



# 江苏柯菲平医药股份有限公司

(南京市玄武区徐庄路 6 号 1 幢)

## 关于江苏柯菲平医药股份有限公司 首次公开发行股票并在科创板上市 申请文件的第三轮审核问询函的回复

保荐机构（主承销商）



(四川省成都市东城根上街 95 号)

二〇二〇年十月

## 上海证券交易所:

根据贵所于 2020 年 10 月 13 日出具的上证科审（审核）〔2020〕791 号《关于江苏柯菲平医药股份有限公司首次公开发行股票并在科创板上市申请文件的第三轮审核问询函》（以下简称“问询函”）的要求，国金证券股份有限公司（以下简称“保荐机构”）作为江苏柯菲平医药股份有限公司（以下简称“柯菲平”、“发行人”或“公司”）首次公开发行股票并在科创板上市的保荐机构（主承销商），会同发行人及发行人律师江苏世纪同仁律师事务所（以下简称“发行人律师”）和申报会计师天职国际会计师事务所（特殊普通合伙）（以下简称“申报会计师”）等相关各方，本着勤勉尽责、诚实守信的原则，就问询函所提问题逐项进行认真讨论、核查与落实，并逐项进行了回复说明。具体回复内容附后。

### 说明:

1、如无特殊说明，本回复中使用的简称或名词释义与《江苏柯菲平医药股份有限公司首次公开发行股票并在科创板上市招股说明书（申报稿）》（以下简称“招股说明书”、“招股书”）一致。涉及招股说明书补充披露或修改的内容已在《招股说明书》中以**楷体加粗**方式列示。

2、本回复中若出现总计数尾数与所列数值总和尾数不符的情况，均为四舍五入所致。

3、本回复中若无特别注明，表格中相关财务数据的金额货币单位为人民币万元，比例均为%。

## 目录

目录.....	2
问题 1、关于丹参酮IIA 磺酸钠注射液等已上市产品 .....	3
问题 2、关于盐酸柯诺拉赞、甲磺酸胺银内酯 B 等在研产品.....	26
问题 3、关于可比公司的业务模式.....	42
问题 4、关于终端数据管理系统的有效性.....	48
问题 5、关于其他问题.....	51
保荐机构总体意见 .....	62

## 问题 1、关于丹参酮 II A 磺酸钠注射液等已上市产品

发行人认为，其已上市产品丹参酮 II A 磺酸钠注射液和脑脉利颗粒均为基于原地方标准品种自主二次创新开发形成。2017 年度至 2020 年 1-6 月，丹参酮 II A 磺酸钠注射液相关收入占比为 90.98%、83.72%、85.46% 及 81.22%；毛利占比为 93.85%、87.85%、88.63% 及 82.63%。根据发行人提供的一生化药业访谈记录，实际控制人控制的企业云南锦川负责产品地标升国标、标准修订提高、医保目录申请准入等药证类工作、市场推广工作和产品的全国独家总经销，目前，发行人许可一生化药业使用的 4 项专利，与丹参酮 II A 磺酸钠注射液的生产直接相关，在对该产品的知识产权保护方面起到实际作用。网络资料显示，丹参酮 II A 磺酸钠注射液被地方列为重点监控药品目录，并进入带量采购品种目录，2020 年医保药品目录调整工作近期启动。

请发行人进一步说明：（1）丹参酮 II A 磺酸钠注射液地标升国标的政策背景、规则依据，与统一换发药品批准文号产品，化学药品再评价、中成药地方标准整顿等工作的联系，丹参酮 II A 磺酸钠注射液相关标准的所属类别、作用，是否为药典标准、注册标准，是否系主管部门批准给申请人特定药品的标准、生产该药品的药品生产企业必须执行该注册标准，地标升国标是否系药品行政管理措施，丹参酮 II A 磺酸钠注射液地标升国标前后药效有无实质差异及其依据和理由；（2）发行人排他许可的相关专利对丹参酮 II A 磺酸钠注射液生产过程中的具体作用，是否为重要且必不可少的专利许可及其依据和理由，如无该等专利授权，一生化药业是否将无法生产诺新康并构成侵权，发行人与一生化药业的业务实质，认为发行人不是药品销售流通企业的依据和理由，发行人是否具备自行生产丹参酮 II A 磺酸钠注射液的技术和能力，是否对一生化药业存在重大依赖，并请提供一生化药业出具的明确书面说明；（3）发行人是否为 2003 年脑脉利颗粒新药证书持证人，其前后标准的所属类别、作用、内容有无实质差异，发行人取得脑脉利颗粒、原化学药第 6 类（已有国家药品标准的原料药和制剂）注射用艾司奥美拉唑钠等产品注册批件的背景、过程及依据；（4）丹参酮 II A 磺酸钠注射液以及发行人取得注册批件的产品纳入地方医保目录和

地方重点监控药品目录的情况，以及 2020 年医保药品目录调整工作和带量采购政策动向对发行人的影响。

请发行人修改完善招股说明书关于丹参酮 II A 磺酸钠注射液的披露内容，包括但不限于：合作背景、专利来源、两票制前后的业务实质等，避免因将丹参酮 II A 磺酸钠注射液披露为公司已上市的产品带来的理解歧义。

请发行人勿将丹参酮 II A 磺酸钠注射液和脑脉利颗粒与在研产品一起作为产品管线披露。鉴于丹参酮 II A 磺酸钠注射液系 1980 年经上海市卫生局批准上市的注射剂产品，脑脉利颗粒系于 2003 年 10 月通过审批的中药新药制剂，请发行人删除招股说明书关于“独家创新品种”“高临床价值创新药的研制和商业化”及其他相关或类似表述，客观披露业务内容、实质、特点和风险，并充分披露行业政策的潜在不利影响。

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、请发行人进一步说明：**

**（一）丹参酮 II A 磺酸钠注射液地标升国标的政策背景、规则依据，与统一换发药品批准文号产品，化学药品再评价、中成药地方标准整顿等工作的联系，丹参酮 II A 磺酸钠注射液相关标准的所属类别、作用，是否为药典标准、注册标准，是否系主管部门批准给申请人特定药品的标准、生产该药品的药品生产企业必须执行该注册标准，地标升国标是否系药品行政管理措施，丹参酮 II A 磺酸钠注射液地标升国标前后药效有无实质差异及其依据和理由；**

**1、丹参酮IIA 磺酸钠注射液地标升国标的政策背景、规则依据**

**（1）“地标升国标”的政策背景**

1985 年 7 月 1 日，《中华人民共和国药品管理法》生效，规定“药品必须符合

合国家药品标准或者省、自治区、直辖市药品标准。生产已有国家标准或者省、自治区、直辖市标准的药品，必须经省、自治区、直辖市卫生行政部门征求同级药品生产经营主管部门意见后审核批准，并发给批准文号。”此时，国内药品存在国家标准和地方标准两种并行标准，药品及药品生产等由卫生行政部门进行管理，省、自治区、直辖市卫生行政部门可以颁发药品批准文号。

2001年2月28日，经中华人民共和国第九届全国人民代表大会常务委员会第二十次会议修订通过，《中华人民共和国药品管理法》（2001年修订）（简称：“《药品管理法》（2001版）”）自2001年12月1日起实施，明确药品及药品生产等由国家药品监督管理部门管理，药品必须符合国家药品标准，取消地方药品标准。

2001年11月30日，国务院办公厅发布《关于施行药品管理法有关药品标准延期执行问题的复函》（国办函[2001]68号）、国家药品监督管理局发布《关于有关地方药品标准执行的公告》（国药监注[2001]522号），明确对该法（《药品管理法》（2001版））修订前省、自治区、直辖市药品监督管理部门按照当时实行的地方药品标准批准生产的药品品种，逐个进行审查。经审查，对符合《中华人民共和国药品管理法》有关规定的，纳入国家药品标准，可以继续生产；对不符合规定的，立即停止该品种的生产并撤销其批准文号。

## （2）产品“地标升国标”的规则依据

丹参酮IIA 磺酸钠注射液系上海卫生局1980年批复的地方标准药品，并依照相关规则参加了“地标升国标”工作。2002年12月18日，丹参酮IIA 磺酸钠注射液获得国家食品药品监督管理局颁发的“国药准字 H31022558”《药品注册证》，药品标准更新为“WS-10001-(HD-1014)-2002”《国家药品标准（试行）》，并纳入《化学药品地方标准上升国家标准第十一册》。

丹参酮IIA 磺酸钠注射液的“地标升国标”于国家药品监督管理局2003年1月30日发布的《关于印发化学药品地方标准升为国家标准品种目录的通知》（国药监安〔2003〕39号）中公示。

## 2、与统一换发药品批准文号产品，化学药品再评价、中成药地方标准整顿等工作的联系

“化学药品再评价”系根据《卫生部关于西药地方标准品种再评价的通知》（卫药发〔90〕第42号），西药地方标准再评价始于1990年，属于国家卫生主管部门主导下开展的专项工作；“中成药地方标准整顿”系根据《卫生部关于全国中成药品种整顿情况和今后工作几点意见的通报》，中成药地方标准整顿始于1986年，属于国家卫生主管部门主导下开展的专项工作。上述两项工作持续至《药品管理法》（2001版）明确取消地方标准后。

“地标升国标”系根据《药品管理法》（2001版）修订，由国家药品监督管理部门主导的专项工作，其涉及产品范围包含了部分完成中成药地方标准整顿、化学药品再评价的品种。

根据国家药品监督管理局2001年12月31日发布的《关于做好统一换发药品批准文号工作的通知》（国药监注〔2001〕582号），统一换发药品批准文号的药品涵盖各生产企业历年经药品监管部门批准的、合法生产的所有药品（含生物制品），包括“化学药品再评价”的通过品种、“中成药地方标准整顿”完成的中成药地方标准品种和中药保健药品。

丹参酮II A 磺酸钠注射液是根据“地标升国标”工作的相关规定，上升为国家标准并换发的药品生产批件，并于国家药品监督管理局2003年1月30日发布的《关于印发化学药品地方标准升为国家标准品种目录的通知》（国药监安〔2003〕39号）中公示；不属于“化学药品再评价”、“中成药地方标准整顿”的范畴。

## 3、丹参酮II A 磺酸钠注射液相关标准的所属类别、作用，是否为药典标准、注册标准，是否系主管部门批准给申请人特定药品的标准、生产该药品的药品生产企业必须执行该注册标准，地标升国标是否系药品行政管理措施

丹参酮II A 磺酸钠注射液的药品标准为“WS-10001-(HD-1014)-2002”《国家药品标准（试行）》，被纳入“国家药品西药标准（化学药品地标升国标第十一

册)”，属于国家药品标准；但该产品并未纳入《中华人民共和国药典》，不属于药典标准。

丹参酮IIA 磺酸钠注射液适用的国家药品标准系国家药品主管部门批准给申请人特定药品的标准，生产丹参酮IIA 磺酸钠注射液的药品生产企业必须执行该注册标准。

“地标升国标”系企业依照国务院办公厅发布《关于施行药品管理法有关药品标准延期执行问题的复函》（国办函[2001]68号）、国家药品监督管理局发布《关于有关地方药品标准执行的公告》（国药监注[2001]522号）提出的行政许可申请，不属于药品行政管理措施。

### **3、丹参酮IIA 磺酸钠注射液地标升国标前后药效有无实质差异及其依据和理由**

“地标升国标”前后，丹参酮IIA 磺酸钠注射液的有效成份、剂型均未发生变化，但在产品的杂质分析、质量控制等方面进行了完善和提升。同时，通过后续的临床研究，证实了国标下丹参酮IIA 磺酸钠注射液的临床有效性、安全性。

丹参酮IIA 磺酸钠注射液注册为国家标准并恢复生产前，缺乏有效的临床循证医学数据，因此，无法对“地标升国标”前后药品的临床有效性、安全性进行科学、系统的对比评价。

（二）发行人排他许可的相关专利对丹参酮IIA 磺酸钠注射液生产过程中的具体作用，是否为重要且必不可少的专利许可及其依据和理由，如无该等专利授权，一生化药业是否将无法生产诺新康并构成侵权，发行人与一生化药业的业务实质，认为发行人不是药品销售流通企业的依据和理由，发行人是否具备自行生产丹参酮IIA 磺酸钠注射液的技术和能力，是否对一生化药业存在重大依赖，并请提供一生化药业出具的明确书面说明；

#### **1、发行人排他许可的相关专利具体作用和授权情况**

发行人排他许可一生化药业的专利包括：①一种丹参酮 II A 磺酸钠的高效液相分析方法（专利号 200510094843.3）、②羟基丹参酮 II A 磺酸钠及其用途（专利号 200610039134.X）、③去氢丹参酮 II A 磺酸及其用途（专利号 201010599234.4）和④一种丹参酮 II A 磺酸钠注射剂及其制备方法（专利号 200610086184.3）四项发明专利，上述专利与丹参酮 II A 磺酸钠注射液的产品生产直接相关，在原料药的质量控制、生产效率提升以及制剂生产工艺升级的研发工作等方面起到重要作用，具体如下：

**专利①：一种丹参酮 II A 磺酸钠的高效液相分析方法（专利号 200510094843.3）**

针对原料药丹参酮 II A 磺酸钠生产质量控制中使用薄层分析法物质精密度和灵敏度较低的问题，采用该项专利，可以在生产中采用反相色谱梯度洗脱法进行产品质量控制的技术，能够快速准确地将原料药中的丹参酮 II A、丹参酮 I 磺酸钠及其他有关物质同时检出，有利于提高原料药质量和生产效率。

**专利②、专利③：羟基丹参酮 II A 磺酸钠及其用途（专利号 200610039134.X）、去氢丹参酮 II A 磺酸及其用途（专利号 201010599234.4）**

羟基丹参酮 II A 磺酸钠、去氢丹参酮 II A 磺酸两项是丹参酮 II A 磺酸钠原料药生产过程中常见杂质。采用上述 2 项专利，可以于原料药的生产过程中对两项杂质进行定量分析，有利于原料药的质量控制。

**专利④：一种丹参酮 II A 磺酸钠注射剂及其制备方法（专利号 200610086184.3）**

该项专利是一项丹参酮 II A 磺酸钠的制备工艺，通过添加关键辅料等方法，解决了注射液制备过程中配液时，丹参酮 II A 磺酸钠溶解困难的问题，并有利于提升制剂稳定性。该项专利属于生产技术储备，目前主要用于一生化药业进一步提升生产工艺的研发工作，尚未大规模应用于产品的工业化生产。

2020 年 10 月，发行人就上述事项取得了一生化药业出具的《关于丹参酮 II A 磺酸钠注射液授权专利的声明》。

综上所述，发行人授予一生化使用的 4 项专利与丹参酮 II A 磺酸钠注射液的生产直接相关，在原料药的质量控制、生产效率提升以及制剂生产工艺升级的研发工作等方面起到重要作用。在无发行人相关授权的情况下，一生化药业如在原料药的质量控制、生产效率提升以及制剂生产工艺升级的研发工作中使用上述专利，会导致专利侵权。

## 2、发行人与一生化药业的业务实质

丹参酮 II A 磺酸钠注射液为发行人与一生化药业的合作产品，该项业务实质为发行人通过药品销售、专利授权等手段实现早期其持续的技术研发成果的转化，获得产品研发、销售等生产环节以外的利益，合作厂商获取生产环节利润，具体情况如下：

