

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 第二轮审核问询函之回复报告

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 8 月 27 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第二轮审核问询函》（上证科审（审核）〔2020〕630 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”）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

问题 1. 关于研发失败的风险	4
问题 2. 关于附条件批准上市	16
问题 3. 关于重要人员离职	21
问题 4. 关于临床试验结果	27
问题 5. 关于临床用药生产	31
问题 6. 关于市场空间	33
问题 7. 关于风险揭示	41
问题 8. 关于其他问题	55

问题 1. 关于研发失败的风险

根据首轮问询回复，ZS-01-209、ZS-01-301、ZS-01-305 系发行人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 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。2017 年 5 月，发行人对 ZS-01-305 试验进行揭盲。从样本整体看，ZS-01-209、ZS-01-305 纽卡定组较安慰剂组死亡风险未达到统计学显著（ $P=0.164$ 、 0.49 ）。发行人对临床试验结果进行事后合并分析，发现纽卡定对特定亚群患者具有大幅降低死亡风险的效果。但是，根据发行人提交的药审中心沟通纪要，纽卡定现有研究数据尚不足以支持有条件批准上市的理由包括临床、药学、药理毒理、临床药理学等多个方面，除扩大样本量外，药审中心希望固定剂量的研究，并提醒发行人慎重考虑目标人群的界定、选择合适的策略和方法，并注意男女患者的入选标准的异质性问题等。

请发行人进一步说明：（1）以全因死亡率为终点指标的三个独立临床试验在人群、临床给药方案、临床用药质量等方面的异同点，事后合并分析临床结果的潜在弊端；（2）现有研究数据是否已经显示纽卡定对重度心衰患者效果不好，甚至有可能有反向作用，纽卡定上市后的目标患者是否会排除 IV 级心衰；（3）纽卡定临床试验期间是否发生临床使用药品工艺、产地等变更，能否证明不同研究批次产品的质量一致性，是否与主管部门达成共识，对再次附条件申报或正式申报有何影响；（4）药审中心要求的整改问题及落实情况，有无按照会议纪要开展致癌试验、药毒性试验等，相关试验进展等；（5）再次附条件申报或正式申报，除相关临床试验结果外，需准备的其他实质性材料，分析影响获批的前置条件或不利因素。

请保荐机构切实督促发行人客观、简明、清晰地披露纽卡定及其研发进展情况、药审中心沟通内容等，并全面核查、修改、完善招股说明书，充分并有效揭示研发失败的风险及其对发行人持续经营能力的可能影响等。

【回复】

一、发行人说明

（一）以全因死亡率为终点指标的三个独立临床试验在人群、临床给药方案、临床用药质量等方面的异同点，事后合并分析临床结果的潜在弊端

1、以全因死亡率为终点指标的三个独立临床试验在人群、临床给药方案、临

床用药质量等方面的异同点

以全因死亡率为终点指标的三个独立临床试验 ZS-01-209、ZS-01-301 和 ZS-01-305 均为随机、双盲、多中心、标准治疗基础上的安慰剂平行对照研究，旨在评价注射用重组人组兰格林（商品名：纽卡定®）对慢性收缩性心衰患者死亡率的影响，观察期为 12 个月。三个临床试验的入组标准均为：明确诊断为慢性心力衰竭、LVEF≤40%、近一个月内病情稳定且接受心衰标准基础药物治疗的患者。三个临床试验的给药方案均为：第 1-10 天每天 10 小时静脉滴注、第 3-25 周每周一次静脉推注。

三个临床试验在人群和临床给药方案方面的主要不同点见下表：

方案编号		ZS-01-209	ZS-01-301	ZS-01-305
入组人群	年龄	18 岁-80 岁	18 岁-80 岁	18 岁-75 岁
	NYHA 分级	III-IV	III-IV	II-III
给药方案	第 1-10 天每天 10 小时静脉滴注	安慰剂 (176 例)	安慰剂 (117 例)	安慰剂 (340 例)
		0.6μg/kg/day (133 例)	0.6μg/kg/day (125 例)	0.6μg/kg/day (339 例)
		1.2μg/kg/day (42 例)	1.0μg/kg/day (89 例)	/
	第 3-25 周	0.8μg/kg/day 每周一次静脉推注		

注：剔除 1.0 和 1.2μ g/kg/day 剂量组后，目标亚组死亡风险降低的趋势与剔除前一致

临床用药质量方面，以上三个临床试验的临床用药制备于 2007 年至 2014 年。药物质量的差异点主要体现在此期间生产场地发生过变更，同时进行过质量标准的升级（为适应 2010 年《中华人民共和国药典》的升版）。

药物质量的相同点主要体现在：（1）原液和制剂样品均符合各个时期的质量放行标准，各个批次样品生物活性稳定且可比；（2）在对代表性批次样品进行的稳定性研究中发现，临床用药在有效期内质量稳定且稳定性数据均可比；（3）在已完成的代表性批次样品的拓展性质量研究中发现，样品的质量属性和动物药代/药效学活性在上述生产场地变更以及质量标准升级前后保持一致。

2、事后合并分析临床结果的潜在弊端

参考《临床试验统计学》（中国卫生出版社 2018 年出版）及相关文献，事后合并亚组分析可能存在以下三个方面的潜在弊端：（1）事后亚组分析的人群基线

特征可能缺乏随机性；（2）事后亚组分析会导致假阳性概率升高，主要是由于亚组分析中存在众多的潜在亚组人群，分析者基于阳性结果的选择倾向可能导致报告结论的假阳性概率增加；（3）被合并试验间的异质性可能会对事后合并分析的结果产生影响。

第一，从人群基线特征上看，ZS-01-209、ZS-01-301、ZS-01-305 试验的亚组分析中纽卡定[®]组与安慰剂组的基线特征均衡，在年龄、性别比例、BMI、LVEF、NYHA 分级、心衰病程年数、心衰病因、NT-proBNP 等方面均无统计学差异；第二，从亚组人群选择上看，上述三个试验的事后分析中，基于死亡率结果选择出的亚组人群符合纽卡定[®]的作用机制，即：严重心衰病人对应纽卡定[®]受体表达降低，进而影响药物疗效；基于各种基线期协变量的亚组分析均显示纽卡定[®]对心衰程度较轻病人的死亡风险下降幅度更大；NT-proBNP 是心衰治疗指南推荐的用于心衰诊断和预后的生物标记物，该指标可量化的性质使得其可精准划分人群，因而目标亚组选择了采用 NT-proBNP 进行筛选；第三，从试验异质性上看，上述三个试验虽然存在人群、临床给药方式、临床用药质量等方面的差异，但是纽卡定[®]降低亚组受试者死亡风险的趋势在三个试验中一致，不存在单一试验过差或者过好的情况。

（二）现有研究数据是否已经显示纽卡定对重度心衰患者效果不好，甚至有可能有反向作用，纽卡定上市后的目标患者是否会排除 IV 级心衰

现有研究数据已经显示纽卡定[®]对重度心衰患者效果不好，甚至有可能有反向作用，纽卡定[®]上市后的目标患者会排除 IV 级心衰。

在发行人既往开展的临床试验中，包含 NYHA IV 级心衰患者并且以全因死亡率为终点指标的临床试验包括 ZS-01-209 及 ZS-01-301。

ZS-01-209 试验中，NYHA IV 级受试者纽卡定[®]组死亡率为 25.0%，安慰剂组死亡率为 20.6%，组间无统计学差异（ $P>0.05$ ），无法证明纽卡定[®]对于 IV 级心衰患者具有反向作用。ZS-01-301 试验中，NYHA IV 级受试者纽卡定[®]组死亡率为 31.1%，安慰剂组为 4.8%，组间比较有显著性差异（ $P<0.05$ ），显示纽卡定[®]对 IV 级心衰患者有反向作用。

（三）纽卡定临床试验期间是否发生临床使用药品工艺、产地等变更，能否证明不同研究批次产品的质量一致性，是否与主管部门达成共识，对再次附条件

申报或正式申报有何影响

纽卡定[®]临床试验期间发生过临床使用药品工艺、产地等的变更。其中，产地变更是由于发行人及其委托生产方的生产地址发生变更，工艺变更主要是与产品质量标准提升、产能扩大和产地变更配套的工艺优化。

产地变更主要经历以下三个阶段：1、早期临床阶段（2004 年-2009 年）：主要由发行人自行制备临床试验用药物，期间发行人的生产地址发生过变更；2、晚期临床阶段（2009 年-2014 年）¹：随着临床阶段的进展，临床用药需求提高，发行人主要委托相应厂家制备临床试验用药物，期间委托 PharmaSynth Pty, Ltd、华东理工大学生产原液，委托 Formatech, Inc、上海凯茂生物医药有限公司及上海华新生物高技术有限公司生产制剂，其中委托生产方上海凯茂生物医药有限公司生产地址曾发生变更，上述委托方均具有相应生产所需要资质；3、商业化生产准备阶段（2017 年底至今）：为了准备纽卡定[®]的商业化生产，发行人依托全资子公司上海泽生制药有限公司建设满足商业化需求的产线，提供纽卡定[®]临床试验用药物。

发行人已与主管部门在再次附条件申报/正式申报时产品质量一致性方面所需研究达成共识，根据国家药品监督管理局于 2020 年 1 月出具的《审批意见通知件》，要求发行人“为证明本品不同研究批次产品的质量一致性，需补充支持本品临床疗效安全性的临床研究批次和药代、药效和安评批次的可比性研究”。发行人正在按上述要求进行比对试验，将在再次附条件申报前完成。

依据《审批意见通知件》，发行人需完成支持纽卡定[®]临床疗效安全性的临床研究批次（以下简称关键临床批次）分别与临床前药代、临床药代、临床前药效和安评（主要包括重复给药毒性试验、生殖毒性试验和致癌毒性试验）批次的可比性研究。具体完成情况如下：

（1）关键临床批次与临床前药效批次的临床前药效学活性可比性研究已完成，变更前后结果一致；（2）关键临床批次与临床前药代和安评试验（重复给药毒性试验和生殖毒性试验）的批次为相同场地、相同关键工艺生产，正在进行比对研究；（3）关键临床批次与正在组织开展的临床药代和安评试验（致癌毒性试验）的批次属于相同工艺、场地，未发生变更，无需可比性研究。

¹2014 年底-2017 年底期间，纽卡定[®]的临床试验处于观察和数据统计分析阶段，未入组受试者，无需提供临床试验用药

在比对试验中，若发行人无法证明质量一致性，需补充无法桥接批次对应的临床前研究，则可能会影响再次附条件申报或正式申报的时间。

（四）药审中心要求的整改问题及落实情况，有无按照会议纪要开展致癌试验、药毒性试验等，相关试验进展等

报告期内，就纽卡定[®]附条件上市申请，发行人与药审中心进行了三次沟通交流会议。会议时间、会议类型及主要内容见下表：

会议时间	会议名称	会议类型	主要内容
2017年11月	重组人组兰格林特批申报沟通交流会	提交新药上市申请前会议	会议主要讨论纽卡定临床、药学、药理毒理学数据是否满足附条件上市要求
2019年10月	注射用重组人组兰格林（CXSS1900002）主动沟通交流会	附条件批准上市审评过程中CDE提出的主动沟通交流会议	会议主要讨论了现有材料是否满足附条件上市条件，会议主要结论为“现有研究数据尚不足以支持有条件批准上市”，并在临床、药学、药理毒理、临床药理学等方面对发行人提出了相关要求，后药监局于2020年1月正式出具审批意见
2020年4月	注射用重组人组兰格林确证性临床研究方案沟通交流会议	附条件批准上市的临床方案沟通交流会议	基于审批意见，会议主要讨论了ZS-01-308方案的研究设计及终点指标并达成一致

依据2019年10月药审中心与发行人的沟通交流会议纪要，药审中心要求发行人提供支持纽卡定[®]上市申请的动物重复给药毒性试验（毒代）、生殖毒性试验、致癌性试验资料，需采用相关动物种属，并结合纽卡定[®]作用机制、临床/非临床试验发现的安全性问题，对相关指标关注监测。发行人正在根据药审中心要求开展相关工作。

