

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 第二轮审核问询函的回复报告

保荐人（主承销商）



（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 5 月 18 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第二轮审核问询函》（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”、“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

问题 1.关于前次问询问题	3
问题 2.关于餐后血糖高细分市场	40
问题 3.关于 BEM-014.....	51
问题 4.关于慢性病药物	57
问题 5.关于医保.....	63
问题 6.关于市场空间大	72
问题 7.关于研发费用资本化.....	84
问题 8.关于实际控制人资金依赖及流动性风险	94
问题 9.关于白求恩基金会与广州锐讯	102
问题 10.关于证券投资.....	111
问题 11.关于股份支付.....	123
问题 12.关于谊生泰的终端销售	131
问题 13.关于销售费用.....	143
问题 14.关于募投项目.....	157
问题 15.关于未来可实现盈利情况	164
问题 16.关于重大事项事项提示和风险因素.....	170
问题 17.关于其他问题.....	179

问题 1. 关于前次问询问题

子问题 1.1

首轮问询问题 7.1 要求发行人：披露“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”。

首轮问询回复认为，“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”；同时认为，“GLP-1 受体激动剂‘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”。发行人将贝那鲁肽定义为“速效”。

请发行人明确说明：（1）并非简单缩短了药物的作用时间的具体含义。针对糖尿病的治疗，贝那鲁肽相对其他“短效”或“长效”药物，是否作用时间更短，导致需要多次注射，相对注射频率较少的其他药物，是否会影响患者的依从性，是否会影响患者的用药选择；（2）请按照官方指南的定义对贝那鲁肽进行分类，修改“速效”等不符合官方指南定义的表述。

【回复】

（一）并非简单缩短了药物的作用时间的具体含义。针对糖尿病的治疗，贝那鲁肽相对其他“短效”或“长效”药物，是否作用时间更短，导致需要多次注射，相对注射频率较少的其他药物，是否会影响患者的依从性，是否会影响患者的用药选择；

1、“并非简单缩短了药物的作用时间”的具体含义

一般来说，药物的作用时间是指药物从进入人体开始体内持续发挥作用的时间；药物作用时间不仅与药物的有效血药浓度维持时间有关，也与给药方式、药物活性代谢产物及药物作用机制等因素相关。药物的半衰期为药代动力学中衡量药物在体内清除时间的重要指标，具体指血液中药物浓度或者是体内药物量减低到二分之一所花费的时间。一般认为经过 5-6 个半衰期，药物在血液中可基本清除（< 5%）。药物半衰期与作用时间具有相关性，但因各种药物的代谢特性、作用机制等不同，药物作用时间受半衰期影响的程度不一。

贝那鲁肽属于全人源 GLP-1 类药物，其代谢情况与健康人自身 GLP-1 一致。从作用机制看，贝那鲁肽通过与 GLP-1 受体结合后激活下游信号通路而发挥药效作用，其作用产生不依赖于与 GLP-1 受体的持续结合，因此即使贝那鲁肽的半衰期较短，在人体内代谢清除速度快，也不影响下游信号持续发挥药效，其半衰期与作用时间长短不完全相等。在降糖方面，全人源 GLP-1 主要通过将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；此外，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”及一轮反馈回复报告“三、关于发行人业务问题”之“7.关于糖尿病和贝那鲁肽（谊生泰）”题中已披露的多项研究表明，全人源 GLP-1 快速降解后形成的不同阶段的下游片段，还分别带来了减重、心血管保护、改善代谢等多重药物作用获益，更加证明全人源 GLP-1 本身的半衰期与其作用时间不完全相关，反映出贝那鲁肽的全人源属性更加符合人自身分泌 GLP-1 的生理作用特点。

综上所述，贝那鲁肽可通过弥补糖尿病、肥胖患者群自身的 GLP-1 作用机制缺失来达到治疗疾病的目的，契合餐后高血糖患者降低餐后血糖的治疗需求。

2、针对糖尿病的治疗，贝那鲁肽相对其他“短效”或“长效”药物，是否作用时间更短，导致需要多次注射，相对注射频率较少的其他药物，是否会影响患者的依从性，是否会影响患者的用药选择

健康人生理 GLP-1 的分泌规律为集中在进餐时，主要降糖贡献在于餐后血糖的控制。贝那鲁肽随餐给药的方式尽可能模拟这一分泌规律，临床研究表明，贝那鲁肽可有效降低 2 型糖尿病患者餐后 2 小时的血糖。因此，相比其他“短效”或“长效” GLP-1 药物，贝那鲁肽的作用时间更短，它的快速起效，快速清除的作用特点更适宜三餐后血糖的控制。

目前临床上治疗餐后血糖高的药物绝大部分需随餐给药，包括口服和注射给药。在 GLP-1 类药物中，谊生泰的作用时间恰好能更好的符合 2 型糖尿病患者需要降低餐后血糖的治疗需求，可以更有效的管控三餐血糖。

患者的用药选择受多种因素影响，在药物疗效及安全性这两个最重要因素

的基本特性完全相同，且适用的临床场景相同的情况下，药物注射频率更高会部分影响患者依从性，在一定程度上会影响患者的用药选择。

出于谨慎考虑，发行人在招股说明书“第四节 风险因素”之“二、经营风险”之“（七）患者依从性风险”中补充披露如下：

（七）患者依从性风险

谊生泰的给药方式为每日三次，餐前 5 分钟皮下注射。谊生泰的用药频率较高，且需要注射治疗。患者的用药选择受多种因素影响。在药物疗效及安全性等影响因素相同、适用的临床场景相同的情况下，用药频率更高、需要注射治疗的因素会对患者的用药依从性产生一定影响。

（二）请按照官方指南的定义对贝那鲁肽进行分类，修改“速效”等不符合官方指南定义的表述

经查阅，中国现行糖尿病官方指南为 2017 年修订，其中无长效、短效、速效 GLP-1 类药物的具体分类，也无关于长短效分类的具体定义和划分标准，发行人无法根据官方指南定义对贝那鲁肽进行分类，这可能由于该类药物在中国上市的时间尚短，临床实践经验尚不充分所致。回顾 GLP-1 的发展历史，由于其在治疗病症以及作用时间等方面与胰岛素较为类似，随着 GLP-1 药物类别的逐渐丰富，生产厂家为了形成产品的区隔定位，根据产品特点和推广需求，参照胰岛素等已上市产品的分类依据对自家产品进行了“短效”、“长效”等的划分，最初的分类由此形成。

同时，参考胰岛素类药物的上市和指南对胰岛素药品的分类逐步细化的发展进程，可以明确显现出一条清晰的脉络，即从新品类药物上市起，药企阐明其产品特点并在临床实践中应用，最终被指南分类所接受这一发展过程。以速效胰岛素为例，1997 年美国礼来公司上市了全球第一个速效胰岛素——赖脯胰岛素，丹麦诺和诺德公司 1999 年在欧洲、2000 年在美国上市了第二个速效胰岛素——门冬胰岛素。在 2000 年冬季修订的糖尿病医学诊疗标准中并未有速效胰岛素的描述，2005 年的指南中则已明确提到速效胰岛素（rapid-acting insulin），并将其与常规人胰岛素进行对比。目前，中国、美国和欧洲指南中对胰岛素类药物皆使用了“长效”、“中效”、“预混”、“短效”、“速效”的描述。

发行人将贝那鲁肽分类为速效具有合理性，符合行业通行的划分标准和未来指南发展方向。具体理由如下：1) 贝那鲁肽的半衰期及作用时间比短效 GLP-1 类药物更短，且具有明显差异，符合指南以作用特点划分速效、短效、长效胰岛素的判断标准，认定为速效分类具有理论支持。2) 在临床实践中贝那鲁肽充分体现出了相较其他 GLP-1 药物快速起效，快速清除的作用特点。3) 贝那鲁肽每日餐前使用，与速效胰岛素同样具有快速降低餐后血糖的特点，使用频率及方法一致，借鉴胰岛素的分类体系具有合理性。

综上所述，列入指南中的创新药物分类一般会经历由更加了解药物特性的药品开发者结合产品特点对其进行分类，并在临床实践中经过验证最终纳入指南的过程，贝那鲁肽的速效定位也遵循这一规律。

基于谨慎性原则，发行人已在招股说明书“第四节 风险因素”之“二、经营风险”之“（十四）产品分类风险”披露以下内容：

（十四）产品分类风险

《中国 2 型糖尿病防治指南（2017 版）》“常用降糖药（不包括胰岛素）”中按照作用时间和半衰期列示各类 GLP-1 类药物。目前，糖尿病指南中无“速效”分类，发行人根据指南作用时间及半衰期列示方法，结合谊生泰产品特点，将谊生泰分类为“速效”GLP-1 类药物。这一分类系发行人自主划分，未来官方指南是否采纳该种分类方法存在一定不确定性。

子问题 1.2

首轮问询问题 7.2, 要求发行人披露，“贝那鲁肽适应症的患者人数和在 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”。

首轮问询回复认为“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”；同时根据回复，二甲双胍为 2 型糖尿病患者的基础治疗药物，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，若单药治疗血糖仍未达标，则可进行二联、三联或其他治疗。二甲双胍到治疗第 3 到 5 年的时候，糖尿病患者的平均血糖已难以达标。

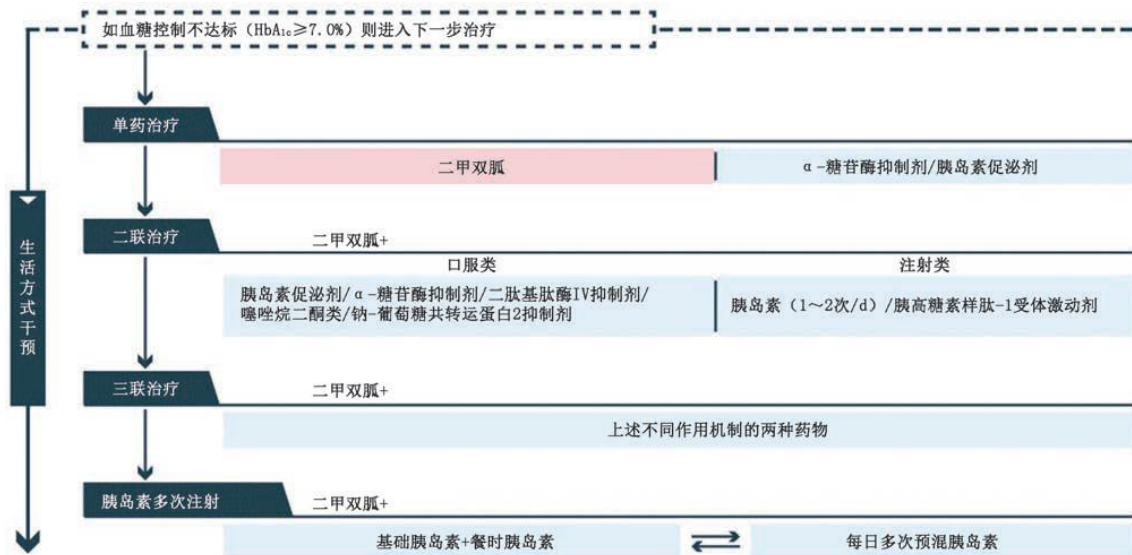
如三联治疗控制血糖仍不达标，则应将治疗方案调整为多次胰岛素治疗。

请发行人说明：（1）除存在禁忌证或无法耐受的糖尿病患者外，其他患者在初始治疗时除使用二甲双胍治疗外，是否需同时使用其他药物治疗，或是在单独使用二甲双胍治疗的约第 3 到 5 年后（血糖难以达标时）才需配合其他药物进行二联、三联治疗，贝那鲁肽针对的是否为使用二甲双胍血糖难以达标（治疗 3 到 5 年后）的患者这一细分市场；（2）如三联治疗控制血糖仍不达标，治疗方案是否调整为单独使用胰岛素，或仍需胰岛素与其他药物（如 GLP-1）配合使用。若该治疗阶段的患者仅需单独使用胰岛素，则该部分人群是否属于贝那鲁肽所适用的细分市场；（3）结合对上述问题的回答，说明在计算贝那鲁肽的细分市场规模时，是否需扣除处于单独使用二甲双胍和胰岛素阶段的患者，并重新回答“贝那鲁肽适应症的患者人数和在 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”的问题；（4）根据对上述问题的回答，修改关于对糖尿病市场规模的相关表述，使投资者能清晰地了解贝那鲁肽所针对的细分市场的市场空间。

【回复】

（一）除存在禁忌证或无法耐受的糖尿病患者外，其他患者在初始治疗时除使用二甲双胍治疗外，是否需同时使用其他药物治疗，或是在单独使用二甲双胍治疗的约第 3 到 5 年后（血糖难以达标时）才需配合其他药物进行二联、三联治疗，贝那鲁肽针对的是否为使用二甲双胍血糖难以达标（治疗 3 到 5 年后）的患者这一细分市场

根据《中国 2 型糖尿病防治指南（2017 版）》推荐和临床经验，2 型糖尿病患者开始药物治疗后，初始治疗通常为二甲双胍单药治疗，不加用其他降糖药物。若无禁忌证，二甲双胍应一直保留在糖尿病的治疗方案中。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，加用其他降糖药物。二甲双胍单药治疗原发失效（开始使用 6 个月内）的患者约占 23%，后续年平均失效率为 17%。因此，二甲双胍单药治疗是大多数糖尿病患者的必经治疗阶段，同时也是过渡治疗阶段。



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”。通常情况下，谊生泰不针对处于仅单药治疗即可血糖达标这一阶段的患者，而主要针对的是使用二甲双胍血糖难以达标的患者这一细分市场。

（二）如三联治疗控制血糖仍不达标，治疗方案是否调整为单独使用胰岛素，或仍需胰岛素与其他药物（如 GLP-1）配合使用。若该治疗阶段的患者仅需单独使用胰岛素，则该部分人群是否属于贝那鲁肽所适用的细分市场

2 型糖尿病是一种进展性疾病。随着病程的进展，二甲双胍单药治疗通常会逐渐失效，需要在二甲双胍基础上加用其他降糖药物进行联合治疗。

由于 GLP-1 类药物能够有效降低血糖且无低血糖风险，并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。《中国 2 型糖尿病防治指南（2017 版）》将其列入二联和三联治疗选择之一，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。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。

根据《中国 2 型糖尿病防治指南（2017 版）》，如三联治疗控制血糖仍不

达标，既往通常需将治疗方案调整为多次胰岛素治疗，包括基础胰岛素加餐时胰岛素或每日多次预混胰岛素。但近十年来，GLP-1 类药物（尤其是短效 GLP-1）与基础胰岛素联用方案逐渐成为三联治疗失效后的理想治疗手段：基础胰岛素和短效 GLP-1 分别作用于空腹和餐后血糖，具有互补和协同的降糖作用，同时 GLP-1 可以减少胰岛素带来的低血糖、体重增加等副作用。这一治疗方案的优势和价值已在国际糖尿病指南和临床实践中得到确认和推荐：美国 ADA 糖尿病指南自 2015 版开始，已明确推荐 GLP-1 类药物+基础胰岛素联合治疗作为三联治疗失效后的治疗方案之一。而 ADA 糖尿病指南 2020 版进一步明确指出“（联合注射治疗）包括基础胰岛素与 GLP-1 联用或胰岛素多次注射。与多次胰岛素治疗相比，基础胰岛素和 GLP-1 联用具有有效的降糖作用，更少的体重增加和低血糖。”

随着病程进展，存在一部分晚期胰岛功能极差的患者，这一部分患者通常不适用 GLP-1 类药物。由于 GLP-1 类药物的靶点在于激动 GLP-1 受体，进而促进 β 细胞分泌胰岛素。若胰岛功能彻底丧失，则 GLP-1 类药物无法发挥作用。这一部分患者通常只能通过餐时胰岛素+基础胰岛素每天 4 次注射治疗。这部分只能使用胰岛素多次注射治疗的人群仅为 2 型糖尿病晚期胰岛功能极差的患者，占 2 型糖尿病患者群体的比例较小。根据 2013 年中华医学会糖尿病学分会开展的全国 2 型糖尿病患者人胰岛素治疗状况调查显示，在使用人胰岛素治疗的 2 型糖尿病患者中，采用餐时胰岛素+基础胰岛素方案的患者占总样本（即已使用胰岛素治疗患者的总数）的 7.37%。根据 IQVIA 的统计，全球使用胰岛素的患者的分布比例为 26%，若中国患者用药分布特征相同，则以此推算采用餐时胰岛素+基础胰岛素方案的患者占全部患者的 1.92%（26%*7.37%）。

综上，晚期胰岛功能极差的患者不适用包括谊生泰在内的 GLP-1 类药物。但静态地看，上述人群比例整体很小，扣除上述人群后，处于二联、三联和可使用 GLP-1 与基础胰岛素联用阶段的人群依然数量众多；动态地看，几乎所有 2 型糖尿病患者均会经历二甲双胍失效、需联用药物的阶段，成为谊生泰的适用人群。

（三）结合对上述问题的回答，说明在计算贝那鲁肽的细分市场规 模时，是否需扣除处于单独使用二甲双胍和胰岛素阶段的患者，并重新回答“贝那鲁

肽适应症患者人数和在 2 型糖尿病整体市场中的比例，并单独披露这一细分市场“规模的规模”的问题

在计算贝那鲁肽细分市场规模时，应当扣除药物治疗起始阶段单独使用二甲双胍的市场和只能使用胰岛素进行治疗的患者。

发行人检索公开资料未能找到二甲双胍单药治疗的患者占 2 型糖尿病整体人群的比例。2013 年中华医学会糖尿病学分会开展的调查显示，在使用人胰岛素治疗的 2 型糖尿病患者中，采用餐时胰岛素+基础胰岛素方案的患者占总样本的 7.37%。根据 IQVIA 的统计，全球使用胰岛素的患者的分布比例为 26%，若中国患者用药分布特征相同，则以此推算采用餐时胰岛素+基础胰岛素方案的患者占全部患者的 1.92%（26%*7.37%）。

就首轮问题 7.2 之第（2）问，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、谊生泰主要针对的市场、糖尿病治疗药物”中进一步补充披露如下：

2) 谊生泰主要针对的市场

2 型糖尿病是一种进展性疾病。随着病程的进展，二甲双胍单药治疗通常会逐渐失效，需要在二甲双胍基础上加用其他降糖药物进行联合治疗。

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。

根据《中国 2 型糖尿病防治指南（2017 版）》，如三联治疗控制血糖仍不达标，既往通常需将治疗方案调整为多次胰岛素治疗，包括基础胰岛素加餐时

胰岛素或每日多次预混胰岛素。但近十年来，GLP-1 类药物（尤其是短效 GLP-1）与基础胰岛素联用方案逐渐成为三联治疗失效后的理想治疗手段：基础胰岛素和短效 GLP-1 分别作用于空腹和餐后血糖，具有互补和协同的降糖作用，同时 GLP-1 可以减少胰岛素带来的低血糖、体重增加等副作用。这一治疗方案的优势和价值已在国际糖尿病指南和临床实践中得到确认和推荐：美国 ADA 糖尿病指南自 2015 版开始，已明确推荐 GLP-1 类药物+基础胰岛素联合治疗作为三联治疗失效后的治疗方案之一。而 ADA 糖尿病指南 2020 版进一步明确指出“（联合注射治疗）包括基础胰岛素与 GLP-1 联用或胰岛素多次注射。与多次胰岛素治疗相比，基础胰岛素和 GLP-1 联用具有有效的降糖作用，更少的体重增加和低血糖。”

通常情况下，谊生泰不针对处于仅二甲双胍单药治疗即可血糖达标这一阶段的患者，而主要针对的是使用二甲双胍血糖难以达标的患者这一细分市场；而晚期胰岛功能极差的患者也不适用包括谊生泰在内的 GLP-1 类药物。但静态地看，上述人群比例整体很小，扣除上述人群后，处于二联、三联和可使用 GLP-1 与基础胰岛素联用阶段的人群依然数量众多；动态地看，几乎所有 2 型糖尿病患者均会经历二甲双胍失效、需联用药物的阶段，成为谊生泰的适用人群。

（四）根据对上述问题的回答，修改关于对糖尿病市场规模的相关表述，使投资者能清晰地了解贝那鲁肽所针对的细分市场的市场空间。

糖尿病市场规模及谊生泰所针对细分市场的市场空间的分析详见第（三）问的分析及招股说明书中的补充披露。

子问题 1.3

首轮问询问题 7.4 要求发行人披露，“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”。

公开信息显示，2019 年 5 月，豪森药业的聚乙二醇洛塞那肽注射液（孚来美）上市；2018 年 5 月，三生制药的注射用艾塞那肽微球（百达扬）上市。

请发行人说明：（1）未披露上述两款药物的原因；（2）全面梳理招股说明书和问询回复，是否存在其他类似遗漏。

请保荐机构的质控和内核部门对上述问题发表意见。

【回复】

一、发行人说明

（一）未披露上述两款药物的原因

发行人在回复首轮问询问题 7.2-7.4 时，按照“由大类到细分”、“从已上市到在研”的顺序逐一回复了糖尿病各种类型治疗药物的情况：

（1）在问题 7.3 中，按照大类介绍了所有类别降糖药物的相关情况。

（2）在问题 7.4 第（2）问的表格中，全面披露了目前已在国内批准上市的七种 GLP-1 类产品的具体情况及贝那鲁肽的竞争优势分析。其中，包括了孚来美和百达扬的详细情况，并将各类产品与发行人产品进行了优劣势比较。

（3）在问题 7.4 第（5）问中，披露了“国内尚未上市、国外已经上市”的口服 GLP-1 类药物索马鲁肽的研发和上市情况。

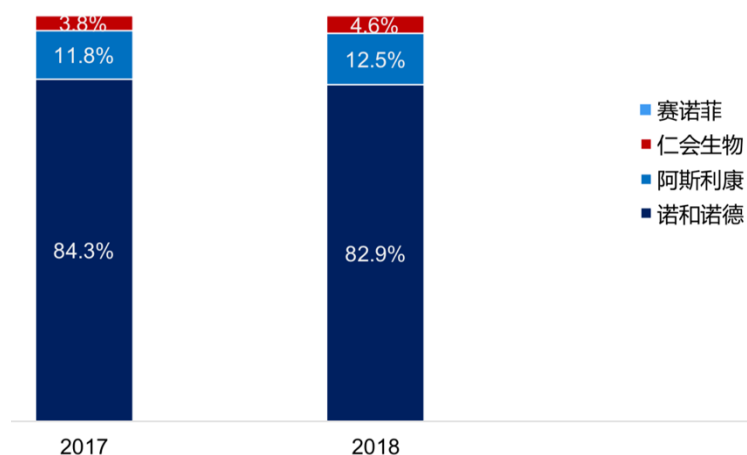
（4）在问题 7.4 第（6）问中，披露了“尚处于国内临床试验及以后阶段的 GLP-1 类药物的国产类似药临床试验进展情况”。其中，为了便于投资者理解，将全部在研药物按照“国内相关创新药”（新分子结构）、“利拉鲁肽仿制药”、“艾塞那肽仿制药”、“度拉糖肽仿制药”的分类方式，分别从研发时间、竞争关系和细分市场角度分析上述药品对谊生泰未来市场空间的影响情况。

因此，发行人根据这一原则，上述问题披露已涵盖聚乙二醇洛塞那肽注射液（孚来美）和艾塞那肽微球（百达扬）的具体情况，该两种药物归类于已在国内批准上市的七种 GLP-1 类产品。发行人已在招股说明书“第六节 业务与技术”之“二、公司所处行业基本情况及竞争状况”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”中披露国内已上市 GLP-1 类药物在我国的销售情况，具体如下：

“随着国内 GLP-1 类药物的不断上市，GLP-1 的总体市场规模快速增长。根据 Frost & Sullivan 的分析数据显示，利拉鲁肽进入医保后，销售额快速增长，但

市场份额略有下跌，从 2017 年的 84.3% 降到 2018 年的 82.9%。阿斯利康的艾塞那肽及艾塞那肽微球于 2017 年和 2018 年分别占据 11.8% 和 12.5% 的市场份额。赛诺菲的利时敏于 2018 年年初上市，2018 年销售收入占比仅为 0.05%。近两年来，公司产品贝那鲁肽的销售额实现翻倍增长，并在 2017 年上市之初即占据了 3.8% 的市场份额，2018 年占比增长到 4.6%。未来，随着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将进一步提升。

近两年国内主要 GLP-1 药物的市场份额情况如下图所示：



数据来源：公司年报，Frost & Sullivan”

因聚乙二醇洛塞那肽注射液于 2019 年上市，故未取得公开销售数据。

此外，发行人未在首轮问询 7.4 中重复披露该两种药品的情况，发行人主要考虑到：聚乙二醇洛塞那肽注射液（孚来美）系豪森药业于 2019 年 5 月获批上市，属于国家 1 类新药，主要成分为聚乙二醇洛塞那肽，不属于生物类似药的范畴；艾塞那肽微球（百达扬）初始由 Amylin Ohio LLC 公司研发，2016 年 10 月，阿斯利康将百达扬等四款产品中国市场的独家商业化权利授予三生制药，有效期为 20 年；2017 年 12 月，百达扬作为进口药品获得 NMPA（原 CFDA）的注册批准，不属于国产药物的范畴。基于上述理解，发行人未在问题 7.4（要求披露内容为 GLP-1 类药物的“国产类似药”）中再重复披露这两款药物。

（二）全面梳理招股说明书和问询回复，是否存在其他类似遗漏

保荐机构及发行人已全面梳理招股说明书和问询回复，不存在问题遗漏情况。

二、质控和内核部门对上述问题发表意见

保荐机构质控和内核部门对招股说明书、首轮及本轮问询回复报告进行了全面核查，将回复内容与问询问题逐项进行了比对。经上述核查，保荐机构质控和内核部门认为：

1、发行人已在首轮问询问题 7.4 第（2）问的表格中披露了已在国内上市七种 GLP-1 类药物的情况，并已在招股说明书相关章节中披露国内已上市 GLP-1 类药物在我国的销售情况。未在本题单独披露两种药物的原因系基于发行人对问询问题的理解，聚乙二醇洛塞那肽注射液（孚来美）为 1 类新药，不属于类似药；艾塞那肽微球（百达扬）为进口注册 GLP-1 类药物，不属于国产药物。

2、招股说明书、首轮问询和本轮问询回复不存在问题遗漏情况。

子问题 1.4

首轮问询问题 7.4 要求发行人说明作出 2023 年 GLP-1 类药物市场规模预测的具体依据。

根据问询回复：“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”。

请发行人说明：（1）结合历史上尤其是报告期内，糖尿病患者数量、诊断

率、治疗率、接受药物治疗的比例、医院处方比例、医院 GLP-1 用药比例的数据和变化趋势，进一步论证作出上述参数在 2023 年预测数值的具体依据，相关预测是否审慎、客观；(2) 结合上述问题，说明“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”的相关表述是否具有充分、客观依据，是否对投资者产生误导。

【回复】

(一) 结合历史上尤其是报告期内，糖尿病患者数量、诊断率、治疗率、接受药物治疗的比例、医院处方比例、医院 GLP-1 用药比例的数据和变化趋势，进一步论证作出上述参数在 2023 年预测数值的具体依据，相关预测是否审慎、客观

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。对于数据的审慎、客观性，发行人取得了 Frost & Sullivan 预测的基础数据以及假设前提，并基于市场公开数据及合理审慎的研究针对 Frost & Sullivan 的数据进行了进一步验证。

根据 Frost & Sullivan 出具的说明，2015 年、2019 年及 2023 年糖尿病患者数量、诊断率、治疗率、接受药物治疗的比例、医院处方比例、医院 GLP-1 用药比例的数据如下表所示：

项目	2015 年	2019 年	2023 年 (E)
2 型糖尿病患者数量 (亿人)	1.13	1.27	1.42
诊断率	45%	53%	68%
治疗率	90%	94%	96%
接受药物治疗的比例	73%	78%	81%
医院处方比例	40%	38%	36%
医院 GLP-1 用药比例	0.1%	0.6%	5.2%
人均 GLP-1 用药花费 (万元/年)	2	1.2	0.8

注 1：以上数据均为约数。

注 2：治疗率包括药物治疗及饮食控制、加强运动等生活干预措施；治疗率的计算分母为在已经诊断基础上的 2 型糖尿病患者的治疗比例。

注 3：医院处方比例指有 GLP-1 处方的医院占全部医院的比例。

其中，2023 年预测所依据的主要假设包括：

(1) 糖尿病患者数量上升，诊断率、治疗率、接受药物治疗的比例逐步上升；受分级诊疗影响，有处方医院数量比例有所下降；有处方医院的 GLP-1 用药比例逐步上升。

(2) GLP-1 类药物逐步受到医生、患者认可，市场接受度逐步上升。

(3) GLP-1 类药物在糖尿病整体药物市场中的占比逐步上升。

(4) 国家对创新药物临床试验、上市申请持续鼓励，已上市的创新药受到政策扶持，同时更多国内外创新药进入市场，新产品的上市带动用药比例的上升。

(5) 仿制药逐步进入市场，仿制药上市推动市场整体发展。

(6) 越来越多的 GLP-1 药物进入国家医保目录，医保可以报销后，病人对药物的支付能力大幅提升，GLP-1 销售大幅上升。

(7) 人均治疗花费在医保价格谈判及仿制药上市后，有所下降。

发行人基于市场公开数据及合理审慎的研究对上述核心预测参数进一步进行了验证：

(1) 我国糖尿病患者基数大，患病率增长

我国糖尿病患者基数大，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。最新流行病学调查结果显示目前中国大陆糖尿病患者总数估计为 1.298 亿，2015-2017 年间，我国成人糖尿病患病率已增至 12.80%，因此我国糖尿病患者人数亦呈逐年上升趋势。根据 IDF (International Diabetes Federation) 研究报告，2015 年、2017 年和 2019 年，我国 2 型糖尿病患者数量分别为 1.096 亿、1.144 亿和 1.164 亿，排名世界第一，预计到 2030 年，糖尿病患者人数约为 1.303-1.723 亿。

(2) 糖尿病诊断率、治疗率及接受药物治疗的比例逐年提高

根据 2020 年 4 月发表于《英国医学杂志》(BMJ) 的中国人群糖尿病流行病学调查结果显示 (Teng, 2020)，在所有糖尿病患者中，知晓率为 43.3%，治疗率为 49% (注：此处治疗率的分母指所有糖尿病患者人群)，较 2017 年知晓率 36.5% 和治疗率 32.2% 均有所提高。根据国家基层糖尿病防治管理指南 (2018)

和中国产业信息数据，2013年我国糖尿病治疗率为35.6%，2016年我国糖尿病患者诊断率为48%，治疗率为56.5%，呈逐年增长趋势，预计到2040年诊断率将达到80%。此外，《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。随着基层健康意识的普及、医学技术的进步，居民诊疗意识及规范程度不断提高，未来几年糖尿病诊断及药物治疗率将保持不断提升之势。

（3）糖尿病治疗药物在基层市场的拓展

国家大力推行分级诊疗政策，并在《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。可以预计，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，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向基层市场渗透。相比之下，由于GLP-1类品种整体价格较高，在分级诊疗推进过程中，三级医院处方比例将有所下降。

（4）GLP-1用药比例提高

1) GLP-1药物可及性增加，临床地位上升

我国GLP-1类药物的上市时间较短，2015年前仅有两款短效GLP-1药物获批上市，整体市场规模较小且患者用药比例较低。目前，共有7款GLP-1类药物在我国获批上市，其在临床中的治疗地位不断上升，随着未来市场上GLP-1药物品类的增多，将带动GLP-1类药物整体市场容量不断增长。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”中披露了目前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。

2) 产品不断被市场接受，市场准入推进和医保支付支持

随着GLP-1用药理念的不断推广，GLP-1类药物将不断被市场接受。未来几年，整体GLP-1类药物招标挂网、进入医院等工作将进一步向前推进。2017年，GLP-1类药物利拉鲁肽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，GLP-1 药物市场规模由 2017 年的 4 亿元人民币快速增长至 2018 年的 7 亿元人民币，增长率达到 75%。2019 年医保谈判中艾塞那肽及利司那肽被纳入医保目录，随着医生及患者对 GLP-1 治疗获益的认知、临床数据的积累，将会共同推动 GLP-1 类药物市场的增长。

综上，依据上述数据及发展趋势，虽然国内 GLP-1 市场起步略晚于全球市场，但受益于庞大的患病人群及用药需求、分级诊疗等政策的落地、人均可支配收入水平的提高、新型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的完善，未来我国 GLP-1 药物市场具有较大的增长空间。发行人对 2023 年糖尿病患者数量、诊断率、治疗率、接受药物治疗的比例、医院处方比例、医院 GLP-1 用药比例等参数作出的预测处于合理范围内，预测数值审慎、客观。

（二）说明“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”的相关表述是否具有充分、客观依据，是否对投资者产生误导

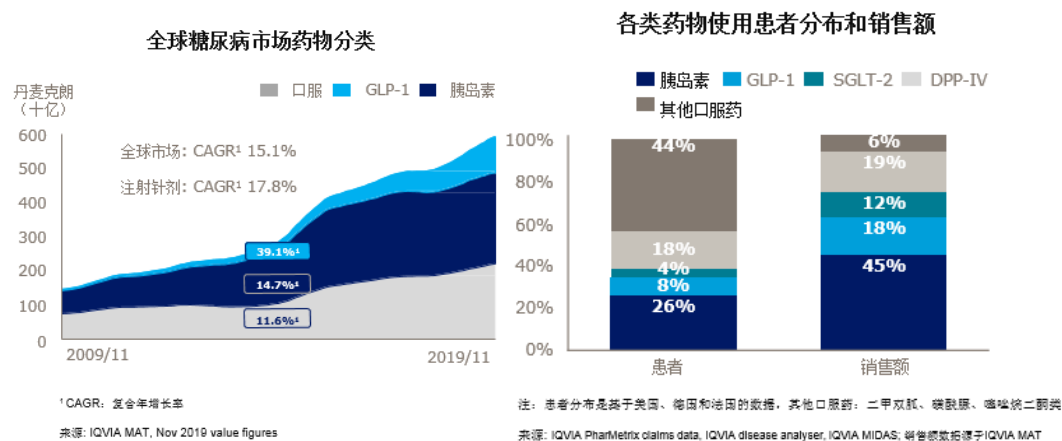
根据上述 2023 年糖尿病患者数量、诊断率、治疗率、接受药物治疗的比例、医院处方比例、医院 GLP-1 用药比例的参数预测及依据，发行人作出“在 2014-2018 年间，中国 GLP-1 类药物的销售收入从 2 亿元人民币增长至 7 亿元人民币；预计到 2023 年，GLP-1 类药物的整体市场规模将达到 105 亿元人民币”的相关表述具有充分、客观的依据：

（1）受益于国家及地方各级政府多项产业政策的支持、资本市场对生物医药创新驱动发展战略的推动、药企研发投入的增加，我国生物医药的市场规模不断扩大，在 GLP-1 类药物等细分市场领域亦逐渐具备国际领先的技术和研发水平。

（2）随着糖尿病患者数量的增加，我国糖尿病市场的较大治疗需求将带动 GLP-1 市场规模的自然增长；此外，居民医疗意识和支付能力的提高、GLP-1 药物等新型有效糖尿病治疗手段的普及和推广程度的不断加深、临床治疗地位的提高、市场的准入政策等利好将共同推动 GLP-1 药物的市场规模增长，具体数

据参见本问题回复（一）。

（3）2018年，全球 GLP-1 受体激动剂市场规模约为 85 亿美元，占糖尿病治疗药物市场的比重约为 13.7%；中国 GLP-1 受体激动剂市场约为人民币 7 亿元，仅占中国糖尿病市场的 1.2%，远低于全球市场占有率。根据诺和诺德披露数据，2018 年至 2019 年三季度，全球糖尿病患者使用 GLP-1 类药物的比例由 7% 增至 8%，GLP-1 药物销售额占全球糖尿病药物市场规模从 13.7% 增长至 18%（如下图所示），增速较快。因此与全球较为成熟市场对比，我国 GLP-1 类药物市场规模仍有较大的发展潜力，随着临床认知的提高和更多 GLP-1 用药经验的积累，这一市场份额呈现加速扩大之势。



图片来源: 诺和诺德 2019 年 3 季报

综上所述，我国 GLP-1 类药物市场处于早期快速发展阶段，按 2023 收入达到 105 亿元测算的复合增长率为 71.88%，处于历史增长合理范围内；参照全球 GLP-1 类药物在过去几年依然保持高速增长的发展趋势，我国糖尿病药物市场结构未来将会与国际趋同，GLP-1 类药物的用药占比具有较大提升空间，并逐渐形成以 GLP-1、DPP-4 抑制剂为代表的生物制剂对传统降糖药物的替代趋势；且考虑到 GLP-1 类药物在中国市场的较大潜力及该类药物不断被纳入医保支付范围带来的快速增长，上述测算具有充分、客观的依据。

子问题 1.5

首轮问询回复以胰岛素作为类比，论证患者的依从性、餐后血糖高市场规模等问题。

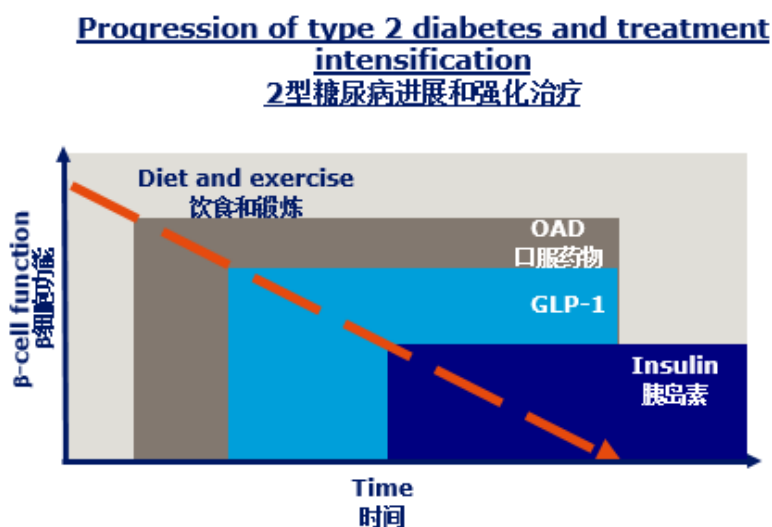
请发行人说明：胰岛素与贝那鲁肽是否适用不同糖尿病发展阶段的患者，适用于疾病轻重程度不同的药品之间，在患者依从性、市场规模方面是否可以类比。

【回复】

根据问题 1.2 问题（2）的回答，谊生泰不针对处于仅单药治疗即可血糖达标这一阶段的患者，而主要针对的是使用二甲双胍血糖难以达标的患者这一细分市场；而晚期胰岛功能极差的患者也不适用包括谊生泰在内的 GLP-1 类药物。因此，除患者病程进展到胰岛功能极差的阶段，谊生泰所针对的患者大部分与胰岛素适用患者疾病进展阶段相同；且由于只能使用胰岛素多次注射的患者比例较低（仅占采用胰岛素治疗 2 型糖尿病总体患者比例的约 7.37%），谊生泰与胰岛素针对市场重叠较多。就谊生泰和胰岛素所在市场的相似性，进一步说明如下：

1、谊生泰所针对的患者大部分与胰岛素适用患者疾病进展阶段相同，适用对象可类比

在糖尿病治疗中，根据患者的不同发病阶段（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及口服药与注射降糖药物间（胰岛素、GLP-1 受体激动剂）的联合治疗。2 型糖尿病高血糖控制的治疗路径中各个治疗阶段 GLP-1 和胰岛素的关系可以形象地描述如下：



图片来源：诺和诺德年报。

由图可知，GLP-1 类药物在两个阶段是不作为或很少作为 2 型糖尿病的治疗选择的，一个是非常早期的糖尿病患者，这类患者病情较轻，仅依靠锻炼和饮食控制以及初始的口服降糖药就能够很好控制血糖。一般情况下，处于这个阶段的糖尿病患者还不需要 GLP-1 类或胰岛素类药物的介入。这个阶段是所有患者的必经阶段，相对于整个患病周期来讲也是一个相对短暂的阶段。

另一种情况是糖尿病病程较长，胰岛 β 细胞功能几乎丧失殆尽，病情已经非常严重的糖尿病患者。此时患者的血糖控制情况已经接近于 1 型糖尿病患者。这部分患者主要采用胰岛素的“三短一长”治疗方案，即三针速效胰岛素加一针长效胰岛素。当然，对很多患者来讲其糖尿病的严重程度可能终身也不会发展到这个阶段。2013 年中华医学会糖尿病学分会开展的调查显示，在使用人胰岛素治疗的 2 型糖尿病患者中，采用餐时胰岛素+基础胰岛素方案的患者占总样本的 7.37%。因此，这部分患者人群比例较少。

综上，除特别轻或者特别重的患病阶段，GLP-1 类药物适用的治疗患者群几乎跨过了糖尿病患者大部分的治疗周期，且除患者病程进展到胰岛功能极差的阶段，谊生泰所针对的患者大部分与胰岛素适用患者疾病进展阶段相同，具有较好的类比性。

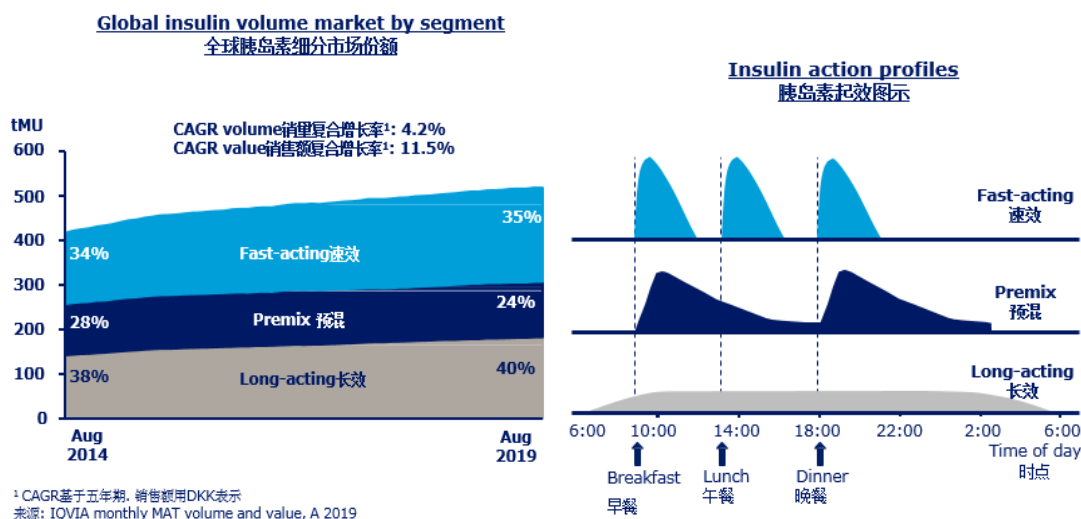
2、谊生泰与胰岛素在适用方法、贮存等方面非常类似，对患者依从性影响方面可类比

使用方法方面，贝那鲁肽的使用方法与已上市的注射类胰岛素，尤其是速效胰岛素，基本一致。贝那鲁肽治疗时配合使用注射笔。注射笔操作简单、携带方便，在糖尿病患者中的应用已超过 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。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，使用方法与速效胰岛素完全一致。贝那鲁肽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。

贮存与携带方面，糖尿病治疗药物中的绝大部分种类的胰岛素与 GLP-1 类药物均为生物制品，绝大多数的生物制品均需低温冷藏贮存与运输。谊生泰说明书中载明的药品贮藏条件与胰岛素相同。

