南通联亚药业股份有限公司

NOVAST Laboratories, Limited

关于南通联亚药业股份有限公司

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的回复

保荐机构（主承销商）

北京市朝阳区建国门外大街 1 号国贸大厦 2 座 27 层及 28 层

上海证券交易所：

贵所《关于南通联亚药业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）[2023]219 号）（以下简称“第二轮审核问询函”）已收悉。南通联亚药业股份有限公司（以下简称“联亚药业”、“发行人”、“公司”）与中国国际金融股份有限公司（以下简称“中金公司”、“保荐机构”）、北京市君合律师事务所（以下简称“君合”、“发行人律师”）、普华永道中天会计师事务所（特殊普通合伙）（以下简称“普华永道”、“申报会计师”）等相关方对问询函所列问题认真进行了逐项落实，现回复如下，请予审核。

说明：

一、如无特别说明，本回复报告中的简称或名词的释义与招股说明书（申报稿）中的相同。

二、本回复报告中的字体代表以下含义：

问询函所列问题	**黑体（加粗）**
问询函所列问题的回复	宋体
对招股说明书的引用	宋体
对招股说明书的修改、补充	楷体（加粗）

三、本回复报告中若出现总计数尾数与各分项数值之和尾数不符的情况，均为四舍五入所致。

目 录

目 录 2
问题 1：关于科创属性 3
问题 2：关于核心技术先进性 30
问题 3：关于 Ingenus 47
问题 4：关于收入 76
问题 5：关于销售费用 103

问题 1：关于科创属性

根据发行人问询回复，（1）国家产业政策支持开发“临床需求大、价格高的专利到期药品”，支持拓展“国际高端市场”。发行人主要收入来自于琥珀酸美托洛尔缓释片、硝苯地平缓释片、盐酸地尔硫卓缓释胶囊、盐酸二甲双胍缓释片等产品，在美国市场同类产品获批数量较多；（2）发行人打破照搬原研的模式，采用与原研药不同的技术路线实现与原研制剂的生物等效，如以复合多聚合物技术下的骨架型制剂替代渗透泵制剂，具有成本更低、工艺简单等优势；发行人是美国唯一采用非渗透泵工艺实现与渗透泵制剂等效且获批的中国企业，国内获批的渗透泵原研制剂的仿制药中，仅发行人使用非渗透泵技术；（3）发行人处于药监评审阶段的管线还包括其他女性用雌激素、避孕类药物、心血管缓释药物和神经系统缓释药物等，发行人的结合雌激素（倍美力）仿制药具有潜在首仿价值，其仿制难度大、技术壁垒较高，发行人产品预计 2023 年获批上市。

请发行人说明：（1）发行人主要产品是否存在较高仿制难度和技术壁垒，在中美两国是否均面临产品竞争激烈、销售收入下滑的风险，在国内是否属于已有充足供给的临床常用药，认定前述产品属于“临床需求大、价格高”或“国际高端市场”的合理性；结合前述情况进一步分析将发行人产品认定为高端化学药的依据是否充分合理；（2）发行人使用与原研药不同的替代性工艺技术（如以复合多聚物技术等实现骨架型工艺对渗透泵工艺的替代），前述替代性技术、工艺的技术难度，是否具有创新性，是否实际为仿制药行业的通用技术，以此论证技术先进性的合理性；关于发行人为“美国唯一”“国内唯一”的表述是否准确，如否，请修改问询回复内容；（3）倍美力仿制和规模化生产的核心壁垒、原研药为应对仿制药挑战采取的措施；发行人仿制申请的最新进展，FDA 历次评审问询的重点关注问题及发行人的回复概要、与 FDA 达成的共识情况，经过多次问询尚未获批的具体原因；发行人产品如获批上市如何保障原料来源及其稳定性；结合前述事项分析产品获批、未来商业化是否存在潜在障碍和重大不确定性；（4）对比发行人与同行业公司在仿制药获批产品数量、收入规模、代表性产品数量及销售规模、在研/审评阶段管线数量，分析发行人在管线丰富度方面是否与竞争对手存在较大差距；发行人处于审评阶段的核心管线的商业化潜力，包括临床需求、市场空间、竞争格局、预计实现收入的时间以及收入规模；结合已上市产品后续的销售前景以及在研管线的上市预期，分析发行人后续营业收入实现

增长是否存在较大不确定性；（5）请结合前述事项说明发行人是否符合科创板定位，并提供进一步依据。

请发行人将结合雌激素（倍美力）仿制药涉及的一致性评价报告和其他评审过程的关键性文件作为本次问询回复的附件一并提交。

请保荐机构核查上述事项，并就发行人是否符合科创板定位发表明确意见。

回复：

一、发行人说明

（一）发行人主要产品是否存在较高仿制难度和技术壁垒，在中美两国是否均面临产品竞争激烈、销售收入下滑的风险，在国内是否属于已有充足供给的临床常用药，认定前述产品属于“临床需求大、价格高”或“国际高端市场”的合理性

1、发行人主要产品存在较高的仿制难度和技术壁垒

（1）以缓控释制剂为代表的复杂制剂具有较高仿制难度

以缓控释制剂为代表的复杂制剂具有较高的仿制难度。主要在于：1）质量控制要点多；2）避开药物制剂的处方和工艺的专利保护；3）工艺放大不稳定；4）综合运用不同制剂工艺的能力。缓控释制剂在处方和工艺等众多方面存在大量的质量控制点，原料药的粒径和晶型、辅料的种类规格和用量、稳定剂的种类、生产批量、设备、工艺及工艺参数等各个因素均会对最终的药物吸收/生物等效性产生影响，而这些影响在工艺放大过程中也会被进一步放大，科学的放大原理同样需要长期研究以理解和控制各工艺参数对产品质量的影响，确保在放大批量生产过程中，对每一个生产关键点进行把控、建立相应的质控体系。对于原研专利未过期的产品，还要挑战专利技术壁垒。上述各方面对缓控释制剂研发生产企业的资金、时间和技术都有较高的要求。

另外，不同技术路线缓控释制剂应用的处方组成、制备工艺及工艺参数均有较大差异，由于药物及制剂的生物药剂学特性、处方组成/释放机制、生产工艺及参数及体内食物效应等均有可能影响药物吸收速度和/或吸收程度，最终影响制剂的生物等效性，导致最终药物吸收的情况也往往大相径庭。因此实现不同药物制剂处方和工艺下的生物等效性具备更高的技术难度。

（2）发行人的主要产品具有较高的技术壁垒

发行人主要产品同样具有较高的仿制难度，具体如下所示：

1）琥珀酸美托洛尔缓释片

①制剂技术的选择

琥珀酸美托洛尔缓释片的参比剂是含缓释微丸的可掰分型缓释片，可掰分的性质限制了大部分缓控释技术路线的选择。由于必须满足掰分后的溶出度和压片前缓释微丸的溶出度一致的特殊要求，因此微丸压片技术具有更高的适用性，其他技术如渗透泵或骨架片技术因掰分很大程度会影响溶出度，从而难以被用于该产品仿制药物制剂的开发。

②产品均匀性

琥珀酸美托洛尔缓释片制备的最后一道工艺是由缓释包衣微丸外加其他辅料混合后压片而成。由于缓释微丸与辅料物料现状的差异，如粒径，密度和物料流动性的差异，因此在混合和压片过程中极易产生缓释微丸分布不均匀或粉末分离现象，此外微丸的包衣膜在压片过程中易被压碎，这些会导致产品含量均匀度，包括混合均匀度（blend uniformity，BU）和片剂含量均匀度（content uniformity，CU），以及产品溶出度控制难度均较高，进而存在较高的产品质量控制风险，影响该产品的关键质量属性（criticalquality attributes，CQAs）包括产品的 BU、CU 和溶出度。

③可掰分性

为了增强临床用药的剂量灵活性，该产品为有刻痕可掰分片。微丸结构下实现可掰分性大幅加大了设计难度、生产和质控难度。

为了真正实现掰分片的剂量精准性以及在临床使用中的剂量灵活性，CDE 在 2020 年针对药品的可掰分性颁布了《化学仿制药口服片剂功能性刻痕设计和研究技术指导原则（试行）》。根据指导原则，为了充分保证临床使用中的可替换性，仿制片剂的具有可分割特性的功能性刻痕应该与参比制剂保持一致。针对缓控释片剂中使用包衣后压片技术的片剂（即微丸压片的产品），CDE 提出了进一步要求：还应检测分割后部分的溶出曲线，与压片前的微丸、压片后的整片比较相似因子（f2），应符合要求。

因此，琥珀酸美托洛尔缓释片研发的过程中，可掰分性的评估是另一大挑战。

④溶出一致性

缓释微丸压片应尽可能保持压片前后溶出度一致而且在一定范围内压力大小不应该影响溶出度，否则由于生产过程中存在不可避免的批间差异问题和难以精准控制压力的问题，有很大可能性会导致产品在长期生产过程中质量难以控制。然而，压片过程极易造成缓释微丸包衣层的破坏，从而导致片剂的溶出度与缓释微丸的溶出度不一致。在美国市场，历史上曾有多家公司的产品因为溶出度的原因被召回，目前国际上这个问题尚未得到完全解决。FDA 公开数据显示，2021 年至 2023 年连续 3 年每年均有该产品因溶出度不合格被召回（FDA Enforcement Report），因此如何保持原有缓释微丸的释药行为是此制剂开发的另一技术难点。

⑤生物等效性

FDA 对于琥珀酸美托洛尔缓释片 4 个规格产品要求从如下 3 个方面对仿制制剂与原研制剂是否生物等效进行评价：A.47.5mg，空腹条件；B.190mg，餐后条件；C.190 mg，空腹条件。如果仿制药不同规格之间处方和溶出度都相似，上述成功的 BE 数据将可用于申请豁免 23.75mg 和 95mg 这 2 个规格的体内 BE 试验；如果处方和溶出不符合条件，或者其他原因，则可能需要进行更多的 BE 试验。这个相对复杂的 BE 试验要求又进一步增加了产品的开发难度。

⑥工艺放大

缓释微丸的制备需要采用包衣技术。微丸包衣通常采用底喷流化床（Wurster）。此技术中有众多的包衣工艺因素会直接影响产品质量。业界普遍认为 Wurster 包衣工艺从小试到中试的放大，再到大规模的商业化生产都有很大的挑战性和难度。因此，如何能真正理解各工艺参数对产品质量的影响进而在生产过程中对其加以控制，是保证此类产品顺利生产的关键点。FDA 非常注意缓控释包衣工艺及放大对产品质量的影响，并把该产品定义为“高风险产品（high risk product），因此该产品的放大生产必须事先经过 FDA 批准。

2）硝苯地平缓释片（AB1）

①片中片缓释技术

原研药物采用的是片中片缓释技术，内片为速释片芯，外层为缓释层，均以压片工艺制备。内外层不同的释药速度对药物的仿制也提出了较高的要求，特别是对于采

用不同工艺路线进行仿制的产品，想要实现内外层不同的缓释效果，需要具备更高的技术水平，对工艺的设计有较高要求。

②复杂的生产过程

由于原研药物内芯片与外层分别制备，需要在内层药物经过制粒、干燥、混合、压片制成片芯的步骤后，再在片芯的基础上注入混合颗粒，进行外层的二次压片，整个流程繁琐复杂，在多个步骤上都需要进行质量控制，复杂的生产过程也对仿制提出了较高要求。

③质量控制

由于原研制剂采用片中片技术开发，片芯在整个药片中的位置可能不一致，内层速释片的位置差异也会对释药效果产生影响，因此，该产品的质量控制除了常规的缓控释片剂控制要点以外，还包括漏片、多片、药片位置等控制，过程较为繁琐复杂。

3）硝苯地平缓释片（AB2）

①渗透泵工艺技术复杂

原研药物采用的是渗透泵工艺技术，而渗透泵工艺技术是一种较为复杂的缓控释生产工艺，与非渗透泵相比，具有产品结构复杂、工艺控制点多、生产设备要求高及需要使用特殊溶剂等多个复杂的工艺特点，因此相较于一般的缓控释制剂，仿制难度会更高，具体对比情况如下：

工艺特点	渗透泵工艺	非渗透泵工艺
产品结构	通常包括不溶性半透膜、激光孔和含药片芯等结构	不同工艺结构各异，以骨架片为例，通常通过不同类型的骨架材料来控制药物释放
工艺控制	复杂：常规片剂控制之外，还包括半渗透膜包衣工艺及厚度、薄膜激光打孔及孔径大小等	相对简单：如发行人采用的工艺只有常规片剂控制
生产设备	双层压片机（通常需要） 激光打孔机	常规片剂生产设备 无需激光打孔设备
特殊溶剂	丙酮包衣，环境不友好，且更易燃	通常不用丙酮，环境相对友好，易燃性低。
原料药使用	通常不能完全释放药物，往往需要过量投药，以硝苯地平缓释片（AB2）原研药为例，说明书明确写明原研药有 10%的 API 过量	无需过量投药
残余片	有渗透泵外壳从体内排出	无残余片

②释药效果

渗透泵制剂是药物片芯通过半渗透膜包裹后，进行表面打孔形成。水分通过半渗透膜进入片剂内部，使活性药物溶解或形成混悬液，在渗透剂形成的膜内外渗透压助推下，使活性药物溶液或混悬液通过表面小孔释放药物。渗透泵制剂通常能够较好地实现控释效果，释药平缓。控释效果也对其他药物的仿制提出了更高要求，特别是采用非渗透泵工艺实现与渗透泵制剂工艺的生物等效性，即采用非渗透泵处方和工艺设计时不要求药物的体外释放与渗透泵制剂的体外释放一致，但在体内要保证药物的吸收速度和程度与渗透泵制剂必须一致，具备较高的难度。

2、发行人主要产品在中美两国市场竞争情况及收入变动风险

发行人主要产品在中美两国面临的竞争情况和收入变动有所差异，具体如下：

（1）中国市场

截至报告期末，发行人国内获批产品包括琥珀酸美托洛尔缓释片、盐酸二甲双胍缓释片（III）及左炔诺孕酮片。

1）琥珀酸美托洛尔缓释片

截止报告期末，国内已有 8 家企业的该产品获批上市销售，其中获批 4 个规格的仅有发行人及华益泰康药业股份有限公司两家。根据灼识咨询的数据，2021 年原研药阿斯利康占该产品终端市场份额的 100%，2022 年原研药占据该产品终端市场份额的 98.2%（集采于 2022 年末开始执行，因此 2022 年终端仍然是原研药占据主要市场）。2022 年 7 月，发行人该产品在国家医保局组织的第七批带量采购中以第一顺位中选，集采供应期为三年（2022 年 11 月至 2025 年 10 月），相较其他中选企业在价格和份额上均具有一定优势，预计未来可对原研药的市场份额形成替代。同时，发行人也在积极拓展国内 OTC 和非中标省份的销售渠道，以期凭借产品优势争取更好的市场份额。

琥珀酸美托洛尔缓释片为《中国高血压防治指南 2018 修订版》推荐的一线用药。根据灼识咨询的数据，该产品 2022 年全国销量 16.1 亿片，同比增长 16%，预计 2025 年市场规模将达 49.9 亿元。在进口替代、患者基数大以及集采降价的大背景下，预计该产品未来高血压市场的渗透率将进一步提升，市场规模将进一步扩大。

综上，在该产品国内市场规模不断增长、进口替代处于起步阶段、发行人已经进

入集采并积极布局国内销售的情况下，预计该产品国内销售收入下降的风险较小。

2）盐酸二甲双胍缓释片（III）

截止报告期末，国内获批的盐酸二甲双胍缓释片共有盐酸二甲双胍缓释片、盐酸二甲双胍缓释片（II）以及盐酸二甲双胍缓释片（III）三种不同产品，三种产品对应原研药互不相同。发行人获批产品为盐酸二甲双胍缓释片（III），对应原研药为Fortamet，该原研药未进入国内市场。截止报告期末，国内共有三个企业的盐酸二甲双胍缓释片（III）获批上市销售。

根据灼识咨询数据，2022 年我国盐酸二甲双胍缓释片整体市场规模约 12.2 亿元，预计 2025 年盐酸二甲双胍缓释片市场规模可达 25 亿元。相较于其他盐酸二甲双胍产品，盐酸二甲双胍缓释片（III）目前尚不属于国内治疗糖尿病主流药物，国内仅有少数企业获批上市，市场规模较小，主要有以下几点原因：该产品纳入我国医保目录较晚，直至 2023 年才纳入，且成本相比于其他二甲双胍产品并无优势；原研药 Fortamet 未在国内上市销售，因此国内市场缺乏对应产品的教育及推广。该产品较其他产品的优势为服用后血药浓度更加平稳，同样规格下，药片尺寸更小，用药次数更少，患者依从性更高。

综上，目前盐酸二甲双胍缓释片（III）国内市场尚处于开拓期，已获批药企较少，且由于该产品较其他类产品具有一定优势，且已纳入我国医保目录，未来其市场渗透率和市场规模有望提升。此外，报告期内发行人该产品并未于国内实现销售。所以，该产品于国内市场竞争状态尚可，发行人该产品不存在销售收入下降的风险。

3）左炔诺孕酮片

截止报告期末，国内左炔诺孕酮片的获批企业共 12 家，其中华润紫竹药业有限公司 2022 年市场份额达 82.5%，该产品国内市场竞争格局较为集中。

我国避孕药市场规模持续增长，且左炔诺孕酮为主流用药产品。根据灼识咨询的数据，2022 年，中国口服（激素类）避孕药市场规模为 50.4 亿元，预计 2025 年将达到 65.5 亿元，2022 年左炔诺孕酮市场占比为 61.5%，位居口服（激素类）避孕药第一名。

综上，左炔诺孕酮片整体市场规模较大，且未来有望持续增长；其市场竞争较为充分；报告期内，发行人该产品未在国内销售，未来该产品作为我国主流用药且整体

避孕药市场规模不断增加的背景下，发行人会加大国内产品的推广力度，因此预计发行人该产品销售收入不存在下降风险。

（2）美国市场

1）琥珀酸美托洛尔缓释片

发行人在美国市场占据了琥珀酸美托洛尔缓释片的主要份额，发行人该产品终端份额的变化情况如下：

项目	2022 年度	2021 年度	2020 年度
琥珀酸美托洛尔缓释片	20.6%	25.5%	23.3%
市场占有率排名	2	1	2
新获批企业数量	2	1	3

截至 2023 年 6 月 30 日，据橙皮书记载，该产品在美国市场共有 15 家企业获批且尚未撤市。从报告期内市场份额来看，2020 年以来新上市产品对发行人影响较小，但考虑到生产该产品药企的增加，发行人该产品于美国市场的销售收入面临下降的风险。

2）硝苯地平缓释片

报告期内，发行人在美国市场占据了硝苯地平缓释片（AB1）和硝苯地平缓释片（AB2）的主要份额，市占率均排行第一，具体情况如下：

项目	2022 年度	2021 年度	2020 年度
硝苯地平缓释片（AB1）	87.1%	97.4%	97.2%
市场占有率排名	1	1	1
新获批企业数量	1	1	0
硝苯地平缓释片（AB2）	51.7%	48.6%	47.9%
市场占有率排名	1	1	1
新获批企业数量	3	0	1

截至 2023 年 6 月 30 日，硝苯地平缓释片（AB1）原研药已撤出美国市场，共有 4 家企业获批且尚未撤市；报告期内新获批企业数量相对较少，且发行人该产品的市场占有率保持稳定；该产品已经是上市多年的成熟产品，整体市场规模整体保持稳定，预计发行人该产品销售收入下滑风险较小。

截至**2023 年 6 月 30 日**，据橙皮书记载，硝苯地平缓释片（AB2）有**10** 家企业获批在市销售，且从历史数据来看，在发行人产品获批上市后，2019 年 4 月至**2023 年 6 月**期间有五家企业产品新获批上市，新获批企业并未对发行人市场份额产生显著影响。该产品已经是上市多年的成熟产品，市场规模整体保持稳定，预计发行人该产品销售收入下滑风险较小。

3）盐酸地尔硫卓缓释胶囊

报告期内，发行人盐酸地尔硫卓缓释胶囊（AB3）于美国市场份额情况如下：

项目	2022 年度	2021 年度	2020 年度
盐酸地尔硫卓缓释胶囊	21.7%	20.0%	市占率较低
市场占有率排名	1	1	排名较低
新获批企业数量	0	0	0

截至报告期末，据橙皮书记载，美国市场共有 8 家企业获批在市，报告期内未有新生产商获批销售该产品，且该产品已经是上市多年的成熟产品，市场规模整体保持稳定，预计发行人销售收入下滑风险较小。

3、在国内是否属于已有充足供给的临床常用药

（1）琥珀酸美托洛尔缓释片

琥珀酸美托洛尔缓释片属于临床常用药，但从供需格局来考虑，并不属于有充足供给的产品，具体如下：

1）按产品需求量来看：2021 年我国高血压患病人数达 3.4 亿，其中适用 β 受体阻滞剂患者的比例达 89.4%（剔除严重心动过缓（发生率：0.01%[1]）、二/三度房室传导阻滞（0.022%[2]）、心源性休克（0.005%[3]）、哮喘（4.2%[4]）和慢性阻塞型肺病（6.4%[5]）相关人员），适用患者人数达 3.1 亿人，若按照缓释片每日服药一次的用药

[1] 急性心肌梗死的流行病学研究进展

[2] Shan R, Ning Y, Ma Y, Liu S, Wu J, Fan X, Lv J, Wang B, Li S, Li L. Prevalence and risk factors of atrioventricular block among 15 million Chinese health examination participants in 2018: a nation-wide cross-sectional study. BMC Cardiovasc Disord. 2021 Jun 11;21(1):289. doi: 10.1186/s12872-021-02105-3. PMID: 34116630; PMCID: PMC8194203.

[3] 急性心肌梗死合并心源性休克的处理及进展

[4] Huang K, Yang T, Xu J, Yang L, Zhao J, Zhang X, Bai C, Kang J, Ran P, Shen H, Wen F, Chen Y, Sun T, Shan G, Lin Y, Xu G, Wu S, Wang C, Wang R, Shi Z, Xu Y, Ye X, Song Y, Wang Q, Zhou Y, Li W, Ding L, Wan C, Yao W, Guo Y, Xiao F, Lu Y, Peng X, Zhang B, Xiao D, Wang Z, Chen Z, Bu X, Zhang H, Zhang X, An L, Zhang S, Zhu J, Cao Z, Zhan Q, Yang Y, Liang L, Tong X, Dai H, Cao B, Wu T, Chung KF, He J, Wang C; China Pulmonary Health (CPH) Study Group. Prevalence, risk factors, and management of asthma in China: a national cross-sectional study. Lancet. 2019 Aug 3;394(10196):407-418. doi: 10.1016/S0140-6736(19)31147-X. Epub 2019 Jun 20. PMID: 31230828.

[5] Gao J, Prasad N. Chronic obstructive pulmonary disease in China: the potential role of indacaterol. J Thorac Dis. 2013 Aug;5(4):549-58.

频率，β 受体阻滞剂理论用药需求达数千亿片。

《中国高血压诊疗指南（2018）》和《2017ACC/AHA 成人高血压预防、检测、评估和处理指南》中均将 β 受体阻滞剂作为大类推荐，对细分药物未做出具体用药推荐和限制条件，因此 β 受体阻滞剂条目下不同类药物之间的份额差异更多受限于临床使用习惯和优劣势。根据 IMS 数据库，美托洛尔作为 β 受体阻滞剂主流的用药类型，2022 年销量占全部 β 受体阻滞剂比例达 71.3%（琥珀酸美托洛尔 32.6%，酒石酸美托洛尔 38.7%），按照该使用比例计算，美托洛尔的需求量也在百亿片以上，而琥珀酸美托洛尔缓释片 2022 年全国销量 16.1 亿片，整体仍然存在较大增长空间。

2）按使用人数来看：美托洛尔在 β 受体阻滞剂中的适用人群（即除琥珀酸美托洛尔禁忌症患者外的高血压、冠心病患者群体）约 3.1 亿；根据灼识咨询的数据，2022 年有 1,528.2 万人使用琥珀酸美托洛尔缓释片，使用率仅 4.9%，存在较大提升空间。

3）按未来渗透率来看：2021 年后才有国内药企陆续获批该药品，此前均为原研药独占该市场，而其售价较高，在一定程度上影响了患者选用；纳入集采目录后，该产品价格较原研药已大幅下降，有望带动该产品的市场渗透率提升。

（2）其他产品

发行人销售额较高的产品中，盐酸二甲双胍缓释片（III）同样已经在国内上市，该产品目前仅有三家企业获批，且国内市场刚开始拓展，并非属于有充足供给的临床常用药。左炔诺孕酮片为非处方药，通常而言非临床使用药。

4、认定前述产品属于“临床需求大、价格高”或“国际高端市场”的合理性

（1）临床需求大、价格高

首先，从评估临床需求的主要维度[6]看，发行人前述产品面向重大临床需求。

1）心血管病已成为我国居民死亡的首要病因。根据国家心血管病中心发布的数据，心血管病已成为我国居民死亡的首要病因。1990 年到 2018 年，每年因心血管病导致的死亡在总死亡中所占的比例从 25%增至 40%以上。心血管病患病率也逐年攀升，推算全国心血管病现患人数达 3.4 亿，2018 年心血管病死亡率仍居首位，高于肿

---

doi: 10.3978/j.issn.2072-1439.2013.08.04. PMID: 23991315; PMCID: PMC3755687.

[6] Matthias Vennemann, Vincent Ruland, Jan-Philip Kruse, Christine Harloff , Hubert Trübel, Heike Gielen-Haertwig. Future unmet medical need as a guiding principle for pharmaceutical R&D. Review Drug Discov Today. 2019 Sep;24(9):1924-1929. doi: 10.1016/j.drudis.2019.06.004.

瘤及其他疾病。根据世界卫生组织 2022 年发布的数据，高血压是造成心血管疾病的主要代谢性危险因素，也是在死亡归因方面全球主要的代谢性危险因素，占全球死亡数的 19%。

2）心血管疾病较为常见，但不及时治疗可能会引起严重后果，除血液循环出现问题，直接影响机体器官、组织氧供外，严重者可导致器官功能损害，乃至死亡。

3）心血管疾病为慢性病，需要长期干预和治疗，长期服药和随访为患者带来负担，降低了患者的依从性，也给干预和治疗带来了不便。

可见，心血管疾病的治疗是持续性的重大临床需求，缓控释制剂相较于传统制剂的优势更适应心血管疾病的治疗要求，这也是诸多缓控释制剂上市后对之前上市的基于同种或类似活性成分的传统制剂快速形成竞争优势的重要原因。

其次，随着人口老龄化、生活和工作方式的影响，以及环境变化等，慢性病人群也在相应增加，其治疗具有长期性特点，也需要相应的治疗方法与其相适应，比如心脑血管疾病和糖尿病的治疗，研究人员一直在寻求给药方式更便利、持续给药时间更长的方式。缓控释技术作为一种制剂技术具有满足相关临床需求的优势，其可以用于新药开发，同样也可以用于对既有药物进行改进，形成新的剂型以提高既有活性成分的药用价值和疗效。

再次，发行人相关产品具有较大的市场空间。

1）发行人相关产品为高血压指南推荐的一线用药：以发行人国内获批的琥珀酸美托洛尔缓释片为例，《中国高血压诊疗指南（2018）》和《2017ACC/AHA 成人高血压预防、检测、评估和处理指南》中均将以琥珀酸美托洛尔缓释片为代表的的 β 受体阻滞剂作为大类推荐，该产品 2022 年全国销量为 16.1 亿片，同比增长 16%，预计产品集采后未来渗透率仍将进一步提升。

2）存在较大进口替代空间：硝苯地平控释片和琥珀酸美托洛尔缓释片等产品目前市场份额仍然主要被进口企业占据，国产企业替代空间大，根据灼识咨询的数据，2022 年我国终端市场份额中，琥珀酸美托洛尔缓释片原研药阿斯利康市场占有率仍高达 98.2%，硝苯地平控释片原研药拜耳市场占有率达 72%，进口替代空间广阔。

3）适用产品患者基数大：根据灼识咨询数据，2021 年我国高血压患病人数达 3.4 亿，且仍在持续增长，根据琥珀酸美托洛尔缓释片说明书中所列禁忌症以及《中国高

血压诊疗指南（2018）》中所列 β 受体阻滞剂禁忌症，琥珀酸美托洛尔禁忌症为：严重心动过缓（发生率：0.01%[7]）、二/三度房室传导阻滞（0.022%[8]）、心源性休克（0.005%[9]）、哮喘（4.2%[10]）和慢性阻塞型肺病（6.4%[11]），排除禁忌症人群，中国琥珀酸美托洛尔缓释片总适用比例为 89.4%，适用人群约 3 亿人，而目前《中国高血压诊疗指南（2018）》和《2017ACC/AHA 成人高血压预防、检测、评估和处理指南》中均将 β 受体阻滞剂作为大类推荐，对细分药物未做出具体用药推荐和限制条件，因此 β 受体阻滞剂条目下不同类药物之间的份额差异更多受限于临床使用习惯和优劣势，根据灼识咨询 2022 年的数据，美托洛尔占据 β 受体阻滞剂销量的 71.3%，患者基数大，具体如下：

排名	2022 年	
1	美托洛尔	71.3%（琥珀酸 32.6%，酒石酸 38.7%）
2	比索洛尔	14.2%
3	艾司洛尔	7.0%
4	阿罗洛尔	3.0%
5	拉贝洛尔	1.6%
其他	2.9%	

而在美国市场，根据灼识咨询数据，2021 年高血压患病人数达 1.3 亿，同样具备较大的患者基数群体，且以硝苯地平缓释片及琥珀酸美托洛尔缓释片为代表的钙离子通道阻滞剂和 β 受体阻滞剂为主流市场用药。

4）单个产品市场规模大：根据灼识咨询数据，国内琥珀酸美托洛尔缓释片 2022 年市场规模 32.1 亿元，富马酸喹硫平 2022 年市场规模 15.0 亿元，硝苯地平缓控释片 2022 年市场规模 68.5 亿元。美国市场琥珀酸美托洛尔缓释片 2022 年市场规模 5.0 亿美元，富马酸喹硫平 2022 年市场规模 2.7 亿美元，硝苯地平缓释片 2022 年市场规模 1.5 亿美元。

[7] 急性心肌梗死的流行病学研究进展

[8] Shan R, Ning Y, Ma Y, Liu S, Wu J, Fan X, Lv J, Wang B, Li S, Li L. Prevalence and risk factors of atrioventricular block among 15 million Chinese health examination participants in 2018: a nation-wide cross-sectional study. BMC Cardiovasc Disord. 2021 Jun 11;21(1):289. doi: 10.1186/s12872-021-02105-3. PMID: 34116630; PMCID: PMC8194203.