### (1) 产品研发环节

发行人实际控制人通过自主研究，完成丹参酮 II A 磺酸钠注射液的地方标准升为国家标准注册工作。2002 年以来，发行人实际控制人及发行人对该产品进行持续研究，并就产品质量控制中使用的杂质及其分析方法等申请了一系列相关发明专利。此外，发行人还开展了质控标准提升、新适应症拓展、上市后临床询证研究、新剂型开发等持续研究工作。

一生化药业持有药品生产批件，负责药品国家标准的申报及生产工艺上的技术研发。

### (2) 产品生产环节

发行人将前期研发形成的 4 项直接与生产相关的发明专利授权一生化药业使用，在原料药的质量控制、生产效率提升以及制剂生产工艺升级的研发工作等方面起到重要作用。

一生化药业负责丹参酮 II A 磺酸钠注射液的原材料采购及生产工作。

### (3) 药品销售环节

发行人基于前期及持续的研发成果，拥有丹参酮 II A 磺酸钠注射液的全国经销权。“两票制”实施前，发行人负责丹参酮 II A 磺酸钠注射液的全部市场的销售推广、渠道建设管理等全部销售工作。“两票制”实施后，发行人仍负责产品全部市场的销售工作，但其中“两票制”客户由一生化药业及其子公司根据发行人要求直接向下游客户发货并结算货款。

综上所述，根据双方实际分工，该项业务实质为发行人通过药品销售、专利授权等手段实现早期及持续的技术研发成果的转化，获得产品研发、销售等生产环节以外的利益，合作厂商负责药品生产获取生产环节利润。

### 3、发行人不为药品销售流通企业的依据和理由

#### **(1) 发行人的产品收益主要基于丹参酮 II A 磺酸钠注射液早期及持续不断的研发成果**

①2003 年至 2009 年，发行人拥有丹参酮 II A 磺酸钠的全国总经销权，并通过药品购销实现收益。上述收益是基于发行人实际控制人在丹参酮 II A 磺酸钠注射液产品的原有地方标准基础上进行自主的二次开发，提供丹参酮 II A 磺酸钠注射液质量及工艺的提高和相关标准修订，以及地方标准升级为国家标准的注册工作等其他除生产以外的所有工作。

②2009 年至 2014 年，发行人与一生化药业续签协议，继续拥有丹参酮 II A 磺酸钠的全国总经销权，并通过药品购销实现收益。上述收益是基于丹参酮 II A 磺酸钠重新生产以来，发行人对制剂及其原料药生产质量控制、生产效率提升等的研发工作及专利成果、对丹参酮 II A 磺酸钠的临床循证研究工作、以及对丹参酮 II A 磺酸钠注射液长期市场推广工作。

③2015 年至今，发行人与一生化药业、上柯医药就持续为丹参酮 II A 磺酸钠的提供推广服务、技术研究、专利授权等综合服务签署协议，双方合作续签至 2029 年，发行人可通过专利授权、药品购销等形式实现收益。上述收益是基于发行人前期与丹参酮 II A 磺酸钠注射液生产相关一系列专利及研发工作，发

行人对产品适应症拓展的相关药学研究工作，发行人对产品上市后的进一步临床循证研究，以及发行人在市场及渠道方面形成的竞争优势。

综上，发行人的产品收益主要基于丹参酮 II A 磺酸钠注射液早期及持续不断的研发成果。

## **(2) 发行人与一生化药业的合作模式受历史局限性影响，存在必然性**

根据当时的国家药品行业监管要求（药品管理法（2001 修订）），我国对药品上市采取的是上市许可与生产许可“捆绑”管理模式，即药品批准文号只颁发给具有《药品生产许可证》的生产企业。发行人成立初期资金实力有限，不具备自主申请药品生产批件的条件，因而一直采用与一生化药业合作的方式进行生产。

## **(3) 发行人产品管线丰富，长期专注于高临床价值药物的研制和商业化**

发行人自 2008 年开始，持续开展自主研发，构建了一支技术水平较高、人员结构合理的研发团队，逐步形成多个创新/独家产品，目前发行人的在研产品管线包括临床研究阶段的消化疾病领域化药 1 类新药盐酸柯诺拉赞、2.1 类新药醋酸沃诺拉赞注射液等，以及处于临床前研究阶段的高选择性小分子靶向创新药 6 项。

## **(4) 发行人目前具备自主生产条件**

随着资金实力的增强，目前，发行人下属的柯菲平盛辉、柯菲平制药等子公司拥有从事药品及相关原料药生产的资质及生产设施，公司生产条件完备，生产能力齐全，可以独立完成冻干粉针、注射剂、口服制剂等多种剂型的药品生产，拥有生产脑脉利颗粒、注射用艾司奥美拉唑钠等产品的生产经验。

综上所述，发行人不是药品销售流通企业。

## **4、发行人具备自行生产丹参酮 II A 磺酸钠注射液的技术和能力**

发行人具备自行生产丹参酮 II A 磺酸钠原料药的生产设施，掌握产品生产技术及工艺，并拥有实际生产经验；就丹参酮 II A 磺酸钠注射液，发行人拥有

相关生产设施，并掌握该剂型的制备技术，但尚无实际开展大规模工业化生产的经验，主要情况如下：

（1）生产设施方面，发行人下属的柯菲平盛辉、柯菲平制药等子公司拥有从事注射剂、相关原料药生产的药品生产许可及生产设施，并符合 GMP 标准。

（2）原料生产方面，发行人掌握丹参酮 II A 磺酸钠原料药的生产工艺，并已于 2014 年 4 月获得药品注册申请受理通知书（受理号 CYHS1400585 苏）。发行人子公司柯菲平制药具有丹参酮 II A 磺酸钠原料实验室制备及中试生产的实际生产经验，并连续制备了多批次丹参酮 II A 磺酸钠合格原料药，用于丹参酮 II A 磺酸钠粉针剂试验品的生产，未来有能力开展丹参酮 II A 磺酸钠原料药的大规模工业化生产。发行人还拥有一种微反应装置制备丹参酮 II-a 磺酸钠的方法（专利号：201410694489.7）等 4 项丹参酮 II A 磺酸钠原料药相关的发明专利。

（3）制剂生产方面，发行人拥有一种丹参酮 II A 磺酸钠注射剂及其制备方法（专利号：200610086184.3），掌握小水针注射液、冻干粉针、无菌分装粉针、大容量注射液的制备技术。

## 5、发行人对一生化药业不存在依赖

### （1）发行人与一生化药业的合作是产业链专业化分工，是理性的商业行为

丹参酮 II A 磺酸钠注射液系发行人采用合作方式生产的产品，一生化药业持有产品注册批件，并负责生产；发行人承担原料及制剂标准的修订与提升、新剂型开发等除生产以外全部工作，并独家拥有产品的全国总经销权。

一生化药业为我国成规模的制药企业，2019 年营业收入超过 30 亿元，具备合法生产资质，拥有丰富的生产管理经验。

合作期间，发行人通过不断开拓销售渠道、积极开展产品的学术推广等工作，形成了覆盖全国的产品销售网络，市场及销售优势明显；通过对产品上市及后续阶段持续的研发投入，形成多项发明专利，并积极开展质量提升、拓展适应症、新剂型开发工作，在研发及生产拥有竞争优势；通过将 4 项与丹参酮

II A 磺酸钠注射液及原料药生产直接相关的发明专利授权与一生化药业使用，深度参与、影响合作产品的生产。

因此，发行人通过药品购销、专利授权等形式，获取与研发能力、市场组织管理能力等方面相关的收益，一生化药业通过其丰富的生产管理经验丰富获取收益，是双方理性的商业选择。

## **(2) 发行人具有完整的业务体系和直接面向市场独立经营的能力**

发行人下属的柯菲平盛辉、柯菲平制药等子公司拥有从事药品及相关原料药生产的资质及生产设施，公司生产条件完备，生产能力齐全，可以独立完成冻干粉针、注射剂、口服制剂等多种剂型的药品生产。

发行人拥有了自主的药品生产能力，拥有自主产品脑脉利颗粒及注射用艾司奥美拉唑钠，其中脑脉利颗粒已完成商业化且增速较快，2019 年全年实现收入 3,609.32 万元，2020 年上半年在疫情影响下，仍实现收入 2,253.24 万元，占主营业务收入比例为 8.35%。

发行人在多年持续研发的基础上，逐步构建了心脑血管、消化系统疾病领域的两大产品布局，储备了多个在研 1 类和 2 类新药品种，如：化药 1 类新药盐酸柯诺拉赞、2.1 类新药醋酸沃诺拉赞注射液，化药 1 类新药注射用甲磺酸胺银内酯 B、化药 1 类新药甲磺酸胺银内酯 B 片等。

因此，发行人已经拥有了自主的药品生产能力，并储备了一系列自主生产的在研新药产品管线。

综上所述，发行人拥有完整的业务体系，具备面向市场的独立经营能力。发行人与一生化药业的合作是产业链专业化分工，符合行业特点，符合我国监管发展趋势，不构成对一生化药业的依赖。

**(三) 发行人是否为 2003 年脑脉利颗粒新药证书持证人，其前后标准的所属类别、作用、内容有无实质差异，发行人取得脑脉利颗粒、原化学药第 6 类（已有国家药品标准的原料药和制剂）注射用艾司奥美拉唑钠等产品注册批件的背景、过程及依据；**

## 1、脑脉利颗粒新药证书、药品标准相关情况

“脑脉利颗粒”于2003年取得新药证书（国药证字Z20030076），持有人并非发行人，原标准（YBZ02942003-2009Z）被纳入“国家药品标准（新药转正标准）第81册”。

2012年，发行人子公司柯菲平盛辉自合肥合源药业有限公司受让“脑脉利颗粒”产品批件，针对产品的生产工艺（将湿法制粒改进为干法制粒）和质量控制（改进鉴别方法等）等进行了自主的二次创新开发，完成了《脑脉利颗粒国家药品标准》的修订，修订后标准（YBZ02942003-2009Z-2019）已获发“国家药品标准（修订）颁布件”。

“脑脉利颗粒”修订前后标准所属类别及作用无差异，其内容存在实质性差异，具体如下：

类别	具体项目	修订前标准内容 (YBZ02942003-2009Z)	修订后标准内容 (YBZ02942003-2009Z-2019)	改进
生产工艺	制法	“……混匀，用90%乙醇制颗粒，干燥，制成1000g，即得。”	“……混匀，干法制粒，制成1000g，即得。”	修订后标准采用先进的干法制粒工艺替代原标准湿法制粒工艺制成脑脉利颗粒，该方法具有粒度较均匀、制粒偏差小、工时缩短、能耗减小、生产成本低的优点。
质量控制	鉴别（2）项	“……吸取供试品溶液10μl，对照品溶液5μl，分别点于同一硅胶G薄层板上，以苯-乙酸乙酯（19:1）为展开剂，展开……”	“……吸取上述两种溶液各5μl，分别点于同一硅胶G薄层板上，以石油醚（60℃~90℃）-二氯甲烷（1:6）为展开剂，展开……”	改进了丹参的鉴别方法。原标准中鉴别丹参时使用的试剂苯毒性较大，发行人参考《中华人民共和国药典》中丹参的质量控制方法及公司内控标准，以薄层色谱鉴别为基础，将原展开剂“苯-乙酸乙酯（19:1）”替换为“石油醚（60℃~90℃）-二氯甲烷（1:6）”。

类别	具体项目	修订前标准内容 (YBZ02942003-2009Z)	修订后标准内容 (YBZ02942003-2009Z-2019)	改进
	鉴别 (4) 项	<p>“取本品 2.5g，<u>研细，加甲醇 10ml，超声处理 20 分钟，滤过，取滤液作为供试品溶液。另取姜黄素对照品，加乙醇制成每 1ml 含 0.2mg 的溶液，作为对照品溶液。照薄层色谱法（中国药典 2005 版一部附录 VIB）试验，吸取供试品溶液 5<math>\mu</math>l，对照品溶液 2<math>\mu</math>l，分别点于同一硅胶 G 薄层板上，以三氯甲烷-甲醇-甲酸（96:3:1）为展开剂，展开，取出，晾干，置紫外光灯（365nm）下检视。供试品色谱中，在与对照品色谱相应的位置上，显相同颜色的荧光斑点。”</u></p>	<p>“<u>取本品 3g，置适宜的具塞三角瓶中，加水 2ml，使成润湿状态，静置 5 分钟，再加乙醚 6ml，充分摇匀后，置冰水浴中超声处理 45 分钟，取上清液浓缩定容至 1ml，作为供试品溶液。另取姜黄对照药材 0.9g，置适宜的具塞三角瓶中，加水 2ml，使成润湿状态，静置 5 分钟，再加乙醚 6ml，充分摇匀后，置冰水浴中超声处理 45 分钟，取上清液至 20ml 量瓶中，加乙醚至刻度，摇匀，作为对照药材溶液。照薄层色谱法（中国药典 2015 版通则 0502）试验，吸取上述两种溶液各 20<math>\mu</math>l，分别点于同一硅胶 GF<sub>254</sub> 薄层板上，以石油醚（60<math>^{\circ}</math>C~90<math>^{\circ}</math>C）-乙酸乙酯（20:1）为展开剂，展开，取出，晾干，在紫外光（254nm）下检视。供试品色谱中，在与对照药材色谱相应的位置上，应显相同颜色的荧光斑点。”</u></p>	<p>改进了姜黄的鉴别方法，由鉴别姜黄素改进为鉴别姜黄挥发油中的姜黄酮。原标准对姜黄素进行鉴别。脑脉利颗粒制备时常采用水蒸气蒸馏法提取姜黄挥发油，同时提取挥发油后的水液备用。由于姜黄素成分不具有挥发性，在水中溶解度也非常小，故原标准中采用姜黄素标准品进行鉴别稳定性不佳，无法很好地监控产品质量。新标准采用姜黄药材作为对照鉴定，鉴别其挥发油中的成分，该方法稳定性、专属性较好，可更全面地监控姜黄药材的质量。</p>

## 2、发行人取得脑脉利颗粒注册批件的背景、过程及依据

2013 年 2 月，发行人与合肥合源药业有限公司（以下简称“合肥合源”）签署《产品转让框架协议》，约定合肥合源将脑脉利颗粒药品生产技术、产品所有权及相关知识产权以人民币 2,800 万元的价格转让给发行人或柯菲平盛辉或发行人指定的企业。

2013 年 4 月，柯菲平将其持有的柯菲平盛辉 51% 股权转让给合肥合源。转

让完成后，合肥合源成为柯菲平盛辉的控股方，并将“脑脉利颗粒”产品批件转让给柯菲平盛辉，同时注销原批准文号。

2014年11月，国家食品药品监督管理局颁发《药品补充申请批件》，“脑脉利颗粒”的产品批件更新为“国药准字 Z20143025”，药品生产企业变更为柯菲平盛辉。2014年12月，合肥合源将其持有的柯菲平盛辉51%的股权转让给发行人；转让完成后，柯菲平盛辉成为发行人的全资子公司。

至此，发行人、柯菲平盛辉与合肥合源关于脑脉利颗粒药品生产技术转让完成。

上述脑脉利颗粒的药品生产技术转让符合《关于做好实施新修订药品生产质量管理规范过程中药品技术转让有关事项的通知》（国食药监注[2013]38号）“一、符合下列情形的，可申请药品技术转让：……（二）兼并重组中药品生产企业一方持有另一方50%以上股权或股份的，或者双方均为同一企业控股50%以上股权或股份的药品生产企业，双方可进行药品技术转让”的规定，药品生产技术转让已经取得国家药监局的审批，转让行为合法有效。