3、谊生泰与胰岛素在市场规模方面可类比

由糖尿病治疗指南的变迁可知，在 GLP-1 类药物上市前，患者口服降糖药失效则推荐胰岛素治疗；GLP-1 类药物上市后，口服降糖药失效后可选择胰岛素或 GLP-1 类药物；而近年的美国 ADA 指南明确口服降糖药失效后可优选 GLP-1 类药物。随着临床使用的日益广泛，GLP-1 类药物的市场占有率不断提升。根据诺和诺德年报分析，目前 GLP-1 类药物的市场规模约相当于胰岛素市场规模的 42%。但近十年来 GLP-1 类药物的复合增长率远大于胰岛素（39.1%和 14.7%），其市场规模正在逐渐接近胰岛素。因此，两者在市场规模方面具有较好的可类比性。



在市场构成方面，根据诺和诺德 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。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。

由于主要的胰岛素品种上市时间已超过 20 年，各胰岛素的构成比例在过去五年中并无显著变化，显示各部分的治疗需求相对稳定且刚性，因此不同类别之间的市场份额占比基本稳定。由此可见，不同胰岛素制剂的选择及市场份额反映了对空腹或餐后血糖的控制需求。GLP-1 类药物与胰岛素相似，分为主要控制餐后血糖的短效/速效 GLP-1 和主要控制空腹血糖的长效 GLP-1，因此 GLP-1 药

物市场构成与胰岛素市场有高度可比性。

综上所述，谊生泰所在 GLP-1 类药物市场与胰岛素类药物市场在患者依从性、市场规模等方面可以类比。

子问题 1.6

首轮问询回复 91 页、115 页引用了中国疾病预防控制中心发布的 2010 年中国糖尿病患者数据。

请发行人：更新上述数据，招股说明书及问询回复中的类似情形，请一并更新。

【回复】

针对首轮问询回复 91 页引用的中国疾病预防控制中心发布的 2010 年中国糖尿病患者数据，发行人将相关数据更新如下：

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。根据国家卫生计生委统计信息中心 2016 年公布的《2013 第五次国家卫生服务调查分析报告》显示，国内 15 岁及以上调查人口自报糖尿病患病率为 3.5%，两周患病医生指导治疗率 24.4%，两周就诊率为 5.6%，糖尿病患者两周治疗比例为 99.7%。86.0%的糖尿病患者每天服药，46.7%的患者回答血糖控制“正常”。根据《英国医学杂志》（BMJ）发表的中国人群糖尿病患病率的最新全国流行病学调查结果显示（Teng, 2020），2015 年至 2017 年，中国 18 岁及以上人群中，根据 ADA 标准诊断的总糖尿病和糖尿病前期的估计患病率分别为 12.8%和 35.2%；糖尿病知晓率为 43.3%，治疗率为 49.0%，控制率为 49.4%。IDF 数据也显示，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%，排名全球第一，远高于美国 38.1%的水平。

针对首轮问询回复 115 页引用的中国疾病预防控制中心发布的 2010 年中国糖尿病患者数据，发行人将相关数据更新如下：

《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。根据国家卫生计生委统

计信息中心 2016 年公布的《2013 第五次国家卫生服务调查分析报告》显示，国内 15 岁及以上调查人口自报糖尿病患病率为 3.5%，两周患病医生指导治疗率 24.4%，两周就诊率为 5.6%，糖尿病患者两周治疗比例为 99.7%。86.0%的糖尿病患者每天服药，46.7%的患者回答血糖控制“正常”。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。

发行人检查了招股说明书及问询回复中的相关数据，已将有关数据更新至最新。

子问题 1.7

根据问询回复，发行人第一期股票期权的行权条件分别为“三证齐全”、达到各授予年度的既定目标或公司经营指标。发行人未明确回复首轮问询问题 18.2 中各次股票期权具体的行权条件，对股份支付费用的计算过程未明确回复各次股票期权行权条件的实际完成情况、可行权股数。

请发行人明确回答首轮问询问题：（1）具体说明四次股票期权的行权条件，“三证齐全”是为哪三证，各授予年度的既定目标或公司经营指标的具体内容，以及目标达成率的具体含义、计算方式；（2）具体说明各次股票期权行权条件的实际完成情况、各次股票期权各期可行权数量，并完善股份支付费用的具体计算过程。

【回复】

一、发行人补充披露

（一）具体说明四次股票期权的行权条件，“三证齐全”是为哪三证，各授予年度的既定目标或公司经营指标的具体内容，以及目标达成率的具体含义、计算方式

1、具体说明四次股票期权的行权条件

发行人已在首轮问询回复“子问题 18.2”之“（三）2017 年冲回的股权激励

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”中补充具体行权条件和相应年度目标达成情况，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”中补充披露具体行权条件，具体内容如下：

发行人第一期股票期权四次授予的具体行权条件及相应年度目标达成情况具体如下：

项目	具体行权条件	相应年度目标达成情况									
首次授予	<p>公司如在 2015 年 12 月 31 日前达到“三证齐全”的目标（即获得谊生泰新药证书、生产批件以及 GMP 证书，下同），则首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>公司如在 2015 年 12 月 31 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，参见下表：</p> <table border="1" data-bbox="293 874 1720 1090"> <thead> <tr> <th data-bbox="293 874 772 946">项目</th> <th data-bbox="772 874 1245 946">行权期</th> <th data-bbox="1245 874 1720 946">可行权数量占首次获授期权数量的比例</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td data-bbox="293 946 772 1018">首次授予期权的第一个行权期</td> <td data-bbox="772 946 1245 1018">自激励对象首次授予日 24 个月后的 12 个月内</td> <td data-bbox="1245 946 1720 1018">50%</td> </tr> <tr> <td data-bbox="293 1018 772 1090">首次授予期权的第二个行权期</td> <td data-bbox="772 1018 1245 1090">自激励对象首次授予日 36 个月后的 12 个月内</td> <td data-bbox="1245 1018 1720 1090">50%</td> </tr> </tbody> </table>	项目	行权期	可行权数量占首次获授期权数量的比例	首次授予期权的第一个行权期	自激励对象首次授予日 24 个月后的 12 个月内	50%	首次授予期权的第二个行权期	自激励对象首次授予日 36 个月后的 12 个月内	50%	<p>公司于 2016 年 12 月 13 日获得证书编号为国药证字 S20160002 的贝那鲁肽注射液新药证书；于 2016 年 12 月 13 日获得药品批准文号为国药准字 S20160007 的药品注册批件（生产批件）；于 2016 年 12 月 29 日获得证书编号为 SH20160048 的贝那鲁肽注射液药品 GMP 证书。因此，2014 年末公司行权条件未达考核时点，2015 年末公司行权条件未达标，2016 年末公司行权条件达标。</p>
项目	行权期	可行权数量占首次获授期权数量的比例									
首次授予期权的第一个行权期	自激励对象首次授予日 24 个月后的 12 个月内	50%									
首次授予期权的第二个行权期	自激励对象首次授予日 36 个月后的 12 个月内	50%									
第二次授予	<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：A. 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%；B. 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>A. 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>B. 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>2015 年末、2016 年末和 2017 年末，公司第二次授予期权的行权条件均未达到，公司在 2017 年冲回 2015 年和 2016 确认的全部相关期权费用。</p>									

	<p>C. 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。 (其中：行权条件的界定：A. “谊生泰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%；B. “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，参见下表：</p> <table border="1" data-bbox="293 520 1720 735"> <thead> <tr> <th>项目</th> <th>行权期</th> <th>可行权数量占首次获授期权数量的比例</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td>本次授予期权的第一个行权期</td> <td>自激励对象本次授予日24个月后的12个月内</td> <td>50%</td> </tr> <tr> <td>本次授予期权的第二个行权期</td> <td>自激励对象本次授予日36个月后的12个月内</td> <td>50%</td> </tr> </tbody> </table>	项目	行权期	可行权数量占首次获授期权数量的比例	本次授予期权的第一个行权期	自激励对象本次授予日24个月后的12个月内	50%	本次授予期权的第二个行权期	自激励对象本次授予日36个月后的12个月内	50%		
项目	行权期	可行权数量占首次获授期权数量的比例										
本次授予期权的第一个行权期	自激励对象本次授予日24个月后的12个月内	50%										
本次授予期权的第二个行权期	自激励对象本次授予日36个月后的12个月内	50%										
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，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： A. 贝那鲁肽注射液2017年销售额达到6,000万元人民币； B. 一个新品种获批进入临床研究阶段。 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，如下表所示：</p> <table border="1" data-bbox="293 995 1720 1267"> <thead> <tr> <th>绩效指标达成率</th> <th>实际可行权数量占本次获授期权数量的比例</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td>工作计划及业绩目标达成率≥90%</td> <td>100%</td> </tr> <tr> <td>工作计划及业绩目标达成率≥80%</td> <td>85%</td> </tr> <tr> <td>工作计划及业绩目标达成率≥70%</td> <td>75%</td> </tr> <tr> <td>工作计划及业绩目标达成率≥60%</td> <td>50%</td> </tr> </tbody> </table> <p>如公司未能在2017年12月31日前达成以上目标，本次期权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，参见下表：</p>	绩效指标达成率	实际可行权数量占本次获授期权数量的比例	工作计划及业绩目标达成率≥90%	100%	工作计划及业绩目标达成率≥80%	85%	工作计划及业绩目标达成率≥70%	75%	工作计划及业绩目标达成率≥60%	50%	<p>截至2017年12月31日，贝那鲁肽注射液2017年销售额未达到6,000万元，无新品种获批进入临床研究阶段，因此，未完成2017年度公司经营指标。 公司根据激励对象各自的绩效指标考核结果，确定其实际可行权期权数量。考核结果达90分以上员工5人，80分以上12人，70分以上11人，60分以上0人，合计28人。</p>
绩效指标达成率	实际可行权数量占本次获授期权数量的比例											
工作计划及业绩目标达成率≥90%	100%											
工作计划及业绩目标达成率≥80%	85%											
工作计划及业绩目标达成率≥70%	75%											
工作计划及业绩目标达成率≥60%	50%											

	项目	行权期	可行权数量占首次获授期权数量的比例																				
	本次授予期权的第一个行权期	自激励对象本次授予日 24 个月后的 12 个月内	50%																				
	本次授予期权的第二个行权期	自激励对象本次授予日 36 个月后的 12 个月内	50%																				
第四次授予	<p>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（公司 2018 年度公司经营指标如下：A. 公司有两项三期临床研究申请被受理；B. 2018 年销售额达到 2017 年销售额的三倍以上。），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。</p> <p>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，如下表所示：</p> <table border="1"> <thead> <tr> <th>绩效指标达成率</th> <th>实际可行权数量占本次获授期权数量的比例</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td>工作计划及业绩目标达成率≥90%</td> <td>100%</td> </tr> <tr> <td>工作计划及业绩目标达成率≥80%</td> <td>85%</td> </tr> <tr> <td>工作计划及业绩目标达成率≥70%</td> <td>75%</td> </tr> <tr> <td>工作计划及业绩目标达成率≥60%</td> <td>50%</td> </tr> </tbody> </table> <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，参见下表：</p> <table border="1"> <thead> <tr> <th>项目</th> <th>行权期</th> <th>可行权数量占首次获授期权数量的比例</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td>本次授予期权的第一个行权期</td> <td>自激励对象本次授予日 24 个月后的 12 个月内</td> <td>50%</td> </tr> <tr> <td>本次授予期权的第二个行权期</td> <td>自激励对象本次授予日 36 个月后的 12 个月内</td> <td>50%</td> </tr> </tbody> </table>				绩效指标达成率	实际可行权数量占本次获授期权数量的比例	工作计划及业绩目标达成率≥90%	100%	工作计划及业绩目标达成率≥80%	85%	工作计划及业绩目标达成率≥70%	75%	工作计划及业绩目标达成率≥60%	50%	项目	行权期	可行权数量占首次获授期权数量的比例	本次授予期权的第一个行权期	自激励对象本次授予日 24 个月后的 12 个月内	50%	本次授予期权的第二个行权期	自激励对象本次授予日 36 个月后的 12 个月内	50%
	绩效指标达成率	实际可行权数量占本次获授期权数量的比例																					
	工作计划及业绩目标达成率≥90%	100%																					
	工作计划及业绩目标达成率≥80%	85%																					
	工作计划及业绩目标达成率≥70%	75%																					
	工作计划及业绩目标达成率≥60%	50%																					
项目	行权期	可行权数量占首次获授期权数量的比例																					
本次授予期权的第一个行权期	自激励对象本次授予日 24 个月后的 12 个月内	50%																					
本次授予期权的第二个行权期	自激励对象本次授予日 36 个月后的 12 个月内	50%																					
				2018 年 12 月 29 日，公司终止第一期（含四次授予）期权激励计划时，第四次授予的期权仍在等待期，公司对第四次授予的期权做加速行权处理。公司未根据目标达成率，确定激励对象实际可行权数量，同时，第四次授予的期权也并未实际行权。																			

2、“三证齐全”是为哪三证

发行人已在首轮问询回复“子问题 18.2”和招股说明书“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”中对“三证齐全”补充相关的解释，具体内容如下：

“三证齐全”中的三证包括**谊生泰新药证书、生产批件以及 GMP 证书**。

3、各授予年度的既定目标或公司经营指标的具体内容，以及目标达成率的具体含义、计算方式

发行人已在首轮问询回复“子问题 18.2”和招股说明书“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”中补充披露以下相关内容：

(1) 各授予年度的既定目标或公司经营指标的具体内容

发行人第一期股票期权四次授予的既定目标或公司经营指标的具体内容如下：

项目	既定目标或公司经营指标
首次授予	“三证齐全”三证包括谊生泰新药证书、生产批件以及 GMP 证书
第二次授予	A. 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%； B. 扩产车间完成 GMP 认证
第三次授予	A. 贝那鲁肽注射液 2017 年销售额达到 6,000 万元人民币； B. 一个新品种获批进入临床研究阶段。
第四次授予	A. 公司有两项三期临床研究申请被受理； B. 2018 年销售额达到 2017 年销售额的三倍以上。

(2) 目标达成率的具体含义、计算方式

发行人第一期股票期权四次授予的行权条件中所涉及目标达成率的具体含义、计算方式具体如下：

项目	目标达成率的具体含义、计算方式
首次授予	行权条件中不涉及目标达成率
第二次授予	目标达成率指公司经营指标的完成率，计算方式具体如下： 公司经营指标的考核方式包括两个条件：条件一是“谊生泰稳定生产合格产品且达到满产，产销率达到 80%”权重为 65%；条件二是“扩产车间完成 GMP 认证”权重为 35%，其中“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

项目	目标达成率的具体含义、计算方式
	证为完成指标 70%。 在 2016 年 12 月 31 日前，两者加权后完成比例达 100%，所有激励对象在可行权日内 100%一次行权，两者加权后完成比例达 90%以上低于 100%，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，两者加权后完成比例达 80%以上，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，两者加权后完成比例达 70%以上，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。
第三次授予	目标达成率指激励对象的个人绩效指标达成率，由人力资源部牵头组织管理部门开展对激励对象个人的绩效指标完成情况评估打分，绩效指标考核结果分别达 90 分以上、80 分以上、70 分以上和 60 分以上的，那么工作计划及业绩目标达成率分别 >=90%、>=80%、>=70%和 >=60%。
第四次授予	

(二) 具体说明各次股票期权行权条件的实际完成情况、各次股票期权各期可行权数量，并完善股份支付费用的具体计算过程

1、具体说明各次股票期权行权条件的实际完成情况

发行人第一期股票期权四次授予行权条件的实际完成情况具体参见本问第 1 小问“(一) 具体说明四次股票期权的行权条件，“三证齐全”是为哪三证，各授予年度的既定目标或公司经营指标的具体内容，以及目标达成率的具体含义、计算方式”中的相关回复。

2、各次股票期权各期可行权数量，并完善股份支付费用的具体计算过程

发行人已在首轮问询回复“子问题 18.2”中补充披露以下相关内容：

项目	授予人数 (人)	离职人数 (人)	可行权人数 (人)	可行权数量 (万份)	期权价格 (元)	各期末累计应确认费用月数	期末累计应确认费用总额 (万元)	当期期权费用 (万元)	
计算过程	A	B	C=A-B	D	E	F	G=D*E*F/24	H=G _{当期} -G _{上期}	
第一次	授予日：2014 年 2 月 24 日								
2014 年度	7	-	7	76.00	11	10	348.33	348.33	
2015 年度	7	-	7	76.00	11	22	766.33	418.00	
2016 年度	7	-	7	68.40	11	24	752.40	-13.93	
	小 计							752.40	
第二次	授予日：2015 年 5 月 28 日								
2015 年度	44	-	44	61.00	58	7	1,031.92	1,031.92	
2016 年度	44	5	39	59.60	58	19	2,736.63	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

项目	授予人数 (人)	离职人数 (人)	可行权人数 (人)	可行权数量 (万份)	期权价格 (元)	各期末累计应确认费用月数	期末累计应确认费用总额 (万元)	当期期权费用 (万元)
计算过程	A	B	C=A-B	D	E	F	G=D*E*F/24	H=G _{当期} -G _{上期}
小计								-
第三次	授予日：2016年10月20日							
2016年度	48	2	46	112.40	42	2	392.18	392.18
2017年度	48	18	28	71.97	42	14	1,763.20	1,371.02
2018年度	48	6	22	67.75	42	24	2,845.29	1,082.09
小计								2,845.29
第四次	授予日：2018年5月2日							
2018年度	130	37	93	71.87	13	24	934.34	934.34
小计								934.34

注：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（含四次授予）期权激励计划。因此第一期四次授予的股票期权并未实际行权，同时第四次授予期权还在等待期，因此加速行权确认费用。

二、申报会计师核查

1、核查程序

(1) 查阅公司授予期权相关的董事会决议、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，查阅授予日期、激励对象、授予数量、行权价格、等待期等相关约定。

(3) 查阅期权费用计算表，抽样检查激励对象离职人员《辞职信》《员工离职移交清单》《员工基本信息表》《劳动合同》等相关信息，确认离职时间、相关期权数量被准确记录。

(4) 查阅公司员工考核办法，了解期权条件指标的具体含义和计算方法，了解各次期权行权条件的实际完成情况。

(5) 查阅股份支付费用计算依据，并对股份支付费用进行重新计算。

(6) 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与期权激励相关的计算符合企业实际经营情况，符合《企业会计准则》的相关规定。

子问题 1.8

根据问询回复，发行人未明确回复首轮问询问题 19.1 中研发费用加计扣除基数与研发费用差异产生的原因。

请发行人具体说明：委外研发限额扣除、预提研发费用未取得发票、其他费用 10%限额等原因导致申报报表中的研发费用与研发费用加计扣除基数存在差异的具体金额。

【回复】

一、发行人补充说明

发行人已在首轮问询回复“子问题 19.1”之“（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”中补充披露以下相关内容：

由于税务机关对研发费用加计扣除基数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：

单位：万元

项目	2019 年度	2018 年度	2017 年度
研发费用报表金额	9,143.79	5,283.83	6,931.15
减：预提已发生未获取发票费用	637.26	-	-
减：委外研发限额扣除	-	-	589.26
减：不符合加计扣除的折旧摊销费用	221.93	-	-
减：其他费用 10%限额调整	41.39	-	54.40
减：其他不符合加计扣除的费用	50.77	19.50	60.49
加：会计差错更正金额	-162.61	18.82	143.79
研发费用加计扣除基数	8,029.83	5,283.15	6,370.79

注：公司提交第一轮反馈时，尚未进行研发费用加计扣除申报，公司于 2020 年 5 月底已完成研发费用加计扣除申报，因此本次 2019 年研发费用加计扣除基数与第一轮反馈时披露的数据有所差异。

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的判断，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的结果。

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，具体差异情况如下：

1、公司预提已发生未获取发票的研发费用 637.26 万元；

2、委外研发限额扣除：根据财税[2015]119 号文，2018 年之前企业委托境外机构或个人研发所发生的费用不得加计扣除。2017 年委外研发限额扣除金额为 589.26 万元，主要是公司因委托境外研发所发生的费用未加计扣除。

3、不符合加计扣除的折旧摊销费用：2019 年部分用于研发活动的非仪器设备类固定资产折旧费等，不符合加计扣除条件，金额为 221.93 万元。

4、其他费用 10%限额调整：根据国家税务总局公告 2017 年第 40 号，指与研发活动直接相关的其他费用，如技术图书资料费、资料翻译费、专家咨询费、高新科技研发保险费，研发成果的检索、分析、评议、论证、鉴定、评审、评估、验收费用，知识产权的申请费、注册费、代理费，差旅费、会议费，职工福利费、补充养老保险费、补充医疗保险费。此类费用总额不得超过可加计扣除研发费用总额的 10%；

5、会计差错更正的影响：报告期内公司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，2017 年和 2018 年影响金额分别是 143.79 万元和 18.82 万元，公司已进行更正；

6、其他：系上述文件中没有列举的研发费用项目，不可以享受研发费用加计扣除优惠。

二、申报会计师核查

1、核查程序

(1) 查阅申报期公司向税务机关申请加计扣除的研发费用明细表，比较分析明细表金额与研发费用入账金额。

(2) 查阅税务师事务所出具的年度企业研究开发费税前加计扣除鉴证报告。

(3) 获取研发费用加计扣除辅助明细账，复核公司研发费用加计扣除的计算过程。

(4) 抽样核查研发人员工资表、薪酬折旧分摊表、研发材料领料单等。

2、核查意见

经核查，申报会计师认为：报告期内公司申报报表中研发费用金额与研发费用加计扣除基数之间的差异是合理的。

子问题 1.9

发行人未根据首轮问询问题 23.7 的要求提供经审阅的期间季度的财务报表。

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。

请申报会计师核查以上 1.7-1.9 事项，并发表明确意见。

【回复】

一、发行人披露

（一）提供经审阅的期间季度的财务报表

发行人已提供经审阅的 2020 年一季度的财务报表，具体请详见申报文件“3-2-2 发行人审计报告基准日至招股说明书签署日之间的相关财务报表及审阅报告”。

（二）审计截止日后的主要财务信息

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”中补充披露审计截止日后的主要财务信息如下：

十七、财务报告审计截止日后主要财务信息及经营状况

（一）会计师事务所的审阅意见

公司财务报告审计截止日为 2019 年 12 月 31 日。天健会计师对公司 2020 年 3 月 31 日的合并及母公司资产负债表，2020 年 1-3 月的合并及母公司利润表、合并及母公司现金流量表以及财务报表附注进行了审阅，并出具了天健审[2020]7143 号《审阅报告》，发表意见如下：“根据我们的审阅，我们没有注意到任何事项使我们相信仁会生物公司 2020 年第 1 季度财务报表没有按照企业会计准则的规定编制，未能在所有重大方面公允反映仁会生物公司的合并及母公司财务状况、经营成果和现金流量。”

（二）公司的专项声明

公司董事会、监事会及董事、监事、高级管理人员已对公司 2020 年 1-3 月未经审计的财务报表进行了认真审阅并出具专项声明，保证该等财务报表所载资料不存在虚假记载、误导性陈述或者重大遗漏，并对其内容的真实性、准确性及完整性承担个别及连带责任。

公司法定代表人、主管会计工作的负责人及会计机构负责人已对公司 2020 年 1-3 月未经审计的财务报表进行了认真审阅并出具专项声明，保证该等财务报表的真实、准确、完整。

（三）审计截止日后主要财务信息及变动分析

公司 2020 年 1-3 月未经审计但已经审阅的主要财务数据如下：

1、合并资产负债表主要数据

单位：万元

项目	2020年3月31日	2019年12月31日	增长率(%)
资产总计	42,759.73	47,171.93	-9.35
负债总计	32,695.01	30,477.36	7.28
所有者权益	10,064.72	16,694.57	-39.71
归属于母公司所有者权益	10,064.72	16,694.57	-39.71

截至2020年3月31日，公司资产总额为42,759.73万元，较上年年末降低9.35%，公司负债总额为32,695.01万元，较上年年末增长7.28%，公司资产规模保持稳定；公司所有者权益和归属于母公司股东权益均为10,064.72万元，较上年年末降低39.71%，主要原因系公司2020年一季度发生亏损。

2、合并利润表主要数据

单位：万元

项目	2020年1-3月	2019年1-3月	增长率(%)
营业收入	335.33	866.53	-61.30
营业利润	-8,644.26	-4,366.35	-97.97
利润总额	-8,644.26	-4,364.89	-98.04
净利润	-8,644.26	-4,364.89	-98.04
归属于母公司所有者的净利润	-8,644.26	-4,364.88	-98.04
扣除非经常性损益后归属于母公司所有者的净利润	-8,902.52	-4,366.35	-103.89

注：亏损增长率=(1-报告期水平/基期水平)*100%。

2020年1-3月，公司营业收入为335.33万元，较上年同期下滑61.30%，主要是受新型冠状病毒肺炎疫情影响，2020年一季度出现大量医院资源调整甚至停诊的情况，糖尿病患者正常的诊疗安排受到影响，就医频次大幅下降。同时，疫情期间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，对公司产品的销售产生不利影响。公司净利润为-8,644.26万元，亏损额较上年同期增加4,279.38万元；公司扣除非经常性损益后归属于母公司所有者的净利润为-8,902.52万元，亏损额较上年同期增加4,761.27万元，主要是公司授予员工第二期期权增加相关期权费用2,014.42万元，同时受疫情影响，本期增加了停工损失1,068.27万元，一季度公司产品谊生泰的销售收入也大幅减少。

3、合并现金流量表主要数据

单位：万元

项目	2020年1-3月	2019年1-3月	增长率(%)
经营活动产生的现金流量净额	-3,481.15	-3,318.52	-4.90
投资活动产生的现金流量净额	-5.64	-6.35	11.22
筹资活动产生的现金流量净额	926.40	3,259.36	-71.58
期末现金及现金等价物余额	4,030.82	46.16	86.33倍

注：亏损增长率=(1-报告期水平/基期水平)*100%。

2020年1-3月，公司筹资活动产生的现金流量净额为926.40万元，较上年同期减少71.58%，主要系2020年1-3月公司偿还了实际控制人桑会庆的借款金额1,750.74万元；期末现金及现金等价物余额为4,030.82万元，较上年同期增加3,984.66万元，主要系2019年9月发行人定向发行股票募集资金现金净额17,814.29万元所致。

4、非经常性损益表主要数据

单位：万元

项目	2020年1-3月	2019年1-3月
计入当期损益的政府补助（与公司正常经营业务密切相关，符合国家政策规定、按照一定标准定额或定量持续享受的政府补助除外）	119.59	-
其他符合非经常性损益定义的损益项目	138.67	
除上述各项之外的其他营业外收入和支出	-	1.47
小计	258.26	1.47
减：所得税费用（所得税费用减少以“-”表示）	-	-
少数股东损益	-	-
归属于母公司股东的非经常性损益净额	258.26	1.47

（四）财务报告审计截止日后的主要经营状况

财务报告审计截止日至本招股说明书签署日，除已披露的新冠疫情疫情影响外，公司生产经营模式、主要原材料的采购价格、主要产品的销售价格、主要客户及供应商的构成、适用税收政策未发生重大变化，亦未出现其他可能影响其正常经营或可能影响投资者判断的重大事项。

同时，公司亦在招股说明书“重大事项提示”之“五、财务报告审计截止日后主要财务信息及经营状况”中补充披露如下：

五、财务报告审计截止日后主要财务信息及经营状况

公司财务报告审计截止日为 2019 年 12 月 31 日。天健会计师对公司 2020 年 3 月 31 日的合并及母公司资产负债表，2020 年 1-3 月的合并及母公司利润表、合并及母公司现金流量表以及财务报表附注进行了审阅，并出具了天健审[2020]7143 号《审阅报告》，发表意见如下：“根据我们的审阅，我们没有注意到任何事项使我们相信仁会生物公司 2020 年第 1 季度财务报表没有按照企业会计准则的规定编制，未能在所有重大方面公允反映仁会生物公司的合并及母公司财务状况、经营成果和现金流量。”

截至 2020 年 3 月 31 日，公司资产总额为 42,759.73 万元，较上年年末降低 9.35%；公司负债总额为 32,695.01 万元，较上年年末增长 7.28%；公司所有者权益和归属于母公司股东权益均为 10,064.72 万元，较上年年末降低 39.71%。2020 年 1-3 月，公司营业收入为 335.33 万元，较上年同期下滑 61.30%；净利润为-8,644.26 万元，亏损额较上年同期增加 4,279.38 万元；公司扣除非经常性损益后归属于母公司所有者的净利润为-8,902.52 万元，亏损额较上年同期增加 4,761.27 万元。以上财务数据未经审计，但已经天健会计师审阅。发行人 2020 年一季度主要财务数据的具体情况参见本招股说明书“第八节 财务会计信息与管理层分析”之“十七、财务报告审计截止日后主要财务信息及经营状况”

财务报告审计截止日至本招股说明书签署日，除已披露的新冠疫情疫情影响外，公司生产经营模式、主要原材料的采购价格、主要产品的销售价格、主要客户及供应商的构成、适用税收政策未发生重大变化，亦未出现其他可能影响其正常经营或可能影响投资者判断的重大事项。

（三）下一报告期业绩预告信息

发行人已在招股说明书“重大事项提示”中补充披露下一报告期业绩预告信息如下：

六、2020 年 1-6 月业绩预告信息

公司结合 2020 年一季度的实际经营情况，对 2020 年上半年的业绩进行了初步预计。2020 年 1-6 月，公司预计实现营业收入为 655.00 万元至 800.00 万元，较上年度可比中期收入下滑 73.35%至 78.18%；预计归属于母公司所有者的净利

润为-15,450.00万元至-17,000.00万元，上年度可比中期为-9,582.20万元，亏损额增加5,867.80万元至7,417.80万元；预计扣除非经常性损益后的净利润为-15,900万元至-17,500万元，上年度可比中期为-9,997.25万元，亏损额增加5,902.75万元至7,502.75万元。

2020年一季度受新冠疫情影响，公司营业收入同比下降61.30%，主要原因如下：1) 由于新冠疫情，2020年一季度出现大量医院诊疗资源调整和倾斜，甚至出现内分泌科室停诊的情况。糖尿病患者正常的诊疗安排受到影响，就医频次大幅下降。2) 公司产品在北方地区占比较高，东北地区因受境外入境人员影响，疫情出现反弹且截至目前相关管控仍在持续，部分终端医院甚至暂停对外开放。上述因素对公司产品在东北地区销售影响较大，一季度东北地区谊生泰销售额同比下降95.54%。3) 部分地区物流限制，如公司销售较好的西北地区部分省份物流暂停，相关药品无法发货。4) 疫情期间政府出台阶段性限制政策，员工出差、走访等工作几乎暂停，公司的市场推广工作难以展开，对公司谊生泰产品的销售数量产生不利影响。5) 在疫情期间，公司严格落实防疫责任，暂停管理部门、生产部门、物流发货部门、销售部门等部门的工作，造成公司一段时间内相关经营停滞。

随着二季度新冠疫情在国内逐步得到控制，销售需求逐步回升，但尚未恢复到疫情发生前同期水平。综合2020年上半年情况来看，预计公司营业收入和净利润仍然会较上年同期出现较大幅度的下滑。

上述2020年1-6月财务数据是公司财务部门初步估算的结果，未经会计师审计或审阅，且不构成盈利预测，发行人实际完成的业绩可能受疫情的变化而有所波动。

同时，公司亦在招股说明书“第八节 财务会计信息与管理层分析”之“十八、2020年1-6月业绩预告信息”中补充披露以上内容。

二、申报会计师核查

1、核查程序

(1) 取得公司编制的2020年第一季度财务报表，并按照《中国注册会计师审阅准则第2101号——财务报表审阅》的规定执行审阅程序。

(2) 获取公司编制的 2020 年第二季度业绩预测表，询问有关人员 2020 年第二季度业绩预测的依据及业绩变动的主要原因。

(3) 询问管理层关于新型冠状病毒疫情对公司 2020 年第二季度业绩的影响。

2、核查意见

经核查，申报会计师认为：公司已提交 2020 年一季度经审阅的财务报告。公司 2020 年半年度财务信息与上期同期数相比发生较大变化，主要是营业收入和营业成本因新型冠状病毒疫情的影响大幅下降。此外，目前公司第二期股票期权正处于等待期，将产生金额较高的股份支付费用，这对 2020 年 1-6 月的财务数据产生较大影响。

子问题 1.7、1.8 的核查程序参见子问题 1.7、1.8 的申报会计师核查部分内容。
子问题 1.7、1.8 的核查意见参见子问题 1.7、1.8 的申报会计师核查部分内容。

子问题 1.10

请发行人根据对上述问题的回答修改招股说明书和首轮问询回复。请保荐机构督促发行人按照要求修改相关文件。

【回复】

发行人已针对上述问题的回答逐一修改招股说明书及首轮问询回复相关内容。

问题 2. 关于餐后血糖高细分市场

子问题 2.1

根据招股说明书及首轮问询回复，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。

中国有超过 80%的糖尿病患者餐后血糖超标，贝那鲁肽可以获得这部分患者的认可。

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。

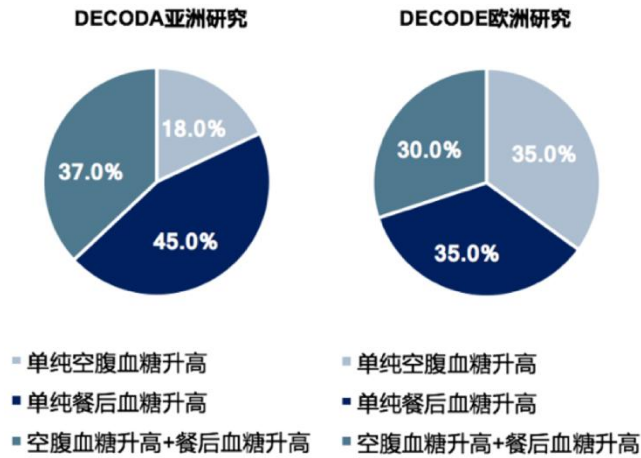
请发行人进一步说明：（1）“中国有超过 80%的糖尿病患者餐后血糖超标”，该比例是否包含了“餐后血糖高和空腹血糖高两者兼而有之”的情形；（2）分单纯餐后血糖高、单纯空腹血糖高和两者兼而有之三种不同的情形，说明其各自的患者比例和占二联、三联用药阶段的糖尿病市场的份额；（3）空腹且餐后血糖都高的患者，其在用药选择上是否具有特殊性，对该部分患者，短效和长效药物是互补关系还是替代关系，定位于降低餐后血糖高的 GLP-1 药物是否契合该部分患者的需求。根据贝那鲁肽的市场定位，在上述细分市场中，其是否仅适用于单纯餐后血糖高这一细分市场；（4）根据对上述问题的回答，说明“中国有超过 80%的糖尿病患者餐后血糖超标，贝那鲁肽可以获得这部分患者的认可”的表述是否有充分、客观的依据，若无客观依据，请删除招股说明书和问询回复中的类似表述，采用更准确的数据使投资者清晰地了解餐后血糖高患者在糖尿病患者中的比例及相应细分市场空间。

【回复】

（一）“中国有超过 80%的糖尿病患者餐后血糖超标”，该比例是否包含了“餐后血糖高和空腹血糖高两者兼而有之”的情形

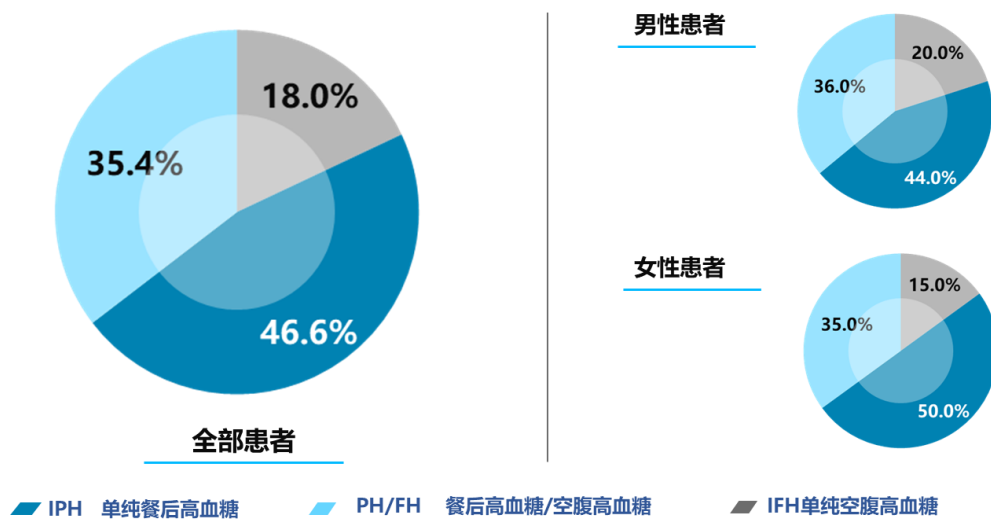
“中国有超过 80%的糖尿病患者餐后血糖超标”包含了“餐后血糖高和空腹血糖高两者兼而有之”的情形。根据 DECODA 统计研究显示，与欧洲相比，中国糖尿病患者主要以餐后血糖升高为主要特点，其中，单纯餐后血糖高、单纯空腹血糖高和两者兼而有之的患者比例分别为 45%、18%和 37%。

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.

此外，一项全国糖尿病流行病学调查结果如下图，该研究发表于《新英格兰医学》，结果表明：中国 2 型糖尿病患者中，单纯餐后血糖高的比例 46.6%，餐后血糖高合并空腹血糖高的比例为 35.4%，男性女性间略有差别。



数据来源: Yang WY.et al. *New England Journal of Medicine*. 2010 ;362(12):1090-101

由以上两项研究可见，中国 2 型糖尿病患者中有超过 80% 餐后血糖超标，该比例包含了餐后血糖高和空腹血糖高两者兼而有之的情况。

(二) 分单纯餐后血糖高、单纯空腹血糖高和两者兼而有之三种不同的情形，说明其各自的患者比例和占二联、三联用药阶段的糖尿病市场的份额

二联、三联用药主要与糖尿病病人的病程进展有关，与空腹还是餐后血糖高没有特定关系。单纯空腹、单纯餐后血糖高或两者兼而有之的情形在糖尿病初发、

中期、晚期阶段均存在。如问题 1.2 和问题 1.5 的回复分析，谊生泰不针对初始血糖不达标并需要药物治疗的患者，也不针对晚期胰岛功能极差、只能使用胰岛素多次注射的患者，而可作为二联、三联用药针对大部分糖尿病患者。

发行人检索公开资料未能找到餐后血糖高、单纯空腹血糖高和两者兼而有之三种不同的情形占二联、三联用药阶段的糖尿病市场规模。由于相关数据无法取得，分析时发行人只能以总体患者样本中三种类型的结构特征推测二联和三联患者子样本的结构特征，可近似地认为，在二联、三联用药阶段，餐后血糖高和餐后合并空腹血糖高的患者占比超过 80%。

（三）空腹且餐后血糖都高的患者，其在用药选择上是否具有特殊性，对该部分患者，短效和长效药物是互补关系还是替代关系，定位于降低餐后血糖高的 GLP-1 药物是否契合该部分患者的需求。根据贝那鲁肽的市场定位，在上述细分市场中，其是否仅适用于单纯餐后血糖高这一细分市场

对于空腹且餐后血糖都高的患者，其用药通常需同时兼顾控制空腹和餐后血糖，治疗时常考虑选择控制空腹血糖药物联合控制餐后血糖药物进行治疗。因此，不同种类的短效和长效药物更多的是互补关系，而非替代关系。

谊生泰为主要作用于餐后血糖的速效 GLP-1 类药物，不仅仅适用于“单纯餐后血糖高”的患者。谊生泰与主要作用于空腹血糖的降糖药物（如二甲双胍、基础胰岛素）联合使用，具有互补和协同的降糖作用，可以很好降低空腹和餐后血糖水平，满足“空腹、餐后血糖皆高”患者的治疗需求。其中，基础胰岛素和短效/速效 GLP-1 分别作用于空腹和餐后血糖，具有互补和协同的降糖作用；同时 GLP-1 可以减少胰岛素带来的低血糖、体重增加等副作用。这一治疗方案的优势和价值已在国际糖尿病指南和临床实践中得到确认和推荐：美国 ADA 糖尿病指南自 2015 版开始，已明确推荐 GLP-1 类药物+基础胰岛素联合治疗作为三联治疗失效后的治疗方案之一。而 ADA 糖尿病指南 2020 版进一步明确指出“（联合注射治疗）包括基础胰岛素与 GLP-1 联用或胰岛素多次注射。与多次胰岛素治疗相比，基础胰岛素和 GLP-1 联用具有有效的降糖作用，更少的体重增加和低血糖。”

因此，谊生泰不仅适用于单纯餐后血糖高这一细分市场，也适用于空腹、餐后血糖皆高的患者。

(四) 根据对上述问题的回答, 说明“中国有超过 80%的糖尿病患者餐后血糖超标, 贝那鲁肽可以获得这部分患者的认可”的表述是否有充分、客观的依据, 若无客观依据, 请删除招股说明书和问询回复中的类似表述, 采用更准确的数据使投资者清晰地了解餐后血糖高患者在糖尿病患者中的比例及相应细分市场空间。

根据对上述问题的回答, 无论国外和中国学者的研究均表明, 中国有超过 80%的糖尿病患者餐后血糖超标(含单纯餐后血糖高及餐后合并空腹血糖高)。这部分患者有控制餐后血糖的治疗需求, 在用药选择上需选择能够有效控制餐后血糖的药物。由题目 1.2 及 1.5 的答复可知, 贝那鲁肽适用于这部分患者中绝大多数的治疗需求。因此, 相关表述具有充分、客观的依据。

子问题 2.2

根据招股说明书及首轮问询回复, 贝那鲁肽定位于餐后血糖高的患者。《中国 2 型糖尿病患者餐后高血糖管理专家共识》推荐的餐后高血糖治疗药物为 6 大类, 包括短效/速效胰岛素、短效/速效 GLP-1、 α -糖苷酶抑制剂、短效磺脲类促泌剂、格列奈类促泌剂和 DPP-4 抑制剂。

贝那鲁肽定位于餐后血糖高的患者这一细分市场, 则可比对象应选择同样定位于这一市场的其他药物, 请发行人补充披露: (1) 相比于其他治疗餐后高血糖的药物, 贝那鲁肽在安全性、疗效、治疗费用、用药的便利性等方面竞争优势的具体体现, 除适用的疾病进展阶段明显不同的胰岛素, 以及 GLP-1 外, 其他药物均为口服, 贝那鲁肽在用药的便利性上是否低于同样用于二联/三联治疗阶段的口服药物, 是否造成市场空间拓展的重大局限。结合以上问题, 说明相比于上述其他药物(尤其是用于同一疾病进展阶段的药物), 贝那鲁肽是否具备“强有力竞争优势”, 若无充分依据, 请删除相关表述; (2) 上述餐后高血糖治疗药物的销售情况, 胰岛素适用于三联治疗控制血糖仍不达标患者, 与贝那鲁肽适用的二联、三联疗法的患者所处的疾病进展阶段不同, 除短效/速效胰岛素外, 该细分市场是否存在销售规模大的药物, 若否, 分析是否因该细分市场的市场空间小, 分析餐后血糖高整体市场扣除胰岛素后的市场空间; (3) 贝那鲁肽在餐后血糖高这一细分市场的市场占有率; (4) 在市场竞争的相关重大事项提示和风险揭示中, 除 GLP-1 类药物间的竞争外, 补充披露贝那鲁肽所定位的餐后血糖高市场的竞争

状况；（5）首轮问询回复第 107 页“市场占有率”数据，请明确表示是在糖尿病整体市场的占有率，或仅是在 GLP-1 药物中的市场占有率，发行人在披露和说明“市场占有率”时，请统一口径并明示。

【回复】

（一）相比于其他治疗餐后高血糖的药物，贝那鲁肽在安全性、疗效、治疗费用、用药的便利性等方面竞争优势的具体体现，除适用的疾病进展阶段明显不同的胰岛素，以及 GLP-1 外，其他药物均为口服，贝那鲁肽在用药的便利性上是否低于同样用于二联/三联治疗阶段的口服药物，是否造成市场空间拓展的重大局限。结合以上问题，说明相比于上述其他药物（尤其是用于同一疾病进展阶段的药物），贝那鲁肽是否具备“强有力竞争优势”，若无充分依据，请删除相关表述

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“（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”之“③针对餐后高血糖患者”中进一步补充披露如下：

餐后血糖高的糖尿病患者临床治疗中应当采取针对性的治疗方案。《中国 2 型糖尿病患者餐后高血糖管理专家共识》推荐的餐后高血糖治疗药物为 6 大类如下表，包括短效/速效胰岛素、短效/速效 GLP-1、 α -糖苷酶抑制剂、短效磺脲类促泌剂、格列奈类促泌剂和 DPP-4 抑制剂，在临床治疗中得到广泛运用。

给药方式	种类	HbA _{1c} 降低幅度	PPG 降低幅度	低血糖
注射类药物	短效人胰岛素/速效胰岛素类似物	强，与剂量相关	强，与剂量相关	可导致低血糖
	短效 GLP-1 受体激动剂	0.8%-1.8%	1.01-6.9	单用不引起低血糖
口服类药物	α -糖苷酶抑制剂	0.50%	1.4-6.1	单用不引起低血糖
	短效磺脲类药物	1.00%	2.1-7.8	可导致低血糖
	格列奈类促泌剂	0.5%-1.0%	2.6-6.4	可导致低血糖
	DPP-4 抑制剂	0.4%-0.9%	1.32-4.5	单用不引起低血糖

数据来源：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

.....

