



关于苏州泽璟生物制药股份有限公司向特定对象发行股票申请文件的审核问询函的回复

保荐人（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：

贵所于 2022 年 6 月 22 日出具的《关于苏州泽璟生物制药股份有限公司向特定对象发行股票申请文件的审核问询函》（以下简称“问询函”）已收悉。苏州泽璟生物制药股份有限公司（以下简称“泽璟制药”、“公司”、“发行人”）与保荐机构中国国际金融股份有限公司（以下简称“保荐机构”、“中金公司”）、发行人律师北京市君合律师事务所（以下简称“发行人律师”、“君合律师”）和申报会计师信永中和会计师事务所（特殊普通合伙）（以下简称“会计师”、“申报会计师”）等相关各方对问询函所列问题进行了逐项落实、核查，现回复如下（以下简称“本回复”），请予审核。

除另有说明外，本回复中的简称或名词的释义与《苏州泽璟生物制药股份有限公司 2021 年度向特定对象发行 A 股股票募集说明书（申报稿）》（以下简称“募集说明书”）中的含义相同。

问询函所列问题	黑体（不加粗）
对问询函所列问题的回复	宋体（不加粗）
对募集说明书的修改、补充	楷体（加粗）

目录

问题 1 关于本次募投项目	3
问题 2 关于融资规模	66
问题 3 关于补充流动资金	90
问题 4 关于前次募投项目	103
问题 5 关于经营情况	124
问题 6 关于财务性投资	140
问题 7 关于其他	146

问题 1 关于本次募投项目

根据申报文件，（1）本次募集资金将用于“新药研发项目”及“新药研发生产中心三期工程建设项目”；（2）“新药研发项目”实施主体为发行人及其子公司，投资计划覆盖至2025年，主要用于在研管线的临床试验研究以及抗肿瘤创新药物的临床及临床概念验证研究；（3）“新药研发生产中心三期工程建设项目”总投资约7.26亿元，除外用重组人凝血酶生产车间外还包括其他建设内容，截至募集说明书签署之日，该项目环评文件尚未取得。

请发行人说明：（1）本次募投项目与前次募投项目、现有业务的区别和联系，本次募投项目研发管线布局、研发投入适应症选择的主要考虑和必要性；（2）“新药研发项目”中临床前及临床概念验证研究部分的研究方向及预计研发成果，临床试验部分的投资计划与研发管线研发进展匹配情况，募集资金使用完毕后研发管线预计所取得的阶段性成果，是否存在研发结果未达预期、产品审批不通过等重大不确定性风险；（3）“新药研发项目”的实施主体，存在实施主体为非全资子公司情形的，进一步说明少数股东是否同比例增资或提供贷款，增资价格和借款主要条款是否明确；（4）“新药研发生产中心三期工程建设项目”采用自有资金和募集资金投资的子项目之间的关系和建设规划，自有资金的来源，是否存在募投项目实施重大不确定性风险；（5）“新药研发生产中心三期工程建设项目”环评手续办理进展，预计可取得时间。

请保荐机构、发行人律师结合问题（3）对募集资金使用安排是否存在损害上市公司利益的情形以及信息披露是否符合相关要求发表意见。

回复：

一、本次募投项目与前次募投项目、现有业务的区别和联系，本次募投项目研发管线布局、研发投入适应症选择的主要考虑和必要性

（一）本次募投项目与前次募投项目、现有业务的区别和联系

1、本次募投项目与前次募投项目的区别和联系

发行人根据实际经营需求及新药在研管线的进展设计了本次募投项目，与前次募投项目的区别和联系情况总体如下：

序号	前次募投项目		本次募投项目		区别与联系
	项目名称	项目主要内容	项目名称	项目主要内容	
1	新药研发项目	多纳非尼及联合用药研发项目、重组人凝血酶研发项目、杰克替尼片剂及乳膏剂多适应症开发项目、奥卡替尼研发项目、注射用重组人促甲状腺激素研发项目、ZG5266 研发项目、ZG005 研发项目、ZG006 研发项目及探索性研究项目	新药研发项目	杰克替尼片研发项目、ZG005 研发项目、ZG19018 研发项目及抗肿瘤创新药物的临床前及临床概念验证研究	区别： 本次募投项目系在前次募投项目实施后，投资新增在研药物、新增开展前次募投涉及的在研药物的国际临床试验、进行前次募投涉及的在研药物的新适应症的开发及后续阶段的临床试验； 联系： 本次新药研发项目与前次新药研发项目的拟投资研发管线均系发行人根据研发进度、市场前景从产品管线中挑选的，为发行人着力推进的研发管线或研发方向，两次募投中部分募投项目涉及的药物相同
2	新药研发中心二期工程建设项目	新建抗体药物生产厂房、办公实验综合楼等设施	新药研发中心三期工程建设项目	新建重组人凝血酶生产车间、生物药研发中试车间等设施	区别： 本次募投项目与前次募投项目建设的生产车间生产内容不同，本次募投项目的募集资金拟购置重组人凝血酶生产车间的生产、研发设备；前次募投项目的募集资金拟新建抗体药物生产厂房、办公实验综合楼等设施； 联系： 本次募投项目与前次募投项目均针对发行人在研产品及拟商业化产品的生产研发和产业化需求，并且二者的使用土地均包括苏（2021）昆山市不动产权第 3129119 号土地

（1）新药研发项目

本次募投项目中新药研发项目的研发内容与前次新药研发项目不同，其与前次募投项目的区别与联系主要包括：1）在前次募投项目实施后，发行人继续在大病种疾病和罕见病领域深入布局，新增多项独立自主、面向重大未被满足临床需求的药物研发项目，本次新药研发项目中的部分研发项目即属于上述新增项目，例如 ZG19018 治疗 KRAS G12C 突变肿瘤的中国 I 期、II 期及 III 期临床试验项目，以及符合抗肿瘤创新药物的临床前及临床概念验证研究项目筛选标准的注射用 ZGGS18、ZG170607 注射剂、ZGGS001 粉针剂、GS11 粉针剂及 GS15 粉针剂等研发项目；2）针对前次募投项目中已进行国内临床试验的部分

产品，发行人进一步开展其国际临床试验，例如杰克替尼片治疗骨髓纤维化的 I 期临床试验（国际开发）项目；3）针对前次募投项目中涉及的部分产品，发行人进行其新适应症的开发，例如杰克替尼片治疗中重度特应性皮炎的 III 期临床试验（中国开发）项目；4）发行人在前次募投项目的基础上进行相关项目后续阶段的临床试验，例如 ZG005 治疗晚期肿瘤中国 I 期、II 期及 III 期临床试验项目，杰克替尼片治疗强直性脊柱炎的 III 期临床试验（中国开发）项目，以及符合抗肿瘤创新药物的临床前及临床概念验证研究项目筛选标准的 ZG006 粉针剂项目。前次募投项目中的新药研发项目与本次募投项目中的新药研发项目的区别与联系具体如下：

序号	前次新药研发项目的内容	本次新药研发项目的内容	本次新药研发项目与前次的区别与联系
多纳非尼及联合用药研发项目		/	/
1	多纳非尼治疗肝癌 III 期临床试验及药学研究	/	/
2	多纳非尼治疗结直肠癌 III 期临床试验		
3	多纳非尼治疗甲状腺癌 III 期临床试验		
4	多纳非尼治疗白血病 I 期临床及肝癌辅助治疗 I/II 期临床试验		
5	多纳非尼与 JS001 联用治疗肝癌 I/II 期以及 III 期临床试验		
6	多纳非尼与 CS1001 联用 I/II 期临床试验		
7	多纳非尼与其他抗 PD-1 抗体联合治疗项目 I/II 期临床试验		
重组人凝血酶研发项目		/	/
8	重组人凝血酶用于外科手术渗血的 III 期临床研究及药学研究	/	/
9	重组人凝血酶可吸收生物材料用于创伤止血的临床前研究		
杰克替尼片剂及乳膏剂多适应症开发项目		杰克替尼片研发项目	/
10	杰克替尼片治疗骨髓纤维化 II 期、III 期临床试验及药学研究	杰克替尼片治疗骨髓纤维化的 I 期临床试验（国际开发）	在前次募投进行国内临床试验的基础上，本次进行对应适应症的国际临床试验
11	杰克替尼片治疗移植物抗宿主病 II 期、III 期临床试验	/	/
12	杰克替尼片治疗重症斑秃 II 期、III 期临床试验		
13	杰克替尼片治疗特发性肺纤维化 II 期、III 期临床试验		
14	杰克替尼片与肿瘤免疫疗法联用治疗实		

序号	前次新药研发项目的内容	本次新药研发项目的内容	本次新药研发项目与前次的区别与联系
	体瘤临床前研究及 I/II 期临床研究		
15	盐酸杰克替尼乳膏治疗轻中度斑秃临床试验及药学研究		
16	盐酸杰克替尼乳膏治疗轻中度特应性皮炎临床试验		
17	/	杰克替尼片治疗中重度特应性皮炎的 III 期临床试验（中国开发）	在前次募投项目基础上新增适应症
18	/	杰克替尼片治疗强直性脊柱炎的 III 期临床试验（中国开发）	在前次募投项目探索性研究项目基础上进行后续阶段的临床试验
奥卡替尼研发项目		/	/
19	奥卡替尼治疗 ALK 或 ROS1 突变的非小细胞肺癌的临床试验及药学研究	/	/
注射用重组人促甲状腺激素研发项目		/	/
20	注射用重组人促甲状腺激素用于甲状腺癌的辅助诊断与辅助治疗项目的临床试验及药学研究	/	/
ZG5266 研发项目		/	/
21	ZG5266 原发性胆汁淤积性肝炎/肝硬化适应症临床前研究、临床研究及药学研究	/	/
22	ZG5266 非酒精性脂肪性肝炎适应症临床前研究及临床研究		
23	ZG5266 原发性胆汁淤积性肝炎/肝硬化适应症美国临床试验		
ZG005 研发项目		ZG005 研发项目	/
24	支持 IND 的临床前研究、IND 药学研究及 IND 申请	ZG005 治疗晚期肿瘤中国 I 期、II 期及 III 期临床试验	在前次募投的基础上进行后续阶段的临床试验，前后两次募投涉及的药物相同，但是针对的临床阶段不同，可以明确区分
ZG006 研发项目		/	/
25	支持 IND 的临床前研究、IND 药学研究及 IND 申请	/	/
/		ZG19018 研发项目	/
26	/	ZG19018 治疗 KRAS G12C 突变肿瘤的中国 I 期、II 期及 III 期临床试验	新增在研药物
探索性研究项目		抗肿瘤创新药物的临床前及临床概念验证研究	
27	开展了系列潜在创新药物的早期发现与筛选研究，探索不同作用机制药物分子	临床前研发：创新药物靶点验证与开发、	本项目主要拟投入内容为：（1）创新药物靶点验

序号	前次新药研发项目的内容	本次新药研发项目的内容	本次新药研发项目与前次的区别与联系
	与靶点之间相互作用规律及构效关系，研究药物分子的作用机制特征、疗效特征、药代动力学和毒理学特征	药学研究、药效学评价、药代动力学评价、安全性评价	证与开发；（2）开展处于临床前研发阶段的开发潜力大的管线的临床前研发及临床概念验证研究。
28	/	临床概念验证研究：推进多个临床前研发项目至临床概念验证研究阶段	本次募投项目与前次探索性研究项目的主要区别与联系为： （1）本次募投项目拟投入的部分在研管线为前次探索性研究项目之外的新增在研管线； （2）本次募投项目拟投入的其余部分在研管线与前次新药研发项目中探索性研究项目或其他具体投资子项目相同，但是二者投入的研发阶段可以明确区分，即本次拟投入的研发阶段为前次募集资金投资项目的后续研发阶段，二者不存在重合的情形

注：上表已列示募投项目变更后的前次募投项目情况

其中，前次募投项目中的“探索性研究项目”与本次募投项目中的“抗肿瘤创新药物的临床前及临床概念验证研究”的区别与联系具体如下：

1) 前次募投项目中的“探索性研究项目”的投资项目及投资成果

前次募投项目中的“探索性研究项目”主要覆盖新药发现阶段，发行人开展了系列潜在创新药物的早期发现与筛选研究，探索不同作用机制药物分子构效关系、靶点之间的相互作用规律，研究药物分子的作用机制特征、疗效特征、药代动力学和毒理学特征，主要研发项目及成果包括：

①针对肿瘤驱动基因 KRAS 突变通路新药的发现，包括 KRAS G12C 突变的 ZG1901 项目、SOS1 突变的 ZG2001 项目等系列小分子新药的药物分子设计、新化合物的合成、药物作用机制研究、体内外药效药理评价、药代动力学的初步研究、初步毒理学研究等。ZG1901 项目系对早期先导化合物的筛选及发现，通过该项目的研究，发行人获得了针对 KRAS G12C 突变靶点的临床候选药物分子 ZG19018，该在研产品已获得 NMPA 和 FDA 的临床试验批准，在中国已经进入 I/II 期临床试验阶段；

②基于肿瘤免疫、肿瘤新生血管生成和肿瘤转移等靶点的双/多特异抗体分子的早期临床前研究和筛选、早期细胞株构建等，在不同肿瘤模型中进行药效研究、不同动物种属中的药代动力学研究、初步毒理学研究等内容，以及探索不同作用机制药物分子之间的可能协同增效作用等，主要包括仍在早期探索阶段的针对肿瘤基质细胞的 ZG016 项目等。

2) 本次募投项目中的“抗肿瘤创新药物的临床前及临床概念验证研究项目”的预计投资范围及预计投资成果

本次募投项目中的“抗肿瘤创新药物的临床前及临床概念验证研究项目”资金投入方向为发行人自主研发且尚未进入临床阶段的创新靶点小分子药物及创新双/多靶点抗体药物等临床前创新药物的开发（包括创新药物靶点验证与开发，药学研究，临床前药效学、药代动力学和安全性评价等）以及临床概念性验证研究。

根据本次“新药研发项目”中“抗肿瘤创新药物的临床前及临床概念验证研究项目”资金投入的覆盖范围和拟投资在研管线的筛选标准，除未来新增的药物研发项目外，基于发行人当前在研管线的实际情况，发行人有意持续推进研发工作并符合上述筛选标准的已立项在研管线主要包括注射用ZGGS18、ZG170607注射剂、ZG006粉针剂、ZGGS001粉针剂、GS11粉针剂及GS15粉针剂等。

（2）新药研发生产中心三期工程建设项目

新药研发生产中心三期工程建设项目与前次募投项目的区别与联系具体如下：

1) 新药研发生产中心三期工程建设项目与前次募投项目的主要建设内容及生产产品不同：

前次募投项目中新药研发生产中心二期工程建设项目拟新建抗体药物生产厂房、办公实验综合楼等设施，旨在进一步增强发行人的研发及生产能力，其生产设施将主要用于双/三特异性抗体ZG005、ZG006和ZGGS18等重组抗体药物注射液的生产（临床用药），并在相关产品获批后，生产上述药物的原液和制剂成品。

新药研发生产中心三期工程建设项目拟新建重组人凝血酶生产车间、生物药研发中试车间等设施，其生产车间将主要用于重组人凝血酶的生产（重组人凝血酶的BLA已获NMPA受理并将启动临床和药学现场核查，预计将于2023年获批上市），旨在扩大重组人凝血酶产能，进一步提升发行人商业化能力。

2）新药研发生产中心三期工程建设项目与前次募投项目的使用土地均包括苏（2021）昆山市不动产权第3129119号土地，具体情况如下：

项目名称	使用土地的位置及土地使用权证号
新药研发生产中心二期工程建设项目	1、江苏省昆山市晨丰路209号：苏（2019）昆山市不动产权第3029238号 2、江苏省昆山市高新区西尤泾西侧、晨丰路南侧二号地 ^注 ：苏（2021）昆山市不动产权第3129119号
新药研发生产中心三期工程建设项目	江苏省昆山市高新区西尤泾西侧、晨丰路南侧二号地：苏（2021）昆山市不动产权第3129119号

注：发行人于2021年8月25日召开第一届董事会第二十三次会议、第一届监事会第十八次会议，审议通过了《关于增加部分募投项目实施地点的议案》，同意在江苏省昆山市晨丰路209号所属土地的基础上，新增江苏省昆山市高新区西尤泾西侧、晨丰路南侧二号地作为新药研发生产中心二期工程建设项目的实施地点之一。

2、本次募投项目与现有业务的区别和联系

发行人本次募投项目均围绕现有主营业务进行投入，旨在加快发行人创新药研发进程、丰富公司产品管线、增强发行人研发和自主创新能力，进一步提高公司商业化生产能力及运营水平，以满足创新药的市场需求，增强发行人综合竞争力，具体如下：

（1）新药研发项目

本次新药研发项目总投资额为123,110万元，拟使用募集资金投资额为123,110万元，本项目募集资金将主要用于有重大临床进展的在研产品、新增在研产品、已有产品拓展适应症、相关产品开展国际临床试验的研发，以及创新药物靶点验证与开发、创新药临床前研究和概念验证研究。本次募投项目的研发产品管线系发行人根据研发进度、前期研究结果、市场前景等因素综合考虑，本项目的实施有利于发行人进一步布局大病种和罕见病，拓展和丰富发行人研发管线；有利于发行人加快创新药物开发进度，提升发行人核心竞争能力；有

利于发行人扩展业务全球布局，贯彻国际化发展战略。

（2）新药研发生产中心三期工程建设项目

2021年10月，发行人自主研发的重组人凝血酶“用于任何毛细血管和小静脉渗血/小出血的辅助治疗及任何常规外科止血（如缝合、结扎或烧灼）无效或不适用时的止血”的多中心、分层随机、双盲、安慰剂对照的III期临床试验（代号：ZGrhT002）完成了预设的期中分析，独立数据监查委员会（IDMC）对结果审核后判定ZGrhT002试验的有效性和安全性结果符合预期，试验达到预设的主要终点。2022年5月25日，发行人收到NMPA核准签发的《受理通知书》，发行人递交的重组人凝血酶生物制品上市许可申请获得受理。2022年7月，发行人收到CDE签发的《药审中心关于启动外用重组人凝血酶注册现场核查的通知》（编号：No.HCY20220772）和《药审中心关于启动外用重组人凝血酶临床试验数据核查的通知》（编号：No.HCL20220313），根据《药品注册管理办法》有关规定，NMPA食品药品审核查验中心（CFDI）将对发行人申报注册的重组人凝血酶启动药品注册核查（药学、临床）。根据国家药品注册相关的法律法规要求，新药上市申请获得受理，并经过审评、药品临床试验现场检查、药品生产现场检查 and 审批等环节后，即可获得药品注册批件，随后可进入商业化生产和销售阶段。

为进一步增强研发及生产能力，发行人拟投资建设新药研发生产中心三期工程建设项目。新药研发生产中心三期工程建设项目拟新建重组人凝血酶生产车间、生物药研发中试车间、综合性仓储中心及动力中心等设施。截至本回复出具之日，重组人凝血酶BLA申请已获NMPA受理，商业化预期较强，本项目的实施有利于发行人扩大重组人凝血酶的产能，满足其未来的商业化需求，进一步提升发行人商业化能力和盈利能力；扩大生物药研发中试产能，进一步增强发行人生物药研发能力；新建配套设施，完善发行人商业化设施体系。

（二）本次募投项目研发管线布局、研发投入适应症选择的主要考虑和必要性

发行人专注于肿瘤、出血及血液疾病、免疫炎症性疾病和肝胆疾病等多个治疗领域，为进一步丰富产品管线，发行人不断推进新的产品进入临床研究、

在研药品新增适应症、推进在研药品的注册临床研究，并积极推进在研产品的国际开发。2021年6月，发行人产品多纳非尼片一线治疗晚期肝细胞癌获得上市批准；2022年8月，多纳非尼片治疗进展性、局部晚期或转移性放射性碘难治性分化型甲状腺癌获得上市批准。截至本回复出具之日，发行人拥有16个主要在研药品的46项主要在研项目，其中，除多纳非尼片外，3个在研药品的8项适应症处于新药上市申请、III期或注册临床试验阶段，6个在研药品处于I或II期临床试验阶段，6个在研药品处于临床前研发阶段，较发行人首次公开发行股票时增加数项新的在研项目。

发行人在肿瘤新药布局方面注重肿瘤免疫治疗和肿瘤微环境分子靶向治疗的多层次联合，系统性和精准性抗肿瘤相结合，大分子和小分子联合策略的发展。除进一步布局新一代、全新分子靶向小分子化学新药外，发行人积极开发具有全球领先性和竞争力的系列抗肿瘤抗体新药产品，包括多个双/三特异性抗体；其中ZG005在中国的I/II期临床试验已经启动并已获FDA的临床批准，注射用ZGGS18已获NMPA及FDA的临床批准，多个抗体产品将于2022年-2023年申报中国和美国的IND。进一步扩展拥有差异化竞争优势的产品管线能够充分发挥发行人小分子靶向新药和新一代抗体产品管线的双重优势，有利于提高发行人在肿瘤免疫治疗领域的核心竞争力，并巩固在抗肿瘤药物研发领域的持续竞争力和领先地位，为发行人实现“小分子靶向新药-肿瘤免疫疗法”的联合治疗战略夯实基础，进而为发行人未来在国内外开展多维战略合作提供有力支持。

发行人本次新药研发项目拟投资杰克替尼片、ZG19018片、ZG005粉针剂等 在研项目以及抗肿瘤创新药物的临床前及临床概念验证研究，主要考虑为进一步推进临床价值高、市场空间大的产品研发进度以推动更多产品管线的商业化进程，进一步丰富在研管线，并布局“小分子靶向新药-肿瘤免疫疗法”的联合治疗战略，提高核心竞争力。

本次募投项目研发管线布局、研发投入适应症选择的主要考虑和必要性具体如下：

1、本次募投项目研发管线布局、研发投入适应症选择的主要考虑

（1）本次募投项目研发管线在发行人整体战略布局中具有重要意义

截至本回复出具之日，发行人拥有 16 个主要在研药品的 46 项主要在研项目。其中，多纳非尼片、杰克替尼片、杰克替尼乳膏、奥贝胆酸镁片、ZG19018 片、ZG170607 和奥卡替尼胶囊为小分子创新药物；重组人凝血酶、注射用重组人促甲状腺激素和 ZG1905 为复杂重组蛋白生物新药；ZG005、ZG006、ZGGS18、ZGGS001、GS11 和 GS15 等为双/三特异性抗体新药。

发行人本次新药研发项目拟投资杰克替尼片、ZG19018 片、ZG005 粉针剂等 在研项目以及抗肿瘤创新药物的临床前及临床概念验证研究，主要考虑为进一步推进临床价值高、市场空间大的产品研发进度以推动更多产品管线的商业化进程，进一步丰富在研管线，并布局“小分子靶向新药-肿瘤免疫疗法”的联合治疗战略，提高核心竞争力。其中，杰克替尼片是发行人在自身免疫性疾病领域布局的研发进展最快、继已上市产品多纳非尼片后的又一接近商业化的重要小分子药物；ZG19018 片是靶向 KRAS G12C 突变的小分子药物，是发行人在肿瘤大病种领域布局的重要创新产品，其对应靶点 KRAS 是人类癌症中最常见的致癌基因之一，截至 2022 年 6 月 30 日全球只有 1 个 KRAS G12C 靶向药物获批上市，存在较大的未被满足的市场需求；ZG005 粉针剂是靶向 PD-1 和 TIGIT 的双特异性抗体，双特异性抗体作为肿瘤免疫的新型治疗方式之一，以其独特的优势，成为当前全球抗体药物研发的热点及生物制药的未来重要发展方向，其中 PD-1 和 TIGIT 双靶点已得到市场的广泛重视，发行人的研发进程处于全球前列。

（2）杰克替尼片

发行人将杰克替尼片的多项适应症研究纳入募投项目主要考虑以下因素：一方面，杰克替尼是发行人自主研发的一个新型的非受体酪氨酸 Janus 激酶（JAK）小分子抑制剂，能够比较广谱地抑制 JAK 家族四个激酶：JAK1、JAK2、JAK3 和 TYK2。由于杰克替尼具有广谱的 JAK 激酶抑制活性，从而对于参与包括特应性皮炎等多个自身免疫性疾病的发生和发展中多种细胞因子的信号转导通路都具有抑制作用，具有良好的治疗效果。另一方面，杰克替尼片是发行人在自身免疫性疾病领域布局的研发进展最快、继已上市产品多纳非尼片后的又一接近商业化的重要产品。发行人正在开展盐酸杰克替尼片治疗中高危骨髓纤维化（III 期临床试验期中分析已达到主要疗效终点）、芦可替尼不耐

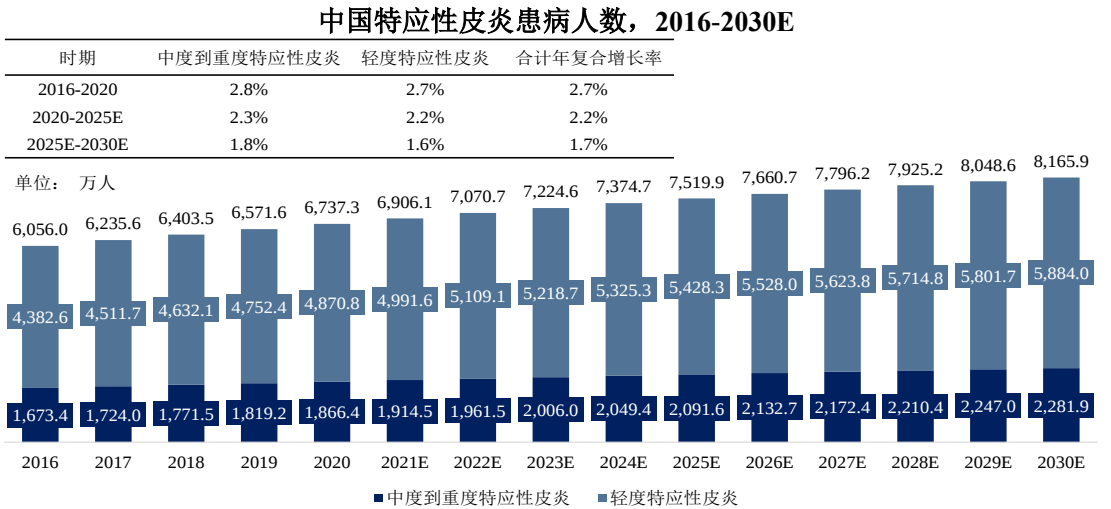
受的骨髓纤维化（IIb 期注册临床试验，已达到主要疗效终点）、芦可替尼复发/难治的骨髓纤维化（IIb 期临床试验）、重症斑秃（III 期临床试验）等多个关键阶段的临床研究项目，其中用于治疗骨髓纤维化的研究获得了“十三五”国家重大新药创制科技重大专项立项支持（2018ZX09201002-003），发行人已具备必要的人才、技术条件和产品基础，有利于募投项目的顺利推进。在上述基础上，发行人选择杰克替尼片治疗中重度特应性皮炎的 III 期临床试验、治疗强直性脊柱炎的 III 期临床试验及治疗骨髓纤维化的美国 I 期临床试验的主要考虑因素具体如下：

1) 发行人选择杰克替尼片治疗中重度特应性皮炎的III期临床试验作为募投项目的主要考虑因素

①特应性皮炎存在未被满足的临床需求

A、特应性皮炎的市场空间情况

特应性皮炎（Atopic Dermatitis，AD）是一种慢性、复发性、炎症性皮肤病。2020 年中国特应性皮炎患病人数达 6,737.3 万人，2016 年至 2020 年年复合增长率为 2.7%。预计到 2030 年，这一数字将达到 8,165.9 万人。在中国，大约 35%的特应性皮炎患者为中重度特应性皮炎患者。

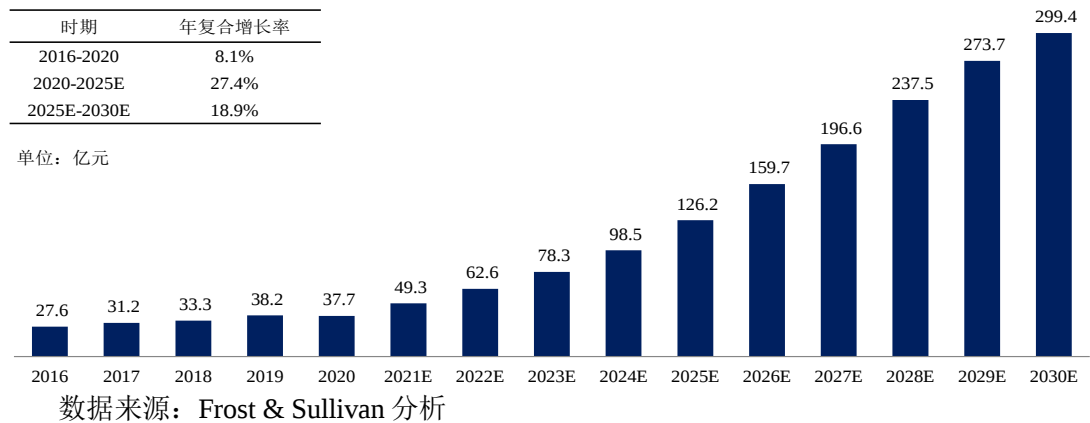


数据来源：Frost & Sullivan 分析

2020 年，中国特应性皮炎药物市场规模达 37.7 亿元，2016 年至 2020 年年复合增长率为 8.1%。2020 年至 2025 年期间中国特应性皮炎药物市场快速增长，

预计 2025 年中国特应性皮炎药物市场规模将达到 126.2 亿元，2020 年至 2025 年年复合增长率为 27.4%。预计 2030 年中国特应性皮炎药物市场规模为 299.4 亿元，2025 年至 2030 年年复合增长率为 18.9%。

中国特应性皮炎药物市场规模，2016-2030E



B、特应性皮炎的常规治疗方案

我国特应性皮炎的基本治疗方案主要包括外用皮质类固醇和钙调神经磷酸酶抑制剂；此外，系统治疗中常用到口服抗组胺类药物、免疫抑制剂、生物制剂和 JAK 抑制剂。具体情况如下：

中国特应性皮炎治疗方案

阶梯治疗方案	- 基础治疗：患者教育、沐浴、日常保湿、避免接触环境刺激物和过敏原，以及必要的饮食干预 - 轻度特应性皮炎：基础治疗及在受感染的部位使用 TCS 或 TCI；使用口服抗组胺药治疗并存病(如荨麻疹和变应性鼻炎)或持续瘙痒；抗感染药 - 中度特应性皮炎：基础治疗及在受感染的部位使用 TCS 或 TCI；急性发作时采用湿包疗法；TCS/TCI 为维持疗法；NB-UVB 或 UVA1 光疗 - 重度特应性皮炎：基础治疗及住院治疗系统性使用免疫抑制剂，如环孢素、甲氨蝶呤、硫唑嘌呤、吗替麦考酚酯；短期使用糖皮质激素（控制急性严重顽固性皮损）、度普利尤单抗（Dupilumab）、NB-UVB 或 UVA1 光疗	
基础治疗	- 洗浴（低敏无刺激的洁肤用品，可加次氯酸钠） - 恢复和保持皮肤屏障功能 - 改善皮肤环境 - 食物干预 - 避免接触过敏原	
外用药物治疗	一线疗法：糖皮质激素	其他：氟轻松乳膏、氯倍他索乳膏、卤米松乳膏、二丙酸倍他米松乳膏、戊酸倍他米松乳膏等
	外用钙调神经磷酸酶抑制剂（TCI）	

	其他：氧化锌油（糊）剂、黑豆馏油软膏等；生理氯化钠溶液及其他湿敷药物对于 AD 急性期的渗出有较好疗效；外用磷酸二酯酶 4（PDE-4）抑制剂软膏已在美国获批治疗 2 岁及以上轻度至中度 AD	
系统治疗	口服抗组胺药物	
	免疫抑制剂	环孢素、甲氨蝶呤、硫唑嘌呤、吗替麦考酚酯
	系统应用糖皮质激素	甲泼尼龙龙等
	生物制剂	度普利尤单抗（Dupilumab）
	JAK 抑制剂	乌帕替尼等
紫外线疗法	优先选择安全有效的窄谱中波紫外线（NB-UVB）和中大剂量 UVA1 治疗，配合外用糖皮质激素及保湿剂。NB-UVB 不推荐用于急性发作期治疗，而 UVA1 可用于急性期控制症状	

资料来源：《中国特应性皮炎诊疗指南（2020 版）》，Frost & Sullivan 分析

注：TCS：外用糖皮质激素；TCI：外用钙调神经磷酸酶抑制剂；NB-UVB：窄谱中波紫外线；UVA1：波长为 340-400nm 的长波紫外线

美国皮肤病学会（AAD）与欧洲皮肤学论坛（EDF）关于特应性皮炎的指南中的治疗方案与我国方案基本一致，包括非药物干预、局部治疗、全身治疗和辅助治疗。轻度特应性皮炎通常可以用局部皮质类固醇和钙调神经磷酸酶抑制剂治疗，随着病情进展，可以添加光疗作为补充治疗；全身性免疫抑制剂和皮质类固醇只在病情严重时使用。

C、特应性皮炎的市场竞争情况

截至 2022 年 6 月 30 日，针对特应性皮炎，中国及全球主要市场已上市的小分子靶向药如下：

通用名	公司	靶点	适应症	批准日期/地点			纳入中国医保时间
				FDA	NMPA	EMA	
乌帕替尼	艾伯维	JAK1	中重度特应性皮炎	2022/01/14	2022/02/18	2021/08/20	/
阿布昔替尼	辉瑞	JAK	中重度特应性皮炎	2022/01/14	2022/4/11	2021/10/14	/

数据来源：FDA，NMPA，EMA，Frost & Sullivan 分析

截至 2022 年 6 月 30 日，针对特应性皮炎，中国及美国正处于 II 期或 III 期临床试验阶段的小分子靶向药如下：

在研药物名称	公司	靶点	适应症	临床进度	首次公示时间
--------	----	----	-----	------	--------

在研药物名称	公司	靶点	适应症	临床进度	首次公示时间
中国					
SHR0302	瑞石生物	JAK1	中、重度特应性皮炎	III 期	2021/07/28
盐酸杰克替尼	泽璟制药	JAK	中、重度特应性皮炎	II 期	2020/09/07
LNK01001	凌科药业	JAK1	中、重度特应性皮炎	II 期	2021/12/21
TT-01688-CL	药捷安康	S1PR1	中、重度特应性皮炎	II 期	2022/06/23
美国					
巴瑞替尼	礼来/因赛特	JAK1/JAK2	中、重度特应性皮炎	III 期	2018/06/18
RPT193	RAPT Therapeutics	CCR4	中、重度特应性皮炎	II 期	2022/06/01
ATI-1777	Aclaris Therapeutics	JAK1/JAK3	中、重度特应性皮炎	II 期	2022/06/27

数据来源：FDA，NMPA，Frost & Sullivan 分析

D、特应性皮炎的临床需求情况

特应性皮炎是一种常见的慢性炎症性皮肤病，以湿疹样皮疹和剧烈瘙痒为主要表现，可严重影响患者生活质量。中、重度特应性皮炎往往需要系统治疗，传统的系统治疗如皮质类固醇类药物，对部分患者效果不佳或患者不能耐受。对于中、重症患者，可以注射靶向生物制剂度普利尤单抗（Dupilumab），但其因采用皮下注射给药而导致其依从性相对较差。此外，乌帕替尼（于 2022 年 2 月获得 NMPA 批准上市）、阿布昔替尼（于 2022 年 4 月获得 NMPA 批准上市）等小分子靶向药获批时间较短，处于销售和推广的初期，尚未得到市场广泛应用。因此，该疾病领域对于安全有效的靶向药物仍有较大市场需求。

②盐酸杰克替尼片治疗中重度特应性皮炎的市场竞争潜力

特应性皮炎发病机制复杂，其中免疫异常被认为是该疾病发生、发展的重要原因。近年来，随着对特应性皮炎发病机制的深入研究，针对参与炎症反应的相关细胞因子（如白介素 4）、受体和细胞内通路（JAK-STAT）的生物大分子和小分子靶向抑制剂也逐渐应用于临床，推动了治疗模式和治疗理念的改变。

JAK-STAT 信号通路是多种细胞因子（如 IL-2、IL-4、IL-6、IL-13、IL-31 等）的经典信号传导途径，在特应性皮炎病理机制涉及的 2 型辅助性 T 细胞（Th2）免疫极化、皮肤屏障破坏、嗜酸性粒细胞活化、B 细胞成熟中有重要作用。杰克替尼是一个新型的非受体酪氨酸 Janus 激酶（JAK）小分子抑制剂，具有广谱的 JAK 激酶抑制活性，对于可能参与特应性皮炎发生和发展中多种细胞因子的信号转导通路都具有抑制作用，具有良好的治疗效果。

根据已完成的杰克替尼片治疗中、重度特应性皮炎 II 期临床研究结果，II 期临床试验共 165 例受试者完成 12 周疗效评价，其中杰克替尼片 50mg BID、75mg BID 和 100mg BID 三组达到 EASI-50 的比例分别为 80.9%、72.3%和 65.3%，而安慰剂组为 54.5%。各剂量组整体不良事件谱、不良事件发生率及严重程度均未超出同类药物已知的范围。同类 JAK 抑制剂治疗中、重度特应性皮炎已公布的历史数据显示，各给药剂量试验药物治疗 12 周时达到 EASI-50 的受试者比例大概在 58.0%-82.9%之间。综上，杰克替尼片治疗中、重度特应性皮炎的效果和安全性良好。

此外，在国际上，JAK 抑制剂类药物被越来越多的临床研究证实在治疗中、重度特应性皮炎中能够发挥良好的疗效，国内近期也有两款进口的 JAK 抑制剂被批准上市。考虑到特应性皮炎患者人数众多和市场需求较大，而中国及全球主要市场上，中、重度特应性皮炎小分子靶向药仅有乌帕替尼、阿布昔替尼等，以及疾病可能反复和现有治疗存在疗效不足或不良反应等问题，作为一个新型的相对广谱的 JAK 抑制剂，杰克替尼在治疗中、重度特应性皮炎中预计将具有较为显著的市场竞争潜力和良好的市场空间。

2) 发行人选择杰克替尼片治疗强直性脊柱炎的III期临床试验作为募投项目的主要考虑因素

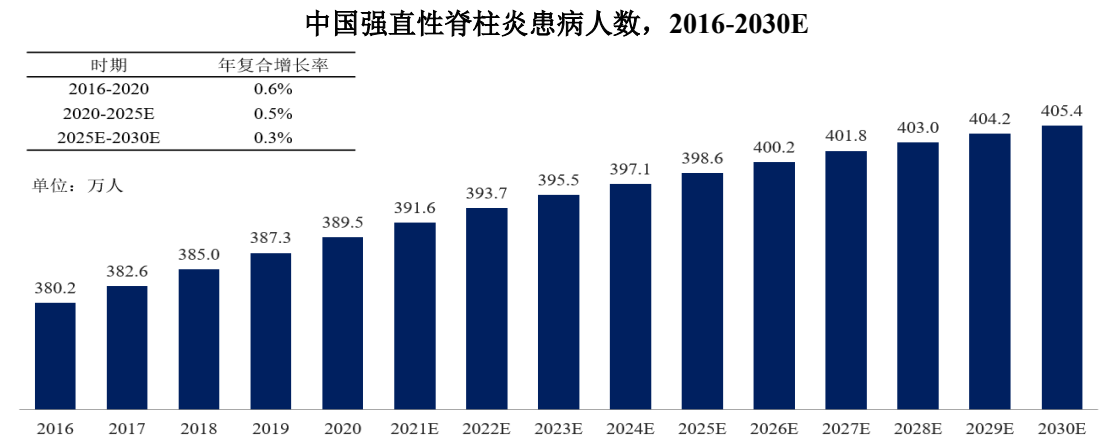
①强直性脊柱炎存在未被满足的临床需求

A、强直性脊柱炎的市场空间情况

强直性脊柱炎（Ankylosing Spondylitis, AS）是一种长期脊椎关节有发炎症状的关节炎，通常是以骶髂关节和脊柱附着点炎症为主要症状，受影响的关节僵硬程度通常会随着时间推移而恶化。强直性脊柱炎引起的症状有很多，例

如它会引起脊柱关节的严重炎症，导致慢性疼痛和不适；它还可引起身体其他部位的疼痛和炎症，如肩、髋、肋骨、足跟及手足小关节等。尽管 AS 的成因尚不清楚，但被推测和遗传与环境等综合因素有关。目前，尚无已知的治愈 AS 的方法，临床上主要通过手术、药物和非药物的综合治疗手段，来缓解疼痛和僵硬，或控制减轻炎症，减缓疾病进展。

据流行病学研究，2020 年 AS 在中国的患病人数为 389.5 万人，2016 年至 2020 年的年复合增长率为 0.6%。预计到 2030 年，中国 AS 患者人数将达到 405.4 万人。



数据来源：文献检索，Frost & Sullivan分析

B、强直性脊柱炎的常规治疗方案

目前强直性脊柱炎尚无根治方法，其治疗目标是缓解疼痛、僵硬和疲劳，同时维持良好的姿势以及良好的生理和心理功能。强直性脊柱炎的理想治疗为非药物和药物相结合的治疗方式。非药物治疗包括患者教育、规律锻炼和物理疗法等。药物治疗主要包括非甾体类抗炎药（Nonsteroidal anti-inflammatory drugs, NSAIDs）、肿瘤坏死因子- α （Tumor necrosis factor- α ，TNF- α ）抑制剂、慢作用抗风湿药、糖皮质激素和抗风湿植物药。其中，TNF- α 抑制剂包括生物原研药（依那西普、英夫利昔单抗、阿达木单抗、赛妥珠单抗、戈利木单抗等）和生物类似物（TNF 受体抗体融合蛋白等），具体如下：

项目	非甾体抗炎药治疗	生物疗法	DMARDs 治疗	激素治疗
药物	非甾体抗炎药	TNF- α 抑制剂：依那西普、英夫利昔、阿	柳氮磺吡啶	糖皮质激素

项目	非甾体抗炎药治疗	生物疗法	DMARDs 治疗	激素治疗
		达木单抗等		
药理	快速改善患者下背部疼痛和僵硬，减轻关节肿胀和疼痛	支持免疫系统抑制 TNF- α ，减少过多因 TNF- α 引起的炎症	缓解关节疼痛、肿胀和僵硬；降低血清 IgA 水平；缓解外周关节炎症状	抗炎症；抗过敏和免疫抑制；抑制如 TNF- α 的炎症介质
剂量	使用同样的非甾体抗炎药至少 2 周；如 2-4 周后此非甾体抗炎药无效，需更换其他非甾体抗炎药	推荐使用 6-12 周，或长达 2 年的 TNF- α 抑制剂治疗。如果治疗无效，需更换其他抑制剂	该药物见效慢；开始剂量为 2.0g，此后每周增加 0.25g 至一定剂量，持续使用 4-6 周，或长达 1-3 年	注射于关节腔内；不建议口服或静脉注射；每年使用不超过 2-3 次
副作用	胃疼、胃灼热、恶心、过敏、高血压等	恶心、头痛、发痒、头晕、呼吸困难、胸痛等	消化系统异常、皮疹、血细胞减少、头痛、头晕等	长期的大剂量使用可引起骨质疏松、肌肉萎缩等

注：DMARDs（改善病情抗风湿药）包括甲氨蝶呤、来氟米特、柳氮磺吡啶、羟氯喹、硫唑嘌呤、环磷酰胺等；NSAIDs（非甾体抗炎药）包括阿司匹林、扑热息痛、消炎痛、萘普生等