### **3、发行人取得原化学药第6类（已有国家药品标准的原料药和制剂）注射用艾司奥美拉唑钠等产品注册批件的背景、过程及依据**

2008至2015年间，发行人采取“创仿结合”的研发思路，在坚持自主研发创新药的同时，考虑到创新药研发周期长、投入高、风险大等特点，布局了一系列临床价值较高的首仿和仿制药品种，发行人自主研发注射用艾司奥美拉唑钠产品等仿制药产品，因艾司奥美拉唑钠产品具有较高的临床价值，发行人持续推进并完成了产品的注册工作。

根据米内网发布的《2018年度抗消化性溃疡及胃动力药物市场研究报告》，2018年，国内抗消化性溃疡及胃动力药物的市场销售额（公立医疗机构）为462亿元，艾司奥美拉唑在重点样本医院的通用名药物市场中位列第二，份额为15.77%。

发行人“注射用艾司奥美拉唑钠”的申请时间、申请过程、药品注册相关

资料和步骤的具体准备情况具体如下：

时间节点	主要事项	具体情况
2013.09.03	CDE 申报受理	申请资料省局受理后，完成药学注册研制现场和生产现场核查
2017.05	启动审评、排队	国家药品监督管理局药品审评中心业管室根据分类整理后，进入排队状态
2017.06.14	完成审评、制证	CDE 进行药学审评和非临床学科审评
2017.08.03	公示发补意见	CDE 审评后，对注册资料提出补充研究意见
2017.12.01	提交发补资料	发行人针对发补意见，进行通用名称修订，完成了冻干车间培养基模拟灌装试验；细菌存活能力、细菌截留、可提取物、化学兼容性和产品润湿的完整性实验；容器密封性验证。优化药品质量标准（完善了有关物质、含量方法，增订了溶液澄清度与颜色和对映 R-对映体（R-对映体）检查，修订了含量均匀度检查，严格了水分、含量限度）。稳定性研究增加了配伍稳定性研究和包材相容性研究包材研究。药理毒理方面探索了临床最大给药浓度（8mg/ml）的溶血性试验，未见明显的红细胞凝聚现象，安全性良好。
2018.01.31	省所检验报告到中心	江苏省食品药品监督检验研究院对发行人自主研发样品的三批样品进行质量标准复核。
2018.05.23	口头发补意见（二补）	自主研发品种的学科专业沟通
2018.07.16	正式制剂二补通知	完成生产工艺修订、包材的元素杂质研究和质量标准修订
2018.11.21	提交二补资料到 CDE	申报资料整理、装订和申报
2019.01.25	CDE 审评结束	
2019.08.06	CDE 发核查通知	动态核查前准备
2019.09.23	省局动态核查、抽样	自主研发产品的动态现场生产并接受省局的检查和抽样
2019.10.12	抽样封签、送检	江苏省食品药品监督检验研究院对发行人自主研发样品的三批样品进行第二次质量标准复核，均符合规定
2019.12.16	CDE 收三合一报告，启动审评	核查报告、药检报告、补充资料
2019.12.26	核对说明书、标准等	根据江苏省食品药品监督检验研究院三批检验报告，对质量标准进行修订并定稿
2020.01.22	送签文件制作	
2020.02.10	完成技术审评，送注册司	批准生产
2020.02.21	发布批件公告	

时间节点	主要事项	具体情况
2020.02.23	领取批件	拿到药品注册批件

(四) 丹参酮IIA 磺酸钠注射液以及发行人取得注册批件的产品纳入地方医保目录和地方重点监控药品目录的情况，以及2020年医保药品目录调整工作和带量采购政策动向对发行人的影响。

### 1、丹参酮IIA 磺酸钠注射液以及发行人取得注册批件的产品纳入地方重点监控合理用药药品目录情况

丹参酮IIA 磺酸钠注射液及发行人持有注册批件的产品脑脉利颗粒、注射用艾司奥美拉唑钠均未纳入《第一批国家重点监控合理用药药品目录（化药及生物制品）》。

截至2020年6月30日，丹参酮IIA 磺酸钠注射液及发行人持有注册批件的产品脑脉利颗粒、注射用艾司奥美拉唑钠（曾）被省级地区纳入重点监控合理用药药品目录情况如下：

药物	省级地区	纳入重点监控合理用药药品目录情况	进入时间	调整情况
丹参酮IIA 磺酸钠注射液	安徽省	曾调入，后被调出	2017年7月	2019年10月已调出
	江西省	曾调入，后被调出	2019年3月	2019年11月已调出
脑脉利颗粒	不涉及			
注射用艾司奥美拉唑钠	山西省	是[注]	2019年9月	将不定期调整
	四川省	曾调入，后被调出	2016年2月	2017年9月已调出

注：山西省卫健委2019年9月将质子泵抑制剂整体纳入重点监控药物目录。

由于注射用艾司奥美拉唑钠尚未开展销售，上述监管情况暂不对发行人经营造成重大影响。

### 2、丹参酮IIA 磺酸钠注射液以及发行人取得注册批件的产品纳入地方医保目录情况

2019年8月，国家医保局、人力资源社会保障部公布《国家基本医疗保险、工伤保险和生育保险药品目录》，要求各地应严格执行《药品目录》，不得自行制定目录或用变通的方法增加目录内药品，也不得自行调整目录内药品的限定支付范围。对于原省级药品目录内按规定调增的乙类药品，应在3年内逐步消化。

目前，丹参酮IIA磺酸钠注射液及发行人持有注册批件的产品脑脉利颗粒、注射用艾司奥美拉唑钠均为国家医保目录（2019版）乙类药品，各地方医保执行国家医保目录并予以报销。

### 3、2020年医保药品目录调整工作和带量采购政策动向对发行人的影响

#### (1) 2020年医保药品目录调整工作对发行人的影响

2020年8月，国家医保局公布《2020年国家医保药品目录调整工作方案》，将综合考虑基本医保的功能定位、药品临床需求、基金承受能力，对2020年药品目录进行调整，其主要内容如下：

项目	具体内容
目录外西药和中成药调入	1.与新冠肺炎相关的呼吸系统疾病治疗用药。 2.纳入《国家基本药物目录（2018年版）》的药品。 3.纳入临床急需境外新药名单、鼓励仿制药品目录或鼓励研发申报儿童药品清单，且于2020年8月17日（含，下同）前经国家药监部门批准上市的药品。 4.第二批国家组织药品集中采购中选药品。 5.2015年1月1日至2020年8月17日期间，经国家药监部门批准上市的新通用名药品。 6.2015年1月1日至2020年8月17日期间，根据临床试验结果向国家药监部门补充申请并获得批准，适应症、功能主治等发生重大变化的药品。 7.2019年12月31日前，进入5个（含）以上省级最新版基本药品目录的药品。其中，主要活性成分被列入《第一批国家重点监控合理用药药品目录（化药及生物制品）》的除外。
目录内西药和中成药调出	1.被国家药监部门撤销、吊销或者注销药品批准证明文件的药品。 2.综合考虑临床价值、不良反应、药物经济性等因素，经评估认为风险大于收益的药品。

项目	具体内容
目录内西药和中成药调整支付标准药品的范围	1.处于协议有效期内，且按照协议需重新确定支付标准的谈判药品。 2.根据企业申报或专家评估，有必要调整限定支付范围的谈判药品。 3.与同治疗领域的其他药品相比，价格/费用明显偏高，且近年来占用基金量较多的药品。
其他	1.按规定将符合条件的中药饮片纳入调整范围。 2.完善药品目录凡例，规范药品名称剂型，适当调整药品甲乙类别、目录分类结构、备注等内容。

上述调整要求对相关产品的影响预计如下：

① 丹参酮 IIA 磺酸钠注射液自 2004 年被纳入国家目录乙类药品，产品临床治疗的安全性及有效性得到广泛认可，并在大量临床疗效观察研究数据中得以印证，预计被调出医保目录的可能性较低。

② 脑脉利颗粒作为现代口服中药，经大样本临床验证，安全可靠，可为中风患者治疗提供良好的恢复途径，预计被调出医保目录的可能性较低。

③ 注射用艾司奥美拉唑钠被广泛用于治疗与胃酸分泌相关疾病，临床需求大，临床效果明显，被调出医保目录的可能性较低。

综上，2020 年医保药品目录调整工作预计对发行人不存在重大不利影响，针对潜在风险，发行人已于招股说明书“第四节 风险因素”之“二、经营风险”之“（八）深化医药卫生体制改革导致公司已上市产品临床用量受限并下降的风险”处披露。

## （2）带量采购政策动向对发行人的影响

自 2018 年起，国家层面先后集中组织了“4+7 城市带量采购”、“第二批集中带量采购”和“第三批集中带量采购”等集中带量采购，通过一致性评价或视同通过一致性评价的仿制药才能进入集中带量采购目录。

2019 年 11 月，国务院深化医药卫生体制改革领导小组印发《关于以集中采购和使用为突破口进一步深化卫生体制改革若干政策措施的通知》（（国医改发〔2019〕3 号），明确要求“对未纳入国家组织集中采购和使用范围的药品，各

地要依托省级药品集中采购平台，借鉴国家组织药品集中采购和使用经验，采取单独或跨区域联盟等方式，在采购药品范围、入围标准、集中采购形式等方面加大改革创新力度，形成国家和地方相互促进的工作格局”。河北省、江西省等省份陆续出台了省级带量采购政策，对药品通用名下未有通过一致性评价的药物，遴选符合要求的品种进行带量采购。

丹参酮 IIA 磺酸钠注射液、脑脉利颗粒尚为独家品种，暂未有其他企业申报仿制。截至 2020 年 9 月，丹参酮 IIA 磺酸钠注射液、脑脉利颗粒不属于国家药品集中采购目录，也不属于目前已出台的省级带量采购目录，短期内实施带量采购的可能性相对较低。

注射用艾司奥美拉唑钠市场竞争充分，仿制企业众多，目前已被纳入山东省、江西省等省级带量采购名单，发行人的注射用艾司奥美拉唑钠尚未开展销售，上述带量采购政策尚不会对发行人经营造成重大不利影响，发行人将根据未来政策变化趋势，合理安排该产品的生产和销售工作。

综上，带量采购政策动向预计对发行人不存在重大不利影响，针对潜在风险，发行人已于招股说明书“第四节 风险因素”之“二、经营风险”之“（八）深化医药卫生体制改革导致公司已上市产品临床用量受限并下降的风险”、“（九）深化医药卫生体制改革导致公司已上市产品终端价格大幅下降的风险”处披露。

综上所述，截至本问询回复出具日，发行人持有批件但尚未商业化产品注射用艾司奥美拉唑钠被江西省列入重点监控合理用药药品目录。发行人已商业化产品丹参酮 IIA 磺酸钠注射液、脑脉利颗粒目前均不属于国家及省级的重点监控合理用药药品目录。2020 年医保药品目录调整工作和带量采购政策动向对发行人的不会造成重大不利影响。

## 二、请发行人修改完善招股说明书：

（一）请发行人修改完善招股说明书关于丹参酮 IIA 磺酸钠注射液的披露内容，包括但不限于：合作背景、专利来源、两票制前后的业务实质等，避免

因将丹参酮IIA 磺酸钠注射液披露为公司已上市的产品带来的理解歧义。

发行人已于招股说明书之“第六节 业务和技术”之“一、发行人主营业务、主要产品及设立以来的变化情况”之“(一) 公司主营业务、主要产品的基本情况”之“2、发行人的主营业务定位”更新表述如下：

**①合作产品丹参酮IIA 磺酸钠注射液产品业务及收入的形成过程**

发行人设立前（2001年前后），发行人实际控制人秦引林在丹参酮IIA 磺酸钠注射液产品的原有地方标准基础上进行自主的二次开发，负责丹参酮IIA 磺酸钠注射液质量及工艺的提高和相关标准修订，以及地方标准升级为国家标准的注册工作。2002年12月，合作产品丹参酮IIA 磺酸钠注射液获得国家药品批准文号（“国药准字 H31022558”）。

发行人实际控制人秦引林上述过程中形成了一系列技术储备，并陆续于2005年10月、2006年3月、2006年9月、2010年12月等时间申请了相关发明专利。2012、2013及2016年，发行人实际控制人陆续将其申请的11项丹参酮IIA 磺酸钠注射液相关专利转让给发行人。截至本招股说明书签署日，发行人共拥有丹参酮IIA 磺酸钠注射液相关发明专利12项。

发行人于招股说明书之“第六节 业务和技术”之“一、发行人主营业务、主要产品及设立以来的变化情况”之“(二) 设立以来主营业务、主要产品、主要经营模式的演变情况”之“1、合作品种丹参酮IIA 磺酸钠注射液产品收入的演变情况”更新表述如下：

2、“两票制”前后，发行人丹参酮IIA 磺酸钠注射液产品经营模式和主营业务未发生变化，业务实质保持一致

“两票制”前后，合作产品丹参酮IIA 磺酸钠注射液的业务实质均为发行人以前期及持续的研发成果为基础，采用与一生化药业合作的方式进行生产，发行人独家拥有产品的总经销权，并通过产品销售产生的药品购销差价、专利许可收入等方式实现研发、销售等生产环节以外的收益。

因此，“两票制”前后，发行人仅产品收入结算模式变化，**收益的实质始终以前期及持续的研发成果为基础**，收入的途径的实现始终与药品销售直接相关，未发生重大变化。

（二）请发行人勿将丹参酮ⅡA 磺酸钠注射液和脑脉利颗粒与在研产品一起作为产品管线披露。鉴于丹参酮ⅡA 磺酸钠注射液系 1980 年经上海市卫生局批准上市的注射剂产品，脑脉利颗粒系于 2003 年 10 月通过审批的中药新药制剂，请发行人删除招股说明书关于“独家创新品种”“高临床价值创新药的研制和商业化”及其他相关或类似表述，客观披露业务内容、实质、特点和风险，并充分披露行业政策的潜在不利影响。

发行人已将丹参酮ⅡA 磺酸钠注射液和脑脉利颗粒与在研产品分开作为主要产品管线及在研产品管线披露。

发行人已删除招股说明书关于“独家创新品种”“高临床价值创新药的研制和商业化”及其他相关或类似表述。

发行人于招股说明书之“第四节风险因素”之“二、经营风险”中补充及更正披露如下：

（九）深化医药卫生体制改革导致公司已上市产品终端价格大幅下降的风险

《国务院关于印发“十三五”深化医药卫生体制改革规划的通知》将“建立高效运行的全民医疗保障制度”作为重点任务，具体措施包括：健全基本医保稳定可持续筹资和报销比例调整机制，深化医保支付方式改革，推动基本医疗保险制度整合等等。

在此背景下，国家医保局设立并就建立医保支付医药服务价格合理确定和动态调整机制，推动建立市场主导的社会医药服务价格形成机制等实施了一系列措施，包括开展按疾病诊断相关分组付费（DRGs）试点，继续推进按病种为

主的多元复合式医保支付方式改革；组织集中带量采购、国家医保药品准入谈判等工作。根据国家医保局披露的公开信息，2019年150个谈判药品中，119个新增药品有70个谈判成功，包括52个西药和18个中成药，价格平均降幅为60.7%；截至2020年10月，国家组织药品集中采购和使用联合采购办公室已公布第三批全国药品集中采购中选结果55个品种拟中标，拟中标产品平均降价53%。