相比于其他治疗餐后高血糖的药物，谊生泰在安全性、有效性、综合获益、治疗费用、用药的便利性等方面竞争优劣势的情况如下：

i) 安全性

在糖尿病治疗中备受关注的安全性问题是低血糖风险，不仅因为低血糖风险频发，中国糖尿病患者的低血糖发生率高达 42%；更为严重的是，低血糖是心血管并发症最重要的风险因素之一。在治疗餐后高血糖的药物中，除 GLP-1 类、DPP-4 抑制剂类和 α -糖苷酶抑制剂类均可导致低血糖风险。

在其他不良反应方面，短效磺脲类和格列奈类均会继发性失效（即开始用药时有明显效果，但一段时间后效果减弱，即使用至最大剂量也血糖控制不佳）；DPP-4 抑制剂类则会增加感染风险；GLP-1 类和 α -糖苷酶抑制剂类主要为胃肠道反应，GLP-1 类的胃肠道反应多为轻中度，且随用药时间延长而缓解。

谊生泰为全人源的 GLP-1 药物，国家药品审评中心（CDE）出具的技术审评报告指出：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。同时，由于谊生泰的半衰期更短，其胃肠道不良反应的持续时间也更短。

ii) 有效性

由前文餐后高血糖治疗药物特点的表格可见，降低 HbA1c 和餐后血糖效果均较好的药物为胰岛素类、GLP-1 类、短效磺脲类和格列奈类。糖尿病患者由于自身血糖调节机制缺失，更多依赖外源药物形成的降糖作用，因此治疗中难免出现“矫枉过正”的情况。因此，以上四种降糖效果较好的药物除 GLP-1 类之外均带来低血糖风险；而 GLP-1 类药物葡萄糖浓度依赖的降糖机制，使其可安全降糖。既能保证良好的降糖效果，又不担心低血糖。

健康人群自身分泌的 GLP-1 本就与进餐相关，可以产生降低餐后血糖所需胰岛素量的 60-70%。因此，谊生泰模拟人生理 GLP-1 的分泌模式而确定的给药模式，可以最大程度还原健康人群降低餐后血糖的恢复胰岛素早相分泌、抑制胰高血糖素分泌、延缓胃排空等降低餐后血糖作用机制。临床研究数据表明，2 型糖尿病患者使用贝那鲁肽治疗三个月后，可显著降低餐后血糖达到 5.46mmol/L，降幅达

到 38%。

相比其他短效 GLP-1 类药物，由于谊生泰是每餐餐时用药，其能够更好地促使三餐餐后血糖均得到较好的控制。

iii) 综合获益

在体重降低方面，只有 GLP-1 类可明确降低体重； α -糖苷酶抑制剂类对体重的影响为中性或降低；DPP-4 抑制剂类为中性或轻微增加；胰岛素类、短效磺脲类和格列奈类均增加体重，其中胰岛素类增加体重最为明显。

在心血管获益方面，GLP-1 类药物有明确心血管获益或中性；DPP-4 抑制剂类为中性。 α -糖苷酶抑制剂类可减少 IGT 向糖尿病转化的风险。

谊生泰可显著抑制摄食冲动，并且相对长效 GLP-1 药物而言具有更持续的延缓胃排空作用，因此减重效果明显。临床研究表明，针对超重肥胖的 2 型糖尿病患者治疗三个月，可显著降低患者体重 10.05kg。

iv) 治疗费用

治疗费用方面，即使同类药品也会随品牌和用药剂量不同，而导致差异较大，很难精确比较。但从月治疗费用来讲，受仿制药上市、招标挂网、医保谈判等因素影响，总体上存在越早上市的产品价格越低的规律。此外，一般而言，生物注射剂的生产成本总体比口服制剂要高，价格也更高。餐后高血糖的药物大致可以比较如下：磺脲类治疗费用最低， α -糖苷酶抑制剂类和格列奈类次之，DPP-4 抑制剂类略高；胰岛素的治疗费用随使用剂量不同和品牌差异较大，但一般而言会高于口服药，低于 GLP-1 类；GLP-1 类药物治疗费用相对最高。

在医保支付方面，胰岛素和口服降糖药上市较早，因此目前大部分品种都已经进入医保目录。短效 GLP-1 类药物中，百泌达和利时敏两个品种目前已进入国家医保目录，谊生泰尚未进入医保目录。在医保支付方面，谊生泰与上述药品相比存在劣势。

v) 便利性

用药便利性方面，口服药要好于注射剂。除 DPP-4 抑制剂类之外，所有的口服药均需随餐使用。注射剂方面，GLP-1 类与胰岛素类的用药便利性上几乎没有

差异。谊生泰在用药的便利性上不如用于二联/三联治疗阶段的口服药物，但由于谊生泰在疗效、安全性、综合获益等方面优势，上述便利性劣势不会造成市场空间拓展的重大局限。

综合以上分析，与降低餐后血糖药物相比，谊生泰在疗效和安全性方面具备明确优势；在治疗费用及医保支付方面存在劣势；在用药便利性方面与口服药相比存在劣势。

因此，在降低餐后血糖的市场中，谊生泰具有竞争优势。

发行人已删除招股说明书中关于公司产品具有“强有力竞争优势”的有关表述，并在重大事项提示和风险揭示中增加餐后降糖市场竞争的有关内容，详见本题第（4）问的回复。

（二）上述餐后高血糖治疗药物的销售情况，胰岛素适用于三联治疗控制血糖仍不达标的患者，与贝那鲁肽适用的二联、三联疗法的患者所处的疾病进展阶段不同，除短效/速效胰岛素外，该细分市场是否存在销售规模大的药物，若否，分析是否因该细分市场的市场空间小，分析餐后血糖高整体市场扣除胰岛素后的市场空间

1、关于“胰岛素适用于三联治疗控制血糖仍不达标的患者，与贝那鲁肽适用的二联、三联疗法的患者所处的疾病进展阶段不同”

根据问题 1.2 问题（2）的回答，谊生泰适用于 2 型糖尿病二联和三联治疗，同时，在三联治疗失效后，GLP-1 类药物与基础胰岛素联用已日益成为主流治疗方案。谊生泰无法治疗、只能使用胰岛素多次注射的患者仅包含患者胰岛功能极差的情况。因此，除患者病程进展到胰岛功能极差的阶段，谊生泰所针对的患者大部分与胰岛素适用患者疾病进展阶段相同；且由于只能使用胰岛素多次注射的患者比例较低（仅占采用胰岛素治疗 2 型糖尿病总体患者比例的约 7.37%），谊生泰与胰岛素针对市场重叠较多。

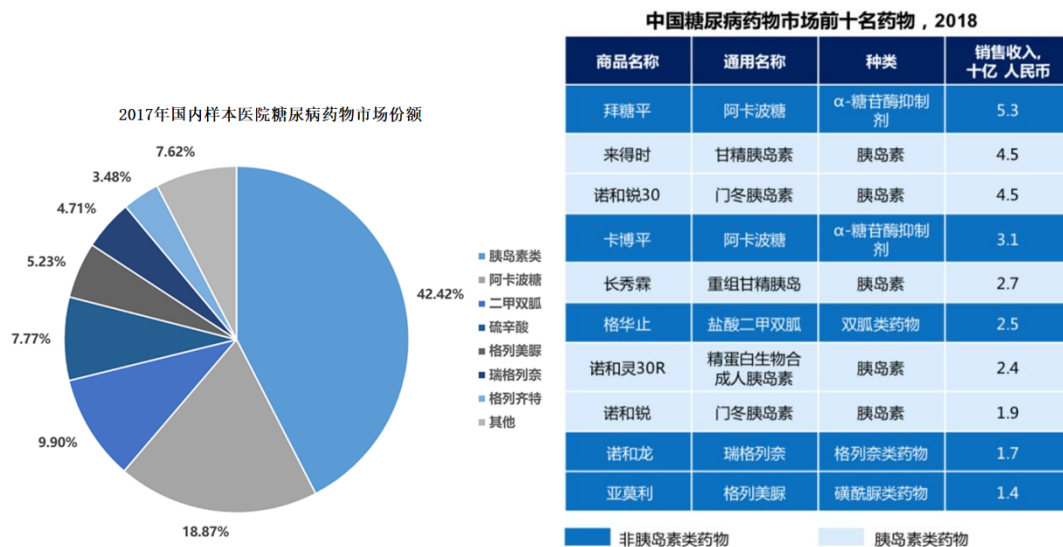
2、上述餐后高血糖治疗药物的销售情况。除短效/速效胰岛素外，该细分市场是否存在销售规模大的药物，若否，分析是否因该细分市场的市场空间小，分析餐后血糖高整体市场扣除胰岛素后的市场空间

除短效/速效胰岛素外，餐后高血糖市场存在销售规模大的药物。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“（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”之“③针对餐后高血糖患者”中进一步补充披露如下：

（续前）……

由于中国糖尿病患者餐后血糖高的问题更加突出，因此这部分的治疗需求也更大。目前，胰岛素是餐后血糖高市场中占比最大的药物。而 2017 年中国样本医院的糖尿病用药数据显示，典型的餐后血糖控制药物 α -糖苷酶抑制剂占比为 18.87%，为除胰岛素外的单一最大品类，2018 年该品类两个品牌的销售额为 84 亿。



数据来源：左图来自中国产业信息网（www.chyxx.com），右图来自 Frost & Sullivan。

根据 Frost & Sullivan 的报告，2018 年国内 α -糖苷酶抑制剂、格列奈类促泌剂和 DPP-4 抑制剂销售规模分别为 99 亿元、25 亿元和 17 亿元。相比前述品种，目前短效/速效 GLP-1 类药物整体规模不大，其中，销售最多的是艾塞那肽，贝那鲁肽和利司那肽销售规模较小。除此之外，磺脲类药物中的短效品种是典型的餐后血糖控制药物，但由于市场数据缺乏，而无法详细区分这一部分市场。因此即使扣除胰岛素后，餐后血糖药物的市场空间依然较大。

（三）贝那鲁肽在餐后血糖高这一细分市场的市场占有率

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“（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”之“③针对餐后高血糖患者”中进一步补充披露如下：

（续前）……

在市场空间很大的餐后血糖药物市场上，短效/速效胰岛素、 α -糖苷酶抑制剂均属于销售金额较大的品种。这两类药物主流品种的上市时间均超过了 20 年，在疗效和安全性方面得到了广泛认可，因此市场份额较大。较前述主流药品，谊生泰上市时间最短，且处于产品的市场导入期，目前销售金额较小，市场占有率很低（小于 1%）。

（四）在市场竞争的相关重大事项提示和风险揭示中，除 GLP-1 类药物间的竞争外，补充披露贝那鲁肽所定位的餐后血糖高市场的竞争状况

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”中补充披露如下：

（三）市场竞争风险

……

谊生泰定位在餐后血糖高、糖尿病合并肥胖和糖尿病合并多种并发症三个细分市场。在餐后血糖高市场上，胰岛素/胰岛素类似物、GLP-1 受体激动剂、 α -糖苷酶抑制剂、磺酰脲类药物、格列奈类促泌剂和 DPP-4 抑制剂等药物均可针对这一市场，每类药物中已上市品种数量众多，各类药物各有优劣势，谊生泰面临各类产品的竞争。相比其他餐后血糖高治疗药物，谊生泰在治疗费用方面存在劣势；在用药便利性方面与口服类药物相比存在劣势。目前，由于谊生泰市场销售金额较小，谊生泰在餐后血糖高细分市场上的市场份额较低，面临相关产品的竞争。此外，谊生泰在糖尿病合并肥胖和糖尿病合并多种并发症等市场上也会面临各类产品的竞争。发行人提醒投资者注意谊生泰在主打细分市场上的竞争风险。

(五) 首轮问询回复第 107 页“市场占有率”数据，请明确表示是在糖尿病整体市场的占有率，或仅是在 GLP-1 药物中的市场占有率，发行人在披露和说明“市场占有率”时，请统一口径并明示

首轮问询回复第 107 页“市场占有率”数据系指在 GLP-1 类药物中的市场占有率。相关注释已修改为：

数据来源：市场占有率数据来自 Frost & Sullivan 分析，计算分母为 GLP-1 类药物的市场总规模；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。

经发行人修改，招股书说明书中市场占有率均已统一为在 GLP-1 类药物中的市场占有率。

问题 3. 关于 BEM-014

子问题 3.1

首轮问询问题 8 要求发行人“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”。

发行人回复认为，BEM-014、BEM-050 项目不是谊生泰在糖尿病领域的适应症拓展；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（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。

请发行人补充说明：BEM-014、BEM-050 项目是否为贝那鲁肽注射液在原糖尿病适应症外的其他领域的适应症拓展，BEM-014、BEM-050 项目在研药物的主要活性成分是否为贝那鲁肽，若是，请修改招股说明书和首轮问询回复中的相关表述和表格，并在涉及 BEM-014、BEM-050 项目的相关表述中明确提示投资者，相关项目为贝那鲁肽的适应症拓展项目，避免使投资者认为相关项目为开发不同于贝那鲁肽的全新分子结构的药物。

【回复】

（一）BEM-014、BEM-050 项目是否为贝那鲁肽注射液在原糖尿病适应症外的其他领域的适应症拓展

BEM-014、BEM-050 两个项目是贝那鲁肽注射液在原糖尿病适应症外的其他领域的适应症拓展，是超重/肥胖领域和非酒精性脂肪肝病/肝炎领域的新增适应症。

BEM-014、BEM-050 两个项目研发的产品获批后将取得新的药品注册批件并形成新的药品说明书。按照现行的《药品注册管理办法》（2007 年局令第 28 号），BEM-014、BEM-050 项目可按新药进行注册申请。

（二）BEM-014、BEM-050 项目在研药物的主要活性成分是否为贝那鲁肽，若是，请修改招股说明书和首轮问询回复中的相关表述和表格，并在涉及 BEM-014、BEM-050 项目的相关表述中明确提示投资者，相关项目为贝那鲁肽的适应症拓展项目，避免使投资者认为相关项目为开发不同于贝那鲁肽的全新分子结构的药物

BEM-014、BEM-050 项目在研药物的主要活性成分是贝那鲁肽。

发行人已将首轮问询回复问题 8.1 中的表格和相关表述修改如下：

公司 BEM-014 和 BEM-050 项目在研药物的主要活性成分均是贝那鲁肽，是贝那鲁肽在新治疗领域的新药研究，项目研发的产品获批后将取得新的药品注册批件并形成新的药品说明书。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：

在研药物主要活性成分	品种名称	项目/适应症	治疗领域	注册类别	说明
贝那鲁肽	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	糖尿病领域	治疗用生物制品 1 类的补充申请	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	糖尿病领域	治疗用生物制品 1 类的补充申请	
		谊生泰用于糖尿病缓解的临床研究	糖尿病领域	治疗用生物制品 1 类的补充申请	
		谊生泰心血管获益临床研究	糖尿病领域	治疗用生物制品 1 类的补充申请	
贝那鲁肽和基础胰岛素	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	糖尿病领域	中国：治疗用生物制品 6 类；美国：新药临床申请	新复方
全新分子结构	BEM-012	新型 GLP-1 受体激动剂的 IND 申请	糖尿病领域	治疗用生物制品 1 类	新分子结构，属于全新药物

在研药物主要活性成分	品种名称	项目/适应症	治疗领域	注册类别	说明
贝那鲁肽	BEM-014	中国成人减重 III 期临床试验及新药上市注册申报	超重/肥胖领域	治疗用生物制品 1 类	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]	超重/肥胖领域	治疗用生物制品 1 类的补充申请	
		泵给药减重非临床及临床研究（中美）[注]	超重/肥胖领域	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	BEM-050	非酒精性脂肪肝病/肝炎非临床研究及临床研究	非酒精性脂肪肝病/肝炎领域	治疗用生物制品 1 类	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，成功后将获得新的注册批件
全新分子结构	BEM-015	抗凝新药非临床研究及 IND 申请	其他治疗领域	治疗用生物制品 1 类	新分子结构，1 类新药开发
全新分子结构	BEM-032、BEM-033	新型抗肿瘤药物非临床研究及 IND 申请	其他治疗领域	治疗用生物制品 1 类	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

为避免投资者误解，发行人已在招股说明书“重大事项提示”、“第一节 释义”、“第二节 概览”、“第四节 风险因素”、“第六节 业务与技术”、“第九节 募集资金运用与未来发展规划”等处新增/修改 BEM-014、BEM-050 项目的相关表述，阐明并强调了 BEM-014、BEM-050 为贝那鲁肽注射液在超重/肥胖领域和非酒精性脂肪肝病/肝炎领域的新增适应症，其主要成分为贝那鲁肽。

子问题 3.2

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。发行人主要产品谊生泰也具有针对超重/肥胖型糖尿病患者临床的治疗效果。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，国内市场奥利司他仿制药获 NMPA 批准用于肥胖治疗。

请发行人说明：（1）BEM-014 在国内二期临床试验的相关情况和试验结果、数据；在美国从 2016 年开始至今开展的临床试验的具体情况，包括进行的临床试验阶段、前期阶段的临床试验数据及其结果，是否遭遇一定障碍，不能“预估美国临床试验最终完成时间和提交新药上市时间”的说法是否准确；并择要补充披露相

关临床试验情况；（2）请重新回答首轮问询 8.2 的相关问题，进一步说明基于现有数据，BEM-014 和奥利司他仿制药的优劣势、对比情况，“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”的表述是否准确，若无具体、客观数据请予以删除，并逐项梳理其他类似无客观数据支撑的相关表述，一并予以删除或更改。

【回复】

（一）**BEM-014** 在国内二期临床试验的相关情况和试验结果、数据；在美国从 2016 年开始至今开展的临床试验的具体情况，包括进行的临床试验阶段、前期阶段的临床试验数据及其结果，是否遭遇一定障碍，不能“预估美国临床试验最终完成时间和提交新药上市时间”的说法是否准确；并择要补充披露相关临床试验情况

1、BEM-014 在国内无需开展 II 期临床试验，需开展 III 期临床试验

II 期临床试验的目的是初步评价药物对目标适应症患者的治疗作用和安全性，同时为 III 期临床试验的研究设计和给药剂量方案的确定提供依据。BEM-014 的主要成分为贝那鲁肽，其为贝那鲁肽在超重/肥胖治疗领域新增的适应症。贝那鲁肽在糖尿病临床研究中，已开展了 IIa 期和 IIb 期临床研究，对贝那鲁肽临床应用的剂量进行了较为充分的探索，为 BEM-014 III 期临床研究剂量的选取提供了充分的依据。

在贝那鲁肽真实世界研究中，公司积累了较多贝那鲁肽应用于糖尿病合并肥胖病患者有效性、安全性、使用剂量的研究数据，该类研究数据进一步为 BEM-014 III 期临床研究的方案设计提供了支持和依据。公司在申请 BEM-014 临床批件时，已将相关研究数据一并提交至国家药品审评中心。

国家药品审评中心依据有关法规规定，结合公司提交的贝那鲁肽注册临床研究和上市后临床研究数据，并在充分听取临床专家和统计专家意见的基础上，许可公司直接开展 BEM-014 III 期临床试验研究以及超重/肥胖患者的 PK 研究，公司于 2019 年 1 月获得 BEM-014《临床试验通知书》（CXSL1800112）。

2、BEM-014 在美国从 2016 年开始至今开展的临床试验的具体情况，包括进行的临床试验阶段、前期阶段的临床试验数据及其结果，是否遭遇一定障碍，不能

“预估美国临床试验最终完成时间和提交新药上市时间”的说法是否准确；并择要补充披露相关临床试验情况

公司自 2016 年 8 月在美国启动了 I 期临床研究，研究主要内容为进行超重/肥胖患者的 PK 研究和初步的药物有效性、安全性探索研究。公司建议在人体 PK 中采用最新的、更精确的检测方法，为此 Covance Clinical Research Unit, Inc.进行了新的方法学开发。因此，临床入组时间较计划有所推迟，该项目的临床观察已基本结束，正在形成总结报告过程中。

BEM-014 若在美国上市，还需开展一系列临床研究试验，在更广泛的受试者中观察药品的安全性和有效性。后续研究投入较大，公司目前的经济实力尚不足以支撑后续持续的研发投入，因此公司现无法预估美国临床试验完成时间和提交新药上市时间。公司募集到充足资金后，将启动相关研究工作。

为避免投资者误解，公司将招股说明书“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”关于 BEM-014 的临床试验进展情况修订披露如下：

BEM-014 于 2016 年 7 月获得美国 FDA 临床研究许可，开展了 I 期临床试验，BEM-014 研究项目的临床观察已基本结束，现正在形成总结报告过程中。BEM-014 若在美国上市，还需开展一系列临床研究试验，在更广泛的受试者中观察药品的安全性和有效性。后续研究投入较大，公司目前的经济实力尚不足以支撑后续持续的研发投入，因此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。

（二）请重新回答首轮问询 8.2 的相关问题，进一步说明基于现有数据，**BEM-014 和奥利司他仿制药的优劣势、对比情况，“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”**的表述是否准确，若无具体、客观数据请予以删除，并逐项梳理其他类似无客观数据支撑的相关表述，一并予以删除或更改

1、贝那鲁肽在疗效和安全性方面的比较

在疗效方面，从体重基线下降比例看，研究表明，美国食品药品监督管理局（FDA）目前已经批准的 5 款用于成人肥胖症长期治疗药物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（7%左右），奥利司他减重效果较弱（3%左右）。



文献来源: Gitanjali Srivastava, Caroline M. Apovia. Current pharmacotherapy for obesity, *Nature Reviews, Endocrinology*. Vol 14, January 2018.

相比之下，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 型超重/肥胖糖尿病患者使用药物治疗 3 个月后，体重下降幅度 12.9%。

从体重下降绝对值看，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）。发表于《肥胖科学与实践》的真实世界研究结果显示，2 型超重/肥胖糖尿病患者使用贝那鲁肽药物治疗 3 个月后，体重平均下降达 10.05 公斤。

在安全性方面，BEM-014 主要成分为贝那鲁肽，贝那鲁肽是全人源 GLP-1 药物。其主要不良反应为 GLP-1 类药物共有的轻中度胃肠道反应，且随用药时间延长而缓解。从药物结构来看，全人源产品理论上产生抗体的可能性小于非全人源产品，长期使用的安全性和有效性更有保障。奥利司他除肠胃气胀、腹泻、脂肪样便等不良反应之外，FDA 于 2010 年 5 月警告奥利司他存在可能引起严重肝损害的风险，必要时及时到医院就诊。

在进行 BEM-014 和奥利司他仿制药疗效和安全性对比时，发行人使用的数据均为奥利司他的公开数据。

2、贝那鲁肽在治疗费用和便捷性方面的比较

目前在国内上市的减肥类药物均为奥利司他仿制药，给药方式为口服，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。

目前公司 BEM-014 项目处于 III 期临床试验中，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。与奥利司他仿制药相比，BEM-014 在治疗费用和患者使用的便捷性方面可能存在竞争劣势。

3、招股书修订

为避免投资者误解，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”中删除了“较大差距”的相关表述，并进行如下修订：

根据已有的实验数据进行分析，**BEM-014 在治疗效果和安全性方面具有竞争优势**。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。与奥利司他仿制药相比，**BEM-014 在治疗费用和患者使用的便捷性方面可能存在竞争劣势**。

问题 4. 关于慢性病药物

根据首轮问询回复，慢性病治疗药物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。

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，“同类产品上市后销售比较分析”部分列举利拉鲁肽和通化东宝胰岛素上市后的销售情况。

根据发行人披露的“国内外已上市的 GLP-1 类药物全球的销售额”情况，7 种 GLP-1 药物中，除利拉鲁肽和度拉糖肽为销售额超过 30 亿美元的重磅炸弹类药物外，其余 5 种药物的销售额均较小，2005 年上市的艾塞那肽，2018 年全球销售额为 1.2 亿美元，2013 年上市的利司那肽，2017 年度销售额为 0.29 亿美元。

请发行人披露：结合案例和权威文献资料，进一步论证“慢性病治疗药物上

市后均需经历较长周期的逐步被市场接受和认可的过程”是否有充分、客观依据，是否具有普遍性；若有，请：（1）结合此点，以及发行人目前的营收状况和盈亏平衡点的测算情况，在“重大事项提示”和“风险因素”章节的“市场开拓风险”、“持续亏损可能导致退市的风险”部分，补充披露慢性病治疗药物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，提示投资者注意慢性病药物在新药上市之初的几年不会立刻销量爆发达到销售峰值，发行人可能难以达到盈亏平衡，上市后可能因持续亏损导致退市的风险；（2）在“影响谊生泰商业化的因素”部分补充“慢性病治疗药物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”这一因素和风险。若无充分、客观依据，请删除相关表述。

【回复】

（一）结合案例和权威文献资料，进一步论证“慢性病治疗药物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”是否有充分、客观依据，是否具有普遍性

慢性病治疗药物上市后，均需经历较长周期的逐步被市场接受和认可的过程。这在行业内是一个较为普遍的现象。

1、慢性病药物上市后被市场逐步接受和认可的过程

根据 IQVIA 和中金资本联合发布的《慢病市场研究报告》，因高血脂、高血压、糖尿病等慢性病为非短期致命或致残的疾病特点，导致治疗慢性病的药物相比治疗肿瘤等大病、特病药物最大的区别是医生和患者更加注重长期用药的安全性。由于需要长期用药，慢性病新药上市后，在临床用药过程中，医生在关注有效性的同时更加关注药物不良反应的严重程度和发生率、禁忌症、药物的相互作用等方面的问题。这些方面均需要处方医生利用一段时间来学习、了解、试用和评估。

如果治疗慢性病的新上市药物临床证据充足、疗效好，并有指南的推荐，可以预见随着其市场推广的加强，其使用率将会有大幅提升。而大部分新上市药物都需要几年时间才能获得相对充足的临床证据，被写入指南也需要一定的时间。

国内慢性病新药上市后，其被市场广泛接受继而销售收入实现高速增长，会受到销售渠道、招标挂网、医院准入以及医保支付等重要因素影响。而上述因素均需要一定的时间而逐步解决。

2、慢性病药物上市后表现的具体案例

慢性病药物上市后产品导入期相对较长是较为普遍的现象。以下列举部分案例：

(1) 诺和诺德利拉鲁肽国内销售情况和通化东宝胰岛素销售情况

一轮反馈中已在问题 7.4 之“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”中分析了诺和诺德利拉鲁肽国内销售情况和通化东宝胰岛素销售起步情况。具体内容详见相关问题 7.4 第（4）问的回复及招股说明书“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”中的披露。

(2) 信立泰阿利沙坦酯片销售情况

信立泰（002294.SZ）生产并销售的阿利沙坦酯片（商品名：信立坦），是血管紧张素 II 受体 AT1 拮抗剂类抗高血压药物，为我国自主研发的国家 1.1 类（原药品注册分类）抗高血压新药，是全内科均可应用的降血压口服药品。

公开资料显示，阿利沙坦酯 2013 年 10 月获批上市，上市 3 年后的 2016 年的销售额仅 3000 万元，至 2017 年 7 月成为国家医保谈判品种后销售额才超过 1 亿元，后续药品实现快速放量，至 2019 年销售收入已达到 3.49 亿元。如下表所示：

单位：百万元

年份	2013 年	2014 年	2015 年	2016 年	2017 年	2018 年	2019 年
销售金额	0	2	20	30	100	113	349

数据来源：东方证券研究报告

由上述资料可以看出，信立泰阿利沙坦酯上市早期销售额均较低，但保持一定增速稳步增长。进入国家医保谈判目录后，产品销售大幅增长。由此可见，慢性病药物在产品导入期不会立即爆发式增长，产品增长周期较长。

(3) 长春金赛重组人生长激素注射液销售情况

长春高新（000661.SZ）下属子公司长春金赛药业有限责任公司（以下简称“长春金赛”）生产的重组人生长激素注射液（商品名：赛增），主要适用于：1）因内源性生长激素缺乏所引起的儿童生长缓慢，2）用于重度烧伤治疗，3）用于已明确的下丘脑-垂体疾病所致的生长激素缺乏症和经两种不同的生长激素刺激试验

确诊的生长激素显著缺乏。重组人生长激素注射液和谊生泰均属于内分泌科专科用药。其产品上市之初为非医保类新药，且以院外销售为主。

长春金赛的重组人生长激素注射液于 1998 年上市。公开资料显示，长春金赛 1998 年销售额 1,306 万元（公司收入），2003 年销售额为 4,724 万元（重组人生长激素注射液收入，下同），2005 年销售额过亿达到 1.32 亿元，2006 年销售额 1.67 亿元。根据《长春高新技术产业（集团）股份有限公司发行股份及可转换债券购买资产并募集配套资金暨关联交易报告书》，2017 年、2018 年和 2019 年 1-9 月，赛增（水针剂和粉针剂）销售收入分别为 14.8 亿元、25.5 亿元和 17.3 亿元。

由上述资料可以看出，作为慢性病药物，重组人生长激素注射液上市后的最初几年增长缓慢，后续增长迅速，20 多年以来一直保持增长之势。

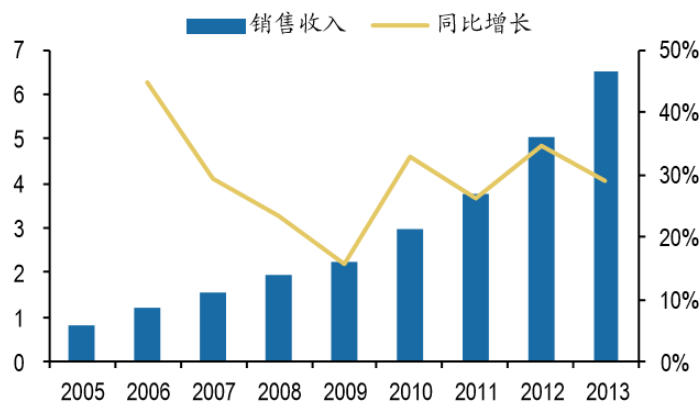
（4）磷酸西格列汀

磷酸西格列汀（捷诺维）是全球著名跨国企业默沙东推出的一款治疗 2 型糖尿病口服原研新药，是全球第一个上市的二肽基肽酶-4（DPP-4）抑制剂。据默沙东公司财报数据显示，2019 年捷诺维全球销售额为 34.82 亿美元。

2010 年 3 月，西格列汀获批在中国上市。西格列汀上市前两年销售收入较低；上市后的第四年（2013 年）其在国内的销售额约为 8,678 万元人民币；2014 年、2015 年和 2016 年销售额分别约为 1.15 亿元、1.59 亿元和 1.97 亿元人民币。2017 年西格列汀被纳入国家医保谈判目录后，销售有了较大增长，2017 年和 2018 年其销售分别达到约 3.25 亿元和 7.20 亿元。

（5）阿卡波糖片销售情况

除新药外，首仿的慢性病药物也符合前述规律。以华东医药（000963.SZ）首仿、生产和销售的治疗糖尿病的口服药——阿卡波糖（原研厂商为德国拜耳）为例。华东医药的阿卡波糖于 2005 年上市，产品上市后即纳入医保乙类目录。其前五年的销售收入增长相对缓慢；上市 10 年后，华东医药的阿卡波糖销售收入开始逐步放量。2019 年其销售已超 30 亿元。具体情况如下图所示：



图片来源：广发证券研究报告。

回顾前述案例可以看出，无论是慢性病新药还是仿制药，在产品上市初期，其销售收入普遍没有快速达到峰值水平，而是经历相当一段时间的稳步增长。慢性病治疗药物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，且受渠道建设、招标挂网、医院准入以及医保支付等重要因素的影响。因此，慢性病药物市场具有导入期长，导入期增长缓慢；产品生命周期长；成熟期市场规模可能很大的特点。

（二）结合此点，以及发行人目前的营收状况和盈亏平衡点的测算情况，在“重大事项提示”和“风险因素”章节的“市场开拓风险”、“持续亏损可能导致退市的风险”部分，补充披露慢性病治疗药物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，提示投资者注意慢性病药物在新药上市之初的几年不会立刻销量爆发达到销售峰值，发行人可能难以达到盈亏平衡，上市后可能因持续亏损导致退市的风险

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”和“七、尚未盈利或存在累计未弥补亏损的风险”中对“市场开拓风险”、“公司无法保证未来几年内实现盈利，上市后亦可能面临退市的风险”补充披露如下：

（三）市场开拓风险

.....

慢性病治疗药物上市后一般需经历较长周期的逐步被市场接受和认可的过程。公司已上市产品谊生泰和主要在研管线聚焦慢性病治疗药物领域。公司提醒投资者注意慢性病药物在新药上市之初的几年可能不会立刻销量爆发达到销售峰值，

在市场开拓过程中如公司产品不能较快被市场接受和认可，则可能在一段时间内不能达到较高的销售规模。

（四）公司无法保证未来几年内实现盈利，上市后亦可能面临退市的风险

公司未来几年将存在持续大规模的研发投入，公司上市后未盈利状态可能持续存在或累计未弥补亏损可能继续扩大，进而可能导致触发《上海证券交易所科创板股票上市规则》规定的退市条件，而根据《科创板上市公司持续监管办法（试行）》，公司触及退市标准的，股票将直接终止上市。公司已上市产品谊生泰和主要在研管线产品聚焦慢性病治疗药物领域。公司提醒投资者注意慢性病药物在新药上市之初的几年可能不会立刻销量爆发达到销售峰值，在市场开拓过程中如公司产品不能较快被市场接受和认可，则可能在一段时间内不能达到较高的销售规模。由于发行人生产、销售、研发等经营活动投入较高，相关成本、费用金额较大，发行人盈亏平衡点销售收入金额较高，发行人可能在一段时间内难以达到盈亏平衡。发行人存在上市后因产品收入不足、持续亏损等原因导致退市的风险。

（三）在“影响谊生泰商业化的因素”部分补充“慢性病治疗药物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”这一因素和风险。若无充分、客观依据，请删除相关表述。

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”中补充披露如下：

（四）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；6) 作为慢性病治疗药物，谊生泰上市后会经历逐步被市场接受和认可的过程，而这一过程期间可能相对较长。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 5. 关于医保

根据招股说明书及首轮问询回复，发行人已进入黑龙江、上海、贵州等地方医保。但受挂网采购、医院准入等因素的影响，报告期末三省（市）销售额分别为 372.89 万元、127.92 万元、51.29 万元，纳入地方医保增补目录对谊生泰销售增长的促进作用有限。

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 月的医保谈判中，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，谊生泰并未进入国家医保目录。

请发行人进一步说明：（1）结合地域代表性、发行人产品的竞争优劣势（作用机制、定价、患者依从性等各方面），进一步说明谊生泰虽已实现全国大部分地区招标/挂网或备案，但谊生泰覆盖终端医院数量仍然有限、难以取得医院准入资格的原因，谊生泰是否难以受到终端医院及患者的认可；（2）2019 年国家医保目录谈判中，发行人未与国家医保局达成一致意见、谊生泰未被纳入医保目录的具体原因和主要障碍。结合其他 GLP-1 进入国家医保目录的情况及其原因，充分对比各自产品的优劣势，并择要补充、完善招股说明书的竞争优劣势的披露内容；（3）在医院准入的影响下，谊生泰是否面临即使被纳入国家医保目录但其销售增长也相对受限的风险；（4）结合地方医保目录逐步被废除的医保政策、发行人当前销售的现实状况、2019 年医保目录谈判情况及其结果、2020 年一季度的销售状况，进一步说明发行人产品是否面临销售停滞甚至下滑的风险，发行人是否有进一步提升销量、开拓市场的策略和措施。

请发行人在“医保目录调整风险”中充分提示未进入国家医保目录的相关风险，并根据问题（3）完善风险提示内容。

【回复】

一、发行人说明

(一) 结合地域代表性、发行人产品的竞争优劣势(作用机制、定价、患者依从性等各方面),进一步说明谊生泰虽已实现全国大部分地区招标/挂网或备案,但谊生泰覆盖终端医院数量仍然有限、难以取得医院准入资格的原因,谊生泰是否难以受到终端医院及患者的认可

1、受行业政策影响,处方药品医院准入环节多、难度大,导入期漫长

相较 OTC 药品与保健品而言,处方药品的医院准入环节较多、新药导入期会更长。以进入公立医院为例,具体包括药品招标挂网和定价、经销商选择、医院开发、市场推广等环节,以上环节环环相扣、缺一不可,任一环节缺失均会导致无法入院从而影响销售。各环节主要工作及难点如下:

(1) 药品招标挂网和定价。处方药品新上市需要经过各省、市、自治区的药品招标/挂网或备案采购环节才能获得该省、市、自治区的公立医院市场准入资格并形成交易结算价格。

药品通过各省、市、自治区的省级招标/挂网或备案采购,即获得了该省、市、自治区的市场准入资格和定价。但是,要进入医院常规采购药品目录并获得临床使用,必须通过医院药事会的决议。这一现实问题主要根源在于我国药品招采制度的历史沿革。在 2019 年以前,我国药品的招采定价、采购使用和医保支付分属三个不同的主管部门,因而形成了药品招标、采购、支付三方脱节的局面。换言之,药品完成招标/挂网或备案采购并不意味着立即可以获准进入公立医院开始销售,造成了药品“招采分离”或“只招不采”的困局。

(2) 经销商选择。依据医院和终端药房的开发目标,企业要筛选出资信和覆盖配送能力都较符合要求的经销商。

(3) 医院开发。一般处方药品进入医院销售,必须通过医院的药事委员会开会讨论批准后,才能进入医院常规采购目录。

医院对新药的引进是医院药事委员会集体决议的结果。医院新药引进的一般流程包括:先由临床科室向药事委员会提交新药申购申请,然后由医院药剂科主管人员评估是否可以提交到药事委员会讨论;药事会委员讨论通过后,方可列入医院常规采购目录。在评估药品时,药事会对新药的引进也常常设定了一些条件,

如是否为优先选择品种、是否为新药。

2018年以前，大多数医院的药事会每年常规召开 1-2 次会议。近年来，随着国家医改推向深水区，机构改革、医院筹资方式、医院绩效考核制度、药品品规总数限制、药品加成制度和医院补偿机制的政策变化等都对医院引进新药产生了很大的影响，医院的药事会越来越少。甚至相当一部分医院近两年都未开过药事会，有的仅仅是按政策要求引进通过医保谈判纳入国家医保目录的新药。

(4) 若产品为新上市药品，企业市场推广部门需针对性地开展系列新药概念建立和专业推广活动，并逐步获得临床医生认可。随着时间推移，新药产品安全性和疗效逐步被医生与患者所接受，产品在医院销售开始起步。

综上，报告期内，在我国现有政策制度框架下，药品完成招标/挂网或备案采购并不意味着立即可以获准进入公立医院开始销售。但由于获得招标采购资格是进入公立医院销售的前提，一般而言，完成招标/挂网或备案采购工作较早的省市，谊生泰有更多的通过医院药事会进入医院的机会，进入医院的数量也越多。

2、结合具有代表性区域进入医院情况，谊生泰医患认可度较高，进院进度符合新药导入市场规律

生泰 2017 年正式进入市场销售，报告期内谊生泰进入的终端医院数量稳步增加。随着医院开发和市场推广工作的推进，报告期内谊生泰销售收入每年均达到约 100%左右的增长率，符合慢性病新上市处方药品的市场增长规律，说明其安全性、临床有效性正逐步获得临床医生和患者的认可。谊生泰的竞争优势劣势分析详见招股说明书“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“（六）发行人产品市场地位、技术水平、竞争优势与劣势”之“5、公司产品的竞争优势和劣势分析”的分析。

以黑龙江、贵州和山西三个有代表性的样本省份举例说明：

(1) 黑龙江和贵州两省均在 2017 年将谊生泰纳入医保。由于黑龙江省 2017 年即中标，中标、进院、医保三个环节逐步打通，因此，报告期内黑龙江省销售和进院均保持稳步上升。相比之下，贵州省虽进入医保，但由于贵州省迟迟未开标，招标环节未打通，导致贵州公立医院进院工作难以开展。报告期内，贵州省销售较低。

(2) 黑龙江和山西两省均在 2017 年中标。黑龙江 2017 年还纳入省级医保目录，因此报告期销售增长明显。山西省虽未纳入省级医保目录，但在产品中标后，公司积极推动当地医院进院工作开展，故报告期内山西省进院数量和销售情况同样保持了较高增速，销售工作顺利开展。

省份	年份	销售金额（万元）	同比增长率	累计进院医院数（家）
黑龙江省 (2017年3月中标， 2017年4月进入省级医保)	2017年	159	-	15
	2018年	217	37%	18
	2019年	373	72%	32
贵州省 (尚未中标，2017年11 月进入省级医保)	2017年	3	-	0
	2018年	2	-50%	0
	2019年	51	2,980%	1
山西省 (2017年9月中标，未 进入医保)	2017年	73	-	20
	2018年	338	365%	34
	2019年	500	48%	44

由以上分析可以看出，产品挂网/中标或备案与否是公司产品市场准入的前提，产品挂网/中标或备案采购有利于后续公司开展进院和销售工作。此外，进入医保目录对公司销售具有较大促进作用；在销量较小的情况下，即使没有进入医保，公司也可通过产品理念介绍、市场推广等方式促进医院、医生和患者对产品的认可。

综上所述，结合分析新药上市后医院准入过程、药品招标/挂网和医院药事会制度以及谊生泰上市以来进入医院和销售增长的表现等方面，谊生泰正在逐步受到医院、医生和患者的认可，其招标/挂网和进入医院进度符合新药导入市场规律。

(二) 2019 年国家医保目录谈判中，发行人未与国家医保局达成一致意见、谊生泰未被纳入医保目录的具体原因和主要障碍。结合其他 GLP-1 进入国家医保目录的情况及其原因，充分对比各自产品的优劣势，并择要补充、完善招股说明书的竞争优势的披露内容

1、谊生泰未被纳入医保目录的具体原因和主要障碍

2019 年国家医保用药目录调整工作中，谊生泰被遴选进入国家医保谈判目录。谊生泰是 2017 年上市的新药品种，公司首次参加国家医保准入谈判工作。公司对整个谈判药品的遴选、评估和谈判流程不够熟悉，与上市较早的同类药品相比，公司在药物经济学评价、市场数据搜集、论文发表等方面的资料准备尚存在欠缺。