资料来源：《强直性脊柱炎诊断及治疗指南（2010 版）》，Frost & Sullivan 分析

C、强直性脊柱炎的市场竞争情况

截至 2022 年 6 月 30 日，针对强直性脊柱炎，中国及全球主要市场已上市的小分子靶向药如下：

通用名	公司	靶点	适应症	批准日期			纳入中国医保时间
				FDA	NMPA	EMA	
托法替布	辉瑞	JAK1/JAK3	强直性脊柱炎	2021/12/14	2022/4/15	2021/11/15	/
乌帕替尼	艾伯维	JAK1	对一种或多种 TNF 抑制剂不耐受或应答不佳的活动性强直性脊柱炎	2022/04/29	/	/	/

数据来源：FDA，NMPA，EMA，Frost & Sullivan 分析

截至 2022 年 6 月 30 日，针对强直性脊柱炎，中国及美国正处于 II 期或 III 期临床试验阶段的小分子靶向药如下：

在研药物名称	生产商	靶点	适应症	临床进度	首次公示时间
中国					
SHR0302	恒瑞医药	JAK1	活动性强直性脊柱炎	II/III 期	2020/07/27

在研药物名称	生产商	靶点	适应症	临床进度	首次公示时间
盐酸杰克替尼	泽璟制药	JAK	活动性强直性脊柱炎	II 期	2020/08/06
LNK01001	凌科药业	JAK1	强直性脊柱炎	II 期	2021/12/20
Hemay005	和美药业	PDE4	活动性强直性脊柱炎	II 期	2022/06/13
美国					
CC-99677	新基医药	MK2	活动性强直性脊柱炎	II 期	2021/07/01
菲戈替尼	Galapagos/ 吉利德	JAK1	强直性脊柱炎	II 期	2019/04/24

数据来源：FDA，NMPA，Frost & Sullivan 分析

D、强直性脊柱炎的临床需求情况

目前，AS 仍无法治愈，主要通过及时的治疗控制症状并改善预后。常用治疗药物包括非甾体抗炎药（NSAIDs）、传统改善病情的抗风湿药物（DMARDs）、糖皮质激素、生物制剂和中草药等。然而，现有的治疗方法仍存在诸多未被满足的治疗需求，如治疗效果不佳、生物制剂使用不便及药物副作用等问题。此外，依从性不高也是我国 AS 患者面临的重要挑战之一。目前国内仅有一个已获批上市治疗 AS 的进口小分子靶向药托法替布片，临床亟需更多治疗选择满足患者的全方位需求。

②盐酸杰克替尼片治疗强直性脊柱炎的市场竞争潜力

随着医学领域对这类免疫疾病发病机制认识的加深，AS 领域不断涌现出新的疗法，尤其是靶向治疗药物，包括生物制剂和小分子化合物均是很有前景的方向。尤其近几年，IL-17 抑制剂和 JAK 抑制剂这两类不同作用机制的新药陆续获批，给患者带来了新的治疗选择，也正在改变 AS 疾病的治疗格局。

JAK 抑制剂被认为在 AS 治疗领域极具前景。JAK 有 JAK1、JAK2、JAK3、TYK2 四种亚型，该蛋白家族介导多种炎症因子的信号传导，其中 JAK-STAT 通路被认为与强直性脊柱炎等多种自身免疫疾病的发生相关。与现有的治疗药物相比，杰克替尼的作用机制不同，通过比较广谱地抑制 JAK 激酶活性，从而

阻断免疫细胞内的多条 JAK-STAT 信号传导通路，直接或间接阻断多种 AS 相关细胞因子生成，从而达到抑制炎症、缓解疾病的效果。

2022 年 9 月，“盐酸杰克替尼片治疗活动性强直性脊柱炎患者的多中心、随机、双盲、安慰剂平行对照 II 期临床试验”（方案编号：ZGJAK008）的研究结果显示：治疗 16 周时，盐酸杰克替尼片 100mg Bid、75mg Bid 和安慰剂对照组 ASAS20 应答百分率（达强直性脊柱炎疗效评价标准（ASAS）20%应答（ASAS20）的百分率）分别为 62.9%、59.4%和 33.3%；针对主要疗效终点的多种敏感性分析结果与主要分析结果一致，结果稳健。

在国际上 JAK 抑制剂类药物被越来越多的临床研究证实在治疗 AS 中能够发挥良好的疗效，国内近期也有一款进口的 JAK 抑制剂被批准上市。考虑到强直性脊柱炎患者人数众多和市场需求较大，以及疾病难以治愈和现有治疗存在疗效不足或不良反应等，杰克替尼作为一个新型的相对广谱的 JAK 抑制剂，作用机制明确，通过口服给药，可大大改善患者依从性，鉴于国内获批治疗 AS 的小分子靶向药仅有一款进口药物托法替布片，杰克替尼片有望在治疗强直性脊柱炎中显示出较为显著的市场竞争潜力和良好的市场空间。

3）发行人选择盐酸杰克替尼片治疗骨髓纤维化的美国 I 期临床试验作为募投项目的主要考虑因素

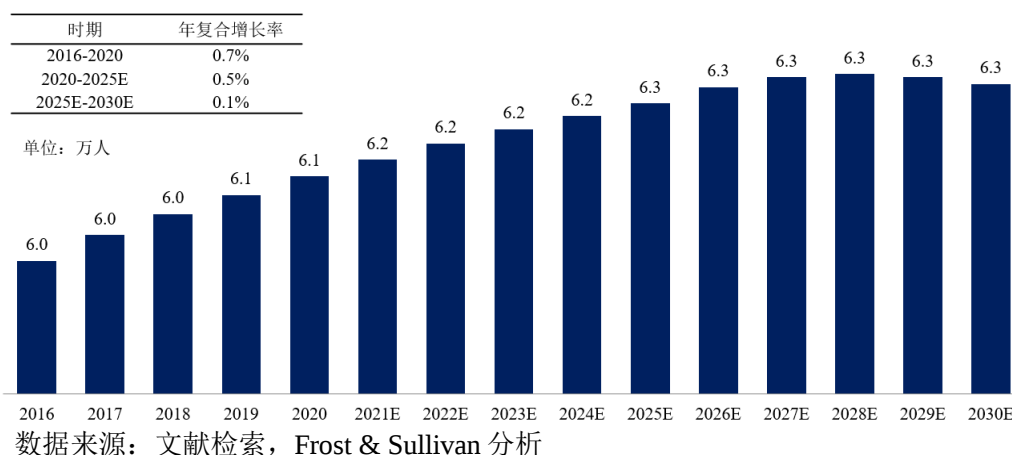
①骨髓纤维化存在未被满足的临床需求

A、骨髓纤维化的市场空间情况

骨髓纤维化（Myelofibrosis, MF）是一种弥漫性骨髓纤维组织增生性疾病，是骨髓中生成正常血细胞的前体细胞被纤维组织取代，引起异形红细胞生成、贫血和脾脏肿大的一种疾病。

根据流行病学研究，中国骨髓纤维化的患病人数由 2016 年的 6.0 万人增长至 2020 年的 6.1 万人，年复合增长率为 0.7%，预计中国骨髓纤维化患病人数将于 2025 年达到 6.3 万人。

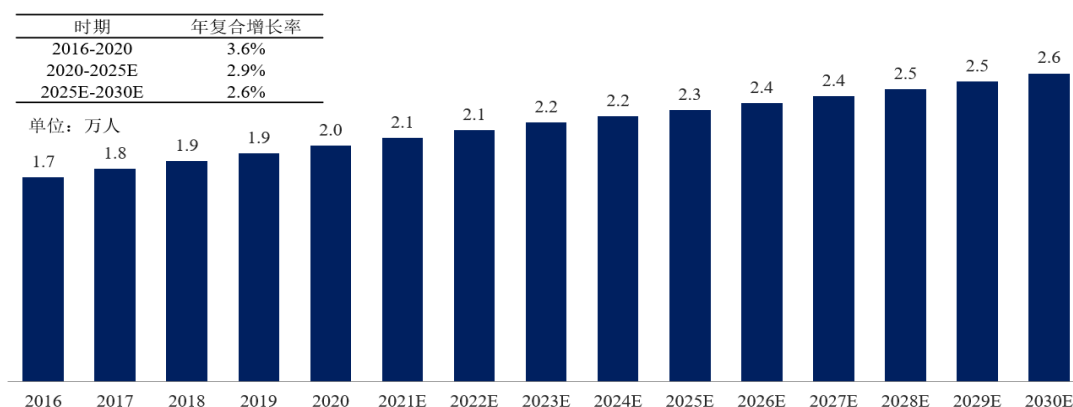
中国骨髓纤维化患病人数，2016-2030E



数据来源：文献检索，Frost & Sullivan 分析

根据流行病学研究，美国骨髓纤维化的患病人数由 2016 年的 1.7 万人增长至 2020 年的 2.0 万人，年复合增长率为 3.6%。预计在未来 5 年里，美国骨髓纤维化患病人数将持续增长，于 2025 年达到 2.3 万人，年复合增长率达到 2.9%；并于 2030 年达到 2.6 万人，年复合增长率达到 2.6%。

美国骨髓纤维化患病人数，2016-2030E

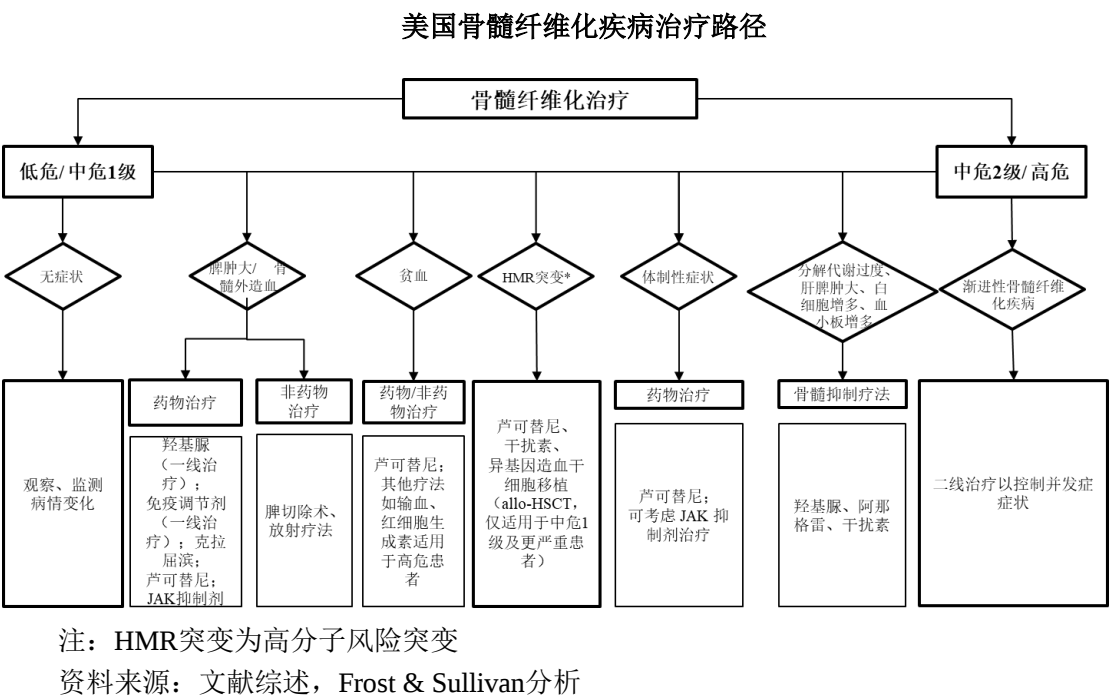
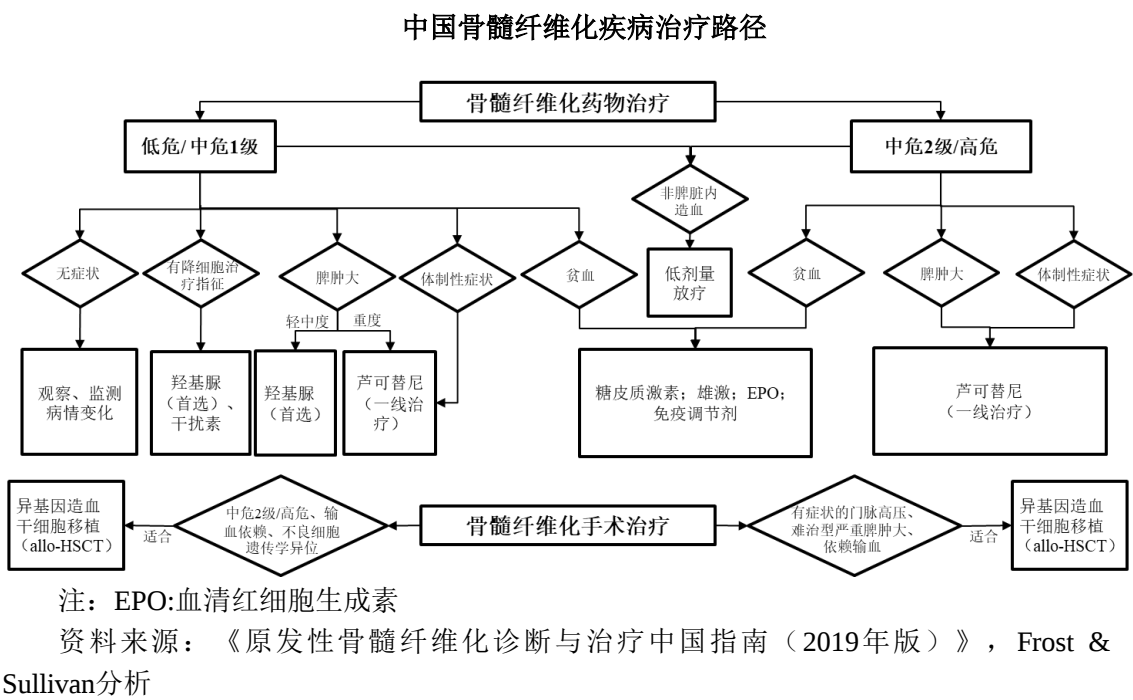


数据来源：文献检索，Frost & Sullivan 分析

B、骨髓纤维化的常规治疗方案

MF是一种罕见的骨髓肿瘤，MF患者可根据国际预后积分系统（IPSS）和动态国际预后积分系统（DIPSS）的积分被分为低危、中危-1级、中危-2级和高危患者。由于MF会导致一系列临床问题，当前治疗策略的制定主要根据患者是否患有相关临床问题及预后分组决定。对于没有临床症状的患者，一般采用观察，不需要进行治疗。在观察中患者需要定期进行身体及血液检查，以确保没

有贫血或脾脏肿大等并发症的发生。中国与美国的骨髓纤维化药物治疗路径如下：



C、骨髓纤维化的市场竞争情况

截至 2022 年 6 月 30 日，针对骨髓纤维化，中国及全球主要市场骨髓纤维

化小分子靶向药已上市药品如下：

通用名	生产商	靶点	适应症	批准日期/地点			纳入中国医保时间
				FDA	NMPA	EMA	
芦可替尼	诺华制药	JAK1/JAK2	中危或高危的原发性骨髓纤维化	2011/11/16	2017/03/20	2012/04/19	2019/11/28
Fedratinib	百时美施贵宝	JAK2	中危或高危的原发性骨髓纤维化、真性红细胞增多症继发的骨髓纤维化或原发性血小板增多症继发的骨髓纤维化，治疗疾病相关脾肿大或疾病相关症状	2019/08/16	/	2020/12/10	/
帕瑞替尼	CTI BioPharma	FLT3	中危或高危的原发性或继发性骨髓纤维化（多血症后或原发性血小板增多症后）的骨髓纤维化承认（血小板计数低于 $50 \times 10^9/L$ ）	2022/02/28	/	/	/

数据来源：FDA，NMPA，EMA，Frost & Sullivan 分析

截至 2022 年 6 月 30 日，针对骨髓纤维化，中国及全球主要市场正处于 II 期或 III 期临床试验及以后阶段的小分子靶向药如下：

在研药品名称	生产商	靶点	适应症	临床进度	首次公示时间
中国					
Momelotinib	GSK/Sierra Oncology	JAK1/2	原发性骨髓纤维化、原发性血小板增多症后的骨髓纤维化、多血症后的骨髓纤维化	NDA	2022/06/17
Parsaclisib	信达生物	PI3K δ	原发性、继发性骨髓纤维化	III 期	2021/09/02
Luspatercept (ACE-536)	新基医药	TGF- β /GDF11	同时接受 Janus 激酶 2 抑制剂治疗且需要输注红细胞的骨髓增殖性肿瘤相关骨髓纤维化受试者进行骨髓增生性相关贫血的治疗	III 期	2021/09/23

在研药品名称	生产商	靶点	适应症	临床进度	首次公示时间
盐酸杰克替尼	泽璟制药	JAK	骨髓纤维化	III 期	2020/11/24
			用于芦可替尼不耐受的中高危骨髓纤维化，包括原发性骨髓纤维化、真性红细胞增多症后骨髓纤维化或原发性血小板增多症后骨髓纤维化	IIB 期	2019/11/03
			芦可替尼难治或复发的骨髓纤维化	IIB 期	2021/05/11
盐酸杰克替尼+阿扎胞苷			用于治疗骨髓增生异常综合征伴有骨髓纤维化或骨髓增生异常综合征/骨髓增殖性肿瘤伴有骨髓纤维化	I/II 期	2021/04/28
Fedratinib	新基医药&百时美施贵宝	JAK2	高危原发性骨髓纤维化	III 期	2020/07/09
OB756	华东医药/杭州邦顺制药有限公司	JAK	芦可替尼不耐受的中高危骨髓纤维化	II/III 期	2021/07/09
TQ05105	正大天晴	JAK2	中危-2 或高危的骨髓纤维化	II 期	2021/08/25
ATG-010	德琪医药/ Karyopharm Therapeutics Inc.	XPO1	骨髓纤维化	II 期	2022/06/28
美国					
伊美司他	Geron Corporation	Telomerase	高危或者中危-2 的骨髓纤维化	III 期	2020/10/06
Parsaclisib+芦可替尼	因赛特	PI3K δ , JAK1/2	骨髓纤维化、原发性骨髓纤维化、原发性血小板增多症后的骨髓纤维化、多血症后的骨髓纤维化	III 期	2020/09/16
CPI 0610	Constellation Pharmaceuticals, Inc.	BET	骨髓纤维化	III 期	2020/10/26
KRT-232	Kartos Therapeutics	MDM2	原发性骨髓纤维化、真性红细胞增多症 MF、原发性血小板增多症后 MF	II/III 期	2018/09/07
GB2064	Galecto	LOXL2	骨髓纤维化	II 期	2020/12/22
Itacitinib	因赛特	JAK1	骨髓纤维化	II 期	2020/11/23
塞利尼索	Karyopharm Therapeutics, Inc.	XPO1	骨髓纤维化	II 期	2020/09/24
福他替尼	Rigel Pharmaceuticals, Inc.	SYK, JAK	伴有严重血小板减少症的骨髓纤维化	II 期	2020/09/10

在研药品名称	生产商	靶点	适应症	临床进度	首次公示时间
9-ING-41	Actuate Therapeutics, Inc.	GSK3B	晚期骨髓纤维化	II 期	2020/01/06
TL-895	Telios Pharma	BTK	骨髓纤维化	II 期	2020/12/07

数据来源：FDA，NMPA，Frost & Sullivan 分析

注：对于上表中同时进行单药及联合用药临床试验的药物，以相关药物临床试验进度较为后期的临床试验项目进行列示

D、骨髓纤维化的临床需求情况

异基因造血干细胞移植是目前唯一可治愈 MF 的方法，但多数 MF 患者在行移植术前，身体情况较差，治疗风险极大，术后并发症发生率和死亡率高，术后一年的死亡率为 27%-43%，5 年无病生存率和治疗相关死亡率分别是 33% 和 35%，异基因造血干细胞移植并未明显提高患者生存率，因此，异基因造血干细胞移植虽可治愈 MF，但可接受移植患者范围小，临床应用受限。除此以外，MF 的治疗策略主要是根据患者的预后分组加以制定。对中危-2 及高危且血小板数量大于 $50 \times 10^9/L$ 的 MF 患者，芦可替尼（Ruxolitinib）及菲卓替尼（Fedratinib）是推荐的一线治疗方法；此外，2022 年 2 月，FDA 已批准帕克替尼（Pacritinib）用于治疗伴有严重血小板减少症的骨髓纤维化患者；针对芦可替尼耐药或不耐受的患者的二线治疗，FDA 尚无药物获批，指南中推荐使用菲卓替尼。但芦可替尼及菲卓替尼目前还存在有效率不够高、患者 3/4 级贫血发生率高或具有神经系统毒性等缺点，因此，继续开发疗效更好和副作用更小的新型 JAK 抑制剂类药物用于 MF 的治疗存在迫切的、未被满足的临床需求。

②盐酸杰克替尼片治疗 MF 的市场竞争潜力

在 MF 靶向治疗领域，目前我国仅有一款进口药物芦可替尼上市，完全依赖进口。杰克替尼片治疗中高危骨髓纤维化 III 期临床研究（方案编号：ZGJAK016）已经取得成功，是我国治疗骨髓纤维化研究进展最快的国产靶向药物，有望成为我国第一个自主研发并获批上市的 JAK 抑制剂靶向新药，成为更好满足我国骨髓纤维化患者治疗需求、可及性更高的特效新药。

杰克替尼能够有效抑制体内 JAK1/2 信号传导通路，有效地改善骨髓增生肿瘤的病理特征，包括抑制 EMH（髓外造血）和抑制异常细胞增殖，诱导突变细胞凋亡，阻断骨髓纤维化的进展。已完成的杰克替尼片治疗中高危骨髓纤维化国内 II 期临床研究结果显示，杰克替尼在目标治疗剂量（100mg BID）下治疗中、高危骨髓纤维化患者 24 周有效率（ITT 集）为 51.9%，其有效率显著优于同类进口上市药物芦可替尼在中国骨髓纤维化患者中的历史数据即 27%¹，有望成为同类作用机制最佳（Best-in-class）药物。2022 年 8 月，“盐酸杰克替尼片用于芦可替尼不耐受的骨髓纤维化患者的安全性和有效性的 IIB 期临床试验”（方案编号：ZGJAK006）的研究结果显示，24 周时基于独立影像学（IRC）评估的脾脏体积较基线缩小≥35%的患者比例（主要疗效终点）达 43.2%，95%置信区间为（29.7%,57.8%），针对主要疗效终点的多种敏感性分析结果与主要分析结果趋势一致，达到预设的统计学标准，结果稳健。需要说明的是，上述临床试验结果为国内临床数据，由于国内临床试验与美国临床试验的人种、患者群体、治疗方案等存在差异，因此上述临床试验结果有待在美国 MF 患者临床试验中进一步确认。

与同类机制药物芦可替尼相比，杰克替尼除抑制 JAK 激酶外，还可以抑制激活素受体 1（ACVR1），降低铁调素转录，增加血红蛋白，显著改善贫血，减少患者对输血依赖，从而减少严重贫血等副作用，增加患者的依从性，药物耐受性更好。特别是，由于大多数骨髓纤维化患者都伴有贫血或在包括芦可替尼等现有药物治疗过程中都会进展出现贫血，因此，杰克替尼有望用于芦可替尼不耐受或复发的骨髓纤维化患者，从而使其用药人群更加广泛。

杰克替尼的成功开发不仅可提高一线治疗骨髓纤维化的临床有效率，也可以用于对现有治疗药物芦可替尼不耐受的、复发或难治的骨髓纤维化患者，从而成为更多骨髓纤维化患者可及的特效新药，满足临床需求。

③基于国内 III 期临床试验的成功经验，推动主要产品的国际化，践行发行人国际化战略

¹ 《JAK 抑制剂芦可替尼治疗中国骨髓纤维化患者的疗效和安全性：A2202 随访一年结果》，中华血液学杂志 2016 年 10 月第 37 卷第 10 期，p858-863

杰克替尼片用于治疗中、高危骨髓纤维化的 III 期临床试验“一项随机、双盲、双模拟、平行对照、多中心评价盐酸杰克替尼片对照羟基脲片治疗中高危骨髓纤维化患者的有效性和安全性的 III 期临床试验”（方案编号：ZGJAK016）期中分析达到试验预设的主要终点，目前发行人正在推动杰克替尼片的国内上市进程。发行人的发展战略为持续推进在研产品在中国的临床研究及商业化进程，积极配置资源，优先发展接近商业化的在研产品，同时积极布局发行人产品的国际化开发，从而增强参与全球竞争和国际合作的能力。基于杰克替尼片在国内 III 期临床试验的成功经验，依托产品优势，本次新药研发项目的实施将有助于加快发行人创新药物的国际化进程，逐步增强发行人的国际化能力，为发行人进一步增强全球竞争能力奠定基础。

（3）ZG19018 片

ZG19018片属于1类创新药物，发行人拥有其全球知识产权，是发行人通过小分子药物研发及产业化平台研发的具有重要临床和市场价值的小分子新药。ZG19018片用于治疗携带KRAS G12C突变的晚期实体瘤。KRAS G12C突变在不同癌症中的分布以NSCLC最为常见，其次为阑尾癌、结直肠癌、小肠癌等，临床需求广泛。

此外，临床前研究数据表明ZG19018具有以下特点：显著的抑制KRAS G12C突变肿瘤生长和细胞增殖的药效作用；具有药物半衰期长和口服生物利用度高等药代动力学特征，且在肿瘤和脑组织中具有高药物浓度。截至目前，ZG19018片在中国的I/II期临床试验已启动，且已获FDA的临床试验批准。ZG19018有望成为一个治疗KRAS G12C突变肿瘤的新一代创新药。发行人选择ZG19018片作为本次募投项目的主要考虑因素具体如下：

1) ZG19018片具有广阔的潜在市场空间

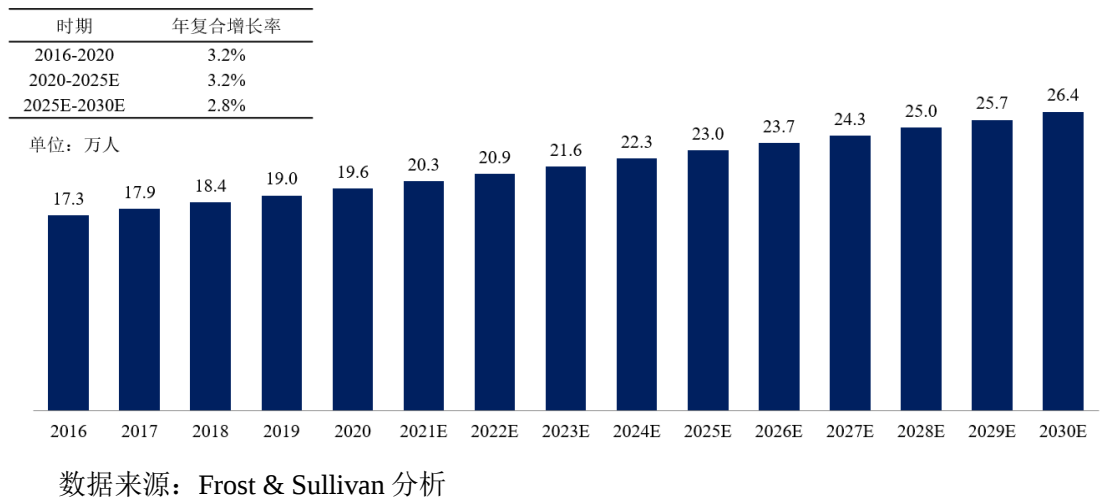
①市场空间情况

ZG19018片用于治疗携带 KRAS G12C 突变的晚期实体瘤。KRAS G12C 突变在不同癌症中的分布以 NSCLC 最为常见（13.8%），其次为阑尾癌（3.3%）、结直肠癌（3.2%）、小肠癌（3.1%），此外还在 3.5%的未知部位原发癌患者中被

发现。在子宫内膜癌、胰腺癌、肝胆癌、膀胱癌、卵巢癌中的突变频率则低于 1.5%²。

非小细胞肺癌是肺癌的主要亚型，其患者数占肺癌患者总数的 85%。携带 KRAS 突变的非小细胞肺癌患者约占非小细胞肺癌患者总数的 25%。在中国，含有 KRAS 突变的非小细胞肺癌新发病例数在 2020 年达到了 19.6 万人，预计将于 2025 年和 2030 年分别增长到 23.0 万人和 26.4 万人，年复合增长率分别为 3.2%和 2.8%。

中国 KRAS 突变非小细胞肺癌新发病人数，2016-2030E



②市场竞争情况

截至 2022 年 6 月 30 日，全球只有 1 款 KRAS G12C 靶向药物获批上市，是 2021 年 5 月 28 日由 FDA 批准的索托拉西布，用于治疗 KRAS G12C 突变的非小细胞肺癌。中国目前并没有 KRAS G12C 靶向药获批上市。

通用名	生产商	靶点	适应症	批准日期/地点			纳入中国医保时间
				FDA	NMPA	EMA	
索托拉西布 (Sotorasib)	安进	KRAS-G12C	非小细胞肺癌	2021/05/28	/	/	/

数据来源：FDA，NMPA，EMA，Frost & Sullivan 分析

² Nassar A H, Adib E, Kwiatkowski D J. Distribution of KRAS G12C somatic mutations across race, sex, and cancer type[J]. New England Journal of Medicine, 2021, 384(2): 185-187.

截至2022年6月30日，中国及美国靶向KRAS G12C突变的正处于临床试验阶段的小分子靶向药如下：

在研药品名称	生产商	靶点	适应症	临床进度	首次公示日期
中国					
MRTX849+西妥昔单抗	Mirati Therapeutics/再鼎医药	KRAS-G12C	携带 KRAS G12C 突变的晚期或转移性结直肠癌患者（二线治疗）	III 期	2022/02/09
D-1553	益方生物	KRAS-G12C	非小细胞肺癌、结直肠癌、其他实体瘤	I/II 期	2021/12/01
JDQ443	诺华制药	KRAS-G12C	KRAS G12C 突变的晚期实体瘤（如非小细胞肺癌, 结肠直肠癌等）	Ib/II 期	2021/07/05
JAB-21822+西妥昔单抗	加科思	KRAS-G12C	KRAS G12C 突变的晚期结直肠癌、晚期小肠癌、晚期阑尾癌	Ib/II 期	2022/01/19
GFH925	劲方药业	KRAS-G12C	实体肿瘤	I/II 期	2021/08/12
ZG19018	泽璟制药	KRAS-G12C	晚期实体瘤	I/II 期	2022/02/15
JMKX001899	上海济煜医药科技有限公司	KRAS-G12C	KRAS G12C 突变的晚期或转移性实体瘤、非小细胞肺癌	I/II 期	2022/03/29
BPI-421286	贝达药业	KRAS-G12C	实体瘤	I 期	2021/07/30
GH35	勤浩医药	KRAS-G12C	非小细胞肺癌、结直肠癌等晚期实体瘤	I 期	2021/08/20
GEC255	健艾仕生物	KRAS-G12C	KRAS G12C 突变的非小细胞肺癌、结直肠癌等晚期实体瘤	I 期	2021/10/22
YL-15293	瓊黎药业	KRAS-G12C	KRAS G12C 突变的晚期实体瘤	I 期	2021/11/04
美国					
Adagrasib	Mirati Therapeutics	KRAS-G12C	转移性/晚期非小细胞肺癌	NDA	2022/02/15
JDQ443	诺华制药	KRAS-G12C	非小细胞肺癌	III 期	2021/11/24
D-1553	益方生物	KRAS-G12C	非小细胞肺癌、结直肠癌、其他实体瘤	I/II 期	2020/10/14
JAB-21822	加科思	KRAS-G12C	非小细胞肺癌、结直肠癌、其他实体瘤	I/II 期	2021/08/12
YL-15293	瓊黎药业	KRAS-G12C	KRAS G12C 突变的晚期实体瘤	I/II 期	2021/11/15
ZG19018	泽璟制药	KRAS-G12C	晚期实体瘤	I 期	2022/01/22
BI 1701963	勃林格殷格翰	SOS1,KRAS (G12D/G12V/G12C/	KRAS 突变的晚期实体瘤	I 期	2019/10/01

在研药品名称	生产商	靶点	适应症	临床进度	首次公示日期
		G13D)			
GDC-6036	基因泰克	KRAS-G12C	晚期实体瘤、非小细胞肺癌、结直肠癌	I 期	2020/06/29
LY-3537982	礼来制药	KRAS-G12C	非小细胞肺癌、大肠癌、子宫内膜肿瘤、卵巢肿瘤、胰腺肿瘤	I 期	2021/07/09
BI 1823911	勃林格殷格翰	KRAS-G12C	KRAS 突变的晚期实体瘤	I 期	2021/07/22
D3S-001	德昇济医药	KRAS-G12C	KRAS 突变的晚期实体瘤	I 期	2022/06/08

数据来源：CDE，FDA，Frost & Sullivan 分析

注：对于上表中同时进行单药及联合用药临床试验的药物，以相关药物临床试验进度较为后期的临床试验项目进行列示

③临床需求情况

KRAS 突变的癌症患者由于治疗药物很有限，预后很差。2021 年 5 月，第一个 KRAS 抑制剂—由安进公司开发的 AMG510（Sotorasib，商品名 Lumakras）被 FDA 批准用于治疗先前至少接受过一次全身系统治疗的携带 KRAS G12C 突变的非小细胞肺癌。另外，KRAS G12C 抑制剂在结直肠癌治疗领域取得了一定的疗效，但是目前全球还未有针对 KRAS G12C 突变结直肠癌的靶向药物上市。目前我国还没有靶向 KRAS G12C 突变的同类产品上市，临床需求尚未被满足。

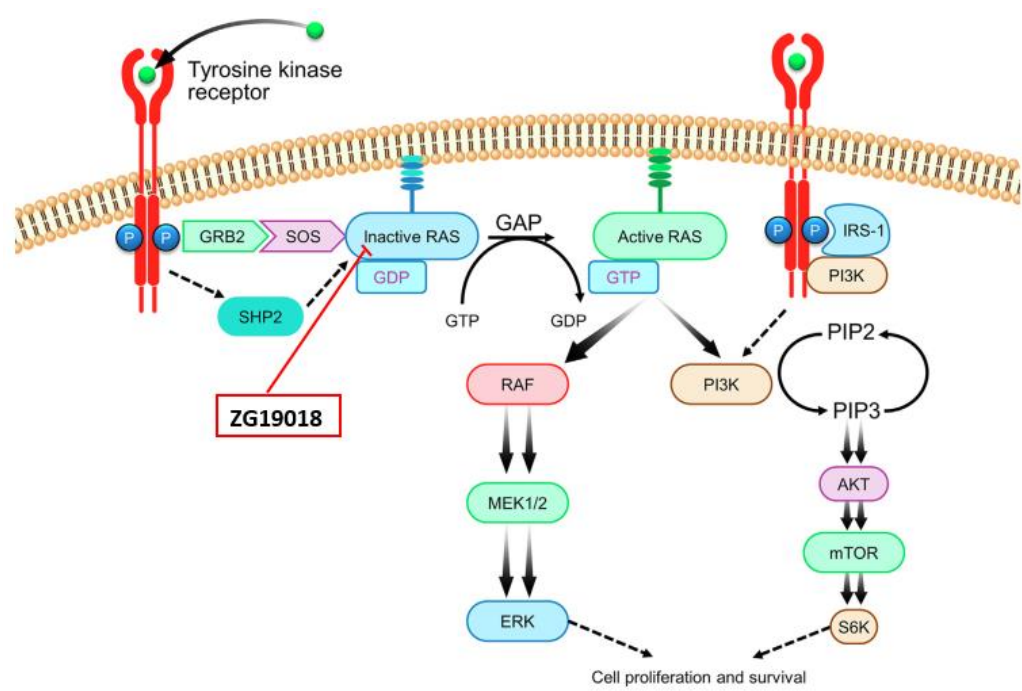
2) ZG19018片的市场竞争潜力

①ZG19018片的作用机制

ZG19018片是一个KRAS G12C选择性共价抑制剂，可以结合至KRAS蛋白分子开关II区域下方的变构结合口袋，并与附近的Cys12（半胱氨酸）形成共价结合，将KRAS G12C锁定在与GDP结合的非活化状态，选择性抑制KRAS G12C的活化，抑制下游多条信号通路的激活，从而抑制肿瘤细胞增殖，发挥抗肿瘤作用。RAS基因（Rat Sarcoma Viral Oncogene）属于小蛋白GTP水解酶（small GTPase）家族之一，其蛋白通过与GTP或GDP的不同结合而呈现活化和非活化状态，从而起到调节细胞内信号开关的作用。RAS蛋白在细胞内的信号非常广泛，其上游受生长因子受体酪氨酸激酶（RTK）的活化，而下游直接与

RAS结合区（RBD）激酶/蛋白（例如RAF）结合并活化从而调控下游MAPK/ERK等信号通路。同时RAS-GTP还激活PI3K和mTOR通路，从而广泛地参与细胞的分化和增殖过程，因此RAS是一个细胞内联系非常广泛的关键开关蛋白。在肿瘤中，由于RAS基因或者GAP蛋白突变，导致GTPase活性消失，从而导致RAS-GTP处于持续的活化状态，RAS所介导的RAF-MEK-ERK和PI3K/mTOR通路持续激活。另外，细胞内RAS-GDP还可以通过鸟嘌呤核苷酸交换因子（Guanine Nucleotide Exchange Factors，GEF）催化循环生成RAS-GTP。在肿瘤细胞中，突变的或者异常活化的SOS也可异常增加RAS-GDP向RAS-GTP的转化，从而进一步使得RAS-GTP持续活化并导致肿瘤的生长。具体作用机制图如下所示：

细胞中RAS信号通路示意图及ZG19018作用靶点



②ZG19018片的临床前研究结果

临床前研究结果显示，ZG19018具有以下特点：

A、显著的抑制KRAS G12C突变肿瘤生长和细胞增殖的药效作用

ZG19018能够快速高比例地与KRAS G12C-GDP蛋白发生共价结合，可显著

地抑制GDP/GTP交换，对含KRAS G12C突变的NCI-H358和MIA PaCa-2肿瘤细胞具有显著增殖抑制作用。ZG19018对人非小细胞肺癌细胞NCI-H358裸小鼠皮下移植瘤模型中肿瘤的生长表现出显著的抑制作用，且呈现剂量依赖性。同剂量下抗肿瘤效果与对照药Adagrasib相当或略优。在人胰腺癌MIA PaCa-2细胞裸小鼠皮下移植瘤模型中，ZG19018可剂量依赖性抑制肿瘤生长，中高剂量下肿瘤均发生了消退现象。

B、具有药物半衰期长和口服生物利用度高等药代动力学特征，且在肿瘤和脑组织中具有高药物浓度

在临床前大鼠和犬的药代动力学研究中发现，ZG19018具有较长的半衰期和广泛的组织分布，在肺组织中浓度高，显示ZG19018对肺癌可能具有较好的治疗作用。在临床前荷瘤鼠药代动力学研究中发现，ZG19018在肿瘤组织中药物浓度高，同剂量下优于对照药，从而未来可发挥更好的抗肿瘤作用；另外，ZG19018可透过血脑屏障，在大脑中存在较高浓度分布，因而具有对脑转移患者潜在的治疗能力。

截至目前，ZG19018片在中国的I/II期临床试验已启动，且已获FDA的临床试验批准。ZG19018有望成为一个治疗KRAS G12C突变肿瘤的新一代创新药。

（4）ZG005 粉针剂

ZG005粉针剂是由发行人自主研发并推进至临床试验阶段的双特异性抗体，具有双靶向阻断PD-1和TIGIT的作用。ZG005粉针剂是新一代双特异性抗体肿瘤免疫药物，具有靶点新颖、临床需求广、市场竞争潜力大的特点，将其推进临床试验阶段体现了发行人在肿瘤新药布局方面“大分子和小分子联合”的研发策略。通过推进ZG005粉针剂等创新抗体药物的临床研发，发行人得以逐渐进入肿瘤免疫治疗的竞争阵容，践行“小分子靶向新药-肿瘤免疫疗法”的联合治疗战略。发行人选择ZG005粉针剂作为本次募投项目的主要考虑因素具体如下：

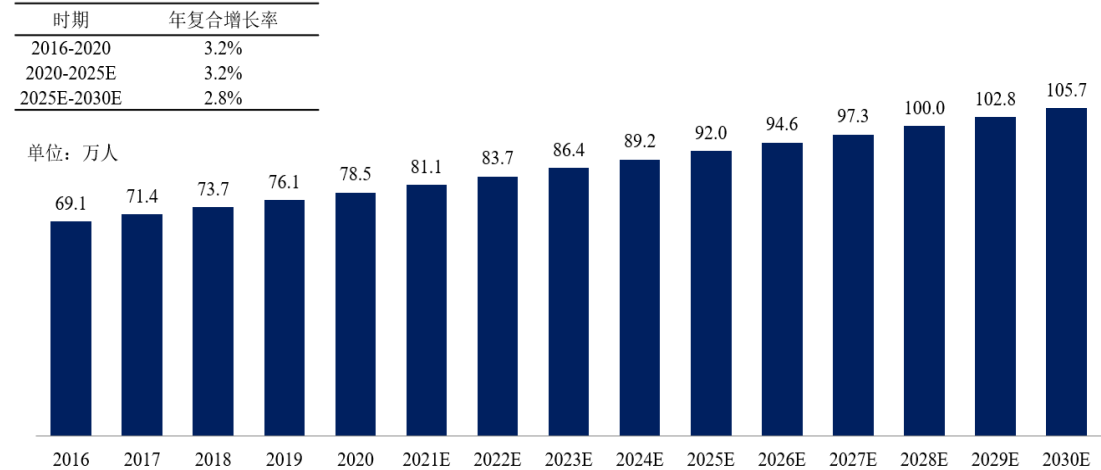
1) ZG005 粉针剂具有广阔的潜在市场空间

①市场空间情况

ZG005 是一种抗 PD-1/TIGIT 双特异性抗体，是新一代肿瘤免疫双特异性抗体药物，用于治疗晚期实体瘤。目前，抗 PD-1/TIGIT 双特异性抗体开发的主要的适应症包括非小细胞肺癌、食管鳞状细胞癌等多种恶性肿瘤。

非小细胞肺癌是肺癌的主要亚型，其患者数占肺癌患者总数的 85%。在中国，非小细胞肺癌拥有相对较大的患者基数，新发病例数于 2020 年达到了 78.5 万人，其 2016 年至 2020 年间的年复合增长率为 3.2%；预计其新发病例数将在 2025 年将进一步增加到 92.0 万人，年复合增长率为 3.2%。由于不健康的生活方式和吸烟习惯，预计中国 2030 年非小细胞肺癌新发病例数将达到 105.7 万人，年复合增长率为 2.8%。

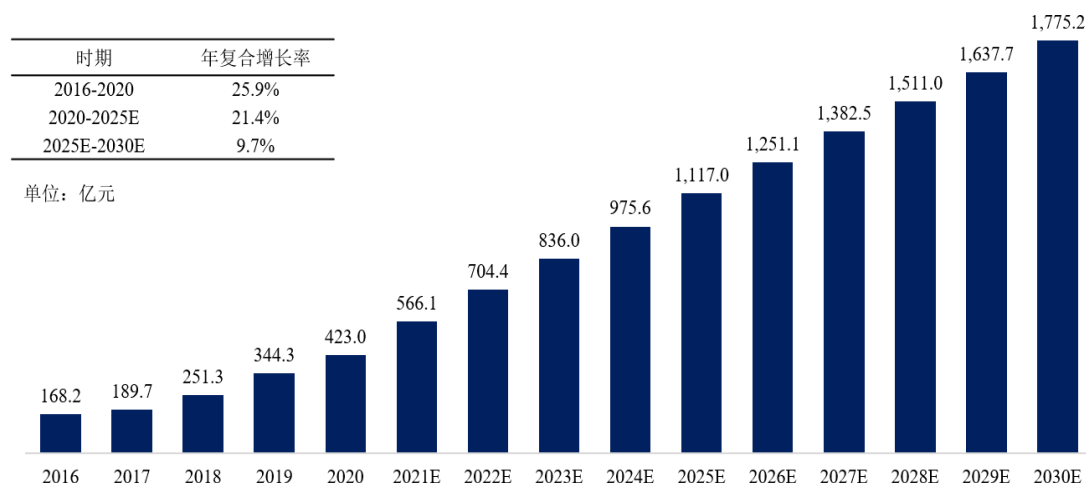
中国非小细胞肺癌新发病人数，2016-2030E



数据来源：Frost & Sullivan 分析

从 2016 年到 2020 年，中国的非小细胞肺癌药物市场规模从 168.2 亿元增加到 423.0 亿元，年复合增长率为 25.9%。中国非小细胞肺癌市场在未来预计将持续快速增长，预计中国 2025 年和 2030 年的非小细胞肺癌市场将分别达到 1,117.0 亿元和 1,775.2 亿元，从 2020 年到 2025 年的年复合增长率为 21.4%，从 2025 年到 2030 年的年复合增长率为 9.7%。

