从而降低患者的依从性；延长 GLP-1 类药物的作用时间是否为技术难点；（2）请客观全面披露非人源、人源类似物、全人源 GLP-1 受体激动剂的优劣势对比；（3）若“全人源”在技术水平、疗效上并不具备明显优势，请减少招股说明书等申报材料中“唯一”、“全人源”等相关表述。

请发行人说明：GLP-1 受体激动剂“速效”的分类是否有权威依据或符合行业通行的划分标准，若无权威依据、不符合行业通用标准，请予以修改，按照行业通用标准进行分类。

【回复】

一、发行人披露

（一）相比非人源属性 GLP-1，全人源 GLP-1 在体内是否更易被降解，缩短药物的作用时间，导致需多次注射，从而降低患者的依从性；延长 GLP-1 类药物的作用时间是否为技术难点

全人源 GLP-1 因与健康人自身分泌的 GLP-1 的氨基酸结构一致，在体内可被识别，故其降解方式与人自身的 GLP-1 降解方式一致。非人源属性 GLP-1 因结构与人自身 GLP-1 结构相差较大（一般只有 50%左右的氨基酸结构一致），所以不易被人体内的酶识别，与人体自身 GLP-1 的降解和代谢模式不同。因此，单从降解时间看，相比非人源属性 GLP-1，全人源 GLP-1 在体内半衰期更短，更易被降解。

药物的作用时间与药物的半衰期有关但并不等同，虽然全人源 GLP-1 在体内半衰期更短、更易被降解，但并非简单缩短了药物的作用时间，反而由于全人源属性更加符合人体 GLP-1 的生理作用特点，在药物作用上带来了更多获益。一方面，从 GLP-1 类药物作用机制看，其作用时间长短与药效不直接相关，一旦其与 GLP-1 受体结合，即可立即激活下游信号通路而发挥药效作用。在降糖方面主要通过把内源性胰岛素分泌信号进行放大，加速胰岛素合成分泌，通过胰岛素来降低餐后血糖，因而并不需要持续的受体刺激。另一方面，健康人自身 GLP-1 的降解方式是人类进化的结果，全人源属性更加符合人体 GLP-1 的生理作用特点，其降解后形成的不同阶段的下游片段，分别带来了减重、心血管保护、改善代谢等多重获益。

控制餐后血糖的药物均需随餐多次给药（包括口服降糖药），如果是生物降糖药（胰岛素、GLP-1 类）则均需随餐注射给药，这与药物治疗的病症相关，与药物作用时间并不直接相关。

多次注射会一定程度影响患者依从性，但医患选择用药会更多的考虑疗效和安全性，注射频率对于患者依从性而言并非主要因素。尤其对于原本就需要在三餐时用药的餐后血糖高的患者群来讲，这一影响十分有限。

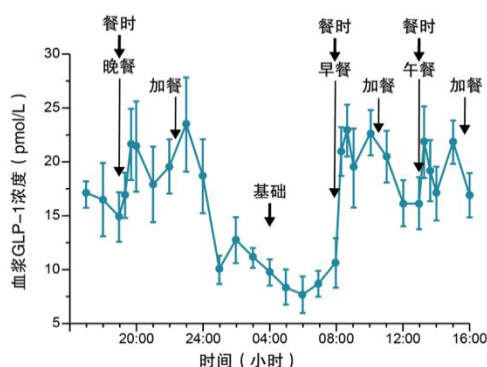
延长 GLP-1 类药物的作用时间有各种技术途径，这些技术均有一定难度，但对发行人不构成技术难点，发行人已在早年的研究中在相关技术领域获得专利授权。发行人通过审慎的药物评价确定全人源的贝那鲁肽为公司新药开发的主要方向，而并非技术障碍的无奈选择。

就上述情况，发行人在招股说明书“第六节 业务与技术”之“一、公司主营业务及主要产品”之“（一）公司主营业务、主要产品及主营业务收入构成”之“2、公司主要产品”之“（1）已上市产品——谊生泰”之“3）GLP-1 类药物的作用机理及分类”之“②GLP-1 类药物的分类”之“A、人源属性和非人源属性 GLP-1 类药物”中具体分析并补充披露如下：

（a）健康人 GLP-1 的分泌、降解及生物活性

健康人群只有在进餐时才会大量分泌 GLP-1（请见下图），餐时 GLP-1 在血液中的浓度数倍于空腹状态下 GLP-1 的浓度。它的主要生理作用为血糖浓度依

赖性地降低餐后血糖，即在血糖升高时，其才会发挥作用，对餐后血糖的贡献率达到 60-70%。而在空腹状态时其浓度极低。GLP-1 的另一项重要的生理作用，是在进食时作用于中枢神经系统产生饱腹感，减少摄食冲动。由此可见，健康人的 GLP-1 分泌及 GLP-1 的主要生理作用都与进餐密切相关；而在非餐时，健康人体不会维持较高的 GLP-1 浓度。



图片来源：R.M.Elliott, et al. Glucagon-like peptide-1(7-36)amide and glucose-dependent insulinotropic polypeptide secretion in response to nutrient ingestion in man: acute postprandial and 24-h secretion patterns. *Journal of Endocrinology* (1993) 138, 159-166.

健康人自身分泌的 GLP-1 在血液中半衰期只有 1-2 分钟，迅速地被 DPP-4 酶降解为 GLP-1 (9-36) (注：“9-36”、“7-36”中的数字是指某个多肽的氨基酸序列中氨基酸所处的位置，如“9-36”是指这个多肽从第 9 位至第 36 位的多肽片段，下同)。人体 GLP-1 是通过与受体结合并迅速激活下游信号通路而发挥其生物活性作用，因此其作用时间远大于半衰期时间；并且人体 GLP-1 降解后并非立刻丧失生物活性。数十年来，随着生物学、医学等相关学科取得巨大的进步，以及更多 GLP-1 类药物应用于临床，这些方面的研究已逐渐深入，形成了一些新的科学证据和设想。例如：上世纪的很多研究认为 GLP-1 (7-36) 被降解为 GLP-1 (9-36) 后就丧失了绝大部分的降糖活性，因此其可被视为失活的 GLP-1；但是，近十年来越来越多的研究证明不仅 GLP-1 (9-36) 具有降糖、减重、保护心血管、提高胰岛素敏感性等更多样的生物活性，甚至其更小的降解片段也具有多样的生物活性。由此可知，GLP-1 降解后相关片段仍在体内持续存在相当长的时间；同时，相关降解后的片段对人体有多重有益作用。随着科学的进步，更多人体激素包括 GLP-1 的作用机制也将被更清晰地解读出来。

(b) 全人源 GLP-1 的作用时间及药物开发考虑

GLP-1 类药物的开发思路

回顾 GLP-1 类药物的开发历程，目前已上市的 GLP-1 类药物主要采取了以下几种技术路径：

第一类是以 Exendin-4 结构开发的非人源 GLP-1 类药物。Exendin-4 来源于美国西南部的希拉毒蜥蜴。据报道，这种蜥蜴每年只进食 4 次，Exendin-4 可控制蜥蜴一次进食后的血糖水平。因此，新药研发公司基于该结构或基于该结构进一步修饰，开发出艾塞那肽、利司那肽、洛塞那肽（一般而言，“那肽”均指基于 Exendin-4 结构开发出的药物）等药物。这类药物由于与人体天然 GLP-1 差异较大，人体自身难以识别，故不易降解，导致其在人体内存续时间略长。其付出的代价是非人源结构会产生抗体，存在影响用药安全性和有效性的隐患。

第二类是以人体天然 GLP-1 结构开发的人源 GLP-1 类药物。这一类药物中，又可以分为“蛋白质修饰”和“全同源”两种开发思路。采用“蛋白质修饰”进行开发的药物，其研发思路主要是通过结构修饰，改变人体天然 GLP-1 的结构，避免其被 DPP-4 酶等快速降解，进而延长药品在人体内的作用时间，减少注射次数；其代价是改变了药物结构和作用机理，在降低餐后血糖、减重、降低内脏脂肪等生物活性方面，以及在安全性方面与人体自身分泌 GLP-1 存在差距。采用“全同源”开发思路则是希望通过模拟人体天然 GLP-1 作用方式弥补人体自身 GLP-1 分泌不足或作用缺失，在开发药物时更多关注药品疗效和安全性；但由于全人源 GLP-1 药物与人体天然 GLP-1 在人体内降解的方式几乎完全一样，需要餐时补充。因此，采取这类开发思路的代价是注射次数相对较多。采用“全同源”开发思路的主要是发行人。

蜥蜴源和人源 GLP-1 均可以进行蛋白质修饰，常见修饰的技术包括脂肪酸链修饰（如利拉鲁肽和索马鲁肽）、融合 Fc 片段技术（如度拉糖肽）、融合白蛋白（如阿必鲁肽）和 PEG 修饰技术（如洛塞那肽，洛塞那肽属于蜥蜴源）。此外，PLGA 微球技术通过改变药物剂型达到药物缓慢释放，如艾塞那肽缓释微球（艾塞那肽属于蜥蜴源）。

发行人开发谊生泰的主要考虑

早在上世纪八十年代科学家就发现了 2 型糖尿病患者肠促胰素（GLP-1 是其中重要组成成分）效应减弱的现象。据此，医学界和医药研发企业敏锐地意识到外源地补充 GLP-1 或类似物，来激活 GLP-1 受体会成为 2 型糖尿病治疗的重要开发方向。

发行人即在这一背景下积极投入 GLP-1 受体激动剂的研发。鉴于 GLP-1 氨基酸序列历经亿万年进化的高度保守性，发行人在针对 GLP-1 受体激动剂开发新药的过程中，对于氨基酸序列的改构和修饰就极为谨慎。发行人在早期的研究过程中围绕人 GLP-1 的改构和非人源结构 Exendin-4 及其改构体合成了大量结构，并进行筛选获得了上百个具有生物活性的新结构。就这些研究成果发行人已大部分申请专利，获得了授权。而在选择哪种结构作为最终的开发重点时，发行人在前期研发过程中咨询了大量国内外的药理和临床专家。当时专家给予的建议是，从药理的角度，好的药物是能够尽可能模拟健康人生理状态的；从临床的角度，好的药物是紧密契合患者某个治疗需求的。

结合专家的建议及发行人当时已研制获取的各类候选结构的研发数据，在发行人已获得的具有生物活性的结构中最能够模拟健康人生理状态的就是人源 GLP-1，人源 GLP-1 在快速降低糖负荷模型动物的血糖方面效果也最好。恰在这一阶段，每日注射三次的速效胰岛素刚刚上市，餐后血糖控制的问题在医学界逐渐引起了重视，其餐前给药、快速起效、快速清除的优势受到了追捧。人源 GLP-1 除同样具有上述特点之外，还具有低血糖风险低的优势（当时，减重的效果以及心血管获益等尚未被意识到）。因此，公司选择了人源 GLP-1 作为开发的重点。

在贝那鲁肽的研发过程中，发行人始终关注 GLP-1 开发方面的全球最新进展，并基于人源和非人源 GLP-1 受体激动剂以及各种蛋白修饰技术和缓控释制剂技术方面开展了大量研究，相关技术已获发明专利授权。

延长 GLP-1 类药物半衰期的技术问题以及发行人的选择

人体天然 GLP-1 由于酶降解及分子量较低而易被肾脏清除的原因，半衰期较短。对于 GLP-1 本身的易被 DPP-4 酶解的特性，在第 8 位替换成其他天然氨基酸即能缓解这一问题；而分子量较低的问题可以通过连接其他分子，增加分

子量使其不易被肾小球滤过。因此，延长 GLP-1 类药物半衰期的改构大致按照这两条思路开展。非人源（如蜥蜴源）GLP-1 类药物因为氨基酸序列与人 GLP-1 差距较大，没有相应的酶切位点，因此，可以部分地延长半衰期；通过在干扰素药物应用方面比较成熟的化学修饰（如较常用的聚乙二醇修饰），也可达到延长半衰期的目的；通过与白蛋白及来自于抗体的 Fc 片段结合，同样可以达到这一目的。除了修饰药物结构外，从制剂（药物剂型）的角度，缓释微球技术（如 PLGA 微球）也可用于延长蛋白多肽类药物的释放。

前述各项技术在延长其它药物半衰期方面都有所应用，从技术的角度来讲相对成熟，当然相关技术也有其各自的难点。进行药物结构修饰的难点在于延长半衰期的同时，药物活性可能会减弱甚至丧失，如何在延长半衰期的同时保留活性为其技术难点。缓释微球的技术难点在于，需确保活性成分在作用时间内的平稳释放。

对发行人而言，延长 GLP-1 药物的半衰期可以实现。

在早期研发过程中，发行人已掌握了基于 Exendin-4、基于人源类似物和基于全人源三类开发方向的基础技术，并制备和筛选出可供后续临床试验的分子结构。已公开的专利信息显示：

i) 公司在 2001 年申请的促胰岛素分泌肽衍生物的专利（ZL01112856.9）中，基于 Exendin-4（艾塞那肽）的改构，实现了更利于基因工程制备的目的。该专利公开了其降糖活性及制备方法。

ii) 公司在 2004 年申请的 GLP-1 类似物的专利（专利号 ZL200410054299.5）中，基于贝那鲁肽（GLP-1（7-36））第 8 位的改构及 C 端的修饰，在糖负荷小鼠模型上，已实现了比贝那鲁肽更低剂量下的更长药效持续时间。该专利也公开了相关类似物的制备方法。

iii) 公司在 2004 年申请的 Exendin 4 类似物的专利（专利号 ZL200410054300.4）中，基于 Exendin-4（艾塞那肽）的改构，已实现了提高 Exendin-4 与人体 GLP-1 同源性的程度同时保留活性的目的，该专利也公开了相关类似物的制备方法。

iv) 公司在 2004 年申请的一种缓释微球的制备方法（专利号

ZL200410053612.3), 其中公开了 GLP-1 缓释微球的制备方法。

v) 公司在 2007 年申请的带有聚乙二醇集团的艾塞丁 (exendin) 或其类似物及其制剂和用途专利 (专利号 ZL200710138718.7、ZL201210248202.9) 中, 公开了特定结构的聚乙二醇修饰 Exendin-4 及其类似物, 其对活性的维持要优于线性的聚乙二醇结构。在糖负荷小鼠模型上, 已实现了 72 小时的药效持续时间。

以上专利均已被授权。在此之后, 公司还进行了能与白蛋白结合的结构筛选, 同时建立了哺乳动物细胞表达平台, 具备了 Fc 融合蛋白的制备能力, 并已经获得了在动物实验中血浆半衰期长于市售一周一次制剂的候选结构。

综上, 公司为国内最早从事 GLP-1 类药物研发的企业之一, 对各类 GLP-1 受体激动剂的开发思路已有较深理解。公司掌握了在尽可能保留活性的同时延长药物半衰期的技术, 延长 GLP-1 类药物的半衰期对发行人而言不是难点。发行人通过审慎的药物评价确定全人源的贝那鲁肽为公司新药开发的主要方向。

虽然公司已具备对 GLP-1 进行改构和修饰的多项技术能力, 但仍坚持十数年专注在贝那鲁肽的开发上, 主要考虑因素如下:

i) 贝那鲁肽与人体天然 GLP-1 结构完全一致, 其给药方式也尽可能模拟了人自身 GLP-1 的分泌情况, 其拥有最接近人 GLP-1 的“生理性”特征, 在药品的疗效、安全性方面具有先天优势。因此, 作为发行人第一个新药产品更有可能成为市场前景广大的产品。

ii) 在贝那鲁肽十几年的研究开发过程中, 全球的 GLP-1 类药物开发也在如火如荼地进行, 高峰期曾有几项 GLP-1 药物的临床研究在开展, 相当大部分最终未能上市。在这一过程中已上市产品也不断爆出安全隐患, 有些问题最终上升为 FDA 的黑框警告。这些问题也引起公司的高度重视, 因此公司对于 GLP-1 的改构和修饰也更为慎重。

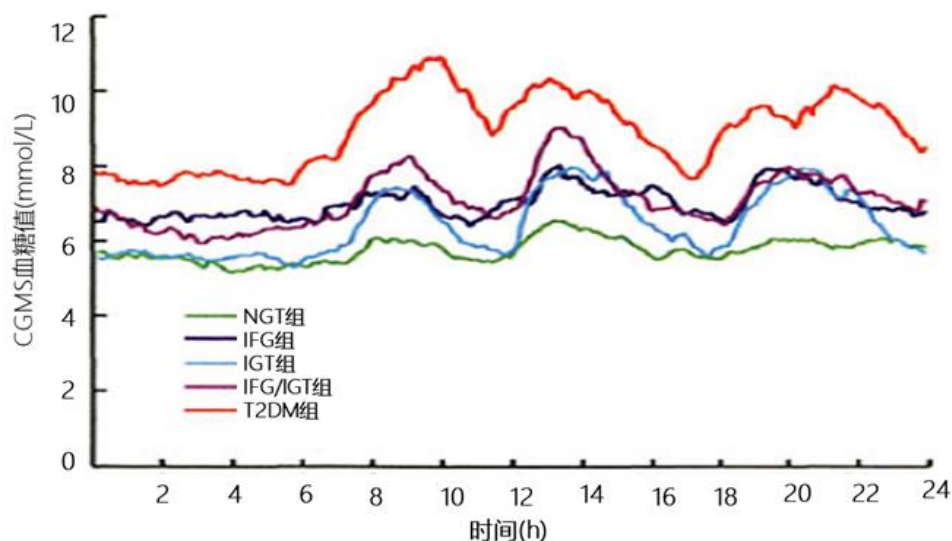
iii) 公司资金有限, 重点研发一个主打产品并将其商业化更为稳妥可行。

经过反复比较和考虑, 公司在开发药物时更多关注药品的疗效和安全性, 故而采用“全人源”开发思路, 希望通过模拟人体天然 GLP-1 作用方式弥补糖尿病患者自身 GLP-1 分泌不足或作用缺失, 以达到治疗效果。全人源 GLP-1 药

物与人体天然 GLP-1 在人体自身内分泌系统内降解的方式几乎完全一样，需要餐时补充。公司自主研发的全人源 GLP-1 药物谊生泰经皮下注射，半衰期为 11 分钟，是目前已上市 GLP-1 药物中，起效最快、清除最快、长期使用无蓄积的速效 GLP-1 药物，其最大程度模拟了健康人群 GLP-1 有效降低餐后血糖的生物活性，并最大程度地降低引入其它潜在风险的可能。采取这类开发思路的影响是患者的用药次数增多，但由于其给药方式与已在糖尿病药物市场应用超过二十年的速效胰岛素（餐前注射）的使用方式极其类似，因此这种影响有限。

(c) 糖尿病药物使用频率问题

糖尿病药物的使用频率是由治疗需求决定的。糖尿病患者会存在餐后血糖高或空腹血糖高或两者兼而有之，如下图。如图可见橙色曲线为 2 型糖尿病患者 24 小时的血糖变化曲线，下方绿色曲线为健康人群的 24 小时血糖变化曲线。由图可知健康人群的血糖总体更低，餐后更平稳；而二型糖尿病患者的血糖总体更高，餐后的血糖波动更大，这也是糖尿病患者罹患各种并发症的主要原因之一。

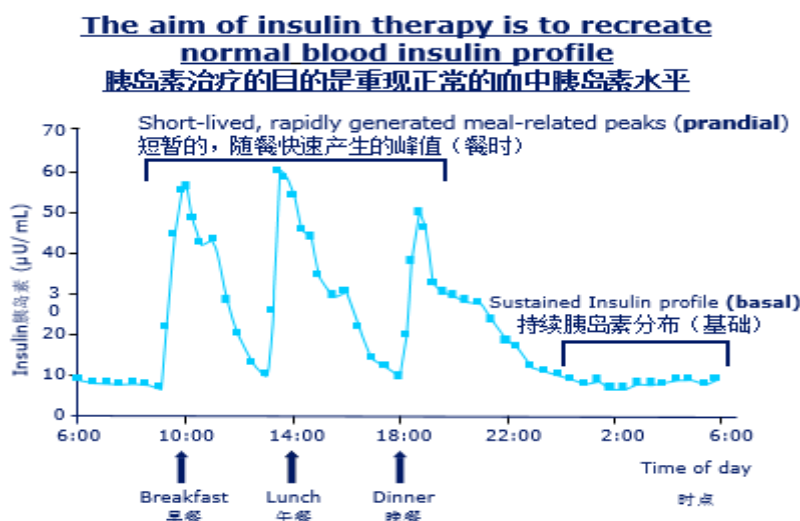


图片来源：康怡等. 不同糖调节受损人群的血糖波动特征. 中华医学杂志, (2009), Vol. 89, No. 10.

为控制不同的血糖需要不同的治疗药物。以胰岛素治疗为例（如下图，摘自诺和诺德公司 2019 年三季报），餐时胰岛素通过恢复胰岛素餐后的分泌药峰来控制餐后血糖，因此，餐时胰岛素必须是短效、能够快速产生与进餐相关的胰岛素药峰的。因此，每餐前注射速效胰岛素才能很好地控制餐后血糖。餐时 GLP-1 正是在进餐时快速促进胰岛素分泌，实现降低餐后血糖，因此其给药方

式与速效胰岛素几乎完全相同。2019 年全球的速效胰岛素销售额超过了 920 亿丹麦克朗。

而为了控制空腹血糖，则需要持续的低浓度的胰岛素的产生。因此控制空腹血糖要求药物的持续平稳释放，最好没有药峰。因此一天注射一次的长效胰岛素是以控制空腹血糖为主的。



另外，《中国 2 型糖尿病患者餐后高血糖管理专家共识》推荐了常用的治疗餐后高血糖的药物，其中绝大部分药物，无论口服还是注射，均为随餐使用。因此如要很好控制三餐血糖，则需要在三餐前或进餐中各给药一次。非人源的艾塞那肽早晚餐各给药一次，可以控制早晚餐的餐后血糖，但其说明书中明确要求两次给药间隔时间需大于 6 小时，因此这可能造成午餐不能给药，进而导致午餐的血糖便很难控制。而针对空腹血糖高的患者，绝大部分的药物使用频率为 1 天 1 次或 1 周 1 次。因此，患者的用药频率取决于其罹患疾病的具体情况，而评价药物一般原则也主要应当考虑其是否能够对症下药，治疗患者的疾病。

该专家共识还指出，中国糖尿病患者的餐后血糖问题尤其突出，超过 80% 的 2 型糖尿病患者受到餐后血糖高的困扰，而且中国人以规律地进食三餐为主。因此，谊生泰的作用机理和给药特点正是契合了这部分治疗需求。“糖尿病治疗药物评价的一般原则”和“依从性及依从性的影响因素”详见本小节“(d) 非人源、人源类似物、全人源 GLP-1 受体激动剂的优劣势对比”。

即本题第（二）问的回复。

（二）请客观全面披露非人源、人源类似物、全人源 GLP-1 受体激动剂的优劣势对比

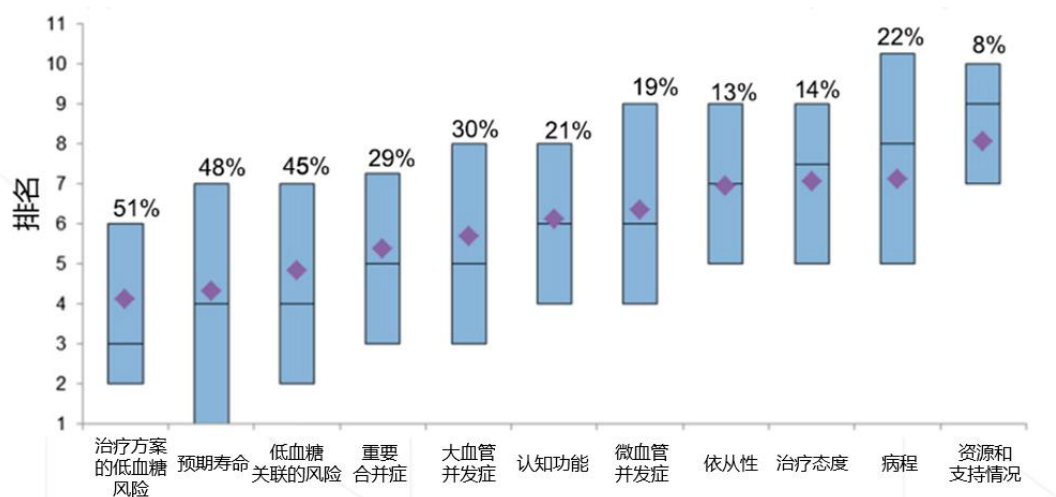
发行人在招股说明书“第六节 业务与技术”之“一、公司主营业务及主要产品”之“（一）公司主营业务、主要产品及主营业务收入构成”之“2、公司主要产品”之“（1）已上市产品——谊生泰”之“3）GLP-1 类药物的作用机理及分类”之“②GLP-1 类药物的分类”之“A、人源属性和非人源属性 GLP-1 类药物”中补充披露如下：

（d）非人源、人源类似物、全人源 GLP-1 受体激动剂的优劣势对比

糖尿病治疗药物评价的一般原则

评价治疗药物，往往以指南的建议为主。《中国 2 型糖尿病防治指南（2017 版）》在“2 型糖尿病高血糖治疗简易路径”中强调了“药物疗效”、“安全性”、“卫生经济性”三个方面的特性以及“我国国情”，并未将“依从性”等其他影响因素纳入考虑。

从发表于 Diabetes Care（影响因子 15.27）的一项调查研究来看，对全球范围内的 244 名（其中 151 名回复了问卷）重要糖尿病意见领袖专家进行问卷调查，调查影响糖尿病患者血糖控制目标制定和临床决策的因素，并根据这些因素的相对重要性进行排名。结果表明，治疗方案的低血糖风险、预期寿命是专家们重点考虑的因素，这也是与疗效和安全性密切相关的；而依从性因素的均值和中位数约排在 11 项因素的第 7 位。研究具体结果如下图：



注：图中方框代表专家对这 11 项因素临床重要性排名的均值、中位数和四分位距。百分比数值是指有多少专家将某一因素排名在临床重要性前三名的比例

图片来源：Cahn A, et al. *Diabetes Care*. 2015 Dec;38(12):2293-300

因此，从中国的指南建议和国际上针对重要意见领袖专家的调查来看，对治疗糖尿病的药物而言，更看重安全性和有效性等因素。

非人源、人源类似物、全人源 GLP-1 类药物优劣比较

结合以上的分析，我们将从疗效、安全性、长期获益、注射频率等方面对比非人源、人源类似物、全人源 GLP-1 类药物。

从药物结构来源的角度来看，非人源、人源类似物、全人源 GLP-1 类药物的差别主要体现在：1) 产生抗体的程度不同，因而带来对药效和安全性影响的不同；2) 降糖效果和给药频率不同；3) 心血管获益不同；4) 降解产物不同，潜在的综合获益不同。

i) 产生抗体的程度不同，因而带来对药效和安全性影响的不同

免疫原性是指能够刺激机体免疫系统引起免疫应答的特性。免疫原性产生的来源主要包括非人源的氨基酸序列（蜥蜴源、蛇毒等）和对氨基酸序列的人为修饰（侧链修改、聚乙二醇修饰等）。对大分子药物的开发而言，免疫原性一直是关注的重点。早在 2009 年，FDA 就针对蛋白药物的临床前免疫原性评价提出了要求，2016 年 FDA 将蛋白药物产生的免疫原性直接与副作用相关联。一般来讲，药物引起的免疫原性越强，其注射部位的反应越大；如果产生中和抗体（即抗药抗体）则还会使疗效逐渐下降。

通常来说，免疫原性越强，机体产生抗体的可能性越大。在已上市的产品中，产品免疫原性与药物同源性具有相关性。将已上市的部分 GLP-1 类药物抗体产生情况进行对比（见下表），亦基本符合这一规律。

种类	药物名称	结构同源性	抗体阳性率
非人源	艾塞那肽	53%	28%-38%
	艾塞那肽微球	53%	45%
	利司那肽	50%	70%
	聚乙二醇洛塞那肽	约 53%	5.2%
人源改构	利拉鲁肽	97%	8.6%
	阿必鲁肽	97%	5.5%

种类	药物名称	结构同源性	抗体阳性率
	度拉糖肽	90%	1.6%

资料来源：药品说明书

贝那鲁肽的氨基酸序列与人天然 GLP-1 相同，因此，在长期应用中难以产生抗体。国家药品审评中心（CDE）出具的贝那鲁肽技术审评报告指出：谊生泰为全人源化产品，理论上产生抗体的可能性远小于已上市产品。因此，谊生泰具有安全性方面的优势。

ii) 降糖效果和给药频率不同

非人源 GLP-1 类药物的注射频率根据不同品种为：艾塞那肽每日两次（可更好控制两餐的餐后血糖）；利司那肽每日一次（可更好控制一餐餐后血糖）、艾塞那肽缓释及洛塞那肽每周一次（可更好控制空腹血糖）。人源改构的 GLP-1 药物品种的注射频率为：利拉鲁肽每日一次；度拉糖肽、索马鲁肽每周一次，均可更好控制空腹血糖。全人源 GLP-1 药物的注射频率为每日三次，唯一可更好控制三餐餐后血糖。

iii) 心血管获益不同

心血管疾病是糖尿病患者最主要的死亡原因，约有 46% 的糖尿病患者死于心血管疾病。因此，在糖尿病的治疗中，越来越关注治疗药物对心血管影响甚至获益。

在已开展的心血管终点事件大型临床研究中，基于人源结构的 GLP-1 类似物药物皆表现出不同程度的心血管获益；而基于 Exendin-4 结构的药物则皆表现出中性的结果，即无获益。

iv) 降解产物不同，潜在的综合获益不同

人体内 GLP-1 (7-36) 在 DPP-4 的作用下被迅速降解为 GLP-1 (9-36)，并在中性肽酶（NEP-24.11）的作用下进一步降解为 GLP-1 (28-36) 和 GLP-1 (32-36)。在早期的文献中，一般认为 GLP-1 一旦被降解，其代谢产物就不再具备有价值的生物活性。但是，近年来越来越多的研究成果表明，GLP-1 的代谢片段具有明确的生物活性，如：1) Bank K (2008) 发现，GLP-1 (9-36) 在再灌注期间给药可改善缺血后小鼠心脏的心输出量，并影响小鼠肠系膜动脉的血

管舒张。2) Zhou B (2014) 证实, GLP-1 (28-36) 为生物活性片段, 通过作用于线粒体, 改善肝脏代谢, 保护 β 细胞, 改善葡萄糖代谢和抑制体重增加等。3) Tomas E. (2015) 证实, GLP-1 (32-36) 在不影响能量摄入的情况下, 促进肥胖小鼠基础能量代谢, 抑制肥胖进展。

上述多个研究显示 GLP-1 的这一系列代谢产物促成了多样的临床获益, 包括心脑血管保护、神经保护、改善代谢等。GLP-1 代谢产物的潜在获益效果总结如下表:

项目	降糖	保护 β 细胞	减重	抑制胃排空	心血管保护	神经保护	改善代谢
GLP-1 (7-36)	√	√	√	√	√	√	√
GLP-1 (9-36)	√	-	√	-	√	√	√
GLP-1 (28-36)	√	√	√	-	√	-	√
GLP-1 (32-36)	√	-	-	-	-	-	√

文献来源:

- 1、Deacon, CF. et al., Both Subcutaneously and Intravenously Administered Glucagon-Like Peptide I Are Rapidly Degraded From the NH₂-Terminus in Type II Diabetic Patients and in Healthy Subjects. *Diabetes*, (1995), 44:1126 - 1131.
- 2、Elahi, D. et al., GLP-1(32-36)amide, a novel pentapeptide cleavage product of GLP-1, modulates whole body glucose metabolism in dogs. *Peptides*, (2014), 59:20-24.
- 3、Guglielmi, V. et al., GLP-1 receptor independent pathways: emerging beneficial effects of GLP-1 breakdown products. *Eating and Weight Disorders*, (2017), 22:231-240.
- 4、Ma, T. et al., Glucagon-Like Peptide-1 Cleavage Product GLP-1(9-36) Amide Rescues Synaptic Plasticity and Memory Deficits in Alzheimer's Disease Model Mice. *The Journal of Neuroscience*, (2012), 32(40):13701-13708.
- 5、Taing, MW. et al., GLP-1(28-36)amide, the Glucagon-like peptide-1 metabolite: friend, foe, or pharmacological folly?. *Drug Design, Development and Therapy*, (2014), 8:677-688.
- 6、Tomas, E. et al., GLP-1(32-36)amide Pentapeptide Increases Basal Energy Expenditure and Inhibits Weight Gain in Obese Mice. *Diabetes*, (2015), 64:2409-2419.
- 7、Tomas-Falco, E. & Habener, JF. Insulin-like Actions of Glucagon-like Peptide-1: A Dual Receptor Hypothesis. *Trends in Endocrinology & Metabolism*, (2010), 21(2): 59-67.
- 8、Zhou, B. et al., GLP-1(28-36)amide, a Long Ignored Peptide Revisited. *The Open Biochemistry Journal*, (2014), 8:107-111.

非人源 GLP-1 或人源类似物的结构或其修饰的目的就在于其不易被 DPP-4 及中性肽酶 (NEP-24.11) 等降解, 因此也难以产生人天然 GLP-1 的活性代谢产物。贝那鲁肽由于其全人源的结构特性, 使其具备了这一优势, 即其代谢产物可以为患者带来代谢改善、神经保护、心血管保护、减重等方面更多的综合获益。

通过以上对比分析可知, 不同结构的 GLP-1 药物具有不同的优缺点, 不同给药频率的 GLP-1 可以满足不同的治疗需求。

依从性及依从性的影响因素

从依从性的角度看，其会对临床用药选择有一定影响。但由于用药依从性一般指病人遵从医嘱用药的执行程度，它往往会受到多种因素的影响。一项发表于《中国医学创新》的《注射胰岛素治疗糖尿病患者的满意度现状分析及应对策略》的研究分析了注射胰岛素患者的依从性及用药体验。以患者的年龄、BMI、劳动强度、婚姻状况、独居、人均月收入、病程、空腹血糖、HbA1c、胰岛素使用年限、注射频率、低血糖发生频率、注射协助、并发症数量及健康指导等 16 个相关因素为自变量进行多元线性逐步回归分析。该研究中注射胰岛素的频率为：24.6%的患者每天一次，47.7%的患者每天注射二次，27.7%的患者每天注射三次。结果显示，年龄、低血糖发生频率、胰岛素使用年限、空腹血糖、人均月收入、并发症数量及健康指导 7 个因素为影响患者满意度的主要因素。由此可见，注射频率并未对患者的用药满意度产生明显的影响。

综上，用药依从性问题是受到多方面因素影响的。未达到期望疗效或者副作用、健康指导、家庭收入等都是重要的影响因素。虽然，注射频率也会产生一部分影响，但对于患者依从性而言并非主要因素。尤其对于原本就需要在三餐时用药的餐后血糖高的患者群来讲，这一影响将几乎可以忽略。

因此，用药依从性在降糖药物选择上并非主要影响因素，注射频率也并非依从性的主要影响因素。贝那鲁肽与市场上主流控制餐后血糖的速效胰岛素相比，并未增加注射频率，也未带来使用携带方面的不便。

（三）若“全人源”在技术水平、疗效上并不具备明显优势，请减少招股说明书等申报材料中“唯一”、“全人源”等相关表述。

全人源 GLP-1 类药物氨基酸序列与人体天然 GLP-1 完全一致，且通过随餐使用的方式可以最大程度模拟生理 GLP-1 的分泌规律，以尽可能小的风险代价，尽可能接近生理的方式，重现了正常情况下 GLP-1 的生物活性，目的在于更好地解决糖尿病患 GLP-1 分泌绝对不足或相对不足的问题。通过以上的分析可见，不同的 GLP-1 药物各有优劣势和适用的患者群。但是在降低餐后血糖、减轻体重、长期综合获益等疗效方面以及减少抗体产生等长期安全性方面，全人源 GLP-1 具有优势。

谊生泰是目前全球已上市的唯一全人源 GLP-1 类产品，发行人也是目前全球唯一拥有该品类产品的企业。相关披露内容详见本题第（一）问和第（二）问之回复。

二、发行人说明

GLP-1 受体激动剂“速效”的分类是否有权威依据或符合行业通行的划分标准，若无权威依据、不符合行业通用标准，请予以修改，按照行业通用标准进行分类

GLP-1 受体激动剂“速效”的分类符合行业通行划分标准。“速效”、“短效”和“长效”主要考量因素系药品的作用时间和半衰期。目前，我国《中国 2 型糖尿病防治指南（2017 版）》中“常用降糖药（不包括胰岛素）”的列表中已明确按作用时间和半衰期列示各类 GLP-1 类药物。在美国 ADA 和欧洲 EASD 两大协会共同发布的《2018 年 2 型糖尿病的高血糖管理》共识中，GLP-1 类药物被分为“长效”和“短效”。和其他 GLP-1 类药物相比，贝那鲁肽的半衰期更短。因此，贝那鲁肽属于速效降糖药物。具体情况如下：

种类	药物名称	半衰期
速效	贝那鲁肽 ¹	11min
短效	艾塞那肽 ²	2-4h
	利司那肽 ³	2.7-4.3h
长效	利拉鲁肽 ²	11-15h
	阿必鲁肽 ⁴	120h
	度拉糖肽 ⁵	120h
	索马鲁肽 ⁶	168h
	艾塞那肽微球 ⁶	-
	聚乙二醇洛塞那肽 ⁷	104-121h

数据来源：根据药品说明书半衰期整理分类。

同为降糖药物的胰岛素也是按照“速效”、“短效”、“中效”和“长效”分类的。《中国 2 型糖尿病防治指南（2017 版）》中“常用胰岛素及其作用特点”划分如下：

胰岛素制剂	起效时间 (min)	峰值时间 (h)	作用持续时间 (h)
速效胰岛素类似物（门冬胰岛素）	10-15	1-2	4-6

胰岛素制剂	起效时间 (min)	峰值时间 (h)	作用持续时间 (h)
速效胰岛素类似物（赖脯胰岛素）	10-15	1.0-1.5	4-5
速效胰岛素类似物（谷赖胰岛素）	10-15	1-2	4-6
短效胰岛素（RI）	15-60	2-4	5-8
中效胰岛素（NPH）	2.5-3.0	5-7	13-16
长效胰岛素（PZI）	3-4	8-10	长达 20
长效胰岛素类似物（甘精胰岛素）	2-3	无峰	长达 30
长效胰岛素类似物（地特胰岛素）	3-4	3-14	长达 24
长效胰岛素类似物（德谷胰岛素）	1	无峰	长达 42
预混胰岛素（HI 30R, HI 70/30）	0.5	2-12	14-24
预混胰岛素（50R）	0.5	2-3	10-24
预混胰岛素类似物（预混门冬胰岛素 30）	0.17-0.33	1-4	14-24
预混胰岛素类似物（预混赖脯胰岛素 25）	0.25	0.50-1.17	16-24
预混胰岛素类似物（预混赖脯胰岛素 50, 预混门冬胰岛素 50）	0.25	0.50-1.17	16-24

数据来源：《中国 2 型糖尿病防治指南（2017 版）》。

药物的划分标准是个逐步演变、发展的过程，新药不断研发上市，不断丰富新药品类和临床用药选择，进而不断推动指南中药物划分标准的改变。以胰岛素为例，早期糖尿病指南中并无“速效”、“短效”、“中效”和“长效”的划分，但随着更多创新品种的胰岛素产品上市，各国指南开始进一步将胰岛素产品区隔。在这一过程中，药品本身的特性和新药企业对自身产品的定位尤为重要，一方面对自身产品的准确定位有利于产品精准拓展细分市场，另一方面医生和患者也会更加深入地了解产品的特点，实现精准施策、对症下药。一般而言，首先由企业根据行业的一般规律进行产品定位并通过市场推广等方式让专家、医生了解产品，然后逐步实现专家共识的发表，最后实现指南的更新。根据美国礼来公司 2019 年年报，礼来公司超速效胰岛素（ultra rapid Lispro）已于 2019 年在美国、日本和欧洲提交上市申请，而 ADA 指南中尚无超速效胰岛素分类。

综上，发行人认为 GLP-1 受体激动剂的“速效”分类符合行业通行的划分标准。

子问题 7.2

根据招股说明书披露，谊生泰被《中国 2 型糖尿病防治指南》推荐为临床常用降糖药，是国产原研 GLP-1 制剂首次被写入《指南》。

谊生泰于已批准的适应症为“用于成人 2 型糖尿病患者控制血糖；适用于单用二甲双胍血糖控制不佳的患者”。

请发行人补充披露：（1）结合上述《指南》原文，在招股说明书（申报稿）第 142 页“糖尿病治疗路径及治疗药物”部分，完整披露糖尿病的治疗路径，各类治疗药物尤其是 GLP-1 类药物在糖尿病治疗中所处的位置（如二线用药、联合用药、可供患者选择的药物种类等）；（2）贝那鲁肽适应症（“单用二甲双胍血糖控制不佳”）的患者人数和在 2 型糖尿病整体市场中的比例，并单独披露这一细分市场的规模。

【回复】

（一）结合上述《指南》原文，在招股说明书（申报稿）第 142 页“糖尿病治疗路径及治疗药物”部分，完整披露糖尿病的治疗路径，各类治疗药物尤其是 GLP-1 类药物在糖尿病治疗中所处的位置（如二线用药、联合用药、可供患者选择的药物种类等）

已在招股说明书“第六节 业务与技术”之“二、公司所处行业基本情况及竞争状况”之“（二）行业发展情况和未来发展趋势”之“3、糖尿病治疗药物市场发展情况”之“（3）糖尿病治疗路径及治疗药物”中补充披露如下：

根据患者的疾病进展情况（胰岛 β 细胞分泌胰岛素的能力逐渐下降）、血糖控制情况、并发症风险状况等因素，临床上常需要口服药物间联用，或口服药与注射药物间（胰岛素、GLP-1 受体激动剂）联用治疗。《中国 2 型糖尿病防治指南（2017 版）》中关于“2 型糖尿病高血糖控制的策略和治疗路径”的描述如下：

“2 型糖尿病是一种进展性的疾病，随着病程的进展，血糖有逐渐升高的趋势，控制高血糖的治疗强度也应随之加强，常需要多种手段的联合治疗。生活方式干预是 2 型糖尿病的基础治疗措施，应贯穿于糖尿病治疗的始终。如果单纯生活方式不能使血糖控制达标，应开始单药治疗，2 型糖尿病药物治疗的

首选是二甲双胍。若无禁忌证，二甲双胍应一直保留在糖尿病的治疗方案中。不适合二甲双胍治疗者可选择 α -糖苷酶抑制剂或胰岛素促泌剂。如单独使用二甲双胍治疗而血糖仍未达标，则可进行二联治疗，加用胰岛素促泌剂、 α -糖苷酶抑制剂、DPP-4 抑制剂、TZDs、SGLT2 抑制剂、胰岛素或 GLP-1 受体激动剂。三联治疗：上述不同机制的降糖药物可以三种药物联合使用。如三联治疗控制血糖仍不达标，则应将治疗方案调整为多次胰岛素治疗（基础胰岛素加餐时胰岛素或每日多次预混胰岛素）。采用多次胰岛素治疗时应停用胰岛素促分泌剂。

2 型糖尿病高血糖治疗路径见下图。



原图注释：HbA_{1c}：糖化血红蛋白；二甲双胍为单药治疗的首选，在胰岛素多次注射时，对于肥胖患者可考虑加用二甲双胍；本图是根据药物疗效和安全性、卫生经济学等方面的临床证据以及我国国情等因素权衡考虑后推荐的主要药物治疗路径

图：2 型糖尿病高血糖治疗简易路径

一日多次胰岛素注射见（指南）胰岛素章节。”

由于 GLP-1 类药物能够有效降低血糖且低血糖风险低，部分具有显著降低体重和心脑血管获益的独特效果，其临床治疗地位日益提升。我国 2 型糖尿病防治指南（2017 版）将其列入二联治疗选择之一，建议 GLP-1RA 可单独使用或与其他降糖药联合使用，且指出多项临床结果显示在一种口服降糖药（二甲双胍、磺脲类）治疗失效后加用 GLP-1 受体激动剂治疗有效。自 2018 年，美国 ADA 糖尿病指南将其列为合并肥胖或心血管风险 2 型糖尿病治疗的优先推荐用药。2019 年，ESC（欧洲心脏协会）/EASD（欧洲糖尿病研究协会）将 GLP-1RA

推荐为合并 ASCVD（动脉硬化性心血管疾病）或高危/极高危心血管风险患者的一线首选。

（二）贝那鲁肽适应症（“单用二甲双胍血糖控制不佳”）的患者人数和在 2 型糖尿病整体市场中的比例，并单独披露这一细分市场的规模

发行人在招股说明书“第六节 业务与技术”之“一、公司主营业务及主要产品”之“（一）公司主营业务、主要产品及主营业务收入构成”之“2、公司主要产品”之“（1）已上市产品——谊生泰”之“6）谊生泰的市场定位”中披露如下：

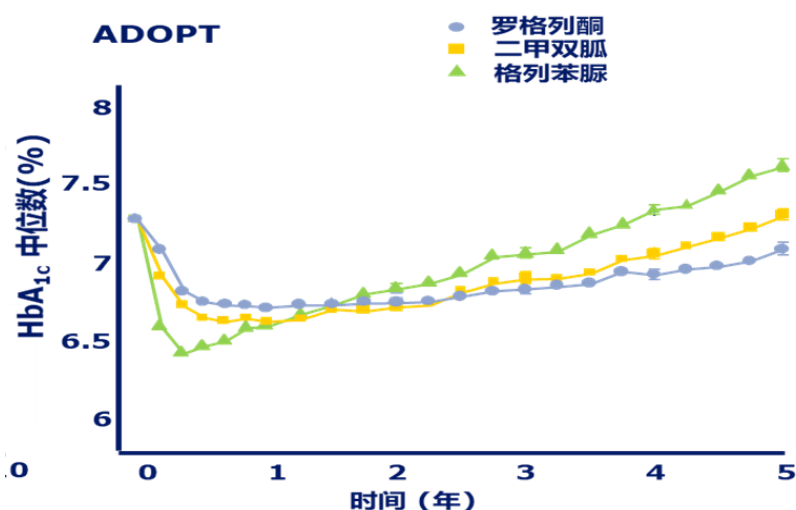
① 谊生泰的适应症

谊生泰的适应症为“用于成人 2 型糖尿病患者控制血糖；适用于单用二甲双胍血糖控制不佳的患者”。《中国 2 型糖尿病防治指南（2017 版）》中指出，“糖尿病的医学营养治疗和运动治疗是控制 2 型糖尿病高血糖的基本措施。在饮食和运动不能使血糖控制达标时应及时采用药物治疗。2 型糖尿病是一种进展性的疾病。在 2 型糖尿病的自然病程中，对外源性的血糖控制手段的依赖会逐渐增大。临床上常需要口服药物间及口服药与注射降糖药间（胰岛素、GLP-1 受体激动剂）的联合治疗。”

二甲双胍为 2 型糖尿病患者的基础治疗药物，国内外主要糖尿病指南均建议，无论对于超重还是体重正常的 T2DM 患者，除非存在禁忌证或无法耐受，否则都应从一开始就使用二甲双胍治疗，且联合治疗的方案中都应包括二甲双胍。与美国明确 2 型糖尿病的一线疗法为二甲双胍不同，中国没有采用单一的一线疗法框架。根据医生对患者特定病症的评估，二甲双胍可被建议用作主要治疗的药物，胰岛素促分泌剂（如磺脲类及格列奈类等）或 α -葡萄糖苷酶抑制剂（如阿卡波糖）也可用于二甲双胍不耐受时的一线治疗药物。若单药治疗血糖仍未达标（ $HbA1c \geq 7\%$ ），则可根据患者具体情况进行二联治疗、三联治疗、联合注射强化治疗方式。此外，糖尿病治疗应以患者为中心，在选择联合治疗方案时考虑患者自身情况（年龄、病程、预期寿命、并发症、低血糖风险、不良反应、费用、患者偏好等）及对治疗追求的目标。因此临床治疗中，大部分的 2 型糖尿病患者起始都使用二甲双胍治疗。而 2 型糖尿病是一种进展性的疾病，

随着病程的进展，单用二甲双胍治疗会逐渐失效，通常需要加用第二种降糖药物。

一项研究观察了 2 型糖尿病患者使用降糖药单药治疗的血糖控制情况，三组患者分别使用二甲双胍、格列苯脲、罗格列酮三种降糖药中的一种进行治疗。研究结果显示（如下图），二甲双胍等药物的疗效随着时间的延长逐渐减弱、失效；在刚开始治疗的 6 个月内血糖显著降低，6 个月后血糖即开始逐渐升高，到治疗第 3 到 5 年的时候，糖尿病患者的平均血糖已经难以达标了。



图片来源: Kahn et al. (ADOPT). *New England Journal of Medicine* 2006;355(23):2427-43

另一项发表于 *Diabetes Care* 的研究成果表明，二甲双胍单药治疗临床应用中的继发性失效比例较高。即使排除原发失效（开始用二甲双胍 6 个月内就失效）病例，约占 23%；仅就继发失效（1、加用或换用第二种降糖药；2、HbA_{1c} ≥ 7.5%）病例而言，年平均失效率为 17%。

因此，使用二甲双胍血糖控制不佳是大多数 T2DM 患者的一个必经阶段，难以构成一般意义上的细分市场。故而很多降糖药物适应症中都包含饮食运动干预、服用二甲双胍控制不佳后适用的类似表述。利拉鲁肽注射液、艾塞那肽注射液等 GLP-1 类产品的说明书中也均包含类似表述。

子问题 7.3

根据招股说明书披露，从中国糖尿病药物销售情况来看……目前双胍类、磺脲类和 α-糖苷酶抑制剂类等已上市几十年的传统口服药物仍为主流。2018

年，中国 GLP-1 类药物的销售收入占总体糖尿病药物的 1.2%。中国 GLP-1 类药物市场份额占比低的主要原因包括其在中国相对较晚的上市时间（贝那鲁肽 2016 年 12 月获批上市），以及比胰岛素和其他传统降糖药更高昂的治疗费用。

请发行人披露：（1）在糖尿病药物市场以传统口服药物为主流，且贝那鲁肽相对主流口服药物上市时间晚、治疗费用高的情形下，发行人的竞争策略；（2）在各类治疗药物对比的表格中，披露治疗费用情况。

【回复】

（一）在糖尿病药物市场以传统口服药物为主流，且贝那鲁肽相对主流口服药物上市时间晚、治疗费用高的情形下，发行人的竞争策略

发行人在招股说明书“第六节 业务与技术”之“二、公司所处行业基本情况及竞争状况”之“（六）发行人产品市场地位、技术水平、竞争优势与劣势”中披露如下：

6、发行人的竞争策略

（1）糖尿病治疗的新趋势将引起糖尿病用药格局的巨大变化

一是中国糖尿病药物市场规模大，潜力大，糖尿病治疗率不断提升，整体市场规模不断增加。目前，中国有 1.14 亿糖尿病患者，成为全球糖尿病第一大国。糖尿病作为“两病”之一已成为重大的公共卫生问题。患病率节节攀升的同时，我国糖尿病防治还存在知晓率、治疗率、控制率“三低”的情况。中国疾病预防控制中心 2013 年公布的《2010 年全国疾病监测地区（DSPs）慢性病及危险因素监测主要结果》显示，2010 年 18 岁及以上居民糖尿病患病率 9.7%，18 岁及以上居民糖尿病知晓率 36.1%；在知道自己患有糖尿病的患者中糖尿病治疗率 92.5%；在接受糖尿病治疗的患者中，血糖控制率 34.7%。IDF 数据也显示，2017 年我国未确诊糖尿病患者（20-79 岁）人数为 6,130 万，未确诊比例为 53.6%，排名全球第一，远高于美国 38.2%的水平。随着我国人口达到峰值且老龄化加剧、人均可支配收入水平的提高、糖尿病防治理念的普及、糖尿病诊断率和治疗率的上升以及医保支付、分级诊疗等政策的落地，未来我国糖尿病市场具有很大增长空间。

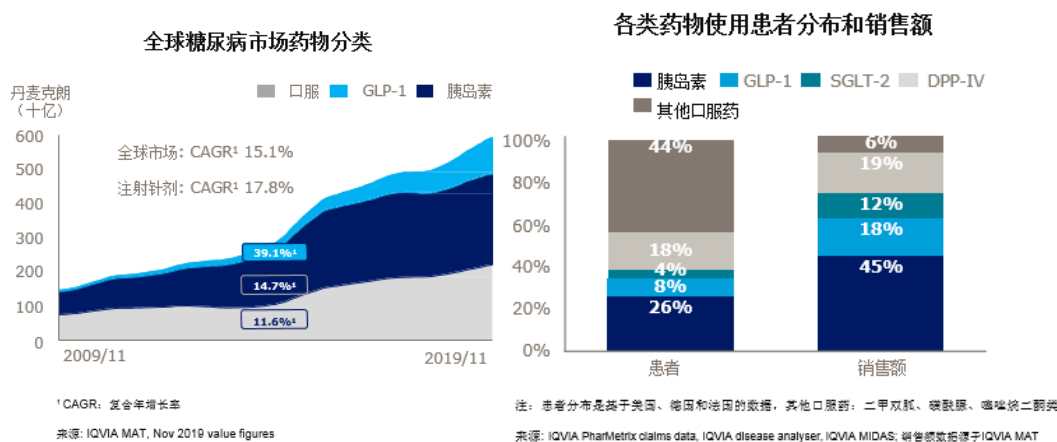
二是国际及国内指南的变迁不断提升 GLP-1 类药物的治疗地位。治疗指南是指导临床用药的最主要依据，因此往往对临床药物选择起到至关重要的作用。

近年来，中国中华医学会糖尿病学分会、美国糖尿病协会（ADA）及欧洲糖尿病研究协会（EASD）的指南不断更新 GLP-1 类药物的相关内容，GLP-1 类药物在指南中的地位不断提升。早在 2017 版《中国 2 型糖尿病防治指南》中，GLP-1RA 就已纳入二联治疗（与二甲双胍联合）的选择方案之一。这意味着对于二甲双胍单药治疗血糖控制不佳的患者，可早期联合 GLP-1RA 注射治疗。2020 年 2 月，最新发布《中国成人 2 型糖尿病患者糖化血红蛋白控制目标及达标策略专家共识》，同样肯定了 GLP-1RA 的地位，共识建议二甲双胍单药治疗 3 个月未达到糖化血红蛋白（HbA1c）目标值的患者，则可选择 GLP-1RA 进行二联治疗。并且对于低血糖风险较高或低血糖危害较大（如独居老人）以及需要减重的患者，可优先考虑 GLP-1RA。

2020 年 ADA 指南依然倡导以患者为中心的理念，基于患者偏好和临床特征（包括伴有明确的动脉粥样硬化性心血管疾病（ASCVD）、ASCVD 高风险和其他合并症），并考虑特定药物的不良反应，尤其是低血糖风险和体重影响、安全性、耐受性等因素。新型降糖药 GLP-1RA 地位显著提升。在多种情况下，GLP-1RA 类药物为联合用药的优选之一。当 T2DM 患者使用口服降糖药治疗效果不佳，选择注射降糖药物来增加降糖效果时，指南推荐应优先选择 GLP-1RA 而非胰岛素。

从指南的变迁可以看出，由于 GLP-1 受体激动剂可以克服传统药物在低血糖风险、体重控制等方面的不足，并且具有心血管获益等显著特点，因此，其在治疗中的地位不断提升。从市场的角度，GLP-1 类药物的市场占有率也不断提升。如下图所示，左图表明在过去的十年中 GLP-1 类药物的年复合增长率达到了 39.1%，口服药的增长率则为 11.6%。因此，GLP-1 类药物的市场份额逐年扩大。右图更加清晰地显示出虽然全球有 44% 糖尿病患者使用传统口服药，但其市场份额仅为 6%。而相对于 GLP-1 类药物，全球已有 8% 糖尿病患者使用，占全球糖尿病药物市场的 18%。截至 2019 年三季度，GLP-1 类药物占据中国糖尿病药物市场的份额达到 2%。随着临床认知的提高和更多的 GLP-1 用药经验的

积累，未来这一市场份额将呈现加速扩大之势。2019 年全球 GLP-1 销售额已超过 95 亿美元。



图片来源: 诺和诺德 2019 年 3 季报

(2) 与糖尿病知名品牌共同推动 GLP-1 市场的增长

鉴于中国糖尿病药物市场的增长潜力，以及 GLP-1 类药物在国内外糖尿病治疗指南中不断提升的发展趋势，公司已经且将持续推动 GLP-1 类药物在糖尿病临床的应用。随着各类 GLP-1 类药物陆续在中国上市后的学术推广，以及国家医保对创新药和慢病治疗方面的重视程度和支持力度不断提高的政策推动，公司将与其他糖尿病治疗领域的知名品牌共同推动 GLP-1 类药物的临床认知和使用，努力使 GLP-1 类药物在体重控制、低血糖风险、心血管获益等方面的治疗优势获得更多临床认可，扩大中国糖尿病药物市场中 GLP-1 类药物的市场份额。

(3) 细分市场，精准定位，体现治疗优势

发行人根据中国糖尿病患者的发病规律，以及产品自身特性精准定位于餐后血糖高、糖尿病合并肥胖和糖尿病合并多种并发症三个细分市场，并根据细分市场的需求情况制定了差异化销售策略。具体情况详见本节“一、公司业务及主要产品”之“(一) 公司业务、主要产品及主营业务收入构成”之“2、公司主要产品”之“(1) 已上市产品——谊生泰”之“6) 谊生泰的市场定位”中三个细分市场的差异化的销售策略。

注：即问题 7.6 之（四）的回复。

(4) 更多临床研究，不断拓展适应症和适用人群

慢性病药物的推广往往存在市场导入期长，市场空间大，循证证据依赖度高的特点。以慢病用药立普妥为例，它是第五个上市的他汀类药物，比第一个上市产品整整晚了十年，却成为他汀类的第一品牌，销售峰值超过 130 亿美金。作为全球著名的最成功慢病营销案例之一，其被广泛学习和借鉴的是其上市后的临床研究和适应证拓展。立普妥上市后开展了数以百计的临床研究。大量的循证证据奠定了立普妥他汀类药物“Best-in-class”的地位，并增加了冠心病等更多的新适应症以及心血管、糖尿病、中风等新患者群，这使得立普妥实现了累计销售额超过 1,500 亿美金。

自 2017 年上市以来，公司在临床应用中发现和确认了谊生泰更多的治疗优势。为此，公司开展了数项针对新适应症的机理研究，这些研究成果自 2019 年起陆续发表。后续，发行人将依据已有研究成果，逐步开展拓展新适应症和适用人群的注册临床研究，为更大范围的临床推广提供更多循证证据。

（二）在各类治疗药物对比的表格中，披露治疗费用情况

发行人在招股说明书“第六节 业务与技术”之“二、公司所处行业基本情况及竞争状况”之“（二）行业发展情况和未来发展趋势”之“（3）糖尿病治疗路径及治疗药物”中补充披露如下：

……各类可用于高血糖治疗药物的疗效作用总结如下表所示：

给药方式	种类	HbA1c 降低幅度	低血糖症状	体重变化	综合获益结局	常见不良反应	每月治疗费用（元）
注射类药物	胰岛素及其类似物	较强，与剂量相关	√	增重	-	低血糖	103-402
	GLP-1 受体激动剂	1.0%~2.0%	x	减重	具有心血管获益作用及安全性	胃肠道反应	408-2130
口服类药物	二甲双胍	1.0%~1.5%	x	减重	与主要心血管事件的显著下降相关	胃肠道反应	137-139
	α-糖苷酶抑制剂	0.5%	x	中性或减重	阿卡波糖可减少 IGT 向糖尿病转变的风险	胃肠道反应	204-735
	磺脲类药物	1.0%~1.5%	√	增重	与糖尿病微血管病变和大血管病变发生的风险下降相关	低血糖	193-386
	格列奈类	0.5%~1.5%	√	增重	-	低血糖	212-916
	TZDs	0.7%~1.0%	x	增重	与骨折和心力衰竭风险增加相关	水肿	545
	DPP-4 抑	0.4%~0.9%	x	中性或	不增加心血管病变发生	胃肠道反	221-246

给药方式	种类	HbA1c 降低幅度	低血糖症状	体重变化	综合获益结局	常见不良反应	每月治疗费用 (元)
	制剂			轻度增加	风险	应、皮肤反应	
	SGLT-2 抑制剂	0.5%~1.0%	x	减重	使主要心血管不良事件和肾脏事件复合终点发生发展的风险显著下降, 心衰住院率显著下降	生殖泌尿道感染	127-367

数据来源: 中国 2 型糖尿病防治指南 (2017 年版). *中华糖尿病杂志*, (2018), 10(1):4-67.
母义明等, 中国 2 型糖尿病患者餐后高血糖管理专家共识. *中国糖尿病杂志*, (2016), 24(5):385-392.
价格信息来源为公开信息和公司市场调查。由于同一产品在不同时间和地区价格不同, 以其近期主要市场价格为准。

子问题 7.4

根据招股说明书披露及公开信息, 在 2014-2018 年间, 中国 GLP-1 类药物的销售收入从 2 亿元人民币增长至 7 亿元人民币; 预计到 2023 年, GLP-1 类药物的整体市场规模将达到 105 亿元人民币。同时, 目前国内 GLP-1 类药物的市场格局如下:

1) 已有七种 GLP-1 类药物上市。2018 年, 利拉鲁肽市场份额为 82.9%, 贝那鲁肽市场份额为 4.6%;

2) 目前, 国内获批上市的短效 GLP-1 类药物包括艾塞那肽、利拉鲁肽、贝那鲁肽、利司那肽, 每日给药次数在 1~3 次; 长效 GLP-1 类药物, 包括艾塞那肽微球、度拉糖肽和聚乙二醇洛塞那肽, 分别于 2017 年、2019 年和 2019 年在国内获批。

2019 年 9 月, 口服索马鲁肽在美国获批上市, 每日口服一次, 打破了 2 型糖尿病患者每天或每周需注射 GLP-1 类药物的格局。

3) 艾塞那肽、利拉鲁肽制剂的专利分别于 2016 年 12 月及 2017 年 8 月专利到期, 已有多款国产类似药处于上市或临床阶段。

请发行人补充披露: (1) 贝那鲁肽的治疗过程, 如每日注射给药的次数、是否必须与其他药品联用, 患者是否必须低温/冷藏保存制剂, 等等。说明上述因素对影响患者依从性的影响; (2) 结合药品价格、赠药方案、是否进入医保,

半衰期、作用时间等方面的对比情况，全面客观分析并披露贝那鲁肽与国内已上市的其他 GLP-1 类药物，尤其是长效 GLP-1 类药物如利拉鲁肽，在治疗费用、给药频率、患者用药的便捷程度等方面的差异和竞争优势；（3）结合长效 GLP-1 类药物与短效 GLP-1 类药物在国内外的销量、市场份额及变化情况，分析是否市场对长效药物的认可度和需求度高于短效药物；（4）结合上述问题以及报告期内发行人销售费用大幅高于销售收入、销售渠道的拓展等情况，分析贝那鲁肽上市 3 年仍未实现大规模销售、市场占有率较低、销售未达预期的原因；（5）口服 GLP-1 类药物的发展情况，若其在国内获批，对贝那鲁肽的市场前景造成的影响；（6）处于临床试验及以后阶段的 GLP-1 类药物的国产类似药临床试验进展情况，若已上市，披露其销售情况，并分析上述国产类似药对贝那鲁肽市场空间的影响。

请发行人说明：（1）作出 2023 年 GLP-1 类药物市场规模预测的具体依据，说明预测的前提条件、假设、影响因素、关键参数、测算过程等，对重要的预测依据；（2）GLP-1 类药物的整体市场规模将在 2018 到 2023 年大幅增长的原因和合理性，相关研究报告是否专门为发行人定制；（3）招股书（申报稿）第 98 页和第 100 页，贝那鲁肽与竞品比较表格中的附注“由于数据来源于不同的临床试验设计和基线，这些数据可能不能被直接比较”的具体含义，若无可比性请予以删除。

【回复】

一、发行人披露

（一）贝那鲁肽的治疗过程，如每日注射给药的次数、是否必须与其他药品联用，患者是否必须低温/冷藏保存制剂，等等。说明上述因素对影响患者依从性的影响

发行人在招股说明书“第六节 业务与技术”之“一、公司主营业务及主要产品”之“（一）公司主营业务、主要产品及主营业务收入构成”之“2、公司主要产品”之“（1）已上市产品——谊生泰”中增加“2）谊生泰的治疗过程”章节补充披露如下：

2) 谊生泰的治疗过程

①使用方法

谊生泰的使用方法与已上市的注射类胰岛素、GLP-1 受体激动剂基本一致。谊生泰治疗时配合使用注射笔。注射笔操作简单、携带方便，在治疗中的应用已有超过 20 年的历史。注射时采用一次性注射针头，皮下注射基本无痛感。为控制每日三餐的餐后血糖，谊生泰说明书中载明的用法用量为每日三次，餐前 5 分钟皮下注射。注射部位可选腹部、大腿或者上臂。依据说明书使用，一支药可使用 21 次，每次注射 0.2 毫克/0.1 毫升。如患者根据医生诊断和处方需严格控制每天三餐的餐后血糖，每天注射三次，则每支药物可连续使用一周。谊生泰的这种使用方法与速效胰岛素等市场上非常成熟、广泛使用的给药方式相同，对患者的依从性影响非常有限。



谊生泰目前获批的适应症为与二甲双胍联合使用（二甲双胍是《中国糖尿病防治指南（2017 年）》推荐的应始终保留在治疗方案中的药品），与大部分降糖药物类似。

②谊生泰的贮存与携带

谊生泰为生物制品，绝大多数的生物制品均需低温冷藏、贮存与运输，包括糖尿病治疗药物中的所有种类胰岛素与所有种类的 GLP-1 类药物。谊生泰说明书中载明的药品贮藏条件为“于 2-8℃避光、密闭贮藏和运输。药品首次开

启使用后，可在 2-8℃冷藏条件下保存 6 周，可在 25℃条件下保存两周，且不可冷冻。”根据药品说明书，一支谊生泰按照导入剂量可使用两周，治疗剂量可使用一周。患者一般可在常温下保证一支药品使用完毕而活性不受影响。因此，谊生泰的贮存与携带条件与其他生物制品一致。

(二) 结合药品价格、赠药方案、是否进入医保，半衰期、作用时间等方面的对比情况，全面客观分析并披露贝那鲁肽与国内已上市的其他 GLP-1 类药物，尤其是长效 GLP-1 类药物如利拉鲁肽，在治疗费用、给药频率、患者用药的便捷程度等方面的差异和竞争优势

发行人在招股说明书“第六节 业务与技术”之“二、公司所处行业基本情况及竞争状况”之“(六) 发行人产品市场地位、技术水平、竞争优势与劣势”之“1、仁会生物行业地位”中补充披露如下：

(1) 行业内已上市 GLP-1 类产品情况

目前，全球已上市九种 GLP-1 类药物，其中在国内批准上市的药物包括（按上市时间）艾塞那肽、利拉鲁肽、贝那鲁肽、艾塞那肽缓释微球、利司那肽、度拉糖肽以及聚乙二醇洛塞那肽。上述药物不同的作用机制使其在有效性、安全性、综合获益、依从性、经济性等方面展开了差异化的竞争。

行业内已上市 GLP-1 类产品具体情况如下：

商品名称	谊生泰	诺和力	度易达	百泌达	百达扬	孚来美	利时敏
有效成分	贝那鲁肽	利拉鲁肽	度拉糖肽	艾塞那肽	艾塞那肽 (缓释微球)	聚乙二醇洛塞那肽	利司那肽
生产厂家	仁会生物	诺和诺德	礼来	阿斯利康	阿斯利康	豪森	赛诺菲
NMPA 批准时间	2016 年	2011 年	2019 年	2009 年	2017 年	2019 年	2017 年
分子结构	重组的 GLP-1	改构的 GLP-1	改构的 GLP-1	Exendin-4	Exendin-4	改构的 Exendin-4	改构的 Exendin-4
同源性	100%	97%	90%	53%	53%	53% (约)	50%
作用时间	速效	长效	长效	短效	长效	长效	短效
半衰期	11min	11-15h	120h	2-4h	-	104-121h	2.7-4.3h
适应症	用于成人 2 型糖尿病患者控制血糖；适用于单用二甲双胍血糖控制不佳的患者。	适用于成人 2 型糖尿病患者控制血糖： 适用于单用二甲双胍或磺脲类药物最大可耐受剂量治疗后血糖仍控制不佳的患者，与二甲双胍或磺脲类药物联合应用。	适用于成人 2 型糖尿病患者的血糖控制： 单药治疗 仅靠饮食控制和运动血糖控制不佳的患者。 联合治疗 在饮食控制和运动基础上，接受二甲双胍、或磺脲类药物、或二甲双胍联合磺脲类药物治疗血糖仍控制不佳的成人 2 型糖尿病患者。	用于改善 2 型糖尿病患者的血糖控制，适用于单用二甲双胍、磺脲类，以及二甲双胍合用磺脲类，血糖仍控制不佳的患者。	用于改善 2 型糖尿病患者的血糖控制，适用于单用二甲双胍、磺脲类以及二甲双胍合用磺脲类血糖仍控制不佳的患者。	配合饮食控制和运动，单药或与二甲双胍联合，用于改善成人 2 型糖尿病患者的血糖控制。	适用于在饮食控制和运动基础上接受二甲双胍单药或联合磺脲类药物和/或基础胰岛素治疗血糖控制不佳的成年 2 型糖尿病患者，以达到血糖的控制目标。
规格	2.1ml:4.2mg (42000U)	3ml:18mg (预填充注射笔)	0.75mg:0.5ml (预填充注射笔) 1.5mg:0.5ml (预填充注射笔)	(1)5 μg 剂量刻度注射笔：0.25mg/ml, 1.2ml/支，单次注射药量 5 μg，内含 60 次注射的药量 (2)10 μg 剂量刻度注射笔：0.25mg/ml, 2.4ml/支)，单次注射药量 10	注射用艾塞那肽微球：2mg	(1)0.5ml:0.1mg(以 C187H288N50059S 计) (2)0.5ml:0.2mg(以 C187H288N50059S 计)	10 μg 剂量注射笔 (绿色，单次注射药量 10 μg) 和 20 μg 剂量注射笔 (深紫红色，单次注射药量 20 μg)

商品名称	谊生泰	诺和力	度易达	百泌达	百达扬	孚来美	利时敏
用量和用药频率	起始剂量为每次 0.1mg (50 μ l), 每日三次, 餐前 5 分钟皮下注射。注射部位可选腹部、大腿或者上臂。治疗 2 周后, 剂量应增至每次 0.2mg (100 μ l)。	起始剂量为每天 0.6mg。至少 1 周后, 剂量应增加至 1.2mg。预计一些患者在将剂量从 1.2mg 增加至 1.8mg 时可以获益, 根据临床应答情况, 为了进一步改善降糖效果, 在至少一周后可将剂量增加至 1.8mg。推荐每日剂量不超过 1.8mg。	推荐起始剂量为 0.75mg 每周一次。为进一步改善血糖控制, 剂量可增加至 1.5mg 每周一次。最大推荐剂量为 1.5mg 每周一次。	μ g, 内含 60 次注射的药量 起始剂量为每次 5 微克 (μ g), 每日二次, 在早餐和晚餐前 60 分钟内(或每天的 2 顿主餐前;给药间隔大约 6 小时或更长)皮下注射。不应在餐后注射本品。根据临床应答, 在治疗 1 个月后可增加至每次 10 微克, 每日二次。	注射用艾塞那肽微球 (2mg) 应每 7 天 (每周) 皮下注射一次。可在一天中的任何时间注射, 空腹或进食后均可。	单药治疗: 对于饮食控制和运动基础上血糖控制不佳的患者, 本品推荐起始剂量为 0.1mg, 每周 (7 天) 一次腹部皮下注射, 如血糖控制效果不满意, 可增加至 0.2mg, 每周一次。 联合治疗: 对于二甲双胍基础用药血糖控制不佳的患者, 本品推荐剂量为 0.1mg, 每周一次。	起始剂量: 本品起始剂量为 10 μ g, 每日一次, 应用 14 天。 维持剂量: 在第 15 天开始 20 μ g 为固定维持剂量, 每日一次。
说明书黑框摘要	无	甲状腺 C 细胞肿瘤风险	甲状腺 C 细胞肿瘤风险	无	甲状腺 C 细胞肿瘤风险	甲状腺 C 细胞肿瘤风险	无
主要不良反应 (非常常见、十分常见: $\geq 10\%$; 常见: $\geq 1\%$ 且 $<10\%$)	非常常见: 头晕 (与安慰剂无差异)、恶心 (高于安慰剂组); 常见: 低血糖、厌食、食欲下降、头痛 (皆与安慰剂组无差异); 呕吐、乏力 (高于安慰剂组)。	非常常见: 恶心、腹泻; 常见: 低血糖、厌食、食欲下降、头痛、呕吐、消化不良、上腹痛、便秘、胃炎、胃肠胀气、腹胀、胃食管反流、嗝气、上呼吸道感染。	十分常见: 低血糖 (与胰岛素、格列美脲、二甲双胍或二甲双胍加格列美脲联用时)、恶心、腹泻、呕吐、腹痛; 常见: 低血糖 (单药治疗或与二甲双胍加吡格列酮联用时)、食欲减退、消化不良、便秘、肠胃胀气、腹胀、胃食管反流性疾病、打嗝、疲劳、窦性心动过速、AVB、脂肪酶淀粉酶升高。	非常常见: 腹泻、恶心、呕吐、低血糖 (合用磺脲类)、低血糖 (合用二甲双胍及磺脲类); 常见: 消化不良、胃肠道反流性疾病、无力、感觉不安、食欲下降、眩晕、头痛、多汗。	十分常见: 低血糖 (联用某种磺脲类药物治疗)、腹泻、常见: 食欲减退、头痛、头晕、呕吐、消化不良、腹痛、胃食管反流病、腹胀、便秘、胃肠气胀、瘙痒/荨麻疹、注射部位瘙痒、疲乏、注射部位红斑、无力。	$\geq 5\%$ 的不良反应: 胃肠道不良反应 (恶心、呕吐、腹泻); $< 2\%$ 的不良反应: 低血糖 3.4% 的不良反应: 肝功能异常; $\geq 1\%$ 的不良反应: 食欲下降、腹胀、头晕、反胃、腹部不适、胃肠障碍、转氨酶升高、头痛、便秘、高脂血症。	十分常见: 低血糖 (与磺脲类药物和/或基础胰岛素联合治疗时), 头痛, 恶心、呕吐、腹泻; 常见: 流行性感胃、上呼吸道感染、膀胱炎、病毒感染、低血糖 (与二甲双胍联合治疗)、食欲减退、头晕、嗜睡、视力模糊、心悸、口咽疼痛、腹胀、消化不良、胃食管反流、背痛、注射部位瘙痒。

商品名称	谊生泰	诺和力	度易达	百泌达	百达扬	孚来美	利时敏
价格	420 元/支	410 元/支	420 元/支	1,308.43 元 / 支 , 1,576.65 元/支 (按规 格不同)	2,117 元/盒 (4 支)	395 元/支	376 元/支
月治疗费用	1,680 元	1,230 元	1,680 元	1,576.65 元	2,117 元	1,580 元	1,504 元
进入医保情况	进入上海、黑龙江、贵 州省级的医保目录	进入国家医保目录	未进入医保	进入国家医保目录	未进入医保	未进入医保	进入国家医保目录
赠药方案	无	不详	不详	不详	不详	不详	不详

资料来源：药品说明书、丁香园、米内网、药智网等。价格信息来源为公开信息和公司市场调查。由于同一产品在不同时间和地区价格不同，以其近期主要市场价格为准。诺和力、百泌达、利时敏进入 2019 年国家医保目录的价格申请了保密，因此本表披露的是其进入医保前的价格。治疗费用以采用说明书推荐最大剂量使用时的用量计算。

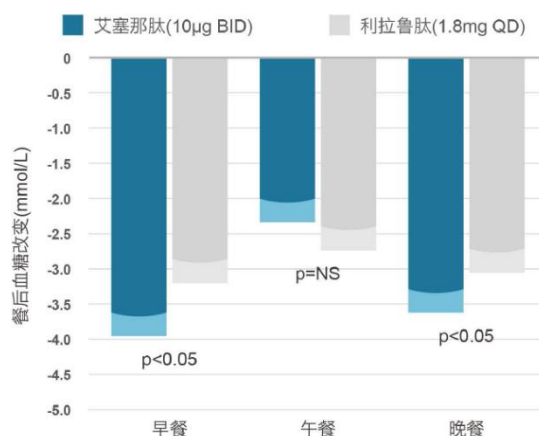
发行人在招股说明书“第六节 业务与技术”之“二、公司所处行业基本情况及竞争状况”之“(六) 发行人产品市场地位、技术水平、竞争优势与劣势”中新增“5、公司产品的竞争优势和劣势分析”，并补充披露如下：

5、公司产品的竞争优势和劣势分析

目前，国内销量最高的 GLP-1 类产品为利拉鲁肽（诺和力）。贝那鲁肽（谊生泰）与 GLP-1 类产品相比，尤其是和利拉鲁肽相比，贝那鲁肽的竞争优势和劣势分析如下：

(1) 疗效方面

从降糖的效果来看，短效 GLP-1 药物降低餐后血糖效果更好，长效 GLP-1 药物降低空腹血糖更好，临床应用上医生将根据病人的治疗需求来选择。在发表于《柳叶刀》的利拉鲁肽 LEAD-6 研究中，展示了早晚餐各注射一次的艾塞那肽和一天一次注射的利拉鲁肽降低餐后血糖的效果，如下图。由图可见，艾塞那肽在早晚餐的餐后血糖下降上优于利拉鲁肽，差异有统计学意义。但午餐的餐后血糖下降与利拉鲁肽无差异。因此，长效 GLP-1 在降低餐后血糖方面弱于短效 GLP-1，但在降低空腹血糖方面更优。短效 GLP-1 降低餐后更有效，但必须在每餐前使用，如果仅在两餐前注射两次，就只能降低两餐的餐后血糖。



数据来源：Buse, JB. et al., Liraglutide once a day versus exenatide twice a day for type 2 diabetes: a 26-week randomised, parallel-group, multinational, open-label trial (LEAD-6). *The Lancet*, (2009), 374:39-47.

由以上的分析及贝那鲁肽真实世界研究降低餐后血糖的数据可知，贝那鲁肽与利拉鲁肽在降低餐后血糖和空腹血糖方面各具优势。考虑到中国有超过 80%

的糖尿病患者餐后血糖超标，贝那鲁肽可以通过更准确地传递有效降低餐后血糖、低血糖风险低以及减重等信息，获得这部分患者的认可。

在减重方面，已有机理研究证明长效 GLP-1 使用一段时间后，延缓胃排空作用会明显减弱，而延缓胃排空正是降低餐后血糖和减重的重要机理之一。从临床研究结果来看，短效的艾塞那肽的减重效果显著优于长效艾塞那肽；一周一次的索马鲁肽在减重方面的效果也不如一天一次的索马鲁肽。将贝那鲁肽与利拉鲁肽真实世界研究的减重效果进行比较也可看出，贝那鲁肽减重效果优于利拉鲁肽。

(2) 安全性方面

在安全性方面，利拉鲁肽虽然是除贝那鲁肽外人源化程度最高的 GLP-1 药物，但仍有 8.6% 的患者会产生抗体，对其长期应用的安全性和有效性可能产生不利影响。另外，FDA 在其说明书中以黑框警告的方式提示甲状腺 C 细胞肿瘤风险。

贝那鲁肽的全人源结构决定了它长期应用难以产生抗体，并且给药方式模拟生理分泌节律，快速起效，快速清除，长期安全性更好。

(3) 便携程度方面

GLP-1 类药物和胰岛素类均使用注射笔，开启后可室温携带一段时间，贝那鲁肽也不例外，因此便携程度几乎没有差异。

(4) 治疗费用

贝那鲁肽上市之前利拉鲁肽每支价格 723 元，2017 年贝那鲁肽上市销售，价格为 420 元/支，利拉鲁肽降价至 410 元/支进入医保谈判目录。真实世界使用中患者会根据自身血糖降低情况调整剂量，利拉鲁肽每月使用 2-3 支，贝那鲁肽每月使用 2-4 支。因此，每月整体治疗费用大致相当。

2019 年利拉鲁肽再次进入医保谈判，但由于厂家申请了价格保密，因此无法从官方渠道获知其目前价格，但应比之前有所下降。因此，在价格和支付方面利拉鲁肽应该具有优势。

国家医保动态调整的改革为创新药尽快纳入医保支付创造了更好的政策环境，谊生泰一旦进入医保，与其他产品在支付方面相比将不会有劣势。

(5) 品牌知名度

利拉鲁肽是全球最大糖尿病制药公司丹麦诺和诺德的主打产品之一，依据其 2019 年四季报，诺和诺德全年在中国糖尿病市场实现销售收入超过 120 亿元。而发行人原为新药研发企业，且贝那鲁肽是中国糖尿病领域第一个自主创新药，也是发行人研发上市的第一个产品。因此，从品牌知名度方面利拉鲁肽具备优势。

发行人自产品上市以来，一直积极树立糖尿病治疗领域国产原研的品牌形象，虽然时日尚短，投入上与大型跨国企业也有较大差距，但随着发行人品牌形象的不断提升，这一差距将逐渐缩小。

(三) 结合长效 GLP-1 类药物与短效 GLP-1 类药物在国内外的销量、市场份额及变化情况，分析是否市场对长效药物的认可度和需求度高于短效药物

已在招股说明书“第六节 业务与技术”之“二、公司所处行业基本情况及竞争状况”之“(二) 行业发展情况和未来发展趋势”之“3、糖尿病治疗药物市场发展情况”之“(4) 糖尿病药物市场规模情况”中补充披露如下：

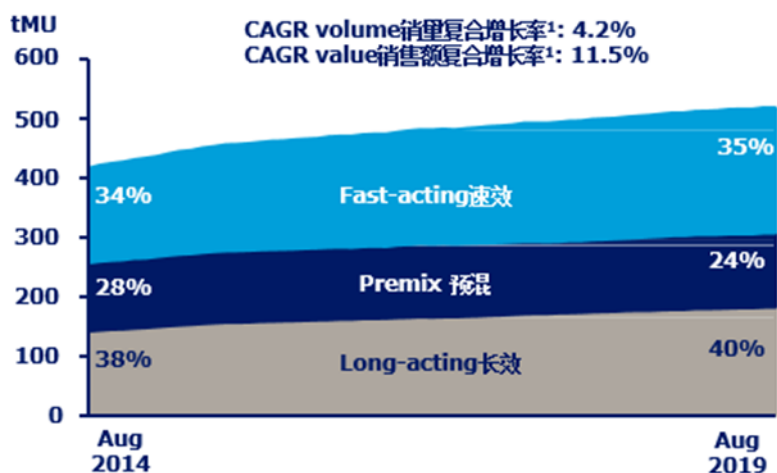
3) 短效 GLP-1 类药物和长效 GLP-1 类药物针对不同治疗需求

短效 GLP-1 类药物和长效 GLP-1 类药物作为降糖药物各自有广泛的市场需求。受药物疗效、安全性等特点的影响，不同药物市场需求程度不一。

从胰岛素市场来看，由于主要的长效、短效和预混胰岛素品种上市时间已超过 20 年，不同类别之间的市场份额基本稳定，且在临床使用上与 GLP-1 类药物一样需要皮下注射，因此，与 GLP-1 类药物具有高度的可类比性。

根据 IQVIA 的报告，截至 2014 年 8 月，全球速效、预混、长效胰岛素的占比分别为 34%、28%和 38%；截至 2019 年 8 月，全球速效、预混、长效胰岛素的占比分别为 35%、24%和 40%。胰岛素市场中长效、短效、速效的需求长期存在。

Global insulin volume market by segment
全球胰岛素细分市场份額



¹ CAGR基于五年期, 销售額用DKK表示
来源: IQVIA monthly MAT volume and value, A 2019

图片注释: 速效、预混和长效胰岛素市场份额变化情况。速效胰岛素占比从 2014 年 8 月的 34% 增长到 2019 年 8 月的 35%; 预混胰岛素占比从 2014 年 8 月的 28% 下降为 2019 年 8 月的 24%; 长效胰岛素占比从 2014 年 8 月的 38% 增长到 2019 年 8 月的 40%; 从增长情况来看, 胰岛素销量 5 年复合增长率 (2014.8-2019.8) 4.2%; 销售金额 5 年复合增长率 (2014.8-2019.8) 11.5%。

基于目前的技术发展情况, 尚无可有效管控餐后血糖长效给药技术。因此, 在这一现实条件下, 短效药物和速效药物仍是相当比例患者的首选, 在降低餐后血糖方面具有广泛认可度和需求度。

经公开检索, 并整理各公司年报的数据, 将除贝那鲁肽外, 截至 2018 年底的国内外已上市的 GLP-1 类药物全球的销售額列表如下。表中共列出 7 种 GLP-1 药物, 其中销售額小于 1 亿美金的有每天一次的利司那肽和每周一次的阿必鲁肽; 销售額最高的是每天一次的利拉鲁肽和每周一次的度拉糖肽。由此可见, GLP-1 类药物的销售額与长效短效未呈现明显相关性。一般而言, 药品销售在达到稳定期后的销售額与药品的有效性、安全性、医保支付、持续推广能力等更相关。

结构特点	药品	使用频率	上市时间	2018 年销售額 (亿美金)	所属企业
非人源改构	艾塞那肽	每天二次	2005 年	1.2	Amylin→礼来→施贵宝/阿斯利康→阿斯利康
	艾塞那肽长效	每周一次	2011 年	6	阿斯利康
	利司那肽	每天一次	2013 年	0.29 ¹	赛诺非

结构特点	药品	使用频率	上市时间	2018 年销售 额(亿美金)	所属企业
人源改构	利拉鲁肽	每天一次	2009 年	40.27	诺和诺德
	阿必鲁肽 ²	每周一次	2014 年	0.41	葛兰素史克
	度拉糖肽	每周一次	2014 年	34.02	礼来
	索马鲁肽	每周一次	2017 年	2.97	诺和诺德

注 1：因未查询到 2018 年的销售数据，该数据为 2017 年的销售数据

注 2：阿必鲁肽已启动退市

前述 DECODA 亚洲研究和 DECODE 欧洲研究已经表明，中国糖尿病患者的一大特点为餐后高血糖的比例较高，中国糖尿病患者中单纯餐后血糖升高的患者比例约为 45%左右，远高于在欧洲糖尿病患者中的比例。餐后血糖增高是糖化血红蛋白升高的主要原因，单纯控制好空腹血糖仍然无法满足中国 2 型糖尿病患者的治疗需求。2016 年发表的《中国 2 型糖尿病患者餐后高血糖管理专家共识》指出，控制餐后高血糖的临床获益包括：控制 PPG 指标有助于 HbA1c 达标、控制餐后高血糖可能带来心血管获益、降低 PPG 与改善心血管疾病危险因素相关。因此，控制餐后血糖具有重要意义，糖尿病患者有控制餐后血糖及空腹血糖以此来控制糖化血红蛋白的市场需求（同时不带来低血糖风险，不增加体重，并有额外获益）。

短效 GLP-1 药物在控制餐后血糖方面的作用已获得指南、共识等的认可。《中国 2 型糖尿病患者餐后高血糖管理专家共识》中指出，短效 GLP-1 受体激动剂可刺激胰岛素分泌、抑制胰升血糖素分泌、延缓胃排空、增加饱腹感和减少进食量而降低 PPG，是可选的降低餐后血糖药物。

由此可见，长效降糖药物和短效降糖药物的需求长期共存，其分别满足了不同类别的患者群体。

（四）结合上述问题以及报告期内发行人销售费用大幅高于销售收入、销售渠道的拓展等情况，分析贝那鲁肽上市 3 年仍未实现大规模销售、市场占有率较低、销售未达预期的原因

已在招股说明书“第六节 业务与技术”之“三、公司销售情况和主要客户”中新增“（二）谊生泰销售具体情况”中补充披露如下：

1、市场开拓情况

(1) 谊生泰最近三年市场开拓情况

最近三年，发行人组建销售团队，开展市场营销活动，不断开拓市场。谊生泰销售收入、公司销售费用及市场占有率情况如下表所示：

单位：万元

项目	2019年	2018年	2017年
谊生泰销售收入	5,588.08	2,681.69	1,360.71
销售费用	15,432.15	8,532.75	6,059.15
销售人员数量	304	253	198
市场占有率	-	4.6%	3.8%
公司合作的经销商客户数量	54	58	55
覆盖医院数量	531	322	161
覆盖药店数量	1,497	970	480

数据来源：市场占有率数据来自 Frost & Sullivan 分析，药店数量和医院数量系根据公司取得的经销商销售流向数据初步统计。

(2) 同类产品上市后销售比较分析

谊生泰 2016 年 12 月份获得国家药品监督管理局生产批件，2017 年 2 月份正式在中国上市。2018 年和 2019 年销售收入同比增长分别为 97.08% 和 108.38%。

与众多慢性病药物上市初期销售收入相比，谊生泰的销售收入和增长符合慢性病药物，尤其是糖尿病类新药上市后的发展规律，与同类产品相比，上市早期的销售收入和增长符合预期。

1) 诺和诺德利拉鲁肽国内销售情况

根据丹麦诺和诺德年报，其生产的利拉鲁肽于 2011 年在中国上市，其上市后 3 个年度的销售收入和增长率如下表所示：

年度	2011年	2012年	2013年
销售额（亿克朗）	0.06	0.70	1.28
合人民币（亿元）	0.07	0.77	1.44
增长率	-	1067%	87%
使用的年末汇率	0.91	0.91	0.89

数据来源：诺和诺德年报。按以人民币计价的销售额按其年报中披露的年末汇率化简计算。增长率按以人民币计价的销售额计算。

诺和诺德公司为国际著名跨国药企，其在全球生产并销售糖尿病产品近 100 年历史，并于 1994 年进入中国，当时其主要业务为生产并销售以胰岛素为主的生物医药产品。诺和诺德在糖尿病治疗药物市场上资金实力雄厚，运营经验丰富。早在 2009 年，诺和诺德公司就在全球不断的宣传并推广利拉鲁肽的主治功能和各种全球多中心临床实验结果。在产品正式进入中国之前，利拉鲁肽在中国处方医生层面就已经形成了一定认知和认可。但即使如此，利拉鲁肽在上市的前三年，其销量也是经历了从 600 多万到 7,000 多万，再到过亿的销售收入历程。

2) 通化东宝胰岛素销售起步情况

以 A 股上市公司中国通化东宝生产的糖尿病注射用“人胰岛素”为例，通化东宝 1998 年取得了规格均为 10ml:400iu 的人胰岛素 R，人胰岛素 N 和人胰岛素 30R 三款胰岛素产品的生产批件，并上市销售。2000 年三款产品均顺利进入第一版国家医保目录，为医保报销乙类产品（来源：《国家基本医疗保险药品目录 2000 年版》）。

2002 年，通化东宝又取得了规格均为 3ml:300iu 的人胰岛素 R，人胰岛素 N 和人胰岛素 30R 三款胰岛素产品的生产批件并上市销售，并以“医保异名”的规则，进入各省市自治区医保用药目录。

据可查资料，直到首批产品取得批件后的第 7 年，即 2005 年，通化东宝 3 款产品，6 个规格的胰岛素合计销售额为 7,035 万元人民币（资料来源：通化东宝 2005 年年报）。由此可见，通化东宝生产并上市的 3 款 6 规格胰岛素在市场启动之初的数年内，销售额较低，占有率较低，未在短期内实现大规模销售。后续随着市场逐步开拓，销售额持续放量。

通过上述对通化东宝和诺和诺德两家公司的首仿和新药在中国上市后连续几年的销售表现，可以分析得出：慢性病药物，尤其是新药上市，尽管受企业的品牌知名度、美誉度、资金实力、专业化营销程度等因素影响，但上市之初的几年不会立刻销量爆发达到销售峰值。

(3) 谊生泰销售增长情况分析

与同行业公司相比，谊生泰上市后 3 年销售增长情况与慢性病药物市场新进品牌的增长规律基本相符。总结三年来的市场推广情况，影响销售额和销售费用的主要因素如下：

1) 慢病药物新产品、新品牌的前期推广投入大，见效慢

与肿瘤类药等“救命药”不同，慢性病治疗药物尽管市场广阔，产品生命周期长，但产品上市后均需经历较长周期的逐步被市场接受和认可的过程。

慢病处方医生使用新药，须经历“不知道-知道-理解产品特点-试用-评估-增加试用-信任产品方案-反复使用”的过程。在这个过程中，其需要不断对新药的有效性、安全性、起始剂量、治疗剂量、联合用药、副作用、目标患者等情况进行反复验证和评估，在有了深刻的理解和掌握后，处方医生才会长期和广泛的处方。

2017 年年初谊生泰正式上市销售时，中国市场上只有艾塞那肽和利拉鲁肽两个 GLP-1 药物，且均未纳入国家医保，仅占中国糖尿病药物市场的 1%。医生及患者对 GLP-1 类药物的产品特性、疗效等了解不多，治疗理念尚未有效推广，对谊生泰的了解更少，因此，形成了较长的市场导入期。

另一方面，在重视循证医学证据的理念指导下，新药上市后，仍需开展系列临床研究，提供更多推广证据，不断扩大适用人群和新适应症。通过持续推广研究成果，促进处方医生接受、形成专家共识或形成治疗指南。此类临床研究投入资金较多，周期也较长。

2) 招标采购进程的影响

药品上市后需进入各省的招标采购目录。2016 年全国各省的药品招采的重要年份，相当部分省份在这一年已完成招采工作。谊生泰于 2016 年底获批，在这一窗口期之后上市。后续谊生泰通过部分省份针对创新药的补标申请通道进入招标和采购目录。但在错过标期的省份，其确实严重影响了谊生泰进入医院的销售渠道，对销售产生了较大影响。截至 2017 年底，谊生泰共在全国 14 个省、自治区、直辖市中标/挂网或备案采购，2018 年底达到 19 个，2019 年底达到 26 个。

3) 销售渠道开拓是一个长期的、循序渐进的过程

谊生泰为处方药，其销售渠道主要为医院和药房。近年来我国的大中型公立医院加强了对医院药品采购目录限制，使得医院销售渠道开拓难度加大，进入一家医院采购渠道的时间无法预测，有时甚至要等待几年。因此，上市初期谊生泰大部分的销售只能通过院内处方、院外药店购药等方式进行，对于处方药来说这增加了销售难度，对公司的销售也造成了影响。经过三年的努力，目前公司已成功开发医院渠道 500 余家，药店销售渠道近 1,500 家，这为公司产品未来销售打下了扎实基础。

综上，报告期内，谊生泰的市场占有率相对较低，未实现大规模销售，但与众多慢性病药物上市初期销售表现相比，谊生泰的销售收入和费用增长情况均符合慢性病药物，尤其是糖尿病类新药上市后的发展规律。

而依据上述影响因素分析可见，公司在产品上市三年时间中开展了大量的销售基础工作：推广 GLP-1 治疗理念、区隔谊生泰的市场定位、积累循证证据、开展各省和医院的准入工作等。截至目前，公司已结合中国糖尿病发病特点和产品优势进行了清晰的市场定位，并将集中主要资源重点投入；公司已开展了上市后 IV 期临床研究、减重 III 期研究和十多项研究者发起的研究，并将依据谊生泰的治疗优势推动更多临床研究的开展，提供更多推广证据；公司已在中国的绝大部分省、市、自治区完成了招标或挂网采购工作，覆盖的医院和药房等销售渠道大幅增长。上述工作需要大量的人力投入、资金投入和时间投入，并且可能短期内不会带来销售的大幅增长。但其对销售的影响是长期且至关重要的，这些工作的有效开展也是后续销售收入增长的有效保障。

未来，随着谊生泰临床研究结果的逐步公布、认可和处方谊生泰的临床经验越来越多、持续推进市场准入和医保支付环节工作以及渠道建设的不断加强，发行人前期的铺垫工作将持续发挥重要作用，逐步显现出良好效益。发行人预计，随着未来有利条件不断成熟，谊生泰将逐渐形成大规模销售，从而获得较高的市场占有率。

（五）口服 GLP-1 类药物的发展情况，若其在国内获批，对贝那鲁肽的市场前景造成的影响

发行人在招股说明书“第六节 业务与技术”之“二、公司所处行业基本情况及竞争状况”之“（六）发行人产品市场地位、技术水平、竞争优势与劣势”之“1、仁会生物行业地位”中披露如下：

（2）未在我国上市及在研药物情况

1) 口服索马鲁肽的研发和上市情况

据公开数据查询，目前口服索马鲁肽 2019 年已经进入我国临床阶段。依据行业规律判断，如研究顺利预计该产品可能在 3-4 年后获批上市。可检索到开展的临床研究除安慰剂对照外，另一个研究是对比 DPP-4i 类药物。

根据公开资料查询，口服索马鲁肽每天一次口服使用 3mg，30 天后增至每天一次口服 7mg，最高可用到 14mg 每天。口服索马鲁肽是将索马鲁肽与小分子吸收增强剂 SNAC 结合形成口服配方，与 SNAC 的结合能够促进其在消化道的吸收。

根据公开资料查询，公司分析口服索马鲁肽的主要优势包括：口服索马鲁肽是最新型的口服糖尿病药物，每天一次口服，相比其他注射剂型使用方便。在疗效方面，相比利拉鲁肽，其降低糖化血红蛋白（HbA1c）非劣。

其主要劣势包括：1) 剂量导入期长。口服索马鲁肽可能需要 4 周以上导入才能达到理想治疗剂量。对于急需控制高血糖的患者，可能需要使用其他快速降糖药物。2) 每日使用时必须控制好时间及避开食物或饮料的影响。说明书载明，必须空腹 6 小时之后服用，服药时，只能喝一定量的水，服药后必须空腹半小时。3) 在近期公布的心血管安全性研究中，结果为中性；而注射的索马鲁肽的心血管安全性研究结果则为获益。因此，可能提示口服索马鲁肽与注射的索马鲁肽在心血管保护方面有差别。4) 药物剂量高，价格昂贵。其降糖减重疗效较好的剂量为 14mg/天，而注射的索马鲁肽剂量为 1mg/周。因此，剂量相差近百倍。目前，其美国零售价为 770 美元/30 片，月治疗费用约合人民币为 5,400 元，远高于目前已有治疗方案，患者支付难度大。

谊生泰主要定位的细分市场为餐后高血糖市场、糖尿病合并肥胖市场和存在心脑血管、肾脏等合并并发症的糖尿病市场，与长效 GLP-1 药物的市场区隔定位，不存在直接竞争关系。此外，口服索马鲁肽上市获批并大规模商业化尚需时间，而且价格上差别较大，因此，对谊生泰的影响有限。

(六) 处于临床试验及以后阶段的 GLP-1 类药物的国产类似药临床试验进展情况，若已上市，披露其销售情况，并分析上述国产类似药对贝那鲁肽市场空间的影响

发行人在招股说明书“第六节 业务与技术”之“二、公司所处行业基本情况及竞争状况”之“(六) 发行人产品市场地位、技术水平、竞争优势与劣势”之“1、仁会生物行业地位”中披露如下：

(2) 未在我国上市及在研药物情况

.....