[9] 急性心肌梗死合并心源性休克的处理及进展

[10] Huang K, Yang T, Xu J, Yang L, Zhao J, Zhang X, Bai C, Kang J, Ran P, Shen H, Wen F, Chen Y, Sun T, Shan G, Lin Y, Xu G, Wu S, Wang C, Wang R, Shi Z, Xu Y, Ye X, Song Y, Wang Q, Zhou Y, Li W, Ding L, Wan C, Yao W, Guo Y, Xiao F, Lu Y, Peng X, Zhang B, Xiao D, Wang Z, Chen Z, Bu X, Zhang H, Zhang X, An L, Zhang S, Zhu J, Cao Z, Zhan Q, Yang Y, Liang L, Tong X, Dai H, Cao B, Wu T, Chung KF, He J, Wang C; China Pulmonary Health (CPH) Study Group. Prevalence, risk factors, and management of asthma in China: a national cross-sectional study. Lancet. 2019 Aug 3;394(10196):407-418. doi: 10.1016/S0140-6736(19)31147-X. Epub 2019 Jun 20. PMID: 31230828.

[11] Gao J, Prasad N. Chronic obstructive pulmonary disease in China: the potential role of indacaterol. J Thorac Dis. 2013 Aug;5(4):549-58. doi: 10.3978/j.issn.2072-1439.2013.08.04. PMID: 23991315; PMCID: PMC3755687.

5）整体产品市场规模大：根据灼识咨询数据，2022 年中国缓控释类产品市场规模合计超 300 亿元，激素类避孕药产品市场规模超 50 亿元，2022 年美国缓控释类产品市场规模超过 17 亿美元，激素类避孕药市场约 30 亿美元，产品整体市场潜力大，发行人管线中还存在多个缓控释及激素类药物，且具备开发对应类型药物制剂的平台型技术。

最后，医疗开支对于患者和社会均是不小的负担。根据国家心血管病中心发布的数据，2017 年我国心血管病治疗总费用达 5,406.38 亿元，亦居于疾病费用首位，占疾病治疗费用的比重为 17.47%，导致了沉重的社会和家庭负担。该问题的解决离不开药品疗效的提高和价格的降低，这也是医疗技术进步应达到的效果。否则，在患者人数增加的趋势下，医疗开支负担亦将变得严重。

（2）国际高端市场

1）我国政策鼓励制剂企业出海，支持药品出口

我国制剂行业出口发展起步较晚，目前有国际影响力的企业相对较少，国家针对制剂出口及拓展国际市场出台了一系列的鼓励政策。

2016 年，工业和信息化部等六部门联合颁布的《医药工业发展规划指南》中就提出，要“全面提高我国制剂出口规模、比重和产品附加值，重点拓展发达国家市场和新兴医药市场。加快临床急需、新专利到期药物的仿制药开发，提高患者用药可及性。提高仿制药质量水平，重点结合仿制药质量和疗效一致性评价提高口服固体制剂生产技术和质量控制水平。”

2022 年，《“十四五”医药工业发展规划》再次提出，我国医药制造业国际化发展需要全面提速，“培育一批世界知名品牌； 形成一批研发生产全球化布局、 国际销售比重高的大型制药公司。”

不仅如此，我国其他产业政策也对制剂出口及国际市场开拓提出了指导方针。《国务院办公厅关于促进医药产业健康发展的指导意见》中提出，需要“加快开发国际新兴医药市场，调整产品出口结构。”并且“大力实施制剂国际化战略”“在沿海、沿边地区建设符合国际标准的制剂出口加工基地”。

在出口制剂的审评及一致性评价方面，我国同样出台了鼓励政策，《关于仿制药质量和疗效一致性评价工作有关事项的公告》中提出，“在欧盟、美国或日本上市但

未在中国境内上市的，经临床研究证实无种族差异的，可使用境外上市申报的生物等效性研究、药学研究数据等技术资料向食品药品监管总局（药品审评中心）提出上市申请”，大大加快了国内的药品审评进度。

因此，发行人作为国内制剂出口的领先企业，发展符合国家战略。

2）发行人实质性的拓展了国际高端市场

发行人的制剂主要出口到美国市场，美国医药市场发展较为成熟，是全球最大的仿制药市场，而发行人产品为美国市场主流用药。美国高血压临床用药权威指导文件为《2017ACC/AHA 成人高血压预防、检测、评估和处理指南》，发行人的主要产品类型钙离子通道阻滞剂（CCB）及 β 受体阻滞剂均为指南的推荐用药大类，钙离子通道阻滞剂及 β 受体阻滞剂也是美国市场销售占比最高的两类高血压治疗药物，而发行人产品琥珀酸美托洛尔缓释片、硝苯地平缓释片及盐酸地尔硫卓缓释胶囊均为 β 受体阻滞剂和钙离子通道阻滞剂的主要产品，发行人产品均为美国市场主流用药。一致性评价开展以来，我国医药市场同样发展迅速，发行人将自身制剂产品引入国内，未来专注中美两地高端市场，持续拓展主流疾病领域。

因此，美国医药市场是国际高端市场之一，发行人主要产品在美国市场占据优势市场份额，实质性地拓展了国际高端市场。

（二）发行人使用与原研药不同的替代性工艺技术（如以复合多聚物技术等实现骨架型工艺对渗透泵工艺的替代），前述替代性技术、工艺的技术难度，是否具有创新性，是否实际为仿制药行业的通用技术，以此论证技术先进性的合理性；关于发行人为“美国唯一”、“国内唯一”的表述是否准确，如否，请修改问询回复内容

1、发行人使用与原研药不同的替代性工艺技术的技术难度、创新性，是否实际为仿制药行业的通用技术，以此论证技术先进性的合理性

发行人使用与原研药不同的替代性工艺技术具有较高技术难度，前述替代性技术、工艺的技术难度，以及创新性具体如下：

主要产品	仿制技术壁垒/技术路线	发行人创新技术	发行人现状	竞品历史问题及现状
琥珀酸美托洛尔缓释片	➢ 缓释微丸压片后溶出度不改变（包衣膜压片过程完整性）：该产品的释药行为由缓释微丸决定，缓释微丸的释药行为受包衣膜影响；然而，缓释微丸是一球状物，在压片过程中缓释包衣膜极易被破坏，从而导致片剂的溶出度与缓释微丸的溶出度不一致 ➢ 产品均匀性：缓释包衣微丸为球状，密度高且流动性非常好，外加物料为粉末状，由于二者之间粒径和密度的差异，导致流动性的差异，在高速压片过程中易产生微丸和粉末分离，造成产品含量不均匀 ➢ 工艺放大：此产品为心血管领域常用药，有较大的市场需求；为了满足市场供应，且降低单位成本，有必要对其进行工艺放大；然而保持产品溶出度在不同生产规模下不变是微丸包衣工艺放大的一大难点，因此FDA将其定义为“高风险产品” ➢ 可掰分性：为了满足临床使用的剂量灵活性，原研药设计为含缓释微丸的可掰分缓释片，掰分前后溶出度不变	➢ 基于质量源于设计理念，采用自主创新的多单元缓控释制剂技术平台，发行人采用自主研发的创新技术，对产品的处方和工艺进行调节，使得缓释包衣微丸在压片过程不容易破碎，从而确保压片后药片溶出度与压片前缓释微丸溶出度一致从产品设计层面有效避免了缓释微丸与粉末的分离，有效解决了产品均匀度差的问题 ➢ 发行人根据流化床包衣工艺中微丸空气动力学的特点，针对流化床包衣过程中风量、流化床气流分布板设计等因素会影响微丸在流化床中的动力学行为的情况，改进了生产工艺，解决微丸间包衣的均匀性问题 ➢ 建立计算模型指导流化床微丸包衣工艺的放大，提高产品放大效率，节约研发时间 ➢ 可高效生产，微丸溶出度在不同批量规模下保持一致；片剂溶出度在不同批量规模下保持一致，也和压片前微丸的溶出度保持一致 ➢ 设计了有双面刻痕的药片（原研仅为单面刻痕），比原研药更加容易精准掰分，完全符合掰分要求	➢ 生产批量规模较大 ➢ 商业化生产千余批，质量平稳 ➢ 美国市场近3年（2020-2022）市场占有率均排名前二，且均超过20% ➢ 国内第七批带量采购中，以第一顺位中选，约定采购量占全国总约定采购量的34%，中选价格仅为原研价格的20%，且第二顺位较发行人价格高38%	➢ 含缓释微丸的可掰分压制片规模生产还不是很成熟。国内可查的竞品生产批量规模仅为发行人的15%-40%，低于发行人 ➢ 历史上曾有多家公司的产品因为溶出度的原因而导致召回，甚至收到FDA 483 警告信；其中Sandoz 和KV 两家企业产品已于2012 年撤市 ➢ 目前国际上溶出度问题尚未得到完全解决；FDA 公开数据显示，2021 至2023 连续3 年每年均有产品因溶出度不合格被召回 ➢ 溶出度问题主要因素包括：部分缓释微丸的缓释包衣层在压片过程中破损，或缓释微丸与其他辅料混合中的不均匀分布
硝苯地平缓释片(AB1)	➢ 片中片缓释技术：内片为速释片芯，外层为缓释层，均以压片工艺制备 ➢ 生产过程繁琐，低效：内芯片与外层分别制粒，干燥，混合，先压制片芯，再在片芯压制外层 ➢ 对设备要求高：需要有片中片压片机 ➢ 产品质量较难控制：速释片芯在整个药	➢ 使用复合多聚合物技术平台，采用不同粘度的高分子缓释材料配成复合亲水凝胶骨架片，用自主创新处方实现与机理不同的原研制剂生物等效，并形成发明专利 ➢ 通过调节骨架片材料配方，达成原研药物内外层不同的释药效果，最终实现与原研药物的生物等效 ➢ 对设备要求低：常规片剂生产设备，无需特殊压片	➢ 美国市场来连续4年（2019-2022）市场占有率均排名第一，且均超过87% ➢ 2020年被FDA选为标准制剂	➢ 原研制剂于2020年由于非安全性和有效性原因撤市 ➢ 在发行人产品获批前美国已有其他3家ANDA获批 ➢ 在发行人产品被FDA选

	片中位置的差异，会影响产品质量批内和批间差异	机 ➢ 生产效率高：能大规模高速生产 ➢ 高效率且简易化产品质量控制：只有常规片剂控制生产程序，产品批内、批间质量一致性较高		为标准制剂时美国已有共5家ANDA获批
硝苯地平缓释片(AB2)	➢ 渗透泵控释技术：含有推动层和药物层，整个用半透膜包裹，半透膜用激光打孔作为释药通道 ➢ 释药时滞后体外溶出度为线性 ➢ 释药有时滞：制剂服用后，胃肠道水分需要一定时间通过半透膜进入片芯形成足够的渗透压才能迫使药物溶液从小孔释放，这一过程造成了一定的药物释放迟滞 ➢ 原研药需10%过量投药：由于某些渗透泵制剂的释药特点，会有少部分药物在药片体内运转过程中不能完全被泵出而残留在半透膜里并排出体外；为了弥补这部分“物理残留”，原研药需要10%过量投料，但ICH指南并不鼓励这种过量投料的做法 ➢ 生产过程繁琐，低效：双层压片、包衣、激光打孔 ➢ 对设备要求高：需要有双层压片机和激光打孔机 ➢ 产品质量较难控制：除一般的药片过程控制外，还包括半透膜包衣工艺及厚度，薄膜打孔及孔径大小的控制，会出现漏打孔现象，从而影响药物正常释放 ➢ 包衣过程中使用丙酮，燃点低常温下可能自燃，环境不友好	➢ 使用自主创新的复合多聚合物技术平台，采用不同高分子缓释材料（高亲水性凝胶聚合物和低亲水性凝胶聚合物）的组合制备成骨架片芯，并对其进行肠溶包衣，从而实现与原研制剂生物等效，并形成发明专利 ➢ 将硝苯地平、缓控释骨架材料和填充剂用水作为制粒溶剂通过流化床制成缓控释颗粒，后续将所述含有硝苯地平的缓控释颗粒进行粉碎整粒，加入润滑剂混合得到终混物，压片得到片芯后再进行肠溶包衣得到最终产品，将单纯亲水凝胶骨架片所表现的综合了溶蚀与扩散两种机理的先快后慢的释放效果转变为原研制剂体外线性释放的效果 ➢ 无需过量投药 ➢ 生产效率高：能大规模高效率生产 ➢ 对设备要求低：常规片剂生产设备，无需特殊压片机和激光打孔机 ➢ 高效率且简易化产品质量控制：只有常规片剂控制生产程序，产品批内、批间质量一致性较高 ➢ 包衣过程中使用乙醇，燃点相对较高常温下不会自燃，环境相对友好	➢ 获批第二年起，美国市场连续3年（2020-2022）市场占有率均排名第一，且均在47%以上	➢ 截至**报告期末**，FDA批准的仿制药中仅有2家（包括发行人）使用非渗透泵技术，其余7家（包括2家中国企业）均使用渗透泵技术（注：未查及说明书的获批产品未统计在内） ➢ 截至**报告期末**，NMPA批准的10个仿制药均使用渗透泵技术（注：中美获批的原研制剂持有人不同，但均使用渗透泵工艺）

目前缓控释制剂的研发，无论针对新药还是仿制药，均采用行业中的通用技术，包括膜控释放（缓释片剂和颗粒）、渗透泵技术和高分子骨架片，但对每一个药物和相应的特定处方和工艺都是一个创新过程，这就是为什么采用行业中的通用技术研发的新药和仿制药的缓控释制剂都不断有新的专利保护。发行人所采用的技术为仿制药行业的通用技术，但发行人采用通用技术对其他工艺路线进行替代并非行业内惯常做法，例如国内获批的原研药为渗透泵剂型的仿制药中，仅有发行人采用了非渗透泵技术，美国获批的原研药为渗透泵剂型的国内仿制药企业中，仅有发行人采用了非渗透泵技术。由于药物及制剂的生物药剂学特性、处方组成/释放机制、生产工艺及参数、体内食物效应等均有可能影响药物吸收速度和/或吸收程度，最终影响制剂的生物等效性，因此用与原研不同的制剂技术和工艺开发与原研生物等效的仿制制剂具有较高技术难度。如上表所述，发行人需要对产品的配方工艺有深入的研究，透彻分析不同细微的处方工艺调整对最终制剂释药效果产生的影响（特别是药品体内和体外溶出并无明确相关性，因此最终实现体内生物等效的难度更高），以此论证发行人的技术先进性具备合理性。

2、关于发行人为“美国唯一”、“国内唯一”的表述是否准确

发行人通过从 FDA 和 NMPA 获批的所有缓控释制剂中筛选原研药物为渗透泵制剂的产品，再通过查找原研药为渗透泵制剂的产品的仿制药并分析其产品说明书来确定其是否使用非渗透泵技术。根据上述分析对比结果，国内获批的原研药为渗透泵剂型的仿制药中，仅有发行人采用了非渗透泵技术，美国获批的原研药为渗透泵剂型的国内仿制药企业中，仅有发行人采用了非渗透泵技术。相关表述与上述公开查询结果一致。

根据公开信息查询，其他仿制药企业同样存在采用与原研药不同的生产工艺来进行产品制备，并成功获批的情况。因此采用与原研药不同的技术路线制备制剂产品并非发行人的独有策略，但目前国内尚无其他企业实现采用非渗透泵技术替代渗透泵工艺并实现产品获批，也不影响发行人关于“美国唯一”、“国内唯一”的表述准确性。

（三）倍美力仿制和规模化生产的核心壁垒、原研药为应对仿制药挑战采取的措施；发行人仿制申请的最新进展，FDA 历次评审问询的重点关注问题及发行人的回复概要、与 FDA 达成的共识情况，经过多次问询尚未获批的具体原因；发行人产品如获批上市如何保障原料来源及其稳定性；结合前述事项分析产品获批、未来商业化是否存在潜在障碍和重大不确定性

1、倍美力仿制和规模化生产的核心壁垒、原研药为应对仿制药挑战采取的措施

结合雌激素的原料药是一种从天然产物中提取纯化得到的含多个组分的活性物质，FDA 要求该产品仿制药的原料药和制剂必须与原研药药学等效。在天然产物中含有多种有机和无机成分，每一种成分的含量各异。因此原料药生产需要根据各种化合物自身理化性质来设计合理方案，使目标成分达到与原研药药学等效。而活性成分的含量又容易受到外界环境影响，这也进一步增加了产品的仿制难度。

FDA 对结合雌激素的仿制提出了超出一般仿制药的要求，除了多个低剂量化合物的定性定量分析以外，在生物等效性研究方面，FDA 也要求结合雌激素仿制药进行 3 个剂量（一般制剂仅需要 1 个剂量的生物等效性试验）的共计 4 个生物等效性试验，而且每个生物等效性试验需要对 4 个不同成分进行药动学参数评估（一般制剂仅需要 1 个成分的生物等效性试验）。另外，结合雌激素在制剂工艺和分析检测方面同样具有极高难度，具体情况如下：

仿制过程	难点概述
复杂原料药	1、倍美力为孕马尿提取物，原料药为天然来源的混合物，成分繁多且受多种因素影响，被 FDA 列为复杂原料药； 2、原料药为天然提取的结合型化合物，天然来源物中含量极低，稳定性差，受温度、光照、酸碱度影响大，需要运用物理/化学等科学技术（pH 调节、液液萃取、固相萃取等），进行复杂的分离提取、纯化，才能得到符合 FDA 要求的原料药。
药学等效/生物等效	1、要求符合 60 个甾体化合物的指纹图谱，且和原研药保持相同，其中有 3/4 以上化合物含量小于 1.0%； 2、要求建立 10 个甾体化合物定量测定的分析方法，对 5 个化合物的含量有上下限度要求，5 个化合物的含量有上限要求； 3、建立 10 多个非甾体杂质限度检查的分析方法，这些杂质含量不得大于其在原研药中的含量； 4、需要进行多个剂量的生物等效性试验，且多个活性成分及其代谢物在人体内都必须与原研制剂中的相同活性成分及其代谢物同时生物等效。
复杂制剂	1、结合雌激素片剂为缓释制剂，并且产品中很多成分的含量极低，所以确保产品中活性成分分布的均匀性非常关键； 2、由于原料药不稳定，因此对结合雌激素产品的处方和工艺开发也有极高的要求。
分析检测	1、样品制备涉及到酶解（酶的使用量、酶解时间和温度需要精准控制）、液液萃取、衍生化（衍生化试剂量、反应时间需要准确控制）、固相萃取（洗涤液和洗脱液的配制和使用量需要准确控制）等技术；

仿制过程	难点概述
	2、结合雌激素原料药属于天然产物，含有高浓度无机盐，同时又是有机溶剂体系，在开发电感耦合等离子质谱法（ICP-MS）元素杂质检测方法时发现存在基质效应，导致检测结果忽高忽低，严重影响了检测准确度。发行人发明专有检测方法增强检测灵敏性，且能够抗干扰、回收率高，有效增强检测效率，已形成相关专利。

根据 FDA 发布的《Prescription List of Off-Patent, Off-Exclusivity Drugs without an Approved Generic》，FDA 鼓励包括倍美力在内的药物仿制和研发以提高药品竞争。历史上曾有 Barr Laboratories 等多家公司进行过倍美力仿制药的 ANDA 申请，但都以失败告终。《中国绝经管理与绝经激素治疗指南 2023 版》及美国内分泌学会（ENDO）等相关指南及协会均推荐优先选择天然或最接近天然的雌孕激素进行治疗。结合雌激素由于长期未被仿制成功，一直在 FDA 鼓励仿制药物目录中，同时也是 FDA 定义的典型复杂产品。

FDA 曾在 2014 年出台了《Guidance on Conjugated estrogens》，对结合雌激素产品仿制的一些细节做出了明确。原研药为提高产品的仿制壁垒，曾在 2018 年提出书面异议，希望再次加高审批门槛，但被 FDA 拒绝，这也进一步说明 FDA 对结合雌激素产品的仿制药是迫切需求的。

2、发行人仿制申请的最新进展，FDA 历次评审问询的重点关注问题及发行人的回复概要、与 FDA 达成的共识情况，经过多次问询尚未获批的具体原因

对于仿制药审评，FDA 一般从 CMC（化学成分、生产制造、质量控制 Chemistry, Manufacturing, Controls）、生物等效性（Bioequivalence）、说明书（Labeling）等三个方面进行，发行人结合雌激素片的关键审评信息总结如下表所示。目前，FDA 已对此产品相关方面均进行了问询。 FDA 并不承诺发行人产品获批相关事项，也并未发行人达成共识，但按照正常审核流程，发行人目前已经完成了大部分的审核程序，并评估处于审核后期阶段。**FDA 于 2023 年 7 月对发行人完成了批准前检查并获得了接受（Acceptable）的检查结论，目前处于进一步审核阶段，此产品预计于 2024 年获得 FDA 批准。**

3、发行人产品如获批上市如何保障原料来源及其稳定性；结合前述事项分析产品获批、未来商业化是否存在潜在障碍和重大不确定性

该产品原料药由发行人及其子公司自行研发并生产，发行人已进行相关产能建

设。原料药生产用到的原料主要为孕马尿浓缩液，发行人将孕马尿浓缩液使用不同的技术混合、分离、提纯后制备的结合雌激素原料药，对应雌激素原料药满足 FDA 对原料药的要求即可，并不受限于最初孕马尿的来源，该产品原料药的主要技术难度在于将孕马尿制备成合格的原料药产品。凭借发行人的历史经验及技术积累，不同地域不同马匹采集的孕马尿均能够满足发行人的原料药生产要求。

按照美国市场 2022 年该产品的销量测算，假设发行人产品占据 20-30%的市场份额，保障发行人的原料供应大约需要 2,000 匹马即可，发行人与目前提供原料的马场进行长期合作，根据发行人的调研，仅从目前合作马场自身和周边牧民每年就可以筛选到 3000-4000 匹合格孕马，完全满足公司产品上市后每年需要 2000 匹合格孕马的要求，若未来发行人市场份额进一步提升，发行人还可以继续扩大孕马尿的收集范围，各地政府对牧民通过收集孕马尿进行增收也十分鼓励，中国新闻网等多家媒体曾对牧民通过销售孕马尿增收致富进行过报道。该产品经销商为 Ingenus，发行人既有主要产品与其合作也已经取得了良好的市场占有率。因此，从生产和销售方面，发行人均已做好相应安排，该产品商业化的不确定性主要来自是否能够获批。

（四）对比发行人与同行业公司在仿制药获批产品数量、收入规模、代表性产品数量及销售规模、在研/审评阶段管线数量，分析发行人在管线丰富度方面是否与竞争对手存在较大差距；发行人处于审评阶段的核心管线的商业化潜力，包括临床需求、市场空间、竞争格局、预计实现收入的时间以及收入规模；结合已上市产品后续的销售前景以及在研管线的上市预期，分析发行人后续营业收入实现增长是否存在较大不确定性

1、对比发行人与同行业公司在仿制药获批产品数量、收入规模、代表性产品数量及销售规模、在研/审评阶段管线数量

截至 **2022 年末**，发行人与同行业可比公司在产品数量、在研/审评阶段管线数量方面对比如下：

企业名称	获批产品数量（美国）	获批产品数量（中国）	在研项目数量	已申报产品数量
发行人	41	3	38	12
宣泰医药	5	4	17	11
博瑞医药	未披露	未披露	40	2
苑东生物	0	33	60余个	未披露

企业名称	获批产品数量（美国）	获批产品数量（中国）	在研项目数量	已申报产品数量
华海药业	86	39	未披露在研项目总数量，披露主要研发数量12个	未披露
恒瑞医药	已在欧美日等地获得22个仿制药注册批件	未披露	超过 260 个	未披露

注：上述获批数量来自可比公司 2022 年年度报告，部分公司包含暂时性获批或已撤市产品，发行人的产品均为在国内自主研发口径。

与同行业可比公司在收入规模、代表性产品数量及销售规模方面的对比如下：

企业名称	2022年度收入规模（亿元）	代表性产品	代表性产品销售规模（万元）
发行人	5.50，其中制剂收入5.44	琥珀酸美托洛尔缓释片、硝苯地平缓释片、盐酸地尔硫卓缓释胶囊	42,576.58
宣泰医药	2.48，其中制剂收入 1.01	泊沙康唑肠溶片	约8,000
博瑞医药	10.17，其中制剂收入 1.00	恩替卡韦、奥司他韦、卡泊芬净、米卡芬净钠、阿尼芬净等	未披露
苑东生物	11.71，其中制剂收入 10.19	盐酸纳美芬注射液、布洛芬注射液、依托考昔片、富马酸比索洛尔片、达比加群酯胶囊、伊班膦酸钠注射液等	未披露
华海药业	82.66，其中制剂收入 47.21 亿	缬沙坦片、氯沙坦钾片、厄贝沙坦氢氯噻嗪片、盐酸帕罗西汀片、盐酸多奈哌齐片、左乙拉西坦片、拉莫三嗪控释片、安立生坦片、磷酸奥司他韦胶囊等	未披露
恒瑞医药	212.75，未披露具体制剂收入	布局较为完善，肿瘤药、手术麻醉类用药、造影剂、特殊输液、糖尿病药、自身免疫药、心血管药、眼科用药等众多领域	未披露

注：发行人及宣泰医药制剂收入为其产品收入加上权益分成收入；泊沙康唑肠溶片销售规模按照抗真菌类产品加上权益分成收入计算。

综合来看，发行人境外获批和已申报产品相对较多，在研产品数量丰富，整体在制剂销售规模等方面与华海药业及恒瑞医药存在一定差距，主要是企业发展时间和发展阶段与恒瑞医药及华海药业不同所导致，与其他可比公司相比，发行人申报及在研产品等方面不存在较大差距。

2、发行人处于审评阶段的核心管线的商业化潜力，包括临床需求、市场空间、竞争格局、预计实现收入的时间以及收入规模

（1）审评阶段管线相关情况

截至报告期末，发行人于国内申报进入审评阶段管线相关情况如下：

序号	产品名称	临床需求	2022年 国内市场规模 （亿元）	竞争格局（销售额占比）	
1	盐酸美金刚缓释胶囊	阿尔茨海默症	0.01	苑东生物	56.4%
				宜昌人福	43.6%
2	去氧孕烯炔雌醇片	女性避孕	0.5	Organon	100%
3	屈螺酮炔雌醇片（优思明）	女性避孕	7.2	拜耳	100%
4	屈螺酮炔雌醇片（优思悦）	女性避孕		拜耳	100%
5	**西格列汀二甲双胍缓释片**	**糖尿病**	**-**	**-**	**-**

注：盐酸美金刚缓释胶囊由于原研药物尚未进入国内，且国内仿制企业获产品批时间较短，因此市场规模较小，2022 年我国盐酸美金刚所有剂型整体市场规模 2.8 亿元，**根据米内网数据，西格列汀二甲双胍缓释片原研药尚未进入国内市场，速释剂型西格列汀二甲双胍片 2022 年市场规模 6.9 亿元，市场为默沙东独家占据**。

截至报告期末，发行人于美国申报进入审评阶段管线的相关情况如下：

序号	产品名称	临床需求	2022 年 美国市场规模 （亿元）	竞争格局（销售额占比）	
1	女性健康用激素缓释片 HM-100 系列	女性健康用药（围绝经期综合征）	31.69	市场份额第一位	100%
2	心血管系统缓释片 CV-151	高血压	5.57	市场份额第一位	21.5%
				市场份额第二位	20.1%
				市场份额第三位	16.9%
				市场份额第四位	9.9%
				市场份额第五位	9.9%
				其他	21.6%
3	神经/精神系统缓释胶囊 NP-150	神经精神系统	0.70	市场份额第一位	45.4%
				市场份额第二位	35.9%
				市场份额第三位	10.9%
				市场份额第四位	5.7%
				市场份额第五位	2.0%
4	神经/精神系统缓释胶囊 NP-146	阿尔茨海默症	4.18	市场份额第一位	21.3%
				市场份额第二位	13.7%
				市场份额第三位	13.3%
				市场份额第四位	13.3%

序号	产品名称	临床需求	2022 年 美国市场规模 （亿元）	竞争格局（销售额占比）	
				市场份额第五位	11.9%
				其他	26.5%
5	内分泌系统缓释片 EC-117	II 型糖尿病	4.88	市场份额第一位	45.5%
				市场份额第二位	30.8%
				市场份额第三位	12.6%
				市场份额第四位	5.7%
				市场份额第五位	3.9%
				其他	1.4%
6	心血管系统缓释片 CV-109	高血压	4.18	市场份额第一位	36.1%
				市场份额第二位	34.9%
				市场份额第三位	29.1%
7	心血管系统缓释胶囊 CV-039	高血压	21.59	市场份额第一位	14.8%
				市场份额第二位	12.6%
				市场份额第三位	12.2%
				市场份额第四位	11.9%
				市场份额第五位	11.9%
				其他	36.7%
8	**内分泌系统缓释片 EC-040**	**糖尿病**	**55.00**	**市场份额第一位**	**100.0%**

（2）审评阶段管线预计实现收入的时间以及收入规模

截至报告期末，已进入评审阶段管线的主要产品预计获批及销售年份如下：

产品名称	获批区域	预计获批年份	预计销售年份
女性健康用激素缓释片 HM-100	美国	**2024**	2024
心血管系统缓释片 CV-151	美国	**2023**	**2024**
神经/精神系统缓释胶囊 NP-150	美国	**2023**	2025
心血管系统缓释片 CV-109	美国	2024	2024
心血管系统缓释胶囊 CV-039	美国	2024	2025
女性健康用激素缓释片 HM-101	美国	2024	2025
内分泌系统缓释片 EC-040	美国	2025	2026
女性健康用激素片 HM-047	美国	**2024**	**2025**

去氧孕烯炔雌醇片	中国	2024	2024
盐酸美金刚缓释胶囊	中国	2023	2024
屈螺酮炔雌醇片	中国	2024	2024
屈螺酮炔雌醇片	中国	2024	2024
西格列汀二甲双胍缓释片	中国	2025	2025

注：**盐酸美金刚缓释胶囊已于 2023 年 8 月获批国内上市，截至本问询回复签署日，心血管系统缓释片 CV-151（雷诺嗪缓释片）已于美国市场获批；神经/精神系统缓释胶囊 NP-150 已于美国市场暂时性获批。**

对于发行人进入评审阶段的重点管线，发行人的相关销售预测如下所示（本预测由发行人根据自身产品市场规模及竞争对手情况做出，并不构成收入或盈利预测）：

产品名称	销售市场	2022年度终端销售额（A，亿元）	潜在竞争对手数量	预计市占率（B）	预计出厂价占终端售价价格比例（C）	预计峰值年销售收入（D=A*B*C，万元）
女性健康用激素缓释片 HM-100 系列	美国	**31.7**	1	45%	10%-20%	**14,265-28,530**
内分泌系统缓释片 EC-040	美国	**55.0**	6	20%	5%-10%	**5,500-11,000**
屈螺酮炔雌醇片（优思明） 屈螺酮炔雌醇片（优思悦）	中国	7.2	1	45%	10%-20%	3,240-6,480
西格列汀二甲双胍缓释片	中国	**2022** 年西格列汀二甲双胍片市场规模 **6.9** 亿，国内市场处于起步阶段，预计获批时市场规模可达 5-10 亿	预计上市时 5 家左右	30%	10%-20%	1,500-6,000