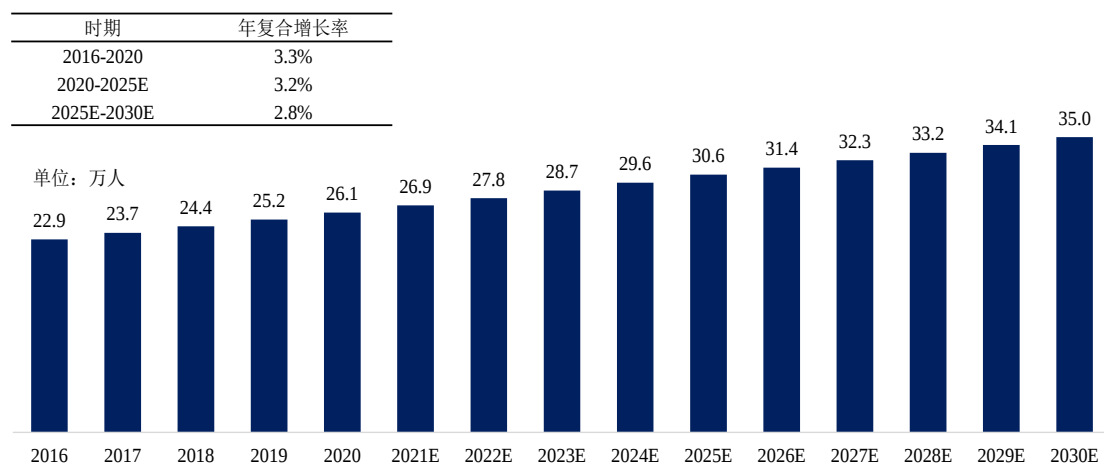
中国非小细胞肺癌药物市场规模，2016-2030E



数据来源：Frost & Sullivan 分析

中国食管鳞状细胞癌的发病率相对较高。世界上约有一半的新发病例来自中国，中国的增长率也高于全球平均水平。与欧洲和美国不同，中国的食管鳞状细胞癌患者占食道癌患者的大部分。2020 年，食管鳞状细胞癌在中国的新发病例数为 26.1 万人，预计到 2025 年和 2030 年将增加到 30.6 万人和 35.0 万人，年复合增长率分别为 3.2%和 2.8%。

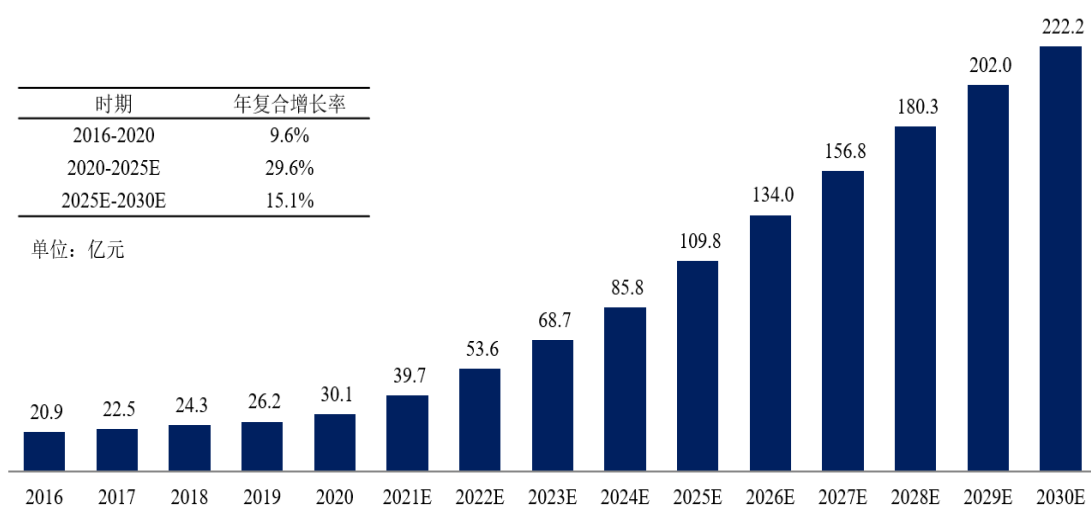
中国食管鳞状细胞癌新发病人数，2016-2030E



数据来源：NCCR，Frost & Sullivan 分析

中国食管鳞状细胞癌药物市场规模在 2020 年为 30.1 亿元，预计到 2025 年和 2030 年药物市场规模将增长至 109.8 亿元和 222.2 亿元，2020 年至 2025 年和 2025 年至 2030 年的年复合增长率分别为 29.6%和 15.1%。

中国食管鳞状细胞癌药物市场规模，2016-2030E



数据来源：Frost & Sullivan 分析

②市场竞争情况

截至 2022 年 6 月 30 日，中国及全球主要市场没有 PD-1/TIGIT 双特异性抗体获批上市。

截至 2022 年 6 月 30 日，全球主要市场正在进行临床试验的 PD-1/TIGIT 双特异性抗体有 3 个，中国正在进行的 PD-1/TIGIT 临床试验有 2 个。中国及全球主要市场正处于临床试验阶段的药物情况如下：

在研药物名称	生产商	靶点	适应症	临床进度	首次公示时间
中国					
ZG005	泽璟制药	PD-1/TIGIT	晚期实体瘤	I/II 期	2022/01/07
IBI321	信达生物	PD-1/TIGIT	晚期恶性肿瘤	Ib 期	2022/04/19
美国					
ZG005	泽璟制药	PD-1/TIGIT	晚期实体瘤	I/II 期	2022/01/20
欧洲					
AZD2936	阿斯利康	PD-1/TIGIT	非小细胞肺癌	I/II 期	2021/08/09

数据来源：CDE，FDA，Frost & Sullivan 分析

③临床需求情况

总体上，肿瘤免疫药物为一些特定肿瘤治疗带来了革命性的治疗手段，但是基于肿瘤高度异质性和大部分肿瘤处于免疫抑制状态，现有肿瘤免疫治疗药物的有效性和安全性都有待进一步提高。在晚期非小细胞肺癌治疗方面，对PD-L1高表达患者，抗PD-1单抗等肿瘤免疫治疗药物单药或联合化疗一线治疗无进展生存期（PFS）在5.4月-10.3月，二线治疗PFS在2.8月-3.9月；抗PD-1单抗对PD-L1低表达患者效果差，客观有效率低；对于抗PD-1单抗等肿瘤免疫治疗药物治疗失败后复发或难治的患者，目前仍然缺乏特别有效的治疗方法。食管癌治疗方面，抗PD-1单抗等肿瘤免疫治疗药物对那些PD-L1 CPS（Combined Positive Score，联合阳性评分） ≥ 10 的晚期或转移性食管鳞状细胞癌（ESCC）精选人群有生存（OS）获益，但总体生存时间延长值有限。因此，对于那些缺乏有效治疗手段的肿瘤患者，如PD-L1低表达、PD-1/PD-L1类免疫检查点抑制剂治疗失败的、放化疗不敏感的肿瘤，且驱动基因阴性的患者，目前仍存在较大的未被满足临床需求。

2）ZG005粉针剂具有显著的市场竞争潜力

ZG005是由发行人自主研发的一种重组人源化抗PD-1/TIGIT双特异性抗体，拥有双靶向阻断PD-1(Processed Death-1)和TIGIT(T cell immune receptor with Ig and ITIM domains)的作用。ZG005是新一代肿瘤免疫双特异性抗体抗肿瘤药物。

①ZG005粉针剂的作用机制

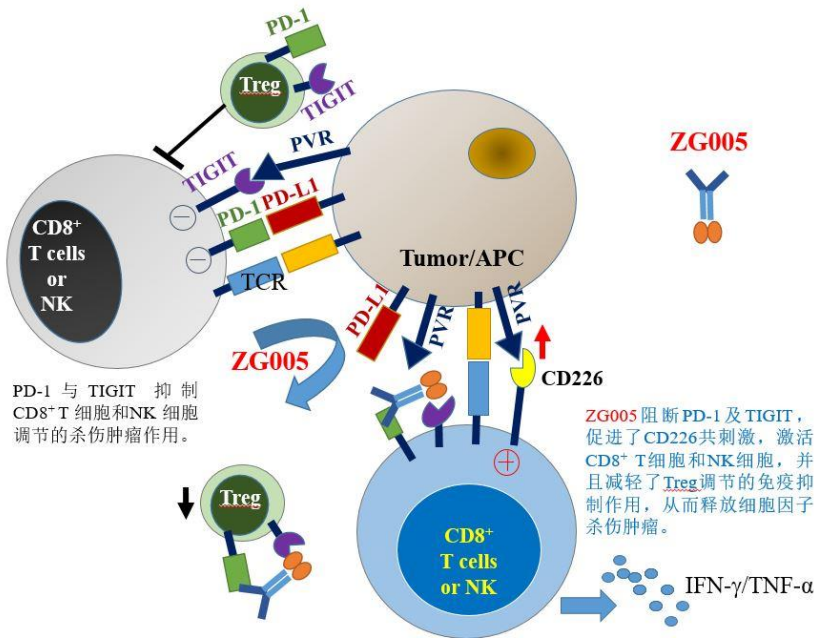
T 细胞免疫球蛋白和 ITIM 结构域蛋白（TIGIT）是一种共抑制性受体，研究发现 TIGIT 在多种恶性肿瘤中高表达，且与患者预后密切相关。TIGIT 主要表达于各种免疫细胞，包括 CD8+细胞毒性 T 细胞（CTL）、CD4+滤泡辅助性 T（Th）细胞、FOXP3+调节性 T（Treg）细胞和 NK 细胞。

肿瘤细胞可以通过自身表达的 PD-L1 和 T 细胞上免疫检查点蛋白 PD-1 结合，导致肿瘤组织中 T 细胞耗竭并抑制人体免疫系统对肿瘤的杀伤；同时肿瘤细胞表达的 PVR（CD155）可以结合 T 细胞和 NK 细胞上的 TIGIT 蛋白和共刺激蛋白 CD226，且 TIGIT 蛋白具有和 PVR 更强的竞争结合能力，起到抑制 T 细胞和 NK 细胞内部信号通路的作用。另外，Treg 细胞上高表达 TIGIT 并特异抑制 Th1/Th17 细胞，从而进一步起到降低机体对肿瘤的免疫监控，TIGIT 也与

肿瘤组织部位的 T 细胞和 NK 细胞的耗竭相关，因此阻断 TIGIT 可以减轻 Treg 调节的免疫抑制作用，阻止 T 细胞和 NK 细胞的耗竭并且以 T 细胞和 NK 细胞依赖的方式增强抗肿瘤活性。已有研究表明，PD-1 和 TIGIT 在肿瘤浸润 T 细胞表面高表达且具有高度相关性，用抗体阻断 TIGIT 能够特异性地促进 T 细胞和 NK 细胞上共刺激蛋白 CD226 与 PVR 的结合，并减轻 Treg 对 CD8+T 细胞的抑制作用，从而让肿瘤组织中活化的 CD8+T 细胞和 NK 细胞释放 INF- γ /TNF- α 等达到抗肿瘤效果。

ZG005 作为一个重组人源化抗 PD-1/TIGIT 双特异性抗体，既可以通过有效阻断 PD-1 与其配体 PD-L1 的信号通路，促进 T 细胞的活化和增殖，又可以有效阻断 TIGIT 与其配体 PVR 等的信号通路，促进 T 细胞和 NK 细胞的活化和增殖，在两个靶点被同时阻断后，还可协同增强免疫系统杀伤肿瘤细胞。

抗 PD-1/TIGIT 双特异性抗体 ZG005 的作用机制示意图



②ZG005粉针剂的临床前研究结果

临床前研究结果显示，ZG005具有优异的抗肿瘤活性，双免疫靶点具有更好的协同作用，药效优于单药及单药联合，有望增加疗效，改进患者的依从性。

ZG005既可以通过有效阻断PD-1与其配体PD-L1的信号通路，促进T细胞的

活化和增殖，又可以有效阻断TIGIT与其配体PVR等的信号通路，促进T细胞和NK细胞的活化和增殖，还能产生两个靶点被同时阻断后协同增强免疫系统并杀伤肿瘤细胞的能力。动物模型研究结果表明，ZG005对人PD-1/TIGIT转基因小鼠移植CT26结肠癌模型和MC38结肠癌模型均具有显著的肿瘤抑制作用，并且具有剂量依赖关系。此外，在CT26模型上，ZG005在等剂量下显示出优于抗PD-1抗体（Keytruda）和抗TIGIT抗体单独使用的药效，且稍优于两者联合效果。与Keytruda和抗TIGIT抗体单药相比，ZG005显示出与药效正相关的协同抗肿瘤药效优势，其机制可能与其增加外周血和肿瘤组织中淋巴细胞浸润有关。此外，在CT26结肠癌模型中，ZG005与多靶点激酶抑制剂多纳非尼联合给药展现出显著的抗肿瘤作用，ZG005与多纳非尼联合用药抑制肿瘤生长作用显著优于多纳非尼单药治疗。

此外，ZG005在临床前研究中也已显示良好的安全性优势及药代动力学特征。ZG005是全球第3个进入临床研究的PD-1/TIGIT双特异抗体，有望为肿瘤患者提供新的治疗选择。

（5）抗肿瘤创新药物的临床前及临床概念验证研究

发行人将抗肿瘤创新药物的临床前及临床概念验证研究纳入募投项目主要考虑因素为：临床前抗肿瘤创新药物是发行人推出更多具有市场竞争力的可商业化产品的基础，发行人迫切需要投入充足的资金进行创新药物靶点验证与开发，完成发行人产品管线中尚处于临床前研究阶段品种的各项临床前研究和临床申报，持续不断推进各新品种进入产业化以维持企业的核心竞争力、创新能力和可持续发展能力，不断优化和完善临床前生物药研究平台，以缩短发行人的在研产品由临床前研究阶段进入临床研究阶段的进程。

2、本次募投项目研发管线布局、研发投入适应症选择的必要性

综合上述因素，本次募投项目研发管线布局、研发投入适应症选择的必要性主要包括：

（1）加快继发行人已上市产品多纳非尼片后另一重要产品盐酸杰克替尼片在中国开发骨髓纤维化适应症之外的适应症中重度特应性皮炎和强直性脊柱炎在中国的注册临床，进一步扩大发行人在JAK抑制剂领域内的竞争优势地位。

(2) 自IPO以来，发行人经过自主研发已新增多个创新产品管线，其中，ZG19018片、ZG005粉针剂已在中国启动I/II期临床试验和获得了FDA的临床试验批准，注射用ZGGS18已获NMPA及FDA的临床批准，本次发行募集资金将进一步增强发行人在抗肿瘤治疗领域内的综合竞争实力。

(3) 进一步丰富发行人在研产品管线，拓展发行人在小分子创新药和创新抗体产品方面的研发广度和深度，有助于发行人推出更多以临床价值为导向的First-in-Class和Best-in-Class的创新药物，有助于发行人成功实施核心发展战略，保持发行人健康可持续发展。

二、“新药研发项目”中临床前及临床概念验证研究部分的研究方向及预计研发成果，临床试验部分的投资计划与研发管线研发进展匹配情况，募集资金使用完毕后研发管线预计所取得的阶段性成果，是否存在研发结果未达预期、产品审批不通过等重大不确定性风险

(一)“新药研发项目”中临床前及临床概念验证研究部分的研究方向及预计研发成果，临床试验部分的投资计划与研发管线研发进展匹配情况，募集资金使用完毕后研发管线预计所取得的阶段性成果

1、临床前及临床概念验证研究部分的研究方向

整体而言，“新药研发项目”中抗肿瘤创新药物的临床前及临床概念验证研究项目资金投入方向为发行人自主研发且尚未进入临床阶段的创新靶点小分子药物及创新双/多靶点抗体药物等临床前创新药物的开发（包括创新药物靶点验证与开发，药学研究，临床前药效学、药代动力学和安全性评价等）以及临床概念性验证研究。实施抗肿瘤创新药物的临床前及临床概念验证研究募投项目有助于发行人不断研制出具有First-in-Class或Best-in-Class潜力的创新候选药物，拓展发行人临床前药物的广度和深度，丰富发行人的产品管线，进而为发行人推出更多具有市场竞争力的可商业化产品奠定良好的基础，确保企业长期可持续发展。

具体而言，“新药研发项目”中抗肿瘤创新药物的临床前及临床概念验证研究项目资金投入的覆盖范围主要包括：（1）凭借发行人现有的小分子药物研发

和产业化平台和复杂重组蛋白生物新药和抗体新药研发及产业化平台，积极采用构效关系筛选、计算机辅助模拟设计等多种新药研发技术，结合研发团队对国际前沿科研成果的追踪情况，进行靶点验证、药物早期发现与设计等立项前探索；（2）投向发行人除前次募集资金投资内容外的已立项在研药品的临床前开发及临床概念性验证研究。

“新药研发项目”中抗肿瘤创新药物的临床前及临床概念验证研究项目拟投资在研管线的筛选标准主要包括：（1）已经完成发行人内部立项或者预计可以满足发行人《研发项目管理制度》等制度中关于立项的要求；（2）相关在研管线经过体内外药效学、临床前药代动力学和安全性早期评估，经初步的生产工艺、制剂研究、质量研究和药物稳定性研究，显示良好的成药性潜力；（3）基于前期研究，相关在研管线预计具有比同类药物更优的临床有效性；（4）基于前期研究，相关在研管线预计至少具有与同类药物相当的临床安全性；（5）在研药物的生产工艺明确并且具有可放大性，预计商业化生产的成本在可接受的范围之内；（6）相关在研管线具有相当潜力的市场空间，目标细分领域不存在过度竞争和政策限制。

根据“新药研发项目”中抗肿瘤创新药物的临床前及临床概念验证研究项目资金投入的覆盖范围和拟投资在研管线的筛选标准，除未来新增的药物研发项目外，基于发行人当前在研管线的实际情况，发行人有意持续推进研发工作并符合上述筛选标准的已立项在研管线主要包括注射用ZGGS18、ZG170607注射剂、ZG006粉针剂、ZGGS001粉针剂、GS11粉针剂及GS15粉针剂等。假设本次募集资金于当前到位，则发行人将在上述在研管线的范围内选择部分管线确定为本次抗肿瘤创新药物的临床前及临床概念验证研究项目拟投入的具体在研管线。上述已立项在研管线的基本情况以及如被纳入本次募投项目并在募集资金投入和实施完成后的预计成果如下：

在研新药	适应症	技术来源	当前研发进展	临床开展区域	如被纳入本次募投项目，募投实施完成后的预计成果
注射用ZGGS18	晚期实体瘤	自主研发	已获得临床批准	中国	获得临床批准，完成I/II期临床试验
ZG170607注射剂	晚期实体瘤	自主研发	临床前研究	-	申报IND并获得临床批准，完成I期临床试

在研新药	适应症	技术来源	当前研发进展	临床开展区域	如被纳入本次募投项目，募投实施完成后的预计成果
					验并开展 II 期临床试验
ZG006 粉针剂	晚期实体瘤	自主研发	临床前研究	-	I/II 期临床试验完成
ZGGS001 粉针剂	晚期实体瘤	自主研发	临床前研究	-	完成实验室研究，进入 IND 研究阶段
GS11 粉针剂	晚期实体瘤	自主研发	临床前研究	-	申报 IND 并获得临床批准，完成 I 期临床试验并开展 II 期临床试验
GS15 粉针剂	晚期实体瘤	自主研发	临床前研究	-	申报 IND 并获得临床批准，完成 I 期临床试验并开展 II 期临床试验

注：上表中“如被纳入本次募投项目，募投实施完成后的预计成果”为假设对应在研管线被选中作为本次抗肿瘤创新药物的临床前及临床概念验证研究项目拟投入的具体在研管线后，在募集资金投入和募投项目实施完成后预计可取得的研发成果

2、临床前及临床概念验证研究部分的预计研发成果

“新药研发项目”中抗肿瘤创新药物的临床前及临床概念验证研究项目的具体预计研发成果如下：

（1）临床前创新药物开发

发行人拥有ZG1905、ZG170607注射剂、ZG006粉针剂、ZGGS001粉针剂、注射用ZGGS18、GS11粉针剂及GS15粉针剂等多项创新小分子药/抗体药处于临床前研究阶段或已取得IND批准。通过本次募投项目的实施，发行人预计将取得以下成果：

1）进一步完善早期药物研发体系，提高临床前研究阶段项目管理能力，提高药物筛选成功率，筛选出多项具有开发前景的临床前候选药物；

2）围绕现阶段处于临床前研发阶段的已立项的在研药物开展药学研究、临床前药效学/药代动力学/安全性评价等工作，提交IND申请、获得临床批件并推进具有竞争力的多个研发项目至临床概念性验证研究阶段（属于前次募集资金

投资项目范围内的研发内容除外)。

(2) 临床概念性验证研究

临床概念性验证研究指的是为确证性临床试验收集信息，进而探索给药剂量和给药模式、研究药物在人体中的药代动力学特征和安全性特征、探索适应症人群及分层因素等的早期探索性临床研究，以验证候选药物的临床获益，降低药物开发风险，并确立拟注册上市的适应症。

根据临床前创新药物开发的研发成果及相应研发进展，选取部分开发潜力大的在研管线完成临床概念性验证研究，确定后续临床研究的给药剂量及给药模式，确定注册临床研究的适应症。

3、临床试验部分的投资计划与研发管线研发进展匹配情况、募集资金使用完毕后研发管线预计所取得的阶段性成果

本次新药研发项目中临床试验部分主要包括盐酸杰克替尼片、ZG19018片及ZG005粉针剂等研发管线的临床试验，投资计划与研发管线研发进展匹配情况及预计所取得的阶段性成果如下：

单位：万元

在研药品	本次募投项目 研究内容	2022年	2023年	2024年	2025年	当前研 发进展	预计研发里程碑	募集资金使用完毕后研发管线预 计所取得的阶段性成果
盐酸杰克替 尼片	治疗中重度特 应性皮炎的III 期临床试验 （中国开发）	3,372	7,223	7,500	1,924	III期临 床试验	2022年启动III期临床试验， 2025年完成III期临床试验并 提交NDA	提交NDA
	治疗强直性脊 柱炎的III期临 床试验（中国 开发）	2,362	7,052	7,187	2,547	II期临床 试验	2022年启动III期临床试验， 2025年完成III期临床试验并 提交NDA	提交NDA
	治疗骨髓纤维 化的I期临床试 验（国际开 发）	1,528	2,391	3,664	179	I期临床 试验	2022年启动美国I期临床试 验，2024年完成美国I期临 床受试者入组，2025年完成 I期临床试验	完成治疗骨髓纤维化的美国I期 临床试验
ZG19018片	治疗KRAS G12C突变晚期 肿瘤的I期、II 期及III期临床 研究（中国开 发）	1,047	4,338	6,772	6,781	I/II临床 期试验	2022年进入I期临床试验， 2023年完成II期临床试验并 启动III期临床试验，2025年 III期临床试验完成175例受 试者入组	完成治疗KRAS G12C突变晚期 肿瘤的III期临床研究的175例受 试者入组
ZG005粉针剂	治疗晚期肿瘤 的I期、II期及 III期临床研究 （中国开发）	750	5,805	10,761	15,761	I/II临床 期试验	2022年进入I期临床试验， 2023年进入II期临床试验， 2024年进入III期临床试验， 2025年完成III期临床试验	完成治疗晚期肿瘤的III期临床试 验

注：投资计划金额以四舍五入方式保留至整数位

根据上表所示，盐酸杰克替尼片、ZG19018片及ZG005粉针剂的临床试验部分的投资计划系结合具体研发项目的预计研发里程碑进行测算，与研发进展具有匹配性。

（二）是否存在研发结果未达预期、产品审批不通过等重大不确定性风险

1、新药研发存在固有的不确定性风险

本次募投项目中的“新药研发项目”与发行人其他创新药研发项目以及同行业其他创新药公司的研发项目均面临新药研发的相关风险，主要包括：

（1）新药研发存在临床前研发及临床试验结果的不确定性风险

新药研发具有周期长、技术难度较高、资金需求量大且不确定性大的特点。抗肿瘤创新药物的临床前及临床概念验证研究项目主要投向处于早期研发阶段的在研管线或早期临床研发探索工作，早期在研药品筛选、临床前研发及临床概念性研究存在固有的不确定性风险，发行人业务的后续发展有赖于根据发行人的研究方法及流程成功识别潜在的候选药物用于治疗目标适应症，以增加及补充发行人药品品类或针对的适应症。发行人计划持续研发探索新的在研药品，因此需要投入大量的技术、财力和人力资源来开展研究计划，以发现新的候选药物和发掘在研药品目标适应症。发行人无法完全保证所使用的研究方法及流程能够成功识别及筛选到新候选药物和/或在研药品目标适应症，且新候选药物或在研药品亦可能因产生毒副作用和/或疗效不佳等而无后续开发潜力。如发行人将其精力及资源集中于最终可能被证明无后续开发潜力的在研药品、适应症或其他潜在项目，可能会对发行人的业务、财务状况造成不利影响。

此外，尽管在研药品的临床前研究及初期临床试验均可能取得良好结果，但由于可能出现在研药品的功效不足或安全性不佳等情况，众多创新药公司在后期临床试验中均可能遭遇重大挫折。临床前研究及初期临床试验的良好结果未必预示后期临床试验的成功，临床试验的中期结果也不必然预示最终结果。如发行人在研药品的临床试验结果不如预期，将可能对发行人业务造成重大不利影响。

（2）新药研发存在临床试验进度的不确定性风险

新药研发临床试验进展受到多重因素的共同影响。随着各在研项目研发进程的推进，发行人预计将在未来三年内有多产品的多个适应症进入临床试验阶段。发行人在招募临床试验受试者和筛选临床试验机构时，可能因入组患者的人数、入排标准、竞争对手同期开展类似临床试验等因素而遇到困难，从而阻碍临床试验的如期完成。发行人在临床试验进展过程中可能遇到多种不可预见事件从而推迟临床进度并妨碍在研产品获得监管批准，包括但不限于：1）监管机构或伦理委员会不授权发行人启动或开展临床试验，或者不授权发行人按照预期的时间进度启动或开展临床试验；2）发行人与潜在临床试验基地、第三方合同研究组织、临床试验的主要研究者或医院达成协议时遇到延迟，甚至无法达成协议，或者达成协议后未能及时履行合同义务；3）临床试验所需筛选的受试者人数比预期更多，受试者入组比预期更慢，或者临床试验受试者脱落的比例比预期更高；4）未能根据监管规定或适用临床方案进行临床试验；5）不可预见的安全性问题或不良反应；6）未能获取临床试验所需的充足资金；7）监管要求提供额外分析、报告、数据、临床前研究及临床试验数据，或者监管机构要求对方案进行修改；8）出现不明确或不具确定性的中期结果，或者出现与早期结果不一致的临床试验结果等。上述因素均可能对新药临床试验进展产生重大不确定性，进而可能对发行人业务造成重大不利影响。

（3）新药研发存在上市获批的不确定性风险

抗肿瘤创新药物的临床前及临床概念验证研究项目拟投资的在研药品通常处于临床前研究阶段，由于距离提交新药上市申请仍需一定时间，且上市前仍需取得监管机构的批准，后续临床试验和新药审评审批存在不确定性。如发行人在研药品的后续临床试验和获批时间较发行人预期有较大延迟、在研药品无法获得新药上市批准或该等批准包含重大限制，则将对发行人的业务经营造成重大不利影响。

发行人已在本次发行募集说明书“五、与本次发行相关的风险因素”之“（一）对公司核心竞争力、经营稳定性及未来发展可能产生重大不利影响的因素”之“4、与新药研发有关的在研药品筛选、临床进度及结果、委托第三方开

展临床试验及新药审评审批等风险”中已对上述风险因素进行了充分提示，并在募集说明书“五、与本次发行相关的风险因素”之“（三）对本次募投项目的实施过程或实施效果可能产生重大不利影响的因素”之“1、与募集资金运用相关的风险”中补充披露如下：

“公司此次募集资金将用于新药研发项目及新药研发生产中心三期工程建设项目。公司在考虑上述新药研发项目和新药研发生产中心三期工程建设项目时已经较为充分地研究了项目的市场前景、资金、技术和人力资源等各种因素，并进行了可行性分析。但是，鉴于新药研发项目存在临床前研发及临床试验结果的不确定性、临床试验进度的不确定性以及上市获批的不确定性等固有的风险；同时，项目实施过程中市场环境、技术、管理、环保等方面可能出现不利变化，公司能否按照预定计划完成新药研发项目及新药研发生产中心三期工程建设项目的投资和建设并取得预期成果存在一定的不确定性。此外，项目完成或建成后产生的经济效益、产品的市场接受程度、销售价格、生产成本等都有可能与公司的预测存在一定差异，因此本次发行募集资金在上述项目上的实施过程和实施效果具有一定的不确定性。受上述因素的影响，如果本次募集资金投资不能取得预期成果或实现预期收益，将对公司的生产经营和未来发展产生不利影响。”

2、发行人将采取有效措施降低本次“新药研发项目”的不确定性风险

（1）发行人具备较强的新药研发能力、丰富的研发经验，有利于募投项目的顺利实施

发行人拥有卓越的创新药研发能力，截至2022年6月30日，通过充分应用自身的核心技术，发行人已累计主持了5项国家“重大新药创制”科技重大专项、近10项省级科研项目。发行人拥有的小分子药物研发及产业化平台、复杂重组蛋白生物新药和抗体新药研发及产业化平台两个自主研发平台覆盖了新药发现、药学研究、临床前研究、临床研究、药品注册和药品生产等方面，确保了可持续的创新能力，以及完整的创新药研发能力。发行人的9个临床阶段及1个已获NMPA及FDA的临床批准的在研药物均来自于自主研发平台的开发。

小分子药物研发和产业化平台是发行人小分子新药研发的基础。发行人核

心技术之一是全球领先的药物稳定技术，有效地保证新药开发的成功率。同时，发行人采用构效关系筛选、计算机辅助模拟设计、新晶型等多种新药研发技术开发具有自主知识产权的小分子新药，已有产品上市且多个新药处于不同研发阶段。复杂重组蛋白生物新药和抗体新药研发及产业化平台是发行人大分子新药研发的基础。发行人通过自主研发的复杂重组蛋白核心技术，已率先成功研发多个重组蛋白药物。

发行人子公司GENSUN从事肿瘤免疫领域抗体药物的创新研发，拥有TriGen、CheckGen和TGen等三个候选药物研发平台，所产生的候选药物分子可以用作单一药物治疗，也可用于联合用药治疗。

近几年，随着发行人持续不断的研发投入，发行人已拥有卓越的创新药研发能力及技术平台，在国内外取得了一系列研发成果。

因此，发行人具备较强的新药研发能力、丰富的研发经验，有利于募投项目的顺利实施。

（2）发行人拥有优秀的研发团队可保障募投项目的研发进程

发行人核心研发管理团队注重先进的药物研发技术，领导或参与了多个国内外新药的研发和上市。发行人结合海外和国内制药精英的特点，组建了具备扎实的专业素养和丰富的新药开发经验的专业团队，在新药发现、药学研究、临床前研究、临床研究、药品注册和药品生产等方面均有相应的高级人才进行领头和管理，具备推动临床候选药物进入临床研究阶段的丰富实践经验，技术成果转化能力和商业化能力已被验证。发行人专业的核心技术团队使发行人一直保持较强的自主创新能力及可持续研发能力，为后续创新药物的发现及研发提供有力保障。截至2022年6月30日，发行人有研发人员321人，占员工总人数的比例达到39.39%，其中硕士学历人员125人，博士以上学历人员26人，硕士以上学历人员合计占研发人员的比例为47.04%。

因此，发行人具备优秀的研发团队可保障募投项目的研发进程。

（3）“新药研发项目”将主要投向进展较快、确定性较强或开发潜力大的研发项目

1) 盐酸杰克替尼片、ZG19018片及ZG005粉针剂研发进展顺利

①盐酸杰克替尼片治疗中重度特应性皮炎项目研发进展顺利

盐酸杰克替尼是发行人自主研发的一种新型JAK抑制剂类药物，属于1类新药，发行人拥有该产品的自主知识产权。杰克替尼对多种Janus激酶JAK1、JAK2、JAK3和TYK2具有显著的抑制作用。

在盐酸杰克替尼片治疗中重度特应性皮炎II期临床试验中，独立数据监察委员会（IDMC）对其期中分析结果审核后认为试验达到了申办方预设的有效提前终止主试验的标准。基于该期中分析结果，CDE已同意盐酸杰克替尼片治疗中重度特应性皮炎开展III期临床试验，目前盐酸杰克替尼片治疗中重度特应性皮炎的III期临床试验已启动。此外，根据公开信息，近期有国外进口的JAK抑制剂类药物在特应性皮炎治疗中获得临床试验成功并获准上市。

因此，盐酸杰克替尼片治疗中重度特应性皮炎项目的前期临床试验结果良好，研发进展顺利，将其纳入本次募投范围有利于降低本次“新药研发项目”的不确定性风险。

②盐酸杰克替尼片治疗强直性脊柱炎项目研发进展顺利

截至目前，盐酸杰克替尼片治疗强直性脊柱炎的II期研究**已取得成功**，将于2022年下半年完成II期临床试验总结并与CDE沟通III期临床试验方案。杰克替尼作为一个新型的相对广谱的JAK抑制剂，作用机制明确，通过口服给药，可大大改善患者依从性，具有较高的市场竞争潜力。因此，盐酸杰克替尼片治疗强直性脊柱炎项目的研发进展顺利，将其纳入本次募投范围有利于降低本次“新药研发项目”的不确定性风险。

③盐酸杰克替尼片治疗骨髓纤维化美国临床项目可借鉴国内III期临床试验的成功经验

杰克替尼能够有效抑制体内JAK信号传导通路，有效地改善骨髓增生肿瘤的病理特征，包括抑制EMH（髓外造血）和抑制异常细胞增殖，诱导突变细胞凋亡，阻断骨髓纤维化的进展。已完成的国内II期临床研究结果显示，杰克替尼在目标治疗剂量下治疗中、高危骨髓纤维化患者24周有效率（ITT集）为

51.9%，其有效率显著优于同类进口上市药物芦可替尼在中国骨髓纤维化患者中的历史数据即27%³，有望成为同类作用机制最佳（Best-in-class）药物。在上述II期数据的基础上，盐酸杰克替尼片在国内开展的用于治疗中、高危骨髓纤维化的III期临床试验期中分析已达到试验预设的主要疗效终点，盐酸杰克替尼片在国内III期临床试验的成功经验预计将有助于降低其在美国开展I期临床试验的不确定性风险。

④ZG19018片、ZG005粉针剂项目成药性相对较高、研发进展顺利

ZG19018和ZG005针对的作用靶点成药性相对较高。临床前研究结果显示，ZG19018具有显著的抑制KRAS G12C突变肿瘤生长和细胞增殖的药效作用，具有药物半衰期长和口服生物利用度高等药代动力学特征，且在肿瘤和脑组织中具有高药物浓度，ZG19018有望成为一个治疗KRAS G12C突变肿瘤的新一代创新药；ZG005具有优异的抗肿瘤活性，双免疫靶点具有更好的协同作用，药效优于单药及单药联合，有望增加疗效，改进患者的依从性。ZG005在临床前研究中已显示良好的安全性优势及药代动力学特征。

截至目前，ZG19018片、ZG005粉针剂的中国I/II期临床试验已启动，且已获得FDA的临床试验批准，研发进展顺利。

2）抗肿瘤创新药物的临床前及临床概念验证研究项目将主要投向开发潜力大的临床前研发项目

目前，发行人拥有6个处于临床前研究阶段及1个即将进入临床试验阶段的在研药品。其中，注射用ZGGS18（已获NMPA及FDA的临床批准）、ZG006粉针剂、GS11粉针剂、GS15粉针剂以及ZG170607注射剂等多个在研药品已在动物模型中进行了临床前药效学评价、临床前药代动力学评价，部分已完成临床前安全性评价实验，前期实验数据表明该等在研药品成药性较高，具有成为满足临床需求创新药的潜力。发行人将结合临床开发价值、市场前景及临床前研究数据等因素，在募集资金到位后，在届时处于临床前研究阶段的在研药品中挑选出开发潜力大的在研药品进行投入，降低研究项目的不确定性风险。

³ 《JAK 抑制剂芦可替尼治疗中国骨髓纤维化患者的疗效和安全性：A2202 随访一年结果》，中华血液学杂志 2016 年 10 月第 37 卷第 10 期，p858-863

综上所述，本次募投项目中新药研发项目具备可行性，尽管无法完全消除新药研发项目面临的固有不确定性风险，但发行人本次募投项目投资的具体研发管线研发进展顺利，结合发行人自身较强的新药研发能力、丰富的研发经验以及优秀的研发团队等优势，发行人可高效推进投资项目的研发进程、有效降低新药研发的不确定性。

三、“新药研发项目”的实施主体，存在实施主体为非全资子公司情形的，进一步说明少数股东是否同比例增资或提供贷款，增资价格和借款主要条款是否明确

（一）“新药研发项目”的实施主体分工情况

发行人本次“新药研发项目”拟投资总额为123,110万元，拟募集资金投资额为123,110万元。“新药研发项目”募集资金将主要用于有重大临床进展的在研产品、新增在研产品、已有产品拓展适应症、相关产品开展国际临床试验的研发，以及创新药物靶点验证与开发、创新药临床前研究和概念验证研究。“新药研发项目”各子项目的实施主体情况如下：

序号	药品/项目名称	研究内容		实施主体
1	盐酸杰克替尼片	治疗中重度特应性皮炎的 III 期临床试验（中国开发）		泽璟制药
2		治疗强直性脊柱炎的 III 期临床试验（中国开发）		泽璟制药
3		治疗骨髓纤维化的 I 期临床试验（国际开发）		泽璟制药
4	ZG19018 片	治疗 KRAS G12C 突变晚期肿瘤的 I 期、II 期及 III 期临床研究（中国开发）		泽璟制药
5	ZG005 粉针剂	治疗晚期肿瘤的 I 期、II 期及 III 期临床研究（中国开发）		泽璟制药
6	抗肿瘤创新药物的临床前及临床概念验证研究	创新药物靶点验证与开发、药学研究、药效学评价、药代动力学评价、安全性评价及临床概念验证研究。基于发行人当前的在研管线情况，符合抗肿瘤创新药物的临床前及临床概念验证研究项目筛选标准的项目包括：		泽璟制药
	6.1	注射用 ZGGS18	晚期实体瘤	泽璟制药
	6.2	ZG170607 注射剂	晚期实体瘤	泽璟制药
	6.3	ZG006 粉针剂	晚期实体瘤	泽璟制药
	6.4	ZGGS001 粉针剂	晚期实体瘤	泽璟制药
	6.5	GS11 粉针剂	晚期实体瘤	泽璟制药 ^注
	6.6	GS15 粉针剂	晚期实体瘤	泽璟制药 ^注

注：如该等在研管线最终被纳入“抗肿瘤创新药物的临床前及临床概念验证研究”项

目中，则发行人将在募投项目实施前取得该等在研管线的大中华区开发权益，从而确保相关募投项目的实施主体为发行人。

其中，截至本回复出具之日，基于发行人当前研发管线的实际情况，发行人拟继续推进并符合“抗肿瘤创新药物的临床前及临床概念验证研究项目”筛选标准的主要已立项项目的具体权益持有人情况如下：

在研新药	适应症	研发进度	开发权益持有人	开发权益区域
注射用 ZGGS18	晚期实体瘤	已获得临床批准	泽璟制药	大中华区，包括中国大陆、香港、澳门和台湾
ZG170607 注射剂	晚期实体瘤	临床前研究	泽璟制药	全球
ZG006 粉针剂	晚期实体瘤	临床前研究	泽璟制药	大中华区，包括中国大陆、香港、澳门和台湾
ZGGS001 粉针剂	晚期实体瘤	临床前研究	泽璟制药	大中华区，包括中国大陆、香港、澳门和台湾
GS11 粉针剂	晚期实体瘤	临床前研究	GENSUN	全球
GS15 粉针剂	晚期实体瘤	临床前研究	GENSUN	全球

注：在研管线的开发权益持有人通常为其研发工作的实施主体及研发成果的受益人

发行人本次“新药研发项目”中围绕杰克替尼片、ZG19018片和ZG005粉针剂进行的研发项目的实施主体均为发行人，不存在实施主体为子公司的情形。

发行人本次“新药研发项目”中子项目“抗肿瘤创新药物的临床前及临床概念验证研究”项目将选择符合发行人预定标准的在研管线进行投资。由于发行人控股子公司GENSUN为发行人进行创新药研发的主体之一，因此在本次募集资金到位后，“抗肿瘤创新药物的临床前及临床概念验证研究”项目可能投资目前开发权益持有人为发行人的非全资控股子公司GENSUN的在研管线。在此情况下，如其他条件未发生变化，本次募投项目的实施主体将包括发行人及其非全资控股子公司GENSUN。

如前所述，GS11粉针剂和GS15粉针剂均为GENSUN自主研发的针对晚期实体瘤的双特异性抗体。基于上述在研管线的权益持有人情况，为满足发行人业务发展的需要以及提升本次发行募集资金使用的便捷性，经发行人决定，在本次募集资金到位后，如果本次“抗肿瘤创新药物的临床前及临床概念验证研究”

项目投入目前权益持有人为GENSUN的在研管线（GS11粉针剂和GS15粉针剂），发行人将根据项目的进展情况以及适应症布局，选择授权开发和/或合作开发的模式获得相关在研管线在大中华区的排他性开发权益和/或合作开发权益，从而将相关募投项目实施主体由发行人及其非全资控股子公司GENSUN调整为发行人。其中，对于排他性开发授权，在获得授权的同时，发行人作为被许可方将独自承担在许可区域内针对授权产品的研发支出；对于合作开发模式，在获得合作开发权利的同时，发行人作为合作方需与GENSUN共同承担在许可区域内针对合作开发产品的研发支出。基于上述安排，本次“新药研发项目”对应的募集资金均将由发行人使用并投入相关在研管线的研发活动中。

（二）募集资金拟投向GENSUN的具体投入方式

发行人本次“新药研发项目”中围绕杰克替尼片、ZG19018片和ZG005粉针剂进行的研发项目的实施主体均为发行人，不存在实施主体为子公司的情形，相关募集资金不需要投向GENSUN。

经发行人决定，如果本次“抗肿瘤创新药物的临床前及临床概念验证研究”项目拟投入目前权益持有人为GENSUN的在研管线（GS11粉针剂和GS15粉针剂），发行人将在相关募投项目实施前选择授权开发和/或合作开发模式获得相关管线在大中华区的排他性开发权益和/或合作开发权益，将相关募投项目的实施主体调整为发行人，因此不需要将相关募集资金投向GENSUN。

