

# 上海泽生科技开发股份有限公司

(中国(上海)自由贸易试验区居里路68号2幢3楼)



## 关于上海泽生科技开发股份有限公司 首次公开发行股票并在科创板上市申请文件的 审核问询函之回复报告 (2020年半年报数据更新版)

保荐人(主承销商)



(中国(上海)自由贸易试验区杨高南路759号30层)

## 上海证券交易所：

贵所于 2020 年 7 月 15 日出具的《关于上海泽生科技开发股份有限公司首次公开发行股票并在科创板上市申请文件的审核问询函》(上证科审(审核)(2020)453 号)(以下简称“问询函”)已收悉。上海泽生科技开发股份有限公司(简称“泽生科技”、“公司”、“发行人”)与保荐机构华金证券股份有限公司(简称“保荐机构”)、发行人律师北京市中伦律师事务所(简称“发行人律师”)和申报会计师中天运会计师事务所(特殊普通合伙)(简称“会计师”、“申报会计师”)等相关各方对问询函所列问题进行了逐项落实、核查,现回复如下(以下简称“本回复报告”),请予审核。

除另有说明外,本回复报告中的简称或名词的释义与《上海泽生科技开发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”)中的含义相同。

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

# 目 录

一、关于发行人股权结构、董监高等基本情况.....	3
问题 1 .....	3
问题 2 .....	18
问题 3 .....	29
问题 4 .....	39
二、关于发行人核心技术.....	44
问题 5 .....	44
问题 6 .....	77
三、关于发行人业务.....	88
问题 7 .....	88
问题 8 .....	110
问题 9 .....	141
问题 10 .....	154
问题 11 .....	163
问题 12 .....	169
四、关于公司治理与独立性.....	170
问题 13 .....	170
五、关于管理层讨论与分析.....	176
问题 14 .....	176
问题 15 .....	184
问题 16 .....	216
问题 17 .....	237
问题 18 .....	244
问题 19 .....	259
问题 20 .....	266
六、关于重大事项提示和风险因素.....	272
问题 21 .....	272
七、关于其他事项.....	289
问题 22 .....	289
问题 23 .....	301
问题 24 .....	310

## 一、关于发行人股权结构、董监高等基本情况

### 问题 1

根据招股说明书，浦东国资委间接控制的张江科投和浦东新产投合计持股 22.73%，公司创始人 MING DONG ZHOU（周明东）及其控制的上海智有、亲属合计持股 13.65%。报告期初，张江科投和浦东新产投合计持股 29.49%，MING DONG ZHOU（周明东）和上海智有合计持股 27.97%，大亿国际持股比例为 17.58%。发行人认定不存在控股股东及实际控制人。

请发行人：（1）结合公司章程、协议或其他安排以及发行人股东大会（股东出席会议情况、表决过程、审议结果、董事提名和任命等）、董事会（重大决策的提议和表决过程等）、监事会及发行人经营管理的实际运作情况，论证报告期内公司控制权归属情况，认定不存在控股股东及实际控制人的理由和依据，是否由发行人股东予以确认；（2）结合发行人融资情况、投资机构在投资发行人时约定的对赌协议或其他类似安排的具体内容和执行情况，论证最近 2 年实际控制人是否发生变更，是否存在导致控制权可能变更的重大权属纠纷；（3）说明大亿国际及其实际控制人的基本情况，报告期内持股变化的具体过程，其与 MING DONG ZHOU（周明东）之间是否存在一致行动安排；（4）公司无控股股东及实际控制人状态的起始时间，结合核心产品纽卡定研发关键事件，说明无控股股东及实际控制人状态对发行人研发、生产、经营、管理的具体影响，修改并完善相关风险揭示。

请保荐机构、发行人律师对上述问题进行核查并发表明确意见，说明核查过程、核查方式、核查结论及其依据、理由。

### 【回复】

#### 一、发行人说明

（一）结合公司章程、协议或其他安排以及发行人股东大会（股东出席会议情况、表决过程、审议结果、董事提名和任命等）、董事会（重大决策的提议和表决过程等）、监事会及发行人经营管理的实际运作情况，论证报告期内

公司控制权归属情况，认定不存在控股股东及实际控制人的理由和依据，是否由发行人股东予以确认

### 1、论证报告期内公司控制权归属情况，认定不存在控股股东及实际控制人的理由和依据

#### (1) 公司章程、协议或其他安排

##### 1) 公司章程

发行人报告期初至今的《公司章程》已根据《公司法》《证券法》等法律法规的规定对股东大会、董事会的审议表决规则做出相关规定，且《公司章程》中不存在特别表决安排或表决权差异安排。发行人《公司章程》中有关表决事宜的主要规定如下：

根据《公司章程》的规定：“股东大会决议分为普通决议和特别决议。股东大会做出普通决议，应当由出席股东大会的股东（包括股东代理人）所持表决权的 1/2 以上通过。股东大会作出特别决议，应当由出席股东大会的股东（包括股东代理人）所持表决权的 2/3 以上通过”。

根据《公司章程》的规定：“董事会会议应有 1/2 以上的董事出席方可举行。董事会作出决议，必须经过全体董事的过半数通过。但董事会审议对外担保事项时，应经出席董事会 2/3 以上董事同意。董事会决议的表决，实行一人一票。”

##### 2) 协议或其他安排

截至本回复报告出具之日，公司持股 1% 以上的股东与其他股东间存在的关联关系或亲属关系如下：

序号	股东名称	持股比例	关联情况说明
1	MING DONG ZHOU（周明东）	7.61%	系上海智有实际控制人、陈凤英配偶周明海之弟
2	上海智有	5.01%	其控股股东及实际控制人系 MING DONG ZHOU（周明东）
3	陈凤英	0.77%	系 MING DONG ZHOU（周明东）之兄的配偶
4	滕燕蘋	0.25%	系 MING DONG ZHOU（周明东）外甥的配偶、陈凤英配偶周明海外甥的配偶、滕立群之姐
5	滕立群	1.04%	系滕燕蘋之弟

序号	股东名称	持股比例	关联情况说明
6	张江科投	19.31%	受同一实际控制人浦东新区国资委控制
7	浦东新产投	3.42%	

截至本回复报告出具之日，MING DONG ZHOU（周明东）、上海智有、陈凤英、滕燕蘋、滕立群合计持股 14.69%，张江科投及浦东新产投合计持股 22.73%，上述具有关联关系的股东分别合计持有泽生科技股份均不超过 30%，同时，上述股东之间未签订任何一致行动协议或者实施其他可能约束数名股东共同行使股东权利而实际控制公司的协议及其他安排（如重大事项否决权等），除 MING DONG ZHOU（周明东）控制上海智有持有泽生科技的股份对应的表决权外，上述股东与泽生科技各股东之间不存在一致行动关系或者存在其他安排（如重大事项否决权等），上述股东不存在共同行使股东权利而实际控制公司的行为。

发行人现有持股 1% 以上的股东在报告期初至今均未与发行人的其他股东签署任何一致行动协议或者存在其他安排（如重大事项否决权等），除 MING DONG ZHOU（周明东）控制上海智有持有泽生科技的股份对应的表决权外，发行人持股 1% 以上的股东不存在因与其他股东共同行使股东权利而实际控制公司的情形。

## （2）股东大会的运作情况

### 1) 发行人不存在单一股东对股东大会的决议产生重大影响的情形

报告期初至今，公司股权结构分散，单个股东持股比例均未超过 30%。根据中国证券登记结算有限责任公司北京分公司出具的泽生科技《全体排名证券持有人名册》，截至 2020 年 6 月 30 日，发行人的主要股东持有发行人股份的情况如下：张江科投直接持有泽生科技 35,140,343 股股份，占泽生科技总股本的 19.3098%，为泽生科技第一大股东；MING DONG ZHOU（周明东）直接持有泽生科技 13,847,642 股股份，占泽生科技总股本的 7.6094%，并通过上海智有控制泽生科技 9,120,003 股股份的表决权，占泽生科技总股本的 5.0115%，合计占比 12.6209%，系公司第二大股东；国投基金直接持有泽生科技 18,168,604 股股份，占泽生科技总股本的 9.9838%，为泽生科技第三大股东；兴奉投资直接持有泽生科技 14,459,884 股股份，占泽生科技总股本的 7.9458%，为泽生科技第四大股东。

发行人的主要股东控制的表决权比例均不超过 30%，基于公司股东大会的表

决机制及公司股东所持表决权的比例情况，按照《公司法》等法律法规及《公司章程》规定的召集、召开及审议程序，公司任一单一股东均不能单方面表决通过需由股东大会以普通决议或特别决议表决通过的议案。因此，报告期初至今，发行人不存在单一股东依其可实际支配的发行人股份表决权足以对发行人股东大会的决议产生重大影响的情形。

## 2) 发行人股东大会的运行情况

报告期初至今，公司历次股东大会审议的相关议案均由出席会议的全体具有表决权的股东表决通过，发行人不存在单一股东依其可实际支配的发行人股份表决权足以对发行人股东大会的决议产生重大影响的情形。

## (3) 董事会的运作情况

### 1) 《公司章程》中关于董事提名及选举的相关规定

发行人报告期初至今的《公司章程》中，关于董事提名及选举的相关规定如下：

“第八十条（章程修改后目前条目顺延至第八十一条）董事、股东代表监事候选人名单以提案的方式提请股东大会表决。

股东大会选举两名（含两名）以上董事或者股东代表监事进行表决时，应当实行累积投票制。本章程所称累积投票制，是指股东大会选举董事或者股东代表监事时，每一股份拥有与应选董事或者股东代表监事人数相同的表决权，股东拥有的表决权可以集中使用。董事会应当向股东公告候选各董事、股东代表监事的简历和基本情况。

### （一）董事、股东代表监事候选人的提名

1、董事候选人由董事会或单独持有或合并持有公司有表决权股份总数百分之三以上的股东提名，其提名候选人人数不得超过拟选举或变更的董事人数。

2、股东代表监事候选人由监事会或单独持有或合并持有公司有表决权股份总数百分之三以上的股东提名，其提名候选人人数不得超过拟选举或变更的监事人数。

董事会对公司董事、监事会对股东代表监事候选人分别进行考核形成决议备案并将董事、股东代表监事候选人的名单、简历及基本情况分别提交董事会和监事会，董事会和监事会将候选人提交股东大会审议。

股东提名董事、股东代表监事候选人的须于股东大会召开 10 日前以书面方式将有关提名董事、股东代表监事候选人的简历提交股东大会召集人，提案中应包括董事或股东代表监事候选人名单、各候选人简历及基本情况。

董事会应当对各提案中提出的候选董事、监事会应当对各提案中提出的股东代表监事的资格分别进行审查。除法律、行政法规规定或者公司章程规定不能担任董事、监事的情形外，董事会和监事会应当将股东提案中的候选董事或股东代表监事名单提交股东大会，并向股东大会报告候选董事、股东代表监事的简历及基本情况。董事候选人及股东代表监事候选人应在股东大会召开之前作出书面承诺，同意接受提名，并承诺公开披露的候选人的资料真实、完整并保证当选后切实履行董事或监事职责。”

## 2) 发行人不存在单一股东决定董事会半数以上成员任免的情形

报告期初，发行人共 11 名董事，其中张江科投提名 2 名董事，MING DONG ZHOU（周明东）提名 2 名董事，大亿国际提名 2 名董事，通泰久有通过上海智有提名 1 名董事，浦东投资提名 1 名董事，盈泰泓康和嘉兴银宏共同提名 1 名董事，金石投资和金灿丰德共同提名 1 名董事，小股东提名 1 名董事。

截至本回复报告出具之日，发行人董事会由 11 名董事组成，包括 7 名非独立董事及 4 名独立董事。7 名非独立董事均由股东推荐并由董事会提名，其中过馥云由第一大股东国资股东张江科投推荐，MING DONG ZHOU（周明东）及蒋正刚由第二大股东 MING DONG ZHOU（周明东）推荐，杨昆由第三大股东国投基金推荐，刘小龙由通泰久有推荐，金燕由外资股东大亿国际推荐，金文洪由小股东推荐。发行人的 4 名独立董事为行业、会计、法律方面的专业人士，也均由董事会提名。

发行人董事均由股东或董事会提名，发行人任一股东均不存在单独或与其关联方共同提名或推荐超过半数董事的情形，发行人不存在任一股东通过实际支配发行人股份表决权决定董事会半数以上成员的任免的情形，发行人任一股东提名



或推荐的董事均不足以对发行人的董事会决策产生决定性影响力，不存在对发行人董事会产生决定性影响的实际控制人。

### 3) 发行人董事会的运行情况

发行人报告期初的《公司章程》规定：“第一百一十一条 代表 1/10 以上表决权的股东、1/3 以上董事或者监事会，可以提议召开董事会临时会议。董事长应当自接到提议后 10 日内，召集和主持董事会会议。”

第一百一十四条 董事会会议应有 1/2 以上的董事出席方可举行。董事会作出决议，必须经过全体董事的过半数通过。董事会决议的表决，实行一人一票。”

经修改后，发行人现行《公司章程》规定“代表 1/10 以上表决权的股东、1/3 以上董事、1/2 以上独立董事或者监事会，可以提议召开董事会临时会议。董事长应当自接到提议后 10 日内，召集和主持董事会会议。”

董事会会议应有 1/2 以上的董事出席方可举行。董事会作出决议，必须经过全体董事的过半数通过。但董事会审议对外担保事项时，应经出席董事会 2/3 以上董事同意。董事会决议的表决，实行一人一票。”

报告期初至今，公司历次董事会会议审议的相关议案均由出席会议的全体具有表决权的董事进行表决，不存在任一股东提名或推荐的董事能够控制董事会的审议事项及表决结果的情形。

### (4) 监事会的运作情况

根据《公司章程》《监事会议事规则》的规定，监事会主要负责对公司董事及高级管理人员行使监督权，保障股东及公司的利益。报告期初至今，监事会按照《公司章程》《监事会议事规则》的规定履行相应的职责，未发生监事会对股东大会、董事会的表决结果或董事履职情况提出质询或否定意见等情形。

### (5) 发行人经营管理的实际运作情况

发行人根据《公司法》及其他法律、法规和规范性文件的规定建立了健全的组织机构，发行人的经营管理实际运作由高级管理人员负责具体执行，包括开展

日常经营管理工作、实施董事会决议、实施公司年度经营计划和投资方案、开展公司的科研项目和临床试验等。

发行人的高级管理人员包括：设总经理 1 名，由董事会聘任或解聘，总经理对董事会负责，按照《公司法》及《公司章程》的规定行使职权；副总经理 8 名（财务总监 1 名并由副总经理兼任），经总经理提名，由董事会聘任或解聘，协助总经理的工作；董事会秘书 1 名并由副总经理兼任，由董事长提名，由董事会聘任或解聘，负责发行人证券类事务。公司高级管理人员的聘任均需履行董事会审议程序。

根据《公司法》及《公司章程》的规定，公司的重大事项决策及重大的业务经营决策均需履行相应的董事会、股东大会审议程序。报告期内发行人不存在单一股东依其可实际支配的发行人股份表决权足以对发行人股东大会的决议产生重大影响的情形、不存在单一股东通过实际支配发行人股份表决权能够决定董事会半数以上成员的任免的情形，因此发行人不存在单一股东可以实际支配或者决定发行人的重大经营决策、高级管理人员人事任命等事项的情形。发行人的单一股东均无法通过股东大会、董事会实际支配或者决定发行人的重大事项决策和业务经营。

综上所述，认定报告期内发行人不存在控股股东及实际控制人具备合理的理由和依据。

## **2、发行人不存在控股股东及实际控制人的情形是否由发行人股东予以确认**

（1）发行人已在报告期内各年度的年度报告中披露了该年度无控股股东、实际控制人的具体情况，各年度的年度报告均由发行人年度股东大会审议通过。

（2）发行人的《招股说明书（申报稿）》中披露了报告期内发行人无控股股东、实际控制人的具体情况，该招股说明书已由发行人主要股东予以签署确认。

综上所述，发行人报告期内不存在控股股东及实际控制人的情形已由发行人股东大会确认并取得主要股东的认可。

（二）结合发行人融资情况、投资机构在投资发行人时约定的对赌协议或其他类似安排的具体内容和执行情况，论证最近 2 年实际控制人是否发生变更，

## 是否存在导致控制权可能变更的重大权属纠纷

### 1、对赌协议或其他类似安排的具体内容和执行情况

截至本回复报告出具之日，泽生有限共进行过十三次增资、十次股权转让，泽生科技共进行过三次增资。发行人融资过程中，存在对赌协议或其他类似安排的情形如下：

(1) 张江科投、上海浦东科技投资有限公司（以下简称“浦东科投”）投资时的特殊安排

2010年1月8日，张江科投增资泽生有限，签署了《关于上海泽生科技开发有限公司增资的协议书》；2010年6月30日，张江科投继续增资泽生有限，签署了《关于上海泽生科技开发有限公司增资的协议书》；2010年8月13日，浦东科投增资泽生有限，签署了《关于上海泽生科技开发有限公司增资的协议书》。张江科投和浦东科投在上述三份增资协议项下，就最优惠价格条款、优先认购权、共同出售权、注册地址或核心业务地址稳定性等作出了特殊安排。主要内容如下：

1) 最优惠价格：张江科投/浦东科投根据本协议约定的投资完成后，如有其他新增投资者投资泽生科技，投资价格另议，但投资价格不得低于张江科投/浦东科投投资的价格；

2) 优先认购权：在增资时，泽生科技的股东享有优先认购权。泽生科技的股东行使优先认购权的，投资价格与其他新增投资者相同；

3) 共同出售权：如 MING DONG ZHOU（周明东）、XIFU LIU（刘喜富）、李新燕（即管理股东）中任一方拟向任何人转让其所直接或间接持有的泽生科技股权，必须事先得到泽生科技全体股东的一致同意。张江科投/浦东科投不行使优先购买权的，则张江科投/浦东科投有权但无义务在同等条件下行使共同出售权，按照届时各自的持股比例参与股权转让，张江科投和浦东科投在行使前述优先购买权和共同出售权时应当处于同一优先顺序；

4) 注册地址或核心业务地址稳定：在泽生科技有效存续期间，泽生科技的注册地址及核心业务应当保留在张江高科技园区内。若在张江科投和/或浦东科投是泽生科技股东期间，泽生科技将其注册地址或核心业务迁离张江高科技园区

或浦东新区，泽生科技承诺张江科投和/或浦东科投有权要求泽生科技按照张江科投和/或浦东科投认可的评估机构对当时泽生科技股权评估价值的两倍的价格以合理的方式收购张江科投和/或浦东科投持有的泽生科技的全部股权。管理股东进一步承诺，在张江科投和/或浦东科投根据前句规定要求泽生科技收购其股权时泽生科技应当有能力以现金支付全部收购价款，且管理股东对泽生科技的注册地址及核心业务保留在张江高科技园区内以及泽生科技有能力以现金向张江科投和/或浦东科投支付前述全部收购价款承担连带保证责任。

2017年3月19日，张江科投、浦东科投、MING DONG ZHOU（周明东）、XIFU LIU（刘喜富）、李新燕和泽生科技协商一致签署《解除协议》，取消了增资协议中的所有股东特殊权利安排。

## （2）上海智有投资时的特殊安排

2013年5月，上海智有增资泽生有限，签署了《关于上海泽生科技开发有限公司增资的协议书》，就最优惠条款、强制分红权、管理股东的任职及持股锁定等作出了特殊安排。主要内容如下：

1) 最优惠条款：本次增资完成之日起至泽生科技完成合格发行上市或出售之前，新的投资人的投资价格应不低于上海智有该次增资的价格（上海智有、管理股东和泽生科技一致同意的情形除外）；若泽生科技在下一轮融资存在比本次投资交易更加优惠的条款，则上海智有有权享受更优惠条款，且管理股东应负责将本次交易条款与更优惠条款之间的差别所对应的金额补偿给上海智有，补偿方法为将相应比例的泽生科技股权以象征性人民币1元的价格转让给上海智有；

2) 强制分红权：本次增资完成后，至泽生科技首次公开发行并上市前，如累积可供分配利润达到人民币5,000万元以上，上海智有有权要求泽生科技对可供分配利润进行现金分红，泽生科技将根据公司具体情况，由股东会或董事会决定，对当年可供分配利润按10-30%的比例进行现金分红；

3) 管理股东的任职及持股锁定：管理股东分别及连带地向上海智有承诺在五年内不得主动与泽生科技解除劳动关系，签署该协议时其所直接或间接拥有的股份或权益在签署本协议之日起，至泽生科技上市前不得转让。不用于对外担保，也不会抵押给第三方，除非事先得到现有股东及上海智有书面同意。

2017年3月20日，上海智有、MING DONG ZHOU（周明东）、XIFU LIU（刘喜富）、李新燕和泽生科技协商一致签署《解除协议》，取消了增资协议中的所有股东特殊权利安排。

涉及上述特殊安排的股东张江科投、浦东投资、上海智有均出具了《不存在对赌协议的承诺函》，承诺：“截至本承诺出具之日，本公司与泽生科技或泽生科技的其他股东之间不存在业绩承诺及补偿、一票否决权、股权回购、股份随售等股东特殊权利的相关约定或安排，亦不存在其他任何对赌性质的相关约定或安排”。除以上情形外，发行人与投资者之间不存在对赌协议或其他类似安排。截至上述特殊安排解除之日，上述协议中的特殊条款未实际执行。

截至本回复报告出具之日，发行人与投资者之间不存在股权对赌协议（条款）或其他类似安排，上述股东对发行人历次股权变动情况不存在异议，对其在发行人的持股情况不存在任何纠纷或争议，不存在影响控制权变更的重大权属纠纷。

## **2、最近 2 年实际控制人是否发生变更，是否存在导致控制权可能变更的重大权属纠纷**

发行人无实际控制人，且最近 2 年没有发生变更。主要理由如下：

（1）根据发行人持股 1%以上的股东、定向发行的新增股东出具的股东调查表及发行人出具的说明，截至本反馈回复报告出具之日，发行人与投资者之间不存在股权对赌协议（条款）或其他类似安排，最近 2 年股东特殊权利安排在取消前未实际执行，未对公司股权及控制结构造成影响。上述股东对发行人历次股权变动情况不存在异议，对其在发行人的持股情况不存在任何纠纷或争议，不涉及可能导致发行人控制权变更的情形。

根据中国证券登记结算有限责任公司北京分公司出具的泽生科技《全体证券持有人名册》，发行人最近 2 年的历次股东大会、董事会会议文件，发行人于股转系统信息披露平台上公开披露的定期报告、公开转让说明书等相关公告文件、发行人出具的说明，最近 2 年发行人的股权及控制结构、经营管理层和主营业务均未发生重大变化。

（2）根据发行人的《公司章程》《股东大会议事规则》《董事会议事规则》

《监事会议事规则》《总经理工作细则》《董事会秘书工作制度》及董事会各专门委员会的工作制度等发行人公司治理制度，发行人最近 2 年的历次股东大会、董事会、监事会会议的会议文件，发行人已建立健全的组织机构，上述组织机构的设置符合《公司法》及其他法律、法规和规范性文件的规定，发行人设立以来的历次股东大会、董事会会议、监事会会议的召集、召开、决议内容及签署合法、合规、真实、有效。发行人无控股股东及实际控制人的股权结构不影响公司治理有效性。

(3)发行人的主要股东张江科投、国投基金、兴奉投资、MING DONG ZHOU（周明东）及上海智有均签署了股份锁定的承诺函，承诺自发行人股票上市之日起 36 个月内，不得转让或者委托他人管理首发上市前本企业直接和间接持有的发行人股份，也不得提议由发行人回购该部分股份。上述股份锁定的承诺有利于公司股权及控制结构稳定。

综上，最近 2 年发行人的实际控制人未发生变更，不存在导致控制权可能变更的重大权属纠纷。

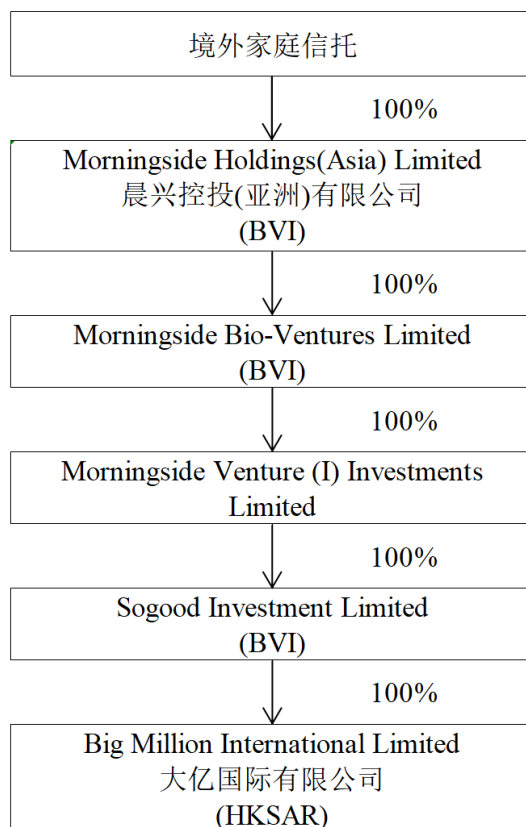
**(三) 说明大亿国际及其实际控制人的基本情况，报告期内持股变化的具体过程，其与 MING DONG ZHOU（周明东）之间是否存在一致行动安排**

**1、大亿国际及其实际控制人的基本情况**

大亿国际是一家根据香港法律成立的私人有限公司，其基本资料如下：

公司名称	大亿国际有限公司 Big Million International Limited
成立地点	香港
成立日期	2004 年 7 月 2 日
公司编号	909620
商业登记证号码	34767719-000-07-20-4
商业登记证有效日期	2020 年 7 月 2 日至 2021 年 7 月 1 日
股本总额	1 港元，每股 1 元，共有 1 股
已发行股份数目	1 股

其股权结构如下：



Morningside Holdings(Asia) limited 晨兴控投(亚洲)有限公司由 Madam Chan Tan Ching Fen (陈谭庆芬女士) 成立的境外家庭信托全资持有, 陈谭庆芬为该信托之成立人并有权力撤销该信托, 亦有权任免该信托之受托人, 为该境外家庭信托的最终实际控制人, 即大亿国际的最终实际控制人。根据陈谭庆芬的身份证明文件, 其为英国籍, 持有号码为 514954772 的英国护照, 出生于 1924 年 12 月 25 日。该境外家庭信托的受益人中, 有中国香港特别行政区护照持有人及英国护照持有人, 但并无中国籍自然人、设立在中国的企业或机构。

## 2、报告期内持股变化的具体过程, 其与 MING DONG ZHOU (周明东) 之间是否存在一致行动安排

2017 年 1 月 1 日, 大亿国际持有泽生科技 24,666,511 股股票。

2019 年 7 月 10 日至 2019 年 7 月 19 日期间, 大亿国际减持泽生科技 15,802,000 股股票, 持股比例从 13.5544% 变为 4.8711%。

截至本回复报告出具之日, 大亿国际仍持有泽生科技 8,864,511 股股票, 持股比例为 4.8711%。

根据 MING DONG ZHOU（周明东）和大亿国际签署的调查表以及大亿国际出具的确认函，并经保荐机构、发行人律师对 MING DONG ZHOU（周明东）进行访谈，自大亿国际于 2005 年 10 月投资泽生科技前身泽生有限之日至今，大亿国际与 MING DONG ZHOU（周明东）之间不存在一致行动安排。

**（四）公司无控股股东及实际控制人状态的起始时间，结合核心产品纽卡定研发关键事件，说明无控股股东及实际控制人状态对发行人研发、生产、经营、管理的具体影响，修改并完善相关风险揭示**

#### **1、发行人无控股股东及实际控制人状态的起始时间**

泽生有限变更为中外合资企业前，MING DONG ZHOU（周明东）为泽生有限的实际控制人。

2003 年 6 月，泽生有限变更为中外合资企业后，根据中外合资经营企业合资合同及当时有效的《中外合资经营企业上海泽生科技发展有限公司章程》，董事会为泽生有限的最高权力机构，决定泽生有限的一切重大事宜。董事会会议应有三分之二董事出席，修改合营公司合同和公司章程、终止和解散合营公司、增加或减少合营公司注册资本、一方或数方转让其在合营公司的股权、一方或数方将其在合营公司的股权质押给债权人、以合营公司的资产设定抵押、合营公司的合并分立和变更组织形式的重大事项须经董事会一致通过，其余事项需要董事会三分之二董事通过。自泽生有限变更为中外合资企业后，不存在任何股东代表董事超过董事会三分之二席位的情形，因此任一股东代表董事都无法对泽生有限的董事会的决议产生重大影响，无法控制董事会对于发行人日常经营事项和重大决策事项的表决。因此泽生有限变更为中外合资企业后，变更为无控股股东及实际控制人状态。

2015 年 11 月，泽生有限整体变更为股份有限公司，变更后的股份公司建立了完善的公司治理机制，根据发行人《公司章程》、股权结构及董事会组成情况，不存在单一或合计持股超过 30% 的股东，亦不存在对董事会行使控制权的股东。

综上，发行人无控股股东、实际控制人的起始时间为 2003 年 6 月泽生有限变更为中外合资企业时。



## 2、无控股股东及实际控制人状态对发行人研发、生产、经营、管理的具体影响

自 2003 年 6 月变更为中外合资企业以来，发行人处于无控股股东、实际控制人状态，发行人研发、生产、经营、管理均在股东大会、董事会的规范运作下进行。

截至本回复报告出具之日，发行人日常经营、研发活动及临床试验等均正常开展，核心产品纽卡定<sup>®</sup>已在国内外开展了 19 个临床试验，入组 2,091 例受试者，其中 12 个双盲对照临床试验入组 1,906 例受试者。核心产品纽卡定<sup>®</sup>（慢性收缩性心力衰竭适应症）的研发处于临床 III 期试验阶段，中国的生存获益确证性临床 III 期试验（ZS-01-306）已启动，针对中国申请附条件上市需补充的心功能试验方案（ZS-01-308）已与国家药品监督管理局药品审评中心沟通确定，国际多中心临床 III 期试验（ZS-01-307）正在与 FDA 沟通确定方案。

因此，无控股股东及实际控制人状态对发行人研发、生产、经营、管理未产生重大不利影响。

## 3、修改并完善相关风险揭示

已在招股说明书“重大事项提示”之“五、公司处于无实际控制人的状态”及“第四节 风险因素”之“四、内控风险”之“（一）公司股权分散的风险”修改并完善如下：

“截至本招股说明书签署之日，公司股权比较分散，单个股东持股比例均未超过 20%，公司无控股股东及实际控制人。为维持公司股权以及公司治理结构的稳定性，公司主要股东已承诺自公司股票上市之日起 36 个月内，主要股东不得转让或者委托他人管理首发上市前直接和间接持有的公司股份，也不得提议由公司回购该部分股份。

从历史沿革及股东锁定情况，公司股权结构在上市三十六个月后能够保持稳定，但是由于公司股东持股比例较为分散，不排除上市后主要股东持股比例变动导致公司未来股权结构发生变化，进而影响公司经营决策的稳定性、连续性。

同时，公司无控股股东及实际控制人，存在决策效率较低的风险。此外，由

于公司无控股股东及实际控制人，使得公司上市后有可能成为被收购对象，如果公司股权被大量收购可能会导致控制权发生变化，可能会对公司业务发展方向和经营管理产生不利影响。”

## 二、中介机构核查

### （一）核查过程及核查方式

保荐机构和发行人律师就本问题履行了以下核查程序：

1、查阅发行人的工商档案、《公司章程》《股东大会议事规则》《董事会议事规则》《监事会议事规则》《总经理工作细则》《董事会秘书工作制度》及董事会各专门委员会的工作制度等发行人公司治理制度；

2、查阅发行人内部存档的三会文件资料，查阅发行人历次董事会、监事会、股东（大）会的召开、决策等会议文件；

3、查阅泽生科技历次股东名册；

4、查阅持股 1%以上的股东、滕燕蕓、定向发行的新增股东等出具的股东调查表；

5、对 MING DONG ZHOU（周明东）、陈凤英、吴永寅、部分持股 1%以上的股东等进行访谈；

6、查阅泽生科技在股转系统信息披露平台上公开披露的公告；

7、查阅股东关于特殊权利安排的增资协议及《解除协议》；

8、发行人的主要股东张江科投、国投基金、兴奉投资、MING DONG ZHOU（周明东）及上海智有签署的股份锁定的承诺函；

9、香港 C&L Lawyers 律师事务所出具的关于大亿国际的法律意见书；

10、大亿国际出具的《关于大亿国际有限公司股权结构及实际控制人情况的确认函》；

11、香港孖士打律师行出具的关于晨兴控股(亚洲)有限公司的法律意见书；

12、查阅发行人出具的说明。

## （二）核查结论

保荐机构和发行人律师认为：

1、报告期内发行人不存在控股股东及实际控制人具备合理的理由和依据，已取得发行人主要股东的认可；

2、截至本回复报告出具之日，发行人与投资者之间不存在股权对赌协议（条款）或其他类似安排，最近 2 年实际控制人未发生变更，不存在导致控制权可能变更的重大权属纠纷；

3、大亿国际是境外家庭信托控制的香港公司，实际控制人为陈谭庆芬女士。2019 年 7 月，大亿国际减持泽生科技股份，拥有权益比例从 13.5544% 变为 4.8711%。其与 MING DONG ZHOU（周明东）之间不存在一致行动安排；

4、发行人无控股股东、实际控制人的起始时间为 2003 年 6 月泽生有限变更为中外合资企业时，无控股股东及实际控制人状态对发行人研发、生产、经营、管理未产生重大不利影响。

## 问题 2

根据招股说明书，2018 年初，公司核心技术人员共 6 人，分别为蔡哲峰（担任公司知识产权总监）、赵波（曾任公司生产总监）、XIAORUI WANG（王晓瑞）（担任公司注册部经理）、秦晓彦（担任公司医学部代理总监）、骆庆和（曾任科研部经理）及王文丰（担任公司药物开发部经理）。2018 年 3 月，骆庆和离职、2018 年 4 月，赵波离职，2019 年 7 月，王文丰离职。2019 年 9 月，公司对核心技术业务负责人认定标准的职务级别进行了调整，重新认定 MING DONG ZHOU（周明东）博士、蒋正刚博士、杨苍劲博士、XIAORUI WANG（王晓瑞）博士、秦晓彦博士、郑志强博士、蔡哲峰博士为核心技术人员。

请发行人披露：（1）2000 年 8 月至 2003 年 6 月期间，创始人 MING DONG ZHOU（周明东）博士的任职经历；（2）MING DONG ZHOU（周明东）博士等核心技术人员的教育背景信息。

请发行人说明：（1）2019 年 9 月公司对核心技术业务负责人认定标准调整的背景和原因、前后变化具体情况及其合理性；（2）骆庆和、赵波和王文丰等

人的教育背景和任职经历、离职前负责的具体工作、是否签署竞业禁止、保密协议，离职去向、是否符合相关规定或约定；骆庆和、赵波和王文丰等人离职时点与纽卡定临床试验和附条件上市审批进展、结果等相关关键事件时点的间隔或联系，其离职是否对发行人生产经营产生重大不利影响，并提供依据和理由；（3）公司技术负责人、研发负责人、研发部门主要成员、主要知识产权和非专利技术的发明人或设计人、主要技术标准的起草者的具体信息，该等人员是否仍在公司任职，如已离职，请进一步结合核心技术人员、重要员工（包括股权激励对象）报告期内离职情况，说明发行人是否符合核心技术人员稳定的发行条件。

请保荐机构、发行人律师对上述问题进行核查并发表明确意见，说明核查过程、核查方式、核查结论及其依据、理由。

## 【回复】

### 一、发行人披露

（一）2000年8月至2003年6月期间，创始人 MING DONG ZHOU（周明东）博士的任职经历

已于招股说明书“第五节 发行人基本情况”之“九、董事、监事、高级管理人员及核心技术人员的简要情况”之“（一）董事会成员简介”中补充披露如下：

“MING DONG ZHOU（周明东）先生：1955年11月出生，澳大利亚国籍，博士，拥有中国长期居留权。1978年2月至1982年1月就读于复旦大学生物学系昆虫学专业，并取得学士学位；1982年8月至1987年7月于复旦大学遗传所担任助教；1987年9月至1992年4月于美国纽约州立大学攻读细胞及分子生物学博士学位；1992年5月至1996年6月于加州大学圣地亚哥分校从事博士后研究；1996年2月至2000年8月任澳大利亚张若谦心脏研究所细胞信号传导研究室主任；2000年8月就职于泽生有限；2003年6月至今，历任公司总经理、董事长。”

（二）MING DONG ZHOU（周明东）博士等核心技术人员的教育背景信息

已于招股说明书“第五节 发行人基本情况”之“九、董事、监事、高级管

理人员及核心技术人员的简要情况”之“（一）董事会成员简介”中补充披露如下：

“2、蒋正刚先生：1979年12月出生，中国国籍，博士，无境外永久居留权。1998年9月至2003年7月就读于复旦大学法医学专业，并取得学士学位；2003年9月至2008年6月就读于复旦大学免疫学专业，并取得博士学位；2008年7月至今，历任公司科研人员、副总经理，2017年1月至今先后任公司董事兼副总经理、副董事长兼副总经理职务。”

已于招股说明书“第五节 发行人基本情况”之“九、董事、监事、高级管理人员及核心技术人员的简要情况”之“（三）高级管理人员简介”中补充披露如下：

“6、XIAORUI WANG（王晓瑞）女士：1983年5月出生，新加坡籍，博士，拥有中国长期居留权。2003年8月至2007年6月，就读于新加坡国立大学生命科学专业，并取得学士学位；2009年1月至2013年1月就读于新加坡国立大学生物化学专业，并取得博士学位；2007年7月至2014年1月任新加坡科技发展局生物影像研究所代谢医学研究室研究员、高级研究员；2014年1月至2015年10月，自由职业。2015年10月至2016年5月任公司科研人员，2016年5月至2017年11月任公司注册部经理、总监。2017年11月至今担任公司副总经理。”

7、杨苍劲先生：1987年7月出生，中国国籍，博士，无境外永久居留权。2004年9月至2008年6月就读于四川大学生物科学专业，并取得学士学位；2008年9月至2014年6月就读于复旦大学遗传学专业，并取得博士学位；2014年6月至2016年5月，担任公司肿瘤研究室主任。2016年5月至今担任公司副总经理。”

已于招股说明书“第五节 发行人基本情况”之“九、董事、监事、高级管理人员及核心技术人员的简要情况”之“（四）核心技术人员简介”中补充披露如下：

“5、秦晓彦女士：1984年1月出生，中国国籍，博士，无境外永久居留权。2002年9月至2006年6月就读于华东理工大学应用化学专业，并取得学士学位；2006年9月至2012年12月就读于美国爱荷华大学，并取得人类毒理学博士；2012年12月至2013年6月于美国爱荷华大学药学院从事博士后研究；2013年

7月至2014年8月于华东师范大学上海市调控生物学重点实验室生命医学研究所从事博士后研究。2014年9月至2016年9月任公司总经理助理。2016年9月至今任医学临床部门总监。

6、蔡哲峰先生：1979年3月出生，中国国籍，博士，无境外永久居留权。1997年9月至2001年7月就读于复旦大学药物化学专业，并取得学士学位；2001年9月至2006年7月就读于中国协和医科大学药物研究所药物化学专业，并取得博士学位；2006年7月至2008年1月，任上海尚华医药有限公司研究员从事医药研发；2008年1月至2009年3月，任美国德州大学埃尔帕索化学系访问学者从事博士后研究；2009年4月至2012年9月，任上海尚华医药有限公司药化组长从事医药研发；2012年10月至2013年2月，任上海睿莱宝医药科技有限公司项目信息部主管从事医药项目调研。2013年3月至今任公司知识产权总监。”

## 二、发行人说明

**（一）2019年9月公司对核心技术人员认定标准调整的背景和原因、前后变化具体情况及其合理性**

### 1、认定标准调整的背景和原因

2016年12月，发行人申请股票在股转系统挂牌转让过程中，因股转系统对核心技术人员的认定并无明确标准，发行人结合挂牌时中介机构意见，将负责公司核心技术具体事务（包括基础科研、临床注册、药物开发、知识产权、生产等）的总监、部门经理、高级研究员认定为公司核心技术人员。因此，发行人将蔡哲峰（担任公司知识产权总监）、赵波（曾任公司生产总监）、印宏坤（曾任公司代理科研总监）、XIAORUI WANG（王晓瑞）（担任公司注册部经理）、秦晓彦（担任公司医学部代理总监）、骆庆和（曾任公司科研项目经理）、吴平（曾任公司高级研究员）及王文丰（担任公司药物开发部经理）等8名人员认定为公司核心技术人员。

2019年3月，上海证券交易所发布了《上海证券交易所科创板股票发行上市审核问答》（以下简称“《审核问答》”），对核心技术人员的认定提供了明确的标准，《审核问答》规定：“申请在科创板上市的企业，应当根据企业生产

经营需要和相关人员对企业生产经营发挥的实际作用，确定核心技术人员范围，并在招股说明书中披露认定情况和认定依据。原则上，核心技术人员通常包括公司技术负责人、研发负责人、研发部门主要成员、主要知识产权和非专利技术的发明人或设计人、主要技术标准的起草者等。”

2016年12月，认定的核心技术人员时将未将发行人技术、研发负责人及主要专利技术的发明人、设计人 MING DONG ZHOU(周明东)认定为核心技术人员，同时，核心技术人员的认定范围限定在了总监及以下，发行人实际担任核心技术岗位的业务负责人未包含在内，因此，本次核心技术人员的认定不完全符合《审核问答》中对核心技术人员的认定标准。

因此，2019年9月，发行人综合考虑岗位职责、岗位重要性、在项目研发中的作用等因素，并结合《审核问答》中对核心技术人员认定的要求及标准，对核心技术人员进行了重新认定，将负责公司核心技术事务的人员认定为核心技术人员，包括(1)科学事务总负责人、核心技术、专利发明人：MING DONG ZHOU(周明东)；(2)注册、临床研究负责人：XIAORUI WANG(王晓瑞)、秦晓彦；(3)临床前研究负责人：杨苍劲、郑志强；(4)知识产权负责人：蒋正刚、蔡哲峰。

## 2、认定标准前后变化具体情况

2016年12月，发行人认定核心技术人员时将未制定认定标准，认定核心技术人员时主要考虑：“是否在研发或技术部门任职；工作岗位职责以及所起的作用；工作表现及工作年限等”，参与评选核心技术人员的范围限定在总监及以下级别。

2019年9月，发行人综合考虑公司创新药研发的特点、公司发展阶段、员工职责、岗位重要性、在项目研发中的作用等因素，并结合《审核问答》规定，制定了核心技术人员认定标准，具体标准为：

(1) 在公司担任核心技术相关负责人职位，主要包括：

- 1) 担任科学事务总负责人，核心技术、专利发明人；
- 2) 担任注册、临床研究负责人；
- 3) 担任临床前研究负责人；

4) 担任知识产权负责人；

(2) 在公司核心技术负责人岗位任职满 3 年，同时具备相关专业技术从业经验 5 年以上，或在发行人核心技术负责人岗位任职满 1 年，具备相关专业技术从业经验 10 年以上；

(3) 负责制定相关项目的开发方案、研发流程，并进行技术及科学指导，对所负责核心业务有重大贡献，对项目开发过程进行有效的监督、控制，并对过程和结果负责；

(4) 具备博士研究生学历，且具备生物医药相关教育背景。

### 3、合理性

2016 年 12 月，由于股转系统未对核心技术人员认定有明确要求，故发行人于股转系统挂牌时，认定的核心技术人员范围较小，无法反映发行人生产经营的实际情况，且无法完全符合《审核问答》中规定的公司技术负责人、研发负责人、研发部门主要成员、主要知识产权和非专利技术的发明人或设计人的身份，以及为公司主要产品的研发作出重要贡献的要求。2019 年 9 月，发行人综合考虑岗位职责、岗位重要性、在项目研发中的作用等因素，并结合了《审核问答》中对核心技术人员认定的要求及标准调整了核心技术人员认定标准，将 MING DONG ZHOU（周明东）等人认定为核心技术人员，该次认定核心技术人员符合《审核问答》的规定，同时反映了发行人生产经营的实际情况。因此，发行人调整核心技术人员认定标准，将 MING DONG ZHOU（周明东）等人认定为发行人的核心技术人员具有合理性。

(二) 骆庆和、赵波和王文丰等人的教育背景和任职经历、离职前负责的具体工作、是否签署竞业禁止、保密协议，离职去向、是否符合相关规定或约定；骆庆和、赵波和王文丰等人离职时点与纽卡定临床试验和附条件上市审批进展、结果等相关关键事件时点的间隔或联系，其离职是否对发行人生产经营产生重大不利影响，并提供依据和理由

#### 1、骆庆和、赵波和王文丰的主要简历及在泽生任职情况

骆庆和，博士，2014 年 6 月，毕业于上海交通大学药理学专业。2014 年 7



月至 2016 年 5 月，于上海交通大学从事博士后研究；2016 年 6 月至 2018 年 3 月就职于泽生科技，历任科研项目经理、药理总监等职务；2018 年 7 月至今任职于上海京新药业研究开发中心，担任高级研究人员。离职前主要负责新药药理、毒理研究。任职期间骆庆和与发行人签订了保密协议，离职时未约定竞业禁止义务，离职后发行人亦未向其支付竞业禁止补偿金。其离职后在上海京新药业研究开发中心担任高级研究人员，负责心血管药物药效、药代动力学及安全性评价研究。骆庆和离职后从事的工作及业务与发行人现有产品方向无关，未违反与发行人签署的劳动合同、保密协议相关规定或约定。

赵波，博士，2013 年 6 月，毕业于上海医药工业研究院微生物与生化药学专业。2013 年 10 月至 2018 年 3 月就职于泽生科技，担任生产总监；2018 年 3 月至今就职于澳斯康生物制药（海门）有限公司，担任生产总监。离职前主要负责纽兰格林临床用药的生产相关工作。赵波任职期间与发行人签订了保密协议，离职时未约定竞业禁止义务，离职后发行人亦未向其支付竞业禁止补偿金。其离职后在澳斯康生物制药（海门）有限公司担任生产总监，负责单克隆抗体类临床试验药物的生产。赵波离职后从事的工作及业务与发行人现有产品方向无关，未违反与发行人签署的劳动合同、保密协议相关规定或约定。

王文丰，博士，2011 年 3 月，毕业于华东理工大学应用化学专业。2011 年 3 月至 2016 年 6 月，就职于扬子江药业集团上海海尼药业有限公司，担任课题组长；2016 年 6 月至 2019 年 7 月，就职于泽生科技，历任药品开发部经理、总监；2019 年 8 月至今，就职于浙江华海药业股份有限公司，担任注射剂研究院项目运营负责人。离职前主要负责功能性便秘、反复发作性尿路感染等适应症的药学研究。王文丰任职期间与发行人签订了保密协议，离职时未约定竞业禁止义务，离职后发行人亦未向其支付竞业禁止补偿金。其离职后在浙江华海药业股份有限公司担任注射剂研究院项目运营负责人，负责化学仿制药的选药立项及研发项目管理业务。王文丰离职后从事的工作及业务与发行人现有产品方向无关，未违反与发行人签署的劳动合同、保密协议相关规定或约定。

## 2、郑志强的主要简历及在泽生任职情况

除上述人员外，核心技术人员郑志强已于 2020 年 8 月离职。其基本情况如

下:

郑志强, 博士, 2009年12月, 毕业于美国密苏里大学营养学专业。2009年12月至2011年8月, 于华盛顿大学(圣路易斯)从事博士后研究。2011年8月至2012年11月, 担任雀巢研发(中国)有限公司副研究员。2012年11月至2017年12月, 担任雅培中国研发中心临床前研究员。2018年1月至2018年7月, 自由职业。2018年8月至今担任公司药理总监职务。离职前主要负责新药药理研究、毒理研究。任职期间与发行人签订了保密协议, 且签署了《承诺函》, 承诺在从泽生科技离职后的24个月内, 不从事自营或帮助任何第三方经营(无论无偿或有偿)重组人纽兰格林研发业务。其离职后拟就职于一家新药研发公司, 主要从事抗病毒、抗感染药物的研发工作, 与发行人现有产品方向无关。

### 3、上述人员离职对发行人生产经营的影响

骆庆和、赵波、王文丰离职时发行人正在开展纽卡定<sup>®</sup>(慢性收缩性心力衰竭适应症)中国确证性临床III期试验(ZS-01-306), 三人均非ZS-01-306试验的核心人员, 故三人离职未对ZS-01-306试验进展产生重大不利影响。

目前, 发行人正在开展纽卡定<sup>®</sup>(慢性收缩性心力衰竭适应症)中国确证性临床III期试验(ZS-01-306、ZS-01-308), 郑志强主要负责新药药理研究、毒理研究, 非ZS-01-306、ZS-01-308试验核心人员, 发行人已安排合适的专业人才接替其工作, 其离职未对ZS-01-306、ZS-01-308试验进展产生重大不利影响。

上述人员的离职已完成相关工作的交接, 原任职岗位均由公司相关人员接任, 具体情况如下:

序号	姓名	接任者	接任者介绍
1	赵波	谢作锟	复旦大学生物化学与分子生物学专业博士毕业。2015年7月至2016年2月, 就职于上海秤信生物科技有限公司, 担任高级科学家职务。2016年2月加入泽生科技, 先后担任科研人员、生产总监、生产副厂长等职务。
2	骆庆和	郑志强	美国密苏里大学营养学专业博士毕业。2009年12月至2011年8月, 就职于圣路易斯华盛顿大学从事博士后研究。2011年8月至2012年11月, 就职于雀巢研发(中国)有限公司, 担任副研究员职务。2012年11月至2017年12月, 就职于雅培中国研发中心, 担任临床前研究员职务。2018年8月加入泽生科技, 担任公司药理总监职务。

序号	姓名	接任者	接任者介绍
3	王文丰	程保安	安徽中医药大学药物制剂本科毕业。2009年7月至2012年9月，就职于合肥医工医药有限公司，担任助理研究员职务。2012年10月至2013年6月，就职于杭州艾瑞莎生物医药科技有限公司，担任制剂研究员职务。2013年11月至2017年4月，在达励雅（上海）国际贸易有限公司，担任制剂研究员职务。2017年4月加入泽生科技，先后担任制剂工程师、药物开发主管职务。
4	郑志强	王庆杨	中国药科大学药理学硕士毕业。2008年7月至2009年5月，就职于上海美迪西生物医药股份有限公司，担任助理研究员职务。2009年6月至2014年8月，就职于上海睿智化学研究有限公司，担任药理研究员职务。2014年8月加入泽生科技，先后担任药理学研究、药理部主管、药理部经理、药理部副总监等职务。

综上，上述人员离职后，均由合适的专业人才补缺，涉及的项目进展未受到重大不利影响，公司日常经营、技术研发及业务开展未受到重大不利影响。

（三）公司技术负责人、研发负责人、研发部门主要成员、主要知识产权和非专利技术的发明人或设计人、主要技术标准的起草者的具体信息，该等人员是否仍在公司任职，如已离职，请进一步结合核心技术人员、重要员工（包括股权激励对象）报告期内离职情况，说明发行人是否符合核心技术人员稳定的发行条件

### 1、公司技术负责人、研发负责人

发行人创始人 MING DONG ZHOU（周明东）博士发现人体内的信号蛋白——纽兰格林（Neuregulin-1，神经调节蛋白-1）与心肌细胞表面的信号接受蛋白 ErbB4/2 结合后，对心脏发育、心脏生理功能的维持和修复都具有极其重要的作用。在 MING DONG ZHOU（周明东）博士的带领下，发行人自主研发了全新机理、全新靶点的潜在国际首创新药（First-in-Class）纽卡定®（重组人纽兰格林）。自发行人成立以来，MING DONG ZHOU（周明东）为发行人首席科学官，系公司技术及研发负责人。

### 2、主要知识产权和非专利技术的发明人或设计人

针对发行人核心技术“NRG-1/ErbB 细胞信号通路与心力衰竭等重大疾病的研究及相关技术”，发行人已获授权专利 69 项（详见本反馈回复报告“问题 5”之“一、发行人披露”之“（一）核心技术“NRG-1/ErbB 细胞信号通路与心力衰竭等重大疾病的研究及相关技术”与授权专利的对应情况，境内外专利实为同

一项专利的，请予以注明”），其中境内专利 11 项，境外专利 58 项，均为发行人原始取得、独立研发取得。上述专利发明人均均为 MING DONG ZHOU(周明东) 博士，因此 MING DONG ZHOU（周明东）博士为发行人主要知识产权和非专利技术的发明人或设计人。

### 3、研发部门主要成员

发行人目前研发相关部门主要包括科研部、药物开发部、临床部、医学部、知识产权部、药理部等。报告期内，发行人研发部门主要成员具体情况如下：

序号	姓名	担任职务	主要职责	离职时间	接任
1	蒋正刚	副总经理	分管知识产权相关事务，同时参与研发部门管理工作	在职	-
2	XIFU LIU (刘喜富)	副总经理	负责国外药品注册与临床医学的药物开发	2017 年 12 月	XIAORUI WANG(王晓瑞)
3	李新燕	副总经理	负责国内药品注册与临床医学的药物开发	2017 年 04 月	XIAORUI WANG(王晓瑞)
4	李文凯	副总经理	负责早期探索阶段药物基础研究	2017 年 11 月	凌晨
5	凌晨	副总经理	负责早期探索阶段药物基础研究	2019 年 07 月	杨苍劲
6	XIAORUI WANG(王晓瑞)	副总经理	负责国内及国外药品注册与临床医学的药物开发	在职	-
7	杨苍劲	副总经理	负责早期探索阶段药物基础研究、药理研究以及药品生产	在职	-
8	秦晓彦	医学临床部门总监	负责发行人产品临床试验相关业务	在职	-
9	蔡哲峰	知识产权总监	负责知识产权相关事务	在职	-
10	骆庆和	药理总监	负责发行人新药药理研究、毒理研究	2018 年 3 月	郑志强
11	郑志强	药理总监	负责发行人新药药理研究、毒理研究	2020 年 8 月	王庆杨
12	王庆杨	药理副总监	负责发行人新药药理研究、毒理研究	在职	-
13	王文丰	药品开发部总监	负责功能性便秘、反复发作性尿路感染等适应症药理学研究	2019 年 7 月	程保安
14	程保安	药品开发部主管	负责功能性便秘、反复发作性尿路感染等适应症药理学研究	在职	-

#### 4、是否符合核心技术人员稳定的发行条件

发行人技术及产品研发均由 MING DONG ZHOU（周明东）博士牵头拟定研发路线及试验方案，研发部门负责具体方案执行，研发部门主要人员虽对发行人产品及技术的形成具有一定程度的贡献，但并不是产品及技术的主要发明人。上述人员离职均按照发行人相关制度完成了离职程序，其负责的工作亦平稳交接，该等人员离职后均由合适的专业人才补缺，变动人员涉及的项目进展均未受到重大不利影响。发行人现有研发团队具备对该等离职人员离职前参与的相关项目的持续研发能力和推动项目发展的能力，该等离职人员未对发行人的研发及业务经营造成重大不利影响。

同时，上述离职人员除 XIFU LIU（刘喜富）、李新燕外，均与公司核心药品纽卡定®的研发无关，XIFU LIU（刘喜富）、李新燕离职后由 XIAORUI WANG（王晓瑞）接任工作。工作交接完成后，在 XIAORUI WANG（王晓瑞）的主导下，纽卡定®中国的生存获益确证性临床 III 期试验（ZS-01-306）以及针对中国申请附条件上市需补充的心功能试验方案（ZS-01-308）均已启动且正常推进中。因此，上述人员的离职亦未对公司核心药品纽卡定®的研发造成重大不利影响。

2018 年 7 月 31 日和 2018 年 8 月 17 日，发行人分别召开第一届董事会第十六次会议和 2018 年第三次临时股东大会，审议通过了《关于股票期权激励的计划》。本次股票期权激励对象共计 36 人，授予期权数 12,738,700 股。截至本回复报告出具之日，已有 11 人离职，离职人员中凌晨、王文丰为发行人研发部门主要成员，其他人员均为发行人研发、生产、市场、销售、财务等执行人员，上述人员的离职未对发行人的研发及业务经营造成重大不利影响。

发行人重新认定的 7 名核心技术人员中，除郑志强（**已离职**）2018 年 8 月加入公司并担任药理总监外，其余 6 名核心技术人员自 2017 年 1 月 1 日以来一直在发行人任职。

综上，发行人最近 2 年内核心技术人员未发生重大不利变化，符合核心技术人员稳定的发行条件。

#### 三、保荐机构、发行人律师核查

### （一）核查过程、核查方式

保荐机构和发行人律师就本问题履行了以下核查程序：

- 1、访谈发行人董事长 MING DONG ZHOU（周明东）；
- 2、访谈离职人员骆庆和、赵波、王文丰和郑志强等；
- 3、查阅发行人药品研发相关内部材料；
- 4、查阅发行人核心技术人员认定标准以及评选相关文件；
- 5、查阅重要离职员工及接任人员的填写的调查表；
- 6、查阅核心技术人员的学历、学位证书；
- 8、查阅发行人专利证书、关于专利的法律意见书及查询报告
- 9、查阅离职人员与发行人签订的劳动合同、保密协议、股权激励协议等。

### （二）核查结论

保荐机构和发行人律师认为：

- 1、2019年9月发行人重新认定核心技术人员具有合理性；
- 2、郑志强在任职期间与发行人签订了保密协议、并签署了竞业禁止相关的《承诺函》，离职后拟从事的工作与发行人现有产品方向无关。骆庆和、赵波和王文丰等均在任职期间与发行人签订了保密协议，但离职时未约定竞业禁止义务，离职后从事的工作未违反与发行人签署的劳动合同及保密协议的相关规定或约定。上述人员离职未对纽卡定<sup>®</sup>临床试验产生重大不利影响，亦未对发行人生产经营产生重大不利影响；
- 3、报告期内上述人员的离职，未对发行人日常经营、技术研发及业务开展产生重大不利影响，发行人符合核心技术人员稳定的发行条件。

## 问题 3

3.1 根据招股说明书，2018年8月，公司股东大会审议通过了关于股票期权激励的计划，截至招股说明书签署之日，公司此次股权激励计划剩余可行权股票

期权数为 10,827,700 股股票，约占股本总额的比例为 5.95%，且任何一名激励对象通过本激励计划获受的股票期权对应的公司股票，不超过公司本次发行上市前总股本 2%；行权价格为 10.00 元/股，该价格不得低于向国有资产管理部门备案的以 2017 年 12 月 31 日为基准日的公司每股股份对应的公司股东全部权益价值的评估值。

请发行人披露：授予日后期权行权或收回的具体情况。

请发行人说明：（1）以 2019 年 12 月 31 日为基准日的公司每股股份对应的公司股东全部权益价值的评估值，行权价格是否低于该评估值，鉴于公司 2020 年 4 月对期权激励计划进行了修订，请进一步说明是否需要重新履行国资相关程序，并提供依据和理由；（2）鉴于《上市公司股权激励管理办法》规定，非经股东大会特别决议批准，任何一名激励对象通过全部在有效期内的股权激励计划获授的本公司股票，累计不得超过公司股本总额的 1%，公司作出相关决定所履行的具体程序，是否符合规定。

## 【回复】

### 一、发行人披露授予日后期权行权或收回的具体情况

发行人已在招股说明书“第五节 发行人基本情况”之“十五、发行人正在执行的股权激励及其他制度安排和执行情况”之“（一）发行人正在执行的股权激励及相关安排”之“1、股票期权激励计划”补充披露如下：

#### “（9）授予日后期权行权或收回的具体情况

截至本招股说明书签署之日，本次股权激励计划已达到第一个行权期。根据公司《股票期权激励计划（修订稿）》：“若公司拟发行人民币普通股（A 股）并在上海证券交易所科创板上市，则在上海证券交易所受理公司发行上市申请后至股票上市交易前，激励对象不得行权。”故截至本招股说明书签署之日未发生行权情形。

2018 年 7 月 31 日和 2018 年 8 月 17 日，公司分别召开第一届董事会第十六次会议和 2018 年第三次临时股东大会，审议通过了《关于股票期权激励的计划》，计划向 36 名激励对象授予 12,738,700 份股票期权。因激励对象周逢云在签署《期

权授予协议》之前离职，原拟向其授予的 150,000 份股票期权由董事会注销。2018 年 9 月 12 日，公司与 35 名激励对象签署了《期权授予协议》。截至本招股说明书签署之日，共计 10 名已签署《期权授予协议》的激励对象离职，因不再满足股票期权的行权条件，相关激励对象已获授但尚未行权的股票期权由公司予以收回/注销，具体明细如下：

序号	姓名	管理层/员工	授予股票期权数（股）	收回原因	离职时间
1	魏姗姗	员工	210,000.00	离职	2018/10/31
2	邬成刚	管理层	280,000.00	离职	2019/1/18
3	冯芳	员工	90,000.00	离职	2019/1/18
4	邱杰	员工	70,000.00	离职	2019/2/25
5	朱小青	员工	130,000.00	离职	2019/6/28
6	凌晨	管理层	420,000.00	离职	2019/7/19
7	王文丰	员工	210,000.00	离职	2019/7/29
8	吴畏	员工	105,000.00	离职	2019/9/20
9	宋维栋	员工	56,000.00	离职	2020/5/14
10	胡贤龙	员工	190,000.00	离职	2020/6/14
合计	-	-	1,761,000.00	-	-

”

## 二、发行人说明

（一）以 2019 年 12 月 31 日为基准日的公司每股股份对应的公司股东全部权益价值的评估值，行权价格是否低于该评估值，鉴于公司 2020 年 4 月对期权激励计划进行了修订，请进一步说明是否需要重新履行国资相关程序，并提供依据和理由

### 1、行权价格不低于每股股份对应的公司股东全部权益价值的评估值

发行人股票期权激励计划于 2018 年 8 月经股东大会审议通过，根据 2018 年 4 月 28 日由上海立信资产评估有限公司出具的《上海泽生科技开发股份有限公司非同比例增资项目所涉及的上海泽生科技开发股份有限公司股东全部权益价值资产评估报告》（信资评报字[2018]第 20024 号），公司于评估基准日 2017 年 12 月 31 日的股东全部权益价值为人民币 129,600.00 万元。2018 年 7 月 5 日，上



海市浦东新区国有资产监督管理委员会出具《上海市浦东新区国有资产评估项目备案表》（备案编号：沪浦东评审备[2018]第 034 号），对上述资产评估项目予以备案。按照上述评估结果计算，每股股份对应公司股东全部权益价值的评估值为 8.92 元。期权激励计划的行权价格为 10 元/股，行权价格高于每股股份对应的公司股东全部权益价值评估值。

鉴于公司于 2017 年 12 月定向增发股票募集资金约 50,400.00 万元，2018 年 1 月经股转公司同意并在中国登记结算有限责任公司北京分公司办理股票登记后，相应募集资金计入股本及资本公积，增资后公司股东全部权益价值为人民币 180,000.00 万元。若考虑增资事项的影响，按照上述权益价值计算，每股股份对应公司股东全部权益价值的评估值为 9.89 元。期权激励计划行权价格为 10 元/股，行权价格亦高于每股股份对应的公司股东全部权益价值的评估值。

由于公司 2020 年 4 月对股票期权激励计划的修订不涉及授予期权数量和期权行权价格的变化，公司未对以 2019 年 12 月 31 日为基准日的公司股东全部权益价值进行评估。截至 2019 年 12 月 31 日，公司经审计的每股净资产值为 0.92 元，低于期权激励计划的行权价格 10 元/股。

## **2、公司对期权激励计划进行修订，无需重新履行国资相关程序**

公司于 2020 年 4 月 2 日召开的 2020 年第二次临时股东大会审议通过了《上海泽生科技开发股份有限公司股票期权激励计划（修订稿）》，对 2018 年 8 月 17 日召开的 2018 年第三次临时股东大会审议通过的《上海泽生科技开发股份有限公司股票期权激励计划》进行了修订，主要修订内容为因部分激励对象离职而减少授予的股票期权数量，并参照《上市公司股权激励管理办法》的规定增加股票期权的行权条件、取消加速行权机制。本次修订各激励对象的授予期权数量均未增加，期权行权价格均未发生变化，也未增加激励对象，因此，无需重新履行国资相关程序。

**（二）鉴于《上市公司股权激励管理办法》规定，非经股东大会特别决议批准，任何一名激励对象通过全部在有效期内的股权激励计划获授的本公司股票，累计不得超过公司股本总额的 1%，公司作出相关决定所履行的具体程序，是否符合规定**

根据公司于2020年4月2日召开的2020年第二次临时股东大会审议通过的《上海泽生科技开发股份有限公司股票期权激励计划（修订稿）》，因部分激励对象离职而调整授予的股票期权数量后，公司激励计划拟授予的股票期权数为11,073,700股，涉及标的股票数量占本激励计划签署时股本总额181,981,482股的比例为6.09%。其中授予MING DONG ZHOU（周明东）的股票期权数量为3,280,000股，占公司股本总额的1.8024%。除MING DONG ZHOU（周明东）外，其余激励对象在股权激励计划获授的股票均不超过公司股本总额的1%。

根据《公司章程》的规定，股权激励计划应由股东大会以特别决议审议通过；股东大会作出特别决议，应当由出席股东大会的股东（包括股东代理人）所持表决权的2/3以上通过。

公司2018年第三次临时股东大会审议通过《关于股票期权激励计划》的议案，同意股数占该次出席股东会有表决权股份总数的100%；公司2019年第五次临时股东大会审议通过《关于〈上海泽生科技开发股份有限公司股票期权激励计划（修订稿）〉的议案》，同意股数占该次出席股东会有表决权股份总数的100%；公司2020年第二次临时股东大会审议通过《关于修订〈上海泽生科技开发股份有限公司股东大会会议事规则〉的议案》，同意股数占该次出席股东会有表决权股份总数的100%，上述股东大会的召集、召开、决议程序及内容均符合《公司章程》关于股东大会作出特别决议的相关要求。

因此，对于激励对象MING DONG ZHOU（周明东）在股权激励计划中获授股票超过公司股本总额1%的情况，已经公司股东大会作出特别决议，由出席股东大会的股东（包括股东代理人）所持表决权的2/3以上审议通过，符合《上市公司股权激励管理办法》和《公司章程》的相关规定。

3.2 根据招股说明书，泽生美国是发行人全资子公司，系公司开展纽卡定等新药在美国及国际多中心临床试验的实施主体。发行人授予泽生美国核心管理层BINGLIN、LEIZHANG、Daniel R.Rines等人与公司股价挂钩的虚拟股激励，并以奖金形式发放。

请发行人说明：（1）报告期内泽生美国董事会、管理团队及员工人数的变化情况，BINGLIN、LEIZHANG、Daniel R.Rines等人的任职经历、入职时间及

其与纽卡定临床试验和附条件上市审批进展、结果等相关关键事件时点的间隔或联系；（2）虚拟股激励的法律实质；（3）授予激励的具体条件及其条件成就的实际情况；（4）激励金额计算方式，并测算对公司的潜在影响。

## 【回复】

### 一、发行人说明

（一）报告期内泽生美国董事会、管理团队及员工人数的变化情况，**BING LIN**、**LEI ZHANG**、**Daniel R.Rines** 等人的任职经历、入职时间及其与纽卡定临床试验和附条件上市审批进展、结果等相关关键事件时点的间隔或联系

#### 1、报告期各期末，泽生美国董事会、管理团队及员工人数情况

时间	2017年12月31日	2018年12月31日	2019年12月31日	2020年6月30日
董事会人数	2	2	2	2
管理团队人数	2	3	3	3
员工人数	6	7	6	5

报告期各期末，泽生美国董事会人数均为 2 人，成员为金文洪、蒋正刚；2017 年管理团队成员为 **BING LIN**（CEO）和 **LEI ZHANG**（副总裁），2018 年 7 月新增 **Daniel R.Rines**（业务发展副总裁）；员工人数分别为 6 人、7 人、6 人、5 人，人员数量稳定。

#### 2、**BING LIN**、**LEI ZHANG**、**Daniel R.Rines** 等人的任职经历、入职时间

**BING LIN** 入职泽生美国时间为 2012 年 4 月 1 日，主要任职经历为：1993 年至 1997 年，担任堪萨斯州立大学研究助理；1997 年至 2001 年，担任北卡罗来纳州立大学博士后研究员；2001 年至 2004 年，担任 **Bioclone, Inc.** 高级科学家；2004 年至 2006 年，担任亚力兄制药资深科学家；2007 年至 2008 年，担任诺华研究基金会基因组学研究所高级研究员；2008 年至 2012 年，担任 **Anaphore, Inc.** 蛋白化学总监；2012 年 4 月至今，历任泽生美国总监、副总裁、CEO，目前担任泽生美国 CEO。

**LEI ZHANG** 入职泽生美国时间为 2015 年 6 月 1 日，主要任职经历为：1994

年至 1995 年，担任麻省理工学院博士后研究员；1995 年至 2005 年，担任 Genetronics Biomedical Corporation 研发副总监；2005 年至 2008 年，担任 Inovio Biomedical Corporation 临床医疗副总监；2008 年至 2009 年，担任 Halozyme Therapeutics, Inc. 研发顾问；2009 年至 2013 年，担任 Alere, Inc. 首席临床科学家；2014 年，担任 Cytori Therapeutics, Inc. 临床部门副总监；2015 年 6 月至今，历任泽生美国总监、副总裁，目前担任泽生美国副总裁。

Daniel R.Rines 入职泽生美国时间为 2018 年 7 月 23 日，主要任职经历为：2004 年至 2016 年，历任诺华研究基金会基因组学研究所博士后研究员、研究员、商务经理；2016 年至 2018 年，担任 VALA SCIENCES 科学发展副总裁；2018 年 7 月至今，担任泽生美国业务发展副总裁。

### **3、与纽卡定临床试验和附条件上市审批进展、结果等相关关键事件时点的间隔或联系**

BING LIN 的入职时间为 2012 年 4 月 1 日，纽卡定<sup>®</sup>美国 II 期试验 ZS-01-210 正在进行中。BING LIN 主要负责纽卡定<sup>®</sup>生产符合 cGMP 规范标准及未来商业化生产的相关工作。

LEI ZHANG 的入职时间为 2015 年 6 月 1 日，纽卡定<sup>®</sup>美国 II 期试验 ZS-01-210 已于 2014 年 1 月结束，发行人与 FDA 进行了 II 期临床结束会议，计划筹备后续 III 期临床试验。LEI ZHANG 主要负责美国临床试验的开展以及与 FDA 沟通等事宜。

Daniel R.Rines 的入职时间为 2018 年 7 月 23 日，发行人计划开展纽卡定<sup>®</sup>美国 PK 试验 ZS-01-105（已于 2018 年 10 月开始）。Daniel R.Rines 主要负责与大型制药企业或合同销售企业（CSO）进行业务合作等事宜。

### **（二）虚拟股激励的法律实质**

泽生美国分别于 2016 年 10 月 15 日、2017 年 5 月 18 日、2018 年 10 月 15 日召开董事会，审议通过根据公司政策并基于员工职责、贡献及表现授予 BING LIN、LEI ZHANG、Daniel R.Rines 股票增值权（Stock Appreciation Rights）的决议，即虚拟股激励。

上述虚拟股的授予价格为：如果公司成功 IPO，授予价为授予日前 30 个交易日的加权平均收盘价；如果公司尚未 IPO 但已于新三板市场采取做市转让方式，授予价为授予日前 30 个交易日的加权平均收盘价；其余情况下，授予价为授予日前上一次股权融资价格。

上述虚拟股的行权价格为：如果公司成功 IPO，行权价为行权日前 30 个交易日的加权平均收盘价；如果公司尚未 IPO 但已于新三板市场采取做市转让方式，行权价为行权日前 30 个交易日的加权平均收盘价；其余情况下，行权价为行权日前上一次股权融资价格。

上述虚拟股必须在不晚于全部虚拟股授予完成后 1 年内行权。泽生美国根据泽生科技的虚拟股票的增值（即行权价与授予价之间的差额）计算向员工发放奖金的金额，持有相关权益的获授对象未实质持有股票，无表决权，无转让权，无分红权及其他任何股票相关权利。

因此，虚拟股激励的法律实质是向员工支付奖金。

### （三）授予激励的具体条件及其条件成就的实际情况

2016 年 10 月 15 日，泽生美国授予 BING LIN 虚拟股，每年 3 万股，共 5 年，合计 15 万股，需于 2021 年 10 月 1 日前申请兑现。

2017 年 5 月 18 日，泽生美国授予 LEI ZHANG 虚拟股，第一年 1 万股、第二年 2 万股、第三年 2 万股、第四年 2.5 万股、第五年 2.5 万股，合计 10 万股，需于 2022 年 10 月 1 日前申请兑现。

2019 年 10 月 1 日，泽生美国授予 Daniel R.Rines 虚拟股，每年 2 万股，共 5 年，合计 10 万股，需于 2024 年 10 月 1 日前申请兑现。

泽生美国向获授对象授予虚拟股并未设置除授予时间外的其他具体条件，泽生美国已按照授予文件规定的授予日向获授对象授予相关虚拟股。截至本回复报告出具之日，被授予人员均在任职期，授予的虚拟股尚未兑现。

### （四）激励金额计算方式，并测算对公司的潜在影响

#### 1、激励金额的计算方式

根据《企业会计准则第 11 号—股份支付》及相关规定，股票增值权属于以现金结算的股份支付。授予后立即可行权的以现金结算的股份支付，应当在授予日以企业承担负债的公允价值计入相关成本或费用，相应增加负债。企业应当在相关负债结算前的每个资产负债表日以及结算日，对负债的公允价值重新计量，其变动计入当期损益。

由于公司股票增值权无等待期，因此按照上述方式在授予日计入费用。但因为公司尚未 IPO 或采取做市转让，因此在授予日股票增值权授予价格和行权价格均为同一次股权融资价格，应确认的费用和负债为零。

在每个资产负债表日，公司根据新的行权价的最佳估计，调整负债公允价值，将变动值计入当期损益。

根据相关授予协议，公司在新三板挂牌采取做市转让后或公司已成功 IPO 后，授予价格/行权价格为授予日/行权日前 30 个交易日的加权平均收盘价；其他情况下，为授予日/行权日前上一次股权融资价格。同时，由于无等待期的约定，公司以可行权情况的最佳估计为基础，按最近一次股权融资价与上一次股权融资价的差额计算计入相关费用。

## 2、激励金额对公司的潜在影响

目前，公司在新三板挂牌时采用集合竞价的交易方式，公司股票尚未 IPO，行权价格为行权日前上一次股权融资价格。根据激励金额的计算方式，如果未来期间公司在新三板挂牌的交易方式不变更为做市转让、公司股票未 IPO 且不进行新的股权融资时，行权价格不变，仍为上一次股权融资价格，即 2018 年定增时的价格，则未来期间股票增值权对应的费用金额为零。

考虑到公司已于 2020 年 6 月 16 日向上海证券交易所提交科创板首次公开发行股票上市申请，假设 2021 年内公司于科创板上市交易；由于公司上市后股票价格波动性难以预计，且上市后公司股价相对上市前可能存在较大幅度的上升，假设激励对象于股票上市当年即行权；由于公司拟采用第五套上市标准，上市后预计市值不低于人民币 40 亿元，故以预计市值作为参数，分别取值 40 亿、60 亿、80 亿、100 亿，分情况预测激励金额对公司的潜在影响，测算结果如下：

预测情况	预计市值	对应股价（元/股）	对 2021 年费用的影响（万元）
情况 1	40 亿元	16.49	84.48
情况 2	60 亿元	24.73	340.00
情况 3	80 亿元	32.97	595.52
情况 4	100 亿元	41.21	851.04

**3.3 请保荐机构、发行人律师对上述问题进行核查并发表明确意见，说明核查过程、核查方式、核查结论及其依据、理由。**

**【回复】**

**一、中介机构核查**

**（一）核查程序**

就上述事项，保荐机构、发行人律师主要履行了以下核查程序：

1、获取公司授予股票期权相关文件；检查相关董事会决议、股东会决议文件，检查期权授予的相关条款；

2、检查期权授予协议，核对协议中的原始信息，包括授予日期、激励对象、授予数量、等待期、行权条件等；

3、检查已离职激励对象的离职文件，核对离职激励对象的信息，包括离职人员姓名、离职日期、离职原因等；

4、获取美国 CHING&SETO LAW FIRM 出具的法律意见书、泽生美国授予激励对象 BING LIN、LEI ZHANG、Daniel R.Rines 董事会决议文件、泽生美国与获授对象签署的授予协议、员工考核表等，核查股票增值权的授予情况，分析法律实质；

5、获取泽生美国员工花名册、BING LIN、LEI ZHANG、Daniel R.Rines 的简历，与美国 CHING&SETO LAW FIRM 出具的法律意见书对照，访谈泽生美国相关人员，核查泽生美国人员变动情况以及相关人员的任职经历、入职时间等；

6、整理与纽卡定<sup>®</sup>临床试验和附条件上市审批进展的时间表，分析泽生美国相关人员与纽卡定<sup>®</sup>关键事件时点的间隔或联系；

7、重新测算股票增值权的计算金额，并对未来影响金额进行估算。

## （二）核查意见

经核查，保荐机构、发行人律师认为：

1、授予日后公司股票期权的收回情况符合授予协议的规定；公司 2020 年 4 月对期权激励计划进行修订的事宜无需重新履行国资相关程序；公司关于激励对象通过全部在有效期内的股权激励计划获授的本公司股票累计超过公司股本总额的 1% 的事宜，已经股东大会特别决议批准，符合《上市公司股权激励管理办法》的规定；

2、报告期内泽生美国董事会、管理团队及员工人数的变化等情况符合公司实际情况；泽生美国授予虚拟股激励的法律实质为奖金，实际情况符合授予协议的约定。

## 问题 4

根据招股说明书披露，发行人核心产品尚未上市销售，公司尚未盈利并预期持续亏损，截至 2019 年 12 月 31 日，公司累计未分配利润为-77,209.64 万元。

请发行人按照《科创板股票发行上市审核问答》第 13 问的要求完善信息披露。

请保荐机构和发行人律师按照该问答的要求进行核查并发表核查意见。

## 【回复】

### 一、发行人披露

发行人已在招股说明书“第五节 发行人基本情况”之“二、发行人设立情况”之“（二）股份公司的设立情况”修订并补充披露了信息如下：

#### “2、整体变更设立股份公司时存在累计未弥补亏损的相关情况分析

（1）公司由有限公司整体变更为股份有限公司的基准日未分配利润为负的形成原因

泽生有限整体变更设立股份公司时，存在累计未弥补亏损。根据瑞华会计师事务所（特殊普通合伙）出具的《上海泽生科技开发有限公司审计报告》（瑞华



专审字[2015]第 31010022 号), 经审验, 截至 2015 年 6 月 30 日, 泽生有限的未分配利润为-2.63 亿元, 主要原因是公司仍处于产品研发阶段, 产品尚未上市销售, 未形成主营业务收入。

(2) 该情形是否已消除, 整体变更后的变化情况和发展趋势

由于发行人目前仍处于药物研发阶段, 尚未形成销售, 因此, 该情形尚未消除。发行人整体变更时存在的累计未弥补亏损, 已通过整体变更设立股份公司净资产折股减少, 发行人整体变更为股份公司后的累计未弥补亏损主要是进一步研发和股权激励费用形成的亏损。截至 **2020 年 6 月末**, 公司累计未弥补亏损余额为**-84, 819. 45** 万元。

(3) 与报告期内盈利水平变动的匹配关系

发行人累计未弥补亏损与报告期内盈利水平变动相匹配, 具体情况如下:

单位: 万元

项目	2020 年 1-6 月	2019 年度	2018 年度	2017 年度
归属于母公司所有者的净利润	<b>-7, 609. 82</b>	-16,343.29	-14,795.79	-11,242.94
加: 期初累计未弥补亏损余额	<b>-77, 209. 64</b>	-60,866.35	-46,070.56	-34,827.62
期末累计未弥补亏损余额	<b>-84, 819. 45</b>	-77,209.64	-60,866.35	-46,070.56

公司由有限公司整体变更为股份公司时存在累计未弥补亏损。报告期内, 由于公司对新药研发的持续投入, 公司亏损金额持续扩大。截至 **2020 年 6 月末**, 公司累计未弥补亏损余额为**-84, 819. 45** 万元。

(4) 对未来盈利能力的影响分析

相关影响分析请参见本招股说明书“第八节 财务会计信息与管理层分析”之“八、经营成果分析”之“(九) 尚未盈利或存在累计未弥补亏损对公司现金流、业务拓展、人才吸引、团队稳定性、研发投入、战略性投入、生产经营可持续性等方面的影响”。

(5) 整体变更时的具体方案及相应会计处理

2015 年 10 月 20 日, 公司召开创立大会暨第一次股东大会, 同意上海泽生科技开发有限公司整体变更发起设立为上海泽生科技开发股份有限公司, 以截至

2015年6月30日泽生有限经审计的净资产225,656,735.11元按1.734141363:1的比例折合股份公司的股本，其中130,125,917.00元折合为股份公司的股本，剩余部分95,530,818.11元计入资本公积。公司整体变更时的会计处理具体如下：

单位：元

借：	实收资本	130,125,917.00
	资本公积	358,641,311.00
	未分配利润	-263,110,492.89
贷：	股本	130,125,917.00
	资本公积----股本溢价	95,530,818.11

”

## 二、中介机构核查

### 1、整体变更相关事项是否经董事会、股东会表决通过，相关程序是否合法合规

发行人是由泽生有限整体变更设立的股份有限公司。

2015年6月30日，泽生有限召开董事会，并通过决议如下：同意公司由有限责任公司整体变更为股份有限公司，同意以2015年6月30日作为公司整体变更为股份有限公司的审计基准日。

2015年7月31日，泽生有限召开董事会，审议并通过决议如下：同意全体股东以经瑞华会计师事务所（特殊普通合伙）出具的瑞华专审字[2015]31010022号《审计报告》审定的截至2015年6月30日的净资产225,656,735.11元，按1.734141363:1比例折股，其中人民币130,125,917.00元折合为公司股本，股份总额为130,125,917股，折股后余额95,530,818.11元作为资本公积。变更为股份有限公司后，公司的注册资本为130,125,917.00元，股份总数为130,125,917股，资本公积为95,530,818.11元，每股面值人民币1元，全部为普通股。

2015年7月31日，泽生有限全体股东签署了《上海泽生科技开发股份有限公司发起人协议书》，共同发起设立上海泽生科技开发股份有限公司。

2015年10月20日，泽生有限召开创立大会暨第一次股东大会，并选举产

生了股份公司第一届董事会和第一届监事会股东代表监事。

综上所述，保荐机构、发行人律师认为：发行人整体变更事项已经董事会、股东大会表决通过，相关程序合法合规。

## **2、改制中是否存在侵害债权人合法权益情形，是否与债权人存在纠纷**

经发行人创立大会审议，泽生有限的一切债权债务和一切权利义务均由泽生科技承继，发行人改制中不存在侵害债权人合法权益情形，与债权人不存在纠纷。

经核查，保荐机构及发行人律师认为：泽生有限整体变更为股份公司后，泽生有限的债权、债务均由股份公司承继，不存在侵害债权人合法权益及与债权人有纠纷的情况。

## **3、是否已完成工商登记注册和税务登记相关程序**

2015年8月19日，发行人获得由中国（上海）自由贸易试验区管理委员会出具了《外商投资企业备案证明》（BSQ014714），完成变更为股份公司的备案。

2015年11月2日，上海市工商局核准了泽生有限整体变更为股份有限公司的登记申请，并向泽生科技核发了统一社会信用代码为91310000630276191Y的《营业执照》。

综上所述，保荐机构、发行人律师认为：泽生有限整体变更为股份公司，已完成工商登记注册和税务登记相关程序。

## **4、整体变更事项是否符合《公司法》等相关规定**

（1）公司设立时共计22名发起人，22名发起人中半数以上在中国境内均有住所，发起人人数、住所符合《公司法》第七十八条的规定；

（2）2015年7月31日，发行人的全体发起人共同签署《上海泽生科技开发股份有限公司发起人协议书》。各发起人同意以经瑞华出具《审计报告》（瑞华专审字[2015]31010022号）审定的截至2015年6月30日的净资产225,656,735.11元，按1.734141363:1比例折股，其中人民币130,125,917.00元折合为发行人股本，股份总额130,125,917股，全部为普通股，各发起人按照当时各自的出资比例持有相应数额的股份。同时，明确股份有限公司筹办事宜及各发起人在公司设

立过程中的权利和义务，符合《公司法》第七十九条的规定；

(3) 2015年10月20日，瑞华出具《验资报告》(瑞华验字[2015]31010026号)。2020年5月28日，中天运出具《上海泽生科技开发股份有限公司专项复核报告》(中天运[2020]核字第90317号)，对上述验资结果进行复核，认为上述验资报告在所有重大方面符合《中国注册会计师审计准则第1602号——验资》的要求。截至2015年10月20日，上海泽生科技开发股份有限公司之全体发起人已按发起人协议、章程之规定，以其拥有的上海泽生科技开发有限公司审定的2015年6月30日账面净资产折股投入，共计130,125,917股，每股面值为人民币1元，净资产折合股本后的余额转入资本公积。公司整体变更后的注册资本为13,012.5917万元，与全体发起人认购的股本总额一致，实收资本为13,012.5917万元，注册资本已足额缴纳，符合《公司法》第八十条、八十二条、八十三条的规定；

(4) 发行人创立大会暨第一次股东大会审议并通过了《公司章程》，并载明了：1) 公司名称和住所；2) 公司经营范围；3) 公司设立方式；4) 公司股份总数、每股金额和注册资本；5) 发起人的姓名或者名称、认购的股份数、出资方式 and 出资时间；6) 董事会的组成、职权和议事规则；7) 公司法定代表人；8) 监事会的组成、职权和议事规则；9) 公司利润分配办法；10) 公司的解散事由与清算办法；11) 公司的通知和公告办法以及其他需要规定的事项，符合《公司法》第八十一条的规定；

(5) 公司的名称已经工商主管部门核准，且公司成立后已依法建立了股东大会、董事会、监事会在内的组织机构，并由董事会向公司登记机关报送公司章程以及其他文件，并于2015年11月2日完成本次整体变更设立股份有限公司的工商登记，符合《公司法》第七十六条、第八十三条的规定。

因此，保荐机构、发行人律师认为：发行人的整体变更事项符合《公司法》等相关规定。

综上，经核查，保荐机构及发行人律师认为：发行人整体变更相关事项经董事会、股东大会表决通过，相关程序合法合规；股份制改制中不存在侵害债权人合法权益情形，与债权人不存在纠纷；发行人已完成工商登记注册和税务登记相

关程序，整体变更相关事项符合《公司法》等法律法规规定。

## 二、关于发行人核心技术

### 问题 5

5.1 从公司历史沿革看，创始人 MING DONG ZHOU（周明东）的出资及多次增资主要为技术出资，相关技术包括但不限于：诊断人癌细胞表面抗原 ErbB3 表达的试剂盒非专利技术、新的抗肿瘤药物，其筛选方法及其发明专利等。根据招股说明书，公司针对核心技术“NRG-1/ErbB 细胞信号通路与心力衰竭等重大疾病的研究及相关技术”已获授权专利 66 项。

请发行人披露：核心技术“NRG-1/ErbB 细胞信号通路与心力衰竭等重大疾病的研究及相关技术”与授权专利的对应情况，境内外专利实为同一项专利的，请予以注明。

请发行人说明：（1）核心技术“NRG-1/ErbB 细胞信号通路与心力衰竭等重大疾病的研究及相关技术”的来源及其合法合规性，是否存在争议或潜在纠纷；（2）公司成立以来技术出资的具体情况，该等出资技术形成时间、过程、权属及其具体来源，是否涉及出资人的职务发明，是否存在争议或潜在纠纷，该等出资技术是否实际投入发行人，与核心技术的对应或演变关系。

### 【回复】

#### 一、发行人披露

（一）核心技术“NRG-1/ErbB 细胞信号通路与心力衰竭等重大疾病的研究及相关技术”与授权专利的对应情况，境内外专利实为同一项专利的，请予以注明

发行人已在招股说明书“第六节 业务与技术”之“七、发行人的核心技术与研究开发情况”之“（一）发行人核心技术、来源及保护措施”修订并补充披露了信息如下：

“针对公司核心技术“NRG-1/ErbB 细胞信号通路与心力衰竭等重大疾病的研究及相关技术”，截至 2020 年 8 月 5 日，公司已获授权专利 69 项（见下表，

属于同一专利家族在最右列合并展示), 其中境内专利 11 项, 境外专利 58 项, 均为公司原始取得、独立研发取得。此外, 公司拥有一项被许可专利技术(详见本招股说明书“第六节 业务与技术”之“六、对主营业务有重大影响的主要固定资产和无形资产”之“(三) 公司与他人共享资源要素情况”)。以上技术取得的过程合法合规。

序号	专利名称	专利号	授予专利地	专利起始	专利终止	是否属于同一专利家族
1	Cardiac Muscle Function and Manipulation	US7612164	美国	1999.12.21	2021.01.13	不适用
2	神经调节蛋白用于心血管疾病治疗的方法和组合物	ZL03811866.1	中国	2003.05.15	2023.05.15	是
3	神经调节蛋白用于心血管疾病治疗的方法和组合物	ZL200610154354.7	中国	2003.05.15	2023.05.15	
4	神经调节蛋白用于心血管疾病治疗的方法和组合物	ZL200910118522.0	中国	2003.05.15	2023.05.15	
5	Neuregulin Based Methods and Compositions for Treating Cardiovascular Diseases	US7795212	美国	2002.05.24	2024.01.08	
6	Neuregulin Based Methods and Compositions for Treating Cardiovascular Diseases	US8785387	美国	2002.05.24	2022.06.20	
7	Neuregulin Based Methods and Compositions for Treating Cardiovascular Diseases	US9555076	美国	2002.05.24	2022.05.24	
8	Neuregulin Based Methods and Compositions for Treating Cardiovascular Diseases	JP6603149	日本	2003.05.15	2023.05.15	
9	Neuregulin Based Methods and Compositions for Treating Cardiovascular Diseases	JP5809789	日本	2003.05.15	2023.05.15	
10	Neuregulin Based Methods and Compositions for Treating Cardiovascular Diseases	JP5964868	日本	2003.05.15	2023.05.15	
11	Neuregulin Based Methods and Compositions for Treating Cardiovascular Diseases	EP1553960	欧洲	2003.05.15	2023.05.15	
12	Neuregulin Based Methods and Compositions for Treating Cardiovascular Diseases	AU2003238336	澳大利亚	2003.05.15	2023.05.15	
13	Neuregulin Based Methods and Compositions for Treating Cardiovascular Diseases	CA2487112	加拿大	2003.05.15	2023.05.15	
14	Neuregulin based methods for treating heart failure	EP3087998	欧洲	2010.06.12	2030.06.12	是
15	Neuregulin based methods for treating heart failure	US9089524	美国	2010.06.12	2031.04.28	
16	Neuregulin based methods for treating heart failure	US9655949	美国	2010.06.12	2030.07.19	
17	Neuregulin based methods for treating heart failure	EP2440236	欧洲	2010.06.12	2030.06.12	
18	Neuregulin based methods for treating heart failure	JP6096262	日本	2010.06.12	2030.06.12	
19	Neuregulin based methods for treating heart failure	JP6266146	日本	2010.06.12	2030.06.12	
20	COMPOSITIONS AND METHODS FOR TREATING HEART FAILURE	EP2766390	欧洲	2012.10.08	2032.10.08	是
21	COMPOSITIONS AND METHODS FOR TREATING HEART FAILURE	KR102007757	韩国	2012.10.08	2032.10.08	
22	COMPOSITIONS AND METHODS FOR TREATING HEART FAILURE	RU2646481	俄罗斯	2012.10.08	2032.10.08	

23	COMPOSITIONS AND METHODS FOR TREATING HEART FAILURE	JP6162128	日本	2012.10.08	2032.10.08		
24	COMPOSITIONS AND METHODS FOR TREATING HEART FAILURE	AU2012323711	澳大利亚	2012.10.08	2032.10.08		
<b>25</b>	<b>COMPOSITIONS AND METHODS FOR TREATING HEART</b>	<b>AU2017251758</b>	<b>澳大利亚</b>	<b>2012. 10. 08</b>	<b>2032. 10. 08</b>		
26	纽兰格林及其用途	ZL200980144923.1	中国	2009.11.09	2029.11.09	是	
27	纽兰格林及其用途	ZL201310645946.9	中国	2009.11.09	2029.11.09		
28	Neuregulin Peptides and Their Use	US8609620	美国	2009.11.09	2030.03.08		
29	Neuregulin Peptides and Their Use	US9012400	美国	2009.11.09	2029.11.09		
30	Neuregulin Peptides and Their Use	US9434777	美国	2009.11.09	2029.11.09		
31	Neuregulin Peptides and Their Use	EP2370458	欧洲	2009.11.09	2029.11.09		
32	Neuregulin Peptides and Their Use	EP2808339	欧洲	2009.11.09	2029.11.09		
33	Neuregulin Peptides and Their Use	JP5743898	日本	2009.11.09	2029.11.09		
<b>34</b>	<b>Formula of neuregulin preparation</b>	<b>JP6703483</b>	<b>日本</b>	<b>2014. 12. 17</b>	<b>2034. 12. 17</b>		不适用
35	神经调节蛋白的新用途	ZL200710093834.1	中国	2007.05.25	2027.05.25		不适用
36	Extended release of neuregulin for treating heart failure	US10098834	美国	2014.05.22	2034.05.22	是	
37	Extended release of neuregulin for treating heart failure	AU2014270882	澳大利亚	2014.05.22	2034.05.22		
38	Extended release of neuregulin for treating heart failure	JP6568052	日本	2014.05.22	2034.05.22		
39	Extended release of neuregulin for treating heart failure	EP2999499	欧洲	2014.05.22	2034.05.21		
40	Extended Release of Neuregulin for Improved Cardiac Function	EP1981525	欧洲	2006.12.29	2026.12.29	是	
41	Extended Release of Neuregulin for Improved Cardiac Function	AU2006332340	澳大利亚	2006.12.29	2026.12.29		
42	Extended Release of Neuregulin for Improved Cardiac Function	AU2013203483	澳大利亚	2006.12.29	2026.12.29		
43	Extended Release of Neuregulin for Improved Cardiac Function	JP5738516	日本	2006.12.29	2026.12.29		
44	Extended Release of Neuregulin for Improved Cardiac Function	JP5948306	日本	2006.11.29	2026.11.29		
45	Extended Release of Neuregulin for Improved Cardiac Function	RU2457854	俄罗斯	2006.12.29	2026.12.29		
46	Extended Release of Neuregulin for Improved Cardiac Function	EP2918283	欧洲	2006.12.29	2026.12.29		
47	Neuregulin based compositions and uses thereof for preventing,	EP2528616	欧洲	2011.01.11	2031.01.11		是



	treating or delaying the myocardial ischemia-reperfusion injury					
48	Neuregulin based compositions and uses thereof for preventing, treating or delaying the myocardial ischemia-reperfusion injury	JP5905833	日本	2011.01.11	2031.01.11	
49	Use of Neuregulin for Organ Preservation	EP2200427	欧洲	2008.09.12	2028.09.12	是
50	Use of Neuregulin for Organ Preservation	JP5421916	日本	2008.09.12	2028.09.12	
51	神经调节蛋白用于器官保护的方法和组合物	ZL200880106157.5	中国	2008.09.12	2028.09.12	
52	<b>Methods and compositions of neuregulins for preventing, treating or delaying preserved ejection fraction cardiac failure</b>	<b>US10561709</b>	<b>美国</b>	<b>2015. 10. 08</b>	<b>2035. 10. 08</b>	不适用
53	Uses of neuregulin in preventing, treating or delaying ventricular arrhythmia, and composition thereof	US10441633	美国	2015.09.06	2035.09.06	不适用
54	治疗糖尿病患者心力衰竭的组份和方法	ZL201280076130.2	中国	2012.10.08	2032.10.08	是
55	COMPOSITIONS AND METHODS FOR TREATING HEART FAILURE IN DIABETIC PATIENTS	AU2012392119	澳大利亚	2012.10.08	2032.10.08	
56	COMPOSITIONS AND METHODS FOR TREATING HEART FAILURE IN DIABETIC PATIENTS	RU2650635	俄罗斯	2012.10.08	2032.10.08	
57	COMPOSITIONS AND METHODS FOR TREATING HEART FAILURE IN DIABETIC PATIENTS	JP6475623	日本	2012.10.08	2032.10.08	
58	生长因子神经调节蛋白的下游蛋白纽激酶	ZL200780030048.5	中国	2007.08.21	2027.08.21	是
59	生长因子神经调节蛋白的下游蛋白纽激酶	ZL201210072941.7	中国	2007.08.21	2027.08.21	
60	Neukinase, a Downstream Protein of Neuregulin	US10227418	美国	2007.08.20	2027.08.20	
61	Neukinase, a Downstream Protein of Neuregulin	US9580515	美国	2007.08.20	2027.09.29	
62	Neukinase, a Downstream Protein of Neuregulin	EP2059594	欧洲	2007.08.21	2027.08.21	
63	Neukinase, a Downstream Protein of Neuregulin	JP6339415	日本	2007.08.21	2027.08.21	
64	Neukinase, a Downstream Protein of Neuregulin	EP2484763	欧洲	2007.08.21	2027.08.21	
65	Neukinase, a Downstream Protein of Neuregulin	EP2730654	欧洲	2007.08.21	2027.08.21	
66	神经调节蛋白突变体的应用	ZL200410025728.6	中国	2004.07.02	2024.07.02	是

67	NEUREGULIN VARIANTS AND METHODS OF SCREENING AND USING THEREOF	US9340597	美国	2006.12.04	2026.12.04
68	NEUREGULIN VARIANTS AND METHODS OF SCREENING AND USING THEREOF	US8476405	美国	2006.12.04	2029.09.28
69	Neuregulin Variants and Methods of Screening and Using Thereof	US10112983	美国	2006.12.04	2026.12.04

注：专利家族是指具有共同优先权的，在不同国家或国际专利组织多次申请、多次公布或批准的内容相同或基本相同的一组专利文献”

## 二、发行人说明

### （一）核心技术“NRG-1/ErbB 细胞信号通路及心力衰竭等重大疾病的研究及相关技术”的来源及其合法合规性，是否存在争议或潜在纠纷

核心技术起源于发行人创始人及科研团队 20 年的自主研发，历经早期科研探索、临床前研究、临床研究阶段，形成了一系列分子机理研究、靶点识别与确证、候选药物筛选、细胞水平和动物水平的药物作用机制等成体系化的研究技术。发行人拥有纽卡定®从基础研究、临床前研究到国际临床研究的完整研发经验。针对核心技术，截至 2020 年 8 月 5 日，发行人已获授权专利 69 项，专利均由泽生科技原始取得，专利取得合法合规。