2) 其他在研药物情况

经公开查询，目前已进入临床阶段的在研药物情况如下：

①国内相关创新药

药品名称	申办者	临床阶段	备注
诺利糖肽注射液	江苏恒瑞医药股份有限公司	I 期已完成；II 期已公示，未招募	-
苏帕鲁肽注射液	上海银诺医药技术有限公司/昆明银诺医药技术有限公司	I 期进行中；II 期已公示，未招募	-
BPI-3016	贝达药业股份有限公司	I 期已公示，未招募	-
注射用重组艾塞那肽-人血清白蛋白融合蛋白	浙江华阳药业有限公司	I 期已公示，未招募	-
艾本那肽 (CJC-1134-PC)	河北常山生化药业股份有限公司/常山凯捷健生物药物研发(河北)有限公司	2019 年 6 月完成 II 期，III 期尚未公示	-
重组抗 GLP-1 受体单抗注射液 (GMA102)	杭州鸿运华宁生物医药工程有限公司	T2DM 的 I 期进行中；肥胖尚未公示	肥胖临床许可时间 2019 年 9 月
Exendin-4Fc 融合蛋白 (JY09) 注射液	北京东方百泰生物科技有限公司/北京精益泰翔技术发展有限公司	I 期已完成；II 期已公示，未招募	-

药品名称	申办者	临床阶段	备注
重组胰高血糖素样肽-1受体激动剂注射液	石药集团中奇制药技术(石家庄)有限公司/石药集团中奇制药技术(石家庄)有限公司	I期已完成; III期已公示, 未招募	-
注射用重组人胰高血糖素样肽-1类似物融合蛋白(酵母)	江苏泰康生物医药有限公司	I期已公示, 未招募	-
SHR-2042	江苏恒瑞医药股份有限公司/上海恒瑞医药有限公司	临床试验尚未公示, 适应症为 T2DM 及肥胖	2018年5月和2019年3月分别获临床许可
TG103注射液	石药集团百克(山东)生物制药有限公司	I期已公示, 未招募	-
TTP273片	杭州中美华东制药有限公司	I期已公示, 未招募	-

注: 未特别标注的, 适应症均为 T2DM, 下同。

②利拉鲁肽仿制药

药品名称	申办者	临床阶段	备注
利拉鲁肽注射液	杭州九源基因工程有限公司	I期已完成; III期进行中	-
	通化东宝药业股份有限公司	I期已完成; III期进行中	-
	连云港润众制药有限公司/正大天晴药业集团股份有限公司/上海医药工业研究院	I期已完成; III期已公示, 未招募	-
	江苏万邦生化医药集团有限责任公司	T2DM: I期进行中; 肥胖: 已获临床许可, 尚未公示	肥胖临床许可时间 2020年3月
	深圳翰宇药业股份有限公司	I期已公示, 未招募	-
	北京亦庄国际蛋白药物技术有限公司/杭州先为达生物科技有限公司	临床试验尚未公示	肥胖临床许可时间 2019年9月
	珠海联邦制药股份有限公司	I期已公示, 未招募	-
	广东东阳光药业有限公司	临床试验尚未公示	2019年1月获临床许可
	重庆派金生物科技有限公司/重庆宸安生物制药有限公司	I期已公示, 未招募	为 BE 试验

③艾塞那肽仿制药

药品名称	申办者	临床阶段	备注
PEG-Exendin-4 注射液 (PB119)	派格生物医药 (苏州) 有限公司	I 期已完成; II 期进行中	-
艾塞那肽注射液	青海晨菲制药有限公司	2018 年 8 月申报 ANDA, 审评审批中	-
注射用艾塞那肽缓释微球	山东绿叶制药有限公司	2019 年 1 月完成 I 期临床试验	-
艾塞那肽注射液	无锡和邦生物科技有限公司	临床试验尚未公示	2020 年 2 月获临床许可
注射用艾塞那肽微球	山东齐鲁制药有限公司	I 期已公示, 未招募	-
注射用艾塞那肽	海南双成药业有限公司	临床试验尚未公示	2019 年 9 月获临床许可
艾塞那肽注射液	成都圣诺生物制药有限公司	临床试验尚未公示	2019 年 6 月获临床许可
艾塞那肽注射液	深圳翰宇药业股份有限公司	临床试验尚未公示	2020 年 1 月获临床许可

④度拉糖肽仿制药

药品名称	申办者	临床阶段	备注
重组胰高血糖素样肽-1-Fc 融合蛋白注射液	成都金凯生物技术有限公司; 苏州金盟生物技术有限公司	临床试验尚未公示	2018 年 10 月获临床许可

上述药物临床试验推进和未来上市对公司谊生泰产品的市场空间影响有限:

①从时间上来看, 这些药物距离上市还有较长的时间。诺和诺德的利拉鲁肽专利于 2017 年 8 月到期, 国内企业纷纷开展仿制研发, 如表中所列, 仿制最多、临床进展最快的主要是利拉鲁肽生物类似物项目。因为利拉鲁肽属于生物制品, 依据现行法规, 通常要求开展 I-III 期临床研究。表中所列几个进入 III 期临床阶段的在研药物多为 2019 年开始启动, 依据目前糖尿病临床研究进展速度和审批时限要求, 距离相关产品上市普遍还有 3-5 年时间。因此, 上述药物短期内无法商业化并对现有市场形成冲击。

②从竞争关系来看, 上述药物上市后主要是与原研药和其他已上市同种药物直接竞争。因为活性成分、剂型、药理和药效上的一致性, 原研药和仿制药之间存在直接的竞争关系。仿制药上市或同类竞品的增加可能会导致其所在细分市场的重新洗牌。而在可预见的相当一段时间, 与谊生泰存在直接竞争关系的生物类似物还不会出现。因为谊生泰作为 1 类新药, 国家要求进行 5 年新药监测期监测。自谊生泰获批之日起 (2016 年 12 月) 5 年内, 同类型产品不接

收临床试验申报。所以谊生泰的仿制药最快也要等到 2021 年申报，上市至少也需 5-6 年。

③从细分市场的角度看，全人源谊生泰“模拟生理”所带来的疗效和安全性方面的独特优势，使发行人可在未来竞争中占有较为稳固的细分市场。前述在研产品多以长效 GLP-1 为主，与速效谊生泰所主打的市场有所区隔。作为目前已上市的唯一全人源产品，谊生泰在控制餐后血糖、减重、心血管获益等方面将持续保持优势。

综上所述，前述在研产品短期内对谊生泰的未来市场空间影响不大。

二、发行人说明

(一) 作出 2023 年 GLP-1 类药物市场规模预测的具体依据，说明预测的前提条件、假设、影响因素、关键参数、测算过程等，对重要的预测依据

发行人管理层研究并分析了相关研究报告，发行人管理层对上述预测的前提条件、假设、影响因素、关键参数、测算过程分析如下：

1、预测的前提条件、假设、影响因素

(1) 药物治疗率提高

《国务院关于实施健康中国行动的意见》指出，到 2022 年和 2030 年，糖尿病患者规范管理率分别达到 60%及以上和 70%及以上。根据中国疾病预防控制中心的数据，2010 年 18 岁及以上居民糖尿病患病率 9.7%，18 岁及以上居民糖尿病知晓率 36.1%；在知道自己患有糖尿病的患者中糖尿病治疗率 92.5%；在接受糖尿病治疗的患者中，血糖控制率 34.7%。根据 IDF 的数据，2019 年我国未确诊糖尿病患者（20-79 岁）人数为 6,520 万，未确诊比例为 56%。由此可见，要达到国家设定的糖尿病规范管理目标，糖尿病的治疗率未来几年将大幅上升。

此外，国内患者健康意识增强，人均医疗卫生支出费用也在逐年增长，也将促进未来能够长期进行药物治疗的患者比例的增加。

(2) 医保覆盖率增加

2019 年 10 月，国家医保局、财政部、国家卫生健康委和国家药监局联合发布《关于完善城乡居民高血压、糖尿病门诊用药保障机制的指导意见》，就完善

“两病”患者门诊用药保障提出指导意见。糖尿病作为“两病”之一是未来医保覆盖的重要病种。

根据 2019 年的医保谈判结果，利拉鲁肽续约成功，艾塞那肽和利司那肽通过谈判进入新版医保目录。从利拉鲁肽进入医保后的国内销售情况看，其 2018 年及 2019 年的销售收入大幅增加，可见医保对市场增长的推动作用。长期来看，更多的 GLP-1 药物进入医保将会促进该市场的高速增长。

（3）基层市场拓展

根据国家对分级诊疗政策的推行力度，以及在《关于完善城乡居民高血压糖尿病门诊用药保障机制的指导意见》中提出通过提高报销比例，完善长期处方制度等措施，减轻患者门诊用药负担。简而言之，目前 GLP-1 药物处方权集中在三级医院的情况将会改善，患者将能够在基层医疗机构获取长期治疗的处方。因此，基层市场的旺盛需求将会拓展用药场景，使得各家公司的产品会向基层市场渗透。

（4）GLP-1 药物可及性增加

目前国内已经上市了 3 款短效/速效 GLP-1（艾塞那肽、贝那鲁肽、利司那肽）以及 4 款长效 GLP-1（利拉鲁肽、艾塞那肽微球、度拉糖肽、聚乙二醇洛塞那肽）药物，品类相对丰富。不断上市的 GLP-1 类品种将共同推动市场对 GLP-1 类产品作为新型降糖药物的认知，预期未来 GLP-1 类药物的可及性将大大增加。

（5）传统药物替代

目前国内糖尿病药物市场排名靠前的药物仍以传统口服药物为主，如二甲双胍、磺脲类、 α -糖苷酶抑制剂、格列奈类等。未来随着医疗意识和支付能力的提高，糖尿病药物市场结构将会与发达国家趋同，逐渐过渡到以 GLP-1、胰岛素为代表的高端生物制剂为主。同时，在国家鼓励医药创新的趋势下，众多创新药物也正处于临床试验阶段，未来会有更多的具有更佳疗效的降糖药物上市，加速低价药物的市场替代。

2、关键参数和测算过程

GLP-1 药物市场规模=GLP-1 用药人群数量（A）xGLP-1 用药花费（B）。

其中，(A) = 糖尿病患者数量 (a) x 诊断率 (b) x 治疗率 (c) x 接受药物治疗的比例 (d) x 医院处方比例 (e) x 医院 GLP-1 用药比例 (f)。

到 2023 年，公司预测：

(a) 在 1.40-1.50 亿人之间；(b) 在 65%-70%之间；(c) 在 85%-90%之间；(d) 在 80%左右；(e) 在 35%-40%之间；(f) 在 5%左右。

由此估算，到 2023 年，(A) 大约在 130 万人-140 万人之间。

到 2023 年，公司预测年人均 GLP-1 用药花费 (B) 在 0.7-1.0 万元之间。

综上，发行人管理预测 GLP-1 药物市场规模大约在 91-140 亿元之间，与 Frost & Sullivan 的预测 105 亿元相近。

(二) GLP-1 类药物的整体市场规模将在 2018 到 2023 年大幅增长的原因和合理性，相关研究报告是否专门为发行人定制

1、GLP-1 类药物的整体市场规模将在 2018 到 2023 年大幅增长的原因和合理性

GLP-1 类药物的整体市场规模将在 2018 到 2023 年大幅增长的原因详见第 (一) 问回复。

参考全球 GLP-1 市场情况，根据各公司公开年报数据，可见过去几年 GLP-1 药物市场保持高速增长。国内 GLP-1 市场起步略晚于全球市场，但巨大的患病人群及用药需求会促进整体市场的大幅增长。此外，参考美国糖尿病药物市场，2018 年 GLP-1 药物市场占比约为整体糖尿病药物市场的 18%，预测未来国内糖尿病药物市场结构将会向美国靠拢。目前预测在 2023 年，国内 GLP-1 药物市场占整体糖尿病药物市场的 9%左右，属于合理范围。

2、相关研究报告是否专门为发行人定制

发行人市场数据来自于 Frost & Sullivan（弗若斯特沙利文（北京）咨询有限公司，以下简称“沙利文公司”）研究报告，该报告为发行人付费购买的市场报告，并非专门为发行人定制。

经查询，Frost & Sullivan 于 1961 年成立于美国纽约，是全球最大的管理咨询公司之一。上述市场研究报告中的相关数据、资料主要来自于 Frost & Sullivan 调

研和分析，该等数据同时可服务于行业内其他专业性客户，其发表的研究报告市场认可度较高，报告和数据具有严谨性、客观性和公开性。

（三）招股书（申报稿）第 98 页和第 100 页，贝那鲁肽与竞品比较表格中的附注“由于数据来源于不同的临床试验设计和基线，这些数据可能不能被直接比较”的具体含义，若无可比性请予以删除

原招股书说明书中第 98 页和第 100 页“由于数据来源于不同的临床试验设计和基线，这些数据可能不能被直接比较”为专业学术论文中的常规表述，系指表格中的数据并非来源于同一个实验。因此，实验结果不能进行统计学分析（如不能进行 t 检验、得出显著性值、得出 P 值等）。但数据可进行非统计学分析，数据结果仍然具有明确的参考意义。

己将该注释修改为：“由于数据来源于不同的临床试验设计和基线，这些数据可用于非统计学分析。”

子问题 7.5

公开信息显示，目前 GLP-1 类药物中市场份额第一的利拉鲁肽于 2017 年被纳入国家医保目录，价格降幅达 43%；贝那鲁肽在 2017 年 12 月被纳入上海市医保目录，未被纳入国家医保目录。

请发行人补充披露：GLP-1 类药物纳入国家、地方医保的情况。

请发行人说明：（1）谊生泰被纳入地方医保目录后对该地区的销售价格、销量的影响情况；（2）公开信息显示，国家医保局将在三年内逐步废除地方医保增补目录，分析这一政策对发行人销售的影响；（3）结合利拉鲁肽的医保支付情况，其最近 3 年内销售价格和销售量的变动情况，与贝那鲁肽的定价策略，分析并披露贝那鲁肽是否面临价格天花板及对发行人未来盈利能力的影响；（4）贝那鲁肽是否已开展国家医保谈判、目前进展情况及面临的障碍，其他 GLP-1 类药物的纳入国家医保的谈判进展情况，贝那鲁肽是否落后于竞品的进度；（5）医疗行业其他政策，如两票制、DRGS 等的影响（如有）。

请发行人：修改并披露“风险因素”章节中医保相关风险的表述，重点突出在已有多多种糖尿病治疗药物被纳入国家医保的情况下，发行人产品未被纳入

国家医保目录的风险、已被纳入的地方医保增补目录未来将会被废除的风险。

【回复】

一、发行人披露

已在招股说明书“第六节 业务与技术”之“三、公司销售情况和主要客户”中新增“(二) 谊生泰销售具体情况”中补充披露如下：

2、进入医保情况

(1) 谊生泰进入医保情况

2017年11月28日，根据贵州省人力资源和社会保障厅发布的《关于印发贵州省基本医疗保险、工伤保险和生育保险药品目录（2017年版）的通知》（黔人社厅发（2017）22号），谊生泰纳入《贵州省基本医疗保险、工伤保险和生育保险药品目录（2017年版）》（以下简称《药品目录》），属于医保乙类品种。

2017年12月6日，根据黑龙江省人力资源和社会保障厅发布的《关于印发黑龙江省基本医疗保险、工伤保险和生育保险药品目录（2017年版）的通知》（黑人社发（2017）75号），谊生泰纳入《黑龙江省基本医疗保险、工伤保险和生育保险药品目录（2017年版）》，属于医保乙类品种。

2017年12月26日，上海市人力资源和社会保障局、上海市医疗保险办公室、上海市卫生和计划生育委员会、上海市食品药品监督管理局、上海市科学技术委员会联合发布了《关于将贝那鲁肽注射剂纳入本市基本医疗保险、工伤保险和生育保险药品目录有关事项的通知》（沪人社医（2017）421号），谊生泰增列入《上海市基本医疗保险、工伤保险和生育保险药品目录》，属医保乙类目录品种。

(2) 其他 GLP-1 类产品进入医保情况

药品名称	厂商	上市时间	进入医保时间	进入医保形式	医保类别
利拉鲁肽注射液	诺和诺德	2011年	2017年 2020年	谈判 续约谈判	乙类
艾塞那肽注射液	阿斯利康	2013年	2020年	谈判	乙类
利司那肽注射液	赛诺菲	2016年	2020年	谈判	乙类

二、发行人说明

（一）谊生泰被纳入地方医保目录后对该地区的销售价格、销量的影响情况

2017 年底到 2018 年年初，谊生泰先后被纳入贵州省、黑龙江省和上海市三省市的地方医保目录，三省市被纳入医保前后，三省市医院的零售价格均执行 420 元/支，未进行过价格调整。

受挂网采购、医院准入等因素的影响，公司谊生泰产品纳入三省市医保增补目录，短期内对谊生泰销售增长的促进作用并不十分明显。其主要原因在于进入地方医保目录仅解决了支付机制问题，但实际销售还取决于挂网采购及医院准入。因此，从销售数据来看，谊生泰增补进入三省市医保目录并未带来销售的爆发式增长。具体来看，谊生泰进入贵州省医保目录后，贵州省迄今未启动挂网招标程序，受此影响谊生泰总体销量不大；谊生泰进入黑龙江省和上海市医保目录后，公司持续进行了医院渠道的开发，区域内的销售稳步增长，随着学术推广的不断积累，未来将对谊生泰后续的销售带来更大促进作用。谊生泰在上述三个省份销售额情况如下表：

单位：万元

省份	2017 年销售额	2018 年销售额	2019 年销售额
上海	23.08	79.18	127.92
黑龙江	158.52	217.13	372.89
贵州	3.30	1.67	51.29
公司整体销售情况	1,360.71	2,681.69	5,588.08

（二）公开信息显示，国家医保局将在三年内逐步废除地方医保增补目录，分析这一政策对发行人销售的影响

1、本次医保目录改革情况

2019 年 8 月 20 日，国家医保局、人力资源社会保障部公布《国家基本医疗保险、工伤保险和生育保险药品目录》（医保发〔2019〕46 号，下称“46 号文”）。随后，谈判药品纳入目录的相关工作开始启动。2019 年 11 月 28 日，国家医保局、人力资源社会保障部发布《关于将 2019 年谈判药品纳入<国家基本医疗保险、工伤保险和生育保险药品目录>乙类范围的通知》（医保发〔2019〕65 号），将 97

个药品纳入医保目录范围。

《46号文》指出，“各地应严格执行《药品目录》，不得自行制定目录或用变通的方法增加目录内药品，也不得自行调整目录内药品的限定支付范围。对于原省级药品目录内按规定调增的乙类药品，应在3年内逐步消化。消化过程中，各省应优先将纳入国家重点监控范围的药品调整出支付范围。”

根据国家医保局2019年8月22日发布的《国家基本医疗保险、工伤保险和生育保险药品目录解读》：“七、新版目录什么时候开始执行，如何执行？各省原有增补目录如何处理？答：考虑到地方医保管理经办部门以及定点医药机构还要进行系统调整，我们拟于2020年1月1日起正式实施新版目录。新版目录印发后，除有特殊规定的以外，地方不再进行乙类药品调整，原增补的品种原则上应在3年内逐步消化，并优先消化被纳入国家重点监控范围的品种。”

2、政策对发行人的影响

国家废除地方医保增补目录、建立全国统一医保目录对发行人的影响如下：

（1）有利影响因素

一是本次医保改革后，国家医保目录动态调整的工作正在有序的推进中。2020年2月6日，国家医保局颁发《2020年医疗保障工作要点》的通知（医保发〔2020〕4号），通知第七条提出强化目录管理，并把修订出台《基本医疗保险用药范围管理暂行办法》提上工作日常，目标是建立医保药品目录的动态调整机制。2020年3月5日，中共中央、国务院印发了《关于深化医疗保障制度改革的意见》，提出：“完善医保目录动态调整机制。立足基金承受能力，适应群众基本医疗需求、临床技术进步，调整优化医保目录，将临床价值高、经济性评价优良的药品、诊疗项目、医用耗材纳入医保支付范围，规范医疗服务设施支付范围。健全医保目录动态调整机制，完善医保准入谈判制度。合理划分中央与地方目录调整职责和权限，各地区不得自行制定目录或调整医保用药限定支付范围，逐步实现全国医保用药范围基本统一。建立医保药品、诊疗项目、医用耗材评价规则和指标体系，健全退出机制。”

医保目录的动态调整给予了制药企业明确的信号，有利于公司及时做好医保谈判准备工作和销售策略的即时调整。基于中共中央、国务院文件精神 and 国

家医保局 2020 年工作重点，结合 2019 年国家基本医保用药目录的调整原则，谊生泰作为创新药品和国家一类新药，未来仍将有机会参与新一轮国家医保谈判。

二是本次医保改革中，强调糖尿病药物、创新药物纳入医保支付范围。2019 年 3 月，在“两会”答记者问上，李克强总理强调“把高血压、糖尿病等慢性病患者的门诊用药，纳入医保，给予 50%的报销，这将惠及我国 4 亿高血压、糖尿病患者”。2019 年国家基本医保用药目录调整方案强调药品目录动态调整的重要举措是突出鼓励创新的导向，将临床疗效确切、创新药纳入国家医保目录调整范围。因此，从本次医保政策改革来看，国产创新药物是未来国家医疗保险的支持重点。

（2）不利影响因素

《46 号文》出台后，全国其他省份将不再进行地方医保目录的增补工作。公司未来也无法通过省级医保目录增补的形式进入全国其他省份医保目录。目前，谊生泰已进入上海、贵州和黑龙江的省级医保目录，属于地方增补的医保目录。根据《46 号文》，上述增补医保目录将在 3 年内逐步取消，即地方目录最迟可保留至 2022 年底。上海、贵州和黑龙江三个地方出台了具体落实政策，分别发布相关文件以落实《46 号文》要求。因此，根据三省市的最新政策，未来若谊生泰被移出地方目录且谊生泰尚未进入国家医保目录，则在相关省份销售时，患者不能使用医保进行支付。2019 年，公司在上海、贵州和黑龙江三个省市的销售金额分别为 127.92 万元、51.29 万元和 372.89 万元，占公司全年收入的 2.29%、0.92% 和 6.67%。上述政策调整可能会对公司产品销售产生一定的影响。

（三）结合利拉鲁肽的医保支付情况，其最近 3 年内销售价格和销售量的变动情况，与贝那鲁肽的定价策略，分析并披露贝那鲁肽是否面临价格天花板及对发行人未来盈利能力的影响

1、诺和力（利拉鲁肽注射液）进入医保及销售分析

诺和力于 2017 年 9 月份进入国家医保，单位价格从 723 元/支，降为 410 元/支，每月 3 支用量，月治疗费用由约 2,169 元降为约 1,230 元。尽管价格降幅达到 43%，但因享受了进入国家医保的红利，销售收入实现了较大幅度的增长，具体如下表所示：

年度	2017年	2018年	2019年
单价（元人民币）	723	410	410
销售额（亿克朗）	3.09	5.21	8.98
合人民币（亿元）	3.25	5.48	9.35
增长率	-	69%	71%

数据来源：诺和诺德年报。以人民币计价的销售额按其年报中披露的年末汇率化简计算。增长率按以人民币计价的销售额计算。价格信息来源为公开信息和公司市场调查。

2、谊生泰的定价策略

谊生泰的市场定价综合考虑了新药研发成本、生产成本、物流成本、销售推广成本和合理规模下的适当毛利等除此之外，公司的产品定价还参考了同类药物的市场定价情况。目前在全国大部分省市自治区价格为 420 元/支左右，每支药按照导入剂量和治疗剂量可注射 21-42 次，约可使用 1-2 周。根据数项真实世界研究结果可知，大部分患者每月约使用贝那鲁肽 2-3 支，月治疗费用约为 840-1260 元。公司综合分析了各方面因素，结合产品自身特点和竞争优势，审慎分析后拟定了谊生泰市场价格。

3、谊生泰是否面临价格天花板

作为同类产品，利拉鲁肽的市场定价及进入医保后的价格调整对谊生泰会产生影响，但不构成价格天花板。其主要原因如下：

一是产品特点不同，GLP-1 类产品本身价格差异较大。GLP-1 产品有人源/非人源、长效/短效/速效的划分，分子结构的差异带来产品在降糖机理、降糖效果、不良反应等方面的显著不同，各产品形成了各自的竞争优势和劣势，并在不断发展和竞争中形成市场价格。因此，即使不考虑长效、短效、速效的市场区隔，已上市的 7 种产品的本身定价差异较大。新药定价有着自身规律，目前国内上市的度拉糖肽、聚乙二醇洛塞那肽、国外上市的索马鲁肽等定价同样较高，目前销售最多的利拉鲁肽注射液的价格并未形成 GLP-1 类产品的价格上限。

二是目标市场有所不同。诺和力作为长效产品，其在降低基础血糖方面具有疗效；谊生泰则聚焦餐后血糖市场，与诺和力市场定位不同。

三是谊生泰与诺和力相比，谊生泰的核心专利尚处于专利有效期，而诺和力在中国的核心专利有效期为 2017 年。因此两个产品处于不同的专利保护阶段

和市场发展阶段。

此外，还需要指出的是，医保谈判本身对产品定价有着至关重要的影响，企业在进入医保前后的定价逻辑存在明显不同。医药行业普遍存在通过适当降低价格进入医保，最终促进企业产品销售的策略。进入医保产品的定价与未进入医保产品的定价不能直接相比。

4、对发行人未来盈利能力的影响

纳入医保对发行人未来盈利的影响主要如下：

一是纳入医保对谊生泰长期销售增长有较大促进，并可能提升发行人整体盈利能力。从行业企业纳入医保的过程来看，通过适当降价的方式进入医保，最终促进产品销售收入是行业普遍趋势。目前谊生泰产品销量较小，固定成本在总成本中的比重相对较高，未来进入医保带来的销量上升可能会摊薄固定成本占营业收入中的比重，进而带动公司毛利率的上升，整体毛利润可能会增加。

二是同行业产品纳入医保可能会对发行人盈利能力产生影响。一方面，从销量上看，利拉鲁肽注射液等产品进入国家医保，可能会更快的促使其产品销售放量，提升其产品市场占有率，从而相比谊生泰占据更加有利的竞争地位。但考虑到 GLP-1 市场目前占糖尿病整体市场仍然较小，行业发展潜力依然很大。GLP-1 类产品进入医保有利于形成新的用药习惯，加快 GLP-1 类产品的普及，越来越多的医生和患者将逐步认识到 GLP-1 类产品的优势，也有利于发行人未来市场推广。

（四）贝那鲁肽是否已开展国家医保谈判、目前进展情况及面临的障碍，其他 GLP-1 类药物的纳入国家医保的谈判进展情况，贝那鲁肽是否落后于竞品的进度

1、谊生泰（贝那鲁肽注射液）开展国家医保谈判、目前进展情况及面临的障碍

2019 年国家医保目录动态调整工作中，谊生泰被遴选为通过谈判纳入目录的药品范围。2019 年 11 月，公司首次参加了国家医保局组织的医保价格谈判。

在本次谈判中，公司基于对谊生泰的市场规模和开拓情况、药物经济学证

据、专利有效期等方面的综合评估和考虑，公司未能与国家医保局达成一致意见并形成协议。因此，本次医保谈判谊生泰并未进入医保目录。

根据国家医保局 2019 年 11 月 28 日公告的《关于将 2019 年谈判药品纳入<国家基本医疗保险、工伤保险和生育保险药品目录>乙类范围的通知》政策解读，“我们将建立医保目录动态调整机制。对于尚未纳入目录或本次谈判不成功未能准入的品种，在综合考虑临床需求、医保基金承受能力、企业降价意愿等因素后，符合条件的将有机会再次纳入谈判范围。同时，对目录内不符合条件的药品，也将按程序评审后调出目录。相关政策文件正在制定过程中，我们将加快进度，争取早日出台，实现目录每年动态调整。”依据国家政策，公司评估未来参与医保谈判不存在实质性障碍。公司将根据产品销售推广的情况和国家医保动态调整的进展，进行更充分的准备工作，以使公司产品在适当的时机纳入医保目录范围。

2、其他 GLP-1 类药物的纳入国家医保的谈判进展情况，谊生泰是否落后于竞品的进度

其他 GLP-1 类药物的纳入国家医保的谈判进展情况详见本小题“一、发行人披露”部分。

从前述表格可以看出，利拉鲁肽注射液、艾塞那肽注射液、利司那肽注射液产品上市后分别用时约 6 年、6 年和 3 年时间进入医保目录。谊生泰 2017 年 2 月上市销售，谊生泰目前没有显著晚于其他 GLP-1 类药物。本轮谈判后，谊生泰没有进入国家医保目录，暂时处于不利地位。公司将在后续国家医保目录动态调整中，努力做好准备，争取更加有力的竞争地位。

（五）医疗行业其他政策，如两票制、DRGS 等的影响（如有）

1、两票制的影响

两票制是指药品在流通环节中从生产企业到流通企业开具一次发票，从流通企业到医疗机构再开具一次发票。实施两票制的目标是规范药品流通秩序、压缩流通环节、降低虚高药价；净化流通环境、打击“过票洗钱”、强化医药市场监督管理。两票制政策适用范围：公立医疗机构药品采购中逐步推行“两票制”，鼓励其他医疗机构药品采购中推行“两票制”。

2016年12月，国务院医改办、国家卫计委等部门联合印发了《关于在公立医疗机构药品采购中推行“两票制”的实施意见（试行）的通知》（国医改办发〔2016〕4号）；2017年2月，国务院办公厅《关于进一步改革完善药品生产流通使用政策的若干意见》（国办发〔2017〕13号）。在上述政策指导下，“两票制”改革拉开序幕。

“两票制”主要打击的是原有医药流通行业中多级过票的行为，因此，对原有采取地区代理承包、外包销售队伍等多级代理模式下的制药企业影响较大。谊生泰产品上市之初即严格遵循了“两票制”相关规定和要求，应该执行“两票制”的医疗机构的销售，均采用“企业-商业公司-医院”模式。因此，“两票制”改革对发行人影响不大。

2、DRGs的影响

疾病诊断相关组（Diagnosis Related Groups, DRG）是用于衡量医疗服务质量效率以及进行医保支付的一个重要工具。DRGs实质上是一种病例组合分类方案，即根据年龄、疾病诊断、合并症、并发症、治疗方式、病症严重程度及转归和资源消耗等因素，将患者分入若干诊断组进行管理的体系。

疾病诊断相关组-预付费（DRG-PPS）是对各疾病诊断相关组制定支付标准，预付医疗费用的付费方式。在DRGs付费方式下，依诊断的不同、治疗手段的不同和病人特征的不同，每个病例会对应进入不同的诊断相关组。在此基础上，保险机构不再是按照病人在院的实际费用（即按服务项目）支付给医疗机构，而是按照病例所进入的诊断相关组的付费标准进行支付。

2017年6月，国务院办公厅发布《关于进一步深化基本医疗保险支付方式改革的指导意见》（国办发〔2017〕55号）；2018年12月，国家医疗保障局办公室发布《国家医疗保障局办公室关于申报按疾病诊断相关分组付费国家试点的通知》（医保办发〔2018〕23号）；2019年10月，国家医疗保障局办公室发布《关于印发疾病诊断相关分组（DRG）付费国家试点技术规范和分组方案的通知》（医保办发〔2019〕36号）。在上述政策指导下，DRGs开始逐步试点。

DRGs的试点目前对糖尿病制药企业影响不大。一是DRGs不适用于门诊病例。根据《国家医疗保障疾病诊断相关分组(CHS-DRG)分组与付费技术规范》，

其适用范围为“DRG 是以划分医疗服务产出为目标（同组病例医疗服务产出的期望相同），其本质上是一套“管理工具”，只有那些诊断和治疗方式对病例的资源消耗和治疗结果影响显著的病例，才适合使用 DRG 作为风险调整工具，较适用于急性住院病例（Acute inpatients）。”其不适用范围为“不适用于以下情况，应作“除外”处理：①门诊病例；②康复病例；③需要长期住院的病例；④某些诊断相同，治疗方式相同，但资源消耗和治疗结果变异巨大病例（如精神类疾病）。”2型糖尿病患者中，门诊病例较多。因此，多数患者属除外情形。

二是糖尿病适用于门诊慢特病相关支付政策。我国基本医疗保险的门诊慢特病待遇政策是医疗保障制度转型的延续。各地普遍建立了相应的门诊大病或慢病保障机制，将门诊慢性病待遇纳入统筹基金支付范围，缓解个人负担。糖尿病在各地都被纳入了门诊慢特病管理范围。《关于进一步深化基本医疗保险支付方式改革的指导意见》（国办发[2017]55号）提出，完善按人头付费、按床日付费等支付方式，逐步从糖尿病、高血压、慢性肾功能衰竭等治疗方案标准、评估指标明确的慢性病入手，开展特殊慢性病按人头付费，鼓励医疗机构做好健康管理。中共中央、国务院《关于深化医疗保障制度改革的意见》指出，“推行以按病种付费为主的多元复合式医保支付方式，推广按疾病诊断相关分组付费，医疗康复、慢性精神疾病等长期住院按床日付费，门诊特殊慢性病按人头付费。”《关于完善城乡居民高血压糖尿病门诊用药保障机制的指导意见》（医保发〔2019〕54号）指出，“根据‘两病’（高血压、糖尿病）参保患者就医和用药分布，鼓励开展按人头、按病种付费。”因此，糖尿病适用于门诊慢特病相关支付政策，受 DRGs 影响不大。

2019年6月5日，国家医疗保障局、财政部、国家卫生健康委与国家中医药局联合发布《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》，文件公布了30个按疾病诊断相关分组（DRGs）付费的试点城市。目前，DRGs相关政策还在试点过程中，短期内对医药行业及发行人影响不大。

三、发行人修改并披露

修改并披露“风险因素”章节中医保相关风险的表述，重点突出在已有多种糖尿病治疗药物被纳入国家医保的情况下，发行人产品未被纳入国家医保目录的风险、已被纳入的地方医保增补目录未来将会被废除的风险

发行人将原招股说明书“第四节 风险因素”之“二、经营风险”之“(四) 医保目录调整风险”调整为“(四) 医保目录相关风险”，并补充披露如下：

(四) 医保目录调整风险

近年来，国家医保改革处于深水区，相关医保政策不断出台。2019年8月，国家医保局、人力资源社会保障部公布《国家基本医疗保险、工伤保险和生育保险药品目录》，要求各地应严格执行《药品目录》，不得自行制定目录或用变通的方法增加目录内药品，对于原省级药品目录内按规定调增的乙类药品，应在3年内逐步消化。目前，谊生泰已进入上海、贵州和黑龙江的省级医保目录，属于地方增补的医保目录。根据要求，上述增补医保目录将在3年内逐步取消，即地方目录最迟可保留至2022年底。未来若谊生泰被移出地方目录且谊生泰尚未进入国家医保目录，则在相关省份销售时，患者不能使用医保进行支付。上述政策调整可能会对公司产品销售产生影响。

目前，利拉鲁肽注射液、艾塞那肽注射液、利司那肽注射液通过谈判进入国家医保目录。从销量上看，进入医保目录可能会促进其产品销量上升，提升其产品市场占有率，从而相比谊生泰占据更加有利的竞争地位。这将给发行人产品销售增长和盈利带来不确定性。

综上，公司已上市产品和主要在研产品均为自主研发的1类新药，具备稀缺性、独特性、科学性等特征。但如公司开发的新产品未被列入目录，或未来已列入目录中的产品被调出，则可能导致相应产品的收入增长放缓或销售额出现波动。

子问题 7.6

根据招股说明书披露，贝那鲁肽在餐后血糖高、糖尿病合并肥胖和糖尿病合并多种并发症的患者中具有强有力的竞争优势，有可能在该细分市场上成为患者“Best-in-class”的药物选择。

请发行人补充披露：(1) 目前国内测试血糖的主流使用指标，是否仍以空腹指标为主；餐后控糖的治疗方案是否为主流治疗方案，医生、患者的接受度；(2) “餐后血糖高、糖尿病合并肥胖和糖尿病合并多种并发症”的人群

在用药选择上是否存在特殊需求或在临床治疗中需要予以区别用药，贝那鲁肽相比其他药物是否能更好地满足以上需求，“强有力竞争优势”的具体表现，是否有客观、权威依据；（3）“餐后血糖高、糖尿病合并肥胖和糖尿病合并多种并发症”能否构成细分市场，这一划分是否符合市场需求的实际情况。若构成细分市场，则该细分市场在糖尿病总体市场中的份额，这一细分市场中是否存在其他药物，如存在，补充贝那鲁肽与该药物在作用机制、给药方式及频率、临床获益、不良反应、治疗费用等方面的优劣势和市场份额；（4）发行人是否针对这一细分市场（若构成）制定了差异化的销售策略；（5）结合上述问题，进一步论证贝那鲁肽是否为“该细分市场的 Best-in-class”，若无充分依据，请重新定位，并删除没有充分依据的表述。

【回复】

（一）目前国内测试血糖的主流使用指标，是否仍以空腹指标为主；餐后控糖的治疗方案是否为目的的主流治疗方案，医生、患者的接受度

发行人在招股说明书“第六节 业务与技术”之“二、公司所处行业基本情况及竞争状况”之“（二）行业发展情况和未来发展趋势”之“3、糖尿病治疗药物市场发展情况”之“（2）糖尿病市场规模”之“2）餐后高血糖问题突出，并发症风险高”中披露如下：

①空腹血糖、餐后血糖和糖化血红蛋白都是糖尿病诊断和治疗的重要指标，并非仅以空腹指标为主

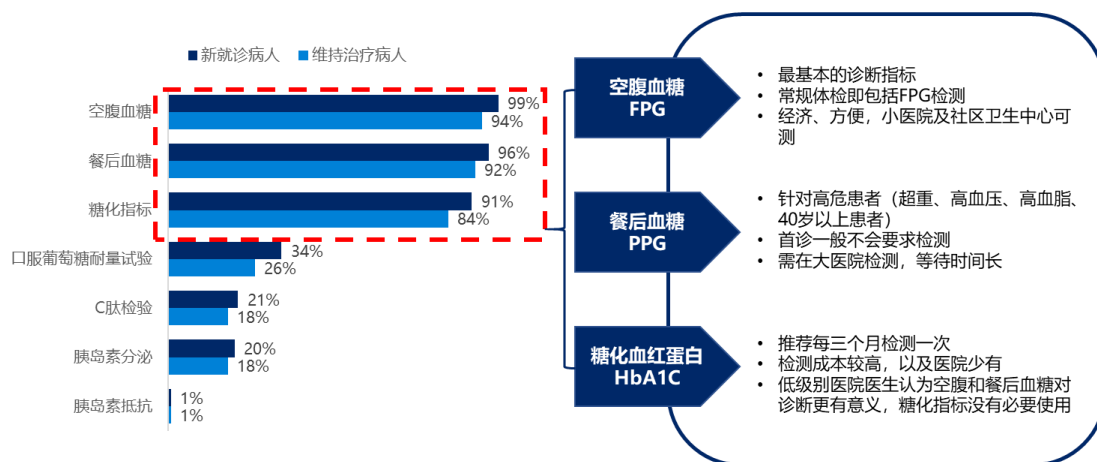
WHO 和中华医学会糖尿病分会的治疗指南均将空腹血糖（FPG）、餐后血糖（PPG）作为糖尿病诊断和治疗的重要指标。2011 年 WHO 建议在条件具备的国家和地区可采用糖化血红蛋白（HbA1c）诊断糖尿病。

空腹血糖（FPG）、餐后血糖（PPG）和糖化血红蛋白（HbA1c），其临床意义各不相同。其中，HbA1c 通常反映既往 2-3 个月的平均血糖水平，是由 FPG 和 PPG 共同作用形成的，其诊断标准为 < 6.5%。FPG 是指在隔夜空腹（至少 8-10 小时未进任何食物，饮水除外）后，早餐前采血所检测的血糖值，可反映胰岛 β 细胞功能，一般表示基础胰岛素的分泌功能，其诊断标准为 < 6.1mmol/L。PPG 一般是指早、中、晚餐后 2 小时测定的血糖。餐后血糖代表葡萄糖负荷后

的血糖水平，餐后血糖是早期诊断糖尿病的重要指标，对预防糖尿病大血管和微血管并发症的发生有重要作用，诊断标准为 $< 7.8\text{mmol/L}$ 。通常当餐后血糖超过 11.1mmol/L 时，可引起多种并发症，如肾脏病变、心脑血管病变、四肢麻木等。

三种主要血糖指标依据功用不同和医院条件不同，在我国都有广泛应用。例如健康体检时主要采用空腹血糖，因此，空腹血糖才更为人所知。我国应用三种血糖指标的情况及区别请见下图：

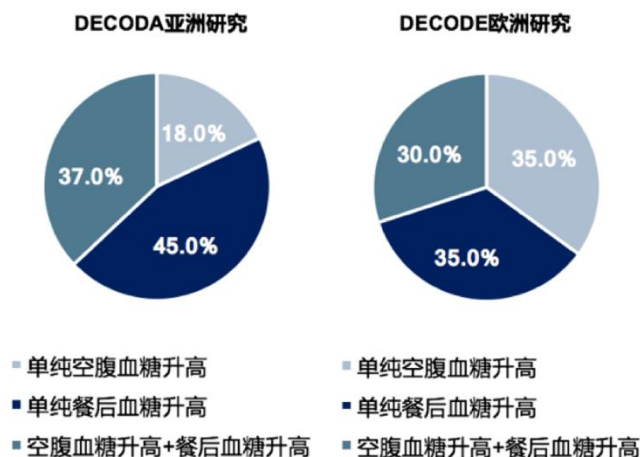
糖尿病病人诊断测试比例1



注释 1：基于 1890 份病人调研数据，其中新就诊病人 337 例，维持治疗病人 1553 例
来源：IMS 2012 年调研数据，IMSCG 分析

②餐后血糖的控制具有重要意义，在临床治疗中已形成普遍的专家共识，医生、患者接受度较高

对于 2 型糖尿病患者来说，餐后高血糖及血糖波动问题更为显著。大量的研究数据显示，相对于西方人，亚洲糖代谢异常人群中 PPG 升高尤为突出。西方人饮食结构以脂肪、蛋白质为主，而亚洲人以碳水化合物为主。不同的饮食结构使不同种群的代谢性风险有所差异，也部分解释了“中国人糖代谢异常分布以 PPG 升高为主”的原因。根据 DECODA 统计研究显示，与欧洲相比，中国糖尿病患者主要以餐后血糖升高为主要特点，约有 80% 以上的患者餐后血糖超标。因此，在治疗中，中国患者更应侧重餐后血糖管理。亚洲与欧洲糖尿病患者血糖异常分布特征情况如下图：



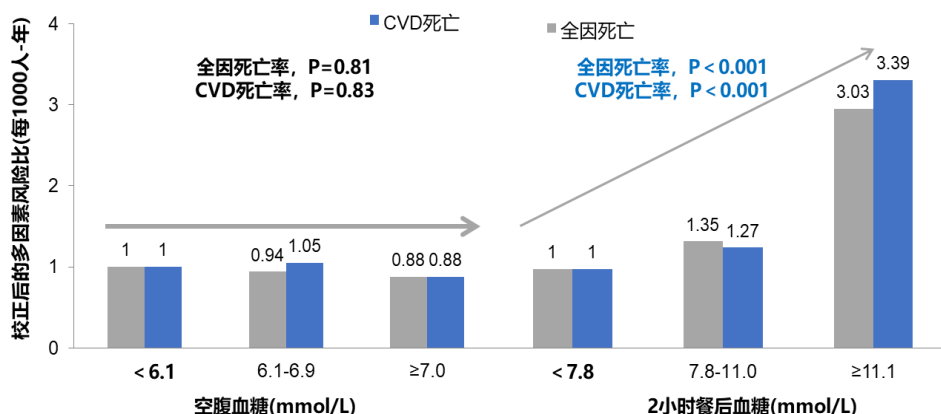
数据来源: The DECODE Study Group. the European Diabetes Epidemiology Group (2001) Glucose tolerance and cardiovascular mortality: Comparison of fasting and 2-hour diagnostic criteria. *Archives of Internal Medicine*, (2001), 161:397-404.
Nakagami, T. DECODE Study Group. Hyperglycaemia and Mortality from all causes and from cardiovascular disease in five populations of Asian origin. *Diabetologia*, (2004), 47:385-394.

A、餐后血糖是 HbA1c 的重要组成部分

餐后血糖是 HbA1c 的更重要组成部分,尤其在 HbA1c < 9%时。研究显示,就欧洲糖尿病患者而言,当 HbA1c ≤ 9.2%时,餐后血糖对 HbA1c 的贡献率在 50-70%;针对中国糖尿病患者,当 HbA1c ≤ 9.0%时,餐后血糖对 HbA1c 的贡献率都 > 50%。而一项 2009 年发表的研究表明 (Valensi et al., 2009),中国糖尿病患者的 HbA1c 水平在 7.2-9.5%之间,近年来随着国家对糖尿病治疗的重视,更高的诊断率以及更多糖尿病药物纳入医保,糖尿病的治疗水平大幅提高, HbA1c 应比十几年前进一步下降。由此可见,对于大多数中国的糖尿病患者来讲,只有有效降低餐后血糖才能实现 HbA1c 达标。

B、餐后血糖升高导致 2 型糖尿病患者心血管死亡及全因死亡风险显著增加

一项基于对 5 项前瞻性研究进行汇总分析的研究,共纳入 6,817 例的受试者,年龄 30-89 岁,511 例 (7.5%) 既往已确诊糖尿病,随访 5-10 年,结果表明当餐后血糖 > 7.8 mmol/L 时,2 型糖尿病患者的心血管死亡和全因死亡均显著增加,而空腹血糖升高,这两项死亡率并未有显著变化,如下图所示:



数据来源: Nakagami, T. DECODE Study Group. Hyperglycaemia and Mortality from all causes and from cardiovascular disease in five populations of Asian origin. *Diabetologia*, (2004), 47:385-394.

C、餐后血糖与糖尿病大血管病变和微血管病变的发生密切相关

糖尿病大血管病变是指主动脉、冠状动脉、脑基底动脉、肾动脉及周围动脉等动脉粥样硬化。约 70%~80%糖尿病患者死于糖尿病的大血管病变。其中糖尿病合并冠心病、心肌梗死，急性脑血管病是糖尿病的主要死亡原因。流行病学中观察到糖尿病患者大血管病变发病率高，约为非糖尿病患者的 11 倍，发病年龄较小，病变进展快，要比非糖尿病患者的大血管病变平均提前 10 年。

糖尿病患者的微血管病变是糖尿病的特异性慢性并发症，包括糖尿病视网膜膜病变、糖尿病肾病、神经病变等。糖尿病视网膜膜病变是适合工作人群致盲的主要原因，糖尿病肾病是终末期肾病的首要原因。

综上，餐后血糖不仅是糖尿病患者致死的主要影响因素，也与大血管、微血管病变密切相关。为此，2016 年我国正式发布了首部专门针对餐后高血糖管理的《中国 2 型糖尿病患者餐后高血糖管理专家共识》，用于指导我国临床实践，同时强调了餐后血糖管理的紧迫性，已为医生、患者普遍接受。

(二-餐后血糖高)“餐后血糖高”的人群在用药选择上是否存在特殊需求或在临床治疗中需要予以区别用药，贝那鲁肽相比其他药物是否能更好地满足以上需求，“强有力竞争优势”的具体表现，是否有客观、权威依据

发行人在招股说明书“第六节 业务与技术”之“一、公司主营业务及主要产品”之“(一) 公司主营业务、主要产品及主营业务收入构成”之“2、公司主要产品”之“(1) 已上市产品——谊生泰”之“6) 谊生泰的市场定位”中补

充披露如下。

③针对餐后高血糖患者

A、“餐后血糖高”的人群在用药选择上是否存在特殊需求或在临床治疗中需要予以区别用药，贝那鲁肽相比其他药物是否能更好地满足以上需求，“强有力竞争优势”的具体表现，是否有客观、权威依据

(a)“餐后血糖高”的人群在用药选择上是否存在特殊需求或在临床治疗中需要予以区别用药

餐后血糖高的糖尿病患者在用藥上存在特別需求。其詳細介紹詳見招股說明書“第六節 業務與技術”之“二、公司所處行業基本情況及競爭狀況”之“(二) 行業發展情況和未來發展趨勢”之“3、糖尿病治療藥物市場發展情況”之“(2) 糖尿病市場規模”之“(2) 餐後高血糖問題突出，併發症風險高”。

即本題第（一）問的回复。

餐後血糖高的糖尿病患者在臨床治療中應當採取針對性的治療方案。《中國 2 型糖尿病患者餐後高血糖管理專家共識》推薦的餐後高血糖治療藥物為 6 大類如下表，包括短效/速效胰島素、短效/速效 GLP-1、 α -糖苷酶抑制劑、短效磺脲類促泌劑、格列奈類促泌劑和 DPP-4 抑制劑，在臨床治療中得到廣泛運用。

給藥方式	種類	HbA _{1c} 降低幅度	PPG 降低幅度	低血糖
注射類藥物	短效人胰島素/速效胰島素類似物	強，與劑量相關	強，與劑量相關	可導致低血糖
	短效 GLP-1 受體激動劑	0.8%-1.8%	1.01-6.9	單用不引起低血糖
口服類藥物	α -糖苷酶抑制劑	0.50%	1.4-6.1	單用不引起低血糖
	短效磺脲類藥物	1.00%	2.1-7.8	可導致低血糖
	格列奈類促泌劑	0.5%-1.0%	2.6-6.4	可導致低血糖
	DPP-4 抑制劑	0.4%-0.9%	1.32-4.5	單用不引起低血糖

數據來源：母義明等，中國 2 型糖尿病患者餐後高血糖管理專家共識，中國糖尿病雜誌，2016，24（5）：385-392

這些藥物的特點包括：

一是降低餐後血糖的藥物均為同類藥物中的短效與速效品種。餐後血糖產生的原因要求滿足這部分治療需求的藥物必須具備快速起效，快速清除的特點。

因此，降低餐后血糖的药物都是同类药物中的短效与速效品种。如上表中推荐的短效/速效胰岛素，短效 GLP-1 受体激动剂及短效磺脲类药物，这些品类都有长效品种，但在减低餐后血糖时并不推荐，是基于长效降糖药物的主要降糖效果体现在空腹血糖方面。

二是降低餐后血糖的药物的给药频率多与进餐相关。降低餐后血糖的药物的给药频率大部分与进餐相关，除 DPP-4 抑制剂外，均为餐前或者进餐中给药，三餐前给药可以很好控制三餐的餐后血糖，如二餐前给药则可以控制这两餐的餐后血糖。

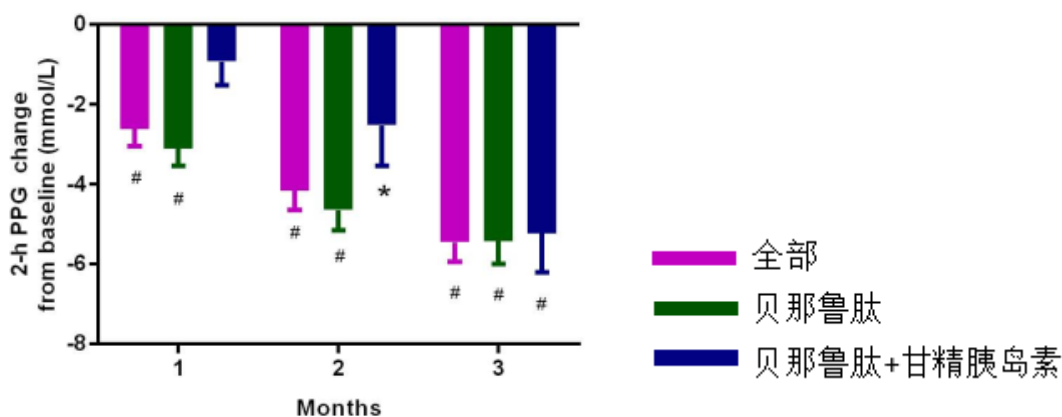
三是降糖效果好、低血糖风险小的药物为短效 GLP-1 受体激动剂。由上表可见，降低血糖效果比较好的药物种类为短效胰岛素/速效胰岛素类似物、短效 GLP-1 受体激动剂和短效磺脲类药物；低血糖风险小的为短效 GLP-1 受体激动剂、 α -糖苷酶抑制剂和 DPP-4 抑制剂。因此，能够满足安全有效降低餐后血糖要求的只有短效 GLP-1 受体激动剂。

(b) 贝那鲁肽相比其他药物是否能更好地满足以上需求，“强有力竞争优势”的具体表现，是否有客观、权威依据

谊生泰在餐后血糖市场上的优势如下：

由于前述《中国 2 型糖尿病患者餐后高血糖管理专家共识》发表于 2016 年，当时谊生泰尚未获批，因此没有速效 GLP-1 的相关描述。与短效 GLP-1 受体激动剂艾塞那肽相比，谊生泰可在每日三餐前给药，可良好控制三餐后血糖，艾塞那肽早晚餐前给药，可控制早晚餐餐后血糖，午餐不给药则难以控制午餐的餐后血糖。因此，药物的给药频率决定了速效 GLP-1 药物可更好控制三餐后血糖。谊生泰的全人源性也为它带来长期安全性更好的保障。

谊生泰不仅从给药方式和作用机理上，体现出降低餐后血糖的明显优势，从循证证据上也进一步证实了这一优势。在一项已发表的临床研究中，患者单独使用贝那鲁肽或者贝那鲁肽联合长效甘精胰岛素进行治疗三个月，结果表明，餐后 2 小时血糖从治疗前的 14.21mmol/L 显著下降至 8.75mmol/L，下降了 5.46 mmol/L，降幅达 38.4%。



数据来源: Zhang, Y. et al.,. *Beinaglutide showed significant weight loss benefit and effective glycemic control for the treatment of type 2 diabetes in a real-world setting: a 3-month, multicenter, observational, retrospective, open-label study. Obesity Science & Practice, (2019), 5(4):366-375.*

将已上市的 GLP-1 类药物在不同临床研究中降低餐后血糖的效果汇总如下表, 可见降低餐后血糖的效果与药物半衰期具有一定相关性, 印证了 Meier (2012) 关于长效和短效 GLP-1 药物的机理和临床效果比较, 即餐时 (速效)、短效 GLP-1 对餐后血糖降低效果更好, 长效 GLP-1 对空腹血糖降低更好。

种类	药物名称	半衰期	用药周期 (周)	PPG 基线 (mmol L ⁻¹)	降低 PPG (%)
速效	贝那鲁肽 ¹	11min	12	14.23	38.4
短效	艾塞那肽 ²	2-4h	26	13.0	31.5
	利司那肽 ³	2.7-4.3h	12	14.8	30.4
长效	利拉鲁肽 ²	11-15h	26	13.1	25.2
	阿必鲁肽 ⁴	120h	32	-	22
	度拉糖肽 ⁵	120h	26	10.7	23.9
	索马鲁肽 ⁶	168h	56	10.9	20.2
	艾塞那肽微球 ⁶	-	56	10.9	13.8
	聚乙二醇洛塞那肽 ⁷	104-121h	12	15.27	22.6

数据来源:

1、Zhang, Y. et al.,. *Beinaglutide showed significant weight loss benefit and effective glycemic control for the treatment of type 2 diabetes in a real-world setting: a 3-month, multicenter, observational, retrospective, open-label study. Obesity Science & Practice, (2019), 5(4):366-375.*

2、Buse, JB. et al.,. *Liraglutide once a day versus exenatide twice a day for type 2 diabetes: a 26-week randomised, parallel-group, multinational, open-label trial (LEAD-6). The Lancet, (2009), 374:39-47.*

3、Fonseca, VA. et al.,. *Efficacy and Safety of the Once-Daily GLP-1 Receptor Agonist Lixisenatide in Monotherapy: A randomized, double-blind, placebo-controlled trial in patients with type 2 diabetes (GetGoal-Mono). Diabetes Care, (2012), 35(6):1225-1231.*

4、Pratley, RE. et al.,. *Once-weekly albiglutide versus once-daily liraglutide in patients with type 2 diabetes inadequately controlled on oral drugs (HARMONY 7): a randomised, open-*

label, multicenter, non-inferiority phase 3 study. *The Lancet Diabetes & Endocrinology*, (2014), 2(4):289-297.

5、Dungan, KM. et al.,. Once-weekly dulaglutide versus once-daily liraglutide in metformin-treated patients with type 2 diabetes (AWARD-6): a randomised, open-label, phase 3, non-inferiority trial. *The Lancet*, (2014), 384:1349-1357.

6、Ahmann. AJ. et al.,. Efficacy and Safety of Once-Weekly Semaglutide Versus Exenatide ER in Subjects with Type 2 Diabetes (SUSTAIN 3): A 56-Week, Open-Label, Randomized Clinical Trial. *Diabetes Care*, (2018), 41:258-266.

7、姚璐, 武云涛, 田国祥, 夏常泉, 王晓兵, 张峰, 聚乙二醇洛塞那肽注射液联合二甲双胍对 2 型糖尿病患者的疗效. *中国循证心血管医学杂志*, 2017, 9(5):577-579.

注: 数据来自以上文献检索。由于数据来源于不同的临床试验设计和基线, 这些数据可用于非统计学分析。其中贝那鲁肽数据来自于真实世界研究, 其他 GLP-1 药物数据均来自于临床试验公开信息, 利拉鲁肽和艾塞那肽以及索马鲁肽和艾塞那肽微球的数据来自头对头试验。

综上分析, 谊生泰在降低餐后血糖方面与其他药物相比药效和安全性具有优势, 给药次数相同, 给药方便程度和便携程度一致。因此, 谊生泰是降低餐后血糖的更好选择, 主要体现在以下五个方面:

- i) 降低餐后血糖效果更好 (降糖幅度达到 38.4%)。
- ii) 低血糖风险低 (与安慰剂无差异)。
- iii) 降糖同时有效减重 (近 85%患者减重超过 5%)。
- iv) 具有心血管保护等多重获益。
- v) 长期使用安全性更高 (与人自身分泌 GLP-1 结构相同)。

(三-餐后血糖高)“餐后血糖高”能否构成细分市场, 这一划分是否符合市场需求的实际情况。若构成细分市场, 则该细分市场在糖尿病总体市场中的份额, 这一细分市场中是否存在其他药物, 如存在, 补充贝那鲁肽与该药物在作用机制、给药方式及频率、临床获益、不良反应、治疗费用等方面的优劣势和市场份额

发行人在招股说明书“第六节 业务与技术”之“一、公司主营业务及主要产品”之“(一) 公司主营业务、主要产品及主营业务收入构成”之“2、公司主要产品”之“(1) 已上市产品——谊生泰”之“6) 谊生泰的市场定位”中补充披露如下。

③针对餐后高血糖患者

.....

B、“餐后血糖高”能否构成细分市场, 这一划分是否符合市场需求的实际

情况。若构成细分市场，则该细分市场在糖尿病总体市场中的份额，这一细分市场中是否存在其他药物，如存在，补充贝那鲁肽与该药物在作用机制、给药方式及频率、临床获益、不良反应、治疗费用等方面的优劣势和市场份额

(a)“餐后血糖高”能否构成细分市场，这一划分是否符合市场需求的实际情况。若构成细分市场，则该细分市场在糖尿病总体市场中的份额

从全球来看，自本世纪以来美国糖尿病学会（ADA）和国际糖尿病联盟（IDF）针对餐后血糖治疗已形成多份指南与共识：《2001年ADA餐后血糖共识》、《2008年IDF餐后血糖管理指南》、《2011年IDF餐后血糖管理指南》、《2017年IDF餐后血糖管理指南》。体现了对于餐后血糖管理的高度重视。我国在2016年制定了《中国2型糖尿病患者餐后高血糖管理专家共识》，为餐后高血糖患者的治疗提供针对性的临床指导。

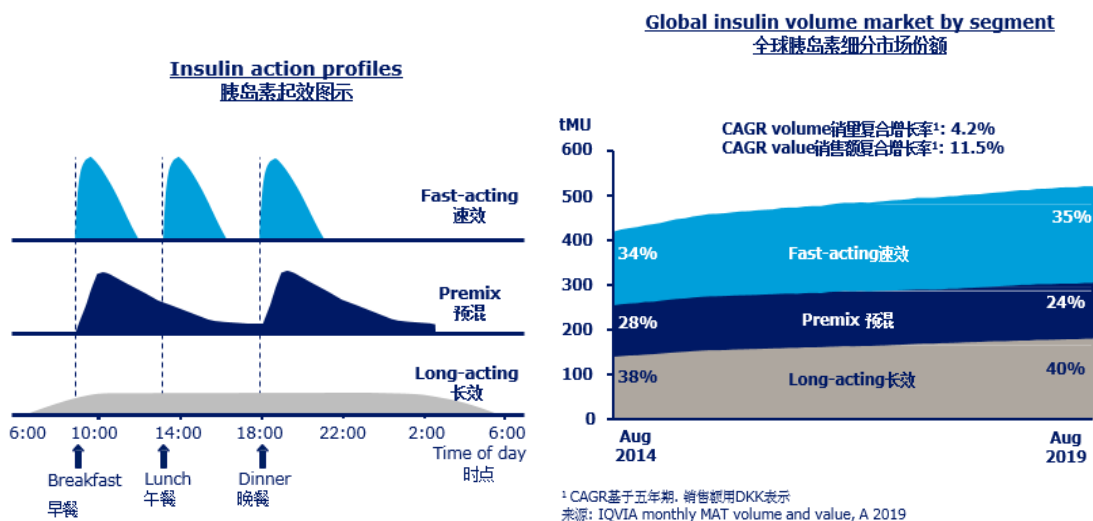
中国的糖尿病流行病学研究显示，中国糖尿病患者主要以餐后血糖升高为主要特点，约有80%以上的患者餐后血糖超标。

因此，餐后血糖控制的治疗需求不仅真实存在，而且需求迫切而庞大，特别是在中国。

全球胰岛素市场的降低餐后血糖份额

根据丹麦诺和诺德公司2019年三季报的相关数据，胰岛素药物市场根据治疗需求和给药频率可分为速效胰岛素市场、预混胰岛素市场和长效胰岛素市场。一般而言，速效胰岛素早、午、晚餐各注射一次，补充进餐后的胰岛素，可较好控制三餐后血糖；预混胰岛素每日注射两次，补充两餐后的胰岛素，可较好控制两餐的餐后血糖，并兼顾一部分基础血糖；长效胰岛素每天给药一次，可补充基础胰岛素的分泌，较好控制空腹状态下的血糖。

由全球胰岛素细分市场图可见，在整体胰岛素市场，速效胰岛素占比35%，预混胰岛素占比24%，长效胰岛素占比40%。根据诺和诺德四季报数据，2019年全球速效胰岛素销售额为920亿丹麦克朗，约合946亿人民币。



图片来源：诺和诺德季报

从胰岛素市场各种胰岛素的市场份额可见，以餐后血糖控制为主的速效和预混胰岛素占据了近 60% 的市场份额，这在很大程度上反映了餐后血糖药物市场与空腹血糖药物市场的相对规模。

中国餐后血糖药物市场份额

从 2018 年中国销售前十名的糖尿病药物来看，拜糖平、卡博平、诺和龙是降低餐后血糖的口服降糖药，诺和锐 30、诺和灵 30R、诺和锐都是以降低餐后血糖为主的胰岛素，销售额排名前十的降糖药中以降低餐后血糖为主的降糖药占比为 63%。这也进一步印证了餐后血糖药物的市场占比。

中国糖尿病药物市场前十名药物，2018

商品名称	通用名称	种类	销售收入 十亿 人民币
拜糖平	阿卡波糖	α-糖苷酶抑制剂	5.3
来得时	甘精胰岛素	胰岛素	4.5
诺和锐30	门冬胰岛素	胰岛素	4.5
卡博平	阿卡波糖	α-糖苷酶抑制剂	3.1
长秀霖	重组甘精胰岛	胰岛素	2.7
格华止	盐酸二甲双胍	双胍类药物	2.5
诺和灵30R	精蛋白生物合成人胰岛素	胰岛素	2.4
诺和锐	门冬胰岛素	胰岛素	1.9
诺和龙	瑞格列奈	格列奈类药物	1.7
亚奥利	格列美脲	磺酰脲类药物	1.4

Legend: ■ 非胰岛素类药物 (Non-insulin drugs) ■ 胰岛素类药物 (Insulin drugs)

数据来源：公司年报，Frost & Sullivan

因此，基于以上分析可见，降低餐后血糖药物市场约占整个糖尿病市场的

六成左右。

(b) 这一细分市场中是否存在其他药物，如存在，补充贝那鲁肽与该药物在作用机制、给药方式及频率、临床获益、不良反应、治疗费用等方面的优劣势和市场份额

前文已介绍“餐后血糖高”细分市场中其他药物的情况。谊生泰在作用机制、给药方式及频率、临床获益、不良反应、治疗费用等方面的优劣势和市场份额的介绍详见招股说明书“第六节 业务与技术”之“二、公司所处行业基本情况及竞争状况”之“(二) 行业发展情况和未来发展趋势”之“(3) 糖尿病治疗路径及治疗药物”和“第六节 业务与技术”之“二、公司所处行业基本情况及竞争状况”之“(六) 发行人产品市场地位、技术水平、竞争优势与劣势”之“1、仁会生物行业地位”之“(1) 行业内已上市 GLP-1 类产品情况”的介绍。

即问题 7.3 的第（一）问和问题 7.4 的第（二）问的内容。

(四-餐后血糖高) 发行人是否针对“餐后血糖高”这一细分市场（若构成）制定了差异化的销售策略

发行人在招股说明书“第六节 业务与技术”之“一、公司主营业务及主要产品”之“(一) 公司主营业务、主要产品及主营业务收入构成”之“2、公司主要产品”之“(1) 已上市产品——谊生泰”之“6) 谊生泰的市场定位”中补充披露如下。

③针对餐后高血糖患者

.....

G、发行人是否针对这一细分市场（若构成）制定了差异化的销售策略

发行人针对中国糖尿病患者餐后血糖高为主的流行病学特点，结合产品在降低餐后血糖方面的优势，确定了长期投入、大市场、大产品的销售策略。就谊生泰主打餐后高血糖市场制定了差异化销售策略，具体如下：

一是依据指南治疗路径，投入大型临床研究，为体现谊生泰在餐后高血糖患者中治疗优势提供更多循证证据。如公司计划启动遵循 ADA 的糖尿病注射药物指南，开展在长效胰岛素失效基础上主餐前加用谊生泰的临床研究。体现基

础加餐时的治疗理念和良好的临床效果。此外，公司目前已经开展了谊生泰泵给药探索性研究并将开展后续研究，泵给药方式是速效治疗药物的独家优势，可用于病人强化治疗。这些临床的有效开展将更充分地展示谊生泰降低餐后血糖、多重获益的优势，为中国餐后高血糖患者提供更优的治疗方案。

二是在学术推广方面，围绕餐后血糖主题，组织和编写了有相关针对性学术推广工具，如《血糖控制-从餐后血糖管理开始》《关注血糖波动—餐时 GLP-1 的获益》等材料（医学 PPT、推广 DA、宣传展板等）。强化销售团队培训，就餐后高血糖患者的疾病背景、相关的临床诊断参数、主要干预方案、谊生泰的治疗优势研究结果等相关专业知识培训。准确传递医学信息，进一步提高临床医生对于餐后血糖控制重视程度，并协助对专家共识内容及诊疗方案进一步普及。

三是在市场活动方面，公司联合中华医学会糖尿病分会开展“餐后血糖管理专家共识巡讲”系列活动、“中国糖尿病注射技术指南巡讲”系列活动等，定期组织区域医生针对使用谊生泰产品患者的用药指导等。系列活动覆盖全国主要市场，强化餐后血糖的重要意义，提高注射给药的治疗满意度。

（二-糖尿病合并肥胖）“糖尿病合并肥胖”的人群在用药选择上是否存在特殊需求或在临床治疗中需要予以区别用药，贝那鲁肽相比其他药物是否能更好地满足以上需求，“强有力竞争优势”的具体表现，是否有客观、权威依据

发行人在招股说明书“第六节 业务与技术”之“一、公司主营业务及主要产品”之“（一）公司主营业务、主要产品及主营业务收入构成”之“2、公司主要产品”之“（1）已上市产品——谊生泰”之“6）谊生泰的市场定位”中补充披露如下。

④针对糖尿病合并肥胖患者

A、“糖尿病合并肥胖”的人群在用药选择上是否存在特殊需求或在临床治疗中需要予以区别用药，贝那鲁肽相比其他药物是否能更好地满足以上需求，“强有力竞争优势”的具体表现，是否有客观、权威依据

（a）“糖尿病合并肥胖”的人群在用药选择上是否存在特殊需求或在临床治疗中需要予以区别用药

糖尿病合并超重肥胖

糖尿病合并超重肥胖，也称“糖胖”（diabesity），这个概念是在上世纪70年代提出的，代表的是一类特殊的糖尿病患者。糖胖病发生的原理为：肥胖者体内胰岛素受体数量的减少及受体功能的缺陷，引起胰岛素抵抗，使胰岛素降血糖的效应下降。人体为降低血糖，就会“让”胰岛代偿性分泌更多的胰岛素，以保持糖代谢正常，此时患者表现出高胰岛素血症。长此以往，胰岛总是“超负荷”工作，功能就会出现损害，致使胰岛素分泌量代偿不了胰岛素抵抗，导致餐后血糖升高，又称为糖耐量减低。如果此时不采取措施，胰岛功能进一步受损害，就会发生糖尿病。

Joslin《糖尿病手册》中指出：“糖尿病因肥胖而产生，糖尿病也因肥胖而死亡。”体重增加是T2DM发生的独立危险因素。一方面体重或腰围增加均可加重胰岛素抵抗，增加T2DM的发生风险，以及血糖控制的难度，即糖胖症患者比一般糖尿病患者的血糖控制更难。另一方面与单纯肥胖的患者相比，糖胖症患者减重并维持体重更加困难。更为严重的是肥胖患者的血压控制往往要比体重正常的患者更具挑战，肥胖患者“三高”的比例大幅增加，也增加了心脑血管疾病如动脉粥样硬化、冠心病、心肌梗塞、脑卒中等的发生，所以“糖胖病”患者治疗难度更大，合并症或并发症更易发生。

T2DM合并超重肥胖治疗存在特殊用药需求

自2016年起，ADA糖尿病治疗指南中新增了肥胖管理章节，并且持续更新。2020版进一步更新，下调了亚裔美国人的体重指数（BMI）切点。该指南特别关注降糖药对体重的影响，强调：对超重、肥胖的T2DM患者，选择降糖药物时要考虑对体重的影响，尽可能减少共病治疗药物导致的体重增加。对于这部分患者推荐的治疗方案见下表，根据患者的体重指数，治疗方案逐步升级：1）对于所有的T2DM合并超重、肥胖的患者，改善饮食、运动、生活方式干预贯穿始终；2）当 $BMI \geq 27$ （亚裔 $BMI \geq 25$ ）时，可以通过联合减肥药物进行有效肥胖管理，但需权衡药物的获益和潜在风险，如果使用减肥药物3个月后体重减少 $< 5\%$ ，或在任何时候出现安全性或者耐受性问题，应该停止使用该减肥药物，考虑换用其他减肥药物或治疗方法；3）若当 $BMI \geq 30$ （亚裔 $BMI \geq 27.5$ ），可考虑在生活方式和药物控制体重效果不佳的情况下，进行减重手术。

T2DM合并超重/肥胖患者治疗			
治疗	BMI分类 (Kg/m ²)		
	25.0-26.9 (or23.0-24.9*)	27.0-29.9 (or25.0-27.4*)	≥30.0 (or≥27.5*)
节食、运动和生活方式干预	+	+	+
药物治疗		+	+
减肥手术			+

*推荐作为亚裔美国人BMI切点 (专家意见)

2016年8月我国推出了《中国2型糖尿病合并肥胖综合管理专家共识》，共识中对T2DM合并超重肥胖患者的药物总体治疗原则为：在选择降糖药物时，应优先考虑有利于减轻体重或对体重影响中性的药物；对于需要胰岛素治疗的T2DM合并肥胖患者，建议联合使用至少一种其他降糖药物，如二甲双胍、胰高血糖素样肽-1 (GLP-1) 受体激动剂、 α -糖苷酶抑制剂、二肽基肽酶-4 (DPP-4) 抑制剂等，从而减轻因胰岛素剂量过大而引起的体重增加。对于体重控制仍不理想者，可短期或长期联合使用对糖代谢有改善作用且安全性良好的减肥药。

综合国际国内的指南和共识可知：T2DM合并超重肥胖患者的用药有特殊需求，主要有两点：1) 选择降糖药时，要优选有减重作用的降糖药；2) 对于体重控制不理想者，需加用安全性良好的减肥药，且减肥药的效果要达到3个月>5% (或6个月>5%)。

由于亚洲肥胖人群以腹型肥胖为主 (男性腰围>90cm 或女性腰围>85cm)，即内脏脂肪含量更高，而内脏脂肪增加可能是肥胖患者发生胰岛素抵抗的主要原因，并可能增加多种心血管并发症风险。因此，《中国2型糖尿病合并肥胖综合管理专家共识》中特别提出降低内脏脂肪，控制腰围的治疗要求。

T2DM合并超重肥胖患者的推荐用药

《中国2型糖尿病合并肥胖综合管理专家共识》将目前中国糖尿病药物市场的常用药列表如下，从降糖、减重、降低内脏脂肪三个纬度进行了比较。由比较结果可见，降糖效果好、减重且效果明确、降低内脏脂肪且程度更好的药物为GLP-1类。

表 4 常用降糖药物对血糖、体重及内脏脂肪的作用^[18-20]

分类	HbA _{1c}	体重	内脏脂肪
胰岛素	↓↓↓	↑↑	-
噻唑烷二酮类	↓	↑	↓
磺脲类药物	↓↓	↑	-
格列奈类药物	↓↓	↑	-或↓
GLP-1 受体激动剂	↓↓	↓↓	↓↓
二甲双胍	↓↓	↓	-
α-糖苷酶抑制剂	↓	↔或↓	-
DPP4 抑制剂	↓	↔	↔
SGLT-2 抑制剂	↓	↓↓	↓

注：↓：降低；↑：增加；↔：中性；-：不明确

(b) 贝那鲁肽相比其他药物是否能更好地满足以上需求，“强有力竞争优势”的具体表现，是否有客观、权威依据

相关研究显示，在 GLP-1 类药物结构相同的情况下，脉冲式给药和持续给药对减重具有不同的影响，持续给药的减重效果明显下降。这可能与药物持续暴露，延缓胃排空的作用逐渐减弱有关。因此，短效甚至速效 GLP-1 药物会有更好的减重效果。在 T2DM 合并超重肥胖患者的治疗中，不仅中国的专家共识突出了 GLP-1 类药物的优势，2020 版 ADA 糖尿病也将具有减重疗效的那部分 GLP-1 受体激动剂药物推荐给需要增重风险最低或需要减重的 T2DM 患者。目前减重疗效比较明确，且其大剂量制剂已申请减重适应症并上市（未在中国上市）的唯一 GLP-1 类药物为利拉鲁肽。将贝那鲁肽与利拉鲁肽相关疗效、使用方式等信息列表如下：

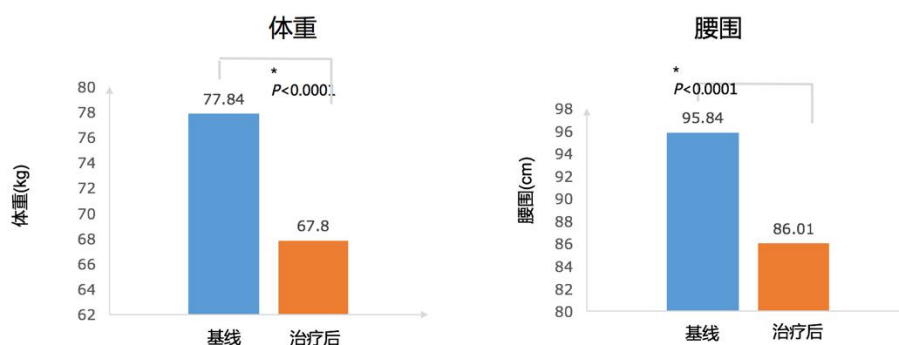
药品名称	治疗周期	HbA _{1c} 下降 (%)	体重下降 (kg)	腰围下降 (cm)	给药方式及频率
贝那鲁肽	12 周	1.4-2.87	5.7-10.0	5.7-9.8	皮下注射每日三次
利拉鲁肽	26 周	1.1-1.6	1.0-3.2	4.9*	皮下注射每日一次

注：数据来源于以上文献检索。由于数据来源于不同的临床试验设计和基线，这些数据可用于非统计学分析。

*该研究治疗周期为 24 个月

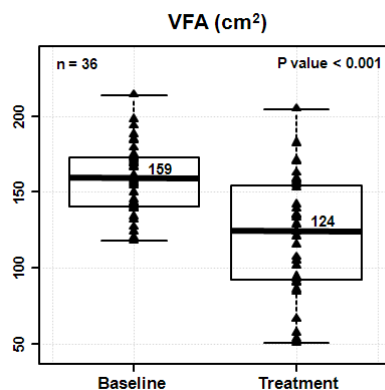
谊生泰是餐时（速效）GLP-1 类药物，其延缓胃排空作用尤为显著，可通过脉冲式作用有效抑制胃蠕动，减少幽门处的食物流动，从而延缓小肠的葡萄糖吸收，增加饱腹感。

临床研究表明谊生泰在减少内脏脂肪及腰围方面效果十分突出。在谊生泰上市后的真实世界研究中，314 例使用贝那鲁肽的 T2DM 患者经过 3 个月的治疗，平均可减少腰围 9.83 公分，降低体重 10.04 公斤。患者体重及腰围自基线变化的试验结果如下图：



数据来源: Zhang, Y. et al.,. Beinaglutide showed significant weight loss benefit and effective glyceimic control for the treatment of type 2 diabetes in a real-world setting: a 3-month, multicenter, observational, retrospective, open-label study. *Obesity Science & Practice*, (2019), 5(4):366-375.

除此之外，在一项已公布的谊生泰治疗 T2DM 合并超重肥胖患者的研究中，经三个月治疗，可显著下降患者的内脏脂肪 22%，具体可见下图。



图片来源: Guiying Wang, Peng Wu, Yan Qiu, etc. Clinical research of Beinaglutide on weight, visceral fat and blood glucose in overweight/obesity patients with T2DM. *IDF Poster No. 0433*, 2019.

以上数据可见，给与 T2DM 合并超重肥胖患者谊生泰进行治疗，在降糖、减重、降低内脏脂肪和腰围方面疗效确切。此外，由前述分析可知，谊生泰的安全性优势明显。因此，T2DM 合并超重肥胖患者使用谊生泰治疗既达到降糖效果，又达到了额外使用减重药的减重效果，减少了额外的减重药支出，也没有因引入其他药物增加的安全性风险。谊生泰相比其他药物能更好地满足以上需求，“强有力竞争优势”的具体表现有多项临床及研究数据支撑，具有客观依据。

(三-糖尿病合并肥胖)“糖尿病合并肥胖”能否构成细分市场，这一划分是否符合市场需求的实际情况。若构成细分市场，则该细分市场在糖尿病总体市场中的份额，这一细分市场中是否存在其他药物，如存在，补充贝那鲁肽与该药物在作用机制、给药方式及频率、临床获益、不良反应、治疗费用等方面的优劣势和市场份额

发行人在招股说明书“第六节 业务与技术”之“一、公司主营业务及主要产品”之“(一) 公司主营业务、主要产品及主营业务收入构成”之“2、公司主要产品”之“(1) 已上市产品——谊生泰”之“6) 谊生泰的市场定位”中补充披露如下。

④针对糖尿病合并肥胖患者

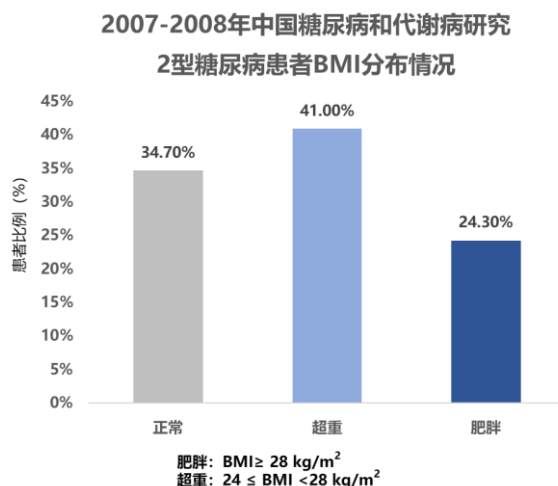
.....

B、“糖尿病合并肥胖”能否构成细分市场，这一划分是否符合市场需求的实际情况。若构成细分市场，则该细分市场在糖尿病总体市场中的份额，这一细分市场中是否存在其他药物，如存在，补充贝那鲁肽与该药物在作用机制、给药方式及频率、临床获益、不良反应、治疗费用等方面的优劣势和市场份额

(a)“糖尿病合并肥胖”能否构成细分市场，这一划分是否符合市场需求的实际情况。若构成细分市场，则该细分市场在糖尿病总体市场中的份额

肥胖是多种慢性病的基础，其中与糖尿病关系最为密切，目前随着生活方式的改变及人口老龄化的加速，2型糖尿病和肥胖的患病率呈快速上升趋势，并且已经成为全球性公共卫生问题，一些流行病学研究更是发现两者发病率的增加呈平行关系，所以提出糖胖病的概念。

一项研究表明，中国糖尿病患者中超重比例为 41%、肥胖比例为 24.3% (见下图)、腹型肥胖患者更高达 45.4%。因此，可见 T2DM 合并超重肥胖患者的治疗需求潜力很大。



数据来源: Xuhong Hou, Juming L. et al., Impact of Waist Circumference and Body Mass Index on Risk of Cardiometabolic Disorder and Cardiovascular Disease in Chinese Adults: A National Diabetes and Metabolic Disorders Survey, *PLOS ONE*, .2013;8(3):e57319.

依据《国家基层糖尿病防治管理指南(2018)》的数据,中国2型糖尿病知晓率38.6%,治疗率35.6%。因此估计中国糖尿病患者中治疗的人数为4,058万(11,400万×35.6%=4,058万),2018年中国糖尿病药物市场总体规模为573亿,因此人均的降糖药物花费为元1,412元/年。即使只考虑超重肥胖患者中10%的患者即糖尿病患者中6.5%,选择了降糖加减重的治疗方式,治疗的人群数为263.77万(4058×6.5%=263.77万)。以目前中国市场上唯一可选择的减重药物奥利司他为例,每年的治疗费用约为7,770元左右(品牌之间价格有差异),因此,这部分市场规模约在242亿元(263.77万人×(1,412+7,770)元/年≈242亿元/年)。

(b) 这一细分市场中是否存在其他药物,如存在,补充贝那鲁肽与该药物在作用机制、给药方式及频率、临床获益、不良反应、治疗费用等方面的优劣势和市场份额

前文已介绍“糖尿病合并肥胖”细分市场中其他药物的情况。谊生泰在作用机制、给药方式及频率、临床获益、不良反应、治疗费用等方面的优劣势和市场份额的介绍详见招股说明书“第六节 业务与技术”之“二、公司所处行业基本情况及竞争状况”之“(二) 行业发展情况和未来发展趋势”之“(3) 糖尿病治疗路径及治疗药物”和“第六节 业务与技术”之“二、公司所处行业基本情况及竞争状况”之“(六) 发行人产品市场地位、技术水平、竞争优势与劣势”之“1、仁会生物行业地位”之“(1) 行业内已上市GLP-1类产品情况”的介绍。

即问题 7.3 的第（一）问和问题 7.4 的第（二）问的内容。

（四-糖尿病合并肥胖）发行人是否针对“糖尿病合并肥胖”这一细分市场（若构成）制定了差异化的销售策略

发行人在招股说明书“第六节 业务与技术”之“一、公司主营业务及主要产品”之“（一）公司主营业务、主要产品及主营业务收入构成”之“2、公司主要产品”之“（1）已上市产品——谊生泰”之“6）谊生泰的市场定位”中补充披露如下。

④针对糖尿病合并肥胖患者

.....

C、发行人是否针对这一细分市场（若构成）制定了差异化的销售策略

发行人针对中国糖尿病合并肥胖患者的流行病学特点，结合产品在降糖和减重方面的综合优势，制定了差异化销售策略，具体如下：

一是积累更多的循证医学证据，推动指南和共识的修订。谊生泰上市后的临床应用中，已体现出在 T2DM 合并超重肥胖患者中的疗效。为此，公司已发起数项与同类产品的头对头比对的临床研究，以观察不同药物在 T2DM 合并超重肥胖患者治疗中的异同，为临床推广提供更加有利的证据。

二是在临床推广中围绕“控糖维艰，减重先行”这一主题开展学术推广活动。通过学术推广提高临床医生对于 2 型糖尿病患者合并超重肥胖的重视程度，明确治疗路径，并协助对共识内容提及的诊疗方案进一步普及。在销售团队培训方面，公司将持续加强对 2 型糖尿病患者合并超重肥胖背景、相关的临床诊断参数、主要干预方案、谊生泰的治疗优势等相关专业知识进行培训，从而提升销售团队的学术推广能力。

三是在市场活动方面，公司将联合中华医学会糖尿病分会开展“2 型糖尿病患者合并超重肥胖专家共识巡讲”系列活动，以及“中国糖尿病注射技术指南巡讲”系列活动以及病例演讲大赛等活动，使更多临床医生认识到 T2DM 合并超重肥胖患者的特殊治疗需求，并更好的满足这部分治疗需求。

(二-糖尿病合并多种并发症)“糖尿病合并多种并发症”的人群在用药选择上是否存在特殊需求或在临床治疗中需要予以区别用药,贝那鲁肽相比其他药物是否能更好地满足以上需求,“强有力竞争优势”的具体表现,是否有客观、权威依据

发行人在招股说明书“第六节 业务与技术”之“一、公司主营业务及主要产品”之“(一)公司主营业务、主要产品及主营业务收入构成”之“2、公司主要产品”之“(1)已上市产品——谊生泰”之“6)谊生泰的市场定位”中补充披露如下。

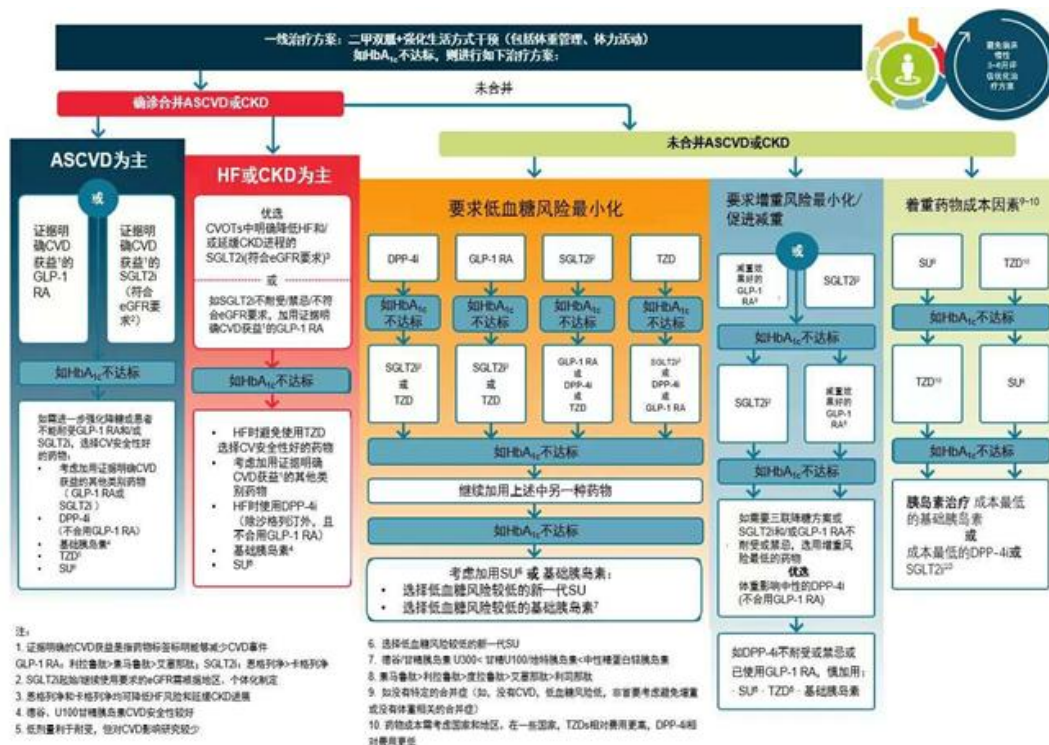
⑤存在心脑血管、肾脏等合并并发症的糖尿病患者的市场潜力

A、“糖尿病合并多种并发症”的人群在用药选择上是否存在特殊需求或在临床治疗中需要予以区别用药,贝那鲁肽相比其他药物是否能更好地满足以上需求,“强有力竞争优势”的具体表现,是否有客观、权威依据

(a)“糖尿病合并多种并发症”的人群在用药选择上是否存在特殊需求或在临床治疗中需要予以区别用药

糖尿病是心、脑血管疾患的独立危险因素,与非糖尿病人群相比,糖尿病患者发生心、脑血管疾病的风险增加 2-4 倍。临床证据显示,严格的血糖控制对减少 2 型糖尿病患者发生心、脑血管疾病及其导致的死亡风险作用有限,特别是那些病程较长、年龄偏大和已经发生过心血管疾病或伴有多个心血管风险因素的患者。因此,临床治疗对能够带来心脑血管获益的降糖药物具有迫切需求。

自 2018 年起 ADA 糖尿病治疗指南中明确将合并 T2DM 合并心血管风险患者的治疗路径单独列出,2019 年又增加了 T2DM 合并肾脏疾病风险患者的治疗路径(请见下图)。在指南中明确了伴动脉粥样硬化心血管疾病(ASCVD)或慢性肾脏病(CKD)的 T2DM 患者的诊疗路径。



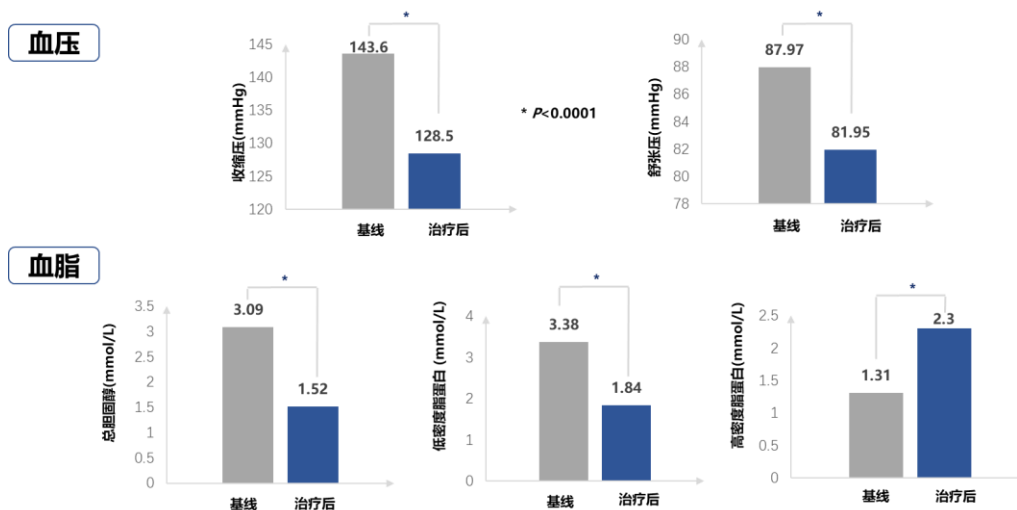
图片来源: 2019年 ADA 糖尿病指南

在最新的 2017 版《中国 2 型糖尿病防治指南》中，有单独的章节来论述 2 型糖尿病患者的心脑血管疾病防治，并在慢性并发症的第一位列出了糖尿病合并肾病。目前，在我国 2 型糖尿病患者中，心血管危险因素的发生率高但控制率较低，在门诊就诊的 2 型糖尿病患者中，血糖、血压和血脂控制综合达标率仅为 5.6%。在这部分患者的治疗中，提出了降糖同时降压、调脂的治疗要求。此外，针对糖尿病肾病患者提出了降糖同时降压、肾脏透析和移植以及纠正血脂异常等治疗要求。

综上，无论是治疗 T2DM 合并心血管并发症还是肾脏并发症，均要求降糖、降压、调脂等治疗需求。

(b) 贝那鲁肽相比其他药物是否能更好地满足以上需求，“强有力竞争优势”的具体表现，是否有客观、权威依据

部分 GLP-1 类药物在临床中体现出了既降糖，又降压，且可部分调节血脂等作用。谊生泰的一项上市后临床研究中，观察到对 T2DM 患者在降低血压（舒张压和收缩压），调节血脂（甘油三酯、高密度脂蛋白和低密度脂蛋白）方面具有明确疗效，请见下图。



数据来源: Zhang, Y. et al.,. Beinaglutide showed significant weight loss benefit and effective glycaemic control for the treatment of type 2 diabetes in a real-world setting: a 3-month, multicenter, observational, retrospective, open-label study. *Obesity Science & Practice*, (2019), 5(4):366-375.

由上图可知患者使用谊生泰 3 个月后, 收缩压从 143.6 下降到 128.5; 舒张压从 87.97 下降到 81.95。甘油三酯从 3.09 下降到 1.52; 低密度脂蛋白从 3.38 下降到 1.84; 高密度脂蛋白从 1.31 上升到 2.30; 所有差异均具有显著性 (P < 0.0001)。

近年来, 已有文献报道谊生泰在糖尿病合并心脑血管、肾病等并发症的试验综合受益效果。在糖尿病大鼠上, 采用大脑中动脉闭塞诱导的缺血再灌注模型上, 谊生泰可显著降低脑梗死量, 通过上调 Nrf2/HO-1, 激活 SOD, 降低氧化应激 (见下图 A); 在间歇性缺氧诱导心肌损伤模型上, 谊生泰可增加心脏舒张功能, 降低心肌细胞凋亡及纤维化等, 并通过改善心肌能量代谢, 促进线粒体生物合成的早期适应性变化 (见下图 B)。

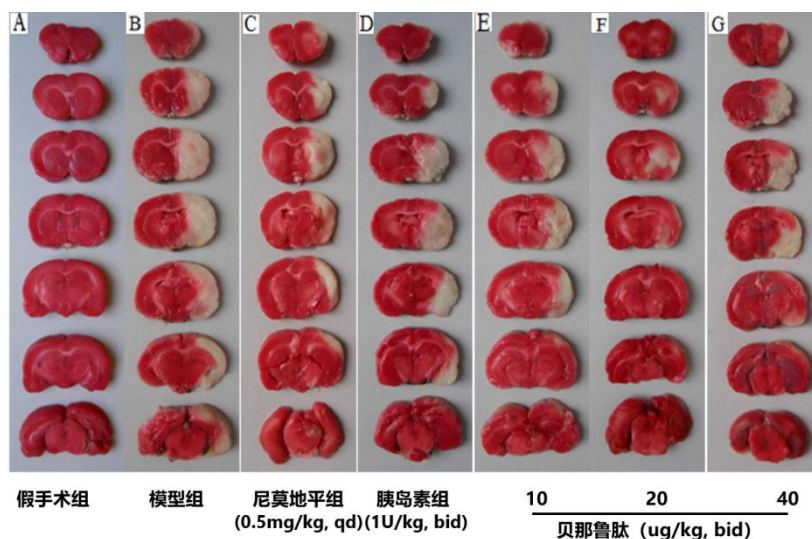


图 A 来源文献 (Fang, Y. et al., Korean J Physiol Pharmacol. (2017), 21(5):475-485): 大脑中动脉闭塞诱导的缺血再灌注模型中贝那鲁肽对糖尿病大鼠梗死体积的影响。图片为不同大鼠的典型 TTC (2, 3, 5-氯化三苯基四氮唑) 染色脑切片。正常的脑组织为红色, 脑缺血和梗死组织为白色 (n=6)。A, 对照组; B, 模型组; C, 尼莫地平组; D, 胰岛素组; E, 低浓度贝那鲁肽组; F, 中浓度贝那鲁肽组; G, 高浓度贝那鲁肽组。

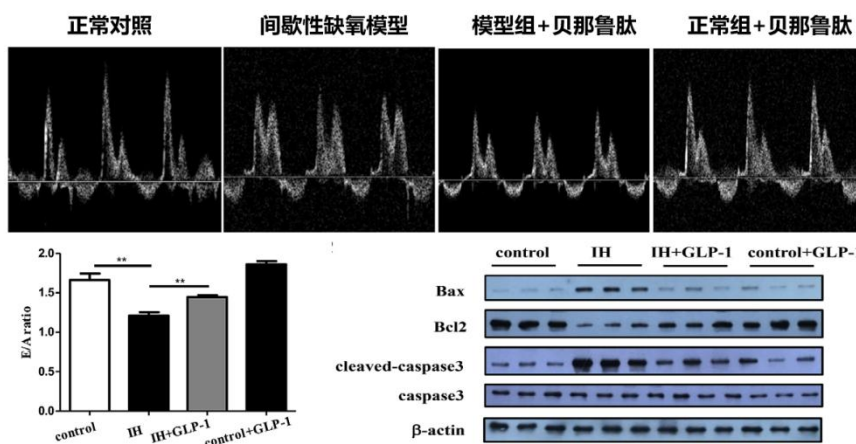


图 B 来源文献 (Tao, L. et al., Mol Cell Endocrinol. (2019), 481:95-103): 间歇性缺氧诱导的心肌损伤模型中采用超声心动图评估小鼠心脏的舒张功能, 结果显示间歇性缺氧模型组的心脏舒张功能显著降低 (E/A 比值), 模型组经贝那鲁肽组治疗后, 心脏舒张功能显著提高。同时, 免疫印迹结果显示模型组中心肌细胞凋亡 Bcl-2/Bax 比值显著增高, 贝那鲁肽组中显著降低。

此外, 糖尿病肾病 (DN) 也是糖尿病患者最重要的合并症之一, 我国约 20%-40% 的糖尿病患者合并糖尿病肾病。研究认为, DN 属于一种炎症相关性疾病, 机体的炎症反应是导致 DN 病情持续发展的重要原因, 而慢性炎症会促进机体肾小球及间质的纤维化, 可导致 DN 患者发生肾功能衰竭。因此, 通过降低机体的炎症反应, 可有效延缓 DN 的发生与发展。

一项谊生泰治疗糖尿病合并肾病患者的研究结果显示, 其可促进患者肾功能恢复, 减轻炎症反应, 疗效显著。该试验随机将 142 例糖尿病肾病患者分为研究组 (n=72) 与对照组 (n=70)。其中, 对照组患者给予常规治疗, 研究组患者在常规治疗的基础上加用谊生泰。研究结果显示, 治疗后, 研究组的临床疗效为 83.33%, 对照组的临床疗效为 62.86%, 2 组比较差异具有显著性 (P<0.05); 2 组的肾功能指标 BUN、Scr、mAlb、β2-MG 和炎症因子指标 MCP-1、GRP、TNF-α 均较治疗前显著降低 (P<0.05), 且研究组与对照组相比具有显著差异 (P<0.05)。具体试验结果如下表所示:

2 组患者治疗前后肾功能指标的比较						
组别	N	BUN/mmol · L ⁻¹	mAlb/mg/24h	Scr / mmol · L ⁻¹	β 2-MG / ug · L ⁻¹	
研究组	72	治疗前	5.62 ± 1.13	104.22 ± 21.60	81.60 ± 19.05	547.19 ± 75.26
		治疗后	3.66 ± 0.79	52.91 ± 9.48	71.08 ± 10.72	338.75 ± 28.05

对照组	70	治疗前	5.67±1.15	104.73±21.76	81.17±18.94	545.43±73.68
		治疗后	4.88±1.01	68.85±14.20	78.34±12.36	396.54±44.37
t1 (P1)			2.336 (0.021)	4.157 (0.000)	2.098 (0.042)	3.650 (0.000)
t2 (P2)			2.170 (0.033)	3.886 (0.000)	2.004 (0.045)	3.228 (0.000)
t3 (P3)			2.251 (0.029)	2.147 (0.035)	2.106 (0.040)	2.209 (0.037)
2组患者治疗前后炎症因子的比较						
组别		N		MCP-1 / $\mu\text{g} \cdot \text{L}^{-1}$	CRP / $\text{mg} \cdot \text{L}^{-1}$	TNF- α / $\text{ng} \cdot \text{L}^{-1}$
研究组	72	治疗前		152.06±8.50	8.65±1.26	28.42±2.20
		治疗后		110.32±7.23	5.30±1.21	15.29±1.22
对照组	70	治疗前		152.17±9.38	8.66±1.28	28.33±2.72
		治疗后		124.15±8.37	6.51±1.33	22.44±1.27
t1 (P1)				3.412 (0.000)	3.368 (0.000)	4.055 (0.000)
t2 (P2)				2.744 (0.014)	2.580 (0.029)	3.471 (0.000)
t3 (P3)				2.289 (0.027)	2.643 (0.032)	2.775 (0.011)

数据来源：王元真等，贝那鲁肽治疗糖尿病肾病的近期疗效及对肾功能与炎症因子的影响，*中国医院药学杂志*，(2018)，38:1095-1098。

注：t1 (P1)，研究组治疗前后比较；t2 (P2)，对照组治疗前后比较；t3 (P3)，2组治疗后比较；BUN：血尿素氮；Scr：血清肌酐；mAlb：尿微量白蛋白； β 2-MG：血清 β 2微球蛋白；MCP-1：单核细胞趋化蛋白-1；CRP：C反应蛋白；TNF- α ：肿瘤坏死因子

综上，以上数据结果表明，谊生泰在 T2DM 合并心血管及肾脏病方面具有明确的治疗潜力。

(三-糖尿病合并多种并发症)“糖尿病合并多种并发症”能否构成细分市场，这一划分是否符合市场需求的实际情况。若构成细分市场，则该细分市场在糖尿病总体市场中的份额，这一细分市场中是否存在其他药物，如存在，补充贝那鲁肽与该药物在作用机制、给药方式及频率、临床获益、不良反应、治疗费用等方面的优劣势和市场份额

发行人在招股说明书“第六节 业务与技术”之“一、公司主营业务及主要产品”之“(一)公司主营业务、主要产品及主营业务收入构成”之“2、公司主要产品”之“(1)已上市产品——谊生泰”之“6)谊生泰的市场定位”中补充披露如下。

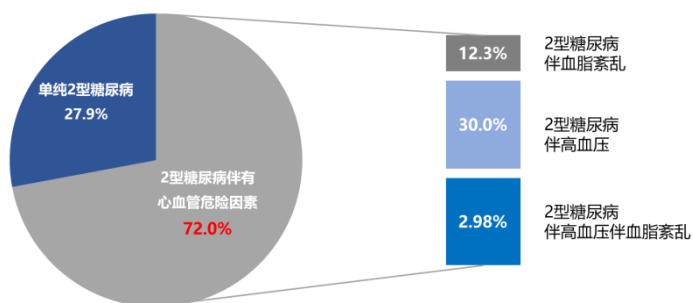
⑤存在心脑血管、肾脏等合并并发症的糖尿病患者的市场潜力

.....

B、“糖尿病合并多种并发症”能否构成细分市场，这一划分是否符合市场需求的实际情况。若构成细分市场，则该细分市场在糖尿病总体市场中的份额，这一细分市场中是否存在其他药物，如存在，补充贝那鲁肽与该药物在作用机制、给药方式及频率、临床获益、不良反应、治疗费用等方面的优劣势和市场份额

(a)“糖尿病合并多种并发症”能否构成细分市场，这一划分是否符合市场需求的实际情况。若构成细分市场，则该细分市场在糖尿病总体市场中的份额

中国 2 型糖尿病患者中心血管并发症患病率 14.6%，还有约 20%~40%的糖尿病合并糖尿病肾病患者，糖尿病合并肾病现已成为慢性肾病和终末期肾病的主要原因。T2DM 中合并血压和血脂异常的比例也很高，一项纳入中国 25,817 例成人 T2DM 患者的横断面多中心观察研究显示，72%患者伴有高血压及血脂紊乱，如下图。



数据来源: Linong Ji, Dayi H. et al., Primacy of the 3B Approach to Control Risk Factors for Cardiovascular Disease in Type 2 Diabetes Patients, *The American Journal of Medicine*. Vol 126, No 10, October 2013; 925. e12.

(b) 这一细分市场中是否存在其他药物，如存在，补充贝那鲁肽与该药物在作用机制、给药方式及频率、临床获益、不良反应、治疗费用等方面的优劣势和市场份额

由于能够满足糖尿病合并心血管并发症或合并肾脏并发症的治疗药物选择并不多，而且是在近几年才陆续形成一些循证证据，因此，这一市场的需求虽然迫切，潜力很大，但尚未充分释放出来。这需要相关药物厂家的共同推动和更多循证的支持。

（四-糖尿病合并多种并发症） 发行人是否针对“糖尿病合并多种并发症”这一细分市场（若构成）制定了差异化的销售策略

发行人在招股说明书“第六节 业务与技术”之“一、公司主营业务及主要产品”之“（一）公司主营业务、主要产品及主营业务收入构成”之“2、公司主要产品”之“（1）已上市产品——谊生泰”之“6）谊生泰的市场定位”中补充披露如下。

⑤存在心脑血管、肾脏等合并并发症的糖尿病患者的市场潜力

.....