综上，在上述调整后，本次募投项目中“新药研发项目”不涉及募集资金投向GENSUN的情形。

四、“新药研发生产中心三期工程建设项目”采用自有资金和募集资金投资的子项目之间的关系和建设规划，自有资金的来源，是否存在募投项目实施重大不确定性风险

（一）“新药研发生产中心三期工程建设项目”采用自有资金和募集资金投资的子项目之间的关系和建设规划

1、采用自有资金和募集资金投资的子项目之间的关系

“新药研发生产中心三期工程建设项目”的各子项目系发行人基于实际研发和生产需求而进行的系统性规划，其中重组人凝血酶生产车间建设为核心内容，生物药研发中试车间建设为重要内容，综合仓储中心、动力中心等设施为生产厂房重要配套设施，系进行生产的前提。上述子项目中，仅重组人凝血酶生产车间建设涉及使用募集资金投入。“新药研发生产中心三期工程建设项目”的各子项目之间的关系和建设规划具体如下：

（1）重组人凝血酶生产车间建设是该项目的核心内容

发行人重组人凝血酶的BLA已获NMPA受理并将启动临床和药学现场核查，因此发行人亟需开展重组人凝血酶更大规模的商业化生产车间建设，以满足重组人凝血酶获批上市后的较大市场需求。重组人凝血酶生产车间建设项目拟建设满足国际标准的GMP生产厂房，提升发行人的大规模生产能力，有利于增强发行人研发成果转化及产业化能力，助力发行人成为具备现代化研发及生产能力的创新药企业。

在重组人凝血酶生产车间建设项目拟投资总额中，募集资金将全部用于设备购置，建筑工程费及安装工程费所需资金将通过自筹解决。其中，建筑工程费包括一般土建及洁净装修投入，设备购置费包括重组人凝血酶生产车间开展生产活动所需的设备购买投入，安装工程费包括对暖通、电气、给排水、电信及对工艺设备及管道的安装工程投入。

（2）生物药研发中试车间建设是本项目的重要内容

随着发行人生物药在研产品管线逐渐增加，研发中心中试车间在设备配置、产能设计等方面的不足束缚了发行人进一步提高研发效率和研发成果的转化率。生物药研发中试车间建设项目将进行生物药研发中试车间建设，可实现中试产能扩大，满足未来发行人在研药物的中试需求，有利于有效推进未来多药物管线的工艺研究，提升发行人的研发能力和效率。中试车间与本次重组人凝血酶生产车间不存在建设上的先后要求或者彼此之间的制约关系。

（3）综合仓储中心、动力中心等设施为生产厂房重要配套设施

配合重组人凝血酶生产车间、生物药研发中试车间的建设规划，发行人亟需大幅提升仓储能力以及仓储设施的自动化程度以满足日益增长的研发、生产原材料和药品半成品、产成品的储存需求。根据发行人“新药研发生产中心三期工程建设项目”的规划，在建设综合性仓储中心的同时，还将配套建设动力中心、污水处理中心等设施，为发行人现有业务及未来业务规模的进一步扩大奠定坚实基础。上述综合仓储中心、动力中心等设施为包括重组人凝血酶生产车间在内的生产厂房的重要配套设施，上述配套设施的建设进度将影响重组人凝血酶生产车间的投产，其建设规划需与重组人凝血酶生产车间等生产厂房统筹配合。

发行人拥有药品商业化生产经验和能力，已开展甲苯磺酸多纳非尼片的商业化生产，并已组建满足药品商业化生产需求的专业团队，建设完整的 GMP 管理体系。同时，发行人在考虑上述“新药研发生产中心三期工程建设项目”及其子项目时已经较为充分地研究了项目的资金、技术和人力资源等各种因素，进行了可行性分析及整体建设规划。

2、“新药研发生产中心三期工程建设项目”的建设规划

基于当前情况，发行人拟定的本次“新药研发生产中心三期工程建设项目”的建设规划具体如下：

序号	事项	规划完成时间
1	土建工程招投标	2022 年 11 月
2	取得施工许可证	2022 年 12 月
3	土建施工完成	2023 年 9 月
4	机电净化装修完成	2024 年 6 月
5	设备调试、空调系统和水系统验证完成	2024 年 12 月
6	获得药品生产许可证、验收投产	2025 年 1 月

根据“新药研发生产中心三期工程建设项目”的建设规划，各子项目不存在明显的先后建设顺序。上述建设规划为发行人基于当前情况进行的规划，如遇新冠疫情等不可抗力或者未能提前预见的其他情况，则上述建设规划将可能被迫延迟或者调整。

（二）自有资金来源

发行人“新药研发生产中心三期工程建设项目”总投资 72,583 万元，拟投入募集资金 22,419 万元，其余所需资金将主要通过向金融机构申请中长期项目借款等方式筹集。

1、金融机构项目贷款融资

鉴于发行人征信资质良好，在金融机构的授信规模较高（截至 2022 年 6 月 30 日，发行人银行流动资金贷款授信额度约为 12 亿元），并且本次工程建设项目的募集资金投向符合创新产业定位，预计发行人本次工程建设项目将可获得金融机构贷款的支持，不存在可预见的实质性障碍。

截至本回复出具之日，发行人已经与多家商业银行开展沟通，向对方提供项目建设有关资料、配合对方开展现场尽调，积极落实长期项目贷款。基于发行人与多家商业银行的沟通并经中介机构访谈，发行人预计将可获得与“新药研发生产中心三期工程建设项目”所需自筹资金的金额和期限相匹配的项目贷款。

综上所述，发行人将通过向金融机构申请长期项目贷款方式筹集“新药研发生产中心三期工程建设项目”项目其余所需资金。

2、发行人未来销售收入增长将保障发行人的还款能力和支付能力

自 2021 年 6 月多纳非尼片一线治疗晚期肝细胞癌获得上市批准以来，发行人已实现药品销售收入且应收账款回款状况良好。未来，随着已商业化产品的生产和销售，以及在研产品的商业化实现，发行人能够通过日常经营的自有资金积累，在满足发行人经营需求的同时，偿还“新药研发生产中心三期工程建设项目”的长期项目贷款。

（1）多纳非尼片的继续商业化

多纳非尼片是发行人首个上市的创新小分子靶向药，具有多重抗肿瘤机制，对多种晚期恶性肿瘤均具有显著的治疗效果。在多纳非尼片一线治疗晚期肝细胞癌的开放、随机、平行对照、多中心 II/III 期临床研究（ZGDH3 试验）中，多纳非尼片在主要疗效指标中位总生存期（mOS）和安全性方面均显著优于对照组索拉非尼，是自索拉非尼上市 15 年来唯一一个单药与索拉非尼头对头对照 III 期临床试验取得优效的新药。多纳非尼片已被纳入《国家基本医疗保险、工

工伤保险和生育保险药品目录（2021 年）》，同时被纳入卫健委《原发性肝癌诊疗指南（2022 年版）》（证据等级 1，推荐 A）、《中国临床肿瘤学会（CSCO）原发性肝癌诊疗指南（2022）》（为 I 级专家推荐和 1A 类证据）、《中国肿瘤整合诊治指南（CACA 指南）》《新型抗肿瘤药物临床应用指导原则（2021 年版）》《肝癌肝切除围手术期管理中国专家共识（2021 年版）》（为一级推荐）、《肝癌靶向治疗专家共识》《中国肝癌多学科综合治疗专家共识》《中国肝癌经动脉化疗栓塞治疗（TACE）临床实践指南（2021 年版）》《中国原发性肝细胞癌放射治疗指南（2020 年版）》。基于上述情况，多纳非尼片已经成为晚期肝细胞癌一线治疗领域的临床指南推荐的首选靶向药物。

2021 年 6 月，多纳非尼片一线治疗晚期肝细胞癌获得上市批准，并于 2022 年 1 月纳入医保目录。2021 年度及 2022 年上半年，发行人分别实现药品销售收入 16,317.27 万元及 10,539.10 万元，已具备药品销售大规模商业化能力，未来将持续带来销售收入。此外，多纳非尼片的销售回款情况良好，销售款均在客户确认收货开出发票后 60 天账期内及时回款，有力保障发行人的现金流入。

2022 年 8 月 10 日，多纳非尼片用于治疗进展性、局部晚期或转移性放射性碘难治性分化型甲状腺癌的新适应症获得批准。本次新增甲状腺癌适应症的上市批准，主要是基于“评价甲苯磺酸多纳非尼片治疗局部晚期/转移性 RAIR-DTC 有效性和安全性的多中心、随机、双盲、安慰剂对照的 III 期临床试验”（方案编号：ZGDD3），其主要有效性结果显示：多纳非尼片组较安慰剂组可以显著降低疾病进展的风险，显著延长无疾病进展生存期，同时获得更佳的客观缓解率。新适应症的获批，为多纳非尼片的销售增长提供了新的动力。

（2）在研产品的未来商业化

发行人于多个不同治疗领域的产品管线已进入或即将进入商业化阶段，该等产品均已在临床试验中显示出显著的疗效和安全性，市场空间大，具有知识产权或技术壁垒，使得这些产品未来的长期商业化竞争具备了独特的优势，为发行人的药品销售收入实现及经营业绩持续增长提供了保证。

截至本回复出具之日，发行人拥有 16 个主要在研药品的 46 项主要在研项目，其中，除多纳非尼片外，3 个在研药品的 8 项适应症处于新药上市申请、

III 期或注册临床试验阶段，6 个在研药品处于 I 或 II 期临床试验阶段，6 个在研药品处于临床前研发阶段。截至 2022 年 6 月 30 日，发行人已接近商业化的优效安全的主要新药产品如下：

1) 多纳非尼片治疗进展性、局部晚期或转移性放射性碘难治性分化型甲状腺癌适应症

多纳非尼片具有广谱抗肿瘤效果和良好的安全性，具有显著的调节肿瘤免疫微环境的作用。目前，发行人正在开展多纳非尼片治疗多适应症的研究工作，多纳非尼片治疗进展性、局部晚期或转移性放射性碘难治性分化型甲状腺癌适应症临床试验亦获得成功，并于 2022 年 8 月获得上市批准。

2) 重组人凝血酶

重组人凝血酶是中国唯一采用重组基因技术生产的已完成 III 期临床试验且 BLA 已获 NMPA 受理（受理号 CXSS2200051）的外用重组止血产品。2022 年 7 月，发行人收到 CDE 签发的《药审中心关于启动外用重组人凝血酶注册现场核查的通知》（编号：No.HCY20220772）和《药审中心关于启动外用重组人凝血酶临床试验数据核查的通知》（编号：No.HCL20220313），根据《药品注册管理办法》有关规定，NMPA 食品药品审核查验中心（CFDI）将对发行人申报注册的重组人凝血酶启动药品注册核查（药学、临床）。根据国家药品注册相关的法律法规要求，新药上市申请获得受理，并经过审评、药品临床试验现场检查、药品生产现场检查和审批等环节后，即可获得药品注册批件，随后可进入商业化生产和销售阶段。

该产品具有高效止血作用和安全性好等特点，具备广泛应用于外科止血的潜力。同时，发行人正在开发包含重组人凝血酶的新一代外科或外伤止血产品组合，将进一步拓展发行人产品在不同止血情形下的临床应用场景，提升商业价值，有助于强化发行人在止血领域的竞争优势。

3) 盐酸杰克替尼片

盐酸杰克替尼片是全新的分子靶向 1 类新药，是泛 JAK 抑制剂。目前，发行人已经完成治疗骨髓纤维化的 III 期和芦克替尼不耐受骨髓纤维化的关键 IIB

期临床试验。发行人预计将在 2022 年内申报杰克替尼片的新药上市申请。杰克替尼片有望成为中国最早上市的国产 JAK 抑制剂类新药。在一线治疗骨髓纤维化的 II 期和 III 期临床试验中，杰克替尼片显示了突出的治疗效果和安全性优势，预示其有望成为治疗骨髓纤维化的同类最佳药物，具有良好的商业化前景。目前在我国针对芦可替尼不耐受的骨髓纤维化患者尚无有效的治疗药物，盐酸杰克替尼片是首个针对该适应症开展注册临床试验并取得成功的药物，有望为芦可替尼不耐受的骨髓纤维化患者提供有效、安全的治疗药物选择。同时，发行人已在中国开展的盐酸杰克替尼片治疗重症斑秃和中重度特应性皮炎的 III 期临床试验，强直性脊柱炎的 **II 期临床试验已取得成功**，特发性肺纤维化、移植抗宿主病、中重度斑块状银屑病、阿扎胞苷联合治疗 MDS 伴 MF 与 **系统性红斑狼疮** 等自身免疫相关疾病处于 II 期临床试验阶段，总体进度位于市场前列，有利于发行人进入自身免疫疾病治疗领域这一巨大市场，并拥有先发优势。

4) 注射用重组人促甲状腺激素

发行人的注射用重组人促甲状腺激素产品质量和生产技术均达全球先进水平，目前正处于甲状腺癌的辅助诊断和辅助治疗 III 期临床试验阶段。目前，中国尚未有类似产品上市，国内存在较大未被满足的临床需求。发行人在该产品的领先地位将为发行人带来更大的商业竞争优势。

基于已商业化产品的生产和销售，以及在研产品的未来商业化实现收入，发行人的主营业务收入及现金流入预计将逐步提升，有利于保障发行人按时足额偿还“新药研发生产中心三期工程建设项目”的长期项目贷款的本金及利息，并可能为相关工程的建设提供直接的资金支持。

综上，发行人将主要通过向金融机构申请长期项目贷款方式筹集“新药研发生产中心三期工程建设项目”项目其余所需资金，未来随着多纳非尼片的继续商业化、更多在研产品进入商业化阶段，发行人的经营收入将持续提升，保障项目持续建设及贷款偿还能力。

（三）是否存在募投项目实施重大不确定性风险

1、“新药研发生产中心三期工程建设项目”符合国家产业政策，主要投向科技创新领域

近年来，为提升我国药品的创新能力，降低对国外药品的依赖，我国颁布多项政策，支持并鼓励创新药的研发工作。国务院于2010年10月10日发布《关于加快培育和发展战略性新兴产业的决定》（国发〔2010〕32号），将生物产业归类为战略新兴产业，决定大力发展用于重大疾病防治的生物技术药物、新型疫苗和诊断试剂、化学药物、现代中药等创新药物大品种，提升生物医药产业水平；加快先进医疗设备、医用材料等生物医学工程产品的研发和产业化，促进规模化发展。2016年3月16日，全国人民代表大会发布了《中华人民共和国国民经济和社会发展第十三个五年规划纲要》，鼓励研究和创制新药，将已上市创新药和通过一致性评价的药品优先列入医保目录。2016年5月，中共中央、国务院印发了《国家创新驱动发展战略纲要》，强调面向2020年，继续加快实施已部署的国家科技重大专项，聚焦目标、突出重点，攻克新药创制等方面的关键核心技术，形成若干战略性技术和战略性产品，培育新兴产业。2022年5月，国家发改委发布《“十四五”生物经济发展规划》，目标在“十四五”时期，我国生物技术和生物产业加快发展，生物经济成为推动高质量发展的强劲动力，生物安全风险防控和治理体系建设不断加强，重点发展面向人民生命健康的生物医药、面向农业现代化的生物农业、面向绿色低碳的生物质替代应用及国家生物安全风险防控和治理体系。

此外，我国从多方面颁布鼓励政策，支持并鼓励抗肿瘤小分子新药、生物药的研发：《医药工业发展规划指南》指出重点开发针对肿瘤、免疫系统疾病、心血管疾病和感染性疾病等的生物药，在化学药方面开展重大疾病新药的研发，重点发展针对恶性肿瘤、心脑血管疾病、糖尿病、精神性疾病、神经退行性疾病、自身免疫性疾病、耐药菌感染、病毒感染等疾病的创新药物，特别是采用新靶点、新作用机制的新药；《战略性新兴产业重点产品和服务指导目录（2016版）》将治疗恶性肿瘤、自身免疫性疾病等难治性疾病以及用于紧急预防和治疗感染性疾病的抗体类药物，治疗肺癌、肝癌等我国高发肿瘤疾病的毒副作用小、临床疗效高的靶向、高选择性抗肿瘤药及新型免疫调节剂等药物列入战略性新兴产业重点产品和服务指导目录。此外，《关于鼓励药品创新实行优先审评审批的意见》《国务院办公厅关于促进医药产业健康发展的指导意见》

等一系列产业支持政策，通过改革临床试验管理和加快审评审批等多方面鼓励创新药研发。

发行人目前主要从事创新药的研发，所处行业及其技术发展趋势与国家创新驱动发展战略高度匹配。

“新药研发生产中心三期工程建设项目”符合《国家创新驱动发展战略纲要》《医药工业发展规划指南》《战略性新兴产业重点产品和服务指导目录（2016版）》等多项政策文件支持的重点发展领域，主要投向属于国家行业政策与资金重点支持发展的科技创新领域。

“新药研发生产中心三期工程建设项目”旨在加快发行人创新药研发进程、丰富发行人产品管线、增强发行人研发和自主创新能力，提高发行人商业化生产能力及运营水平，以满足创新药巨大的市场需求，增强发行人综合竞争力，实现发行人可持续发展，服务于国家健康中国战略，属于科技创新领域。

2、“新药研发生产中心三期工程建设项目”已经完成投资备案，募投项目符合产业政策，不存在产业政策方面的重大不确定性风险

发行人已于昆山高新技术产业开发区完成项目备案，项目代码为：2110-320568-89-01-268057。

2022年7月1日，昆山市发展和改革委员会出具《关于确认“苏州泽璟生物制药股份有限公司新改扩建项目”属于江苏省太湖流域战略性新兴产业目录的请示》（昆发改〔2022〕61号），认定“苏州泽璟生物制药股份有限公司新改扩建项目”的产品即重组人凝血酶、重组人促甲状腺粉针剂等产品与《江苏省太湖流域战略性新兴产业类别目录（2018年本）》中“三、生物技术和新医药产业，第22条：现代基因工程药物、抗体药物、核酸药物、新型疫苗、免疫治疗药物等技术集成开发和新产品研制生产，采用现代生物工程技术的新型药物生产，细胞治疗产品的研究”相吻合。

综上，本次的建设募投项目符合国家和地方的产业政策，预计不存在产业政策方面的重大不确定性风险。

3、发行人已经取得募投项目用地的土地使用权，募投项目用地不存在重大不确定性风险

发行人已取得本次募投项目地块的土地使用权证书，具体情况如下：

权利人	土地使用权证号	土地坐落	面积 (m ²)	土地用途	使用权 类型	抵押冻结等权利受限情况
发行人	苏（2021）昆山市不动产权第3129119号	昆山市高新区西尤泾西侧、晨丰路南侧二号地块	62,093.10	工业用地	出让	无

因此，“新药研发生产中心三期工程建设项目”建设用地的取得不存在重大不确定性风险。

4、发行人拥有药品商业化生产经验和能力，项目建设效率及质量不存在重大不确定性

“新药研发生产中心三期工程建设项目”拟新建重组人凝血酶生产车间、生物药研发中试车间、综合性仓储中心及动力中心等设施，发行人现有的生产设施建设和药品商业化生产的经验和能力有助于保障“新药研发生产中心三期工程建设项目”新生产设施建设的效率和质量，加快产品投产和商业化进程。

发行人已开展甲苯磺酸多纳非尼片的商业化生产，并具备组织商业化生产的经验和能力。发行人已按照 GMP 标准建成 3 个生产车间，即：小分子药物片剂/胶囊生产车间，具备生产化学药品的片剂和胶囊剂的生产线及相应生产能力，可满足片剂和胶囊剂的商业化生产；重组蛋白药物生产车间（包括重组人凝血酶生产车间和注射用重组人促甲状腺激素生产车间）及配套设施，可满足重组人凝血酶和注射用重组人促甲状腺激素商业化生产的要求，具备细胞培养、蛋白质分离纯化和无菌冻干制剂的生产线。

发行人已组建了包括生产、质量保证、质量控制、工程、采购、仓储、IT、安环等领域的专业团队，并已建立完整的 GMP 管理体系。基于上述团队的专业化支持，发行人的甲苯磺酸多纳非尼片已进入商业化生产阶段，并且发行人已完成了盐酸杰克替尼片、奥卡替尼胶囊、重组人凝血酶、注射用重组人促甲状腺激素、盐酸杰克替尼乳膏、奥贝胆酸镁片、ZG005 粉针剂和 ZG19018 片等

多项产品的临床用药生产，并于 2021 年实现甲苯磺酸多纳非尼片（泽普生®）的商业化生产。丰富的人才储备和完整的 GMP 管理体系将为发行人本项目的顺利实施提供充分的人员及体系保障。

5、“新药研发生产中心三期工程建设项目”未来产能消化不存在重大不确定性

重组人凝血酶生产车间系“新药研发生产中心三期工程建设项目”的核心内容。截至本回复出具之日，发行人重组人凝血酶 BLA 已获 NMPA 受理并即将开展临床和药学现场核查。建设重组人凝血酶更大规模的商业化生产车间可以满足重组人凝血酶获批上市后的潜在较大市场需求，“新药研发生产中心三期工程建设项目”未来产能消化不存在重大不确定性。

重组人凝血酶是发行人通过其复杂重组蛋白生物新药和抗体新药研发及产业化平台自主研发的蛋白质药物。同类产品中，目前中国仅有发行人的重组人凝血酶已经完成 III 期临床试验且 BLA 已获 NMPA 受理，全球范围内仅有 Recothrom 已经在境外上市，该产品具有工业化生产成本低、无病毒污染风险和低免疫原性风险等特点，使其具备广泛应用的潜力。重组人凝血酶的临床前和临床研究表明其具有和国外已上市产品 Recothrom 相似的药学、疗效和安全性特征。重组人凝血酶不仅止血作用显著，而且临床应用的安全性高，可避免人血来源或畜血来源凝血酶的潜在传染性疾病风险和免疫原性问题。

重组人凝血酶的销售终端是外科手术患者，未来受中国医疗保健市场的持续扩大、医疗资源的进一步合理分配以及人口老龄化的影响，中国的手术数量预计将会维持稳定的增长，手术出血、外科出血患者数量的增加将会促进重组人凝血酶市场需求的增长。“新药研发生产中心三期工程建设项目”建设重组人凝血酶更大规模的商业化生产车间将用于满足重组人凝血酶获批上市后的潜在较大市场需求。

6、发行人资金筹措不存在重大不确定性风险

目前，发行人银行融资渠道通畅，资信状况良好，具有良好的债务融资能力，截至 2022 年 6 月 30 日，发行人银行流动资金贷款授信额度约为 12 亿元。就“新药研发生产中心三期工程建设项目”，发行人已经与多家商业银行开展沟

通，向对方提供项目建设有关资料、配合对方开展现场尽调，积极落实长期项目贷款。发行人预计将可获得与“新药研发生产中心三期工程建设项目”所需自筹资金的金额和期限相匹配的项目贷款。

此外，发行人于多个不同治疗领域的产品管线已进入或即将进入商业化阶段，该等产品均已在临床试验中显示出显著的疗效和安全性，市场空间大，具有知识产权或技术壁垒，使得这些产品未来的长期商业化竞争具备了独特的优势，为发行人的经营业绩持续增长提供了保证。由此，未来发行人有望在满足日常经营的前提下对发行人的货币资金进行一定的合理规划，从而为“新药研发生产中心三期工程建设项目”贷款的本息支付以及项目建设提供一定的资金支持。

综上，“新药研发生产中心三期工程建设项目”的实施不存在重大不确定性风险。

五、“新药研发生产中心三期工程建设项目”环评手续办理进展，预计可取得时间

针对“新药研发生产中心三期工程建设项目”，2022年8月15日，江苏省生态环境厅对本项目环境影响评价文件作出审批决定，并出具批复（苏环审〔2022〕52号）。发行人已完成“新药研发生产中心三期工程建设项目”的环境影响评价相关手续。

六、请保荐机构、发行人律师结合问题（3）对募集资金使用安排是否存在损害上市公司利益的情形以及信息披露是否符合相关要求发表意见

如前所述，经发行人决定并对“新药研发项目”的实施主体进行调整，本次“新药研发项目”各子项目的实施主体均为发行人。其中，在本次发行募集资金到位后，如果本次“新药研发项目”中子项目“抗肿瘤创新药物的临床前及临床概念验证研究”项目投向的在研管线的权益持有人包括发行人全资子公司 GENSUN，则在該等募投项目实施前，发行人将以自有资金取得该等在研管线在大中华区的排他性开发权益和/或合作开发权益，从而将该等募投项目的实施主体调整为发行人。

基于上述情况，保荐机构、发行人律师认为：本次发行募集资金均将由发行人进行投入，不存在向子公司 GENSUN 投入募集资金的情形，不存在募集资

金使用安排损害上市公司利益的情形，信息披露符合相关要求。

七、中介机构核查程序和核查意见

（一）核查程序

保荐机构、发行人律师履行了如下主要核查程序：

- 1、查阅《募集说明书》并向发行人了解“新药研发项目”的募集资金投入计划及实施主体分工安排，取得发行人出具的相关说明性文件；
- 2、取得发行人出具的关于规范管理和使用募集资金的承诺；
- 3、取得发行人关于调整本次募集资金投资项目实施主体的相关确认文件。

（二）核查意见

经核查，保荐机构、发行人律师认为：

发行人本次“新药研发项目”各子项目的实施主体均为发行人，本次发行募集资金将均由发行人进行投入，不存在向子公司GENSUN投入募集资金的情形，上述募集资金使用安排不存在损害上市公司利益的情形，信息披露符合相关要求。

问题 2 关于融资规模

根据申报文件，发行人本次发行拟募集资金14.55亿元，其中12.31亿元用于“新药研发项目”，2.24亿元用于“新药研发生产中心三期工程建设项目”之外用重组人凝血酶生产车间的设备购置。

请发行人说明：（1）“新药研发项目”各子项目的投资明细及测算过程，结合同行业可比公司同类型研发项目的研发投入情况分析投资规模的合理性；（2）外用重组人凝血酶生产车间中拟购置设备种类、数量和单价及合理性，并结合外用重组人凝血酶研发上市进展、未来生产计划、预期市场空间及产能利用率等情况分析项目建设必要性和投资规模合理性，新增募投项目产能消化措施。

请保荐机构核查并就发行人本次募投项目的必要性及投入规模合理性发表意见。

回复：

一、“新药研发项目”各子项目的投资明细及测算过程，结合同行业可比公司同类型研发项目的研发投入情况分析投资规模的合理性

（一）“新药研发项目”各子项目的投资明细

1、“新药研发项目”各子项目的投资明细

本次新药研发项目中，募集资金主要用于有重大临床进展的在研产品、新增在研产品、已有产品拓展适应症、相关产品开展国际临床试验的研发，以及创新药物靶点验证与开发、创新药临床前研究和概念验证研究。发行人根据过往新药研发经验及研发服务的市场价格，对新药研发项目各子项目的投资规模进行了合理预测。

其中，新药研发项目中处于临床试验阶段的各子项目的投资金额主要包括临床支出（临床中心、临床试验服务供应商等费用）、药学费用（临床用药生产、工艺放大研究、工艺验证等费用）及临床研发人员薪酬。具体投资明细如下：

单位：万元、人

项目名称	研究内容	预计纳入募集资金投资范围 入组人数	临床支出金额	药学费用 金额	临床研发 人员薪酬	总计
杰克替尼片	治疗中重度特应性皮炎的 III 期临床试验（中国开发）	500	16,736	882	2,400	20,018
	治疗强直性脊柱炎的 III 期临床试验（中国开发）	600	15,900	1,046	2,200	19,146
	治疗骨髓纤维化的 I 期临床试验（国际开发）	30	6,000	261	1,500	7,761
ZG19018 片	治疗 KRAS G12C 突变晚期肿瘤的 I 期、II 期及 III 期临床试验（中国开发）	235	12,401	4,336	2,200	18,937
ZG005 粉针剂	治疗晚期肿瘤的 I 期、II 期及 III 期临床试验（中国开发）	640	25,324	5,054	2,700	33,078

注：投资明细金额以四舍五入方式保留至整数位

抗肿瘤创新药物的临床前及临床概念验证研究项目按研究内容分类的投资
明细如下：

单位：万元

项目	项目分类	2022 年	2023 年	2024 年	2025 年	拟募集资金投资金额
抗肿瘤创新药物的临床前研究	创新药物靶点验证与开发	550	550	550	550	2,200
	药学研究	1,955	1,427	-	-	3,382
	药效学评价	221	121	-	-	341
	药代动力学评价	484	314	-	-	797
	安全性评价	2,250	1,250	-	-	3,500
抗肿瘤创新药物的临床概念验证研究	临床试验	540	4,270	6,820	2,320	13,950
合计	-	5,999	7,931	7,370	2,870	24,170

注：投资明细金额以四舍五入方式保留至整数位

抗肿瘤创新药物的临床前及临床概念验证研究项目按费用性质分类的投资明细如下：临床前研究部分的投资金额为临床前各项研发工作中的研发服务支出，包括创新药物靶点验证与开发、药学研究、药效学评价、药代动力学评价及安全性评价等研发服务支出，以及研发人员薪酬及其他投入（材料费等）；临床概念验证研究部分可分为临床支出、临床研发人员薪酬及其他投入（材料费、应急事件支出等费用）。具体投资明细如下：

单位：万元

项目名称	研究内容	临床支出/ 研发服务支出金额	研发人员薪酬	其他投入	拟募集资金投资金额
抗肿瘤创新药物的临床前及临床概念验证研究项目	临床前研究	7,850	790	1,580	10,220
	临床概念验证研究	11,580	1,340	1,030	13,950
	合计	19,430	2,130	2,610	24,170

2、新药研发项目中处于临床试验阶段的各子项目投资明细的测算过程及测算依据

本次新药研发项目中处于临床试验阶段的各子项目的投资金额测算过程如下：发行人根据研发服务供应商的服务价格情况、计划入组患者人数、临床方案设计、历史研发经验等因素，分别确定临床支出、药学费用及临床研发人员薪酬，进而测算出各项目临床试验费用。

（1）临床支出

发行人根据研发服务供应商的服务价格情况、计划入组患者人数、临床方案设计、历史研发经验等因素，测算出各子项目的临床支出金额，具体如下：

项目名称	研究内容	预计临床中心数量 (家)	预计费用支出（万元）	
杰克替尼片	治疗中重度特应性皮炎的 III 期临床试验（中国开发）	40	临床中心	5,076
			临床试验服务商	11,300
			其他	360
	治疗强直性脊柱炎的 III 期临床试验（中国开发）	40	临床中心	4,480
			临床试验服务商	11,150
			其他	270

项目名称	研究内容	预计临床中心数量 (家)	预计费用支出（万元）	
	治疗骨髓纤维化的 I 期 临床试验（国际开发）	6	供应商	3,075
			临床研究经费 （Pass-Through Costs）	2,925
小计				38,636
ZG19018 片	治疗 KRAS G12C 突变晚 期肿瘤的 I 期、II 期临床 试验（中国开发）	10	临床中心	790
			临床试验服务商	2,160
			其他	50
	治疗 KRAS G12C 突变晚 期肿瘤的 III 期临床试验 （中国开发）	50	临床中心	2,450
			临床试验服务商	6,771
			其他	180
小计				12,401
ZG005 粉针 剂	治疗晚期肿瘤的 I 期临 床试验（中国开发）	6	临床中心	430
			临床试验服务商	880
			其他	40
	治疗晚期肿瘤的 II 期临 床试验（中国开发）	20	临床中心	1,700
			临床试验服务商	3,590
			其他	80
	治疗晚期肿瘤的 III 期临 床试验（中国开发）	40	临床中心	6,040
			临床试验服务商	12,130
			其他	434
小计				25,324
合计				76,361

在上述测算过程中，临床试验受试者数量的选取依据如下：

总体而言，发行人新药研发项目中，临床试验各期拟入组人数的测算依据主要为：1）药品临床研究的法律法规及指引等规范性文件；2）监管机构针对具体临床试验中样本量的相关要求；3）发行人以达到临床试验主要终点指标为目标，基于合理的统计假设，通过科学的统计分析方法测算所得的临床样本量。

具体而言，对于新药研发项目中处于临床试验阶段的各子项目（如杰克替尼片、ZG19018、ZG005等），鉴于上述项目的部分临床方案已与CDE或FDA进行沟通，故原则上按照与CDE或FDA沟通过的临床方案中拟入组人数作为本次新药研发项目测算的主要参考依据（不排除实际实施时根据临床机构要求及数据中期分析结果进行调整的可能），同时参考同类试验的受试者情况进行合理性测算。相关子项目的预测受试者人数及参考依据如下：

项目名称	研究内容	预计入组人数	预计参考依据
杰克替尼片	治疗中重度特应性皮炎的 III 期临床试验（中国开发）	500	与 CDE 沟通的 III 期临床方案；康诺亚的 CM310 治疗中重度特应性皮炎的 III 期临床试验目标入组 500 例受试者
	治疗强直性脊柱炎的 III 期临床试验（中国开发）	600	恒瑞医药的 SHR0302 治疗活动性强直性脊柱炎总目标入组 480 例受试者，杰克替尼片预计将受试者人数增加至 600 例以加强阳性对照试验的充分性
	治疗骨髓纤维化的 I 期临床试验（国际开发）	30	芦可替尼治疗原发性骨髓纤维化（PMF）、真性红细胞增多症后骨髓纤维化（PPV-MF）或原发性血小板增多症后骨髓纤维化（PET-MF）患者的 I 期临床试验入组 69 例受试者，杰克替尼片本次投资预计入组 30 例受试者以初步完成剂量探索
ZG19018 片	治疗 KRAS G12C 突变晚期肿瘤的 I 期临床试验（中国开发）	30	贝达药业的 BPI-421286 胶囊治疗晚期实体瘤的 I 期临床试验目标入组受试者 60 例
	治疗 KRAS G12C 突变晚期肿瘤的 II 期临床试验（中国开发）	30	益方生物的 D-1553 一项治疗 KRAS G12C 突变的晚期或转移性实体瘤（非小细胞肺癌、结直肠癌、其他实体瘤）的 I/II 期临床试验目标国内入组受试者 30 例，国际入组受试者 60 例
	治疗 KRAS G12C 突变晚期肿瘤的 III 期临床试验（中国开发）	175（完整 III 期临床预计入组人数为 480 例）	Mirati Therapeutics, Inc 与再鼎医药的 MRTX849 联合西妥昔单抗治疗携带 KRAS G12C 突变的晚期结直肠癌的 III 期临床试验目标入组受试者 531 例
ZG005 粉针剂	治疗晚期肿瘤的 I 期临床试验（中国开发）	30	与 CDE 沟通的 I 期临床方案
	治疗晚期肿瘤的 II 期临床试验（中国开发）	130	信达生物的 IBI321 治疗晚期恶性肿瘤的 Ib 期临床试验目标入组受试者 110 例
	治疗晚期肿瘤的 III 期临床试验（中国开发）	480	百济神州与 Zymeworks 共同开的 Zanidatamab 联合化疗、联合或

项目名称	研究内容	预计入组人数	预计参考依据
			不联合替雷利珠单抗治疗晚期或转移性 HER2 阳性胃癌和食管癌患者的 III 期临床试验目标国内入组受试者 230 例，国际入组受试者 714 例；康方生物 AK112 治疗非小细胞肺癌的 III 期临床试验目标入组受试者 320 例；康宁杰瑞的 KN046 联合白蛋白紫杉醇与吉西他滨治疗晚期胰腺癌的 III 期临床试验目标入组受试者 408 例

数据来源：药物临床试验登记与信息公示平台，<https://clinicaltrials.gov/>

（2）药学费用

本次募投项目中杰克替尼片、ZG19018片及ZG005粉针剂的临床开发中的临床用药生产费用、工艺放大研究、工艺验证等CMC研究支出为药学费用，发行人依据历史经验进行预测，具体测算金额如下：

项目名称	研究内容	药学费用（万元）
杰克替尼片	治疗中重度特应性皮炎的 III 期临床试验（中国开发）	882
	治疗强直性脊柱炎的 III 期临床试验（中国开发）	1,046
	治疗骨髓纤维化的 I 期临床试验（国际开发）	261
ZG19018 片	治疗 KRAS G12C 突变晚期肿瘤的 I 期、II 期及 III 期临床试验（中国开发）	4,336
ZG005 粉针剂	治疗晚期肿瘤的 I 期、II 期及 III 期临床试验（中国开发）	5,054
合计		11,579

（3）临床研发人员薪酬

本次募投项目中杰克替尼片、ZG19018片及ZG005粉针剂的临床开发中的临床研发人员薪酬系发行人依据新药研发历史经验，估算临床研发人员数量需求并结合薪酬情况综合计算得出，具体测算金额如下：

项目名称	研究内容	临床研发人员薪酬（万元）
杰克替尼片	治疗中重度特应性皮炎的 III 期临床试验（中国开	2,400

项目名称	研究内容	临床研发人员薪酬 (万元)
	发)	
	治疗强直性脊柱炎的 III 期临床试验 (中国开发)	2,200
	治疗骨髓纤维化的 I 期临床试验 (国际开发)	1,500
ZG19018 片	治疗 KRAS G12C 突变晚期肿瘤的 I 期临床试验 (中国开发)	250
	治疗 KRAS G12C 突变晚期肿瘤的 II 期临床试验 (中国开发)	250
	治疗 KRAS G12C 突变晚期肿瘤的 III 期临床试验 (中国开发)	1,700
ZG005 粉针剂	治疗晚期肿瘤的 I 期临床试验 (中国开发)	432
	治疗晚期肿瘤的 II 期临床试验 (中国开发)	848
	治疗晚期肿瘤的 III 期临床试验 (中国开发)	1,420
合计		11,000

3、新药研发项目中抗肿瘤创新药物的临床前及临床概念验证研究项目投资明细的测算过程及测算依据

抗肿瘤创新药物的临床前及临床概念验证研究项目的拟投入金额系发行人基于当前处于临床前研发阶段的部分在研产品未来预计投入金额进行的模拟性测算。

其中，临床前研究部分的拟投入金额按相关在研产品需进行的药学研究、药效学评价、药代动力学评价、安全性评价等各部分研发支出以及发行人预计用于创新药物靶点验证与开发的研发支出进行测算。

临床概念性验证研究部分拟投入金额主要是根据预计的临床方案、预测的入组患者人数、历史研发经验等因素，按照研发人员薪酬、技术服务费以及临床研究费用等不同内容进行测算。其中，研发人员薪酬按预计研发人员数量需求并结合薪酬情况进行预测，技术服务费及临床研究费用按当前研发服务供应商及临床研究中心的市场化价格进行预测。

在上述测算过程中，临床概念性验证研究部分中预测的入组患者人数主要参考发行人历史上和当前同类药物的临床研究项目入组人数，以及国际国内已开展或正在开展的同类产品同类适应症的临床各期入组情况。目前发行人处于

临床前研发阶段的在研药品主要包括双靶点抗体类药物及小分子靶向药两类，类似研究项目的病例入组数参考案例包括：

研发项目	临床概念验证研究 (预计) 入组人数	参考案例
双靶点抗体类药物	90	再极医药在MAX-40279-01联合KN046（抗PD-L1/CTLA-4双特异性抗体）治疗晚期/转移性实体瘤I/II期临床试验中目标受试者数量为108例
		康方生物在AK101（抗IL-12/IL-13双特异性抗体）中重度斑块型银屑病患者I/II临床期研究中选取了96名受试者
		康方生物在AK112（抗PD-1和VEGF双特异性抗体）联合化疗治疗广泛期小细胞肺癌I期临床试验中目标受试者数量为100例
小分子靶向药	90	上海迪诺医药科技有限公司在DN1508052-01（TLR8激动剂）治疗晚期实体肿瘤的I期临床试验中目标受试者数量为267例
		诺华在LHC165单药及联合PDR001治疗晚期恶性肿瘤的I期临床试验中目标受试者数量为45例

数据来源：药物临床试验登记与信息公示平台，<https://clinicaltrials.gov/>

（二）结合同行业可比公司同类型研发项目的研发投入情况分析投资规模的合理性

发行人本次募投新药研发项目中临床阶段项目的投资金额主要包括临床支出（临床中心、临床试验服务供应商等费用）、药学费用（临床用药生产、工艺放大研究、工艺验证等费用）及临床研发人员薪酬。由于新药研发过程中产生的药学费用及临床研发人员薪酬因具体开发项目不同而差异较大，故下述发行人的单个入组患者对应临床投入为临床支出除以预计入组患者数量得出的结果。

经检索发行人同行业公司的公开披露文件，由于同行业公司同类药品在不同研发阶段的资金投入情况并非上市公司的必须披露信息，大部分企业的自愿披露信息相对简略，故参考部分已披露相关数据的同行业公司情况进行比较分析。

1、盐酸杰克替尼片募投项目同行业对比情况

杰克替尼是一种广谱激酶小分子抑制剂，属于1类新药，能够抑制非受体酪氨酸Janus相关激酶JAK1、JAK2、JAK3和TYK2，以及抑制FLT-3和c-Kit。对于在中国开发的中重度特应性皮炎III期临床试验项目、强直性脊柱炎III期临床试验项目，同行业上市公司中披露了可参考投资规模的案例主要为微芯生物的CS12192片（JAK3抑制剂），其在中国进行治疗类风湿性关节炎的临床前及I期临床试验，具体情况如下：

单位：人、万元

公司	项目名称	临床阶段	研究内容	投入金额	入组人数	单个患者对应投入
微芯生物	CS12192	I期	CS12192 胶囊在健康受试者中单次给药的安全耐受性、药代动力学和药效动力学特征	2,912.01	84	34.67

数据来源：微芯生物公开披露文件，药物临床试验登记与信息公示平台

注1：微芯生物在其公开披露文件中未直接披露CS12192的临床试验投入。根据微芯生物披露的2019年年度报告和2021年年度报告，微芯生物CS12192治疗类风湿性关节炎的临床前及I期试验项目于2019年末已提交IND，并且于2021年末已完成I期临床试验第一阶段研究（单次给药剂量递增），故其I期临床投入金额应不低于以下计算结果：截至2021年末，CS12192治疗类风湿性关节炎的临床前及I期试验项目预计总投入规模即5,972.00万元减去CS12192项目截至2019年末累计投入金额3,059.99万元，结果为2,912.01万元

注2：经检索药物临床试验登记与信息公示平台，针对CS12192胶囊国内正在进行以及已经完成的临床试验仅有一例，即“评价CS12192胶囊在健康受试者中单次给药的安全耐受性、药代动力学和药效动力学特征的I期临床试验”，其适应症为自身免疫相关疾病和免疫相关疾病，临床试验中实际入组人数为84人，完成日期为2020年12月30日，与上述CS12192治疗类风湿性关节炎的临床前及I期试验项目中的I期试验部分匹配

发行人本次新药研发项目中盐酸杰克替尼片在中国开发的中重度特应性皮炎III期临床试验项目、强直性脊柱炎III期临床试验项目的临床支出情况如下：

单位：人、万元

项目名称	研究内容	预计 III 期临床入组人数	预计 III 期临床支出金额	III 期单个患者对应临床投入
杰克替尼片	治疗中重度特应性皮炎的 III 期临床试验（中国开发）	500	16,736	33.47
	治疗强直性脊柱炎的 III 期临床试验（中国开发）	600	15,900	26.50

注：由于新药研发过程中除临床支出外产生的药学费用（临床用药生产、工艺放大研究、工艺验证等）及临床研发人员薪酬因具体开发项目不同而差异较大，故上表中单个患者对应临床投入为临床支出除以预计入组患者数量得出的结果

发行人杰克替尼片的本次募集资金投向中重度特应性皮炎III期临床试验、强直性脊柱炎III期临床试验单个患者对应临床投入分别为33.47万元及26.50万元，均低于微芯生物CS12192的单个患者对应投入即34.67万元。造成上述差异的原因较多，包括但不限于临床试验的阶段不同、适应症不同等，亦有可能包括选择的临床试验服务供应商不同、临床用药生产成本不同和临床人力投入不同。