综上，核心技术“NRG-1/ErbB 细胞信号通路及心力衰竭等重大疾病的研究及相关技术”为原始取得，过程合法合规，截至本回复报告出具之日，不存在争议或潜在纠纷。

### （二）公司成立以来技术出资的具体情况，该等出资技术形成时间、过程、权属及其具体来源，是否涉及出资人的职务发明，是否存在争议或潜在纠纷，该等出资技术是否实际投入发行人，与核心技术的对应或演变关系

#### 1、技术出资情况

2001 年 4 月，发行人第一次增资，注册资本由 50 万元增加至 750 万元；其中，MING DONG ZHOU（周明东）以非专利技术“作为抗诊断人癌细胞表面抗原 ErbB3 表达的试剂盒的开发”向发行人增资 150 万元。

2001 年 12 月，发行人第二次增资，注册资本由 750 万元增加至 2,143.75 万

元；其中，MING DONG ZHOU（周明东）以非专利技术“人源化 ErbB2 抗体技术”向发行人增资 278.75 万元。

2002 年 6 月，发行人第三次增资，发行人注册资本由 2,143.75 万元增加至 2,703.3333 万元；其中，MING DONG ZHOU（周明东）以非专利技术“ErbB3 抗体的抗癌药效及工艺研究”向发行人增资 309.5833 万元。

2005 年 10 月，发行人第五次增资，发行人注册资本由 2,953.3333 万元增加到 5,359.2853 万元；其中，MING DONG ZHOU（周明东）以发明专利“新的抗肿瘤药物、其筛选方法及其应用”和“生长因子神经调节蛋白及其类似物的新应用”向发行人增资 466.96 万元。

## 2、三项非专利技术

### （1）出资技术形成时间、过程、权属及其具体来源

MING DONG ZHOU（周明东）用作出资的三项非专利技术（“作为抗诊断人癌细胞表面抗原 ErbB3 表达的试剂盒的开发”、“人源化 ErbB2 抗体技术”及“ErbB3 抗体的抗癌药效及工艺研究”）系由 MING DONG ZHOU（周明东）利用公开的文献等资料，结合自己的专业知识形成的技术成果。

非专利技术“作为抗诊断人癌细胞表面抗原 ErbB3 表达的试剂盒的开发”，起因于 1998 年 11 月赫赛汀检测试剂盒上市后，MING DONG ZHOU（周明东）基于检测试剂盒技术公开资料并结合自己的专业知识，于 2000 年 12 月形成该技术成果；非专利技术“人源化 ErbB2 抗体技术”，起因于 1993 年 12 月赫赛汀抗体相关专利文献发表后，MING DONG ZHOU（周明东）基于人源化 ErbB2 抗体技术公开资料并结合自己的专业知识，于 2001 年 1 月形成该技术成果；非专利技术“ErbB3 抗体的抗癌药效及工艺研究”是在 1994 年 10 月起 ErbB3 抗体相关文献发表后，MING DONG ZHOU（周明东）基于 ErbB3 药效学和工艺研究公开资料并结合自己的专业知识进行研究，并于 2001 年 8 月形成该技术成果。

### （2）是否涉及职务发明、是否存在争议或潜在纠纷

2019 年 3 月 26 日，澳洲律所 SPRUSON&FERGUSON 出具法律意见书确认“为了证实我们的观点，我们取得了体现周明东 2001 年用以增资的专有技术的

每一个关键特征的公开发表文献。我们还获得了证明 VCCRI（张若谦心脏研究所）从未在任何时候有任何理由担心周明东在没有授权的情况下获取了它的任何专有信息的文件”，其认为上述三个非专利技术的关键特征与归属于张若谦研究所的技术无关，因为当时张若谦研究所在该领域并不拥有专利技术。

2019年5月24日，澳洲律所 MURDOCKCHENG LEGAL PRACTICE 出具法律意见书，认为上述非专利技术归 MING DONG ZHOU（周明东）所有，张若谦研究所或其他任何组织及个人不拥有所有权或其他权利；MING DONG ZHOU（周明东）将非专利技术作为无形资产出资转让给泽生有限不涉及张若谦研究所或任何其他组织或个人的任何所有权或专有权益。

MING DONG ZHOU（周明东）《关于投入泽生科技无形资产的声明》中声明：“本人确认，上述三项非专利技术在对泽生科技出资之前，均属于本人所有，权属清晰，不涉及职务发明或其他任何纠纷，且已过户至泽生科技名下，属于泽生科技所有。本人以上述非专利技术在对泽生科技出资，不存在虚假出资或出资不实的情形。本人承诺如因上述非专利技术存在权属纠纷导致出资不实、存在虚假出资等情形时，本人将以同等金额现金出资替换该出资并承担泽生科技因此遭受的全部经济损失。”

因此，相关非专利技术均为 MING DONG ZHOU(周明东)将自身相应知识、公开文献及个人多年的生物技术研究经验相结合，从而形成了相关技术成果，其形成时间为 MING DONG ZHOU（周明东）从研究所离职后，形成过程未利用张若谦心脏研究所及发行人的物质条件和技术条件，也不属于执行张若谦心脏研究所及发行人工作任务形成的职务成果，相关非专利技术权属清晰亦不存在争议或潜在纠纷。

### （3）是否实际投入以及与核心技术的对应或演变关系

三项非专利技术完成出资后，均实际投入到发行人，并在其前期业务中发挥了作用。非专利技术“ErbB3 抗体的抗癌药效及工艺研究”对适应症为抗肿瘤的纽表位肽疫苗项目起到补充作用；非专利技术“作为抗诊断人癌细胞表面抗原 ErbB3 表达的试剂盒的开发”是为了配合 ErbB3 靶点治疗肿瘤，对病人的肿瘤组织进行伴随诊断，从而筛选该种治疗的适应人群；非专利技术“人源化 ErbB2

抗体技术”主要是仿制基因泰克公司（Genentech）发明的抗肿瘤药物赫赛汀抗体。2018年12月，公司对研究项目进行调整，暂停了适应症为抗肿瘤的组表位肽疫苗项目，目前泽生科技主要从事重组人纽兰格林药物、能量代谢药物等项目的研发，上述三项非专利技术对目前公司研发项目无重要作用，与目前核心技术无对应或演变关系。

### 3、两项专利

#### （1）出资技术形成时间、过程、权属及其具体来源

1996年2月至2000年8月，MING DONG ZHOU（周明东）任职于张若谦心脏研究所，担任张若谦心脏研究所的教员和实验室负责人，从事的主要工作是neuregulin-ErbB受体信号系统的相关研究，在此期间形成了“新的抗肿瘤药物、其筛选方法及其应用”和“生长因子神经调节蛋白及其类似物的新应用”的技术成果，MING DONG ZHOU（周明东）将上述技术成果在中国申请了发明专利，技术成果“新的抗肿瘤药物、其筛选方法及其应用”的专利号为ZL00137771.X，技术成果“生长因子神经调节蛋白及其类似物的新应用”的专利号为ZL99107175.1。

2002年3月，张若谦研究所出具书面确认，MING DONG ZHOU（周明东）拥有上述在中国申请的专利所有权。因此，MING DONG ZHOU（周明东）为上述两项专利技术的唯一发明人，拥有上述专利在中国申请的专利所有权。

#### （2）是否涉及职务发明、是否存在争议或潜在纠纷

MING DONG ZHOU（周明东）上述两项专利系在张若谦研究所任职期间发明，属于职务发明。但是张若谦研究所已出具说明，确认了MING DONG ZHOU（周明东）拥有上述两个专利的全部所有权。因此，MING DONG ZHOU（周明东）用两项专利向发行人出资时，为两项专利技术的所有权人，专利所有权不存在纠纷及潜在纠纷。

MING DONG ZHOU（周明东）已对两项专利技术出资出具《承诺函》：“本人以专利“新的抗肿瘤药物、其筛选方法及其应用”和“生长因子神经调节蛋白及其类似物的新应用”作价入股至发行人，本人承诺上述无形资产在作价出资前的

权属归我个人所有，权属清晰，作价依据评估金额确定，且权属已过户至公司名下，不存在虚假出资或出资不实的情形。本人承诺如因上述无形资产的权属纠纷、存在虚假出资等情形致使发行人利益受损时，本人愿意以同等现金对发行人进行补偿，并愿意承担相应的赔偿等法律后果。”

### (3) 是否实际投入以及与核心技术的对应或演变关系

两项专利技术完成出资后即投入发行人，“新的抗肿瘤药物其筛选方法及其应用”主要用于开发纽表位肽项目和后续的 ErbB3 抗体项目并保护该靶点产品在肿瘤方面的治疗用途。“生长因子神经调节蛋白及其类似物的新应用”主要用来保护纽卡定<sup>®</sup>在心衰方面的治疗用途的专利壁垒。2018 年 12 月，发行人对研究项目进行调整，暂停了抗肿瘤的纽表位肽疫苗项目，目前泽生科技主要从事重组人纽兰格林药物、能量代谢药物等项目的研发。故“新的抗肿瘤药物其筛选方法及其应用”对发行人业务发展初期发挥了重要作用，但对目前发行人研发项目无重要作用，与目前核心技术无对应或演变关系。“生长因子神经调节蛋白及其类似物的新应用”为目前公司核心技术的技术基础之一，在发行人发展过程中及现在发挥着较为重要的作用。

5.2 根据招股说明书，The Brigham and Women's Hospital 非独家许可发行人使用一款美国专利及其后续专利，许可期至各专利到期日。目前该美国专利已到期，后续专利中，部分也已到期，个别已放弃申请或处于申请中尚未被授权，其中一项处于存续中的后续专利到期日至 2021 年 8 月 3 日。

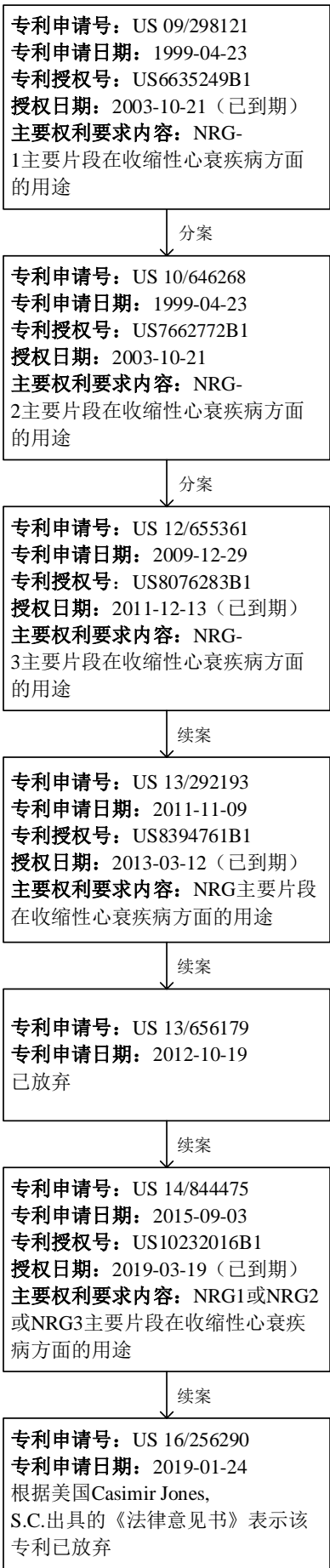
请发行人说明：（1）该等美国专利及后续专利之间的关系；（2）发行人取得非独家专利许可的背景及必要性，该等专利及专利许可与发行人核心技术的联系，对核心产品纽卡定及发行人研发、生产活动的重要性，如与核心技术存在联系，请进一步说明相关专利许可第三方的具体情况，是否对发行人的研发，生产构成重大不利影响；（3）结合专利许可的方式、条件、期限、费用等，分析该等专利许可对发行人持续经营的影响。

### 【回复】

## 一、该等美国专利及后续专利之间的关系

在专利审查过程中，申请人需提交专利申请权利要求书，若专利申请权利要求书中含有超过一项的发明请求，则会被专利审查员发出《限制要求通知书》，通知其把申请权利要求书限制为一项发明，存在专利申请单一性的缺陷。专利申请人可通过申请分案克服上述缺陷，即从母案中分割出来的部分用于申请分案。对于未包含在原权利要求书中，但已在原申请中完整公开的发明点，可做续案申请。

该许可合同涉及 7 个专利，包括 1 个母案，2 个分案和 4 个续案，其中母案、1 个分案和 3 个续案都已经到期或明确放弃。同时根据美国 Casimir Jones, S.C. 律所于 2020 年 8 月 5 日出具的《法律意见书》，专利申请号为 16/256290 的续案已被放弃，目前只有分案 US7662772 还在持续中，且其有效期将于 2021 年 8 月 3 日届满。目前仍在有效期内的分案 US7662772 涉及到 NRG-2 治疗慢性心力衰竭的用途，与发行人核心产品纽卡定<sup>®</sup>无关。相关专利的专利树情况详见下图：





二、发行人取得非独家专利许可的背景及必要性，该等专利及专利许可与发行人核心技术的联系，对核心产品纽卡定及发行人研发、生产活动的重要性，如与核心技术存在联系，请进一步说明相关专利许可第三方的具体情况，是否对发行人的研发、生产构成重大不利影响

发行人于2007年12月与The Brigham and Women's Hospital签署了专利许可协议，取得非排他性专利许可，其背景是发行人通过专利检索的方式发现The Brigham and Women's Hospital拥有一项美国专利涉及NRG-1治疗慢性心力衰竭的用途（专利授权号：US6635249），当时发行人正在申请纽卡定<sup>®</sup>慢性收缩性心力衰竭适应症在美国的临床II期试验，并有在美国市场商业化纽卡定<sup>®</sup>的计划。若纽卡定<sup>®</sup>在美国获批上市的时间早于The Brigham and Women's Hospital拥有的该项美国专利的失效时间，则纽卡定<sup>®</sup>在美国的上市销售将可能造成对该专利的侵权。因此为了纽卡定<sup>®</sup>在美国上市获批后不受The Brigham and Women's Hospital拥有的该项美国专利的约束，发行人决定从The Brigham and Women's Hospital获得专利许可，以避免未来潜在的侵权风险。发行人研发纽卡定<sup>®</sup>基于自主研发的核心技术，发行人从The Brigham and Women's Hospital获得非排他性许可系为了在不侵犯其专利权的情况下对发行人自主研发的专利技术自由地进行开发和商业化。

截至本回复报告出具之日，The Brigham and Women's Hospital尚未向发行人说明其将该专利许可给第三方的相关情况，根据美国Casimir Jones, S.C.律师事务所于2020年8月5日出具的法律意见书，The Brigham and Women's Hospital将专利授权号为US6635249的专利许可予NIH（美国国立卫生研究院）。截至本回复报告出具之日，涉及NRG-1治疗慢性心力衰竭的相关专利已过期或被放弃，不会对发行人的研发和生产构成重大不利影响。

三、结合专利许可的方式、条件、期限、费用等，分析该等专利许可对发行人持续经营的影响

#### （一）专利许可方式

该专利许可的方式为非排他性、不可转让、需支付使用费的专利许可，许可领域为心血管疾病治疗领域，许可区域为美国（包括其领土和属地）。发行人获

取该非排他性许可的目的为排除潜在的侵权风险，而非为了技术引进或对纽卡定<sup>®</sup>进行专利保护。发行人主要通过自行申请的一系列专利对纽卡定<sup>®</sup>进行专利保护。

## （二）专利许可条件

专利许可的条件为发行人应当自行或促成其附属机构及其次级被许可人（如适用）在许可区域内的许可领域内尽最大努力开发及向公众提供产品和工艺。在药品上市销售前，应当按照约定的时间节点推进研发和临床试验进程，在药品于许可区域内任何国家首次商业销售后，发行人应亲自或者通过其附属机构或次级被许可人在该国家内持续开展销售，其中未发生销售的期间不得达到或超过一年。发行人未履行上述约定义务的，在不违反协议约定的补救条款下，许可人可视为发行人违约并有权终止协议。

## （三）专利许可期限

该专利许可的期限为协议签署后至该等美国专利及其后续专利的有效期限届满之日。

## （四）专利许可费用

根据上述专利许可协议，发行人应向 The Brigham and Women's Hospital 支付的专利许可费用包括：（1）专利许可费：协议生效后的一次性专利许可费 5 万美元；（2）专利成本报销：报销 The Brigham and Women's Hospital 自协议生效日起因申请、维护及抗辩专利权利而发生的所有成本；（3）年度许可费：自协议生效后每年支付 5 万美元专利许可费；（4）里程碑款项：达到相应研发节点时的阶段性付款（合计 120 万美元）；（5）使用费：从许可区域内首次商业销售开始，向医院支付一定的销售额提成（许可有效期内全部产品和工艺净销售额的 2%）。

2015 年 3 月，发行人与 The Brigham and Women's Hospital 签署《非排他性许可协议修订案一》，对药品上市销售前，发行人推进研发和临床试验进程的时间节点进行修改，并对专利许可费用进行了调整，调整后的阶段性付款金额（即里程碑款项）合计 144.50 万美元，使用费调整为许可有效期内全部产品和工艺净销售额的 2%，在美国境内首次商业销售后另支付 180 万美元，在美国境内首次商业销售后第 1 个周年纪念日另支付 150 万美元。

2018年11月，发行人与 The Brigham and Women’s Hospital 签署《非排他性许可协议修订案二》，双方明确将该许可变更为已充分缴足、非排他性、不可撤销、免使用费、可充分分许可的专利许可，发行人应当向医院支付一笔不予退还的款项共计 8 万美元作为最终费用。

截至本回复报告出具之日，由于“NRG-1 治疗慢性心力衰竭”的专利有效期已届满或被放弃，且发行人与 The Brigham and Women’s Hospital 签署了补充协议，发行人后续无需再支付任何费用。

综上，该等专利许可对发行人核心产品纽卡定®的研发、未来上市不造成影响，对发行人持续经营无影响。

5.3 从招股说明书披露的重大科研项目和重要论文情况看，主要集中在报告期外，未见后期境内外研究进展良好态势。抗心力衰竭原创药——重组人纽兰格林的多国多中心临床 III 期研究系十三五重大新药创制项目，至今仍未完成。

请发行人修改招股说明书第 220 页到第 226 页披露的内容，简要阐述报告期外重大科研项目和重要论文情况，重点分析报告期内核心产品纽卡定相关研发进展、研究成果及其先进性特征，并请删除该章节普适性知识介绍，可在行业主要部门、行业监管体制和主要法律法规、政策章节予以补充或完善，涉及外文文献的，请以中文形式注明题目、主要内容、作者信息、论文发表的背景、具体情况及影响等。

请发行人说明：（1）“抗心力衰竭原创药——重组人纽兰格林的多国多中心临床 III 期研究”列为“十三五重大新药创制项目”的具体时间、进展情况、结题形式、预计结题内容，并结合国家重大新药创制相关制度、政策、多国多中心临床研究的相关规定，进一步说明该科研项目进展是否落后申报计划及其落后原因，并分析该科研项目对公司持续经营的具体影响；（2）发行人参与重大科研项目的具体情况，包括但不限于：时间、任务、角色、主要职责、实际工作内容、取得的具体成果，如何通过参与重大科研项目反映发行人的核心技术实力。

**【回复】**

## 一、招股说明书修改

1、发行人已在招股说明书“第六节 业务与技术”之“七、发行人的核心技术与研究开发情况”之“(二)核心技术科研实力情况”之“4、报告期内主要科研成果”中对报告期内进行如下补充说明：“

报告期内，公司核心技术相关研究工作主要为对既往临床试验结果的分析并确定目标亚组患者，及纽卡定<sup>®</sup>（慢性收缩性心力衰竭适应症）临床 III 期试验，主要科研成果如下：

(1) 纽卡定<sup>®</sup>（慢性收缩性心力衰竭适应症）临床 III 期试验 ZS-01-305 中期揭盲，并以摘要形式在美国心脏病协会杂志（JACC, 2018）上发表研究成果。

(2) 对纽卡定<sup>®</sup>既往死亡率试验进行统计分析发现，对于特定亚组（NYHA II-III 级收缩性心衰，男性受试者 NT-proBNP  $\leq$  1700pg/mL，女性受试者 NT-proBNP  $\leq$  4000pg/mL），在单独分析和合并分析情况下均显示出纽卡定<sup>®</sup>相较安慰剂大幅降低死亡率的效果，ZS-01-209/301/305 三个方案中分别降低 86.1%（P=0.024）、71.7%（P=0.271）和 63.9%（P=0.038），合并分析中降低幅度达到 73.7%（P=0.0006），在两个独立试验中达到统计学显著（ZS-01-209、ZS-01-305），合并分析达到统计学极显著（P=0.0006）。

(3) 对纽卡定<sup>®</sup>皮下给药方式与静脉给药方式进行药代动力学和生物利用度比对试验（ZS-01-105 PK 试验），确认了皮下滴注与静脉滴注的药代动力学特征及同等生物利用度下两种给药方式互换的剂量关系。

(4) 针对核心技术中科研发明成果，公司新获授权专利 33 项，新申请专利 40 项，范围涉及心脏相关疾病适应症、纽卡定<sup>®</sup>适应人群、给药剂量以及纽卡定<sup>®</sup>类似物等。”

2、发行人已在招股说明书“第六节 业务与技术”之“七、发行人的核心技术与研究开发情况”之“(二)核心技术科研实力情况”之“2、主要核心学术期刊论文发表情况”及“3、国际科学界对泽生新药研发成果的评价”进行如下精简说明，并对外文文献进行补充说明如下：

### “2、主要核心学术期刊论文发表情况

截至本招股说明书签署之日，公司在国际同行评议科学期刊上发表的学术论文主要如下：

序号	论文题目	题目（中文）	发表背景	作者	作者信息	发表年份	发表刊物及影响	主要内容
1	Neuregulin-1/erbB-Activation Improves Cardiac Function and Survival in Models of Ischemic, Dilated, and Viral Cardiomyopathy	Neuregulin-1 / erbB 激活可改善缺血性、扩张性和病毒性心肌病模型动物的心脏功能和存活率	重组人纽兰格林临床前研究	Xifu Liu, Xinhua Gu, Zhaoming Li, Xinyan Li, Hui Li, Jianjie Chang, Ping Chen, Jing Jin, Bing Xi, Denghong Chen, Donna Lai, Robert M. Graham, Mingdong Zhou*	泽生科技研发团队为通讯作者及第一作者	2006	<i>Journal of the American College of Cardiology</i> (影响因子: IF=18.639)	重组人纽兰格林有望成为治疗由多种常见心脏疾病引起的心力衰竭的广谱疗法
2	A Phase II, Randomized, Double-Blind, Multicenter, Based on Standard Therapy, Placebo-Controlled Study of the Efficacy and Safety of Recombinant Human Neuregulin-1 in Patients With Chronic Heart Failure	基于标准疗法、安慰剂对照研究的重组人纽兰格林在慢性心力衰竭患者中的疗效和安全性的II期、随机、双盲、多中心研究	重组人纽兰格林中国临床II期研究	Runlin Gao, Jian Zhang, Liuquan Cheng, Xuesi Wu, Wei Dong, Xinchun Yang, Tianchang Li, Xifu Liu, Yabei Xu, Xinyan Li, Mingdong Zhou*	泽生科技研发团队为通讯作者，临床主要研究单位阜外心血管病医院高润霖院士等为第一作者，其他临床研究单位主要研究者为其他作者	2010	<i>Journal of the American College of Cardiology</i> (影响因子: IF=18.639)	重组人纽兰格林通过提高左室射血分数（LVEF）改善慢性心衰患者的心功能，且与治疗前相比，重组人纽兰格林可通过降低收缩末期容积（ESV）和舒张末期容积（EDV）而显示出逆转心室重构的能力
3	Neuregulin 1 Sustains the Gene Regulatory Network in Both	纽兰格林维持小梁和非小梁心肌的基因调控网络	重组人纽兰格林临床前及作用机制	Donna Lai, Xifu Liu, Ariel Forrai, Orit Wolstein, Jan	泽生科技研发团队为第二作者	2010	<i>Circulation Research</i> (影响因子)	NRG1-ErbB1/4-Erk1/2 信号转导关键性地维持了小梁和非小梁心肌的基因调

序号	论文题目	题目（中文）	发表背景	作者	作者信息	发表年份	发表刊物及影响	主要内容
	Trabecular and Nontrabecular Myocardium		研究	Michalicek, Ishtiaq Ahmed, Alistair N. Garratt, Carmen Birchmeier, Mingdong Zhou, Lynne Hartley, Lorraine Robb, Michael P. Feneley, Diane Fatkin and Richard P. Harvey*			子 : (IF=15.862)	控网络; 由 NRG-1 减少引起的转录衰退模式提示了心脏转录调控和疾病功能障碍的新机制
4	Parenteral administration of recombinant human neuregulin-1 to patients with stable chronic heart failure produces favourable acute and chronic haemodynamic responses	肠胃外注射重组人纽兰格林对稳定的慢性心力衰竭患者产生良好的急性和慢性血液动力学反应	重组人纽兰格林澳大利亚临床 II 期研究	Andrew Jabbour, Christopher S. Hayward, Anne M. Keogh, Eugene Kotlyar, Jane A. McCrohon, John F. England, Raul Amor, Xifu Liu, Xin Yan Li, Ming Dong Zhou, Robert M. Graham, and Peter S. Macdonald*	澳大利亚临床主要研究单位主要研究者等为通讯作者, 泽生科技团队及其他临床研究机构主要研究者为其他作者	2011	<i>European Journal of Heart Failure</i> (影响因子 : IF=13.965)	重组人纽兰格林对稳定的慢性心衰患者的急性和慢性血流动力学有良好的效果; 因此, 重组人纽兰格林治疗心脏疾病的随机对照试验是有根据的
5	Cardiac functional	纽兰格林上调心肌肌球	重组人纽兰	Xinghua Gu, Xifu	泽生科技科研	2010	<i>Cardiovascul</i>	心肌肌球蛋白轻链激酶

序号	论文题目	题目（中文）	发表背景	作者	作者信息	发表年份	发表刊物及影响	主要内容
	improvement in rats with myocardial infarction by up-regulating cardiac myosin light chain kinase with neuregulin	蛋白轻链激酶可改善心肌梗死大鼠的心脏功能	格林临床前及作用机制研究	Liu, Danling Xu, Xinyan Li, Ming Yan, Ying Qi, Weihai Yan, Wenqing Wang, Jing Pan, Yabei Xu, Bing Xi, Leilei Cheng, Jianguo Jia, Keqiang Wang, Junbo Ge, and Mingdong Zhou*	团队为通讯作者及共同第一作者		<i>ar Research</i> (影响因子: IF=7.014)	(cMLCK)是重组人纽兰格林的下游效应器,参与重组人纽兰格林诱导的心功能改善;上调心肌肌球蛋白轻链激酶可改善心肌梗死大鼠的心功能
6	Neuregulin-1/ErbB signaling: a druggable target for treating heart failure	Neuregulin-1 / ErbB 信号: 一个治疗心力衰竭的药物靶点	重组人纽兰格林靶点及作用机制综述	Yabei Xu, Xinyan Li, Mingdong Zhou*	作者均为泽生科技成员,且为通讯作者及第一作者	2009	<i>Current Opinion in Pharmacology</i> (影响因子 IF=5.203)	纽兰格林对心脏发育和功能的深远影响,以及其在病理生理学中的作用,证明了纽兰格林可成为治疗心力衰竭的新方法;现有的动物数据和初步的临床数据为开发一种全新机制的慢性心衰的疗法提供了希望
7	Neuregulin 1 improves complex 2-mediated mitochondrial respiration in skeletal	纽兰格林改善健康小鼠和糖尿病小鼠骨骼肌中复合物 2 介导的线粒体呼吸	重组人纽兰格林临床前及作用机制研究	Gaël Ennequin*, Frederic Capel, Kevin Caillaud, Vivien Chavanelle,	泽生科技科研团队为作者之一	2017	<i>Scientific Reports</i> (影响因子: )	纽兰格林治疗改善了复合物 2 介导的线粒体呼吸作用,这种作用可能是通过上调复合物 2 亚单位的表



序号	论文题目	题目（中文）	发表背景	作者	作者信息	发表年份	发表刊物及影响	主要内容
	muscle of healthy and diabetic mice			Monique Etienne, Allison Teixeira, Xinyan Li, Nathalie Boisseau, Pascal Sirvent			<i>IF=4.011</i> )	达来实现的；在胰岛素抵抗的情况下，特别是当复合物 2 介导的线粒体呼吸作用明显缺陷时，靶向纽兰格林通路可能是一种很有前途的治疗策略
8	Neuregulin-1 only induces trans-phosphorylation between ErbB receptor heterodimer partners	纽兰格林仅诱导 ErbB 受体异二聚体伙伴之间的转磷酸化	重组人纽兰格林作用机制研究	Zhaomin Li, Yanai Mei, Xifu Liu, Mingdong Zhou*	作者均为泽生科技成员，且为通讯作者及第一作者	2007	<i>Cellular Signalling</i> (影响因子: <i>IF=3.388</i> )	在纽兰格林刺激下，ErbB2/3 和 ErbB2/4 异源二聚体发生反式磷酸化，而不是顺式磷酸化

注：影响因子是代表期刊影响大小的一项定量指标，是国际上通行的期刊评价指标

### 3、国际科学界对泽生新药研发成果的评价

国际主流科学界对公司的新药研发成果给予了持续关注：

(1) 2016 年，美国心衰协会前主席 Barry Greenberg 在《Expert Opinion on Investigational Drugs》发表近年心衰在研新药的综述，详细回顾了纽兰格林作用机制研究及中国、美国临床 II 期研究，认为纽卡定®改善心功能、运动能力及生活质量并逆转心室重塑的研究结果支持了其在治疗收缩性心衰患者疗效中的最终验证（Expert Opin. Invest. Drugs 25.7 (2016): 811-826.）。

(2) 2011 及 2015 年，《Nature》旗下综述子刊《Nature Reviews Drug Discovery》及《Nature Reviews Cardiology》两次发表综述，评估了多项纽兰格林的临床前研究结果，认为各种模型结果均证实了纽兰格林对心脏功能和存活率的显著改善，并着重引用泽生科技临床 II 期研究改善患者心功能、减小心室体积的结果，认为研究为纽兰格林在心衰患者对抗心脏重塑的作用提供了证据（Nat. Rev. Drug Discovery 10.7 (2011): 536-555.; Nat. Rev. Cardiol. 12.12 (2015): 730-740.）。

(3) 2007-2019 年，关于纽兰格林治疗心力衰竭的作用机制、临床研究与治疗潜力也受到《Nature》《Circulation》《Drug Discovery Today》等重要科学杂志以评述或综述文章形式，通过评估国际在这一领域的综合成果，肯定了纽兰格林正在成为心血管疾病和左心室功能障碍的一种有希望的治疗方案（Nature 520.7548 (2015): 445-446.; Circulation 116.8 (2007): 954-960.; Drug discovery today 18.17-18 (2013): 836-842.; Expert Opin. Invest. Drugs 28.1 (2019): 51-71.; Curr. Pharm. Des. 17.18 (2011): 1808-1817.; Curr. Heart Fail. Rep. 11.1 (2014): 40-49.; Clin. Sci. 131.7 (2017): 553-566.; Eur. J. Clin. Pharmacol. 70.7 (2014): 765-774.）。

(4) 公司研发团队被 Elsevier 权威药理学综述丛书《Advances in Pharmacology》及《Current Opinion in Pharmacology》《Current Heart Failure Report》等科学杂志邀请，撰写纽兰格林治疗心衰的科学综述文章（Advances in pharmacology. Vol. 59. Academic Press, 2010. 31-51.; Curr. Heart Fail. Rep. 7.1 (2010): 42-47.; Curr. Opin. Pharmacol. 9.2 (2009): 214-219.）。

3、发行人已在招股说明书中将该章节普适性知识介绍移至“第六节 业务与技术”之“二、发行人所处行业及其监管政策”之“（二）行业主管部门、行业

监管体制和主要法律法规、政策”之“3、行业主要法律法规及监管制度”之“(3)药品分类机制”。

## 二、发行人说明

(一)“抗心力衰竭原创药——重组人纽兰格林的多国多中心临床 III 期研究”列为“十三五重大新药创制项目”的具体时间、进展情况、结题形式、预计结题内容，并结合国家重大新药创制相关制度、政策、多国多中心临床研究的相关规定，进一步说明该科研项目进展是否落后申报计划及其落后原因，并分析该科研项目对公司持续经营的具体影响

### 1、具体时间

2018 年 11 月，国家卫健委医药卫生科技发展研究中心下发的《关于“重大新药创制”科技重大专项 2018 年度实施计划第一批立项课题的通知》(卫科专项函[2018]580 号)中，发行人“抗心力衰竭原创新药-重组人纽兰格林的多国多中心 III 期临床研究”课题被正式批复为“十三五重大新药创制项目”。

### 2、进展情况

(1) 重组人纽兰格林针对慢性收缩性心衰患者死亡率影响的临床 III 期试验 (ZS-01-306): 已于 2018 年 7 月首例入组, 截至本回复报告出具之日, ZS-01-306 项目在全国已启动 71 家中心, 并入组 201 例受试者。

(2) 重组人纽兰格林用于慢性收缩性心力衰竭的国际多中心临床研究 (ZS-01-307): 发行人就已取得的临床数据和将开展的 III 期临床试验方案与 FDA 进行了多次沟通, 并于 2019 年 8 月获得美国 FDA 授予的快速通道(Fast Track) 资格, 发行人预计将在 2020 年年内与 FDA 讨论确定临床试验方案。

(3) 重组人纽兰格林治疗慢性收缩性心衰的国内附条件上市申请: 2020 年 1 月国家药品监督管理局药品审评中心建议开展一项以心功能为主要疗效指标的临床试验研究。2020 年 4 月, 发行人与药监局就补充试验方案设计达成一致, 以替代终点指标 LVESVI 作为主要终点, 以目标亚组 (NYHA II-III 级收缩性心衰, 男性受试者 NT-proBNP $\leq$ 1700 pg/mL, 女性受试者 NT-proBNP $\leq$ 4000 pg/mL) 为入组人群, 若该试验再次证明可明显改善心脏功能, 申请人可申请附条件批准

上市，同时继续进行 ZS-01-306 临床试验。发行人目前已启动用于申请附条件上市的心功能补充试验（ZS-01-308）。

（4）纽卡定<sup>®</sup>产业化基地：发行人金山产业化基地（泽生制药）为进行大分子药物的中试和生产基地，为发行人核心产品的临床试验提供试验用药物及并拟用于纽卡定<sup>®</sup>其上市初期的商业化生产。其租赁厂房面积 7937.14m<sup>2</sup>，并已取得药品生产许可证（编号：沪 20160192）。为提高纽卡定<sup>®</sup>产业化基地的产能同时满足国际多中心临床试验要求，泽生制药于 2018 年底进行厂房升级改造。截至本回复报告出具之日，泽生制药改造工程处于竣工及试生产阶段。

（5）知识产权：该课题自立项以来，截至本回复报告出具之日，新获授权发明专利 13 项，其中境内 1 项，境外 12 项。

### 3、结题形式

根据《国家科技重大专项（民口）管理规定》和《国家卫生健康委员会科技重大专项实施管理细则》文件的要求，重大新药创制科技重大专项课题验收根据需要可以采取实地考察、现场测试、功能演示、会议审查、查阅资料等一种或多种方式进行。

结合发行人以往承担新药创制重大专项结题情况，本课题的结题形式为书面验收：采用书面评审的方式，由验收专家组成员在审阅资料的基础上，形成课题验收结论。亦可能会辅以会议验收的形式予以验收：采用会议方式，由验收专家组成员在审阅资料、听取汇报、观看演示、提问质询的基础上，形成课题验收结论。

### 4、预计结题内容

本课题预计结题内容为课题建设期满重组人纽兰格林针对慢性收缩性心衰患者死亡率影响的临床 III 期试验（ZS-01-306）的试验结果汇总、重组人纽兰格林用于慢性心力衰竭的国际多中心临床 III 期研究结果汇总、重组人纽兰格林治疗慢性收缩性心衰的国内附条件上市情况、纽卡定<sup>®</sup>产业化基地建设运行情况、通过该课题建设新增知识产权情况、人才培养与团队建设情况、组织管理与机制创新情况以及预算执行情况。

## 5、科研项目进展是否落后申报计划及其落后原因

根据该课题《国家科技重大专项（民口）课题任务合同书》的内容，该课题进展落后于申报计划及合同任务书内容。该课题在实施过程当中，由于下述原因导致课题推进慢于原预期：

（1）由于后期临床和商业化生产阶段对合规性要求更高，需要药企对药品质量拥有更为全面及严格的管理能力，同时结合人力成本及物料成本等因素，自建产业化基地生产相较于委托生产具有明显优势。因此发行人决定境外 III 期临床试验用药物的生产方式由委托境外 CMO 生产变更为发行人自行建设的产业化基地生产，为满足该要求，发行人需对国内产业化基地进行更高标准的改造，导致进度上有所延后；

（2）发行人与 FDA 就已取得的临床数据和将开展的临床 III 期试验方案进行多次沟通，根据讨论结果完成了 ZS-01-105 PK 试验，用于确定 ZS-01-307 方案皮下给药剂量的选择，并基于最新的亚组分析结果调整了临床试验方案的入组标准。发行人已于 2019 年 8 月获得美国 FDA 授予快速通道（Fast Track）资格，预计将在 2020 年年内与 FDA 讨论确定临床试验方案。因此，ZS-01-307 试验开展进度慢于预期；

（3）2020 年以来，新型冠状病毒肺炎疫情，对中国区临床中心启动、病人入组、入组之后的用药、随访以及国际多中心临床 III 期试验的推进均造成影响，一定程度上延缓了项目进度。

综上，根据《国家科技重大专项（民口）管理规定》（国科发专[2017] 145 号）和《重大新药创制科技重大专项实施管理细则》（国卫办科教发[2018] 15 号）文件规定，发行人计划根据主管部门的要求和本课题的实际情况向重大新药创制专项实施管理办公室和国家卫生健康委医药卫生科技发展研究中心递交课题实施周期（申请课题延期）调整申请，以便有更为充裕的时间进行重组人组兰格林针对慢性收缩性心衰患者死亡率影响的国内临床以及国际多中心临床 III 期试验，从而能够更好地完成课题任务合同书既定的任务考核指标。

## 6、该科研项目对发行人持续经营的具体影响

该科研项目进度未达到合同任务书所约定的进度，发行人已针对相关影响因素进行积极应对，并按照调整后的计划逐步推进。发行人计划向重大新药创制专项实施管理办公室和国家卫生健康委卫生科技发展研究中心提交课题实施周期（申请课题延期）调整申请。若因本次该科研项目进度不及预期导致国家取消或减少对该项目的资金支持，发行人将利用自有或自筹资金继续推进直至该项目完成。发行人目前为新三板挂牌企业，具备一定的股权融资能力。同时发行人已于2020年5月和8月合计取得获得杭州银行股份有限公司上海分行2,000万元的银行借款，且已获得招商银行股份有限公司上海分行常德支行7,500万元的授信额度。

综上，该科研项目及进度落后于申报计划不会对发行人持续经营造成重大不利影响。

**（二）发行人参与重大科研项目的具体情况，包括但不限于：时间、任务、角色、主要职责、实际工作内容、取得的具体成果，如何通过参与重大科研项目反映发行人的核心技术实力**

### **1、发行人自成立以来参与重大科研项目**

发行人自成立以来参与重大科研项目的具体情况如下：

序号	项目类别	重大专项名称	项目时间	角色	任务与主要职责	实际工作内容及取得具体成果
1	国家科技重大专项	抗心力衰竭原创新药—重组人纽兰格林的中国/美国临床研究	2008年11月至2010年12月	课题责任单位	在现有纽兰格林的临床 I 期和 IIa 试验的基础之上, 进一步开展国内临床研究, 需要完成国内 II 期多中心临床试验, 并开展部分的 III 期临床试验, 完成阶段报告。	1、完成了 II 期临床研究, 试验结果显示重组人纽兰格林可显著提高患者心脏功能, 逆转心室重构, 并改善患者的长期预后; 2、获得了 SFDA 颁发了 III 期临床研究批件并完成 250 例受试者的 III 期临床研究; 3、截至课题验收材料出具之日, 已申请 12 项中国发明专利, 27 项国外发明专利; 获得 4 项中国发明专利授权, 6 项国外发明专利授权。
2	国家科技重大专项	重组人肌球蛋白轻链激酶基因腺相关病毒 (rAAV9/cMLCK) 治疗慢性心力衰竭的临床前研究	2009年1月至2010年12月	课题责任单位	获得一株稳定表达 cMLCK 基因的病毒, 该病毒能有效提高心衰动物模型的心功能, 并且是安全、无明显副作用的。	1、构建了适用于 293 细胞的表达体系并进行小规模的培养和病毒纯化; 2、建立了大规模病毒制造和检定规程; 3、进行了初步的动物有效性研究; 4、获得高滴度的病毒; 5、截至课题验收材料出具之日, 已申请 2 项中国发明专利, 4 项国外发明专利; 其中获得 1 项中国发明专利授权。
3	国家科技重大专项	心衰治疗中活性特异性增强的纽兰格林突变体的研究	2009年1月至2010年12月	课题责任单位	通过对重组人纽兰格林 (rhNRG-1) 进行定点突变, 使其与 ErbB4 的亲合力增强, 同时与 ErbB3 的亲合力减弱, 完成对重组人纽兰格林的升级改造, 开发新的候选药物。	1、获得了高选择活性的纽兰格林突变体; 2、完成了突变体动物药效学研究; 3、完成了突变体的初步安全性研究; 4、截至课题验收材料出具之日, 已申请 3 项中国发明专利, 9 项国外发明专利; 其中获得 1 项中国发明专利授权。
4	国家科技重大专项	重组人纽兰格林的美国 II 期临床研究	2011年1月至2013年12月	课题责任单位	完成 150 例 rhNRG-1 美国多中心 II 期临床研究, 并验证重组人纽兰格林不同给药方式的生物等效性。	1、进行 67 例受试者的美国 II 期临床试验研究, 结果显示重组人纽兰格林皮下给药也能有效提高心衰患者的心功能, 逆转心脏的重塑过程, 提高生活质量; 2、获得 FDA 许可在美国开展 III 期临床

序号	项目类别	重大专项名称	项目时间	角色	任务与主要职责	实际工作内容及取得具体成果
						试验； 3、研究取得重组人组兰格林皮下给药的药代动力学特征； 4、截至课题验收材料出具之日，已申请4项中国发明专利，14项国外发明专利；获得3项中国发明专利授权，8项国外发明专利授权。
5	国家科技重大专项	抗心力衰竭原创新药——重组人组兰格林的中国 III 期临床研究	2012年1月至2015年12月	课题责任单位	采用 II 期多中心试验中确定的最佳剂量以及给药方案，扩大试验样本量，确证 rhNRG-1 治疗慢性心力衰竭的有效性和安全性，最终课题目标完成 III 期临床试验总结报告并申请新药证书。	1、进行近 700 例受试者的国内 III 期临床试验研究，结果显示整体死亡率降低 17%，但期中分析样本量小，尚达不到统计学差异，事后亚组分析显示纽卡定®对目标亚组（NYHA II/III，男性 NT-proBNP ≤1700 pg/ml，女性 NT-rpoBNP ≤4000 pg/ml）显著降低死亡风险 63.9%（p=0.038），与前两个死亡率试验 ZS-01-209，ZS-01-301 一致，合并分析该部分心衰患者，死亡风险降低 73.7%，达统计学极显著（p=0.0006）； 2、截至课题验收材料出具之日，已申请5项中国发明专利，19项国外发明专利。
6	国家科技重大专项	抗心力衰竭原创新药-重组人组兰格林的多国多中心 III 期临床研究	2018年1月-2020年12月	课题责任单位	在前期工作的基础上，继续完成多国多中心 III 期临床研究，确认组兰格林的有效性和安全性，并向 SFDA/FDA 提交生物制品新药上市申请（BLA）	1、截至本回复报告出具之日，ZS-01-306 项目在全国已启动 71 家中心，并入组 201 例受试者； 2、已于 2019 年 08 月获得美国 FDA 授予快速通道（Fast Track）资格； 3、2020 年 4 月，已与药监局就重组人组兰格林治疗慢性收缩性心衰的国内附条件上市申请补充试验方案设计达成一致； 4、发行人金山产业化基地厂房改造工程



序号	项目类别	重大专项名称	项目时间	角色	任务与主要职责	实际工作内容及取得具体成果
						处于竣工及试生产阶段； 5、截至本回复报告出具之日，获得授权发明专利 13 项，其中国内 1 项，国外 12 项。
7	863 计划课题	抗心力衰竭新药——重组人纽兰格林的临床研究	2005 年 4 月-2005 年 12 月	课题依托单位	研究治疗心力衰竭的新药重组人纽兰格林的临床耐受性和药代动力学。	1、生产符合 GMP 标准的临床用重组人纽兰格林； 2、进行 70 例受试者的重组人纽兰格林国内 I 期临床试验研究； 3、截至课题验收材料出具之日，已申请 2 项中国发明专利，2 项国外发明专利；获得 1 项国外发明专利授权，并发表 2 篇论文。
8	863 计划课题	抗乳腺癌新药——重组人纽表位肽的临床研究	2004 年 10 月-2005 年 12 月	课题依托单位	针对一种具有自主知识产权的新的抗癌分子靶标 ErbB3 的研究；深入研究一种基于 ErbB3 的治疗性肿瘤疫苗——重组人纽表位肽 12 的临床安全性和有效性。	1、生产符合 GMP 标准的重组人纽表位肽； 2、进行重组人纽表位肽临床 I 期临床试验研究，在课题结束时已基本完成； 3、截至课题验收材料出具之日，获得 1 项中国发明专利授权。
9	科技型中小企业技术创新基金	治疗性肿瘤疫苗——重组人纽表位肽的临床研究	2004 年 6 月 1 号-2007 年 6 月 1 日	课题责任单位	在临床试验中验证重组人纽表位肽的安全性和有效性。	1、进行 38 例受试者的重组人纽表位肽国内 I 期临床试验研究； 2、落实了 GMP 厂房并初步完成改造计划； 3、截至课题验收材料出具之日，获得 2 项中国发明专利授权，1 项国外发明专利授权。

## 2、通过参与重大科研项目反映发行人的核心技术实力

### (1) 发行人承担了 6 项国家科技重大专项

国务院于 2006 年 2 月 9 日发布了《国家中长期科学和技术发展规划纲要（2006-2020 年）》（以下简称“《规划纲要》”），《规划纲要》中指出：“本纲要在重点领域确定一批优先主题的同时，围绕国家目标，进一步突出重点，筛选出若干重大战略产品、关键共性技术或重大工程作为重大专项，充分发挥社会主义制度集中力量办大事的优势和市场机制的作用，力争取得突破，努力实现以科技发展的局部跃升带动生产力的跨越发展，并填补国家战略空白。确定重大专项的基本原则：一是紧密结合经济社会发展的重大需求，培育能形成具有核心自主知识产权、对企业自主创新能力的提高具有重大推动作用的战略性新兴产业；二是突出对产业竞争力整体提升具有全局性影响、带动性强的关键共性技术；三是解决制约经济社会发展的重大瓶颈问题；四是体现军民结合、寓军于民，对保障国家安全和增强综合国力具有重大战略意义；五是切合我国国情，国力能够承受。”

《规划纲要》确定了包含重大新药创制在内的 16 个重大专项。

### (2) 发行人承担了 2 项 863 计划课题

2011 年 8 月 25 日国家科技部印发了《国家高技术研究发展计划(863 计划)管理办法》（以下简称“《管理办法》”），《管理办法》指出：“863 计划突出国家战略目标和重大任务导向，重点落实《纲要》提出的前沿技术任务和部分重点领域中的重大任务，以解决事关国家长远发展和国家安全的战略性、前沿性和前瞻性高技术问题为核心，攻克前沿核心技术，抢占战略制高点；研发关键共性技术，培育战略性新兴产业生长点；培育和造就一批高水平人才和团队，形成一批高技术研究开发基地，提升我国高技术持续创新能力”。

863 计划选择了包含生物和医药技术在内的多个高技术领域作为发展重点。

### (3) 发行人获得科技型中小企业技术创新基金支持

科技型中小企业技术创新基金是经国务院批准设立的一项专门用于培育、扶持和促进科技型中小企业技术创新的政府专项基金。

综上，发行人自成立以来共承担 9 项国家级重大科研项目，其中 6 项国家科

技重大专项及1项863计划课题的相关研究内容均围绕着发行人核心技术纽兰格林及其受体（NRG-1/ErbB）的细胞信号通路的研究与相关药物研发，上述项目均为发行人独立承担，7项重大科研项目共收到中央财政资金2,602.73万元。目前发行人已连续入选“重大新药创制”科技重大专项“十一五”、“十二五”、“十三五”名单，获得国家的滚动支持，体现国家对发行人核心技术的认可与支持，可侧面反映发行人的核心技术实力。

5.4 请保荐机构、发行人律师对上述问题进行核查并发表明确意见，说明核查过程、核查方式、核查结论及其依据、理由。

### 【回复】

#### 一、核查过程及核查方式

保荐机构和发行人律师就本问题履行了以下核查程序：

1、查阅对 MING DONG ZHOU（周明东）、XIFU LIU（刘喜富）、蒋正刚的访谈记录；

2、查阅与核心技术相关的专利证书；

3、查阅发行人工商档案；

4、查阅无形资产出资的验资报告及复核报告；

5、查阅澳洲律所 SPRUSON&FERGUSON 出具的《法律意见书》；

6、查阅澳洲律所 MURDOCKCHENG LEGAL PRACTICE 出具的《法律意见书》；

7、查阅 MING DONG ZHOU（周明东）出具的《关于投入泽生科技无形资产的声明》；

8、查阅张若谦心脏研究所出具声明；

9、查阅 MING DONG ZHOU（周明东）对两项专利技术出资出具的《承诺函》；

10、查阅发行人与 The Brigham and Women's Hospital 签订的授权合同、银

行流水等相关材料及对 The Brigham and Women's Hospital 询证函；

11、查阅发行人与 The Brigham and Women's Hospital 的沟通邮件并取得了发行人针对专利授权事项的相关说明；

12、查阅美国 Casimir Jones,S.C.出具的《法律意见书》；

13、查阅《关于“重大新药创制”科技重大专项 2018 年度实施计划第一批立项课题的通知》（卫科专项函[2018]580 号）文件；

14、通过获取并查阅发行人临床试验数据库情况；

15、查阅了发行人与上海罡联实业发展有限公司签订的位于上海金山工业园区金争路 855 弄 2 号的厂房租赁合同、房屋产权登记证；

16、查阅发行人子公司泽生制药的药品生产许可证；

17、查阅发行人 GMP 改造项目与施工方签订的工程施工合同，相关验收文件；

18、查阅“抗心力衰竭原创药——重组人纽兰格林的多国多中心临床 III 期研究”课题立项以来所取得的发明专利证书；

19、查阅《国家科技重大专项（民口）管理规定》（国科发专[2017] 145 号）和《关于印发国家卫生健康委员会科技重大专项实施管理细则的通知》（国卫办科教发[2018] 15 号）文件；

20、查阅发行人以往承担新药创制的科技重大专项的结题文件及本次“抗心力衰竭原创药——重组人纽兰格林的多国多中心临床 III 期研究”课题的立项文件；

21、获取发行人针对“十三五重大新药创制项目”目前进展及落后原因等方面的说明；

22、查阅发行人与杭州银行股份有限公司上海分行签订的《借款合同》及与招商银行股份有限公司上海分行常德支行签订的《授信合同》；

23、查阅发行人自成立以来参与国家科技重大专项的立项通知、任务合同书、

验收结论书等相关文件；

24、查阅发行人自成立以来参与 863 计划课题的课题任务合同书、课题验收结论书等相关文件；

25、查阅发行人自成立以来参与科技型中小企业技术创新基金的立项证书、无偿资助项目合同及收款凭证等相关文件；

26、查阅《国家中长期科学和技术发展规划纲要（2006-2020 年）》《国家高技术研究发展计划（863 计划）管理办法》及科技型中小企业技术创新基金的相关资料；

27、查询中国裁判文书网、人民法院公告网、中国执行信息公开网等网站公开信息。

## 二、核查结论

经核查，保荐机构和发行人律师认为：

1、核心技术“NRG-1/ErbB 细胞信号通路与心力衰竭等重大疾病的研究及相关技术”系由发行人原始取得，来源合法合规，不存在争议及潜在纠纷。

2、发行人历史 MING DONG ZHOU（周明东）上存在四次技术出资，涉及三项非专利技术及两项专利，其中，三项非专利技术为唯一权利人，非职务发明，相关非专利技术属清晰亦不存在争议或潜在纠纷。两项专利系 MING DONG ZHOU（周明东）在张若谦研究所任职期间的职务发明，MING DONG ZHOU（周明东）已从张若谦研究所获得专利所有权，相关专利权属清晰亦不存在争议或潜在纠纷。上述技术出资均已实际投入发行人，其中“生长因子神经调节蛋白及其类似物的新应用”与现有核心技术的演变相关。

3、The Brigham and Women's Hospital 非排他性许可发行人使用的美国专利及其后续专利系母案、子案及续案的关系，发行人取得非排他性专利许可系为了在不侵犯其专利权的情况下对发行人自主研发的专利技术自由地进行开发和商业化。因目前受许可专利中与发行人核心技术相关的专利均已过期，故不会对发行人的研发、生产及持续经营构成重大不利影响。

4、发行人“抗心力衰竭原创新药-重组人纽兰格林的多国多中心 III 期临床研究”课题于 2018 年 11 月被正式批复为“十三五重大新药创制项目”，该项目目前进展落后于申报计划，该科研项目及进度落后于申报计划对公司持续经营不产生重大不利影响。

5、发行人自成立以来承担 9 项重大科研项目，其中 7 项与发行人核心技术相关，且均为发行人独立承担的国家级项目，可反映发行人的核心技术实力。

## 问题 6

根据招股说明书披露，纽卡定已开展的三个以全因死亡率为终点指标的独立临床试验（ZS-01-209,ZS-01-301,ZS-01-305）结果显示：纽卡定®对全体入组受试者（NYHAII-IV 级，含重度心衰患者）年全因死亡风险降低幅度为 9.13%，降低较安慰剂组（与用药组均叠加标准治疗）不具显著性，其中 ZS-01-301 试验结果显示纽卡定可能增加 NYHA IV 级心衰患者死亡风险；但对特定亚群患者（NYHA II-III 级，男性受试者 NT-proBNP $\leq$ 1700pg/mL，女性受试者 NT-proBNP $\leq$ 4000pg/mL，依据多个大样本量研究和泽生临床数据估算，该目标亚组约占 NYHA II-III 级收缩性心衰患者的 60%，约占整体(NYHAI-IV 级)收缩性心衰患者的 36%)具有明显降低年全因死亡率的效果，相对降低 63.9%-86.1%，合并分析降低年全因死亡率达 73.7%，达到统计学极显著(P=0.0006)。

请发行人披露：（1）以图表形式披露已开展的三个以全因死亡率为终点指标的独立临床试验（ZS-01-209、ZS-01-301、ZS-01-305）的统计学结果；（2）ZS-01-301 试验结果显示纽卡定®可能增加 NYHA IV 级心衰患者死亡风险的具体情况、概率；（3）纽卡定®对全体入组受试者全因死亡风险降低幅度较安慰剂组（与用药组均叠加标准治疗）不具显著性的具体含义，可能增加 NYHA IV 级心衰患者死亡风险是否对该药物的上市审批带来不利影响；（4）对特定亚群患者（NYHA II-III 级，男性受试者 NT-proBNP $\leq$ 1700pg/mL，女性受试者 NT-proBNP $\leq$ 4000pg/mL）的临床结果分析是否具有统计学意义，无提前统计假设的事后分析是否具有参考价值；（5）若未来成功上市，获批的适应症群体是否会局限与该特定亚群，并结合该情况分析纽卡定®潜在患者群体数量和适应症市场空间的规模情况；（6）境内外已开展的 II 期和 III 期临床中，以心功能为

终点的试验结果、相关数据情况；（7）以全因死亡率为终点的 II 期和 III 期临床中是否观测相关心功能指标数据，相关数据的分析结果；（8）对 ZS-01-308 补充实验目标亚组（II-III 级收缩性心衰，男性受试者 NT-proBNP $\leq$ 1700pg/mL，女性受试者 NT-proBNP $\leq$ 4000pg/mL）人群，在前述以全因死亡率为终点的 II 期和 III 期临床试验中，是否单独分析该目标亚组的心功能指标，结果如何；（9）公司目前正在筹备用于申请附条件上市的心功能补充试验（ZS-01-308）的最新进展情况。

请发行人提交与药监部门历次沟通的会议纪要等相关文件。

## 【回复】

### 一、发行人披露

（一）以图表形式披露已开展的三个以全因死亡率为终点指标的独立临床试验（ZS-01-209、ZS-01-301、ZS-01-305）的统计学结果；

（二）ZS-01-301 试验结果显示纽卡定®可能增加 NYHA IV 级心衰患者死亡风险的具体情况、概率；

（三）纽卡定®对全体入组受试者全因死亡风险降低幅度较安慰剂组（与用药组均叠加标准治疗）不具显著性的具体含义，可能增加 NYHA IV 级心衰患者死亡风险是否对该药物的上市审批带来不利影响；

（四）对特定亚群患者（NYHA II-III 级，男性受试者 NT-proBNP $\leq$ 1700pg/mL，女性受试者 NT-proBNP $\leq$ 4000pg/mL）的临床结果分析是否具有统计学意义，无提前统计假设的事后分析是否具有参考价值；

针对本题问题之“（一）”至“（四）”，合并回复如下：

发行人已在招股说明书“第六节 业务与技术”之“一、发行人的主营业务及主要产品”之“（二）发行人主要产品情况”之“1、纽卡定®（重组人纽兰格林，recombinant human Neuregulin-1）”之“（3）纽卡定®（慢性收缩性心力衰竭适应症）”之“3）药物研究进展”补充如下披露：

#### “I. 生存获益指标

已开展的三个以全因死亡率为终点指标的独立临床试验（ZS-01-209、ZS-01-301、ZS-01-305）的结果如下：

ZS-01-209, ZS-01-301 及 ZS-01-305 全因死亡率

		n (死亡数) / N (整体) (%)		相对降低率 (%)	P 值
		纽卡定®组	安慰剂组		
ZS-01-209	样本整体	18/175 (10.3)	29/176 (16.5)	37.58	0.164
	目标亚组	1/64 (1.6)	9/80 (11.3)	86.1	0.024
ZS-01-301	样本整体	34/214 (15.9)	14/117(12.0)	-32.5	0.245
	目标亚组	1/92 (1.1)	2/52 (3.8)	71.7	0.271
ZS-01-305	样本整体	28/339 (8.26)	34/340 (10.0)	17.40	0.49
	目标亚组	5/208 (2.4)	14/210 (6.7)	63.9	0.038

从三个独立试验的试验结果来看，ZS-01-209、ZS-01-305 纽卡定®组较安慰剂组死亡风险相对降低了 37.58%、17.40%，但是未达到统计学显著（P=0.164、0.49）。ZS-01-301 试验结果显示，纽卡定®组较安慰剂组未能降低死亡风险。

ZS-01-301 试验结果中，对 NYHA IV 级心衰受试者进行分析，该人群中安慰剂组死亡率为 4.8%（见下表）。根据流行病学数据，NYHA IV 级心衰患者死亡率约为 20%-50%，该数据与 ZS-01-209 试验中的 IV 级受试者死亡率数据接近（纽卡定®组死亡率 25.0%，安慰剂组死亡率 20.6%，见下表）。ZS-01-301 试验中该部分安慰剂组人群死亡率远低于流行病学数据，该数据影响了 NYHA IV 级纽卡定®组与安慰剂组的死亡率差异，试验整体未体现纽卡定®降低死亡率的趋势。在 ZS-01-301 试验结果中对 NYHA III 级受试者分析，纽卡定®对 NYHA III 级受试者死亡率相对安慰剂组降低 12.6%。

ZS-01-301 中 NYHA III/IV 级受试者全因死亡率

	n (死亡数) / N (整体) (%)		相对降低率 (%)	P 值
	纽卡定®组	安慰剂组		
NYHA IV	14/45 (31.1)	1/21 (4.8)	-547.9	0.039
NYHA III	13/96 (13.5)	20/169 (11.8)	12.6	0.772

ZS-01-209 中 NYHA III/IV 级受试者全因死亡率

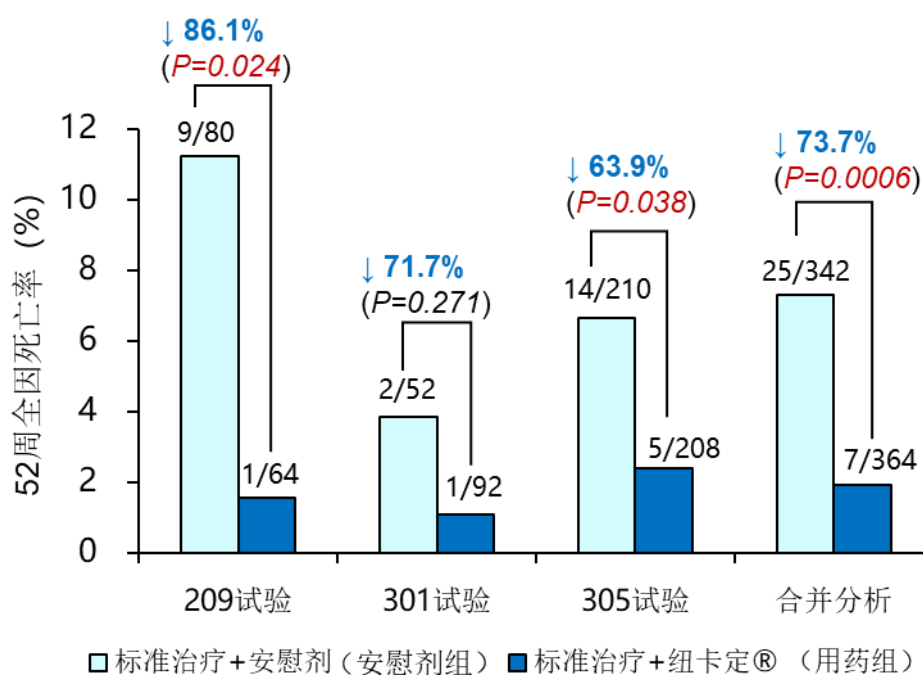
	n(死亡数)/N(整体) (%)		相对降低率 (%)	P 值
	纽卡定®组	安慰剂组		
NYHA IV	11/44 (25.0)	7/34 (20.6)	-17.6	1.264
NYHA III	7/131 (5.3)	22/142 (15.5)	65.5	0.354



综合 ZS-01-209 试验结果及 ZS-01-301 试验结果，显示纽卡定®对 NYHA IV 级心衰患者未体现出降低死亡风险的效果。从纽兰格林作用机制来看，随着心衰逐渐加重，在心肌细胞上的纽兰格林受体表达量逐渐下降，所以纽兰格林对轻中度患者效果较好，而对重度患者可能无法起到治疗作用，所以后续临床试验设定的目标人群排除了 NYHA IV 级患者。

ZS-01-209 和 ZS-01-305 两个研究结果由于样本量较小均未达到统计学显著（P 值未低于 0.05），但是死亡风险下降程度（纽卡定®组较安慰剂组死亡风险相对降低了 37.58%、17.40%）具有临床意义。

三个死亡率临床试验合并后分析结果显示，纽卡定®治疗后相对安慰剂组全因死亡率降低 9.66%，具有临床意义，但仍由于样本量较小而未达到统计学显著。公司对临床试验结果进行事后亚组分析，发现纽卡定®对特定亚群患者（NYHA II-III 级，男性受试者 NT-proBNP≤1700 pg/mL，女性受试者 NT-proBNP≤4000 pg/mL）具有大幅降低死亡风险的效果，ZS-01-209/301/305 三个方案中分别降低 86.1%（P=0.024）、71.7%（P=0.271）和 63.9%（P=0.038），鉴于死亡风险下降幅度较大，在 ZS-01-209、301 试验中尽管样本量较小，但已经达到统计显著；合并分析中纽卡定®对特定亚群患者死亡风险的降低幅度达到 73.7%，达到统计学极显著（P=0.0006，如下图）。



该分析结果为事后亚组分析，无法直接支持药物上市审批。针对目标亚组降低死亡风险的结果在几个独立试验中高度一致且在两个试验中达到统计显著，因此该结论具有一定的客观性，对目标人群的选择及制定确证性临床试验的方案具备指导意义。支持国内正式上市申请的 ZS-01-306 死亡率确证性试验、支持国内附条件上市申请的 ZS-01-308 心功能确证性试验、以及支持纽卡定<sup>®</sup>皮下给药和国际市场上市申请的国际多中心 ZS-01-307 方案均基于该亚组分析结果确定了目标人群。

综上，对特定亚群患者（NYHA II-III 级，男性受试者 NT-proBNP  $\leq$ 1700 pg/mL，女性受试者 NT-proBNP  $\leq$ 4000pg/mL）的临床结果事后分析具有统计学意义和参考价值。

泽生科技正在基于该目标人群（NYHA II-III 级，男性受试者 NT-proBNP  $\leq$  1700 pg/mL，女性受试者 NT-proBNP $\leq$ 4000 pg/mL）开展 III 期确证性临床试验并将依据试验结果申请药品上市，NYHA IV 级受试者不属于该目标人群；同时，目标人群将通过 NYHA 分级和生物标志物 NT-proBNP 这一精准指标进行严格筛选，因此，既往试验显示的 NYHA IV 级受试者的结果不会对该药物的上市审批带来不利影响。”

**（五）若未来成功上市，获批的适应症群体是否会局限于该特定亚群，并结合该情况分析纽卡定<sup>®</sup>潜在患者群体数量和适应症市场空间的规模情况**

发行人已在招股说明书“第六节 业务与技术”之“一、发行人的主营业务及主要产品”之“（二）发行人主要产品情况”之“1、纽卡定<sup>®</sup>（重组人纽兰格林，recombinant human Neuregulin-1）”及“（3）纽卡定<sup>®</sup>（慢性收缩性心力衰竭适应症）”补充如下披露：

“基于目前泽生科技拟用于申请上市的临床试验方案（ZS-01-306、ZS-01-307、ZS-01-308）中的入组标准均为该目标人群（NYHA II-III 级，男性受试者 NT-proBNP  $\leq$  1700 pg/mL，女性受试者 NT-proBNP $\leq$ 4000 pg/mL），依据《药品注册管理办法》，若纽卡定<sup>®</sup>未来成功上市，获批的适应症群体将局限于该特定亚群，上市后若通过临床试验证实对其他人群有效，则可扩大适应症群体。”

发行人已在招股说明书“第六节 业务与技术”之“三、行业竞争情况”之“(二) 发行人核心产品市场竞争情况”补充如下披露:

“慢性收缩性心衰比例约占全体心衰患者的一半,依据文献检索,保守估计 NYHA II-III 级收缩性心衰患者占全体收缩性心衰患者的比例约为 60%。从公共数据库中总结的慢性收缩性心衰患者基线 NT-proBNP 结果,保守估计纽卡定® 目标患者(NYHA II-III 级,且男性受试者 NT-proBNP  $\leq$ 1700 pg/mL,女性受试者 NT-proBNP  $\leq$ 4000 pg/mL)约占 NYHA II-III 级慢性收缩性心衰患者比例为 60%,占整体收缩性心衰患者的比例为 36%。因此,纽卡定®(慢性收缩性心衰适应症)中国市场潜在患者数量约为 192 万(2019 年),预计到 2030 年增长至 290 万;全球市场潜在患者数量约为 535 万(2019 年),预计到 2030 年增长至 697 万。”

**(六) 境内外已开展的 II 期和 III 期临床中,以心功能为终点的试验结果、相关数据情况**

**(七)以全因死亡率为终点的 II 期和 III 期临床中是否观测相关心功能指标数据,相关数据的分析结果**

**(八)对 ZS-01-308 补充实验目标亚组(II-III 级收缩性心衰,男性受试者 NT-proBNP $\leq$ 1700pg/mL,女性受试者 NT-proBNP $\leq$ 4000pg/mL)人群,在前述以全因死亡率为终点的 II 期和 III 期临床试验中,是否单独分析该目标亚组的心功能指标,结果如何**

针对本题问题之“(六)”至“(八)”,合并回复如下:

发行人已在招股说明书“第六节 业务与技术”之“一、发行人的主营业务及主要产品”之“(二) 发行人主要产品情况”之“1、纽卡定®(重组人纽兰格林, recombinant human Neuregulin-1)”及“(3) 纽卡定®(慢性收缩性心力衰竭适应症)”补充如下披露:

**“II. 心功能指标**

在心功能检测方法中,超声心动图作为常规的心衰诊断检测手段在临床操作较为实用,其对精度要求相对较低(收缩性心衰患者与正常人的 LVEF 差距至少

10%)。但在以心功能为主要终点的临床研究中，需要检测到 LVEF 3%左右的绝对值变化，国际上通常采用心脏 CT 或心脏磁共振 (CMR) 的检测方法，并通过专业的中心实验室进行分析，其方法更精确重复性更好，获得的心功能结果更具客观性。

公司以死亡率为终点的 II 期和 III 期临床研究主要包括 ZS-01-209, ZS-01-301 及 ZS-01-305，主要终点为全因死亡，研究中心数较多，选择心脏 CT 或 CMR 进行心功能检测较为复杂，且成本较高；由于心功能仅作为次要终点指标，不具有必要性，故心功能由超声心动图检测，并且结果为各个研究中心心超科室自行检测及分析，重复性较差，不易获得精确及客观的结果。因此在后续的以死亡率为主要终点指标的确证性试验 (ZS-01-306、ZS-01-307) 中，均未将心功能作为次要指标观察。

公司在境内外开展的以 CMR 或心脏 CT 检测的心功能临床研究包括 ZS-01-205、HREC 06/035、ZS-01-206、ZS-01-210、ZS-01-302 和 ZS-01-303 方案。其中 ZS-01-205 试验为剂量效应探索试验，由于在当年的技术水平下由多中心进行 CMR 采集操作困难而提前终止，并且只入组了少量受试者 (入组 26 例，每个剂量组 6-7 例)，故只进行了安全性分析，没有进行有效性分析；ZS-01-302、ZS-01-303 试验为公司在 2011 年尝试基于替代指标上市的试验，由于当时无明确法规支持而提前终止，只入组了少量受试者 (分别入组 15 和 14 例，每个剂量组 2-8 例)，远低于试验设计的样本量 120 例，故只进行了安全性分析，没有进行有效性分析。因此最终形成有效性分析报告的心功能试验为 HREC 06/035、ZS-01-206 和 ZS-01-210，相关结果如下：

#### 1) 左心室射血分数 (LVEF) 结果

左心室射血分数 (LVEF) 是常见的心功能指标，其含义为心脏可泵出的血量占心脏舒张可容纳血量的百分比，收缩性心衰表现为左心室射血分数降低。若药品能够提升左心室射血分数，则可说明其具有改善收缩性心衰患者心功能的作用。

HREC 06/035 试验结果显示，0.6 μg/kg、1.2 μg/kg、2.4 μg/kg 剂量组 LVEF 均较基线期提升，提高绝对值分别为 4.6、3.4、3.3 个百分点。

ZS-01-206 试验结果显示,安慰剂组 30 天 LVEF 较基线期有所下降,0.3 $\mu\text{g}/\text{kg}$ 、0.6 $\mu\text{g}/\text{kg}$  剂量组 30 天 LVEF 较基线期绝对值提升了 1.53、4.98 个百分点,其中 0.6 $\mu\text{g}/\text{kg}$  剂量组较安慰剂组改善达到统计学显著,1.2 $\mu\text{g}/\text{kg}$  剂量组 30 天 LVEF 未能得到改善。

ZS-01-210 试验结果显示,采用皮下给药方式,安慰剂组 30 天 LVEF 较基线期有所下降,1.2 $\mu\text{g}/\text{kg}$ 、2.0 $\mu\text{g}/\text{kg}$  剂量组 30 天 LVEF 较基线期绝对值提升了 2.07、2.19 个百分点。

## 2) 左心室收缩末期容积 (LVESV) 结果

左心室收缩末期容积 (LVESV) 为左心室收缩至最小时的容积。由于收缩性心衰患者心脏发生代偿性重构,心脏体积变大,内壁变薄,收缩性减弱,因此若药品能够降低左心室收缩末期容积,则说明其可逆转心室重构,改善收缩性心衰患者心功能。

HREC 06/035 试验结果显示,0.6 $\mu\text{g}/\text{kg}$ 、1.2 $\mu\text{g}/\text{kg}$ 、2.4 $\mu\text{g}/\text{kg}$  剂量组 30 天 LVESV 均较基线期降低,分别降低 8.0ml、3.8ml 和 14.3ml。

ZS-01-206 试验结果显示,安慰剂组 30 天 LVESV 较基线期提升了 25.24ml;0.3 $\mu\text{g}/\text{kg}$ 、0.6 $\mu\text{g}/\text{kg}$  剂量组 30 天 LVESV 较基线期降低了 10.84ml、33.31ml (0.6 $\mu\text{g}/\text{kg}$  剂量组较基线期显著下降,  $P=0.002$ ); 1.2 $\mu\text{g}/\text{kg}$  剂量组 30 天 LVESV 较基线期未能得到改善。

ZS-01-210 试验结果显示,采用皮下给药方式,安慰剂组 30 天 LVESV 较基线期显著增加 7.82ml, 1.2 $\mu\text{g}/\text{kg}$ 、2.0 $\mu\text{g}/\text{kg}$  剂量组 30 天 LVESV 较基线期降低了 6.51ml、2.9ml。

## 3) 左心室收缩末期容积指数 (LVESVI) 结果

左心室收缩末期容积指数 (LVESVI) 为左心室收缩至最小时的容积/体表面积,使左心室收缩末期容积不受身高、体重差异等因素影响。

ZS-01-206 试验结果显示,安慰剂组 30 天 LVESVI 较基线降低 6.01ml/m<sup>2</sup>、0.3 $\mu\text{g}/\text{kg}$ 、0.6 $\mu\text{g}/\text{kg}$ 、1.2 $\mu\text{g}/\text{kg}$  剂量组 30 天 LVESVI 较基线期分别降低 6.46 ml/m<sup>2</sup>、18.11 ml/m<sup>2</sup> 和 9.44 ml/m<sup>2</sup>, 0.6 $\mu\text{g}/\text{kg}$  剂量组 LVESVI 下降较安慰剂组差异达到统

计学显著。

ZS-01-210 试验结果显示,采用皮下给药方式,安慰剂组 30 天 LVESVI 较基线期有所提升,1.2 $\mu\text{g}/\text{kg}$ 、2.0 $\mu\text{g}/\text{kg}$  剂量组 30 天 LVESVI 较基线期分别降低 3.05  $\text{ml}/\text{m}^2$ 、0.91  $\text{ml}/\text{m}^2$ 。

HREC 06/035 方案缺少体表面积数据,无法计算 LVESVI。

综上,在既往心功能为主要终点的试验中,纽卡定<sup>®</sup>体现出提升射血分数、逆转心室重构的作用,其中静脉给药 0.6 $\mu\text{g}/\text{kg}$  剂量条件下,30 天 LVEF、LVESVI 改善程度较安慰剂组有显著性差异。依据 II 期临床试验结果反映出的有效性、安全性,纽卡定<sup>®</sup>分别在中美两地获准开展临床 III 期试验。

在上述三项以心功能为主要终点的试验 (ZS-01-206、HREC 06/035、ZS-01-210) 中,纽卡定<sup>®</sup>目标亚组 (II-III 级收缩性心衰,男性受试者 NT-proBNP  $\leq 1700\text{pg}/\text{mL}$ ,女性受试者 NT-proBNP  $\leq 4000\text{pg}/\text{mL}$ ) 相较安慰剂组试验结果如下 (HREC 06/035 试验中,受试者均属于目标亚组,故目标亚组结果与该试验整体结果一致):

#### 1) 左心室射血分数 (LVEF) 结果

ZS-01-206 试验结果显示,安慰剂组 30 天 LVEF 较基线期绝对值提升了 1.27 个百分点,0.3 $\mu\text{g}/\text{kg}$ 、0.6 $\mu\text{g}/\text{kg}$  剂量组 30 天 LVEF 较基线期绝对值提升了 2.77、6.81 个百分点,1.2 $\mu\text{g}/\text{kg}$  剂量组 30 天 LVEF 未能得到改善。

ZS-01-210 试验结果显示,采用皮下给药方式,安慰剂组 30 天 LVEF 较基线期有所下降,1.2 $\mu\text{g}/\text{kg}$ 、2.0 $\mu\text{g}/\text{kg}$  剂量组 30 天 LVEF 较基线期绝对值提升了 2.93、2.22 个百分点。

#### 2) 左心室收缩末期容积 (LVESV) 结果

ZS-01-206 试验结果显示,安慰剂组 30 天 LVESV 较基线期提升了 25.24ml; 0.3 $\mu\text{g}/\text{kg}$ 、0.6 $\mu\text{g}/\text{kg}$ 、1.2 $\mu\text{g}/\text{kg}$  剂量组 30 天 LVESV 较基线期降低了 13.54ml、35.09ml、77.71ml。

ZS-01-210 试验结果显示,采用皮下给药方式,安慰剂组 30 天 LVESV 较基

线期有所提升, 1.2 µg/kg、2.0 µg/kg 剂量组 30 天 LVESV 较基线期有所降低 12.29ml、2.38ml。

### 3) 左心室收缩末期容积指数 (LVESVI) 结果

ZS-01-206 试验结果显示, 安慰剂组 30 天 LVESVI 较基线期下降 6.01 ml/m<sup>2</sup>、0.3 µg/kg、0.6 µg/kg、1.2 µg/kg 剂量组 30 天 LVESVI 较基线期降低了 8.34 ml/m<sup>2</sup>、21.61 ml/m<sup>2</sup>、22.88 ml/m<sup>2</sup>。

ZS-01-210 试验结果显示, 采用皮下给药方式, 安慰剂组 30 天 LVESVI 较基线期有所提升, 1.2 µg/kg、2.0 µg/kg 剂量组 30 天 LVESVI 较基线期降低 5.67 ml/m<sup>2</sup>、0.79 ml/m<sup>2</sup>。

综上, 在既往心功能为主要终点的试验中, 针对纽卡定®目标患者 (NYHA II-III 级收缩性心衰, 男性受试者 NT-proBNP ≤ 1700 pg/mL, 女性受试者 NT-proBNP ≤ 4000 pg/mL), 纽卡定®体现出提升射血分数、逆转心室重构的作用, 其中静脉给药 0.6 µg/kg 剂量条件下改善效果最好。

既往心功能为主要终点的临床试验整体人群及目标亚组试验数据如下:

		LVEF 较基线期变化 (%)			
HREC 06/035		静脉给药 0.6 µg/kg/day	静脉给药 1.2 µg/kg/day	静脉给药 2.4 µg/kg/day	
Mean ±SD(N)	目标人群/ 整体人群	4.6 ±3.4(5)	3.4 ±4.1(5)	3.3 ±2.8(5)	
ZS-01-206		静脉给药 0 µg/kg/day	静脉给药 0.3 µg/kg/day	静脉给药 0.6 µg/kg/day	静脉给药 1.2 µg/kg/day
Mean ±SD(N)	目标人群	1.27 ±6.11(10)	2.77 ±3.78(8)	6.81 ±4.79(9)	-1.95 ±4.22(8)
	整体人群	-0.61 ±8.22(10)	1.53 ±3.81(11)	4.98 ±5.37(11)**	-4.08 ±8.34(10)
ZS-01-210		皮下给药 0 µg/kg/day	皮下给药 1.2 µg/kg/day	皮下给药 2.0 µg/kg/day	
Mean ±SD(N)	目标人群	-0.48 ±3.49(15)	2.93 ±6(19)	2.22 ±6.54(17)	
	整体人群	-0.29 ±4.13(21)	2.07 ±5.84(23)	2.19 ±6.50(22)	

注: Mean 为平均数, SD 为标准差, N 为人数, \*\*为 p<0.01 (与安慰剂组比较)

		LVESV 较基线期变化 (ml)			
HREC 06/035		静脉给药 0.6 µg/kg/day	静脉给药 1.2 µg/kg/day	静脉给药 2.4 µg/kg/day	
Mean ±SD(N)	目标人群/ 整体人群	-8.0 ±14.9(5)	-3.8 ±14.5(5)	-14.3 ±9.2(5)	
ZS-01-206		静脉给药	静脉给药	静脉给药	静脉给药

		0 µg/kg/day	0.3 µg/kg/day	0.6 µg/kg/day	1.2 µg/kg/day
Mean±SD(N)	目标人群	25.24±19.19(10)	-13.54±26.71(8)	-35.09±48.48(8)	-77.71±133.72(8)
	整体人群	25.24±19.19(10)	-10.84±25.10(11)	-33.31±44.54(11)##	55.68±162.59(10)
ZS-01-210		皮下给药 0 µg/kg/day	皮下给药 1.2 µg/kg/day	皮下给药 2.0 µg/kg/day	
Mean±SD(N)	目标人群	6.03±19.48(15)	-12.29±36.48(19)	-2.38±26.84(17)	
	整体人群	7.82±19.40(21)	-6.51±35.98(23)	-2.9±30.00(22)	

注：Mean 为平均数，SD 为标准差，N 为人数，##为 p<0.01（与基线期相比）

#### LVESVI 较基线期变化 (ml/m<sup>2</sup>)

		静脉给药 0 µg/kg/day	静脉给药 0.3 µg/kg/day	静脉给药 0.6 µg/kg/day	静脉给药 1.2 µg/kg/day
Mean±SD(N)	目标人群	-6.01±10.95(10)	-8.34±14.96(8)	-21.61±29.09(9)	-22.88±38.88(8)
	整体人群	-6.01±10.95(10)	-6.462±14.23(11)	-18.11±25.81(11)**	-9.443±12.54(10)
ZS-01-210		皮下给药 0 µg/kg/day	皮下给药 1.2 µg/kg/day	皮下给药 2.0 µg/kg/day	
Mean±SD(N)	目标人群	2.61±9.74(15)	-5.67±18.14(19)	-0.79±11.98(17)	
	整体人群	3.703±9.66(21)	-3.049±17.91(23)	-0.9095±14.08(22)	

注：Mean 为平均数，SD 为标准差，N 为人数，\*\*为 p<0.01（与安慰剂组比较）”

### （九）公司目前正在筹备用于申请附条件上市的心功能补充试验(ZS-01-308)的最新进展情况

发行人已在招股说明书“第六节 业务与技术”之“一、发行人的主营业务及主要产品”之“（二）发行人主要产品情况”之“1、纽卡定®（重组人纽兰格林，recombinant human Neuregulin-1）”及“（3）纽卡定®（慢性收缩性心力衰竭适应症）”更新披露如下：

“截至本招股说明书签署之日，ZS-01-308 研究已完成 23 家中心的立项工作，其中 19 家已通过各自中心的伦理审查，其余中心已在伦理委员会审查排期中。公司已于 7 月 25 日召开全国启动会议，将在获得遗传办批件后正式启动受试者筛选及入组工作。”

## 二、发行人提交

### 重组人纽兰格林沟通交流会议纪要

序号	召开时间	会议纪要名称
----	------	--------



序号	召开时间	会议纪要名称
1	2017年11月16日	重组人纽兰格林特批申报沟通交流会议纪要
2	2019年10月24日	注射用重组人纽兰格林(CXSS1900002)上市审评主动沟通交流会议纪要
3	2020年4月15日	注射用重组人纽兰格林确证性临床研究方案沟通交流会议纪要

### 三、关于发行人业务

#### 问题 7

发行人核心产品单一，主要为作用于 ErbB4/2 信号通路的重组人纽兰格林（纽卡定），2020年1月申请附条件上市被否，2020年4月，公司与药监局就补充试验方案设计达成一致，即将开展心功能确证性补充试验，拟再次申请附条件上市。

请发行人：（1）提供“First in Class”的论证依据；（2）结合相关法律、法规、规则、行业准则等，说明纽卡定附条件批准上市的具体类型、需要满足的条件和后续监管要求，附条件批准上市被否后正常上市的概率并提供有实际案例支撑的统计分析过程；（3）鉴于审批意见中建议开展一项以心功能为主要疗效指标的临床试验研究，说明发行人此前进行临床试验是否已包括该疗效指标，如有，请披露该等指标相关结果，如否，请进一步说明原因、合理性、临床试验设计的周延性，目前正在推进或拟推进的多国多中心的 III 期试验是否包括该疗效指标及其原因；（4）说明发行人申请纽卡定上市次数、时间及具体情况，报告期内与药监局沟通次数及沟通情况；（5）鉴于核心产品单一，若发行人再次申请附条件上市被否，是否构成对发行人持续经营的重大不利影响，并提供充分的依据和理由。

请发行人修改完善核心产品单一、纽卡定研发进展不及预期，前次申请上市被否，研发存在重大不确定性的风险揭示，请提高风险揭示的针对性，不能简单用风险揭示进行免责。

请保荐机构、发行人律师对上述问题进行核查并发表明确意见，说明核查过程、核查方式、核查结论及其依据、理由。

#### 【回复】

## 一、发行人说明

### （一）提供“First in Class”的论证依据

根据 FDA 的定义，国际首创新药（“First-in-class”）为“具有新颖、独特的作用机制治疗某种疾病的药物”（First-in-Class, meaning drugs which, for example, use a new and unique mechanism of action for treating a medical condition）。其新颖机制通常来源于科学工作者在基础研究中产生的崭新科学发现，在科学发现的基础上，通过早期研究与药物筛选、临床前研究、临床研究等研发步骤，逐步将产品推向市场。在某种作用机制的研发管线上，唯一的或进展最快的新药，称之为在研（或潜在）国际首创新药“First-in-Class”。

目前已上市的治疗慢性心力衰竭的药物主要通过扩张血管、排钠利尿、减慢心率等方式减少外周阻力或改善外周环境从而降低心脏的工作负荷，但对心肌细胞组织与结构缺乏直接治疗，目前已上市药品中尚无与发行人创新药物纽卡定<sup>®</sup>具有类似机制、对心肌细胞及其结构发挥作用的治疗慢性心衰的药物。

在研管线方面，泽生科技（公司成立前为创始人研究团队）在国际上率先申请了纽兰格林用于治疗心力衰竭的专利，率先开展了重组人纽兰格林用于慢性心力衰竭的临床研究（2004 年），并率先在国际期刊发表了纽兰格林临床 II 期研究结果（Gao, et al. JACC,2010）。在发行人开展临床研究后的第 6 年和第 15 年，美国 Acorda 公司和 Salubris Biotherapeutics 公司开始了针对同一靶点、同一适应症的重组人纽兰格林类似产品（Cimaglermin 和 JK-07）的临床 I 期研究（ClinicalTrials.gov 数据库信息），目前上述研究仍处于临床 I 期阶段，开发进度落后于纽卡定<sup>®</sup>（见下表）。

公司	在研药品名称	适应症	临床阶段	临床试验地点	最新进展时间
Acorda	Cimaglermin	慢性收缩性心力衰竭	临床 I 期	美国	暂停阶段
Salubris Biotherapeutics	JK-07	慢性收缩性心力衰竭	临床 I 期尚未招募阶段	美国	2020 年 6 月
泽生科技	重组人纽兰格林（商品名：纽卡定 <sup>®</sup> ）	慢性收缩性心力衰竭	临床 III 期	中国	2020 年 4 月

综上所述，泽生科技在研的核心产品——重组人纽兰格林（商品名：纽卡定

®) 是属于潜在的国际首创新药(First-in-Class)。

此外，心衰新药的研发备受国际医药研究行业关注，国际心力衰竭新药研究领域的国际科学工作者在著名科学期刊上所发表的心力衰竭各类科学综述中指出：ErbB4 信号通路是慢性心衰的崭新治疗机制。同时著名期刊发表的国际行业评述、社论性文章中认为泽生科技的纽卡定®为针对新靶点的在研新药，具体如下：

1) 2019 年 10 月，Nature 子刊，国际生物技术领域著名期刊《Nature Biotechnology》发表了题为《'Innovation' Nation》的行业评述(Huggett, Brady. 37.11 (2019): 1264-1276.)，其中评论泽生科技为“研发在中国罕见的首创新药 (First-in-Class) 的生物技术公司”，原文为：

“Another biotech that has developed a rare **first-in-class** molecule in China is Zensun Sci & Tech in Shanghai. Founder Mingdong Zhou oversaw the decades-long development of the novel recombinant molecule Neucardin (human neuregulin-1 fragment) for chronic heart failure. “

（“另一家在中国开发出罕见的国际首创新药 (First-in-Class) 的生物技术公司是上海的泽生科技。创始人 MING DONG ZHOU (周明东) 指导研发用于慢性心力衰竭的新型重组蛋白药物纽卡定® (人源纽兰格林蛋白片段) 达数十年。”)

2) 2019 年 11 月，《Nature Biotechnology》发表了题为《The Next Biotech Superpower》的社论，其中评论泽生科技为“（中国）少数针对新靶点进行药物研发（的医药企业）”。原文为：

“A few, such as BeiGene, Ascleptis, CStone Pharmaceuticals, CanSino

Bio, Zensun Sci & Tech and Pheromonicin Biotech, are developing **drugs against new targets.**”

（“少数（中国）企业如 BeiGene, Ascleptis, CStone, CanSino Bio, Zensun Sci&Tech（即发行人，上海泽生科技）及 Pheromonicin 等正在开发针对新靶点的药物。”)

3)2011 及 2015 年，权威自然科学杂志《Nature》旗下综述子刊《Nature Reviews

Drug Discovery》及《Nature Reviews Cardiology》分别发表综述（文献见下表），指出 NRG-1/ErbB4 信号是心衰治疗的新靶点，纽兰格林（Neuregulin-1）是修复心衰治疗的新方法，同时引用了泽生科技临床 II 期研究改善患者心功能、减小心室体积的结果，并认为研究成果提供了纽兰格林对抗心衰患者心脏重塑作用的证据。

期刊	文章	文献引用格式
《Nature Reviews Drug Discovery》	《Novel therapeutic targets for the treatment of heart failure(心衰治疗的新靶点)》	Tamargo, Juan, and Jose Lopez-Sendon. Nature reviews Drug discovery 10.7 (2011): 536-555.
《 Nature Reviews Cardiology》	《New medical therapies for heart failure (心力衰竭的新治疗方法)》	Von Lueder, Thomas G., and Henry Krum. Nature Reviews Cardiology 12.12 (2015): 730-740.

4) 2011-2019 年，《Current Pharmaceutical Design》期刊和《Drug Discovery Today》等国际科研期刊分别发表心衰治疗或纽兰格林相关综述（文献见下表），文章指出，NRG-1 可作为心衰治疗的新方法。其中在综述纽兰格林的临床试验结果部分，仅引用了泽生科技纽卡定®的 II 期临床试验结果，说明了泽生科技在 Neuregulin/ErbB 信号通路领域药物研发的领先性。

期刊	文章	文献引用格式
《 Current Pharmaceutical Design》	《Neuregulin1 as novel therapy for heart failure(纽兰格林为心力衰竭的新治疗方法)》	Yan, Xinhua, and James P Morgan. "Neuregulin1 as novel therapy for heart failure." Current pharmaceutical design 17.18 (2011): 1808-1817.
《 Drug Discovery Today》	《 Therapeutic potential of neuregulin-1 in cardiovascular disease (纽兰格林在心血管疾病中的治疗潜力)》	Mendes-Ferreira, Pedro, et al. "Therapeutic potential of neuregulin-1 in cardiovascular disease." Drug discovery today 18.17-18 (2013): 836-842.
《Expert opinion on investigational drugs》	《New drugs in preclinical and early stage clinical development in the treatment of heart failure (心衰治疗临床前及早期研究中的新药进展)》	Tamargo, Juan, Ricardo Caballero, and Eva Delpon. "New drugs in preclinical and early stage clinical development in the treatment of heart failure." Expert Opinion on Investigational Drugs 28.1 (2019): 51-71.
《Expert opinion on investigational drugs》	《Potential new drug treatments for congestive heart failure (治疗慢性心力衰竭的潜在新药)》	Tran, Hao A., Felice Lin, and Barry H. Greenberg. "Potential new drug treatments for congestive heart failure." Expert opinion on investigational drugs 25.7 (2016): 811-826.
《 Current heart》	《Neuregulin as a heart failure therapy and mediator of reverse》	Galindo, Cristi L., Sergey Ryzhov, and Douglas B. Sawyer. "Neuregulin

期刊	文章	文献引用格式
failure reports》	remodeling (纽兰格林治疗心衰并逆转心室重构)》	as a heart failure therapy and mediator of reverse remodeling." Current heart failure reports 11.1 (2014): 40-49.
《 Clinical Science》	《Advances in heart failure: a review of biomarkers, emerging pharmacological therapies, durable mechanical support and telemonitoring (心力衰竭的进展: 关于生物标志物、新兴药理学、永久器械和远程监控的综述)》	Moayedi, Yasbanoo, and Heather J. Ross. "Advances in heart failure: a review of biomarkers, emerging pharmacological therapies, durable mechanical support and telemonitoring." Clinical Science 131.7 (2017): 553-566.
《 European journal of clinical pharmacology》	《Novel drug targets in clinical development for heart failure (心力衰竭进展中的新药靶点)》	George, Melvin, et al. "Novel drug targets in clinical development for heart failure." European journal of clinical pharmacology 70.7 (2014): 765-774.

5) 由于泽生科技在全球纽兰格林治疗心衰的药物研发方面领先, 因此泽生研发团队多次被 Elsevier 药理学综述丛书《Advances in Pharmacology》及《Current Opinion in Pharmacology》《Current Heart Failure Report》等科学杂志邀请, 为全球科学工作者撰写纽兰格林这一信号分子治疗心衰的科学综述文章 (文献见下表)。

期刊	文章	文献引用格式
《 Advances in Pharmacology》	《Neuregulin-1/ErbB signaling and chronic heart failure (Neuregulin-1/ErbB 信号通路 与慢性心力衰竭)》	Xu, Yabei, et al. "Neuregulin-1/ErbB signaling and chronic heart failure." Advances in pharmacology. Vol. 59. Academic Press, 2010. 31-51.
《 Current Opinion in Pharmacology》	《Neuregulin-1/ErbB signaling: a druggable target for treating heart failure (Neuregulin-1/ErbB 信号通路: 一个可成药的心衰治疗靶点)》	Xu, Yabei, Xinyan Li, and Mingdong Zhou. "Neuregulin-1/ErbB signaling: a druggable target for treating heart failure." Current opinion in pharmacology 9.2 (2009): 214-219.
《Current Heart Failure Report》	《 Neuregulin signaling and heart failure (纽兰格林信号通路 与心力衰竭)》	Jiang, Zhenggang, and Mingdong Zhou. "Neuregulin signaling and heart failure." Current heart failure reports 7.1 (2010): 42-47.

