

深圳微芯生物科技股份有限公司

(深圳市南山区高新中一道十号深圳生物孵化基地 2 号楼 601-606 室)



关于深圳微芯生物科技股份有限公司向不 特定对象发行可转换公司债券申请文件的 审核问询函的回复（修订稿）

保荐机构（主承销商）



(深圳市福田区金田路4018号安联大厦35层、28层A02单元)

二〇二二年四月

上海证券交易所:

根据贵所于 2021 年 11 月 18 日出具的《关于深圳微芯生物科技股份有限公司向不特定对象发行可转换公司债券申请文件的审核问询函》（以下简称“《问询函》”）的要求，安信证券股份有限公司（以下简称“安信证券”或“保荐机构”）作为深圳微芯生物科技股份有限公司（以下简称“微芯生物”、“公司”或“发行人”）向不特定对象发行可转换公司债券的保荐机构（主承销商），会同发行人及发行人律师上海市通力律师事务所（以下简称“发行人律师”）及申报会计师毕马威华振会计师事务所（特殊普通合伙）（以下简称“申报会计师”）等相关各方，本着勤勉尽责、诚实守信的原则，就问询函所提问题逐项进行认真讨论、核查与落实，并逐项进行了回复说明。具体回复内容附后，请审核。

说明:

1、如无特殊说明，本回复中使用的相关用语具有与《深圳微芯生物科技股份有限公司向不特定对象发行可转换公司债券募集说明书（申报稿）》（以下简称“《募集说明书》”）中相同的含义。同时，根据发行人已披露的《2021 年年度报告》将财务报告基准日更新至 2021 年 12 月 31 日，由此对本问询函回复进行更新，涉及本问询函回复的修订或补充的内容以**楷体加粗**方式列示。

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

目录

1. 关于募投项目	4
2.关于融资规模	25
3. 关于效益预测	48
4. 关于前次募投项目	57
5. 关于发行人经营情况	62
6. 关于财务性投资	79
7. 关于其他事项	85

1. 关于募投项目

根据募集说明书，发行人本次拟投资 2.6 亿元募集资金用于实施创新药生产基地(三期)项目，建成 CS12192 原料药车间、CS12192 制剂车间、多功能原料药车间以及多功能制剂车间等 4 个生产车间，用于 CS12192(免疫性疾病)、CS27109(非酒精性脂肪肝/脂代谢紊乱潜在治疗药物)、CS17919(非酒精性脂肪肝/2 型糖尿病慢性肾病潜在治疗药物)等创新药的研发、中试和生产。

请发行人补充说明：(1)本次募投项目与公司首次公开发行的募投项目“创新药生产基地项目”的区别和联系，涉及的土地使用权、生产车间、设备设施等能否明确区分，是否存在重复建设的情形；(2)CS12192、CS27109、CS17919 等产品的计划投资金额，并结合 4 个生产车间的功能说明本次募投项目是否主要用于 CS12192 产品；(3)结合前述产品的目标市场规模、产品竞争格局、发行人产品所处研发阶段及预计完成时间、发行人管线布局，进一步分析发行人选择上述产品的考虑以及本次募投项目实施的必要性、合理性、紧迫性；(4)发行人关于本次募投项目的相关人员、技术等资源储备，及本次募投项目的研发失败风险；(5)本次募投项目的产能测算情况，充分分析未来是否存在产能消化风险。

请发行人结合前述事项，进一步梳理完善募集说明书及风险提示章节内容。

【回复说明】

一、发行人补充说明事项

(一) 本次募投项目与公司首次公开发行的募投项目“创新药生产基地项目”的区别和联系，涉及的土地使用权、生产车间、设备设施等能否明确区分，是否存在重复建设的情形

1、本次募投项目与公司首次公开发行的募投项目“创新药生产基地项目”的区别和联系

公司首次公开发行的募投项目“创新药生产基地项目”包括非肿瘤创新药生产及辅助设施（一期）、肿瘤创新药生产及辅助设施（二期），该项目为公司抗 2 型糖尿病原创新药西格列他钠和抗肿瘤原创新药西奥罗尼在四川省成都市高新西部园区建设的符合美国、欧盟 cGMP 标准和中国 GMP 标准的小分子药物生产基地。其中非肿瘤创新药生产及辅助设施（一期）建设内容为西格列他钠

原料药生产线（1#车间）、西格列他钠固体制剂生产线（2#车间），及综合楼（宿舍、食堂）、质量中心、动力中心（锅炉、变配电、机修、库房等）、危险品库、储罐区、污水处理站、消防水池等基础设施；肿瘤创新药生产及辅助设施（二期）建设内容为西奥罗尼原料药生产线（3#车间）、西奥罗尼固体制剂生产线（4#车间）及部分辅助设施。

本次募投项目为“创新药生产基地（三期）项目”，将引进全球先进的智能生产线，建成 CS12192 原料药车间、CS12192 制剂车间、多功能原料药车间以及多功能制剂车间 4 个车间，并配套库房、倒班房等相关设施，用于满足公司小分子创新药包括 CS12192（免疫性疾病）、CS27109（非酒精性脂肪肝/脂代谢紊乱潜在治疗药物）、CS17919（非酒精性脂肪肝/2 型糖尿病慢性肾病潜在治疗药物）等原创新药的研发、中试和生产的需要。

公司创新药生产基地项目位于成都市高新区康强一路 298 号，分三期建设，其中一期项目为原创糖尿病新药西格列他钠的生产及辅助设施，二期项目为原创抗肿瘤新药西奥罗尼的生产及辅助设施。截至本问询函回复签署日，一期项目已建成，二期项目已完工（尚未申请 GMP 验收），生产基地（三期）项目主要作为在研原创新药的研发、中试及产业化基地，与生产基地一期、二期项目互为补充，具体规划图示如下：



2、本次募投项目与公司首次公开发行的募投项目“创新药生产基地项目”

涉及的土地使用权、生产车间、设备设施情形

本次募投项目“创新药生产基地（三期）项目”已取得土地使用权，并开展前期建设准备工作，其与公司首次公开发行的募投项目“创新药生产基地项目”涉及的土地使用权、生产车间、设备设施的具体情况如下：

项目	土地使用权	生产车间	设备设施
创新药生产基地（一期、二期）项目	成高国用（2015）第43214号	1#厂房（原料药车间）	西格列他钠原料药和制剂生产设备
		2#厂房（制剂车间）	
		3#厂房（原料药车间）	西奥罗尼原料药和制剂生产设备
		4#厂房（制剂车间）	
创新药生产基地（三期）项目	川（2021）成都市不动产权第0362070号	5#厂房（原料药车间）	CS12192 原料药和制剂生产设备
		8#厂房（制剂车间）	
		6#厂房（多功能原料药车间）	CS27109、CS17919 等产品研发及中试设备
		7#厂房（多功能制剂车间）	

综上，本次募投项目“创新药生产基地（三期）项目”与公司首次公开发行的募投项目“创新药生产基地项目”系针对公司不同产品的产业化设施，涉及的土地使用权、生产车间、设备设施等能够明确区分，不存在重复建设的情形。

（二）CS12192、CS27109、CS17919 等产品的计划投资金额，并结合 4 个生产车间的功能说明本次募投项目是否主要用于 CS12192 产品

CS12192 是公司自主设计和研发的具有全球专利保护的高选择性 JAK3 激酶抑制剂，同时部分抑制 JAK1 和 TBK1 激酶，全球尚无同类机制的药物上市。目前，公司正在全球同步进行 CS12192 的临床开发，在国内已开展 CS12192 治疗类风湿性关节炎的 I 期临床试验，计划投资金额为 3,000 万元（自筹资金），在美国已获批开展 CS12192 治疗移植物抗宿主病的 I 期临床试验，计划投资金额为 500 万美金（自筹资金）。

CS27109、CS17919 为公司独家发现的新分子实体的候选药物，正在进行临床前研究，初步拟达到目标为通过临床前研究能够进行进一步的临床开发，临床前研究阶段计划投资金额合计约为 6,000 万元（自筹资金）。

创新药生产基地（三期）项目的投资金额均为厂房、生产设备等建设投入，不存在相关产品的研发费用投入。该项目主要为引进全球先进的智能生产线，用于满足公司小分子创新药包括 CS12192、CS27109、CS17919 等的研发、中试和

生产，包括 4 个生产车间，并配套库房、倒班房等相关设施，其中 2 个生产车间（5#厂房、8#厂房）用于 CS12192 的中试、临床试验样品及产品的规模化生产，另外 2 个多功能生产车间（6#厂房、7#厂房）用于 CS27109、CS17919 等原创新药的中试及临床试验样品生产。

因此，创新药生产基地（三期）项目主要用于 CS12192 产品的研发中试及产业化，同时也为公司未来持续拓展的创新机制药物（CS27109、CS17919 等）的中试及临床试验样品生产做准备。

（三）结合前述产品的目标市场规模、产品竞争格局、发行人产品所处研发阶段及预计完成时间、发行人管线布局，进一步分析发行人选择上述产品的考虑以及本次募投项目实施的必要性、合理性、紧迫性；

1、前述产品的目标市场规模、产品竞争格局

（1）CS12192

CS12192 为 JAK3 激酶抑制剂，同时部分抑制 JAK1 和 TBK1 激酶，目标适应症主要为自身免疫性疾病。自身免疫性疾病是一类以局部或全身性异常炎症免疫反应为特征的炎症免疫性疾病。根据美国自身免疫性疾病协会的统计数据，目前已经有超过 100 种疾病类型属于自身免疫性疾病，常见的自身免疫性疾病包括类风湿性关节炎、强直性脊柱炎、银屑病、系统性红斑狼疮、多发性硬化症、炎症性肠炎等。

目前，自身免疫性疾病的治疗药物主要分为甾体抗炎药（糖皮质激素）、非甾体抗炎药和改善病情抗风湿药（DMARDs）三类。根据目前的临床治疗指南，自身免疫性疾病初治、缓解期或维持治疗期间的治疗方案以传统合成 DMARDs 和非甾体抗炎药为主，对于病情较重或是活动性的疾病，糖皮质激素治疗仍是标准的一线方案。生物制剂 DMARDs 和靶向合成 DMARDs 则是近十年来发展迅猛的大/小分子靶向药物。近年开发的生物制剂 DMARDs（细胞因子或抗体类）、以及小分子靶向合成 DMARDs（S1PR 调节剂、JAK 抑制剂、BTK 抑制剂）等将会逐步替代传统药物的市场地位。

由于在研的靶向药上市后将更好地满足临床未被满足的需求，根据弗若斯特沙利文分析，全球自身免疫性疾病治疗市场规模保持稳定增长，预计将从 2020

年的 1,206 亿美元增长到 2025 年的 1,461 亿美元，复合年增长率为 3.9%。中国自身免疫性疾病治疗市场则将会持续快速增长，预计将从 2020 年的 25 亿美元增长到 2025 年的 87 亿美元，复合年增长率为 28.1%，至 2030 年，整体市场规模将达到 247 亿美元，2025 年至 2030 年的复合年增长率为 23.2%。

CS12192 目前计划针对的主要适应症包括类风湿关节炎、多发性硬化症和移植物抗宿主病等。根据弗若斯特沙利文报告，全球类风湿关节炎患者发病人数由 2016 年的 3,810 万人增加至 2020 年的 3,980 万人（包括中国约 600 万人），预计全球类风湿关节炎患者发病人数将于 2025 年达到 4,220 万人（包括中国 620 万人），并于 2030 年达到 4,500 万人（包括中国 640 万人）。根据国家卫生健康委医政医管局主办的《罕见病诊疗指南（2019 版）》，多发性硬化症发病率和患病率与地理分布和种族相关，亚洲国家发病率约为 0.005%，以第七次全国人口普查结果为基数，中国多发性硬化症人数约为 7 万人。根据中国和国际血液与骨髓移植登记库数据，2020 年我国实施异基因造血干细胞移植（allo-HSCT）10,042 例，2018 年美国实施异基因造血干细胞移植（allo-HSCT）9,028 例。移植物抗宿主病（GVHD）是 allo-HSCT 的主要并发症和重要致死原因，根据《慢性移植物抗宿主病（cGVHD）诊断与治疗中国专家共识（2021 年版）》，GVHD 发生率约为 30%-70%，推算每年中美移植物抗宿主病各约为 3,000 到 7,000 例。

目前，全球已有多款 JAK 抑制剂药物获批上市或处于在研阶段。其中，在中国和美国已获批上市的主要 JAK 抑制剂药物如下：

公司名称	药物名称	靶点	批准机构	获批适应症	首次获批时间
礼来 / 因赛特医疗	Baricitinib（巴瑞替尼）	JAK1/2	FDA	类风湿关节炎	2017 年
			NMPA	类风湿关节炎	2019 年
辉瑞	Tofacitinib（托法替尼）	JAK1/2/3	FDA	溃疡性结肠炎、银屑病、类风湿关节炎、幼年特发性关节炎	2012 年
			NMPA	类风湿关节炎	2017 年
	Abrocitinib（阿布昔替尼）	JAK1	FDA NMPA	特应性皮炎	2022 年
诺华	Ruxolitinib（芦可替尼）	JAK1/2	FDA	骨髓纤维化、真性红细胞增多症、移植物抗宿主病、特应性皮炎	2011 年
			NMPA	骨髓纤维化	2017 年

吉利德	Filgotinib	JAK1	FDA	类风湿关节炎	2020 年
艾伯维	Upadacitinib	JAK1	FDA	类风湿关节炎	2019 年
阿斯泰来	Peficitinib	JAK1/2/ 3/TYK2	FDA	类风湿关节炎	2019 年
百时美施 贵宝	Fedratinib	JAK2	FDA	骨髓纤维化	2019 年

资料来源：弗若斯特沙利文、网络公开资料

注：FDA 指美国食品药品监督管理局，NMPA 指国家药品监督管理局。

公司 CS12192 选择性抑制 JAK3 亚型，对 T 细胞过度活化为主介导的疾病具有针对性作用，同时避免其他亚型抑制相关的安全性问题，相比现有治疗药物具有明显差异化的临床优势，目前全球范围内尚无获批的选择性针对 JAK3 亚型的同类药物，进展最快的为辉瑞的 PF-06651600，目前在中美均处于临床 III 期阶段，适应症为斑秃。除了自身免疫性疾病外，CS12192 在与 T 细胞、B 细胞异常活化增生相关的疾病类型如恶性淋巴瘤等其他临床适应症有进一步拓展空间。

(2) CS27109 和 CS17919

CS27109 和 CS17919 分别为 TR β 激动剂和 ASK1 抑制剂，目标适应症主要为非酒精性脂肪肝病。非酒精性脂肪肝病（NAFLD）是最常见的慢性肝病之一，全球约有 1/4 的成年人患有非酒精性脂肪肝。根据弗若斯特沙利文分析，全球非酒精性脂肪肝病患病人数 2020 年为 17.6 亿，2030 年将达到 24.3 亿人。其中，中国非酒精性脂肪肝病患病人数 2020 年已接近 2 亿人，在人口老龄化及肥胖、糖尿病等疾病因素的作用下，2021-2030 年，中国非酒精性脂肪肝病患病率会以更快的速度增长，预计于 2030 年达到 2.8 亿人。

非酒精性脂肪肝病包括单纯性脂肪肝（NAFL）、非酒精性脂肪性肝炎（NASH）、非酒精性脂肪性肝硬化和肝细胞癌（HCC），其中 NASH 是非酒精性脂肪肝病进展为肝硬化、肝细胞癌、肝衰竭等终末期肝病的重要环节。全球针对非酒精性脂肪肝病的已上市治疗药物较少，特别是 NASH 领域，迄今为止，美国 FDA、欧洲 EMA 和中国 NMPA 尚未正式批准用于治疗 NASH 的药物。

根据弗若斯特沙利文分析，我国 NASH 患病人数 2020 年已达到 3,870 万人，2021-2030 年，中国的 NASH 患病率将以更快的速度增长，2030 年将达到 5,550 万人。近年来，肥胖、糖尿病等因素加剧了我国非酒精性脂肪肝人数的增加，催生了巨大的市场空间，而我国尚未有非酒精性脂肪肝治疗药物上市，临床需求迫

切。目前，全球市场有多家企业布局 NASH 新药研发，部分已进入临床 III 期阶段。根据弗若斯特沙利文分析，全球及中国非酒精性脂肪肝病相关药物的市场规模将于 2030 年分别达到 322 亿美元和 355 亿人民币。

NASH 病理机制复杂、疾病进程长且具有极大的个体差异性，对治疗药物的开发带来严峻挑战，针对不同疾病机制和相关靶点，有多种药物类型在临床开发或早期研究中，涉及代谢调节、抗炎、抗纤维化等不同方向。目前，全球主要市场针对 NASH 仅有 Saroglitazar 一款治疗药物于 2020 年在印度获批，中国和美国已进入临床 III 期及以后阶段的针对 NASH 开发的主要药物如下：

药品名称	公司名称	药物类型	所处阶段	审批机构
Obeticholic Acid (奥贝胆酸)	Intercept Pharmaceuticals	FXR 激动剂	NDA	FDA
Semaglutide (司美格鲁肽)	诺和诺德	GLP-1 受体激动剂	临床 III 期	FDA/NMPA
Lanifibranor	Inventiva Pharma	泛 PPAR 激动剂	临床 III 期	FDA
Aramchol	Galmed Pharmaceuticas	SCD-1 抑制剂	临床 III 期	FDA
Resmetirom (MGL-3196)	Madrigal Pharmaceuticals	TR β 激动剂	临床 III 期	FDA
Cenicriviroc	艾尔建	CCR2/5 拮抗剂	临床 III 期	FDA

资料来源：CDE 药物临床试验登记与信息公示平台、ClinicalTrials.gov、网络公开资料

综上，公司始终坚持以创新来满足未被满足的临床需求，致力于为患者提供可承受的、临床亟需的、具有革命性疗效的创新机制药物，公司在研产品 CS12192、CS27109、CS17919 等具有差异化的竞争优势，市场前景广阔。

2、发行人产品所处研发阶段及预计完成时间、发行人管线布局

截至本问询函回复签署日，公司研发管线的整体进展情况如下图所示：

药物名称	作用机制	适应症	临床前	临床I期	临床II期	临床III期	上市申请	上市	来源	商业化权力
西达本胺 (爱谱沙®) Chidamide (Tucidinostat)	表观遗传调控剂 免疫调控剂 亚型选择性HDACi (HDAC 1,2,3,10)	外周T细胞淋巴瘤 (难治复发)					2013.02	2014.12	自主研发、 独家发现	中国大陆、 中国香港
		乳腺癌 (HR+/联合AI)					2018.11	2019.11		
		弥漫大B细胞淋巴瘤 (一线/联合标准治疗)								
		非小细胞肺癌 (恩沃利单抗KN035)								
		非小细胞肺癌 (替雷利珠单抗)								
西格列他钠 (双洛平®) Chiglitazar (Carfloglitazar)	新型胰岛素增敏剂 非TZD类构型限制性 PPAR 全激动剂	2型糖尿病 (饮食运动控制不佳)					2019.09	2021.10	自主研发、 独家发现	全球
		2型糖尿病 (联合二甲双胍)								
		非酒精性脂肪性肝炎								
西奥罗尼 Chiauranib	三通路靶向激酶 抑制剂 (Auroa B/VEGFRs/ CSF1R)	小细胞肺癌 (二线/单药)	中国						自主研发、 独家发现	全球
		卵巢癌 (铂耐药/联合化疗)	美国							
		肝癌 (二线/单药)								
		淋巴瘤 (单药或联合西达本胺)								
		三阴乳腺癌 (单药及联合用药)								
		软组织肉瘤 (STS)								
		广泛期小细胞肺癌 联合AKI04								
		CS12192	JAK3/JAK1/TBKI 选择性激酶抑制剂	类风湿关节炎(中国)						
		多发性硬化症、炎症性肠病								
		GVHD (美国)	美国							
CS23546	PD-L1二聚体拮抗剂	肺癌						自主研发、 独家发现	全球	
CS27100	SHP2抑制剂	肺癌								
CS53001	P53变构调控剂	肺癌								
CS60001	Ras变构调控剂	肺癌								
CD70001	ATR抑制剂	肺癌								
CD80001	甲基化酶调控剂	肺癌								
CD17001	RNA合成调控剂	肺癌								
CS32582	TYK2选择性抑制剂	自身免疫性疾病								
CS271011	肝靶向TRb选择性激动 剂	代谢性疾病								
CS17919	ASK1抑制剂	代谢性疾病								
CD12001	蛋白酶抑制剂	抗病毒								
CD60001	RNA聚合酶抑制剂	抗病毒								
CS70001	脑部TRβ选择性激动剂	中枢神经疾病								
CD40001	神经保护剂	中枢神经疾病								
CSXY0001	免疫检查点抗体融合蛋 白	肺癌								
CSXY0002	免疫调节型ADC	肺癌								
CSXY0003	T细胞衔接型抗体	肺癌								
CSXY0004	肺癌特异型单抗	肺癌								

公司首个原创抗肿瘤新药西达本胺已于 2015 年上市销售，用于治疗外周 T 细胞淋巴瘤，并于 2019 年新增乳腺癌适应症；公司第二个原创糖尿病新药西格列他钠于 2021 年 10 月获批上市，用于治疗 2 型糖尿病；公司第三个原创抗肿瘤新药西奥罗尼正在开展针对小细胞肺癌和卵巢癌的 III 期临床试验，预计将于 2025 年获批上市。

公司第四个原创小分子创新药 CS12192 属于高选择性 JAK3 激酶抑制剂，

已在中美同步进行临床开发，其中在中国已开展针对类风湿性关节炎的 I 期临床试验，预计 2022 年开展并完成针对类风湿关节炎、移植物抗宿主病和多发性硬化症的 I 期临床试验，预计 2023 年-2025 年完成针对移植物抗宿主病的 II 期临床试验并申请有条件上市，2026 年-2027 年获批上市；预计 2023 年-2024 年完成针对多发性硬化症和类风湿性关节炎的 II 期临床试验，2025 年-2026 年完成针对多发性硬化症和类风湿性关节炎的 III 期临床试验并申报上市，2027-2028 年获批上市。CS12192 在美国已获批开展用于治疗移植物抗宿主病的 I 期临床试验，预计 2022 年完成 I 期临床试验，2023 年-2024 年完成 II 期临床试验并申请有条件上市，2025 年-2026 年获批上市。

公司陆续在研的原创小分子创新药 CS27109 和 CS17919 目前尚处于临床前研究阶段，其中 CS27109 预计 2023 年开展 I 期临床试验，2024-2025 年开展针对 NASH 和高脂血症的 II 期临床试验，2026 年-2028 年开展针对 NASH 和高脂血症的 III 期临床试验，2029 年申报上市；CS17919 预计 2023 年开展 I 期临床试验，2024-2025 年开展针对 NASH 和糖尿病肾病的 II 期临床试验，2026 年-2028 年开展针对 NASH 和糖尿病肾病的 III 期临床试验，2029 年申报上市。

综上，公司主要产品均为自主研发发现与开发的新分子实体且作用机制新颖的原创新药，且在研管线品种丰富，覆盖临床前、临床 I 期、临床 II 期和临床 III 期等各个阶段。随着研发进展的持续推进，在研产品将陆续进入临床开发阶段，公司需要根据在研产品储备及未来市场需求等因素，对生产能力进行提前规划和投资建设，以满足公司在研创新药的中试、临床试验样品生产及产品规模化生产的需要。

3、进一步分析发行人选择上述产品的考虑以及本次募投项目实施的必要性、合理性、紧迫性

（1）发行人选择上述产品的考虑

首先，从公司研发管线的整体进展来看，CS12192、CS27109、CS17919 等是公司继西达本胺、西格列他钠和西奥罗尼之后研发的进展相对较快的原创新药，将在未来几年陆续进入临床 II 期、临床 III 期试验阶段直至 NDA 及获批上市，公司需要提前考虑为其配备相应的临床试验样品生产及产品规模化生产能力，以满足临床试验样品的自主供应，从而缩短研发周期，加快新药上市速度；

其次，从上述产品的目标市场规模来看，CS12192 对应的自身免疫性疾病治疗的全球市场规模预计将从 2020 年的 1,206 亿美元增长到 2025 年的 1,461 亿美元，中国自身免疫性疾病治疗市场规模预计将从 2020 年的 25 亿美元增长到 2025 年的 87 亿美元，复合年增长率为 28.1%，至 2030 年整体市场规模将达到 247 亿美元，2025 年至 2030 年的复合年增长率为 23.2%；CS27109 和 CS17919 对应的非酒精性脂肪肝病相关药物的全球及中国市场规模将于 2030 年分别达到 322 亿美元和 355 亿人民币。上述产品市场空间大，如相关产品获批上市及商业化，将有助于公司销售收入的持续增长。

再者，从上述产品的竞争格局来看，目前 FDA 已批准上市 7 款 JAK 抑制剂药品，在中国上市的仅有 3 款，适应症仅包含类风湿关节炎和骨髓纤维化，且尚未有选择性抑制 JAK3 亚型的药品上市。同时，美国 FDA、欧洲 EMA 和中国 NMPA 尚未正式批准用于治疗 NASH 的药物，在中国仅有 1 款药品进展到临床 III 期。因此，公司针对自身免疫疾病等适应症的 CS12192 和针对 NASH 等适应症的 CS27109 和 CS17919 如能按计划研发成功，将有助于满足相关治疗领域未被满足的临床需求。

因此，公司选择上述产品作为创新药生产基地（三期）项目的主要产品，符合公司研发管线的实际情况，有助于丰富公司产品矩阵，满足创新药研发及产业化的需要，有利于公司的长远发展。