C、 发行人是否针对“糖尿病合并多种并发症”这一细分市场（若构成）制定了差异化的销售策略

公司将糖尿病合并多种并发症市场划分为潜在需求迫切的细分市场。针对这一市场的潜力和尚未有主导性品牌的现状，公司结合产品特点，将投入更多的针对性临床研究，充分论证谊生泰在这方面的治疗优势，以此支持产品在这一细分市场的长期深耕。

（五） 结合上述问题，进一步论证贝那鲁肽是否为“该细分市场的 **Best-in-class**”，若无充分依据，请重新定位，并删除没有充分依据的表述

结合前述（一）-（四）问问题的详细分析，谊生泰的全人源结构、脉冲式作用更符合人体“生理性”特点，使其具有更为显著的餐后血糖控制、减重和综合获益效果。因此，其在餐后血糖高、糖尿病合并肥胖和糖尿病合并多种并发症的患者中具有强有力的竞争优势，有可能在该细分市场上成为患者“**Best-in-class**”的药物选择。

发行人已根据谊生泰的特点和在细分市场上的优劣势情况，在招股说明书“第六节 业务与技术”之“一、公司主营业务及主要产品”之“（一）公司主营业务、主要产品及主营业务收入构成”之“2、公司主要产品”之“（1）已上市产品——谊生泰”之“6）谊生泰的市场定位”中补充披露了细分市场的情况。

子问题 7.7

根据股转系统公转书，发行人在蛋白质注射液以及长效缓控释制剂方面积累了丰富的经验，2014年，PLGA缓释微球技术时已实现中试规模的生产；已掌握定点修饰聚乙二醇技术，可延长体内半衰期，达到延长药物作用时间的目的。

请发行人说明：（1）上述长效缓释技术的研发进展情况，募投项目中“新型GLP-1受体激动剂”项目是否将运用上述技术；（2）2014年至今，上述长效缓释技术尚未在贝那鲁肽中得到实际运用的具体原因，是否存在技术难点，是否对贝那鲁肽的竞争力构成不利影响；（3）结合上述问题，并根据实际情况，在“研发失败风险”中有针对性的揭示长效药物的研发难点和未能实现长效化对贝那鲁肽竞争力的影响。

【回复】

（一）上述长效缓释技术的研发进展情况，募投项目中“新型GLP-1受体激动剂”项目是否将运用上述技术

1、上述两项及其它长效缓释技术的研发进展情况

1) 发行人在2007年申请的带有聚乙二醇集团的艾塞丁（exendin）或其类似物及其制剂和用途专利中，公开了特定结构的聚乙二醇修饰Exendin-4及其类似物，其对活性的维持要优于线性的聚乙二醇结构，在糖负荷小鼠模型上，已实现了72小时的药效持续时间。此外，发行人在2004年还申请了一种缓释微球的制备方法，其中公开了GLP-1缓释微球的制备方法。

2) 基于Exendin-4类似物进行PEG修饰或PLGA缓释微球长效候选药物的优化，其中缓释微球Exendin-4类似物能缓释一周，剂量与艾塞那肽长效一致；PEG修饰的Exendin-4类似物动物实验药效能保持7天

3) 基于GLP-1设计类似物的长效/缓释制剂的开发，采用酰化及PEG修饰结合GLP-1改构，获得了长效制剂。

4) 发行人还搭建了哺乳动物细胞表达平台，这使我们在延长GLP-1半衰期上有了更多的选择，如FC融合蛋白。基于哺乳动物细胞表达的候选结构中，发行人已获得在动物实验中血浆半衰期长于市售周制剂的候选结构，发行人正致

力于活性成分本身结构的优化。

2、新型 GLP-1 受体激动剂项目

“新型 GLP-1 受体激动剂项目”将不运用上述 PLGA 缓释微球技术及定点修饰聚乙二醇技术。

2017 年 5 月 24 日在 Nature 期刊上，全球首次解析出 GLP-1 受体与 G 蛋白结合在一起时的三维结构图，这些发现第一次揭示出 GLP-1 与它的受体如何结合并发挥作用，第一次揭示出激素 GLP-1 如何在胞外结合它的受体，以及结合后如何导致受体延伸到胞内部分发生三维构象变化，从而激活下游信号通路。这一重要研究成果的意义，通俗地讲，即到 2017 年对 GLP-1 的生物活性作用才终于在原子分子水平被揭示。GLP-1 与其受体结合前后的三维结构对比分析提示了其受体被 GLP-1 激活活化信号路径的多样性，同时，也为进一步原子水平研发和优化药物提供结构基础和重要理论指导，有助开发出更好的治疗 2 型糖尿病和肥胖的新型 GLP-1 类药物。

公司在对 GLP-1 受体结构清晰了解的基础上，采用结构生物学方法，利用高度复杂的三维结构信息阐明结构与活性关系，进行虚拟筛选，合理设计多肽文库，以新的骨架从头设计。新设计的目标多肽分子不会被 DPP-4 酶降解，因此具有较长的半衰期，并能结合 GLP-1 受体，刺激 GLP-1 的下游生物信号通路，保持 GLP-1 的生物活性，尽最大可能地保有降糖、减重、心血管保护等临床疗效。

（二）2014 年至今，上述长效缓释技术尚未在贝那鲁肽中得到实际运用的具体原因，是否存在技术难点，是否对贝那鲁肽的竞争力构成不利影响

上述长效缓释技术尚未在贝那鲁肽中得到实际应用，主要在于：1) 随研发进展，发行人对贝那鲁肽的认识更加充分，对于其针对餐后高血糖及减重方面的治疗效果更加有信心。2) 基于差异化竞争的考虑，当医生希望选择一个注射剂降低患者的空腹血糖时，可以选择：利拉鲁肽、艾塞那肽长效、度拉糖肽、索马鲁肽、洛塞那肽、甘精胰岛素、地特胰岛素、德古胰岛素等；但如需控制三餐后血糖，可选的注射剂只有：贝那鲁肽、门冬胰岛素、赖脯胰岛素、谷赖胰岛素等。因此，从市场竞争的角度来看，降低空腹血糖的注射剂这条赛道已过于拥挤。3) 对于发行人来说，自身资源和资金有限，第一个上市产品如在红

海竞争，则很可能在市场推广上没有优势可言。4) 发行人在系统评估这两项技术应用的实际情况及结合国内外研发类似产品的不成功案例后，最终决定不将其作为主要投入方向。

长效缓释技术相对发行人来说并不存在技术难点，详细论述请见问题 7.1 的答复。

综上，公司对产品进行长效化研究是根据自身的研发进展、国际同类产品研发的经验教训、市场差异化竞争及自身资源状况而作出的战略选择。因此，并未对贝那鲁肽的竞争力构成不力的影响，反而可以集中资源，全力推动贝那鲁肽新适应症研究的开展和市场开拓。

公司也将利用更有竞争力优势的技术，开展长效药物的研发，与现有上市产品差别化市场布局，开拓降低空腹血糖的市场。该长效技术已纳入本次募集资金投资项目。

(三) 结合上述问题，并根据实际情况，在“研发失败风险”中有针对性的揭示长效药物的研发难点和未能实现长效化对贝那鲁肽竞争力的影响

根据公司实际情况，公司已在“（一）研发失败风险”中补充披露如下内容：

.....

此外，公司早期开发了多项长效 GLP-1 类药物的重要技术，并通过筛选和比较，最终确定了贝那鲁肽作为重点开发方向。发行人具备开发长效药物的技术，开发长效药物不是技术难点。公司提示研发过程中存在筛选和比较后放弃部分研发项目的可能，相关投入可能无法带来直接获益，请投资者注意相关风险。

子问题 7.8

请发行人：根据对 7.1—7.7 的回答，结合国内糖尿病治疗以胰岛素、二甲双胍等为主，GLP 类药物仅为用于二联/三联治疗的多种可选药物中的一种，国内已有多款 GLP-1 类药物上市、多款国产类似药已上市或处于临床阶段，近期

长效 GLP-1 类药物在国内获批，贝那鲁肽上市 3 年仍未实现大规模销售，以及国内患者的支付能力等情况：（1）客观全面分析并披露贝那鲁肽面临的市场竞争激烈程度、贝那鲁肽的优劣势和在糖尿病治疗市场中所处的位置，是否存在被替代的风险，并在重大事项提示和风险因素章节对市场开拓风险、市场竞争风险作有针对性的披露，在相应章节中，对相关风险按其重要性程度重新排序；（2）进一步论证发行人符合第五套上市标准的“市场空间大”的理由、具体判断标准及相关依据。

请保荐机构对发行人是否符合第五套上市标准进行全面核查，审慎发表明确核查意见，说明核查方法、过程、依据和理由。

【回复】

一、发行人分析并披露

客观全面分析并披露贝那鲁肽面临的市场竞争激烈程度、贝那鲁肽的优劣势和在糖尿病治疗市场中所处的位置，是否存在被替代的风险，并在重大事项提示和风险因素章节对市场开拓风险、市场竞争风险作有针对性的披露，在相应章节中，对相关风险按其重要性程度重新排序

结合问题 7.1-7.7，发行人在招股说明书中进行了针对性的披露，对相关内容进行了补充、修订和调整，具体如下：

结合《中国 2 型糖尿病防治指南》原文，发行人已在问题 7.2 的问题（一）中分析并在招股书相应章节披露了糖尿病的治疗路径，各类治疗药物尤其是 GLP-1 类药物在糖尿病治疗中所处的位置。

发行人在招股说明书“第六节 业务与技术”之“二、公司所处行业基本情况及竞争状况”之“（二）行业发展情况和未来发展趋势”之“（3）糖尿病治疗路径及治疗药物”中和问题 7.3 中详细分析并披露了各类降糖药物的特点。

发行人在问题 7.1 中分析并披露了全人源、人源类似物、非人源 GLP-1 受体激动剂的优劣势对比。发行人在问题 7.4 中全面分析并披露了已在国内上市的 7 中 GLP-1 类药物的特点，分析并披露了未在国内上市和在研 GLP-1 类药物的进展情况以及其可能对谊生泰带来的影响，分析并披露了谊生泰相对于同类产品的竞争优势和劣势。

发行人在问题 7.4 的（四）中分析并披露了谊生泰市场开拓情况；在问题 7.5 中分析并披露了进入医保等情况对谊生泰的影响；在问题 7.6 中分析并披露了谊生泰在三个细分市场上的市场需求、竞争优势和差异化的销售策略。

发行人在问题 7.1 和问题 7.7 中分析并披露了长效/短效、全人源/非全人源药物的开发思路和相关产品优劣势情况。

发行人将招股说明书中重大事项提示和风险因素章节中“市场开拓风险”补充披露如下：

公司已上市产品——谊生泰主要用于成人 2 型糖尿病患者的血糖控制。降糖药物市场相对成熟，谊生泰进入该领域的时间较晚，目前所占市场份额相对较低。报告期内，谊生泰自 2017 年 2 月上市销售，目前仍处于市场导入期，虽然销售收入的增幅较高，但销售金额仍然不大。2017 年、2018 年和 2019 年，谊生泰的销售金额分别为 1,360.71 万元、2,681.69 万元和 5,588.08 万元。目前市场上降糖药物较多，谊生泰可能面临其他降糖药物的市场竞争。谊生泰目前治疗费用相对较高，且尚未纳入国家医保，国内患者的支付能力可能不足。上述因素可能致使谊生泰市场开拓进程缓慢。

公司通过组建销售和学术推广团队、与经销商建立合作关系及举办学术会议等形式，增强专家和医生对疾病的认知，提高产品的知名度，以期开拓更大的市场空间。尽管公司对市场开拓工作极为重视，但是市场推广能否见效存在不确定性，可能对公司的销售产生不利影响。公司拥有多个在研产品，未来相关产品上市后，公司在商业化阶段还可能遇到各种导致产品市场开拓受阻的因素，这些不利因素可能导致相关产品流入的经济利益无法覆盖研发投入。

发行人将招股说明书中重大事项提示和风险因素章节中“市场竞争风险”补充披露如下：

近年来，国内糖尿病药物（包括传统口服降糖药、胰岛素以及 GLP-1 类药物等）市场规模的快速发展吸引了众多国内外制药企业，行业竞争较为激烈。其中跨国医药公司如诺和诺德、礼来、赛诺菲、阿斯利康以及国内部分药企等在我国市场上占据相对较高的市场份额。与此同时，GLP-1 类药物是国内糖尿病药物市场发展较快的细分领域之一，其广阔的市场空间可能吸引更多药企进

入这一领域，市场竞争将愈发激烈。公司核心产品谊生泰在 GLP-1 类药物市场打破了国际巨头的垄断，但如果公司未来不能在产品研发、产业化生产、营销渠道等方面继续保持竞争优势，或上述竞争对手采取降价、并购等手段扩大市场占有率，则可能会对公司已上市产品谊生泰以及其他管线产品产生不利影响。

2 型糖尿病是一种进展性的疾病，随着病程的进展，常需要多种手段的联合治疗。根据《中国 2 型糖尿病防治指南（2017 版）》，如单独使用二甲双胍治疗而血糖仍未达标，则可进行二联治疗/三联治疗，GLP-1 受体激动剂是二联药物/三联治疗推荐药物之一。目前，传统口服类药物、胰岛素类药物在我国仍占据较大市场份额，GLP-1 类药物整体市场份额不高，降糖药品类之间的竞争仍较为激烈。而目前我国已上市的 GLP-1 类药物共有 7 种，另有多项在研药物已进入国内临床试验阶段，GLP-1 类药物内部也存在竞争风险。尽管各种降糖药物在有效性、安全性、依从性、经济性等方面拥有各自特点，并因此形成了市场区隔，但谊生泰仍面临较大的市场竞争风险。

二、发行人说明

进一步论证发行人符合第五套上市标准的“市场空间大”的理由、具体判断标准及相关依据

发行人核心产品谊生泰为全球糖尿病市场上首个全人源 GLP-1 类药物，谊生泰市场空间大，具体情况如下：

1、我国糖尿病的治疗需求潜力大，惠及糖尿病患者的支持政策多

IDF 数据显示，2019 年全球约有 4.63 亿 20-79 岁成人患有糖尿病，粗患病率约为 9.3%。根据 Frost & Sullivan 的报告，中国的 2 型糖尿病患者人数已从 2014 年的 1.1 亿增长至 2018 年的 1.2 亿，并预计于 2030 年达到约 1.68 亿。

糖尿病患病人群增长的同时，我国糖尿病治疗率也将大大提升。《国务院关于实施健康中国行动的意见》指出，到 2022 年和 2030 年，糖尿病患者规范管理率分别达到 60%及以上和 70%及以上。而我国糖尿病防治还存在知晓率、治疗率、控制率“三低”的情况。IDF 数据显示，2019 年我国未确诊糖尿病患者（20-79 岁）人数为 6,520 万，未确诊比例为 56%。由此可见，要达到国家设定的糖尿病规范管理的目标，糖尿病的治疗率未来几年将大幅上升。

近年来，国家颁布了一系列惠及糖尿病患者的支持政策。如《关于完善城乡居民高血压、糖尿病门诊用药保障机制的指导意见》，就完善“两病”患者门诊用药保障提出指导意见。糖尿病作为“两病”之一是未来医保覆盖的重要病种。

此外，国内患者健康意识增强、人均医疗卫生支出费用也在逐年增长、国家对分级诊疗政策的推行等因素，也将促进未来能够长期进行药物治疗的患者比例的增加。

2、糖尿病治疗理念不断发展，GLP-1类药物市场快速增长

近年来，随着对糖尿病认识的不断深入和诊疗技术的进步，2型糖尿病的治疗理念及治疗指南较传统治疗模式发生了较大变化。与传统治疗相比，新的治疗理念和治疗手段更趋于科学和理性，更接近疾病的本质，包括：1) 从依据血糖选择药物，彻底转变为依据多风险因素选择药物；2) 更加强调心血管获益、肾脏保护以及肥胖、高血压、高血脂等多种危险因素的综合管理；3) 追求胰岛功能的恢复和糖尿病的缓解。

近年来，中国中华医学会糖尿病学分会、美国 ADA 及欧洲 EASD 的指南不断更新 GLP-1 类药物的相关内容，GLP-1 类药物在指南中的地位不断提升。《中国 2 型糖尿病防治指南》从 2013 版到 2017 版的诊疗路径不断更新，GLP-1 受体激动剂治疗地位从早期的三线推荐药物升迁至单用二甲双胍治疗不佳的二联治疗推荐药物。从指南的变迁可以看出，由于 GLP-1 受体激动剂可以满足传统药物如磺脲类、胰岛素等在低血糖风险、体重控制等方面的不足，其在治疗中的地位不断升迁。

伴随着 GLP-1 药物在治疗中的地位的提升，GLP-1 药物市场近年来发展势头迅猛。根据 Frost & Sullivan 的研究，在 2014-2018 年间，中国 GLP-1 药物的销售收入从 2 亿元人民币快速增长至 7 亿元人民币。预计到 2023 年，GLP-1 药物的整体市场规模将达到 105 亿元人民币。未来，GLP-1 药物的市场份额有望进一步提高。

3、谊生泰竞争优势显著，有望成为细分市场上 Best-in-class 药物

作为全人源 GLP-1 类药物，谊生泰结构与人体内源性 GLP-1 氨基酸序列完全一致，是唯一的全人源、餐时（速效）GLP-1 类药物，其给药方式也更贴近生理

GLP-1 分泌的节律，可更好模拟内源性 GLP-1 的生理作用模式。因此，谊生泰作用机制的主要特点表现为其“生理性”，即完整地保留了人正常分泌 GLP-1 的生理活性。由于谊生泰的生理性作用机制，其在有效性、安全性和多重获益方面带来的临床获益，包括：餐时速效、安全性好（全人源）、综合获益等。

谊生泰与已上市的同类降糖药物（含同类 GLP-1 类药物）相比，具有一定竞争优势，尤其在降低餐后血糖、降低体重、糖尿病合并并发症的细分治疗领域具有一定不可替代性，有可能在细分市场上成为患者“Best-in-class”的药物选择。

同时，公司拥有自主研发治疗肥胖症的创新药 BEM-014，公司已在国内开展 BEM-014 超重/肥胖适应症方面的 III 期临床研究，该研究项目并被纳入“国家‘十三五’重大新药创制专项”和上海市 2019 年度“科技创新行动计划”，若该产品获批上市，将成为公司重要的收入增长点。

综上所述，发行人核心产品谊生泰市场空间大。

三、中介机构核查

1、核查方法和过程

(1) 通过公开渠道数据查询公司股票交易情况，计算公司董事会审议本次 IPO 上市相关议案前一个交易日、前 20 个交易日和前 60 个交易日公司股票均价对应的市值。

(2) 查阅发行人已取得的业务资质、新药证书和《药物临床试验批件》等。

(3) 查阅政府部门发布的相关政策文件。

(4) 查阅行业内发布的治疗指南、专家共识、研究文献等资料，了解行业发展趋势和各类降糖药物产品特点。

(5) 查阅产品说明书、公开数据和市场研究机构研究报告，了解行业市场容量、未来发展前景、行业同类产品特点等情况。

(6) 查阅谊生泰临床研究相关资料。

(7) 对发行人管理层进行了访谈并获取了书面确认。

2、核查依据及理由

公司适用并符合《上海证券交易所科创板股票上市规则》第 2.1.2 条第（五）项规定的上市标准：预计市值不低于人民币 40 亿元，主要业务或产品需经国家有关部门批准，市场空间大，目前已取得阶段性成果。医药行业企业需至少有一项核心产品获准开展二期临床试验，其他符合科创板定位的企业需具备明显的技术优势并满足相应条件。

（1）预计市值不低于人民币 40 亿元

公司现为全国中小企业股份转让系统挂牌企业，转让方式为做市转让。截至公司第二届董事会第二十七次会议审议本次 IPO 上市相关议案前一个交易日、前 20 个交易日和前 60 个交易日，公司股票均价对应的市值分别为 56.97 亿元、53.46 亿元和 57.47 亿元（以公司 2019 年定向发行股票后股本模拟计算），不低于 40 亿元。

（2）主要业务或产品需经国家有关部门批准，市场空间大，目前已取得阶段性成果

公司已经上市一款国家 1 类新药谊生泰，主要用于成人 2 型糖尿病患者控制血糖；同时，公司拥有丰富的研发管线，其中 BEM-014 用于超重/肥胖适应症的临床研究项目已处于中国 III 期临床研究阶段，并被纳入“国家‘十三五’重大新药创制专项”和上海市 2019 年度“科技创新行动计划”。

公司已上市产品谊生泰市场空间大，具体分析请参见本题“二、发行人说明”的回复内容。

3、核查意见

经保荐机构核查，发行人符合《上海证券交易所科创板股票发行上市审核规则》规定的第五套上市标准。

问题 8. 关于在研项目

子问题 8.1

发行人主要从事内分泌、肿瘤和心血管等重大疾病领域创新生物技术药物

的研发、生产和销售。除谊生泰外，发行人有 BEM-014 项目处于 III 期临床研究；BEM-050、BEM-012、BEM-015 等六个项目处于临床前研究阶段。

请发行人：（1）说明 BEM-014、BEM-050 项目是否为贝那鲁肽的适应症拓展，请修改招股说明书等申报材料中的相关表述和表格，避免采用易使投资者认为 BEM-014、BEM-050 项目为开发不同于贝那鲁肽的新药的表述；其他在研项目若同为上述情形，请一并修改；（2）说明各研发管线的负责人情况，结合研发管线负责人的入职时间，说明发行人肿瘤和心血管领域的产品是否仅处于早期研究阶段，若是，请修改关于发行人从事疾病领域的表述，聚焦于主要产品所处领域，并精简临床前研究的相关披露；（3）结合核心技术人员和研发团队的专业背景、报告期内的变动情况，除用于糖尿病和超重/肥胖症治疗的贝那鲁肽外的研发管线的进展和已取得的成果情况，各研发管线已投入的研发费用情况等，说明发行人是否具备持续研发能力。

【回复】

（一）说明 BEM-014、BEM-050 项目是否为贝那鲁肽的适应症拓展，请修改招股说明书等申报材料中的相关表述和表格，避免采用易使投资者认为 BEM-014、BEM-050 项目为开发不同于贝那鲁肽的新药的表述；其他在研项目若同为上述情形，请一并修改。

发行人在招股书募投项目章节所称适应症拓展，是指谊生泰在糖尿病治疗领域拓展新的适用人群、联合用药方案等的研究，研究的结果将作为修改和完善现有谊生泰药品说明书的依据。而 BEM-014、BEM-050 项目是贝那鲁肽在全新治疗领域的研究，项目研发的产品获批后将获发新的注册批件并形成新的药品说明书。所以，BEM-014、BEM-050 项目不是谊生泰在糖尿病领域的适应症拓展。

现行的《药品注册管理办法》（2007 年局令第 28 号）第十二条规定：“新药申请，是指未曾在中国境内上市销售的药品的注册申请。对已上市药品改变剂型、改变给药途径、增加新适应症的药品注册按照新药申请的程序申报。仿制药申请，是指生产国家食品药品监督管理局已批准上市的已有国家标准的药品的注册申请；但是生物制品按照新药申请的程序申报。进口药品申请，是指境外生产的药品在中国境内上市销售的注册申请。补充申请，是指新药申请、仿

制药申请或者进口药品申请经批准后，改变、增加或者取消原批准事项或者内容的注册申请。再注册申请，是指药品批准证明文件有效期满后申请人拟继续生产或者进口该药品的注册申请。”

贝那鲁肽注射液新增超重/肥胖适应症（BEM-014）和新增非酒精性脂肪肝病（NAFLD/NASH）适应症（BEM-050）的研究项目的目标治疗人群分别是超重/肥胖患者和非酒精性脂肪肝病/非酒精性脂肪肝炎患者，不是原获批的“用于成人2型糖尿病患者控制血糖；适用于单用二甲双胍血糖控制不佳的患者”。BEM-014、BEM-050项目符合《药品注册管理办法》第十二条中“新增适应症”的条件，项目可进行新药申请。

除 BEM-014、BEM-050 和 BEM-041 外，公司在研项目、募投项目中的 BEM-012、BEM-015、BEM-032、BEM-033 产品具有与贝那鲁肽完全不同的分子结构，不同在研产品具体对比分析如下：

治疗领域	品种名称	项目/适应症	注册类别	在研药物主要活性成分	说明
糖尿病领域	谊生泰新适应症拓展	联合基础胰岛素治疗 2 型糖尿病的临床研究	治疗用生物制品 1 类的补充申请	贝那鲁肽	糖尿病适应症的拓展，增加/改变原新药批准内容，属于补充申请
		联合 DPP-4 抑制剂治疗 2 型糖尿病的临床研究	治疗用生物制品 1 类的补充申请	贝那鲁肽	
		谊生泰用于糖尿病缓解的临床研究	治疗用生物制品 1 类的补充申请	贝那鲁肽	
		谊生泰心血管获益临床研究	治疗用生物制品 1 类的补充申请	贝那鲁肽	
	BEM-041	贝那鲁肽与基础胰岛素复方制剂的中美 IND 申请及临床研究	中国：治疗用生物制品 6 类；美国：新药临床申请	贝那鲁肽和基础胰岛素	新复方
BEM-012	新型 GLP-1 受体激动剂的 IND 申请	治疗用生物制品 1 类	全新分子结构	全新分子结构，属于全新药物	
超重/肥胖领域	BEM-014	中国成人减重 III 期临床试验及新药上市注册申报	治疗用生物制品 1 类	贝那鲁肽	目标治疗人群是超重/肥胖患者，成功后将获得新的注册批件
		中国青少年减重临床试验[注]	治疗用生物制品 1 类的补充申请	贝那鲁肽	
		泵给药减重非临床及临床研究（中美）[注]	中国：治疗用生物制品 1 类的补充申请 美国：新药注册	贝那鲁肽	
其他治疗领域	BEM-050	非酒精性脂肪肝病/肝炎非临床研究及临床研究	治疗用生物制品 1 类	贝那鲁肽	目标治疗人群是非酒精性脂肪肝病/非酒精性脂肪肝炎患者，成功后将

治疗领域	品种名称	项目/适应症	注册类别	在研药物主要活性成分	说明
					获得新的注册批件
	BEM-015	抗凝新药非临床研究及 IND 申请	治疗用生物制品 1 类	全新分子结构	新分子结构, 1 类新药开发
	BEM-032、BEM-033	新型抗肿瘤药物非临床研究及 IND 申请	治疗用生物制品 1 类	全新分子结构	新分子结构, 1 类新药开发

[注]: 中国青少年减重临床试验、泵给药减重非临床及临床研究(中美)是对中国成人减重 III 期临床试验项目的适应症拓展研究

(二) 说明各研发管线的负责人情况, 结合研发管线负责人的入职时间, 说明发行人肿瘤和心血管领域的产品是否仅处于早期研究阶段, 若是, 请修改关于发行人从事疾病领域的表述, 聚焦于主要产品所处领域, 并精简临床前研究的相关披露。

公司于 2014 年开始肿瘤和心血管领域的研发工作, 现已形成稳定的肿瘤、心血管研发团队。在肿瘤领域, 公司现已筛选出多个候选分子; 在心血管领域, 公司已获得抗体序列和关键片段, 并在 10 余个国家申请了专利。

1、肿瘤领域研发情况

(1) 肿瘤领域的产品进展及成果

公司于 2014 年开始涉足肿瘤领域大分子药物开发, 并于 2015 年 12 月完成抗体制备与体外/内功能筛选, 2016 年 6 月完成候选抗体的人源化和亲和力成熟, 并初步确定了抗原表位。公司于 2017 年成功建立了抗体噬菌体文库, 通过基于细胞的 ELISA 方法筛选出了特异性结合靶蛋白阳性细胞的 13 个候选分子。

治疗领域	药品代号	适应症	研发进展	研发成果/里程碑
肿瘤	14-004	实体瘤	暂停	通过小鼠免疫和杂交瘤技术筛选出能够有效抑制免疫 CD 家族靶点的鼠抗人单克隆抗体, 并对具有抗癌功能的鼠源抗体进行人源化。
	17-004	胃癌	暂停	通过小鼠免疫和杂交瘤技术筛选出能够特异性结合紧密连接蛋白的鼠抗人单克隆抗体药物研发。
	BEM-032 (18-003)	淋巴瘤与实体瘤	筛选候选分子	重组表达并纯化人血管增生靶点胞外域, 用免疫动物构建免疫抗体库。完善噬菌体淘选、扩增技术, 筛选抗体。
	BEM-033 (18-004)	实体瘤	候选抗体分子进一步优化	通过多种动物免疫及文库筛选方法, 筛选出了一个安全有效结合细胞表面新免疫逃逸蛋白并能增强 T 细胞功能的新分子实体。

在肿瘤领域, 公司于 2014 年开展 14-004 项目, 进行抗癌单克隆抗体药物研

发，因筛选的抗体在体内初步药效结果不佳，故暂停该项目。公司于 2017 年开展 17-004 项目，进行抗癌单克隆抗体药物研发，通过小鼠免疫和杂交瘤技术筛选出能够特异性结合紧密连接蛋白的鼠抗人单克隆抗体，后因公司研发方向和研发重点调整，该研究目前暂未推进。

公司于 2018 年开展 BEM032、BEM033 项目，两个项目都已完成动物免疫和抗体效价测定，通过噬菌体文库和杂交瘤融合方式各筛选出了一批阳性抗体，通过抗体制备和重组表达纯化后，公司分别建立了不同的体外活性检测方法。BEM032 项目已获得两个候选分子能够结合与阳性抗体相近的表位，正在开展候选分子亲和力成熟的研究。BEM033 项目已筛选出数个候选抗体分子，亲和力实验显示候选抗体分子接近甚至超越阳性对照抗体。公司已建立人源化小鼠模型，后续将通过不同的疾病小鼠模型来筛选候选分子功能。

（2）公司肿瘤领域研发管线负责人基本情况

公司肿瘤领域研发团队形成了以 DU ZHIQIANG 为核心，以邱燕、吴晓星、吴鹏、董鑫、詹领为主导的多层次研发队伍。DU ZHIQIANG 简历情况如下：

DU ZHIQIANG，男，1972 年生，美国国籍。毕业于中国医科大学，美国德州理工大学生物学博士，美国休斯敦安德森癌症中心博士后。2009 年 2 月至 2012 年 11 月任诺华（中国）生物医学研究有限公司高级科学家，2013 年 1 月至 2014 年 1 月任强生（上海）医疗器械有限公司资深科学家，2014 年 1 月至 2018 年 3 月任安进生物医药研发（上海）有限公司生物标记物负责人。已发表 20 余篇科研论文，2017 年获得上海市第五届“张江优秀人才”的荣誉称号。2018 年 3 月入职公司，自 2018 年 8 月至今任公司副总经理。

2、心血管领域研发情况

（1）心血管领域的产品进展及成果

在心血管领域，公司于 2014 年开展 BEM-015 项目，于 2016 年筛选到了 12 个对目标靶点有亲和力且能显著延长活化部分凝血酶时间的抗体及其互补决定区序列，进一步通过抗体可变区框架序列的人源化改造后的亲和力、体外药效筛选，获得了具有动物体内药效的候选人源化抗体新分子。2018 年，公司进行了动物药效和药代实验，实验数据表明公司候选药物有利于延长活化部分凝血

时间、抑制血栓重量，且不影响正常的生理性止血功能。目前公司正在针对药理学稳定性进行优化，即将转入工艺开发阶段。

治疗领域	药品代号	适应症	研发进展	研发成果/里程碑
心血管	BEM015/17-002	膝关节置换术后抗凝，房颤患者卒中预防	候选抗体分子进一步优化	基于体外凝血时间 APTT 的检测，公司已构建单克隆药物筛选平台，完善了对凝血类药物的体外成药性评价，包括凝血酶活性、TGA 生成等，已获得候选新分子，并对已获得抗体序列效应片段进行专利保护。
	17-005	膝关节置换术后抗凝，房颤患者卒中预防	暂停	公司对 FXI,FXII 及其活化以后具有酶活性的 FXIa、FXIIa 在凝血机制中的不同特点有一定的认识，构建了噬菌体展示技术和杂交瘤技术筛选平台。

公司对已获得的抗体序列和关键片段进行了专利保护，专利申请情况如下：

序号	专利名称	申请号	申请日	国别/地区
1	抗凝血因子 XI 抗体	201710073984.X	2017.02.10	中国
2	抗凝血因子 XI 抗体	US 2020/0024362 A1	2017.12.29	美国
3	抗凝血因子 XI 抗体	EP17895532.4	2017.12.29	欧洲
4	抗凝血因子 XI 抗体	201917036249	2017.12.29	印度
5	抗凝血因子 XI 抗体	JP2019-543277	2017.12.29	日本
6	抗凝血因子 XI 抗体	MX/a/2019/009500	2017.12.29	墨西哥
7	抗凝血因子 XI 抗体	RU2019128423	2017.12.29	俄罗斯
8	抗凝血因子 XI 抗体	CA3054322	2017.12.29	加拿大
9	抗凝血因子 XI 抗体	AU2017397778	2017.12.29	澳大利亚
10	抗凝血因子 XI 抗体	BR112019016300-0	2017.12.29	巴西
11	抗凝血因子 XI 抗体	10-2019-7025752	2017.12.29	韩国
12	Anti-factor XI antibodies	PCT/CN2018/099638	2018.08.09	PCT
13	抗凝血因子 XI 抗体	PCT/CN2017/119856	2017.12.29	PCT

(2) 公司心血管领域研发管线负责人基本情况

公司心血管领域研发团队形成了以方宪康为核心，以杨麦云博士、段春玲博士为主导的多层次研发队伍。方宪康简历情况如下：

方宪康，男，1981 年生，中国国籍。毕业于中国药科大学，博士学位，2010 年进入上海浦东新区企业博士后工作站，在复旦大学（药学学科）从事博士后研究工作。2008 年 7 月至 2011 年 4 月，担任格斯生物医药（上海）有限公司的药理部主管，负责小分子 GLP-1 受体激动剂的候选分子活性筛选，药理活

性评价及药物作用机理特点研究。2011年7月至2012年5月，担任药明康德新药开发有限公司心血管代谢部门的高级研究员 II，负责糖尿病、高血压、抗血栓等疾病动物模型的建立及有关药效活性的评价。2012年5月至2017年10月，担任礼来（中国）研发中心科学家。2018年6月至今，担任公司创新中心副总监，主要负责心血管代谢研发管线。

（三）结合核心技术人员和研发团队的专业背景、报告期内的变动情况，除用于糖尿病和超重/肥胖症治疗的贝那鲁肽外的研发管线的进展和已取得成果情况，各研发管线已投入的研发费用情况等，说明发行人是否具备持续研发能力。

1、核心技术人员和研发团队的专业背景、报告期内的变动情况

发行人早期研发团队以当时公司首席科学家孙玉琨教授及前董事长伍登熙博士为代表，公司现任总经理左亚军女士领导的研发团队在前任科学家相关工作的基础上继续推进产品研发。在左亚军女士的带领下，公司成功完成谊生泰产业化，取得了国家 1 类新药证书并正式投产上市；成功完成二期扩产项目，将公司年产能由 24 万支提升至 240 万支；公司还在贝那鲁肽相关适应症开发、心血管和肿瘤等方面积极布局，丰富了公司的研发管线。

由发行人的技术积累和研发历史可以看出，发行人完成了国产 1 类新药谊生泰的研究和开发，实现了我国本土创新药公司在 GLP-1 类药物创新领域零的突破。

（1）核心技术人员的专业背景、报告期内的变动情况

公司现有 7 位核心技术人员，公司核心技术人员均为生物、化学、医学类专业背景，均具有多年生物制药行业工作经验。核心技术人员简历详见招股说明书“第五节 发行人基本情况”之“九、发行人董事、监事、高级管理人员及核心技术人员情况”之“（一）董事、监事、高级管理人员及核心技术人员的简介”之“4、核心技术人员”。

报告期内，公司新增了部分核心技术人员。公司分别于 2018 年 3 月、2018 年 9 月和 2019 年 3 月引进 DU ZHIQIANG、卢海和马彦彬 3 位核心技术人才。核心技术人员变化情况及相关分析详见问题 2.1 的回复。

(2) 研发团队的专业背景、报告期内的变动情况

公司设置创新中心、药学部、医学部、注册部和知识产权管理部承担主要研发职能。截至 2019 年 12 月 31 日，公司研发团队共计 67 人，其中 48 人拥有硕士及以上学历，14 人拥有博士学位，具有医学、药学、分子生物学、制剂学、生物工程等学科专业背景，且部分骨干成员拥有在国内外知名研究机构或药企研究部门工作的丰富经验。报告期内，研发人员变动情况如下：

年度	研发员工人数	博士	硕士	本科	专科及以下
2019 年 12 月 31 日	67	14	34	13	6
2018 年 12 月 31 日	51	13	23	13	2
2017 年 12 月 31 日	53	10	31	12	0

2、其他研发管线情况介绍

公司拥有丰富的处于不同研发阶段的研发管线，具有重要的临床价值和市场价格。除用于糖尿病和超重/肥胖症治疗的贝那鲁肽外的研发管线情况如下：

项目编号	项目名称	治疗领域	起始时间	研发进展/成果	累计研发支出
BEM-015	抗 FXI 单克隆抗体 BEM015 临床前开发	抗凝血	2014 年	已完成传统的抗原免疫小鼠实验并产生杂交瘤的方法，获得有亲和力的单抗，并进行体外药效筛选得到多个对 FXI 和 FXIa 有亲和力显著延长凝血的抗体 CDR 序列，进一步通过抗体可变区框架序列的人源化改造后的亲和力、体外药效筛选，获得具有动物体内药效的候选人源化抗体新分子。	2,725.07 万元
BEM-032	以血管增生为靶点的抗肿瘤抗体药物研发	淋巴瘤和白血病	2018 年	已获得 2 个分子能够结合目标靶点相近的表位，但亲和力比较低，需要进一步筛选；体外实验显示抗体 IC50 约为对照抗体的 20-30 倍，计划进行进一步的亲和力成熟和抗体筛选。	176.83 万元
BEM-033	以免疫逃逸为靶点的抗肿瘤药物研究	实体肿瘤	2018 年	目前已筛选出 12 个候选抗体分子并进行体外功能实验筛选出 3 个接近阳性对照抗体，后续需要进一步筛选并通过体内实验验证候选分子功能。	303.31 万元
BEM-050	贝那鲁肽在 NASH（非酒精性脂肪肝炎）方面的适应症研究	非酒精性脂肪肝病/肝炎	2019 年	在临床前 ob/ob-NASH 小鼠模型中，治疗 4 周（每天三次）后，BEM-050 可显著改善 NASH，相关动物实验数据正被用于专利申请。	187.85 万元
BEM-012	新型 GLP-1 受体激动剂开发	糖尿病（新分子结构）	2016 年	通过前期的设计和筛选，基于不同策略积累了药物长效化技术，可以实现对不同药用多肽或者蛋白的体内半衰	769.01 万元

项目编号	项目名称	治疗领域	起始时间	研发进展/成果	累计研发支出
				期的延长。动物试验已证实降糖效果明显，动物 PK 实验结果也表明，血浆半衰期优于已上市一周一次给药的 GLP-1 药物。	
BEM-041	GLP-1 类似物/甘精胰岛素复方制剂	糖尿病（新复方）	2017 年	在药学研究方面，已开展复方制剂中胰岛素类似物的生产工艺开发、质量研究和复方制剂处方的筛选工作，获得了重组基因工程菌，完成了小试工艺开发，现已进入中试开发阶段，已完成发酵工序的中试研究。药理研究方面，完成了降糖活性及复方比例研究，证实了联合用药优于单一给药，相关研究成果已进行了专利申请。	2,129.21 万元

同时，公司坚持平台与管线建设并重，以自主技术平台建设为发明创新药的基础，长期进行技术积累和技术平台建设的投入，进而推动产品研发管线的建设和丰富。公司在生物创新药的蛋白药物药学研究方面建立了生物药物制剂技术平台、抗体药物工艺和质量研究平台；在新药筛选和优化方面建立了结构生物学引领的药物发现平台和转化医学平台。

3、公司的持续研发能力

公司长期以来坚持自主研发，在一代一代科学家的努力下，完成了本土国产 1 类新药谊生泰的研究和开发。谊生泰是全球唯一全人源结构 GLP-1 类药物、中国糖尿病治疗领域第一个创新药物，谊生泰 III 期临床研究被纳入“国家‘十一五’重大新药创制专项”。

公司在创新生物药领域积累了丰富的新药开发经验和大量的研究数据，具有丰富的多层次研发管线和领先的技术平台，其中 BEM-014 超重/肥胖适应症产品已开展国内 III 期临床研究及美国临床研究，该项目被纳入“国家‘十三五’重大新药创制专项”和上海市 2019 年度“科技创新行动计划”。

(1) 公司长期的研发积累和研发投入

公司始终坚持“病患为先，科学为本”的创新药自主研发理念，经过 20 年的技术研发及沉淀，公司研发实力及学术认知度不断提高，先后获得多项荣誉，参与多项国家相关部委及上海市的临床医学研究会议、课题及研讨，并成立糖尿病科研基金项目，助力糖尿病等疾病领域的学术发展。

报告期内，公司获得的重要奖项/称号如下表所示：

序号	奖项/称号名称	授予时间	颁发单位
1	第三十届上海市优秀发明选拔赛优秀发明金奖	2018年	上海市总工会、共青团上海市委员会、上海发明协会、上海市知识产权局、上海市科学技术协会
2	第十九届中国国际工业博览会创新银奖	2017年	中国国际工业博览会
3	2017中国药品研发品牌50强	2017年	中国医药研发创新峰会组委会

公司参与的重大科研项目情况如下表所示：

序号	项目类别	主管	重大项目名称	时间
1	国家科技部重大新药创制专项课题	国家科技部	治疗超重/肥胖创新药物贝那鲁肽的III期临床研究	2020年
2	上海市2019年度“科技创新行动计划”产学研医合作领域项目	上海市科学技术委员会	贝那鲁肽注射液治疗超重/肥胖适应症III期临床研究	2019年
3	上海市2017年度“科技创新行动计划”生物医药领域科技支撑项目	上海市科学技术委员会	新型抗血栓药物单克隆抗体BEM015临床前研究	2017年
4	上海市2017年度“科技创新行动计划”产学研合作领域项目	上海市科学技术委员会	贝那鲁肽上市后临床再评价研究	2017年
5	上海市第四批“上海市战略性新兴产业重大项目”	上海市发改委	重组人胰高血糖素类多肽-1(7-36)注射液研发及产业化项目	2014年
6	国家科技部重大新药创制专项课题	国家科技部	治疗2型糖尿病创新药物重组人胰高血糖素类多肽-1(7-36)的临床研究	2009年
7	上海市科委生物医药产业化转化项目	上海市科学技术委员会	谊生泰等药物中试及产业化基地新建工程项目一期	2009年
8	上海市高新技术成果转化项目	上海市高新技术成果转化项目认定办公室	“谊生泰”粉针剂	2007年
9	上海市重大科技攻关项目	上海市科学技术委员会	治疗2型糖尿病的创新药物rhGLP-1(7-36)的临床试验	2004年
10	上海市引进技术的吸收与创新年度计划项目	上海市经委	基因工程多肽药物谊生泰(YST)的研制与开发	2003年

公司一直重视研发投入，报告期内，公司研发投入金额及占当期营业收入的比重情况如下表所示：

单位：万元

项目	2019年	2018年	2017年
	金额	金额	金额
研发投入	9,143.79	5,283.83	6,931.15

项目	2019年	2018年	2017年
	金额	金额	金额
营业收入	5,687.15	2,732.31	1,408.96
研发投入占收入比重	160.78%	193.38%	491.93%

(2) 完善的研发组织体系和人员设置

根据生物创新药的开发流程和关键技术环节，公司研发部门主要由创新中心、药学部、医学部、注册部与知识产权管理部组成。在研发过程中，公司采用项目管理与职能部门管理相结合的模式，以创新中心、药学部、医学部作为职能支撑部门，以项目管理的方式组织研发活动，项目组成员对研发项目负责。注册部及知识产权管理部门为项目管理的实施部门，建立了科研项目管理及知识产权管理流程，按照项目关键节点，组织公司各相关职能部门专家对项目立项、过程目标、结题进行评审，确保科研项目立项合理、过程科学、成本可控、达到预期成果要求。

与引进式研发、依赖个别学科带头人研发等模式不同，公司研发是自主、完整且成体系的。在体系化的管理模式下，公司通过自主培养及人才引进方式组建了一支以海外归国博士和国内知名院校博士为主导的创新生物药研发团队，视野开阔，创造力强，具备创业精神。公司制定了完善的绩效评估体系，提供具有竞争力的薪酬等方式增强了核心技术人员的凝聚力及稳定性。公司体系化的研发管理模式是公司不断创新、保持核心竞争力和持续经营能力的根本。

(3) 注重技术储备和知识产权保护

公司现有丰富的多层次在研管线，在内分泌及代谢领域，设计并筛选到了新型 GLP-1 候选药物的结构；在心血管领域，设计并筛选到了抗凝血因子抗体 BEM-015，在抗凝血、提高血栓后溶栓的同时减轻出血倾向，可用于心梗/脑梗后的复发预防，其结构核心部分已申请专利；在肿瘤领域，BEM-032 项目为抗血管增生及免疫抑制剂的抗体，BEM-033 为新一代免疫逃逸抑制剂的单克隆抗体，目前已经筛选到相关抗体，进入候选抗体评价阶段，有望在肿瘤的免疫治疗及抗血管增生治疗中实现技术突破。

为保持持续研发能力，公司不断加强平台建设。为提升药物发现能力，公司持续加强在药物发现平台上的投入，重点加强在结构生物学方面的投入，努

力实现源头创新。在临床转化上，公司着力打造转化医学平台。以患者为中心，从临床工作中发现和提出问题，由基础研究人员进行深入研究，然后再将科研成果快速转向临床应用，提高临床研究的精准度。

公司设立知识产权管理部全面负责公司的知识产权管理、保密管理及科研项目管理工作。公司已申请国内外专利百余项，共有 69 项已授权的专利，其中 20 项为境内专利（发明专利 14 项），49 项为境外专利（发明专利 49 项）。

综上，公司具有完备的创新药物研发体系，具备从靶标发现到工业化生产的全套研发能力和经验，同时公司在研发实力、组织架构、人员配备、技术储备、知识产权等方面均能够保障公司具有持续的研发能力。

子问题 8.2

根据招股说明书披露，BEM-014 是公司自主研发治疗肥胖症的创新药，已在国内开展 BEM-014 超重/肥胖适应症方面的 III 期临床研究。截至 2019 年 12 月 31 日，临床试验已启动临床研究中心 27 家，已入组受试者 177 例。若超重/肥胖适应症的新药申请获批，BEM-014 将是国内超重/肥胖症治疗领域第一个创新药物。肥胖/超重在国内的临床治疗中一直缺乏安全有效的治疗手段，尤其在药物治疗方面，存在未被满足的巨大市场需求。基于国内外减重市场的巨大需求潜力，未来 BEM-014 将会成为公司另一大重磅产品，为公司带来长期增长预期。

目前为止，GLP-1 减重的机理尚未完全阐明。请发行人补充披露：（1）超重/肥胖症的治疗方法和治疗过程，药物治疗在其中的地位。我国需要采用药物治疗的肥胖患者人数及比例，实际采用药物治疗的肥胖患者人数及比例，结合我国医疗水平、社会文化观念、居民支付能力及意愿等因素，说明潜在需求与实际需求之间是否存在较大差异；（2）国内超重/肥胖症药物治疗的市场格局，奥利司他仿制药在我国用于减重治疗的销售额和市场份额。除奥利司他仿制药获 NMPA 批准用于肥胖治疗外，是否有其他药物通过超适应症用药或其他途径用于肥胖症的治疗，若是，上述产品实质上是否为发行人的竞品；（3）关于国内已批准的或进入临床 II 期及以后的针对肥胖/超重的主要竞争药物，请列表披

露公司名称、产品名称、申请或临床研究进度；(4) 用于减重的 GLP-1 类药物在全球市场的销售额，占全体减重药物市场份额；(5) BEM-014 项目的中美临床试验进展及可披露的临床结果，相关主管部门对于现有临床结果的重大沟通与反馈情况，发行人回应及解决情况，预计完成临床实验，提交上市申请的时间；(6) 结合发行人产品已有数据，与竞品在治疗效果、安全性、治疗时间、治疗费用和患者使用的便捷性等方面的对比，全面客观分析披露发行人产品相对于竞品的竞争优劣势，是否能满足目前“未被满足的需求”；(7) 结合上述问题，说明招股说明书等申报材料中的“巨大需求”、“巨大潜力”、“长期增长”、“重磅产品”等定性描述是否有充分依据，若否，请予以修改或删除。

请发行人说明：(1) “GLP-1 减重的机理尚未完全阐明”，对发行人相关产品的影响，并视实际情况提示风险；(2) 招股书（申报稿）第 109 页关于利拉鲁肽和贝那鲁肽减重效果比较的表格中的附注“上述两项真实世界研究数据来自不同的试验，由于不同的试验设计和基线，这些数据可能不能被直接比较”的具体含义，若无可比性请予以删除。

【回复】

一、发行人披露

(一) 超重/肥胖症的治疗方法和治疗过程，药物治疗在其中的地位。我国需要采用药物治疗的肥胖患者人数及比例，实际采用药物治疗的肥胖患者人数及比例，结合我国医疗水平、社会文化观念、居民支付能力及意愿等因素，说明潜在需求与实际需求之间是否存在较大差异

1、超重/肥胖症的治疗方法和治疗过程，药物治疗在其中的地位

已在招股说明书“第六节 业务与技术”之“二、公司所处行业基本情况及竞争状况”之“(二) 行业发展情况和未来发展趋势”之“4、在研药物治疗市场发展情况”之“(1) 减重药物治疗市场发展情况”中补充披露如下：

3) 肥胖症治疗方法情况

目前，肥胖治疗主要包括减轻和维持体重的措施和对伴发疾病及并发症的治疗。2020 年 2 月，中华医学会全科医学分会发布《肥胖症基层诊疗指南（2019 年）》指出超重/肥胖症的治疗方法有生活方式行为干预治疗、药物治

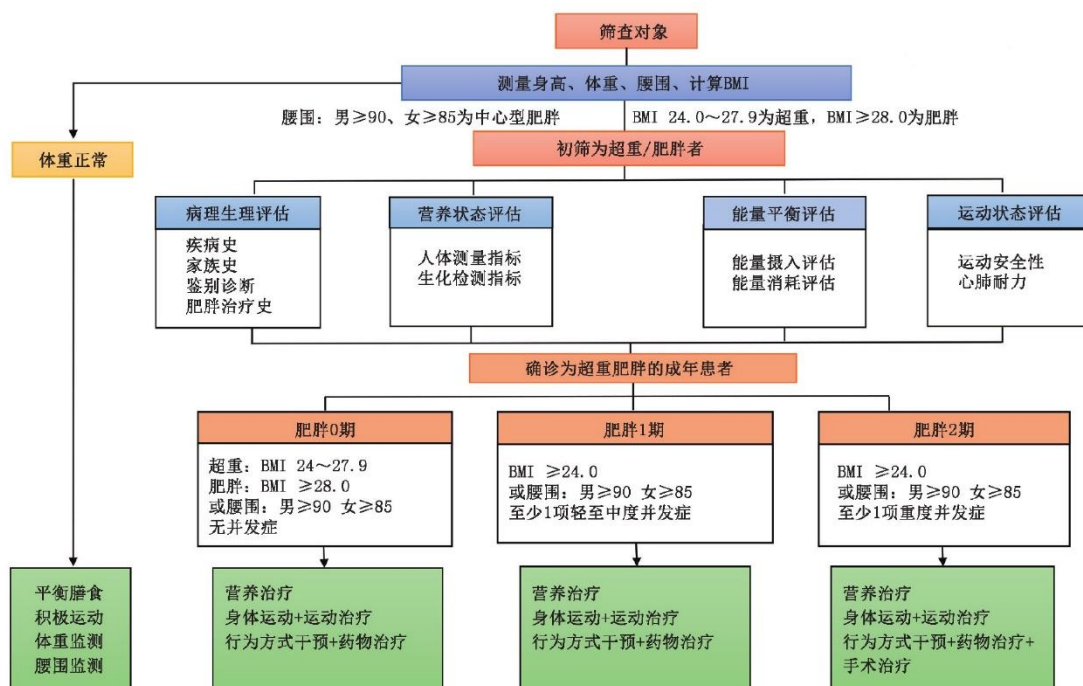
疗、代谢手术治疗。根据肥胖及超重的程度不同，医学上通常采用阶梯疗法，即在超重且不合其他与肥胖相关的异常情况时，通过生活方式干预进行体重控制。当体重进展到肥胖范围时，则根据需求增加药物治疗。手术一般作为最后选择，仅在极度肥胖的患者群体中，推荐进行手术治疗。



数据来源：《中国超重/肥胖医学营养治疗专家共识（2016年版）》

根据《中国成人超重和肥胖症预防控制指南》，药物治疗的适用人群包括 BMI ≥ 28kg/m² 患者和 BMI ≥ 24kg/m² 且伴有以下至少一种症状患者：①食欲旺盛，餐前饥饿难忍，每餐进食量较多；②合并高血糖、高血压、血脂异常和脂肪肝；③合并负重关节疼痛；④肥胖引起呼吸困难或有阻塞性睡眠呼吸暂停综合征。

药物治疗是生活方式干预效果不佳时或伴有血脂异常等其他并发症者的常用选择。依照《中国肥胖预防和控制蓝皮书》对超重肥胖患者规范化干预流程，诊断为超重肥胖的患者，从肥胖 0 期至肥胖 2 期，药物治疗均应贯穿整个治疗过程。



图片来源：《中国肥胖预防和控制蓝皮书》

2、我国需要和实际采用药物治疗的肥胖患者人数及比例

已在招股说明书“第六节 业务与技术”之“二、公司所处行业基本情况及竞争状况”之“(二) 行业发展情况和未来发展趋势”之“4、在研药物治疗市场发展情况”之“(1) 减重药物治疗市场发展情况”中补充披露如下：

2) 减重/肥胖市场规模情况

近几十年来，超重/肥胖已成为世界范围内严重威胁人类健康的流行疾病，其发病率呈不断增长趋势。在 WHO 的肥胖标准下，柳叶刀发表了 1975 年至 2014 年的全球 200 个国家的 BMI 趋势，研究显示全球肥胖人数于 2014 年达到了 6.41 亿，其中中国肥胖人口排名全球第一，达到了 8,960 万人。由于中国的肥胖标准低于 WHO 标准，中国的肥胖人数远高于 WHO 的预测数字。

根据“健康中国行动规划（2019-2030 年）”报告，2012 年全国 18 岁及以上成人超重率为 30.1%，肥胖率为 11.9%，与 2002 年相比分别增长了 32.0% 和 67.6%；6 至 17 岁儿童青少年超重率为 9.6%，肥胖率为 6.4%，与 2002 年相比分别增加了 1 倍和 2 倍。

.....

据药智网统计，2019 年重庆植恩药业有限公司生产的奥利司他制剂（商品名：雅塑）销售额为 6.6 亿元，在国内奥利司他制剂市场的占有率约为 52%，2019 年奥利司他全国销售额约为 12.7 亿元（按市场零售价格计算）。雅塑单盒零售价 256 元（36 片/盒），单片价格为 7.1 元，雅塑说明书推荐每次 1 片、每日三次治疗 3 个月，人均花费 1,917 元。据此推算，我国实际采用药物治疗和需要进行药物治疗的肥胖患者人数相差较大，药物治疗需求未被满足。

3、结合我国医疗水平、社会文化观念、居民支付能力及意愿等因素，说明潜在需求与实际需求之间是否存在较大差异

(1) 超重/肥胖症药物治疗的市场格局

已在招股说明书“第六节 业务与技术”之“二、公司所处行业基本情况及竞争状况”之“(二) 行业发展情况和未来发展趋势”之“4、在研药物治疗市场发展情况”之“(1) 减重药物治疗市场发展情况”之“4) 超重/肥胖症药物

治疗的市场格局”中补充披露如下：

由于肥胖症属于慢性疾病，需要进行长期治疗，因此，药物安全性成为治疗方案的首要考虑因素。目前，治疗肥胖的药物大多是通过抑制食欲、代谢率和能量吸收发挥抗肥胖作用。从作用靶点来看，大致可以分为外周靶点药物、中枢靶点药物及周边和中枢联合起效药物，其中中枢靶点减重药物是品种最多的一类减重药，但由于其严重的副作用，已有多种该类减重药在全球退市。

目前，国内超重/肥胖症药物治疗市场仅有奥利司他仿制药获 NMPA 批准用于肥胖治疗。

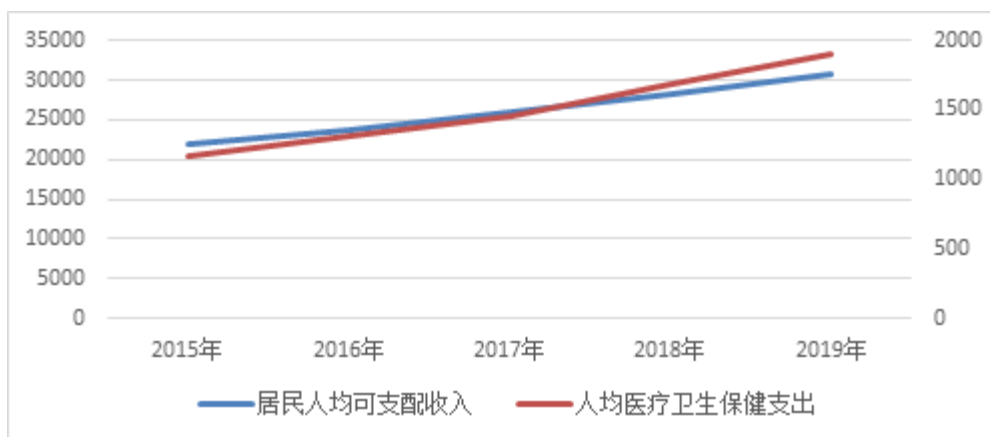
（2）社会文化观念、居民支付能力及意愿

已在招股说明书“第六节 业务与技术”之“二、公司所处行业基本情况及竞争状况”之“（二）行业发展情况和未来发展趋势”之“4、在研药物治疗市场发展情况”之“（1）减重药物治疗市场发展情况”之“2）减重/肥胖市场规模情况”中补充披露如下：

.....

1997 年，世界卫生组织（WHO）首次将肥胖定义为疾病。2003 年，在卫生部发布的《中国成人超重和肥胖症预防控制指南》中，肥胖也被列为一种疾病。随着《中国肥胖预防和控制蓝皮书》、《健康中国行动》等政府指导文件的推出，肥胖对身体健康的副作用将日益受到社会公众的关注，肥胖的药物治疗也将会被广泛接受。

近年中国居民人均可支配收入和人均医疗卫生保健支出稳步上升。根据国家统计局公布的数据，2019 年中国居民人均可支配收入和人均医疗卫生保健支出分别为 30,733 元和 1,902 元，2015 年至 2019 年，中国居民人均可支配收入和人均医疗卫生保健支出复合增长率分别为 6.58%和 13.04%。



数据来源：国家统计局

在现有的超重/肥胖治疗市场中，与减肥相关的保健品层出不穷，减重代谢手术也处于快速发展阶段。根据太极集团官方网站的数据显示，从 2000 年上市至 2010 年退市，“曲美”（盐酸西布曲明胶囊，成份为盐酸西布曲明）10 年来销售额已突破 50 亿元。从减肥产品销售的历史数据来看，我国居民具有进行减肥药物治疗的意愿。

（二）国内超重/肥胖症药物治疗的市场格局，奥利司他仿制药在我国用于减重治疗的销售额和市场份额。除奥利司他仿制药获 NMPA 批准用于肥胖治疗外，是否有其他药物通过超适应症用药或其他途径用于肥胖症的治疗，若是，上述产品实质上是否为发行人的竞品。

已在招股说明书“第六节 业务与技术”之“二、公司所处行业基本情况及竞争状况”之“（二）行业发展情况和未来发展趋势”之“4、在研药物治疗市场发展情况”之“（1）减重药物治疗市场发展情况”之“4）超重/肥胖症药物治疗的市场格局”中补充披露如下：

.....

目前，国内超重/肥胖症药物治疗市场仅有奥利司他仿制药获 NMPA 批准用于肥胖治疗。其中，公开披露的“雅塑”销售额为 6.6 亿元，在国内奥利司他制剂市场的占有率约为 52%，2019 年奥利司他全国销售额约为 12.7 亿元（按市场零售价格计算）。

公司无法获知其他药品是否存在通过超适应症用药或其他途径用于肥胖治疗，但随政府对超重/肥胖市场监管力度加大，规范化药品治疗将变成主流，超适应症用药或非合法渠道用药将不会对发行人未来减肥药产品形成竞争。

(三) 关于国内已批准的或进入临床 II 期及以后的针对肥胖/超重的主要竞争药物，请列表披露公司名称、产品名称、申请或临床研究进度

已在招股说明书“第六节 业务与技术”之“二、公司所处行业基本情况及竞争状况”之“(二) 行业发展情况和未来发展趋势”之“4、在研药物治疗市场发展情况”之“(1) 减重药物治疗市场发展情况”之“5) 国内肥胖/超重在研项目情况”中补充披露如下：

经查询国家药品审评中心公布数据，已申请生物等效性试验、临床试验的肥胖/超重治疗药物项目如下表所示：

企业名称	药品名称	注册分类	产品研究开发进度	备注
北京亦庄国际蛋白药物技术有限公司/杭州先为达生物科技有限公司	利拉鲁肽	生物制品 7 类	2018 年 3 月申请临床，2019 年 9 月 26 日获得临床试验默示许可，尚未进行临床试验公示。	-
江苏万邦生化医药集团有限责任公司	利拉鲁肽	生物制品 7 类	2019 年 12 月申请临床，2020 年 3 月 16 日获得临床试验默示许可，尚未进行临床试验公示。	-
康缘华威医药有限公司	盐酸氟卡色林片	化学仿制药	2019 年 10 月 12 日首次公示，2019 年 12 月 30 日完成生物等效性试验	2020 年 2 月，氟卡色林因可能存在增加癌症的风险，FDA 要求制造商从美国市场撤回
瑞阳制药有限公司/北京润德康医药技术有限公司	盐酸氟卡色林片	化学仿制药	2019 年 3 月 14 日首次公示，2019 年 9 月 5 日完成生物等效性试验。	
丹麦诺和诺德公司;Novo Nordisk A/S;诺和诺德(中国)制药有限公司	索马鲁肽注射液	进口生物制品	2020 年 2 月 25 日，获得临床试验默示许可，尚未进行临床试验公示。	-
Eli Lilly and Company/美国礼来亚洲公司上海代表处	Tirzepatide 注射液	进口化药	2020 年 1 月 21 日，获得临床试验默示许可，尚未进行临床试验公示。	-

企业名称	药品名称	注册分类	产品研究开发进度	备注
鸿运华宁（杭州）生物医药有限公司	重组抗人 GLP-1 受体人源化单克隆抗体注射液	生物制品 1 类	2019 年 9 月 26 日，获得临床试验默示许可，尚未进行临床试验公示。	-
江苏恒瑞医药股份有限公司/上海恒瑞医药有限公司	SHR-2042	化药 1 类	2019 年 3 月 5 日，获得临床试验默示许可，尚未进行临床试验公示。	-
信达生物制药（苏州）有限公司/Innovent Biologics (HK) Limited	注射用 IBI362	进口化药	2019 年 4 月 16 日，获得临床试验默示许可，尚未进行临床试验公示。	-

注：出于披露完整性考虑，公司列示了国家药品审评中心公布的所有肥胖/超重药物研发项目信息。

（四）用于减重的 GLP-1 类药物在全球市场的销售额，占全体减重药物市场份额

已在招股说明书“第六节 业务与技术”之“二、公司所处行业基本情况及竞争状况”之“（二）行业发展情况和未来发展趋势”之“4、在研药物治疗市场发展情况”之“（1）减重药物治疗市场发展情况”之“4）超重/肥胖症药物治疗的市场格局”中补充披露如下：

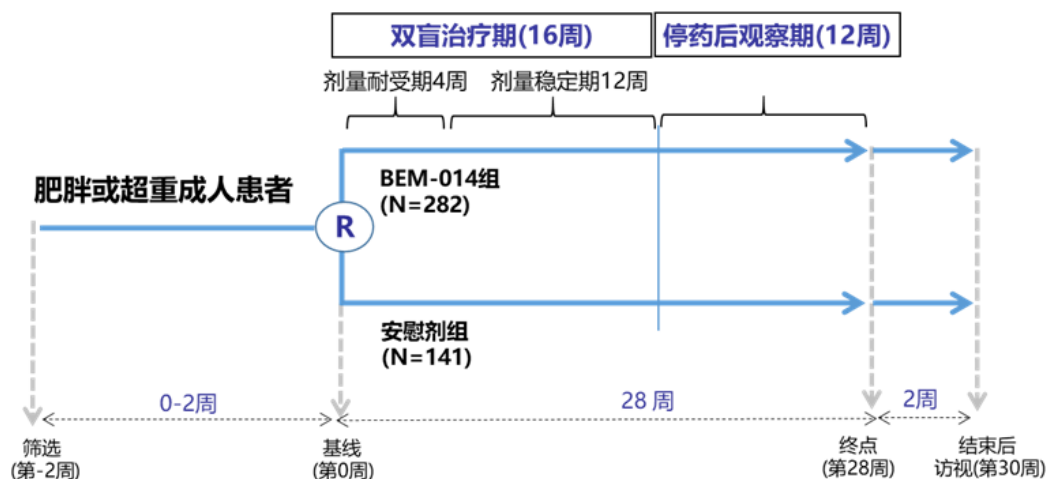
根据诺和诺德 2019 年年报可知，在国外已获批减重适应症的 GLP-1 利拉鲁肽 2019 年销售额约 58 亿人民币，占全球减重药物销售额的 56%。

（五）BEM-014 项目的中美临床试验进展及可披露的临床结果，相关主管部门对于现有临床结果的重大沟通与反馈情况，发行人回应及解决情况，预计完成临床实验，提交上市申请的时间

已在招股说明书“第六节 业务与技术”之“一、公司主营业务及主要产品”之“（一）公司主营业务、主要产品及主营业务收入构成”之“2、公司主要产品”之“（2）主要在研产品——BEM-014 超重/肥胖适应症产品”之“5）临床研究进展”中补充披露如下：

.....

BEM-014 的 III 期临床研究为一项在中国开展的评估 BEM-014 在生活方式干预基础上治疗成人超重/肥胖的随机、双盲、安慰剂对照的多中心研究，主要目的为评估 BEM-014 在成人超重/肥胖受试者中的疗效及安全性。研究由中国人民解放军总医院担任研究组长单位，全国共约 35 家研究中心参与研究。研究设计概览如下图所示：



该项 III 期临床研究于 2019 年 5 月 17 日正式启动，并于 2019 年 9 月 11 日在中国人民解放军总医院实现首例受试者入组并完成首次给药。截至 2019 年 12 月 31 日，临床试验已启动临床研究中心 27 家，已入组受试者 177 例。

基于现有研究，BEM-014 针对超重/肥胖患者的药物治疗，在疗效和长期安全性方面具有较大开发潜力，公司正在开展的 BEM-014 超重/肥胖适应症的 III 期临床试验，为全球首个全人源 GLP-1 类药物的减重临床研究，未来若产品上市可用于生活方式干预基础上的成人超重/肥胖治疗，并有望成为中国首个拥有创新机制的减重药物，填补减重领域创新药空白，对于遏制单纯肥胖患者相关疾病及并发症、控制国人肥胖迅猛增长趋势具有重要意义。基于国内外减重市场的需求，未来 BEM-014 可能会成为公司另一主要产品，成为公司新的业务增长点。

目前 BEM-014 的 III 期临床研究正按计划进行，该研发项目现已被纳入“国家‘十三五’重大新药创制专项”和上海市 2019 年度“科技创新行动计划”。BEM-014 的 III 期临床试验是双盲研究，待研究结束才能把研究结果提交药审部门，该试验目前没有需要与相关主管部门沟通的重大事项。公司预计于 2021 年完成 III 期试验并提交新药上市申请。

BEM-014 于 2016 年 7 月获得美国 FDA 临床研究许可，该项目现正处于临床试验中，公司暂无法准确预估美国临床试验最终完成时间和提交新药上市时间。

(六) 结合发行人产品已有数据, 与竞品在治疗效果、安全性、治疗时间、治疗费用和患者使用的便捷性等方面的对比, 全面客观分析披露发行人产品相对于竞品的竞争优劣势, 是否能满足目前“未被满足的需求”。

已在招股说明书“第六节 业务与技术”之“二、公司所处行业基本情况及竞争状况”之“(二) 行业发展情况和未来发展趋势”之“4、在研药物治疗市场发展情况”之“(1) 减重药物治疗市场发展情况”之“4) 超重/肥胖症药物治疗的市场格局”中补充披露如下:

.....

目前, 美国食品药品监督管理局 (FDA) 已经批准了 5 款肥胖症长期治疗药物, 均用于成人治疗。这 5 种减重药物表现出不同程度的体重降低效果, 可使体重较基线下降 3%-7%, 其中芬特明托吡酯复方制剂减重效果最显著, 奥利司他减重效果较弱。



文献来源: Gitanjali Srivastava, Caroline M. Apovia. Current pharmacotherapy for obesity, *Nature Reviews, Endocrinology*. Vol 14, January 2018.

该 5 种治疗药物的作用机制及对应的副作用等情况如下:

通用名	商品名	生产商	FDA 批准时间	作用机制	主要副作用	疗程和费用	给药方式和便捷性分析	注意事项
奥利司他	Xenical	Roche	1999/4/23	胃肠道和胰脂肪酶抑制剂	肠胃气胀、腹胀和腹泻。	可长期服用 (12 周以上) 国内退市	口服, 餐时或餐后 1 小时内服用 120mg 胶囊 1 粒, 如有一餐未进或食物中不含脂肪, 则可省略 1 次。	FDA 于 2010 年 5 月警告其存在可能引起严重肝损害的风险, 必要时及时到医院就诊。
	Alli (OTC)	GSK	2007/2/7			可长期服用 (12 周以上) 国内未上市	口服, 每日 3 次, 每次口服 60mg 胶囊 1 粒, 每日不超过 3 粒, 随餐服用或遵医嘱。	
氯卡	Belviq	Eisai	2012/6/27	5-羟色胺 (5-	头痛、头晕、疲劳、	可长期服用 (12 周以	口服, 每次 1 片 10mg, 每日两次。	使用时密切关注心脏瓣膜损

色林				HT) 受体激动剂	口干、便秘、上呼吸道症状以及糖尿病患者的低糖血症。	上) 国内未上市		伤, 同时需注意潜在成瘾性风险。
	Belvig XR	Eisai	2016/7/15			可长期服用 (12 周以上) 国内未上市	口服, 20mg, 每日一次。	
芬特明托吡酯	Qsymia	Vivus	2012/7/17	拟交感神经胺食欲抑制剂/γ-氨基丁酸 (GABA) 受体调节剂	周围神经病变 (暂时), 消化不良, 失眠, 便秘和口干。	可长期服用 (12 周以上) 国内未上市	口服, 每日芬特明 3.75 毫克/托吡酯 23 毫克; 缓释 14 天后, 增加至每日芬特明 7.5 毫克/托吡酯 46 毫克。	托吡酯可能使妊娠期妇女产下唇腭裂婴儿, 有生殖能力的妇女在开始治疗前, 必须确保妊娠试验测试结果为阴性, 开始治疗后仍需每月测试一次。
安非他酮纳曲酮	Contrave	Nalproion	2014/9/10	多巴胺和去甲肾上腺素受体拮抗剂/阿片类受体拮抗剂	恶心, 便秘, 头痛, 呕吐, 头晕, 口干和腹泻。	可长期服用 (12 周以上) 国内未上市	口服, 第一周每日一次, 一次一片; 第二周每日两次, 一次一片; 第三周每日两次, 早上两片, 晚上一片; 第四周开始每日两次, 每次两片; 一片为纳曲酮 8mg/安非他酮 90mg。	-
利拉鲁肽	Saxenda	Novo Nordisk	2014/12/23	可延迟餐后胃排空, 并作用于脑部摄食中枢抑制食欲从而减少体重	恶心, 低血糖症, 便秘, 呕吐, 头痛, 食欲减退, 消化不良, 腹痛, 疲劳, 头晕, 脂肪酶水平增加, 有甲状腺癌风险。	可长期使用 (12 周以上) 减重适应症产品 (商品名 Saxenda) 国内未上市	皮下注射, 成人推荐起始剂量为 0.6 毫克/天; 一周后, 剂量可增加 0.6 毫克/天至 1.2 毫克/天, 依次类推, 逐渐增加剂量至 3 毫克/天。	-

数据来源: FDA, American Association of Clinical Endocrinologists (AACE) 指南和各产品药品说明书

目前美国 FDA 批准的能够长期使用的减肥药有奥利司他 (Xenical)、芬特明托吡酯 (Qsymia)、氯卡色林 (Belvig)、安非他酮纳曲酮 (Contrave) 和利拉鲁肽 (Saxenda), 根据诺和诺德 2019 年年报可知, 在国外已获批减重适应症的 GLP-1 利拉鲁肽 2019 年销售额约 58 亿人民币, 占全球减重药物市场的 56%。

在我国, 上述药物中除了奥利司他被批准用于减肥以外, 其他药物并未获批进入我国市场 (包括利拉鲁肽减重适应症制剂 Saxenda)。

国内奥利司他制剂均为国产仿制药 (国外产品未在国内上市或已退市), 代表产品“雅塑”单盒零售价 256 元 (36 片/盒), 单片价格为 7.1 元, 其说明书

推荐每次 1 片、每天三次，治疗 3 个月，人均花费 1,917 元。Torgersn JS 等人在《美国糖尿病护理杂志》发表一项关于奥利司他为期 4 年的双盲、随机对照临床试验显示，奥利司他使用 4 年后体重降低 5.8 公斤（对照组下降 3 公斤）。贝那鲁肽的一项纳入 314 个病例的真实世界研究（发表于《肥胖科学与实践》）结果显示，2 型糖尿病患者使用药物治疗 3 个月后，体重平均下降达 10.05 公斤。

根据已有的实验数据进行分析，现有国内已上市的减肥类药物在治疗效果和安全性方面与贝那鲁肽存在较大差距。目前公司 BEM-014 项目处于 III 期临床试验进行中，未来公司减肥产品将采用注射给药方式，但产品价格尚未最终确定，公司将综合考虑研发成本、市场需求进行产品定价。

.....

综上，BEM-014 作为与人体自身分泌 GLP-1 氨基酸序列完全一致的药物，具有明显的减重效果和良好的安全性，BEM-014 有望成为中国第一个获批的创新减重药物，可充分满足目前国内对减重药物的潜在市场需求。

（七）结合上述问题，说明招股说明书等申报材料中的“巨大需求”、“巨大潜力”、“长期增长”、“重磅产品”等定性描述是否有充分依据，若否，请予以修改或删除。

1、“巨大需求”和“长期增长”在招股说明书中各出现 1 次

“巨大需求”和“长期增长”原披露于招股说明书“第六节 业务与技术”之“一、公司主营业务及主要产品”之“（一）公司主营业务、主要产品及主营业务收入构成”之“2、公司主要产品”之“（1）已上市产品——谊生泰”，原文如下：基于国内外减重市场的巨大需求潜力，未来 BEM-014 将会成为公司另一大重磅产品，为公司带来长期增长预期。

解释：BEM-014 的相关情况请参见本问询函“8.关于在研项目”之“8.2（6）结合发行人产品已有数据，与竞品在治疗效果、安全性、治疗时间、治疗费用和患者使用的便捷性等方面的对比，全面客观分析披露发行人产品相对于竞品的竞争优势，是否能满足目前‘未被满足的需求’”部分回复。发行人已修改相关表述为：

基于国内外减重市场的需求，未来 BEM-014 可能会成为公司另一主要产品，成为公司新的业务增长点。

2、“巨大潜力”在招股说明书中出现 2 次

“巨大潜力”原披露于招股说明书“第二节 概览”之“五、发行人技术先进性、模式创新性、研发技术产业化情况以及未来发展战略”之“（三）未来发展战略”和“第九节 募集资金运用与未来发展规划”之“四、未来发展战略”之“（一）公司战略规划”两处，原文如下：贝那鲁肽拥有自主知识产权且具有开发国际市场的巨大潜力，未来随着中国加入国际药品监管体系，公司不排除通过 License-out 等形式加快产品全球商业化的步伐。

解释：具体情况请参见本问询函“25.关于募投项目”之“25.2（2）结合慢性病用药更加注重产品的长期安全性及疗效，新药的推广需要更长的时间及更大的投入，BEM-041、BEM-012 项目在失去先发优势的前提下，如何获取糖尿病患者的认可，如何实现规模化销售”部分回复。发行人已修改相关表述为：

贝那鲁肽拥有自主知识产权且具有开发国际市场的潜力，随着中国加入国际药品监管体系，未来公司不排除通过 License-out 等形式加快产品全球商业化的步伐。

3、“重磅产品”在招股说明书中出现 3 次

（1）“重磅产品”原披露于招股说明书“第六节 业务与技术”之“一、公司主营业务及主要产品”之“（一）公司主营业务、主要产品及主营业务收入构成”之“2、公司主要产品”之“（1）已上市产品——谊生泰”，原文如下：基于国内外减重市场的巨大需求潜力，未来 BEM-014 将会成为公司另一大重磅产品，为公司带来长期增长预期。

解释：参见本题第 1 小问的回复。发行人已修改相关表述为：

基于国内外减重市场的需求，未来 BEM-014 可能会成为公司另一主要产品，成为公司新的业务增长点。

（2）“重磅产品”原披露于招股说明书“第六节 业务与技术”之“二、公司所处行业基本情况及竞争状况”之“（一）行业主管部门、监管体制、主要法

律法规及政策”之“3、行业相关法律法规及政策”之“(2) 行业政策”，原文如下：

序号	颁布时间	政策文件名称	主要内容
8	2017.10	《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》	使得临床试验开展更加方便，缩短了海外重磅产品进入国内市场的时间差，缩短临床申请的审批时间；缩短新药申请的审批时间；延长创新药物的专利期限，提高创新药物的可负担性和可用性；支持创新的中小企业和初创企业可以从更广泛的研发和制造选择中受益

解释：此处“重磅产品”为政策文件《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》原文表述，非公司对于产品的描述。招股说明书等申报材料无需修改。

(3)“重磅产品”原披露于招股说明书“第六节 业务与技术”之“(二) 行业发展情况和未来发展趋势”之“1、全球医药行业概况”，原文如下：从细分市场来看，全球医药行业市场由化学药和生物药两大板块组成。相较于化学药，虽然生物药的发展较晚，但已成为全球医药行业中最容易出现年销售额 10 亿美元以上重磅产品的细分领域。

解释：此处“重磅产品”为公司对全球医药行业的产品分类进行描述，非公司对于其所生产的具体产品的描述。发行人已修改相关表述为：

从细分市场来看，全球医药行业市场由化学药和生物药两大板块组成。相较于化学药，虽然生物药的发展较晚，但已成为全球医药行业中最容易出现年销售额 10 亿美元以上产品的细分领域。

二、发行人说明

(一)“GLP-1 减重的机理尚未完全阐明”，对发行人相关产品的影响，并视实际情况提示风险

“GLP-1 减重的机理尚未完全阐明”仅为科学研究上的严谨客观表述方式，为大多情况下描述药物机理的一种方式。比如，二甲双胍作为糖尿病的一线用药，目前其作用机理也未完全阐明，但临床疗效是明确的。GLP-1 类药物临床药效和机理大部分明确。目前阐明的机理有通过调节食欲中枢、增强饱腹感、延缓胃排空等机制改善患者的饮食生活习惯，减少能量摄入，从而实现降低体重疗效。但仍有新的文献结果对其机理进行探讨分析总结如 *Giovanna Muscogiuri et*

al. (2017)、Adams, J. M., et al. (2018)、Drucker, D. J. (2018) 等。

利拉鲁肽作为减肥适应症进行申报的 FDA 药理资料里 (206321Orig1s000), 也描述了 GLP-1 的减重机理。

(二) 招股书 (申报稿) 第 109 页关于利拉鲁肽和贝那鲁肽减重效果比较的表格中的附注“上述两项真实世界研究数据来自不同的试验, 由于不同的试验设计和基线, 这些数据可能不能被直接比较”的具体含义, 若无可比性请予以删除。

本题回复请参见问题 7.4 之“二、发行人说明”之第 (三) 问的回复。

子问题 8.3

招股说明书披露, 由于产品的独特性, BEM-050 有望成为 GLP-1 类药物中治疗 NAFLD/NASH 患者的“Best-in-class”。

请发行人说明: 对尚处于临床前研究阶段的项目, 是否有充分证据表明其显著优于其他同类已上市药品或在研药品, 如不存在, 请删除相关表述。

【回复】

(一) 市场缺乏有效的 NAFLD/NASH 治疗药物

非酒精性脂肪肝病 (NAFLD) 是一种无过量饮酒史的以肝实质细胞脂肪变性和脂肪贮积为特征的临床病理综合征。随病程的进展, 可发展成为非酒精性单纯性肝脂肪变、非酒精性脂肪性肝炎 (NASH)、肝硬化和肝细胞癌 (HCC)。NAFLD 的临床表现是过多的脂肪以甘油三酯的形式堆积在肝脏中 (脂肪变性), 如出现肝细胞损伤和炎症则称为 NASH。

NAFLD/NASH 的发病机理复杂, 与脂肪酸累积、胰岛素抵抗、炎症细胞和细胞凋亡等因素存在多种关系。目前被广泛接受的病理机制为“二次打击”假说, “一次打击”指肝脏中脂类及脂肪堆积带来的胰岛素抵抗, “二次打击”指随病程发展, 由多种细胞因子或炎症因子介导的脂肪酸过氧化所导致的炎症和氧化应激反应。

从权威统计来看, 我国成人 NAFLD 与肥胖症、T2DM 和 MetS 人群交叉共患

的特征较为明显，NAFLD 患病率变化与肥胖症、T2DM 和 MetS 的流行趋势相平行。但由于 NAFLD 发病机理复杂，目前获批的治疗方案很少。美国肝病学会（AASLD）、欧洲肝脏研究协会（EASL）、欧洲糖尿病研究协会（EASD）、欧洲肥胖研究协会（EASO）、日本肝脏学会（JSH）等提出的建议主要集中在生活方式的改变，对于 NAFLD 患者，建议通过饮食调整和运动的结合来实现减肥，我国也无相应治疗药物获批上市。

因此 NAFLD 在我国和全球均存在着巨大的未被满足的临床需求。很多 NAFLD 患者最终发展成 NASH，部分患者病情恶化后甚至需进行肝脏移植手术，市场迫切需要安全有效的治疗药物。

（二）在研和已上市的 NAFLD/NASH 治疗药物情况

由于 NASH 致病原因复杂且病程较长，对于 NASH 治疗药物的研发来说，可供探究的靶点较多。目前正在开发用于 NAFLD/NASH 治疗的药物可分为调节代谢（即减重、降脂和改善胰岛素抵抗等）、抗炎、抗纤维化三类，各类药物适用的疾病发展阶段也有所区别。

1、已获批上市的 NAFLD/NASH 治疗药物情况

全球已获批上市的 NAFLD/NASH 治疗药物仅有印度制药企业 Zydus Cadila 旗下的 Saroglitazar。该药物最早于 2013 年 9 月在印度获批，适应症为非他汀类药物无法控制的 2 型糖尿病患者的糖尿病血脂异常和高甘油三酯血症。2020 年 1 月和 3 月分别获准增加 2 型糖尿病和 NAFLD/NASH 适应症。从该药物的适应症来看，也是从调节代谢的角度来达到治疗目的，目前在中国和主要发达国家均未获批上市。

2、在研的 GLP-1 类药物研发情况

临床前研究表明，GLP-1 类似物通过减轻体重、提高肝胰岛素敏感性，减少脂肪变性等途径改善肝脏组织学特征，阻止 NAFLD 疾病的进展，为治病 NAFLD 带来了希望。目前，全球在研的 GLP-1 类似物用于 NAFLD/NASH 治疗的临床研究包括利拉鲁肽和索马鲁肽等。

利拉鲁肽的临床前实验报道，在 DIO-NASH 和 ob/ob-NASH 两种动物模型中，利拉鲁肽减少两种模型小鼠的体重，改善脂肪变性，降低肝脏脂肪，降低肝脏

Collagen 1A1 和 Galectin-3 含量。在小鼠模型中利拉鲁肽的治疗效果与相应的临床试验结果基本一致。

2019 年 4 月 13 日，吉利德科学（Gilead Sciences）和诺和诺德公司宣布，双方将汇集各自药物研发管线中治疗非酒精性脂肪性肝炎（NASH）的在研疗法，在临床试验中检验诺和诺德的索马鲁肽与吉利德科学的 cilofexor 和 firsocostat 联用治疗 NASH 患者的效果。两家公司同时将探索联合进行临床前研究。

3、其他在研药物情况

目前在研药物中，由 Intercept 公司研发的奥贝胆酸（Obeticholic acid）已完成临床 III 期试验。奥贝胆酸是一种法尼酯 X 受体激动剂，是基于胆汁酸代谢调节的 NASH 药物，可以减少肝脂肪变、炎症和纤维化，但是该药瘙痒反应较为严重。其他有基于糖脂代谢调节的 PPAR 激动剂型在研化合物 Elafibranor，还有基于抗炎原理的趋化因子受体抑制剂 Cenicriviroc 目前已经进入到 III 期临床阶段等。

（三）BEM-050 的作用机制及其优势

1、NAFLD/NASH 防治的首要治疗目标是减肥、改善胰岛素抵抗和减脂

根据《非酒精性脂肪性肝病防治指南》（2018 年更新版），中国 NAFLD 患病率变化与肥胖症、T2DM 和 MetS 流行趋势相平行。中国成人肥胖症、T2DM、高脂血症患者 NAFLD 患病率分别高达 60-90%、28-70%和 27-92%。鉴于 NAFLD 是肥胖和 MetS 累及肝脏的表现，所以治疗 NAFLD 的首要目标为减肥和改善胰岛素抵抗，次要目标为减少肝脏脂肪沉积，避免因“二次打击”而导致 NASH 和肝功能衰竭。

2、BEM-050 在 GLP-1 类药物中减重效果最优

贝那鲁肽餐前使用起效快，符合生理脉冲的作用模式，可通过脉冲式受体激活和迷走神经信号传导，明显增加机体饱腹感，降低食欲，减少食物摄取，延缓胃排空作用，明显降低体重，从而缓解胰岛素抵抗。贝那鲁肽在真实世界研究结果显示，其 12 周的减重效果达到 11%。在使用贝那鲁肽的 T2DM 患者经过 3 个月的治疗，HbA1c 下降 2.87%，腰围平均可减少近 10 公分，体重降低 10Kg。这在 GLP-1 类似物的减重作用中处于前列。

体重管理是 NASH 首要的治疗目标，因此显著的减重作用为贝那鲁肽在 NASH 治疗的应用提供了基础。与贝那鲁肽具有相同靶点的药物，如艾塞那肽和利拉鲁肽等 GLP-1 受体激动剂，因具有降低肝脏脂肪含量和改善纤维化的功能而在多项研究中显示对 NASH 患者有较好疗效，但是因贝那鲁肽突出的减重效果，使其在治疗 NAFLD/NASH 方面有可能成为 GLP-1 中最出色的在研药物。

3、全同源的 BEM-050 治疗 NAFLD/NASH 具有独特的作用优势

作为 GLP-1 类药物，BEM-050 具有 GLP-1 的共同机制：可通过作用于胰腺 β 细胞上的 GLP-1 受体，促进胰岛素分泌，降低餐后血糖，从而降低肝脏脂质再生；可通过作用于脂肪细胞、肌肉和中枢神经系统，促进胰岛素信号。在脂肪细胞加强脂肪合成，减少游离脂肪酸的分泌，减少活性氧自由基生成，减少肝脏的损害。在肌肉中，通过上调脂肪酸氧化、激活 AMPK 和增加 UCP1 表达而增加能量消耗；可降低炎症因子水平，如 TNF- α 、IL-1 β 和 IL-6，降低炎症浸润。增加脂联素的水平，提高胰岛素的敏感性。

同时 BEM-050 是全同源的 GLP-1，其 GLP-1 的代谢片段 GLP-1 (28-36)、GLP-1 (28-32) 可继续发挥代谢后的生理作用，具有潜在的额外获益，同源性的 GLP-1 (7-36) 代谢产物 GLP-1 (28-36) 和 GLP-1 (32-36) 容易进入胞内。Zhou B (2014) 证实，GLP-1 (28-36) 为生物活性片段，通过作用于线粒体，改善肝脏代谢，保护 β 细胞，改善葡萄糖代谢和抑制体重增加等。这也是贝那鲁肽独特的作用机制。

BEM-050 可通过降低体重，改善脂质紊乱，改善胰岛素的敏感性，缓解胰岛素抵抗，降低机体转氨酶水平及炎症因子水平，改善肝脏纤维化程度，从而实现在 NAFLD/NASH 方面的应用。

4、BEM-050 的安全性优势

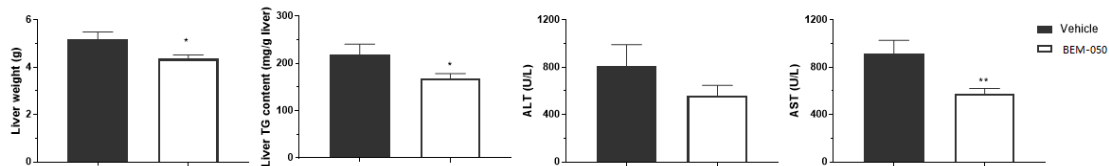
贝那鲁肽作为首个餐时全人源的 GLP-1 药物，氨基酸序列与人源完全一致，不易产生免疫源性抗体，起效快，代谢快，更安全。

5、临床前试验结果良好

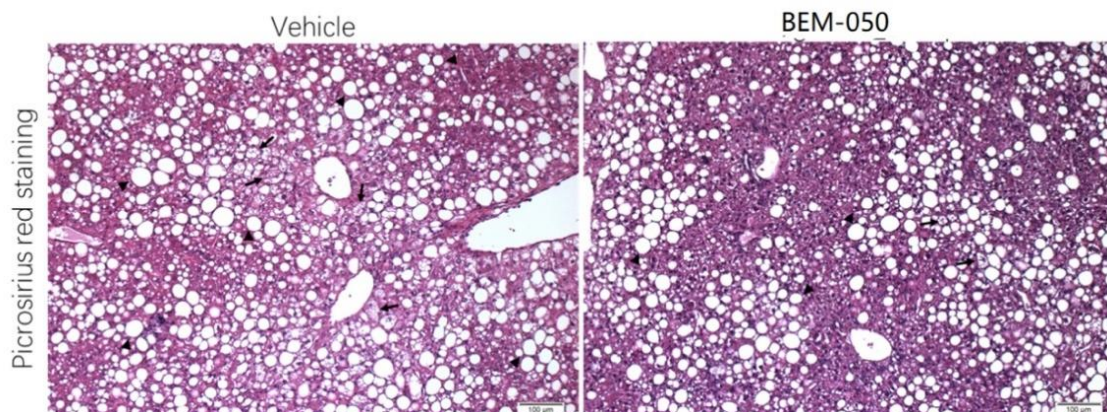
BEM-050 在临床前 ob/ob-NASH 小鼠模型中，治疗 4 周（每天三次）后，BEM-050 可显著改善 NASH。公司动物实验数据正用于专利申请，部分动物实验数据

分析如下：

(1) 降低小鼠的体重，降低血浆中转氨酶水平，降低肝脏重量及其肝脏中甘油三酯含量，如下图所示：

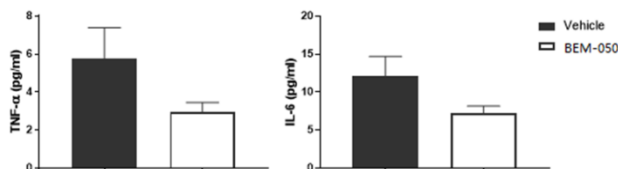


图片注解：治疗 4 周后，BEM-050 能显著降低小鼠肝脏重量，肝脏甘油三酯（TG）含量，及血浆 ALT 和 AST 水平。通过 *t* 检验，与对照组相比，**P*<0.05，***P*<0.01。

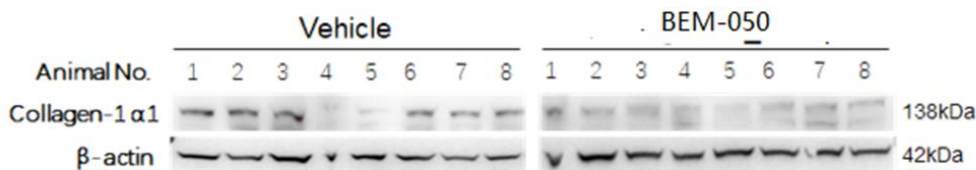


图片注解：肝脏 H&E 染色的结果显示，相对模型对照组，BEM-050 治疗组中显示脂肪滴明显减少（上图中大泡性脂肪滴（黑色三角形▲）和小泡性脂肪滴（箭头←））。

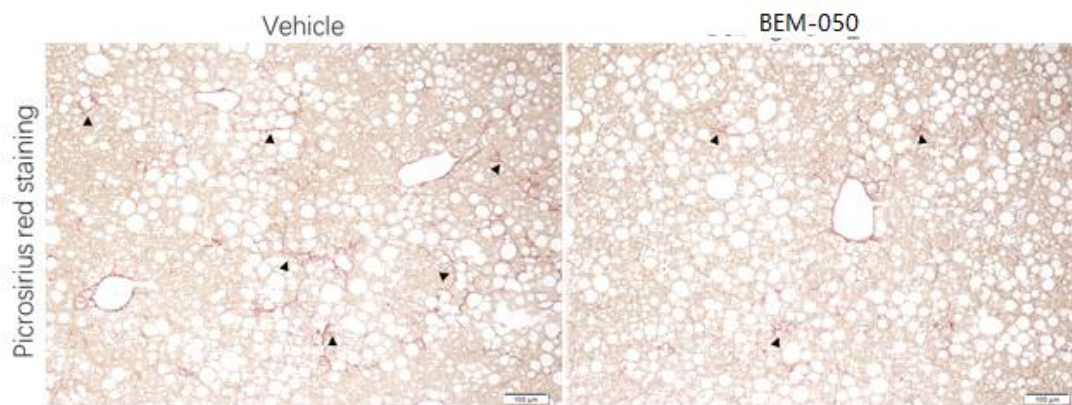
(2) 降低肝脏炎性因子与纤维化。如下图所示：



图片注解：治疗 4 周后，相对模型对照组，BEM-050 能明显低血浆中炎症因子 TNF-α 和 IL-6 的水平。



图片注解：蛋白印迹法结果显示，治疗 4 周后，相对模型对照组，BEM-050 能显著降低肝脏中纤维化标志物 Collagen1α1 蛋白水平。



图片注解：天狼星红染色结果显示，治疗 4 周后，相对模型对照组，BEM-050 能明显改善肝脏纤维化水平（黑色三角形（▲）表示肝纤维化）。

综上所述，BEM-050 具有明显的减重、改善胰岛素抵抗、调节脂代谢等活性特点，相比于已公开的同类 GLP-1 类似物动物实验数据，BEM-050 有更好的改善线粒体功能。因此，若 BEM-050 研发上市成功，其在治疗 NAFLD/NASH 的 GLP-1 类药物中可能具备竞争优势。

鉴于 BEM-050 项目目前尚处于临床前研究阶段，产品研究开发成功并成功上市销售尚存在较大不确定性，发行人已删除招股说明书中 BEM-050 项目“Best-in-class”的相关表述。

子问题 8.4

请保荐机构督促发行人，结合“关于糖尿病和贝那鲁肽”、“关于在研产品”两个问题，重新梳理“第六节业务和技术”的信息披露情况，对照《公开发行证券的公司信息披露内容与格式准则第 41 号——科创板公司招股说明书》的要求，根据所处细分行业和发行人产品的实际情况，以投资者需求为导向，重新撰写相应章节，注意如实、全面描述。

【回复】

结合问题 8.1-8.3，保荐机构已督促发行人在招股说明书中进行了针对性的披露，对相关内容进行了补充、修订，具体如下：

发行人在招股说明书“第六节 业务与技术”之“二、公司所处行业基本情况及竞争状况”之“（二）行业发展情况和未来发展趋势”之“4、在研药物治疗市场发展情况”之“（1）减重药物治疗市场发展情况”中和问题 8.2（一）中

详细分析并披露了超重/肥胖症的治疗方法和治疗过程、我国需要采用药物治疗的肥胖患者人数及比例、实际采用药物治疗的肥胖患者人数及比例。发行人在上述章节结合我国医疗水平、社会文化观念、居民支付能力及意愿等因素，分析说明了潜在需求与实际需求之间存在较大差异的原因。

发行人在招股说明书“第六节 业务与技术”之“二、公司所处行业基本情况及竞争状况”之“(六) 发行人产品市场地位、技术水平、竞争优势与劣势”之“2、仁会生物主要竞争对手情况”之“(2) 肥胖症行业竞争对手”中和问题 8.2 (二) 中详细分析并披露了国内超重/肥胖症药物治疗的市场格局，奥利司他仿制药在我国用于减重治疗的销售额和市场份额。发行人在上述章节说明了除奥利司他仿制药获 NMPA 批准用于肥胖治疗外，不存在其他药物通过超适应症用药或其他途径用于肥胖症的治疗。

发行人在招股说明书“第六节 业务与技术”之“二、公司所处行业基本情况及竞争状况”之“(二) 行业发展情况和未来发展趋势”之“4、在研药物治疗市场发展情况”之“(1) 减重药物治疗市场发展情况”中和问题 8.2 (三) 中详细披露了国内已批准的或进入临床 II 期及以后的针对肥胖/超重的主要竞争药物，并列表披露了公司名称、产品名称、申请或临床研究进度。

发行人在招股说明书“第六节 业务与技术”之“二、公司所处行业基本情况及竞争状况”之“(二) 行业发展情况和未来发展趋势”之“4、在研药物治疗市场发展情况”之“(1) 减重药物治疗市场发展情况”中和问题 8.2 (四) 中详细披露了用于减重的 GLP-1 类药物在全球市场的销售额，占全体减重药物市场份额。

发行人在招股说明书“第六节 业务与技术”之“一、公司主营业务及主要产品”之“(一) 公司主营业务、主要产品及主营业务收入构成”之“2、公司主要产品”之“(2) 主要在研产品——BEM-014 超重/肥胖适应症产品”中和问题 8.2 (五) 中详细披露了 BEM-014 项目的中美临床试验进展及可披露的临床结果，相关主管部门对于现有临床结果的重大沟通与反馈情况，发行人回应及解决情况，预计完成临床实验，提交上市申请的时间。

发行人在招股说明书“第六节 业务与技术”之“二、公司所处行业基本情

况及竞争状况”之“(二)行业发展情况和未来发展趋势”之“4、在研药物治疗市场发展情况”之“(1)减重药物治疗市场发展情况”中和问题 8.2(六)中,结合了发行人产品已有数据,与竞品在治疗效果、安全性、治疗时间、治疗费用和患者使用的便捷性等方面的对比,全面客观分析披露了发行人产品相对于竞品的竞争优势和是否能满足目前“未被满足的需求”。

问题 9. 关于产能利用率、产销率

子问题 9.1

招股说明书披露,2017年至2019年1-9月,谊生泰的产量分别为17.75万支、7.89万支、20.53万支,产能利用率分别为73.96%、32.88%和16.29%,谊生泰单位成本分别为152.95元、203.59元、154.14元。2019年二季度起谊生泰产品的产能从原来的24万支/年提升至240万支/年。2018年,GLP-1类药物国内市场销售金额约为7.0亿元。

请发行人:(1)结合GLP-1类药物国内市场容量、在手订单和市场竞争等因素,说明在产能利用率较低且逐年下降的情况下,发行人对谊生泰商业化进程的评估情况、市场开拓的战略考虑,将产能扩张10倍的合理性和必要性;(2)2019年发行人产量和单位成本均高于2017年,量化分析新增产能导致的成本增加情况,对盈亏平衡点以及发行人盈利能力的影响。

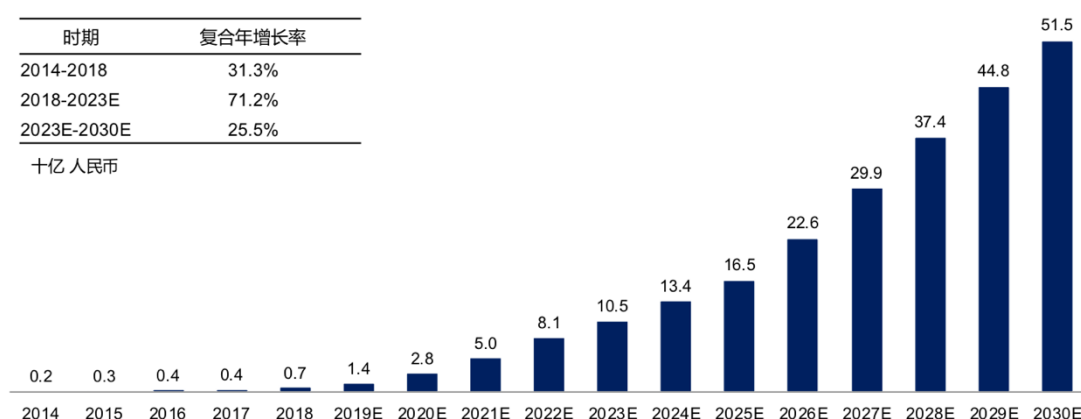
【回复】

(一)结合GLP-1类药物国内市场容量、在手订单和市场竞争等因素,说明在产能利用率较低且逐年下降的情况下,发行人对谊生泰商业化进程的评估情况、市场开拓的战略考虑,将产能扩张10倍的合理性和必要性

1、GLP-1类药物国内市场容量情况

2018年,GLP-1类药物国内市场销售金额约为7.0亿元,而全球GLP-1类药物的销售金额约为85亿美元,国内市场份额仅占总体糖尿病药物的1.2%,较全球平均市场份额(13.7%)差距巨大。中国GLP-1药物全球市场份额占比低的主要原因包括其在中国相对较晚的上市时间(2009年),以及比胰岛素和其他传统降糖药更高昂的治疗费用。

2017 年，GLP-1 药物首次进入国家医保目录，GLP-1 药物的年均治疗费用大幅度下降，渗透率显著提升。同时，随着医生及患者对 GLP-1 治疗获益的认知、临床数据的积累，在 2014-2018 年间，中国 GLP-1 药物的销售收入从 2 亿元人民币快速增长至 7 亿元人民币，年复合增长率达到 36.78%。预计到 2023 年，GLP-1 药物的整体市场规模将达到 105 亿元人民币；随着未来分级诊疗和医保支付制度的完善以及患者健康意识的提高，具有优异降糖效果的 GLP-1 类药物的市场规模将在 2030 年进一步提高到 515 亿元人民币。中国 GLP-1 药物市场规模及预测如下图：



由此可见，我国 GLP-1 市场容量和市场需求未来会有较大提升。

2、公司在手订单情况

公司采用经销模式实现产品销售，与具有 GSP 资质的经销商签订年度经销协议，经销商根据其配送区域内医疗机构和药店等终端用药需求与公司签订年度购销合同，而后根据其库存情况向公司订货，并完成产品配送及销售回款。

截至 2020 年 3 月 31 日，公司已与主要经销商签订了 2020 年度购销合同，含税合同金额约 9,000 万元（年度意向采购金额，最终采购金额以实际发货金额为准）。在手订单详细情况详见第 20 题的回复。