**（二）结合相关法律、法规、规则、行业准则等，说明纽卡定附条件批准上市的具体类型、需要满足的条件和后续监管要求，附条件批准上市被否后正常上市的概率并提供有实际案例支撑的统计分析过程**

依据《临床急需药品附条件批准上市技术指导原则（2019年征求意见稿）》（以下简称“《指导原则》”），附条件批准上市是指用于治疗严重危及生命且尚无有效治疗手段的疾病以及罕见病的药品、公共卫生方面急需的药品，现有临床研究资料尚未满足常规上市注册的全部要求，但药物临床试验已有数据显示疗效并能预测其临床价值，因临床急需，在规定申请人必须履行特定条件的情况下基于替代终点、中间临床终点或早期临床试验数据而批准上市。其目的是缩短药物临床试验的研发时间，提早应用于无法继续等待的急需病人。

### **1、具体类型**

发行人开发的纽卡定<sup>®</sup>是属于临床急需药品附条件批准上市的产品，具体类型符合《药品注册管理办法》第六十三条（一）的规定：“治疗严重危及生命且尚无有效治疗手段的疾病的药品，药物临床试验已有数据证实疗效并能预测其临床价值的”。

针对“《药品注册管理办法》第六十三条（一）”的相关规定，《指导原则》第二条做了详细解释，具体如下：

（一）符合以下情形的临床急需药物，可申请附条件批准：1. 目标适应症为严重且危及生命的疾病，其现有治疗手段具有未满足的临床需求，药物临床试验已有数据显示其疗效并能预测其临床获益的；

（二）未被满足的临床需求通常包括以下情况：当一种疾病存在可用的治疗方法，如果新的治疗药物能满足下述条件，通常也被认为可解决未满足的临床需求，即与现有疗法相比，对疾病的预后有明显改善作用。

发行人核心产品纽卡定<sup>®</sup>前次申请附条件审批上市的适应症为慢性收缩性心力衰竭，心力衰竭是多种心血管疾病的终末阶段和主要致死原因，目前该疾病仍是致命的临床顽疾，住院率和死亡率较高，5年内死亡率达到50%左右。现有心衰治疗药物仍然存在较多不足之处，经过扩血管药物为主的现有药物联合用药治

疗后，心衰患者 5 年死亡率仍居高不下。发行人核心产品纽卡定®全新的作用机理是对心衰治疗的全新突破，能够在标准治疗基础上进一步起到逆转心室重构并大幅降低目标患者死亡风险的作用，具有重要的临床意义，因此，发行人纽卡定®在完成临床 III 期心功能补充试验（ZS-01-308）后拟提交的新药申请符合附条件批准上市的上述基本条件。

## 2、需要满足的条件

根据《药品附条件批准上市申请审评审批工作程序（试行）》并参照《指导原则》，附条件批准上市药品的药学、药理毒理学要求与常规批准上市药品相同；附条件批准药物的疗效评价，可基于替代终点、中间临床终点或早期临床试验数据而附条件批准上市，其中根据替代终点指标而附条件批准上市的，申请人应在申请上市许可时提交承诺的上市后确证性临床研究计划和方案以及完成期限、上市后风险控制计划等。

发行人已于 2020 年 4 月 15 日与国家药品审评中心召开了沟通交流会议，通过会议纪要的形式确定了发行人重复一个心功能研究（ZS-01-308 方案），若该试验再次证明纽卡定®可明显改善心脏功能，发行人可申请附条件批准上市，同时应继续进行 ZS-01-306 死亡率确证性临床试验。

## 3、后续监管要求

参照《指导原则》，对附条件批准的药品，国家药监局将以《药品注册批件》附件的形式将药品上市所附条件以及申请人承诺的研究和完成期限通知药品上市许可持有人。在药品说明书【适应症】和【临床试验】项下，应注明本品为基于替代终点（或中间临床终点或早期临床试验数据）获得附条件批准上市，尚未获得临床终点数据，有效性和安全性有待上市后进一步确证；【批准文号】项下应注明“附条件批准上市”字样。药品标签中相关内容应与说明书保持一致。

依据《药品注册管理办法》和《药品附条件批准上市申请审评审批工作程序（试行）》的有关规定，药品上市许可持有人需要满足的后续监管要求包括：

（一）对附条件批准的药品，药品上市许可持有人应当在药品上市后采取相应的风险管理措施，并在规定期限内按照要求完成药物临床试验等相关研究，以

补充申请方式申报。

(二)对附条件批准的药品,药品上市许可持有人逾期未按照要求完成研究或者不能证明其获益大于风险的,国家药品监督管理局应当依法处理,直至注销药品注册证书。

### 3、附条件批准上市被否后正常上市的概率

参照《指导原则》,附条件上市的目的是缩短药物临床试验的研发时间,提早应用于无法继续等待的急需病人,是针对临床急需品种常规批准上市基础上的一个加速路径。如果药品附条件上市被否,仍然可以在完成临床 III 期确证性试验后,通过常规批准上市的途径进行新药注册申请。

我国推行附条件批准上市制度时间较短,目前仅可从公开渠道查询已批准附条件上市的药品情况,暂时无法从公开数据获取全部申请药品附条件上市的药品名单等相关情况,故无法统计我国现有药物附条件批准上市被否后正常上市的概率。

(三)鉴于审批意见中建议开展一项以心功能为主要疗效指标的临床试验研究,说明发行人此前进行临床试验是否已包括该疗效指标,如有,请披露该等指标相关结果,如否,请进一步说明原因、合理性、临床试验设计的周延性,目前正在推进或拟推进的多国多中心的 III 期试验是否包括该疗效指标及其原因

ZS-01-308 试验的主要疗效指标为 LVESVI,既往以心功能为主要疗效指标且以心脏 CT 或 CMR 检测的临床试验(包括 ZS-01-205、HREC 06/035、ZS-01-206、ZS-01-210、ZS-01-302 和 ZS-01-303 方案)均包括疗效指标 LVESV 或 LVESVI (LVESVI 即 LVESV 通过体表面积进行均一化得到的指数)。具体心功能相关结果(LVEF、LVESV 和 LVESVI)见本回复问题 6(六)-(八)中相关数据,发行人已在招股说明书“第六节 业务与技术”之“一、发行人的主营业务及主要产品”之“(二)发行人主要产品情况”之“1、纽卡定<sup>®</sup>(重组人纽兰格林, recombinant human Neuregulin-1)”及“(3)纽卡定<sup>®</sup>(慢性收缩性心力衰竭适应症)”中进行补充披露。

目前正在推进的国内 ZS-01-306 试验以及拟推进的多国多中心 III 期试验



ZS-01-307 试验的终点指标中并不包含 LVESVI。ZS-01-306、307 的主要终点分别为全因死亡和全因死亡及心衰加重再入院复合终点，如果采用 CMR 或心脏 CT 方法检测心功能对试验操作要求非常高，并不适用于大规模 III 期临床，因此 ZS-01-306、307 方案中未包含此心功能指标。

#### **（四）说明发行人申请纽卡定上市次数、时间及具体情况，报告期内与药监局沟通次数及沟通情况**

发行人分别于 2012 年和 2018 年向国家药品监督管理局提出 2 次上市申请。

第一次上市申请为完成临床 II 期试验后，发行人在国内外开展的心功能试验显示纽卡定<sup>®</sup>对 LVEF 相对安慰剂组有绝对值约 3%-5% 的提高，依据相关文献该提高幅度具有临床意义；同时在死亡率试验 ZS-01-209 中观察到纽卡定<sup>®</sup>对 NYHA III 级慢性收缩性心衰患者有降低死亡风险的效果，为了纽卡定<sup>®</sup>尽早上市，依据 2007 版《药品注册管理办法》中第四十五条相关规定发行人以 ZS-01-209 试验结果同时结合前期临床试验数据，向国家药监局提出了注射用重组人纽兰格林特殊审批的上市申请。

虽然 2007 版《药品注册管理办法》中有关于特殊审批的相关条款，但并无特殊审批的具体细则，当时也没有基于替代终点或临床早期数据申请附条件上市的法规支持，因此，药审中心（CDE）建议发行人开展 III 期临床试验后，再提出上市申请。

第二次上市申请为 2018 年提交的附条件批准上市申请。

发行人于 2017 年 5 月对 ZS-01-305 试验进行揭盲，分析发现纽卡定<sup>®</sup>对特定亚组体现出与 ZS-01-209/301 试验一致的大幅降低死亡风险的作用。

根据 2017 年 10 月 8 日中共中央办公厅和国务院办公厅印发并实施《关于深化审评审批制度改革鼓励药品医疗器械创新的意见》，对于临床急需药物，可基于替代终点、中间临床终点或早期临床试验数据而附条件批准上市。发行人于 2017 年 11 月与 CDE 就附条件上市召开沟通交流会议，并于 2018 年 5 月基于目标亚组的死亡率结果附带既往心功能改善结果作为支持，提交了附条件上市申请，并承诺继续开展一项 III 期死亡率确证性临床试验（ZS-01-306）。2019 年 10 月，

发行人与 CDE 召开沟通交流会议，CDE 肯定了心功能数据的有效性和亚组生存获益数据中纽卡定<sup>®</sup>组较安慰剂组有降低趋势，但由于心功能改善结果来自于剂量探索的 II 期小样本试验（HREC 06/035 每组 4-5 例、ZS-01-206 每组 10-11 例，ZS-01-210 每组 21-23 例），虽然改善趋势一致，但尚不足以支持本品用于拟定适应症的有效性、安全性；同时基于事后亚组分析来批准附条件上市并无相关法规支持，因此 CDE 认为现有临床试验研究结果尚不足以支持纽卡定<sup>®</sup>用于拟定适应症的有效性、安全性，应继续推进纽卡定<sup>®</sup> III 期确证性临床试验 ZS-01-306 研究；并建议发行人基于既往 II 期心功能方案重复一个扩大样本量、固定剂量的研究；若该试验再次证明纽卡定<sup>®</sup>可明显改善心脏功能，发行人可申请附条件批准上市。

2020 年 1 月，CDE 正式批复：“经审查，本品不符合药品注册的有关要求，不予批准。理由：本品现有研究数据尚不足以支持附条件批准上市”。2020 年 4 月，发行人与 CDE 就 ZS-01-308 心功能试验方案及基于 ZS-01-308 试验进行附条件上市申请的申报路径进行了讨论确定并形成了会议纪要，为试验结束后提交附条件批准上市申请的受理、立卷审查审评审批提供重要依据。

综上，由于发行人所研发的纽卡定<sup>®</sup>是在研国际首创新药，在慢性心衰死亡率居高不下，缺少新的治疗手段，且纽卡定<sup>®</sup>已通过部分临床研究在目标亚组患者中反复体现出心功能和生存获益的背景下，为了药物早日上市，发行人在我国审评审批制度改革中关于临床急需药物附条件批准上市的细则尚未落地时，进行了两次新药申请尝试。在第二次尝试申请上市阶段，由于临床急需药品附条件上市的《指导原则》、《审评审批工作程序》等细则性文件陆续出台、落地，发行人与 CDE 就附条件上市经多次沟通交流达成了一致意见，补充基于替代指标、单一剂量组和放大样本设计的 ZS-01-308 试验结果以符合现行附条件上市细则规定后，再次申请附条件上市，达到药物比常规审批路径能早日上市的目的。

发行人分别于 2017 年、2019 年和 2020 年与国家药品监督管理局药品审评中心就附条件批准上市申请召开了 3 次沟通交流会议。具体如下：

#### （1）附条件批准上市前沟通交流会

2017 年 11 月，发行人就现有临床数据、临床前研究工作以及临床期间的工艺变更可比性数据与药物审评中心展开讨论，申请附条件批准重组人纽兰格林上

市，拯救患者生命，并承诺继续开展临床试验，进一步验证重组人组兰格林的安全性和有效性。另外，沟通交流会也对拟在附条件批准上市后继续进行的 III 期临床试验研究方案进行了讨论。

#### (2) 附条件批准上市审评过程中 CDE 提出的沟通交流会议

2019 年 10 月，国家药品监督管理局药品审评中心就发行人递交的注射用重组人组兰格林附条件批准上市申请及审评提出主动沟通交流，针对申报资料及附条件批准上市的条件进行讨论。CDE 建议发行人继续进行 ZS-01-306 临床试验，同时基于相关法规，以及发行人既往试验中心功能获益结果，建议发行人补充开展一项新的 III 期临床研究，重现既往临床研究中观察到的心功能获益结果，用以申请附条件批准上市。

#### (3) 纽卡定<sup>®</sup>心功能确证性临床研究沟通交流会议

2020 年 4 月，发行人就重组人组兰格林改善心功能临床研究 ZS-01-308 方案，向 CDE 提出沟通交流，确认方案设计的合理性，以及基于替代指标数据进行附条件批准上市的可行性，为附条件批准上市申请的受理、立卷审查审评审批提供重要依据。

#### (五) 鉴于核心产品单一，若发行人再次申请附条件上市被否，是否构成对发行人持续经营的重大不利影响，并提供充分的依据和理由

第一，根据《药品注册管理办法》，我国药品上市实行注册制度，同时建立了药品加快上市注册制度。对符合条件的药品注册申请，申请人可以申请适用突破性治疗药物、附条件批准、优先审评审批及特别审批程序。加快上市注册制度是国家为支持以临床价值为导向的创新药物提出的常规上市路径之外的特殊审批制度，与现有的药品注册制度并不冲突。因此，附条件上市的审批情况并不会影响药品申请常规上市审批，发行人基于境内常规上市路径所进行的大样本确证性试验 ZS-01-306 试验仍在按计划进行。发行人会在 ZS-01-308 试验完成后再次申请附条件上市，若发行人再次申请附条件上市被否，待 ZS-01-306 试验完成还可根据其试验结果申请药品常规上市审评审批。

第二，发行人具备持续研发能力。发行人专注原研新药的研发，自成立以来

一直聚焦于 NRG-1/ErbB 细胞信号、能量代谢等与器官功能衰退/衰竭密切相关的基础研究领域，建立了完整的新药发现基础研究体系。在此基础上，发行人建立了完善的新药持续研发平台，并由此识别、筛选、构建了多种机制和靶点新颖的在研新药产品管线。发行人已拥有纽卡定<sup>®</sup>（舒张性心衰适应症）、ZS-05（反复发作性尿路感染适应症）2项进展到临床 II 期阶段的在研项目，同时拥有处于临床前研究阶段的在研项目 ZS-06、纽卡定<sup>®</sup>（急性心肌梗死适应症）、ZS-07。经过 20 年的发展，截至 2020 年 8 月 5 日，发行人已获得 96 项授权发明专利。

发行人设有科研部、药理部、药物开发部、临床部、医学部等研发部门，分别承担创新药物研发的不同环节，同时设有质量保证部、质量控制部、相关生产部门、注册部、知识产权部等部门进行业务支持，拥有一支优秀的研发团队和完整的研发体系结构。发行人曾参与“十一五”、“十二五”、“十三五”“重大新药创制”国家科技重大专项、创新药物与中药现代化（863 重大专项）等重大项目的研究。

第三，发行人具备一定融资能力。发行人自成立以来共进行过 16 次增资，其中有限公司时期进行了 13 次增资，股份有限公司时期进行了 3 次增资，合计融资规模为 116,108.73 万元。随着发行人研发进程的推进，发行人股权融资能力将不断增强。截至 2020 年 6 月 30 日，发行人账面货币资金、银行理财产品等合计 6,960.91 万元，同时发行人于 2020 年 5 月和 8 月合计获得杭州银行股份有限公司上海分行 2,000 万元的银行借款，且有 7,500 万元授信（招商银行股份有限公司上海分行常德支行）尚未使用，能够保证发行人经营的可持续性。

综上，若发行人再次申请附条件上市被否，发行人仍将继续推进在研项目，预计不会对发行人持续经营产生重大不利影响。

## 二、招股说明书修改

请发行人修改完善核心产品单一、纽卡定研发进展不及预期，前次申请上市被否，研发存在重大不确定性的风险揭示，请提高风险揭示的针对性，不能简单用风险揭示进行免责。

发行人已在招股说明书“第四节 风险因素”中修改完善核心产品单一、纽卡定<sup>®</sup>研发进展不及预期，前次申请上市被否，研发存在重大不确定性的风险揭

示。

发行人已在招股说明书“第四节 风险因素”之“一、技术风险”章节修改完善如下：

## “一、技术风险

### （一）纽卡定<sup>®</sup>（慢性收缩性心衰适应症）研发及上市审批风险

截至本招股说明书签署之日，发行人核心在研新药——纽卡定<sup>®</sup>（慢性收缩性心力衰竭适应症）在中国已进入临床 III 期试验阶段。同时纽卡定<sup>®</sup>（慢性收缩性心力衰竭适应症）在美国临床 II 期试验也已完成，发行人正在准备启动纽卡定<sup>®</sup>国际多中心的临床 III 期试验。

#### 1、基于常规上市路径相关研发及审批风险

基于常规上市路径，纽卡定<sup>®</sup>（慢性收缩性心力衰竭适应症）的中国临床 III 期试验（ZS-01-306）已于 2018 年 7 月首例入组，截至本招股说明书签署之日，ZS-01-306 项目在全国已启动 71 家中心，并入组 201 例受试者；针对国际市场，纽卡定<sup>®</sup>（慢性收缩性心力衰竭适应症）已获得美国 FDA 授予快速通道（Fast Track）资格，公司正在准备启动纽卡定<sup>®</sup>（慢性收缩性心力衰竭适应症）国际多中心的临床 III 期试验（ZS-01-307），预计将于 2020 年内与 FDA 讨论确定试验方案。

#### （1）III 期大样本确证性临床试验不能顺利推进或较预期延迟的风险

III 期大样本确证性临床试验需要遵循药监部门的规范、新药研发指南与医学科学共识，选择能够证明药物安全性与有效性的临床终点指标。对心衰适应症，国际公认的临床终点“硬指标”为生存获益（即死亡率降低），死亡率试验一般所需样本量大、观察周期长、耗资大。若发行人 ZS-01-306 或 ZS-01-307 试验出现启动延迟、入组缓慢、境外研究环境（如：境外疫情、中美关系等）恶化、政策变动、资金紧张等影响试验推进的不利因素，将影响发行人 III 期大样本确证性临床试验进度，对发行人造成不利影响。

#### （2）III 期大样本确证性临床试验结果未达到预期的风险

为满足药品注册需求，发行人需要按照事先制定的临床试验方案开展临床试

验，并且证实药品的有效性和安全性。若发行人 ZS-01-306、ZS-01-307 试验结果未能按事先约定好的剂量、目标人群和观察指标达到统计学显著，发行人将无法基于试验结果申请纽卡定<sup>®</sup>（慢性收缩性心力衰竭适应症）境内外上市。

### （3）常规上市审批的风险

药品注册证书需要药品监管部门对药品的安全性、有效性和质量可控性等进行综合审评通过后才能获得，因而审评过程时间较长。在药品上市审评过程中，若出现：（1）药监部门不认可药物的临床试验数据的安全性、有效性或临床试验的规范性等；（2）药品研制合规性、包装材料和容器质量、药品生产质量等注册核查未通过；（3）药品注册检验未通过；（4）审批政策要求发生变化；（5）药品审批速度低于预期等情况，将可能导致公司纽卡定<sup>®</sup>（慢性收缩性心力衰竭适应症）无法获批上市或者无法按预期时间获批上市。

根据我国《药品注册管理办法》（2020 年）及美国 21CFR 中动态药品生产规范（以下简称“cGMP”）等相关法规，药品注册申请受理后，对于创新药、改良型新药以及生物制品等，药品监管部门将组织进行药品注册生产现场核查或 cGMP 检查。截至本招股说明书签署之日，公司全资子公司泽生制药正在按照我国药品监督管理部门和美国 FDA 的资质认证的要求进行改造，并将在完成相关改造之后，根据纽卡定<sup>®</sup>（慢性收缩性心力衰竭适应症）上市注册申请时间进程接受相关监督管理部门检查验收。若泽生制药建立的新药生产线因不能满足监管部门的要求或因相关政策变化导致其未能通过上市前生产质量管理规范核查，将可能导致公司纽卡定<sup>®</sup>（慢性收缩性心力衰竭适应症）无法按期获批上市，或增加额外的生产线改造投入等。

## 2、基于附条件上市路径相关研发及审批风险

根据 2017 年 10 月 8 日中共中央办公厅和国务院办公厅印发并实施《关于深化审评审批制度改革鼓励药品医疗器械创新的意见》，对于临床急需药物，可基于替代终点、中间临床终点或早期临床试验数据而附条件批准上市。发行人于 2017 年 11 月与 CDE 就附条件上市召开沟通交流会议，并于 2018 年 5 月基于目标亚组的死亡率结果附带既往心功能改善结果作为支持，提交了附条件上市申请，并承诺继续开展一项 III 期死亡率确证性临床试验（ZS-01-306）。2019 年 10 月，

发行人与 CDE 召开沟通交流会议，CDE 肯定了心功能数据的有效性和亚组生存获益数据中纽卡定<sup>®</sup>组较安慰剂组有降低趋势，但由于心功能改善结果来自于剂量探索的 II 期小样本试验；同时基于事后亚组分析来批准附条件上市并无相关法规支持，因此 CDE 认为现有临床试验研究结果尚不足以支持纽卡定<sup>®</sup>用于拟定适应症的有效性、安全性，应继续推进纽卡定<sup>®</sup>III 期确证性临床试验 ZS-01-306 研究；并建议发行人基于既往 II 期心功能方案重复一个扩大样本量、固定剂量的研究；若该试验再次证明纽卡定<sup>®</sup>可明显改善心脏功能，发行人可申请附条件批准上市。

2020 年 1 月，CDE 正式批复：“经审查，本品不符合药品注册的有关要求，不予批准。理由：本品现有研究数据尚不足以支持附条件批准上市”。2020 年 4 月，发行人与 CDE 就 ZS-01-308 心功能试验方案及基于 ZS-01-308 试验进行附条件上市申请的申报路径进行了讨论确定，为试验结束后提交附条件批准上市申请的受理、立卷审查审评审批提供重要依据。

#### （1）III 期心功能补充试验不能顺利推进的风险

截至本招股说明书签署之日，ZS-01-308 已完成 23 家中心的立项工作，其中 19 家已通过各自中心的伦理审查，其余中心已在伦理委员会审查排期中。公司已于 2020 年 7 月 25 日召开全国启动会议，将在获得遗传办批件后正式启动受试者筛选及入组工作。若发行人 ZS-01-308 试验出现入组缓慢等影响试验进度的不利因素，将影响发行人 III 期心功能补充试验进度，对试验推进造成不利影响。

#### （2）III 期心功能补充试验结果未达到预期的风险

发行人已就 ZS-01-308 方案中的目标患者、样本量、观察指标与 CDE 达成一致，若发行人 ZS-01-308 试验结果未能按事先约定好的目标患者和观察指标达到统计学显著，发行人将无法基于 ZS-01-308 试验结果申请纽卡定<sup>®</sup>（慢性收缩性心力衰竭适应症）附条件上市。

#### （3）附条件上市审批风险

附条件上市需要国家药品监督管理局药品审评中心进行技术审评、注册检验和注册核查形成综合性审评意见。若（1）国家药监部门不认可药物的临床试验

数据的安全性、有效性或临床试验的规范性等；(2) 药品研制合规性、包装材料和容器质量、药品生产质量等注册核查未通过；(3) 药品注册检验未通过等，将可能导致公司纽卡定<sup>®</sup>（慢性收缩性心力衰竭适应症）无法附条件上市或者无法按预期时间附条件上市。

#### (4) 附条件上市后被取消上市的风险

若纽卡定<sup>®</sup>（慢性收缩性心力衰竭适应症）附条件上市获批，公司纽卡定<sup>®</sup>（慢性收缩性心力衰竭适应症）便可依法进行市场销售。但获得药品注册证书附条件上市后国家药监局仍将要求公司继续开展临床 III 期试验以进一步验证药品有效性和安全性，并满足其提出的相关附带条件。如果公司未来取得药品注册证书附条件上市后，继续开展的临床 III 期试验结果未能进一步验证药品有效性或安全性，或未能满足国家药监局提出的其他附带条件，公司纽卡定<sup>®</sup>将有可能被取消上市，从而对公司业务构成不利影响。

## (二) 新药研发的风险

公司是一家主要从事原创新药研发的生物医药企业，公司主要在研新药均为自主研发。原创新药研发具有明显的高风险、高投入和长周期的特点。一种原创新药从药物研究阶段开始，需要经过临床前研究、临床试验（I 期、II 期及 III 期）、申报注册等环节，历时可达 10 年以上。在此过程中，如临床试验、药物申报等任何一个环节出现问题，均可能导致新药研发的失败。

截至本招股说明书签署之日，公司主要产品仍处于研发阶段。公司纽卡定<sup>®</sup>（慢性舒张性心力衰竭适应症）及 ZS-05 处于临床 II 期研究阶段、ZS-06 处于即将申报临床阶段、纽卡定<sup>®</sup>（急性心肌梗死适应症）和 ZS-07 等在研药物尚处于临床前研究阶段。

新药研发成功需要多种因素契合，如研发投入、药物本身的安全性及疗效、第三方研发服务机构的服务能力、临床研究医疗机构的参与、国家药监局的监管等，而公司对药物研发的投入较多，任何原因导致公司新药研发失败都将对公司造成不利影响。



## 1、已进入临床试验阶段的研发风险

临床试验能否顺利推进或按计划时间完成，一定程度上取决于以下因素：

- 1) 临床试验受试患者招募情况，包括目标患者规模、性质、临床试验竞争情况以及资金准备情况等因素；
- 2) 专业研发服务机构的服务能力、参与临床试验的医疗机构数量、医疗机构研究者数量及其专业能力、临床试验医疗机构的审批速度；
- 3) 临床试验所需的试验用药等相关材料是否充足；
- 4) 临床试验过程中是否出现重大安全性问题等不良事件；
- 5) 临床试验是否出现必要的方案修改、额外分析；
- 6) 是否出现不具确定性或者与早期结果不一致的中期结果。

若上述因素发生不利变化或发行人未做好相关应对，则公司新药研发临床试验的进度及结果可能会受到不利影响。

同时，公司在研产品的临床前研究结果可能不能预测临床试验的结果，在细胞和动物实验中被证实的有效性和安全性有可能在临床受试者中无法得到一致的结果。

此外，公司在研产品的已完成的临床研究结果可能不能预测未完成临床试验的结果。同一在研产品的不同试验之间的安全性及有效性因多项因素而存在差异，包括：试验方案的变化、患者群体的规模、类型及所处年份的差异、患者对给药方案及其他试验方案的依从性、临床试验涉及的国家 and 地区不同。因此公司新药研发存在临床试验失败的风险。

### (1) 在研产品纽卡定<sup>®</sup>（慢性舒张性心力衰竭适应症）相关研发风险

截至本招股说明书签署之日，纽卡定<sup>®</sup>治疗慢性舒张性心衰适应症的中国临床 II 期试验已通过研究组长单位伦理委员会批准，预计将于 2020 年完成首例患者入组。

尽管研究表明，纽卡定<sup>®</sup>对慢性舒张性心力衰竭的作用机制（直接作用于心

肌细胞来改善心肌松弛性及舒缩功能)与传统心衰药物(通过降低外周阻力来改善心功能)不同,但目前没有被广泛认可的舒张性心衰动物模型,因此无法预先充分的从动物水平评价纽卡定<sup>®</sup>对舒张性心衰的治疗作用,增加了临床结果的不确定性。同时基于目前没有临床研究能证实通过扩血管而对收缩性心衰有效的药物(如 ACEI、ARB、 $\beta$  受体阻滞剂等)可改善舒张性心衰患者的预后和降低病死率,目前没有成熟的已被验证的药物研发路径可参考。因此纽卡定<sup>®</sup>能否通过临床试验证实对慢性舒张性心力衰竭有效具有不确定性,存在研发失败风险。

## (2) 在研产品 ZS-05 相关研发风险

截至本招股说明书签署之日,ZS-05 已获得中国临床试验批件,发行人计划于 2021 年启动临床 II 期试验。

鉴于 ZS-05 所申请用法用量的安全可控性和已有间接动物试验和人体观察性试验提示 ZS-05 治疗尿路感染的潜力,CDE 同意发行人免除临床前动物试验直接进入 II 期临床研究,在一定程度上增加了临床结果的不确定性。

同时,因 ZS-05 的成分为高剂量维生素 D3,在中国该等剂量的维生素 D3 需作为药品申请注册上市。目前中国在研管线中,尚无与 ZS-05 相同机制的在研产品,同时,发行人已针对维生素 D3 应用于反复发作性尿路感染这一适应症申请了专利。

综上,ZS-05 临床试验结果存在不确定性;发行人针对维生素 D3 应用于反复发作性尿路感染这一适应症申请的专利尚在审查中,存在专利申请未通过的可能性;倘若专利申请通过,不排除发行人研发进度较慢以至于未能在专利保护期内实现 ZS-05 上市,面临较大的竞争风险。

## 2、尚未进入临床试验阶段的研发风险

(1) 尚未进入临床研究的项目可能无法获得临床批件或可能被技术替代的风险

药物早期研发过程包括:药物作用靶点以及生物标志物(Biomarker)的选择与确认、先导药物的确定、构效关系的研究与活性化合物的筛选,最后选定候选药物。筛选出来的候选药物需通过大量的临床前研究工作来论证其安全性与有

效性，以决定是否进入临床试验阶段。公司的主要临床前产品包括：纽卡定<sup>®</sup>（急性心肌梗死适应症）、ZS-06（功能性便秘适应症）、ZS-07（阿尔兹海默病适应症）等。上述产品存在因临床前研究结果不足以支持进行新药临床试验申请（IND）或相关申请未能获得监管机构审批通过，从而无法获得临床试验批件的风险。此外，由于上述产品尚未进入临床研究阶段，如果存在竞争产品先于公司开展临床试验或者相关领域出现突破性进展，将对公司的临床前产品的推进产生不利影响。

## （2）候选药物筛选风险

为了丰富公司药品管线，公司需要成功识别潜在的候选药物用于治疗目标适应症。公司无法保证所使用的方法及流程能够成功识别及筛选具有临床价值的候选药品和/或适应症，而公司筛选出的潜在的候选药物也可能因产生严重的副作用等原因而无后续开发潜力。若公司将研发资源投入最终可能被证明无后续开发潜力的候选药品、适应症或其他潜在项目，可能会对公司的业务造成不利影响。

## （三）与第三方合作研发的风险

药物研发过程往往需要公司与相关领域的学术机构、提供研发服务的合同研发组织、临床机构管理组织、以及参与临床试验的医疗机构等机构进行合作，并需要上述机构在临床前或者临床试验中提供学术研究、药物生产、试验监查、试验执行、数据管理与统计等相关工作，合作机构可能出现未能完整履行合同义务、履行合同未达预期或未能遵守监管规定等情况，导致公司药物研发进度、研究数据质量及其准确性受到影响，临床前研究或临床试验可能会被延长、延迟或终止，从而可能导致公司延迟获得或无法获得药品注册证书，使公司业务受到不利影响。

## （四）核心技术泄密风险

经过多年的技术创新和研发积累，公司获得了内源性生物信号分子纽兰格林及其受体（NRG-1/ErbB）的细胞信号通路研究及药物研发相关技术。该核心技术是公司的核心竞争力的重要组成部分。如果未来公司核心技术泄密、被他人盗用或侵权，将对公司核心竞争力和业务经营产生不利影响。”

发行人对“第四节 风险因素”之“三、经营风险”之“（二）核心产品单一

的风险”章节修改完善如下：

## “(二) 核心产品单一的风险

截至本招股说明书签署之日，公司暂未形成主营业务收入。公司目前仅有一款新药纽卡定<sup>®</sup>（慢性收缩性心力衰竭适应症）进入了中国临床 III 期。其他项目包括纽卡定<sup>®</sup>（慢性舒张性心力衰竭适应症）及 ZS-05 处于临床 II 期研究阶段、ZS-06 处于即将申报临床阶段、纽卡定<sup>®</sup>（急性心肌梗死适应症）和 ZS-07 等在研药物还处于临床前研究阶段。

自公司成立以来，公司将主要资源集中在纽卡定<sup>®</sup>（慢性收缩性心力衰竭适应症）的研究开发上。在可预见的未来，预计纽卡定<sup>®</sup>（慢性收缩性心力衰竭适应症）仍将继续作为公司最重要的在研新药之一，公司营业收入将主要取决于纽卡定<sup>®</sup>（慢性收缩性心力衰竭适应症）能否获批上市及上市后的市场销售情况，而纽卡定<sup>®</sup>（慢性收缩性心力衰竭适应症）获得上市销售的监管批准存在不确定性，即使获批上市后纽卡定<sup>®</sup>（慢性收缩性心力衰竭适应症）的销售仍将受到医生患者认可度、竞争药物的冲击、仿制药逐步上市或宏观经营环境变化等方面的影响，从而对公司业务经营产生不利影响。”

## 三、保荐机构及律师核查

请保荐机构、发行人律师对上述问题进行核查并发表明确意见，说明核查过程、核查方式、核查结论及其依据、理由。

### （一）核查过程

- 1、访问 FDA 官网、查阅文献、专业论坛，明确 First-in-class 定义；
- 2、查询了 FDA clinicaltrial.gov 网站、CDE 药物临床试验登记与信息公示平台，拉取心衰相关国际、国内研发管线情况及发行人登记的临床试验，并确定了与纽卡定<sup>®</sup>相同机制的在研产品及其临床阶段；
- 3、访问了在研产品所属公司官网，取得了公司官网对产品的相关说明；
- 4、查阅权威期刊关于纽卡定<sup>®</sup>/泽生科技的第三方综述文献；
- 5、取得弗罗斯特沙利文关于泽生科技纽卡定<sup>®</sup>竞争优势分析的相关报告及验

证底稿，对报告内容进行了复核验证；

6、查阅《药品注册管理办法（2020年）》《临床急需药品附条件批准上市技术指导原则（2019年征求意见稿）》《药品附条件批准上市申请审评审批工作程序（试行）》以及《药品注册管理办法（2007年）》等法规制度；

7、查阅国务院《关于改革药品医疗器械审评审批制度的意见》，中共中央办公厅和国务院办公厅《关于深化审评审批制度改革鼓励药品医疗器械创新的意见》、国家食品药品监督管理局《关于鼓励药品创新实行优先审评审批的意见》等文件；

8、查阅发行人与 CDE 就附条件上市相关沟通会议纪要；

9、获取发行人既往开展所有临床试验的试验报告（CSR）、数据分析报告（SAR）、严重不良事件报告（SAE）、安全性有效性综合报告（ISS/ISE）、临床试验数据统计表、医院小结；

10、获取发行人申请附条件上市、申请美国临床 III 期批件的申报材料；

11、获取发行人获得的临床批件；

12、获取发行人正在进行及即将开展的临床试验方案；

13、登陆 CDE 官网查询发行人临床批件申请及受理记录，上市申请及受理记录；

14、访谈发行人临床负责人、临床前负责人、临床前研究服务 CRO、合作医院、行业专家、临床试验服务供应商，了解发行人临床试验及在研管线相关情况；

15、访谈发行人注册负责人、注册咨询 CRO、行业专家，了解发行人上市相关情况；

16、获取发行人上市申请表、与 CDE 沟通会议纪要；

17、获取发行人报告期内所有在研项目立项报告、阶段性总结报告、临床前试验记录；

18、获取发行人组织架构及部门职责文件，访谈发行人各部门员工或负责人，研发人员名单及基本情况；

19、查阅对 MING DONG ZHOU（周明东）、XIFU LIU（刘喜富）、蒋正刚的访谈记录；

20、查阅与核心技术相关的专利证书；

21、查阅发行人自成立以来参与国家科技重大专项的立项通知、任务合同书、验收结论书等相关文件；

22、查阅发行人自成立以来参与 863 计划课题的课题任务合同书、课题验收结论书等相关文件；

23、查阅发行人自成立以来参与科技型中小企业技术创新基金的立项证书、无偿资助项目合同及收款凭证等相关文件；

24、查阅发行人成立以来的工商资料；

25、查阅发行人与杭州银行股份有限公司上海分行签订的《借款合同》及与招商银行股份有限公司上海分行常德支行签订的《授信合同》。

## （二）核查意见

经核查，保荐机构及律师认为：

1、发行人核心产品纽卡定<sup>®</sup>属于潜在国际首创新药（“First-in-Class”）。

2、纽卡定<sup>®</sup>附条件批准上市的具体类型为：“治疗严重危及生命且尚无有效治疗手段的疾病的药品，药物临床试验已有数据证实疗效并能预测其临床价值的”；需要满足的条件和后续监管要求为：“采取相应的风险管理措施，保证患者用药安全；并在规定期限内按要求完成承诺的药物临床试验等相关研究，以补充申请方式报药审中心申请常规批准上市。”。

3、发行人此前进行临床试验已包括心功能疗效指标，发行人已在招股说明书“第六节 业务与技术”之“一、发行人的主营业务及主要产品”之“（二）发行人主要产品情况”之“1、纽卡定<sup>®</sup>（重组人纽兰格林，recombinant human Neuregulin-1）”及“（3）纽卡定<sup>®</sup>（慢性收缩性心力衰竭适应症）”中进行补充披

露。

4、发行人分别于 2012 年和 2018 年向国家药品监督管理局提出 2 次上市申请，报告期内与药监局共进行 3 次沟通，分别为附条件批准纽卡定<sup>®</sup>上市前沟通交流会、附条件批准上市审评过程中 CDE 提出的沟通交流会议及纽卡定<sup>®</sup>心功能确证性临床研究沟通交流会议。

5、发行人核心产品单一，若发行人再次申请附条件上市被否，发行人仍将继续推进在研项目，预计不会对发行人持续经营产生重大不利影响。

## 问题 8

根据招股说明书，用以扩张血管、排钠利尿、减慢心率相关药物组成的“金三角”联合用药方案至今仍是国际公认的慢性收缩性心衰标准疗法。纽卡定拥有全新作用机制，其临床试验所观察到的结果是在临床现有治疗药物（即标准疗法）基础上所取得的进一步疗效。其他可与现有标准治疗联合用药的新药及有望近期上市在研药品包括达格列净等多款，与纽卡定作用机制相同的还有 Cimaglermin 和 JK-07，但都处于临床 I 期阶段，Cimaglermin 临床试验现处于暂停状态。而纽卡定回顾性亚组分析结果显示将特定亚组目标患者全因风险显著降低，其他处于临床阶段 II 期的还有纽卡定用于舒张性心衰，但目前国际指南公认舒张性心衰治疗尚缺乏充分的循证医学证据，ZS-05 系维生素 D3 拓展适应症，用于反复发作性尿路感染。

请发行人：（1）说明 Cimaglermin、JK-07 临床 I 期开始时间，Cimaglermin 暂停临床试验的具体原因，相应公司 Acorda 和 Salubris Biotherapeutics 的具体情况，除 Cimaglermin、JK-07 外，是否有其他上市产品或研发项目储备，相关情况能否印证纽卡定作用机制及其药品研发成功率不容乐观，并提供依据和理由；（2）如附条件上市审批通过，是否表示该药品仅针对特定亚组人群；（3）结合特定亚组目标患者人群、占比、现有慢性收缩性心衰市场的竞争格局、竞争态势、收费定价、医保覆盖和已上市药品的销售情况等，对纽卡定等核心产品的市场空间进行审慎、合理预测，并提供数据来源、假设依据、模型参数、分析逻辑和支持证据，论证相应测算的合理性和可靠性；（4）说明境内外收缩性心衰药物研发方向和研发进展情况，并从适应症和治疗效果等角度，进一步说明已有及潜在

竞品的具体情况，以及纽卡定与标准疗法药品、联合治疗药品及拜耳公司、安进公司潜在竞品在技术路径、治疗效果、给药方式、价格和治疗成本等方面的优劣势比较情况；（5）说明舒张性心衰市场情况，纽卡定作用于舒张性心衰的机理及其研究难点或影响研究结果的不确定因素；（6）结合反复发作性尿路感染治疗方案、市场情况，说明拓展 ZS-05 用于反复发作性尿路感染的必要性和商业合理性。

请发行人结合在研管线丰富程度和研发进展情况、核心产品临床适应症对应的市场规模情况、核心产品与竞品的优劣势比较、核心产品技术先进性及所获认可等，修改并完善招股说明书关于核心产品市场空间、市场竞争的披露内容，并审慎披露处于临床前或尚未取得临床批件的研究项目或产品管线相关信息，避免可能对投资者造成误导。

请保荐机构对上述问题进行核查并发表明确意见，说明核查过程、核查方式、核查结论及其依据、理由，并对发行人是否满足第五套上市标准关于“市场空间大”的要求发表明确核查意见。

## 【回复】

### 一、发行人说明

（一）说明 Cimaglermin、JK-07 临床 I 期开始时间，Cimaglermin 暂停临床试验的具体原因，相应公司 Acorda 和 SalubrisBiotherapeutics 的具体情况，除 Cimaglermin、JK-07 外，是否有其他上市产品或研发项目储备，相关情况能否印证纽卡定作用机制及其药品研发成功率不容乐观，并提供依据和理由

#### 1、Cimaglermin、JK-07 临床 I 期开始时间

根据 ClinicalTrial.gov 平台登记信息，Cimaglermin 临床 I 期开始时间为 2010 年 12 月，JK-07 临床 I 期处于尚未招募阶段，预计开始时间为 2020 年 7 月（截至本回复出具之日，ClinicalTrial.gov 平台登记信息尚未更新）。

#### 2、Cimaglermin 暂停临床试验的具体原因

Acorda 官方网站产品管线介绍中，关于产品 Cimaglermin alfa (GGF2)的相关说明如下：



GGF2 is a member of the neuregulin growth factor family, and has been shown to promote recovery after neurological injury, as well as to enhance heart function in animal models of heart failure. GGF2 showed positive effects on cardiac function in the two Phase 1 clinical studies conducted to date. The Phase 1b trial assessed three doses of cimaglermin alfa in people with heart failure, but discontinued enrollment and then received an FDA clinical hold based on the occurrence of a case of markedly elevated bilirubin and liver enzymes. The FDA clinical hold was lifted in April 2017 after Acorda presented additional data on this effect, but the Company has not restarted any clinical studies. Acorda is currently deferring further investment in this program, and is considering next steps, which could include potential partnering or out-licensing. (GGF2 是纽兰格林生长调节因子家族的一员, 已经显示对神经损伤后的修复功能, 以及在动物心衰模型中改善心功能的作用。到目前为止, GGF2 已经在两个临床 I 期试验中显示出心功能改善的效果。临床 Ib 试验中在心衰患者中进行了三种不同剂量的试验, 但未继续入组患者, 并因为出现胆红素和肝酶明显升高的情况, 收到 FDA 暂停试验的通知。在 Acorda 公布关于这一情况的进一步数据后, FDA 于 2017 年 4 月取消暂停, 但是 Acorda 并未重新启动任何临床试验。Acorda 正在推迟该项目的进一步投资, 并正在考虑下一步计划, 包括可能的合作研发或出让许可。)

### 3、相应公司 Acorda 和 Salubris Biotherapeutics 的具体情况

Acorda Therapeutics, Inc. 是一家生物医药公司, 成立于 1995 年, 总部位于美国纽约, 为纳斯达克全球精选市场上市公司 (代码: ACOR), 主要业务为神经系统疾病疗法的研发和商业化。公司主要销售产品为 Ampyra (一种口服药物, 可改善多发性硬化症患者的行走能力)、Selincro (一种口服药物, 用于治疗欧洲的酒精依赖症)。此外, 该公司还开发了用于治疗帕金森氏病关闭期的 Inbrija 和用于急性偏头痛的 ARCUS 产品、rHIgM22 (多发性硬化症适应症) 以及 Cimaglermin alfa。Acorda 2019 年收入为 1.92 亿美元。

Salubris Biotherapeutics (以下简称“SalubrisBio”) 成立于 2016 年 8 月, 是中国制药公司深圳信立泰药业股份有限公司 (以下简称“信立泰”) 的子公司。SalubrisBio 是一家专注于创新的生物技术公司, 总部位于马里兰州盖瑟斯堡。信立泰是一家于深圳证券交易所上市的药物开发公司, 成立于 1998 年, 2019 年收

入为 44.7 亿人民币，主要产品及在研项目包括心血管类药物及医疗器械、头孢类抗生素及原料、骨吸收抑制剂类药物等。

#### 4、除 Cimagermin、JK-07 外，是否有其他上市产品或研发项目储备

在心衰治疗领域上市产品中，并无与纽卡定<sup>®</sup>相同作用机制的药品。在全球在研管线（进入临床试验阶段的）中，除 Cimagermin、JK-07 外，尚未发现与纽卡定<sup>®</sup>相同作用机制的研发项目储备。

#### 5、相关情况能否印证纽卡定作用机制及其药品研发成功率不容乐观，并提供依据和理由

第一，从药物分子量及分子结构上看，纽卡定<sup>®</sup>（纽兰格林多肽片段，分子量 6.7kDa）分子量相对于 Cimagermin（NRG1- $\beta$ 3 全长分子，分子量 39.9kDa）、JK-07（NRG-1 融合抗体，分子量 167.7kDa）较小。蛋白药物分子大小、分子结构等的不同可导致药物分子在药物代谢、分布及安全性等方面差异较大。研究显示，小分子量肽在体内主要通过肾清除，半衰期较短，大分子蛋白主要通过肝脏的酶促降解反应清除，半衰期较长，但肝毒性也可能会大幅增加。另一方面，纽卡定<sup>®</sup>蛋白结构仅包含纽兰格林用于激活受体的 EGF 样位域，而 Cimagermin 为全长大蛋白，除激活受体的蛋白位域外，还包括影响药物体内分布或具有其他功能的蛋白位域（如 kringle 位域、免疫球蛋白样位域等）。研究显示，药物分子结构的亲脂性、组分表面积、酸碱性基团数量等与肝脏毒性在统计学上存在一定相关性。因此较大、较复杂的蛋白结构可能是造成 Cimagermin 出现肝毒性风险的主要原因。而纽卡定<sup>®</sup>已完成超过 2,000 例受试者的临床研究，其中用药受试者超过 1,100 例，大样本数据显示安全性良好，且并未发现增加与药物有关的肝脏副作用。因此尽管纽卡定<sup>®</sup>与 Cimagermin、JK-07 作用机制类似，但分子量等其他差异仍对药品研发成功率造成较大影响。

第二，在学术界，ErbB4 信号通路多年来被国际医学界持续认定为心衰治疗领域有希望的新靶点，国际心力衰竭新药研究领域的科学工作者在著名科学期刊上所发表的心力衰竭各类综述中多次提及 ErbB4 信号通路机制。在产业界，受泽生科技对 ErbB4 信号通路应用与心衰等疾病相关技术的专利保护体系限制，该机制的研发管线较少，但仍有上述企业近年开始进入 ErbB4 信号通路在心衰

领域的临床研究，一定程度上反映了该靶点是具有潜力的心衰治疗机制。

第三，截至本回复报告出具之日，纽卡定<sup>®</sup>（慢性收缩性心力衰竭适应症）已进入临床 III 期阶段，在全球累计完成 2001 例受试者的临床试验结果显示纽卡定<sup>®</sup>可改善心功能；同时发行人对死亡率数据进行合并分析后发现纽卡定<sup>®</sup>对特定亚组有大幅降低死亡率风险的作用，进一步明确了纽卡定<sup>®</sup>（慢性收缩性心力衰竭适应症）目标患者。

综上，相关情况不能印证泽生科技纽卡定<sup>®</sup>作用机制研发成功率不容乐观。

## （二）如附条件上市审批通过，是否表示该药品仅针对特定亚组人群

基于目前泽生科技拟用于申请附条件上市的临床试验方案 ZS-01-308 中的入组标准为 NYHA II-III 级，男性受试者 NT-proBNP  $\leq 1700$  pg/mL，女性受试者 NT-proBNP  $\leq 4000$  pg/mL 的慢性收缩性心衰患者，若纽卡定<sup>®</sup>（慢性收缩性心力衰竭适应症）未来成功上市，获批的适应症群体将局限于该特定亚群。

若在获批上市后，药物通过进一步临床研究（如临床 IV 期研究）、上市后观察研究等获得更多证据，表明其适应人群可进一步扩大，药品将可能在补充相关证据并通过药监部门审评审批后，进一步扩大适应人群。

（三）结合特定亚组目标患者人群、占比、现有慢性收缩性心衰市场的竞争格局、竞争态势、收费定价、医保覆盖和已上市药品的销售情况等，对纽卡定等核心产品的市场空间进行审慎、合理预测，并提供数据来源、假设依据、模型参数、分析逻辑和支持证据，论证相应测算的合理性和可靠性

### 1、特定亚组目标患者人群及占比

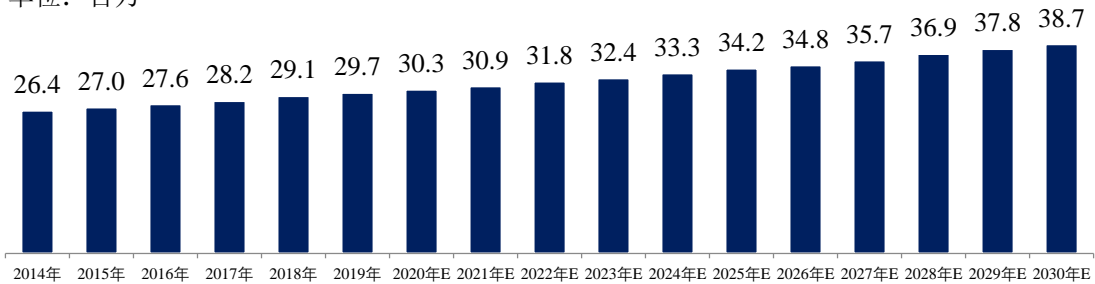
基于发行人核心产品纽卡定<sup>®</sup>拟用于申请上市的临床试验方案中的入组标准，符合其用药条件的患者需要满足慢性收缩性心力衰竭 NYHA II-III 级，且男性受试者 NT-proBNP  $\leq 1,700$  pg/mL，女性受试者 NT-proBNP  $\leq 4,000$  pg/mL。若纽卡定<sup>®</sup>（慢性收缩心力衰竭适应症）未来成功上市，获批的适应症群体将局限于上述特定亚群。

根据 Frost & Sullivan 于 2020 年 5 月发布的《全球创新药物市场行业研究》，心力衰竭是主要的心血管疾病之一，并且增长趋势明显。2019 年全球心力衰竭

患病人数达到 2,970 万人，预计 2030 年将进一步增加到 3,870 万人。

全球心力衰竭患病情况

单位：百万

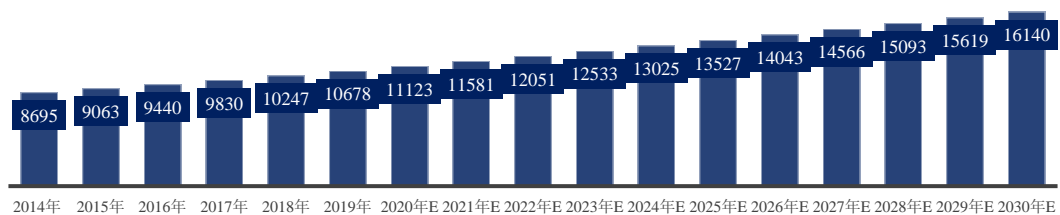


数据来源：Frost & Sullivan 分析

中国心力衰竭患者同样增长趋势明显，2019 年中国心力衰竭的患者人数约 1,067.80 万人，预计 2030 年将进一步增加到 1,614 万人。

中国心力衰竭患病人数

单位：千人



数据来源：Frost & Sullivan 分析

心衰根据左心室射血分数 (LVEF)，大致可分为射血分数降低的心衰 (HFrEF，又称为收缩性心衰)、射血分数保留的心衰 (HFpEF，又称为舒张性心衰)。慢性收缩性心衰比例约占全体心衰患者的一半，同时心衰患病率无性别差异，男女比例约为 1: 1。其中，多个研究测算 NYHA-IV 级心衰患者比例见下表：

NYHA	文献 1	文献 2	文献 3
NYHA I	35%	22%	34%
NYHA II	35%	41%	34%
NYHA III	25%	29%	28%
NYHA IV	5%	8%	3%

数据来源：文献 1: Medical Advisory Secretariat. Enhanced external counterpulsation (EECP): an evidence-based analysis. Ontario Health Technology Assessment Series 2006;

文献 2: Zhang et al. BMC Medical Informatics and Decision Making 2018;

文献 3: Frieder Braunschweig et al. European Journal of Heart Failure 2017.

因此，保守估计 NYHA II-III 级收缩性心衰患者占全体收缩性心衰患者的比例约为 60%。

NT-proBNP 是心衰的独立预后因子，与心衰严重程度正相关。从公开数据库中总结的慢性收缩性心衰患者（入组患者心衰分级大多为 NYHA II-IV 级）基线 NT-proBNP 结果显示，估计入组患者人群中 NT-proBNP 七十五分位数为 4000pg/ml，中位数为 1400pg/ml。因此，保守估计为 NT-proBNP $\leq$ 4000 pg/ml 约占 II-III 级心衰患者 75%，NT-proBNP $\leq$ 1700pg/ml 约占 II-III 级心衰患者 50%。

因此，纽卡定<sup>®</sup>（慢性收缩性心力衰竭适应症）目标患者（NYHA II-III 级，且男性受试者 NT-proBNP  $\leq$ 1700 pg/mL，女性受试者 NT-proBNP  $\leq$ 4000 pg/mL）保守估计约占 NYHA II-III 级慢性收缩性心衰患者比例为 60%，占整体收缩性心衰患者的比例为 36%。

## 2、现有慢性收缩性心衰市场的竞争格局、竞争态势

以 ACEI/ARB、 $\beta$  受体阻滞剂和醛固酮受体拮抗剂三类药物为基础的联合用药（“金三角”）是目前国际心衰治疗指南推荐的标准治疗方案（标准治疗是指整体治疗策略，不同患者根据病情也会选用不同的组合）。此类药物均是上世纪 80-90 年代所开发的，原研药已过专利期，目前市场多为售价低廉的仿制药。但由于上述标准治疗条件下患者年五年期死亡率仍高达 50%，远未满足临床医学需求，市场亟待创新机制的药物问世。

2015 年，诺华的首创新药诺欣妥上市，虽然机制仍然在“金三角”框架内，以舒张血管、抑制神经内分泌为主（与 ACEI/ARB 存在竞争关系），但在该药品上市第四年，其全球销售额已突破 17 亿美元。根据国际医药行业分析与咨询公司 GlobalData 于 2020 年 1 月最新发布的行业报告《心力衰竭：至 2028 年的全球药物预测与市场分析》（《Heart Failure: Global Drug Forecast and Market Analysis to 2028》），全球心衰药物市场在未来十年将经历重大增长，预计到 2028 年，8 个主要市场（美国、法国、德国、意大利、西班牙、英国、日本和中国）的心衰药物市场规模将以高达 19.5% 复合年增长率高速增长，至 2028 年将达到 221 亿美元。这一爆发式的增长主要可归因于抗糖尿病药物选择性钠葡萄糖协同转运蛋白 2（SGLT2）抑制剂在心力衰竭新适应症的拓展和未来几款国际心衰产品管线

上的重要在研创新药物的陆续上市，包括泽生科技的纽卡定<sup>®</sup>（Neucardin<sup>®</sup>）、德国拜耳（Bayer）的 Vericiguat 和法国施维雅（Servier）的 Omecamtiv Mecarbil。这些强有力的在研管线产品将被叠加到以 ACEI/ARB、 $\beta$  受体阻滞剂、醛固酮受体拮抗剂等所形成的现有传统治疗基础上，预计将给心衰药物市场的各方面带来整体的增长。

综上所述，新机制、新靶点的首创新药可大幅驱动全球心衰药物市场增长的特点。

发行人核心产品纽卡定<sup>®</sup>拥有全新作用机制，可以与现有标准治疗组成联合用药，从而对心衰患者起到更显著的疗效，因此发行人核心产品纽卡定<sup>®</sup>不与现有已上市治疗心衰产品形成直接竞争关系。此外，发行人核心产品纽卡定<sup>®</sup>属于潜在的国际首创新药(First-in-Class)，拥有完善的专利保护体系，若发行人核心产品纽卡定<sup>®</sup>上市后，其在专利保护期内面临的潜在竞争风险较小。

### 3、收费定价、医保覆盖和已上市药品的销售情况

#### （1）收费定价

由于发行人核心产品纽卡定<sup>®</sup>属于心衰领域潜在国际首创（“First-in-Class”）型生物药，而目前在慢性收缩性心衰市场上多为仿制药或口服化学药，与发行人核心产品纽卡定<sup>®</sup>定价不具备可比性。

根据光大证券发布的研究报告《从药物经济学看创新药定价逻辑的重塑》，创新药区别于仿制药的关键在于拥有专利保护，一套完善的专利网可以为创新药企业有效阻隔后来竞争对手，维持某个药物分子甚至某个治疗领域的垄断竞争格局，以此获得较高的定价权与渗透率。

从药物经济学角度，发行人核心产品纽卡定<sup>®</sup>定价策略参考类似创新生物药的年度治疗费用，例如曲妥珠单抗赫赛汀（Herceptin）、抗 VEGF 抗体阿瓦斯汀（Avastin）以及抗 TNF 抗体依那西普（Enbrel）等多个创新药，上述药物在中国市场的年度治疗费用区间约为 2-25 万人民币。因此，发行人预计其核心产品纽卡定<sup>®</sup>在中国的年治疗费用区间约为 3.3-5.6 万人民币，结合纽卡定<sup>®</sup>临床试验方案的患者年度用药量，预计发行人核心产品纽卡定<sup>®</sup>在中国上市后的定价区间约

1,000-1,600 元人民币/支。

通过对部分跨国药企跨国别市场定价策略的比较分析，同一药品在美国定价约为中国定价的 3 倍，在欧洲定价约为中国定价的 2.5 倍，在日本定价约为中国定价的 1.8 倍。因此，发行人核心产品纽卡定<sup>®</sup>的海外定价策略将基于纽卡定<sup>®</sup>在中国市场的定价，并参考上述跨国药企跨的定价策略对纽卡定<sup>®</sup>在海外市场不同国家进行分别定价。

## (2) 医保覆盖

目前，心衰领域指南推荐的各种类型药品均进入医保目录，其中，传统“金三角”联合用药品（大部分为甲类）、左西孟旦（乙类）进入西药目录，诺欣妥、新活素进入协议期谈判目录（乙类）。诺欣妥于 2017 年在中国上市，2019 年进入医保目录，纳入医保耗时约 2 年。因此，心力衰竭作为危及生命的重大疾病，纽卡定<sup>®</sup>等治疗药物纳入医保的概率较高。进入医保后，药品定价通常较进入医保前有一定折扣。

## (3) 已上市药品的销售情况

根据查询市场公开信息，心衰领域近年来上市的新药且有足够销售额数据仅有诺华的诺欣妥。参考诺欣妥上市以来的销售额（见下表），其销售量年复合增长率（2016-2019 年）达 116.5%。

单位：亿美元

年度	2015 年	2016 年	2017 年	2018 年	2019 年
销售额	0.21 (2015 年 7 月美国获批上市)	1.70	5.07 (2017 年 7 月中国获批上市)	10.28	17.26

## 4、总结

发行人核心产品纽卡定<sup>®</sup>（慢性收缩心力衰竭）市场空间各参数数值及其来源/依据如下表：

参数	中国	美国	其他市场	来源/依据
2019 年心衰患者人数（万人）	1,067.80	657.80	1,244.43	Frost & Sullivan

参数	中国	美国	其他市场	来源/依据
2030 年心衰患者人数（万人）	1,614.00	820.80	1,435.00	Frost & Sullivan
慢性收缩性心衰占比	50.00%	50.00%	50.00%	文献检索
NYHA-II-III 级心衰人数占比	60.00%	60.00%	60.00%	文献检索
男性受试者 NT-proBNP $\leq$ 1700 pg/mL，女性受试者 NT-proBNP $\leq$ 4000 pg/mL 占 NYHA-II-III 级患者比例	60.00%	60.00%	60.00%	公共数据库
<b>2019 年目标患者人数（万人）</b>	<b>192.20</b>	<b>118.40</b>	<b>224.00</b>	-
<b>2030 年目标患者人数（万人）</b>	<b>290.52</b>	<b>147.74</b>	<b>258.30</b>	-

基于上述测算逻辑，预计纽卡定<sup>®</sup>（慢性收缩性心力衰竭适应症）中国市场目标患者数为 192.20 万人，2030 年将增长至 290.52 万人；纽卡定<sup>®</sup>（慢性收缩性心力衰竭适应症）美国市场目标患者数为 118.40 万人，2030 年将增长至 147.74 万人；其他市场目标患者数为 224.00 万，到 2030 年将增长至 258.30 万。综上，发行人核心产品纽卡定<sup>®</sup>（慢性收缩性心力衰竭适应症）的目标患者群体庞大，潜在市场空间广阔。

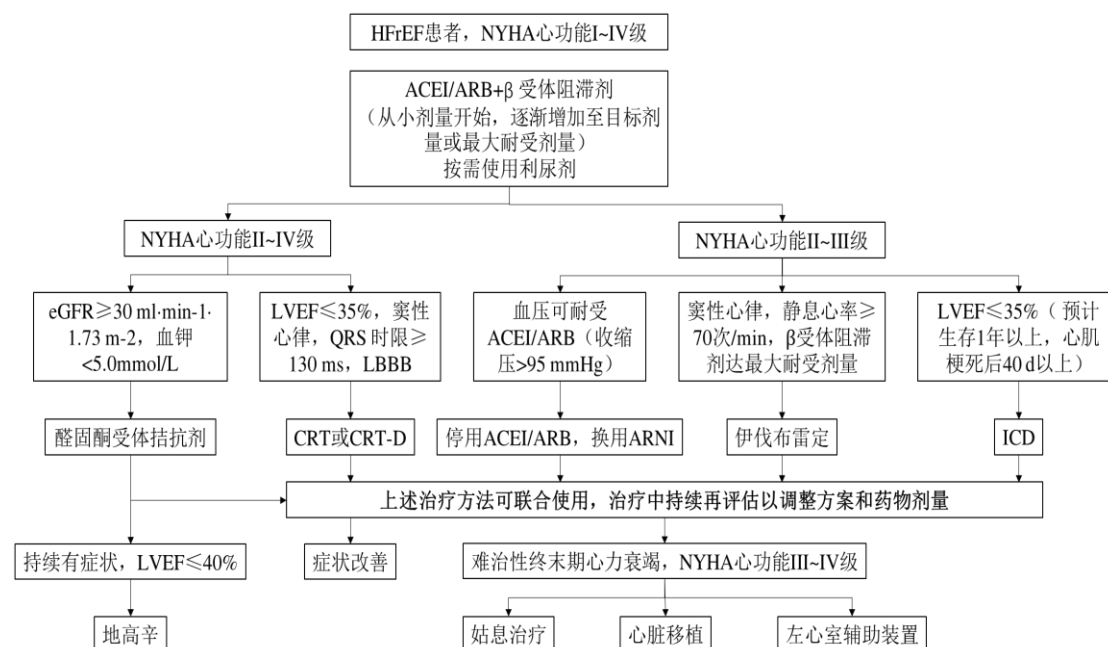
（四）说明境内外收缩性心衰药物研发方向和研发进展情况，并从适应症和治疗效果等角度，进一步说明已有及潜在竞品的具体情况，以及纽卡定与标准疗法药品、联合治疗药品及拜耳公司、安进公司潜在竞品在技术路径、治疗效果、给药方式、价格和治疗成本等方面的优劣势比较情况

1、20 世纪 80 年代以来，通过扩张血管、排钠利尿、减慢心率等方式减少外周阻力的药物已被开发并被用于心力衰竭的治疗，该类药物组成的“金三角”联合用药方案至今仍是国际公认的慢性收缩性心衰标准疗法，但在现有药物的组合用药治疗下其 5 年死亡率仍高达 50%左右

自 20 世纪 80 年代以来，通过扩张血管、排钠利尿、减慢心率等方式减少外周阻力的药物已被开发并被用于心力衰竭的治疗。现有慢性收缩性心衰药物治疗步骤主要为：应用血管紧张素转化酶抑制剂（ACEI，如卡托普利等）/血管紧张素 II 受体拮抗剂（ARB，如缬沙坦，适用于 ACEI 不能耐受者）以及  $\beta$  受体阻滞剂（ $\beta$ -blocker，如卡维地洛等），如无禁忌证患者可再加用醛固酮受体拮抗剂（MRA，如螺内酯等），即由三种不同机制的药物形成主要作用于 RAAS 的“金



三角”。如伴有水钠潴留患者还需应用利尿剂；如“金三角”应用后仍为窦性心律，静息心率 $>70$ 次/分，LVEF $<35\%$ ，可再加用减慢心率药伊伐布雷定。慢性收缩性心力衰竭的治疗流程如下图所示：



目前，传统治疗心力衰竭的药物及其作用机理如下表所示：

药物类型	代表性药物	作用机理
血管紧张素转换酶抑制剂 (ACEI)	卡托普利, 依那普利, 福辛普利, 赖诺普利, 培哚普利, 雷米普利, 贝那普利	抑制血管紧张素转化酶, 减少血管紧张素 II 的生成, 从而使血管扩张, 外周阻力降低
血管紧张素受体拮抗剂 (ARB)	缬沙坦, 氯沙坦, 坎地沙坦	阻断血管紧张素受体, 从而使血管舒张, 外周阻力降低
β受体阻滞剂	美托洛尔, 比索洛尔, 卡维地洛	与 β 肾上腺素受体结合、从而拮抗神经递质和儿茶酚胺对 β 受体的激动作用, 抑制交感神经介导的血管收缩效应
醛固酮受体拮抗剂	螺内酯, 依普利酮	竞争性结合醛固酮受体, 抑制醛固酮受体激活, 继而降低醛固酮介导的生理作用, 产生排钠利尿、降低血压的作用
利尿剂	呋塞米, 氢氯噻嗪	排钠利尿, 增加肾尿量, 减少血液有效循环血量, 从而减轻回心血量和心脏前负荷最终减少心脏泵血量改善心功能, 重新建立新的血流动力学平衡
减慢心率药物	伊伐布雷定	特异性抑制心脏窦房结起搏电流, 减慢心率
洋地黄类药物	地高辛	抑制 Na <sup>+</sup> /K <sup>+</sup> -ATP 酶, 产生正性肌力作用, 增强副交感神经活性, 减慢房室传导

但是，这些药物作用机理主要是减少外周阻力或改善外周环境从而降低心脏

的工作负荷，但对心肌细胞组织与结构缺乏直接治疗；尽管慢性心衰的治疗通过扩张血管降低外周阻力方面已取得了很大的进步，但目前心衰仍是死亡率较高的临床顽疾，在现有药物的组合用药治疗下其 5 年死亡率仍高达 50% 左右，是严重的世界公共卫生问题之一，临床急需进一步有效救治心衰患者的手段。

**2、2015 年上市的诺欣妥（Entresto）可作为“金三角”中 ACEI/ARB 类药品的替代药品，临床试验中相对对照组依那普利组的死亡风险相对下降 16%，再入院风险相对下降 21%，并均达到统计学显著**

2015 年，美国 FDA 批准诺华研发的慢性心衰药物—诺欣妥（Entresto）在美上市，2017 年该药物获准在中国市场销售。诺欣妥（Entresto）是一种小分子复方药物，由血管紧张素 II 受体拮抗剂（ARB）和脑啡肽酶抑制剂（NEPi）组成，能够通过增强心脏的钠尿肽系统的同时抑制 RAAS，与单一扩血管药物血管紧张素转换酶抑制剂（ACEI）相比，具有更好的临床效果。

诺欣妥 III 期临床试验中诺欣妥组相较依那普利组（一种 ACEI，用于高血压和心力衰竭的治疗）的全因死亡风险相对下降 16%，再入院风险相对下降 21%，并均达到统计学显著。诺欣妥（Entresto）由于其组成成分之一具有与 ARB/ACEI 类药物类似的机制，其与 ARB/ACEI 类药物具有直接竞争关系。但诺欣妥（Entresto）与包括泽生科技纽卡定®在内的其他机制不相关的药物并不具有直接竞争关系。

**3、2020 年 5 月，FDA 批准阿斯利康（AstraZeneca）降糖药 Farxiga 用于收缩性心衰适应症，其临床有效性为：当联合标准治疗时，与安慰剂相比，Farxiga 将因心血管疾病死亡和心衰恶化（心衰住院、紧急心衰就诊）复合终点的风险显著降低了 26%。礼来和勃林格殷格翰公司的产品恩格列净（empagliflozin，英文商品名 Jardiance）与 Farxiga 同属于 SGLT2 抑制剂，其 III 期试验达到了主要终点，联合标准治疗的基础上与安慰剂相比，可以显著降低心血管死亡或心衰住院风险**

美国食品和药物管理局(FDA)于 2020 年 5 月 5 日批准阿斯利康(AstraZeneca)降糖药 Farxiga（中文商品名：安达唐，通用名：dapagliflozin，达格列净）一个新的适应症，用于射血分数降低的心力衰竭（HFrEF）成人患者（伴或不伴 2 型

糖尿病)，以降低心血管（CV）死亡和心衰恶化的风险。Farxiga 是一种每日口服一次的 SGLT2 抑制剂，减少肾脏对葡萄糖的重吸收，增加尿液葡萄糖排泄，从而降低血糖。

来自里程碑 III 期 DAPA-HF 试验的数据显示，在 HFrEF 成人患者（伴或不伴 2 型糖尿病）中，当联合标准治疗时，与安慰剂相比，Farxiga 提高了生存率并减少了住院治疗的需求，将 CV 死亡和心衰恶化（心衰住院、紧急心衰就诊）复合终点的风险显著降低了 26%（ $P < 0.001$ ），全因死亡风险下降 17%。

2020 年 7 月 30 日，礼来和勃林格殷格翰公司宣布，EMPEROR-Reduced III 期试验达到了主要终点，对于伴或不伴糖尿病的射血分数降低的心力衰竭（HFrEF）患者，在标准治疗的基础上加用恩格列净 10mg 与安慰剂相比，可以显著降低心血管死亡或心衰住院风险。完整的 III 期试验结果将于 8 月 29 日在欧洲心脏病学会（ESC）2020 年会的 HOT LINE 会议上公布，并将于 2020 年递交注册申请。

SGLT2 抑制剂治疗心力衰竭的具体机制尚未明确，可叠加于标准疗法之上，进一步提升心衰的生存获益，因此其作用机制与心衰标准疗法的作用机制并不相同。同时根据已知的研究资料，Farxiga 及恩格列净对心力衰竭的作用机制与泽生科技的纽卡定<sup>®</sup>并不相同，不存在直接竞争。

**4、拜耳的在研新药 vericiguat 临床 III 期试验于 2019 年 11 月达到主要终点：在标准疗法的基础上，与安慰剂相比，vericiguat 显著降低了心衰恶化患者的 CV 死亡及心衰加重再入院率约 10%；安进公司的在研新药 omecantiv mecarbil 的 III 期临床试验预计在 2020 年底完成，尚无生存获益试验数据**

Vericiguat 的临床 III 期结果显示，研究达到了主要疗效终点：在经历恶化事件的射血分数降低心力衰竭（HFrEF）患者中，与可用的心力衰竭药物联合使用时，与安慰剂相比，vericiguat 降低了心衰住院或心血管死亡复合终点的风险约 10%。

Vericiguat 是一种可溶性鸟苷酸环化酶(sGC)刺激剂，用于治疗慢性恶化的心脏衰竭的患者。在心力衰竭患者中由于一氧化氮(NO)的可用性受损而导致心肌和血管功能障碍，因此对 sGC 的刺激不足。Vericiguat 可在标准疗法的基础上补

充使用，其作用机制与泽生科技的纽卡定<sup>®</sup>并不相同，其适应症范围与纽卡定<sup>®</sup>重合度较小，因此与纽卡定<sup>®</sup>不具有直接竞争关系。

Omecamtiv mecarbil 是一种特异性心肌肌球蛋白激活剂，通过与心肌肌球蛋白 ATP 酶催化区结合，能够加快肌动蛋白的酶循环并且将酶循环调到适于产生力量的状态。与传统的使细胞内钙离子量增加，从而发挥正性肌力作用的药物不同，omecamtiv mecarbil 在不改变心肌细胞中钙离子浓度的情况下增加心肌细胞的收缩力。

安进和 Cytokinetics 开展了 omecamtiv mecarbil 的临床 III 期试验 GALACTIC-HF。研究的目的是评估在标准疗法上加入 omecamtiv mecarbil 治疗是否能降低收缩性心衰（HFrEF）患者发生心衰事件（心衰住院治疗和其他心衰紧急治疗）和心血管死亡的风险，预计 2020 年第四季度获得试验结果。

Omecamtiv mecarbil 可以增强心肌收缩功能，但由于其同时缩短了心动周期中舒张的时长，可能导致心肌缺血，在其 II 期临床试验中，已发现高剂量组出现了心肌缺血的不良反应。此外，截至本回复报告出具之日的临床数据中，尚未观察到 Omecamtiv mecarbil 对长期预后的改善。Omecamtiv mecarbil 可直接作用于心肌细胞，但具体作用机制与泽生科技的纽卡定<sup>®</sup>并不相同。

**5、纽卡定<sup>®</sup>已开展的三项以全因死亡率为终点指标的独立临床试验显示纽卡定<sup>®</sup>对目标心衰受试者（NYHA II-III 级，且男性受试者 NT-proBNP  $\leq$ 1700 pg/mL，女性受试者 NT-proBNP  $\leq$ 4000 pg/mL）的死亡率有降低作用，合并分析相对降低 73.7%，合并分析达到统计学显著（P=0.0006）**

针对慢性收缩性心力衰竭适应症，发行人已在中国、美国、澳大利亚开展了 II 期临床试验，并已在中国开展了以全因死亡率为终点指标的 II、III 期的临床试验，试验采用“纽卡定<sup>®</sup>+标准治疗”（纽卡定<sup>®</sup>组）与“安慰剂+标准治疗”（安慰剂组）进行对比。主要研究结果如下：

A.国内外开展的 II 期试验验证了纽卡定<sup>®</sup>对预设终点指标心脏泵血功能的改善，0.6 $\mu$  g/kg 剂量下有显著提高左心室射血分数 LVEF、且逆转心室重构的作用。

B.基线期 NT-proBNP 水平与纽卡定<sup>®</sup>降低死亡风险的幅度存在客观的相关性：

基线期 NT-proBNP 水平越低，纽卡定<sup>®</sup>降低死亡风险的幅度越大，且两者的相关性统计显著，这种相关性与纽卡定<sup>®</sup>的作用机制一致。纽卡定<sup>®</sup>对不同性别的受试者降低死亡风险的作用存在差异，对女性受试者更为显著。

C.已开展的三个以全因死亡率为终点指标的独立临床试验（ZS-01-209、ZS-01-301、ZS-01-305）结果显示：纽卡定<sup>®</sup>对全体入组受试者（NYHA II-IV 级中、重度心衰患者）年全因死亡风险降低幅度为 9.66%，降低较安慰组不具显著性，但对特定亚群患者（NYHA II-III 级，男性受试者 NT-proBNP  $\leq$ 1700 pg/mL，女性受试者 NT-proBNP  $\leq$ 4000 pg/mL）具有明显降低年全因死亡率的效果，相对降低 63.9%-86.1%，合并分析降低年全因死亡率达 73.7%，达到统计学极显著（P=0.0006）。

**6、目前全球公开渠道查询的在研管线中，和纽卡定作用机制相同的药品仅有两项，分别是 Cimaglermin 和 JK-07，且均处于临床 I 期阶段，进度落后于纽卡定**

Cimaglermin 使用的是 NRG1- $\beta$ 3 的全长蛋白，2010 年开展的 I 期试验结果表明，Cimaglermin 可能存在肝毒性风险。Cimaglermin 相关的研究目前已经暂停。

JK-07 是一种 NRG-1 融合抗体药物，于 2020 年 2 月在美国获得临床批件，I 期试验尚未招募。

## 7、总结

药物是否构成竞争主要取决于作用原理是否相似，以及治疗效果是否能够叠加。如果一种药物的作用机制与其他产品类似或可替代，则这几种药物的治疗效果往往不能叠加，他们之间存在直接竞争关系。如：首创新药与跟随型药物、生物类似药/仿制药之间存在直接竞争关系，心衰治疗药物同属于 ARB 类药物的缬沙坦、氯沙坦、奥美沙坦、厄贝沙坦之间，以及与有类似作用机制的 ACEI 类药物如依那普利、卡托普利、ARB+NEPi 的诺欣妥（缬沙坦-沙库比曲）等存在直接竞争关系。而 ARB/ACEI 类药物与 $\beta$ 受体阻滞剂、醛固酮受体拮抗剂等其他心衰治疗药物作用原理不同，联合使用可以达到比单一药物更好的效果，它们之间没有直接竞争关系。如前所述，纽卡定<sup>®</sup>拥有全新作用机制，其临床试验所观察到的结果是在临床现有治疗药物基础上所取得的进一步疗效，纽卡定<sup>®</sup>可以与

现有标准治疗共同使用，从而对心衰患者起到更显著的疗效。

“金三角”联合用药方案，以及可作为“金三角”中 ACEI/ARB 类药品的替代药品的诺欣妥在技术路径、治疗效果、给药方式、价格和治疗成本等方面的情况总结如下：

	技术路径	治疗效果	给药方式	价格	治疗成本
标准疗法	扩张血管、排钠利尿、减慢心率等方式减少外周阻力方式	“金三角”联合用药方案至今仍是国际公认的慢性收缩性心衰标准疗法，但在现有药物的组合用药治疗下其 5 年死亡率仍高达 50%左右	大部分为口服	化学药，已上市多年，市场上仿制药为主，价格低廉	低
诺欣妥	血管紧张素 II 受体拮抗剂（ARB）和脑啡肽酶抑制剂（ARNI）组成，能够通过增强心脏的钠尿肽系统的同时抑制 RAAS，与单一扩血管药物血管紧张素转换酶抑制剂（ACEI）相比，具有更好的临床效果	临床试验中相对对照组依那普利组的死亡风险相对下降 16%，再入院风险相对下降 21%，并均达到统计学显著	口服	约 120 元/盒（用量约为周一盒），年治疗费用约为 6000 元，已纳入医保，可报销 70%-90%	中

纽卡定®与其他可在标准疗法基础上进行治疗的药品在技术路径、治疗效果、给药方式、价格和治疗成本等方面的情况总结如下：

药品名称	技术路径	治疗效果	给药方式	价格	治疗成本
Farxiga	选择性钠葡萄糖协同转运蛋白 2（SGLT2）抑制剂，减少肾脏对葡萄糖的重吸收，增加尿液葡萄糖排泄，从而降低血糖	当联合标准治疗时，与安慰剂相比，Farxiga 将因心血管疾病死亡和心衰恶化（心衰住院、紧急心衰就诊）复合终点的风险显著降低了 26%	口服	心衰适应症拓展尚未在中国获批，原适应症药品价格约 50 元/小盒（用量约两周一盒），年治疗费用约为 1300 元	低（预计）
恩格列净	选择性钠葡萄糖协同转运蛋白 2（SGLT2）抑制剂，减少肾脏对葡萄糖的重吸收，增加尿液葡萄糖排泄，从而降低血糖	在标准治疗的基础上加用恩格列净 10mg 与安慰剂相比，可以显著降低心血管死亡或心衰住院风险，具体数据尚未公布	口服	未上市，原适应症药品价格约 50 元/小盒（用量约一个	低（预计）

药品名称	技术路径	治疗效果	给药方式	价格	治疗成本
				月3盒), 年治疗费用 约为 1800元	
Vericiguat	为可溶性鸟苷酸环化酶(sGC)刺激剂。在心力衰竭患者中由于一氧化氮(NO)的可用性受损而导致心肌和血管功能障碍,因此对sGC的刺激不足	在标准疗法的基础上,与安慰剂相比,vericiguat显著降低了心衰恶化患者的心血管原因死亡及心衰加重再入院率约10%	口服	—(未上市)	—(未上市)
omecamtiv mecarbil	特异性心肌肌球蛋白激活剂,通过与心肌肌球蛋白ATP酶催化区结合,能够加快肌动蛋白的酶循环并且将酶循环调到适于产生力量的状态。与传统的使细胞内钙离子量增加,从而发挥正性肌力作用的药物不同,omecamtiv mecarbil在不改变心肌细胞中钙离子浓度的情况下增加心肌细胞的收缩力	尚无生存获益试验数据	口服	—(未上市)	—(未上市)
纽卡定®	纽卡定®可与心肌细胞膜上的ErbB4受体结合,介导ErbB4/2异源二聚体形成,激活心肌细胞内一系列下游信号,从而改善心肌结构,同时加速肌浆网对钙离子的再摄取,改善心肌细胞的收缩/舒张性能。此外,纽卡定®还可能通过调节心肌细胞脂肪代谢相关酶系,提高能量代谢的氧效率等机制发挥作用	针对目标亚群的事后合并分析结果:在标准疗法的基础上,与安慰剂相比,死亡风险相对降低73.7%,合并分析达到统计学显著	静脉给药/ 皮下给药	—(未上市)	较高(预计)

因此,关于纽卡定®(慢性收缩性心力衰竭适应症)上市后的竞争优劣势总结如下:

1) 纽卡定®给药方式便利性低于口服化学药,且作为创新生物药,预计治疗成本相对较高。

2) 目前市场上已上市及有望近期上市的药品中尚无与纽卡定®具有类似机制的药物,因此与纽卡定®不构成直接竞争关系。同时纽卡定®可以与现有标准治疗

联合使用，进一步提升疗效。

3) 发行人通过新引入的生物标记物 NT-proBNP 界定了目标亚群，使纽卡定<sup>®</sup>可以进行精准治疗，对目标患者起到大幅降低死亡风险的作用。

### (五) 说明舒张性心衰市场情况，纽卡定作用于舒张性心衰的机理及其研究难点或影响研究结果的不确定因素

#### 1、舒张性心衰市场情况

舒张性心衰约占整体心衰患者的一半。《中国心力衰竭诊断和治疗指南 2018》显示，临床研究未能证实 ACEI/ARB、 $\beta$  受体阻滞剂能改善舒张性心衰(HFpEF) 患者的预后和降低病死率。目前国际指南公认 HFpEF 治疗尚缺乏充分的循证医学证据。因此，舒张性心衰患者人群大、未满足的临床需求大，是极具潜力和空间的市场。

截至本回复报告出具之日，慢性舒张性心衰全球主要在研管线如下：

药品	公司/研究机构	机制	研究阶段	最新进展时间
LCZ696(已上市商品名：诺欣妥)	Novatis (诺华)	ARB+NEPi	临床 III 期招募阶段	2020 年 5 月
Verinurad	AstraZeneca (阿斯利康)	新型 URAT1 抑制剂	临床 II 期招募阶段	2020 年 5 月
Dapagliflozin (达格列净)	AstraZeneca (阿斯利康)	钠葡萄糖协同转运蛋白 2 (SGLT2) 抑制剂	临床 III 期 (尚未招募)	2020 年 4 月
Vericiguat	Bayer (拜耳)	鸟苷酸环化酶(sGC) 刺激剂	临床 II 期完成	2019 年 12 月
Empagliflozin (恩格列净)	Boehringer Ingelheim (勃林格殷格翰)	钠葡萄糖协同转运蛋白 2 (SGLT2) 抑制剂	临床 III 期完成 (主要终点：六分钟步行距离)	2019 年 11 月
			临床 III 期招募阶段 (主要终点：心血管死亡及心衰加重再入院复合终点)	2020 年 7 月
Spirolactone (螺内酯)	乌普萨拉大学	醛固酮受体拮抗剂	临床 III 期招募阶段	2019 年 12 月
Pirfenidone (吡非尼酮)	曼彻斯特大学 NHS 基金会信托	广谱抗纤维化	临床 II 期完成	2020 年 7 月

数据来源：ClinicalTrials.gov

截至本回复报告出具之日，慢性舒张性心衰中国主要在研管线如下：



药品	公司	机制	研究阶段	最新进展时间
LCZ696（已上市商品名：诺欣妥）	Novartis（诺华）	ARB+NEPi	临床 III 期完成	2019 年 5 月
Empagliflozin（恩格列净）	Boehringer Ingelheim（勃林格殷格翰）	钠葡萄糖协同转运蛋白 2（SGLT2）抑制剂	临床 III 期进行中	2018 年 2 月
Dapagliflozin（达格列净）	AstraZeneca（阿斯利康）	钠葡萄糖协同转运蛋白 2（SGLT2）抑制剂	临床 III 期进行中	2020 年 3 月

数据来源：中国药物临床试验登记与信息公示平台

其中，诺华（Novartis）2019 年 7 月公布了心衰药物 Entresto（中文商品名：诺欣妥，sacubitril/valsartan）全球性 III 期临床研究 PARAGON-HF（针对射血分数保留的心力衰竭（HFpEF））结果。该研究结果显示，在降低心血管死亡和总体心衰住院的复合主要终点方面，没有达到统计学显著差异，但总体证据表明了 Entresto 潜在的临床重要益处。诺华于 2019 年再次启动 III 期临床研究 PARAGLIDE-HF，目前处于招募阶段。同时，诺华于 2020 年 8 月公布了以 NT-proBNP 和六分钟步行距离为主要终点指标的 III 期试验 PARALLAX 相关结果，诺欣妥仅满足了两个共同终点之一 NT-proBNP 的下降，整体试验结果与 PARAGON-HF 一致。

综上，目前全球及国内在研管线中，主要为旧机制的已上市药品进行适应症拓展研究，且已公布的临床 III 期试验结果未能明确证实有效性，另有少量新机制药品处于较早期阶段。慢性舒张性心衰市场尚无明确有效的已上市或即将上市的药品。

## 2、纽卡定<sup>®</sup>作用于舒张性心衰的机理及其研究难点

根据泽生科技的研究成果和文献资料，纽卡定<sup>®</sup>主要通过三条路径改善心脏舒张功能：

1) 纽卡定<sup>®</sup>一方面通过下调心肌蛋白磷酸酶 PP1 表达量，增加肌质网 Ca<sup>2+</sup>-ATP 酶 2a（SERCA2a）活性；另一方面还可直接上调肌质网 SERCA2a 表达量。以上两个途径共同促进肌质网 Ca<sup>2+</sup>回收，改善心肌舒张功能。泽生科技临床前研究表明，纽卡定<sup>®</sup>可降低模型大鼠心肌细胞的 Ca<sup>2+</sup>超载，提高心肌细胞 Ca<sup>2+</sup>变化幅度及循环的最大速率，显著改善心肌细胞收缩与舒张功能。

2) 研究表明纽卡定®可通过促进一氧化氮(NO)生成, 激活心肌环鸟苷酸-鸟苷酸激酶(cGMP-PKG)通路, cGMP-PKG 通路可磷酸化心肌肌联蛋白(Titin), 增加心肌松弛性, 降低心肌僵硬。泽生科技临床前研究表明, 纽卡定®可加强心衰大鼠左室舒张力和做功, 提高舒张松弛性。

3) 心肌收缩过程需肌球蛋白(Myosin)水解 ATP 供能, 舒张过程则是释放肌节收缩时积累的势能。肌球蛋白轻链磷酸激酶(cMLCK)通过磷酸化肌球蛋白轻链(MLC), 可激活 myosin ATP 酶活性, 进而影响心肌收缩过程的供能。泽生科技临床前研究表明, 纽卡定®可显著增加心衰大鼠心肌 cMLCK 表达量, 提高 MLC 磷酸化水平。因此, 纽卡定®可促进心脏收缩过程中的能量供应, 进而间接改善心脏舒张功能。

目前纽卡定®治疗舒张性心衰研发难点在于:

1) 目前没有被广泛认可的舒张性心衰动物模型, 因此无法预先充分的从动物水平评价纽卡定®对舒张性心衰的治疗作用, 增加了临床结果的不确定性。

2) 目前没有已获批舒张性心衰适应症的药物能证实可降低舒张性心衰患者病死率, 目前没有成熟的已被验证的药物研发路径可参考。

(六) 结合反复发作性尿路感染治疗方案、市场情况, 说明拓展 ZS-05 用于反复发作性尿路感染的必要性和商业合理性

### 1、反复发作性尿路感染治疗方案及研发方向

根据《尿路感染诊断与治疗中国专家共识(2015 版)——复杂性尿路感染》, 治疗尿路感染的药物类型、作用机理、药物名称、指南推荐适用情形等情况如下表所示:

药物类型	作用机理	主要品种	指南推荐的适用情形
氟喹诺酮类	选择性的抑制细菌 DNA 旋转酶和拓扑异构酶 IV 而发挥作用	左氧氟沙星, 环丙沙星	轻中度患者或初始经验治疗
头孢菌素(2 代或 3a 代)	抑制细菌细胞壁的形成	头孢呋辛, 头孢替安, 头孢孟多	轻中度患者或初始经验治疗
磷霉素氨丁三醇	通过灭活烯醇式丙酮酸转移酶, 不可逆的阻滞 p-烯醇式丙酮酸与二磷酸	磷霉素氨丁三醇	轻中度患者或初始经验治疗

药物类型	作用机理	主要品种	指南推荐的适用情形
	尿嘧啶-N-乙酰葡胺的聚合，从而抑制细菌细胞壁第一阶段的合成；同时还能降低细菌与尿道上皮细胞的粘着力；最终杀灭并清除尿路感染细菌。		
头孢菌素（3b代）	抑制细菌细胞壁的形成	头孢他啶，头孢吡肟	重症患者或初始经验性治疗失败患者
碳青霉烯类	抑制胞壁粘肽合成酶，即青霉素结合蛋白（PBPs），从而阻碍细胞壁粘肽合成，使细菌胞壁缺损，菌体膨胀致使细菌胞浆渗透压改变和细胞溶解而杀灭细菌	亚胺培南，美罗培南，帕尼培南，比阿培南	重症患者或初始经验性治疗失败患者

现阶段，针对尿路感染的药物治疗方法主要是根据尿培养和药敏试验结果选择敏感抗菌药物，包括磺胺类甲恶唑（SMZ）和抗菌药物增效剂甲氧苄啶（TMP）的复合制剂、呋喃妥因、磷霉素、氟喹诺酮类、青霉素类、头孢菌素类、碳青霉烯类、氨基糖苷类、大环内酯类、糖肽类等抗菌药物。对于有症状复杂尿路感染的经验治疗需要了解可能的病原菌谱和当地的耐药情况，还要对基础泌尿系统疾病的严重程度进行评估。

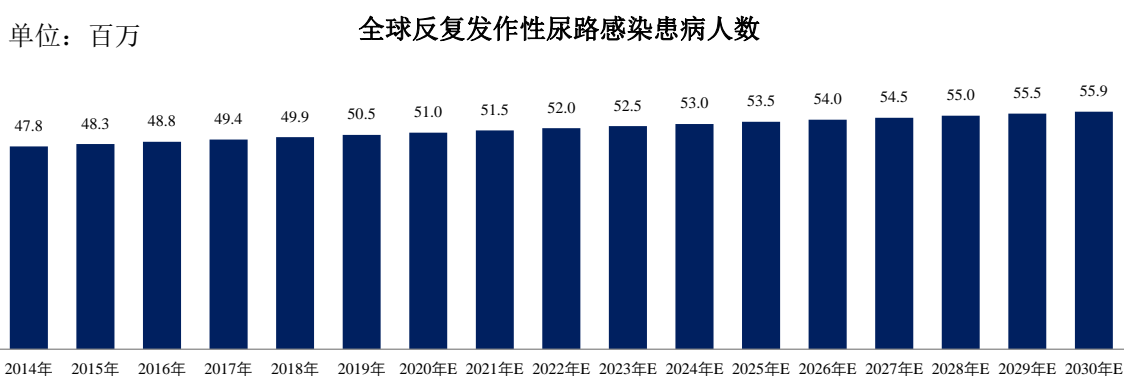
当前，临床抗菌药物应用的不规范使细菌的耐药性逐渐增强。资料显示大肠埃希菌（尿路感染主要致病菌）临床分离株对一线治疗药物氟喹诺酮类、庆大霉素和哌拉西林的耐药率近 50%或以上，对阿莫西林/克拉维酸和复方磺胺甲噁唑的耐药率分别为 31%和 71%。细菌的耐药性一旦加强，病菌再次侵入患者体内时，使用普通抗生素就很难治疗。

目前，国际尿路感染在研产品管线中，主要为处于临床研究中早期、已有机制的新一代抗生素，如新一代  $\beta$ -内酰胺酶抑制剂类抗生素等，目前处于临床研究 II/III 期的在研产品仅有两项，全部为在研抗革兰氏阴性菌抗生素。

综上，抗生素仍是尿路感染的主流疗法和在研方向。但细菌对常用抗生素耐药性增强，以及新一代抗生素应用范围有限，因此亟需一种有效的新型防治尿路感染的方法，能够单独使用或同抗生素疗法联用，减少抗生素使用的同时降低其高复发率。

## 2、反复发作性尿路感染市场情况

尿路感染是肾脏、膀胱和尿道等泌尿系统各个部位感染的总称，是尿路上皮对细菌侵入导致的炎症反应。反复发作性尿路感染即六个月内发生两次感染，或者一年内发生三次的尿路感染。女性相对于男性更容易发生反复发作性尿路感染，单次尿路感染的年发病率约为每 1,000 名女性就有 30 人，其中 44% 的患者在 12 个月内复发。**2019** 年全球反复发作性尿路感染新发病例达到 **5,050** 万例，其从 2014 年到 **2019** 年年复合增长率为 1.1%，在个人疾病预防和治疗意识不断提高的情况下，预计 **2024** 年和 2030 年将分别增长到 **5,300** 万和 5,590 万。

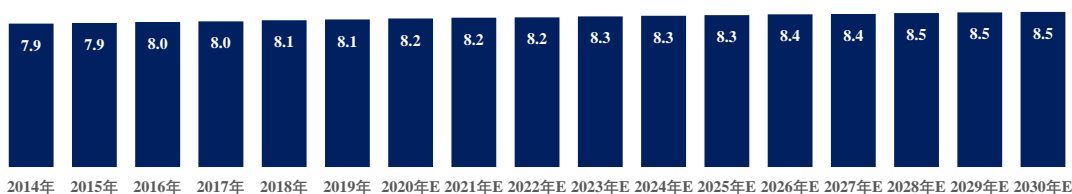


数据来源：Frost & Sullivan 分析

在 **2019** 年，中国反复发作性尿路感染新发病例已达 810 万例，其年复合增长率从 2014 年至 **2019** 年为 0.6%。由于中国广泛使用抗生素疗法和相对保守的性观念，使得其增长率低于全球水平。随着个人疾病预防意识的提高，预计到 **2024** 年和 2030 年新发病例将适度增长分别达到 830 万和 850 万。

### 中国反复发作性尿路感染新发患者人数

单位：百万



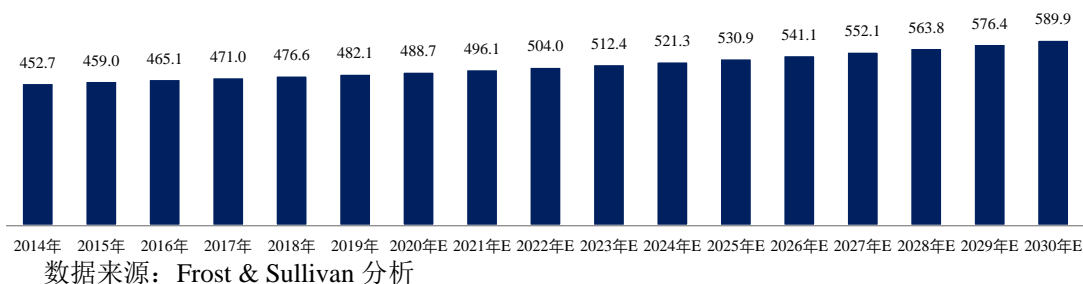
数据来源：Frost & Sullivan 分析

全球反复发作性尿路感染市场规模从 2014 年为 **4.5** 亿美元增长至 **2019** 年的 **4.8** 亿美元，复合年均增长率为 1.3%。未来 5 年增速预计为 1.6%，预计 **2024**

年，市场将增长至 **5.2 亿美元**。预计 2030 年，市场增长至 **5.9 亿美元**。目前该市场以抗菌药为主，由于中国等发展中国家抗生素使用量较大，整体市场受中国等发展中国家驱动。但由于主要药物较为经典，均为上市数十年的药品，该市场整体保持平稳。

全球反复发作性尿路感染药市场规模

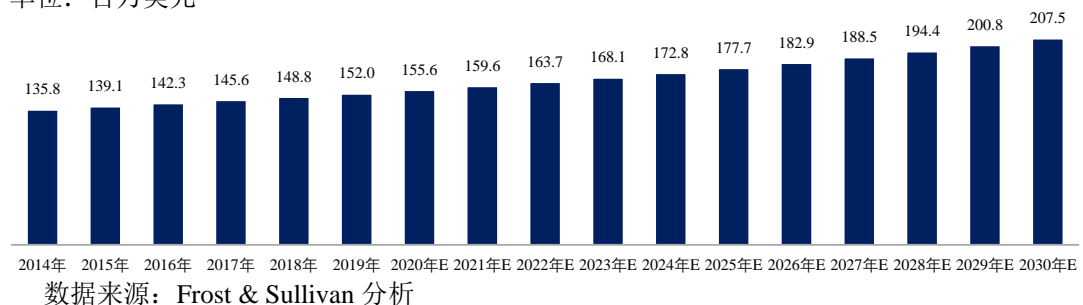
单位：百万美元



中国反复发作性尿路感染市场规模从 2014 年为 **1.4 亿美元** 增长至 2019 年的 **1.5 亿美元**，复合年均增长率为 2.3%。得益于复方抗菌药物临床使用的提升，以及抗菌药物在耐药性、有效性方面的研发创新，预计 **2024 年**，市场将增长至 **1.7 亿美元**。预计 2030 年，市场增长至 **2.1 亿美元**。

中国反复发作性尿路感染药市场规模

单位：百万美元



综上，反复发作性尿路感染发病率高，极易复发，患者数量大，主要药物较为经典，因此整体市场空间大但增长速度较缓。

### 3、拓展 ZS-05 用于反复发作性尿路感染的必要性和商业合理性

第一，反复发作性尿路感染患者数量大，每年全球反复发作性尿路感染新发病例约 5,000 万例，中国反复发作性尿路感染新发病例超过 800 万例，整体市场空间大。

第二，目前反复发作性尿路感染的主要治疗方案为经典抗生素及复方抗菌药

物，主流研发方向为抗生素疗法，抗生素能够短期内缓解病症，但细菌耐药性逐渐增强，尿路感染复发率依然很高，易造成医疗资源的浪费和经济的重大损失。因此亟需一种有效的新型防治尿路感染的方法，能够单独使用或同抗生素疗法联用，在减少抗生素使用的同时可以降低尿路感染的高复发率。

第三，研究证实，足量的维生素 D3 是活化抗菌肽表达、增强天然免疫的必要条件。其作用机理主要通过诱导抗菌肽的分泌、修复粘膜局部免疫功能、增强粘膜屏障对细菌的防御作用。因此 ZS-05 拥有开发为预防及治疗反复发作性尿路感染药物的潜力。发行人临床前实验中证实这一作用机理在细胞学上的有效性，并通过动物实验证实了抗菌肽能有效降低小鼠膀胱荷菌数，且效果显著优于抗生素头孢曲松组；此外，抗菌肽的抑菌作用与头孢曲松抑菌作用可以叠加。

第四，活化抗菌肽表达需要远高于日常推荐摄入剂量的维生素 D3，在中国该等剂量的维生素 D3 无法作为保健品上市，应作为药品注册上市。目前中国在研管线中，尚无与 ZS-05 相同机制的在研产品。同时，发行人已针对维生素 D3 应用于反复发作性尿路感染这一适应症申请了专利，若 ZS-05 成功上市，有望在专利保护期内独占产品市场。

第五，膳食补充剂经过研发后作为药品上市成功商业化在市场上已有先例，如：药品 Lovaza，研发自鱼油成分，作为膳食补充剂在美国及世界各地应用多年，Reliant Pharmaceuticals 将其开发为针对严重高甘油三酯血症及冠心病二级预防的药品，并分别于 2000 年、2004 年在欧洲、美国上市，后该产品于 2008 年被 GSK 以 17 亿美元金额收购，2013 年，Lovaza 在美国市场的销售额为 13 亿美元；药品 NIASPAN，为缓释剂型的烟酸（维生素 B3），烟酸作为膳食补充剂在美国有近 300 种产品，Abbive 将其开发为针对脂代谢异常、胆固醇偏高的药品，其于 1997 年获得 FDA 批准上市，于 2002 年被 Merck KGaA 收购，并于 2003 年于欧洲上市，2011 年全球市场销售额为约为 12 亿美元。

综上，ZS-05 拥有治疗反复发作性尿路感染的潜力，有望满足未满足的临床需求，具有必要性；反复发作性尿路感染整体市场空间大，同时 ZS-05 有望成为用于反复发作性尿路感染的药品，在专利保护期内独占产品市场，具有商业合理性。

## 二、招股说明书修改

请发行人结合在研管线丰富程度和研发进展情况、核心产品临床适应症对应的市场规模情况、核心产品与竞品的优劣势比较、核心产品技术先进性及所获认可等，修改并完善招股说明书关于核心产品市场空间、市场竞争的披露内容，并审慎披露处于临床前或尚未取得临床批件的研究项目或产品管线相关信息，避免可能对投资者造成误导

发行人已在招股说明书“第六节 业务与技术”之“三、行业竞争情况”之“(二) 发行人核心产品市场竞争情况”对核心产品市场空间、市场竞争情况进行修改完善；发行人已在招股说明书“第六节 业务与技术”之“一、发行人的主营业务及主要产品”之“(二) 发行人主要产品情况”中对临床前或尚未取得临床批件的在研产品相关信息进行精简，避免可能对投资者造成误导。发行人已删除临床前或尚未取得临床批件的在研产品研发进展相关图表，并对适应症及临床需求情况、研发进展情况进行精简如下（划线为发行人删除内容）：