对于盐酸杰克替尼片在美国开发的骨髓纤维化I期临床试验项目，同行业公司中暂未查询到已披露且可计算出单个入组患者对应投入的在美国开展JAK抑制剂治疗自身免疫相关疾病的临床研究及其投入的数据。

发行人本次新药研发项目中盐酸杰克替尼片在美国开发的骨髓纤维化I期临床试验项目的投入情况如下：

单位：人、万元

项目名称	研究内容	预计美国 I 期临床支出金额	预计美国 I 期临床入组人数	美国 I 期单个患者对应临床投入
杰克替尼片	治疗骨髓纤维化的 I 期临床试验（国际开发）	6,000	30	200

注：由于新药研发过程中除临床支出外产生的药学费用（临床用药生产、工艺放大研究、工艺验证等）及临床研发人员薪酬因具体开发项目不同而差异较大，故上表中单个患者对应临床投入为临床支出除以预计入组患者数量得出的结果

发行人杰克替尼片的美国骨髓纤维化I期临床试验单个患者对应临床投入为200万元，与同行业公司在境内外开展的可比研究案例的单个入组患者对应投入可能存在差异，其原因主要为：

（1）临床试验地点差异。杰克替尼片的美国骨髓纤维化I期临床试验仅在美国开展临床试验，根据历史经验，美国开展临床的费用支出相对其他国家及地区较高。

（2）临床试验适应症差异。各临床试验开展的适应症不同，临床支出金额差异较大。一方面，骨髓纤维化属于罕见病，招募费用更高、参与入组的中心数更多、等待受试者入组周期可能更长，导致临床支出相对较高；另一方面，骨髓纤维化的临床观察周期较部分癌症等疾病更长，骨髓纤维化通常需要治疗、

观察和随访的时间超过24个月，甚至更长，且首个24周内每8周进行一次随访评估，之后每12周进行一次随访评估，导致骨髓纤维化每例临床支出较高。

此外，发行人杰克替尼片的美国骨髓纤维化I期临床试验已经启动，部分临床支出服务合同已经市场化询价后签订，发行人在进行本项目的投资测算时已综合考虑临床开发的具体需求、临床服务经验及市场化询价的服务价格。综上所述，发行人杰克替尼片的美国骨髓纤维化I期临床试验相关支出的测算具有合理性。

2、ZG19018片、ZG005粉针剂募投项目同行业对比情况

本次募投项目中ZG19018片、ZG005粉针剂研究内容均属于晚期肿瘤范畴，经查询，同行业公司中披露的属于晚期肿瘤范畴的可参考项目案例包括：

单位：人、万元

公司	项目名称	临床阶段	研究内容	投入金额	预计入组人数	单个患者对应投入
荣昌生物	RC108	I期单臂	c-MET 阳性晚期恶性实体瘤	2,850.00	32	89.06
	RC88	I/IIa 期单臂	晚期恶性实体瘤	5,119.00	82	62.43
	RC118	I/IIa 期单臂	Claudin 18.2 表达阳性的局部晚期不可切除或转移性恶性实体肿瘤患者	5,419.00	135	40.14
迪哲医药	DZD1516	I期单臂	表皮生长因子受体 2 (HER2) 阳性复发或转移性乳腺癌	2,890.00	47	61.49
	DZD9008	II 期单臂	非小细胞肺癌	15,028.00	200	75.14
神州细胞	SCT200	I 期	标准化疗失败的晚期结直肠癌、标准化疗失败的晚期实体瘤、非小细胞肺鳞癌、食管鳞癌、头颈鳞癌一线、头颈鳞癌二线、三阴乳腺癌治疗	13,556.61	167	33.11
		II 期			201	39.94
	SCT-I10A	I 期	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	35,401.01	334	31.42
		III 期			690	36.10
君实生物	JS113	I 期	JS113 在经 3 代 TKI 治疗后进展的携带 EGFR C797S 突变的晚期非小细胞肺癌中的 I 期临床研究	1,680.00	60	28.00
	JS120	I 期	JS120 在 IDH1 变异或高表达的晚期肿瘤中的 I 期临床研	900.00	45	20.00

公司	项目名称	临床阶段	研究内容	投入金额	预计入组人数	单个患者对应投入
			究			
	JS122	I 期	JS122 在 FGFR2 变异或高表达的晚期实体瘤治疗中的 I 期临床研究	900.00	45	20.00
	JS123	I 期	JS123 在晚期实体瘤中的 I 期临床研究	1,200.00	60	20.00
	JS001	III 期	JS001 用于可手术的局部晚期头颈鳞癌的围手术期治疗的国际多中心 III 期临床研究	14,393.00	389	37.00
		III 期	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，黑色素瘤一线治疗等	188,239.30	4,454	42.26
	JS110	III 期	JS110 用于晚期或复发性子宫内膜癌治疗的国际多中心 III 期临床研究	5,640.00	188	30.00
	JS111	II 期	JS111 治疗 EGFR 罕见突变的非小细胞肺癌的 II 期临床研究	2,400.00	80	30.00
		III 期	JS111 对比含铂化疗治疗 EGFR ex20ins 突变的非小细胞肺癌的国际多中心 III 期临床研究	6,009.90	201	29.90
		III 期	JS111 对比含铂化疗在经 3 代 TKI 治疗后进展的未携带 EGFR C797S 突变的非小细胞肺癌患者的国际多中心 III 期临床研究	7,994.44	268	29.83
百济神州	替雷利珠单抗注射液	历史期间研发投入	肺癌、经典型霍奇金淋巴瘤、肝细胞癌、尿路上皮癌、高度微卫星不稳定型或错配修复缺陷型实体瘤、食管鳞癌、NK 细胞/T 细胞淋巴瘤、鼻咽癌、胃癌、B 细胞恶性肿瘤等	536,891.28	9,000	59.65
	欧司珀利单抗	历史期间研发投入	肺癌、肝癌、宫颈癌、食管鳞癌等	60,193.89	800	75.24

数据来源：神州细胞公开披露文件、君实生物公开披露文件、荣昌生物公开披露文件、迪哲医药公开披露文件、百济神州公开披露文件，CDE，<https://clinicaltrials.gov/>

注 1：所选对比项目仅包括创新药的单药开发、用于实体瘤治疗的研发项目

注 2：君实生物参考项目列示的入组人数、单个患者对应投入仅包括其国内开发部分，投入金额为入组人数乘以其单个患者对应投入得出

注 3：百济神州的替雷利珠单抗注射液投入金额为该项目历史期间研发投入金额，百济神州 2021 年年度报告中披露替雷利珠单抗注射液入组人数为超过 9,000 人，欧司珀单抗入组约 800 人，为方便计算，假设其入组人数分别为 9,000 人、800 人

注 4：迪哲医药 DZD9008 项目拟投资于非小细胞肺癌的 II 期单臂关键研究，其 II 期单臂关键研究分为中国 II 期单臂关键性临床试验及中国以外的国际多中心 II 期单臂关键性临床试验（试验设计和中国的 II 期单臂关键性临床试验类似），其中国 II 期单臂关键性临床试验目标入组受试者数量为 100 例，据此预计其非小细胞肺癌的 II 期单臂关键研究整体目标受试者数量为 200 例，上表列示单个入组患者对应投入根据预计值计算得出

发行人本次新药研发项目中的 ZG19018 片及 ZG005 粉针剂募投项目具体投入情况如下：

单位：人、万元

项目名称	本次募投项目预计临床入组人数	本次募投项目临床支出金额	本次募投项目单个患者对应临床投入
ZG19018 片	235	12,401	52.77
ZG005 粉针剂	640	25,324	39.57

注1：由于新药研发过程中除临床支出外产生的药学费用（临床用药生产、工艺放大研究、工艺验证等）及临床研发人员薪酬因具体开发项目不同而差异较大，故上表中单个患者对应临床投入为临床支出除以预计入组患者数量得出的结果

注2：本次募投项目预计临床入组人数为该项目I、II、III期临床入组人数之和，本次募投项目临床支出金额为该项目I、II、III期临床支出之和

如上述情况所示，市场上抗肿瘤药物的单个患者平均投入差异较大，同行业公司同类型项目的单个患者平均投入区间约为 20 万元-90 万元，发行人本次募投项目中的 ZG19018 片及 ZG005 粉针剂单个患者对应临床投入分别为 52.77 万元、39.57 万元，处于同行业公司同类型项目的区间内，具有一定合理性。

经分析，结合 ZG19018 片及 ZG005 粉针剂临床研发中的客观情况，其单个患者对应临床投入与同行业公司同类型项目存在差异的主要原因为：

（1）临床研发设计差异

ZG005 粉针剂为双特异性抗体，而同类型对比项目主要为单靶点抗体类药物，临床研发设计存在差异。例如，一方面，双特异性抗体的免疫原性影响更为复杂，对某一个结构域的免疫反应可能会影响另外一个结构域的功能，进而可能影响药物的安全性和/或有效性，在研发过程中，通常需对临床 PK、PD 和

安全性数据进行整合，以全面评估免疫原性的影响；另一方面，ZG005 粉针剂为自主研发的一种重组人源化抗 PD-1/TIGIT 双特异性抗体，临床研发过程中需进行多项生物标志物的检测，提高了单个患者对应临床投入。

ZG19018 片拟用于治疗 KRAS G12C 突变的晚期实体瘤，患者需要通过第三方检测中心进行基因检测筛查，筛选失败率较其他瘤种高，进而导致临床试验费用增加；同时，KRAS G12C 突变主要发生在非小细胞肺癌及结直肠癌等癌症患者中，发病率较低，且多项同类项目均已进入临床入组阶段，竞争激烈导致患者招募费用提高；同时，患者入组期时间长导致整体试验周期较长等多种因素导致整体单例受试者研发费用较高；此外，小分子药物研发上市前还需要完成多个特殊人群（ ^{14}C 物质平衡、药物-药物相互作用、肾功能不全人群、肝功能不全人群等）的研究，此部分费用包含在整体临床开支费用中，提高了单个患者对应的临床投入。

（2）选择的临床试验服务供应商不同

当前市场上临床试验服务的供应商较多，根据选择供应商的服务内容、服务质量不同，创新药研发企业所需支付的服务费用也存在差异。

（3）测算时点及市场成本不同

近年来，由于我国创新药行业的崛起，创新药临床试验数量不断上升，临床受试者、临床中心、临床试验服务等需求加大，导致临床研发费用逐渐提高，因而近期测算的项目投资金额一般高于早期测算的项目投资金额。

综上所述，发行人本次新药研发项目的融资规模系根据研发服务供应商的服务价格情况、计划入组患者人数、临床方案设计、历史研发经验等因素进行的合理预测，其与同行业可比类型项目存在差异主要是由临床研发设计差异、选择的临床试验服务供应商不同、临床试验地点差异、临床试验适应症差异以及测算时点及市场成本不同等多方面因素导致的，具有合理性。

二、外用重组人凝血酶生产车间中拟购置设备种类、数量和单价及合理性，并结合外用重组人凝血酶研发上市进展、未来生产计划、预期市场空间及产能利用率等情况分析项目建设必要性和投资规模合理性，新增募投项目产能消化

措施

（一）外用重组人凝血酶生产车间中拟购置设备种类、数量和单价及合理性

重组人凝血酶生产车间中拟购置设备种类及数量系根据重组人凝血酶生产线完成生产工作所需的设备情况、设计产能进行预测，相关设备的购置单价系依据当前市场价格及供应商报价情况进行预测，其中单价100万元以上的拟购置设备具体情况如下：

单位：除数量外，万元

车间	工序	单价 100 万元以上的拟购置设备名称	数量	可研报告计算单价	供应商报价区间	可研报告计算合计
细胞培养车间	反应器培养	3,000L 不锈钢生物反应器	4	1,000	900-1,500	4,000
		750L 不锈钢生物反应器	1	480	400-700	480
	收获	连续流离心机	1	400	630	400
	CIP 站	上游 CIP 系统	2	135	100-220	270
生物纯化车间	缓冲液配制	不锈钢配液罐	2	160	100-220	320
		不锈钢配液罐	2	135	100-220	270
	纯化 1、纯化 2	层析系统	3	400	310-550	1,200
		层析系统	2	260	200-350	520
		匀浆罐	1	100	80-180	100
		层析柱	1	750	700-950	750
		层析柱	2	560	500-700	1,120
		层析柱	1	260	200-380	260
		层析柱	1	150	120-200	150
	纯化 3	原液分装系统	1	100	90-180	100
	辅助类设备	CIP 工作站	8	135	100-220	1,080
生物制剂车间	清洗、灭菌	灭菌柜 1.5m ³	2	180	150-320	360
		工器具自动清洗机	1	100	60-180	100
		胶塞清洗机+下料站	1	300	300-450	300
	灌装联动线	洗瓶机	1	170	200-330	170
		隧道烘箱	1	285	270-520	285
		灌装机	1	1,260	1,000-2,000	1,260
		轧盖机	1	180	200-450	180

车间	工序	单价 100 万元以上的拟购置设备名称	数量	可研报告计算单价	供应商报价区间	可研报告计算合计
	冻干和进出料	冻干机	2	800	720-1,300	1,600
		进出料系统	2	250	200-350	500
	外包装	自动灯检机	1	300	220-380	300

注：部分名称相同的设备为同类设备不同规格，预估采购价格不同；供应商报价区间系涵盖该设备不同配置/配件情况的价格区间，发行人根据实际需求的设备配置情况预估采购价格；连续流离心机采购价格系根据发行人近期采购同类设备的供应商投标价格预估

除上述预计采购单价100万元以上的设备外，发行人仍须为重组人凝血酶生产车间按需采购且单价较低的设备包括：

车间	工序	单价 100 万元以下的拟购置设备名称
细胞培养车间	种子细胞培养	生物安全柜、细胞培养温控摇床、水浴锅、台式离心机、杯式离心机、2-8℃冰箱等
	反应器培养	200L 不锈钢生物反应器、50L 不锈钢生物反应器、Wave 反应器、250L 不锈钢储罐、500L 不锈钢储罐、60kg 电子台秤等
	收获	500L 不锈钢搅拌罐(缓冲)、深层过滤夹具、超滤系统、超滤上清暂存罐等
	培养基配制	200L 不锈钢配液罐、500L 不锈钢配液罐、2500L 不锈钢配液罐、地秤等
	中控检测	生化分析仪、细胞计数仪、倒置显微镜(带电脑)、渗透压仪、浊度计、血气分析仪、2-8℃冰箱、杯式离心机、生物安全柜等
	辅助类设备	灭活系统等
生物纯化车间	缓冲液配制	不锈钢配液罐、转接板模块、工艺管路模块、地秤等
	纯化 1、纯化 2	装柱机、匀浆罐、中间体储存罐、深层过滤夹具等
	纯化 3	层流罩、Flexel Mag、驱动车等
	辅助类设备	灭菌柜、完整性测试仪等
生物制剂车间	清洗、灭菌	灭菌柜 0.8m ³ VHP 空间灭菌器等
	冻干和进出料	CIP 系统、ORABS 等
	环境	在线监测系统、房间固定层流罩等
	称量、配液、过滤	称量罩、不锈钢制品等

发行人本次重组人凝血酶生产车间中拟采购设备的种类系根据重组人凝血酶生产工艺所需车间的设计方案及其生产工序所需的设备情况进行预测和规划，具有合理性；拟采购设备数量系从生产车间预计产能出发，基于发行人研发过

程中的重组人凝血酶生产经验及相关参数，结合设备预计使用情况、单位体积下目标产物表达量、各生产工艺步骤所需设备情况进行测算后的结果，符合本次重组人凝血酶预计建设产能要求，具有合理性；拟采购设备单价均基于供应商报价区间、历史采购价格区间及市场因素综合确定。因此，重组人凝血酶生产车间中拟购置设备种类、数量和单价具有合理性。

（二）外用重组人凝血酶研发上市进展、未来生产计划、预期市场空间

1、外用重组人凝血酶研发上市进展、未来生产计划

2022年5月，重组人凝血酶的BLA申请获NMPA受理（受理号CXSS2200051国），预计将于2023年获批上市。2022年7月，发行人收到CDE签发的《药审中心关于启动外用重组人凝血酶注册现场核查的通知》（编号：No.HCY20220772）和《药审中心关于启动外用重组人凝血酶临床试验数据核查的通知》（编号：No.HCL20220313），根据《药品注册管理办法》有关规定，NMPA食品药品审核查验中心（CFDI）将对发行人申报注册的重组人凝血酶启动药品注册核查（药学、临床）。根据国家药品注册相关的法律法规要求，新药上市申请获得受理，并经过审评、药品临床试验现场检查、药品生产现场检查和审批等环节后，即可获得药品注册批件，随后可进入商业化生产和销售阶段。

目前发行人拥有一处重组蛋白药物生产车间，其重组人凝血酶的最大产能约为80万支/年，可以支持重组人凝血酶获批上市后的商业化生产。同时，发行人将通过本次募投项目的投入新增建设一处重组人凝血酶生产车间，扩大重组人凝血酶的产能，满足未来更大规模商业化生产及市场增长的需求。

结合当前国内最新疫情防控政策，本次募投项目拟建设的重组人凝血酶生产车间预计于2024底年完成建设并进行验收。本次募投项目重组人凝血酶生产车间建成后，公司将开展相关的工艺变更研究，将细胞培养扩大至3,000L反应器规模，在完成工艺变更验证研究后向NMPA申请工艺变更，获得批准后，重组人凝血酶生产车间可用于重组人凝血酶的商业化供应。发行人预计于获准3,000L规模生产后即组织开始生产，本次募集规划的产能为784万支/年，保守预计首年即2027年生产负荷率约为30%，次年生产负荷率约为70%，于获批后第3个完整年度生产负荷可达到满产状态。

2、预期市场空间

根据 Frost & Sullivan 数据，中国外科手术出血局部用药市场规模由 2016 年的 63.0 亿元增长到了 2020 年的 71.0 亿元。根据 Frost & Sullivan 的预测，预计到 2030 年，国内手术台数将达到 1.28 亿台。在手术台数增加，新一代局部止血药物的技术替代等多种驱动因素下，外科手术局部止血市场将会由 2020 年的 71.0 亿元增长至 2025 年的 125.0 亿元，年复合增长率为 12.0%，并由 2025 年的 125.0 亿元增长至 2030 年的 162.0 亿元，年复合增长率为 5.3%。

重组人凝血酶的临床应用定位为：任何毛细血管和小静脉渗血/小出血的辅助治疗及任何常规外科止血（如缝合、结扎或烧灼）无效或不适用时的止血。重组人凝血酶已完成的 I/II 期临床试验结果显示，该产品具有良好的安全性和突出的临床止血效果，在肝脏切除外科手术中 6 分钟止血率为 85.19%，总出血量比空白对照组下降约 50%。在模拟大动脉出血的临床前动物模型中，重组人凝血酶可吸收生物材料显示比现有临床应用产品更佳的止血效果和更短时间达到止血的能力，展现了同类最佳和大出血止血的临床应用前景。中国目前仅有发行人的重组人凝血酶已经完成 III 期临床试验并提交 BLA，全球范围内已在境外上市的同类产品仅有 Recothrom，重组人凝血酶有望填补国内此类产品的市场空白。

根据 Frost & Sullivan 分析，在本次募投项目拟建设的重组人凝血酶生产车间投产后，使用发行人重组人凝血酶的外科手术台数及占使用止血药物的外科手术台数的比例等情况具体预测如下：

项目	2027E	2028E	2029E	2030E
中国外科手术台数（千台）	112,635	117,929	123,118	128,289
外科手术局部止血药物渗透率	42.5%	41.4%	40.3%	39.2%
使用止血药物的外科手术台数（千台）	47,870	48,823	49,616	50,289
蛇毒凝血酶的手术台数市场份额	82.50%	80.48%	78.79%	77.84%
使用蛇毒凝血酶手术台数（千台）	39,491	39,294	39,091	39,147
人源/畜源凝血酶的手术台数市场份额	9.93%	10.13%	10.33%	10.53%
使用人源/畜源凝血酶手术台数（千台）	4,754	4,946	5,126	5,296
纤维蛋白粘合剂的手术台数市场份额	6.53%	6.93%	7.33%	7.73%
使用纤维蛋白粘合剂手术台数（千台）	3,124	3,382	3,635	3,886

项目	2027E	2028E	2029E	2030E
重组人凝血酶的手术台数市场份额	1.04%	2.46%	3.56%	3.90%
使用重组人凝血酶手术台数（千台）	500	1,200	1,764	1,960

数据来源：Frost & Sullivan 分析

注：上述测算的主要假设如下：

1、发行人的重组人凝血酶预计 2023 年上市，假设产能放量后进入医保，并于 2027 年正式执行医保价格；

2、外科手术局部止血药物市场的主要竞争者包括蛇毒凝血酶、人源/畜源凝血酶、纤维蛋白粘合剂、重组人凝血酶等；除重组人凝血酶外，其他药物均已获批，由于市场已经高度成熟，每种产品的台均费用以历史中标价格作为预测依据；

3、蛇毒凝血酶由于其在小血管和系统用药的优势，依然会占据市场的主流，但因对其安全性的担忧等因素，其市场份额会逐渐被人源/畜源凝血酶、纤维蛋白粘合剂与重组人凝血酶替代；

4、发行人重组人凝血酶每台手术平均用量为 4 支；本次募投项目拟建设的重组人凝血酶生产车间 2027 年投产，产能为 784 万支/年，2027 年达产 30%，2028 年达产 70%，2029 年达产 100%。

根据上述预测分析，使用发行人重组人凝血酶的外科手术台数、占整体使用止血药物的外科手术台数的市场份额于预测区间内逐步上升，主要系根据已有竞品的市场需求、历史市场份额的变动趋势情况及重组人凝血酶的市场需求、定价情况、发行人的产能情况等因素进行预测。重组人凝血酶未来手术台数市场份额实现增长的主要驱动因素具体分析如下：

（1）重组人凝血酶具有差异化的产品优势，相比市场上现有产品具有显著的有效性及安全性的提升

目前中国外科手术局部止血药物市场由多个种类的生化药物组成。中国现有的外科手术局部生物止血药物主要为蛇毒凝血酶、人血来源/动物血来源提取的凝血酶以及纤维蛋白粘合剂。蛇毒凝血酶、动物源性及人源性的凝血酶均存在一定的安全性风险和免疫原性风险，而重组人凝血酶需要经复杂重组蛋白的制备工艺获得，具有更高的生物安全性优势和更高的凝血活性。重组人凝血酶与国内已上市的外科手术止血药物的潜在优势具体对比如下：

产品	与已上市竞品的对比
蛇毒凝血酶	1) 为蛇毒提取产品，存在导致免疫原性、过敏等安全性风险； 2) 自蛇毒液中提取而得，来源受限制； 3) 难以实现快速、高效、成本可控、无来源限制的工业化生产。

产品	与已上市竞品的对比
人血来源/动物血来源凝血酶	1) 产品纯度低; 2) 为畜血源或人血源提取产品, 存在导致免疫原性等安全性风险; 3) 自人血液/动物血液中提取而得, 来源受限制; 4) 难以实现快速、高效、成本可控、无来源限制的工业化生产。
纤维蛋白粘合剂	1) 为畜血源或人血源提取产品, 存在导致免疫原性等安全性风险; 2) 来源受限制; 3) 难以实现快速、高效、成本可控、无来源限制的工业化生产。
重组人凝血酶	1) 重组人凝血酶采用的是公司基于专利技术在 CHO 细胞中生产纯化和激活获得, 其氨基酸序列和结构与天然存在的人凝血酶完全相同; 2) 止血效果显著: 1000IU/mL 组和 2000IU/mL 组的止血效果相近, 且均显著优于空白对照组; 1000IU/mL、2000IU/mL 和空白对照组的主要止血疗效终点 6 分钟止血率分别为 92.00%、88.46%和 66.67%; 3) 安全性好: 避免畜血源或人血源提取产品导致的安全性风险, 有利于取代动物或者人血浆来源产品用于临床; 4) 可以很好地克服血浆来源凝血酶或血凝酶的紧缺、血浆提取产品潜在的安全性风险高和血浆提取产品的生产成本高等缺点, 从而实现快速、高效、成本可控、无来源限制的工业化生产; 5) 未来可拓展系列衍生止血产品: 重组人凝血酶无损交联到可吸收生物材料, 研发出紧急状态下急救和快速止血用可吸收生物材料、重组人凝血酶可吸收生物材料等。

(2) 发行人将根据市场需求情况进行合理定价, 并适时推动纳入医保目录, 促进重组人凝血酶市场份额提升

发行人重组人凝血酶将根据市场已有竞品的定价情况、实际市场需求情况等要素进行合理定价, 并适时推动纳入国家医保目录。发行人重组人凝血酶已建立一定规模产能的商业化生产设施, 可实现成本可控的商业化生产, 将为未来产品的合理定价打下基础。随着本次募投项目建成后产能规模的扩大, 重组人凝血酶有望实现生产成本的进一步降低。重组人凝血酶的合理定价、积极的销售推介及医保推动预计亦将是未来重组人凝血酶市场份额提升的重要驱动因素之一。

(3) 发行人将通过销售团队的建设及寻求潜在合作伙伴共同合作推广等方式加强重组人凝血酶的市场教育和推广

发行人将围绕重组人凝血酶的销售组建更加全面和综合的销售团队, 进行国内市场的学术推广和销售支持, 通过对医生及患者教育、市场培训、产品宣传等积极布局, 持续扩大产品市场占有率。发行人亦将考虑与具有市场高渗透率的合作伙伴共同合作推广等方式进一步加大销售和推广力度。发行人将会与

不同的潜在合作伙伴进行探讨，力争使该产品能够得到迅速的推广和应用，提高产品的市场份额。

综上，本项目生产的重组人凝血酶有望填补国内市场空白，使更多患者获益，因此本项目的建设具有必要性；同时，本项目的市场空间广阔，预计长期市场销量将可以满足本项目的产能，因此本项目的投资规模具有合理性。

（三）产能利用率及新增产能消化措施

1、重组人凝血酶生产车间产能利用率

中国目前仅有发行人的重组人凝血酶已经完成 III 期临床试验并提交 BLA，全球范围内已经在境外上市的同类产品仅有 Recothrom，重组人凝血酶有望填补国内此类产品的市场空白。根据 Frost & Sullivan 的预测，未来中国市场将有望消化发行人重组人凝血酶生产车间生产的产品。本次募投项目投资的重组人凝血酶生产车间预计产能为 784 万支/年，预计 2027 年生产负荷为 30%，2028 年生产负荷为 70%，2029 年可进入满产状态。根据建设规划及当前最新的疫情进展，发行人预计重组人凝血酶生产车间可于 2026 年完成监管审查，可于 2027 年进入生产状态。根据 Frost & Sullivan 对重组人凝血酶的销售预测，结合重组人凝血酶生产车间的产能情况，其建成投产后的产能利用率预测如下：

项目	2027E	2028E	2029E	2030E
使用止血药物的手术台数（千台）	47,870	48,823	49,616	50,289
使用重组人凝血酶的手术市场份额	1.04%	2.46%	3.56%	3.90%
重组人凝血酶手术台数（千台）	500	1,200	1,764	1,960
重组人凝血酶使用量（千支）	2,000	4,800	7,056	7,840
重组人凝血酶生产车间产能（千支，前两年产能负荷分别为 30%、70%）	2,352	5,488	7,840	7,840
产能利用率	85.03%	87.46%	90.00%	100.00%

注：假设发行人重组人凝血酶每台手术平均用量为 4 支；本次募投项目拟建设的重组人凝血酶生产车间于 2027 年投产，产能为 784 万支/年，2027 年达产 30%，2028 年达产 70%，2029 年达产 100%

综上所述，由于全球范围内已经在境外上市的同类产品仅有 Recothrom，重组人凝血酶有望填补国内此类产品的市场空白，未来中国市场将有望消化发

行人重组人凝血酶生产车间生产的产品，预计重组人凝血酶生产车间建成后产能利用率较高。

2、新增产能消化措施

募投项目建成后，发行人将通过完善经销商模式、加强学术推广、扩充销售人员数量、充分发挥丰富的产品线优势、与专业市场推广服务商合作等方式促进产品销售，充分消化新增产能，募投项目新增产能消化措施如下：

（1）完善经销商体制，在经销商资格、渠道控制上对经销商进行监督管理，了解经销商在授权经销区域内的销售情况，加强与实力雄厚的经销商建立紧密合作，并积极培训经销商，做到推广专业化、标准化；

（2）发行人通过定期参与国内外学术会议交流，组织学术会议推广、培训医生、患者教育等方式，力争进一步提升产品知名度、扩大市场份额，同时提供产品销售的技术和知识支持；

（3）扩充销售人员的数量，保持具有吸引力的销售薪酬体系，吸引市场拓展、渠道管理方面的优秀人才。同时加强销售团队建设，组织对销售团队进行专业化培训，提供优质的售前售后服务；

（4）依托发行人多样化的优质产品，形成各产品市场营销的联动性，提升发行人产品销售终端三甲医院的覆盖率；

（5）此外，发行人亦将考虑与具有市场高渗透率的合作伙伴共同合作推广等方式进一步加大销售和推广力度。发行人将会与不同的潜在合作伙伴进行探讨，力争使该产品能够得到迅速的推广和应用，充分实现其商业价值。

综上所述，发行人将积极推动在研项目的研发进展与商业化进程，凭借潜在的广阔市场空间、产品较好的临床效果和在市场上良好的品牌形象，并借助发行人不断扩充的销售团队和持续拓宽的营销渠道，发行人预计能够充分消化新增产能。

三、核查程序和核查意见

（一）核查程序

保荐机构执行了以下核查程序：

- 1、查阅了发行人关于本次向特定对象发行 A 股股票的可行性分析报告、预案文件、董事会决议、股东大会决议以及发行人的定期公告、临时公告；
- 2、查阅了新药研发项目相关在研管线的研发综述、可行性研究报告；
- 3、查阅了生物创新药行业研究报告、同行业公司公开披露资料；
- 4、针对本次募投项目中新药研发项目及新药研发生产中心三期工程建设项目的必要性及合理性，访谈了发行人高级管理人员；
- 5、查阅了发行人与研发服务供应商等签订的采购合同，分析本次募投项目投入规模的合理性；
- 6、检索了药物临床试验登记与信息公示平台和 <https://clinicaltrials.gov/>等，查询同行业公司相关临床试验的信息；
- 7、查阅了供应商对重组人凝血酶生产车间拟采购设备的报价材料；
- 8、查阅了新药研发生产中心三期工程建设项目的可行性研究报告。

（二）核查意见

经核查，保荐机构认为：

1、本次募投项目中“新药研发项目”的实施有助于发行人丰富在研药物的研发管线，推进在研产品管线研发进程，提升发行人的科技创新水平，保持核心竞争力；本次募投项目中“新药研发生产中心三期工程项目”的实施有利于扩大重组人凝血酶产能，有利于增强发行人研发成果转化及产业化能力，助力发行人成为具备现代化研发及生产能力的创新药企业。本次募投项目具有必要性。

2、本次募投项目中的“新药研发项目”投入规模系依据在研项目具体情况、市场研发服务供应商及临床中心服务价格、发行人研发经验等因素进行的预测；重组人凝血酶生产车间的拟购置设备数量及种类系根据重组人凝血酶的预期市场空间、销量及预计产能等各项因素综合考虑后的预测结果，重组人凝血酶生

产车间的拟购置设备的单价主要系根据供应商的报价区间，并结合市场行情、过往采购经验等因素进行预测。本次募投项目的投入规模具有合理性。

问题 3 关于补充流动资金

根据申报文件，本次募投项目中拟募集资金投资金额的非资本性支出为123,110万元，占本次发行拟使用募集资金投资总额的84.59%。

请发行人说明：（1）本次募投项目中资本性支出和非资本性支出的具体构成、金额和占比情况；（2）发行人是否属于“具有轻资产、高研发投入特点的企业”，并充分论证补充流动资金、偿还债务超过募集资金总额的30%的合理性。

请保荐机构、申报会计师结合《上海证券交易所科创板上市公司证券发行上市审核问答》问题4进行核查并发表明确意见。

回复：

一、本次募投项目中资本性支出和非资本性支出的具体构成、金额和占比情况

发行人本次募集资金将用于以下项目：

单位：万元

序号	项目名称	拟募集资金投资额	资本性支出金额	资本性支出占比
1	新药研发项目	123,110	-	-
2	新药研发生产中心三期工程建设项目	22,419	22,419	100.00%
合计		145,529	22,419	15.41%

发行人本次募投项目中的新药研发项目拟使用募集资金投资额为123,110万元，上述募集资金将主要用于有重大临床进展的在研产品、新增在研产品、已有产品拓展适应症、相关产品开展国际临床试验的研发，以及创新药物靶点验证与开发、创新药临床前研究和概念验证研究，相关支出均为非资本性支出，占本次募集资金总额的比例为84.59%。本次新药研发项目拟使用募集资金将主要用于支付新药研发项目涉及的相关支出，其中拟用于支付给发行人研发人员的薪酬总额为15,422万元，具体情况如下：

单位：万元

新药研发项目	研发人员薪酬 ^{注1}	其他投入 ^{注2}	小计
杰克替尼片	6,399	40,526	46,925
ZG19018片	2,700	16,237	18,937
ZG005粉针剂	4,193	28,884	33,078
临床前及临床概念验证研究	2,130	22,040	24,170
合计	15,422	107,688	123,110

注1：研发人员薪酬包括临床研发人员薪酬及药学研究人员薪酬；

注2：其他投入主要包括研发过程中所需的技术服务费、临床研究费、药学研究费用等

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》之问题4的相关规定，发行人本次募投项目中上述拟用于支付给发行人研发人员的薪酬应视同补充流动资金且属于非资本性支出，其金额为15,422万元，占本次募集资金总额的比例为10.59%。除支付给发行人研发人员的薪酬外，本次新药研发项目中发行人的其他投入主要包括研发过程中所需的技术服务费、临床研究费、药学研究费用等，总计107,688万元，占本次募集资金总额的74.00%。上述研发过程中所需的技术服务费、临床研究费、药学研究费用等投入不能直接产生收益，不同于传统制造业企业使用资金支付人员工资、货款等支持企业生产、销售的与补充流动资金和营运有关的经营性支出。作为新药研发企业，发行人上述研发过程中所需的技术服务费、临床研究费、药学研究费用等投入以推动在研产品临床前及临床研究为主要目的，旨在获取专利等无形资产和取得药品的注册批件，打造核心技术和竞争力，并最终实现未来产品的商业化收入或产品技术授权许可收入。

新药研发生产中心三期工程建设项目拟使用募集资金22,419万元，上述募集资金将用于购置重组人凝血酶生产车间的设备，相关支出为资本性支出，占本次募集资金总额的比例为15.41%。

据此计算，发行人本次募投项目中拟募集资金投资金额的非资本性支出占本次发行拟使用募集资金投资总额的84.59%。

报告期内，发行人研发支出的资本化会计政策具体如下：

研究开发支出根据其性质以及研发活动最终形成无形资产是否具有较大不确定性，分为研究阶段支出和开发阶段支出。新药研发项目研究阶段系指集团新药研发项目获取国家药监局核发临床试验批件前的阶段；新药研发项目开发阶段系指集团新药研发项目获取国家药监局核发临床试验批件后开始进行临床试验，到获取新药证书或生产批件前的阶段。研究阶段的支出，于发生时计入当期损益。开发阶段的支出，同时满足下列5项条件的予以资本化，记入开发支出：

- （1）完成该无形资产以使其能够使用或出售在技术上具有可行性；
- （2）具有完成该无形资产并使用或出售的意图；
- （3）运用该无形资产生产的产品存在市场或无形资产自身存在市场；
- （4）有足够的技术、财务资源和其他资源支持，以完成该无形资产的开发，并有能力使用或出售该无形资产；
- （5）归属于该无形资产开发阶段的支出能够可靠地计量。

不满足上述条件的开发阶段的支出，于发生时计入当期损益。前期已计入损益的开发支出在以后期间不再确认为资产。已资本化的开发阶段的支出在资产负债表上列示为开发支出，自该项目达到预定可使用状态之日起转为无形资产列报。

根据上述会计政策，发行人将符合条件的开发阶段研发支出资本化，将不符合条件的开发阶段研发支出及全部研究阶段研发支出予以费用化。报告期内，发行人管理层结合研发支出资本化会计政策的相关规定进行合理审慎判断，全部研发支出均计入当期损益。发行人研发支出资本化会计政策与同行业可比公司对比如下：

证券代码	证券简称	研发支出资本化会计政策
300558.SZ	贝达药业	1、对于 1、2 类新药，自开始至开展实质性 III 期临床试验前为研究阶段，自开始开展实质性 III 期临床试验至取得生产批件的期间为开发阶段。 2、对于 3 类仿制药，自开始至取得临床试验批件的期间为研究阶段，取得临床试验批件后至取得生产批件的期间为开发阶段。 3、对于 4 类仿制药，整个研发阶段作为研究阶段，其所发

证券代码	证券简称	研发支出资本化会计政策
		生的支出均予以费用化。 4、对于生物类仿制药（单抗药物），自开始至取得临床试验批件的期间为研究阶段，取得临床试验批件后至取得生产批件的期间为开发阶段。 5、对于以 II 期临床试验支持上市申请的新药研发项目，自开始至开展实质性 II 期临床试验前为研究阶段，自开始开展实质性 II 期临床试验至取得生产批件的期间为开发阶段。 研究阶段的支出，于发生时计入当期损益。开发阶段的支出同时满足下列条件的，确认为无形资产，不能满足下述条件的开发阶段的支出计入当期损益：1、完成该无形资产以使其能够使用或出售在技术上具有可行性；2、具有完成该无形资产并使用或出售的意图；3、无形资产产生经济利益的方式，包括能够证明运用该无形资产生产的产品存在市场或无形资产自身存在市场，无形资产将在内部使用的，能够证明其有用性；4、有足够的技术、财务资源和其他资源支持，以完成该无形资产的开发，并有能力使用或出售该无形资产；5、归属于该无形资产开发阶段的支出能够可靠地计量。 无法区分研究阶段支出和开发阶段支出的，将发生的研发支出全部计入当期损益。
688180.SH	君实生物	将为进一步开发活动进行的资料及相关方面的准备活动作为研究阶段，无形资产研究阶段的支出在发生时计入当期损益。在公司已完成研究阶段的工作后再进行的开发活动作为开发阶段。开发阶段的支出同时满足下列条件时，才能确认为无形资产：完成该无形资产以使其能够使用或出售在技术上具有可行性；具有完成该无形资产并使用或出售的意图；无形资产产生经济利益的方式，包括能够证明运用该无形资产生产的产品存在市场或无形资产自身存在市场，无形资产将在内部使用的，能够证明其有用性；有足够的技术、财务资源和其他资源支持，以完成该无形资产的开发，并有能力使用或出售该无形资产；归属于该无形资产开发阶段的支出能够可靠地计量。 具体而言，公司以研发药品获得国家药监局或国外同类监管机构颁发的正式药品注册批件或其他使得药品可以进入生产和商业化环节的批准（不包括有条件上市的药品注册批件）作为公司内部研究活动开发阶段产生的研发支出资本化的起点，相关在研药品取得药品上市批准前全部费用化。
688321.SH	微芯生物	在具体判断研发支出资本化时，公司取得 III 期注册性临床试验批件(最后一期)；或取得 II/III 期联合批件且有足够外部证据证明实质开展 II 期注册性临床试验(最后一期)；或取得 II/III 期联合批件且有足够外部证据证明实质开展 III 期注册性临床试验(最后一期)的，在同时满足确认为无形资产的五个条件情况下进行资本化。对于不符合上述条件的(如取得 II/III 期联合批件并拟开展 II/III 期临床试验)则全部费用化。
1801.HK	信达生物	1、研究活动所产生的开支在其发生的期间确认为费用； 2、源自开发活动（或源自内部项目开发阶段）由内部产生的无形资产只会在以下各项全被证实的情况下确认：（1）技术上可完成无形资产以供使用或出售；（2）有意完成及使用或出售无形资产；（3）能够使用或出售无形资产；

证券代码	证券简称	研发支出资本化会计政策
		(4) 无形资产将如何产生可能的未来经济利益；(5) 具有足够技术、财务及其他资源可完成开发并使用或出售无形资产；(6) 能够可靠地计量无形资产在开发阶段应占的费用。内部产生的无形资产的初始确认金额为该等无形资产首次符合上述确认条件当日起所产生开支的总额。倘并无内部产生的无形资产可予确认，则开发开支将于产生期间自损益确认。
9966.HK	康宁杰瑞	当且仅当以下各项得到证明时，因开发活动（或内部项目的开发阶段）产生的内部产生之无形资产予以确认：(1) 技术上可完成无形资产以供使用或出售；(2) 有意完成及使用或出售无形资产；(3) 能够使用或出售无形资产；(4) 无形资产将如何产生可能的未来经济利益；(5) 具有足够技术、财务及其他资源可完成开发并使用或出售无形资产；(6) 能够可靠地计量无形资产在开发阶段应占的费用。内部产生的无形资产的初始确认金额为该等无形资产首次符合上述确认条件当日起所产生开支的总额。倘并无内部产生的无形资产可予确认，则开发开支将于产生期间自损益确认。

资料来源：上市公司定期报告

发行人本次新药研发项目拟募集资金投资额共计 123,110 万元，该项目中拟用于产品 III 期临床试验所需的金额共计 79,679 万元，目前上述 III 期临床试验的支出预计将无法满满足发行人研发费用资本化确认的条件。假设发行人 III 期临床试验及以后的研发支出能够满足资本化条件，则该等支出可被视为资本性支出。在这一假设成立的前提下，发行人本次募投项目中的非资本性支出将下降至 43,431 万元，非资本性支出占本次发行拟使用募集资金投资总额的比例将下降至 29.84%。

二、发行人是否属于“具有轻资产、高研发投入特点的企业”，并充分论证补充流动资金、偿还债务超过募集资金总额的 30% 的合理性

（一）发行人属于具有轻资产、高研发投入特点的企业

1、发行人具有轻资产的运营模式，符合行业特性

发行人具有轻资产的运营模式。与传统制造业企业不同，发行人所处的创新药行业高度依赖研发，并主要依靠研发人员长期的研究和研发技术的持续积累，产品上市前通常需要经过临床前研究、I/II/III 期临床研究才能实现产业化，对固定资产的占用较少，具有研发驱动、技术密集型的典型特征和轻资产运营

的经营特点。

2019 年度、2020 年度、2021 年度及 2022 年 1-6 月，发行人研发费用与同期购建固定资产、无形资产和其他长期资产支付现金金额的比例与同行业可比公司对比如下：

证券代码	证券简称	2022 年 1-6 月	2021 年度	2020 年度	2019 年度
300558.SZ	贝达药业	59.81%	74.63%	52.91%	52.60%
688180.SH	君实生物	701.34%	229.41%	306.31%	109.72%
688321.SH	微芯生物	28.67%	45.08%	27.45%	38.67%
1801.HK	信达生物	不适用	不适用	不适用	不适用
9966.HK	康宁杰瑞	不适用	不适用	不适用	不适用
平均值		263.27%	116.37%	128.89%	67.00%
发行人		554.69%	720.11%	544.72%	1,217.07%

资料来源：定期报告、招股说明书

注：同行业可比公司中信达生物、康宁杰瑞未披露购建固定资产、无形资产和其他长期资产支付现金金额

报告期各期，同行业可比公司研发费用与同期购建固定资产、无形资产和其他长期资产支付现金金额的比例处于较高水平，且发行人该比例高于行业平均值，符合行业特性及轻资产运营模式的特点。