3、市场竞争情况

目前，全球已上市 9 种 GLP-1 类药物，其中在国内批准上市的药物包括（按上市时间）艾塞那肽、利拉鲁肽、贝那鲁肽、艾塞那肽缓释微球、利司那肽、度拉糖肽以及聚乙二醇洛塞那肽。贝那鲁肽的主要竞品为利拉鲁肽、艾塞那肽、利司那肽，其中利拉鲁肽 2017 年和 2018 年在 GLP-1 市场的市场份额分别

为 84.3%、82.9%，贝那鲁肽在 GLP-1 市场的市场份额为 3.8%和 4.6%。贝那鲁肽目前市场占有率较小，但随着 GLP-1 市场规模的扩大和公司学术推广的深入，公司产品的认知度及市场地位有望进一步提升。

4、在产能利用率较低且逐年下降的情况下，发行人对谊生泰商业化进程的评估情况、市场开拓的战略考虑，将产能扩张 10 倍的合理性和必要性

(1) 谊生泰商业化进程和市场开拓情况

公司现已上市的产品为谊生泰，2017 年度、2018 年度及 2019 年度，公司谊生泰收入分别为 1,360.71 万元、2,681.69 万元和 5,588.08 万元，谊生泰收入年化增长率分别达 97.08%和 108.38%，增长较快。

截至 2019 年 12 月 31 日，公司已与 54 家经销商客户建立合作关系，覆盖 29 个省。公司主要经销商系国药控股、华润医药集团等具备 GSP 资质且在配送区域内覆盖能力较强、资信状况较好的大型医药流通企业及其下属公司，畅通的销售渠道为公司药品销售提供了有力保证。

公司建立了一支专业化销售团队，截至 2019 年 12 月 31 日，公司营销人员达到 304 人，公司自建营销团队为产品快速实现商业化、打开市场奠定了坚实基础。

谊生泰上市后，公司招标、挂网工作有序推进，截至 2019 年 12 月 31 日，公司实现了 26 省份的中标/挂网或备案采购，销售谊生泰的终端医院数量达到 531 家、终端药店数量达到 1,497 家。

综上所述，目前谊生泰商业化进展顺利。

(2) 报告期公司产能利用情况

公司现已上市的产品为谊生泰，报告期内谊生泰的产能利用率如下：

项目	2019 年度	2018 年度	2017 年度
产能（万支）	186.00	24.00	24.00
产量（万支）	29.94	7.89	17.75
产能利用率	16.10%	32.88%	73.96%

注：2019 年公司产能计算如下： $24 \times 3/12 + 240 \times 9/12 = 186$ 万支。

2017 年 2 月，公司产品上市销售。作为新药研发公司，谊生泰上市时公司

尚无药品生产和销售经验，因此早期生产和销售工作需要摸索。公司准备了充足的货源以应对可能出现的较大市场需求，因而当年产量较大，产能利用率较高。作为创新药，医生及患者对谊生泰的认知度较低，市场导入期销量低于预期，导致 2017 年公司有大量未销售产品。

2018 年，经过一年左右对新药市场反馈数据的分析，公司形成了对市场销售的稳定预期，形成了基于预计销量进行适当备货的生产模式。因此，公司减少了产品生产，产能利用率有所下降。

2019 年 3 月，公司收到国家药品监督管理局下发的《药品补充申请批件》，批准公司产品贝那鲁肽注射液扩大生产规模及工艺变更的补充申请，自 2019 年二季度起公司谊生泰产品的产能从原来的 24 万支/年提升至 240 万支/年，公司产能增长幅度大于产量增长幅度，产能利用率因此继续下降。2019 年，随着市场推广逐步深入，公司谊生泰产品的销售保持了较快的增长，拉动了产量的提升。

虽然公司产能利用率逐年下降，但是公司产品上市后一直保持了较快的持续增长，2017 年至 2019 年谊生泰销量分别为 4.12 万支、7.98 万支、16.33 万支，销量复合增长率为 99.09%。随着公司商业化进程的推进，公司产能利用率将逐年提高。

(3) 将产能扩张 10 倍的合理性和必要性

综合以上因素分析，发行人对谊生泰产能扩张具备合理性和必要性，具体可归纳为以下几点原因：

1) 由销售需求决定

GLP-1 类降糖药物的整体市场潜力巨大，谊生泰在有效性、安全性方面具有独特优势，上市以来增长较快，且未来仍有较大增长潜力。此外，公司在研的超重/肥胖适应症产品已于 2019 年 1 月 14 日获得中国国家药监局的 III 期临床研究许可，若该产品上市，将进一步消化公司产能。

按谊生泰 2019 年出厂价约 342 元/支（不含税）计算，公司车间原有产能为 24 万支/年，该产能仅可支持公司主营业务收入约 8,200 万元后即饱和；现有生产车间产能为 240 万支/年，该产能仅可支持公司主营业务收入达到约 8.2 亿元后即饱和。公司 2019 年营业收入已到达 5,588.08 万元，若公司前期产能未进行提

升，则未来将不能满足快速增加的销售需求。

2) 由生产车间建设周期决定

我国药品生产管理制度极为严格。通常从方案设计到正式投产至少需要 3-4 年时间，如涉及规划调整及土建施工还要再增加 1-2 年。较长的生产车间建设周期决定了制药企业必须提前规划生产车间建设安排。

公司 240 万产能的生产车间建设方案设计起始于 2014 年，该车间 2019 年才正式满足投产条件，历时约 5 年。

综上，公司及时进行产能扩张具有合理性和必要性。

(二) 2019 年发行人产量和单位成本均高于 2017 年，量化分析新增产能导致的成本增加情况，对盈亏平衡点以及发行人盈利能力的影响。

1、报告期内产品单位成本分析

报告期内，公司产品单位成本情况如下：

项目	2019 年	2018 年度	2017 年度
主营业务成本（万元）	2,281.04	1,625.35	630.01
销量（万支）	16.33	7.98	4.12
平均单位成本（元/支）	139.70	203.59	152.95
平均单位成本变动率	-31.38%	33.11%	-

2017 年、2018 年和 2019 年，公司产品单位成本分别为 152.95 元/支、203.59 元/支和 139.70 元/支，单位成本变动主要受成本结构和产量变动影响。

公司产品成本结构中，固定成本占比较高。固定成本受产量的影响较小，当产量减少时，分摊到单位产品的固定成本增加，平均单位成本上升；当产量增加时，分摊到单位产品的固定成本减少，平均单位成本降低。公司产品产量依市场需求/预期销量而定，因谊生泰 2017 年上市销售，报告期内历史销售数据逐步积累，产量波动较大。2017 年、2018 年和 2019 年，谊生泰产量分别为 17.75 万支、7.89 万支、29.94 万支。2019 年全年的平均单位成本低于 2017 年的平均单位成本，虽然 2019 年因二期扩产项目完工导致公司折旧成本增加，但 2019 年公司产量有较大幅度的增加，使得单位平均成本降低。

2、量化分析新增产能导致的成本增加情况

2019年3月，公司收到国家药品监督管理局下发的《药品补充申请批件》，批准公司产品贝那鲁肽注射液扩大生产规模及工艺变更的补充申请，二期扩产项目（注：指扩产到240万支/年的项目，与募投项目“二期建设项目”并非同一项目，两个项目名称系立项报批用名）于2019年3月从在建工程转为固定资产。

新增产能主要导致公司折旧摊销费用大幅增加，二期扩产项目新增固定资产原值16,014.11万元，因二期扩产项目完工导致公司2019年折旧金额增加1,053.58万元。

目前，公司产能利用率较低，新增产能短时间内没有增加公司的人工成本。公司在生产中消耗的能源主要是水、电、天然气，2019年新增产能没有导致公司能源消耗明显增长。产品生产过程中消耗的原辅料耗材和其他成本随着产量的增加而增加。

综合分析，新增产能主要导致公司折旧金额增加，2019年公司因产能新增，折旧金额增加1,053.58万元，年化折旧新增金额1,404.77万元。

3、新增产能对盈亏平衡点以及发行人盈利能力的影响

公司主营业务成本主要包括人员成本、折旧摊销、能源成本、原辅料耗材、其他成本，除主营业务成本外，影响公司成本、费用的主要科目还有管理费用、销售费用、研发费用、税金及附加，报告期内，公司主要成本、费用性态分析如下：

单位：万元

项目	2019年	2018年度	2017年度
主营业务固定成本	1,954.17	1,394.28	528.24
主营业务可变成本	326.87	231.07	101.77
管理费用	3,217.09	2,089.47	1,762.25
研发费用	9,143.79	5,283.83	6,931.15
销售费用	15,432.16	8,532.75	6,059.15
税金及附加	16.22	14.88	17.65
固定成本、费用合计	29,747.21	17,300.33	15,280.79
变动成本、费用合计	343.09	245.95	119.42
主营业务收入	5,588.08	2,681.69	1,360.71

项目	2019年	2018年度	2017年度
变动成本率	6.14%	9.17%	8.78%
盈亏平衡点销售额	31,693.06	19,046.93	16,751.58

注1：假设主营业务成本中的人员成本、折旧摊销、能源成本为固定成本，原辅料耗材、其他成本为变动成本。

注2：假设管理费用、销售费用、研发费用总体上属于固定成本，上述管理费用剔除了当期股权激励费，税金及附加为变动成本。

注3：变动成本率=变动成本（含费用）/主营业务收入，公司盈亏平衡点销售额=固定成本（含费用）/（1-变动成本率）。

随着公司二期扩产项目完工，直接导致 2019 年运营成本、费用新增 1,152 万元，同时公司为推进产品商业化进程、增强公司研发能力、提高公司治理水平，2019 年公司销售费用、研发费用、管理费用（剔除股权激励费）相比于 2018 年分别增长 80.86%、73.05%、53.97%。2019 年公司盈亏平衡点销售额相比于 2018 年提高 66.39%。综合公司产品优势、商业化进程等多因素分析，虽然新增产能短期内导致公司生产总成本增加，对公司盈利能力造成一定压力，但公司变动成本率低，随着公司产品认知度不断提高，公司将逐步消化新增产能，实现企业盈利目标。

子问题 9.2

招股说明书披露，2017 年至 2019 年 1-9 月发行人的产销率分别为 23.21%、101.14%和 58.45%，2017 年产销率较低是由于 2017 年 2 月产品刚上市销售，发行人对新药上市初期市场推广效果无法准确预测，准备了充足的货源应对可能较大的市场需求，但医生及患者对谊生泰的认知度较低，市场导入期销量低于预期，导致 2017 年产销率偏低。

请发行人：（1）说明报告期内谊生泰的预期销量，结合产品优劣势、市场竞争状况、商业化战略规划等因素，说明实际销量低于预期的原因；（2）结合问题（1）的相关回复，客观评估谊生泰的市场前景，说明谊生泰是否具备商业化基础和前景，并在招股说明书中进行重大事项提示。

【回复】

（一）说明报告期内谊生泰的预期销量，结合产品优劣势、市场竞争状况、商业化战略规划等因素，说明实际销量低于预期的原因。

1、报告期内谊生泰的预期销量与实际销量

2017年是谊生泰上市的第一年。由于公司当时对作为一类新药的谊生泰的市场销售较为乐观，公司预计当年销量在15万支左右。后受药品招标/挂网、进院及医保等因素的影响，公司当年销量相对较低，因此发行人及时调整了后续市场拓展规划。2018年和2019年，谊生泰的预期销量与实际销量差别不大。

2、发行人产品优劣势、市场竞争状况、商业化战略规划情况

发行人产品和竞争对手的优劣势比较详见问题7.4和问题7.6的相关分析。

发行人产品市场竞争状况详见问题7.3和问题7.4的相关分析。

发行人商业战略规划详见问题7.3第（一）问的相关分析。

3、实际销量低于预期的原因

谊生泰上市3年销售增长情况的分析详见问题7.4的第（四）问中“谊生泰销售增长情况分析”的分析。结合本题，谊生泰实际销量低于预期的原因补充说明如下：

谊生泰为全人源GLP-1类药物，其在产品疗效、安全性等方面优势明显。与同类产品相比，其在餐后血糖高、糖尿病合并肥胖和糖尿病合并多种并发症的细分市场中具备竞争优势。为实现谊生泰的顺利上市和推广，发行人根据降糖药物市场规律和谊生泰产品特点制定了商业战略规划。

除受慢性病药物上市推广周期影响外，发行人实际销量低于预期销量的主要原因系受药品招标/挂网、产品进入医院和产品纳入医保目录的影响。作为疗效、安全性表现良好的国产原研1类新药，产品上市之初，公司原先预计会更加顺利地完各省市药品招标/挂网、进入医院和纳入医保的相关工作。然而，近年来适逢我国医药、医保政策出现较大变化，政策的变动一定程度上迟滞了公司产品的市场准入工作，从而影响了发行人报告期内预期销量的实现。

针对上述情况，发行人及时调整了公司生产和销售计划（如调低了2018年的计划产量和预期销量），并及时跟进产品市场准入相关政策。报告期内，发行

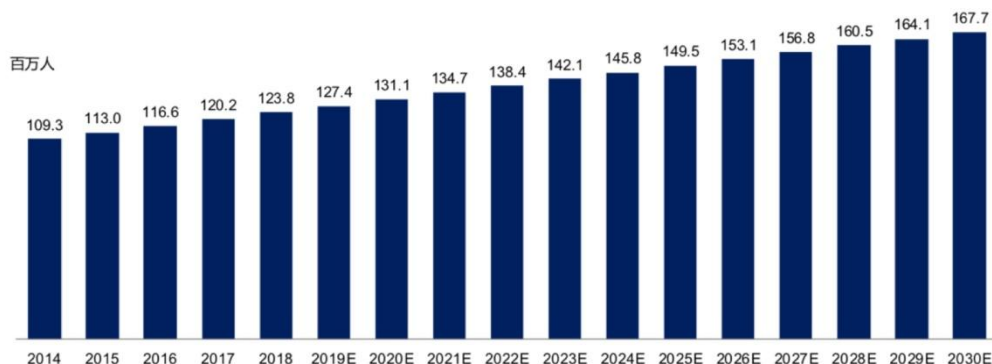
人组建了专门的市场准入团队，负责参与和跟进全国和各地的市场准入工作。随着本轮医改政策的逐步落地，未来发行人的市场预期将更加明确，生产和销售计划能够更好的制定和实现。

（二）结合问题（1）的相关回复，客观评估谊生泰的市场前景，说明谊生泰是否具备商业化基础和前景，并在招股说明书中进行重大事项提示。

1、谊生泰的市场前景

（1）国内糖尿病市场整体前景良好

我国患者基数大，未诊断糖尿病比例较高，治疗需求潜力巨大。我国人群属于糖尿病易感人群，由于人口老龄化程度加重、生活水平改善和不良生活方式的负面影响，糖尿病防治形势日趋严峻，发病人群数量呈逐年上升趋势。根据 Frost & Sullivan 的报告，中国的 2 型糖尿病患者人数已从 2014 年的 1.1 亿增长至 2018 年的 1.2 亿，并预计于 2030 年达到约 1.68 亿。中国 2 型糖尿病患者流行病学人数现状及预测情况如下图：



数据来源：WHO, IDF, ADA, Frost & Sullivan

流行病学调查结果显示 1980-2013 年间，我国糖尿病患病率从 0.67% 增至 10.40%；处于糖尿病前期人群比例约为 35.7%，糖尿病前期的比率在年龄更大的人群、农村居民、超重和肥胖人群中更高。根据 IDF 研究，2019 年我国未诊断糖尿病比例达 56.0%，糖耐量受损人群约为 5,450 万人，均居世界第一位。糖耐量受损患者如不能及时治疗，转化成为 2 型糖尿病的风险较高，且医疗支出需求更高。综上所述，我国糖尿病市场具有巨大的治疗需求潜力。

(2) 在细分市场上具备竞争优势，具有明确市场前景

谊生泰在餐后血糖高、糖尿病合并肥胖和糖尿病合并多种并发症患者市场上具备竞争优势，具有明确市场前景。相关分析详见问题 7.6 的相关回复。

2、谊生泰的商业化基础和前景

(1) 公司产品优势明显

谊生泰是国产原研 1 类新药，是全人源 GLP-1 类药物。谊生泰具有生理同源、餐时速效、多重获益的特点，其疗效、安全性和综合获益方面优势明显，能够满足市场需求。与同类产品相比，谊生泰与众不同的特点是其商业化的重要基础。

(2) 公司生产能力拥有保障

生产方面，公司在基因表达效率、质量规范和标准、生产产能等方面形成了自身优势，为产品供应市场提供了重要保障。公司建立了完善的生产质量管理体系，目前谊生泰产能达 240 万支/年，具备高效、稳定地为市场提供药品的能力。

(3) 公司市场拓展和销售不断布局

1) 销售团队

区别于其他早期新药研发公司，公司在坚持技术创新的同时，不断加强学术推广团队的建设。公司建立了一支专业化销售团队。截至 2019 年 12 月 31 日，公司营销人员达到 304 人，其中接近 50% 的营销人员具有本科及以上学历，团队骨干人员均来自于国内外知名药企，具备扎实的学术基础、良好的专业背景以及丰富的内分泌领域药物销售的经验。公司的销售团队主要服务于产品的早期品牌定位、市场策略和商业计划的制定。该专业化销售团队的建设为产品快速实现商业化、打开市场奠定了基础。

2) 继续强化学术推广工作

一般而言，慢病产品的市场导入需要花费数年时间进行普及和推广，公司产品尚在市场导入期，医生、患者对产品的认识需要通过学术推广进行强化。公司将不断推动产品学术推广相关活动，向专家和医生普及糖尿病最新理念以

及公司产品的特性。

公司通过发起或赞助临床研究、研究成果发表、举办学术会议等活动推广公司产品，让医生、患者了解到公司产品的与众不同和巨大优势。在基础临床研究方面，公司拟自主发起或赞助研究者发起相关研究，搜集产品特性、治疗方案等方面的基础资料。公司将充分利用好产品上市后跟踪随访的一手资料，开展上市后一系列临床研究，推动谊生泰循证医学的完善，进而促进专家和医生的认可。在研究成果发表方面，公司将努力促进相关研究结果的论文发表，让更多医生、患者了解公司产品，促进公司产品进入行业指南以及专家共识。在举办学术会议方面，公司将继续通过各个层级学术会议的方式，向业界专家、医生科普糖尿病治疗和公司产品的最新动向。从基础临床研究到相关研究成果发表再到举办学术推广会议，公司努力将产品独特优势等信息以循证证据的形式传达给医生，为医生用药提供更多理论依据，为更加有效的治疗患者增添指引。

公司将继续推广“生理同源、餐时速效、多重获益”的治疗理念，强化谊生泰 100%全同源 GLP-1 安全性和有效性的市场形象，与同类非餐时、非同源产品形成区隔。同时，公司将围绕“模拟生理 GLP-1 脉冲式分泌”的药物特性及其带来的降糖、降体重和潜在保护心血管等方面的多重获益，从学术角度突显产品与众不同的优势特征。

3) 持续完善下沉渠道建设

截至到 2019 年 12 月，谊生泰已覆盖了全国 29 个省市自治区。报告期内，公司已经建成了“大区-省区-地区”的多级销售网络，覆盖全国大部分人口密集地区。未来公司将继续完善自身销售渠道，将自营销模式全面下沉。自谊生泰上市以来，公司投入大量资金和人力建设自营销网络，提前在底层渠道全方位布局，为公司产品的快速导入打下了深厚基础。随着未来公司学术推广效果的显现以及市场准入工作的逐步落地，预计公司核心产品的销售将随之迅速打开，实现业务快速增长。

4) 加快推动产品市场准入

报告期内，公司积极参与各省市的招投标以及医院进院工作。2019 年末，

谊生泰已获得 26 个省份的招标/挂网或备案采购资格，并通过经销商进入全国范围内的 2,000 余家医院和药店。总的来看，公司目前覆盖医院和药店数量依然较少，未来还有很大增长空间。未来新产品上市前，公司的销售增长还是依赖于谊生泰的市场准入。在国家医改的大背景下，各地公立医院挂网采购政策不断发生变化，这给公司同时带来了机遇和挑战。公司将密切关注产品挂网招标、产品进院的政策变化和市场动向，加快谊生泰全国范围内的全面铺开。

综上所述，谊生泰在产品特点、生产能力、市场拓展和销售等方面已经具备一定基础，商业化前景明确。

3、重大风险提示

公司在招股说明书“重大事项提示”之“三、特别风险提示”和“第四节风险因素”之“二、经营风险”补充披露如下：

（五）公司产品的商业化风险

目前，谊生泰已经获得批准并开始上市销售，作为公司上市销售的第一个 1 类新药，谊生泰存在能否顺利商业化的风险。影响谊生泰商业化的因素包括：1) 产品本身是否持续保持竞争优势；2) 公司采取的销售和竞争策略；3) 公司销售队伍的建设销售渠道的打开进程；4) 公司学术推广的能力和取得的效果 5) 产品市场准入和进入医保目录的进程等。如果公司在上述方面的工作表现不佳或进程缓慢，则可能影响谊生泰的商业化，进而直接影响公司的经营业绩。此外，公司其他在研药品在研发上市成功后也需要开展商业化销售工作，因此也存在能否顺利商业化的风险。公司提示投资者注意上述风险。

问题 10. 关于采购

子问题 10.1

招股说明书披露，报告期内发行人向原材料供应商采购金额分别为 681.93 万元、581.07 万元、1084.06 万元、695.28 万元；能源采购金额为 610.81 万元、801.99 万元、633.72 万元、479.21 万元。2017 年至 2019 年 1-9 月，谊生泰的产量分别为 17.75 万支、7.89 万支、20.53 万支。

请发行人补充披露：向前五大供应商采购的原材料种类。请发行人说明：
 (1) 研发用原材料与生产用原材料是否存在种类上的差异，是否单独采购、存放、领用、核算；报告期各期采购的研发用原材料、生产用原材料金额及占比，报告期各期末存货中研发用原材料、生产用原材料的金额及占比；(2) 2018 年发行人采购金额大幅上升，结合原材料采购种类及使用情况，说明相关原材料是否均已消化；(3) 2019 年 1-9 月，在谊生泰产量升高的情况下，发行人原材料采购和能源消耗金额都呈下降趋势的原因，报告期内原材料采购、能源消耗与产量的匹配性。

【回复】

一、发行人披露

向前五大供应商采购的原材料种类

发行人在招股说明书“第六节 业务与技术”之“四、公司采购情况和主要供应商”之“(三) 报告期内向前五名供应商采购情况”中补充披露如下：

报告期内，公司向前五名原材料供应商采购的情况如下：

单位：万元

期间	序号	供应商名称	金额	占采购总额的比重	主要原材料种类
2019 年度	1	欧壁医药包装科技(中国)有限公司	62.92	6.10%	卡式瓶
	2	乐嘉文包装技术(上海)有限公司	56.06	5.43%	胶塞、铝盖
	3	默克化工技术(上海)有限公司	34.12	3.31%	过滤器、试剂试药、试验器材
	4	上海星可高纯溶剂有限公司	28.60	2.77%	乙腈
	5	国药集团化学试剂有限公司	22.53	2.18%	填料、化学试剂、实验器材
		合计	204.23	19.80%	-
2018 年度	1	西格玛奥德里奇(上海)贸易有限公司	33.84	5.82%	试剂试药
	2	欧壁医药包装科技(中国)有限公司	21.77	3.75%	卡式瓶
	3	上海星可高纯溶剂有限公司	19.92	3.43%	乙腈
	4	乐嘉文包装技术(上海)有限公司	18.74	3.22%	胶塞、铝盖
	5	默克化工技术(上海)有限公司	17.46	3.00%	过滤器、试剂试药
		合计	111.74	19.23%	-
2017 年度	1	上海星可高纯溶剂有限公司	51.70	4.77%	乙腈
	2	国药集团化学试剂有限公司	41.62	3.84%	填料、化学试剂、实验器材

期间	序号	供应商名称	金额	占采购总额的比重	主要原材料种类
	3	乐嘉文包装技术（上海）有限公司	36.49	3.37%	胶塞、铝盖
	4	欧壁医药包装科技（中国）有限公司	31.87	2.94%	卡式瓶
	5	默克化工技术（上海）有限公司	34.86	3.22%	过滤器、试剂试药、试验器材
		合计	196.54	18.13%	-

二、发行人说明

（一）研发用原材料与生产用原材料是否存在种类上的差异，是否单独采购、存放、领用、核算；报告期各期采购的研发用原材料、生产用原材料金额及占比，报告期各期末存货中研发用原材料、生产用原材料的金额及占比

发行人作为生物药制造企业，严格按照 GMP 规范和公司 SOP 制度的管理要求，对各种类型的原材料，包括生产用原材料、研发用原材料及其他原材料进行管理，具体如下：

1、研发用原材料与生产用原材料是否存在种类上的差异

发行人研发用原材料以试验耗材和试剂试药为主，如各类化学有机物、培养皿、试剂盒等，种类繁多；生产用原材料以原料、辅料、包装材料和其他生产用原材料为主，如乙腈、乙醇、卡式瓶、胶塞、铝盖、蛋白胨等。公司主要的研发用原材料与生产用原材料在种类上存在一定差异，而部分的研发用原材料与生产用原材料在种类上存在一定重叠，但在具体的品牌、规格、质量标准要求等方面存在差异。

2、研发用原材料与生产用原材料是否单独采购、存放、领用、核算

医药行业对药品的研发注册和 GMP 生产所涉及的原材料均有严格的管理要求。针对研发用原材料与生产用原材料的采购、存放、领用和核算，公司按照相应的监管要求建立了严格的内部控制制度和财务核算制度并有效执行，具体情况如下：

项目	具体情况
采购	研发用原材料由研发部门发起采购申请；生产用原材料由生产部门发起采购申请
存放	研发用原材料和生产用原材料在不同的仓库中存放且标签粘贴完好，便于仓库管理人员区分
领用	研发用原材料按照研发项目的项目编码进行领用；生产用原材料按照生产项目的生产批次进行领用。当研发项目按需领用生产用原材料时，生产用原材料按照研发项目的

项目	具体情况
	项目编码进行领用
核算	研发用原材料在研发费用中核算，计入相应研发项目；生产用原材料在生产成本中核算。当研发项目按需领用生产用原材料时，生产用原材料在研发费用中核算，计入相应研发项目

由上表可知，发行人的研发用原材料与生产用原材料能够单独采购、存放、领用及核算。

3、报告期各期采购的研发用原材料、生产用原材料金额及占比，报告期各期末存货中研发用原材料、生产用原材料的金额及占比

报告期各期，发行人采购的研发用原材料和生产用原材料的金额及占比如下表所示：

单位：万元

项目	2019 年度		2018 年度		2017 年度	
	金额	占比(%)	金额	占比(%)	金额	占比(%)
生产用原材料	293.95	28.49	205.27	35.32	404.96	37.36
研发用原材料	409.61	39.70	235.52	40.52	364.40	33.62
其他	328.15	31.81	140.42	24.16	314.44	29.01
合计	1,031.71	100.00	581.21	100.00	1,083.81	100.00

注 1：上表中原材料按照采购时所属归类进行统计，其最终使用用途存在一定差异，主要系部分研发项目和在建工程会领取所需的生产用原材料进行研发和试生产使用。下同；

注 2：其他主要包括采购的笔式注射器、备品备件等。下同。

报告期各期，发行人生产用原材料的采购金额分别是 404.96 万元、205.27 万元和 293.95 万元。其中 2017 年度的采购金额较大，主要是贝那鲁肽注射液扩产工艺开发项目及试生产需投入大量的生产用原材料。报告期各期，发行人研发用原材料的采购金额分别是 364.40 万元、235.52 万元和 409.61 万元，采购金额的变动与各研发项目所处的阶段密切相关。

报告期各期末，发行人存货中研发用原材料、生产用原材料的金额及占比如下表所示：

单位：万元

项目	2019 年度		2018 年度		2017 年度	
	金额	占比(%)	金额	占比(%)	金额	占比(%)
生产用原材料	167.53	64.03	112.92	59.27	131.43	43.18
研发用原材料	65.39	24.99	47.81	25.10	58.00	19.06

项目	2019 年度		2018 年度		2017 年度	
	金额	占比(%)	金额	占比(%)	金额	占比(%)
其他	28.74	10.98	29.77	15.63	114.93	37.76
合计	261.66	100.00	190.50	100.00	304.37	100.00

(二) 2018 年发行人采购金额大幅上升, 结合原材料采购种类及使用情况, 说明相关原材料是否均已消化

2017 年、2018 年和 2019 年, 发行人向原材料供应商采购金额分别为 1,083.81 万元、581.21 万元和 1,031.71 万元, 2018 年发行人采购金额并未出现大幅上升的情况。

2017 年, 发行人原材料的采购金额较大, 采购种类及领用情况具体如下:

单位: 万元

项目	2017 年度			2017 年度采购的原材料在 2019 年末的结存金额
	采购金额	领用金额	结存金额	
生产用原材料	404.96	401.70	131.43	11.54
研发用原材料	364.40	314.42	58.00	8.45
其他	314.44	245.13	114.93	7.67
合计	1,083.81	961.25	304.37	27.66

如上表所示, 公司 2017 年度原材料采购金额为 1,083.81 万元, 当期原材料领用金额为 961.25 万元, 采购领用比例为 88.69%。截至 2019 年末, 2017 年所采购的原材料中, 尚未被领用的原材料金额为 27.66 万元, 占 2017 年原材料采购金额比例为 2.55%, 占比较小。未被领用的原材料主要为过滤器、洁净服、五金配件等原材料, 均在有效期内, 且保存良好。

(三) 2019 年 1-9 月, 在谊生泰产量升高的情况下, 发行人原材料采购和能源消耗金额都呈下降趋势的原因, 报告期内原材料采购、能源消耗与产量的匹配性。

1、2019 年 1-9 月, 在谊生泰产量升高的情况下, 发行人原材料采购和能源消耗金额都呈下降趋势的原因

2017 年度、2018 年度和 2019 年度公司产品谊生泰产量分别为 17.75 万支、7.89 万支和 29.94 万支, 而同期原材料采购金额分别为 1,083.81 万元、581.21 万元和 1,031.71 万元。2019 年度公司原材料采购金额没有随产量上升而增加的原因,

主要是 2017 年度和 2018 年度，公司利用生产车间开展贝那鲁肽注射液扩产工艺开发项目和试生产，需要消耗一定数量的原材料，因此 2017 年原材料的采购金额也较大。

2017 年度、2018 年度和 2019 年度公司能源消耗金额分别为 801.99 万元、633.72 万元和 609.83 万元。2019 年度公司能源消耗没有随产量上升而增加的原因，主要是 2017 年度和 2018 年度，公司利用生产车间开展贝那鲁肽注射液扩产工艺开发项目和试生产，耗用了较多的水、电和天然气等能源，使得 2017 年度和 2018 年度能源消耗金额相对 2019 年度较大。

2、原材料采购与产量的匹配性

项目	计算公式	2019 年度	2018 年度	2017 年度
原材料采购金额（万元）	①	1,031.71	581.21	1,083.81
生产用原材料采购金额（万元）	②	293.95	205.27	404.96
其中：产品生产耗用金额（万元）	③	218.56	89.74	174.09
产量（万支）	④	29.94	7.89	17.75
生产用原材料采购金额/产量（元/支）	⑤=②/④	9.82	26.02	22.81
产品生产耗用金额/产量（元/支）	⑥=③/④	7.30	11.37	9.81

注：报告期内，产品生产、研发项目和在建工程会分别领用所需的生产用原材料进行生产、研发和试生产，表格中“产品生产耗用金额”是当期产品生产领用的生产用原材料金额。

2017 年度和 2018 年度，发行人根据贝那鲁肽注射液扩产工艺开发项目和试生产的需要，对外采购了一定数量的生产用原材料。由于这部分生产用原材料并未作为公司的生产投入使用，这使得 2017 年度和 2018 年度公司单位产量采购的生产用原材料金额较大。

2017 年度、2018 年度和 2019 年度，若剔除投入研发项目或试生产的生产用原材料的影响，发行人单位产量耗用的生产用原材料金额分别是 9.81 元/支、11.37 元/支和 7.30 元/支。剔除影响后，发行人单位产量耗用的生产原材料仍存在一定波动，其主要原因与成本性态相关。发行人原材料成本中一部分与产量关系密切（如卡式瓶、铝盖等），一部分与产量关系不大（如一般检测材料等）。由于公司 2018 年整体产量较小，导致当年单位产量耗用金额相对较大。

3、能源消耗与产量的匹配性

2017 年、2018 年和 2019 年，因贝那鲁肽注射液扩产工艺开发项目和试生产

需消耗一定能源，公司的能源消耗与产量相关性不高，其中报告期的产量分别是 17.75 万支、7.89 万支和 29.94 万支，水、电、天然气合计的耗用金额分别是 801.99 万元、633.72 万元和 609.83 万元，具体情况分析如下：

(1) 2017 年，公司利用生产车间开展贝那鲁肽注射液扩产工艺开发项目，相关活动消耗了一定的水、电和天然气；同时，2017 年的产量也较高，使得当年能源的总体采购金额较高。

(2) 2018 年，公司利用生产车间进行二期扩产项目试生产和 GMP 认证等相关工作，相关活动需要消耗一定的水、电和天然气。因此，尽管当年公司的产量有所下降，但是能源的总体采购金额并未出现明显的下降。

(3) 2019 年，公司二期扩产项目 GMP 认证通过并投入生产，公司生产时单批次的产量大幅增加；同时，公司也有计划地调整生产安排，并根据销售预期进行集中生产而其他月份安排停工，从而使得当年的能源消耗有所减少。

(4) 公司作为生物制药企业，药品的生产、仓储等均需满足 GMP 以及环保等方面的要求，公司在日常的生产经营活动中，需耗用一定的能源用于保持较高标准的生产运作环境，这也会使得能源消耗与产量的相关性不高。

子问题 10.2

招股说明书披露，发行人采购外部研发服务金额分别为 1047.31 万元、1545.64 万元、714.26 万元、1950.13 万元，报告期内发行人外部研发服务前五大供应商变动较大。另招股说明书中各年确认的研发费用-试验费用均小于每年采购的外部研发服务金额。

请发行人：(1) 结合发行人主要产品及在研产品的研发阶段，具体说明发行人报告期内外部研发服务采购金额波动的原因及合理性；(2) 按产品管线分别说明对应的外部研发服务商及其提供的服务内容、报告期各期采购金额，并说明采购金额与其研发阶段的匹配性、研发服务采购金额的公允性；(3) 说明报告期内变更过外部研发服务供应商的研发管线、变更的原因，报告期内发行人外部研发服务前五大供应商变动较大的原因，频繁变更研发服务供应商是否会对产品研发造成不利影响；(4) 说明采购外部研发服务的会计处理。

请申报会计师核查 10.1、10.2 事项，并发表明确意见。

【回复】

一、发行人说明

（一）招股说明书中各年确认的研发费用-试验费用均小于每年采购的外部研发服务金额

报告期内，公司的新药研发活动均为自主研发，不存在整体外包研发的情况。在以发行人为研发主体的前提下，公司存在部分环节委托外部专业机构进行的情形。招股书“第八节 财务会计信息与管理层分析”之“十、盈利能力分析”中披露的“研发费用-试验费用”主要包括临床试验监查、临床试验协调、数据统计分析等 CRO、SMO 相关的试验费用；而招股书“第六节 业务与技术”之“七、发行人主要产品的核心技术情况”中披露的“外部研发服务”除上述相关费用外，还包含专利服务费、检测费等，涵盖范围更大。

（二）结合发行人主要产品及在研产品的研发阶段，具体说明发行人报告期内外部研发服务采购金额波动的原因及合理性

1、报告期内公司主要产品及在研产品的外部研发服务采购金额、研发阶段

报告期内，发行人按主要产品及在研产品对应的外部研发服务采购金额具体情况如下表所示：

单位：万元

主要产品及在研产品	研发阶段	2019 年度	2018 年度	2017 年度
贝那鲁肽（肥胖适应症，代码 BEM-014）	已在美国开展临床研究 2019 年开始中国 III 期临床	2,444.86	20.84	603.51
谊生泰相关项目	非临床（糖尿病适应症拓展）	3.26	8.25	-
	IV 期临床	802.92	134.91	397.35
	上市后研究	114.15	214.84	215.60
单克隆抗体（抗血栓，代码 BEM-015）	临床前	73.52	189.39	130.30
单克隆抗体（肿瘤靶点 4，代码 BEM-033）		54.84	63.60	-
贝那鲁肽（NAFLD/NASH 适应症，代码 BEM-050）		51.31	-	-
复方制剂（BEM-041）		76.78	0.62	4.65
单克隆抗体（肿瘤靶点 3，代		21.55	8.34	-

主要产品及在研产品	研发阶段	2019 年度	2018 年度	2017 年度
码 BEM-032)				
新型 GLP-1 (BEM-012)		6.93	32.46	24.71
其他		80.70	41.02	169.49
合计		3,730.82	714.27	1,545.61
增长率 (%)		422.33	-53.79	-

2、外部研发服务采购金额波动的原因分析

报告期各期外部研发服务采购金额主要受公司主要产品及在研产品的研发进度和研发项目所处阶段的影响，具体情况如下：

(1) 公司外部研发服务采购中，BEM-014（中/美）的影响较大。2017 年，BEM-014 在美国开展临床研究，当年外部采购金额较大；2019 年，BEM-014 取得国内 III 期临床批件，并于当年启动临床试验，因此当年采购金额较大。

(2) 2017 年度，公司外部研发服务采购金额较大，主要系 2017 年谊生泰开展 IV 期临床试验和上市后研究项目采购临床试验服务所致。

(3) 2018 年度公司外部研发服务采购金额同比下降 53.79%，主要系 2018 年度 BEM-014 项目发生金额较小。

(4) 2019 年度公司外部研发服务采购金额同比增加 422.33%，主要系 2019 年 1 月公司收到国家药品监督管理局签发的《临床试验通知书》，许可公司开展贝那鲁肽注射液肥胖适应症产品 III 期临床试验。该临床试验于 2019 年度产生外部研发服务费 2,444.86 万元，使得当期整体的外部研发服务采购金额增长较快。

综上，公司根据各研发项目实际推进进度情况和业务需求进行外部研发服务采购，报告期各期公司外部研发服务采购金额波动与公司主要产品及在研产品的研发进度和所处阶段密切相关，具有合理性。

(三) 按产品管线分别说明对应的外部研发服务商及其提供的服务内容、报告期各期采购金额，并说明采购金额与其研发阶段的匹配性、研发服务采购金额的公允性

1、按产品管线分别说明对应的外部研发服务商及其提供的服务内容、报告期各期采购金额

2016年12月，公司获批上市了中国糖尿病领域内的第一个创新药—贝那鲁肽注射液（商品名谊生泰），谊生泰上市后公司进行了产品IV期临床试验和上市后研究。公司长期以来坚持自主研发，现已形成层次丰富的产品管线，在研产品中已进行较大研发投入的项目主要是贝那鲁肽注射液肥胖适应症研究项目（中美）和贝那鲁肽注射液IV期临床试验。公司产品管线对应的主要外部研发服务商及其提供的服务内容、报告期各期采购金额具体如下表所示：

单位：万元

产品/研发管线	主要研发服务商	服务内容	2019年度	2018年度	2017年度
贝那鲁肽注射液（谊生泰）IV期临床试验	翰博瑞强（上海）医药科技有限公司	委托临床研究	-	2.54	271.24
	北京诺为力创医药科技发展有限公司	CRC（临床协调员）服务	-	82.33	54.89
	润东医药研发（上海）有限公司	研究中心筛选及启动、临床试验监查、医学监查、数据收集及统计分析、报告撰写等服务	586.29	-	-
	上海首嘉医学临床研究有限公司	CRC（临床协调员）服务	163.52	-	-
小计			749.81	84.87	326.13
贝那鲁肽注射液（谊生泰）上市后研究	嘉兴太美医疗科技有限公司	贝那鲁肽重点监测研究服务、药物警戒管理系统服务	-	6.85	125.65
	上海优米泰医疗科技有限公司	一次性注射笔合作	-	64.15	-
	中国医学科学院阜外医院	科研项目合作	-	60.00	-
	复旦大学附属中山医院	科研项目合作研究	18.87	31.90	-
	北京医普科诺科技有限公司	数据管理和统计分析服务	34.56	-	-
小计			53.43	162.90	125.65
贝那鲁肽注射液肥胖适应症研究 BEM-014（美）	Covance Clinical Research Unit, Inc.	提供技术服务：研究中心筛选&启动、临床试验监查、医学监查、数据收集及统计分析、报告撰写等	-	-	477.25
	科文斯医药研发（上海）有限公司	提供技术服务：研究中心筛选&启动、临床试验监查、医学监查、数据收集&统计分析、报告撰写等	-	-	5.29
	Alavamda Regulatory and Drug Development Consulting, Inc.	BEM-014 美国临床研究许可申请服务	-	-	27.23
小计			-	-	509.77
贝那鲁肽注射液肥胖适应症研究 BEM-014（中）	精鼎医药研究开发（上海）有限公司	临床III期提供技术服务：研究中心筛选&启动、伦理/遗传办递交、研究中心监查、材料准备等	1,244.51	-	-
	北京联斯达医药科技发展有限公司	临床III期提供技术服务：研究中心现场支持：受试者入组、检查、访视、数据录入等	383.37	-	-

产品/研发管线	主要研发服务商	服务内容	2019年度	2018年度	2017年度
	北京医普科诺科技有限公司	临床 III 期提供技术服务：数据库搭建、数据整理与分析	167.79	-	-
	康泰伦特（上海）商贸有限公司	CRO 药品管理	151.73	-	-
小计			1,947.40	-	-
单克隆抗体项目（BEM-015）	苏州闻天医药科技有限公司	凝血因子 FXLA 小分子抑制剂开发研究	-	-	66.04
	上海药明康德新药开发有限公司	受试药物在猴子血栓模型中的抗凝血药效研究	-	96.40	-
小计			-	96.40	66.04

2、公司外部研发服务采购金额与产品管线研发阶段的匹配性

报告期内，公司外部研发服务采购金额与主要各研发管线的研发阶段相匹配，具体如下：

（1）贝那鲁肽注射液（谊生泰）IV 期临床试验和上市后研究

2016 年 12 月谊生泰获批上市后，公司便开展谊生泰的 IV 期临床研究。目前已启动一项全国多中心随机对照的临床研究，主要目的为考察谊生泰与临床广泛应用的预混胰岛素在血糖控制、减轻体重、低血糖反应等方面的优劣。润东医药研发（上海）有限公司为该项目的主要 CRO 供应商。截至 2019 年 12 月 31 日，临床试验已启动 26 家研究中心，入组 115 例受试者。

同时，谊生泰上市后研究也在持续进行，包括贝那鲁肽注射液新规格制备项目、贝那鲁肽注射液药品重点监测项目等。

（2）贝那鲁肽注射液肥胖适应症研究 BEM-014（美）

公司于 2016 年度获得美国 FDA 关于贝那鲁肽肥胖适应症产品临床 I 期研究许可，正式启动减重适应症美国临床研究项目，分别委托 Covance Clinical Research Unit, Inc.、科文斯医药研发（上海）有限公司和 Alavamda Regulatory and Drug Development Consulting, Inc. 进行相关研究方案的准备、实施和备案等工作。

（3）贝那鲁肽注射液肥胖适应症研究 BEM-014（中）

公司于 2019 年 1 月收到国家药品监督管理局签发的《临床试验通知书》，并于当年开展贝那鲁肽肥胖适应症产品 BEM-014 的 III 期临床试验，因此公司当年此项目采购外部研发服务支出较大。

(4) 单克隆抗体项目 (BEM-015)

单克隆抗体项目是公司自主研发的一种新型抗血栓单克隆抗体药物。公司于 2014 年开展此项目，开展了动物模型试验。现公司已获得候选新分子，并对已获得抗体序列效应片段进行专利保护。

(5) 其他研发管线

除了上述主要的支出项目外，公司还有较多临床前在研产品，但总体来看，支出金额较小。

综上，根据上述研发项目进度以及外部研发服务商及其提供的服务内容、报告期内采购金额、服务提供情况等可以发现，公司从外部研发服务商采购的服务主要系临床研究阶段的相关试验研究服务，符合公司业务特点和行业规律，采购外部研发服务的金额与其研发阶段具有匹配性。

3、研发服务采购金额的公允性

公司采购的外部研发服务主要是临床试验服务、动物试验服务、检测服务、专利代理服务，相关的研发服务市场活跃。同时，公司采购的定制化研发服务较少，标准化研发服务询价难度较低。

公司建立了完善的采购制度。一般情况下，物流部采购服务时，需要根据标的金额的大小选取至少 2-3 家供应商进行比选。比选前物流部需对参与比选的供应商的基本情况进行调查，包括供应商主体资格、经营能力、履约能力、资信情况、售后服务等。对于部分特殊业务供应商不具备比选条件的，经办人应在合同会签时需进行详细的情况说明，并由公司指定人员进行议价。公司有效的采购流程内部控制为公司研发服务采购的公允性提供了有力保障。

(四) 说明报告期内变更过外部研发服务供应商的研发管线、变更的原因，报告期内发行人外部研发服务前五大供应商变动较大的原因，频繁变更研发服务供应商是否会对产品研发造成不利影响

1、说明报告期内变更过外部研发服务供应商的研发管线、变更的原因

报告期内，公司变更过外部研发服务供应商的研发管线、变更的原因具体如下：

研发管线	变更前研发服务商	变更后研发服务商	变更原因
贝那鲁肽注射液（谊生泰）IV期临床试验	翰博瑞强（上海）医药科技有限公司	润东医药研发（上海）有限公司	为了提高沟通效率，保证临床试验的进度与效果，选择与经验更加丰富的 CRO 公司和 SMO 公司合作
	北京诺为力创医药科技发展有限公司	上海首嘉医学临床研究有限公司	

2、公司外部研发服务前五大供应商变动的的原因及其对研发活动的影响

报告期内，公司外部研发服务前五大供应商变动的情况及原因如下：

年度	供应商名称	变动情况	变动原因
2017年度	翰博瑞强（上海）医药科技有限公司	增加	贝那鲁肽注射液 IV 期临床试验项目采购其临床研究服务
	嘉兴太美医疗科技有限公司	增加	此供应商提供临床研究的病例整理、跟进等服务
	苏州闻天医药科技有限公司	增加	凝血因子 XIa 和 XIIa 抑制剂的发现与评价委托其进行凝血因子 FXLA 小分子抑制剂开发研究
	上海南方模式生物科技股份有限公司	增加	此供应商为小鼠饲养服务供应商，公司多个项目向其采购小鼠饲养服务
	科文斯医药研发（上海）有限公司	减少	Covance Clinical Research Unit, Inc 和科文斯医药研发（上海）有限公司属于同一集团，2017 年 Covance Clinical Research Unit, Inc 仍为公司前五大研发服务供应商
	南京金斯瑞生物科技有限公司	减少	此供应商提供单克隆抗体制备服务、GPCR 细胞活性测定，此项服务属于项目前期阶段，合同于 2016 年正常执行完毕
	Alavamda Regulatory and Drug Development Consulting, Inc.	减少	属于公司较为稳定供应商，因当期采购金额减少退出前五大供应商
	生工生物工程（上海）股份有限公司	减少	此供应商提供基因合成服务，此项服务属于项目前期阶段，合同于 2016 年正常执行完毕
	澎立生物医药技术（上海）有限公司	减少	新一代抗血栓药物开发项目进行猴动脉血栓模型的药效学评价，该项动物试验已执行完毕
2018年度	上海药明康德新药开发有限公司	增加	属于公司较为稳定供应商，因当期单克隆抗体项目（BEM-015）采购金额增加加入前五大供应商
	北京诺为力创医药科技发展有限公司	增加	为贝那鲁肽注射液 IV 期临床试验项目提供 CRC 服务
	上海优米泰医疗科技有限公司	增加	本期提供了一次性注射笔研发服务
	中国医学科学院阜外医院	增加	公司与该医院开展合作研发项目
	CPA Global Limited	增加	此供应商提供国外专利代理服务
	Covance Clinical Research Unit Inc.	减少	此供应商与公司仍处于合作关系
	翰博瑞强（上海）医药科技有限公司	减少	为了提高沟通效率，保证临床试验的进度与效果，选择与经验更加丰富的 CRO 公司和 SMO 公司合作
	嘉兴太美医疗科技有限公司	减少	此供应商与公司仍处于合作关系

年度	供应商名称	变动情况	变动原因
	苏州闻天医药科技有限公司	减少	凝血因子 FXLA 小分子抑制剂开发研究，合同正常执行完毕
	上海南方模式生物科技股份有限公司	减少	2018 年公司进行的小鼠试验减少，该供应商与公司仍处于合作关系
2019 年度	精鼎医药研究开发（上海）有限公司	增加	贝那鲁肽注射液肥胖适应症研究项目采购临床试验服务
	润东医药研发（上海）有限公司	增加	为了提高沟通效率，保证临床试验的进度与效果，选择与经验更加丰富的 CRO 公司和 SMO 公司合作
	上海首嘉医学临床研究有限公司	增加	为了提高沟通效率，保证临床试验的进度与效果，选择与经验更加丰富的 CRO 公司和 SMO 公司合作
	北京联斯达医药科技发展有限公司	增加	贝那鲁肽注射液肥胖适应症研究项目临床试验配套服务
	北京医普科诺科技有限公司	增加	贝那鲁肽注射液肥胖适应症研究项目临床试验配套服务和数据库服务采购
	康泰伦特(上海)商贸有限公司	增加	贝那鲁肽注射液肥胖适应症研究项目采购药品管理服务
	上海药明康德新药开发有限公司	减少	抗凝血因子项目已完成相关动物试验，部分项目仍在执行中，与公司仍处于合作关系
	北京诺为力创医药科技发展有限公司	减少	为了提高沟通效率，保证临床试验的进度与效果，选择与经验更加丰富的 CRO 公司和 SMO 公司合作
	上海优米泰医疗科技有限公司	减少	一次性注射笔研发基本完成，2019 年向该供应商采购金额减小
	中国医学科学院阜外医院	减少	公司与该医疗机构合作研发支出减少，现仍处于合作研发关系
	CPA Global Limited	减少	公司 2019 年向该公司采购金额大于 2018 年，因 2019 年公司总体外购研发服务金额大幅增加，因此该供应商不是公司 2019 年前五大外部研发服务供应商

新药研发涉及临床前研究和各类临床研究等多种类型，发行人通过将部分研究内容向专业第三方分包以提升研发效率，保证研究质量。公司各个研发管线的研究项目涉及临床前和临床研究的多个不同阶段，而不同供应商所擅长的专业和领域也各有不同。因此，报告期内，公司外部研发服务前五大供应商变动主要系各年度公司不同研发项目的进度不同，且发行人根据不同供应商的专长和报价遴选所致。

综上所述，公司未发生频繁变更供应商的情况，研发服务供应商的正常更换不会对产品研发造成不利影响。

（五）说明采购外部研发服务的会计处理

公司与外部研发服务供应商签订合同后，若预付部分款项给研发服务供应商，因供应商尚未提供服务，公司先将预付款项计入预付账款，期末按照与供应商确认的合同履约进度为基础确认服务费用。同时，冲减预付账款，不足部

分确认为应付账款。对于符合资本化条件的研发支出，按照公司会计政策予以资本化。

二、中介机构核查

（一）请申报会计师核查 10.1 事项，并发表明确意见

1、申报会计师核查程序

（1）了解与原材料采购、存放、领用和核算相关的关键内部控制，评价这些控制的设计，确定其是否得到执行，并测试相关内部控制的运行有效性。

（2）实施分析性程序，比较各期主要原材料采购数量和金额的变动情况、采购与耗用比、原材料投入与产品产出比例等，分析其合理性。

（3）抽取样本核查主要供应商的采购合同、采购订单、采购发票、付款凭证等原始单据。

（4）实施存货监盘程序，检查各期期末存货的数量、状态和存放管理情况。

（5）获取并复核材料耗用汇总表、领料单，检查生产活动和研发活动领用的原材料是否进行了正确的归集和分配。

（6）实施截止测试，对资产负债表日前后的原材料入库、领用明细账与材料入库单、领料单等进行双向核对，检查是否存在跨期情况。

（7）检查各期能源采购情况，分析能源耗用是否与实际产量相配比。

（8）对报告期内各期主要供应商进行走访，并对交易金额及往来余额进行函证。

2、申报会计师核查意见

经核查，申报会计师认为：报告期内公司研发用原材料与生产用原材料存在种类上的差异，公司对研发用原材料与生产用原材料单独采购、存放、领用、核算，报告期各期采购的研发用原材料、生产用原材料金额及期末余额真实、合理；报告期各期采购的主要原材料已消化；报告期各期发行人原材料采购和能源消耗金额波动具备合理性，报告期内原材料采购与产量具有一定的相关性，能源消耗与产量的相关性不高。

（二）请申报会计师核查 10.2 事项，并发表明确意见

1、申报会计师核查程序

（1）了解与研发支出相关的关键内部控制，评价这些控制的设计，确定其是否得到执行，并测试相关内部控制的运行有效性。

（2）获取并查阅公司研发项目的立项报告，了解报告期内各研发项目投入情况、研发进展、成果等。

（3）了解研发费用归集和核算方法，获取并检查研发费用及各研发项目的明细台账，复核公司的研发费用的归集对象是否与研发项目对应，并对研发费用进行整体分析性复核。

（4）针对临床试验费等支出，查阅明细账及访谈相关人员，了解临床试验费的归集内容、费用的主要用途、合作单位、合作模式、结算政策及行业惯例情况；抽查与研发支出相关的大额合同、发票、付款单据、成果资料等支持性文件进行分析复核，并重新测算账面入账费用金额是否与合同执行情况一致，检查研究费用入账依据是否充分、金额是否准确。

（5）对报告期内重要研发供应商进行走访，并函证相关交易额及往来余额。

2、申报会计师核查意见

经核查，申报会计师认为：招股说明书中各年确认的研发费用-试验费用均小于每年采购的外部研发服务金额主要系科目涵盖范围不同；报告期内公司外部研发服务采购金额波动符合公司实际情况，具有合理性；其采购金额与其研发阶段相匹配，采购金额公允；公司不存在频繁变更研发服务供应商的情况；采购外部研发服务的会计处理符合《企业会计准则》的规定。

四、关于公司治理与独立性

问题 11. 关于柏诺生物

子问题 11.1

招股说明书和申报材料显示，柏诺生物是由发行人实际控制人控股的企业，柏科生物为柏诺生物全资子公司，主营业务为生物制造各种维生素、酶、氨基酸的研发、生产。

请发行人进一步说明：结合发行人已上市及主要在研产品，以及柏诺生物、柏科生物的主要产品和技术、主要财务指标、经营范围，说明关于同业竞争的认定范围、市场定位是否准确，分析是否构成同业竞争。

【回复】

结合发行人已上市及主要在研产品，以及柏诺生物、柏科生物的主要产品和技术、主要财务指标、经营范围，说明关于同业竞争的认定范围、市场定位是否准确，分析是否构成同业竞争。

1、柏诺生物与发行人的同业竞争情况

(1) 柏诺生物基本工商信息情况

名称	上海柏诺生物工程有限公司
统一社会信用代码	91310115088505344D
法定代表人	桑会庆
公司类型	有限责任公司
住所	中国（上海）自由贸易试验区芳春路 400 号 1 幢 301-333 室
注册资本	5,000 万元人民币
营业期限	2014 年 3 月 11 日至 2064 年 3 月 10 日
经营范围	生物制品的研发，食品添加剂、饲料添加剂、化工产品（除危险化学品、监控化学品、民用爆炸物品、易制毒化学品）的开发、销售。【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】
股东	桑会庆（39%）、上海仁会生物科技集团有限公司（51%）、左亚军（5%）、易双全（5%）

(2) 主营业务、产品及业务收入

根据柏诺生物提供的说明、销售合同及对柏诺生物实际控制人、执行董事、

总经理桑会庆的访谈，柏诺生物与发行人的主营业务、主要产品的区别如下：

公司名称	发行人	柏诺生物
主营业务	内分泌、心血管和肿瘤等重大疾病领域的创新生物技术药物研发、生产和销售	生物研发各种维生素、酶、氨基酸，主要用于食品、食品添加剂和饲料添加剂
主要产品	贝那鲁肽注射液（商品名：谊生泰）	L-色氨酸、维生素 B2（核黄素）
在研产品	BEM-014 超重/肥胖适应症产品等	无
主要技术原理及生产方法	采用基因工程技术生产，核心技术主要包括基因工程串联表达、高密度发酵、定点酶切及水针制剂处方设计筛选等。	大工业发酵生产

根据柏诺生物提供的财务报表（未经审计），报告期内 2017 年、2018 年和 2019 年，柏诺生物营业收入分别约为 0 元、0.71 万元、45.66 万元。柏诺生物主要从事色 L-色氨酸、维生素 B2 的研发，无对外销售。2019 年度收入主要是房租收入。

（3）主要知识产权

根据对柏诺生物执行董事、总经理桑会庆的访谈及查询国家知识产权局商标局网站（<http://wcjs.sbj.cnipa.gov.cn/txnT01.do>）、国家知识产权局中国及多国专利审查信息查询（<http://cpquery.sipo.gov.cn/>）、国家工业和信息化部 ICP/IP 地址/域名信息备案管理系统（<http://beian.miit.gov.cn/state/outPortal/loginPortal.action>），截至目前，柏诺生物未拥有注册商标、授权专利、域名以及著作权权利。

根据对发行人财务负责人的访谈，柏诺生物不存在有偿或无偿使用发行人注册商标、授权专利及域名的情形。

综上，柏诺生物与发行人在知识产权方面不存在交叉或重合的情形。

（4）主要资产

根据柏诺生物提供的资料，截至报告期末柏诺生物的主要固定资产为高效液相色谱仪、50L 发酵系统、热风循环烘箱等。

根据对柏诺生物执行董事、总经理桑会庆的访谈和实地查看，柏诺生物独立享有上述资产的所有权和使用权，不存在与发行人混用资产的情形。

（5）主要客户及供应商

根据对柏诺生物执行董事、总经理桑会庆的访谈以及柏诺生物提供的财务

报表、房屋租赁合同，柏诺生物报告期内的客户为上海优米泰医疗科技有限公司、上海高达资产管理有限公司。

根据对柏诺生物执行董事、总经理桑会庆的访谈以及柏诺生物提供的财务报表，主要采购合同，柏诺生物报告期内的前五大供应商情况如下：

序号	2017年	2018年	2019年
1	上海仁会生物制药股份有限公司	上海仁会生物制药股份有限公司	上海仁会生物制药股份有限公司（注）
2	上海国际医学园区管理有限公司	上海国际医学园区管理有限公司	上海冬翼光电有限公司
3	上海剑青餐饮管理有限公司	上海剑青餐饮管理有限公司	上海国际医学园区管理有限公司
4	国药集团化学试剂有限公司	上海柏烁生物科技有限公司	上海剑青餐饮管理有限公司
5	中国联合网络通信有限公司上海市分公司	橙志（上海）环保技术有限公司	国药集团化学试剂有限公司

注：2017-2019年度发行人向柏诺生物提供房屋租赁，因此发行人为其报告期内主要供应商之一。

综上，柏诺生物与发行人在报告期内不存在重要客户、供应商重合的情形。

（6）销售渠道及模式

根据对柏诺生物执行董事、总经理桑会庆的访谈以及主要客户明细核查，柏诺生物主要为研发，并提供给柏科生物使用，无产品销售情形，不存在依赖发行人经销商进行销售的情形。

综上，柏诺生物与发行人的销售渠道不存在重合的情形。

（7）与发行人是否存在资金往来

根据发行人、柏诺生物提供的财务报表以及对发行人财务负责人的访谈，报告期内发行人将房产出租给柏诺生物，除房屋租金结算外，发行人与柏诺生物之间不存在资金往来。

（8）关于避免同业竞争的承诺

柏诺生物已经出具《关于避免同业竞争的承诺函》，承诺：“1.在本承诺函签署之日，本公司及本公司控制的企业均未以任何方式直接或间接经营与发行人及其下属子公司经营的业务构成竞争或可能构成竞争的业务，也未参与投资任何与发行人及其下属子公司经营的业务构成竞争或可能构成竞争的其他企业。2.自本承诺函签署之日起，本公司作为发行人关联方期间，本公司及本公司控

制的企业将不以任何方式直接或间接经营与发行人及其下属子公司经营的业务构成竞争或可能构成竞争的业务，也不参与投资任何与发行人及其下属子公司经营的业务构成竞争或可能构成竞争的其他企业。3.自本承诺函签署之日起，本公司作为发行人关联方期间，若本公司及本公司控制的企业进一步拓展业务范围，本公司及本公司控制的企业将不与发行人及其下属子公司拓展后的业务相竞争；若与发行人及其下属子公司拓展后的业务产生竞争，则本公司及本公司控制的企业将以停止经营相竞争的业务的方式，或者将相竞争的业务纳入到发行人经营的方式，或者将相竞争的业务转让给无关联关系的第三方的方式避免同业竞争。4.本公司承诺，如果本公司违反上述声明与承诺并造成发行人经济损失的，本公司将赔偿发行人因此受到的全部损失”。

2、柏科生物与发行人的同业竞争情况

(1) 柏科生物基本工商信息

名称	山东柏科生物工程有限公司
统一社会信用代码	91370883326186415K
法定代表人	桑会庆
公司类型	有限责任公司
住所	邹城市太平镇华鲁路 88 号
注册资本	5,000 万元人民币
营业期限	2014 年 12 月 8 日至无固定期限
经营范围	饲料添加剂生产销售；食品添加剂的生产销售；化学药品原料药、辅料及中间体的加工、制造、销售；生物技术开发、咨询服务。（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）
股东	上海柏诺生物工程有限公司（持股 100%）

(2) 主营业务、产品及业务收入

根据柏科生物提供的采购、销售合同及对其实际控制人、执行董事桑会庆的访谈，柏科生物与发行人的主营业务、主要产品的区别如下：

公司名称	发行人	柏科生物
主营业务	内分泌、心血管和肿瘤等重大疾病领域的创新生物技术药物研发、生产和销售。	制造各种维生素、酶、氨基酸，主要用于食品、食品添加剂和饲料添加剂
主要产品	贝那鲁肽注射液（商品名：谊生泰）	L-色氨酸、维生素 B2（核黄素）
在研产品	BEM-014 超重/肥胖适应症产品等	无

公司名称	发行人	柏科生物
主要技术原理及生产方法	采用基因工程技术生产，核心技术主要包括基因工程串联表达、高密度发酵、定点酶切及水针制剂处方设计筛选等。	大工业发酵生产

根据柏科生物提供的财务报表（未经审计），报告期内 2017 年、2018 年和 2019 年，柏科生物营业收入分别约为 379.36 万元、242.26 万元、7.26 万元。

（3）主要知识产权

根据对柏科生物实际控制人、执行董事桑会庆的访谈及查询国家知识产权局商标局网站（<http://wcjs.sbj.cnipa.gov.cn/txnT01.do>）、国家知识产权局中国及多国专利审查信息查询（<http://cpquery.sipo.gov.cn/>）、国家工业和信息化部 ICP/IP 地址/域名信息备案管理系统（<http://beian.miit.gov.cn/state/outPortal/loginPortal.action>），截至目前，柏科生物未拥有注册商标、授权专利、域名以及著作权相关证书。

根据对发行人财务负责人的访谈，柏科生物不存在有偿或无偿使用发行人注册商标、授权专利及域名的情形。

综上，柏科生物与发行人在知识产权方面不存在交叉或重合的情形。

（4）主要资产

根据柏科生物提供的资料，截至报告期末，柏科生物的主要固定资产为双效蒸发器、尾气处理系统、防爆吸尘器等。

根据对柏科生物实际控制人、执行董事桑会庆的访谈，柏科生物独立享有上述资产的所有权和使用权，不存在与发行人混用资产的情形。

（5）主要客户及供应商

根据对柏科生物实际控制人、执行董事桑会庆的访谈以及柏科生物提供的财务报表、主要经营合同，柏科生物报告期内的前五大客户情况如下：

序号	2017 年	2018 年	2019 年
1	广州海程药业有限公司	潍坊臻诺信达生物科技有限公司	潍坊臻诺信达生物科技有限公司
2	广州海得生物科技有限公司	苏州尚马化工科技有限公司	-
3	潍坊臻诺信达生物科技有限公司	山东鲁抗生物工程有限公司	-

序号	2017年	2018年	2019年
4	山东鲁抗生物制造有限公司	河北艾瑞诺化工建材有限公司	-
5	-	河南育成林活性炭有限公司	-

根据对柏科生物实际控制人、执行董事桑会庆的访谈以及柏科生物提供的财务报表、主要经营合同，柏科生物报告期内的前五大供应商情况如下：

序号	2017年	2018年	2019年
1	山东鲁抗生物制造有限公司	江苏保瑞工业水处理有限公司	山东立信国际货运代理有限公司
2	山东鲁抗中和环保科技有限公司	曲阜远大集团工程有限公司	-
3	西王药业有限公司	济宁市尚文防腐设备有限公司	-
4	济宁市圣聚化工有限公司	山东鲁抗生物制造有限公司	-
5	山东裕基新材料有限公司	山东鲁抗医药装备有限公司	-

综上，柏科生物与发行人在报告期内不存在重要客户、供应商重合的情形。

(6) 销售渠道及模式

根据对柏科生物实际控制人、执行董事桑会庆的访谈，柏科生物的销售渠道为独立进行自主销售，不存在依赖发行人经销商进行销售的情形。

柏科生物与发行人的销售渠道不存在重合的情形。

(7) 与发行人是否存在资金往来

根据发行人、柏科生物提供的财务报表以及对发行人财务负责人的访谈，报告期内发行人与柏科生物之间不存在资金往来。

(8) 关于避免同业竞争的承诺

柏科生物已经出具《关于避免同业竞争的承诺函》，承诺：“1.在本承诺函签署之日，本公司及本公司控制的企业均未以任何方式直接或间接经营与发行人及其下属子公司经营的业务构成竞争或可能构成竞争的业务，也未参与投资任何与发行人及其下属子公司经营的业务构成竞争或可能构成竞争的其他企业。2.自本承诺函签署之日起，本公司作为发行人关联方期间，本公司及本公司控制的企业将不以任何方式直接或间接经营与发行人及其下属子公司经营的业务构成竞争或可能构成竞争的业务，也不参与投资任何与发行人及其下属子公司

经营的业务构成竞争或可能构成竞争的其他企业。3.自本承诺函签署之日起，本公司作为发行人关联方期间，若本公司及本公司控制的企业进一步拓展业务范围，本公司及本公司控制的企业将不与发行人及其下属子公司拓展后的业务相竞争；若与发行人及其下属子公司拓展后的业务产生竞争，则本公司及本公司控制的企业将以停止经营相竞争的业务的方式，或者将相竞争的业务纳入到发行人经营的方式，或者将相竞争的业务转让给无关联关系的第三方的方式避免同业竞争。4.本公司承诺，如果本公司违反上述声明与承诺并造成发行人经济损失的，本公司将赔偿发行人因此受到的全部损失”。

综上，发行人、保荐机构和发行人律师对是否存在同业竞争的认定遵循实质重于形式的原则，从相关企业的经营范围、主营业务、主要产品、业务收入、主要资产、主要客户及供应商、销售采购渠道、与发行人资金往来等多方面予以分析，未简单依据经营范围或仅以经营区域、细分产品/服务、细分市场对同业竞争作出判断。因此，发行人、保荐机构和发行人律师认为对发行人关于同业竞争的认定范围认定和市场定位准确，柏诺生物、柏科生物与发行人不构成同业竞争。

子问题 11.2

公开信息显示，2019年12月，柏诺生物、桑庆会被法院限制高消费。

请发行人说明：（1）被限制高消费的原因，涉及诉讼情况，实际控制人是否有较大债务或潜在纠纷，是否存在被列为失信人员或限制消费的情况，是否影响发行人资金获取能力及流动性；

（2）说明实际控制人、控股股东和发行人涉及的其他诉讼或纠纷情况，以及对发行人生产经营的影响，对实际控制人、控股股东持有的发行人股权、控制权稳定性的影响。

请保荐机构、发行人律师全面核查实际控制人控制的企业，并对是否存在同业竞争发表明确意见。

【回复】

一、发行人说明

(一) 被限制高消费的原因，涉及诉讼情况，实际控制人是否有较大债务或潜在纠纷，是否存在被列为失信人员或限制消费的情况，是否影响发行人资金获取能力及流动性

1、被限制高消费的原因，涉及诉讼情况

2014年12月，柏诺生物与无锡荣丰生物工程有限公司签订《加工定作合同》，柏诺生物向无锡荣丰生物工程有限公司采购三效内循环连续蒸发结晶器，货款200万元。后双方因20万元尾款的支付产生争议。

2019年4月，无锡荣丰生物工程有限公司作为申请人，就其与柏诺生物的合同纠纷向无锡仲裁委员会提起仲裁。

2019年8月1日，无锡仲裁委员会出具《裁决书》（[2019]锡仲裁字第152号），裁决柏诺生物在收到裁决书之日起十日内支付尾款20万元，并支付逾期付款利息。柏诺生物未能及时履行生效裁决内容。

2019年12月9日，上海市第一中级人民法院作出《限制消费令》（[2019]沪01执1653号），决定因柏诺生物未能及时履行生效裁决，对柏诺生物及其法定代表人桑会庆限制消费。

根据柏诺生物提供的财务支付凭证，柏诺生物已于2019年12月19日完成仲裁裁决的给付义务。

2019年12月27日，上海市第一中级人民法院出具《执行结案通知书》（（2019）沪01执1653号），确认上海柏诺生物工程有限公司已经履行了全部义务，案件于2019年12月27日执行完毕。

根据《最高人民法院关于限制被执行人高消费的若干规定》第九条“……被执行人履行完毕生效法律文书确定的义务的，人民法院应当在本规定第六条通知或者公告的范围内及时以通知或者公告解除限制消费令”的规定，案件执行完毕后，柏诺生物及桑会庆的限制高消费情形已经不再存在。

2、实际控制人是否有较大债务或潜在纠纷，是否存在被列为失信人员或限制消费的情况

根据发行人实际控制人的《个人信用报告》及其出具说明，发行人实际控制人桑会庆除为发行人向银行贷款提供担保责任外，不存在其他重大还款责任信息。

截至目前，发行人实际控制人存在对家族成员的债务，主要系其向家族成员借款，并将相应款项借给发行人，用于支持发行人经营发展，属于家族成员间的互相支持。根据相关说明，上述借款均为债权债务关系，不存在委托持股、代持等特殊利益安排。借款目的主要是为支持发行人日常经营，未约定具体还款期限，可在资金充裕时随时还款，双方不存在任何争议纠纷。除上述情形外，截至目前，发行人实际控制人对外不存在较大债务或潜在纠纷。

根据对发行人实际控制人的访谈，并查询中国裁判文书网（<http://wenshu.court.gov.cn>）、中国执行信息公开网（综合被执行人）（<http://zxgk.court.gov.cn/zhzxgk/>）、中国执行信息公开网（失信被执行人）（<http://zxgk.court.gov.cn/shixin/>）、中国执行信息公开网（限制消费人员）（<http://zxgk.court.gov.cn/xgl/>），截至目前发行人实际控制人桑会庆未被列为失信人员或被限制消费。

根据发行人实际控制人桑会庆出具的《关于合法合规情况的承诺函》，其承诺“最近三年内始终遵守国家及地方有关法律、法规和规范性文件，不存在因违反国家及地方法律、法规和规范性文件而受到过行政处罚、刑事处罚、或者涉及与经济纠纷有关的重大民事诉讼或者仲裁”。

3、是否影响发行人资金获取能力及流动性

根据发行人提供的银行贷款合同以及授信合同，截至目前，发行人正在履行的银行贷款及授信如下：

1) 银行贷款

序号	借款人	借款银行	实际借款余额（万元）	借款实际期限
1	仁会生物	上海浦东发展银行股份有限公司南汇支行	500.00	2019.08.07-2020.08.06
			1,300.00	2019.7.11-2020.7.7

序号	借款人	借款银行	实际借款余额（万元）	借款实际期限
2	仁会生物	宁波银行股份有限公司上海分行	500.00	2018.06.14-2020.06.15
			2,000.00	2018.06.14-2020.12.15
			2,000.00	2018.06.14-2021.5.15
			532.28	2019.06.21-2020.06.21
			1,431.54	2019.07.04-2020.07.03
			362.08	2019.07.26-2020.07.26
			174.10	2019.08.05-2020.08.05
			447.51	2020.04.03-2021.04.03
			65.04	2020.04.17-2021.04.16
			450.90	2020.04.24-2021.04.24
3	仁会生物	交通银行股份有限公司上海 新区支行	500.00	2019.06.14-2020.06.12
			500.00	2019.08.22-2020.08.14
			276.11	2019.11.22-2020.05.14
			723.89	2019.11.26-2020.05.25
4	仁会生物	南京银行股份有限公司上海 分行	1,800.00	2019.12.17-2020.12.11
			200.00	2019.12.27-2020.12.25
			1,000.00[注]	2020.04.24-2021.04.23
5	仁会生物	浦发硅谷银行有限公司	3,000.00	2020.02.28-2020.08.28

注：本笔贷款系发行人实际控制人通过南京银行股份有限公司上海分行委托贷款给发行人。

2) 银行授信

截至目前，发行人正在履行的银行授信情况参见“子问题 21.1”之“（一）截至到本问询回复，发行人在各大银行的具体授信额度、已借款金额、借款期限、剩余额度情况，是否足以覆盖发行人未来一年的日常运营资金”。

根据对仁会生物财务负责人的访谈，截至 2020 年 3 月底，仁会生物账面可供支配的资金约为 4,000 万元，不存在资金流动性困难的情形。

综上，发行人实际控制人桑会庆曾被作出限制高消费的情形在发行人本次发行上市申报前已经解除。截至目前，桑会庆不存在较大债务或潜在纠纷，不存在被列为失信人员或限制消费的情况，未发生因实际控制人的诉讼、债务、纠纷等影响发行人资金获取能力及流动性的情形。

(二) 说明实际控制人、控股股东和发行人涉及的其他诉讼或纠纷情况，以及对发行人生产经营的影响，对实际控制人、控股股东持有的发行人股权、控制权稳定性的影响

1、实际控制人、控股股东和发行人涉及的其他诉讼或纠纷情况

根据发行人提供的资料并经检索中国裁判文书网、中国执行信息公开网、全国法院被执行人信息查询系统、信用中国、人民法院公告网，报告期内，发行人、实际控制人及控股股东涉及的诉讼、仲裁情况如下：

(1) 发行人报告期内涉及的诉讼、仲裁情况

序号	原告/上诉人/申请人	被告/被上诉人/被申请人	第三人	案由	法院/仲裁机构	裁判文书编号	标的金额(元)	结果
1	上海徐来汽车租赁有限公司	上海随行商务信息咨询有限公司	仁会生物	合同纠纷	上海市浦东新区人民法院	(2017)沪0115民初56264号	93,500	一审支持原告诉讼请求
2	上海随行商务信息咨询有限公司	上海徐来汽车租赁有限公司			上海市第一中级人民法院	(2018)沪01民终1788号		二审驳回上诉，维持原判
3	蔡新鹤	仁会生物	无	劳动纠纷	上海市浦东新区人民法院	(2019)沪0115民初20388号	4,005	一审驳回原告诉讼请求
4	蔡新鹤	仁会生物			上海市第一中级人民法院	(2019)沪01民终9953号		二审驳回上诉，维持原判
5	王羿人	仁会生物	无	公司决议撤销纠纷	上海市浦东新区人民法院	(2018)沪0115民初65584号	-	一审驳回原告诉讼请求
6	王羿人	仁会生物	无	公司决议撤销纠纷	上海市第一中级人民法院	(2019)沪01民终5867号	-	二审驳回上诉，维持原判
7	上海致森企业管理咨询有限公司	仁会生物	无	合同纠纷	上海市浦东新区人民法院	(2018)沪0115民初92028号	264,000	调解(已完结)

根据仁会生物的说明并经检索裁判文书网等网站，除上述诉讼外，报告期内，仁会生物不存在其他诉讼或仲裁，也不存在尚未了结或可以预见的将要发生的诉讼或仲裁。

(2) 控股股东报告期内涉及的诉讼、仲裁情况如下：

根据发行人控股股东仁会集团出具的说明、报告期内财务报表，并经检索裁判文书网等网站，仁会集团报告期内不存在诉讼及仲裁的情形。

根据仁会集团出具的《关于合法合规情况的承诺函》，其承诺“本公司最近三年内始终遵守国家及地方有关法律、法规和规范性文件，不存在因违反国家及地方法律、法规和规范性文件而受到过行政处罚、刑事处罚、或者涉及与经济纠纷有关的重大民事诉讼或者仲裁，亦不存在与有关政府部门之间的争议”。

（3）实际控制人报告期内涉及的诉讼、仲裁

根据发行人实际控制人桑会庆出具的说明以及检索裁判文书网，除前述限制消费情况外，其个人以及高达资产与上海东方证券创新投资有限公司在报告期内存在诉讼。

2019年2月26日，上海市黄浦区人民法院出具《民事调解书》（（2018）沪0101民初17219号），同意原告上海东方证券创新投资有限公司与桑会庆、高达资产就证券投资基金交易纠纷进行和解。桑会庆及高达资产向上海东方证券创新投资有限公司支付“高达资产—仁会生物1号私募投资基金”3,000万份基金份额的转让价款等金额合计3,846.88万元及诉讼律师费。

2020年1月13日，桑会庆、高达资产与上海东方证券创新投资有限公司签订《补充协议》，确认纠纷涉及价款等均已全部支付完毕，各方之间不存在任何资金、股票或其他形式的争议纠纷。上海东方证券创新投资有限公司不会以任何方式向桑会庆、高达资产主张任何补偿或赔偿。

综上，根据价款支付银行回单、对上海东方证券创新投资有限公司的访谈、各方签署的补充协议，截至2020年1月13日，上述纠纷已经完结，不存在任何潜在争议。

2、对发行人生产经营的影响，对实际控制人、控股股东持有的发行人股权、控制权稳定性的影响

上述诉讼事项均为发行人或发行人实际控制人控制的其他企业在日常经营中产生的诉讼，对发行人的正常经营不会产生重大不利影响。

自报告期初至今期间，发行人控股股东一直为仁会集团，实际控制人一直为桑会庆，未发生变化。截至目前，发行人控股股东、实际控制人持有的发行人股份未被质押或存在其他权利受到限制以及被作为诉讼争议标的的情形。

综上，截至目前发行人及其实际控制人、控股股东不存在尚未了结的重大诉讼或仲裁，也不存在可以预见的重大诉讼、仲裁，不会对发行人生产经营产生重大影响，也不会对实际控制人、控股股东持有的发行人股权、控制权稳定性产生影响。

二、保荐机构、发行人律师核查

请保荐机构、发行人律师全面核查实际控制人控制的企业，并对是否存在同业竞争发表明确意见。

1、核查程序

保荐机构、发行人律师通过以下方式进行了核查：

1) 查阅柏诺生物和桑会庆被限制高消费的相关资料，包括相关合同、仲裁裁决书等。

2) 查阅柏诺生物履行生效裁决的支付银行回单，确认生效文书义务已经履行。

3) 查阅《执行结案通知书》，确认案件已经执行完毕。

4) 查阅发行人实际控制人的《个人征信报告》、银行流水，确认发行人实际控制人的债务情况。

5) 查阅发行人正在履行的银行贷款以及授信合同，确认发行人资金获取能力。

6) 访谈发行人财务负责人，确认发行人的资金获取能力及流动性。

7) 访谈发行人实际控制人，确认其诉讼、仲裁以及债务、纠纷情况。

8) 查询中国裁判文书网（<http://wenshu.court.gov.cn>）、中国执行信息公开网（综合被执行人）（<http://zxgk.court.gov.cn/zhzxgk/>），确认发行人、发行人控股股东以及实际控制人的的诉讼、仲裁情况。

9) 查阅发行人最新证券持有人名册，确认控股股东、实际控制人情况。

10) 查阅发行人签署的 2020 年度主要经销商合同以及合同履行资料，确认发行人正常生产经营。

- 11) 查阅发行人报告期内涉及的诉讼、仲裁资料，包括判决书、调解书等
- 12) 取得发行人实际控制人桑会庆填写的调查表、承诺函。
- 13) 查阅实际控制人控制企业的营业执照、工商登记资料、工商信息查询报告。
- 14) 查阅实际控制人控制企业的知识产权证书、资产权属证书等。
- 15) 查阅实际控制人控制企业报告期内的财务报表。
- 16) 取得实际控制人控制企业报告期内的主要经营合同。
- 17) 访谈相关企业的负责人。

2、核查过程

(1) 发行人实际控制人控制的企业

截至目前，发行人实际控制人及其配偶控制的企业主要情况如下：

企业名称	注册资本 (万元)	经营期限	与发行人的关联关系	主营业务
上海优米泰医疗科技有限公司	500	2015.04.17至不固定期限	发行人控股股东仁会集团持股51%，实际控制人桑会庆持股48%并担任法定代表人、执行董事；实际控制人外甥女王一帆持股1%；仁会集团的监事张建明担任监事。	笔式注射器、预填充注射笔、电子注射装置、自动注射笔、注射泵等药物皮下传输系统的设计、生产和销售
上海柏诺生物工程公司	5,000	2014.03.11至2064.03.10	发行人控股股东仁会集团持股51%，实际控制人桑会庆持股39%并担任法定代表人、执行董事、总经理；公司董事、总经理、核心技术人员左亚军持股5%。	生物研发各种维生素、酶、氨基酸，主要用于食品、食品添加剂和饲料添加剂
山东柏科生物工程公司	5,000	2014.12.08至不固定期限	上海柏诺生物工程公司持股100%，实际控制人桑会庆担任法定代表人、执行董事。	生物制造各种维生素、酶、氨基酸，主要用于食品、食品添加剂和饲料添加剂
上海仁会生物科技集团有限公司	5,000	2010.12.13至2060.12.12	发行人控股股东；发行人实际控制人桑会庆持股100%	投资管理平台，无实际经营业务
上海高达资产管理有限公司	5,000	2014.09.04至不固定期限	发行人控股股东仁会集团持股99%，实际控制人桑会庆担任法定代表人、执行董事、总经理；实际控制人外甥女王一帆持股1%并担任监事。 公司董事、总经理、核心技术人员左亚军的弟弟左亚兵担任投资经	资产管理、投资管理

企业名称	注册资本 (万元)	经营期限	与发行人的关联关系	主营业务
			理。	
蓬莱金蓬投资管理有限公司	1,000	2010.03.09 至 2040.03.09	发行人实际控制人配偶刘葭持股100%，并担任法定代表人、执行董事、总经理；仁会集团的监事张建明担任监事	以自有资产投资及咨询服务、股权投资、股权投资管理
烟台蓬金矿业投资有限公司	30,000	2010.05.28 至 2040.05.28	发行人实际控制人配偶刘葭通过蓬莱金蓬投资管理有限公司间接持股46.93%，并担任法定代表人、董事长；发行人董事兼总经理左亚军担任董事；仁会集团的监事张建明担任董事、总经理	以自有资产投资及咨询服务、股权投资、股权投资管理
碌曲县拉尔玛矿业有限责任公司	25,000	2011.08.13 至 2031.08.12	烟台蓬金矿业投资有限公司的全资子公司；控股股东仁会集团的监事张建明担任执行董事、法定代表人	矿产品资源勘查（不含国家限制经营项目）采矿、加工、收购、销售
北京莱诺软件技术有限公司	6,000	1999.06.02 至 2019.06.01	实际控制人配偶刘葭持股50%并担任执行董事、法定代表人，实际控制人弟弟桑康乔持股50%。该公司于2002年12月被吊销营业执照	2002年被吊销，早已未实际经营
北京达华永业投资顾问有限公司	100	2001.11.22 至 2021.11.21	实际控制人桑会庆配偶刘葭持股40%，实际控制人弟弟桑康乔配偶李岸持股30%，桑康乔担任执行董事、法定代表人。该公司于2003年10月被吊销营业执照	2003年被吊销，早已未实际经营

(2) 关于同业竞争的核查

1) 发行人所属行业为生物医药行业，发行人的主营业务为内分泌、肿瘤和心血管等重大疾病领域创新生物技术药物的研发、生产以及销售。

鉴于上海仁会生物科技集团有限公司、上海高达资产管理有限公司、北京莱诺软件技术有限公司、蓬莱金蓬投资管理有限公司、烟台蓬金矿业投资有限公司、碌曲县拉尔玛矿业有限责任公司、北京达华永业投资顾问有限公司的经营业务不属于发行人同一行业，与发行人不存在经营范围重合的部分，因此同业竞争核查重点针对正常经营且与公司从事业务有一定相关性的上海优米泰医疗科技有限公司、上海柏诺生物工程有限公司及山东柏科生物工程有限公司。（上海柏诺生物工程有限公司及山东柏科生物工程有限公司与发行人是否存在同业竞争的分析请参见反馈意见问题 11.1 的回复）

2) 上海仁会生物科技集团有限公司等非医药行业关联方的经营情况

序号	企业	主要业务	主要产品	报告期营业收入（万元）		
				2017年	2018年	2019年
1	上海仁会生物科技集团有限公司	投资管理平台，无实际经营业务	-	-	-	-
2	上海高达资产管理有限公司	资产管理、投资管理	-	102.21	38.00	17.28
3	蓬莱金蓬投资管理有限公司	以自有资产投资及咨询服务、股权投资、股权投资管理	-	-	-	-
4	烟台蓬金矿业投资有限公司	以自有资产投资及咨询服务、股权投资、股权投资管理	-	-	-	-
5	碌曲县拉尔玛矿业有限责任公司	矿产品资源勘查（不含国家限制经营项目）采矿、加工、收购、销售	-	-	-	-
6	北京莱诺软件技术有限公司	2002年被吊销，早已未实际经营	-	-	-	-
7	北京达华永业投资顾问有限公司	2003年被吊销，早已未实际经营	-	-	-	-

因此，仁会集团等上述非医药行业关联方与发行人不存在同业竞争。

3) 优米泰与发行人的同业竞争情况

①优米泰基本工商信息

名称	上海优米泰医疗科技有限公司
统一社会信用代码	91310115332602518H
法定代表人	桑会庆
公司类型	有限责任公司
住所	上海市浦东新区紫萍路 908 弄 2 号
注册资本	500 万元人民币
营业期限	2015 年 4 月 17 日至无固定期
经营范围	从事医疗科技领域内的技术开发、技术咨询、技术服务、技术转让，会务服务，展览展示服务，从事货物及技术的进出口业务，从事笔式注射器的生产。【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】
股东	桑会庆持股 48%、仁会集团持股 51%、王一帆持股 1%

②主营业务、产品及业务收入

根据优米泰出具的采购销售合同、对实际控制人、执行董事桑会庆以及优米泰总经理的访谈，优米泰与发行人的主营业务、主要产品的区别如下：

公司名称	仁会生物	优米泰
主营业务	内分泌、心血管和肿瘤等重大疾病领域的创新生物技术药物研发、生产和销售	笔式注射器、预填充注射笔、电子注射装置、自动注射笔、注射泵等药物皮下传输系统的设计、生产和销售
主要产品	自主研发发现与开发的原创新药	笔式注射器
在研产品	BEM-014 超重/肥胖适应症产品等	预填充注射笔、珍固注射笔、双腔卡式瓶注射笔等
主要技术原理及生产方法	采用基因工程技术生产，核心技术主要包括基因工程串联表达、高密度发酵、定点酶切及水针制剂处方设计筛选等	通过螺杆的传动和齿轮的精确切分来实现定量给药。核心技术主要包括：注射记忆结构的设计；隐针结构的设计和传动机构的设计

根据优米泰提供的财务报表（未经审计），报告期内 2017 年、2018 年和 2019 年优米泰营业收入分别约为 165.99 万元、233.39 万元、334.78 万元。

③主要知识产权

根据对优米泰实际控制人、执行董事桑会庆以及优米泰总经理的访谈及查询国家知识产权局商标局网站（<http://wcjs.sbj.cnipa.gov.cn/txnT01.do>）、国家知识产权局中国及多国专利审查信息查询系统（<http://cpquery.sipo.gov.cn/>）、国家工业和信息化部 ICP/IP 地址 / 域名信息备案管理系统（<http://beian.miit.gov.cn/state/outPortal/loginPortal.action>），截至目前，优米泰拥有注册商标如下：

序号	商标	注册证号	类别	有效期限
1	优米泰	37882345	10	2019.12.21-2029.12.20
2	EssPen	19779981	10	2017.06.21-2027.06.20

截至目前，优米泰拥有境内授权专利如下：

序号	类型	专利名称	专利号	专利申请日	取得方式
1	实用新型	带有隐藏注射针头的定量注射笔	2018206632244	2018.05.04	申请

优米泰的专利主要针对其主要产品注射笔的研发和生产，与发行人核心知识产权不存在交叉或相似的情况。

截至目前，优米泰拥有一项域名“umitai-medical.com”。

截至目前，优米泰未拥有著作权相关证书。

根据对发行人财务负责人的访谈，优米泰不存在有偿或无偿使用仁会生物

注册商标、授权专利及域名的情形。

综上，优米泰与仁会生物在知识产权方面不存在交叉或重合的情形。

④主要资产

根据优米泰提供的资料，截至目前，优米泰的主要固定资产为视窗组件模具、内螺纹套模具、笔芯架模具、光纤激光打标机、微量分析天平及打印机等。

根据对优米泰实际控制人、执行董事桑会庆以及优米泰总经理的访谈，优米泰独立享有上述资产的所有权和使用权，不存在与仁会生物混用资产的情形。

⑤主要客户及供应商

根据对优米泰实际控制人、执行董事桑会庆以及优米泰总经理的访谈以及优米泰提供的财务报表、主要经营合同，优米泰报告期内的前五大客户情况如下：

序号	2017年	2018年	2019年
1	上海仁会生物制药股份有限公司	上海仁会生物制药股份有限公司	上海仁会生物制药股份有限公司
2	长春金赛药业股份有限公司	长春金赛药业股份有限公司	Health Path Pharma CO.,Ltd
3	辛海杰	广州玥语健康管理有限公司	吴跃平
4	周建江	哈尔滨欧尊商贸有限公司	广州科希医药科技有限公司
5	-	昆明艾洱生生物科技有限公司	任冬炎

根据对优米泰实际控制人、执行董事桑会庆以及优米泰总经理的访谈以及优米泰提供的财务报表、主要经营合同，优米泰报告期内的前五大供应商情况如下：

序号	2017年	2018年	2019年
1	苏州焕鑫精密模塑有限公司	苏州瀚尔馨塑胶制品有限公司	靖江市锦蓝金属制品有限公司
2	靖江市锦蓝金属制品有限公司	苏州焕鑫精密模塑有限公司	上海柏诺生物工程有限公司
3	无锡东泰镜盒有限公司	靖江市锦蓝金属制品有限公司	苏州焕鑫精密模塑有限公司
4	昆山金宸煌精密机械有限公司	上药医疗器械（上海）有限公司	无锡东泰镜盒有限公司
5	常州龙科计算机科技有限公司	易迪思工业设计顾问（上海）有限公司	苏州瀚尔馨塑胶制品有限公司

综上，优米泰与仁会生物在报告期内不存在重要客户、供应商重合的情形。

⑥销售渠道及模式

根据对优米泰实际控制人、执行董事桑会庆以及优米泰总经理的访谈，优米泰的销售渠道为独立进行自主销售，不存在依赖发行人经销商进行销售的情形。

综上，优米泰与仁会生物的销售渠道不存在重合的情形。

⑦与发行人是否存在资金往来

根据发行人、优米泰之间的注射笔研发、采购合同及相应合同履行资料，并经访谈发行人财务负责人，报告期内优米泰除了与仁会生物有注射笔研发、采购费用结算以外，不存在其他资金往来。

4) 避免同业竞争的承诺

上述实际控制人控制的企业已分别出具《避免同业竞争的承诺函》，承诺：“1.在本承诺函签署之日，本公司及本公司控制的企业均未以任何方式直接或间接经营与发行人及其下属子公司经营的业务构成竞争或可能构成竞争的业务，也未参与投资任何与发行人及其下属子公司经营的业务构成竞争或可能构成竞争的其他企业。2.自本承诺函签署之日起，本公司作为发行人关联方期间，本公司及本公司控制的企业将不以任何方式直接或间接经营与发行人及其下属子公司经营的业务构成竞争或可能构成竞争的业务，也不参与投资任何与发行人及其下属子公司经营的业务构成竞争或可能构成竞争的其他企业。3.自本承诺函签署之日起，本公司作为发行人关联方期间，若本公司及本公司控制的企业进一步拓展业务范围，本公司及本公司控制的企业将不与发行人及其下属子公司拓展后的业务相竞争；若与发行人及其下属子公司拓展后的业务产生竞争，则本公司及本公司控制的企业将以停止经营相竞争的业务的方式，或者将相竞争的业务纳入到发行人经营的方式，或者将相竞争的业务转让给无关联关系的第三方的方式避免同业竞争。4.本公司承诺，如果本公司违反上述声明与承诺并造成发行人经济损失的，本公司将赔偿发行人因此受到的全部损失”。

3、核查结论

经核查，保荐机构、发行人律师认为，从实质重于形式原则出发，并对相关企业的经营范围、主营业务、主要产品、业务收入、资产、客户及供应商、销售采购渠道、与发行人资金往来等多方面进行核查，发行人实际控制人的相关企业，发行人实际控制人控制的其他企业与发行人不存在同业竞争。

问题 12. 关于关联交易

子问题 12.1

根据招股说明书披露，报告期内，公司将其自有房产浦东新区紫萍路 908 弄 2 号的一层及二层出租给关联方柏诺生物、将其承租的浦东新区紫萍路 908 弄 20 号的二层转租给柏诺生物。

请发行人说明：（1）将自有房产出租给关联方，又另行租赁房屋，且将租赁房屋的一部分转租给关联方的原因；（2）上述关联交易的必要性和公允性。

【回复】

一、发行人说明

（一）将自有房产出租给关联方，又另行租赁房屋，且将租赁房屋的一部分转租给关联方的原因

发行人位于浦东新区紫萍路 908 弄 2 号的自有房产（以下简称“2 号楼”）和位于浦东新区紫萍路 908 弄 20 号房产（以下简称“20 号楼”）相关租赁情况如下：

序号	出租方	承租方	租赁房产坐落	租赁期限	日租金 (元/天/平方米)
1	发行人	上海柏诺生物工程有限公司	浦东新区紫萍路 908 弄 2 号（900 平方米）	2015.03.09-2017.03.08	1.30
2				2017.03.09-2019.03.08	1.70
3				2019.03.08-2019.10.24	1.70
4				2019.10.25-2021.10.24	2.60
5				2021.10.25-2022.03.07	2.86
6			浦东新区紫萍路 908 弄 20 号	2019.10.25-2021.10.24	2.60
7				2021.10.25-2023.10.24	2.86

序号	出租方	承租方	租赁房产坐落	租赁期限	日租金 (元/天/平方米)
8			(671.28 平方米)	2023.10.25-2025.10.24	3.15

发行人自 2016 年 10 月起向上海国际医学园区联合发展有限公司承租 20 号楼作为行政办公楼，该房产租赁的具体情况如下：

序号	出租方	承租方	租赁房产坐落	租赁期限	日租金 (元/天/平方米)
1	上海国际医学园区 联合发展有限公司	发行人	浦东新区紫 萍路 908 弄 20 号整栋	2016.10.25-2019.10.24	1.70
2				2019.10.25-2021.10.24	2.60
3				2021.10.25-2023.10.24	2.86
4				2023.10.25-2025.10.24	3.15

发行人将 2 号楼部分区域租赁给关联方上海柏诺生物工程有限公司以及将 20 号楼部分区域转租给上海柏诺生物工程有限公司的原因如下：

发行人于 2015 年 3 月购入 2 号楼房产，2 号楼暂时空置，因此将该房产的部分楼层出租给上海柏诺生物工程有限公司使用，发行人在位于浦东新区紫萍路 916 号的自有房产（简称“916 号房产”）内从事生产经营活动。

随着发行人自身业务和人员扩张，原 916 号房产已无法完全满足发行人的生产经营需要，发行人遂于 2016 年 10 月向上海国际医学园区联合发展有限公司承租 20 号楼房产作为公司主要的行政办公场地。发行人承租 20 号楼后，其办公楼使用空间有一定盈余。

后上海柏诺生物工程有限公司因经营需要向发行人租赁 20 号楼第二层。发行人将 20 号楼第二层按照相同的租金水平出租给上海柏诺生物工程有限公司。经协商，上述安排后来一直维持现状，暂时未作调整。

由上可知，因上述交易发生时间先后的原因造成了发行人先将自有房产出租给关联方，后又另行租赁房屋，且将租赁房屋的一部分转租给关联方的情况。

（二）上述关联交易的必要性和公允性

发行人发生该等关联租赁的相关背景详见第（一）问的回复。

上海柏诺生物工程有限公司选择向发行人租赁相关房产的主要原因如下：上海柏诺生物工程有限公司本计划向上海国际医学园区联合发展有限公司承租

园区内其他位置房产，但因园区房产均为独栋式办公楼，仅承租某栋楼宇中的一层不便于其他楼层的出租及管理，因此，上海柏诺生物工程有限公司向发行人租赁房屋。其中，2015年，发行人将尚未使用的2号楼部分楼层出租给上海柏诺生物工程有限公司使用；后上海柏诺生物工程有限公司原计划向园区单独承租公司暂空置的20号楼2层楼面，但发行人与上海国际医学园区联合发展有限公司就20号楼的整栋续租事宜已报出租方内部审批程序，出租方已无法将20号楼2层楼面单独租赁给上海柏诺生物工程有限公司。因此，上海柏诺生物工程有限公司才向发行人租赁20号楼2层。

因此，发行人根据自身生产经营需要并考虑增加收益保护股东利益进行相关交易，相关交易合理且必要。

通过将上述关联租赁的价格与发行人承租上海国际医学园区联合发展有限公司20号楼的价格进行对比，该等关联租赁价格与园区对外租赁的价格保持一致。发行人与上海柏诺生物工程有限公司在报告期内发生的上述关联交易经发行人董事会、监事会、股东大会等内部决策程序审议确认，独立董事发表了事前认可意见和独立意见，关联租赁的价格公允，不存在发行人向关联方输送利益的情形。

子问题 12.2

根据招股说明书披露，报告期内，公司分别向关联方优米泰、上海焯麦公关策划购买注射笔开发设计服务、笔式注射器和会议服务。

请发行人说明：（1）向上海焯麦购买的会议服务的主要内容，是否存在通过上海焯麦提供商业贿赂的情形；（2）上述关联交易的必要性和公允性。

【回复】

一、发行人说明

（一）向上海焯麦购买的会议服务的主要内容，是否存在通过上海焯麦提供商业贿赂的情形

报告期内发行人与上海焯麦共签订三份合同，上海焯麦提供的服务具体情

况如下：

序号	时间	会议地点	会议主题	服务内容	交易金额 (万元)
1	2018.05	北京会议中心 9 号楼一层第三会议室	白求恩·仁会糖尿病科研基金启动会	组织和安排项目 KV 设计、延展设计、物料制作、会场搭建等事宜	8.19
2	2018.07	青岛银沙滩温德姆至尊酒店	2018 年中国医师协会内分泌代谢科医师年会	组织和安排项目延展设计、物料制作、酒店住宿等事宜	17.88
3	2019.05	-	-	组织和安排项目医学幻灯制作、宣传 DA 设计	13.53

发行人对外采购有着严格完备的流程要求，采购申请由营销部门业务人员发起并逐级上报，经部门经理同意。签订会议服务采购合同需经具体业务人员、业务部门经理、合同经办部门经理、财务经理、分管业务副总经理以及公司总经理进行逐级审批。此外，发行人与上海焯麦关于会议服务的结算有详细的报价明细，该等款项均用于会议的举办和服务，不存在通过上海焯麦提供商业贿赂的情形。

上海焯麦在报告期内的上述会议服务均系发行人学术推广活动过程中向发行人提供的。发行人为防范学术推广活动中的商业贿赂建立了包括《反腐败反贿赂管理制度》、《学术推广行为管理制度》在内的内控制度体系，在管理、生产、采购、销售以及基建工程等生产经营管理活动中防范商业贿赂行为的发生。根据公司相关制度，员工入职和开展工作前，需接受合规培训，告知合规要求；发行人定期组织新入职员工以及市场推广人员进行学术推广合规培训，督促员工学习并掌握国家相关的法律法规和发行人的内部制度文件；学术推广活动的开展需得到销售部各级负责人审批，并由公司进行额度和预算控制；销售人员对学术推广费用进行报销时，需要提供活动相关证明资料以证明该学术推广费用的真实支出以及其支出合理；营销中心和财务部审批人员根据提交的材料和预算对费用进行逐级审核，以确保销售费用支出的准确、合规；公司设有合规专员岗，负责监督营销活动中的合规情况。为进一步规范发行人营销人员在学术推广活动中的行为，强化营销人员的合规意识，发行人与所有营销人员均签署《员工合规承诺书》，要求营销人员在营销活动中不以产品回扣、有偿销售等任何形式提供商业贿赂，不向客户和医务人员赠送各种礼金、有价证券和贵重物品等行为，不向客户和医务人员进行宴请、旅游、娱乐等活动。

发行人严格执行各项内控制度，按照相关法律法规合法开展学术推广活动，不存在通过上海煊麦提供商业贿赂的情形。发行人及其营销人员不存在因商业贿赂而受到政府监管部门处罚的情形，也不存在因商业贿赂行为被立案调查或受到刑事处罚的情形。

（二）上述关联交易的必要性和公允性

1、发行人与优米泰的关联交易

优米泰是一家以笔式注射器、预填充注射笔、电子注射装置、自动注射笔、注射泵等药物皮下传输系统的设计、生产和销售为主营业务的公司，具体情况参见本问询回复“子问题 11.2 请保荐机构、发行人律师全面核查实际控制人控制的企业，并对是否存在同业竞争发表明确意见”。优米泰为国内外生物制药企业提供自我给药系统解决方案，其目前主要产品包括胰岛素注射笔、笔式注射器、固定剂量注射笔、预填充注射笔、预灌封自动注射器、流体泵、贴敷式注射泵等。发行人目前核心产品贝那鲁肽注射液需配合笔式注射器使用，发行人向优米泰购买笔式注射器以及注射笔开发设计服务用于发行人研究贝那鲁肽注射液的给药方案，完善和优化贝那鲁肽注射液给药方式、提高患者在用药过程中的体验。因此，发行人向优米泰购买注射笔开发设计服务、笔式注射器的关联交易具有必要性。

报告期内，发行人与优米泰之间发生的关联交易具体情况如下：

单位：元

关联交易内容	2019 年度	2018 年度	2017 年度
采购笔式注射器	1,982,370.17	976,090.53	1,336,102.57
注射笔设计开发	716,981.14	641,509.42	-