（2）本次募投项目实施的必要性、合理性、紧迫性

本次募投项目创新药生产基地(三期)项目实施的必要性、合理性分析如下：

1) 有助于抢占自身免疫性疾病药物市场，丰富公司产品矩阵

近些年，我国自身免疫性疾病药物市场规模不断增长。一方面，自身免疫性疾病患病群体人数多，客观需求大，随着我国免疫性疾病诊断率的提高，市场存在较大发展潜力。根据美国自身免疫性疾病协会的统计数据，目前已经有超过 100 种疾病类型属于自身免疫性疾病。由于自身免疫性疾病难以治愈，一旦患病，大多数患者需要长期甚至终身服药，药物的需求量较大且依赖性较强。另一方面，国家出台多项政策推动自身免疫性疾病药物的研发创新，将自身免疫性疾病药物纳入医保目录，有助于减轻患者的用药负担，提升药品可及性，进而释放更大的市场需求。

本项目的实施有利于公司抓住政策红利期，切入具备巨大市场潜力的自身免疫性疾病药物细分赛道，抢占市场份额，通过丰富公司产品矩阵、优化产品结构，巩固公司竞争优势，实现企业的持续、健康发展。

2) 有助于满足创新药产业化需求，促进公司收入增长

公司拥有自主建立的“基于化学基因组学的集成式药物发现及早期评价平台”核心技术，专注对人类生命健康造成严重威胁的恶性肿瘤、代谢性疾病、自身免疫性疾病、中枢神经系统疾病及抗病毒等五大领域的原创新药研发，现有近 20 个项目处于早期开发至临床前阶段。

随着产品的逐步获批上市，公司近年来收入实现较快增长，2019 年、2020 年和 2021 年主营业务收入分别为 1.74 亿元、2.69 亿元和 4.30 亿元，年复合增长率超过 57%。目前公司成都生产基地非肿瘤创新药生产及辅助设施（一期）、肿瘤创新药生产及辅助设施（二期）可满足原创抗 2 型糖尿病新药西格列他钠和抗肿瘤新药西奥罗尼的产能需求。在行业规模快速增长的背景下，随着公司在研的众多小分子药物陆续进入临床阶段，公司亟需提前进行产能布局，增强不同类型产品的供应能力，以满足原创新药的临床样品制备、中试、规模化生产和上市申报要求，为更好地承接原创新药产业化，增强企业竞争力和抗风险能力，继续扩大收入及利润规模提供必要条件。

3) 有助于满足在研品种临床开发的需要，提升公司核心竞争力

公司从成立以来专注于自主原创新药的研发，在研发策略、技术应用上积累了较强的竞争优势，经过 20 年的持续研发投入，储备了包括 CS27109、CS23546、CS17919 等一系列准备进入临床开发的产品。相比产品管线相对单一的发展初期，随着业务规模的扩张和研发实力的提升，公司在研品种不断增加，临床试验持续推进，自建多功能生产车间用于中试生产的边际成本逐渐降低，边际效益逐渐提升，同时能够更好实现在研产品临床试验用药的自主供应，有助于保障在研项目的开发进度、保密性和灵活度，缩短研发周期和加快新药上市速度，提升公司的核心竞争力。

综上，创新药生产基地（三期）项目实施具有必要性和合理性。

由于在临床试验阶段，公司若委托外部供应商生产临床试验用药，则在药品注册环节需要对新生产线的安全性、稳定性以及生产药物的质量等进行验证，将

额外耗费较长的时间,因此,从项目建设进度和相关产品研发进度的匹配性来看,创新药生产基地(三期)项目预计2024年建成,而CS12192预计2023年-2024年在美国完成针对移植物抗宿主病的II期临床试验并申请有条件上市,2025年-2026年获批上市;预计2023年-2025年在中国完成针对移植物抗宿主病的II期临床试验并申请有条件上市;预计2025年-2026年在中国完成针对多发性硬化症和类风湿关节炎的III期临床试验并申报上市;CS27109预计2024-2025年在中国开展针对NASH和高脂血症的II期临床试验,2026年-2028年开展针对NASH和高脂血症的III期临床试验;CS17919预计2024-2025年在中国开展针对NASH和糖尿病肾病的II期临床试验,2026年-2028年开展针对NASH和糖尿病肾病的III期临床试验。从自主供应临床试验用药、保证在研项目的开发进度、保密性和灵活度,缩短研发周期,加快新药上市速度等角度出发,创新药生产基地(三期)项目建成后,可用于CS12192和CS27109、CS17919等药物临床试验用药的生产,同时为CS12192的产业化做准备。

综上,公司建设创新药生产基地(三期)项目具有紧迫性。

(四) 发行人关于本次募投项目的相关人员、技术等资源储备,及本次募投项目的研发失败风险

1、发行人关于本次募投项目的相关人员、技术等资源储备

(1) 实力雄厚的研发团队为项目顺利实施奠定基础

作为我国原创新药领域的领先企业,经过二十年的行业深耕,公司积累了丰富的研发经验,拥有强大的研发实力。**截至2021年12月31日,公司拥有研发人员260人,其中博士31人,硕士及本科217人。**公司管理层具有丰富的研发和管理经验,大多具有海外名校的研究经验或者知名医药企业的研发经验。除此之外,公司的其他研发人员,也大多具有国内外知名院校的学习经历,在行业内期刊杂志发表多篇高影响力论文。

公司是全球最早建立和使用化学基因组学进行药物筛选与评价的公司,在多年持续研发的过程中,不断更新技术评价手段,积累了大量的研究数据,公司在使用化学基因组学技术进行药物筛选的过程中,对于大数据的质量控制、数据挖掘和理解方面具有丰富的实践经验。公司的高级研发人才具有在靶点确认、探索性研究、分子模拟及设计、高通量高内涵筛选、生物标志物的转化医学研究等专

家知识，有利于公司在小分子药物早期筛选评价方面取得成功。同时，公司研发团队还具有临床研究的开发能力，具备小分子药物从实验室到商业化的研究、中试、质控及生产的核心能力，进一步保障了公司在研产品的开发成功率。

（2）丰富的研发经验和深厚的技术储备为项目实施提供保障

公司开发的原创抗肿瘤新药西达本胺和原创糖尿病新药西格列他钠均已获批上市，第三个原创抗肿瘤新药西奥罗尼正在开展针对小细胞肺癌和卵巢癌的 III 期临床试验，且均已被纳入突破性疗法认定，显示了公司基于化学基因组学进行药物筛选与评价的核心技术在新药开发过程中的优势，同时也积累了丰富的研发经验和技術储备。

CS12192 是公司自主设计和研发的具有全球专利保护的高选择性 JAK3 激酶抑制剂，同时部分抑制 JAK1 和 TBK1 激酶，目前尚没有此类抑制剂药物上市。公司已完成的临床前研究表明，CS12192 在类风湿性关节炎、多发性硬化病、系统性红斑狼疮、银屑病等自身免疫性疾病模型及移植物抗宿主疾病（GVHD）模型上均具有明显的药效活性，在部分疾病模型上显示出有别于其他 JAK 激酶抑制剂的差异化药效特征。CS12192 于 2020 年 3 月 24 日获得开展首个适应症类风湿性关节炎的 I 期临床试验，目前已完成 I 期临床试验单次给药的剂量爬坡。此外，CS12192 在美国已获批开展用于治疗移植物抗宿主病的 I 期临床试验。

CS27109 属于选择性的甲状腺素受体 β (TR β) 激动剂，主要功能为促进体内脂质代谢。甲状腺素分别通过 THR α 和 THR β 两种受体发挥作用，THR β 主要在肝脏发挥脂质调节作用，而 THR α 则有更为广泛的组织分布和生理作用，因此选择性激活肝脏的 THR β 具有安全而有效的改善血脂的临床应用潜力。

CS17919 属于细胞凋亡信号调节激酶 1 (ASK1) 抑制剂，ASK1 介导细胞内外的刺激信号，活化应激反应信号通路从而会影响细胞生长或引发细胞凋亡，在肝脏细胞的上述反应会导致肝损伤、肝炎、肝纤维化，这些都非酒精性脂肪性肝炎重要的病理因素，因此抑制 ASK1 具有潜在的治疗非酒精性脂肪性肝炎以及其他纤维化疾病的应用潜力。

通过持续的探索和研发，公司针对 CS12192、CS27109、CS17919 已形成多项技术成果并申请了相应发明专利。截至 2021 年 12 月 31 日，公司已申请或获授权的相关发明专利情况如下：

序号	产品	专利名称	专利号/申请号	申请日	授权日	专利权人	权属地
1	CS12 192	嘧啶衍生物、其制备方法及应用	ZL201410472716.1	2014/9/16	2018/5/22	发行人	中国境内
2		嘧啶衍生物、其制备方法及应用	ZL201410471403.4	2014/9/16	2019/6/4	发行人	中国境内
3		作为选择性 JAK3 和/或 JAK1 激酶抑制剂的芳杂环化合物的制备方法及其应用	ZL201410471468.9	2014/9/16	2018/5/22	发行人	中国境内
4			PCT/CN2015/089499	2015/9/14	-		PCT
5			HK1220975	2016/8/1	2019/8/16		中国香港
6			TWI570109	2015/9/15	2017/2/11		中国台湾
7			US10011571	2015/9/14	2018/7/3		美国
8			EP3196194	2015/9/14	2019/8/7		欧洲
9			JP6516305	2015/9/14	2019/4/26		日本
10			KR101971887	2015/9/14	2019/4/18		韩国
11			BR1120170051133	2015/9/14	申请中		巴西
12			IN345231	2015/9/14	2020/8/26		印度
13			IDP00201702276	2015/9/14	申请中		印度尼西亚
14			AU2015317937	2015/9/14	2019/1/17		澳大利亚
15			CA2982881	2015/9/14	2020/2/25		加拿大
16			RU2671195	2015/9/14	2018/10/30		俄罗斯
17		一种包含 JAK3/JAK1/TBK1 抑制剂和甲氨蝶呤的药物组合物及其用途	ZL202010156766.4	2020/3/9	2021/2/24	发行人、成都微芯	中国境内
18			PCT/CN2021/078693	2021/3/2	-	发行人、成都微芯	PCT
19			TW110107081	2021/2/26	申请中	发行人、成都微芯	中国台湾
20		一种化合物用于预防或治疗移植植物抗宿主病的用途	CN202011235745.8	2020/11/6	申请中	发行人	中国境内
21			PCT/CN2020/127064	2020/11/6	申请中		PCT

22			TW109138879	2020/11/6	申请中		中国台湾
23		含无定型态芳杂环化合物的组合物、其制备方法及其用途	CN20201134430 5.6	2020/11/26	申请中	发行人	中国境内
24			PCT/CN2020/13 1736	2020/11/26	申请中		PCT
25			TW109141477	2020/11/26	申请中		中国台湾
26			包含 JAK3/JAK1/TBK1 选择性抑制剂的药物组合物及其医药用途	CN20211043617 7.6	2021/4/22		申请中
27	CS17 919	甲酰胺类化合物、其制备方法及其应用	ZL201810404758 .X	2018/4/28	2021/8/17	发行人	中国境内
28			PCT/CN2019/08 3829	2019/4/23	申请中		PCT
29			JP2020559445	2019/4/23	申请中		日本
30			CA3098202	2019/4/23	申请中		加拿大
31			US17/050443	2019/4/23	申请中		美国
32			EG1673/2020	2019/4/23	申请中		埃及
33			EP19791533.3	2019/4/23	申请中		欧洲
34			ZA2020/06771	2019/4/23	申请中		南非
35			AU2019260217	2019/4/23	2021/12/9		澳大利亚
36			P00202008237	2019/4/23	申请中		印度尼西亚
37			MX/a/2020/0111 64	2019/4/23	申请中		墨西哥
38			BR11202002166 4-0	2019/4/23	申请中		巴西
39			IN202017049137	2019/4/23	申请中		印度
40			RU2020138416	2019/4/23	申请中		俄罗斯
41			UAa202007486	2019/4/23	2021/12/29		乌克兰
42			KR10-2020- 7033670	2019/4/23	申请中		韩国
43	TWI694824	2019/4/25	2020/6/1	中国台湾			

44		用于治疗慢性肾病的药物及其用途	CN202210035338.5	2022/1/13	申请中	发行人、成都微芯	中国境内
45	CS27 109	一种杂环化合物及其应用	CN202010743599.3	2020/7/29	申请中	发行人	中国境内
46			PCT/CN2020/105672	2020/7/30	申请中		PCT
47			TW109125661	2020/7/29	申请中		中国台湾
48		一种吡嗪酮衍生物及其应用	CN202010379605.1	2020/5/7	申请中	发行人	中国境内
49			PCT/CN2020/088905	2020/5/7	申请中		PCT
50			TW109115229	2020/5/7	申请中		中国台湾
51		一种酞嗪类化合物的可药用盐、晶型及其制备方法	CN202111304120.7	2021/11/5	申请中	发行人	中国境内
52		酞嗪类化合物的晶型及其制备方法	CN202111287808.9	2021/11/2	申请中	发行人	中国境内
53	预防和治疗代谢异常或炎症引起的组织损伤的药物组合物	CN202111400365.X	2021/11/24	申请中	发行人	中国境内	
54	包含 TR β 激动剂的药物组合物及其医药用途	CN202110389986.6	2021/4/12	申请中	发行人	中国境内	

(3) 高标准的生产体系为保障药品安全提供有利条件

近年来，公司持续完善药品生产和质量控制体系。目前，公司在深圳坪山拥有占地 20 亩的抗肿瘤原创化学新药西达本胺的 GMP 生产基地，在成都高新区拥有占地 60 亩的药品 GMP 生产基地。在此基础上，本次项目可根据产品的工艺要求，运用国内外先进成熟的技术并结合行业内最新的技术成果，选择可确保产品质量优良和稳定性能、具有国际先进水平的设施设备，建设符合 GMP 要求的现代化制药生产基地，促进创新药生产工艺及产品质量的提高。项目实施后，通过利用一期、二期已建成的质量检测大楼，可开展相关配套检测工作；同时利用一期、二期已建成的动力装置及其他公用设施，在制造环节做好前期生产配套准备。公司将继续按照行业领先标准进行生产场地和设备配置，并通过不断完善

生产管理体系，在规模扩大的同时确保生产运营的高效率和产品质量的稳定性。

综上，公司具备实施该募投项目的相关人员、技术等资源储备。

2、本次募投项目的研发失败风险

一个全新结构的原创新药的成功研发，需要经历临床前研究、临床开发、取得监管机构批准及实现商业化等过程，研发周期长，投入大，并将取决于众多因素，如部分因素产生不利影响，可能会导致研发进度被延迟或无法实现商业化等研发失败的风险。公司已在募集说明书之“第三节 风险因素”之“六、募集资金投资项目风险”之“（二）募投项目产品研发失败的风险”对相关风险进行了提示，具体内容如下：

“本次募投项目中创新药生产基地（三期）主要用于满足公司小分子创新药的产业化，包括 CS12192、CS27109、CS17919 等创新药的研发、中试和生产，临床试验项目为西奥罗尼联合紫杉醇治疗卵巢癌 III 期临床试验，上述项目涉及产品尚处于临床前研究或临床试验阶段，可能会出现临床前研究结果不足以支持进行新药临床试验申请或临床试验结果不佳的情况，包括疗效或安全性等相关指标未达到预设目标，无法证明药物对于相关适应症的安全有效性，从而无法进行新药注册申请。因此，募投项目产品存在研发失败，无法获批上市的风险。”

（五）本次募投项目的产能测算情况，充分分析未来是否存在产能消化风险

1、创新药生产基地（三期）项目产能规划

创新药生产基地(三期)项目用于满足公司包括 CS12192、CS27109、CS17919 等创新药的研发、中试和生产，包括 4 个生产车间，并配套库房、倒班房等相关设施，其中 2 个生产车间（5#厂房、8#厂房）为 CS12192 的独立产线，公司规划了 CS12192 的具体产能；另外 2 个多功能生产车间(6#厂房、7#厂房)用于 CS27109、CS17919 等多个创新药的研发、中试，未规划具体产能。CS12192 的产能规划情况如下：

项目	单位	产能规划
原料药	公斤	1,200
制剂（胶囊）	万粒	3,000

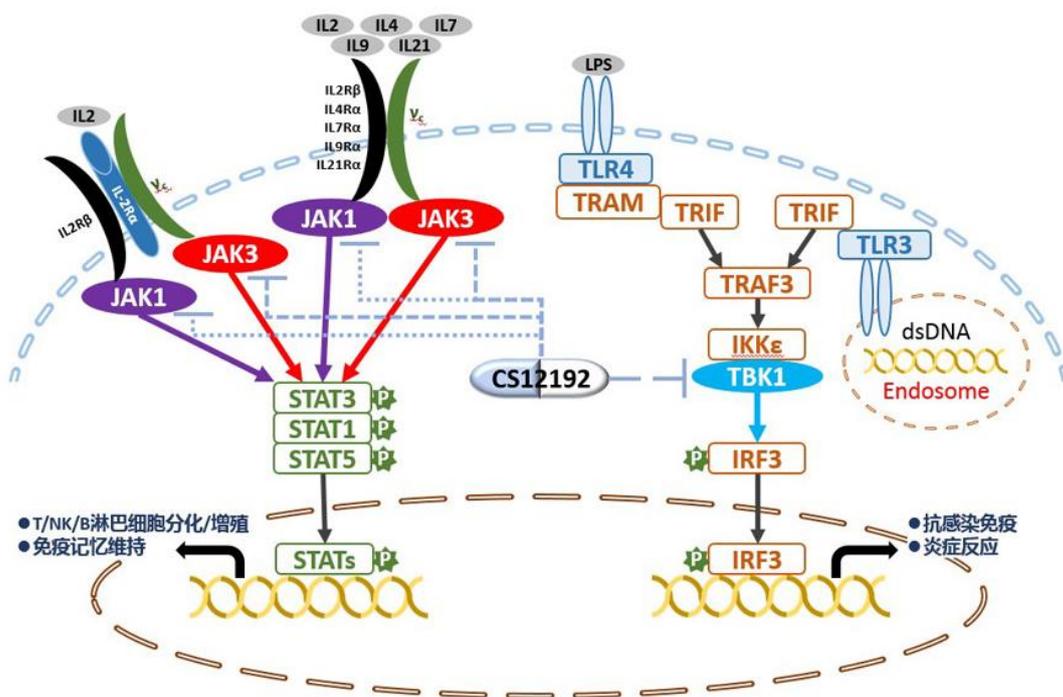
2、募投项目相关产品市场规模及产能消化情况

CS12192 是公司自主设计和研发的具有全球专利保护的高选择性 JAK3 激酶

抑制剂，同时部分抑制 JAK1 和 TBK1 激酶，在研的适应症为自身免疫性疾病。自身免疫性疾病是一类以局部或全身性异常炎症免疫反应为特征的炎症免疫性疾病。根据美国自身免疫性疾病协会的统计数据，目前已经有超过 100 种疾病类型属于自身免疫性疾病，常见的自身免疫性疾病包括类风湿性关节炎、强直性脊柱炎、银屑病、系统性红斑狼疮、多发性硬化症、炎症性肠炎等。

JAK 激酶包括 JAK1、JAK2、JAK3 和 Tyk2 四个亚型，不同 JAK 亚型的组织细胞分布以及介导的细胞因子信号都存在差异，由此产生不同的治疗效应或安全性副作用。JAK3 主要表达在 T 细胞、NK 细胞和 B 细胞上，与多个细胞因子通用的受体 γ_c 链结合并传递细胞内信号，对于 T 细胞和 B 细胞特别是对免疫记忆性细胞的活化和增殖具有促进作用。CS12192 是一个 JAK3 高选择性的小分子抑制剂，相比于其它亚型选择性或者非选择性抑制剂可能在安全性上更有优势。目前，还没有一个 JAK3 选择性抑制剂获批上市。由于 CS12192 的分子机制特点，它在针对某些特定病理类型（如 T 细胞过度活化为主介导的）自身免疫性疾病中具有差异化的疗效潜力，加上它的激酶选择性可能带来的安全性优势，无论是在初始治疗还是维持治疗都会为本领域带来更加安全有效的治疗选择。

图 CS12192 作用机制示意图



公司已完成的临床前研究表明，CS12192 在类风湿性关节炎、多发性硬化病、

系统性红斑狼疮、银屑病等自身免疫性疾病模型及移植物抗宿主疾病（GVHD）模型上均具有明显的药效活性公司本次募投项目的产能消化测算主要考虑CS12192对移植物抗宿主疾病、多发性硬化病、类风湿性关节炎适应症，相关适应症市场规模情况详见上文本问题之“（三）结合前述产品的目标市场规模、产品竞争格局、发行人产品所处研发阶段及预计完成时间、发行人管线布局，进一步分析发行人选择上述产品的考虑以及本次募投项目实施的必要性、合理性、紧迫性”的回复。

CS12192 相关适应症的预计产（销）量及对应的市场渗透率情况如下：

序号	项目	T+12-48	T+60	T+72	T+84	T+96	T+108	T+120	T+132	稳定期
1	产能（万粒）	=	3000	3000	3000	3000	3000	3000	3000	3000
2	产（销）量：									
2.1	-移植物抗宿主病（美国）	=	10	20	30	30	30	30	30	30
2.2	-移植物抗宿主病（中国）	=	-	25	45	70	80	80	80	80
2.3	-多发性硬化症	=	-	-	500	1,200	1,500	1,800	2,100	2,290
2.4	-类风湿关节炎	=	-	-	200	250	300	400	550	600
	产（销）量小计（万粒）	=	10	45	775	1550	1910	2310	2760	3000
3	市场渗透率									
3.1	-移植物抗宿主病（美国）	=	1.37%	2.74%	4.11%	4.11%	4.11%	4.11%	4.11%	4.11%
3.2	-移植物抗宿主病（中国）	=	-	3.42%	6.16%	9.59%	10.96%	10.96%	10.96%	10.96%
3.3	-多发性硬化症	=	-	-	4.89%	11.74%	14.68%	17.61%	20.55%	22.41%
3.4	-类风湿关节炎	=	-	-	0.02%	0.03%	0.03%	0.05%	0.06%	0.07%

注：市场渗透率=预计用药人数/总发病人数，其中预计CS12192每人每天用药4粒，中国和美国移植物抗宿主病发病人数各按5000人计算，中国多发性硬化症人数为7万人，中国类风湿关节炎患者发病人数为600万人。

CS12192是公司自主设计和研发的具有全球专利保护的高选择性JAK3激酶抑制剂，同时部分抑制JAK1和TBK1激酶。目前，市场上还没有一个JAK3选择性抑制剂获批上市。中国药促会抗肿瘤药物临床研究专业委员会发布的报告《2020年度中国抗肿瘤新药临床研究评述》显示，全球范围内同一靶点药物，首个上市产品可以获得45%的市场份额；根据麦肯锡公司2014年发布的公开报告

《Pharma's first-to-market advantage》，First-in-Class 药物可以获得高于市场平均的市场份额，平均市场份额为 40%。

公司基于谨慎性原则，预计 CS12192 各适应症的市场渗透率，其中针对多发性硬化症，考虑目前国内已存在芬戈莫德、西尼莫德等治疗药物，预测稳定期市场渗透率为 20%左右；针对移植物抗宿主病，考虑其为罕见病，市场推广要求更高，同时公司尚无海外销售经验，预测在中国和美国的市場渗透率分别为 10%和 5%左右；针对类风湿关节炎市场空间较大，治疗药物较多，市场竞争较为充分，公司仅按照低于 0.1%的市场渗透率进行预测。因此，公司结合产品创新特点、市场竞争情况等对 CS12192 各适应症的市场渗透率进行预估，具备合理性和谨慎性。

综上，公司根据 CS12192 拟开发的适应症、对应市场规模及产品作用机制及竞争优势等因素合理规划确定本项目的产能及产销量规模，能够满足公司原创新药产品持续拓展不同适应症并在中国及全球市场同步开发和商业化的战略需要；从市场渗透率来看也符合创新药市场拓展和逐步爬坡的商业化规律，该产品拟开发适应症的市场空间大，如产品获批上市销售，则相应的产销量规模也将持续上升，但未来如果医药行业政策发生不利变化、同类药物上市加剧市场竞争、新药上市后在市场开拓与学术推广等方面遇到瓶颈或者新药的安全性、疗效与竞争对手相比的优势未能有效获得医生及其患者的认可，则可能导致公司未来存在一定的产能消化风险。

二、请发行人结合前述事项，进一步梳理完善募集说明书及风险提示章节内容。

1、发行人已在募集说明书“第七节 本次募集资金运用”之“三、本次募集资金投资项目的具体情况”之“创新药生产基地（三期）项目”之“项目基本情况”对创新药生产基地一期、二期项目进度进行了更新如下：

本项目为成都微芯药业有限公司投资建设的创新药生产基地（三期）项目。创新药生产基地项目位于成都市高新区康强一路 298 号，分三期建设，其中一期项目为原创糖尿病新药西格列他钠的生产及辅助设施，二期项目为原创抗肿瘤新药西奥罗尼的生产及辅助设施。截至本募集说明书签署日，一期项目已建成，二期项目已完工（尚未申请 GMP 验收），生产基地（三期）项目主要作为在研原

创新药的研发、中试及产业化基地，与生产基地一期、二期项目互为补充。

2、发行人已在募集说明书之“第三节 风险因素”之“六、募集资金投资项目风险”补充披露募投项目的产能消化风险，具体内容如下：

（四）募投项目产能消化风险

本次募投项目达产后，公司每年将新增 3,000 万粒 CS12192 的生产能力，公司本次募投新增产能系基于 CS12192 拟开发的适应症、对应市场规模及产品作用机制及竞争优势等因素合理规划确定。但未来如果医药行业政策发生不利变化、同类药物上市加剧市场竞争、新药上市后在市场开拓与学术推广等方面遇到瓶颈或者新药的安全性、疗效与竞争对手相比的优势未能有效获得医生及其患者的认可，则可能导致公司未来存在一定的产能消化风险。