目前，公司的主要产品丹参酮IIA 磺酸钠注射液及脑脉利颗粒均为国家医保目录（2019版）乙类品种，未被纳入集中采购范畴，未来若被纳入国家或省级药品集中采购和使用、或是医保谈判范畴，可能导致终端价格的大幅下降。

#### （十五）重点监控药品目录相关风险

近年来，国家及各地方陆续制定了重点监控合理用药药品目录。2019年6月，国家卫健委会同国家中医药局在各地报送的省级推荐目录基础上，形成了《第一批国家重点监控合理用药药品目录（化药及生物制品）》，主要是针对缺乏临床用药指南或指导原则，及未严格按照指南或指导原则导致的临床不合理应用的药品，进行相应的监控以加强合理用药管理。截至2020年6月30日，发行人公司无主要产品被纳入国家级的重点监控药物目录，尚未销售的产品注射用艾司奥美拉唑钠被山西省纳入省级地区的重点监控药物目录。如该等政策的继续推行或更严格管控规定的颁布实施，将可能导致①发行人主要产品可能被新纳入目录，产品销量下降；②发行人注射用艾司奥美拉唑钠产品商业化进度不及预期，上述情况均可能对发行人经营造成不利影响。

#### （十六）2020年国家医保目录调整风险

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，目前发行人主要产品丹参酮IIA 磺酸钠注射液、脑脉利颗粒及已取得生产批件的注射用艾司奥美拉唑钠均为国家医保目录乙类药品。截至2020年10月，2020年医保药品目录调整工作正在进行，若上述产

品被调出目录，则可能对公司经营造成不利影响。

三、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。

保荐机构、发行人律师执行了以下核查程序：（1）查阅了历次修订的《中华人民共和国药品管理法》及相关主管部门发布的公告；（2）查阅了发行人授予一生化药业使用的 4 项发明专利的全部专利文件、合同及专利实施许可技术交接资料；（3）实地走访了发行人原料药、制剂生产车间，查阅了发行人生产丹参酮 II A 磺酸钠及粉针制剂的相关生产记录、检验报告；（4）查阅了《脑脉利颗粒国家药品标准》及其历次修订文件；（5）查阅了脑脉利颗粒的技术转让协议；（6）查阅了柯菲平盛辉的工商资料；（7）查阅了米内网发布的《2018 年度抗消化性溃疡及胃动力药物市场研究报告》；（8）就注射用艾司奥美拉唑钠的申报情况访谈了发行人研发人员；（9）查阅了《第一批国家重点监控合理用药药品目录（化药及生物制品）》等国家及各省颁布的地方重点监控合理用药药品目录、国家医保目录；（10）查阅了国家医保局公布《2020 年国家医保药品目录调整工作方案》等主管部门公告的与医保药品目录调整工作、带量采购政策相关的公告；（11）就 2020 年医保药品目录调整工作、带量采购政策对发行人的影响访谈了发行人负责人员。

经核查，保荐机构及发行人律师认为：（1）丹参酮 II A 磺酸钠注射液未纳入《中华人民共和国药典》，不属于药典标准。丹参酮 II A 磺酸钠注射液适用的国家药品标准系国家药品主管部门批准给申请人特定药品的标准，生产丹参酮 II A 磺酸钠注射液的药品生产企业必须执行该注册标准。丹参酮 II A 磺酸钠注射液注册为国家标准注册并恢复生产前，缺乏有效的临床循证医学数据，因此，无法对“地标升国标”前后药品的临床有效性、安全性进行科学、系统的对比评价；（2）发行人授予一生化药业使用的 4 项专利对丹参酮 II A 磺酸钠注射液及其原料药的生产起到重要作用；在无相关专利授权的情况，一生化药业若在原料药的生产效率及质量控制，或丹参酮 II A 磺酸钠注射液制剂的制备等方面

使用到上述专利，会导致专利侵权；（3）发行人不是药品销售流通企业，且具备自行生产丹参酮 II A 磺酸钠注射液的技术和能力；（4）发行人对一生化药业不存在依赖。

## 问题 2、关于盐酸柯诺拉赞、甲磺酸胺银内酯 B 等在研产品

发行人在研 P-CAB 药物盐酸柯诺拉赞目前处于 III 期临床研究阶段，当前试验已启动入组，甲磺酸胺银内酯 B 当前处于 II 期临床试验方案研讨阶段。网络资料显示，P-CAB 药物富马酸伏诺拉生片 2019 年底已在中国获批，其在中国的专利将于 2026 年到期，正大天晴、石药集团等多家药企均有在仿制，另一款 P-CAB 药物特戈拉赞国内非糜烂性反流病的三期临床也已完成。

请发行人补充披露：（1）盐酸柯诺拉赞 II 期临床试验方案及结果数据、III 期临床试验方案、入组进展及预计完成时间；（2）PPI 药物和 P-CAB 药物境内外上市情况，与发行人已有和在研产品形成竞争关系的已上市产品国内销售情况，在研竞品的研发进展情况，已上市及在研 P-CAB 药物与盐酸柯诺拉赞在化合物晶体构造、公开试验数据及预计上市时间的比较情况等；（3）甲磺酸胺银内酯 B 的已上市及在研竞品的相关对比情况等；（4）发行人就盐酸柯诺拉赞、甲磺酸胺银内酯 B 等相关重要在研产品与药审部门的沟通情况、存在问题及解决方案、落实情况等，并请提供相关沟通纪要作为备查文件；（5）盐酸柯诺拉赞、甲磺酸胺银内酯 B 相关研发费用金额、构成，与竞品研发投入金额是否存在显著差异、差异原因及合理性。请勿简单以问询问题作为标题，补充披露内容应与招股说明书体例融合，有逻辑性。

请发行人充分披露研发失败的风险、募投项目不及预期的风险、生产、商业化、市场竞争相关的其他风险等。

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、请发行人补充披露：

（一）盐酸柯诺拉赞 II 期临床试验方案及结果数据、III 期临床试验方案、入组进展及预计完成时间；

### 1、盐酸柯诺拉赞 II 期临床试验方案及结果数据

发行人已于招股说明书“第六节 业务和技术”之“一、发行人主营业务、主要产品及设立以来的变化情况”之“（一）公司主营业务、主要产品的基本情况”之“3、主要产品情况”等章节中更新披露如下：

#### B、II 期临床试验方案及研究结果

a、主要研究目的：与兰索拉唑肠溶胶囊相比，探索不同剂量给药方案的盐酸柯诺拉赞片治疗十二指肠溃疡的有效性及剂量效应关系。

b、研究设计：采用多中心、随机、双盲双模拟、低高剂量组及阳性药平行对照研究。

c、试验入组情况：盐酸柯诺拉赞片 II 期临床研究共随机入组 180 例受试者，其中盐酸柯诺拉赞片\_20mg 组、盐酸柯诺拉赞片\_30mg 组和对照组（兰索拉唑肠溶胶囊 30mg 组）分别为 55 例、61 例和 64 例。所有随机入组的受试者均接受了试验用药品的治疗。研究共有 168 例（93.33%）受试者完成了研究，盐酸柯诺拉赞片\_20mg 组、盐酸柯诺拉赞片\_30mg 组和对照组分别为 54 例、55 例和 59 例。

#### d、II 期临床研究结果

盐酸柯诺拉赞片 II 期临床试验主要研究结果如下：

序号	指标	临床研究数据分析结果
1	主要疗效指标： 第4周经内镜检查证实十二指肠溃疡愈合的受试者的比例	<p>(1) FAS 分析显示：盐酸柯诺拉赞片_20mg 组、盐酸柯诺拉赞片_30mg 组和对照组在第4周经内镜检查证实十二指肠溃疡愈合的受试者比例分别为 87.27%、90.16%和 79.69%，三组组间差异无显著统计学意义 (P=0.4595)。</p> <p>(2) PPS 分析显示：盐酸柯诺拉赞片_20mg 组、盐酸柯诺拉赞片_30mg 组和对照组在第4周经内镜检查证实十二指肠溃疡愈合的受试者比例分别为 92.16%、89.29%和 86.44%，三组组间差异无显著统计学意义 (P=0.8800)。</p>
2	次要疗效指标： 第6周内经内镜检查证实十二指肠溃疡愈合的受试者比例	<p>(1) FAS 分析显示：盐酸柯诺拉赞片_20mg 组、盐酸柯诺拉赞片_30mg 组和对照组在6周内经内镜检查证实十二指肠溃疡愈合的受试者比例分别为 96.36%、98.36%和 92.19%，三组组间差异无显著统计学意义 (P=0.2577)。</p> <p>(2) PPS 分析显示：盐酸柯诺拉赞片_20mg 组、盐酸柯诺拉赞片_30mg 组和对照组在6周内经内镜检查证实十二指肠溃疡愈合的受试者比例分别为 98.04%、98.21%和 100.00%，三组组间差异无显著统计学意义 (P=0.3807)。</p>
3	次要疗效指标： 第2、4、6周十二指肠溃疡的各单项临床症状（上腹疼痛、胃烧灼感、反酸、恶心、呕吐、嗝气和腹胀）发生频次和严重程度在治疗后的改善率	<p>FAS 分析显示：盐酸柯诺拉赞片_20mg 组、盐酸柯诺拉赞片_30mg 组和对照组第2周时胃烧灼感发生频次改善率分别为 91.67%、95.00%和 73.33% (P=0.0139)，胃烧灼感严重程度改善率分别为 100.00%、95.00%和 60.00% (P=0.0118)；第2周时胃烧灼感发生频次和严重程度改善率组间差异有统计学意义 (P&lt;0.05)。其他各单项临床症状发生频次和严重程度改善率，三组差异无显著统计学意义 (P&gt;0.05)。</p>
4	次要疗效指标： 第2、4、6周十二指肠溃疡的各单项临床症状（上腹疼痛、胃烧灼感、反酸、恶心、呕吐、嗝气和腹胀）在治疗后的缓解率	<p>FAS 分析显示：盐酸柯诺拉赞片_20mg 组、盐酸柯诺拉赞片_30mg 组和对照组第2周时胃烧灼感缓解率分别为 91.67%、85.00%和 53.33%，第2周时胃烧灼感缓解率组间差异有统计学意义 (P=0.0066)。第2周时反酸缓解率分别为 93.33%、72.00%和 83.33% (P=0.0408)，第4周的反酸缓解率分别为 100.00%、88.00%和 91.67% (P=0.0488)，第6周的反酸缓解率分别为 100.00%、88.00%和 91.67% (P=0.0488)；第2、4、6周时反酸缓解率组间差异有统计学意义 (P&lt;0.05)。其他各单项临床症状的缓解率，三组差异无显著统计学意义 (P&gt;0.05)。</p>
5	安全性评价结果	<p>本研究中进入 SS 集的受试者共 180 例，研究中共 104 例受试者发生 203 例次不良反应，发生率 57.78%。盐酸柯诺拉赞片_20mg 组 24 例受试者 (43.64%) 发生 47 例次不良反应，盐酸柯诺拉赞片_30mg 组 39 例受试者 (63.93%) 发生 76 例次不良反应，对照组 41 例受试者 (64.06%) 发生 80 例次不良反应。研究中不良反应发生率三组间差异有统计学意义 (P=0.0431)。进一步两两组间比较显示，盐酸柯诺拉赞片_20mg 组不良反应发生率低于对照组 (P=0.0285)，盐酸柯诺拉赞片_20mg 组不良反应发生率低于盐酸柯诺拉赞片_30mg 组 (P=0.0398)。</p>

II 期临床研究结果显示，盐酸柯诺拉赞片\_20mg 组、盐酸柯诺拉赞片\_30mg

组和对照组在第4周经内镜检查证实十二指肠溃疡愈合的受试者比例 FAS 和 PPS 级均达到主要疗效指标，三组组间差异无显著统计学意义 ( $P=0.4595$ )。盐酸柯诺拉赞片对十二指肠溃疡的治疗安全、有效。基于试验分析结果，推荐以 20mg/日作为盐酸柯诺拉赞片后续研究中的剂量。

## 2、盐酸柯诺拉赞III期临床试验方案、入组进展及预计完成时间

发行人已于招股说明书“第六节 业务和技术”之“一、发行人主营业务、主要产品及设立以来的变化情况”之“(一) 公司主营业务、主要产品的基本情况”之“3、主要产品情况”中补充披露如下：

### C、III期临床试验方案与进展

#### a、评价盐酸柯诺拉赞片用于十二指肠溃疡患者的有效性和安全性的III期临床试验方案

i) 主要研究目的：与兰索拉唑肠溶胶囊相比，评价盐酸柯诺拉赞片治疗十二指肠溃疡的有效性。

ii) 研究设计：研究计划采用多中心、随机、双盲双模拟、阳性药平行对照研究设计，组间进行统计学非劣效比较。研究预计于约 45 家研究中心开展，计划入组 360 例受试者，其中试验组（盐酸柯诺拉赞片）180 例，对照组（兰索拉唑肠溶胶囊）180 例。

#### b、评价盐酸柯诺拉赞片用于反流性食管炎患者的有效性和安全性的III期临床试验方案

i) 主要研究目的：与兰索拉唑肠溶胶囊相比，评价盐酸柯诺拉赞片用于反流性食管炎患者的有效性。

ii) 研究设计：研究计划采用多中心、随机、双盲双模拟、阳性药平行对照研究设计，组间进行统计学非劣效比较。研究预计于约 45 家研究中心开展，计划入组 240 例受试者，其中试验组（盐酸柯诺拉赞片）120 例，对照组（兰索拉唑肠溶胶囊）120 例。

### c、III期临床试验进展

截至招股说明书签署日，十二指肠溃疡适应症已获得 40 家医院伦理审查批件，已入组病例 45 例；反流性食管炎适应症已获得 41 家医院伦理审查批件，已入组病例 84 例。

十二指肠溃疡适应症预计于 2021 年一季度完成最后 1 例受试者随访，于 2021 年二季度完成 III 期临床统计总结工作；反流性食管炎适应症预计于 2022 年二季度完成最后 1 例受试者随访，于 2022 年三季度完成 III 期临床统计总结工作。

(二) PPI 药物和 P-CAB 药物境内外上市情况，与发行人已有和在研产品形成竞争关系的已上市产品国内销售情况，在研竞品的研发进展情况，已上市及在研 P-CAB 药物与盐酸柯诺拉赞在化合物晶体构造、公开试验数据及预计上市时间的比较情况等；

#### 1、PPI 药物境内外上市情况、已上市产品国内销售情况及在研竞品的研发进展情况

发行人已于招股说明书“第六节 业务和技术”之“二、发行人所处行业的基本情况 & 行业竞争地位”之“(四) 发行人在行业中所处地位及行业竞争情况”之“1、发行人产品的市场地位、技术水平及特点”中更新披露如下：

目前境内外已上市的质子泵抑制剂（PPI）药物主要包括泮托拉唑、艾司奥美拉唑与雷贝拉唑等，其在国内销售情况如下：

序号	通用名	原研企业	首次上市国家	首次上市时间	国内上市时间	现国内主要生产 企业	2018 年国内样本 城市公立医院销 售额（亿元）
1	泮托拉唑	Byk Gulden	德国	1994 年	1998 年	武田药品工业株式会社	12.24
2	艾司奥美拉唑	阿斯利康	英国	2000 年	2003 年	阿斯利康	10.31
3	雷贝拉唑	卫材株式会社	日本	1997 年	2001 年	卫材（中国）药业有限公司	10.17
4	奥美拉唑	阿斯利康	瑞士	1988 年	1993 年	江苏奥赛康药业有限公司	8.82