截至本回复报告出具之日，相关试验进展为：大鼠26周、犬39周重复给药毒性试验（含毒代）以及大鼠生殖I、II段毒性试验（II段含毒代）已完成，研究报告已完成，均显示出良好的安全性；大鼠生殖III段和家兔生殖II段毒性试验（含毒代）的动物给药已完成，正在进行病理分析并撰写研究报告；大鼠104周致癌毒性试验（含毒代）已完成预试验，预试验报告已完成，即将开展正式试验；转基因小鼠26周致癌毒性试验（含毒代）已完成预试验，正在撰写预试验研究报告。

（五）再次附条件申报或正式申报，除相关临床试验结果外，需准备的其他实质性材料，分析影响获批的前置条件或不利因素

1、再次附条件申报或正式申报，除相关临床试验结果外，需准备的其他实质性材料

根据国家药监局《关于发布生物制品注册分类及申报资料要求的通告（2020年第43号）》，纽卡定[®]再次附条件申报或正式申报，应当按照《M4：人用药物注册申请通用技术文档（CTD）》（以下简称CTD）撰写申报资料。

CTD文件主要包括5大模块：

模块 1：行政管理文件和药品信息——包括说明函、申请表、产品信息、申请状态、沟通交流会议、临床试验管理过程、药物警戒与风险管理、上市后研究以及申请人/产品证明文件等

模块 2：通用技术文档总结——包括质量综述、非临床综述、临床综述以及非临床和临床总结

模块 3：质量——包括完整的原液和制剂药学研究

模块 4：非临床试验报告——包括完整的药理学、药代动力学以及毒理学的非所有非临床研究报告

模块 5：临床研究报告——包括涉及本产品适应症的所有临床试验报告

根据国家药品监督管理局于2020年1月向发行人出具的《审批意见通知件》，发行人在申报纽卡定[®]再次附条件或正式上市时，除临床试验外，针对药学方面还需补充支持纽卡定[®]临床疗效安全性的临床研究批次和药代、药效、和安评批次的可比性研究；针对药理毒理方面还需补充大鼠26周重复给药毒性及药代动力学研究结果、犬39周重复给药毒性及药代动力学研究结果、生殖毒性试验研究结果（I、II、III段）。

综上，再次附条件申报或正式申报，除相关临床试验结果外，需准备的其他实质性材料主要为完整的原液和制剂药学研究报告（包括药监局提出的具体补充研究报告），完整的药理学、药代动力学以及毒理学的非所有非临床研究报告（包括药监局提出的具体补充研究报告）。

2、分析影响获批的前置条件或不利因素

依据《药品注册管理办法》及发行人与药审中心既往沟通交流中的关注点，影响获批的前置条件或不利因素除临床方面外，主要是药学方面和药理毒理方面，具体分析如下：

药学方面，除已完成的药学研究外，发行人还需补充支持纽卡定[®]临床疗效安全性的临床研究批次和药代、药效、和安评批次的可比性研究；若药审中心不认可发行人不同研究批次产品的质量一致性，可能要求发行人补充无法桥接批次对应的临床前药代、临床前药效或安评研究后再次申报，对纽卡定[®]再次附条件上市或正常上市审批造成不利影响。

药理毒理方面，除已完成的药理毒理研究外，发行人还需补充重复给药毒性试验和生殖毒性试验，若毒理研究中发现未预期的毒性，可能会影响上市审批结论，例如限制用药人群，说明书增加用药安全性提示，甚至不予批准等。

二、请保荐机构切实督促发行人客观、简明、清晰地披露纽卡定及其研发进展情况、药审中心沟通内容等，并全面核查、修改、完善招股说明书，充分并有效揭示研发失败的风险及其对发行人持续经营能力的可能影响等

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[®]（重组人组兰格林，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”中补充修改披露纽卡定[®]研发进展及药审中心沟通内容相关情况。具体如下：

“1. 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 (8.3)	34/340 (10.0)	17.40	0.490
	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、0.490）。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。

其中，ZS-01-209 及 ZS-01-301 试验中包含 NYHA IV 级心衰患者。ZS-01-209 试验中，NYHA IV 级受试者纽卡定®组死亡率为 25.0%，安慰剂组死亡率为 20.6%，组间无统计学差异（P>0.05），无法证明纽卡定®对于 IV 级心衰患者具有反向作用。ZS-01-301 方案中，NYHA IV 级受试者纽卡定®组死亡率为 31.1%，安慰剂组为 4.8%，组间比较有显著性差异（P<0.05），显示纽卡定®对 IV 级心衰患者有反向作用。具体数据见下表：

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

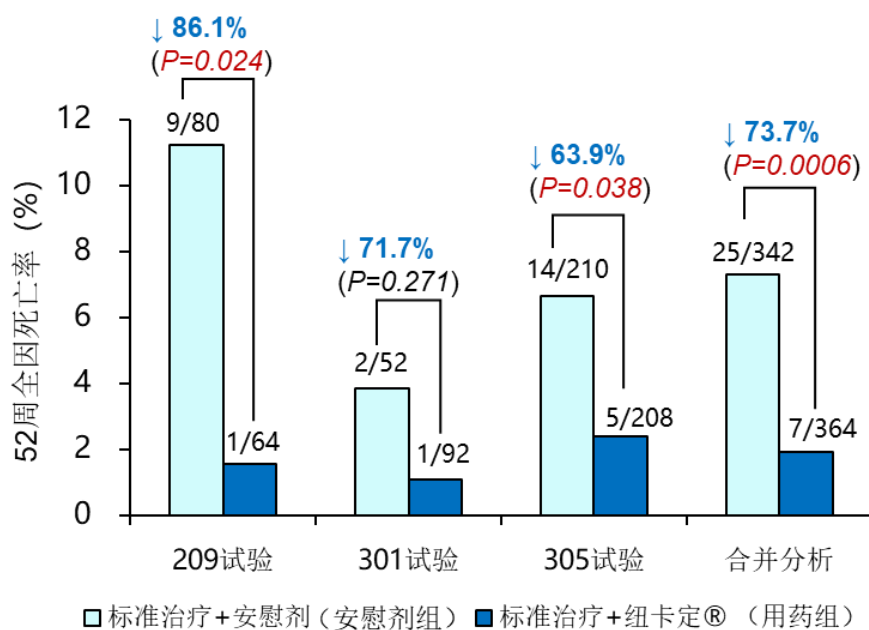
ZS-01-209 中 NYHA III/IV 级受试者全因死亡率

	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

因此，基于有效性及安全性考虑，公司后续临床试验设定的目标人群排除了 NYHA IV 级患者，纽卡定®上市时目标患者将排除 NYHA IV 级心衰患者。

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，可能存在假阳性风险，且无法直接支持药物上市审批。考虑到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，同时事后亚组的选择符合纽卡定®的作用机制，即：严重心衰病人对应纽卡定受体表达降低，进而影响药物疗效，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®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。”

“2020 年 1 月，公司收到国家药监局颁发的《审批意见通知件》，认为‘经审查，本品不符合药品注册的有关要求，不予批准’，‘现有临床试验研究结果尚不足以支持本品用于拟定适应症的有效性、安全性。应继续推进本品 3 期确证性临床试验 ZS-01-306 研究。建议开展一项新的临床 III 期试验研究，以 NYHA II-III 级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，可考虑申请附条件上市’。此外，针对药学方面，药监局要求公司还需补充支持纽卡定®临床疗效安全性的临床研究批次和药代、药效、和安评批次的可比性研究；针对药理毒理方面药监局要求公司还需补充大鼠 26 周重复给药毒性及药代动力学研究结果、犬 39 周重复给药毒性及药代动力学研究结果、生殖毒性试验研究结果（I、II、III 段）。公司正在按药监局要求进行相应的质量比对试验和药理毒理学试验，将在再次申报附条件上市前完成。

2020 年 4 月，公司与国家药品监督管理局药品审评中心召开沟通交流会议，就纽卡定®的心功能确证性临床研究方案进行了讨论，双方就心功能补充试验（ZS-01-308）的试验设计及终点指标达成一致。ZS-01-308 试验将以替代终点指标 LVESVI 作为主要终点，以目标亚组（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）为入组人群。会议明确“若该试验再次证明本品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”。

报告期内，就纽卡定®附条件上市申请，发行人与药审中心进行了三次沟通交流会议。会议时间、会议类型及主要内容见下表：

会议时间	会议名称	会议类型	主要内容
2017 年 11 月	重组人纽兰格林特批申报沟通交流会	提交新药上市申请前会议	会议主要讨论纽卡定临床、药学、药理毒理学数据是否满足附条件上市要求
2019 年 10 月	注射用重组人纽兰格林（CXSS1900002）主动沟通交流会	附条件批准上市审评过程中 CDE 提出的主动沟通交流会议	会议主要讨论了现有材料是否满足附条件上市条件，会议主要结论为“现有研究数据尚不足以支持有条件批准上市”，并在临床、药学、药理毒理、临床药理学等方面对发行人提出了相关要求，后药监局于 2020 年 1 月正式出具审批意见
2020 年 4 月	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	附条件批准上市的临床方案沟通交流会议	基于审批意见，会议主要讨论了 ZS-01-308 方案的研究设计及终点指标并达成一致

”

发行人已在招股说明书“重大事项提示”之“(二)核心产品纽卡定[®]收缩性心衰适应症存在研发、生产及商业化方面的风险”之“1、核心产品存在研发及审批风险”中补充披露如下：

“2) 附条件上市审批风险

根据国家药监局于 2020 年 1 月正式批复的《审批意见通知件》，除临床试验外，发行人在下次附条件上市申请前：1) 需证明不同研究批次产品的质量一致性；2) 需完成毒理学研究并提供研究结果。若发行人无法证明质量一致性，则需补充无法桥接批次对应的临床前研究，可能影响再次附条件申报的时间。若毒理研究发现未预期的毒性，可能会影响纽卡定[®]上市审批结论，例如限制用药人群、说明书增加用药安全性提示、甚至不予批准等。

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。若不能满足药监部门审评要求，将可能导致公司纽卡定[®]（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。

若发行人申请附条件上市再次被否，将推迟纽卡定[®]上市时间，同时发行人需额外投入资源进行相关研究及申请工作，包括：可能需补充的试验研究、可能需补充的数据分析、申请常规上市/再次附条件上市相关工作等，对发行人经营造成不利影响。”

“2) III 期大样本确证性临床试验结果未达到预期的风险

发行人既往开展了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，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。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。同时，临床试验结果显示纽卡定[®]可能增加 NYHA IV 级心衰死亡风险。

发行人对三个试验进行了事后亚组分析，发现纽卡定[®]对特定亚群患者（NYHA II-III 级，男性受试者 NT-proBNP \leq 1700 pg/mL，女性受试者 NT-proBNP \leq 4000

pg/mL) 具有大幅降低死亡风险的效果, 在 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); 合并分析中纽卡定[®]对特定亚群患者死亡风险的降低幅度为 73.7% (P=0.0006)。但亚组群体是在对试验结果进行事后分析的基础上设置和分析的, 可能存在假阳性的风险, 且无法直接支持纽卡定[®]上市审批。”

发行人已在招股说明书“第四节 风险因素”之“二、纽卡定[®]研发失败及上市审批被否风险”之“(一) 纽卡定[®] (慢性收缩性心力衰竭适应症) 基于常规上市路径相关研发及审批风险”中补充披露如下:

“2、III 期大样本确证性临床试验结果未达到预期的风险

发行人既往开展了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, 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、0.490)。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。同时, 临床试验结果显示纽卡定[®]可能增加 NYHA IV 级心衰死亡风险。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%, 但仍由于样本量较小而未达到统计学显著。

发行人对三个试验进行了事后亚组分析, 发现纽卡定[®]对特定亚群患者 (NYHA II-III 级, 男性受试者 NT-proBNP \leq 1700 pg/mL, 女性受试者 NT-proBNP \leq 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); 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)。但亚组群体是在对试验结果进行事后分析的基础上设置和分析的, 可能存在假阳性的风险, 且无法直接支持纽卡定[®]上市审批。”

“3、常规上市审批的风险

根据《药品注册管理办法》, 发行人需在完成支持药品上市注册的药学、药理毒理学和药物临床试验等研究, 确定质量标准, 完成商业规模生产工艺验证后, 才可申请新药上市审批。若发行人未能及时或全部完成相关研究及工作, 将可能存在延迟上市申请的风险。”