因而在谈判前的全面风险评估和决策时的可选方案等方面准备不足。因此，谈判双方未能就最终的医保支付价格达成一致。

综上，谊生泰未被纳入医保目录的具体原因系医保支付价格，除此之外，谊生泰未来进入医保谈判目录或医保目录不存在重大障碍。

2、补充、完善招股说明书的竞争优劣势的披露内容

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

（4）治疗费用

……

2019 年医保谈判中，诺和诺德的利拉鲁肽、阿斯利康的艾塞那肽和赛诺菲的利司那肽通过谈判进入国家医保目录。上述进入医保目录的同类 GLP-1 产品在价格和支付方式上可能更具优势，并对谊生泰的市场开拓、市场竞争产生不利影响。具体风险请参见“第四节 风险因素”之“二、经营风险”中关于“市场开拓风险”、“市场竞争风险”和“医保目录调整风险”的相关分析。

（三）在医院准入的影响下，谊生泰是否面临即使被纳入国家医保目录但其销售增长也相对受限的风险

在国家深化医改的现行政策条件下，若谊生泰未来进入医保目录，则其进入医院的难度将大大降低，产品未来销售将迎来快速增长。国家从机构改革到政策制定和落实，都为纳入医保目录的创新药品的采购和落地带来了制度保障。

（1）国家政策带来市场准入门槛的大幅下降

2019 年，国务院深化医药卫生体制改革领导小组制定出台了《关于以药品集中采购和使用为突破口进一步深化医药卫生体制改革的若干政策措施》（医改发〔2019〕3 号），国家医保局和国家卫生健康委联合发布《关于做好 2019 年国家医保谈判药品落地工作的通知》（医保发〔2019〕73 号）。2020 年初，国家医保局和卫健委推动全国各地的公立医疗机构依据以上文件政策的指导和要求，落实对通过谈判纳入国家医保用药目录之药品的采购和使用工作。这对通过医保谈判

纳入目录的药品是市场准入的利好因素。

医保发〔2019〕73号文明确提出，“各地医保、卫生健康等部门要根据职责对谈判药品的配备、使用等方面提出具体要求，指导各定点医疗机构根据功能定位、临床需求和诊疗能力等及时配备、合理使用，不得以医保总额控制、医疗机构用药目录数量限制、药占比等为由影响谈判药品配备、使用。各定点医疗机构要根据目录调入、调出药品情况，及时召开专门的药事管理会议，对本医疗机构用药目录进行调整和优化。逐步建立医保药品目录调整与定点医疗机构药品配备联动机制，形成长效。”

由上述文件精神可以看出，未来对于国家医保谈判目录品种，将不再受到各省招标制度的限制，医疗机构也将“及时配备、合理使用”，并且将“及时召开专门的药事管理会议”进行调整。若谊生泰未来进入医保目录，则其未来进入医院的难度将大大降低，对其销售增长起到较大促进作用。

（2）谊生泰前期准入工作奠定的基础

谊生泰上市三年以来，已在全国 500 余家医院实现了院内处方及购药。这部分院内市场受到医保支付的限制，尚未发挥其潜力。谊生泰如能纳入医保支付，则这部分医院的销售将可实现较大增长。

综上，现行国家医保政策和改革方向将对纳入国家医保谈判目录的产品带来准入等方面的多个利好。因此，谊生泰如能纳入医保支付，则将为其未来长期的销量增长提供重要保障。

（四）结合地方医保目录逐步被废除的医保政策、发行人当前销售的现实状况、2019 年医保目录谈判情况及其结果、2020 年一季度的销售状况，进一步说明发行人产品是否面临销售停滞甚至下滑的风险，发行人是否有进一步提升销量、开拓市场的策略和措施

1、地方医保目录逐步被废除的医保政策

根据《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”），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上述三个省市的地方医保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。

2、发行人当前销售的现实状况和2020年一季度的销售状况

谊生泰2017年正式进入市场销售，随着医院开发和市场推广工作的推进，全国已开发医院达到500余家，销售增长率连续两年约100%，符合新上市慢病处方药品的市场增长规律。

2020年一季度营业收入同比下降61.30%，其主要受新冠疫情影响：1)由于新冠疫情，2020年一季度出现大量医院诊疗资源调整和倾斜，甚至出现内分泌科室停诊的情况。糖尿病患者正常的诊疗安排受到影响，就医频次大幅下降。2)公司产品在北方地区占比较高，东北地区因受境外入境人员影响，疫情出现反弹且截至目前相关管控仍在持续，部分终端医院甚至暂停对外开放。上述因素对公司产品在东北地区销售影响较大，一季度东北地区谊生泰销售额同比下降95.54%。3)部分地区物流限制，如公司销售较好的西北地区部分省份物流暂停，相关药品无法发货。4)疫情期间政府出台阶段性限制政策，员工出差、走访等工作几乎暂停，公司的市场推广工作难以展开，对公司谊生泰产品的销售数量产生不利影响。5)在疫情期间，公司严格落实防疫责任，暂停管理部门、生产部门、物流发货部门、销售部门等部门的工作，造成公司一段时间内相关经营停滞。

尽管受疫情影响，谊生泰销量有所下滑，但销售不会出现停滞。从数据对比可以看出今年一月份与去年同期相比增长6.7%（2020年1月因包含春节假期，实际工作日比去年同期减少一周）。谊生泰销售下滑是出现在一月份以后的疫情蔓延高峰期。受新型冠状病毒疫情的影响，全国大部分医院出现了限诊或停诊情况。据公司销售部不完全统计，自2020年1月20日至一季度末，门诊目标用药患者减少超过80%。同时，互联网配药政策又主要惠及线下有首处处方的复诊患者。上述因素导致谊生泰的销量大幅下降。

3、2019年医保目录谈判情况及其结果

2019年医保用药目录调整工作中，谊生泰被遴选进入国家医保谈判目录。谊生泰是2017年上市的新药品种，公司首次参加国家医保准入谈判工作。公司对整个谈判药品的遴选、评估和谈判流程不够熟悉，与上市较早的同类药品相比，公司在药物经济学评价、市场数据搜集、论文发表等方面的资料准备尚存在欠缺。因而在谈判前的全面风险评估和决策时的可选方案等方面准备不足。因此，谈判双方未能就最终的医保支付价格达成一致。

前次医保谈判结果对公司的影响详见首轮反馈意见问题7.5的相关回复及招股说明书“第四节 风险因素”之“二、经营风险”中关于“医保目录调整风险”的分析。

4、进一步说明发行人产品是否面临销售停滞甚至下滑的风险

从首轮反馈问题7.5第（1）问和第（2）问可以看出，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。在医保促进作用相对较小的前提下，发行人报告期内销售增长率约100%，发行人招标/挂网或备案采购、经销商数量、覆盖医院和药店数量等指标均增长明显且表现良好，符合新药导入市场规律。

因此，在地方医保目录逐步废除、谊生泰未通过2019年国家医保目录谈判的背景下，谊生泰市场开拓会受上述因素影响，但不会面临销售停滞。2020年年初，受新冠疫情影响，发行人销售收入出现下滑，但随着未来疫情减缓，发行人产品销售增长的总体趋势不会发生改变。

就前述情况带来的风险，发行人已在招股说明书“二、经营风险”中就“市场开拓风险”、“市场竞争风险”、“医保目录调整风险”、“新冠疫情的风险”和“公司产品的商业化风险”中分别提示。

5、发行人是否有进一步提升销量、开拓市场的策略和措施

发行人已在首轮反馈回复问题7.3中补充披露了“发行人的竞争策略”。除上述整体竞争策略外，对于现阶段如何进一步提升销量、开拓市场，发行人制定了以下具体策略和措施：

(1) 依据国家医改政策的方向，积极开展医院和关联药房的布局和覆盖工作。

(2) 在细分市场和细分客户基础上开展精准营销。

1) 精准市场定位，清晰患者画像。如餐后血糖、糖胖、糖尿病合并并发症等，提高资源投放的效率。

2) 依据糖尿病流调数据对市场进行潜力分析，对目标市场进行分级筛选，依据市场潜力和学术影响力制定目标市场的开拓计划。

3) 分析客户潜力并分级，制定专业的推广策略。

(3) 市场策略。

1) 加强医保目录谈判准备的工作。根据国家医保谈判工作要求，开展相应的临床研究和药物经济学研究，夯实循证医学数据和药物经济学数据，以利于准入谈判和临床专业推广工作的开展。

2) 对产品自身和竞品进行 SWOT 分析，制定产品分步推广策略，加快完善并推出相应的推广工具；强调以产品概念叠加和优势推广为主基调，分阶段、分步骤累积培养客户。

(4) 人才队伍建设。构建各级营销人员能力模型，清晰销售人员行为和能力匹配特征，并依据能力模型通过内部培养和外部引进方式打造专业的营销团队。

(5) 持续投入循证医学研究，积极拓展药物适应症和适用人群。

二、发行人披露

请发行人在“医保目录调整风险”中充分提示未进入国家医保目录的相关风险，并根据问题（3）完善风险提示内容。

公司在招股说明书“重大事项提示”之“三、特别风险提示”、“第四节 风险因素”之“二、经营风险”中对“医保目录调整风险”补充披露如下：

(五) 医保目录调整风险

.....

2019 年医保谈判中，发行人产品谊生泰被遴选为通过谈判纳入目录的药品范围，但最终未能通过谈判纳入国家医保目录；诺和诺德的利拉鲁肽、阿斯利康的

艾塞那肽和赛诺菲的利司那肽通过谈判进入国家医保目录。上述进入医保目录的同类 GLP-1 产品在价格和支付方式上可能更具优势，并对谊生泰的市场开拓、市场竞争产生不利影响。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。

根据问题（3）的分析，公司在招股说明书“重大事项提示”之“三、特别风险提示”、“第四节 风险因素”之“二、经营风险”中增加“产品市场准入风险”并披露如下：

（七）产品市场准入风险

新药药品的市场准入环节较多、导入期会更长，包括：公立医疗机构等药品招标/挂网或备案采购、有资质的经销商合作、医院开发（如药事委员会决议并纳入医院内部药品目录）、零售药房开发等。任何一个环节的准入对产品顺利上市销售都有着重要影响。目前，我国正处于“三医联动”改革的政策变动期，相关政策变动将会对发行人市场开拓策略产生影响。如发行人不能有效应对市场准入相关的风险，则可能导致产品无法顺利在市场上进行销售，进而对发行人经营业绩产生影响。

问题 6. 关于市场空间大

发行人是一家拟采用第五套上市标准的生物医药行业公司，该上市标准要求发行人的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。

请发行人补充披露：结合（1）发行人主要产品在安全性、疗效、药物经济型、患者用药的便利性/依从性、市场定位等方面的特点；（2）GLP-1 类药物在糖尿病治疗市场中的地位、份额和发展趋势，发行人主要产品在 GLP-1 类药物中的竞争优劣势和占比；（3）餐后血糖高细分市场在糖尿病整体市场中的份额占比和发展趋势，发行人主要产品在针对餐后血糖高治疗的各类药物中的竞争优劣势和占比；（4）糖尿病合并肥胖，糖尿病合并多种并发症在糖尿病整体市场中的份额占比和发展趋势，发行人主要产品在上述细分市场的竞争优劣势；（5）超

重/肥胖症的市场空间，发行人三期临床产品在治疗超重/肥胖方面的竞争优劣势；（6）慢性病药物上市后销售额的变化过程；（7）其他发行人认为有助于投资者理解发行人主要业务或产品市场空间大的证据，分析发行人主要产品在糖尿病和超重/肥胖症领域可能获取的市场空间，进一步论证是否符合市场空间大的要求。

请保荐机构对发行人是否符合“市场空间大”等第五套上市标准进行核查，并发表明确核查意见并提供客观、充分依据。

【回复】

一、发行人披露

1、谊生泰的市场空间情况

（1）糖尿病治疗市场情况

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，中国大陆约有 1.3 亿糖尿病患者，我国已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。根据《英国医学杂志》（BMJ）发表的中国人人群糖尿病患病率的最新全国流行病学调查结果显示（Teng, 2020），2015 年至 2017 年，中国 18 岁及以上人群中，根据 ADA 标准诊断的总糖尿病和糖尿病前期的估计患病率分别为 12.8%和 35.2%；糖尿病知晓率为 43.3%，治疗率为 49.0%，控制率为 49.4%。IDF 数据也显示，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%，排名全球第一，远高于美国 38.1%的水平。而根据《国务院关于实施健康中国行动的意见》，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。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。

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。

根据 WHO、IDF 等数据，2 型糖尿病人群占糖尿病患病总人群比例达 96%。因

此，作为治疗 2 型糖尿病的药物，谊生泰市场空间巨大。

(2) 谊生泰的产品特点

谊生泰结构与人体生理性 GLP-1 氨基酸序列完全一致，是唯一的全人源、餐时 GLP-1 类药物，其给药方式也更贴近生理 GLP-1 分泌的节律，可更好模拟生理性 GLP-1 的作用模式。因此，谊生泰作用机制的主要特点表现为其“生理性”，即更为完整地模拟了人体正常分泌 GLP-1 的生理活性。其疗效、安全性、其他获益、药物经济性、患者用药的便利性/依从性、市场定位等方面的特点如下：

1) 安全性

谊生泰活性成分与生理性 GLP-1 氨基酸序列相同，长期使用不易产生免疫反应。免疫原性是评价大分子药物安全性和有效性时最受关注的风险因素之一。谊生泰与人体生理性 GLP-1 的氨基酸序列同源性为 100%，与非人源 GLP-1 相比不易产生免疫反应，具有潜在的疗效及安全性优势。国家药品审评中心出具的贝那鲁肽技术审评报告显示：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，具有安全性方面的优势。

谊生泰在人体内清除较快、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。另外，长效 GLP-1 在应用一段时间后会普遍出现心率增加的现象，而谊生泰在临床研究中未观察到对心率的影响。

2) 疗效

作为治疗糖尿病的药物，谊生泰降糖效果良好。III 期临床结果显示，二甲双胍失效的病人使用谊生泰治疗 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。

在一项已发表的临床研究中，超重/肥胖 2 型糖尿病患者使用谊生泰治疗 12 周后，HbA1c、餐后血糖、空腹血糖、体重、腰围均显著下降，并表现出良好的降低血压和调节血脂作用。

3) 综合获益

谊生泰具有生理性 GLP-1 的活性代谢产物，具有更多潜在额外获益。谊生泰为全同源 GLP-1 类药物，其代谢情况更可模拟人体自身分泌的 GLP-1，因此，其下游代谢片段可继续发挥代谢后的生理作用，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。

4) 药物经济性

目前，谊生泰主要终端价格在 420 元/支（含税）。不考虑医保支付，患者使用谊生泰的治疗费用与使用其他 GLP-1 类药物的治疗费用差异不大。2019 年医保谈判后，诺和诺德的利拉鲁肽、阿斯利康的艾塞那肽和赛诺菲的利司那肽三个 GLP-1 类药物进入国家医保目录。因此，谊生泰在价格和医保支付方面与上述药物相比存在劣势。

5) 患者用药的便利性/依从性

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。根据所属类别不同，已上市的 GLP-1 类药物说明书载明注射次数从每日 2 次至每周 1 次不等。在疗效、安全性、其他获益、药物经济性等条件相同的情况下，注射频率低的产品依从性更好。谊生泰的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。

6) 市场定位

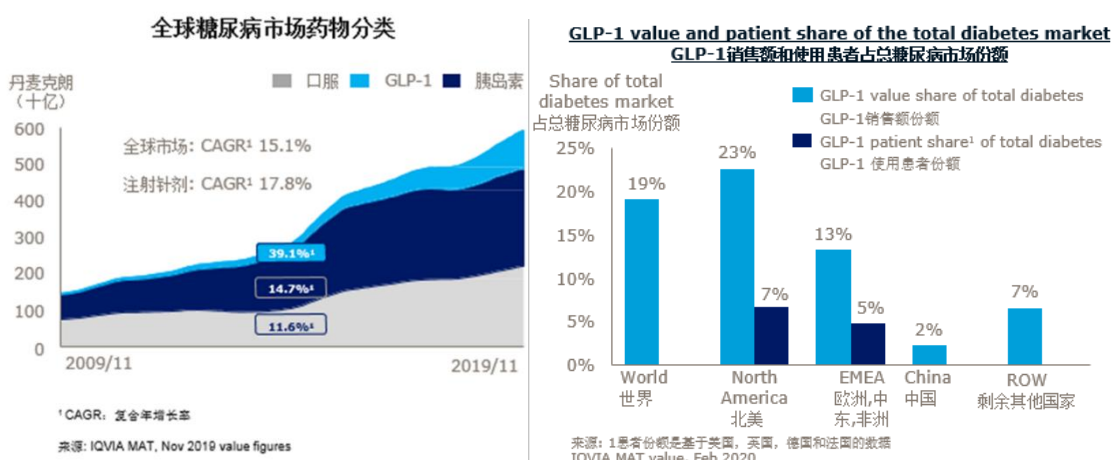
谊生泰的全人源结构、脉冲式作用更符合人体“生理性”特点，使其具有更为显著的餐后血糖控制、减重和综合获益效果。由于其在餐后血糖高、糖尿病合并肥胖和糖尿病合并多种并发症的患者中具有竞争优势，公司将上述市场定位为谊生泰的主打细分市场。

(3) 谊生泰在糖尿病治疗市场中的整体市场地位和竞争优劣势

1) GLP-1 类药物在糖尿病治疗市场中的地位、份额和发展趋势

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。因此，GLP-1 类药物在糖尿病治疗指南中的地位日益提升。

依据诺和诺德的财务报告数据，2009 年 11 月至 2019 年 11 月十年间，GLP-1 类药物保持了 39.1% 的复合增长率，高于胰岛素类的 14.7% 及口服降糖药的 11.6%。2019 年全球 GLP-1 类药物的销售额已接近 100 亿美金；2020 年一季度，GLP-1 类药物在全球糖尿病药物市场的占比，已达到 19%。



根据 Frost & Sullivan 的分析，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。随着未来多个 GLP-1 类药物的市场推动和医保支付制度的完善以及患者健康意识的提高，中国 GLP-1 药物市场规模还将进一步增长。

2) 发行人主要产品在 GLP-1 类药物中的竞争优劣势和占比

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。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。与同类 GLP-1 类药物相比，谊生泰在产品有效性、安全性、综合获益等方面具备竞争优势。

由于公司产品尚在市场导入期，公司产品整体市场占有率较低。近两年来，公司谊生泰产品的销售额实现近翻倍增长，并在 2017 年上市之初即占据了 3.8% 的市场份额，2018 年占比增长到 4.6%。

(4) 谊生泰在细分市场中的市场地位和竞争优劣势

1) 餐后血糖高细分市场在糖尿病整体市场中的份额占比和发展趋势

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。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。

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。

2) 发行人主要产品在针对餐后血糖高治疗的各类药物中的竞争优劣势和占比

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，给药次数基本相同。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：①降低餐后血糖效果更好（降糖幅度达到 38.4%）；②低血糖风险低（与安慰剂无差异）；③降糖同时有效减重（近 85% 患者减重超过 5%）；④具有心血管保

护等多重获益；⑤长期使用安全性更高（与人自身分泌 GLP-1 结构相同）。降低餐后血糖药物相比，谊生泰在疗效和安全性方面具备明确优势；在治疗费用及医保支付方面存在劣势；在用药便利性方面与口服药相比存在劣势。

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。谊生泰目前尚处于市场导入期，因此其市场占有率相对较低。

3) 糖尿病合并肥胖，糖尿病合并多种并发症在糖尿病整体市场中的份额占比和发展趋势

①糖尿病合并肥胖

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%、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。

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。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》。综合国际国内的指南和共识可以看出，T2DM 合并超重肥胖的情况越来越被重视。

②糖尿病合并多种并发症

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。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。

自 2018 年起 ADA 糖尿病治疗指南中明确将 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。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。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。

4) 发行人主要产品在糖尿病合并肥胖、糖尿病合并多种并发症市场上的竞争优劣势

谊生泰治疗 T2DM 合并超重肥胖患者，在降糖、减重、降低内脏脂肪和腰围方面疗效确切。此外，作为全人源药物，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；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；此外，相关研究表明，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。

2、BEM-014 的市场空间情况

（1）超重/肥胖市场情况

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。Frost & Sullivan 的分析报告显示，我国肥胖人数从 2014 年的 1.62 亿人增至 2018 年的 2.0 亿人，且未来仍有增加趋势。

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）。

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。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，主要原因是缺乏安全有效的超重/肥胖症治疗药物。因此，超重/肥胖症大量的药物治疗需求尚未被满足。

（2）BEM-014 在治疗超重/肥胖方面的竞争优劣势

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。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。

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。

3、慢性病药物市场的特点

发行人目前主要产品管线聚焦糖尿病、肥胖、非酒精性脂肪肝等慢性病药物市场。慢性病药物市场的主要特点包括：

一是慢性病药物新产品、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。

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。

二是慢性病药物销量起步后具有持续性。慢性病药物在市场导入期销量逐步增长，并在产品成长期逐步增长到达销售峰值。与肿瘤类药物不同，慢性病药物的产品成熟期相对较长，销售峰值水平将会持续较长时间。因此，随着慢性病药物逐步被市场认可，其将在更长时间内占据相关市场。

综上所述，发行人主要产品可能获取的市场空间较大，符合“市场空间大”的要求。

发行人已在招股说明书“第六节 业务与技术”之“二、公司所处行业基本情况及竞争状况”之“（二）行业发展情况和未来发展趋势”中补充披露如下：

5、发行人主要产品的市场空间

（1）谊生泰的市场空间情况

糖尿病患者人数多，患病率高，市场规模大。目前，中国有 1.3 亿糖尿病患者，已成为全球糖尿病第一大国。根据 WHO、IDF 等数据，2 型糖尿病人群占糖尿病患者总人群比例达 96%。我国糖尿病治疗药物市场规模很大，根据 Frost & Sullivan 预测，2019 年度我国糖尿病药物市场规模约为 660 亿元，且随着中国糖尿病患者支付能力的增加、医保制度的完善和糖尿病创新药物的不断发展，我国糖尿病市场未来还有较大的增长空间。同时，根据口服降糖药物及胰岛素中餐后血糖控制药物与空腹血糖控制药物的销售占比推算，在我国糖尿病药物市场中超过一半的市场为控制餐后血糖药物的市场。因此，谊生泰作为治疗 2 型糖尿病的药物，尤其是在控制餐后血糖的细分市场，谊生泰具备竞争优势，其市场空间大。

（2）BEM-014 的市场空间情况

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。我国肥胖人数从 2014 年的 1.62 亿人增至 2018 年的 2.0 亿人，且未来仍有增加趋势。

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）。

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。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，主要原因是缺乏安全有效的超重/肥胖症治疗药物。因此，超重/肥胖症大量的药物治疗需求未被满足。

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减重创新药，可充分满足目前国内对减重药物的潜在市场需求。公司 BEM-014 用于超重/肥胖适应症研究项目正处于国内 III 期临床研究阶段。公司预计将于 2020 年-2021 年上半年完成 III 期临床研究，于 2021 年-2022 年上半年能够取得药品注册批件，于 2022 年开始在国内实现销售。

（3）慢性病药物市场的特点

发行人目前主要产品管线聚焦糖尿病、肥胖、非酒精性脂肪肝等慢性病药物市场。慢性病药物市场的主要特点包括：

一是慢性病药物新产品、新品牌的前期推广投入大，见效慢。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。

二是慢性病药物销量起步后具有持续性。慢性病药物在市场导入期销量逐步增长，并在产品成长期逐步增长到达销售峰值。与肿瘤类药物不同，慢性病药物的产品成熟期相对较长，销售峰值水平将会持续较长时间。因此，随着慢性病药物逐步被市场认可，其将在更长时间内占据相关市场。

综上所述，发行人主要产品未来可能获取的市场空间很大。

二、保荐机构核查

1、核查程序

(1) 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。

(2) 查阅政府部门发布的相关政策文件。

(3) 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。了解糖尿病、肥胖等行业指南的最新情况，了解公司产品及所在大类在指南、共识中的地位，了解行业发展历史变迁和未来发展趋势。研究相关学术文献的发表情况，了解行业内相关产品在已公开发表文献中的分析和比较。

(4) 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。了解糖尿病、减重等市场的患病人数、发展趋势、主要治疗药物及其市场规模、各类产品的特点和竞争优劣势等。

(5) 查阅谊生泰临床研究相关资料。

(6) 根据前述核查手段，就谊生泰产品情况在疗效、安全性、其他获益、药物经济性、患者用药的便利性/依从性、市场定位等方面的特点与同类产品进行比较。

(7) 就谊生泰的细分市场中的地位和竞争优劣势进行分析。

(8) 了解公司在研产品的研究进展，并重点就 BEM-014 的市场空间、市场地位、竞争优劣势等情况进行分析。

(9) 研究市场案例，了解和分析慢性病药物市场的特点。

(10) 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

公司主要产品管线市场空间大，具体核查依据如下：

(1) 糖尿病整体治疗市场规模较大。通过核查国内外流行病学调查数据可以看出，2型糖尿病人群众多。作为治疗2型糖尿病的药物，谊生泰市场空间较大。

(2) 经核查谊生泰药学、医学等方面资料，作为已上市的全人源 GLP-1 类药物，谊生泰具有“生理性”作用机制特点。通过对谊生泰和同类产品的比较可以看出，谊生泰在疗效、安全性、其他获益等方面具有优势，在药物经济性、患者

用药的便利性/依从性存在不足。综合来看，谊生泰定位于餐后血糖高、糖尿病合并肥胖和糖尿病合并多种并发症三个细分市场，其产品具备竞争优势。谊生泰具备开发相关市场的能力。

(3) 经核查国内外流行病学调查资料，全球肥胖患者数量众多，且已上市有效应对肥胖症的治疗药物品种较少，肥胖症治疗市场存在未被满足的治疗需求。在有效降低血糖的同时，谊生泰在临床中已经表现出较减重效果。BEM-014 作为主要成分与谊生泰相同的在研药物，其在临床治疗中具备满足相关市场治疗需求的潜力。

(4) 发行人目前主要产品管线聚焦糖尿病、肥胖、非酒精性脂肪肝等慢性病药物市场。经核查慢性病药物销售的市场案例，慢性病药物新产品、新品牌的前期推广投入大，见效慢，但慢性病药物销量起步后具有持续性。因此，若未来发行人产品成功商业化，其盈利具备持续性。

3、核查意见

经核查，保荐机构认为：发行人符合“市场空间大”等第五套上市标准。

问题 7. 关于研发费用资本化

根据问询回复，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 12 月召开临床专业审评会议，公司决定将谊生泰药品剂型由粉针剂改为水针剂，并于 2013 年 1 月起对研发支出进行资本化。招股说明书中披露的发行人研发费用资本化开始时点为完成 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）。谊生泰项目 2016 年及以前资本化支出为 13,867.82 万元，2017 年度及以后费用化支出为 5,376.45 万元。

请发行人说明：（1）将粉针剂改为水针剂是否需要重新开展临床试验，改变剂型需要发行人完成的相关程序及其具体内容，是否应视为一项单独的研发活动；（2）谊生泰开始资本化之前的研发费用金额与资本化研发费用金额对比情况，并结合改变剂型花费的研发时间，进一步说明改变剂型是否显著增加研究失败风险，发行人将改变剂型的研发费用资本化是否符合同行业可比公司的惯例、是

否符合《企业会计准则》的规定；（3）谊生泰项目研发支出资本化时是否已取得水针剂的药品注册申请受理通知书，谊生泰项目研发支出资本化时点是否与发行人披露的会计政策一致；（4）结合开发阶段有关支出资本化的五项条件，论述谊生泰研发费用资本化金额的准确性，说明是否能够将改为水针剂的全部研发支出予以资本化。

请保荐机构、申报会计师核查将改变剂型的研发费用予以资本化是否符合《企业会计准则》的规定、资本化金额是否准确，并发表明确意见。

【回复】

一、发行人说明

（一）将粉针剂改为水针剂是否需要重新开展临床试验，改变剂型需要发行人完成的相关程序及其具体内容，是否应视为一项单独的研发活动

1、将粉针剂改为水针剂是否需要重新开展临床试验

谊生泰于 2010 年 6 月完成 III 期临床试验，公司于 2011 年 5 月收到上海市食品药品监督管理局出具的粉针剂型生产申报阶段药品注册申请受理通知书。为便于患者的长期自我用药，借鉴国外同类产品的剂型发展趋势，同时结合公司的技术储备，公司拟将谊生泰药品剂型由粉针剂改为水针剂。2012 年 10 月，公司参与药品审评中心召开的专家咨询会，并在咨询会上就谊生泰产品剂型调整事项与专家进行面对面沟通。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要求，公司决定将谊生泰的剂型由粉针剂改为水针剂，并开展相关改变剂型的研究，并开始申请工作。2014 年 6 月，公司收到上海市食品药品监督管理局出具的水针剂型临床申报阶段申请受理通知书。2015 年 1 月，国家食品药品监督管理总局出具审批意见，同意公司免做临床试验。

综上，谊生泰粉针改水针的整个环节均经过了主管部门的充分审议，经国家药监局、药品评审中心审核，谊生泰粉针剂改为水针剂不需要重新开展临床试验。

2、改变剂型需要发行人完成的相关程序及其具体内容

根据当时的相关规定和要求，关于改变剂型，发行人需要完成的相关程序及其具体内容如下表所示：

相关程序	具体内容
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）
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
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
原液及制剂的质量及稳定性研究	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
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
注册申报	注册申报资料的撰写、递交、沟通、研制现场核查、注册检验等

前述程序中不涉及临床试验。根据国家食品药品监督管理总局的要求，谊生泰在完成Ⅲ期临床试验后、产品上市前并未再开展临床研究。

3、是否应视为一项单独的研发活动

发行人将谊生泰由粉针剂改为水针剂，并非一项单独的研发活动，而是谊生泰产品研发活动的一个阶段，具体原因如下：

（1）研发目标具有一致性

发行人谊生泰产品的研发目标是治疗糖尿病的 GLP-1 类药物（国家 1 类新药），粉针改水针的过程未改变研发项目的目标。在药品注册阶段由粉针剂改水针剂是谊生泰产品整体研发活动的一个阶段。

（2）研发内容具有延续性

谊生泰项目早期研究中，选择了粉针剂型。考虑到患者的长期自我用药的便利性，借鉴国外同类产品的剂型情况，同时结合公司的技术储备，发行人决定将谊生泰的剂型由粉针剂改为水针剂。粉针剂在使用时是用无菌注射用水作为溶媒将粉针剂溶解为水溶液使用；水针剂是作为水溶液直接使用；两者在使用上的区别在于粉针剂多一步溶解的过程。将粉针剂改为水针剂仅为剂型改变，药物有效成分、作用机理和适应症等均没有改变。因此，水针剂型的研究是其前面研究的延续。

此外，公司的水针剂型相关研究早在 2009 年即开始。在剂型方面，公司一直持续研发和考察各种剂型（粉针、水针、缓释微球等）的优劣。改变为水针剂型

的研究并非 III 期临床完成后重新开始的一项全新的研发活动。

（3）研发环节具有不可分割性

谊生泰前期研究和水针剂型改变的研究不可分割。前期研究中包含了谊生泰临床前研究和 I-III 期临床试验研究。没有前期研究中对药效学研究、药代动力学研究、安全性研究、粉针剂型等方面研究的基础，发行人无法独立开展水针剂型改变的研究。而没有水针剂型的改变，发行人则无法根据研究目的需要和审评会议要求，达到产品注册上市的理想终点。因此，前期研究和水针剂型改变的研究不可分割。

（4）研发技术具有关联性

谊生泰水针剂的技术研发，与粉针剂的技术研发密切相关，包括：在制备粉针剂的原液基础上，进行纯化工艺研究，以期原液在规模和质量上满足水针的制剂生产要求；通过辅料成分及用量的筛选，最终获得与粉针剂质量等同的水针剂处方，以确保产品的安全、有效及质量可控等。

发行人在谊生泰粉针剂阶段和水针剂阶段，形成一系列关键的研发技术，包括以基因工程串联表达技术、高密度发酵技术及定点酶切技术为基础的重组蛋白制造技术，水针制剂处方设计及筛选技术等。上述技术相互之间存在紧密的关联性，并为谊生泰产品的生产提供技术上的支持。

（5）研发核算具有统一性

发行人在谊生泰粉针阶段和水针阶段，产生的费用均归入谊生泰项目进行核算，财务部建立和更新相关的研发项目台账并进行账务处理，并且在账务处理保持统一性和一贯性。

综上所述，发行人将粉针剂改为水针剂，在研发目标上具有一致性，在研发内容上具有延续性，在研发环节上具有不可分割性，在研发技术上具有关联性，在研发核算上具有统一性。因此，粉针剂改为水针剂的研发活动并非一项单独的研发活动。

（二）谊生泰开始资本化之前的研发费用金额与资本化研发费用金额对比情况，并结合改变剂型花费的研发时间，进一步说明改变剂型是否显著增加研究失

败风险，发行人将改变剂型的研发费用资本化是否符合同行业可比公司的惯例、是否符合《企业会计准则》的规定

1、谊生泰开始资本化之前的研发费用金额与资本化研发费用金额对比情况，并结合改变剂型花费的研发时间，进一步说明改变剂型是否显著增加研究失败风险

(1) 研发金额方面，谊生泰资本化金额高于费用化金额，主要是由于谊生泰研发开始时间较早，费用化阶段的整体物价水平较低所致，并未显著增加研究失败风险。经统计，谊生泰开始资本化之前的研发费用金额约 1 亿元（2000-2012 年），资本化研发费用金额为 13,862.06 万元（2013-2016 年）。费用化金额小于资本化金额的主要原因是谊生泰研发开始的时间较早，受物价水平影响，早期研发活动发生的设备、材料费用、人员成本相对较低（如人员成本方面，根据上海市统计局数据，上海市职工 2000 年的年平均工资是 15,420 元，2016 年的年平均工资是 78,045 元，年平均增长幅度为 10.67%）。

(2) 研发时间方面，谊生泰资本化时间较长，主要受行业“722 核查”影响，并非因为研发难度大而显著增加了研究失败风险。从时间跨度看，发行人资本化的期间约 4 年，费用化期间为 13 年，资本化时间远小于费用化阶段投入的时间。从资本化时间构成看，约 4 年的时间包含了改变剂型花费的时间、谊生泰注册生产现场检查所花费的时间以及“722 核查”所花费的时间（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），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）。其中，“722 核查”为监管部门对行业内医药企业临床试验数据的整体性核查，对药品注册审批进度的影响较大。因此，谊生泰资本化时间较长主要受上述因素综合影响，并非因研发难度大而显著增加了研究失败风险。

(3) 研发内容方面，谊生泰将粉针剂改为水针剂仅为剂型改变，药物的有效成分、作用机理、给药途径和适应症等均没有改变，研发难度较低。技术储备方面，公司于 2009 年正式立项开发水针剂型，公司决定根据药品评审中心要求改变剂型时，已掌握了一定的水针剂型相关技术基础。临床试验方面，谊生泰将粉针剂改为水针剂并未进行临床试验。这些客观因素都进一步说明谊生泰改变剂型并

未显著增加研究失败的风险。

2、发行人将改变剂型的研发费用资本化是否符合同行业可比公司的惯例、是否符合《企业会计准则》的规定

截至目前，根据公开信息查询，同行业可比上市公司在研发国家 1 类新药的过程中，尚未发生过产品获批上市前改变剂型的情况，暂无可参考的同行业公司的案例。

同行业公司中，药品上市后再评价的增加新适应症、改变剂型、改变给药途径属于较为常见的情况，研发风险较低，因此所产生的研发支出一般均会予以资本化，具体情况如下表所示：

公司名称	研发支出资本化的会计政策
振东制药 (300158.SZ)	根据行业和公司内部研究开发项目特点，公司按规定照以下几条标准进行资本化和费用化的区分： (1) 外购药品开发技术受让项目以及公司继续在外购项目基础上进行药品开发的支出进行资本化，确认为开发支出； (2) 公司自行立项药品开发项目的，取得临床批件后的支出进行资本化，确认为开发支出； (3) 属于药品上市后再评价的增加新适应症、改变剂型、改变给药途径、其支出予以资本化，确认为开发支出； (4) 除上述情况外，其余研发支出全部计入当期损益
美诺华 (603538.SH)	根据行业和公司内部研究开发项目特点，公司确定以如下标准进行资本化和费用化的区分： (1) 外购药品开发技术以及公司继续在外购技术基础上进行药品开发的支出进行资本化，确认为开发支出； (2) 公司自行立项药品开发项目（原料药、中间体和制剂的重新注册）的，中试生产阶段后的支出进行资本化，确认为开发支出； (3) 属于药品上市后再重评价的增加新适应症、改变剂型、改变给药途径、其支出予以资本化，确认为开发支出； (4) 对于仿制化学药品，获得生物等效性试验备案之后或与受托研发方签订技术开发合同启动药学研究后的支出进行资本化，确认为开发支出。 (5) 除上述情况外，其余研发支出全部费用化并于发生时计入当期损益。
昆药集团 (600422.SH)	本公司开发支出资本化的具体判断条件如下： (1) 外购药品开发技术受让项目以及公司继续在外购项目基础上进行药品开发的支出进行资本化，确认为开发支出； (2) 属于工艺改进、质量标准提高等，项目成果增加未来现金流入的，其支出全部资本化，确认为开发支出； (3) 公司自行立项药品开发项目的，包括增加新规格、新剂型等的，取得临床批件后的支出进行资本化，确认为开发支出； (4) 属于上市后的临床项目，项目成果增加新适应症、通过安全性再评价、中药保护、医保审核的，其支出予以资本化，确

公司名称	研发支出资本化的会计政策
	认为开发支出； (5) 除上述情况外，其余开发支出全部计入当期损益。已资本化的开发阶段的支出在资产负债表上列示为开发支出，自该项目达到预定可使用状态之日转为无形资产。无法区分研究阶段支出和开发阶段支出的，将发生的研发支出全部计入当期损益。
亚宝药业 (600351.SH)	具体研发项目的资本化条件： (1) 外购药品开发技术受让项目以及公司继续在外购项目基础上进行药品开发的支出进行资本化，确认为开发支出； (2) 公司自行立项药品开发项目的，包括增加新规格、新剂型等的，取得临床批件后的支出进行资本化，确认为开发支出； (3) 属于上市后的临床项目，项目成果增加新适应症、通过安全性再评价、中药保护、医保审核的，其支出予以资本化，确认为开发支出； (4) 仿制药品质量和疗效一致性评价属于开发费用，在取得BE 试验备案、开始进行 BE 临床试验时开始资本化，若豁免 BE 的，一致性评价办公室审核通过豁免时开始资本化，若无需 BE 的，以取得中试 COA 合格报告后开始资本化。 (5) 除上述情况外，其余研发支出全部计入当期损益。
北大医药 (000788.SZ)	具体研发项目的资本化条件： (1) 外购药品开发技术受让项目以及公司继续在外购项目基础上进行药品开发的支出进行资本化，确认为开发支出； (2) 公司自行立项药品开发项目的，包括增加新规格、新剂型等的，取得临床批件后的支出进行资本化，确认为开发支出； (3) 属于上市后的临床项目，项目成果增加新适应症、通过安全性再评价、医保审核的，其支出予以资本化，确认为开发支出； (4) 仿制药品质量和疗效一致性评价开发予以资本化，确认为开发支出； (5) 除上述情况外，其余研发支出全部计入当期损益。

由此可知，改变剂型的研发费用资本化符合同行业公司的惯例。改变剂型的研发费用资本化符合《企业会计准则》的规定，具体情况参见本题的第 4 问“结合开发阶段有关支出资本化的五项条件，论述谊生泰研发费用资本化金额的准确性，说明是否能够将改为水针剂的全部研发支出予以资本化”的内容。

(三) 谊生泰项目研发支出资本化时是否已取得水针剂的药品注册申请受理通知书，谊生泰项目研发支出资本化时点是否与发行人披露的会计政策一致

谊生泰于 2010 年 6 月完成 III 期临床试验，公司于 2011 年 5 月收到上海市食品药品监督管理局出具的粉针剂型生产申报阶段药品注册申请受理通知书，于 2015 年 5 月收到上海市食品药品监督管理局出具的水针剂型生产申报阶段药品注册申请受理通知书。2012 年 12 月，发行人根据临床专业审评会议要求，开展谊生泰粉

针剂改为水针剂的相关研究，并于 2013 年起将相关研发费用予以资本化。因此，谊生泰项目研发支出资本化时并未取得水针剂的药品注册申请受理通知书。

发行人披露的会计政策以完成 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。谊生泰项目研发支出资本化时点与发行人披露的会计政策一致。具体分析如下：

1、谊生泰研发费用资本化起点符合会计政策要求。谊生泰满足资本化起点为 2012 年 12 月，而发行人已于 2010 年 6 月完成谊生泰 III 期临床试验，且已于 2011 年 5 月收到上海市食品药品监督管理局出具的粉针剂型生产申报阶段药品注册申请受理通知书。以 2012 年 12 月作为资本化起点时间，可同时满足会计政策完成 III 期临床试验并递交生产注册申请的两项要求。且考虑到剂型变化，发行人以药品评审中心明确发行人可改剂型这一更晚的时间作为资本化起点，会计处理上更为审慎。

2、谊生泰研发费用资本化终点符合会计政策要求。谊生泰资本化终点为 2016 年 12 月发行人取得药品批准文号为国药准字 S20160007 的药品注册批件，与会计政策要求以研发项目达到预定用途（如取得注册批件）保持一致。

3、发行人未以取得水针剂的药品注册申请受理通知书的时间作为研发费用资本化时点具有合理性。正如本题第（1）问的回复内容，发行人将粉针剂改为水针剂是谊生泰整个研发活动的一个阶段，并非一项单独的研发活动，其后续研究失败风险较小，相关投入已满足开发阶段研发支出资本化的五项条件。

综上，谊生泰项目研发支出资本化时点与发行人披露的会计政策一致。

（四）结合开发阶段有关支出资本化的五项条件，论述谊生泰研发费用资本化金额的准确性，说明是否能够将改为水针剂的全部研发支出予以资本化。

1、结合开发阶段有关支出资本化的五项条件，论述谊生泰研发费用资本化金额的准确性

开发阶段有关支出资本化的五项条件及其在谊生泰项目中的具体应用情况如下：

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。根据药品审评中心 2012 年 10 月 18 日召开的专家咨询会，“结合专家意见，本品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。”因此，后续产品成药风险较小。	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，具有竞争优势，能在相应的市场进行商业化运作。谊生泰项目立项时，选择了粉针剂型。随着研发工作的深入，公司于 2009 年正式立项开发使用更方便、更经济的水针剂型。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，因而使得该无形资产在经济利益的产生方式上更具有可行性。	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多种融资渠道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

由上表可知，自研发费用资本化开始以来，公司相关研发费用持续满足上述五项条件。公司根据谊生泰项目所处的阶段，判断研发支出资本化的时点，对研发费用分别进行费用化或资本化的会计处理，资本化金额准确。

2、说明是否能够将改为水针剂的全部研发支出予以资本化

谊生泰项目立项时，选择了当时国内常见的粉针剂型。随着研发工作的深入开展，公司不断追踪国外同类产品的剂型发展趋势，并于 2009 年正式立项开发使用更方便、更经济的水针制剂。截至 2012 年 12 月，公司通过几年的研究与开发，已确定了水针剂的配方及小试工艺，并于 2013 年 8 月申请“稳定的促胰岛素分泌肽水针药物组合物”的发明专利。