### “(5) 纽卡定<sup>®</sup>（急性心肌梗死适应症）

#### 1) 适应症概述

急性心肌梗死（Acute Myocardial Infarction, AMI）是冠状动脉急性、持续性缺血缺氧所引起的心肌坏死。临床上多有剧烈而持久的胸骨后疼痛，休息及硝酸酯类药物不能完全缓解，可并发心律失常、休克或心力衰竭，常可危及生命。急性心肌梗死发生时，冠状动脉分支血管阻塞，同时将导致心肌供血急剧减少或中断，缺血致使心肌细胞氧供给减少，一方面导致心肌细胞无法产生充足能量维持心脏的收缩、舒张功能，如不能及时重建血运将危及生命；另一方面，缺氧导致心肌细胞损伤或死亡，心室结构代偿重构且功能衰退，逐步转变为心衰。

目前对急性心肌梗死的治疗主要包括溶栓、抗凝等药物、介入治疗或手术重建血运，但长期预后仍不理想。急性心肌梗死是目前造成心衰的主要原因之一，急性心梗住院患者并发心衰的比例为 14%-36%；急性心梗治疗出院后患上心衰的比例为 25%-50%。如何进一步治疗急性心肌梗死，改善急性心肌梗死的转归和长期预后，是一个重要而未被满足的医学需求。

## 2) 药物研究进展

截至本招股说明书签署之日，纽卡定<sup>®</sup>急性心肌梗死适应症处于临床前研究阶段，拟于 2020 年申请申报前沟通（Pre-IND）会议，并拟于 2021 年申请临床试验批件。

针对纽卡定<sup>®</sup>的急性心肌梗死适应症临床前试验研究结果表明：

a. 纽卡定<sup>®</sup>可以改善心梗后模型动物心脏功能并降低心衰发生可能性。大鼠结扎左侧冠脉模拟人急性心梗的模型研究表明，心梗后立刻使用纽卡定<sup>®</sup>进行治疗，与模型组相比，体现出多方面的治疗效果：

I. 左心室收缩末期容积（LVESV）和左心室舒张末期容积（LVEDV）增大幅度较少（见下图），说明纽卡定<sup>®</sup>可减缓模型动物心梗后心室结构的代偿性重构，

II. 减少模型动物心衰发生的比例及程度（见下图），改善急性心梗长期预后的作用。

b. 纽卡定<sup>®</sup>修复缺血心肌细胞结构。针对体外培养的新生大鼠心肌细胞进行无血清培养模拟缺血损伤进行体外实验，结果显示纽卡定<sup>®</sup>能够修复心肌细胞骨架和肌小节，且改善程度具有剂量依赖性，说明纽卡定<sup>®</sup>可以修复心肌结构。这一修复作用对于心衰或心梗中的心肌损伤具有普遍意义。

此外，基础研究和临床研究初步表明，纽卡定<sup>®</sup>还可能通过调节心肌细胞能量代谢途径，提高心肌氧利用效率，发挥维持和改善缺血心脏功能的作用。

综上，根据临床前研究结果，纽卡定<sup>®</sup>可通过保护和修复心肌损伤，有效改善急性心肌梗死模型大鼠的心脏功能，减少心梗导致心衰的发生率，改善急性心肌梗死的预后。”

### “（1）在研新药 ZS-06（针对功能性便秘适应症）

#### 1) 药品概述

ZS-06 是公司开发的小分子复方在研新药，可同时作用于能量代谢中的多个关键途径，提升细胞的能量供给来促进肠道的蠕动。公司临床前研究显示，ZS-06 具有治疗功能性便秘（Functional constipation, FC）的潜力。



## 2) 作用机理

功能性便秘多发于中老年人，虽然目前功能性便秘的病理生理学基础仍未完全阐明，但研究显示该疾病与衰老导致的线粒体功能异常及肠道平滑肌能量供应不足密切相关。因此通过改善线粒体的功能来提高肠道平滑肌能量供应，可促进肠道蠕动，具有治疗功能性便秘的潜力。

根据对细胞能量代谢和功能性便秘关系的研究，公司开发了小分子复方在研新药 ZS-06，ZS-06 可直接作用于能量代谢中的多个关键途径（包括三羧酸循环-氧化磷酸化等），通过提高能量代谢关键酶的活性，提升细胞的能量供给来促进肠道的蠕动，以期达到治疗功能性便秘的目标。目前该适应症国际市场上无类似机制的治疗药物。

## 3) 适应症与临床需求

功能性便秘（慢性特发性便秘，慢性便秘中最常见的类型）是全球最常见的胃肠道疾病之一，流行病学研究估计患病率达 14%-20%。功能性便秘对医疗保健系统有重大影响，以美国为例，占 2014 年全国所有非卧床就诊的 4%。并且，功能性便秘在女性、老年人（特别是 >65 岁）和社会经济地位较低的人群中更为常见。

慢性便秘是危害中老年人健康和生命的疾病，造成患者生活质量下降。功能性便秘的治疗选择有限，目前可用的治疗药物常伴有明显的不良反应和有限的临床效果，大约一半的便秘患者对现有治疗方法并不满意。目前在功能性便秘的治疗领域仍存在着巨大的未得到满足的用药需求，亟待副作用小、疗效显著的新药问世。

## 4) 研究进展

截至本招股说明书签署之日，ZS-06 处于临床前研究阶段，已完成关键药效学研究，正在与国家药监局进行 pre-IND 沟通交流，计划于 2020 年申请临床批件。公司已针对该药物的化合物组合、适应症等关键发明申请了专利，相关专利正在审查中。

ZS-06 临床前研究表明，ZS-06 在便秘小鼠模型上提高了肠道细胞的 ATP 含量（图 c、图 d），并显著提高了小肠的推进率（图 a、图 b）。

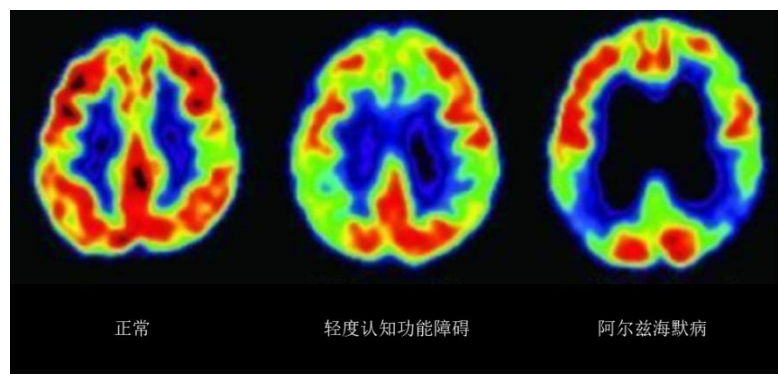
## （2）在研新药 ZS-07（针对阿尔兹海默病适应症）

### 1) 药品概述

ZS-07 是公司开发的小分子复方在研新药，可直接作用于能量代谢中的多个关键途径，增加大脑葡萄糖代谢水平及能量供应，从而有望达到治疗阿尔兹海默病（Alzheimer's Disease, AD）的目的。

### 2) 作用机理

与其他器官不同，大脑几乎完全依赖于葡萄糖来提供能量以支持各种神经活动，能量供给的不足会导致神经损伤。糖代谢水平和心脑血管疾病、 $\beta$ -淀粉样蛋白的产生和清除、tau 蛋白的磷酸化都有密切的关系。研究发现，阿尔兹海默病患者脑内能量代谢水平明显降低，正电子发射型计算机断层显像技术（PET）检测不同程度认知功能障碍患者大脑皮层能量代谢水平，检测结果表明正常人大脑皮层糖代谢活跃，而认知功能障碍及阿尔兹海默病患者大脑皮层糖代谢显著下降（不同颜色表示代谢率高低，红色最高，绿色居中，蓝色最低）具体如下图所示：



ZS-07 的主要成分可直接作用于能量代谢中的多个关键途径（包括三羧酸循环-氧化磷酸化等），通过提高能量代谢关键酶的活性，提升细胞的能量供给，进而有望达到治疗阿尔兹海默病的目的。其作用机制有别于仅通过增加脑内神经递质、延缓症状恶化的现有治疗药物，也区别于众多针对减少  $\beta$ -淀粉样蛋白和 tau 蛋白沉淀的在研药物。

### 3) 适应症与临床需求

阿尔兹海默病（俗称“老年痴呆症”），是一种起病隐匿的进行性发展的神经系统退行性疾病，临床上以记忆障碍、失语、失用、失认、视空间技能损害、执行功能障碍以及人格和行为改变等全面性痴呆表现为特征，发病机理未完全阐明。

阿尔兹海默病是老年期痴呆的最常见类型，也是发达国家排前列的死亡原因。2019 年全球阿尔兹海默病患者人数估计达 5,558 万人，2014 年至 2019 年期间患者人数年复合增长率为 3.0%。阿尔兹海默病与 65 岁以上老龄人口比例密切相关，随着人口老龄化趋势加重，未来阿尔兹海默病患者人数预期将进一步增长，预计将于 2023 年及 2030 年分别达到 6,530 万人和 8,060 万人。用于阿尔兹海默病的治疗和照护费用已给社会带来沉重负担，2019 年全球用于阿尔兹海默病及其他痴呆症的医疗支出达 1 万亿美元，预计到 2030 年将增加一倍。

目前，对阿尔兹海默病尚无有效的治疗和预防方法。现有药物主要为对症支持治疗，通过改变脑部神经递质活性来减少认知功能的下降和丢失，但也只能部分延缓症状 6 个月至 1 年。因此，这一领域具有巨大而尚未满足的临床需求。

### 4) 研究进展

截至本招股说明书签署之日，ZS-07 处于临床前研究阶段，已完成关键药效学研究，公司已针对该药物的化合物组合、适应症等关键发明申请了专利，相关专利正在审查中。

ZS-07 的临床前研究结果表明，ZS-07 在动物模型上可有效提高记忆、降低焦虑水平。在两种阿尔兹海默病的动物模型上（脑区注射 STZ 大鼠模型和转基因 2XTg-AD 小鼠模型），分别使用 60 天的空白对照溶剂、ZS-07 或多奈哌齐（现有治疗 AD 最普遍的药物），通过水迷宫实验检测学习记忆能力、测量脑组织 ATP 含量以及能量代谢相关酶的活性。结果显示在这两种动物模型上，ZS-07 明显提高了动物学习和记忆能力，也提高了脑部 ATP 的水平和能量代谢相关的重要酶的表达。

#### a. 动物水迷宫实验结果

水迷宫实验是通过统计动物寻找到水中平台的时间来判定动物学习记忆能力的常用动物行为学检测手段。如下图，在行为学检测第4天开始，ZS-07已可以显著缩短链脲佐菌素（STZ）模型大鼠（下图 a）和 APP/Tau 双转基因 AD 小鼠（下图 b）登上平台时间，且效果优于阳性药多奈哌齐，表明 ZS-07 能改善 AD 动物学习记忆功能。

#### b.不同脑区 ATP 含量

海马、皮层、脑干及丘脑是中枢神经系统重要的功能区域，调控学习记忆、肌肉协调性、运动等众多机体功能，是阿尔兹海默病的受累脑区。ZS-07 可以显著增加皮层 ATP 含量（下图 b），海马（下图 a）、脑干（下图 e）及丘脑（下图 d）经 ZS-07 处理后 ATP 含量也表现出一定的增加趋势，显示 ZS-07 具有改善 AD 动物脑组织能量代谢的功能，具体情况如下：

#### e.能量代谢相关酶表达水平

大脑皮层参与三羧酸循环的关键酶包括异柠檬酸脱氢酶（图 a）、 $\alpha$ -酮戊二酸脱氢酶（图 b）、琥珀酸脱氢酶（图 c）和丙酮酸脱氢酶（图 d）。如下图，与模型组相比，ZS-07 可增加 AD 动物脑组织以上酶类的表达水平，显示 ZS-07 可以改善 AD 动物线粒体能量代谢功能，具体情况如下：”

### 三、保荐机构核查

请保荐机构对上述问题进行核查并发表明确意见，说明核查过程、核查方式、核查结论及其依据、理由，并对发行人是否满足第五套上市标准关于“市场空间大”的要求发表明确核查意见。

#### （一）核查过程

1、访问 clinicaltrial.gov 网站，查阅 Cimaglermin、JK-07 临床 I 期试验情况、产品概况；

2、通过查阅 Acorda 官方网站中产品管线介绍部分，核查了 Acorda 产品 Cimaglermin alfa (GGF2)暂停临床试验的具体原因；

3、通过查阅 Acorda Therapeutics, Inc.及 Salubris Biotherapeutics 公司官方网

站，独立第三方财经平台，核查了 Acorda 和 Salubris Biotherapeutics 的具体情况；

4、查询 clinicaltrial.gov 网站、CDE 药物临床试验登记与信息公示平台，Biomedtracker 数据库，拉取收缩性心衰、舒张性心衰、尿路感染相关国际、国内研发管线情况及部分产品临床试验具体情况；

5、查阅药品风险模式、临床试验成功率相关文献；

6、查阅纽卡定<sup>®</sup>临床试验报告、目标亚组统计分析报告；

7、查阅《药品管理法》《药品管理法实施条例》《药品注册管理办法》，核实药品注册相关规定；

8、查阅弗罗斯特沙利文关于心衰市场、反复发作性尿路感染的研究报告；

9、查阅收缩性心衰比例、心衰性别比例、NYHA 分级比例相关文献；

10、查阅境内外心衰临床试验公开数据库资料；

11、查阅国内、国际心衰治疗指南、国家 2019 医保目录，调查了左西孟旦、新活素市场价格；

12、访谈发行人临床负责人、行业专家、合作医院、致盛咨询，了解核实各参数依据；

13、查阅 GlobalData 行业报告《心力衰竭：至 2028 年的全球药物预测与市场分析》摘要；

14、访问 FDA 官网及境外律师网站，核实 FDA 数据保护期相关政策；

15、访问心力衰竭上市产品和在研产品所属公司官网，取得了公司官网对产品的相关说明；

16、访谈中国工程院院士心血管病专家及多名三甲医院心衰领域的主治医师，了解其他产品和纽卡定<sup>®</sup>相比的优劣势；

17、查阅与心力衰竭上市产品和在研产品相关的科研论文，了解产品的安全性和有效性情况

- 18、访问 FDA 官网平台，取得了 FDA 对心力衰竭上市产品的相关说明；
- 19、查阅舒张性心衰、及纽卡定<sup>®</sup>对舒张性心衰作用机制相关文献；
- 20、查阅发行人纽卡定<sup>®</sup>、ZS-05 临床试验报告、临床前研究报告等研究资料。

## （二）核查结论

1、经核查，Cimaglermin 临床 I 期开始时间为 2010 年 12 月，JK-07 临床 I 期处于尚未招募阶段，预计开始时间为 2020 年 7 月。Cimaglermin 暂停临床试验系因收到 FDA 暂停试验的通知，后虽取消暂停，但并未继续开展相关试验，除 Cimaglermin、JK-07 外，并无与纽卡定<sup>®</sup>相同作用机制的其他上市产品或研发项目储备。相关情况不能印证纽卡定<sup>®</sup>作用机制及其药品研发成功率不容乐观。

2、经核查，如附条件上市审批通过，即表示该药品仅针对特定亚组人群。

3、经核查，心衰市场空间较大，发行人核心产品纽卡定<sup>®</sup>目标患者持续增长，且发行人核心产品纽卡定<sup>®</sup>具备竞争优势，发行人满足第五套上市标准关于“市场空间大”的要求。

4、经核查，拓展 ZS-05 用于反复发作性尿路感染具有必要性和商业合理性。

## 问题 9

根据招股说明书，纽卡定澳大利亚慢性收缩性心衰适应症临床 II 期试验 2009 年 2 月已完成，美国 II 期试验 2014 年 1 月也已结束。发行人对临床试验结果进行了亚组分析，发现了统计学显著，境内 III 期临床试验正在进行，并拟开展附条件上市相关的特殊 III 期临床试验以及多国多中心临床 III 期研究。

请发行人：（1）说明纽卡定 III 期临床试验以全因死亡作为终点的原因，是否系相关法律、法规、规则、行业标准等要求的终点标志；（2）针对纽卡定慢性收缩性心衰适应症，列表说明境内外临床 II 期、III 期已完成临床试验的具体内容，包括但不限于：设计方案、临床终点、开始及结束时间、参与人数、试验结果等；（3）说明临床 II 期后续研发进展持续时间较长的具体原因及其合理性，临床试验数据分析的具体方式，是否委托第三方开展，如是，请进一步说明第三

方资质、业务能力、报告期内发生金额，发行人能否确保临床试验数据结果及分析结论的真实、准确、完整；（4）说明境内 III 期临床试验、特殊 III 期临床试验以及多国多中心临床 III 期研究的实施计划、开始时间及最近进展，是否存在对研发进度构成重大不利影响的事项。

请保荐机构、发行人律师对上述问题进行核查并发表明确意见，说明核查过程、核查方式、核查结论及其依据、理由。

### 【回复】

一、说明纽卡定 III 期临床试验以全因死亡作为终点的原因，是否系相关法律、法规、规则、行业标准等要求的终点标志

欧盟 EMA2018 年发布的“Guideline on clinical investigation of medicinal products for the treatment of chronic heart failure”（《治疗慢性心衰药物临床开发的指导原则》）中明确降低死亡和防止临床状态的恶化是治疗慢性心衰的主要目标，死亡率可以单独作为主要终点或者与心衰加重再入院一起作为复合终点。

美国 FDA 2019 年发布的“Guideline for development of Heart Failure Drug”（《心力衰竭药物研发指导原则》）中，建议死亡率可：1）作为主要有效性终点；2）作为安全性终点。同时，在临床实践中，FDA 要求申办方提供证据证明心衰药物不增加死亡率，这导致申办方通常都会以临床终点（如死亡率和心衰加重再入院率）作为支持心衰药物上市的主要疗效指标，其中死亡率可以单独作为主要疗效指标或者与心衰加重再入院一起作为复合终点指标。近年来，心衰领域上市或有望上市的新药在临床 III 期研究中均以死亡及心衰加重再入院作为复合终点指标。

目前，中国尚无关于慢性心衰临床终点的指导文件，但死亡率作为慢性心力衰竭临床 III 期试验的主要终点指标受到了行业的公认。

由于心衰加重再入院这一指标在国内受到各种因素的干扰（如经济条件、医保等）而影响该指标的客观性，因此纽卡定<sup>®</sup>（慢性收缩性心力衰竭适应症）国内临床 III 期试验以死亡率作为主要终点。

二、针对纽卡定慢性收缩性心衰适应症，列表说明境内外临床 II 期、III 期已完成临床试验的具体内容，包括但不限于：设计方案、临床终点、开始及结束时间、参与人数、试验结果等

试验编号	试验目的及设计方案	入组人群	主要终点	起止时间	入组人数	试验结果	
中国临床 II 期	KW70-112-201	评估注射用重组人纽兰格林对慢性心力衰竭患者的疗效和安全性，探索安全有效剂量和给药方案，为 II 期临床试验提供依据；采用随机、多中心、开放、标准治疗基础上的并行设计；研究周期 28 天	NYHA-III/II 级慢性收缩性心衰患者	用药后 LVEF 相对基线期的变化率；药代动力学	2006.01-2006.09	18	注射用重组人纽兰格林在 0.8~1.2μg/kg/day 剂量范围，每天给药 2~4 小时，连续 10 天，均能有效提高慢性心力衰竭患者的心功能和运动耐力，受试者具有一定的耐受性，且适当延长给药时间，不良事件发生率明显降低，这为确定正式 II 期临床试验方案提供了依据
	ZS-01-203	评估注射用重组人纽兰格林对慢性心力衰竭患者的有效性、量效关系、安全性；采用多中心、双盲、安慰剂对照、标准治疗基础上的并行设计	NYHA-III/II 级慢性收缩性心衰患者	用药后 LVEF 相对基线期的变化率	2006.09-2007.07	10	发现适当延长给药时间，可以在保持药效的同时降低不良事件发生，故终止试验，修改试验方案。由于入组例数少，未进行有效性分析，只进行了安全性分析，纽卡定®组发生率较高的不良事件为恶心、呕吐、心悸等。
	ZS-01-204				2006.09-2007.07	12	
	ZS-01-205				2006.12-2007.07	26	由于研究者认为出于一致性和实际原因难以在多个研究中心进行心脏 MRI 检测，因此 ZS-01-205 提前中止，因此后续研究 ZS-01-206 将在单一核心机构进行心脏 MRI 检测。由于入组少量受试者，未进行有效性分析，只进行了安全性分析，纽卡定®组发生率较高的不良事件为恶心、呕吐、食欲降低。
	ZS-01-206	评估注射用重组人纽兰格林对慢性收缩性心力衰竭患者的疗效，并进行安全性评价；采用随机、双盲、多中心、标准治疗基础上的安慰剂并行对照设计		30 天心功能，主要指标包括 LVEF、EDV、ESV、SV、CO、mass	2007.07-2009.03	52	0.6μg/kg 剂量组受试者的 LVEF 均明显提高，30 天提高率与安慰剂组相比，差别有显著性 (P=0.0494)；与此同时，ESV 呈进行性减小，表明 0.6μg/kg 剂量组纽兰格林能有效、持续提高受试者的心功能，且逆转心脏的重塑过程
	ZS-01-207	评估注射用重组人纽兰格林对慢性收缩性心力衰竭患者的疗效，并进行安全性评价；随机、		6 分钟步行距离	2007.12-2009.04	203	0.6μg/kg、1.2μg/kg 剂量组受试者 6 分钟步行距离较基线期的平均提高率分别为 6.89±38.73%，14.20



试验编号		试验目的及设计方案	入组人群	主要终点	起止时间	入组人数	试验结果
		双盲、多中心、标准治疗基础上的安慰剂并行对照设计					±47.67%，与基线期比较均有显著提高，P 值分别为 0.0205 和 0.0012。
	ZS-01-209	评估注射用重组人组兰格林对慢性收缩性心力衰竭患者死亡率的影响，并进行安全性评价；采用随机、双盲、多中心、标准治疗基础上的安慰剂平行对照设计	NYHA-III\IV 级慢性收缩性心衰患者	52 周全因死亡率、再入院率	2008.02-2011.04	351	纽卡定®组受试者的全因死亡相对降低了 38.97%，与安慰剂组相比未见统计学差异；对于基线期 NT-proBNP<4000fmol/ml 的受试者，纽卡定®组的死亡率显著降低了 64.67% (P=0.0094)；对于 NYHAIII 级的受试者，纽卡定®组的全因死亡率显著降低了 60.88% (p=0.0189)；对特定亚组 (NYHA II/III, 男性 NT-proBNP≤1700 pg/ml, 女性 NT-rpoBNP ≤ 4000 pg/ml) 纽卡定®显著降低死亡率 86.1% (p=0.024)。
澳大利亚临床 II 期	HREC 06/035	标准治疗基础上对慢性稳定性心力衰竭受试者进行的单中心，前瞻性，多剂量组，开放式的安全性和有效性研究	NYHA-III\II 级慢性收缩性心衰患者	左室射血分数(LVEF)、左室舒张末期容积 (LVEDV) 和左室收缩末期容积 (LVESV) 相对基线值的变化	2006.08-2009.02	21	三个受试者组的 LVEF 均有提高, 0.6μ g/kg/day 组与国内 ZS-01-206 结果吻合, 对心功能改善效果最为明显;LVESV(ml)与基线期相比亦有明显改善, 表现出显著的降低
美国临床 II 期	ZS-01-210	评估注射用重组人组兰格林 (皮下给药方式) 对慢性收缩性心力衰竭患者的疗效, 并进行安全性评价和药代动力学研究; 随机、双盲、多中心、标准治疗基础上的安慰剂并行对照设计	NYHA-III\II 级慢性收缩性心衰患者	30 天心功能指标 (LVEF) 相对基线值的变化	2012.01-2014.01	67	纽卡定®1.2 和 2.0μg/kg 剂量组 30 天心功能指标 LVEF 及 LVESV 与安慰剂组相比有改善趋势; 皮下给药与静脉给药同样观察到对心功能的改善效果
中国临床 III 期	ZS-01-301	评估注射用重组人组兰格林对慢性收缩性心力衰竭患者死亡率的影响, 确定其疗效和安全性	NYHA-III\IV 级慢性收缩性心衰患者	52 周全因死亡	2010.03-2012.11	331	ZS-01-209 研究揭盲后, 发现纽卡定®对 NYHA IV 级重度患者无效, 因此终止了 ZS-01-301 试验。试验整体未见纽卡定®对死亡率的降低, 其中安慰剂组 NYHA IV 级受试者死亡率远低于流行病学水平, 若去掉 IV 级进行分析, 纽卡定®对 III 级受试者有降低死亡率的趋势, 相对降低 12.6%。后续依据亚组分析结果, 修改入组人群, 去掉 IV 级重度

试验编号	试验目的及设计方案	入组人群	主要终点	起止时间	入组人数	试验结果
						心衰患者，并设计、开展 ZS-01-305 方案
ZS-01-302	评估注射用重组人组兰格林皮下给药对慢性收缩性心力衰竭患者心功能的影响，确认皮下给药的疗效和安全性；采用多中心、随机、双盲、在标准治疗基础上的安慰剂平行对照设计	NYHA-II/III 级慢性收缩性心衰患者	30 天的心功能的变化率，主要指标包括 LVEF，EDV，ESV	2010.06-2011.11	15	基于替代终点指标获批上市在当时无明确法规支持、试验提前终止；由于只入组少量受试者，未进行有效性分析，只进行了安全性分析，纽卡定®组最常见的不良事件为恶心、呕吐；后续修改方案，皮下给药方式改为在美国探索
ZS-01-303	评价注射用重组人组兰格林对慢性收缩性心力衰竭患者心功能的影响，确证其疗效和安全性；采用多中心、随机、双盲、在标准治疗基础上的安慰剂平行对照设计		30 天心功能的变化率，主要指标为 LVEF	2011.01-2011.11	14	基于替代终点指标获批上市在当时无明确法规支持、试验提前终止；由于只入组少量受试者，未进行有效性分析，只进行了安全性分析，纽卡定®组最常见的不良事件靶器官为胃肠道系统，包括恶心、腹部不适、食欲下降
ZS-01-304	评价注射用重组人组兰格林对慢性收缩性心力衰竭患者 NT-proBNP 的影响，确证其疗效和安全性；采用多中心、随机、双盲、在标准治疗基础上的安慰剂平行对照设计		30 天 NT-proBNP 的变化	2011.01-2011.11	146	基于替代终点指标获批上市在当时无明确法规支持、试验提前终止；纽卡定®组和安慰剂组的基线 NT-proBNP 水平相似，10 天用药后，第 30 天时检测 NT-proBNP，结果显示纽卡定®组较基线下降的幅度大于安慰剂组，但组间比较未体现统计差异
ZS-01-305	评估注射用重组人组兰格林对慢性收缩性心力衰竭患者死亡率的影响，确定其疗效和安全性；采用随机、双盲、多中心、标准治疗基础上的安慰剂平行对照设计		52 周全因死亡	2012.02-2017.05	679	整体死亡率降低 17%，但期中分析样本量小、尚达不到统计学差异；事后亚组分析显示纽卡定®对目标亚组（NYHA II/III，男性 NT-proBNP ≤ 1700 pg/ml，女性 NT-rpoBNP ≤ 4000 pg/ml）显著降低死亡风险 63.9%（p=0.038），与前两个死亡率试验 ZS-01-209，ZS-01-301 一致，合并分析该部分心衰患者，死亡风险降低 73.7%，达统计学极显著（p=0.0006）

三、说明临床 II 期后续研发进展持续时间较长的具体原因及其合理性，临床试验数据分析的具体方式，是否委托第三方开展，如是，请进一步说明第三方资质、业务能力、报告期内发生金额，发行人能否确保临床试验数据结果及分析结论的真实、准确、完整

(一) 临床 II 期后续研发进展持续时间较长的具体原因及其合理性

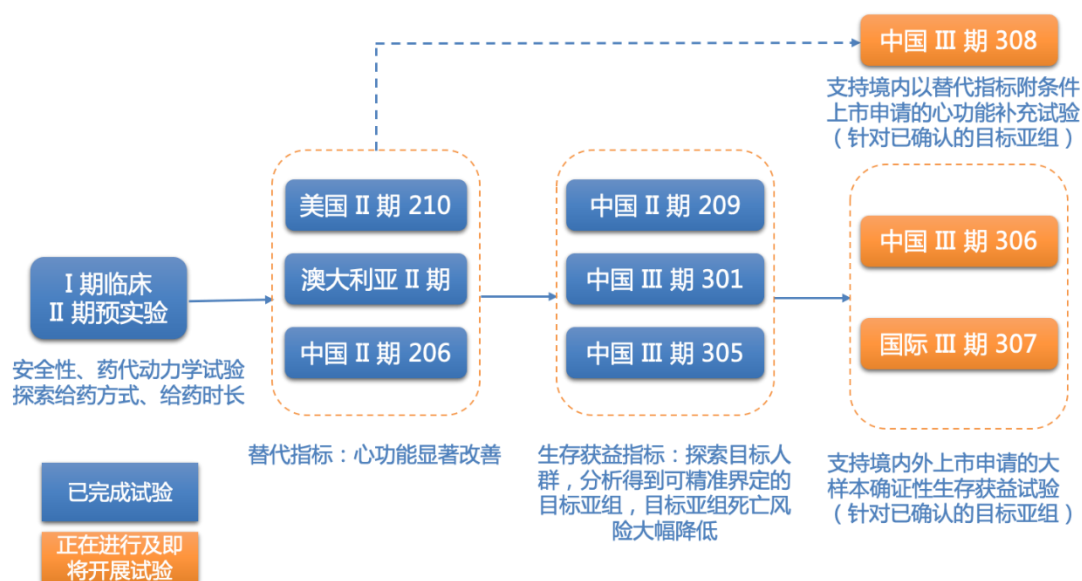
1、纽卡定作为一款全新靶点及作用机理的潜在国际首创新药，在临床试验的过程中进行了大量的探索性研究，包括药物有效剂量、不同给药方法、给药途径、人种差异、目标患者、配合注册申报使用临床替代指标的初步探索等

不同创新类型的药物研发周期不同：周期最短的化学仿制药(Generic Drug)上市要求是完成与原研药的一致性评价，无需疗效评估的临床试验；生物类似药(Biosimilar)一般需要做临床 I 期安全性试验和一个较大样本的临床 III 期试验，无需进行临床 II 期试验；跟随型药物(Me-too/Me-better)由于是在首创新药基础之上进行分子结构改造，其药物靶点、作用机制、给药方法、用药途径、用药剂量、适用人群、适宜的适应症、特别是临床 I 期、II 期、III 期临床试验设计(包括终点指标、样本量等核心要素)在研发时已经有所对应的首创新药经过大量科学探索之后所得到的数据作为参考，因此临床研究周期相对较短。

首创新药是研发难度最高、研发周期相对最长的药物，因为首创新药的研发没有前人工作可以参考，需要做大量从无到有的科学探索工作，包括前述药物靶点、作用机制、给药方法、用药途径、用药剂量、适用人群、适宜的适应症、临床试验设计等等。

纽卡定®为在研国际首创新药，虽然临床方案设计可以参考心衰临床国际惯例进行设计，但给药方式、剂量和目标人群均需要通过探索而得之(见下图)。纽卡定®在 I 期、II 期临床试验中通过探索确定了最佳剂量及给药方式，II 期临床试验在几个心衰常用临床替代终点上看到了药物疗效，因此得以推进至 III 期临床。III 期临床以全因死亡终点事件为主要疗效指标，需要大样本量才能达到统计显著。由于资金、资源和国内开展临床试验的体量等限制，发行人必须选取对药物效果反应最好的人群开展临床试验，这样才能在较小样本量的条件下达到统计显著来支持药物上市。因此发行人在 ZS-01-209、ZS-01-301、ZS-01-305 的

试验过程中不断探索并确定目标人群。



在此期间，发行人曾尝试通过替代终点支持上市（开展了 ZS-01-302、ZS-01-303、ZS-01-304，3 个以替代终点为主要疗效指标的临床 III 期试验），但由于当时没有基于替代终点上市的法规支持，CDE 也没有通过沟通交流会议形成会议纪要的沟通模式，因此出于控制上市风险考虑，该尝试最终放弃。

## 2、死亡率试验一般所需样本量大、观察周期长、耗资大

创新药物针对不同的适应症，需要遵循药监部门的规范、新药研发指南与医学科学共识，选择能够证明药物安全性与有效性的临床终点指标。对心衰适应症，国际公认的临床终点为生存获益（即死亡率降低）；而将心功能、NT-proBNP 等作为“替代指标”。但死亡率试验一般所需样本量大、观察周期长、耗资大，也因此导致心衰药物研发的临床周期较长。

## 3、心衰领域新药研发难度大，研发周期长

近 20 年来，慢性心衰治疗药物的首创新药仅有诺华的诺欣妥（Entresto）一项。

诺华的诺欣妥（Entresto，研发代号 LCZ696）的首创性靶点为 NEP（脑啡肽酶），该靶点于 1974 年发现，与心衰相关的机制研究于 1991 年发现，该新药的重要组成分子（首个 NEPi）于 1995 年合成，历经了多年研究和艰苦探索，直

到 2009 年才开始其大样本验证性临床试验(Pivotal Study, PARADIGM-HF 试验), 样本例数 8442 例, 最终于 2014 年完成试验, 2015 年获得美国 FDA 批准上市。

综上, 由于纽卡定<sup>®</sup>作为一款潜在国际首创新药, 在临床试验的过程中进行了大量的探索性研究; 同时 III 期死亡率试验所需样本量大、观察周期长、耗资大; 发行人为小型生物制药公司, 在 III 期试验中受资源限制, 在大型死亡率试验的样本量、整体入组速度等方面不及大型国际药厂, 需通过多个中小体量试验进行逐步探索, 一定程度影响了整体研究进程。

## (二) 临床试验数据分析的具体方式

临床试验数据采集、质量控制、管理及数据分析工作的具体方式如下:

1、原始数据采集: 临床试验的原始数据主要来自于医院病历、医学图像、实验室报告等。在临床试验启动前, 需根据临床方案要求设计病例报告表(CRF), 用于采集试验过程中产生的原始数据。原始数据由研究者或者研究者委派的临床协调员(CRC)录入根据试验方案建立的数据库。

2、质量控制及数据管理: 在临床试验过程中, 临床试验的数据主要通过监查员(CRA)的监查和数据管理人员的数据核查来保证试验数据的真实、可靠、可溯源。

3、数据清理及锁库: 在最后一例受试者出组后, 会进行整个项目层面的数据清理, 再次确认获得的数据真实、准确、完整。所有数据清理完毕后进行锁库并揭盲, 没有特殊原因不得对数据库进行解锁。

4、统计分析: 数据库锁定之前, 制定统计分析计划(SAP), 锁库后由专业的统计分析人员对已锁库的数据根据 SAP 进行统计分析并生成统计分析报告。

## (三) 是否委托第三方开展, 如是, 请进一步说明第三方资质、业务能力、报告期内发生金额

报告期内, 发行人发起的所有临床研究中所使用的临床数据管理、统计分析职能均由第三方 CRO 独立承担。报告期内发行人使用的数据库管理、统计分析的第三方 CRO 具体如下:

项目	数据管理	数据统计
对泽生既往临床数据进行分析并出具ISS-ISE报告	--	精鼎医药研究开发（上海）有限公司
ZS-01-305	北京布恩医药研发有限公司	上海韧致医药科技有限公司
ZS-01-306	上海韧致医药科技有限公司	
ZS-01-105	Frontage Clinical Services, Inc	

以上 CRO 企业报告期内发生金额如下：

单位：万元

CRO 企业	2020 年 1-6 月	2019 年度	2018 年度	2017 年度
上海韧致医药科技有限公司	557.55	219.40	689.41	28.20
Frontage Clinical Services	-	271.11	—	—
北京布恩医药研发有限公司	4.53	7.92	12.14	153.28
精鼎医药研究开发（上海）有限公司	16.01	42.62	638.17	1,608.54

截至本回复报告出具之日，相关法律法规尚未对进行临床研究数据统计分析的 CRO 公司的经营资质作出规定，相关的 CRO 公司暂不需要取得专门的资质资格。以上第三方 CRO 公司为国际知名或业内较为知名的 CRO 公司，为发行人提供的服务内容与其业务规模、人员资质与数量、资金实力、服务资质匹配。

#### （四）发行人能否确保临床试验数据结果及分析结论的真实、准确、完整

临床试验数据质量是评价临床试验结果的基础，为保证临床试验数据及统计分析结果的真实、准确、完整，需遵循一系列法规和指导原则，包括但不限于《药物临床试验质量管理规范》、《临床试验数据管理工作技术指南》、和《药物临床试验数据管理和统计分析的计划和报告指导原则》等。申办方及其委托的 CRO 以及研究者需按照相关法规开展临床试验，确保数据质量；在申报审批的过程中接受国家药品监督管理部门的现场核查，通过后方可用于审评审批。此外，按照我国现行法律法规，临床试验造假可能承担刑事责任，最高判处死刑。

#### 1、发行人临床 II 期及 III 期试验主要采用随机、双盲、安慰剂对照的研究设计，可以最大程度上降低偏倚和安慰剂效应

随机、双盲、安慰剂对照的研究设计保证研究者、申办方及受试者在正常情

况下均无法得知受试者实际使用的是药物还是安慰剂，如此可以避免研究者和受试者受到主观判断的影响。

## **2、临床试验各相关方均需遵守相关法规和指导原则，确保临床试验数据质量及分析结论的真实、准确、完整**

依据相关法规和指导原则，

1) 研究者应确保录入 CRF 的数据与原始病历一致，并必须对其中的任何不同给出解释；

2) 监查员应根据源文档核查 CRF 上的数据，对于错误和差异要及时通知研究者以确保所有数据的记录和报告正确和完整；

3) 数据管理员应按照方案的要求，建立和测试逻辑检查程序用于检查数据的有效性、一致性、缺失和正常范围等。对于发现的问题通过数据质疑表发出及清理；

4) 数据管理系统需满足基本要求，包括系统可靠性、可溯源性和权限管理，以对可能影响数据质量结果的各种因素和环节进行全面控制和管理；

5) 统计分析方案中主要观察指标的分析方法需事先约定；统计分析计划需在锁库前制定，且需经多方审核，确认符合方案要求，分析方法准确，内容完整；数据统计分析需在盲态下进行并严格按照统计分析计划执行。

## **3、药品注册过程中，药品监督管理部门会对临床试验进行现场核查，以确认申报资料的真实性、准确性和完整性；法律法规对临床试验数据真实性有严格的要求，按照我国现行法律法规，临床试验造假可被纳入刑事审判，最高判处死刑**

因此，发行人在既往开展及正在开展的临床试验中，均遵守相关法规及指导原则，通过多种手段对临床研究中的临床数据进行确认和反复核对，确保临床数据真实、完整、有效，具体包括：指派监查员将数据与医院系统的原始数据进行100%核对，发现问题及时更正；公司层面由区域经理在区域间进行协同访视，对于数据的准确性和合规性进行抽查；从数据管理的层面，定期对于各中心的数据进行逻辑核查及各指标的趋势分析，对于逻辑异常、异常值或异常中心进行有

针对性的数据复核；由公司内部 QA 和/或聘请第三方稽查公司在项目过程中以及结题锁库之前对中心进行稽查，发现系统性问题、解决问题并制定预防及纠正措施，确保中心的临床操作符合国家法规。

#### **四、说明境内 III 期临床试验、特殊 III 期临床试验以及多国多中心临床 III 期研究的实施计划、开始时间及最近进展，是否存在对研发进度构成重大不利影响的事项**

##### **（一）ZS-01-306 试验**

截至本回复报告出具日，发行人正在进行 ZS-01-306 试验，牵头研究者为阜外医院的高润霖院士和张健主任，主要临床地点为全国 90 余家临床研究中心，2018 年 7 月首例入组，已在全国启动 71 家中心，并入组 201 例受试者。预计 2024 年完成末例入组，2025 年完成末例出组。

对于 ZS-01-306 试验，公司已在境内开展临床试验约 2 年时间，目前中心启动数、入组人数等方面均进展正常，预计公司资金、公司人员、临床服务机构、临床中心等各项支持因素将保持稳定，因此预计不存在对研发进度构成重大不利影响的事项。

##### **（二）ZS-01-308 试验**

截至本回复报告出具日，ZS-01-308 试验已召开全国启动会议，目前已完成 23 家中心的立项工作，其中 19 家已通过各自中心的伦理审查，其余中心已在伦理委员会审查排期中。

根据以往临床试验推进经验及 308 方案观察周期，ZS-01-308 方案预计 2021 年完成试验及临床试验报告。

对于 ZS-01-308 试验，由于入组人数较少，临床试验周期较短，整体所需资金量较小，且公司在心功能替代指标临床试验方面积累了相对丰富的经验，同时公司基本完成启动前准备工作，因此预计不存在对研发进度构成重大不利影响的事项。

##### **（三）ZS-01-307 试验**



国际多中心临床 III 期 ZS-01-307 项目的临床方案已于 2018 年 8 月提交至 FDA，FDA 于 2019 年 1 月就方案进行了初步反馈。2019 年 5 月发行人与 FDA 进行沟通，FDA 建议发行人申请 Fast Track，同时建议通过面对面会议讨论 III 期方案。根据 FDA 建议，发行人已于 2019 年 7 月提交 Fast Track 申请，并于 2019 年 8 月获得 Fast Track 的批准。发行人目前已提交与 FDA 的会议申请，将就国际多中心 III 期方案进行讨论。

国际多中心临床 III 期 ZS-01-307 项目的临床方案预计将于 2020 年年内与 FDA 讨论确定。发行人预计 ZS-01-307 试验于 2022 年完成首例入组，2025 年完成末例出组，于 2026 年申报药品上市。

对于 ZS-01-307 试验，由于 ZS-01-307 为国际多中心大样本确证性临床试验，预计主要在海外开展，所需样本量、资金量大，机构间协调难度大。若资金、境外疫情、中美关系等因素出现重大不利变化，可能对 ZS-01-307 的开展构成重大不利影响。

## 二、保荐机构及发行人律师核查

请保荐机构、发行人律师对上述问题进行核查并发表明确意见，说明核查过程、核查方式、核查结论及其依据、理由。

### （一）核查过程及核查方式

1、查阅 EMA 《Guideline on clinical investigation of medicinal products for the treatment of chronic heart failure》、FDA 《Guideline for development of Heart Failure Drug》、以及关于心衰临床终点的相关文献；

2、访谈中国工程院院士心血管病专家及多名三甲医院心衰领域的主治医师，了解心衰临床终点选择情况；

3、查阅医药行业不同创新程度药品相关研究分析报告

4、针对临床试验数据，1) 取得公司获得的临床试验批件；2) 获取发行人公司临床试验过程中，遵守《药品临床试验管理规范》对临床试验的数据记录与报告、统计分析与数据处理等情况的说明；3) 取得了发行人核心产品纽卡定®的临床试验方案、临床试验报告（CSR）；4) 取得 CRO 机构出具的关于就临床

试验结果汇总报告（SAR）、临床试验数据统计表；5）取得临床试验的合作医院出具的临床试验小结（医院盖章）；6）根据取得的临床结果的统计表，抽查临床试验及临床前试验对应的原始记录凭证；7）取得临床试验过程中出现死亡病例的报告（SAE）；8）查阅由精鼎公司出具的向美国 FDA 提交的 ISS/ISE 报告、发行人申请美国临床 II 期结束的申报材料以及发行人向 CDE 提交的专项报告；9）取得发行人与临床试验的医院以及 CRO 企业签署的合同；10）选择临床试验的合作医院及临床试验医生进行访谈。

5、访谈并获取发行人正在进行及即将开展的临床试验方案、现有进展以及时间计划。

## （二）核查结论

经核查，保荐机构及发行人律师认为：

1、纽卡定<sup>®</sup>（慢性收缩性心力衰竭适应症）III 期临床试验以全因死亡作为终点系相关法律、法规、规则、行业标准等要求的终点标志；

2、临床 II 期后续研发进展持续时间较长系由于纽卡定<sup>®</sup>作为一款潜在国际首创新药，在临床试验的过程中进行了大量的探索性研究；且受资金所限影响了整体研究进程，具备合理性。；

3、临床试验数据分析为委托第三方开展，结合临床试验的制度安排、已经取得的第三方签字盖章的医院小结、SAE 报告和病历记录、参与临床试验医院及 CRO 的合同、CRO 机构出具临床总结报告、以及发行人报送 FDA 和 CDE 的报告情况，同时抽查了原始数据，说明发行人临床试验数据真实。在此基础上，再结合现场或视频走访的方式，对公司临床医院和医生进行访谈，进一步论证了试验数据的真实性。基于以上核查过程，保荐机构、发行人律师认为发行人可以确保临床试验数据结果及分析结论的真实、准确、完整；

4、境内 III 期临床试验、特殊 III 期临床试验以及多国多中心临床 III 期研究分别为 ZS-01-306、ZS-01-308 及 ZS-01-307 试验，其中预计不存在对 ZS-01-306、ZS-01-308 的研发进度构成重大不利影响的事项，但若资金、境外疫情、中美关系等因素出现重大不利变化，可能对 ZS-01-307 的开展构成重大不利影响。

## 问题 10

根据招股说明书披露，发行人在报告期内采购 CRO 等外包服务。公司目前的外包项目主要有毒理实验外包、临床试验外包等。

请发行人补充披露：（1）报告期内各期 CRO 采购的具体金额、占研发支出的比例；（2）报告期内各期前五大 CRO 供应商、金额、采购内容、对应的研发项目、与 CRO 合作是否稳定；

请发行人说明：（1）主要合作 CRO 的基本情况、背景和规模；（2）合作 CRO 企业的选择、确定及管理机制，如何评估研发外包机构提供的服务，包括衡量服务标准和结果的主要定量和定性指标；（3）公司对于研发外包机构是否存在依赖性，研发外包机构对储备产品研发的贡献程度；（4）公司是否有部分在研候选药品的知识产权归属研发外包机构，相应安排是否符合行业惯例；（5）合作的 CRO 企业是否具备相应资质，相关支出具体情况，是否与行业一般规律一致；（6）公司及合作的 CRO 企业进行相关项目的临床试验，是否符合相关法律法规和规范要求，是否存在违反伦理道德等情况。

请发行人律师核查并发表明确意见。

### 【回复】

#### 一、发行人披露

##### （一）报告期内各期 CRO 采购的具体金额、占研发支出的比例

发行人已在招股说明书中“第六节 业务与技术”之“五、发行人采购及主要供应商情况”补充披露如下内容：

##### “（三）报告期内 CRO 采购情况

报告期各期，发行人 CRO 采购情况如下：

单位：万元

年度	2020年1-6月	2019年	2018年	2017年
CRO 采购金额	1,183.15	1,879.33	2,299.46	2,119.07
研发支出	3,195.77	7,085.74	7,054.82	6,797.72

年度	2020年1-6月	2019年	2018年	2017年
CRO 采购占研发支出比例	37.02%	26.52%	32.59%	31.17%

”

(二) 报告期内各期前五大 CRO 供应商、金额、采购内容、对应的研发项目、与 CRO 合作是否稳定

发行人已在招股说明书中“第六节 业务与技术”之“五、发行人采购及主要供应商情况”补充披露如下内容：

“（四）报告期内前五大 CRO 供应商采购情况

报告期各期，发行人前五大 CRO 供应商采购技术服务的情况如下：

单位：万元

期间	序号	供应商名称	主要采购内容	采购金额	对应研发项目	合作是否稳定
2020年1-6月	1	上海韧致医药科技有限公司	临床监察、数据管理与统计	557.55	纽卡定®	是
	2	科文斯医药研发（上海）有限公司	毒理与药代动力学研究	169.54	纽卡定®	是
	3	北京联斯达医药科技发展有限公司	SMO	119.52	纽卡定®	是
	4	北京米帝咨询有限公司	宣传推广和招募	90.58	纽卡定®	是
	5	上海方达生物技术有限公司	生物分析	44.49	纽卡定®	是
	合计				981.68	
2019年	1	科文斯医药研发（上海）有限公司	毒理与药代动力学研究	372.20	纽卡定®	是
	2	Frontage Clinical Services, Inc.	临床监察、数据管理与统计	277.55	纽卡定®	是
	3	上海益诺思生物技术股份有限公司	毒理与药代动力学研究	240.85	ZS-06、ZS-07、纽卡定®	是
	4	上海韧致医药科技有限公司	临床监察、数据管理与统计	219.40	纽卡定®	是
	5	北京联斯达医药科技发展有限公司	SMO 服务	128.51	纽卡定®	是
	合计				1,238.50	
2018年	1	上海韧致医药科技有限公司	临床监察、数据管理与统计	689.41	纽卡定®	是
	2	精鼎医药研究开发（上海）有限公司	临床数据管理和统计分析	638.17	纽卡定®	是

期间	序号	供应商名称	主要采购内容	采购金额	对应研发项目	合作是否稳定
	3	北京联斯达医药科技发展有限公司	SMO 服务	289.69	纽卡定®	是
	4	Frontage Clinical Services,Inc.	临床监察、数据管理与统计	142.76	纽卡定®	是
	5	Conventus Biomedical Solutions,Inc.	医学与注册咨询	98.32	纽卡定®	是
	合计			1,858.37		
2017年	1	精鼎医药研究开发（上海）有限公司	临床数据管理和统计分析	1,608.54	纽卡定®	是
	2	Conventus Biomedical Solutions, Inc.	医学与注册咨询	163.23	纽卡定®	是
	3	北京布恩医药研发有限公司	临床数据管理	153.58	纽卡定®	是
	4	Frontage Laboratories, Inc.	生物分析服务	68.43	纽卡定®	是
	5	上海韧致医药科技有限公司	临床监察、数据管理与统计	28.20	纽卡定®	是
	合计			2,021.67		

”

## 二、发行人说明

### （一）主要合作 CRO 的基本情况、背景和规模

发行人报告期内研发外包机构主要为临床前试验服务及为临床服务提供相关技术支持的 CRO 机构，主要合作的 CRO 的基本情况、背景和规模具体如下：

序号	CRO 名称	主要服务内容	身份/类型	背景和规模
1	上海韧致医药科技有限公司	委托 CRO 企业进行纽卡定®III 期临床试验的项目管理、临床监查、统计、数据管理的工作	临床 CRO 企业	成立于 2010 年 1 月 27 日, 注册资本 2,000 万人民币, 付海军、上海民峰实业有限公司、许怀栋分别持有公司 42%、36% 和 22% 的股权, 经营规模无公开资料。
2	科文斯医药研发(上海)有限公司	进行纽卡定®临床前药代动力学、毒理、毒代动力学等相关研究	临床前 CRO 企业	成立于 2009 年 11 月 5 日, 注册资本 2,800 万美元, 为 COVANCE HONG KONG HOLDINGS LIMITED 全资子公司, 经营规模无公开资料。
3	Frontage Clinical Services, Inc.、Frontage Laboratories, Inc.	ZS-01-105 临床运营 CRO、ZS-01-105 PK 生物分析及 PK 报告	临床 CRO 企业	Frontage Clinical Services, Inc.、Frontage Laboratories, Inc. 均为香港上市公司 Frontage Holdings Corporation 方达控股公司(股票代码: 1521)的子公司, 2019 年方达控股营业收入 10,041.50 万美元。
4	上海益诺思生物技术股份有限公司	委托上海益诺思生物技术股份有限公司进行 ZS-06 临床前毒理学研究及纽卡定®临床前毒理、毒代动力学研究	临床前 CRO 企业	成立于 2010 年 5 月 12 日, 注册资本为 5931.2179 万人民币, 中国医药工业研究总院、上海翱鹏企业管理中心(有限合伙)、上海张江生物医药基地开发有限公司、上海生物医药公共技术服务公司、上海浦东新兴产业投资有限公司分别持有公司 34.90%、21.07%、16.86%、6.78%、5.56% 的股权, 经营规模无公开资料。
5	北京联斯达医药科技发展有限公司	委托北京联斯达医药科技发展有限公司就纽卡定®306 临床试验进行研究中心现场管理协调专项技术服务	临床 CRO 企业	成立于 2012 年 7 月 19 日, 注册资本为 2,000.00 万人民币, 康龙化成(北京)新药技术股份有限公司、刘洋、北京德数企业管理中心(有限合伙)及邱双军分别持有公司 68%、22.40%、8.00% 及 1.60% 的股权, 经营规模无公开资料。
6	精鼎医药研究开发(上海)有限公司	委托精鼎医药对泽生公司既往临床数据进行分析并出具 ISS-ISE 报告, 协助泽生公司递交美国 FDA 并提供法规咨询	临床 CRO 企业	成立于 2002 年 4 月 23 日, 注册资本为 155 万美元, 为 PAREXEL INTERNATIONAL (HONG KONG) COMPANY LIMITED 的全资子公司, 经营规模无公开资料。
7	北京布恩医药研发有限公司	泽生临床试验的数据管理: 数据库建立、录入、质控及中英文翻译	临床 CRO 企业	成立于 2007 年 3 月 7 日, 注册资本为 50 万人民币, 庞颖心、邱宇光分别持有公司 60% 和 40% 的股权, 经营规模无公开资料。

序号	CRO 名称	主要服务内容	身份/类型	背景和规模
8	Conventus Biomedical	Consulting services in clinical development and medical affairs will be provided by Conventus expert affiliate Dr.Robin Allgren whom the Parties agree has the necessary training and experience to perform the Consulting Services (双方认可 Conventus 机构附属专家 Robin Allgren 博士的执行咨询服务经验, 由其向泽生科技提供临床发展和医疗事务方面的咨询服务)	临床 CRO 企业	成立于 2006 年 6 月 30 日, 注册于圣迭戈欧柏林大道 5414 号 130 室, 经营规模无公开资料。
9	北京米帝咨询有限公司	委托北京米帝咨询有限公司在心力衰竭网和心随访微信公众号媒体推广用于招募临床试验患者	临床 CRO 企业	成立于 2016 年 12 月 15 日, 注册资本为 200 万人民币, 北京华医互联科技有限公司全资子公司, 经营规模无公开资料。
10	上海方达生物技术有限公司	委托上海方达生物技术有限公司进行生物分析工作	临床 CRO 企业	成立于 2016 年 5 月 24 日, 注册资金本 1000 万人民币, 为普瑞盛(北京)医药科技开发有限公司全资子公司, 经营规模无公开资料。

## **（二）合作 CRO 企业的选择、确定及管理机制，如何评估研发外包机构提供的服务，包括衡量服务标准和结果的主要定量和定性指标**

发行人研发外包事项严格按照采购制度管理，各业务部门根据部门的研发外包业务特点采取相应的核查、管理、验收措施。发行人目前的研发外包项目有药物发现与早期研究相关实验、毒理试验、临床试验等，由发行人具体的业务部门（科研部、药理部、临床医学部）根据试验需求，通过议价方式选择具有相关资质证明及经验的 CRO 企业，由 CRO 企业与发行人共同制定出具相关外包实施方案。

按照行业惯例，发行人根据所需服务的要求在市场上寻找有相应业务资质的供应商提供服务。在选择 CRO 企业时将从 CRO 企业组成（人员资历、管理层人员）、公司规章制度（SOP）、既往项目经验、人员流动性、项目负责人能力以及资源优势等方面进行评估。

为了确保 CRO 合理执行协议，项目经理在项目启动初期与 CRO 企业一同制定并确认项目管理计划，确保 CRO 企业符合相关法律法规和项目质量要求，保证研究结束时交付成果符合合同要求，发行人同时也制定了《供应商管理制度》，对于 CRO 供应商合作全流程进行规范化流程管理。

项目执行过程中，项目组指派专人对接项目进度并对项目质量进行监测与跟踪。监测人员通过电话邮件、现场监查等方式，将项目实际进度与合同约定计划进度进行比对分析，定期向分管副总经理汇报项目实际进度。如发现项目进度滞后的情况，应查明原因并提出解决方案；如项目进度严重滞后，除采用必要措施减少损失外，还应对项目做出重新评估并追究受托方责任。

受托方交付阶段成果时，项目组需进行验收，结合内部质量保证人员或外部稽查公司提供的专业稽查服务，对于项目质量进行评估。对于发现重大质量问题的情况，追究受托方责任。

## **（三）公司对于研发外包机构是否存在依赖性，研发外包机构对储备产品研发的贡献程度**

### **1、发行人对于研发外包机构不存在依赖性**



### (1) CRO 企业参与新药研发中某些环节属于行业惯例

新药研发是一项投资大、风险高、周期长的系统性综合业务，其研发流程通常需要经过早期探索阶段，主要工作为靶点发现和验证、候选药物的选定、候选药物的优化等，而后进入临床前研究阶段，主要是针对选定的候选药物开展药理学研究和药理研究，若该阶段证实药物安全有效，则需申请进入临床试验阶段，其中包括探索药物安全剂量范围的临床 I 期试验、小范围样本量的临床 II 期探索性试验和正式试验及扩大样本量的临床 III 期试验，后通过注册审批后药品上市。故因其行业特点催生了一大批细分领域的 CRO 企业，形成了专业化的分工。

CRO 企业是通过合同形式为制药企业、医疗机构、中小医药医疗器械研发企业、甚至各种政府基金等机构在基础医学和临床医学研发过程中提供专业化服务的一种学术性或商业性的科学机构。

CRO 是制药企业的一种可借用的外部资源，可以大大提高新药上市的速度，降低制药企业的管理及研发成本，具有专业及高效的特点。随着全球新药研发及医药市场竞争的日益激烈、新药研发成本及支出不断提高、药物专利到期后仿制药对原研药的实质性冲击，国内外大型制药企业为了缩短研发周期、控制研发成本、降低研发风险，逐步将自身有限的资源集中于疾病机理研究及药物靶点发现等早期核心研发阶段，而将研发中后期及开发阶段所涉及的化合物筛选、药代动力学验证、临床前安全性评价、临床试验监查及数据管理与统计分析等产业链环节委托给医药研发服务企业，以借助该等企业的专业背景与丰富经验，有效缩短药物研发周期、提升药物研发效率与调控内外部资源配置。

故 CRO 企业参与新药研发的某些环节已成为行业惯例。

### (2) CRO 行业竞争充分，不存在垄断情形，均具有可替代性

全球最早的 CRO 企业出现于 20 世纪七十年代，在我国其行业也已有近 20 年的发展历史，发展至今市场已竞争充分完全，各细分领域均有数量众多的 CRO 企业可供选择，行业内主要上市公司包括药明康德(603259.SH)、康龙化成(300759.SZ)、美迪西(688202.SH)、昭衍新药(603127.SH)、泰格医药(300347.SZ)等。

发行人采购的 CRO 服务事项,在其 CRO 细分行业内有数家机构均可完成,发行人采购其服务时会选择数家 CRO 企业进行对比询价,委外研究受托方相对较为分散。

综上,发行人对于研发外包机构不存在依赖性。

## 2、研发外包机构对储备产品研究的贡献程度

发行人在部分研发环节采购 CRO 服务,主要包括临床监查、数据管理与统计、毒理与药代动力学研究、医学与注册咨询等,整体核心环节均为自主完成,CRO 企业在其整个研发过程中主要起辅助作用,2017 年、2018 年、2019 年及 2020 年 1-6 月发行人支付的研发服务外包费用占其研发投入的比例分别为 31.17%, 32.59%, 26.52% 及 37.02%。

### (四) 公司是否有部分在研候选药品的知识产权归属研发外包机构,相应安排是否符合行业惯例

发行人委托研发外包机构进行服务时均会签署相关委托协议及保密协议,约定研发外包机构在临床前、临床试验研究服务过程中形成的所有数据、信息、成果、资料等所有权和知识产权,以及在临床试验过程中获取的相关数据、资料均归发行人所有,研发外包机构不拥有与该等在研药品及其研究结果相关的任何权利。该等知识产权的安排符合行业惯例。

### (五) 合作的 CRO 企业是否具备相应资质,相关支出具体情况,是否与行业一般规律一致

发行人合作的 CRO 企业包括临床前 CRO 企业及临床 CRO 企业。目前,国家药品监督管理局并未对 CRO 的经营资质做出全面规定。

CRO 覆盖了新药开发流程的各个阶段,主要分为临床前 CRO 与临床 CRO 两种。临床前 CRO 主要从事化合物研究服务、生物制品研究服务和临床前研究服务,其中化合物研究服务包括先导化合物发现、合成,药物的改制、筛选等;生物制品研究服务包括单克隆抗体或重组蛋白的研发、表达、纯化、优化及分析等;临床前研究服务包括安全性评价研究、药代动力学、药理毒理学、动物模型等。临床 CRO 主要以临床研究服务为主,包括 I 至 IV 期临床试验技术服务、临

床试验数据管理和统计分析、注册申报、药物警戒及上市后药物营销服务等。从事药学临床研究的各方 CRO 企业需依据《药品注册管理办法》《药物临床试验质量管理规范》和各项目技术指导原则开展工作；从事临床前药效研究的动物实验环节 CRO 企业需取得《实验动物使用许可证》；从事临床前安全性评价的 CRO 企业需取得药物非临床研究质量管理规范（GLP）认证。

报告期内，发行人合作的主要 CRO 企业的资质已具备相应资质，具体如下：

序号	CRO 企业名称	主要服务内容	取得资质
1	科文斯医药研发（上海）有限公司	进行纽卡定 <sup>®</sup> 临床前药代动力学、毒理、毒代动力学等相关研究	《药物 GLP 认证批件》（GLP12011049）、《药物 GLP 认证批件》（GLP16004084）、《药物 GLP 认证批件》（GLP19004107）、《关于科文斯医药研发（上海）有限公司药物非临床研究质量管理规范定期检查结果的通知》（药监药注函〔2019〕486 号）、《实验动物使用许可证》（SYXK（沪）2015-0024）
2	上海益诺思生物技术股份有限公司	委托上海益诺思生物技术股份有限公司进行 ZS-06 临床前毒理学研究及纽卡定 <sup>®</sup> 临床前毒理、毒代动力学研究	《药物 GLP 认证批件》（GLP11008036）、《关于上海益诺思生物技术股份有限公司药物非临床研究质量管理规范定期检查结果的通知》（药监药注函〔2018〕56 号）、《实验动物使用许可证》（SYXK（沪）2019-0009）

报告期内发行人合作的 CRO 企业相关支出情况参见本回复之“问题 10”之“一、请发行人补充披露：（1）报告期内各期 CRO 采购的具体金额、占研发支出的比例；”。

发行人根据所需服务的要求在市场上寻找有相应业务资质的供应商提供服务，合作的 CRO 企业均具备相应资质，与行业惯例一致。

#### （六）公司及合作的 CRO 企业进行相关项目的临床试验，是否符合相关法律法规和规范要求，是否存在违反伦理道德等情况

根据《药物临床试验质量管理规范》的要求，在我国开展药物临床研究需获得国家药品监督管理局颁发的药物临床试验批件和药物临床试验伦理委员会颁发的伦理委员会批件。

截至本回复报告出具之日，发行人已完成或正在进行的境内临床试验均取得了药物临床试验批件以及伦理委员会批件。发行人不存在因临床试验受到主管部门处罚的情况。

因此，发行人及合作的 CRO 企业进行相关项目的临床试验符合相关法律法规和规范要求，不存在违反伦理道德等情况。

## 二、发行人律师核查

请发行人律师核查并发表明确意见。

### （一）核查程序

- 1、查阅了发行人三年的采购台账，并获得发行人与 CRO 企业的相关合同；
- 2、通过对发行人采购人员进行访谈，了解 CRO 采购的过程、
- 3、对部分 CRO 企业进行访谈，了解委托研发的内容等相关内容；
- 4、对部分 CRO 企业进行函证。

### （二）核查结论

经核查，发行人律师认为：

- 1、发行人对于研发外包机构不存在依赖性，整体核心环节均为自主完成，CRO 企业在其整个研发过程中只起辅助作用，研发外包机构对储备产品研究的贡献较小；
- 2、所有在研候选药品的知识产权均归属发行人，相应安排符合行业惯例；
- 3、发行人合作的 CRO 企业具备相应资质，与行业一般规律一致；
- 4、发行人及合作的 CRO 企业进行相关项目的临床试验，符合相关法律法规和规范要求，不存在违反伦理道德等情况。

## 问题 11

根据招股说明书披露，报告期内，公司于 2017 年度组建了销售团队，以渗透式铺货的销售模式推广蜂蜜、消毒刷等产品，希望能实现一定销售收入，因此 2017 年和 2018 年产生了较多销售费用。2018 年第四季度公司决定专注于新药研发，终止蜂蜜等产品的销售业务。因此，2019 年度，公司销售费用大幅减少。

请发行人说明：（1）销售人员数量、人均薪酬和销售费用的匹配性，销售

人员是否具有医学背景，目前去向；（2）2017年、2018年发行人支出较多销售费用但无相关业务收入的原因、合理性；（3）2017年以渗透式铺货的销售模式推广蜂蜜、消毒刷等产品的商业考虑，未来是否会有类似的商业计划。

请发行人披露新药研发成功后的业务和经营模式，未来纽卡定<sup>®</sup>商业化安排和计划，包括营销计划、销售团队规模、经验、销售策略等，并就其后续新药生产和销售准备情况进行充分的信息披露并作相应的风险揭示；明确公司核心产品商业化的成本和预计时间表。

请保荐机构核查并督促发行人完善招股说明书披露内容。

### 【回复】

#### 一、发行人说明

（一）销售人员数量、人均薪酬和销售费用的匹配性，销售人员是否具有医学背景，目前去向

##### 1、销售人员数量、人均薪酬和销售费用的匹配性

报告期各期公司销售人员平均数量、人均薪酬、销售费用中薪酬占比情况如下：

项目	2020年1-6月	2019年度	2018年度	2017年度
销售人员薪酬（万元）	-	23.75	585.41	520.50
销售人员平均人数（人）	-	2	30	35
销售人员人均薪酬（万元/年）	-	11.88	19.51	14.87
销售费用总计（万元）	-	27.20	800.25	640.23
销售费用中薪酬占比	-	87.31%	73.15%	81.30%

注1：销售人员薪酬为销售费用中职工薪酬；

注2：销售人员平均人数=全年各月薪酬计入销售费用人数之和/12，已四舍五入取整。

报告期内，销售人员平均人数分别为35人、30人、2人和0人，2019年较2018年销售人员平均人数减少28人，系因公司终止蜂蜜等产品的销售业务，解散销售团队。自2019年2月22日起，公司已无销售人员任职。

2017至2019年，销售人员人均薪酬分别为14.87万元/年、19.51万元/年和11.88万元/年，2018年较2017年人均薪酬上升4.64万元/年。2018年度，销售人员人均薪酬相对较高，主要原因是2018年底公司决定终止蜂蜜等销售业务，

解散销售团队，对销售人员支付一定的解除职工劳动关系补偿金所致。2019 年 1-2 月，公司销售人员陆续离职，多数人员于月中离职，发放其薪酬时按当月实际工作日计算，并不足月，因此销售人员人均薪酬有所下降。

由于公司主要产品处于研发阶段，未实现销售，无药品销售收入。2017 年公司组建了销售团队，推广蜂蜜、消毒刷等产品，主要通过渗透式铺货即通过对目标客户进行拜访、开展社区教育等形式拓展。销售费用主要构成为支付销售人员工资。因此，2017 年、2018 年销售费用较高。2018 年底，公司决定终止蜂蜜等产品的销售业务，解散销售团队，因此 2019 年度公司销售费用大幅减少。

## 2、销售人员是否具有医学背景，目前去向

报告期内，泽生科技销售人员累计共 91 人，其中 77 人具有医学教育背景或医药相关从业经验；其余大多具有市场营销、产品设计、市场管理等销售相关教育背景或从业经验。

公司销售部门设副总经理 1 人、市场总监 1 人、销售总监 3 人，其余为各区域销售经理、销售代表以及设计、文案、助理等销售支持人员。截至 2019 年 2 月 22 日，以上销售人员均已离职。其中，原副总经理邬成刚目前担任深圳三消网络科技有限公司总经理，原市场总监黄克文目前任职于徐州一统食品工业有限公司，原销售总监冯芳目前任职于湖南佳合医用材料有限公司，原销售总监史鹏飞目前任职于某保健品公司，原销售总监邱杰目前自主创业。部分离职销售人员目前去向如下表所示：

离职去向	人数
医药行业	13
自主创业	2
其他	5
合计	20

### (二)2017 年、2018 年发行人支出较多销售费用但无相关业务收入的原因、合理性

2017 年公司组建了销售团队，推广蜂蜜、消毒刷等产品，希望实现一定销售收入，提升公司持续经营能力，因此 2017 年和 2018 年公司产生了一定销售费用，但是相关业务收入较少，主要原因是：一方面，由于公司主要产品处于研发

阶段，尚未在消费者市场积累较强的品牌效应，产品缺少强有力的品牌辅助推广，消费者对产品认知度和接受度低；另一方面，公司主要通过渗透式铺货方式开展销售业务，难以与采用广告宣传模式的大型龙头企业相竞争，蜂蜜、消毒刷等产品销售情况不佳。

经过一段时间的推广，产品销售效果不及预期，因此公司逐渐收缩并终止了此项业务。

### **（三）2017 年以渗透式铺货的销售模式推广蜂蜜、消毒刷等产品的商业考虑，未来是否会有类似的商业计划**

报告期内，公司主营业务尚处于研发阶段，资金主要投入于药物研发和临床试验，无法提供大量资金支持以品牌建设和广告宣传为核心的产品推广模式。相较于投入大量资金塑造自身品牌，渗透式铺货的推广模式所需资金较少，且投入更为可控。此外，对于蜂蜜、消毒刷等产品，公司作为专业医药企业，对目标客户采取拜访以及社区教育时具备一定的权威性，故公司采取渗透式铺货的销售模式推广蜂蜜、消毒刷等产品，但实际执行效果不佳。

未来，公司将专注于主营业务新药研发和生产，预计不会有类似的商业计划。

## **二、发行人披露**

**新药研发成功后的业务和经营模式，未来纽卡定®商业化安排和计划，包括营销计划、销售团队规模、经验、销售策略等，并就其后续新药生产和销售准备情况进行充分的信息披露并作相应的风险揭示；明确公司核心产品商业化的成本和预计时间表。**

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“十四、未来可实现盈利情况”补充披露如下：

### **“（三）新药研发成功后的业务和经营模式**

新药研发成功并实现商业化销售后，公司的业务和经营模式将扩展为新药的研发、生产和销售。公司计划采取如下销售策略：

1、在中国市场上，为快速实现新药的市场渗透，公司将与在相关药品领域中拥有成熟专业推广能力的制药企业或合同销售企业（CSO）进行合作；同时，

公司计划自建具备市场营销、医疗事务和教育、市场准入和销售等核心职能的管理团队，与上述合作伙伴共同制定商业化战略和活动计划，面向医疗从业人员进行专业化推广。

对于公司首个申请上市的新药——纽卡定<sup>®</sup>（慢性收缩性心力衰竭适应症）的中国市场，公司的销售模式、销售团队组建和销售策略将围绕以下几个方面开展：

公司将针对中国市场组建、领导并发展一支专业团队。公司计划在纽卡定<sup>®</sup>中国市场上市前 12-18 个月开始组建具备丰富临床上市及推广经验的核心运营团队，主要功能包括营销管理、医学事务、市场准入和销售管理，团队预计将有 70 人左右的规模。公司将根据上述时间安排，确保在产品商业上市前，完成各团队的组织架构建立，各团队所有人员到位并完成相关培训，以及团队管理系统和考核系统的搭建并运行，为产品上市做好充分准备。在销售团队的组建过程中，公司将进行严格筛选，对教育背景、行业经验、既往业绩、人品口碑都有较高的要求。为更好地激励团队，公司将明确目标，制定评估机制、激励方案及人员发展计划。另外，公司将与在相关药品领域中拥有成熟专业推广能力的制药企业或合同销售企业（CSO）进行合作，由其负责各区域内的医院准入以及推广工作。公司将侧重于市场战略制订和执行、医保准入、医学教育以及对合作伙伴销售执行的管理工作上。

公司将制定清晰的市场战略和战术。产品上市前，公司会做好充分的市场调研，充分了解市场上竞争对手的情况，同时根据核心产品的临床优势，制定差异化市场策略。在产品定价方面，公司将会根据中国市场的特点，结合创新的慈善政策、支付手段、医保合作等生态领域合作，制定出符合首创新药市场特点、具有竞争力的价格策略。此外，在药品取得批件并上市后，公司将争取尽快将相关药品纳入政府医保体系，以满足更多患者的临床需求并减轻患者负担。

目前，公司已建设了用于供应纽卡定<sup>®</sup>的生物药物生产基地——泽生制药产业化基地，位于上海市金山工业区金山生物标准产业园，该基地按照 GMP 标准建设，关键设备均为进口设备，已获得《药品生产许可证》，计划建成后纽卡定<sup>®</sup>产能 100 万支/年，预留产能 200 万支/年。



2、在国际市场上，公司将通过与大型国际制药企业建立战略合作或专利技术授权的模式进行商业开发，充分利用在海外市场上大型国际药企的商业化运作经验和能力，以更及时和最大限度地实现药物的商业价值。在该模式下，销售收入将通过首付款、里程碑收款和销售分成等方式实现。

公司核心产品纽卡定<sup>®</sup>预计 2022 年于中国获批上市。上市后商业成本主要包含自建商业管理团队的人员成本、学术推广成本、商业流通成本以及合作药企或合同销售企业（CSO）的商业推广成本等。”

公司已对纽卡定<sup>®</sup>等新药生产和销售准备情况进行了充分的信息披露，并已在招股说明书“重大事项提示”之“一、发行人核心产品单一且存在研发、生产及商业化方面的风险”中进行了充分的风险提示。

### 三、中介机构核查

**请保荐机构核查并督促发行人完善招股说明书披露内容；**

#### （一）核查程序

就上述事项，保荐机构主要履行了以下核查程序：

1、获取发行人员工花名册、销售人员员工登记表、身份证复印件、劳动合同及部分员工培训记录手册，核查销售人员教育背景、工作经历；

2、结合应付职工薪酬审计和员工花名册，检查发行人月度工资明细、扣缴个人所得税申报表、社保公积金缴纳凭证、销售人员薪酬发放的银行账户交易明细，核查销售人员实际数量是否与账上计提薪酬的员工数量一致；

3、获取公司关于停止销售业务、解散销售团队的情况说明，核查公司销售人员变动合理性；

4、抽取部分销售产品宣传资料、销售部门汇报文件、销售人员名片印制单、行程预定邮件，核查销售活动真实性；

5、结合销售人员员工数量和薪酬发放情况，分析销售费用职工薪资变动合理性；

6、查阅同行业可比上市公司年报、Wind 资讯数据，了解同行业可比上市公

司销售人员的平均薪酬水平；

7、访谈、函证部分离职销售人员，了解其目前去向；

8、访谈公司管理层，了解公司以往销售模式的商业考虑及未来商业计划。

## **(二) 核查意见**

经核查，保荐机构认为：

1、发行人报告期内销售人员数量、人均薪资及销售费用变动符合发行人的实际情况，具备合理性；

2、发行人过去采用渗透式铺货的销售模式以及未来拟采取的业务和经营模式具备合理性；

3、发行人已结合公司情况、信息披露、持续监管的规定，就新药研发成功后的业务和经营模式在招股说明书“第八节 财务会计信息与管理层分析”之“十四、未来可实现盈利情况”中对相关内容进行补充披露，并已在招股说明书“重大事项提示”之“一、发行人核心产品单一且存在研发、生产及商业化方面的风险”中对后续新药生产和销售准备情况等内容进行了充分披露。

## **问题 12**

报告期内，用于国内临床试验的纽卡定®原液和制剂均在符合 GMP 规范的厂房完成生产。截至招股说明书签署之日，泽生制药正在按照同时符合中国 GMP 及美国 FDA 的资质认证要求进行改造。

请发行人说明：报告期内用于国内临床试验的纽卡定®原液和制剂由发行人自行生产还是外购。若是外购，请说明委托生产方，发行人关于药品委托生产的质量管理措施，药品采购相关的费用支出情况。

## **【回复】**

报告期内用于国内临床试验的纽卡定®原液和制剂，由发行人的全资子公司泽生制药生产。泽生制药的生产设施和质量体系按照中国 GMP 标准设计和建设，在 2018 年 4 月接受上海药监局的生产许可现场审查，于 2018 年 6 月取得药品生产许可证。为了扩大产能并同时符合美国动态药品生产管理规范（以下简称

“cGMP”)的资质认证要求,泽生制药于2018年底开始厂房设施和设备的升级改造。截至本回复报告出具之日,泽生制药改造工程处于竣工及试生产阶段。

泽生制药进行升级改造之前按照GMP规范集中生产了原液、制剂和赋形剂,用于GMP改造期间的临床试验和其它研究用途,预计可供约500位受试者使用,足以支持厂房改造期间临床试验用药。

综上,报告期内用于国内临床试验的纽卡定<sup>®</sup>原液和制剂由发行人自行生产。

## 四、关于公司治理与独立性

### 问题 13

根据招股说明书,(1)发行人委托上海益诺思生物技术股份有限公司进行临床前毒理学研究,截至2019年12月31日,上述交易累计发生金额240.85万元;(2)XIFU LIU(刘喜富)曾系公司副总经理后离职,公司聘请其为公司在美国开展临床试验提供顾问服务,截至2019年12月31日,累计发生金额为50万元;(3)截至2019年12月31日,大亿国际通过二级市场交易将其持有公司股权比例降至4.87%。

请发行人披露:(1)发行人与上海益诺思生物技术股份有限公司的关联关系,关联交易的公允性;(2)XIFULIU(刘喜富)离职原因及离职去向,发行人与其是否签署顾问协议、如是,请进一步披露该等顾问职责、期限,服务内容、报酬计算方式及其公允性;(3)除XIFULIU(刘喜富)外,发行人是否聘请其他顾问,如是,请进一步披露该等顾问与公司管理部门及其分工的对应关系,顾问参与公司经营管理所履行的决策程序等。

请发行人说明:(1)关于XIFULIU(刘喜富)的离职时间前后披露不一致的原因;(2)发行人聘请顾问的合规性,是否存在利益冲突及其防范机制;(3)大亿国际减持原因,是否为规避关联关系、关联交易相关规定,报告期内与发行人、MING DONG ZHOU(周明东)等董监高是否存在资金、业务往来。

请保荐机构、发行人律师对上述问题进行核查并发表明确意见,说明核查过程、核查方式、核查结论及其依据、理由,并就关联方、关联关系、关联交易相关信息披露的完整性、关联交易的必要性、合理性和公允性,是否存在严重影响

独立性或显失公平的关联交易发表明确意见。

## 【回复】

### 一、发行人披露

#### （一）发行人与上海益诺思生物技术股份有限公司的关联关系，关联交易的公允性

已于招股说明书“第七节 公司治理与独立性”之“十、关联交易”之“（一）经常性关联交易”之“1、关联采购和关联销售”补充披露以下内容：

公司原董事沈炯在益诺思亦作为股东代表担任该公司的董事，沈炯已于2019年5月辞去益诺思董事职务。上海益诺思生物技术股份有限公司是国家上海新药安全评价研究中心的转制承载单位，源起于1973年成立的上海医药工业研究院药理毒理室，是在国家科技部“九五”期间建立起来的五个国家级GLP中心之一，也是国家首批通过认证的GLP机构。由于其专业的服务能力，公司委托其提供部分药物的毒理实验服务。公司在寻找合作方时，同时洽谈了多家供应商，包括益诺思、科文斯医药研发（上海）有限公司和上海药明康德新药开发有限公司等，除了根据项目本身的评价外，也进行了多方报价的比较。最终，基于益诺思的报价、其业务水平以及历史合作情况，最终选择了益诺思，关联交易价格公允。

#### （二）XIFU LIU（刘喜富）离职原因及离职去向，发行人与其是否签署顾问协议、如是，请进一步披露该等顾问职责、期限，服务内容、报酬计算方式及其公允性

已于招股说明书“第七节 公司治理与独立性”之“十、关联交易”之“（一）经常性关联交易”之“1、关联采购和关联销售”补充披露以下内容：

“XIFU LIU（刘喜富）曾系公司副总经理，主要负责纽卡定<sup>®</sup>美国临床试验，其离职时纽卡定<sup>®</sup>美国临床II期试验已完成。XIFU LIU（刘喜富）离职后投资了张家口龙科生物技术有限公司、张家口健垣科技有限公司等公司并在该等公司担任董事长或执行董事、总经理等职务，主要从事医学检测等相关业务，同时担任河北师范大学生命科学学院特聘教授。由于其在美国新药临床试验领域具有一定

的经验，公司聘请其为公司在美国开展临床试验提供顾问服务。2018年2月1日，公司与XIFU LIU（刘喜富）签订《咨询服务合同》，合同期限12个月。合同约定XIFU LIU（刘喜富）向公司提供关于纽卡定®全球临床试验等有关服务，涉及的顾问服务涵盖领域包括但不限于：1、协助处理纽卡定®全球临床试验方案制定和完善；2、协助进行纽卡定®全球临床试验的管理；3、解答公司提出的关于纽卡定®临床试验的有关问题；4、公司要求的与上述服务事项相关的其他事项，以及双方随时以口头约定或书面形式的顾问服务事项。公司按月向XIFU LIU（刘喜富）支付固定顾问费用，每月顾问费用金额约为其离职前月薪的25%。

公司聘请XIFU LIU（刘喜富）作为咨询顾问，主要考虑到其对纽卡定®美国临床试验有丰富的理论基础和临床试验经历，可以为公司纽卡定®美国临床试验提供业务咨询。同时，XIFU LIU（刘喜富）离职前负责公司纽卡定®美国临床试验业务，聘请其作为咨询顾问可以更好地完成工作的交接。顾问费用系根据其作为咨询顾问提供服务的内容和重要性决定，协议签署、服务费金额等已经过公司董事会、股东大会审议通过。因此，聘请XIFU LIU（刘喜富）作为公司顾问具有合理性和必要性，顾问费用价格公允。”

**（三）除XIFU LIU（刘喜富）外，发行人是否聘请其他顾问，如是，请进一步披露该等顾问与公司管理部门及其分工的对应关系，顾问参与公司经营管理所履行的决策程序等**

已于招股说明书“第七节 公司治理与独立性”之“十、关联交易”之“（一）经常性关联交易”之“1、关联采购和关联销售”补充披露以下内容：

“除XIFU LIU（刘喜富）外，发行人及其子公司聘请了三名外部顾问，分别为美国心衰协会主席 Barry Greenberg、美国心血管专家 Inder Anand 以及中国工程院院士、中国医学科学院阜外医院心血管内科首席专家高润霖教授。上述外部顾问仅对发行人纽卡定®国内外临床试验的开展以及其他早期项目的立项、实验设计进行指导、咨询，不参与公司经营管理的决策。”

## 二、发行人说明

**（一）关于XIFU LIU（刘喜富）的离职时间前后披露不一致的原因**

招股说明书“第五节 发行人基本情况”之“八、发行人股本情况”之“(三) 本次发行前的前十名自然人股东”中关于 XIFU LIU (刘喜富) 的离职时间披露错误, 已修改为“2017年12月”。

## (二) 发行人聘请顾问的合规性, 是否存在利益冲突及其防范机制

### 1、聘请顾问的合规性

#### (1) 发行人聘请顾问的合规性

XIFU LIU (刘喜富) 及高润霖院士不存在担任处级以上领导干部的情形, 不存在违反《关于进一步规范党政领导干部在企业兼职(任职)问题的意见》及任职单位相关规定的情形, 其在发行人处担任顾问具有合规性。

根据美国 CHING&SETO LAW FIRM 于 2020 年 8 月出具的法律意见书, 发行人的子公司泽生美国聘请 Barry Greenberg 及 Inder Anand 担任顾问具有合规性。

### 2、是否存在利益冲突及其防范机制

XIFU LIU (刘喜富) 离职后投资任职的公司以及从事的业务与发行人不存在业务上的竞争关系, 也不存在业务往来; 同时, XIFU LIU (刘喜富) 任河北师范大学生命科学学院特聘教授, 河北师范大学生命科学学院与发行人也不存在业务往来。综上, 发行人聘请 XIFU LIU (刘喜富) 担任顾问为发行人提供上述顾问服务不存在利益冲突。

为防范利益冲突, 发行人已按照相关法律法规设置监事会、审计委员会, 并引入独立董事, 此外, 发行人已经依据《公司法》《证券法》等相关法律、法规和规范性文件的要求制定了《公司章程》《股东大会议事规则》《董事会议事规则》《监事会议事规则》《总经理工作细则》《董事会秘书工作制度》《独立董事工作制度》《对外担保管理制度》《关联交易管理制度》《对外投资管理制度》等相关公司治理制度, 对关联交易、对外担保等事项的决策权限及程序进行了规定。发行人自改制设立以来严格按照各项规章制度规范运行, 相关机构、董事、监事及高级管理人员均履行职责, 发行人聘请顾问的关联交易事项均已经董事会、股东大会审议。此外, 发行人与全体高级管理人员均签署了保密协议, 在劳动合同中约定了发行人有权要求其履行竞业禁止义务, 并在股票期权授予协议中与激

励对象约定了竞业禁止义务。因此，发行人已建立完善的利益冲突防范机制，明确了防范利益冲突的基本要求和措施，防范可能产生的利益冲突。

发行人与高润霖院士签署了《咨询服务合同》，明确咨询服务涵盖的领域包括科研指导和论文发表、代表发行人参加国际学术论坛、注册申报咨询、行业信息分享、临床经验分享等。根据发行人提供的临床试验方案，高润霖院士担任发行人临床试验的主要研究者，负责实施临床试验并保证临床试验的质量及受试者安全和权益。双方确认上述顾问服务不涵盖高润霖院士作为发行人重组人组兰格林临床试验主要研究者提供的相关服务内容，高润霖院士提供的服务是作为主要研究者职能和工作内容之外的，并且提供该合同项下服务及收取服务费报酬不会影响其作为上述试验主要研究者职能的独立性。根据对高润霖院士的访谈，其确认为发行人提供咨询服务与其作为发行人重组人组兰格林临床试验的主要研究者不存在利益冲突，不影响作为上述试验的主要研究者职能的独立性。

发行人报告期内的临床试验均按照《药物临床试验质量管理规范》（国家食品药品监督管理局令 2003 年第 3 号）的规定执行，制定了临床试验全过程的标准，包括方案设计、组织实施、监查、稽查、记录、分析总结和报告。临床试验数据采集、管理及数据分析工作遵循国家药品审评中心发布相关指导文件，包括但不限于《药物临床试验质量管理规范》《临床试验数据管理工作技术指南》和《药物临床试验数据管理和统计分析的计划和报告指导原则》等。同时，发行人的临床试验设置了独立的临床试验终点事件评价委员会、数据安全监测委员会，作为研究管理机构，保证药物临床试验过程规范，结果科学可靠，可有效防范可能存在的利益冲突。因此，发行人聘任高润霖院士担任顾问不存在利益冲突，且已制定利益冲突防范机制。

根据美国 CHING&SETO LAW FIRM 于 2020 年 8 月出具的法律意见书，发行人的子公司泽生美国聘请美国前心衰协会主席 Barry Greenberg 及美国心血管专家 Inder Anand 担任顾问不存在利益冲突。

**（三）大亿国际减持原因，是否为规避关联关系、关联交易相关规定，报告期内与发行人、MING DONG ZHOU（周明东）等董监高是否存在资金、业务往来**

大亿国际减持发行人股票主要原因系投资时间较长,拟提前收回部分投资成本和收益,且报告期内大亿国际与发行人之间不存在交易,不存在规避关联关系、关联交易的情形。报告期内,大亿国际与发行人不存在交易,与发行人、除大亿国际提名的董事金燕以外的董事、监事及高级管理人员,不存在资金、业务往来。

### 三、保荐机构、发行人律师核查

#### (一) 核查过程、核查方式

保荐机构和发行人律师就本问题履行了以下核查程序:

- 1、查阅发行人董监高、主要股东等填写的《调查表》;
- 2、登录国家企业信用信息公示系统、天眼查等对发行人关联方进行检索;
- 3、访谈 XIFU LIU (刘喜富)、MING DONG ZHOU (周明东)、益诺思、沈炯、金燕;
- 4、查阅发行人序时账、审计报告等;
- 5、查阅报告期内关联交易内部控制文件及审议会议文件;
- 6、查阅发行人与 XIFU LIU (刘喜富) 等人签订的《咨询服务合同》、支付凭证等;
- 7、查阅发行人与益诺思签订的《采购合同》、支付凭证等;
- 8、查阅发行人选取益诺思作为供应商时的比价文件;
- 9、查阅发行人最新股东名册;
- 10、查阅报告期内发行人、MING DONG ZHOU (周明东) 等董监高的银行账户流水;
- 11、查阅美国 CHING&SETO LAW FIRM 出具的法律意见书;
- 12、查阅发行人与相关人员签订的劳动合同、保密协议、股票期权授予协议等。

#### (二) 核查结论



保荐机构和发行人律师认为：

1、发行人报告期内，聘请 XIFU LIU（刘喜富）等人作为咨询顾问，均根据实际业务开展情况决定，不存在利益冲突的情形。同时，发行人已建立了完善的利益冲突防范机制，明确了防范利益冲突的基本要求和措施，防范可能产生的利益冲突。

2、报告期内，大亿国际减持系市场化行为，不存在规避关联关系、关联交易的情形。报告期内大亿国际与发行人、MING DONG ZHOU（周明东）等董监高（大亿国际推荐董事除外）不存在资金、业务往来。

3、发行人已依据《公开发行证券的公司信息披露内容与格式准则第 41 号——科创板公司招股说明书》《公司法》《科创板股票上市规则》《企业会计准则 36 号——关联方披露》《上市公司信息披露管理办法》和证券交易所颁布的相关业务规则中的有关规定，完整地披露了报告期内的关联方、关联关系及关联交易。

4、报告期内，发行人与 XIFU LIU（刘喜富）、益诺思的关联交易均建立在发行人业务需要的基础上发生，具有必要性、合理性。关联交易定价经协商或比价确定，交易定价公允，不存在严重影响独立性或显失公平的关联交易。

## 五、关于管理层讨论与分析

### 问题 14

招股说明书披露，报告期内，公司管理费用分别为 4,334.76 万元、6,708.51 万元和 10,561.89 万元，公司管理费用主要为职工薪酬、股份支付、咨询费和租赁费等。

请发行人说明：（1）报告期各期咨询费前五名支付对象、内容，上升较快的原因；（2）检测费的主要内容，大幅上升的原因及合理性；（3）招聘费、修理费等费用上升较快的原因。

请发行人披露：（1）管理人员数量的变动情况及合理性，人均薪酬及与同行业可比公司的比较情况；（2）管理费用支出与同类无收入生物医药公司的比

较情况，发行人关于费用支出的管控措施。

请申报会计师核查并发表明确意见。

**【回复】**

**一、发行人说明**

(一) 报告期各期管理费用中咨询费前五名支付对象、内容，上升较快的原因

报告期各期管理费用中咨询费前五名支付对象、内容如下表所示：

单位：万元

支付对象	内容	金额	占咨询费的比重
<b>2020年1-6月</b>			
华金证券股份有限公司	科创板上市保荐费及辅导费用	330.19	47.61%
北京市中伦律师事务所	科创板上市律师费用	107.27	15.47%
中天运会计师事务所 (特殊普通合伙)	科创板上市审计费用	57.17	8.24%
弗若斯特沙利文(北京) 咨询有限公司上海分公司	在研新药的市场规模及预测咨询	18.87	2.72%
广东精泰电子科技有限公司	产业化基地技术改造项目技术咨询	18.59	2.68%
合计		532.09	76.72%
<b>2019年度</b>			
致盛企业管理咨询(上海)有限公司	在研管线市场分析服务费	294.37	18.92%
香港众达律师事务所	香港联交所上市境外律师费	190.65	12.25%
中天运会计师事务所 (特殊普通合伙)	2019年年报及科创板上市审计费用	164.58	10.58%
上海凯茂生物医药有限公司	生产工艺咨询服务费	135.27	8.69%
安永(中国)企业咨询有限公司北京分公司	税务咨询费、市场研究服务费	110.98	7.13%
合计		895.85	57.57%
<b>2018年度</b>			
香港众达律师事务所	香港联交所上市境外律师费	166.77	17.77%
金杜律师事务所	香港联交所上市境内律师费	145.66	15.52%
德勤华永会计师事务所 (特殊普通合伙)	香港联交所上市财务咨询费	144.00	15.35%

支付对象	内容	金额	占咨询费的比重
中国国际金融香港证券有限公司	香港联交所上市保荐费	137.26	14.63%
瑞华会计师事务所（特殊普通合伙）	2018年半年报及年报审计费用	64.24	6.85%
<b>合计</b>		<b>657.93</b>	<b>70.12%</b>
<b>2017年度</b>			
天津正道北拓商务咨询有限公司	对融资的交易结构、财务条款以及其他财务事项提出建议	169.64	31.87%
东方花旗证券有限公司	新三板推荐挂牌费	120.00	22.54%
瑞华会计师事务所（特殊普通合伙）	新三板挂牌审计及2017年年报审计费等	62.32	11.71%
北京市汉坤律师事务所	融资尽调服务费	22.00	4.13%
上海市锦天城律师事务所	新三板挂牌律师费	20.00	3.76%
<b>合计</b>		<b>393.96</b>	<b>74.01%</b>

报告期各期，管理费用中咨询费分别为532.30万元、938.41万元、1,555.95万元和**693.56万元**。2018年咨询费增长较多，主要原因系公司启动香港联交所上市计划，发生相关中介机构费用较高；2019年咨询费增长主要原因系公司针对在研管线产品未来市场评估分析和筹划科创板上市聘请中介机构费用；**2020年1-6月咨询费主要为科创板上市聘请的中介机构费用。**

## （二）检测费的主要内容，大幅上升的原因及合理性

报告期各期，检测费分别为14.00万元、94.51万元、155.39万元和**53.71万元**，近两年大幅上升的原因系自2018年起泽生制药生产的纽兰格林赋形剂和成品等试剂检测费，随着重组人纽兰格林III期试验的推进，检测费呈持续上升的趋势。

## （三）招聘费、修理费等费用上升较快的原因

报告期各期，招聘费分别15.60万元、38.77万元、136.73万元和**0.00万元**。2019年招聘费上升幅度较大，主要系公司因发展需要，于2019年通过猎头公司招聘管理人员共5人，招聘费用按照相应人员年薪的25%进行结算，2017年、2018年公司通过猎头招聘的情况较少。

报告期各期，修理费分别为64.96万元、57.11万元、106.89万元和**36.53**

万元。2019年修理费上升幅度较大，主要系2019年公司对消防管道进行了检测维修及泽生制药GMP改造过程中进行了一次整体维护所产生的修理费。

## 二、发行人披露

(一) 管理人员数量的变动情况及合理性，人均薪酬及与同行业可比公司的比较情况；

发行人已在招股说明书“第八节 财务会计信息与管理层分析”之“八、经营成果分析”之“(五) 期间费用分析”之“2、管理费用”补充披露如下：

“(2) 管理人员平均人数及人均薪酬变动分析

报告期内，公司管理人员平均人数及人均薪酬情况如下：

项目	2020年1-6月	2019年度	2018年度	2017年度
管理人员薪酬(万元)	1,404.01	3,358.55	2,642.82	1,867.98
管理人员平均人数(人)	85	93	74	53
管理人员人均薪酬(万元/年)	33.04	36.11	35.71	35.24

注1：管理人员薪酬为管理费用中职工薪酬；

注2：管理人员平均人数=全年各月薪酬计入管理费用人数之和/12，已四舍五入取整；2020年1-6月管理人员平均人数等于2020年1-6月薪酬计入管理费用人数之和/6，已四舍五入取整；

注3：2020年1-6月管理人员人均薪酬为年化数据。

报告期内，管理人员平均人数分别为53人、74人、93人和85人，2018年较2017年管理人员平均人数增加21人，2019年较2018年管理人员平均人数增加19人。近两年，公司管理人员平均人数增加较多主要是子公司泽生制药员工增加较多，主要原因是：自2018年起，为打造符合国内及国际标准的生物制药生产基地，泽生制药进行GMP升级改造，在原有生产的基础上增加检测等功能模块，增设质量控制、质量保证等部门，人员配置更加齐备；同时，作为公司未来产业化布局基地，泽生制药增加部分生产人员，为基地改造完成后的正常生产进行人员储备。由于公司主营产品尚未投入规模化生产和销售，生产基地的相关人员薪酬均计入管理费用，因此近两年管理人员平均人数有所上升。

公司与同行业可比公司管理人员平均薪酬对比情况如下：

单位：万元

公司名称	母公司所在地	管理人员平均薪酬

		2019年	2018年	2017年
君实生物	上海市	48.88	38.84	12.99
微芯生物	广东省深圳市	28.34	25.90	-
泽璟制药	江苏省苏州市	35.64	-	-
贝达药业	浙江省杭州市	29.51	18.69	17.31
百奥泰	广东省广州市	18.17	-	-
仁会生物	上海市	31.60	29.15	31.52
可比上市公司平均值		32.02	28.14	20.61
公司	上海市	36.11	35.71	35.24

注1：同行业可比公司的数据来源于上市公司公开披露的年度报告、招股说明书；

注2：同行业可比公司对员工岗位类别披露存在差异，本表中管理人员包括管理人员、财务人员、行政人员；

注3：考虑公开信息的可获取性，同行业可比公司管理人员平均薪酬=管理费用中职工薪酬/期末管理人员人数。

报告期内，公司管理人员人均薪酬分别为 35.24 万元、35.71 万元、36.11 万元和 **33.04 万元**，较为稳定。

公司管理人员平均薪酬相对高于同行业上市公司平均值，主要原因是：（1）公司 70%以上高管具有硕士及以上学历，50%以上高管具有博士学位，高管人员薪酬全部计入管理费用；（2）公司位于上海市，上海地区人均薪酬普遍高于其他地区。”

## （二）管理费用支出与同类无收入生物医药公司的比较情况，发行人关于费用支出的管控措施

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“八、经营成果分析”之“（五）期间费用分析”之“2、管理费用”补充披露如下：

### “（3）管理费用支出与同类无收入生物医药公司的比较分析

报告期内，公司管理费用主要由职工薪酬、股份支付、咨询费、折旧及摊销、租赁费等构成。2019 年度公司管理费用主要支出明细与同类无收入生物医药公司对比如下：

单位：万元

项目	神州细胞	泽璟制药	康希诺	百奥泰	公司
----	------	------	-----	-----	----

	金额	占管理费用比例	金额	占管理费用比例	金额	占管理费用比例	金额	占管理费用比例	金额	占管理费用比例
职工薪酬	2,714.50	8.84%	748.37	2.90%	1,869.83	31.25%	1,217.69	3.16%	3,358.55	31.80%
股份支付	24,831.20	80.90%	23,744.53	91.91%	637.56	10.66%	34,980.00	90.63%	2,895.13	27.41%
咨询费	791.35	2.58%	529.20	2.05%	2,103.34	35.15%	1,302.34	3.37%	1,555.95	14.73%
折旧及摊销	445.28	1.45%	85.86	0.33%	429.61	7.18%	676.81	1.75%	734.68	6.96%
租赁费	197.56	0.64%	266.93	1.03%	-	0.00%	-	-	733.81	6.95%
其他	1,712.79	5.57%	459.36	1.78%	942.86	15.76%	417.76	1.08%	1,283.77	12.15%
合计	30,692.69	100.00%	25,834.25	100.00%	5,983.21	100.00%	38,594.61	100.00%	10,561.89	100.00%