发行人已在招股说明书“第四节 风险因素”之“二、纽卡定®研发失败及上市审批被否风险”之“（二）纽卡定®（慢性收缩性心力衰竭适应症）基于附条件上市路径相关研发及审批风险”中补充披露如下：

“3、附条件上市审批风险

根据国家药监局于 2020 年 1 月正式批复的《审批意见通知件》，除临床试验外，发行人在下次附条件上市申请前：1) 需证明不同研究批次产品的质量一致性；2) 需完成毒理学研究并提供研究结果。若发行人无法证明质量一致性，则需补充无法桥接批次对应的临床前研究，可能影响再次附条件申报的时间。若毒理研究发现未预期的毒性，可能会影响纽卡定®上市审批结论，例如限制用药人群，说明书增加用药安全性提示，甚至不予批准等。”

问题 2. 关于附条件批准上市

根据首轮问询回复，发行人表示，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。发行人会在 ZS-01-308 试验完成后再次申请附条件上市，若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。但由于我国推行附条件批准上市制度时间较短，暂时无法通过公开数据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。

请发行人进一步说明：美国、英国、欧盟、日本等境外市场是否存在附条件批准上市的相同或类似制度，通过公开数据，有无药物附条件批准上市被否后持续推进临床试验成功上市的案例以及案例的具体情况、占比等。

请发行人和保荐机构正面回答问题，全面核查并修改招股说明书，客观披露相关内容，并根据实际情况和可能因素，充分并有效揭示纽卡定附条件批准上市再次被否的风险及其对发行人持续经营能力的可能影响等。

【回复】

一、发行人说明

（一）美国、英国、欧盟、日本等境外市场的制度情况

美国、欧盟、英国、日本目前的药品上市许可制度均存在与国内附条件批准上

市相同或类似制度，但是其适用范围有所区别，具体如下：

1、美国加速批准制度

美国加速批准制度起源于 1992 年 FDA 制定的“加速批准”法规。2014 年 5 月，美国卫生和公众服务部、食品和药物管理局、药物评价与研究中心(CDER)及生物制品评价与研究中心(CBER)联合颁布了《Guidance for Industry Expedited Programs for Serious Conditions - Drugs and Biologics》（即《加快重症药物和生物制剂项目的行业指导》），该指导旨在促进和加快新药的开发和审查，以满足严重或危及生命的疾病中未满足的医疗需求，加速类型包括：快速通道、突破性治疗，加速审批和优先审查。该指导指出：用于治疗严重疾病的、通常较现有疗法具有明显的临床意义的药物，考虑到疾病的严重程度、罕见性或患病率以及替代治疗的可用性或缺乏性，可基于替代终点、中间临床终点的临床试验数据加速批准上市，同时应继续完成临床获益的确证性临床试验。

2、欧盟条件批准上市许可政策

2006 年 3 月 29 日，欧洲议会和理事会通过了第 726/2004 号决议，决议指出：对于治疗、预防或诊断严重疾病的药品、预期用于紧急情况的药品和罕见病用药，监管部门认为该产品上市对公共卫生带来的益处大于缺少详细数据带来的风险，可满足未满足的医疗需求，且申请人很可能能够进一步提供全面的数据，可授予有效期一年的附条件上市许可，并在确认效益/风险的基础上每年延续；申请人提供完整数据，可转变为标准上市许可。

3、英国相关制度

英国于 2020 年 1 月 31 日正式退出欧盟，并于 2020 年 2 月 1 日进入过渡期，到 2020 年 12 月 31 日过渡期结束。在过渡期间，欧盟发布的共同体法律中的药品法律将继续适用于英国，包括条件批准上市许可政策。

4、日本时间限制性条件审批

2013 年，日本颁布第 84 号法案《Outline of the Law for Partial Revision of the Pharmaceutical Affairs Law》（即《药品管理法部分修改法纲要》），该法案指出对于重组医疗产品（细胞/组织产品、基因产品、病毒载体等），如果可以假设其功效并确认其安全性，则可在一个有条件和有期限的许可下提前批准。在这种情况下

下，其有效性和安全性将在获得许可后再次进行调查。这项许可的有效期仅为 7 年，7 年后申请人需再次提交能够证明药品安全性、有效性的上市申请，否则厚生劳动省将撤回已授予的许可。该制度自 2014 年 11 月 25 日起实施。

（二）相关案例情况

国际上创新药物研发一般在完成国际多中心临床研究后在美、欧等主要国家和地区申请上市，其中美国为最主要的创新药物研发国家，例如：2019 年美、欧、日等地区所新批准的 14 个新靶点的药物中，美国 FDA 批准的有 11 项，占 78%。因此下述案例主要为近 10 年来美国 FDA 新药审批的情况。

由于在药物申请上市批准（包括加速批准）前，FDA 有明确的上市前沟通交流渠道，通常申办方会预先与 FDA 进行沟通以避免无效申请；同时，FDA 只公开已批准药物的信息，出于业务机密和商业竞争、利益等方面的考量，除上市医药公司为符合证券监管机构的要求而披露少量信息外，制药企业通常很少主动披露药物被拒绝上市的信息及具体原因。

根据 Nature Reviews 近 10 年（2009 年-2019 年）针对 FDA 新药审核的汇总数据、国际医药上市公司披露信息及媒体报道等公开信息，生物医药企业向 FDA 申请加速批准（Accelerated Approval）未被批准的案例具体如下：

被拒绝时间	申报企业	药物名称	适应症	未批准原因	再次审批通过时间	后续结果	类型
2015.6	Amgen (安进)	talimogene laherparepvec (T-Vec)	黑色素瘤	安全评价小组对试验设计和试验数据存在疑问	2015 年 6 月	FDA 咨询小组投票批准了该药物的上市销售	加速批准被拒后重新通过加速批准上市
2019.1	Immunomedics Inc	Trodelvy	既往至少接受过两次转移性疾病治疗的转移性三阴性乳腺癌	CMC 数据不足	2020 年 4 月	目前已通过 FDA 加速批准上市	
2019.3	Karyopharm	selinexor	难治性多发性骨髓瘤	试验数据不充分	2019 年 7 月	目前已通过 FDA 加速批准上市	
2019.8	Sarepta	Vyondys 53 (golodirsén)	杜氏肌营养不良症	安全性顾虑	2019 年 12 月	经企业上诉申请后通过 FDA 加速批准上市	
2010.8	Roche (罗氏制药)	Kadcyla (T-DM1)	晚期 HER2 阳性乳腺癌	不符合加速批准的要求	2013 年 2 月	在完成了 III 期试验后经常规申请批准	

被拒绝时间	申报企业	药物名称	适应症	未批准原因	再次审批通过时间	后续结果	类型
2016.4	Clovis Oncology	rociletinib	非小细胞肺癌	早期临床试验的安全性、有效性数据不足，建议提交III期临床数据	-	后续该药物肿瘤适应症不再开发，已终止	加速批准被拒后企业终止
2018.9	Amicus Therapeutics (爱美医疗)	AT-GAA	庞贝病	目前临床数据不足以支持加速批准，FDA建议，继续完成在进行中的关键验证性研究后可能获得批准	-	临床III期试验进行中	加速批准被拒后尚未有最新审批进展
2020.6	Intercept	奥贝胆酸(OCA)	非酒精性脂肪性肝炎	试验数据不充分	-	尚无最新进展	
2020.7	Eisai Co., Ltd. Merck & Co., Inc	Keytruda and Lenvima combination	肝癌	没有提供证据证明这种组合相对于现有的治疗方法具有显著的优势	-	目前治疗晚期肝癌的III期临床试验正在进行中	

根据上表，4个新药申请案例加速批准被拒绝后，再次通过加速批准获批；1个新药申请案例加速批准被拒绝后继续完成临床III期研究通过常规上市申请流程获批上市；1个新药申请案例加速批准被拒绝，企业终止了该项目肿瘤适应症的开发；其他3个新药申请案例分别于2018年9月、2020年6月、2020年7月申请加速批准被拒绝，案例较新，加速批准被拒绝后尚未有进一步新药申请审批结果。

综上，美国、欧盟、英国、日本等境外市场存在附条件批准上市的相同或类似制度。在我国现行法律体系中，附条件批准上市被拒绝后也可通过正常审批路径实现药品上市。在上述已有结论的6个案例中，有5个案例在加速批准被拒绝后仍然通过加速批准或常规批准获得上市，但由于案例数量较少，不足以得出统计结论。

二、请发行人和保荐机构正面回答问题，全面核查并修改招股说明书，客观披露相关内容，并根据实际情况和可能因素，充分并有效揭示纽卡定附条件批准上市再次被否的风险及其对发行人持续经营能力的可能影响等。

发行人已在招股说明书“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“2、行业监管体制”中补充披露，具体如下：“

(11) 境外主要市场特殊监管政策

1) 美国加速批准制度

美国加速批准制度起源于 1992 年 FDA 制定的“加速批准”法规。2014 年 5 月，美国卫生和公众服务部、食品和药物管理局、药物评价与研究中心 (CDER) 及生物制品评价与研究中心 (CBER) 联合颁布了《Guidance for Industry Expedited Programs for Serious Conditions - Drugs and Biologics》(即《加快重症药物和生物制剂项目的行业指导》)，该指导旨在促进和加快新药的开发和审查，以满足严重或危及生命的疾病中未满足的医疗需求，加速类型包括：快速通道、突破性治疗，加速审批和优先审查。该指导指出：用于治疗严重疾病的、通常较现有疗法具有明显的临床意义的药物，考虑到疾病的严重程度、罕见性或患病率以及替代治疗的可用性或缺乏性，可基于替代终点、中间临床终点的临床试验数据加速批准上市，同时应继续完成临床获益的确证性临床试验。

2) 欧盟条件批准上市许可政策

2006 年 3 月 29 日，欧洲议会和理事会通过了第 726/2004 号决议，决议指出：对于治疗、预防或诊断严重疾病的药品、预期用于紧急情况的药品和罕见病用药，监管部门认为该产品上市对公共卫生带来的益处大于缺少详细数据带来的风险，可满足未满足的医疗需求，且申请人很可能能够进一步提供全面的数据，可授予有效期一年的附条件上市许可，并在确认效益/风险的基础上每年延续；申请人提供完整数据，可转变为标准上市许可。

3) 英国相关制度

英国于 2020 年 1 月 31 日正式退出欧盟，并于 2020 年 2 月 1 日进入过渡期，到 2020 年 12 月 31 日过渡期结束。在过渡期间，欧盟发布的共同体法律中的药品法律将继续适用于英国，包括条件批准上市许可政策。

4) 日本时间限制性条件审批

2013 年，日本颁布第 84 号法案《Outline of the Law for Partial Revision of the Pharmaceutical Affairs Law》(即《药品管理法部分修改法纲要》)，该法案指出对于重组医疗产品(细胞/组织产品、基因产品、病毒载体等)，如果可以假设其功效并确认其安全性，则可在一个允许在有条件和有期限的许可

下提前批准。在这种情况下，其有效性和安全性将在获得许可后再次进行调查。这项许可的有效期限仅为 7 年，7 年后申请人需再次提交能够证明药品安全性、有效性的上市申请，否则厚生劳动省将撤回已授予的许可。该制度自 2014 年 11 月 25 日起实施。”

发行人已在招股说明书“重大事项提示”之“(二)核心产品纽卡定®收缩性心衰适应症存在研发、生产及商业化方面的风险”之“1、核心产品存在研发及审批风险”之“(1)附条件上市相关研发及审批风险”及“第四节 风险因素”之“二、纽卡定®研发失败及上市审批被否风险”之“(二)纽卡定®(慢性收缩性心力衰竭适应症)基于附条件上市路径相关研发及审批风险”之“3、附条件上市审批风险”中补充披露如下：

“若发行人申请附条件上市再次被否，将推迟纽卡定®上市时间，同时发行人需额外投入资源进行相关研究及申请工作，包括：可能需补充的试验研究、可能需补充的数据分析、申请常规上市/再次附条件上市相关工作等，对发行人经营造成不利影响。”

问题 3. 关于重要人员离职

根据首轮问询回复，从 2017 年起至今，发行人共有 7 名副总经理离职，最近 2 年内，3 名副总经理离职，其中，罗保雄于 2019 年 1 月就职于发行人，主要负责发展战略制定、商务合作拓展等，于 2020 年 7 月辞去副总经理职务；36 名股权激励对象中，离职 10 名，其中员工 8 人；负责药理、制剂相关工作的赵波、骆庆和、王文丰离职，接任药理负责工作的郑志强业现已提出离职申请。