公司并未将水针剂的全部研发支出予以资本化。由于公司前期并未采用水针剂型申报产品上市，相关支出不满足研发费用资本化条件。因此，2012 年 12 月之前与水针剂型研发相关的费用均已费用化。2012 年 12 月，公司谊生泰水针剂研发支出已满足资本化的条件，因此，公司将后续谊生泰改为水针剂的相关研发支出予以资本化，符合《企业会计准则》的规定。

二、中介机构核查

1、核查程序

(1) 访谈公司管理层，了解谊生泰的研发过程，重点了解粉针剂改为水针剂的背景、关键时间节点、需要完成的相关程序、具体研究内容等。

(2) 获取谊生泰注册申报、临床研究及批件等申报文件和报告摘要，获取谊生泰申请上市技术审评报告。

(3) 获取谊生泰开始资本化前的累计投入研发金额统计表，与手工账本、电子明细账进行核对，并抽查相关凭证。

(4) 获取谊生泰相关立项报告并检查立项日期、研究内容等。

(5) 查阅同行业公司关于改变剂型所产生的研发支出的会计政策。

(6) 了解公司研发费用会计政策和会计处理情况，评价管理层对研发支出资本化五项条件判断的合理性。

(7) 查阅公司水针剂专利有关情况。

2、核查意见

经核查，保荐机构及申报会计师认为公司研发费用资本化金额准确，符合

《企业会计准则》的规定。

问题 8. 关于实际控制人资金依赖及流动性风险

子问题 8.1

根据问询回复，2018 年末、2019 年末及 2020 年一季度末发行人向实际控制人借款占对外借款总额的比例分别为 54.82%、30.85%、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。若发行人实际支付实际控制人借款利息，将导致货币资金将减少 801.92 万元，发行人 2018 年末货币资金余额为 111.67 万元。

请发行人说明：（1）实际控制人人是否通过担保或其他方式为发行人筹措研发生产所需资金，分别说明报告期各期及截至本问询函回复之日发行人向实际控制人借款及实际控制人为发行人担保金额、占比情况；（2）进一步测算如发行人实际支付实际控制人借款利息，对报告期各期发行人货币资金、现金流量及资产负债率的影响。

请发行人结合问题（1）、（2），进一步说明对实际控制人是否存在资金依赖、发行人是否依赖实际控制人进行研发生产活动、发行人是否具有业务独立性，并就实际控制人向发行人提供大额借款及担保情形做重大事项提示。

【回复】

（一）实际控制人是否通过担保或其他方式为发行人筹措研发生产所需资金，分别说明报告期各期及截至本问询函回复之日发行人向实际控制人借款及实际控制人为发行人担保金额、占比情况

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。2017 年 1 月 1 日至 2020 年 5 月 31 日，公司累计向实际控制人直接借入 20,640.18 万元用以满足公司的日常运营所需，公司累计取得银行借款 35,973.40 万元，其中实际控制人为公司担保对应的银行借款金额为 35,073.40 万元，总占比 97.50%。

报告期各期及截至 2020 年 5 月 31 日，公司向实际控制人借款及实际控制人为公司担保金额、占比情况如下：

单位：万元

	类别	期初余额	本期增加		本期减少	期末余额
			金额	占比		
2017年度	实控人资金拆入	-	746.00	20.47%	-	746.00
	银行借款（实控人提供担保）	6,000.00	1,997.96	54.83%	-	7,997.96
	其他银行借款	-	900.00	24.70%	39.21	860.79
	资金拆入和银行借款合计	6,000.00	3,643.96	100.00%	39.21	9,604.75
	类别	期初余额	本期增加		本期减少	期末余额
			金额	占比		
2018年度	实控人资金拆入	746.00	11,332.00	56.39%	1,809.00	10,269.00
	银行借款（实控人提供担保）	7,997.96	8,763.82	43.61%	8,297.96	8,463.82
	其他银行借款	860.79	-	-	860.79	-
	资金拆入和银行借款合计	9,604.75	20,095.82	100.00%	10,967.75	18,732.82
	类别	期初余额	本期增加		本期减少	期末余额
			金额	占比		
2019年度	实控人资金拆入	10,269.00	8,562.18	39.46%	12,004.59	6,826.59
	银行借款（实控人提供担保）	8,463.82	13,136.18	60.54%	6,300.00	15,300.00
	其他银行借款	-	-	-	-	-
	资金拆入和银行借款合计	18,732.82	21,698.36	100.00%	18,304.59	22,126.59
	类别	期初余额	本期增加		本期减少	期末余额
			金额	占比		
2020年1月1日至2020年5月31日	实控人资金拆入	6,826.59	-	-	1,750.74	5,075.85
	银行借款（实控人提供担保）	15,300.00	11,175.44[注]	100.00%	3,500.00	22,975.44
	其他银行借款	-	-	-	-	-
	资金拆入和银行借款合计	22,126.59	11,175.44	100.00%	5,250.74	28,051.29

[注]：此银行借款金额包括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的 1,000.00 万元银行借款。

（二）进一步测算如公司实际支付实际控制人借款利息，对报告期各期公司货币资金、现金流量及资产负债率的影响

对于 2019 年 11 月 17 日之前拆入的资金，公司按三年期同期银行贷款利率 4.75% 计提财务费用，同时贷记资本公积；对于 2019 年 11 月 17 日之后拆入的资金，公司按一年期同期银行贷款利率 4.35% 计提财务费用，同时贷记其他应付款，截至目前，相关利息支出尚未支付。

若公司实际支付实际控制人借款利息，对报告期各期公司货币资金、现金流量及资产负债率的影响测算如下：

单位：万元

年度	各年利息支出额	各年筹资活动现金流出增加额	货币资金余额		资产负债率	
			付息前	付息后	付息前	付息后
2017 年/2017 年年末	0.20	0.20	1,677.16	1,676.96	31.84%	31.84%
2018 年/2018 年年末	275.51	111.48	111.67	-	63.11%	63.65%
2019 年/2019 年年末	526.21	690.25	6,591.21	5,789.29	64.61%	65.66%
合计	801.92	801.92	-	-	-	-

注：公司 2018 年年末货币资金余额为 111.67 万元，2018 年利息支出计提金额大于年末货币资金余额，假设 2018 年末支付的利息支出金额计入当期期末其他应付款，并于 2019 年支付。

考虑到公司报告期各期末货币资金余额情况，若公司实际支付实际控制人借款利息，将会导致公司报告期各期筹资活动现金流出分别增加 0.20 万元、111.48 万元、690.25 万元，报告期各期末资产负债率上升 0.00%、0.54%、1.05%。

（三）请发行人结合问题（1）、（2），进一步说明对实际控制人是否存在资金依赖、发行人是否依赖实际控制人进行研发生产活动、发行人是否具有业务独立性，并就实际控制人向发行人提供大额借款及担保情形做重大事项提示

1、发行人不存在对实际控制人的资金依赖

发行人为新药研发企业，其主要产品谊生泰尚处于市场导入期，主营业务收入相对较小，且发行人尚有多多个新药仍处于研发阶段，成本费用开支相对较大。现阶段，发行人进行业务拓展及持续的研发投入仍需依靠外部融资。报告期内，实际控制人为发行人提供借款，并向发行人取得的银行借款提供担保。总体而言发行人对实际控制人不存在资金依赖，具体分析如下：

（1）生产经营端：发行人现已上市一款国家一类新药“谊生泰”，该产品市场前景广阔，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，发行人已逐步形成“自我造血”能力。

(2) 股权融资端：发行人股权融资渠道畅通。发行人为新三板挂牌公司，并已在新三板中进行过多轮股权融资。公司挂牌以来，公司实现 5 次定向发行股票；最近一次于 2020 年 9 月完成，募集资金净额为 2.59 亿元。此外，发行人拟申请科创板 IPO 上市，若成功上市，募集资金也可以满足发行人未来发展需要。

(3) 债权融资端：发行人银行融资渠道较为畅通，截至 2020 年 5 月末，发行人已取得银行总授信共 2.65 亿元。截至 2020 年 5 月末，发行人实际对外借款总额为 2.81 亿元，其中银行借款余额为 2.30 亿元，实际控制人向发行人提供的借款余额为 0.51 亿元。此外，报告期内，发行人向实际控制人借款占对外借款总额的比例已逐步降低，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 5 月末的 18.09%。

因发行人主要从事新药研发业务，而由于新药研发的风险相对较高，因此，银行向发行人提供借款时均会要求实际控制人提供担保。截至 2020 年 5 月 31 日，实际控制人为发行人的银行借款均提供了担保。若实际控制人停止对发行人银行借款提供担保，可能对发行人的银行借款造成不利影响，进而导致短期流动性风险。

(4) 发行人通过多种筹资渠道进行筹资，筹资方式与发行人所属行业和发展阶段相匹配：发行人是一家新药研发企业，主要从事 1 类创新药研发。新药研发企业研发难度大，研发风险较高，且需要较大资金量支持。因此，发行人在不同发展阶段采用多种筹资渠道进行融资，充分匹配所处发展阶段风险与资金成本。目前，随着发行人产品的逐步成熟、推向市场，发行人筹资方式也逐步由单一的股东投资过渡到股权融资和债权融资相结合的发展阶段。因此，发行人目前的筹资方式与其现阶段产品生命周期相匹配。未来，随着国家将新药研发产业提升到战略发展的高度，以及对于新药研发企业直接融资和间接融资政策利好的不断出台，发行人筹资渠道将进一步多元化。

2、公司不依赖实际控制人进行研发生产活动，具有业务独立性

在研发方面，公司一直坚持自主开发的研发模式，聚焦于源头创新，重视研发人才的引进、培养及研发平台的建设。经过 20 余年的研发积累，公司已建立了

完善的自主研发体系和机制，组建了一支经验丰富的研发团队。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，具有独立的研发能力，已授权专利均为自主研发、申请，在研管线均为自主开发。公司研发活动中不存在使用实际控制人及其控制企业的资产、人员等情况。

在生产方面，公司具有符合 GMP 生产要求的生产车间，建立了完善的生产质量管理体系，并严格按照经批准的工艺和质量标准独立地组织药品生产活动。公司制定了有效的生产计划管理制度、原辅料合格供应商管理制度，严格进行日常生产的过程控制，保证公司生产过程符合规范，产品质量符合质量标准。公司生产活动中不存在使用实际控制人及其控制企业的资产、人员等情况。

在公司治理方面，实际控制人向公司提供借款、担保的程序完备，相关决议均经股东大会审议通过或确认。实际控制人向发行人提供资金拆借的借款利率公允，公司已按三年期同期银行贷款利率 4.75%和一年期同期银行贷款利率 4.35%确认了财务费用，不存在利益输送的情形。

综上，发行人对实际控制人不存在资金依赖，但若实际控制人停止对发行人银行借款提供担保，可能给发行人带来短期流动性风险。发行人主营业务突出，具有独立完整的研发、生产体系，并不依赖实际控制人进行研发和生产活动，具有业务独立性。

3、关于报告期内实际控制人向公司提供大额借款和担保的重大事项提示

公司已在招股说明书“重大事项提示”之“三、特别风险提示”和“第四节风险因素”之“四、财务风险”中补充披露“实际控制人大额借款和担保风险”，具体补充披露如下：

(十一) 实际控制人大额借款和担保风险

2017 年、2018 年、2019 年，实际控制人分别向公司提供借款 746.00 万元、11,332.00 万元、8,562.18 万元。公司确认了资金拆入财务费用 801.92 万元，同时确认了资本公积 772.99 万元、其他应付款 28.93 万元，相关利息支出尚未支付。

现阶段，发行人进行业务拓展需要进行外部融资，实际控制人为发行人提供担保有利于发行人取得银行借款。报告期内，公司绝大部分银行借款均由实际控

制人提供担保。2017 年、2018 年、2019 年，由实际控制人提供担保的银行借款金额分别为 1,997.96 万元、8,763.82 万元、13,136.18 万元。2017 年末、2018 年末、2019 年末，由实际控制人提供担保的银行借款余额分别 7,997.96 万元、8,463.82 万元、15,300.00 万元。

报告期内，发行人主要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。因此，在发行人经营过程中，发行人实际控制人桑会庆向发行人提供临时性的资金拆借、为发行人银行借款提供担保支持发行人研发和市场开拓活动。如实际控制人停止向发行人借款或停止为发行人银行借款提供担保，则发行人银行借款等外部融资渠道可能出现不利影响，进而对发行人的资金状况造成压力，给发行人带来短期流动性风险。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。

子问题 8.2

发行人未明确答复首轮问询问题 21.1 之（1）：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。另根据问询回复，1 个月的付现成本为发行人的日常运营资金保有金额。

请发行人：（1）结合经营活动现金流以及未来一年中发行人必须支付的借款、利息，进一步测算发行人现有货币资金、银行授信额度是否足以覆盖未来一年日常运营资金和资金安全边际需求；（2）就流动性风险做重大事项提示。

请保荐机构、申报会计师核查以上 8.1-8.2 事项，并对发行人对实际控制人是否存在资金依赖、发行人是否具有业务独立性发表明确意见。请保荐机构督促发行人做好重大事项提示及风险揭示。

【回复】

一、发行人说明

(一) 结合经营活动现金流以及未来一年中发行人必须支付的借款、利息，进一步测算发行人现有货币资金、银行授信额度是否足以覆盖未来一年日常运营资金和资金安全边际需求

截至 2019 年 12 月 31 日，公司账面的货币资金余额为 6,591.21 万元。取得的有效的银行授信总额为 17,500.00 万元，剩余授信总额 6,000.00 万元。公司未来一年需要偿还的借款本金 13,300.00 万元、借款利息约 1,300.00 万元，其中借款本金可通过授信、担保等再循环借款。公司未来一年的经营活动现金净流出约为 14,000.00 万元至 15,000.00 万元。目前公司正积极与银行洽谈新增借款授信，2020 年 1-5 月已取得新增银行授信额度 9,000.00 万元。因此，公司现有货币资金、银行授信额度能够满足未来一年日常运营资金和资金安全边际需求。未来公司将通过洽谈新的银行授信、股权融资等多种融资渠道筹集资金用于日常运营，并根据融资进度适当调整公司未来一年的经营计划及资金安排，以降低持续经营风险。

(二) 就流动性风险做重大事项提示。

发行人在招股说明书“重大事项提示”之“三、特别风险提示”中就流动性风险做出重大风险提示：

(十) 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，公司需要持续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。

二、中介机构核查

1、核查程序

(1) 获取银行借款相关合同，查阅合同关键条款，包括借款人、借款金额、担保条款等。核查银行网银流水及对账单。分析性复核各年度利息支出情况，抽样核查利息支出银行回单。

(2) 获取并检查公司与关联方签订的借款合同，重新测算关联方借款利息，检查公司与关联方资金拆借的网银流水，抽样检查拆借款的银行回单和收付款凭证，并向关联方发函确认相关交易事项。

(3) 查阅公司《公司章程》《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，核查上述关联交易是否经过了必要的审批和决策程序；查阅公司就关联交易披露的相关公告，确认关联交易披露情况。

(4) 查阅关联交易涉及的公司董事会、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，是否存在损害公司及股东利益的情形以及利害关联方是否进行了审议回避。

(5) 取得公司控股股东、实际控制人及其控制的其他企业出具的《避免同业竞争的承诺函》

(6) 获取并核查报告期内公司已开立结算账户清单和企业信用报告；对各期末银行存款余额、银行借款余额及相关借款信息、货币资金受限情况等信息实施函证。

(7) 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》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。

2、核查意见

经核查，保荐机构及申报会计师认为：

(1) 公司不存在对实际控制人的资金依赖。

(2) 公司主营业务突出，具有独立完整的研发、生产体系，不依赖实际控制人进行研发生产活动。

(3) 公司的业务独立于控股股东、实际控制人及其控制的其他企业，与控股

股东、实际控制人及其控制的其他企业间不存在对公司构成重大不利影响的同业竞争。公司不存在有失公允的关联交易。

(4) 公司现有货币资金、银行授信额度能够满足未来一年日常运营资金和资金安全边际需求。

问题 9. 关于白求恩基金会与广州锐讯

子问题 9.1

根据问询回复，白求恩基金会发起的“谊路恩行-糖尿病患者关爱项目”计划为糖尿病患者提供 GLP-1 药品及相关费用资助，“关爱项目”选中了谊生泰作为援助药品。

请发行人进一步说明：（1）与基金会签订的《捐赠协议》是否约定基金会必须采购谊生泰作为援助药品，“关爱项目”选择谊生泰作为援助药品是基于《捐赠协议》还是其自主独立行为；（2）报告期内是否存在其他实为赠药的销售收入；（3）“谊路恩行-糖尿病患者关爱项目”是否明确约定援助药物类别为 GLP-1 药物，除了通过广州锐讯采购发行人产品外，是否还通过其他经销商或厂商采购 GLP-1 药品；（4）提供捐赠协议作为本问询函回复的附件。

【回复】

（一）与基金会签订的《捐赠协议》是否约定基金会必须采购谊生泰作为援助药品，“关爱项目”选择谊生泰作为援助药品是基于《捐赠协议》还是其自主独立行为

根据发行人与白求恩公益基金会（简称“基金会”）签订的《捐赠协议》内容，协议中未约定基金会必须采购谊生泰作为援助药品等相关内容。根据《捐赠协议》的约定，“‘关爱项目’的管理及执行由基金会负责，发行人在项目中不能附带商业条件或作商业性宣传。发行人不得以任何方式参与项目的设计、管理和运行。‘关爱项目’的内容和形式完全由基金会或项目主办方决定，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”。

根据发行人与基金会共同签署的声明文件以及中介机构对基金会的访谈，基金会关于援助药物的选定，系经过市场调研及内部评定，综合考虑市面上 GLP-1

类药物（包括利拉鲁肽、贝那鲁肽、艾塞那肽等）的安全性、有效性、依从性等因素，最终选定谊生泰作为项目援助药物。“关爱项目”在过程中就援助药物以及供应商选定等方面均为项目执行方按照约定流程自行实施，发行人没有参与和干预项目的正常运行。

因此，“关爱项目”选择谊生泰作为援助药品是基于其自主独立行为，而非基于《捐赠协议》的约定。

（二）报告期内是否存在其他实为赠药的销售收入

2018年广州锐讯向发行人采购谊生泰产品用于基金会发起的“关爱项目”，发行人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。

发行人在报告期内仅向白求恩基金会提供过捐赠。根据发行人与基金会共同签署的声明文件，除广州锐讯以外，其未通过其他供应商或厂商采购 GLP-1 类药物。

经中介机构访谈经销商客户、发行人管理层以及相关财务人员，发行人在报告期内不存在实为赠药的销售收入。

（三）“谊路恩行-糖尿病患者关爱项目”是否明确约定援助药物类别为 GLP-1 药物，除了通过广州锐讯采购发行人产品外，是否还通过其他经销商或厂商采购 GLP-1 药品

根据发行人与基金会签订的《捐赠协议》，由基金会发起的“关爱项目”拟为全国 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 药品无偿捐赠，减少患者经济负担的同时改善血糖达标情况，以减少糖尿病带来的并发症风险。因此，“关爱项目”在《捐赠协议》中明确约定援助药物类别为 GLP-1 药物。

根据发行人与基金会共同签署的声明文件，基金会对药品供应商候选方的内部评审，综合考虑药品供应商覆盖的供应区域、物流、药品保存条件、供应速度以及供应价格等方面的因素，最终选定广州锐讯作为“关爱项目”援助药物贝那鲁肽的唯一供应商。基金会除通过广州锐讯采购发行人产品用于“关爱项目”外，未通过其他经销商或厂商采购 GLP-1 药品，原因系广州锐讯的经销网络已能够完

全覆盖“关爱项目”涉及的援助区域和援助人群。

（四）提供捐赠协议作为本问询函回复的附件

发行人已将“关爱项目”涉及的《捐赠协议》及其补充协议作为本次问询回复的附件一并上传提交。

子问题 9.2

根据问询回复，《合同法》第一百八十六条规定：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。

发行人与白求恩基金会于 2018 年 6 月 19 日签订《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”，公司按照协议约定支付了前期款项 549.99 万元，后捐赠工作未继续推进，双方于 2019 年 12 月签订了《关于“谊路恩行-糖尿病患者关爱项目”的项目提前终止说明》。

请发行人说明：（1）该“关爱项目”是否属于社会公益性质，《关于“谊路恩行-糖尿病患者关爱项目”的项目提前终止说明》是否具有法律效力，白求恩基金会是否有权利要求发行人继续履行《捐赠协议》；（2）结合捐赠协议，说明是否存在捐赠期限、捐赠约束措施等内容，是否实质上不可撤销；（3）结合以上情况，说明发行人尚未支付的承诺捐赠款项是否构成现时义务，是否应确认负债。

【回复】

（一）该“关爱项目”是否属于社会公益性质，《关于“谊路恩行-糖尿病患者关爱项目”的项目提前终止说明》是否具有法律效力，白求恩基金会是否有权利要求发行人继续履行《捐赠协议》

根据“关爱项目”涉及的《捐赠协议》以及发行人与基金会共同签署的声明文件，关爱项目性质上属于救助类社会公益项目。

根据《合同法》第一百八十六条的规定，“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”。另根据《合同法》第一百八十八条的规定，“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，赠与人不交付赠与的财产的，受赠人可以要求交付”。因此，根据前述规定，具有救灾、扶贫等社会公益性质的捐赠行为，捐赠人无权单方撤销捐赠。

发行人与基金会于 2019 年 12 月签订《关于“谊路恩行-糖尿病患者关爱项目”的项目提前终止说明》，约定提前终止项目。终止说明性质上属于双方协商一致终止，而不是捐赠方单方撤销捐赠。

根据发行人与基金会共同签署的声明文件，《关于“谊路恩行-糖尿病患者关爱项目”的项目提前终止说明》是双方经协商一致后签署，是双方真实意思表示，真实有效，不存在重大误解、显失公平或欺诈等情形，不存在无效或可撤销情形。签署后，双方之间相关合作已终止，不存在任何争议或负债纠纷。

综上，《关于“谊路恩行-糖尿病患者关爱项目”的项目提前终止说明》是签署双方真实的意思表示，不存在《合同法》规定的合同无效或可撤销的情形。《捐赠协议》的提前终止是协议双方协商一致的结果，而非发行人对其捐赠行为的单方撤销，双方对《捐赠协议》的解除合法、有效。

（二）结合捐赠协议，说明是否存在捐赠期限、捐赠约束措施等内容，是否实质上不可撤销

2018 年 6 月，发行人与基金会就“关爱项目”签订《捐赠协议》，并后续签订了《谊路恩行-糖尿病患者关爱项目补充协议》，就付款方式进行了补充约定。双方在《捐赠协议》及其补充协议中就捐款金额、捐款时间、项目实施主体、协议期限与提前终止等方面进行了约定。根据《捐赠协议》的约定，因项目提前终止的，发行人对项目后续产生的费用不再负有继续支付的义务。

根据《捐款协议》以及《关于“谊路恩行-糖尿病患者关爱项目”的项目提前终止说明》，“关爱项目”提前终止是双方协商一致的结果，协议的解除不属于一方单方提出撤销的情形。因此，《捐赠协议》的签署和解除并未涉及实质上不可撤销的情形。

（三）结合以上情况，说明发行人尚未支付的承诺捐赠款项是否构成现时义务，是否应确认负债

综上，“关爱项目”的提前终止是发行人与基金会协商一致的结果，项目提前终止后，发行人对尚未支付的捐赠款项不再负有继续支付的义务。因此，按照《企业会计准则第13号-或有事项》的相关规定，发行人尚未支付的承诺捐赠款项不构成现时支付义务，不应确认为负债。

子问题 9.3

根据问询回复，2018年白求恩公益基金会通过广州锐讯向发行人采购贝那鲁肽注射液9,000支，发行人分别于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。

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。

请发行人说明：（1）报告期各期广州锐讯向发行人采购贝那鲁肽注射液的数量、金额、收入占比，除代白求恩公益基金会采购外，广州锐讯是否经销发行人产品；（2）广州锐讯采购发行人产品是否仅用于销售给白求恩基金会，是否存在其他终端用户；（3）2019年广州锐讯退出发行人经销商的原因；（4）发行人向白求恩基金会的捐赠是否已通过发行人账户实际支付，广州锐讯采购发行人产品的货款是否已通过经销商自有账户结清，是否存在净额结算的情况，是否存在现金流循环；（4）发行人将临近有效期产品发给经销商的合理性，是否通过广州锐讯销售给白求恩基金会公益项目使用；（5）报告期内是否存在其他将临近有效期产品发给客户的情况，除广州锐讯外是否存在其他大额退回。

请申报会计师核查以上9.1-9.3事项，说明报告期内除以上交易外，发行人是否存在其他不符合收入确认条件的销售，并对财务内控有效性及以上事项发表明确意见。

请发行人律师核查《关于“谊路恩行-糖尿病患者关爱项目”的项目提前终

止说明》是否具有法律效力。

【回复】

一、发行人说明

（一）报告期各期广州锐讯向发行人采购贝那鲁肽注射液的数量、金额、收入占比，除代白求恩公益基金会采购外，广州锐讯是否经销发行人产品

2018年，广州锐讯作为一级经销商直接向发行人采购贝那鲁肽注射液的数量为9,000.00支，不含税金额为293.28万元，收入占发行人当期营业收入比例为9.68%。2017年和2019年，广州锐讯未直接向发行人采购贝那鲁肽注射液。

经查询经销商药品流向数据，报告期内，广州锐讯除在2018年度作为一级经销商直接向发行人采购贝那鲁肽注射液用于“关爱项目”之外，作为非一级经销商广州锐讯也根据其销售需求向广州医药有限公司采购了少量贝那鲁肽注射液产品用于市场销售，2017年、2018年和2019年均有采购，数量合计约1,400支。上述作为非一级经销商的交易并不直接与发行人进行采购和结算。

（二）广州锐讯采购发行人产品是否仅用于销售给白求恩基金会，是否存在其他终端用户

根据对广州锐讯的访谈及广州锐讯药品销售流向数据，2018年度广州锐讯作为一级经销商直接向发行人采购的产品均用于白求恩基金会发起的“关爱项目”。除此以外，报告期内，作为非一级经销商广州锐讯也根据其销售需求向广州医药有限公司采购少量发行人产品用于市场销售，未用于上述“关爱项目”。因此，广州锐讯也存在其他终端用户。

（三）2019年广州锐讯退出发行人经销商的原因

2019年，因“关爱项目”未继续实施，广州锐讯经过内部决策程序，退出发行人一级经销商。

（四）发行人向白求恩基金会的捐赠是否已通过发行人账户实际支付，广州锐讯采购发行人产品的货款是否已通过经销商自有账户结清，是否存在净额结算的情况，是否存在现金流循环

2018年6月19日，公司与基金会签订《捐赠协议》，约定向白求恩基金会捐

赠 999.98 万元现金用于支持“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。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。在现金流转方面，2018 年 7 月、2018 年 12 月和 2019 年 12 月，公司通过自有账户合计向白求恩基金会支付捐赠款 713.34 万元。2018 年 10 月和 2019 年 1 月，广州锐讯通过其自有账户合计支付发行人产品的货款 340.20 万元。上述交易中，不存在净额结算的情况，资金收付双方与相应协议签订主体一致。

（五）发行人将临近有效期产品发给经销商的合理性，是否通过广州锐讯销售给白求恩基金会公益项目使用

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。公司根据《成品发运操作规程》（SOP-LM-OT-011）等发货相关制度规定，一般遵循先进先出原则，并结合客户的需求进行发货。报告期内公司发货给经销商的产品，剩余有效期均超过 6 个月，符合药品管理法、GMP 和 GSP 管理规范的相关要求。公司并不存在将过期或近效期的产品发给经销商的情况。

根据对白求恩基金会和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。发行人向广州锐讯发出的产品，剩余有效期均在 6 个月以上，符合药品管理法、GMP 和 GSP 管理规范的相关要求。

（六）报告期内是否存在其他将临近有效期产品发给客户的情况，除广州锐讯外是否存在其他大额退回。

报告期内公司发给经销商的产品，剩余有效期均超过 6 个月，符合药品管理法、GMP 和 GSP 管理规范的相关要求。公司不存在将过期或近效期产品发给经销商。

公司 2017 年未发生退货情况。2018 年和 2019 年，除广州锐讯外，公司退货的数量分别为 736 支和 790 支，退货金额占当期主营业务收入 0.92%和 0.47%。因此除广州锐讯外，报告期内发行人不存在其他大额退回。

二、中介机构核查

(一) 请申报会计师核查以上 9.1-9.3 事项, 说明报告期内除以上交易外, 发行人是否存在其他不符合收入确认条件的销售, 并对财务内控有效性及以上事项发表明确意见

1、核查程序

(1) 获取公司与基金会签订的相关捐赠合同及声明文件, 查阅相关条款; 对基金会进行实地走访; 了解基金会对关爱项目的运作流程及公司是否参与项目运行。

(2) 抽样检查与收入确认相关的支持性文件, 包括销售合同、销售发票、销售出库单、签收记录、运输记录、销售回款单据等。

(3) 对广州锐讯进行走访, 核查了公司与广州锐讯之间货物往来的销售出库单、物流运单及结算发票, 确认双方交易的数量和金额。

(4) 获取广州锐讯在 2018 年作为发行人经销商客户的销售流向 (经盖章), 复核相关产品的销售情况。

(5) 获取广州锐讯在报告期内向其他经销商采购发行人产品的销售流向 (经盖章), 复核相关产品的销售情况。

(6) 询问管理层广州锐讯退出一级经销商的原因, 获取相关说明。

(7) 核查公司向基金会捐赠以及广州锐讯销售回款的银行回单及网银流水, 确认付款方和收款方均通过其自有账户结算。

(8) 核查了报告期内公司全部的发货台账, 并根据发货日期和药品有效期统计是否存在近效期发货。

(9) 核查了报告期内公司全部的退货情况。

2、核查意见

经核查, 申报会计师认为

(1) 捐赠协议未约定基金会必须采购谊生泰作为援助药物, 关爱项目选择谊生泰是其自主独立行为。

(2) 报告期内未发现实为赠药的销售收入。

(3) 关爱项目明确约定援助药物为 GLP-1 药物，除广州锐讯，未通过其他经销商或厂商采购 GLP-1 药物。

(4) 关爱项目属于救助类社会公益项目，项目提前终止是双方协商一致的结果，具有法律效力。

(5) 公司尚未支付的承诺捐赠款项不构成现时义务，无需确认负债。

(6) 除直接向发行人采购外，广州锐讯存在向其上游经销商采购发行人产品用于销售给下游的药店或医院的情形。

(7) 因“关爱项目”未继续实施，广州锐讯经过内部决策程序，退出公司一级经销商。

(8) 公司向白求恩基金会的捐赠是通过公司账户实际支付，广州锐讯采购公司产品的货款通过其自有账户结清，不存在净额结算的情况。

(9) 报告期内，发行人发货给经销商的产品，有效期均超过 6 个月，符合药品管理法和 GMP 管理规范的相关要求，不存在将临近有效期产品发给客户的情况，除广州锐讯外未发生其他大额退回情况。

(10) 公司不存在其他不符合收入确认条件的销售，收入方面的财务内控是有效的。

(二) 请发行人律师核查《关于“谊路恩行-糖尿病患者关爱项目”的项目提前终止说明》是否具有法律效力

1、核查程序

(1) 获取发行人与白求恩基金会签订的《捐赠协议》《谊路恩行-糖尿病患者关爱项目补充协议》《关于“谊路恩行-糖尿病患者关爱项目”的项目提前终止说明》，查阅《捐赠协议》及其补充协议相关条款。

(2) 对白求恩基金会进行实地走访；取得发行人与基金会共同签署的声明文件。

2、核查意见

经核查，发行人律师认为，《关于“谊路恩行-糖尿病患者关爱项目”的项目提前终止说明》是签署双方真实的意思表示，不存在《合同法》规定的合同无效或可撤销的情形。《捐赠协议》的提前终止是协议双方协商一致的结果，而非发行人对其捐赠行为的单方撤销，双方对《捐赠协议》的解除合法、有效。因此，《关于“谊路恩行-糖尿病患者关爱项目”的项目提前终止说明》的签署具有法律效力。

问题 10. 关于证券投资

子问题 10.1

根据问询回复，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；而根据发行人持有一铭软件股份情况表中，发行人持有一铭软件股份数量于 2018 年末达到 717 万股。

请发行人说明：（1）从首次购买开始到转让给实际控制人，发行人持有一铭软件股份数量及占比的变动情况，包括但不限于变动时间、交易对手方、确认的资产类型，交易价格、变动原因以及后续计量方式，是否予以重分类；（2）请发行人列表说明各年确认金额及后续计量金额的变动情况。

【回复】

（一）从首次购买开始到转让给实际控制人，发行人持有一铭软件股份数量及占比的变动情况，包括但不限于变动时间、交易对手方、确认的资产类型，交易价格、变动原因以及后续计量方式，是否予以重分类

从首次购买开始到转让给实际控制人，发行人持有一铭软件股份数量及占比的变动情况具体如下：

年度	交易对手方/变动原因	资产类型	交易数量 (万股)	平均交易价格 (元/股)	交易金额 (万元)	后续计量方式
2015 年度	做市交易	交易性金融资产	0.30	18.25	5.48	以公允价值计量
	做市交易		-0.30	30.63	-9.19	
	定向增发	可供出售金融资产	30.00	15.00	450.00	以成本法计量
	做市交易		106.70	20.01	2,134.95	
	定向增发		100.00	15.10	1,510.00	

	资本公积 转增		236.70	-	-	
2016 年度	做市交易		0.30	6.51	1.95	
2017 年度	做市交易		73.50	7.78	572.05	
	做市交易		-4.60	9.97	-45.87	
	股票分红		271.30	-	-	
	做市交易		-96.90	5.58	-540.93	
	计提减值		-	-	-2,275.31	
2018 年度	计提减值		-	-	-1,663.44	
2019 年度	协议转让	其他非流动金融 资产（根据 新金融工具准 则重分类）	-717.00	0.68	-486.73	以公允价 值计量

2015年3月发行人第一次购买一铭软件股票3,000股，并于2015年4月发行人将3,000股全部卖出。发行人此次购入一铭软件的目的是短期内出售，未准备长期持有，具有交易性，因此将其作为交易性金融资产核算，以公允价值计量。

2015年4月，发行人因看好一铭软件的长期发展前景，经过反复研究和考察，通过参与一铭软件的定向增发取得一铭软件股票30万股，占其发行后股本的1.22%。发行人参与本次定增的目的是准备长期持有一铭软件，自2015年4月第一次参与一铭软件定向发行起至2017年末，通过参与定向增发和做市交易，持续购入一铭软件股票，2015年末至2018年末，持有一铭软件的股权比例分别为7.76%、7.77%、7.84%、7.84%。由于发行人的持股比例较低，虽然取得一铭软件的一个董事席位，但无法对一铭软件实施控制或在财务和经营政策上施加重大影响，因此发行人将一铭软件纳入可供出售金融资产科目核算，以成本法计量。

2019年1月1日起，发行人根据新金融工具准则的要求，将一铭软件由可供出售金融资产重分类至以公允价值计量且其变动计入当期损益的金融资产，以公允价值计量，并在其他非流动金融资产中列报。2019年5月13日，经发行人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。

除上述发行人以自有账户购买一铭软件股份之外，2016年12月至2017年12月，发行人子公司励必兴通过做市交易购入和出售一铭软件股票，与发行人参与一铭软件定增，准备长期持有的目的不同，励必兴购入一铭软件的目的是为短期内出售，未准备长期持有，具有交易性，因此将其作为交易性金融资产核算，以

公允价值计量。发行人子公司励必兴购入和出售一铭软件股份的情况如下：

年度	交易对手方/变动原因	资产类型	交易数量(万股)	平均交易价格(元/股)	交易金额(万元)	后续计量方式
2016年度	做市交易	交易性金融资产	19.20	5.96	114.48	以公允价值计量
2017年度	做市交易		44.30	9.01	399.05	
	股票分红		31.75	-	-	
	做市交易		-95.25	2.55	-243.35	

2016年末和2017年末，发行人子公司励必兴持有一铭软件股权比例分别为0.31%和0.00%，占比很小。

(二) 请发行人列表说明各年确认金额及后续计量金额的变动情况

发行人对持有的一铭软件股权各年确认金额及后续计量金额的变动情况如下：

单位：万元

年度	期初余额	本期累计购入金额	本期累计出售金额		本期计提减值准备	期末余额
			出售金额	其中：投资收益		
2015年	-	4,100.42	9.19	3.71	-	4,094.95
2016年	4,094.95	1.95	-	-	-	4,096.90
2017年	4,096.90	572.05	586.81	-	2,275.31	1,806.84
2018年	1,806.84	-	-	-	1,663.44	143.40
2019年	143.40	-	486.73	343.33	-	-

由上表可知，发行人累计购入一铭软件股票 4,674.43 万元，持有期间公司净利润累计减少 3,591.71 万元，其中资产减值损失 3,938.75 万元、投资收益 347.04 万元。

发行人子公司励必兴对持有的一铭软件股票各年确认金额及后续计量金额的变动情况如下：

单位：万元

年度	期初余额	本期累计购入金额	本期累计出售金额		公允价值变动	期末余额
			出售金额	其中：投资收益		
2016年	-	114.48	-	-	10.32	124.80
2017年	124.80	399.05	243.35	-280.50	-	-

发行人子公司励必兴累计购入一铭软件股票 513.53 万元，持有期间励必兴净利润累计减少 270.18 万元。

子问题 10.2

根据问询回复,发行人认为由于新三板市场流动性较交易所市场流动性小,采用成本法对一铭软件投资进行后续计量。而计提减值时采用一铭软件在新三板的交易价格为参考计算减值金额。

《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。”

请发行人:(1)分别具体论述一铭软件作为新三板挂牌公司是否符合《企业会计准则第 22 号》第三十二条(二)中“在活跃市场中没有报价”、“其公允价值不能可靠计量”的条件,一铭软件于新三板的交易价格不能作为公允价值计量的原因;(2)发行人在计提减值时采用新三板交易价格作为可收回现金流量与发行人采用成本而非公允价值计量对一铭软件的投资是否矛盾,认为一铭软件股权投资的公允价值不能可靠计量的原因;(3)说明对一铭软件股权投资的计量方法与行业惯例是否一致。

【回复】

(一)分别具体论述一铭软件作为新三板挂牌公司是否符合《企业会计准则第 22 号》第三十二条(二)中“在活跃市场中没有报价”、“其公允价值不能可靠计量”的条件,一铭软件于新三板的交易价格不能作为公允价值计量的原因

由“子问题 10.1”的回复内容可知,发行人子公司励必兴以赚取差价为目的通过做市交易从新三板购入一铭软件股票,根据《企业会计准则第 22 号——金融工具确认和计量》,划分为交易性金融资产;发行人主要以定向发行的方式取得一铭软件股票,计划长期持有,因此划分为可供出售金融资产。

当发行人(不包括励必兴,下同)将一铭软件划分为可供出售金融资产,采用成本法进行后续计量,而未采用新三板的交易价格作为其公允价值进行后续计量,主要考虑因素如下:

1、一铭软件的交易不活跃

2014 年 11 月 6 日,一铭软件挂牌新三板,截至 2015 年 12 月 31 日,一铭软件

在最近 20 个有成交的交易日内，换手率远小于 5%，此时可合理判断其在新三板市场的交易不活跃。

2、一铭软件公允价值不能可靠计量

一方面，由于一铭软件在新三板的交易不活跃且发行人并非以交易为目的持有一铭软件，因此一铭软件在资产负债表日新三板的交易价格不能完全代表其公允价值，可能存在一定偏差；另一方面，发行人主要通过定向发行取得一铭软件股票，以长期持有为目的，理论上可以根据类似金融资产当时市场收益率对一铭软件未来现金流量折现确定其公允价值，但由于发行人并不参与一铭软件日常的经营管理，无法及时获取充分的数据对一铭软件期末的公允价值进行估值，因此也不具备使用估值技术确定其公允价值的条件。

综上，结合发行人的持有目的以及一铭软件在新三板交易不活跃的实际情况，一铭软件的公允价值不能可靠计量，因此采用成本法进行计量。

（二）发行人在计提减值时采用新三板交易价格作为可收回现金流量与发行人采用成本而非公允价值计量对一铭软件的投资是否矛盾，认为一铭软件股权投资的公允价值不能可靠计量的原因

发行人在计提减值时参考新三板交易价格作为可收回现金流量与发行人采用成本而非公允价值计量对一铭软件的投资并不矛盾，主要原因如下：

（1）可回收现金流量一般以“未来现金流量的现值”和“出售价值”的孰高为准。由于发行人并不参与一铭软件日常的经营管理，无法及时获取充分的数据对一铭软件未来现金流量的现值进行估值。同时，由于 2017 年和 2018 年，一铭软件的经营状况发生重大不利变化，持续发生大额亏损且并无好转的迹象，发行人认为一铭软件未来现金流量的现值极有可能低于其出售价值，因此以出售价值作为其可收回现金流量。

（2）在测算一铭软件的出售价值时，发行人考虑一铭软件采用做市交易，新三板交易价格具有一定参考性，除此之外也并无其他更合适的参考价格，因此公司参考新三板交易价格作为一铭软件的出售价值。

（3）发行人在参考新三板交易价格作为一铭软件出售价值时，已充分考虑了其在新三板的交易不活跃，某个时点的交易价格与公允价值可能存在偏差，同时

又从谨慎性的角度出发，以一铭软件在资产负债表日的收盘价、最近 60 个交易日均价和最近 120 个交易日均价中的最低值作为计算依据（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），计算一铭软件的资产减值损失。具体的过程如下表所示：

单位：元/股

日期	资产负债表日收盘价	资产负债表日前最近 60 个交易日均价	资产负债表日前最近 120 个交易日均价	最低值
2017/12/31	2.52	2.84	4.43	2.52
2018/3/31	0.47	1.67	1.98	0.47
2018/6/30	0.39	0.55	1.15	0.39
2018/9/30	0.20	0.36	0.76	0.20

综上，发行人在计提减值时参考新三板交易价格作为可收回现金流量具有合理性和谨慎性，与发行人采用成本而非公允价值计量对一铭软件的投资并不矛盾。

发行人认为一铭软件股权投资的公允价值不能可靠计量的原因参见本问之第 1 小问之回复。

（三）说明对一铭软件股权投资的计量方法与行业惯例是否一致

经查询公开信息，关于上市公司或新三板挂牌公司对新三板企业股权投资计量方法的相关案例具体如下：

公司名称	对新三板股票投资的计量方式
大顺股份（870129.OC）	2014 年 11 月，大顺股份以每股 5 元的价格认购了新三板公司超宇环保定向发行的股票 30 万股，合计 150 万元，作为可供出售金融资产核算。因超宇环保新三板市场交易不活跃，故以成本法计量。
天星资本（835095.OC）	2014 年 10 月，天星资本以每股 9.09 元的价格认购了新三板公司立德股份定向发行的股票 110.01 万股，持股比例 14.29%，作为可供出售金融资产核算。因立德股份新三板市场交易不活跃，故以成本法计量。
华升股份（600156.SH）	华升股份以成本法计量对新三板公司湘财证券的投资。湘财证券公司的股份在新三板不存在活跃的交易市场，年末对湘财证券股权的公允价值难以可靠计量。因此根据企业会计准则《企业会计准则第 22 号——金融工具确认和计量》第三十二条相关规定，华升股份对湘财证券的股权投资确认为可供出售金融资产并采用成本法进行后续计量。
南方汇通（000920.SZ）	南方汇通以成本法计量对新三板公司汇通华城的投资。因新三板交易量小，无法取得公允的市场参考价格，对贵州汇通华城股份有限公司的投资采用成本法核算。
九州量子（837638.OC）	九州量子以成本法计量对新三板公司君信达科、裕源大通（目前已退市）、信维科技的投资。