注：美国终端销售额为 **2022** 年度 IMS 数据库数据，国内终端销售额为灼识咨询数据，潜在竞争对手数量为发行人根据已上市产品及发行人自身产品进度预测。

发行人还有诸如女性健康用激素半固体 HM-153 及女性健康用激素缓释片 HM-048 等多个未进入评审阶段的重点产品，市场规模均在 10 亿元以上，未来将逐步为发行人贡献业绩增量。

（五）请结合前述事项说明发行人是否符合科创板定位，并提供进一步依据

1、发行人自主研发形成了独立的核心技术并应用于自身主营业务

自主研发能力和制备技术水平是医药企业最重要的核心竞争力。发行人具有自主

研发的核心技术并成功应用于主要产品，参与国际市场竞争，主要产品在美国占据了优势市场份额，具有技术先进性，符合科创板定位，具体参见本题之“（一）发行人主要产品是否存在较高仿制难度和技术壁垒……‘国际高端市场’的合理性”。

2、发行人综合运用核心技术进行制剂创新

发行人能够综合运用不同类型的制剂技术并进行制剂工艺创新。发行人采用与同行业不同的技术路线达到与原研药的生物等效，且较原研制备方法具有生产效率高、质控简单、成本低及工艺环保等多方面提升，制剂设计能力领先。基于公开资料查询结果，发行人是国内唯一能实现用自主创新的非渗透泵技术替代渗透泵工艺并实现生物等效的制剂企业。具体参见本题之“（二）发行人使用与原研药不同的替代性工艺技术……请修改问询回复内容”。

3、发行人具有多个潜在首仿产品

截至报告期末，发行人共有在研管线 38 项，从适应症方面来看，除了现有产品主要应用于心脑血管疾病、糖尿病等慢性疾病及避孕领域外，发行人在研管线还有较多产品用于精神系统、内分泌系统、消化系统、泌尿系统及抗肿瘤等多个领域，发行人在研管线适应症较现有产品有较大的拓展，产品储备多元化。另外发行人在研管线中有多个项目具有首仿潜力。以结合雌激素产品为例，该产品原研药获批 80 余年未被仿制成功，发行人产品预计 2024 年有望获批上市。具体参见本题之“（三）倍美力仿制和规模化生产的核心壁垒……未来商业化是否存在潜在障碍和重大不确定性”。

4、发行人符合科创板支持方向及行业领域

发行人主要从事复杂制剂的研发、生产和销售，围绕制剂技术创新形成了独立的核心技术体系，其从事的业务属于“C27 医药制造业”中的“2720 化学药品制剂制造”行业。报告期内，发行人积极参与国际竞争，营业收入主要来自美国市场。发行人符合科创板支持方向及行业领域，具体如下：

政策名称	政策内容	发行人情况
《战略性新兴产业重点产品和服务指导目录（2016版）》	制剂生产的缓释、控释、长效制剂，速释制剂，靶向释药，透皮和粘膜给药制剂等新剂型工艺技术。	发行人核心技术主要围绕缓控释制剂技术，其中包括：多单元缓控释制剂技术平台、基于时辰药理学的脉冲制剂技术平台、复合多聚合物技术平台； 报告期内，发行人营业收入主要来自于缓控释制剂。
《“十四五”医药工业发展规划》	在化学药技术方面，重点发展具有高选择性、长效缓控释等特点的复杂制剂技术，包括缓控释、多颗粒系统等	

政策名称	政策内容	发行人情况
	口服制剂。	
《增强制造业核心竞争力三年行动计划（2018-2020年）》 《高端医疗器械和药品关键技术产业化实施方案》	明确支持市场潜力大、临床价值高的专利到期化学仿制药的开发及产业化，支持通过仿制药质量和疗效一致性评价的产品产业升级；鼓励拓展国际高端市场	发行人主要制剂产品均为缓控释制剂，中美两国缓控释类产品市场规模合计超 500 亿元；其中多数产品为适应症为心血管疾病，该类疾病为全球以及我国的患者人群多、医疗开支大的主要慢性疾病之一；对于该类疾病，缓控释制剂具有明显的疗效和安全性优势，具有临床价值优势； 发行人激素类避孕药产品市场规模超百亿元； 国内批准后视同通过仿制药一致性评价，美国上市产品均已通过一致性评价，已有 41 个产品通过一致性评价并上市销售； 报告期内，发行人营业收入主要来自美国市场，平均占比为 96.14%，且多个产品具有领先的市场占有率。
《关于改革完善仿制药供应保障及使用政策的意见》	按照鼓励新药创制和鼓励仿制药研发并重的原则，研究完善与我国经济社会发展水平和产业发展阶段相适应的药品知识产权保护制度，提高仿制药上市审评审批效率，促进与原研药质量和疗效一致的仿制药和原研药平等竞争，促进仿制药替代使用。	发行人积极参与国家医药政策改革，主要产品琥珀酸美托洛尔缓释片在国家医保局组织的第七批带量采购中以第一顺位中选，并于 2022 年内实现销售。

5、发行人符合相关指标

科创属性相关指标一	指标情况
最近 3 年累计研发投入占营业收入比例≥5%，或最近 3 年累计研发投入金额≥6,000 万元	2020 年度至 2022 年度，发行人研发投入金额分别为 6,725.51 万元、8,250.17 万元和 10,288.91 万元，合计 25,264.59 万元，累计研发投入占累计营业收入的比例为 14.34%
研发人员占当年员工总数的比例≥10%	截至 2022 年末，公司共有研发人员 138 人，占员工总人数的比率为 22.55%
应用于公司主营业务的发明专利≥5 项	截至本回复报告签署日，发行人已获授权境内发明专利 **24** 项，境外发明专利 1 项，其中与主营业务相关的共计 **22** 项
最近三年营业收入复合增长率≥20%，或最近一年营业收入金额≥3 亿元	2022 年度，发行人营业收入为 55,007.01 万元

综上，发行人符合科创板定位。

二、请发行人将结合雌激素（倍美力）仿制药涉及的一致性评价报告和其他评审过程的关键性文件作为本次问询回复的附件一并提交

发行人已提交相关文件。

三、请保荐机构核查上述事项，并就发行人是否符合科创板定位发表明确意见

（一）核查程序

保荐机构履行了如下核查程序：

1、查阅了《国民经济行业分类标准 （GBT 4754-2017）《首次公开发行股票注册管理办法》《上海证券交易所股票发行上市审核规则》《上海证券交易所科创板企业发行上市申报及推荐暂行规定（2022 年 12 月修订）》等法规规定；

2、查阅了国务院、国家发改委以及国家医药卫生主管部门发布的相关文件，了解关于化学制剂行业发展的相关产业政策和监管政策，了解我国制剂出海相关政策；

3、访谈了发行人高管及各研发负责人，了解了发行人主要产品的仿制难度和技术壁垒，以及发行人使用与原研药不同的替代性工艺技术的先进性，以及主要在研管线的研发进展、申报审核进度等；

4、访谈行业专家，查阅发行人专利文献、相关行业研究报告、专业论文、世界卫生组织和 FDA 网站，了解了发行人所处行业境内外主流技术水平、主要工艺难点以及未来技术发展方向，了解发行人主要产品及在研产品的临床需求等；

5、查阅发行人结合雌激素（倍美力）仿制药涉及的一致性评价报告和其他评审过程的关键性文件；查阅 FDA 相关指引性文件，了解其药物审评工作机制；

6、核查了发行人报告期内主要产品的销售情况及市场份额等行业信息；

7、查阅可比公司信息披露文件，了解行业竞争格局、市场空间、竞争对手情况，确认可比公司收入规模、在研管线及产品申报等情况，通过公开渠道查询产品对应外部市场规模信息；

8、查阅拉莫三嗪缓释片等产品的原研药信息及药剂学教材，与已上市仿制药信息进行对比。

（二）核查意见

经核查，保荐机构认为：

1、发行人主要产品存在较高的仿制难度和技术壁垒，于中美两国市场竞争较为充分，报告期内已实现销售的主要产品中，琥珀酸美托洛尔缓释片在美国市场面临一定程度销售收入下滑的风险，其他产品销售收入下滑风险较小；发行人主要产品属于临床常用药，但相对于持续增长的临床需求尚不属于有充分供给；发行人主要产品属于“临床需求大”或“国际高端市场”，将其认定为高端化学药具有合理性；

2、发行人研发中所使用的技术为通用技术，但其替代性工艺技术并非行业内通常技术，其采用自研工艺路线替代原研工艺路线并非行业内惯常做法，具有较高技术难度，以此论证发行人的技术先进性具备合理性；根据公开信息分析对比结果，国内获批的原研药为渗透泵剂型的仿制药中，仅有发行人采用了非渗透泵技术，美国获批的原研药为渗透泵剂型的仿制药中，仅有发行人为国内药企；

3、发行人结合雌激素产品在原料药的制备、生物等效性评估、制剂工艺设计以及质量控制等方面均存在技术难度；FDA 历轮问询主要针对 CMC、生物等效性及说明书等方面提出，发行人相应进行了回复说明、数据补充或修改；原研药厂曾向 FDA 申请提高仿制门槛，但未获批准；FDA 并不会对发行人的产品获批情况做出承诺或与针对产品获批与发行人达成共识，该产品尚在 FDA 审评过程中，按照审评流程已进入审评后期阶段；发行人通过自产原料药的方式来保障原料来源及其稳定性，原料产地具有丰富的马匹储备，能够满足发行人相关产品的生产需求，该产品未来商业化面临的不确定性主要来自其获批的不确定性；

4、报告期内，发行人营业收入有所波动，主要产品于美国市场保持了较好的市场占有率，随着国内市场的开拓以及新获批产品的陆续上市，其营业收入有望实现增长。

问题 2：关于核心技术先进性

根据发行人问询回复，（1）在成本控制方面，发行人采用自主创新的技术工艺实现成本控制，例如渗透泵制剂技术工艺相对繁琐、成本较高。发行人采用非渗透泵工艺，简化工艺且成本更低；（2）在质量控制方面，发行人的质量控制水平处于领先地位。以琥珀酸美托洛尔缓释片为例，发行人通过自主创新的微丸压片技术解决溶

出度难题，产品无任何批次召回；在疗效方面，以硝苯地平 AB1 为例，原研药采用片中片工艺，导致药物在不同个体之间血浓差异较大，发行人则采用常规一次性压片工艺，较原研药疗效一致性更强；（3）发行人共有 5 个产品通过“挑战专利”获 FDA 批准上市，其中盐酸二甲双胍缓释片（AB2）挑战专利获批前，仅三家企业获批上市，但均是通过专利诉讼与原研企业和解后获批；（4）发行人 4 个产品获 FDA 指定为对照标准制剂，原因主要为发行人产品在质量稳定性、市场占有率及规格齐全等多方面具备领先优势，且与原研药具备生物等效性。

请发行人说明：（1）发行人产品相比竞品实现的成本下降幅度，实现成本下降的各种主要因素（包括但不限于原料价格、人力成本、工艺改进等）的影响比例，是否主要由技术改进带来；前述技术工艺推广到其他药品生产上的可行性，能否体现发行人的技术先进性；（2）发行人提高产品质量控制水平的技术壁垒，溶出度等问题是否涉及行业内的关键技术瓶颈；质量控制、疗效一致性等作为药品审评、监管的常规要求，能否证明发行人的技术先进性，请提供进一步依据；（3）对专利挑战成功的发行人产品，请说明专利挑战涉及的专利类型、竞品通过专利挑战或专利诉讼获批的具体情况、绕开原研药专利的难度，结合前述情况进一步分析挑战专利如何体现发行人的技术先进性；（4）对被指定为 RS 的发行人产品，请说明其原研药撤市的原因、撤市前的销售规模和面临的市场竞争格局，发行人替代原研药成为 RS 与其技术优势是否具有相关性，以被指定为 RS 论证技术先进性的合理性，请结合实际情况修改问询回复；（5）请进一步说明发行人是否具备技术先进性，并提供客观明确依据。

请保荐机构核查上述事项，并就发行人是否具备技术先进性发表明确意见。

回复：

一、发行人说明

（一）发行人产品相比竞品实现的成本下降幅度，实现成本下降的各种主要因素（包括但不限于原料价格、人力成本、工艺改进等）的影响比例，是否主要由技术改进带来；前述技术工艺推广到其他药品生产上的可行性，能否体现发行人的技术先进性

1、发行人产品相比竞品实现的成本下降幅度，实现成本下降的各种主要因素

（包括但不限于原料价格、人力成本、工艺改进等）的影响比例，是否主要由技术改进带来

制剂产品的生产成本构成通常包括原材料成本、直接人工和制造费用几个方面，发行人通过工艺改进，能够实现原材料成本（包括原辅料等）和制造费用（通过减少设备投入降低制造费用等）的降低，通过大批量规模化生产，能够实现直接人工和制造费用的降低，从而实现产品的成本控制，相关优势均由技术改进带来。以发行人的琥珀酸美托洛尔缓释片和硝苯地平缓释片为例说明如下：

（1）以琥珀酸美托洛尔缓释片为例

在商业化生产阶段，随着工艺放大，单位制剂的生产成本（人工、设备等）和检测成本（人工、试剂、仪器等）将成比例地大幅度降低。因此工艺放大对于降低成本有较大帮助。

发行人中美两地的琥珀酸美托洛尔缓释片目前采用同样的制剂配方，按照同样的生产工艺，在同一车间进行生产，可比性较强。目前内销的生产批量较出口的生产批量小 90 万片/批，在批量提高 90 万片/批的基础上，出口较内销生产和检测成本降低超过 30%。经查询，国内三家竞争对手批量规模仅为发行人出口生产批量的 15%-40%，远低于发行人批量，其成本将大概率会高于发行人。目前发行人已向 CDE 申报内销的生产批量与出口的生产批量一致，进一步降低成本。

生产批量放大是一个比较复杂的过程，除涉及产品本身的工艺和配方选择，还需配合具体设备参数和工艺参数的调整配合。后者以流化床工艺放大为例，除了由于不同厂商流化床的设备设计、规格和控制能力（参数种类及其精准度）的差别而带来的影响之外，设备参数包括喷嘴规格和气流分配板型号等，工艺参数包括流化系统参数（包衣套筒的间隙、进风温度/物料温度、进风露点温度/进风湿度、进风量/风速）和喷液雾化系统参数（喷液速度、雾化压力/液滴大小）等都会影响产品质量。

发行人的流化床包括了从 6"、9"的实验室规模到 18"、32"、46"的生产规模设备。其中 46"的生产规模与实验室最小规模相比，批量规模放大近千倍。然而，随着批量的放大，工艺参数放大绝非是简单的与批量规模成正比的线性放大。 FDA 非常关注流化床包衣工艺放大对产品质量的影响，通常把使用该工艺生产的产品定义为“高风险产品”，并对其放大生产要求审批。

基于发行人的工艺及成本等方面优势，发行人该产品在第七批国家医保局组织的带量采购中显示出明显的价格优势，确保三年集采期后市场的可持续性，具体情况如下：

序号	中标企业	中标价格（含税）	中标价格 （换算成元/片）
1	南通联亚药业股份有限公司	47.5mg*30 片/瓶 12.94 元	0.43
2	合肥合源药业有限公司	47.5mg*14 片/板*2 板/盒 16.66 元	0.60
3	浙江普洛康裕制药有限公司	47.5mg*7 片/盒 4.60 元	0.66
4	华益泰康药业股份有限公司	47.5mg*7 片/板*4 板/盒 17.70 元	0.63
5	宜昌人福药业有限责任公司	95mg*100 片/瓶 104.50 元	1.05
6	佛山德芮可制药有限公司	47.5mg*7 片/板*2 板/盒 9.30 元	0.66

（2）以硝苯地平缓释片为例

以发行人的硝苯地平缓释片（AB2）（30mg）为例，发行人采用自主研发的工艺，而非原研药的渗透泵工艺，实现低辅料成本、低设备成本、较好的工艺重现性、产品质量稳定易控等优点，对应的成本优势如下：

项目	发行人非渗透泵工艺	渗透泵工艺	成本节约
原材料	无需过量投料	10%过量投料	约 0.2 分/片，按照 2022 年发行人成本 0.14 元/片来分析并计算成本节约比率，节约成本约 1.5%-2%
	包衣材料：尤特奇	包衣材料：醋酸纤维素	约 0.8 分/片[12]，按照 2022 年成本来分析，节约成本约 6%
	瓶装不需要使用干燥剂	瓶装需要干燥剂	约 0.8 分/片，对应节约成本约 6%
工艺	一步制粒 无需激光打孔	两步制粒 需要激光打孔（以 15 万片/小时效率计）[13]	约 0.5 分/片，节约成本 4%，另外激光打孔往往会导致生产效率低下，影响整体产能
压片机	普通压片机	双层片压片机	生产型双层片压片机大于 200 万元/台
激光打孔设备	/	激光打孔设备	生产型打孔设备约 500 万元/台
良品率	不存在打孔遗漏或因打孔大小不一致引起的质量问题	容易因打孔遗漏或大小不一致影响产品良品率	良品率差异直接影响生产成本

差异化的制剂工艺也降低了发行人该产品批量放大的技术门槛，为通过批量放大

[12] 尤特奇价格来源于 Evonic，醋酸纤维素价格来源于卡乐康，以常规包衣增重 5%计算
[13] 数据来源于行业领先者 Ackley https://ackleymachine.com/machines/drum-laser-marking-machine/

降低单位成本创造了良好的条件。综上，发行人的技术改进为降低成本创造了条件。

2、前述技术工艺推广到其他药品生产上的可行性，能否体现发行人的技术先进性

前述技术工艺均为平台型技术，同一技术在不同产品上应用的方法和原理具有相似性，具备推广到其他药品生产上的可行性。以硝苯地平缓释片（AB2）采用的非渗透泵技术替代渗透泵技术为例，发行人该技术也已应用到盐酸二甲双胍缓释片（AB2）产品中，且发行人的盐酸二甲双胍缓释片在患者顺应性等方面具有优势。

产品名称	**盐酸二甲双胍缓释片 III**		**盐酸二甲双胍缓释片 I**
	联唐平®（发行人产品）	**Fortamet®**	**格华止 XR®**
性状与尺寸	椭圆形 16.4×8.3 mm	圆形 12.1 mm	胶囊形 19.1×9.4 mm
患者顺应性	横截面尺寸小，易于吞服，患者顺应性高	圆形，片剂较大，不易吞服	尺寸较大，无掩味包衣，不易吞服
释放机制	双重缓释：复合多聚合物骨架+膜控包衣	渗透泵	亲水凝胶骨架
释药速度	速释片 > 缓释片 I > 缓释片 III		

除上述产品外，发行人在研管线中也存在应用该技术的产品。

前述技术均系发行人基于其核心技术，结合具体产品特点研发、改进而成，均系发行人核心技术综合运用的成果。基于 QbD 的研发理念，发行人于设计端便充分考虑具体产品的特点，并将之与既有技术积累相结合，实现既有技术的复用，乃至基于核心技术平台进行相应技术创新。综上，相关技术工艺可以体现发行人的技术先进性。

（二）发行人提高产品质量控制水平的技术壁垒，溶出度等问题是否涉及行业内的关键技术瓶颈；质量控制、疗效一致性等作为药品审评、监管的常规要求，能否证明发行人的技术先进性，请提供进一步依据

1、发行人提高产品质量控制水平的技术壁垒

发行人践行 ICH 倡导的“质量源于设计”的理念，将药品质量控制环节从过去单纯依赖最终产品的检验（质量源于检验），前移至设计环节，即通过对处方组成、工艺参数的深入研究，全面并透彻理解产品处方和工艺因素对产品质量的影响，并制定合理有效的过程控制，进而从源头上确保药品一贯的高品质。这也是发行人有多个产品采用与原研药不同工艺设计的一个重要原因。通过差异化的设计保证处方和工艺设

计合理并具有稳定性，进而保证高质量的产品可以被连贯地生产出来。

（1）基于 QbD 理念，依托核心技术提高质量控制水平

以琥珀酸美托洛尔缓释片为例。该产品含有缓释微丸的可掰分型缓释片，产品的释药行为由缓释微丸决定，缓释微丸的释药行为受缓释微丸表面包衣膜影响。然而，缓释微丸是一球状物，在压片过程中缓释微丸的表面包衣膜极易被压片的压力破坏，从而导致片剂的溶出度与缓释微丸的溶出度不一致。当不同生产时间的生产条件和原辅料性状有差异的时候，这个问题会更加突出（批间差异），批间溶出度难以控制进而导致产品不合格。

发行人采用自主创新的多单元缓控释制剂技术平台，通过增强缓释微丸的抗压力，保护缓释包衣膜压片过程中的完整性，确保压片后药片溶出度与压片前缓释微丸溶出度一致，成功解决了解决琥珀酸美托洛尔缓释片这一类含有多单元缓释微丸的缓释药片溶出度问题。

发行人其它制剂产品同样具备稳定的质量控制水平。以盐酸二甲双胍缓释片为代表的渗透泵制剂举例，由于采用渗透泵制剂存在工艺复杂的问题，其他药企也曾发生过多起召回案例，而发行人采用非渗透泵工艺制备的产品有效解决了相关质量控制风险。

（2）低剂量药物制剂质量控制

药物含量均匀度是低剂量固体药物制剂最重要的质量属性之一。目前比较公认的低剂量药物制剂是指单剂量标示剂量不大于 1mg 的药物。发行人低剂量药物制剂中活性药物含量通常小于 0.1 mg，占整个药片重量百分比极低，而且活性药物与辅料的很多性质不同，如粘性、粒径、流动性等，因此药物含量均匀度的控制一大技术难点。此外，低剂量激素类化合物结构复杂，易氧化，同时与大量辅料接触，辅料中残留的氧化性物质会造成药物的氧化降解，因此如何避免低剂量激素类药物出现稳定性问题是开发此类制剂产品的另一大技术难点。根据 CDE 于 2016 年在《中国医药工业杂志》发表的文章《低剂量固体药物制剂的质量控制要点》，对于低剂量药物制剂，其处方研究、工艺开发与放大生产、质量控制与分析方法的建立等与常规制剂相比难度更高。

发行人基于自身低剂量制剂技术平台，通过工艺创新，使用流化床分散技术，将

高浓度含药中间体与其他物料在混合器中进行多级混合，通过调整和优化每步辅料的用量和添加顺序以确保最终制剂中的药物含量均匀度，解决了低剂量药物制剂含量均匀度、有关物质问题。不仅如此，对于此类产品的稳定性问题，公司基于 Fick 扩散定律建立了用于预测产品使用不同包装在稳定性实验期间水分（W）的变化，为产品处方设计及产品防潮包装选择（如铝塑包装材料）提供了依据，大大缩短了产品研发时间、提高了研发效率、降低了研发费用，在常规 ICH 条件下进行的最终稳定性研究仅是用来确认产品的稳定性。

发行人依靠低剂量制剂技术平台，通过合理的制剂设计以及处方优化，已将这一技术成功用于 30 余个品规产品的开发及数千批产品商业化生产，其中最低活性药物规格低至微克级，含量仅为 0.004%，杂质含量低至纳克级，且多为复方产品；此外，相关产品为激素类药物，还涉及稳定性问题。发行人相关产品质量稳定，无任何产品召回。发行人的低剂量制剂代表品种如下：

序号	产品	ANDA 号	最低活性成分含量
1	醋酸炔诺酮炔雌醇片	A203435	0.0025mg
			0.005mg
2	去氧孕烯炔雌醇片	A091247	0.02mg
3	左炔诺孕酮炔雌醇片	A090721	0.02mg
4	诺孕酯炔雌醇片	A090524	0.035mg
5	炔诺酮炔雌醇片	A090947	0.035mg
6	双醋炔诺醇炔雌醇片	A209548	0.035mg
7	屈螺酮炔雌醇片	A202016	0.02mg

（3）相关杂质控制

因“基因毒性杂质超标”导致的产品召回是行业内近些年多次发生的重要问题。发行人通过在配方中加入不同的酸性成分等工艺技术，能够将产品的基因毒性杂质含量控制在极低，未曾出现批次产品检测不合格的情况，发行人基因毒性控制的相关技术已提交专利申请（专利号 CN114983959A，CN114948891A，WO2022257438A1，WO2022257439A1），上述技术也可用于其他药物的质量控制。

2、溶出度问题涉及行业关键技术瓶颈

药物溶出度检查是评价制剂品质和工艺水平的一种有效手段，可以在一定程度上反映主药的晶型、粒度、处方组成、辅料品种和性质、生产工艺等的差异；在产品发

生某些变更后（如处方、生产工艺、生产场所变更和生产工艺放大），确认药品质量和疗效的一致性；也是评价制剂活性成分生物利用度和制剂均匀度的一种有效标准，能有效区分同一种药物生物利用度的差异，是药品质量控制必检项目之一。

就缓控释制剂、低剂量制剂而言，由于其处方工艺更为复杂，不同药物、不同技术路线的组合都会对溶出度产生不同的影响，因此溶出度问题的解决难度就更为突出。

（1）溶出度为琥珀酸美托洛尔缓释片等微丸缓控释制剂的关键技术瓶颈

包衣微丸压片溶出度问题以及含量均匀度问题是学术界和工业界公知的问题。目前仍有多篇文献报道压片后溶出度改变、含量均匀度差是多单元缓释微丸压片所存在的主要问题[14,15,16,17,18,19,20]，且提出了不同解决方法，包括与空白缓冲微丸共混压片、与冻干工艺制备所得含较高孔隙率的空白缓冲微丸共混压片、与冻干工艺制备所得的复合空白辅料共混压片、调节包衣材料等。然而这些技术多处在实验室学术研究阶段，未见有成功规模商业化的报道。此外，由于上述问题，历史上曾有多家公司的产品因为溶出度的原因而导致召回[21,22]，甚至收到 FDA 缺陷报告（FDA 483 报告）和警告信（FDA Warning Letter）。 FDA 公开数据显示，2021-2023 连续 3 年每年均有产品因溶出度不合格被召回[23]。

发行人通过自主研发的技术有效解决了琥珀酸美托洛尔缓释片这一类含有多单元缓释微丸的缓释药片溶出度问题，具体参见本题目之“1、发行人提高产品质量控制水平的技术壁垒”。

（2）低剂量药物制剂的含量均匀度等问题

[14] Nihad Al-Hashimi, et al. Oral Modified Release Multiple-Unit Particulate Systems: Compressed Pellets, Microparticles and Nanoparticles (Review). Pharmaceutics. 2018, 10
[15] Tze Ning Hiew, et al. A mechanistic understanding of compression damage to the dissolubility of coated pellets in tablets. European Journal of Pharmaceutics and Biopharmaceutics, 2020, 146: 93–100
[16] Konrád Sántha, et al. Comparative Evaluation of Pellet Cushioning Agents by Various Imaging techniques and Dissolution Studies. AAPS PharmSciTech, 2021, 22: 14
[17] Ramy N. Elsergany, et al. Cushioning pellets based on microcrystalline cellulose – Crospovidone lends for MUPS tableting. International Journal of Pharmaceutics, 2020, 586: 119573
[18] Ramy N. Elsergany, et al. Influence of the porosity of cushioning excipients on the compaction of coated multi-particulates. European Journal of Pharmaceutics and Biopharmaceutics, 2020, 152: 218–228
[19] Carin Ru Shan Siow, et al. A study on the impact of HPMC viscosity grade and proportion on the functional properties of co-freeze-dried mannitol-HPMC cushioning excipients for compacted MUPS. European Journal of Pharmaceutics and Biopharmaceutics, 2020, 151: 98–107
[20] Gaith Zoubari, et al. Water-insoluble polymers as binders for pellet drug layering: Effect on drug release and performance upon compression. International Journal of Pharmaceutics, 2019, 569: 118520
[21] https://www.consumerlab.com/recalls/10172/generic-toprol-xl-metoprolol-succinate-er-recalled-along-with-60-other-drugs/
22 https://stromlaw.com/metoprolol-drug-recall-due-to-dissolution-problems/
23 https://www.accessdata.fda.gov/scripts/ires/index.cfm#tabNav_advancedSearch

根据 CDE 于 2016 年在《中国医药工业杂志》发表的文章《低剂量固体药物制剂的质量控制要点》[24]，“对于低剂量药物制剂，其处方研究、工艺开发与放大生产、质量控制与分析方法的建立等与常规制剂相比难度更高。而相比液体制剂，低剂量固体药物制剂更具挑战性。”

根据美国药典，低剂量药物制剂是指载药量在 1%以下的制剂；根据英国药典，低剂量药物制剂是指载药量在 2mg 或 2%以下的制剂；目前比较公认的低剂量药物制剂是指单剂量标示剂量不大于 1mg 的制剂。对于药物含量远低于上述标准的药物制剂，其所面临的相关挑战则更加显著。若同时为复方产品，多成分组合又会进一步增加开发难度。

因此，低剂量药物的含量均匀度、有关物质等问题一直是行业需要面对的技术难题。根据 FDA 公开信息检索**错误!未定义书签。**，近年来仍有多家激素类极低剂量药物制剂由于含量均匀度、有关物质等问题而被召回，涉及公司包括 Teva、Lupin 等国际知名制药企业，涉及药物包括去氧孕烯、醋酸炔诺酮、炔诺酮、屈螺酮、诺孕酯、左炔诺孕酮、雌二醇等多个激素。

具体到低剂量激素类化合物，由于其结构复杂，易氧化，同时与大量辅料接触，辅料中残留的氧化性物质会造成药物的氧化降解，在均匀度之外又需要解决稳定性问题。因此，同一品种低剂量激素类药物获批数量也相对较少。以发行人以下几个口服避孕药为例：

发行人口服避孕药商品名	发行人获得 FDA 批准的日期	目前 FDA 对该产品的批文数
LO-MALMOREDE	2019 年 2 月 11 日	3
MALMOREDE	2018 年 7 月 25 日	3
DOLISHALE	2020 年 10 月 22 日	3
LERIBANE	2016 年 6 月 3 日	3

（3）相关杂质问题

因“基因毒性杂质超标”导致的产品召回是行业内近些年多次发生的重要问题。据不完全统计，在 2020 年 6 月至 2020 年 11 月的短时间内，仅在美国市场就有至少 128 批二甲双胍缓释片由于 NDMA 超标而被召回。目前，此产品仍有因 NDMA 超标

[24] 章俊麟，何伍（国家食品药品监督管理总局药品审评中心）. 低剂量固体药物制剂的质量控制要点. 中国医药工业杂志, 2016, 47 (12): 1604-1608

而被召回的案例。例如二甲双胍缓释片原研公司于 2023 年 2 月 22 日发出了一条产品召回通知，召回编号为 D-0441-2023。根据公开信息检索，近几年因基因毒性问题的召回事件情况如下：