请发行人进一步说明：(1) 该等人员离职未对发行人研发构成重大不利影响的理由及其合理性；(2) 结合药审中心沟通情况，分析药理、制剂相关工作对纽卡定研发的作用和重要性，相关人员离职是否对新药上市构成重大不利影响。

请发行人律师对上述问题进行核查并发表明确意见。

【回复】

一、发行人说明

发行人创始人 MING DONG ZHOU (周明东) 博士发现人体内的信号蛋白一

—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）为发行人技术负责人、研发负责人，在其带领下发行人建立了一套成熟的研发架构。报告期内，发行人各部门有序开展研发工作，另外发行人部分临床监查、临床数据管理和统计、医学与注册咨询、毒理和药代研究等业务，均委托 CRO 机构负责。发行人成熟的研发架构，保障了发行人药物研发工作的稳定性。

（一）该等人员离职未对发行人研发构成重大不利影响的理由及其合理性

报告期初至今，发行人离职的上述人员（高级管理人员：李新燕、刘长丽、李文凯、XIFU LIU（刘喜富）、邬成刚、凌晨、罗保雄；股权激励人员：魏姗姗、冯芳、邱杰、朱小青、王文丰、吴畏、宋维栋、胡贤龙；负责药理、制剂相关工作：赵波、骆庆和；接任药理负责工作：郑志强）主要涉及研发、生产、市场、销售、财务等部门。其中，涉及发行人药物研发业务人员共 8 名，具体情况如下表所示：

序号	姓名	担任职务	主要职责	离职时间	接任
1	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01月	XIAORUI WANG (王晓瑞)
2	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
3	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)
4	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
5	朱小青	研究室主任	负责功能性便秘、阿尔兹海默症等适应症的小分子化学药物的药效学研究	2019年6月	王庆杨
6	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
7	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的小分子化学药物的药学研究	2019年7月	程保安
8	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

上述离职人员主要涉及发行人临床试验、临床前药理毒理研究、早期探索阶段药物基础研究、化药研究等四项业务板块。具体情况如下：

1、XIFU LIU（刘喜富）、李新燕主要负责临床试验，其离职未对发行人研发构成重大不利影响

XIFU LIU（刘喜富）主要负责纽卡定[®]在美国的注册和临床试验工作，其离职时纽卡定[®]（慢性收缩性心力衰竭适应症）美国临床 II 期试验已结束，临床 III 期试验方案处于拟定商讨阶段。XIFU LIU（刘喜富）离职后，其负责的纽卡定[®]（慢性收缩性心力衰竭适应症）美国临床试验工作主要由 XIAORUI WANG（王晓瑞）接替。2019 年 8 月，纽卡定[®]（慢性收缩性心力衰竭适应症）获得了美国 FDA 授予快速通道（Fast Track）资格。同时，发行人正在准备启动纽卡定[®]（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。

李新燕主要负责纽卡定[®]国内注册和临床试验工作，其离职前主要负责的纽卡定[®]中国生存获益确证性临床 III 期试验（ZS-01-305）于 2017 年 5 月中期揭盲。李新燕离职后，其负责的纽卡定[®]国内注册和临床试验亦主要由 XIAORUI WANG（王晓瑞）接替。2018 年 7 月，发行人启动了纽卡定[®]中国的生存获益确证性临床 III 期试验（ZS-01-306），ZS-01-306 已于启动当月完成首例入组，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。2020 年 4 月，发行人已就纽卡定[®]（慢性收缩性心力衰竭适应症）在中国市场的附条件上市与国家药监局药品审评中心达成共识，将补充完成一项心功能临床试验（ZS-01-308），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（并继续推进 ZS-01-306 临床试验）。截至本回复报告出具之日，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。发行人已于 2020 年 7 月 25 日召开 ZS-01-308 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。

XIAORUI WANG（王晓瑞）2015 年 10 月加入泽生科技，先后担任科研人员、注册部经理、总监、副总经理职务。李新燕及 XIFU LIU（刘喜富）离职前，XIAORUI WANG（王晓瑞）亦从事纽卡定[®]国内外注册和临床试验工作，具备相关工作经验及能力。

截至本回复报告出具之日，发行人注册和临床试验工作一直由 MING DONG ZHOU（周明东）牵头，XIFU LIU（刘喜富）和李新燕离职后，由 XIAORUI

WANG（王晓瑞）负责带领团队成员开展具体工作。目前，发行人国内外临床试验工作均有序进行中。因此，XIFU LIU（刘喜富）、李新燕的离职未对发行人研发构成重大不利影响。

2、李文凯、凌晨主要负责早期探索阶段药物基础研究，其离职未对发行人研发构成重大不利影响

李文凯 2016 年 5 月加入泽生科技，2017 年 11 月离职。凌晨 2018 年 1 月加入泽生科技，2019 年 7 月离职，两人在发行人任职时间较短，负责药物早期探索阶段的药物基础研究工作，发行人目前 6 个在研项目均形成于两人入职以前，因此，两人的离职未对发行人在研项目的研发产生重大不利影响。截至本回复报告出具之日，发行人早期探索阶段药物基础研究工作主要由杨苍劲接替，杨苍劲曾主持 2 项上海市科委项目（上海市科委科技创新行动计划产学研医项目和上海市科技人才计划项目），获“上海市青年科技启明星（B 类）”称号，同时主持发行人多个新药研究工作，具备主导发行人早期探索阶段药物基础研究工作的能力。

李文凯、凌晨离职后，发行人早期探索阶段药物基础研究由杨苍劲带领科研部团队成员开展具体工作。目前，发行人早期探索阶段药物基础研究工作有序进行中。因此，李文凯、凌晨的离职未对发行人研发构成重大不利影响。

3、骆庆和、郑志强主要负责临床前药理毒理研究，其离职未对发行人研发构成重大不利影响

发行人新药临床前药理毒理研究工作主要包括临床前药效学研究、药代动力学研究和毒理学研究。骆庆和、郑志强入职时，发行人已完成纽卡定[®]（慢性收缩性心力衰竭适应症）临床前药效学研究，故两人任职期间主要从事药效学研究（除纽卡定的慢性心衰适应症外）、药代动力学研究和毒理学研究。报告期内发行人临床前药代动力学研究和毒理学研究系委托科文斯、益诺思等 CRO 机构完成，发行人药理总监主要负责与 CRO 机构进行沟通协调，确保药代动力学研究和毒理学研究的顺利推进。郑志强离职后，其工作由药理部副总监王庆杨接替。王庆杨 2014 年 8 月加入泽生科技，参与并主持发行人多项后续研发项目的药效学研究，并一直负责发行人临床前药代动力学研究和毒理学研究外包机构对接工作，熟悉发行人业务流程及各外包机构。

自上述人员离职后，截至本回复报告出具之日，发行人新药临床前药理毒理研究工作由杨苍劲牵头，由王庆杨带领药理部团队成员开展具体工作。目前，发行人新药临床前药理研究工作有序进行中。因此，骆庆和、郑志强的离职未对发行人研发构成重大不利影响。

4、王文丰、朱小青主要负责化药研究，其离职未对发行人研发构成重大不利影响

王文丰主要负责功能性便秘、反复发作性尿路感染等适应症的小分子化学药物的药学研究。朱小青主要负责功能性便秘、阿尔兹海默症等适应症的小分子化学药物的药效学研究。发行人核心产品纽卡定[®]为生物类药品，且两人离职后，均由合适的专业人才补缺。因此，王文丰、朱小青的离职未对发行人研发构成重大不利影响。

综上，上述人员离职未对发行人研发构成重大不利影响。

（二）结合药审中心沟通情况，分析药理、制剂相关工作对纽卡定研发的作用和重要性，相关人员离职是否对新药上市构成重大不利影响

根据发行人与药审中心于 2019 年 10 月 24 日召开的主动沟通交流会的会议纪要，及 2020 年 1 月药监局正式出具的《审批意见通知件》，药监局认为发行人重组人纽兰格林现有研究数据尚不足以支持有条件批准上市，在临床、药学、药理毒理方面对发行人的纽卡定[®]研发工作提出了后续建议及要求。发行人药理、制剂（药学方面）相关工作是纽卡定[®]研发的重要组成部分，具有重要作用。

1、药理毒理方面

根据药监局出具的《审批意见通知件》，发行人需完成毒理学研究并提供研究结果，包括大鼠 26 周重复给药毒性及药代动力学研究结果、犬 39 周重复给药毒性及药代动力学研究结果以及生殖毒性实验研究结果。

发行人的核心产品纽卡定[®]（慢性收缩性心衰适应症）研发过程中，非临床药效学试验已在临床前研究阶段完成，发行人目前并未开展纽卡定[®]（慢性收缩性心衰适应症）的药效学研究工作。药审中心要求补充的毒理学研究主要由发行人委托 CRO 企业进行，报告期内骆庆和、郑志强作为药理总监负责协调上述 CRO 机构完成毒理学试验，且其离职后由熟悉发行人业务流程及各外包机构的人员接任，因此

骆庆和郑志强离职对纽卡定[®]研发和上市不构成重大不利影响。

2、制剂方面

根据药监局出具的《审批意见通知件》，为证明纽卡定[®]不同研究批次产品的质量一致性，发行人需补充支持纽卡定[®]临床疗效安全性的临床研究批次和药代、药效和安评批次的可比性研究。

2010年发行人获得药监局核发的 III 期临床试验批件，纽卡定[®]进入 III 期临床阶段，纽卡定[®]制剂的生产工艺已经基本稳定。赵波于 2013 年 10 月至 2018 年 3 月就职于发行人，担任生产总监，负责纽卡定[®]制剂生产工作，执行固定的纽卡定[®]制剂生产工艺，其并未负责纽卡定[®]制剂分析和可比性研究，相关可比性研究分析工作由发行人的质量部负责，报告期内发行人质量部的成员稳定。因此赵波的离职对纽卡定[®]制剂生产、比对研究和研发上市不构成重大不利影响。

综上，药理、制剂相关工作对纽卡定[®]研发发挥重要作用，但相关人员离职对纽卡定[®]研发上市不构成重大不利影响。

二、发行人律师核查

（一）核查过程、核查方式

1、访谈发行人董事长 MING DONG ZHOU（周明东）、主管人力资源的副总经理戴婷；

2、访谈离职人员 XIFU LIU（刘喜富）、李新燕、凌晨、骆庆和、赵波、王文丰、郑志强等；

3、查阅发行人药品研发的相关文件；

4、查阅离职人员 XIFU LIU（刘喜富）、李新燕、骆庆和、赵波、王文丰、郑志强、凌晨、朱小青及接任人员填写的调查表；

5、查阅发行人与 CRO 企业签署的相关合同。

（二）核查结论

1、XIFU LIU（刘喜富）、李新燕、凌晨等离职人员未对发行人研发构成重大不利影响。

2、药理、制剂相关工作在纽卡定的研发中发挥重要作用，但相关人员离职对纽卡定获批上市不构成重大不利影响。

问题 4. 关于临床试验结果

根据首轮问询回复，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 \leq 1700pg/mL，女性受试者 NT-proBNP \leq 4000pg/mL）具有大幅降低死亡风险的效果，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%。该分析结果为事后亚组分析，无法直接支持药物上市审批。在 ZS-01-301 试验结果中，对于 NYHA IV 级受试者，纽卡定组死亡率为 14/45(31.1)，安慰剂组死亡率为 1/21(4.8)，相对降低率-547.9%，对应的 P 值为 0.039。根据发行人说明，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。

另外，根据发行人提交的与药监部门的会议纪要，拟选择的目标人群是根据已有临床试验数据通过事后亚组分析所得，可能存在假阳性结论。

请发行人披露：（1）在 ZS-01-301 试验结果中，对于 NYHA IV 级受试者，纽卡定组死亡率远高于安慰剂组，对应的 P 值为 0.039，是否表明该统计学意义上已经达到显著，发行人关于纽卡定组死亡率远高于安慰剂组的解释依据是否充分，是否取得药品监管部门的认可，如果解释依据不充分，请删除相关披露；（2）ZS-01-308 试验的研究设计和终点指标，是否与药品监管部门达成一致。