序号	通用名	原研企业	首次上市国家	首次上市时间	国内上市时间	现国内主要生产企业	2018年国内样本城市公立医院销售额(亿元)
5	兰索拉唑	武田制药	法国	1991年	1998年	山东罗欣药业集团股份有限公司	8.74

注：销售额来源于米内网《2018年抗消化性溃疡及胃动力药物市场研究报告》中北京、哈尔滨等20个重点城市样本公立医院的销售数据。

发行人自主持证产品注射用艾司奥美拉唑钠属于质子泵抑制剂（PPI），主要用于治疗十二指肠溃疡、胃溃疡、反流性食管炎。根据国家药监局及Wind医药数据库数据，目前国内有32家生产厂家拥有注射用艾司奥美拉唑钠生产批件，另有6家企业已申报生产。

## 2、P-CAB 药物境内外上市情况、已上市产品国内销售情况及在研竞品的研发进展情况

发行人已于招股说明书“第六节 业务和技术”之“二、发行人所处行业的基本情况”及“行业竞争地位”之“（四）发行人在行业中所处地位及行业竞争情况”之“1、发行人产品的市场地位、技术水平及特点”中更新披露如下：

目前境内外已上市的钾离子竞争性酸阻滞剂（P-CAB）药物主要包括富马酸伏诺拉生片、特戈拉赞与瑞伐拉赞，其上市情况具体如下：

序号	药品名称	企业名称	首次上市国家	首次上市时间	国内上市时间
1	富马酸伏诺拉生片 (Vonoprazan Fumarate)	武田制药	日本	2015年	2019年
2	特戈拉赞 (Tegoprazan)	GJ HealthCare	韩国	2018年	国内未上市
3	瑞伐拉赞 (Revaprazan)	Yuhan	韩国	2005年	国内未上市

注：销售额来源于米内网，覆盖北京、哈尔滨等20个重点城市样本公立医院的销售数据

以上 P-CAB 药物中，仅武田制药的富马酸伏诺拉生片于 2019 年 12 月在国内获批上市。由于富马酸伏诺拉生片在国内上市时间较短，目前尚无国内公开销售数据。该产品 2015 年首次于日本上市，后陆续在菲律宾、新加坡、中国等多个国家获批上市。全球医药数据库 IMS MIDAS 显示，富马酸伏诺拉生片自上市以来全球销售额快速增长，2019 年全球销售额达 6.44 亿美元（以出厂价计），

2015 年至 2019 年全球销售额复合增长率达 86.9%。

目前国内在研 P-CAB 药物主要分为两类：一类是具有 P-CAB 作用机制的新药，另一类是基于富马酸伏诺拉生片（武田制药）的仿制药。根据药智网数据，国内已进入临床研究阶段的在研 P-CAB 新药与已开展生物等效性试验的在研仿制药主要如下：

序号	药品名称	企业名称	药物类型 [注 2]	所处阶段
1	LXI-15028 片 [注 1]	山东罗欣药业集团股份有限公司	化药 3 类 (仿制药)	已完成 III 期临床研究
2	X842 胶囊	江苏太瑞生诺生物医药科技有限公司	化药 1 类 (新药)	处于 II 期临床研究阶段
3	富马酸伏诺拉生片	山东新时代药业有限公司	化药 4 类 (仿制药)	已申报生产
4	富马酸伏诺拉生片	正大天晴药业集团股份有限公司	化药 4 类 (仿制药)	已完成生物等效性试验
5	富马酸伏诺拉生片	山东富创医药科技有限公司/宜昌人福药业有限责任公司	化药 4 类 (仿制药)	已完成生物等效性试验
6	富马酸伏诺拉生片	杭州中美华东制药有限公司/杭州华东医药集团新药研究院有限公司/北京蓝贝望生物医药科技股份有限公司	化药 4 类 (仿制药)	开展生物等效性试验
7	富马酸伏诺拉生片	成都康弘药业集团股份有限公司	化药 4 类 (仿制药)	开展生物等效性试验
8	富马酸伏诺拉生片	扬子江药业集团四川海蓉药业有限公司	化药 4 类 (仿制药)	开展生物等效性试验

数据来源：药智网

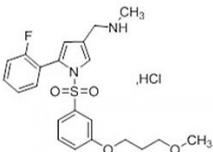
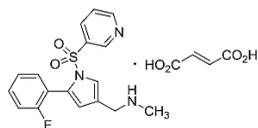
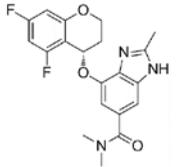
注 1：LXI-15028 片即特戈拉赞（Tegoprazan）。山东罗欣药业集团股份有限公司于 2015 年与 CJ HealthCare 达成协议，获得后者特戈拉赞（Tegoprazan）中国内地境内开发、生产及商业化权益。

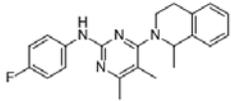
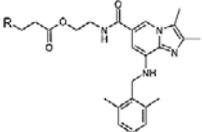
注 2：注册分类参照《国家监局关于发布化学药品注册分类及申报资料要求的通告》（2020 年第 44 号）

### 3、已上市及在研 P-CAB 药物与盐酸柯诺拉赞在化合物晶体构造、公开试验数据及预计上市时间的比较情况

发行人已于招股说明书“第六节 业务和技术”之“二、发行人所处行业的基本情况”及“行业竞争地位”之“（四）发行人在行业中所处地位及行业竞争情况”之“1、发行人产品的市场地位、技术水平及特点”中补充披露如下：

发行人盐酸柯诺拉赞与主要已上市及在研 P-CAB 药物的比较情况如下：

序号	药品名称	企业名称	化合物结构	公开试验数据	所处阶段	预计上市时间
1	盐酸柯诺拉赞	柯菲平		<p>十二指肠溃疡的治疗：</p> <p>(1) FAS 分析显示：盐酸柯诺拉赞片_20mg 组、盐酸柯诺拉赞片_30mg 组和对照组（兰索拉唑肠溶胶囊 30mg 组）在第 4 周内镜检查证实十二指肠溃疡愈合的受试者比例分别为 87.27%、90.16%和 79.69%；在 6 周内经内镜检查证实十二指肠溃疡愈合的受试者比例分别为 96.36%、98.36%和 92.19%。</p> <p>(2) PPS 分析显示：盐酸柯诺拉赞片_20mg 组、盐酸柯诺拉赞片_30mg 组和对照组（兰索拉唑肠溶胶囊 30mg 组）在第 4 周内镜检查证实十二指肠溃疡愈合的受试者比例分别为 92.16%、89.29%和 86.44%；在 6 周内经内镜检查证实十二指肠溃疡愈合的受试者比例分别为 98.04%、98.21%和 100.00%。</p>	处于 III 期临床研究阶段	2022 年
2	富马酸伏诺拉生片	武田制药		<p>(1) 十二指肠溃疡的治疗：日本 III 期临床试验中，十二指肠溃疡患者接受伏诺拉生 20mg 或兰索拉唑 30mg，每日一次，口服给药至 6 周，伏诺拉生组、兰索拉唑组愈合率分别为 95.5%、98.3%。</p> <p>(2) 反流性食管炎的治疗：一项在中国大陆、马来西亚、韩国和中国台湾地区进行的 III 期多中心、随机、双盲双模拟临床试验中，反流性食管炎患者接受伏诺拉生 20mg 或兰索拉唑 30mg，每日一次，口服给药至 4 周，伏诺拉生组、兰索拉唑组愈合率分别为 85.3%、83.5%；口服给药至 8 周，伏诺拉生组、兰索拉唑组愈合率分别为 92.4%、91.3%。</p>	已上市	-
3	特戈拉赞 / LXI-15028 片	CJ HealthCare/ 山东罗欣药业集团股份有限公司		<p>糜烂性胃食管反流病（即反流性食管炎）的治疗：在一项随机、双盲 III 期临床试验中，特戈拉赞 50mg 组、特戈拉赞 100mg 组和艾司奥美拉唑 40mg 组在 8 周内治愈的受试者比例分别为 98.91%、98.90%和 98.86%。</p>	已上市/完成 III 期临床研究	2021 年（中国）

序号	药品名称	企业名称	化合物结构	公开试验数据	所处阶段	预计上市时间
4	瑞伐拉赞	Yuhan		<p>十二指肠溃疡的治疗：在 一项多中心、随机、双盲、阳性药平行对照的 III 期临床试验中，</p> <p>(1) FAS 分析显示：瑞伐拉赞 200mg、奥美拉唑 20mg 组在 4 周内经内镜检查证实十二指肠溃疡愈合的受试者比例分别为 91.7%、91.3%；PPS 分析显示。</p> <p>(2) PPS 分析显示：瑞伐拉赞 200mg、奥美拉唑 20mg 组在 4 周内经内镜检查证实十二指肠溃疡愈合的受试者比例分别为 94.4%、92.3%。</p>	已上市	-
5	X842 胶囊	江苏太瑞生诺生物医药科技有限公司	 <p>图中 R 是 <math>-\text{CH}_2\text{COOH}</math> 或 <math>-\text{COOH}</math>。</p>	<p>I 期临床试验结果显示，X842 安全性、耐受性良好，可实现 24 小时内对胃内 pH 值的稳定效果。</p>	处于 II 期临床研究阶段	2023 年

数据来源：药品说明书、学术文献等

### （三）甲磺酸胺银内酯 B 的已上市及在研竞品的相关对比情况等；

发行人已于招股说明书“第六节 业务和技术”之“二、发行人所处行业的基本情况 & 行业竞争地位”之“（四）发行人在行业中所处地位及行业竞争情况”之“1、发行人产品的市场地位、技术水平及特点”中更新披露如下：

发行人注射用甲磺酸胺银内酯 B 及甲磺酸胺银内酯 B 片的有效成分“甲磺酸胺银内酯 B”是首个植物来源的 PAF 特异性拮抗剂，为半合成的新型化合物，系银杏内酯 B 经醚化、成盐精制而成，对二磷酸腺苷（ADP）、花生四烯酸（AA）、胶原（COL）诱导的血小板聚集均有抑制作用，并对血小板粘附功能和血小板释放功能有抑制作用。

银杏内酯为银杏叶主要的生物活性成分之一，是强血小板活化因子（PAF）受体拮抗剂，通过竞争性地抑制 PAF 与血小板膜受体结合从而抑制血小板聚集，被广泛用作预防和治疗心脑血管疾病药物。银杏内酯化合物主要包括银杏内酯 A、银杏内酯 B、银杏内酯 C 等，其中银杏内酯 B 抗血小板活化因子（PAF）选择性和活动性最强，对缺血性脑血管疾病具有显著的疗效。

目前，市场上以银杏内酯为主要有效成分的产品主要包括银杏二萜内酯葡胺注射液、银杏内酯注射液，具体如下：

序号	药品名称	企业名称	药物分类	适应症	主要有效成分
1	银杏二萜内酯葡胺注射液	江苏康缘药业股份有限公司	中药	活血通络。用于中风病中经络（经中度脑梗死）恢复期痰瘀阻络证，症见半身不遂，口舌歪斜，言语蹇涩、肢体麻木等	银杏内酯 A、银杏内酯 B、银杏内酯 K 等
2	银杏内酯注射液	成都百裕制药股份有限公司	中药	活血化瘀，通经活络。用于中风病中经络（轻中度脑梗塞）恢复期瘀血阻络证，症见半身不遂，口舌歪斜，言语蹇涩、肢体麻木等	白果内酯、银杏内酯 A、银杏内酯 B 和银杏内酯 C 等

数据来源：药智网

根据药智网数据，近 5 年内已开展临床试验的以银杏内酯为主要有效成分的在研产品主要包括银杏总内酯滴丸、银杏内酯 B 注射液及银杏内酯滴丸，具体如下：

序号	药品名称	企业名称	药物分类	适应症	所处阶段
1	银杏总内酯滴丸	合肥创新医药技术有限公司	中药5类	缺血性脑卒中	处于II期临床研究阶段
2	银杏内酯B注射液	山东罗欣药业集团股份有限公司	化药1.2类	急性缺血性脑卒中	处于I期临床研究阶段
3	银杏内酯B注射液	黑龙江天宏药业股份有限公司	化药1.2类	急性缺血性脑卒中，不稳定性心绞痛	处于I期临床研究阶段
4	银杏内酯滴丸	江苏康缘药业股份有限公司	中药5类	中风病	处于I期临床研究阶段

数据来源：药智网

银杏内酯B对血小板活化因子（PAF）具有较强的抑制作用，但由于银杏内酯B水溶性较差，其临床应用受到很大的局限。目前已上市产品银杏二萜内酯葡胺注射液、银杏内酯注射液采用甘油、乙醇和葡甲胺等助溶剂增加了有效成分的水溶性，但同时亦增加了药物在稳定性和安全性方面的风险。发行人自主研发的“甲磺酸胺银内酯B”系银杏内酯B经醚化、成盐精制而成的新型化合物，具备良好的水溶性，同时亦保持了银杏内酯B的空间结构和活性，具有良好的稳定性和安全性，方便临床使用。

（四）发行人就盐酸柯诺拉赞、甲磺酸胺银内酯B等相关重要在研产品与药审部门的沟通情况、存在问题及解决方案、落实情况等，并请提供相关沟通纪要作为备查文件；

报告期内，发行人就盐酸柯诺拉赞产品与药审部门进行了2次沟通交流，未就醋酸沃诺拉赞注射液、注射用甲磺酸胺银内酯B、甲磺酸胺银内酯B片进行沟通交流。

发行人已于招股说明书“第六节 业务和技术”之“一、发行人主营业务、主要产品及设立以来的变化情况”之“（一）公司主营业务、主要产品的基本情况”之“3、主要产品情况”中补充披露如下：

① 在研 P-CAB 创新药：化药 1 类新药盐酸柯诺拉赞

.....