（1）采购笔式注射器

公司向优米泰采购笔式注射器是以年度框架协议加具体订单的方式签订合同，合同中约定了具体的产品型号、数量、单价等内容。公司采购的笔式注射器包括非一次性笔式注射器和一次性笔式注射器，具体采购情况如下：

项目	向发行人销售 不含税单价 (元/支)	向其他主要客户 销售不含税单价 (元/支)	差异率	差异原因
非一次性笔式注射器：				

2019年	57.43	45.32	-21%	发行人采购的产品包装要求更高（含皮质笔盒、说明书、保修卡、彩包装等）、定制结构更复杂
2018年	56.03	41.98	-25%	
2017年	51.28	51.28	0%	
一次性笔式注射器：				
2019年	15.93	-	-	-
2018年	15.52	17.67	14%	产品功能不一样，向发行人销售的产品不带隐针注射功能
2017年	-	-	-	-

优米泰向发行人销售的笔式注射器较优米泰向其他主要客户销售的单价存在不同，主要原因是笔式注射器多属于定制化产品，其约定的价格与产品型号、产品设计、生产要求、产品配件等因素相关。一般而言，产品要求高的合同约定的价格相对较高。经比较相关合同约定的内容，优米泰向发行人销售的笔式注射器的价格不存在明显异常的情况，价格差异在合理范围内。

（2）注射笔设计开发

优米泰向发行人提供的注射笔设计开发服务包括“一次性注射笔研发项目”和“减肥预填充注射笔研发项目”，研发合同价格由双方在市场价格的基础上协商确定，含税金额分别是 68 万元和 76 万元；比较类似的交易，优米泰向长春金赛药业股份有限公司提供的研发服务合同金额为 100 万元，同类交易的价格不存在明显异常。其服务价格不同主要受定制化程度及成本构成等因素的影响，具有合理性。

综上所述，优米泰与发行人之间的关联交易价格在市场价格的基础上协商确定，不存在明显高于或低于市场价格的情形，具备合理性，作价公允。

2、发行人与上海焯麦的关联交易

上海焯麦是一家专门为全球医疗医药保健领域企业在中国业务发展提供定制服务的品牌管理咨询公司，主要为医药领域企业提供营销咨询服务，包括学术推广会务、宣传视频制作、会议和产品形象设计、医学营销策划等服务。上海焯麦服务的客户包括国内外知名的医药企业，如阿斯利康、罗氏、诺华、

辉瑞、石药等国内外制药企业，其在医学营销尤其是学术推广会务具有较强的专业性，组织了多项规模大层次高的学术会议，如乐行中国大师讲堂、第八届北京五洲国际心血管病会议、首都医科大学麻醉学系年会、中华预防医学会卒中预防与控制专业委员会学术年会、健康中国全国骨科疾病科普宣传咨询活动、中国神经病学论坛、第十七届全国介入心脏病学论坛等。考虑到上海焯麦在学术推广会务领域的专业性和影响力，上述关联交易具有必要性。

公司与上海焯麦签订的合同中附有服务内容具体明细表。根据该等明细表，相关交易对价系根据活动所涉及的平面设计、物料制作、搭建、交通、设备、人员、专题 PPT 制作等内容费用加总计算得出的。相关明细项目与其提供的服务密切相关，且相关费用金额具有市场依据，未发现明显异常的情况。由此判断，合同服务价格具备合理性，作价公允。同时，通过将上海焯麦与发行人之间关联交易价格与发行人其他会议服务供应商的交易金额对比，上海焯麦与发行人之间关联交易价格参照市场公允价格，不存在明显高于或低于市场价格的情形。

3、发行人履行了必要的关联交易决策程序

发行人于 2016 年 1 月至 2019 年 12 月期间发生的关联交易已经第二届董事会第二十九次会议、第三十次会议，第二届监事会第十九次会议、第二十次会议以及 2020 年第三次临时股东大会、2019 年年度股东大会审议确认。发行人独立董事也发表了事前认可意见及独立意见，认为发行人在 2016 年 1 月至 2019 年 9 月期间所发生的关联交易不存在交易不真实、定价不公允及影响发行人独立性 & 日常经营的情形。

因此，优米泰和上海焯麦与发行人之间关联交易定价公允。

子问题 12.3

招股说明书披露，2019 年发行人将持有的一铭软件股份全部出售给实际控制人桑会庆，交易价格为 487.56 万元；一铭软件股权账面原值为 4,082.15 万元，2017 年末和 2018 年末，发行人对一铭软件的投资分别计提资产减值损失-2,275.31 万元和-1,663.44 万元。

请发行人说明：（1）一铭软件与发行人主营业务的协同性，持有一铭软件股权的背景、时间、原因，报告期内出售给实控人的原因，购买及出售是否履行了必要的内部决策程序；（2）结合持股比例及董事席位等因素，说明将一铭软件的投资在可供出售金融资产科目核算的原因和依据；（3）结合一铭软件经营状况，说明报告期内计提大额减值损失的原因，减值测试的方法，公允价值的计算过程及参考的第三方交易数据；2017 年末确认的减值金额是否充足，2018 年继续确认大额减值的原因；（4）2019 年转让价格确定的依据及公允性。

【回复】

一、发行人说明

（一）一铭软件与发行人主营业务的协同性，持有一铭软件股权的背景、时间、原因，报告期内出售给实控人的原因，购买及出售是否履行了必要的内部决策程序

1、一铭软件与发行人主营业务的协同性，持有一铭软件股权的背景、时间、原因

一铭软件是一家从事通用基础软件、云计算应用的公司，在行业内具有一定的知名度。发行人买入该公司股份的背景是公司根据研发项目推进进度编排资金使用计划，公司存在资金闲置，具备一定对外投资能力。公司根据实际结余的资金量遴选行业知名度较高的企业进行投资。一铭软件具有市场知名度，发行人当时长期看好一铭软件的发展前景，经过反复研究和考察，发行人遂决定投资一铭软件并拟长期持有。

发行人自 2015 年 3 月 25 日起通过全国中小企业股份转让系统买入一铭软件的股份。后于 2015 年 4 月和 2015 年 7 月分别参与了一铭软件的两次定向发行，合计认购一铭软件 130 万股股份。

2、报告期内出售给实控人的原因

一铭软件股票股价自 2017 年 4 月起持续下跌，至 2017 年底下跌幅度近 80%，且 2018 年也基本处于下跌状态。因此，发行人在 2017 年度对一铭软件计提减值 2,275.31 万元，2018 年度计提减值 1,663.44 万元，直接影响到发行人当期业绩。一铭软件后期经营发展不及预期，考虑到公司需集中资源推动主营业务发展，

发行人决定转让持有的全部一铭软件股份。鉴于其股票在全国中小企业股份转让系统中的交易不活跃且成交量小，发行人一直未能找到合适的交易对手方。经发行人与实际控制人桑会庆协商，并履行相应审议程序后，决定将持有的一铭软件全部 717 万股股份转让给桑会庆。

3、购买及出售是否履行了必要的内部决策程序

2015 年 2 月，发行人召开第一届董事会 2015 年第一次临时会议及 2015 年第二次临时股东大会，审议通过《关于提请股东大会授权公司董事会使用部分闲置自有资金对外投资的议案》，授权公司董事会使用不超过 2 亿元的闲置自有资金进行对外投资。2015 年 3 月，发行人召开第一届董事会 2015 年第三次临时会议，审议通过《关于根据公司股东大会授权使用自有资金的议案》，同意根据公司股东大会的决议，以公司资金用于购买理财产品以及证券投资，并授权公司战略规划部执行。发行人购买一铭软件股票金额在上述额度范围内。

经发行人 2019 年第二届董事会第十九次会议、第二届监事会第十次会议及 2018 年年度股东大会审议通过，发行人将持有的一铭软件 717 万股股票全部出售给实际控制人桑会庆。经双方协商一致，以一铭软件在发行人第二届董事会第十九次会议召开之日前 1 个交易日、最近 20 个交易日、最近 60 个交易日和最近 120 个交易日均价中的最高值为交易价格（法定交易日当天一铭软件无交易发生的，不纳入交易日计算范围），交易价格为 487.56 万元。

综上，发行人独立董事对上述事项发表了事前认可意见及独立意见，确认此次关联交易定价公允合理，对发行人持续经营能力、损益及资产状况无不良影响，发行人独立性没有因关联交易受到不利影响，不存在损害发行人及其他股东利益的情形。

（二）结合持股比例及董事席位等因素，说明将一铭软件的投资在可供出售金融资产科目核算的原因和依据

根据一铭软件公开披露的 2015 至 2018 年度报告，发行人持有一铭软件股份期间历年的持股情况如下：

序号	股东	持股日期	持股数量（股）	持股比例（%）
1	发行人	2015.12.31	4,734,000	7.76

2	发行人	2016.12.31	4,737,000	7.77
3	发行人	2017.12.31	7,170,000	7.84
4	发行人	2018.12.31	7,170,000	7.84

从关联关系角度看，根据一铭软件公开披露的信息，发行人持有一铭软件股份期间（2015年3月至2019年6月），一铭软件的控股股东及实际控制人为余时均，持有一铭软件超过35%的股份，并担任董事长。一铭软件第二大股东为余恒，持有一铭软件超过10%的股份，余恒自2017年6月起担任一铭软件董事、总经理、财务负责人。余时均与余恒系叔侄关系，其与发行人和桑会庆没有关联关系，发行人和桑会庆不存在通过关联方或其他协议对一铭软件实施控制或重大影响的情况。

从股权比例角度看，在发行人持股一铭软件股份期间，发行人持有一铭软件的股份比例较低，不到8%；从公司经营管理上，一铭软件目前共有五名董事，桑会庆仅为其中一名，发行人和桑会庆不参与一铭软件的日常性经营管理。因此，从股权比例和参与经营管理程度来看，发行人及其实际控制人桑会庆均不存在对一铭软件实施控制或在财务和经营政策产生重大影响的情形。

根据《企业会计准则第2号—长期股权投资》的相关规定，长期股权投资是指投资方对被投资单位实施控制、重大影响的权益性投资，以及对其合营企业的权益性投资。重大影响是指投资方对被投资单位的财务和经营政策有参与决策的权力，但并不能够控制或者与其他方一起共同控制这些政策的制定。投资性主体对不纳入合并财务报表的子公司的权益性投资，以及本准则未予规范的其他权益性投资，适用《企业会计准则第22号—金融工具确认和计量》。发行人与实际控制人桑会庆在持股比例和董事席位等因素上均无法对一铭软件的财务和经营政策施加控制或重大影响。按照《企业会计准则第2号——长期股权投资》、《企业会计准则第22号—金融工具确认和计量》的相关规定，发行人对一铭软件的投资纳入可供出售金融资产科目进行核算。

《企业会计准则第22号——金融工具确认和计量》第三十二条（二）规定：“在活跃市场中没有报价且其公允价值不能可靠计量的权益工具投资，以及与该权益工具挂钩并须通过交付该权益工具结算的衍生金融资产，应当按照成本计量。”一铭软件系新三板挂牌公司，其自2015年3月3日起采用做市转让方式，

2018年9月14日转为集合竞价转让方式。公司于2015年3月25日开始买入该公司股票，由于新三板市场流动性较交易所市场流动性小，公司采用成本法对投资进行后续计量。

综上，发行人与实际控制人桑会庆在持股比例和董事席位等因素上均无法对一铭软件控制或在财务和经营政策上施加重大影响。按照《企业会计准则第2号——长期股权投资》、《企业会计准则第22号——金融工具确认和计量》的相关规定，发行人对一铭软件的投资纳入可供出售金融资产科目核算具有合理性。

（三）结合一铭软件经营状况，说明报告期内计提大额减值损失的原因，减值测试的方法，公允价值的计算过程及参考的第三方交易数据；2017年末确认的减值金额是否充足，2018年继续确认大额减值的原因

1、结合一铭软件经营状况，说明报告期内计提大额减值损失的原因，减值测试的方法，公允价值的计算过程及参考的第三方交易数据

（1）计提一铭软件投资减值损失的原因

2017年末和2018年末，公司对一铭软件的投资分别计提资产减值损失2,275.31万元和1,663.44万元。其减值的原因主要系一铭软件在报告期内财务经营情况和市场价格发生重大变化，具体情况如下：

1) 一铭软件财务经营情况

2016年、2017年和2018年，一铭软件公开披露的主要财务数据情况如下：

单位：万元

项目	2018年度	2017年度	2016年度 更正后报表	2016年度 更正前报表
资产总计	3,257.54	5,430.59	6,535.73	15,016.17
负债总计	2,432.08	2,952.19	416.60	1,537.21
归属于挂牌公司股东的净资产	825.46	2,478.40	6,119.14	13,478.96
营业收入	816.61	1,023.42	2,153.20	6,272.27
归属于挂牌公司股东的净利润	-1,652.94	-4,014.24	-3,114.49	1,989.92
经营活动产生的现金流量净额	-134.13	-2,638.06	-3,940.88	-2,487.49
资产负债率	74.66%	54.36%	6.37%	10.24%

2018年6月29日，一铭软件披露公告，该公司对其2015年度和2016年度

财务报表进行了前期会计差错更正和相关会计科目追溯调整。其中，2016 年调减营业收入 4,119 万元，占差错更正前营业收入的约 66%；调减归属于挂牌公司股东的净利润 5,104 万元，占差错更正前归属于挂牌公司股东的净利润约 256%，该公司 2016 年由盈利转为亏损。

根据一铭软件披露的 2017 年年报，公司当年营业收入、归属于挂牌公司股东的净利润和归属于挂牌公司股东的净资产较 2016 年度差错更正前的财务数据分别下降约 84%、302%和 82%。2018 年 6 月，一铭软件对其 2015 年度和 2016 年度财务报表进行前期会计差错更正，2017 年一铭软件营业收入、归属于挂牌公司股东的净利润和归属于挂牌公司股东的净资产较 2016 年度差错更正后的财务数据分别下降了约 52%、29%和 59%，同时，更正后，一铭软件 2015 年、2016 年和 2017 年出现连续三年亏损的情况。上述情况说明 2017 年度一铭软件财务状况、经营情况发生了重大不利变化。

根据一铭软件披露的 2018 年年报，公司当年营业收入和归属于挂牌公司股东的净资产较 2017 年度分别下降了约 20%、67%，2018 年继续发生大额亏损。该公司持续亏损主要原因系营业收入增长缓慢，且公司产品的研发管理成本较高。由此可见，截至 2018 年末该公司的财务、经营不利状况仍在持续。

2) 一铭软件股票交易价格

2017 年和 2018 年，受经营业绩不断下滑的影响，一铭软件新三板股票交易价格发生严重且非暂时性下跌：统一按前复权收盘价计算，一铭软件 2016 年末收盘价为 4.33 元/股，2017 年末收盘价为 2.52 元/股，2018 年末收盘价为 0.59/股。

(2) 减值测试的方法，公允价值的计算过程及参考的第三方交易数据

《企业会计准则第 22 号》(2006) 规定，企业应当在资产负债表日对以公允价值计量且其变动计入当期损益的金融资产以外的金融资产的账面价值进行检查，有客观证据表明该金融资产发生减值的，应当计提减值准备。

1) 2017 年减值测试情况

由上一问的回复可知，2017 年一铭软件的财务经营情况和市场价格发生重大变化，出现减值迹象，因此发行人对其进行减值测试。

根据《企业会计准则第 22 号》(2006) 规定, 以成本计量的可供出售权益工具投资发生减值时, 应当将该权益工具投资的账面价值, 与按照类似金融资产当时市场收益率对未来现金流量折现确定的现值之间的差额, 确认为减值损失, 计入当期损益, 发生的减值损失一经确认, 不予转回。公司以一铭软件在新三板的交易价格为参考计算可收回现金流量。具体如下:

日期	持股数(股)	收盘价 (元/股)	对应市值 (万元)	账面成本 (万元)	当期减值金 额(万元)
2017/12/31	7,170,000	2.52	1,806.84	4,082.15	2,275.31

公司原持有的一铭软件 717 万股的成本金额为 4,082.15 万元, 根据 2017 年末收盘价计算其市值为 1,806.84 万元, 公司将两者差额计提减值准备。

2) 2018 年减值测试情况

2018 年一铭软件的经营情况并没有改善, 股票交易价格持续下降, 发行人持有的一铭软件投资继续出现减值迹象。发行人据此对一铭软件投资的期末账面价值进行减值测试。

公司以一铭软件在新三板的交易价格为参考计算可收回现金流量。具体如下:

日期	持股数(股)	收盘价 (元/股)	对应市值 (万元)	账面成本 (万元)	当期减值金 额(万元)
2018/3/31	7,170,000	0.47	336.99	1,806.84	1,469.85
2018/6/30	7,170,000	0.39	279.63	336.99	57.36
2018/9/30	7,170,000	0.20	143.40	279.63	136.23
2018/12/31	7,170,000	0.59	423.03	143.40	-
2018 年度减值合计					1,663.44

公司每季度末对一铭软件的股权投资进行减值测试。2018 年 3 季度末最后一个交易日的收盘价为 0.2 元每股, 公司持有一铭软件股数为 717 万股, 可收回现金流量的现值为 143.40 万元, 上年末账面价值为 1,806.84 万元, 前三季度计提减值准备 1,663.44 万元。2018 年末一铭软件最后一个交易日的收盘价为 0.59 元每股, 可收回现金流量的现值为 423.03 万元。由于公司采用成本法计量可供出售金融资产, 减值准备一经计提不得转回, 因此, 2018 年公司对一铭软件股权投资合计计提减值准备 1,663.44 万元。

3、2017年末确认的减值金额是否充足，2018年继续确认大额减值的原因

发行人在 2017 年年报报出前充分关注了投资的一铭软件相关情况。发行人董事会批准 2017 年年报报出之日为 2018 年 4 月 18 日，截至发行人 2017 年年报报出前，一铭软件尚未披露其会计差错更正后的年报（披露日期为 2018 年 6 月 29 日）。发行人在年报报出前，根据一铭软件股价波动情况对该公司的投资进行了充分的减值测试，并据此计提了减值准备，2017 年末确认的减值金额充足。

发行人披露 2017 年年报后，一铭软件陆续披露会计差错更正公告等信息，股价因此继续持续下跌，且经营财务状况并未改善，发行人认为重大不利影响和减值迹象尚未消除。2018 年发行人据此进行减值测试，并计提相应减值准备。

（四）2019 年转让价格确定的依据及公允性

2019 年转让价格的定价依据为协商定价，以第二届董事会第十九次会议召开之日一铭软件前 1 个交易日、最近 20 个交易日、最近 60 个交易日和最近 120 个交易日均价中的最高值为交易价格（法定交易日当天一铭软件无交易发生的，不纳入交易日计算范围）。经各方协商一致同意，此次出售资产交易价格为 487.56 万元。

此次转让以一铭软件市场价格为参考，选定的是四个交易均价的最高价作为最终交易价格，充分保护了中小投资者的相关利益，此次转让价格公允。

子问题 12.4

招股说明书披露，报告期内发行人多次向实际控制人拆借大额资金，包括无息借款及按一年期银行同期贷款利率计算利息的有偿借款。根据 2019 年第六次临时股东大会审议通过的《关于实际控制人向公司提供借款及担保的议案》，发行人实际控制人桑会庆拟在未来 3 年内根据公司资金需求向公司提供不超过 3 亿元的借款。根据 2019 年第七次临时股东大会审议通过的《关于公司拟向商业银行申请贷款的议案》，桑会庆及其配偶刘葑拟在未来 3 年内，为公司融资总担保额度为 3 亿元。

请发行人说明：（1）报告期内历次向实控人拆借资金的金额、资金来源、具体用途、资金使用期限、偿还安排及未来的还款计划，相关利率及利息支付

情况；(2) 测算报告期内若发行人实际支付实控人借款利息对发行人财务数据的影响，免除的借款利息是否属于为发行人承担费用；(3) 2019年11月17日，发行人与桑会庆签订借款合同补充协议，将无息借款变更为有偿借款，该补充协议签订程序是否合法合规，独立董事是否发表不同意见；(4) 《关于实际控制人向公司提供借款及担保的议案》、《关于公司拟向商业银行申请贷款的议案》是否有利于减少和规范关联交易，是否违背实际控制人签署的《关于减少并规范关联交易承诺函》；(5) 发行人对实际控制人资金拆借是否构成重大依赖；如未来发行人不再向关联方进行资金拆借，是否会影响发行人现金流和持续经营能力。

请保荐机构、发行人律师、申报会计师对关联交易事项的必要性、合法性，价格的公允性进行核查，说明核查过程、方法和依据，并发表明确意见。

请保荐机构、申报会计师按照《上海证券交易所科创板股票上市审核问答（二）》第14条要求对发行人报告期财务内控不规范情形及整改纠正、运行情况进行核查并对发行人的财务内控制度是否能够持续符合规范性要求、是否存在影响发行条件的情形发表明确意见。

【回复】

一、发行人说明

(一) 报告期内历次向实控人拆借资金的金额、资金来源、具体用途、资金使用期限、偿还安排及未来的还款计划，相关利率及利息支付情况

2017年2月，公司核心产品谊生泰上市，谊生泰商业化进程的持续推进需要较大的销售推广费用。同时，作为一家生物创新药研发企业，公司始终保持高水平的研发投入。

报告期内，公司累计向实际控制人借入20,640.18万元用以满足公司的日常运营所需。公司实际控制人拆借给公司的资金均源于其自有及自筹资金，资金来源真实、合法，不存在洗钱等法律法规禁止的行为。

公司向实控人拆借资金具体情况如下：

单位：万元

年度	拆入	借款金额	具体用途	借款期限	还款情况
----	----	------	------	------	------

	笔数				还款日期	还款计划
2017年	1	746.00	补充流动资金	不低于2年，自2017年12月29日起计	2018年	已偿还
2018年	65	10,142.00	补充流动资金	不低于2年，自2018年1月18日起计	2018年归还1,063.00万元； 2019年归还9,079.00万元， 其中债权转股权8,000.00万元	已偿还
	15	1,190.00	补充流动资金	3年，自2018年11月16日至2021年11月15日止	2019年	已偿还
2019年	71	8,562.18	归还银行贷款及日常运营	从实际放款日至2022年11月16日。可提前归还，不得延后	2019年已还款1,735.59万元	2020年

截至2019年11月17日，公司向实际控制人借入的款项为无息借款，无需支付借款利息。公司按三年期同期银行贷款利率4.75%确认财务费用，同时贷记资本公积；2019年11月17日之后，公司向实际控制人借入的款项为有偿借款，公司按一年期同期银行贷款利率4.35%确认财务费用，同时贷记其他应付款，截至目前相关利息支出尚未支付。

（二）测算报告期内若公司实际支付实控人借款利息对公司财务数据的影响，免除的借款利息是否属于为发行人承担费用

1、若公司实际支付实际控制人借款利息对公司财务数据的影响

报告期内，公司累计向实际控制人借款20,640.18万元，公司已按照三年期/一年期银行同期贷款利率对所有资金拆入借款全额计提/补提利息费用，累计确认利息费用801.92万元。

对于2019年11月17日之前发生的实际控制人借款利息费用772.99万元，公司将其计入资本公积，会计处理是借：财务费用，贷：资本公积。对于2019年11月17日至2019年12月31日发生的实际控制人借款利息费用28.93万元，公司将其计入其他应付款，会计处理是借：财务费用，贷：其他应付款。

综上，公司在报告期内已确认其向实际控制人借款的财务费用。若公司实际支付实际控制人借款利息，公司的财务费用不会发生变化，资本公积、其他应付款将分别减少772.99万元、28.93万元，货币资金将减少801.92万元，筹资活动现金流出将增加801.92万元。

2、实际控制人是否属于为发行人承担费用

公司向实际控制人借取的款项在报告期内均已确认财务费用—利息支出，公司不存在实际控制人为发行人承担费用的情形。

2019年11月17日，发行人与桑会庆签订借款合同补充协议，将无息借款变更为有偿借款。对于2019年11月17日之前发生的借款，相关利息费用计入资本公积，根据《财政部关于做好执行会计准则企业2008年年报工作的通知》（财会函〔2008〕60号），企业接受控股股东或控股股东的子公司直接或间接的捐赠，从经济实质上判断属于控股股东对企业的资本性投入，应作为权益性交易，相关利得计入所有者权益（资本公积）。对于2019年11月17日之后发生的借款，相关利息费用计入其他应付款，公司将于2020年陆续开始偿还相关借款和利息费用。

（三）2019年11月17日，发行人与桑会庆签订借款合同补充协议，将无息借款变更为有偿借款，该补充协议签订程序是否合法合规，独立董事是否发表不同意见

发行人第二届董事会第二十五次会议、第二届监事会第十四次会议、2019年第六次临时股东大会审议通过了《关于实际控制人向公司提供借款及担保的议案》，发行人实际控制人桑会庆先生拟在未来3年内根据公司资金需求向公司提供不超过3亿元的借款（包括公司目前尚未偿还桑会庆先生的借款）用于归还银行贷款。借款利息按照一年期银行贷款基准利率，借款期限不超过3年；同时，桑会庆先生及其配偶刘葑女士拟在未来3年内，为发行人融资提供不超过2亿元（含目前尚未解除的担保金额）的连带责任担保，具体以签署的担保协议为准。

独立董事对上述事项发表了一致的事前认可意见和独立意见，确认上述关联借款、担保及支付借款利息能够满足发行人日常生产经营资金的需要，符合发行人发展和生产经营的要求，不存在损害发行人及中小股东利益的情形。

发行人与实际控制人桑会庆于2019年11月17日签订的借款合同补充协议履行了董事会、监事会以及股东大会的内部决策程序，并且独立董事对此发表了一致同意意见。

综上，该等补充协议签订程序合法合规，独立董事一致发表了同意的事前认可意见和独立意见。

（四）《关于实际控制人向公司提供借款及担保的议案》、《关于公司拟向商业银行申请贷款的议案》是否有利于减少和规范关联交易，是否违背实际控制人签署的《关于减少并规范关联交易承诺函》

发行人于 2019 年 11 月 16 日召开 2019 年第六次临时股东大会，审议通过《关于实际控制人向公司提供借款及担保的议案》，实际控制人桑会庆拟在未来 3 年内，根据发行人资金需求，向发行人提供借款用于归还银行贷款及日常运营，借款总金额不超过 3 亿元（包括发行人目前对实际控制人桑会庆尚未偿还的借款）。借款利息按照一年期银行贷款基准利率计算，借款期限不超过 3 年。实际控制人桑会庆及其配偶刘葑拟在未来 3 年内，为发行人融资提供不超过 2 亿元（含目前尚未解除的担保金额）的连带责任担保。

发行人于 2019 年 12 月 25 日召开 2019 年第七次临时股东大会，审议通过《关于公司拟向商业银行申请贷款的议案》，发行人拟向商业银行申请授信总额度不超过 3 亿元的贷款，并授权董事会办理与各商业银行贷款有关具体事宜。

发行人于 2019 年 11 月至 12 月期间存在部分银行借款即将到期的情形，具体情况如下：

序号	借款方	贷款方	借款金额（万元）	借款实际发生期限
1	发行人	宁波银行上海分行	500.00	2018.06-2019.12
2	发行人	上海银行上海自贸试验区分行	1,061.00	2019.11-2019.12
3	发行人	上海银行上海自贸试验区分行	739.00	2019.05 -2019.12

因此，本次实际控制人向发行人提供借款主要用于归还即将到期的银行贷款，以实际控制人提供担保的方式增加发行人资信以使发行人获得更多的银行借款用于生产经营。为更好规范关联交易，发行人按照一年期银行贷款基准利率向实际控制人支付利息。

最近一年实际控制人向发行人提供借款的余额呈逐渐下降的趋势，具体情况如下：

序号	时间	实际控制人借款余额（元）	银行借款余额（元）	对外借款总额（元）	实际控制人借款占对外借款总额比例
----	----	--------------	-----------	-----------	------------------

序号	时间	实际控制人借款余额（元）	银行借款余额（元）	对外借款总额（元）	实际控制人借款占对外借款总额比例
1	2018.12.31	102,690,000.00	84,638,221.83	187,328,221.83	54.82%
2	2019.12.31	68,265,895.07	153,000,000.00	221,265,895.07	30.85%
3	2020.03.31	50,758,465.07	183,000,000.00	233,758,465.07	21.71%

上述《关于实际控制人向公司提供借款及担保的议案》、《关于公司拟向商业银行申请贷款的议案》是为了减少和规范发行人与实际控制人之间发生的关联交易，均按照发行人公司章程和关联交易决策制度履行了内部决策程序。此外，发行人对实际控制人的借款在最近一年也是呈逐渐下降的趋势。

综上，根据上述议案的发生背景以及发行人对实际控制人借款逐渐下降的实际情况，发行人及实际控制人是在减少并规范关联交易，不存在违背实际控制人签署的《关于减少并规范关联交易承诺函》的情形。

（五）发行人对实际控制人资金拆借是否构成重大依赖；如未来发行人不再向关联方进行资金拆借，是否会影响发行人现金流和持续经营能力

1、发行人对实际控制人资金拆借是否构成重大依赖

截至 2020 年 3 月底，发行人对外借款总额为 23,375.85 万元，其中银行借款余额为 18,300 万元，实际控制人向发行人提供的借款余额为 5,075.85 万元。实际控制人向发行人提供的借款占发行人对外借款总额的 21.71%，发行人对实际控制人借款占其对外借款总额的比例在逐步降低。因此，发行人对实际控制人资金拆借占比逐渐降低。

因此，发行人不存在对实际控制人资金拆借构成重大依赖的情形。

2、如未来发行人不再向关联方进行资金拆借，是否会影响发行人现金流和持续经营能力

（1）发行人产品市场前景广阔

发行人核心产品谊生泰是全球唯一全人源结构 GLP-1 类药物、中国糖尿病治疗领域第一个创新药物。2017 年 2 月，发行人核心产品谊生泰上市。随着谊生泰商业化进程的持续推进，发行人主营业务收入呈现快速上升趋势，2017 年至 2019 年发行人实现了销售收入 100.91%的复合增长率。未来随着主营业务收入持续增长，发行人的经营活动现金流量将逐渐增加。

发行人研发投入占营业收入的比例始终保持在较高水平，发行人具有多层次、丰富的研发管线。发行人在研的超重/肥胖治疗药物 BEM-014 已进入 III 期临床试验，有望成为中国减重领域第一个原创新药；发行人在研的非酒精性脂肪肝治疗药物 BEM-050 正在开展临床前研究，即将申报 IND。发行人具有市场潜力的在研产品预期将会成为公司新的业务增长点。

（2）公司具备多样的融资渠道

发行人现为股转系统挂牌公司，自挂牌以来发行人共进行了五次定向发行，共募集资金 65,785.00 万元。

发行人具有良好的信用，截至目前，发行人正在履行的银行授信情况足以覆盖发行人未来一年的日常营运资金，具体请参见“子问题 21.1”之“（一）截至到本问询回复，发行人在各大银行的具体授信额度、已借款金额、借款期限、剩余额度情况，是否足以覆盖发行人未来一年的日常运营资金”。

综上，发行人产品市场前景广阔，未来随着主营业务收入持续增长，发行人的经营活动现金流量将逐渐增加；发行人正逐步减少对实际控制人的借款，并充分运用股转系统融资渠道和银行借款渠道。发行人业务发展前景良好是发行人不断获得外部融资的根本。发行人目前正处于产品销售快速增长的发展阶段，业务发展正处于需要资金投入的时期。因此，综合多样的融资渠道是现阶段对发行人业务发展的重要支持。长期来看，随着发行人产品销售收入的增加，发行人经营活动现金流入将随之增加。在业务发展和融资环境稳定的情况下，如未来发行人不再对关联方进行资金拆借，不会对发行人现金流和持续经营能力产生重大不利影响。

二、中介机构核查

（一）请保荐机构、发行人律师、申报会计师对关联交易事项的必要性、合法性，价格的公允性进行核查，说明核查过程、方法和依据，并发表明确意见。

1、核查程序

（1）查阅发行人《公司章程》《股东大会议事规则》《董事会议事规则》《关联交易管理制度》等内部制度文件，了解关联交易相关决策要求。

(2) 检查公司与关联方签订的合同、结算单据、资金流水和收付款凭证、存货进销存记录等，并进行发函确认，确认关联交易发生的真实性。

(3) 访谈关联交易相关方和公司管理层，了解关联交易发生的背景和原因，评估关联交易的合理性和交易发生的必要性。

(4) 查阅发行人就关联交易披露的相关公告，确认关联交易披露情况。

(5) 查阅关联交易涉及的发行人董事会、监事会、股东大会会议文件以及独立董事事前认可意见、独立意见，核查关联交易是否公允，是否存在损害发行人及股东利益的情形以及利害关联方是否进行了审议回避。

(6) 选取关联交易可比交易价格，核查关联交易价格是否存在显失公平的情形。

2、核查意见

(1) 报告期内预计发生的日常性关联交易经发行人董事会、监事会以及年度股东大会审议通过；报告期内的偶发性关联交易经发行人董事会、监事会以及股东大会审议通过。

(2) 发行人于 2016 年 1 月至 2019 年 12 月期间已发生的关联交易经第二届董事会第二十九次会议、第三十次会议，第二届监事会第十九次会议、第二十次会议以及 2020 年第三次临时股东大会、2019 年年度股东大会审议确认。

(3) 发行人独立董事对报告期内已发生的关联交易确认事项发表了事前认可意见以及独立意见。

(4) 发行人按照法律法规以及公司章程等内部文件履行关联交易决策程序，对报告期内发生的关联交易事项进行审议及确认。发行人董事会、监事会、股东大会及独立董事事前认可意见、独立意见，认为报告期内发行人发生的关联交易不存在损害发行人和其他股东合法权益的情形，关联交易真实，定价公允，不会对发行人独立性及其日常经营造成重大不利影响。

综上，保荐机构、发行人律师、申报会计师认为，关联交易决策程序符合相关法律法规，关联交易的价格公允。

(二) 请保荐机构、申报会计师按照《上海证券交易所科创板股票上市审核问答(二)》第 14 条要求对发行人报告期财务内控不规范情形及整改纠正、运行情况进行核查并对发行人的财务内控制度是否能够持续符合规范性要求、是否存在影响发行条件的情形发表明确意见。

1、核查程序

(1) 获取公司《关联交易管理制度》，核查上述关联交易是否经过了必要的审批和决策程序。

(2) 访谈相关人员了解上述资金拆借发生的背景，评估合理性。

(3) 获取公司与关联方签订的借款合同，检查实际借款时间、借款金额、利息计算是否按照借款合同执行。

(4) 核查公司与关联方的资金往来明细，并检查相关的银行回单和网银流水。

(5) 对关联方进行函证，核实关联方资金拆借的真实性和准确性。

2、核查过程

经对照《上海证券交易所科创板股票上市审核问答(二)》(以下简称“《审核问答(二)》”)问题 14，报告期内公司向实际控制人借款情况分析如下：

(1) 内部控制制度健全、有效运行

公司以维护股东利益为原则，尽量减少关联交易。针对关联交易，公司在《公司章程》、《股东大会议事规则》、《董事会议事规则》、《关联交易管理制度》等制度中对关联交易的审议、披露、回避制度等内容进行了规定，并在实际工作中充分发挥独立董事的作用，以确保关联交易决策的合法合规和公平公正。公司相关内部控制建设已经达到上市公司所要求的内控水平，并且持续有效运行。

(2) 审议程序合法、合规

发行人向实际控制人的借款已根据《公司章程》等规定履行必要董事会、股东大会的审议程序，独立董事发表了一致的事前认可意见和独立意见。《审核问答(二)》问题 14 要求中介机构核查是否存在“与关联方或第三方直接进行

资金拆借”，而根据借款发生的原因及性质、时间及频率、金额及比例等因素，发行人向实际控制人的借款并非违规资金往来，也未出现违规发生后事后追认的情形，不属于“对内控制度有效性的重大不利影响”和“主观故意或恶意行为并构成重大违法违规”。发行人在股转系统相关规则及《公司章程》等法定制度框架内向实际控制人进行借款，相关活动的运作程序规范、有序，不存在损害发行人及中小股东利益的情形，不属于问题 14 所指“财务内控不规范”的情形。

（3）资金借款具有合理性和必要性

目前，发行人尚未盈利。2017 年 2 月，公司核心产品谊生泰上市，产品正处于关键的市场导入期。谊生泰商业化进程的持续推进需要较大的销售推广费用。同时，作为一家生物创新药研发企业，公司始终保持高水平的研发投入。因此，发行人通过多种融资渠道获取资金，包括向实际控制人进行借款。发行人的借款行为具有合理性和必要性。

（4）借款行为不构成重大依赖

截至 2020 年 3 月底，实际控制人向发行人提供的借款余额为 5,075.85 万元。实际控制人向发行人提供的借款占发行人对外借款总额的比例由 2018 年末的 54.82% 下降为 2020 年 3 月末的 21.71%。发行人对实际控制人借款占其对外借款总额的比例在逐步降低，银行借款等融资渠道的借款比例正在上升。发行人未来将通过经营回款、债务融资、股权融资等方式保证公司业务正常经营，发行人不存在对实际控制人资金拆借构成重大依赖的情形。

《审核问答（二）》的要求，中介机构在进行上述核查时注意到：1）发行人前述行为信息披露充分，相关活动均在股转系统相关规则及《公司章程》等制度框架内开展；2）借款行为合法、合规，未违反国家法律、法规的规定；3）发行人对前述行为财务核算真实、准确，与相关方资金往来的实际流向和使用情况真实、合理，未通过体外资金循环粉饰业绩；4）发行人已通过多种渠道融资的方式逐步降低向实际控制人借款的影响，相关内控制度有效执行，报告期内及申报后未发生违规资金往来的情形；5）发行人向实际控制人借款的行为不存在不良后续影响，不存在重大风险隐患。

3、核查意见

经核查，保荐机构、申报会计师认为：发行人不存在违规向实际控制人借款的情形，发行人已按照法律、法规的规定履行相关程序，发行人的相关财务内部控制运行有效，能够持续符合上市公司规范性要求，不存在影响发行条件的情形。

问题 13. 关于对白求恩基金会的捐赠

子问题 13.1

招股说明书披露，报告期内发行人对白求恩公益基金会进行现金捐赠；报告期内基金会通过广州锐讯医药有限公司采购公司生产的贝那鲁肽注射液，广州锐讯系发行人 2018 年前五大客户之一。综合考虑两项交易实质，从谨慎性的角度出发，发行人冲减相关收入 2,932,758.60 元和成本 1,794,242.38 元，并冲减捐赠支出 1,138,516.22 元。请发行人说明：（1）差错更正前两项交易发生的背景、时间、交易内容，报告期各期白求恩公益基金会通过广州锐讯向发行人采购的贝那鲁肽注射液数量、单价及金额，两项交易原本的会计处理方法，更正时的会计处理方法；（2）发行人通过广州锐讯销售给白求恩基金会是否存在价格、回款方式等方面的特殊条款，基于何种业务实质进行差错更正、更正的原因；（3）发行人捐赠对象实为采购发行人产品的终端客户，捐赠行为是否与销售业务相关联，相关会计处理是否符合业务实质、是否符合《企业会计准则》的规定；（4）捐赠支出产生的企业所得税抵扣与会计上确认的捐赠支出金额是否存在差异及差异产生的原因。

【回复】

（一）差错更正前两项交易发生的背景、时间、交易内容，报告期各期白求恩公益基金会通过广州锐讯向发行人采购的贝那鲁肽注射液数量、单价及金额，两项交易原本的会计处理方法，更正时的会计处理方法

1、差错更正前两项交易发生的背景、时间、交易内容

（1）对基金会现金捐赠

白求恩公益基金会 2018 年发起“谊路恩行-糖尿病患者关爱项目”（以下简称“关爱项目”），该项目计划为全国 2,000 名口服降糖药控制不佳的糖尿病患者提供为期 2 个月的 GLP-1 药品及相关费用资助。

2018 年 6 月 19 日，公司与基金会签订《捐赠协议》，约定向基金会捐赠 9,999,756.00 元现金用于支持“谊路恩行-糖尿病患者关爱项目”。后双方签订《补充协议》，就原协议捐赠付款时间条款重新进行了约定。

2018 年 7 月和 12 月，公司合计捐赠现金 5,499,865.80 元。2019 年 12 月 15 日，双方签订《关于“谊路恩行-糖尿病患者关爱项目”的项目提前终止说明》，经双方协商，双方提前终止本项目合同关系。2019 年 12 月，公司支付余款 1,633,453.39 元，项目自此终止。

（2）公司向广州锐讯销售产品

广州锐讯是一家从事药品经销的医药流通企业，是公司 2018 年度的经销商客户。2018 年 1 月，双方接洽并商业谈判后，双方签订《2018 年度经销商协议》，经销商协议主合同均为格式条款，约定谊生泰产品的供应价格为含税金额 378 元/支。

公司分别于 2018 年 6 月和 10 月向广州锐讯发出贝那鲁肽注射液 5,000 支和 4,000 支，当期确认主营业务收入 2,932,758.60 元，主营业务成本 1,794,242.38 元。

2、报告期各期白求恩公益基金会通过广州锐讯向发行人采购的贝那鲁肽注射液数量、单价及金额

根据对白求恩基金会的访谈、对广州锐讯的访谈及广州锐讯药品流向数据，报告期内，白求恩基金会发起的“关爱项目”通过广州锐讯采购发行人产品均发生在 2018 年。广州锐讯采购发行人谊生泰数量为 9,000 支，结算价格为《2018 年度经销商协议》约定的结算价 378 元/支，总金额为 340.20 万元（含税）。

3、两项交易原本的会计处理方法，更正时的会计处理方法

（1）更正前的会计处理（单位：元）

1) 仁会生物捐赠支出

借：营业外支出 5,499,865.80

贷：银行存款 5,499,865.80

2) 销售行为确认收入和成本

借：应收账款 3,402,000.00

贷：主营业务收入 2,932,758.60

应交税费-增值税 469,241.40

借：主营业务成本 1,794,242.38

贷：库存商品 1,794,242.38

3) 收到销售回款

借：银行存款 3,402,000.00

贷：应收账款 3,402,000.00

(2) 更正时的会计处理

借：营业外支出 -1,138,516.22

主营业务成本 -1,794,242.38

贷：主营业务收入 -2,932,758.60

(二) 发行人通过广州锐讯销售给白求恩基金会是否存在价格、回款方式等方面的特殊条款，基于何种业务实质进行差错更正、更正的原因

公司与广州锐讯签订的销售合同为标准格式版《年度经销协议》，与其他经销商约定基本一致，不存在特殊条款。在销售价格方面，协议约定销售价格为378元/支（含税），与发行人2018年销售均价390.67元/支（含税）相比，不存在明显差异。在回款天数方面，广州锐讯两次确认收入的发货回款天数分别为115天和81天，与发行人2018年整体平均回款天数142天（按2018年年末和期初应收账款平均余额/2018年全年销售收入*365天简算）相比，不存在明显差异。

经期后复核，白求恩基金会系公司捐赠的对象，其“关爱项目”选中了谊生泰作为援助药品，2018年广州锐讯采购公司谊生泰产品用于白求恩基金会的“关爱项目”。因此，公司与广州锐讯虽签订了商业合同，但从现金流的角度来看，两项交易间接构成一揽子交易，不符合“相关的经济利益很可能流入企业”

的收入确认条件。因此，公司基于谨慎性考虑并从实质重于形式的原则出发，进行了会计差错更正，冲减广州锐讯相关的收入成本和部分现金捐赠支出，并同时调整其他相应科目。

（三）发行人捐赠对象实为采购发行人产品的终端客户，捐赠行为是否与销售业务相关联，相关会计处理是否符合业务实质、是否符合《企业会计准则》的规定

根据“关爱项目”的《捐赠协议》，受赠方为白求恩公益基金会。基金会发起了“关爱项目”，项目得到了仁会生物无偿提供支持资金用于该项目的顺利开展实施。

根据双方约定：“本项目的管理及执行由甲方负责，乙方对本项目仅承担其在本协议项下的义务。在本项目实施过程中，如甲方向乙方提出本项目协议及方案以外要求的，乙方可自行决定是否提供必要的协助。作为公益性项目，乙方不能附带商业条件或作商业性宣传，如项目发生对外媒体沟通、外界咨询查询、投诉举报等情况，将由合作各方协商后由甲方出面处理。乙方不负责对外解答和回复关于项目执行的具体问题。甲方不得将捐赠资金用于与该项目无关的任何目的和用途。

乙方承诺不操控本项目，不以任何方式参与项目的设计、管理和运行。本项目的内容和形式完全由甲方或项目主办方决定，包括但不限于项目地点、内容、服务供应商、报酬、参加人员选择、日程安排等。乙方也不应试图获知项目参加人员或干涉对他们的选择。本协议并不引发乙方与本项目参与人员之间的雇佣或者代理关系。”

根据对基金会的访谈，基金会与仁会生物在前述捐赠协议中明确约定，相关协议项下的捐赠行为仅出于公益目的，不以任何产品促销为目的，也不与任何商品销售、使用、推广、宣传等行为相关联。仁会生物其提供捐赠应是自愿、无偿且出于公益目的的，不应附加任何影响公平竞争的条件，不应与任何商品、服务的购销、推荐挂钩。不属于商业合作。此外，“关爱项目”援助药物类别为GLP-1类药物。经过基金会内部评审，最终选定了贝那鲁肽注射液作为该项目的援助药品。仁会生物不参与基金会的相关项目，也未指定“关爱项目”购买药

品。

根据上述情况，发行人捐赠行为不直接与其销售业务相关联。而由于广州锐讯采购的谊生泰产品最终的使用者为白求恩基金会“关爱项目”资助的糖尿病患者，与发行人的捐赠行为间接相关。因此，基于谨慎性考虑并从实质重于形式的原则出发，公司在账务处理上不应确认对广州锐讯的销售收入和成本，本次差错更正，发行人相关会计处理更加符合业务行为实质，符合《企业会计准则》规定。

（四）捐赠支出产生的企业所得税抵扣与会计上确认的捐赠支出金额是否存在差异及差异产生的原因

根据《财政部税务总局关于公益性捐赠支出企业所得税税前结转扣除有关政策的通知》（财税〔2018〕15号）的规定，企业通过公益性社会组织或者县级（含县级）以上人民政府及其组成部门和直属机构，用于慈善活动、公益事业的捐赠支出，在年度利润总额12%以内的部分，准予在计算应纳税所得额时扣除；超过年度利润总额12%的部分，准予结转以后三年内在计算应纳税所得额时扣除。

公司进行捐赠的当期（2018年）利润总额为负数，因此暂未进行捐赠支出企业所得税抵扣。根据《关于公益性捐赠支出企业所得税税前结转扣除有关政策的通知》（财税〔2018〕15号），企业发生的公益性捐赠支出未在当年税前扣除的部分，准予向以后年度结转扣除，但结转年限自捐赠发生年度的次年起计算最长不得超过三年。因而捐赠支出产生的企业所得税的可抵扣额与会计上确认的捐赠支出金额不存在差异。

子问题 13.2

招股说明书披露，发行人与白求恩公益基金会于2017年6月签订《捐赠协议》，约定向其捐赠500.00万元，截至报告期末剩余250.00万元尚未支付；发行人与白求恩公益基金会于2018年8月签订《捐赠协议》，约定向其捐赠400.00万元，截至报告期末相关款项尚未支付。

请发行人：结合目前公司盈利状况、资产负债水平，说明报告期内进行大

额捐赠的原因及合理性，尚未支付的承诺捐赠款项是否构成发行人现时义务，是否应确认负债。

【回复】

（一）结合目前公司盈利状况、资产负债水平，说明报告期内进行大额捐赠的原因及合理性

公司向公益性基金会进行捐赠的主要原因和考虑如下：

一是提升企业整体形象，增加品牌美誉度。公司是糖尿病药物行业的新进者，与国际糖尿病医药巨头相比公司品牌知名度仍然较低。通过参与公益性项目活动可明显提升公司产品知名度，帮助公司进入行业主要交流合作平台。国际糖尿病医药巨头以及国内厂商都积极参与公益性基金会发起和组织的各类项目。以白求恩公益基金会为例，外资企业诺和诺德、赛诺菲、礼来、阿斯利康、默沙东、拜耳、默克、诺华、强生、辉瑞等，国内企业通化东宝、正大天晴、海正药业等均是白求恩公益基金会的合作伙伴。因此，向公益基金会进行捐赠虽不与公司日常业务直接相关，但可提升公司在行业内的整体形象，是公司长期发展的战略安排。

二是向社会普及糖尿病诊疗理念，支持行业整体发展。公司审慎遴选公益捐赠的项目，资助的公益项目与公司产品所处的糖尿病行业密切相关。虽然公益性项目是自愿、无偿且出于公益目的的，不与公司产品挂钩，不属于商业合作，但相关项目的开展本身有利于糖尿病治疗理念的开展，有利于行业整体发展。如“关爱项目”的主要目的是为了帮助更多 2 型糖尿病患者得到规范及时、有效的治疗；“白求恩·仁会糖尿病科研基金”项目主要目的是支持国内医生 GLP-1 相关的临床及基础研究课题，推动中国糖尿病领域研究水平的提升；“ECCD 中国行动-中国糖尿病并发症研究项目”主要目的是通过对全国范围内糖尿病患者进行糖尿病及其并发症的筛查，帮扶糖尿病患者进行疾病风险防控和及时诊治，提高患者的疾病治疗和康复意识，使更多患者获益。公司认为，糖尿病治疗理念的普及和行业的整体发展有利于公司长期的发展。

公司的捐赠行为是从重大的社会公益价值出发的，呼应“健康中国”行动计划，能够有效促进医学进步，也是公司履行社会责任的一种体现。目前，公

司虽处于产品导入期，整体尚未盈利，和行业巨头相比资产负债规模不大，但公司积极参与公益性基金会的捐助项目有助于提升公司美誉度，有助于行业整体发展。总体来看，公司的捐赠行为符合公司战略发展安排，符合公司长期发展的利益。

（二）尚未支付的承诺捐赠款项是否构成发行人现时义务，是否应确认负债

根据《合同法》第一百八十六条：赠与人在赠与财产的权利转移之前可以撤销赠与。具有救灾、扶贫等社会公益、道德义务性质的赠与合同或者经过公证的赠与合同，不适用前款规定。

2017年6月19日，公司与基金会签订《捐赠协议》约定捐赠500万元，用于支持“白求恩·仁会糖尿病科研基金”项目的开展，该项目主要用于支持国内医生自由申报GLP-1相关的临床及基础研究课题，累积中国证据，培养高水平研究人才，推动中国糖尿病领域研究水平的提升。2018年8月9日，公司与基金会签订《捐赠协议》约定捐赠400万元，用于支持“ECCD中国行动-中国糖尿病并发症研究项目”的开展，该项目主要目的是通过对全国范围内糖尿病患者进行糖尿病及其并发症的筛查，帮扶糖尿病患者进行疾病风险防控和及时诊治，提高患者的疾病治疗和康复意识，使更多患者获益。由上述可知，仁会生物公司对基金会的捐赠不具有救灾、扶贫等社会公益、道德义务性质，因而是可撤销的。

根据《企业会计准则》的相关定义，负债是企业所承担的能以货币计量、需以资产或劳务偿还的债务。负债具有以下特征：1) 负债是企业承担的现时义务；2) 负债的清偿预期会导致经济利益流出企业；3) 负债是由过去的交易或事项形成的。由于该捐赠承诺是可撤销的，不构成现时义务，因此不应确认负债。

子问题 13.3

招股说明书披露，发行人2017年至今向白求恩基金会共计捐赠三笔资金，2019年12月发行人与基金会签订提前终止《关于“谊路恩行-糖尿病患者关爱

项目”的提前终止的说明》，该项目用于为 2000 名糖尿病患者免费提供口服降糖药效果不佳的 GLP-1 类药物治疗的费用，公司独立董事纪立农为白求恩公益基金会理事。

请发行人说明：（1）上述捐赠项目提前终止的原因；（2）纪立农在捐赠项目中发挥的作用，是否因该项目而获得额外收益。

请申报会计师核查以上 13.1、13.2 事项，并发表明确意见。

【回复】

一、发行人说明

（一）上述捐赠项目提前终止的原因

2018 年 6 月公司与白求恩公益基金会签署《捐赠协议》，公司承诺向白求恩公益基金会捐赠 999.98 万元，用于发起“谊路恩行—糖尿病患者关爱项目”。

协议签署后，公司按照协议约定支付了前期款项 549.99 万元。后续因公司资金使用计划调整，捐赠工作未继续推进。后经双方协商后决定终止项目。

2019 年 12 月，公司与白求恩基金会签订了《关于“谊路恩行-糖尿病患者关爱项目”的项目提前终止说明》，目前双方已提前终止了项目捐赠的合同关系，公司也已支付了项目已发生费用的尾款 1,633,453.39 元。

截至目前，双方不存在因项目合作而产生的任何争议或潜在纠纷。

（二）纪立农在捐赠项目中发挥的作用，是否因该项目而获得额外收益

公司与白求恩公益基金会的项目合作早在 2017 年、2018 年就签署了相应的捐赠协议，捐赠协议均明确约定捐赠项目为公益性项目，公司向白求恩公益基金会提供的该等捐赠均系自愿、无偿的，不涉及任何商品销售、使用、推广、宣传等商业交易行为。

公司与白求恩公益基金会签署捐赠协议的时间为 2017 年和 2018 年，纪立农于 2019 年 3 月才开始担任公司独立董事职务，未参与捐赠项目的决定和启动。

根据《上海证券交易所科创板股票上市规则》第十五章第（十四）条第 7 款关于关联方认定的规定，“由本项第 1 目至第 6 目所列关联法人或关联自然人

直接或者间接控制的，或者由前述关联自然人（独立董事除外）担任董事、高级管理人员的法人或其他组织，但上市公司及其控股子公司除外”。公司独立董事纪立农担任白求恩公益基金会理事职务的情形参照适用前述规定。同时，白求恩公益基金会理事数量众多，根据其官方网站披露的信息，基金会目前一共有 19 名理事会成员。基金会的日常运营和管理由秘书长负责。根据中介机构对纪立农的访谈，其作为糖尿病领域的权威专家主要专注于糖尿病领域治疗和研究，其工作重心主要在医院的临床治疗和教学方面；其未参与基金会的日常运营和管理，亦未参与合作项目的具体设计、管理和运作。因此，纪立农作为基金会 19 名理事中的一员，无法对基金会形成控制或施加重大影响。

综上，白求恩公益基金会在形式与实质上均不属于《上海证券交易所科创板股票上市规则》中需认定为公司关联方的情形，该捐赠项目不属于关联交易。基金会与公司进行的项目合作具有公益性质，纪立农未因此获得任何形式的额外收益。

二、会计师核查

1、核查程序

针对上述事项，申报会计师实施了如下核查程序：

- （1）查阅了公司与基金会的捐赠合同，核查捐赠目的、捐赠金额等相关条款。
- （2）核查公司与基金会之间的公益性捐赠发票以及银行回单等单据，确认捐赠行为的真实性。
- （3）查阅基金会网站项目公告及年度工作报告，核实关爱项目的主要内容、项目进度和资金收支情况。
- （4）核查了广州锐讯的经营资质，以及公司与广州锐讯之间的年度经销商协议、销售订单、销售出库单、物流信息、银行回单，并获取广州锐讯关于贝那鲁肽注射液的进销存清单。
- （5）询问管理层和营销部门两项交易的出发点和运作模式。
- （6）走访了广州锐讯，访谈对方采购负责人，了解该项交易的背景，并对

销售量、销售额进行发函确认。

(7) 走访基金会，了解公司与基金会之间的捐赠背景，同时重点关注关爱项目的运作流程，公司是否参与实际管理。

2、核查结论

经核查，我们认为：

(1) 公司已对广州锐讯的交易进行差错更正，会计差错更正是恰当的。

(2) 发行人通过广州锐讯销售给白求恩基金会在价格、回款方式等方面不存在特殊条款。因两项交易构成一揽子交易，不符合“相关的经济利益很可能流入企业”的收入确认条件。因此，公司基于谨慎性考虑并从实质重于形式的原则出发，进行差错更正。

(3) 发行人捐赠行为未与销售业务相关联，相关会计处理符合业务实质，符合《企业会计准则》的规定。

(4) 报告期公司利润总额为负，捐赠支出无法税前列支，与会计上确认的当期捐赠支出金额存在差异。但捐赠支出可结转以后三个年度扣除，因此目前捐赠支出产生的企业所得税的可抵扣额与会计上确认的捐赠支出金额不存在差异。

(5) 公司的捐赠行为符合公司战略发展安排，符合公司长期发展的利益。

(6) 尚未支付的承诺捐赠款项不构成发行人现时义务，不应确认负债。

五、关于财务会计信息与管理层分析

问题 14. 关于收入

子问题 14.1

招股说明书披露，发行人收入确认的条件为：已根据合同约定将产品交付给购货方，且产品销售收入金额已确定，已经收回货款或取得了收款凭证且相关的经济利益很可能流入，产品相关的成本能够可靠地计量。发行人以经销模式实现产品销售，产品最终销往医院和药店，发行人自建专业化学术推广团队并确定谊生泰的终端销售价格。

请发行人补充披露：（1）报告期各期谊生泰覆盖的终端医院、药店数量；（2）报告期内谊生泰终端销售均价，终端售价的变化情况。

请发行人说明：（1）产品的具体交付方式，相关运输服务提供方，运费的承担方式，与经销商约定的退换货条款，并结合交付方式补充披露收入确认具体时点及获取的外部证据；（2）结合报告期内谊生泰销售情况，进一步说明发行人是否具有自行承担市场开发及推广、推进谊生泰商业化的能力；（3）列表说明报告期内前十大终端销售医院或药店名称、医院级别、销售金额及对应经销商名称，谊生泰销往终端医院和药店的销售金额占比；（4）对经销商的返利政策、现金折扣政策及各期金额、会计核算方法；（5）经销商在经营过程中是否存在商业贿赂、不正当竞争等违法违规的情形。

【回复】

一、发行人披露

（一）报告期各期谊生泰覆盖的终端医院、药店数量

发行人已在招股说明书“第六节 业务与技术”之“三、公司销售情况和主要客户”之“（六）报告期内终端销售情况”补充披露如下：

1、终端客户情况

2017年2月，谊生泰上市销售以来，公司自建专业化学术推广团队对外推广产品。随着谊生泰市场推广的稳步推进，公司销售网络快速扩张，报告期

内已覆盖超过 2,000 家医院和药店。截至 2017 年末、2018 年末和 2019 年末, 公司产品谊生泰已覆盖的终端医院和药店情况具体如下:

项目	2019 年度	2018 年度	2017 年度
医院 (家)	531	322	161
药店 (家)	1,497	970	480
合计	2,028	1,292	641

(二) 报告期内谊生泰终端销售均价, 终端售价的变化情况。

发行人已在招股说明书“第六节 业务与技术”之“三、公司销售情况和主要客户”之“(六) 报告期内终端销售情况”补充披露如下:

2、终端销售价格情况

公司产品谊生泰主要通过自主定价或参与各级地方政府招标采购、直接挂网等方式确定产品的终端定价。公立医院等医疗机构一般根据各省市招标价格执行, 终端价格在 420 至 483 元/支 (含税) 之间; 药店销售一般参照各省市招标价格, 并结合自身经营理念、结算条款等因素综合确定, 终端价格一般也在 420 至 483 元/支 (含税) 之间。

二、发行人说明

(一) 产品的具体交付方式, 相关运输服务提供方, 运费的承担方式, 与经销商约定的退换货条款, 并结合交付方式补充披露收入确认具体时点及获取的外部证据

1、产品的具体交付方式

报告期内, 公司产品的具体交付方式为: 公司将产品交由运输服务提供方, 根据经销商客户的位置、所在区域的交通状况等选择合适的运输方式, 将产品交付给经销商客户或送至指定地点, 并出具该批次药品的出库单。经销商客户在核对药品的数量、包装、批次、效期等并确认无误后, 填写签收单。签收单签署完毕后, 即视为交付完成。

2、相关运输服务提供方

公司产品谊生泰为生物制品, 需全程冷链运输和贮存, 因此公司合作的运输服务提供商都必须具备良好的冷链运输能力。报告期内, 公司合作的相关运

输服务提供方包括顺丰医药供应链有限公司、中集冷云（北京）供应链管理有
限公司、上海百奥泉国际冷链物流有限公司和上海松冷冷链物流有限公司。

3、运费的承担方式

公司会与经销商客户在经销商协议中约定运费的承担方式，通常为当每月
发货次数不多于上限次数时，运费由公司承担；超过部分由经销商客户承担。

4、与经销商约定的退换货条款

公司与经销商约定的退换货条款参见本问询回复子问题 23.1 的回复。

5、结合交付方式补充披露收入确认具体时点及获取的外部证据

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“五、主
要会计政策和会计估计”之“（十四）收入”之“2、收入确认的具体方法”补
充披露如下：

**收入确认的具体时点：于产品送达客户指定地点并经对方验收后确认销售
收入，商品所有权的主要报酬和风险转移。收入确认依据为经客户签署的签收
单。**

**（二）结合报告期内谊生泰销售情况，进一步说明发行人是否具有自行承
担市场开发及推广、推进谊生泰商业化的能力**

1、报告期内谊生泰的销售情况

报告期内，谊生泰的销售收入情况如下：

单位：万元

项目	2019年		2018年		2017年
	金额	增长率	金额	增长率	金额
谊生泰	5,588.08	108.38%	2,681.69	97.08%	1,360.71

由上表可知，公司产品谊生泰于 2017 年 2 月上市销售，上市后销售收入增
幅较大，收入增长率分别达 97.08%和 108.38%。

2、发行人具有自行承担市场开发及推广、推进谊生泰商业化的能力

发行人具有自行承担市场开发及推广、推进谊生泰商业化的能力，主要体
现在以下几个方面：

(1) 销售团队

区别于其他早期新药研发公司，公司在坚持技术创新的同时，不断加强学术推广团队的建设。公司建立了一支专业化销售团队。截至 2019 年 12 月 31 日，公司营销人员达到 304 人，其中接近 50%的营销人员具有本科及以上学历，团队骨干人员均来自于国内外知名药企，具备扎实的学术基础、良好的专业背景以及丰富的内分泌领域药物销售的经验。公司的销售团队主要服务于产品的早期品牌定位、市场策略和商业计划的制定。该专业化销售团队的建设为产品快速实现商业化、打开市场奠定了人员基础。

(2) 继续强化学术推广工作

一般而言，慢病产品的市场导入需要花费数年时间进行普及和推广，公司产品尚在市场导入期，医生、患者对产品的认识需要通过学术推广进行强化。公司将不断推动产品学术推广相关活动，向专家和医生普及糖尿病最新理念以及公司产品的特性。

公司通过发起或赞助临床研究、研究成果发表、举办学术会议等活动推广公司产品，让医生、患者了解到公司产品的与众不同和巨大优势。在基础临床研究方面，公司拟自主发起或赞助研究者发起相关研究，搜集产品特性、治疗方案等方面的基础资料。公司将充分利用好产品上市后跟踪随访的一手资料，开展上市后一系列临床研究，推动谊生泰循证医学的完善，进而促进专家和医生的认可。在研究成果发表方面，公司将努力促进相关研究结果的论文发表，让更多医生、患者了解公司产品，促进公司产品进入行业指南以及专家共识。在举办学术会议方面，公司将继续通过各个层级学术会议的方式，向业界专家、医生科普糖尿病治疗和公司产品的最新动向。从基础临床研究到相关研究成果发表再到举办学术推广会议，公司努力将产品独特优势等信息以循证证据的形式传达给医生，为医生用药提供更多理论依据，为更加有效的治疗患者增添指引。

公司将继续推广“生理同源、餐时速效、多重获益”的治疗理念，强化谊生泰 100%全同源 GLP-1 安全性和有效性的市场形象，与同类非餐时、非同源产品形成区隔。同时，公司将围绕“模拟生理 GLP-1 脉冲式分泌”的药物特性及

其带来的降糖、降体重和潜在保护心血管等方面的多重获益，从学术角度突显产品与众不同的优势特征。

（3）持续完善下沉渠道建设

截至到 2019 年 12 月，谊生泰已覆盖了全国 29 个省市自治区。报告期内，公司已经建成了“大区-省区-地区”的多级销售网络，覆盖全国大部分人口密集地区。未来公司将继续完善自身销售渠道，将自营销售模式全面下沉。自谊生泰上市以来，公司投入大量资金和人力建设自营销售网络，提前在底层渠道全方位布局，为公司产品的快速导入打下了深厚基础。随着未来公司学术推广效果的显现以及市场准入工作的逐步落地，预计公司核心产品的销售将随之迅速打开，实现业务快速增长。

（4）加快推动产品市场准入

报告期内，公司积极参与各省市的招投标以及医院进院工作。2019 年末，谊生泰已获得 26 个省份的招标/挂网或备案采购资格，并通过经销商进入全国范围内的 2,000 余家医院和药店。总的来看，公司目前覆盖医院和药店数量依然较少，未来还有很大增长空间。未来新产品上市前，公司的销售增长还是依赖于谊生泰的市场准入。在国家医改的大背景下，各地公立医院挂网采购政策不断发生变化，这给公司同时带来了机遇和挑战。公司将密切关注产品挂网招标、产品进院的政策变化和市场动向，加快谊生泰全国范围内的全面铺开。

综上所述，发行人目前已具有自行承担市场开发及推广、推进谊生泰商业化的能力。

（三）列表说明报告期内前十大终端销售医院或药店名称、医院级别、销售金额及对应经销商名称，谊生泰销往终端医院和药店的销售金额占比

公司将药品销售给具有 GSP 资质的经销商，再由经销商将药品在授权区域内调拨、配送至医院或者药店，并最终销售给患者。公司与终端医院或药店不存在直接销售的情况，因此无法统计来自终端医院或药店的销售收入金额，但可以根据经销商的商业发货记录统计在医疗机构或终端药店的销售数量，从而获得报告期内公司产品销往终端医院和药店的销售数量。2017 年、2018 年和 2019 年，谊生泰销往终端医院的数量比例分别是 19.62%、21.50%和 19.40%，销

往药店的数量比例分别是 80.38%、78.50%和 80.60%。

公司依据已取得药品流向信息统计，报告期内，公司前十大终端销售医院或药店的情况具体如下：

2019 年度

序号	医院/药店名称	医院级别	销售数量 (支)	对应经销商名称
1	中国医科大学附属盛京医院	三级	3,505	辽宁省医药对外贸易有限公司
2	国药控股国大药房山西益源连锁有限公司众利店	-	3,279	国药集团山西有限公司
3	重庆圆心大药房有限公司新桥店	-	2,000	重庆医药新特药品有限公司
4	国药控股商丘有限公司凯旋路大药房	-	1,777	国药控股河南股份有限公司
5	大同市新森联大药房有限公司御东店	-	1,770	国药集团山西有限公司
6	沈阳达康管理服务服务有限公司大药房	-	1,550	辽宁省医药对外贸易有限公司
7	齐齐哈尔医药商厦有限责任公司大药房	-	1,543	哈药集团医药有限公司药品分公司
8	大连海王星辰医药有限公司医大二院店	-	1,459	华润大连澳德医药有限公司、辽宁省医药对外贸易有限公司
9	沈阳麦若可药房有限责任公司	-	1,300	辽宁省医药对外贸易有限公司
10	郑州大学第一附属医院	三级	1,280	华润河南医药有限公司

2018 年度

序号	医院/药店名称	医院级别	销售数量 (支)	对应经销商名称
1	国药控股国大药房山西益源连锁有限公司众利店	-	1,790	国药集团山西有限公司
2	中国医科大学附属盛京医院	三级	1,670	辽宁省医药对外贸易有限公司
3	重庆和平欣特健康管理服务有限公司新桥店	-	1,587	重庆医药新特药品有限公司
4	哈尔滨宝丰医药连锁有限公司深业店	-	1,450	黑龙江省海王医药有限公司
5	延边医院企业服务中心大药房	-	1,110	华润吉林医药有限公司
6	大连市金州区第一人民医院	三级	1,000	华润大连澳德医药有限公司
7	哈尔滨人民同泰医药连锁店医药商场分店	-	750	哈药集团医药有限公司药品分公司
8	苏州华苏药店有限公司	-	732	华润江苏医药有限公司

序号	医院/药店名称	医院级别	销售数量(支)	对应经销商名称
9	一心堂药业集团股份有限公司昆明人民西路连锁一店	-	665	云南省医药有限公司
10	大连海王星辰医药有限公司医大二院店		651	华润大连澳德医药有限公司、辽宁省医药对外贸易有限公司

注：重庆和平欣特健康管理有限公司新桥店现已更名为重庆和平新健康欣特健康管理连锁有限公司新桥店

2017年度

序号	医院/药店名称	医院级别	销售数量(支)	对应经销商名称
1	哈尔滨宝丰医药连锁有限公司深业店	-	996	黑龙江省海王医药有限公司
2	哈尔滨人民同泰医药连锁店医药商场分店	-	766	哈药集团医药有限公司药品分公司
3	沈阳泰和堂医药有限公司沈阳药房	-	669	辽宁省医药对外贸易有限公司
4	国药集团新疆新特药业有限公司乌鲁木齐安居北路新特药店	-	650	国药集团新疆新特药业有限公司
5	秦皇岛市中医医院	三级	593	华润河北医药有限公司
6	沈阳百瑞众康大药房有限公司	-	505	辽宁省医药对外贸易有限公司
7	国药控股国大药房山西益源连锁有限公司众利店	-	503	国药集团山西有限公司
8	伊犁哈萨克自治州奎屯医院	三级	445	国药集团新疆新特药业有限公司
9	华润河南医药有限公司润芝堂大药房	-	426	华润河南医药有限公司
10	上药科园信海陕西医药有限公司西安新特药大药房	-	363	上药科园信海陕西医药有限公司

(四) 对经销商的返利政策、现金折扣政策及各期金额、会计核算方法

1、对经销商的返利政策

根据公司相关制度和《经销商协议》，发行人未对经销商制定统一的返利政策。

2、现金折扣政策及各期金额、会计核算方法

报告期内，公司针对产品销售回款制定了现金折扣政策。现金折扣政策的制定和执行旨在鼓励客户按期回款。公司按年度对经销商客户的合作年限、企业性质、规模、逾期账款情况进行评估，并综合考虑各地区的药品销售情况、区域现金折扣水平等信息，与客户协商确定适用的现金折扣率，经《经销商协议》确认后执行。

2017 年、2018 年和 2019 年，公司现金折扣各期的金额分别为 0.96 万元、22.18 万元和 50.95 万元。报告期内，随着销售回款规模的逐步增加，公司各期所发生的现金折扣金额也有所增加。

根据《企业会计准则第 14 号—收入》第六条：“销售商品涉及现金折扣的，应当按照扣除现金折扣前的金额确定销售商品收入金额。现金折扣在实际发生时计入当期损益。2017 年，由于现金折扣金额很小，公司将其直接冲减销售收入；2018 年和 2019 年，公司以现金折扣前的金额确定销售商品收入金额，将现金折扣计入当期财务费用；上述会计处理符合企业会计准则的规定。

（五）经销商在经营过程中是否存在商业贿赂、不正当竞争等违法违规的情形

公司在产品的推广和销售过程中，对经销商在反商业贿赂、反不正当竞争等方面提出了明确的要求。公司在与经销商确定合作关系前，均会要求合作方严格遵守反商业贿赂、反不正当竞争相关的法律法规，并在相关协议中，对相关反商业贿赂、反不正当竞争事项进行明确约定。

经过查询“中国裁判文书网站”“信用中国网站”“国家卫健委关于商业贿赂不良记录信息”，并检索互联网公开信息，报告期内，经销商不存在因经销公司药品涉及商业贿赂、不正当竞争等违法违规行为而被处罚的情形。

综上所述，报告期内经销商在经营过程中不存在商业贿赂、不正当竞争等违法违规的情形。

子问题 14.2

招股说明书披露，报告期内发行人主营业务收入分别为 0 万元、1,360.71 万元、2,681.69 万元、4,104.60 万元，公司已建立了覆盖全国的销售网络，目前北方地区的销售占比相对较高；报告期内华东地区主营业务收入占比分别为 15.21%、14.98%、9.86%。根据发行人公告，谊生泰在 2017 年 12 月被纳入上海市医保目录。

请发行人补充披露：（1）主要产品的销售数量、价格及结构变化对营业收入增减变化的具体影响；（2）按季度披露报告期内收入分布情况，并说明主营

业务收入是否存在季节性波动；(3) 结合渠道拓展、新增客户及终端医院、药店覆盖情况，具体分析并披露 2018 年、2019 年销售稳步增长的原因。

请发行人说明：(1) 公司注册地为上海，但报告期内北方地区的销售占比相对较高、华东地区销售占比下降的原因；(2) 被纳入上海市医保目录前后上海地区销量和价格的对比情况，说明纳入地方医保目录是否增加了谊生泰销量。

请保荐机构、申报会计师说明针对经销模式的最终销售核查情况，说明走访、函证的数量及比例，并针对经销模式下的销售真实性、准确性发表明确意见。

【回复】

一、发行人披露

(一) 请发行人补充披露主要产品的销售数量、价格及结构变化对营业收入增减变化的具体影响

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、盈利能力分析”之“(一) 营业收入分析”之“6、主营业务收入变动分析”补充披露如下：

报告期内，公司的主营业务收入均来源于核心产品谊生泰。采用连环替代法分析销售数量、平均价格变动对收入变动的影响如下：

单位：万元

项目	2019 年			2018 年		
	销量变动影响	平均单价变动影响	合计影响	销量变动影响	平均单价变动影响	合计影响
谊生泰	2,855.85	50.54	2,906.39	1,298.09	22.90	1,320.98
合计	2,855.85	50.54	2,906.39	1,298.09	22.90	1,320.98

注：销量变动影响=(本期销售数量-上期销售数量)*本期平均单价；平均单价变动影响=(本期平均单价-上期平均单价)*上期销售数量。

由上表可知，2018 年和 2019 年，谊生泰收入分别增长 1,320.98 万元和 2,906.39 万元，主要系销量增长较大所致。

(二) 按季度披露报告期内收入分布情况，并说明主营业务收入是否存在季节性波动

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、盈

利能力分析”之“(一) 营业收入分析”补充披露如下:

5、主营业务收入按季度构成分析

报告期内, 公司主营业务收入按季度划分情况如下:

单位: 万元

项目	2019 年度	2018 年度	2017 年度
第一季度	843.34	312.72	255.14
第二季度	2,125.28	501.33	396.75
第三季度	1,135.98	609.08	249.44
第四季度	1,483.48	1,258.56	459.39
总计	5,588.08	2,681.69	1,360.71

公司产品谊生泰是糖尿病治疗领域的药物, 糖尿病患者对于谊生泰的购买和使用不存在季节性。然而, 谊生泰作为生物制品, 需全程 2-8 摄氏度冷链运输(不能低于 0 摄氏度)。为减少运输过程中温度控制的风险, 多数经销商尤其是北方地区有冬储的情形, 即订货时点集中于第四季度。由于经销商为冬储备货, 造成公司第四季度发货量相对较大, 主营业务收入占比相对较高。

(三) 结合渠道拓展、新增客户及终端医院、药店覆盖情况, 具体分析并披露 2018 年、2019 年销售稳步增长的原因

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、盈利能力分析”之“(一) 营业收入分析”补充披露如下:

6、主营业务收入变动分析

.....

销售稳步增长的原因主要如下:

(1) 销售区域扩张

2017 年、2018 年和 2019 年, 公司实现覆盖的省份(含直辖市、自治区)分别为 27 个、28 个和 29 个(其中实现药品招标/挂网或备案采购的省份分别是 14 个、19 个和 26 个), 总体销售覆盖地区数量逐步增加, 其中公司于 2017 年已进入上海市、黑龙江省和贵州省医保采购目录。销售区域的增加大大拓展了公司销售收入上升的空间。

(2) 新增客户情况

公司的客户主要为国内知名的大型医药流通企业，拥有丰富的客户积累和销售资源。公司每年与经销商签订产品经销合同，通过其销售资源及配送网络，将产品配送至医院及药店，最终销售给患者，经销商仅负责公司药品的流通和配送。2017年、2018年和2019年，公司的经销商客户分别为55家、58家和54家。报告期内，发行人的经销商数量总体稳定，但经销商客户的业务规模快速增长。

报告期内，公司销售收入的增长来自于原有客户的增量收入以及新增客户的收入。公司与主要客户的合作关系十分稳定，客户对于公司产品的认可是公司收入持续增长的主要原因之一。随着公司业务规模不断扩大，公司在维护原有客户的同时积极开拓新客户，不断优化客户结构，提升未来产品增量空间的同时，也提升了公司抗风险的能力。

(3) 终端医院、药店覆盖情况

自谊生泰于2017年2月上市销售以来，公司自建专业化学术推广团队对外推广产品，开展谊生泰在全国范围内医院和药店渠道的布局，报告期内，终端医院、药店的覆盖情况如下：

项目	2019年度		2018年度		2017年度
	数量(家)	增长率	数量(家)	增长率	数量(家)
医院	531	64.91%	322	100.00%	161
药店	1,497	54.33%	970	102.08%	480
总计	2,028	56.97%	1,292	101.56%	641

2018年和2019年，公司的终端客户数量分别增长101.56%和56.97%，其中终端医院增长100.00%和64.91%，药店增长102.08%和54.33%。终端客户数量稳步增长迅速提高公司的市场覆盖面，从而带动销量的大幅增长。

二、发行人说明

(一) 公司注册地为上海，但报告期内北方地区的销售占比相对较高、华东地区销售占比下降的原因

报告期内，公司主营业务收入按区域划分情况如下：

单位：万元

区域	2019 年度		2018 年度		2017 年度	
	收入	占比	收入	占比	收入	占比
东北	1,434.56	25.67%	780.22	29.09%	434.31	31.92%
华北	1,052.62	18.84%	630.53	23.51%	255.75	18.80%
西北	1,206.96	21.60%	246.67	9.20%	225.15	16.55%
华东	452.21	8.09%	401.67	14.98%	206.97	15.21%
华中	536.45	9.60%	248.36	9.26%	108.41	7.97%
西南	757.35	13.55%	275.83	10.29%	73.43	5.40%
华南	147.93	2.65%	98.41	3.67%	56.68	4.17%
总计	5,588.08	100.00%	2,681.69	100.00%	1,360.71	100.00%

报告期内，公司产品销售实现了快速增长，其中增量较多的区域包括东北、华北、西北等北方地区，而华东地区销售增速相对较慢，主要原因如下：

谊生泰为处方药，其在全国各省市的销售情况受到各地区的招标和挂网等政策的影响。公司产品于 2017 年 2 月上市销售，报告期内，发行人在北方区域主要省份均已完成药品招标和挂网工作，而在华东地区的主要省份包括江苏、浙江和福建由于当地政策原因均未启动或正在启动药品招标和挂网工作。由于未中标或挂网的药品无法进入公立医院销售，公司在制定销售市场整体方案时，充分考虑了各地区的招标和挂网等政策影响，在报告期内以北方地区为重点开发区域，因此北方地区的销售占比相对较高，而华东地区销售占比相对较低。

（二）被纳入上海市医保目录前后上海地区销量和价格的对比情况，说明纳入地方医保目录是否增加了谊生泰销量

2017 年 12 月，上海市人力资源和社会保障局、上海市医疗保险办公室、上海市卫生和计划生育委员会、上海市食品药品监督管理局、上海市科学技术委员会联合发布了《关于将贝那鲁肽注射剂纳入本市基本医疗保险、工伤保险和生育保险药品目录有关事项的通知》（沪人社医（2017）421 号），公司产品谊生泰通过联合审核及专家审评，增补列入《上海市基本医疗保险、工伤保险和生育保险药品目录》乙类目录范围。

2017 年、2018 年和 2019 年，公司产品谊生泰的销量和含税价格情况如下：

项目	2019 年度	2018 年度	2017 年度
销量（支）	3,700.00	2,330.00	700.00
含税价格（元/支）	394.8	394.8	394.8

由上表可知，自 2017 年 12 月进入上海市医保目录后，公司产品谊生泰在上海地区的销量实现了较快的增长，2018 年和 2019 年的增长率分别为 232.86% 和 58.80%，但由于公司在上海市的销量基数不高，因此报告期内的销量占公司总体的销量比例不大。

三、中介机构核查

请保荐机构、申报会计师说明针对经销模式的最终销售核查情况，说明走访、函证的数量及比例，并针对经销模式下的销售真实性、准确性发表明确意见。

（一）中介机构对经销模式的核查方式及核查比例

1、经销商客户实地走访的核查

保荐机构、申报会计师选取了发行人报告期各期前二十大经销商客户共计 25 家，并对剩余经销商客户随机抽样共计 10 家，合计 35 家进行实地走访，核查比例如下：

项目	2019 年度	2018 年度	2017 年度
核查对象的数量（家）	35	35	33
核查对象对应当期销售收入（万元）	5,192.81	2,538.99	1,240.44
核查对象对应当期销售收入的占比	92.93%	94.68%	91.16%

保荐机构、申报会计师在实地走访过程中：1、取得并检查了经销商的工商登记资料及经营资质；2、现场查看了经销商仓库并确认发行人存货、与经销商访谈确认信用政策、交付方式、定价机制、退换货政策、付款方式等重点事项；3、取得了现场走访经销商关于发行人产品的流向单和期末存货结存表，并由经销商加盖公章。

2、经销商客户函证的核查

保荐机构、申报会计师对发行人报告期内的主要经销商客户进行函证，函证的内容包括发行人与经销商客户的交易情况、往来款项、关联关系等，核查

数据如下：

项目	2019年度	2018年度	2017年度
核查对象的数量（家）	52	49	42
核查对象对应当期销售收入（万元）	5,570.65	2,670.22	1,288.64
核查对象对应当期销售收入的占比	99.69%	99.57%	94.70%

3、经销商客户抽凭的核查

保荐机构、申报会计师查阅发行人与主要经销商客户签订的《年度经销协议》，对发行人向经销商销售药品的销售订单、销售发票、客户签收单、回款单据等进行核查，核查比例如下：

项目	2019年度	2018年度	2017年度
核查对象对应当期销售收入（万元）	4,302.29	2,145.92	973.80
核查对象对应当期销售收入的占比	76.99%	80.02%	71.57%

（二）中介机构对最终销售情况的核查方式及核查比例

1、经销商客户销售流向的核查

保荐机构、申报会计师选取了发行人报告期各期前二十大经销商客户共计 25 家，并对剩余经销商客户随机抽样共计 10 家，合计 35 家经销商客户，获取其关于发行人的产品流向单，并由经销商加盖公章；对于部分建设了网上流向查询系统的经销商客户，保荐机构、申报会计师通过发行人提供的官网流向查询系统的账户信息获取了经销商报告期内的电子产品流向单。保荐机构、申报会计师结合上述两个来源的数据，对经销商客户的销售流向进行核查。如经销商客户的下游仍属于分销商，则进一步向下穿透，要求经销商客户下游的主要分销商进一步提供产品流向单。销售流向的核查比例如下：

项目	2019年度	2018年度	2017年度
核查对象的数量（家）	35	35	33
核查对象对应当期销售收入（万元）	5,192.81	2,538.99	1,240.44
核查对象对应当期销售收入的占比	92.93%	94.68%	91.16%

2、终端客户实地走访的核查

保荐机构、申报会计师对发行人报告期内主要的终端客户，包括医院和药店进行实地走访或电话访谈，主要了解终端客户的基本情况、业务范围、采购

情况、销售情况、关联关系情况等内容，具体核查情况如下：

项目	医院	药店	合计
实地走访（家）	29	107	136
电话访谈（家）	15	38	53

（三）核查结论

（1）在对经销商访谈过程中，经销商确认的交易模式、采购和付款与公司的销售情况相匹配，经销商向下游销售情况正常、合理，经销商确认的关联关系情况与公司所提供的关联关系情况及公开信息查询结果一致。

（2）向经销商发出的函证均已回收，回函情况与公司的销售情况相匹配。

（3）公司与经销商均签订了合法、有效的年度经销协议；公司销售药品的销售订单、销售发票、客户签收单和回款单据与公司的销售情况相匹配。

（4）根据公司 35 家经销商客户及其下游分销商提供的产品流向单，35 家经销商客户向公司采购的产品数量很大部分在当期已实现销售，期末库存水平较为合理。

（5）在对公司终端客户访谈过程中，终端客户确认的采购情况与上游经销商穿透核查的销售情况相匹配，终端客户确认的关联关系情况与公司所提供的关联关系情况及公开信息查询结果一致。

经核查，保荐机构、申报会计师认为：报告期内发行人经销模式下的销售真实、准确。

问题 15. 关于成本及毛利率

子问题 15.1

招股说明书披露，2017-2019 年发行人制造费用金额分别为 511.20 万元、1,303.42 万元、1,426.95 万元，在成本中占比较高。

请发行人说明：制造费用的具体构成，并结合主要原材料、能源等采购对象的数量与价格变动，分析营业成本增减变化的影响因素。

【回复】

一、发行人说明

公司的主营业务成本由直接材料、直接人工及制造费用构成，其中直接材料包括乙腈、蛋白胨、卡式瓶、胶塞等；直接人工包括生产人员的薪酬等；制造费用包括生产及辅助部门的人员薪酬、折旧费、能源成本等。2017年至2019年，制造费用占主营业务成本的比例分别是81.14%、80.19%和76.79%，占比较大。

（一）制造费用的具体构成

公司制造费用主要包括间接人工成本、折旧和摊销、能源费用和其他费用，间接人工成本是为生产提供支持的人员的职工薪酬，折旧和摊销是生产用厂房、设备的折旧费用，能源费用是生产活动耗用的水、电、燃气等费用，其他费用是生产车间设备维护费等。报告期内，发行人制造费用的具体构成如下表所示：

单位：万元

项目	2019年度		2018年度		2017年度	
	金额	占比（%）	金额	占比（%）	金额	占比（%）
间接人工成本	737.09	42.08	560.09	42.97	219.12	42.86
折旧和摊销	509.42	29.08	385.03	29.54	163.92	32.07
能源费用	277.88	15.86	180.95	13.88	53.78	10.52
其他	227.14	12.97	177.35	13.61	74.39	14.55
合计	1,751.53	100.00	1,303.42	100.00	511.20	100.00

报告期内，发行人制造费用随经营规模的扩大而增加，制造费用各项具体构成的占比相对稳定，未出现重大变化的情况，间接人工成本、折旧和摊销占制造费用总额70%以上。

（二）结合主要原材料、能源等采购对象的数量与价格变动，分析营业成本增减变化的影响因素

2017年至2019年，公司主营业务成本分别为630.01万元、1,625.35万元、2,281.04万元，主营业务成本的具体构成如下：

单位：万元

项目	2019年度		2018年度		2017年度	
	金额	占比	金额	占比	金额	占比
直接材料	93.27	4.09%	53.21	3.27%	27.27	4.33%

项目	2019 年度		2018 年度		2017 年度	
	金额	占比	金额	占比	金额	占比
直接人工	436.24	19.12%	268.72	16.53%	91.54	14.53%
制造费用	1,751.53	76.79%	1,303.42	80.19%	511.20	81.14%
合计	2,281.04	100.00%	1,625.35	100.00%	630.01	100.00%

2017 年至 2019 年，直接材料在主营业务成本中占比分别为 4.33%、3.27%和 4.09%，直接人工占比分别为 14.53%、16.53%和 19.12%，制造费用占比分别为 81.14%、80.19%和 76.79%，各明细项目占比变化不大。

1、主要原材料采购数量与价格变动对营业成本增减变化的影响

公司主要原材料为卡式瓶、胶塞、乙腈、铝盖、蛋白胨等，报告期内，公司主要原材料采购金额及均价情况如下：

采购项目	2019 年		2018 年		2017 年	
	金额 (万元)	单价	金额 (万元)	单价	金额 (万元)	单价
卡式瓶 (元/支)	62.92	0.55	21.77	0.54	31.86	0.58
乙腈 (元/L)	29.44	30.92	20.89	43.69	57.36	44.25
胶塞 (元/个)	38.94	0.48	12.63	0.49	22.80	0.39
乙醇 (元/L)	9.56	10.92	9.81	10.98	13.96	10.69
铝盖 (元/个)	17.12	0.22	5.98	0.23	13.69	0.18
蛋白胨 (元/kg)	7.07	353.31	1.00	400.52	4.85	388.03

公司产品谊生泰消耗的主要原材料通过主营业务成本—直接材料核算，2017 年至 2019 年主要原材料耗用占主营业务成本比例分别为 4.33%、3.27%和 4.09%，主要原材料的采购、耗用对主营业务成本整体影响很小。2018 年主营业务成本中的直接材料相比于 2017 年增长了 95.12%，与 2018 年主营业务收入增长率（97.08%）匹配。2019 年主营业务成本中的直接材料相比于 2018 年增长了 75.29%，2019 年直接材料耗用的增长率小于当年主营业务收入增长率（108.38%），主要原因是公司 2019 年增加了乙腈、蛋白胨等材料的单批次采购量以降低单位采购成本等，使得单位产品耗用的主要原材料金额有所降低。

2、能源采购数量与价格变动对营业成本增减变化的影响

公司主要能源为水、电、天然气等，报告期内，公司主要能源采购金额及

均价情况如下：

年度	能源品种	采购数量	平均单价（元）	采购金额（万元）
2019年	水（万立方米）	6.66	5.12	34.11
	电（万千瓦时）	527.99	0.69	363.42
	天然气（万立方米）	56.19	3.78	212.30
2018年	水（万立方米）	6.42	4.96	31.88
	电（万千瓦时）	545.04	0.68	372.00
	天然气（万立方米）	63.05	3.65	229.84
2017年	水（万立方米）	7.06	4.97	35.09
	电（万千瓦时）	629.53	0.70	439.14
	天然气（万立方米）	77.33	4.24	327.76

2017年至2019年，公司能源费用占主营业务成本的比例分别是8.54%、11.13%和12.18%，占比相对较低。

2017年至2019年，水、电、天然气等能源的采购价格基本稳定，能源采购价格对主营业务成本几乎没有影响，生产过程中能源的消耗量会影响主营业务成本。报告期内，公司利用生产车间进行贝那鲁肽注射液扩产工艺开发项目和试生产等，消耗了大量的能源，具体参见本问询回复“问题10.1”之“(3) 2019年1-9月，在谊生泰产量升高的情况下，发行人原材料采购和能源消耗金额都呈下降趋势的原因，报告期内原材料采购、能源消耗与产量的匹配性。”同时，2018年末，公司计提了1,849.19万元的存货跌价减值损失，使得部分能源消耗所形成的库存产品因没有实现销售，相关产品成本未结转。因此，能源的消耗量与营业成本增减变化的相关性不高。

子问题 15.2

2017年、2018年及2019年1-9月，谊生泰产品的主营业务毛利率分别为53.70%、39.39%及54.95%，低于同行业可比公司平均水平。

请发行人：按照传统口服降糖药、胰岛素、GLP-1受体激动剂、DPP-4抑制剂以及SGLT-2抑制剂的分类披露同行业可比公司毛利率水平，并对比分析谊生泰毛利率与其差异情况，说明差异原因。

请保荐机构、申报会计师核查以上事项，并发表明确意见。

【回复】

一、发行人披露

请发行人：按照传统口服降糖药、胰岛素、GLP-1 受体激动剂、DPP-4 抑制剂以及 SGLT-2 抑制剂的分类披露同行业可比公司毛利率水平，并对比分析谊生泰毛利率与其差异情况，说明差异原因。

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、盈利能力分析”之“（三）毛利及毛利率分析”之“3、公司与可比公司的主营业务毛利率对比情况”补充披露如下：

报告期内，按照传统口服降糖药、胰岛素、GLP-1 受体激动剂、DPP-4 抑制剂以及 SGLT-2 抑制剂的分类，发行人同行业可比公司的毛利率水平如下：

分类	公司名称	证券代码	主要产品	2019 年 (%)	2018 年 (%)	2017 年 (%)
传统口服降糖药	华东医药	000963.SZ	阿卡波糖	86.03	82.13	81.45
胰岛素	通化东宝	600867.SH	重组人胰岛素、甘精胰岛素等	84.09	86.72	88.61
	联邦制药	3933.HK	精蛋白锌重组人胰岛素、甘精胰岛素等	43.15	40.64	36.60
GLP-1 受体激动剂	翰森制药	3692.HK	聚乙二醇洛塞那肽等	91.60	92.19	92.64
	三生制药	1530.HK	艾塞那肽、艾塞那肽微球等	82.60	80.86	81.89
DPP-4 抑制剂	奥赛康	002755.SZ	沙格列汀等	92.80	92.94	-
SGLT-2	强生（杨森制药）	JNJ.N	卡格列净等	66.42	66.79	66.84
算术平均				78.10	77.47	74.67
仁会生物				59.18	39.39	53.70

注 1：上表同行业可比上市公司的数据取自 Wind 财务数据和定期公告；

注 2：2019 年同行业可比公司中，华东医药和强生仅含 2019 年 1-6 月数据；

注 3：上述可比公司是综合性医药公司，未单独披露糖尿病治疗领域产品的毛利率，因此华东医药选取了

制造业板块毛利率，通化东宝选取重组人胰岛素原料药及注射剂系列产品毛利率，其他可比公司均选取综合毛利率。奥赛康 2018 年开始涉足医药行业，因此 2017 年的毛利率不具有可比性。

由上表可见，传统口服降糖药、胰岛素、GLP-1 受体激动剂、DPP-4 抑制剂以及 SGLT-2 抑制剂相关行业中可比上市公司的生产经营已进入成熟期，其毛利率水平相对较高，且较为稳定。报告期内，公司的毛利率水平较上述公司相比存在一定差距，主要原因是公司产品上市时间较短，还处于市场导入阶段，尚未形成规模效应，产销量相对较低且波动较大，分摊至单位产品的固定成本较高，这使得公司单位产品的成本较高，导致毛利率水平相对较低。

二、中介机构核查

1、核查程序

(1) 了解与生产相关内部控制，评价这些控制的设计，确定其是否得到执行，并测试相关内部控制的运行有效性。

(2) 访谈相关负责人，了解生产流程、成本核算方法及核算过程，检查成本核算方法是否符合企业生产流程、报告期内是否保持一致。

(3) 核查报告期内公司能源采购情况，获取能源采购汇总表，与明细账和总账核对，并抽取部分月份与结算单、发票和付款单等相关单据进行核对。

(4) 获取生产批次明细表、产品收发存明细表，对公司的产销存数量进行分析，并重新计算复核营业成本，与以前年度产销存数量及成本进行比较分析。

(5) 获取并复核成本结转表及成本倒轧表，检查成本是否完整。

(6) 进行截止性测试以及期后费用核查，检查是否有跨期成本。

(7) 通过查询外部资料及询问管理层，了解创新药公司的商业模式，不同应用领域药品对创新药公司所采用商业模式的影响，产品不同推广阶段对创新药公司产品收入、成本和毛利率的影响。

(8) 查询产量明细表，收入成本表等文件，核查公司对谊生泰产品的设计产能、产量、销量、产能利用率、产销率、平均单价、单位成本、毛利率的计算是否准确，并分析相关数据变动原因。

(9) 查阅同行业可比上市公司的招股说明书、定期报告等公开资料，将公司的毛利率与同行业上市公司进行比较，判断毛利率差异与公司管理层所述及行业情况是否

相符，分析变动原因及合理性。

2、核查意见

经核查，保荐机构、申报会计师认为：

（1）报告期营业成本增减变化、谊生泰的毛利率及其变动符合公司实际生产经营情况，具有合理性。

（2）发行人选取的同行业公司是在药品治疗领域最为相近的上市公司，但企业产品发展阶段、产品产销规模等仍存在较大差异，因此同行业上市公司的综合毛利率、细分产品毛利率的可比性不高。

（3）发行人目前的毛利率尚未达到生物医药行业平均水平，但随着产品产销量上升，发行人毛利率将会进一步提高，并逐步趋于稳定。

问题 16. 关于开发支出与无形资产

子问题 16.1

招股说明书披露，发行人内部研究开发项目开发阶段系指公司新药开发完成非临床和临床研究，递交生产注册申请后开始进行试生产、获取生产批件前的阶段。贝那鲁肽注射液于 2012 年 12 月完成 III 期临床试验，2016 年 12 月获得新药证书和生产批件。发行人选取了贝达药业、微芯生物、特宝生物、泽璟制药、君实生物、前沿生物作为可比公司对比研究开发支出的资本化时点。

请发行人清晰披露：（1）研发费用资本化的起点和终点，以及起点和终点对应提交或获取的文件或证据；（2）按照研发管线披露各产品历史累计研发投入，各年研发投入资本化和费用化的金额；（3）贝那鲁肽注射液研发支出资本化期间研发活动的主要内容和开支内容。

请发行人：（1）说明谊生泰所处的糖尿病领域药品研发规律、研发成功率是否与所选可比公司具有可比性；（2）贝那鲁肽注射液完成 III 期临床试验至获取新药批件相隔时间较长的原因；（3）量化分析已资本化的研发支出对未来经营业绩的影响，并视其重要性完善风险提示。

【回复】

一、发行人披露

（一）研发费用资本化的起点和终点，以及起点和终点对应提交或获取的文件或证据

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“五、主要会计政策和会计估计”之“(十二) 无形资产”补充披露如下：

根据公司研发费用资本化的会计政策，并结合公司药品研发的特点及风险，具体以完成 III 期临床试验并递交生产注册申请后（如药品注册申请受理通知书）作为公司研发费用资本化的起点，以研发项目达到预定用途（如取得注册批件）作为公司研发费用资本化的终点。

（二）按照研发管线披露各产品历史累计研发投入，各年研发投入资本化和费用化的金额

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、盈利能力分析”之“(四) 期间费用分析”之“3、研发费用”之“(2) 研发费用及其所对应的研发项目”补充披露如下：

按照研发管线，公司已上市产品和在研产品的历史累计研发投入，各年研发投入资本化和费用化的金额具体如下，由下表可知，除已上市产品谊生泰，公司其他在研项目的研发支出均已费用化。

单位：万元

管线名称	资本化/费用化	2019年度	2018年度	2017年度	2016年度及以前	合计
谊生泰	资本化	-	-	-	13,867.82	13,867.82
	费用化	1,420.20	1,172.93	2,783.32	-	5,376.45
谊生泰糖尿病适应症拓展	费用化	108.23	61.22	-	-	169.45
BEM-014(中)(肥胖适应症)	费用化	2,961.94	331.93	144.59	-	3,438.46
BEM-014(美)(肥胖适应症)	费用化	-	64.30	1,094.66	1,315.10	2,474.06
BEM-050 (NAFLD/NASH 适应症)	费用化	187.85	-	-	-	187.85
BEM-012 (新型 GLP-1)	费用化	229.33	262.38	266.62	10.68	769.01
BEM-041 (复方制剂)	费用化	1,463.98	528.49	136.74	-	2,129.21
BEM-015 (抗血栓)	费用化	637.60	810.28	486.05	791.14	2,725.07

管线名称	资本化/费用化	2019年度	2018年度	2017年度	2016年度及以前	合计
BEM-032 (肿瘤靶点3)	费用化	84.00	92.83	-	-	176.83
BEM-033 (肿瘤靶点4)	费用化	156.65	146.66	-	-	303.31
其他	费用化	507.86	426.68	632.46	635.10	2,202.10
合计		7,757.65	3,897.69	5,544.43	16,619.84	33,819.62

注 1: 上述研发费用不包含自行开发无形资产的摊销金额;

注 2: 报告期内, 谊生泰研发管线涵盖了谊生泰新药研发项目、贝那鲁肽注射液 IV 期临床试验项目和贝那鲁肽注射液上市后研究项目, 其中贝那鲁肽注射液上市后研究项目包括贝那鲁肽注射液扩产工艺开发项目、贝那鲁肽注射液药品重点监测项目、贝那鲁肽注射液新规格制备项目等;

注 3: 2016 年转入无形资产的开发支出中包含暂估的研发用原材料, 2017 年这部分暂估的研发用原材料根据实际取得的发票金额进行调整, 使得专利权的原值由 13,867.82 万元减少 5.76 万元至为 13,862.06 万元。

(三) 贝那鲁肽注射液研发支出资本化期间研发活动的主要内容和开支内容

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“十一、资产质量分析”之“(一) 资产状况分析”之“3、非流动资产结构总体分析”之“(4) 无形资产”之“(2) 开发支出的具体情况”补充披露如下:

① 贝那鲁肽注射液研发支出资本化期间的研发投入情况

谊生泰于 2010 年 6 月完成 III 期临床试验, 并于 2011 年 5 月提交生产注册申请, 原报剂型为粉针剂。2012 年 10 月, 公司参与药品审评中心召开的专家咨询会, 并在咨询会上就药品剂型调整事项与专家进行面对面沟通。为了便于未来患者的长期自我用药, 根据专家咨询会与专家的建议及药品审评中心于 2012 年 12 月召开的临床专业审评会议的结论, 公司决定将谊生泰药品剂型由粉针剂改为水针剂。因此, 贝那鲁肽注射液于 2012 年 12 月满足资本化条件, 并于 2013 年 1 月起对研发支出进行资本化。

研发支出资本化期间, 谊生泰在粉针剂基础上改为水针剂, 研发活动的主要内容包括:

i) 原液的纯化工艺研究, 以期原液在规模和质量上满足水针的制剂生产要求 (如: 原液纯度、稳定性、产能等);

ii) 制剂处方研究, 通过辅料成分及用量的筛选, 最终获得与原冻干粉针剂质量等同的水针处方, 以确保产品的安全、有效及质量可控;

iii) 制剂工艺研究, 根据已确定的水针制剂处方, 在笔式水针制剂车间进行工艺参数设计研究、试生产及工艺验证, 以确保工艺稳定, 可再现;

iv) 原液及制剂的质量及稳定性研究, 即质量标准的制定、分析方法的验证、稳定性考察、包材相容性研究等;

v) 新剂型的药理毒理研究, 包括局部刺激试验、溶血性试验和过敏试验等;

vi) 注册申报资料的撰写、递交、沟通、研制现场核查、注册检验等;

vii) 注册生产现场检查及 GMP 认证。

贝那鲁肽注射液研发支出资本化期间的开支内容主要包括职工薪酬、能源费用、折旧与摊销、试验费用等。

二、发行人说明

(一) 说明谊生泰所处的糖尿病领域药品研发规律、研发成功率是否与所选可比公司具有可比性

创新药的研发周期长和研发成功率低在世界范围内属于普遍现象。根据美国医学研究与制造商协会 (PhRMA) 的统计, 平均 5,000-10,000 种化合物中只有 250 种能够进入临床前期, 而只有 5 种能够进入临床实验, 最终只有一种能够进入 FDA 审评阶段, 并最终获得审批。