药品类别	情况简介	相关药企
二甲双胍缓释片	2020 年，多家药企的二甲双胍缓释片由于 N-亚硝基二甲胺（NDMA）基因毒性问题被召回，涉及批次多、周期长，Amneal（阿姆尼尔）等公司 2020 年 6 月-2022 年 2 月的所有批次均被召回分析	Teva（梯瓦制药）、Cadila、Apotex（奥贝泰克）、Amneal（阿姆尼尔）、Lupin（鲁宾制药）、Marksans 等

3、质量控制、疗效一致性等作为药品审评、监管的常规要求，能否证明发行人的技术先进性

质量控制、疗效一致性等是药品审评、监管的常规要求，然如前所述，不同工艺路线和技术方案的潜在质量控制风险会有大小之别和难易之分；具备疗效一致性的药品，有的因质量风险发生召回，有的则即使在放大的批量上依然保持质量稳定，这些差异如果是由技术研发产生，便是技术差异及其改进的体现。

质量控制、疗效一致性等既是药品审评、监管的常规要求，也是药物技术研发成果的关键体现。

综上，发行人的质量控制水平可以证明其技术先进性。

（三）对专利挑战成功的发行人产品，请说明专利挑战涉及的专利类型、竞品通过专利挑战或专利诉讼获批的具体情况、绕开原研药专利的难度，结合前述情况进一步分析挑战专利如何体现发行人的技术先进性

发行人共有五个产品通过“挑战专利”获 FDA 批准上市，具体情况如下：

1、盐酸二甲双胍缓释片（AB2）

该产品原研所涉专利为发明专利，保护内容为餐后平均达峰时间 5.5-7.5 小时。口服二甲双胍绝对生物利用度只有约 60%，且有吸收窗（主要在肠道上端吸收），一般达峰时间约为 6 小时，对于有吸收窗的药物，改变药物吸收达峰时间往往也会改变 Cmax 和 AUC 的数值。因此，由于专利限制，在必须改变达峰时间的前提下，维持其他两个参数与原研一致是有很大技术难度的，盐酸二甲双胍缓释片（AB2）原研药对餐后平均达峰时间的专利保护也会较大程度增加仿制药达成生物等效标准的难度。发

行人通过自主创新的多层包衣技术以及复合多聚合物技术平台，推迟药物在体内的达峰时间，不仅避开上述专利限制影响，而且采用非渗透泵技术达到与原研制剂完全临床生物等效。

截至报告期末，除发行人外还有 7 家仿制制剂获 FDA 批准，3 家使用渗透泵工艺，4 家使用非渗透泵工艺。发行人之前获批的 3 家企业中 2 家使用渗透泵技术，1 家使用非渗透泵技术，但均与原研公司有专利诉讼，且均和原研和解后上市。国家药监局批准了 3 家公司，仅发行人采用非渗透泵工艺。

2、其他产品

屈螺酮炔雌醇片（包括 YASMIN 和 YAZ 两个产品）所涉原研专利均为发明专利，保护内容主要包括原料药微粉化比表面积以及限定时间内的溶出度。对于难溶性原料药，粒径会影响制剂的体内吸收。由于专利限制，在必须改变原料药粒径的前提下，保持制剂吸收与原研制剂一致，具有一定该技术难度。发行人采用乳化技术，将原料药颗粒加入乳化剂中，完全消除颗粒。另外 YAZ 的专利保护内容还包括通过在处方中加入环糊精，提高炔雌醇的稳定性，发行人不使用环糊精，通过处方和包装材料的筛选及优化，提高了炔雌醇的稳定性。上述两个产品中，YASMIN 在发行人产品获批之前有 4 家获批，其中 3 家与原研公司有专利诉讼，**截至报告期末**已有 13 家获批，且均是在专利到期前获批；YAZ 在发行人获批之前有 6 家获批，其中 3 家与原研公司有专利诉讼。

普拉克索缓释片所涉原研专利为发明专利，保护内容主要为含有阴离子聚合物和中性亲水凝胶聚合物，使得产品溶出度受 pH 控制，在 pH4.5 以下为 pH 依赖，pH4.5-7.5 为非 pH 依赖，且 pH4.5 以下溶出度快于 pH4.5-7.5 之间溶出度。发行人未使用阴离子亲水凝胶聚合物，并加入非聚合物的表面活性剂优化处方，且反其增溶效果（一般情况表面活性剂会加快产品溶出），实现缓释效果，达到与原研制剂生物等效。发行人该产品获批之前有 7 家获批，获批企业无专利诉讼。

左炔诺孕酮炔雌醇片所涉原研专利为发明专利，保护内容主要为原研药物雌激素和孕激素组合的含量区间，发行人产品绕过了原研药物的专利保护，该产品在发行人之前有 3 家获批，但均与原研有诉讼。

综合来看，通过挑战专利上市的产品不仅能够实现产品提前进入市场销售，具备

市场竞争小、定价灵活等多个优势，甚至能取得市场独占期，是国际主流仿制药企业非常重视的上市手段。产品通过成功挑战专利获批上市，往往要求企业不能照搬原研药的工艺路线，不仅对企业的自主创新能力有较高要求，而且对企业的专利分析能力也有较高要求。因此，发行人通过综合运用其核心技术实现相关产品以该方式获批上市体现了其综合技术优势。

（四）对被指定为 RS 的发行人产品，请说明其原研药撤市的原因、撤市前的销售规模和面临的市场竞争格局，发行人替代原研药成为 RS 与其技术优势是否具有相关性，以被指定为 RS 论证技术先进性的合理性，请结合实际情况修改问询回复

发行人共有四个产品被 FDA 指定为对照标准制剂，具体如下：

通用名	商品名	剂型	规格剂量
硝苯地平缓释片（AB1）	-	缓释片	60mg；90mg
炔诺酮炔雌醇片	Dasetta 7/7/7	三相口服避孕片	0.035mg,0.035mg,0.035mg；0.5mg,0.75mg,1mg
醋酸炔诺酮炔雌醇片	Tilla FE	三相口服避孕片	0.02mg,0.03mg,0.035mg； 1mg,1mg,1mg
炔诺酮炔雌醇片	WERA	单相口服避孕片	0.035mg； 0.5mg

由于原研药撤市不会公告具体原因，因此无法获知原研药具体撤市的理由。原研药撤市前对应产品的市场销售规模较小，对应竞争格局情况如下表所示：

产品	ANDA 号（商品名）	RS 指定日期	被指定前一年市占率	被指定前一年竞争格局	
硝苯地平缓释片（AB1）	A202987	2020-10	96.5%	发行人	96.5%
				Bausch	3.4%
				Alvogen	0.1%
				Bayer（原研）	0.0%
炔诺酮炔雌醇片	A090946 (Dasetta 7/7/7)	2020-08	13.1%	Barr	50.3%
				Lupin	32.0%
				发行人	13.1%
				Glenmark	3.4%
				Vintage	1.2%
				Aurobindo	0.0%
				Janssen（原研）	0.0%
醋酸炔诺酮炔雌醇片	A202962 (Chabelina FE)	2021-09	28.6%	Barr	70.0%
				发行人	28.6%
				Allergan（原研）	1.4%

				Dr. Reddy	0.0%
炔诺酮炔雌醇片	A091204 (Wera)	2018-02	48.0%	Barr	50.9%
				发行人	48.0%
				Allergan	1.1%
				Janssen （原研）	0.0%
				Watson	0.0%
				Vintage	0.0%
				Aurobindo	0.0%

数据来源：IMS。

另外，由于 FDA 指定 RS 时也同样不会说明指定原因，因此无法直接证明被指定为 RS 能够证明发行人具有技术先进性。根据 FDA 发表的指导文件《Referencing Approved Drug Products in ANDA Submissions》，FDA 通常在选择新的 RS 时考虑以下因素：

（1）对应药品的 RS 是否已经不再在市场销售；

（2）选择新的 RS 是否能够帮助防止特定药品的短缺情况；

（3）对应产品的 RLD（Reference Listed Drug，参比制剂）是否由于安全性或有效性退出市场。

FDA 通常会选用一种与原研药生物等效且在市场占据领先优势的产品作为新的 RS，在一些情况下，FDA 也会考虑新选择的 RS 是否具备 RLD 的所有规格，或者是否 RS 的某个特定规格被 FDA 推荐用于生物等效性试验。被指定的 RS 在之后的仿制药申报将代替原研制剂作为参比制剂与仿制制剂进行生物等效性研究，即使原研制剂可能再重新销售。

根据 FDA 的认定标准，被认定为对照标准制剂通常意味着发行人的产品具备以下特点，对应与产品技术先进性的关系如下：

序号	认定原因	技术先进性说明
1	与原研药生物等效	发行人依靠自身的多个缓控释制剂技术平台，通过不同制备工艺得到与原研药生物等效，以硝苯地平缓释片（AB1）为例，在实现生物等效的前提下，该产品禁食状态和餐后状态体内峰浓度变异性分别为25.4%和36.9%，较原研药个体差异（分别为37.7% 和 60.4%）更小，疗效一致性更强
2	占据主要销售市场	发行人依靠自身工艺技术优势生产的产品占据了主要销售市场，硝苯地平缓释片（AB1）在2020-2022年度分别占据市场份额的

		97.2%、97.4%及87.1%的市场； 领先的市场占有率同样能够验证发行人在产品技术水平、制备成本、品质及竞争力等多方面具备领先优势
3	规格齐全	发行人产品规格齐全。部分厂商在产品研发时可能由于某一/某些剂量质控不稳定（如低剂量的含量均匀性）、非BE剂量与BE剂量无法实现溶出一致等原因，或在后续生产过程中，某一/某些剂量工艺不稳定，因此最终商业化产品规格不齐全，发行人获批产品规格齐全，能够验证发行人在产品研发过程中的技术全面性
4	安全有效性	发行人产品工艺控制稳定，安全有效性具有保障，同样可以验证发行人的技术优势

因此综合来看，发行人多个产品被认定为 RS，说明发行人在市场份额等方面具有领先性，受到 FDA 认可，市场认可度较高，符合科创板定位。

在我国赴美申报 ANDA 的国产企业中，仅有少数企业能够获得 FDA 的 RS 认定。截至 **2023 年 6 月 30 日**，发行人共有 4 个产品 5 个品规的制剂获得 FDA 认定为 RS，为获得该认定产品数量最多的国内企业（不考虑同行业其他公司并购获取的 RS 情况）。

（五）请进一步说明发行人是否具备技术先进性，并提供客观明确依据

1、发行人在研产品同样具备技术先进性

发行人管线中的的结合雌激素缓释片为原研药“倍美力”的仿制产品，用于更年期综合征等症状的治疗，**2022** 年原研药市场规模 **31.7** 亿元，且过去 80 逾年未被仿制成功。发行人的结合雌激素缓释片已于 2020 年 12 月 2 日向美国 FDA 申报第一个片剂 ANDA，并于 2020 年 12 月 7 日被 FDA 接受进入优先审评阶段，预计 **2024 年**能够正式获批，为潜在的全球首仿产品， 打破 82 年来原研药“倍美力”无仿制药的纪录。

倍美力仿制具有极高的工艺难度，原因是结合雌激素的原料药是一种从天然产物中提取纯化得到的活性物质。在天然产物中含有多种有机和无机成分，每一种成分的含量各异。因此原料药生产需要根据各种化合物自身理化性质来设计合理的工艺技术方案，使目标成分达到与原研药药学等效和药用级的标准。不仅如此，活性成分的含量在天然产物中并不是固定的，在一年中随着收集时期的变化,各种活性成分也会变化。随着时间推移，一部分活性成分浓度会有规律的升高或者降低，还有一部分活性成分随着时间推移而无规律的波动。即使是在同样的时间，活性成分的含量也非常容易受到外界环境的影响，比如季节、气温等因素。

发行人依据气相色谱，液相色谱和质谱等各种高效分析手段，根据多年收集到的大量原始数据，分析每一个目标成分的含量随时间和环境的变化,确定合理的收集开始以及结束时间，和相应的质量标准，以保证供应原料药生产所需的天然产物原料达到质量要求。此外，为了富集某些必要的成分，必需采用多步不同的固相提取来分离得到一个或多个目标杂质峰。最后，经由细致的混合工艺，生产出符合杂质限度要求的最终原料药。整体技术难度高，具有技术先进性。

2、发行人围绕制剂技术创新形成了核心技术体系并综合运用于产品研发

参见本回复之“问题 1：关于科创属性”之“一、发行人说明”之“（五）请结合前述事项说明发行人是否符合科创板定位，并提供进一步依据”。

3、符合国家产业政策方向，也是我国仿制药未来发展方向

在我国药品采购改革持续推进环境下，中国仿制药企业如何在国外原研药巨头及国内同类仿制药企业同台竞标中立足，是每个药企需要面对的挑战。这就需要中国药企通过创新工艺提高生产效率以取得成本优势，通过提升药品质量和标准、采用绿色环保生产工艺以取得竞争优势等方式，走仿制药创新路线来提高自身的国际竞争力。

发行人通过工艺创新实现成本降低，多个产品在国际市场上占据主要市场份额，验证了发行人使用创新的处方和工艺获得的国际竞争能力，未来也将持续将优质仿制药引入国内，提高我国仿制药企业竞争力，符合国家产业政策，也具备技术先进性。

4、发行人主要研发生产工作及专利技术申请均在国内进行，具备技术先进性

发行人的产品研发及生产工作均在国内进行，拥有独立自主的研发生产体系。发行人在南通拥有独立的研发及生产场地，具备自主研发能力且拥有符合 cGMP 标准的产线，能够满足自身生产需求。同样，发行人的核心技术人员及主要生产经营团队也位于国内，依托境内研发生产能力，实现境外出口销售。

不仅如此，发行人的主要发明专利均在国内授权获得，且有多项发明专利正在申请中。在国内拥有独立自主的研发生产能力也是发行人技术先进性的另一体现。

同样，2022 年发布的《关于进一步促进医药产业创新发展的若干措施（试行）》中也提出，“鼓励药品研发创新，鼓励企业自主研发和建设生产设施”，发行人拥有独立自主的研发生产能力也符合产业政策方向。

5、发行人通过“中美共线”的渠道将优质产品引入国内，并持续满足国内临床需求

发行人致力于将中美共线的高质量药品引入国内市场，惠及普通民众。以发行人获批的琥珀酸美托洛尔缓释片为例，**2022** 年该产品在国内市场规模 **32.1** 亿元，**原研药市占率超过 98%**，销售单价约 2.2 元/片。而在 2022 年国家医保局组织的第七批带量采购中，发行人该产品以 0.43 元/片的中标价第一顺位中选，中标价格为所有企业中最低，对于提高我国药品可及性，节约医保成本具有重要意义。截至本回复出具日，盐酸二甲双胍缓释片（III）已实现出货，左炔诺孕酮片剂富马酸喹硫平缓释片正在进行销售前准备工作，各个产品计划在医院、OTC、基层医疗机构等多个销售终端展开销售。未来发行人仍将继续将获美国市场验证的高质量药品陆续引入国内市场销售，并通过成本控制及质量控制等优势持续满足国内临床需求。

发行人具体引入的产品管线情况如下所示：

（1）已上市产品

截至报告期末，发行人有三个产品已经通过“中美共线”渠道引入国内市场，具体如下：

序号	产品名称	主要适应症	是否重大慢性疾病
1	琥珀酸美托洛尔缓释片	高血压等	是
2	盐酸二甲双胍缓释片（III）	糖尿病	是
3	左炔诺孕酮片	女性避孕	否

（2）评审阶段产品

截至报告期末，发行人已有 5 个“中美共线”产品进入评审阶段，具体情况如下：

序号	产品名称	通用名	申报地	适应症	预计获批时间	是否重大慢性疾病
1	神经/精神系统缓释胶囊 NP-146	盐酸美金刚缓释胶囊	美国/中国	精神系统领域	2023 年	是
2	避孕用激素片 HM-020	屈螺酮炔雌醇片（优思明）	中国	女性避孕	2024 年	并非重大慢性疾病，但需要长期服药
3	避孕用激素片 HM-021	屈螺酮炔雌醇片（忧思悦）	中国	女性避孕	2024 年	
4	避孕用激素片 HM-904	去氧孕烯炔雌醇片	中国	女性避孕	2024 年	
5	**内分泌系统缓释片**	**二甲双胍西格列汀**	**美国/中国**	**内分泌系统**	**2025 年**	**是**

序号	产品名称	通用名	申报地	适应症	预计获批时间	是否重大慢性疾病
	EC-040	**缓释片**		**领域**		

注：盐酸美金刚缓释胶囊目前已在美国暂时性获批，**且已于 2023 年 8 月获批国内上市**。

（3）其他在研阶段产品

截至报告期末，发行人研发管线中还有多个产品计划通过“中美共线”的途径在国内进行申报，具体情况如下：

序号	产品名称	申报地	适应症	预计获批时间	是否重大慢性疾病
1	内分泌系统缓释片 EC-040	美国/中国	内分泌系统领域	2025 年	是
2	内分泌系统缓释片 EC-043	美国/中国	内分泌系统领域	2025 年	是
3	神经/精神系统缓释片 NP-145	美国/中国	神经系统领域	2025 年	是
4	神经/精神系统缓释片 NP-057	美国/中国	精神系统领域	2026 年	是
5	消化系统缓释片 DG-041	美国/中国	消化系统领域	2027 年	是
6	**神经/精神系统缓释胶囊 NP-064**	**美国/中国**	**精神系统领域**	**2026 年**	**是**

发行人已获批及在研“中美共线”产品适应症包括高血压、糖尿病、精神分裂症及阿尔茨海默氏病等重大慢性疾病，患者均需要长期服药，而我国也出台了多个政策支持慢性疾病领域的防治及药品应用。如《战略性新兴产业重点产品和服务指导目录（2016 版）》提出“鼓励防治高血压等心脑血管疾病及治疗糖尿病等药物；针对抑郁、焦虑、失眠、精神分裂等精神性疾病，阿尔茨海默氏病、帕金森氏病等神经退行性疾病”；《国务院办公厅关于促进医药产业健康发展的指导意见》提出“以临床用药需求为导向，在肿瘤、心脑血管疾病、糖尿病、神经退行性疾病、精神性疾病、高发性免疫疾病、重大传染性疾病、罕见病等领域，重点开发具有靶向性、高选择性、新作用机理的治疗药物，重点仿制市场潜力大、临床急需的国外专利到期药品”；《“十四五”国民健康规划》提出“强化慢性病综合防控和伤害预防干预。实施慢性病综合防控策略。加强国家慢性病综合防控示范区建设，到 2025 年覆盖率达到 20%。提高心脑血管疾病、癌症、慢性呼吸系统疾病、糖尿病等重大慢性病综合防治能力，强化预防、早期筛查和综合干预，逐步将符合条件的慢性病早诊早治适宜技术按规定纳入诊疗常规”。

发行人的产品符合国家政策指导方向，而发行人也将依托自身成熟的技术平台，继续通过依托不同制备工艺路线及放大生产批量等生产工艺，持续满足我国患者的临床需求，为国内患者提供高质量的药品。

二、请保荐机构核查上述事项，并就发行人是否具备技术先进性发表明确意见

（一）核查程序

保荐机构履行了如下核查程序：

1、访谈了发行人高管、研发负责人和生产负责，了解了发行人核心技术的先进性以及技术指征、应用的产品，以及产品生产工艺、批量等信息；

2、访谈行业专家，查阅行业研究报告以及专业论文等专业文献，了解了行业关键技术瓶颈、发行人核心技术优势以及专利挑战机制等情况。查阅原研药的专利说明书及相关文件，并结合发行人及竞品的技术路线分析发行人挑战专利的难度及具体实现情况；

3、查阅了相关原研药的技术资料，了解其生产路线以及相关表征数据，并与发行人的产品进行对比；通过查阅 IMS 数据库以及公开信息，了解原研药在市销售情况；

4、查阅 FDA 关于 RS 的指引文件，了解其指定 RS 所考虑的因素，并结合发行人相关产品及其竞品情况，分析发行人相关产品被指定为 RS 的影响因素；

5、通过查询灼识咨询出具的行业报告以及相关数据库，查阅国家政策，查阅缓控释行业不同制剂采用的工艺情况，了解发行人技术工艺的主要难点和技术壁垒、行业主流技术路径等；

6、查阅报告期内发行人财务报告，了解主要产品生产成本情况，查询关于相关产品生产成本的公开信息，分析发行人技术工艺改进对其生产成本的影响；

7、参观发行人的主要研发生产场所，了解在研管线信息及适应症等情况，查阅对应国家政策及产品集采等信息，通过公开渠道查阅琥珀酸美托洛尔缓释片集采中标企业及中标价格，查看公司产品销售订单及相关合同等资料，了解公司产品销售情况及销售计划。

（二）核查意见

经核查，保荐机构认为：

1、发行人的技术改进为其主要产品的成本下降创造了技术条件，由于基于同行的技术平台，相关技术工艺可以推广至发行人其他产品，相关技术改进能够体现发行人的综合研发实力和技术先进性；

2、发行人通过自主研发提高产品质量控制水平，在缓控释制剂工艺处方设计、低剂量制剂均匀度控制以及相关物质控制等方面具有相应的技术壁垒；溶出度等问题涉及行业内的关键技术瓶颈；质量控制、疗效一致性等虽然为药品审评、监管的常规要求，但其达成是研发、生产和检测等各个环节的技术改进和应用的系统性结果，可以间接说明发行人的技术先进性；

3、通过挑战专利获批上市是国际主流仿制药企业非常重视的上市手段，一般而言，其对药企技术研发能力和专利分析能力都高于简单仿制方式；发行人通过综合运用其核心技术实现相关产品以该方式获批上市体现了其综合技术优势；

4、结合相关产品当时的市场格局情况，可以看出 FDA 在指定相关产品为 RS 时，在市场占有率之外还考虑了其他因素；虽然该指定并非是对相关产品技术先进性的评价，但相关产品在质量、稳定性以及市场占有率等方面表现出来的特点均离不开相关研发和生产技术的支撑，因此其与发行人的技术优势具有相关性；

5、发行人通过自主研发形成了以缓控释技术为主的核心技术体系，并综合运用于产品研发，能够以差异化的工艺路线和技术方案达成生物等效和品质控制，主要产品都面向重大慢性疾病，参与国际市场竞争并取得优势市场占有率；发行人核心技术符合我国产业政策鼓励发展的方向，且综合运用于诸多在研管线，其中还包括多款潜在首仿产品，发行人具备自主研发生产能力，且通过“中美共线”的方式将高质量药品引入国内市场；综上，发行人具备技术先进性。

问题 3：关于 Ingenus

3.1 根据问询回复及专项说明：（1）报告期内，发行人对 Ingenus 的销售金额分别为 44,287.66 万元、49,827.70 万元、39,801.03 万元，占 Ingenus 全部销售收入的比例分别为 67%、58%和 34%，Ingenus 销售产品包括自产和经销两种情况；（2）报告期内，发行人收益分成收入均来自于 Ingenus；收益分成按照季度结算，客户于每季度后 1-2 个月内向发行人提交收益分成报告，发行人收到收益分成报告后将收益分成收入确认在收到报告的上一个季度；发行人与经销商 Nivagen 约定了收益分成条款，但后续未实际执行；（3）发行人主要境外经销商各期采购频次为 13.04 天/次、11.06 天/次、9.13 天/次，平均单次采购量分别为 4,836.98 万片/次、5,584.58 万片/次、3,373.00 万片/次；（4）各期末，Ingenus 对于发行人产品在途库存分别为 8,566.83 万片、45,617.28 万片、17,294.45 万片，在库库存分别为 33,861.69 万片、16,616.79 万片、40,400.77 万片；（5）报告期各期末，Ingenus 对于发行人产品的库存金额分别为 10,140.44 万元、14,239.49 万元、15,094.01 万元，占当期采购数量的比例分别为 31%、34%、43%；（6）下游市场竞争对手降价，乙酰唑胺产品终端价格大幅下降，Ingenus 已向发行人提供 90 万美元补偿。

请发行人说明：（1）发行人产品占 Ingenus 全部销售收入比例逐年下降的原因；报告期内，Ingenus 经销和自产模式下，销售产品的主要类型和销售金额的变化情况，是否存在与境内其他仿制药公司建立合作的情形，是否会影响发行人与 Ingenus 的合作、发行人保持同 Ingenus 合作稳定性的措施；（2）公司建立经销商管理信息系统的情况，发行人对于 Ingenus 对外销售情况、收益分成报告、进存销数据的获取方式和周期，公司核对验证经销商报送数据可靠性的控制措施；发行人是否可以通过第三方公开渠道查询 Ingenus 下游客户采购发行人产品的数量和金额，如是，分析第三方公开查询数据与发行人获取的 Ingenus 对外销售数据的比较情况；（3）发行人与 Nivagen 原收益分成约定的具体产品、销售收入、分成比例等，未实际执行的具体原因，是否构成违约及所采取的措施；（4）主要境外经销商采购频次逐年增加、平均单次采购量逐年减少的原因，是否由于发行人产品的终端需求不确定性增加，结合最新的销售情况进一步予以分析；（5）Ingenus 确认在途库存以及转为在库库存的时点、依据；各期末在库库存的构成、金额以及保存方式；2021 年期末在途库存金额较高，说明 Ingenus 采购发行人产品至入库的运输用时、与物流记录的匹配情况；（6）

Ingenus 与发行人如何约定终端价格补偿条款，该类补偿是否仅适用于乙酰唑胺，是否符合行业惯例；价格补偿的会计处理，是否符合《企业会计准则》的规定。

回复：

一、发行人说明

（一）发行人产品占 Ingenus 全部销售收入比例逐年下降的原因；报告期内，Ingenus 经销和自产模式下，销售产品的主要类型和销售金额的变化情况，是否存在与境内其他仿制药公司建立合作的情形，是否会影响发行人与 Ingenus 的合作、发行人保持同 Ingenus 合作稳定性的措施

1、发行人产品占 Ingenus 全部销售收入比例逐年下降的原因

发行人产品占 Ingenus 全部销售收入比例逐年下降的原因主要系 Ingenus 经销及自产的其他产品陆续上市，相关产品收入不断增长，因此发行人产品占其全部销售收入的比例逐年下降。相关产品及其销售占比情况如下：

项目	2022 年度	2021 年度	2020 年度
新增获批的主要产品	盐酸肼屈嗪；硝酸异山梨酯、氟尼缩松、马来酸噻吗洛尔	-	唑来膦酸、环磷酰胺注射液、东莨菪碱透皮贴片等
新增经销主要非发行人产品	培美曲塞二钠、硼替佐米等	-	-
非发行人产品收入占比	65.84 %	42.07%	32.85%

2、报告期内，Ingenus 经销和自产模式下，销售产品的主要类型和销售金额的变化情况

根据 Ingenus 的说明，报告期各期 Ingenus 经销模式各期收入占比分别为 70.52%、59.65%及 41.09%，除发行人产品外，Ingenus 经销的其他产品包括培美曲塞二钠、硼替佐米等。

根据 Ingenus 的说明，报告期各期 Ingenus 自产模式各期收入占比分别为 29.48%，40.35%及 58.91%，主要自产产品包括环磷酰胺、东莨菪碱透皮贴片、伊维菌素等。

报告期内 Ingenus 自产模式下产品收入占比不断提升，主要系 Ingenus 的环磷酰胺注射液等产品于 2020 年获批后上市及伊维菌素销量增长所致。

3、是否存在与境内其他仿制药公司建立合作的情形，是否会影响发行人与

Ingenus 的合作、发行人保持同 Ingenus 合作稳定性的措施

根据 Ingenus 说明，Ingenus 自 2022 年起开始已与境内制药公司齐鲁制药海南有限公司建立业务合作，主要合作产品为培美曲塞二钠及硼替佐米抗肿瘤类仿制药。根据 IMS 的数据，Ingenus 于 2022 年开始向终端销售上述产品。

自 2013 年发行人与 Ingenus 合作以来，双方已实现了较长时间的稳定合作，合作产品的种类不断增加，其中主要产品取得了领先的市场份额，合作内容也扩展至共同进行新产品的开发，双方保持了稳定良好的合作关系。境外经销商与多家境内药企合作属于行业惯例，根据公开信息检索，如上市公司亚宝药业及普利制药均与 SLATE RUN 存在经销合作，上市公司甘李药业、华海药业及恒瑞医药亦均存在与 Sandoz 有经销合作。

发行人主要通过以下措施保持与 Ingenus 的稳定合作：

首先，发行人与 Ingenus 的经销协议一般自产品上市之日起 10 年，合作期限较长，且根据协议内容，双方协议签署期间除了协商一致和重大违约事项外，不得单方面终止协议，且双方还在协议中约定了续期机制，即除任一方书面事先提出不续期外则自动续期 1 年；相关协议条款对独家经销权的适用范围，包括销售产品、销售地域做出明确约定， Ingenus 在享有独家经销权的同时，也负有不得同时销售等效同类型产品或者超出约定地域销售协议产品的义务。

其次，发行人严格按照约定交付产品，为 Ingenus 的销售提供了可靠稳定的供货保障。

再次，发行人结合自身技术水平和生产能力，重点开发缓控释剂型的产品，这与 Ingenus 重视通过剂型创新产品寻求差异化的市场竞争优势和竞争策略相契合，确保了双方合作产品范围的扩大，促进了合作关系的稳定。

最后，发行人重视技术研发，不断推动技术改进和创新，已建立的技术体系得到了充分运用和发挥。基于此，Ingenus 在经销发行人产品的基础上，还开始与发行人共同开发新产品，双方合作内容和层次进一步丰富和提升，为双方合作关系的稳定提供了进一步保障。

（二）公司建立经销商管理信息系统的情况，发行人对于 Ingenus 对外销售情况、收益分成报告、进存销数据的获取方式和周期，公司核对验证经销商报送数据可靠性的控制措施；发行人是否可以通过第三方公开渠道查询 Ingenus 下游客户采购发行人产品的数量和金额，如是，分析第三方公开查询数据与发行人获取的 Ingenus 对外销售数据的比较情况

1、公司建立经销商管理信息系统的情况，发行人对于 Ingenus 对外销售情况、收益分成报告、进存销数据的获取方式和周期，公司核对验证经销商报送数据可靠性的控制措施

发行人通过用友 ERP 系统对与经销商的交易进行核算和管理，无专门与经销商相对接的信息管理系统。报告期内，发行人按照季度以邮件方式自 Ingenus 处取得经确认的收益分成报告，收益分成报告中载明了 Ingenus 对外销售情况、收益分成计算过程及结果，经双方对该收益分成报告达成一致后进行结算。

发行人委聘的外部审计机构优华扬会计师事务所（UHY LLP，以下简称“优华扬”）于每年年末对 Ingenus 当年度的对外销售情况、收益分成报告、Ingenus 进存销数据以及年末结存的存货实物执行商定程序并出具报告。