公司名称	对新三板股票投资的计量方式
	九州量子根据上述挂牌公司股票在新三板交易活跃程度、价格波动性等实际状况，按照成本法进行核算。
苏河汇（834401.OC）	苏河汇持有的交易性金融资产中的新三板公司股票投资，年末公允价值按资产负债表日公开交易市场的收盘价确定。
奋斗传媒（833198.OC）	奋斗传媒持有的交易性金融资产中的上市公司、已挂牌新三板企业股票投资，期末公允价值按资产负债表日公开交易市场的收盘价确定。
中国银河（601881.SH）	中国银河将新三板做市股票，分类为交易性金融资产

由上表可知，上市公司或新三板公司根据是否以交易为目的持有将新三板股票投资作为交易性金融资产或可供出售金融资产核算；对于以可供出售金融资产核算的，如果新三板股票不存在活跃市场、公允价值不能可靠计量的，上述公司将按成本法进行计量。这说明发行人及其子公司励必兴对于一铭软件投资的资产分类和计量方法，具有合理性，符合行业惯例。

子问题 10.3

根据公开资料，发行人 2015 年投资收益为 6825.34 万元，直接导致发行人在无收入的情况下，产生 2458.23 万元的净利润。根据问询回复，发行人报告期内，公司投资收益分别是-352.86 万元、0 万元和 317.12 万元，公允价值变动损益分别是-535.44 万元、0 万元和-201.81 万元。

请发行人说明：（1）报告期内持有的全部证券投资产品的具体情况，包括产品基本情况、确认资产类型、期初金额、后续计量方式、报告期各年变动情况等；（2）结合以上内容说明“投资损益与公允价值变动损益情况”计算是否准确；（3）请将报告期内的证券投资情况同“投资活动产生的现金流量”予以比较，说明差异原因。

请保荐机构、申报会计师核查 10.1-10.3 事项，说明核查过程、获取的核查证据，对发行人采用成本法计量一铭软件股权投资、一铭软件减值损失计提的充分性及以上事项发表明确意见。

【回复】

一、发行人说明

(一) 报告期内持有的全部证券投资产品的具体情况，包括产品基本情况、确认资产类型、期初金额、后续计量方式、报告期各年变动情况等

报告期内，发行人持有的证券投资产品具体情况如下：

1、交易性金融资产

2017年发行人交易性金融资产中证券投资产品的具体情况如下：

单位：万元

证券名称	证券代码	期初金额	本期累计购入金额	本期累计出售金额		期末金额	资产类型	后续计量方式
				出售金额	其中：投资收益及公允价值变动损益			
光宝联合	430165	-	3,072.40	2,814.05	-258.35	-	交易性金融资产	以公允价值计量
江苏雷利	300660	-	2.51	4.07	1.56	-		
万里马	300591	0.15	-	1.10	0.95	-		
翔鹭钨业	002842	-	0.57	2.60	2.03	-		
亿帆医药	002019	692.56	10,209.42	11,394.42	492.44	-		
张家港行	002839	-	0.22	0.51	0.29	-		
中溶科技	836455	2,495.21	-	1,514.17	-981.04	-		
一铭软件	831266	124.80	399.05	243.35	-280.50	-		
仁会生物	830931	-	3.67	3.65	-0.02	-		
合计		3,312.73	13,687.83	15,977.92	-1,022.64	-		

注 1：发行人子公司励必兴因操作失误购入仁会生物股票 1 手，相关股票于第二日已售出；

注 2：发行人子公司励必兴购入一铭软件的目的是为近期出售，未准备长期持有，具有交易性，因此将其作为交易性金融资产核算。

截至 2017 年 12 月 31 日，发行人交易性金融资产余额为零。

2018 年和 2019 年，发行人无新增交易性金融资产。

2、可供出售金融资产

报告期内，发行人的可供出售金融资产包括持有一铭软件股票（具体情况参见本问询回复“子问题 10.1”的回复），以及公司作为有限合伙人出资的水木创融信诚，具体情况如下：

单位：万元

年度	期初金额	本期累计 购入成本	本期累计 出售成本	公允价 值变动 损益	期末金 额	投资收益	资产类型	后续计量 方式
2017 年度	619.95	-	225.75		394.21	111.04	可供出售金 融资产	以成本计 量
2018 年度	394.21	-	-		394.21	-	可供出售金 融资产	以成本计 量
2019 年度	394.21	-	99.76	-201.81	92.64	-26.55	其他非流动 金融资产	以公允价 值计量

注：2019 年公司采用新金融工具准则，水木创融信诚由可供出售金融资产重分类至其他非流动金融资产。

（二）结合以上内容说明“投资损益与公允价值变动损益情况”计算是否准确

1、报告期内，投资收益的具体明细如下：

单位：万元

项目	2019 年度	2018 年度	2017 年度
处置金融工具取得的投资收益	317.12	-	-
其中：分类为以公允价值计量且其变动计入当期损益的金融资产	316.78	-	-
以公允价值计量且其变动计入当期损益的金融资产在持有期间的投资收益	-	-	23.30
处置以公允价值计量且其变动计入当期损益的金融资产取得的投资收益	-	-	-487.20
处置可供出售金融资产取得的投资收益	-	-	111.04
合计	317.12	-	-352.86

（1）处置金融工具取得的投资收益

2019 年，发行人处置金融工具取得的投资收益为 317.12 万元，主要系发行人将一铭软件股份转让给实际控制人所形成的投资收益 343.33 万元和参股企业水木创融信诚退出部分投资项目形成投资收益-26.55 万元。

（2）以公允价值计量且其变动计入当期损益的金融资产在持有期间的投资收益

2017 年，发行人以公允价值计量且其变动计入当期损益的金融资产在持有期间的投资收益为 23.30 万元，主要是当期持有证券投资产品取得的分红金额。

（3）处置以公允价值计量且其变动计入当期损益的金融资产取得的投资收益

2017 年，发行人处置以公允价值计量且其变动计入当期损益的金融资产取得的投资收益的金额为-487.20 万元，具体明细如下：

单位：万元

证券名称	证券代码	投资收益
光宝联合	430165	-258.35
江苏雷利	300660	1.56
万里马	300591	0.95
翔鹭钨业	002842	2.03
亿帆医药	002019	492.44
张家港行	002839	0.29
中溶科技	836455	-445.60
一铭软件	831266	-280.50
仁会生物	830931	-0.02
合计		-487.20

注 1：发行人子公司励必兴因操作失误购入仁会生物股票 1 手，相关股票于第二日已售出；

注 2：发行人子公司励必兴购入一铭软件的目的为近期出售，未准备长期持有，具有交易性，因此将其作为交易性金融资产核算。

(4) 处置可供出售金融资产取得的投资收益

2017 年，发行人处置可供出售金融资产取得的投资收益为 111.04 万元，是参股企业水木创融信诚退出部分投资项目形成。

2、报告期内，公允价值变动损益的具体明细如下：

单位：万元

项目	2019 年度	2018 年度	2017 年度
以公允价值计量且其变动计入当期损益的金融资产	-201.81	-	-535.44
合计	-201.81	-	-535.44

2017 年，发行人公允价值变动损益为-535.44 万元，是出售以公允价值计量且其变动计入当期损益的金融资产时，公允价值变动损益结转到投资收益中引起；2019 年，发行人公允价值变动损益为-201.81 万元，是 2019 年公司按照新金融工具准则将水木创融信诚调整至其他非流动金融资产，以公允价值计量，并于当期发生公允价值变动损益-201.81 万元。

综上所述，报告期内“投资损益与公允价值变动损益情况”与报告期内的证券投资情况相符，计算准确。

(三) 请将报告期内的证券投资情况同“投资活动产生的现金流量”予以比较, 说明差异原因

报告期内, 发行人投资活动产生的现金流量如下:

单位: 万元

项目	2019 年度	2018 年度	2017 年度
收回投资收到的现金	560.29	-	16,901.51
取得投资收益收到的现金	-	-	23.30
处置固定资产、无形资产和其他长期资产收回的现金净额	-	-	14.80
收到其他与投资活动有关的现金	-	-	-
投资活动现金流入小计	560.29	-	16,939.61
购建固定资产、无形资产和其他长期资产支付的现金	1,316.25	1,426.91	4,156.33
投资支付的现金	-	-	14,259.89
投资活动现金流出小计	1,316.25	1,426.91	18,416.22
投资活动产生的现金流量净额	-755.96	-1,426.91	-1,476.61

1、收回投资收到的现金

报告期内公司收回投资收到的现金具体明细如下:

单位: 万元

项目	2019 年度	2018 年度	2017 年度
处置以公允价值计量且其变动计入当期损益的金融资产收回的现金	560.29		15,977.92
处置可供出售金融资产收回的现金			923.59
合计	560.29		16,901.51

2017 年发行人收回投资收到的现金 16,901.51 万元, 包括处置以公允价值计量且其变动计入当期损益的金融资产收回的现金 15,977.92 万元 (具体情况参见本问之第 1 小问和第 2 小问的分析) 以及参股企业水木创融信诚退出部分投资项目收回的现金 336.78 万元 (含成本 225.75 万元和投资收益 111.04 万元) 和出售一铭软件收回 586.81 万元。

2019 年发行人收回投资收到的现金是 560.29 万元, 主要公司处置一铭软件

（已按照新金融工具准则的规定将其由可供出售金融资产调整至其他非流动金融资产）收回的现金 486.73 万元、参股企业水木创融信诚退出部分投资项目收回的现金 73.21 万元及注销证券账户收回的现金 0.34 万元。

2、取得投资收益收到的现金

2017 年发行人取得投资收益收到的现金是 23.30 万元，主要是当期持有证券投资产品取得的分红金额。

3、投资支付的现金

报告期内公司投资支付的现金具体明细如下：

单位：万元

项目	2019 年度	2018 年度	2017 年度
购买以公允价值计量且其变动计入当期损益的金融资产支付的现金	-	-	13,687.83
购买可供出售金融资产支付的现金	-	-	572.05
合计	-	-	14,259.89

2017 年发行人投资支付的现金 14,259.89 万元，包括购买以公允价值计量且其变动计入当期损益的金融资产支付的现金 13,687.83 万元（具体情况参见本问之第 1 小问的分析）以及母公司仁会生物购买可供出售金融资产一铭软件支付的现金（子公司购买一铭软件系以交易为目的，因此支付的现金计入“变动计入当期损益的金融资产支付的现金”中）。

投资活动产生的现金流量还包括处置固定资产、无形资产和其他长期资产收回的现金净额、购建固定资产、无形资产和其他长期资产支付的现金等项目，与报告期内的证券投资无关。

综上所述，报告期内的证券投资情况同“投资活动产生的现金流量”不存在差异。

二、中介机构核查

1、核查程序和获取的核查证据

（1）获取报告期各期末证券账户对账单，检查账面余额与对账单各期末余额

是否一致；获取并检查公司报告期内证券账户全部交易流水，与明细账进行核对。

(2) 对报告期内各期末证券账户余额进行函证，并取得回函。

(3) 了解发行人及其子公司必兴持有期间，一铭软件在新三板的交易情况，包括交易数量、交易价格、换手率等信息。

(4) 重新计算一铭软件的减值损失，判断是否已经充分计提减值损失。

(5) 查阅其他上市公司对新三板股票投资的资产分类及后续计量，对比公司的会计处理是否存在差异。

(6) 分析各期投资损益、公允价值变动损益列报是否准确。

(7) 检查现金流量表中收回投资收到的现金、取得投资收益收到的现金、投资支付的现金与证券投资金额是否一致。

2、核查意见

经核查，保荐机构及申报会计师认为公司采用成本法计量一铭软件股权投资是恰当的，一铭软件减值损失计提是充分的；公司对证券投资的核算是准确的，投资损益与公允价值变动损益金额是正确的，证券投资情况同“投资活动产生的现金流量”是一致的。

问题 11. 关于股份支付

子问题 11.1

根据问询回复，发行人制定的第一期第二次股票期权激励计划未达行权条件而作废，前期确认的股份支付费用 2,736.63 万元予以冲回。该次股票期权系 2015 年 5 月 28 日授予，可行权条件为 2016 年 12 月 31 日前谊生泰注射液产销率达到 80%、2017 年 12 月 31 日之前完成扩产车间 GMP 认证，且扩产车间完成 GMP 认证权重为 35%。但扩产车间于 2015 年 6 月才开工建设，2018 年 6 月上海市药品监督管理局进行 GMP 现场检查，并于 2019 年 3 月完成药品 GMP 认证审查公示。

请发行人：结合扩产车间开始建设时间及预计建设周期，进一步分别说明 2015、2016 年底发行人预计第二次股票期权可满足行权条件的原因及相关内外部证据，发行人于 2015、2016 年确认的股票期权激励费用是否符合《企业会计准则》

的规定。

【回复】

发行人制定的第一期第二次股票期权激励计划于 2015 年 5 月 28 日授予，两项行权条件的情况具体分析如下：

1、截至 2016 年 12 月 31 日，公司稳定生产合格产品且达到原车间满产，产销率达到 80%

第一期第二次股票期权激励计划要求截至 2016 年 12 月 31 日公司能稳定生产合格产品且原车间达到满产，产销率达到 80%。2015 年 7 月 22 日，原国家食品药品监督管理局发布《国家食品药品监督管理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。受行业整体核查这一不可控因素的影响，谊生泰上市审批时间进度有所减缓，导致公司在 2016 年 12 月中下旬才取得谊生泰的新药证书、生产批件以及 GMP 证书，较原计划推迟了整整一年。截至 2016 年 12 月 31 日，公司达到能稳定生产合格产品的状态，但是由于未正式投产，谊生泰 2016 年的产量和销量数据均为零，使得“产销率达到 80%”并不具备实际考核意义。考虑到第一期第二次股票期权主要的激励对象系研发、生产相关的人员，已经为“能稳定生产合格产品”提供了相关服务，因此，公司在核算第二次授予期权相关的费用时，从谨慎性的角度出发，在 2015 年底和 2016 年底认为该次期权可满足行权条件，并确认相应的费用，符合《企业会计准则》的规定。

2、2017 年 12 月 31 日前谊生泰扩产车间完成 GMP 认证

第一期第二次股票期权激励计划要求 2017 年 12 月 31 日前谊生泰扩产车间完成 GMP 认证。2014 年，贝那鲁肽注射液扩产项目立项启动，扩产车间在立项时预计建设进度如下表所示：

期间	建设进度
----	------

2014年1月-2014年8月	项目建设前期准备工作
2014年9月-2015年4月	项目设计
2015年5月-2015年12月	扩产车间及配套公用工程施工
2016年1月-2016年12月	GMP认证、扩产车间投产

因受行业政策因素“722 核查”的影响，发行人于 2016 年底才取得贝那鲁肽注射液的新药证书、生产批件以及 GMP 证书，较原计划推迟整整一年，相应地，贝那鲁肽注射液扩产项目的进度因此也有所推迟。截至 2016 年底，扩产车间已完成工程施工和设备采购工作，公司根据当时的工程进度和工程建设周期，预计扩产车间于 2017 年能完成 GMP 认证。2017 年 5 月，公司向上海市食品药品监督管理局递交扩产车间 GMP 认证申请材料，并于 2017 年 6 月获得正式受理。按照相关法规规定的 GMP 认证期限（5 个月左右），发行人可于 2017 年完成 GMP 认证。因此，截至 2015 年底和截至 2016 年底，发行人预计 2017 年 12 月 31 日之前能完成扩产车间 GMP 认证符合扩产车间预计建设计划和实际的工程建设周期，具有合理性。在等待期内，尽管受到行业突发政策因素影响，发行人仍然在持续取得激励对象的相关服务，因此，2015 年和 2016 年发行人确认了相应的股份支付费用。

综上，发行人于 2015 年、2016 年预计第二次股票期权可满足行权条件具有合理性，于 2015、2016 年确认的股票期权激励费用符合《企业会计准则》的规定。因贝那鲁肽注射液扩产车间最终未在 2017 年 12 月 31 日前完成 GMP 车间认证，第一期第二次股票期权激励计划由于未满足第二项行权条件而作废，因此公司将 2015 年和 2016 年确认的相关费用在 2017 年全部冲回。

子问题 11.2

根据问询回复，发行人根据不同目标达成率分别设置了 24 个月后一次 100%行权，24 个月后行权 50%与 36 个月后行权 50%的条件。

请发行人：（1）结合各次授予的股票期权具体行权条件及相应年度目标达成情况，进一步说明各次授予的股票期权均以 2 年分期确认股份支付费用是否符合实际行权情况、协议约定以及《企业会计准则》的规定；（2）按目标达成率说明各次授予的股票期权分期行权情况，并测算对发行人报告期内财务数据的影响。

请申报会计师核查发行人各期确认的股权激励费用是否符合《企业会计准则》的规定及对报告期初财务报表的影响，并对以上 11.1-11.2 事项发表明确意见。

【回复】

一、发行人说明

(一) 结合各次授予的股票期权具体行权条件及相应年度目标达成情况，进一步说明各次授予的股票期权均以 2 年分期确认股份支付费用是否符合实际行权情况、协议约定以及《企业会计准则》的规定

1、发行人第一期股票期权四次授予的具体行权条件及相应年度目标达成情况

发行人第一期股票期权四次授予的具体行权条件及相应年度目标达成情况参见“子问题 1.7”的相关回复。

2、进一步说明各次授予的股票期权均以 2 年分期确认股份支付费用是否符合实际行权情况、协议约定以及《企业会计准则》的规定

(1) 实际行权情况

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（含四次授予）期权激励计划。因此第一期股票期权的首次、第二次、第三次、第四次授予的股票期权实际均未行权。

(2) 协议约定

发行人在全国股转系统公开披露的期权激励计划授予方案和发行人第一期股票期权四次授予的期权协议中均明确指明本次期权的等待期为 24 个月。

(3) 《企业会计准则》的规定

《企业会计准则第 11 号——股份支付》第六条规定，等待期，是指可行权条件得到满足的期间。对于可行权条件为规定服务期间的股份支付，等待期为授予日至可行权日的期间；对于可行权条件为规定业绩的股份支付，应当在授予日根据最可能的业绩结果预计等待期的长度。《<企业会计准则第 11 号——股份支付>应用指南》规定等待期长度确定后，业绩条件为非市场条件的，如果后续信息表明需要调整等待期长度，应对前期确定的等待期长度进行修改；业绩条件为市场条件的，不应因此改变等待期长度。

第一期期权四次授予均是可行权条件为规定业绩的股份支付，公司在授予日

主要根据在全国股转系统公开披露的期权激励计划授予方案和发行人第一期股票期权四次授予的期权协议，并参考最可能的业绩完成时间，确定等待期的长度，即以 2 年分期确认股份支付费用。

第一期期权第 4 次授予在授予当期即取消并做加速行权处理，不涉及等待期调整的问题。第一期期权 1-3 次授予等待期长度确定后，公司在资产负债表日按 2 年分期确认股份支付费用。公司根据相应年度目标达成情况等后续信息，认为无需调整等待期长度，主要考虑因素如下：

1) 发行人在全国股转系统公开披露的期权激励计划授予方案和发行人第一期股票期权四次授予的期权协议中均已经明确指明本次期权的等待期为 24 个月。发行人根据上述文件，在授予日即明确期权的等待期为 24 个月，并在每个资产负债表日维持 24 个月的等待期不变，使得会计处理具有一致性。

2) 从股份支付的会计处理原则出发：①《企业会计准则第 11 号——股份支付》第二条规定“股份支付，是指企业为获取职工和其他方提供服务而授予权益工具或者承担以权益工具为基础确定的负债的交易”，即公司应参考所授予的权益工具的公允价值来计量接受的服务的公允价值，并确认费用。《<企业会计准则第 11 号——股份支付>应用指南》规定，股份支付的业绩条件包括市场条件和非市场条件；职工或其他方未满足业绩条件中的市场条件，公司仍需要确认已得到服务相对应的成本费用；业绩条件为市场条件的，股份支付的等待期不应该根据后续信息进行调整。上述条款说明，股份支付中，对于公司和员工而言，市场条件属于不可控因素，如果未达到市场条件这一不可控因素，公司不应该否认员工提供的服务，应按授予日确定的等待期继续确认相关费用。②受“722 核查”的影响，谊生泰上市审批时间进度有所减缓，2016 年底才取得新药证书和生产批件，同时也错过了 2017 年医保谈判。这使得第一期期权首次授予的行权条件实际于 2016 年底完成，较原计划推迟一年，第二次授予的行权条件未完成而作废，第三次授予的行权条件中公司经营指标未完成。对于公司和员工而言，第一期期权 1-3 次授予的行权条件未完成，主要受“722 核查”这一行业政策因素影响，属于不可控因素，而员工已经按照原定计划提供行权条件相关的主要服务。因此，公司参照股份支付准则中“业绩条件为市场条件的，股份支付的等待期不应该根据后续信息进行调整”的会计处理原则，按在授予日确定的等待期长度 2 年及时确认费用，具有

合理性。

综上所述，发行人第一期各次授予的股票期权均以 2 年分期确认股份支付费用符合实际行权情况、公开披露的期权激励计划授予方案、协议约定以及《企业会计准则》的规定，也更加符合企业自身的实际情况。

（二）按目标达成率说明各次授予的股票期权分期行权情况，并测算对发行人报告期内财务数据的影响。

1、按目标达成率说明各次授予的股票期权分期行权情况

（1）首次授予

截至 2016 年 12 月 31 日，公司达到“三证齐全”的目标（即获得谊生泰新药证书、生产批件以及 GMP 证书），所有激励对象可以按首次授予股票期权的 90% 分两次行权。

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（含四次授予）期权激励计划。因此首次授予的股票期权实际并未行权。

（2）第二次授予

截至 2017 年 12 月 31 日，公司未达到原车间满产，产销率达到 80% 这一目标，同时扩产车间未完成 GMP 认证，因此第二次授予的期权因行权条件不满足而作废。因此，第二次授予的股票期权实际并未行权。第二次授予的具体情况参见子问题 11.1 的回复内容。

（3）第三次授予

截至 2017 年 12 月 31 日，贝那鲁肽注射液 2017 年销售额未达到 6,000 万元，无新品种获批进入临床研究阶段，因此，公司未完成 2017 年度公司经营指标。公司根据激励对象个人的绩效指标考核结果，确定其实际可行权期权数量。期权分两次行权。

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（含四次授予）期权激励计划。因此，第三次授予的股票期权实际并未行权。

(4) 第四次授予

2018年12月29日，公司终止第一期（含四次授予）期权激励计划时，第四次授予的期权仍在等待期，公司对第四次授予的期权做加速行权处理。因此，公司未根据目标达成率，确定激励对象实际可行权数量，同时，第四次授予的期权也并未实际行权。

2、测算对发行人报告期内财务数据的影响

假设第一期股票期权四次授予中，50%可行权数量的等待期是自激励对象首次授予日24个月，50%可行权数量的等待期是自激励对象首次授予日36个月，则对发行人报告期内财务数据的影响如下：

单位：万元

项目		2018年度	2017年度	2016年度	2015年度	2014年度
以2年确认股份支付费用	首次授予	-	-	-13.93	418.00	348.33
	第二次授予	-	-2,736.63	1,704.71	1,031.92	-
	第三次授予	1,082.09	1,371.02	392.18	-	-
	第四次授予	934.34	-	-	-	-
	合计	2,016.43	-1,365.61	2,082.96	1,449.92	348.33
50%以2年，50%以3年确认股份支付费用	首次授予	-	20.90	156.75	226.42	348.33
	第二次授予	-	-2,280.53	1,248.61	1,031.92	-
	第三次授予	1,375.95	1,077.15	392.18	-	-
	第四次授予	934.34	-	-	-	-
	合计	2,310.29	-1,182.48	1,797.54	1,258.34	348.33
差异	首次授予	-	-20.90	-170.68	191.58	-
	第二次授予	-	-456.11	456.11	-	-
	第三次授予	-293.87	293.87	-	-	-
	第四次授予	-	-	-	-	-
	合计	-293.87	-183.14	285.43	191.58	-

如上表所示，假设第一期股票期权四次授予中，50%可行权数量的等待期是自激励对象首次授予日24个月，50%可行权数量的等待期是自激励对象首次授予日36个月，对公司报告期内财务数据的影响如下：

(1) 2017年初：可累计减少报告期期初资本公积477.01万元、累计增加报告期期初未分配利润477.01万元，对报告期期初净资产无影响。

(2) 2017 年度/2017 年末：可减少 2017 年净利润 183.14 万元，占当期净利润的 1.14%；可累计减少 2017 年末资本公积 293.87 万元、累计增加 2017 年末未分配利润 293.87 万元，对 2017 年末净资产无影响；

(3) 2018 年度/2018 年末：可减少 2018 年净利润 293.87 万元，占当期净利润的 1.38%；对 2018 年末的资本公积、未分配利润和净资产均无影响。

二、会计师核查

1、核查程序

(1) 查阅公司授予期权相关的董事会决议、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，查阅授予日期、激励对象、授予数量、行权价格、等待期等相关约定。

(3) 查阅期权费用计算表，抽样检查激励对象离职人员《辞职信》《员工离职移交清单》《员工基本信息表》《劳动合同》等相关信息，确认离职时间、相关期权数量被准确记录。

(4) 了解期权条件指标的具体含义和计算方法，了解各次期权行权条件的实际完成情况。

(5) 查阅扩产车间竣工验收报告，了解扩产车间建设进度情况。查阅公司提供的扩产车间药品 GMP 证书，核查扩产车间药品 GMP 认证日期。

(6) 获取公司向上海市食品药品监督管理局递交扩产车间 GMP 认证申请材料，以及后续的补充申请文件，确认扩产车间的 GMP 认证进度。

(7) 查阅股份支付费用计算依据，并对股份支付费用进行重新计算。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，申报会计师认为发行人于 2015、2016 年确认的股票期权激励费用符合《企业会计准则》的规定；第一期股票期权激励计划各次授予，在各年度确认的股权激励费用符合企业实际经营情况、协议约定以及《企业会计准则》的规定。

问题 12. 关于谊生泰的终端销售

子问题 12.1

根据问询回复，报告期内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%。发行人前十大终端销售医院或药店变动较大。

请发行人说明：（1）进一步按照公立医院（三甲及其他）、民营医院（三甲及其他）列表说明报告期各期终端销售数量及占比情况；（2）我国目前治疗糖尿病技术排名靠前的前十大医疗机构名称，发行人产品进入以上医疗机构的情况（3）前十大终端销售数量占比情况，终端销售数据的来源及其客观性、准确性；（4）报告期各期经销商与终端销售医院或药店进入、退出及存续情况，报告期内与发行人持续存在业务往来的经销商数量及销售收入、占比，经销商退出的主要原因及向发行人采购金额和占比，进一步说明发行人前十大终端变动较大的原因；（5）报告期各期末经销商库存情况；（6）报告期各期经销商与发行人是否存在关联关系或其他可能输送不当利益的特殊关系，经销商是否曾为发行人员工，与发行人存在特殊关系的经销商的销售数量、销售金额及销售价格的公允性。

针对经销模式下收入核查情况，请保荐机构、申报会计师说明：（1）发行人函证、走访的经销商数量及占比情况；对于函证程序请说明发函、回函的数量、金额及比例情况，函证不符的金额、占比及具体原因，未回函的替代核查程序及占比；对于走访程序请说明访谈的具体内容、获取的证据、以及是否获取盖章和签字文件；（2）目前采取的核查措施是否足以对发行人经销模式下销售真实性、准确性发表明确意见发表明确核查意见。

针对经销商向终端医院的销售情况，请保荐机构、申报会计师说明：具体核查方法、核查程序，包括但不限于走访的终端医院的数量、金额占比情况，是否获取经销商销售明细清单，是否核对经销商销售发票、运输凭证等，是否获得终端医院采购和使用数据的盖章或签字的确认文件等，如有请说明获得证据所对应的具体销售金额及占比情况。

【回复】

一、发行人说明

（一）进一步按照公立医院（三甲及其他）、民营医院（三甲及其他）列表说明报告期各期终端销售数量及占比情况

经公司公开渠道查询，2017年、2018年和2019年，谊生泰销往终端医院的具体情况如下表所示

单位：万支

公立/民营	等级	2019年		2018年		2017年	
		数量	占比	数量	占比	数量	占比
公立医院	三级	1.24	43.52%	0.70	41.51%	0.25	44.10%
	其他	0.94	32.92%	0.60	35.83%	0.14	24.46%
民营医院	三级	0.05	1.65%	0.03	1.99%	0.01	1.66%
	其他	0.63	21.92%	0.35	20.68%	0.17	29.78%
合计		2.86	100.00%	1.68	100.00%	0.57	100.00%

（二）我国目前治疗糖尿病技术排名靠前的前十大医疗机构名称，发行人产品进入以上医疗机构的情况

截至目前，我国暂无权威机构根据治疗糖尿病技术对医疗机构进行相关的排名。在医院等级评定方面，一般参考的是国家卫生健康委员会的医院分级管理标准。按照这一标准，报告期内各期，发行人销往三级医院的谊生泰支数占医院终端销售比例约在45%左右。

（三）前十大终端销售数量占比情况，终端销售数据的来源及其客观性、准确性

2017年、2018年和2019年，发行人前十大终端销售数量占比分别是20.30%、15.63%和13.22%，随着销售规模和终端客户的增加，其占比逐年下降。

终端销售数据的来源主要包括：1、对于部分建立了网上流向查询系统的经销商，发行人通过经销商客户提供的官网流向查询系统的账户信息获取终端销售数据；2、对于部分未建立网上流向查询系统的经销商，发行人取得其提供的销售流向表（盖章确认）获取终端销售数据。

上述终端销售数据具有客观性和准确性，一方面，药品流向数据属于国家药品监督管理局药品经营质量管理规范（GSP）认证管理范围，属于对下游药品流

通企业重点监管的内容，流通企业需持续满足 GSP 管理的相关要求，保证对外提供流向数据的真实、准确；另一方面，发行人的产品为生物制品，需冷链运输，基于生物制品使用安全性的要求，《药品冷链物流技术与管理规范》等法规对于冷链药品物流链过程中的收货、验收、贮藏、养护、发货、运输、温度控制等均有严格规定，冷链运输药品的流向数据具有可追溯性。此外，发行人的经销商客户主要是上药集团、国药控股、华润医药旗下公司，行业内声誉度较高、管理水平及资信状况良好，其流向数据的追溯体系健全、可靠。

（四）报告期各期经销商与终端销售医院或药店进入、退出及存续情况，报告期内与发行人持续存在业务往来的经销商数量及销售收入、占比，经销商退出的主要原因及向发行人采购金额和占比，进一步说明发行人前十大终端变动较大的原因

1、报告期各期经销商与终端销售医院或药店进入、退出及存续情况

（1）报告期各期经销商的进入、退出及存续情况如下：

单位：家

项目	2019 年度	2018 年度	2017 年度
进入数量	5	12	55
退出数量	9	9	-
存续数量	54	58	55

注 1：进入数量，是指上一年度未向发行人采购谊生泰产品，而本期向发行人采购谊生泰产品的经销商客户数量。

注 2：退出数量，是指上一年度向发行人采购谊生泰产品，而本期未向发行人采购谊生泰产品的经销商客户数量。

注 3：存续数量，是指各期向发行人采购谊生泰产品的经销商客户数量。

报告期内，随着整体销售规模的提升，发行人不断对经销商进行整合优化，选择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并为之合作，对配送覆盖范围有限、销售额较小的一般经销商进行优化。此外，谊生泰产品于 2017 年 2 月上市销售，目前处于市场导入期，产品在推向市场初期时，部分经销商采购可能存在试用性偶发采购的情况，由此引起年度间经销商数量的波动。

（2）报告期各期终端销售医院或药店进入、退出及存续情况如下：

单位：家

项目	2019 年度	2018 年度	2017 年度
----	---------	---------	---------

项目	2019 年度		2018 年度		2017 年度	
	医院	药店	医院	药店	医院	药店
进入数量	216	551	161	490	161	480
退出数量	121	338	63	196	-	-
存续数量	354	987	259	774	161	480

注 1: 进入数量, 是指上一年度未采购谊生泰产品, 而本期采购谊生泰产品的医院或药店数量。

注 2: 退出数量, 是指上一年度采购谊生泰产品, 而本期未采购谊生泰产品的医院或药店数量。

注 3: 存续数量, 是指各期采购谊生泰产品的医院或药店数量。

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, 终端客户进入数量逐年增加, 同时各期也存在一定比例的终端客户退出。2018 年和 2019 年, 发行人终端客户当期退出数量占上期存续数量的比例均在 40%左右, 退出的终端客户上一年度采购谊生泰数量占上一年度谊生泰终端销售数量的比例均在 20%左右。报告期内, 终端客户退出的主要原因包括: 1) 部分终端客户受医保政策、产品价格等因素的影响选择退出; 2) 发行人经销商体系调整等因素导致终端客户被动退出; 3) 产品在推向市场初期时, 部分终端客户采购可能存在试用性偶发采购的情况。

2、报告期内与发行人持续存在业务往来的经销商数量及销售收入、占比

单位: 万元、家

项目	2019 年度	2018 年度	2017 年度
报告期持续合作经销商数量	42		
对当期收入的贡献	5,171.69	2,545.18	1,288.64
占当期收入的比例	92.55%	94.91%	94.70%

报告期内, 与发行人持续存在业务往来的经销商数量为 42 家, 主要是上药集团、华润医药、国药控股等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。2017 年、2018 年和 2019 年的销售收入分别是 1,288.64 万元、2,545.18 万元和 5,171.69 万元, 占比分别是 94.70%、94.91%和 92.55%, 整体而言与发行人的合作关系稳定。

3、经销商退出的主要原因及向发行人采购金额和占比

单位: 万元、家

项目	2019 年度	2018 年度	2017 年度
退出数量	9	9	-

项目	2019 年度	2018 年度	2017 年度
退出经销商上一年度对收入的贡献	17.56	52.52	-
占上一年度收入的比例	0.65%	3.86%	-

2017 年 2 月，发行人产品谊生泰上市销售，2018 年、2019 年退出的经销商上一年度向发行人采购金额分别为 52.52 万元和 17.56 万元，占上一年度收入的比例分别是 3.86%和 0.65%，占比较小。谊生泰目前处于市场导入期，产品在推向市场初期时，部分经销商采购可能存在试用性偶发采购的情况，由此引起年度间经销商数量的波动。报告期内公司销售收入持续增长，经销商退出对发行人销售不存在重大不利影响。

4、发行人前十大终端变动较大的原因

报告期内，发行人前十大终端客户变动情况及原因具体如下：

年度	终端名称	变动情况	变动原因
2018 年度	中国医科大学附属盛京医院	增加	2018 年销量增长较快进入前十大
	重庆和平欣特健康管理 有限公司新桥店	增加	2018 年销量增长较快进入前十大
	延边医院企业服务中心 大药房	增加	2018 年新开发的终端客户，销量较大进入前十大
	大连市金州区第一人民医院	增加	2018 年销量增长较快进入前十大
	苏州华苏药店有限公司	增加	2018 年销量增长较快进入前十大
	一心堂药业集团股份有限公司昆明人民西路连锁一店	增加	2018 年销量增长较快进入前十大
	大连海王星辰医药有限公司医大二院店	增加	2018 年新开发的终端客户，销量较大进入前十大
	沈阳泰和堂医药有限公司沈阳药房	减少	2018 年销量相对较小未进入前十大
	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	减少	2018 年销量相对较小未进入前十大
	秦皇岛市中医医院	减少	公司产品因非医保产品该医院 2018 年起不再采购
	沈阳百瑞众康大药房有限公司	减少	2018 年销量相对较小未进入前十大
	伊犁哈萨克自治州奎屯医院	减少	公司产品因非医保产品该医院 2018 年起不再采购
	华润河南医药有限公司润芝堂大药房	减少	2018 年销量相对较小未进入前十大
上药科园信海陕西医药	减少	2018 年销量相对较小未进入前十大	

年度	终端名称	变动情况	变动原因
	有限公司西安新特药大药房		
2019年度	重庆圆心大药房有限公司新桥店	增加	2019年新开发的终端客户，销量较大进入前十大
	国药控股商丘有限公司凯旋路大药房	增加	2019年销量增长较快进入前十大
	大同市新森联大药房有限公司御东店	增加	2019年销量增长较快进入前十大
	沈阳达康管理服务服务有限公司大药房	增加	2019年销量增长较快进入前十大
	齐齐哈尔医药商厦有限责任公司大药房	增加	2019年销量增长较快进入前十大
	沈阳麦若可药房有限责任公司	增加	2019年销量增长较快进入前十大
	郑州大学第一附属医院	增加	2019年销量增长较快进入前十大
	重庆和平欣特健康管理服务有限公司新桥店	减少	2019年销量相对较小未进入前十大
	哈尔滨宝丰医药连锁有限公司深业店	减少	2019年销量相对较小未进入前十大
	延边医院企业服务中心大药房	减少	2019年销量相对较小未进入前十大
	大连市金州区第一人民医院	减少	2019年销量相对较小未进入前十大
	哈尔滨人民同泰医药连锁店医药商场分店	减少	2019年销量相对较小未进入前十大
	苏州华苏药店有限公司	减少	经销商体系调整使得2019年不再采购
	一心堂药业集团股份有限公司昆明人民西路连锁一店	减少	2019年销量相对较小未进入前十大

公司产品谊生泰于2017年2月上市销售，2017年、2018年和2019年的销售收入分别是1,360.71万元、2,681.69万元和5,588.08万元。报告期内，发行人前十大终端变动较大，主要原因包括：1) 随着谊生泰市场推广的稳步推进，公司终端客户数量增加较快，其中部分新增客户成为前十大终端；2) 部分原有终端客户由于当地市场推广的持续深入，销售数量增加幅度较其他终端客户更快，成为前十大终端；3) 报告期内存在部分终端客户退出的情况，具体原因参见本小问之“1、报告期各期经销商与终端销售医院或药店进入、退出及存续情况”的回复内容。

整体而言，发行人前十大终端变动是终端客户体系逐步开发的过程，符合公司产品市场导入期的阶段性特征，具有合理性。

（五）报告期各期末经销商库存情况

报告期各期，发行人 35 家经销商（具体筛选原则参见本问之“二、中介机构核查”之“（二）针对经销商向终端医院的销售情况”）销售收入占比分别为 91.16%、94.68%和 92.93%，占比较高。报告期各期末，这 35 家经销商库存情况如下表所示：

单位：万支

项目	期末库存情况	占 35 家经销商当期采购数量比例
2019 年度	2.98	19.68%
2018 年度	1.61	21.34%
2017 年度	0.98	26.24%

报告期各期末，随着发行人销售规模的增长，发行人经销商客户的期末库存数量逐年增加，占当期采购数量的比例逐年下降。这说明在采购数量增加的同时，下游经销商也逐步摸索出谊生泰的经销采购规律，有效地提高了采购周转率，控制了经销风险，相关采购及库存周转更加趋于合理。

（六）报告期各期经销商与发行人是否存在关联关系或其他可能输送不当利益的特殊关系，经销商是否曾为发行人员工，与发行人存在特殊关系的经销商的销售数量、销售金额及销售价格的公允性

报告期各期，经销商与发行人不存在关联关系或其他可能输送不当利益的特殊关系。

发行人经销商客户数量较多，且大部分来自包括上药集团、华润医药、国药控股在内的国内知名大型医药流通集团。发行人通过国家企业信用信息公示系统、企查查等第三方系统查询报告期内前十大经销商的股东、主要人员情况，将报告期内的员工名册与前述经销商股东、主要人员进行比对，发行人不存在报告期内的员工持有主要经销商的股权或在其担任重要职务的情况。此外，发行人取得报告期内主要经销商的访谈资料，根据访谈内容确认主要经销商股东及实际控制人、董事、监事、高级管理人员及相关业务主要经办人员及上述人员关系密切的家庭成员与仁会生物不存在关联关系或潜在关联关系，不存在享有权益、任职、或曾任职、领取薪酬或其他利益关系等情况。

二、中介机构核查

(一) 针对经销模式下收入核查情况：发行人函证、走访的经销商数量及占比情况；对于函证程序请说明发函、回函的数量、金额及比例情况，函证不符的金额、占比及具体原因，未回函的替代核查程序及占比；对于走访程序请说明访谈的具体内容、获取的证据、以及是否获取盖章和签字文件。目前采取的核查措施是否足以对发行人经销模式下销售真实性、准确性发表明确意见发表明确核查意见

1、发行人函证、走访的经销商数量及占比情况

报告期各期发行人函证、走访的经销商数量及占比具体如下：

单位：家

项目	2019年		2018年		2017年	
	家数	家数占比	家数	家数占比	家数	家数占比
经销商总体情况	54	100%	58	100%	55	100%
函证的经销商数量	52	96.30%	49	84.48%	42	76.36%
走访的经销商数量	35	64.81%	35	60.34%	33	60.00%

2、对于函证程序请说明发函、回函的数量、金额及比例情况，函证不符的金额、占比及具体原因，未回函的替代核查程序及占比

(1) 报告期各期函证经销商及替代核查程序的具体情况如下：

单位：家、万元

项目	2019年			2018年			2017年		
	数量	金额	金额占比	数量	金额	金额占比	数量	金额	金额占比
经销商总体情况	54	5,588.08	100.00%	58	2,681.69	100.00%	55	1,360.71	100.00%
发函情况	52	5,570.65	99.69%	49	2,670.22	99.57%	42	1,288.64	94.70%
回函情况	52	5,570.65	99.69%	49	2,670.22	99.57%	42	1,288.64	94.70%
未回函情况	-	-	-	-	-	-	-	-	-
函证不符情况	4	381.72	6.83%	2	157.34	5.87%	2	43.33	3.18%

(2) 函证不符的金额、占比及具体原因

函证不符的具体原因系时间性差异，即发行人已开具发票并收到验收单据确认，客户采购部门已经确认收货、验收入库并签署验收单给发行人，但由于客户

内部单据传递滞后，导致客户财务部门入账时间出现跨期，致使回函不符出现时间性差异。

2017年、2018年和2019年，回函不符涉及的收入金额分别是43.33万元、157.34万元和381.72万元，占主营业务收入的比例分别为3.18%、5.87%和6.83%，整体差异金额较小。对于客户回函不符的函证，保荐机构、申报会计师和公司相关人员与被询证单位人员进一步沟通，寻找双方差异原因并获取相关单据，检查相关发票、签收单，核实交易发生时间。经核查，回函中的差异主要系财务基准日前后发行人与客户财务入账时间差异产生的，不存在重大异常情况，相关回函差异的原因均已查明，发行人相关科目列报金额真实、准确、完整。

（3）未回函的替代核查程序及占比

经保荐机构及申报会计师核查，经销商客户函证的回函率为100%，因此无需执行替代核查程序。

3、对于走访程序请说明访谈的具体内容、获取的证据、以及是否获取盖章和签字文件

走访经销商客户程序中访谈的具体内容包括但不限于以下方面：

（1）经销商的基本情况，包括主要经营范围、主要股东、实际控制人、企业规模、经办人员、交易实体等。

（2）经销商、经销商的股东和主要人员与发行人实际控制人、主要股东、董事、监事、高级管理人员、业务经办人以及上述人员关系密切的家庭成员是否存在关联关系或潜在关联关系。