截至 2021 年末及 2022 年 6 月末，发行人流动资产占总资产的比例为 80.53%及 78.37%，与同行业可比公司对比如下：

证券代码	证券简称	2022 年 6 月 30 日	2021 年 12 月 31 日
300558.SZ	贝达药业	23.87%	26.37%
688180.SH	君实生物	46.93%	52.97%
688321.SH	微芯生物	30.22%	33.72%
1801.HK	信达生物	69.28%	71.11%
9966.HK	康宁杰瑞	75.88%	78.24%
平均值		49.24%	52.48%
发行人		78.37%	80.53%

资料来源：定期报告、招股说明书

截至 2021 年末及 2022 年 6 月末，发行人流动资产占总资产的比例高于行业平均值，符合行业特性及轻资产运营模式的特点。

2、发行人属于高研发投入型企业，已形成较为突出的研发创新优势

发行人具有高研发投入的特点，且已形成突出的研发创新优势。2019 年度、2020 年度、2021 年度及 2022 年 1-6 月，发行人保持较高的研发投入强度，研发费用分别为 18,384.15 万元、31,419.83 万元、50,939.43 万元及 25,537.72 万元，研发投入合计 126,281.13 万元，其中 2019 年度至 2021 年度研发投入年复合增长率为 66.46%。

2021 年度，发行人人均研发投入与同行业可比公司对比情况如下：

单位：万元、人、万元/人

证券代码	证券简称	研发费用	年末研发人员人数	研发费用/研发人员人数
300558.SZ	贝达药业	56,594.78	575	98.43
688180.SH	君实生物	206,873.93	896	230.89
688321.SH	微芯生物	13,002.62	260	50.01
1801.HK	信达生物	247,806.70	1,177	210.54
9966.HK	康宁杰瑞	48,136.10	不适用	不适用
平均值		114,482.83	727	147.47
发行人		50,939.43	311	163.79

资料来源：可比公司定期报告

注：康宁杰瑞未披露 2021 年末研发人员人数；可比公司研发费用/研发人员人数的平均值为各公司研发费用/研发人员人数数值的算术平均值

2021 年度，发行人人均研发投入高于可比公司平均水平，符合创新药行业高研发投入特点。

截至 2022 年 6 月 30 日，发行人共有研发人员 321 人，占员工总人数的比例达 39.39%，其中硕士学历人员 125 人，博士以上学历人员 26 人，硕士以上学历人员合计占研发人员总人数的比例为 47.04%。经过持续的技术积累和研发投入，发行人已建立两个新药创制核心技术平台，即小分子药物研发及产业化平台、复杂重组蛋白生物新药和抗体新药研发及产业化平台，并在此基础上研发了十多个具有重要临床和市场价值、技术壁垒高的小分子/复杂重组蛋白/抗体

新药，适应症覆盖肝癌、非小细胞肺癌、结直肠癌、甲状腺癌、骨髓增殖性疾病等恶性肿瘤，以及出血、自身免疫性疾病、肝胆疾病等多个治疗领域。2021年6月，发行人产品多纳非尼片一线治疗晚期肝细胞癌获得上市批准；2022年8月，多纳非尼片治疗进展性、局部晚期或转移性放射性碘难治性分化型甲状腺癌获得上市批准。截至本回复出具之日，发行人已拥有16个主要在研药品的46项主要在研项目，其中，除多纳非尼片外，3个在研药品的8项适应症处于新药上市申请、III期或注册临床试验阶段，6个在研药品处于I或II期临床试验阶段，6个在研药品处于临床前研发阶段，较发行人首次公开发行股票时增加数项新的在研项目。同时，发行人子公司GENSUN将GS02（TIGIT单抗）及GS19（PD-L1/TGF- β 双特异抗体）项目的大中华区权益分别授权予齐鲁制药、开拓药业。

本次“新药研发项目”主要用于进一步推进杰克替尼片、ZG19018片、ZG005粉针剂等新药研发进程及全球同步开发，同时推进创新药物靶点验证与开发、创新药临床前研究和概念验证研究。创新药临床试验监管严格，过程周期较长，试验复杂，对企业的资金投入有着较高要求。本次募投项目的实施将扩充发行人的资金来源，有助于发行人进一步布局大病种和罕见病，拓展和丰富发行人研发管线；有助于加快创新药物开发进度，提升发行人核心竞争能力；有利于进一步推进发行人业务的全球布局，贯彻国际化发展战略。

本次“新药研发生产中心三期工程建设项目”拟新建重组人凝血酶生产车间、生物药研发中试车间、综合性仓储中心及动力中心等，有助于发行人扩大重组人凝血酶产能，进一步提升商业化能力；有利于扩大生物药研发中试产能，进一步增强发行人生物药研发能力；有助于新建配套设施，完善发行人商业化设施体系，提高综合竞争实力。

综上，发行人属于具有轻资产、高研发投入特点的企业。

（二）补充流动资金、偿还债务超过募集资金总额的30%具有合理性

如前所述，发行人具有轻资产的运营模式，且属于高研发投入型企业，已形成较为突出的研发创新优势。同时，发行人属于创新药研发及生产企业，其科技创新属性需要持续进行大量的资金及人力投入，具有较高金额的研发投入

需求。具体如下：

1、发行人所处的创新药行业具有科技创新属性

创新药行业是国家战略性新兴产业，新药研发技术含量高，具有研发周期长、投入大、产出不确定等特点。环境和生活方式的变化使得流行疾病种类越发丰富，发病机理越发复杂。不同疾病涉及的研究领域和技术手段有所差异，且药物开发涉及分子生物学、细胞生物学、CMC、药物代谢动力学、药效学、统计学等多学科整合，具备技术门槛高的科技创新属性。

当下中国正处于从制药大国向制药强国迈进的历史性进程中，政府从多方面颁布鼓励政策，支持并鼓励生物创新药的研发。2021年3月，全国人民代表大会通过了《中华人民共和国国民经济和社会发展第十四个五年规划和2035年远景目标纲要》，规划提出“完善创新药物、疫苗、医疗器械等快速审评审批机制，加快临床急需和罕见病治疗药品、医疗器械审评审批，促进临床急需境外已上市新药和医疗器械尽快在境内上市”。2021年11月19日，药品评审中心发布《以临床价值为导向的抗肿瘤药物临床研发指导原则》（以下简称“《指导原则》”），提出创新药研发应以患者需求为导向、临床研发规范化。本次《指导原则》的推出，是对2017年美国FDA以及2020年ICH（国际人用药品注册技术协调会）相关药物临床开发指导原则的呼应，明确指出抗肿瘤药的临床研究应以患者需求为导向，对机制研究、精准化治疗、治疗需求的动态变化、药物安全性、治疗体验和便利性5个方面提出了更高的要求。《指导原则》对于临床进度靠后、拥有相同靶点/作用机制的me-too类药物开发提出更高的要求，并可能导致相对现有BSC（Best-Supportive-Care，最佳支持治疗）不具备显著临床优势的产品停止开发。同时，对于真正意义上的First-in-class（同类首创）和Best-in-class（同类最优）的研究药物树立了明确的临床试验规范和标准，避免市场存在较多me-too竞争药物，为相对现有BSC具备显著临床优势或差异化优势的产品提供鼓励和积极支持。《指导原则》的推出，长期来看有助于鼓励具有真正临床价值的创新，减少同质化竞争，为国内创新药开发在更高层次上参与全球竞争作出引导。

发行人专注于肿瘤、出血及血液疾病、免疫炎症性疾病和肝胆疾病等多个

治疗领域的创新驱动型化学及生物新药的研发和生产，是按科创板第五套标准上市的具有轻资产、高研发投入特点的创新药研发及生产企业，具有科技创新属性。通过资本市场融资推动产品研发和商业化是此类企业的必经之路，也是过去三十多年欧美发达国家生物技术创新企业的成功经验。本次募投项目的实施有助于发行人提升在肿瘤、出血及血液疾病和免疫炎症性疾病等多个治疗领域的新药研发、生产一体化能力，持续提升发行人的科技创新实力，满足国内外巨大的医药市场需求。

2、发行人所处的创新药行业需要持续高额研发投入才能保持竞争优势

新药行业研发周期长、研发投入高，产品上市前通常需要经过临床前研究、I/II/III 期临床研究，单个产品的研发周期可能超过十年，研发投入数亿元。对于创新药企业，每年研发投入达到一定规模且持续投入研发是公司保持技术和竞争优势、以及多产品管线同步推进的关键因素之一。对于拥有多个产品管线的创新药公司，即使有个别产品已经上市销售形成销售收入，在一定时间段内仍需要依托内外部资金维持较高金额的研发投入。因此，充分利用内外部的融资渠道，公司方可充分支持多个产品管线的研发进度，确保公司持续保持技术、研发和竞争优势，为后续产品的尽快上市以及收入的持续稳定增长奠定基础。

因此，A 股及港股已上市创新药公司进行再融资以支持在研管线的研发已成为行业惯例。近年来，A 股及港股部分上市创新药公司主要再融资情况如下：

名称	代码	上市日期	IPO募金额 (亿元)	再融资公告 日期	发行方式	募资总额 (亿元)	募集资金投资项目
百济神州	6160.HK	2018/8/8	59.38	2020/7/13	配售	134.78	(1) 资助公司研究及临床开发活动, 推进其管线产品, 以及发展及扩展其临床前项目 (2) 推进业务开发活动, 以通过授权许可或收购(如适用) 新增技术、药物或候选药物、肿瘤学领域内外其他资产或业务扩展公司的商业及开发阶段产品组合或其他战略投资或机会 (3) 投资公司批准产品于中国、美国以及其他可能地区市场的商业活动 (4) 扩展并进一步建立公司在商业化、制造以及研发等领域的全球组织及能力
				2019/11/1	配售	23.30	公司运营
信达生物	1801.HK	2018/10/31	31.85	2021/1/15	配售	39.62	(1) 加快投资及开发全球领先创新产品的多项临床试验计划 (2) 潜在产品授权及可能进行并购活动 (3) 进一步扩大产能 (4) 营运资金及其他一般企业用途
				2020/7/23	配售	23.55	(1) 苏州的达伯舒二期生产设施及额外产能 (2) 国际临床试验 (3) 用于一般企业用途
				2020/2/13	配售	19.74	产能扩张
				2019/10/4	配售	20.00	(1) 核心产品的临床试验、注册备案的准备事宜及计划的商业化推出 (2) 其他管线候选药物的相同事宜
神州细胞	688520.SH	2020/6/22	12.01	2021/11/24	向特定对象 发行股票	22.40	新药研发项目
贝达药业	300558.SZ	2016/11/7	6.57	2020/12/15	向特定对象 发行股票	10.02	(1) 新药研发及研发设备升级项目 (2) 补充流动资金
微芯生物	688321.SH	2019/8/12	9.45	2022/2/18	向不特定对象发行可转换公司债券	5.00	(1) 创新药生产基地(三期)项目 (2) 西奥罗尼联合紫杉醇治疗卵巢癌III期临床试验项目 (3) 补充流动资金

资料来源：上市公司公告

注：以上金额币种为人民币，涉及外币换算的以公告日汇率计算

综上，发行人属于具有轻资产、高研发投入特点的企业，已形成较为突出的研发创新优势，较高金额的研发投入是保持竞争优势的需要，符合创新药行业的特征。此外，发行人本次募投项目中的新药研发项目中拟投入确定性相对较高的 III 期临床试验的金额为 79,679 万元，占新药研发项目拟投入总额（即 123,110 万元）的 64.72%，占比较高。其中，在本次募投项目中，处于临床阶段的杰克替尼片、ZG19018 片和 ZG005 粉针剂按临床阶段划分的拟投入金额具体情况如下：

单位：万元

药品名称	适应症	临床 I 期投入金额	临床 II 期投入金额	临床 III 期投入金额	投资金额合计
杰克替尼片	中、重度特应性皮炎	-	-	20,018	20,018
	强直性脊柱炎	-	-	19,146	19,146
	骨髓纤维化（美国开发）	7,761	-	-	7,761
ZG19018 片	KRAS G12C 突变晚期肿瘤	1,750	1,750	15,437	18,937
ZG005 粉针剂	晚期肿瘤	1,782	6,218	25,078	33,078
临床阶段药物投入金额合计		11,293	7,968	79,679	98,939

注：杰克替尼片治疗中、重度特应性皮炎及强直性脊柱炎项目的临床 III 期投入金额包括 NDA 所需预算；各期投资金额以四舍五入方式保留至整数位

因此，本次募投项目中发行人补充流动资金、偿还债务等投入占比超过 30%的情况具有合理性。

三、中介机构核查程序和核查意见

（一）核查程序

保荐机构、申报会计师履行了如下核查程序：

1、查阅发行人关于本次向特定对象发行股票的可行性分析报告、预案文件、董事会决议、股东大会决议以及公司定期公告、临时公告、年度审计报告；

2、查阅同行业上市公司公开披露资料、创新药行业研究报告等资料；

3、结合《上海证券交易所科创板上市公司证券发行上市审核问答》问题 4 的相关规定，访谈发行人管理层，了解发行人是否属于“具有轻资产、高研发投入特点的企业”，并论证本次募投项目中补充流动资金、偿还债务超过募集资金总额的 30%的合理性。

（二）核查意见

经核查，保荐机构、申报会计师认为：

发行人属于具有轻资产、高研发投入特点的企业，本次募投项目中补充流动资金、偿还债务占比超过 30%具有合理性，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》问题 4 的规定。

问题 4 关于前次募投项目

根据申报文件和公开资料，（1）“新药研发项目”进行了两次变更，第一次变更涉及部分子项目变更、金额调整及新增子项目，第二次变更涉及部分子项目变更；（2）“新药研发生产中心二期工程建设项目”存在增加实施地点的情形，截至2022年3月31日，募集资金使用进度比例为13.48%；（3）2021年3月末，发行人在建工程中“新药研发生产中心二期工程建设项目”余额为2,174.53万元，前次募集资金使用情况对照表中该项目的实际投资金额为5,722.87万元。

请发行人说明：（1）前次募投“新药研发项目”两次变更的具体情况及其原因，各子项目投入金额及具体明细；（2）“新药研发生产中心二期工程建设项目”增加实施地点的原因及具体情况，目前建设进展及未来投资计划，项目是否存在延期情况，实施进度较低的原因及其对生产经营的影响，募投项目实施是否存在重大不确定性；（3）在建工程中“新药研发生产中心二期工程建设项目”余额与前次募集资金使用情况对照表中该项目的实际投资金额存在差异的原因。

请保荐机构就（1）、（2）事项进行核查并发表意见，请申报会计师就（3）事项核查并发表意见。

回复：

一、前次募投“新药研发项目”两次变更的具体情况及其原因，各子项目投入金额及具体明细

（一）前次募投“新药研发项目”两次变更的具体情况及其原因

发行人首次公开发行A股股票（即前次发行）的募集资金总额为202,560.00万元；扣除发行费用后，募集资金净额为190,822.08万元，上述资金已于2020年1月全部到位。信永中和会计师事务所（特殊普通合伙）对发行人前述资金到位情况进行了审验，并于2020年1月20日出具了XYZH/2020CDA50001号《验资报告》。上述募集资金到账后，已全部存放于经发行人董事会批准开设的募集资金专项账户内。

1、“新药研发项目”第一次变更

前次募投“新药研发项目”第一次变更内容包括募集资金投资项目和金额，具体情况如下：

(1) 增加募集资金投资计划原有“杰克替尼片治疗骨髓纤维化II期、III期临床试验及药学研究”、“杰克替尼片治疗重症斑秃II期、III期临床试验”和“杰克替尼片治疗特发性肺纤维化II期、III期临床试验”三个子项目投资金额，计划分别增加投资13,000.00万元、6,000.00万元和1,900.00万元，所需资金来源于投资暂停或调减的子项目；

(2) 新增“探索性研究项目”，计划投入资金4,523.44万元，所需资金来源于投资暂停或调减的子项目；

(3) 暂停“多纳非尼治疗鼻咽癌Ib期、III期临床试验”、“ZG0588非酒精性脂肪性肝炎适应症临床前研究、临床研究及药学研究”两个子项目，减少“奥卡替尼治疗ALK/ROS1突变的非小细胞肺癌的临床试验及药学研究”投资预算，节余募集资金全部调整至其他增加投资及新增的子项目中。

本次变更、金额调整及新增子项目前后的比较情况如下：

单位：万元

项目名称	调整前 拟投资金额	调整后 拟投资金额	较调整前 增减金额
杰克替尼片治疗骨髓纤维化II期、III期临床试验及药学研究	13,546.70	26,546.70	13,000.00
杰克替尼片治疗重症斑秃II期、III期临床试验	4,300.44	10,300.44	6,000.00
杰克替尼片治疗特发性肺纤维化II期、III期临床试验	4,349.58	6,249.58	1,900.00
探索性研究项目	-	4,523.44	4,523.44
多纳非尼治疗鼻咽癌Ib期、III期临床试验	4,978.94	-	-4,978.94
ZG0588非酒精性脂肪性肝炎适应症临床前研究、临床研究及药学研究	11,387.65	43.15	-11,344.50
奥卡替尼治疗ALK/ROS1突变的非小细胞肺癌的临床试验及药学研究	12,692.63	3,592.63	-9,100.00

“新药研发项目”第一次变更的具体原因如下：

(1) 增加“杰克替尼片治疗骨髓纤维化II期、III期临床试验及药学研究”项目投资金额的原因

骨髓纤维化（MF）是一种以髓系增生为特征的造血干细胞克隆性疾病，包括原发性骨髓纤维化（PMF）、真性红细胞增多症（PV）后或原发性血小板增多症（ET）后骨髓纤维化。MF是一种罕见的恶性肿瘤，高发于中老年（50-70岁），随着人口老龄化

加剧，MF患者数量预计将继续增加。患者常有贫血、脾肿大、髓外造血以及体质性症状等表现，可向急性白血病转化，是骨髓增殖性肿瘤（MPN）中生活质量和预后最差、总生存期最短的类型之一。

杰克替尼片治疗中、高危骨髓纤维化的II期临床研究结果显示，杰克替尼片具有优异的有效性和良好的安全性，可改善疾病相关的症状和升高血红蛋白水平，该项临床研究结果已在欧洲血液学协会2021年（EHA2021）大会口头报告。杰克替尼片有望成为中、高危骨髓纤维化患者的优选药物之一。因此，公司计划加大在杰克替尼片治疗骨髓纤维化适应症项目的投资，增加“杰克替尼片治疗骨髓纤维化II期、III期临床试验及药学研究”项目投资金额。增加的投资预算将用于多个与骨髓纤维化相关的临床研究，以强化公司在骨髓纤维化治疗领域的优势地位，包括：杰克替尼片用于芦可替尼不耐受的骨髓纤维化患者的安全性和有效性的IIb期临床试验、杰克替尼片治疗芦可替尼复发/难治的骨髓纤维化患者的安全性和有效性的IIb期临床试验、杰克替尼联合阿扎胞苷治疗MDS/MPN伴MF患者的安全性和有效性I/II期临床试验，同时也包括杰克替尼片申请新药上市（NDA）前需要完成的其他临床研究、非临床研究和药学相关的研究工作，以全面推进杰克替尼片的新药上市准备工作。

（2）增加“杰克替尼片治疗重症斑秃II期、III期临床试验”项目投资金额的原因

斑秃（AA）是一种常见的炎症性非瘢痕性脱发。本病临床表现为头皮突然发生的边界清晰的圆形斑状脱发，约半数患者反复发作，可迁延数年或数十年。严重者可致整个头皮，甚至全身无毛发生长。本病可发生于任何年龄，中青年多见，无明显性别差异。流行病学研究显示我国AA的患病率为0.27%，国外研究显示人群终生患病率约2%，AA患者人数多。本病影响患者外在形象美观，会对患者的心理健康和生活质量产生负面影响。重症斑秃是一个重大未满足临床需求的领域，截至目前全球仅有巴瑞替尼获批上市。杰克替尼等JAK抑制剂的研发为AA的治疗带来新的理念和疗效预期。

根据《中国斑秃临床诊疗指南（2019）》，SALT评分 $\geq 50\%$ 的重症斑秃患者不经治疗只有约8%可以恢复。杰克替尼片治疗重症斑秃的安全性和有效性的II期临床试验结果显示杰克替尼片治疗重症斑秃疗效显著，耐受性和安全性良好。在82例完成24周疗效评价的受试者中，50mg BID、150mg QD和200mg QD三组的有效率（SALT评分较基线降低达50%及以上，SALT50）分别为59.2%、63.3%和60.0%，各剂量组的耐受性和安全性良好。该项临床试验的结果已在2021年第30届欧洲皮肤病与性病学会（EADV）

大会口头报告。

“杰克替尼片治疗重症斑秃II期、III期临床试验”原计划在2021年至2023年开展，已完成较大样本的II期临床研究。根据目前的进度和计划，以及药物注册监管机构关于注册临床研究的要求，III期临床研究相比原计划将增加研究队列、招募更多受试者、增加研究中心、增加受试者权益保护和临床相关费用、提高临床试验质量要求等，同时支持本适应症未来上市亦需要增加药品规格和更多的临床前安全性研究等。该项目从2021年8月开始III期试验患者入组，研发进程提速，支付III期临床试验等各项开支的时间表提前，原募投资金已经无法满足临床试验的资金需求，因此公司决定增加资金投入6,000.00万元，加快该适应症的上市进程。

（3）增加“杰克替尼片治疗特发性肺纤维化II期、III期临床试验”项目投资金额的原因

特发性肺纤维化（IPF）是一种以进展性的弥漫性间质性肺病（ILD）、弥漫性肺泡单位慢性炎性和间质纤维化为主要病理特征的一组疾病。IPF预后不佳，无抗纤维化治疗的平均预期生存时间为3-4年。随着疾病进展，患者的肺功能下降，主要表现为呼吸困难加重、功能性能力及生活质量恶化。多数IPF患者因急性IPF恶化（呼吸困难加重伴肺磨玻璃样改变）及呼吸功能衰竭而死亡。

特发性肺纤维化（IPF）的发生和进展被认为和多个细胞信号通路如JAK-STAT过度活化相关，杰克替尼片可以有效抑制细胞因子的释放，从而改善肺损伤和肺纤维化。临床前研究显示，杰克替尼片可显著改善肺纤维化模型大鼠的肺纤维化及支气管和肺小动脉的损伤，且对改善支气管和肺小动脉的损伤优于对照药吡非尼酮。杰克替尼片是全球第一个开展针对特发性肺纤维化（IPF）适应症的JAK抑制剂类药物。

根据II期临床研究结果，公司计划于2022年内开展大样本的III期临床试验。相比原计划，III期临床研究将会增加研究队列、招募更多受试者、增加研究中心，同时将会面临试验主要终点判定所需观察期更长、受试者权益保护和临床相关费用增加、临床试验质量要求提高，以及支持本适应症未来上市需要更多的临床前安全性研究等情况。另外，本适应症为罕见病，患者入组相对较慢，研究周期长。基于上述情况，原预算额度已经无法满足后续的临床试验需要，因此，本项目增加资金投入1,900.00万元，加快该适应症的研究进程。

（4）新增“探索性研究项目”的原因

基于公司精准小分子药物研发及产业化平台和复杂重组蛋白新药研发及产业化平台，为了建设新的产品管线、寻找创新靶点或新颖作用机制的药物，公司开展了一系列潜在创新药物的早期发现与筛选研究，探索不同作用机制药物分子与靶点之间相互作用规律及构效关系，研究药物分子的作用机制特征、疗效特征、药代动力学和毒理学特征。因此，公司新增“探索性研究项目”，增加资金投入，进行相关早期探索性研究和试验，加快创新产品管线的建设。

（5）暂停“多纳非尼治疗鼻咽癌Ib期、III期临床试验”项目的原因

鼻咽癌是一种鼻咽部黏膜上皮恶性肿瘤，含铂双药化疗方案为一线治疗鼻咽癌的标准治疗方案。“多纳非尼治疗鼻咽癌Ib期、III期临床试验”是针对一线含铂类化疗失败的患者，国内外缺乏标准的后线治疗方案。近期，数个抗PD-1单抗二线治疗鼻咽癌药物在我国获批上市；另外，多个抗PD-1单抗联合化疗一线治疗复发或转移性鼻咽癌的III期临床试验也宣布达到主要终点。考虑现有鼻咽癌一线及二线标准治疗方案已经跟公司立项时不同，现有治疗趋势均以抗PD-1单抗或联合化疗为标准治疗方案，因此，公司决定暂停多纳非尼片单药治疗鼻咽癌的临床开发项目。

（6）暂停“ZG0588非酒精性脂肪性肝炎适应症临床前研究、临床研究及药学研究”项目的原因

根据2018年中国医师协会脂肪性肝病专家委员会颁布的《2018年非酒精性脂肪性肝病（NAFLD/NASH）诊疗及防治指南》，对于非酒精性脂肪性肝炎（NASH），目前缺乏有效的治疗药物。改善生活方式、减少体脂量和腰围是预防和治疗NAFLD/NASH及其并发症最为重要的治疗措施。ZG0588是非典型的过氧化物酶增殖物激活受体（peroxisome proliferator-activated receptor, PPAR） α 和 γ 激动剂。全球有数个PPAR激动剂处于治疗NASH的临床研究中，根据公开可获得数据，PPAR激动剂在治疗NASH的临床研究中疗效低于预期，如2020年5月，Genfit公司宣布其PPAR激动剂elafibranor治疗非酒精性脂肪肝（NASH）的III期临床研究未能达到预先设定的主要终点。虽然临床前药效学研究表明ZG0588对非酒精性脂肪性肝炎具有良好治疗效果，但是考虑到NASH本身异质性高、发病机理复杂，涉及纤维化、炎症、脂代谢异常等复杂综合症，以及NASH治疗药物需要大样本临床研究、用于终点指标判断的肝穿刺样本在国内不

易获得、临床开发周期长等特点，公司决定暂停“ZG0588非酒精性脂肪性肝炎适应症临床前研究、临床研究及药学研究”项目。

(7) 减少“奥卡替尼治疗ALK/ROS1突变的非小细胞肺癌的临床试验及药学研究”项目预算的原因

ALK阳性非小细胞肺癌是一类驱动基因明确的肺癌类型。这一类型的非小细胞肺癌，对于新型靶向药物ALK抑制剂高度敏感，且具有显著的疗效和良好的安全性，已成为ALK阳性晚期非小细胞肺癌的标准治疗药物。目前，ALK抑制剂已经发展到第四代，大多数都属于进口产品，竞争激烈。第一、二代ALK抑制剂已在我国获批上市，大多数已进入医保报销目录；第三代ALK抑制剂已经在我国申请上市。同时，国内制药公司开发的多个ALK抑制剂药物也已申报上市，这些均将使临床试验病人入组难度加大。基于上述竞争情况，公司决定减少“奥卡替尼治疗ALK/ROS1突变的非小细胞肺癌的临床试验及药学研究”项目的预算。本项目保留的预算额度，将用于推动已经开展的II期临床研究“奥卡替尼治疗ALK阳性且经克唑替尼治疗失败的晚期NSCLC患者有效性和安全性的II期临床试验”（研究代号：ZGALK002），暂停ALK突变合并脑转移的非小细胞肺癌II期临床试验以及本品治疗ALK/ROS1突变的非小细胞肺癌III期临床试验。

2、“新药研发项目”第二次变更

前次募投“新药研发项目”第二次变更主要涉及“新药研发项目”中的部分子项目，具体情况如下：

项目名称（变更前）	项目名称（变更后）	主要工作内容（变更前）	主要工作内容（变更后）
ZG005抗肿瘤临床前研究、临床I/II期试验及药学研究	ZG005抗肿瘤IND临床前研究及药学研究	1、临床前研究； 2、药学研究； 3、I/II期临床：单/多中心、开放、剂量探索和剂量扩展的临床研究	1、支持IND的临床前研究； 2、IND药学研究； 3、IND申请
ZG006抗肿瘤临床前研究、临床I/II期试验及药学研究	ZG006抗肿瘤IND临床前研究及药学研究	1、临床前研究； 2、药学研究； 3、I/II期临床：单/多中心、开放、剂量探索和剂量扩展的临床研究	1、支持IND的临床前研究； 2、IND药学研究； 3、IND申请

“新药研发项目”第二次变更的具体原因如下：

(1) 将“ZG005抗肿瘤临床前研究、临床I/II期试验及药学研究”项目的名称变更为

“ZG005抗肿瘤IND临床前研究及药学研究”且项目工作内容变更为“支持IND的临床前研究、IND药学研究及IND申请”的原因

“ZG005抗肿瘤临床前研究、临床I/II期试验及药学研究”项目变更的具体原因如下：

1) 临床研究方案发生变化

近年来，肿瘤免疫临床试验中各研究阶段无缝衔接的方案设计被全球多个国家的监管机构批准使用，抗肿瘤临床试验的设计更加优化。结合上述背景，并根据国际、国内PD-1/PD-L1类药物以及含PD-1/PD-L1靶点双特异抗体的适应症研究情况，为提高ZG005的临床开发效果并考虑产品的商业化前景，发行人及时调整了ZG005的临床研究方案，并已获得监管机构的认可。

IPO时，ZG005的I期临床试验内容仅为爬坡试验，拟入组受试者数量不超过30例。由于临床研究方案发生变化，目前ZG005 IND申请获批的和即将开展的ZG005粉针剂的I/II期临床试验方案包括了Part1的剂量递增部分（受试者数量不超过30例）、Part2的II期6个队列（适应症）扩展部分（扩展队列包括了针对不同瘤种适应症的有效性 & 安全性同步探索），以及Part3的联合治疗剂量递增三个部分。上述临床方案中仅Part1和Part2试验部分就合计计划纳入约330例受试者。

2) 支持IND的临床前研究及药学研究的费用较IPO时大幅增加

自发行人IPO以来，支持IND的临床前研究及药学研究完成实验所需费用（如原材料、实验动物、人工费用和CRO委托研究费用等）较IPO时大幅上升。原“ZG005抗肿瘤临床前研究、临床I/II期试验及药学研究”项目原计划投资金额为3,840.86万元。截至2022年3月31日，ZG005项目已通过I期临床组长单位伦理审批，该项目已投资金额为3,577.96万元（不含折旧摊销），原IPO时募投项目投资金额已几乎用尽，剩余募集资金将继续用于IND药学研究中的药物稳定性研究等工作，已无法支持原有投资计划中的临床研究投入。

3) 临床试验成本和费用上升

近年来，临床试验的开发成本增速较快，包括研究中心、CRC、中心影像学、中心实验室等费用大幅度增加。原IPO时募投项目投资金额是基于2016年-2019年期间临床实际合同费用进行预算估计得出的，已无法满足当前市场环境下的临床试验资金需求。

综上，由于临床研究方案变化及调整、药物研究开发成本上升和费用增加等客观情况，ZG005的前次拟募投资金仅可完成支持IND申请的临床前研究、药学研究（含药物稳定性研究）及IND申请，因此发行人将前次募投项目中的“ZG005抗肿瘤临床前研究、临床I/II期试验及药学研究”项目的名称变更为“ZG005抗肿瘤IND临床前研究及药学研究”，并将项目工作内容变更为“支持IND的临床前研究、IND药学研究及IND申请”。

（2）将“ZG006抗肿瘤临床前研究、临床I/II期试验及药学研究”项目的名称变更为“ZG006抗肿瘤IND临床前研究及药学研究”且项目工作内容变更为“支持IND的临床前研究、IND药学研究及IND申请”的原因

ZG006抗肿瘤临床前研究、临床I/II期试验及药学研究”项目变更的具体原因如下：

1) 临床研究方案发生变化

近年来，肿瘤免疫临床试验中各研究阶段无缝衔接的方案设计被全球多个国家的监管机构批准使用，抗肿瘤临床试验的设计更加优化。结合上述背景，并根据国际、国内类似靶点单抗或其组合、或双特异抗体的适应症研究情况，为提高ZG006的临床开发效果并考虑产品的商业化前景，发行人拟调整ZG006的临床研究方案，并即将提交IND申请。

IPO时，ZG006的I期临床试验内容仅为爬坡试验，拟入组受试者数量不超过30例。根据发行人当前拟定的临床研究方案，ZG006的IND申请拟开展的ZG006粉针剂的I/II期临床试验方案将包括一个剂量递增部分（约30-50例）和至少两个队列（适应症）的II期扩展研究部分，预计研发投入将大幅提升。

2) 支持IND的临床前研究及药学研究的费用较IPO时大幅增加

自发行人IPO以来，支持IND的临床前研究及药学研究成本和完成实验所需费用（包括原材料、实验动物、人工费用和CRO委托研究费用等）大幅上升。此外，本项目在开发过程中为了解决药品成药性研究进行了多轮动物药效学实验、预毒理实验和更多的药物生产等，进一步增加了研发投入。原“ZG006抗肿瘤临床前研究、临床I/II期试验及药学研究”项目原计划投资金额为3,812.33万元，截至2022年3月31日已投资金额为1,634.44万元（不含折旧摊销），根据当前市场情况，剩余募集资金仅可供发行人继续用于ZG006完成IND申请所需的临床前研究、药学研究（含药物稳定性研究）、IND

申请（中国和FDA）等研究工作，已无法支持原有投资计划中的临床研究投入。

3）临床试验成本和费用上升

近年来，临床试验的开发成本增速较快，包括研究中心、CRC、中心影像学、中心实验室等费用大幅度增加。原IPO时募投项目投资金额是基于2016年-2019年期间临床实际合同费用进行预算估计得出的，已无法满足当前市场环境下的临床试验资金需求。

综上所述，基于临床研究方案变化及调整、药物研究开发成本上升和费用增加等客观情况，ZG006的前次拟募投资金仅可完成支持IND申请的临床前研究、药学研究及IND申请，发行人拟将“ZG006抗肿瘤临床前研究、临床I/II期试验及药学研究”项目的名称变更为“ZG006抗肿瘤IND临床前研究及药学研究”且项目工作内容变更为“支持IND的临床前研究、IND药学研究及IND申请”。

（二）各子项目投入金额及具体明细

截至2022年6月30日，发行人前次募集资金投资项目中新药研发项目已累计投入募集资金104,217.08万元，累计使用募集资金占该项目募集后承诺投资金额的比例为71.42%。其中，涉及上述变更各子项目的投入金额及具体明细如下：

单位：万元

序号	项目名称	变更前拟使用募集资金金额	变更后拟使用募集资金金额	截至2022年6月30日募集资金累计投资金额	截至2022年6月30日募集资金投入进度
1	杰克替尼片治疗骨髓纤维化II期、III期临床试验及药学研究	13,546.70	26,546.70	19,533.85	73.58%
2	杰克替尼片治疗重症斑秃II期、III期临床试验	4,300.44	10,300.44	5,069.18	49.21%
3	杰克替尼片治疗特发性肺纤维化II期、III期临床试验	4,349.58	6,249.58	2,522.37	40.36%
4	探索性研究项目	-	4,523.44	4,523.44	100.00%
5	多纳非尼治疗鼻咽癌Ib期、III期临床试验	4,978.94	-	-	-
6	ZG0588非酒精性脂肪性肝炎适应症临床前研究、临床研究及药学研究	11,387.65	43.15	43.88	101.69%
7	奥卡替尼治疗ALK/ROS1突变的非小细胞肺癌的临床试验及药学研究	12,692.63	3,592.63	2,153.90	59.95%
8	ZG005抗肿瘤IND临床前研究及药学研究	3,840.86	3,840.86	4,064.25	105.82%
9	ZG006抗肿瘤IND临床前研究及药学研究	3,812.33	3,812.33	1,817.65	47.68%
合计		58,909.13	58,909.13	39,728.52	67.44%

其中，上述子项目截至2022年6月30日募集资金累计投资金额构成如下：

单位：万元

序号	项目名称	职工薪酬费用	原材料费用	能源费用	委托临床试验费用	委托临床前试验费用	其他	小计
1	杰克替尼片治疗骨髓纤维化II期、III期临床试验及药学研究	3,043.59	1,329.77	261.35	11,372.09	2,472.12	1,054.94	19,533.85
2	杰克替尼片治疗重症斑秃II期、III期临床试验	404.40	447.03	0.12	4,095.75	-	121.89	5,069.18
3	杰克替尼片治疗特发性肺纤维化II期、III期临床试验	181.57	245.47	0.23	1,987.32	-	107.78	2,522.37
4	探索性研究项目	1,708.11	563.98	58.73	981.89	1,100.53	110.21	4,523.44
5	多纳非尼治疗鼻咽癌Ib期、III期临床试验	-	-	-	-	-	-	-
6	ZG0588非酒精性脂肪性肝炎适应症临床前研究、临床研究及药学研究	-	4.77	-	-	33.34	5.77	43.88
7	奥卡替尼治疗ALK/ROS1突变的非小细胞肺癌的临床试验及药学研究	477.63	91.81	42.59	1,131.36	255.18	155.33	2,153.90
8	ZG005抗肿瘤IND临床前研究及药学研究	761.89	284.95	32.83	23.42	2,897.83	63.33	4,064.25
9	ZG006抗肿瘤IND临床前研究及药学研究	844.31	560.40	81.22	-	294.05	37.68	1,817.65
合计		7,421.50	3,528.18	477.07	19,591.83	7,053.05	1,656.93	39,728.52

（三）前次募投项目中新药研发项目在研管线研发进展情况

发行人IPO募投项目中投资金额（经两次变更后）前五的在研产品分别为杰克替尼片、多纳非尼片、ZG5266（奥贝胆酸镁片）、杰克替尼乳膏以及重组人凝血酶，拟投资金额占IPO募投项目中新药研发项目拟投资金额金额的比例分别为34.50%、17.66%、14.46%、9.72%及6.83%。自IPO以来，发行人积极推进新药研发项目的研发进程：

（1）多纳非尼片、杰克替尼片以及重组人凝血酶等均为对发行人未来经营发展影响重大并且商业化预期较高、发行人高度重视并倾注资源的在研管线。截至目前，上述管线中的多纳非尼片治疗肝癌和甲状腺癌适应症、杰克替尼片治疗骨髓纤维化和重症斑秃、重组人凝血酶用于外科手术止血等大部分募投项目均符合募投项目进展预期，其中多纳非尼片治疗肝癌和甲状腺癌适应症均已获批并实现商业化，重组人凝血酶的BLA已获NMPA受理，未来即将实现商业化。

（2）杰克替尼片治疗特发性肺纤维化和移植物抗宿主病、盐酸杰克替尼乳膏研发项目等少部分项目因受疫情影响、病人入组慢等因素而慢于预期进度，截至目前，上述项目的实施不存在重大障碍；

（3）多纳非尼片治疗结直肠癌、多纳非尼片与JS001联用治疗肝癌等少部分项目因临床结果或市场竞争状况变化而终止或发行人正在考虑是否继续推进。

综上，IPO募投项目中新药研发项目的在研管线符合进展预期的比例较高，其中对发行人经营及发展意义重大的主要在研管线基本均符合预期，完成度较高。

IPO募投项目中新药研发项目在研管线研发进展情况具体如下：

序号	前次新药研发项目的内容	IPO时研发计划（截至2022年末）	当前研发进展	说明
	多纳非尼及联合用药研发项目	/	/	/
1	多纳非尼治疗肝癌III期临床试验及药学研究	NDA 申请	已获批上市	符合募投项目进展预期
2	多纳非尼治疗结直肠癌III期临床试验	NDA 申请	已终止	多纳非尼片治疗二线以上晚期结直肠癌III期临床试验完成统计分析，结果显示主要疗效指标中位总生存期（mOS）相比对照组未达到预设的优效目标。经审慎考量，发行人决定终止多纳非尼片单药治疗该

序号	前次新药研发项目的内容	IPO 时研发计划（截至 2022 年末）	当前研发进展	说明
				适应症的进一步开发
3	多纳非尼治疗甲状腺癌 III 期临床试验	NDA 申请	已获批上市	符合募投项目进展预期
4	多纳非尼治疗白血病 I 期临床及肝癌辅助治疗 I/II 期临床试验	临床 I 期	I/II 期临床试验结束	符合募投项目进展预期
5	多纳非尼与 JS001 联用治疗肝癌 I/II 期以及 III 期临床试验	临床 III 期	I/II 期临床试验结束	本项目已完成 I/II 期临床试验，发行人正在结合市场情况及自身业务发展情况考虑是否进一步推进
6	多纳非尼与 GS1001 联用 I/II 期临床试验	临床 I/II 期	I/II 期临床试验结束	符合募投项目进展预期
7	多纳非尼与其他抗 PD-1 抗体联合治疗项目 I/II 期临床试验	临床 I/II 期	I/II 期临床试验结束	符合募投项目进展预期
重组人凝血酶研发项目		/	/	/
8	重组人凝血酶用于外科手术渗血的 III 期临床研究及药学研究	NDA 申请	已完成 III 期临床试验，BLA 获 NMPA 受理	符合募投项目进展预期
9	重组人凝血酶可吸收生物材料用于创伤止血的临床前研究	临床前研究	临床前研究	符合募投项目进展预期
杰克替尼片剂及乳膏剂多适应症开发项目		/	/	/
10	杰克替尼片治疗骨髓纤维化 II 期、III 期临床试验及药学研究	临床 III 期 NDA 申请 ^注	III 期临床已达到预设的主要终点	符合募投项目进展预期
11	杰克替尼片治疗移植物抗宿主病 II 期、III 期临床试验	临床 III 期	临床 II 期	因疫情影响，入组进度慢于预期，目前处于临床 II 期入组阶段
12	杰克替尼片治疗重症斑秃 II 期、III 期临床试验	临床 III 期	临床 III 期	符合募投项目进展预期
13	杰克替尼片治疗特发性肺纤维化 II 期、III 期临床试验	临床 III 期	临床 II 期	因疫情影响，入组进度慢于预期；目前已完成 II 期临床试验，处于数据汇总分析阶段，后续将根据临床试验结果开展下一阶段临床试验
14	杰克替尼片与肿瘤免疫疗法联用治疗实体瘤临床前研究及 I/II 期临床研究	临床 I/II 期	临床前研究阶段	需要进一步开展 JAK 和肿瘤免疫的联合机制和药效、安全性研究
15	盐酸杰克替尼乳膏治疗轻中度斑秃临床试验及药学研究	临床 III 期	临床 I/II 期	因疫情影响，入组进度慢于预期，目前正在开展 II 期阶段的临床试验
16	盐酸杰克替尼乳膏治疗轻中度特应性皮炎临床试验	临床 III 期	临床 I/II 期	因疫情影响，入组进度慢于预期，目前正在开展 II

序号	前次新药研发项目的内容	IPO 时研发计划（截至 2022 年末）	当前研发进展	说明
				期阶段的临床试验
	奥卡替尼研发项目	/	/	/
17	奥卡替尼治疗 ALK 或 ROS1 突变的非小细胞肺癌的临床试验及药学研究	临床 II 期（本募投项目已于 2021 年 8 月进行项目变更）	临床 II 期	符合募投项目进展预期
	注射用重组人促甲状腺激素研发项目	/	/	/
18	注射用重组人促甲状腺激素用于甲状腺癌的辅助诊断与辅助治疗项目的临床试验及药学研究	临床 III 期	临床 III 期	符合募投项目进展预期
	ZG5266 研发项目	/	/	/
19	ZG5266 原发性胆汁淤积性肝炎/肝硬化适应症临床前研究、临床研究及药学研究	临床 III 期	目前处于健康人和患者中的 I/II 期临床试验阶段	因疫情等因素，进度慢于预期
20	ZG5266 非酒精性脂肪性肝炎适应症临床前研究及临床研究	临床 III 期	目前处于健康人和患者中的 I/II 期临床试验阶段	因疫情等因素，进度慢于预期
21	ZG5266 原发性胆汁淤积性肝炎/肝硬化适应症美国临床试验	临床 I/II 期	等待中国 I/II 期临床试验数据	待得出中国同类临床试验数据后推进美国临床进程。因中国临床试验进度放缓，故本项目进度慢于预期
	ZG005 研发项目	/	/	/
22	支持 IND 的临床前研究、IND 药学研究及 IND 申请	IND 申请	ZG005 在中国的 I/II 期临床试验已启动，FDA 批准进入临床试验阶段	符合募投项目进展预期
	ZG006 研发项目	/	/	/
23	支持 IND 的临床前研究、IND 药学研究及 IND 申请	IND 申请	已完成 IND 申报研究，正在准备 IND 申报资料	符合募投项目进展预期
	探索性研究项目	/	/	/
24	开展了系列潜在创新药物的早期发现与筛选研究，探索不同作用机制药物分子与靶点之间相互作用规律及构效关系，研究药物分子的作用机制特征、疗效特征、药代动力学和毒理学特征	/	具体投向包括：（1）化学早期开发阶段的项目，包括 KRAS G12C 突变的 ZG1901 项目、SOS1 突变的	符合募投项目进展预期