为了让投资者对目前创新药的整体研发情况有所了解, 公司选取国内 1 类新药研发企业作为可比公司, 提供创新药研发的相关信息以供参考。

公司	产品	研发开始时间	上市时间	研发周期
贝达药业 (300558.SZ)	盐酸埃克替尼	2001 年	2011 年	10 年
微芯生物 (688321.SH)	西达本胺	2003 年	2015 年	12 年
特宝生物 (688278.SH)	聚乙二醇干扰素 α -2b 注射液	2002 年	2016 年	14 年
君实生物 (A19418.SH)	特瑞普利单抗克隆抗体注射液	-	2018 年	-
前沿生物 (A19406.SH)	注射用艾博韦泰	2002 年	2018 年	16 年
仁会生物	谊生泰	1999 年	2016 年	17 年

注: 泽璟生物尚无已上市产品, 未列示相关研发数据; 未从公开渠道获取君实生物特瑞普利单抗克隆抗体注射液的开始研发时间。

贝达药业、微芯生物、特宝生物、君实生物、前沿生物、泽璟制药均为国内知名创新药研发企业, 虽然公司与上述企业研发的产品应用领域不同, 但同

属于生物医药研发行业，其产品的研发周期、研发规律与研发成功率具有较强可比性。

（二）贝那鲁肽注射液完成 III 期临床试验至获取新药批件相隔时间较长的原因

2010年6月，谊生泰完成 III 期临床试验，至 2016年12月获取新药批件，时间间隔较长，主要原因包括研发过程中药品剂型的调整以及受原国家食品药品监督管理总局牵头开展的药物临床试验数据核查的影响，具体情况如下所示：

1、谊生泰于 2010年6月完成 III 期临床试验，并于 2011年5月提交生产注册申请，原报剂型为粉针剂。2012年10月，公司参与药品审评中心召开的专家咨询会，并在咨询会上就药品剂型调整事项与专家进行面对面沟通。为了便于未来患者的长期自我用药，根据专家咨询会与会专家的建议及药品审评中心于 2012年12月召开的临床专业审评会议的结论，公司决定将谊生泰药品剂型由粉针剂改为水针剂。2012年12月至 2016年12月，谊生泰的研发工作主要围绕剂型调整展开，这一过程延长了谊生泰完成 III 期临床试验至获取新药批件的时间间隔。

2、2015年7月22日，原国家食品药品监督管理总局发布《国家食品药品监督管理总局关于开展药物临床试验数据自查核查工作的公告》（2015年第117号，下称“722 核查”），决定对该公告附件所列已申报生产或进口的待审药品注册申请开展药物临床试验数据核查（即所有已申报生产及进口的待审药品进行核查，共 1,622 个品种），并要求药品注册申请人于 2015年8月25日前向原国家食品药品监督管理总局食品药品审核查验中心提交自查报告等材料。722 核查是我国加强临床数据监管的重要标志性事件，谊生泰参与并通过了核查。受行业整体核查工作的影响，谊生泰上市审批时间进度有所减缓。

（三）量化分析已资本化的研发支出对未来经营业绩的影响，并视其重要性完善风险提示

截至 2019年12月31日，发行人自行开发无形资产的原值金额为 13,862.06 万元。若不考虑公司经营情况变化 and 无形资产减值等因素的影响，自行开发无形资产的摊销金额将使得公司 2020年至 2025年各年利润总额减少 1,386.14 万元、

2026 年利润总额减少 1,270.69 万元。公司已在招股说明书“第四节 风险因素”之“四、财务风险”补充披露“(五) 专利权摊销对发行人业绩影响风险”，具体内容如下：

截至 2019 年 12 月 31 日，发行人自行开发无形资产的原值金额为 13,862.06 万元，摊销年限为 10 年。2020 年至 2025 年，自行开发无形资产的摊销金额为 1,386.14 万元，2026 年自行开发无形资产的摊销金额为 1,270.69 万元。上述摊销金额对发行人未来经营业绩产生一定的影响。

子问题 16.2

招股说明书披露，发行人开发支出 2016 年转入无形资产金额为 13,867.82 万元；2017 年发行人无形资产中专利权的原值由 13,867.82 万元减少为 13,862.06 万元。

请发行人补充披露：(1) 2016 年开发支出转入无形资产时的明细科目构成及金额；(2) 结合谊生泰所面临的具体市场及其需求、产生经济利益的具体方式（如联合用药）、竞争者的情况、专利到期情况及相应风险、目前商业化进展同预期差异情况等因素，补充披露所形成的无形资产减值测试的方法，是否存在减值迹象需计提减值准备。

请发行人说明：(1) 由开发支出形成的无形资产采用的摊销政策和摊销年限，与可比公司及行业惯例的比较情况；(2) 2017 年无形资产中专利权的原值由 13,867.82 万元减少为 13,862.06 万元的原因。

【回复】

一、发行人披露

(一) 2016 年开发支出转入无形资产时的明细科目构成及金额

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“十一、资产质量分析”之“(一) 资产状况分析”之“3、非流动资产结构总体分析”之“(4) 无形资产”之“(2) 开发支出的具体情况”补充披露如下：

② 开发支出转入无形资产时的明细科目构成及金额

2016 年开发支出转入无形资产时的明细科目构成及金额如下所示：

单位：万元

项目	金额
职工薪酬	7,183.36
直接投入	2,411.30
折旧及摊销	2,999.90
其他费用	989.39
试验费用	283.88
合计	13,867.82

(二) 结合谊生泰所面临的具体市场及其需求、产生经济利益的具体方式(如联合用药)、竞争者的情况、专利到期情况及相应风险、目前商业化进展同预期差异情况等因素，补充披露所形成的无形资产减值测试的方法，是否存在减值迹象需计提减值准备。

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“十一、资产质量分析”之“(一) 资产状况分析”之“3、非流动资产结构总体分析”之“(4) 无形资产”之“(1) 无形资产的具体情况”补充披露如下：

公司结合谊生泰所面临的具体市场及其需求、产生经济利益的具体方式(如联合用药)、竞争者的情况、专利到期情况及相应风险、目前商业化进展同预期差异情况等因素，对内部研发所形成的无形资产是否需要减值进行评估，具体情况如下：

项目	具体情况
市场需求	我国人群属于糖尿病易感人群，由于人口老龄化程度加重、生活水平改善和不良生活方式的负面影响，糖尿病防治形势日趋严峻，发病人群数量呈逐年上升趋势。根据 Frost & Sullivan 的报告，中国的 2 型糖尿病患者人数已从 2014 年的 1.1 亿增长至 2018 年的 1.2 亿，并预计于 2030 年达到约 1.68 亿，因此市场空间和需求很大。发行人依据中国糖尿病患者的发病规律，以及产品自身特性精准定位于餐后血糖高、糖尿病合并肥胖和糖尿病合并多种并发症三个细分市场。谊生泰市场需求的具体情况参见招股说明书“第六节 业务与技术”之“一、公司主营业务及主要产品”之“(一) 公司主营业务、主要产品及主营业务收入构成”之“1、主营业务”之“(1) 已上市产品——谊生泰”的相关分析。
产生经济利益的方式	通过生产、出售贝那鲁肽注射液；拓展贝那鲁肽在糖尿病适应症领域的应用、开发超重/肥胖适应症产品等获得经济利益。
竞争者情况	国内糖尿病药物(包括传统口服降糖药、胰岛素以及 GLP-1 类药物等)市场的行业竞争较为激烈。其中跨国医药公司如诺和诺德、礼来、赛诺菲、阿斯利康以及国内部分药企等在我国市场上占据相对较高的市场份额。公司核心产品谊生泰在餐后血糖高、糖尿病合并肥胖和糖尿病合并多种并发症这三个

项目	具体情况
	糖尿病细分市场具有强有力的竞争优势。
专利到期情况及相应风险	发行人产品核心专利“一种生产促胰岛素分泌肽 GLP-1 (7-36) 及 GLP-1 类似物的方法”将于 2022 年 7 月到期，“稳定的促胰岛素分泌肽水针药物组合物”专利将于 2033 年 8 月到期。基于《药品注册管理办法》第六十六条第二款“监测期内的新药，国家食品药品监督管理局不批准其他企业生产、改变剂型和进口”以及第七十一条“新药进入监测期之日起，不再受理其他申请人的同品种注册申请。已经受理但尚未批准进行药物临床试验的其他申请人同品种申请予以退回；新药监测期满后，申请人可以提出仿制药申请或者进口药品申请”的规定，自谊生泰获批之日（2016 年 12 月）起 5 年内，监管部门不接收同类型产品临床试验申报。因此谊生泰的仿制药最快也要等到 2021 年底申报临床注册申请，从开始临床申请到最终获批上市可能还需要 5-6 年时间。
目前商业化进展同预期差异情况	与同行业公司相比，谊生泰上市后 3 年销售增长速度较快。虽然目前谊生泰销售总额仍然不高，但未来具备较高的持续增长的空间，具体原因参见招股说明书“第六节 业务与技术”之“三、公司销售情况和主要客户”之“（二）谊生泰销售具体情况”。

根据《企业会计准则第 8 号——资产减值》，企业应当在资产负债表日判断资产是否存在可能发生减值迹象。资产存在减值迹象的，应当进行减值测试，估计资产的可收回金额。

公司对专利权的减值迹象确定标准包括：（1）公司经营所处的经济、技术或者法律等环境以及资产所处的市场在当期或者将在近期发生重大变化，从而对公司产生不利影响；（2）公司贝那鲁肽新适应症拓展、超重/肥胖研发项目等进度不达预期、结果未达预设终点指标导致研发失败；（3）市场利率或者其他市场投资报酬率在当期已经显著提高；（4）专利权失效或被宣告无效；（5）专利权在公司开展业务和日常生产中已经或者将被闲置、终止使用或者计划提前处置；（6）公司内部报告的证据表明专利权的经济绩效已经低于或者将低于预期；（7）专利权对应特定的产品发生重大不利变化等。

报告期各期末，公司按照上述标准逐项检查，公司的专利权不存在减值迹象，不需要专门进行减值测试或计提减值准备。

二、发行人说明

（一）由开发支出形成的无形资产采用的摊销政策和摊销年限，与可比公司及行业惯例的比较情况

发行人无形资产摊销相关会计政策如下：使用寿命有限的无形资产，在使用寿命内按照与该项无形资产有关的经济利益的预期实现方式系统地摊销，

无法可靠确定预期实现方式的，采用直线法摊销。

根据《企业会计准则第 6 号—无形资产》的应用指南：企业持有的无形资产，通常来源于合同性权利或其他法定权利，且合同规定或法律规定有明确的使用年限；来源于合同性权利或其他法定权利的无形资产，其使用寿命不应超过合同性权利或其他法定权利的期限；合同性权利或其他法定权利在到期时因续约等延续、且有证据表明企业续约不需要付出大额成本的，续约期应当计入使用寿命。合同或法律没有规定使用寿命的，企业应当综合各方面因素判断，以确定无形资产能为企业带来经济利益的期限。无形资产的摊销方法应能够反映与该项无形资产有关的经济利益的预期实现方式。

公司基于对开发支出形成的专利权使用寿命的判断，预计其在未来至少 10 年内可以持续为公司产生和贡献经济效益，故选择按照 10 年期限进行摊销。

同行业可比公司内部研发形成的无形资产摊销年限情况如下：

公司名称	专利权/专利许可
贝达药业（300558.SZ）	10 年
微芯生物（688321.SH）	8-20 年
特宝生物（688278.SH）	受益年限
泽璟制药（688266.SH）	按预计使用年限、合同规定的受益年限和法律规定的有效年限三者中最短者
君实生物（A19418.SH）	-
前沿生物（A19406.SH）	118-197 月/159-179 月

综上，公司开发支出形成的无形资产采取的摊销政策符合企业会计准则要求，摊销年限与同行业可比公司具有可比性，具有合理性。

（二）2017 年无形资产中专利权的原值由 13,867.82 万元减少为 13,862.06 万元的原因。

2016 年度转入无形资产的开发支出金额中包含暂估的研发用原材料，2017 年这部分暂估的研发用原材料根据实际取得的发票金额进行调整，使得专利权的原值由 13,867.82 万元减少为 13,862.06 万元。

子问题 16.3

请发行人：根据《企业会计准则》、《上海证券交易所科创板股票发行上市审核问答》第 14 问规定逐条分析发行人的研发支出资本化会计政策及在各产品中的具体应用是否符合准则要求、问答要求和会计谨慎性原则，并补充相应的信息披露。请保荐机构、申报会计师按照《上海证券交易所科创板股票发行上市审核问答》第 14 问的相关规定进行核查，并对发行人研发支出资本化相关会计处理的合规性、谨慎性和一贯性发表核查意见。

【回复】

一、发行人说明

(一) 发行人研发支出资本化的会计政策

发行人结合新药研发企业的特点，根据《企业会计准则》制定了研发支出资本化的会计政策，其中具体以完成 III 期临床试验并递交生产注册申请后（如药品注册申请受理通知书）作为公司研发费用资本化的起点，以研发项目达到预定用途（如取得注册批件）作为公司研发费用资本化的终点。

(二) 发行人研发支出资本化的会计政策在产品中的具体应用

发行人研发管线资本化/费用化情况具体如下：

管线名称	资本化/费用化情况
谊生泰	谊生泰于 2010 年 6 月完成 III 期临床试验，并于 2011 年 5 月提交生产注册申请，原报剂型为粉针剂。2012 年 10 月，公司参与药品审评中心召开的专家咨询会，并在咨询会上就药品剂型调整事项与专家进行面对面沟通。为了便于未来患者的长期自我用药，根据专家咨询会与会专家的建议及药品审评中心于 2012 年 12 月召开的临床专业审评会议的结论，公司决定将谊生泰药品剂型由粉针剂改为水针剂，因此该研发项目于 2012 年 12 月满足资本化条件，并于 2013 年 1 月起对研发支出进行资本化；2016 年 12 月公司取得谊生泰新药证书和药品注册批件，结束相关研发费用资本化。除此之外，谊生泰其他研发活动产生的费用均是费用化
谊生泰适应症拓展	费用化
BEM-014(中)	
BEM-014(美)	
BEM-050	
BEM-012	

管线名称	资本化/费用化情况
BEM-041	
BEM-015	
BEM-032	
BEM-033	
其他	

谊生泰完成 III 期临床试验并提交生产注册申请至获取新药批件期间所涉及的研发活动参见本问询函回复“16.1 请发行人：（二）贝那鲁肽注射液完成 III 期临床试验至获取新药批件相隔时间较长的原因”。发行人根据研发支出资本化的会计政策，再结合企业实际情况，在谊生泰完成 III 期临床试验并提交生产注册申请的基础上，将确定改变药品剂型起作为研发支出资本化的起点，主要原因如下所示：

1、谊生泰于 2010 年 6 月完成 III 期临床试验，并于 2011 年 5 月提交生产注册申请，原报剂型为粉针剂。2012 年 10 月，公司参与药品审评中心召开的专家咨询会，并在咨询会上就药品剂型调整事项与专家进行面对面沟通。为了便于未来患者的长期自我用药，根据专家咨询会与会专家的建议及药品审评中心于 2012 年 12 月召开的临床专业审评会议的结论，公司决定将谊生泰药品剂型由粉针剂改为水针剂。在未确定谊生泰剂型调整前，公司认为粉针剂型可能不满足研发支出资本化的条件，从谨慎性的角度出发，对研发费用未进行资本化；

2、2012 年 12 月临床专业审评会议认为：谊生泰作为新一类降糖药物，其具有明确量效关系的降糖效果，降糖效果明确。谊生泰在粉针剂基础上改为水针剂，主要是通过剂型的优势体现产品的临床优势，具有良好的市场潜力和竞争优势。因此，公司在完成谊生泰 III 期临床试验并提交生产注册申请的基础上，在确定改变谊生泰的药品剂型为水针剂后，即已符合研发支出资本化的五项条件和公司研发费用资本化的会计政策，后续产生的研发费用予以资本化。

发行人其他研发管线由于尚未完成 III 期临床试验并提交生产注册申请，因此相关研发支出费用化处理。

(三) 发行人研发支出资本化的会计政策及在各产品中的应用符合《企业会计准则的规定》

研发费用资本化条件列示如下：

序号	条件	发行人情况	是否满足条件
1	完成该无形资产以使其能够使用或出售在技术上具有可行性	谊生泰 III 期临床结果显示，谊生泰治疗 12 周后，HbA1c、餐后 0-2h 血糖和胰岛素曲线下面积以及体重指标较安慰剂组均有显著降低；在亚组分析中，基线 HbA1c 水平较高、病程较短以及体重指数较大的受试者可获得更大幅度的 HbA1c 降低。临床专业审评会议认为，谊生泰作为新一类降糖药物，其具有明确量效关系的降糖作用，降糖效果明确。上述结果均已经显示谊生泰在技术上的可行性。	满足
2	具有完成该无形资产并使用或出售的意图	发行人在项目立项阶段对相关药物的市场前景进行了研究，在能够证明拟研究药物存在明确的市场需求并能带来经济利益的情况下才会进行立项；经过发行人管理层审批的立项项目，均具有明确的形成无形资产的意图并制定了详细的开发计划。	满足
3	无形资产产生经济利益的方式，包括能够证明运用该无形资产生产的产品存在市场或无形资产自身存在市场	发行人通过研发立项报告，对新药项目在技术及经济上的可行性进行研究，认为糖尿病市场广阔，谊生泰具有良好的市场潜力，具有显著的竞争优势，能在相应的市场成功进行商业化运作。	满足
4	有足够的技术、财务资源和其他资源支持，以完成该无形资产的开发，并有能力使用或出售该无形资产	公司组建了一支由海内外知名院校博士和科学家主导的研发团队。研发人员均具有医学、药学、分子生物学、制剂学、生物工程学等学科专业背景，大部分骨干成员拥有在国内外知名研究机构或药企研究部门工作的丰富经验。此外，发行人自成立以来通过股权融资和银行贷款等方式筹集资金以支持发行人研发投入活动及业务发展，且拥有符合 GMP 要求的生产线。发行人拥有足够的技术、财务资源以及其他资源支持完成新药研发项目，并有能力使用或出售该无形资产。	满足
5	归属于该无形资产开发阶段的支出能够可靠地计量	发行人严格按照《企业会计准则》规定，开发支出按具体项目准确核算，核算内容主要包括职工薪酬、直接投入、试验费用、折旧及摊销等。按照发行人研发控制体系和会计核算体系，可以进行可靠计量和独立核算，归属于新药研发项目开发阶段的支出能够可靠计量。为确保进行可靠计量和独立核算，发行人根据研发项目的形式，在研发项目立项后按照项目分别设置辅助账，分别记录各个项目的研发支出。	满足

综上，发行人研发支出资本化的会计政策，符合发行人研发活动的实际情况以及《企业会计准则》的相关规定。

(四) 发行人研发支出资本化的会计政策及在各产品中的应用符合《上海证券交易所科创板股票发行上市审核问答》第 14 问的要求

项目	审核问答要求	发行人情况
会计处理要求	<p>发行人内部研究开发项目的支出，应按照《企业会计准则——基本准则》《企业会计准则第 6 号——无形资产》等相关规定进行确认和计量。研究阶段的支出，应于发生时计入当期损益；开发阶段的支出，应按规定在同时满足会计准则列明的条件时，才能确认为无形资产。在初始确认和计量时，发行人应结合研发支出资本化相关内控制度的健全性和有效性，对照会计准则规定的相关条件，逐条具体分析进行资本化的开发支出是否同时满足上述条件。在后续计量时，相关无形资产的预计使用寿命和摊销方法应符合会计准则规定，按规定进行减值测试并足额计提减值准备。</p>	<p>发行人结合创新药研发企业的特点，根据《企业会计准则》制定了研发支出资本化的会计政策。发行人建立了较为完善的研发内控制度，从研发项目立项申请、审评和通知；研发项目实施；研发项目结题；知识产权及保密管理；研发支出核算管理均有合理及有效的内部控制措施，并且在报告期内得到了有效执行。关于发行人研发支出会计政策满足《企业会计准则》相关规定的分析参见本问之“（三）发行人研发支出资本化的会计政策及在各产品中的应用符合《企业会计准则的规定》”。发行人对于研发支出资本化形成的相关无形资产合理评估使用寿命和摊销年限，并判断其是否存在减值迹象，决定是否进行减值测试，相关会计处理符合《企业会计准则》相关规定。</p>
信息披露要求	<p>发行人应在招股说明书中披露：1.与资本化相关研发项目的研究内容、进度、成果、完成时间（或预计完成时间）、经济利益产生方式（或预计产生方式）、当期和累计资本化金额、主要支出构成，以及资本化的起始时点和确定依据等内容；</p>	<p>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“十一、资产质量分析”之“（一）资产状况分析”之“3、非流动资产结构总体分析”之“（4）无形资产”详细披露了与资本化相关研发项目的研究内容、进度、成果、完成时间、经济利益产生方式、当期和累计资本化金额、主要支出构成，以及资本化的起始时点和确定依据等内容。</p>
	<p>发行人应在招股说明书中披露：2.与研发支出资本化相关的无形资产的预计使用寿命、摊销方法、减值等情况，并说明是否符合相关规定。发行人还应结合研发项目推进和研究成果运用时可能发生的内外部不利变化、与研发支出资本化相关的无形资产规模等因素，充分披露相关无形资产的减值风险及其对公司未来业绩可能产生的不利影响。</p>	<p>发行人已在招股说明书“第四节 风险因素”之“四、财务风险”“第八节 财务会计信息与管理层分析”之“五、主要会计政策和会计估计”之“（十二）无形资产”和“十一、资产质量分析”之“（一）资产状况分析”之“3、非流动资产结构总体分析”之“（4）无形资产”充分披露相关内容。</p>

综上，发行人研发支出资本化的会计政策及在各产品中的具体应用符合《上海证券交易所科创板股票发行上市审核问答》第 14 问关于发行人会计处理和信息披露的要求。

(五) 发行人研发支出资本化的会计政策及在各产品中的应用符合会计谨慎性原则

发行人与同行业可比公司关于内部研发项目中研究阶段和开发阶段的划分

标准，具体如下：

可比公司名称	内部研究开发支出会计政策
贝达药业 (300558.SZ)	对于 1、2 类新药，自开始至开展实质性 III 期临床试验前为研究阶段，自开始开展实质性 III 期临床试验至取得生产批件的期间为开发阶段； 对于 3 类仿制药，自开始至取得临床试验批件的期间为研究阶段，取得临床试验批件后至取得生产批件的期间为开发阶段； 对于 4 类仿制药，整个研发阶段作为研究阶段，其所发生的支出均予以费用化； 对于生物类仿制药（单抗药物），自开始至取得临床试验批件的期间为研究阶段，取得临床试验批件后至取得生产批件的期间为开发阶段； 对于以 II 期临床试验支持上市申请的新药研发项目，自开始至开展实质性 II 期临床试验前为研究阶段，自开始开展实质性 II 期临床试验至取得生产批件的期间为开发阶段。
微芯生物 (688321.SH)	取得 III 期注册性临床试验批件（最后一期）；或取得 II/III 期联合批件且有足够外部证据证明实质开展 II 期注册性临床试验（最后一期）；或取得 II/III 期联合批件且有足够外部证据证明实质开展 III 期注册性临床试验（最后一期）的，在同时满足确认为无形资产的五个条件情况下进行资本化。对于不符合上述条件的（如取得 II/III 期联合批件并拟开展 II/III 期临床试验）则全部费用化。
特宝生物 (688278.SH)	将药品研发进入 III 期临床试验阶段前的所有开支予以费用化，将药品研发进入 III 期临床试验阶段的时点作为资本化开始的时点。
泽璟制药 (688266.SH)	同时满足下列条件的，研发支出予以资本化： 1、完成该无形资产以使其能够使用或出售在技术上具有可行性； 2、具有完成该无形资产并使用或出售的意图； 3、运用该无形资产生产的产品存在市场或无形资产自身存在市场； 4、有足够的技术、财务资源和其他资源支持，以完成该无形资产的开发，并有能力使用或出售该无形资产； 5、归属于该无形资产开发阶段的支出能够可靠地计量。
君实生物 (A19418.SH)	开发阶段的支出同时满足下列条件时，才能确认为无形资产： 1、完成该无形资产以使其能够使用或出售在技术上具有可行性； 2、具有完成该无形资产并使用或出售的意图； 3、无形资产产生经济利益的方式，包括能够证明运用该无形资产生产的产品存在市场或无形资产自身存在市场，无形资产将在内部使用的，能够证明其有用性； 4、有足够的技术、财务资源和其他资源支持，以完成该无形资产的开发，并有能力使用或出售该无形资产； 5、归属于该无形资产开发阶段的支出能够可靠地计量。
前沿生物 (A19406.SH)	开发阶段的起点为开始临床 III 期研究之日，终点为研发项目达到预定用途如取得新药证书等。公司进入开发阶段的项目支出，满足资本化条件的，先在“开发支出”科目分项目进行明细核算，在项目达到预定用途如取得新药证书或生产批件形成无形资产时转入“无形资产”科目分项目进行明细核算并开始摊销。

由上表可知，公司与同行业可比公司均是根据自身药品开发的技术特征和开发经验等确定研发支出资本化的时点。公司根据自身实际情况以完成 III 期临床试验并提交生产注册申请作为资本化时点，与同行业可比公司以进入 III 期临床试验作为资本化时点相比，公司的会计处理更为谨慎，符合会计谨慎性原则。

二、中介机构核查

1、核查程序

(1) 研究阶段和开发阶段的划分是否合理，是否与研发活动的流程相联系，是否遵循了正常研发活动的周期及行业惯例，并一贯运用，研究阶段与开发阶段划分的依据是否完整、准确披露。

针对上述事项，保荐机构及申报会计师执行的主要核查程序如下：

1) 了解公司研究阶段和开发阶段的划分标准及开发支出资本化的会计政策；评价其是否符合《企业会计准则》的规定并一贯运用；了解和评价与研发相关的关键内部控制。

2) 查阅同行业上市公司研发支出的会计政策，与公司的政策比较是否存在重大不一致。

(2) 研发支出资本化的条件是否均已满足，是否具有内外部证据支持。重点从技术上的可行性，预期产生经济利益的方式，技术、财务资源和其他资源的支持等方面进行关注。

针对上述事项，保荐机构及申报会计师执行的主要核查程序如下：

1) 抽样检查研发项目的相关资料，评价管理层对研发支出资本化五项条件判断的合理性。

2) 获取与贝那鲁肽注射液项目相关的申报资料，确认贝那鲁肽注射液的注册申报的过程的合理性。

(3) 研发支出的成本费用归集范围是否恰当，研发支出的发生是否真实，是否与相关研发活动切实相关，是否存在为申请高新技术企业认定及企业所得税费用加计扣除目的虚增研发支出的情形。

针对上述事项，保荐机构及申报会计师执行的主要核查程序如下：

1) 了解与研发费用相关的关键内部控制，评价这些控制的设计，确定其是否得到执行，并测试相关内部控制的运行有效性。

2) 了解研发费用归集和核算方法，获取并检查研发费用及各研发项目的明

细台账，复核公司的研发费用的归集对象是否与研发项目对应，并对研发费用进行整体分析性复核。

3) 取得了报告期各期末研发人员花名册，对研发人员的确定进行了了解，检查了研发人员的部门、学历、年龄、入职时间。将研发费用薪酬中人员情况与研发部门人员名册进行核对，并对研发费用中的薪酬进行抽样凭证测试，检查研发人员薪酬的发放情况。

4) 针对临床试验费等支出，查阅明细账及访谈相关人员，了解临床试验费的归集内容、费用的主要用途、合作单位及结算政策等情况；抽查与研发支出相关的大额合同、发票、付款单据、成果资料等支持性文件进行分析复核，并重新测算账面入账费用金额是否与合同执行情况一致，检查研究费用入账依据是否充分、金额是否准确。

5) 针对其他费用，如折旧及摊销、材料费等，查阅明细账及访谈相关人员，了解各项费用的归集内容及核报流程，抽取样本实施细节测试，检查费用支出的真实性及列报的准确性；对于折旧及摊销支出，与固定资产、无形资产科目进行勾稽。

6) 对报告期内重要研发供应商进行走访，并函证相关交易额及往来余额。

7) 核查公司所得税纳税申报时的研发费用加计扣除情况。

8) 对公司研发费用进行截止性测试以检查费用是否存在跨期。

(4) 研发支出资本化的会计处理与可比公司是否存在重大差异。

针对上述事项，保荐机构及申报会计师执行的主要核查程序如下：

评价公司管理层所采用的开发支出资本化条件是否符合企业会计准则的要求，并将公司开发支出资本化的会计政策与同行业上市公司进行对比分析。

2、核查意见

经核查，保荐机构及申报会计师认为

(1) 发行人以临床研究完成作为划分研究阶段与开发阶段的节点的标准，符合《企业会计准则》的规定，划分合理，与研发活动的流程相联系，遵循了正常研发活动的周期及行业惯例。报告期内发行人研究阶段和开发阶段的会计

政策未发生过变更，在报告期内一贯运用，研究阶段与开发阶段划分的依据已完整、准确。

(2) 报告期内，发行人产品谊生泰在开发阶段产生的支出同时满足五项资本化条件，发行人对相关的开发支出进行资本化。上述会计处理具有内外部证据支持，在所有重大方面符合《企业会计准则》的要求。

(3) 发行人研发费用的核算符合《企业会计准则》的规定及公司实际情况，并按照研发项目对相关费用进行了归集，成本费用归集范围恰当，研发支出真实发生且与相关研发活动切实相关，不存在为申请高新技术企业认定及企业所得税费用加计扣除目的虚增研发支出的情形。

(4) 发行人研发支出资本化的会计政策与可比公司相比不存在重大差异。

问题 17. 关于销售费用

招股说明书披露，报告期内发行人销售费用分别为 1,308.08 万元、6,059.15 万元、8,532.75 万元、10,555.51 万元，分别占营业收入比例为 2,614.28%、430.04%、312.29%及 252.99%。其中职工薪酬分别为 905.12 万元、2,861.32 万元、3,918.56 万元、4,321.36 万元，宣传推广费分别为 250.85 万元、2,633.29 万元、3,907.19 万元、5,490.72 万元，差旅费分别为 95.61 万元、468.67 万元、528.93 万元、540.18 万元。

请发行人说明：(1) 报告期各期销售费用远高于主营业务收入，发行人销售推广的主要策略，投入的销售费用是否转化成销售收入，销售费用增长与主营业务收入增加的匹配性；(2) 报告期各期销售人员数量、平均薪资，销售人员增加与业务规模是否匹配；(3) 差旅费金额波动与宣传推广活动场次、地点的匹配性；(4) 宣传推广费的具体构成情况，包括但不限于费用发生的原因、变化的原因，推广活动的主要内容、数量及对应的支出情况，通过代理举办推广活动和发行人自办推广活动的比例及费用构成情况、相关代理的资质情况；(5) 宣传推广费的具体支付对象，前五大支付对象名称、金额及占比，主要支付对象与发行人是否有关联关系和其他利益安排，相关交易价格的制定依据、是否公允，是否存在商业贿赂、替医务人员或机构承担费用等情况，发行人支

付第三方推广费时是否查看第三方支付凭证；（6）可比公司中贝达药业、微芯生物、特宝生物的主要产品已处于相对成熟的市场化阶段，请发行人选取企业推广模式、产品商业化阶段相近的可比公司，定量分析销售费用及宣传推广类似费用占收入的比重与同行业可比公司的比较情况，并分析差异产生的原因；（7）宣传推广等相关费用支出的申请、审批流程及负责人，相关内控制度是否健全并有效执行，发行人销售费用尤其是宣传推广费、差旅费报销费等是否与收入或销售回款挂钩。

请发行人律师、申报会计师核查以上事项，并发表明确意见。

【回复】

一、发行人说明

（一）报告期各期销售费用远高于主营业务收入，发行人销售推广的主要策略，投入的销售费用是否转化成销售收入，销售费用增长与主营业务收入增加的匹配性

1、报告期各期销售费用远高于主营业务收入，发行人销售推广的主要策略

发行人销售推广的主要策略参见本问询函回复“子问题 9.2.（二）结合问题（1）的相关回复，客观评估谊生泰的市场前景，说明谊生泰是否具备商业化基础和前景”之“2、谊生泰的商业化基础和前景”。上述竞争策略的实施均需要大量的资金投入，使得报告期各期发行人的销售费用金额较大。

2、投入的销售费用是否转化成销售收入，销售费用增长与主营业务收入增加的匹配性

单位：万元

项目	2019 年度		2018 年度		2017 年度
	金额	变动	金额	变动	金额
销售费用	15,432.15	80.86%	8,532.75	40.82%	6,059.15
主营业务收入	5,588.08	108.38%	2,681.69	97.08%	1,360.71
销售费用率	276.16%	-	318.19%	-	445.29%

公司产品谊生泰于 2017 年 2 月上市销售，当年实现产品销售收入为 1,360.71 万元，2018 年度及 2019 年度产品销售收入分别较上一年增长 1,320.98 万元和 2,906.39 万元，销售费用分别较上一年增长 2,473.61 万元和 6,899.40 万元。销售费

用与主营业务收入在增长趋势上存在一致性，但销售费用的增长金额及增幅均高于主营业务收入，未呈现完全的匹配关系。主要原因为：一方面，GLP-1 类药物在中国糖尿病治疗领域使用率远低于国际水平，专业领域内对 GLP-1 类药物的认知度偏低，尚处于市场导入期，需要持续投入大量的人力和财力进行学术推广，使得公司销售费用逐年大幅增长。另一方面，慢病药的市场导入期相对较长，医生和患者提高对 GLP-1 类药物的认知度并接受公司学术推广的用药理念需要一定的时间，产品收入的增长滞后于销售费用的增长，公司投入的销售费用无法立即转化成销售。然而，随着公司市场推广的持续投入和谊生泰产品销售收入的快速增长，报告期内公司销售费用率已呈现逐年下降的趋势，销售费用的增长与主营业务收入的增长的匹配性将愈趋合理。

（二）报告期各期销售人员数量、平均薪资，销售人员增加与业务规模是否匹配

报告期各期，公司销售人员数量及平均薪资情况如下：

项目	2019 年度	2018 年度	2017 年度
销售费用-职工薪酬（万元）	5,942.24	3,918.56	2,861.32
销售人员平均数量（人）	278	223	168
销售人员平均薪资（万元/人）	21.37	17.57	17.03
主营业务收入	5,588.08	2,681.69	1,360.71

注：销售人员平均数量=每年各月销售人员人数之和÷12。

公司产品谊生泰于 2017 年 2 月上市销售，为此发行人从 2016 年开始组建销售团队、招募及培训销售人员，报告期各期销售人员平均人数分别是 168 人、223 人和 278 人，逐年递增。销售人员平均薪资分别是 17.03 万元、17.57 万元和 21.37 万元。报告期内，随着公司产品销售收入的快速增长，销售人员平均薪资也稳步增加。

报告期内，发行人销售人员数量和主营业务收入保持同向变动，销售人员增加与业务规模相匹配。

（三）差旅费金额波动与宣传推广活动场次、地点的匹配性

1、差旅费金额波动总体情况

项目	2019年度	2018年度	2017年度
差旅费（万元）	744.13	528.93	468.67
销售人员平均数量（人）	278	223	168
人均差旅费（万元/人）	2.68	2.37	2.79

注：销售人员平均数量=每年各月销售人员人数之和÷12。

报告期内，发行人销售人员平均数量分别为 168 人、223 人和 278 人，呈不断上升趋势，相应的，发行人的差旅费分别为 468.67 万元、528.93 万元和 744.13 万元，随着销售人员数量的增加而上升，人均差旅费金额较为稳定。

2、差旅费金额波动与宣传推广活动场次的匹配性

项目	2019年度	2018年度	2017年度
差旅费（万元）	744.13	528.93	468.67
学术推广会议场次（场）	4,005	1,237	788
场均差旅费（万元/场）	0.19	0.43	0.59

报告期内，随着销售人员数量的增加以及学术推广会议场次的增加，发行人场均差旅费金额逐年下降，主要系随着营销网络和销售体系的完善，发行人一部分学术推广会议由当地销售人员负责，从而减少了场均差旅费。

3、差旅费金额波动与地点的匹配性

报告期内，发行人在全国范围内开展宣传推广活动。发行人差旅费金额的波动主要受销售人员平均数量和学术推广会议场次的影响，与宣传推广活动的地点有一定联系，但不存在明显的相关性。

（四）宣传推广费的具体构成情况，包括但不限于费用发生的原因、变化的原因，推广活动的主要内容、数量及对应的支出情况，通过代理举办推广活动和发行人自办推广活动的比例及费用构成情况、相关代理的资质情况

报告期内，发行人宣传推广费的具体构成情况如下：

单位：万元

项目	2019年度	2018年度	2017年度
学术推广会议费	7,262.37	2,568.00	1,579.89

项目	2019 年度	2018 年度	2017 年度
业务招待费	962.67	973.95	771.28
其他	249.92	365.24	282.12
合计	8,474.96	3,907.19	2,633.29

报告期内，发行人的宣传推广费包括学术推广会议费、业务招待费和其他费用，其中其他费用主要由笔式注射器、宣传用品等产生。以下系对学术推广会议费和业务招待费的具体分析：

1、学术推广会议费

(1) 学术推广会议费发生的原因

公司现有上市药品谊生泰为处方药，且针对糖尿病领域，专业性较强。公司主要通过学术推广会议的方式向医学和药学专家介绍谊生泰产品的适应症、药效、用法用量及最新临床研究成果，提高专业领域对公司产品的认识；同时公司通过学术推广会议不断地收集药品在临床使用过程中的相关反馈信息，促进临床上更加合理的用药。公司学术推广会议的主要对象为内分泌疾病治疗领域的专家和临床医生。

(2) 学术推广会议费变化的原因

报告期内，公司学术推广会议费的金额分别是 1,579.89 万元、2,568.00 万元和 7,262.37 万元，增长速度较快，主要原因系公司谊生泰产品正处于市场导入期，由于 GLP-1 类药物在中国糖尿病治疗领域使用率远低于国际水平，专业领域内对 GLP-1 类药物的认知度偏低，因此需要持续投入大量的人力和财力进行学术推广。报告期内，公司根据产品上市进度以及各年度的资金情况，合理制定相应的学术推广计划。2017 年和 2018 年，公司谊生泰产品因刚刚上市，且考虑到公司资金相对紧张，学术推广费用相对较低；2019 年，公司在三板市场完成了定向增发，部分募集资金按发行方案披露的募集资金用途投入拓展销售市场中，使得 2019 年公司整体学术推广会议费较 2018 年度有较大幅度的增长。

(3) 学术推广活动的主要内容、数量及对应的支出情况

报告期内，公司的学术推广活动包括全国会议、区域会议、城市会议和科院会议，主要内容如下：

学术推广会议类型	主要内容
全国会议	在全国范围内召开信息和教育会议，传递公司产品的信息，或对治疗领域、疾病状况或现有治疗的相关数据进行宣教
区域会议	在区域内向不同城市、不同医院召开的信息和教育会议，传递产品的信息，或对治疗领域、疾病状况或现有治疗的相关数据进行宣教
城市会议	在同一城市内向多家医院召开的信息和教育会议，传递产品的信息，或对治疗领域、疾病状况或现有治疗的相关数据进行宣教
科院会议	在医院同一科室或者少数医院间召开的信息和教育会议，传递产品的信息，或对治疗领域、疾病状况及现有治疗的相关数据进行宣教

报告期内，公司学术推广会议的数量及对应的支出情况如下表所示：

年度	学术推广会议类型	数量（场）	支出情况（万元）	单场支出情况（万元/场）
2019年度	全国会议	34	266.67	7.84
	区域会议	510	1,678.12	3.29
	城市会议	2,504	4,782.34	1.91
	科院会议	957	535.24	0.56
	小计	4,005	7,262.37	1.81
2018年度	全国会议	36	391.30	10.87
	区域会议	142	425.63	3.00
	城市会议	887	1,645.62	1.86
	科院会议	172	105.45	0.61
	小计	1,237	2,568.00	2.08
2017年度	全国会议	23	459.49	19.98
	区域会议	144	449.29	3.12
	城市会议	458	631.27	1.38
	科院会议	163	39.84	0.24
	小计	788	1,579.89	2.00

(4) 通过代理举办推广活动和发行人自办推广活动的比例及费用构成情况

报告期内，公司学术推广会议按照举办主体类型分为公司主办、公司委托第三方会务代理机构协助举办以及公司参与由行业协会及相关组织举办的相关会议，具体情况如下：

年度	举办主体类型	数量（场）	金额（万元）
2019年度	仁会生物主办	3,591	5,546.13
	仁会生物委托代理	179	919.99
	仁会生物参与	235	796.25

年度	举办主体类型	数量（场）	金额（万元）
	小计	4,005	7,262.37
2018 年度	仁会生物主办	1,030	1,729.06
	仁会生物委托代理	5	63.01
	仁会生物参与	202	775.93
	小计	1,237	2,568.00
2017 年度	仁会生物主办	635	739.04
	仁会生物委托代理	2	5.05
	仁会生物参与	151	835.80
	小计	788	1,579.89

学术推广会议费具体由场租费、住宿费、交通费、工作餐费、会议劳务费、第三方会务代理机构服务费等构成。

（5）相关代理的资质情况

报告期内，公司部分学术推广活动通过第三方会议代理机构组织举行。公司在与第三方会务代理机构确定合作关系时，会对其资质进行审查，确定其服务范围与业务需求符合。国家未就企业开展前述业务设定行政许可，因此相关代理无需就经营前述业务取得经营资质。报告期内，第三方会务代理机构能够按照约定为公司提供相应的服务，未发生合同违约情况，具备相应的服务能力，各方在业务合作中不存在纠纷。

2、业务招待费

公司的业务招待费主要系公司拜访或接待客户等发生的相关费用。报告期内，随着公司业务规模的扩大和销售人员的增加，公司业务招待费的金额逐年增加。与此同时，公司也持续加强业务招待费的管控，使得人均业务招待费有所下降。

项目	2019 年度	2018 年度	2017 年度
业务招待费（万元）	962.67	973.95	771.28
销售人员平均数量（人）	278	223	168
人均业务招待费	3.46	4.37	4.59

(五) 宣传推广费的具体支付对象，前五大支付对象名称、金额及占比，主要支付对象与发行人是否有关联关系和其他利益安排，相关交易价格的制定依据、是否公允，是否存在商业贿赂、替医务人员或机构承担费用等情况，发行人支付第三方推广费时是否查看第三方支付凭证

1、宣传推广费的具体支付对象，前五大支付对象名称、金额及占比

宣传推广费的支付对象主要包括宣传推广相关供应商（公司直接银行转账）和销售人员的（员工报销）。公司直接银行转账的供应商款项包括第三方代理机构服务费、笔式注射器费、宣传用品费等；员工报销主要是员工代垫的场租费、住宿费、交通费、工作餐费等。

报告期内宣传推广费的前五大支付对象名称、金额及占比情况如下：

单位：万元

期间	序号	供应商名称	金额	占比 (%)
2019 年度	1	上海优米泰医疗科技有限公司	179.07	2.11
	2	重庆晨丽生物科技有限公司	52.33	0.62
	3	北京德莫森医药信息咨询有限公司	51.47	0.61
	4	山西欣乐欣商务会展有限公司	49.33	0.58
	5	重庆宸豪商务信息咨询中心	45.1	0.53
			合计	377.30
2018 年度	1	上海优米泰医疗科技有限公司	114.55	2.93
	2	中青旅（上海）国际会议展览有限公司	54.20	1.39
	3	北京麦迪检索健康管理有限公司	43.69	1.12
	4	北京德莫森医药信息咨询有限公司	42.87	1.10
	5	江西省药品评价杂志有限责任公司	33.4	0.85
			合计	288.71
2017 年度	1	北京一马广告有限公司	207.79	7.89
	2	上海优米泰医疗科技有限公司	78.62	2.99
	3	北京德莫森医药信息咨询有限公司	51.89	1.97
	4	上海东励会奖旅游有限公司	34.99	1.33
	5	北京关怀糖尿病研究中心	30.85	1.17
			合计	404.14

2、主要支付对象与发行人是否有关联关系和其他利益安排，相关交易价格的制定依据、是否公允，是否存在商业贿赂、替医务人员或机构承担费用等情

况，发行人支付第三方推广费时是否查看第三方支付凭证

(1) 主要支付对象与发行人是否有关联关系和其他利益安排，相关交易价格的制定依据、是否公允

报告期内，公司宣传推广费的主要支付对象中，上海焯麦和优米泰系公司关联方，与公司的交易情况参见本问询回复问题 12.2 的相关内容。除此之外，公司宣传推广费的主要支付对象与公司不存在关联关系。报告期内，公司宣传推广费的主要支付对象与公司不存在其他利益安排。

报告期内，公司的宣传推广费以学术会议费为主，相关交易价格的制定，依据活动的规模、活动时间、参与活动人员的评价综合确定，价格公允。

(2) 是否存在商业贿赂、替医务人员或机构承担费用等情况

公司历来重视商业活动与运营的合规管理，以降低或避免潜在风险。为了保证公司销售人员合法合规地开展学术推广活动，公司制定了《反腐败反贿赂管理制度》，对员工在学术推广中的商业贿赂做出了明确的界定，规定了对于商业贿赂发生的相关处罚措施，并且明确了公司合规部作为预防商业贿赂监管部门的职责和义务。同时，公司对于商业贿赂的举报制定了详细的举报流程，鼓励员工对发生的商业贿赂行为进行举报。

对于学术推广会议的开展与核销，公司制定了严格内控制度，以控制并减少商业贿赂发生的风险。发行为防范学术推广活动中的商业贿赂建立了包括《反腐败反贿赂管理制度》、《学术推广行为管理制度》在内的内控制度体系，在管理、生产、采购、销售以及基建工程等生产运营管理活动中防范商业贿赂行为的发生。根据公司相关制度，员工入职和开展工作前，需接受合规培训，告知合规要求；发行人定期组织新入职员工以及市场推广人员进行学术推广合规培训，督促员工学习并掌握国家相关的法律法规和发行人的内部制度文件；学术推广活动的开展需得到销售部各级负责人审批，并由公司进行额度和预算控制；销售人员对学术推广费用进行报销时，需要提供活动相关证明资料以证明该学术推广费用的真实支出以及其支出合理；营销中心和财务部审批人员根据提交的材料和预算对费用进行逐级审核，以确保销售费用支出的准确、合规；公司设有合规专员岗，负责监督营销活动中的合规情况。为进一步规范发行人

营销人员在学术推广活动中的行为，强化营销人员的合规意识，发行人与所有营销人员均签署《员工合规承诺书》，要求营销人员在营销活动中不以产品回扣、有偿销售等任何形式提供商业贿赂，不向客户和医务人员赠送各种礼金、有价证券和贵重物品等行为，不向客户和医务人员进行宴请、旅游、娱乐等活动。

公司严格执行学术推广相关制度，按照相关法律法规合法开展学术推广活动，不存在商业贿赂行为，也不存在替医务人员或机构承担费用等情况。公司及其营销人员不存在因商业贿赂而受到政府监管部门处罚的情形，也不存在因商业贿赂行为被立案调查或受到刑事处罚的情形。

（3）发行人支付第三方推广费时是否查看第三方支付凭证

报告期内，发行人支付第三方推广费的金额占比总体不大。公司关于第三方推广费支付的内控制度已建立健全且有效实施，包括：公司在与第三方学术推广代理机构签订协议时，一般会在协议中明确约定学术会议各项费用的支出标准，包括场租费、住宿费、餐费、交通费等；第三方代理机构按照各项费用标准进行支出，公司以费用实际发生的结算单为依据进行付款，对其明显不合理的支出不予结算；第三方代理机构组织的会议结束后，公司会将其会议资料进行收集归档，包括会议议程、会议签到表、会议照片、结算凭证等，以确认相关会议的真实性；公司指派相关销售人员对第三方推广会议进行协助和监督，形成相关检查机制等。通过上述内控措施，公司已对第三方会议代理机构的日常营销活动进行有效监督。因此，发行人在支付第三方推广费时，未强制要求查看全部第三方支付凭证，而在实际结算过程中，部分第三方会议代理机构会提供相关支付凭证。

（六）可比公司中贝达药业、微芯生物、特宝生物的主要产品已处于相对成熟的市场化阶段，请发行人选取企业推广模式、产品商业化阶段相近的可比公司，定量分析销售费用及宣传推广类似费用占收入的比重与同行业可比公司的比较情况，并分析差异产生的原因

发行人与企业推广模式、产品商业化阶段相近的可比公司具体情况如下所示：

序号	公司名称	证券代码	企业推广模式	产品商业化阶段
1	君实生物	A19418.SH	君实生物自主进行商业化推广，截至 2019 年 9 月 30 日，公司已建立具有 324 人的销售团队，负责核心产品的商业化工作	君实生物的产品特瑞普利单抗于 2019 年 2 月底正式开始上市销售，用于治疗既往标准治疗失败后的局部进展或转移性黑色素瘤
2	前沿生物	A19406.SH	前沿生物通过自建团队向临床医生进行产品推广，提高临床医生对公司产品相关理论及应用知识的认识，并不断地收集药品在临床过程中的使用反馈，促进临床合理用药。前沿生物学术推广活动主要包括：大型学术推广活动、区域学术推广活动、其他专业学术推广活动。大型学术推广活动包括国内外大型学术会议、专题学术大会等。	前沿生物产品艾博韦泰于 2018 年 8 月起开始在中国销售，用于治疗艾滋病
3	歌礼制药	1672.HK	歌礼制药自建销售团队进行商业化推广。截至 2019 年底，公司已建立成员约 155 人的商业化团队，覆盖位处中国丙型和乙型肝炎最为广泛的战略地区内超过 1,000 家医院，商业化团队已物色并培训肝炎领域约 6,000 名专家及关键意见领袖，并与经销商订立 20 份分销协议，藉此透过经销商直接或透过其子经销商涵盖 400 间高值药品直送药房、医院关联药房和其他药房	歌礼制药的产品戈诺卫于 2018 年 6 月上市销售，用于治疗丙型肝炎；此外，歌礼制药于 2018 年 12 月起获得上海罗氏的派罗欣®在中国的独家推广权
4	再鼎医药	ZLAB.O	再鼎医药自建销售团队推广其产品在香港市场和未来在内地市场的销售推广。截至 2020 年 2 月，再鼎医药商业岗位的员工为 340 人	再鼎医药的产品爱普盾于 2019 年 2 月在香港上市销售，用于治疗胶质母细胞瘤（GBM）患者；产品则乐于 2018 年 12 月在中国香港上市销售，用于治疗上皮卵巢癌患

注 1：上表同行业可比公司的数据取自 Wind、招股说明书和定期公告；

注 2：上表同行业可比公司均在 2018 年及以后上市销售首款创新药，并通过自建销售团队进行市场推广，因此在企业推广模式和产品商业化阶段与发行人具有可比性。

报告期内，发行人与上述可比公司的销售费用及宣传推广类似费用占收入的比重的比较情况如下所示：

单位：万元/万美元

公司名称	期间	收入	销售费用	销售费用/收入	其中：宣传推广类似费用	宣传推广类似费用/收入	销售人员
君实生物	2019 年 1-9 月	52,711.98	21,444.53	40.68%	9,177.64	17.41%	截至 2019 年 9 月末是 324 人
	2018 年	-	2,049.40	-	711.02	-	截至 2018 年末是 110 人
	2017 年	-	54.35	-	2.69	-	2017 年平均 3 人
前沿生物	2019 年 1-9 月	1,097.74	1,547.62	140.98%	26.95	2.46%	截至 2019.9 是 41 人
	2018 年	191.11	811.45	424.60%	129.11	67.56%	截至 2018 年底是 18 人
	2017 年	-	-	-	-	-	无销售人员
歌礼制药	2019 年	17,205.70	10,050.0	58.41%	-	-	截至 2019 年底是 155 人
	2018 年	7,574.70	5,863.30	77.41%	-	-	截至 2018 年底是 150 人
	2017 年	-	-	-	-	-	无销售人员

公司名称	期间	收入	销售费用	销售费用/收入	其中：宣传推广类似费用	宣传推广类似费用/收入	销售人员
再鼎医药（美元）	2019年	1,298.48	7,021.08	540.72%	-	-	截至2020年2月末是340人
	2018年	12.95	2,157.59	16,660.93%	-	-	截至2019年2月末是193人
	2017年	-	1,204.90	-	-	-	未披露
仁会生物	2019年	5,687.15	15,432.15	271.35%	8,474.97	149.02%	截至2019年底是304人
	2018年	2,732.31	8,532.75	312.29%	3,907.19	143.00%	截至2018年底是253人
	2017年	1,408.96	6,059.15	430.04%	2,633.29	186.90%	截至2017年底是198人

注1：上表同行业可比公司的数据取自 Wind、招股说明书、上市问询回复、定期公告；可比公司的产品均在2018年及以后才上市销售，因此收入和销售费用仅选取2018年和2019年的数据；

注2：宣传推广类似费用统计方面：前沿生物包括市场推广费用和招待费，其中2019年1-9月的招待费未披露，因此未纳入统计；君实生物包括推广费和业务招待费；歌礼制药未披露销售费用明细而无法统计；再鼎医药既未披露销售费用明也并未直接披露销售费用，表格中的销售费用数据为销售及管理费用；

注3：收入统计方面：君实生物2019年首款产品上市销售，2017年和2018年的收入来自技术转让与服务制剂耗材销售，因此未在表格中列出；歌礼制药2018年首款产品上市销售，表格中列示的是销售产品收入和推广服务收入，2017年的收入来自合作收入，因此未在表格中列出。

上述公司首款产品上市销售以来，销售费用或宣传推广类似费用均出现不同程度的大幅增长，而相关费用占收入的比重也存在一定的差异，主要原因如下：

(1) 君实生物的特瑞普利2019年2月上市销售，销售费用由2018年的2,049.40万元增长至2019年1-9月的21,444.53万元，其中宣传推广类似费用由2018年的711.02万元增长至2019年1-9月的9,177.64万元，主要原因是销售人员数量和学术推广活动大幅增加，其中销售人员由2018年底的110人增加至2019年9月末的324人，学术推广会议由2018年的148场次增加至2019年1-9月的4,359场次。特瑞普利为肿瘤药，肿瘤药与患者生命存活密切相关，新药上市后容易被患者迅速接受，且肿瘤的诊断治疗存在向大城市部分治疗中心聚集的特点，其推广范围和目标较为集中，推广效率相对较高，产销量会更快达到销售峰值，特瑞普利上市以来收入增长迅速。因此，君实生物的销售费用及宣传推广类似费用占收入比重相对较低。

(2) 前沿生物的艾可宁2018年8月上市销售，2017年、2018年和2019年1-9月的销售费用分别是0万元、811.45万元和1,547.62万元，主要原因是销售人员数量增加引起。前沿生物2019年1-9月市场推广活动开展较少，因此相关费用有所下降。艾可宁为艾滋病用药，艾滋病用药受国家政策影响较大，且终端

销售较为集中，由于其上市时间较短，销售人员数量不多，且无需进行大规模市场推广活动，其销售费用及宣传推广类似费用均不高，但由于其营业收入也相对较低，因此销售费用占比相对较高。

(3) 歌礼制药的戈诺卫 2018 年 6 月上市，2017 年、2018 年和 2019 年的销售费用分别是 0 元、5,863.30 万元和 10,050.00 万元，金额大幅上升，主要原因是销售人员数量和营销推广活动的增加。戈诺卫用于治疗丙型肝炎，这类传染病由于新治疗药物的使用，会出现患者人数不断递减的趋势，因此这类药物需要尽快打通所有可能的销售渠道，比竞争对手领先一步进行推广，抢占市场份额。2018 年 6 月，歌礼制药与华润医药商业集团有限公司签订战略合作协议，在商业分销管道和终端服务等方面进行全面战略合作，为戈诺卫的上市做好准备，这在一定程度上可能会加速其产品的放量并降低终端销售费用，因此歌礼制药 2018 年和 2019 年的收入增长速度高于销售费用的增长速度，销售费用占收入的比重较高但有下降趋势。

(4) 再鼎医药的则乐和爱普盾分别在 2018 年底和 2019 年初上市，销售及管理费用由 2018 年的 2,157.59 万美元增长至 2019 年的 7,021.08 万美元，主要原因是由于产品在中国的商业化推广使得销售人员成本及其他推广相关费用大幅增加，其中销售人员由 2019 年 2 月底的 193 人增加至 2020 年 2 月底的 340 人。则乐和爱普盾均为肿瘤药，上市销售以来公司 2019 年的收入由 12.95 万美元大幅增加至 1,298.48 万美元，然而，再鼎医药的销售及管理费用的增速远远超过营业收入的增速，可能的原因是公司的产品于 2020 年 1 月在中国内地正式商业上市，再鼎医药为此自建了约 340 人的销售团队用于市场的商业运营，使得销售相关费用大幅增加。

(5) 发行人首款产品于 2017 年 2 月上市销售，2017 年、2018 年和 2019 年的销售费用分别是 6,059.15 万元、8,532.75 万元和 15,432.15 万元，其中宣传推广类似费用分别是 2,633.29 万元、3,907.19 万元和 8,474.97 万元，销售费用、宣传推广类似费用的绝对金额与增长幅度与可比公司之间并不存在明显差异。发行人的产品应用于慢病（糖尿病）领域，慢病用药的患者更加注重产品的长期安全性及疗效，公司需要更长的时间及更大的投入进行学术推广，同时慢病患者在地理位置和就诊医院分布上，都相对更为分散，终端推广成本更高。因此，发

行人在报告期内销售费用及宣传推广类似费用占收入的比重较高，但随着销售收入的快速增长，销售费用占收入的比重也逐渐下降，与可比公司的相比处于合理水平。

(七) 宣传推广等相关费用支出的申请、审批流程及负责人，相关内控制度是否健全并有效执行，发行人销售费用尤其是宣传推广费、差旅费报销费等是否与收入或销售回款挂钩。

1、宣传推广等相关费用支出的申请、审批流程及负责人

对于宣传推广活动，特别是学术推广会议活动的申请与支付，公司执行事前审批、事中监督、事后报销的内控制度。事前审批是指学术推广会议需要在系统上进行相应的线上申请并由相应权限的员工进行审核批复后方可开展；事中监督是指学术推广会议需遵守法律法规以及公司相应的规章制度，部门负责人需要对部门合规管理执行情况和有效性等进行自查和评价，并向直接上级或合规部报告，管理部门会以飞行检查或多种远程方式进行监督；事后报销是指报销时需遵循财务报销制度，提供会议通知或邀请函、会议签到表、劳务报酬收款收据、现场照片等会议资料。

公司学术推广会议活动开展流程主要分为活动申请流程和费用支付流程，具体情况如下：

(1) 学术推广会议活动申请流程

申请人发起→销售部门各级负责人审批→销售部门总负责人审批→合规部审批→财务部审批→总经理审批。

(2) 学术推广会议活动支付流程

申请人发起→销售部门各级负责人审批→销售部门总负责人审批→合规部审批→财务部审核→总经理审批→财务部转账。

2、相关内控制度是否健全并有效执行

与宣传推广活动相关的内控制度包括《仁会生物学术推广行为规范及财务报销指引》《营销中心报销支付管理制度》《仁会生物制药股份有限公司员工行为准则及道德规范》《反腐败反贿赂管理制度》《合规培训制度》《违规事件报告

和处理办法》《学术活动飞行检查工作程序》等管理制度。报告期内，发行人内部控制制度均有效执行。

3、发行人销售费用尤其是宣传推广费、差旅费报销费等是否与收入或销售回款挂钩

发行人销售费用的发生源于其产品市场推广行为，以学术推广会议为例，其会议目的在于在全国范围内向糖尿病或内分泌领域医学和药学专家介绍公司产品的适应症、药效、用法用量及最新临床研究成果，提高专业领域对公司产品的认识，促进临床合理用药，其本身不与发行人具体的销售活动或者销售回款挂钩。

二、中介机构核查

1、核查程序

针对上述事项，发行人律师及申报会计师实施了如下核查程序：

(1) 查阅公司的《营销中心报销支付管理制度》《仁会生物学术推广行为规范及财务报销指引》等管理制度；了解与销售费用相关的关键内部控制，评价这些控制的设计，确认其是否得到执行，并测试相关内部控制的运行有效性。

(2) 询问营销中心负责人，了解公司的推广策略并取得各年度的推广计划。

(3) 询问营销中心人力资源部，获取各期营销人员花名册，取得营销中心工资薪金和绩效考核的制度文件，按销售大区 and 部门岗位分析人员变动情况以及销售人员薪酬变动的原因。

(4) 获取差旅费发生额明细，分析变动与推广活动场次、地点的匹配性。

(5) 获取公司的学术推广会议台账，按会议类型、会议地点、会议月份、举办主体等分析会议费金额变动的原因，并抽样检查报销单据是否能够佐证会议发生的真实性。

(6) 通过公开网站或相关协会官网查询大型会议发生的相关报道，核查会议时间、地点是否匹配。

(7) 检查第三方会议代理机构的合同、结算单、发票、付款单等文件，抽样走访第三方会务代理机构和会议举办场所单位。

(8) 查询同行业可比公司的公开资料，分析公司的销售费用、宣传推广费的发生额与收入占比是否符合行业惯例。

(9) 抽样检查宣传推广费的报销流程和审批程序是否符合公司制度的规定，查阅公司反商业贿赂相关内控制度，公司合规部是否对营销中心实施有效监督。

2、核查意见

经核查，发行人律师及申报会计师认为：

(1) 公司持续进行学术推广资金投入，与公司的销售策略相匹配，销售费用的增长与主营业务收入增加趋势上存在一致性，但不完全匹配。

(2) 报告期内销售人员数量、平均薪资，销售人员增加与业务规模相匹配。

(3) 报告期内差旅费与销售人员数量存在正向关系，与宣传推广活动场次、地点存在一定相关性。

(4) 公司学术推广活动的举办情况符合实际，报告期内宣传推广会大幅增加具有合理性。

(5) 公司学术推广会议以自行举办为主，少量通过第三方会议代理机构举办。

(6) 宣传推广费的具体支付对象中，除优米泰与上海焯麦以外，其他支付对象与发行人之间不存在关联关系。

(7) 公司与宣传推广活动主要支付对象不存在其他利益安排，相关交易价格制定公允，不存在商业贿赂、替医务人员或机构承担费用等情况。

(8) 公司的销售费用、宣传推广类似费用占收入的比重与企业推广模式、产品商业化阶段相近的可比公司之间不存在重大差异。

(9) 宣传推广等相关费用支出的内控制度健全并有效执行。

(10) 公司销售费用尤其是宣传推广费、差旅费报销费等与收入或销售回款不挂钩。

问题 18. 关于管理费用与股份支付

子问题 18.1

招股说明书披露，2019 年 1-9 月发行人发生存货损失 80.94 万元、停工损失 348.82 万元。

请发行人说明：存货损失、停工损失产生的原因。

【回复】

2019 年，发行人发生存货损失 95.16 万元，其中 79.17 万元为近效期产品进行报废处理时相关进项税转出的金额，15.99 万元为过期或不合格物料销毁的金额。

2019 年，发行人发生停工损失 641.14 万元，主要原因如下：公司原有产能 24 万支/年，为满足未来市场需求，公司于 2014 年立项启动二期扩产项目，二期扩产项目提高了生产自动化程度，在保证工艺过程控制更加精细的同时实现产能扩增。2019 年 3 月，二期扩产项目达到预定可使用状态而转固，公司产能达到 240 万支/年。由于产品产销量的增长往往滞后于产能的扩增，公司 2019 年生产线的产能利用率下降至 16.10%。2019 年下半年，公司根据销售预算及库存情况，合理安排集中生产，以降低能耗等生产成本，其中部分月份未开工生产，形成停工损失。

子问题 18.2

招股说明书披露，报告期内发行人确认股权激励费 2,082.97 万元、-1,365.61 万元、2,016.42 万元；股权激励费未被列入非经常性损益。2017 年股权激励费为负，主要原因系公司第一期第二次授予的股票期权不满足行权条件而作废，之前已确认的相关股权激励费用冲回所致，2018 年公司因取消期权而加速确认股份支付费用，使得管理费用率存在一定波动性。请发行人补充披露：股权激励的具体情况，包括激励原因、激励计划、激励范围、激励工具和行权安排。

请发行人说明：（1）结合激励对象在发行人的任职情况，说明股权激励费

全部作为管理费用核算的原因及合理性；（2）权益工具公允价值的确定依据，与授予日前后增资或转让股份价格之间的差异情况及差异原因；（3）2017 年冲回的股权激励费用对业绩的影响，该次股权激励的行权条件和实际完成情况，发行人主要产品商业化进程同预期是否存在严重差异；（4）2017 年股权激励未达行权条件，2018 年取消股权激励，说明报告期内股权激励是否达到了激励效果，是否存在随意调节的情况；（5）结合协议具体条款，分析锁定期、限制条款是否能够作为服务期予以确认，相关协议在实际执行过程中是否存在违约或者未严格执行等情况；（6）报告期各期期权激励计划对应的股份支付费用的计算过程，报告期内与期权激励相关的会计处理，包括但不限于授予、取消、修改、行权时的会计处理；（7）股权激励费用未纳入非经常性损益核算的原因及合理性；（8）请发行人将股权激励协议以本次问询回复附件形式予以提交。

请申报会计师核查股权激励费用的会计处理是否符合《企业会计准则》的规定，并发表明确意见。

【回复】

一、发行人披露

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、盈利能力分析”之“（四）期间费用分析”之“2、管理费用”补充披露如下：

（3）股权激励的具体情况

报告期内，发行人共授予员工两期股票期权激励计划，以下是关于第一期股票期权激励计划的情况介绍。

2014 年 2 月 8 日，公司召开第一届第二次董事会，审议通过《公司第一期股票期权激励计划》；2014 年 2 月 8 日，公司召开第一届第二次监事会，审议通过《公司第一期股票期权激励计划》；2014 年 2 月 24 日，公司召开第二次临时股东大会，审议通过《公司第一期股票期权激励计划》，具体内容如下：

1) 激励原因

公司授予员工第一期股票期权激励计划的主要目的是为了进一步完善公司的法人治理结构，建立和完善对公司高级管理人员、中层管理人员和其他骨干

员工的激励和约束机制，稳定和吸引优秀的管理、研发、经营、市场、技术、生产等各类人才，提高公司的市场竞争力和可持续发展能力，保证公司发展战略和经营目标的实现。

2) 激励计划

本激励计划共授予股票期权总数为 452.98 万股（除权后），分四次授予，授予情况如下：

序号	股票期权	授予日	授予数量(万股)	行权价格(元/股)
1	首次	2014年2月24日	114.00	1.00
2	第二次	2015年5月28日	91.50	3.33
3	第三次	2016年10月20日	125.00	3.33
4	第四次	2018年5月2日	122.48	3.33

注：2016年6月，公司完成2015年度资本公积转增股本每10股转增5股，表格中的授予数量和行权价格已考虑资本公积转增股本的情况。

3) 激励范围

发行人实施股票期权激励计划的激励范围包括发行人的高级管理人员、核心技术人员、业务骨干和其他重要员工，具体的授予对象及授予数量如下表所示：

单位：万股

姓名	目前职务	第一次	第二次	第三次	第四次
左亚军	董事、总经理、核心技术人员	50.424	33.30	32.30	30.00
张玫萍	副总经理	15.00	7.50	9.00	2.40
高宏伟	副总经理	-	-	10.50	4.20
夏晶	药学部总监、总经理助理、核心技术人员	11.70	2.25	4.50	1.80
熊春林	药学部高级经理、核心技术人员	7.476	1.50	-	0.60
谢传辉	药学部质量总监、核心技术人员	-	-	-	2.00
	管理、技术、业务骨干人员	29.40	46.95	68.70	81.48
	合计	114.00	91.50	125.00	122.48

注：2016年6月，公司完成2015年度资本公积转增股本每10股转增5股，表格中的授予数量和行权价格已考虑资本公积转增股本的情况。

4) 激励工具

本激励计划下选择股票期权作为激励工具，标的股票为发行人普通股股票

5) 行权安排

本激励计划授予股权期权的行权安排如下：

项目	行权安排
首次授予	<p>公司如能在 2015 年 12 月 31 日前达到“三证齐全”的目标，则首次授予的股票期权自授予日期满 24 个月后(等待期后)，激励对象在可行权日内 100%一次行权。</p> <p>公司在 2015 年 12 月 31 日前未达到“三证齐全”的目标，首次期权激励对象所获授的期权数量按以下比例进行折扣后分期行权：</p> <p>a. 2016 年 6 月 30 日前达到“三证齐全”的目标，所有激励对象按本计划所首次授予股票期权份数的 95%分两次行权。</p> <p>b. 2016 年 12 月 31 日前达到“三证齐全”的目标，所有激励对象按本计划所首次授予股票期权份数的 90%分两次行权。</p> <p>c. 由于公司自身原因（如：资料准备延误等）导致未能在 2016 年 12 月 31 日前达到“三证齐全”目标的，所有激励对象按本计划所首次授予股票期权份数的 80%分两次行权；如由于非公司原因（如：国家或地方政策变化等）导致公司无法在 2016 年 12 月 31 日前达到“三证齐全”目标的，由公司股东大会根据实际情况讨论并对该比例进行调整，最高不超过首次授予股票期权份数的 90%分两次行权。</p> <p>如公司未能在 2015 年 12 月 31 日前完成“三证齐全”的目标，激励对象可在取得授予股份后的下列行权期内将实际已获授的股票期权分两次等比例行权，第一次为自激励对象首次授予日 24 个月后的 12 个月内，可行权 50%，第二次为自激励对象首次授予日 36 个月后的 12 个月内，行权剩余的 50%。</p>
第二次授予	<p>如公司能在 2016 年 12 月 31 日前达成既定目标，则本次授予的股票期权自授予日期满 24 个月后，激励对象在可行权日内 100%一次行权</p> <p>如公司未能在 2016 年 12 月 31 日前达成既定目标，本次期权激励对象所获授的期权数量按目标完成率进行一定调节。当既定目标达成率\geq90%、既定目标达成率\geq80%、既定目标达成率\geq70%的情况下，实际可行权数量占本次获授期权数量的比例分别为 95%、90%、80%。如公司未能在 2016 年 12 月 31 日前 100%达成目标，激励对象可在取得授予股份后的下列行权期内将实际已获授的股票期权分两次等比例行权，第一次为自激励对象首次授予日 24 个月后的 12 个月内，可行权 50%，第二次为自激励对象首次授予日 36 个月后的 12 个月内，行权剩余的 50%。</p>
第三次授予	<p>如公司能在 2017 年 12 月 31 日前完成 2017 年度公司经营指标，且激励对象能在 2017 年 12 月 31 日前完成其 2017 年度绩效指标，则本次授予的股票期权自授予日期满 24 个月后，激励对象在可行权日内 100%一次行权。本次期权激励对象取得授予股份期权后，其实际可行权期权数量取决于其绩效指标达成率。如激励对象未能在 2017 年 12 月 31 日前完成其绩效指标，则其实际可行权股票期权数量根据其绩效指标达成率进行一定调节。绩效指标达成率分别是工作计划及业绩目标达成率\geq90%、工作计划及业绩目标达成率\geq80%、工作计划及业绩目标达成率\geq70%、工作计划及业绩目标达成率\geq60%的情况下，实际可行权数量占本次获授期权数量的比例分别为 100%、85%、75%、50%。</p> <p>如公司未能在 2017 年 12 月 31 日前达成其 2017 年度经营指标，本次期权激励对象需在下列行权期内将实际可行权期权数量分两次等比例行权，第一次为自激励对象首次授予日 24 个月后的 12 个月内，可行权 50%，第二次为自激励对象首次授予日 36 个月后的 12 个月内，行权剩余的 50%。</p>
第四次授予	<p>如公司能在 2018 年 12 月 31 日前完成 2018 年度公司经营指标，且激励对象能在 2018 年 12 月 31 日前完成其 2018 年度绩效指标，则本次授予的股票期权自授予日期满 24 个月后，激励对象在可行权日内 100%一次行权。本次期权激励对象取得授予股份期权后，其实际可行权期权数量取决于其绩效指标达成率。如激励对象未能在 2018 年 12 月 31 日前完成其绩效指标，则其实际可行权股票期权数量根据其绩效指标达成率进行一定调节。绩效指标达成率分别是工作计划及业绩目标达成率\geq90%、</p>

项目	行权安排
	<p>工作计划及业绩目标达成率\geq80%、工作计划及业绩目标达成率\geq70%、工作计划及业绩目标达成率\geq60%的情况下，实际可行权数量占本次获授期权数量的比例分别为100%、85%、75%、50%。</p> <p>如公司未能在2018年12月31日前达成其2018年度经营指标，本次期权激励对象需在下列行权期内将实际可行权期权数量分两次等比例行权，第一次为自激励对象首次授予日24个月后的12个月内，可行权50%，第二次为自激励对象首次授予日36个月后的12个月内，行权剩余的50%。</p>

此外，发行人第二期股票期权激励计划的情况参见本招股书“第五节 发行人基本情况”之“十、本次发行前发行人的股权激励及相关安排”。

二、发行人说明

(一) 结合激励对象在发行人的任职情况，说明股权激励费全部作为管理费用核算的原因及合理性

公司第一期股票期权激励计划的对象及其任职情况如下表所示：

序号	任职情况	人数	授予数量(万股)
首次授予	高级管理人员	4	87.324
	技术、业务骨干人员	3	26.676
	小计	7	114
第二次授予	高级管理人员	5	48.45
	技术、业务骨干人员	39	43.05
	小计	44	91.5
第三次授予	高级管理人员	9	83.6
	技术、业务骨干人员	39	41.4
	小计	48	125
第四次授予	高级管理人员	7	44
	技术、业务骨干人员	123	78.48
	小计	130	122.48

注：2016年6月，公司完成2015年度资本公积转增股本每10股转增5股，表格中的授予数量和行权价格已考虑资本公积转增股本的情况。

发行人将股权激励费全部作为管理费用核算的原因如下：

1、股权激励费系综合的管理成本，股权激励的本质是发行人基于管理需要，为了激励和留住管理团队和业务骨干，以获取公司股权的方式而推行的一种长期激励机制，将公司利益与个人利益协调一致。很多的股权激励不仅是为了获取职工和其他方未来提供服务，还包含了对职工和其他方历史贡献的补偿、稳

定公司未来的人员结构、留住人才等其他目的，期望职工和其他方提供的服务也并不仅仅局限于其本职工作范围内，也希望通过股权激励让被激励对象在本职工作外的领域发挥更大的作用，与公司协同发展；同时，被激励对象从过去到未来也存在岗位变动的情况。因此，股份支付费用本质上并非固定岗位的薪酬支出，从此意义而言可以计入管理费用。

2、根据《会计准则讲解 2010 第十二章股份支付》例 12-5 所述，在 A 公司为其 200 名中层以上职员进行股权激励时，未区分中层以上职员的岗位，将所有人员的股份支付费用列入了管理费用，发行人的股权激励对象也为中层及以上的职员。

3、发行人将股份支付费用全部列入管理费用符合行业惯例，经查询 A 股上市公司案例，存在将股权激励费用全部打包计入管理费用的情形，且涉及的股权激励计划的激励对象，除管理人员外亦包括销售、研发和生产人员，例如沃森生物、贝达药业、昭衍新药及已在科创板发行上市的苏州泽璟生物制药股份有限公司等均将销售、研发或生产人员的股份支付费用列入了管理费用。

综上，发行人将相关人员的股份激励费均列入管理费用，未违反会计准则相关原则，符合公司实际情况；相关会计处理对财务报表无重大影响，与同行业可比上市公司不存在重大差异，具有合理性。

（二）权益工具公允价值的确定依据，与授予日前后增资或转让股份价格之间的差异情况及差异原因

发行人第一期股票期权权益工具公允价值计算过程中包含标的股票价格这一关键参数，第一期股票期权四次授予在计算权益工具公允价值过程中采用的标的股票价格情况如下表所示：

序号	授予日	计算权益工具公允价值采购的标的股票价格（元/股）	授予日前后增资或转让股份及价格情况	是否存在差异
首次授予	2014年2月24日	12.0	2014年2月24日，公司召开2014年第一次临时股东大会，决议公司注册资本由9,000万元增至9,126.60万元，增资价格为12元/股	否
第二次授予	2015年5月28日	63.0	2015年5月28日，公司在新三板交易的收盘价格为63.0元/股	否

序号	授予日	计算权益工具公允价值采购的标的股票价格（元/股）	授予日前后增资或转让股份及价格情况	是否存在差异
第三次授予	2016年10月20日	45.2	2016年10月20日，公司在新三板交易的收盘价格为45.2元/股	否
第四次授予	2018年5月2日	16.72	2018年5月2日，公司在新三板交易的收盘价格为16.72元/股	否

由上表可知，第一期股票期权权益工具中采用的标的股票价格这一参数，与授予日前后增资或转让股份价格之间不存在差异。

（三）2017年冲回的股权激励费用对业绩的影响，该次股权激励的行权条件和实际完成情况，发行人主要产品商业化进程同预期是否存在严重差异

1、2017年冲回的股权激励费用对业绩的影响

2017年度，发行人的第一期股票期权激励计划第二次授予期权因未达行权条件而作废，冲回以前年度确认的第二次授予期权费用2,736.63万元，从而减少2017年度管理费用2,736.63万元，增加2017年度净利润及2017年末未分配利润2,736.63万元。

2、该次股权激励的行权条件和实际完成情况

发行人第一期股票期权激励计划第二次授予期权的行权条件和实际完成情况如下表所示：

行权条件	实际完成情况
<p>如公司能在2016年12月31日前达成以下目标，则本次授予的股票期权自授予日期满24个月后，激励对象在可行权日内100%一次行权：</p> <p>✓ “谊生泰注射液”稳定生产合格产品且达到原车间满产，产销率达到80%；</p> <p>✓ 扩产车间完成GMP认证。</p> <p>如公司未能在2016年12月31日前达成以上目标，本次期权激励对象所获授的期权数量按以下比例进行折扣后分期行权：</p> <p>.2016年12月31日前完成以上指标90%，所有激励对象按本计划所授予股票期权份数的95%分两次行权。</p> <p>✓ .2016年12月31日前完成以上指标80%，所有激励对象按本计划所授予股票期权份数的90%分两次行权。</p> <p>✓ 2016年12月31日前完成以上指标70%，所有激励对象按本计划所授予股票期权份数的80%分两次行权。</p> <p>✓ 如公司未能在2016年12月31日前100%达成目标，激励对象可在取得授予股份后的下列行权期内将实际已获授的股票期权分两次等比例行权，第一次为自激励对象首次授予日24个月后的12个月内，可行权50%，第二次为自激励对象首次授予日36个月后的12个月内，行</p>	<p>A. 公司于2017年初开始稳定生产合格产品，但截至2017年12月未达到原车间满产，产销率达到80%这一目标；</p> <p>B. 公司于2019年3月完成扩产车间GMP认证，未在2017年12月31日完成GMP认证这一目标</p>

行权条件	实际完成情况
权剩余的 50%。 （注 1：“谊生泰注射液”稳定生产合格产品且达到满产，产销率达到 80%”权重为 65%，“扩产车间完成 GMP 认证”权重为 35%； 注 2：“扩产车间完成 GMP 认证”的目标达成的界定：扩产车间在 2016 年 12 月 31 日前完成 GMP 认证为完成指标 100%，2017 年 1 月 1 日至 2017 年 6 月 30 日之间完成 GMP 认证为完成指标 90%，2017 年 7 月 1 日至 2017 年 9 月 30 日之间完成 GMP 认证为完成指标 80%，2017 年 10 月 1 日至 2017 年 12 月 31 日之间完成 GMP 认证为完成指标 70%。）	

如上表所示，发行人第一期股票期权激励计划第二次授予期权因未达行权条件而作废。

3、发行人主要产品商业化进程同预期是否存在严重差异

行权条件一：谊生泰稳定生产合格产品且达到原车间满产，产销率达到 80%

2017 年 2 月，公司可以稳定生产并上市销售产品谊生泰。作为研发型公司，谊生泰上市时公司无其他糖尿病治疗药物的销售经验，因此早期生产和销售工作需要摸索。公司准备了充足的货源以应对可能出现的较大市场需求，因而当年产量较大。但由于医生及患者对谊生泰的认知度较低，市场导入期销量低于预期，导致 2017 年产销率偏低，产销率未达到预期 80%的目标。

行权条件二：扩产车间完成 GMP 认证

2015 年 7 月，国家食品药品监督管理总局开展药物临床试验数据自查核查工作，这在一定程度上推迟了谊生泰的注册申请以及二期扩产项目的进程；同时，2018 年经过一年左右对新药市场反馈数据的分析，公司形成了市场销售的稳定预期，根据市场销售预期制定生产计划，并对产品扩产项目的时间计划进行合理调整。因此，公司于 2019 年 3 月完成扩产车间 GMP 认证，未达到行权条件设定的目标。

综上，发行人主要产品商业化进程同预期存在一定的差异。

（四）2017 年股权激励未达行权条件，2018 年取消股权激励，说明报告期内股权激励是否达到了激励效果，是否存在随意调节的情况

1、说明报告期内股权激励是否达到了激励效果

公司第一期股票期权激励计划实施以来，已经陆续完成了以下各项经营指

标：产品谊生泰取得新药证书、生产批件和 GMP 认证并于 2017 年 2 月上市销售，2017 年、2018 年和 2019 年，销售收入金额分别是 1,360.71 万元、2,681.69 万元和 5,588.08 万元，主营业务收入增长率分别达 97.08%和 108.38%；在超重/肥胖治疗领域的在研产品 BEM-014 已进入 III 期临床试验，有望成为中国减重领域第一个原创新药，非酒精性脂肪肝炎治疗领域的在研产品 BEM-050 正在开展临床前研究，即将申报 IND；二期扩产项目完成生产现场检查 and GMP 认证，谊生泰产能达到 240 万支/年；员工人数由 2016 年末的 310 人增长至 2019 年末的 540 人，且其中一半以上员工为本科以上学历。由此可见，公司第一期股票期权稳定和吸引了各类的优秀人才，提高了公司的市场竞争力和可持续发展能力，一定程度上达到了激励的效果。

2、是否存在随意调节的情况

公司第一期股票期权首次授予在 2016 年底达到行权条件。2017 年 3 月 31 日，期权第一次授予的激励对象与公司签订《附生效条件的股份认购协议书》。2017 年 4 月 6 日，公司披露了期权激励股票发行方案。由于股票发行前，公司股东人数超过 200 人，因此发行方案需报中国证监会核准并最终中国证监会核准的方案为准。2017 年 5 月 2 日，公司收到中国证监会出具的《中国证监会行政许可申请受理通知书》（170739 号）。2018 年 5 月 22 日，公司综合考虑资本战略发展需要并与本次期权激励股票发行对象充分沟通，经 2018 年第三次临时股东大会审议通过终止了本次期权激励股票的发行。2018 年 6 月 20 日，中国证监会出具《中国证监会行政许可申请终止审查通知书》（[2018]308 号），首次授予的股票期权激励股票发行方案终止。2018 年 12 月 29 日，公司综合考虑资本战略发展需要并与第一期股票期权激励对象充分沟通，经 2018 年第六次临时股东大会审议通过终止公司第一期期权激励计划。

报告期内公司第一期股票期权激励计划的四次授予和实施均严格按照《授予股票期权协议书》《第一期股票期权激励计划（草案）》等文件执行，期权的终止和取消存在其客观因素。公司与激励对象进行了沟通并在授予和实施第二期股票期权激励计划时予以考量。公司第一期股票期权激励计划相关账务处理均符合企业会计准则的要求，不存在随意调节的情况。

(五) 结合协议具体条款，分析锁定期、限制条款是否能够作为服务期予以确认，相关协议在实际执行过程中是否存在违约或者未严格执行等情况

1、结合协议具体条款，分析锁定期、限制条款是否能够作为服务期予以确认

发行人授予股票期权时，均与授予对象签署了《授予股票期权协议书》。根据《授予股票期权协议书》，发行人第一期股票期权激励计划四次授予的锁定期或限制条款具体如下：

项目	锁定期、限制条款
首次授予	公司如能在 2015 年 12 月 31 日前达到“三证齐全”的目标，即：获得“谊生泰注射液”新药证书；“谊生泰注射液”生产批件；“谊生泰注射液”通过 GMP 认证并获得相关证书，则首次授予的股票期权自授予日期满 24 个月后（等待期后），激励对象在可行权日内 100%一次行权。
第二次授予	如公司能在 2016 年 12 月 31 日前达成以下目标，则本次授予的股票期权自授予日期满 24 个月后，激励对象在可行权日内 100%一次行权。
第三次授予	如公司能在 2017 年 12 月 31 日前完成公司第一届董事会第十次会议确定的 2017 年度公司经营指标，则本次授予的股票期权自授予日期满 24 个月后，激励对象在可行权日内 100%一次行权。
第四次授予	如公司能在 2018 年 12 月 31 日前完成公司 2018 年度公司经营指标，且激励对象能在 2018 年 12 月 31 日前完成其 2018 年度绩效指标，则本次授予的股票期权自授予日期满 24 个月后，激励对象在可行权日内 100%一次行权。

由上表可知，公司第一期股票期权激励计划四次授予的锁定期均为两年。

《授予股票期权协议书》10.2.3 规定，激励对象主动提出离职，或因触犯法律、严重损害公司利益或声誉、违反职业道德、泄露公司机密、失职或渎职、绩效考核不合格等行为被公司解除劳动关系的，自离职之日起所有未行权的股票期权即被取消；10.2.1 规定，激励对象因不能胜任工作岗位、绩效考核不合格、严重违反公司规章制度、触犯法律、违反职业道德、泄露公司机密、失职或渎职等行为严重损害公司利益或声誉而导致的职务变更，经董事会审议并报公司股东大会备案，可以部分或全部取消激励对象尚未能行权的股票期权。

这说明在锁定期内，如果激励对象由于离职或者业绩不达标，将丧失通过期权激励计划获取经济利益，因此锁定期能够作为服务期予以确认。

2、相关协议在实际执行过程中是否存在违约或者未严格执行等情况

公司在实际执行过程中，对员工放弃股票期权激励、离职等情形均按照协

议约定进行了处理，上述锁定期符合股份支付服务期的要求。同时，公司对股票期权的授予、实施、行权、取消均按照协议的约定进行，相关协议在实际执行过程中不存在违约或者未严格执行等情况。

（六）报告期各期期权激励计划对应的股份支付费用的计算过程，报告期内与期权激励相关的会计处理，包括但不限于授予、取消、修改、行权时的会计处理

发行人第一期股票期权激励计划对应的股份支付费用的计算过程根据《企业会计准则讲解（2010）》关于股份支付确认和计量之规定：对于换取职工服务的股份支付：1、企业应当以股份支付所授予的权益工具的公允价值计量；2、企业应在等待期内的每个资产负债表日，以对可行权权益工具数量的最佳估计为基础，按照权益工具在授予日的公允价值，将当期取得的服务计入相关资产成本或当期费用，同时计入资本公积中的其他资本公积。

发行人所授予员工的权益工具均为以权益结算的股份支付，均存在等待期。根据企业会计准则，发行人对于股份支付的历次计算过程和会计处理具体如下：

1、股份支付的历次计算过程

项目	授予人数 (人)	离职人数 (人)	可行权人数 (人)	期权价格 (元)	当期确认费 用月份数	当期期权费用 (万元)
第一次	授予日：2014年2月24日					
2014年度	7	-	7	11	10	348.33
2015年度	7	-	7	11	12	418.00
2016年度	7	-	7	11	2	-13.93
	小计					752.40
第二次	授予日：2015年5月28日					
2015年度	44	-	44	58	7	1,031.92
2016年度	44	5	39	58	12	1,704.72
2017年度	期权未达行权条件而作废，前期确认的股份支付费用冲回					-2,736.63
	小计					-
第三次	授予日：2016年10月20日					
2016年度	48	2	46	42	2	392.18
2017年度	48	18	28	42	12	1,371.02
2018年度	48	6	22	42	10	1,082.09

项目	授予人数 (人)	离职人数 (人)	可行权人数 (人)	期权价格 (元)	当期确认费 用月份数	当期期权费用 (万元)
小计						2,845.29
第四次	授予日：2018年5月2日					
2018年度	130	37	93	13	24	934.34
小计						934.34

2、具体的会计处理

(1) 授予日

公司股票期权并不是立即可行权的股份支付，因此公司在授予日不做会计处理。

(2) 等待期内每个资产负债表日

公司按照授予日权益工具的公允价值及各期末最新取得的可行权职工人数变动等后续信息作出最佳估计修正预计可行权的权益工具数量，计算截至当期累计应确认的费用金额，再减去前期累计已确认金额，作为当期应确认的管理费用金额，同时贷记资本公积—其他资本公积。

(3) 未达行权条件而作废

第一期股票期权第二次授予未达条件时，公司将累计已确认的第二次授予相关的管理费用全部冲回，同时借记资本公积—其他资本公积。

(4) 取消时

第一期股票期权取消时，公司将第四次授予做为加速行权处理。将剩余应确认的第四次股份支付费用一次性确认为当期管理费用，同时贷记资本公积—其他资本公积。

(5) 行权时

发行人第一期股票期权取消前，尚未行权。

(八) 请发行人将股权激励协议以本次问询回复附件形式予以提交。

发行人已将股权激励协议以本次问询回复附件形式予以提交。

（九）股权激励费用未纳入非经常性损益核算的原因及合理性

公司根据股份支付的实际情况，将报告期内的股份支付费用分为两种情况分别处理：

1、公司综合考虑资本战略发展需要并与本次股票期权激励对象充分沟通，经 2018 年第六次临时股东大会审议通过终止公司第一期期权激励计划。公司将尚处于等待期的第一期期权第四次授予进行加速行权处理。根据证监会会计部《2018 年上市公司年报会计监管报》，相关股份支付费用作为偶发性支出，满足计入非经常性损益的条件，公司将其计入 2018 年度非经常性损益。

2、公司与员工签订的《授予股票期权协议书》中明确规定了股票期权的可行权日，除加速行权的股票期权外，公司按照授予期权的公允价值确认股份支付费用并在授予日至可行权日的期间进行摊销，不属于偶发性支出，因此公司将这部分股份支付费用的摊销金额分别计入当期的经常性损益中。

三、中介机构核查

1、核查程序

就上述事项，申报会计师主要履行了以下核查程序：

（1）获取公司授予期权相关文件；检查相关董事会决议、股东会决议、授予方案等文件，检查期权授予的相关条款。

（2）抽样检查期权授予协议，并将发行人计算股份支付费用采用的信息与协议中的原始信息进行核对，包括授予日期、激励对象、授予数量、行权价格、等待期等。

（3）抽样检查已离职激励对象相关信息，将基础信息核对至离职员工的离职协议，包括离职人员姓名、离职日期、离职日放弃的期权数量等。

（4）评价发行人所选用的估值模型的恰当性以及关键参数的合理性。

（5）查阅可比公司同期估值数据，与公司估值进行比较。

（6）访谈公司管理层及财务会计人员，核实股份支付费用计算依据，并对股份支付费用进行重新计算。

(7) 复核股份支付的会计处理是否符合《企业会计准则第 11 号——股份支付》《企业会计准则解释第 3 号》(财会[2009]8 号)及其他相关规定。

2、核查意见

经核查，申报会计师认为：公司报告期内与期权激励授予、等待期、未达条件时及取消相关的会计处理符合《企业会计准则》相关规定。

问题 19. 关于研发费用

子问题 19.1

招股说明书披露，报告期各期发行人研发费用分别为 2,021.81 万元、6,931.15 万元、5,283.83 万元、5,760.57 万元。

请发行人说明：(1) 结合报告期各期研发人员数量及平均薪酬、研发项目所在阶段，具体分析 2017 年研发费用增长较快的原因；(2) 研发费用加计扣除基数与研发费用是否存在差异及差异产生的原因。

【回复】

(一) 结合报告期各期研发人员数量及平均薪酬、研发项目所在阶段，具体分析 2017 年研发费用增长较快的原因

1、报告期研发人员数量及平均薪酬情况

报告期内，公司研发部门人员数量、费用化研发费用和资本化研发费用中研发部门人员薪酬以及人均薪酬情况如下表所示：

单位：万元

项 目	2019 年度	2018 年度	2017 年度
研发费用-职工薪酬	2,459.67	1,760.49	2,128.37
其中：研发部门人员薪酬	2,300.96	1,652.63	1,398.72
研发部门人员平均人数	59.00	52.00	47.00
研发部门人员平均薪酬	39.00	31.78	29.76

注 1：研发部门人员平均人数为年初和年末平均值。

注 2：上表中“研发费用-职工薪酬”与“研发部门人员薪酬”的差异主要系报告期内生产部门人员协助参与公司贝那鲁肽注射液扩产工艺开发项目、贝那鲁肽注射液新规格制备项目等研发项目的活动，相关人员对应期间薪酬费用归集为研发费用，但相关人员并非研发部门人员。

2017 年-2019 年，公司研发部门人员的平均薪酬分别是 29.76 万元、31.78 万

元和 39.00 万元，报告期内公司研发部门人员平均薪酬稳中有升。最近两年，公司不断引进核心技术人员，使得 2019 年度研发部门人员平均薪酬增长较快。

2、报告期研发项目所处阶段情况

报告期内，公司研发投入按研发管线分类情况如下：

单位：万元

管线名称	资本化/费用化	2019 年度	2018 年度	2017 年度	2016 年度
谊生泰	资本化	-	-	-	3,702.27
谊生泰	费用化	1,420.20	1,172.93	2,783.32	-
谊生泰适应症拓展	费用化	108.23	61.22	-	-
BEM-014(中)	费用化	2,961.94	331.93	144.59	-
BEM-014(美)	费用化	-	64.30	1,094.66	995.4
BEM-050	费用化	187.85	-	-	-
BEM-012	费用化	229.33	262.38	266.62	10.68
BEM-041	费用化	1,463.98	528.49	136.74	-
BEM-015	费用化	637.60	810.28	486.05	425.13
BEM-032	费用化	84.00	92.83	-	-
BEM-033	费用化	156.65	146.66	-	-
其他	费用化	507.86	426.68	632.46	475.03
自行开发无形资产摊销	费用化	1,386.14	1,386.14	1,386.73	115.57
合计		9,143.79	5,283.83	6,931.15	5,724.09

注 1：报告期内，谊生泰研发管线涵盖了谊生泰新药研发项目、贝那鲁肽注射液 IV 期临床试验项目和贝那鲁肽注射液上市后研究项目，其中贝那鲁肽注射液上市后研究项目包括贝那鲁肽注射液扩产工艺开发项目、贝那鲁肽注射液药品重点监测项目、贝那鲁肽注射液新规格制备项目等；

2017 年至 2019 年，公司的研发费用分别为 6,931.15 万元、5,283.83 万元和 9,143.79 万元。公司 2017 年研发费用增长较快的主要原因是 2016 年末谊生泰取得新药证书并结束研发费用资本化后，公司将资金投入其他研发项目，包括贝那鲁肽注射液扩产工艺开发项目、贝那鲁肽注射液 IV 期临床试验项目、BEM-014（美）项目等。上述研发项目未达到资本化条件，因此计入研发费用，使得当期的研发费用金额大幅增加，具体情况如下：

（1）2016 年末，谊生泰取得新药证书、生产批件和 GMP 认证并开始进行生产，原有产能为 24 万支/年。为满足未来市场需求，公司在 2014 年就立项启动二期扩产项目，计划将产品产能由 24 万支/年扩增到 240 万支/年。2014 年以来，

二期扩产项目陆续完成了工程施工和设备采购等工作。贝那鲁肽注射液作为生物制品，在产能扩增的过程中，需要解决工艺稳定性、质量可比性等问题的同时，还需要根据 GMP 法规至少进行连续三批成功的工艺验证。为此，公司立项了贝那鲁肽注射液扩产工艺开发项目，并于 2017 年产生研发费用 2,011.28 万元；

(2) 2017 年 2 月，谊生泰上市销售。为考察在广泛使用条件下药物的疗效和不良反应，贝那鲁肽注射液 IV 期临床试验项目在 2017 年立项启动。当年公司委托翰博瑞强（上海）医药科技有限公司开展项目启动相关准备工作，该项目当年发生费用 772.04 万元；

(3) BEM-014（美）于 2016 年 7 月获得美国 FDA 临床研究许可，在美国正式启动减重适应症临床研究。2017 年减重适应症临床研究随着受试者的入组和随访等工作，发生费用 1,094.66 万元；

(4) 其他临床前研发管线投入相对较多，如 BEM-015（抗凝血）研发项目发生费用 486.05 万元等。

(二) 研发费用加计扣除基数与研发费用是否存在差异及差异产生的原因

由于税务机关对研发费用的认定原则与申报报表研发费用的列报原则存在差异，导致税务加计扣除金额和研发费用金额存在一定差异，差异情况如下（2019 年公司尚未进行研发加计扣除申报）：

单位：万元

项目	2019 年度	2018 年度	2017 年度
发行人申报报表金额①	9,143.79	5,283.83	6,931.15
税务机关认定的研发费用加计扣除基数②	8,192.44	5,283.15	6,370.79
差异金额①-②	951.35	0.68	560.36

税务机关对研发费用的认定金额一般指符合税务机关备案的研发费用加计扣除金额，是根据《财政部 税务总局 科技部关于提高研究开发费用税前加计扣除比例的通知》（财税[2018]99 号）、《财政部 国家税务总局 科技部关于完善研究开发费用税前加计扣除政策的通知》（财税[2015]119 号）、《国家税务总局关于企业研究开发费用税前加计扣除政策有关问题的公告》（税务总局公告 2015 年第 97 号）及《国家税务总局关于研发费用税前加计扣除归集范围有关问题的公告》（国家税务总局公告 2017 年第 40 号）等文件的规定进行的。上述文件明确规定了

研发费用可以加计扣除的范围和比例限制，对于上述文件中没有列举的研发费用项目，纳税人不可以享受研发费用加计扣除优惠。公司申报报表中列示的研发费用金额，是根据《企业会计准则》和公司研发项目具体情况判断，对研发过程中发生的各项费用按照研发项目进行归集核算。

报告期内，税务机关对公司研发费用的备案金额与公司申报报表中研发费用金额存在的差异，主要系委外研发限额扣除、预提研发费用未取得发票、其他费用 10%限额等引起的。

子问题 19.2

招股说明书披露，发行人研发费用按项目分类包含贝那鲁肽注射液 IV 期临床试验项目、贝那鲁肽注射液上市后研究项目。根据《药品注册管理办法》规定，申请新药注册，应当进行临床试验，临床试验分为 I、II、III、IV 期，IV 期临床试验是新药上市后应用研究阶段，其目的是考察在广泛使用条件下的药物的疗效和不良反应，评价在普通或者特殊人群中使用的利益与风险关系以及改进给药剂量等。

请发行人说明：贝那鲁肽注射液 IV 期临床试验项目、贝那鲁肽注射液上市后研究项目的研究内容，两个研究项目是否存在实质性差异，如何区分研发费用在两个项目上的归集。

【回复】

一、请发行人说明

贝那鲁肽注射液 IV 期临床试验项目、贝那鲁肽注射液上市后研究项目的研究内容，两个研究项目是否存在实质性差异，如何区分研发费用在两个项目上的归集。

（一）贝那鲁肽注射液 IV 期临床试验项目、贝那鲁肽注射液上市后研究项目的研究内容。

1、贝那鲁肽注射液 IV 期临床试验项目

《药品注册管理办法》规定，申请新药注册，应当进行临床试验，临床试

验分为 I、II、III、IV 期，IV 期临床试验是新药上市后应用研究阶段，其目的是考察在广泛使用条件下药物的疗效和不良反应，评价在普通或者特殊人群中使用的利益与风险关系以及改进给药剂量等。如果未按照要求完成 IV 期临床试验，药品将不予再注册。因此，IV 期临床试验是新药研发过程中必不可少的环节，是《药品注册管理办法》的强制要求。

公司贝那鲁肽注射液属于国家 1 类新生物制品，根据《药品注册管理办法》规定，需在获得生产批件后完成 IV 期临床研究。贝那鲁肽注射液 IV 期临床试验项目的研究内容为“贝那鲁肽注射液对照门冬胰岛素 30 注射液治疗二甲双胍单药血糖控制不佳的 2 型糖尿病患者的有效性和安全性研究”。

2、贝那鲁肽注射液上市后研究项目

上市后研究多为自发的、主动的研究行为，研究内容广泛，可以涵盖上市后监测、上市后再评价、上市后工艺优化等工作，也可根据药政部门的要求酌情开展。

2016 年 12 月，贝那鲁肽注射液获得生产批件并正式投产以来，公司已开展一系列贝那鲁肽注射液上市后研究项目，相关项目的具体研究内容如下表所示：

序号	项目名称	研究内容
1	贝那鲁肽注射液扩产工艺开发项目	通过工艺研究、质量研究、工艺验证等，实现贝那鲁肽注射液的工艺变更和产能放大。
2	贝那鲁肽注射液新规格制备项目	在现有规格贝那鲁肽注射液的基础上，进行装量调整并采用新的外包装形式，同时开展相应的质量研究、稳定性研究等，以开发新规格产品。
3	贝那鲁肽注射液药品重点监测项目	观察产品上市后在广泛人群中的使用情况及安全性。项目采用前瞻性和回顾性相结合、开放性、单一组别、多中心 IDM 设计。收集 3000 例病历资料，完成重点监测总结报告，并向上海市药品不良反应监测中心提交总结报告。
4	关于贝那鲁肽注射液的 III 研究项目	主要开展针对贝那鲁肽注射液上市后各研究者发起的临床研究，主要在糖尿病合并脂肪肝、糖尿病合并超重/肥胖、贝那鲁肽用法用量等方面开展研究。

(二) 两个研究项目是否存在实质性差异

一般而言，药品的 IV 期临床试验与上市后研究的主要差异情况如下表所示：

项目	IV 期临床试验	上市后研究
研究范围	注册管理办法新药一、二类	上市药品均可研究

项目	IV 期临床试验	上市后研究
申请者	厂家	厂家或研究者
研究目的	在广泛使用条件下的药物疗效和不良反应，评价在普通或者特殊人群中使用的利益与风险关系以及改进给药剂量等	研究目的广泛，不仅可以涵盖 IV 期临床试验、药品再评价等内容，还可以是对于药品某方面药理作用特色的探索性研究、对于药品上市后工艺放大、工艺优化的研究等
技术要求	自身安全性、有效性研究	形式不固定
样本量	有明确要求	没有明确要求
试验法规要求	必须	没有明确要求

由上表可知，在概念上，IV 期临床试验和上市后研究虽然可以大致地区分，但是彼此仍互有交融，上市后研究所指范围较为广泛，在部分情形下可涵盖 IV 期临床试验。

而对于贝那鲁肽注射液 IV 期临床试验项目与贝那鲁肽注射液上市后研究项目而言，贝那鲁肽注射液 IV 期临床试验项目是发行人根据《药品注册管理办法》规定，对药品的有效性和安全性进行研究，并用于再注册申请，具有强制性；而上市后研究项目主要是由发行人或研究者发起的，对药品某方面药理作用特色、药品上市后更广泛的临床应用等的一系列研究，研究目的较为广泛，不具有强制性。双方在研究目的、研究内容、法规要求等方面均存在一定差异。

（三）如何区分研发费用在两个项目上的归集。

报告期内，研发费用由研发相关部门和财务部对各项研发费用进行审核，并由财务部建立和更新研发项目台账并进行相应的账务处理。公司在研发项目立项后按照项目分别设置辅助明细，分别记录各个项目的研发支出。对于研发用原材料、研发试验费等可以明确归集到具体研发项目的，由领用人或申请人在填写领料单或合同付款单时注明项目名称，经审批后由财务部归集并入账；对于无法直接归属于某一研发项目的水电费、研发人员薪酬、折旧与摊销费用等由财务部归集后，按照项目工时占比等合理的方法分摊至具体研发项目并入账。

报告期内，贝那鲁肽注射液 IV 期临床试验项目和贝那鲁肽注射液上市后研究项目均对应不同的项目名称和项目代号，公司根据不同的研发项目名称分别

建立并更新台账进行研发费用归集，不同项目对应的研发费用能够明确区分。

子问题 19.3

招股说明书披露，报告期内发行人进行了研发费用归集调整的会计差错更正，将部分与研发活动无关的费用支出从研发费用调入管理费用列报。

请发行人：（1）说明归集差错产生的具体原因；（2）按照《上海证券交易所科创板股票上市审核问答》问题 7 的相关要求，补充披露研发相关内控制度及其执行情况。

请保荐机构、申报会计师核查报告期内发行人的研发投入归集是否准确、发行人研发相关内控制度是否健全且被有效执行，说明核查程序、获取的核查证据，并发表明确意见。

【回复】

一、发行人说明

说明归集差错产生的具体原因

2017 年，发行人的生产车间及生产辅助部门承担了贝那鲁肽注射液扩产工艺开发项目；2018 年，发行人的生产车间及生产辅助部门承担了贝那鲁肽注射液新规格制备项目和 BEM-014 超重/肥胖适应症的样品制备工作。因此，发行人将生产车间及生产辅助部门承担上述研发相关工作期间产生的费用计入研发费用，其中也包括物流部和安环部产生的成本和费用。

自公司产品开始生产以来，物流部的主要职能包括负责公司物料采购、仓储、物流运输和生产计划制定工作；按照 GMP 及 GSP 相关要求，建立并严格执行各项物流管理制度；负责供应商管理和评价工作，协助质量保证部门进行供应商的质量审计等；安环部的主要职能包括全面负责公司的安全生产、环境保护、职业健康、治安保卫及消防安全的监督管理等；负责监控和管理各类特种设备的规范操作，以及各类有毒有害物质的规范使用等，均与发行人的生产活动密切相关。因此，公司将物流部和安环部作为生产辅助部门，并在生产车间分别开展产品生产和研究开发两项作业时，相应地将物流部和安环部产生的费

用通过归集和分配分别计入生产成本和研发费用，本身具有一定的合理性。

然而，2017年和2018年，生产车间承担上述研发项目期间，发行人物流部和安环部除了辅助生产车间开展研发活动的同时，也进行其他生产经营相关的活动，如生产物料采购、安全保卫、消防等非研发活动。因此，为了能更准确的核算公司在报告期内发生的研发费用情况，发行人进行会计差错更正，将上述生产车间及生产辅助部门承担研发项目期间，物流部和安环部发生的相关费用由研发费用调整计入管理费用。

二、发行人披露

按照《上海证券交易所科创板股票上市审核问答》问题7的相关要求，补充披露研发相关内控制度及其执行情况。

发行人已在招股说明书“第六节 业务与技术”之“七、发行人主要产品的核心技术情况”之“（七）公司研发创新机制，技术储备及技术创新安排”之“1、公司研发部门设置及研发机制”补充披露如下：

（4）研发相关内控制度及其执行情况

公司建立了《研发项目管理制度》、《知识产权及保密管理制度》、《内部控制手册》等研发相关的内控制度，规范公司研发管理的内部控制。

公司在上述制度中明确制定了岗位责任制，并在研发项目立项与审批、研发项目的验收与审核、研发成果的形成与管理、费用的申请审批与支付等环节明确了各自的权责及相互制约要求与措施。

公司主要研发项目的相关内部控制具体执行流程包括：

1) 研发项目立项申请、审评和通知

项目负责人填写研发立项报告交知识产权管理部，立项申请书包括但不限于以下内容：研发项目概况、主要研究内容、预期目标、研发项目预算及主要资金用途、现有条件分析、具体实施方案及进度计划及人员配置及分工等。

知识产权管理部在收到研发项目的研发立项报告后及时组织对其进行审核并讨论，并根据项目内容从项目评审专家库中选取人员，组成科研项目评审组，召开立项评审会。项目评审组听取项目负责人的立项报告，并就立项申请进行

评审，形成书面的审评意见。知识产权管理部汇总评审意见后，交总经理审评，做出同意立项或否决立项的结论。

知识产权管理部根据总经理书面同意的立项申请书起草研发项目立项通知书反馈给项目负责人。项目负责人即根据约定内容启动研发工作。研发项目一经立项，知识产权管理部负责将研发项目立项相关情况通知财务部及人力资源部。

2) 研发项目实施

项目负责人对项目实施负责，全面把握研发项目进度和质量，严格控制和管理研发项目资金，组织研发项目会议，汇报研发项目进展情况，合理安排研发项目组成员工作内容，定期检查各类记录的填写规范化及完整性；全面负责研发项目实施过程中的文件、记录等档案资料的收集、管理及归档工作；及时给予研发项目组成员相关的工作指导。

3) 研发项目结题

当研发项目达到预期指标或结果时，研发项目负责人应及时完成总结报告，并提交知识产权管理部成员审核。

知识产权管理部应确定所有研发项目档案已按规定归档，且确定该研发项目达到并符合结题要求后，可组织项目评审小组，召开项目结题审评会。结题审评会应就项目的完成情况做全面的评审，如目标达成情况，进度及经费控制等。

4) 知识产权及保密管理

在研发项目研究过程中形成的专利或商业秘密按照公司的专利和商业秘密管理办法进行申报、归档和管理。研发项目负责人及所有研发项目组成员应配合知识产权管理员开展知识产权管理和保密工作。

5) 研发支出核算管理

项目负责人组织项目小组编制研发预算，项目负责人与财务部监督落实预算管理。公司按照研发项目设立台账核算研发支出，规定研发支出核算范围，明确研究阶段和开发阶段的划分依据，进行正确的会计处理。

公司通过上述制度实现了对研发项目立项、实施、结题的过程管理和研发资料及成果的保护，明确了研发支出核算范围及会计处理等，公司研发相关内部控制执行情况良好。

三、中介机构核查

（一）报告期内公司的研发投入归集是否准确

1、核查程序和核查证据

针对上述事项，保荐机构及申报会计师执行的主要核查程序、获取的核查证据如下：

（1）了解与研发费用相关的关键内部控制，评价这些控制的设计，确定其是否得到执行，并测试相关内部控制的运行有效性。

（2）获取并查阅公司研发项目的立项报告，了解报告期内各研发项目投入情况、研发进展、成果等。

（3）结合公司研发部门组织结构及研发项目人员分工情况分析相关标准是否合理；获取研发人员工资表，对研发人员薪酬进行复算，并查看期后是否均已支付。

（4）针对临床试验费等支出，查阅明细账及访谈相关人员，了解临床试验费的归集内容、费用的主要用途、合作单位、合作模式、结算政策及行业惯例情况；抽查与研发支出相关的大额合同、发票、付款单据、成果资料等支持性文件进行分析复核，并重新测算账面入账费用金额是否与合同执行情况一致，检查研究费用入账依据是否充分、金额是否准确。

（5）针对其他费用如折旧及摊销、材料费等，查阅明细账及访谈相关人员，了解各项费用的归集内容及核报流程，抽取样本实施细节测试，检查费用支出的真实性及列报的准确性；对于折旧及摊销支出，与固定资产、无形资产科目进行勾稽。

（6）核实公司研发费用与生产成本、销售费用等其他成本费用是否存在混同的可能性，并评价公司采取的相关控制措施的有效性。

（7）对研发费用进行截止性测试以检查费用是否存在跨期。

(8) 对报告期内重要研发供应商进行走访，并向其函证相关交易额及往来余额。

2、核查意见

经核查，保荐机构及申报会计师认为报告期内公司的研发投入归集正确。

(二) 公司研发相关内控制度是否健全且被有效执行

1、核查程序和核查证据

针对上述事项，保荐机构、申报会计师执行的主要核查程序、获取的核查证据如下。

(1) 了解与研发费用相关的关键内部控制，评价这些控制的设计，确定其是否得到执行，并测试相关内部控制的运行有效性。

(2) 访谈公司研发中心及财务部门相关人员，了解公司对研发立项、研发过程、研发评价等的管理。

(3) 了解研发支出具体审批程序，并抽样检查审批程序执行情况。

(4) 获取研发费用分项目明细表，与账面进行核对，抽样检查研发支出核算依据。

(5) 了解研发支出开支范围和标准，并抽样检查执行情况。

2、核查意见

经核查，保荐机构和申报会计师认为：公司研发相关内控制度健全且被有效执行。

问题 20. 关于存货

招股说明书披露，报告期各期末发行人存货金额分别为 181.81 万元、2,619.73 万元、1,137.65 万元及 2,020.10 万元。2018 年末，发行人针对近效期的产成品计提了跌价准备，产生存货跌价损失-1,849.19 万元，其中库存商品-1,696.83 万元，发出商品-152.36 万元。2019 年三季度存货金额总体水平仍然较高。

请发行人补充披露：（1）报告期末存货各项目的库龄情况；（2）结合新药证书、药品说明书等，披露产品的有效期，分析并说明存货库龄合理性；（3）结合产品有效期，披露存货跌价准备计提的具体会计政策。

请发行人说明：（1）结合产品平均运输周期，说明 2018 年末发出商品账面余额金额较大的原因，报告期各期与发出商品相关的客户名称、合同签署情况；（2）发货前是否存在检查商品有效期等内控措施，结合物流配送周期分析存在发出商品并长期未确认销售的原因，发出商品内部控制的有效性及其执行情况，2018 年计提大额跌价准备的原因，相关发出商品是否已收回、是否向客户重新发货；（3）报告期末存货金额仍然较高，结合在手订单情况，说明备货的合理性；（4）结合 2019 年全年销售情况、期末库存商品库龄、发行人产品的有效期、与下游经销商约定发货时的有效期时长、市场开拓进度等因素，说明发行人是否存在再次存货跌价的风险，存货跌价准备计提的充分性。

请保荐机构、申报会计师核查以上事项，重点核查发行人存货库龄的合理性、与存货相关的内部控制有效性、存货跌价准备计提的充分性，并发表明确意见。

【回复】

一、发行人披露

（一）报告期末存货各项目的库龄情况

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“十一、资产质量分析”之“（一）资产状况分析”之“2、流动资产结构总体分析”之“（6）存货”中补充披露如下：

③存货库龄情况

2019 年年末，公司存货库龄情况如下表所示：

单位：万元

项目	1 年以内	1-2 年	2-3 年	3 年以上	合计
原材料	182.76	30.27	27.66	20.97	261.66
库存商品	1,575.40	1.14	0.79	-	1,577.33
在产品	607.59	-	-	-	607.59

项目	1 年以内	1-2 年	2-3 年	3 年以上	合计
合计	2,365.75	31.41	28.45	20.97	2,446.58

报告期末，公司库龄一年以内的存货余额占期末全部存货余额的比例为 96.70%，公司存货整体库龄结构较好。

(二) 结合新药证书、药品说明书等，披露产品的有效期，分析并说明存货库龄合理性

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“十一、资产质量分析”之“(一) 资产状况分析”之“2、流动资产结构总体分析”之“(6) 存货”中补充披露如下：

③ 存货库龄情况

.....