2.关于融资规模

2.1 公司本次募集资金拟用于创新药生产基地(三期)项目、西奥罗尼联合紫杉醇治疗卵巢癌 III 期临床试验项目和补充流动资金。报告期末,公司货币资金余额 35,170.20 万元,理财产品余额 35,038.60 万元,2021 年 6 月末较 2020 年末增加短期借款 8,451.27 万元。

请发行人披露:(1)西奥罗尼联合紫杉醇治疗卵巢癌 III 期临床试验项目的具体投资构成;(2)根据《科创板上市公司证券发行上市审核问答》问题 4,测算本次募投项目中实际补充流动资金的具体数额,并论证补充流动资金的比例是否超过募集资金总额的 30%。

请发行人说明:(1)本次募投各项投资金额的具体测算依据和测算过程,工程费用和工程建设其他费用的具体内容和区别,工程建设投资、设备购置安装费用的公允性;(2)新增短期借款的合理性和必要性,本次募集资金是否变相用于偿还借款;(3)补充流动资金的合理性和必要性,金额的测算依据。

请申报会计师:(1)核查并发表意见;(2)对本次募投资金中非资本性支出金额出具专项核查意见。

请保荐机构对本次各募投资项目投资数额的测算依据、过程、结果的合理性,各项投资构成是否属于资本性支出,公司本次各募投资项目金额是否超过实际募集资金需求量,补充流动资金比例是否超过募集资金总额的 30%,以及募投资金是否投资于科技创新领域发表明确意见。

【回复说明】

一、发行人披露事项

(一) 西奥罗尼联合紫杉醇治疗卵巢癌 III 期临床试验项目的具体投资构成

发行人已在募集说明书之“第七节 本次募集资金运用”之“三、本次募集资金投资项目的具体情况”之“(二)西奥罗尼联合紫杉醇治疗卵巢癌 III 期临床试验项目”之“4、项目投资计划”补充披露如下:

本项目具体投资明细如下:

序号	项目	投资额（万元）	备注
1	研究中心费用	5,364.55	包括研究者观察费、辅助医技人员劳务费、受试者检测费、受试者补偿费、机构管理费、伦理评审费等。
2	第三方机构服务费	3,358.08	包括SMO公司（临床试验现场管理组织）费用、数据供应商费用、中心影像费用、受试者招募费用等。
3	研究中心管理	699.75	包括常规监查访视费、中心筛选费、中心启动费、中心关闭访视费、协同监查访视费等。
4	临床用药费用	2,563.41	包括基础用药、辅助用药采购、药品储存费等。
5	人员费用	647.36	包括公司的临床研究费用
6	试验物资、会议费及其他	665.80	包括项目文件印刷费、办公用品费、研究者会议费等
	合计	13,298.95	

（二）根据《科创板上市公司证券发行上市审核问答》问题4，测算本次募投项目中实际补充流动资金的具体数额，并论证补充流动资金的比例是否超过募集资金总额的30%

发行人已在募集说明书之“第七节 本次募集资金运用”之“三、本次募集资金投资项目的具体情况”之“（三）补充流动资金”补充披露如下：

3、本次募投项目中实际补充流动资金的具体情况

公司本次募投项目中实际补充流动资金的具体情况如下：

单位：万元

序号	项目名称	具体投资项目	项目投资金额	拟使用募集资金投入金额	募集资金是否实际补充流动资金
1	创新药生产基地（三期）项目	土地使用权	1,970.08	-	-
		工程建设投资	21,092.93	20,000.00	否
		设备购置安装费用	8,246.76	6,000.00	否
		铺底流动资金	1,000.00	-	-
		合计	32,309.77	26,000.00	-
2	西奥罗尼联合紫杉醇治疗卵巢癌III期临床试验项目	研究中心费用	5,364.55	5,200.00	否
		第三方机构服务费	3,358.08	3,200.00	否
		研究中心管理	699.75	600.00	否

		临床用药费用	2,563.41	2,500.00	否
		试验物资、会议费及其他	665.80	500.00	否
		人员费用	647.36	0.00	-
		合计	13,298.95	12,000.00	-
3	补充流动资金	-	12,000.00	12,000.00	是
合计			57,608.72	50,000.00	-

根据《科创板上市公司证券发行上市审核问答》问题 4，资本化阶段的研发支出不计入补充流动资金。公司西奥罗尼联合紫杉醇治疗卵巢癌 III 期临床试验项目为资本化阶段的研发支出，均为资本性投入。

公司本次申请发行可转换公司债券募集资金总额不超过 50,000.00 万元（含本数），本次募集资金实际用于补充流动资金的金额为 12,000.00 万元，占本次募集资金总额的比例为 24.00%，未超过本次募集资金总额的 30%，符合《科创板上市公司证券发行上市审核问答》问题 4 的相关规定。

二、发行人说明事项

（一）本次募投各项投资金额的具体测算依据和测算过程，工程费用和工程建设其他费用的具体内容和区别，工程建设投资、设备购置安装费用的公允性

1、创新药生产基地（三期）项目

（1）具体测算依据和测算过程

本次创新药生产基地（三期）项目总投资额为 32,309.77 万元，其中土地使用权费用为 1,970.08 万元，工程费用为 20,116.33 万元，工程建设其他费用为 976.60 万元，设备购置及安装费用为 8,246.76 万元，铺底流动资金为 1,000.00 万元，具体如下：

序号	项目名称	投资金额（万元）	占比（%）
1	土地使用权	1,970.08	6.10
2	工程建设投资	21,092.93	65.28
2.1	工程费用	20,116.33	62.26
2.2	工程建设其他费用	976.60	3.02
3	设备购置安装费用	8,246.76	25.52

4	铺底流动资金	1,000.00	3.10
合计		32,309.77	100.00

项目投资金额的具体明细及测算依据如下：

①土地使用权费用

本项目的土地使用权费用为 1,970.08 万元，主要由土地出让价款和相关税费构成。根据公司与成都高新技术产业开发区公园城市建设局于 2020 年 11 月 16 日签署的《国有建设用地使用权出让合同》编号：510100-2020-C-015（高），土地使用权价款为 1,903.06 万元，相关税费为 67.02 万元。

②工程费用

本项目工程建设投资主要包括新建生产车间、库房、倒班宿舍及配套工程等，建设面积主要系根据募投项目实际场地需求和规划方案而确定，单价主要系根据市场价格和公司历史工程建设经验确定。工程费用具体明细如下：

序号	投资内容	面积(平方米)	单价(万元/m ²)	投资额(万元)
1	5#厂房	5,590.16	0.58	3,235.88
2	6#厂房	5,559.63	0.58	3,218.21
3	7#厂房	6,498.24	0.58	3,761.53
4	8#厂房	6,528.79	0.62	4,040.35
5	倒班宿舍	6,918.55	0.36	2,490.68
6	库房 1	672.75	0.33	222.01
7	库房 2	720.25	0.33	237.68
8	室外工程项目	-	-	1,200.00
9	电梯工程	-	-	110.00
10	消防及弱电	-	-	950.00
11	供配电工程	-	-	650.00
合计		32,488.37	-	20,116.33

③工程建设其他费用

本项目工程建设其他费用包括项目设计费、勘察费、报建费、监理费、技术咨询费等。各项费用具体金额由已签订的相关协议及公司依据历史经验预估得出。工程建设其他费用具体明细如下：

序号	投资内容	投资额(万元)
1	设计费	400.00

序号	投资内容	投资额（万元）
2	勘察费	16.00
3	环境评价费	4.00
4	安全评价费	3.00
5	报建费	194.93
6	监理费	105.00
7	水土保持费	3.67
8	技术咨询费	50.00
9	其他杂项	200.00
合计		976.60

④设备购置及安装费

本项目设备投资主要系购置研发及生产设备所需的支出。设备的数量基于项目产能设计和预计需求而确定；设备的价格主要参照相同或类似规/型号设备的市场价格，并结合公司历史采购经验测算得出。具体明细情况如下：

序号	投资内容	设备数量(台、套、批)	单价(万元)	总金额(万元)
一	5#车间设备			1,141.14
1	搪玻璃反应釜 500L	5	8.40	42.00
2	搪玻璃反应釜 1000L	4	11.50	46.00
3	搪玻璃反应釜 3000L	5	16.50	82.50
4	不锈钢反应釜 500L	5	6.40	32.00
5	不锈钢反应釜 1000L	4	15.50	62.00
6	不锈钢反应釜 3000L	5	18.00	90.00
7	不锈钢泄放收集罐 8000L	1	12.00	12.00
8	不锈钢中转罐 5000L	3	5.60	16.80
9	不锈钢中转罐 2000L	3	2.80	8.40
10	不锈钢接收罐 200L	16	0.56	8.96
11	不锈钢接收罐 500L	4	0.96	3.84
12	不锈钢接收罐 1000L	4	1.20	4.80
13	不锈钢真空缓冲罐 200L	5	1.20	6.00
14	PP 真空罐	10	0.32	3.20
15	螺旋缠绕式管式换热器 0.6	16	0.28	4.48
16	螺旋缠绕式管式换热器 1.0	24	0.32	7.68
17	螺旋缠绕式管式换热器 2.0	12	0.40	4.80
18	螺旋缠绕式管式换热器 4.0	4	0.56	2.24

序号	投资内容	设备数量(台、套、批)	单价(万元)	总金额(万元)
19	气动隔膜泵	16	1.60	25.60
20	桶泵	4	1.60	6.40
21	单锥干燥器 VT700	5	36.00	180.00
22	真空干燥箱 (24 托盘)	5	6.40	32.00
23	锤式粉碎机	1	30.40	30.40
24	卧式刮刀式离心机	5	45.00	225.00
25	聚丙烯过滤器	5	0.96	4.80
26	负压称量罩	2	12.00	24.00
27	热塑机	1	0.24	0.24
28	防爆型电子秤 60 (带打印)	2	2.40	4.80
29	防爆型电子秤 15 (带打印)	2	2.00	4.00
30	防爆型电子秤 U 型 (带打印)	1	7.20	7.20
31	PH 计	2	0.80	1.60
32	快速水分仪	2	1.20	2.40
33	干式真空泵机组 450	1	24.00	24.00
34	干式真空泵机组 450+罗茨泵	1	32.00	32.00
35	水环泵机组	1	4.00	4.00
36	导热油机组	2	20.00	40.00
37	热水机组	1	16.00	16.00
38	洗衣机	4	0.40	1.60
39	烘衣机	4	0.40	1.60
40	烘手器	4	0.08	0.32
41	手消毒器	2	0.24	0.48
42	不锈钢设施及用具	1	35.00	35.00
二	6#车间			1,141.14
1	搪玻璃反应釜 500L	5	8.40	42.00
2	搪玻璃反应釜 1000L	4	11.50	46.00
3	搪玻璃反应釜 3000L	5	16.50	82.50
4	不锈钢反应釜 500L	5	6.40	32.00
5	不锈钢反应釜 1000L	4	15.50	62.00
6	不锈钢反应釜 3000L	5	18.00	90.00
7	不锈钢泄放收集罐 8000L	1	12.00	12.00
8	不锈钢中转罐 5000L	3	5.60	16.80
9	不锈钢中转罐 2000L	3	2.80	8.40
10	不锈钢接收罐 200L	16	0.56	8.96

序号	投资内容	设备数量(台、套、批)	单价(万元)	总金额(万元)
11	不锈钢接收罐 500L	4	0.96	3.84
12	不锈钢接收罐 1000L	4	1.20	4.80
13	不锈钢真空缓冲罐 200L	5	1.20	6.00
14	PP 真空罐	10	0.32	3.20
15	螺旋缠绕式管式换热器 0.6	16	0.28	4.48
16	螺旋缠绕式管式换热器 1.0	24	0.32	7.68
17	螺旋缠绕式管式换热器 2.0	12	0.40	4.80
18	螺旋缠绕式管式换热器 4.0	4	0.56	2.24
19	气动隔膜泵	16	1.60	25.60
20	桶泵	4	1.60	6.40
21	单锥干燥器 VT700	5	36.00	180.00
22	真空干燥箱 (24 托盘)	5	6.40	32.00
23	锤式粉碎机	1	30.40	30.40
24	卧式刮刀式离心机	5	45.00	225.00
25	聚丙烯过滤器	5	0.96	4.80
26	负压称量罩	2	12.00	24.00
27	热塑机	1	0.24	0.24
28	防爆型电子秤 60 (带打印)	2	2.40	4.80
29	防爆型电子秤 15 (带打印)	2	2.00	4.00
30	防爆型电子秤 U 型 (带打印)	1	7.20	7.20
31	PH 计	2	0.80	1.60
32	快速水分仪	2	1.20	2.40
33	干式真空泵机组 450	1	24.00	24.00
34	干式真空泵机组 450+罗茨泵	1	32.00	32.00
35	水环泵机组	1	4.00	4.00
36	导热油机组	2	20.00	40.00
37	热水机组	1	16.00	16.00
38	洗衣机	4	0.40	1.60
39	烘衣机	4	0.40	1.60
40	烘手器	4	0.08	0.32
41	手消毒器	2	0.24	0.48
42	不锈钢设施及用具	1	35.00	35.00
三	7#车间			2,507.80
1	洁净传递窗	1	19.20	19.20
2	电子秤	1	20.80	20.80

序号	投资内容	设备数量(台、套、批)	单价(万元)	总金额(万元)
3	洗衣机	4	0.40	1.60
4	烘衣机	4	0.40	1.60
5	烘手器	1	0.08	0.08
6	手消毒器	3	0.24	0.72
7	不锈钢设施及用具	1	35.00	35.00
8	电子天平	1	2.00	2.00
9	洁净传递窗	1	14.40	14.40
10	称量罩	1	12.00	12.00
11	电子秤	1	20.80	20.80
12	除菌过滤器	1	7.20	7.20
13	浓配罐	1	24.00	24.00
14	稀配罐	1	24.00	24.00
15	冻干、水针、粉针三合一自动化成套集成设备			
15.1	立式超声波清洗机	1	115.00	115.00
15.2	隧道式灭菌干燥机	1	127.00	127.00
15.3	在线灭菌系统	1	60.00	60.00
15.4	粉末/液体灌装一体机	1	521.00	521.00
15.5	轧盖机	1	98.00	98.00
15.6	外洗机	1	76.00	76.00
15.7	理瓶区隔离器	1	100.00	100.00
15.8	灌装机隔离器	1	200.00	200.00
15.9	轧盖机隔离器	1	150.00	150.00
15.10	外洗机隔离器	1	56.00	56.00
15.11	冻干机自动进出料隔离器	1	100.00	100.00
15.12	冻干机及其自动进出料系统	1	300.00	300.00
16	灭菌柜	1	70.00	70.00
17	电子地上衡	1	8.00	8.00
18	灯检机	1	48.00	48.00
19	贴标机	1	20.00	20.00
20	多功能装盒机	1	156.00	156.00
21	自动检重装置	1	20.00	20.00
22	三维透明膜包装机	1	14.40	14.40
23	全自动打包机	1	4.00	4.00
24	料斗清洗机	1	40.00	40.00

序号	投资内容	设备数量(台、套、批)	单价(万元)	总金额(万元)
25	洗衣机	4	0.40	1.60
26	烘衣机	1	1.60	1.60
27	烘手器	4	0.08	0.32
28	手消毒器	2	0.24	0.48
29	不锈钢设施及用具	1	35.00	35.00
30	电子天平	1	2.00	2.00
四	8#车间设备			1,202.88
1	洁净传递窗	1	14.40	14.40
2	称量罩	1	12.00	12.00
3	电子秤	1	20.80	20.80
4	输送泵	1	12.00	12.00
5	消毒柜	1	16.00	16.00
6	电子地上衡	1	8.00	8.00
7	自动检重装置	1	20.00	20.00
8	三维透明膜包装机	1	14.40	14.40
9	全自动打包机	1	4.00	4.00
10	料斗清洗机	1	40.00	40.00
11	洗衣机	4	0.40	1.60
12	烘衣机	4	0.40	1.60
13	烘手器	3	0.80	0.24
14	手消毒器	2	0.24	0.48
15	不锈钢设施及用具	1	35.00	35.00
16	电子天平	2	2.00	4.00
17	洁净传递窗	1	4.80	4.80
18	称量罩	1	12.00	12.00
19	电子秤	2	10.40	20.80
20	高效粉碎机	1	24.00	24.00
21	漩涡振动筛分机	1	4.00	4.00
22	真空上料机	1	6.40	6.40
23	电加热搅拌保温罐	1	8.00	8.00
24	沸腾干燥制粒机	2	63.50	127.00
25	固定提升整粒转料机	2	8.20	16.40
26	乙醇接收罐	1	1.60	1.60
27	电加热搅拌保温罐	1	4.00	4.00
28	高效湿法制粒机	1	56.80	56.80

序号	投资内容	设备数量(台、套、批)	单价(万元)	总金额(万元)
29	电加热搅拌保温罐	1	4.00	4.00
30	高效包衣机	1	48.00	48.00
31	移动式 WIP 清洗站	1	31.20	31.20
32	自动提升料斗混合机	1	28.00	28.00
33	固定提升加料机	1	8.00	8.00
34	金检机	2	16.00	32.00
35	移动伸缩提升加料机	1	8.00	8.00
36	胶囊填充机	1	170.00	170.00
37	移动伸缩提升加料机	1	8.00	8.00
38	自动铝铝包装机	1	166.00	166.00
39	多功能装盒机	1	156.00	156.00
40	自动检重装置	1	20.00	20.00
41	三维透明膜包装机	1	14.40	14.40
42	洁净传递窗	1	4.80	4.80
43	电子地上衡	1	8.00	8.00
44	硬度仪	1	1.60	1.60
45	快速水分仪	2	1.40	2.80
46	智能崩解仪	1	0.80	0.80
47	密封性测试仪	1	0.96	0.96
五	公用及其他配套设备			2,253.80
1	纯化水制备（5#、6#、7#、8#厂房）	2	210.00	420.00
2	纯化水分配系统（5#、6#、7#、8#厂房）	4	85.00	340.00
3	多效蒸馏水机（5#、6#、7#、8#厂房）	2	95.00	190.00
4	注射用水分配系统（5#、6#、7#、8#厂房）	4	100.00	400.00
5	纯蒸汽系统（5#、6#、7#、8#厂房）	2	110.00	220.00
6	无油压缩空气系统（5#、6#、7#、8#厂房）	4	100.00	400.00
7	氮气系统（5#、6#、7#、8#厂房）	2	27.00	54.00
8	螺杆式冷水机组（5#、6#、7#、8#厂房）	6	38.30	229.80
	合计			8,246.76

⑤铺底流动资金

项目铺底流动资金是项目投产初期所需，为保证项目建成后运营所需的流动

资金投入。本项目铺底流动资金预计投入 1,000.00 万元。

(2) 工程建设投资、设备购置安装费用的公允性

① 工程建设投资的公允性分析

创新药生产基地的工程建设投资主要包含土建、装修、室外工程、电梯工程、消防及弱电工程、供配电工程等。公司本次募投的创新药生产基地（三期）项目与公司创新药生产基地（一期、二期）项目以及同行业公司募投项目的单位面积工程建设投入情况如下：

公司名称	项目	面积（平方米）	投资额（万元）	单位面积投入（万元/平方米）	项目实施地点
微芯生物	创新药生产基地（一期、二期）	39,636.43	27,685.56	0.70	成都市
泽璟制药	新药研发生产中心二期工程建设项目	35,933.00	23,081.00	0.64	昆山市
君实生物	君实生物科技产业化临港项目	71,550.42	63,174.25	0.88	上海市
微芯生物	创新药生产基地（三期）	32,488.37	21,092.93	0.65	成都市

注：创新药生产基地（一期、二期）项目投资额为截至 2021 年 12 月 31 日已投入金额。

创新药生产基地（三期）项目的工程建设投资每平米造价为 0.65 万元/平米，与公司创新药生产基地（一期、二期）项目以及同行业公司募投项目的单位造价不存在重大差异，公司本次募投项目的工程建设投资金额具有合理性和公允性。

② 设备购置安装费用的公允性分析

本次募投项目在确定设备采购价格时，已综合考虑了如下因素：（1）公司过往对相同或类似规格/型号设备的采购价格；（2）相同或类似规格/型号设备目前的市场价格；（3）近期设备供应商、代理商就相关设备提供的报价单。

本次募投项目拟采购的主要设备及价格情况如下：

序号	投资内容	设备数量（台、套）	单价（万元）	总金额（万元）	价格公允性分析
1	搪玻璃反应釜 3000L	10	16.5	165	公司 2019 年采购的 3000L 搪玻璃反应釜单价为 16.25 万元，与本项目拟采购价格接近，本项目采购价格公允。

序号	投资内容	设备数量 (台、套)	单价 (万元)	总金额 (万元)	价格公允性分析
2	不锈钢反应釜 1000L	8	15.5	124	公司 2019 年采购的 1000L 不锈钢反应釜单价为 15.24 万元, 与本项目拟采购价格接近, 本项目采购价格公允。
3	不锈钢反应釜 3000L	10	18	180	公司 2019 年采购的 1000L 不锈钢反应釜单价为 15.24 万元, 5000L 采购价 20.25 万元, 本次采购的 3000L 容量界于两者之间, 与拟采购价格接近, 本项目采购价格公允。
4	单锥干燥器 VT700	10	36	360	公司 2019 年采购的 VT700 单锥干燥器单价为 35 万元, 与本项目拟采购价格接近, 本项目采购价格公允。
5	卧式刮刀式离心机	10	45	450	公司 2019 年采购的卧式刮刀式离心机单价为 41.6 万元, 与本项目拟采购价格接近, 本项目采购价格公允。
6	灭菌柜	1	70	70	根据公司向供应商询价结果, 灭菌柜初步报价为 70 万元/台, 与本项目拟采购价格相同, 本项目采购价格公允。
7	立式超声波清洗机	1	115	115	根据公司向供应商询价结果, 立式超声波清洗机初步报价为 115 万元/台, 与本项目拟采购价格相同, 本项目采购价格公允。
8	隧道式灭菌干燥机	1	127	127	根据公司向供应商询价结果, 隧道式灭菌干燥机初步报价为 127 万元/台, 与本项目拟采购价格相同, 本项目采购价格公允。
9	在线灭菌系统	1	60	60	根据公司向供应商询价结果, 在线灭菌系统初步报价为 60 万元/套, 与本项目拟采购价格相同, 本项目采购价格公允。
10	粉末/液体灌装一体机	1	521	521	根据公司向供应商询价结果, 粉末/液体灌装一体机初步报价为 521 万元/套, 与本项目拟采购价格相同, 本项目采购价格公允。
11	轧盖机	1	98	98	根据公司向供应商询价结果, 轧盖机初步报价为 98 万元/台, 与本项目拟采购价格相同, 本项目采购价格公允。
12	外洗机	1	76	76	根据公司向供应商询价结果, 外洗机初步报价为 76 万元/台, 与本项目拟采购价格相同, 本项目采

序号	投资内容	设备数量 (台、套)	单价 (万元)	总金额 (万元)	价格公允性分析
					购价格公允。
13	理瓶区隔离器	1	100	100	根据公司向供应商询价结果，理瓶区隔离器初步报价为 100 万元/台，与本项目拟采购价格相同，本项目采购价格公允。
14	灌装机隔离器	1	200	200	根据公司向供应商询价结果，灌装机隔离器初步报价为 200 万元/台，与本项目拟采购价格相同，本项目采购价格公允。
15	轧盖机隔离器	1	150	150	根据公司向供应商询价结果，轧盖机隔离器初步报价为 150 万元/台，与本项目拟采购价格相同，本项目采购价格公允。
16	外洗机隔离器	1	56	56	根据公司向供应商询价结果，外洗机隔离器初步报价为 56 万元/台，与本项目拟采购价格相同，本项目采购价格公允。
17	冻干机自动进出料隔离器	1	100	100	根据公司向供应商询价结果，冻干机自动进出料隔离器初步报价为 100 万元/套，与本项目拟采购价格相同，本项目采购价格公允。
18	冻干机及其自动进出料系统	1	300	300	根据公司向供应商询价结果，冻干机及其自动进出料系统初步报价为 300 万元/套，与本项目拟采购价格相同，本项目采购价格公允。
19	多功能装盒机	3	156	468	公司 2019 年采购的自动装盒机价格为 157 万元，与本项目拟采购价格接近，本项目采购价格公允。
20	沸腾干燥制粒机	2	63.5	127	公司 2019 年采购的沸腾干燥制粒机单价为 59.4 万元，与本项目拟采购价格接近，本项目采购价格公允。
21	高效湿法制粒机	1	56.8	56.8	公司 2019 年采购的高效湿法制粒机单价为 56.8 万元，与本项目拟采购价格接近，本项目采购价格公允。
22	胶囊填充机	1	170	170	公司 2019 年采购的胶囊填充机价格为 165 万元，与本项目拟采购价格接近，本项目采购价格公允。
23	自动铝铝包装机	1	166	166	公司 2019 年采购的铝铝/铝塑包装机价格为 158 万元，与本项目拟采购价格接近，本项目采购价格公允。