发行人履行如下控制措施以核对验证经销商报送数据可靠性：

（1） 对于以邮件方式收到的结算文件，发行人检查收到结算文件邮件的域名，是否为经销商的官方邮箱域名、邮箱地址及发件人是否发生变更；

（2） 对于结算明细文件，财务经理检查真实性和有效性，并复核收益分成结算文件计算准确性，经财务部门负责人检查审批后确认相应的收益分成收入；

（3） 财务部复核最近一季度/月度经销商销售药品的单价以及费用率与前期是否存在重大差异；

（4）密切关注经销商所在国相关药品的市场情况，包括是否出现竞争者、市场占有率是否变化等宏观情形，与具体的统计数据变动趋势进行对比；

（5）发行人每年委聘外部审计机构对经销商的权益分成计算进行复核，对主要产品的收益分成收入执行商定程序并出具报告。

2、发行人是否可以通过第三方公开渠道查询 Ingenus 下游客户采购发行人产品的

数量和金额，如是，分析第三方公开查询数据与发行人获取的 Ingenus 对外销售数据的比较情况

目前美国市场中针对下游医药产品终端市场销售情况主要依赖第三方公开渠道数据库 IMS 进行获取。IMS 会在医院、药店端采集相关数据，之后运用抽样估算的方式估算相关药品的终端销售情况，总体来看，IMS 在采集数据时可能存在部分低估，但仍可以一定程度上反应相关产品的终端销售变动趋势。

根据 IMS 数据，发行人主要产品的终端销售情况与 Ingenus 向下游销售的情况对比如下：

单位：万片

制剂名称	公式	项目	2022 年度	2021 年度	2020 年度
琥珀酸美托洛尔缓释片	A	Ingenus 向下游销售数量	89,210.62	116,075.12	96,857.90
	B	终端市场销售数量	67,674.21	80,487.70	69,470.61
	C=B/A	Ingenus 向下游销售数量与终端市场销售数量的比例	75.86%	69.34%	71.72%
硝苯地平缓释片	A	Ingenus 向下游销售数量	31,117.40	30,499.26	30,000.39
	B	终端市场销售数量	27,648.52	27,842.17	26,494.38
	C=B/A	Ingenus 向下游销售数量与终端市场销售数量的比例	88.85%	91.29%	88.31%
盐酸地尔硫卓缓释胶囊	A	Ingenus 向下游销售数量	14,728.48	13,851.32	1,607.72
	B	终端市场销售数量	13,108.89	12,319.64	808.09
	C=B/A	Ingenus 向下游销售数量与终端市场销售数量的比例	89.00%	88.94%	50.26%

如上表所示，报告期内多数年度发行人主要产品的终端销售量对 Ingenus 向下游销售量的覆盖度较高，但仍存在一定差异，部分产品的部分年度覆盖度较低主要原因如下：

（1）总体来看，IMS 在采集数据时有一定的低估

IMS 在采集终端市场销售数量时，主要系在医院、药店端的统计口径，且系抽样估算。Ingenus 采购发行人产品后，主要向美国药品流通体系中的分销商、零售药店及药品福利管理人销售，因此最终产品至终端市场销售仍存在一定的销售周期，期间分销商存在一定的备货的需求。

以可比公司宣泰医药（688247.SH）披露的 2020 年及 2021 年上半年在美国销售的三种产品为例，其 IMS 统计的终端市场销售数量与其披露的经销商向下游销售的数量

也存在一定的差异，具体如下：

单位：瓶

药品名称	项目	2021 年 1-6 月	2020 年度
泊沙康唑	经销商向下游销售数量	31,518	64,916
	终端市场销售数量	20,568	41,097
	终端市场销售数量与经销商向下游销售数量的比例	65.26%	63.31%
普罗帕酮	经销商向下游销售数量	15,945	31,121
	终端市场销售数量	6,262	22,230
	终端市场销售数量与经销商向下游销售数量的比例	39.27%	71.43%
安非他酮	经销商向下游销售数量	77,464	114,019
	终端市场销售数量	45,224	74,003
	终端市场销售数量与经销商向下游销售数量的比例	58.38%	64.90%

数据来源：宣泰医药审核问询函回复。

可见，上述期间宣泰医药经销商向下游销售数量与终端市场销售数量均有所差异，说明 IMS 采集数据口径局限以及渠道备货的影响，会导致其数据小于经销商向下游销售数量。

（2）报告期各期发行人主要产品的 IMS 终端销量占比基本稳定

尽管报告期内 IMS 终端销售数据占 Ingenus 销售数量存在一定差异，但就各主要产品而言，报告期各期 IMS 终端销售数量占比基本稳定，各产品间的占比差异主要系下游经销商或终端零售药店的库存差异导致。以琥珀酸美托洛尔缓释片及硝苯地平缓释片为例，报告期各期琥珀酸美托洛尔缓释片 IMS 终端数据与 Ingenus 外销数据的占比在 70%左右，各期偏差范围在 6%以内；报告期各期硝苯地平缓释片 IMS 终端销量占 Ingenus 对外销量的比例在 90%左右，各期偏差范围在 2%以内，终端销量与 Ingenus 对外销量的比例基本稳定。

（3）发行人主要产品与 IMS 数据的差异分析

报告期各期，琥珀酸美托洛尔缓释片及硝苯地平缓释片 Ingenus 向下游销售数量与终端市场销售数量的比例均保持相对稳定，与 IMS 数据趋势基本一致，其主要差异

情况如下：

1）琥珀酸美托洛尔缓释片

报告期内，Ingenus 向下游销售数量占终端市场销售数量的比例均在 70%左右，整体较为稳定。这说明基于 IMS 的统计口径，Ingenus 下游销售情况整体较为稳定。从规格来看，发行人琥珀酸美托洛尔缓释片（25mg，500 片）及琥珀酸美托洛尔缓释片（100mg，500 片）的两个产品 IMS 终端数据占 Ingenus 向下游销售的比例较低，报告期各期占比分别为 19.35%、9.19%及 12.16%和 14.04%、13.60%及 21.15%。

2）硝苯地平缓释片

报告期内，Ingenus 向下游销售数量占终端市场销售数量基本稳定在 90%左右，覆盖比例较高而且整体较为稳定。这说明基于 IMS 的统计口径，Ingenus 下游销售情况整体较为稳定。

3）盐酸地尔硫卓缓释胶囊

2020 年度，发行人盐酸地尔硫卓缓释胶囊 Ingenus 向下游销售数量与终端市场销售数量占比为 50.26%，主要系盐酸地尔硫卓缓释胶囊产品为 2020 年获批，于当年 6 月开始销售，Ingenus 仍处在向下游市场铺货阶段，下游市场存在一定库存尚未实现最终销售。根据宣泰医药的公开披露，其 300mg/30 片安非他酮亦存在于 2018 年、2019 年经销商铺货导致其终端销量占经销商出货量较低的情形：2018 年其 300mg/30 片安非他酮产品的终端销售数量占经销商对外销售数量的比例为 38.60%，2019 年占 54.35%。发行人该产品 2020 年度的情形与之基本一致。

2021 年及 2022 年，该产品的终端销量占经销商销售数量的比例均接近 90%，说明基于 IMS 的统计口径，Ingenus 下游销售情况整体较为稳定。

综上，第三方公开数据 IMS 与发行人获取的 Ingenus 对外销售数据存在一定差异，但其差异较小，且其差异原因均系经销商销售数量和终端销售数量的口径不同所致，发行人主要经销商的销售数量具备合理性。

（三）发行人与 Nivagen 原收益分成约定的具体产品、销售收入、分成比例等，未实际执行的具体原因，是否构成违约及所采取的措施

报告期内，发行人与 Nivagen 原收益分成约定的产品共 2 个，其采购规模整体较

小且逐年减少，具体销售金额如下：

单位：万元

制剂类别	制剂名称	2023年1-6月	2022年度	2021年度	2020年度
口服避孕药	屈螺酮炔雌醇片	-	-	128.07	533.46
女性健康用药	醋酸炔诺酮炔雌醇片	-	-	87.42	104.17
合计		-	-	**215.49**	**637.64**

原收益分成约定比例为发行人 60%、Nivagen40%；在产品上市之日的一周年之日或之后，如果该产品在任何日历季度的净利润率低于 30%，则 Nivagen 和发行人在该日历季度的利润分成比例可经双方协商修改。

收益分成条款后续未执行的主要原因系合作产品的市场销售情况不及预期，Nivagen 未能从合作产品的销售中获取足额利润，考虑到保持合作关系，发行人同意不再执行收益分成相关条款。

根据 Nivagen 于 2023 年 3 月出具的确认函，自 2019 年 1 月 1 日至确认函回复之日，Nivagen 与发行人未实际执行收益分成条款，且双方不存在任何与收益分成安排相关的争议或诉讼事项。因此，发行人与 Nivagen 基于双方友好协商，调整了原协议约定的收益分成安排，不构成违约，发行人也未采取相关措施。

（四）主要境外经销商采购频次逐年增加、平均单次采购量逐年减少的原因，是否由于发行人产品的终端需求不确定性增加，结合最新的销售情况进一步予以分析

报告期各期，发行人主要经销商 Ingenus 向发行人采购频次及平均单次采购量的情况如下所示：

项目	2023 年 1-6 月	2022 年度	2021 年度	2020 年度
采购量（万片）	**63,988.52**	134,920.14	184,291.22	135,435.47
订单次数（次）	**24**	40	33	28
平均单次采购量（万片/次）	**2,666.19**	3,373.00	5,584.58	4,836.98

如上表，Ingenus 向发行人采购频次逐年增加，主要系外部因素导致货运周期具有一定的不可控性，为适应航运的不确定性，以及更好地进行库存安排，Ingenus 采用了更加灵活的下单方式；2022 年度平均单次采购量减少，主要系采购量同比下降所致，

若采购量与 2021 年度持平，则 2022 年度的平均单次采购量为 4,607.28 万片，与 2020 年度接近。

结合 2023 年**上半年**比较情况如下：

项目	2023 年上半年	2022 年上半年	2021 年上半年	2020 年上半年
采购量（万片）	63,988.52	80,868.20	73,361.21	73,927.12
订单次数（次）	24	26	16	13
平均单次采购量（万片/次）	2,666.19	3,110.32	4,585.08	5,686.70

2023 年**上半年** Ingenus 订单次数较 2022 年**上半年**下降 **7.69%**，平均单次采购量下降 **14.28%**，主要系采购量同比下降 **20.87%**所致。

综上，Ingenus 报告期内订单次数变化主要系为适应航运的不确定性，以及更好地进行库存安排而有所增加，2023 年**上半年**同比已有所下降；平均单次采购量下降，主要系采购总量减少所致，这与 Ingenus 对外销售数量下降的情形一致。

（五）Ingenus 确认在途库存以及转为在库库存的时点、依据；各期末在库库存的构成、金额以及保存方式；2021 年期末在途库存金额较高，说明 Ingenus 采购发行人产品至入库的运输用时、与物流记录的匹配情况；

1、确认在途库存以及转为在库库存的时点、依据

发行人与 Ingenus 约定的贸易条款为 EXW，故产品控制权转移时点为经销商或其代理人上门提货时。因此，在发行人工厂提货后，Ingenus 将采购的产品确认为在途库存，相关依据为发行人的出库单、Ingenus 或其货运代理人签字确认的装箱单，并通过提单所载物流信息对在途库存进行跟踪管理。待相关产品自发行人南通工厂运至 Ingenus 指定仓库后，Ingenus 将在途库存转为在库库存，相关依据为指定仓库的入库单据。

2、各期末在库库存的构成、金额以及保存方式

报告期各期末，Ingenus 自发行人处采购制剂的在库库存的构成及金额如下：

单位：万元

制剂名称	2023 年 6 月 30 日	2022 年 12 月 31 日	2021 年 12 月 31 日	2020 年 12 月 31 日
琥珀酸美托洛尔缓释片	3,646.23	5,218.16	1,625.83	5,916.06

制剂名称	2023 年 6 月 30 日	2022 年 12 月 31 日	2021 年 12 月 31 日	2020 年 12 月 31 日
硝苯地平缓释片	**2,053.25**	2,473.80	1,423.43	921.83
盐酸地尔硫卓缓释胶囊	**1,005.73**	2,154.47	493.42	414.02
富马酸喹硫平缓释片	**164.55**	215.55	57.66	76.27
盐酸二甲双胍缓释片	**90.57**	238.60	390.33	318.35
乙酰唑胺缓释胶囊	**8.69**	3.97	17.23	60.05
盐酸可乐定缓释片	**34.81**	40.23	27.03	20.88
盐酸普拉克索缓释片	**92.54**	108.88	0.00	0.00
口服避孕药	**357.39**	49.94	44.55	0.00
女性健康用药	**346.93**	314.11	50.84	190.54
合计	**7,800.68**	**10,817.70**	**4,130.31**	**7,918.00**

对于库存的管理，Ingenus 一般将产品储存在 Integrated Commercialization Solutions,Inc.,（简称“ ICS”）的仓库中。根据公开信息检索，ICS 于 1997 年成立于美国德州，主营业务为向医药公司提供专业物流及仓储服务，管理的仓库面积超过 1,100,000 平方英尺，是美国首家取得 ISO9001:2015 认证的医药物流运输服务商，其发货准确性高达 99.97%，是美国医药流通三大企业之一 AmerisourceBergen 的成员企业。

于 2023 年上半年，由于 ICS 大幅提价以及 Ingenus 业务规模的增长，出于对成本效益的考虑，Ingenus 选择 UPS 作为其新的物流仓储服务商。根据公开信息检索，UPS 于 1907 年成立于美国，于 1999 年首次公开上市，是全球最大的快递承运商与包裹递达公司，已在全球建立高可信度的运输基础设施，主营业务为美国地区的物流服务。

3、2021 年期末在途库存金额较高，说明 Ingenus 采购发行人产品至入库的运输用时、与物流记录的匹配情况

Ingenus 采购发行人产品主要通过海运运输，少数情况下通过空运运输。根据历史经验，通过海运方式运输下，相关产品自发行人厂址运至 Ingenus 指定仓库平均需用时约一个月，而 2021 年受到外部环境因素影响，发行人产品出库后未能及时装运，以及 Ingenus 更换了主要收货港口，综合影响下导致运输用时延长了近一个月，即平均用时两个月有余。上述周期的延长导致了 2021 年期末 Ingenus 在途库存金额较高。

报告期各年第四季度，发行人向 Ingenus 销售制剂产品收入以及相应平均海运运输用时如下：

项目	2022 年第四季度	2021 年第四季度	2020 年第四季度
发行人制剂销售收入（万元）	13,954.47	20,564.57	10,997.13
平均运输用时（天）	29.67	67.82	45.75

保荐机构及申报会计师对上述期末在途库存的物流记录进行检查，核实是否与平均运输用时相匹配。首先获取并检查发行人向 Ingenus 销售的出库单、出口报关单、装箱单、提单、发票等资料，确认 Ingenus 采购发行人产品的出库日期；其次获取 Ingenus 期后入库的签收文件并进行核对，确认 Ingenus 采购发行人产品的签收日期；此外，还在第三方物流商 Expeditors（康捷空）的网站上查询对应物流信息，将物流记录的起运、运抵时间分别与出库日期、签收日期核对一致，并确认货运签收情况，报告期各期末在途库存检查比例分别为 68.51%、86.57%、62.24%及 70.12%。根据上述查询和核对，确认上述运输用时的变化情况，期末在途库存与物流记录匹配一致。

（六）Ingenus 与发行人如何约定终端价格补偿条款，该类补偿是否仅适用于乙酰唑胺，是否符合行业惯例；价格补偿的会计处理，是否符合《企业会计准则》的规定。

1、Ingenus 与发行人如何约定终端价格补偿条款，该类补偿是否仅适用于乙酰唑胺，是否符合行业惯例

（1）发行人与 Ingenus 未约定终端价格补偿条款

根据相关协议，发行人与 Ingenus 的销售模式为买断式经销，发行人将制剂交付经销商时制剂的控制权即转移给经销商，Ingenus 拥有向下游销售的定价权，发行人对其销售价格的变化并无补偿义务。

就收益分成而言，终端市场价格变化会对双方的收益分成金额产生一定影响，当终端市场价格下降时，若对收益分成产生负面影响，则双方按照约定比例分担相应影响，但发行人并无义务向下游经销商进行价格上的补偿。

（2）乙酰唑胺补偿是对原材料采购的补偿

发行人根据 Ingenus 提供的采购预测进行乙酰唑胺缓释胶囊原材料采购，以确保其采购需求。由于下游市场竞争对手降价，该产品终端价格大幅下降，Ingenus 相应减少该产品采购，并最终停止对该产品的采购，致使发行人为该产品准备的原材料闲置。针对该偶发事项，发行人与 Ingenus 协商达成补充协议，依据双方约定该产品收益分成的比例，就尚余 180 万美元相关原材料各承担一半损失，即由 Ingenus 向发行人支付 90 万美元。

根据该补充协议，在以下几种情况下，发行人应返还相应金额给 Ingenus：1）若发行人将原材料出售给第三方，则 Ingenus 有权获得原材料销售收入总额的 50%；2）若发行人将原材料用于商业化生产并在双方合作区域之外的地区进行销售，则 Ingenus 有权在两年内分四次等额收回 90 万美元；3）若该产品重新上市销售，Ingenus 销售该产品所得净利润超过 180 万美元后，再基于双方约定的收益分成计算方式结算收益分成。

报告期内，除乙酰唑胺缓释胶囊外，其他产品未发生类似情况。尚未检索到同行业公司披露类似情况的信息，上述事项系双方基于该产品特殊的市场情况和采购计划重大变动而协商达成，双方就相关原材料损失风险分担的比例与原约定的该产品的收益分成比例一致，且还约定了几种损失未实际发生的情形下的款项返还条款，所以该项安排具有商业合理性。

2、相关会计处理符合《企业会计准则》的规定

根据相关补充协议，由于该笔原材料补偿款存在退回条款，发行人将收到的款项确认为其他应付款；基于客户短期内已无采购计划，相关存货存在减值迹象，结合 Ingenus 支付的款项，发行人于 2021 年末确认相关存货的可变现净值为 90 万美元，并相应确认存货跌价，于 2022 年年末**及 2023 年 6 月底**，发行人评估无新的或进一步证据表明相关存货的可变现净值发生波动，故相关存货的可变现净值及跌价准备确认金额较 2021 年年末未发生变化。

根据《企业会计准则》，其他应付款科目核算企业除应付票据、应付账款、预收账款、应付职工薪酬、应付利息、应付股利、应交税费、长期应付款等以外的其他各项应付、暂收的款项。根据《企业会计准则第 1 号——存货》第十五条及其相关规定，资产负债表日，存货应当按照成本与可变现净值孰低计量。存货成本高于其可变

现净值的，应当计提存货跌价准备，计入当期损益。

综上，发行人相关会计处理符合《企业会计准则》的规定。

二、核查意见

（一）核查程序

参见本问询题目 3.2 之“二、请保荐机构、申报会计师核查以上内容”中核查程序相关内容。

（二）核查意见

经核查，保荐机构认为：

1、发行人产品占 Ingenus 全部销售收入比例逐年下降主要系 Ingenus 其他产品销量增长所致，具备合理性；报告期内， Ingenus 存在与境内其他制药公司的合作，但上述合作不会影响发行人与 Ingenus 的合作，发行人通过经销协议、严格按约交付及不断深入合作研发，实现了双方合作的稳定；

2、发行人未建立专门的与经销商联通的管理信息系统，发行人按照季度自 Ingenus 处取得经确认的收益分成报告，收益分成报告中载明了 Ingenus 对外销售情况、收益分成计算过程及结果，发行人建立并有效执行了核对验证经销商报送数据可靠性的控制措施；

3、发行人与 Nivagen 约定涉及收益分成的产品为屈螺酮炔雌醇片和醋酸炔诺酮炔雌醇片，因上述产品的市场销售情况不及预期，Nivagen 未能从合作产品的销售中获取足额利润，考虑到保持合作关系，发行人同意不再执行收益分成相关条款，该事项不构成违约，双方就此不存在争议或诉讼事项；

4、报告期内，Ingenus 采购频次逐年增加主要系为适应航运的不确定性，以及更好地进行库存安排所致，2023 年**上半年**采购频次已同比降低；平均单次采购量有所波动，2022 年同比减少主要系采购总量减少所致，采购总量的变动与 Ingenus 对外销售数量变动情况一致；

5、报告期内，Ingenus 确认在途库存时点为发行人将货物于其工厂交付物流商时确认，于货物运至 Ingenus 指定仓库时转为在库库存；各期末在库库存为仓库保存方式；2021 年期末在途库存金额较高，主要系运输用时较长所致，与物流记录匹配；

6、报告期内，Ingenus 与发行人未约定终端价格补偿条款，与乙酰唑胺相关的补偿为原材料采购补偿且仅适用于该产品，相关安排具有商业合理性，未查询到同业公司有相关事项的信息披露；相关补偿的会计处理符合《企业会计准则》的规定。

经核查，申报会计师认为：

1、发行人产品占 Ingenus 全部销售收入比例逐年下降主要系 Ingenus 其他产品销量增长所致，具备合理性；报告期内，Ingenus 存在与境内其他制药公司合作，但上述合作不会影响发行人与 Ingenus 的合作，发行人通过经销协议、严格按约交付及不断深入合作研发，实现了双方合作的稳定；

2、发行人未建立专门的与经销商联通的管理信息系统，发行人按照季度自 Ingenus 处取得经确认的收益分成报告，收益分成报告中载明了 Ingenus 对外销售情况、收益分成计算过程及结果，发行人建立并有效执行了核对验证经销商报送数据可靠性的控制措施；

3、发行人与 Nivagen 约定涉及收益分成的产品为屈螺酮炔雌醇片和醋酸炔诺酮炔雌醇片，因上述产品的市场销售情况不及预期，Nivagen 未能从合作产品的销售中获取足额利润，考虑到保持合作关系，发行人同意不再执行收益分成相关条款，该事项不构成违约，双方就此不存在争议或诉讼事项的说明与申报会计师审计申报财务报表及问询回复过程中审核的会计资料及了解的信息在所有重大方面一致；

4、报告期内，Ingenus 采购频次逐年增加主要系为适应航运的不确定性，以及更好地进行库存安排所致，2023 年**上半年**采购频次已同比降低；平均单次采购量有所波动，2022 年同比减少主要系采购总量减少所致，采购总量的变动与 Ingenus 对外销售数量变动情况一致；

5、报告期内，Ingenus 确认在途库存时点为发行人将货物于其工厂交付物流商时确认，于货物运至 Ingenus 指定仓库时转为在库库存；各期末在库库存为仓库保存方式；2021 年期末在途库存金额较高，主要系运输用时较长所致，与物流记录匹配；

6、报告期内，Ingenus 与发行人未约定终端价格补偿条款，与乙酰唑胺相关的补偿为原材料采购补偿且仅适用于该产品，相关安排具有商业合理性，未查询到同业公司有相关事项的信息披露；相关补偿的会计处理符合《企业会计准则》的规定。

3.2 根据专项说明：（1）外部审计机构优华扬对 Ingenus 执行商定程序；2021 年

末及 2022 年末的监盘比例分别为 82.90%及 41.75%，优华扬补充对 2022 年 12 月 31 日的全部存货数量执行存货前推或后推工作，并执行函证程序；（2）保荐机构查验了 Ingenus 对下游客户装箱单、运输单等第三方凭据；（3）保荐机构 2022 年度函证经销商数量为 12 家，但截至报告期末，公司境外经销商 5 家，境内经销商 3 家，发行人不存在经销商退出情形。

请保荐机构、申报会计师说明：（1）优华扬对于 Ingenus 期末的存货监盘具体情况，包括监盘时间、地点、参与人员、样本选取、监盘方式等；针对在途库存，核查的具体方式、核查程序和结论；针对在库库存，发行人的管理方式，监盘情况；2022 年监盘比例仅为 41.75%的原因，补充前后推程序执行以及所获取的支持依据；补充函证程序的对象、对应金额及回函情况，回函不一致情况以及所采取的替代措施；（2）结合对优华扬独立性、胜任能力、所形成核查成果的核查情况，说明商定程序的计划、实施能否覆盖境外经销商销售真实性的风险，是否符合《监管规则适用指引——发行类第 5 号》之"5-12 经销模式"的核查要求；（3）装箱单、运输单等第三方凭据的抽样方法、所核查的数量占发行人当期销售的比例；所抽取的装箱单、运输单等样本与 Ingenus 销售合同、出库单、发货单、终端客户签收单、回款的银行回单等支持性文件的对应关系，是否相互验证；上述核查程序是否可以充分替代终端客户走访，确保经销商最终销售的真实性；（4）2022 年度经销商函证家数超过期末经销商总数量的合理性。

请保荐机构、申报会计师核查以上内容，并对发行人对于境外经销商的内控措施是否建立健全、有效运行，是否存在通过经销商囤货调节收入的情形，发表明确核查意见。

回复：

一、保荐机构和申报会计师说明

（一）优华扬对于 Ingenus 期末的存货监盘具体情况，包括监盘时间、地点、参与人员、样本选取、监盘方式等；针对在途库存，核查的具体方式、核查程序和结论；针对在库库存，发行人的管理方式，监盘情况；2022 年监盘比例仅为 41.75%的原因，补充前后推程序执行以及所获取的支持依据；补充函证程序的对象、对应金额及回函情况，回函不一致情况以及所采取的替代措施

1、优华扬对于 Ingenus 期末的存货监盘具体情况，包括监盘时间、地点、参与人员、样本选取、监盘方式等

优华扬对 Ingenus 执行存货监盘程序具体情况如下：

项目	2021 年末监盘	2022 年末监盘	2023 年 6 月末监盘
监盘时间	2022 年 1 月 3 日	2023 年 1 月 9 日	**2023 年 8 月 3 日**
监盘地点	ICS 仓库	ICS 仓库	**UPS 仓库**
参与人员	ICS 仓库管理人员、Ingenus 财务人员、优华扬人员	ICS 仓库管理人员、Ingenus 财务人员、优华扬人员	**UPS 仓库管理人员、Ingenus 财务人员、优华扬人员**
样本选取	①了解存货的内容、性质、各存货项目的重要程度及存放场所； ②获取 Ingenus 采购发行人的产品于 2021 年 12 月 31 日的在库库存明细，以及 2021 年 12 月 31 日至 2022 年 1 月 3 日之间的出入库明细； ③按照存货编码，先选取前十大金额的存货作为样本；然后，在上述样本未能覆盖的产品种类中，再按照存货编码抽取金额最大的一个作为补充样本，构成最终的监盘样本。	①了解存货的内容、性质、各存货项目的重要程度及存放场所； ②获取 Ingenus 采购发行人的产品于 2022 年 12 月 31 日的在库库存明细，以及 2022 年 12 月 31 日至 2023 年 1 月 9 日之间的出入库明细； ③按照存货编码，先选取前十大金额的存货作为样本；然后，在上述样本未能覆盖的产品种类中，再按照存货编码抽取金额最大的一个作为补充样本，构成最终的监盘样本。	**①了解存货的内容、性质、各存货项目的重要程度及存放场所； ②获取 Ingenus 采购发行人的产品于 2023 年 6 月 30 日的在库库存明细，以及 2023 年 6 月 30 日至 2023 年 8 月 3 日之间的出入库明细； ③按照存货编码，先选取前十大金额的存货作为样本；然后，在上述样本未能覆盖的产品种类中，再按照存货编码抽取金额最大的一个作为补充样本，构成最终的监盘样本。**
监盘方式	①制定存货监盘计划，确定存货监盘的目标、范围、时间安排及人员分工、监盘的要点及关注的事项等； ②了解 ICS、**UPS** 盘点安排，确认存货盘点方法是否准确合理； ③查看各类别的存货是否有序摆放，确保监盘计划的实施； ④查看事先拟定的盘点程序执行情况，获取盘点日前后存货收发存的记录，检查		

项目	2021 年末监盘	2022 年末监盘	2023 年 6 月末监盘
	ICS、UPS 仓库库存记录与 Ingenus 财务库存记录； ⑤取得存货盘点表，实施抽盘程序，分别从存货盘点表中选取项目追查至存货实物，和从存货实物中选取项目追查至盘点表，确认盘点表准确性和完整性； ⑥监盘过程中，关注是否存在毁损存货； ⑦监盘结束，对监盘结果进行评价。		
监盘结果	2021 年末的监盘比例为 82.90%，盘点差异金额为 249 美元，未发现异常。	2022 年末，监盘样本占监盘日存货结存金额的比例为 61.22%，盘点差异金额为 5,953 美元；占资产负债表日存货结存金额的比例为 41.75%。由于监盘日与资产负债表日之间存在存货的出入库，故额外执行了存货后推工作并对 2022 年 12 月 31 日的全部存货数量执行了函证程序，未发现异常。	**2023 年 6 月末，监盘样本占监盘日存货结存金额的比例为 65.87%，盘点差异为 38,196 美元；占资产负债表日存货结存金额的比例为 58.31%。由于监盘日与资产负债表日之间存在存货的出入库，故额外执行了存货后推工作并对 2023 年 6 月 30 日的全部存货数量执行了函证程序，未发现异常。**

2、针对在途库存，核查的具体方式、核查程序和结论

Ingenus 采购发行人产品，一般通过国际海运、国际空运两种运输方式，其中海运是最主要的运输方式，海运较空运成本更低但运输时间相对较长，运输周期约 1-2 个月。报告期各期末，Ingenus 在途库存主要为发行人已将产品控制权转移 Ingenus 并交由物流公司承运的、处于运输途中尚未入库的存货，该类存货处于运输过程中，不具备实施盘点程序的条件。为充分核查在途库存，保荐机构、申报会计师主要通过检查发行人销售的支持性文件、检查 Ingenus 期后入库情况等程序进行核查。

（1）核查程序

1）获取并检查发行人向 Ingenus 销售的出库单、出口报关单、装箱单、提单、发票等资料进行核对，核实截至各期末 Ingenus 在途存货对应发行人销售收入的真实性和准确性，报告期各期末在途库存检查比例分别为 68.51%、86.57%、62.24%**及 70.12%**；

2）获取 Ingenus 期后入库的相关支持性文件进行核对，包括物流记录、期后 Ingenus 境外仓库入库明细等，在物流提供商 Expeditors（康捷空）网站上查询对应物

流信息，核对货运签收情况；根据 Ingenus 境外仓库入库明细，核对在途库存信息，核实截至各期末在途存货 Ingenus 期后入库的真实性和准确性，报告期各期末在途库存检查比例分别为 68.51%、86.57%、62.24%**及 70.12%**。

（2）核查结论

经核查，保荐机构认为：报告期内，Ingenus 在途库存信息与发行人向其销售情况、发货情况以及 Ingenus 在库存货情况匹配。

经核查，申报会计师认为：发行人已如实披露报告期各期末 Ingenus 在途库存情况，该情况及其说明与所执行核查程序中取得的资料及了解的信息**在所有重大方面**一致，报告期各期末 Ingenus 在途库存均已在期后入库。