## D、与药审部门的沟通情况

序号	沟通时间	沟通内容	沟通结果及落实情况
1	2020年6月30日	就盐酸柯诺拉赞片III期确证性临床试验方案及药理统计相关问题进行沟通	CDE已就沟通问题作书面答复，发行人已按要求设计III期临床试验方案并开展研究；对于发行人提出的直接以十二指肠溃疡II期临床试验所得的最佳剂量开展反流性食管炎III期临床试验，CDE未提出否定意见
2	2020年7月8日	盐酸柯诺拉赞片III期临床试验启动前药学会议，就基因毒性杂质的评估、起始物料的选择、BCS（生物药剂学）分类的研究、III期临床样品批量及生产工艺的变更情况等药学问题进行沟通	双方已就沟通问题达成一致，目前发行人正按CDE要求针对相关问题开展进一步研究

发行人已提交上述与药审部门沟通的会议纪要作为备查文件。

（五）盐酸柯诺拉赞、甲磺酸胺银内酯 B 相关研发费用金额、构成，与竞品研发投入金额是否存在显著差异、差异原因及合理性。

## 1、发行人主要研发项目实施情况

发行人于招股说明书“第八节 财务会计信息与管理层分析”之“九、经营成果分析”之“（四）期间费用构成及变动分析”之“3、研发费用构成及变化情况”更新披露如下：

报告期内，研发投入总额前五名的研发项目的整体预算、各期投入明细和实施进度情况如下：

单位：万元

项目名称	2020年1-6月	2019年度	2018年度	2017年度	报告期投入	项目预算	实施进度
1.1 类新药盐酸柯诺拉赞	917.08	2,473.56	678.94	210.65	3,363.15	43,725.82	国内处于III期临床研究阶段，美国准备启动I期临床
1.1 类新药甲磺酸胺银内酯 B 片及粉针	17.87	1,372.83	1,013.58	513.52	2,899.93	33,426.11	准备国内II期临床阶段

项目名称	2020年 1-6月	2019年 年度	2018年 年度	2017年 年度	报告期 投入	项目预算	实施进度
SIPI-7623	12.92	332.49	664.35	103.39	1,100.23	15,477.02	准备国内一期临床阶段
利伐沙班	76.43	778.56	91.42	76.04	946.02	1,698.67	申报CDE评审
西他沙星	379.41	208.84	359.2	248.99	817.03	2,826.14	申报CDE评审

## 2、盐酸柯诺拉赞、甲磺酸钠银内酯B相关研发费用金额、构成及与竞品的差异

发行人于招股说明书“第八节 财务会计信息与管理层分析”之“九、经营成果分析”之“(四) 期间费用构成及变动分析”之“3、研发费用构成及变化情况”补充披露如下：

其中，1.1类新药盐酸柯诺拉赞、1.1类新药甲磺酸胺银内酯B片及粉针预计研发费用金额及构成情况如下：

单位：万元

项目	盐酸柯诺拉赞		甲磺酸胺银内酯B注射剂及片	
	预算金额	占比	预算金额	占比
临床试验费	11,460.99	62.94%	18,721.93	56.01%
检测费	2,172.65	11.93%	3,291.52	9.85%
职工薪酬	1,420.24	7.80%	2,557.32	7.65%
委托其他单位和个人进行科研试制的费用	699.45	3.84%	808.76	2.42%
开发制造费	508.64	2.79%	1,230.32	3.68%
原材料	359.62	1.97%	3,047.18	9.12%
其他	1,589.23	8.73%	3,769.10	11.28%
合计	18,210.82	100.00%	33,426.11	100.00%

注：盐酸柯诺拉赞预算金额为国内上市部分

根据公开市场数据，受可比公司研发管线规模、试验开展年份、信息披露范围等限制，甲磺酸胺银内酯B难以获取单一竞品的准确研发投入金额。盐酸柯诺拉赞竞品中近期仅有江苏吉贝尔药业股份有限公司（688566.SH）的抗胃酸药JJH201701公布过预计研发投入的金额和结构，其与盐酸柯诺拉赞项预计

投入基本一致，具体对比如下：

项目	盐酸柯诺拉赞 预计整体研发费用	JJH201701 预计整体研发费用
试验外协费（包括药学研究、药理毒理研究以及临床研究、检测费等委托其他单位和个人进行科研试制的费用）	81.50%	80.32%
人员	7.80%	12.85%
材料	1.97%	1.61%
其他费用	8.73%	5.22%
合计	100.00%	100.00%

二、请发行人充分披露研发失败的风险、募投项目不及预期的风险、生产、商业化、市场竞争相关的其他风险等。

发行人在招股说明书“第四节风险因素”之“一、技术风险”中补充披露如下：

（一）NTRK 抑制剂 H013 以及 JAK1 小分子抑制剂 H0182 项在研产品尚处于临床前 CMC（化学成分生产和控制）阶段，存在无法获得临床批件或可能被技术替代的风险

截至 2020 年 9 月，发行人共有 2 项在研产品处于临床前 CMC（化学成分生产和控制）阶段，分别为适用于与 NTRK 基因融合相关的肿瘤的 H013 以及治疗类风湿性关节炎等自身免疫类疾病的 H018。

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。

（二）核酸内切酶抑制剂 H015、RET 激酶抑制剂 H016、XP01 抑制剂 H019、PCSK9 小干扰 RNAH020 等 4 项在研产品尚处于化合物筛选阶段，存在较高的研发

## 风险

截至 2020 年 9 月，公司共有 4 项在研产品处于化合物筛选，分别为治疗甲型和乙型流感的 H015、治疗因 RET 基因变异导致的甲状腺髓样癌、乳头状甲状腺癌和非小细胞肺癌等的 H016、主要用于复发/难治性多发性骨髓瘤、复发/难治性弥漫性大 B 细胞淋巴瘤等的 H019、治疗高胆固醇血症的 H020。

发行人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，若最终发行人筛选出的潜在的候选药物因产生严重的副作用等原因而无后续开发潜力，将使得上述项目失败，可能会对发行人研发进度造成不利影响。

发行人在招股说明书“第四节风险因素”之“五、募集资金投资项目风险”中更新及补充披露如下：

### （二）募集资金投资项目实施风险

本次募集资金投资项目围绕公司主营业务进行，主要用于创新靶向药物临床前及临床阶段研发项目，有利于公司把握下游行业的发展机遇，进一步增强企业的整体竞争力，对公司的可持续发展具有重要意义。募集资金使用规划是公司在综合行业发展趋势和市场环境并结合自身发展需求作出的，但是由于药物研发技术要求高、开发难度大、研发周期长且成本高昂，若出现药品开发进度不达预期、研发遭遇技术瓶颈甚至失败或临床需求发生变化，将对公司未来发展带来不利影响，具体风险如下：

#### 1、处于临床阶段的产品研发进展不佳，导致募投项目投资效果不及预期的风险

盐酸柯诺拉赞、醋酸沃诺拉赞注射液目前分别处于 III 期临床阶段及 I 期临床阶段，预计使用募集资金投入 58,755.00 万元。若上述产品在研发过程中发生无法招募足够的临床病人、临床疗效达不到预期等情况，可能导致研发进度或结果不及预期，将直接导致募投项目投资效果不及预期。

2、处于临床前阶段产品研发进展不佳，导致募投项目投资效果不及预期的风险

募投项目中 H013、H015、H018、H020 目前尚处于临床前阶段，预计使用募集资金投入 80,199.00 万元。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、进入临床阶段后试验进度及结果不如预期等风险。如发生上述情况，将使得募投项目失败及募集资金投向变更，对发行人经营产生不利影响。

### 3、募投项目涉及创新药的生产风险

根据目前监管政策，药品生产过程和质量管理体系须接受监管机构的持续监督和检查。由于药品的生产工艺复杂，药品生产进度和药品质量会受较多因素的影响。目前发行人募投项目涉及的创新药尚处于临床前及临床阶段，如果在原辅料采购及供应、生产过程中出现偶发性供应短缺或设施设备故障、人为失误等因素，将导致发行人不能及时或无法提供足够的临床样品和商业化产品满足临床研究和商业化销售需求，从而影响发行人药品研发和生产经营的正常开展；若发生重大的质量安全事故，发行人将面临监管部门的处罚并导致发行人声誉严重受损。上述因素都将对发行人的盈利能力和持续经营能力造成重大不利影响。

### 4、募投项目涉及的创新药商业化风险

发行人募投项目涉及 6 项创新药物，创新药不仅在研发阶段面临较大风险，市场商业化的成功也存在相应风险。专业化的学术推广是商业化成功的重要因素。在公司发展过程中，如果公司未能就不能为相应创新药建立专业化的学术推广团队，产品销售不及预期，募投项目中的在研产品可能面临商业化失败的风险。

### 5、募投项目涉及的创新药未来市场风险

发行人募投项目涉及的创新药，主要是针对肿瘤、流感、高胆固醇血症等

方面，所处的治疗领域均面临激烈的市场竞争，发行人面临来自国际及国内大型制药企业的竞争。若发行人的创新药项目未来未能在治疗效果、使用便利性、用药依从性、患者使用倾向、定价等方面取得优势或取得患者认可，发行人相关产品可能因其在市场中不具竞争力而无法取得预期的市场份额，发行人的经营业绩及盈利能力将因此受到较大不利影响。

三、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。

保荐机构与发行人律师执行了以下核查程序：（1）查阅了盐酸柯诺拉赞 II 期临床总结报告；（2）查阅了盐酸柯诺拉赞 III 期临床试验方案、伦理审查批件及 CRO 合作协议，并就入组情况及预计完成时间访谈了发行人研发人员；（3）查阅了米内网、Wind 医药数据库、药智网、国家药监局网站，了解 PPI 药物和 P-CAB 药物境内外上市情况、已上市产品国内销售情况、在研竞品的研发进展及甲磺酸胺银内酯 B 的已上市和在研竞品情况；（4）查阅了竞品药品说明书、专利、学术文献等公开资料，了解已上市及在研 P-CAB 药物的化合物结构、公开实验数据及预计上市时间；（5）查阅了 CDE 官方网站的“申请人之窗”系统中发行人与药审部门沟通情况，获取了沟通交流会议纪要；（6）获取了发行人盐酸柯诺拉赞、甲磺酸胺银内酯 B 项目立项至今的研发投入明细表。

经核查，保荐机构及发行人律师认为：发行人已对补充披露问题进行充分披露，包括盐酸柯诺拉赞、甲磺酸胺银内酯 B 相关研发费用金额、构成；其中，磺酸胺银内酯 B 未有单一竞品的研发金额及构成情况，盐酸柯诺拉赞与竞品（JJH201701）的预期研发总投入构成不存在显著差异。

### 问题 3、关于可比公司的业务模式

根据问询回复，易明医药和卫信康存在与发行人一样的业务模式。但是，两家公司均负责药物生产的核心和主要原材料的独家供应或指定购买渠道，而发行人并未向一生化药业提供原材料。

请发行人补充说明：（1）结合丹参酮IIA 磺酸钠注射液主要原料药的市场供应情况、技术含量、对药品生产的重要程度等，分析发行人不主动掌握主要原材料供应的原因及考虑因素，是否原材料供应等核心渠道或技术实际掌握在一生化内，且相关原材料供应对药品生产存在实质性影响；（2）进一步说明两家企业是否在“两票制”前后，均存在经营模式的变更，相关模式变更是否同发行人业务模式演变一致，是否为同类企业的普遍情形；（3）对比两家可比公司情况，明确说明发行人是否实际掌握丹参酮IIA 磺酸钠注射液自行生产的核心技术，一生化是否实际仅为药品生产环节的外包商，发行人是否拥有更换生产外包商的权利及自由。

回复：

一、请发行人补充说明：

（一）结合丹参酮IIA 磺酸钠注射液主要原料药的市场供应情况、技术含量、对药品生产的重要程度等，分析发行人不主动掌握主要原材料供应的原因及考虑因素，是否原材料供应等核心渠道或技术实际掌握在一生化内，且相关原材料供应对药品生产存在实质性影响；

1、结合丹参酮IIA 磺酸钠注射液主要原料药的市场供应情况、技术含量、对药品生产的重要程度等，分析发行人不主动掌握主要原材料供应的原因及考虑因素

丹参酮IIA 磺酸钠注射液的原料药为丹参酮IIA 磺酸钠，亦由一生化药业生产（非外购）。

丹参酮IIA 磺酸钠注射液原料药的生产是从中药丹参中提取的脂溶性有效成分丹参酮IIA，再通过磺化的方法在丹参酮IIA 分子结构中引入磺酸基并形成

钠盐，最终合成为丹参酮 II A 磺酸钠。该原料药的纯度、质量对于药品的最终质量起到重要作用。

相比于易明医药（瓜蒌皮注射液）和卫信康（注射用 12 种复合维生素等），发行人未主动掌握主要原料药或原料供应的原因主要如下：

（1）原料药方面，丹参酮 II A 磺酸钠注射液属于化药，原料药的生产需要符合 GMP 标准的药品生产条件，发行人在早期发展过程中并不具备该等生产条件。相比于注射用 12 种复合维生素等，一生化药业具有丹参酮 II A 磺酸钠原料药的生产能力，无需由外部厂商供应；此外，通过外购方式控制原料药，会导致发行人的采购价格存在原料药供应变化导致价格波动的风险，因此，以发行人外购原料药的方式进行供应是不经济的。

（2）基础原料方面，丹参酮 II A 磺酸钠原料药是通过化学合成的方式进行生产，相比于中药注射剂（如：瓜蒌皮注射液），化药生产可以对基础原料丹参中提取的有效成分和杂质进行检测和定量控制，基础原料的产地、品质等对于最终产品质量不会产生实质性的影响。因此，研发符合国家药品注册标准的合成工艺，对关键杂质和质量控制进行研究，建立杂质谱，对杂质进行含量检测、限度控制等工作是产品生产及质量控制的关键。

（3）根据双方签署的一系列合作协议，发行人采购丹参酮 II A 磺酸钠注射液为固定价格，产品销售价格由市场情况决定，产品收益及变化通过产品购销差价等形式实现，无需通过原材料购销差价的方式取得。

所以，发行人并未选择控制产品原料药或基础原料的供应渠道。

**2、是否原材料供应等核心渠道或技术实际掌握在一生化内，且相关原材料供应对药品生产存在实质性影响；**

丹参酮 II A 磺酸钠注射液原料药及制剂均为一生化药业生产，基础原料主要为中药材丹参等。丹参属于大宗中药材，原料来源及市场供应充足；同时，产品采用化学合成的方式进行生产，可以对有效成分、杂质等进行检测和定量控制，避免了原料产地、品质对原料药及最终药品质量的影响。

因此，丹参酮IIA 磺酸钠注射液对于供应渠道不存在依赖，基础原料供应对药品生产及质量不存在实质性的影响。

（二）进一步说明两家企业是否在“两票制”前后，均存在经营模式的变更，相关模式变更是否同发行人业务模式演变一致，是否为同类企业的普遍情形；

发行人与两家企业在“两票制”前后经营模式对比情况如下：

项目		发行人	易明医药	卫信康
产品主要流通形式	“两票制”前	合作厂商—>发行人—>经销商、配送商—>医疗机构	合作厂商—>易明医药—>经销商、配送商—>医疗机构	合作厂商—>卫信康—>经销商、配送商—>医疗机构
	“两票制”后	合作厂商—>经销商、配送商—>医疗机构	合作厂商—>经销商、配送商—>医疗机构	合作厂商—>经销商、配送商—>医疗机构
	变化趋势是否一致	基本一致	基本一致	基本一致
收益主要取得方式	“两票制”前	合作产品的销售收入，减向合作厂商支付的合作产品采购成本	合作产品的销售收入，减向合作厂商支付的合作产品采购成本，加原料供应毛利	合作产品的销售收入，减向合作厂商支付的合作产品采购成本
	“两票制”后	向合作厂商收取的专利/技术使用收入，加市场管理及推广服务收入等，减向专业服务机构支付的区域市场推广服务成本	向合作生产方收取的推广服务收入，减合作产品覆盖至终端的市场推广费支出，加原料供应毛利	向合作厂商收取的专利/技术使用收入，加商标/品牌使用收入和市场管理及推广服务收入等，减向专业服务机构支付的区域市场推广服务成本
	收益金额发生变化	基本一致	基本一致	基本一致
	变化趋势是否一致	基本一致	基本一致	基本一致
业务实质	“两票制”前	合作厂商获取生产环节利润，发行人获取研发、销售等生产环节以外的利益	合作厂商获取产品加工环节利润，易明医药获取研发、销售、原材料供应等产品加工环节以外的利益	合作厂商获取生产环节利润，卫信康获取研发、销售等生产环节以外的利益
	“两票制”后	合作厂商获取生产环节利润，发行人获取研发、销售等生产环节以外的利益	合作厂商获取产品加工环节利润，易明医药获取研发、销售、原材料供应等产品加工环节以外的利益	合作厂商获取生产环节利润，卫信康获取研发、销售等生产环节以外的利益
	是否发生变化	否	否	否