（3）经销商与发行人建立业务关系的历史情况及合作方式。

（4）经销商在报告期内向发行人采购产品的数量、价格、金额情况。

（5）发行人与经销商在合作过程中的业务真实性及规范性问题，包括但不限于合同签订、产品运输、交付方式、发票开具、款项结算等情况。

（6）经销商的覆盖范围、开展经销的方式情况。

（7）发行人与经销商在退货、折扣政策等方面的协议安排，并对报告期内发生的退货及折扣情况进行确认。

(8) 经销商的产品流向数据情况、终端销售情况。

(9) 经销商在经销过程中的主要职能情况。

(10) 谊生泰的产品特点、市场竞争力情况。

(11) 特别事项，包括是否存在不寻常销售条款、业务纠纷、退换货情况、重大违法违规、不诚信行为、仲裁或诉讼、商业贿赂、不正当竞争、行政处罚等。

走访经销商程序中取得的核查证据包括但不限于以下方面：

(1) 访谈记录（签字盖章确认）

(2) 受访者名片、身份信息复印件及与访谈者的合影记录

(3) 经销商的营业执照、药品经营许可证、药品经营质量管理规范认证证书

(4) 经销商仓库中有关发行人产品的照片记录

(5) 经销商关于发行人产品的进销存资料（盖章确认）

4、目前采取的核查措施是否足以对发行人经销模式下销售真实性、准确性发表明确意见发表明确核查意见

经核查，保荐机构及申报会计师认为，发行人经销模式下的销售收入真实、准确，目前采取的核查措施能够支持对发行人经销模式下销售真实性、准确性发表明确意见。

(二) 针对经销商向终端医院的销售情况：具体核查方法、核查程序，包括但不限于走访的终端医院的数量、金额占比情况，是否获取经销商销售明细清单，是否核对经销商销售发票、运输凭证等，是否获得终端医院采购和使用数据的盖章或签字的确认文件等，如有请说明获得证据所对应的具体销售金额及占比情况。

1、走访的终端医院的数量、金额占比情况

报告期各期发行人走访的终端医院数量、采购产品数量及占比具体如下：

单位：家、万支

项目	2019年		2018年		2017年	
	医院家数	支数	医院家数	支数	医院家数	支数
终端医院总体情况	354	2.86	259	1.68	161	0.57

项目	2019年		2018年		2017年	
	医院家数	支数	医院家数	支数	医院家数	支数
走访的终端医院情况	23	1.16	27	0.74	17	0.20
占比	6.50%	40.56%	10.42%	43.91%	10.56%	34.24%

2、是否获取经销商销售明细清单，是否核对经销商销售发票、运输凭证等

保荐机构、申报会计师核查过程：

(1) 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。

(2) 获取经销商关于发行人的产品销售流向单，并由经销商加盖公章。

(3) 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、申报会计师通过其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产品销售流向单。

(4) 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。

(5) 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销售流向单。

(6) 保荐机构、申报会计师未能取得经销商对下游医院、药店或非一级经销商（如有）的销售发票和运输凭证。一方面，药品流向数据属于国家药品监督管理局药品经营质量管理规范（GSP）认证管理范围，属于对下游药品流通企业重点监管的内容，流通企业需持续满足 GSP 管理的相关要求，保证对外提供流向数据的真实、准确；另一方面，发行人的产品需冷链运输，基于生物制品使用安全性的要求，《药品冷链物流技术与管理规范》等法规对于冷链药品物流链过程中的收货、验收、贮藏、养护、发货、运输、温度控制等均有严格规定，冷链运输药品的流向数据具有可追溯性。此外，发行人的经销商客户主要是上药集团、国药控股、华润医药旗下公司，行业内声誉度较高、管理水平及资信状况良好，其流向数据的追溯体系健全、可靠，因此，上述经销商提供的药品流向数据具备客观性和准确性。

保荐机构、申报会计师根据对经销商产品销售流向单的穿透获取和核查，并结合经销商客户与终端药店和医院的访谈情况，能够合理地认为发行人在报告期内的终端销售具有真实性、准确性和完整性。

3、是否获得终端医院采购和使用数据的盖章或签字的确认文件等，如有请说明获得证据所对应的具体销售金额及占比情况。

报告期内，经销商客户覆盖的终端医药数量较多，且较为分散。根据重要性原则，保荐机构及申报会计师取得主要终端医院的销售清单，结合清单进行实地走访或电话访谈其内分泌科室的医生，并取得：1) 访谈记录（签字确认）；2) 与被访谈者的合影记录。

保荐机构和申报会计师对上述终端医院走访和访谈核查的内容包括但不限于：

- (1) 访谈对象的身份。
- (2) 谊生泰在医院使用的情况，竞品使用情况和产品质量情况等。
- (3) 了解使用发行人产品的历史，通过哪些途径获得发行人产品的信息。
- (4) 了解发行人产品的优势和不足。
- (5) 了解医院采购药品的整体过程，患者支付方式，医保情况等。
- (6) 特别事项，包括：是否存在临床研究合作、是否存在纠纷、退换货情况、重大违法违规、不诚信行为、仲裁或诉讼、商业贿赂等。
- (7) 被访谈对象与仁会生物的关联关系情况。

保荐机构及申报会计师对发行人报告期内主要医院的实地走访或电话访谈的具体核查情况如下：

项目	医院
实地走访（家）	30
电话访谈（家）	17

因终端医院被访谈人员通常为医生，其对报告期内公司产品在终端医院的准确销售数据并不能全面掌握；此外，医疗卫生机构主管单位对于“医疗卫生机构统方”严格管控，故对终端医院的走访通常无法获取完全准确的销售数据。因此，实地走访或电话访谈过程中并未取得终端医院采购和使用数据的盖章或签字的

认文件。保荐机构及申报会计师主要通过上游经销商的销售流向以间接核查终端医院的采购和使用情况。

子问题 12.2

根据问询回复，发行人北方地区销售占比较高的原因系华东地区的主要省份包括江苏、浙江和福建均未启动或正在启动药品招标和挂网工作，谊生泰无法进入公立医院销售。

请发行人进一步说明：谊生泰 80%终端销售给药店而非医院的背景下，药品招标和挂网工作是否实质上成为发行人销售推广的主要障碍，进一步说明发行人北方地区销售占比较高的原因。

虽然谊生泰 80%的终端销售是药店而非医院，但药品招标和挂网工作在发行人产品的销售推广中仍起着非常重要的作用，具体原因如下：

一方面，谊生泰作为处方药，糖尿病患者需要根据医院医生的诊断和处方才能去药店购买。若能进入医院，将对所在医院的医生起到良好的推广作用，不仅能增加谊生泰在该医院的销量，更能助推谊生泰在院外药店谊生泰的销售。而谊生泰在公立医院销售的必要前提便是药品的招标和挂网。

另一方面，由于上述原因，发行人在制定营销策略时，也会给予在谊生泰已完成招标和挂网工作的地区以更多的市场推广支持，这进一步提高了这部分地区谊生泰的销售数量。

综上，药品招标和挂网工作在发行人产品的销售推广中起着非常重要的作用。报告期内，华东地区的主要省份均未启动或正在启动药品招标和挂网工作，这成为发行人在当地销售推广的主要障碍。导致发行人在华东地区的销售占比较低。报告期内，北方地区的主要省份包括辽宁、黑龙江、山西等均较早完成药品的招标和挂网，因此销量较高，销售占比较大。

问题 13. 关于销售费用

根据问询回复，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(员工报销)。其中学术推广费由场租费、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。

宣传推广费用中其他费用包括笔式注射器费用,发行人关联方上海优米泰医疗科技有限公司为报告期各期宣传推广费的前五大支付对象。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。

请发行人:(1)将首轮及本轮问询中有关销售费用的重要分析,补充披露到招股说明书;(2)针对“收入的增长滞后于销售费用的增长”、“销售费用无法立即转化成销售”等风险予以归纳总结,并进行风险提示和重大事项提示。

请发行人说明:(1)报告期各期向宣传推广相关供应商直接银行转账、销售人员报销形式确认及支付的销售费用金额、占比,是否存在直接向支付对象给付现金的情形,结合宣传推广活动的规模、参与人数、平均费用进一步分析其公允性;(2)具体说明报告期各期学术推广费中各项费用的金额构成,分析波动原因;(3)在宣传推广活动中是否使用笔式注射器及其原因,将笔式注射器费用计入销售费用的合理性;(4)报告期各期销售人员平均薪酬高于人均创收,发行人销售模式的可持续性。

请保荐机构、申报会计师核查销售费用中相关列报项目对应的单据情况,包括金额是否匹配、票据是否合法合规、列报是否符合准则要求等,并对发行人是否存在商业贿赂、利益输送等行为发表明确意见。

【回复】

一、发行人披露

(一)将首轮及本轮问询中有关销售费用的重要分析,补充披露到招股说明书

发行人已将首轮及本轮问询中有关销售费用的重要分析在招股说明书“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“1、销售费用”中补充披露如下:

(2)销售费用与主营业务收入的匹配情况分析

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。

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。

(3) 宣传推广费分析

1) 宣传推广费的具体构成情况

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
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。

①学术推广会议费

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。

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/平均	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/平均	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

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)
	城市会议	458	631.27	1.38
	科院会议	163	39.84	0.24
	小计/平均	788	1,579.89	2.00

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
	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。

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

2) 宣传推广费的具体支付对象

宣传推广费的支付对象包括宣传推广相关供应商（公司直接银行转账）和销售人员（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

3) 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

报告期内，公司宣传推广费的主要支付对象中，上海煊麦和优米泰系公司关

关联方。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。

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。发行人为了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。

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。

(4) 销售模式的可持续性分析

报告期各期，公司销售人员平均薪酬及人均创收情况如下：

项目	2019 年度		2018 年度		2017 年度
	金额	变动率	金额	变动率	金额
人均创收 (万元/人)	20.10	67.08%	12.03	48.52%	8.10
销售人员平均薪酬 (万元/人)	21.37	21.63%	17.57	3.17%	17.03

报告期各期，销售人员平均薪酬高于人均创收，其主要原因包括：

1) 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。谊生泰尚处于市场导入期，需要持续投入大量的人力和财力进行学术推广。此外，慢性病药的市场导入期相对较长，人均创收超过销售人员平均薪酬尚需一定时间。

2) 新药推广对人员素质要求较高。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，具备内分泌领域药物销售的经验。因此，销售人员薪资水平较高。

3) 在产品导入期，销售人员需提前招募和培训，以组建学术化能力较强的推广团队。报告期各期销售人员平均人数分别是 168 人、223 人和 278 人，保持逐年递增。完备的销售团队是产品销售后续持续增长的基础。

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，报告期各期，公司销售人员人均创收由 8.1 万元/人提升至 20.10 万元/人，而人均薪酬由 17.03 万元/人增加至 21.37 万元/人，人均创收的增长幅度远远超过人均薪酬。这使得两者之间的差距逐年缩小。未来随着销售收入的稳步增长，销售人员薪酬占销售收入的比重将逐步下降。因此，发行人的销售模式具有可持续性。

(二) 针对“收入的增长滞后于销售费用的增长”、“销售费用无法立即转化成销售”等风险予以归纳总结，并进行风险提示和重大事项提示

发行人已在招股说明书“重大事项提示”之“三、特别风险提示”及“第四节 风险因素”之“二、经营风险”中补充披露“市场开拓风险”，具体补充披露

内容如下：

2017年、2018年、2019年，发行人销售费用率分别为430.04%、312.29%和271.35%，持续的市场开拓使得销售费用高于营业收入。目前，公司产品谊生泰处于市场导入期。慢病药的市场导入期相对较长，这使得发行人产品收入的增长滞后于销售费用的增长，发行人投入的销售费用存在无法转化为产品销售的风险。

二、发行人说明

（一）报告期各期向宣传推广相关供应商直接银行转账、销售人员报销形式确认及支付的销售费用金额、占比，是否存在直接向支付对象给付现金的情形，结合宣传推广活动的规模、参与人数、平均费用进一步分析其公允性

1、报告期各期发行人向宣传推广相关供应商直接银行转账、销售人员报销形式确认及支付的销售费用金额、占比，是否存在直接向支付对象给付现金的情形

报告期各期，发行人通过向宣传推广相关供应商直接银行转账、销售人员报销的形式确认及支付的销售费用金额、占比情况如下表所示：

单位：万元

项目	2019年		2018年		2017年	
	金额	占比	金额	占比	金额	占比
宣传推广相关供应商直接银行转账	1,647.86	19.44%	567.82	14.53%	690.22	26.21%
销售人员报销形式	6,827.11	80.56%	3,339.37	85.47%	1,943.07	73.79%
合计	8,474.97	100.00%	3,907.19	100.00%	2,633.29	100.00%

报告期各期，发行人不存在直接向支付对象给付现金的情形。

2、结合宣传推广活动的规模、参与人数、平均费用进一步分析其公允性

报告期内，公司宣传推广活动主要系学术推广会议，发行人学术推广会议费相关活动的规模、平均参与人数和场均费用情况具体如下：

（1）场均支出情况

年度	学术推广会议类型	数量（场）	支出情况（万元）	场均支出情况（万元/场）
2019年度	全国会议	34	266.67	7.84

年度	学术推广会议类型	数量（场）	支出情况（万元）	场均支出情况（万元/场）
	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
	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
	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

报告期内，发行人的学术推广会议按规模由大到小分为全国会议、区域会议、城市会议和科院会议。会议的场均费用随规模的增加而增长：全国会议的规模最大，场均支出金额也最高，2017 年、2018 年和 2019 年的场均支出分别是 19.98 万元、10.87 万元和 7.84 万元；科院会议的规模最小，单场支出金额也最低，2017 年、2018 年和 2019 年的场均支出分别是 0.24 万元、0.61 万元和 0.56 万元。

（2）人均支出情况

报告期内，发行人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的会议。由于公司参与的会议主要由行业协会及相关组织举办，发行人无法获取准确的会议整体费用，因此未在下表中列示。

年度	学术推广会议类型	仁会生物主办或仁会生物委托代理的会议	
		场均参会人数（人）	人均费用（万元/人）
2019 年度	全国会议	30	0.11
	区域会议	47	0.07

	城市会议	37	0.05
	科院会议	16	0.03
2018 年度	全国会议	45	0.52
	区域会议	27	0.07
	城市会议	34	0.06
	科院会议	17	0.03
2017 年度	全国会议	-	-
	区域会议	37	0.06
	城市会议	27	0.05
	科院会议	11	0.02

由上表可知，会议（不包括由行业协会等组织举办、公司仅参与的会议）的人均费用同样也随会议规模的增加而增长，全国会议的规模最大，人均支出金额也最高，2018 年和 2019 年的人均支出分别是 0.52 万元和 0.11 万元；科院会议的规模最小，人均支出金额也最低，2017 年、2018 年和 2019 年的人均支出分别是 0.02 万元、0.03 万元和 0.03 万元。

根据上述分析，发行人宣传推广活动相关交易价格的制定根据会议规模、场均人数等因素评价综合确定，一般而言，会议规模越大，参与人数越多，人均费用越高，单场费用支出也越高。总体而言，会议相关的价格公允。

（二）具体说明报告期各期学术推广费中各项费用的金额构成，分析波动原因

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
会议住宿费	3,093.53	42.60%	1,098.86	42.79%	440.16	27.86%
会议交通费	1,190.11	16.39%	478.79	18.64%	144.34	9.14%
会议劳务费	675.90	9.31%	334.09	13.01%	283.56	17.95%
会议场租费	542.39	7.47%	175.97	6.85%	112.21	7.10%
第三方代理费/服务费	1,306.04	17.98%	374.49	14.58%	507.77	32.14%
其他	454.40	6.25%	105.81	4.13%	91.85	5.81%

项目	2019 年度		2018 年度		2017 年度	
	金额	占比	金额	占比	金额	占比
合计	7,262.37	100.00%	2,568.00	100.00%	1,579.89	100.00%

报告期内，发行人学术推广会议费包括会议食宿费、会议交通费、会议劳务费、会议场租费、第三方代理费/服务费等。

2017 年 2 月，公司产品谊生泰上市销售，为快速提高专业领域对公司产品的认识，促进临床合理用药，公司参加或赞助了行业协会及相关组织举办的大型学术会，因此第三方代理费/服务费金额占比较高，而食宿交通费的金额占比较低。2018 年和 2019 年，发行人自行主办的会议场次增加，食宿交通费的金额占比有所增加，而第三方代理费/服务费金额占比降低；报告期内，会议劳务费金额占比逐年降低，主要原因是随着公司市场推广会议数量越来越多、覆盖的医院级别逐步下沉，邀请专家的劳务费用占比有所降低。

（三）在宣传推广活动中是否使用笔式注射器及其原因，将笔式注射器费用计入销售费用的合理性

发行人产品于 2017 年 2 月上市销售，报告期内处于市场导入期。为了更好地推广新产品，发行人在市场推广过程中将笔式注射器主要用于销售推广活动中的赠品和使用指导演示。相关活动在市场推广活动中发生，对应费用因而计入销售费用。

（四）报告期各期销售人员平均薪酬高于人均创收，发行人销售模式的可持续性

报告期各期，公司销售人员平均薪酬及人均创收情况如下：

项目	2019 年度		2018 年度		2017 年度
	金额	变动率	金额	变动率	金额
人均创收（万元/人）	20.10	67.08%	12.03	48.52%	8.10
销售人员平均薪酬（万元/人）	21.37	21.63%	17.57	3.17%	17.03

报告期各期，销售人员平均薪酬高于人均创收，其主要原因包括：

（1）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。谊生泰尚处于市场导入期，需要持续投入大量

的人力和财力进行学术推广。此外，慢性病药的市场导入期相对较长，人均创收超过销售人员平均薪酬尚需一定时间。

(2) 新药推广对人员素质要求较高。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，具备内分泌领域药物销售的经验。因此，销售人员薪资水平较高。

(3) 在产品导入期，销售人员需提前招募和培训，以组建学术化能力较强的推广团队。报告期各期销售人员平均人数分别是 168 人、223 人和 278 人，保持逐年递增。完备的销售团队是产品销售后续持续增长的基础。

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，报告期各期，公司销售人员人均创收由 8.1 万元/人提升至 20.10 万元/人，而人均薪酬由 17.03 万元/人增加至 21.37 万元/人，人均创收的增长幅度远远超过人均薪酬。这使得两者之间的差距逐年缩小。未来随着销售收入的稳步增长，销售人员薪酬占销售收入的比重将逐步下降。因此，发行人的销售模式具有可持续性。

三、中介机构核查

1、核查程序

(1) 获取公司宣传推广费用支付台账，检查第三方供应商的合同和结算发票，抽样检查公司向供应商和员工转账的银行付款单据，未发现存在现金支付的情形。

(2) 获取公司的学术推广会议台账，核查报告期内学术推广会议的会议场次、会议金额、参会人数等信息，分析场均费用、人均费用等是否公允。

(3) 获取公司编制的学术推广费的具体组成明细表，分析各项费用的波动情况及原因。

(4) 询问笔式注射器在学术推广活动中的主要用途，检查市场部的领用单据，判断是否属于营销活动所需、列报销售费用是否恰当。

(5) 询问管理层对于目前公司营销模式的预期和未来前景的看法，并判断销售模式的可持续性。

(6) 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。

(7) 抽样检查差旅费、招待费、咨询费等费用的报销单据，核对金额准确性和票据合规性。

(8) 抽样检查学术推广会议费的报销单据，核查会议日程、发票、现场照片、签到表、第三方合同等相关必要单据是否真实完整。

(9) 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。

(10) 获取公司的劳务费申报个税清单，并抽样检查劳务报酬收款收据，通过查询医院官网等公开渠道核查讲课专家身份的真实性。

2、核查意见

经核查，保荐机构和申报会计师认为：

(1) 报告期内宣传推广费包括公司直接银行转账和销售费用报销，不存在直接向支付对象给付现金的情形。

(2) 报告期内宣传推广活动相关交易价格的制定根据会议规模、场均人数等因素评价综合确定，会议相关的价格具有公允性。

(3) 报告期内学术推广费中各项费用的金额构成比例较为稳定，各期各项费用的变动原因分析具有合理性。

(4) 推广活动中笔式注射器主要用于宣传推广活动赠品和使用指导演示，属于宣传推广的组成部分，计入销售费用是合理的。

(5) 考虑到目前公司的销售团队人数趋于稳定，未来随着销售收入的稳步增长，销售人员薪酬占销售收入的比重将逐步下降，公司的销售模式具有可持续性。

(6) 核查销售费用中相关列报项目对应的单据情况，金额匹配、票据合法合规、列报符合准则要求，未发现公司存在商业贿赂、利益输送等行为。

问题 14. 关于募投项目

子问题 14.1

根据问询回复, 发行人募投项目中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, 从方案设计到正式投产通常需要 4-5 年时间。

请发行人: 根据报告期末产销率、谊生泰销售情况, 测算现有 240 万支/年产能预计到达饱和状态的具体时间, 预测报告期后 3-5 年谊生泰的年销售量、产销率, 进一步说明建设年产 1,400 万支贝那鲁肽注射液制剂生产线的必要性。

【回复】

报告期内, 谊生泰的销售收入金额分别为 1,360.71 万元、2,681.69 万元和 5,588.08 万元, 逐年快速增长; 产销率分别为 23.21%、101.14%和 54.54%, 产销率波动较大。由于谊生泰于 2017 年 2 月上市销售, 处于市场导入期, 上市初期销售规模较小, 产销率偏低, 但谊生泰上市后销售收入增幅较大, 报告期收入增长率分别达 97.08%和 108.38%。

根据发行人测算, BEM-014 超重/肥胖适应症将于 2022 年开始上市销售, 发行人现有 240 万支/年产能预计将于 2023 年到达饱和状态。报告期各期及 2020 年-2024 年, 发行人产品的年销售量、产能、产能利用率及产销率情况及预测如下表所示:

单位: 万支、万元

项目	2017 年度	2018 年度	2019 年度	2020 年度 (E)	2021 年度 (E)	2022 年度 (E)	2023 年度 (E)	2024 年度 (E)
产能	24	24	186	240	240	240	240	940
产量	17.75	7.89	29.94	12	72.22	181	240	440
产能利用率	73.96%	32.88%	16.10%	5.00%	30.09%	75.42%	100.00%	46.81%
销量	4.12	7.98	16.33	15	60	136	240	380
产销率	23.21%	101.14%	54.54%	125.00%	83.08%	75.14%	100.00%	86.36%

注: 上述预测的主要假设条件如下:

- (1) 二期建设项目于 2024 年年中投产, 2024 年产能为 $240+1400*0.5=940$ 万支。
- (2) 公司的市场营销及学术推广活动进展顺利, 市场准入工作取得成效, 未来谊生泰的销售收入将逐步增长。
- (3) 各募投项目按照计划顺利推进, 上述数据考虑了募投项目 BEM-014 的研发推进和上市销售计划, 根据公司预计, BEM-014 超重/肥胖适应症将于 2022 年开始上市销售, 预计 2022 年、2023 年、2024 年 BEM-014 销量分别为 16 万支、40 万支、100 万支。
- (4) 由于 2020 年新冠肺炎疫情爆发, 公司的经营活动及患者的诊疗安排受到一定程度的影响, 本年度销量及销售额有所下降。预计随着疫情影响逐步结束, 公司业务将于 2021 年全面恢复正常。

上述数据为公司管理层初步估算的结果，不构成盈利预测，发行人未来实现的产能、产量及销量可能受公司内外部实际情况的变化而与估算数呈现一定差异。

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。鉴于医药行业厂房类项目建设周期长，为应对未来需求增长，发行人拟提前布局产能扩增工作。

子问题 14.2

根据问询回复，贝那鲁肽在减重和空腹血糖方面也有很强的优势，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；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。BEM-012 项目中新型 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。

请发行人说明：（1）“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”、“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”以上论断的依据及客观性；（2）其他 GLP-1RA 与胰岛素的复方制剂是否无法获得以上综合获益，请发行人具体说明 BEM-041 项目相比其他 GLP-1RA 与胰岛素的复方制剂在疗效、给药频率等方面的突破性优势而非描述复方制剂的共同特点；（3）在发行人现有产品贝那鲁肽注射液商业化进程不如预期的背景下，其复方制剂在竞争激烈、较为成熟的美国糖尿病市场是否具有竞争性及其客观依据，该募投项目是否能为发行人带来收益、是否会导致发行人亏损金额进一步扩大。

【回复】

（一）“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”、“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”以上论断的依据及客观性

1、贝那鲁肽与基础胰岛素复方制剂相比于已上市药物具有竞争潜力

（1）BEM-041 具备满足部分患者治疗需求的潜力

《中国 2 型糖尿病防治指南》（2017 版）提出 2 型糖尿病患者在使用长效胰

胰岛素无法控制血糖时可在主餐前增加一次餐时速效胰岛素，如还不能有效控制血糖，可在另一餐前增加一次餐时速效胰岛素。贝那鲁肽相比餐时速效胰岛素来说具有改善胰岛素敏感性，增强胰岛素作用效果的协同作用，同时可以降低使用餐时胰岛素的低血糖风险、增重风险和心血管风险。

根据《中国 2 型糖尿病防治指南》（2017 版）可知，使用预混胰岛素的部分患者每天需注射两次胰岛素，其优点是部分兼顾餐后和空腹血糖、注射次数少。由于预混的两种胰岛素通常按固定比例混合且胰岛素可能会带来低血糖风险，而糖尿病的个体差异较大，患者在剂量调节上，需权衡餐后血糖、空腹血糖和低血糖风险，患者容易出现血糖控制不佳或低血糖症状。

贝那鲁肽的产品特点决定了其降低餐后血糖的良好效果，同时具备低血糖风险小的优势。BEM-041 贝那鲁肽与基础胰岛素复方制剂可以兼顾餐后血糖与空腹血糖，具备满足使用长效胰岛素无法控制血糖和使用速效胰岛素患者治疗需求的潜力。

（2）BEM-041 理论上可以发挥贝那鲁肽的产品优势

贝那鲁肽是全人源 GLP-1 类药物，具有降低餐后血糖效果更好（降糖幅度达到 38.4%）、低血糖风险低（与安慰剂无差异）、降糖同时有效减重（近 85% 患者减重超过 5%）、心血管保护等多重获益、长期使用安全性更高（与人自身分泌 GLP-1 结构相同）等产品特点。从药物联用机理来说，GLP-1RA 与基础胰岛素在作用机制上具有协同作用。BEM-041 贝那鲁肽与基础胰岛素复方制剂主要成分之一为贝那鲁肽，理论上 BEM-041 复方制剂可能具有贝那鲁肽上述产品特点。BEM-041 复方制剂采取“长效+短效”的设计思路，在作用机制上可能具有更好的协同作用。

BEM-041 贝那鲁肽与基础胰岛素复方制剂尚未开展临床研究，目前无法与已上市药物进行头对头的疗效和安全性比较，发行人仅可从产品特点上进行比较分析。

出于谨慎性原则，发行人将“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”修改为“贝那鲁肽与基础胰岛素复方制剂相比于已上市药物具有竞争潜力”，并在招股说明书的“重大事项提示”之“三、特别风险提示”和“第四节 风险因素”之“一、技术风险”中补充披露如下内容：

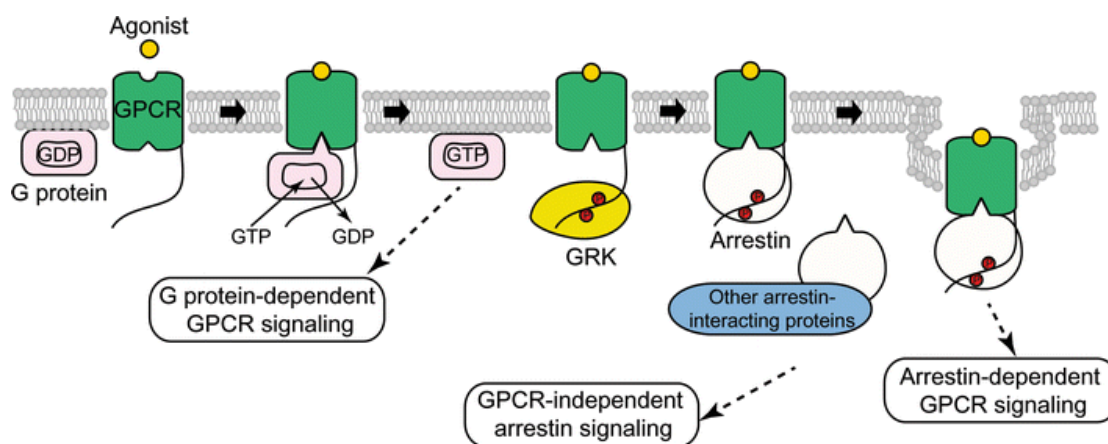
3、与其他在研产品有关的风险

公司有多项在研产品处于临床前研究阶段，如 BEM-041 贝那鲁肽与基础胰岛素复方制剂、BEM-012 新型 GLP-1 受体激动剂、BEM-015 抗凝新药、BEM-032 和 BEM-033 新型抗肿瘤药物。在研项目尚未开展临床研究，目前无法与已上市药物进行头对头的疗效和安全性比较，公司仅可从产品特点、临床试验结果等方面进行比较分析。药品临床前研究结果不能完全预示临床试验的结果，临床前研究到产品最终上市周期较长，具有一定的失败风险，公司不能保证上述产品通过未来大型临床试验验证获得上市。因此，尚未进入临床研究阶段产品的研究开发及商业化存在较高风险。

此外，BEM-041 计划在美国开展临床研究，该项目存在可能因海外市场开拓限制等原因而无法给发行人带来收益的风险。目前全球上市已有两款 GLP-1RA 与胰岛素的复方制剂上市，BEM-041 可能面临较为激烈的市场竞争，该在研产品的商业化存在较高风险。

2、新型 GLP-1 的安全性可能优于传统的非选择性 GLP-1 受体激动剂

公司拟开发的新型 GLP-1 激动剂将主要针对 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。



图片来源：GPCR 信号传导通路 (Ji Young Park, et.al. Structural mechanism of GPCR-arrestin interaction: recent breakthroughs. Arch. Pharm. Res. (2016) 39:293–301.

G 蛋白偶联受体是药物研究的重要目标，是至关重要的细胞通讯过程。作为很多治疗药物的分子靶点，G 蛋白偶联受体被认为是通过 G 蛋白在细胞中传递编码、在激素和神经递质中的信息的，而 β -arrestins 被认为是阻断这个过程的。由于

G 蛋白系统的多样性，G 蛋白偶联受体和 G 蛋白信号转导是治疗药物的重要靶点，有时也会产生不必要的副作用。通过开发分子促进 β -arrestins 的信号，让其在细胞信号转导中发挥关键作用，可能减少身体对药物耐受的发展，有利于患者进行长期治疗。

国外领先研究机构也在开展类似研究，2015 年 Nature Communications 上发表的来自 Scripps 研究所结果，基于“功能选择性”或“配体偏爱性”，该所重新设计的多肽分子活性强，选择性地激活 G 蛋白和 β -arrestins 蛋白信号通路，除了在控糖和降 HbA1c 优于 Exendin-4 以外，还具有不被 DPP-4 降解从而延长半衰期、增加循环 GIP 等生物功能。

综上，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，同时激活两个信号通路，预期减少传统的非选择性 GLP-1 受体激动剂的对药物耐受及副作用，新型 GLP-1 的安全性可能优于传统的非选择性 GLP-1 受体激动剂。

出于谨慎性原则，发行人将“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”修改为“**新型 GLP-1 的安全性预计可能优于传统的非选择性 GLP-1 受体激动剂**”，并在招股说明书的“重大事项提示”之“三、特别风险提示”之“（六）在研管线相关风险”和“第四节 风险因素”之“一、技术风险”之“（二）在研管线相关风险”补充披露如下内容：

3、与其他在研产品有关的风险

公司有多项在研产品处于临床前研究阶段，如 BEM-041 贝那鲁肽与基础胰岛素复方制剂、BEM-012 新型 GLP-1 受体激动剂、BEM-015 抗凝新药、BEM-032 和 BEM-033 新型抗肿瘤药物。在研项目尚未开展临床研究，目前无法与已上市药物进行头对头的疗效和安全性比较，公司仅可从产品特点、临床试验结果等方面进行比较分析。药品临床前研究结果不能完全预示临床试验的结果，临床前研究到产品最终上市周期较长，具有一定的失败风险，公司不能保证上述产品通过未来大型临床试验验证获得上市。因此，尚未进入临床研究阶段产品的研究开发及商业化存在较高风险。

（二）其他 GLP-1RA 与胰岛素的复方制剂是否无法获得以上综合获益，请发

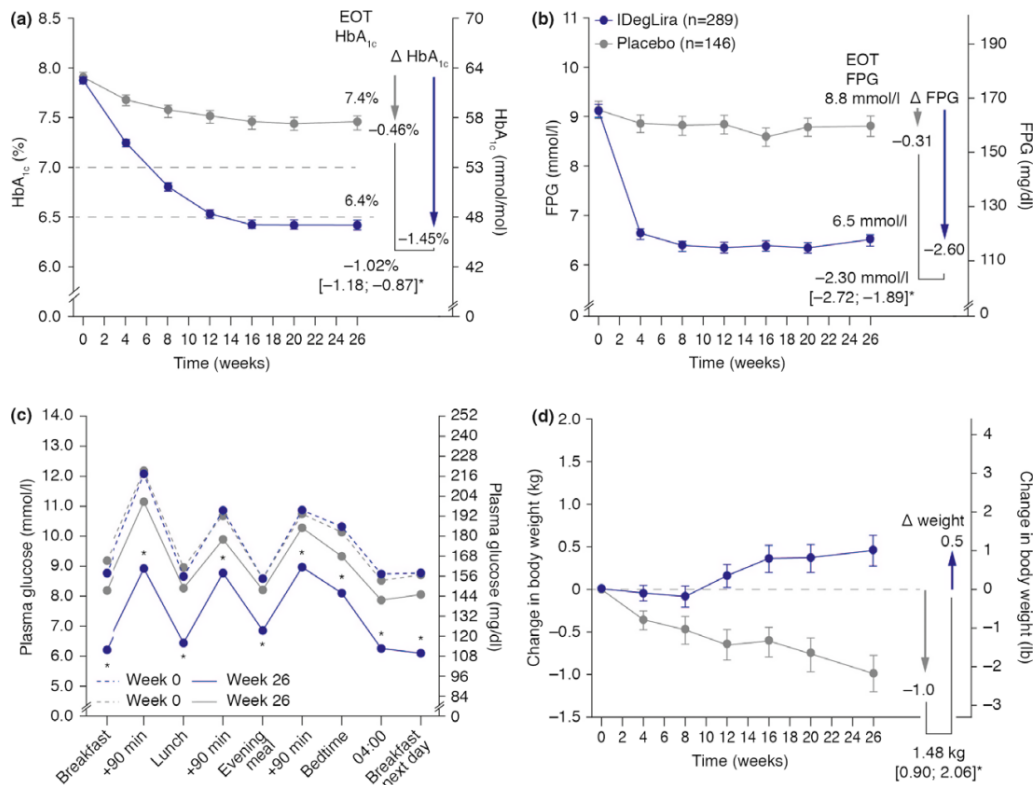
行人具体说明 BEM-041 项目相比其他 GLP-1RA 与胰岛素的复方制剂在疗效、给药频率等方面的突破性优势而非描述复方制剂的共同特点

在给药频率方面，BEM-041 尚未开展临床试验，给药频率尚未确定，预计与已在国外上市的两种复方制剂相当；在疗效和安全性方面，BEM-041 存在竞争潜力，这需要在后续的临床研究过程中逐步证明。

1、BEM-041 采取“长效+短效”的设计思路

从复方制剂设计的原理来讲，构成复方制剂的药物之间互补与协同作用越强，复方的效果可能更好。Xultophy 是利拉鲁肽和德谷胰岛素的复方制剂，两种单药原使用频率均为每天一次，设计思路为“长效+长效”。在诺和诺德年报中将这类药物直接归为长效胰岛素类，由此可见该产品的定位为空腹血糖控制。Soliqua 是利司那肽和甘精胰岛素的复方制剂，其设计思路为“长效+短效”。由于这两种药物未开展头对头的研究，只能比较各自的 III 期临床研究结果。Xultophy 的降糖效果非劣于单用德谷胰岛素，优于利拉鲁肽；Soliqua 的降糖效果优于单用的甘精胰岛素、利司那肽。原因可能为 Xultophy 在空腹血糖方面有较好的效果，但对餐后血糖效果有限，由下图可见，Xultophy 用药 26 周后，空腹血糖得到明显改善，但餐后血糖的波动幅度几乎无变化。而 Soliqua 能够更好地兼顾空腹与餐后，其餐后血糖降幅高于单用甘精胰岛素，因此降糖效果更优。

在减重方面，使用 Xultophy 26 周后自身对照体重略有增加（如下图）或略有降低；Soliqua 在用药 30 周后，体重降幅在 0.3-0.7KG 左右。



数据来源: Xultophy 和 Soliqua 的 III 期临床试验数据

以上分析可知,“长效+短效”的设计无论在理论上还是在临床研究上,都体现出更好的降糖效果。当然,这两种复方制剂在减重方面都未表现出突出的优势。2018年 ADA 和 EASD 联合发布的共识中将已在美国和欧洲上市的七种 GLP-1 类药物进行了降糖效果的比较,利司那肽弱于其他 GLP-1 类药物。但其复方制剂的降糖效果更好,或可进一步支持“长效+短效”设计思路的合理性。

贝那鲁肽与长效胰岛素复方体现了“长效+短效”的设计思路,可兼顾主餐餐后血糖和空腹血糖控制。在既往的临床应用中,贝那鲁肽也表现出更好的降低餐后血糖的效果和更好的减重效果,因此这种复方设计有望体现出更优的疗效。

2、BEM-041 贝那鲁肽与基础胰岛素复方制剂中的贝那鲁肽为全人源 GLP-1 药物

从单药角度来看复方制剂的更多获益。贝那鲁肽和利拉鲁肽均为全人源 GLP-1 药物,基于目前的研究数据来看,所有已开展心血管终点事件研究的 GLP-1 注射类药物中,基于全人源结构的药物均表现出不同程度的心血管获益;而基于非人源结构的 GLP-1 药物均表现为中性。近年来,糖尿病治疗中心血管安全性甚至获益的重视程度不断提高。非人源的 GLP-1 药物产生抗体的比例较高,可能对长期用药安

全性和有效性带来影响。

因此，相比于其他已上市药物，BEM-041 可能具有全人源药物所带来的获益。

（三）在发行人现有产品贝那鲁肽注射液商业化进程不如预期的背景下，其复方制剂在竞争激烈、较为成熟的美国糖尿病市场是否具有竞争性及其客观依据，该募投项目是否能为发行人带来收益、是否会导致发行人亏损金额进一步扩大

针对中国市场而言，贝那鲁肽与基础胰岛素的复方制剂针对的均为糖尿病治疗药物市场，可充分利用谊生泰进行市场投入和品牌建设的基础。复方制剂与谊生泰针对的目标患者人群具有很大程度上的互补作用，可进一步完善公司在糖尿病治疗领域的产品布局，争取获得更大收益。

就美国市场而言，GLP-1 类药物与胰岛素类药物在美国的销售情况均好于中国，美国糖尿病市场对 GLP-1 类和胰岛素类药物的认可程度非常高。已有两个复方制剂在美国上市，相关治疗理念得到了一定程度的推广。因此，虽然公司可能面临较为激烈的市场竞争，但公司可节省部分治疗理念的推广费用。已上市的复方制剂在美国市场售价较高，每月治疗费用约为分别为 1,149 美元和 778 美元。因此，开展美国 BEM-041 复方制剂临床试验，可能给公司带来市场机遇。

BEM-041 贝那鲁肽与基础胰岛素复方制剂尚未开展临床研究，存在较高的研发风险和商业化风险，可能会导致发行人亏损金额进一步扩大。发行人修改了招股说明书“第四节 风险因素”之“八、募集资金投资项目风险”之“（二）募集资金投资项目经济效益的风险”部分内容，补充披露如下：

募集资金投资项目中 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”项目和 BEM-014 “泵给药减重非临床及临床研究（中美）”项目计划在美国开展临床研究/试验，可能因海外市场开拓限制等原因而无法给发行人带来收益，导致发行人亏损金额进一步扩大。

问题 15. 关于未来可实现盈利情况

根据问询回复，发行人推算二期建设项目的盈亏平衡点销售额为 52,710.05 万元。

请发行人：（1）根据各募投项目的预计建设进度及投资预算进一步推算整体募投项目盈亏平衡点销售额，并根据《上海证券交易所科创板股票发行上市审核问答》问答 2 的要求，在“未来可实现盈利情况”中披露可实现盈利的前瞻性信息，包括达到盈亏平衡状态时主要经营要素需达到的水平；（2）结合《上海证券交易所科创板股票上市规则》第十二章第四节相关条款，说明发行人是否存在自上市之日起第 4 个完整会计年度触及财务类强制退市风险警示或退市标准的风险，并完善重大事项提示中“持续亏损风险”的相关内容。

【回复】

（一）根据各募投项目的预计建设进度及投资预算进一步推算整体募投项目盈亏平衡点销售额，并根据《上海证券交易所科创板股票发行上市审核问答》问答 2 的要求，在“未来可实现盈利情况”中披露可实现盈利的前瞻性信息，包括达到盈亏平衡状态时主要经营要素需达到的水平。

1、预计未来募投项目的进度情况

发行人各募投项目的预计进度及投资预算情况如下表所示：

单位：万元

治疗领域/研发平台	项目	已投入金额	募集资金投入计划 (T+0~T+5)
糖尿病领域	贝那鲁肽新适应症拓展	169.45	31,322.00
	BEM-041	2,129.21	27,427.00
	BEM-012	769.01	6,359.00
超重/肥胖领域	BEM-014	5,912.52	32,218.00
其他治疗领域	BEM-050	187.85	10,198.00
	BEM-015	2,725.07	5,982.00
	BEM-032、BEM-033	480.14	10,712.00
结构生物学引领的药物发现平台项目		579.79	5,000.00
转化医学平台项目		263.90	15,600.00
二期建设项目		-	88,704.00
补充流动资金及归还银行贷款		-	67,000.00
合计		13,216.94	300,522.00

注 1：上述募投项目的投资预计可能根据项目进展或实验结果情况发生变化，不代表在预计时间段内该情形一定会发生，发行人已在招股说明书“第四节 风险因素”之“一、技术风险”之“（一）研发失败风险”予以风险提示。

注 2：上述募集资金投入计划系发行人根据研发管线布局及进度对研发费用的合理预测，该部分投入受多种实际因素影响，包括药物发现结果、非临床及临床前研究结果、临床试验开展情况、病人入组进度、药品上市申请进度等。因此研发费用的实际支出在一定程度上存在不确定性。

注 3：实际募集资金金额可能和发行人预计募集资金金额存在差异，发行人将根据实际募集资金情况合理安

排使用募集资金，由此造成的调整可能对盈亏平衡销售额产生影响。

2、达到盈亏平衡状态的主要经营要素分析

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“十六、未来可实现盈利情况”补充披露公司达到盈亏平衡状态时主要经营要素需达到的水平，补充披露内容如下：

(二) 产品、服务或者业务的发展趋势、研发阶段以及达到盈亏平衡状态时主要经营要素需要达到的水平的分析

目前，公司销售收入主要来源于单一产品谊生泰。未来，根据产品管线的研发计划及进展、全部募投项目的建设进度及投资预算、产品市场前景、预计销售规模、销售策略及发展规划、预期各项成本费用等因素，公司预计当未来年营业收入达到 10 亿元左右时，可实现公司整体盈亏平衡。由于药品研发、上市审批及未来市场变化等因素存在较大不确定性，公司实际实现盈利的时间可能会存在延后。

1、所处行业发展政策及产业环境持续向好

近年来，生物创新制药行业受到《“十三五”国家战略性新兴产业发展规划》、《关于鼓励药品创新实行优先审评审批的意见》等国家战略和政策的支持和鼓励。同时，受益于人口老龄化、国家卫生支出增加及技术创新的多重因素驱动，生物药的市场规模快速增长，由 2014 年的 1,167 亿元人民币增加到 2018 年的 2,622 亿元人民币，且预计未来中国生物药市场规模仍将扩大。