3、针对在库库存，发行人的管理方式，监盘情况

发行人与 Ingenus 的合作模式系买断式经销，发行人将制剂交付给 Ingenus 时制剂的控制权即转移，因此，Ingenus 全权负责在库库存的日常管理，发行人不介入 Ingenus 在库库存的日常管理。

发行人委聘外部审计机构优华扬对 Ingenus 的收益分成计算表执行商定程序并出具报告，其中与 Ingenus 在库库存相关的程序包括：采购清单准确性核查、销售记录细节测试、存货后推程序核查及存货数量核查等，发行人据此分析 Ingenus 期末在库库存情况及合理性。

报告期内，优华扬分别于 2022 年 1 月 3 日、2023 年 1 月 9 日**和 2023 年 8 月 3 日**对 Ingenus 于 2021 年 12 月 31 日、2022 年 12 月 31 日**和 2023 年 6 月 30 日**的在库库存执行实地监盘程序，具体情况请参见本题目之“1、优华扬对于 Ingenus 期末的存货监盘具体情况，包括监盘时间、地点、参与人员、样本选取、监盘方式等”相关内容。

发行人获取了优华扬执行上述工作的底稿，结合相关药品的市场情况，对 Ingenus 的备货周期、进销存、退换货情况进行分析，查看 Ingenus 期末库存数量是否符合其备货政策，是否存在压货情形。

4、2022 年监盘比例仅为 41.75%的原因，补充前后推程序执行以及所获取的支持依据

2022 年末存货监盘日期为 2023 年 1 月 9 日，优华扬基于监盘日存货结存情况执行

抽样，监盘样本占监盘日存货结存金额的比例为 61.22%，由于资产负债表日至监盘日之间发生了存货的出入库，导致监盘样本后推至资产负债表日占资产负债表日存货结存金额的比例较低。

对此，优华扬执行了存货后推程序。首先，将 Ingenus 提供的期末库存情况与 ICS 系统中记录的 2022 年 12 月 31 日的库存明细核对，金额差异率为 0.13%，未见重大异常；其次，获取资产负债表日至监盘日之间的存货出入库情况，将监盘日库存情况后推至资产负债表日，与 Ingenus 期末存货余额核对一致；最后，对于资产负债表日至监盘日之间的存货出入库情况，每个存货编码抽样选取一笔出入库记录检查相应的入库单或出库单，对存货的品种、规格以及出、入库单数量进行核对，未见重大异常。

5、补充函证程序的对象、对应金额及回函情况，回函不一致情况以及所采取的替代措施

函证对象为 Ingenus 仓储服务商 ICS **和 UPS**，函证金额为 Ingenus 于 2022 年 12 月 31 日的在库库存金额 1,553.24 万美元**、于 2023 年 6 月 30 日的在库库存金额 1,079.56 万美元；2022 年的**回函差异金额为 2.09 万美元，差异率为 0.13%**；2023 年的回函差异金额为 21.83 万美元，差异率为 2.02%**，差异较小。

（二）结合对优华扬独立性、胜任能力、所形成核查成果的核查情况，说明商定程序的计划、实施能否覆盖境外经销商销售真实性的风险，是否符合《监管规则适用指引——发行类第 5 号》之“5-12 经销模式”的核查要求

优华扬成立于 1986 年，由美国优华扬（UKW）及英国的 Hacker & Young 会计师事务设立。优华扬在全球有 8 千余名员工，分布在 101 个国家的 300 多个城市，是美国上市公司会计师监督委员会（PCAOB) 注册的成员，在美国保持着良好的合规记录。

优华扬对 Ingenus 进行实地走访，查看其核算信息系统，抽取样本对其销售执行细节测试，复核计算收益分成结果；对 Ingenus 仓储服务商 ICS **及 UPS** 进行实地走访，对 2021 年末、2022 年末**和 2023 年 6 月末**在库库存执行实地监盘程序，对 2020 年末在库库存进行倒推验证；基于上述核查程序，优华扬出具了商定程序报告。

保荐机构及申报会计师取得并复核了上述报告及相关底稿，并结合关于经销模式专项说明中说明的其他核查程序，可以覆盖境外经销商销售真实性的风险，符合《监管规则适用指引——发行类第 5 号》之“5-12 经销模式”的核查要求。

对优华扬独立性、胜任能力、所形成核查成果的核查情况，保荐机构及申报会计师履行了如下核查程序：

1、通过官网了解优华扬的基本情况、获取其相关资质，了解项目人员构成及工作经验等情况，评价其是否具备胜任能力；

2、获取优华扬与发行人签订的《业务约定书》，查阅了解双方约定的责任义务和遵守的审计准则，检查优华扬是否曾为发行人提供鉴证业务；

3、评价第三方会计师事务所收费的合理性，分析其是否与工作量及业务风险能够匹配；

4、在优华扬对 Ingenus 的 2021 年 12 月 31 日、2022 年 12 月 31 日**及 2023 年 6 月 30 日**库存执行监盘工作前，通过线上会议及邮件等形式与优华扬沟通参与监盘的具体要求，确保其能够按照境内审计准则的要求对存货监盘执行相关审计程序；

5、获取优华扬出具的商定程序报告、优华扬自 Ingenus 处取得的明细资料、盘点照片及工作底稿等，执行复核工作，复核过程中保持与优华杨的密切沟通，包括了解讨论具体工作计划、执行过程及其发现，检查是否存在异常。

经核查，保荐机构和申报会计师认为：优华扬符合独立性、专业胜任能力的相关要求，针对发行人经销商报送数据所执行的程序及结果有效。

（三）装箱单、运输单等第三方凭据的抽样方法、所核查的数量占发行人当期销售的比例；所抽取的装箱单、运输单等样本与 Ingenus 销售合同、出库单、发货单、终端客户签收单、回款的银行回单等支持性文件的对应关系，是否相互验证；上述核查程序是否可以充分替代终端客户走访，确保经销商最终销售的真实性

1、装箱单、运输单等第三方凭据的抽样方法、所核查的数量占发行人当期销售的比例

优华扬在审计过程中结合 Ingenus 报告期各期内的销售明细表，针对报告期各期内 Ingenus 向下游销售的前 10 名客户，在其中随机抽取各 20 个销售样本，构成每年不

少于 200 个销售样本。针对上述抽样方法中被抽取的每个样本，获取销售订单、销售发票、装箱单及运单等支持性文件。**报告期内**优华扬共计抽取 **742** 个样本，其中中介机构已获取并复核了 **742** 个销售订单及销售发票、**740** 个装箱单和 **478** 个运单，占总样本数量的 100.00%、**99.73%**和 **64.42%**（占比较低主要系物流供应商 UPS 物流记录保存期限较短所致）。

2、所抽取的装箱单、运输单等样本与 Ingenus 销售合同、出库单、发货单、终端客户签收单、回款的银行回单等支持性文件的对应关系，是否相互验证

装箱单记载的产品信息、数量、销售订单号与 Ingenus 销售订单、发票、ICS **及 UPS** 仓库发货记录记载信息一致；ICS **及 UPS** 仓库发货记录与 Ingenus 销售明细记载信息核对一致。

运输单记载的发货人名称均系 Ingenus 仓储服务商 ICS **及 UPS**，运输单记载收货人名称与 Ingenus 销售明细、发票、装箱单中记载的客户名称一致；运输单记载的运输日期、运输单号与 Ingenus 销售明细记载一致，并与第三方物流公司网站查询信息核对一致，第三方物流公司网站查询信息亦包括送抵日期，经与销售明细核对，均在 Ingenus 确认销售期间内。

回款的银行回单记载收付款方名称、相关账号、到账日期、到账金额、对应发票号，以及 ACH Trace Number（美国国内银行自动清算系统 Automated Clearing House 产生的交易流水号）等。其中收付款方名称、到账金额可与销售明细和发票记载信息对应。

综上，所取得的支持性文件内体现的交易流、货物流、资金流能够相互验证。

3、上述核查程序是否可以充分替代终端客户走访，确保经销商最终销售的真实性

上述核查程序覆盖了 Ingenus 向其客户销售的流程，除取得其销售明细、发票、存货明细等支持性文件外，还取得了装箱单、运输单以及客户回款记录等外部文件，并相互验证一致。经公开信息查询，Ingenus 主要客户均为美国医药批发及零售市场的主要企业，其中多数已是上市公司；Ingenus 与发行人亦无关联关系，相互的交易模式与境内药企出海与目标市场企业合作模式基本一致。

保荐机构和申报会计师已于近期对 Ingenus 和 ICS 仓库进行了实地走访，于 ICS

仓库查看 Ingenus 商品的存放情况；于位于美国佛罗里达州奥兰多的 Ingenus 总部，对上述优华扬执行的商定程序进行复核，并在优华扬取得的样本之外自行对 Ingenus 对其客户销售执行了细节测试。

由于优华扬已对 Ingenus 向下游销售的前 10 名客户进行了抽样测试，保荐机构和申报会计师本次抽样选取方式为在考虑 Ingenus 向下游销售客户的数量及构成后，另加随机抽取的方式。根据 Ingenus 报告期各期内的销售明细表，针对报告期各期内 Ingenus 向下游销售的前 11-20 名客户，利用随机抽样的原则对每个客户抽取各 2 个销售样本，构成每年不少于 20 个销售样本，共 60 个样本。针对上述抽样方法中被抽取的每个样本，现场从 Ingenus 的 SAP 系统中获取销售订单、销售发票、装箱单、运单、收款凭证等支持性文件，同时现场额外抽取每期发票金额前 2 大销售记录，获取其银行回单进行验证。上述核查具体情况如下：

样本情况	项目	2023 年 1-6 月	2022 年度	2021 年度	2020 年度
优华扬抽取样本	数量（笔）	100	209	222	211
	对应收入金额（万元）	2,043.07	4,691.57	2,609.80	3,320.02
	占 Ingenus 向下游销售收入比例	3.48%	3.99%	1.53%	1.83%
	占发行人对 Ingenus 销售比例	11.07%	11.89%	5.30%	7.65%
中介机构现场自行抽取样本	数量（笔）	-	20	20	20
	对应收入金额（万元）	-	33.73	25.81	60.00
	占 Ingenus 向下游销售收入比例	-	0.03%	0.02%	0.03%
	占发行人对 Ingenus 销售比例	-	0.09%	0.05%	0.14%
合计	数量（笔）	100	229	242	231
	对应收入金额（万元）	2,043.07	4,725.30	2,635.60	3,380.03
	占 Ingenus 向下游销售收入比例	3.52%	4.02%	1.55%	1.86%
	占发行人对 Ingenus 销售比例	11.07%	11.98%	5.36%	7.78%

报告期内，中介机构分别抽取 231 个、242 个、229 个**和 100 个**样本，涉及样本金额分别为 3,380.03 万元、2,635.60 万元、4,725.30 万元**和 2,043.07 万元**，核查样本占 Ingenus 向下游销售收入的 1.86%、1.55%、4.02%**和 3.52%，占发行人对 Ingenus 销售比例的 7.78%、5.36%、11.98%和 11.07%**。

由于优华扬商定程序及中介机构现场抽取的样本为单个销售订单中的销售明细，且 Ingenus 客户的销售订单较为分散且数量较大，因此对应占比较低。

报告期内，Ingenus 下游主要客户为 McKesson、AmerisourceBergen 等美国医药流通领域的主要企业，且多为上市公司，结合优华扬执行的商定程序，查验 Ingenus 对外销售相关的装箱单、运输单、回款记录等，以及保荐机构和申报会计师就发行人经销模式执行的其他核查程序，未能走访终端客户不影响对经销商最终销售的真实性的确认。

（四）2022 年度经销商函证家数超过期末经销商总数量的合理性

2022 年度，经销商函证以法人主体为单位进行发函数量的统计，合计数量为 12 家；在列示经销收入时，由于经销商中的国药控股北京有限公司、国药控股广州有限公司、国药控股江苏有限公司、国药控股吉林有限公司、国药控股云南有限公司与国药控股威海有限公司系同一控制下企业，故将其合并披露为国药控股股份有限公司并进行统计，合计数量为 7 家，故披露为截至报告期末，公司境外经销商 5 家，境内经销商 3 家。2022 年度经销商函证家数超过期末经销商总数量系由于上述统计口径的差异所致。

二、请保荐机构、申报会计师核查以上内容，并对发行人对于境外经销商的内控措施是否建立健全、有效运行，是否存在通过经销商囤货调节收入的情形，发表明确核查意见

（一）核查程序

除上述核查程序外，保荐机构、申报会计师还履行了如下核查程序：

1、了解发行人与销售相关的内控制度，对销售部门、财务部门进行访谈，了解发行人的销售模式、客户构成、销售流程等，评价销售相关内部控制设计是否合理，执行是否有效，并测试包括与经销商管理、订单处理、发货、收入确认以及销售收款相关的关键内部控制。

2、经销商访谈情况

选取主要经销商进行访谈，访谈内容包括业务基本情况、双方合作项目的具体情况、收入结算方式、货物控制权转移关键条款等信息；实地走访、视频访谈及问卷访谈覆盖的报告期内经销收入金额占经销收入总额的比例分别为 83.74%、84.32%、88.19%**及 89.96%**。

3、经销商函证情况

对 **2020-2022 年度**经销收入的发函比例均为 100%，**对 2023 年 1-6 月期间经销收入的发函比例为 99.38%**；保荐机构收到的回函经销金额占经销收入金额比例分别为 96.12%、97.15%、83.44%**及 93.59%**，申报会计师收到的回函金额占经销收入金额比例分别为 97.28%、97.15%、95.66%**及 94.16%**。

4、经销商终端穿透核查

（1）发行人委聘外部审计机构对主要经销商 Ingenus 的收益分成计算表执行商定程序并出具报告，复核其执行商定程序的结果和出具的专项报告，并对其获取的相关底稿进行复核，检查是否存在异常，具体复核内容如下：

专项程序	获取的底稿	复核程序	复核结果
采购清单准确性核查	**报告期内的**采购明细	查阅Ingenus的采购明细及抽取的采购订单，对采购数据及获取的采购订单与发行人的销售数据进行比对，以核查发行人对Ingenus的经销收入与Ingenus的采购成本的匹配性	未发现异常
销售记录检查	**报告期内的**销售明细及抽样样本明细	获取了Ingenus 向下游销售发行人产品的明细记录，了解发行人产品的终端销售情况：对于抽取的销售样本明细记录与销售订单、销售发票、装箱单及运单、回款信息等相关底稿进行核对，并于第三方物流商网站查询核对相关运单信息	未发现异常
销售记录细节测试	对于抽样的销售记录，获取对应的发票、装箱单、运单等		未发现异常
存货后推程序核查	**报告期内的**存货后推底稿	将上述取得的报告期内每一年度**及期间**的采购明细、销售明细加总并与存货后推底稿进行核对	未发现异常
收益分成扣减项核查	扣减项抽样重新计算表、扣减项抽样底稿及相关支持性文件	复核扣减项计算表、抽样底稿及相关支持性文件	未发现异常
收益分成计算核查	收益分成重新计算表	复核收益分成重新计算表，并就收益分成具体计算逻辑和发行人与Ingenus签订协议中有关收益分成的约定进行核对	未发现异常
存货数量核查	各期末存货明细、存货盘点照片、存货盘点清单、盘点工作备忘录、	核查相关盘点记录、盘点工作备忘录、盘点明细前推底稿及期末库存回函，将盘点结果与对应期间期末的库存进行核	未发现异常

专项程序	获取的底稿	复核程序	复核结果
	盘点明细前推底稿、期末库存回函	对	

（2）取得并查阅报告期主要经销商 Ingenus 参与收益分成的产品的销售数据，其中包括发行人相关产品的销售时间、销售数量、销售对象等信息，结合发行人对经销商的销售情况，分析 Ingenus 对外销售实现情况；

（3）取得并查阅报告期 Ingenus 采购发行人制剂的进销存情况表，分析其期末库存情况及合理性；

（4）对报告期内第一大经销商 Ingenus 进行实地走访，并就其向其客户销售情况执行细节测试；

（5）对 Ingenus 仓库服务商 ICS 进行实地走访。

5、资金流水核查

通过对发行人、控股股东、实际控制人及其控制的其他企业、非独立董事、监事、高级管理人员以及关键财务人员等的资金流水核查，选取核查样本的方法为从银行日记账明细中选取单笔金额大于等于 30 万元的资金流水执行正向大额资金流水核查程序；对 30 万元以下小额频繁交易、无合理解释或频繁存现、取现等异常的流水进行核查；对自然人 5 万元以上流水进行核查；核查相关经销商客户与发行人及其关联方是否存在与业务实质无关的资金往来或其他异常资金往来。

6、分析性复核

（1）取得了发行人主要经销商的中信保资料，通过公开信息查阅主要经销商的工商信息等，了解主要经销商的规模、主要经营情况等是否与公司的销售规模相匹配；了解其股权结构，核查经销商财务报表了解经销商资金实力等，检查是否与发行人存在关联关系；

（2）查阅发行人主要经销商合同，检查产品销售收入确认、费用承担、价格补偿等条款，以评价收入确认政策是否符合企业会计准则的要求；了解经销商信用政策及变化，分析给予经销商的信用政策是否显著宽松于其他销售模式或对部分经销商信用政策是否显著宽松于其他经销商，分析是否存在通过放宽信用政策调节收入的情况；

（3）取得发行人经销收入明细表，分析经销商数量增减变动；分析主要经销商销售收入及占比，发生变动的原因及合理性；分析经销商向发行人采购规模与其自身业务规模是否匹配；

（4）获取发行人报告期内产品销售收入明细，抽样检查了产品销售收入账面记录与相关的支持性文件的一致性，包括销售合同、销售订单、销售货运单、客户签收单、销售发票、以及收益分成计算表等，以核实发行人销售真实性。对当年度产品销售收入的核查覆盖比例达到报告期各年度产品销售收入总额的 80.03%、76.11%、85.25%及 90.18%；

（5）针对资产负债表日前后确认的产品销售收入，将产品销售收入账面记录与销售确认的支持性文件进行了核对，以评估相关收入是否确认在适当的会计期间；

（6）获取发行人应收账款期后回款明细账，抽样查验期后回款银行进账单，核对回款方与客户名称、记账金额与银行回款金额是否一致；

（7）获取了发行人与境外经销商之间关于收益分成的邮件往来记录，核查境外经销商的邮箱地址是否为其常用地址，在邮件往来过程中，境外经销商是否变更邮箱地址、联络人。

7、其他核查程序

（1）查阅行业研究报告、公开市场信息等，了解发行人所处行业及主要产品的情况；通过公开信息查询了解 Ingenus 主要客户基本情况及主营业务内容及规模；

（2）将 Ingenus 对外销售情况与第三方数据库统计信息进行对比分析；

（3）获取 Nivagen 出具的确认函，了解收益分成条款的实际执行情况，确认双方是否存在违约或纠纷的情形。

（二）核查意见

经核查，保荐机构、申报会计师认为：

1、优华扬对 Ingenus 期末存货执行了实地监盘程序，取得了相应的支持依据，2022 年监盘比例较低主要原因是资产负债表日至监盘日期间有出入库，资产负债表日存货随着销售出库较多所致；监盘样本占监盘日存货结存金额的比例为 61.22%，监盘比例较高；

2、优华扬具备相应的独立性和胜任能力，商定程序的计划、实施能够覆盖境外经销商销售真实性的风险，结合保荐机构及申报会计师就发行人经销模式的其他核查程序，能够符合《监管规则适用指引——发行类第 5 号》之“5-12 经销模式”的核查要求；

3、装箱单、运输单等第三方凭据与其他细节测试相关文件能够相互验证；

4、报告期内，Ingenus 下游主要客户为 McKesson、AmerisourceBergen 等美国医药流通领域的主要企业，且多为上市公司，结合优华扬执行的商定程序，查验 Ingenus 对外销售相关的装箱单、运输单、回款记录等，以及保荐机构和申报会计师就发行人经销模式执行的其他核查程序，未能走访终端客户不影响对经销商最终销售的真实性的确认；

5、2022 年度经销商函证家数超过期末经销商总数量系披露口径差异所致，具有合理性；

6、发行人对于境外经销商的内控措施健全、有效，报告期内不存在通过经销商囤货调节收入的情形。

问题 4：关于收入

4.1 根据问询回复：（1）报告期内，美国市场琥珀酸美托洛尔缓释片产品新增获批 6 家、新增销售 8 家，硝苯地平缓释片新增获批 6 家、新增销售 5 家，盐酸地尔硫卓缓释胶囊新增销售 5 家；（2）报告期内，美国市场中上述药品的竞品销售金额呈现逐年下降趋势，与发行人 2020 年及 2021 年收入变动趋势存在差异；（3）报告期内，公司收益分成收入分别为 10,456.05 万元、7,225.98 万元、5,914.85 万元，持续下滑，收益分成的主要费用扣除项包括退单、回扣、退换、现金折扣、货架调整等；（4）2021 年底四季度收入金额为 20,564.57 万元，金额显著超过报告期其他各季度；（5）2022 年，公司琥珀酸美托洛尔缓释片实现境内销售 6,195.33 万元，但发行人出口收入下降 13,077.49 万元；（6）公司预计 2023 年可获批 5 个产品，包括全球首仿药物结合雌激素缓释片，预计 2024 年产生放量销售，上市后可以迅速对原研药市场份额形成替代，贡献新的利润增长点。

请发行人说明：（1）上述三款药品在美国市场新增获批和销售的竞品的销售情况，对发行人产品的终端销售价格的影响，分析发行人产品与竞品终端销售价格的比较情况；（2）上述三款药品 2021 年美国市场竞品销售金额下滑，但发行人收入增长的合理性；上述三款药品，发行人收入变化与 Ingenus 对外销售金额变动趋势是否一致，如果不一致，分析差异原因；（3）按季度说明收益分成收入金额，结合 Ingenus 对外销售药品的价量情况分析收益分成收入波动原因；报告期内，收益分成费用扣除项中各项目的具体金额、占比等，对收益分成收入的具体影响，相关不利影响是否已消除，收益分成收入是否存在持续下滑风险；（4）2021 年四季度各月份销售收入情况及四季度最终销售实现情况，是否存在 12 月份销售集中的情形以及原因；（5）琥珀酸美托洛尔缓释片国内市场发展前景，该药品的发展规划；补充说明该药品 2023 年上半年公司中国市场、美国市场的收入、利润预计数据及合理性；（6）结合主要在研仿制产品的研发、申报、审批进展，进一步分析说明是否存在对公司成长性、业绩稳定性有重大不利影响的事项、未来经营业绩是否存在持续下滑趋势，并完善相关风险提示。

请保荐机构、申报会计师核查，发表核查意见，并说明：（1）公司销售收入是否真实、准确、完整，是否存在重大转回风险；（2）对公司收入截止性测试履行的核查程序，获取的核查证据以及核查结论。

回复：

一、发行人说明

（一）上述三款药品在美国市场新增获批和销售的竞品的销售情况，对发行人产品的终端销售价格的影响，分析发行人产品与竞品终端销售价格的比较情况

1、琥珀酸美托洛尔缓释片

根据 IMS 数据，报告期内新增获批和销售的竞品销售情况如下：

项目	2022 年度	2021 年度	2020 年度
市场占有率	4.1%	2.0%	-
新增获批和销售产品均价（美元/片）	0.21	0.06	-
发行人产品的终端销售均价（美元/片）	0.09	0.09	0.07

报告期内，琥珀酸美托洛尔缓释片新增获批和销售的竞品市场占有率增长较快，其销售均价相对较低，虽然整体市场占有率相对较低，但对市场价格会有一定影响。

就该产品各剂量类型而言，报告期内，竞品终端销售均价均呈现下降趋势，但由于发行人该产品终端销售均价基本低于竞品终端销售均价，故未受到竞品销售均价下降的显著影响，整体稳中有升；但竞品的价格变动对 Ingenus 向下游销售均价产生了直接影响，报告期内 Ingenus 向下游销售均价呈下降趋势，具体情况如下：

单位：美元

剂量	项目	2023 年 1-6 月	2022 年度	2021 年度	2020 年度
25mg	发行人产品的终端销售均价	-	0.08	0.08	0.06
	竞品终端销售均价	-	0.08	0.11	0.12
	Ingenus 向下游销售均价	0.05	0.06	0.08	0.08
50mg	发行人产品的终端销售均价	-	0.09	0.08	0.07
	竞品终端销售均价	-	0.10	0.12	0.14
	Ingenus 向下游销售均价	0.06	0.07	0.10	0.08
100mg	发行人产品的终端销售均价	-	0.15	0.14	0.10
	竞品终端销售均价	-	0.18	0.22	0.21
	Ingenus 向下游销售均价	0.09	0.10	0.12	0.11
200mg	发行人产品的终端销售均价	-	0.28	0.23	0.16
	竞品终端销售均价	-	0.26	0.30	0.33

剂量	项目	2023 年 1-6 月	2022 年度	2021 年度	2020 年度
	Ingenus 向下游销售均价	**0.17**	0.17	0.19	0.20

数据来源：IMS 数据及 Ingenus 外销数据，由于 Ingenus 在与下游经销商销售过程中会在销售均价的基础上就相关扣减项进行结算，因此可能出现部分产品 Ingenus 向下游销售均价高于发行人产品的终端销售均价的情况。

2、硝苯地平缓释片

根据 IMS 数据，报告期内新增获批和销售的竞品销售情况如下：

项目	2022 年度	2021 年度	2020 年度
市场占有率	4.2%	0.2%	0.03%
新增获批和销售产品均价（美元/片）	0.17	0.74	0.23
发行人产品的终端销售均价（美元/片）	0.16	0.19	0.20

报告期内，硝苯地平缓释片新增获批和销售的竞品市场占有率增长较快，其销售均价相对较低，虽然整体市场占有率相对较低，但对市场价格形成一定影响，报告期内产品的终端销售均价逐年下降。

就该产品各剂量类型而言，报告期内，受竞品终端销售均价呈下降趋势影响，发行人该产品终端销售均价和 Ingenus 向下游销售均价整体均有所下降，具体情况如下：

单位：美元

剂型	剂量	项目	2023 年 1-6 月	2022 年度	2021 年度	2020 年度
AB1	30mg	发行人产品的终端销售均价	-	0.11	0.13	0.13
		竞品终端销售均价	-	0.11	0.40	1.83
		Ingenus 向下游销售均价	**0.16**	0.18	0.25	0.26
	60mg	发行人产品的终端销售均价	-	0.13	0.16	0.16
		竞品终端销售均价	-	0.11	0.37	2.88
		Ingenus 向下游销售均价	**0.19**	0.20	0.26	0.26
	90mg	发行人产品的终端销售均价	-	0.20	0.22	0.23
		竞品终端销售均价	-	0.38	0.81	0.68
		Ingenus 向下游销售均价	**0.35**	0.40	0.52	0.50
AB2	30mg	发行人产品的终端销售均价	-	0.14	0.17	0.19

剂型	剂量	项目	2023 年 1-6 月	2022 年度	2021 年度	2020 年度
		竞品终端销售均价	-	0.20	0.22	0.25
		Ingenus 向下游销售均价	**0.14**	0.15	0.21	0.24
	60mg	发行人产品的终端销售均价	-	0.18	0.23	0.25
		竞品终端销售均价	-	0.24	0.27	0.29
		Ingenus 向下游销售均价	**0.15**	0.17	0.26	0.30
	90mg	发行人产品的终端销售均价	-	0.25	0.32	0.33
		竞品终端销售均价	-	0.37	0.59	0.80
		Ingenus 向下游销售均价	**0.32**	0.37	0.48	0.53

数据来源：IMS 数据及 Ingenus 外销数据，由于 Ingenus 在与下游经销商销售过程中会在销售均价的基础上就相关扣减项进行结算，因此可能出现部分产品 Ingenus 向下游销售均价高于发行人产品的终端销售均价的情况。

3、盐酸地尔硫卓缓释胶囊

根据 IMS 数据，报告期内新增获批和销售的竞品销售情况如下：

项目	2022 年度	2021 年度	2020 年度
市场占有率	4.9%	2.6%	0.2%
新增获批和销售产品销售均价（美元/片）	0.97	0.82	0.56
发行人产品的终端销售均价（美元/片）	0.18	0.18	0.29

报告期内，盐酸地尔硫卓缓释胶囊新增获批和销售的竞品市场占有率增长较快，其销售均价均高于发行人该产品的终端销售均价，新增获批和销售产品销售均价未对终端市场价格产生较大冲击。

就该产品各剂量类型而言，报告期内，竞品终端销售均价都有所下降，Ingenus 向下游销售均价整体有所下降，发行人产品的终端销售均价均低于竞品终端销售均价，具体情况如下：

单位：美元

剂量	项目	2023 年 1-6 月	2022 年度	2021 年度	2020 年度
120mg	发行人产品的终端销售均价	-	0.11	0.11	0.35
	竞品终端销售均价	-	0.34	0.38	0.40
	Ingenus 向下游销售均价	**0.08**	0.10	0.16	0.18

剂量	项目	2023 年 1-6 月	2022 年度	2021 年度	2020 年度
180mg	发行人产品的终端销售均价	-	0.16	0.16	0.29
	竞品终端销售均价	-	0.25	0.30	0.31
	Ingenus 向下游销售均价	**0.13**	0.11	0.13	0.13
240mg	发行人产品的终端销售均价	-	0.19	0.20	0.18
	竞品终端销售均价	-	0.31	0.37	0.41
	Ingenus 向下游销售均价	**0.15**	0.13	0.15	0.14
300mg	发行人产品的终端销售均价	-	0.25	0.24	0.23
	竞品终端销售均价	-	0.37	0.40	0.45
	Ingenus 向下游销售均价	**0.21**	0.21	0.22	0.22
360mg	发行人产品的终端销售均价	-	0.52	0.55	0.44
	竞品终端销售均价	-	0.72	0.97	1.18
	Ingenus 向下游销售均价	**0.25**	0.26	0.31	0.38

数据来源：IMS 数据及 Ingenus 外销数据，由于 Ingenus 在与下游经销商销售过程中会在销售均价的基础上就相关扣减项进行结算，因此可能出现部分产品 Ingenus 向下游销售均价高于发行人产品的终端销售均价的情况。

（二）上述三款药品 2021 年美国市场竞品销售金额下滑，但发行人收入增长的合理性；上述三款药品，发行人收入变化与 Ingenus 对外销售金额变动趋势是否一致，如果不一致，分析差异原因

1、上述三款药品 2021 年美国市场竞品销售金额下滑，但发行人收入增长的合理性

（1）上述三款药品 2021 年美国市场销量均有所增长

根据 IMS 的数据，2021 年度上述三款药品终端销售数量较 2020 年度均有所增长，发行人产品终端销量也有所增长，因此发行人收入增长与上述两者变动趋势一致，具体如下：

单位：万片

产品名称	厂商	2021 年度	2020 年度	变动比例
琥珀酸美托洛尔缓释片	发行人	80,487.70	69,470.61	15.86%
	竞品	235,029.90	228,749.14	2.75%
	合计	**315,517.60**	**298,219.75**	**5.80%**
硝苯地平缓释片	发行人	27,842.17	26,494.38	5.09%
	竞品	13,465.58	12,881.98	4.53%