注 1：同类无收入生物医药公司的数据来源于上市公司公开披露的年度报告、招股说明书；

注 2：同类无收入生物医药公司对管理费用的分类披露存在差异，本表中咨询费包括咨询费、中介机构费、专业服务费、律师费，折旧及摊销包括折旧及摊销、固定资产折旧、无形资产摊销、长期待摊费用摊销，租赁费包括房租、物业费，其他主要包括业务招待费、差旅费、办公及水电费等。

如上表所示，同类无收入生物医药公司管理费用中，神州细胞、泽璟制药、百奥泰的股份支付费用占比较大，分别为 80.90%、91.91%、90.63%。不考虑股份支付，2019 年度公司管理费用主要支出明细与同类无收入生物医药公司对比如下：

单位：万元

项目	神州细胞		泽璟制药		康希诺		百奥泰		平均值		公司	
	金额	占比	金额	占比	金额	占比	金额	占比	金额	占比	金额	占比
职工薪酬	2,714.50	46.31%	748.37	35.81%	1,869.83	34.98%	1,217.69	33.69%	1,637.60	37.70%	3,358.55	43.81%
咨询费	791.35	13.50%	529.20	25.32%	2,103.34	39.35%	1,302.34	36.03%	1,181.56	28.55%	1,555.95	20.29%
折旧及摊销	445.28	7.60%	85.86	4.11%	429.61	8.04%	676.81	18.72%	409.39	9.62%	734.68	9.58%
租赁费	197.56	3.37%	266.93	12.77%	-	-	-	-	232.25	8.07%	733.81	9.57%
其他	1,712.79	29.22%	459.36	21.98%	942.86	17.64%	417.76	11.56%	883.19	20.10%	1,283.77	16.74%
合计	5,861.48	100.00%	2,089.72	100.00%	5,345.64	100.00%	3,614.60	100.00%	4,227.86	100.00%	7,666.76	100.00%

注 1：同类无收入生物医药公司的数据来源于上市公司公开披露的年度报告、招股说明书；

注 2：同类无收入生物医药公司对管理费用的分类披露存在差异，本表中咨询费包括咨询费、中介机构费、专业服务费、律师费，折旧及摊销包括折旧及摊销、固定资产折旧、无形资产摊销、长期待摊费用摊销，租赁费包括房租、物业费，其他主要包括业务招待费、差旅费、办公及水电费等。

如上表所示，扣除股份支付后，同类无收入生物医药公司管理费用主要构成职工薪酬、咨询费；职工薪酬、咨询费占除股份支付以外的管理费用比例范围分别为 33.69%~46.31%、13.50%~39.35%，占比平均值分别为 37.70%、28.55%。泽生科技职工薪酬、咨询费占除股份支付以外的管理费用比例分别为 43.81%、20.29%，

支出占比与同类无收入生物医药公司不存在较大差异。

#### (4) 关于费用支出的管控措施

公司对管理费用支出的具体管控措施如下：

##### 1) 对人工成本的管控

首先，公司严格管控管理人员编制。通过围绕企业核心能力建设，优化组织架构和流程，做到岗位的设置精简、合理，减少冗员。其次，通过工时和加班管理、绩效考核，提高人员效率，降低用工成本。最后，建立人工成本的动态分析和监控体系，根据分析结果采取动态调控策略，不断优化人工成本。

##### 2) 对预算执行的管控

公司每年年初制定年度预算，每月分析预算执行情况，并实施动态管控，在年末根据预算的执行情况执行考核。公司各项合同审批、费用开支审批均严格按照预算管理制度执行。各成本中心要根据年度预算控制费用支出，经济有效地进行开支。

##### 3) 对付款审批的管控

管理费用发生时由相关人员填写费用报销单或付款申请单，报销单和付款申请单上必须标明正确的部门和申请事由，并由部门经理、副总经理或总经理审批，财务人员在审核和入账时核实信息的准确性和完整性，确保费用科目录入正确的会计科目。

##### 4) 对采购成本的管控

针对服务类采购，公司依据每项研究所需的服务内容，通常选择至少两家以上公司参与竞标谈判，从中选择性价比最优的供应商；针对工程类以及大型设备，公司采用内部邀标的方式进行采购；针对原材料、辅料及包材，公司采用询价采购的模式，需求部门的请购单审批后，采购部按照需求寻找两到三家供应商进行询价，综合评价后选择最优供应商进行合作；对于特殊物品，市场上有且只有唯一供应商、采购部无法完成比价时，采购部会了解该物料的市场行情以及近期内的成交情况，用于判断供应商报价的合理性。

综上，公司对管理费用支出的管控措施主要包括人工成本、预算执行、付款审批和采购成本等方面，公司已建立健全有效的费用支出相关内部控制制度，严格按照实际用途、性质据实列支日常管理支出，管理人员、资产、费用划分清晰。”

### 三、中介机构核查

请申报会计师核查并发表明确意见。

#### （一）核查程序

就上述事项，发行人会计师主要履行了以下核查程序：

- 1、对管理费用执行分析性程序，核查管理费用主要细分科目的内容及明细，分析变动原因及其合理性，核实是否与发行人实际经营情况相符；
- 2、核查报告期内发行人咨询费、检测费、招聘费、修理费的凭证，包括合同、发票、付款申请单、银行回单等，检查上述费用的发生是否真实，核实计算是否准确；
- 3、结合应付职工薪酬审计和员工花名册，检查发行人月度工资明细、扣缴个人所得税申报表、社保公积金缴纳凭证、银行流水，核查管理人员实际数量是否与账上计提薪酬的员工数量一致；
- 4、结合管理人员员工数量和薪酬发放情况，分析管理费用职工薪资变动合理性；
- 5、查阅同类无收入生物医药公司年报、Wind 资讯数据，了解同类无收入生物医药公司管理人员的平均薪酬水平和人员数量；
- 6、取得发行人费用支出相关内部控制制度，访谈财务总监，了解发行人关于费用支出的管控措施。

#### （二）核查意见

经核查，发行人会计师认为：

- 1、发行人披露的报告期内发生的咨询费、检测费、招聘费、修理费与发行人会计师在审计及核查过程中了解的相关信息一致；



2、发行人报告期内咨询费、检测费、招聘费、修理费上升的原因合理，与发行人实际经营情况相符；

3、报告期内管理人员数量及人均薪资变动情况合理，与同行业可比公司不存在较大差异；

4、发行人关于费用支出相关内部控制制度良好执行。

## 问题 15

15.1 招股说明书披露，2018 年 10 月，公司对研发费用资本化会计政策进行调整，将资本化开发支出的起始点从进入 III 期临床试验变更为取得相关批文或者证书（根据国家药品监督管理局（原中国国家食品药品监督管理总局）或者美国食品药品监督管理局批准的“药品上市许可”）。该调整增加 2017 年管理费用 4,279.48 万元，减少开发支出 8,793.39 万元。

请发行人说明：（1）变更会计政策完整的会计分录，并说明会计处理是否准则规定；（2）变更会计政策的原因，依据是否充分。请发行人确保上市前后会计政策一致性。

### 【回复】

#### 一、发行人说明

##### （一）变更会计政策完整的会计分录，并说明会计处理是否准则规定

##### 1、变更会计政策完整的会计分录

根据发行人公告的《上海泽生科技开发股份有限公司会计政策变更公告》，发行人追溯调整 2016 年、2017 年以及 2018 年上半年度确认的开发支出，具体会计分录如下：

单位：元

借：	未分配利润	87,933,942.45
	研发费用	40,497,731.50
贷：	开发支出	128,431,673.95

对于上述会计调整分录的说明如下：

对于此前在 2016 年度资本化的开发支出 4,513.91 万元和在 2017 年度资本化的开发支出 4,279.48 万元，合计 8,793.39 万元，调整到未分配利润（以前年度损益调整）。对于 2018 年 1-6 月资本化的开发支出调整到研发费用。

## 2、会计政策变更对报表层面的影响

会计政策变更后，发行人在各所在年度报表层面影响如下：

项目名称	影响金额增加+/减少-（万元）
研发费用-2016 年	+4,513.91
研发费用-2017 年	+4,279.48
研发费用-2018 年	+4,049.77
开发支出-2016 年	-4,513.91
开发支出-2017 年	-4,279.48
开发支出-2018 年	-4,049.77

由于 2018 年 6 月 15 日财政部发布《关于修订印发 2018 年度一般企业财务报表格式的通知》（财会【2018】15 号），在利润表中，新增“研发费用”项目，从“管理费用”项目中分拆“研发费用”项目。在发行人披露会计政策变更公告时该通知尚未开始执行，故追溯调整的已资本化研发费用在管理费用项目下进行披露，导致当时公告中披露增加 2017 年管理费用 4,279.48 万元。发行人已在招股说明书“第八节 财务会计信息与管理层分析”之“四、报告期主要会计政策和会计估计”之“（十五）重要会计政策、会计估计的变更”修改披露如下：

“本次会计政策变更对 2017 年度财务报表项目的主要影响如下：

单位：万元

2017 年 12 月 31 日/2017 年度合并财务报表项目	项目名称	影响金额增加+/减少-
	研发费用	+4,279.48
	开发支出	-8,793.39
	未分配利润	-8,793.39
	少数股东权益	-

”

发行人在申报审计报告中及此次反馈意见回复中，已将该影响在研发费用项

目下披露。

### 3、会计处理是否符合准则规定的说明

根据《企业会计准则第 28 号—会计政策、会计估计变更和差错更正》：“会计政策变更能够提供更可靠、更相关的会计信息的，应当采用追溯调整法处理，将会计政策变更累积影响数调整列报前期最早期初留存收益，其他相关项目的期初余额和列报前期披露的其他比较数据也应当一并调整，但确定该项会计政策变更累积影响数不切实可行的除外。”

发行人对于研发费用资本化政策的变更能够提供可靠、相关的会计信息，故采用追溯调整进行处理。发行人在确定变更会计政策时，确定需要追溯调整的 2016 年及 2017 年累计数合计 8,793.39 万元，以及 2018 年 4,049.77 万元当期数并编制了相关调整分录，符合《企业会计准则》的相关规定。

**（二）变更会计政策的原因，依据是否充分。请发行人确保上市前后会计政策一致性**

#### 1、变更之前的研发费用资本化会计政策

发行人参照《企业会计准则》规定，制定了研发支出资本化的会计政策：

发行人将研究开发项目的支出分为研究阶段支出与开发阶段支出。研究阶段的支出，于发生时计入当期损益。开发阶段的支出，对于已进入III期临床试验的，并同时满足下列条件的，确认无形资产，不能满足下述条件的开发阶段的支出计入当期损益：

①完成该无形资产以使其能够使用或出售在技术上具有可行性；

②具有完成该无形资产并使用或出售的意图；

③无形资产产生经济利益的方式，包括能够证明运用该无形资产生产的产品存在市场或无形资产自身存在市场，无形资产将在内部使用的，能够证明其有用性；

④有足够的技术、财务资源和其他资源支持，以完成该无形资产的开发，并有能力使用或出售该无形资产；

⑤归属于该无形资产开发阶段的支出能够可靠地计量。

依据上述会计政策，因为纽卡定<sup>®</sup>属于已进入 III 期临床的研发项目，且发行人认为符合上述五项标准，因此将纽卡定<sup>®</sup>项目相关的研发费用计入开发支出，确认无形资产。

## 2、会计政策变更原因及依据

2018 年 10 月，发行人对研发费用资本化会计政策进行调整，将资本化的起始点从进入 III 期临床试验变更为取得相关批文或者证书（根据国家药品监督管理局（原中国国家食品药品监督管理总局）或者美国食品药品监督管理局批准的“药品上市许可”）。

### （1）发行人做上述会计政策变更的原因

2018 年之前，发行人已将纽卡定<sup>®</sup>中国区的商业化权利授予合作伙伴赛生国际。据此，发行人判定具备包括销售渠道和经验资源在内的多项资源，来满足“完成该无形资产的开发，并有能力使用或出售该无形资产”的条件。

鉴于赛生国际母公司发生了私有化进而引起实控人及未来业务战略的变更，双方开始着手商讨是否继续合作，并最终于 2018 年 6 月正式解除合作。

在与赛生国际合作解除之后，发行人变更商业化计划，拟在取得药品批文或者证书前后完成销售团队的组建和合作伙伴的确定。鉴于销售团队尚未搭建、稳定，市场策略未经验证，是否能够保证在未来取得生产批件后将产品成功推广销售路径尚未清晰，存在不确定性。

### （2）发行人做上述会计政策变更的依据

根据《企业会计准则第 28 号-会计政策、会计估计变更和差错更正》：

“企业采用的会计政策，在每一会计期间和前后各期应当保持一致，不得随意变更。但是，满足下列条件之一的，可以变更会计政策：

1) 法律、行政法规或者国家统一的会计制度等要求变更。

这种情况是指，按照法律、行政法规以及国家统一的会计制度的规定，要求企业采用新的会计政策，在这种情况下，企业应按规定改变原会计政策，采用新

的会计政策。

2) 会计政策变更能够提供更可靠、更相关的会计信息。

这种情况是指，由于经济环境、客观情况的改变，使企业原来采用的会计政策所提供的会计信息，已不能恰当地反映企业的财务状况、经营成果和现金流量等情况，在这种情况下，应改变原有会计政策，按新的会计政策进行核算，以对外提供更可靠、更相关的会计信息。”

综合上述商业环境的变化，在新药上市之前，公司的商业安排和市场环境会影响整个新药研发及上市进程。为了更恰当的反映企业财务状况，提供更可靠的财务信息，发行人审慎决定将研发费用资本化开始的时点推迟至取得“药品上市许可”之后。

上述会计政策变更已由发行人董事会、监事会审议以及 2018 年第四次临时股东大会决议通过。

### 3、发行人将保持上市前后研发支出资本化政策一致性

发行人在新药研发时根据《企业会计准则》相关要求谨慎评估是否满足可予资本化的条件，并根据准则规定进行会计处理。同时，发行人也制定了《科研专项经费使用管理》《研发费用核算管理规定》等内控制度来确保公司研发支出内部管理和账务处理的一致性。

发行人在报告期内未对研发支出予以资本化的原因是因尚未取得相关药品批文或者证书且不满足资本化条件中“完成该无形资产的开发，并有能力使用或出售该无形资产”，该处理符合《企业会计准则第 6 号——无形资产》关于研发支出资本化的规定，并与发行人会计政策一致。发行人未来上市后将遵循公司现有研发支出资本化会计政策，确保政策的一贯执行。

## 二、保荐机构及申报会计师核查程序、核查意见

### (一) 核查程序

保荐机构及申报会计师履行的主要核查程序包括：

- 1、了解、评价有关研发支出的内部控制，并对其是否有效运行进行测试；

2、获取会计政策变更的原因及相关董事会批准文件，确认变更依据是否充分；

3、核查发行人研发支出的投入情况，复核会计政策变更的累积影响数是否准确，获取会计凭证，检查会计凭证录入是否正确，是否符合准则规定。

## （二）核查意见

经核查，保荐机构及申报会计师认为：

1、发行人变更会计政策会计分录录入正确，其会计处理符合《企业会计准则》的相关规定；

2、发行人变更研发费用会计政策的原因及依据充分，手续完备；发行人的研发支出资本化的具体时点和条件符合《企业会计准则》的要求，且发行人制定了相应内控制度且有效执行，能够确保上市前后研发支出资本化会计政策一贯执行。

15.2 报告期内，公司研发费用分别为 6,797.72 万元、7,054.82 万元和 7,085.74 万元，公司研发费用主要为研发人员的职工薪酬、新药研发的测试化验加工费、研发人员的股份支付费用、知识产权费等。

请发行人说明：（1）测试化验加工费的具体内容、明细情况、支付对象，不同管线、临床试验的费用支出情况，具体分析报告期内金额较高的原因和变动情况；（2）列举报告期内与专业临床服务机构提供 CRO、SMO 服务签订的研发合同情况，包括合同对象、合同金额、签订时点、约定付款时点、实际付款时点，并与报告期各期计入研发费用金额情况、预付账款、应付款项期末金额进行勾稽；（3）说明报告期内发行人合作研发产品的情况、项目合作方式、研发费用支付方式、研发成果所有权归属及未来收益分享情况；（4）说明研发人员的平均薪资及合理性，与可比公司的比较情况；（5）纽卡定®慢性舒张性心衰临床 II 期报告期内无研发费用支出的原因、合理性，项目是否正常开展、是否停滞，招股说明书关于该项目的披露是否准确；（6）说明研发内控制度及执行情况，如何准确地划分和核算各项研发支出，是否存在应计入其他费用项目的支出计入研发费用的情形；（7）具体说明材料费、折旧摊销、租赁费、差旅费、咨

询费、保险费、能源费、业务招待费、修理费、通讯费、运输费归集为研发费用的原因、依据；（8）分项目、分阶段、分支出详细说明报告期内纽卡定®慢性收缩性心衰研发投入情况，研发投入的归集是否恰当；（9）结合发行人研发支出与同行业可比公司的比较情况，说明发行人如何有效保持技术创新和技术先进性，研发投入是否能够满足公司发展的需要，研发创新能力的持续性；（10）研发费用加计扣除影响所得税费用数计算是否正确，与研发费用差异的原因。

请保荐机构和申报会计师：（1）对上述 15.1-15.2 事项核查并发表明确意见；（2）并对报告期内发行人研发投入的归集是否准确、相关数据来源及计算是否合规进行核查，并发表明确意见；（3）对照《审核问答》第 7 问的中介机构核查要求逐项核查并发表明确意见。

## 【回复】

### 一、发行人说明

（一）测试化验加工费的具体内容、明细情况、支付对象，不同管线、临床试验的费用支出情况，具体分析报告期内金额较高的原因和变动情况

#### 1、测试化验加工费的具体内容及明细情况

发行人测试化验加工费包括技术服务费、研究者管理费和受试者费用。技术服务费主要是发行人为新药研发进行毒理学研究、临床试验监查及数据管理与统计等向第三方专业服务机构支付的费用，研究者管理费主要为支付给医院的临床试验费用，受试者费用主要是支付给临床试验受试者的交通补贴等费用。

测试化验加工费的具体构成及明细情况如下：

单位：万元

项目	2020 年 1-6 月	2019 年度	2018 年度	2017 年度
技术服务费	1,156.60	1,894.93	2,666.52	2,451.88
研究者管理费	143.13	483.42	198.07	46.88
受试者费用	4.42	16.24	13.38	95.23
合计	1,304.15	2,394.60	2,877.96	2,593.99

#### 2、测试化验加工费的支付对象

报告期内，测试化验加工费前五名支付对象及采购金额如下：

单位：万元

年份	序号	支付对象	金额	占比
2020年 1-6月	1	上海韧致医药科技有限公司	557.55	42.75%
	2	科文斯医药研发（上海）有限公司	169.54	13.00%
	3	北京联斯达医药科技发展有限公司	119.52	9.16%
	4	北京米帝咨询有限公司	90.58	6.95%
	5	上海方达生物技术有限公司	44.49	3.41%
合计			981.68	75.27%
2019年度	1	科文斯医药研发（上海）有限公司	372.20	15.54%
	2	Frontage Clinical Services, Inc.	277.55	11.59%
	3	上海益诺思生物技术股份有限公司	240.85	10.06%
	4	上海韧致医药科技有限公司	219.40	9.16%
	5	北京联斯达医药科技发展有限公司	128.51	5.37%
合计			1,238.50	51.72%
2018年度	1	上海韧致医药科技有限公司	689.41	23.95%
	2	精鼎医药研究开发（上海）有限公司	638.17	22.17%
	3	北京联斯达医药科技发展有限公司	289.69	10.07%
	4	Frontage Clinical Services, Inc.	142.78	4.96%
	5	Conventus Biomedical Solutions, Inc.	98.32	3.42%
合计			1,858.37	64.57%
2017年度	1	精鼎医药研究开发（上海）有限公司	1,608.54	62.01%
	2	Conventus Biomedical Solutions, Inc.	163.23	6.29%
	3	北京布恩医药研发有限公司	153.28	5.91%
	4	Frontage Laboratories, Inc.	68.05	2.62%
	5	Lighthouse BioPartners, LLC	53.87	2.08%
合计			2,046.96	78.91%

### 3、不同管线测试化验加工费支出情况

报告期内，不同管线的费用支出情况如下：

单位：万元

研发管线	2020年1-6月	2019年度	2018年度	2017年度
纽卡定®(慢性收缩性心力衰竭适应症)	1,259.73	2,136.65	2,775.78	2,453.33



研发管线	2020年1-6月	2019年度	2018年度	2017年度
纽卡定 <sup>®</sup> 慢性舒张性心衰	19.91	-	-	-
纽卡定 <sup>®</sup> 急性心肌梗死	12.78	-	-	-
ZS-06	5.76	119.25	9.23	15.29
ZS-07	1.53	2.15	2.76	0.23
ZS-05	0.09	5.25	37.68	0.14
基础研究及其他	4.35	131.31	52.51	124.99
合计	1,304.15	2,394.60	2,877.96	2,593.99

报告期内，发行人主要将研发费用投入到纽卡定<sup>®</sup>（慢性收缩性心力衰竭适应症）中，同时投入部分研发费用以支持其他研发管线的开发，以建立完善的产品管线。

#### 4、不同临床试验测试化验加工费支出情况

报告期内，不同临床试验测试化验加工费的支出情况如下：

单位：万元

项目	2020年1-6月	2019年度	2018年度	2017年度
ZS-01-306	941.09	1,059.27	1,081.73	8.37
ZS-01-308	21.39	-	-	-
ZS-01-106	9.81	-	-	-
ZS-01-305	4.53	18.15	214.26	341.39
ZS-01-105	-	390.94	218.03	-
ZS-09-201	19.91	-	-	-
ZS-05-201	-	4.85	-	-
临床试验费用合计	996.72	1,473.21	1,514.02	349.76
非临床试验费用合计	307.43	921.39	1,363.94	2,244.23
合计	1,304.15	2,394.60	2,877.96	2,593.99

报告期内，发行人将资源重点投入到核心产品的开发，全力推进核心产品纽卡定<sup>®</sup>（慢性收缩性心力衰竭适应症）的临床 III 期试验（ZS-01-305、ZS-01-306）。

报告期内，发行人非临床试验费用主要为发行人为进行毒理学研究、CMC 研究及对既往临床数据分析等聘请第三方的费用。

#### 5、报告期内金额较高的原因和变动情况

### (1) 报告期内测试化验加工费较高的原因

报告期内，发行人测试化验加工费分别为 2,593.99 万元、2,877.96 万元、2,394.60 万元和 **1,304.15 万元**。其中，2017 年测试化验加工费主要为精鼎医药对纽卡定<sup>®</sup>既往临床数据分析和法规咨询的技术服务费。2018 年、2019 年和 **2020 年 1-6 月**的测试化验加工费主要为发行人启动纽卡定<sup>®</sup>（慢性收缩性心力衰竭适应症）的临床 III 期试验（ZS-01-306）支付给韧致医药、联斯达等专业临床服务机构的技术服务费。同时，2019 年发行人委托科文斯、益诺思等第三方提供毒理学研究，导致报告期内测试化验加工费金额较高。

### (2) 报告期内测试化验加工费变动情况

由于 2018 年发行人启动了纽卡定<sup>®</sup>（慢性收缩性心力衰竭适应症）的临床 III 期试验（ZS-01-306），委托了韧致医药、联斯达等专业临床服务机构提供 CRO、SMO 服务，并与合作医院共同开展临床试验，2018 年 7 月起启动工作基本完成且受试者陆续入组，所以 2018 年发行人测试化验加工费较大增长。

2019 年测试化验加工费较 2018 年减少 483.36 万元，主要原因为纽卡定<sup>®</sup>慢性收缩性心力衰竭适应症）临床 III 期试验（ZS-01-306）前期投入较大的启动工作在 2018 年已经完成。

**2020 年 1-6 月测试化验加工费为 1,304.15 万元**，主要为发行人持续开展纽卡定<sup>®</sup>（慢性收缩性心力衰竭适应症）临床 III 期试验，发生了较多监查费用。

(二) 列举报告期内与专业临床服务机构提供 CRO、SMO 服务签订的研发合同情况，包括合同对象、合同金额、签订时点、约定付款时点、实际付款时点，并与报告期各期计入研发费用金额情况、预付账款、应付款项期末金额进行勾稽

**1、报告期内与专业临床服务机构提供 CRO、SMO 服务签订的研发合同情况，包括合同对象、合同金额、签订时点、约定付款时点、实际付款时点**

由于发行人报告期内涉及的研发合同数量较多，现列举合同金额在 500 万元以上的研发合同，具体情况如下：

合同对象	合同代号	合同内容	合同金额(万元)	签订时点	约定付款时点	实际付款时点
上海韧致医药科技有限公司	1	临床监查、数据管理与统计分析	4,400.00	2017年12月	根据里程碑分为10个付款节点	2018年1月、2018年12月
			3.00	2020年1月	按照实际发生费用付款	2020年1月、2020年5月
			5.30	2020年2月		
			4.29	2020年4月		
精鼎医药研究开发(上海)有限公司	2	安全性、有效性总结报告服务	1,265.74	2016年3月	根据里程碑分为8个付款节点	2016年6月、2017年5月、2017年8月、2017年12月、2018年1月(支付两笔)、2018年3月、2018年6月
			504.55	2017年5月		
			200.00	2017年9月		
			381.93	2018年4月		
神州数码医疗科技股份有限公司	3	临床受试者入组招募	2,264.58	2019年12月	每季度按照招募人数结算并付款	报告期尚未付款
北京联斯达医药科技发展有限公司	4	研究中心现场管理服务	1,966.41	2017年11月	根据里程碑分为10个付款节点	2018年1月、2019年11月、 <b>2020年6月</b>
科文斯医药研发(上海)有限公司	5	毒理试验服务	1,441.59	2018年8月	根据里程碑分为4个付款节点	2019年9月、 <b>2020年4月</b>
			150.28	2019年6月		
			132.12	2019年6月		
上海津石医药科技有限公司	6	临床试验协调员服务	1,093.30	2019年12月	签订后支付首付款546,649.03元,后根据入组人数每季度结算并付款	2019年12月
方恩(天津)医药发展有限公司	7	医学与注册咨询服务	651.14	2019年4月	根据里程碑分为6个付款节点	2019年5月

注：上海韧致医药科技有限公司、精鼎医药研究开发(上海)有限公司和科文斯医药研发(上海)有限公司后续合同为对主合同相关内容的变更或

补充。

## 2、与报告期各期计入研发费用金额情况、预付账款、应付款项期末金额勾稽情况

### (1) 上海韧致医药科技有限公司

单位：万元

项目	编号	2020年1-6月	2019年度	2018年度	2017年度
合同 1 对应的期初应付/预付金额（预付以负数表示）	[a]	-240.54	-459.95	-	-
合同 1 对应的当期确认研发费用金额	[b]	439.13	219.40	577.79	-
合同 1 对应的当期进项税抵扣金额	[c]	0.71	-	62.26	-
合同 1 对应的当期付款金额	[d]	12.59	-	1,100.00	-
合同 1 对应的期末应付/预付金额（预付以负数表示）	[e]=[a]+[b]+[c]-[d]	186.71	-240.54	-459.95	-

### (2) 精鼎医药研究开发（上海）有限公司

单位：万元

项目	编号	2020年1-6月	2019年度	2018年度	2017年度
合同 2 对应的期初应付/预付金额（预付以负数表示）	[a]	-	-	577.54	1.20
合同 2 对应的当期确认研发费用金额	[b]	-	-	588.97	1,435.75
合同 2 对应的当期进项税抵扣金额	[c]	-	-	22.91	32.70
合同 2 对应的当期付款金额	[d]	-	-	1,189.42	892.11
合同 2 对应的期末应付/预付金额（预付以负数表示）	[e]=[a]+[b]+[c]-[d]	-	-	-	577.54

### (3) 神州数码医疗科技股份有限公司

神州数码医疗科技股份有限公司报告期尚未发生预付费及研发费用。

### (4) 北京联斯达医药科技发展有限公司

单位：万元

项目	编号	2020年1-6月	2019年度	2018年度	2017年度
合同 4 对应的期初应付/预付金额（预付以	[a]	-141.88	-266.84	-	-

项目	编号	2020年1-6月	2019年度	2018年度	2017年度
负数表示)					
合同4对应的当期确认研发费用金额	[b]	119.52	128.51	289.69	-
合同4对应的当期进项税抵扣金额	[c]	0.43	0.21	33.39	-
合同4对应的当期付款金额	[d]	7.56	3.76	589.92	-
合同4对应的期末应付/预付金额(预付以负数表示)	[e]=[a]+ [b]+[c]- [d]	-29.49	-141.88	-266.84	-

(5) 科文斯医药研发(上海)有限公司

单位: 万元

项目	编号	2020年1-6月	2019年度	2018年度	2017年度
合同5对应的期初应付/预付金额(预付以负数表示)	[a]	140.92	24.77	-	-
合同5对应的当期确认研发费用金额	[b]	162.19	372.20	24.77	-
合同5对应的当期进项税抵扣金额	[c]	5.13	15.36	-	-
合同5对应的当期付款金额	[d]	90.68	271.41	-	-
合同5对应的期末应付/预付金额(预付以负数表示)	[e]=[a]+ [b]+[c]- [d]	217.56	140.92	24.77	-

(6) 上海津石医药科技有限公司

单位: 万元

项目	编号	2020年1-6月	2019年度	2018年度	2017年度
合同6对应的期初应付/预付金额(预付以负数表示)	[a]	-54.66	-	-	-
合同6对应的当期确认研发费用金额	[b]	-	-	-	-
合同6对应的当期进项税抵扣金额	[c]	3.09	-	-	-
合同6对应的当期付款金额	[d]	-	54.66	-	-
合同6对应的期末应付/预付金额(预付以负数表示)	[e]=[a]+ [b]+[c]- [d]	-51.57	-54.66	-	-

(7) 方恩(天津)医药发展有限公司

单位：万元

项目	编号	2020年1-6月	2019年度	2018年度	2017年度
合同7对应的期初应付/预付金额(预付以负数表示)	[a]	-4.81	-	-	-
合同7对应的当期确认研发费用金额	[b]	-	23.87	-	-
合同7对应的当期进项税抵扣金额	[c]	-	1.72	-	-
合同7对应的当期付款金额	[d]	-	30.40	-	-
合同7对应的期末应付/预付金额(预付以负数表示)	[e]=[a]+[b]+[c]-[d]	-4.81	-4.81	-	-

### (三) 报告期内发行人合作研发产品的情况、合作方式、研发费用支付方式、研发成果所有权归属及未来收益分享情况

报告期内发行人合作研发具体内容如下：

#### 1、发行人与上海交通大学合作研发的具体情况

发行人与上海交通大学签署的技术开发（委托）合同具体内容如下：

项目名称	具体内容
研发项目	重组人纽兰格林缓释微球的可行性研究
研发具体内容	上海交通大学受托研发完成泽生科技的重组人纽兰格林缓释微球可行性研究，制备缓释微球，尝试缓释两周或以上的可行性
合作具体模式	1、本合同的履行方式：以实验为主的委托研发
研发费用支付方式	1、首次支付：贰拾捌万元，时间：合同签署后十个工作日内。 2、第二次支付：壹拾贰万元，时间：简单处方优化后。 3、第三次支付：壹拾壹万元，时间：实现中试制备后。 4、第四次支付：壹拾玖万元，时间：确认中试制备 SOP 后。
合同签署日期	2018年11月22日
合同结束日期	2019年11月30日
是否有研发成果	无
研发成果所有权归属	泽生科技拥有专利申请权，技术秘密的所有权、使用权、转让权；上海交通大学享有署名权，如需发表论文，应经泽生科技事先书面确认同意，而且须在知识产权保护妥善安排之后进行。
未来收益分享	无

#### 2、发行人与北京大学第一医院合作研发的具体情况

发行人与北京大学第一医院签署的科研合作协议书具体内容如下：

项目名称	具体内容
研发项目	抗菌肽 LL37 体外抗菌作用研究
研发具体内容	评价抗菌肽 LL37 对近年临床分离常见菌的体外抗菌作用
合作具体模式	1、泽生科技提供实验需要的相关资料以及试验药品，并负责按照协议约定支付研究经费，北京大学第一医院收到泽生科技支付的以上实验费用后负责实验的具体实施，试验药品仅用于本协议约定的科研用途，并对试验方案和试验数据的科学性负责； 2、本协议履行过程中，因现有技术水平、客观条件、不可抗力造成的损失，风险责任约定：风险双方共同承担。
研发费用支付方式	泽生科技提供研究经费，合同签订后 10 日内支付 80% 试验费用；实验结束，北京大学第一医院提供电子版试验报告，泽生科技确认支付 20% 试验费后，北京大学第一医院提供盖公章的正式书面报告。
合同签署日期	2017 年 11 月
合同结束日期	-
是否有研发成果	无
研发成果所有权归属	泽生科技拥有技术成果的所有权，享有就该技术成果申请专利的权利；北京大学第一医院如就研究成果发布学术论文、报告，须就发表、披露内容事先书面告知泽生科技，并经泽生科技事先书面同意，享有学术论文、报告的署名权。
未来收益分享	无

### 3、发行人与德国莱布尼兹-弗里茨·利普曼研究所合作研发的具体情况

发行人与德国莱布尼兹-弗里茨·利普曼研究所（以下简称“研究所”）签署的研究材料供应协议具体内容如下：

项目名称	具体内容
研发项目	重组人纽兰格林 $\beta$ 1 对神经鞘瘤生长的治疗作用
研发具体内容	为研究泽生科技生产的 NRG $\beta$ 1（泽生 rhNRG $\beta$ 1）对神经鞘瘤的治疗效果，在已建立的小鼠模型 PO-Cre; Nefh-Cre;Nf2 <sup>fl/+</sup> 中测试 rhNRG $\beta$ 1
合作具体模式	（1）泽生科技为研究所提供 1 毫升原始材料实施商定项目。商定项目的期限预计为 12 个月； （2）研究材料只能由研究所使用，并且只能在研究所的科学家或由其监督的其他人的指导下在研究所的实验室中使用。任何研究材料都不得转让给贵单位的机构或实验室之外的其他人。研究结束时剩余的任何研究材料均应退还给泽生或被销毁； （3）研究所应将该研究仅用于研究目的，并承担费用； （4）研究所承认并同意泽生保留研究材料的所有权。
研发费用支付方式	无
合同签署日期	2019 年 10 月 21 日
合同结束日期	在商定项目完成后终止，商定项目期限预计为 12 个月
是否有研发成果	无



项目名称	具体内容
研发成果所有权归属	由商定项目产生或涉及研究材料或与之相关所有发明及其中的所有专利权由双方共同拥有。
未来收益分享	双方对整体权益各拥有 50% 的份额

#### 4、发行人与 Brain-Gen, LLC 合作研发的具体情况

发行人与 Brain-Gen, LLC 签署的谅解备忘录具体内容如下：

项目名称	具体内容
研发项目	纽兰格林-1/纽卡定 <sup>®</sup> (NRG-1) 作为缺血性卒中的可能神经保护疗法
研发具体内容	目的是共同完成与资助申请项目“纽兰格林-1/纽卡定 <sup>®</sup> (NRG-1) 作为缺血性卒中的可能神经保护疗法”相关的各项任务。该项工作的最终目标是为评估 NRG-1 作为缺血性卒中的可能神经保护疗法获得资助
合作具体模式	双方共同完成与资助申请项目“纽兰格林-1/纽卡定 <sup>®</sup> (NRG-1) 作为缺血性卒中的可能神经保护疗法”相关的各项任务，收到书面资助通知书后，双方签署正式书面合同，组建合资企业进行相关研发。
研发费用支付方式	无
合同签署日期	2019 年 3 月 27 日
合同结束日期	2020 年 7 月 1 日
是否有研发成果	无
研发成果所有权归属	无
未来收益分享	无

#### (四) 说明研发人员的平均薪资及合理性，与可比公司的比较情况

##### 1、报告期内，发行人研发人员平均薪酬情况

报告期内，发行人的研发人员平均薪酬情况如下：

项目	2020 年 1-6 月	2019 年度	2018 年度	2017 年度
研发人员平均人数	88	92	93	89
研发人员薪酬总额(万元)	1,233.28	2,668.25	2,437.88	2,399.53
研发人员平均薪酬(万元/年)	28.03	29.00	26.21	26.96
上海市平均工资(万元/年)	-	11.50	10.52	8.56

注：研发人员平均人数系各月平均人数加总除以 12；2020 年 1-6 月数据为年化数据。

报告期内，研发人员平均薪酬有所增长，发行人保持与市场有竞争力的薪酬

水平，并显著高于所在地城镇单位就业人员平均工资水平。

## 2、研发人员的平均薪酬与可比上市公司的比较情况

单位：万元

公司	2020年1-6月		2019年		2018年		2017年	
	人数	人均薪酬	人数	人均薪酬	人数	人均薪酬	人数	人均薪酬
贝达药业	-	-	466	21.30	359	22.28	253	20.41
微芯生物	131	20.05	106	25.18	-	-	-	-
君实生物	526	41.63	415	34.86	159	45.21	101	32.66
泽璟制药	163	27.67	134	19.42	-	-	-	-
百奥泰	249	21.64	243	23.67	-	-	-	-
仁会生物	-	-	67	34.34	51	32.40	53	26.39
平均值	267	27.75	239	26.46	190	33.30	136	26.48
泽生科技	88	28.03	92	29.00	93	26.21	89	26.96

注1：数据来源为上市公司招股说明书、年报、半年报及拟上市公司问询函回复报告；

注2：为方便取数和计算，上述同行业研发人员平均薪酬若年报中未披露，则采用“研发费用中的职工薪酬/期末研发研发人员总数”计算得出；

注3：2020年1-6月人均薪酬为年化人均薪酬。

报告期内，发行人研发人员平均薪酬处于同行业可比公司中等水平。

**（五）纽卡定<sup>®</sup>慢性舒张性心衰临床 II 期报告期内无研发费用支出的原因、合理性，项目是否正常开展、是否停滞，招股说明书关于该项目的披露是否准确**

因纽卡定<sup>®</sup>（慢性舒张性心力衰竭适应症）II 期临床试验基础主要来自于药物作用机制和发行人既往临床前研究结果，相关内容对于慢性收缩性心衰和慢性舒张性心衰适应症具有共性，慢性舒张性心衰临床方案的准备工作等通常是与收缩性心衰同时进行的，因此前期未做单独统计。

自 2019 年下半年起，发行人开始筹备纽卡定<sup>®</sup>（慢性舒张性心力衰竭适应症）临床 II 期试验项目。2019 年，发行人已与部分专业临床服务机构陆续签署了纽卡定<sup>®</sup>（慢性舒张性心力衰竭适应症）临床试验相关的技术服务协议。但因相关协议的履行主要发生在 2020 年，因此技术服务费用在 2019 年尚未发生。

2019年下半年，发行人还进行了牵头中心的遴选和洽谈。该项工作主要由业务相关高管经办，因此，并无单独统计该项目相关的人员费用。2020年以来，发行人已指定专门的项目经理和临床监查人员来负责纽卡定<sup>®</sup>慢性舒张性心衰项目，2019年尚无人工费用发生。

综上，纽卡定<sup>®</sup>（慢性舒张性心力衰竭适应症）临床 II 期在报告期内未有研发费用支出。截至本回复报告出具之日，项目处于正常开展状态中，招股说明书中关于该项目的披露是准确的。

**（六）说明研发内控制度及执行情况，如何准确地划分和核算各项研发支出，是否存在应计入其他费用项目的支出计入研发费用的情形**

### **1、发行人建立了较为完善的研发内控制度**

发行人建立了较为完善的研发内控制度，并一贯执行为了规范研发流程，及时、准确核算研发费用，发行人建立了《项目立项管理规范》《泽生科技科研部日常工作管理》《药物开发部各部门职责》《科研部实验室管理规程》《科研部档案管理规程》。研发部门、财务部门及其他相关部门逐级分工对研发费用支出进行相关性、合理性和准确性的审核，对经审核、审批通过的研发项目支出由财务部进行账务处理。

### **2、发行人建立了较为完善的研发支出划分政策**

报告期内，发行人根据《企业会计准则》的有关规定，明确研发支出的核算范围主要包括职工薪酬、测试化验加工费、对研发人员的股份支付、知识产权费、研发用固定资产折旧、原料试剂耗材材料费、研发用物业的租赁费等。

发行人对研发费用按研发项目进行归集，可直接归属于项目的费用开支直接记入该研发项目支出，无法直接归属于研发项目的其他费用按工作量分摊至各项目。

### **3、发行人对研发项目支出的具体管控措施**

发行人对研发项目支出的具体管控措施和核算如下：

#### **（1）对临床入组数据来源及采集的管控和核算**

发行人开展的临床试验严格遵循临床试验 GCP 操作规范，接受发行人委托的临床研究 CRO 和临床试验中心遵循科学诚信、准确及时汇报入组进展的最基本要求。同时，为保证试验结果的客观准确，除个别情况外，临床研究都采用 EDC 和随访系统统计各研究中心入组数据，临床项目管理负责人会通过邮件形式汇总上报临床研究部门总监和副总经理，依据临床研究入组进展，发行人根据项目管理计划制定的频率派出临床研究监查员（公司员工或 CRO 提供人员）对中心进行监查，或委托第三方对研究中心（医院）的研究者进行不定期的质量稽查。财务部在每年 6 月 30 日、12 月 31 日根据临床部门提供的入组数据，计算委托临床试验服务费用。

### （2）对人工成本分配的管控和核算

发行人根据人员所属部门，将人工成本分配至管理费用、研发费用及销售费用。其中，计入研发费用的部门有科研部、药理部、药物开发部、临床部、医学部、质量控制部、质量保证部等。计入研发费用的工资，再根据研发人员所对应的不同研发项目归集至各个研发项目中。

发行人对于当月只参与一个研发项目的主要研发人员直接划分至相应研发项目，其他协同研发人员由各部门主管根据当月项目参与情况确定分摊比例，在各参与项目间进行分摊，财务部门每月核对分摊比例的准确性。

### （3）对于办公、交通、差旅和会议等研发直接费用的管控和核算

为保证研发费用与日常管理费用严格区分，发行人建立了《科研专项经费使用管理》和《研发费用核算管理规定》，研发费用发生时由相关人员填写费用报销单或付款申请单，报销单和付款申请单上必须标明正确的部门和研发项目名称，并由部门经理、副总经理或总经理审批，财务人员在审核和入账时确保信息准确和完整性，正确选择会计科目，保证费用科目录入准确性。

综上，发行人已建立健全有效的研发相关内部控制制度，严格按照研发支出用途、性质据实列支研发支出，研发人员、资产、费用划分清晰，不存在应计入其他费用项目的支出计入研发费用的情形。

### （七）具体说明材料费、折旧摊销、租赁费、差旅费、咨询费、保险费、

能源费、业务招待费、修理费、通讯费、运输费归集为研发费用的原因、依据

报告期内，发行人将材料费、折旧摊销、租赁费、差旅费、咨询费、保险费、能源费、业务招待费、修理费、通讯费、运输费归集为研发费用的原因及依据如下：

费用分类	归集为研发费用的原因	归集为研发费用的依据
材料费	研发过程中需要使用研发材料，如实验动物、制剂等	根据研发部门材料实际领用情况归集
折旧摊销	研发用仪器及软件的折旧及摊销	预计使用年限及残值率，按直线法计算
租赁费	纽兰格林中试生产及泽生美国发生的租赁费用	根据费用实际发生金额归集
差旅费	临床监查员进行临床监查过程中发生的差旅费	根据费用实际发生金额归集
咨询费	临床试验及 IND 工作等所发生的咨询服务	根据费用实际发生金额归集
保险费	为研发项目购买的保险	根据费用实际发生金额归集
能源费	纽兰格林中试生产及泽生美国发生的能源费用	根据费用实际发生金额归集
业务招待费	临床等研发部门人员业务开展中所产生的招待费用	根据费用实际发生金额归集
修理费	研发用设备的日常修理费用	根据费用实际发生金额归集
通讯费	研发人员的日常通讯费用	根据费用实际发生金额归集
运输费	临床用药运送到各个中心发生的运输费	根据费用实际发生金额归集

(八) 分项目、分阶段、分支出详细说明报告期内纽卡定<sup>®</sup>（慢性收缩性心力衰竭适应症）研发投入情况，研发投入的归集是否恰当

### 1、纽卡定<sup>®</sup>（慢性收缩性心力衰竭适应症）分项目研发投入

报告期内，发行人纽卡定<sup>®</sup>（慢性收缩性心力衰竭适应症）研发投入分项目的明细如下表所示：

单位：万元

项目	2020年1-6月	2019年度	2018年度	2017年度
ZS-01-306	1,101.06	1,857.10	1,607.61	130.87
ZS-01-308	237.73	-	-	-
ZS-01-106	25.09	1.86	-	-
ZS-01-305	4.53	18.16	546.29	1,244.93
ZS-01-105	-	400.25	226.98	-

项目	2020年1-6月	2019年度	2018年度	2017年度
非临床投入	1,033.86	2,729.41	2,749.76	3,878.01
合计	2,402.27	5,006.78	5,130.65	5,253.81

报告期内，发行人将资源重点投入到核心产品的开发，全力推进核心产品纽卡定<sup>®</sup>（慢性收缩性心力衰竭适应症）的临床 III 期试验（ZS-01-305、ZS-01-306）。同时，非临床投入主要为发行人进行毒理学研究、CMC 研究及既往临床数据分析等费用。

## 2、纽卡定<sup>®</sup>（慢性收缩性心力衰竭适应症）分阶段研发投入

报告期内，发行人纽卡定<sup>®</sup>（慢性收缩性心力衰竭适应症）均处于临床 III 期，研发投入为 17,793.51 万元。

## 3、发行人纽卡定<sup>®</sup>（慢性收缩性心力衰竭适应症）分支出类型研发投入

报告期内，发行人纽卡定<sup>®</sup>（慢性收缩性心力衰竭适应症）研发投入分支出类型的明细情况如下表所示：

单位：万元

支出类型	2020年1-6月	2019年度	2018年度	2017年度
测试化验加工费	1,259.73	2,136.65	2,874.02	2,433.96
职工薪酬	653.01	1,583.10	1,200.78	1,469.22
股份支付	122.58	364.20	129.48	-
知识产权费	120.18	273.70	345.24	510.92
租赁费	96.28	183.71	174.88	293.60
折旧及摊销	32.95	59.19	104.40	127.64
保险费	22.00	44.40	41.88	44.26
材料费	20.64	61.01	10.41	95.75
咨询费	20.33	54.62	57.82	64.89
能源费	15.64	32.77	14.92	92.03
差旅费	9.32	82.79	69.53	59.66
通讯费	4.38	11.69	13.47	13.30
业务招待费	3.72	23.84	13.39	3.52
运输费	1.67	3.10	7.02	7.58
修理费	-	4.29	11.90	16.36

支出类型	2020年1-6月	2019年度	2018年度	2017年度
其他	19.83	87.71	61.51	21.10
合计	2,402.27	5,006.78	5,130.65	5,253.81

发行人已建立健全有效的研发相关内部控制制度，严格按照研发支出用途、性质据实列支研发支出，研发人员、资产、费用划分清晰，研发投入归集恰当。

(九) 结合发行人研发支出与同行业可比公司的比较情况，说明发行人如何有效保持技术创新和技术先进性，研发投入是否能够满足公司发展的需要，研发创新能力的持续性

### 1、发行人研发支出与同行业可比公司的比较情况

报告期内，发行人及同行业可比公司研发支出情况如下：

公司简称	2020年1-6月 (万元)	2019年(万元)	2018年(万元)	2017年(万元)
贝达药业	37,238.49	67,458.50	59,003.25	38,063.98
微芯生物	5,909.37	7,823.90	8,248.20	6,852.75
君实生物	70,891.25	94,610.00	53,818.28	27,530.34
泽璟制药	12,934.23	18,384.15	14,280.52	15,882.25
百奥泰	24,458.99	63,651.11	54,168.94	23,650.77
仁会生物	3,513.67	9,143.79	5,283.83	6,931.15
平均值	25,824.33	43,511.91	32,467.17	19,818.54
泽生科技	3,195.77	7,085.74	7,054.82	6,797.72

注：可比公司数据来源于公司年报、半年报或招股说明书。

发行人研发支出与微芯生物、仁会生物研发支出相当，其研发支出低于同行业平均水平。

### 2、发行人有效保持技术创新和技术先进性的安排

报告期内，发行人研发费用分别为 6,797.72 万元、7,054.82 万元、7,085.74 万元和 **3,195.77 万元**，研发费用持续增长。从发行人的研发投入具体项目来看，报告期内投入到纽卡定<sup>®</sup>针对慢性收缩性心衰适应症的研发费用分别为 5,006.78 万元、5,130.65 万元、5,253.81 万元和 **2,402.27 万元**，占总体研发费用的比例分别为 73.65%、72.72%、74.15%和 **75.17%**。发行人将资源重点投入到核心产品的

开发,全力推进核心产品纽卡定®针对慢性收缩性心衰适应症的临床开发。同时,发行人投入部分研发费用支持其他研发管线的开发,积极建立完善的产品管线,保持公司的持续创新能力。目前,发行人4个主要在研新药形成了6个在研项目。随着融资渠道的扩充,发行人将有更充裕的资源投入到在研产品管线中。

发行人的新药研究体系、创新药物研发平台、研发管理机制、研发团队体系以及理念与企业价值观为其保持技术创新和技术先进性提供了保障。发行人已在招股说明书“第六节 业务与技术”之“七、发行人的核心技术与研究开发情况”之“(八)保持技术不断创新的机制、技术储备及技术创新的安排”中披露其保持技术创新和技术先进性的安排:

#### “1、源头创新的新药基础研究体系及完善的创新药物持续研发平台

创新药物的研究开发凝集了生物医药各种相关科学技术研究的先进成果,是一个高度复杂的过程,但其源头始终是对疾病原理、发病机制等作出的原创性科学发现,这也是产生真正创新药物的关键性因素。公司聚焦于 NRG-1/ErbB 细胞信号、能量代谢等与器官功能衰退/衰竭密切相关的基础研究领域,建立了完整的新药发现基础研究体系。在长期的基础研究和新药研发的过程中,对重要器官功能衰退/衰竭疾病的分子机理进行了深入的生物学研究,获得了先进的研究成果,并由此识别、筛选、产生了多种机制和靶点新颖的国际创新在研药物,其中针对慢性收缩性心力衰竭的首创新药纽卡定®在中国已进入临床 III 期,国际多中心临床 III 期正在筹备中,其他多种在研新药也已在动物模型上的概念验证阶段中获得了成功。从这一研究体系的转化成果来看,筛选方法高效、完成概念验证的比例高。这一研究体系是公司不断扩充创新药物产品管线、持续进行创新技术储备的基础。

在这一基础上,公司进一步建立了多层次、体系完整的新药研发平台,拥有包括创新药物研发从早期探索、靶点确证、机制研究、概念验证、临床前药效、安全性及临床试验研究验证在内的全套体系,包括:(1)对疾病分子机理的理解,如心衰、平滑肌衰竭、代谢障碍等;(2)动物疾病模型的建立,如阿尔兹海默病、心衰模型等;(3)潜在药物候选物质的筛选和验证;(4)临床前和临床试验验证。



泽生科技自身拥有较完善体系、并能主导药物研究试验，为公司的持续创新能力以及产品管线建设奠定了坚实的基础。

## 2、保障持续创新的研发管理机制

公司为研发高度密集的生物医药企业，在公司产品上市前，公司的管理、运营等工作均围绕药物研发展开。公司设有科研部、药理部、药物开发部、临床部、医学部等研发部门，分别承担创新药物研发的不同环节（见下表）。公司同时设有质量保证部、质量控制部、相关生产部门、注册部、知识产权部等部门进行业务支持。此外，公司建立了规范的科研管理制度，营造了有利于技术创新和发展的机制与环境，为公司技术与业务创新的持续发展奠定了基础。

序号	研发部门	职能划分
1	科研部	负责公司科研项目的调研立项、年度计划和预算的制定以及项目的具体实施。开展分子生物学、细胞生物学等方面的基础研究，协助和配合其他部门项目的开发和研究。
2	药理部	负责公司动物实验中心的管理和运行，做好实验动物的饲养管理，为临床药理实验提供好的条件。根据公司科研和产业化的需要，组织相应产品的药效试验以及药代和毒理预试验的进行，同时负责联系 CRO 公司完成药代和毒理符合 GLP 标准的正式试验，之后完成药理毒理申报资料的撰写。
3	药物开发部	负责完成生物药和化药等新产品的具体研发工作，包括独自承担或委托 CRO 进行原料药和制剂工艺研究、小试研究、中试研究、以及获批准后向商业化生产进行技术转移等；协助其他部门完成公司产业化基地的建设，包括 GMP 生产车间设计以及管理制度完善。
4	医学部	承担新药临床研究方案及相关文件的设计和制定，并与临床专家交流修改完善。负责医学信息沟通和传递，负责执行相关的医学沟通计划，提供医学、临床和学科背景支持，保障临床研究的顺利进行。建立内部稽查计划，追踪稽查问题的整改落实。
5	临床部	建立临床试验管理体系，确定临床试验方案，并组织、协调临床试验的有序开展。负责公司临床试验项目的实施与进度管理；负责供应商或合作方的筛选评估，进行中的定期监查及问题追踪。

为确保公司研发过程中各种不同维度的技术创新获得公正的评价，鼓励科研人员技术创新的积极性，公司建立了创新激励制度。公司的研发项目奖金根据项目技术难度、项目规模、任务量而制定，旨在引导员工积极创新。公司鼓励员工自主研究，申请发明专利，激发员工的研究热情。公司建立了绩效管理系统，客观、全面地评价研发人员的工作绩效，并对应给予奖金激励。同时，公司对于研发人员在申报职称认定方面也给予协助与支持，并对核心技术人员给予了股票期权的激励。

公司除通过自主研究的方式产生科技创新之外，也通过合作研发或引进的方式，一方面确保公司新产品及新技术的研发保持较高的成功率，另一方面也为公司节省了研发成本，提升了公司研发效率与综合竞争力。

### 3、保障持续创新的研发团队体系

通过二十年的积累，公司已拥有具有国际视野和专业能力的人才团队。公司的创始人 MING DONG ZHOU（周明东）博士拥有纽兰格林相关研究成果，已在国际权威期刊发表多篇学术论文。公司科研团队参与了“十一五”、“十二五”、“十三五”“重大新药创制”国家科技重大专项、创新药物与中药现代化（863 重大专项）等重大项目的研究。公司高级管理人员 80% 具有硕士及以上学位，50% 具有博士学位，管理团队对相关领域科学研究、生物医药行业发展水平、方向、趋势等有清晰的认识和理智的判断。

公司以项目为核心，以创新为理念，在多年的科学研究、临床试验、产业化项目推进中，建立起包括基础研究、临床前研究、临床研究、药物制剂、药物生产、质量控制、药物注册申请、国际知识产权保护的整套药物研发队伍。公司研发团队由具备丰富科学研究、药物开发经验的科学家领衔，团队成员以高学历人才为主。

根据公司战略和研发目标，公司通过多种渠道从国内外引进优秀的博士、硕士及中高级工程师，增强团队研发能力。对研究人员安排定期培训，以保证团队综合素质的持续稳步提升；对有能力和潜力的年轻人才进行破格提拔和重用；引入人才培育的竞争机制，营造出公司学习型和技术型的企业文化。

### 4、保障持续创新的理念与企业价值观

自公司创办以来，公司始终坚持“创新、专注、国际化”的核心理念，坚持在国际先进科技的基础上专注创新，特别是源头创新，是公司在细分领域具有独特竞争力的关键要素。”

因此，发行人能够有效保持技术创新和先进性，研发投入能够满足公司发展的需要。

### （十）研发费用加计扣除影响所得税费用数计算是否正确，与研发费用差

## 异的原因

### 1、研发费用加计扣除影响所得税费用数计算是否正确

报告期内，发行人研发费用加计扣除影响所得税费用的计算过程如下：

单位：万元

项目	2019年	2018年	2017年
研发费用总额	7,085.74	7,054.82	6,797.72
减：不可加计扣除部分	4,676.41	3,724.70	6,114.78
可以加计扣除研发费用	2,409.33	3,330.12	682.94
加计扣除比例	75%	75%	50%
加计扣除金额	1,807.00	2,497.59	341.47
所得税适用税率	25%	25%	25%
加计扣除影响所得税金额	451.75	624.40	85.37

上述可以加计扣除的研发费用金额与经税务师事务所审计的企业所得税纳税申报表数据一致。报告期内，发行人研发费用加计扣除影响所得税费用的计算准确。

### 2、与研发费用差异的原因

发行人研发费用加计扣除金额与研发费用差异的原因主要是发行人在进行加计扣除申报时会根据《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》（国家税务总局公告2015年第97号）和关于《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》的解读（国家税务总局公告2017年第40号）等规定，对研发费用进行一定的调整，不属于研发加计扣除范围的相关费用未申报加计扣除；同时出于谨慎性和保密性考虑，部分研发项目费用未申请加计扣除。

## 二、保荐机构及申报会计师核查程序、核查意见

### （一）对上述 15.2 事项核查并发表明确意见

#### 1、核查程序

就上述事项，保荐机构及申报会计师具体履行了以下核查程序：

(1) 获取发行人测试化验加工费明细表；实地走访主要临床服务机构，了解采购情况、合同执行进度；获取医院入组人数数据；计算与医院、临床研究服务机构研发费用的确认；分析报告期内测试化验加工费变动原因。

(2) 获取发行人合同台账，筛选报告期内为发行人提供 CRO、SMO 服务的专业临床服务机构；获取发行人与专业临床服务机构签订的大额研发合同，检查相关发票、支付凭证，查验款项支付的审批程序；结合报告期内预付账款、应付账款期末金额与计入研发费用的金额进行勾稽，确保研发费用的准确性。

(3) 获取发行人报告期内签订的合作研发合同，检查相关发票、支付凭证，查验款项支付的审批程序；访谈相关人员了解其合作方式、费用支付方式、研发成果所有权归属及目前进展。

(4) 对研发投入中的职工薪酬进行实质性分析程序，检查发行人员工名册、工资薪酬计算表、薪酬发放凭证等资料；将发行人研发人员薪酬与所在地城镇单位就业人员平均薪酬及同行业可比公司研发人员薪酬作对比，分析研发人员平均工资合理性。

(5) 了解公司研发管线情况，包括研发进展、研发投入情况、研发预计成果等；访谈相关人员了解纽卡定<sup>®</sup>（慢性舒张性心力衰竭适应症）临床 II 期的进展、项目是否正常开展；获取并检查研发投入台账及各项目研发投入的归集明细，复核研发费用按项目归集是否正确，分析其数据的准确性、合理性。

(6) 查阅研发相关的制度文件，了解、评价发行人与研发投入相关的内部控制设计和运行的有效性；对发行人研发流程执行穿行测试、截止性测试；获取并检查研发投入台账及各项目研发投入的归集明细，对研发费用明细科目实施分析程序和细节测试，检查相关合同、发票、支付凭证，查验款项支付的审批程序、支持性文件、支付金额和支持性文件是否一致，检查研发投入的归集是否恰当、准确，关注是否存在应计入其他费用项目的支出计入研发费用的情形；访谈发行人财务负责人，了解发行人研发投入归集和核算方法，询问研发投入于报告期各期的波动原因及其合理性；针对大额的费用发生，核查对方单位的背景资料并函证或访谈。

(7) 访谈发行人财务负责人，了解材料费、折旧摊销、租赁费、差旅费、

咨询费、保险费、能源费、业务招待费、修理费、通讯费、运输费的归集情况；获取发行人以上科目费用的明细表，在抽样基础上，检查研发相关的合同、发票、支付凭证等支持性文件，函证付款金额，重新计算研发设备折旧，检查折旧计提的准确性。

(8)获取报告期内纽卡定<sup>®</sup>(慢性收缩性心力衰竭适应症)研发投入明细表，检查其归集是否正确。

(9)获取发行人及同行业可比公司研发支出情况，访谈发行人相关人员，了解其如何保持技术创新和技术先进性。

(10)获取发行人报告期内的年度汇算清缴报告、《研发项目可加计扣除研究开发费用情况归集表》、税务机关认可的企业所得税汇算清缴中的可加计扣除研发费用，查阅并对照《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》等相关规定；获取了第三方出具的《上海泽生科技开发股份有限公司研究开发费用税前扣除审核报告》，并将公司向税务机关申请研发费用加计扣除基数与实际发生的研发费用金额进行匹配，分析是否存在异常。

## 2、核查意见

经核查，保荐机构及申报会计师认为：

(1) 发行人测试化验加工费金额及变动合理。

(2) 根据报告期内与临床专业服务机构签订的研发合同情况，发行人报告期各期计入研发费用、预付账款、应付账款的金额是合理且可以勾稽的。

(3) 报告期内发行人存在合作研发的情况。

(4) 发行人报告期内研发人员的平均薪资具有合理性。

(5) 纽卡定<sup>®</sup>(慢性舒张性心力衰竭适应症)临床 II 期报告期内无研发费用支出的原因合理，该项目目前正常开展，未停滞，招股说明书关于该项目的披露准确。

(6) 发行人建立了研发内控制度，并且执行情况良好。发行人已准确地划分和核算各项研发支出，不存在应计入其他费用项目的支出计入研发费用的情形。

(7) 材料费、折旧摊销、租赁费、差旅费、咨询费、保险费、能源费、业务招待费、修理费、通讯费、运输费归集为研发费用的原因合理。

(8) 发行人研发投入的归集恰当。

(9) 发行人能够有效保持技术创新和技术先进性，研发投入能够满足公司发展的需要，研发创新能力的持续性。

(10) 发行人研发费用加计扣除影响所得税费用计算正确，与研发费用差异的原因合理。

**(二) 报告期内发行人研发投入的归集是否准确，相关数据来源及计算是否合规进行核查，并发表明确意见**

### **1、核查程序**

就上述事项，保荐机构及申报会计师具体履行了以下核查程序：

(1) 获取发行人的研发费用科目核算制度，了解发行人研发费用科目设置及归集情况。发行人在财务系统中，设置“研发费用”科目，并下设职工薪酬、测试化验加工费、材料费、折旧摊销、租赁费、差旅费、咨询费、保险费、能源费、业务招待费、修理费、通讯费、运输费等二级科目用以归集企业研究开发项目中发生的各项研发费用，并按项目进行研发项目辅助核算。

(2) 了解发行人研发费用归集及核算方法；获取并检查研发投入台账及各项目研发投入的归集明细，对研发费用明细科目实施分析程序和细节测试，检查相关合同、发票、支付凭证，查验款项支付的审批程序、支持性文件、支付金额和支持性文件是否一致，检查研发投入的归集是否恰当、准确，关注是否存在应计入其他费用项目的支出计入研发费用的情形。

(3) 了解研发费用中职工薪酬的归集内容，获取研发人员花名册，核对所属的部门及工作内容；获取研发人员工资表，对研发人员薪酬进行复核，对人数和人均薪酬的合理性进行分析，对研发人员薪酬的分配情况进行分析性复核。

(4) 了解研发费用中测试化验加工费的归集内容，获取与专业临床服务机构及医院签署的协议；获取个研究中心入组人数数据。

(5) 了解发行人差旅费、业务招待费、咨询费、租赁费、材料费、通讯费等费用的归集内容，获取发行人《科研专项经费使用管理》和《研发费用核算管理规定》，检查费用审批单、发票、支付凭证等相关单据，检查相关费用的确认是否真实、准确。

(6) 了解折旧及摊销的归集内容，折旧与摊销主要是研发办公用房和研发设备的折旧和专利及技术的摊销；获取固定资产清单及无形资产清单，查看资产是否是研发部门在用；对报告期各期的折旧与摊销进行复算，复核其分摊方法是否合理；对固定资产进行抽盘，查看固定资产是否均在使用过程中。

(7) 对重大的研发支出支付对象进行函证及访谈，了解研发费用是否真实发生，核算是否准确；

(8) 对研发费用进行截止性测试，检查研发费用是否准确归集在相应的期间内，是否存在跨期的现象。

## **2、核查结论**

经核查，保荐机构及申报会计师认为：报告期内发行人研发投入的归集准确，相关数据来源及计算合规。

**(三) 对照《审核问答》第 7 问的中介机构核查要求逐项核查并发表明确意见**

**1、对报告期内发行人的研发投入归集是否准确、相关数据来源及计算是否合规进行核查，并发表核查意见。**

详见问题“问题 15”之“二、保荐机构及申报会计师核查程序、核查意见”之“（二）报告期内发行人研发投入的归集是否准确，相关数据来源及计算是否合规进行核查，并发表明确意见”。

## **2、发行人研发相关内控制度是否健全且被有效执行**

### **(1) 核查程序**

就上述事项，保荐机构及申报会计师具体履行了以下核查程序：

1) 查阅研发相关的制度文件，了解、评价公司与研发投入相关的内部控制

的设计和运行有效性，例如包括与研发费用相关的政策、用途、范围、研发费用的审批等。

2) 对相关人员进行访谈，了解公司研发活动的流程、报告期各期研发项目开展的具体情况；获取发行人《部门和岗位设置管理制度》《项目立项管理规范》和《档案管理规范》等制度文件，了解发行人各部门的不同职责设置，获取发行人在研项目项目立项文件，临床前研究实验数据报告，临床批件申请文件和临床研究阶段临床试验数据统计表、医院小结等，判断发行人对研发项目开展情况是否能够进行有效监控和记录。

3) 获取发行人《薪酬管理制度》《公司考勤制度》《假期管理办法》和《考核管理制度》等制度文件，了解发行人对研发人员的管理；获取《采购管理制度》《资产管理制度》制度文件，了解发行人对研发用物料、固定资产、低值易耗品采购、领用及使用实施管理和控制；获取发行人《供应商管理制度》等制度和研发台账，了解发行人对供应商选择进行规范管理和控制；获取发行人《财务制度》等制度文件，了解发行人对研发项目费用支出进行规范控制和有效管理。

4) 了解研发费用主要项目的开支范围和标准，检查研发支出的支持性文件，核对发生的研发支出成本费用归集是否恰当、研发支出发生是否真实、是否与研发活动相关、研发支出是否得到了有效审批。

5) 获取发行人的《财务制度》，通过访谈了解发行人研发费用的核算范围，了解发行人研发支出的审批程序，通过细节测试，获取相关费用的审批单、发票、支付凭证等支持性文件，检查发行人审批程序是否得到有效执行，核对发行人对研发费用的归集范围是否真实、准确、完整，是否存在将与研发无关的费用在研发费用中核算的情况。

## (2) 核查意见

经核查，保荐机构及申报会计师认为：报告期内，发行人研发相关的内部控制制度健全且得到了有效执行；建立了研发项目的定期跟踪制度，能有效监控、记录各研发项目的进展情况；建立了与研发项目相对应的人财物管理机制；已明确研发支出开支范围和标准，并得到有效执行；报告期内，发行人严格按照研发开支用途、性质据实列支研发支出，不存在将与研发无关的费用在研发支出中核



算的情形；建立了研发支出审批程序。

## 问题 16

招股说明书披露，2018 年公司审议通过《关于股票期权激励的计划》，并于 2019 年、2020 年进行了两次修订。2018 年和 2019 年，公司因实施期权激励而确认的股份支付相关费用为 997.58 万元和 3,464.92 万元。2017 年、2018 年和 2019 年因授予泽生美国核心人员的股票增值权而确认的股份支付金额分别为 7.83 万元、6.41 万元和 0.00 万元。期权激励计划第三个考核年度（即 2021 年度）公司营业收入不低于人民币 500 万元。

请发行人说明：（1）2018 年公司审议通过《关于股票期权激励的计划》和两次修订的基本内容、修订情况；（2）股票期权的估值方法、计算过程、估值结果，其普通股每股价值对应的公司估值与本次发行上市申请预计市值是否存在重大差异，根据保荐工作报告，发行人授予员工和管理层的期权估值结果存在一定差异的原因；（3）各年度确认的股份支付费用的会计处理，在管理费用、研发费用等科目的分摊依据，会计处理是否符合准则规定；（4）授予泽生美国核心管理层的股票增值权的会计处理，公司股价的确定依据；（5）股份支付费用确认为经常性或非经常性损益的情况和相关依据；（6）业绩条件是否与纽卡定®销售收入挂钩，若 2021 年纽卡定®未能实现上市，或上市后预计销售收入低于 500 万元，管理层是否有计划采用其他方式完成业绩条件。请发行人测算并补充披露股票期权激励计划预计对未来年度财务数据的影响，并完善相关风险提示。请申报会计师核查并发表明确意见。

### 【回复】

#### 一、发行人说明

（一）2018 年公司审议通过《关于股票期权激励的计划》和两次修订的基本内容、修订情况

##### 1、第一次修订

2019 年 8 月 1 日和 2019 年 8 月 20 日，经公司第二届董事会第五次会议和 2019 年第五次临时股东大会决议通过，公司对《股票期权激励计划》进行修订，

现制订了《股票期权激励计划（修订稿）》，修订内容对照如下：

修订前	修订后
<p style="text-align: center;">特别提醒</p> <p>1.《上海泽生科技开发股份有限公司股票期权激励计划》（以下简称“股票期权激励计划”）《公司章程》制定。</p> <p>2.本激励计划采用股票期权方式，公司授予本激励计划限定的激励对象（以下简称“激励对象”）合计【12,738,700】份股票期权，涉及的标的股票种类为公司普通股，每份股票期权对应公司一股股票。</p> <p>.....</p> <p>4.本激励计划向激励对象授予的股票期权所涉及的标的股票总数为【12,738,700】股，占本激励计划生效时公司股本总额181,981,482股的比例约为7%。</p>	<p style="text-align: center;">特别提醒</p> <p>1.《上海泽生科技开发股份有限公司股票期权激励计划》（以下简称“股票期权激励计划”或“激励计划”）依据《中华人民共和国公司法》《中华人民共和国证券法》《上市公司股权激励管理办法》《非上市公众公司监督管理办法》《全国中小企业股份转让系统业务规则（试行）》等法律、法规、规范性文件和《上海证券交易所科创板股票上市规则》《上海证券交易所科创板股票发行上市审核问答》等上海证券交易所的相关规则，以及上海泽生科技开发股份有限公司（以下简称“公司”、“泽生科技”）《公司章程》制定。</p> <p>2.本激励计划采用股票期权方式，公司授予本激励计划限定的激励对象（以下简称“激励对象”）合计【11,178,700】份股票期权，涉及的标的股票种类为公司普通股，每份股票期权对应公司一股股票。</p> <p>.....</p> <p>4.本激励计划向激励对象授予的股票期权所涉及的标的股票总数为【11,178,700】股，占本激励计划生效时公司股本总额181,981,482股的比例约为6.14%。</p>
<p style="text-align: center;">第五章 激励对象的确定依据和范围</p> <p>一、激励对象的确认依据</p> <p>（一）确认激励对象的法律依据</p> <p>本计划激励对象根据《公司法》《证券法》《非上市公众公司监督管理办法》《全国中小企业股份转让系统业务规则（试行）》等有关法律、法规、规范性文件以及《公司章程》的相关规定，结合公司实际情况而确定。</p> <p>（二）确定激励对象的职务依据</p> <p>本计划激励对象为目前公司董事、高级管理人员和核心员工。</p> <p>.....</p> <p>（四）不得成为激励对象的情形</p> <p>1.被中国证监会、证券交易所或股转公司公开谴责或直接宣布为不适当人选不满三年的；</p> <p>2.因重大违法违规行为被中国证监会或股转公司行政处罚不满三年的；</p> <p>3.其他具有《公司法》规定的不得担任公司董事、高级管理人员的情形；</p> <p>4.因违法违规行为被行政处罚或刑事处罚</p>	<p style="text-align: center;">第五章 激励对象的确定依据和范围</p> <p>一、激励对象的确认依据</p> <p>（一）确认激励对象的法律依据</p> <p>本计划激励对象根据《公司法》《证券法》《上市公司股权激励管理办法》《非上市公众公司监督管理办法》《全国中小企业股份转让系统业务规则（试行）》等有关法律、法规、规范性文件和《上海证券交易所科创板股票上市规则》《上海证券交易所科创板股票发行上市审核问答》等上海证券交易所的相关规则以及《公司章程》的相关规定，结合公司实际情况而确定。</p> <p>（二）确定激励对象的职务依据</p> <p>本计划激励对象为目前公司董事、高级管理人员和核心员工，独立董事和监事除外。</p> <p>.....</p> <p>（四）不得成为激励对象的情形</p> <p>1.被中国证监会及其派出机构、证券交易所或股转公司公开谴责或直接宣布为不适当人选不满三年的；</p> <p>2.因重大违法违规行为被中国证监会及其派出</p>

修订前	修订后																				
<p>的；</p> <p>5.已经参与其他公司股权激励计划的；</p> <p>6.公司章程规定或双方约定不得享受股权激励的其他情形。</p> <p>如在本计划实施过程中，激励对象出现以上任何规定不得参与激励计划的情形，公司将按本计划规定取消激励对象尚未行权的股票期权，并禁止其参与本计划未完结的部分。</p> <p>二、激励对象的范围</p> <p>（一）公司董事、高级管理人员；</p> <p>（二）公司核心员工。</p> <p>本计划的激励对象共计【36】人，占截至【2018】年【4】月【30】日公司在册员工总人数【20】%。公司监事会应当对激励对象名单予以核实，并将核实情况在股东大会上予以说明。</p> <p>董事会审议本激励计划时，作为激励对象的董事或与其存在关联关系的董事应当回避表决。公司股东大会审议股权激励计划时，作为激励对象的股东或者与激励对象存在关联关系的股东，应当回避表决。</p>	<p>3.其他具有《公司法》规定的不得担任公司董事、高级管理人员的情形；</p> <p>4.因违法违规行为被行政处罚或刑事处罚的；</p> <p>5.已经参与其他公司股权激励计划的；</p> <p>6.法律法规规定不得参与上市公司股权激励的；</p> <p>7.中国证监会认定、公司章程规定或双方约定不得享受股权激励的其他情形。</p> <p>如在本计划实施过程中，激励对象出现以上任何规定不得参与激励计划的情形，公司将按本计划规定取消激励对象尚未行权的股票期权，并禁止其参与本计划未完结的部分。</p> <p>二、激励对象的范围</p> <p>（一）公司董事、高级管理人员；</p> <p>（二）公司核心员工。</p> <p>本计划的激励对象共计【28】人，占截至【2018】年【4】月【30】日公司在册员工总人数【15】%。公司监事会应当对激励对象名单予以核实，并将核实情况在股东大会上予以说明。</p> <p>董事会审议本激励计划时，作为激励对象的董事或与其存在关联关系的董事应当回避表决。公司股东大会审议股权激励计划时，作为激励对象的股东或者与激励对象存在关联关系的股东，应当回避表决。</p>																				
<p>第六章 股票期权激励计划的股票来源和数量</p> <p>二、股票期权的数量</p> <p>本计划拟授予激励对象【12,738,700】份股票期权，涉及的标的股票种类为公司普通股，约占本激励计划签署时公司股本总额181,981,482股的【7%】。</p>	<p>第六章 股票期权激励计划的股票来源和数量</p> <p>二、股票期权的数量</p> <p>本计划拟授予激励对象【11,178,700】份股票期权，涉及的标的股票种类为公司普通股，约占本激励计划签署时公司股本总额181,981,482股的【6.14%】。</p>																				
<p>第七章 股票期权的分配</p> <p>本激励计划拟授予的股票期权数为12,738,700股，涉及标的股票数量占本激励计划签署时股本总额181,981,482股的比例为7%。具体分配情况详见附表。</p>	<p>第七章 股票期权的分配</p> <p>本激励计划拟授予的股票期权数为11,178,700股，涉及标的股票数量占本激励计划签署时股本总额181,981,482股的比例为6.14%。具体分配情况详见附表。</p>																				
<table border="1"> <thead> <tr> <th>序号</th> <th>姓名</th> <th>职务</th> <th>授予股票期权数</th> <th>占全部股票期权数的比例</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td>1</td> <td>MING DONG ZHOU (周明东)</td> <td>总经理</td> <td>3280000</td> <td>25.75%</td> </tr> </tbody> </table>	序号	姓名	职务	授予股票期权数	占全部股票期权数的比例	1	MING DONG ZHOU (周明东)	总经理	3280000	25.75%	<table border="1"> <thead> <tr> <th>序号</th> <th>姓名</th> <th>职务</th> <th>授予股票期权数</th> <th>占全部股票期权数的比例</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td>1</td> <td>MING DONG ZHOU (周明东)</td> <td>总经理</td> <td>3280000</td> <td>29.34%</td> </tr> </tbody> </table>	序号	姓名	职务	授予股票期权数	占全部股票期权数的比例	1	MING DONG ZHOU (周明东)	总经理	3280000	29.34%
序号	姓名	职务	授予股票期权数	占全部股票期权数的比例																	
1	MING DONG ZHOU (周明东)	总经理	3280000	25.75%																	
序号	姓名	职务	授予股票期权数	占全部股票期权数的比例																	
1	MING DONG ZHOU (周明东)	总经理	3280000	29.34%																	

修订前					修订后				
2	蒋正刚	常务副总经理	1420000	11.15%	2	蒋正刚	常务副总经理	1420000	12.70%
3	张秀华	资深副总经理/董事会秘书	840000	6.59%	3	张秀华	资深副总经理/董事会秘书	840000	7.51%
4	杨苍劲	资深副总经理	770000	6.04%	4	杨苍劲	资深副总经理	770000	6.89%
5	戴婷	行政人事副总经理	560000	4.40%	5	戴婷	行政人事副总经理	560000	5.01%
6	诸葛晨	财务总监	525000	4.12%	6	诸葛晨	财务总监	525000	4.70%
7	陈艺文	商务副总经理	455000	3.57%	7	陈艺文	商务副总经理	455000	4.07%
8	XIAORUI WANG (王晓瑞)	临床注册副总经理	455000	3.57%	8	XIAORUI WANG (王晓瑞)	临床注册副总经理	455000	4.07%
9	凌晨	科研副总经理	420000	3.30%	9	蒋德兵	副总工程师	385000	3.44%
10	蒋德兵	副总工程师	385000	3.02%	10	白祥革	法务副总经理	385000	3.44%
11	白祥革	法务副总经理	385000	3.02%	11	蔡哲峰	资深知识产权总监	266000	2.38%
12	郭成刚	销售副总经理	280000	2.20%	12	秦晓彦	临床总监	220000	1.97%
13	蔡哲峰	资深知识产权总监	266000	2.09%	13	胡贤龙	医疗器械开发经理	190000	1.70%
14	秦晓彦	临床总监	220000	1.73%	14	谢作锟	生产副厂长	190000	1.70%
15	魏姗姗	临床/QA 总监	210000	1.65%	15	卞晓伶	商务拓展总监	150000	1.34%
16	王文丰	药物开发总监	210000	1.65%	16	金璐	QC 总监	150000	1.34%
17	胡贤龙	医疗器械开发经理	190000	1.49%	17	孙建丰	行政经理	130000	1.16%
18	谢作锟	生产副厂长	190000	1.49%	18	张先锋	人力资源经理	130000	1.16%
19	卞晓伶	商务拓展总监	150000	1.18%	19	王庆扬	药理经理/动物	130000	1.16%
20	周逢云	QA 总监/质量负责人	150000	1.18%					

修订前					修订后				
21	金璐	QC 总监	150000	1.18%			中心主任		
22	孙建丰	行政经理	130000	1.02%	20	马轲	总经理助理	130000	1.16%
23	张先锋	人力资源经理	130000	1.02%	21	吴畏	财务经理	105000	0.94%
24	王庆扬	药理经理/动物中心主任	130000	1.02%	22	顾广州	代理生产总监	70000	0.63%
25	马轲	总经理助理	130000	1.02%	23	宋维栋	生产副厂长	56000	0.50%
26	朱小青	研究室主任	130000	1.02%	24	孙萍	临床医学经理	40000	0.36%
27	吴畏	财务经理	105000	0.82%	25	先为强	临床医学经理	40000	0.36%
28	冯芳	销售总监	90000	0.71%	26	李山霞	临床医学经理	40000	0.36%
29	顾广州	代理生产总监	70000	0.55%	27	李涛	临床医学经理	40000	0.36%
30	邱杰	销售总监	70000	0.55%	28	赵鸣	出纳	26700	0.24%
31	宋维栋	生产副厂长	56000	0.44%		合计		11,178,700	100.00%
32	孙萍	临床医学经理	40000	0.31%					
33	先为强	临床医学经理	40000	0.31%					
34	李山霞	临床医学经理	40000	0.31%					
35	李涛	临床医学经理	40000	0.31%					
36	赵鸣	出纳	26700	0.21%					
	合计		12,738,700	100.00%					
第八章 激励计划的有效期、授予日、等待期、可行权日、行权安排、禁售期					第八章 激励计划的有效期、授予日、等待期、可行权日、行权安排、禁售期				
三、等待期					三、等待期				
.....					.....				
(3) 经公司董事会、股东大会审议通过,公司股权或公司核心资产作为收购标的被整体收购事宜,公司与第三方达成有关收购协议,则对于激励对象全部已授予但尚未允许行权的股票期权可以加速行权。					(3) 经公司董事会、股东大会审议通过,公司股权或公司核心资产作为收购标的被整体收购事宜,公司与第三方达成有关收购协议,则对于激励对象全部已授予但尚未允许行权的股票期权可以加速行权。				
四、可行权日					若公司拟发行人民币普通股(A股)并在上				

修订前	修订后
<p>.....</p> <p>(4) 其他可能影响股价的重大事件发生之日起至公告后 2 个交易日。</p> <p>上述“重大交易”、“重大事项”及“可能影响股价的重大事件”为公司依据《全国中小企业股份转让系统股票转让细则》《全国中小企业股份转让系统挂牌公司信息披露细则》等规定应当披露的交易或其他重大事项。</p> <p>五、行权安排</p> <p>.....</p> <p>公司董事会可根据公司实际需要或有关法律、法规、规范性文件的要求，视激励对象的实际绩效情况提出加速行权方案，经股东大会审议通过实施。</p> <p>六、禁售期</p> <p>禁售期是指激励对象行权后所获得的股票进行售出限制的时间段。本计划的股票期权行权后按照《公司法》《证券法》等相关法律、法规和规范性文件以及《公司章程》执行，具体规定如下：</p> <p>①激励对象在其任职期间每年转让的股份不 ②激励对象为公司董事和高级管理人员的， ③在本计划的有效期内，如果《公司法》《</p>	<p>海证券交易所科创板上市，则在上海证券交易所受理公司发行上市申请后至股票上市交易前，激励对象不得行权。</p> <p>四、可行权日</p> <p>.....</p> <p>(4) 其他可能影响股价的重大事件发生之日起至公告后 2 个交易日。</p> <p>上述“重大交易”、“重大事项”及“可能影响股价的重大事件”为公司依据《全国中小企业股份转让系统股票转让细则》《全国中小企业股份转让系统挂牌公司信息披露细则》和上海证券交易所的相关规则等规定应当披露的交易或其他重大事项。</p> <p>五、行权安排</p> <p>.....</p> <p>公司董事会可根据公司实际需要或有关法律、法规、规范性文件的要求，视激励对象的实际绩效情况提出加速行权方案，经股东大会审议通过实施。但是，若公司拟发行人民币普通股（A 股）并在上海证券交易所科创板上市，则在上海证券交易所受理公司发行上市申请后至股票上市交易前，激励对象不得行权。</p> <p>六、禁售期</p> <p>禁售期是指激励对象行权后所获得的股票进行售出限制的时间段。本计划的股票期权行权后按照《公司法》《证券法》《上市公司股权激励管理办法》等相关法律、法规、规范性文件和《上海证券交易所科创板股票上市规则》《上海证券交易所科创板股票发行上市审核问答》等上海证券交易所的相关规则以及《公司章程》执行，具体规定如下：</p> <p>①激励对象在其任职期间每年转让的股份不 ②激励对象为公司董事和高级管理人员的，将其持有的本公司股票在买入后 6 个月内卖出，或者在卖出后 6 个月内又买入，由此所得收益归本公司所有，本公司董事会将收回其所得收益。</p> <p>③激励对象承诺：在公司发行人民币普通股在本计划的有效期内，如果《公司法》《证券法》《上市公司股权激励管理办法》等相关法律、法规、规范性文件和《上海证券交易所科创板股票上市规则》《上海证券交易所科创板股票发行上市审核问答》等上海证券交易所的相关规则以及《公司章程》中对公司董事和高级管理人员持有股份转让的有关规定发生了变化，则这部分激励对象转让其所持有的公司股票应当在转让时符合修改后的《公司法》《证券法》《上市公司</p>

修订前	修订后
	股权激励管理办法》等相关法律、法规、规范性文件及《上海证券交易所科创板股票上市规则》《上海证券交易所科创板股票发行上市审核问答》等上海证券交易所的相关规则以及《公司章程》的规定。
<p>第十章 股票期权的授予条件和行权条件</p> <p>一、股票期权的授予条件 激励对象只有在同时满足下列条件时，才能获授股票期权： （一）公司未发生以下任一情形： 1.最近一个会计年度财务会计报告被注册会计师 2.最近一年内因重大违法违规行为被中国证监会予以行政处罚； 3. 中国证监会或股转公司认定的不能实行期权激励计划的其他情形。 …… 二、股票期权的行权条件 （一）公司未发生以下任一情形： 1.最近一个会计年度财务会计报告被注册会计师 2.最近一年内因重大违法违规行为被中国证监会予以行政处罚； 3.中国证监会或股转公司认定的不能实行期权激励计划的其他情形。</p>	<p>第十章 股票期权的授予条件和行权条件</p> <p>一、股票期权的授予条件 激励对象只有在同时满足下列条件时，才能获授股票期权： （一）公司未发生以下任一情形： 1. 最近一个会计年度财务会计报告被注册会计师出具否定意见或者无法表示意见的审计报告； 2. 最近一年内因重大违法违规行为被中国证监会予以行政处罚； 3. 中国证监会、证券交易所或股转公司认定的不能实行期权激励计划的其他情形。 …… 二、股票期权的行权条件 （一）公司未发生以下任一情形： 1.最近一个会计年度财务会计报告被注册会计师 2.最近一年内因重大违法违规行为被中国证监会予以行政处罚； 3. 中国证监会、证券交易所或股转公司认定的不能实行期权激励计划的其他情形。</p>
<p>第十三章 公司与激励对象的权利与义务</p> <p>一、公司的权利与义务 …… 6. 公司应及时按照股转公司有关规定履行本计划的申报、信息披露等义务。 …… 三、其他说明 公司确定的激励对象，并不构成对员工聘用期限的承诺。公司仍按与激励对象签订的《劳动合同》确定对员工的聘用关系。 由于激励对象以认购新股的方式行权，需要按股转公司关于挂牌公司定向增资的要求，完成董事会决议、股东大会决议、股转公司备案或中国证监会核准（如适用）、登记结算公司登记等程序，激励对象在达到行权条件时能否行权仍存在一定的不确定性。由于激励对象不符合股转公司关于挂牌公司股票定向发行投资者适当性管理的相关规定也可能导致股票期权不能行权。 本激励计划授予的股票期权行权前，如股转公司颁布施行股票期权激励相关业务规则的，则本激励计划将根据该等业务规则的要</p>	<p>第十三章 公司与激励对象的权利与义务</p> <p>一、公司的权利与义务 …… 6. 公司应及时按照股转公司或证券交易所有关规定履行本计划的申报、信息披露等义务。 …… 三、其他说明 公司确定的激励对象，并不构成对员工聘用期限的承诺。公司仍按与激励对象签订的《劳动合同》确定对员工的聘用关系。 由于激励对象以认购新股的方式行权，需要按股转公司关于挂牌公司定向增资或证券交易所关于定向发行股票的要求，完成董事会决议、股东大会决议、股转公司备案、证券交易所登记或中国证监会核准/注册（如适用）、登记结算公司登记等程序，激励对象在达到行权条件时能否行权仍存在一定的不确定性。由于激励对象不符合股转公司关于挂牌公司股票定向发行投资者适当性管理的相关规定或证券交易所关于投资者适当性条件的管理规定也可能导致股票期</p>

修订前	修订后
求执行。	<p>权不能行权。</p> <p>本激励计划授予的股票期权行权前，如股转公司或证券交易所颁布施行股票期权激励相关业务规则的，则本激励计划将根据该等业务规则的要求执行。</p>
<p>第十四章 激励计划的变更、终止及其他事项</p> <p>一、公司终止激励计划的情形</p> <p>1.最近一个会计年度财务会计报告被注册会计师</p> <p>2.最近一年内因重大违法违规行为被中国证监会予以行政处罚。</p> <p>3.中国证监会或股转公司认定的不能实行期权激励计划的其他情形。</p> <p>.....</p> <p>三、激励对象个人情况变化的处理方式</p> <p>.....</p> <p>（四）退休</p> <p>激励对象因达到国家和公司规定的退休年龄退休而离职的，其所获授的股票期权不作变更，仍可按规定行权，如激励对象不能满足股转公司合格投资者或其他有关要求而导致不能行权的，则激励对象已获准行权但尚未行权的股票期权终止行权，并取消其未获准行权的期权。</p> <p>.....</p> <p>（六）其他情形</p> <p>1.在本计划实施过程中，激励对象出现如下情形之一的，董事会可以决定对激励对象已获准行权但尚未行权的股票期权终止行权，并取消其未获准行权的期权：</p> <p>（1）最近三年内被证券交易所或股转公司公开谴责或宣布为不适当人选的；</p> <p>（2）最近三年内因重大违法违规行为被中国证监会或股转公司予以行政处罚的；</p> <p>（3）具有《公司法》第 146 条规定的不得担任董事、高级管理人员情形的。</p>	<p>第十四章 激励计划的变更、终止及其他事项</p> <p>一、公司终止激励计划的情形</p> <p>1.最近一个会计年度财务会计报告被注册会计师出具否定意见或者无法表示意见的审计报告；</p> <p>2.最近一年内因重大违法违规行为被中国证监会予以行政处罚。</p> <p>3.中国证监会、证券交易所或股转公司认定的不能实行期权激励计划的其他情形。</p> <p>.....</p> <p>三、激励对象个人情况变化的处理方式</p> <p>.....</p> <p>（四）退休</p> <p>激励对象因达到国家和公司规定的退休年龄退休而离职的，其所获授的股票期权不作变更，仍可按规定行权，如激励对象不能满足股转公司或证券交易所合格投资者或其他有关要求而导致不能行权的，则激励对象已获准行权但尚未行权的股票期权终止行权，并取消其未获准行权的期权。</p> <p>.....</p> <p>（六）其他情形</p> <p>1.在本计划实施过程中，激励对象出现如下情形之一的，董事会可以决定对激励对象已获准行权但尚未行权的股票期权终止行权，并取消其未获准行权的期权：</p> <p>（1）最近三年内被证券交易所、股转公司或</p> <p>（2）最近三年内因重大违法违规行被中国</p> <p>（3）具有《公司法》第 146 条规定的不得担任董事、高级管理人员情形的。</p> <p>.....</p> <p>四、公司与激励对象之间相关争议或纠纷解决机制</p> <p>公司与激励对象之间因执行本激励计划或双方签订的期权激励协议所发生的相关争议或纠纷，应通过协商、沟通、谈判等方式解决，如果协商不成或当事人一方拒绝协商，双方可向公司董事会薪酬委员会申请调解程序。</p> <p>若自争议或纠纷发生之日起 60 日内双方未能通过上述方式解决或通过上述方式未能解决相关争议或纠纷的，任何一方均有权向公司所在地有管辖权的人民法院提起诉讼。</p>



## 2、第二次修订

2020年3月13日和2020年4月2日，经公司第二届董事会第九次会议和2020年第二次临时股东大会决议通过，公司对原《股票期权激励计划（修订稿）》进行修订，具体修订内容如下：

修订前	修订后
<p style="text-align: center;">特别提示</p> <p>2、本激励计划采用股票期权方式，公司授予本激励计划限定的激励对象（以下简称“激励对象”）合计【11,178,700】份股票期权，涉及的标的股票种类为公司普通股，每份股票期权对应公司一股股票。</p> <p>.....</p> <p>4、本激励计划向激励对象授予的股票期权所涉及的标的股票总数为【11,178,700】股，占本激励计划生效时公司股本总额181,981,482股的比例约为6.14%。</p>	<p style="text-align: center;">特别提示</p> <p>2、本激励计划采用股票期权方式，公司授予本激励计划限定的激励对象（以下简称“激励对象”）合计【11,073,700】份股票期权，涉及的标的股票种类为公司普通股，每份股票期权对应公司一股股票。</p> <p>.....</p> <p>4、本激励计划向激励对象授予的股票期权所涉及的标的股票总数为【11,073,700】股，占本激励计划生效时公司股本总额181,981,482股的比例约为6.09%。</p>
<p style="text-align: center;">第一章 释义</p> <p>加速行权 指 在本计划规定的可加速行权条件已获满足的情况下，对于激励对象已授予但尚未允许行权的最近批次中相应数量的股票期权在触发该加速行权条件的事件发生时，激励对象即有权行权，不受本计划规定的该批次股票期权未获加速行权前的有关等待期的约束，但该批次股票期权的行权截止期限不受影响，仍按照本计划的规定执行。</p>	<p style="text-align: center;">第一章 释义</p> <p>删除“加速行权”的相关释义</p>
<p style="text-align: center;">第五章 激励对象的确定依据和范围</p> <p>二、激励对象的范围</p> <p>（一） 公司董事、高级管理人员；</p> <p>（二） 公司核心员工。</p> <p>本计划的激励对象共计【28】人，占截至【2018】年【4】月【30】日公司在册员工总人数【15】%。公司监事会应当对激励对象名单予以核实，并将核实情况在股东大会上予以说明。</p>	<p style="text-align: center;">第五章 激励对象的确定依据和范围</p> <p>二、激励对象的范围</p> <p>（一） 公司董事、高级管理人员；</p> <p>（二） 公司核心员工。</p> <p>本计划的激励对象共计【27】人，占截至【2018】年【4】月【30】日公司在册员工总人数【14】%。公司监事会应当对激励对象名单予以核实，并将核实情况在股东大会上予以说明。</p>
<p style="text-align: center;">第六章 股票期权激励计划的股票来源和股票数量</p> <p>二、股票期权的数量</p> <p>本计划拟授予激励对象【11,178,700】份股票期权，涉及的标的股票种类为公司普通股，约占本激励计划签署时公司股本总额181,981,482股的【6.14%】。</p>	<p style="text-align: center;">第六章 股票期权激励计划的股票来源和股票数量</p> <p>二、股票期权的数量</p> <p>本计划拟授予激励对象【11,073,700】份股票期权，涉及的标的股票种类为公司普通股，约占本激励计划签署时公司股本总额181,981,482股的【6.09%】。</p>

修订前					修订后				
第七章 股票期权的分配					第七章 股票期权的分配				
<p>本激励计划拟授予的股票期权数为11,178,700股，涉及标的股票数量占本激励计划签署时股本总额181,981,482股的比例为6.14%。具体分配情况详见附表。</p>					<p>本激励计划拟授予的股票期权数为11,073,700股，涉及标的股票数量占本激励计划签署时股本总额181,981,482股的比例为6.09%。具体分配情况详见附表。</p>				
序号	姓名	职务	授予股票期权数	占全部股票期权数的比例	序号	姓名	职务	授予股票期权数	占全部股票期权数的比例
1	MING DONG ZHOU (周明东)	总经理	3280000	29.34%	1	MING DONG ZHOU (周明东)	总经理	3280000	29.62%
2	蒋正刚	常务副总经理	1420000	12.70%	2	蒋正刚	常务副总经理	1420000	12.82%
3	张秀华	资深副总经理/ 董事会秘书	840000	7.51%	3	张秀华	资深副总经理/ 董事会秘书	840000	7.59%
4	杨苍劲	资深副总经理	770000	6.89%	4	杨苍劲	资深副总经理	770000	6.95%
5	戴婷	行政人事副总经理	560000	5.01%	5	戴婷	行政人事副总经理	560000	5.06%
6	诸葛晨	财务总监	525000	4.70%	6	诸葛晨	财务总监	525000	4.74%
7	陈艺文	商务副总经理	455000	4.07%	7	陈艺文	商务副总经理	455000	4.11%
8	XIAORUI WANG (王晓瑞)	临床注册副总经理	455000	4.07%	8	XIAORUI WANG (王晓瑞)	临床注册副总经理	455000	4.11%
9	蒋德兵	副总工程师	385000	3.44%	9	蒋德兵	副总工程师	385000	3.48%
10	白祥革	法务副总经理	385000	3.44%	10	白祥革	法务副总经理	385000	3.48%
11	蔡哲峰	资深知识产权	266000	2.38%	11	蔡哲峰	资深知识产权	266000	2.40%

修订前					修订后				
		总监					总监		
12	秦晓彦	临床总监	220000	1.97%	12	秦晓彦	临床总监	220000	1.99%
13	胡贤龙	医疗器械开发经理	190000	1.70%	13	胡贤龙	医疗器械开发经理	190000	1.72%
14	谢作锟	生产副厂长	190000	1.70%	14	谢作锟	生产副厂长	190000	1.72%
15	卞晓伶	商务拓展总监	150000	1.34%	15	卞晓伶	商务拓展总监	150000	1.35%
16	金璐	QC总监	150000	1.34%	16	金璐	QC总监	150000	1.35%
17	孙建丰	行政经理	130000	1.16%	17	孙建丰	行政经理	130000	1.17%
18	张先锋	人力资源经理	130000	1.16%	18	张先锋	人力资源经理	130000	1.17%
19	王庆扬	药理经理/动物中心主任	130000	1.16%	19	王庆扬	药理经理/动物中心主任	130000	1.17%
20	马轲	总经理助理	130000	1.16%	20	马轲	总经理助理	130000	1.17%
21	吴畏	财务经理	105000	0.94%	21	顾广州	代理生产总监	70000	0.63%
22	顾广州	代理生产总监	70000	0.63%	22	宋维栋	生产副厂长	56000	0.51%
23	宋维栋	生产副厂长	56000	0.50%	23	孙萍	临床医学经理	40000	0.36%
24	孙萍	临床医学经理	40000	0.36%	24	先为强	临床医学经理	40000	0.36%
25	先为强	临床医学经理	40000	0.36%	25	李山霞	临床医学经理	40000	0.36%
26	李山霞	临床医学经理	40000	0.36%	26	李涛	临床医学经理	40000	0.36%
27	李涛	临床医	40000	0.36%	27	赵鸣	总监助	26700	0.24%