序号	投资内容	设备数量 (台、套)	单价 (万元)	总金额 (万元)	价格公允性分析
24	纯化水制备系统(5#、6#、7#、8#厂房)	2	210	420	根据公司向供应商询价结果, 纯化水制备系统初步报价为 190 万元/套, 与本项目拟采购价格接近, 本项目采购价格公允。
25	纯化水分配系统	4	85	340	根据公司向供应商询价结果, 纯化水分配系统初步报价为 85 万元/套, 与本项目拟采购价格相同, 本项目采购价格公允。
26	多效蒸馏水机	2	95	190	根据公司向供应商询价结果, 多效蒸馏水机初步报价为 95 万元/台, 与本项目拟采购价格相同, 本项目采购价格公允。
27	注射用水分配系统	4	100	400	根据公司向供应商询价结果, 注射用水分配系统初步报价为 100 万元/套, 与本项目拟采购价格相同, 本项目采购价格公允。
28	纯蒸汽系统	2	110	220	根据公司向供应商询价结果, 纯蒸汽发生器初步报价为 100 万元/台, 与本项目拟采购价格接近, 本项目采购价格公允。
29	无油压缩空气系统	4	100	400	根据公司向供应商询价结果, 无油压缩空气系统初步报价为每个厂房 100 万元, 本项目四座厂房, 总金额与拟采购价格接近, 本项目采购价格公允。
30	氮气系统	2	27	54	公司 2019 年采购的氮气系统价格为 27 万元, 与本项目拟采购价格相同, 本项目采购价格公允。
31	螺杆式冷水机组	6	38.3	229.8	根据公司向供应商询价结果, 螺杆式冷水机组初步报价为 38.3 万元/台, 与本项目拟采购价格相同, 本项目采购价格公允。
合计		95	-	6,493.6	

综上, 本次募投项目在确定设备采购价格时, 已综合考虑了相同或类似规格型号设备的市场价格, 本次募投项目设备采购价格具备公允性。

3、西奥罗尼联合紫杉醇治疗卵巢癌 III 期临床试验项目

西奥罗尼联合紫杉醇治疗卵巢癌 III 期临床试验项目根据计划入组患者人数、结合临床方案设计、历史经验等因素测算出各项目临床试验费用。

临床试验往往包含多项实验, 涉及多项费用, 实践中临床试验患者的费用一

般会因为药物种类（创新生物药、仿制药、生物类似药、疫苗等）、适应症、试验基地选择、试验方案设计等不同而存在较大的差异。根据弗若斯特沙利文的分析，通常临床试验费用存在以下特点：1、创新药的临床试验费用高于一般仿制药；2、国际多中心临床试验费用高于国内临床试验的费用，发达地区的人均试验费用高于发展中国家；3、肿瘤、免疫等领域的临床试验费用高于内分泌、抗感染等领域；4、临床 II 期与 III 期人均试验费用相对接近，高于临床 I 期费用。根据弗若斯特沙利文的统计，临床试验受试人均费用范围一般如下：国内临床 I 期人均费用一般在 4-6 万美金左右，临床 II 期及 III 期人均费用一般在 5-7 万美金左右；在国际多中心临床试验中，由于设计方案的不同，人均费用范围较大，一般在 12-18 万美金，其中 II 期及 III 期将会略高于临床 I 期。

公司西奥罗尼联合紫杉醇治疗卵巢癌 III 期临床试验项目计划投入金额为 13,298.95 万元，本项目已于 2021 年 4 月取得临床试验批件，根据与 CDE 沟通，该临床试验项目拟入组患者人数为 376 人。因此该项目测算的人均临床试验费用约 35.30 万元（按照 2021 年 9 月 30 日中国人民银行公布的美元兑人民币汇率中间价 6.4854 测算，为 5.44 万美元），处于上述合理费用范围内。

同行业上市公司披露的肿瘤类产品的临床费用投入情况如下：

可比公司	药品	研究内容	入组人数	临床试验阶段支出（万元）	人均费用（万元）
神州细胞	SCT400	弥漫大 B 细胞淋巴瘤一线治疗 III 期临床试验	364	11,098.36	30.49
神州细胞	SCT510	非小细胞肺癌一线治疗 III 期临床试验	576	21,271.68	36.93
神州细胞	SCT-II0A	标准化疗失败的晚期实体瘤及淋巴瘤、晚期食管鳞癌和结直肠癌、头颈鳞癌一线、鳞状非小细胞肺癌二线治疗 III 期临床试验	690	24,909.00	36.10
君实生物	JS001	黑色素瘤（已上市）；及其余适应症的拓展临床试验，如非小细胞肺癌一线，食管癌一线，鼻咽癌一、二线治疗，肝细胞癌辅助治疗，三阴性乳腺癌一线治疗，尿路上皮癌二线治疗（NDA 已获受理），黑色素瘤一线治疗等（包括 I,II,III 期临床试验）	1,771	116,777	65.94
艾力	伏美替	非小细胞肺癌的二线治疗：EGFR T790M 突变阳性的局部晚期或转	336	20,986.63	62.46

斯	尼	移性非小细胞肺癌（包括 I/II 期、IIb 期）			
---	---	---------------------------	--	--	--

数据来源：wind 资讯、可比公司公开信息。

注：1、JS001 的临床试验费用为君实生物于招股说明书中披露的 2017-2019 年临床试验阶段（包括 I, II, III 期在内）研支出费用，君实生物未披露该产品全临床试验周期费用。

2、伏美替尼根据 IIb 期临床试验结果申请二线治疗适应症有条件上市，艾力斯从 2017 年 6 月启动 I/II 期入组，临床试验费用取艾力斯于招股说明书中披露的 2018-2020 年 1-6 月的投入。

由上表可知，公司西奥罗尼联合紫杉醇治疗卵巢癌 III 期临床试验项目测算的人均临床试验费用与同行业上市公司相比不存在重大差异，具有合理性和公允性。

（二）新增短期借款的合理性和必要性，本次募集资金是否变相用于偿还借款

1、新增短期借款的合理性和必要性

（1）截至 2021 年 12 月 31 日，公司货币资金及理财产品余额等情况如下：

金额：万元

项目	金额
2021 年末货币资金及理财产品余额①	48,233.54
其中：货币资金余额	30,016.74
理财产品余额	18,216.80
截至 2021 年末前次募集资金余额②	18,720.90
2021 年末公司可自由支配资金余额③（①-②）	29,512.64
预计用于偿还 2021 年末短期借款金额④	12,015.40
预计支付南山智谷产业园研发及办公场地的房屋款以及装修款⑤	2,900.00
预计用于在建工程的自筹资金⑥	6,787.18
预计用于新增的研发项目投入⑦	7,150.56
剩余预计可用于日常运营的资金⑧（③-④-⑤-⑥-⑦）	659.50

注：1、南山智谷产业园研发及办公场地的房屋款以及装修款系为了支持公司可持续发展的产业空间，满足公司研发及办公的需要，公司于 2020 年 12 月与深圳市大沙河创新产业园建设开发有限公司签订了《南山智谷产业研发用房的定制协议》，公司以定制方式购买位于南山智谷产业园 B 座 21 层至 24 层的研发及办公场地，该等产业研发用房已取得土地使用权，土地用途为新型产业用地，主体建筑物的性质为新型产业用房，不属于房地产投资的情形。

2、预计用于在建工程的自筹资金主要系成都研发中心及区域总部项目的部分尾款以及成都创新药生产基地（三期）项目自有资金投入。

3、新增的研发项目投入主要包括公司使用自有资金投入的西达本胺联合恩沃利单抗治疗经 PD-L1 抑制剂治疗耐药的非小细胞肺癌（NSCLC）的 II 期临床试验、西达本胺联合替雷利珠单抗一线治疗 PD-L1 表达阳性的局部晚期或转移性非小细胞肺癌的 II 期临床试验、西奥罗尼胶囊单药或联合方案在蒽环类和紫杉类治疗失败的晚期三阴性乳腺癌的 II 期临床试验等项目。

截至**2021年12月31日**，公司的货币资金及理财产品余额在扣除前次尚未使用的募集资金、预期偿还短期借款的金额、南山智谷产业园研发及办公场地的房屋款以及装修款、部分在建工程的自筹资金、新增的研发项目投入后，剩余可用于日常运营的金额为**659.50**万元。

(2) 2019年末、2020年末及**2021年末**，公司短期借款余额分别为6,317.96万元、3,521.38万元及**12,015.40**万元，占各期末流动负债的比例分别为46.01%、23.97%及**40.89%**。2019年末、2020年末及**2021年末**，公司流动比率分别为7.81、5.24及**2.17**，速动比率分别为7.70、5.11及**2.09**，短期偿债能力相对较强。2019年末、2020年末以及**2021年末**，公司合并口径的资产负债率分别为14.49%、13.46%及**25.17%**，仍处于相对较低水平。

公司2021年6月末的短期借款账面余额较2020年末增加8,451.27万元，**2021年末**较2020年末增加**8,494.02**万元，主要系公司经营规模扩大导致流动资金需求增加，且公司为保持研发创新的竞争力，持续加大研发投入，新增较多研发项目，导致公司的流动资金需求相应增加，同时为了优化资本结构，充分利用财务杠杆，公司的短期借款余额也因此增加。

综上，公司新增短期借款系为了满足主营业务发展所需流动资金，符合公司业务发展的实际情况，具有必要性和合理性。

2、本次募集资金不会变相用于偿还借款

为规范募集资金的使用与管理，公司已根据《中华人民共和国证券法》《科创板上市公司证券发行注册管理办法（试行）》《上市公司监管指引第2号—上市公司募集资金管理和使用的监管要求》《上海证券交易所科创板股票上市规则》《上海证券交易所上市公司募集资金管理办法》等法律、法规、规范性文件及《公司章程》的规定，制定了《募集资金管理制度》，对募集资金专户存储、使用、变更、监督等方面进行明确规定。

本次发行募集资金到位后，公司将根据《募集资金管理制度》的规定，对募集资金采用专户存储，公司将与保荐机构及募集资金专户存储银行签订《募集资金监管协议》，并严格履行使用审批手续，以对募集资金的管理和使用进行监督，保证专款专用。

综上，公司将按照相关法律法规及《募集资金管理制度》的规定，对本次募

集资金进行专款专用，不会变相用于偿还借款。

（三）补充流动资金的合理性和必要性，金额的测算依据

公司拟将本次募集资金中的 12,000.00 万元用于补充流动资金，满足公司日常生产经营资金需求，进一步确保公司的财务安全、增强公司市场竞争力。

公司专注对人类生命健康造成严重威胁的恶性肿瘤、代谢性疾病、自身免疫性疾病、中枢神经系统疾病及抗病毒等五大领域的原创新药研发，致力于为患者提供可承受的、临床亟需的、具有革命性疗效的创新机制药物，具备完整的从药物作用靶点发现与确证、先导分子的发现与评价到新药临床开发、产业化、学术推广及销售能力，公司产品均为自主研发发现与开发的新分子实体且作用机制新颖的原创新药。2019-2021 年，公司分别实现营业收入 17,380.04 万元、26,946.98 万元和 43,045.00 万元，三年复合增长率为 57.38%，其中 2021 年的营业收入同比增长率为 59.74%，随着公司经营规模的快速扩大，所需营运资金也不断增加。

补充流动资金项目的金额测算过程如下：

（1）从日常经营需要来看，近年来公司营业收入增长较快，对于流动资金的需求不断增加。2019-2021 年，公司营业收入增长情况如下：

单位：万元

项目	2021 年度	2020 年度	2019 年度
营业收入	43,045.00	26,946.98	17,380.04
较上年同期增长率	59.74%	55.05%	17.68%
最近三年营业收入复合增长率	57.38%		

（2）假设公司未来 3 年营业收入复合增长率为 50%，则公司的流动资金缺口测算如下：

单位：万元

预测营业收入增长率			50.00%		
项目	2021 年度	预计占比	2022 年 E	2023 年 E	2024 年 E
营业收入	43,045.00	100.00%	64,567.50	96,851.25	145,276.87
应收票据（余额）	-	-	-	-	-
应收账款（余额）	11,155.82	25.89%	16,733.73	25,100.60	37,650.90
预付账款	936.25	2.18%	1,404.38	2,106.57	3,159.85
存货（余额）	1,544.52	3.57%	2,316.78	3,475.17	5,212.75

经营性资产合计	13,636.59	31.64%	20,454.89	30,682.34	46,023.50
应付票据	-	-	-	-	-
应付账款	223.08	0.52%	334.61	501.92	752.88
合同负债	0.70	0.00%	1.05	1.57	2.36
经营性负债合计	223.78	0.52%	335.66	503.49	755.24
流动资金需求	13,412.82	-	20,119.23	30,178.84	45,268.26
当期新增缺口	0.00		6,706.41	10,059.61	15,089.42
期末累计缺口	0.00		6,706.41	16,766.02	31,855.44

说明：1、以 2021 年末公司各经营性流动资产类科目和经营性流动负债类科目占当期营业收入的比例为基础，对截至 2022 年末、2023 年末和 2024 年末各经营性流动资产类科目和经营性流动负债类科目的金额进行测算，未来三年累计新增营运资金占用额=2024 年末营运资金占用额-2021 年末营运资金占用额。

2、上述测算系公司根据目前经营情况作出的估计，不构成公司的盈利预测或业绩承诺。

经测算，公司未来三年流动资金需求缺口为 3.19 亿元，公司本次拟使用募集资金 1.2 亿元用于补充流动资金具有合理性和必要性。

三、中介机构核查情况

（一）申报会计师核查程序及核查意见

申报会计师进行了如下核查：

1、查阅了本次募投项目的可行性研究报告及西奥罗尼联合紫杉醇治疗卵巢癌 III 期临床试验项目具体投资明细表，复核了项目的具体投资构成，查阅发行人本次募投项目的可行性研究报告，询问发行人管理层，了解相关募投项目具体投资数额的具体测算依据、测算假设和测算过程；

2、检查并比较本次募投项目中明细性质与《科创板上市公司证券发行上市审核问答》问题 4 中所列补充流动资金性质是否一致，检查实质用于补充流动资金的具体金额及比例是否超过募集资金总额的 30%；

3、查阅发行人本次募投项目的可行性研究报告，询问发行人管理层，了解相关募投项目具体投资数额的具体测算依据和测算过程；

4、查阅本次投募项目涉及的《国有建设用地使用权出让合同》、《土地使用权证》等土地手续文件；

5、查阅发行人工程费用和工程建设其他费用的具体内容，获取发行人规划的各项工程建设投资明细及设备购置安装单价，通过与公司之前采购单价进行比对等方式，核查工程建设投资、设备购置安装费用的公允性；

6、查阅发行人《募集资金管理制度》，访谈发行人财务负责人，了解发行人现有货币资金及理财产品的预计使用用途，了解新增短期借款的原因和合理性、必要性及本次募集资金是否变相用于偿还借款；

7、查阅发行人营运资金需求测算依据及测算过程，访谈发行人财务相关负责人，了解募集资金补充流动资金的具体投入安排、合理性和必要性。

经核查，申报会计师认为：

1、发行人已披露本次募集资金用于创新药生产基地（三期）项目工程建设投资、设备购置安装支出和西奥罗尼联合紫杉醇治疗卵巢癌 III 期临床试验项目的具体资本性支出构成；发行人本次募集资金用于创新药生产基地（三期）项目的金额为 26,000 万元，均为资本性支出；用于西奥罗尼联合紫杉醇治疗卵巢癌 III 期临床试验项目的金额为 12,000 万元，均为资本性支出；本次募投资金中非资本性支出为用于补充流动资金项目，金额为 12,000 万元，比例未超过本次募投资金总额的 30%；

2、发行人已说明工程费用和工程建设其他费用的具体内容和区别以及各项投资金额的具体测算依据和测算过程，通过执行核查程序所获取的信息与上述发行人关于工程建设投资、设备购置安装费用的说明一致；

3、发行人已说明新增短期借款具有合理性和必要性，通过执行核查程序所获取的信息与发行人关于新增短期借款、现有货币资金及理财产品预计使用用途及募集资金使用的说明内容一致；

4、发行人已说明补充流动资金具有合理性和必要性，补充流动资金的金额的测算结果与发行人说明内容一致。

（二）保荐机构核查程序及核查意见

保荐机构进行了如下核查：

1、取得了本次募投项目可行性研究报告，对各募投项目投资金额测算依据、过程、结果进行了复核和分析；

2、查阅了发行人创新药生产基地（一期、二期）项目的工程建设投资金额，并与发行人本次募投项目工程建设投资金额进行对比分析；

3、取得了发行人与本次募投项目所需的相同或相近设备的采购订单/合同、

询价单等资料；

4、对发行人本次募投项目中实质用于补充流动资金的具体金额进行了复核测算，确定补充流动资金比例是否超过募集资金总额的 30%；

5、取得了本次募投项目可行性研究报告，判断募投资金是否投资于科技创新领域。

经核查，保荐机构认为：

1、发行人本次各募投项目投资数额测算依据充分，过程、结果合理；

2、发行人本次募集资金用于创新药生产基地（三期）项目的金额为 26,000 万元，均为资本性支出；用于西奥罗尼联合紫杉醇治疗卵巢癌 III 期临床试验项目的金额为 12,000 万元，均为资本性支出；用于补充流动资金项目的金额为 12,000 万元，系用于补充上市公司日常流动资金，为非资本性支出；

3、发行人本次各募投项目金额未超过实际募集资金需求量；

4、发行人本次募集资金用于补充流动资金的金额为 12,000 万元，占公司本次募集资金总额比例为 24.00%，未超过本次募集资金总额的 30%。

5、公司专注对人类生命健康造成严重威胁的恶性肿瘤、代谢性疾病、自身免疫性疾病、中枢神经系统疾病及抗病毒等五大领域的原创新药研发，致力于为 患者提供可承受的、临床亟需的、具有革命性疗效的创新机制药物。

公司本次向不特定对象发行可转债募集资金投资项目“创新药生产基地（三期）项目”将引进全球先进的智能生产线，用于满足 CS12192 等公司独家发现的 在研新分子实体候选药物的研发、中试和生产需要，将有助于更好实现在研产品 临床试验用药的自主供应，有助于保障在研项目的开发进度、保密性和灵活度， 缩短研发周期和加快新药上市速度。

“西奥罗尼联合紫杉醇治疗卵巢癌 III 期临床试验项目”将用于满足公司新 药研发项目西奥罗尼联合紫杉醇治疗铂难治/铂耐药复发卵巢癌 III 期临床试验项 目临床研究的资金需要。西奥罗尼属于多靶点多通路的激酶抑制剂，能够发挥综 合抗肿瘤作用，有望为难治/耐药复发卵巢癌患者带来新的药物选择，联合现有 治疗方案进一步改善患者的长期生存和生活质量。该研发项目被国家药品监督管 理局药品审评中心纳入“突破性治疗品种”。

“补充流动资金项目”则将用于提升公司对研发和创新的资金支持能力。

因此，本次募集资金投向属于国家行业政策重点支持发展的科技创新领域。

2.2 请发行人说明：发行人及其子公司报告期末是否存在已获准未发行的债务融资工具，如存在，说明已获准未发行债务融资工具如在本次可转债发行前发行是否仍符合累计公司债券余额不超过最近一期末净资产额的 50%的要求。

请申报会计师核查并发表明确意见。

【回复说明】

一、发行人说明事项

（一）发行人及其子公司报告期末不存在已获准未发行的债务融资工具

截至 2021 年 12 月 31 日，公司累计债券余额为 0 元，公司及子公司不存在已获准未发行的债务融资工具，公司累计债券余额未超过最近一期末净资产额的 50%。

（二）本次可转债发行符合累计公司债券余额不超过最近一期末净资产额的 50%的要求

本次发行可转债相关事项已经 2021 年 8 月 26 召开的公司第二届董事会第九次会议审议通过，并经 2021 年 9 月 15 日召开的公司 2021 年第二次临时股东大会审议批准。公司截至 2021 年 12 月 31 日归属于上市公司股东的净资产为 141,761.36 万元，按照最近一期末归属于上市公司股东的净资产的 50%上限测算，公司本次可转债的募集资金总额上限为 70,880.68 万元。公司本次发行可转债计划募集资金总额不超过人民币 50,000.00 万元（含本数），未超过最近一期末归属于上市公司股东的净资产的 50%。此外，本次可转债的具体募集资金数额由公司股东大会授权公司董事会（或由董事会授权人士）在上述额度范围内确定，在本次可转债发行之前，公司将根据最新的最近一期末归属于上市公司股东的净资产指标状况最终确定本次可转债发行的募集资金总额规模，确保本次可转债的发行规模持续符合“不超过最近一期末归属于上市公司股东的净资产 50%”的相关规定。

二、中介机构核查情况

（一）核查程序

申报会计师进行了如下核查：

- 1、向发行人管理层了解发行人及子公司最近一期末是否存在已获准未发行的债务融资工具；
- 2、查阅董事会会议纪要，关注是否涉及债务融资工具发行；
- 3、查阅发行人季度报告等公开披露信息。

（二）核查意见

经核查，申报会计师认为：

最近一期末，发行人累计债券余额为0万元，发行人及子公司不存在已获准未发行的债务融资工具，公司累计债券余额不超过最近一期末归属于上市公司股东的净资产额的50%。

3. 关于效益预测

募集说明书披露，创新药生产基地(三期)项目建成后，预计税后内部收益率为 16.58%。

请发行人说明：(1)创新药生产基地(三期)项目的主要产品，收益情况的具体测算过程、测算依据、测算结果，包括各年的预测定价、销量、收入、毛利率、税款、净利润；(2)创新药生产基地(三期)项目和西奥罗尼联合紫杉醇治疗卵巢癌 III 期临床试验项目实施完毕后对资产结构的影响，相关折旧、摊销等费用对公司财务状况的影响。

请申报会计师核查并发表明确意见。

【回复说明】

一、发行人说明事项

(一)创新药生产基地(三期)项目的主要产品，收益情况的具体测算过程、测算依据、测算结果，包括各年的预测定价、销量、收入、毛利率、税款、净利润

创新药生产基地(三期)项目的主要产品为公司小分子创新药 CS12192(免疫性疾病)、以及 CS27109(非酒精性脂肪肝/脂代谢紊乱潜在治疗药物)、CS17919(非酒精性脂肪肝/2 型糖尿病慢性肾病潜在治疗药物)等。该项目 2 个生产车间(5#厂房、8#厂房)为 CS12192 的独立产线，另外 2 个多功能生产车间(6#厂房、7#厂房)用于 CS27109、CS17919 等多个创新药的研发、中试，因此该项目效益测算主要考虑 CS12192 产生的收益，未将 CS27109、CS17919 等纳入测算范围。在项目效益测算过程中，根据项目建设期、药品注册期、CS12192 主要专利的授权有效期等因素考虑，假设自第五年(T+60 个月)开始产生收入并确定项目效益测算期为 8 年，整体测算周期为 12 年(含建设期)。本次效益测算系公司根据目前可获知的信息作出的估计，该项目未来的实际经营情况可能因市场情况变化等原因而与预测情况有所差异，提请投资者注意相关风险。

创新药生产基地(三期)项目效益的具体测算过程、测算依据、测算结果如下：

1、收入测算

本项目销售收入的测算系根据市场同类治疗药物销售单价为基础，结合市场发展和竞争情况，在谨慎性基础上确定产品销售单价，并根据各年预计销量测算得出。公司亦考虑了新药上市及医保谈判后的价格走势，并考虑市场竞争等情况后对本项目的销售收入按相对保守的方式进行预测。

具体收入测算过程如下：

序号	项目	T+12-48	T+60	T+72	T+84	T+96	T+108	T+120	T+132	稳定期
一	国内收入（万元）	-	-	1,625	38,740	79,040	67,680	82,080	69,500	74,250
1	单价（元/粒）	-	-	65	52	52	36	36	25	25
2	销量（万粒）	-	-	25	745	1,520	1,880	2,280	2,730	2,970
2.1	-移植物抗宿主病	-	-	25	45	70	80	80	80	80
2.2	-多发性硬化症	-	-	-	500	1,200	1,500	1,800	2,100	2,290
2.3	-类风湿关节炎	-	-	-	200	250	300	400	550	600
二	美国收入（万元）	-	7,000	14,000	18,000	18,000	12,600	12,600	8,400	8,400
1	单价（元/粒）	-	700	700	600	600	420	420	280	280
2	销量（万粒）	-	10	20	30	30	30	30	30	30
	合计(万元)	-	7,000	15,625	56,740	97,040	80,280	94,680	76,650	82,650

(1) CS12192 用于治疗多发性硬化症预计上市销售时间为 T+84 个月。销售价格根据市场同类治疗药物（芬戈莫德、西尼莫德）的售价进行参考后进行预估，具体情况如下：

药品	价格（元/片，含税价）	每日数量（片/粒）	医保后每日成本（自负20%，元/天）
芬戈莫德	228	1	46
西尼莫德	242	1	49
CS12192	73	4	58
	59	4	47
	41	4	33
	28	4	22

公司预计 CS12192 上市后第二年纳入医保目录并每两年进行一次医保谈判，预计销售价格存在一定幅度的向下调整。稳定期 CS12192 用于治疗多发性硬化症的销量预计为 2,290 万粒，市场渗透率预计为 22.41%（具体详见本问询函回复

第 1 题“关于募投项目”之“请发行人补充说明：.....（5）本次募投项目的产能测算情况.....”）。

（2）CS12192 用于治疗移植物抗宿主病预计上市销售时间为 T+60 个月。目前国内在此治疗领域尚无可比的 Jak 抑制剂，美国 FDA 已批准的同类治疗药物为伊布替尼、芦可替尼等。目前，在美国依布替尼价格为 14,513.68 美元/盒（140mg-90 粒），每天一次口服 420mg，1 盒/月，即患者成本为 17 万美元/年；芦可替尼价格为 12,162.87 美元/盒，20mg 口服每天 2 次给药，1 盒/15 天，24 盒/年，即患者成本为 29 万美元/年。根据同类治疗药物的年使用成本，预估 CS12192 用于治疗移植物抗宿主病在美国售价约为 700 元/粒（每天 4 粒，按 6.5 的美元兑换人民币汇率计算，患者成本为 15.72 万美金/年）。稳定期销售量预计为 30 万粒，市场渗透率预计为 4.11%。