产品名称	厂商	2021 年度	2020 年度	变动比例
	合计	**41,307.75**	**39,376.36**	**4.90%**
盐酸地尔硫卓缓释胶囊	发行人	12,319.64	808.09	1424.54%
	竞品	49,215.62	60,715.66	-18.94%
	合计	**61,535.26**	**61,523.75**	**0.02%**

（2）上述三款药品的竞品平均售价均有所下降

2021 年度，上述三款药品的竞品平均售价均有所下降，具体如下：

单位：美元/片

产品名称	项目	2021 年度	2020 年度	变动比例
琥珀酸美托洛尔缓释片	竞品销售均价	0.14	0.15	-6.67%
	发行人产品的终端销售均价	0.09	0.07	28.57%
硝苯地平缓释片	竞品销售均价	0.30	0.34	-11.76%
	发行人产品的终端销售均价	0.19	0.20	-5.00%
盐酸地尔硫卓缓释胶囊	竞品销售均价	0.43	0.47	-8.51%
	发行人产品的终端销售均价	0.18	0.29	-37.93%

综上，2021 年度，发行人琥珀酸美托洛尔缓释片终端销量和销售均价均同比上升，而竞品销售均价同比下降，销售数量同比增幅显著低于发行人；2021 年度，发行人硝苯地平缓释片终端销量增幅高于竞品，销售均价降幅低于竞品；2021 年度，发行人盐酸地尔硫卓缓释胶囊终端销量同比大幅增长，市场占有率大幅提升；上述因素综合影响导致上述三款产品竞品销售规模下降。

发行人基于优于竞品的价格优势，于市场整体销量增长的情况下，相较竞品赢得了更多的市场份额，因此上述三款药品 2021 年美国市场竞品销售金额下滑，但发行人收入增长具备合理性。

2、上述三款药品，发行人收入变化与 Ingenus 对外销售金额变动趋势是否一致，如果不一致，分析差异原因

（1）琥珀酸美托洛尔缓释片

报告期内，发行人琥珀酸美托洛尔缓释片收入及销量与 Ingenus 对外销售变动趋势情况如下所示：

单位：万元、万片

类型	项目	2023 年 1-6 月		2022 年度		2021 年度		2020 年度
		金额/数量	变动幅度	金额/数量	变动幅度	金额/数量	变动幅度	销售金额
发行人	外销收入	**7,052.85**	**-48.20%**	20,787.63	-20.56%	26,166.80	6.68%	24,527.89
	销售数量	**35,705.70**	**-32.36%**	88,281.78	-28.23%	123,012.47	22.01%	100,822.77
Ingenus 对外销售	销售金额	**20,714.02**	**-23.07%**	42,684.50	-39.62%	70,696.70	20.50%	58,669.72
	销售数量	**47,966.43**	**-11.87%**	89,210.62	-23.14%	116,075.12	19.84%	96,857.90

注：上述发行人收入=出口收入+收益分成收入，Ingenus 对外销售金额已根据各期美元兑人民币平均汇率折算。

报告期内发行人琥珀酸美托洛尔缓释片与 Ingenus 对外销售金额变动趋势基本一致。2021 年度，发行人出口数量同比增幅为 22.01%，Ingenus 对外销售数量同比增幅为 19.84%，两者变动幅度基本一致；发行人琥珀酸美托洛尔缓释片收入同比增幅小于 Ingenus 对外销售金额同比增幅主要系发行人向 Ingenus 销售的产品结构差异导致。2021 年度发行人向 Ingenus 销售的 25mg、1,000 片装的产品占比较 2020 年度大幅增加，且单价较低，导致 2021 年度发行人向 Ingenus 销售产品的整体平均价格下降。2020 年度及 2021 年度发行人向 Ingenus 销售 25mg、1,000 片装的琥珀酸美托洛尔缓释片单价及占比情况如下：

项目	2021 年度		2020 年度	
	销售均价（元/片）	销量占比	销售均价（元/片）	销量占比
琥珀酸美托洛尔缓释片（25mg，1,000 片）	0.10	40.97%	0.11	28.82%
琥珀酸美托洛尔缓释片（全部规格）	0.18	100.00%	0.22	100.00%

2022 年度，发行人该产品收入同比下降，主要系出口数量同比下降 28.23%所致，其收入降幅小于 Ingenus 对外销售金额同比降幅，主要系 Ingenus 对外销售数量和单价均有所下降所致。2022 年度 Ingenus 向下游销售该产品的数量较 2021 年度下降 23.14%，略低于发行人向 Ingenus 销售数量的降幅；Ingenus 向下游销售均价较 2021 年度下降 24.59%，下降较为明显。

2023 年上半年发行人琥珀酸美托洛尔缓释片与 Ingenus 对外销售金额变动趋势基本一致。

（2）硝苯地平缓释片

报告期内，发行人硝苯地平缓释片收入及销量变化与 Ingenus 对外销售变动趋势情况如下：

单位：万元、万片

类型	项目	2023 年 1-6 月		2022 年度		2021 年度		2020 年度
		金额/数量	变动幅度	金额/数量	变动幅度	金额/数量	变动幅度	销售金额
发行人	外销收入	**5,686.21**	**-2.26%**	9,744.16	-22.08%	12,506.07	17.37%	10,654.89
	销售数量	**18,647.72**	**3.38%**	30,070.03	-20.84%	37,985.62	50.38%	25,260.49
Ingenus 对外销售	销售金额	**21,606.10**	**-12.39%**	44,080.80	-23.50%	57,624.43	-9.65%	63,779.56
	销售数量	**16,782.51**	**8.11%**	31,117.40	2.03%	30,499.26	1.66%	30,000.39

注：上述发行人收入=出口收入+收益分成收入，Ingenus 对外销售金额已根据各期美元兑人民币平均汇率折算。

2021 年度，发行人硝苯地平缓释片收入同比增加，而 Ingenus 对外销售金额同比下降，主要原因系出口数量增加所致。2021 年度，Ingenus 向发行人采购该产品的数量较 2020 年度增加 50.38%，向下游销售该产品的数量同比增加 1.66%，主要系 2021 年度该产品市场整体终端销售数量上升，发行人该产品终端销售数量也有所上升，Ingenus 结合期末产品库存和上述销售情况，增加了该产品备货导致；此外，受竞品影响 Ingenus 向下游销售价格下降，2021 年度较 2020 年的平均销售单价下降 4.95%，因此发行人收入与 Ingenus 对外销售金额存在一定差异。

2022 年发行人硝苯地平缓释片收入同比下降 22.08%，与 Ingenus 对外销售金额同比变动情况基本一致，发行人与 Ingenus 的销量变动差异主要系 2021 年度 Ingenus 备货数量较多，结合 2022 年度的销售情况，其向发行人采购数量有所减少导致。

2023 年上半年发行人硝苯地平缓释片与 Ingenus 对外销售金额变动趋势基本一致。

（3）盐酸地尔硫卓缓释胶囊

报告期内，发行人盐酸地尔硫卓缓释胶囊收入及销量变化与 Ingenus 对外销售变动趋势情况如下：

单位：万元、万片

类型	项目	2023 年 1-6 月	2022 年度	2021 年度	2020 年度

		金额/数量	变动幅度	金额/数量	变动幅度	金额/数量	变动幅度	金额/数量
发行人	外销收入	**3,899.12**	**10.46%**	5,702.03	-23.53%	7,456.91	357.28%	1,630.70
	销售数量	**7,838.55**	**-4.92%**	13,177.16	-29.10%	18,584.50	367.37%	3,976.41
Ingenus 对外销售	销售金额	**8,169.68**	**21.53%**	13,396.04	-8.35%	14,616.46	658.65%	1,926.64
	销售数量	**8,675.36**	**24.95%**	14,728.48	6.33%	13,851.32	761.55%	1,607.72

注：上述发行人收入=出口收入+收益分成收入，Ingenus 对外销售金额已根据各期美元兑人民币平均汇率折算。

2021 年度，发行人与 Ingenus 该产品销售收入均同比大幅增加，后者增幅显著高于发行人主要系 Ingenus 对外销量同比增幅较大，达 761.55%，而发行人出口数量同比增幅 367.37%所致。发行人盐酸地尔硫卓缓释胶囊于 2020 年上市开始销售， Ingenus 亦处于铺货阶段，两者当年销售数量及销售金额均较低，使得 2021 年度两者同比增幅均较大。

2022 年度，发行人及 Ingenus 该产品的销售收入均出现同比下降，其中发行人该产品收入同比降幅大于 Ingenus 对外销售金额，主要系 Ingenus 向发行人采购该产品数量同比减少 29.10%所致。经过 2021 年度销量大幅增长后，2022 年度 Ingenus 该产品销量增幅已显著小于 2021 年度，故 Ingenus 结合其库存和销售计划相应减少了向发行人的采购数量，导致发行人该产品销售数量同比降幅较大，与 Ingenus 销量变动差异较大。2022 年度 Ingenus 对外销售金额同比下降，主要系受竞品终端售价波动影响，其对外销售均价有所下降所致；其对外销售金额同比降幅显著低于发行人外销收入降幅，主要系发行人外销数量同比降幅较大所致。

2023 年上半年，发行人盐酸地尔硫卓缓释胶囊销量下降，但销售收入增加，主要系发行人 2023 年上半年销售的 360mg，90 片装的盐酸地尔硫卓缓释胶囊数量较多，其单价较高导致。

Ingeuns 对外销售均价变动情况可参见本回复报告之“问题 4：关于收入”之“（二）上述三款药品 2021 年美国市场竞品销售金额下滑，但发行人收入增长的合理性；上述三款药品，发行人收入变化与 Ingenus 对外销售金额变动趋势是否一致，如果不一致，分析差异原因”之“1、上述三款药品 2021 年美国市场竞品销售金额下滑，但发行人收入增长的合理性”。

（三）按季度说明收益分成收入金额，结合 Ingenus 对外销售药品的价量情况分析收益分成收入波动原因；报告期内，收益分成费用扣除项中各项目的具体金额、占比等，对收益分成收入的具体影响，相关不利影响是否已消除，收益分成收入是否存在持续下滑风险

1、按季度说明收益分成收入金额，结合 Ingenus 对外销售药品的价量情况分析收益分成收入波动原因

（1）收益分成基本情况

1）收益分成分季度情况

报告期内，发行人收益分成各季度情况如下：

单位：万元

项目	2023年1-6月	2022年度	2021年度	2020年度
第一季度	**898.33**	1,547.52	1,940.00	2,505.07
第二季度	**562.34**	2,831.33	2,490.91	2,330.03
第三季度	-	1,953.36	1,230.01	3,244.21
第四季度	-	-417.36	1,565.07	2,376.73
合计	**1,460.68**	**5,914.85**	**7,225.98**	**10,456.05**

2022 年第四季度收益分成为负的主要原因是 2022 年第四季度 Ingenus 货架调整的相关支出金额较大导致。发行人 2023 年第一季度上述因素已消除，发行人收益分成金额已转正。

2023 年第一季度及第二季度，发行人制剂收益分成收入同比减少 649.19 万元及 2,268.99 万元，主要系主要产品琥珀酸美托洛尔缓释片收益分成收入同比分别减少 868.58 万元及 2,001.91 万元所致。2023 年上半年发行人主要经销商与部分下游客户协商，调低了向其销售的琥珀酸美托洛尔缓释片价格，发行人琥珀酸美托洛尔缓释片的收益分成较 2022 年同期大幅下降。

2）收益分成各项目变动情况

报告期内，发行人收益分成各项目变动情况如下：

单位：万元

项目	2023 年 1-6 月	2022 年度	2021 年度	2020 年度

	金额	同比变动	金额	变动	金额	变动	金额
总销售额（A）	**58,039.94**	**-18.06%**	117,444.27	-31.01%	170,233.55	-6.29%	181,668.35
费用类扣除项（B）	**32,022.10**	**-17.17%**	67,753.69	-40.16%	113,228.81	-8.91%	124,303.84
净销售额（C=A-B）	**26,017.84**	**-19.13%**	49,690.58	-12.83%	57,004.74	-0.63%	57,364.51
药品采购成本（D）	**19,807.72**	**1.31%**	32,930.90	-11.03%	37,015.49	15.21%	32,128.85
运费及营销费用（E）	**2,277.22**	**-33.83%**	5,188.93	-5.82%	5,509.34	35.63%	4,062.18
净利润（F=C-D-E）	**3,932.91**	**-57.16%**	11,570.75	-20.09%	14,479.91	-31.61%	21,173.48
发行人收益分成收入（G=分成比例×F）	**1,460.68**	**-68.57%**	5,914.85	-18.14%	7,225.98	-30.89%	10,456.05

报告期内，发行人收益分成与 Ingenus 对外总销售额变动趋势一致，后者的变动也是导致发行人收益分成波动的根本原因。

3）Ingenus 对外总销售额构成情况

报告期内，Ingenus 对外总销售额构成情况如下：

单位:万元

制剂名称	2023 年 1-6 月	2022 年度	2021 年度	2020 年度
琥珀酸美托洛尔缓释片	**20,714.02**	42,684.50	70,696.70	58,669.72
硝苯地平缓释片	**21,606.10**	44,080.80	57,624.43	63,779.56
盐酸地尔硫卓缓释胶囊	**8,169.68**	13,396.04	14,616.46	1,926.64
富马酸喹硫平缓释片	**226.16**	450.89	577.91	1,561.44
盐酸二甲双胍缓释片	**1,367.63**	3,617.55	7,911.66	34,403.95
乙酰唑胺缓释胶囊	**-1.66**	45.64	1,574.80	4,956.34
盐酸可乐定缓释片	**172.46**	241.99	251.39	358.33
盐酸普拉克索缓释片	**688.22**	1,178.13	-	-
口服避孕药	**564.23**	879.68	489.38	-
女性健康用药	**4,533.11**	10,869.07	16,490.81	16,012.38
合计	**58,039.94**	**117,444.27**	**170,233.55**	**181,668.35**

2021 年度，Ingenus 总销售额同比减少，主要系盐酸二甲双胍缓释片受销量和销售均价均下降的影响销售额同比减少 26,492.29 万元所致；2022 年度，Ingenus 总销售额

同比减少，主要系琥珀酸美托洛尔缓释片销售额同比减少 28,012.19 万元所致。

Ingenus 对外总销售额在 2022 年度出现大幅下滑，系发行人主要产品受到美国仿制药市场竞争影响，销售规模受到市场低价竞争者的挤压，Ingenus 在及时调整对外销售价格后，2023 年 1-6 月，Ingenus 对外总销售额下降幅度出现收窄，同比较 2022 年 1-6 月下降 12.03%，环比较 2022 年 7-12 月增加 12.76%。

（2）Ingenus 对外销售药品的销量

报告期内，Ingenus 对外实现销售的药品销量变化情况如下：

单位：万片

制剂名称	2023 年 1-6 月	2022 年度	2021 年度	2020 年度
琥珀酸美托洛尔缓释片	**47,966.43**	89,210.62	116,075.12	96,857.90
硝苯地平缓释片	**16,782.51**	31,117.40	30,499.26	30,000.39
盐酸地尔硫卓缓释胶囊	**8,675.36**	14,728.48	13,851.32	1,607.72
富马酸喹硫平缓释片	**232.12**	281.53	324.73	526.79
盐酸二甲双胍缓释片	**369.62**	1,148.23	566.53	1,821.82
乙酰唑胺缓释胶囊	**-0.48**	13.42	523.11	1,077.87
盐酸可乐定缓释片	**122.98**	152.06	164.45	231.85
盐酸普拉克索缓释片	**53.63**	43.48	-	-
口服避孕药	**85.99**	87.11	46.74	-
女性健康用药	**756.83**	1,432.22	1,362.55	1,219.79
合计	**75,044.99**	**138,214.54**	**163,413.81**	**133,344.13**

2021 年度，Ingenus 对外实现销售的药品销量较 2020 年度增长 22.55%，主要系琥珀酸美托洛尔缓释片销量同比增加 19.84%，盐酸地尔硫卓缓释胶囊同比增加 761.55%所致；但部分药品销量同比有所下降，其中盐酸二甲双胍缓释片同比降幅最大，达 68.90%，2019 年以来，先后有数家药企同类产品获批在美国上市销售，且为抢占市场采取低价销售策略，对发行人产品的市场份额产生较大冲击，导致 2021 年度 Ingenus 产品销量下降较多。

2022 年度，Ingenus 对外实现销售的药品销量较 2021 年度下降 15.42%，主要系琥珀酸美托洛尔缓释片销量同比下降 23.14%所致。

2023 年 1-6 月，Ingenus 对外实现销售的药品销量在 2022 年度出现下滑后实现企稳，同比较 2022 年 1-6 月下降 4.82%，环比较 2022 年 7-12 月增长 26.41%，主要

产品销量较上年均有所增长。

（3）Ingenus 对外销售药品的平均单价

报告期内，Ingenus 对外实现销售的产品平均单价变动情况如下：

单位：元/片

制剂名称	2023 年 1-6 月	2022 年度		2021 年度		2020 年度
	价格	价格	变动	价格	变动	价格
琥珀酸美托洛尔缓释片	0.43	0.48	-21.31%	0.61	-	0.61
硝苯地平缓释片	1.29	1.42	-24.87%	1.89	-11.27%	2.13
盐酸地尔硫卓缓释胶囊	0.94	0.91	-14.15%	1.06	-11.67%	1.20
富马酸喹硫平缓释片	0.97	1.60	-10.11%	1.78	-39.86%	2.96
盐酸二甲双胍缓释片	3.70	3.15	-77.45%	13.97	-26.01%	18.88
乙酰唑胺缓释胶囊	3.46	3.40	12.96%	3.01	-34.57%	4.60
盐酸可乐定缓释片	1.40	1.59	3.92%	1.53	-1.29%	1.55
盐酸普拉克索缓释片	12.83	27.09	-	-	-	-
口服避孕药	6.56	10.10	-3.53%	10.47	-	-
女性健康用药	5.99	7.59	-37.27%	12.10	-7.84%	13.13

2023 年 1-6 月，对外实现销售的产品平均单价的变化分析如下：

单位:万元

药品名称	2023 年 1-6 月	2022 年 1-6 月	2022 年 7-12 月	同比变动	环比变动
琥珀酸美托洛尔缓释片	0.43	0.47	0.48	-9.44%	-11.19%
硝苯地平缓释片	1.29	1.52	1.31	-15.39%	-1.46%
盐酸地尔硫卓缓释胶囊	0.94	0.93	0.89	1.16%	5.38%
富马酸喹硫平缓释片	0.97	1.65	1.56	-41.14%	-37.87%
盐酸二甲双胍缓释片	3.70	2.79	4.81	32.78%	-23.06%
乙酰唑胺缓释胶囊	3.46	3.26	-	6.01%	-
盐酸可乐定缓释片	1.40	1.55	1.64	-9.63%	-14.73%
盐酸普拉克索缓释片	12.83	38.38	25.64	-66.57%	-49.95%
口服避孕药	6.56	10.10	10.10	-35.05%	-35.03%
女性健康用药	5.99	8.63	6.47	-30.56%	-7.38%

2021 年度，盐酸二甲双胍缓释片平均单价同比减少 26.01%，同年该产品销量也同比下降，共同导致该产品销售额同比大幅下降，**同时也**是导致当年总销售额下降的主要原因。

2022 年度，琥珀酸美托洛尔缓释片、硝苯地平缓释片和盐酸地尔硫卓缓释胶囊等产品平均单价均有所下降，其中盐酸二甲双胍缓释片同比降幅最大；其中，琥珀酸美托洛尔缓释片平均单价同比下降 21.31%，叠加当年销售数量同比下降 23.14%，导致其变动成为当年总销售额下降的主要原因。

2023 年 1-6 月，琥珀酸美托洛尔缓释片和硝苯地平缓释片产品平均单价在市场竞争的情况下仍有所下降，下降幅度较上年出现收窄。2022 年度新产品盐酸普拉克索缓释片本期出现平均单价下降，主要系新产品上市后当年度平均单价较高所致。此外，盐酸二甲双胍缓释片平均单价在 2022 年上半年的大幅下降后，自 2022 年下半年出现回升，2023 年 1-6 月趋于稳定。

2、报告期内，收益分成费用扣除项中各项目的具体金额、占比等，对收益分成收入的具体影响，相关不利影响是否已消除，收益分成收入是否存在持续下滑风险

（1）费用扣除项中各项目的具体金额、占比以及对收益分成收入的具体影响

报告期内，收益分成费用扣除项各项目的具体金额和占 Ingenus 对外总销售额的比例情况如下：

单位：万元

项目	2023 年 1-6 月		2022 年度		2021 年度		2020 年度	
	金额	占比	金额	占比	金额	占比	金额	占比
退单	**26,243.48**	**45.22%**	48,130.67	40.98%	97,343.64	57.18%	102,683.80	56.52%
现金折扣	**1,251.81**	**2.16%**	2,529.45	2.15%	3,794.91	2.23%	4,186.73	2.30%
货架调整	**201.31**	**0.35%**	7,744.99	6.59%	822.08	0.48%	1,543.48	0.85%
回扣	**2,745.21**	**4.73%**	5,863.31	4.99%	6,134.77	3.60%	10,491.65	5.78%
退换	**1,197.09**	**2.06%**	2,474.86	2.11%	3,499.04	2.06%	3,800.41	2.09%
其他	**383.20**	**0.66%**	1,010.42	0.86%	1,634.37	0.96%	1,597.76	0.88%
合计	**32,022.10**	**55.17%**	**67,753.69**	**57.69%**	**113,228.81**	**66.51%**	**124,303.84**	**69.42%**

注：发行人收益分成以美元结算，以上收益分成中各项构成的金额按照各期美元兑人民币的平均汇率折算。

报告期内，费用类扣除项的变动趋势与 Ingenus 对外总销售额的变动趋势基本一致，且其整体占比逐年下降，对收益分成的影响也相应有所下降。

报告期内，退单系费用类扣除项的最主要构成，其变动趋势与总销售额一致；

2022 年同比下降 50.56%，主要系琥珀酸美托洛尔缓释片、硝苯地平缓释片及女性健康用药的退单金额下降较大导致；**2023 年 1-6 月同比下降 9.86%，主要系硝苯地平缓释片及女性健康用药的退单金额有所下滑导致**。

2021 年度，货架调整同比下降 46.74%，主要系盐酸二甲双胍缓释片及乙酰唑胺缓释胶囊货架调整金额降幅较大导致；2022 年度，货架调整同比上升较大，主要系琥珀酸美托洛尔缓释片、硝苯地平缓释片及女性健康用药的货架调整金额增长较大导致；**2023 年 1-6 月货架调整回落至正常水平**。

2021 年度，回扣同比下降 41.53%，主要系硝苯地平缓释片及盐酸二甲双胍缓释片回扣降幅较大导致。

2022 年度，由于发行人主要产品受到美国仿制药市场竞争影响， Ingenus 对其客户的销售价格有所降低，导致 Ingenus 与其客户的销售价格和其客户向下游销售的价格差异减小，故退单项目占比下降。同时 Ingenus 对其客户未能实现销售的存货进行了货架调整，故货架调整项目占比上升。

（2）相关不利影响是否已消除，收益分成收入是否存在持续下滑风险

2022 年度，发行人与 Ingenus 合作的主要产品受到下游市场竞争的影响，Ingenus 对其客户的销售价格有所降低，并基于客户未能实现销售的存货进行了货架调整，导致货架调整的金额较大。2023 年 **1-6 月**，货架调整金额相对较小，原因系主要产品的价格已经根据目前的市场竞争情况发生调整，即便产生了价差，但价差的绝对值较低，导致货架调整金额较小。

报告期内，收益分成扣除项变动趋势与 Ingenus 总销售额变动趋势一致，且占比逐年降低，其对收益分成的不利影响相对稳定且有所降低。所以，影响发行人收益分成收入的关键因素是 Ingenus 对外的总销售额。短期来看，若受到下游市场竞争影响， Ingenus 对外销售额进一步下降，则发行人收益分成收入存在下降的风险；但长远来看，发行人主要产品是上市多年的成熟产品，市场规模整体保持稳定，且发行人境外获批和已申报产品相对较多，在研产品数量丰富，新产品的不断上市将有效提升收益分成收入，故持续下滑风险较小。

（四）2021 年四季度各月份销售收入情况及四季度最终销售实现情况，是否存在 12 月份销售集中的情形以及原因

1、2021 年四季度各月份销售收入情况及四季度最终销售实现情况

发行人 2021 年四季度各月份出口收入情况如下：

单位：万元

销售对象	2021 年 10 月	2021 年 11 月	2021 年 12 月
向主要经销商 Ingenus 销售收入	6,195.34	3,945.51	4,047.67
向其他经销商销售收入	1,818.62	1,202.05	1,732.00
合计	**8,013.95**	**5,147.56**	**5,779.67**

如上表，发行人 2021 年四季度主要向 Ingenus 进行销售。截至 2022 年 3 月底，发行人上述 4 季度发货产品已实现向 Ingenus 下游销售的比例为 66.58%；截至 2022 年 6 月底，发行人上述产品已实现向 Ingenus 下游销售的比例为 93.93%，已基本实现最终销售。

2、是否存在 12 月份销售集中的情形以及原因

如上表中所示，2021 年 12 月份发行人向 Ingenus 的产品销售金额为 4,047.67 万元，较 2021 年 10 月份销售金额更低，与 2021 年 11 月相比基本持平。发行人不存在 12 月份销售集中的情形。

（五）琥珀酸美托洛尔缓释片国内市场发展前景，该药品的发展规划；补充说明该药品 2023 年上半年公司中国市场、美国市场的收入、利润预计数据及合理性

1、琥珀酸美托洛尔缓释片国内市场发展前景，该药品的发展规划

（1）国内市场前景

琥珀酸美托洛尔缓释片在国内发展前景良好，具体有以下几个方面：

1）我国心血管疾病患者数量较大

根据国家心血管病中心发布的数据，心血管病已成为我国居民死亡和疾病负担的首要病因。 1990 到 2018 年，每年因心血管病导致的死亡在总死亡中所占的比例从 25%增至 40%以上 。心血管病患病率也逐年攀升，推算全国心血管病现患人数达 3.4 亿，2018 年心血管病死亡率仍居首位，高于肿瘤及其他疾病，农村和城市心血管病分

别占死因的 46.66%和 43.81%，每 5 例死亡中就有 2 例死于心血管病。

根据世界卫生组织 2022 年发布的数据，高血压是造成心血管疾病的主要代谢性危险因素，也是在死亡归因方面全球主要的代谢性危险因素，占全球死亡数的 19%。

根据灼识咨询的数据，琥珀酸美托洛尔缓释片 2022 年全国销量 16.1 亿片，同比增长 16%，预计 2025 年市场规模将达 46.6 亿元。在进口替代、患者基数大的大背景下，预计该产品未来与高血压市场的渗透率将进一步提升，市场规模将进一步扩大。

2）我国将心血管疾病的干预和管理作为提升国民健康水平的重要内容

2016 年，发布的《“健康中国 2030”规划纲要》提出至 2030 年基本实现高血压、糖尿病患者管理干预全覆盖，逐步将符合条件的癌症、脑卒中等重大慢性病早诊早治适宜技术纳入诊疗常规，实现全人群、全生命周期的慢性病健康管理。

2019 年，国务院发布的《关于实施健康中国行动的意见》指出防控重大疾病，全面落实 35 岁以上人群首诊测血压制度，加强高血压、高血糖、血脂异常的规范管理。到 2022 年和 2030 年，心脑血管疾病死亡率分别下降到 209.7/10 万及以下和 190.7/10 万及以下。

2022 年，国务院办公厅发布《“十四五”国民健康规划》，提出推进“三高”（高血压、高血糖、高血脂）共管，高血压、II 型糖尿病患者基层规范管理服务率达到 65%以上。

从以上政策文件可以看出，我国已经将高血压作为重要疾病进行慢病健康管理，而且在加速推广。根据卫健委发布的《2021 年我国卫生健康事业发展统计公报》，2021 年，年内在基层医疗卫生机构接受健康管理的 65 岁及以上老年人数 11,941.2 万，接受健康管理的高血压患者人数 10,938.4 万，接受健康管理的 2 型糖尿病患者人数 3,571.3 万。该项工作的开展，也会推动我国对高血压药品的需求增长。

3）琥珀酸美托洛尔缓释片为我国临床用药指南推荐的一线用药

《中国高血压诊疗指南（2018）》和《2017ACC/AHA 成人高血压预防、检测、评估和处理指南》中均将 β 受体阻滞剂作为大类推荐，而琥珀酸美托洛尔缓释片作为 β 受体阻滞剂中的代表产品，具有较高的临床使用价值。

4）琥珀酸美托洛尔缓释片临床价值高，且适用于主流疾病

随着国内仿制药的陆续获批，原研药独占市场的格局已经打破；2022 年该药品的首次集采已完成，价格较原研药大幅下降，以上因素将有利于该药品的市场渗透。

（2）发行人该药品发展规划

发行人通过同时拓展集采内和集采外市场来开展该药品的销售。2022 年，发行人该产品已集采中标并实现销售；同时，发行人已启动集采外市场的销售推广，届时将形成新的销售增量。

2、补充说明该药品 2023 年上半年公司中国市场、美国市场的收入、利润预计数据及合理性

结合发行人截至目前的业绩情况，发行人 2023 年上半年琥珀酸美托洛尔缓释片中国市场、美国市场（不含收益分成）的**实际销售**收入**及毛利情况**如下表所示：

单位：万元

项目	中国市场	美国市场	合计
1-6 月**实际**销售收入	**8,395.08**	**7,251.70**	**15,646.78**
1-6 月**实际**毛利	**4,821.82**	**4,217.69**	**9,039.50**

（六）结合主要在研仿制产品的研发、申报、审批进展，进一步分析说明是否存在对公司成长性、业绩稳定性有重大不利影响的事项、未来经营业绩是否存在持续下滑趋势，并完善相关风险提示

1、在研管线等对发行人未来经营业绩的影响

截至报告期末，发行人在研仿制药共 **38** 个，预计 2027 年之前每年均有**多个**新产品获批上市；在研仿制药中已有 **14** 个已进入审评阶段，相关具体情况参见本回复报告问题 1 之“（四）对比发行人与同行业公司在仿制药获批产品数量、收入规模、代表性产品数量及销售规模、在研/审评阶段管线数量，分析发行人在管线丰富度方面是否与竞争对手存在较大差距；发行人处于审评阶段的核心管线的商业化潜力，包括临床需求、市场空间、竞争格局、预计实现收入的时间以及收入规模；结合已上市产品后续的销售前景以及在研管线的上市预期，分析发行人后续营业收入实现增长是否存在较大不确定性”之“2、发行人处于审评阶段的核心管线的商业化潜力，包括临床需求、市场空间、竞争格局、预计实现收入的时间以及收入规模”。