谊生泰新药证书中未注明产品有效期。谊生泰药品注册批件和产品说明书中注明有效期为 24 个月。

2019 年末，公司库龄 1 年以上的原材料主要系洁净服、实验耗材、五金配件等有效期较长的材料。

2019 年末，库龄 1 年以内的库存商品有效期均在 18 个月以上。库龄 1 年以上的库存商品系近效期或已过有效期还未销售或处置的产品，合计余额为 1.93 万元，金额较小，且均已全额计提跌价准备。

2019 年末，在产品库龄均在 1 年以内，其中有 11.11 万元的存货由于量小不足以批次投产，且已有明显减值迹象，已全额计提跌价准备。

综上，目前公司已在基于预计销量进行适当备货的原则下逐步摸索出生产备货的业务规律，目前公司存货期末库龄符合公司实际经营需求，库龄合理。

(三) 结合产品有效期，披露存货跌价准备计提的具体会计政策

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“五、主要会计政策和会计估计”之“(八) 存货”之“3、存货可变现净值的确定依据”中补充披露如下：

公司产品有效期 2 年，公司在确定可变现净值时充分考虑了产品的有效期对可变现净值的影响，其中包括：1) 将近效期拟不再对外销售的库存商品（即不足 6 个月就过有效期的产品）的可变现净值确定为零；2) 将单批次领用后结余量小以致于无法继续投入生产的在产品的可变现净值确定为零。

二、发行人说明

（一）结合产品平均运输周期，说明 2018 年末发出商品账面余额金额较大的原因，报告期各期与发出商品相关的客户名称、合同签署情况

1、结合产品平均运输周期，说明 2018 年末发出商品账面余额金额较大的原因

报告期内，根据客户距离远近不同，公司产品平均运输周期 1-7 天。

报告期内，公司产品的平均运输周期较短，一般在一周以内。2019 年 3 月，广州锐讯在 2018 年 12 月采购的产品因近效期退回，退回金额合计 152.36 万元，占公司 2018 年末发出商品金额的 99.29%。公司将其作为资产负债表日后调整事项未确认收入，对应的在途产品列报为发出商品。除上述期后销售退回影响外，2017 年末、2018 年末和 2019 年末发出商品期末账面余额分别为 2.13 万元、1.09 万元和 0 万元，期末余额金额较小。

2、报告期各期与发出商品相关的客户名称、合同签署情况

报告期各期与发出商品相关的客户名称、合同签署情况如下：

单位：万元

项目	期末发出商品金额	期末跌价准备金额	合同签署情况
2018 年 12 月 31 日			
广州锐讯医药有限公司	152.36	152.36	2018 年 1 月签署了年度经销商协议
国药控股北京华鸿有限公司	1.09	-	2018 年 1 月签署了年度经销商协议
合计	153.44	152.36	-
2017 年 12 月 31 日			
华润山东医药有限公司	1.42	-	2017 年 1 月签署了年度经销商协议
国药控股吉林有限公司	0.71	-	2017 年 5 月签署了年度经销商协议
合计	2.13	-	-

由上表可以看出，发出商品涉及客户主要为广州锐讯。2018年12月，发行人向广州锐讯发出7,000支谊生泰，该批产品发货时有效期约7个月。由于广州锐讯未能及时实现销售导致产品近效期，并提出退货。后经双方协商，发行人同意广州锐讯的退货，并将其作为资产负债表日后调整事项未确认收入，对应的在途产品列报为发出商品。由于发行人并未与其签订《2019年度经销商协议》，并且广州锐讯并未要求重新发货，该笔销售遂终止，已退回的相关存货根据公司存货跌价准备计提的具体政策全额计提了存货减值准备并按法规规定进行处置。

（二）发货前是否存在检查商品有效期等内控措施，结合物流配送周期分析存在发出商品并长期未确认销售的原因，发出商品内部控制的有效性及其执行情况，2018年计提大额跌价准备的原因，相关发出商品是否已收回、是否向客户重新发货

1、发货前是否存在检查商品有效期等内控措施

公司作为药品生产企业，根据GMP管理规范的要求制定了SOP体系化管理制度。根据公司《成品发运操作规程》（SOP-LM-OT-011）等发货相关制度规定，仓储岗位人员根据“销售订单”上的数量，结合成品质量状态、批号及数量进行备货。备货时应确认品名、规格、数量及批号等信息与“销售订单”上的品名、规格、数量及批号等信息。其中，产品批号与产品有效期密切相关。此外，《成品发运操作规程》规定，发货时应遵循先进先出的原则。

实际工作中，公司发货前仓库管理员对商品的品名、规格、数量、批号等进行检查。商品发出后，公司可在物流公司提供的服务平台上查看商品所处位置、所处温度及是否签收等信息。

2、结合物流配送周期分析存在发出商品并长期未确认销售的原因

报告期各期末，公司发出商品对应发货的具体发出日期和相应的客户签收日期如下表所示：

时间	客户名称	发出日期	签收日期
2018年	国药控股北京华鸿有限公司	2018/12/29	2019/01/02
	广州锐讯医药有限公司	2018/12/24	2018/12/26

时间	客户名称	发出日期	签收日期
2017 年	华润山东医药有限公司	2017/12/29	2018/01/02
	国药控股吉林有限公司	2017/12/29	2018/01/02

由上表可知，报告期各期末，公司发出商品的发出日期和签收日期间隔均在 5 天之内，符合平均运输周期。公司在客户签收产品之后确认销售收入并结转发出商品，并不存在发出商品长期未确认销售的情况。广州锐讯涉及的发出商品并非因为发行人发出产品后客户长期未签收所致，而是因为财务报表报出前出现期后退回所致，具体原因详见本题（一）问回复内容。

3、发出商品内部控制的有效性及其执行情况

公司已根据 GMP 管理规范的要求建立《一般仓库管理制度》、《仓库管理规程》、《物料放行管理规程》、《成品发运操作规程》、《退换货相关制度》等内部控制制度。《成品发运操作规程》等制度中对于产品转交承运商后的管理制定了严格的管理制度，尤其是运输过程中的运输条件（全程冷链 2-8℃）、收货时间、单据管理等事项严格管理，以确保产品实现全程控制并可追溯的管理目标。

报告期内，公司发出商品相关的内部控制制度得到有效执行，未出现与发出商品相关的重大投诉事件。

4、2018 年计提大额跌价准备的原因，相关发出商品是否已收回、是否向客户重新发货

由于 2019 年广州锐讯的相关退回商品在退回时已是近效期内商品，依据存货跌价准备计提的会计政策，公司已将其全额计提了存货跌价准备。该事项发生的原因参见本题第（一）问的回复内容，相关发出商品涉及批次已经收回并根据公司内部管理要求进行销毁处理。后广州锐讯并未要求公司继续发货，因此公司未重新发货。

（三）报告期末存货金额仍然较高，结合在手订单情况，说明备货的合理性

1、在手订单情况

公司采用经销模式实现产品销售，与具有 GSP 资质的经销商签订年度经销协议，经销商根据其配送区域内医疗机构和药店等终端用药需求与公司签订年

度购销合同，约定意向采购金额，而后根据其库存情况向公司订货，并完成产品配送及销售回款。

合同执行过程中经销商根据其产品库存情况向公司订货，最终采购金额以实际发货金额为准。以年度购销合同口径统计，截至 2020 年 3 月 31 日，公司已与主要经销商签订了 2020 年度购销合同，含税合同金额合计约 9,000 万元（年度意向采购金额，最终采购金额以实际发货金额为准）。其中，含税合同金额超过 500 万元的主要购销合同情况如下：

序号	客户名称	含税合同金额（万元）	执行情况
1	国药控股陕西有限公司	781.20	正在执行中
2	国药集团山西有限公司	772.80	正在执行中
3	辽宁省医药对外贸易有限公司	772.80	正在执行中
4	云南省医药有限公司	592.20	正在执行中
5	上药科园信海陕西医药有限公司	579.60	正在执行中
6	重庆医药新特药品有限公司	513.24	正在执行中
合计		4,011.84	

注：上表中所列合同金额为 2020 年度主要经销商意向采购金额，实际采购金额以实际发货金额为准。

2、公司备货合理性

2019 年末，公司备货数量为 15.76 万支，库龄在 1 年以内。截至 2020 年 3 月末，公司与主要经销商已签订购销合同的产品数量为 23 万余支，大于 2019 年末的备货数量。因此，公司预计 2020 年销售可消化当前备货，当前备货情况是合理的。通过近三年的销售，公司已逐步摸索出下游需求波动的规律，制定了符合下游需求的生产计划安排，在保证及时发货的同时，控制产品过期的相关风险。

（四）结合 2019 年全年销售情况、期末库存商品库龄、发行人产品的有效期、与下游经销商约定发货时的有效期时长、市场开拓进度等因素，说明发行人是否存在再次存货跌价的风险，存货跌价准备计提的充分性

2019 年年末，公司期末库存商品结存明细如下：

有效期	数量（万支）	跌价准备情况
21-24 月（含 21 月）	5.21	未计提
18-21 月（含 18 月）	10.55	未计提

有效期	数量（万支）	跌价准备情况
6-18 月（含 6 月）	-	未计提
0-6 月	0.02	系退货商品，已全额计提减值
合计	15.78	

公司 2019 年全年销量 16.33 万支。2019 年期末结存库存商品库龄主要为 2-5 个月，公司产品有效期 24 个月，目前库存商品的库龄剩余有效期时间较长。公司与经销商签订的年度经销协议中一般对产品剩余有效期无强制规定，但一部分经销商可能会对产品剩余有效期作出要求，一般以“有效期 6 个月以上”为主。

目前，公司产品谊生泰处于市场导入阶段，销售增长率较高，市场开拓情况良好。公司预计目前存货不存在再次跌价的风险，存货跌价准备计提是充分性的。

三、中介机构核查

1、核查程序

（1）了解与存货相关的关键内部控制，评价这些控制的设计，确定其是否得到执行，并测试相关内部控制的运行有效性。

（2）检查公司存货管理制度，并对相关人员进行访谈，了解公司存货保管、产品运输周期、发出商品管理、存货盘点程序及执行情况等信息。

（3）对存货实施监盘，检查存货的数量、生产批号、产品有效期、外观形态等。

（4）对公司年末存货库龄明细表进行测试，审核有无长期挂账的存货并了解原因。

（5）了解公司存货跌价准备具体计提方法，评价其合理性；获取公司存货跌价准备计算表，重新计算存货跌价准备的计提。

（6）结合公司销售情况、在手订单、期末存货库龄、公司产品的有效期、市场开拓进度等，分析期末备货情况的合理性、期末存货跌价准备计提的充分性、存货库龄的合理性。

(7) 检查发出商品品种、数量和金额与库存商品的结转情况是否一致。

(8) 检查销售商品退回的会计处理是否正确。

(9) 查阅资产负债表日前后销售商品有关账簿记录、订单、销售出库单等资料，检查期末发出商品列报的准确性。

2、核查意见

经核查，保荐机构、申报会计师认为报告期末存货各项目的库龄情况符合企业实际情况，库龄合理；发出商品的内部控制有效并得到了执行，报告期末公司备货是合理的，存货跌价准备计提是充分的。

问题 21. 关于流动性及偿债能力

子问题 21.1

招股说明书披露，报告期内各期末公司的流动比率分别为 8.50、0.45、0.17 和 0.83，速动比率分别为 8.41、0.23、0.11 和 0.75。2016 年至 2018 年，公司每年的净利润为负，且未进行股权融资，主要通过银行借款和股东借款补充日常运营资金，导致流动负债逐年上升，进而导致公司的流动比率和速动比率出现下降。2019 年，公司通过股权融资提高了流动性。报告期内发行人流动比率、速动比率均低于可比公司。

请发行人说明：（1）截至到本问询回复，发行人在各大银行的具体授信额度、已借款金额、借款期限、剩余额度情况，是否足以覆盖发行人未来一年的日常运营资金；（2）相较于可比公司，发行人 2016 年至 2018 年未进行股权融资，并保持了较为紧张的流动性，2018 年发行人货币资金余额为 111.67 万元，请发行人结合资金管理政策、各年资金预算、日常运营资金保有金额等情况分析保有较少货币资金的合理性；（3）结合公司资产负债率水平、资产负债结构和具体构成、业务特点，详细披露公司对偿债能力、流动性水平、资产与负债匹配性等相关方面具体内部控制措施及具体执行情况，并充分提示相应风险。

【回复】

一、发行人说明

(一) 截至到本问询回复，发行人在各大银行的具体授信额度、已借款金额、借款期限、剩余额度情况，是否足以覆盖发行人未来一年的日常运营资金。

截至本问询函回复出具日，发行人在各大银行的具体授信额度、已借款金额、借款期限、剩余额度情况如下表所示：

单位：万元

序号	授信人	授信额度	授信期限	已借款金额	实际借款期限	剩余额度情况
1	宁波银行	15,500.00	2018/5/30-2023/5/30	500.00	2018.06.14-2020.06.15	7,536.55
				2,000.00	2018.06.14-2020.12.15	
				2,000.00	2018.06.14-2021.5.15	
				532.28	2019.06.21-2020.06.21	
				1,431.54	2019.07.04-2020.07.03	
				362.08	2019.07.26-2020.07.26	
				174.10	2019.08.05-2020.08.05	
				447.51	2020.04.03-2021.04.03	
				65.04	2020.04.17-2021.04.16	
				450.90	2020.04.24-2021.04.24	
2	浦发硅谷银行	6,000.00	2020/2/27~2021/8/26	3,000.00	2020/2/28-2020/8/28	3,000.00
3	南京银行	2,600.00	2019/11/14-2022/11/14	200.00	2019/12/27-2020/12/25	-
				1,800.00	2019/12/17-2020/12/11	
合计		23,500.00		12,963.45		10,536.55

注：南京银行股份有限公司上海分行授信最高债权 2,600 万元，已发生贷款 2,000 万元，剩余 600 万元为风险预留额度，不得使用。

由上表可见，截止本问询函回复出具日，公司取得的有效的银行授信总额为 23,500.00 万元，已借款金额 12,963.45 万元，剩余额度 10,536.55 万元。公司核心产品谊生泰尚处于市场导入期，主营业务收入相对较小，成本费用开支相对较大，未来随着主营业务收入持续增长，公司经营活动现金流量将逐渐增加。目前，公司积极运用股转系统融资渠道和银行借款渠道，日常的运营资金安排也会根据筹资活动进度适当调整，鉴于此公司的银行授信总额基本能够满足公司未来的营运资金需求。

(二) 相较于可比公司, 发行人 2016 年至 2018 年未进行股权融资, 并保持了较为紧张的流动性, 2018 年发行人货币资金余额为 111.67 万元, 请发行人结合资金管理政策、各年资金预算、日常运营资金保有金额等情况分析保有较少货币资金的合理性。

1、资金管理政策

发行人的资金管理政策采取统一调度, 集中管理政策, 统筹资金的筹集及运用。公司根据内控要求制定了《公司财务管理制度》《财务预算管理制度》《募集资金管理制度》等资金管理相关的制度, 主要从岗位的分离、制约和监督; 银行账户、印鉴、网银等日常管理; 资金的收取及支付管理; 往来账款的管理等方面进行了规定。报告期内, 发行人严格按照相关制度履行资金的审批和使用程序。

2、各年资金预算

发行人按年分季度编制资金预算。资金预算编制的过程包括预算编制准备阶段; 经营目标的确定与分解; 各业务部门编制详细预算并上报; 财务部对上报预算汇总、审核及平衡、董事会及股东大会批准。资金预算编制完成并经审批后, 各部门须严格执行。如果当市场环境、经营条件、政策法规等发生重大变化, 致使预算的编制基础不成立, 或者导致预算执行结果产生重大偏差, 发行人将进行资金预算调整。

报告期内, 公司生产和销售规模相对较小, 而研发费用支出、销售费用支出相对较大, 因此公司经营活动产生的现金流量为负。公司现金流量主要依靠股权及债权融资等筹资活动产生。2016 年末、2017 年末、2018 年末和 2019 年末, 公司的货币资金分别是 12,379.31 万元、1,677.16 万元、111.67 万元和 6,591.21 万元, 其中 2018 年末的货币资金余额较低, 主要原因如下:

2017 年末, 发行人原计划在新三板进行定增融资, 并充分考虑定增融资事项后编制了 2018 年度资金预算报告。然而, 2018 年资本市场整体低迷, 股权融资难度较大, 公司在新三板的交易价格不断下滑、在股价较低时定增不利于保护公司中小股东的利益。因此, 发行人在综合权衡后, 决定调整 2018 年度资金预算, 将对外融资方式由定向增发调整为大股东借款。尽管计划调整使得公司

2018 年资金较为紧张，期末货币资金余额较低，但是发行人通过合理的资金预算管理保持可使用货币资金量与日常经营所需的流动资金尽可能地相匹配。

3、日常运营资金保有金额

日常运营资金保有金额是指货币资金既满足生产经营的需求，又满足使用的效率和效益最高时的货币资金最低持有量。

发行人的日常开支主要包括原材料、职工薪酬、研发投入、市场推广投入等，日常开支主要按月结算，因此，可以将 1 个月的付现成本作为公司的日常运营资金保有金额，这较符合公司实际经营所需，具有合理性。

根据公司报告期财务数据，日常运营资金保有金额的具体测算过程如下：

单位：万元

财务指标	计算公式	2019 年	2018 年	2017 年
日常运营资金保有金额	①=②/12	2,326.78	1,265.58	1,019.62
付现成本总额	②=③+④-⑤	27,921.35	15,186.91	12,235.38
营业成本	③	2,363.85	1,665.72	669.22
期间费用总额	④	29,864.51	18,557.62	13,434.95
非付现成本总额	⑤	4,307.01	5,036.43	1,868.79

注 1：期间费用包括销售费用、管理费用、财务费用和研发费用；

注 2：非付现成本总额包括当期固定资产折旧、无形资产摊销、长期待摊费用摊销、股份激励费。

2017 年末和 2019 年末，公司的货币资金余额 1,677.16 万元、6,591.21 万元均能覆盖日常运营资金保有金额。2018 年年末，公司的货币资金余额 111.67 万元有所下降，低于日常运营资金保有金额，具体原因参见本问询函回复本问第二小点“各年资金预算”的内容。针对该情形，发行人董事会于 2018 年 11 月审议通过《关于关联方向公司提供借款及担保》的议案，采用由实际控制人借款及担保的方式确保公司的日常运营资金使用安全。

综上所述，报告期内公司根据内控要求制定了资金管理相关的制度并严格执行，同时按年分季度编制资金预算，并根据市场环境、经营条件等因素的变化进行调整，资金管理政策和资金预算管理符合内控要求。然而，报告期内公司产销规模相对较小，而研发费用、销售费用支出相对较大，经营活动产生的现金流量为负，因此现金流入主要依靠筹资活动产生。2018 年，因融资计划的调整，公司期末货币资金余额低于日常运营资金保有金额。公司及时调整

当年度的资金预算，并通过实际控制人借款和担保的方式确保公司的日常运营资金使用安全。除此之外，报告期内公司其他年度期末的货币资金余额均高于日常运营资金保有金额。因此，报告期各期末，公司保有的货币资金金额具有一定合理性。

(三) 结合公司资产负债率水平、资产负债结构和具体构成、业务特点，详细披露公司对偿债能力、流动性水平、资产与负债匹配性等相关方面具体内部控制措施及具体执行情况，并充分提示相应风险。

1、公司对偿债能力、流动性水平、资产与负债匹配性等相关方面具体内部控制措施及具体执行情况

发行人在招股说明书“第八节 财务会计信息与管理层分析”之“十二、偿债能力、流动性与持续经营能力分析”之“(四) 流动性及偿债能力”补充披露如下：

3、报告期公司资产负债率水平、资产负债结构和具体构成如下：

单位：万元

项目	2019年 12月31日		2018年 12月31日		2017年 12月31日	
	金额	占比	金额	占比	金额	占比
货币资金	6,591.21	13.97%	111.67	0.26%	1,677.16	3.27%
应收账款	1,313.75	2.79%	1,505.31	3.49%	619.51	1.21%
存货	2,433.55	5.16%	1,137.65	2.64%	2,619.73	5.11%
流动资产	10,747.77	22.78%	3,120.89	7.24%	5,287.65	10.30%
固定资产	23,076.96	48.92%	8,121.93	18.84%	8,898.01	17.34%
在建工程	1,657.94	3.51%	18,056.50	41.88%	15,886.15	30.96%
无形资产	11,549.13	24.48%	12,994.78	30.14%	14,440.43	28.14%
其他非流动资产	47.49	0.10%	97.22	0.23%	4,193.78	8.17%
非流动资产	36,424.16	77.22%	39,992.74	92.76%	46,025.75	89.70%
资产总计	47,171.93	100.00%	43,113.63	100.00%	51,313.40	100.00%
短期借款	10,818.00	35.50%	2,763.82	10.16%	1,997.96	12.23%
其他应付款	7,919.94	25.99%	11,144.59	40.96%	1,356.24	8.30%
一年内到期的非流动负债	2,508.49	8.23%	1,200.00	4.41%	6,162.51	37.72%
流动负债	24,726.16	81.13%	18,806.24	69.12%	11,658.86	71.37%

项目	2019年 12月31日		2018年 12月31日		2017年 12月31日	
	金额	占比	金额	占比	金额	占比
长期借款	2,000.00	6.56%	4,500.00	16.54%	698.29	4.27%
递延收益	3,726.35	12.23%	3,889.73	14.30%	3,971.24	24.31%
非流动负债	5,751.21	18.87%	8,401.89	30.88%	4,677.74	28.63%
负债总计	30,477.36	100.00%	27,208.13	100.00%	16,336.60	100.00%
资产负债率	64.61%		63.11%		31.84%	

报告期内，公司资产负债率呈上升趋势，主要原因为公司作为新药企业，目前产品处于市场导入期，生产和销售规模相对较小，而持续进行的研发投入产生较高的研发费用，不断的市场开拓使得销售费用的金额也相对较大，同时，公司在二期扩产项目上投入了较多资金，而前述投入的资金主要来源于银行借款和股东借款。为降低资产负债率的增长幅度，优化资本结构，加快公司业务拓展，公司于2019年增资并引入新股东。

公司是一家生物创新药企业，主要客户为医药流通行业经销商。医药企业的应收账款周转速度主要受产品类型、结算政策、推广模式、客户群体等多方面因素的影响，不同公司的销售政策、信用政策均会影响应收账款的周转速度。报告期内，公司的应收账款占流动资产较低，应收账款回款情况良好。随着后续业务规模的增长，公司的经营活动净现金流将逐步提升。

公司对偿债能力、流动性水平、资产与负债匹配性等相关方面具体内部控制措施及具体执行情况如下：

(1) 合理安排公司融资行为和资本结构

公司根据资产负债率水平、资产与负债匹配性、偿债能力、流动性水平等因素，合理安排公司融资结构。公司以资本负债率作为指标对资本结构进行监控，确保公司的偿债能力和流动性水平，使得资产和负债更趋匹配。报告期内，公司2019年9月引入新的投资者，实际募集资金合计25,867.5万元，其中17,867.5万元为现金认购，8,000.00万元为债权转股。

(2) 合理安排资金配置

公司重视资产负债的匹配性，报告期内经营资金融资需求利用短期负债解

决，二期扩产项目等长期投资使用固定资产借款等中长期负债。财务部按年分季度编制资金预算，并结合销售回款计划、付款计划、融资计划等严格执行，以安排合理资金配置，提高资金使用效率，保证现金流的健康稳定。

截至 2019 年 12 月 31 日，公司货币资金为 6,591.21 万元，流动比率为 0.43，速动比率为 0.34，流动资产小于流动负债。根据公司的信用状况和银行的合作关系，能够在短期内获得银行融资，并覆盖短期内需要支付的款项。

(3) 管控客户信用风险，提升自身造血能力

目前公司客户主要为全国性大型医药经销商，资信良好，且公司已建立了完善的应收账款管理制度，在日常经营过程中结合信用政策、结算周期及客户历史回款情况等积极催收款项，通过销售回款提升自身经营的造血能力。

2、相应风险的提示

发行人已在招股说明书“第四节 风险因素”之“四、财务风险”补充披露发行人的“营运资金、融资及流动性风险”，详见问题 24.2。发行人在招股说明书“第四节 风险因素”之“四、财务风险”进行修订并补充披露“（六）资产负债率较高的风险”，具体如下：

（六）资产负债率较高的风险

报告期内，公司核心产品谊生泰尚处于市场导入期，主营业务收入相对较小，成本费用开支相对较大。公司主要依靠筹资活动产生的现金流量维持公司正常经营活动，筹资方式包括银行借款、经营性负债及股权融资等，这使得公司资产负债率处于较高水平。2019 年 12 月末，公司的资产负债率（母公司）为 65.00%，资产负债率（合并口径）为 64.61%。较高的资产负债率水平使公司面临一定的偿债风险，也增加了新增债务融资的难度。若公司未能适度地控制负债经营的规模、未能合理地调整资产与负债匹配程度，则可能发生偿债能力降低的风险。

子问题 21.2

招股说明书披露，发行人 2018 年及 2019 年 1-9 月利息支出为 602.59 万元

和 951.17 万元，较 2016、2017 年度增加较多，主要系随着公司业务不断发展，银行借款及股东借款增加所致。

请发行人说明：报告期各年的借款金额、借款利率及利息支出情况，分析在 2019 年进行定增融资的情况下，发行人仍进行大额借款并产生较多利息费用的原因。

请保荐机构和申报会计师对上述 21.1、21.2 事项进行核查，并就发行人货币资金是否受限，是否具有充足的偿债能力，是否存在流动性风险发表明确意见。

【回复】

一、发行人说明

（一）报告期各年的借款金额、借款利率及利息支出情况

报告期各年，发行人的借款主要包括银行借款和股东借款，相关借款金额、借款利率和利息支出情况如下所示：

1、银行借款

报告期内，发行人各年的银行借款金额、借款利率及利息支出情况如下：

单位：万元

贷款银行	借款金额	借款利率	各年利息支出		
			2019 年	2018 年	2017 年
上海农商银行	6,000.00	5.225%	-	144.08	317.79
华夏银行	900.00	5.700%	-	37.45	17.38
	1,100.00	5.220%	-	38.76	19.46
	897.96	5.220%	-	30.47	17.06
宁波银行	360.00	5.655%	9.50	0.98	-
	6,000.00	6.175%	329.27	205.85	-
	603.82	5.6550%	16.79	0.28	-
	536.18	5.6550%	15.16	-	-
	1,088.87	5.6550%	44.81	-	-
	831.24	5.6550%	32.51	-	-
	579.89	5.6550%	21.59	-	-

贷款银行	借款金额	借款利率	各年利息支出		
			2019年	2018年	2017年
	532.28	5.6550%	16.14	-	-
	1,431.54	5.6550%	40.48	-	-
	362.08	5.6550%	8.99	-	-
	174.10	5.6550%	4.02	-	-
上海银行	1,061.00	6.0900%	62.91	7.22	-
	739.00	6.0900%	15.50	5.88	-
	739.00	5.8725%	28.81	-	-
交通银行	500.00	4.6250%	13.59	-	-
	500.00	4.6850%	8.52	-	-
	276.11	5.6550%	1.69	-	-
	723.89	5.6550%	3.98	-	-
南京银行	1,800.00	5.6550%	3.96	-	-
	200.00	5.6550%	0.35	-	-
浦发银行	500.00	5.6550%	10.14	-	-
	1,300.00	5.6550%	31.50	-	-
利息支出小计			720.21	470.97	371.69

注：2017年、2018年和2019年，银行借款利息资本化的金额分别是317.35万元、144.08万元和0万元。

2、股东借款

报告期内，发行人各年的股东借款金额、借款利率及利息支出情况参见本问询函回复“之问题12.4”的内容

（二）2019年进行定增融资的情况下，发行人仍进行大额借款并产生较多利息费用的原因。

报告期内，发行人处于规模扩张、业务增长的阶段，尽管业务增长率较快，但生产和销售基数相对较小，而研发费用支出、销售费用支出相对较大，收入回款暂时无法覆盖发行人需要支付日常经营所需的人员工资、期间费用、生产成本，以及偿付到期的银行借款等，并保有一定量的货币资金作为安全边际，因此发行人需要通过持续对外进行融资并保持一定的融资规模和授信额度，以满足发行人日常经营对流动资金的需求和资金安全边际。

2019年9月，公司通过新三板定向发行股票实际募集资金合计25,867.5万元，

其中 17,867.5 万元为现金认购，8,000.00 万元为债权转股。

根据《挂牌公司股票发常见问题解答（三）——募集资金管理、认购协议书中特殊条款、特殊类型挂牌公司融资》及公司《募集资金管理制度》，发行人应当设立募集资金专户，并按照发行方案中披露的募集资金用途使用募集资金。截至 2019 年 12 月 31 日本次募集资金中现金金额 17,867.50 万元具体情况如下：

单位：万元

项目	募集资金使用金额	募集资金余额
研发投入	3,410.70	3,002.44
拓展销售市场	4,719.73	1,158.99
补充流动资金	1,451.63	9.80
归还银行贷款及股东借款	4,061.00	0.00
发行费用	53.21	0.00
合计	13,696.27	4,171.23

注：不含扣除手续费后的利息收入。

由上表可知，公司定向发行股票募集资金金额 17,867.50 万元，其中 6,413.14 万元用于研发投入，5,878.72 万元用于拓展销售市场，具有特定的使用范围，剩余 5,575.64 万元可用于补流还贷和支付发行费用。由于公司定向增发于 2019 年 9 月底才完成，之前公司的日常生产经营活动的资金需求主要通过借款满足，因此，2019 年度公司进行了大额借款以满足日常生产经营对流动资金的需求，提高了资金安全边际。

二、中介机构核查

1、核查程序

保荐机构和申报会计师对上述 21.1、21.2 事项进行了核查，具体核查程序如下：

(1) 获取发行人银行借款台账并与账面记录核对，并获取银行借款对应的借款合同、银行授信协议等，查阅借款合同和授信协议中的关键条款，包括授信额度、授信期限、借款金额、借款利率等；抽查账面利息支出的银行回单，重新测算报告期各期借款利息支出，并与财务费用-利息支出进行比较，分析其匹配性。

(2) 向公司管理层了解资金管理政策和资金预算制度，查阅公司《公司财务管理制度》《财务预算管理制度》《募集资金管理制度》等资金管理相关的制度，获取公司编制的资金预算，分析资金预算编制的合理性，重新测算日常运营资金保有金额，并与公司期末实际持有的货币资金进行比较，分析其匹配性。

(3) 向公司管理层了解公司业务特点及财务核算方式，查询公司涉及收付款、货币资金、融资方案等内控管理制度文件，向公司管理层了解内控执行的过程。

(4) 核查了发行人报告期内所开立银行账户资料和企业信用报告，取得银行账户清单及银行对账单，关注银行账户的用途，并对发行人所有银行信息进行函证，包括货币资金受限情况。

2、核查意见

经核查，保荐机构和申报会计师认为：

(1) 报告期内公司产销规模相对较小，而研发费用、销售费用支出相对较大，经营活动产生的现金流量为负，因此现金流入主要依靠筹资活动产生。2018年，因融资计划的调整，公司期末货币资金余额低于日常运营资金保有金额。公司及时调整当年度的资金预算，并通过实际控制人借款和担保的方式确保公司的日常运营资金使用安全。除此之外，报告期内公司其他年度期末的货币资金余额均高于日常运营资金保有金额。因此，报告期各期末，公司保有的货币资金金额具有一定合理性。

(2) 公司的资产负债结构和具体构成与公司的业务特点及经营情况相适应，经过2019年的融资，公司资本结构更为稳健，资产负债结构及水平相对合理；公司对偿债能力、流动性水平、资产与负债匹配性等相关方面的风险管理具有具体内部控制措施。公司相关财务指标均不存在异常，符合公司业务特点及实际经营情况。

(3) 报告期内，发行人货币资金余额波动合理，2019年末，公司不存在货币资金使用受限的情况。公司不存在重大偿债风险，不存在重大流动性风险。但考虑到发行人自设立以来专注于创新药的研发、生产及销售，报告期内发生较大金额的研发投入和市场推广投入，目前首个产品谊生泰的销售收入尚不能

覆盖成本、费用，公司在流动性方面存在一定风险，发行人已在招股说明书“第四节 风险因素”之“四、财务风险”补充披露发行人的“营运资金、融资及流动性风险”和“资产负债率较高的风险”。

问题 22. 关于在建工程

招股说明书披露，报告期各期末发行人在建工程余额分别为 12,307.86 万元、15,886.15 万元、18,056.50 万元和 2,086.23 万元，在建工程主要为贝那鲁肽注射液扩产项目和抗体工艺开发中试实验室，其中贝那鲁肽注射液扩产项目于 2019 年因 GMP 验收通过达到预定可使用状态而转入固定资产。

请发行人说明：（1）结合贝那鲁肽注射液扩产项目和抗体工艺开发中试实验室的投资规模、投资期限、建造方式、开工时间、各期投资金额等分析完工进度，是否有工期异常的情况，是否存在已经完工但延迟转固的情况；（2）结合工程进度、资金使用情况说明利息资本化的范围、利息资本化起始点、资本化金额的计算过程，分析在建工程利息资本化是否符合《企业会计准则》的要求。

请保荐机构、申报会计师重点核查在建工程的价格组成、费用归集的完整性与配比性、费用构成中是否混入其他应当计入产品成本或期间费用的项目，转固时点和利息资本化金额的准确性，并发表意见。

【回复】

一、发行人说明

（一）结合贝那鲁肽注射液扩产项目和抗体工艺开发中试实验室的投资规模、投资期限、建造方式、开工时间、各期投资金额等分析完工进度，是否有工期异常的情况，是否存在已经完工但延迟转固的情况

1、贝那鲁肽注射液扩产项目

公司原有产能约 24 万支/年，为满足未来市场需求，公司于 2014 年立项启动贝那鲁肽注射液扩产项目，实现年产 240 万支/年谊生泰的产能。项目基本情况如下：

项目名称	投资规模	投资期限	建造方式	开工时间
贝那鲁肽注射液扩产项目	1.60 亿元	2014 年 1 月-2019 年 3 月	自建	2015 年 6 月

报告期内，贝那鲁肽注射液扩产项目的各期投资金额及完工进度情况如下：

项目	各期投资金额（万元）				截至 2019 年 12 月 31 日 完工进度
	2016 年度及 以前	2017 年度	2018 年度	2019 年度	
贝那鲁肽注射液 扩产项目	11,953.13	2,684.99	1,375.98	-	100%

2016 年度以前，贝那鲁肽注射液扩产项目主要完成工程施工和设备采购工作；2016 年至 2017 年，主要完成工程及设备验证工作；2017 年至 2018 年，主要完成扩产工艺开发项目和试生产；2018 年 6 月，上海市药品监督管理局进行 GMP 现场检查；2019 年 3 月，该项目完成药品 GMP 认证审查公示，达到预定可使用状态而转固。因此，该项目不存在工期异常的情形，亦不存在已完工但尚未转固的情形。

2、抗体工艺开发中试实验室

公司为了给抗体研发提供一个进行原液生产研究和放大至中试的实验室，立项启动了抗体工艺开发中试实验室。项目的具体情况如下：

项目名称	初始投资规模	投资期限	建造方式	开工时间
抗体工艺开发中试实验室	3,000.00 万元	2017.2-2020.12	自建	2017 年 7 月

报告期内，抗体工艺开发中试实验室项目的各期投资金额及完工进度情况如下：

项目	各期投资金额（万元）				截至 2019 年 12 月 31 日完工进度
	2016 年度 及以前	2017 年度	2018 年度	2019 年度	
抗体工艺开发中试实验室	5.80	1,098.01	1,046.92	175.77	69.39%

2016 年，抗体工艺开发中试实验室项目开始进行施工图设计；2017 年，项目完成相应改造工程施工；2018 年至今，项目陆续完成部分试验设备的安装及调试工作。由于资金情况较为紧张，公司根据项目的轻重缓急和资金安排，将项目的进度适当延后至 2020 年 12 月。因此，该项目的工期与预期有所差异，但不存在已完工但尚未转固的情形。

(二) 结合工程进度、资金使用情况说明利息资本化的范围、利息资本化起始点、资本化金额的计算过程，分析在建工程利息资本化是否符合《企业会计准则》的要求。

1、利息资本化的范围

《企业会计准则第 17 号—借款费用》第四条规定：“企业发生的借款费用，可直接归属于符合资本化条件的资产的购建或者生产的，应当予以资本化，计入相关资产成本。符合资本化条件的资产，是指需要经过相当长时间的购建或者生产活动才能达到预定可使用或者可销售状态的固定资产、投资性房地产和存货等资产”。

报告期内，公司利息资本化的范围为购建贝那鲁肽注射液扩产项目所借入专门借款的利息费用，即公司向上海农商银行浦东分行借入的 6,000 万元专门银行借款对应的利息费用，符合《企业会计准则》的要求。

2、利息资本化起始点

《企业会计准则 17 号—借款费用》第五条规定：“借款费用同时满足下列条件时开始资本化：（1）资产支出已经发生，资产支出包括为购建或者生产符合资本化条件的资产而以支付现金、转移非现金资产或者承担带息债务形式发生的支出；（2）借款费用已经发生；（3）为使资产达到预定可使用或者可销售状态所必要的购建或者生产活动已经开始”。

公司为建造贝那鲁肽注射液扩产项目向银行借入专门款项。贝那鲁肽注射液扩产项目于 2014 年开始购建活动并发生资产支出，2015 年 7 月公司为该项目向上海农商银行浦东分行借入专门借款。公司的利息资本化起始点系专门借款利息费用开始计息日。2018 年 6 月，公司偿还了上海农商银行浦东分行的专门借款，并同时结束了利息资本化。

3、资本化金额的计算过程

《企业会计准则 17 号—借款费用》第六条规定：“为购建或者生产符合资本化条件的资产而借入专门借款的，应当以专门借款当期实际发生的利息费用，减去将尚未动用的借款资金存入银行取得的利息收入或进行暂时性投资取得的投资收益后的金额确定”。

2017年5月10日新颁布的《企业会计准则第16号——政府补助》第十四条规定：“财政将贴息资金直接拨付给企业，企业应当将对应的贴息冲减相关借款费用”；第十八条规定：“企业对2017年1月1日存在的政府补助采用未来适用法处理，对2017年1月1日至本准则施行日之间新增的政府补助根据本准则进行调整”。

上海市发展和改革委员会、上海市科学技术委员会与公司签订《上海市战略性新兴产业重大项目实施框架协议》，支持公司进行专项研究、开发。公司于2017年收到396.98万元财政贴息。因此公司将2017年收到的贷款贴息冲减借款费用。

公司为购建贝那鲁肽注射液扩产项目向上海农商银行浦东分行借入6,000万元的专门借款，具体明细如下：

单位：万元

序号	借款金额	借款日	还款日	借款利率	资本化起始日	资本化终止日
1	325.01	2015/7/23	2018/6/15	在中国人民银行公布的同期人民币贷款基准利率基础上上浮10%	2015/7/23	2018/6/15
2	463.39	2015/8/3			2015/8/3	
3	429.33	2015/8/7			2015/8/6	
4	389.13	2015/8/20			2015/8/19	
5	656.62	2015/9/2			2015/9/2	
6	116.03	2015/9/11			2015/9/11	
7	1,262.56	2015/9/24			2015/9/24	
8	761.40	2015/10/10			2015/10/10	
9	918.89	2015/10/26			2015/10/26	
10	428.75	2016/2/2			2016/2/2	
11	248.90	2016/9/22			2016/9/22	

报告期内，公司根据上述会计处理方式和具体借款明细，计算出的利息资本化金额如下：

单位：万元

项目	2019年度	2018年度	2017年度
专门借款利息费用	-	144.08	317.35
减：财政贴息	-	-	396.98
利息资本化金额	-	144.08	-79.63

综上所述，报告期内公司在建工程利息资本化符合《企业会计准则》的要求。

二、中介机构核查

请保荐机构、申报会计师重点核查在建工程的价格组成、费用归集的完整性与配比性、费用构成中是否混入其他应当计入产品成本或期间费用的项目，转固时点和利息资本化金额的准确性，并发表意见。

1、核查程序

(1) 了解与在建工程相关的关键内部控制，评价这些控制的设计，确定其是否得到执行，并测试相关内部控制的运行有效性。

(2) 获取财务费用和在建工程明细账，并抽查了原始凭证（协议、发票、付款审批表、银行回单等）。

(3) 查阅了借款合同、还款和支付利息的银行回单，重新计算利息资本化金额。

(4) 检查工程项目立项报告、项目进度报告、验收报告等，检查在建工程转入相应长期资产的时点及金额。

(5) 实地查看了在建工程项目，并进行了实地盘点。

(6) 对报告期内主要的工程和设备供应商实地走访，并函证相关采购金额。

2、核查意见

经核查，保荐机构和申报会计师认为在建工程的价格组成、成本费用的归集是完整、配比的，费用构成中不存在混入其他应当计入产品成本或期间费用的项目，转固时点和利息资本化金额准确。

问题 23. 关于其他财务事项

子问题 23.1

招股说明书披露，报告期内发行人发生预计退货损失计提的会计差错更正，2017年、2018年增加预计负债 82,135.49 元、39,501.56 元。

请发行人补充披露：发行人的退换货政策，预计负债计提的方法、比例。

请发行人说明：报告期各期实际退换货数量、金额及原因，并结合实际退货发生的频率、占比，说明预计负债计提是否充足。

【回复】

一、发行人披露

发行人的退换货政策，预计负债计提的方法、比例

发行人已在招股说明书“第六节 业务与技术”之“一、公司主营业务及主要产品”之“（二）主要经营模式”之“4、销售模式”之“（3）经销商管理”中补充披露如下：

3) 销售产品的退换货政策

公司制定了《退货处理管理规程》、《纠正与预防措施管理规程》、《不合格品处理管理规程》、《产品召回管理规程》、《返工管理规程》等相关制度，《退货处理管理规程》中主要退换货政策规定如下：

“2. 退货分类

退货可分为质量原因退货和非质量原因退货。

.....

4. 退货的调查、评估和处理

4.1 非质量原因退货

4.1.1 近效期退货即不足六个月就过有效期的退货产品，不再进行调查评估等流程。仓库管理员及 QA 在“退货产品验收记录”（SOP-QA-QM-041A6）中核实确认后直接交 QA 负责人审核。审核确认无误后，QA 负责人在“退货产品处理记录”（SOP-QA-QM-041A7）中的“退货产品的最终处理意见”项下输出按不合格品处理或除重新发运销售以外的其他处理意见，交生产管理负责人及质量管理负责人审批。审批通过后，仓库管理员按“不合格品处理管理规程”（SOP-QA-QM-039）或除发运销售以外的流程进行退货产品处理。

.....

4.2 质量原因退货（包含运输过程温度超标情况）

4.2.1 调查

4.2.1.1 退货产品入库后由质量保证部组织相关部门按“退货产品处理记录”（SOP-QA-QM-041A7）中的退货产品调查项要求进行调查，确定根本原因。

.....

4.2.3 制定纠正与预防措施

调查小组针对退货的根本原因制定纠正与预防措施、CAPA 有效性评价指标，明确执行人、计划完成时间及责任部门。CAPA 的执行、追踪、评估等后续工作按“纠正与预防措施管理规程”（SOP-QA-QM-028）进行。

4.2.4 退货产品的处理

退货经上述流程后，由 QA 负责人根据受影响评估作出退货产品处理意见交生产管理负责人及质量管理负责人审批。批准后的最终处理意见由质量保证部通知物流部遵照执行。”

公司与经销商客户签订的年度经销商协议中一般约定的退换货条款如下（各年度经销商协议表述略有不同，典型的表述如下）：

“甲方（发行人）应在收到乙方（经销商）的书面异议后对药品进行检验。若甲方证实药品不符合有关规定是由于甲方的错误所致，乙方可向甲方申请退换货，甲方应为乙方作退换货处理。

.....甲方不接受由于任何原因（包括破损）造成的有效期小于 9 个月的药品退换货（包括破损），甲方也不承担由此造成的损失.....如因甲方原因导致的产品滞销（或约定为“如因甲方产品质量问题”），乙方应在产品有效期大于 9 个月前向甲方提出换货申请，由甲方向乙方保证负责退换货（或约定为“由甲方确认原因后决定是否换货”）。”

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、偿债能力、流动性与持续经营能力分析”之“（一）负债状况分析”之“3、非流动负债构成与变化”补充披露如下：

（3）预计负债

报告期内，发行人根据预计的营业收入退货情况计提预计负债。2017 年-2019 年，发行人预计负债金额分别为 8.21 万元、12.16 万元和 24.86 万元。

发行人收入相关预计负债的具体计提方法为：根据报告期内实际发生的退货作为参考依据，按照各期主营业务收入的一定比例计算并据以计提当期退货相关的预计负债。报告期内，公司以实际退货数量占总发货数量的比例估算预计负债比例，具体计提比例为 0.6%。

二、发行人说明

（一）报告期各期实际退换货数量、金额及原因

报告期各期，发行人未发生换货。发行人实际退货数量、金额及原因情况如下：

年度	退货数量（支）	退货金额（万元）	退货原因
2018 年度	736	24.64	主要系近效期退货
2019 年度	790	26.53	

注：上述退货数量、金额未包含广州锐讯的退货数量、金额。2018 年 12 月，发行人向广州锐讯发出 7,000 支谊生泰，后该笔发货在 2019 年年初退回，该事项作为资产负债表日后调整事项未确认收入。相关情况请参见本回复函第 20 题的相关内容。

公司 2017 年未发生退货情况。2018 年和 2019 年，公司因近效期的原因导致退货的数量分别为 736 支和 790 支，退货金额占当期主营业务收入 0.92% 和 0.47%。公司接受近效期产品的退货处理，一方面是为了管控近效期产品的终端流向，确保产品质量和安全；另一方面是出于维持与经销商客户的良好合作关系的目。

（二）结合实际退货发生的频率、占比，说明预计负债计提是否充足

单位：支

期间	退货频次（次）	当年退货量	当年出货量	累计退货量	累计出货量	累计退货量/累计出货量
2017 年度	-	-	41,190	-	-	-
2018 年度	2	736	80,570	736	121,760	0.60%
2019 年度	12	790	164,070	1,526	285,830	0.53%

由上表可知，2018 年和 2019 年，公司累计退货量占累计销量的比例分别是 0.60% 和 0.53%，与目前预计负债的计提比例相近，这说明公司对预计负债已经充分计提。

三、中介机构核查

1、核查程序

针对预计退货损失确认预计负债，保荐机构、申报会计师实施了如下核查程序：

(1) 查阅《退货处理管理规程》、《年度经销商协议》等相关文件中的退换货相关条款。

(2) 获取报告期各期实际退换货明细，询问退货原因并核查相关退货流程和单据。

(3) 根据退换货明细计算实际退货率，与管理层估计的退货率进行对比。

(4) 查询同行业可比公司的退换货计算方法和计提比例。

2、核查程序

经核查，保荐机构和申报会计师认为公司发生退换货主要系产品近效期产生，具有合理的商业理由。产品实际退货率与管理层预计不存在重大差异，预计负债计提是充足的。

子问题 23.2

招股说明书披露，发行人报告期内其他应付款-应付费用款的金额分别为 5.45 万元、495.54 万元、809.81 万元、1,247.39 万元。

请发行人说明：应付费用款项产生的原因、支付对象，报告期内金额大幅增长的原因及合理性。

【回复】

一、发行人说明

(一) 应付费用款项产生的原因、支付对象

应付费用款项主要包括公司的销售团队定期为糖尿病或内分泌领域医学和药学专家举办学术推广会议而产生的学术推广费款项、员工差旅费款项、拜访或接待客户而产生的招待费款项等，以及与之相关的预提费用。

应付费用款的主要支付对象为代垫上述费用的公司员工。

（二）报告期内应付费用款项金额大幅增长的原因及合理性

项目	2019年 12月31日	2018年 12月31日	2017年 12月31日
应付费用款项（万元）	957.99	809.81	495.54
期末公司销售人员数量（人）	304	253	198
人均应付费用款项（万元/人）	3.15	3.20	2.50

报告期各期末，公司应付费用款项分别是 495.54 万元、809.81 万元和 957.99 万元，逐年增加，主要原因包括：

1、公司谊生泰产品正处于市场导入期，由于 GLP-1 类药物在中国糖尿病治疗领域使用率远低于国际水平，专业领域内对 GLP-1 类药物的认知度偏低，因此公司需要持续投入大量的人力和财力进行学术推广，学术推广费大幅增长导致期末相应的应付费用款项随之增长。

2、报告期内随着全国范围内营销网络的搭建和完善，公司销售人员数量快速增长。公司应付费用款的主要支付对象为代垫相关费用的公司员工，且主要系销售人员。销售人员的增长也间接推动了期末应付费用款项的增长。

二、中介机构核查

1、核查程序

就上述事项，保荐机构及申报会计师履行了以下核查程序：

（1）了解公司报销制度，获取相关制度文件，并与账务处理进行核对，确定是否按照报销制度执行。

（2）实施分析性程序，对报告期内应付费用款对象按所在部门进行分类，分析主要由哪些部门产生；比较报告期内各年度应付费用款金额，分析其合理性。

（3）抽取样本对报销款相关的发票、协议、付款单据等支持性文件进行分析复核，确定是否具有真实业务背景。

（4）实施截止测试，对资产负债表日前后的报销款选样抽查，检查是否存在跨期情况。

(5) 对报告期末大额往来款余额及发生额进行函证。

2、核查意见

经核查，保荐机构及申报会计师认为：应付费用款主要为公司销售人员垫付的公司应付暂未付的宣传推广费等。报告期内公司业务的拓展使得期末应付费用款金额大幅增长，报告期期末应付费用款金额大幅增长与公司的实际经营情况相匹配，具有合理性。

子问题 23.3

招股说明书披露，2019年9月30日发行人预付精鼎医药研究开发（上海）有限公司预付款457.11万元。请发行人说明：该笔预付款的交易内容，在发行人现金流紧张的情况下，支付大笔预付款的合理性。

【回复】

一、发行人说明

（一）该笔预付款的交易内容

2019年8月12日，公司与精鼎医药研究开发（上海）有限公司（以下简称“精鼎医药”）签署了服务协议，由其为公司超重/肥胖适应症产品的中国Ⅲ期临床研究提供相关项目管理服务。合同总金额为4,189.54万元。

截至2019年9月30日，发行人的预付款项457.11万元系预付精鼎医药Ⅲ期临床研究的临床研究费用。

（二）在发行人现金流紧张的情况下，支付大笔预付款的合理性

1、超重/肥胖适应症产品Ⅲ期临床研究的重要性

2019年5月，公司正式启动贝那鲁肽注射液超重/肥胖适应症国内Ⅲ期临床试验。该在研产品已被纳入“国家‘十三五’重大新药创制专项”和上海市2019年度“科技创新行动计划”，有望成为中国减重领域第一个原创新药。未来若该产品成功上市，则将成为公司重要的收入增长点。因此，公司对该项目极为重视，在现金流紧张的情况下仍向研发服务供应商支付款项从而推动相关临床活动能够快速推进。

2、预付款项与合同约定的情况相符

精鼎医药总部位于美国波士顿，是全球知名的 CRO 公司，在业界具有高品质的专业形象以及良好的口碑。根据发行人与精鼎医药签订的服务协议，截至 2019 年 12 月 31 日公司累计支付精鼎医药 1,155.08 万元，并按照实际入组进度确认研发费用 1,244.51 万元，期末精鼎医药应付账款余额 156.05 万元。

3、支付研发服务预付款符合行业惯例

购买临床或临床前研发服务支付大额的预付款为行业惯例，同行业创新药研发生产企业采购研发服务一般需要支付一定金额的预付款，如泽璟制药、君实生物等。

报告期内，公司向其他研发服务供应商如润东医药研发（上海）有限公司、北京联斯达医药科技发展有限公司等 CRO 供应商采购时，也遵从行业惯例预付一定金额的货款。

发行人上述预付款项与合同约定一致，不存在提前付款的情形。

综上所述，发行人根据行业惯例、研发项目的重要程度以及相关合同约定预付精鼎医药的款项具体合理性。

二、中介机构核查

1、核查程序

就上述事项，保荐机构及申报会计师履行了以下核查程序：

(1) 了解公司采购与付款流程相关的内部控制，对重要的控制节点进行控制测试，评价相关内控设计的合理性及执行的有效性。

(2) 访谈公司采购部门、财务部门相关负责人员，结合公司采购与研发业务相关制度、供应商管理相关制度，了解公司采购业务模式、预付款项的合理性、账务处理的准确性。

(3) 获取并检查与精鼎医药相关的合同及明细账，了解合同金额、合同内容、结算方式等，并获取了精鼎医药盖章确认的研发进度表。

(4) 根据研发进度表重新测算账面入账费用金额是否与合同实际执行情况

一致，检查预付账款结转研发费用的依据是否充分、金额是否准确。

(5) 抽查本期支付精鼎医药预付款的会计凭证、付款审批单及银行回单，检查会计处理是否正确，款项支付是否通过了适当地审批，付款审批单与银行回单的支付金额是否一致，收款单位是否均为精鼎医药等。

(6) 针对报告期内精鼎医药与公司的交易，对精鼎医药的业务负责人进行访谈。

(7) 向精鼎医药函证本期采购额、付款额以及往来款余额。

2、核查意见

经核查，保荐机构及申报会计师认为：发行人与精鼎医药交易内容合理，其具备为发行人提供产品或服务的能力，存在向其预付款项的必要性。

子问题 23.4

请发行人说明：临床试验中是否采购对照组药品，以及对照药相关的会计处理方法，对比同行业可比公司相关会计处理分析是否符合《企业会计准则》的规定。

【回复】

一、发行人说明

(一) 临床试验中是否采购对照组药品

报告期内，公司的部分临床试验中采购了对照组药品，具体情况如下：

临床试验	对照组药品	采购金额 (万元)
贝那鲁肽注射液 IV 期临床试验	诺和锐 30 及注射笔	23.75
贝那鲁肽注射液上市后临床再评价研究	甘精胰岛素注射液	5.28
	门冬胰岛素注射液	14.81
	利拉鲁肽注射液	7.76
	磷酸西格列汀	3.97

(二) 对照药相关的会计处理方法

报告期内对照药的监督、管理、分发、配送等事项均由公司或公司委托的

具备相关资质的 CRO 供应商根据公司的方案要求完成。公司对照药使用较少，金额较小，发行人对照药的会计处理为：在采购到货验收入库时确认为存货，并在研发领用的当期按照实际领用量确认当期费用，相关会计处理符合《企业会计准则》规定。

（三）对比同行业可比公司相关会计处理分析是否符合《企业会计准则》的规定

同行业可比上市公司对临床试验对照药的会计处理中，三生国健（科创板申报）采用了类似的账务处理。根据《关于三生国健药业（上海）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》问题 29 的回复，“2018 年发行人研发领用的原材料较之 2017 年均大幅上升，主要与当年研发计划及在研项目研发进展相关，其中：304R 项目进行测序检测耗费较大，602 项目临床阶段对照药购买投入及 608、609A 项目耗用试剂较多”可见，三生国健报告期各期存货原材料余额中包含对照药，即，三生国健将临床试验对照药均计入存货核算。

另外，同行业可比上市公司百奥泰将临床实验用对照药于到货时一次性计入当期损益。根据《关于百奥泰生物制药股份有限公司发行注册环节反馈意见落实函的回复》问题四的回复，“于重新股改审计阶段，发行人对临床试验对照药未来经济利益是否很可能流入进行了审慎的评估，考虑到临床试验对照药仅可用于研发用途，不存在将药品以合法的方式对外销售的可能性，即发行人外购的临床试验对照药于到货时不满足未来经济利益‘很可能流入’的定义，不满足存货确认的条件，因此修改后的财务报表将采购的临床试验用对照药到货时在存货中核算调整至直接确认为研发费用，即发行人在临床试验对照药到货时，一次性计入当期损益，确认为研发费用”；同时回复中提到，“另外，发行人采购对照药后平均在 3-6 个月内就领用，发行人认为调整前后的会计处理都基本可以反映对照药的实际情况，调整前的会计处理也符合《企业会计准则》”。综上，百奥泰认为临床试验对照药到货时在存货中核算或一次性计入当期损益均符合企业会计准则。

同行业可比公司君实生物（科创板申报）也与发行人的账务处理一致。《关于上海君实生物医药科技股份有限公司首次公开发行股票并在科创板上市的审

核中心意见落实函的专项核查意见》问题 6 的回复中提到，“发行人采购临床用药用于研发活动，研发活动为发行人生产经营过程的重要环节，发行人持有以备研发活动耗用的材料、物料属于发行人存货，预期研发活动会给发行人带来直接或间接的经济利益流入（药品研发成果很可能会给发行人带来直接或间接的经济利益，且未来临床用药实际领用时会减少发行人未来现金的流出），同时外购临床用药的成本能够可靠地计量，因此发行人将临床用药确认为存货”及“公司持有以备研发活动耗用的材料、物料属于公司存货，预期研发活动会给公司带来直接或间接的经济利益流入”。综上，君实生物将临床用药及研发活动耗用的材料、物料均计入存货核算。

经比较，发行人对对照药计入存货核算的账务处理与同行业可比公司不存在重大差异。

二、中介机构核查

1、核查方式

针对对照组药品的会计核算，保荐机构、申报会计师核查实施了如下核查程序：

- （1）询问了解公司临床试验中使用对照组药品情况。
- （2）获取临床试验签署的 CRO 合同，查看对照组药品相关的合同条款。
- （3）核查对照组药品的采购合同、采购订单、采购发票、付款凭证等原始单据。
- （4）获取公司原材料入库清单和领用清单并分别核查对照组药品的采购和使用及相关会计处理情况。
- （5）获取公司原材料期末库存清单并核查对照组药品的期末库存及财务核算情况。
- （6）查阅可比同行业上市公司对照组药品的会计处理，对比公司的会计处理是否存在差异。

2、核查结论

经核查，保荐机构、申报会计师认为：公司临床试验采购的对照组药品的

相关会计处理方法与同行业可比公司的会计处理不存在重大差异，相关会计处理符合《企业会计准则》的规定。

子问题 23.5

请发行人补充披露：关于与财务会计信息相关的重大事项或重要性水平的具体量化标准。

【回复】

一、发行人补充

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“四、关键审计事项、与财务会计信息相关的重要性水平的判断标准”之“（二）与财务会计信息相关的重要性水平的判断标准”补充披露如下：

公司本章节披露的与财务会计信息相关的重要性水平为超过报告期各期末资产总额 0.5%的，或金额虽未达到前述标准但公司认为较为重要的相关事项。

二、中介机构核查

1、核查程序

保荐机构及申报会计师主要履行了以下核查程序：

了解发行人的经营业务特点，复核发行人在招股说明书披露的对重大事项或重要性水平的判断标准是否符合《企业会计准则第 30 号——财务报表列报》以及《公开发行证券的公司信息披露内容与格式准则第 41 号——科创板公司招股说明书》的披露要求。

2、核查意见

经核查，保荐机构及申报会计师认为：招股说明书已按照科创板招股说明书准则第六十八条的要求补充披露与财务会计信息相关的重大事项或重要性水平的具体量化标准。

子问题 23.6

招股说明书披露，报告期内发行人进行多项会计差错更正。

请发行人说明：与财务报表相关的内部控制是否建立并有效执行。

【回复】

一、发行人说明

报告期内发行人进行多项会计差错更正，具体内容参见本问询函回复之“问题 4.关于新三板挂牌”的内容。上述会计差错更正已履行企业内部审批流程和对外信息披露程序，且对公司报告期内的资产总额、资产净额、营业收入、净利润、经营活动现金流量净额等均无影响或影响较小，不影响公司资产质量与经营成果。

发行人与财务报表相关的内部控制均已建立健全并有效执行。天健会计师依据中国注册会计师协会发布的《内部控制审核指导意见》，对发行人管理层按照《企业内部控制基本规范》及相关规定建立健全的与财务报表相关的内部控制的有效性作出认定，实施了包括了解、测试和评价内部控制设计的合理性和执行的有效性，以及申报会计师认为必要的其他程序。在此基础上，天健会计师出具了《关于上海仁会生物制药股份有限公司内部控制的鉴证报告》（天健审〔2019〕9569号）认为，“仁会生物公司按照《企业内部控制基本规范》及相关规定于2019年9月30日在所有重大方面保持了有效的内部控制”；天健会计师出具了《关于上海仁会生物制药股份有限公司内部控制的鉴证报告》（天健审〔2020〕1229号）认为，“仁会生物公司按照《企业内部控制基本规范》及相关规定于2019年12月31日在所有重大方面保持了有效的内部控制”。

二、中介机构核查

1、核查程序

保荐机构主要履行了以下核查程序：

（1）核查了发行人的相关董事会文件、内控制度、取得了公司的《内部控制自我评价报告》以及天健会计师出具的《关于上海仁会生物制药股份有限公司内部控制的鉴证报告》（天健审〔2019〕9569号）和《关于上海仁会生物制药

股份有限公司内部控制的鉴证报告》（天健审〔2020〕1229号）。

（2）访谈了公司财务负责人、内部审计委员会委员、内部审计人员等。

（3）查阅了《企业内部控制基本规范》《内部控制审核指导意见》等文件的相关规定。

申报会计师主要履行了以下核查程序：

申报会计师依据中国注册会计师协会发布的《内部控制审核指导意见》，对发行人管理层按照《企业内部控制基本规范》及相关规定建立健全的与财务报表相关的内部控制的有效性作出认定，实施了包括了解、测试和评价内部控制设计的合理性和执行的有效性，以及申报会计师认为必要的其他程序，其中包括了多项会计差错更正事项。在此基础上，申报会计师出具了《关于上海仁会生物制药股份有限公司内部控制的鉴证报告》（天健审〔2019〕9569号）和《关于上海仁会生物制药股份有限公司内部控制的鉴证报告》（天健审〔2020〕1229号）。

2、核查意见

经核查，保荐机构和申报会计师认为：截至2019年9月30日及2019年12月31日，发行人与财务报表相关的内部控制已建立健全并有效执行。

子问题 23.7

发行人财务报告审计截止日为2019年9月30日，至招股说明书签署日之间超过4个月。

请发行人：参照《关于首次公开发行股票并上市公司招股说明书财务报告审计截止日后主要财务信息及经营状况信息披露指引》的规定，提供经审阅的期间季度的财务报表，并在招股说明书中披露审计截止日后的主要财务信息；同时，发行人应当在招股说明书“重大事项提示”中补充披露下一报告期业绩预告信息，主要包括年初至下一报告期末营业收入、扣除非经常损益前后净利润的预计情况、同比变化趋势及原因等。若前述财务信息与财务报告审计截止日或上年同期相比发生较大变化的，应当披露变化情况、变化原因及由此可能

产生的影响。

【回复】

一、发行人补充

发行人已在本轮问询回复中将财务数据更新至 2019 年 12 月 31 日，同时招股说明书及其他申报文件中的财务数据均已更新披露截至 2019 年 12 月 31 日，因此本轮问询回复未提供经审阅的 2019 年第四季度的财务报表。

二、中介机构核查

1、核查程序

保荐机构及申报会计师主要履行了以下核查程序：

(1) 查阅了《关于首次公开发行股票并上市公司招股说明书财务报告审计截止日后主要财务信息及经营状况信息披露指引》《关于科创板发行人财务信息披露有关事项的通知》等文件。

(2) 更新申报材料中的财务信息至 2019 年 12 月 31 日经审计的财务信息。

2、核查意见

经核查，保荐机构及申报会计师认为：发行人已补充披露截至 2019 年 12 月 31 日经审计的财务数据，并按照规定更新了申报材料中的财务数据。

六、关于重大事项提示和风险因素

问题 24. 关于风险因素

子问题 24.1

发行人在招股说明书“风险因素”章节提示“前瞻性陈述可能不准确的风险”。请发行人在招股书中披露相关前瞻性陈述时，应紧随相应内容提示投资者此为预测性质的陈述，并详细披露作出相关陈述的依据或基本假设，列明影响其结论的主要因素。

【回复】

经公司自查，招股说明书前瞻性陈述涉及行业未来发展趋势、公司未来发展规划、业务发展目标、盈利能力等方面的预期或相关的讨论，相关预期或讨论所依据的假设是审慎、合理的，并列示了相关陈述的依据或基本假设。为避免笼统地披露前瞻性陈述可能不准确的风险，公司已在招股说明书中删除了“前瞻性陈述可能不准确的风险”。

子问题 24.2

根据招股说明书，公司尚未盈利且存在大额累计亏损。同时，公司已开展多轮融资。此外，公司多款药物进入临床研究阶段并新建相关生产基地，资金需求持续增加。

请发行人说明：结合目前及未来的资金需求情况，补充说明发行人是否仍需持续对外融资，现有融资渠道、融资能力是否足以支持发行人开展生产经营，资金管理、内部控制是否有效，是否存在重大流动性风险，如有请作重大事项提示和风险揭示。

【回复】

一、发行人说明

1、发行人目前及未来的资金需求情况

(1) 作为一家生物创新药研发企业，发行人在预计期限内面临持续、大额的研发投入

公司作为一家创新驱动型生物制药公司，始终将研发工作作为公司至关重要的业务之一。截止本问询函回复出具日，公司拥有多项在研产品，分别处于研发的不同阶段。在研产品商业化之前，公司需要完成临床前研究、临床研究、监管审批、市场推广、药品生产等经营活动，每个环节都需要大量的资金投入。

2017年、2018年和2019年，公司的研发投入分别为6,931.15万元、5,283.83万元和9,143.79万元。随着公司未来研发管线和研发进度的不断拓展，预计研发投入将进一步增长。

(2) 产品商业化需要持续投入大量的人力和财力进行学术推广

公司核心产品谊生泰于2017年2月上市销售，目前正处于市场导入期。由于GLP-1类药物在中国糖尿病治疗领域使用率远低于国际水平，专业领域内对GLP-1类药物的认知度偏低，因此现阶段及预计期限内需要持续投入大量的人力和财力进行学术推广。此外，若在研产品BEM-014项目（超重/肥胖适应症）完成临床研究并成功上市，后续的产品市场化推广仍需要大量的资金投入。

2、发行人现有融资渠道和融资能力

(1) 银行借款

从银行借款渠道来看，公司银行信用良好，名下有浦东新区的土地、厂房、设备等资产可为银行授信提供抵押担保，同时随着公司谊生泰产品的上市销售，公司在银行端的融资能力逐步加强。截至2019年12月31日，公司的银行借款额度大幅增加。

(2) 发行股票融资

从发行股票融资来看，截至2020年3月31日，公司在新三板的收盘价为38.37元/股，市场表现较为良好，预计公司根据实际资金需求可视具体情况选择在新三板发行股票融资。

公司本次拟通过发行股票并于科创板上市，拟发行股票不超过5,744.05万股，预计融资规模30.05亿人民币。

（3）股东借款

经 2019 年第二届董事会第二十五次会议和 2019 年第六次临时股东大会审议通过，公司实际控制人桑会庆拟在未来 3 年内，根据公司资金需求，向公司提供借款用于归还银行贷款及日常运营。借款总金额不超过 3 亿元，在此额度内可循环借款和归还。借款利息按一年期银行贷款基准利率计，借款期限不超过 3 年。

此外，公司核心产品谊生泰于 2017 年 2 月开始实现销售，截至 2019 年 12 月 31 日，谊生泰已累计完成销售额接近 1 亿元，开始逐渐产生现金流，公司开始呈现内生“造血”能力。

综上，发行人现有融资渠道及融资能力可支持发行人开展生产经营。

二、发行人披露

发行人关于资金管理政策、资金预算管理等内容的分析，参见本问询函回复问题 21.1 之“（2）请发行人结合资金管理政策、各年资金预算、日常运营资金保有金额等情况分析保有较少货币资金的合理性”的回复。

公司已根据业务发展和内部管理的需要，制定相关内部控制制度，并随着公司业务的发展变化不断完善。相关制度自制定以来，均得到有效的执行。

天健会计师对公司内部控制的相关情况进行了审核，并于 2020 年 3 月 30 日出具《关于上海仁会生物制药股份有限公司内部控制的鉴证报告》天健审〔2020〕1229 号确认：“仁会生物公司按照《企业内部控制基本规范》及相关规定于 2019 年 12 月 31 日在所有重大方面保持了有效的内部控制。”

发行人在资金管理和内部控制方面有效，发行人现有融资渠道及融资能力可支持发行人开展生产经营。如相关融资渠道不发生明显不利变化，短期内流动性风险较小。

考虑到发行人自设立以来专注于创新药的研发、生产及销售，报告期内发生较大金额的研发投入和市场推广投入，目前首个产品谊生泰的销售收入尚不能覆盖成本、费用，公司在流动性方面存在一定风险，发行人已在招股说明书“第四节 风险因素”之“四、财务风险”补充披露发行人的“营运资金、融资

及流动性风险”如下：

（七）营运资金、融资及流动性风险

2017 年度、2018 年度及 2019 年度，公司经营活动产生的现金流量净额分别为-12,450.93 万元、-8,754.46 万元以及-21,258.35 万元，公司需要通过股权和债权等融资渠道补充营运资金。如果公司融资渠道发生明显不利变化，或未能及时通过计划的融资渠道获得足够资金，或虽获得融资但公司筹措的资金未能按计划配置使用，或资金使用效率未能如公司所愿，均可能给公司带来的流动性风险。

如果公司无法获得足够的营运资金，将被迫推迟、削减或取消研发项目和市场推广，进一步影响未来药品的商业化进度，对公司业务造成不利影响。

七、其他问题

问题 25. 关于募投项目

子问题 25.1

根据发行人在股转系统挂牌的公开转让书，发行人产品线建设计划包括谊生泰产品的深度开发（谊生泰与 DPPIV 抑制剂合用的临床研究、谊生泰口服给药方式的探索）、长效 GLP-1 类药物的开发、搭建抗体药物的筛选平台。

公开信息显示，发行人在股转系统挂牌期间，融资超过 6 亿元。

请发行人说明：（1）上述产品线建设计划的实施具体情况，取得的成果等，是否达到预期目标，如未实施或未达预期，请说明原因；（2）股转系统融资所获得资金的具体用途，是否按照承诺使用资金，是否将大部分资金用于外投资（包括但不限于股权投资、理财投资、购买重大资产等）。

【回复】

（一）上述产品线建设计划的实施具体情况，取得的成果等，是否达到预期目标，如未实施或未达预期，请说明原因

自 2014 年起，公司陆续对公开转让书披露的研发管线进行了探索和开发，还进行了减重新适应症的探索并启动了 III 期临床研究，开展了 NAFLD/NASH 适应症的非临床研究。在技术平台建设方面，公司除搭建了公开转让书披露的抗体药物筛选平台，并将其进一步优化升级之外，公司还建立了抗体（重组蛋白）类药物质量研究及控制平台、转化医学平台。

1、谊生泰产品的深度开发

（1）谊生泰与 DPPIV 抑制剂合用的临床研究

公司于 2017 年开展“贝那鲁肽联合西格列汀对比贝那鲁肽治疗二甲双胍血糖控制不佳的 T2DM 患者的疗效和安全性观察”项目，评价和对比加用贝那鲁肽联合西格列汀二肽基肽酶 4（DPP-4）抑制剂和贝那鲁肽的疗效和安全性。该项目计划在 4 家研究中心开展，拟纳入 56 例受试者，截至 2020 年 3 月，已纳入符合入组条件受试者 25 例，其中已完成随访 18 例，处于随访期患者 7 例，预计

于 2021 年完成所有受试者入组及随访。

公司已于 2019 年 11 月申请联合 DPP-4 抑制剂 pre-IND 沟通会，预计于 2020 年启动注册临床研究。研发计划参见招股说明书“第九节 募集资金运用与未来发展规划”之“二、募集资金投资项目分析”之“（一）新药研发项目”联合 DPP-4 抑制剂治疗 2 型糖尿病的临床研究部分内容。

（2）谊生泰口服给药方式的探索

公司曾与上海蓝心医药科技有限公司合作，通过上海蓝心医药科技有限公司的“单向释放肠溶片技术”研究贝那鲁肽口服片的可行性，由上海蓝心医药科技有限公司制备肠溶片，仁会生物提供活性成分及负责后续的制剂稳定性评价和动物药效药代评价，但制备的肠溶片未能通过后续制剂稳定性评价。随后公司评价了 Biologics 生物技术公司提供的口含片，因制剂稳定性问题，后续公司暂停了该项目。

公司前期合作的肠溶片未能通过后续制剂稳定性评价，项目未能达到公司阶段性目标。

2、长效 GLP-1 类药物的开发

自 2014 年，公司开始搭建哺乳动物细胞表达平台，使得公司在延长 GLP-1 半衰期上有了更多的选择，公司可以采用融合 Fc 片段、HSA 以及它们的改构体的方式获得半衰期更长的药物。随着抗体药筛选平台的搭建，公司还尝试筛选具备 HSA 结合活性的蛋白序列，与活性成分融合表达后也能延长活性成分半衰期。公司已获得在动物实验中血浆半衰期长于市场上现有的周制剂的候选结构。

公司出于产品策略及资金安排的考虑，未对自主研发的半衰期较长的药物进行临床研究，公司在追求有自主知识产权的延长半衰期的手段的同时，更关注 GLP-1 本身的活性的维持，使药物能兼顾降糖、减重活性。

公司现正在对 GLP-1 序列结构进行改造和筛选，拟研发新型 GLP-1 受体激动剂。新型 GLP-1 受体激动剂项目研发计划参见招股说明书“第九节 募集资金运用与未来发展规划”之“二、募集资金投资项目分析”之“（一）新药研发项目”BEM-012 部分内容。

3、抗体药物的筛选平台

公司于 2014 年开始建立抗体药物筛选平台，并持续优化抗体筛选平台建设，增加结构生物学研究功能，用以研究药物靶点和候选抗体分子的结构和功能。公司正在完善结构生物学引导的抗体药物发现筛选平台的建设，借助该平台，公司可筛选更多的全新结构，扩大抗体研究的范围，加速生物药物的靶向和差异化的发现与开发。

同时，公司在药学研究领域建立了抗体（重组蛋白）类药物质量研究及控制平台，通过该平台的建设，公司能够完成各类蛋白类药物的结构表征、理化和功能分析，具备质量研究及放行能力，确保了产品满足非临床、临床及上市各阶段的使用需求。在临床研究方面，公司正着力建立和完善转化医学平台，以精准医疗的理念加快药物从基础研究到临床转化的速度，提高临床试验成功率。

（二）股转系统融资所获得资金的具体用途，是否按照承诺使用资金，是否将大部分资金用于外投资（包括但不限于股权投资、理财投资、购买重大资产等）

1、股转系统融资所获得资金的具体用途

公司自挂牌以来共进行过五次定向发行，共募集资金 65,785.00 万元，具体情况如下：

（1）2014 年 9 月定向增资

公司于第一届董事会第四次会议以及 2014 年第二次临时股东大会审议通过了本次股票发行相关议案。本次增资为公司挂牌后第一次定向发行股票，发行股票 130 万股，实际募集资金 3,250.00 万元，该募集资金由天健会计师验证，并出具天健验〔2014〕201 号《验资报告》。该次股票发行方案披露的募集资金用途为补充流动资金。

2014 年 10 月 16 日，全国中小企业股份转让系统有限公司出具了《关于上海仁会生物制药股份有限公司股票发行股份登记的函》（股转系统函〔2014〕1516 号）。公司在取得股份登记函之前未使用募集资金。

截至 2019 年 12 月 31 日，本次募集资金实际使用情况如下：

单位：万元

项目	金额
募集资金总额	3,250.00
加：利息收入扣除手续费	1.11
减：股票发行费用	33.88
还款	127.29
二期扩产项目	1,146.62
购置固定资产	262.70
对子公司投资	459.80
研发费用	799.89
管理费用	368.39
销售费用	51.98
银行手续费	0.57
募集资金余额	0.00

(2) 2015 年 1 月定向增资

公司于公司第一届董事会第六次会议以及 2014 年第三次临时股东大会审议通过了本次股票发行相关议案。本次为公司挂牌后第二次定向发行股票，发行股票 391.7 万股，实际募集资金 9,792.50 万元，该募集资金由天健会计师验证，并出具天健验〔2015〕6-3 号《验资报告》。本次股票发行方案披露的募集资金用途为补充流动资金。

2015 年 1 月 30 日，全国中小企业股份转让系统有限公司出具了《关于上海仁会生物制药股份有限公司股票发行股份登记的函》（股转系统函〔2015〕344 号）。公司在取得股份登记函之前未使用募集资金。

截至 2019 年 12 月 31 日，本次募集资金实际使用情况如下：

单位：万元

项目	金额
募集资金总额	9,792.50
加：利息收入扣除手续费	9.68
减：股票发行费用	3.06
还款	5,995.43
二期扩产项目	1,062.82

项目	金额
购置固定资产	1,030.30
对子公司投资	470.40
研发费用	933.39
管理费用	247.50
销售费用	58.63
银行手续费	0.64
募集资金余额	0.00

(3) 2015年2月定向增资

公司于第一届董事会 2014 年第四次临时会议以及 2015 年第一次临时股东大会审议通过了本次股票发行相关议案。本次为公司挂牌后第三次定向发行股票，发行股票 750 万股，实际募集资金 16,875.00 万元，该募集资金由天健会计师验证，并出具天健验〔2015〕6-9 号《验资报告》。该次股票发行方案披露的募集资金用途为补充流动资金。

2015 年 2 月 3 日，全国中小企业股份转让系统有限公司出具了《关于上海仁会生物制药股份有限公司股票发行股份登记的函》（股转系统函〔2015〕419 号）。公司在取得股份登记函之前未使用募集资金。

截至 2019 年 12 月 31 日，本次募集资金实际使用情况如下：

单位：万元

项目	金额
募集资金总额	16,875.00
加：利息收入扣除手续费	3.54
减：发行费用	4.81
二期扩产项目	7,074.22
购置固定资产	1,648.96
购买软件	51.42
研发费用	5,409.60
管理费用	1,826.12
销售费用	854.57
银行手续费	8.84
募集资金余额	0.00

(4) 2015年4月定向增资

公司于第一届董事会 2015 年第一次临时会议以及 2015 年第二次临时股东大会审议通过了本次股票发行相关议案。本次为公司挂牌后第四次定向发行股票，发行股票 400 万股，实际募集资金 10,000.00 万元，该募集资金由天健会计师验证，并出具天健验〔2015〕36 号《验资报告》。该次股票发行方案披露的募集资金用途为补充流动资金。经公司第一届董事会 2016 年第一次临时会议和 2016 年第二次临时股东大会审议通过，变更为补充流动资金、二期扩产项目和新产品研发。

2015 年 5 月 22 日，全国中小企业股份转让系统有限公司出具了《关于上海仁会生物制药股份有限公司股票发行股份登记的函》（股转系统函〔2015〕2143 号）。公司在取得股份登记函之前未使用募集资金。

截至 2019 年 12 月 31 日，公司募集资金使用情况及余额如下：

单位：万元

项目	金额
募集资金总额	10,000.00
加：利息收入扣除手续费	14.10
减：发行费用	13.60
二期扩产项目	2,463.84
研发投入	3,491.04
管理费用	1,025.32
销售费用	1,875.51
生产费用	1,144.79
募集资金余额	0.00

(5) 2019年10月定向增资

公司于 2019 年第二届董事会第十七次会议和 2019 第一次临时股东大会审议通过了本次股票发行相关议案。本次为公司挂牌后第五次定向发行股票，发行股票 1,034.70 万股，实际募集资金 25,867.50 万元，该募集资金由天健会计师验证，并出具天健验〔2019〕296 号《验资报告》。该次股票发行方案披露的募集资金用途为研发投入，加快拓展销售市场，补充公司经营发展所需的流动资金，归还银行贷款。

2019年9月24日，全国中小企业股份转让系统有限公司出具了《关于上海仁会生物制药股份有限公司股票发行股份登记的函》（股转系统函〔2019〕4313号）。公司在取得股份登记函之前未使用募集资金。

截至2019年12月31日，公司募集资金使用情况及余额如下：

单位：万元

项目	金额
募集资金总额	25,867.50
其中：募集现金	17,867.50
债权转股总额	8,000.00
加：利息收入扣除手续费	12.51
减：发行费用	53.21
研发投入	3,410.70
拓展销售市场	4,719.73
补充公司经营发展所需的流动资金	1,451.63
归还银行贷款	1,561.00
归还实际控制人桑会庆借款	2,500.00
募集资金余额	4,183.75

公司在南京银行股份有限公司上海分行设立募集资金专项账户（账号：0301240000003149），在交通银行上海张江支行设立募集资金专项账户（账号：310066865018800081401），在中信银行股份有限公司上海分行营业部设立募集资金专项账户（账号：8110201014201060301），并签订了《募集资金三方监管协议》，就募集资金使用情况的监督事宜做出约定。

募集资金具体存放情况如下：

单位：万元

开户人	开户行名称	银行账号	募集资金转入金额	2019年12月31日账户余额
上海仁会生物制药股份有限公司	南京银行股份有限公司上海分行	0301240000003149	2,500.00	329.73
上海仁会生物制药股份有限公司	交通银行上海张江支行	310066865018800081401	9,967.50	3,842.38
上海仁会生物制药股份有限公司	中信银行股份有限公司上海分行营业部	8110201014201060301	5,400.00	11.63

2、是否按照承诺使用资金，是否将大部分资金用于外投资（包括但不限于股权投资、理财投资、购买重大资产等）

(1) 前次募集资金整体使用情况

公司自挂牌以来共进行过五次定向发行，共募集资金 65,785.00 万元，其中募集现金 57,785.00 万元。截至 2019 年 12 月 31 日，累计已使用募集资金 61,601.25 万元，未使用 4,183.75 万元。股转系统融资所获得资金的最终用途明细如下：

单位：万元

项目	金额
募集资金总额	65,785.00
其中：募集现金	57,785.00
债权转股总额	8,000.00
加：利息收入扣除手续费	40.95
减：发行费用	108.56
研发投入	14,044.62
二期扩产项目	11,747.50
归还银行贷款	7,683.72
拓展销售市场	7,560.42
补充公司经营发展所需的流动资金	6,073.80
购置固定资产	2,941.96
归还实际控制人桑会庆借款	2,500.00
对子公司投资	930.20
购买软件	51.42
募集资金余额	4,183.75

注：补充公司经营发展所需的流动资金包括管理费用，生产费用，银行手续费。

(2) 公司前次募集资金的管理和使用

股转公司于 2016 年 8 月 8 日发布《关于发布<挂牌公司股票发行常见问题解答（三）—募集资金管理、认购协议中特殊条款、特殊类型挂牌公司融资>的通知》（以下简称“《募集资金管理解答》”）。在股转公司发布该文件之前，股转公司对募集资金的使用并未有明确的规定，也未强制要求专户管理，未要求挂牌公司与主办券商及商业银行签订《募集资金专户存储三方监管协议》。因此，募集资金在进入认购账户后，即视作一般账户资金进行使用。

股转公司于 2016 年 8 月 8 日发布《募集资金管理解答》，公司严格按照股转公司当时的规定和要求，于 2016 年 9 月对已使用的募集资金进行认定，并将未

使用完毕的募集资金转入募集资金专户进行管理。截至 2016 年 9 月 5 日，公司第一次与第二次募集资金已使用完毕，第三次募集资金余额为 550 万元，第四次募集资金净额 10,003.81 万元尚未开始使用。公司分别于 2016 年 9 月 7 日和 2016 年 9 月 12 日将上述资金转入华夏银行上海南汇支行和上海农商银行张江支行募集资金专项账户中。公司分别与主办券商中信建投证券股份有限公司及华夏银行南汇支行、上海农商银行张江支行签订募集资金三方监管协议。公司 2016 年第二次临时股东大会审议通过《募集资金管理制度》，公司开始对募集资金进行专户管理。

在《募集资金管理解答》发布前，公司在前三次募集资金的使用过程中，二期扩产项目使用募集资金 9,283.65 万元，形成在建工程；新产品研发购置研发设备及公司购置其他资产使用募集资金 2,941.96 万元，形成固定资产；同时，公司对子公司励必兴进行增资和股权受让使用募集资金 930.20 万元，形成长期股权投资；公司购买 SAP 软件使用募集资金 51.42 万元，形成无形资产。上述募集资金的使用是在当时股转公司暂无专项募集资金管理规定、公司未建立募集资金专户管理制度的背景下完成的。募集资金的实际使用仍与公司的主营业务密切相关，推动了二期扩产项目、新药开发等项目的开展，促进了公司业务的发展，不存在损害公司股东利益的情形。同时，公司于第一届董事会 2016 年第一次临时会议和 2016 年第二次临时股东大会审议通过补充确认了改变前三次募集资金用途，同时变更第四次募集资金用途为补充流动资金、二期扩产项目和新产品研发。

在《募集资金管理解答》发布后，公司严格按照《募集资金管理解答》和公司《募集资金管理制度》等规定使用募集资金。

公司分别于 2019 年 11 月 1 日召开第二届董事会第二十五次会议，2019 年 11 月 16 日召开 2019 年第六次临时股东大会，审议通过了《关于公司增加募集资金用途的议案》，决议将原用于补充流动资金和偿还银行贷款的资金，除了补充流动资金和偿还银行贷款外，增加归还实际控制人桑会庆借款的用途，归还借款金额不超过 3,000 万元（不包括产生的利息）。上述实际控制人桑会庆对公司提供的借款均用于支付职工薪酬、货款，偿还银行借款及利息等公司日常经营用途，用募集资金归还上述借款不构成实际控制人资金占用，利益输送，损害中

小股东利益等情形。

(3) 是否将大部分资金用于外投资

2015 年上半年，公司为了提高资金的使用效率，在保证日常经营活动资金需求及资金安全的前提下，将部分短期闲置资金择机购买理财产品和进行证券投资，相关事宜均根据公司章程，由公司第一届董事会 2015 年第一次、第三次临时会议以及 2015 年第二次、第三次临时股东大会审议通过，依法履行了决策程序。因股转公司于 2016 年 8 月 8 日发布了《募集资金管理解答》，公司严格按照股转公司的规定和要求，将投入证券投资的募集资金全部收回，于 2016 年 9 月对已使用的募集资金进行认定，并将尚未使用完毕的募集资金转入募集资金专户进行管理，后续募集资金均用于公司的产品研发、生产和市场拓展等生产经营活动。

综上所述，在《募集资金管理解答》发布后，公司已严格按照《募集资金管理解答》和公司《募集资金管理制度》等规定使用募集资金，不存在违规使用募集资金进行证券投资、购买理财等情况。

目前，公司不存在将募集资金用于持有交易性金融资产和可供出售金融资产、借予他人、委托理财等财务性投资，不存在将募集资金直接或间接投资于以买卖有价证券为主营业务的公司，不存在将募集资金用于投资其他具有金融属性企业的情况。

(4) 公司及实际控制人承诺

从证券投资的整体收益来看，公司收回了全部的投资成本并实现了一定的收益，有利于公司及股东的利益。随着谊生泰的上市，发行人证券投资后的收益均用于公司主业经营，不存在实际控制人对投资收益占用的情形。公司已作出承诺：

“本公司目前及未来将不进行股票投资，本公司将按照法律、法规的和公司《募集资金管理制度》等规定使用募集资金。”

发行人实际控制人桑会庆先生就公司证券投资事项已经作出承诺：

“本人在作为公司实际控制人期间，不促使公司进行股票投资；本人将促

使公司按照法律、法规的和公司《募集资金管理制度》等规定使用募集资金。”

子问题 25.2

根据招股说明书披露，公司自建了谊生泰全套工艺流程生产线，产能达到240万支/年。2017年、2018年和2019年1-9月，谊生泰的产能利用率分别为73.96%、32.88%和16.29%，产销率分别为23.21%、101.14%和58.45%。

公司本次发行拟募集资金约30亿元，其中，拟使用募集资金88,704万元用于二期建设项目，拟建设年产1,400万支贝那鲁肽注射液制剂生产线、年产47kg贝那鲁肽原液生产线、研发实验室以及相应配套工程等；拟使用募集资金67,000万元用于补充流动资金及归还银行贷款。

请发行人补充披露：（1）募投项目中，各项目预算的确定依据；（2）结合现有产能利用率、产销率、固定资产投资规模情况、投产后预计产生效益的时间，分析并说明二期建设项目的必要性，该募投项目达产后是否存在新增产能、是否会造成产能过剩及达产后新增产能消化的具体措施；量化说明二期建设项目完成后相关成本费用增加对发行人经营业绩的影响；（3）用于补充流动资金及偿还银行借款金额的确定依据，具体测算过程；（4）结合发行人对股转系统融资的使用情况，说明短期内本次募集资金未投向募投项目时，资金在运用和管理上的具体安排，是否将用于股权投资；（5）结合上述问题，进一步论证募集资金数额和投资项目是否与发行人现有生产经营规模、财务状况、技术水平和管理能力等相适应，发行人是否具备运用和管理大额资金的条件和能力。

【回复】

（一）募投项目中，各项目预算的确定依据

1、新药研发项目投资预算

（1）贝那鲁肽新适应症拓展

发行人已在招股书“第九节募集资金运用与未来发展规划”之“二、募集资金投资项目分析”之“（一）新药研发项目”之“6、项目具体情况”之“（1）贝那鲁肽新适应症拓展”之“④投资测算”中补充披露如下：

单位：万元

研究项目	研究内容	原材料	人工	临床试验	其他	合计
联合 DPP-4 抑制剂	III 期临床及注册	283	246	3,365	269	4,163
联合基础胰岛素	III 期临床及注册	469	408	5,576	407	6,860
用于糖尿病缓解	探索性研究	75	73	1,215	80	1,443
	III 期临床及注册	423	360	4,708	308	5,799
心血管获益	探索性研究	270	210	3,211	206	3,897
	III 期临床及注册	631	553	7,496	480	9,160
合计						31,322

A、联合 DPP-4 抑制剂项目

原材料主要包括临床试验药品耗材、仪器设备等 205 万元，冷链运输费用 78 万元，合计 283 万元。

人工主要是项目组人工费用，包括工资、薪金、奖金、五险一金等，预计项目组 4-5 人，平均月薪 2.5 万元，项目持续约 21 个月，合计 246 万元。

临床试验费用主要包括研究中心费用、第三方供应商服务费用和受试者招募费等，其中研究中心费用包括研究者观察费、受试者检查费、机构管理费等，第三方供应商服务费用包括监查费、数据统计费用、检测费等。联合 DPP-4 抑制剂 III 期临床试验预计纳入受试者约 300 例，单人平均费用约 11.22 万元，合计 3,365 万元。

其他费用主要包括临床试验会议费 86 万元、差旅费 123 万元、注册费 60 万元等，合计 269 万元。

B、联合基础胰岛素项目

原材料主要包括临床试验药品耗材 204 万元、仪器设备 136 万元、冷链运输费用 129 万元，合计 469 万元。

人工主要是项目组人工费用，包括工资、薪金、奖金、五险一金等，预计项目组 5-6 人，平均月薪 2.5 万元，项目持续约 30 月，合计 408 万元。

临床试验费主要包括研究中心费用、第三方供应商服务费用和受试者招募费等，其中研究中心费用包括研究者观察费、受试者检查费、机构管理费等，第三方供应商服务费用包括监查费、数据统计费用、检测费等。联合基础胰岛