请发行人就以下事项在招股说明书风险因素和重大事项提示章节显著位置作补充披露：（1）上述事后亚组分析结果可能存在假阳性结论，且无法直接支持药物上市审批；（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。

【回复】

一、发行人披露

（一）在 ZS-01-301 试验结果中，对于 NYHA IV 级受试者，纽卡定组死亡率远高于安慰剂组，对应的 P 值为 0.039，是否表明该统计学意义上已经达到显著，

发行人关于纽卡定组死亡率远高于安慰剂组的解释依据是否充分，是否取得药品监管部门的认可，如果解释依据不充分，请删除相关披露

在 ZS-01-301 的试验结果中，对于 NYHA IV 级受试者，纽卡定®组死亡率远高于安慰剂组，对应的 P 值为 0.039，表明统计学意义上达到显著。在 2017 年 11 月发行人与 CDE 的纽卡定®附条件上市的申报前沟通会议中，发行人及纽卡定®主要研究者高润霖院士分别对 ZS-01-301 试验中纽卡定®对 NYHA IV 级的反向作用结果进行解释和说明，但会议纪要未明确表明该解释依据获得药品监管部门的认可。因此，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®（重组人组兰格林，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”中删除相关披露，具体如下：

“其中，ZS-01-209 及 ZS-01-301 试验中包含 NYHA IV 级心衰患者。ZS-01-209 试验中，NYHA IV 级受试者纽卡定®组死亡率为 25.0%，安慰剂组死亡率为 20.6%，组间无统计学差异 (P>0.05)，无法证明纽卡定®对于 IV 级心衰患者具有反向作用。ZS-01-301 方案中，NYHA IV 级受试者纽卡定®组死亡率为 31.1%，安慰剂组为 4.8%，组间比较有显著性差异 (P<0.05)，显示纽卡定®对 IV 级心衰患者有反向作用。具体数据见下表：~~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，因此，基于有效性及安全性考虑，公司后续临床试验设定的目标人群排除了 NYHA IV 级患者，纽卡定®上市时目标患者将排除 NYHA IV 级心衰患者。”~~

(二) ZS-01-308 试验的研究设计和终点指标，是否与药品监管部门达成一致

2020 年 4 月发行人与 CDE 就 ZS-01-308 试验方案召开沟通会议，双方就 ZS-01-308 的研究设计和终点指标达成一致。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”中修改补充披露，具体如下：

“2020 年 4 月，公司与国家药品监督管理局药品审评中心召开沟通交流会议，就纽卡定®的心功能确证性临床研究方案进行了讨论，**双方就心功能补充试验（ZS-01-308）的试验设计及终点指标达成一致。ZS-01-308 试验将以替代终点指标 LVESVI 作为主要终点，以目标亚组（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）为入组人群。会议明确“若该试验再次证明本品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”。**

二、请发行人就以下事项在招股说明书风险因素和重大事项提示章节显著位置作补充披露：（1）上述事后亚组分析结果可能存在假阳性结论，且无法直接支持药物上市审批；（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

发行人已在招股说明书“重大事项提示”之“(二)核心产品纽卡定[®]收缩性心衰适应症存在研发、生产及商业化方面的风险”之“1、核心产品存在研发及审批风险”之“(2)常规上市相关研发及审批风险”中补充披露如下：

“2) III 期大样本确证性临床试验结果未达到预期的风险

发行人既往开展了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，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。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。同时，临床试验结果显示纽卡定[®]可能增加 NYHA IV 级心衰死亡风险。

发行人对三个试验进行了事后亚组分析，发现纽卡定[®]对特定亚群患者(NYHA II-III 级，男性受试者 NT-proBNP \leq 1700 pg/mL，女性受试者 NT-proBNP \leq 4000 pg/mL)具有大幅降低死亡风险的效果，在 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)；合并分析中纽卡定[®]对特定亚群患者死亡风险的降低幅度为 73.7% (P=0.0006)。但亚组群体是在对试验结果进行事后分析的基础上设置和分析的，可能存在假阳性的风险，且无法直接支持纽卡定[®]上市审批。”

发行人已在招股说明书“第四节 风险因素”之“二、纽卡定[®]研发失败及上市审批被否风险”之“(一)纽卡定[®](慢性收缩性心力衰竭适应症)基于常规上市路径相关研发及审批风险”中补充披露如下：

“2、III 期大样本确证性临床试验结果未达到预期的风险

发行人既往开展了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，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、0.490)。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。同时，临床试验结果显示纽卡定[®]可能增加 NYHA IV 级心衰死亡风险。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%，但仍由于样本量较小而未达到统计学显著。

发行人对三个试验进行了事后亚组分析，发现纽卡定[®]对特定亚群患者（NYHA II-III 级，男性受试者 NT-proBNP \leq 1700 pg/mL，女性受试者 NT-proBNP \leq 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）；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）。但亚组群体是在对试验结果进行事后分析的基础上设置和分析的，可能存在假阳性的风险，且无法直接支持纽卡定[®]上市审批。”

问题 5. 关于临床用药生产

根据首轮问询回复，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。

请发行人进一步说明在发行人厂房取得药品生产许可证之前，发行人临床用药的来源，是否符合药品管理相关规定。

请发行人律师核查并发表明确意见。

【回复】

一、发行人说明

（一）临床用药来源

2017 年 1 月至 2017 年 11 月，由于 ZS-01-305 试验处于观察和数据统计分析阶段，未入组受试者，ZS-01-306 试验尚未启动，发行人并未进行临床用药的生产。2017 年 12 月，纽卡定[®]临床试验用药制备产地变更至泽生制药。（报告期外，发行人临床用药来源说明见本回复报告问题 1 之（三））

综上，报告期内，发行人厂房取得药品生产许可证之前及之后，发行人临床试验用药物均由泽生制药制备。

（二）临床用药来源符合药品管理相关规定

根据《中华人民共和国药品管理法（2019 年修订）》第十九条规定，开展药物临床试验，应当按照国务院药品监督管理部门的规定如实报送研制方法、质量指标、

药理及毒理试验结果等有关数据、资料和样品，经国务院药品监督管理部门批准。

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的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》。

根据相关法律法规的规定，临床试验用药物制备的规定区别于药品生产的相关规定，相关法规并未要求临床试验用药物的制备须取得《药品生产许可证》，但应当在符合 GMP 标准的车间制备，制备过程应当严格执行《药品生产质量管理规范》的要求。泽生制药于 2017 年按照中国 GMP 的要求初步建设完成相关生产线。泽生制药于 2018 年 6 月取得《药品生产许可证》系当时发行人准备申请纽卡定®附条件上市审批，为以后发行人核心产品纽卡定®上市后大规模商业化生产做准备。发行人核心产品纽卡定®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。临床试验医院伦理委员会也已通过发行人重组人组兰格林临床试验方案的审查决议。报告期内，发行人未受到上海市食品药品监督管理局的行政处罚。

综上，报告期内发行人临床用药的来源为泽生制药，其制备符合药品管理相关规定。

二、发行人律师核查

（一）核查过程

- 1、查阅了泽生制药纽卡定®制剂及赋形剂的生产记录；
- 2、查阅了发行人临床试验批件；
- 3、查阅了临床试验医院伦理委员的审查决议；

- 4、查阅了泽生制药的药品生产许可证；
- 5、查阅了发行人提供的厂房验收确认资料；
- 6、查阅了发行人向临床试验医院或伦理委员会出具的关于临床试验药物及资质的说明；
- 7、查阅了政府主管部门出具的合规证明。

（二）核查结论

经核查，发行人律师认为报告期内发行人临床用药的来源为通过子公司泽生制药制备，不存在受到主管部门行政处罚的情形，符合《中华人民共和国药品管理法》《药品注册管理办法》及《药物临床试验质量管理规范》等相关法律法规规定。

问题 6. 关于市场空间

根据首轮问询回复，纽卡定（慢性收缩性心力衰竭适应症）目标患者保守估计约占 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%。纽卡定系与现有标准治疗组成联合用药，与其他可在标准疗法基础上进行治疗的药品相比，依从度低，未见明显治疗成本优势，而 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。

请发行人结合上述情况进一步说明其符合市场空间大上市条件的理由和依据，涉及市场空间测算的，需提供测算模型、所依据的假设或引用的底层数据等。

请保荐机构对发行人市场空间测算的数据、假设等来源的客观性和权威性，测算过程是否谨慎合理，测算结果是否存在夸大情形进行核查，并发表明确核查意见。

一、发行人说明

请发行人结合上述情况进一步说明其符合市场空间大上市条件的理由和依据，涉及市场空间测算的，需提供测算模型、所依据的假设或引用的底层数据等。

（一）心衰药物市场发展空间较大

2020年1月，国际医药行业分析与咨询公司 Global Data 发布行业报告《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》）中显示，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。

2020年5月，沙利文咨询发布行业报告《全球创新药物市场行业研究》中显示，全球心力衰竭市场的销售收入从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%，预计2030年全球心力衰竭市场的销售收入将达到250亿美元，且未来市场将主要由创新药物驱动。

由此可见，心衰药物市场规模呈现快速增长趋势，具备较大的市场空间。

（二）慢性收缩性心力衰竭领域依然存在较大的未满足医疗需求

根据《中国心力衰竭诊断和治疗指南2018》发布的数据显示，发达国家的心衰患病率为1.5%~2.0%，大于70岁人群患病率 $\geq 10\%$ ；随着我国人口老龄化加剧，冠心病、高血压、糖尿病、肥胖等慢性病的发病呈上升趋势，医疗水平的提高使心脏疾病患者生存期延长，我国心衰患病率呈持续升高趋势。2019年全球心衰患者高达2,970万人，中国心衰患者高达1,068万人，其中慢性收缩性心衰患者约占全体心衰患者人数的50%。

由于心衰是各种心脏疾病的严重表现或晚期阶段，死亡率和再住院率较高，因此，尽管现有指南推荐的心衰标准治疗手段（包括诺欣妥在内），通过扩张血管降低外周阻力已取得了很大的进步，但目前5年死亡率仍居高不下，是严重的世界公共卫生问题之一。

此外，由于现有标准治疗方案具有降低血压的作用，导致部分低血压心衰患者以及采用标准治疗方案后导致血压降低的心衰患者无法适用标准治疗方案或无法达到目标剂量，临床获益。

由此可见，慢性收缩性心衰领域依旧存在较大未能满足的医疗需求。

（三）纽卡定[®]（慢性收缩性心力衰竭适应症）具备重大的临床价值

一方面，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[®]+标准治疗”（纽卡定[®]组）与“安慰剂+标准治疗”（安慰剂组）进行对比，事后分析显示纽卡定[®]可大幅降低目标亚组患者死亡风险达 63.9%-86.1%，合并分析显示降低年全因死亡率达 73.7%。

另一方面，纽卡定[®]（慢性收缩性心力衰竭适应症）可采用测量患者生物标记物 NT-proBNP，通过精准医学方法，精准筛选出心衰目标亚群患者，便于医生对患者采取有针对性的治疗方案，提高治疗效率。

综上，纽卡定[®]（慢性收缩性心力衰竭适应症）具备重大的临床价值，而其较高的治疗成本（定价）是基于上述显著的临床获益和治疗效率而制定的。未来发行人定价时将突出纽卡定[®]（慢性收缩性心力衰竭适应症）与其他现有治疗手段相当或更有竞争力的效用费用比。

（四）纽卡定[®]（慢性收缩性心力衰竭适应症）拥有全新作用机制，与现有心衰治疗药物不存在直接竞争关系

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[®]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。

纽卡定[®]（慢性收缩性心力衰竭适应症）拥有全新作用机制，其临床试验所观察到的结果是在心衰标准治疗手段基础上所取得的进一步疗效。纽卡定[®]（慢性收缩性心力衰竭适应症）是对现有心衰标准治疗组合用药的扩展，可以与现有标准治疗共同使用，不与任何其他现有作用机制心衰药物产生直接竞争关系。

（五）预计未来纽卡定实际使用患者群体较大

1、符合用药条件的慢性收缩性心衰目标患者群体

发行人根据 Frost & Sullivan 的《全球创新药物市场行业研究》以及其他文献，测算出慢性收缩性心衰患者群体：

参数	中国	美国	其他市场	来源/依据
----	----	----	------	-------

参数	中国	美国	其他市场	来源/依据
2023年心衰患者人数（万人）	1,253.30	713.80	1,272.90	Frost & Sullivan
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 ≤1700 pg/mL，女性受试者 NT-proBNP ≤4000 pg/mL 占 NYHA-II-III 级患者比例	60.00%	60.00%	60.00%	公共数据库
2023年目标患者人数（万人）	225.59	128.48	229.12	-
2030年目标患者人数（万人）	290.52	147.74	258.34	-