报告期内，发行人主要产品收入有所下降，若未来相关市场竞争进一步加剧会对

发行人成长性和业绩稳定性有不利影响；发行人在研管线丰富，目前均在正常推进中，未来若未能通过审评或实际上市时间迟于计划均会对发行人收入增长造成不利影响。除在研管线外，发行人开拓国内市场也为收入增长提供了支持。2022 年度，琥珀酸美托洛尔缓释片的集采销售已带动该产品收入的同比增长。

2、风险提示完善

发行人已在招股说明书中“第二节 概览”之“（二）市场竞争加剧、产品价格和营业收入下降风险”，以及“第三节 风险因素”之“二、与行业相关的风险”之“（三）市场竞争加剧、产品价格和营业收入下降风险”修改披露如下：

“公司目前主要产品在美国销售，美国仿制药市场竞争较为充分，同规格药品或具有类似药效产品的获准注册并推向市场，均会加剧市场竞争，并对既有药品的价格和市场份额造成冲击。一旦有新的仿制药企以低于现有产品的市场价格进行销售，公司产品价格水平和行业盈利水平会面临迅速下降风险。2022 年度公司制剂销售收入同比减少 8,176.87 万元，降幅为 13.07%，主要原因系公司主要产品琥珀酸美托洛尔缓释片、硝苯地平缓释片、盐酸地尔硫卓缓释胶囊和口服避孕药产品境外销售受竞品低价竞争影响，下游销售下降，导致公司主要产品的出口收入及收益分成金额下降。未来若公司相关产品价格或市场份额因市场竞争加剧而下降，公司又未能采取有效的应对策略或未能实现新产品及时规模化销售，则公司经营业绩面临下降风险。”

二、请保荐机构、申报会计师核查，发表核查意见，并说明：（1）公司销售收入是否真实、准确、完整，是否存在重大转回风险；（2）对公司收入截止性测试履行的核查程序，获取的核查证据以及核查结论

（一）核查程序

保荐机构、申报会计师履行了如下核查程序：

1、了解、评价与产品销售收入确认相关的内部控制，并测试包括与定价、订单处理、发货、收入确认以及销售收款相关的关键内部控制；

2、获取发行人报告期内产品销售收入明细，抽样检查了产品销售收入账面记录与相关的支持性文件的一致性，包括销售合同、销售订单、销售货运单、客户签收单、销售发票、以及收益分成计算表等，以核实发行人销售真实性。对当年度产品销售收入的核查覆盖比例达到报告期各年度产品销售收入总额的 80.03%、76.11%、85.25%及

90.18%；

3、向经销商发送往来函证，2020 年度至 2022 年度发函经销商金额占经销商业务收入比例均为 100.00%，**2023 年 1-6 月期间发函经销商金额占经销商业务收入比例为 99.38%，**保荐机构收到的回函经销金额占经销收入金额比例分别为 96.12%、97.15%、83.44%**及 93.59%**，申报会计师收到的回函金额占经销收入金额比例分别为 97.28%、97.15%、95.66%**及 94.16%**；对于未回函部分，执行了替代程序，未见重大异常情况；选取客户进行视频访谈，境外经销商访谈比例各期均超过当期出口收入的 75%，访谈内容包括资质、业务基本情况、双方合作项目的具体情况、收入结算方式、货物控制权转移关键条款等信息；对主要经销商 Ingenus 及其仓库进行实地走访，现场对其对外销售执行细节测试，并取得相应支持性文件；

4、检查发行人收取销售货款的银行收款凭证，将收款金额与销售金额进行比对，以核对销售收入确认金额是否与相关凭证一致；核对付款方名称是否与实际交易经销商名称一致；

5、取得发行人海关出口数据，将海关出口数据与出口收入进行比对分析，核对外销收入与海关数据是否匹配；

6、针对资产负债表日前后确认的产品销售收入，获取与产品销售收入确认相关的支持性单据，包括销售合同、出库单、货运公司/客户签收单、出口报关单和销售发票等，将产品销售收入账面记录与销售确认的支持性文件进行核对，以评估相关收入是否确认在适当的会计期间，确认发行人产品销售收入确认的完整性；

7、查阅经销协议，了解协议中退换货条款的约定，检查报告期内及期后发行人产品退换货情况。

8、获取了发行人与境外经销商之间的收益分成计算表，结合经销协议，检查收益分成计算表中的各项参数和计算方式与经销协议是否一致，执行重新计算程序以确定收益分成金额的准确性；

9、发行人委聘外部审计机构对主要经销商 Ingenus 的收益分成计算表执行商定程序并出具报告，评价外部审计机构的胜任能力、专业素质和客观性，复核其执行商定程序的结果和出具的专项报告，并对其获取的相关底稿进行复核，检查是否存在异常；

10、查阅行业研究报告、公开市场信息等，了解发行人所处行业及主要产品的情况；

11、访谈发行人高级管理人员和研发负责人，主要在研管线的研发进展、申报审核进度等；查阅发行人财务报告，取得发行人关于在研管线的预计形成收入情况的分析。

（二）核查意见

经核查，保荐机构认为：

1、报告期内，琥珀酸美托洛尔缓释片、硝苯地平缓释片、盐酸地尔硫卓缓释胶囊于美国市场新增竞品的销售规模增速较快，但市场占有率整体尚小，对发行人相关产品终端销售价格造成一定影响，发行人相关产品终端销售均价与新增竞品销售均价互有高低；

2、上述三款药品 2021 年美国市场竞品销售金额下滑，但发行人收入增长主要系市场占有率提升所致，具有合理性；

3、报告期内，发行人上述三款药品收入变化与 Ingenus 对外销售金额变动趋势基本一致，部分期间存在一定差异具备合理性；

4、2021 年四季度最终销售实现情况良好，不存在 12 月份销售集中的情形；

5、发行人主要产品琥珀酸美托洛尔缓释片 **2023 年**上半年**实现**国内市场销售额 **8,395.08** 万元，毛利 **4,821.82** 万元，美国市场销售额（不包含收益分成）**7,251.70** 万元，毛利 **4,217.69** 万元；

6、发行人既有主要产品因市场竞争影响于报告期内销售收入下降是对发行人业绩稳定性的不利影响因素；未来几年发行人在研管线陆续获批上市会为发行人销售收入带来新的增长点，再加上国内市场的开拓，发行人有望实现销售收入稳定及增长，但发行人仍面临着既有产品收入下降以及在研管线和国内市场收入贡献不及预期导致经营业绩下降的风险；发行人已相应修改披露相关风险因素。

经核查，申报会计师认为：

1、发行人对于琥珀酸美托洛尔缓释片、硝苯地平缓释片、盐酸地尔硫卓缓释胶囊产品在美国市场新增获批和销售的竞品的销售情况；对发行人产品的终端销售价格的

影响；发行人产品与竞品终端销售价格的比较情况的相关说明与申报会计师审计申报财务报表及问询回复过程中审核的会计资料及了解的信息在所有重大方面一致；

2、发行人对于上述三款药品 2021 年美国市场竞品销售金额下滑，但发行人收入增长的合理性的说明，以及对于上述三款药品，发行人收入变化与 Ingenus 对外销售金额变动趋势是否一致及差异原因的相关说明与申报会计师审计申报财务报表及问询回复过程中审核的会计资料及了解的信息在所有重大方面一致；

3、发行人已如实按季度披露收益分成收入金额，发行人结合 Ingenus 对外销售药品的价量情况对收益分成收入波动原因的分析、对于报告期内收益分成费用扣除项中各项目对收益分成收入的具体影响，相关不利影响是否已消除，收益分成收入是否存在持续下滑风险的相关说明与申报会计师审计申报财务报表及问询回复过程中审核的会计资料及了解的信息在所有重大方面一致；

4、发行人已如实披露 2021 年四季度各月份销售收入情况及四季度最终销售实现情况，不存在 12 月份销售集中的情形；

5、发行人就琥珀酸美托洛尔缓释片国内市场发展前景，该药品的发展规划以及该药品 2023 年上半年公司中国市场、美国市场的收入、**毛利**数据及合理性的相关说明与申报会计师审计申报财务报表及问询回复过程中审核的会计资料及了解的信息在所有重大方面一致；

6、发行人结合主要在研仿制产品的研发、申报、审批进展，进一步分析说明是否存在对公司成长性、业绩稳定性有重大不利影响的事项、未来经营业绩是否存在持续下滑趋势，以及完善相关风险提示的相关说明与申报会计师审计申报财务报表及问询回复过程中审核的会计资料及了解的信息在所有重大方面一致。

（三）公司销售收入是否真实、准确、完整，是否存在重大转回风险；对公司收入截止性测试履行的核查程序，获取的核查证据以及核查结论

1、公司销售收入是否真实、准确、完整，是否存在重大转回风险

报告期内，发行人销售收入由制剂销售收入和研发及其他服务收入构成，其中制剂销售收入包括境外收入、收益分成、独家经销权收入和销售奖励。

根据与客户签订的销售合同，发行人按照合同约定交付产品后，相关的控制权已

经转移，除非发生质量问题，经销商不能进行退货。对于收益分成，发行人与客户以季度为结算周期，在每个季度末发行人与客户就本季度收益分成情况进行充分预沟通，在符合可变对价“极不可能发生重大转回”并且可以“可靠计量”的前提下，对收益分成收入进行计提并入账，并在财务数据批准报出前取得经对方确认的结算文件，该结算文件将所有涉及收益分成安排的产品进行汇总，并以汇总后的净额作为当期收益分成结算依据。独家经销权收入系由经销商向发行人获取产品独家经销权而支付的对价，在代理期内分摊。销售奖励系达到一定销售目标后，客户向发行人支付的奖励，于达成合同约定条件时确认收入。对于研发及其他服务收入，发行人将其作为某一时段履行的履约义务，按照履约进度确认收入。按照产出法确定提供服务的履约进度。

相关核查程序参见本问询题目 4.2 之“二、请保荐机构、申报会计师核查，发表核查意见”中核查程序相关内容。根据上述核查，保荐机构和申报会计师认为：发行人收入确认符合《企业会计准则》，报告期内发行人销售收入真实、准确、完整，不存在重大转回风险。

2、对公司收入截止性测试履行的核查程序

（1）核查程序

1）了解、评价与产品销售收入确认相关的内部控制，并测试包括与定价、订单处理、发货、收入确认以及销售收款相关的关键内部控制。

2）结合发行人收入确认具体政策，对报告期各期资产负债表日前后 10 天的全部收入确认记录进行核查，获取与产品销售收入确认相关的支持性单据，包括销售合同、出库单、货运公司/客户签收单、出口报关单和销售发票等，将产品销售收入账面记录与销售确认的支持性文件进行核对，以检查相关收入是否确认在适当的会计期间。选取报告期各期资产负债表日前后 10 天作为收入截止性测试期间的考虑如下：

对于境外销售收入，发行人与境外经销商约定的贸易条款一般为 EXW 及 FCA，在 EXW 条款下，发行人在经销商或其代理人上门提货后确认收入；在 FCA 条款下，发行人在指定发行人工厂货交承运人并完成报关手续后确认收入。由于发行人位于综合保税区内，产品报关、货运公司取货及时，发行人出货日期、报关日期、货运公司签收日期相近，且多数情况下为同一天，故选取报告期各期资产负债表日前后 10 天作

为收入截止性测试期间能够应对销售收入的截止性风险；

对于境内销售收入，发行人将产品运输至经销商指定地点，经验收并取得货物签收单后确认收入。由于目前境内销售收入均来源于集采渠道，发货地区的大件物流运输时间均在 5 天以内，故选取报告期各期资产负债表日前后 10 天作为收入截止性测试期间能够应对销售收入的截止性风险。

3）执行函证程序，函证内容包括报告期各期销售给经销商的销售发票号、对应金额和报告期各期末的应收账款余额等信息，**2020-2022 年度**各期发函比例均为 100%，**2023 年 1-6 月期间发函比例为 99.38%**；保荐机构收到的回函经销商业务金额占经销商业务收入金额比例分别为 96.12%、97.15%、83.44%**及 93.59%**，申报会计师收到的回函经销商业务金额占经销商业务收入金额比例分别为 97.28%、97.15%、95.66%**及 94.16%**；

4）选取主要经销商进行访谈，访谈内容包括了解经销商对发行人销售的产品是否出现销售退换货的情形等，报告期内，实地走访、视频访谈及问卷访谈覆盖的经销商业务收入金额占经销商业务收入总额的比例分别为 83.74%、84.32%、88.19%及 **89.96%**；

5）获取资产负债表日后销售退回记录，检查是否存在异常销售退回的情况。

（2）核查结论

经核查，保荐机构认为：发行人报告期内收入确认不存在跨期的情形。

经核查，申报会计师认为：

发行人已如实说明报告期内对经销商的销售收入实现情况，相关说明与申报会计师审计申报财务报表及问询回复过程中审核的会计资料及了解的信息在所有重大方面一致，基于我们的审计与核查工作，公司销售收入确认金额真实、准确、完整，不存在重大转回风险，发行人收入不存在跨期的情形。

4.2 根据招股说明书，公司根据与客户签订的销售合同，在完成合同约定的交付并实现控制权转移时确认收入。在通常条款如 EXW 条款下，公司在客户或其代理人上门提货后确认收入，主要依据为出库单。

请发行人说明：（1）不同贸易模式下收入确认的时点、外部依据、各期确认金

额；（2）EXW 模式是否为行业通用模式，出库即交付是否符合行业惯例，收入确认政策与同行业可比公司是否一致，是否存在提前确认收入的情形；（3）运输费用是否包含在经销商收益分成费用扣除项目中，是否实际由发行人承担。请保荐机构、申报会计师核查并发表明确意见。

回复：

一、发行人说明

（一）不同贸易模式下收入确认的时点、外部依据、各期确认金额

发行人根据与境外经销商签订的销售合同，在完成合同约定的交付并实现控制权转移时确认收入。发行人境外经销商中 Ingenus、Avion 适用 EXW 条款，NorthStar、Mayne 和 Nivagen 适用 FCA 条款。在 EXW 条款下，发行人在经销商或其代理人上门提货后确认收入；在 FCA 条款下，发行人在指定的发行人工厂将货物交承运人并完成报关手续后确认收入。

报告期内，发行人不同贸易模式下制剂出口收入确认的时点、外部依据、各期确认金额如下：

单位：万元

项目	2023 年 1-6 月	2022 年度	2021 年度	2020 年度	外部依据
EXW	**17,330.10**	35,007.03	43,245.10	34,190.68	物流公司签收单
FCA	**3,678.72**	6,951.43	11,790.85	10,135.36	报关单及物流公司签收单
合计	**21,008.82**	**41,958.46**	**55,035.95**	**44,326.04**	

（二）EXW 模式是否为行业通用模式，出库即交付是否符合行业惯例，收入确认政策与同行业可比公司是否一致，是否存在提前确认收入的情形

EXW 是国际贸易的通用方式之一，同行业公司出口亦有采用该贸易术语的情况，发行人的出口收入确认政策与同行业公司一致，具体情况如下：

公司名称	出口销售收入确认政策
宣泰医药	遵循 FCA 规则，产品的所有权、所有权利和所有损失风险在发行人将货物在指定的地点交给经销商指定的承运人后，发生转让
苑东生物	将产品报关出口完成后确认收入
华海药业	公司已根据合同约定将产品报关，取得提单，且产品销售收入金额已确定，已经收回货款或取得了收款凭证且相关的经济利益很可能流入，产品相关的成本能够可靠

公司名称	出口销售收入确认政策
	地计量
博瑞医药	在完成海关报关手续并按照合同约定的交货方式，将产品交付给承运人或送至指定地点，已经收回货款或取得了收款凭证且相关的经济利益很可能流入后确认收入
博拓生物	在 EXW 贸易模式下，公司将货物于工厂处交付给客户指定的承运人后，货物的主要风险报酬和控制权转移给客户，公司在货物于工厂交付给承运人时确认收入；在 FOB/FCA/CFR/CIF/C&F/CIP/CPT/C&R 贸易模式下，公司将货物交付运输公司并完成报关手续后，货物的主要风险报酬和控制权转移给客户，公司在完成报关手续，取得货物出口报关单时确认收入

根据协议约定，EXW 和 FCA 的交货地点均为发行人厂址，所以会出现出库即交付的情况，符合相关贸易术语规则和惯例。综上，发行人不存在提前确认收入的情形。

（三）运输费用是否包含在经销商收益分成费用扣除项目中，是否实际由发行人承担。请保荐机构、申报会计师核查并发表明确意见

根据发行人与 Ingenus 签订的销售合同，发行人不负有货物运输义务，不承担货物运输至境外经销商处的运输费用。根据发行人与 Ingenus 的收益分成计算公式，运输费用包含在收益分成费用扣减项目中，因此发行人按照收益分成比例间接分担了相关运输费用。

二、请保荐机构、申报会计师核查并发表明确意见

（一）核查程序

保荐机构、申报会计师履行了如下核查程序：

（1）访谈发行人财务负责人、外销业务接洽人员和境内销售业务负责人，了解发行人的销售模式、产品及经销商结构、销售情况、经销收入确认、计量原则等，评估其是否符合《企业会计准则》的规定；

（2）查阅发行人主要经销商合同，检查产品销售收入确认及费用承担等条款，以评价收入确认政策是否符合《企业会计准则》的要求；

（3）查询同行业公司经销模式收入确认政策，对应贸易术语收入确认方法，评价发行人收入确认政策与同行业可比公司是否存在差异。

（二）核查意见

经核查，保荐机构认为：

（1）EXW 为出口贸易通用方式之一，同业公司也有采用该贸易术语，根据协议约定，EXW 和 FCA 的交货地点均为发行人厂址，所以会出现出库即交付的情况，符合相关贸易术语规则和惯例；发行人出口收入确认政策、相关确认依据与同行业公司一致，符合《企业会计准则》。

（2）根据发行人与 Ingenus 签订的销售合同，发行人不负有货物运输义务，不承担货物运输至境外经销商处的运输费用；运输费用属于收益分成扣减项目，故发行人通过收益分成的结算，按照约定的收益分成比例间接分担了运输费用。

经核查，申报会计师认为：

（1）发行人已如实披露不同贸易模式下收入确认的时点、外部依据、各期确认金额；

（2）发行人就 EXW 模式是否为行业通用模式，出库即交付是否符合行业惯例的相关说明与申报会计师审计申报财务报表及问询回复过程中审核的会计资料及了解的信息在所有重大方面一致，发行人收入确认政策与同行业可比公司不存在显著差异，不存在提前确认收入的情形，EXW 模式收入确认符合《企业会计准则》规定；

（3）发行人就运输费用是否包含在经销商收益分成费用扣除项目中，是否实际由发行人承担的相关说明与申报会计师审计申报财务报表及问询回复过程中审核的会计资料及了解的信息在所有重大方面一致，有关运输费用承担的会计处理符合《企业会计准则》规定。

问题 5：关于销售费用

根据问询回复：（1）发行人内部设立了药物警戒部门，并与第三方服务商签订服务协议并支付药品安全服务费，但并未说明服务商开展的具体工作情况；（2）销售费用结构为股份支付、药品安全服务费、职工薪酬，2022 年，公司中标境内集采并发生销售收入。

请发行人说明：（1）药品安全服务费主要支付对象、金额、开展的具体工作等详细情况，上述支出在销售费用核算的原因，是否与同行业可比公司一致；（2）2022 年，公司针对境内集采所采取的准备工作以及支付的费用，相关费用涉及的会计处理；截至目前，公司对于境内产品商业化安排的支出情况；（3）公司相关内部控制制度能否有效防范商业贿赂风险。

请保荐机构、申报会计师核查上述事项，并发表核查意见。

回复：

一、发行人说明

（一）药品安全服务费主要支付对象、金额、开展的具体工作等详细情况，上述支出在销售费用核算的原因，是否与同行业可比公司一致

1、报告期内药品安全服务费具体情况

根据相关监管法规要求，制药企业应当主动开展药品上市后监测，主动、全面、有效地收集药品使用过程中的疑似药品不良反应信息，并根据相关规则要求向监管部门提交相关报告。为此，发行人委托相关机构协助发行人开展相关工作，且该项工作系随着药品上市后开展。

报告期内，发行人药品安全服务费具体情况如下：

单位：万元

项目	2023年1-6月	2022年度	2021年度	2020年度	具体工作
Awinsa Life Sciences Private Limited	60.53	114.74	108.09	112.41	药品上市后药物警戒相关服务，主要为不良反应及其他与用药有关的有害反应的监测及报告、信号检测及评估、文献检索等
南京天韬医药科技有限公司	8.60	9.60	-	-	
合计	69.13	124.34	108.09	112.41	

报告期内，发行人相关服务主要委托 Awinsa Life Sciences Private Limited 提供，随着国内销售业务的开展，发行人增加了南京天韬医药科技有限公司作为国内的相关服务机构。

2、上述费用的财务核算

根据相关监管法规要求，制药企业应当主动开展药品上市后监测，主动、全面、有效地收集药品使用过程中的疑似药品不良反应信息，并根据相关规则要求向监管部门提交相关报告。为此，发行人委托相关机构协助发行人开展相关工作，且该项工作系随着药品上市后开展。根据《企业会计准则应用指南——会计科目和主要账务处理》的规定，“销售费用核算企业销售商品和材料、提供劳务的过程中发生的各种费用，包括保险费、包装费、展览费和广告费、商品维修费、预计产品质量保证损失、运输费、装卸费等以及为销售本企业商品而专设的销售机构（含销售网点、售后服务网点等）的职工薪酬、业务费、折旧费等经营费用”。

发行人上述药品安全服务费系发行人为销售药品而发生的经营费用，属于前述规定中描述的范围，故将其在销售费用核算。

鉴于该费用核算系一级以下科目，经查阅同行业可比上市公司资料，同行业可比公司未明确披露药品安全服务费的会计处理，但根据上述费用发生的具体用途及性质，发行人将药品安全服务费在销售费用中列报符合《企业会计准则》的相关规定，该等费用金额较小，相关列报方式对发行人经营业绩不构成重大影响。

（二）2022 年，公司针对境内集采所采取的准备工作以及支付的费用，相关费用涉及的会计处理；截至目前，公司对于境内产品商业化安排的支出情况

1、2022 年针对境内集采的准备工作及其相关费用的会计处理

2022 年，发行人针对琥珀酸美托洛尔缓释片境内集采所做的准备工作主要为：紧密跟踪集采政策、编制集采相关文件、组建国内市场的销售团队、与配送经销商和上市后药物警戒服务商接洽合作事宜等。因这些准备工作发生了职工薪酬及其他境内集采相关的差旅费及办公费用，以及药物安全服务费；此外，对销售人员进行股权激励确认了相关股份支付费用。

针对上述费用，发行人根据《企业会计准则》的相关规定，将职工薪酬、股份支付、相关的服务费用等进行分类计入销售费用。

2、2023 年 1-6 月境内商业化安排支出情况

2023 年 **1-6 月**，发行人除境内集采中选产品琥珀酸美托洛尔缓释片继续进行销售外，另一国内获批产品盐酸二甲双胍缓释片也启动了境内集采外的销售。

2023 年 **1-6 月**，发行人销售人员增至 **10** 人，职工薪酬为 **113.26** 万元。**为积极拓展国内**市场**及销售渠道，发行人委托**推广服务商，以在其协助下开展相关产品的市场开发及**配送商管理和**维护等工作。**2023 年 1-6 月期间，发生**相应推广**服务费金额 242.72** 万元。

（三）公司相关内部控制制度能否有效防范商业贿赂风险

发行人为防止商业贿赂采取了以下防范措施：

1、针对销售人员采取的防范商业贿赂的措施

为防范商业贿赂，发行人要求销售人员签署了《反商业贿赂承诺函》，明确要求销售人员不在销售、投标及其他商业往来中提供各种名义的回扣、手续费、好处费及其他好处（包括但不限于提供礼品礼金、有价证券、购物券以及其他任何形式的商业贿赂），不得采取不正当手段获取商业机会或者商业利益，不为客户报销应由客户私人负担的任何费用，以及不以其他任何形式违反廉洁从业规定。销售人员应在工作期间严格遵守公司相关管理制度，自觉抵制商业贿赂行为，并就获悉的商业贿赂行为向公司或国家有关部门举报。

同时，发行人对于员工报销的差旅、业务招待费用等，各部门经理负责本部门人员业务费用真实性、合理性的审查；各部门总监负责对业务情况进行总体审查并负责权限范围内的最后审批；财务部门审核业务费用合规性、票据合法性等；总经理负责权限范围内的报销费用最后审批。

2、针对配送商采取的防范商业贿赂的措施

对于内销业务，发行人制定了《配送商日常管理制度》，其中明确约定了适用于境内配送商的反商业贿赂条款，即配送商业应按照所有适用的法律法规，包括但不限于所有适用的药品管理法、反贿赂和反垄断法律法规。另外，发行人对于境内配送商的准入实行逐级审批制度，由省区经理发起，经区域总监、营销总监及财务部门逐级审批完成后方可正式开展业务。

3、针对业务推广活动采取的防范商业贿赂的措施

发行人针对业务推广活动制定了《推广服务商准入管理制度》《推广服务商日常管理制度》等制度并严格执行，对业务推广费进行了有效的内部审批管理。发行人对推广机构采取的防范商业贿赂的措施如下：

（1）在筛选推广机构时，要求推广机构的法定代表人不得有曾因行贿等重大违法违规行为受到处罚的情形，并在服务期内对相关情况进行定期考核。

（2）在与推广机构签署的服务采购协议中明确约定了推广机构从发行人收取的任何费用不用于为发行人谋取任何不正当利益，推广机构不会给予发行人任何与其产品的推荐、购销、审批等有关的承诺或为其谋取其他任何不正当的利益，也不会导致发行人违反任何相关的反贿赂反腐败的法律法规，并承诺过去两年间没有涉及任何上述行为；如有违反，发行人可终止协议并要求推广机构予以赔偿。

4、针对营销费用采取的防范商业贿赂的措施

发行人制定并实施了《请款报销管理业务流程控制制度》，明确了费用报销流程、报销审核部门、单据凭证要求和出差报销标准等，对员工业务招待费用及差旅费的报销进行严格控制，防止与发行人正常生产经营业务无关的费用报销。

综上，发行人已制定内部控制制度，对销售人员、业务推广活动及营销费用均采取了防范商业贿赂的措施，发行人相关内部控制制度能够有效防范商业贿赂风险。

二、保荐机构、申报会计师核查上述事项，并发表核查意见

（一）核查程序

保荐机构、申报会计师履行了如下核查程序：

（1）了解发行人期间费用及营销相关的内部控制的设计，取得发行人防范商业贿赂的相关内部控制制度并测试关键内部控制运行的有效性；

（2）取得发行人报告期内销售费用构成明细表，结合生产经营模式对费用结构、分类进行分析；抽样检查其原始凭证、合同或订单、发票、水单等，检查费用的真实性、准确性以及会计处理是否正确；

（3）访谈发行人财务负责人、销售业务负责人，了解发行人采购药品安全服务的详细情况、2022 年发行人针对境内集采所开展的工作以及 2023 年发行人针对境内产

品商业化安排的工作开展情况及其相关支出的会计处理，评估其是否符合《企业会计准则》的规定，分析是否与同行业可比公司一致；

（4）通过国家企业信用信息公示系统、信用中国、中国市场监管行政处罚文书网、12309 中国检察网、中国裁判文书网、人民法院公告网、企查查等网络平台，核查发行人及其实际控制人、董事、监事、高级管理人员报告期内是否存在因商业贿赂等违法违规行为受到处罚或被立案调查的情形；

（5）对发行人境外药品安全服务费供应商 Awinsa Life Sciences Private Limited 实施访谈程序并查阅合同，对发行人境内品安全服务费供应商南京天韬医药科技有限公司实施查阅合同、检索国家企业信用信息公示系统、天眼查等网络查询方式，对于其股权结构和主要任职人员进行核查，并与发行人实际控制人、董监高以及关键岗位员工名单进行了交叉比对，确认其是否涉及商业贿赂风险，与发行人之间是否存在关联关系。

（二）核查意见

经核查，保荐机构认为：

（1）发行人已如实披露药品安全服务费的主要支付对象、金额、开展的具体工作的详细情况；

（2）发行人为了参与集采招标以及内销渠道的开拓，组建了销售团队，于 2022 年发生了股份支付、药品安全服务费、职工薪酬及其他境内集采相关的差旅费及办公费用等，相关费用计入销售费用；

（3）发行人于 2023 年开始境内非集采商业化销售并发生相应费用，相关费用的核算符合《企业会计准则》的规定；

（4）发行人相关内部控制制度能够效防范商业贿赂风险；

（5）发行人药品安全服务费供应商 Awinsa Life Sciences Private Limited、南京天韬医药科技有限公司不涉及商业贿赂风险，与发行人之间不存在关联关系。

经核查，申报会计师认为：

（1）发行人已如实披露药品安全服务费的主要支付对象、金额、开展的具体工作的详细情况；

（2）发行人就境内集采所采取的准备工作以及支付的费用，相关费用涉及的会计处理，以及截至目前公司对于境内产品商业化安排的支出情况的相关说明与我们在审计申报财务报表及执行核查程序中取得的资料及了解的信息**在所有重大方面**一致；

（3）发行人于 2023 年开始集采外销售前，制定并实施了《推广服务商准入管理制度》、《推广服务商日常管理制度》及《营销费用请款报销管理业务流程控制制度》等制度 ，截至目前发行人防范商业贿赂风险相关的内部控制情况与我们在审计申报财务报表及执行核查程序中取得的资料及了解的信息**在所有重大方面**一致；

（4）发行人根据业务需求建立了**销售费用**相关的内部控制，根据申报会计师出具的《内部控制审核报告》（普华永道中天特审[2023]第 **3015** 号），发行人于 **2023 年 6 月 30 日**按照《企业内部控制基本规范》在所有重大方面保持了有效的财务报告内部控制。

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，确认并保证其真实、完整、准确。

（此页无正文，为《关于南通联亚药业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的回复》之盖章页）

南通联亚药业股份有限公司

2023 年 11 月 29 日

发行人董事长声明

本人已认真阅读《关于南通联亚药业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的回复》的全部内容，确认本审核问询函回复的内容真实、准确、完整，不存在虚假记录、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、法定代表人：

ZHANG GUOHUA

（张国华）

南通联亚药业股份有限公司

2023 年 11 月 29 日

（此页无正文，为《关于南通联亚药业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的回复》之签章页）

保荐代表人：

刘 洋　　刘 欢

中国国际金融股份有限公司

2023 年 11 月 29 日

保荐人法定代表人声明

本人已认真阅读南通联亚药业股份有限公司本次审核问询函回复报告的全部内容，了解报告涉及问题的核查过程、本公司的内核和风险控制流程，确认本公司按照勤勉尽责原则履行核查程序，审核问询函回复报告不存在虚假记载、误导性陈述或重大遗漏，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。

法定代表人：

陈 亮

中国国际金融股份有限公司

2023 年 11 月 29 日