国内方面，CS12192 用于治疗移植物抗宿主病的价格以治疗多发性硬化症的价格来确定，预计稳定期销售量为 80 万粒，市场渗透率预计为 10.96%。

（3）CS12192 用于治疗类风湿关节炎预计上市销售时间为 T+84 个月，价格仍以治疗多发性硬化症的价格来确定，预计稳定期销售量为 500 万粒，市场渗透率预计为 0.07%。

综上，公司根据市场同类治疗药物销售单价为基础，谨慎预测相关产品销售单价，并根据市场竞争及推广的渗透率情况预计各个适应症的销量，从而对项目收入进行测算。

2、成本费用测算

本项目成本费用包括生产成本、管理费用、销售费用、研发费用。生产成本主要由直接材料、直接人工和制造费用构成，其中直接材料成本占比较小，主要依据过往年度单位产品平均直接材料成本占比情况及未来销量计算而得；直接人工成本主要依据公司过往年度人工成本占收入比情况计算而得；制造费用中折旧与摊销为非付现成本，按照公司现有折旧、摊销政策计算而得。管理费用、销售费用、研发费用主要参考公司过往期间费用率，并根据销售规模扩大后的占比情况调整后计算而得。具体情况如下：

单位：万元

序号	项目	T+12-48	T+60	T+72	T+84	T+96	T+108	T+120	T+132	稳定期
1	营业成本	-	875.62	1,237.87	2,964.70	4,657.30	3,953.38	4,558.18	3,800.92	4,052.92
1.1	直接材料	-	14.00	31.25	113.48	194.08	160.56	189.36	153.30	165.30
1.2	直接人工	-	140.00	312.50	1,134.80	1,940.80	1,605.60	1,893.60	1,533.00	1,653.00
1.3	制造费用	-	721.62	894.12	1,716.42	2,522.42	2,187.22	2,475.22	2,114.62	2,234.62
2	管理费用	-	700.00	1,562.50	5,674.00	9,704.00	8,028.00	9,468.00	7,665.00	8,265.00
3	销售费用	-	2,450.00	5,468.75	19,859.00	33,964.00	28,098.00	33,138.00	26,827.50	28,927.50
4	研发费用	-	2,566.46	5,067.71	16,991.06	28,678.06	23,817.66	27,993.66	22,764.96	24,504.96
5	总成本费用	-	6,592.08	13,336.83	45,488.76	77,003.36	63,897.04	75,157.84	61,058.38	65,750.38

3、税金及附加测算

本项目销项税按营业收入的 13% 计取，城市维护建设税按照应缴纳增值税的 7% 计取；教育费附加按照应缴纳增值税的 3% 计取，地方教育费附加按照应缴纳增值税的 2% 计取；企业所得税按照应纳税所得额的 15% 计取。

单位：万元

序号	项目	T+12-48	T+60	T+72	T+84	T+96	T+108	T+120	T+132	稳定期
1	增值税	-	908.18	2,027.19	7,361.45	12,589.97	10,415.53	12,283.78	9,944.57	10,723.01
1.1	销项税金	-	910.00	2,031.25	7,376.20	12,615.20	10,436.40	12,308.40	9,964.50	10,744.50
1.2	进项税金	-	1.82	4.06	14.75	25.23	20.87	24.62	19.93	21.49
2	城市建设税	-	63.57	141.90	515.30	881.30	729.09	859.86	696.12	750.61
3	教育费附加	-	45.41	101.36	368.07	629.50	520.78	614.19	497.23	536.15

4、经济效益测算

结合上述数据测算，创新药生产基地（三期）项目的未来效益情况如下：

单位：万元

序号	项目	T+12-48	T+60	T+72	T+84	T+96	T+108	T+120	T+132	T+144
1	营业收入	-	7,000.00	15,625.00	56,740.00	97,040.00	80,280.00	94,680.00	76,650.00	82,650.00
2	营业成本	-	875.62	1,237.87	2,964.70	4,657.30	3,953.38	4,558.18	3,800.92	4,052.92
3	毛利率	-	87.49%	92.08%	94.77%	95.20%	95.08%	95.19%	95.04%	95.10%
4	税金及附加	-	108.98	243.26	883.37	1,510.80	1,249.86	1,474.05	1,193.35	1,286.76
5	管理费用	-	700.00	1,562.50	5,674.00	9,704.00	8,028.00	9,468.00	7,665.00	8,265.00
6	销售费用	-	2,450.00	5,468.75	19,859.00	33,964.00	28,098.00	33,138.00	26,827.50	28,927.50
7	研发费用	-	2,566.46	5,067.71	16,991.06	28,678.06	23,817.66	27,993.66	22,764.96	24,504.96
8	利润总额	-	298.94	2,044.91	10,367.86	18,525.84	15,133.09	18,048.10	14,398.27	15,612.86
9	所得税	-	44.84	306.74	1,555.18	2,778.88	2,269.96	2,707.22	2,159.74	2,341.93
10	净利润	-	254.10	1,738.17	8,812.68	15,746.97	12,863.13	15,340.89	12,238.53	13,270.93

5、项目现金流量分析

公司根据项目投资金额、投资进度、项目收入、成本费用、税金等现金的流入与现金的流出作为计算的依据，测算项目现金流量如下：

序号	项目	T+12	T+24	T+36	T+48	T+60	T+72	T+84	T+96	T+108	T+120	T+132	T+144
1	现金流入	-	-	-	-	7,000.00	15,625.00	56,740.00	97,040.00	80,280.00	94,680.00	76,650.00	111,511.08
1.1	-营业收入	-	-	-	-	7,000.00	15,625.00	56,740.00	97,040.00	80,280.00	94,680.00	76,650.00	82,650.00
1.3	-回收固定资产余值	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	21,416.37
1.4	-回收流动资金	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	7,444.71
2	现金流出	12,172.33	13,144.48	5,992.96	-	6,213.51	13,238.91	48,957.49	81,026.11	62,519.16	76,810.90	59,509.59	66,459.51
2.1	-建设投资	12,172.33	13,144.48	5,992.96	-	-	-	-	-	-	-	-	-
2.2	-经营成本	-	-	-	-	5,474.00	12,218.75	44,370.68	75,885.28	62,778.96	74,039.76	59,940.30	64,632.30
2.3	-流动资金	-	-	-	-	630.53	776.90	3,703.44	3,630.03	-1,509.66	1,297.08	-1,624.06	540.45
2.4	-税金及附加	-	-	-	-	108.98	243.26	883.37	1,510.80	1,249.86	1,474.05	1,193.35	1,286.76
3	所得税前净现金流量	(12,172.33)	(13,144.48)	(5,992.96)	-	786.49	2,386.09	7,782.51	16,013.89	17,760.84	17,869.10	17,140.41	45,051.57
4	累计所得税前净现金流量	(12,172.33)	(25,316.81)	(31,309.77)	(31,309.77)	(30,523.27)	(28,137.19)	(20,354.68)	(4,340.79)	13,420.05	31,289.15	48,429.56	93,481.13
5	调整所得税	-	-	-	-	44.84	306.74	1,555.18	2,778.88	2,269.96	2,707.22	2,159.74	2,341.93
6	所得税税后净现金流量	(12,172.33)	(13,144.48)	(5,992.96)	-	741.65	2,079.35	6,227.33	13,235.02	15,490.87	15,161.89	14,980.67	42,709.64
7	累计所得税税后净现金流量	(12,172.33)	(25,316.81)	(31,309.77)	(31,309.77)	(30,568.12)	(28,488.76)	(22,261.44)	(9,026.42)	6,464.45	21,626.34	36,607.01	79,316.65

内部收益率（IRR）是指项目在计算期各年差额净现金流量现值累计等于零时的折现率，计算公式为：

$$IRR \Rightarrow \sum_{t=1}^n \frac{(CI - CO)_t}{(1 + IRR)^t} = 0$$

其中：CI 为第 t 年的现金流入、CO 为第 t 年的现金流出。

公司根据上表得到每年的税后净现金流量，之后根据税后净现金流量计算出项目税后内部收益率为 16.58%。

经测算，创新药生产基地（三期）项目稳定期毛利率为 95.10%，净利润为 13,270.93 万元，税后内部收益率为 16.58%，具有较好的经济效益。此外，本项目建成后还可以满足公司在研创新药的研发和中试，有助于缩短研发周期，提高新药上市效率，促进公司的长远健康发展。

（二）创新药生产基地（三期）项目和西奥罗尼联合紫杉醇治疗卵巢癌 III 期临床试验项目实施完毕后对资产结构的影响，相关折旧、摊销等费用对公司财务状况的影响

1、募投项目对公司资产结构的影响

截至 2021 年 12 月 31 日，公司固定资产、无形资产原值分别为 56,230.98 万元、25,878.73 万元，本次募投项目建设完成后新增的固定资产、无形资产具体如下：

单位：万元

资产类别	2021/12/31 公司固定资产/无形资产原值	本次募投项目新增资产原值	变化率
固定资产-房屋及建筑物	47,187.79	21,092.93	44.70%
固定资产-机器设备	8,748.63	7,298.02	83.42%
无形资产-土地使用权	6,950.32	-	-
无形资产-专利权	18,672.10	13,298.95	71.22%
合计	81,558.84	41,689.90	51.12%

注：1、本次募投项目新增固定资产原值为不含税金额。

2、本次募投项目新增土地使用权 1,970.08 万元，已体现在公司 2021 年 12 月 31 日的无形资产中。

本次募投项目建成后，公司固定资产、无形资产规模将显著增加，其中房屋及建筑物原值将增加 44.70%，机器设备原值将增加 83.42%，专利权原值增加

71.22%。

2、募投项目相关折旧、摊销等费用对公司财务状况的影响

单位：万元

科目	募投项目达产后情况	公司 2021 年情况	加总后情况
折旧费用	1,078.68	834.33	1,913.01
摊销费用	926.00	838.12	1,764.12
合计	2,004.68	1,672.45	3,677.13

本次募集资金投资项目建成后，公司的固定资产、无形资产规模将大幅增加，相关折旧、摊销也将相应增加，预计募集资金投资项目建成后，每年新增的固定资产折旧金额合计约为 1,078.68 万元，每年新增无形资产摊销金额约 926.00 万元。公司本次募投项目具有良好的经济效益，预计项目收入可以覆盖新增折旧、摊销金额并获取一定收益，进一步提高公司盈利能力。

若募集资金投资项目不能按照计划产生效益以弥补新增固定资产、无形资产投资产生的折旧和摊销，将在一定程度上影响公司净利润和净资产收益率，从而使公司面临折旧摊销等费用增加导致的利润下滑风险。公司已在募集说明书中披露募集资金投资项目新增折旧及摊销费用影响公司经营业绩的风险如下：

“（三）募集资金投资项目新增折旧及摊销费用影响公司经营业绩的风险

本次募集资金投资项目涉及较大的资本性支出，新增的固定资产主要为房屋建筑物和机器设备，新增的无形资产主要为西奥罗尼联合紫杉醇治疗卵巢癌 III 期临床试验项目研发投入，募集资金投资项目全部建设完成后，每年折旧费用、摊销费用将有较大幅度的增长。由于西奥罗尼联合紫杉醇治疗卵巢癌 III 期临床试验项目不能直接带来经济效益，而创新药生产基地（三期）项目实现经济效益仍需要一定的时间，因此本次募集资金投资项目新增的折旧及摊销费用将在一定程度上影响公司的净利润和净资产收益率，对公司的整体盈利能力形成一定负面影响。”

二、中介机构核查情况

（一）核查程序

申报会计师进行了如下核查：

- 1、查阅发行人本次募投项目的可行性研究报告，了解收益情况的具体测算过程、测算依据、测算结果；
- 2、访谈发行人管理层，了解与募投项目预测过程，并获取本次募投项目的效益测算明细表，复核关键参数的测算依据；
- 3、查阅发行人已建成同类项目固定资产明细，比较本次募投项目所适用的折旧和摊销方法还是否合理，是否符合企业会计准则相关要求；
- 4、查阅了创新药生产基地（三期）项目和西奥罗尼联合紫杉醇治疗卵巢癌 III 期临床试验项目实施完毕后资产构成情况测算表，分析对资产结构的影响；
- 5、访谈发行人管理层，对募投项目建设达到预定可使用状态后的折旧、摊销等其他费用进行测算，分析相关折旧、摊销等费用对公司财务状况的影响；
- 6、查阅发行人募集说明书中相关风险提示的内容。

（二）核查意见

经核查，申报会计师认为：

- 1、发行人已合理说明创新药生产基地（三期）项目的主要产品，本次收益情况的具体测算过程、测算依据、测算结果与发行人说明内容一致。
- 2、创新药生产基地（三期）项目和西奥罗尼联合紫杉醇治疗卵巢癌 III 期临床试验项目实施完毕后，固定资产、无形资产规模将显著增加，发行人已在募集说明书中披露募集资金投资项目新增折旧及摊销费用影响公司经营业绩的风险，通过执行核查程序所获取的信息与上述发行人披露及发行人说明中的内容一致。

4. 关于前次募投项目

4.1 依据申报材料：(1)根据募集说明书，“创新药研发中心和区域总部项目”已于 2021 年初完工；根据保荐工作报告，截至报告期末该项目相关的建设装修工作仍在进行。(2)“创新药生产基地项目”2020 年末已完工，截至报告期末，尚未通过 GMP 验收；此外，由于西格列他钠于 2021 年 10 月晚于预期获批上市，西奥罗尼目前正在进行临床 III 期试验，截至报告期末(2021 年 6 月 30 日)该项目尚未投产。(3)“营销网络建设项目”由于新冠肺炎疫情影响，在场地购置、租赁及装修、人员招聘和培训等方面未达预期，未完成募集资金投入。(4)超募资金 14,168.83 万元中，4,250 万元已永久补充性公司流动资金，6,500 万元计划用于投资西奥罗尼美国研发项目。

请发行人说明：(1)报告期末“创新药研发中心和区域总部项目”的实际建设进度，修改募集说明书和保荐工作报告的描述差异，相关在建工程未转入固定资产的合理性；(2)“创新药生产基地项目”尚未通过 GMP 验收的原因及截至目前进展情况，是否会对西格列他钠项目及西奥罗尼项目的投产造成不利影响；(3)“营销网络建设项目”能否按预定时间建成，是否存在延期风险；(4)西奥罗尼美国研发项目的具体情况，包括但不限于适应症、入组情况、试验数据、后续各期安排；剩余超募资金的使用安排。

请申报会计师进行核查并发表意见。

【回复说明】

一、发行人说明事项

(一) 报告期末“创新药研发中心和区域总部项目”的实际建设进度，修改募集说明书和保荐工作报告的描述差异，相关在建工程未转入固定资产的合理性

“创新药研发中心和区域总部项目”于 2021 年初完成建设工程，截至 2021 年 6 月 30 日，该项目相关的装修工作仍在进行。截至 2021 年 9 月 30 日，“创新药研发中心和区域总部项目”已完成建设工程及装修工作，尚未通过消防验收等程序，未达到预定可使用状态，不满足转入固定资产的条件，因此相关在建工程未转入固定资产具有合理性。2021 年 12 月，“创新药研发中心和区域总部项

目”完成竣工验收，正式投入使用，由在建工程转入固定资产。

（二）“创新药生产基地项目”尚未通过 GMP 验收的原因及截至目前进展情况，是否会对西格列他钠项目及西奥罗尼项目的投产造成不利影响

“创新药生产基地项目”包括非肿瘤创新药生产及辅助设施（一期）和肿瘤创新药生产及辅助设施（二期），其中非肿瘤创新药生产及辅助设施（一期）主要用于原创糖尿病新药西格列他钠的生产；肿瘤创新药生产及辅助设施（二期）主要用于原创抗肿瘤新药西奥罗尼的生产。

截至本问询函回复签署日，非肿瘤创新药生产及辅助设施（一期）中的西格列他钠原料药、制剂生产线已通过 GMP 现场检查，满足《药品生产质量管理规范》中关于厂房与设施、设备管理等要求，公司已于 2021 年 7 月取得四川省药品监督管理局签发的“川 2021071”号《药品 GMP 现场检查结果通知书》。2021 年 10 月，西格列他钠获得国家药监局批准上市，目前公司已开展西格列他钠的正常生产和对外销售。

截至本问询函回复签署日，西奥罗尼正在中国开展的注册临床试验包括西奥罗尼治疗经过 2 线系统化疗后疾病进展或复发的小细胞肺癌 III 期临床试验、西奥罗尼联合紫杉醇周疗治疗铂难治或铂耐药复发卵巢癌的 III 期临床试验等，尚未提交新药上市申请。因此，肿瘤创新药生产及辅助设施（二期）的主要生产品种西奥罗尼仍处于 III 期临床试验阶段，尚未达到申请 GMP 验收的条件。公司已严格按照相关 GMP 标准建设厂房和生产线，后续将结合西奥罗尼的研发进展情况申请 GMP 现场验收，预计不会对西奥罗尼的未来投产造成不利影响。

（三）“营销网络建设项目”能否按预定时间建成，是否存在延期风险

营销网络建设项目已于 2021 年 11 月完成全部投入，不存在延期风险。公司按照东南西北中的划分，已在北京、上海、广州、深圳、南京、成都、合肥、长春等地建立了商业化推广中心和销售办事处，覆盖肿瘤产品事业部（负责抗肿瘤创新药西达本胺片用于血液肿瘤 PTCL 和实体瘤乳腺癌的学术推广）和代谢产品事业部（负责糖尿病创新药西格列他钠的学术推广），销售人员从 2019 年末的 143 人增加到 2021 年末的 362 人，并已在全国 29 个省市自治区开展业务，促进公司创新药产品销售收入的持续增长。

（四）西奥罗尼美国研发项目的具体情况，包括但不限于适应症、入组情况、

试验数据、后续各期安排；剩余超募资金的使用安排

1、西奥罗尼美国研发项目的具体情况，包括但不限于适应症、入组情况、试验数据、后续各期安排

西奥罗尼美国研发项目的具体名称为：西奥罗尼治疗复发/难治性小细胞肺癌患者的多中心 1b/2 期临床试验（美国）研发项目，项目实施主体为全资子公司美国微芯，适应症为复发/难治性小细胞肺癌。

2021 年 4 月，公司收到美国 FDA（美国食品药品监督管理局）签发的关于允许西奥罗尼治疗复发/难治性小细胞肺癌临床试验开展的通知书（STUDY MAY PROCEED LETTER）。2021 年 9 月，公司收到美国 FDA 签发的同意西奥罗尼治疗小细胞肺癌的孤儿药资格认定。截至本问询函回复签署日，该 1b/2 期临床试验正在按美国 FDA 法规积极进行临床试验基地的资格认证和筛选，**启动试验并进行患者筛选**，尚未入组受试者，尚无实验数据，预计在 2022 年 9 月完成受试者入组，2023 年 9 月完成临床试验及相关数据统计、材料整理等工作。公司将根据 1b/2 期临床试验结果于 2024 年开展临床 III 期试验。该项目的后续临床试验安排最终以实际研发进展情况为准。

2、剩余超募资金的使用安排

截至 2021 年 12 月 31 日，公司超募资金剩余金额为 **4,241.29 万元**，公司将按照相关法律法规的要求，根据公司经营需要在履行相关决策审批程序后用于补充其他募集资金投资项目缺口、新增研发项目和补充流动资金等主营业务发展所需。

二、中介机构核查情况

（一）核查程序

申报会计师进行了如下核查：

1、了解和评价发行人对在建工程结转固定资产的会计政策是否符合企业会计准则的规定；

2、对公司关键管理人员进行访谈，了解公司在建工程各项目的建设进度及建设安排等；

3、抽样查阅创新药生产基地项目在建工程的监理报告和第三方监理单位出具的完工进度报告；

4、查阅四川省药品监督管理局签发的《药品 GMP 现场检查结果通知书》及西奥罗尼项目的临床试验批文，询问相关科研人员项目进度，了解是否存在对西格列他钠项目及西奥罗尼项目的投产造成不利影响的情况；

5、获取“营销网络建设项目”费用明细账与募集后承诺投资金额对比，对公司关键管理人员进行访谈了解该项目的进度，并抽样查阅各项明细费用支出的合同、发票等支持性文件；

6、查阅美国 FDA（美国食品药品监督管理局）签发的关于允许西奥罗尼治疗复发/难治性小细胞肺癌临床试验开展的通知书，询问相关科研人员项目进度；

7、查阅经 2019 年第一次临时股东大会审议通过的《募集资金管理制度》，与发行人高管访谈确认剩余超募资金的使用安排。

（二）核查意见

经核查，申报会计师认为：

1、创新药研发中心和区域总部项目相关在建工程未转入固定资产符合企业会计准则的规定；

2、非肿瘤创新药生产及辅助设施（一期）中的西格列他钠原料药、制剂生产线已通过 GMP 现场检查；由于西奥罗尼仍处于临床试验阶段，因此肿瘤创新药生产及辅助设施（二期）尚未达到申请 GMP 验收的条件，创新药生产基地项目中非肿瘤创新药生产及辅助设施（一期）已完成建设并转入固定资产。通过执行的核查程序所获取的信息与发行人关于西格列他钠及西奥罗尼项目投产的说明一致；

3、营销网络建设项目已于 2021 年 11 月完成投入，通过执行的核查程序所获取的信息与发行人说明内容一致；

4、通过执行的核查程序所获取的信息与发行人关于剩余超募资金的使用安排的说明符合发行人按经营情况进行的计划使用安排。

4.2 请发行人说明：“西达本胺扩大适应症(弥漫性大 B 细胞淋巴瘤)”III 期临床试验进展、预计上市时间，以及西奥罗尼 III 期临床试验(单药治疗小细胞肺

癌)”的 II 期临床试验数据、III 期临床试验进展情况。

【回复说明】

一、“西达本胺扩大适应症（弥漫性大 B 细胞淋巴瘤）” III 期临床试验进展、预计上市时间

“西达本胺扩大适应症（弥漫性大 B 细胞淋巴瘤）”III 期临床试验于 2020 年 5 月 21 日完成首例受试者入组，目标入组 418 名受试者，截至 2021 年 12 月 31 日已入组 308 例受试者。公司预计于 2022 年上半年完成入组，2023 年上半年完成临床试验并提交上市申请，预计上市时间为 2024 年上半年（具体以实际时间为准）。

二、“西奥罗尼 III 期临床试验（单药治疗小细胞肺癌）”的 II 期临床试验数据、III 期临床试验进展情况

西奥罗尼是公司自主设计和研发的具有全球专利保护的新化学结构体，属于多靶点多通路选择性激酶抑制剂，可选择性抑制 Aurora B、CSF1R 和 VEGFR/PDGFR/c-Kit 等多个激酶靶点。通过抑制细胞周期调控激酶 Aurora B，西奥罗尼可以抑制肿瘤细胞的周期进程，降低肿瘤的增殖活性；通过抑制与血管生成相关的 VEGFR 和 PDGFR，西奥罗尼可以抑制肿瘤的新生血管形成，从而减少肿瘤的血液供应和生长；通过抑制与免疫细胞增殖活化相关的 CSF1R，西奥罗尼可以抑制肿瘤局部免疫抑制性细胞的生长，从而提高机体对肿瘤的免疫监测和免疫清除功能。因此，西奥罗尼通过上述抑制肿瘤细胞有丝分裂、抑制肿瘤血管生成和调节肿瘤免疫微环境的三种活性机制，实现多通路机制的抗肿瘤药效，从而发挥综合抗肿瘤作用，具有相对同类机制药物更优异的动物药效活性和良好的安全性。作为治疗严重威胁生命健康的重大疾病、与现有治疗手段相比具明显临床优势的原创新药，西奥罗尼针对小细胞肺癌和卵巢癌的临床研究在国内已被 CDE 纳入“突破性治疗品种”。

西奥罗尼单药治疗小细胞肺癌 II 期临床试验结果表明，西奥罗尼单药针对 ≥ 3 线治疗小细胞肺癌的中位无进展生存期(mPFS)为 4 个月，中位总生存期(mOS)为 8.2 个月，客观缓解率(ORR)为 17%（已获批治疗小细胞肺癌的安罗替尼注册性临床试验 mPFS 为 4.1 个月，mOS 为 7.3 个月，ORR 为 4.9%）；同时，发现了潜在生物标志物，在具有该标志物突变的患者中客观缓解率(ORR)明显提

升至 45.5%。

“西奥罗尼 III 期临床试验（单药治疗小细胞肺癌）”已获得 III 期临床试验批件，目标入组 180 名受试者，并于 2021 年 11 月 2 日完成首例受试者入组，截至 2021 年 12 月 31 日已入组 4 例受试者，预计于 2023 年上半年完成入组，2024 年上半年完成临床试验并提交上市申请，预计上市时间为 2025 年上半年（具体以实际时间为准）。

5. 关于发行人经营情况

5.1 报告期内，公司净利润分别为 3,116.68 万元、1,942.19 万元、3,104.60 万元和-715.23 万元，公司经营活动产生的现金流量净额分别为 2,278.27 万元、-2,455.31 万元、9,361.92 万元和 1,769.52 万元。