2、预测实际使用纽卡定的患者群体

在符合用药条件的慢性收缩性心衰目标患者群体的基础上，进一步根据上述患者就医情况、患者依从性以及支付能力、医保纳入、市场覆盖等情形假设发行人核心产品纽卡定^{®□}（慢性收缩性心力衰竭适应症）未来的目标渗透率，从而预测发行人核心产品纽卡定^{®□}（慢性收缩性心力衰竭适应症）在不同市场中预计上市时和预计达峰时的实际用药患者人数，测算结果如下：

中国市场			
年度	目标患者人数（万人）	目标渗透率	预计实际用药患者人数（万人）
2023年	225.59	1.14%	2.57
2030年	290.52	9.27%	26.93
美国市场			
年度	目标患者人数（万人）	目标渗透率	预计实际用药患者人数（万人）
2026年	136.51	0.27%	0.36
2033年	156.79	22.39%	35.11
其他主要海外市场			
年度	目标患者人数（万人）	目标渗透率	预计实际用药患者人数（万人）
2026年	237.11	0.13%	0.30
2033年	270.34	11.83%	31.97

3、测算模型及假设依据或引用数据

对发行人核心产品纽卡定^{®□}（慢性收缩性心力衰竭适应症）未来的目标渗透率系下述各项参数计算乘积而得：

目标渗透率=就诊率*诊断率*治疗率*医生推荐率*市场覆盖率*患者支付能力*病人依从性

进一步依据目标渗透率和预测目标患者人数得到预测实际用药患者人数：

实际用药患者人数=目标患者人数*目标渗透率

上述各项参数所依据数据来源为国际性管理咨询公司 ZS Associates 出具的《纽卡定市场机会评估报告》（基于中国、美国、德国、日本四个主要目标市场心血管专家的访谈以及案头研究）、医院专家访谈以及相关学术研究文献等。

具体各个参数的假设如下：

（1）就诊率

就诊率指患者因病前往医院就诊的概率。发行人核心产品纽卡定[®]（慢性收缩性心力衰竭适应症）目标患者属于 NYHA II-III级心衰患者，该类患者在日常活动中存在明显的气促、疲乏或心悸等症状。根据上述研究报告、文献研究及相关访谈，中国该类患者前往医院就诊的比例约为 80%，美国该类患者前往医院就诊的比例约为 92%，其他主要海外市场的该类患者前往医院就诊的比例约为 90%。

（2）诊断率

诊断率指患者被医生诊断为某种疾病的概率。随着现代医学的发展，检测心衰的方法越来越多，检测准确率也越来越高，除了心电图、X 线胸片、生物标志物等常规检测手段外，心脏磁共振（CMR）、心脏 CT、心肺运动试验等特殊检查手段能够进一步明确心衰患者的病因并对其病情进行有效评估。根据上述研究报告、文献研究及相关访谈，中国该类患者被诊断的比例约 90%，美国该类患者被诊断的比例约 95%，其他主要海外市场该类患者被诊断的比例约 95%。

（3）治疗率

治疗率指的是医生建议患者进行治疗的概率。心衰是一种死亡率、再住院率都很高的疾病。根据上述研究报告、文献研究及相关访谈，中国医生推荐 NYHA II-III级心衰患者进行治疗的比例超过 80%，美国医生推荐 NYHA II-III级心衰患者进行治疗的比例约 91%，其他主要海外市场，医生推荐 NYHA II-III级心衰患者进行治疗的比例约 93%。

（4）医生推荐率

医生推荐率指医生在治疗慢性收缩心力衰竭患者时向患者推荐纽卡定®的比例。根据上述研究报告、文献研究及相关访谈，中国医生的初始推荐率为 34%，随着纽卡定®（慢性收缩性心力衰竭适应症）的学术推广及其进入医保等因素，中国医生愿意推荐纽卡定®的比例将逐步上升至 68%；美国医生的初始推荐率为 3%，随着纽卡定®（慢性收缩性心力衰竭适应症）在美国市场的推广，美国医生愿意推荐纽卡定®的比例将逐步上升至 68%；其他主要海外市场医生的初始推荐率为 1.5%，随着纽卡定®（慢性收缩性心力衰竭适应症）在其他海外市场的推广，其他海外市场医生愿意推荐纽卡定®的比例将逐步上升至 34%。

（5）市场覆盖率

根据发行人对其核心产品纽卡定®（慢性收缩性心力衰竭适应症）在中国市场的商业化安排，发行人将与深耕心脑血管领域、具备全国绝大多数医院心内科覆盖能力、有过往心血管领域突出销售业绩的 CSO 机构合作，共同开发纽卡定的中国市场。公司将充分利用合作伙伴的现有专家网络资源，以及发行人过往临床试验的合作医院，提前布局市场及销售人员，加快医院开发及准入速度，实现产品的快速覆盖。因此，假设发行人核心产品纽卡定®（慢性收缩性心力衰竭适应症）药品上市首个完整年度市场覆盖率为 20%。随着全国市场的进一步开发和渗透，以及通过医保谈判进入医保，产品市场覆盖率呈现上升趋势，市场覆盖率最高为 60%；假设发行人核心产品纽卡定®（慢性收缩性心力衰竭适应症）药品在美国市场和其他海外市场的覆盖率均为 18-60%。

（6）患者支付能力

一方面，由于慢性收缩性心衰是心血管疾病终末状态，死亡率高，且纽卡定®（慢性收缩性心力衰竭适应症）目标患者是属于 NYHA II-III级心衰患者，因此患者在医生的推荐下，对于纽卡定®的接受意愿较高。另一方面，根据发行人的中国市场商业化安排，预计上市初期首先覆盖一二线城市的重点医院，该部分就诊患者的支付能力也较强。

因此，参考近年来我国人均医疗卫生支出情况，并结合发行人对纽卡定®（慢性收缩性心力衰竭适应症）的定价策略，假设纽卡定®（慢性收缩性心力衰竭适应

症)上市时,患者有支付能力的比例为30%。随着纽卡定^{®□}(慢性收缩性心力衰竭适应症)进入医保以及居民家庭可支配收入的进一步上升,患者有支付能力的比例逐步加强,假设最高达到75%。假设美国市场和其他海外市场的患者有支付比例均为75%。

(7) 病人依从性

病人依从性是指患者对药物治疗方案的执行程度。影响病人依从性的主要原因包括患者的年龄、性别和社会经济状况,患者与医生的交流情况,患者对病情认识情况,患者对疾病治疗的信心,患者求医条件,患者家庭支出情况以及治疗方案等。

基于发行人核心产品纽卡定^{®□}(慢性收缩性心力衰竭适应症)过往临床试验,纽卡定^{®□}(慢性收缩性心力衰竭适应症)治疗方案是在结合标准疗法的基础上,前1-10天每天对患者进行10小时静脉滴注,此后的第3-25周里患者每周进行一次静脉推注,每次耗时约10分钟。

现有慢性收缩心力衰竭的治疗方案中多为口服药,在便利性上优于纽卡定^{®□}(慢性收缩性心力衰竭适应症)的治疗方案。但考虑到慢性心衰是各种心脏疾病的严重表现或晚期阶段,死亡率和再住院率居高不下,且发行人目标患者属于NYHA II-III级的患者、本身配合治疗的意愿较高,纽卡定^{®□}(慢性收缩性心力衰竭适应症)的给药方式预计不会对患者依从性造成较大不利影响。此外,发行人在美国开展的临床II期试验使用了微量注射泵进行皮下滴注给药的方式,该试验的研究结果初步证明了皮下给药的安全性。预计给药方式的改进将进一步改善患者依从性。

通过上述研究报告、文献研究及相关访谈,预计患者对于纽卡定^{®□}(慢性收缩性心力衰竭适应症)依从性较高。且发行人过往试验结果显示,患者脱落率较低。因此,预计发行人核心产品纽卡定^{®□}(慢性收缩性心力衰竭适应症)在中国上市时,病人依从性比例为56%,即会有平均56%的患者按照纽卡定治疗方案完成全年疗程。随着纽卡定^{®□}(慢性收缩性心力衰竭适应症)疗效被患者逐渐认可、用药方式的改善以及患者治疗意识的提高,病人依从性呈现增长趋势。假设美国市场病人依从性比例为69%;假设其他海外市场病人依从性比例为65-81%。

综上，心衰市场潜在市场空间广阔，且慢性心衰领域存在较大的未满足医疗需求，而纽卡定[®]（慢性收缩性心力衰竭适应症）作为新机制的创新药，具备显著临床价值，且不与现有上市的心衰药物产生直接竞争关系，预计纽卡定[®]上市后，目标患者群体和实际使用患者群体均较大，因此，发行人符合“市场空间大”的上市条件。

上述预测不构成发行人的业绩承诺或盈利预测。由于产品商业化进程和市场情况难以准确预计，发行人上述预测存在不确定性，特提醒投资者进行投资决策时应谨慎使用。

二、保荐机构核查

请保荐机构对发行人市场空间测算的数据、假设等来源的客观性和权威性，测算过程是否谨慎合理，测算结果是否存在夸大情形进行核查，并发表明确核查意见。

（一）核查程序

就上述事项，保荐机构履行了以下核查程序：

- 1、查阅政府部门发布的相关政策文件；
- 2、查阅行业内部发布的治疗指南、研究文献等资料，了解行业发展趋势和现有慢性收缩心力衰竭产品的特点；
- 3、访谈医药行业专家，了解慢性心衰现有治疗手段和未来治疗趋势；
- 4、查阅公开数据和市场研究机构的研究报告，了解行业市场容量、未来发展前景、行业同类产品特点等情况，了解慢性收缩心力衰竭市场的患病人数、发展趋势、主要治疗药物及其市场规模、各类产品的特点等。
- 5、查阅发行人纽卡定[®]（慢性收缩性心力衰竭适应症）临床研究相关资料；
- 6、查阅 ZS Associates 出具的《纽卡定市场机会评估报告》，并通过公开渠道检索和行业专家访谈核查该报告引用的部分数据来源；
- 7、根据前述核查手段，就纽卡定[®]（慢性收缩性心力衰竭适应症）在临床价值、药物经济性、患者用药的便利性/依从性、市场定位等方面的特点与现有治疗慢性收缩心力衰竭的产品进行比较；

8、了解发行人管理层对纽卡定[®]（慢性收缩性心力衰竭适应症）市场空间的预测和分析，结合发行人产品特性和行业特点，分析发行人管理层预测的合理性；

9、对发行人管理层进行了访谈并获取了书面确认。

（二）核查意见

经核查，保荐机构认为：发行人进行纽卡定[®]（慢性收缩性心力衰竭适应症）市场空间测算的数据、假设等来源具备客观性和权威性，测算过程具备合理性且相对审慎，测算结果不存在夸大情形。

问题 7. 关于风险揭示

根据首轮问询回复，纽卡定相关国际多中心大样本确证性临床试验，主要在海外开展，所需样本量、资金量大，机构间协调难度大；与纽卡定作用机制相同的 Acorda 公司的 Cimaglermin，曾因临床 Ib 试验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。虽然 FDA 于 2017 年 4 月取消暂停，但是 Acorda 公司并未重新启动任何临床试验，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。

请发行人完善以下事项或风险的披露内容，加强风险揭示的针对性和有效性，明确发行人是持续亏损企业，核心产品单一，并结合前期研究数据，揭示纽卡定研发不确定性，分析市场竞争格局，并区分新药的注册申请、生产、销售等商业化不同阶段，梳理风险点，明确国际拓展的不确定性，结合舒张性心衰等市场现状，纽卡定作用机理及其研究难点等，揭示纽卡定拓展适应症的不确定，明确化学 2.4 类在研管线是否为核心产品或未来商业化重点，并完善募集资金使用相关的风险点等。