修订前					修订后				
		学经理					理		
28	赵鸣	出纳	26700	0.24%		合计		11,073,700	100.00%
	合计		11,178,700	100.00%					
<p>第八章 激励计划的有效期、授予日、等待期、可行权日、行权安排、禁售期</p> <p>三、等待期</p> <p>等待期是指股票期权授予日至股票期权可行权日之间的时间，本计划项下第一批期权等待期为 24 个月，第二批次的等待期为 36 个月，第三批次的等待期为 48 个月，第四批次的等待期为 60 个月。除非按照本计划项下加速行权机制进行加速行权，等待期内不可以行权。</p> <p>激励对象获授股票期权之后、全部获授股票期权可以行权之前，发生以下任何一种情形时，激励对象在下列相关时点已授予但尚未允许行权的最近批次中相应数量的股票期权可加速行权，即激励对象已授予但尚未允许行权的最近批次中相应数量的股票期权在相关时点及其后可以立即行权，但行权期的截止期限不做调整，仍按照未加速得权之前相应批次股票期权的行权截止期限执行）（为避免误解，激励对象可加速行权的股票期权在满足相应条件后可以累积计算，直至激励对象全部已授予但尚未允许行权的股票期权已获加速行权）：</p> <p>（1）公司在大陆地区、美国、欧盟或日本中任何一个地区获得重组人组兰格林任何一个适应症的新药证书或上市许可（包括附条件上市许可），则对于占激励对象全部获授的股票期权数量的 25% 的已授予但尚未允许行权的股票期权可以加速行权。</p> <p>（2）经公司董事会批准，公司与第三方医药公司签署关于重组人组兰格林任何一个适应症关于美国或欧盟两者之一的市场销售权利的授权许可协议，而且任何一个国家（或地区）授权许可合同总金额不低于 10 亿美元并且现金首付款不低于 1 亿美元的，则对于占激励对象全部获授的股票期权数量的 25% 的已授予但尚未允许行权的股票期权可以加速行权。</p> <p>（3）经公司董事会、股东大会审议通过，公司股权或公司核心资产作为收购标的被整体收购事宜，公司与第三方达成有关收购协议，则对于激励对象全部已授予但尚未允许</p>					<p>第八章 激励计划的有效期、授予日、等待期、可行权日、行权安排、禁售期</p> <p>三、等待期</p> <p>等待期是指股票期权授予日至股票期权可行权日之间的时间，本计划项下第一批期权的等待期为 24 个月，第二批次的等待期为 36 个月，第三批次的等待期为 48 个月，第四批次的等待期为 60 个月。</p> <p>若公司拟发行人民币普通股（A 股）并在上海证券交易所科创板上市，则在上海证券交易所受理公司发行上市申请后至股票上市交易前，激励对象不得行权。</p> <p>.....</p> <p>五、行权安排</p> <p>.....</p> <p>若公司拟发行人民币普通股（A 股）并在上海证券交易所科创板上市，则在上海证券交易所受理公司发行上市申请后至股票上市交易前，激励对象不得行权。</p>				

修订前	修订后
<p>行权的股票期权可以加速行权。</p> <p>若公司拟发行人民币普通股（A股）并在上海证券交易所科创板上市，则在上海证券交易所受理公司发行上市申请后至股票上市交易前，激励对象不得行权。</p> <p>……</p> <p>五、行权安排</p> <p>……</p> <p>公司董事会可根据公司实际需要或有关法律、法规、规范性文件的要求，视激励对象的实际绩效情况提出加速行权方案，经股东大会审议通过实施。但是，若公司拟发行人民币普通股（A股）并在上海证券交易所科创板上市，则在上海证券交易所受理公司发行上市申请后至股票上市交易前，激励对象不得行权。</p>	
<p>第十章 股票期权的授予条件和行权条件</p> <p>二、股票期权的行权条件</p> <p>（一）公司未发生以下任一情形：</p> <ol style="list-style-type: none"> <li>1. 最近一个会计年度财务会计报告被注册会计师出具否定意见或者无法表示意见的审计报告；</li> <li>2. 最近一年内因重大违法违规行为被中国证监会予以行政处罚；</li> <li>3. 中国证监会、证券交易所或股转公司认定的不能实行期权激励计划的其他情形。</li> </ol> <p>（二）激励对象在等待期内以及行权之时须持续在岗，没有出现以下情形：</p> <ol style="list-style-type: none"> <li>1. 公司董事会认定的严重违反公司规定的情形；</li> <li>2. 自行辞职的；</li> <li>3. 被公司解除劳动合同的；</li> <li>4. 存在不得成为激励对象的情形。</li> </ol> <p>激励对象离职或出现以上情形之一的，取消其该批次及以后各批次股票期权的行权资格。</p> <p>（三）本计划有效期内，根据公司内部相关考核制度及标准，激励对象每次行权前一个年度的年终考核结果为合格或以上，激励对象当期全部可行权份额可行权；若行权前一年度年终考核不合格，则激励对象所获股票期权当期全部可行权份额由公司注销。</p>	<p>第十章 股票期权的授予条件和行权条件</p> <p>二、股票期权的行权条件</p> <p>行权期内，同时满足下列条件时，激励对象获授的股票期权方可行权：</p> <p>（一）公司未发生以下任一情形：</p> <ol style="list-style-type: none"> <li>1. 最近一个会计年度财务会计报告被注册会计师出具否定意见或者无法表示意见的审计报告；</li> <li>2. 最近一年内因重大违法违规行为被中国证监会予以行政处罚；</li> <li>3. 中国证监会、证券交易所或股转公司认定的不能实行期权激励计划的其他情形。</li> </ol> <p>（二）激励对象在等待期内以及行权之时须持续在岗，没有出现以下情形：</p> <ol style="list-style-type: none"> <li>1. 公司董事会认定的严重违反公司规定的情形；</li> <li>2. 自行辞职的；</li> <li>3. 被公司解除劳动合同的；</li> <li>4. 存在不得成为激励对象的情形。</li> </ol> <p>激励对象离职或出现以上情形之一的，取消其该批次及以后各批次股票期权的行权资格。</p> <p>公司发生上述第（一）条规定情形之一的，所有激励对象根据本计划已获授但尚未行权的股票期权应当由公司注销；某一激励对象发生上述第（二）条规定情形之一的，该激励对象根据本计划已获授但尚未行权的股票期权应当由公司注销。</p> <p>（三）在激励对象每次行权前一个会计年度，对公司业绩指标和个人绩效指标进行考核，以达到考核目标作为激励对象当年度的行权</p>

修订前	修订后										
	<p>条件：</p> <p>1、公司层面业绩考核要求</p> <p>本次股票期权激励计划行权时，公司应满足对应年度的业绩考核条件，公司各年度业绩考核目标如下表所示：</p> <table border="1" style="width: 100%; border-collapse: collapse;"> <thead> <tr> <th style="text-align: center;">行权期</th> <th style="text-align: center;">业绩考核目标</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td style="text-align: center;">第一个行权期</td> <td>第一个考核年度（即 2019 年度）公司不设业绩考核目标</td> </tr> <tr> <td style="text-align: center;">第二个行权期</td> <td>第二个考核年度（即 2020 年度）公司不设业绩考核目标</td> </tr> <tr> <td style="text-align: center;">第三个行权期</td> <td>第三个考核年度（即 2021 年度）公司营业收入不低于【人民币 500 万】元</td> </tr> <tr> <td style="text-align: center;">第四个行权期</td> <td>第四个考核年度（即 2022 年度）公司营业收入不低于【人民币 3000 万】元</td> </tr> </tbody> </table> <p>公司未满足上述业绩考核目标的，所有激励对象考核当期对应已获授的股票期权不得行权，应由公司注销。</p> <p>2、个人层面绩效考核要求</p> <p>根据《上海泽生科技开发股份有限公司股票期权激励计划实施考核管理办法》对激励对象进行考核，激励对象每次行权前一个年度的年终考核结果为合格或以上，激励对象当期全部可行权份额方可行权；若行权前一年度年终考核不合格，则激励对象所获股票期权当期全部可行权份额由公司注销。</p> <p>3、未达到行权条件的股票期权的处理方法</p> <p>如行权期内任一年度公司业绩条件未达到行权条件，对应行权期所获授的但尚未行权的股票期权由公司注销。如行权期内的任一年度激励对象个人绩效考核条件未达标的，对应行权期所获授的但尚未行权的股票期权由公司注销。</p>	行权期	业绩考核目标	第一个行权期	第一个考核年度（即 2019 年度）公司不设业绩考核目标	第二个行权期	第二个考核年度（即 2020 年度）公司不设业绩考核目标	第三个行权期	第三个考核年度（即 2021 年度）公司营业收入不低于【人民币 500 万】元	第四个行权期	第四个考核年度（即 2022 年度）公司营业收入不低于【人民币 3000 万】元
行权期	业绩考核目标										
第一个行权期	第一个考核年度（即 2019 年度）公司不设业绩考核目标										
第二个行权期	第二个考核年度（即 2020 年度）公司不设业绩考核目标										
第三个行权期	第三个考核年度（即 2021 年度）公司营业收入不低于【人民币 500 万】元										
第四个行权期	第四个考核年度（即 2022 年度）公司营业收入不低于【人民币 3000 万】元										

（二）股票期权的估值方法、计算过程、估值结果，其普通股每股价值对应的公司估值与本次发行上市申请预计市值是否存在重大差异，根据保荐工作报告，发行人授予员工和管理层的期权估值结果存在一定差异的原因

### 1、股票期权的估值方法、计算过程、估值结果

根据《〈企业会计准则第 11 号-股份支付〉应用指南》，“对于授予的存在活跃市场的期权等权益工具，应当按照活跃市场中的报价确定其公允价值；对于不存在活跃市场的授予的权益工具，应当采用期权定价模型估算其公允价值”。

公司对股票期权的价格进行了评估，期权估值方法为二叉树模型法，采用了考克斯-罗斯和鲁宾斯坦二项式模式。

具体公式如下：

$$\text{Value Node } k-1 = (p(u) * \text{Value Node } k + p(d) * \text{Value Node } k) * e^{-rt}$$

$$\text{其中： } p(u) = (e^{(r-d)t} - D) / (U - D)$$

$$p(d) = 1 - p(u)$$

$$U = e^{(\sigma \sqrt{t})}$$

$$D = 1 / U$$

$r$  = 相应的无风险利率

$d$  = 股权的股息收益率

$$t = T / n$$

$m$  = 行权倍数

上述参数的选取情况如下：

(1) 授予日标的资产的公允价值：等于目标公司普通股的每股价值。通过对公司收入成本预测、WACC 测算并考虑非营运资产/负债、流动性折扣和期权行权金额等得出公司估值为 33.29 亿元。

(2) 行权价：期权执行价为预先确定的购买标的股票的价格，根据期权授予协议，目标公司所发行员工期权于估值基准日的行权价均为人民币 10 元。

(3) 到期期限：根据期权授予协议，期权的有效期限分别为 3 年、4 年、5 年和 6 年。

(4) 无风险利率：安全的投资率，这是基于中国政府债券到期日债券于估值基准日的收益率，选择到期日与期权期限最接近的债券，取数为 3.42%-3.62%。

(5) 波动性：采用与到期期限一致的可比公司股票的历史股价波动率，得出估值基准日相应的波动率，为 48.90%。

(6) 股息收益率：根据管理层预测的股息收益率是零。

(7) 离职率：公司员工离职的概率，根据员工的性质有所不同。根据与管理层讨论，此次高管及普通员工离职率为 3%。

(8) 行权倍数：预期会触发期权持有人将行权的价格倍数，选取员工 2.2 和高管 2.8 作为行权倍数。

(9) 步骤数：这个数目除以期权期限形成多个相等的时隙。它确定在二叉树级的数目。设定  $N = 200$ 。

经评估，公司授予股票期权的价值如下：

泽生科技授予的期权		期权估值结果（元/份）	期权数量（股）	期权价值（万元）
第一批	员工	9.2407	799,675	738.96
第一批	管理层	9.2876	2,347,500	2,180.26
第二批	员工	9.9127	799,675	792.69
第二批	管理层	9.9561	2,347,500	2,337.19
第三批	员工	10.7314	799,675	858.16
第三批	管理层	10.7536	2,347,500	2,524.41
第四批	员工	11.2457	799,675	899.29
第四批	管理层	11.2758	2,347,500	2,646.99
合计		-	<b>12,588,700</b>	<b>12,977.96</b>

## 2、股票期权的普通股每股价值对应的公司估值与本次发行上市申请预计市值是否存在重大差异

公司对股票期权的价格进行评估时，普通股每股价值对应的公司估值为 33.29 亿元，本次发行上市申请预计发行后市值不低于 40 亿元，两者存在一定差异，主要原因如下：

(1) 基准日不同。股票期权估值的基准日为 2018 年 9 月 12 日，本次发行上市申请预计市值的估值基准日为 2019 年 12 月 31 日。

(2) 核心药品的研发进程不同。公司对股票期权的价格进行评估时，仅向国家药品监督管理局申请纽卡定<sup>®</sup>（慢性收缩性心力衰竭适应症）在中国附条件上市，并承诺继续开展临床试验，但尚未被国家药品监督管理局（NMPA）药品审评中心（CDE）正式受理，因此未考虑附条件上市的情况。本次发行上市申请



时，公司治疗慢性收缩性心衰的纽卡定<sup>®</sup>附条件上市申请获得 NMPA 正式受理，并于 2019 年 3 月被 CDE 纳入优先评审；2020 年 2 月 10 日，公司收到国家药监局颁发的《审批意见通知件》（批件号：2020L00003），确定了附条件上市的心功能终点指标临床试验（方案号：ZS-01-308）；2020 年 4 月，公司与国家药监局药品审评中心召开沟通交流会议，就纽卡定<sup>®</sup>（慢性收缩性心力衰竭适应症）的心功能确证性临床研究方案进行了讨论，并达成一致意见。

### 3、根据保荐工作报告，发行人授予员工和管理层的期权估值结果存在一定差异的原因

公司授予员工和管理层股票期权的估值及其差异如下：

单位：元/份

股票期权	管理层期权估值	员工期权估值	差异额	差异率
第一批	9.2876	9.2407	0.0469	0.50%
第二批	9.9561	9.9127	0.0434	0.44%
第三批	10.7536	10.7314	0.0222	0.21%
第四批	11.2758	11.2457	0.0301	0.27%

注 1：差异=所属批管理层股票期权估值-所属批员工股票期权估值；

注 2：差异率=（所属批管理层股票期权估值-所属批员工股票期权估值）/所属批次管理层股票期权估值。

公司利用二叉树模型法对股票期权价格进行评估时，主要参数包含标的资产公允价值、行权价、到期期限、离职率、行权倍数等。其中，行权倍数为触发期权持有人将行使权利的价格倍数（股票市价与行权价之比），不同的期权持有人，会有不同的行权倍数。

由于管理层较员工而言财富积累更多，现金流更为充裕，对股价上涨的敏感度相对较弱，即预期股价更高时才能触发管理层行权。因此，管理层和员工的行权倍数存在一定差异，管理层的取值相对高于员工。参考 M.Carpenter（1998）和 Hudart and Lang（1996）针对行权倍数的实证研究，公司将管理层和员工的行权倍数分别取值 2.8 和 2.2。

综上，由于管理层和员工行的权倍数参数取值不同，通过二叉树模型法计算所得的股票期权估值结果存在差异，但差异较小，任一批管理层股票期权估值与同批员工股票期权估值的差异不超过 0.05 元/份，差异率均不超过

1%。

### **(三) 各年度确认的股份支付费用的会计处理，在管理费用、研发费用等科目的分摊依据，会计处理是否符合准则规定**

根据《企业会计准则第 11 号—股份支付》及其应用指南的规定，对于权益结算的涉及职工的股份支付，应当按照授予日权益工具的公允价值计入成本费用和资本公积（其他资本公积）。等待期内每个资产负债表日，企业应当根据最新取得的可行权人数变动等后续信息作出最佳估计，修正预计可行权的权益工具数量。根据上述权益工具的公允价值和预计可行权的权益工具数量，可以计算截至当期累计应确认的成本费用金额，再减去前期累计已确认金额，作为当期应确认的成本费用金额。

权益工具的公允价值，应当按照《企业会计准则第 22 号—金融工具确认和计量》的有关规定确定。对于授予职工的股票期权，因其通常受到一些不同于交易期权的条款和条件的限制，因而在许多情况下难以获得其市场价格。如果不存在条款和条件相似的交易期权，就应通过期权定价模型来估计所授予的期权的公允价值。

公司采取二叉树模型法对期权价值进行了评估，并根据评估结果确认期权的公允价值，并根据等待期内的每个资产负债表日可行权权益工具数量的最佳估计计算累计成本费用金额以及当期应确认的股份支付费用金额。

股权激励计划相关费用根据激励对象所从事岗位及归属的部门，分别计入管理费用、研发费用、销售费用。

综上，公司根据期权定价模型计算期权公允价值，并在等待期内各资产负债表日计算当期的股份支付费用，并结合被激励对象所从事的岗位和部门进行分摊，相关会计处理符合企业会计准则的相关规定。

### **(四) 授予泽生美国核心管理层的股票增值权的会计处理，公司股价的确定依据**

根据《企业会计准则第 11 号—股份支付》及相关规定，股票增值权属于以现金结算的股份支付。授予后立即可行权的以现金结算的股份支付，应当在授予

日以企业承担负债的公允价值计入相关成本或费用，相应增加负债。企业应当在相关负债结算前的每个资产负债表日以及结算日，对负债的公允价值重新计量，其变动计入当期损益。

由于公司股票增值权无等待期，因此按照上述方式在授予日计入费用。但因为公司尚未 IPO 或采取做市转让，因此在授予日股票增值权授予价格和行权价格均为同一上次股权融资价格，应确认的费用和负债为零。

在每个资产负债表日，公司根据新的行权价的最佳估计，调整负债公允价值，将变动值计入当期损益。

根据相关授予协议，公司在新三板挂牌采取做市转让后或公司已成功 IPO 后，授予价格/行权价格为授予日/行权日前 30 个交易日的加权平均收盘价；其他情况下，为授予日/行权日前上一次股权融资价格。同时，由于无等待期的约定，公司以可行权情况的最佳估计为基础，按最近一次股权融资价与上一次股权融资加的差额计算计入费用的会计处理，符合企业会计准则的相关规定。

#### **（五）股份支付费用确认为经常性或非经常性损益的情况和相关依据**

公司将股份支付费用确认为经常性损益。根据《公开发行证券的公司信息披露规范问答第 1—非经常性损益》的规定，“非经常性损益是指与公司正常经营业务无直接关系，以及虽与正常经营业务相关，但由于其性质特殊和偶发性，影响报表使用人对公司经营业绩和盈利能力做出正常判断的各项交易和事项产生的损益。”

##### **1、与公司正常业务的关系**

公司给予员工期权激励及股票增值权，是为了激励和留住核心人才，使其与公司结成利益共同体，从而实现公司的长期目标，即完成公司药物的研发并上市，故该交易与公司正常经营业务直接相关。

##### **2、特殊性和偶发性**

公司授予被激励对象的，系设定服务期等限制条件的股份支付，相关的股份支付费用由于在服务期内分别确认，故不满足特殊性和偶发性的特点，可计入经常性损益。

综上，公司将股份支付费用确认为经常性损益合理，符合相关规定。

**（六）业绩条件是否与纽卡定<sup>®</sup>销售收入挂钩，若 2021 年纽卡定<sup>®</sup>未能实现上市，或上市后预计销售收入低于 500 万元，管理层是否有计划采用其他方式完成业绩条件。请发行人测算并补充披露股票期权激励计划预计对未来年度财务数据的影响，并完善相关风险提示**

本次股票期权激励计划行权时，公司应满足对应年度的业绩考核条件，各年度业绩考核目标如下表所示：

授予的期权	业绩考核目标
第一个行权期	第一个考核年度（即 2019 年度）公司不设业绩考核目标
第二个行权期	第二个考核年度（即 2020 年度）公司不设业绩考核目标
第三个行权期	第三个考核年度（即 2021 年度）公司营业收入不低于人民币 500 万元
第四个行权期	第四个考核年度（即 2022 年度）公司营业收入不低于人民币 3,000 万元

如上表所示，股权激励的业绩条件未与纽卡定<sup>®</sup>销售收入直接挂钩。若 2021 年纽卡定<sup>®</sup>未能实现上市，或上市后预计销售收入低于 500 万元，公司仍将专注于主营业务新药研发和生产，截至本回复出具之日，暂无计划采用其他方式完成业绩条件。未来期间，公司管理层可能会与在相关药品领域中拥有成熟专业推广能力的制药企业进行战略合作或专利技术授权，以提升公司盈利能力。

## 二、发行人披露

**请发行人测算并补充披露股票期权激励计划预计对未来年度财务数据的影响，并完善相关风险提示。**

发行人已在招股说明书“第五节 发行人基本情况”之“十五、发行人正在执行的股权激励及其他制度安排和执行情况”之“（二）股权激励对公司的影响”之“2、股权激励对公司财务状况的影响”补充披露如下：

“未来各期，公司股票期权计划相关费用测算金额及在各科目归集情况具体如下：

单位：万元

项目	科目	2020 年 7-12 月	2021 年度	2022 年度	2023 年度	总计

项目	科目	2020年 7-12月	2021年度	2022年度	2023年度	总计
股票期权 激励计划	研发费用	172.99	243.06	139.75	55.32	611.12
	管理费用	1,258.53	1,767.69	1,015.96	402.28	4,444.45
	合计	1,431.52	2,010.75	1,155.71	457.60	5,055.57

2020年下半年至2023年，公司股票期权计划相关费用预计为**1,431.52**万元、**2,010.75**万元、**1,155.71**万元、**457.60**万元，合计为**5,055.57**万元，根据激励对象所属从事岗位职责，分别计入管理费用和研发费用。”

发行人已在招股说明书“第四节 风险因素”之“九、财务风险”之“(二)股权激励影响公司经营业绩的风险”完善风险提示如下：

“2018年8月，为了实现核心人员的稳定，公司以股票期权的方式对公司核心人员进行了股权激励。经公司第二届董事会第九次会议、2020年第二次临时股东大会审议通过的《上海泽生科技开发股份有限公司股票期权激励计划（修订稿）》，主要增加了以公司业绩指标和个人绩效指标作为激励对象行权条件的条款。根据《企业会计准则第11号—股份支付》，以权益结算的股份支付换取职工提供服务的，应当以授予职工权益工具的公允价值计量。权益工具的公允价值应当按照《企业会计准则第22号——金融工具确认和计量》确定。公司已严格按照《企业会计准则》的要求对授予的股票期权按照公允价值确认了股份支付。对于已经授予的股票期权，公司将可能需要进一步确认股票期权的股份支付。

未来期间，公司股票期权计划预计对公司经营业绩的影响金额共计**5,055.57**万元。其中，2020年下半年至2023年的经营业绩影响金额分别为**1,431.52**万元、**2,010.75**万元、**1,155.71**万元、**457.60**万元。预计相应股票期权计划所进行的股份支付处理对公司未来净利润存在一定程度的影响，进而存在导致公司经营业绩降低或者亏损增加的风险。”

### 三、中介机构核查

请申报会计师核查并发表明确意见。

#### 1、核查程序

就上述事项，发行人会计师主要履行了以下核查程序：

(1) 获取并审阅发行人股票期权计划相关董事会、股东大会决议等文件，了解发行人股票期权激励计划的基本内容及其修订情况；

(2) 询问管理层了解股权支付实施的背景和实施范围、价格及其确定方法，分析发行人授予员工和管理层的期权估值结果存在一定差异的原因；

(3) 比较股票期权和本次发行上市的估值模型、计算过程、估值方法，分析股票期权对应公司估值与本次发行上市预计市值的差异原因；

(4) 评价发行人股份支付类型的判断，核查股份支付的授予日，复核权益工具公允价值的确定方法，获取并检查股份支付的明细变动表，根据授予情况、公允价值，重新计算股份支付金额的准确性，复核股份支付的相关会计处理是否符合《企业会计准则第 11 号—股份支付》及其他相关规定；

(5) 获取泽生美国授予股票增值权的决议文件、授予协议等，授予美国核心管理层的股票增值权的基本情况、包括授予对象、授予股份数量、行权条件等，复核泽生美国股票增值权的会计处理和股价确定依据，分析是否符合相关规定；

(6) 访谈公司管理层，了解公司是否计划采用其他方式完成股权激励相关业绩条件以及公司未来发展战略；

(7) 复核测算股票期权激励计划预计对未来年度财务数据的影响金额。

## 2、核查意见

经核查，发行人会计师认为：

(1) 发行人对股票期权激励计划和泽生美国股票增值权的会计处理及相关费用的确定在所有重大方面符合《企业会计准则》的规定；

(2) 股票期权对应公司估值与本次发行上市预计市值之间的差异、发行人授予员工和管理层的期权估值之间的差异合理，符合公司实际情况；

(3) 公司股票期权激励计划的业绩条件未与纽卡定<sup>®</sup>销售收入直接挂钩，管理层暂无计划采用其他方式完成业绩条件。

## 问题 17

报告期内，公司其他收益分别为 750.49 万元、356.78 万元和 945.45 万元，公司的其他收益主要为收到的与公司日常经营活动相关的项目补助款或其他政府补助等。

请发行人：（1）结合报告期内各项政府补助等资金的内容、依据和到账时间，说明政府补助计入当期损益或递延收益的划分标准、依据；（2）说明政府补助计入非经常性损益的情况。

请申报会计师核查并发表明确意见。

### 【回复】

#### 一、发行人说明

（一）结合报告期内各项政府补助等资金的内容、依据和到账时间，说明政府补助计入当期损益或递延收益的划分标准、依据

#### 1、报告期内各项政府补助

报告期内，发行人各项政府补助等资金的内容、依据和到账时间如下：

补助项目	补贴内容	补贴依据	到账时间	补贴金额 (万元)	与资产 相关/ 与收益 相关
启东经济开发区管理委员会房租补贴	启东经济开发区管理委员会给予的厂房租金补贴	《关于泽生启东产业化基地建设和投资之协议书》	2017.10.18	408.00	与收益 相关
便携式心电监护仪的研制项目补贴	支持便携式心电监护仪项目经费拨款	《科研项目合同》(项目编号: 17QB1404500)	2017.3.24	40.00	与收益 相关
研发费用税收返还	支持核心研发活动	澳大利亚研发活动税费返还政策	2017.5.30	18.35	与收益 相关
			2018.5.18	21.68	
税收返还	税费返还	财行(2015)365号	2017.2.6	2.75	与收益 相关
			2017.4.5	0.73	
			2017.7.30	0.39	
			2018.3.29	2.83	
			2019.5.24	6.89	

补助项目	补贴内容	补贴依据	到账时间	补贴金额 (万元)	与资产 相关/ 与收益 相关
			2019.5.28	0.23	
			<b>2020. 4. 16</b>	<b>3. 87</b>	
			<b>2020. 4. 26</b>	<b>5. 86</b>	
			<b>2020. 5. 28</b>	<b>3. 43</b>	
			<b>2020. 6. 4</b>	<b>0. 71</b>	
			<b>2020. 6. 5</b>	<b>1. 11</b>	
上海市浦东新区知识产权中心专利补贴	促进浦东新区企业正当维护知识产权权益与运用知识产权制度提升自主创新能力	《浦东新区科技发展基金知识产权资助资金操作细则》(沪浦知局[2016]10号)	2017.3.1	0.40	与收益 相关
			2017.12.13	16.70	
			2017.12.21	5.00	
			2018.1.18	0.40	
			2018.3.13	3.70	
			2018.9.30	25.95	
上海市科学技术委员会科技创新券补贴	为降低中小微企业和创业团队科研创新投入成本,激发中小微企业科技创新活力,提高科技资源利用效率和共享水平	《关于下达 2016-2017 年度本市科技创新券补贴经费的通知》(沪计科[2017]46号)《关于下达 2017-2018 年度本市科技创新券补贴经费的通知》(沪科[2018]487号)	2017.11.2	2.65	与收益 相关
			2018.11.28	8.40	
抗心力衰竭原创新药-重组人纽兰格林的多国多中心 III 期临床研究项目补贴	重大专项旨在前期工作的基础上,继续完成多国多中心 III 期临床研究,确认纽兰格林的有效性和安全性,并向 SFDA/FDA 提交生物制品新药上市申请 (BLA)	《关于“重大新药创制”科技重大专项 2018 年度实施计划第一批立项课题的通知》(卫科专项函[2018]580号)	2018.11.29	220.00	与收益 相关
			2019.6.10	170.00	
			<b>2020. 3. 26</b>	<b>80. 00</b>	
			<b>2020. 3. 31</b>	<b>390. 00</b>	
“注射用重组人纽兰格林”产业化基地	项目资金资助,用于购置设备及软件	《2018 年度上海市中小企业发展专项资金项目管理合同》(合同编号:	2018.8.20	65.00	与资产 相关



补助项目	补贴内容	补贴依据	到账时间	补贴金额 (万元)	与资产 相关/ 与收益 相关
技术改造项目补贴		XQ-ZXQY-01-18-4636)			
上海市知识产权局专项专利资助费	支持专利管理标准化建设,专利战略制定与实施,专利数据库、预警平台建设等相关专利工作	《上海市企事业专利工作试点单位项目合同书》(编号: 2018105B企 72)	2018.8.30	28.00	与收益 相关
上海市专利工作试点(示范)单位配套资助	支持专利管理标准化建设、专利数据库构建、预警平台建设、专利人员培训、高价值专利培育	《浦东新区科技发展基金项目任务(合同)书》(编号: PKI2018-e017)	2018.9.30	24.00	与收益 相关
张家口市第一届科技人员创新创业大赛奖金	为营造良好的创新创业氛围,推进大众创业、万众创新	《张家口市科技技术和地震局关于兑现 2016 年张家口市第一届科技人员创新创业大赛奖金的通知》(张科字[2018]77号)	2018.10.9	1.00	与收益 相关
稳岗补贴	支持本市企业生产经营活动符合国家及本市产业结构调整政策和环保政策、依法参加失业、保险并足额缴纳失业保险费、裁员率低于城镇登记失业率、财务制度健全管理运行规范	《关于本市用人单位申请享受援企稳岗“护航行动”补贴的通知》	2018.6.15	7.61	与收益 相关
			2019.9.21	8.83	
			2020. 4. 14	2. 23	
昆山创新创业大赛奖金	为进一步加大人才政策创新和集成力度,加快集聚培养更多高精尖缺人才和重大创新团队	第二届中国昆山创新创业大赛一等奖	2018.9.30	3.00	与收益 相关
中国创新创业大赛奖金	支持中国医药领域的创新,为进一步深化大中小企业融通	中国创新创业大赛成长企业组一等奖	2019.1.25	10.00	与收益 相关

补助项目	补贴内容	补贴依据	到账时间	补贴金额 (万元)	与资产 相关/ 与收益 相关
	发展的理念,中国创新创业大赛特组织大中小企业融通专业赛				
张江杰出创新创业人才奖金	表彰张江国家自主创新示范区在集聚创新资源、推进科技成果转化、改革管理体制机制等方面作出突出贡献的杰出人才	《上海市张江高新技术产业开发区管理委员会关于表彰第二届“张江杰出创新创业人才奖”的决定》(沪张江高新管委[2018]31号)	2019.3.12	40.00	与收益 相关
上海市中小企业上市挂牌补贴	支持区内企业以中国(上海)自贸区扩区和浦东建设全球科创中心核心功能区,积极参与多层次资本市场建设,不断提升经营能力、规范治理水平	《浦东新区人民政府关于印发浦东新区关于促进中小企业上市挂牌的若干意见的通知》(浦府[2016]90号)	2019.1.25	100.00	与收益 相关
上海市张江科学城研发费用补贴	支持企业加大研发投入。对年度研发费用500万元以上、且保持较高增长率的企业给予支持	《上海市张江科学城专项发展基金支持创新创业环境建设实施细则》	2019.9.30	249.70	与收益 相关
上海市张江科学城知识产权支持资金	对国外发明专利以及对进入国际、国家标准制定组织的标准必要专利,给予奖励	《上海市张江科学城专项发展基金支持知识产权发展实施细则》(沪浦知局[2018]34号)	2019.11.22	130.00	与收益 相关
			2020.5.14	100.06	
长兴投产建设装修项目补贴	长兴经开区管委会向泽生科技对于园区及厂房的结构、防漏、外立面等修理补贴	长兴经济技术开发区管理委员会与泽生科技签署的《投资合作协议》	2019.4.8	690.00	与资产 相关
			2020.4.24	262.01	
上海市一般专利资助费	国内发明专利项目补助	《上海市专利资助办法》	2019.3.22	12.21	与收益 相关
			2019.4.25	7.10	

补助项目	补贴内容	补贴依据	到账时间	补贴金额 (万元)	与资产 相关/ 与收益 相关
			2019.10.29	5.93	
张江科学城建设管理办公室股权投资支持	张江科学城专项资金政策, 针对部分已获得股权投资企业进行资金支持	《上海张江国家自主创新示范区专项发展资金使用和管理办法》(沪财预[2016]149号)和《上海市张江科学城专项发展资金支持创新创业环境建设实施细则》(沪张江科建办[2019]12号)	2020.6.1	200.00	与收益 相关

## 2、政府补助计入当期损益或递延收益的划分标准、依据

### (1) 政府补助计入当期损益或递延收益的划分标准

公司根据《企业会计准则第 16 号——政府补助》的规定对政府补助进行账务处理, 确认政府补助的划分标准及依据。公司收到政府补助分为两类: 一类为与资产相关的政府补助, 另一类为与收益相关的政府补助。公司取得的、用于购建或以其他方式形成长期资产的政府补助, 确认为与资产相关的政府补助; 除与资产相关的政府补助之外的政府补助, 确认为与收益相关的政府补助。对于同时包含与资产相关部分和与收益相关部分的政府补助, 区分不同部分分别进行会计处理; 难以区分的, 整体归类为与收益相关的政府补助。

与资产相关的政府补助, 确认为递延收益, 并在相关资产使用寿命内按照合理、系统的方法分期计入损益。

与收益相关的政府补助, 分为以下情况:

- 1) 用于补偿以后期间的相关成本费用或损失的, 确认为递延收益, 并在确认相关成本费用或损失的期间, 计入当期损益。
- 2) 用于补偿已发生的相关成本费用或损失的, 直接计入当期损益。

与公司日常活动相关的政府补助, 按照经济业务实质, 计入其他收益; 与公司日常活动无关的政府补助, 计入营业外收支。

### (2) 政府补助计入当期损益或递延收益的依据

公司根据政府补助文件或项目申请资料中相关的资金用途，其中用于补偿公司已发生的相关成本费用或损失的，直接计入当期损益；用于长期资产购建的补助或者用于补偿公司以后期间的相关成本费用或损失的，则通过递延收益核算。

## **（二）说明政府补助计入非经常性损益的情况。**

根据《公开发行证券的公司信息披露解释性公告第 1 号——非经常性损益（2008）》（证监会公告[2008]43 号）的规定：“非经常性损益是指与公司正常经营业务无直接关系，以及虽与正常经营业务相关，但由于其性质特殊和偶发性，影响报表使用人对公司经营业绩和盈利能力做出正常判断的各项交易和事项产生的损益”，其特征包括“与正常经营业务无关性”、“性质特殊”、“偶发性”等。

报告期内，公司计入当期损益的政府补助符合上述特征，故将其全部列入非经常性损益。

## **二、中介机构核查**

**请申报会计师核查并发表明确意见。**

### **（一）核查程序**

就上述事项，发行人会计师主要履行了以下核查程序：

- 1、查看所有重大政府补助文件，检查补助金额、补助性质及补助对象等，关注发行人对政府补助分类的判断是否适当；
- 2、查看重大政府补助的收款凭证等支持性文件，关注政府补助资金来源的适当性、发行人是否满足政府补助所附条件；
- 3、对于附带验收条件的科研项目政府补助，询问相关人员项目进度，检查相关补助的验收资料；
- 4、对于计入当期损益的与资产相关的科研项目政府补助，评估相关资产使用寿命及摊销方法的合理性，重新计算转入损益的与资产相关政府补助的金额。

### **（二）核查意见**

经核查，发行人会计师认为：

1、发行人报告期内的各项政府补助的会计科目分类符合企业会计准则的相关规定；

2、发行人报告期内政府补助的会计核算符合企业会计准则的相关规定；

3、发行人报告期内政府补助计入非经常性损益的金额符合《公开发行证券的公司信息披露解释性公告第 1 号—非经常性损益（2008）》的规定。

## 问题 18

报告期各期末，公司货币资金余额分别为 51,700.24 万元、17,389.67 万元和 5,362.26 万元。2017 年末公司货币资金余额较高，主要原因为 2017 年末公司在新三板定向增发融资资金到账 5.04 亿元。2019 年末，公司交易性金融资产余额为 5,006.88 万元，系公司自 2019 年 1 月 1 日起按照新金融工具准则将使用闲置资金购买的银行理财产品由其他流动资产重分类为交易性金融资产所致。

报告期各期末，公司预付款项分别为 55.32 万元、1,226.01 万元和 1,345.64 万元。公司预付账款主要为预付研发款等，2018 年末、2019 年末公司预付账款金额较大，主要原因为 2018 年公司启动了国内纽卡定®针对慢性收缩性心衰适应症的临床 III 期试验（ZS-01-306），公司根据临床试验合同的约定，向韧致医药、联斯达等专业临床服务机构预付了相应款项。

报告期各期末，公司存货余额分别为 301.35 万元、162.87 万元和 131.36 万元。请发行人：（1）结合货币资金配置情况，说明报告期内利息收入、投资收益与货币资金、其他流动资产、交易性金融资产余额的匹配关系及合理性；（2）说明资金使用的相关内控制度，报告期大额资金支出的情况及原因；（3）结合发行人研发费用支出和其他日常经营支出情况及未来计划，说明本次发行上市前和上市后，公司的货币资金能否满足日常经营活动需求，是否有其他应急计划；（4）结合纽卡定®研发进度、与合作研发机构的合同条款、付款约定等，具体说明 2018 年、2019 年末预付款项余额大幅增加的原因，预付账款是否与合同约定情况相符，是否存在提前付款的情况，如有，请结合各供应商的具体情况、其与发行人的关系和付款金额，分析说明提前付款的必要性；（5）说明预付款的账务处理是否匹配业务及经营过程，结转成本费用是否真实、准确、完整，是否存在跨期的情形，是否存在减值迹象，对应会计处理是否符合《企业会计准则》

相关规定；（6）说明预付款项支付对象是否与发行人及其实际控制人、控股股东、董监高及核心技术人员等存在关联关系；（7）说明其他应收款中上海罡联实业发展有限公司 140.00 万元代垫款的内容、性质；（8）说明临床试验用药的会计处理，包含试验用药、对照药，是否作为存货，对应的存货余额。

请申报会计师核查并发表明确意见。

## 【回复】

### 一、发行人说明

（一）结合货币资金配置情况，说明报告期内利息收入、投资收益与货币资金、其他流动资产、交易性金融资产余额的匹配关系及合理性

报告期内，发行人货币资金中的银行存款产生的利息收入计入财务费用-利息收入科目。使用闲置资金购买的银行理财产品，2019 年 1 月 1 日前计入其他流动资产，自 2019 年 1 月 1 日起按照新金融工具准则计入交易性金融资产，并按年末的公允价值确认公允价值变动损益，理财产品的相关收益全部计入投资收益。

#### 1、报告期内货币资金、其他流动资产、交易性金融资产余额情况

单位：万元

项目	2020 年 6 月 30 日	2019 年 12 月 31 日	2018 年 12 月 31 日	2017 年 12 月 31 日
库存现金	0.41	0.12	0.19	0.29
银行存款	3,960.26	5,362.14	17,376.72	51,687.45
银行理财产品	3,000.24	5,000.00	7,000.00	-

#### 2、报告期内，发行人利息收入、投资收益、公允价值变动损益情况

单位：万元

项目	2020 年 1-6 月	2019 年度	2018 年度	2017 年度
利息收入	13.41	215.73	401.23	41.41
投资收益	49.44	214.10	131.41	-
公允价值变动损益	0.24	6.88	-	-

#### 3、说明报告期内利息收入与货币资金余额的匹配关系及合理性

单位：万元

项目	2020年6月30日/2020年1-6月	2019年12月31日/2019年度	2018年12月31日/2018年度	2017年12月31日/2017年度
活期存款累计应计息日积数(注1)	863,136.55	3,590,023.68	8,161,925.36	3,894,047.15
银行七天通知存款累计应计息日积数(注1)	191,916.98	494,679.00	1,827,559.53	255,531.64
时时升存款累计应计息日积数(注1)	-	6,469.73	4,319,393.81	-
活期存款利率(注2)	0.3%	0.3%	0.3%/0.38%	0.3%
七天通知存款利率(注3)	1.1%	1.1%	1.1%/2.0%	1.1%
时时升存款利率(注3)	-	2.55%	2.55%	-
利息测算	13.06	210.01	396.57	40.26
财务费用-利息收入	13.41	215.73	401.23	41.41
差异率	-2.64%	-2.65%	-1.16%	-2.78%

注1：活期（七天通知/时时升）存款累计应计息日积数=活期（七天通知/时时升）存款账户每日存款余额加权平均之和；

注2：上述活期存款利率取自各银行官网，并与发行人银行利息回单核对一致；

注3：上述七天通知存款/时时升存款利率为发行人与银行的七天通知存款时时升合同约定利率。

经测算，报告期内利息收入与货币资金余额匹配且具有合理性。

#### 4、说明报告期内投资收益与其他流动资产、交易性金融资产余额匹配关系及合理性

单位：万元

项目	2020年6月30日/2020年1-6月	2019年12月31日/2019年度	2018年12月31日/2018年度	2017年12月31日/2017年度
银行理财产品平均余额	3,522.99	3,261.25	5,349.78	-
投资收益及公允价值变动合计	49.68	220.98	131.41	-
理财产品利率-测算结果	2.96%	3.09%	4.02%	-
理财产品利率-协议利率	2.85%-3.65%	2.95%-3.65%	3.50%-4.20%	-

经测算，报告期内投资收益与其他流动资产、交易性金融资产余额匹配且具有合理性。

### （二）说明资金使用的相关内控制度，报告期大额资金支出的情况及原因

#### 1、资金使用的相关内控制度

发行人制定了《上海泽生科技开发股份有限公司财务制度》，明确了公司的资金管理制度，规定了公司货币资金业务权限、程序、责任和 Related 控制措施。相关人员在办理货币资金业务必须经过支付申请、支付审批、支付复核、办理支付四个环节后方可支付。审批人应当根据资金管理制度的规定，在授予权限范围内进行审批，不得超越审批权限。财务部对批准后的货币资金支付申请进行复核，检查签批手续，严禁签批不完整即付款。付款申请一经批准后不得修改，如有修改必须按照原来的审批程序签报相关签批人签批。

## 2、报告期大额资金支出的情况及原因

### (1) 经营活动现金流出情况

报告期内，发行人经营活动现金流出情况如下：

单位：万元

项目	2020年1-6月	2019年度	2018年度	2017年度
购买商品、接受劳务支付的现金	171.97	1.06	101.43	286.41
支付给职工以及为职工支付的现金	2,615.35	6,356.52	5,572.15	4,338.45
支付的各项税费	8.80	14.74	43.44	135.41
支付其他与经营活动有关的现金	2,019.31	7,352.20	11,034.47	5,830.36
<b>经营活动现金流出小计</b>	<b>4,815.43</b>	<b>13,724.52</b>	<b>16,751.49</b>	<b>10,590.62</b>

发行人经营活动现金流出主要为支付给职工以及为职工支付的现金与支付其他经营活动有关的现金。

报告期内，发行人支付其他与经营活动有关的现金主要为支付 CRO 等专业服务机构的费用。

### (2) 投资活动现金流出情况

报告期内，发行人投资活动的现金流出情况如下：

单位：万元

项目	2020年1-6月	2019年度	2018年度	2017年度
购建固定资产、无形资产和其他长期资产支付的现金	407.78	1,593.05	1,100.56	334.10



项目	2020年1-6月	2019年度	2018年度	2017年度
投资支付的现金	21,000.00	85,000.00	17,000.00	-
取得子公司及其他营业单位支付的现金净额	-	-	-	-
支付其他与投资活动有关的现金	-	690.00	-	-
<b>投资活动现金流出小计</b>	<b>21,407.78</b>	<b>87,283.05</b>	<b>18,100.56</b>	<b>334.10</b>

发行人投资活动现金流出主要是购建固定资产、无形资产和其他长期资产、循环购买银行短期理财产品等。发行人报告期内支付的其他与投资活动有关的现金为支付泽生长兴厂房改造工程支付的款项。

### (3) 筹资活动现金流出情况

报告期内，发行人筹资活动的现金流出情况如下：

单位：万元

项目	2020年1-6月	2019年度	2018年度	2017年度
偿还债务支付的现金	-	-	9,664.39	-
分配股利、利润或偿付利息支付的现金	4.17	-	559.28	600.43
其中：子公司支付给少数股东的股利、利润	-	-	-	-
支付其他与筹资活动有关的现金	-	-	1,195.62	21.20
<b>筹资活动现金流出小计</b>	<b>4.17</b>	<b>-</b>	<b>11,419.29</b>	<b>621.63</b>

发行人筹资活动的现金流出主要为偿还对赛生国际的借款支付的现金。

(三) 结合发行人研发费用支出和其他日常经营支出情况及未来计划，说明本次发行上市前和上市后，公司的货币资金能否满足日常经营活动需求，是否有其他应急计划

截至2019年12月31日，发行人货币资金账面价值为10,369.14万元，发行人于2020年5月和8月共获得杭州银行股份有限公司上海分行合计2,000万元的银行借款。报告期内发行人银行资信水平良好，已获得招商银行股份有限公司上海分行常德支行7,500万元的授信，可在上市前作为应急计划满足日常经营活动需求。

发行人2017年-2019年年均经营活动产生的现金流量净额为-12,540.81万元，

发行人的货币资金及银行授信预计可满足 2020 年药物研发持续投入及其他日常经营支出的资金需求。

本次发行上市后，发行人将募集资金用于新药研发和补充流动资金，能够满足日常经营活动需求。

（四）结合纽卡定<sup>®</sup>研发进度、与合作研发机构的合同条款、付款约定等，具体说明 2018 年、2019 年末预付款项余额大幅增加的原因，预付账款是否与合同约定情况相符，是否存在提前付款的情况，如有，请结合各供应商的具体情况、其与发行人的关系和付款金额，分析说明提前付款的必要性

### 1、2018 年、2019 年末预付款项余额大幅增加的原因

各报告期末，预付账款余额按业务性质分类如下：

单位：万元

项目	2020 年 6 月 30 日	2019 年 12 月 31 日	2018 年 12 月 31 日	2017 年 12 月 31 日
预付第三方专业机构服务费	393.46	750.75	879.16	7.47
预付研究者管理费	455.52	519.31	303.56	12.00
预付试剂耗材采购款	8.55	26.78	11.25	7.36
预付其他	3.10	48.80	32.04	28.49
合计	860.63	1,345.64	1,226.01	55.32

2018 年末、2019 年末预付账款余额大幅上升，主要系预付第三方专业机构服务费及研究者管理费大幅上升。2018 年，发行人启动了国内纽卡定<sup>®</sup>针对慢性收缩性心衰适应症的临床 III 期试验（ZS-01-306），发行人根据临床试验合同的约定，向韧致医药、联斯达及各医院等专业临床服务机构预付了相应款项，使得 2018 年末及 2019 年末预付第三方专业机构服务费及研究者管理费余额均大幅上升。

### 2、第三方专业机构服务费及研究者管理费 2018 年末、2019 年末前五大预付款项情况

(1) 第三方专业机构服务费及研究者管理费 2019 年末前五大预付款项情况

合同对象	项目类别	合同金额 (万元)	2019 年末 余额 (万 元)	合同内容	约定付款时点	实际付款时点	是否存在 提前付款 情况
上海韧致医药科技有限公司	CRO 服务费	4,400.00	240.54	临床监查、数据管理与统计分析	根据里程碑分为 10 个付款节点	2018 年 1 月 2018 年 12 月	否
北京联斯达医药科技发展有限公司	SMO 服务费	1,966.41	141.88	研究中心现场管理服务	根据里程碑分为 10 个付款节点	2018 年 1 月 2019 年 11 月	否
上海津石医药科技有限公司	SMO 服务费	1,093.30	54.66	临床试验协调员服务	签订后支付首付款 546,649.03 元, 后根据入组人数每季度结算并付款	2019 年 12 月	否
上海方达生物技术 有限公司	CRO 服务费	76.96	37.21	大鼠 ADA 生物分析服务	根据里程碑分为 4 个付款节点	2019 年 10 月 2019 年 12 月	否
		39.34	13.99	使用 MSD 方法测定人血清样品中的纽兰格林浓度	根据里程碑分为 4 个付款节点	2019 年 9 月	否
广州金域医学检验 中心有限公司	CRO 服务费	493.27	22.47	心衰治疗药物纽兰格林 306 临床试验研究中心实验室服务	合同签订后支付合同总金额的 30%, 检测期间按当季度实际发生的费用开具发票并付款, 项目结束后其他费用按实际发生金额结清	2018 年 3 月 2018 年 4 月 2018 年 5 月 2018 年 8 月 2018 年 12 月	否
		48.66	13.77	VD3 中心实验室服务	根据里程碑分为 4 个付款节点	2019 年 4 月	否
中南大学湘雅二医院	研究者管理费	55.71	21.37	药物临床试验研究	根据合同签订及入组进度共分为 3 个付款节点, 后续按实际发生费用付款	2019 年 11 月	否
山西省心血管病医院	研究者管理费	63.87	21.11	药物临床试验研究	根据合同签订及入组进度共分为 5 个付款节点, 后续按实际发生费用付款	2019 年 3 月 2019 年 6 月 2019 年 12 月	否

合同对象	项目类别	合同金额 (万元)	2019 年末 余额 (万 元)	合同内容	约定付款时点	实际付款时点	是否存在 提前付款 情况
中山大学孙逸仙纪念医院	研究者管理费	73.93	20.92	药物临床试验研究	根据合同签订及入组进度共分为 5 个付款节点以及按实际发生费用付款	2019 年 3 月 2019 年 7 月	否
上海市第六人民医院	研究者管理费	80.68	20.46	药物临床试验研究	根据合同签订及入组进度共分为 5 个付款节点, 后续按实际发生费用付款	2019 年 3 月 2019 年 9 月 2019 年 12 月	否
新乡市第一人民医院	研究者管理费	66.94	20.08	药物临床试验研究	根据合同签订及入组进度共分为 5 个付款节点, 后续按实际发生费用付款	2018 年 7 月 2018 年 9 月	否

(2) 第三方专业机构服务费及研究者管理费 2018 年末前五大预付款项情况

合同对象	项目类别	合同金额 (万元)	2018 年末 余额 (万 元)	合同内容	约定付款时点	实际付款时点	是否存在 提前付款 情况
上海韧致医药科技有限公司	CRO 服务费	4,400.00	459.95	临床监查、数据管理与统计分析	根据里程碑分为 10 个付款节点	2018 年 1 月 2018 年 12 月	否
北京联斯达医药科技发展有限公司	SMO 服务费	1,966.41	266.84	研究中心现场管理服务	根据里程碑分为 10 个付款节点	2018 年 1 月	否
上海益诺思生物技术股份有限公司	CRO 服务费	244.30	68.87	一类新药纽兰格林临床毒理学研究	根据里程碑分为 4 个付款节点	2018 年 9 月	否
AdpharmaUSALLC	CRO 服务费	119.59	44.57	美国 IND 申报	根据里程碑分为 3 个付款节点	2018 年 5 月	否
北京凯吉特医药科技发展有限公司	SMO 服务费	35.00	19.06	临床试验协调员服务	根据里程碑分为 3 个付款节点	2018 年 9 月	否
梅河口市中心医院	研究者管理费	80.42	25.45	药物临床试验研究	根据合同签订及入组进度共分为 3 个付款节点, 后续按实际	2018 年 4 月 2018 年 5 月	否

合同对象	项目类别	合同金额 (万元)	2018 年末 余额 (万 元)	合同内容	约定付款时点	实际付款时点	是否存在 提前付款 情况
					发生费用付款	2018 年 9 月	
郑州市第一人民医院	研究者管理费	73.07	21.92	药物临床试验研究	根据合同签订及入组进度共分为 4 个付款节点, 后续按实际发生费用付款	2018 年 11 月	否
邯郸市第一医院	研究者管理费	70.88	21.26	药物临床试验研究	根据合同签订及入组进度共分为 4 个付款节点, 部分费用按实际发生费用付款	2018 年 6 月 2018 年 12 月	否
新乡市第一人民医院	研究者管理费	66.94	20.08	药物临床试验研究	根据合同签订及入组进度共分为 4 个付款节点, 后续按实际发生费用付款	2018 年 7 月 2018 年 9 月	否
河南省胸科医院	研究者管理费	35.20	17.35	药物临床试验研究	根据合同签订及入组进度共分为 3 个付款节点, 后续按实际发生费用付款	2018 年 6 月 2018 年 11 月	否

报告期内, 发行人预付账款与合同约定情况相符, 不存在提前付款的情况。

(五) 说明预付款的账务处理是否匹配业务及经营过程，结转成本费用是否真实、准确、完整，是否存在跨期的情形，是否存在减值迹象，对应会计处理是否符合《企业会计准则》相关规定

### 1、预付款项账务处理情况

针对服务采购，采购合同签订后，发行人在合同规定的付款时点向供应商支付服务款，并同时确认预付账款。在每个报告期期末，发行人根据合同执行进度确认相关费用，若当期实际进度未超过期末账面预付款项金额，则将当期进度对应的预付款项结转至费用；若当期实际进度超过期末账面预付款项金额，则在账面预付款项结转费用的基础上，将超出部分确认为当期应付账款。

针对试剂耗材等物资采购，采购合同签订后，发行人在合同规定的付款时点向供应商支付货款，在材料入库前，将款项确认为预付账款，经验收入库后，将款项确认为存货。

### 2、报告期内发行人预付款结转成本费用情况

对于服务采购，财务部每年 6 月 30 日、12 月 31 日根据业务部门提供的业务实际进展，如临床部提供的受试者入组数据等，确认项目的进度，并按照完工百分比调整账面预付账款、结转费用，保证预付款项结转的真实性、准确性和完整性。

对于物资采购，发行人每期末都会以发货运单、入库单等形式确认实际到货和入库情况，并相应调整账面预付账款、结转存货，以确保预付账款结转的真实性、准确性和完整性。

因此通过上述方式，发行人可以确保预付账款结转成本费用的真实、准确、完整，能够有效避免跨期情形。

### 3、预付款项期后结转情况

截至 2020 年 6 月 30 日，2019 年末前五大预付账款期后结转情况如下：

单位：万元

供应商	合同内容	2019 年末预付账款余额	期后结转金额	未结转原因
-----	------	---------------	--------	-------

供应商	合同内容	2019 年末预付账款余额	期后结转金额	未结转原因
上海韧致医药科技有限公司	临床监查、数据管理与统计分析	240.54	240.54	已全部结转
北京联斯达医药科技发展有限公司	研究中心现场管理服务	141.88	117.60	按进度确认费用小于预付账款
上海津石医院科技有限公司	临床试验协调员服务	54.66	3.09	按进度确认费用小于预付账款
上海方达生物技术有限公司	大鼠 ADA 生物分析服务、使用 MSD 方法测定人血清样品中的纽兰格林浓度	51.21	44.49	按进度确认费用小于预付账款
奥星衡迅生命科技(上海)有限公司	技术服务采购	38.60	38.60	已全部结转

综上，2019 年末部分预付账款期后未全额结转主要系由于按进度确认费用小于预付账款，其余预付款项均根据期后实际情况进行全额结转处理。发行人报告期内合同均在有序进行中，期后供应商已按照约定陆续供货或提供服务，预付账款不存在减值情形，会计处理符合《企业会计准则》相关规定。

#### (六) 说明预付款项支付对象是否与发行人及其实际控制人、控股股东、董监高及核心技术人员等存在关联关系

报告期各期末，发行人预付账款余额前五名支付对象与发行人及其董事、监事、高级管理人员及核心技术人员的关联关系，具体情况如下：

##### 1、2020 年 6 月 30 日预付账款余额前五名支付对象

单位：万元

单位名称	余额	账龄	占期末余额的比例	是否存在关联关系
广州金域医学检验中心有限公司	41.66	1 年以内	6.44%	否
	13.77	1 至 2 年		
上海津石医院科技有限公司	51.57	1 年以内	5.99%	否
北京联斯达医药科技发展有限公司	31.42	1 年以内	3.65%	否
上海韧致数据技术有限公司	29.56	1 年以内	3.43%	否
北京华医互联科技有限公司	29.00	1 年以内	3.37%	否
合计	196.97	-	22.89%	

## 2、2019 年预付账款余额前五名支付对象

单位：万元

单位名称	余额	账龄	占期末余额的比例	是否存在关联关系
上海勃致医药科技有限公司	240.54	1 年以内	17.88%	否
北京联斯达医药科技发展有限公司	141.88	1 年以内	10.54%	否
上海津石医院科技有限公司	54.66	1 年以内	4.06%	否
上海方达生物技术有限公司	51.21	1 年以内	3.81%	否
奥星衡迅生命科技（上海）有限公司	38.60	1 年以内	2.87%	否
合计	<b>526.90</b>	-	<b>39.16%</b>	

## 3、2018 年预付账款余额前五名支付对象

单位：万元

单位名称	余额	账龄	占期末余额的比例	是否存在关联关系
上海勃致医药科技有限公司	459.95	1 年以内	37.52%	否
北京联斯达医药科技发展有限公司	266.84	1 年以内	21.77%	否
上海益诺思生物技术股份有限公司	68.87	1 年以内	5.62%	是（注）
Adpharma USA LLC.	44.57	1 年以内	3.64%	否
上海交通大学	28.00	1 年以内	2.28%	否
合计	<b>868.22</b>	-	<b>70.83%</b>	

注：发行人原董事沈炯在益诺思亦作为股东代表担任该公司的董事。

## 4、2017 年预付账款余额前五名支付对象

单位：万元

单位名称	余额	账龄	占期末余额的比例	是否存在关联关系
北京大学第一医院	12.00	1 年以内	21.69%	否
江苏省电力公司启东市供电公司	8.07	1 年以内	14.58%	否
上海医药工业有限公司	7.47	1 年以内	13.50%	否
南京进然食品有限公司	4.95	1 年以内	8.95%	否
国网上海市电力公司	4.47	1 年以内	8.09%	否
合计	<b>36.96</b>	-	<b>66.81%</b>	

（七）说明其他应收款中上海罡联实业发展有限公司 140.00 万元代垫款的



## 内容、性质

上海罡联实业发展有限公司（以下简称“上海罡联”）系发行人子公司泽生制药的厂房出租方，由于上海罡联出租的厂房墙面及屋面渗水严重，已影响承租方泽生制药的正常生产经营，双方就厂房墙面及屋顶渗水修理事项于 2019 年 7 月 23 日签订了情况说明，双方约定，该工程施工由泽生制药自行招标及调研防水施工单位，工程支出由上海罡联承担，由泽生制药先行垫付，后续通过抵扣月租金的形式进行归还。

经过磋商，泽生制药选用扬州市建磊建设工程有限公司（以下简称“建磊建设”）进行厂房墙体屋面渗水修复工程，并签订总价为 140 万元的工程施工合同，建磊建设于 2019 年 11 月 20 日完成修复工程，并通过竣工验收。由于该工程支出实际应由上海罡联承担，泽生制药先行为其垫付工程款，故将其计入其他应收款进行核算。

### **（八）说明临床试验用药的会计处理，包含试验用药、对照药，是否作为存货，对应的存货余额**

发行人目前临床试验用药主要分为两类，一类为注射用重组人组兰格林，另一类为临床用对照药。发行人采购临床用药用于研发活动，研发活动为发行人生产经营过程的重要环节，发行人持有以备研发活动耗用的材料、物料属于发行人存货，预期研发活动会给发行人带来直接或间接的经济利益流入（药品研发成果很可能会给发行人带来直接或间接的经济利益，且未来临床用药实际领用时会减少发行人未来现金的流出），同时采购临床用药的成本能够可靠地计量，因此发行人将临床试验用药确认为存货。

发行人针对临床试验用药的采购、入库、领用及管理制订了严格的内控流程，会计核算上为准确反映临床试验用药的管控、各研发项目的耗用情况，按权责发生制原则，发行人进行如下会计处理：

#### **1、临床试验用药采购入库时**

借：存货

    应交税费-增值税-进项税额

贷：应付账款

## 2、临床试验用药领用时

借：研发费用

贷：存货

报告期各期末，发行人临床试验用药存货余额分别为2017年末0.00元、2018年末27,650.93元、2019年末68,317.27元、**2020年6月末38,398.64元**。

## 二、申报会计师核查程序及核查意见

### （一）核查程序

就上述事项，申报会计师具体履行了以下核查程序：

- 1、询问并了解发行人货币资金配置情况；
- 2、对报告期内的银行存款利息收入进行测算，并与财务费用利息收入进行比较分析；
- 3、对报告期内的金融产品的收益进行测算，并与实际收益进行比较分析；
- 4、访谈了解发行人的货币资金管理制度；
- 5、查阅了发行人银行账户资料，取得银行开户清单，与账面记录核对；
- 6、向相关开户银行进行函证，核实包括账户余额、资金使用受限等情况；
- 7、对大额货币资金收付进行核查，查看相关银行回单，了解相关业务的交易背景；
- 8、访谈了解报告期内发行人上市前和上市后，公司的日常经营活动的资金需求及后续的资金计划；
- 9、了解发行人采购与付款流程相关的内部控制，对重要的控制节点进行控制测试，评价相关内控设计的合理性及执行的有效性；
- 10、访谈发行人采购部门、财务部门相关负责人员，结合发行人采购与生产业务相关制度、供应商管理相关制度，了解发行人采购业务模式、预付款项的合

理性、账务处理的准确性；

11、获取报告期各期末预付款项明细表，结合公众信息平台查询主要供应商的工商登记资料，实地走访主要供应商，对主要供应商经营场所进行考察，对主要供应商业务负责人进行访谈和确认，了解主要供应商和发行人的合作情况、是否与发行人及其实际控制人、控股股东、董监高及核心技术人员等存在关联关系；

12、对报告期内主要供应商的往来余额进行函证，验证报告期各期末往来余额的真实性、准确性；

13、获取发行人与主要供应商签订的相关合同、银行资金流水记录等资料并与会计记录进行核对，检查预付账款是否与合同约定情况相符，结合对期后到货验收、费用结转及开票情况的检查，验证预付款项的真实性、完整性、准确性与结转成本费用的真实性、完整性、准确性；

14、获取上海罡联实业发展有限公司代垫款的相关合同、付款凭据，与上海罡联实业发展有限公司进行访谈，了解相关代垫款的形成原因；

15、了解临床试验用药的会计处理，对报告期期末的存货进行抽盘，核实报告期各期的期末存货余额情况。

## （二）核查结论

经核查，申报会计师认为：

1、发行人报告期内利息收入与货币资金余额匹配且合理，报告期内投资收益与其他流动资产、交易性金融资产余额匹配且合理；

2、发行人资金使用的相关内控制度建立并有效执行，报告期内不存在异常业务背景的大额资金支出；

3、发行人上市前和上市后，公司的货币资金能够满足日常经营活动需求；招商银行股份有限公司上海分行常德支行 7,500 万元的授信，可在作为应急计划满足日常经营活动需求；

4、发行人报告期内预付款项因业务规模扩大而逐步增长，与预付款项供应商的交易真实，所购货物或服务与发行人的业务内容相匹配，增长原因合理；预

付账款与合同约定情况相符，不存在提前付款的情况；

5、发行人预付账款账务处理与业务及经营过程匹配，报告期各年预付款所购货物或服务已在期后陆续入库，不存在跨期情况，不存在减值的情形；

6、报告期内，除上海益诺思生物技术股份有限公司之外，发行人预付账款主要支付对象与发行人董监高、及核心技术人员等不存在关联关系；

7、其他应收款中上海罡联实业发展有限公司 140.00 万元代垫款的内容、性质与申报会计师在审计及核查过程中了解的相关信息一致；

8、发行人临床试验用药包含试验用药、对照药，均作为存货进行核算，对应的存货余额准确。

## **问题 19**

报告期各期末，公司固定资产账面价值分别为 1,874.23 万元、2,005.35 万元和 1,658.25 万元，在建工程账面价值分别为 45.66 万元、184.67 万元和 2,449.35 万元，主要为泽生长兴厂房改建、泽生制药厂房产业化基地技术改造项目形成的在建工程。其他非流动资产包括预付长期资产购买款项和预计抵扣时间超过一年的进项税额。

请发行人说明：（1）在建工程主要项目的建造情况，入账价值的确定依据，是否混入其他支出；（2）是否涉及借款费用资本化；如有借款费用资本化，请补充说明相关指标的确定依据及具体结算过程；（3）结合固定资产、在建工程、无形资产的变动情况，说明“购建固定资产、无形资产和其他长期资产支付的现金”与相关资产科目的勾稽关系；（4）预付长期资产购买款项的支付对象、购买内容、账龄，支付对象是否与发行人及其实际控制人、控股股东、董监高及核心技术人员等存在关联关系，是否存在减值迹象；（5）固定资产、无形资产、在建工程等资产增加值、待抵扣进项税的匹配关系，是否存在虚增资产、资金体外循环的情况；（6）在建工程转固预计对未来年度折旧摊销的影响。

请申报会计师核查并发表明确意见。

## **【回复】**

## 一、发行人说明

### （一）在建工程主要项目的建造情况，入账价值的确定依据，是否混入其他支出

截至 2020 年 6 月 30 日，公司在建工程主要项目为泽生制药技术改造项目及泽生长兴厂房改建工程。

公司全资子公司泽生制药目前正在按照 GMP 标准进行改造。立项后，公司与相关方签订了金山厂房产业化改造合同、工程施工承包合同、消防工程施工承包合同、加固工程合同、弱电项目建设合同等，工程合同总价款为 1,004.28 万元，目前尚未完工及验收。

公司全资子公司泽生长兴目前正在建立化药产业化基地，可满足 ZS-05，ZS-06 和 ZS-07 等项目的临床样品生产和商业化生产。2019 年 3 月，公司与上海泰跃建筑安装工程有限公司签订《工程施工合同》，对产业园内所有建筑外墙、门窗、层面防水、内墙面及地面修补、所有道路绿化、雨污线路管网、消防、厂房进行加固，合同价款 1,380 万元，目前尚未完工及验收。

公司在建工程的成本按实际工程支出结合工程完工进度确定。公司根据施工合同、工程进度确认表、发票、付款单据、费用报销单等相关信息确认在建工程的入账价值，在建工程不存在混入其他支出的情况。

### （二）是否涉及借款费用资本化；如有借款费用资本化，请补充说明相关指标的确定依据及具体结算过程

公司在建工程建造期间，借款费用全部计入财务费用，在建工程不存在借款费用资本化情形。

### （三）结合固定资产、在建工程、无形资产的变动情况，说明“购建固定资产、无形资产和其他长期资产支付的现金”与相关资产科目的勾稽关系

“购建固定资产、无形资产和其他长期资产支付的现金”与相关资产科目的勾稽关系如下表所示：

单位：万元

项目	2020年1-6月	2019年度	2018年度	2017年度
<b>现金流量表项目</b>				
购建固定资产、无形资产和其他长期资产支付的现金	407.78	1,593.05	1,100.56	334.10
支付其他与投资活动有关的现金	-	690.00	-	-
<b>现金流量表项目合计</b>	<b>407.78</b>	<b>2,283.05</b>	<b>1,100.56</b>	<b>334.10</b>
<b>长期资产及相关往来科目的变动情况</b>				
固定资产的增加	260.21	306.75	733.59	206.90
在建工程的增加	528.26	2,392.30	200.16	23.56
无形资产的增加	2.21	39.26	8.02	42.11
长期待摊费用的增加	22.48	135.56	16.17	138.89
其他非流动资产-预付长期资产购买款项的增加(减少)	-395.99	230.71	175.75	-28.42
其他应付款-工程款减少(增加)	275.09	-693.91	28.03	4.76
<b>其他应付款-工程款增加(减少)-政府代为支付</b>	<b>-262.01</b>	<b>-</b>	<b>-</b>	<b>-</b>
减: 在建工程转入固定资产	-	69.73	42.50	53.70
减: 在建工程转入长期待摊费用	22.48	57.89	18.65	-
<b>合计</b>	<b>407.78</b>	<b>2,283.05</b>	<b>1,100.56</b>	<b>334.10</b>

(四) 预付长期资产购买款项的支付对象、购买内容、账龄，支付对象是否与发行人及其实际控制人、控股股东、董监高及核心技术人员等存在关联关系，是否存在减值迹象

截至 2019 年 12 月 31 日，公司预付长期资产购买款明细如下：

单位：万元

支付对象	购买内容	金额	账龄	期后结转金额	是否存在关联关系
上海弘阁医疗科技有限公司	湿热灭菌柜	85.35	1 年以内	98.55	否
		13.20	1 至 2 年		否
楚天科技股份有限公司	洗烘罐设备	95.00	1 年以内	95.00	否
连云港百仑生物反应器科技有限公司	灭菌罐、发酵系统	64.89	1 年以内	64.89	否
建发(上海)有限公司	高效液相色谱仪	34.70	1 年以内	34.70	否

支付对象	购买内容	金额	账龄	期后结转金额	是否存在关联关系
上海倍嘉水处理技术有限公司	水系统改造	29.80	1年以内	29.80	否
温州维科生物实验设备有限公司	干雾灭菌器	11.05	1年以内	11.05	否
福州天河分析仪器有限公司	不溶性微粒仪	9.80	1年以内	9.80	否
博世包装技术（杭州）有限公司上海分公司	旋转泵及配件	9.23	1年以内	9.23	否
苏州鸿基洁净科技股份有限公司	称量罩	8.95	1年以内	8.95	否
彬谷科技（上海）有限公司	切片机	6.90	1年以内	6.90	否
	层析柜	5.24	1年以内	5.24	否
上海励途超高压设备有限公司	均质机储罐	5.15	1至2年	-	否
浙江德诺机械科技有限公司	灯检机	4.98	1年以内	4.98	否
苏州迪金洁净技术有限公司	厂房改造	4.87	1年以内	4.87	否
上海东富龙科技股份有限公司	真空冷冻干燥机	4.41	1年以内	4.41	否
上海喆忠生物科技有限公司	安全柜	4.41	1年以内	4.41	否
上海欣敏机械设备有限公司	空压机系统	3.51	1年以内	3.51	否
上海外海生物科技有限公司	显微镜	2.12	1年以内	2.12	否
粒璟信息科技（上海）有限公司	尘埃粒子计数过滤器	1.23	1年以内	1.23	否
上海严复机械科技有限公司	温度探头	1.20	1年以内	1.20	否
上海戴宝机械设备有限公司	离心机	0.47	1年以内	0.47	否
<b>合计</b>		<b>406.46</b>		<b>401.31</b>	

截至 2019 年 12 月 31 日，预付长期资产购买款账龄在 1 年以内的占比为 95.49%，仅有预付上海弘阁医疗科技有限公司、上海励途超高压设备有限公司存在账龄为 1-2 年的情形。其中，发行人向上海弘阁医疗科技有限公司采购的湿热灭菌柜于 2019 年末尚未收到，已于 2020 年上半年全额结转。

截至 2020 年 6 月 30 日，公司预付长期资产购买款明细如下：

单位：万元

支付对象	购买内容	金额	账龄	期后结转金额	是否存在关联关系
------	------	----	----	--------	----------

支付对象	购买内容	金额	账龄	期后结转金额	是否存在关联关系
上海昊扩科学器材有限公司	电子秤、打印机	5.32	1年以内	-	否
上海励途超高压设备有限公司	均质机储罐	5.15	1至2年	-	否
合计		10.47		-	

截至2020年6月30日，发行人仅有预付上海励途超高压设备有限公司存在账龄为1-2年的情形。发行人向上海励途超高压设备有限公司采购的均质机储罐由于质量原因已送至供应商处维修，尚未验收。

报告期内，公司预付长期资产购买款项相关合同均在正常履行中；除向上海励途超高压设备有限公司采购的均质机储罐、上海昊扩科学器材有限公司采购的电子秤、打印机外，发行人预付长期资产购买款项中采购的长期资产已陆续验收入库。截至本回复报告出具之日，除上述情形外，不存在其他预付长期资产购买款项未结转的情况。发行人其他非流动资产-预付长期资产购买款项不存在减值情形，且支付对象与公司及控股股东、董监高、核心技术人员等不存在关联关系。

**（五）固定资产、无形资产、在建工程等资产增加值、待抵扣进项税的匹配关系，是否存在虚增资产、资金体外循环的情况**

报告期各期，固定资产、无形资产、在建工程等资产增加值与待抵扣进项税的匹配关系列示如下：

单位：万元

项目	2020年1-6月	2019年度	2018年度	2017年度
<b>固定资产增加值与待抵扣进项税的匹配关系</b>				
固定资产原值增加	260.21	306.75	733.59	206.90
在建工程转入	-	69.73	42.50	53.70
外购固定资产	260.21	237.02	691.09	153.20
外购固定资产进项税 (税率3%/16%/17%)	33.80	22.51	59.64	0.24
外购固定资产进项税占外购固定资产的比例	12.99%	9.50%	8.63%	0.16%
<b>无形资产增加值与待抵扣进项税的匹配关系</b>				



项目	2020年1-6月	2019年度	2018年度	2017年度
无形资产的增加	2.21	39.26	8.02	42.11
无形资产进项税 (税率 6%/13%/16%)	0.29	4.08	1.28	1.29
无形资产进项税占无形资产的比例	13.00%	10.40%	16.00%	3.06%
<b>在建工程增加值与待抵扣进项税的匹配关系</b>				
在建工程的增加	528.26	2,392.30	200.16	23.56
其中:				
①外购设备的增加	311.61	184.05	174.17	23.56
外购设备进项税 (税率 13%/17%)	-	22.35	0.51	-
外购设备进项税占外购设备的比例	-	12.14%	0.29%	-
②施工工程的增加	216.65	2,208.25	25.99	-
施工工程进项税 (税率 3%/6%/9%/10%/13%)	7.85	30.72		
施工工程进项税占施工工程的比例	3.62%	1.39%	-	-

报告期内,发行人固定资产、在建工程的增加主要发生主体为子公司。其中,东昕生物、泽生启东于报告期内均为小规模纳税人,泽生制药于2019年6月1日前、泽生张家口于2017年11月1日前均为小规模纳税人,相关资产进项税无法抵扣,因此2017至2019年固定资产、在建工程待抵扣进项税占固定资产、在建工程增加值的比例较低。

报告期内,发行人无形资产的增加主要发生主体为母公司。2017年12月1日前,母公司泽生科技为小规模纳税人,相关资产进项税无法抵扣,因此2017年无形资产待抵扣进项税占无形资产增加值的比例较低。

综上,发行人固定资产、无形资产、在建工程等资产增加值与待抵扣进项税具有匹配关系。报告期内,发行人购买长期资产时均与供应商签订采购合同,通过银行对公账户与供应商进行款项结算,不存在虚增资产、资金体外循环的情况。

#### (六) 在建工程转固预计对未来年度折旧摊销的影响

在建工程转固预计对未来年度折旧摊销测算如下表所示:

单位：万元

项目	2020 年度	2021 年度	2022 年度	2023 年度
预测未来年度折旧金额	35.31	141.26	141.26	141.26
预测未来年度摊销金额	50.64	478.56	644.06	809.56
合计	85.95	619.82	785.32	950.82

注：泽生制药技术改造项目预计于 2020 年 10 月完工并通过验收。

## 二、中介机构核查

请申报会计师核查并发表明确意见。

### （一）核查程序

就上述事项，发行人会计师主要履行了以下核查程序：

1、获取在建工程项目明细清单，检查工程支出相关合同、发票、支付凭证，核实成本发生的真实性和准确性；抽取重要的在建工程项目，进行实地监盘，确认在建工程是否真实存在；确认在建工程是否混入其他支出；

2、获取银行借款合同，核查是否存在为购建或生产符合资本化条件的资产而专门借入的款项；

3、复核发行人现金流量表中“购建固定资产、无形资产和其他长期资产支付的现金”项目的计算过程，以及与在建工程、固定资产、无形资产等会计科目的勾稽过程，与发行人账面记录、财务报表进行比对，核对相关数据及计算过程是否准确、与相关会计科目的勾稽关系是否相符；

4、获取发行人与预付长期资产购买相关的主要采购合同、记账凭证及银行流水等资料，检查期后到货验收、结转及开票情况，验证预付长期资产购买款项的真实性、完整性、准确性，判断是否存在减值迹象；

5、查阅预付长期资产购买款项支付对象的工商信息，核查是否与发行人及控股股东、董监高、核心技术人员等存在关联关系；

6、获取发行人报告期内新增固定资产、无形资产、在建工程的明细清单和支付凭证，复核进项税率、计算待抵扣进项税，核查相关资产增加值与对应的进

项税金待抵扣情况是否匹配，核查是否存在虚增资产、资金体外循环的情况；

7、复核在建工程转固预计对未来年度折旧摊销的影响。

## （二）核查意见

经核查，发行人会计师认为：

1、报告期内发行人在建工程主要项目为金山基地技术改造项目及长兴厂房改建工程，成本核算真实、准确，不存在混入其他支出的情况；

2、在建工程不涉及借款费用资本化的情况；

3、发行人报告期内“购建固定资产、无形资产和其他长期资产支付的现金”与相关科目勾稽关系准确；

4、发行人报告期各年预付款长期资产购买款项已在期后陆续结转，不存在减值的情形，相关支付对象与发行人及控股股东、董监高、核心技术人员等不存在关联关系；

5、固定资产、无形资产、在建工程等资产增加值与待抵扣进项税相匹配，不存在虚增资产、资金体外循环的情况；

6、在建工程转固预计对未来年度折旧摊销的影响计算准确。

## 问题 20

根据招股说明书披露，2017 年度公司缴纳及抵扣的增值税较多，主要系公司因确认对赛生国际收入产生的增值税所致，后因终止了与赛生国际的合作关系、签署了终止协议，2018 年 7 月公司退还了赛生国际预付的特许权使用费 350 万美元。2017 年末，公司长期借款余额为 7,832.69 万元，主要系公司从赛生国际借入的资金，2018 年公司与赛生国际终止合作关系后向赛生国际偿还了上述借款。

请发行人披露：（1）赛生国际的基本情况，公司与赛生国际的合作情况、合作协议的基本内容、特许权使用费的约定和支付情况，终止合作关系的原因，双方是否存在纠纷，是否产生违约金；（2）发行人向赛生国际借入资金的金额、期限、利率、其他附加条款，利息支出、汇兑损益与该笔债务的借入和偿还是否

匹配。

请发行人律师对（1）核查并发表核查意见。请申报会计师对（2）核查并发表明确意见。

## 【回复】

### 一、发行人披露

发行人已在招股说明书“第八节 财务会计信息与管理层分析”之“八、经营成果分析”之“（五）期间费用分析”之“4、财务费用”中补充披露赛生国际的基本情况、发行人与赛生国际的合作情况、发行人向赛生国际借入资金的金额、期限、利率、其他附加条款，利息支出、汇兑损益与该笔债务的借入和偿还是否匹配的情况，具体如下：

#### “（1）赛生国际的基本情况

SciClone Pharmaceuticals International China Holding Ltd.（以下简称“赛生国际”）系SCICLONE PHARMACEUTICALS, INC.（以下简称“赛生药业”，原纳斯达克上市公司，股票代码为“SCLN”，现已退市）的全资子公司。赛生药业是一家生物制药公司，致力于发展和商业化治疗致命疾病的方法，其主要产品为日达仙（ZADAXIN）。赛生国际系一家按照开曼群岛法律设立及存续的公司，其主要办事处位于香港。

#### （2）公司与赛生国际的合作情况

##### 1) 特许权使用费

2013年5月13日，公司与赛生国际签署了《框架协议》。协议具体内容见“招股说明书“第八节 财务会计信息与管理层分析”之“八、经营成果分析”之“（八）主要税种纳税情况”之“（1）公司与赛生国际《框架协议》的基本内容”。

##### 2) 境外贷款

2014年7月3日，公司与赛生国际签署了《贷款协议》，按照该协议赛生国际向公司提供1,175万美元的境外贷款。上述外债协议已填报《境内机构外债签约情况表》（业务编号：45310000201407243585），并已取得国家外汇管理局上海

市分局的核准。

2014年8月24日，赛生国际、公司和子公司东昕生物签署了《股权质押协议》。按照该协议，公司以其持有的全部东昕生物的股权以及分红作为履行境外贷款协议的担保。公司与赛生国际于2014年8月29日办理股权质押手续。

### 3) 境内委托贷款

2014年6月28日，赛生贸易（上海）有限公司与中信银行股份有限公司上海分行签署了编号为（2014）沪银委字第731221146001号的《委托贷款委托合同》。根据该合同的约定，赛生贸易（上海）有限公司委托中信银行股份有限公司上海分行向公司提供人民币155万元的贷款。

2014年6月28日，子公司东昕生物与中信银行签署编号为（2014）沪银抵字73122114600101号的《抵押合同》，以坐落于浦东新区张江高科技园区居里路68号的沪房地浦字（2014）第056584号房地产作抵押担保。2014年8月25日办理完成抵押权登记。

2014年7月3日，公司与中信银行签署编号为（2014）沪银委贷字第731221146001号《人民币委托贷款借款合同》。基于合同约定，中信银行接受赛生贸易（上海）有限公司委托向公司提供人民币155万元的贷款。

（3）公司向赛生国际借入资金的金额、期限、利率、其他附加条款及利息支出、汇兑损益与该笔债务的借入和偿还的匹配情况

根据公司与赛生国际签署的《贷款协议》，赛生国际向公司提供境外贷款的年利率为7.5%，按360天计息，借款期限如下：

提款次数	提款金额	提款日期	归还日
1	美元 225 万元	2014 年 9 月 28 日	2018 年 8 月 9 日
2	美元 225 万元	2014 年 12 月 5 日	2018 年 8 月 9 日
3	美元 225 万元	2015 年 4 月 3 日	2018 年 8 月 9 日
4	美元 500 万元	2015 年 4 月 8 日	2018 年 8 月 9 日

贷款协议及展期协议中，无其他附加条件。

公司向赛生国际借入资金的利息支出、汇兑损益与该笔债务的借入和偿还相

匹配。”

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“八、经营成果分析”之“（八）主要税种纳税情况”中补充披露合作协议的基本内容、特许权使用费的约定和支付情况，终止合作关系的原因，双方是否存在纠纷，是否产生违约金的情况，具体如下：

“（1）公司与赛生国际《框架协议》的基本内容

公司与赛生国际签署的《框架协议》约定公司将有关重组人组兰格林及其改进产品的独家许可及分销权等权利授予赛生国际或其指定主体。该合作协议的基本内容及对双方权利义务的约定情况如下：

赛生国际的权利	赛生国际的义务（泽生科技的权利）
1、获得重组人组兰格林的独家代理权；	1、按照付款进度向泽生科技支付费用（按照付款进度最高可达 2,850 万美元），主要付款进度如下： （1）该协议签署后七日内支付首付款 350 万美元； （2）一次性批准费（经中国食品药品监督管理局批准该产品的 新药申请，以收到新药证书或类似批准新药申请的证明之后，支付 300 万美元； （3）一次性注册费：在取得产品在中华人民共和国境内的生产许可证、GMP 证书和药品批准文号之后，支付 1,200 万美元； （4）一次性批准费：取得组兰格林皮下注射及皮下注射装备商业化许可，支付 1,000 万美元。
2、获得重组人组兰格林的任何后期改进品的独家代理权；	如果泽生科技根据本协议第 18 条（终止）第（c）款终止了本协议，则泽生科技将向赛生国际退款并全额退还首付款。
3、赛生国际有权进行再授权，但必须得到泽生科技的事先书面同意，泽生科技不能不合理地反对该再授权；	
4、未来如发现重组人组兰格林的新适应症，赛生国际可以以约定的优惠价格取得新适应症下的代理权；	2、向泽生科技提供贷款，泽生科技提供相应的抵押；
5、有权使用泽生科技的商标；	
6、以约定的价格获得泽生科技的产品，保障未来产品的毛利空间；未来的改进产品的价格也与协议约定的供货价格类似；	3、提供详细的商业计划，配备充足的人员，实施重组人组兰格林的推广；
7、以上权利范围为中国大陆、香港、澳门	

（2）公司与赛生国际终止合作情况

赛生药业（SCLN）的经营战略及产品管线发生调整，放弃了心血管类产品管线。公司亦不希望赛生国际将协议项下的授权转授权予第三方，因此双方同意解除合作关系。

2018年6月22日，公司、公司子公司东昕生物与赛生国际及其关联方赛生贸易（上海）有限公司签署了《终止协议》，并约定终止《框架协议》、退还境内外贷款。公司退还了赛生国际支付的350万美元特许权使用费以及全部境内外贷款并支付相应的利息。公司与赛生国际的合作不存在潜在争议或纠纷，不涉及违约金。”

## **二、发行人律师核查程序及核查意见**

### **1、核查程序**

就上述事项，发行人律师具体履行了以下核查程序：

（1）核查了纳斯达克上市公司 SCICLONE PHARMACEUTICALS, INC.的公开披露文件；

（2）审阅了泽生科技与赛生国际签署的《框架协议》、借款协议及相关担保协议、《终止协议》；

（3）对发行人及赛生国际的关联方赛生医药（中国）有限公司的业务战略及运营负责人的访谈；

（4）取得了发行人出具的说明；

（5）审阅了发行人的审计报告及相关款项支付凭证。

### **2、核查结论**

经核查，发行人律师认为：发行人与赛生国际的合作不存在潜在争议或纠纷，不涉及违约金。

## **三、申报会计师核查程序及核查意见**

### **1、核查程序**

就上述事项，申报会计师具体履行了以下核查程序：

(1) 查阅发行人与赛生国际签订的借款协议及展期协议，了解借款背景及相关用途；

(2) 查看赛生国际借款汇入及归还的银行水单，确认本金的会计处理是否准确；

(3) 复核发行人利息计算是否准确，查看利息支付水单及相关入账凭证，确认利息支出的会计处理是否准确。

## 2、核查结论

经核查，申报会计师认为：

(1) 赛生国际借入资金的金额、期限、利率、其他附加条款与会计师在审计及核查过程中了解的相关信息一致；

(2) 赛生国际借款利息支出、汇兑损益与该笔债务的借入和偿还匹配。

### 1) 利息支出与该笔债务的借入和偿还的匹配情况

单位：万元

借款金额 (美元)	计息开始 时间	计息结束 时间	年利率	匡算利息 (美元)	平均 汇率 [注 1]	匡算利息 (人民币)	账面赛生 国际利息	差异
[a]	[b]	[c]	[d]	$[e]=[a]*([c]-[b])*[d]$	[f]	$[g]=[e]*[f]$	[h]	$[i]=[g]-[h]$
2017 年度								
1,175.00	2017-1-1	2017-12-31	7.5%	86.92	6.6481	577.84	575.69	2.51
2018 年度								
1,175.00	2018-1-1	2018-8-31	7.5%	58.75	6.4962	381.65	380.49	1.16

注 1：平均汇率系取自中国人民银行每月月末汇率，求平均数获得；

### 2) 汇兑损益与该笔债务的借入和偿还的匹配情况

单位：万元

借款金额 (美元)	期初汇率 [注 1]	期末/到期日 汇率[注 1]	匡算的 汇兑损益	账面确认的赛生 国际的汇兑损益	差异
[a]	[b]	[c]	$[d]=[a]*([c]-[b])$	[e]	$[i]=[d]-[e]$
2017 年度					
1,175.00	6.9370	6.5342	-473.29	-473.29	-
2018 年度					



借款金额（美元）	期初汇率 [注 1]	期末/到期日 汇率[注 1]	匡算的 汇兑损益	账面确认的赛生 国际的汇兑损益	差异
1,175.00	6.5342	6.8165	331.70	331.70	-

注 1：期初/期末/到期日汇率系取自中国人民银行对应时点的汇率；

## 六、关于重大事项提示和风险因素

### 问题 21

发行人是一家拟采用第五套上市标准的研发型公司。请发行人逐项说明论证发行人符合第五套上市标准的理由和依据，并结合研发型公司的特点和信息披露、持续监管的特殊规定，更有针对性地揭示风险，并对重大事项提示内容进行完善，突出重大性，增强针对性，强化风险导向，删除冗余表述，并按重要性进行排序。

请保荐机构对上述事项进行核查，发表明确意见，并督促发行人修改并完善招股说明书披露内容。

### 【回复】

#### 一、逐项说明论证发行人符合第五套上市标准的理由和依据

根据《上海证券交易所科创板股票发行上市审核规则》第二十二第二款第（五）项的规定，“（五）预计市值不低于人民币 40 亿元，主要业务或产品需经国家有关部门批准，市场空间大，目前已取得阶段性成果。医药行业企业需至少有一项核心产品获准开展二期临床试验，其他符合科创板定位的企业需具备明显的技术优势并满足相应条件”。

##### （一）预计市值不低于人民币 40 亿元

截至本回复报告出具之日，按照现金流折现法（DCF）模型及峰值销售折现法估值测算发行人核心产品纽卡定<sup>®</sup>（慢性收缩性心力衰竭适应症）在中国市场销售情况，发行人预计市值不低于 40 亿元。若考虑发行人纽卡定<sup>®</sup>（慢性收缩性心力衰竭适应症）在美国等国际市场的销售情况以及其他产品管线的价值，则发行人估值将更高。

综上所述，发行人预计市值不低于人民币 40 亿元。

##### （二）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

发行人是一家致力于心力衰竭、阿尔兹海默病等与器官功能衰退/衰竭密切相关的重大疾病研究,并针对细胞信号和能量代谢中起关键作用的靶点开发具有全球自主知识产权的新机制、新用途的药物的原创新药研发的生物医药企业。

发行人主要产品(药品)上市需经国家药品监督管理部门的批准。发行人主要产品纽卡定®的市场空间大,主要产品市场规模及前景分析详见招股说明书“第六节 业务与技术”之“二、发行人所处行业及其监管政策”部分。发行人4个主要在研新药形成了6个在研项目。其中,纽卡定®(慢性收缩性心力衰竭适应症)处于临床III期试验阶段,纽卡定®(慢性舒张性心力衰竭适应症)处于临床II期试验阶段,纽卡定®(急性心梗适应症)处于临床前研究阶段;ZS-05(针对反复发作性尿路感染适应症)处于临床II期试验阶段;ZS-06(针对功能性便秘适应症)及ZS-07(针对阿尔兹海默病适应症)处于临床前研究阶段。

### (三) 医药行业企业需至少有一项核心产品获准开展二期临床试验

截至本回复报告出具日,公司主要产品均处于研发阶段,尚无药品上市。发行人4个主要在研药品形成了6个在研项目。其中,1项处于III期临床试验阶段,2项处于II期临床试验阶段、1项正在准备申请临床批件,2项处于临床前研究阶段(预计分别将于2021、2022年申请临床批件)。发行人已取得的6项药品临床试验批件详见招股说明书“第六节 业务与技术”之“六、对主营业务有重大影响的主要固定资产和无形资产”之“(四)经营资质与特许经营权情况”之“2、药品临床试验批件”。

综上所述,发行人预计市值不低于40亿元;核心产品市场规模较大并已取得阶段性进展,需经国家有关部门批准并已处于II/III期临床试验阶段。发行人符合《上海证券交易所科创板股票发行上市审核规则》规定的第五套上市标准。

**二、结合研发型公司的特点和信息披露、持续监管的特殊规定,更有针对性地揭示风险,并对重大事项提示内容进行完善,突出重大性,增强针对性,强化风险导向,删除冗余表述,并按重要性进行排序**

发行人已在招股说明书“重大事项提示”中删除“一、本次发行的重要承诺

事项”，相关承诺内容详见招股说明书“第十节 投资者保护”之“五、本次发行相关主体做出的相关承诺”。

发行人已在招股说明书“重大事项提示”中删除“三、发行前滚存利润分配方案”。相关承诺内容详见招股说明书“第十节 投资者保护”之“三、本次发行完成前滚存利润的分配安排和已履行的决策程序”。

发行人已在招股说明书“重大事项提示”之“一、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”之“(四)公司无法保证未来几年内实现盈利，公司上市后亦可能面临退市的风险”中修改完善如下：

“(四)公司无法保证未来几年内实现盈利，公司上市后亦可能面临退市的风险

公司尚未实现盈利，公司未来在研管线配套的生产线及在研管线产品研发需保持金额较大的投入。如果公司研发项目进展或产品上市后销售情况不及预期，公司未盈利状态可能持续存在，累计未弥补亏损可能持续扩大，并无法进行现金分红。如果公司研发项目进展或产品上市后销售情况不及预期，公司未盈利状态可能持续存在或累计未弥补亏损持续扩大。若公司自上市之日起第4个完整会计年度触发《上海证券交易所科创板股票上市规则》第12.4.2条的财务状况，即经审计扣除非经常性损益前后的净利润（含被追溯重述）为负且营业收入（含被追溯重述）低于1亿元，或经审计的净资产（含被追溯重述）为负，则可能导致公司触发退市条件。若上市后公司的主要产品研发失败或者未能取得药品上市批准，且公司无其他业务或者产品符合《上海证券交易所科创板股票上市规则》第2.1.2条第五项规定要求，则亦可能导致公司触发退市条件。根据《科创板上市公司持续监管办法（试行）》，公司触及终止上市标准的，股票直接终止上市。”

发行人已在招股说明书“重大事项提示”中删除“四、特别风险提示”。相关风险内容详见招股说明书“重大事项提示”之“二、发行人的主要业务、主要产品进展情况相应风险”。具体如下：

“二、发行人的主要业务、主要产品进展情况相应风险

### （一）发行人主要产品情况

截至本招股说明书签署之日，公司主要产品均处于研发阶段，尚无药品上市。公司 4 个主要在研新药形成了 6 个在研项目。其中，1 项处于临床 III 期试验阶段，2 项处于临床 II 期试验阶段、1 项正在准备申请临床批件，2 项处于临床前研究阶段（预计分别将于 2021、2022 年申请临床批件）。

在研药品	适应症	目前阶段	下一个重要里程碑及预期时间
纽卡定 <sup>®</sup>	慢性收缩性心衰（中国）	临床 III 期试验阶段	2021 年完成补充试验，申请附带条件上市
	慢性收缩性心衰（国际）	美国临床 II 期试验已结束	2020 年与 FDA 确定全球多中心临床 III 期试验方案
	慢性舒张性心衰	临床 II 期	2022 年完成临床 II 期试验
	急性心肌梗死	临床前研究	2021 年申请临床研究
ZS-06	功能性便秘	准备申请临床批件	2020 年申请临床研究
ZS-07	阿尔兹海默病	临床前研究	2022 年申请临床研究
ZS-05	反复发作性尿路感染	临床 II 期	2023 年完成临床 II 期试验

### （二）纽卡定<sup>®</sup>（慢性收缩性心衰适应症）研发及上市审批风险

截至本招股说明书签署之日，发行人核心在研新药——纽卡定<sup>®</sup>（慢性收缩性心力衰竭适应症）在中国已进入临床 III 期试验阶段。同时纽卡定<sup>®</sup>（慢性收缩性心力衰竭适应症）在美国临床 II 期试验也已完成，发行人正在准备启动纽卡定<sup>®</sup>国际多中心的临床 III 期试验。

#### 1、基于常规上市路径相关研发及审批风险

基于常规上市路径，纽卡定<sup>®</sup>（慢性收缩性心力衰竭适应症）的中国临床 III 期试验（ZS-01-306）已于 2018 年 7 月首例入组，截至本招股说明书签署之日，ZS-01-306 项目在全国已启动 71 家中心，并入组 201 例受试者；针对国际市场，纽卡定<sup>®</sup>（慢性收缩性心力衰竭适应症）已获得美国 FDA 授予快速通道（Fast Track）资格，公司正在准备启动纽卡定<sup>®</sup>（慢性收缩性心力衰竭适应症）国际多中心的临床 III 期试验（ZS-01-307），预计将于 2020 年内与 FDA 讨论确定试验方案。

#### （1）III 期大样本确证性临床试验不能顺利推进或较预期延迟的风险

III 期大样本确证性临床试验需要遵循药监部门的规范、新药研发指南与医学科学共识，选择能够证明药物安全性与有效性的临床终点指标。对心衰适应症，

国际公认的临床终点“硬指标”为生存获益（即死亡率降低），死亡率试验一般所需样本量大、观察周期长、耗资大。若发行人 ZS-01-306 或 ZS-01-307 试验出现启动延迟、入组缓慢、境外研究环境（如：境外疫情、中美关系等）恶化、政策变动、资金紧张等影响试验推进的不利因素，将影响发行人 III 期大样本确证性临床试验进度，对发行人造成不利影响。

### （2）III 期大样本确证性临床试验结果未达到预期的风险

为满足药品注册需求，发行人需要按照事先制定的临床试验方案开展临床试验，并且证实药品的有效性和安全性。若发行人 ZS-01-306、ZS-01-307 试验结果未能按事先约定好的剂量、目标人群和观察指标达到统计学显著，发行人将无法基于试验结果申请纽卡定<sup>®</sup>（慢性收缩性心力衰竭适应症）境内外上市。

### （3）常规上市审批的风险

药品注册证书需要药品监管部门对药品的安全性、有效性和质量可控性等进行综合审评通过后才能获得，因而审评过程时间较长。在药品上市审评过程中，若出现：（1）药监部门不认可药物的临床试验数据的安全性、有效性或临床试验的规范性等；（2）药品研制合规性、包装材料和容器质量、药品生产质量等注册核查未通过；（3）药品注册检验未通过；（4）审批政策要求发生变化；（5）药品审批速度低于预期等情况，将可能导致公司纽卡定<sup>®</sup>（慢性收缩性心力衰竭适应症）无法获批上市或者无法按预期时间获批上市。

根据我国《药品注册管理办法》（2020 年）及美国 21CFR 中动态药品生产规范（以下简称“cGMP”）等相关法规，药品注册申请受理后，对于创新药、改良型新药以及生物制品等，药品监管部门将组织进行药品注册生产现场核查或 cGMP 检查。截至本招股说明书签署之日，公司全资子公司泽生制药正在按照我国药品监督管理部门和美国 FDA 的资质认证的要求进行改造，并将在完成相关改造之后，根据纽卡定<sup>®</sup>（慢性收缩性心力衰竭适应症）上市注册申请时间进程接受相关监督管理部门检查验收。若泽生制药建立的新药生产线因不能满足监管部门的要求或因相关政策变化导致其未能通过上市前生产质量管理规范核查，将可能导致公司纽卡定<sup>®</sup>（慢性收缩性心力衰竭适应症）无法按期获批上市，或增加额外的生产线改造投入等。