由上表可知，发行人与两家企业均在“两票制”前后，均存在主要产品流通模式、收益取得方式发生变更，但业务实质保持不变，仍为获取合作产品研发、销售等生产环节以外的利益。上述变化为同类企业受“两票制”政策影响的普遍情形。

**（三）对比两家可比公司情况，明确说明发行人是否实际掌握丹参酮IIA 磺酸钠注射液自行生产的核心技术，一生化是否实际仅为药品生产环节的外包商，发行人是否拥有更换生产外包商的权利及自由。**

**1、对比两家可比公司情况，明确说明发行人是否实际掌握丹参酮IIA 磺酸钠注射液自行生产的核心技术**

发行人不直接参与丹参酮IIA 磺酸钠注射液原料及制剂的生产过程，排他许可的发明专利主要针对原料药的质量控制、生产效率提升以及制剂生产工艺升级的研发工作等，并不覆盖原料及制剂生产的全部环节。

对比两家可比公司，发行人与合作厂商在生产环节中的分工安排如下：

生产环节	发行人	易明医药	卫信康
基础原料采购	合作厂商自行采购。	易明医药负责基础材料采购	卫信康指定供应商提供主要基础材料
原料药生产环节	合作厂商负责生产；发行人授权合作厂商使用3项与原料药生产直接相关的发明专利。	不涉及	卫信康采购原料药并销售给合作厂商。
制剂生产环节	合作厂商负责生产；发行人授权合作厂商使用1项与产品制备方法类专利。	合作厂商负责生产。	合作厂商负责生产；卫信康授权合作厂商使用1项产品制备方法类专利。

目前，发行人已经拥有丹参酮IIA 磺酸钠原料药的生产设施，并掌握了生产技术及工艺，具备原料药的实际生产经验；就丹参酮IIA 磺酸钠注射液的制剂生产，发行人拥有相关生产设施，并掌握了该剂型的制备技术。发行人虽然尚无大规模工业化生产该产品的经验，但已经具备丹参酮IIA 磺酸钠注射液原料药及制剂的生产条件及必要的技术储备。

## 2、一生化药业是否为药品生产环节的外包商，发行人是否拥有更换生产外包商的权利及自由。

一生化药业拥有丹参酮 II A 磺酸钠注射液的药品生产批件，是独立的产品生产商，双方合作系基于药品研发至商业化环节不同分工的商业关系，并非委托生产关系。根据发行人与一生化药业签署的协议，未限制发行人自主注册并生产丹参酮 II A 磺酸钠注射液。

综上，一生化药业是药品批件持证人及发行人长期合作伙伴，并非药品生产环节的外包商，发行人亦有权自主注册并开发丹参酮 II A 磺酸钠注射液。

## 问题 4、关于终端数据管理系统的有效性

根据问询回复，发行人具有终端数据管理系统，发行人根据系统统计的数据判断销售来源，财务人员根据结算中心人员提供的销售来源将推广服务费分别计入成本与费用。

请发行人补充说明：（1）发行人的终端数据管理系统开始使用的时间、可实现的具体功能，是否能够查看所有客户的订单、发货、物流信息，是否存在不通过系统下单的客户以及管理措施；（2）请说明数据管理系统和财务核算系统是否对接，发行人采取何种内控措施保证业务和财务数据的有效性。

请保荐机构、申报会计师核查以上情况，说明对发行人终端数据管理系统的核查方法，是否开展了信息系统审计，并对发行人业务和财务信息系统的有效性发表明确意见。

**回复：**

**一、请发行人补充说明：**

(一) 发行人的终端数据管理系统开始使用的时间、可实现的具体功能，是否能够查看所有客户的订单、发货、物流信息，是否存在不通过系统下单的客户以及管理措施；

发行人 2019 年 1 月起开始使用销售管理系统，并严格根据《药品经营质量管理规范》(GSP) 执行。通过销售管理系统可以实现销售订单的审批与管理，自动根据订单情况生成每日发货计划，汇总销售订单对应的药品的通用名称、规格、剂型、批号、有效期、生产厂商、购货单位、销售数量、单价、金额、销售日期、付款方式、发货主体、物流信息、发票等内容 (图示如下)，因此发行人能够通过销售管理系统查看所有客户的订单、发货、物流信息。



CMMS - 柯菲平营销管理支持系统

销售组织: 9002 - 上海 商业名称: 付款方式: 发货日期: 订单是否已处理

流水号: 发票号: 批号: 品规: 是否到账: 订单是否已处理

订单是否可选: 审批状态: 扫描日期: 查询 提交 取消审核 批退处理 批量发货 导出 重置

流水号	销售组织	扫描时间	剂型	商业名称	药品	规格	数量	单价	总金额	票折金额	票面金额	付款方式	收货地址	收货电话
①	上海上柯医药有限公司				丹参酮IIA磺酸钠注射液	2ml:10mg								
②	上海上柯医药有限公司				丹参酮IIA磺酸钠注射液	2ml:10mg								
③	上海上柯医药有限公司				丹参酮IIA磺酸钠注射液	2ml:10mg								
④	上海上柯医药有限公司				丹参酮IIA磺酸钠注射液	2ml:10mg								
⑤	上海上柯医药有限公司				丹参酮IIA磺酸钠注射液	2ml:10mg								
⑥	上海上柯医药有限公司				丹参酮IIA磺酸钠注射液	2ml:10mg								



CMMS - 柯菲平营销管理支持系统

销售组织: 9000 - 上海 商业名称: 付款方式: 发货日期: 订单是否已处理

流水号: 发票号: 批号: 品规: 是否到账: 订单是否已处理

订单是否可选: 审批状态: 扫描日期: 查询 提交 取消审核 批退处理 批量发货 导出 重置

流水号	销售组织	扫描时间	剂型	商业名称	药品	规格	数量	单价	总金额	票折金额	票面金额	付款方式	收货地址	收货电话
①	上海上药第一生化药业有限公司				丹参酮IIA磺酸钠注射液	2ml:10mg								
②	上海上药第一生化药业有限公司				丹参酮IIA磺酸钠注射液	2ml:10mg								
③	上海上药第一生化药业有限公司				丹参酮IIA磺酸钠注射液	2ml:10mg								
④	上海上药第一生化药业有限公司				丹参酮IIA磺酸钠注射液	2ml:10mg								
⑤	上海上药第一生化药业有限公司				丹参酮IIA磺酸钠注射液	2ml:10mg								
⑥	上海上药第一生化药业有限公司				丹参酮IIA磺酸钠注射液	2ml:10mg								

报告期内，一生化药业、上柯医药不存在主动开拓销售渠道的情形，其丹参酮 II<sub>A</sub> 磺酸钠注射液的发货均根据发行人提供的发货计划进行，并将全部物流信息提供给发行人。

下游客户的订单均通过发行人的销售管理系统汇总后执行，发行人采用发货订单系统审批流程、物流信息与系统发货信息的交叉比对、对下游企业采购数量与市场阶段性销售情况的汇总对比分析、对异常情况进一步查阅一生化药业与丹参酮 II<sub>A</sub> 磺酸钠注射液销售数量有关的账目等方式，确保所有客户订单均通过销售管理系统执行。

**（二）请说明数据管理系统和财务核算系统是否对接，发行人采取何种内控措施保证业务和财务数据的有效性。**

发行人管理系统和财务核算系统未对接，但发行人为保证业务和财务数据的有效性采取的具体内控措施如下：

（1）发行人与重要客户每月进行对账；

（2）发行人定期前往重要客户的业务系统调取发货数量与发行人系统业务数据进行核对；

（3）发行人制定了《供应商付款管理制度》，制度中规范了审批流程，制度规定结算中心人员根据业务系统中的销售来源对供应商付款信息进行审核并标记，审核无误后标记成功方可流转至财务进行审核并付款记账；

（4）发行人内审部定期对采购与付款循环的内部控制有效性进行测试。

**二、请保荐机构、申报会计师核查以上情况，说明对发行人终端数据管理系统的核查方法，是否开展了信息系统审计，并对发行人业务和财务信息系统的的有效性发表明确意见。**

保荐机构、申报会计师执行了以下核查程序：（1）对终端数据管理系统进行了信息系统审计；（2）查阅系统信息审计备忘录，并就备忘录与信息系统

审计团队进行沟通；（3）获取公司相关信息系统内部管理制度；（4）对相关业务及财务人员进行询问，了解终端数据业务板块权限以及操作流程；（5）观察现场人员操作记录，并检查终端数据管理系统应用控制是否规范、合理；（6）执行穿行测试，通过抽取主要客户及供应商订单，查验合同签订、合同执行、合同结算、发票及收款信息是否相符；（7）对重要客户进行了函证并获取了回函，确认交易及往来余额的准确性；（8）对重要客户进行了走访。

经核查，保荐机构、申报会计师认为，发行人业务信息系统和财务信息系统具备有效性。

## 问题 5、关于其他问题

5.1 根据问询回复，在“两票制”下发行人实际承担推广工作，并确认推广服务的收入及成本，在“非两票制”下，发行人承担推广并于销售费用归集。但发行人未充分说明推广会议费用的成本及费用摊销办法。

请发行人补充说明：发行人是否实际开展推广会议等没有授权地域限制的推广活动，如有请说明各年相关费用的金额及分摊办法。

### 回复：

自 2002 年 12 月注册为国家标准品种以来，丹参酮 II A 磺酸钠注射液在超过 15 年的临床应用中，已经发展成为心脑血管领域的重要品种之一，产品临床治疗的安全性及有效性得到医生与患者的广泛认可。产品自 2004 年被纳入国家医保目录乙类药品，临床使用量累计超过 10 亿支，最近三年销售量分别为 1.17 亿支、1.30 亿支、1.39 亿支，已进入成熟期。

因此，报告期内，发行人的推广活动均根据属地原则开展，未进行没有授权明确地域的推广活动。

5.2 请发行人补充披露其他业务收入的构成明细、主要内容、分析变动原因。

回复：

发行人于招股说明书“第八节 财务会计信息与管理层分析”之“九、经营成果分析”之“（一）营业收入构成及变动分析”中补充披露如下：

### 3、其他业务收入构成及变动分析

报告期内，发行人其他业务收入的构成情况如下：

单位：万元

项目	2020年1-6月	2019年度	2018年度	2017年度
阿法骨化醇软胶囊	2,190.00	5,042.87	4,956.01	4,361.09
氧化樟脑注射液	961.75	1,359.24	1,022.41	10.67
奥拉西坦注射液	169.76	774.65	3,877.27	4,267.45
其他	146.17	463.80	563.68	1,201.70
合计	3,467.68	7,640.57	10,419.36	9,840.91

报告期内，发行人其他业务收入主要为代理药品收入，其中阿法骨化醇软胶囊、氧化樟脑注射液的销售收入基本保持稳定，奥拉西坦注射液的代理业务受到其被纳入首批国家重点监控合理用药目录的影响，2019年度及2020年上半年较前期降幅较大。

5.3 请发行人补充披露取得临床试验批件的具体情况，包括但不限于取得时间、药品名称、种类、适应症、临床试验进展等。

回复：

发行人已于招股说明书“第六节 业务和技术”之“五、发行人的主要固定资产、无形资产等资源要素”之“（二）主要无形资产情况”中补充披露如下：

### 6、临床试验批件

截至招股说明书签署日，发行人拥有的处于有效期或执行期的药物临床试

验批件情况如下：

序号	药品名称	注册分类	申请人	批件号	取得时间	有效期	适应症	临床试验进展
1	甲磺酸胺银内酯B片	化学药品	柯菲平盛辉、柯菲平、柯菲平科技	2018L02548	2018.5.28	3年	缺血性脑卒中急性期治疗	II期临床研究阶段，当前处于试验方案研讨阶段
2	注射用甲磺酸胺银内酯B	化学药品	柯菲平盛辉、柯菲平、柯菲平科技	2018L02155	2018.2.12	3年	缺血性脑卒中急性期治疗	II期临床研究阶段，当前处于试验方案研讨阶段
3	盐酸柯诺拉赞片	化学药品第1类	柯菲平盛辉、柯菲平	2018L02114	2018.2.1	3年	十二指肠溃疡、反流性食管炎	处于III期临床研究阶段，当前试验已启动入组
4	醋酸沃诺拉赞注射液	化学药品第2.1类	柯菲平盛辉、柯菲平、柯菲平制药、西藏那菲	2017L05226	2017.12.18	3年	消化性溃疡出血	处于I期临床研究阶段，当前已完成Ia期临床研究，并已完成Ib期临床试验方案设计
5	注射用丹参酮IIA磺酸钠	(原)化学药品第5类	柯菲平盛辉	2017L04106	2017.06.23	3年	冠心病、心绞痛、心肌梗死	处于I期临床研究阶段，当前已完成单次给药实验
6	枸橼酸铁片	原化学药品第3.1类	柯菲平、西藏那菲、拉萨中菲、柯菲平盛辉	2016L04373	2016.4.21	3年	改善慢性肾病患者高磷血症	处于III期临床研究阶段
7	泰比培南酯颗粒	化学药品第3.1类	柯菲平有限	2015L02171	2015.09.21	3年	社区获得性肺炎	处于临床预生物等效性试验阶段
8	SIPI-7623片	化学药品第1类	柯菲平科技、上海医药工业研究院	2018L02926	2018.8.8	3年	混合型高脂血症	已完成Ia期临床研究，后因公司研发策略调整，项目中止
9	右旋布洛芬注射液	化学药品第2类	柯菲平、西藏那菲、拉萨中菲、柯菲平盛辉	2018L02278	2018.3.27	3年	轻度至中度疼痛的治疗；中度至重度疼痛时，作为阿片类镇痛剂的辅助用药；用于解热	因公司研发策略调整，项目中止，未正式开展临床试验

5.4 经查裁判文书网，2019年南大表界面与沿江经济开发公司、发行人房屋买卖合同纠纷一案已由江苏省高级人民法院提审。

请结合相关纠纷内容和审理进展情况，重新回答第二轮问询10.2题。

请发行人律师发表明确意见。

**回复：**

**一、请结合相关纠纷内容和审理进展情况，重新回答第二轮问询 10.2 题。**

**（一）相关纠纷内容和审理进展情况**

**1、一审情况**

2017 年 9 月，南京沿江经济技术开发有限公司（以下简称“沿江经济开发公司”）【一审原告】因与南京南大表面和界面化学工程技术研究中心有限责任公司（以下简称“南大表界面”）【一审被告】之间关于土地、房产及设备买卖合同存在争议，向南京市六合区人民法院提起诉讼并获受理，南京柯菲平制药有限公司作为第三人参与诉讼。