2、谊生泰销售进一步增长

谊生泰于 2017 年上市，目前尚在市场导入期。报告期内，谊生泰保持较快增长。发行人预计，扣除 2020 年新冠疫情短期内的影响，未来一段时间内，谊生泰的市场销售仍将保持较高增速。一方面，目前公司正强化市场推广工作，在细分市场和细分客户基础上开展精准营销，持续投入循证医学研究，加快推动产品市场准入；另一方面，公司正加强医保目录谈判准备的工作，争取尽快将谊生泰纳入国家医保目录范围。

3、在研管线顺利推进

公司拥有较多在研产品管线布局，覆盖糖尿病、肥胖症、非酒精性脂肪肝病

/肝炎等多个疾病治疗领域。目前，各项目研发进展顺利。

公司 BEM-014 用于超重/肥胖适应症研究项目正处于国内 III 期临床研究阶段。公司预计将于 2020 年-2021 年上半年完成 III 期临床研究，于 2021 年-2022 年上半年能够取得药品注册批件，于 2022 年开始在国内实现销售。BEM-014 上市后，公司将制定与其所在市场、适用患者、药物特点等相适应的市场销售策略，包括市场渠道、产品定价、推广方式等。同时，公司也将开展与 BEM-014 相关的循证研究，进一步挖掘产品特点，帮助产品销售提升。

除 BEM-014 以外的项目，发行人其他在研项目也将按计划继续推进。详细情况请见“第九节 募集资金运用与未来发展规划”的有关内容。

公司未来将持续专注于创新生物药的自主研发，并保持研发投入的合理增长。除已开展研究项目的推进，公司将密切关注创新生物药物研发的技术发展趋势，进一步优化和升级现有技术平台，实现从蛋白分子设计、优化到精准开展临床研究的高效创新药物研发。公司将持续专注于内分泌、心血管和肿瘤等治疗领域，不断扩充产品研发管线，并根据业务发展需求、资金管理情况，以及未来产品销售可能产生的现金流预测等多方面因素，制定风险可控的研发资金投入策略。

4、产业化能力配套发展

目前公司年产能为 240 万支，可满足近期谊生泰的商业化生产。未来公司将启动二期建设项目，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。二期建设项目预计将于 2024 年正式投产，并将进一步支持发行人的产品销售收入，降低产品长期单位生产成本。

5、销售团队建设不断加强

公司已建立了一支专业化销售团队。截至 2019 年末，公司营销人员共有 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的基础。目前谊生泰商业化进展顺利。公司未来将继续强化销售团队建设，加强销售推广和市场准入工作，以满足谊生泰和新产品上市的市场需求。

综上所述，在所处行业发展政策及产业环境持续向好、谊生泰销售进一步增长、在研管线顺利推进、产业化能力配套发展、销售团队建设不断加强的条件下，

公司合理预计当谊生泰市场销售逐步上升、BEM-014 减重药物通过审批并实现上市销售，在年营业收入达到 10 亿元左右时，可实现公司整体盈亏平衡。

上述发行人预测信息系公司初步预计数据，不构成发行人的业绩承诺或盈利预测。由于药品研发、上市审批及未来市场情况难以准确预计，公司上述预测存在不确定性，特提醒投资者进行投资决策时应谨慎使用。

(二) 结合《上海证券交易所科创板股票上市规则》第十二章第四节相关条款，说明发行人是否存在自上市之日起第 4 个完整会计年度触及财务类强制退市风险警示或退市标准的风险，并完善重大事项提示中“持续亏损风险”的相关内容

《上海证券交易所科创板股票上市规则》第 12.4.1 条规定，上市公司出现以下情形之一的，需实施财务类强制退市程序：（1）主营业务大部分停滞或者规模极低；（2）经营资产大幅减少导致无法维持日常经营；（3）营业收入或者利润主要来源于不具备商业实质的关联交易；（4）营业收入或者利润主要来源于与主营业务无关的贸易业务；（5）其他明显丧失持续经营能力的情形。

第 12.4.2 条规定，上市公司出现下列情形之一的，本所对其股票实施退市风险警示：（1）最近一个会计年度经审计的扣除非经常性损益之前或者之后的净利润（含被追溯重述）为负值，且最近一个会计年度经审计的营业收入（含被追溯重述）低于 1 亿元；（2）最近一个会计年度经审计的净资产（含被追溯重述）为负值；（3）本所认定的其他情形。

1、公司不存在主营业务大部分停滞或者规模极低的情况

报告期内，公司主营业务收入来源于单一产品谊生泰，谊生泰于 2017 年上市销售，2017 年、2018 年和 2019 年，公司实现的主营业务收入分别为 1,360.71 万元、2,681.69 万元和 5,588.08 万元，保持逐年快速增长，不存在主营业务大部分停滞或者规模极低的情况。

公司 BEM-014 超重/肥胖适应症现已在国内开展 III 期临床试验，BEM-014 的减重效果明确，预计 2022 年实现销售。若 BEM-014 超重/肥胖适应症成功获批上市，可能成为公司营业收入新增的增长点。

2、公司不存在经营资产大幅减少导致无法维持日常经营的情况

报告期各期末，公司的经营性资产包括货币资金、应收账款、存货、固定资产、无形资产等，整体规模较大，不存在经营资产大幅减少导致无法维持日常经营的情况。

3、公司不存在营业收入或者利润主要来源于不具备商业实质的关联交易和与主营业务无关的贸易业务的情况

报告期内，自 2017 年公司主要产品谊生泰上市销售以来，公司的主营业务收入均来自谊生泰的销售，占合计营业收入的比例分别为 96.58%、98.15%和 98.26%。公司主营业务突出，不存在营业收入或者利润主要来源于不具备商业实质的关联交易和与主营业务无关的贸易业务的情况。

4、自上市之日起第 4 个完整会计年度起，公司出现下述情况的可能性较低：最近一个会计年度经审计的扣除非经常性损益之前或者之后的净利润（含被追溯重述）为负值，且最近一个会计年度经审计的营业收入（含被追溯重述）低于 1 亿元的情况；或最近一个会计年度经审计的净资产（含被追溯重述）为负值的情况

2017 年至 2019 年，发行人营业收入的年均复合增长率为 100.91%。随着产品销售的快速增长及募投项目的逐步完成，公司未来经营情况向好，预计上市后第 4 年收入不低于 1 亿元。报告期各期末，发行人经审计的净资产分别为 34,976.80 万元、15,905.50 万元和 16,694.57 万元，均为正值。因此，根据公司现有财务数据、经营情况及未来发展的预测分析，上市后第 4 年，公司因尚未盈利而触发强制退市条件或风险警示的可能性较小。

发行人在招股说明书“重大事项提示”之“二、发行人是一家拟采用第五套上市标准的生物医药行业公司”、“第四节 风险因素”之“七、尚未盈利或存在累计未弥补亏损的风险”中披露如下：

（四）公司无法保证未来几年内实现盈利，上市后亦可能面临退市的风险

公司未来几年将存在持续大规模的研发投入，公司上市后未盈利状态可能持续存在或累计未弥补亏损可能继续扩大，进而可能导致触发《上海证券交易所科创板股票上市规则》规定的退市条件，而根据《科创板上市公司持续监管办法（试行）》，公司触及退市标准的，股票将直接终止上市。公司已上市产品谊生

泰和主要在研管线产品聚焦慢性病治疗药物领域。公司提醒投资者注意慢性病药物在新药上市之初的几年可能不会立刻销量爆发达到销售峰值，在市场开拓过程中如公司产品不能较快被市场接受和认可，则可能在一段时间内不能达到较高的销售规模。由于发行人生产、销售、研发等经营活动投入较高，相关成本、费用金额较大，发行人盈亏平衡点销售收入金额较高，发行人可能在一段时间内难以达到盈亏平衡。发行人存在上市后因产品收入不足、持续亏损等原因导致退市的风险。

问题 16. 关于重大事项提示和风险因素

子问题 16.1

请发行人按照公开发行证券的公司信息披露内容与格式准则第 41 号——《科创板公司招股说明书》的要求，遵循重要性原则对风险因素进行重新排序；风险因素中不得包含风险对策、发行人优势及类似表述，如“虽然销售收入的增幅较高”、“尽管公司对市场开拓工作极为重视”、“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”、“公司已上市产品和主要在研产品具备稀缺性、独特性、科学性等特征”等，类似表述请一并删除或修改。

【回复】

为突出风险因素的针对性以及突出重大性，发行人已结合公司实际情况，按照《公开发行证券的公司信息披露内容与格式准则第 41 号——科创板公司招股说明书》的要求，对风险因素进行重新排序，删除了风险因素中包含风险对策、发行人竞争优势等类似表述。

发行人修改了招股说明书“重大事项提示”之“三、特别风险提示”之“（一）研发失败风险”、“（二）市场开拓风险”、“（三）市场竞争风险”等的相关表述。

发行人修改了招股说明书“第四节 风险因素”之“一、技术风险”之“（一）研发失败风险”，“二、经营风险”之“（一）市场开拓风险”、“（二）市场竞争风险”、“（四）医保目录调整风险”，“五、法律风险”之“（一）知识

产权风险”等的相关表述。

子问题 16.2

在“风险因素”章节中“市场竞争风险”明确披露：（1）目前 GLP-1 在整体糖尿病市场、贝那鲁肽在 GLP-1 细分市场和整体糖尿病市场的市场占有率；（2）已上市的 GLP-1 药物数量、已上市的针对餐后血糖高的药物数量；（3）目前双胍类、磺脲类和 α -糖苷酶抑制剂类等传统口服药物仍为糖尿病治疗市场的主流药物，GLP-1 类药物在中国的上市时间相对较晚、以及比胰岛素和其他传统降糖药治疗费用更高昂。

【回复】

发行人在招股说明书“第四节 风险因素”之“二 经营风险”及“重大事项提示”之“三、特别风险提示”中披露如下：

（三）市场竞争风险

.....

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，降糖药物品类之间的竞争仍较为激烈。谊生泰面临较大市场竞争风险：

1) GLP-1 类药物在中国的上市时间相对较晚，2018 年 GLP-1 类药物在整体糖尿病市场份额中占比约为 1.2%。2018 年发行人产品谊生泰在 GLP-1 细分市场的占有率为 4.6%，在整体糖尿病市场中的市场占有率很低（小于 1%）。

2) 目前双胍类、磺脲类和 α -糖苷酶抑制剂类等传统口服药物仍占据糖尿病药物中较大市场，谊生泰与其相比，在用药便利性和治疗费用方面存在劣势；谊生泰与胰岛素相比，在治疗费用方面存在劣势。

3) 目前我国已上市的 GLP-1 类药物共有 7 种，另有多在研药物已进入国

内临床试验阶段，各类 GLP-1 类药物各有优劣，谊生泰在 GLP-1 类药物内部也存在竞争风险。

4) 谊生泰定位在餐后血糖高、糖尿病合并肥胖和糖尿病合并多种并发症三个细分市场。在餐后血糖高市场上，胰岛素/胰岛素类似物、GLP-1 受体激动剂、 α -糖苷酶抑制剂、磺酰脲类药物、格列奈类促泌剂和 DPP-4 抑制剂等药物均可针对这一市场，每类药物中已上市品种数量众多，各类药物各有优劣势，谊生泰面临各类产品的竞争。相比其他餐后血糖高治疗药物，谊生泰在治疗费用方面存在劣势；在用药便利性方面与口服类药物相比存在劣势。目前，由于谊生泰市场销售金额较小，谊生泰在餐后血糖高细分市场上的市场份额较低，面临相关产品的竞争。此外，谊生泰在糖尿病合并肥胖和糖尿病合并多种并发症等市场上也会面临各类产品的竞争。发行人提醒投资者注意谊生泰在主打细分市场上的竞争风险。

子问题 16.3

在“医保目录调整风险”中补充披露：“《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”的风险。

【回复】

公司已在招股说明书在“重大事项提示”之“三、特别风险提示”及“第四节风险因素”之“二、经营风险”部分进一步补充披露如下：

(五) 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，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。根据文件要求，全国各省份将不再进行地方医保目录的增补工作。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，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。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。

2019年医保谈判中，发行人产品谊生泰被遴选为通过谈判纳入目录的药品范围，但最终未能通过谈判纳入国家医保目录；诺和诺德的利拉鲁肽、阿斯利康的艾塞那肽和赛诺菲的利司那肽通过谈判进入国家医保目录。上述进入医保目录的同类GLP-1产品在价格和支付方式上可能更具优势，并对谊生泰的市场开拓、市场竞争产生不利影响。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，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 16.4

请发行人全面梳理“风险因素”和“重大事项提示”，参考已上市第五套标准的科创板企业，对发行人未来面临的风险予以提示，并突出“重大性”和“针对性”。

【回复】

为提示投资者，突出重大事项提示和风险因素的针对性以及突出重大性，发行人参考已上市第五套标准的科创板企业披露内容，按照《公开发行证券的公司信息披露内容与格式准则第41号——科创板公司招股说明书》的要求，对招股说明书“重大事项提示”和“第四节 风险因素”进行了全面梳理。

发行人在招股说明书“重大事项提示”增加了“二、发行人是一家拟采用第五套上市标准的生物医药行业公司”的特点描述和风险提示部分内容，“三、特别风险提示”之“（六）在研管线相关风险”、“（十一）实际控制人大额借款和担保风险”，“四、发行前滚存利润分配方案”补充披露内容如下：

二、发行人是一家拟采用第五套上市标准的生物医药行业公司

.....

作为一家拟采用第五套上市标准的生物医药行业公司，公司提示投资者关注公司以下特点及风险：

（一）公司产品尚处于市场导入期，公司尚未盈利并预期持续亏损

截至本招股说明书签署日，除谊生泰已获得上市批准外，公司其他产品均处于研发阶段，尚未开展商业化生产销售。公司主要产品谊生泰尚处于市场导入期，市场占有率较低，主营业务收入相对较小，而研发费用、销售费用和管理费用相对较大。公司尚未盈利且存在累计未弥补亏损，2017 年度、2018 年度、2019 年度，公司归属于母公司普通股股东的净利润分别为-16,006.11 万元、-21,363.43 万元、-26,244.96 万元。

公司存在未来一定期间无法盈利或无法进行利润分配的风险、收入无法按计划增长的风险、研发失败的风险、产品无法得到客户认同的风险，公司的发展会受资金状况、业务拓展、人才引进、团队稳定、研发投入等方面的限制或影响。

（二）公司产品管线较多，预期未来持续较大规模研发投入，可能导致公司亏损进一步扩大

报告期内，公司投入大量资金用于产品管线的临床前研究、临床试验及新药上市前准备。2017 年度、2018 年度和 2019 年度，公司研发投入分别为 6,931.15 万元、5,283.83 万元和 9,143.79 万元，研发投入占营业收入比例较大。截至本招股说明书签署日，发行人有 1 个 1 类新药产品获得上市批准，多项在研产品，其中超重/减肥适应症产品处于国内 III 期临床研究阶段和美国临床研究阶段。公司未来仍需维持较大规模的研发投入用于在研项目完成临床前研究、临床试验及新药上市前准备等研发工作。因此，预计未来将继续产生较大量的研发费用，如研发费用大于商业化产品产生的利润，将导致公司持续亏损，从而对公司的日常经营、财务状况等方面造成重大不利影响。

（三）公司核心在研药品上市存在不确定性，产品上市后可能无法得到市场认同，或获得认同后面临来自竞品的竞争

截至本招股说明书签署日，公司仅谊生泰获得上市批准。若公司在研药物无法获得上市批准，或该等批准包含重大限制，则公司的目标市场将可能减少、在研药物的市场潜力可能被削弱。在研产品研发成功获批后，还需要经历市场拓展与学术推广，才能够更广泛地被医生和患者所接受。因此，如果新药上市后的市场开拓和学术推广遇到瓶颈，或市场与商业化团队未能有效运作，或遇到未知的科学技术风险，从而使公司产品未能有效得到市场认可，无法应对不断变化的市场环境，则可能给公司收回新药研发成本、实现经济效益带来一定的风险。此外，即使公司未来药品研发成功并进入商业化销售且获得市场认可，然而如有在药效、价格、质量等方面更为市场所接受的竞品获批上市，则公司产品的销售可能因此受到不利影响，从而影响公司的财务状况和经营业绩。

（四）公司无法保证未来几年内实现盈利，上市后亦可能面临退市的风险

公司未来几年将存在持续大规模的研发投入，公司上市后未盈利状态可能持续存在或累计未弥补亏损可能继续扩大，进而可能导致触发《上海证券交易所科创板股票上市规则》规定的退市条件，而根据《科创板上市公司持续监管办法（试行）》，公司触及退市标准的，股票将直接终止上市。公司已上市产品谊生泰和主要在研管线产品聚焦慢性病治疗药物领域。公司提醒投资者注意慢性病药物在新药上市之初的几年可能不会立刻销量爆发达到销售峰值，在市场开拓过程中如公司产品不能较快被市场接受和认可，则可能在一段时间内不能达到较高的销售规模。由于发行人生产、销售、研发等经营活动投入较高，相关成本、费用金额较大，发行人盈亏平衡点销售收入金额较高，发行人可能在一段时间内难以达到盈亏平衡。发行人存在上市后因产品收入不足、持续亏损等原因导致退市的风险。

.....

三、特别风险提示

.....

（六）在研管线相关风险

1、与在研产品 BEM-014 有关的风险

BEM-014 是贝那鲁肽注射液在超重/肥胖治疗领域新增的适应症，BEM-014 已

获得我国 NMPA 许可，进入 III 期临床研究阶段，并获得美国 FDA 的临床许可，已在美国开展临床研究。药品临床试验过程复杂，可能由于各种原因遇到困难，导致试验进展延迟，或试验结果并不能令人满意，或上市申请不能于理想时间内顺利获得监管机构批准。BEM-014 上市后，还面临产业化和商业化风险，即产品不能顺利生产或不能顺利销售的风险。

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，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。与奥利司他仿制药相比，BEM-014 在治疗费用和患者使用的便捷性方面可能存在竞争劣势。此外，未来如有其他减重适应症药物上市，亦可能对 BEM-014 的销售造成影响。

此外，BEM-014 项目计划开展中国青少年减重临床试验和泵给药减重非临床及临床研究（中美）研究。该等项目的研发亦存在较大不确定性，请投资者注意相关风险。

2、与在研产品 BEM-050 有关的风险

BEM-050 是贝那鲁肽在非酒精性脂肪肝病/肝炎治疗领域新增的适应症，BEM-050 正开展临床前研究，即将申报 IND。因 NAFLD/NASH 的发病机理复杂，全球有多项治疗 NAFLD/NASH 的在研项目。截至目前，全球仅有一款药物 Ocaliva（obeticholic acid, OCA，奥贝胆酸）治疗 NASH 所致纤维化的新药申请（NDA）获美国 FDA 受理并被授予优先审查。BEM-050 项目现处于临床前研究阶段，后续还需开展临床试验。药品临床试验过程复杂，可能由于各种原因遇到困难，导致试验进展延迟，或试验结果并不能令人满意，或上市申请不能于理想时间内顺利获得监管机构批准。BEM-050 上市后，还面临产业化和商业化风险，即产品不能顺利生产或不能顺利销售的风险。

3、与其他在研产品有关的风险

公司有多项在研产品处于临床前研究阶段，如 BEM-041 贝那鲁肽与基础胰岛素复方制剂、BEM-012 新型 GLP-1 受体激动剂、BEM-015 抗凝新药、BEM-032 和 BEM-033 新型抗肿瘤药物。在研项目尚未开展临床研究，目前无法与已上市药物进行头对头的疗效和安全性比较，公司仅可从产品特点、临床试验结果等方面进行比较分析。药品临床前研究结果不能完全预示临床试验的结果，临床前研究到

产品最终上市周期较长，具有一定的失败风险，公司不能保证上述产品通过未来大型临床试验验证获得上市。因此，尚未进入临床研究阶段产品的研究开发及商业化存在较高风险。

此外，BEM-041 计划在美国开展临床研究，该项目存在可能因海外市场开拓限制等原因而无法给发行人带来收益的风险。目前全球上市已有两款 GLP-1RA 与胰岛素的复方制剂上市，BEM-041 可能面临较为激烈的市场竞争，该在研产品的商业化存在较高风险。

.....

（十一）实际控制人巨额借款和担保风险

2017 年、2018 年、2019 年，实际控制人分别向公司提供借款 746.00 万元、11,332.00 万元、8,562.18 万元。公司确认了资金拆入财务费用 801.92 万元，同时确认了资本公积 772.99 万元、其他应付款 28.93 万元，相关利息支出尚未支付。

现阶段，发行人进行业务拓展需要进行外部融资，实际控制人为发行人提供担保有利于发行人取得银行借款。报告期内，公司绝大部分银行借款均由实际控制人提供担保。2017 年、2018 年、2019 年，由实际控制人提供担保的银行借款金额分别为 1,997.96 万元、8,763.82 万元、13,136.18 万元。2017 年末、2018 年末、2019 年末，由实际控制人提供担保的银行借款余额分别 7,997.96 万元、8,463.82 万元、15,300.00 万元。

报告期内，发行人主要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。因此，在发行人经营过程中，发行人实际控制人桑会庆向发行人提供临时性的资金拆借、为发行人银行借款提供担保支持发行人研发和市场开拓活动。如实际控制人停止向发行人借款或停止为发行人银行借款提供担保，则发行人银行借款等外部融资渠道可能出现不利影响，进而对发行人的资金状况造成压力，给发行人带来短期流动性风险。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。

.....

四、发行前滚存利润分配方案

公司本次发行及上市完成前无滚存的未分配利润。根据发行人于 2020 年 1 月 7 日召开的 2020 年第一次临时股东大会之决议，公司本次发行及上市完成前累计未弥补亏损，由本次发行及上市后登记在册的新老股东按其所持股份比例并以各自认购的公司股份为限相应承担。

发行人在招股说明书“重大事项提示”增加“三、特别风险提示”之“（五）医保目录调整风险”、“（七）产品市场准入风险”、“（八）产品单一风险”、“（九）经营活动现金流量为负的风险”、“（十）营运资金、融资及流动性风险”，上述风险已在招股说明书“第四节 风险因素”中进行了披露，发行人已对相关事项进行重大事项提示。

发行人在招股说明书“第四节 风险因素”之“一、技术风险”增加了“（二）在研管线相关风险”，在招股说明书“第四节 风险因素”之“四、财务风险”增加了“（三）实际控制人大额借款和担保风险”，在招股说明书“第四节 风险因素”之“七、尚未盈利或存在累计未弥补亏损的风险”新增了“（一）公司产品尚处于市场导入期，公司尚未盈利并预期持续亏损”、“（二）公司产品管线较多，预期未来持续较大规模研发投入，可能导致公司亏损进一步扩大”、“（三）公司核心在研药品上市存在不确定性，产品上市后可能无法得到市场认同，或获得认同后面临来自竞品的竞争”、“（四）公司无法保证未来几年内实现盈利，上市后亦可能面临退市的风险”，相关新增内容请参见本题重大事项提示补充披露内容。

发行人在招股说明书“第四节 风险因素”之“三、内控风险”增加了“（四）实际控制人控制的风险”，补充披露内容如下：

（四）实际控制人控制的风险

本次发行前，公司实际控制人桑会庆直接持有仁会生物 25.1115%的股份，通过其 100%控股的仁会集团间接持有发行人 45.9902%的股份，通过其拥有 100%份额的高达 1 号持有发行人 0.7939%的股份，合计持有发行人 71.8956%的股份；假设本次发行 5,744.05 万股（不含采用超额配售选择权发行的股票数量），本次发行完成后，桑会庆将合计持有发行人 53.9216%的股份，仍为公司的实际控制人。

若未来实际控制人凭借其控制力通过行使表决权对公司经营决策、利润分配、对外投资等重大事项进行不当干预，将可能损害公司其他股东的利益。

同时，发行人根据本问询函要求，对招股说明书“重大事项提示”和“风险因素”章节进行了全面梳理、修改，具体参见招股说明书之“重大事项提示”、“第四节 风险因素”相关内容。

问题 17. 关于其他问题

子问题 17.1

招股说明书和问询回复引用了大量文献资料和专家观点。请发行人说明：相关引文是否具有权威性。删除不具有权威性、非业界共识和未标明出处的引文。

【回复】

发行人在招股说明书和问询回复中引用的专著书籍、期刊文章、专家共识、行业指南等均出自己公开发表的学术论文或资料。经发行人统计，引用的学术性文献影响力情况具体如下表：

序号	招股书页码	引用文献	来源	类别	影响因子
1	92 页	Plasma Insulin Response to Oral and Intravenous Glucose Administration	The Journal of Clinical Endocrinology & Metabolism (临床内分泌代谢杂志)	核心	5.605
2	92 页	Intestinal Factors in the Control of Insulin Secretion	The Journal of Clinical Endocrinology & Metabolism (临床内分泌代谢杂志)	核心	5.605
3	92 页	Entero-insular axis	Archives of Internal Medicine (内科学文献)	核心	17.333
4	93 页	Reduced incretin effect in Type 2 (non-insulin-dependent) diabetes	Diabetologia (糖尿病杂志)	核心	7.113
5	94 页	Biology of Incretins:GLP-1 and GIP	Gastroenterology (胃肠病学)	核心	19.233
6	95 页	When GLP-1 hits the liver: a novel approach for insulin resistance and NASH	The American Journal of Physiology-Gastrointestinal and Liver Physiology (美国生理学-胃肠和肝脏生理学杂志)	核心	3.729
7	96 页、177 页、216 页	2019 ESC/EAS Guidelines for the management of dyslipidaemias: lipid modification to reduce cardiovascular risk	European Heart Journal (欧洲心脏杂志)	核心	23.239
8	96 页、123 页、125 页、129 页、177 页、194 页、216 页	ADA 糖尿病治疗指南	Diabetes Care (糖尿病护理)	核心	15.27
9	97 页	GLP-1 受体激动剂临床应用专家指导意见	中国糖尿病杂志	核心	1.685
10	97 页	Glucagon-like peptide-1(7-36)amide and glucose-dependent insulinotropic polypeptide secretion in response to nutrient ingestion in man: acute post-prandial and 24-h secretion patterns	Journal of Endocrinology (内分泌学杂志)	核心	4.381
11	103 页	不同糖调节受损人群的血糖波动特征	中华医学杂志	核心	1.309
12	103 页	Abnormal Patterns of Insulin Secretion in Non-Insulin-Dependent Diabetes Mellitus	New England Journal of Medicine	核心	70.67

序号	招股书页码	引用文献	来源	类别	影响因子
			(新英格兰医学杂志)		
13	103 页、 116 页、 119 页、 175 页、 179 页、 184 页	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	核心	1.685
14	104 页、 111 页、 114 页、 130 页、 172 页、 176 页、 179 页、 216 页、 389 页	中国 2 型糖尿病防治指南（2017 版）	中华糖尿病杂志	核心	1.093
15	104 页、 105 页	Clinical assessment of individualized glycemic goals in patients with type 2 diabetes: Formulation of an algorithm based on a survey among leading worldwide Diabetologists.	Diabetes Care（糖尿病护理）	核心	15.27
16	106 页、 110 页	贝那鲁肽申请上市技术审评报告	国家食品药品监督管理总局药品审评中心	非期刊	-
17	107 页	Cardioprotective and Vasodilatory Actions of Glucagon-Like Peptide 1 Receptor Are Mediated Through Both Glucagon-Like Peptide 1 Receptor-Dependent and -Independent Pathways	Circulation（血液循环）	核心	23.054
18	107 页	GLP-1(28-36)amide, a Long Ignored Peptide Revisited	The Open Biochemistry Journal（公开生物化学杂志）	核心	未计算
19	107 页	GLP-1(32-36)amide Pentapeptide Increases Basal Energy Expenditure and Inhibits Weight Gain in Obese Mice	Diabetes（糖尿病）	核心	7.199
20	107 页	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（糖尿病）	核心	7.199
21	107 页	GLP-1(32-36) amide, a novel pentapeptide cleavage product of GLP-1, modulates whole body	Peptides（肽类）	核心	2.659

序号	招股书页码	引用文献	来源	类别	影响因子
		glucose metabolism in dogs			
22	107 页	GLP-1 receptor independent pathways: emerging beneficial effects of GLP-1 breakdown products	Eating and Weight Disorders-Studies on Anorexia Bulimia and Obesity (饮食与体重失调-厌食暴食与肥胖)	核心	2.73
23	107 页	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 (神经科学杂志)	核心	6.074
24	107 页	GLP-1(28-36)amide, the Glucagon-like peptide-1 metabolite: friend, foe, or pharmacological folly?	Drug Design, Development and Therapy (药物设计、开发和治疗)	核心	3.208
25	107 页	GLP-1(32-36)amide Pentapeptide Increases Basal Energy Expenditure and Inhibits Weight Gain in Obese Mice GLP-1(32-36)	Diabetes (糖尿病)	核心	7.199
26	107 页	Insulin-like Actions of Glucagon-like Peptide-1: A Dual Receptor Hypothesis	Trends Endocrinol Metab (内分泌学和代谢趋势)	核心	9.777
27	107 页	GLP-1(28-36)amide, a Long Ignored Peptide Revisited	The Open Biochemistry Journal (公开生物化学杂志)	核心	未计算
28	108 页	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	中国医学创新	核心	0.403
29	109 页、118 页	GLP-1 receptor agonists for individualized treatment of type 2 diabetes mellitus	Nature Reviews Endocrinology (自然评论, 内分泌学)	核心	24.646
30	115 页	Glycemic Durability of Rosiglitazone, Metformin, or Glyburide Monotherapy	New England Journal of Medicine (新英格兰医学杂志)	核心	70.67
31	115 页	Secondary Failure of Metformin Monotherapy in Clinical Practice	Diabetes Care (糖尿病护理)	核心	15.27
32	118 页、112 页、125 页、126 页、131 页、140 页、191 页	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 (肥胖科学与实践)	核心	未计算

序号	招股书页码	引用文献	来源	类别	影响因子
33	118 页、 214 页	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 (柳叶刀)	核心	59.102
34	118 页	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 (糖尿病护理)	核心	15.27
35	118 页	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 (柳叶刀糖尿病与内分泌学)	核心	24.54
36	118 页	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 (柳叶刀)	核心	59.102
37	119 页	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 (糖尿病护理)	核心	15.27
38	119 页	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	核心	1.082
39	119 页	2001 年 ADA 餐后血糖共识	美国糖尿病学会	非期刊	-
40	119 页	2008 年 IDF 餐后血糖管理指南	国际糖尿病联盟	非期刊	-
41	119 页	2011 年 IDF 餐后血糖管理指南	国际糖尿病联盟	非期刊	-
42	119 页	2017 年 IDF 餐后血糖管理指南	国际糖尿病联盟	非期刊	-
43	119 页	Prevalence of Diabetes among Men and Women in China	New England Journal of Medicine (新英格兰医学杂志)	核心	70.67
44	123 页	Joslin《糖尿病手册》	-	非期刊	-
45	124 页	中国 2 型糖尿病合并肥胖综合管理专家共识	中华内分泌代谢杂志	核心	0.993
46	125 页	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 (柳叶刀)	核心	59.102
47	126 页、 380 页	Clinical research of Beinaglutide on weight, visceral fat and blood glucose in overweight/obesity patients with T2DM	IDF Poster	非期刊	-
48	127 页	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 (公共科学图书馆)	核心	2.776
49	127 页	国家基层糖尿病防治管理指南 (2018)	中华内科杂志	核心	1.893
50	132 页	rhGLP-1 (7-36) protects diabetic rats against cerebral ischemia-reperfusion injury via up-regulating expression of nrf2/HO-1 and increasing the activities of SOD rhGLP-1(7-36)	The Korean Journal of Physiology & Pharmacology (韩国生理学药理)	核心	1.654

序号	招股书页码	引用文献	来源	类别	影响因子
			学杂志)		
51	132 页	Recombinant human glucagon-like peptide-1 protects against chronic intermittent hypoxia by improving myocardial energy metabolism and mitochondrial biogenesis	Molecular and Cellular Endocrinology (分子与细胞内分泌学)	核心	3.693
52	132 页	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	核心	1.392
53	134 页	Primacy of the 3B Approach to Control Risk Factors for Cardiovascular Disease in Type 2 Diabetes Patients	The American Journal of Medicine (美国医学杂志)	核心	4.76
54	135 页	Gastrointestinal satiety signals	International Journal of Obesity (国际肥胖杂志)	核心	4.514
55	136 页	Glucagon-like Peptide-1 and the Central/Peripheral Nervous System: Crosstalk in Diabetes	Trends in Endocrinology & Metabolism (内分泌学和代谢趋势)	核心	9.777
56	137 页	Gastric Emptying and Obesity	Gastroenterology 胃肠病学杂志	核心	19.233
57	138 页、 139 页	Review of head-to-head comparisons of glucagon-like peptide-1 receptor agonists	Diabetes, Obesity and Metabolism (糖尿病、肥胖与代谢)	核心	6.133
58	140 页	Liraglutide reduces the body weight and waist circumference in Chinese overweight and obese type 2 diabetic patients	Acta Pharmacologica Sinica (中国药理学报)	核心	4.01
59	142 页、 398 页	非酒精性脂肪性肝病防治指南 (2018 更新版)	中华肝脏病杂志	核心	1.362
60	174 页、 184 页	the European Diabetes Epidemiology Group (2001) Glucose tolerance and cardiovascular mortality: Comparison of fasting and 2-hour diagnostic criteria	Archives of Internal Medicine (内科学文献)	核心	17.333
61	174 页、 175 页、 184 页	Hyperglycaemia and Mortality from all causes and from cardiovascular disease in five populations of Asian origin	Diabetologia (糖尿病杂志)	核心	7.113
62	174 页	Initiating insulin therapy with, or switching existing insulin therapy to, biphasic insulin aspart 30/70 (NovoMix® 30) in routine care: safety and effectiveness in patients with type 2 diabetes in the IMPROVE™ observational study	International Journal of Clinical Practice (国际临床实践杂志)	核心	2.613
63	175 页	China Cardiometabolic Disease and Cancer Cohort Study	The Lancet (柳叶刀)	核心	59.102
64	185 页、 186 页、	中国成人超重和肥胖症预防控制指南	卫生部疾病控制司	非期刊	-

序号	招股书页码	引用文献	来源	类别	影响因子
	187页、188页				
65	188页	肥胖症基层诊疗指南（2019年）	中华全科医师杂志	核心	0.639
66	188页	中国超重/肥胖医学营养治疗专家共识（2016年版）	中华糖尿病杂志	核心	1.093
67	187页、188页	中国肥胖预防和控制蓝皮书	中国营养学会	非期刊	-
68	190页	Current pharmacotherapy for obesity	Nature Reviews Endocrinology（自然评论内分泌学）	核心	24.646
69	190页	American Association of Clinical Endocrinologists（AACE）指南	American Association of Clinical Endocrinologists（美国临床内分泌协会）	非期刊	-
70	191页	XENical in the Prevention of Diabetes in Obese Subjects (XENDOS) Study	Diabetes Care（糖尿病护理）	核心	15.27
71	193页	-	根据《自然》杂志报道，间接引自《人民日报》	-	-
72	195页	英国前瞻性糖尿病研究（UKPDS）简介	中国糖尿病杂志	核心	1.685
73	196页	Primary care-led weight management for remission of type 2 diabetes (DiRECT): an open-label, cluster-randomised trial	The Lancet（柳叶刀）	核心	59.102
74	196页	Protective effects of glucagon-like peptide-1 on beta-cells: Preclinical and clinical data	Giornale Italiano Di Cardiologia（意大利心脏病学杂志）	核心	未计算
75	216页	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	中华内分泌代谢杂志	核心	0.993

注 1：影响因子数据来源于“Ex Libris 中外文核心期刊查询系统”（<http://sfx-86ali.hosted.exlibrisgroup.com/index.html>）。根据网站说明，该系统将不同数据库或期刊评价体系设立的不同类别和评价方式有机地整合在一起，如果一个期刊同时被几个数据库收录或评价体系评价，可以在该期刊的记录中同时查看相应的影响因子或排名信息。影响因子的查询日期为 2020 年 5 月 24 日。该数据库引用但未给出影响因子数据的标识为“未计算”。

注 2：招股说明书页码按照一轮反馈招股书页码统计。

由上表可知，发行人引述的学术性文献均为已发表的专著书籍、论文文章、专家共识、行业指南。涉及学术期刊发表的文章均已被“Ex Libris 中外文核心期刊查询系统”收录，可在该系统上查询。根据 Ex Libris 的网站介绍，该系统包含了 Web of Science(SCIE,SSCI,A&HCI)、Ei Compendex、MEDLINE、中国科技期刊引证报告、中文核心期刊要目总览、中文社会科学引文索引 (CSSCI)、中国科学引文数据库核心库(CSCD)等七种数据库或评价体系中已收录期刊。因此，相关文章具备客观性、权威性，为学术界及行业所接受。

经发行人自查，发行人补充完整了原招股说明书第 103 页、105 页、115 页、125 页和 132 页的引用的出处和引文格式，具体如下：

序号	招股书页码	出处
1	103 页	Polonsky et al. Abnormal Patterns of Insulin Secretion in Non-Insulin-Dependent Diabetes Mellitus. <i>New England Journal of Medicine</i> . 1988 May 12; 318(19):1231-9
2	105 页	Cahn A et al. Clinical assessment of individualized glycemic goals in patients with type 2 diabetes: Formulation of an algorithm based on a survey among leading worldwide Diabetologists. <i>Diabetes Care</i> . 2015 Dec; 38(12):2293-300
3	115 页	Kahn et al. Glycemic Durability of Rosiglitazone, Metformin, or Glyburide Monotherapy. <i>New England Journal of Medicine</i> . 2006; 355(23):2427 - 43
4	125 页	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. <i>Obesity Science & Practice</i> , (2019), 5(4):366-375.
5	125 页	Guiying Wang,Peng Wu,Yan Qiu, etc. Clinical research of Beinaglutide on weight, visceral fat and blood glucose in overweight/obesity patients with T2DM. <i>IDF Poster No. 0433</i> , 2019.
6	125 页	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). <i>The Lancet</i> , (2009), 374:39-47.
7	132 页	Fang, Y. et al,. rhGLP-1 (7-36) protects diabetic rats against cerebral ischemia-reperfusion injury via up-regulating expression of nrf2/HO-1 and increasing the activities of SOD rhGLP-1(7-36). <i>The Korean Journal of Physiology & Pharmacology</i> . (2017), 21(5):475-485
8	132 页	Tao, L. et al,. Recombinant human glucagon-like peptide-1 protects against chronic intermittent hypoxia by improving myocardial energy metabolism and mitochondrial biogenesis. <i>Molecular and Cellular Endocrinology</i> . (2019), 481:95-103

修改后，招股说明书和问询回复中引用的文章、专家共识、行业指南等均已标注出处。

子问题 17.2

请发行人说明：进一步说明延长 GLP-1 类药物的半衰期对发行人而言不是难点的依据，从申请相关专利到实际使用相关技术用于保留活性的同时延长药物半衰期之间是否存在较大障碍。

【回复】

（一）进一步说明延长 GLP-1 类药物的半衰期对发行人而言不是难点的依据

1、延长 GLP-1 类药物的半衰期的技术途径

人体天然的 GLP-1 半衰期较短，主要原因是人体天然的 GLP-1 易被 DPP-4 酶降解，分子量较低而易被肾脏清除。对于 GLP-1 本身易被 DPP-4 酶解的特性，将其第 8 位氨基酸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，延长人源 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；通过化学修饰（如较常用的聚乙二醇修饰）可达到延长半衰期的目的，该技术比较成熟，已在干扰素药物中被广泛应用；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。

除了对药物本身进行结构修饰外，从制剂（药物剂型）的角度，采用缓释技术（如 PLGA 微球等），可延缓蛋白多肽类药物的释放，也是延长药物半衰期的有效手段。

2、发行人已掌握延长半衰期的技术

在早期研发过程中，发行人已掌握了基于 Exendin-4（非人源 GLP-1）、基于人源的 GLP-1 类似物和全人源 GLP-1 三类开发方向的药物开发技术，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：

（1）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。

（2）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。

（3）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。

（4）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。

（5）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，发行人还进行了脂肪酰化修饰技术，获得了半衰期延长的药物结构。随着哺乳动物细胞表达平台及药物发现平台的搭建，发行人在延长药物半衰期上有了更多的技术选择，利用噬菌体展示技术进行了与白蛋白结合结构的筛选，同时具备了 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。

综上所述，发行人已获得延长 GLP-1 类药物的半衰期的相关专利技术授权，发行人明确掌握相关技术，因此延长 GLP-1 类药物的半衰期对发行人而言不是难点。

（二）从申请相关专利到实际使用相关技术用于保留活性的同时延长药物半衰期之间是否存在较大障碍

1、发行人申请相关专利技术的降糖有效性和代谢情况已在动物实验中证实

发行人在应用以上专利技术进行药物开发过程中，开展了多项针对药物的药

理、药代和毒理的研究，对于药物有效性、安全性、代谢情况进行了综合评价。相关专利技术的降糖有效性和代谢情况已在动物实验中证实，均具有良好的成药性。发行人在糖尿病药物开发领域已有较多经验，尤其对 GLP-1 类药物有大量研究。发行人基于对未来技术发展趋势的判断和产品的商业化定位，以及集中优势资源到优势产品的战略选择，故而放弃了对这些技术的进一步开发。

2、发行人申请延长半衰期的相关技术基础为较成熟技术

发行人已授权专利技术中采用的技术基础为 PEG 修饰或 PLGA 缓释微球技术，这两种延长半衰期的技术手段，均已应用于多个上市产品。因而其延长半衰期的原理清晰，不存在动物模型中表现出的药物半衰期延长结果而在后续临床试验中转化失败的障碍。同时，这两种技术使用的主要材料 PLGA 及 PEG 均为生物降解材料，降解途径及安全性已得到广泛证实。而发行人基于 exendin-4 和 GLP-1 肽链本身的改构，这两种结构本身目前均有已上市药物产品。发行人的改构，引入的均为天然氨基酸，理论上经发行人改构的药物的免疫原性不会高于改构前的 exendin-4，安全性不会成为后续药物开发的障碍。

3、发行人在专利申请过程中已表现出一定的样品制备能力

在已授权的专利中，发行人披露了大量关于结构制备的实施例，实施例的内容包括裸肽制备、PEG 修饰、PLGA 微球制备。这些数据表明，发行人具备制备早期用于 PK、PD 评价样品的能力。

4、发行人具备重组蛋白药物产业化经验

发行人为一家自主研发为主的企业，在重组蛋白大规模制备、纯化、质量控制及制剂技术上积累了丰富的经验。这些经验可直接或间接用于专利结构/技术的规模化生产中，如：发行人积累的多拷贝串联技术可以应用于新的裸肽制备中、积累的重组蛋白纯化技术可以应用于裸肽及 PEG 修饰产物的纯化过程中、积累的制剂开发经验可以用于新结构的制剂开发中。具体到每个产品在其规模化生产过程中，预计均会有各自的难点，但基于发行人在生物制品开发中多年的经验、技术储备以及已实现小样制备的能力，规模化制造对发行人而言不会成为后续药物开发的障碍。

综上所述，对于发行人而言，从申请延长半衰期的相关专利到实际使用相关

技术用于保留活性的同时延长药物半衰期之间不存在较大障碍。

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《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第二轮审核问询函的回复报告》之盖章页)



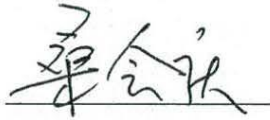
上海仁会生物制药股份有限公司

2020年6月4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

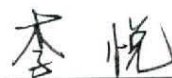


（本页无正文，为国泰君安证券股份有限公司关于《关于上海仁会生物制药股份有限公司首次公开发行股票并在科创板上市申请文件第二轮审核问询函的回复报告》之签章页）

保荐代表人：



李 懿



李 悦



国泰君安证券股份有限公司

2020年6月4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

国泰君安证券股份有限公司

2020年6月4日