序号	前次新药研发项目的内容	IPO 时研发计划（截至 2022 年末）	当前研发进展	说明
			ZG2001 项目等；（2）生物早期开发阶段的项目，包括仍在早期探索阶段的针对肿瘤基质细胞的 ZG016 项目等	

注：发行人拟通过有条件批准基于II期临床试验数据申请NDA。

二、“新药研发生产中心二期工程建设项目”增加实施地点的原因及具体情况，目前建设进展及未来投资计划，项目是否存在延期情况，实施进度较低的原因及其对生产经营的影响，募投项目实施是否存在重大不确定性

（一）“新药研发生产中心二期工程建设项目”增加实施地点的原因及具体情况

基于政府部门对于发行人业务发展的支持，发行人于IPO后在原有江苏省昆山市晨丰路209号土地的基础上，新获得了江苏省昆山市高新区西尤泾西侧、晨丰路南侧二号地块的土地使用权，面积为62,093.10平方米。由于新获得土地面积较大，发行人根据公司长期发展规划及实际业务运营需要，拟将该处土地作为重组蛋白质药物产品的生产中心，因此发行人规划增加“新药研发生产中心二期工程建设项目”的实施地点，将“新药研发生产中心二期工程建设项目”中以抗体药物生产厂房等为主与药物生产相关的项目改为在新获得的土地上实施，而总部研发大楼等具有行政办公性质的项目继续保留在原有的晨丰路209号土地上。具体情况如下：

项目名称	调整前	调整后
新药研发生产中心二期工程建设项目	江苏省昆山市晨丰路209号	江苏省昆山市晨丰路209号，江苏省昆山市高新区西尤泾西侧、晨丰路南侧二号地块

“新药研发生产中心二期工程建设项目”新增实施地点是发行人结合项目原建设地及周边土地地块出让的最新情况，根据募投项目未来实施规划及实际业务运营需要做出的调整，有利于优化发行人办公管理、研发和生产的整体建设布局。

截至本回复出具之日，发行人已取得江苏省昆山市高新区西尤泾西侧、晨丰路南

侧二号地块的土地使用权，面积为62,093.10平方米，可保障项目建设需要。

(二) 目前建设进展及未来投资计划，项目是否存在延期情况，实施进度较低的原因及其对生产经营的影响，募投项目实施是否存在重大不确定性

1、“新药研发生产中心二期工程建设项目”的建设进展及未来投资计划

发行人“新药研发生产中心二期工程建设项目”正在建设过程中，截至2022年6月30日，该项目已投入金额情况如下：

单位：万元

序号	工程费用或名称	拟投资金额	已投资金额	投资完成比例
1	建筑安装工程费用	23,082.00	2,250.00	9.75%
	1.1 拟建总部研发大楼	10,235.00	2,250.00	21.98%
	1.2 拟建生产大楼（二期）	9,297.00	-	-
	1.3 拟建新动力厂房（二期）	2,077.00	-	-
	1.4 甲类辅料库（扩建）	177.00	-	-
	1.5 其他 ^注	1,296.00	-	-
2	设备工器具工程	14,420.00	3,683.88	25.55%
3	工程建设其他费用	1,982.00	854.03	43.09%
4	预备费	1,974.00	-	-
5	铺底流动资金	1,000.00	-	-
合计		42,458.00	6,787.91	15.99%

注：其他项主要包括消防水池、污水处理站、室外工程等

截至本回复出具之日，该项目正处于总部研发大楼等工程施工阶段，已完成总部研发大楼的封顶工作。截至2022年6月30日，该项目已投资金额6,787.91万元，项目中抗体药物生产厂房建设部分暂未产生资金投入，具体原因为：IPO后发行人在当地政府的支持下获得了位于昆山市高新区西尤泾西侧、晨丰路南侧二号地块62,093.10平方米的工业用地（土地使用权证号：苏（2021）昆山市不动产权第3129119号）。根据发行人长期发展规划及实际业务运营需要，发行人拟将该处土地作为重组蛋白质药物产品的生产中心，因此发行人已规划增加“新药研发生产中心二期工程建设项目”的实施地点，将抗体药物生产厂房等与药物生产相关的项目改为在新获得的土地上实施。在发行人董事会和监事会审议通过关于增加募投项目实施地点的相关议案后，发行人积极推进包括抗体药物生产厂房在内的建设工程的行政审批等相关工作，包括但

不限于项目备案、国有土地使用权出让、建设用地规划许可、人防许可、建设工程规划许可、工程施工图设计文件审查、环境影响评价等，并获得了对应的许可证书、审查合格书或批复等文件。由于发行人于2021年12月才取得上述新土地的土地使用权证书，后续的行政审批流程较多并且受到疫情的不利影响，因此相关项目的建设进程有所延后。基于上述情况，2022年7月，发行人董事会和监事会审议通过了对“新药研发生产中心二期工程建设项目”达到预定可使用状态的时间进行延期的相关议案。

在完成包括上述行政审批等在内的必要的准备及前置工作后，发行人将基于已制定的设计方案推进包括抗体药物生产厂房在内的建设工程的施工及建设，预计将不会存在相关募集资金被长期闲置的情况，相关募投项目的实施亦不存在重大不确定性。

根据发行人拟定的未来投资计划，“新药研发生产中心二期工程建设项目”整体预计将于2024年12月达到预定可使用状态。

2、“新药研发生产中心二期工程建设项目”进度延期的原因，及其对生产经营的影响

受多方面因素的影响，与原定建设计划相比，“新药研发生产中心二期工程建设项目”的建设进度存在一定程度的延迟，具体原因如下：

（1）配合多纳非尼新药上市申请审批进程

“新药研发生产中心二期工程建设项目”中总部研发大楼工程建设延迟的主要原因是公司为配合多纳非尼片新药上市申请审批进程，工程开工有所延迟。2020年5月，发行人产品多纳非尼片的新药上市申请（NDA）获得受理，并被纳入优先审评审批名单。2021年2月，发行人接受并完成监管部门的药学注册核查和动态生产现场核查。在多纳非尼片的审评审批过程中，为迎接监管部门的药学注册核查和动态生产现场核查，避免对生产厂房的周边环境及监管核查造成负面影响，发行人生产厂房的周边场地（包括总部研发大楼工程的拟建设场地）无法清理拆除；同时，由于总部研发大楼的拟建设场地上的原有办公建筑中存有监管核查所需的资料 and 文件，因此原有办公建筑在核查前不宜拆除。受此影响，“新药研发生产中心二期工程建设项目”中总部研发大楼的开工时间晚于原有规划。

（2）新型冠状病毒疫情的影响

2020年以来，受新型冠状病毒疫情影响，疫情防控措施时有升级，包括要求企业

轮休减产、居家办公等，“新药研发生产中心二期工程建设项目”的建设进度有所放缓，尤其是 2022 年上半年以来，受上海疫情扩散等因素影响，“新药研发生产中心二期工程建设项目”所在地昆山市受疫情影响较为严重，建筑施工作业较长时间无法正常开展。在上述情况下，设计进度以及规划、审图等政府审批程序受到疫情的严重影响，导致建设项目的筹备及施工推进进度相较原计划延期，因此导致“新药研发生产中心二期工程建设项目”整体进度存在一定延后。

（3）发行人基于新获得的土地新增了项目实施地点

如本题“（一）‘新药研发生产中心二期工程建设项目’增加实施地点的原因及具体情况”所述，IPO 后发行人在当地政府的支持下获得了位于昆山市高新区西尤泾西侧、晨丰路南侧二号地块 62,093.10 平方米的工业用地（土地使用权证号：苏（2021）昆山市不动产权第 3129119 号）。根据发行人长期发展规划及实际业务运营需要，发行人拟将该处土地作为重组蛋白质药物产品的生产中心，因此发行人已规划增加“新药研发生产中心二期工程建设项目”的实施地点，将抗体药物生产厂房等与药物生产相关的项目改为在新获得的土地上实施。由于发行人于 2021 年 12 月才取得上述新土地的土地使用权证书，因此相关项目的建设进程有所延后。根据最新的建设规划，发行人于新土地上的募投项目达到预定可使用状态的日期为 2024 年 12 月。

综上，由于受到发行人需配合新药现场检查、新冠疫情、公司基于新获得土地增加项目实施地点等因素的影响，“新药研发生产中心二期工程建设项目”建设及投资进程有所延后。

但是，鉴于发行人已于 2021 年上半年完成多纳非尼片的药学注册核查和动态生产现场核查，随着疫情的好转，前述限制性因素已经逐步消除；同时，发行人已取得新土地的使用权证书，“新药研发生产中心二期工程建设项目”已处于正常建设过程中，除新冠疫情等不可抗力外，预计其后续建设将不会存在重大不确定性；此外，发行人目前生产经营正常，并且已采取租赁办公楼等短期替代措施，因此“新药研发生产中心二期工程建设项目”延期未对公司的生产经营产生重大不利影响。

此外，发行人已于 2022 年 7 月 19 日召开第二届董事会第二次会议、第二届监事会第二次会议，审议通过了《关于部分募投项目延期的议案》，同意发行人对“新药研发生产中心二期工程建设项目”达到预定可使用状态的时间进行延期，发行人独立董事发表了明确同意的独立意见。

3、“新药研发生产中心二期工程建设项目”的实施不存在重大不确定性

截至本回复出具之日，“新药研发生产中心二期工程建设项目”中的总部研发大楼正处于工程施工阶段；对于规划于新取得土地上实施的其他工程，发行人已取得土地使用权证，并已完成项目备案等前置审批程序，后续的施工建设不存在实质性障碍，整体预计将于 2024 年 12 月达到预定可使用状态；“新药研发生产中心二期工程建设项目”的对应募集资金已存放于发行人开立的募集资金专户中并接受三方监管，不存在资金来源方面的重大不确定性。因此，“新药研发生产中心二期工程建设项目”的实施不存在重大不确定性。

三、在建工程中“新药研发生产中心二期工程建设项目”余额与前次募集资金使用情况对照表中该项目的实际投资金额存在差异的原因

截至报告期各期末，“新药研发生产中心二期工程建设项目”的在建工程余额和募集资金累计投资金额的具体情况如下：

单位：万元

项目	2022年6月30日	2021年12月31日	2020年12月31日	2019年12月31日
在建工程余额	3,055.96	2,026.98	136.80	-
募集资金累计投资金额	6,787.91	4,683.70	1,791.99	-

注：由于发行人IPO募集资金于2020年1月到位并全部存放于经发行人董事会批准开设的募集资金专项账户内，因此截至2019年12月31日，发行人募集资金累计投资金额为0元

“新药研发生产中心二期工程建设项目”的在建工程余额和募集资金累计投资金额两者的差异主要为数据统计口径不同导致，其中募集资金累计投资金额反映的是发行人在项目建设过程中发生的全部资金流出金额（包括相关增值税进项税），而在建工程余额仅反映土建及安装工程支出、待摊投资等（不含可抵扣的增值税进项税），部分与“新药研发生产中心二期工程建设项目”相关的无需安装设备支出、尚未结算的预付款、可抵扣的进项税等未计入在建工程，由此导致两者存在差异。截至2022年6月30日，“新药研发生产中心二期工程建设项目”在建工程余额为3,055.96万元，其中使用募集资金投资金额2,735.32万元，使用自有资金投资金额320.64万元；募集资金累计投资金额为6,787.91万元，与在建工程余额中使用募集资金投资金额的差额为4,052.59万元，均为未经在建工程科目核算直接在固定资产及预付账款等科目列支的无需安装设备采购投入及进项税。

四、中介机构核查程序和核查意见

（一）核查程序

1、保荐机构履行了如下主要核查程序：

（1）查阅发行人首次公开发行股票时的招股说明书、前次募投项目的可行性研究报告、了解前次募投项目的投资计划及资金使用计划；

（2）查阅发行人公开披露信息，并与发行人管理层沟通，了解前次募投项目变更的具体情况及其原因、变更前后的实施进展及整体进度安排、变更前后的资金使用情况；

（3）取得“新药研发项目”两次变更涉及的各项子项目的投入金额及具体明细；

（4）与发行人管理层沟通及进行现场走访，了解“新药研发生产中心二期工程建设项目”的建设进度、建设延期的原因及对发行人生产经营的影响、未来的建设安排以及投资计划；

（5）查阅了江苏省昆山市高新区西尤泾西侧、晨丰路南侧二号地块的土地使用权证书以及相关项目的备案文件；

（6）查阅了发行人的历年年报、审计报告、关于前次募投项目变更的公告及相关董事会和股东大会会议资料及决议、IPO募集资金存放与使用的专项报告及核查报告。

2、申报会计师履行了如下主要核查程序：

（1）了解发行人募集资金相关内部控制和固定资产投资相关内部控制；

（2）访谈发行人财务负责人等，了解募集资金使用情况、新药研发生产中心二期在建工程的实际投入情况，两者之间形成差异的原因；

（3）抽查募集资金支出情况，与银行对账单、记账凭证及支持性文件进行核对，核实募集资金使用情况对照表的编制是否不存在重大错报；

（4）抽查新药研发生产中心二期工程建设项目的支出情况，核对相关的合同、实物交付情况、员工情况、工程进度等；

（5）复核发行人关于两者差异构成情况说明是否恰当。

（二）核查意见

经核查，保荐机构认为：

1、前次募投“新药研发项目”进行的两次变更，是基于发行人最新研发进展的客观情况，根据研发项目进度及时进行的调整，有利于发行人提高整体研发效率和资金使用效率，优化研发项目之间的资源配置，加快推进研发项目进度；同时，两次变更已经履行了内部决策审议程序及信息披露程序，符合相关法律、法规的要求及发行人《募集资金管理制度》的规定，不存在损害发行人及全体股东尤其是中小股东利益的情形。

2、“新药研发生产中心二期工程建设项目”增加实施地点是根据发行人募投项目未来实施规划及实际业务运营需要做出的调整，有利于优化建设布局。受发行人配合多纳非尼片新药上市申请审批进程、新冠疫情、发行人基于新获得土地增加项目实施地点等因素的影响，“新药研发生产中心二期工程建设项目”的建设进度存在延期情况，但目前前述因素已基本消除，新药研发生产中心二期工程建设项目已处于正常建设过程中，除新冠疫情等不可抗力外，预计其后续建设将不会存在重大不确定性，对发行人的生产经营不存在重大不利影响。

申报会计师认为：

发行人在建工程“新药研发生产中心二期工程建设项目”余额与前次募集资金使用情况对照表中该项目的实际投资金额由于核算口径不同而产生差异，差异原因具有合理性。

问题 5 关于经营情况

根据申报文件和公开资料，（1）发行人首个商业化产品甲苯磺酸多纳非尼片于2021年6月获批上市，多纳非尼为小分子药物，用于一线治疗晚期肝细胞癌，获批上市以来的实现销售收入20,688.89万元；（2）多纳非尼于2021年12月3日被纳入国家医保药品目录，纳入医保目录后最新价格为2592元/盒，降价幅度达69%，索拉非尼、仑伐替尼等其他一线晚期肝癌药物有多款仿制药陆续获批上市销售；（3）2021年度及2022年1-3月，主要产品甲苯磺酸多纳非尼片的产销率分别为44.83%、29.91%；（4）2020年、2021年产品技术授权许可收入分别为2,759.72万元和2,581.80万元；（5）报告期各期，发行人销售费用中学术推广费分别为135.93万元、3,144.59万元和894.49万元。

请发行人说明：（1）晚期肝癌新疗法、传统疗法的仿制药获批上市及竞品纳入集采对多纳非尼未来市场空间的影响，多纳非尼纳入医保后降价后，公司对经销商库存差价补偿的具体情况，并进一步分析多纳非尼未来收入的变化趋势；（2）报告期各期末存货的具体构成和规模，多纳非尼片产销率较低的原因，结合药品库龄、有效期及下游客户近效期要求，分析存货跌价准备计提的充分性；（3）产品技术授权许可的后续具体安排，付款方支付的时点，2022年1-3月未产生产品技术授权许可收入的原因；（4）报告期各期学术推广费的具体构成和主要支付对象，相关支出是否合法合规；（5）2022年上半年新冠疫情对公司研发、生产、销售等方面的影响。

请保荐机构和申报会计师对上述事项进行核查并发表明确意见。

回复：

一、晚期肝癌新疗法、传统疗法的仿制药获批上市及竞品纳入集采对多纳非尼未来市场空间的影响，多纳非尼纳入医保后降价后，公司对经销商库存差价补偿的具体情况，并进一步分析多纳非尼未来收入的变化趋势

（一）晚期肝癌新疗法、传统疗法的仿制药获批上市及竞品纳入集采对多纳非尼未来市场空间的影响

当前，发行人已上市产品多纳非尼片主要面临进入医保目录后降价以及主要竞品纳入集采的压力。

其中，2021年12月，多纳非尼片获批纳入《国家基本医疗保险、工伤保险和生育保险药品目录（2021年）》，销售价格自2022年1月1日起进行下调且降幅较大（零售单

价由8,266元/盒（含税）下降至2,592元/盒（含税）），但由于多纳非尼片的上市销售时间较短，医保准入医院工作尚处于前期阶段，已经进入的医院及双通道药房数量相对预期目标偏小，进入医保后短期内销量的提升仍不足以抵消或弥补价格下降对销售收入的影响。

多纳非尼片的主要竞品为索拉非尼片及仑伐替尼片。索拉非尼片及仑伐替尼片的仿制药获批上市及陆续进入国家药品集采范围对多纳非尼片而言，挑战和机遇并存。短期内，受到索拉非尼片及仑伐替尼片的仿制药获批上市、进入集采范围后价格下降以及集采量价挂钩原则的影响，中国晚期肝癌一线靶向药物存量市场空间可能有所下降，从而可能对多纳非尼片的市场销售和推广策略产生一定负面影响，对增量市场的开拓亦会产生一定的不确定性。

综上，发行人多纳非尼片进入医保后已面临较大幅度的降价，在销售单价下降的同时进一步受到竞品仿制药获批上市、纳入集采对销量的短期负面影响，双重因素影响下多纳非尼片的商业化进程可能会存在不及预期的风险。针对该等风险，发行人已在募集说明书之“五、与本次发行相关的风险因素”之“（一）对公司核心竞争力、经营稳定性及未来发展可能产生重大不利影响的因素”之“2、公司已上市药品及在研药品的未来商业化情况可能不及预期”之“（1）公司面临制药市场的激烈竞争，多纳非尼一线治疗晚期肝细胞癌商业化情况可能不及预期，在研药品获批上市后亦可能无法达到销售预期”中进行了风险提示。

但是长期来看，虽然多纳非尼片的主要竞品索拉非尼片及仑伐替尼片的仿制药陆续获批上市并进入集采范围后将会获得约定采购量，但该等约定采购量通常系根据历史采购量的合理比例确定，不存在占据全部存量市场的情形。对于发行人而言，基于多纳非尼片专利期长及优效等优势，竞品约定采购量以外的存量市场的竞争、增量市场的进一步开拓仍将为多纳非尼片的商业化带来较多机遇，主要原因如下：

1、中国肝癌市场空间大，发展前景广阔

根据 Frost & Sullivan 数据，2020 年中国癌症小分子靶向药物市场规模达 375 亿元，2016 年至 2020 年年复合增长率为 44.9%；预计 2025 年中国癌症小分子靶向药物市场规模达 1,205 亿元，2020 年至 2025 年年复合增长率达 26.3%；预计 2030 年中国癌症小分子靶向药物市场规模达 2,070 亿元，2025 年至 2030 年年复合增长率达 11.4%。

根据 Frost & Sullivan 分析，中国肝癌药物市场规模由 2016 年的 30.5 亿元增长至 2020 年的 71.5 亿元。随着包括小分子靶向药和 PD-1 等单克隆抗体在内的创新药物不断获批，中国肝癌市场预计将在 2025 年达到 252.8 亿元，并在 2030 年达到 452.1 亿元，市场潜力巨大。同时，中国肝细胞癌的新发病例数由 2016 年的 38.0 万人以 2.6% 的年复合增长率增长至 2020 年的 42.1 万人，并预计将于 2025 年达到 47.5 万人，于 2030 年达到 52.7 万人，其中 2020 年至 2025 年及 2025 年至 2030 年的年复合增长率分别为 2.5% 及 2.1%。

由于发行人多纳非尼片对应的中国癌症小分子靶向药物市场及肝癌药物市场的市场空间大且发展前景广阔，即使多纳非尼片的主要竞品纳入集采后导致存量市场竞争进一步加剧，广阔的市场空间依然可以保证多纳非尼片在获取增量市场的过程中充满机遇。

2、竞品集采将进一步提升肝癌靶向药物的渗透率

目前，我国仍有大量的肝癌患者因支付能力限制而未能得到及时治疗。多纳非尼片竞品的仿制药获批上市及纳入集采降价后将大大降低肝癌患者支付门槛，从而提高整个肝癌靶向药物的渗透率。靶向药物的使用也将进一步下沉到更广阔的市场，惠及更广泛的患者群体，进而加深并普及患者群体对于肝癌靶向药物治疗效果的认识，起到患者教育的效果，使得所有肝癌靶向药物生产企业均能从中获益。此外，考虑到在肝癌靶向药物使用患者群体快速扩张的过程中，患者仍有不同层面的治疗需求，同时临床治疗需求也是多层面的，并非单一低价能够完全满足，患者对更优治疗效果的追求、单一靶向药长期服用后可能出现耐药以及医生对于药物后续研究服务的认可等因素均将可能为多纳非尼片的销售创造新的机遇。

3、多纳非尼片的多个主要疗效指标及安全性优于竞品，是晚期肝细胞癌一线治疗领域的众多权威临床指南推荐的首选靶向药物

“甲苯磺酸多纳非尼片一线治疗晚期肝细胞癌的开放、随机、平行对照、多中心 II/III 期临床研究”（方案编号：ZGDH3）研究结果显示，多纳非尼片在主要疗效中位总生存期（mOS）和安全性方面均显著优于对照组索拉非尼片。在 ZGDH3 研究中，668 例晚期肝癌患者按照 1:1 随机分组分别接受多纳非尼片 0.2g BID 或索拉非尼片 0.4g BID 口服给药。多纳非尼片组的中位总生存期（mOS）较索拉非尼片组有显著延长

(12.1个月 vs 10.3个月；风险比HR=0.831，95%置信区间CI: [0.699,0.988]， $p=0.0363$)。在预设的亚组中，多纳非尼片也展现出生存获益显著优于或比索拉非尼片更好的趋势，特别是在无门静脉侵犯和/或肝外转移的患者中，多纳非尼片组和索拉非尼片组的mOS分别为21.7个月和15.6个月（风险比HR=0.655，95%置信区间CI: [0.451,0.953]）。相比于索拉非尼片，多纳非尼片显示出更好的耐受性：在 ≥ 3 级不良事件（AE）、 ≥ 3 级药物不良反应（ADR）和导致暂停用药及减量的ADR等指标上，多纳非尼片组的发生率均显著低于索拉非尼片组（ p 值分布为0.0082、0.0018和0.0025）；特别是手足皮肤反应、肝功能异常和腹泻的发生率和严重程度均明显低于索拉非尼片组。

根据仑伐替尼片的全球多中心III期临床试验REFLECT研究，仑伐替尼片在改善总生存期（OS）上和索拉非尼片疗效相似，仑伐替尼片在OS方面非劣效于索拉非尼片（400mg每日两次）。仑伐替尼片组的mOS为13.6个月，索拉非尼片组的mOS为12.3个月。

基于良好的治疗效果，多纳非尼片已被纳入《国家基本医疗保险、工伤保险和生育保险药品目录（2021年）》，同时被纳入卫健委《原发性肝癌诊疗指南（2022年版）》（证据等级1，推荐A）《中国临床肿瘤学会（CSCO）原发性肝癌诊疗指南（2022）》（为I级专家推荐和1A类证据）《中国肿瘤整合诊治指南（CACA指南）》《新型抗肿瘤药物临床应用指导原则（2021年版）》《肝癌肝切除围手术期管理中国专家共识（2021年版）》（为一级推荐）、《肝癌靶向治疗专家共识》《中国肝癌多学科综合治疗专家共识》《中国肝癌经动脉化疗栓塞治疗（TACE）临床实践指南（2021年版）》《中国原发性肝细胞癌放射治疗指南（2020年版）》。多纳非尼片已经成为晚期肝细胞癌一线治疗领域的众多权威临床指南推荐的首选靶向药物。

发行人拥有多纳非尼的全球权益，围绕多纳非尼已有42项专利得到授权，其中化合物专利保护至2028年9月，晶型专利保护至2032年5月。参考此前索拉非尼片仿制药纳入集采后当时尚在专利期内的仑伐替尼片市场营销额持续增长的情况，鉴于多纳非尼片目前已成为唯一一个尚在专利期内的中国晚期肝癌一线治疗靶向药物，并且具有疗效和安全性优势，多纳非尼片未来有望迎来良好的发展机遇和市场空间。

4、发行人销售团队建设日趋成熟，将进一步加大多纳非尼片的推广力度，提升市场竞争力

报告期内，发行人已逐步组建并发展了一支具备丰富的临床上市及推广经验的专业化销售团队，主要功能包括销售、市场医学和商务及多元化。报告期内，发行人销售人员数量呈快速增长趋势；发行人销售团队、市场医学团队和商务及多元化团队的负责人均具备15年以上知名外企/民企的商业化运营经验。快速增长的销售团队规模以及高度专业化的业务水平使得发行人销售网络的建设和布局逐步完善，渠道覆盖能力日益增强。随着多纳非尼片于2021年6月上市，发行人的销售费用进一步提升。2021年及2022年1-6月，发行人的销售费用分别为13,974.25万元及9,079.15万元，其中的职工薪酬分别为7,762.78万元和5,490.74万元。与此同时，发行人进一步加大了学术推广力度，通过举办及参与各类学术会议大力宣传多纳非尼片的疗效优势，提升多纳非尼片的市场竞争力。2021年及2022年1-6月，发行人销售费用中的学术推广费和会议会展费合计分别为4,082.80万元和2,742.05万元。其中，除各类常规学术会议外，发行人上述学术推广活动包括但不限于：（1）随着多纳非尼片纳入卫健委《原发性肝癌诊疗指南（2022年版）》等权威治疗指南，依托上述指南的公布，发行人在全国多地开展规范诊疗相关主题巡讲15场，推动肝癌的规范诊治；（2）搭建肝癌介入专家交流平台，并先后在各重点城市召开研讨会，传播多纳非尼片在真实世界中的使用经验；（3）联合中国临床肿瘤学会抗肿瘤药物安全管理专家委员会与肝癌专家委员会共同组织专家讨论会，根据多纳非尼片上市前研究和上市后临床用药情况，并且参考同类药物的使用经验，共同讨论制订《多纳非尼治疗肝细胞癌临床专家应用共识》，作为提供给临床医师的重要参考，指导临床上科学合理、安全有效地应用多纳非尼片。

此外，自多纳非尼片获批上市及被纳入医保目录以来，发行人积极推进多纳非尼片进入医保双通道等工作。截至2022年6月30日，多纳非尼片已经进入医院429家、双通道药房342家，为后续销售规模的增长奠定了良好的基础。

综上，晚期肝癌新疗法、传统疗法的仿制药获批上市及竞品纳入集采短期内可能导致中国晚期肝癌一线靶向药物存量市场空间有所下降，从而可能对多纳非尼片的市场销售和推广策略产生一定负面影响，同时增量市场的开拓亦存在一定的不确定性。发行人将依据市场情形的变化积极调整多纳非尼片的市场销售策略，同时积极开拓增量市场；此外，结合中国癌症小分子靶向药物市场及肝癌药物市场的广阔空间、肝癌靶向药物的整体渗透率有望继续提升、多纳非尼片专利期较长且在多个主要治疗指标和安全性方面优于竞品，以及多纳非尼片已纳入医保和各项权威指南等因素，长期来

看，发行人多纳非尼片主要竞品的仿制药获批上市及纳入集采将会给予发行人更多机遇，从而有利于多纳非尼片未来市场空间的持续增长。

（二）多纳非尼片纳入医保后降价后，公司对经销商库存差价补偿的具体情况

1、发行人对经销商库存差价补偿的背景

2021年12月，多纳非尼片获批纳入《国家基本医疗保险、工伤保险和生育保险药品目录（2021年）》，销售价格自2022年1月1日起进行下调。经友好协商，发行人对医保执行区域内的经销商及其分销网络中截至2021年12月31日受医保降价影响的多纳非尼片库存进行差价补偿。

2、发行人对经销商的补偿金额及对财务报表的影响

依照上述原则，发行人为涉及差价补偿的经销商开具增值税红字发票，并冲抵与经销商的往来货款，具体会计分录如下：

借：主营业务收入

 应交税费

 贷：应收账款

发行人对经销商的差价补偿涉及金额2,637.04万元（含税），相应冲减2021年度主营业务收入2,333.67万元（不含税），并已真实、准确、完整地反应于发行人2021年度财务报表中。

（三）进一步分析多纳非尼片未来收入的变化趋势

根据前述分析，多纳非尼片纳入医保降价后发行人对经销商库存差价补偿仅影响2021年度收入，不会对未来收入产生影响。短期内，晚期肝癌新疗法、传统疗法的仿制药获批上市及竞品纳入集采将可能导致多纳非尼片存量市场的下降以及未来市场开拓的不确定性。但考虑到中国肝癌市场空间大且未来发展空间广阔，竞品纳入集采同时亦有助于促进肝癌靶向药物的市场渗透率持续提升，多纳非尼片的多个主要治疗指标和安全性优于竞品且已纳入医保和各项指南，以及发行人将依托日趋成熟的销售团队进一步加大多纳非尼片推广力度等多方面因素，长期而言多纳非尼片的未来收入增长预计不会受到重大不利影响。

此外，多纳非尼是一种口服多靶点、多激酶抑制剂类小分子抗肿瘤药物，具有广

谱抗肿瘤效果和良好的安全性，具有显著的调节肿瘤免疫微环境的作用，在赋予其进一步拓展适应症可能性的同时，亦使得其具有与肿瘤免疫治疗药物（I/O）联合治疗多种肿瘤的潜力。2022年8月，多纳非尼片治疗进展性、局部晚期或转移性放射性碘难治性分化型甲状腺癌获得上市批准。随着医保准入医院和双通道药房的持续增加以及新适应症的获批，后续发行人将进行更多的医学专业推广，覆盖的患者数量有望持续增加，销量有望稳步提升，进而带动多纳非尼片未来收入的增长。

二、报告期各期末存货的具体构成和规模，多纳非尼片产销率较低的原因，结合药品库龄、有效期及下游客户近效期要求，分析存货跌价准备计提的充分性

（一）报告期各期末存货的具体构成和规模

截至报告期各期末，发行人存货构成情况如下：

单位：万元

项目	2022年6月30日		2021年12月31日		2020年12月31日		2019年12月31日	
	金额	占比	金额	占比	金额	占比	金额	占比
研发用材料	3,843.13	54.55%	2,928.64	56.42%	1,411.29	61.00%	573.28	89.22%
生产用原料及中间体	808.29	11.47%	698.99	13.47%	313.52	13.55%	-	-
周转材料	1,629.71	23.13%	798.16	15.38%	588.96	25.45%	69.24	10.78%
库存商品	763.76	10.84%	304.43	5.86%	-	-	-	-
在产品	-	-	460.84	8.88%	-	-	-	-
发出商品	-	-	0.03	0.00%	-	-	-	-
合计	7,044.89	100.00%	5,191.10	100.00%	2,313.78	100.00%	642.52	100.00%

2019年末及2020年末，发行人存货余额分别为642.52万元及2,313.78万元，由于发行人彼时尚无产品上市销售，因此存货以研发用材料为主。2021年末，发行人存货余额为5,191.10万元，同比大幅增长124.36%，主要系随着研发规模的进一步扩大，研发用材料存货余额持续增长所致。同时，多纳非尼片上市销售后，发行人2021年末存货中新增多纳非尼片的库存商品、在产品及少量发出商品，余额分别为304.43万元、460.84万元及0.03万元。2022年6月末，发行人存货余额为7,044.89万元，其中占比最高的为研发用材料。报告期各期末，发行人存货均以研发用材料为主，其占比分别为89.22%、61.00%、56.42%和54.55%，各期末占比均远高于其他单一项目。

（二）多纳非尼片产销率较低的原因

发行人自主研发的多纳非尼片自2021年6月获批上市后产生销售收入，此前发行人未获得主要产品的销售收入，因而2019年度及2020年度不涉及主要产品生产和销售情况。自多纳非尼片获批上市以来，其生产和销售情况如下：

项目	2022 年 1-6 月	2021 年度
产量（万盒）（a）	12.33	6.38
销量（万盒）（b）	5.73	2.86
产销率（d=b/a）	46.45%	44.83%
临床研究用药使用量（万盒）（c）	3.30	1.45
调整后产销率（e=b/（a-c））	63.44%	57.96%

2021年度及2022年1-6月，发行人主要产品的产销率分别为44.83%及46.45%，主要原因为：1、多纳非尼片上市后部分产能用于甲状腺癌、联合免疫治疗及其他多适应症的临床研究以及上市后真实世界及安全性重点监测临床研究用药，该部分药品出库不计入销售；2、多纳非尼片于2021年6月获批上市销售，上市时间较短，其销量仍处于快速增长阶段；3、发行人需持续为后续产品销售储备一定数量的库存。

在考虑临床研究用药的使用量后，2021年度及2022年1-6月的多纳非尼片调整后产销率分别为57.96%及63.44%。

（三）结合药品库龄、有效期及下游客户近效期要求，分析存货跌价准备计提的充分性

1、发行人药品库龄均系1年以内，不存在长库龄或近效期药品存货

2021年末及2022年6月末，发行人存货中多纳非尼片的库龄情况如下：

单位：万元

项目		1 年以内	1-2 年	2-3 年	3-4 年	5 年以上	合计
2021 年 12 月 31 日	库存商品	304.43	-	-	-	-	304.43
	在产品	460.84	-	-	-	-	460.84
	发出商品	0.03	-	-	-	-	0.03
2022 年 6 月 30 日	库存商品	763.76	-	-	-	-	763.76
	在产品	-	-	-	-	-	-
	发出商品	-	-	-	-	-	-

2021年末及2022年6月末，发行人存货中多纳非尼片的库龄均为1年以内，不涉及长库龄存货。发行人多纳非尼片的有效期为36个月，而存货库龄均为1年以内，故发行人不存在近效期存货。同时，因发行人多纳非尼片的有效期限较长，且远高于下游经销商的备货周期，故未来出现下游经销商因多纳非尼片近效期而退换货的可能性较低。

2、发行人药品销售毛利率维持较高水平，不存在明显的存货减值迹象

2021年度及2022年1-6月，发行人多纳非尼片的销售毛利率分别为96.68%及92.00%。2022年1-6月，多纳非尼片的销售毛利率较2021年度有所下降主要系进入医保后销售价格下降所致，但整体依然维持在较高水平，不存在毛利率大幅下降的情形。据此，发行人存货中的多纳非尼片不存在明显的减值迹象。

综上，发行人不存在长库龄或近效期药品存货，且药品销售毛利率维持较高水平，不存在明显的存货减值迹象。因此，发行人未计提存货跌价准备具有合理性。

三、产品技术授权许可的后续具体安排，付款方支付的时点，2022年1-3月未产生产品技术授权许可收入的原因

报告期内，发行人确认的产品技术授权许可收入均系发行人子公司GENSUN与开拓药业（广东）有限公司签署《独家许可协议》项下所产生。根据《独家许可协议》，GENSUN向开拓药业（广东）有限公司授予GS19（PD-L1/TGF- β 双特异抗体）项目的大中华区权益。

GS19是一款针对PD-L1和TGF- β 的双靶点抗体，具有同时抑制PD-L1和TGF- β 的高度活性。PD-L1正常情况下可与PD-1结合，诱导T细胞凋亡、失能、耗竭，进而抑制肿瘤抗原特异性CD8+T细胞的激活、增殖和抗肿瘤功能，实现肿瘤免疫逃逸，因此阻断PD-1/PD-L1信号通路已成为肿瘤免疫治疗的新策略。同时，抑制TGF- β 可以进一步降低肿瘤细胞对PD-1/PD-L1抗体的耐药性。因此，GS19在晚期实体瘤治疗领域将可能具有较大发展潜力。此外，GS19经过基因工程修饰能够降低其在CHO细胞表达蛋白中的降解或片段化，更易于商业化生产，具有成为同类最佳药物的潜力。

（一）产品技术授权许可的后续具体安排，付款方支付的时点

报告期内，发行人确认的产品技术授权许可收入均系发行人子公司GENSUN与开

拓药业（广东）有限公司签署《独家许可协议》项下所产生。根据前述《独家许可协议》，针对被许可方（开拓药业（广东）有限公司）开发的每种被许可产品，被许可方应促使付款方（Kintor Science Limited（持有开拓药业（广东）有限公司100%股权））在下列任何里程碑事件发生后三十（30）天内向许可方支付相应的里程碑款项，在收到里程碑成果的三十（30）天内许可方应能收到相应款项：

里程碑	里程碑付款
通过国家食品药品监督管理总局（NMPA）对研究性新药申请（IND）的首轮审批	4,000,000 美元
临床研究第一阶段完成后	4,000,000 美元
临床研究第三阶段完成后	4,000,000 美元
通过国家食品药品监督管理总局（NMPA）对新药物申请的审批	7,000,000 美元
总额	19,000,000 美元

（二）2022年1-3月未产生产品技术授权许可收入的原因

2021年，GS19取得IND审批获准进入临床试验阶段，开拓药业（广东）有限公司根据《独家许可协议》支付里程碑款项400.00万美元。截至2022年3月末，GS19尚未达到临床研究第一阶段完成时点，故开拓药业（广东）有限公司2022年1-3月无里程碑付款，发行人未产生产品技术授权许可收入。

虽然后续随着GS19的研发进展陆续达到新的里程碑节点，发行人有望根据《独家许可协议》的约定获得新增技术授权收入，但是考虑到临床试验的完成进度取决于能否及时获得监管机构或伦理委员会批准、能否顺利与CRO等第三方达成合作协议、能否顺利完成病人入组、是否出现不可预见的安全性问题或不良反应等多方面因素，GS19达到新的里程碑节点从而使得发行人获得技术授权里程碑收入的具体时点具有一定的不确定性。未来，随着发行人多纳非尼片销售继续放量、杰克替尼片及重组人凝血酶等在研产品陆续上市销售，发行人药品销售收入预计将实现稳步增长，GS19及其他对外授权产品产生的技术授权收入的占比预计将处于相对较低水平。

四、报告期各期学术推广费的具体构成和主要支付对象，相关支出是否合法合规

发行人的学术推广费主要系自行举办包括科室会、城市会、区域会和全国会在内的各类学术会议，聘请专家讲者结合医学证据和临床治疗经验推广新药而发生的费用。

2019年度，发行人尚未开始安排自办学术会议。2020年度、2021年度及2022年1-6月，发行人自办学术会议（对应学术推广费）的召开情况如下：

项目	2022 年 1-6 月	2021 年度	2020 年度
举办会议数量（场）	5,773	4,417	104
平均费用（元/场）	4,325.62	7,119.29	13,070.31

报告期内，发行人学术推广费主要为向第三方服务商支付的服务费，销售人员的住宿费、餐费、交通费以及按照学术会议申请向医生支付的讲课费等，因此整体金额分布较为分散。其中，报告期各期，除2019年度不存在学术推广费外，发行人向第三方服务商支付的学术推广费的主要支付对象及服务内容如下：

序号	主要服务供应商	金额 (万元)	占当期学 术推广费 比例	与发行人是 否存在关联 关系	服务内容
2022 年 1-6 月					
1	中青旅（上海）国际会议展览有限公司	30.77	1.23%	否	提供会议交通、住宿、餐饮等
2	福州夏天文化传播有限公司	25.31	1.01%	否	2022 年度经销商大会食宿场地等费用
3	广州创特会议服务有限公司	12.41	0.50%	否	提供会议交通、住宿、餐饮等
4	中青旅湖北国际旅行社有限公司	9.58	0.38%	否	提供会议交通、住宿、餐饮等
5	纽特莱（上海）市场策划咨询有限公司	8.17	0.33%	否	学术文章撰写、发表
合计		86.24	3.45%	-	-
2021 年度					
1	中青旅（上海）国际会议展览有限公司	65.84	2.09%	否	提供会议交通、住宿、餐饮等
2	纽特莱（上海）市场策划咨询有限公司	10.63	0.34%	否	学术文章撰写、投稿
3	中国国旅（青岛）国际旅行社有限公司	5.90	0.19%	否	提供会议交通、住宿、餐饮等
4	上海梅斯医药科技有限公司	5.69	0.18%	否	学术文章撰写发表
5	曲阜市盛典文化传媒有限公司	5.19	0.16%	否	提供会议现场搭建服务
合计		93.25	2.97%	-	-
2020 年度					
1	纽特莱（上海）市场策划咨询有限公司	38.66	28.44%	否	学术文章撰写、投稿
2	跳鱼商务咨询（上海）有限	14.18	10.43%	否	学术文章撰写、投稿

序号	主要服务供应商	金额 (万元)	占当期学术推广费比例	与发行人是否存在关联关系	服务内容
	公司				
3	中青旅（上海）国际会议展览有限公司	11.26	8.29%	否	提供会议交通、住宿、餐饮等
4	天成国际会展策划（北京）有限公司	4.09	3.01%	否	会议邀请函设计
5	英谛捷医药科技咨询（上海）有限公司	2.25	1.66%	否	多纳非尼药代动力学研究成果发表支持
合计		70.44	51.82%	-	-

为保障销售推广业务的正常有序开展，发行人已建立并持续完善防范商业贿赂的管理体系，制定了《销售管理制度》《销售费用管理制度》《商业行为合规制度》《学术会议管理制度》《商业运营团队相关商务费用报销实施细则》等规范性制度文件，覆盖了销售推广业务的预算管控、申请审批、执行细则、报销审批、内部自查等重点环节。发行人对销售人员及第三方服务商的销售推广相关活动进行规范与约束，积极防范商业贿赂等违法违规情形的具体措施包括但不限于：

1、要求销售人员在日常工作中严格遵守国家法律法规及公司各项规章制度，杜绝任何商业贿赂的行为；

2、加强对第三方服务商的筛选与审核，主要从供应商的性质、从业人数、经营范围、纳税情况等方面进行审核判断；

3、建立严格的学术会议管理制度，各类学术会议的预算、申请、执行、报销均需经过严格的审批流程；

4、建立严格的销售人员报销制度，所有报销费用均需销售人员提供证明会议活动的方案、签到表、会议现场照片、专家收款凭证、食宿交通发票等可以证明支出真实性的凭证，对超过报销金额及报销范围的费用不予报销。

针对发行人内部控制的有效性，申报会计师已出具《内部控制审计报告》（XYZH/2022NJAA10124），认为发行人已于2021年12月31日按照《企业内部控制基本规范》和相关规定在所有重大方面保持了有效的财务报告内部控制。