请发行人说明：(1)净利润与经营活动现金流量净额差异较大的原因与合理性；(2)2021 年 1-6 月出现亏损的合理性，是否与同行业可比公司一致。

请申报会计师进行核查并发表意见。

【回复说明】

一、发行人说明事项

（一）净利润与经营活动现金流量净额差异较大的原因与合理性

2019 年度、2020 年度及 2021 年度，公司净利润与经营活动现金流量净额差异情况如下，

单位：万元

项目	2021 年度	2020 年度	2019 年度
净利润	2,195.83	3,104.60	1,942.19
加：资产减值准备	-	-	-
信用减值损失	5.16	-116.93	10.78
固定资产折旧、油气资产折耗、生产性生物资产折旧	660.31	480.35	220.29
使用权资产摊销	598.85	-	-
无形资产摊销	702.89	626.48	260.70
长期待摊费用摊销	164.94	72.91	28.10
处置固定资产、无形资产和其他长期资产的损失（收益以“-”号填列）	12.68	13.19	1.23
固定资产报废损失（收益以“-”号填列）	-	-	-
公允价值变动损失（收益以“-”号填列）	-7.91	-179.65	-2.16

项目	2021 年度	2020 年度	2019 年度
财务费用（收益以“-”号填列）	212.33	-961.46	-776.45
投资损失（收益以“-”号填列）	-543.78	-136.51	-63.82
递延所得税资产减少（增加以“-”号填列）	-1,869.84	-164.67	-53.89
递延所得税负债增加（减少以“-”号填列）	-	-	-
存货的减少（增加以“-”号填列）	-110.44	-141.89	-252.20
经营性应收项目的减少（增加以“-”号填列）	-7,372.46	5,022.36	-3,720.46
经营性应付项目的增加（减少以“-”号填列）	18,288.47	2,037.36	209.02
其他	-458.71	-294.21	-258.66
经营活动产生的现金流量净额	12,478.32	9,361.92	-2,455.31
经营活动现金流量净额与净利润的差异金额	10,282.49	6,257.32	-4,397.50

2019 年度、2020 年度及 2021 年度，公司经营活动产生的现金流量净额与同期净利润的差异金额分别为-4,397.50 万元、6,257.32 万元和 10,282.49 万元。产生差异的主要原因是固定资产、无形资产以及长期待摊费用产生的折旧及摊销费等非付现成本及经营性应收应付项目的变动，具体如下：

1、2019 年度经营活动产生的现金流量净额与同期净利润差异原因

公司 2019 年度经营活动产生的现金流量净额低于同期净利润 4,397.50 万元，主要原因为：（1）固定资产、无形资产以及长期待摊费用产生的折旧及摊销费 509.10 万元未形成经营性现金流出；（2）财务费用减少 776.45 万元、投资收益增加 63.82 万元，主要系公司购买理财产品取得的收益增加所致；（3）经营性应收项目 2019 年末较 2018 年末增加 3,720.46 万元，未形成经营性现金流入。其中：公司部分信用记录良好的客户通过票据结算的比例增加，导致应收票据增加 3,349.43 万元。

2、2020 年度经营活动产生的现金流量净额与同期净利润差异原因

公司 2020 年度经营活动产生的现金流量净额超过同期净利润 6,257.32 万元，主要原因为：（1）固定资产、无形资产以及长期待摊费用产生的折旧及摊销费 1,179.73 万元未形成经营性现金流出；（2）财务费用减少 961.46 万元、投资收益增加 136.51 万元，主要系公司购买理财产品取得收益增加所致；（3）经营性应收项目 2020 年末较 2019 年末减少 5,022.36 万元形成经营性现金流入，其中公司为了能够加速回款，避免收到承兑汇票产生的信用风险和流动性风险，减少票

据结算导致应收票据减少 3,349.43 万元；（4）经营性应付项目 2020 年末较 2019 年末增加 2,037.36 万元，未形成经营性现金流出。其中：随着公司业务规模的扩大，期末应付采购款的增加，导致应付账款增加 331.94 万元；公司员工人数的增长，导致应付职工薪酬和应交个人所得税增加 801.96 万元；公司销售收入和利润总额的提升，导致应交增值税和应交所得税增加 625.45 万元。

3、2021 年度经营活动产生的现金流量净额与同期净利润差异原因

公司 2021 年度经营活动产生的现金流量净额超过同期净利润 10,282.49 万元，主要原因为：（1）固定资产、使用权资产、无形资产以及长期待摊费用产生的折旧及摊销费 2,217.00 万元未形成经营性现金流出；（2）经营性应收项目 2021 年末较 2020 年末增加 7,372.46 万元，未形成经营性现金流入。其中，随着营业收入增长，导致应收账款增加 7,004.38 万元；（3）经营性应付项目 2021 年末较 2020 年末增加 18,288.47 万元，未形成经营性现金流出。其中公司收到浙江海正药业股份有限公司支付的西格列他钠独家授权许可费用 1 亿元，导致其他非流动负债中授权许可费增加 9,245.28 万元；公司实施员工股权激励计提股份支付 3,869.13 万元；随着公司销售规模的扩大，营业收入增加，导致应交企业所得税增加 623.92 万元；公司员工人数的增加，导致应付职工薪酬增加 1,229.42 万元。

综上，报告期内公司经营活动产生的现金流量净额与同期净利润存在一定差异，与公司的实际经营情况相符，具有合理性。

（二）2021 年 1-6 月出现亏损的合理性，是否与同行业可比公司一致

1、出现亏损的原因及合理性

2021 年 1-6 月公司净利润金额为-715.23 万元，2021 年度公司净利润金额为 2,195.83 万元。2021 年 1-6 月亏损的原因主要如下：（1）为了满足公司西达本胺乳腺癌适应症和西格列他钠的销售推广需求，公司加大了西达本胺乳腺癌适应症市场推广力度，并组建代谢产品事业部团队，导致销售费用中市场推广费用、业务招待费和职工薪酬增加；（2）随着公司规模的扩大，公司管理人员数量增加，并且公司对管理人员的工资进行调整，导致管理费用中的职工薪酬增加；（3）公司各在研项目的研究与开发持续推进，并且成都微芯组建了早期研发中心团队，导致研发费用增加；（4）因公司实行股权激励，导致相应的费用及成本增加。

公司是一家自主研发新分子实体药物的创新型生物医药企业，具有研发周期长，投入大的特点。为保证公司原创新药或新适应症的上市及销售拓展，从而扩大业务规模和市场占有率，公司持续进行药品研发投入并加大市场开拓布局，研发费用和销售费用也随之不断增加，但因费用投入与实现产出存在一定的时间过程，因此，公司短期内存在费用大幅增加而收入未同比例覆盖进而导致亏损的情况，具有合理性。随着研发产品的上市和销售的拓展，公司的营业收入持续增长，2021年度实现营业收入43,045.00万元，较2020年度增长59.74%，2021年度经营业绩实现盈利。

2、与同行业可比公司的比较情况

报告期内，同行业可比公司净利润情况如下表所示：

单位：万元

证券代码	公司名称	2021年度	2021年1-6月	2020年度	2019年度
688505.SH	复旦张江	21,238.07	6,506.95	16,425.93	22,065.41
688266.SH	泽璟制药-U	-	-18,563.99	-31,067.53	-44,798.36
688221.SH	前沿生物-U	-	-9,798.27	-23,551.67	-19,510.80
688180.SH	君实生物-U	-73,053.39	934.67	-166,860.73	-74,772.88
688177.SH	百奥泰-U	-	261.62	-51,322.65	-102,262.18
300558.SZ	贝达药业	37,956.07	21,231.54	60,108.57	22,584.03
600276.SH	恒瑞医药	-	266,239.99	630,889.31	532,645.18
603590.SH	康辰药业	-	10,002.22	18,335.50	26,608.01
002294.SZ	信立泰	52,832.15	23,176.57	5,013.49	68,184.08
002773.SZ	康弘药业	-	42,049.02	-26,985.31	71,819.03
688321.SH	微芯生物	2,195.83	-715.23	3,104.60	1,942.19

注：同行业可比公司数据来源于各公司公开披露的招股说明书或年度报告、半年度报告。截至本问询函回复签署日，泽璟制药、前沿生物、百奥泰、恒瑞医药、康辰药业、康弘药业尚未披露2021年年度报告。

由于同行业公司的产品类别、商业模式、市场空间、经营管理等方面不尽相同，因此各个公司的经营业绩存在一定差异。例如恒瑞医药、康弘药业等由传统仿制药向创新药转型的医药企业，其盈利能力较强；例如泽璟制药、前沿生物、君实生物、百奥泰等创新驱动型生物医药企业，报告期内的经营业绩大部分处于亏损状态，而2019年度及2020年度，公司均保持一定的盈利规模。2021年，为了保持核心竞争力，公司持续加大研发投入，其中费用化的研发项目增多，导致研发费用快速增加；另外，公司为扩大业务规模，加大了西达本胺的市场推广力度，并为西格列他钠的上市提前组建销售团队并做好市场布局，导致销售费用

大幅增加；因费用的投入与收入产出存在阶段性的差异，导致公司 2021 年 1-6 月出现亏损，具有合理性。该等情形系公司作为原创新药研发及商业化的创新型企业，需要持续进行研发费用投入并不断进行学术推广以提升核心竞争力和市场份额所致，与同行业已上市的创新型生物医药企业如泽璟制药、前沿生物、君实生物、百奥泰等经营情况一致。

二、中介机构核查情况

（一）核查过程

申报会计师履行了如下主要核查程序：

- 1、了解发行人与现金流量表编制有关的内部控制和编制方法；
- 2、对发行人财务负责人进行访谈，了解报告期内经营性活动现金流量情况，了解经营活动现金流量与净利润差异较大的原因是否合理；
- 3、获取发行人净利润与经营活动现金流量净额差异情况表，对比并分析主要项目变动与资产负债表、利润表相关项目的勾稽关系，分析经营活动产生的现金流量净额与净利润产生差异的主要原因；

（二）核查意见

经核查，申报会计师认为：

- 1、发行人净利润与经营活动现金流量净额差异较大的原因具有合理性。
- 2、2021 年 1-6 月出现亏损具有合理性，与同行业可比创新型生物医药企业一致。

5.2 报告期内，公司销售费用占营业收入的比例分别为 34.62%、42.32%、44.21%及 54.78%。销售费用的增长主要系由于职工薪酬、市场推广费以及业务招待费增加。请发行人说明：销售费用占营业收入的比例逐年增长的原因及合理性，市场推广费以及业务招待费的支出标准是否有变化与可比公司是否存在重大差异。

请申报会计师核查并发表意见。

【回复说明】

一、发行人说明事项

（一）销售费用占营业收入的比例逐年增长的原因及合理性

2019 年度、2020 年度及 2021 年度，公司营业收入分别为 17,380.04 万元、26,946.98 万元及 43,045.00 万元；销售费用分别为 7,354.81 万元、11,912.84 万元及 21,276.21 万元；销售费用占营业收入的比例分别为 42.32%、44.21%及 49.43%，占比逐年增长的原因主要系公司为了扩大业务规模和提高市场占有率，快速拓展原创新药西达本胺的销售渠道，提前为原创新药西格列他钠新药上市做好市场布局所致。

2019 年度、2020 年度及 2021 年度，公司销售费用构成情况如下表所示：

单位：万元

项目	2021 年度		2020 年度		2019 年度	
	金额	比例 (%)	金额	比例 (%)	金额	比例 (%)
职工薪酬	11,245.84	52.86	6,294.38	52.84	4,348.46	59.12
股份支付	1,013.89	4.77	415.82	3.49	-	-
市场推广费	4,587.43	21.56	3,260.83	27.37	1,994.90	27.12
差旅费	1,051.45	4.94	549.50	4.61	459.03	6.24
业务招待费	2,872.00	13.50	1,186.84	9.96	400.60	5.45
租赁费	-	-	24.50	0.21	29.51	0.40
广告宣传展览费	189.42	0.89	41.40	0.35	44.91	0.61
其他费用	316.18	1.49	139.57	1.17	77.39	1.05
合计	21,276.21	100.00	11,912.84	100.00	7,354.81	100.00

公司的销售费用主要由职工薪酬、市场推广费、业务招待费构成，占当期销售费用的比例分别为 91.69%、90.17%及 87.92%，2020 年度销售费用较 2019 年度增加 4,558.04 万元，2021 年度销售费用较 2020 年度增加 9,363.37 万元，主要系职工薪酬、市场推广费以及业务招待费增加所致。

2019 年度、2020 年度及 2021 年度，公司销售费用中职工薪酬总额分别为 4,348.46 万元、6,294.38 万元及 11,245.84 万元，呈增长趋势，主要原因系公司为满足西达本胺乳腺癌适应症和西格列他钠的销售推广需求，组建了肿瘤（实体瘤）产品事业部团队和代谢产品事业部团队。2019 年末、2020 年末及 2021 年末，公司销售人员数量分别为 143 人、237 人及 362 人，销售人员数量快速增长，导致相应薪酬大幅增加。

2019 年度、2020 年度及 2021 年度，公司销售费用中市场推广费分别为

1,994.90 万元、3,260.83 万元及 4,587.43 万元，占当期营业收入的比例分别为 11.48%、12.10%及 10.66%。报告期内，公司自行组建专业团队负责原创新药的学术推广，为了使得公司原创新药的治疗效果能够获得更多医生和患者的接受和认可，公司通过参加全球学术研讨会、组织和参与医院临床科室会议、区域性学术推广会议、学术交流会等形式的活动提高各级临床医务人员对公司产品的认知程度及信任度，使国内专家、患者和市场对发行人药品有全面的了解和认识，因此报告期内市场推广费增加较大。

2019 年度、2020 年度及 2021 年度，公司销售费用中业务招待费分别为 400.60 万元、1,186.84 万元及 2,872.00 万元，占当期营业收入的比例分别为 2.30%、4.40%及 6.67%，呈现增长趋势，主要系公司为了西达本胺乳腺癌新适应症以及西格列他钠新药上市而招聘的销售人员增加，加大推广力度，销售人员发生的业务招待费用也相应增加。

公司采用“经销商负责物流配送、产品事业部负责专业化学术推广”的销售模式，经销商负责公司产品向终端医院、药店的配送，公司的销售团队负责专业化学术推广。为保证公司新药上市后顺利实现商业化，公司一般提前组建销售团队，进行相关培训和市场调研，制定团队管理考核等制度；在获得新药上市许可后，公司积极开展学术推广等活动，扩大产品市场占有率，提高销售收入。公司通常于提交新药上市申请（NDA）前组建相关销售团队，至新药获批上市销售的时间间隔一般在一年以上，新增的销售费用形成收入回报存在一定的滞后性。如针对西达本胺的乳腺癌适应症，公司于 2018 年 6 月初开始组建乳腺癌销售团队，于 2018 年 11 月提交西达本胺乳腺癌新适应症的上市申请，并于 2019 年 11 月获得上市许可并开始实现销售收入，销售费用投入形成收入的滞后周期为一年半；针对西格列他钠的糖尿病适应症，公司于 2019 年 9 月提交西格列他钠新药上市申请，由于 2 型糖尿病是一组以高血糖为特征的代谢性疾病，药品的作用机理与恶性肿瘤的存在差异，其销售策略亦与之不同，因此公司于 2018 年 5 月便开始计划组建销售团队，于 2019 年及 2020 年陆续招募相关人员，并于 2021 年 10 月获得西格列他钠的新药上市许可。由于西格列他钠的新药上市申请历经 2 年时长，因此公司组建代谢病产品销售团队等产生的费用形成收入的时间间隔也相应较长。同行业上市公司泽璟制药、艾力斯等也是在提交新药上市申请前组建相关

产品销售团队，其组建销售团队至新药获批上市销售的时间间隔也在1年以上，其新增的销售费用形成收入回报亦存在滞后性。

为了保证公司原创新药西达本胺的市场份额，扩大业务规模，公司持续加大市场推广力度，增加学术推广频次，增加推广人员；为了确保公司原创新药西格列他钠的上市销售，公司组建代谢产品事业部团队，提前进行市场布局，因此销售费用也随之增加。综上，公司销售费用占营业收入的比例逐年增长系因主要产品新增适应症及新增创新药上市等因素所致，与公司主营业务发展情况相匹配，具有合理性。

（二）市场推广费以及业务招待费的支出标准是否有变化，与可比公司是否存在重大差异

1、市场推广费的支出情况

公司每年根据市场的需求变化统一制定全年的市场计划，包括制定学术推广策略、推广主题、制作学术推广材料和组织全国性学术活动等，通过组织实施医院临床科室会议、区域性学术推广会议、专业学术交流会、国际学术交流会等形式提高公司产品的市场认知程度及信任度，使国内专家、医生和患者对公司药品有全面的了解和认识。2019年度、2020年度及2021年度，公司召开或参与实施的学术会议具体情况如下：

年度	项目	金额（万元）	场次（次）	场均费用（万元）
2021年度	医院临床科室会议	745.13	3,524	0.21
	区域性学术推广会议	3,682.69	1,379	2.67
	专业学术交流会	159.61	1	159.61
	国际学术交流会	-	-	-
2020年度	医院临床科室会议	311.28	1,279	0.24
	区域性学术推广会议	2,798.05	1,174	2.38
	专业学术交流会	134.51	1	134.51
	国际学术交流会	16.99	1	16.99
2019年度	医院临床科室会议	261.7	1,049	0.25
	区域性学术推广会议	1,510.88	568	2.66
	专业学术交流会	139.16	1	139.16
	国际学术交流会	83.16	3	27.72

医院临床科室会议主要系公司在医院与临床医生交流西达本胺、西格列他钠药品特点、最新基础理论、临床疗效研究成果、安全性等信息。该会议召开地点

为各医院科室，平均时长为 2 至 3 小时，并且可以在各地医院同时召开。2019 年度、2020 年度及 2021 年度，科室会支出金额分别为 261.70 万元、311.28 万元、以及 745.13 万元，召开次数分别为 1,049 次、1,279 次及 3,524 次，呈现增长趋势，2020 年和 2021 年会议召开次数增长较快主要系 2019 年公司原创新药西达本胺乳腺癌适应症及 2021 年原创新药西格列他钠的上市，公司为提高临床医生对药品的认知度和信任度，加大与临床医生交流力度所致；2019 年度、2020 年度及 2021 年度，科室会场均费用分别为 0.25 万元、0.24 万元及 0.21 万元，平均费用支出相对稳定，支出标准未发生显著变化。

区域性学术推广会议系公司根据产品的临床进展情况，根据需要在省市或全国举办大型学术推广会，邀请相关专家就产品的临床应用、疗效和安全性进行广泛的研讨，使临床医师能够充分了解产品特点及临床进展情况，提高了产品的可及性。该会议主要在各省市召开，平均召开时间为 1-2 天，可以在各地同时召开。2019 年度、2020 年度及 2021 年度，区域性学术推广会议支出金额分别为 1,510.88 万元、2,798.05 万元及 3,682.69 万元，会议召开次数分别为 568 次、1,174 次及 1,379 次，为了提高公司产品的可及性，学术推广力度逐年增加。2019 年度、2020 年度及 2021 年度，区域性学术推广会议场均费用分别为 2.66 万元、2.38 万元及 2.67 万元，支出费用相对稳定，支出标准未发生显著变化。

专业学术交流会系公司邀请具有一定影响力的专家就西达本胺等相关领域最新研究进展及临床应用前景进行深层次的学术交流，并对典型的病例进行研究讨论，该会议通常每年召开一次，平均召开时间为 3-4 天。2019 年度、2020 年度及 2021 年度，专业学术交流会支出金额分别为 139.16 万元、134.51 及 159.61 万元，支出金额呈现小幅增长，主要系随着公司药品上市的增加，参会人员及专家增多，会务成本上升所致。

国际学术交流会系公司参与国际交流会，与国内外权威专家进一步解读肿瘤治疗的热点和难点问题，促进治疗肿瘤的学术交流和发展的。2019 年度和 2020 年度，国际学术交流会支出金额分别为 83.16 万元和 16.99 万元，参与会议次数分别为 3 次和 1 次，场均费用分别为 27.72 万元和 16.99 万元；由于受到疫情影响，2020 年度公司参与国际学术交流会次数减少，支出金额下降；2021 年公司未参与国际交流会。

以同行业上市公司汇宇制药、亨迪药业、西点药业及同行业公司恒安药业为例，其市场推广开展支出情况具体如下：

汇宇制药 (688553.SH)				
年度	项目	金额 (万元)	场次 (次)	场均费用 (万元)
2020 年度	科室会	11,852.58	10678	1.11
	城市会	11,903.71	1651	7.21
	区域会	12,145.99	629	19.31
	大型会	5,374.26	146	36.81
2019 年度	科室会	5,935.15	5161	1.15
	城市会	6,872.40	996	6.90
	区域会	8,091.62	421	19.22
	大型会	3,985.80	130	30.66
亨迪药业 (301211.SZ)				
年度	项目	金额 (万元)	场次 (次)	场均费用 (万元)
2021 年 1-6 月	学术推广会议	99.52	5	19.90
2020 年度	学术推广会议	252.82	17	14.87
2019 年度	学术推广会议	478.51	24	19.94
恒安药业				
年度	项目	金额 (万元)	场次 (次)	场均费用 (万元)
2021 年 1-6 月	科室会	181.03	286	0.63
	学术会	1,672.54	698	2.40
	商业推荐会	543.56	159	3.42
2020 年度	科室会	611.34	998	0.61
	学术会	3,423.17	1,457	2.35
	商业推荐会	1,197.79	329	3.64
2019 年度	科室会	711.59	1,188	0.60
	学术会	3,408.16	1,444	2.36
	商业推荐会	1,480.43	431	3.43
西点药业 (301130. SZ)				
年度	项目	金额 (万元)	场次 (次)	场均费用 (万元)
2021 年 1-6 月	区域性推广会	1,582.36	38	41.64
	小型交流会	1,009.82	231	4.37
2020 年度	区域性推广会	4,176.13	102	40.94
	小型交流会	2,213.30	515	4.30
2019 年度	区域性推广会	5,652.61	143	39.53
	小型交流会	3,276.67	747	4.39

注：上述同行业公司未披露其 2021 年度市场推广支出具体情况。

不同公司产品推广活动相关会议的支出标准、频次受公司市场推广策略、产品种类及销售金额、产品市场竞争程度等多种因素影响。汇宇制药及西点药业经营的药品品种较多、销售规模较大，报告期内市场推广活动举办的频率较高，支

出的费用较大；亨迪药业相对产品数量较少，销售规模较小，推广频次较低，支出费用较小。

综上，公司结合自身的销售规模、创新药产品特点及市场竞争程度等因素，制定市场推广策略，市场推广活动相关会议支出情况与上述同行业公司存在一定差异，具有合理性。

2、业务招待费的支出情况

公司销售费用中业务招待费主要为销售部门为拓展业务发生的招待费用，如餐费、酒水、饮料等相关费用支出。2019 年度、2020 年度及 2021 年度，销售费用中业务招待费具体支出情况如下：

单位：万元

项目	2021 年度	2020 年度	2019 年度
业务招待费	2,872.00	1,186.84	400.60
业务招待费占营业收入比例	6.67%	4.40%	2.30%

2019 年度、2020 年度及 2021 年度，公司销售费用中业务招待费分别为 400.60 万元、1,186.84 万元及 2,872.00 万元，呈现增长趋势，主要系公司为了西达本胺乳腺癌新适应症以及西格列他钠新药上市而招聘的销售人员增加，从 2019 年末的 143 人增加到 2021 年末的 362 人，相应的市场推广活动增加，导致业务招待费相应增加。上述各年度业务招待费的支出情况均在公司制定的年度财务预算范围内，支付标准未发生显著变化。公司结合自身产品推广需求、营收目标等因素，制定年度销售费用的支出预算，因此，业务招待费的支出随之上升。

以同行业可比上市公司复旦张江、百奥泰等企业为例，其销售费用中业务招待费支出情况具如下：

单位：万元

同行业公司	2021 年度		2020 年度		2019 年度	
	业务招待费 (万元)	占营业收入 比例	业务招待费 (万元)	占营业收入 比例	业务招待费 (万元)	占营业收入 比例
复旦张江	1,050.33	0.92%	868.89	1.04%	683.83	0.66%
泽璟制药	-	-	45.09	1.63%	-	-
前沿生物	-	-	697.00	14.95%	397.57	19.06%
君实生物	-	-	-	-	2,377.04	3.07%
百奥泰	-	-	1,551.46	8.39%	116.59	166.56%
贝达药业	801.30	0.36%	698.78	0.37%	2,332.63	1.50%

恒瑞医药	-	-	-	-	-	-
康辰药业	-	-	-	-	-	-
信立泰	-	-	-	-	-	-
康弘药业	-	-	-	-	-	-

注：上表中未填列的部分系同行业可比上市公司未披露相关数据。

不同公司销售业务招待支出情况受公司市场推广策略影响，因此上述公司销售费用中业务招待支出情况不尽相同。公司结合自身的销售规模、创新药产品特点及市场竞争程度等因素，制定市场推广策略，相关业务招待支出情况与上述同行业公司存在一定差异，具有合理性。

二、中介机构核查情况

（一）核查过程

申报会计师履行了如下主要核查程序：

- 1、取得发行人销售费用明细表，检查是否存在异常或变动幅度较大的情况；
- 2、与发行人高级管理人员访谈，了解销售费用占营业收入的比例逐年增长的原因及合理性；
- 3、与发行人高级管理人员及销售部门负责人，询问市场推广费以及业务招待费的支出标准是否有变化；
- 4、参考可获得的同行业可比信息，对比发行人市场推广费以及业务招待费的支出标准与可比公司是否存在重大差异。

（二）核查意见

经核查，申报会计师认为：

- 1、销售费用占营业收入的比例逐年增长的原因符合发行人实际情况；
- 2、市场推广费以及业务招待费的支出标准未发生显著变化，受销售规模、创新药产品特点及市场竞争程度等因素影响，与可比公司存在一定差异，具有合理性。