## 2、基于附条件上市路径相关研发及审批风险

根据 2017 年 10 月 8 日中共中央办公厅和国务院办公厅印发并实施《关于深化审评审批制度改革鼓励药品医疗器械创新的意见》，对于临床急需药物，可基于替代终点、中间临床终点或早期临床试验数据而附条件批准上市。发行人于 2017 年 11 月与 CDE 就附条件上市召开沟通交流会议，并于 2018 年 5 月基于目标亚组的死亡率结果附带既往心功能改善结果作为支持，提交了附条件上市申请，并承诺继续开展一项 III 期死亡率确证性临床试验（ZS-01-306）。2019 年 10 月，发行人与 CDE 召开沟通交流会议，CDE 肯定了心功能数据的有效性和亚组生存获益数据中纽卡定®组较安慰剂组有降低趋势，但由于心功能改善结果来自于剂量探索的 II 期小样本试验；同时基于事后亚组分析来批准附条件上市并无相关法规支持，因此 CDE 认为现有临床试验研究结果尚不足以支持纽卡定®用于拟定适应症的有效性、安全性，应继续推进纽卡定®III 期确证性临床试验 ZS-01-306 研究；并建议发行人基于既往 II 期心功能方案重复一个扩大样本量、固定剂量的研究；若该试验再次证明纽卡定®可明显改善心脏功能，发行人可申请附条件批准上市。

2020 年 1 月，CDE 正式批复：“经审查，本品不符合药品注册的有关要求，不予批准。理由：本品现有研究数据尚不足以支持附条件批准上市”。2020 年 4 月，发行人与 CDE 就 ZS-01-308 心功能试验方案及基于 ZS-01-308 试验进行附条件上市申请的申报路径进行了讨论确定，为试验结束后提交附条件批准上市申请的受理、立卷审查和审评审批提供重要依据。

### （1）III 期心功能补充试验不能顺利推进的风险

截至本招股说明书签署之日，ZS-01-308 已完成 23 家中心的立项工作，其中 19 家已通过各自中心的伦理审查，其余中心已在伦理委员会审查排期中。公司已于 2020 年 7 月 25 日召开全国启动会议，将在获得遗传办批件后正式启动受试者筛选及入组工作。若发行人 ZS-01-308 试验出现入组缓慢等影响试验进度的不利因素，将影响发行人 III 期心功能补充试验进度，对试验推进造成不利影响。

### （2）III 期心功能补充试验结果未达到预期的风险

发行人已就 ZS-01-308 方案中的目标患者、样本量、观察指标与 CDE 达成

一致，若发行人 ZS-01-308 试验结果未能按事先约定好的目标患者和观察指标达到统计学显著，发行人将无法基于 ZS-01-308 试验结果申请纽卡定<sup>®</sup>（慢性收缩性心力衰竭适应症）附条件上市。

### （3）附条件上市审批风险

附条件上市需要国家药品监督管理局药品审评中心进行技术审评、注册检验和注册核查形成综合性审评意见。若（1）国家药监部门不认可药物的临床试验数据的安全性、有效性或临床试验的规范性等；（2）药品研制合规性、包装材料和容器质量、药品生产质量等注册核查未通过；（3）药品注册检验未通过等，将可能导致公司纽卡定<sup>®</sup>（慢性收缩性心力衰竭适应症）无法附条件上市或者无法按预期时间附条件上市。

### （4）附条件上市后被取消上市的风险

若纽卡定<sup>®</sup>（慢性收缩性心力衰竭适应症）附条件上市获批，公司纽卡定<sup>®</sup>（慢性收缩性心力衰竭适应症）便可依法进行市场销售。但获得药品注册证书附条件上市后国家药监局仍将要求公司继续开展临床 III 期试验以进一步验证药品有效性和安全性，并满足其提出的相关附带条件。如果公司未来取得药品注册证书附条件上市后，继续开展的临床 III 期试验结果未能进一步验证药品有效性或安全性，或未能满足国家药监局提出的其他附带条件，公司纽卡定<sup>®</sup>将有可能被取消上市，从而对公司业务构成不利影响。

### （三）新药研发的风险

公司是一家主要从事原创新药研发的生物医药企业，公司主要在研新药均为自主研发。原创新药研发具有明显的高风险、高投入和长周期的特点。一种原创新药从药物研究阶段开始，需要经过临床前研究、临床试验（I 期、II 期及 III 期）、申报注册等环节，历时可达 10 年以上。在此过程中，如临床试验、药物申报等任何一个环节出现问题，均可能导致新药研发的失败。

截至本招股说明书签署之日，公司主要产品仍处于研发阶段。公司纽卡定<sup>®</sup>（慢性舒张性心力衰竭适应症）及 ZS-05 处于临床 II 期研究阶段、ZS-06 处于即将申报临床阶段、纽卡定<sup>®</sup>（急性心肌梗死适应症）和 ZS-07 等在研药物尚处于

临床前研究阶段。

新药研发成功需要多种因素契合，如研发投入、药物本身的安全性及疗效、第三方研发服务机构的服务能力、临床研究医疗机构的参与、国家药监局的监管等，而公司对药物研发的投入较多，任何原因导致公司新药研发失败都将对公司造成不利影响。

#### 1、已进入临床试验阶段的研发风险

临床试验能否顺利推进或按计划时间完成，一定程度上取决于以下因素：

1) 临床试验受试患者招募情况，包括目标患者规模、性质、临床试验竞争情况以及资金准备情况等因素；

2) 专业研发服务机构的服务能力、参与临床试验的医疗机构数量、医疗机构研究者数量及其专业能力、临床试验医疗机构的审批速度；

3) 临床试验所需的试验用药等相关材料是否充足；

4) 临床试验过程中是否出现重大安全性问题等不良事件；

5) 临床试验是否出现必要的方案修改、额外分析；

6) 是否出现不具确定性或者与早期结果不一致的中期结果。

若上述因素发生不利变化或发行人未做好相关应对，则公司新药研发临床试验的进度及结果可能会受到不利影响。

同时，公司在研产品的临床前研究结果可能不能预测临床试验的结果，在细胞和动物实验中被证实的有效性和安全性有可能在临床受试者中无法得到一致的结果。

此外，公司在研产品的已完成的临床研究结果可能不能预测未完成临床试验的结果。同一在研产品的不同试验之间的安全性及有效性因多项因素而存在差异，包括：试验方案的变化、患者群体的规模、类型及所处年份的差异、患者对给药方案及其他试验方案的依从性、临床试验涉及的国家 and 地区不同。因此公司新药研发存在临床试验失败的风险。



### （1）在研产品纽卡定<sup>®</sup>（慢性舒张性心力衰竭适应症）相关研发风险

截至本招股说明书签署之日，纽卡定<sup>®</sup>治疗慢性舒张性心衰适应症的中国临床 II 期试验已通过研究组长单位伦理委员会批准，预计将于 2020 年完成首例患者入组。

尽管研究表明，纽卡定<sup>®</sup>对慢性舒张性心力衰竭的作用机制（直接作用于心肌细胞来改善心肌松弛性及舒缩功能）与传统心衰药物（通过降低外周阻力来改善心功能）不同，但目前没有被广泛认可的舒张性心衰动物模型，因此无法预先充分的从动物水平评价纽卡定<sup>®</sup>对舒张性心衰的治疗作用，增加了临床结果的不确定性。同时基于目前没有临床研究能证实通过扩血管而对收缩性心衰有效的药物（如 ACEI、ARB、 $\beta$  受体阻滞剂等）可改善舒张性心衰患者的预后和降低病死率，目前没有成熟的已被验证的药物研发路径可参考。因此纽卡定<sup>®</sup>能否通过临床试验证实对慢性舒张性心力衰竭有效具有不确定性，存在研发失败风险。

### （2）在研产品 ZS-05 相关研发风险

截至本招股说明书签署之日，ZS-05 已获得中国临床试验批件，发行人计划于 2021 年启动临床 II 期试验。

鉴于 ZS-05 所申请用法用量的安全可控性和已有间接动物试验和人体观察性试验提示 ZS-05 治疗尿路感染的潜力，CDE 同意发行人免除临床前动物试验直接进入 II 期临床研究，在一定程度上增加了临床结果的不确定性。

同时，因 ZS-05 的成分为高剂量维生素 D3，在中国该等剂量的维生素 D3 需作为药品申请注册上市。目前中国在研管线中，尚无与 ZS-05 相同机制的在研产品，同时，发行人已针对维生素 D3 应用于反复发作性尿路感染这一适应症申请了专利。

综上，ZS-05 临床试验结果存在不确定性；发行人针对维生素 D3 应用于反复发作性尿路感染这一适应症申请的专利尚在审查中，存在专利申请未通过的可能性；倘若专利申请通过，不排除发行人研发进度较慢以至于未能在专利保护期内实现 ZS-05 上市，面临较大的竞争风险。

## 2、尚未进入临床试验阶段的研发风险

(1) 尚未进入临床研究的项目可能无法获得临床批件或可能被技术替代的风险

药物早期研发过程包括：药物作用靶点以及生物标志物（Biomarker）的选择与确认、先导药物的确定、构效关系的研究与活性化合物的筛选，最后选定候选药物。筛选出来的候选药物需通过大量的临床前研究工作来论证其安全性与有效性，以决定是否进入临床试验阶段。公司的主要临床前产品包括：纽卡定<sup>®</sup>（急性心肌梗死适应症）、ZS-06（功能性便秘适应症）、ZS-07（阿尔兹海默病适应症）等。上述产品存在因临床前研究结果不足以支持进行新药临床试验申请（IND）或相关申请未能获得监管机构审批通过，从而无法获得临床试验批件的风险。此外，由于上述产品尚未进入临床研究阶段，如果存在竞争产品先于公司开展临床试验或者相关领域出现突破性进展，将对公司的临床前产品的推进产生不利影响。

### (2) 候选药物筛选风险

为了丰富公司药品管线，公司需要成功识别潜在的候选药物用于治疗目标适应症。公司无法保证所使用的研究方法及流程能够成功识别及筛选具有临床价值的候选药品和/或适应症，而公司筛选出的潜在的候选药物也可能因产生严重的副作用等原因而无后续开发潜力。若公司将研发资源投入最终可能被证明无后续开发潜力的候选药品、适应症或其他潜在项目，可能会对公司的业务造成不利影响。

### (四) 与第三方合作研发的风险

药物研发过程往往需要公司与相关领域的学术机构、提供研发服务的合同研发组织、临床机构管理组织、以及参与临床试验的医疗机构等机构进行合作，并需要上述机构在临床前或者临床试验中提供学术研究、药物生产、试验监查、试验执行、数据管理与统计等相关工作，合作机构可能出现未能完整履行合同义务、履行合同未达预期或未能遵守监管规定等情况，导致公司药物研发进度、研究数据质量及其准确性受到影响，临床前研究或临床试验可能会被延长、延迟或终止，从而可能导致公司延迟获得或无法获得药品注册证书，使公司业务受到不利影响。

#### （五）核心技术泄密风险

经过多年的技术创新和研发积累，公司获得了内源性生物信号分子纽兰格林及其受体（NRG-1/ErbB）的细胞信号通路研究及药物研发相关技术。该核心技术是公司的核心竞争力的重要组成部分。如果未来公司核心技术泄密、被他人盗用或侵权，将对公司核心竞争力和业务经营产生不利影响。

#### （六）核心产品单一的风险

截至本招股说明书签署之日，公司暂未形成主营业务收入。公司目前仅有一款新药纽卡定<sup>®</sup>（慢性收缩性心力衰竭适应症）进入了中国临床 III 期。其他项目包括纽卡定<sup>®</sup>（慢性舒张性心力衰竭适应症）及 ZS-05 处于临床 II 期研究阶段、ZS-06 处于即将申报临床阶段、纽卡定<sup>®</sup>（急性心肌梗死适应症）和 ZS-07 等在研药物还处于临床前研究阶段。

自公司成立以来，公司将主要资源集中在纽卡定<sup>®</sup>（慢性收缩性心力衰竭适应症）的研究开发上。在可预见的未来，预计纽卡定<sup>®</sup>（慢性收缩性心力衰竭适应症）仍将继续作为公司最重要的在研新药之一，公司营业收入将主要取决于纽卡定<sup>®</sup>（慢性收缩性心力衰竭适应症）能否获批上市及上市后的市场销售情况，而纽卡定<sup>®</sup>（慢性收缩性心力衰竭适应症）获得上市销售的监管批准存在不确定性，即使获批上市后纽卡定<sup>®</sup>（慢性收缩性心力衰竭适应症）的销售仍将受到医生患者认可度、竞争药物的冲击、仿制药逐步上市或宏观经营环境变化等方面的影响，从而对公司业务经营产生不利影响。

#### （七）新药上市后面临的市场竞争风险

新药的开发和商业化面临激烈的市场竞争，公司未来药品获批上市后，将可能面临来自跟随型药物（Me-too 或 Me-better）、仿制药、技术进步、替代疗法、其他新药物等多种因素形成的竞争。

尽管与相同机制药品相比，公司核心产品纽卡定<sup>®</sup>（慢性收缩性心力衰竭适应症）研发进度领先且布局了较为全面的专利保护机制，但不排除其他竞争者绕过公司专利保护体系，研发结构及功效类似的药品上市，形成直接竞争。

同时，全球医药制造和生物技术公司正在寻求新的慢性心力衰竭治疗方式。随着新药的推出和先进技术的变革，公司当前和未来的候选药物将面临激烈的竞争。而且竞争对手可能拥有更雄厚的财务、研究及其他资源、更灵活的定价、更大的营销力度、更高的品牌知名度以及更多的后期临床开发的候选药物。若公司无法投入较多的资金、人力资源以进行市场推广并获得广泛市场认可，公司的业务经营和业绩将受到不利影响。

#### （八）新药上市后销售渠道建设不理想的风险

截至本招股说明书签署之日，公司新药产品仍处于研发阶段，尚未上市销售。如果未来公司无法及时建立和维持与公司产品管线相匹配的销售团队，或者无法通过与第三方达成协议等方式来构建和管理销售渠道和网络，或者未能与第三方合作方建立或保持良好的合作关系，则公司药品销售将受到不利影响。

#### （九）新药上市后未能获得医生、患者认可的风险

原创新药研发成功并获批上市后，还需要通过市场开拓与学术推广等，方能被广大医生和患者接受，从而取得理想的商业化成果。如果新药获批上市后，公司在市场开拓与学术推广等方面力度不足或者药品安全性、疗效未能获得医学界、医生、患者等各方的认可，将给公司产品的市场销售及盈利能力带来不利影响。

#### （十）公司药品未来可能因定价不当而导致销量不及预期，存在未纳入国家医保目录或较预期延迟纳入国家医保目录的风险

公司目前在研药品尚未有确定的药品定价信息，公司药品未来可能因定价不当导致销量不及预期。在研药品上市后，公司渠道终端的覆盖也会受到医疗产业环境政策、政府政策、招标以及医院二次议价的影响，存在对终端市场覆盖的不确定性。

列入国家医保目录的药品可由社保支付全部或部分费用，因此，列入目录的药品更具市场竞争力。国家医保目录会不定期根据治疗需要、药品使用频率、疗效及价格等因素进行调整，但更加注重药品的临床治疗价值。公司主要在研产品纽卡定<sup>®</sup>所处的心衰行业的治疗费用相对较高，是否列入国家医保目录对纽卡定<sup>®</sup>未来商业销售具有重要影响。如纽卡定<sup>®</sup>或公司目前正在开发的新适应症或其他

新产品在上市后未被列入目录，则可能导致该适应症或产品的销售不能快速放量或者销售状况不佳，对公司未来经营业绩产生不利影响。

即使公司药品未来进入医保目录，政府部门可能会要求公司降低零售价或者限制支付部分报销比例，对产品的销售和公司的盈利能力产生影响。”

发行人已在招股说明书“重大事项提示”中补充披露如下：

### “三、发行人存在累计未弥补亏损及持续亏损

药品开发具有很高的不确定性，需要大量前期资本开支，且面临在研药物可能无法取得监管批准或不具有商业可行性的巨大风险。公司经营会持续产生大量开支。另外，公司存在较大的累计未弥补亏损，发行人由有限责任公司整体变更为股份有限公司的基准日未分配利润为负，截至本招股说明书签署之日，由于发行人仍无产品进入商业化阶段，尚未形成销售，因此，该情形尚未消除。公司未盈利状态可能持续存在或累计未弥补亏损继续扩大，进而可能导致触发退市条件，而根据《科创板上市公司持续监管办法（试行）》，公司触及终止上市标准的，股票直接终止上市，不再适用暂停上市、恢复上市、重新上市程序。

公司在未来一段时间内将持续亏损且存在累计未弥补亏损的情形将导致公司存在如下潜在风险：

#### （一）未来一定期间无法盈利或无法进行利润分配的风险

截至本招股说明书签署之日，公司核心产品尚处于药物研发阶段，研发支出较大，尚未开展商业化生产、销售业务，亦无任何药品销售收入，因此，公司未来一定期间无法盈利或无法进行利润分配。发行人预计未来将继续产生亏损。公司未来亏损净额的多少将取决于包括公司药品开发项目的数量及范围、与该等项目有关的开支、将任何获批产品进行商业化生产的成本、公司产生收入的能力等方面。若公司任何在研药物未能通过临床试验或未能取得监管批准，或虽取得批准但不获市场认可或未能实现商业化，公司可能将始终无法盈利。即使将来能够盈利，但公司亦未必能在其后期间保持盈利。预计首次公开发行后，公司短期内无法现金分红，对股东的投资收益造成一定程度的不利影响。

#### （二）收入无法按计划增长的风险

发行人预计未来将继续产生亏损，且该等亏损将由于公司继续及扩大开发在研药物、寻求监管批准，公司收入也可能无法按计划增长。另外，公司将持续投入研发在研药品，并在药品取得上市批准后持续进行市场推广，如药品商业化后公司收入未能按计划增长，可能导致亏损进一步增加。

### （三）产品或服务无法得到客户认同的风险

开发一种药物从发现到可用于患者治疗通常需要花费数十年时间，且公司产品可能无法得到客户的认同。截至本招股说明书签署之日，公司产品尚处于药物研发阶段，尚未开展商业化生产、销售业务，从而并未因销售药品产生任何收入。公司业务前景及盈利能力取决于在研产品的商业化能力。公司无法确保在研产品能够取得药物上市批准，即使公司在研药物未来获准上市并取得市场认可，公司在研产品的商业化前景依然存在不确定性，商业化可能存在时间及效果不达预期的情形；公司营销团队正在组建中，若团队招募及发展不达预期，则将影响公司未来进行商业化推广的能力；公司在研产品未来可能因定价偏高而导致销量不及预期，公司产品进入医保目录的时间存在不确定性。

### （四）资金状况、研发投入、业务拓展、人才引进、团队稳定等方面受到限制或影响的风险

公司无法盈利或保持盈利将削减公司的价值，造成公司现金流紧张，损害公司业务拓展、人才引进、团队稳定、融资、维持研发工作、扩大业务或继续经营的能力。

在研药物产生销售收入前，公司需要进行临床开发、监管审批、市场推广等经营活动。自公司成立以来，公司的业务运营已耗费大量资金，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-9,914.61万元、-15,686.13万元、-12,021.68万元。公司将在在研药物发现、推动在研药物的临床前研究、临床开发及商业化等诸多方面继续投入大量资金。在研药物成功上市并取得销售收入前，公司营运资金依赖于外部融资，如经营发展所需开支超过可获得的外部融资，将会对公司的资金状况造成压力。如公司无法在未来一定期间内取得盈利以取得或筹措到足够资金以维持足够的营运资金，公司将被迫推迟、削减或取消公司的研发项目或未来的在研药品商业化进度，将对公司业务造成重

大不利影响。

若公司经营活动无法维持现金流，将对公司的产品研发和在研药品商业化进度造成不利影响，影响或迟滞公司现有在研药品的临床试验开展，不利于公司在研药品有关销售及市场推广等商业化进程，可能导致公司无法及时向供应商或合作伙伴履约等，并对公司业务前景、财务状况及经营业绩构成重大不利影响。

公司资金状况面临压力将影响公司持续向员工发放并提升其薪酬，从而影响公司未来吸引人才和稳定现有团队，从而可能会阻碍公司研发及商业化目标的实现，并损害公司进一步扩大业务范围的战略能力。

#### （五）公司上市后触及终止上市标准的风险

若公司自上市之日起第 4 个完整会计年度触发《上海证券交易所科创板股票上市规则》第 12.4.2 条的财务状况，即经审计扣除非经常性损益前后的净利润（含被追溯重述）为负且营业收入（含被追溯重述）低于 1 亿元，或经审计的净资产（含被追溯重述）为负，则可能导致公司触发退市条件。虽然发行人预计未来 4 个完整的会计年度内持续不盈利的可能性较小，但截至本招股说明书签署之日，在研产品尚处于药物研发阶段，尚未开展商业化生产、销售业务，存在持续无法盈利的可能性，公司未盈利状态可能持续存在或累计未弥补亏损继续扩大，进而可能导致触发退市条件，而根据《科创板上市公司持续监管办法（试行）》，公司触及终止上市标准的，股票直接终止上市，不再适用暂停上市、恢复上市、重新上市程序。

#### （六）公司亏损可能将持续扩大

发行人核心产品尚处于药物研发阶段，研发支出较大，尚未开展商业化生产销售，面临在研药物可能无法取得监管批准或不具有商业可行性的巨大风险，且存在亏损持续扩大的趋势。在亏损持续扩大的趋势。公司未来持续较大规模的研发投入、药品上市申请及商业化的不及预期、药品市场推广带来的高额费用，均可能导致公司亏损呈现持续扩大的趋势，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。”

#### 四、高级管理人员、核心技术人员及其他关键岗位员工流失风险

公司目前高度依赖核心技术人员的研发能力和技术水平。招募及保持科研、临床、生产、销售及市场推广人员稳定对公司的成功至关重要。公司与其他医药公司在争取科研人员等人才方面存在竞争，为进行有效竞争，公司可能须提供更高薪酬及其他福利，从而可能对公司的财务状况及经营业绩产生不利影响。公司的高级管理人员、核心技术人员或其他关键岗位员工的流失可能对公司研发及商业化目标的实现造成不利影响，并对公司业务战略的持续成功实施造成损害。

#### 五、公司处于无实际控制人的状态

截至本招股说明书签署之日，公司股权比较分散，单个股东持股比例均未超过 20%，公司无控股股东及实际控制人。为维持公司股权以及公司治理结构的稳定性，公司主要股东已承诺自公司股票上市之日起 36 个月内，主要股东不得转让或者委托他人管理首发上市前直接和间接持有的公司股份，也不得提议由公司回购该部分股份。

从历史沿革及股东锁定情况，公司股权结构在上市三十六个月后能够保持稳定，但是由于公司股东持股比例较为分散，不排除上市后主要股东持股比例变动导致公司未来股权结构发生变化，进而影响公司经营决策的稳定性、连续性。

同时，公司无控股股东及实际控制人，存在决策效率较低的风险。此外，由于公司无控股股东及实际控制人，使得公司上市后有可能成为被收购对象，如果公司股权被大量收购可能会导致控制权发生变化，可能会对公司业务发展方向和经营管理产生不利影响。

#### 六、发行人对未来的预测性信息

发行人管理层基于发行人的产品管线研发情况、生产技术情况及对未来市场的判断，针对如下方面提供了预测性信息：

序号	类别	主要内容	主要影响因素
1	在研产品的预计开发进度	1、处于临床前研发阶段相关产品的进行 IND 申请的时间； 2、处于临床研发阶段相关产品预计临床开发时间、预计提交上市申请时间	目前在研药品预期临床开发进度和预期临床结果、监管部门的审评审批周期、药品上市前的准备情况等
2	主要在研药品未来市场	发行人在研产品的未来市场空间预测	发行人在研药品竞品的研发进展及未来竞争策略、在研药品对应适应症的



序号	类别	主要内容	主要影响因素
	空间预测		预计目标患者、药物用量及价格、在研药品的临床研究进度和结果、在研药品实际的竞争优势等
3	募集资金投资项目计划	发行人募集资金投资项目的预计总投资额、各投资项目的资金安排	发行人在研药品研发的实际推进情况及在推进过程中的影响因素
4	预计财务数据及指标	1、发行人的预计市值；2、股份支付费用影响发行人未来经营业绩的影响金额；3、预计未来 2020 年-2023 年新增固定资产折旧费用	发行人经营发展趋势、各项经营要素
5	日常生产经营相关的其他预测性信息	1、新建生物药生产基地及生产线的建设计划； 2、已建成生产线的预计生产规模	发行人目前及未来预计的生产经营状况、发行人生产基地建设进度

以上预测性信息为发行人管理层基于发行人的经营状况及市场情况作出的预测，受到上述多重因素的影响，与未来的实际情况可能存在一定的偏差。发行人提醒投资者注意，发行人假设的数据基础及以上预测性信息具有重大不确定性。鉴于该等风险及不确定因素的存在，本招股说明书列载的任何前瞻性陈述不应视为发行人的承诺，投资者在投资决策中应谨慎使用以上预测性信息。”

### 三、请保荐机构对上述事项进行核查，发表明确意见，并督促发行人修改并完善招股说明书披露内容

就上述事项，保荐机构履行了以下核查程序：

- 1、查阅了发行人已取得的业务资质、药品临床试验批件；
- 2、结合公司的实际情况，选取 DCF 和峰值销售折现法模型对发行人预计市值进行估值；
- 3、查阅行业研究资料和统计资料、咨询行业分析师、了解发行人竞争对手情况等途径进行了审慎的调查分析和独立判断；
- 4、对发行人管理层进行了访谈。

经核查，保荐机构认为：根据现金流折现法（DCF）模型以及峰值销售折现法模型估值，公司预计市值不低于 40 亿元；核心产品市场规模较大并已取得阶段性进展，且已获准并处于 III 期临床试验阶段，具备明显的技术优势。发行人符合《上海证券交易所科创板股票发行上市审核规则》规定的第五套上市标准。

发行人已结合研发型公司的特点和信息披露、持续监管的特殊规定，就相关风险在招股说明书“重大事项提示”之“第四节 风险因素”中对相关内容进行补充披露或修订。

## 七、关于其他事项

### 问题 22

根据预计市值分析报告，保荐机构采用现金流折现法和峰值销售折现法两种方法对公司进行估值。请保荐机构：（1）具体说明现金流折现法下，预计目标患者、销售收入、现金流预测、折现周期、折现率、永续期、研发成功率的具体参数选取、计算过程、计算结果，并对各个参数的选取依据进行充分论证，说明是否合理审慎；（2）结合前述参数的计算结果，说明 DCF 估值模型的计算过程、估值结果；（3）结合纽卡定<sup>®</sup>（慢性收缩心力衰竭）临床试验情况、与药监部门沟通情况等，说明预计上市后的适应症人群，所选取的预计目标患者数量估计是否审慎、依据是否充分；（4）峰值销售折现法模型是否为行业通用的估值方法，该估值方法的合理性，保守、中性、乐观三种预计峰值销售倍数的选取依据，是否审慎客观；（5）在研管线数量、发行人销售到达峰值的时间、发行人峰值销售额、折现率及研发成功率等估值参数的选取、计算过程、计算结果，并对各个参数的选取依据进行充分论证，说明是否合理审慎；（6）结合前述参数的计算结果，说明峰值销售折现法估值模型的计算过程、估值结果。

请保荐机构结合上述事项完善预计市值分析报告。

#### 【回复】

（一）具体说明现金流折现法下，预计目标患者、销售收入、现金流预测、折现周期、折现率、永续期、研发成功率的具体参数选取、计算过程、计算结果，并对各个参数的选取依据进行充分论证，说明是否合理审慎

由于新药研发周期长，创新医药企业在早期无法实现盈利，常用的 PE 等相对估值方法对创新医药企业估值存在局限性。因此，现金流折现法（DCF）是创新医药企业的常用估值方法，其基本步骤包括收入预测、现金流预测、风险调整以及计算净现值。

根据发行人各个在研管线试验进度，预计纽卡定<sup>®</sup>（慢性收缩性心力衰竭适应症）最先于中国获批上市。因此对纽卡定<sup>®</sup>（慢性收缩性心力衰竭适应症）产品管线进行估值，且仅考虑该管线在中国商业化的市场价值，涉及的主要参数如下：

### 1、预计目标患者

发行人核心产品纽卡定<sup>®</sup>（慢性收缩性心力衰竭适应症）预计目标患者的计算过程及结果如下：

单位：万人

年份	中国心衰患者人数	慢性收缩性心力衰竭（HFrEF）患者人数	符合用药条件患者人数（即预计目标患者人数）
2021E	1,158.10	579.05	208.46
2022E	1,205.10	602.55	216.92
2023E	1,253.30	626.65	225.59
2024E	1,302.50	651.25	234.45
2025E	1,352.70	676.35	243.49
2026E	1,404.30	702.15	252.77
2027E	1,456.60	728.30	262.19
2028E	1,509.30	754.65	271.67
2029E	1,561.90	780.95	281.14
2030E	1,614.00	807.00	290.52

#### （1）中国心衰患者人数

根据 Frost & Sullivan 于 2020 年 5 月发布的《全球创新药物市场行业研究》，全球心力衰竭患者人数快速增长，预计 2030 年全球心衰患者人数约 3,870.00 万人，其中中国心衰患者人数约 1,614.00 万人，全球心衰患者人数预测情况如下：

单位：万人

年份	中国心衰患者人数	海外心衰患者人数	全球心衰患者人数
2021E	1,158.10	1,931.90	3,090.00
2022E	1,205.10	1,974.90	3,180.00
2023E	1,253.30	1,986.70	3,240.00
2024E	1,302.50	2,027.50	3,330.00
2025E	1,352.70	2,067.30	3,420.00
2026E	1,404.30	2,075.70	3,480.00
2027E	1,456.60	2,113.40	3,570.00
2028E	1,509.30	2,180.70	3,690.00

2029E	1,561.90	2,218.10	3,780.00
2030E	1,614.00	2,256.00	3,870.00

数据来源：Frost & Sullivan

### (2) 慢性收缩性心力衰竭（HFrEF）患者人数

根据心衰领域相关学术文献，慢性收缩性心力衰竭（HFrEF）患者占全体心衰患者比例约为 50%。因此，基于 Frost & Sullivan 对中国心衰患者人数的预测，通过慢性收缩性心力衰竭（HFrEF）患者占全体心衰患者比例，计算出我国慢性收缩性心力衰竭（HFrEF）的患者人数。

### (3) 符合用药条件患者人数（即预计目标患者人数）

基于发行人核心产品纽卡定<sup>®</sup>（慢性收缩性心力衰竭适应症）拟用于申请上市的临床试验方案中的入组标准，符合其用药条件的患者需要满足 NYHA II-III 级，且男性受试者 NT-proBNP $\leq$ 1700 pg/mL，女性受试者 NT-proBNP $\leq$ 4000 pg/mL。依据《药品注册管理办法》，若发行人核心产品纽卡定<sup>®</sup>（慢性收缩性心力衰竭适应症）未来成功上市且无临床试验数据证实纽卡定<sup>®</sup>（慢性收缩性心力衰竭适应症）对其他人群有效，那么发行人核心产品纽卡定<sup>®</sup>（慢性收缩性心力衰竭适应症）获批的适应症群体将局限于该特定患者群体。

因此，将患者为 NYHA II-III 级心衰患者且男性心衰患者满足 NT-proBNP $\leq$ 1700 pg/mL，女性心衰患者满足 NT-proBNP $\leq$ 4000 pg/mL 作为用药筛选条件，在中国慢性收缩性心力衰竭（HFrEF）患者中符合纽卡定<sup>®</sup>（慢性收缩性心力衰竭适应症）用药条件的患者人数，即预计目标患者人数。

综上，对发行人核心产品纽卡定<sup>®</sup>（慢性收缩性心力衰竭适应症）预计目标患者所涉及的假设及参数均依据专业研究机构数据及心衰领域相关学术文献。因此，对于该参数的预测具备合理性，预测结果相对审慎。

## 2、销售收入预测

基于发行人核心产品纽卡定<sup>®</sup>（慢性收缩性心力衰竭适应症）预计目标患者人群的预测结果，通过合理假设，进一步预测实际使用纽卡定<sup>®</sup>（慢性收缩性心力衰竭适应症）的患者人数。再结合发行人对纽卡定<sup>®</sup>（慢性收缩性心力衰竭适应症）的定价策略，对发行人核心产品纽卡定<sup>®</sup>（慢性收缩性心力衰竭适应症）

的销售收入进行预测。预测发行人核心产品纽卡定<sup>®</sup>（慢性收缩性心力衰竭适应症）的销售收入时，主要考虑因素包括预计可治疗患者人数、实际使用该药物人数、年度治疗费用及医保对药品价格的影响。

#### （1）年度治疗费用

##### 1) 年度治疗费用

发行人核心产品纽卡定<sup>®</sup>（慢性收缩性心力衰竭适应症）属于潜在国际首创新药，发行人主要参考类似创新生物药的定价区间，结合自身药物特征、生产推广成本等因素确定药物年度治疗费用。

##### 2) 年度治疗用药量

基于发行人核心产品纽卡定<sup>®</sup>（慢性收缩性心力衰竭适应症）拟用于申请上市的临床试验方案，预计患者平均年度治疗用药量为 33 支。

##### 3) 药品单价

根据发行人对其核心产品纽卡定<sup>®</sup>（慢性收缩性心力衰竭适应症）确定的年度治疗费用，基于患者年度治疗用药量，计算出发行人对纽卡定<sup>®</sup>（慢性收缩性心力衰竭适应症）的药品单价。

##### 4) 医保折扣

目前我国心衰领域的已上市药品大部分已进入医保目录。因此，若发行人核心产品纽卡定<sup>®</sup>（慢性收缩性心力衰竭适应症）成功上市，该产品被纳入医保的概率较高。根据国家医保局官网披露的 2019 年医保谈判新进药品降价幅度及此类药品进入医保所需时间，对发行人核心产品纽卡定<sup>®</sup>（慢性收缩性心力衰竭适应症）进入医保时间及降价幅度进行审慎假设。

综上，患者年度治疗费用通过下列公式进行计算：

患者年度治疗费用（进入医保后）=年度治疗用药量×药品单价×医保折扣

#### （2）实际使用药品人数

首先，在预计目标患者的基础上，结合我国医院常规的看病流程，通过假设

就诊率、诊断率及治疗率计算预计可治疗患者人数。其次，在预计可治疗患者人数的基础上，通过假设发行人核心产品纽卡定<sup>®</sup>（慢性收缩性心力衰竭适应症）的渗透情况对实际使用药品人数进行预测，其中影响产品渗透情况的主要因素包括：市场覆盖率、医生推荐率、患者可支付能力以及病人依从性。

综上，对于发行人核心产品纽卡定<sup>®</sup>（慢性收缩性心力衰竭适应症）销售收入所涉及的假设及参数均依据专业研究机构数据、心衰领域相关学术文献、医院专家访谈以及发行人管理层预测。因此，对于该参数的预测具备合理性，预测结果相对审慎。

### 3、现金流预测

在发行人核心产品纽卡定<sup>®</sup>（慢性收缩性心力衰竭适应症）销售收入预测的基础上，通过对发行人成本、费用、税收、折旧摊销等主要指标进行预测后，计算发行人未来的现金流。

#### （1）生产成本

根据发行人对其核心产品纽卡定<sup>®</sup>（慢性收缩性心力衰竭适应症）的商业化安排，结合我国 A 股生物医药上市公司及港股生物医药上市公司的毛利率情况，假设发行人生产成本占其销售收入的 10.00%。

#### （2）临床费用

临床费用主要与发行人临床试验进度及计划密切相关，因此，基于发行人核心产品当前的试验进度及未来的试验计划，对发行人临床费用进行单独预测。

#### （3）销售费用

根据发行人对其核心产品纽卡定<sup>®</sup>（慢性收缩性心力衰竭适应症）的商业化安排，为快速实现纽卡定<sup>®</sup>（慢性收缩性心力衰竭适应症）的市场渗透，发行人将与在相关药品领域中拥有成熟专业推广能力的制药企业或合同销售企业（CSO）进行合作；同时，发行人计划自建具备市场营销、医疗事务和教育、市场准入和销售等核心职能的管理团队，与上述合作伙伴共同制定商业化战略和活动计划，面向医疗从业人员进行专业化推广。因此。对于发行人销售费用分两部分进行假设：销售渠道费用和销售管理团队费用。

#### （4）研发费用

根据发行人历史研发投入情况以及发行人的发展规划，假设研发费用基于历史数据，并以每年 10.00% 的幅度进行增长。

#### （5）管理费用

根据发行人的历史财务数据以及发行人的发展规划，假设管理费用基于历史数，并以每年 5.00% 的幅度进行增长。

#### （6）折旧摊销

固定资产包括房屋及建筑物、机器设备及工具、运输设备、电子及办公设备和在建工程等，根据剩余折旧年限，同时考虑相应残值率对每年的折旧额进行计算。无形资产包括土地使用权、专利、技术和软件等，根据无形资产摊销剩余摊销年限，同时考虑相应残值率对每年的摊销额进行计算。因此，发行人折旧摊销基于发行人历史财务数据及未来发展计划进行假设。

#### （7）所得税费用

根据取得高新技术企业资质的相应要求，假设高新技术企业资质在发行人核心产品纽卡定<sup>®</sup>（慢性收缩心力衰竭）首次产生销售收入时取得。所得税率为中国针对高新技术企业的优惠税率 15.00%。

综上，现金流预测所涉及的主要假设及参数均依据发行人历史财务情况、发行人未来发展模式以及市场数据。因此，对于发行人现金流的预测具备合理性，其预测结果相对审慎。

综上，对于发行人现金流预测所涉及的参数均依据发行人历史财务数据、发行人未来发展规划、专业机构研究报告以及同行业上市公司财务情况。因此，对于该参数的预测具备合理性，预测结果相对审慎。

### 4、折现周期

基于发行人核心产品纽卡定<sup>®</sup>（慢性收缩性心力衰竭适应症）属于潜在国际首创新药，若成功上市，纽卡定<sup>®</sup>（慢性收缩性心力衰竭适应症）在专利保护期内面临的市场竞争风险较小。根据发行人核心产品纽卡定<sup>®</sup>（慢性收缩性心力衰

竭适应症)已申请专利情况,纽卡定<sup>®</sup>(慢性收缩性心力衰竭适应症)相关专利将于2035年到期,因此,假设折现周期为15年。

综上,对于折现周期所涉及的假设和参数均依据发行人核心产品纽卡定<sup>®</sup>(慢性收缩性心力衰竭适应症)的专利情况以及专业机构研究报告。因此,对于该参数的取值具备合理性,取值结果相对审慎。

## 5、折现率

假设折现率等于发行人加权平均资本成本(WACC)。

$$WACC = \left( k_e * \frac{E}{E + D} \right) + (1 - t) * k_d * \frac{D}{E + D}$$

其中,ke为权益成本,kd为债务成本,E为权益价值,D为债务价值,t为所得税税率.ke计算方法如下:

$$k_e = r_f + \beta * (r_m - r_f)$$

其中,r<sub>f</sub>为无风险利率,参考10年期国债到期收益率;r<sub>m</sub>为股票市场平均收益率,可以参考A股市场的平均年化收益率;β值参考医药企业的β值,由于创新药风险较高,故适当将β值进行上调。

综上,折现率所涉及的假设和参数均依据市场公开数据以及专业机构研究报告进行谨慎取值。因此,对于该参数的取值具备合理性,取值结果相对审慎。

## 6、永续期

假设发行人核心产品纽卡定<sup>®</sup>(慢性收缩性心力衰竭适应症)专利到期后,企业发展进入永续期。考虑到发行人核心专利到期后,发行人核心产品纽卡定<sup>®</sup>(慢性收缩性心力衰竭适应症)销售额可能出现下滑的情形。因此,不考虑发行人进入永续期的企业价值。

综上,对于永续期的假设相对保守,因此,对于该参数的假设具备合理性,取值结果相对审慎。

## 7、研发成功率



创新药在研发过程中存在一定的失败概率，因此需要考虑纽卡定<sup>®</sup>（慢性收缩性心力衰竭适应症）各个研发阶段的成功率，对发行人的现金流进行风险调整。

考虑发行人核心产品纽卡定<sup>®</sup>（慢性收缩性心力衰竭适应症）在临床试验中用了生物标志物（Biomarker）及此前临床试验的累计数据，根据 Nature Biotechnology 的文献《Clinical development success rates for investigational drugs》对生物药各阶段研发成功率的统计，分别对发行人核心产品纽卡定<sup>®</sup>（慢性收缩性心力衰竭适应症）III 期临床阶段到 NDA 阶段的成功率和 NDA 阶段到药品上市阶段的成功率进行合理假设，最终确定发行人核心产品纽卡定<sup>®</sup>（慢性收缩性心力衰竭）的研发成功率。

综上，对于发行人核心产品纽卡定<sup>®</sup>（慢性收缩性心力衰竭适应症）研发成功率所涉及的假设与参数均依据市场数据以及专业机构研究报告。因此，对于该参数的选取具备合理性，取值结果相对审慎。

## （二）结合前述参数的计算结果，说明 DCF 估值模型的计算过程、估值结果

根据上述参数的假设，对发行人自由现金流进行计算，计算过程为：

自由现金流（FCFF）=（税后净利润+税后利息费用+折旧与摊销）-营运资本增加-资本性支出

计算出发行人自由现金流之后，再根据发行人所在行业特点选取合适的折现率对现金流进行贴现，折现率选择为发行人加权平均资本成本（WACC）。对于永续期的假设相对保守，不考虑发行人永续期内的企业价值。

根据 DCF 模型测算，仅考虑发行人核心产品纽卡定<sup>®</sup>（慢性收缩性心力衰竭适应症）中国市场商业化价值，发行人预计市值不低于 40 亿元。若考虑发行人其他管线及市场，发行人预计市值将更高。虽然 DCF 法是创新医药企业估值的常用方法，能够对发行人核心药物的收入与现金流进行比较完整的预测，但该方法的预测基于假设较多，虽然对各个假设的参数进行合理谨慎的取值，依旧受主观判断的影响。因此，根据 DCF 模型测算的发行人预计市值仅能作为一个估值的参考，并不构成发行人的业绩承诺。

**（三）结合纽卡定®（慢性收缩心力衰竭）临床试验情况、与药监部门沟通情况等，说明预计上市后的适应症人群，所选取的预计目标患者数量估计是否审慎、依据是否充分**

发行人核心产品纽卡定®（慢性收缩性心力衰竭适应症）临床试验情况详见本回复报告之“二、关于发行人核心技术”之“问题6”之回复，发行人与药监部门沟通情况详见本回复问题报告之“三、关于发行人业务”之“问题7”之“（4）说明发行人申请纽卡定®上市次数、时间及具体情况，报告期内与药监局沟通次数及沟通情况”之回复。

根据发行人核心产品纽卡定®（慢性收缩性心力衰竭适应症）临床试验情况及与药监部门沟通的情况，发行人核心产品纽卡定®（慢性收缩性心力衰竭适应症）上市后所针对的适应症人群要满足心衰患者属于 NYHA II-III 级，且男性受试者 NT-proBNP $\leq$ 1700 pg/mL，女性受试者 NT-proBNP $\leq$ 4000 pg/mL 的条件。

在预计目标患者时，已经考虑上诉筛选条件：将患者为 NYHA II-III 级心衰患者且男性心衰患者满足 NT-proBNP $\leq$ 1700 pg/mL，女性心衰患者满足 NT-proBNP $\leq$ 4000 pg/mL 作为用药筛选条件，在中国慢性收缩性心力衰竭（HFrEF）患者人数的基础上计算出目标患者。

综上，预计目标患者数量估计审慎且依据充分，详见本回复报告之“七、关于其他事项”之“问题22”之“（1）具体说明现金流折现法下，预计目标患者、销售收入、现金流预测、折现周期、折现率、永续期、研发成功率的具体参数选取、计算过程、计算结果，并对各个参数的选取依据进行充分论证，说明是否合理审慎”之回复。

**（四）峰值销售折现法模型是否为行业通用的估值方法，该估值方法的合理性，保守、中性、乐观三种预计峰值销售倍数的选取依据，是否审慎客观**

**1、峰值销售折现法模型是否为行业通用的估值方法，该估值方法的合理性**

由于新药研发周期长，创新医药企业在早期无法实现盈利，常用的 PE 等相对估值方法对创新医药企业的估值存在局限性，因此，现金流折现法及以现金流折现法为基础衍生出来的估值方法是目前创新医药企业估值的常用方法。

峰值销售折现法（P/Peak Sales）属于以现金流折现法为基础衍生的简化模型。在安永（中国）企业咨询布的《早期生物药企估值探讨》中介绍峰值销售折现法（P/Peak Sales）是对早期生物医药企业单一核心产品管线（目标创新药）估值的一种方法。该方法通过预测目标创新药在达到销售顶点的销售额（峰值销售额）及峰值销售倍数，并经过折现率和研发成功率调整，得出该单一核心产品管线的价值。考虑企业通常拥有多个开发中的核心产品管线，需要对各核心产品管线采用峰值销售折现法进行分析，再进行加总得出企业价值的估值。峰值销售折现法涉及的关键因素包括：峰值销售额、峰值销售倍数、折现率以及研发成功率。

在申万宏源证券发布的《科创板·创新药企业的估值方法—在研管线的 NPV 价值与期权价值，以复旦张江为例》研究报告中首先推荐使用 DCF 法来计算创新医药企业的价值，其次推荐峰值销售折现法对创新医药企业进行估值。

在财通证券发布的《科创板医药行业估值方法-创新药及器械公司更适用 DCF 估值模型（5P）》研究报告中介绍在创新药 DCF 估值模型（5P）的基础上，还有一种简化的创新药估值方法，根据峰值的销售收入来评估创新医药企业的价值。在中金公司发布的《创新药估值方法讨论》中提到峰值销售折现法也是创新医药估值的常用方法。

在华泰联合发布的《科创板估值手册》研究报告中，国际主流研究机构在对美国生物制药上市公司 Puma Biotechnolog 进行估值时，是通过在每种商业化情景下，预测其不同销售情况下的销售峰值（依据疗效分为劣效、等效与优效），并确定相应的放大系数（假设肿瘤领域为 4-6x），计算出该商业化情景下的现金流，然后通过计算公司的 WACC，并最终将现金流折现为现值。

综上，峰值销售折现法（P/Peak Sales）属于以现金流折现法为基础衍生的简化模型，能够快速、有效地评估创新医药企业的价值，受到专业机构的推荐，且已有专业机构采用峰值销售折现法对创新医药企业进行估值的案例。因此，该方法属于创业医药企业估值的普遍估值方法且具备合理性。

## **2、保守、中性、乐观三种预计峰值销售倍数的选取依据，是否审慎客观**

根据申万宏源、财通证券等多家专业机构对创新药峰值销售倍数的研究，新

药上市后预计在 6-8 年达到销售峰值，然后专利到期后药品销售额开始大幅度下降，在此假设下，国内 III 期临床的创新药市值一般给予峰值销售的 3-5 倍。基于上述专业机构总结的峰值销售倍数的取值范围内，对预计峰值销售倍数进行了保守、中性、乐观三种取值。该取值根据专业机构的研究数据、发行人核心产品的市场竞争力、发行人未来的商业化策略等诸多因素后的保守取值，取值结果相对审慎客观。

**（五）在研管线数量、发行人销售到达峰值的时间、发行人峰值销售额、折现率及研发成功率等估值参数的选取、计算过程、计算结果，并对各个参数的选取依据进行充分论证，说明是否合理审慎**

### 1、在研管线数量

发行人在研管线情况如下：

在研产品	适应症	药品类别	研发方式	拟上市地点
纽卡定 <sup>®</sup>	慢性收缩性心衰（中国）	生物 1 类新药、 国际首创新药	自主研发	中国
	慢性收缩性心衰（国际）		自主研发	全球
	慢性舒张性心衰		自主研发	全球
	急性心肌梗死		自主研发	全球
ZS-06	功能性便秘	化药 2.4 类	自主研发	全球
ZS-07	阿尔兹海默病	化药 2.4 类	自主研发	全球
ZS-05	反复发作性尿路感染	化药 2.4 类	自主研发	中国

根据发行人各个在研管线试验进度，预计纽卡定<sup>®</sup>（慢性收缩性心力衰竭适应症）最先于中国获批上市。因此对纽卡定<sup>®</sup>（慢性收缩性心力衰竭适应症）产品管线进行估值，且仅考虑该管线在中国商业化的市场价值。

### 2、销售峰值时间

假设发行人核心产品纽卡定<sup>®</sup>（慢性收缩性心力衰竭适应症）销售达到峰值时间=药品上市所需时间+上市后药品达到销售峰值所需时间。根据兴业证券研究报告《全球视野中国创新-中国创新药品种梳理与估值讨论（三）》对创新药销售收入到达峰值所需时间的统计，结合发行人对其核心产品纽卡定<sup>®</sup>（慢性收缩性心力衰竭适应症）上市进度的判断，假设发行人核心产品纽卡定<sup>®</sup>（慢性收缩

性心力衰竭适应症) 预计于 2022 年上市并于 2030 年达到销售峰值。

综上, 对于发行人核心产品纽卡定<sup>®</sup>(慢性收缩性心力衰竭适应症) 销售峰值时间所涉及的假设和参数均依据发行人核心产品纽卡定<sup>®</sup>(慢性收缩性心力衰竭适应症) 的试验进度、发行人管理层预测以及专业机构研究报告。因此, 对于该参数的取值具备合理性, 取值结果相对审慎。

### 3、发行人销售峰值

基于对销售峰值时间的假设, 结合对 DCF 模型中对销售收入的预测, 确定发行人核心产品纽卡定<sup>®</sup>(慢性收缩性心力衰竭适应症), 详见本回复报告之“七、关于其他事项”之“问题 22”中“(一) 具体说明现金流折现法下, 预计目标患者、销售收入、现金流预测、折现周期、折现率、永续期、研发成功率的具体参数选取、计算过程、计算结果, 并对各个参数的选取依据进行充分论证, 说明是否合理审慎”之回复。

### 4、折现率及研发成功率等估值参数

折现率及研发成功率等估值参数的取值详见本回复报告之“七、关于其他事项”之“问题 22”中“(一) 具体说明现金流折现法下, 预计目标患者、销售收入、现金流预测、折现周期、折现率、永续期、研发成功率的具体参数选取、计算过程、计算结果, 并对各个参数的选取依据进行充分论证, 说明是否合理审慎”之回复。

### (六) 结合前述参数的计算结果, 说明峰值销售折现法估值模型的计算过程、估值结果

根据上述参数的假设, 对发行人峰值销售折现法的估值结果进行计算, 计算公式为:

产品调整后净值 = (峰值销售额 × 峰值销售倍数) ÷ (1 + 折现率)<sup>n</sup> × 研发成功率

按照峰值销售折现法模型, 在保守、中性、乐观三种情况下发行人预计市值均不低于 40 亿元。峰值销售折现法作为对 DCF 模型预测的交叉验证, 不构成发行人的业绩承诺。

保荐机构已结合上述事项完善预计市值分析报告

## 问题 23

发行人拟使用募集资金进行新药研发项目和补充营运资金。其中包括纽卡定慢性收缩性心力衰竭适应症项目 III 期特批临床试验,投资预算为 2,212.80 万元,预计 2021 年完成。

请发行人结合不同项目的市场规模、竞争态势、产品管线所处的研发阶段、纽卡定的临床试验结果、III 期进展及其预期差距、前次附条件上市被否,且并无同类药物成功经验可供参考的实际情况等,修改并完善募投项目实施相关的风险揭示。

请发行人说明:(1) 纽卡定慢性收缩性心力衰竭适应症项目 III 期特批临床试验的最近进展情况、预计完成周期,预期再次取得附条件上市审批结果的时间,公司自有资金目前能否支持完成该特批临床试验;(2) 确定募投项目的考虑因素,是否谨慎、合理、可行,实施该等募投项目是否会对发行人持续经营有重大不利影响,并提供判断理由及客观合理的测算依据;(3) 发行人对募集资金的管控能力。请保荐机构、发行人律师对上述问题进行核查并发表明确意见,说明核查过程、核查方式、核查结论及其依据、理由。

### 【回复】

#### 一、募投项目实施相关的风险揭示

发行人已在招股说明书之“第四节 风险因素”之“七、募集资金投资项目实施风险”中修改完善如下:

“本次募集资金将投入以下项目: 新药研发项目和补充营运资金项目。新药研发项目主要由纽卡定<sup>®</sup>慢性收缩性心力衰竭适应症项目-III 期试验(ZS-01-308)、纽卡定<sup>®</sup>慢性收缩性心力衰竭适应症项目-III 期试验(ZS-01-306)、纽卡定<sup>®</sup>慢性舒张性心力衰竭适应症项目、纽卡定<sup>®</sup>急性心肌梗死适应症项目、纽卡定<sup>®</sup>国际多中心临床 III 期试验项目(ZS-01-307)、ZS-06 治疗功能性便秘项目、ZS-07 治疗阿尔兹海默病项目、ZS-05 治疗反复发作性尿路感染项目等组成。

虽然在确定募集资金投资项目时,公司已审慎考虑了自身技术实力、在研产

品结构、市场发展、市场环境、临床试验进度等因素，但本次募集资金投资项目的实施过程仍可能因技术研发障碍、项目管理不善、市场竞争环境变化、临床试验进度不及预期等因素增加不确定性，本次募投项目具体存在以下项目实施风险：

#### （一）研发项目失败风险

生物医药行业具有研发周期长、投入大、风险高的特点，从实验室研究到新药获批上市是一个漫长历程，要经过临床前研究、临床试验、新药注册上市等诸多复杂环节，每一环节都有可能面临失败风险。在创新药研发项目的实施过程中，技术开发的不确定性、临床试验、政策环境、监管审批等诸多客观条件变化的因素，都有可能对项目能否按时推进、在研药品能否成功获批上市、项目实施结果能否实现预期效果产生影响。

本次较大比例的募集资金拟投入于新药研发项目，其中纽卡定<sup>®</sup>（慢性收缩性心衰适应症）属于潜在国际首创新药（First-in-Class），并无相同靶点药物成功经验可供参考且前次附条件上市被否，虽然该项目已进入临床 III 期阶段，仍存在项目失败的风险；公司纽卡定<sup>®</sup>（慢性舒张性心力衰竭适应症）及 ZS-05 处于临床 II 期研究阶段、ZS-06、纽卡定<sup>®</sup>（急性心肌梗死适应症）和 ZS-07 等在研药物尚未进入临床研究阶段，同样存在较大的研发失败风险。相关风险的具体内容请参见本节“一、技术风险”。

同时，本次募集资金投资项目包括纽卡定<sup>®</sup>国际多中心临床 III 期试验项目，该项目的实施需符合美国等国家药品监管相关法规，境外临床试验的相关技术标准与国内技术标准可能存在差异，能否最终取得美国等境外药品监管部门的认可存在一定的不确定性。

#### （二）项目实施进度滞后或项目不能完全实施的风险

由于从募集资金投资项目论证完成到募集资金到位，再到项目完成的周期较长，在此期间研发进展、临床试验进度、市场环境、行业政策等因素均有可能发生较大变化。本次发行募集资金投资项目存在实施进度滞后或不能完全实施的风险，募投项目是否能够顺利完成、能否最终实现预计效益均具有一定的不确定性，

公司募投项目中新药研发项目多项处于临床试验阶段，项目实施周期较长，

实施过程中可能影响进度的风险包括但不限于：1、临床试验方案能否通过临床试验机构相关部门的审批；2、是否能按期招募到足够数量符合临床试验方案的患者；3、是否能遴选到足够数量且合适的临床试验机构开展临床试验；4、临床试验结果未达预期，调整临床试验方案或者临床试验人群，将延长临床试验时间。

同时，考虑到公司历史上临床试验周期较长且发行人本次公开发行所募集的资金拟投向多项药物的研发，为确保研发项目的有序推进以及募集资金的合理运用，发行人需制定合理的研发规划、妥善组织人员有条理推进研发进程并对研发过程实施严格及有效管理。如发行人在研发过程中组织和管理能力不足，候选药物研发项目可能无法如期实施或实现预期收益，募投资金投资回报亦将受到不利影响。

### （三）市场竞争、技术迭代导致的募投项目实施风险

随着全球医药产业的不断变革升级，生物医药行业发展迅速，技术水平不断提升。公司重点关注的心力衰竭、阿尔兹海默症、反复发作性尿路感染等方向也将吸引更多企业加大对该等领域的投入，随着新药的推出和先进技术的变革，如果在募投项目实施过程中，市场中出现其他颠覆性的新型药品，公司的募投项目将会面临实施风险。

### （四）新增研发费用等影响公司经营业绩的风险

根据募集资金投资计划，公司在募集资金使用时，研发费用、管理费用等均会有所增加。本次募集资金投资项目中的补充营运资金不能直接带来经济效益，而新药药物研发项目实现经济效益仍需要一定的时间，因此其新增的销售、研发费用和管理费用等将在短期内影响公司的净利润和净资产收益率，对公司的整体盈利能力造成一定负面影响。”

## 二、纽卡定慢性收缩性心力衰竭适应症项目 III 期特批临床试验的最近进展情况、预计完成周期，预期再次取得附条件上市审批结果的时间，公司自有资金目前能否支持完成该特批临床试验

截至本回复报告出具之日，ZS-01-308 试验已召开全国启动会议，目前已完成 23 家中心的立项工作，其中 19 家已通过各自中心的伦理审查，其余中心已在



伦理委员会审查排期中。根据以往临床试验推进经验及 ZS-01-308 方案观察周期，ZS-01-308 方案预计 2021 年完成试验及临床试验报告，预期在 2022 年再次取得附条件上市审批结果。

2020 年 4 月，慢性收缩性心力衰竭适应症项目（ZS-01-308）即特批临床试验已经与药监局沟通并确定临床方案，III 期特批临床试验为多中心、随机、双盲、安慰剂平行对照临床试验，预计病例数为 84 例。经发行人测算，共计需要资金约 2,212.80 万元。其中，2020 年约需要投入 800.00 万元，2021 年约需要投入 1,412.80 万元。

截至 2020 年 6 月 30 日，发行人货币资金及交易性金融资产账面价值为 6,960.91 万元，发行人于 2020 年 5 月和 8 月共获得杭州银行股份有限公司上海分行合计 2,000 万元的银行借款。报告期内发行人银行资信水平良好，已获得招商银行股份有限公司上海分行常德支行 7,500 万元的授信。发行人自有资金、银行贷款和银行授信可以满足该特批临床试验的需求。

发行人报告期内年均经营活动产生的现金流量净额为-12,540.81 万元，若考虑到未来两年的经营活动现金支出情况，公司账面资金以及银行授信尚存在一定资金缺口，公司目前仍在和其他银行洽谈更多的银行授信，以满足运营资金需求，保证公司的持续经营。

**三、确定募投项目的考虑因素，是否谨慎、合理、可行，实施该等募投项目是否会对发行人持续经营有重大不利影响，并提供判断理由及客观合理的测算依据**

**（一）确定募投项目的考虑因素，是否谨慎、合理、可行**

**1、谨慎性、合理性**

**（1）新药研发项目**

根据 Frost & Sullivan 分析报告，2019 年全球医药市场总量已达 13,245 亿美元，预计到 2024 年将达到 16,395 亿美元，年复合增长率为 4.4%。与化学药相比，生物药目前的规模较小，2019 年为 2,864 亿美元。然而，在需求增长和技术进步等诸多因素的推动下，尤其是单抗类产品市场增长的推动下，预计生物药市场的

增长速度将超过整体医药市场，预计到 2024 年达到 4,567 亿美元，年复合增长率为 9.8%。

随着国家对健康与新药研发投入的增加、国民收入不断增长、人口老龄化、城市化的进程加速等因素的推动，中国的药品市场会越来越大，同时有利于我国创新药物的研发以及创新药品市场发展的因素也会越来越多。2018 年至 2023 年，中国医药市场规模预期将以 6.8% 的年复合增长率持续增长，于 2023 年增长至 21,326 亿元。在此大环境下，充分利用公司已有资源进行新药研发具有重大意义。

### 1) 纽卡定<sup>®</sup>

心力衰竭是多种心血管疾病的终末阶段和主要致死原因，目前该疾病仍是致命的临床顽疾，住院率和死亡率较高，5 年内死亡率达到 50% 左右。根据 Frost & Sullivan 报告，全球心力衰竭药物市场的销售收入从 2014 年的 35 亿美元增长至 2019 年的 55 亿美元，年均复合增长率为 9.4%。到 2030 年，主要由于人口老龄化驱动心衰患者疾病需求的增加，市场销售收入预计将达到 250 亿美元。推进纽卡定<sup>®</sup>（心力衰竭适应症）境内外临床试验，加快纽卡定<sup>®</sup>的药物研发及上市进度，可以有效填补心力衰竭领域尚未满足的临床医疗需求。

急性心肌梗死常可危及生命，也是目前造成心衰的主要原因之一。推进纽卡定<sup>®</sup>（急性心肌梗死适应症）临床前及临床研究，开发纽卡定<sup>®</sup>治疗急性心肌梗死的潜力，可以填补心力衰竭领域尚未满足的临床医疗需求。

### 2) ZS-06 治疗功能性便秘项目

功能性便秘是全球最常见的胃肠道疾病之一，流行病学研究估计患病率达 14%-20%。功能性便秘是危害中老年人健康和生命的疾病，造成患者生活质量下降。功能性便秘的治疗选择有限，目前可用的治疗药物常伴有明显的不良反应和有限的临床效果，大约一半的便秘患者对现有治疗方法并不满意。目前在功能性便秘的治疗领域仍存在着巨大的未得到满足的用药需求，亟待副作用小、疗效显著的新药问世。

### 3) ZS-07 治疗阿尔兹海默病项目

阿尔兹海默病是老年期痴呆的最常见类型，也是发达国家排前列的死亡原因。2019 年全球阿尔兹海默病患者人数估计达 5,558 万人，2014 年至 2019 年期间患者人数年复合增长率为 3.0%。阿尔兹海默病与 65 岁以上老龄人口比例密切相关，随着人口老龄化趋势加重，未来阿尔兹海默病患者人数预期将进一步增长，预计将于 2023 年及 2030 年分别达到 6,530 万人和 8,060 万人。用于阿尔兹海默病的治疗和照护费用已给社会带来沉重负担，2019 年全球用于阿尔兹海默病及其他痴呆症的医疗支出达 1 万亿美元，预计到 2030 年将增加一倍。目前，对阿尔兹海默病尚无有效的治疗和预防方法。现有药物主要为对症支持治疗，通过改变脑部神经递质活性来减少认知功能的下降和丢失，但也只能部分延缓症状 6 个月至 1 年。因此，这一领域具有巨大而尚未满足的临床需求。

#### 4) ZS-05 治疗反复发作性尿路感染项目

尿路感染是仅次于呼吸道和消化道的常见感染性疾病，多发生于女性群体，高达 40%-50% 的女性一生中曾罹患尿路感染，成为一个严重的公共卫生问题。现有针对反复发作性尿路感染的治疗方法主要是抗生素治疗。但临床抗菌药物应用的不规范使细菌的耐药性逐渐增强，特别是反复发作性尿路感染患者，反复使用抗生素极易造成细菌的耐药性。同时，近年来无新型抗生素上市，因此亟需有效的新型防治尿路感染的方法或药物，可以使患者减少抗生素的使用，并降低反复发作性尿路感染的高复发率。

#### (2) 补充营运资金

公司所处的新药研发行业，具有明显的高风险、高投入和长周期的特点，需要大量的资金支持。本次补充营运资金项目能够改善公司现金流状况，降低企业财务风险，不仅可以提高公司的生存发展能力，也能加强公司主营业务和市场竞争能力，抵御市场竞争风险，为公司未来生产经营的正常开展提供重要保障，更重要的是为公司持续开展基础科学研究提供资金支持，为公司持续稳定经营及未来发展战略的实施奠定基础。

公司的营运资金测算主要参考公司最近三年年均经营活动现金支出情况。最近三年发行人经审计的经营活动产生的现金流量净额为-12,540.81 万元，预计发行人最近五年营运资金需求将不低于 62,704.05 万元，故本次募集资金补充营运

资金约 50,636.36 万元。

## 2、可行性

公司长期聚焦 NRG-1/ErbB 细胞信号通路与心力衰竭等重大疾病关联的基础研究，在此基础上公司发展和掌握了以下核心技术：NRG-1/ErbB 细胞信号通路与心力衰竭等重大疾病的分子机理研究、靶点识别与确证、候选药物筛选、细胞水平和动物水平的药物作用机制研究、临床研究等成体系的国际先进研究技术。

公司已经开展的临床试验为公司开展纽卡定<sup>®</sup>国际多中心临床 III 期试验以及纽卡定<sup>®</sup>中国境内的临床 III 期试验奠定了基础。纽卡定<sup>®</sup>已经完成了临床 I 期、临床 II 期（含中国、美国以及澳大利亚）及部分中国临床 III 期试验，纽卡定<sup>®</sup>的临床试验严格依据科学原则和相关法规，目前已经完成的临床试验结果显示，纽卡定<sup>®</sup>药物安全性良好，能够改善心衰患者心脏功能，并有降低死亡率的发展趋势

ZS-06 目前处于临床前研究阶段，已完成关键药效学研究，计划于 2020 年申请临床批件。公司已针对该药物的化合物组合、适应症等关键发明申请了专利，相关专利正在审查中。ZS-06 临床前研究表明，ZS-06 在便秘小鼠模型上提高了肠道细胞的 ATP 含量，并显著提高了小肠的推进率。

ZS-07 目前处于临床前研究阶段，已完成关键药效学研究，公司已针对该药物的化合物组合、适应症等关键发明申请了专利，相关专利正在审查中。ZS-07 的临床前研究结果表明，ZS-07 在动物模型上可有效提高记忆、降低焦虑水平。

ZS-05 目前已获得中国临床试验批件，公司计划于 2021 年启动临床 II 期试验。公司已针对该药物的新适应症申请了专利，相关专利正在审查中。公司临床前细胞水平及动物水平的研究表明，ZS-05 可以增加内源性抗菌肽的表达，从而具有良好的抗尿路感染潜力。

**（二）实施该等募投项目是否会对发行人持续经营有重大不利影响，并提供判断理由及客观合理的测算依据**

### 1、募集资金中“新药研发项目”对发行人持续经营的影响

新药研发项目短期内将会增加发行人的研发费用等支出，对发行人的净利润有一定影响。假设不考虑除“新药研发项目”以外的其他募集资金，按照目前的

募集资金使用计划，模拟未来三年对公司的净利润及净资产的影响如下：

单位：万元

年度	2019年	2020年E	2021年E	2022年E
研发费用	7,085.74	4,501.82	32,697.79	23,352.21
模拟净利润	-16,343.29	-13,759.36	-41,955.33	-32,609.75
扣除研发费用后净利润	-9,257.54	-9,257.54	-9,257.54	-9,257.54

注1：假设除募投项目中涉及的研发投入外，公司无其他研发投入；

注2：除研发费用外，其他投入与2019年相同；

虽然随着募投项目的实施，短期看公司的研发费用持续扩大，导致公司未来三年将会持续亏损，但从长期看，本次募集资金到位后，公司净资产增厚，资产规模提高。募投项目实施可以有效缓解公司面临的研发资金需求压力，降低公司运营的财务风险，为未来研发活动提供充足的资金保障。公司的研发实力将得到进一步增强，提高公司的核心竞争力，有利于增强公司的持续经营能力。

## 2、募集资金中“补充营运资金项目”对发行人持续经营的影响

假设公司拟使用募集资金 50,636.36 万元用于补充营运资金，以最近一期经审计的财务数据为计算基础，假设不考虑除“补充营运资金”以外的其他募集资金，“补充营运资金”对公司资本结构的影响具体测算如下：

项目	项目实施前	项目实施后	变动比例
流动资产（万元）	8,592.22	59,228.58	589.33%
资产总额（万元）	16,417.18	67,053.54	308.44%
流动负债（万元）	4,315.61	4,315.61	0.00%
负债总额（万元）	5,757.91	5,757.91	0.00%
资产净额（万元）	10,659.27	61,295.63	475.05%
资产负债率	35.07%	8.59%	-75.52%
流动比率（倍）	1.99	13.72	589.33%
速动比率（倍）	1.72	13.45	681.67%

本次募集资金到位后，公司营运资金将得到较多补充，资产规模提高，按照 2020 年半年度合并财务报表数据测算，公司资产负债率将降低至 8.59%，流动比率、速动比率将分别提高至 13.71、13.45。募投项目的实施可以有效缓解公司面临的资金需求压力，改善资本结构和财务结构，公司偿债能力增强，有助于提

高公司盈利能力和对外融资能力，降低公司运营的财务风险，为未来发展提供充分保障。

综上所述，实施该等募投项目具备谨慎、合理性和可行性，不会对发行人持续经营产生重大不利影响。

#### 四、发行人对募集资金的管控能力

公司制定了《募集资金管理制度》《财务管理制度》等与募集资金管理相关的一系列内部控制制度。其中：《募集资金管理制度》依照《中华人民共和国公司法》《中华人民共和国证券法》《上海证券交易所科创板股票上市规则》《上海证券交易所上市公司募集资金管理办法》等有关法律法规及规范性文件以及《上海泽生科技开发股份有限公司章程》的规定，并结合公司实际情况制定。

报告期内，公司资金管理能力强，公司本次公开发行股票并上市的募集资金到账后，公司将严格按照相关制度对募集资金的存储、使用等进行管理。

公司各项内部控制制度建立过程中，已充分考虑了行业特点和公司多年的管理经验，保证了内部控制符合公司生产经营需要，对经营风险起到了有效控制作用；公司制订内部控制制度以来，各项制度均得到有效执行，对公司加强管理、规范运作、提高经济效益以及公司长远发展起到了积极有效的作用。公司已按《企业内部控制基本规范》的要求在所有重大方面有效保持了与财务报告相关的内部控制。

公司审计机构中天运会计师事务所对公司内部控制的相关情况进行了审核，并于**2020年8月14日**出具了《内部控制鉴证报告》（中天运[2020]核字第**90389号**）确认：“泽生科技公司于**2020年6月30日**按照《企业内部控制基本规范》和相关规定在所有重大方面保持了有效的财务报告内部控制。”

综上分析，发行人募集资金管理能力与募集资金投资项目的相匹配，发行人募集资金相关内控制度有效运行，发行人能够对募集资金进行有效的管控。

#### 五、请保荐机构、发行人律师对上述问题进行核查并发表明确意见，说明核查过程、核查方式、核查结论及其依据、理由

##### （一）核查过程、核查方式

保荐机构和发行人律师就本问题履行了以下核查程序：

- 1、访谈发行人董事长 MING DONG ZHOU（周明东）；
- 2、访谈知名医药市场研究机构相关人员；
- 3、获取并查阅发行人编制的募投项目可行性研究报告；
- 4、获取并查阅发行人会计师出具的《内部控制鉴证报告》；
- 5、获取并查阅纽卡定<sup>®</sup>研发相关内部材料、纽卡定<sup>®</sup>等新药的市场分析报告等；
- 6、实施相关分析程序。

## （二）核查结论

保荐机构和发行人律师认为：实施该等募投项目具备谨慎、合理性和可行性，不会对发行人持续经营产生重大不利影响。发行人募集资金管理能力与募集资金投资项目的相匹配，发行人募集资金相关内控制度有效运行，发行人能够对募集资金进行有效的管控。

## 问题 24

24.1 招股说明书（申报稿）第 126 页披露的主要在研管线进展程度不准确，请修改完善，并补充披露药物类别、药物靶点、研发方式、拟上市地等相关信息。

### 【回复】

发行人已在“第六节 业务与技术”之“一、发行人的主营业务及主要产品”之“（二）发行人主要产品情况”修订补充如下：

“截至本招股说明书签署之日，公司主要在研项目进展如下：

在研药品	适应症	药品类别	药物靶点	研发方式	拟上市地	目前阶段					下一个重要里程碑及预期时间
						临床前研发	IND申请	临床试验			
								I期	II期	III期	
纽卡定®	慢性收缩性心衰（中国）	生物1类新药、国际首创新药	ErbB4	自主研发	中国						2021年完成补充试验，申请附带条件上市
	慢性收缩性心衰（国际）			自主研发	全球						2020年与FDA确定全球多中心临床III期试验方案
	慢性舒张性心衰			自主研发	全球						2022年完成临床II期试验
	急性心肌梗死			自主研发	全球						2021年申请临床研究
ZS-06	功能性便秘	化药2.4类	能量代谢途径中多靶点	自主研发	全球						2020年申请临床研究
ZS-07	阿尔兹海默病	化药2.4类	能量代谢途径中多靶点	自主研发	全球						2022年申请临床研究
ZS-05	反复发作性尿路感染	化药2.4类	维生素D受体	自主研发	中国						2023年完成临床II期试验



24.2 请发行人说明：公司设立以来历轮融资及其估值情况，发生估值重大波动的原因及其与业务、产品里程碑事件、竞争优势的相关性。

**【回复】**

发行人自设立以来，公司共融资共 16 轮，具体情况如下：

序号	融资时间	投资者	融资背景	价格 (元/注册资本)	投前估值 (万元)	投后估值 (万元)
1	2001.04	MING DONG ZHOU (周明东)、上海创投等 15 名股东	公司初创阶段, 支持公司发展	1.00	50.00	750.00
2	2001.12	MING DONG ZHOU (周明东)、上海创投等 19 名股东	公司初创阶段, 支持公司发展	1.00	750.00	2,143.75
3	2003.06	MING DONG ZHOU (周明东)、上海创投等 20 名股东	公司初创阶段, 支持公司发展	1.00	2,143.75	2,703.33
4	2003.07	滕立群、吴永寅、章鸿杰、林秋 4 名股东	公司初创阶段, 支持公司发展	1.00	2,703.33	2,953.33
5	2005.10	大亿国际、MING DONG ZHOU (周明东)	公司初创阶段, 支持公司发展	1.00	2,953.33	5,359.29
6	2009.07	上海晨山、大亿国际	公司研发取得进展, 投资者看好公司前景	3.42	18,328.77	19,128.85
7	2009.11	大亿国际	投资者看好公司发展, 追加投资	3.42	19,128.85	19,428.88
8	2010.04	大亿国际	债转股, 将 2,995 万元贷款转为 343.10 万 元出资额	8.73	-	-
		张江科投	公司研发取得进展, 投资者看好公司前景	4.98	28,291.18	32,499.83
9	2010.09	张江科投	投资者看好公司发展, 追加投资	4.98	32,499.83	47,499.69
10	2010.10	浦东科投	投资者看好公司发展	4.98	47,499.69	50,599.69
11	2011.09	金石投资、金灿丰德	公司研发取得进展, 投资者看好公司前景	6.69	67,974.28	70,973.14
12	2013.12	上海智有	投资者看好公司发展	6.72	71,291.40	86,797.80
13	2014.03	MING DONG ZHOU (周明东)、XIFU LIU (刘喜富)、李新燕	本轮融资系期权行权, 融资金额约 322.44 万元	3.35	-	-
14	2015.12	东方创投、光大礴璞、光大常春藤、东证融 成、西证投资、泽延 7 号、金瑞 1 号、鑫聚 宝 2 号、鑫聚宝 4 号、元达信、方晴	公司完成股改并计划三板挂牌, 投资者看 好公司发展	10.22	132,988.67	143,387.83
15	2017.02	鄞州钰华、中钰恒山、新鼎哨哥 33 号、汉	投资者看好公司发展	12.83	180,006.44	186,488.67

序号	融资时间	投资者	融资背景	价格 (元/注册资本)	投前估值 (万元)	投后估值 (万元)
		富满达、中都信华				
16	2018.01	国投基金、兴奉投资、沂景创投、睿正天诚、 东方证券、南通建华、光大常春藤、钱惠高	投资者看好公司发展	13.76	200,006.55	250,406.54

注：1、2010年4月发行人完成第8次融资，此次融资系大亿国际与发行人其他股东协商一致通过债转股的方式对发行人进行增资，无法反映发行人当时的融资估值水平；

2、2014年3月发行人完成第13次融资，此次融资系发行人员工期权行权所致，无法反映发行人当时的融资估值水平。

## 一、首次估值发生较大变化

2009年7月，发行人估值首次发生较大变化，增资价格由1.00元/注册资本增长至3.42元/注册资本。

此次发行人估值发生较大变化的主要原因系公司核心产品纽卡定<sup>®</sup>研发出现了里程碑事件。一方面，发行人于2009年一季度完成了两项临床II期试验（ZS-01-206和ZS-01-207）并取得良好的试验结果。另一方面，发行人核心产品纽卡定<sup>®</sup>于2009年6月在FDA的新药临床试验申请获批，其核心产品纽卡定<sup>®</sup>可以在美国开展II期临床试验的研发工作。

综上，投资者看好公司未来的发展，公司估值明显提高。

## 二、第二次估值发生较大变化

2010年4月，发行人估值发生较大变化，增资价格由3.42元/注册资本增长至4.98元/注册资本。

此次发行人估值发生较大变化的主要原因系公司核心产品纽卡定<sup>®</sup>研发出现了里程碑事件。发行人于2010年2月取得国家药监局批准的药物临床试验批件（批件号：2010L00444），药监局审批通过公司核心产品纽卡定<sup>®</sup>可以进行III期临床试验。

由于发行人研发取得阶段性成果，投资者看好公司的未来发展，公司估值明显提高。

## 三、第三次估值发生较大变化

2011年9月，发行人估值发生较大变化，增资价格由4.98元/注册资本增长至6.69元/注册资本。

此次发行人估值发生较大变化的主要原因系公司核心产品纽卡定<sup>®</sup>研发出现了里程碑事件。发行人于2011年4月在中国完成了ZS-01-209临床II期试验，该试验结果显示发行人核心产品纽卡定<sup>®</sup>对轻中度慢性收缩性心衰患者降低死亡率具有较好的效果。

由于发行人研发取得阶段性成果，投资者看好公司的未来发展，公司估值明

显提高。

#### 四、第四次估值发生较大变化

2015年12月，发行人估值发生较大变化，增资价格由6.72元/注册资本增长至10.22元/注册资本。

此次发行人估值发生较大变化主要与公司自身发展有关。一方面，发行人于2015年11月完成股份制改造，并计划新三板挂牌；另一方面，发行人核心产品研发取得阶段性成果，包括完成美国II期临床试验、开展中国ZS-01-305临床III期试验等。

综上，投资者看好公司未来的发展，公司估值明显提高。

#### 五、第五次估值发生较大变化

2017年2月，发行人估值发生较大变化，增资价格由10.22元/注册资本增长至12.83元/注册资本。

此次发行人估值发生较大变化主要与公司自身发展规划有关。该轮融资属于公司新三板挂牌前引进投资者。发行人成功挂牌后，将对于其公司品牌、业务发展、内部治理以及股票流动性等诸多方面产生积极、正面的影响。

综上，投资者看好公司未来的发展，公司估值明显提高。

24.3 请发行人说明：现有股东是否具备法律、法规规定的股东资格，与发行人控股股东、实际控制人、董事、监事、高级管理人员、本次发行中介机构及其负责人、高级管理人员、经办人员是否存在亲属关系、关联关系、委托持股、信托持股或其他利益输送安排。

请保荐机构、发行人律师对上述问题进行核查并发表明确意见，说明核查过程、核查方式、核查结论及其依据、理由。

#### 【回复】

##### 一、发行人说明

##### （一）发行人现有股东具备法律、法规规定的股东资格

根据发行人截至 2020 年 6 月 30 日《全体证券持有人名册》，发行人现有 448 名股东，主要股东的股东资格情况如下：

### **1、发起人股东**

发行人的现有股东中，上海张江科技创业投资有限公司、上海浦东新兴产业投资有限公司、上海智有投资管理有限公司、大亿国际有限公司、深圳盈泰泓康创业投资合伙企业（有限合伙）、嘉兴银宏世华投资合伙企业（有限合伙）、MING DONG ZHOU（周明东）、XIFU LIU（刘喜富）、GENE ZHENGGAN WANG（王正淦）、朱辉、陈凤英、李伟利、王培巨、倪新贤、滕立群、林秋、李新燕、余知军共计 18 名股东为发行人的发起人股东。

经中介机构访谈部分发起人股东，核查发起人股东签署的股东调查表、身份证明文件或营业执照、公司章程、合伙协议，核查发行人工商登记资料，上述发起人股东依法具有独立的民事权利能力和民事行为能力，具有法律、法规、规范性文件规定的担任股份公司发起人并对发行人进行出资的资格。

### **2、股份公司阶段（股转系统挂牌前）的新增股东**

发行人现有股东中，嘉兴光大礪璞投资合伙企业（有限合伙）、光大常春藤（上海）投资中心（有限合伙）、东证融成资本管理有限公司、西证股权投资有限公司、方晴、宁波市鄞州钰华股权投资合伙企业（有限合伙）、双峰县中钰恒山创业投资合伙企业（有限合伙）、烟台汉富满达投资中心（有限合伙）共计 8 名股东为发行人股份公司阶段（股转系统挂牌前）的新增股东。

经中介机构核查上述股东签署的股东调查表、身份证明文件或营业执照、公司章程、合伙协议，核查发行人工商登记资料，上述股东不存在不得担任发行人股东的情形。

### **3、股转系统挂牌后定向发行的新增股东**

发行人现有股东中，国投（上海）科技成果转化创业投资基金企业（有限合伙）、宁波奉化兴奉投资股权投资有限公司、西藏沂景创业投资管理有限公司、睿正天诚咸宁股权投资合伙企业（有限合伙）、南通建华创业投资合伙企业（有限合伙）、钱惠高共计 6 名股东为发行人股转系统挂牌后定向发行股票的新增股

东。

经中介机构核查上述股东签署的股东调查表、身份证明文件或营业执照、公司章程、合伙协议，发行人工商登记资料及定向发行相关协议、股转系统备案文件，发行人于股转系统挂牌后的定向发行已取得股转公司出具的《关于上海泽生科技开发股份有限公司股票发行股份登记的函》（股转系统函[2018]149号），完成定向发行的备案手续，符合《公司法》《非上市公众公司监督管理办法》《全国中小企业股份转让系统业务规则（试行）》的规定。该等股东均为当时有效的《非上市公众公司监督管理办法》《全国中小企业股份转让系统投资者适当性管理细则》规定的合格投资者，不存在不得担任发行人股东的情形。

#### 4、“三类股东”

中介机构核查了“三类股东”提供的备案文件、相关产品合同、产品持有人名册、股东调查表以及相关承诺说明文件，并查询国家企业信用信息公示系统、中国证券基金业协会公示系统等网站，对发行人12名“三类股东”的情况进行了核查。经核查：

（1）发行人的12名“三类股东”均按照规定办理了私募基金以及资产管理计划的备案程序，已纳入国家金融监管部门的监管。

（2）“三类股东”系通过公开市场成为发行人的股东，是股转系统认可的合格投资者，该等主体对发行人的投资行为符合相关规定的要求。

#### 5、其他股东

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

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

（二）现有股东与发行人控股股东、实际控制人、董事、监事、高级管理

人员、本次发行中介机构及其负责人、高级管理人员、经办人员是否存在亲属关系、关联关系、委托持股、信托持股或其他利益输送安排

中介机构核查了发行人持股 1%以上股东、发起人股东、股转系统挂牌前的新增股东（除方晴外，截至 2020 年 6 月 30 日方晴持有发行人 195 股股票）、股转系统挂牌后参与定向发行的新增股东、“三类股东”等出具的调查表，发行人董事、监事、高级管理人员出具的调查表。经核查，截至本回复报告出具之日，公司上述股东与发行人董事、监事、高级管理人员存在的亲属关系及关联关系如下：

1、发行人董事长、总经理 MING DONG ZHOU（周明东）直接持有发行人 7.6094%的股份，同时 MING DONG ZHOU（周明东）为发行人股东上海智有的控股股东及实际控制人；

2、发行人股东陈凤英持有发行人 0.7737%的股份，陈凤英系 MING DONG ZHOU（周明东）兄弟的配偶；

3、发行人股东滕燕蘋持有发行人 0.2555%的股份，滕燕蘋系 MING DONG ZHOU（周明东）外甥的配偶；

4、发行人股东朱辉持有发行人 1.0878%的股份，朱辉系发行人董事金文洪的配偶。

除已披露情形外，发行人上述股东与发行人董事、监事、高级管理人员、本次发行中介机构及其负责人、高级管理人员、经办人员之间不存在亲属关系、关联关系、委托持股、信托持股或其他利益输送安排。

## 二、中介机构核查

### （一）核查过程及核查方式

保荐机构和发行人律师就本问题履行了以下核查程序：

1、访谈主要发起人股东，查阅发起人股东签署的股东调查表、身份证明文件或营业执照、公司章程、合伙协议、发行人工商登记资料等；

2、查阅股份公司阶段（股转系统挂牌前）的新增股东签署的股东调查表、



身份证明文件或营业执照、公司章程、合伙协议等；

3、查阅股转系统挂牌后定向发行的新增股东签署的股东调查表、身份证明文件或营业执照、公司章程、合伙协议及定向发行相关协议、股转系统备案文件等；

4、查阅“三类股东”提供的备案文件、相关产品合同、产品持有人名册、股东调查表以及相关承诺说明文件，查询国家企业信用信息公示系统、中国证券基金业协会公示系统等网站等；

5、查阅发行人持股 1% 以上股东、发起人股东、股转系统挂牌前的新增股东（除方晴外，截至 2020 年 6 月 30 日方晴持有发行人 195 股股票）、股转系统挂牌后参与定向发行的新增股东、“三类股东”等出具的调查表，发行人董事、监事、高级管理人员出具的调查表。

## （二）核查结论

保荐机构和发行人律师认为：

发行人现有股东满足相关的法律法规及规范性文件的规定，通过发起设立、定向发行、二级市场交易等方式成为发行人的股东，具备相关法律法规规定的股东资格。除已披露情形外，发行人上述股东与发行人董事、监事、高级管理人员、本次发行中介机构及其负责人、高级管理人员、经办人员不存在亲属关系、关联关系、委托持股、信托持股或其他利益输送安排。

24.4 截至 2020 年 5 月 29 日，公司股东总户数为 342 户。

请保荐机构、发行人律师核查确认以下事项：（1）发行人是否存在三类股东，如存在，三类股东是否依法设立并有效存续，是否已纳入国家金融监管部门有效监管，并已按照规定履行审批、备案或报告程序，其管理人是否也已依法注册登记；（2）发行人的三类股东是否通过协议转让、特定事项协议转让和大宗交易方式形成，如是，请对控股股东、实际控制人、董监高及其近亲属，本次发行的中介机构及其负责人、高级管理人员、经办人员是否直接或间接在该等三类股东中持有权益进行核查并发表明确意见；（3）三类股东是否已作出合理安排，可确保符合现行锁定期和减持规则要求。

## 【回复】

(一) 发行人是否存在三类股东，如存在，三类股东是否依法设立并有效存续，是否已纳入国家金融监管部门有效监管，并已按照规定履行审批、备案或报告程序，其管理人是否也已依法注册登记

根据中国证券登记结算有限责任公司北京分公司出具的发行人《全体证券持有人名册》，截至 2020 年 6 月 30 日，发行人的 448 名股东中“三类股东”共计 12 名。经核查，泽生科技“三类股东”的名称及持股情况如下：

序号	股东名称	持股数量(股)	持股比例(%)
1	北京新鼎荣盛资本管理有限公司—新鼎哨哥新三板大健康私募基金 33 号	2,104,518	1.1564
2	深圳市招财猫基金管理有限公司—君健医药大健康 1 号私募股权投资基金	589,000	0.3237
3	中都信华资产管理(北京)有限公司—中都璟辉泽生健康私募基金 2 号	389,725	0.2142
4	北京新鼎荣盛资本管理有限公司—新鼎哨哥新三板大健康私募基金 37 号	357,000	0.1962
5	天津中冀普银股权投资基金管理有限公司—中冀生物科技私募股权投资基金	260,186	0.1430
6	广发证券资管—粤财信托·尊荣 1 号财产信托计划—广发资管 1 号定向资产管理计划	225,000	0.1236
7	上海货力资产管理有限公司—上海货力合赢 1 号私募证券投资基金	189,000	0.1039
8	深圳市前海进化论资产管理有限公司—进化论稳进二号证券投资基金	50,000	0.0275
9	深圳市前海进化论资产管理有限公司—进化论达尔文上善三号私募证券投资基金	40,000	0.0220
10	深圳市前海进化论资产管理有限公司—达尔文上善一号私募基金	30,000	0.0165
11	厦门国际信托有限公司—厦门信托汇富 2 号新三板投资基金集合资金信托计划	22,200	0.0122
12	深圳市丹桂顺资产管理有限公司—丹桂顺之积晓成多壹号私募证券投资基金	20,000	0.0110
	合计	4,276,629	2.3502

根据“三类股东”提供的资料并经检索中国证券投资基金业协会网站(<http://www.amac.org.cn/>)，截至本回复报告出具之日，发行人“三类股东”及其管理人的登记备案情况如下：

序号	股东名称	备案日期	备案编号	管理人名称	登记日期	登记编号
----	------	------	------	-------	------	------

序号	股东名称	备案日期	备案编号	管理人名称	登记日期	登记编号
1	北京新鼎荣盛资本管理有限公司—新鼎哨哥新三板大健康私募基金 33 号	2016.10.13	SL9907	北京新鼎荣盛资本管理有限公司	2015.07.16	P1018330
2	深圳市招财猫基金管理有限公司—君健医药大健康 1 号私募股权投资基金	2018.08.30	SEF574	深圳市招财猫基金管理有限公司	2015.12.31	P1029548
3	中都信华资产管理（北京）有限公司—中都璟辉泽生健康私募基金 2 号	2017.02.15	SR5067	中都信华资产管理（北京）有限公司	2015.11.12	P1026970
4	北京新鼎荣盛资本管理有限公司—新鼎哨哥新三板大健康私募基金 37 号	2017.06.22	ST7440	北京新鼎荣盛资本管理有限公司	2015.07.16	P1018330
5	天津中冀普银股权投资基金管理有限公司—中冀生物科技私募股权投资基金	2018.08.28	SEK124	天津中冀普银股权投资基金管理有限公司	2017.01.23	P1061163
6	广发证券资管—粤财信托·尊荣 1 号财产信托计划—广发资管 1 号定向资产管理计划	2017.05.11	SU7769	广发证券资产管理（广东）有限公司	/	/
7	上海货力资产管理有限公司—上海货力合赢 1 号私募证券投资基金	2016.12.12	SL9031	上海货力资产管理有限公司	2015.06.11	P1015555
8	深圳市前海进化论资产管理有限公司—进化论稳进二号证券投资基金	2015.12.07	S85024	深圳市前海进化论资产管理有限公司	2015.01.07	P1006079
9	深圳市前海进化论资产管理有限公司—进化论达尔文上善三号私募证券投资基金	2019.04.09	SGH236	深圳市前海进化论资产管理有限公司	2015.01.07	P1006079
10	深圳市前海进化论资产管理有限公司—达尔文上善一号私募基金	2018.11.08	SEQ922	深圳市前海进化论资产管理有限公司	2015.01.07	P1006079
11	厦门国际信托有限公司—厦门信托汇富 2 号新三板投资基金集合资金信托计划	2018.06.19	ZXD B33 X201 8060 1009 7298	厦门国际信托有限公司	2017.11.21	K003 7H23 5020 001
12	深圳市丹桂顺资产管理有限公司—丹桂顺之积晓成多壹号私募证券投资基金	2019.04.19	SEJ219	深圳市丹桂顺资产管理有限公司	2015.11.04	P1026061

注：广发证券资产管理（广东）有限公司持有中国证监会于 2018 年 11 月 15 日核发的《经营证券期货业务许可证》。

截至本回复报告出具之日，发行人上述 12 家“三类股东”中契约型基金股东均已依法履行了私募基金备案手续，且各自的基金管理人均已办理了私募投资基金管理人的登记手续；资产管理计划股东已依法履行了资产管理计划产品备案手

续，且其管理人已经取得了中国证监会核发的从事证券资产管理业务的《经营证券期货业务许可证》；信托计划股东已依法履行信托计划产品登记手续，且其信托机构已经中国银行业监督管理委员会批准并领取了金融许可证。

综上，保荐机构及发行人律师认为，发行人的三类股东依法设立并有效存续，已纳入国家金融监管部门有效监管，并已按照规定履行审批、备案或报告程序，其管理人也已依法注册登记。

**（二）发行人的三类股东是否通过协议转让、特定事项协议转让和大宗交易方式形成，如是，请对控股股东、实际控制人、董监高及其近亲属，本次发行的中介机构及其负责人、高级管理人员、经办人员是否直接或间接在该等三类股东中持有权益进行核查并发表明确意见**

根据发行人的三类股东提供的证券交易明细，发行人的三类股东取得发行人股份的方式如下：

序号	股东名称	取得方式
1	北京新鼎荣盛资本管理有限公司一新鼎哨哥新三板大健康私募基金 33 号	增发股份
2	深圳市招财猫基金管理有限公司一君健医药大健康 1 号私募股权投资基金	大宗交易
3	中都信华资产管理（北京）有限公司一中都璟辉泽生健康私募基金 2 号	增发股份
4	北京新鼎荣盛资本管理有限公司一新鼎哨哥新三板大健康私募基金 37 号	大宗交易
5	天津中冀普银股权投资基金管理有限公司一中冀生物科技私募股权投资基金	大宗交易
6	广发证券资管一粤财信托 尊荣 1 号财产信托计划一广发资管 1 号定向资产管理计划	大宗交易、集合竞价
7	上海货力资产管理有限公司一上海货力合赢 1 号私募证券投资基金	集合竞价
8	深圳市前海进化论资产管理有限公司一进化论稳进二号证券投资基金	集合竞价
9	深圳市前海进化论资产管理有限公司一进化论达尔文上善三号私募证券投资基金	集合竞价
10	深圳市前海进化论资产管理有限公司一达尔文上善一号私募基金	集合竞价
11	厦门国际信托有限公司一厦门信托汇富 2 号新三板投资基金集合资金信托计划	集合竞价
12	深圳市丹桂顺资产管理有限公司一丹桂顺之积晓成多壹号私募证券投资基金	集合竞价

北京新鼎荣盛资本管理有限公司一新鼎哨哥新三板大健康私募基金 33 号、

深圳市招财猫基金管理有限公司—君健医药大健康 1 号私募股权投资基金、中都信华资产管理（北京）有限公司—中都璟辉泽生健康私募基金 2 号、北京新鼎荣盛资本管理有限公司—新鼎哨哥新三板大健康私募基金 37 号、天津中冀普银股权投资基金管理有限公司—中冀生物科技私募股权投资基金、广发证券资管—粤财信托·尊荣 1 号财产信托计划—广发资管 1 号定向资产管理计划系通过大宗交易、定向增发股份等方式成为发行人的股东，根据上述三类股东管理人出具的调查表、相关产品合同、产品持有人名册，发行人董监高出具的调查表及承诺函，发行人的董事、监事、高级管理人员及其近亲属，本次发行的中介机构及其负责人、高级管理人员、经办人员均不存在直接或间接在“三类股东”中持有权益的情形。

### **（三）三类股东是否已作出合理安排，可确保符合现行锁定期和减持规则要求**

根据发行人三类股东的管理人作出的关于锁定和减持合理安排的《承诺函》，截至本回复报告出具之日，除广发证券资管—粤财信托·尊荣 1 号财产信托计划—广发资管 1 号定向资产管理计划外，上述“三类股东”管理人均已做出承诺如下：

“1、自发行人股票发行上市之日起 12 个月内，不转让或委托他人管理、产品在发行人本次发行上市前已直接持有的发行人股票（包括由该部分派生的股票，如送红股、资本公积金转增等），也不由发行人回购该部分股票。

2、本管理人所管理产品减持发行人股票时，将严格遵守《公司法》《上市公司股东、董监高减持股份的若干规定》《上海证券交易所科创板股票上市规则》以及《上海证券交易所上市公司股东及董事、监事、高级管理人员减持股份实施细则》等相关法律、法规、规范性文件的规定，依法进行减持。

3、若产品于上述锁定期满前到期的，本管理人将采取展期的方式延长上述产品的存续期，以满足发行人本次发行上市后锁定期的要求；若产品因不可展期，或展期后产品存续期届满，导致产品作为发行人股东，不能满足发行人本次发行上市后锁定期的要求，本管理人承诺，产品在上述锁定期届满后依法减持所持发行人的股票。

4、本管理人所管理的上述产品如未能履行上述承诺，则本管理人所管理产品因违反承诺减持股票所得收益，归发行人所有，并自动延长持有发行人全部股票的锁定期 6 个月。

5、本管理人承诺并保证，如管理人所管理产品实际情况在日后发生变化并导致与本承诺函不一致的，或日后管理人意识到其所作承诺遗漏了任何重要信息时，管理人将立即对其提供的信息进行更正或补充。”

广发证券资管—粤财信托 尊荣 1 号财产信托计划—广发资管 1 号定向资产管理计划的管理人已做出承诺如下：

“1、自发行人股票发行上市之日起 12 个月内，不转让或委托他人管理、产品在发行人本次发行上市前已直接持有的发行人股票（包括由该部分派生的股票，如送红股、资本公积金转增等），也不由发行人回购该部分股票。

2、本管理人所管理产品减持发行人股票时，将严格遵守《公司法》《上市公司股东、董监高减持股份的若干规定》《上海证券交易所科创板股票上市规则》以及《上海证券交易所上市公司股东及董事、监事、高级管理人员减持股份实施细则》等相关法律、法规、规范性文件的规定，依法进行减持。

3、若产品于上述锁定期满前到期的，本管理人将采取适当的方式满足发行人本次发行上市后锁定期的要求；若产品因不可展期，或展期后产品存续期届满，导致产品作为发行人股东，不能满足发行人本次发行上市后锁定期的要求，本管理人承诺，产品在上述锁定期届满后依法减持所持发行人的股票。

4、本管理人承诺并保证，如管理人所管理产品实际情况在日后发生变化并导致与本承诺函不一致的，或日后管理人意识到其所作承诺遗漏了任何重要信息时，管理人将立即对其提供的信息进行更正或补充。”

因此，保荐机构及发行人律师认为，发行人的三类股东已作出合理安排，可确保符合现行锁定期和减持规则要求。

24.5 根据招股说明书，（1）泽生有限从 2000 年设立时起存在股权代持，系陈凤英代 MING DONG ZHOU（周明东）出资、增资、转让、受让部分股权，2014 年 3 月 24 日起，MING DONG ZHOU（周明东）与陈凤英之间不存在任何信托