素 III 期临床试验预计纳入受试者约 500 例，单人平均费用约 11.15 万元，合计 5,576 万元。

其他费用主要包括临床试验会议费 143 万元，差旅费 204 万元，注册费 60 万元，合计 407 万元。

C、糖尿病缓解探索性研究

原材料主要包括临床试验药品、耗材、仪器、设备等，合计 75 万元。

人工主要是项目组人工费用，包括工资、薪金、奖金、五险一金等，合计 73 万元。

临床试验费用主要包括研究中心费用、第三方供应商服务费用和受试者招募费等，其中研究中心费用包括研究者观察费、受试者检查费、机构管理费等，第三方供应商服务费用包括监查费、数据统计费用、检测费等。用于糖尿病缓解项目探索性研究临床试验预计纳入受试者约 100 例，单人平均费用约为 12.15 万元，合计 1,215 万元。

其他费用主要包括临床试验方案会议费、差旅费等，合计 80 万元。

D、糖尿病缓解 III 期临床试验

原材料主要包括临床试验药品耗材 178 万元、仪器设备 127 万元、冷链运输费用 118 万元，合计 423 万元。

人工主要是项目组人工费用，包括工资、薪金、奖金、五险一金等，预计项目组 4-5 人，平均月薪 2.5 万元，项目持续 30 月，合计 360 万元。

临床试验费主要包括研究中心费用、第三方供应商服务费用和受试者招募费等，其中研究中心费用包括研究者观察费、受试者检查费、机构管理费等，第三方供应商服务费用包括监查费、数据统计费用、检测费等。用于糖尿病缓解项目 III 期临床试验预计纳入受试者约 300 例，单人平均费用约为 15.69 万，合计 4,708 万。

其他费用主要包括临床试验会议费 112 万元、差旅费 136 万元、注册费等 60 万元，合计 308 万元。

E、心血管获益探索性研究

原材料主要包括临床试验药品耗材 113 万元、仪器设备 81 万元、冷链运输费 76 万元，合计 270 万元。

人工主要是项目组人工费用，包括工资、薪金、奖金、五险一金等，预计项目组 4-5 人，平均月薪 2.5 万元，项目持续约 18 月，合计 210 万元。

临床试验费主要包括研究中心费用、第三方供应商服务费用和受试者招募费等，其中研究中心费用包括研究者观察费、受试者检查费、机构管理费等，第三方供应商服务费用包括监查费、数据统计费用、检测费等。心血管获益探索性研究临床试验预计纳入受试者约 150 例，单人平均费用约 21.41 万元，合计 3,211 万元。

其他费用主要包括临床试验方案会议费、差旅费等，合计 206 万元。

F、心血管获益 III 期临床试验

原材料主要包括临床试验药品耗材 290 万元、仪器设备 190 万元、冷链运输费 151 万元，合计 631 万元。

人工主要是项目组人工费用，包括工资、薪金、奖金、五险一金等，预计项目组 7 人，平均月薪 2.5 万元，项目持续约 32 月，合计 553 万元。

临床试验费用主要包括研究中心费用、第三方供应商服务费用和受试者招募费等，其中研究中心费用包括研究者观察费、受试者检查费、机构管理费等，第三方供应商服务费用包括监查费、数据统计费用、检测费等。心血管获益 III 期临床试验预计纳入受试者约 300 例，单人平均费用约 25 万元，合计 7,496 万。

其他费用主要包括临床试验会议费 189 万元、差旅费 231 万元、注册费 60 万元，合计 480 万元。

(2) BEM-041 项目投资预算

发行人已在招股书“第九节募集资金运用与未来发展规划”之“二、募集资金投资项目分析”之“(一) 新药研发项目”之“6、项目具体情况”之“(2) BEM-041 项目”之“④投资测算”中补充披露如下：

单位：万元

研究阶段	原材料	人工	临床前委外	临床试验	其他	合计
药学研究	484	1,802	300	-	106	2,692
非临床研究	144	302	1,955	-	24	2,425
中国临床	984	856	-	11,695	727	14,262
美国临床	535	465	-	6,353	395	7,748
注册	-	18	-	-	282	300
合计						27,427

A、BEM-041 药学研究阶段

原材料包括原液用试剂 158 万元，层析填料 130 万元，标准品对照药 70 万元，其他材料 126 万元（制剂辅料、内包材、分析柱、检测试剂、实验耗材及器材等），合计 484 万元。

人工费用为项目研发人员和技术人员薪酬，在研发项目 5 年计划中，平均每年有 6-7 位研发人员的完整工作时长，研发人员年度平均薪酬为 30 万元至 36 万元，合计费用约为 989 万；在研发项目 5 年计划中，平均每年有 8-9 位技术人员的完整工作时长，技术人员 18 万元至 21.6 万元，合计费用约 813 万；两个阶段人工费用合计 1,802 万元。

委外费用主要包括内包材相容性研究 100 万元，部分工艺外包服务费用 100 万元，其他质量研究外包、委外检测费用等 100 万元，合计 300 万元。

其他费用包括专利代理费、申请费，人员差旅费，会议费，设备维护费等 106 万元。

B、BEM-041 非临床研究阶段

原材料主要包括细胞培养所需培养基及其检测试剂盒，实验动物及动物房租赁、试剂、对照药物及其他常规试剂耗材等，合计 144 万元。

人工费用是项目人员薪酬，预计项目组约 7 人，项目人员年度平均薪酬为 30 万元至 36 万元，项目持续约 12 月以上，合计 302 万元。

临床前委外部分包括大鼠药代动力学（PK）方法学建立及 PK 分析 60 万元，体外功能评价（亲和力、磷酸化、脂质生成等）及其两成分间相互影响 200 万元，供试品的分析方法学及检测 100 万元，犬药代动力学（PK）方法学开发

(包括两个成分) 200 万元, 犬单次/多次 PK 实验 (单一成分及复方制剂) 250 万元, 长期毒理学及毒代动力学实验 350 万元, 复方制剂在糖尿病模型上药效学实验 (血糖、体重等观察) 280 万元, 安全药理 (中枢神经系统的功能观察、心血管系统及呼吸系统评价) 200 万元, 免疫原性分析 (阳性抗体制备、抗药抗体检测、中和抗体检测) 300 万元, 溶血实验等 15 万元, 合计 1,955 万元。

其他费用包括专利代理费/申请费、人员差旅费、会议费、设备维护费等, 合计 24 万元。

C、BEM-041 中国临床

原材料主要包括临床试验药品耗材 414 万元、仪器设备 295 万元、冷链运输费 275 万元, 合计 984 万元。

人工主要是项目组人工费用, 包括工资、薪金、奖金、五险一金等, 预计项目组 8-9 人, 平均月薪约为 2.5 万元, 项目持续 42 月, 合计 856 万元。

临床试验费用主要包括研究中心费用、第三方供应商服务费用和受试者招募费等, 其中研究中心费用包括研究者观察费、受试者检查费、机构管理费等, 第三方供应商服务费用包括监查费、数据统计费、检测费等。预计纳入受试者约 900 例, 单人平均费用约为 13 万元, 合计 11,695 万元。

其他费用主要包括临床试验会议费 328 万元和差旅费 399 万元, 合计 727 万元。

D、BEM-041 美国临床

原材料主要包括临床试验药品耗材 225 万元、仪器设备 160 万元、冷链运输费 150 万元, 合计 535 万元。

人工主要是项目组人工费用, 包括工资、薪金、奖金、五险一金等, 预计项目组 4-5 人, 平均月薪 3 万元, 项目持续 32 月, 合计 465 万元。

临床试验费用主要包括研究中心费用、第三方供应商服务费用和受试者招募费等, 其中研究中心费用包括研究者观察费、受试者检查费、机构管理费等, 第三方供应商服务费用包括监查、数统、检测费等。预计纳入受试者约 330 例, 单人平均费用 19.25 万, 合计 6,353 万。

其他费用主要包括临床试验会议费（方案讨论会、中期会、总结会、数据核查会等）178万元，差旅费217万，合计395万。

（3）BEM-012项目投资预算

发行人已在招股书“第九节募集资金运用与未来发展规划”之“二、募集资金投资项目分析”之“（一）新药研发项目”之“6、项目具体情况”之“（3）BEM-012项目”之“④投资测算”中补充披露如下：

单位：万元

研究项目	研究阶段	原材料费用	人工	委外费用	其他	合计
BEM012	药物发现	900	720	900	168	2,688
	药学研究	950	590	350	45	1,935
	非临床研究及注册	195	228	1,257	56	1,736
合计						6,359

A、BEM-012项目药物发现阶段

原材料主要包括各种功能细胞株100万、各种检测抗体110万、各种商业化检测试剂盒100万、细胞培养基及其他培养细胞用试剂120万、层析柱60万、试剂100万、一次性耗材110万、实验用小鼠/大鼠费用100万、动物饲料100万，合计900万元。

人工为项目人员工资，预计药物发现阶段项目人员约12人，项目人员年度人均薪酬约36万元，项目开展时间约为20个月，总费用约为720万。

委外费用主要包含基因库、表达基因和基因测序等100万，化合物/多肽等委外合成和检测140万，大鼠/猴等动物药物代谢单次和多次给药实验委外费用120万，糖尿病猴/肥胖猴/非酒精性脂肪性肝炎小鼠等动物药效单次和多次给药实验费用280万，动物组织切片、血浆生化及其他样本检测方法开发80万，样本检测费用180万，合计900万元。

其他费用包括专利申请、维护费，专业软件、数据库使用费，出差会议费用、交通费用，设备维护费用，专业仪器、技术操作培训费用，合计168万元。

B、BEM-012项目药学研究阶段

原材料主要包含培养基及其他培养试剂141万元、层析填料324万元、研

发一次性耗材 101 万元、层析柱 69 万元、分析色谱柱 69 万元、试剂 107 万元、生产一次性耗材 139 万元，合计 950 万元。

人工为项目人员工资，预计工艺开发及质量研究阶段项目人员 10 人，项目人员年度人均薪酬约 30 万元，项目开展时间约为 20 个月；预计持续稳定性研究阶段项目人员 3 人，项目人员年度人均薪酬约 30 万元，项目开展时间约为 12 个月，合计 590 万元。

委外费用主要包括细胞库验证及去病毒验证外包 100 万元，制剂外包 100 万元，内包材相容性测试委外 100 万元，其他委外检测和其他外包 50 万元，合计 350 万元。

其他费用主要包括人员差旅费、会议费、设备维护费等，合计 45 万元。

C、BEM-012 项目非临床和注册阶段

原材料主要包括 GMP 标准的受试药物、对照溶媒、阳性对照药物等 60 万元，实验用阳性抗体、标记抗体、标准品、质控血清等共计 90 万元，各类检测试剂盒共 45 万元，合计 195 万元。

人工为项目人员工资，预计非临床和注册阶段项目组人员约 5 人，项目人员月度人均薪酬约 3.5 万元，项目开展时间约 13 个月，合计 228 万元。

委外费用包括毒理剂量探索试验 50 万元、药代动力学研究预试验 65 万元、分析方法建立和验证 60 万元、药代动力学研究 220 万元、CRO 安评剂量爬坡试验 70 万元、安全药理 105 万元、2 个单次给药毒性试验 85 万元、重复给药毒性试验 350 万元、免疫原性试验 120 万元、重复试验 126 万元，制剂分析、溶血等其他试验 6 万元，合计 1,257 万元。

其它费用包括差旅费、会议费、专家咨询费、资料翻译费、注册费等，合计 56 万元。

(4) BEM-014 项目投资预算

发行人已在招股书“第九节募集资金运用与未来发展规划”之“二、募集资金投资项目分析”之“(一) 新药研发项目”之“6、项目具体情况”之“(4) BEM-014 项目”之“④投资测算”中补充披露如下：

单位：万元

研究项目/阶段	原材料	人工	临床前 委外	临床 试验	其他	合计	
中国减重III期临床试验及新药上市注册申报	279	243		-3,348	242	4,112	
中国青少年减重临床试验	非临床	156	280	992	26	1,454	
	临床及注册	354	313		-4,211	322	5,200
泵给药减重非临床及临床研究（中美）	药学及非临床	350	362	2,595	44	3,351	
	中国临床	759	670		-9,020	601	11,050
	美国临床	470	442		-5,591	548	7,051
合计						32,218	

A、中国减重III期临床试验及新药上市注册申报

原材料主要包括临床试验药品、耗材、仪器、设备等，合计 279 万元。

人工主要是项目组人工费用，包括工资、薪金、奖金、五险一金等，合计 243 万元。

临床试验主要包括研究中心费用、第三方供应商服务费用和受试者招募费等，其中研究中心费用包括研究者观察费、受试者检查费、机构管理费等，第三方供应商服务费用包括监查、数统、检测费等。中国减重III期临床试验预计纳入受试者约 250 例，单人平均费用约 13.39 万元，合计 3,348 万元。

其他费用主要包括临床试验方案讨论会、中期会、总结会、数据核查会、差旅费、注册费等，合计 242 万元。

B、中国青少年减重非临床试验

原材料主要包括受试药物、对照溶媒、阳性对照药物、阳性抗体、标记抗体、标准品、质控血清、检测试剂盒等，合计 156 万元。

人工主要是项目组人工费用，包括工资、薪金、奖金、五险一金等，合计 280 万。

临床前委外费用主要包括药效预试验 50 万元、药效试验 A 85 万元、药效试验 B120 万元、制剂分析 7 万元、单次给药 PK 90 万元、多次给药 PK 220 万元、安全药理 110 万元、重复给药毒性试验 310 万元，合计 992 万元。

其他费用主要是差旅费和会议费，合计 26 万元。

C、中国青少年减重临床及注册阶段

原材料主要包括临床试验药品、耗材、仪器、设备等，合计 354 万元。

人工主要是项目组人工费用，包括工资、薪金、奖金、五险一金等，合计 313 万。

临床试验费用主要包括研究中心费用、第三方供应商服务费用和受试者招募费等，其中研究中心费用包括研究者观察费、受试者检查费、机构管理费等，第三方供应商服务费用包括监查、数统、检测费等。中国青少年减重临床试验预计纳入受试者约 240 例，单人平均费用约 17.5 万元，合计 4,211 万元。

其他费用主要包括临床试验方案讨论会、中期会、总结会、数据核查会、差旅费、注册费等，合计 322 万元。

D、泵给药减重非临床及临床研究（中美）药学及非临床阶段

原材料主要包括注射泵及耗材、检测试剂耗材、受试药品等药学研究原材料 110 万元，受试药物、对照溶媒、阳性对照药物、阳性抗体、标记抗体、标准品、质控血清、检测试剂盒等非临床原材料 240 万元，合计 350 万元。

人工主要是项目组人工费用，包括工资、薪金、奖金、五险一金等，预计药学阶段项目组人员约 4 人，项目人员月度人均薪酬约 2.5 万元，项目开展时间约 6 个月。预计非临床阶段项目组人员约 7 人，项目人员月度人均薪酬约 3.5 万元，项目开展时间约 12 个月，合计 362 万元。

临床前委外费用主要包括药学委外费用 70 万和非临床委外 2,525 万，其中非临床委外费用包括 CRO 代购的仪器耗材 300 万元、制剂分析 5 万元、血浆动力学研究方法学 180 万元、泵给药 ZDSD 大鼠血浆动力学剂量预试验 145 万元、泵给药 PD 预试验 190 万元、泵给药 PK/PD 研究（大鼠减重试验）385 万元、泵给药动物耐受性预试 100 万元、泵给药安全药理及毒性 TK 研究（3 组猴双剂量 12 周试验）720 万元、ADA 中和抗体分析 300 万元、重复试验 200 万元，合计 2,595 万元。

其他费用主要包括人员差旅费、会议费、设备维护费等，合计 44 万元。

E、泵给药减重非临床及临床研究（中）中国临床阶段

原材料主要包括临床试验药品耗材 330 万元、仪器设备 220 万元、冷链运输费 209 万元，合计 759 万元。

人工主要是项目组人工费用，包括工资、薪金、奖金、五险一金等，预计项目组 7-8 人，平均月薪 2.5 万元，项目持续约 36 月，合计 670 万元。

临床试验费用主要包括研究中心费用、第三方供应商服务费用和受试者招募费等，其中研究中心费用包括研究者观察费、受试者检查费、机构管理费等，第三方供应商服务费用包括监查费、数据统计费用、检测费等。泵给药减重临床试验（中）预计纳入受试者约 550 例，单人平均费用 16.4 万元，合计 9,020 万元。

其他费用主要包括临床试验会议费 231 万元、差旅费 320 万元、注册费 50 万元，合计 601 万元。

F、泵给药减重非临床及临床研究（美）

原材料主要包括临床试验药品耗材 204 万元、仪器设备 136 万元，冷链运输费 130 万，合计 470 万元。

人工主要是项目组人工费用，包括工资、薪金、奖金、五险一金等，预计项目组 5-6 人，平均月薪 3 万，项目持续 26 月，合计 442 万。

临床试验费用主要包括研究中心费用、第三方供应商服务费用和受试者招募费等，其中研究中心费用包括研究者观察费、受试者检查费、机构管理费等，第三方供应商服务费用包括监查、数统、检测费等。泵给药减重临床试验（中）预计纳入受试者约 240 例，单人平均费用约为 23.3 万，合计 5,591 万。

其他费用主要包括临床试验会议费（方案讨论会、中期会、总结会、数据核查会等）132 万元，差旅费 184 万，注册费 232 万，合计 548 万。

（5）BEM-050 项目投资预算

发行人已在招股书“第九节募集资金运用与未来发展规划”之“二、募集资金投资项目分析”之“（一）新药研发项目”之“6、项目具体情况”之“（5）BEM-050 项目”之“④投资测算”中补充披露如下：

单位：万元

研究阶段	原材料	人工	非临床委外	临床试验	其他	合计
临床前研究	320	360	980	-	60	1,720
临床探索研究	300	225	-	2,983	150	3,658
II 期临床试验及注册	331	288	-	3,936	265	4,820
合计						10,198

A、临床前研究阶段

原材料主要包括体内活性检测用试剂盒 100 万元、实验动物模型费用预算 220 万元，合计 320 万元。

人工为项目人员工资，预计临床前研究阶段项目组人员约 5 人，项目人员月度人均薪酬约 3 万元，项目开展时间约 24 个月，人工费用合计 360 万元。

非临床委外研究费用包括候选药物在动物 NASH 模型药效评估研究 200 万元、NAFLD/NASH 模型药物机制研究 260 万元、GLP-1 代谢片段药效功能与机制 200 万元、药效药代试验及委外检测 320 万元，合计 980 万元。

其他费用主要包括人员差旅费、会议费、设备维护费等，合计 60 万元。

B、临床探索研究

原材料包括试剂耗材、实验器材 150 万元，临床样本测试、基因测序、检测费等 150 万元，合计 300 万元。

人工为项目人员工资，预计临床前研究阶段项目组人员约 5 人，项目人员月度人均薪酬约 3 万元，项目开展时间约 15 个月，人工费用合计 225 万元。

临床试验包括 3 个 NAFLD 临床 IIT 研究费用 1,500 万元（患者总人数 600 人，每例平均 2.5 万元），2 个 NASH 临床 IIT 研究费用 750 万元（患者总人数 150 人，每例平均 5 万元），中心实验室服务费 333 万元，研究中心费用 200 万元，临床对照用药及成品领用和冷链运输 200 万元，合计 2,983 万元。

其他费用主要包括人员差旅费、会议费、设备维护费等，合计 150 万元。

C、临床 II 期试验及注册

原材料主要包括临床试验药品、耗材、仪器、设备等，合计 331 万元。

人工主要是项目组人工费用，包括工资、薪金、奖金、五险一金等，预计项目组 3-4 人，平均月薪 2.5 万元，项目持续 30 月，合计 288 万元。

临床试验费用主要包括研究中心费用、第三方供应商服务费用和受试者招募费等，其中研究中心费用包括研究者观察费、受试者检查费、机构管理费等，第三方供应商服务费用包括监查、数统、检测费等。预计纳入受试者约 140 例，单人平均费用约 28.1 万元，合计 3,936 万元。

其他费用主要包括临床试验会议费、差旅费、注册费等，合计 265 万元。

(6) BEM-015 项目投资预算

发行人已在招股书“第九节募集资金运用与未来发展规划”之“二、募集资金投资项目分析”之“(一) 新药研发项目”之“6、项目具体情况”之“(6) BEM-015 项目”之“④投资测算”中补充披露如下：

单位：万元

研究项目	研究阶段	原材料费用	人工	委外研究	其他	合计
BEM015	药物发现	700	672	700	300	2,372
	药学研究	950	590	350	45	1,935
	非临床研究	260	225	1,092	98	1,675
合计						5,982

A、BEM-015 药物发现阶段

药物发现阶段，原材料费用主要包括细胞培养和质粒转染相关试剂费用 100 万元，体外活性检测试剂盒 100 万元、抗体表达和纯化的培养基等试剂 200 万元，常规实验室一次性耗材费用按 125 万元/年，分子优化和成药性评价计划开展 2 年，实验动物费用（包括动物房租赁费）每年约为 50 万元至 100 万元，合计 700 万元。

人工是项目组人工费用，预计药物发现阶段项目人员 8 人，项目人员月度人均薪酬约 3.5 万元，项目开展时间约为 24 个月，合计 672 万元。

委外研究包括前期对抗独特型抗体开发和 PK 方法学开发 100 万元，候选药物在动物体内的药效学和药代动力学 (PD/PK) 研究 100 万元，皮下或静脉给药途径比较 100 万元，剂量爬坡给药 100 万元，动物血栓模型上的抗凝血功能实验 100 万元，动静脉旁路 (AV shunt) 血栓形成实验研究 100 万元，常规

质粒合成、基因测序和血浆样品的生化委外检测费用 100 万元，合计 700 万元。

其他费用包括临床专家顾问咨询费用 100 万元，专利注册费 50 万元，仪器设备维护和配件更换费 50 万元，数据库使用费、差旅费、会议费等 100 万元，合计 300 万元。

B、BEM-015 药物研究阶段

药学研究阶段，按研究内容主要两个部分，即前期工艺开发和质量研究预计 20 个月和持续稳定性及质量研究 12 个月。

原材料主要包括培养基及其他培养试剂 141 万元、层析填料 324 万元、研发一次性耗材 101 万元、层析柱 69 万元、分析色谱柱 69 万元、试剂 107 万元、生产一次性耗材 139 万元，合计 950 万元。

人工是项目组人工费用，工艺开发及质量研究阶段项目人员约为 10 人，项目人员月度人均薪酬约 2.5 万元，项目开展时间约为 20 个月，合计 500 万；持续稳定性研究阶段项目人员约为 3 人，项目人员月度人均薪酬约 2.5 万元，项目开展时间约为 12 个月，合计 90 万；两个阶段，人工费用合计 590 万元。

委外费用主要包括细胞库验证及去病毒验证外包 100 万元、制剂外包 100 万元、内包材相容性测试委外 100 万元、其他委外检测及其他外包费用 50 万，合计 350 万元。

其他费用主要包括人员差旅费、会议费、设备维护费等，合计 45 万元。

C、BEM-015 非临床研究阶段

原材料费用包括 GMP 标准的受试药物、对照溶媒、阳性对照药物、阳性抗体、标记抗体、标准品、质控血清、检测试剂盒等共 260 万。

非临床研究阶段项目人员约为 5 人，项目人员月度人均薪酬约 3.5 万元，项目开展时间约为 13 个月，合计 225 万元。

委外研究费用包括毒理剂量探索试验 50 万元、药代动力学研究预试验 65 万元、分析方法建立和验证 60 万元、药代动力学研究实验 220 万元、猴安全评价剂量爬坡试验 50 万元、安全药理试验 105 万元、猴单次给药毒性试验 40 万元、猴重复给药毒性试验 376 万元、免疫原性试验 120 万元、制剂分析、溶

血等其他试验 6 万元，合计 1,092 万元。

其他费用包括差旅费、会议费、专家咨询费、设备维护费、资料翻译费、注册费等，合计 98 万。

(7) BEM-032、BEM-033 项目投资预算

发行人已在招股书“第九节募集资金运用与未来发展规划”之“二、募集资金投资项目分析”之“(一) 新药研发项目”之“6、项目具体情况”之“(7) BEM-032、BEM-033 项目”之“④投资测算”中补充披露如下：

单位：万元

研究项目	研究阶段	原材料费用	人工	委外研究	其他	合计
BEM032/033	药物发现	1,580	800	1,560	80	4,020
	药学研究	1,900	840	520	76	3,336
	非临床及注册	312	676	2,132	236	3,356
合计						10,712

A、BEM-032、BEM-033 项目药物发现阶段

原材料费用主要包括检测与筛选用重组蛋白及荧光抗体 200 万元、体外活性检测用试剂盒 300 万元、体外活性功能验证细胞株 200 万元及 ATCC 造模用肿瘤细胞株 100 万元、抗体表达纯化培养基及相关试剂 400 万元、细胞培养相关试剂耗材 200 万元、动物试验费用 180 万元，合计 1,580 万元。

人工是项目组人工费用，药物发现阶段项目人员约为 11-12 人，项目人员月度人均薪酬约 3.5 万元，项目开展时间约为 20 个月，合计 800 万元。

委外研究包括前期对抗独特型抗体开发、PK 方法学开发以及 ADA 预测 300 万元，候选药物在动物体内的药效学和药代动力学 (PD/PK) 研究 200 万元，多次给药/皮下或静脉给药途径/两个以上剂量给药 400 万元，建立人源化小鼠模型并大规模繁殖 100 万元，人源化小鼠诱导建立多个肿瘤模型并检测候选分子功能 260 万元，冷冻电镜分析抗原抗体结合表位 300 万元，合计 1,560 万元。

其他费用主要包括人员差旅费、会议费、设备维护费等，合计 80 万元。

B、BEM-032、BEM-033 项目药学研究阶段

按研究内容主要两个部分，即前期工艺开发和质量研究预计 20 个月和持

续稳定性及质量研究 16 个月。

原材料费用主要包括培养基及其他培养试剂 282 万元、层析填料 648 万元、研发一次性耗材 202 万、层析柱 138 万、分析色谱柱 138 万、试剂 214 万、生产一次性耗材 278 万，合计 1,900 万。

人工是项目组人工费用，工艺开发及质量研究阶段项目人员约为 12 人，项目人员月度人均薪酬约 2.5 万元，项目开展时间约为 20 个月，合计 600 万元；持续稳定性及质量研究阶段项目人员约为 6 人，项目人员月度人均薪酬约 2.5 万元，项目开展时间约为 16 个月，合计 240 万元；两个阶段，人工费用合计 840 万元。

委外研究费用包括细胞库验证及去病毒验证外包 200 万元，内包材相容性研究 200 万元，其他委外检测及外包费用 120 万元，合计 520 万元。

其他费用主要包括人员差旅费、会议费、设备维护费等，合计 76 万元。

G、BEM-032、BEM-033 项目非临床及注册阶段

原材料费用包括受试药物 10 万元、对照溶媒 10 万元、阳性对照药物 10 万元、阳性抗体 20 万元、标记抗体 20 万元、标准品 20 万元、质控血清 22 万元、检测试剂盒 200 万元，共 312 万元。

人工是项目组人工费用，项目组需约为 12 人，项目人员月度人均薪酬约 3.5 万元，项目开展时间约为 16 个月，合计 676 万元。

委外研究主要包括毒理剂量探索试验 100 万元，药代动力学研究预试验 130 万元，分析方法建立和验证 100 万元，ADA（中和抗体）方法学学建立和验证 140 万元，药代动力学研究试验 400 万元，药物安全剂量爬坡试验 140 万元，安全药理 180 万元，猴单次给药毒性试验 1 约 70 万元，猴单次给药毒性试验 2 约 100 万元，猴重复给药毒性/毒代动力学 TK 试验约 520 万元，免疫原性试验 240 万元，制剂分析、溶血试验等其他实验 12 万元，合计 2,132 万元。

其他费用包括差旅费、会议费、专家咨询费、设备维护费、资料翻译费及注册费等，合计 236 万元。

2、转化医学平台项目投资预算

发行人已在招股书“第九节募集资金运用与未来发展规划”之“二、募集资金投资项目分析”之“(二)转化医学平台项目投资预算”之“5、投资概算”中补充披露如下：

单位：万元

项目	人员费用	直接投入	委外研究	无形资产	其他	总计
临床生物标记物筛选平台	600	250	320	780	-	1,950
精准医疗临床探索研究	2,100	3,950	5,480	1,170	950	13,650
合计						15,600

临床生物标记物筛选平台是生物信息与生物统计平台与数据库，该平台研究内容包括生物标记物样本筛选库和生物信息与生物统计。日常需要 5 位研发人员运营每人每年 40 万元，3 年共 600 万元，直接投入主要是生物样本与信息库 250 万元，委外研究包括代谢、心血管和肿瘤疾病生物标记物的筛选研究 320 万元，无形资产包括软件购买及应用 350 万元、数据库建立与维护费用 430 万元，合计费用 1,950 万元。

精准医疗临床探索研究能够提供更精准的靶向人群的筛选，解读药物有效人群的生物标记物筛选，利用大数据争取为临床试验靶向人群筛选提供科学依据，更好的辅助各管线临床注册研究，提高各管线注册临床研究的成功性，加快新药的研发速度。日常需要 15 位研发人员运营支持 6 个精准医疗临床探索研究，6 个精准医疗临床探索研究预算明细如下：

(1) 贝那鲁肽在减重有效人群临床研究

人工是项目组人工费用，贝那鲁肽在减重有效人群临床研究项目约 2 人，项目人员月度人均薪酬约 3.5 万元，项目开展时间约为 40 个月，合计 280 万元。

直接投入包括试剂耗材 200 万元、样本测序 200 万元、蛋白芯片检测费 300 万元，合计 700 万元。

委外研究贝那鲁肽在减重有效人群临床研究 500 例，每例平均 2 万元，合计 1,000 万元。

无形资产包括软件与数据库和专利费用合计 200 万元，其他费用包括办公费、差旅费、会议费、专利申请维护费、保险费等合计 180 万元。

(2) 比较贝那鲁肽与长效 GLP-1 治疗 2 型糖尿病/肥胖有效性与安全性

人工是项目组人工费用，贝那鲁肽对比长效 GLP-1 治疗 2 型糖尿病/肥胖有效性与安全性研究项目约 2 人，项目人员月度人均薪酬约 3.5 万元，项目开展时间约为 40 个月，合计 280 万元。

直接投入包括试剂耗材 200 万元、样本测序 150 万元、蛋白芯片检测费 300 万元，合计 650 万元。

委外研究包括贝那鲁肽对比长效 GLP-1 治疗 2 型糖尿病/肥胖转化医学临床研究 800 例，每例平均 1 万元，合计 800 万元。

无形资产包括软件与数据库和专利费用合计 190 万元，其他费用包括办公费、差旅费、会议费、专利申请维护费、保险费等合计 150 万元。

(3) 贝那鲁肽在糖尿病合并并发症中的临床探索研究

人工是项目组人工费用，贝那鲁肽在糖尿病合并并发症中临床研究项目约 3 人，项目人员月度人均薪酬约 3.5 万元，项目开展时间约为 40 个月，合计 420 万元。

直接投入包括试剂耗材 200 万元、样本测序 300 万元、蛋白芯片检测费 300 万元，合计 800 万元。

委外研究开展临床机制与靶向人群研究和新适应症的临床探索，为临床注册研究与获批提供理论和数据的支持，包括贝那鲁肽在糖尿病合并并发症有效人群临床研究 500 例，每例平均 2.4 万元，合计 1,200 万元。

无形资产包括软件与数据库和专利费用合计 220 万元，其他费用包括办公费、差旅费、会议费、专利申请维护费、保险费等合计 250 万元。

(4) 非酒精性脂肪肝病/肝炎新靶点精准医疗研究

人工是项目组人工费用，中国非酒精性肝炎疾病靶点及联合用药临床研究项目约 3 人，项目人员月度人均薪酬约 3.5 万元，项目开展时间约为 40 个月，合计 420 万元。

直接投入包括试剂耗材 300 万元、样本测序 200 万元、蛋白芯片检测费 200 万元，合计 700 万元。

委外研究开展临床机制与靶向人群的临床探索，中国非酒精性肝炎疾病联合用药临床研究 400 例，每例平均 2.2 万元，合计 880 万元。

无形资产包括软件与数据库和专利费用合计 180 万元，其他费用包括办公费、差旅费、会议费、专利申请维护费、保险费等合计 180 万元。

(5) 心血管机理和临床探索研究

人工是项目组人工费用，心血管机理和临床探索研究项目约 2 人，项目人员月度人均薪酬约 3.5 万元，项目开展时间约为 40 个月，合计 280 万元。

直接投入包括试剂耗材 200 万元，样本测序 200 万元，蛋白芯片检测费 200 万元，合计 600 万元。

委外研究开展代谢心血管机理和临床探索研究找寻新靶点的临床探索 2,000 例，每例平均 0.4 万元，合计 800 万元。

无形资产包括软件与数据库和专利费用合计 200 万元，其他费用包括办公费、差旅费、会议费、专利申请维护费、保险费等合计 90 万元。

(6) 免疫肿瘤靶点机理与临床探索研究

人工是项目组人工费用，免疫靶点转化医学研究项目约 3 人，项目人员月度人均薪酬约 3.5 万元，项目开展时间约为 40 个月，合计 420 万元。

直接投入包括试剂耗材 200 万元，样本测序 200 万元，蛋白芯片检测费 100 万元，合计 500 万元。

委外研究开展免疫肿瘤疾病转化医学研究找寻新靶点的临床探索 2000 例，每例平均 0.4 万元，合计 800 万元。

无形资产包括软件与数据库和专利费用合计 180 万元，其他费用包括办公费、差旅费、会议费、专利申请维护费、保险费等合计 100 万元。

3、结构生物学引领的药物发现平台项目投资预算

发行人已在招股书“第九节募集资金运用与未来发展规划”之“二、募集资金投资项目分析”之“(三) 结构生物学引领的药物发现平台项目”之“5、项目概算”中补充披露如下：

单位：万元

项目内容	人员费用	直接投入	委外研究	无形资产	总计
初步完成平台构建	200	320	380	100	1,000
完善平台和文库构建	350	440	450	160	1,400
平台优化和项目拓展	558	452	1,270	320	2,600
合计					5,000

结构生物学引领的药物发现平台项目是建立结构生物学平台来研究生物大分子药物靶点的结构和功能，药物靶点和候选药物的结合模式，从而深入解析药物靶点生物大分子和候选药物相互作用的结构基础和分子机制。基于靶点和药物结合模式和构效关系对早期药物进行分析和合理的优化，同时建立完善的药物发现平台和团队，加速多肽以及大分子抗体药物分子的靶向和差异化的发现与开发。

(1) 初步完成平台构建阶段

人工是项目组人工费用，初步完成平台构建阶段约 5-6 人，项目人员月度人均薪酬约 2.5 万元，项目开展时间约为 15 个月，合计 200 万元。

直接投入包括试剂耗材、样本测序、蛋白芯片检测费，合计 320 万元。

委外研究包括委外购买相关设备和试剂耗材，合计 380 万元。

无形资产包括相关软件费用和全人源纳米抗体文库设计费用，合计 100 万元。

(2) 完善平台和文库构建阶段

人工是项目组人工费用，初步完成平台构建阶段约 7-8 人，项目人员月度人均薪酬约 2.5 万元，项目开展时间约为 18 个月，合计 350 万元。

直接投入包括试剂耗材、样本测序、蛋白芯片检测费，合计 440 万元。

委外研究包括委外购买相关设备和试剂耗材，合计 450 万元。

无形资产包括相关软件费用和文库构建费用，合计 160 万元。

(3) 平台优化和项目拓展阶段

人工是项目组人工费用，初步完成平台构建阶段约 9-10 人，项目人员月

度人均薪酬约 2.5 万元，项目开展时间约为 24 个月，合计 558 万元。

直接投入包括试剂耗材、样本测序、蛋白芯片检测费，合计 452 万元。

委外研究包括冷冻电镜工作 300 万元、全人源 Fab 抗体库 450 万元、DEL 文库 200 万元和其他相应的试剂耗材 320 万元，合计 1,270 万元。

无形资产包括相关软件费用和文库验证费用，合计 320 万元。

4、二期建设项目投资预算

发行人已在招股书“第九节募集资金运用与未来发展规划”之“二、募集资金投资项目分析”之“（四）二期建设项目”之“5、项目概算”中补充披露如下：

经测算，二期建设项目总投资约 88,704 万元，其中包括建筑工程费用、设备购置费用、设备安装费用、其他费用及预备费和铺底流动资金，具体投资构成参见下表：

单位：万元

序号	项目名称	生产大楼	公用工程楼扩建	环保中心	消防水池及泵房、总体改造	土地补偿费	其他	投资金额小计	占比
1	建筑工程费用(土建)	10,908.96	132.00	400.00	960.00	4,100.00	-	16,500.96	18.60%
2	设备购置费用	48,615.60	555.31	1,001.80	122.00	-	-	50,294.71	56.70%
3	设备安装费用	5,533.00	193.50	230.75	6.00	-	-	5,963.25	6.72%
4	其他费用[注]	-	-	-	-	-	6,006.75	6,006.75	6.77%
5	预备费	-	-	-	-	-	3,938.33	3,938.33	4.44%
6	铺底流动资金	-	-	-	-	-	6,000.00	6,000.00	6.76%
	合计	65,057.56	880.81	1,632.55	1,088.00	4,100.00	15,945.08	88,704.00	100.00%

注 1：其他费用包括试生产费用、工程设计费、工程监理费、工程勘察费等，其中试生产费用预算 3134.23 万元。

注 2：预备费工程总概算中用以弥补在编制初步设计和总概算时难以预料，而实际可能发生的费用；铺底流动资金是保证项目投产后，能进行正常生产经营所需要的最基本的周转资金数额。

注 3：土地补偿费为公司提高容积率后支付给政府的土地差价。

5、补充流动资金及归还银行贷款项目投资预算

发行人已在招股书“第九节募集资金运用与未来发展规划”之“二、募集资金投资项目分析”之“（五）补充流动资金及归还银行贷款项目”之“1、项

目内容”中补充披露如下：

根据发行人的战略发展规划，本项目拟使用募集资金 67,000 万元补充流动资金及归还银行贷款，以更好地满足发行人业务发展和对营运资金的需求，其中 49,236.55 万元用于补充流动资金，17,763.45 万元用于归还银行贷款，具体分配比例视经营情况而定。

.....

(2) 归还银行贷款

2019 年度、2018 年度、2017 年度公司财务费用中的利息支出分别为 1,246.42 万元、602.59 万元、54.35 万元，公司利息支出对公司盈利能力影响较大，公司通过本次募集资金偿还银行借款将显著降低有息负债规模，减少利息支出，可以有效缓解公司面临的资金需求压力，改善公司财务结构，降低财务费用，提高公司偿债能力和盈利能力，为公司未来发展提供充分的保障。

公司计划使用本次募集资金 17,763.45 万元用于偿还下列银行借款：

单位：万元

序号	借款人	借款银行	借款期限	已借款金额
1	仁会生物	上海浦东发展银行股份有限公司南汇支行	2019.08.07-2020.08.06	500.00
2	仁会生物	上海浦东发展银行股份有限公司南汇支行	2019.07.11-2020.07.07	1,300.00
3	仁会生物	宁波银行股份有限公司上海分行	2018.06.14-2020.06.15	500.00
4	仁会生物	宁波银行股份有限公司上海分行	2018.06.14-2020.12.15	2,000.00
5	仁会生物	宁波银行股份有限公司上海分行	2018.06.14-2021.05.15	2,000.00
6	仁会生物	宁波银行股份有限公司上海分行	2019.06.21-2020.06.21	532.28
7	仁会生物	宁波银行股份有限公司上海分行	2019.07.04-2020.07.03	1,431.54
8	仁会生物	宁波银行股份有限公司上海分行	2019.07.26-2020.07.26	362.08
9	仁会生物	宁波银行股份有限公司上海分行	2019.08.05-2020.08.05	174.10
10	仁会生物	宁波银行股份有限公司上海分行	2020.04.03-2021.04.03	447.51
11	仁会生物	宁波银行股份有限公司上海分行	2020.04.17-2021.04.16	65.04
12	仁会生物	宁波银行股份有限公司上海分行	2020.04.24-	450.90

序号	借款人	借款银行	借款期限	已借款金额
			2021.04.24	
13	仁会生物	交通银行股份有限公司上海新区支行	2019.06.14- 2020.06.12	500.00
14	仁会生物	交通银行股份有限公司上海新区支行	2019.08.22- 2020.08.14	500.00
15	仁会生物	交通银行股份有限公司上海新区支行	2019.11.22- 2020.05.14	276.11
16	仁会生物	交通银行股份有限公司上海新区支行	2019.11.26- 2020.05.25	723.89
17	仁会生物	南京银行股份有限公司上海分行	2019.12.17- 2020.12.11	1,800.00
18	仁会生物	南京银行股份有限公司上海分行	2019.12.27- 2020.12.25	200.00
19	仁会生物	南京银行股份有限公司上海分行	2020.04.24- 2021.04.23	1,000.00
20	仁会生物	浦发硅谷银行有限公司	2020.02.28- 2021.08.28	3,000.00
合计				17,763.45

注：部分已到期银行借款将在银行授信额度范围内进行循环借款

随着谊生泰商业进程的推进，公司销售推广所需资金较多。公司超重/肥胖产品获批上市后，也需要大额销售推广经费。公司拟将补充流动资金部分的募集资金全部用于销售推广和市场开拓活动。

（二）结合现有产能利用率、产销率、固定资产投资规模情况、投产后预计产生效益的时间，分析并说明二期建设项目的必要性，该募投项目达产后是否存在新增产能、是否会造成产能过剩及达产后新增产能消化的具体措施；量化说明二期建设项目完成后相关成本费用增加对发行人经营业绩的影响

1、结合现有产能利用率、产销率、固定资产投资规模情况、投产后预计产生效益的时间，分析并说明二期建设项目的必要性

发行人已在招股书“第九节募集资金运用与未来发展规划”之“二、募集资金投资项目分析”之“（四）二期建设项目”之“2、项目实施的背景及其必要性”中补充披露如下：

（1）现有产能利用率和产销率

报告期内，公司主要产品谊生泰的产能、产量及销售情况如下：

单位：万支

产品	项目	2019 年度	2018 年度	2017 年度
谊生泰	产能	186.00	24.00	24.00
	产量	29.94	7.89	17.75
	产能利用率	16.10%	32.88%	73.96%
	销量	16.33	7.98	4.12
	产销率	54.54%	101.14%	23.21%

注：2019 年公司产能计算如下： $24 \times 3/12 + 240 \times 9/12 = 186$ 万支。

谊生泰于 2016 年 12 月正式投入商业化生产，原有产能约 24 万支/年。为满足未来市场需求，公司于 2014 年立项启动二期扩产项目。报告期内，公司完成了项目建设、工艺研发、并接受生产现场核查和 GMP 认证检查。2019 年，该项目正式投产，产能达到 240 万支/年，实现大幅提升。

2017 年、2018 年和 2019 年，谊生泰的产量分别为 17.75 万支、7.89 万支和 29.94 万支；产能利用率分别为 73.96%、32.88%和 16.10%，呈现逐年下降的趋势；产销率分别为 23.21%、101.14%和 54.54%，呈现先上升后下降的趋势。主要原因为：1) 2017 年 2 月产品刚上市销售，公司对新药上市初期市场推广效果无法准确预测，准备了充足的货源应对可能较大的市场需求，因此当年产量较大。但由于医生及患者对谊生泰的认知度较低，市场导入期销量低于预期，导致 2017 年产销率偏低；2) 2018 年，经过一年左右对新药市场反馈数据的分析，公司形成了市场销售的稳定预期，形成了基于预计销量进行适当备货的生产模式，且产品逐步纳入多个省市的招标挂网目录，疗效逐步获得市场认可，销售增长趋势明显；3) 2019 年，随着市场推广逐步深入，公司谊生泰产品的销售保持了较快的增长，拉动了产量的提升。而自 2019 年二季度起公司谊生泰产品的产能从原来的 24 万支/年提升至 240 万支/年，由于产能大幅度上升导致产能利用率出现下降。未来，随着产品销量进一步增加，公司产能利用率有望逐步提升。

(2) 固定资产投资规模情况和投产后预计产生效益的时间

本次二期建设项目预计投资总额为 88,704 万元，其中建筑工程费、设备费用、安装费用、其他费用、预备费、铺底流动资金分别是 16,500.96 万元、50,294.71 万元、5,963.25 万元、6,006.75 万元、3,938.33 万元、6,000 万元。

根据中国医药集团联合工程有限公司出具的可行性研究报告，二期建设项目预计建设期三年，该建设项目需通过生产现场核查和 GMP 认证检查之后才能进行生产、产生效益。

(3) 二期建设项目的必要性

① 市场需求增长对公司生产能力提出更高要求

我国糖尿病患病人口众多，治疗药物市场容量较大。长期以来，国内糖尿病主流药物以口服降糖药与胰岛素注射剂为主，而以贝那鲁肽注射液为代表的 GLP-1 类药物，是一种新型的治疗选择。目前，国内外糖尿病治疗指南都将 GLP-1 类药物提升至二联用药，临床地位日益提升。在所有糖尿病治疗药物中，GLP-1 类药物呈现快速上升之势。

公司产品市场需求增长强劲。GLP-1 受体激动剂不仅能够有效降低糖化血红蛋白水平、降低体重，并且已被证明拥有良好的心血管获益和安全性，克服了传统治疗药物中的一些缺陷。谊生泰的全人源结构、脉冲式作用更符合人体“生理性”特点，使其具有更为显著的餐后血糖控制、减重和综合获益效果。2017 年至 2019 年，谊生泰的销售收入复合增长率为 100.91%，体现出谊生泰强劲的市场需求。

② 公司业务延伸

二期建设项目建成之后，减重制剂的产能可达到 500 万支/年，胰岛素合用制剂的产能可达到 200 万支/年。二期建设项目的建设，可为公司进军减重市场提供有力的生产保障，符合公司业务延伸需求。

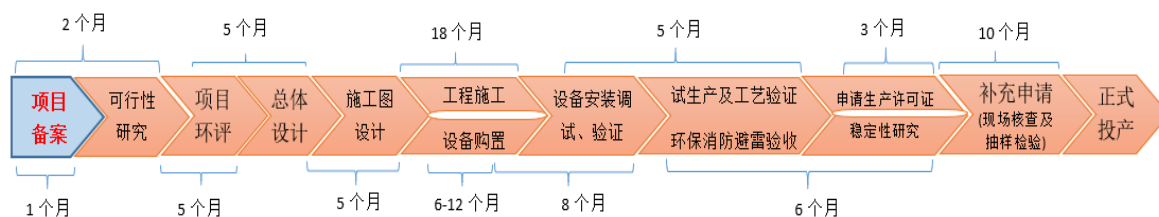
2019 年 1 月，谊生泰获得了国家药品监督管理部门减肥适应症临床试验批件，这是国内唯一获得国家批准进行减肥适应症临床试验的在研 GLP-1 类药物，一旦公司完成临床研究并申请产品上市，则对产能需求也将大幅提升。作为一家专注创新生物药研发的公司，仁会生物始终将科研及其成果转化作为重中之重。目前，除了对贝那鲁肽注射液新给药途径、新适应症的探索，公司在肿瘤和心血管领域也布局了丰富的研发管线，科研人员数量快速增加，现有场地已不能满足未来的需要。从实验室迈向产业化的过程中，研发所需的中试车间、中试线建设的需求也日趋迫切，新研发用实验室和动物实验室的建设也需进行

规划。

③医药行业厂房类项目建设周期长

公司原谊生泰产品线包含原液车间和制剂车间，设计产能为 24 万支/年。公司在 2014 年同步开展了二期扩产项目的建设，并于 2019 年初通过注册及 GMP 现场核查并获批生产。扩产后原产线中的原液车间不再用于市售产品生产，制剂车间不再用小批量工艺进行生产，而改用 1.5 万-2.5 万支/批的工艺进行生产。扩产线包含原液新车间和改造后的制剂车间，其中原液新车间设计产能为 14kg/年，笔试水针车间设计产能 240 万支/年。

生物制品的生产车间建设不同于其他工业项目建设，其建设周期更长，法规符合性要求更多。需要增加较多确认与验证环节，如设施设备的确认、清洁方法验证、无菌和生产工艺验证等。生物制品生产车间的建设需经历项目备案、可行性研究、项目环评、总体设计、施工图设计、工程施工和设备购置、设备安装调试、验证、试生产及工艺验证、申请生产许可证、稳定性研究、生产补充申请和正式投产等环节（如下图），涉及土地、发改委、环保、药品监督管理等部门的多项行政许可或备案。通常从方案设计到正式投产通常需要 4-5 年时间，其中仅前期土建施工一般就需要耗时 1-2 年。较长的生产车间建设周期决定了制药企业必须提前规划生产车间建设安排。



综上，公司主要产品市场容量大、市场需求增长强劲，公司建设二期建设项目有利于公司为未来产品生产和业务延伸提供有力保障。

2、该募投项目达产后是否存在新增产能、是否会造成产能过剩及达产后新增产能消化的具体措施

发行人已在招股书“第九节 募集资金运用与未来发展规划”之“二、募集资金投资项目分析”之“（四）二期建设项目”之“3、项目可行性”之“（1）该募投项目达产后是否存在新增产能、是否会造成产能过剩及达产后新增产能

消化的具体措施”中补充披露如下：

二期建设项目拟建设年产 1,400 万支贝那鲁肽注射液制剂生产线、年产 47kg 贝那鲁肽原液生产线、研发实验室以及相应配套工程等，其中 1,400 万支贝那鲁肽注射液制剂生产线产能配置为谊生泰 700 万支、减重制剂 500 万支、胰岛素合用制剂 200 万支，公司将根据各类产品销量需求灵活安排产能。

预计未来几年公司销售会呈现快速增长，项目未来投产的新增产能能够得到消化。

发行人已在招股说明书“第四节风险因素”之“八、募集资金投资项目风险”之“（三）新增产能消化的风险”中对相关风险进行了充分披露如下：

随着公司募集资金投资项目的建成达产，公司主营产品产能将进一步扩大，有助于满足公司业务增长的需求。但若未来市场增速低于预期或者公司市场开拓不力、市场推广不达预期，则可能面临新增产能不能被及时消化的风险。

3、量化说明二期建设项目完成后相关成本费用增加对发行人经营业绩的影响

发行人已在招股书“第九节募集资金运用与未来发展规划”之“二、募集资金投资项目分析”之“（四）二期建设项目”之“3、项目可行性”之“（2）二期建设项目完成后相关成本费用增加对发行人经营业绩的影响”中补充披露如下：

①二期建设项目完工后成本费用增加额分析

A、折旧增加额

二期建设项目投资预算明细如下：

单位：万元

序号	项目名称	投资金额小计	占比
1	建筑工程费用（土建）	16,500.96	18.60%
2	设备购置费用	50,294.71	56.70%
3	设备安装费用	5,963.25	6.72%
4	其他费用	6,006.75	6.77%
5	预备费	3,938.33	4.44%

序号	项目名称	投资金额小计	占比
6	铺底流动资金	6,000.00	6.76%
	合计	88,704.00	100.00%

公司厂房建筑物折旧年限为 20-30 年，机器设备折旧年限为 5-15 年。

假设：(A) 二期建设项目资金投入均符合确认为固定资产确认的要求；(B) 二期建设项目的机器设备折旧年限均为 10 年；(C) 厂房金额按照建筑工程费用（土建）投资金额估算，其余资金投入均符合机器设备确认标准。

基于上述假设，二期建设项目建成后，公司每年折旧额增加 7,770.34 万元。

B、用工成本增加额

仁会生物 2019 年全体员工年度平均用工成本为 21.37 万元。

假设：(A) 公司 2019 年员工人数 = (期初员工人数 + 期末员工人数) / 2；(B) 二期建设项目产能利用率达到 90% 以上时需员工 205 位员工；(C) 不考虑产能利用率，自二期建设项目完工后，公司即新增 205 位员工。

基于上述假设，二期建设项目建成后，公司每年人工成本增加 4,380.85 万元。

C、其他制造费用增加额

其他制造费用按人员定额计取，每人 12 万元/年计，每年制造费用增加 2,460 万元。

D、销售费用、研发费用和其他管理费用增加额

假设：营业费用（包含市场推广费）、研发费用和其他管理费用占营业收入比例分别为 30%、15%、5.5%。

基于上述假设，二期建设项目建成后，公司营业费用、研发费用和其他管理费用占营业收入比例 50.5%。

E、厂房修理费和其他各项固定支出增加额

假设：(A) 厂房修理费为二期建设项目总投资额的 5%；(B) 包括房产税在

内的其他各项固定支出费用为二期建设项目总投资额的 2%。

基于上述假设，二期建设项目建成后，公司每年厂房修理费和其他各项固定支出增加 6,209.28 万元。

综上，基于公司一定的假设，二期建设项目建成后，预计公司每年新增折旧、员工薪酬、其他制造费用、厂房修理费和其他各项固定支出合计 20,820.47 万元，营业费用、研发费用和其他管理费用预期随着营业收入的变动而变动。

②二期建设项目完成后对发行人经营业绩的影响

二期建设项目完成后会大幅增加公司的经营成本。

随着公司商业化进程的不断推进，公司经营业绩将日趋稳定，销售费用、研发费用和其他管理费用占营业收入比例将趋于稳定。若将人工成本、其他制造费用视为固定成本，预计公司二期建设项目完工后每年新增固定成本 20,820.47 万元。同时，假设原辅料及包装材料等耗用金额占主营业务收入比例为 10%。

基于上述假设，推算二期建设项目的盈亏平衡点销售额为 52,710.05 万元。综合二期建设项目必要性分析，公司预期公司未来的销售金额将远超过盈亏平衡点的销售金额。

（三）用于补充流动资金及偿还银行借款金额的确定依据，具体测算过程

发行人已在招股书“第九节募集资金运用与未来发展规划”之“二、募集资金投资项目分析”之“（五）补充流动资金及归还银行贷款项目”之“1、项目内容”中补充及更新披露补充流动资金及归还银行贷款项目金额的确定依据如下：

（1）用于补充流动资金

公司计划使用本次募集资金 67,000 万元补充流动资金及归还银行贷款，其中 49,236.55 万元用于补充流动资金，17,763.45 万元用于归还银行贷款，具体分配比例视经营情况而定。

报告期内，公司生产经营规模持续扩大，业务和人员的规模不断增长使公

公司对日常运营资金的需求不断增加。2017年至2019年，公司经营活动产生的现金流量净额分别为-12,450.93万元、-8,754.46万元、-21,258.35万元，公司现处于快速发展阶段，销售推广需要大额的资金支出，经营活动存在大额的资金缺口。公司募集资金用于补充流动资金能够为公司推进商业化进程提供有力保障。公司计划使用本次募集资金49,236.55万元用于补充流动资金，具体测算过程如下：

①营业收入测算及依据

2017年至2019年，公司营业收入复合增长率为100.91%，假设公司保持报告期内销售收入的增长率，公司2020年至2022年的销售收入情况如下：

单位：万元

项目	2020年	2021年	2022年
营业收入	11,425.96	22,955.71	46,119.93

注：以上测算仅用于可研报告测算，不作为公司的盈利预测和承诺。

②未来三年营运资金需求测算

以2019年年度财务数据作为基期进行测算，假设各项经营性应收项目（应收账款、预付账款及应收票据）、经营性应付项目（应付账款、预收账款及应付票据）及存货占营业收入比例维持2019年度水平不变，公司营运资金需求测算如下表所示：

单位：万元

项目	2019年	2020年	2021年	2022年
流动资产：	10,670.18	21,437.46	43,069.99	86,531.92
货币资金	6,591.21	13,242.40	26,605.31	53,452.72
应收账款	1,313.75	2,639.46	5,302.93	10,654.12
预付款项	331.67	666.36	1,338.78	2,689.74
存货	2,433.55	4,889.24	9,822.97	19,735.34
流动负债：	3,479.72	6,991.11	14,045.83	28,219.48
应付账款	1,969.06	3,956.04	7,948.08	15,968.48
预收款项	5.4	10.85	21.8	43.79
应付职工薪酬	1,418.86	2,850.63	5,727.20	11,506.53
应交税费	86.4	173.59	348.75	700.68
流动资金	7,190.46	14,446.35	29,024.16	58,312.44
流动资金本期增加额		7,255.89	14,577.81	29,288.28

项目	2019年	2020年	2021年	2022年
最近三年所需流动资金合计				51,121.98

根据以上测算，公司 2020 年至 2022 年营业收入增加所形成的营运资金需求约为 51,121.98 万元，公司计划使用本次募集资金 49,236.55 万元用于补充流动资金，剩余部分自筹解决。

(2) 用于偿还银行借款

2019 年度、2018 年度、2017 年度利息支出分别为 1,246.42 万元、602.59 万元、54.35 万元，公司利息支出对公司盈利能力影响较大，公司通过本次募集资金偿还银行借款将显著降低有息负债规模，减少利息支出，可以有效缓解公司面临的资金需求压力，改善公司财务结构，降低财务费用，提高公司偿债能力和盈利能力，为公司未来发展提供充分的保障。

公司计划使用募集资金偿还银行借款 17,763.45 万元，偿还银行借款的具体明细参见本题“一、募投项目中，各项目预算的确定依据”之“(四) 补充流动资金及归还银行贷款项目投资预算”。

(四) 结合发行人对股转系统融资的使用情况，说明短期内本次募集资金未投向募投项目时，资金在运用和管理上的具体安排，是否将用于股权投资

公司在股转系统融资时存在变更募集资金用途的情形，具体情况详见“25.1(2) 股转系统融资所获得资金的具体用途，是否按照承诺使用资金，是否将大部分资金用于外投资（包括但不限于股权投资、理财投资、购买重大资产等）”部分回复。

发行人已在招股书“第九节募集资金运用与未来发展规划”之“三、募集资金管理”之“(二) 募集资金合规管理”中补充及更新披露如下：

(二) 募集资金合规管理

对于本次募集资金，公司将严格遵循募集资金使用的相关法律法规和公司管理制度，规范资金用途，加强募集资金管理。短期内若有部分募集资金未投向募投项目，公司可能对于暂时闲置的募集资金进行适当的现金管理，不会进行股票投资。

1、建立募集资金使用管理制度

为规范发行人募集资金的管理和使用，提高募集资金使用效率，确保募集资金使用安全，维护投资者合法权益，根据《上海证券交易所科创板股票上市规则》、《上海证券交易所上市公司募集资金管理办法》等法律、法规、规范性文件以及《公司章程》的有关规定，发行人制定了上市后适用的《上海仁会生物制药股份有限公司募集资金管理制度》，并经第二届董事会第二十七次会议及2020年第一次临时股东大会审议通过。

根据《上海仁会生物制药股份有限公司募集资金管理制度》，发行人募集资金应当存放于经董事会批准设立的专项账户集中管理，募集资金专户不得存放非募集资金或用作其它用途。发行人应当在募集资金到账后一个月内与保荐机构、存放募集资金的商业银行签订募集资金专户存储三方监管协议。本次发行募集资金的存储、使用、投向变更、管理及监督将严格执行《上海仁会生物制药股份有限公司募集资金管理制度》及相关内控措施，切实保障募集资金安全，防范相关风险。

2、对于暂时闲置的募集资金进行适当的现金管理

在完全遵守《上海证券交易所科创板股票上市规则》、《上海证券交易所上市公司募集资金管理办法》等法律、法规、规范性文件以及《公司章程》的有关规定的前提下，公司计划对暂时闲置的募集资金（包括超募资金）进行适当的现金管理。在经公司董事会审议通过，独立董事、监事会、保荐机构发表明确同意意见之后，公司方可使用暂时闲置的募集资金（包括超募资金）进行适当的现金管理，投资的产品须符合“安全性高，满足保本要求，产品发行主体能够提供保本承诺；流动性好，不得影响募集资金投资计划正常进行”等条件。

公司建立了《投资者关系管理制度》、《信息披露管理制度》，在进行了适当的现金管理之后，公司将遵守相关法律、法规、规范性文件和《投资者关系管理制度》、《信息披露管理制度》等公司制度，对现金管理情况进行及时公告。

3、加强各项业务管理制度的执行

公司计划募集资金 300,522 万元，募集资金将用于研发活动、生产建设、补充流动资金及归还银行贷款。

公司现有较为完善的《研发项目管理制度》、《采购管理制度》、《固定资产管理制度》和《公司财务管理制度》等业务管理制度，并建立了审计委员会和审计部监督公司内部控制的运行。研发项目的有序推进有利于公司加强核心竞争力，有利于公司核心技术向核心产品的转化，公司将严格遵循《研发项目管理制度》，规范研发项目管理，推进募集资金研发项目的有序开展。二期建设项目有利于公司实现工艺优化、提高产品质量、降低生产成本的生产目标，公司将严格遵守《采购管理制度》和《固定资产管理制度》等制度，加强二期建设项目的项目管理和资产管理。公司制定了较为完善的《公司财务管理制度》，公司将进一步完善财务预算管理、货币资金管理等制度的执行，保证公司日常经营活动的有序开展。

4、仁会生物及其控股股东、实际控制人出具的承诺

为维护公众投资者的利益，规范募集资金使用，发行人、控股股东、实际控制人就上市后募集资金使用出具承诺如下：

“1、本次发行募集资金到位后，公司将严格按照股东大会审议通过的发行方案、相关法律法规及《募集资金管理制度》使用和管理募集资金，定期检查募集资金使用情况，保证募集资金得到合理合法使用。

2、公司本次发行募集资金将存放于公司董事会决定的专项账户，并按照相关要求对募集资金的使用实施监管。

3、公司董事会将定期核查募集资金投资项目的进展情况，对募集资金的存放与使用情况出具专项报告。

4、公司承诺不违规改变募集资金用途，不通过直接或者间接安排用于股票投资。”

（五）结合上述问题，进一步论证募集资金数额和投资项目是否与发行人现有生产经营规模、财务状况、技术水平和管理能力等相适应，发行人是否具备运用和管理大额资金的条件和能力

发行人已在招股书“第九节募集资金运用与未来发展规划”之“三、募集资金管理”之“（一）募集资金数额合理性”中补充披露如下：

（一）募集资金数额合理性

1、本次发行募集资金数额和投资项目与发行人现有生产经营规模相适应

公司是一家专注于内分泌、心血管及肿瘤治疗领域内创新生物药自主研发和产业化的高新技术企业，公司现已形成涵盖药物发现、CMC、临床研究等创新生物药研发的一系列核心技术平台，包括靶点研究与药物优化、蛋白药物筛选与评价、基因工程串联表达、高表达 CHO 细胞构建及筛选、蛋白药物的质量研究、生物药物水针制剂、转化医学等。公司拟将本次公开发行募集资金用于“新药研发项目”、“转化医学平台项目”、“结构生物学引领的药物发现平台项目”、“二期建设项目”、“补充流动资金及归还银行贷款”等项目，以发挥技术优势、提高公司生产能力，为公司未来的持续发展提供保障。公司现有产能 240 万支/年的生产线，2017 年至 2019 年的产能利用率分别为 73.96%、32.88%、16.10%。公司主要产品现处于成长期，2017 年至 2019 年，谊生泰的销售收入复合增长率为 100.91%，市场需求增长强劲。BEM-014 超重/肥胖适应症产品已开展国内 III 期临床研究及美国临床研究，该项目被纳入“国家‘十三五’重大新药创制专项”和上海市 2019 年度“科技创新行动计划”，预期未来超重/肥胖适应症产品市场空间较大，公司需提前筹划产能新增项目。公司本次拟募集资金 88,704 万元用于二期建设项目，二期建设项目建成后公司产能将大幅增加，与公司现有生产经营规模相适应。

2、本次发行募集资金数额和投资项目与发行人现有财务状况相适应

公司主要产品谊生泰于 2017 年 2 月正式上市销售，谊生泰是全球唯一全人源结构 GLP-1 类药物、中国糖尿病治疗领域第一个创新药物。公司 2019 年实现营业收入 5,687.15 万元，净利润-26,244.96 万元。公司谊生泰产品于 2017 年 2 月在国内上市销售，现产品仍处于市场导入期，虽然收入增幅较高，但绝对金额仍然不大。现公司产能利用率较低，单位产品分摊的固定成本较大，使得产品单位成本较高，导致毛利率较低。此外，公司主要通过学术推广的方式向医学和药学专家介绍谊生泰的适应症、药理知识、临床研究数据结果等，相关的销售费用逐步增加。同时，作为一家生物创新药研发企业，公司研发投入占比一直维持在较高水平。目前公司尚未实现盈利。随着公司在研管线的研发进度及商业化进程的加快，公司对于研发、生产基地建设及营运周转的资金

需求将不断加大，现有的融资渠道获得的资金将无法满足公司未来快速发展的需求。本次募集资金有助于优化公司的财务结构，满足公司产品研发和运营的资金需求，为公司的可持续发展提供资金保障，与公司现有的财务状况相适应。

3、本次发行募集资金数额和投资项目与发行人现有技术水平相适应

公司始终坚持“病患为先，科学为本”的创新药自主研发理念，建立了从早期药物发现、非临床研究、临床研究到规模化生产的完整技术体系，其中在药物发现领域，形成了以结构生物学为基础的靶点研究和药物优化平台、药物筛选及细胞功能评价平台，使公司具备了持续的新分子发现能力；在药学研究领域，形成了以基因工程串联表达技术、高密度发酵技术、定点酶切技术为基础的重组蛋白制造技术平台、高表达 CHO 细胞构建及筛选平台、水针制剂处方设计及筛选技术、蛋白药物质量研究平台，使公司具备了先进的制造与质控水平；在临床研究方面，公司正着力建立和完善转化医学平台，以精准医疗的理念加快药物从基础研究到临床转化的速度，提高临床试验成功率。通过持续的自主创新，公司形成了丰富的技术储备。

截至 2019 年 12 月 31 日，公司拥有 69 项已授权专利，其中 20 项为境内专利，49 项为境外专利。

公司现已形成多层次的药物研发管线，研发管线覆盖内分泌、心血管和肿瘤领域。公司通过 20 余年的自主研发积累了相应的创新药研发经验，已成为国内具备创新生物药全过程研发能力和经验的医药公司，对创新药的研发流程、研发难点、监管审核等具有丰富经验，具备较强的自主研发能力。

整体来看，公司已拥有自主研发的技术创新平台，形成了丰富的技术储备，具备创新生物药全过程研发能力和经验，能够将科技成果转化为商业化产品，为本次募投项目的实施提供了技术支持。因此，本次募集资金数额和投资项目与公司现有技术水平相适应。

4、本次发行募集资金数额和投资项目与发行人现有管理能力相适应

公司组织架构清晰、完整，建立了完善且运行有效的控制制度。公司高级管理团队成员大多均具有生物制药领域丰富的工作经验，公司人员构成合理，本科及以上学历占员工总数的 52.22%。具有丰富行业工作经验和深厚行业知识

的高级管理团队为募集资金投资项目的顺利推进提供了战略保证，公司员工综合素质优良也有利于募集资金投资项目计划扎实落地。

因此，本次募集资金数额和投资项目与公司现有管理能力相适应。

综上，本次发行募集资金数额和投资项目与发行人现有生产经营规模、财务状况、技术水平和管理能力等相适应，发行人具备运用和管理大额资金的条件和能力，募集资金项目具有实施可行性及较好的市场前景。

子问题 25.3

招股说明书披露，发行人募投项目中的新药研发平台包含 BEM-041 贝那鲁肽与基础胰岛素复方制剂的中美 IND 申请及临床研究项目、BEM-012 新型 GLP-1 受体激动剂的 IND 申请项目。目前全球上市的 GLP-1RA 与胰岛素的复方制剂有两种，分别于 2015 年和 2017 年上市，且销售额增长率较快，发行人募投项目 BEM-041 拟于 T+4 期完成中国 III 期临床、美国 II 期临床，与已上市药品相比落后较多。BEM-012 项目拟研发长效 GLP-1 受体激动剂，而目前国内及全球市场已有多款长效 GLP-1 受体激动剂上市，发行人拟于 T+3 期完成非临床研究、递交 IND。

请发行人说明：（1）全球市场上已有两款已上市同类药品且销售额增长较快的情况下，BEM-041 项目进行美国 IND 申请及临床项目研究的意义；（2）结合慢性病用药更加注重产品的长期安全性及疗效，新药的推广需要更长的时间及更大的投入，BEM-041、BEM-012 项目在失去先发优势的前提下，如何获取糖尿病患者的认可，如何实现规模化销售。

【回复】

（一）全球市场上已有两款已上市同类药品且销售额增长较快的情况下，BEM-041 项目进行美国 IND 申请及临床项目研究的意义

公司长期以来坚持自主研发，在创新生物药领域积累了丰富的新药开发经验和大量的研究数据，现已建立丰富的产品研发管线。建立丰富的产品研发管线有利于公司形成多个核心产品协同发展的布局，增强产品整体竞争力，丰富公司产品组合，更好地服务于患者，提高公司的市场地位和盈利能力。

为实现更好的血糖控制，并减少胰岛素在体重和低血糖等方面的负面影响，公司开展 BEM-041，设计 GLP-1 复方制剂，期望为患者提供降低基础及餐后血糖更佳、控制血糖波动、风险更低、长期综合获益更多的治疗选择。

1、复方制剂的市场需求大

糖尿病患病人数多，患病率高，市场规模大。据国际糖尿病联合会（IDF）研究报告数据显示，2019 年全球约有 4.63 亿 20-79 岁成人患有糖尿病，粗患病率约为 9.3%，其中中国、印度和美国的 20-79 岁糖尿病患者人数最多。据 IDF 评估预测，如上述趋势继续保持，预计到 2030 年，全球 20-79 岁成人糖尿病患者将达到 5.78 亿，预计到 2045 年，糖尿病患者将达到 7.00 亿；糖尿病患病率也将于 2030 年和 2045 年分别增长至 10.2% 和 10.9%。

目前全球上市的 GLP-1RA 与胰岛素的复方制剂仅有两种，2015 年上市的 Xultophy（德谷胰岛素与利拉鲁肽的复方制剂，厂家诺和诺德）和 2017 年上市的 Soliqua（甘精胰岛素与利司那肽的复方制剂，厂家赛诺菲）。2019 年 Xultophy 的销售额为 22.1 亿丹麦克朗（按 2019 年 12 月 31 日汇率折算约为人民币 23.11 亿元），同比增长 36.93%；Soliqua 的销售额为 1.22 亿欧元（按 2019 年 12 月 31 日汇率折算约为人民币 9.53 亿元），同比增长 60.3%。国外已上市的两款 GLP-1 与基础胰岛素的复方制剂上市后销售额增长较快，反映了患者对 GLP-1 与基础胰岛素的复方制剂的需求程度。

2、GLP-1RA 与基础胰岛素在作用机制上的协同作用

从药物联用机理来说，GLP-1 类似物通过减缓胃排空、减少餐后胰高血糖素分泌和刺激糖依赖型胰岛素分泌来减少餐时血糖的波动。而基础胰岛素，具有空腹血糖控制平稳低血糖发生率的特点，空腹血糖控制良好。GLP-1 类似物负责餐后血糖控制，基础胰岛素承担空腹血糖控制。与联合用药相比，复方制剂可减少注射次数，提高患者的顺应性。贝那鲁肽与基础胰岛素复方制剂可以兼顾基础血糖与餐后血糖的控制，复方中的贝那鲁肽可以提高胰岛素敏感性、化解胰岛素带来的低血糖风险高以及体重增加的劣势，带来更多的综合获益。

3、贝那鲁肽与基础胰岛素复方制剂具有独有的产品优势

根据已上市的复方制剂临床效果研究可知，GLP-1 类似物仅需发挥其餐后血

糖控制的一个优势，结合基础胰岛素即可实现临床 1+1>2 的特点。贝那鲁肽作为全人源 GLP-1，对餐后血糖的控制效果显著，使用 3 个月后，餐后 2h 的血糖可以下降 5.44mmol/L，并且贝那鲁肽在减重和空腹血糖方面也有很强的优势。因此，预计贝那鲁肽联合基础胰岛素在空腹血糖、餐后血糖及体重管理方面均有良好的效果。

4、BEM-041 项目进行美国 IND 申请及临床项目研究的意义

公司进行美国 IND 申请及临床试验是基于公司已有的实验结果和机理研究，体现了公司对贝那鲁肽与基础胰岛素复方制剂的信心。美国糖尿病的市场巨大，2018 年直接医疗费用大约 2,370 亿美元，2019 年达到 2,946 亿美元。随着中国加入国际人用药品注册技术协调会（ICH）并成为 ICH 成员，国内的药品注册法规逐渐与国际接轨，公司将按照 ICH 系列指导原则开展新药研究，更具科学性和国际通用法规的符合性。在美国开展药物临床试验，是打开国际市场的第一步。

综上，GLP-1RA 与基础胰岛素复方制剂具有巨大的市场需求，GLP-1RA 与基础胰岛素在作用机制上具有协同作用，贝那鲁肽与基础胰岛素复方制剂相比于已上市药物具有突破性疗效，BEM-041 项目进行美国 IND 申请及临床项目有利于公司将核心技术转化为核心产品，开拓美国糖尿病市场。

（二）结合慢性病用药更加注重产品的长期安全性及疗效，新药的推广需要更长的时间及更大的投入，BEM-041、BEM-012 项目在失去先发优势的前提下，如何获取糖尿病患者的认可，如何实现规模化销售。

1、BEM-041 项目，贝那鲁肽与基础胰岛素复方制剂的长期安全性及疗效

（1）贝那鲁肽与基础胰岛素复方制剂的长期安全性

贝那鲁肽与人体天然性 GLP-1 氨基酸序列相同，与非人源 GLP-1 相比不易产生免疫反应，理论上产生抗体的可能性远小于已上市产品，具有安全性方面的优势。

贝那鲁肽在人体内清除较快、持续给药体内无蓄积，潜在长期安全性更好。长效 GLP-1 药物的临床前研究显示其可能导致啮齿类动物甲状腺 C 细胞肿瘤，因此 FDA 要求其在说明书中加入相关风险警示；而在谊生泰的长期动物实验中，未发现甲状腺 C 细胞肿瘤风险。

公司拟将上市多年的甘精胰岛素作为基础胰岛素，进行贝那鲁肽与基础胰岛素复方制剂研究。甘精胰岛素具有长期治疗的安全性与有效性，与 GLP-1 类似物合用时主要承担空腹血糖控制。

综上，贝那鲁肽与人体天然性 GLP-1 氨基酸序列相同，安全性高，同时贝那鲁肽与临床疗效良好的甘精胰岛素具有良好的协同效应，贝那鲁肽与基础胰岛素复方制剂预期具有长期安全性。

(2) 贝那鲁肽与基础胰岛素复方制剂的疗效

贝那鲁肽作为全人源 GLP-1，对餐后血糖的控制效果显著，使用 3 个月后，餐后 2h 的血糖可以下降 5.46mmol/L，并且贝那鲁肽在减重方面也有很强的优势。贝那鲁肽与基础胰岛素复方制剂可以兼顾基础血糖与餐后血糖的控制，复方中的贝那鲁肽可以提高胰岛素敏感性、化解胰岛素带来的低血糖风险高以及体重增加的劣势，带来更多的综合获益。

2、BEM-012 项目，新型 GLP-1 受体激动剂的长期安全性及疗效

为实现空腹血糖更便捷、更有效的控制，保持减重效果并进一步提高患者的依从性，公司开展 BEM-012 项目，研发新型 GLP-1 受体激动剂。

公司拟开发的新型 GLP-1 激动剂主要会针对 GLP-1 多肽结构本身进行改造，进行偏向性激动剂的开发。GLP-1 类药物通过结合 GLP-1 受体起效，GLP-1 受体发挥作用需要招募的下游信号分子分为两类：G 蛋白和 β -arrestin 蛋白，招募不同信号分子会引起不同的效应。公司结合结构生物学信息，合理设计多肽文库，筛选新型 GLP-1 多肽。该类多肽将能够选择性激活并招募 GLP-1 受体下游的某一类信号分子，在改善依从性的基础上，有望更好的降低空腹血糖，在减重和改善糖尿病合并并发症等方面也有望收到较好效果。另外，新型 GLP-1 的安全性预计将优于传统的非选择性 GLP-1 受体激动剂。

本项目设计的目标多肽分子不会被 DPP-4 酶降解，公司通过前期的设计和筛选，基于不同策略积累了药物长效化技术，可以实现对不同药用多肽或者蛋白的体内半衰期的延长。动物试验已证实降糖效果明显，动物 PK 实验结果也表明，血浆半衰期优于已上市一周一次给药的 GLP-1 药物。

3、如何获取糖尿病患者的认可，如何实现规模化销售

(1) 充分利用已有销售推广资源和渠道

随着公司商业化进程的不断推进，公司销售团队、销售渠道建设日益完善。公司销售方面的布局是未来新产品商业化的重要基础。具体情况详见本回复函 9.2 “(二) 结合问题 (1) 的相关回复，客观评估谊生泰的市场前景，说明谊生泰是否具备商业化基础和前景，并在招股说明书中进行重大事项提示” 的回复内容“(三) 公司市场拓展和销售不断布局”。

公司将充分利用已有的销售推广资源和渠道进行新产品的市场推广，根据产品特点和循证医学证据向专家和医生介绍公司产品的优势，帮助获得下游市场的认可，进而促进产品规模化销售。

(2) 考虑 License-out 形式拓展海外市场

授权合作是近年来制药领域非常流行的一种产品引入方式，产品引入方通过向产品授权方支付一定首付款，并约定后续的里程碑款项及未来的销售提成，从而获得在某些特定国家地区的研发、生产和销售的商业化权利。

公司产品具有独特的优势，未来公司将考虑授权海外医药企业在海外销售公司相关产品，向海外医药企业收取授予许可费，以此拓展海外市场。

问题 26. 关于其他

子问题 26.1

请发行人适当精简招股说明书（申报稿）第 176 页关于“境外专利”的披露内容；第 189 页关于“基于公司产品进行的学术研究成果”中非发行人员工发表的予以删除。

【回复】

(一) 请发行人适当精简招股说明书（申报稿）第 176 页关于“境外专利”的披露内容

发行人已就招股说明书“第六节 业务与技术”之“五、主要固定资产和无形资产情况”之“(二) 主要无形资产”之“3、专利”之“(2) 境外专利”中关于“境外专利”的披露内容进行精简。具体内容如下：

截至本问询函回复之日，公司在境外申请并获得授权专利 49 项，全部为发明专利，具体情况如下：

序号	专利权人	分类	专利名称	专利号	专利申请日	授权公告日	国家或地区
1	发行人	发明	Derivatives of exendin 促胰岛素分泌肽衍生物	AU2002257497B2	2002.05.08	2008.01.24	澳大利亚
				BRPI02096854B1	2002.05.08	2016.03.01	巴西
				EP2223938B1	2002.05.08	2013.07.10	英国
				EP2223938B1	2002.05.08	2013.07.10	德国
				EP2223938B1	2002.05.08	2013.07.10	法国
				EP2223938B1	2002.05.08	2013.07.10	意大利
				JP4287153B2	2002.05.08	2009.04.03	日本
				10-0902208B1	2003.11.06	2009.06.11	韩国
				CA2446848	2002.05.08	2013.09.10	加拿大
				CA2446394	2002.05.08	2016.08.16	加拿大
2	发行人	发明	A frog skin antibacterial peptide derivative 蛙皮抗菌肽衍生物	AU2002257498B2	2002.05.08	2008.02.07	澳大利亚
				BRPI02096846B1	2002.05.08	2016.08.30	巴西
				EP1386928B1	2002.05.08	2015.10.14	英国
				EP1386928B1	2002.05.08	2015.10.14	德国
				EP1386928B1	2002.05.08	2015.10.14	法国
				IN298683	2002.05.08	2018.07.10	印度
				JP4194941B2	2002.05.08	2008.10.03	日本
				10-0902209B1	2003.11.06	2009.06.11	韩国
				US7232800	2003.11.10	2007.06.19	美国
				CA2446848	2002.05.08	2013.09.10	加拿大
3	发行人	发明	A method of producing glucagon-like peptide 1 (GLP-1) 7-36 and an GLP-1 analogue 一种生产促胰岛素分泌肽 G LP-1 (7-36) 及 GLP- 1 类似物的方法	AU2002313869B2	2002.07.17	2008.07.17	澳大利亚
				BRPI02114356B1	2002.07.17	2014.12.23	巴西
				EP1408050B1	2002.07.17	2009.09.16	英国
				EP1408050B1	2002.07.17	2009.09.16	德国
				EP1408050B1	2002.07.17	2009.09.16	法国
				EP1408050B1	2002.07.17	2009.09.16	意大利
				EP1408050B1	2002.07.17	2009.09.16	西班牙
				EP1408050B1	2002.07.17	2009.09.16	丹麦
				EP1408050B1	2002.07.17	2009.09.16	瑞典
IN245177	2004.01.21	2011.01.06	印度				

序号	专利权人	分类	专利名称	专利号	专利申请日	授权公告日	国家或地区
				JP4504014B2	2002.07.17	2010.04.30	日本
				10-0959549B1	2002.07.17	2010.05.27	韩国
				US7544512B2	2004.01.20	2009.06.09	美国
				CA2454264	2002.07.17	2010.06.22	加拿大
4	发行人	发明	PEG modified exendin or exendin analog and compositions and use thereof 带有聚乙二醇基团的 Exendin 或其类似物及其制剂和用途	AU2007321649B2	2007.11.13	2013.04.26	澳大利亚
				BRPI07171838B1	2007.11.13	2019.05.21	巴西
				EP2081957B1	2007.11.13	2019.08.14	英国
				EP2081957B1	2007.11.13	2019.08.14	德国
				EP2081957B1	2007.11.13	2019.08.14	法国
				RU2498814C2	2007.11.13	2013.11.20	俄罗斯
				US9175060	2007.11.13	2015.11.03	美国
5	发行人	发明	Site-directed mono-substituted PEGylated Exendin analog and preparation method therefor 定点单取代聚乙二醇化 Exendin 类似物及其制备方法	CA2933795	2007.11.13	2019.01.08	加拿大
				AU2012237899B2	2012.03.05	2017.07.27	澳大利亚
				EP2692730B1	2012.03.05	2018.11.14	英国
				EP2692730B1	2012.03.05	2018.11.14	德国
				EP2692730B1	2012.03.05	2018.11.14	法国
				JP6297969B2	2012.03.05	2018.03.02	日本
				10-2005385B1	2012.03.05	2019.07.30	韩国
RU2625015G2	2012.03.05	2017.07.11	俄罗斯				

(二) 第 189 页关于“基于公司产品进行的学术研究成果”中非发行人员工发表的予以删除

发行人已将招股说明书“第六节 业务与技术”之“七、发行人主要产品的核心技术情况”之“(四) 核心技术科研实力和成果情况”之“3、基于公司产品进行的学术研究成果”中非发行人员工发表的学术研究成果予以删除。

子问题 26.2

说明谊生泰在研发过程中曾获得“国家‘十一五’重大新药创制专项”、“上海市战略性新兴产业重大项目”、“上海市生物医药产业转化项目”等重大专项计划的支持的具体含义，与被纳入重大专项计划是否有区别。

【回复】

谊生泰在研发过程中曾获得“国家‘十一五’重大新药创制专项”、“上海市战略性新兴产业重大项目”、“上海市生物医药产业转化项目”等重大专项计划的支持，与被纳入重大专项计划无区别。相关重大专项计划的具体情况如下：

重大专项计划	课题/项目名称	支持方式	项目进度	是否被纳入专项
国家“十一五”重大新药创制专项	治疗2型糖尿病创新药物重组人胰高血糖素类多肽-1(7-36)的临床研究	专项资金补助 335万元	已完成项目验收	是
上海市战略性新兴产业重大项目	重组人胰高血糖素类多肽-1(7-36)注射液研发及产业化	专项资金补助 4,000万元	已完成项目中期评估，尚未完成项目验收	是
上海市生物医药产业转化项目	谊生泰等药物中试及产业化基地新建工程项目一期	专项资金补助 670万元	已完成项目验收	是

2010年6月，“重大新药创制”科技重大专项实施管理办公室立项支持公司申报的“治疗2型糖尿病创新药物重组人胰高血糖素类多肽-1(7-36)的临床研究”项目（卫科药专项管办〔2010〕43号），中央财政经费资助为335万元，课题活动为新药临床研究。

2014年10月，公司与上海市发展改革委员会、上海市科学技术委员会签订了《上海市战略性新兴产业重大项目实施框架协议》，上海市发展改革委员会、上海市科学技术委员会为“重组人胰高血糖素类多肽-1(7-36)注射液研发及产业化”项目提供4,000万元的资金支持，其中2,900万元用于项目关键生产性设备的购置，1,100万元贷款贴息用于补贴项目贷款产生的利息。

2009年8月，公司被纳入2009年度第一批生物医药产业转化项目（市科委转化资金支持部分）。2009年9月，公司与上海市科学技术委员会签订“谊生泰等药物中试及产业化基地新建工程项目一期”科研计划项目课题合同，上海市科学技术委员会为项目提供670万元的资金支持。

此外，公司BEM-014的III期临床研究还被纳入“国家‘十三五’重大新药创制专项”和上海市2019年度“科技创新行动计划”产学研医合作领域项目。2019年12月，公司“治疗超重/肥胖创新药物贝那鲁肽的III期临床研究”项目获得国家重大新药创制科技重大专项立项，公司与国家卫生健康委医药科技发展研究中心签订了《国家科技重大专项（民口）课题任务合同书》，项目实施期

限为 2020 年 1 月至 2020 年 12 月。2019 年 10 月，公司与上海市科学技术委员会签订了《科研计划项目合同》，成立了“贝那鲁肽注射液治疗超重/肥胖适应症 III 期临床研究”项目，项目实施期限为 2019 年 11 月至 2022 年 10 月。

子问题 26.3

报告期各期末，公司存在部分员工未缴纳社会保险和住房公积金的情况。说明未缴纳的具体金额，实际控制人是否出具相关承诺。请中介机构核查员工社保、公积金现有的保障措施是否充分。

【回复】

一、发行人说明

报告期各期末，发行人存在部分员工未缴纳社会保险和住房公积金的情况。具体情况如下：

1、报告期各期末，发行人部分员工未缴纳社会保险情况

时间	员工人数	未缴纳社会保险人数	未缴纳原因	应缴未缴人数占员工总数比例	涉及金额（元）	占期末净资产比例
截止 2017 年末	421	39	应缴未缴（合计 1 人）：外国国籍 1 人； 其他：退休返聘 15 人；劳务兼职 2 人；新入职办理中 16 人；上海征地农民政府缴纳 3 人；在原单位缴纳 2 人；	0.24%	98,856	0.0283%
截止 2018 年末	454	53	应缴未缴（合计 3 人）：外国国籍 1 人；员工未配合提供资料 1 人（2018 年 6 月至 2018 年 12 月在职）；员工一直以个人名义缴纳社保准备上海买房无法变更参保单位 1 人（2018 年 5 月至 2019 年 1 月在职） 其他：退休返聘 20 人；劳务兼职 1 人；新入职办理中 23 人；上海征地农民政府缴纳 3 人；在原单位缴纳 2 人；原单位离职补偿多缴纳一定期限的社保 1 人（2019 年 1 月自公司离职）	0.66%	125,964	0.0792%
截止 2019 年末	540	52	应缴未缴（合计 2 人）：外国国籍 1 人；台湾居民 1 人； 其他：退休返聘 19 人；劳务兼职 2 人；新入职办理中 23 人；上海征地农民政府缴纳 3 人；在原单位缴纳 2 人；原单位离职补偿多缴纳一定期限的社保 1 人（2020 年 5 月开始在公司正常缴纳）	0.37%	178,177	0.1067%

2、报告期各期末，发行人部分员工未缴纳住房公积金情况

时间	员工人数	未缴纳住房公积金员工人数	未缴纳原因	应缴未缴人数占员工总数比例	涉及金额(元)	占期末净资产比例
截止 2017 年末	421	36	应缴未缴（合计 1 人）：外国国籍 1 人	0.24%	32,780	0.0094%
			其他：退休返聘 15 人；劳务兼职 2 人；新入职办理中 16 人；在原单位缴纳 2 人			
截止 2018 年末	454	52	应缴未缴（合计 5 人）：外国国籍 1 人；员工未配合提供资料 1 人（2018 年 6 月至 2018 年 12 月在职）；员工一直以个人名义缴纳社保准备上海买房无法变更参保单位 1 人；外地农业户口自愿放弃缴纳 2 人；	1.10%	54,720	0.0344%
			其他：退休返聘 20 人；劳务兼职 1 人；新入职办理中 23 人；在原单位缴纳 2 人；员工原单位离职补偿多缴纳一定期限的社保 1 人（2019 年 1 月自公司离职）			
截止 2019 年末	540	51	应缴未缴（合计 4 人）：外国国籍 1 人；台湾居民 1 人；外地农业户口自愿放弃缴纳 2 人	0.74%	77,939	0.0467%
			其他：退休返聘 19 人；劳务兼职 2 人；新入职办理中 23 人；在原单位缴纳 2 人；员工原单位离职补偿，多缴纳一定期限的社保 1 人（2020 年 5 月开始在公司正常缴纳）			

报告期各期末，发行人因客观原因存在部分员工未缴纳社会保险、住房公积金的情形，但应缴未缴员工人数占员工总数比例很小，涉及金额占公司净资产比例很小，不影响公司正常生产经营。

发行人实际控制人已经出具《上海仁会生物制药股份有限公司实际控制人关于社会保险、住房公积金缴纳的承诺函》，承诺：“一、如果发生发行人（含其子公司，下同）员工向其追索社会保险费和住房公积金，或者因此引起诉讼、仲裁，或者发行人因此受到有关主管部门的行政处罚的，本人将承担全部赔偿责任。二、如果有关主管部门要求发行人对以前年度员工的社会保险费、住房公积金进行补缴，本人将按主管部门核定的金额无偿代发行人补缴。三、如果因未按照规定缴纳社会保险费和住房公积金而给发行人带来任何其他费用支出和经济损失，本人将无偿代发行人承担。四、本承诺函经本人签署后即具有法律效力。本人将严格履行本承诺函中的各项承诺。本人自愿接受监管机构、社会公众的监督，若违反上述承诺，本人将依法承担相应责任”。

二、中介机构核查

1、核查程序

就发行人报告期内部分员工未缴纳社会保险和住房公积金的情况，保荐机

构、发行人律师、申报会计师依法对发行人下列事项及文件、资料进行了核查：

- (1) 报告期各期末员工花名册；
- (2) 报告期各期末未缴社会保险、住房公积金员工明细；
- (3) 报告期内缴纳社会保险、住房公积金明细；
- (4) 员工劳动合同；
- (5) 员工劳务聘用协议；
- (6) 员工身份证件（身份证、外国国籍员工护照、台湾居民员工护照）；
- (7) 社会保险合规证明；
- (8) 住房公积金合规证明；
- (9) 员工手册；
- (10) 因客观原因或自愿放弃缴纳社会保险、住房公积金的证明/说明；
- (11) 发行人劳动仲裁、诉讼情况查询；
- (12) 发行人实际控制人出具的承诺函；
- (13) 社会保险、住房公积金主管部门出具的证明；
- (14) 《审计报告》。

2、核查结论

报告期各期末，发行人因客观原因存在部分员工未缴纳社会保险、住房公积金的情形，但应缴未缴员工人数占员工总数比例很小，涉及金额占公司净资产比例很小，不影响公司正常生产经营。

发行人已经制定了《上海仁会生物制药股份有限公司员工手册》，其中第八条“福利待遇”8.1款“社会保险及公积金”中明确规定，“公司根据国家及上海市有关规定为符合缴纳条件的员工支付社会保险金（包括但不限于养老保险金、医疗保险金、失业保险金、工伤保险金、生育保险金等）和住房公积金”。

2019年10月及2020年3月，上海市社会保险事业管理中心浦东分中心出具证明，证明发行人在报告期内依法按时缴纳各项社会保险，不存在欠缴社会保

险费用的违规情形，不存在因违反相关规范性文件而受到行政处罚的情形。2020年3月，上海市住房公积金管理中心出具证明，证明发行人在1999年3月建立住房公积金账户，目前账户处于正常缴存状态，不存在行政处罚记录。

根据发行人出具的声明、《审计报告》，并经中介机构查询上海市公共信用信息服务中心，发行人在报告期内不存在因违反劳动用工管理相关法律、法规及其他规范性文件而被行政处罚的记录。

经中介机构查询裁判文书网、中国执行信息公开网、上海公共信用信息服务中心，发行人目前不存在社会保险以及住房公积金方面的劳动争议仲裁、诉讼和行政处罚。

发行人实际控制人已经出具《上海仁会生物制药股份有限公司实际控制人关于社会保险、住房公积金缴纳的承诺函》，承诺：“一、如果发生发行人（含其子公司，下同）员工向其追索社会保险费和住房公积金，或者因此引起诉讼、仲裁，或者发行人因此受到有关主管部门的行政处罚的，本人将承担全部赔偿责任。二、如果有关主管部门要求发行人对以前年度员工的社会保险费、住房公积金进行补缴，本人将按主管部门核定的金额无偿代发行人补缴。三、如果因未按照规定缴纳社会保险费和住房公积金而给发行人带来任何其他费用支出和经济损失，本人将无偿代发行人承担。四、本承诺函经本人签署后即具有法律效力。本人将严格履行本承诺函中的各项承诺。本人自愿接受监管机构、社会公众的监督，若违反上述承诺，本人将依法承担相应责任”。上述承诺系其本人根据真实意思表示做出，真实有效。

综上，中介机构认为，发行人的员工社会保险、住房公积金保障措施充分。

子问题 26.4

请保荐机构、发行人律师核查说明发行人高管、员工等拟参与战略配售的相关内容及其具体决策程序，并就相关事项是否符合相关法律法规、业务规则、公司章程的规定发表明确意见。

【回复】

一、中介机构意见

1、核查程序

就发行人高管、员工等拟参与战略配售事项，保荐机构、发行人律师依法对发行人下列事项及文件、资料进行了核查：

- (1) 发行人第二届董事会第二十八次会议文件；
- (2) 发行人就战略配售事项出具的说明；
- (3) 对发行人实际控制人就战略配售事项的访谈；
- (4) 《招股说明书（申报稿）》
- (5) 公司章程

2、核查结论

《上海证券交易所科创板股票发行与承销业务指引》第十二条规定，“发行人的高级管理人员与核心员工设立专项资产管理计划参与本次发行战略配售的，应当在招股意向书和初步询价公告中披露专项资产管理计划的具体名称、设立时间、募集资金规模、管理人、实际支配主体以及参与人姓名、职务与比例等”。

2019年12月31日，发行人召开第二届董事会第二十八次会议，审议通过《关于同意高级管理人员参与公司首次公开发行股票并在科创板上市战略配售的议案》。鉴于公司拟首次公开发行股票并在科创板上市，根据《上海证券交易所科创板股票发行与承销实施办法》的相关规定，公司同意高级管理人员参与公司首次公开发行股票并在科创板上市战略配售。高级管理人员后续拟设立专项资产管理计划参与本次发行战略配售，获配的股票数量不超过首次公开发行股票数量的10%，且承诺参与本次配售获得的股票持有期限不少于12个月。高级管理人员参与战略配售相关具体事宜，由公司董事会根据法律法规以及证监会、交易所监管规定具体办理。发行人已经在首次申报的《招股说明书（申报稿）》中披露“公司高级管理人员后续拟设立专项资产管理计划参与本次发行战略配售，获配的股票数量不超过本次发行股票数量的10%”。

截至目前，发行人高级管理人员以及核心员工参与战略的人员范围、参与

比例等事项正在确定中。根据对发行人及其负责人的访谈，其承诺上述具体事项正在积极确定中，拟在确定后及时召开董事会、监事会进行审议，并按照《上海证券交易所科创板股票发行与承销实施办法》以及《上海证券交易所科创板股票发行与承销业务指引》的要求将战略配售相关具体信息及时披露在招股说明书等文件中。

综上，保荐机构、发行人律师认为，截至目前，发行人高级管理人员、核心员工参与战略配售的相关内容及相关决策程序满足《上海证券交易所科创板股票发行与承销实施办法》的规定。发行人承诺后续参与对象的姓名、职务、参与比例等确定后，将召开董事会、监事会进行审议，并及时将战略配售相关具体信息及时披露在招股说明书等文件中。

子问题 26.5

招股说明书多处引用相关论文、试验数据，请发行人说明相关试验是否客观、权威、真实，相关数据是否引用全面、客观；引用的外文文献请提供中文版本。

【回复】

（一）请发行人说明相关试验是否客观、权威、真实，相关数据是否引用全面、客观

招股说明书中引用的试验主要包括公司产品的非临床试验/临床试验和其他已发表文章中涉及的非临床试验/临床试验。

针对招股说明书及本反馈回复意见中涉及的主要试验，发行人均已标注出出处。其中，涉及发表文章的，发行人均已标注出参考文献出处。相关文献均系公开发表，因此，具有客观性、权威性和真实性。发行人核心产品谊生泰已通过 I-III 期临床试验，相关试验已经国家药品评审中心评审。其他临床/非临床试验，发行人也已经根据学术规范客观地进行了披露。

综上所述，发行人已按照学术规范要求客观地披露了相关试验、论文的有关情况，相关资料客观、权威、真实，符合《公开发行证券的公司信息披露内容与格式准则第 41 号——科创板公司招股说明书》等相关法规的披露要求。

（二）引用的外文文献请提供中文版本

发行人相关外文文献的中文版本已作为附件形式提供。

子问题 26.6

请发行人说明 2019 年新型冠状病毒（COVID-19）疫情的爆发是否对发行人日常经营及财务数据产生影响，如是，请补充披露。

【回复】

一、发行人披露

发行人已在招股说明书“第四节 风险因素”之“二、经营风险”之“（十一）新冠疫情的风险”补充披露如下：

（十一）新冠疫情的风险

因 2020 年 1 月爆发新型冠状病毒肺炎疫情，公司的市场推广活动、学术营销计划和终端客户维护工作难以展开；糖尿病患者正常的诊疗安排受到影响，就医频次有所下降；发行人相关产品的临床研究在受试者筛选入组、随访以及后期数据整理核查等方面受到不同程度的影响；生产车间复工时间推迟，部分员工因管控要求无法按时到岗或无法外地出差。上述情况对公司采购、生产、销售和研发等经营活动均产生了一定影响。目前疫情流行高峰已经过去，公司也已经全面复工，生产经营已基本恢复正常。

目前，疫情短期影响了发行人 2020 年第一季度经营业绩，且由于国外疫情环境未能改善，相关影响的持续性尚不能预测。长期来看，疫情的影响是暂时性、阶段性的。发行人已经采取必要的解决措施，未来能够恢复正常状态，疫情对经营的影响整体可控。但若未来疫情再次爆发，则可能对整体经济环境和发行人经营产生不利影响，敬请投资者注意。

二、发行人说明

自 2020 年 1 月国内新型冠状病毒疫情爆发以来，公司按照中央及地方各级政府出台的政策要求，积极做好疫情防控各项工作，努力减少疫情带来的负面影响。

截至本回复出具日，公司无员工被确诊为新型冠状病毒肺炎。公司未陷入经营困难，疫情对于公司生产经营的影响总体可控。

作为一家生物创新药研发企业，疫情对公司日常经营及财务数据的具体影响如下：

1、研发方面

发行人相关产品的临床研究在受试者筛选入组、随访以及后期数据整理核查等方面受到不同程度的影响，目前，BEM-014 超重/肥胖适应症产品 III 期临床和贝那鲁肽注射液 IV 期临床试验均已逐步恢复启动和入组，初步预计临床研究项目进度可能将推迟 1-2 个月。此外，由于美国疫情爆发且未能控制，发行人 BEM-014 项目在美国的减重适应症临床试验也可能受到影响。

2、生产方面

公司按照上海市疫情防控要求提交了复工申请，并获得批准于 2020 年 2 月中旬复工，部分外地员工返回后尚需一定的自行隔离时间后陆续返回工作岗位，截至本问询回复出具日已全面复工。公司按照上海市疫情防控要求，严格实施生产及办公场所全面消毒、健康监测、要求员工佩戴口罩、错时用餐等措施。目前员工身体状态均良好，因此，疫情对公司一季度的生产活动有一定影响，但影响有限。

3、销售方面

疫情干扰了糖尿病患者正常的诊疗安排，糖尿病患者为减少感染新型冠状病毒肺炎的风险而减少就医频次，使得公司产品市场的需求受到暂时性的抑制；同时，疫情限制了人员的流动，使得公司市场推广活动、学术营销计划和终端客户维护工作难以展开。公司一季度的销售收入有所下降，进而对公司的净利润产生不利影响。

4、采购方面

公司供应商主要集中在长三角地区，公司已与主要原材料供应商保持沟通，可按公司复工及生产计划从绝大部分供应商处正常采购。同时，公司原材料有一定库存，可供疫情期间正常生产所需。

5、财务数据

综合考虑疫情影响，公司预计 2020 年第一季度营业收入和净利润较上年同期将有所下滑。

综上所述，根据发行人目前的复工情况、在手订单以及生产经营情况，虽然疫情短期影响发行人 2020 年第一季度经营业绩，但相关影响不构成重大影响，仅为暂时性的影响，公司产品的市场需求和长期前景不会发生改变。发行人已经采取必要的解决措施，未来能够恢复正常状态，疫情对经营的影响整体可控。

对本回复材料中的发行人回复（包括补充披露和说明的事项），保荐机构均已进行核查，确认并保证其真实、准确、完整。

（本页无正文，为上海仁会生物制药股份有限公司关于《上海仁会生物制药股份有限公司首次公开发行股票并在科创板上市申请文件审核问询函的回复报告》之盖章页）



上海仁会生物制药股份有限公司

2020年4月27日

发行人董事长声明

本人已认真阅读上海仁会生物制药股份有限公司本次审核问询函回复的全部内容，回复内容真实、准确、完整，不存在虚假记载、误导性陈述或重大遗漏，并承担相应法律责任。

董事长签字：



桑会庆




上海仁会生物制药股份有限公司

2020年4月27日

(本页无正文,为国泰君安证券股份有限公司关于《上海仁会生物制药股份有限公司首次公开发行股票并在科创板上市申请文件审核问询函的回复报告》之签章页)

保荐代表人:



李 懿



李 悦



国泰君安证券股份有限公司

2020年4月27日

保荐人（主承销商）董事长声明

本人已认真阅读上海仁会生物制药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、本公司的内核和风控控制流程，确认本公司按照勤勉尽责原则履行核查程序，审核问询函回复报告不存在虚假记载、误导性陈述或者重大遗漏，并对上述文件的真实性、准确性、完整性、及时性承担相应法律责任。

保荐人（主承销商）董事长：



贺青