5.3 请发行人说明：(1)固定资产及在建工程变动的对应情况；(2)结合在建工程建设周期情况，说明在建工程转固是否及时、准确。

请申报会计师核查并发表意见。

【回复说明】

一、发行人说明事项

(一) 固定资产及在建工程变动的对应情况

1、固定资产变动情况

2019 年末、2020 年末及 2021 年末，公司固定资产账面原值变动情况如下表
示：

单位：万元

2021 年 12 月 31 日				
项目	房屋及建筑物	机器设备	运输工具	合计
期初余额	9,694.44	3,509.11	294.56	13,498.11
本期增加金额	37,493.35	5,282.26	-	42,775.62
其中：购置	-	2,312.06	-	2,312.06
在建工程转入	37,493.35	2,970.21	-	40,463.56
本期减少金额	-	42.74	-	42.74
其中：处置或报废	-	42.74	-	42.74
期末余额	47,187.79	8,748.63	294.56	56,230.98
2020 年 12 月 31 日				
项目	房屋及建筑物	机器设备	运输工具	合计
期初余额	-	2,792.50	219.59	3,012.09
本期增加金额	9,694.44	838.12	74.97	10,607.53
其中：购置	2,951.21	838.12	74.97	3,864.30
在建工程转入	6,743.23	-	-	6,743.23
本期减少金额	-	121.50	-	121.50
其中：处置或报废	-	121.50	-	121.50
期末余额	9,694.44	3,509.11	294.56	13,498.11
2019 年 12 月 31 日				
项目	房屋及建筑物	机器设备	运输工具	合计
期初余额	-	2,436.24	219.59	2,655.82
本期增加金额	-	388.34	-	388.34
其中：购置	-	388.34	-	388.34
在建工程转入	-	-	-	-
本期减少金额	-	32.08	-	32.08
其中：处置或报废	-	32.08	-	32.08
期末余额	-	2,792.50	219.59	3,012.09

2、在建工程变动情况

2019 年末、2020 年末及 2021 年末，公司在建工程账面原值变动情况如下表
示：

单位：万元

项目名称	2021 年期初余额	本期增加金额	本期转入固定资产金额	本期其他减少金额	2021 年期末余额
成都创新药生产基地（一期、二期）	22,856.27	3,302.06	13,597.58	-	12,560.75
成都研发中心及区域总部	24,027.05	5,797.10	26,865.98	2,958.17	-
成都创新药生产基地（三期）	195.01	3,019.02	-	-	3,214.03
合计	47,078.33	12,118.18	40,463.56	2,958.17	15,774.78
项目名称	2020 年期初余额	本期增加金额	本期转入固定资产金额	本期其他减少金额	2020 年期末余额
成都创新药生产基地（一期、二期）	23,573.49	6,026.01	6,743.23	-	22,856.27
成都研发中心及区域总部	12,988.70	11,038.34	-	-	24,027.05
成都创新药生产基地（三期）	-	195.01	-	-	195.01
合计	36,562.20	17,259.36	6,743.23	-	47,078.33
项目名称	2019 年期初余额	本期增加金额	本期转入固定资产金额	本期其他减少金额	2019 期末余额
成都创新药生产基地（一期、二期）	20,959.54	2,613.95	-	-	23,573.49
成都研发中心及区域总部	5,915.48	7,073.22	-	-	12,988.70
合计	26,875.03	9,687.17	-	-	36,562.20

2019 年末、2020 年末及 2021 年末，公司在建工程账面原值分别为 36,562.20 万元、47,078.33 万元及 15,774.78 万元，在建工程账面金额变动主要系子公司成都微芯建设的创新药生产基地和创新药研发中心及区域总部项目的建设支出以及设备投入增加和达到预定使用状态后转固所致。其中，2020 年度，成都创新药生产基地（一期、二期）项目中质检楼和综合楼达到预定可使用状态转入固定资产，金额为 6,743.23 万元；2021 年度，成都创新药生产基地（一期、二期）项目中非肿瘤创新药生产及辅助设施（一期）工程（即西格列他钠生产车间及辅助设施等）已完成 GMP 验收，相关资产达到预定可使用状态，公司将相关的房屋建筑物以及机器设备转入固定资产，金额为 13,597.58 万元；成都研发中心和区域总部项目于 2021 年 12 月完成验收，相关资产达到预定可使用状态，公司将相关的房屋建筑物以及机器设备转入固定资产，金额为 26,865.98 万元；此外，成都研发中心和区域总部项目中有部分闲置办公室用于出租，该部分用于出租

的办公室转入投资性房地产，金额为 2,958.17 万元。

综上，报告期内公司在建工程转固与固定资产变动情况相符。

（二）结合在建工程建设周期情况，说明在建工程转固是否及时、准确

1、公司在建工程项目情况

报告期内，公司的在建工程项目基本情况如下表所示：

项目	建设周期	建设内容
成都创新药生产基地（一期、二期）	4.5 年	非肿瘤创新药生产及辅助设施（一期）、肿瘤创新药生产及辅助设施（二期），为原创抗 2 型糖尿病新药西格列他钠和原创抗肿瘤新药西奥罗尼的小分子药物生产基地
成都研发中心及区域总部	3.25 年	区域运营总部及研发中心
成都创新药生产基地（三期）	3 年	CS12192（免疫性疾病）、CS27109（非酒精性脂肪肝/脂代谢紊乱潜在治疗药物）、CS17919（非酒精性脂肪肝/2 型糖尿病慢性肾病潜在治疗药物）等小分子创新药的研发、中试及生产基地

根据《企业会计准则第 4 号—固定资产》第九条规定，自行建造固定资产的成本，由建造该项资产达到预定可使用状态前所发生的必要支出构成；根据《企业会计准则第 17 号—借款费用》第十三条规定，所购建固定资产达到预定可使用状态是指，资产已经达到购买方或建造方预定的可使用状态。具体可从以下几个方面进行判断：

（1）固定资产的实体建造(包括安装)工作已经全部完成或者实质上已经完成；（2）所购建的固定资产与设计要求或合同要求相符或基本相符，即使有极个别与设计或合同要求不相符的地方，也不影响其正常使用；（3）继续发生在所购建固定资产上的支出金额很少或几乎不再发生。

成都创新药生产基地（一期、二期）项目包括非肿瘤创新药生产及辅助设施（一期）、肿瘤创新药生产及辅助设施（二期），为原创抗 2 型糖尿病新药西格列他钠和原创抗肿瘤新药西奥罗尼在成都市高新西部园区配套建设符合美国、欧盟 cGMP 标准和中国 GMP 标准的小分子药物生产基地。本项目建设周期为 4.5 年（不包括建设方案设计用时），已于 2020 年末完工。其中，成都创新药生产基地（一期、二期）项目中质检楼和综合楼于 2020 年初达到预定可使用状态已转入固定资产；成都创新药生产基地（一期、二期）项目中西格列他钠原料药、制剂生产线已通过 GMP 现场检查，满足《药品生产质量管理规范》中关于厂房

与设施、设备管理等要求，达到预定可使用状态，公司于 2021 年 7 月取得四川省药品监督管理局签发的“川 2021071”号《药品 GMP 现场检查结果通知书》并将相应在建工程转入固定资产；成都创新药生产基地（一期、二期）项目中西奥罗尼原料药、制剂生产线尚未转固系由于西奥罗尼尚处于 III 期临床试验阶段，尚未达到 GMP 验收阶段，不满足转入固定资产的条件。

成都研发中心及区域总部项目系公司在成都高新区建设的区域运营总部及研发中心。本项目建设周期为 3.25 年（不包括建设方案设计用时），于 2021 年初完成建设工程，截至 2021 年 12 月 31 日，成都研发中心及区域总部项目已竣工验收，达到预定可使用状态转入固定资产。

成都创新药生产基地（三期）项目系公司为 CS12192（免疫性疾病）、CS27109（非酒精性脂肪肝/脂代谢紊乱潜在治疗药物）、CS17919（非酒精性脂肪肝/2 型糖尿病慢性肾病潜在治疗药物）等创新药建设的研发、中试和生产基地，项目建设周期计划为 3 年，目前项目仍在前期建设阶段，不满足转入固定资产的条件。

2、同行业上市公司在建工程转固时点的具体披露情况

经查阅，同行业上市公司披露的在建工程具体转固时点如下表所示：

同行业上市公司	在建工程转固时点的披露
东北制药 (000597.SZ)	完工项目已达到预计可使用状态时转固，转固时，工程项目达到预期建设项目的并验收合格，其中需取得 GMP 认证的生产线以取得 GMP 认证为转固时点
九州通 (600998.SH)	该项目于 2018 年 7 月完工后，未达到生产和入住办公等所需条件，直到 2018 年 11 月前才正式陆续取得相关的产权证明及药品 GMP 证书，同月，公司对该项目进行在建工程转入固定资产的会计处理
广誉远 (600771.SH)	2018 年 9 月，山西广誉远新建中医药产业项目在通过 GMP 认证后由在建工程转入固定资产
仟源医药 (300254.SZ)	本公司在建工程在达到预定可使用状态时转入固定资产，其中新建生产车间或生产线在新建车间或新建生产线取得 GMP 证书后转入固定资产

通过上表可知，同行业上市公司披露的在建工程均以通过 GMP 验收后为转固时点，公司的在建工程转固时点符合行业惯例，具有合理性。

综上，公司在建工程转固及时、准确。

二、中介机构核查情况

（一）核查过程

申报会计师履行了如下主要核查程序：

1、了解发行人在建工程及固定资产相关的内部控制流程，对在建工程及固定资产有关的关键内部控制进行测试；

2、与发行人高级管理人员及工程部门负责人访谈，了解在建工程大幅增加的原因，以及新增在建工程项目基本情况，了解主要在建工程项目的建设进度及完工计划。

3、取得并查阅四川省药品监督管理局签发的《药品 GMP 现场检查结果通知书》；

4、获取并查看监理单位出具的施工进度说明，分析核对至在建工程进度测算表中确定的在建工程完工百分比，关注是否存在延迟转固的情形；

5、获取发行人报告期内的财务报表，分析在建工程与固定资产、现金流量表有关项目的匹配情况。

（二）核查意见

经核查，申报会计师认为：

发行人固定资产及在建工程变动的对应情况匹配，在建工程不存在推迟转固的情形。

6. 关于财务性投资

请发行人说明：(1)自本次发行相关董事会决议日前六个月起至本次发行前，公司实施或拟实施的财务性投资(包括类金融投资)的具体情况；相关财务性投资金额是否已从本次募集资金总额中扣除；(2)公司是否满足最近一期不存在金额较大财务性投资的要求。

请申报会计师核查并发表明确意见。

【回复说明】

一、发行人说明事项

(一)自本次发行相关董事会决议日前六个月起至本次发行前，公司实施或拟实施的财务性投资(包括类金融投资)的具体情况；相关财务性投资金额是否已从本次募集资金总额中扣除

1、财务性投资及类金融投资的相关认定标准

根据《科创板上市公司证券发行注册管理办法(试行)》第九条规定，“上市公司向不特定对象发行股票，应当符合下列规定：……(五)除金融类企业外，最近一期末不存在金额较大的财务性投资”。

根据中国证监会发布的《监管规则适用指引——上市类第1号》有关财务性投资的认定：“对上市公司募集资金投资产业基金以及其他类似基金或产品的，如同时属于以下情形的，应当认定为财务性投资：(1)上市公司为有限合伙人或其投资身份类似于有限合伙人，不具有该基金(产品)的实际管理权或控制权；(2)上市公司以获取该基金(产品)或其投资项目的投资收益为主要目的。”

根据《上海证券交易所科创板上市公司证券发行上市审核问答》第五问规定：

“ (1) 财务性投资的类型包括但不限于：类金融；投资产业基金、并购基金；拆借资金；委托贷款；以超过集团持股比例向集团财务公司出资或增资；购买收益波动大且风险较高的金融产品；非金融企业投资金融业务等。类金融业务指除人民银行、银保监会、证监会批准从事金融业务的持牌机构以外的机构从事的金融业务，包括但不限于：融资租赁、商业保理和小贷业务等。

(2) 围绕产业链上下游以获取技术、原料或渠道为目的的产业投资，以收购或整合为目的的并购投资，以拓展客户、渠道为目的的委托贷款，如符合公司主营业务及战略发展方向，不界定为财务性投资。

(3) 金额较大指的是，公司已持有和拟持有的财务性投资金额超过公司合并报表归属于母公司股东的净资产的 30%（不包含对类金融业务的投资金额）。”

2、自本次发行相关董事会决议日前六个月起至本次发行前，公司实施或拟实施的财务性投资（包括类金融投资）的具体情况

2021 年 8 月 26 日，公司召开第二届董事会第九次会议，审议通过了本次向不特定对象发行可转换公司债券相关议案。自本次发行相关董事会决议日前六个月（2021 年 2 月 26 日）起至本问询函回复签署日，公司不存在实施或拟实施的财务性投资（包含类金融投资）的情况，**但存在购买理财产品及合作设立产业投资基金的情况，具体如下：**

(1) 购买理财产品

公司为了合理利用部分闲置资金，提高资金使用效率，增加收益而存在购买银行理财产品的情况，该等银行理财产品风险等级较低，不属于收益波动较大且风险较高的金融产品。此外，自本次发行相关董事会决议日前六个月起至本问询函回复签署日，公司不存在开展或拟开展类金融投资的情形。

(2) 合作设立产业投资基金

2022 年 2 月 18 日，公司召开第二届董事会第十三次会议，审议通过了《关于合作设立医药产业投资基金的议案》，公司为充分发挥自身在医药行业项目研判等方面的专业优势，促进优势资源共享整合、深化各方合作，实现产业与资本融合，公司与专业投资机构合作设立医药产业投资基金。该投资基金名称为成都安信国生微芯医药健康股权投资基金合伙企业（有限合伙）（以下简称“医药产业投资基金”），已于 2022 年 2 月 25 日注册成立，基金认缴出资规模为人民币 30,000 万元，其中，公司以自有资金认缴出资人民币 2,000 万元，担任有限合伙人；通过全资子公司成都微芯药业有限公司（以下简称“成都微芯”）以自有资金认缴出资人民币 1,000 万元，担任普通合伙人，合计占合伙企业总认缴出资额的 10%。

该医药产业投资基金投资领域主要为具有核心竞争力、具备高成长性或良好发展前景的创新药、创新疗法等生物医药行业优秀企业或项目，其中，医药产业投资基金认缴规模 50%的资金拟定向投资于微芯生物注册在成都生物城的大分子项目公司；剩余资金原则上单项目投资额不超过基金认缴规模的 20%。该等投资一方面将协助公司加快布局大分子业务板块，进一步丰富公司产品管线并加快推进研发进度，增强公司的核心竞争力；另一方面，公司投资该医药基金还将有利于借助专业投资机构的投资能力，实现公司在医药健康产业链的布局和业务合作，实现与公司主营业务协同发展，符合公司主营业务及战略发展方向。

同时，医药产业投资基金出具了《成都安信国生微芯医药健康股权投资基金合伙企业（有限合伙）关于基金拟投资项目的承诺》：“本基金承诺将围绕微芯生物所处生物医药产业链上下游，拟投资于以获取技术、原料或渠道为目的及在生物医药产业中具有核心竞争力、具备高成长性或良好发展前景的创新药、创新疗法等生物医药行业优秀企业或项目。本基金所投资项目投资完成后，可以通过技术授权或产品授权、技术指导、合作研发、联合用药临床方案探索、销售渠道协同等形式与微芯生物开展业务合作并取得协同发展。”

此外，医药产业投资基金设投资决策委员会，投资决策委员会由 5 名委员组成，项目投资决策需经 4 名及 4 名以上委员审议通过方可有效通过。公司全资子公司成都微芯作为该医药产业投资基金的普通合伙人，为执行事务合伙人执行合伙事务提供支持，同时在医药产业投资基金的投资决策委员会中占一名席位，可以参与医药产业投资基金的投资决策，对医药产业投资基金具有一定的投资管理权。

公司合作设立医药产业投资基金主要系为进一步丰富公司在研管线，加快研发进度，围绕医药健康产业链进行布局以获取技术、原料或渠道等为目的，符合公司主营业务和战略发展方向，不以获取该基金或其投资项目的投资收益为主要目的，并对该基金具有一定的投资管理权，因此，公司合作设立医药产业投资基金不属于财务性投资的情形。

综上所述，自本次发行相关董事会决议日前六个月（2021 年 2 月 26 日）起至本问询函回复签署日，公司不存在《上海证券交易所科创板上市公司证券发行上市审核问答》中规定的财务性投资。

3、自本次发行相关董事会决议日前六个月起至本次发行前，相关财务性投资金额是否已从本次募集资金总额中扣除

自本次发行相关董事会决议日前六个月（2021年2月26日）至本问询函回复签署日，公司不存在实施或拟实施的财务性投资情况，故本次募集资金总额不涉及需扣除相关财务性投资金额的情形。

（二）公司是否满足最近一期不存在金额较大财务性投资的要求

公司最近一期末（2021年12月31日）未持有金额较大、期限较长的财务性投资，截至2021年12月31日，公司持有的金融资产情况如下：

（1）交易性金融资产

截至2021年12月31日，公司交易性金融资产账面余额为8,207.91万元，主要系公司利用暂时闲置资金购买的理财产品，具体明细如下：

单位：万元

银行名称	理财产品名称	金额	持有起止日期	预期年化收益率
上海银行	“稳进”3号结构性存款产品SDF22101M052A	4,000.00	2021-12-16至 2022-1-19	1.50%- 2.90%
上海银行	“稳进”3号结构性存款产品SDF22103M056A	4,200.00	2021-12-23至 2022-3-23	1.50%- 3.00%
合计		8,200.00	-	-

注：与交易性金融资产账面金额的差异为公司期末计提的利息金额。

上述购买的理财产品风险较低，不属于“收益波动大且风险较高的金融产品”，不属于《上海证券交易所科创板上市公司证券发行上市审核问答》中规定的财务性投资。

（2）其他流动资产

截至2021年12月31日，公司其他流动资产账面余额为10,891.53万元，其中10,008.89万元为购买的银行理财产品，具体明细如下：

单位：万元

银行名称	理财产品名称	金额	持有起止日期	预期年化收益率
招商银行	单位大额存单2019年第644期（CMBC20190644）	2,000.00	2020-8-25至 2022-3-20	3.31%
招商银行	单位大额存单2019年第2482期（CMBC20192482）	3,000.00	2020-8-25至 2022-9-20	3.31%

银行名称	理财产品名称	金额	持有起止日期	预期年化收益率
招商银行	单位大额存单 2021 年第 83 期 (GMB20210083)	2,000.00	2021-1-28 至 2024-1-28 (可提前支取)	3.36%
杭州银行	单位大额存单 G010 期 3 年 CA21G01036	3,000.00	2021-1-5 至 2024-1-5 (可提前支取)	3.70%
合计		10,000.00	-	-

注：与其他流动资产账面金额的差异为公司期末计提的利息金额。

上述购买的大额存单风险较低，不属于“收益波动大且风险较高的金融产品”，不属于《上海证券交易所科创板上市公司证券发行上市审核问答》中规定的财务性投资。

综上所述，公司最近一期末不存在持有金额较大的财务性投资情形，符合《上海证券交易所科创板上市公司证券发行上市审核问答》的相关要求。

二、中介机构核查情况

(一) 核查过程

申报会计师履行了如下主要核查程序：

1、查阅发行人 2021 年度董事会决议、信息披露公告文件，并向发行人管理层询问了解自本次发行相关董事会决议日(2021 年 8 月 26 日)前六个月起至本回复出具日，公司是否实施或拟实施《科创板上市公司证券发行上市审核问答》所规定的财务性投资；

2、检查发行人截至 2021 年 12 月 31 日期间的财务报表、总账及交易性金融资产、其他权益工具及长期股权投资的科目明细账，检查是否存在《科创板上市公司证券发行上市审核问答》所规定的财务性投资；

3、获取发行人及其子公司的银行账户开立清单，公司银行账户名称、存放方式、余额、利率、受限情况等明细情况；查看相关理财产品的产品协议书、购买及赎回理财产品的银行回单等，检查是否存在《科创板上市公司证券发行上市审核问答》所规定的财务性投资。

(二) 核查意见

经核查，申报会计师认为：

1、自本次发行相关董事会决议日前六个月起至本回复出具日，发行人不存在实施或拟实施的财务性投资及类金融业务，本次募集资金总额不涉及需扣除相关财务性投资金额的情形；

2、发行人满足最近一期不存在金额较大财务性投资的要求。

7. 关于其他事项

7.1 根据申报材料，发行人糖尿病新药产品西格列他钠的一项相关发明专利存在被申请无效的情形，目前已被国家知识产权局口头审理。请发行人说明上述事项的主要情况，并充分分析对发行人生产经营的影响。

请发行人律师核查并发表明确意见。

【回复说明】

一、发行人说明事项

（一）案件主要情况

1、案件情况概述

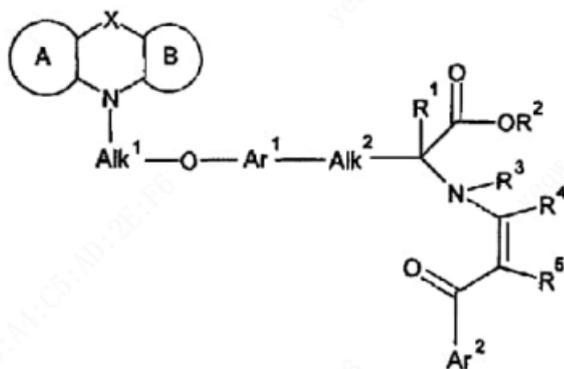
根据国家知识产权局于 2021 年 5 月出具的《无效宣告请求受理通知书》及于 2022 年 1 月 4 日发文的《无效宣告请求审查决定书》（第 53333 号），请求人于晓东于 2021 年 4 月就发行人持有的专利号为 ZL03126974.5 的发明专利（“具有优异降糖降酯活性的芳烷基氨基酸类 PPAR 全激活剂”，以下简称“涉案专利”）向国家知识产权局提出无效宣告请求，以涉案专利的权利要求 1、5 和 10-14 相对于证据 1 不具备《中华人民共和国专利法》（以下简称“《专利法》”）第 22 条第 2 款规定的新颖性（证据 1 为其提交的 WO 03/011834A1 专利（公开日为 2003 年 2 月 13 日）及其部分中文译文），权利要求 3 相对于证据 1 不具备《专利法》第 22 条第 3 款规定的创造性为由，请求宣告涉案专利权利要求 1、3、5、10-14 无效；国家知识产权局对无效宣告请求进行了审查，于 2021 年 12 月 24 日决定宣告涉案专利的权利要求 1、5 和 10-14 无效，在权利要求 2-4、6-9 和 15-18 的基础上继续维持该专利权有效。

2、本次被提起无效宣告申请的权利要求的主要内容

涉案专利授权公告时的权利要求书中共记载了 18 项权利要求，本次被提起无效宣告申请的权利要求中，第 1、3、5 项包括具有某些化学结构特征的芳烷基氨基酸衍生物的权利要求（其中，权利要求 3 保护了以西格列他钠为核心的系列化合物），10-14 项包括具有某些作为 RXR/PPAR 的调节剂用途的权利要求，具体如下：

权利要求 1：一种芳烷基氨基酸的衍生物，其特征在于，该化合物的结构通

式如下所示：



(I)

其中，环 A 和环 B 分别为苯环，环上无取代基或有一个或多个取代基，取代基为氟、烷基或烷氧基；X 为共价键、O 或 S；R¹ 为 H 或烷基；R² 为 H 或烷基；R³ 为 H 或烷基；R⁴、R⁵ 分别为 H 或烷基，或 R⁴ 和 R⁵ 一起组成苯环，环上无取代基或有一个或多个取代基，取代基为氟、烷基或烷氧基；Alk¹ 为 C1-6 烷撑；Alk² 为 C1-2 烷撑；Ar¹ 为苯环，环上无取代基或有一个或多个取代基，取代基为氟、烷基或烷氧基；Ar² 为苯环或吡啶环，环上无取代基或有一个或多个取代基，取代基为氟、烷基或烷氧基。

权利要求 3：如权利要求 1 所述的化合物，其特征在于所述化合物为：环 A 和环 B 分别为苯环；X 为共价键、O 或 S；R¹ 为 H；R² 为 H；R³ 为 H；R⁴、R⁵ 组成一个苯环；Alk¹ 为 C2-3 烷撑；Alk² 为 C1-2 烷撑；Ar¹ 为苯环；Ar² 为苯环，环上有一个或多个取代基，取代基为氟、烷基或烷氧基。

权利要求 5：如权利要求 1 所述的化合物，其特征在于所述化合物为：环 A 和环 B 分别为苯环；X 为共价键；R¹ 为 H；R² 为 H；R³ 为 H；R⁴、R⁵ 组成一个苯环；Alk¹ 为 CH₂CH₂；Alk² 为 CH₂；Ar¹ 为苯环；Ar² 为苯环，环上无取代基或含有一个或多个氟。

权利要求 10：如权利要求 1 所述的化合物，其特征在于，此类化合物是 PPAR 核受体的全激活剂，能激活 RXR/PPAR- α 、RXR/PPAR- γ 和 RXR/PPAR- δ 二聚物受体。

权利要求 11：如权利要求 1 所述的化合物，其特征在于，此类化合物对三种 PPAR 核受体均具有部分激活能力，能不同程度地激活 RXR/PPAR- α 、RXR/PPAR-