持股、委托持股的情形或其他影响公司股权明晰的情况，MING DONG ZHOU（周明东）系陈凤英配偶周明海之弟；（2）为解除代持，2020年6月4日，周明海将持有上海智有5,002.28万元出资额转让给MING DONG ZHOU（周明东），转让完成后周明海不再持有上海智有的股权。

请发行人说明：（1）周明海、陈凤英的具体情况；（2）陈凤英为MING DONG ZHOU（周明东）代持的背景、原因，除招股说明书披露的情况外，该等代持是否系MING DONG ZHOU（周明东）因国籍、任职经历等，规避相关投资限制规定或约定；（3）上海智有的设立背景及投资发行人的具体情况，上海智有报告期内实际经营情况，其他出资人与发行人主要股东、董监高、核心技术人员是否存在关联关系、亲属关系或其他利益安排，MING DONG ZHOU（周明东）采取代持安排的原因及其合理性、合法性，该代持情形是否为公司股东知悉。

请保荐机构、发行人律师对上述问题进行核查并发表明确意见，说明核查过程、核查方式、核查结论及其依据、理由。

## 【回复】

### 一、发行人说明

#### （一）周明海、陈凤英的具体情况；

周明海系MING DONG ZHOU（周明东）的哥哥，1950年生，中国国籍，拥有澳大利亚居留权，大专学历。1968年9月至1997年12月，就职于上海市虹口区房屋修建公司，历任员工、副总经理、总经理职务；1997年12月至2018年10月，就职于上海华艺建筑股份有限公司，担任董事长、总经理职务。2018年10月至今，就职于上海华艺建筑股份有限公司，担任总经理职务。

陈凤英系周明海的配偶，1953年生，中国国籍，拥有澳大利亚居留权，高中学历。1972年3月至1998年11月，就职于上海亚明照明有限公司。1998年11月退休。

(二) 陈凤英为 MING DONG ZHOU (周明东) 代持的背景、原因, 除招股说明书披露的情况外, 该等代持是否系 MING DONG ZHOU (周明东) 因国籍、任职经历等, 规避相关投资限制规定或约定

### 1、陈凤英为 MING DONG ZHOU (周明东) 代持股权的背景及原因

MING DONG ZHOU (周明东) 为澳大利亚国籍, 根据当时适用的《中华人民共和国中外合资经营企业法》(全国人大常务委员会委员长令[1979]第 7 号), 法律法规允许外籍自然人与境内股东设立中外合资企业, 但考虑到泽生有限设立初期 MING DONG ZHOU (周明东) 的拟出资货币资产为境内资产, 且外籍人士设立和投资境内公司, 进行相关审批、工商登记、缴纳资本等程序较为复杂, MING DONG ZHOU (周明东) 委托其兄弟周明海的配偶陈凤英代为出资。

### 2、代持与 MING DONG ZHOU (周明东) 任职经历的关系

MING DONG ZHOU (周明东) 的主要任职经历及泽生有限设立初期的代持情况如下:

2000 年 4 月, 泽生有限设立, 陈凤英代 MING DONG ZHOU (周明东) 持有泽生有限的股权, 设立时泽生有限为内资企业。2001 年 4 月, MING DONG ZHOU (周明东) 以无形资产对泽生有限增资, MING DONG ZHOU (周明东) 直接持有泽生有限 20% 的股权, 并通过陈凤英代为持有部分股权, 因外方股东直接持股比例低于 25%, 泽生有限仍登记为内资企业。2003 年 6 月 20 日, 根据相关法规要求, 泽生有限补办审批手续, 登记为中外合资企业。

MING DONG ZHOU (周明东) 先生: 1955 年 11 月出生, 澳大利亚国籍, 博士, 拥有中国长期居留权。1978 年 2 月至 1982 年 1 月就读于复旦大学生物学系昆虫学专业, 并取得学士学位; 1982 年 8 月至 1987 年 7 月于复旦大学遗传所担任助教; 1987 年 9 月至 1992 年 4 月于美国纽约州立大学攻读细胞及分子生物学博士学位; 1992 年 5 月至 1996 年 6 月于加州大学圣地亚哥分校从事博士后研究; 1996 年 2 月至 2000 年 8 月任澳大利亚张若谦心脏研究所细胞信号传导研究室主任; 2000 年 8 月就职于泽生有限; 2003 年 6 月至今, 历任公司总经理、董事长。



MING DONG ZHOU（周明东）承诺：澳大利亚张若谦心脏研究所并未与周明东签署竞业禁止协议或限制周明东对新药研发企业进行投资，周明东于 2000 年 8 月自澳大利亚张若谦心脏研究所离职，在此之前泽生有限处于公司早期筹备阶段，并未开展实质性业务，周明东就职于澳大利亚张若谦心脏研究所时并未同时在泽生有限兼职，因此陈凤英为周明东代持股权并非规避周明东任职的相关约定。

### 3、代持与 MING DONG ZHOU（周明东）国籍的关系

MING DONG ZHOU（周明东）系澳大利亚国籍，泽生有限设立时，法律法规允许外籍自然人与境内股东设立中外合资企业，发行人的经营范围也不属于当时适用的《外商投资产业指导目录》（1997 年 12 月修订）中限制或禁止外商投资的行业，不存在规避外商投资产业限制规定的情形，且名义股东陈凤英以境内人民币对内资企业泽生有限出资不违反外汇管理相关法律法规。但根据《国家外汇管理局关于对外商投资企业外方以人民币投资问题的批复》（[88]汇管条字第 1054 号）等当时适用的相关法律法规及规范性文件的规定，外商不得以非利润形式的人民币对境内企业出资，因此，MING DONG ZHOU（周明东）通过陈凤英以境内人民币对内资企业泽生有限出资实质上不符合上述规定。

虽然泽生有限历史上存在中国自然人代外籍自然人持有股权，且自 2000 年 4 月设立至 2003 年 6 月期间未办理外商投资企业审批登记的情形，但自 2000 年 4 月至 2003 年 6 月，泽生有限的历次增资、股权转让等股权变动事宜，均依法履行了工商登记手续，并取得了上海市工商行政管理局浦东新区分局核发的《企业法人营业执照》。泽生有限已于 2003 年 6 月依据《对外贸易经济合作部、国家税务总局、国家工商行政管理总局、国家外汇管理局关于加强外商投资企业审批、登记、外汇及税收管理有关问题的通知》（外经贸法发[2002]575 号）的规定补办了外商投资企业相关审批手续，且取得了上海市张江高科技园区领导小组办公室出具的《关于中外合资上海泽生科技开发有限公司设立的批复》和上海市人民政府核发的《外商投资企业批准证书》。上述股权代持已经于 2014 年 3 月完全清理，恢复为外籍人士 MING DONG ZHOU（周明东）直接持有，并取得了上海市浦东新区人民政府出具的《关于同意上海泽生科技开发有限公司股权转让及增资的批复》以及上海市人民政府出具的《外商投资企业批准证书》。发行人取得中国（上

海) 自由贸易试验区管理委员会出具的《证明》，证明：“上海泽生科技开发股份有限公司(含“上海泽生科技开发有限公司”)是在中国(上海)自由贸易试验区管理委员会张江片区成立并经营的中外合资企业，自公司成立至本证明出具之日，均能按时进行企业年报公示，公司的设立、增资、股权变动等事项，依法取得了本部门的必要批准或备案，未发现重大违法违规行为，没有外商投资管理方面存在违法违规而受到处罚的记录。”

综上，泽生有限历史上中国自然人代外籍自然人持有股权的情形已依法予以规范，MING DONG ZHOU(周明东)直接持有泽生有限股权合法合规，上述情形不会对发行人本次发行上市构成实质性法律障碍。

(三) 上海智有的设立背景及投资发行人的具体情况，上海智有报告期内实际经营情况，其他出资人与发行人主要股东、董监高、核心技术人员是否存在关联关系、亲属关系或其他利益安排，MING DONG ZHOU(周明东)采取代持安排的原因及其合理性、合法性，该代持情形是否为公司股东知悉

### 1、上海智有的设立背景及投资发行人的具体情况，上海智有报告期内实际经营情况

上海智有设立于 2013 年 3 月，原为上海久有股权投资基金管理有限公司拟投资泽生有限的持股主体，并于 2013 年 12 月 30 日以货币出资形式认缴泽生有限的 2,307.50 万元注册资本，对应增资价款 15,500 万元。上海智有对泽生有限的增资款均来源于其股东对于上海智有的出资，其中久有基金控制的基金通泰久有和上海贤久股权投资基金合伙企业(有限合伙)对上海智有投资 11,100 万元，上海智有继续引入其他投资人汪求实、袁超、余永锦、丁翔华、周明海(代 MING DONG ZHOU(周明东)持股的名义股东)以完成对泽生有限合计 15,500 万元的出资。

上海智有的股东按照约定对上海智有进行出资后上海智有的注册资本为 20,500 万元，具体股权结构如下：

股东	出资额(万元)	持股比例(%)
张家口通泰久有股权投资基金合伙企业(有限合伙)	8,000.00	39.02

股东	出资额（万元）	持股比例（%）
上海贤久股权投资基金合伙企业（有限合伙）	3,100.00	15.12
汪求实	200.00	0.98
袁超	200.00	0.98
余永锦	150.00	0.73
丁翔华	100.00	0.49
周明海 （代 MING DONG ZHOU（周明东） 持股的名义股东）	8,750.00	42.68
合计	<b>20,500.00</b>	<b>100.00</b>

2013年12月30日，泽生有限增资时，上海智有以货币方式向泽生有限投资15,500.00万元。

## 2、其他出资人与发行人主要股东、董监高、核心技术人员是否存在关联关系、亲属关系或其他利益安排

根据上海智有的其他出资人出具的调查表及张家口通泰久有股权投资基金合伙企业（有限合伙）和上海贤久股权投资基金合伙企业（有限合伙）的管理人出具的说明，除张家口通泰久有股权投资基金合伙企业（有限合伙）和上海贤久股权投资基金合伙企业（有限合伙）系同一基金管理人控制的企业外，上海智有的其他出资人（不包含MING DONG ZHOU（周明东））与发行人主要股东、董监高、核心技术人员不存在关联关系、亲属关系或其他利益安排。

## 3、MING DONG ZHOU（周明东）采取代持安排的原因及其合理性、合法性，该代持情形是否为公司股东知悉

周明海在上海智有层面认缴出资8,750万元，对应泽生有限984.43万元出资（周明海在上海智有实缴出资3,750万元，对应泽生有限421.90万元出资；在上海智有认缴但未实缴出资5,000万元，对应泽生有限562.53万元出资）。上述实缴出资3,750万元的来源为MING DONG ZHOU（周明东）向上海东方证券创新投资有限公司的借款，鉴于MING DONG ZHOU（周明东）的外籍身份，其无法以人民币借款对上海智有出资，因此MING DONG ZHOU（周明东）委托其兄弟周明海代其持有对上海智有的8,750万元出资额，上述上海智有的股权及对应泽生有限的间接股权的实际持有人为MING DONG ZHOU（周明东）。

上海智有为发行人部分股东的持股平台，其经营范围不属于当时适用的《外商投资产业指导目录》（2011年修订）中限制或禁止外商投资的行业，发行人的经营范围也不属于当时适用的《外商投资产业指导目录》（2011年修订）中限制或禁止外商投资的行业，MING DONG ZHOU（周明东）通过周明海代为持有上海智有的股权，不存在规避外商投资产业限制规定的情形。

MING DONG ZHOU（周明东）通过周明海代为持有上海智有的股权，以人民币借款直接出资，实质上不符合《国家外汇管理局关于对外商投资企业外方以人民币投资问题的批复》等相关规定。

但是：①上海智有已依法办理工商变更登记，MING DONG ZHOU（周明东）通过周明海代为持有上海智有的股权恢复为其直接持有，履行向商务主管部门报送投资信息的手续，并办理外汇业务登记，对上述事项进行规范；②发行人、上海智有及 MING DONG ZHOU（周明东）未因上述股权代持行为而受到主管部门的处罚；③发行人已取得中国（上海）自由贸易试验区管理委员会出具的《证明》，证明发行人自公司成立至本证明出具之日，作为外商投资企业的设立、增资、股权变动等事项，均依法取得了本部门的必要批准或备案，未发现重大违法违规行为，没有外商投资管理方面存在违法违规而受到处罚的记录；④MING DONG ZHOU（周明东）已出具承诺，如因其通过陈凤英及周明海代其持有泽生有限及上海智有的股权的原因而导致泽生科技承担责任或遭受损失的，其将及时、全额向泽生科技赔偿其所发生的与此有关的损失。

综上，上述代持情形不属于重大违法行为，不会对发行人本次发行上市构成实质性法律障碍。

2020年6月15日，发行人在股转系统信息披露平台上公告了《上海泽生科技开发股份有限公司关于股东持股情况变动的提示性公告》，披露了周明海代MING DONG ZHOU（周明东）持有上海智有股权以及代持股权还原的情况，该等代持情形为公司其他股东所知悉。上述公告披露前，该等代持情形不为公司其他股东所知悉。

## 二、中介机构核查

### （一）核查过程、核查方式

保荐机构和发行人律师就本问题履行了以下核查程序：

- 1、查阅周明海、陈凤英签署的股东调查表；
- 2、查阅发行人及上海智有的工商档案；
- 3、查阅 MING DONG ZHOU（周明东）与周明海签署的股权转让协议；
- 4、查阅 MING DONG ZHOU（周明东）签署的股东调查表及承诺函、毕业证书和学位证书、澳大利亚张若谦心脏研究所出具的工作证明；
- 5、获取上海智有的其他出资人出具的调查表；
- 6、查阅上海久有股权投资基金管理有限公司出具的说明；
- 7、查阅上海智有主管商务局出具的合规证明及网站处罚情况查询记录；
- 8、查阅中国（上海）自由贸易试验区管理委员会出具的《证明》；
- 9、查阅 2020 年 6 月 15 日发行人在股转系统信息披露平台上披露的《上海泽生科技开发股份有限公司关于股东持股情况变动的提示性公告》。

### （二）核查结论

保荐机构和发行人律师认为：

- 1、经核查，周明海及陈凤英具体情况披露准确。
- 2、MING DONG ZHOU（周明东）通过陈凤英以境内人民币对内资企业泽生有限出资主要原因系外籍人士出资程序复杂，并非规避 MING DONG ZHOU（周明东）任职的相关约定。上述代持行为，实质上不符合《国家外汇管理局关于对外商投资企业外方以人民币投资问题的批复》（[88]汇管条字第 1054 号）规定，但股权代持的情形已依法予以规范，MING DONG ZHOU（周明东）合法直接持有泽生有限股权，因此，上述情形不会对发行人本次发行上市构成实质性法律障碍。

3、报告期内，上海智有的主营业务为对泽生科技进行投资，并未从事其他实际经营。张家口通泰久有股权投资基金合伙企业（有限合伙）和上海贤久股权投资基金合伙企业（有限合伙）系同一基金管理人控制的企业外，上海智有的其他出资人（不包含 MING DONG ZHOU（周明东）与发行人主要股东、董监高、核心技术人员不存在关联关系、亲属关系或其他利益安排。MING DONG ZHOU（周明东）委托其兄弟周明海代持上海智有的出资，主要因其外籍身份，无法使用人民币出资，不存在规避外商投资产业限制规定的情形，代持情形不会对发行人本次发行上市构成实质性法律障碍。上述代持情形及还原情况，发行人已通过股转系统对外进行披露，公告披露前该等代持情形不为发行人其他股东知悉。

24.6 请发行人说明：（1）公司设立、整体变更、增加或减少注册资本、股权转让过程中涉及国有资产出资、转让等的具体情况，价格确定方式及其公允性，是否依法履行相关评估、审批、备案程序，存在出资瑕疵的，进一步说明出资瑕疵事项的影响、采取的具体补救措施，发行人或相关股东是否因出资瑕疵受到过行政处罚，是否构成重大违法行为及本次发行的法律障碍，是否存在纠纷或潜在纠纷；（2）报告期内公司生产经营是否符合国有资产管理、外商投资管理、对外投资管理和外汇管理等的相关规定。

### 【回复】

#### 一、发行人说明

（一）公司设立、整体变更、增加或减少注册资本、股权转让过程中涉及国有资产出资、转让等的具体情况，价格确定方式及其公允性，是否依法履行相关评估、审批、备案程序，存在出资瑕疵的，进一步说明出资瑕疵事项的影响、采取的具体补救措施，发行人或相关股东是否因出资瑕疵受到过行政处罚，是否构成重大违法行为及本次发行的法律障碍，是否存在纠纷或潜在纠纷

发行人设立时不存在国有资产出资，发行人股权变动中涉及国有资产出资、转让的具体情况如下：

#### 1、国有资产出资

（1）上海创业投资有限公司（以下简称“上海创投”）

上海创投对公司的出资情况为：

2001年4月20日，上海创投对泽生有限出资180万元，价格为1元/注册资本；2001年12月28日，上海创投对泽生有限出资79.70万元，价格为1元/注册资本；2003年6月20日，上海创投对泽生有限出资37.8571万元，价格为1元/注册资本，上述增资完成后，上海创投合计持有泽生有限297.5571万元出资额。上述增资价格系结合公司设立初期的净资产情况协商确定。

上海创投对公司出资履行的程序为：

上海创投为直属市政府领导的国有独资企业，不设股东会和董事会，公司对外投资的决策机构是总裁办公会。经查阅《上海创业投资有限公司创业投资项目审核表》等文件，上海创投2001年4月及2003年6月的增资行为均履行了总裁办公会审批程序。针对2001年12月的增资行为，上海创投委托了股东代表出席泽生科技股东会并出具了《授权委托书》。

2016年，上述增资中相关国有股东上海创投已委托具备评估资质的评估机构对相应时点泽生有限的全部股东权益进行了追溯评估，并取得了出资企业的主管部门对追溯评估事项及追溯评估值的确认意见，具体如下：

2016年5月20日，上海立信资产评估有限公司出具《上海泽生科技开发股份有限公司非同比例增资项目所涉及上海泽生科技开发股份有限公司股东全部权益追溯资产评估报告书》（信资评报字[2016]第2038号），经资产基础法评估，于评估基准日2000年12月31日，泽生有限股东全部权益评估值为42.70万元。

2016年5月20日，上海立信资产评估有限公司出具《上海泽生科技开发股份有限公司非同比例增资项目所涉及上海泽生科技开发股份有限公司股东全部权益追溯资产评估报告书》（信资评报字[2016]第2081号），经资产基础法评估，于评估基准日2000年12月31日，泽生有限股东全部权益评估值为42.70万元。

2016年5月20日，上海立信资产评估有限公司出具《上海泽生科技开发股份有限公司非同比例增资项目所涉及的上海泽生科技开发股份有限公司股东全部权益追溯资产评估报告书》（信资评报字[2016]第2039号），经收益法评估，于评估基准日2002年12月31日，泽生有限股东全部权益评估值为2,190万元。

上海创投上级主管单位上海科技创业投资（集团）有限公司于 2016 年 9 月 12 日出具了《关于上海泽生科技开发股份有限公司资产评估情况的报告》，对上述增资行为和资产评估结果予以确认。

(2) 上海华艺建筑股份有限公司（以下简称“华艺建筑”）

华艺建筑对公司的出资情况为：

2001 年 12 月 28 日，华艺建筑对泽生有限出资 100 万元，价格为 1 元/注册资本。上述增资价格系结合公司设立初期的净资产情况协商确定。

华艺建筑对公司出资履行的程序为：

2001 年 6 月 21 日，华艺建筑召开董事会二届二次会议及股东大会第五次会议，同意对泽生有限投资 350 万元。本次增资与上海创投对泽生有限出资 79.70 万元系同次增资，且增资价格相同。

2016 年上海创投已委托具备评估资质的评估机构对相应时点泽生有限的全部股东权益出具了《上海泽生科技开发股份有限公司非同比例增资项目所涉及上海泽生科技开发股份有限公司股东全部权益追溯资产评估报告书》（信资评报字[2016]第 2081 号），并取得了出资企业的主管部门对追溯评估事项及追溯评估值的确认意见。

(3) 上海张江科技投资有限公司（以下简称“张江科投”）

张江科投对公司的出资情况为：

2010 年 4 月 8 日，张江科投对泽生有限出资 2,500 万元，其中 5,020,050 元计入泽生有限的注册资本，19,979,950 元计入泽生有限资本公积，出资价格为 4.98 元/注册资本，增资价格系依据经上海市浦东新区国有资产监督管理委员会备案的截至 2009 年 9 月 30 日的泽生有限净资产评估值确定，该价格具有公允性；2010 年 9 月 8 日，张江科投对泽生有限增加 1.5 亿元的新增投资，其中 30,120,293 元计入泽生有限的注册资本，119,879,707 元计入泽生有限资本公积，出资价格为 4.98 元/注册资本，价格与上一次增资价格相同。

张江科投对公司出资履行的程序为：



2009年12月1日，张江科投召开董事会会议并通过如下决议：同意向泽生有限增资人民币2,500万元，获得不低于7.69%的股权（最终占股比例根据资产评估报告数字确定）。本次增资过程中，上海立信资产评估有限公司接受张江科投的委托、并出具了《资产评估报告书》（信资评报字[2009]第335号），经评估，于评估基准日2009年9月30日，泽生有限经评估的净资产值为人民币31,780万元。张江科投于2009年12月31日将上述《资产评估报告书》向上海市浦东新区国有资产监督管理委员会进行备案，并取得了《上海市浦东新区接受非国有资产评估项目备案表》（备案编号：沪浦东国资评备[2010]第012号）。

2010年6月20日，张江科投召开董事会，同意向泽生有限增资1.5亿元；2010年6月30日，泽生有限召开董事会，同意张江科投向泽生有限增资1.5亿元，其中30,120,293元计入注册资本，119,879,707元计入资本公积。根据张江科投提供的上述董事会决议文件，泽生科技作为张江园区内原创新药研发的代表企业之一，此次再增资基本符合上轮投资的要求，张江科投对其增资体现了对张江园区生物医药产业的支持，泽生科技投资案例列入张江科投2010年投资计划中，项目投资决策流程符合上海张江（集团）有限公司投资管理辦法的要求。

#### （4）上海浦东科技投资有限公司（以下简称“浦东科投”）

浦东科投对公司的出资情况为：

2010年10月27日，浦东科投对泽生有限出资3,100万元，其中6,224,861元计入泽生有限注册资本，24,775,139元计入泽生有限资本公积，出资价格为4.98元/注册资本，增资价格系依据经上海市浦东新区国有资产监督管理委员会备案的截至2009年9月30日的泽生有限净资产评估值确定，该价格具有公允性。

浦东科投对公司出资履行的程序为：

2010年6月11日，浦东科投召开董事会，同意在区政府批示同意上海市浦东新区科学技术委员会上报的关于泽生有限的担保和贷款清结事宜的细化方案且上海市浦东新区财政局将3,100万元慧眼工程风险准备金经上海市浦东新区国资委拨入科投公司资本公积的前提下，投资泽生有限。

2010年6月24日，浦东新区国资委出具《关于国资“进退”上海泽生科技开发有限公司的情况报告》，同意上述投资方案，要求上海浦东科技投资有限公司董事会决策，并经浦东新区科学技术委员会备案后操作。浦东新区科学技术委员会2010年6月9日的工作专报《关于通过风险准备金转投资解决上海泽生科技开发有限公司“慧眼工程”贷款偿还问题的情况报告》，同意上述投资方案。

2010年10月12日，泽生有限取得上海市浦东新区人民政府出具的《关于同意上海泽生科技开发有限公司增资的批复》（浦府项字[2010]第1051号），同意泽生有限的上述增资事宜。

2016年8月22日，上海立信资产评估有限公司出具《上海泽生科技开发股份有限公司非同比例增资项目所涉及的上海泽生科技开发股份有限公司股东全部权益追溯资产评估报告书》（信资评报字[2016]第2095号），经评估，于评估基准日2009年12月31日，泽生有限股东全部权益评估值为31,780.00万元。

上海市浦东新区资产评估工作管理中心于2016年9月23日出具了《关于上海泽生科技开发股份有限公司非同比例增资追溯评估项目的专家评审意见》，确认上述评估结果基本合理。

#### （5）西证投资股权有限公司（以下简称“西证投资”）

西证投资对公司的出资情况为：

2015年12月29日，西证投资对泽生科技出资1,600万元，其中156.5425万元计入注册资本，1,443.4575万元计入资本公积，本次增资价格为10.22元/股，该增资价格系依据经上海市浦东新区国有资产监督管理委员会备案的截至评估基准日2015年6月30日的泽生有限净资产评估值确定，具有公允性。

西证投资对公司出资履行的程序为：

2015年7月21日，西证股权投资有限公司召开投资决策委员会第二十一次会议并通过如下决议：同意西证投资参与泽生科技的增资项目，在泽生科技整体变更为股份公司后以不超过1,600万元对泽生科技进行第一次增资。

本次增发前，泽生科技存在多个国有产权主体，其中张江科投为持股比例最大的国有股东，张江科投委托上海立信资产评估有限公司出具了《资产评估报告

书》（信资评报字[2015]第 505 号），经评估，于评估基准日 2015 年 6 月 30 日，泽生科技经评估的股东全部权益价值为人民币 90,200 万元。张江科投于 2015 年 12 月 7 日将上述《资产评估报告书》向上海市浦东新区国有资产监督管理委员会进行备案，并取得了《上海市浦东新区国有资产评估项目备案表》（备案编号：沪浦东国资评备[2015]第 050 号）。

（6）宁波奉化兴奉国创股权投资有限公司（以下简称“兴奉投资”）

兴奉投资对公司的出资情况为：

2018 年 1 月 19 日，泽生科技在股转系统挂牌后进行定向增发股份，兴奉投资认购增发股份 14,534,884 股，价格为 13.76 元/股。该认购价格系依据经上海市浦东新区国有资产监督管理委员会备案的截至评估基准日 2017 年 3 月 31 日的泽生科技净资产评估值确定，具有公允性。

兴奉投资对公司出资履行的程序为：

2017 年 11 月 15 日，兴奉投资填写并申报《奉化区政府产业发展基金直投项目设立申请审批表》，就兴奉投资认购泽生科技定向发行人民币普通股股票事宜进行申请，2017 年 11 月 23 日，宁波市奉化区国有资产管理中心和宁波市奉化区产业基金管理委员会在上述审批表签章同意。根据宁波市奉化区人民政府 2017 年 11 月 28 日《常务会议纪要》（[2017]20 号），原则同意与泽生科技开展股权投资和商务合作。

本次增发前，泽生科技存在多个国有产权主体，其中张江科投为持股比例最大的国有股东，张江科投委托上海立信资产评估有限公司对泽生科技以 2017 年 3 月 31 日作为基准日对股东全部权益价值进行了评估，并出具《上海泽生科技开发股份有限公司非同比例增资项目所涉及的上海泽生科技开发股份有限公司股东全部权益估值报告》（信资评咨字（2017）第 2057 号）。根据该《股东全部权益估值报告》，泽生科技截至基准日的股东全部权益价值为人民币 127,400.00 万元。张江科投于 2017 年 10 月 11 日将上述《股东全部权益估值报告》向上海市浦东新区国有资产监督管理委员会进行备案，并取得了《上海市浦东新区国有资产评估项目备案表》（备案编号：沪浦东评审备[2017]第 031 号）。

张江科投、浦东科投、兴奉投资、西证投资、华艺建筑向公司的出资，上海创投于 2001 年 4 月及 2003 年 6 月的两次增资，履行了符合国有资产管理和审批的相关程序，上海创投 2001 年 12 月的增资行为已取得上级主管部门的确认，符合国有资产管理的相关规定。上海创投、华艺建筑、浦东科投向公司出资时存在未进行资产评估并备案的瑕疵，但上述增资中相关国有股东已委托具备评估资质的评估机构对相应时点泽生有限的全部股东权益进行了追溯评估，并取得了出资企业的主管部门对追溯评估事项及追溯评估值的确认意见。

## 2、股权转让

### (1) 华艺建筑

华艺建筑受让公司股权的情况为：

2002 年 4 月 26 日，MING DONG ZHOU（周明东）将其对泽生有限 26.05 万元出资以 78.15 万元的价格转让给华艺建筑，转让价格为 3 元/注册资本，该价格系转让双方依据泽生有限截至 2001 年 12 月 31 日的净资产协商确定，并经华艺建筑于 2016 年委托评估机构追溯评估，且取得华艺建筑原国有股东上海虹房（集团）有限公司、上海市虹口区国有资产监督管理委员会的确认，具有公允性。

华艺建筑受让公司股权履行的程序为：

2016 年 5 月 20 日，上海立信资产评估有限公司出具《上海华艺建筑股份有限公司受让上海泽生科技开发股份有限公司股权项目所涉及的上海泽生科技开发股份有限公司股东全部权益追溯资产评估报告书》（信资评报字[2016]第 2037 号），经收益法评估，于评估基准日 2001 年 12 月 31 日，泽生有限股东全部权益的评估价值为人民币 6,520 万元。

华艺建筑对于上述股权转让及追溯评估值予以确认，并于 2016 年 9 月 12 日出具《关于受让上海泽生科技开发有限公司股权涉及追溯评估确认的报告》；华艺建筑原国有股东上海虹房（集团）有限公司、上海市虹口区国有资产监督管理委员会对于华艺建筑上述股权转让及追溯评估值予以确认，并于 2016 年 9 月 13 日出具《关于华艺建筑受让上海泽生科技开发有限公司股权涉及追溯评估的确认报告》（虹房（集团）（2016）字第 188 号）。

## （2）上海创投

上海创投转让公司股权的情况为：

2006年4月10日，上海创投将其持有的泽生科技5.5522%的股权（即人民币297.5571万元）以人民币996.8163万元的价格转让给大亿国际。转让价格为3.35元/注册资本，该价格系依据经上海市国有资产监督管理委员会备案的截至2005年10月31日的泽生有限净资产评估值确定，具有公允性。

上海创投转让公司股权履行的程序为：

2005年10月30日，上海创投召开总裁办公会议，讨论并一致通过决议同意上海创投转让其持有泽生有限5.5522%的股权。上海创投的管理公司上海创业投资管理有限公司于2005年12月5日出具《关于上海创投转让上海泽生科技有限公司股权事项》的复函，其同意本次转让的转让价格及支付方式等内容。

本次股权转让过程中，上海信达资产评估有限公司接受上海创投的委托对泽生有限截至2005年10月31日的净资产值进行了评估，并出具了《资产评估报告书》（信达评报（2005）第399号）。根据该《资产评估报告书》，泽生有限截至评估基准日经评估的净资产值为人民币5,353.36万元。上海创投于2005年12月21日将上述《资产评估报告书》向上海市国有资产监督管理委员会进行备案，并取得了《上海市国有资产评估项目备案转报表》（备案编号：沪国资评备[2005]第010号）。上海联合产权交易所于2006年1月25日就上述股权转让出具了编号为0010670的《产权转让交割单》。

上海科技创业投资（集团）有限公司于2016年9月12日出具《关于上海泽生科技开发股份有限公司资产评估情况的报告》，确认了上述国有股权的转让，经出资监管单位履行审批程序后上述国有股权在上海联合产权交易所进行协议转让，全面履行了国有资产管理的程序。

## （3）南京证券股份有限公司（以下简称“南京证券”）

南京证券在泽生科技股票挂牌后，通过二级市场受让泽生科技股份成为泽生科技的股东。根据南京证券投资管理总部出具的书面确认，南京证券受让泽生科技100,000股股票，已根据全国中小企业股份转让系统有限责任公司及其做市业

务相关管理制度的规定，履行必要的批准和程序，且无需履行资产评估及备案等国有资产管理程序，其受让及持有上述股份合法、有效。

#### （4）安信证券股份有限公司（以下简称“安信证券”）

安信证券在泽生科技股票挂牌后，通过二级市场受让泽生科技股份成为泽生科技的股东。根据安信证券提供的《做市决策小组会议纪要》，2020年1月15日安信证券做市决策小组召开[2020]第2次会议，审议通过获取泽生科技库存股的议案。根据安信证券出具的书面确认，安信证券于2020年2月至2020年3月通过二级市场交易的方式获取泽生科技731,000股股票，已履行必要的批准和内部决策程序，符合全国中小企业股份转让系统有限责任公司及安信证券相关管理制度的规定，无需履行资产评估及备案等国有资产管理程序，其获取及持有上述股份合法、有效。

除国有股东通过股转系统公开交易外，上海创投转让泽生有限的股权履行了符合国有资产管理和审批的相关程序，华艺建筑的股权受让行为已取得相关主管部门的确认，符合国有资产管理的相关规定。上海创投转让泽生有限的股权履行了资产评估及备案程序；华艺建筑的股权受让行为未履行资产评估及备案程序。但该次股权转让中相关国有股东已委托具备评估资质的评估机构对相应时点泽生有限的全部股东权益进行了追溯评估，并取得了出资企业的主管部门对追溯评估事项及追溯评估值的确认意见。

### 3、整体变更

泽生科技的股份制改造时履行了董事会及股东大会审议程序，国有股东按照发行人的公司章程和议事规则委派了董事、股东代表依照规定行使了权利。

2015年8月19日，中国（上海）自由贸易试验区管理委员会出具了《外商投资企业备案证明》（BSQ014714），完成公司变更为股份公司的备案。公司取得了上海市浦东新区国资委出具的泽生科技的《企业产权登记表》（编号：3101152016052000132）。2015年11月2日，上海市工商局核准了泽生有限整体变更为股份有限公司的登记申请。2019年5月6日，上海市国资委出具《关于上海泽生科技开发股份有限公司国有股东标识管理有关问题的批复》，同意发行人国有股东标识事宜。

#### 4、国有股权变动

除上述国有资产出资外，泽生有限第四次、第五次、第十一次、第十二次、第十三次增资时，因非同比例增资事宜，发行人的国有股东持股比例发生变动，未履行相应的资产评估及评估备案程序。

泽生有限第四次、第五次、第十一次、第十二次增资中相关国有股东已委托具备评估资质的评估机构对相应时点泽生有限的全部股东权益进行了追溯评估，并取得了出资企业的主管部门对追溯评估事项及追溯评估值的确认意见。根据对发行人国有资产评估管理相关主管部门上海市浦东新区资产评估工作管理中心的访谈，第十三次增资系前期股权激励行权，发行人于 2006 年、2007 年已审议并通过关于期权激励的董事会决议，且当时没有国有股东，同时，激励对象于 2014 年行权（即发行人第十三次增资）时，发行人董事会已审议通过该等事项，且国有股东委派董事已在董事会决议上投赞成票，故其尊重了发行人当时合法有效的董事会决议。

综上，上海创投 2001 年 12 月的增资行为、华艺建筑 2002 年 4 月的股权受让行为发生时未履行国有资产管理和审批的相关程序，但均已取得相关主管部门的确认意见。上海创投、华艺建筑、浦东科投向公司出资，华艺建筑的受让公司股权，泽生有限第四次、第五次、第十一次、第十二次、第十三次非同比例增资时存在未进行资产评估并备案的瑕疵，但上述增资及股权受让中相关国有股东已委托具备评估资质的评估机构对相应时点泽生有限的全部股东权益进行了追溯评估，并取得了出资企业的主管部门对追溯评估事项及追溯评估值的确认意见。2019 年 5 月 6 日，上海市国资委以《关于上海泽生科技开发股份有限公司国有股东标识管理有关问题的批复》同意发行人国有股东标识事宜。截至本回复报告出具之日，发行人或相关股东未因出资瑕疵受到过行政处罚，不存在纠纷或潜在纠纷。

因此，发行人股本变更中未履行国有资产管理和审批的相关程序、未履行国有资产评估备案的情形不构成重大违法行为，不会对本次发行上市构成实质性法律障碍。

**（二）报告期内公司生产经营是否符合国有资产管理、外商投资管理、对**

## 对外投资管理和外汇管理等的有关规定

### 1、国有资产管理

报告期内，发行人作为国有参股股份有限公司，其股份变动均已依据国有资产管理相关法律法规的规定履行了相关审批、评估及备案手续。

就发行人 2017 年增资事宜，2017 年 1 月 21 日，上海立信资产评估有限公司接受张江科投的委托对泽生科技以 2016 年 8 月 31 日作为基准日对股东全部权益价值进行了评估，并出具了《非同比例增资项目所涉及的上海泽生科技开发股份有限公司股东全部权益估值报告》（信资评咨字（2017）第 2003 号）。张江科投将上述《股东全部权益估值报告》向上海市浦东新区国有资产监督管理委员会进行备案，并取得了《上海市浦东新区国有资产创投估值项目备案表》（备案编号：沪浦东评审创投[2017]第 002 号）。

就发行人 2018 年增发股份事宜，2017 年 8 月 1 日，上海立信资产评估有限公司接受张江科投的委托对泽生科技以 2017 年 3 月 31 日作为基准日对股东全部权益价值进行了评估，并出具了《上海泽生科技开发股份有限公司非同比例增资项目所涉及的上海泽生科技开发股份有限公司股东全部权益资产评估报告书》（信资评咨字（2017）第 2057 号）。张江科投于 2017 年 10 月 11 日将上述《资产评估报告书》向上海市浦东新区国有资产监督管理委员会进行备案，并取得了《上海市浦东新区国有资产评估项目备案表》（备案编号：沪浦东评审备[2017]第 031 号）。本次增发中，认购发行人新增股份的国有股东兴奉投资已履行了国有资产管理和审批的相关程序。

报告期内，发行人的国有股东已依据《企业国有资产监督管理暂行条例》（国务院令[2003]第 378 号）的规定，派出股东代表、董事，参加发行人的股东大会、董事会，就发行人的日常经营相关事项按照国有股东和国有资产监督管理机构的指示发表意见、行使表决权。

综上，报告期内公司的经营符合国有资产管理的相关规定。

### 2、外商投资管理



报告期内，泽生科技作为外商投资股份有限公司，公司历次注册资本发生变更都按照外商投资相关规定履行了备案手续，2017年2月22日，就发行人增资事项，发行人已履行了外商投资备案手续并取得了中国（上海）自由贸易试验区管理委员会出具的《外商投资企业变更备案回执》（编号：ZJ201700107）；2018年1月16日，就发行人增发股份事项，发行人已履行了外商投资备案手续并取得了中国（上海）自由贸易试验区管理委员会出具《外商投资企业变更备案回执》（编号：ZJ201800058）。

发行人已取得中国（上海）自由贸易试验区管理委员会于2020年8月出具的《证明》，证明：“上海泽生科技开发股份有限公司（含“上海泽生科技开发有限公司”）是在中国（上海）自由贸易试验区管理委员会张江片区成立并经营的中外合资企业，自公司成立至本证明出具之日，均能按时进行企业年报公示，公司的设立、增资、股权变动等事项，依法取得了本部门的必要批准或备案，未发现重大违法违规行为，没有外商投资管理方面存在违法违规而受到处罚的记录。”

综上，报告期内公司经营符合外商投资管理的相关规定。

### 3、对外投资管理

报告期内，发行人的对外投资事宜涉及向泽生美国增资以及收购 MING DONG ZHOU（周明东）持有的泽生澳洲 10% 的股权。发行人的上述对外投资事宜均取得了商务主管部门的审批和发展改革部门的备案。

就泽生美国的投资总额由 3,100 万美元增加至 3,600 万美元的增资事项，2017 年 11 月 22 日，发行人取得了中国（上海）自由贸易试验区管理委员会核发的《企业境外投资证书》（境外投资证第 N3100201700640 号），批准发行人对泽生美国的投资总额由 3,100 万美元增加至 3,600 万美元；2018 年 8 月 6 日，发行人办理了发改委备案手续并取得了中国（上海）自由贸易试验区管理委员会出具的《境外投资项目备案通知书》（沪自贸管扩境外备〔2018〕146 号）。

就泽生澳洲 10% 股权的收购事项，2019 年 6 月 5 日，发行人取得了中国（上海）自由贸易试验区管理委员会核发的《企业境外投资证书》（境外投资证第 N3100201900387 号），批准外方股东 MING DONG ZHOU（周明东）将持有泽生澳洲 10% 的股权以 0 澳元全部转让给发行人；2019 年 6 月 13 日，发行人办理了

发改委备案手续并取得了中国（上海）自由贸易试验区管理委员会出具的《境外投资项目备案通知书》（沪自贸管扩境外备〔2019〕116号）。

报告期内发行人的对外投资行为已根据《境外投资管理办法》（商务部令2014年第3号）、《企业境外投资管理办法》（国家发展改革委令11号）等相关法律法规的规定履行了对外投资商务主管部门和发展改革主管部门的备案手续，报告期内公司经营符合对外投资管理的相关规定。

#### **4、外汇管理**

发行人经国家外汇管理局上海市分局批准开立外汇账户，主体代码为630276191，报告期内发行人外汇收付事项主要包括对境外子公司进行增资、偿还外债借款及其他经营相关业务合同对应的外汇收付。

报告期内发行人对境外子公司进行增资已由银行审核办理境外直接投资项下外汇登记，并取得了中国银行股份有限公司上海市浦东开发区支行经办并出具的《业务登记凭证》（业务编号35310000201304128361）；公司于2014年7月3日与赛生国际签署了总金额为1,175万美元的外债合同，并按照《外汇管理条例》的规定办理了外债登记，取得了国家外汇管理局上海市分局的核准。报告期内发行人偿还赛生国际总金额1,175万美元的外债借款，已于银行办理了境外汇款申请及审批，符合外汇管理的相关规定。报告期内发行人经营相关外汇收付已依法填报《涉外收入申报单》或《境外汇款申请书》，已于银行办理了相关审批，符合外汇管理的相关规定。

综上，报告期内公司生产经营符合国有资产管理、外商投资管理、对外投资管理和外汇管理等的相关规定。

### **三、发行人律师核查**

#### **（一）核查过程、核查方式**

发行人律师就本问题履行了以下核查程序：

- 1、查阅发行人的全套工商档案；
- 2、查阅国有股东出资的相关审批文件、评估文件及备案文件或确认函；

3、核查了评估机构的评估追溯文件及国有股东的主管部门对相关变动事项、追溯评估事项及追溯评估值的确认意见；

4、对上海市浦东新区资产评估工作管理中心进行了访谈；

5、查阅上海市国资委出具的国有股东标识管理有关问题的批复；

6、查阅发行人相关政府主管部门出具的合规证明；

7、查阅发行人对境外子公司增资、收购相关的外汇登记相关文件。

## （二）核查结论

发行人律师认为：

1、张江科投、浦东科投、兴奉投资、西证投资、华艺建筑向公司的出资，上海创投于2001年4月及2003年6月的两次增资，履行了符合国有资产管理和审批的相关程序，上海创投2001年12月的增资行为已取得上级主管部门的确认，符合国有资产管理的有关规定。上海创投、华艺建筑、浦东科投向公司出资时存在未进行资产评估并备案的瑕疵，但上述增资中相关国有股东已委托具备评估资质的评估机构对相应时点泽生有限的全部股东权益进行了追溯评估，并取得了出资企业的主管部门对追溯评估事项及追溯评估值的确认意见；

2、除国有股东通过股转系统公开交易外，上海创投转让泽生有限的股权履行了符合国有资产管理和审批的相关程序，华艺建筑的股权受让行为已取得相关主管部门的确认，符合国有资产管理的有关规定。上海创投转让泽生有限的股权履行了资产评估及备案程序；华艺建筑的股权受让行为未履行资产评估及备案程序。但该次股权转让中相关国有股东已委托具备评估资质的评估机构对相应时点泽生有限的全部股东权益进行了追溯评估，并取得了出资企业的主管部门对追溯评估事项及追溯评估值的确认意见；

3、泽生科技的股份制改造履行了董事会及股东大会审议程序，国有股东按照发行人的公司章程和议事规则委派了董事、股东代表依照规定行使了权利；

4、发行人股本变更中未履行国有资产管理和审批的相关程序、未履行国有资产评估备案的情形不构成重大违法行为，不会对本次发行上市构成实质性法律

障碍；

5、报告期内公司的经营符合国有资产管理的相关规定；

6、报告期内公司经营符合外商投资管理的相关规定；

7、报告期内发行人的对外投资行为已根据《境外投资管理办法》（商务部令2014年第3号）、《企业境外投资管理办法》（国家发展改革委令第11号）等相关法律法规的规定履行了对外投资商务主管部门和发展改革主管部门的备案手续，报告期内公司经营符合对外投资管理的相关规定；

8、报告期内公司生产经营符合国有资产管理、外商投资管理、对外投资管理和外汇管理等的相关规定。

24.7 招股说明书第105页披露了高级管理人员及其近2年变动情况。2019年邬成刚、凌晨因个人原因辞去副总经理职务。

请发行人披露：各高级管理人员的业务分管具体情况。请发行人说明：（1）邬成刚、凌晨辞任前分管的具体业务，离职去向，是否签署竞业禁止、保密协议，是否符合相关规定或约定；（2）报告期内高管离职的具体情况，相关高管离职是否对发行人生产经营产生重大不利影响，并提供依据和理由；（3）高管团队和董事会的职责划分、运作情况，发行人是否为内部人控制，并提供依据和理由。

请保荐机构、发行人律师对上述问题进行核查并发表明确意见，说明核查过程、核查方式、核查结论及其依据、理由。

## 【回复】

### 一、发行人披露

#### （一）请发行人披露各高级管理人员的业务分管具体情况

##### 1、分管业务情况

已于招股说明书“第五节 发行人基本情况”之“九、董事、监事、高级管理人员及核心技术人员的情况”之“（三）高级管理人员简介”补充披露以下内容：

“公司现任高级管理人员由 9 名成员组成，具体情况如下：

序号	姓名	职位	任职期限	分管业务情况
1	MING DONG ZHOU (周明东)	董事长、总经理	2019 年 2 月 21 日至 2022 年 1 月 21 日	主要负责公司总体战略规划及药品研发
2	蒋正刚	副董事长、副总经理	2019 年 2 月 21 日至 2022 年 1 月 21 日	主管公司运营管理、战略规划、商务、法律、知识产权等业务板块
3	张秀华	董事会秘书、副总经理	2019 年 2 月 21 日至 2022 年 1 月 21 日	分管公司证券类事务
4	诸葛晨	财务总监、副总经理	2019 年 2 月 21 日至 2022 年 1 月 21 日	分管公司财务类事务
5	白祥革	副总经理	2019 年 2 月 21 日至 2022 年 1 月 21 日	分管公司法律类事务
6	XIAORUI WANG (王晓瑞)	副总经理	2019 年 2 月 21 日至 2022 年 1 月 21 日	分管药品注册及临床医学等事务
7	杨苍劲	副总经理	2019 年 2 月 21 日至 2022 年 1 月 21 日	分管临床前研究、生产等事务
8	陈艺文	副总经理	2019 年 2 月 21 日至 2022 年 1 月 21 日	分管公司商务拓展、项目合作等事务
9	戴婷	副总经理	2019 年 2 月 21 日至 2022 年 1 月 21 日	分管公司行政、人事管理等事务

”

## 2、罗保雄辞职

已于招股说明书“第五节 发行人基本情况”之“十一、董事、监事、高级管理人员及核心技术人员近两年的任职变动情况、原因及对公司的影响”之“（三）高级管理人员变动情况”补充披露以下内容：

“2020 年 7 月 31 日，公司副总经理罗保雄因个人原因辞去公司副总经理职务。”

### 二、发行人说明

（一）邬成刚、凌晨辞任前分管的具体业务，离职去向，是否签署竞业禁止、保密协议，是否符合相关规定或约定

邬成刚于 2015 年 9 月起在发行人任职，担任副总经理职务，主要负责产品销售工作，主要销售产品包括蜂蜜、清洁刷、优产聚力蛋白饮品等。2019 年 1

月 18 日，邬成刚因发行人业务调整，停止了上述产品销售业务，故其辞去副总经理职务后进行自主创业，从事软件开发及销售业务。邬成刚任职期间与发行人签订了保密协议，离职时未约定竞业禁止义务，离职后发行人亦未向其支付竞业禁止补偿金。邬成刚离职后从事的工作及业务与发行人现有产品方向无关，未违反与发行人签署的劳动合同、保密协议相关规定或约定。

凌晨于 2018 年 1 月起在发行人任职，担任副总经理职务，主要负责临床前基础科研，其本人研究方向偏向于抗肿瘤药物，因为发行人业务调整，取消了肿瘤方向研发业务板块，因此凌晨于 2019 年 7 月 19 日辞职。凌晨辞去副总经理职务后在百济神州(北京)生物科技有限公司担任科研总监，研究方向为肿瘤药物。凌晨任职期间与发行人签订了保密协议，离职时未约定竞业禁止义务，离职后发行人亦未向其支付竞业禁止补偿金。凌晨离职后从事的工作及业务与发行人现有产品方向无关，未违反与发行人签署的劳动合同、保密协议相关规定或约定。

罗保雄于 2019 年 1 月起在发行人任职，担任副总经理职位，主要负责发展战略制定、商务合作拓展等。2020 年 7 月 31 日，罗保雄辞去副总经理职务后任职于一家初创型医疗器械公司，从事公司管理及医疗器械销售工作。罗保雄任职期间与发行人签订了保密协议，离职时未约定竞业禁止义务，离职后发行人亦未向其支付竞业禁止补偿金。罗保雄离职后从事的工作及业务与发行人现有产品方向无关，未违反与发行人签署的劳动合同、保密协议相关规定或约定。

## **(二) 报告期内高管离职的具体情况，相关高管离职是否对发行人生产经营产生重大不利影响，并提供依据和理由**

报告期初至今，高级管理人员的变化主要系其个人原因、公司战略调整所致，具体情况如下：

2017 年 1 月，李新燕辞去副总经理职务。李新燕于 2001 年 2 月就职于发行人，担任中试部主任，副总经理职务，负责国内药品注册与临床医学的药物开发工作，基于个人职业规划的考虑，其于 2017 年 1 月辞去发行人相关职务。

2017 年 4 月，刘长丽辞去副总经理职务。刘长丽于 2016 年 6 月就职于发行人，担任副总经理职务，主要负责生产质量控制，基于个人职业规划的考虑，其于 2017 年 4 月辞去发行人相关职务。

2017年11月，李文凯辞去副总经理职务。李文凯于2016年5月就职于发行人，担任副总经理职务，主要负责早期探索阶段药物基础研究，基于个人职业规划的考虑，其于2017年11月辞去发行人相关职务。

2017年12月，XIFU LIU（刘喜富）辞去副总经理职务。XIFU LIU（刘喜富）于2000年底就职于发行人，担任副总经理职务，负责国外药品注册与临床医学的药物开发工作。基于个人职业规划的考虑，应家乡政府邀请，其于2017年12月辞去发行人相关职务，返回河北进行创业并受聘河北师大特聘教授。

2019年1月，邬成刚辞去副总经理职务。邬成刚于2015年9月就职于发行人，担任副总经理职务，主要负责产品销售工作，主要销售产品包括蜂蜜、清洁刷、优产聚力蛋白饮品等。因发行人业务调整，停止了上述产品销售业务，其于2019年1月辞去发行人相关职务。

2019年7月，凌晨辞去公司副总经理职务。凌晨于2018年1月就职于发行人，担任副总经理职务，主要负责早期探索阶段药物基础研究，其本人研究方向偏向于抗肿瘤药物，因为发行人业务调整，取消了肿瘤方向研发业务板块，因此凌晨于2019年7月19日辞职。

2020年7月，罗保雄辞去副总经理职务。罗保雄于2019年1月就职于发行人，担任副总经理职位，主要负责发展战略制定、商务合作拓展等。基于个人职业规划的考虑，其于2020年7月辞去发行人相关职务。

发行人上述高级管理人员离职后，均由相匹配的专业人才补缺、终止了相关业务或计划招聘接任人员，接任者均具备相关行业的教育或工作背景，熟悉公司的经营管理、业务特点和核心技术，适应公司业务长期发展及技术持续研发需要，具备专业胜任能力，保证了发行人管理团队的稳定和研发的稳定，上述人员变动未对公司生产经营产生重大不利影响。上述高级管理人员离职后接任人员具体情况如下：

序号	姓名	接任者	接任者介绍
1	李新燕	XIAO RUI WANG (王晓)	新加坡国立大学生物化学专业博士；2007年7月至2014年1月，就职于新加坡科技发展局生物影像研究所代谢医学研究室，担任研究员、高级研究员职务；2014年1月至2015年10月，自由职业；2015年10月加入泽生科技，先后担任公司科研人员、注册部

2	XIFU LIU (刘喜富)	瑞)	经理、总监、副总经理职务。
3	刘长丽	金璐	上海交通大学制药工程专业硕士。2010年5月至2011年5月，就职于上海傲珈生物技术有限公司，担任分析研究员岗位。2011年5月至2014年8月，就职于上海药明康德新药开发有限公司，担任研究员职务。2014年8月至2016年7月，就职于上海睿智化学研究有限公司，担任项目负责人职务。2016年7月加入泽生科技，先后担任质量部主管、经理、总监岗位。
4	李文凯	凌晨	中国科学院上海生物化学与细胞生物化学研究所生物化学与分子生物化学专业博士。2006年11月至2010年8月，就职于霍华德休斯医学研究所、约翰霍普金斯大学从事博士后研究。2010年8月至2012年9月，就职于罗氏研发(中国)有限公司，担任资深科学家职务。2012年12月至2018年1月，就职于诺华(中国)生物医学研究有限公司，担任高级研究员。2018年1月加入泽生科技，担任科研副总职务，分管早期探索阶段药物基础研究工作。
5	邬成刚	无	发行人终止了部分产品销售业务。
6	凌晨	杨苍劲	复旦大学遗传学专业博士。2014年6月加入泽生科技，先后担任公司肿瘤研究室主任、副总经理职务。
7	罗保雄	待定	计划招聘接任人员，相关工作目前由蒋正刚负责。

**(三) 高管团队和董事会的职责划分、运作情况，发行人是否为内部人控制，并提供依据和理由**

根据发行人的全套股东大会、董事会会议文件及治理规则，发行人2015年11月整体变更为股份公司后，根据《公司法》及其他法律、法规和规范性文件的规定建立了健全的组织机构。董事会主要负责公司重大事项的决策，包括但不限于制定经营计划和投资方案，在授权范围内决定公司的对外投资、委托理财、高级管理人员任免等。自董事会成立以来，一直按照公司章程及各项公司制度的要求正常运行，上述重大事项均由董事会审议决定。

发行人的高级管理人员在股东大会、董事会的审议决策和授权下负责经营管理实际运作，包括开展日常经营管理工作、实施董事会决议、实施公司年度经营计划和投资方案、开展公司的科研项目和临床试验等。其中，科研项目和临床试验主要在发行人管理层团队主导下开展，但科研项目和临床试验所需资金的使用均需要经过董事会、股东大会审批。

发行人建立了股东大会、董事会、监事会（独立监事）、独立董事及董事会专门委员会，上述机构已严格按照《公司章程》等内部制度相应行使职权，并按照《公司法》《证券法》等相关法律规定制定了《信息披露管理办法》《内部审计制度》等基本制度，并基于公司日常运营的实际需求，从财务管理、法律合规



管理、内控管理、人力资源管理、项目管理制度、信息管理、物料仓储管理、设备管理、销售管理、采购管理等方面制定了具体的管理规章供公司各部门相应执行。发行人股东大会、董事会依据以上治理架构，可以对发行人进行有效的控制。因此，发行人的高级管理人员开展工作系在股东大会、董事会的审议决策和授权下按照现有制度执行，不存在内部人控制的情形。

### 三、保荐机构、发行人律师核查

#### （一）核查过程、核查方式

保荐机构及发行人律师就本问题履行了以下核查程序：

- 1、查阅离职高级管理人员的离职报告；
- 2、查阅离职高级管理人员的调查表；
- 3、查阅离职高级管理人员的劳动合同、保密协议等；
- 4、访谈离职的高级管理人员；
- 5、访谈发行人董事长 MING DONG ZHOU（周明东）；
- 6、查阅公司现有各项制度、内控报告等；
- 7、查阅接任人员调查表；
- 8、查阅报告期内公司三会决议文件。

#### （二）核查结论

保荐机构及发行人律师认为：

1、任职期间邬成刚、凌晨、罗保雄与发行人签订了保密协议，离职时未约定竞业禁止义务，离职后发行人亦未向其支付竞业禁止补偿金，三人离职后从事的工作及业务与发行人现有产品方向无关，未违反与发行人签署的劳动合同、保密协议相关规定或约定。

2、报告期初至今共有七名高级管理人员离职，离职原因主要系其个人原因或公司战略调整所致。上述高级管理人员离职后，均由相匹配的专业人才补缺、终止了相关业务或计划招聘接任人员，保证了公司管理团队的稳定和研发的稳定，

未对公司生产经营产生重大不利影响。

3、发行人建立了健全的公司治理架构，重大事项决策均有股东大会、董事会审议通过，高级管理人员在股东大会、董事会授权下按照现有制度开展工作，不存在内部人控制的情形。

24.8 2017年、2018年，公司为上海博威生物医药有限公司提供技术服务，收入金额分别为65.53万元和92.14万元。请发行人说明：上海博威生物医药有限公司的基本情况；公司为其提供技术服务的具体内容、期限、金额，权利义务划分约定，相关协议是否正常履行，并提供相关协议作为监管备查文件。

另发行人律师核查并发表明确意见。

### 【回复】

#### 一、发行人说明

##### （一）上海博威生物医药有限公司的基本情况

上海博威生物医药有限公司（以下简称“博威生物”）的基本情况如下：

名称	上海博威生物医药有限公司
统一社会信用代码	91310115090095831Q
类型	有限责任公司（外商投资企业与内资合资）
住所	上海市浦东新区周浦镇蓝靛路1199号2幢301室
法定代表人	SHAO XIONG WANG
注册资本	389.08万元人民币
成立日期	2014年1月20日
营业期限	2014年1月20日至2034年1月19日
经营范围	生物、医药技术领域内的技术开发，化工原料及产品（除危险化学品、监控化学品、民用爆炸物品、易制毒化学品）、医药中间体（除药品）、化妆品、包装材料、实验室耗材、仪器仪表、电子产品的销售，并提供相关领域内的技术转让、技术咨询、技术服务，商务咨询（除经纪），会议及展览服务，从事货物及技术进出口业务。【依法须经批准的项目，经相关部门批准后方可开展经营活动】

截至本回复报告出具之日，博威生物的股权结构如下：

序号	股东名称	出资额（万元）	股权比例（%）
----	------	---------	---------

序号	股东名称	出资额（万元）	股权比例（%）
1	舟山紫荆投资管理合伙企业（有限合伙）	130.34	33.4995
2	舟山恒嘉投资管理合伙企业（有限合伙）	62.54	16.0738
3	南京英波尔生物科技有限公司	34.66	8.9082
4	顾家旂	31.20	8.0189
5	上海泓邈因私出入境咨询服务服务有限公司	31.20	8.0189
6	上海景旭长征凌辉投资中心（有限合伙）	27.82	7.1502
7	舟山紫医投资管理合伙企业（有限合伙）	19.10	4.9090
8	上海景时仙辉投资中心（有限合伙）	15.60	4.0095
9	郑力锋	15.56	3.9992
10	南京高科新浚成长一期股权投资合伙企业（有限合伙）	10.61	2.7269
11	厦门景圆蓝海创业投资基金合伙企业（有限合伙）	7.07	1.8171
12	南京景永医疗健康创业投资基金合伙企业（有限合伙）	3.38	0.8687
合计		<b>389.08</b>	<b>100.00</b>

（二）公司为其提供技术服务的具体内容、期限、金额，权利义务划分约定，相关协议是否正常履行，并提供相关协议作为监管备查文件

报告期内，子公司东昕生物、泽生制药分别于 2016 年 11 月及 2018 年 11 月与博威生物签署了技术服务协议，相关协议的具体情况如下：

### 1、博威生物与东昕生物的《技术服务协议》

2016 年 11 月，博威生物与东昕生物签订技术服务协议，由东昕生物向博威生物提供加工液体制剂的技术服务，协议履行时间为 2016 年 10 月，协议总金额为 80 万元。

服务内容及权利义务划分约定为：

博威生物负责提供发酵原辅料及菌种；提供纯化层析填料及色谱柱，负责提供制剂原辅料、包材；提供详细的制剂工艺和处方、协助制剂配料；负责设备使用完成后清洗效果检测并出具检测报告。

东昕生物负责提供发酵、纯化场地及设备并培训设备操作人员，负责半成品

配制、除菌过滤及分装操作，并保证加工过程设备的正常运行及质量要求。

上述协议已正常履行完毕，双方对于上述协议的履行不存在任何争议或纠纷。

## **2、博威生物与泽生制药的《技术服务协议》**

2018年11月，博威生物与泽生制药签订技术服务协议，由泽生制药向博威生物提供加工液体制剂的技术服务，协议履行时间为2018年11月-12月，协议总金额为82.40万元。

服务内容及权利义务划分约定为：

博威生物负责提供生产所有物料及菌种，提供纯化层析填料、色谱柱及部分设备；负责设备的验证和发酵及纯化操作，负责环境、器具及设备清洁及验证等。

泽生制药负责提供发酵、纯化场地及设备并培训设备操作人员，负责场地区域及设备满足相关质量要求等。

上述协议项下的技术服务已正常履行完毕，截至本回复出具之日，博威生物尚有16.48万元的协议价款尚未支付。

## **二、中介机构核查**

另发行人律师核查并发表明确意见。

### **（一）核查程序**

就上述事项，发行人律师主要履行了以下核查程序：

1、获取博威生物提供的《营业执照》《公司章程》并登录国家企业信用信息公示系统对博威生物的基本情况进行核查；

2、核查子公司与博威生物签署《技术服务协议》的具体内容、期限、金额等；

3、访谈博威生物相关人员，了解相关协议履行情况；

4、函证报告期内各期间对博威生物的销售额及各期末对博威生物应收款项，与相关银行流水进行匹配，核查收款情况。

## （二）核查意见

经核查，发行人律师认为：发行人子公司于相关协议项下义务已正常履行完毕，博威生物尚有部分协议价款尚未支付。

24.9 报告期内，发行人向江苏艾力斯生物医药有限公司租赁厂房，部分租赁房产存在权属瑕疵。除东昕生物为发行人提供研发和办公的场所，取得房地产权证外，公司在上海金山、张家口、启东、宁波、湖州等地设立子公司，部分为未来生产基地。其中，泽生制药为公司国内临床试验提供试验用药物及纽卡定上市后的商业化生产，泽生启东和艾芮尔拟注销，泽生张家口报告期内从事蜂蜜、消毒刷、清洁仪等销售以及医疗器械生产业务。

请发行人披露：发行人董事长 MING DONG ZHOU（周明东）等就租赁房产等事项已出具承诺的具体内容。

请发行人说明：（1）公司向江苏艾力斯生物医药有限公司租赁厂房的背景、原因、起始时间，报告期内租赁价格确定方式及其公允性，目前是否持续，如已解除，请进一步说明解除原因，分析对公司持续经营的影响；（2）公司对生产型子公司布局的考虑因素，结合核心产品研发进展，进一步说明必要性、合理性，相关子公司业务规划及其用地落实计划；（3）泽生制药报告期内生产情况、相关厂房建设周期和进展情况，是否符合相关规定；（4）2018 年泽生启东提前终止厂房租赁合同的原因及合理性，公司报告期内发生违约金、滞纳金的具体情况；（5）泽生启东和艾芮尔的注销进展情况，存续期间是否合法合规；（6）泽生张家口业务定位与发展规划，报告期内生产医疗器械的具体内容、产销情况，是否具备必要的资质、认证或许可。

另发行人律师核查并发表明确意见。

### 【回复】

#### 一、发行人披露

已于招股说明书“第六节 业务与技术”之“六、对主营业务有重大影响的主要固定资产和无形资产”之“（一）主要固定资产情况”之“2、租赁房产情况”补充披露以下内容：

“公司董事长 MING DONG ZHOU（周明东）就租赁房产等事项出具承诺，具体内容如下：

‘若因发行人及其控股子公司租赁房屋未取得合法权属证书、未办理房屋租赁登记备案或其他不合规情形而被第三人主张权利或政府部门行使职权导致发行人需要搬离承租场所、被有权政府部门处罚、被其他第三方追索或遭受其他损失，经协调需要发行人或其控股子公司承担责任的，本人将无条件全额承担因相关处罚款项、第三人的追索、发行人搬离承租场所而支付的相关费用以及发行人遭受的其他损失，并为发行人寻找其他替代房屋，以保证发行人生产经营的持续稳定。’”

## 二、发行人说明

（一）公司向江苏艾力斯生物医药有限公司租赁厂房的背景、原因、起始时间，报告期内租赁价格确定方式及其公允性，目前是否持续，如已解除，请进一步说明解除原因，分析对公司持续经营的影响

发行人向江苏艾力斯生物医药有限公司（以下简称“江苏艾力斯”）租赁厂房的背景及主要原因为：

### 1、业务布局需求

发行人拟建设化学药品生产基地，为 ZS-05，ZS-06 和 ZS-07 等项目的临床试验用药及商业化生产进行提前布局。

### 2、租赁厂房符合公司要求

发行人向江苏艾力斯租赁的厂房属于化学药品生产厂房，具备较为完善的化学药品生产设备，符合发行人对化学药品生产基地的要求。

### 3、当地政府招商引资

江苏省启东经济开发区管委会（以下简称“启东管委会”）为发行人建设化学药品生产基地提供招商引资优惠政策。根据启东管委会与发行人签署的《关于泽生启东产业化基地建设和投资之协议书》，启东管委会为发行人在厂房租赁等方面提供政府补助。

根据发行人与江苏艾力斯及鉴证方启东管委会签署的《厂房租赁协议》，租赁厂房期限为5年，自2016年6月1日起至2021年5月31日止，实际起租日期为2016年8月25日。厂房租赁价格由发行人、江苏艾力斯及启东管委会三方协商决定并在《厂房租赁协议》中明确。根据《厂房租赁协议》，租赁厂房租金为510万元/年，租赁面积为8,565平方米，即厂房租赁价格为1.63元/平方米/天。该租赁价格包括厂房原有化学药品生产设备的租赁费，与周边市场价格相比，该价格具备公允性。

2018年9月4日，发行人、泽生启东与江苏艾力斯签署《终止协议》，约定原《厂房租赁协议》提前解除，不再继续履行。发行人与江苏艾力斯提前解除厂房租赁合同的主要原因是发行人经营规划发生改变，终止在启东建立化学药品生产基地的计划。发行人已于2018年向江苏艾力斯支付全部违约金，且计划在浙江长兴建立化学药品的产业化基地，因此发行人与江苏艾力斯解除厂房租赁合同不会对公司持续经营造成影响。

## **(二) 公司对生产型子公司布局的考虑因素，结合核心产品研发进展，进一步说明必要性、合理性，相关子公司业务规划及其用地落实计划**

发行人对生产型子公司布局所考虑的主要因素包括公司未来发展规划、当地政策支持力度、区位优势及生产运营成本等。报告期内公司生产型子公司有泽生制药、泽生张家口、泽生启东、泽生长兴及泽生宁波，具体情况如下：

### **1、业务规划及用地落实计划**

(1) 泽生制药成立于2013年3月，其设立目的是作为大分子药物的中试和商业化生产基地，为发行人核心产品的临床试验提供试验用药物及其上市初期的商业化生产。截至本回复出具之日，泽生制药全部厂房均为租赁取得，暂无购置生产用地计划。

(2) 泽生宁波成立于2018年7月，其设立目的是为了建立大分子药物的大规模商业化生产基地，用于满足纽卡定<sup>®</sup>上市后销量扩大对产能的需求。2018年5月11日，发行人与宁波市奉化区人民政府签订《泽生医药项目投资合作协议书》，协议约定在厂房租赁满七年后，发行人有权购买该租赁的厂房及其配套设施。发行人拟根据后续经营情况，决定是否购买该厂房及其配套设施。

(3) 泽生启东成立于 2016 年 8 月，其设立目的是建立化药产业化基地，用于 ZS-05、ZS-06 和 ZS-07 等项目的临床样品生产和商业化生产。由于发展规划调整，发行人决定将化药产业化基地从江苏启东转移至浙江长兴，因此终止了泽生启东化药产业化基地建设。目前，发行人拟将泽生启东注销。

(4) 泽生长兴成立于 2019 年 3 月，其设立目的是建立化药产业化基地，替代泽生启东用于 ZS-05、ZS-06 和 ZS-07 等项目的临床样品生产和商业化生产。2018 年 12 月 17 日，发行人与浙江省长兴经济开发区管理委员会签署《投资合作协议》，根据协议约定，在项目入驻第九年发行人有权出资购买租赁厂房及土地；此外，在协议生效后五年内，浙江省长兴经济开发区管理委员会为泽生长兴预留 50 亩相邻工业用地指标。发行人拟根据后续经营情况，决定是否购买该租赁厂房及土地。

(5) 泽生张家口成立于 2014 年 2 月，其设立目的是用于医疗器械的研制和商业化生产。目前，泽生张家口已暂停相关业务，当地政府仍有意向继续支持泽生张家口的进一步发展，发行人正在与当地政府洽谈下一步的发展规划。截至本回复报告出具之日，泽生张家口全部厂房均为租赁取得，暂无购置生产用地计划。

## 2、必要性及合理性

发行人于 2010 年 2 月取得中国药监局批准的药物临床试验批件（批件号：2010L00444），药监局审批通过发行人核心产品纽卡定<sup>®</sup>可以进行 III 期临床试验。鉴于纽卡定<sup>®</sup>研发进入 III 期临床阶段，为加强对药品生产质量的管控，故在泽生制药建立大分子药物的中试和商业化生产基地。

发行人针对其核心产品纽卡定<sup>®</sup>（慢性收缩性心力衰竭适应症）在中国申请附条件上市的临床 III 期心功能试验（ZS-01-308），并于 2020 年 4 月与 CDE 达成一致。2020 年 7 月，ZS-01-308 研究者会议暨全国启动会顺利召开，纽卡定<sup>®</sup>（慢性收缩心力衰竭）用于申请附条件上市的心功能补充试验（ZS-01-308）按计划正式启动。同时，纽卡定<sup>®</sup>（慢性收缩性心力衰竭适应症）获得美国 FDA 授予的快速通道（Fast Track）资格，国际多中心临床 III 期试验正在与 FDA 沟通方案。鉴于发行人提前布局纽卡定<sup>®</sup>（慢性收缩性心力衰竭适应症）上市后的大型商业化生产基地，故在泽生宁波建立纽卡定<sup>®</sup>生产基地。



除纽卡定<sup>®</sup>外，发行人在研产品 ZS-06、ZS-07、ZS-05 分别处于准备申请临床批件、临床前研究阶段、临床 II 期试验阶段。考虑到随着临床试验进展，临床样品需求量将会进一步增加以及满足未来商业化生产的需求，故在泽生长兴建立化药产业化基地。

综上，结合公司业务发展需求及当地政府支持力度，发行人生产型子公司的布局具有必要性和合理性。

### **（三）泽生制药报告期内生产情况、相关厂房建设周期和进展情况，是否符合相关规定**

#### **1、泽生制药报告期内生产情况**

泽生制药于 2017 年及 2018 年共生产 5 批（3.7 万支）制剂，4 批（3.3 万支）赋形剂，上述生产的样品均用于科研和临床试验。为了扩大产能并同时符合美国 cGMP 的资质认证要求，泽生制药于 2018 年底开始厂房设施和设备的升级改造工程，2019 年及 2020 年 1-6 月泽生制药未进行生产。

根据《药品注册管理办法》（国家食品药品监督管理局令第 28 号）第三十五条的规定，临床试验用药物应当在符合《药品生产质量管理规范》的车间制备；制备过程应当严格执行《药品生产质量管理规范》的要求；申请人对临床试验用药物的质量负责。

根据《药物临床试验质量管理规范》（国家食品药品监督管理局令 2003 年第 3 号）第六条规定，临床试验用药品由申办者准备和提供。进行临床试验前，申办者必须提供试验药物的临床前研究资料，包括处方组成、制造工艺和质量检验结果。所提供的临床前资料必须符合进行相应各期临床试验的要求，同时还应提供试验药物已完成和其它地区正在进行与临床试验有关的有效性和安全性资料。临床试验药物的制备，应当符合《药品生产质量管理规范》。

报告期内，发行人核心产品纽卡定<sup>®</sup>已获取相关临床试验批件，泽生制药已取得当前阶段所需的相关资质许可。2017 年上述生产线初步建设完成，符合中国 GMP 的要求。报告期内，泽生制药未受到上海市食品药品监督管理局的行政处罚。

## 2、相关厂房建设周期及进展情况

泽生制药的相关厂房系租赁取得，根据发行人与上海罡联实业发展有限公司（以下简称“罡联实业”）于 2013 年签署的《租赁厂房合同》，罡联实业将上海市金山工业区金工生物标准产业园 B 区 5# 厂房出租予发行人，该厂房已由罡联实业建设完毕并取得了沪（2019）金字不动产证明第 18005328 号《不动产登记证明》，发行人租赁上述厂房已办理房屋租赁备案手续。根据罡联实业出具的《确认函》，其同意上述厂房实际由泽生制药使用。

2015 年 4 月 8 日，泽生制药的年产 300 万支“注射用重组人纽兰格林”产业化基地建设项目取得上海市金山区经济委员会签发的《上海市金山区企业投资项目备案意见表》（金经备 20150063）；2016 年 5 月 17 日，上海市金山区环境保护局向泽生制药核发《关于年产 300 万支“注射用重组人纽兰格林”产业化基地建设项目环境影响报告书的审批意见》（金环许[2016]111 号），同意泽生制药厂房改造建设项目。

2017 年上述生产线初步建设完成，符合中国 GMP 的要求。为了扩大产能并同时符合美国 cGMP 的资质认证要求，泽生制药于 2018 年底开始进行厂房升级改造。截至本回复报告出具之日，该项目正处于竣工及试生产阶段。

截至本回复报告出具之日，泽生制药相关厂房建设符合相关规定，泽生制药已取得上海市金山区生态环境局、上海市金山区应急管理局、上海市金山区消防支队出具的合规证明，证明泽生制药报告期内未受到上述建设相关主管部门的行政处罚。

### （四）2018 年泽生启东提前终止厂房租赁合同的原因及合理性，公司报告期内发生违约金、滞纳金的具体情况

发行人与江苏艾力斯提前解除厂房租赁合同的主要原因是发行人经营规划发生改变，终止在启东建立化学药品生产基地的计划。根据发行人未来发展规划，发行人决定将化药产业化基地从江苏启东转移至浙江长兴。因此，泽生启东提前终止厂房租赁合同符合公司的发展规划，具备合理性。

公司报告期内发生违约金、滞纳金的具体情况如下表：

单位：元

报告期	具体情况	金额
2020年1-6月	劳务费个税滞纳金	7,208.82
合并		7,208.82
2019年度	劳务费个税滞纳金	25,650.00
	信用卡违约金及罚息	2,764.57
	专利年费滞纳金	260.00
合计		28,674.57
2018年度	支付泽生启动厂房协议提前终止违约金	850,000.00
	专利年费滞纳金	3,828.38
	信用卡违约金及罚息	759.81
	银行账户滞纳金	6.05
合计		854,594.24

#### （五）泽生启东和艾芮尔的注销进展情况，存续期间是否合法合规

报告期内泽生启东和艾芮尔均未实际开展业务，截至本回复报告出具之日，泽生启东和艾芮尔尚未启动注销程序。

#### 1、泽生启东

泽生启东目前持有统一社会信用代码为 91320681MA1MQP0Q1L 的《营业执照》，其基本情况如下：

名称	泽生制药启东有限公司
统一社会信用代码	91320681MA1MQP0Q1L
类型	有限责任公司（非自然人投资或控股的法人投资）
住所	启东市经济开发区华石南路 666 号
法定代表人	周明东
注册资本	人民币 1,000 万元
成立日期	2016 年 8 月 2 日
营业期限	长期
经营范围	药品、医疗器械、保健食品研发、生产；上述自产产品销售；策划创意服务；预包装食品（不含冷藏冷冻食品）销售；糖果制品、饮料生产、销售；自营和代理一般经营项目商品和技术的进出口业务。（依法须经批准的项目，经相关部门批准后方可开展经营活动）

报告期内，泽生启东未实际开展业务。启东市市场监督管理局、国家税务总局启东市税务局第一税务分局、江苏省启东经济开发区社区管理局、启东市国土资源局开发区分局、江苏省启东经济开发区规划建设局、启东市公安消防大队等政府主管部门出具了合规证明，泽生启东存续期间内不存在因违反工商行政管理、质量技术监督、食品药品、税务、劳动用工及社会保障、国土资源管理和规划管理、建设管理、消防管理等方面的法律法规而被主管部门进行行政处罚的情形，泽生启东存续期间内合法合规。

## 2、艾芮尔

艾芮尔为发行人全资子公司泽生制药的全资子公司，目前持有统一社会信用代码为 91310115569626825Y 的《营业执照》，其基本情况如下：

名称	上海艾芮尔化妆品有限公司
统一社会信用代码	91310115569626825Y
类型	有限责任公司（自然人投资或控股的法人独资）
住所	中国（上海）自由贸易试验区居里路 68 号 2 幢 1 楼
法定代表人	周明东
注册资本	人民币 500 万元
成立日期	2011 年 2 月 25 日
营业期限	2011 年 2 月 25 日至 2021 年 2 月 24 日
经营范围	化妆品的研发、销售，生物工程产品的研发，家用小电器的研发、生产、销售，从事化妆品、生物工程产品、家用小电器领域内的技术服务、技术咨询、技术转让，从事货物与技术的进出口业务。（依法须经批准的项目，经相关部门批准后方可开展经营活动）

报告期内，艾芮尔未实际开展业务。中国（上海）自由贸易试验区市场监督管理局、上海市食品药品监督管理局、国家税务总局上海市浦东新区税务局、上海市人力资源和社会保障局、上海市公积金管理中心、上海海关等政府主管部门出具了合规证明，艾芮尔存续期间内合法合规。

**（七）泽生张家口业务定位与发展规划，报告期内生产医疗器械的具体内容、产销情况，是否具备必要的资质、认证或许可**

泽生张家口设立目的是用于医疗器械的研制和商业化生产。目前，泽生张家口已暂停相关业务，当地政府仍有意向继续支持泽生张家口的进一步发展，发行

人正在与当地政府洽谈下一步的发展规划。

报告期内，泽生张家口生产的医疗器械为消毒刷（擦拭器），报告期内生产消毒刷（擦拭器）合计 15,337 个，销售消毒刷（擦拭器）合计 346 个，泽生张家口已于 2019 年初停止了该等非主营产品生产销售。

根据《医疗器械监督管理条例（2014 年修订）》的规定，国家对医疗器械按照风险程度实行分类管理。第一类是风险程度低，实行常规管理可以保证其安全、有效的医疗器械。第一类医疗器械实行产品备案管理，第二类、第三类医疗器械实行产品注册管理。从事第一类医疗器械生产的，由生产企业向所在地设区的市级人民政府食品药品监督管理部门备案并提交其符合条例第二十条规定条件的证明资料。根据国家食品药品监督管理总局于 2017 年 8 月 31 日发布的《医疗器械分类目录》，上述医疗器械属于医用清洗器，为第一类医疗器械，需要办理产品备案及生产备案，无需取得医疗器械生产许可。

报告期内，泽生张家口从事相关生产业务已取得张家口市食品药品监督管理局核发的《第一类医疗器械备案凭证》（冀张械备 20170001 号）和《第一类医疗器械生产备案凭证》（冀张食药监械生产备 20170001 号）。

## 二、发行人律师核查

### （一）核查程序

- 1、获取发行人出具的说明；
- 2、查阅发行人与相关政府部门签署的投资合作协议；
- 3、核查发行人相关厂房租赁协议及终止协议、租赁厂房的相关权属证明；
- 4、核查发行人的临床试验批件；
- 5、核查泽生制药报告期内生产重组人组兰格林制剂及赋形剂的生产记录；
- 6、获取发行人向临床试验医院临床试验机构或伦理委员会出具的关于临床试验药品及资质的说明；
- 7、核查租赁厂房的《不动产登记证明》（沪（2019）金字不动产证明第 18005328 号）；

8、核查泽生制药厂房改造的立项及环评批复文件；

9、核查上海泽生制药有限公司厂房验收文件；

10、登录上海市建设项目环评信息公开网站进行核查；

11、获取泽生启东和艾芮尔的营业执照、公司章程；

12、登录国家企业信用信息公示系统、信用中国 (<https://www.creditchina.gov.cn/>)、江苏政务服务平台 (<http://ntqd.jszfw.gov.cn/>)、国家税务总局上海市税务局 (<http://shanghai.chinatax.gov.cn/>) 等网站对发行人的子公司进行核查；

13、核查泽生制药、泽生启东和艾芮尔的主管政府部门出具的合规证明文件；

14、核查泽生张家口从事相关生产业务的资质文件。

## (二) 核查结论

1、公司与江苏艾力斯的厂房租赁价格具备公允性，相关租赁合同的解除不会对公司持续经营造成影响；

2、结合公司业务发展需求及当地政府支持力度，发行人生产型子公司的布局具有必要性和合理性；

3、泽生制药报告期内生产、相关厂房建设符合相关规定；

4、泽生启东提前终止厂房租赁合同符合公司的发展规划，具备合理性；

5、泽生启东和艾芮尔尚未启动注销程序，存续期间合法合规；

6、泽生张家口报告期内生产医疗器械具备必要的资质、认证或许可。

24.10 公司股票自 2017 年 5 月 23 日在股转系统挂牌公开转让。曾拟申请在香港发行 H 股，公开资料显示，发行人在本次 IPO 的辅导备案阶段多次变更辅导机构。

请发行人说明：（1）本次发行上市申请文件与新三板披露信息是否存在差异及差异原因；（2）发行及挂牌期间是否存在信息披露违规、违反公开承诺等情形，是否被采取监管措施、纪律处分或行政处罚，是否构成本次发行上市障碍；

(3) 发行 H 股的准备情况，是否取得实质进展；(4) 本次申报前多次变更辅导机构的原因及合理性，相关辅导机构入场时间、退场时点、辅导内容及其与纽卡定临床试验和附条件上市审批的进展、结果相关关键事件时点的间隔或联系，是否存在研发失败的确定性或构成本次发行上市实质障碍的其他情况。

请保荐机构对上述问题进行核查并发表明确意见，说明核查过程、核查方式、核查结论及其依据、理由。

## 【回复】

### 一、发行人说明

#### (一) 本次发行上市申请文件与新三板披露信息是否存在差异及差异原因

通过对比发行人在新三板挂牌期间公开披露的主要信息与本次向上交所递交的首次公开发行股票并在科创板上市申请文件所披露的内容，发行人披露的信息存在以下方面的差异：

#### 1、财务信息

经核查并对比发行人在股票挂牌期间披露的公告内容与本次发行上市申请文件，发行人于股转公司网站披露的《2017 年年度报告》及其摘要、《2018 年年度报告》及其摘要与本次申报文件的财务数据存在差异。

2020 年 4 月，发行人对 2017 年 1 月 1 日至 2018 年 12 月 31 日期间的会计差错进行了更正，并于 2020 年 4 月 27 日召开了董事会审议通过了《关于公司会计差错更正的议案》，并于 2020 年 5 月 18 日进行召开 2019 年年度股东大会审议上述议案。发行人已对新三板挂牌申报文件及挂牌期间的信息披露文件中相关财务信息进行了更正，并按照股转公司的要求履行了信息披露义务。上述会计信息差错更正后，公司在新三板挂牌期间其他会计财务相关披露信息与本次发行申报文件提供的信息不存在差异。

#### 2、非财务信息

发行人在本次发行申报文件中按照《公开发行证券的公司信息披露内容与格式准则第 42 号——首次公开发行股票并在科创板上市申请文件》《公开发行证券

的公司信息披露内容与格式准则第 41 号——科创板公司招股说明书》等的要求，全面、系统地发行人进行了信息披露。本次发行上市申请文件与新三板信息披露文件中的非财务信息部分差异情况如下：

内容	新三板信息披露文件	本次发行上市申请披露文件	差异原因
行业分类	C 制造业-C27 医药制造业 -C276 生物药品制造-C2760 生物药品制造	C27 医药制造业	目前公司存在化学药的在研项目，并不能完全归属于生物药品制造业
间接股东出资委托代持	挂牌期间披露了直接股东持股情况，未披露间接股东代持情形	周明海持有的公司股东上海智有的股权系为 MING DONG ZHOU（周明东）代持	2020 年 6 月 4 日，周明海将持有的上海智有 5,002.28 万元出资额转让给 MING DONG ZHOU（周明东），转让完成后周明海不再持有上海智有的股权。
风险因素	公开转让说明书及各年度报告中披露了“新药研发失败风险”“市场竞争风险”等风险因素	增加披露了“技术风险”“募集资金投资项目实施”等风险因素	更加系统、充分地披露公司风险因素
关联方和关联交易	公开转让说明书及各年度报告中根据企业会计准则对关联方和关联交易情况进行了披露	招股说明书根据《上市规则》等要求扩大了关联方和关联交易的披露范围	首发上市申请文件对发行人关联方情况进行了详尽的披露
核心技术人员	蔡哲峰、赵波、印宏坤、XIAORUI WANG（王晓瑞）、秦晓彦、骆庆和、吴平、王文丰	MING DONG ZHOU（周明东）、蒋正刚、XIAORUI WANG（王晓瑞）、杨苍劲、秦晓彦、郑志强、蔡哲峰	根据《上海证券交易所科创板股票发行上市审核问答》等科创板相关规则及指引，综合考虑员工职责、岗位重要性、参与研发项目情况等因素在本次发行上市申请文件中核心技术人进行了重新认定
公司主要供应商采购金额	2017 年-2019 年主要供应商包括提供融资咨询服务的供应商	与发行人主营业务生产研发相关的供应商	系披露口径的变化
未来发展规划	挂牌各年度的年度报告中对未来发展规划作了简要披露	对公司未来三年的发展规划及措施进行了详尽披露	根据招股书的披露要求增加了相关表述

发行人在股转系统对 2017 年年度报告、2018 年年度报告、2019 年年度报告进行更正以及对关联交易补充确认进行披露后，除以上表格所列情况外，发行人



在新三板挂牌期间公开披露的非财务信息与本次申请文件之间不存在实质性差异。

**（二）发行及挂牌期间是否存在信息披露违规、违反公开承诺等情形，是否被采取监管措施、纪律处分或行政处罚，是否构成本次发行上市障碍**

为满足科创板上市公司更高的信息披露质量要求，发行人在本次申报上市前对照科创板发行上市、规范运作等相关规则认真梳理了自身业务技术、关联方、财务会计等方面的情况，在本次申请上市文件中对相关信息进行了修订完善，相比发行人在新三板挂牌时的信息披露情况存在部分差异。

财务类差异主要是因为会计差错或会计政策调整引起，主要是由于因客观环境变化导致的会计判断随之变化，或因新会计政策、新规则解释等出台后的修订完善，不影响内部控制运行的有效性，不构成实质性差异，非财务类差异主要是因企业经营情况自然发展产生的变化、不同板块适用规则口径不一致等引起的差异，不构成实质性差异。

因此，前述差异不构成重大信息披露违法。除上述情形外，发行人挂牌期间不存在其他信息披露违规、募集资金使用违规、违反公开承诺、公司运作不规范等情况，前述差异不构成本次发行上市的实质性障碍。

**（三）发行 H 股的准备情况，是否取得实质进展**

发行人于 2018 年 10 月 12 日召开第一届董事会第十八次会议、第一届监事会第十一次会议，并于 2018 年 10 月 31 日召开 2018 年第四次临时股东大会，审议通过了《关于首次公开发行境外上市外资股（H 股）并在香港联交所上市方案的议案》《关于提请股东大会授权董事会并同意董事会授权公司董事全权处理与首次公开发行境外上市外资股（H 股）并在香港联交所上市有关事宜的议案》（以下合称“H 股发行上市议案”），拟申请发行境外上市外资股（H 股）并在香港联合交易所有限公司主板挂牌上市（以下简称“H 股发行上市”）。发行人为准备 H 股上市，聘请了相关的保荐机构、律师及会计师等进场尽调，并撰写了相关的申报材料，但公司并未向但香港联合交易所有限公司提交任何 H 股 IPO 申报材料。

2018 年 11 月 5 日，国家主席习近平出席首届中国国际进口博览会开幕式并

发表主旨演讲，宣布在上海证券交易所设立科创板并试点注册制。2019年3月，《科创板首次公开发行股票注册管理办法（试行）》《科创板上市公司持续监管办法（试行）》等法规陆续出台。

鉴于当时的情况和所处的资本市场环境，同时看好科创板未来的发展，经审慎研究，公司于2019年4月16日召开第二届董事会第二次会议、第二届监事会第二次会议，并于2019年5月6日召开2018年年度股东大会，审议通过《关于公司暂停发行H股股票并在香港联合交易所上市》的议案，暂停H股发行上市相关工作。

截至本回复报告出具之日，公司已经暂停H股发行上市计划，尚未取得实质进展。

**（四）本次申报前多次变更辅导机构的原因及合理性，相关辅导机构入场时间、退场时点、辅导内容及其与纽卡定临床试验和附条件上市审批的进展、结果相关关键事件时点的间隔或联系，是否存在研发失败的确定性或构成本次发行上市实质障碍的其他情况**

本次申报前中信建投证券股份有限公司（以下简称“中信建投”）以及国泰君安证券股份有限公司（以下简称“国泰君安”）曾作为发行人的辅导机构，具体情况如下：

#### **1、相关辅导机构入场时间、退场时点、辅导内容**

2019年4月17日，发行人与中信建投签署《上海泽生科技开发股份有限公司与中信建投证券股份有限公司关于上海泽生科技开发股份有限公司首次公开发行股票并在科创板上市之辅导协议》，聘请中信建投担任公司首次公开发行股票并在科创板上市的辅导机构。

中信建投辅导人员入场时间约为2019年4月。2019年4月中信建投及发行人向上海证监局提交辅导备案申请并进入辅导阶段。辅导内容主要是为“证券市场基本情况”“上市公司规范运作专题”“上市公司内部控制专题”“股份公司高管人员如何履行忠实、勤勉义务”“公司会计要点”“信息披露专题讲解及座谈”等内容。

经双方友好协商，中信建投辅导人员在 2019 年 11 月份退场。发行人于 2019 年 12 月 30 日与中信建投签署《上海泽生科技开发股份有限公司与中信建投证券股份有限公司关于上海泽生科技开发股份有限公司首次公开发行股票并在科创板上市之辅导协议的终止协议》，双方解除了辅导关系。

2019 年 12 月 31 日，发行人与国泰君安签署《上海泽生科技开发股份有限公司与国泰君安证券股份有限公司股票发行上市辅导协议》，聘请国泰君安担任公司首次公开发行股票并在科创板上市的辅导机构。

国泰君安辅导人员入场时间约为 2019 年 12 月。2019 年 12 月国泰君安及发行人向上海证监局提交辅导备案申请并进入辅导阶段。辅导内容主要是为“督促发行人建立并完善符合现代企业制度要求的公司治理结构、督促发行人实现独立运营、明晰发行人股权及资产权属、督促发行人进行规范运作”等内容。

经双方友好协商，国泰君安辅导人员在 2020 年 3 月份退场。2020 年 4 月 16 日，公司与国泰君安签署《上海泽生科技开发股份有限公司与国泰君安证券股份有限公司股票发行上市辅导协议之终止协议》，双方解除了辅导关系。

2020 年 4 月 17 日，发行人与华金证券签署《上海泽生科技开发股份有限公司与华金证券股份有限公司关于上海泽生科技开发股份有限公司首次公开发行股票之辅导协议》，聘请华金证券担任公司首次公开发行股票并在科创板上市的辅导机构。

华金证券辅导人员入场时间为 2020 年 3 月。2020 年 4 月华金证券及发行人向上海证监局提交辅导备案并于 2020 年 6 月通过中国证券监督管理委员会上海监管局现场验收后获辅导验收通过。

## **2、与纽卡定临床试验和附条件上市审批的进展、结果相关关键事件时点的间隔或联系**

中信建投辅导人员进场前，2019 年 1 月，纽卡定<sup>®</sup>（慢性收缩性心力衰竭适应症）在中国附条件上市的应用被国家药监局受理，并在 2019 年 3 月被国家药监局药品审评中心纳入优先审评范围。

中信建投辅导人员退场前，2019 年 10 月，国家药监局药品审评中心就发行

人递交的注射用重组人纽兰格林附条件批准上市申请及审评提出主动沟通交流，国家药监局药品审评中心认为现有临床试验研究结果尚不足以支持注射用重组人纽兰格林用于拟定适应症的有效性、安全性，应继续推进III期确证性临床试验 ZS-01-306 研究；同时建议开展一项新的 III 期临床试验研究，以 NYHA II-III 级的心力衰竭患者为受试对象，以心功能（LVEF、患者心衰症状）为主要疗效指标，以终点事件为次要疗效指标/安全性指标，观察本品的临床疗效、安全性。如果能够重现既往临床研究中观察到的心功能获益结果，可考虑申请附条件批准上市。

在国泰君安进场前，2019 年 12 月，发行人向药监局审评中心提交心功能确证性补充试验方案（即 ZS-01-308）沟通申请。2020 年 1 月，药监局药品审评中心就纽卡定<sup>®</sup>（慢性收缩性心力衰竭适应症）在中国附条件上市的应用正式批复：“经审查，本品不符合药品注册的有关要求，不予批准。理由：本品现有研究数据尚不足以支持附条件批准上市”，并在审批意见中建议开展一项以心功能为主要疗效指标的临床试验研究，如果能够重现泽生科技既往临床研究中观察到的心功能获益结果，可考虑申请附条件批准上市。

在国泰君安辅导人员退场后，2020 年 4 月，公司与药监局就补充试验方案设计达成一致，即将开展心功能确证性补充试验（即 ZS-01-308）。若该心功能试验结果证明纽卡定<sup>®</sup>（慢性收缩性心力衰竭适应症）的安全性和有效性，公司将再次申请纽卡定<sup>®</sup>（慢性收缩性心力衰竭适应症）附条件上市。

### 3、本次申报前多次变更辅导机构的原因及合理性

在辅导过程中发行人与前述辅导机构对科创板上市时间计划存在分歧：由于按照科创板第五套标准上市的案例较少，在发行人出现药物获批上市时间延迟或试验方案与 CDE 沟通出现延迟时，前述辅导机构建议推迟科创板申报计划。而发行人通过对照科创板第五套上市标准及科创属性评价标准，认为自身条件符合相关要求，可以进行科创板申报。

由于上述分歧，发行人终止了与前述两家辅导机构的合作。

华金证券进场后对发行人进行了充分审慎的尽职调查，认为发行人具备《证券法》《科创板首发管理办法》等相关法律法规规定的首次公开发行股票并在科

创业板上市的条件，发行人行业领域归类和科创属性符合科创板定位要求。

#### 4、是否存在研发失败的确定性或构成本次发行上市实质障碍的其他情况

本次申报前变更辅导机构的均系公司战略安排的需要，选择与自身发展理念和资本运作计划相契合的辅导机构和保荐机构，发行人不存在研发失败的确定性或构成本次发行上市实质障碍的其他情况。

## 二、中介机构核查

### （一）核查过程、核查方式

1、核对中天运会计师出具的《审计报告》（中天运[2020]审字第 90067 号）及后附的财务报表；

2、访谈公司管理层，了解并核查修改前财务报表及修改后财务报表的数据差异情况及形成原因，复核相关数据调整的金额及会计处理方式；

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

4、发行人申请在股转系统挂牌的相关文件；

5、发行人挂牌期间的相关公告文件；

6、发行人挂牌期间召开的董事会、股东大会会议文件；

7、发行人挂牌期间出具的公开承诺文件；

8、发行人《招股说明书（申报稿）》等发行申请文件；

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

10、查阅中信建投以及国泰君安的辅导备案文件、辅导终止文件以及相关的

《辅导协议》及终止协议；

11、现场及电话访谈中信建投及国泰君安相关人员。

## **（二）核查结论**

经核查，保荐机构认为：

1、发行人财务类差异主要是因为会计差错或会计政策调整引起，主要是由于因客观环境变化导致的会计判断随之变化，或因新会计政策、新规则解释等出台后的修订完善，不影响内部控制运行的有效性，不构成实质性差异，非财务类差异主要是因企业经营情况自然发展产生的变化、不同板块适用规则口径不一致等引起的差异，不构成实质性差异；

2、发行人发行及挂牌期间不存在信息披露违规、违反公开承诺等情形，不存在被采取监管措施、纪律处分或行政处罚，对本次科创板上市不构成实质性障碍；

3、截至本回复报告出具之日，公司已经暂停 H 股发行上市计划，尚未取得实质进展，对本次科创板上市不构成实质性障碍；

4、本次申报前多次变更辅导机构具备合理性，不存在研发失败的确定性或构成本次发行上市实质障碍的其他情况。

### **【保荐机构的总体意见】**

对本回复报告材料中的发行人回复（包括补充披露和说明的事项），本保荐机构均已进行核查，确认并保证其真实、完整、准确。

（本页无正文，为上海泽生科技开发股份有限公司《关于上海泽生科技开发股份有限公司首次公开发行股票并在科创板上市申请文件的审核问询函之回复报告》之签章页）

法定代表人、董事长：



MING DONG ZHOU（周明东）

上海泽生科技开发股份有限公司

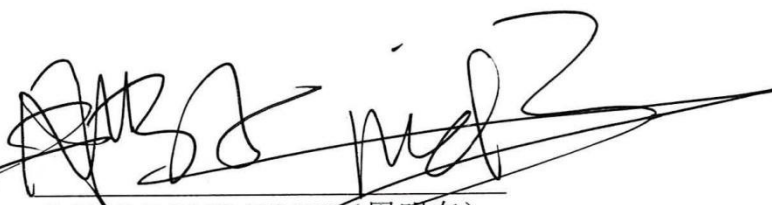
2020年9月21日



## 发行人董事长声明

本人已认真阅读《关于上海泽生科技开发股份有限公司首次公开发行股票并在科创板上市申请文件的审核问询函之回复报告》的全部内容，确认本回复中不存在虚假记载、误导性陈述或者重大遗漏，并对上述文件的真实性、准确性、完整性、及时性承担相应法律责任。

董事长：



MING DONG ZHOU (周明东)

上海泽生科技开发股份有限公司

2020年9月21日





(本页无正文，为华金证券股份有限公司《关于上海泽生科技开发股份有限公司首次公开发行股票并在科创板上市申请文件的审核问询函之回复报告》之签章页)

保荐代表人：

许寅  
许寅

毕召君  
毕召君



## 保荐机构（主承销商）董事长声明

本人已认真阅读《关于上海泽生科技开发股份有限公司首次公开发行股票并在科创板上市申请文件的审核问询函之回复报告》的全部内容，了解本回复涉及问题的核查过程、本公司的内核和风险控制流程，确认本公司按照勤勉尽责原则履行核查程序，本回复报告中不存在虚假记载、误导性陈述或者重大遗漏，并对上述文件的真实性、准确性、完整性、及时性承担相应法律责任。

董事长：



宋卫东