请保荐机构切实履行职责，督促发行人调整、删减、补充并完善招股说明书“重大事项提示”等章节内容。

【回复】

一、请发行人完善相关事项提示或风险的披露内容，加强风险揭示的针对性和有效性

公司已按照上述监管要求，对招股说明书“重大事项提示”以及“第四节 风险因素”中的内容进行了重新梳理和完善，以进一步加强风险揭示的针对性和有效

性，具体如下：

（一）明确发行人是持续亏损企业，核心产品单一

发行人在招股说明书“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”中明确发行人核心产品单一。具体如下：

“（一）发行人核心产品单一

截至本招股说明书签署之日，公司仅有一款新药纽卡定[®]（慢性收缩性心力衰竭适应症）进入了中国临床 III 期，核心产品单一。核心产品获批上市存在不确定性，即使获批上市后核心产品的销售仍将受到医生患者认可度、潜在竞争药物的冲击、仿制药逐步上市或宏观经营环境变化等方面的影响。鉴于公司其他在研产品均处于较早期研究阶段，核心产品的研发、生产及商业化的失利将对公司业务经营产生重大不利影响。”

发行人在招股说明书“重大事项提示”之“二、发行人是一家拟采用第五套上市标准的生物医药行业公司”中明确发行人是持续亏损企业。具体如下：

“（一）公司尚未盈利并预期持续亏损

截至本招股说明书签署之日，公司核心产品仍处于研发阶段，尚未开展商业化生产销售，公司尚未盈利且存在累计未弥补亏损。2017 年度、2018 年度、2019 年度及 2020 年度 1-6 月，公司归属于母公司普通股股东的净利润分别为-11,242.94 万元、-14,795.79 万元、-16,343.29 万元、-7,609.82 万元，公司扣除非经常性损益后归属于母公司普通股股东的净利润分别为-11,974.20 万元、-15,165.82 万元、-17,506.28 万元、-8,043.38 万元，截至 2020 年 6 月 30 日，公司累计未分配利润为-84,819.45 万元。未来一段时间内，公司预计仍将持续亏损。”

（二）结合前期研究数据，揭示纽卡定研发不确定性，分析市场竞争格局，并区分新药的注册申请、生产、销售等商业化不同阶段，梳理风险点，明确国际拓展的不确定性

发行人在招股说明书“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”以及“第四节 风险因素”之“一、新药研发失败的风险”以及“二、核心产品纽卡定[®]研发失败及上市审批被否风险”中结合前期

数据以及市场竞争格局等方面，重新梳理了纽卡定®的不同阶段的风险点。

发行人在“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”中披露如下：

“（二）核心产品纽卡定®收缩性心衰适应症存在研发、生产及商业化方面的风险

1、核心产品存在研发及审批风险

纽卡定®是一种用于治疗慢性心力衰竭等疾病的重组蛋白药物，现有研究显示其能够直接作用于心肌细胞，修复心肌细胞结构。根据公司已经开展的临床研究方案设计，预计纽卡定®上市后将叠加在现有标准治疗之上对心衰患者进行治疗。

（1）附条件上市相关研发及审批风险

发行人于 2018 年 5 月提交了纽卡定®（慢性收缩性心力衰竭适应症）附条件上市申请。2020 年 1 月，国家药监局正式回复不予批准纽卡定®的附条件上市申请，同时建议发行人补充一项心功能试验后再次申请附条件上市。2020 年 4 月，发行人与药审中心就 ZS-01-308 心功能补充试验（ZS-01-308）方案的试验设计及终点指标达成一致。

1) 心功能补充试验未能顺利推进、试验结果不达预期的风险

若发行人 ZS-01-308 试验出现入组缓慢、方案调整（如：样本量扩大）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。

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®（慢性收缩性心力衰竭适应症）附条件上市。

2) 附条件上市审批风险

根据国家药监局于 2020 年 1 月正式批复的《审批意见通知件》，除临床试验外，发行人在下次附条件上市申请前：1) 需证明不同研究批次产品的质量一致性；2) 需完成毒理学研究并提供研究结果。若发行人无法证明质量一致性，则需补充无法桥接批次对应的临床前研究，可能影响再次附条件申报的时间。若毒理研究

发现未预期的毒性，可能会影响纽卡定[®]上市审批结论，例如限制用药人群、说明书增加用药安全性提示、甚至不予批准等。

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。若不能满足药监部门审评要求，将可能导致公司纽卡定[®]（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。

若发行人申请附条件上市再次被否，将推迟纽卡定[®]上市时间，同时发行人需额外投入资源进行相关研究及申请工作，包括：可能需补充的试验研究、可能需补充的数据分析、申请常规上市/再次附条件上市相关工作等，对发行人经营造成不利影响。

3) 附条件上市后被取消上市的风险

若纽卡定[®]（慢性收缩性心力衰竭适应症）附条件上市获批，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可能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[®]将有可能被取消上市，从而对公司业务构成不利影响。

(2) 常规上市相关研发及审批风险

若附条件上市再次被否，发行人将基于常规上市路径继续开展 III 期大样本生存获益试验。针对国内市场，ZS-01-306 试验已于 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，公司正在准备国际多中心临床 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

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、方案调整（如：样本量扩大）、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

发行人既往开展了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，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。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。同时，临床试验结果显示纽卡定[®]可能增加 NYHA IV 级心衰死亡风险。

发行人对三个试验进行了事后亚组分析，发现纽卡定[®]对特定亚群患者（NYHA II-III 级，男性受试者 NT-proBNP \leq 1700 pg/mL，女性受试者 NT-proBNP \leq 4000 pg/mL）具有大幅降低死亡风险的效果，在 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）；合并分析中纽卡定[®]对特定亚群患者死亡风险的降低幅度为 73.7%（P=0.0006）。但亚组群体是在对试验结果进行事后分析的基础上设置和分析的，可能存在假阳性的风险，且无法直接支持纽卡定[®]上市审批。

发行人正在基于该目标人群开展 III 期确证性临床试验并将依据试验结果申请药品上市。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[®]（慢性收缩性心力衰竭适应症）境内外上市。

（3）GMP 相关审批风险

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[®]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，将可能导致公司核心产品无法按期获批上市，或增加额外的生产线改造投入等。

2、核心产品上市后可能存在不能持续满足 GMP 标准、产能不足的风险

为提供纽卡定[®]临床试验用药并进行商业化生产准备，公司建立了上海金山产业化基地（即泽生制药）。截至本招股说明书签署之日，泽生制药厂房处于竣工及试生产阶段，一期产能 100 万支/年，预留产能 200 万支/年。

若纽卡定[®]获批上市，需遵守《药品生产质量管理规范》进行商业化生产，同时药品监督管理部门将根据监管需要随时对药品生产企业实施现场检查，若纽卡定[®]生产线未能持续满足 GMP 标准，或在飞行检查中未能通过，将面临责令整改、取消药品注册证书等风险。

若纽卡定[®]获批上市后泽生制药产能不能满足市场需求，公司预计将通过产地拓展或产地转移来逐步扩大产能，若公司未能及时完成工艺复制或转移、资质迁移等工作，将可能造成一定时间内纽卡定[®]产能不足。

3、核心产品上市后将面临市场竞争风险

新药的开发和商业化面临激烈的市场竞争，纽卡定[®]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。

在慢性收缩性心力衰竭全球在研管线中，已有 Cimaglermin（临床 I 期）和 JK-07（临床 I 期尚未招募）两项产品与纽卡定[®]作用机制相同，若其成功上市，将可能导致直接竞争。同时，不排除其他竞争者研发结构及功效类似的药品并申请上市，形成直接竞争。

以 ACEI/ARB、 β 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。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，与 ACEI 相比，具有更好的临床效果。若未来有其他新药可作为标准疗法中某一类产品的替代药品，并比原有药品拥有更好的疗效，心力衰竭标准治疗方案的疗效将进一步提升。同时，目前标准疗法中的药品（包括诺欣妥）大部分为口服药，而纽卡定[®]为静脉或皮下给药，需在第 1-10 天每天 10 小时连续给药，给药便利性低于口服药。此外，“金三角”类药品价格低廉，诺欣妥已纳入国家医保谈判目录，纽卡定[®]未来一定时间内治疗成本可能高于标准疗法。因此，标准治疗方案疗效的提升

或价格的降低可能会导致患者对纽卡定[®]需求降低，进而影响纽卡定[®]的市场空间。

此外，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，同时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。

4、核心产品上市后将面临销售体系建设、市场推广、纳入医保等相关风险

截至本招股说明书签署之日，公司纽卡定[®]仍处于研发阶段，尚未上市销售，公司尚未组建销售团队。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，则纽卡定[®]销售将受到不利影响。

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。如果纽卡定[®]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，将给纽卡定[®]的市场销售及盈利能力带来不利影响。

纽卡定[®]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[®]未来商业销售具有重要影响。如纽卡定[®]在上市后未被列入目录，则可能导致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。

5、核心产品在境外拓展存在研发、生产、商业化等方面的不确定性

境外市场是公司未来发展战略的重要组成部分。公司在研新药纽卡定[®]亦瞄准国际相关领域的市场。公司在美国加利福尼亚州设立有全资子公司，负责美国临床试验及产品注册有关事宜，公司目前拟在美国等境外多中心开展纽卡定[®]（慢性收缩性心力衰竭适应症）临床 III 期试验，该临床试验所需样本量及资金量较大，机构间协调难度大；同时，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。

若纽卡定[®]在美国等境外国家或地区获批，则其生产、销售等业务受到特定国家或地区的政治经济局势变化、行业监管政策变动、知识产权保护、不正当竞争、进出口许可、货币汇率波动及公司整体管控能力等多种因素的影响，随着业务规模的进一步扩大，公司涉及的法律环境将会更加复杂，若公司不能及时应对境外经营环境的变化，会对境外经营的业务带来一定的风险。

（三）发行人其他在研产品均处于研发前期阶段，研发不确定性大

1、在研产品纽卡定[®]（慢性舒张性心力衰竭适应症）相关研发风险

慢性舒张性心力衰竭目前并无确证有效的治疗药物，新药研发难度大。目前没有被广泛认可的舒张性心衰动物模型，亦没有已获批药物能证实可降低舒张性心衰患者病死率，因此没有成熟的已被验证的药物研发路径可供参考，增加了临床试验的不确定性。目前发行人纽卡定[®]（慢性舒张性心衰适应症）尚处于中国临床 II 期试验阶段（尚未招募），纽卡定[®]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、纽卡定[®]拓展其他适应症的相关研发风险

截至本招股说明书签署之日，纽卡定[®]（急性心肌梗死适应症）处于临床前研究阶段，尚未取得临床批件，研发存在不确定性。此外，发行人正在开展的纽卡定[®]治疗缺血性脑卒中、神经鞘瘤等非心脏病领域的研究项目尚处于早期探索阶段，不确定性大。因此发行人核心产品纽卡定[®]拓展其他适应症存在研发失败风险。

3、发行人其他主要在研产品研发及商业化失败的风险

截至本招股说明书签署之日，ZS-05 处于临床 II 期研究阶段（尚未招募）、ZS-06、ZS-07 尚处于临床前研究阶段，尚未有相关临床有效性、安全性试验结果，研发不确定性大；上述在研产品均属于化药 2.4 类，未来可能面临较大的市场竞争风险，且目前不属于发行人商业化重点；因此上述产品存在研发及商业化失败的风险。”

发行人在招股说明书“第四节 风险因素”之“一、新药研发失败的风险”以及“二、核心产品纽卡定[®]研发失败及上市审批被否风险”中披露如下：

“二、纽卡定[®]研发失败及上市审批被否风险

发行人纽卡定[®]拥有三个主要在研项目，分别针对慢性收缩性心力衰竭、慢性舒张性心力衰竭、急性心肌梗死三项适应症。截至本招股说明书签署之日，纽卡定[®]（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[®]（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[®]（慢性收缩性心力衰竭适应症）国际多中心的临床 III 期试验。

（一）纽卡定[®]（慢性收缩性心力衰竭适应症）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[®]（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，公司正在准备启动纽卡定[®]（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、方案修改（如样本量扩大）、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

发行人既往开展了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，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（ $P=0.164$ 、 0.490 ）。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。同时，临床试验结果显示纽卡定[®]可能增加 NYHA IV 级心衰死亡风险。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%，但仍由于样本量较小而未达到统计学显著。