γ 和 RXR/PPAR- δ 二聚物受体。

权利要求 12: 权利要求 1 所述的化合物在制备用于治疗或预防与 RXR 或 PPAR 核受体调节相关的 II 型糖尿病、脂质紊乱、X 综合症、心血管疾病、冠状动脉疾病、高血胆固醇或肥胖症的药物中的应用。

权利要求 13: 一种用于治疗或预防与 RXR 或 PPAR 核受体调节相关的疾病的药用制剂, 它包括具有权利要求 1 所述的结构式 (I) 的化合物及药用载体、辅料或稀释剂。

权利要求 14: 如权利要求 1 所述的化合物, 其特征在于它被用作与一种或多种降脂剂或脂肪调节剂、抗糖尿病药物、抗肥胖药物或抗高血压药物合用。

3、国家知识产权局作出审查决定的理由

(1) 权利要求 3 相对于证据 1 不具备创造性的无效理由不成立

根据国家知识产权局于 2022 年 1 月 4 日发文的《无效宣告请求审查决定书》(第 53333 号), 国家知识产权局认为: “对比涉案专利和证据 1 公开的内容可知, 两者的发明目的不同, 本专利的目的是公开一类具有选择性激活 PPAR α 、PPAR γ 和 PPAR δ 三种受体能力的治疗与代谢综合症如糖尿病相关的化合物, 而证据 1 的目的是公开一种对于通过以部分激动剂的方式调节 PPAR γ 活性的化合物。两者记载的技术效果不同, 本专利记载了所述化合物对于三种受体均具有激活活性, 证据 1 仅公开了药理试验方法, 没有公开具体使用的化合物及其结果。因此本专利相对于证据 1 实际解决的技术问题是提供一种对于 PPAR α 、PPAR γ 和 PPAR δ 三种受体均具有激动活性的化合物。由于证据 1 仅仅公开其化合物为部分 PPAR γ 激动剂, 没有涉及 PPAR α 和 PPAR δ 的激动活性, 因此, 本领域技术人员在对比文件 1 的基础上没有动机改变所述化合物, 得到对 PPAR 三种受体均具有激动活性的化合物。即便请求人认为氟原子的引入可以降低芳香化合物的脂溶性水溶性等, 但其也没有教导, 氟原子的引入, 可以使得具有部分 PPAR γ 激动剂的化合物, 变为对 PPAR 三种受体均有激动活性的化合物。综上所述, 权利要求 3 相对于证据 1 不具备创造性的无效理由不成立。”

(2) 权利要求 1、5 和 10-14 因落入证据 1 的保护范围而不具有新颖性

根据国家知识产权局于 2022 年 1 月 4 日发文的《无效宣告请求审查决定书》

(第 53333 号)，国家知识产权局认为：

“证据 1 实施例 8 的化合物即对应于权利要求 1 通式中环 A 和环 B 为苯环，环上无取代基；X 为共价键；R1 为 H；R2 为 H；R3 为 H；R4 和 R5 一起组成苯环，环上无取代基；A1k1 为 C2 烷撑；A1k2 为 C1 烷撑；Ar1 为苯环，环上无取代基；Ar2 为苯环，环上无取代基的化合物。即证据 1 实施例 8 的化合物落入权利要求 1 保护的通式 (I) 化合物的范围内，因此，权利要求 1 不具备新颖性，不符合《专利法》第 22 条第 2 款的规定。

权利要求 5 引用权利要求 1，进一步限定了 X 为共价键，A1k1 为 C2 烷撑；A1k2 为 C1 烷撑；Ar2 为苯环，环上无取代基或含有一个或多个氟。如上所述，证据 1 的实施例 8 亦落入权利要求 5 化合物的范围内，因此，权利要求 5 被证据 1 公开，权利要求 5 不具备新颖性。

权利要求 10-11 引用权利要求 1，分别进一步限定了此类化合物是 PPAR 类受体的全激活剂或对三种 PPAR 核受体均具有部分激活能力，权利要求 14 引用权利要求 1，进一步限定其可以与降脂剂等合用。经查，权利要求 10-11 以及 14 是引用权利要求 1 的化合物权利要求，由于上述用途限定不会改变权利要求 1 化合物的结构和组成，其实际保护的仍然是权利要求 1 所述的通式 (I) 化合物，由于权利要求 1 相对于证据 1 的实施例 8 不具备新颖性，权利要求 10-11 和 14 也不具备新颖性，不符合《专利法》第 22 条第 2 款的规定。

权利要求 12 保护权利要求 1 的化合物在制备治疗或预防与 RXR 或 PPAR 核受体调节相关的疾病的药物中的用途。证据 1 公开“本发明的式 (I) 化合物可用于治疗和/或预防由核受体，特别是过氧化物酶体增殖物激活的受体 (PPAR) 介导的病症”，“本发明涉及一种或多种通式 I 的化合物或其药学上可接受的盐在制备用于治疗 and/或预防 I 型或 II 型糖尿病的药物中的用途”，“本发明化合物可用于治疗和/或预防胰岛素抵抗 (2 型糖尿病)，糖耐量降低，血脂异常，--与 X 综合征相关的病症例如高血压，肥胖症，胰岛素抵抗，高血糖症，动脉粥样硬化，高脂血症，冠状动脉疾病，心肌缺血和其他心血管疾病” (参见证据 1 译文第 6 页第 [74]、[76] 和 [82] 段)。可见，权利要求 12 的用途已经被证据 1 公开，当其引用的权利要求 1 不具备新颖性的前提下，化合物结构相同，其性质和用途也相同，权利要求 12 也不具备《专利法》第 22 条第 2 款规定的新颖性。

权利要求 13 保护一种用于治疗或预防与 RXR 或 PPAR 核受体调节相关的疾病的药用制剂，包含权利要求 1 的化合物以及药用载体、辅料或稀释剂。证据 1 公开“一种用于治疗 and/or 预防核受体，特别是过氧化物酶体增殖物激活的受体（PPAR）介导的病症的药物组合物，该组合物包含根据前述权利要求 1-14 中任一项的化合物以及一种或多种药学上可接受的载体或赋形剂”（参见证据 1 的权利要求 18）可见，权利要求 13 保护的药物组合物被证据 1 公开，当其引用的权利要求 1 不具备新颖性的前提下，权利要求 13 也不具备《专利法》第 22 条第 2 款规定的新颖性。”

（3）基于上述事实 and 理由，合议组作出如下审查决定：宣告在权利要求 2-4、6-9 和 15-18 的基础上继续维持涉案专利有效，涉案专利的权利要求 1、5 和 10-14 无效。

（二）对公司生产经营的影响

1、涉案专利被宣告部分无效的影响

本次被提起无效宣告请求的涉案专利权利要求中，权利要求 3 请求精准保护以西格列他钠化合物为核心的系列化合物。根据国家知识产权局于 2022 年 1 月 4 日发文的《无效宣告请求审查决定书》（第 53333 号），国家知识产权局认为无效宣告请求人提出的涉案专利权利要求 3 请求保护的以西格列他钠化合物为核心的系列化合物不具备创造性的无效理由不成立，并宣告在涉及西格列他钠的化合物以及制备方法的权利要求 2-4、6-9 和 15-18 的基础上继续维持涉案专利有效。鉴于发行人仍合法享有涉案专利继续有效部分的专利权，发行人仍有权根据涉案专利权利要求 3 制止他人未经授权为生产经营目的制造、使用、许诺销售、销售、进口包含西格列他钠化合物的产品（包括以此为有效成分的药物），因此涉案专利部分权利要求被宣告无效事宜不会对发行人西格列他钠产品的生产、销售产生重大不利影响。

本次被提起无效宣告请求的其他权利要求 1、5、10-14 包含其他化合物及西格列他钠用途和制剂，其中，权利要求 5 请求保护另一系列化合物，权利要求 1 请求保护包含权利要求 3 系列化合物和权利要求 5 系列化合物在内的更多系列化合物，权利要求 10-11 和 14 请求保护权利要求 1 的化合物，权利要求 12 请求保护西格列他钠相关用途，权利要求 13 请求保护西格列他钠相关制剂。国家知

知识产权局认为，发行人请求保护的前述系列化合物均包含了某一在先专利已公开的化合物因而不具备新颖性，并宣告该等权利要求无效。由于国家知识产权局已宣告包含涉及西格列他钠化合物的权利要求 3 继续有效，前述权利要求 1、5、10-14 被宣告无效事宜不影响发行人自身对西格列他钠化合物相关专利的实施、生产与销售；发行人后续针对西格列他钠的用途和制剂已单独进行了专利申请且已获得授权，前述部分权利要求被宣告无效事宜对西格列他钠的实施不会造成重大不利影响。

2、西格列他钠相关专利保护体系

涉案专利仅系发行人持有的与西格列他钠相关的多项专利权中的一项，除涉案专利外，发行人还持有其他关于西格列他钠的制备方法、构型、剂型、盐型、杂质、适应症、药物联用等方面已授权或正在申请中的境内专利（具体如下表所示）；由于不同专利之间的授权相互独立，虽然国家知识产权局做出涉案专利部分无效的决定，西格列他钠仍将受其他已授权专利保护，且在下述授权专利范围内，第三方生产和销售西格列他钠及其衍生物的权利（包括使用发行人工艺的权利）仍受到限制；下述正在申请中的专利获得授权后，还将为西格列他钠提供进一步专利保护。

专利名称	专利类型	专利号/申请号	状态	对应用途
用于糖尿病及其并发症治疗的联合用药及其药物组合物	发明	2020103623743	专利权维持	药物联用
一种西格列他固体分散体及其制备方法和应用	发明	2017105922061	专利权维持	制剂
一种取代的苯基丙酸化合物对映异构体及其制备方法、组合物和应用	发明	2016108569147	专利权维持	构型
一种苯丙氨酸类化合物的制备方法	发明	2016108551073	专利权维持	制备方法
一种苯丙氨酸类化合物的盐及其无定形体	发明	2014108562825	专利权维持	盐型
西格列他的可药用盐药物组合物及其应用	发明	2020106332468	申请中	剂型
联合用药应用以及一种药用组合物及其应用	发明	2019102039780	申请中	药物联用
西格列羧及其相关化合物的应用	发明	2018111149465	申请中	适应症
一种苯基氨基丙酸钠衍生物、其制备方法和应用	发明	2018104379015	申请中	杂质
西格列羧及其衍生物用于伴有脂代谢异常的2型糖尿病治疗的用途	发明	2020109802766	申请中	适应症

3、西格列他钠已获批上市销售

国家药品监督管理局于 2021 年 10 月 19 日颁发了药品批准文号为国药准字 H20213792 的《药品注册证书》（证书编号：2021S01065），药品通用名称为西格列他钠片，主要成份为西格列他钠，发行人控股子公司成都微芯为该药品上市许可持有人及生产企业，有效期至 2026 年 10 月 18 日。截至本问询函回复签署日，西格列他钠已上市销售。

综上，上述涉案专利被宣告部分无效事宜不会对发行人的生产经营造成重大不利影响。

二、中介机构核查情况

（一）核查程序

发行人律师进行了如下核查：

1、取得并查阅国家知识产权局出具的《无效宣告请求受理通知书》、《无效宣告请求审查决定书》；

2、查阅《中华人民共和国专利法》等相关法律规定，了解专利被提起无效宣告请求的相关程序及法律后果；

3、取得并查阅发行人提供的西格列他钠相关专利清单；

4、于国家知识产权局、中国及多国专利审查信息查询网站（<http://cpquery.cnipa.gov.cn/>）查询涉案专利及西格列他钠相关专利的专利权状态；

5、对发行人知识产权相关人员进行访谈，了解涉案专利及西格列他钠相关专利情况及案件进展；

6、查阅发行人控股子公司成都微芯持有的批准文号为国药准字 H20213792 的《药品注册证书》，了解西格列他钠相关产品销售情况。

（二）核查意见

经核查，发行人律师认为，上述涉案专利被宣告部分无效事宜不会对发行人的生产经营造成重大不利影响。

7.2 请发行人补充说明并披露，上市公司持股 5%以上的股东或董事、监事、高管，是否参与本次可转债发行认购；若是，在本次可转债认购前后六个月内是否存在减持上市公司股份或已发行可转债的计划或者安排，若无，请出具承诺并

披露。

请发行人律师核查并发表明确意见。

【回复说明】

一、发行人说明并披露事项

(一) 公司控股股东、实际控制人及其他持股 5%以上的股东的认购情况

于 2021 年 9 月 30 日，XIANPING LU、博奥生物、海粤门、LAV 及 Vertex 为持有公司 5%以上股份的股东，前述股东对本次发行的认购情况如下：

1、XIANPING LU、海粤门已于 2021 年 11 月出具《关于参与深圳微芯生物科技股份有限公司向不特定对象发行可转换公司债券认购的承诺函》，承诺将参与本次可转债发行认购，具体承诺如下：

(1) 其将认购本次可转债，具体认购金额将根据可转债的市场情况、本次发行具体方案、其资金状况和《证券法》等相关规定确定；

(2) 若其成功认购本次可转债，其承诺其（及其父母、配偶、子女）将严格遵守《证券法》等法律法规关于股票及可转债交易的规定，自认购本次可转债之日起前六个月至本次可转债发行完成后六个月内，其（及其父母、配偶、子女）不存在直接或间接减持发行人股份或可转债的计划或者安排；

(3) 其自愿作出上述承诺，并自愿接受该承诺函的约束。若其（及其父母、配偶、子女）违反上述承诺发生直接或间接减持公司股份或可转债的情况，其（及其父母、配偶、子女）因此所得收益全部归发行人所有，并依法承担由此产生的法律责任。若给发行人和其他投资者造成损失的，其将依法承担赔偿责任。

2、博奥生物、LAV 和 Vertex 已于 2021 年 11 月出具《关于不参与深圳微芯生物科技股份有限公司向不特定对象发行可转债认购的承诺函》，承诺不参与本次发行可转债的认购并自愿接受该承诺函的约束；若其违反上述承诺的，依法承担由此产生的法律责任；若给发行人和其他投资者造成损失的，其将依法承担赔偿责任。

(二) 公司控股股东及实际控制人之一致行动人的认购情况

除上述持股 5%以上的股东外，公司控股股东及实际控制人 XIANPING LU 之一致行动人海德睿达、海德睿远、海德鑫成、海德睿博、海德康成已于 2021 年

11 月出具《关于参与深圳微芯生物科技股份有限公司向不特定对象发行可转换公司债券认购的承诺函》，承诺将参与本次可转债发行认购，具体承诺如下：

1、其将认购本次可转债，具体认购金额将根据可转债的市场情况、本次发行具体方案、其资金状况和《证券法》等相关规定确定；

2、若其成功认购本次可转债，其承诺将严格遵守《证券法》等法律法规关于股票及可转债交易的规定，自认购本次可转债之日起前六个月至本次可转债发行完成后六个月内，其不存在直接或间接减持发行人股份或可转债的计划或者安排；

3、其自愿作出上述承诺，并自愿接受该承诺函的约束。若其违反上述承诺发生直接或间接减持公司股份或可转债的情况，其因此所得收益全部归发行人所有，并依法承担由此产生的法律责任。若给发行人和其他投资者造成损失的，其将依法承担赔偿责任。

（三）公司的董事、监事、高级管理人员认购情况

截至本问询函回复签署日，发行人现任董事为 XIANPING LU、黎建勋、海鸥、杨晗鹏、田立新、王雪芝、朱迅、宋瑞霖、黎翔燕，现任监事为何杰、谢峥生、YICHENG SHEN、朱静忠、金霞，现任高级管理人员为 XIANPING LU、黎建勋、海鸥、潘德思、宁志强、李志斌、赵疏梅、余亮基、张丽滨。前述董事、监事及高级管理人员对本次发行的认购情况如下：

1、除上述持股 5%以上的股东外，发行人现任董事、监事、高级管理人员黎建勋、海鸥、谢峥生、李志斌及余亮基已于 2021 年 11 月出具《关于参与深圳微芯生物科技股份有限公司向不特定对象发行可转换公司债券认购的承诺函》，承诺将参与本次可转债发行认购，具体承诺如下：

（1）其将认购本次可转债，具体认购金额将根据可转债的市场情况、本次发行具体方案、其资金状况和《证券法》等相关规定确定；

（2）若其成功认购本次可转债，其承诺其及其父母、配偶、子女将严格遵守《证券法》等法律法规关于股票及可转债交易的规定，自认购本次可转债之日起前六个月至本次可转债发行完成后六个月内，其及其父母、配偶、子女不存在直接或间接减持发行人股份或可转债的计划或者安排；

(3) 其自愿作出上述承诺，并自愿接受该承诺函的约束。若其及其父母、配偶、子女违反上述承诺发生直接或间接减持公司股份或可转债的情况，其及其父母、配偶、子女因此所得收益全部归发行人所有，并依法承担由此产生的法律责任。若给发行人和其他投资者造成损失的，其将依法承担赔偿责任。

2、发行人监事 YICHENG SHEN 已于 2021 年 11 月出具《关于不参与深圳微芯生物科技股份有限公司向不特定对象发行可转换公司债券认购的承诺函》，承诺除其父亲沈建华作为发行人现有股东拟认购本次发行的可转债外，其及其母亲、配偶、子女承诺不认购发行人本次发行的可转债，并自愿接受该承诺函的约束；若其及其母亲、配偶、子女违反上述承诺的，依法承担由此产生的法律责任；若给发行人和其他投资者造成损失的，其将依法承担赔偿责任。

3、发行人除 XIANPING LU、黎建勋、海鸥、YICHENG SHEN、谢峥生、李志斌及余亮基外的其他现任董事、监事、高级管理人员已于 2021 年 11 月出具《关于不参与深圳微芯生物科技股份有限公司向不特定对象发行可转换公司债券认购的承诺函》，承诺其及其父母、配偶、子女不认购发行人本次发行的可转债，并自愿接受该承诺函的约束；若其及其父母、配偶、子女违反上述承诺的，依法承担由此产生的法律责任；若给发行人和其他投资者造成损失的，其将依法承担赔偿责任。

公司已在募集说明书“重大事项提示”之“六、公司持股 5%以上股东及董事、监事、高级管理人员参与本次可转债认购情况”处补充披露以上楷体加粗内容。

二、中介机构核查情况

(一) 核查程序

发行人律师进行了如下核查：

1、获取发行人截至 2021 年 9 月 30 日的股本结构以及董事、监事、高级管理人员名单，核查了发行人控股股东及实际控制人及其一致行动人、持股 5%以上股东及董事、监事、高级管理人员情况；

2、获取并查阅发行人控股股东及实际控制人及其一致行动人、持股 5%以上股东、董事、监事、高级管理人员签署的相关承诺文件。

（二）核查意见

经核查，发行人律师认为，持有发行人 5%以上股份的股东 XIANPING LU（亦为发行人董事及高级管理人员）、海粤门、发行人控股股东及实际控制人的一致行动人海德睿达、海德睿远、海德鑫成、海德睿博、海德康成、发行人的董事、监事、高级管理人员海鸥、黎建勋、谢峥生、李志斌、余亮基将参与本次发行的认购，相关主体已承诺自认购本次发行的可转债之日起前六个月至本次可转债发行完成后六个月内，不存在直接或间接减持发行人股份或可转债的计划或者安排；持有发行人 5%以上股份的股东博奥生物、LAV、Vertex、发行人的董事、监事、高级管理人员杨晗鹏、田立新、王雪芝、朱迅、宋瑞霖、黎翔燕、何杰、YICHENG SHEN、朱静忠、金霞、潘德思、宁志强、赵疏梅、张丽滨将不参与本次发行的认购。

7.3 请发行人补充说明发行人及控股、参股子公司是否从事房地产业务，本次募投项目是否涉及变相房地产投资情形。

请发行人律师核查并发表明确意见。

【回复说明】

一、发行人说明事项

（一）公司及控股、参股子公司是否从事房地产业务

公司及其控股子公司的经营范围均不涉及房地产业务，且不具有房地产开发资质，亦未实际从事房地产开发业务；除发行人控股子公司外，发行人未投资或参股其他公司。

（二）本次募投项目是否涉及变相房地产投资情形

本次发行募集资金将用于“创新药生产基地（三期）项目”、“西奥罗尼联合紫杉醇治疗卵巢癌 III 期临床试验项目”及补充流动资金；除“创新药生产基地（三期）项目”外，本次发行的募集资金投资项目均不涉及项目用地；“创新药生产基地（三期）项目”用地位于成都市高新西区西园街道展望村 3 组，土地用途为工业用地，不涉及商业用地或住宅用地。

“创新药生产基地（三期）项目”的主要建设内容为引进全球先进的智能生产

线，建成 CS12192 原料药车间、CS12192 制剂车间、多功能原料药车间以及多功能制剂车间等 4 个生产车间，并配套库房、倒班房等相关设施，用于满足公司小分子创新药的研发、中试及产业化，该项目不存在变相房地产投资的情形。

二、中介机构核查情况

（一）核查程序

发行人律师进行了如下核查：

1、查询发行人公告的《2019 年年度报告》《2020 年年度报告》《2021 年半年度报告》及审计报告等文件资料，核查发行人披露的主要业务、其对外投资情况；

2、获取并查阅发行人提供的发行人及其控股子公司的营业执照、公司章程，核查发行人及其控股子公司的经营范围是否涉及房地产相关业务；

3、查阅《深圳微芯生物科技股份有限公司关于向不特定对象发行可转换公司债券募集资金使用的可行性分析报告》、相关募投项目已取得的项目备案文件，了解各募投项目主要建设内容；

4、就本次募投项目涉及的项目用地，取得相应不动产权证书及不动产登记信息查询结果，核查相关土地的性质、用途等信息。

（二）核查意见

经核查，发行人律师认为，发行人及控股子公司未从事房地产业务，本次募投项目未涉及变相房地产投资情形。

7.4 请发行人补充披露创新药生产基地(三期)项目环评批复手续的办理进展。

【回复说明】

公司创新药生产基地（三期）项目建设相关用地已取得不动产权证书【川（2021）成都市不动产权第 0362070 号】，并已完成四川省外商投资项目备案（川投资备【2020-510109-27-03-475528】FGWB-0342 号）。该项目原已取得成都高新技术产业开发区生态环境和城市管理局出具的《成都高新区生态环境和城市管理局关于对成都微芯药业有限公司创新药生产基地（三期）项目<环境影响报告表>的批复》（成高环诺审[2021]21 号），后由于该项目的建设内容及生产规模

发生变更，公司需重新履行相应的环境影响评价相关手续。2022年4月16日，公司取得成都高新技术产业开发区生态环境和城市管理局出具的《成都高新区生态环境和城市管理局关于成都微芯药业有限公司创新药生产基地（三期）项目〈环境影响报告书〉的批复》（成高环字[2022]10号）。

公司已在募集说明书“第七节 本次募集资金运用”之“五、本次募集资金投资项目涉及立项、土地、环保等有关审批、批准或备案事项的情况”处补充披露：

“该项目原已取得成都高新技术产业开发区生态环境和城市管理局出具的《成都高新区生态环境和城市管理局关于对成都微芯药业有限公司创新药生产基地（三期）项目〈环境影响报告表〉的批复》（成高环诺审[2021]21号），后由于该项目的建设内容及生产规模发生变更，公司需重新履行相应的环境影响评价相关手续。2022年4月16日，公司取得成都高新技术产业开发区生态环境和城市管理局出具的《成都高新区生态环境和城市管理局关于成都微芯药业有限公司创新药生产基地（三期）项目〈环境影响报告书〉的批复》（成高环字[2022]10号）。

请公司区分“披露”及“说明”事项，披露内容除申请豁免外，应增加至募集说明书中，说明内容是问询回复的内容，不用增加在募集说明书中；涉及修改募集说明书等申请文件的，以楷体加粗标明更新处，一并提交修改说明及差异对照表；请保荐机构对公司的回复内容逐项进行认真核查把关，并在公司回复之后 写明“对本回复材料中的公司回复，本机构均已进行核查，确认并保证其真实、完整、准确”的总体意见。

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。

（本页无正文，为深圳微芯生物科技股份有限公司《关于深圳微芯生物科技股份有限公司向不特定对象发行可转换公司债券申请文件的审核问询函的回复》之签章页）


深圳微芯生物科技股份有限公司
2022年 4月 19日

发行人董事长声明

本人已认真阅读深圳微芯生物科技股份有限公司本次审核问询函回复的全部内容，确认回复内容真实、准确、完整，不存在虚假记载、误导性陈述或者重大遗漏，并对其真实性、准确性、完整性承担相应的法律责任。

董事长（签名）：



XIANPING LU

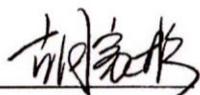


深圳微芯生物科技股份有限公司

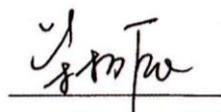
2022年4月19日

(本页无正文,为安信证券股份有限公司《关于深圳微芯生物科技股份有限公司向不特定对象发行可转换公司债券申请文件的审核问询函的回复》之签章页)

保荐代表人:



胡家彬



柴柯辰



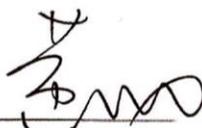
安信证券股份有限公司

2022年4月19日

保荐机构管理层声明

本人已认真阅读《关于深圳微芯生物科技股份有限公司向不特定对象发行可转换公司债券申请文件的审核问询函的回复》的全部内容，了解本问询函回复的核查过程、本公司的内核和风险控制流程，确认本公司按照勤勉尽责原则履行核查程序，本问询函回复不存在虚假记载、误导性陈述或重大遗漏，并对真实性、准确性、完整性、及时性承担相应的法律责任。

保荐机构法定代表人、董事长：



黄炎勋



安信证券股份有限公司

2022年4月19日