2018 年 4 月 10 日，南京市六合区人民法院作出（2017）苏 0116 号初 6311 号民事判决，主要内容如下：

（1）裁判认定案件事实：2011 年 9 月 23 日，沿江经济开发公司与南大表界面签署了一份土地、房产及设备购置意向书，约定由沿江经济开发公司出价 6,700 万元购置南大表界面的土地 100 亩【以下简称“案涉土地使用权”，总面积 65,786.4 平方米，系南大表界面于 2006 年 12 月 28 日以出让方式购买取得，且于 2007 年 3 月 26 日取得宁六国用（2007）第 01187P 号土地使用权证，地号 12101093018，土地用途为工业用地】、厂房等建筑（面积约 7,000 平方米）和全套生产装置，于意向书签订后先支付 200 万元，并于付款后一周内将拟出让的厂房、仓库交付给沿江经济开发公司，正式协议签订时支付 1,000 万元，南大表界面将土地使用证交于沿江经济开发公司，在付款后三个月内完成土地使用权变更手续，沿江经济开发公司在土地使用权变更后 1 个月内办理贷款 3,000 万元，余款 2,500 万元一年后付清。

沿江经济开发公司于 2011 年 9 月 26 日和 12 月 30 日向南大表界面分别支付 200 万元和 1,000 万元。同年 12 月 28 日，南京中山科技园管委会与柯菲平制药

签订一份土地转让意向书，拟将案涉土地其中的 28 亩土地使用权转让给柯菲平制药，为此，柯菲平制药预付了 1,000 万元，沿江经济开发公司随即背书给南大表界面（即前述 12 月 30 日的付款）。2012 年 7 月 6 日、2013 年 4 月 12 日、6 月 5 日和 7 月 10 日，沿江经济开发公司委托南京中山科技园生物医药科技有限公司向南大表界面分别支付 1,600 万元、100 万元、300 万元和 300 万元，加上前面两笔付款，其共计支付 3,500 万元。

2015 年上半年，各方拟定将案涉土地分成三块采用土地入股再退股方式转移土地使用权，转让给柯菲平制药等公司，南大表界面收到退股转让款后再背书退还给沿江经济开发公司。土地分割转让情况如下：

#### 1) 南大表界面与柯菲平制药转让情况

南大表界面与柯菲平制药于 2015 年 8 月 19 日前后签订合作意向书、合资设立医药化工原料及原料药企业之投资协议书、土地使用权转让框架协议。2015 年 11 月 27 日，南大表界面和柯菲平制药的合资企业即南京柯菲平信欧制药有限公司成立，南大表界面认缴出资额为 1,400 万元。

2016 年，南大表界面实缴柯菲平信欧出资额 1,333 万元，该等出资由南大表界面以土地使用权出资入股，剩余未缴纳的 67 万元出资额转让给柯菲平制药履行。南大表界面以面积为 22,030.44 平方米，土地证号为宁六国用（2007）第 01187P 号的土地对柯菲平信欧进行实缴。

2016 年 2 月 29 日，经南京化学工业园区管理委员会批准，同意南大表界面分割转让案涉土地给柯菲平信欧，南大表界面与柯菲平信欧于 2016 年 6 月 23 日签订国有土地使用权转让合同，涉及土地面积 22,030.53 平方米，该宗土地现已登记在南京柯菲平信欧制药有限公司名下，柯菲平信欧取得了国土主管部门换发的苏（2016）宁六不动产权第 0019738 号《不动产权证书》。

2018 年，南大表界面将持有的柯菲平信欧 1333 万元实缴出资额以人民币 1333 万元的价格转让给柯菲平制药。2018 年 4 月，柯菲平制药向南大表界面支付了股权转让款 1,333 万元。

## 2) 南大表界面与南京雪龙医药科技有限公司转让情况

2016年9月14日，经南京化学工业园区管理委员会批准，同意南大表界面分割转让案涉土地给南京雪龙医药科技有限公司，转受让双方于同月26日签订一份国有土地使用权转让合同，涉及土地面积16087.36平方米。南京雪龙医药科技有限公司受让土地，与南京中山科技园管委会或沿江经济开发公司无关联。转受让双方仍旧采用土地入股再退股方式转移土地使用权，南大表界面退股后可获得股权转让款1,008万元。

## 3) 南大表界面与江苏合义化工新材料有限公司转让情况

2017年1月14日，经南京化学工业园区管理委员会批准，同意南大表界面研究公司将剩余土地及其附属建筑物等不动产权益增资入股给案外人江苏合义化工新材料有限公司（为南大表界面子公司），前述剩余土地面积为27,669.92平方米，涉及建筑面积6346.12平方米。2017年3月6日，该宗土地登记在江苏合义化工新材料有限公司名下。

(2) 原告沿江经济开发公司诉请：1) 解除原被告于2011年9月23日签订的土地、房产及设备购置意向书；2) 责令被告南大表界面返还3,500万元（后变更为1,387万元），并偿付利息；3) 被告南大表界面偿付律师费62.02万元、诉讼保全担保费10万元；4) 由被告南大表界面承担诉讼费、保全费。

(3) 南京市六合区人民法院判决：1) 解除沿江经济开发公司与南大表界面之间关于转让土地使用权的买卖合同（含《土地、房产及设备购置意向书》中的买卖条款）。2) 南大表界面于本判决生效后五日内向沿江经济开发公司偿付13,870,000元，并支付利息。3) 驳回南京沿江经济技术开发有限公司的其他诉讼请求。

## 2、二审情况

2018年5月，南大表界面【二审上诉人】不服南京市六合区人民法院（2017）苏0116号初6311号民事判决，向南京市中级人民法院上诉并获受理。

2018年9月10日，江苏省南京市中级人民法院作出（2018）苏01民终4934

号民事判决，主要判决内容如下：

（1）维持江苏省南京市六合区人民法院（2017）苏 0116 号初 6311 号民事判决第二项、第三项；

（2）变更江苏省南京市六合区人民法院（2017）苏 0116 号初 6311 号民事判决第一项为：解除南京沿江经济技术开发有限公司与南京南大表面和界面化学工程技术研究中心有限责任公司于 2011 年 9 月 23 日签订的《土地、房产及设备购置意向书》。

### 3、再审情况

2019 年 3 月，南大表界面【再审申请人】不服江苏省南京市中级人民法院（2018）苏 01 民终 4934 号民事判决，向江苏省高级人民法院申请再审。

2019 年 11 月 12 日，江苏省高级人民法院作出了（2019）苏民申 1462 号民事裁定书，裁定：（1）本案由江苏省高级人民法院提审；（2）再审期间，中止原判决的执行。

截至本补充法律意见书出具日，柯菲平制药尚未收到江苏省高级人民法院进一步的应诉通知，亦未收到江苏省高级人民法院的判决文书。

### （二）关于第二轮问询 10.2 题的回复

**1、该等土地使用权作价入股是否存在出资瑕疵，是否实际投入发行人，发行人是否拥有该等土地使用权，是否存在权属瑕疵：**

2015 年 11 月 27 日，南大表界面和柯菲平制药成立合资企业南京柯菲平信欧制药有限公司，南大表界面认缴出资 1,400 万元，柯菲平制药认缴出资 1600 万元。

2016 年，南大表界面实缴柯菲平信欧出资额 1,333 万元，该等出资由南大表界面以土地使用权出资入股，剩余未缴纳的 67 万元出资额转让给柯菲平制药履行。南大表界面以面积为 22,030.44 平方米，土地证号为宁六国用（2007）第

01187P 号的土地对柯菲平信欧进行实缴。2016 年 8 月 31 日，江苏金土地房地产评估测绘咨询有限公司出具（苏）金土地（2016）（地估）字第 NJ052 号《土地估价报告》。经评估，南大表界面用于出资的地块于估价期日（2016 年 8 月 29 日）的评估价值为 1,333 万元。

2016 年 6 月 23 日，柯菲平信欧与南大表界面签署《国有土地使用权转让合同》，南大表界面将 22,030.44 平方米土地出资转让给柯菲平信欧。柯菲平信欧取得了国土主管部门换发的苏（2016）宁六不动产权第 0019738 号《不动产权证书》。

南大表界面用于出资的宁六国用（2007）第 01187P 号土地（土地面积为 65,786.4 平方米，其中分割给柯菲平信欧 22,030.44 平方米）权属人为南大表界面，但南大表界面曾于 2011 年 9 月 23 日与沿江经济开发公司就宁六国用（2007）第 01187P 号土地及土地上部分建筑物、设备等签署了《土地、房产及设备购置意向书》，约定南大表界面将上述土地房产、设备出售给沿江经济开发公司。截至目前，南大表界面与沿江经济开发公司就上述买卖合同存在纠纷并已诉诸法院，该案件处于江苏省高级人民法院提审阶段，具体案件情况详见上述“（一）相关纠纷内容和审理进展情况”所述。

根据一审原告沿江经济开发公司、二审上诉人和再审申请人南大表界面的诉讼请求以及江苏省南京市六合区人民法院、江苏省南京市中级人民法院作出的相关判决以及相关庭审笔录，上述案件中柯菲平制药作为第三人参与，原被告双方之间的争议为双方合同效力和利息支付问题，无论本次江苏省高级人民法院提审最终结果如何，争议本身包括诉讼请求不涉及也不影响“南大表界面与柯菲平制药合资协议的效力”、“南大表界面以土地出资的效力”以及“柯菲平制药与南大表界面之间的股权转让效力”，也不存在需要柯菲平制药、柯菲平信欧履行相应的义务或责任的情形，更不影响柯菲平信欧拥有苏（2016）宁六不动产权第 0019738 号土地的权属。

综上，保荐机构及发行人律师认为，南大表界面用于出资的土地使用权系其依法取得，并拥有产权证书能够依法转移，土地作价已经依法评估，程序符合《公司法》相关规定，不存在出资瑕疵；上述土地使用权已经实际投入发行人子公司柯菲平信欧，发行人子公司柯菲平信欧拥有该等土地使用权，不存在权属瑕疵。

## **2、未对南大表界面进行访谈的原因及其得出相关股权转让“为双方的真实意思表示，不存在纠纷或潜在纠纷”结论的依据是否充分。**

因南大表界面退出时已经签署了股权转让协议并办理了工商变更登记，同时柯菲平制药已向南大表界面支付了全部股权转让款，股权转让的法律手续完备且未发生过相应的股权转让诉讼，故前次未对南大表界面进行访谈。

2020年8月27日，保荐机构和发行人律师对南大表界面进行了访谈，确认柯菲平制药与南大表界面就柯菲平信欧相关股权转让为双方真实意思表示，不存在纠纷或潜在纠纷。

## **二、请发行人律师发表明确意见。**

保荐机构及发行人律师执行了以下核查程序：（1）查阅了南京市六合区人民法院（2017）苏0116号初6311号民事判决书、江苏省南京市中级人民法院（2018）苏01民终4934号民事判决书、江苏省高级人民法院（2019）苏民申1462号民事裁定书以及相关庭审笔录；检索了中国裁判文书网关于沿江经济开发公司与南大表界面关于买卖合同纠纷的案件情况；（2）取得了柯菲平信欧的工商资料、苏（2016）宁六不动产权第0019738号《不动产权证证书》、江苏金土地房地产评估测绘咨询有限公司出具的（苏）金土地（2016）（地估）字第NJ052号《土地估价报告》、柯菲平信欧与南大表界面签署的《国有土地使用权转让合同》、柯菲平制药与南大表界面签署的股权转让协议及价款支付凭证；（3）就柯菲平制药与南大表界面股权转让事项访谈了南大表界面。

经核查，保荐机构及发行人律师认为：（1）南大表界面与沿江经济开发公

司买卖纠纷处于江苏省高级人民法院提审阶段，柯菲平制药作为第三人参与，原被告双方之间的争议为双方合同效力和利息支付问题，无论本次江苏省高级人民法院提审后最终结果如何，争议本身包括诉讼请求不涉及也不影响“南大表界面与柯菲平制药合资协议的效力”、“南大表界面以土地出资的效力”以及“柯菲平制药与南大表界面之间的股权转让效力”，也不存在需要柯菲平制药、柯菲平信欧履行相应的义务或责任的情形，更不影响柯菲平信欧拥有苏（2016）宁六不动产权第 0019738 号土地的权属。

南大表界面用于出资的土地使用权系其依法取得，并拥有产权证书能够依法转移，土地作价已经依法评估，程序符合《公司法》相关规定，不存在出资瑕疵；上述土地使用权已经实际投入发行人子公司柯菲平信欧，发行人子公司柯菲平信欧拥有该等土地使用权，不存在权属瑕疵。

（2）柯菲平制药与南大表界面就柯菲平信欧相关股权转让为双方真实意思表示，不存在纠纷或潜在纠纷。

**5.5 请保荐机构、发行人律师核查说明 2020 年 9 月 28 日席晓宇辞任独立董事的具体原因及补任情况，是否存在其他应披露未披露事项。**

**回复：**

经保荐机构、发行人律师对席晓宇的访谈，席晓宇先生因学校本职工作较为繁忙加上自身科研任务繁重等原因，主动辞去其在柯菲平的独立董事职务，不存在其他应披露而未披露事项。

2020 年 9 月 30 日和 2020 年 10 月 16 日，发行人第三届董事会第十二次会议、2020 年第四次临时股东大会分别审议通过了《关于提名孙文俊先生担任公司独立董事候选人》，发行人选任孙文俊先生担任公司第三届董事会独立董事职务，任期自股东大会通过日后至第三届董事会任期届满之日止。

孙文俊先生简历如下：孙文俊先生简历如下：1966 年 10 月出生，中国国籍，无境外永久居留权，法学博士，一级律师。现任南京工业大学法学院教授。

兼任江苏致邦律师事务所荣誉主任、江苏省法学会金融与财税法学研究会副会长、南京市人大常委会立法咨询专家。曾任江苏省律师协会副会长、南京证券股份有限公司独立董事。荣获全国优秀律师、江苏省有突出贡献的中青年专家和首届江苏省十大杰出青年律师称号。2020年10月至今，兼任公司独立董事。

经核查，孙文俊符合《关于在上市公司建立独立董事制度的指导意见》等文件要求的任职条件，具有独立性，具备担任独立董事的任职资格。

## 保荐机构总体意见

对本回复材料中的发行人回复（包括补充披露和说明的事项），本保荐机构均已进行核查，确认并保证真实、完整、准确。

（本页无正文，为江苏柯菲平医药股份有限公司《关于江苏柯菲平医药股份有限公司首次公开发行股票并在科创板上市申请文件的第三轮审核问询函的回复》之签章页）



2020 年 10 月 21 日

## 发行人董事长声明

本人已认真阅读江苏柯菲平医药股份有限公司本次审核问询函回复的全部内容，本人承诺本次审核问询函回复不存在虚假记载、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、及时性承担相应的法律责任。

董事长（秦引林）：



江苏柯菲平医药股份有限公司



2020 年 10 月 21 日

（本页无正文，为国金证券股份有限公司《关于江苏柯菲平医药股份有限公司首次公开发行股票并在科创板上市申请文件的第三轮审核问询函的回复》之签章页）

保荐代表人： 张涵      唐蕾  
张涵                      唐蕾



国金证券股份有限公司

2020年10月21日

## 国金证券股份有限公司董事长声明

本人已认真阅读江苏柯菲平医药股份公司本次审核问询函的回复报告的全部内容，了解报告涉及问题的核查过程、本公司的内核和风险控制流程，确认本公司按照勤勉尽责原则履行核查程序，审核问询函的回复报告不存在虚假记载、误导性陈述或者重大遗漏，并对上述文件的真实性、准确性、完整性、及时性承担相应法律责任。

董事长：



冉云



2020年10月21日