发行人对三个试验进行了事后亚组分析，发现纽卡定[®]对特定亚群患者（NYHA II-III 级，男性受试者 NT-proBNP \leq 1700 pg/mL，女性受试者 NT-proBNP \leq 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）；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）。但亚组群体是在对试验结果进行事后分析的基础上设置和分析的，可能存在假阳性的风险，且无法直接支持纽卡定[®]上市审批。

发行人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。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[®]（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

根据《药品注册管理办法》，发行人需在完成支持药品上市注册的药学、药理毒理学和药物临床试验等研究，确定质量标准，完成商业规模生产工艺验证后，才可申请新药上市审批。若发行人未能及时或全部完成相关研究及工作，将可能存在延迟上市申请的风险。

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[®]（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[®]（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[®]（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。

（二）纽卡定[®]（慢性收缩性心力衰竭适应症）基于附条件上市路径相关研发及审批风险

根据相关规定，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 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）。

2020 年 1 月，公司收到国家药监局颁发的《审批意见通知件》，认为“经审查，本品不符合药品注册的有关要求，不予批准”，“现有临床试验研究结果尚不足以支持本品用于拟定适应症的有效性、安全性。应继续推进本品 3 期确证性临床试验 ZS-01-306 研究。建议开展一项新的临床 III 期试验研究，以 NYHA II-III 级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，可考虑申请附条件上市”。2020 年 4 月，发行人与 CDE 就心功能补充试验（ZS-01-308）的试验设计及终点指标达成一致。

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、方案修改（如样本量扩大）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 方案中的研究设计和终点指标与 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[®]（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

根据国家药监局于 2020 年 1 月正式批复的《审批意见通知件》，除临床试验外，发行人在下次附条件上市申请前：1) 需证明不同研究批次产品的质量一致性；2) 需完成毒理学研究并提供研究结果。若发行人无法证明质量一致性，则需补充无法桥接批次对应的临床前研究，可能影响再次附条件申报的时间。若毒理研究发现未预期的毒性，可能会影响纽卡定[®]上市审批结论，例如限制用药人群、说明书增加用药安全性提示、甚至不予批准等。

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；（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[®]（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。

若发行人申请附条件上市再次被否，将推迟纽卡定[®]上市时间，同时发行人需额外投入资源进行相关研究及申请工作，包括：可能需补充的试验研究、可能需补充的数据分析、申请常规上市/再次附条件上市相关工作等，对发行人经营造成不利影响。

4、附条件上市后被取消上市的风险

若纽卡定[®]（慢性收缩性心力衰竭适应症）附条件上市获批，公司纽卡定[®]（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可能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®将有可能被取消上市，从而对公司业务构成不利影响。

（三）纽卡定®适应症拓展的研发风险

截至本招股说明书签署之日，纽卡定®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；纽卡定®（急性心肌梗死适应症）处于临床前研究阶段，拟于 2021 年申请临床试验批件。此外，发行人拥有纽卡定®治疗缺血性脑卒中、神经鞘瘤等早期研究项目。

慢性舒张性心力衰竭目前并无确证有效的治疗药物，新药研发难度大。目前没有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。同时基于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。因此纽卡定®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。

此外，纽卡定®针对非心脏病领域的其他适应症研究处于早期探索阶段，不确定性大，因此发行人核心产品纽卡定®适应症拓展存在研发失败风险。”

发行人在招股说明书“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”之“（二）核心产品纽卡定®收缩性心衰适应症存在研发、生产及商业化方面的风险”以及“第四节 风险因素”之“六、经营风险”中明确国际拓展的不确定性，具体如下：

“境外市场是公司未来发展战略的重要组成部分。公司主要在研新药亦瞄准全球相关领域的市场。公司在美国加利福尼亚州设立有全资子公司，负责美国临床试验及产品注册有关事宜，公司目前拟在美国等境外多中心开展纽卡定®（慢性收缩性心力衰竭适应症）临床 III 期试验，该临床试验所需样本量及资金量较大，机构间协调难度大；同时，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。

若核心产品纽卡定[®]在美国等境外国家或地区获批，则公司需要通过自建团队或与他人合作拓展海外市场进行药物的销售。公司海外业务受到特定国家或地区的政治经济局势变化、行业监管政策变动、知识产权保护、不正当竞争、进出口许可、货币汇率波动及公司整体管控能力等多种因素的影响，随着业务规模的进一步扩大，公司涉及的法律环境将会更加复杂，若公司不能及时应对海外经营环境的变化，会对海外经营的业务带来一定的风险。”

（三）结合舒张性心衰等市场现状，纽卡定作用机理及其研究难点等，揭示纽卡定拓展适应症的不确定，明确化学 2.4 类在研管线是否为核心产品或未来商业化重点，并完善募集资金使用相关的风险点等

发行人在招股说明书“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”之“（三）发行人其他在研产品均处于研发前期阶段，研发不确定性大”中揭示了纽卡定拓展适应症的不确定性，并明确了化学 2.4 类在研管线并非核心产品或未来商业化重点，具体如下：

“1、在研产品纽卡定[®]（慢性舒张性心力衰竭适应症）相关研发风险

慢性舒张性心力衰竭目前并无确证有效的治疗药物，新药研发难度大。目前没有被广泛认可的舒张性心衰动物模型，亦没有已获批药物能证实可降低舒张性心衰患者病死率，因此没有成熟的已被验证的药物研发路径可供参考，增加了临床试验的不确定性。目前发行人纽卡定[®]（慢性舒张性心衰适应症）尚处于中国临床 II 期试验阶段（尚未招募），纽卡定[®]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、纽卡定[®]拓展其他适应症的相关研发风险

截至本招股说明书签署之日，纽卡定[®]（急性心肌梗死适应症）处于临床前研究阶段，尚未取得临床批件，研发存在不确定性。此外，发行人正在开展的纽卡定[®]治疗缺血性脑卒中、神经鞘瘤等非心脏病领域的研究项目尚处于早期探索阶段，不确定性大。因此发行人核心产品纽卡定[®]拓展其他适应症存在研发失败风险。

3、发行人其他主要在研产品研发及商业化失败的风险

截至本招股说明书签署之日，ZS-05 处于临床 II 期研究阶段（尚未招募）、ZS-06、ZS-07 尚处于临床前研究阶段，尚未有相关临床有效性、安全性试验结果，研发不确定性大；上述在研产品均属于化药 2.4 类，未来可能面临较大的市场竞争风险，且目前不属于发行人商业化重点；因此上述产品存在研发及商业化失败的风险。”

（四）补充完善并调整删减了招股说明书“重大事项提示”以及“第四节 风险因素”的部分风险

1、发行人调整了招股说明书“重大事项提示”其他部分以及“第四节 风险因素”的排序，以突出重大性，增强针对性。

2、发行人根据“第四节 风险因素”中“六、经营风险”之“（二）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”，同步修改了“重大事项提示”中“三、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”。

3、发行人删除了“重大事项提示”中“四、公司处于无实际控制人的状态”中删除了相关辩解性表述。

4、本次招股说明书已经更新 2020 年半年度财务数据，故发行人在招股说明书“重大事项提示”中删除了“八、财务报告审计基准日后主要财务信息及经营状况”相关提示。

二、请保荐机构切实履行职责，督促发行人调整、删减、补充并完善招股说明书“重大事项提示”等章节内容

综上，保荐机构已根据本次问询函相关要求以及《公开发行证券的公司信息披露内容与格式准则第 41 号——科创板公司招股说明书》等法律法规中的相关要求，督促发行人调整、删减、补充并完善了招股说明书中“重大事项提示”以及“第四节 风险因素”的相关事项提示或风险的披露内容，加强了风险揭示的针对性和有效性。

问题 8. 关于其他问题

根据首轮问询回复，发行人与高润霖院士签署了《咨询服务合同》，高润霖院士同时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。

请发行人进一步说明：咨询服务相关费用是否公允，相关法律法规或临床试验规范、要求等是否允许临床试验牵头人、负责人、主要研究者同时担任申请人顾问或领取顾问酬劳，是否合法合规，是否符合行业惯例。

请发行人律师对上述问题进行核查并发表明确意见。

【回复】

一、发行人说明

（一）咨询服务相关费用是否公允

根据发行人与高润霖院士签署的《咨询服务合同》、高润霖院士出具的确认函、访谈高润霖院士及登录中国医学科学院阜外医院（以下简称“阜外医院”）官方网站进行查询，高润霖院士已退休，高润霖院士向发行人提供关于注册、临床、医学等方面的咨询服务。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。

上述咨询服务费用为固定费用，系双方根据咨询服务具体内容、服务时间并参照发行人境内外聘请咨询机构和专业顾问的服务费用标准，经协商一致确定，相关费用公允。

（二）相关法律法规或临床试验规范、要求等是否允许临床试验牵头人、负责人、主要研究者同时担任申请人顾问或领取顾问酬劳，是否合法合规，是否符合行业惯例

1、高润霖院士，担任发行人顾问向发行人提供咨询服务与其作为临床试验主要研究者的工作内容独立，领取的顾问酬劳与发行人临床试验结果无关。

根据相关法规的规定和发行人的临床试验方案，高润霖院士作为临床试验主要研究者的职责主要包括参与临床试验方案的讨论、设计、制定、修改，对临床试验方案执行进行必要的指导等。

根据发行人与高润霖院士签署的《咨询服务合同》，高润霖院士向发行人提供的注册、临床、医学等方面的咨询服务具体涵盖的领域包括：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。

双方在合同中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，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。

因此，高润霖院士作为临床试验的主要研究者和担任发行人顾问的工作内容互相独立。

上述咨询服务费用为固定费用，系双方根据咨询服务具体内容、服务时间并参照发行人境内外聘请咨询机构和专业顾问的服务费用标准经协商一致确定，与临床试验的结果无关。

2、发行人临床试验的方案设计和实施可以有效避免研究者个人因素对试验结果的影响。

发行人重组人组兰格林临床试验系多中心、随机、双盲、标准治疗基础上的安慰剂平行对照试验，临床试验方案已经伦理委员会审议同意并签署批准意见，临床试验均按照《药物临床试验质量管理规范》的规定执行。临床试验数据采集、管理及数据分析工作遵循药审中心发布的数据管理与统计相关指导文件的规定。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，保证药物临床试验过程规范，结果科学可靠。

根据访谈多名多中心临床试验研究者、CRO 企业的业务负责人，随机双盲试验可有效防止人为因素导致试验数据偏差，研究者无法了解治疗分配情况，无法获知某一受试者属于试验组抑或对照组，因此可以将研究者为了获得所预期的试验结果而任意选择或挑选病例、修改试验数据的弊端和偏倚可能降到最低。同时，在多中心试验中，任一单中心及单独研究者对于整体试验结果的影响较小。

因此，发行人临床试验的方案设计和实施可以有效避免研究者个人因素对试验结果的影响。

3、根据访谈阜外医院伦理委员会委员及兼任国家药监局食品药品审核查验中心检查组成员的上海市第一人民医院医生，研究者向申办者提供咨询服务的情形在行业中较为常见，目前相关法律、法规并未禁止临床试验牵头人、负责人、主要研究者同时担任申办者顾问或领取顾问酬劳。

综上所述，高润霖院士作为临床试验主要研究者同时担任发行人顾问并领取酬

劳符合相关法律、法规的规定。

二、发行人律师核查

（一）核查过程、核查方式

- 1、访谈高润霖院士；
- 2、访谈多中心临床试验研究者；
- 3、访谈部分 CRO 企业的业务负责人；
- 4、查阅发行人与高润霖院士签署的《咨询服务合同》；
- 5、查阅高润霖院士出具的确认函；
- 6、访谈阜外医院伦理委员会委员及兼任国家药监局食品药品审核查验中心检查组成员的上海市第一人民医院医生。

（二）核查结论

经核查，发行人律师认为：

- 1、发行人支付给高润霖院士的咨询服务相关费用系双方根据咨询服务具体内容并参照发行人境内外聘请咨询机构和专业顾问的服务费用协商一致确定，相关费用公允；
- 2、高润霖院士作为临床试验主要研究者同时担任发行人顾问并领取酬劳符合相关法律、法规的规定。

【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第二轮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



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第二轮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



(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第二轮审核问询函之回复报告》之签章页)

保荐代表人： 
许寅

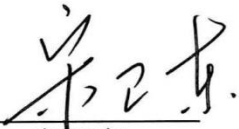

毕召君



保荐机构董事长声明

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第二轮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