报告期内，发行人严格遵守上述内控制度，销售推广费的支出均具有真实、合理的业务背景。同时，经查询国家企业信用信息公示系统、中国裁判文书网、信用中国

等网站，报告期内，发行人不存在因商业贿赂行为受到主管行政部门行政处罚或被公安机关、检察机关立案侦查或审查起诉的记录。

综上，发行人报告期各期学术推广费相关支出不存在商业贿赂等违法违规情形，相关支出合法合规。

五、2022年上半年新冠疫情对公司研发、生产、销售等方面的影响

（一）新冠疫情对发行人研发方面的影响

2022年上半年，新冠疫情对发行人研发工作的影响主要体现在如下方面：

1、受新冠疫情影响，发行人处于启动阶段的部分临床试验推进进度出现了不同程度的放缓，主要表现为各个新开临床试验的临床试验中心伦理立项以及各试验中心合同的签订出现了一定程度的延迟；

2、在上海等受新冠疫情影响严重地区开展的正处于入组过程中的部分临床试验受疫情影响较大，病人入组进度出现了一定时间的延迟，临床试验中心部分病人的正常随访亦受到了一定程度的影响；

3、对于已完成入组的临床试验项目，受新冠疫情影响，处于临床治疗随访阶段的临床试验临床病人的随访也出现了部分延迟的现象；

4、因新冠疫情防控所需，各项限制人员流动的措施在客观上影响了新病人前往医院就诊或者参加临床试验，同时也会增加已经入组的病人脱落的可能；

5、受新冠疫情发展的影响，对疾病传染性的担忧和恐惧使得病人会选择避免前往医院，也会减慢新病人入组的进度和增加已经入组病人脱落的可能。

针对该等情况，发行人积极采取应对措施，包括但不限于与研究中心保持远程沟通、通过研究中心为受试者邮寄药物保障随访用药、协调科室远程随访等，尽最大努力降低了新冠疫情对在研项目研发进展的影响。

（二）新冠疫情对发行人生产方面的影响

2022年上半年，在发行人生产所在地昆山市的新冠疫情防控形势最为严峻的时期，发行人响应政府号召组织员工有序开展居家办公，导致生产部门现场工作人员减少，对发行人的日常生产造成了较为严峻的考验。针对该等情形，发行人提前准备，安排部分员工在确保防控安全的前提下轮班驻守工厂，确保在任何紧急情况下均能够不间断

断生产，并通过更精准的需求计划分析和调配，保证上下游环节的收发货正常进行，降低因物料紧缺或者物流不畅导致停工的风险，尽最大努力保证了生产工作平稳有序进行。随着2022年5月以来昆山地区全面复工复产，新冠疫情对发行人生产工作的短期不利影响已逐步消除。

（三）新冠疫情对发行人销售方面的影响

2022年上半年，受全国各地新冠疫情防控政策影响，发行人于上海、吉林、北京、天津、河北、山西、河南等地的经销商均曾出现因配合防疫工作而调整工作节奏导致仓库无法收货或延迟收货的情形；部分城市的人员流动管控及生产活动暂停也对当地商业化团队与临床医生的学术交流活动造成了一定影响，从而导致发行人产品的销售受到了短期负面影响。虽然2022年上半年发行人部分地区的销量受到了新冠疫情的短期不利影响，但随着多纳非尼片正式纳入医保，其销量仍好于2021年下半年。发行人亦已通过制定预案、采取各项措施确保及时发货等积极举措尽最大努力将新冠疫情的负面影响降到最低，基本避免了产品销量受到重大影响。随着各地陆续在新冠疫情防控工作中取得阶段性成果，上述新冠疫情对销量的短期不利影响正在逐步消除。

六、中介机构核查程序和核查意见

（一）核查程序

保荐机构、申报会计师履行了如下核查程序：

- 1、访谈发行人销售负责人，了解晚期肝癌新疗法、传统疗法的仿制药获批上市及竞品纳入集采对多纳非尼片未来市场空间的影响以及多纳非尼片未来收入的变化趋势；
- 2、查阅行业报告，了解中国癌症小分子靶向药物市场及肝癌药物市场规模；
- 3、获取并查阅发行人报告期各期末员工名册，了解发行人销售团队人员变动情况；
- 4、访谈发行人财务负责人，了解多纳非尼片纳入医保并降价后发行人对经销商库存差价补偿的背景以及相关会计处理；
- 5、获取发行人对经销商的库存差价补偿明细表，并抽取相关发票进行核对；
- 6、获取报告期各期末发行人存货明细表及存货库龄情况，分析存货构成变动原因及合理性，并结合药品库龄、有效期等情况及产品毛利率判断未计提存货跌价准备的合理性；

- 7、获取并核对发行人多纳非尼片各期产量、销量及临床研究用药使用量数据；
- 8、访谈发行人财务负责人，了解多纳非尼片产销率的变动原因及其合理性；
- 9、获取并查阅发行人子公司 GENSUN 与开拓药业（广东）有限公司签署的《独家许可协议》，并向发行人了解 GS19 的最新临床进展；
- 10、获取报告期各期发行人学术推广费明细表及供应商清单，并抽查大额学术推广费支出对应的业务合同等文件；
- 11、对报告期各期发行人学术推广费的主要第三方服务商进行访谈；
- 12、获取发行人《销售管理制度》《销售费用管理制度》《商业行为合规制度》《学术会议管理制度》《商业运营团队相关商务费用报销实施细则》等制度文件，了解发行人防范商业贿赂的相关制度；
- 13、查询国家企业信用信息公示系统、中国裁判文书网、信用中国等网站，核查报告期内发行人是否存在因商业贿赂行为受到主管行政部门行政处罚或被公安机关、检察机关立案侦查或审查起诉的记录；
- 14、访谈发行人高管人员，了解 2022 年上半年新冠疫情对公司研发、生产、销售等方面的影响；
- 15、查询发行人同行业上市公司的公开信息披露文件，了解 2022 年上半年新冠疫情对发行人同行业上市公司的影响。

（二）核查意见

经核查，保荐机构、申报会计师认为：

- 1、多纳非尼片纳入医保降价后发行人对经销商库存差价补偿仅影响 2021 年度收入，不会对未来收入产生影响。短期内，晚期肝癌新疗法、传统疗法的仿制药获批上市及竞品纳入集采将可能导致多纳非尼片存量市场的下降以及未来市场开拓的不确定性；但考虑到多纳非尼片处于商业化的初期，中国肝癌市场空间大且未来发展空间广阔，竞品纳入集采将有利于提高肝癌靶向药物的渗透率，多纳非尼片在多个主要治疗指标和安全性方面优于竞品且已纳入医保和各项权威指南，同时发行人将依托日趋成熟的销售团队进一步加大多纳非尼推广力度，长期而言，多纳非尼片的未来收入增长预计不会受到重大不利影响。

2、2021 年度及 2022 年 1-6 月，由于多纳非尼片上市时间较短，其销量仍处于快速增长阶段，多纳非尼片上市后部分产能用于临床研究用药，以及发行人需为后续产品销售备货等因素，发行人多纳非尼片产销率较低具有合理性；报告期各期末，发行人不存在长库龄或近效期药品存货，且药品销售毛利率维持较高水平，不存在明显的存货减值迹象，未计提存货跌价准备具有合理性；

3、截至 2022 年 3 月末，发行人授权开拓药业的 GS19 尚未达到临床研究第一阶段完成时点，发行人未确认产品技术授权许可收入符合会计准则的相关规定；

4、报告期各期，发行人学术推广费主要为向第三方服务商支付的服务费，销售人员的住宿费、餐费、交通费以及按照学术会议申请向医生支付的讲课费等，发行人学术推广费支出合法合规；

5、2022 年上半年新冠疫情对发行人研发、生产、销售等方面产生了一定不利影响，发行人已采取积极措施应对；同时，随着新冠疫情防控取得阶段性成果，该等不利影响正在逐步消除。

问题 6 关于财务性投资

根据申报文件，截至2022年3月末，发行人交易性金融资产余额为1,506.23万元，均系一年以内到期的结构性存款。其他权益工具投资的余额为1,000万元，系对上海吉凯基因医学科技股份有限公司的股权投资，该投资属于产业链上下游战略性投资，不属于财务性投资。

请发行人说明：（1）结构性存款的具体内容、风险特征和持有期限，不属于财务性投资的依据是否充分；（2）结合公司主营业务和主要产品，说明被投资企业与发行人主营业务及战略发展方向是否密切相关，不界定财务性投资的具体依据和理由；（3）最近一期是否持有金额较大的财务性投资，董事会决议日前六个月起至本次发行前新投入和拟投入的财务性投资金额，相关财务性投资金额是否已从本次募集资金总额中扣除。

请保荐机构和申报会计师根据《科创板上市公司证券发行上市审核问答》第5问对上述事项进行核查并发表明确意见。

回复：

一、结构性存款的具体内容、风险特征和持有期限，不属于财务性投资的依据是否充分

截至2022年6月末，发行人交易性金融资产的具体内容、风险特征和持有期限的具体情况如下：

单位：万元

序号	产品名称	发行银行	购买金额	购买日	到期日	产品类型	产品投资标的	风险特征
1	天利鑫-C	宁波银行	400.92	2022/1/28	可随时赎回	固定收益类	境内市场固定收益类金融工具，包括银行存款、货币市场工具、债券等标准化债权类资产和公募资产管理产品等	低风险

注：风险特征系根据产品说明书整理。不同产品的风险特征表述存在差异，上述理财产品属于最低一级风险

根据《再融资业务若干问题解答》，财务性投资的类型包括不限于：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。

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》，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。

发行人截至2022年6月末持有的交易性金融资产系商业银行发行的低风险产品，为可随时赎回的固定收益类理财，收益固定且风险低，不属于收益波动大且风险较高的金融产品，不属于上述规定认定的财务性投资。

二、结合公司主营业务和主要产品，说明被投资企业与发行人主营业务及战略发展方向是否密切相关，不界定财务性投资的具体依据和理由

截至 2022 年 6 月末，发行人其他权益工具投资余额为 1,000 万元，系对吉凯基因的股权投资。

（一）吉凯基因的基本情况

吉凯基因成立于2002年，以标准化科研平台为基础，将临床中存在的待解决问题和治疗策略作为研究起点，为中国研究型医生以及高等院校、科研院所研究者等提供科研产品和服务，加快科研成果转化；并以持续开发创新药物为手段、以提高中国高发少药疾病（包括肺癌、肝癌、胃癌、结直肠癌等）患者的生存率和生活质量为使命，通过标准化基础研究平台与数据库为核心驱动力的药物研发平台，赋能公司及合作方在肿瘤领域以更低成本、更高成功率开发创新药物。吉凯基因以RNAi技术为核心，同时也通过CRISPR/Cas9、基因过表达等其他基因操作技术，开展药物靶标发现及其衍生业务。

2020年7月，发行人与吉凯基因及其实际控制人曹跃琼签订《上海吉凯基因医学科技股份有限公司增资协议》，发行人投资1,000万元现金认购吉凯基因新增242,941股股份。

（二）吉凯基因的主营业务与发行人主营业务及战略发展的相关性

发行人是一家专注于肿瘤、出血及血液疾病、免疫炎症性疾病和肝胆疾病等多个治疗领域的创新驱动型化学及生物新药研发企业。吉凯基因作为提供科研产品和服务

的供应商，与发行人分别属于新药研发产业链的上下游。同时，吉凯基因亦打造了以标准化基础研究平台与数据库为核心驱动力的新药研发平台，赋能其自身及合作方在肿瘤领域以更低成本、更高成功率开发创新药物。在该等领域，发行人作为创新性新药研发企业与吉凯基因存在研发合作关系。报告期内，基于吉凯基因及其关联公司多年来已经使用独立实验完成几千个基因的持续标注和评分，以及构建和利用 CHAMP(Cell-based High-throughput platform for Antibody against Membrane Protein)平台对抗原特异性结合的抗体进行筛选的能力，发行人与吉凯基因签署了两项合作协议，深入开展业务合作，具体情况如下：

1、2020年9月，发行人与吉凯基因签署《战略合作框架协议》，双方约定利用吉凯基因在新药研发源头创新的独特优势以及发行人在创新药物研究开发的雄厚实力，充分发挥各自在产业链的互补性，针对缺乏有效药物治疗或高发的疾病领域，在临床前合作研究、产品临床研究以及新药项目转化等领域开展广泛合作。

2、2020年9月，发行人与吉凯基因子公司上海吉倍生物技术有限公司签署《项目合作协议》，约定由上海吉倍生物技术有限公司将其项目库中的1个项目（以下简称“授权项目”）授权给发行人，同时发行人委托上海吉倍生物技术有限公司利用其 CHAMP平台（Cell-based High-throughput platform for Antibody against Membrane Protein）完成2个新靶点的抗体筛选项目。

其中，截至本回复出具之日，吉凯基因已经完成上述授权项目的相关单克隆抗体细胞株建构、筛选和鉴别、基因序列测定、早期的临床前药效和毒理研究、专利申请等工作。在吉凯基因和发行人完成技术交接后，发行人继续进行了上述授权项目的相关体内外药理和药效的验证、专利答辩，以及基于该抗体构建新的双/多特异抗体分子等工作，目前该项目尚处于早期研发阶段。对于新靶点的抗体筛选项目，发行人和吉凯基因已进行了针对免疫细胞特定表达的多个靶点的讨论，以及对于肿瘤免疫调节性T细胞的一个靶点进行了初步的筛选工作。发行人将基于自身在肿瘤治疗领域已经建立的小分子靶向新药、肿瘤免疫双/多特异抗体新药等单药或组合治疗的优势，继续推进源头创新靶点的筛选、验证和发现工作。

综上，吉凯基因作为发行人所处产业链的上游企业，与发行人在新药合作研发方面紧密合作，与发行人主营业务及发展战略具有较强的相关性和协同性。

（三）不界定财务性投资的具体依据和理由

结合上述吉凯基因与发行人主营业务及战略发展具有较强相关性的情况，发行人投资吉凯基因属于《上海证券交易所科创板上市公司证券发行上市审核问答》之问题 5 中规定的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，且符合公司主营业务及战略发展方向，不属于财务性投资的范围。因此，将发行人投资吉凯基因不认定为财务性投资符合《上海证券交易所科创板上市公司证券发行上市审核问答》的相关规定，具有合理性。

三、最近一期是否持有金额较大的财务性投资，董事会决议日前六个月起至本次发行前新投入和拟投入的财务性投资金额，相关财务性投资金额是否已从本次募集资金总额中扣除

（一）最近一期是否持有金额较大的财务性投资

截至 2022 年 6 月末，发行人未持有金额较大的财务性投资。发行人主要资产构成情况如下：

1、交易性金融资产

截至 2022 年 6 月末，发行人交易性金融资产余额为 400.92 万元，占合并报表归属于母公司净资产的 0.42%，均系发行人利用暂时闲置资金购买的可随时赎回的固定收益类理财，具体情况详见本回复之“问题 6 关于财务性投资”之“一、结构性存款的具体内容、风险特征和持有期限，不属于财务性投资的依据是否充分”的相关披露，上述银行理财产品不属于金额较大的财务性投资。

2、其他应收款

截至 2022 年 6 月末，发行人其他应收款余额为 1,274.13 万元，主要系押金及保证金，不属于财务性投资。

3、其他流动资产

截至 2022 年 6 月末，发行人其他流动资产余额为 706.99 万元，主要系预缴税款及增值税留抵税额，不属于财务性投资。

4、其他非流动资产

截至 2022 年 6 月末，发行人其他非流动资产余额为 1,447.98 万元，主要系预付工程款和预付设备款，不属于财务性投资。

5、长期股权投资

截至 2022 年 6 月末，发行人合并报表层面不存在长期股权投资余额。

6、其他权益工具投资

截至 2022 年 6 月末，发行人其他权益工具投资系对吉凯基因的股权投资。关于发行人对吉凯基因的股权投资不属于财务性投资的相关论述详见本回复之“问题 6 关于财务性投资”之“二、结合公司主营业务和主要产品，说明被投资企业与发行人主营业务及战略发展方向是否密切相关，不界定财务性投资的具体依据和理由”。

根据上述情况，发行人最近一期未持有金额较大的财务性投资。

（二）董事会决议日前六个月起至本次发行前新投入和拟投入的财务性投资金额

2021年11月25日，发行人召开第一届董事会第二十五次会议，审议通过了《关于公司2021年度向特定对象发行A股股票方案的议案》等与本次向特定对象发行A股股票相关的议案。自董事会决议日前六个月起至本回复出具之日，发行人新投入或拟投入的对外投资主要为发行人利用暂时闲置募集资金购买的安全性高、流动性好的理财产品或存款类产品（包括但不限于协定性存款、结构性存款、定期存款、大额存单等）。发行人已于2022年1月19日就上述对外投资召开董事会及监事会，审议通过了《关于使用部分暂时闲置募集资金进行现金管理的议案》，履行了必要的公司治理程序。

上述对外投资主要是发行人基于利用暂时闲置募集资金进行现金管理、提高资金使用效率、增加收益等目的进行的投资行为，不影响募集资金项目建设和使用，可以保证募集资金安全。截至本回复出具之日被投资产品均为商业银行发行的低风险产品，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》之问题5中规定的财务性投资。

因此，发行人自董事会决议日前六个月起至本回复出具之日不涉及新投入和拟投入的财务性投资，不涉及相关财务性投资金额需从本次募集资金总额中扣除的情形。

四、中介机构核查程序和核查意见

（一）核查程序

保荐机构、申报会计师履行了如下核查程序：

- 1、获取并查阅发行人截至 2022 年 6 月末的全部理财产品说明书，复核产品主要信息及风险等级；
- 2、查阅吉凯基因招股说明书、工商信息等公开资料，了解吉凯基因的业务情况；
- 3、取得《上海吉凯基因医学科技股份有限公司增资协议》，以及吉凯基因及其子公司与发行人签署的《战略合作框架协议》和《项目合作协议》；
- 4、访谈发行人总经理，了解发行人与吉凯基因在主营业务及战略发展方面的相关性；
- 5、取得了发行人 2022 年 1-6 月的财务报表及主要资产明细；
- 6、查阅《再融资业务若干问题解答》和《上海证券交易所科创板上市公司证券发行上市审核问答》，判断发行人相关投资是否属于财务性投资；
- 7、取得发行人审议通过本次向特定对象发行 A 股股票相关议案的董事会、监事会和股东大会文件及其他相关公告，以及发行人审议通过《关于使用部分暂时闲置募集资金进行现金管理的议案》的董事会、监事会文件及其他相关公告，并访谈发行人财务负责人，了解发行人新投入或拟投入的对外投资情况。

（二）核查意见

经核查，保荐机构、申报会计师认为：

- 1、截至 2022 年 6 月末，发行人持有的理财产品不属于财务性投资的依据充分；
- 2、吉凯基因与发行人主营业务及战略发展方向具有较强的相关性，分别属于新药研发产业链的上下游，双方已签署《战略合作框架协议》和《项目合作协议》并开展业务合作，因此发行人于 2020 年对吉凯基因的股权投资不认定为财务性投资具有合理性；
- 3、发行人最近一期未持有金额较大的财务性投资，不涉及相关财务性投资金额需从本次募集资金总额中扣除的情形。

问题 7 关于其他

7.1根据申报文件，发行人首次公开发行并上市时做出了收购GENSUN股份相关承诺。

请发行人说明：（1）发行人收购GENSUN股份的定价依据及定价公允性；（2）承诺相关方未按承诺收购JACKIE ZEGI SHENG（盛泽琪）等人所持GENSUN股份、另行签署收购协议的背景和原因，未来三年收购JACKIE ZEGI SHENG（盛泽琪）等人所持GENSUN公司股份的具体安排；（3）股权转让款期后支付情况。

请保荐机构、申报会计师就问题（1）核查并就股权转让定价公允性发表意见；请保荐机构、发行人律师就问题（2）核查并发表意见。

回复：

一、发行人收购GENSUN股份的定价依据及定价公允性

（一）发行人收购GENSUN股份的定价依据

根据上海东洲资产评估有限公司出具的《资产评估报告》（东洲评报字【2022】第0044号），截至评估基准日2021年9月30日，GENSUN的股东全部权益价值为9,027.93万美元。

经交易双方协商确认，参考上海东洲资产评估有限公司出具的《资产评估报告》（东洲评报字【2022】第0044号），针对收购控股子公司GENSUN部分股份，GENSUN的整体估值确定为9,027.93万美元，进而双方确定：（1）根据《关于璟尚生物制药公司股份购买协议》（以下简称“《股份购买协议》”）需交割的GENSUN 255,554股股份的交易价格为361.12万美元；（2）根据《关于璟尚生物制药公司之协议书》（以下简称“《协议书》”）约定，在《协议书》生效后三年内香港泽璟有权利按照GENSUN整体估值即9,027.93万美元收购JACKIE ZEGI SHENG（盛泽琪）、MIKE C SHENG届时拥有的GENSUN全部发行在外的股份。

（二）发行人收购GENSUN股份的定价公允性

根据上海东洲资产评估有限公司出具的《资产评估报告》（东洲评报字【2022】第 0044 号），该次评估范围为 GENSUN 全部资产及全部负债，并采用资产基础法作为评估方法，其中针对无形资产的价值采用了基于决策树模型的收益法进行评估。该次采用资产基础法对于 GENSUN 资产、负债进行评估的评估增值情况具体如下所示：

单位：除特别说明外，万美元

项目	账面价值	评估价值	增减值	增值率（%）
流动资产	1,827.50	1,827.50	-	-
非流动资产	53.86	7,897.71	7,843.86	14,563.42
固定资产	40.11	43.92	3.82	9.52
无形资产	13.75	7,853.79	7,840.04	57,018.47
资产总计	1,881.35	9,725.21	7,843.86	416.93
流动负债	697.28	697.28	-	-
非流动负债	-	-	-	-
负债总计	697.28	697.28	-	-
所有者权益总计	1,184.07	9,027.93	7,843.86	662.45

该次评估中流动资产不存在评估增值，固定资产增资幅度较小，评估增值率较高的主要为无形资产，其增值主要基于收益法评估 GENSUN 的主要研发管线未来可带来的收益的价值。该次对于新药研发产品管线无形资产的评估综合考虑已签订对外授权协议的情况、研发进展确定性的情况确定将已获得临床批件的 ZG005 项目、GS19 项目和已与齐鲁制药有限公司签订了许可授权协议的 GS02 项目共三项新药研发管线单独计算其评估值，而对其他不确定性相对较大的在研管线出于谨慎性原则不计算其评估值，评估范围、评估过程及参数的确定具有客观依据，考虑了新药研发管线的开发特点及相关风险，具有合理性。

此外，2021 年 12 月 26 日，GENSUN 与重庆聚心投资有限公司（以下简称“重庆聚心”）签署协议，以 5.7545 亿元人民币（折合美元约 9,034.89 万美元⁴）的 GENSUN 整体估值回购重庆聚心所持有的 GENSUN 92,784 股股份，即对应

⁴ 按与 2021 年 12 月 26 日最近的前一工作日，即 2021 年 12 月 24 日的中国人民银行公告的汇率中间价计算。

GENSUN 完全摊薄下 1.43%的股份，本次交易价格约为 129 万美元。重庆聚心系 GENSUN 的早期投资人，与发行人及其实际控制人家族不存在关联关系。GENSUN 回购重庆聚心持有股权的交易时间与发行人收购 GENSUN 股权的时间较为接近，两次交易中 GENSUN 的估值接近，交易定价不存在重大差异，定价公允。

（三）发行人收购GENSUN股份已经履行的程序

发行人本次通过香港泽璟收购控股子公司GENSUN部分股份暨关联交易事项已经发行人第一届董事会审计委员会第十九次会议、第一届董事会第二十六次会议、第一届监事会第二十一次会议和2022年第一次临时股东大会审议通过，认为本次关联交易遵循公平、公正、公开原则，交易价格合理、公允，不存在损害发行人和全体股东特别是中小股东利益的情形；关联董事、关联股东在上述会议中回避表决，并且发行人全体独立董事已对上述关联交易事项发表了明确同意的独立意见，履行了必要的审批程序，符合有关法律、法规及《公司章程》的规定。因此，该次关联交易定价合理，不存在损害发行人及全体股东利益的情形。

综上，发行人收购GENSUN股份的定价具有合理依据，具备公允性，且已履行了必要的关联交易审议程序和信息披露程序。

二、承诺相关方未按承诺收购JACKIE ZEGI SHENG（盛泽琪）等人所持GENSUN股份、另行签署收购协议的背景和原因，未来三年收购JACKIE ZEGI SHENG（盛泽琪）等人所持GENSUN公司股份的具体安排

（一）承诺相关方未按承诺收购JACKIE ZEGI SHENG（盛泽琪）等人所持GENSUN股份、另行签署收购协议的背景和原因

1、发行人首次公开发行股票并上市时相关方就收购 GENSUN 股份的相关承诺内容

发行人首次公开发行股票并上市时，针对发行人与JACKIE ZEGI SHENG（盛泽琪）、MIKE C SHENG共同投资GENSUN的情况，为消除实际控制人之一ZELIN SHENG（盛泽林）家族与发行人的潜在利益冲突，发行人实际控制人

ZELIN SHENG（盛泽林）、陆惠萍以及ZELIN SHENG（盛泽林）家族成员JACKIE ZEGI SHENG（盛泽琪）、MIKE C SHENG作为承诺人出具了《关于消除潜在利益冲突的承诺函》，承诺如下：

“（1）自公司股票在上海证券交易所科创板上市交易之日起2年内，在满足法律规定的各项必要的同意、批准、许可的前提下，承诺人将尽最大努力促使公司按照法律允许的方式以公允价格收购JACKIE ZEGI SHENG（盛泽琪）、MIKE C SHENG届时所持有的GENSUN股份。

（2）自本承诺函出具之日起至上述收购完成之日（以下简称“过渡期”），在符合美国法律规定的前提下，实际控制人ZELIN SHENG（盛泽林）及陆惠萍将尽最大努力确保GENSUN不对股东进行分红（包括但不限于不提议GENSUN进行分红以及不对GENSUN相关的分红提案投赞成票）。

（3）JACKIE ZEGI SHENG（盛泽琪）、MIKE C SHENG承诺在过渡期内不向除公司以外的第三方转让其所持有的GENSUN股份。

（4）承诺人保证严格履行上述承诺，并向公司和GENSUN提供一切必要的配合。如因承诺人违反上述承诺而导致公司的权益受到损害，承诺人将依法承担相应的赔偿责任，且其因此所获得的全部收益均归公司所有。”

2、承诺相关方已促使发行人收购 JACKIE ZEGI SHENG（盛泽琪）、MIKE C SHENG 所持 GENSUN 股份

基于公司彼时经营及研发的资金需要，充分考虑公司可支配资金情况，为维护公司及中小股东的权益，公司以收购JACKIE ZEGI SHENG（盛泽琪）、MIKE C SHENG（以下合称“GENSUN少数股东”）所持GENSUN经完全摊薄后4%的股份以及有权按照GENSUN整体估值即9,027.93万美元在《协议书》生效后三年内收购GENSUN少数股东届时拥有的GENSUN全部发行在外的股份的方式履行IPO时关于消除利益冲突的承诺，上述方案已经公司董事会、监事会及股东大会审议通过（关联方已回避表决），公司独立董事发表了事前认可意见以及独立意见。

根据经董事会、监事会和股东大会审议通过的上述方案，公司全资子公司

香港泽璟与GENSUN少数股东于2022年1月签署了《股份购买协议》和《协议书》，截至本回复出具之日，GENSUN少数股东所持合计4%股权已完成交割且发行人已支付股权收购款项。同时，承诺相关方亦严格遵守了上述《关于消除潜在利益冲突的承诺函》中的（2）、（3）、（4）项承诺，不存在损害上市公司及其股东利益的情形。

本次承诺履行方案及签署收购协议的具体背景和原因如下：

（1）本次收购方案系公司基于实际情况做出的合理决策

本次收购方案系在保证公司正常经营尤其是各项研发及生产工作正常有序推进的基础上，考虑公司可用于对外投资的资金实际情况以及与GENSUN少数股东协商而制定的，是彼时公司为切实履行承诺而尽的最大努力。

公司目前尚处于核心产品陆续进入商业化的早期阶段，同时面临着产品研发项目数量、投入人员和资金持续扩大的情况，研发支出规模较大，公司营运资金较为紧张。公司账面资金虽然较多，但主要为IPO募投资金，已有明确的资金用途，无法直接用于公司收购GENSUN股份的交易。公司当前依然主要依靠短期银行流动性借款以及产品销售收入满足日常营运需求。在不考虑外源融资渠道的情况下，公司可自由支配的货币资金实际远不足以支持公司进行大规模的对外投资或者收购。

因此，为确保公司持续稳定运营以及公司和股东利益最大化，基于公司的实际财务状况，在与GENSUN少数股东充分沟通且经过最大努力协调资金后，公司决定以“收购GENSUN少数股东所持合计4%股权+协议约定未来3年内公司有权利以当前估值收购GENSUN少数股东剩余股权”的方式履行IPO时关于消除利益冲突的承诺。本次收购方案有利于保护公司及股东的利益，避免因当前短期投资规模过大而影响正常业务经营及研发所需资金投入，加重公司财务负担。

（2）本次承诺履行方案有利于维护和保障发行人及股东的利益

从维护和保障公司的利益出发，为规避未来进行收购时GENSUN估值提升的风险，公司与GENSUN少数股东签署《协议书》，约定在《协议书》生效后三年内，香港泽璟有权利按照GENSUN整体估值即9,027.93万美元（《股份购买协

议》项下约定的GENSUN整体估值）计算得出的购买价格收购JACKIE ZEGI SHENG（盛泽琪）、MIKE C SHENG届时拥有的GENSUN全部发行在外的股份，并且香港泽璟有权以其认为适当的方式多次部分地或一次性全部地行使购买选择权（以下简称“购买选择权”）。

上述方案赋予了公司有权利在未来3年内以本次交易估值完成GENSUN少数股东剩余股权的收购，锁定了未来收购GENSUN股权的估值上限，规避了未来GENSUN估值上升的风险，有利于维护和保障公司及股东的利益。

（3）公司自上市以来的利益冲突防范机制效果良好，并且在未来仍将能够有效防范利益冲突

《关于消除潜在利益冲突的承诺函》的核心目的为消除利益冲突，保障公司实际控制人之一ZELIN SHENG（盛泽林）家族与公司的利益一致以及防范实际控制人之一ZELIN SHENG（盛泽林）家族通过GENSUN进行利益输送。除《关于消除潜在利益冲突的承诺函》外，2019年9月，JACKIE ZEGI SHENG（盛泽琪）与公司签署《股东表决权委托协议》，将其持有的GENSUN全部股份对应的表决权不可撤销地委托给公司行使。与此同时，JACKIE ZEGI SHENG（盛泽琪）做出承诺，确保GENSUN严格遵守公司关于控股子公司的内部管理制度（包括但不限于遵守公司的章程、控股子公司管理制度、关联交易管理制度等），执行GENSUN股东会及董事会的决议，接受公司作为GENSUN控股股东的有效管理、控制及监督；以及对于GENSUN发生超过20万美元以上的开支、GENSUN与JACKIE ZEGI SHENG（盛泽琪）及其关联方进行关联交易（包括但不限于调整薪酬等）、向GENSUN的股东进行分红等事项，需确保取得公司董事会/股东大会或其他有权机关同意。包括上述《关于消除潜在利益冲突的承诺函》和《股东表决权委托协议》等在内的防范利益冲突的机制自建立以来按照相关规定运行良好，对于防范利益冲突起到了积极作用。

基于上述利益冲突防范机制的良好及有效运行，除《股东表决权委托协议》仍将继续有效外，在本次制定承诺履行方案的同时，公司实际控制人ZELIN SHENG（盛泽林）、陆惠萍以及ZELIN SHENG（盛泽林）家族成员JACKIE ZEGI SHENG（盛泽琪）、MIKE C SHENG做出承诺如下：

“1、于购买选择权有效期内，在符合美国法律规定的前提下，JACKIE ZEGI SHENG（盛泽琪）、MIKE C SHENG承诺不提议GENSUN进行分红；公司实际控制人ZELIN SHENG（盛泽林）及陆惠萍将尽最大努力确保GENSUN不对股东进行分红（包括但不限于不提议GENSUN进行分红以及不对GENSUN相关的分红提案投赞成票）。

2、JACKIE ZEGI SHENG（盛泽琪）、MIKE C SHENG承诺在购买选择权有效期内不向除公司（含公司子公司）以外的第三方转让其所持有的GENSUN股份。

3、承诺人保证严格履行上述承诺，并向公司和GENSUN提供一切必要的配合。如因承诺人违反上述承诺而导致公司的权益受到损害，承诺人将依法承担相应的赔偿责任，且其因此所获得的全部收益均归公司所有。”

因此，公司自上市以来的利益冲突防范机制效果良好，并且预计在未来一定期间内仍将可以有效防范和消除实际控制人之一ZELIN SHENG（盛泽林）家族与公司的潜在利益冲突。

3、承诺相关方不存在超期未履行承诺或违反承诺的情形

（1）发行人不存在违背《关于消除潜在利益冲突的承诺函》之目的行为

发行人在IPO时作出的《关于消除潜在利益冲突的承诺函》本质系为防止实际控制人ZELIN SHENG（盛泽林）家族成员MIKE C SHENG、JACKIE ZEGI SHENG（盛泽琪）拟通过GENSUN进行利益输送的情形。自作出前述承诺以来，发行人通过股权控制、业务协同、财务管理控制及主要经营事项定期汇报等方式对GENSUN实现了控制，报告期内，GENSUN未进行过任何分红，亦未通过其他形式对相关方进行利益输送，因此不存在违背《关于消除潜在利益冲突的承诺函》之目的行为。

（2）发行人已积极采取有效措施确保承诺的履行，不存在变更《关于消除潜在利益冲突的承诺函》的情形

根据前述《关于消除潜在利益冲突的承诺函》，发行人实际控制人ZELIN SHENG（盛泽林）、陆惠萍以及ZELIN SHENG（盛泽林）家族成员JACKIE

ZEGI SHENG（盛泽琪）、MIKE C SHENG作为承诺人，承诺：“自公司股票在上海证券交易所科创板上市交易之日起2年内，在满足法律规定的各项必要的同意、批准、许可的前提下，承诺人将尽最大努力促使公司按照法律允许的方式以公允价格收购JACKIE ZEGI SHENG（盛泽琪）、MIKE C SHENG届时所持有的GENSUN股份。”

发行人作为首家以科创板第五套未盈利标准上市的企业以及一家以创新药研发和销售为主营业务的企业，目前尚处于核心产品陆续进入商业化的早期阶段，产品研发项目数量、投入人员和资金持续扩大，研发支出规模较大，尚未实现盈利并且仍存在较大规模的累计未弥补亏损。发行人在前期已通过收购实现了对GENSUN的控股，因此在发行人可自由支配资金较为紧张的情况下，若想进一步在不影响发行人研发投入和日常经营的前提下完成前述收购，首要任务应当是实现公司的商业化，同时拓宽公司管线以充实可用于收购的流动资金。为完成上述目的，自公司上市以来，公司一直在尽最大努力通过募集资金、银行借款等方式拓展公司管线和推进产品的商业化。在公司积极推动下，多纳非尼片已于2021年6月获批并开展商业化。自此，公司于2021年实现了一定规模的产品商业化销售收入，但是前述产品商业化时间较短，且公司当前研发投入较大，因此公司流动资金缺口依然较大。

因此，在与包括GENSUN少数股东在内的多方沟通后，公司制定了“收购GENSUN少数股东所持合计4%股权+协议约定未来3年内公司有权以当前估值收购少数股东剩余股权”的方案，该方案系公司在当时阶段，在保证研发、日常经营、生产所需资金的前提下尽最大努力后的方案。

综上，“收购GENSUN少数股东所持合计4%股权+协议约定未来3年内公司有权以当前估值收购少数股东剩余股权”方案系公司基于《关于消除潜在利益冲突的承诺函》尽最大努力而制定的履约方案，不构成超期未履行承诺或违反承诺。

4、本次承诺履行方案符合《科创板上市公司证券发行注册管理办法（试行）》及《再融资业务若干问题解答（2020年6月修订）》的相关规定

（1）本次承诺履行方案符合《科创板上市公司证券发行注册管理办法（试

行)》的相关规定

根据《科创板上市公司证券发行注册管理办法（试行）》的规定，上市公司存在下列情形之一的，不得向特定对象发行股票：“……（五）控股股东、实际控制人最近三年存在严重损害上市公司利益或者投资者合法权益的重大违法行为；（六）最近三年存在严重损害投资者合法权益或者社会公共利益的重大违法行为”。

如前所述，发行人本次承诺履行方案系发行人基于实际情况做出的合理决策，有利于维护和保障发行人及股东的利益，不存在控股股东、实际控制人严重损害上市公司利益或者投资者合法权益的重大违法行为以及严重损害投资者合法权益或者社会公共利益的重大违法行为。此外，截至本回复出具之日，发行人未因本次承诺履行方案收到监管机构发出的各类行政处罚决定书、监管函、关注函等相关文件。

综上，发行人本次承诺履行方案不存在严重损害上市公司、投资者合法权益及社会公共利益的情形，不存在违反《科创板上市公司证券发行注册管理办法（试行）》规定的上市公司证券发行条件的情形。

（2）本次承诺履行方案符合《再融资业务若干问题解答（2020年6月修订）》的相关规定

经逐条比对《再融资业务若干问题解答》问题3的规定，发行人本次承诺履行方案符合前述审核问答的要求，具体理由如下：

序号	关注内容的具体要求	发行人承诺履行方案符合审核问答的理由
1	承诺内容是否符合《上市公司监管指引第4号——上市公司实际控制人、股东、关联方、收购人以及上市公司承诺及履行》（证监会公告〔2013〕55号，以下简称4号指引）的要求。承诺事项必须有明确的履约时限，不得使用“尽快”“时机成熟时”等模糊性词语，承诺履行涉及行业政策限制的，应当在政策允许的基础上明确履约时限。发行人应对承诺事项的具体内容、履约方式及时间、履约能力分析、履约风险及对策、不能履约时的制约措施等方面进行充分的信息披露。承诺相关方在作出承诺前应分析论证承诺事项的可实现性并公开	发行人申请首次公开发行时关于消除利益冲突的公开承诺满足4号指引的相关要求： （1）具有明确的承诺具体事项及履约方式、履约时限，包括收购 GENSUN 股权安排、GENSUN 分红限制、GENSUN 转让限制等； （2）承诺人已进行履行承诺声明及说明违反承诺的责任：“承诺人保证严格履行上述承诺，并向公司和 GENSUN 提供一切必要的配合。如因承诺人违反上述承诺而导致公司的权益受到损害，承诺人将依法承担相应的赔偿责任，且其因此所获得的全部收益均归公司所有”；

序号	关注内容的具体要求	发行人承诺履行方案符合审核问答的理由
	披露相关内容，不得承诺根据当时情况判断明显不可能实现的事项。	(3) 具有明确的履约时限即 2 年，未使用“尽快”“时机成熟时”等模糊性词语。
2	如存在承诺内容不符合 4 号指引的情形，承诺相关方应当进行规范，中介机构应当对规范后的承诺内容是否符合 4 号指引的规定发表意见。	不适用。
3	承诺相关方是否存在超期未履行承诺或违反承诺的情形。如承诺确已无法履行或者履行承诺将不利于维护上市公司利益的，承诺相关方应充分披露原因，并将变更承诺或豁免履行承诺事项提交股东大会审议，承诺相关方及关联方应当回避表决。独立董事、监事会应当就承诺相关方提出的变更方案是否合法合规、是否有利于保护上市公司或投资者的利益发表意见。变更方案未经股东大会审议通过且承诺到期的，视同超期未履行承诺。	本次承诺履行方案系公司基于承诺内容以及公司的实际情况而制定的，已完成了包括董事会和股东大会在内的公司治理程序，关联董事及关联股东均已回避表决，独立董事亦已发表了事前认可意见以及独立意见。 该方案有利于维护和保障上市公司及股东的利益，承诺相关方不存在超期未履行承诺或违反承诺的情形。
4	该事项是否导致上市公司的权益被控股股东或实际控制人严重损害，或严重损害投资者合法权益。	如前所述，公司本次承诺履行方案系公司基于实际情况做出的合理决策，不会导致上市公司的权益被控股股东或实际控制人严重损害，或严重损害投资者合法权益。

(二) 未来三年收购JACKIE ZEGI SHENG（盛泽琪）等人所持GENSUN公司股份的具体安排

1、未来三年内发行人享有以当前估值收购 GENSUN 少数股东剩余股权的购买选择权

发行人已就GENSUN少数股东剩余股权的收购做出了相关安排。根据香港泽璟与JACKIE ZEGI SHENG（盛泽琪）、MIKE C SHENG、GENSUN于2022年1月签订的《协议书》，约定在《协议书》生效后三年内，香港泽璟有权利按照GENSUN整体估值即9,027.93万美元（《股份购买协议》项下约定的GENSUN整体估值）计算得出的购买价格收购JACKIE ZEGI SHENG（盛泽琪）、MIKE C SHENG届时拥有的GENSUN全部发行在外的股份。因此，在《协议书》生效后三年内，发行人及其子公司香港泽璟有权以其认为适当的方式多次部分地或一次性全部地行使购买选择权，收购JACKIE ZEGI SHENG（盛泽琪）、MIKE C SHENG所持GENSUN股份，交易价格将按照GENSUN整体估值即9,027.93万美元及收购的股权数量计算得出。

2、发行人将结合实际情况积极推动完成 GENSUN 剩余股权的收购

由于公司未来收入及现金流具有不确定性，为保障公司利益，公司基于谨慎原则，约定在未来三年内公司有权利按照GENSUN当前整体估值收购剩余的股权。GENSUN定位于公司在美国的新药研发中心，是公司进一步落实业务全球布局、贯彻国际化发展战略的重要依托，实现GENSUN剩余股权的收购有利于进一步增强对GENSUN的管理和控制，提高决策效率，促进公司持续、健康发展。公司将结合未来业务经营、收入和现金流的实际情况、外部融资可行性以及GENSUN的业务经营和可比公司的市场估值等情况，在未来三年内适时与GENSUN少数股东进行沟通，积极推动完成剩余股权的收购。

三、股权转让款期后支付情况

截至本回复出具之日，就收购 GENSUN 4%股份事项，发行人已取得昆山市发展和改革委员会核发的《境外投资项目备案通知书》（昆发改外[2022]4 号）、江苏省商务厅核发的《企业境外投资证书》（境外投资证第 N3200202200336 号），并已完成对外投资外汇登记程序，全部股权转让价款已支付完毕。

四、中介机构核查程序和核查意见

（一）核查程序

就问题（1），保荐机构、申报会计师履行了如下主要核查程序：

1、查阅了资产评估机构出具的有关GENSUN的《资产评估报告》，以及GENSUN与重庆聚心签署的《股份购买协议》及其定价依据的相关文件；

2、查阅了发行人收购GENSUN部分股权的董事会审计委员会决议、董事会决议、监事会决议、独立董事事前认可意见及独立意见、股东大会决议及相关公告。

就问题（2），保荐机构、发行人律师履行了如下主要核查程序：

1、查阅了发行人子公司香港泽璟与GENSUN及相关方签署的《股份购买协议》《协议书》，以及公司实际控制人ZELIN SHENG（盛泽林）、陆惠萍和ZELIN SHENG（盛泽林）家族成员JACKIE ZEGI SHENG（盛泽琪）、MIKE C SHENG于2022年1月出具的《承诺函》等相关交易文件，核查发行人关于消除

潜在利益冲突承诺的履行情况；

2、查阅发行人首次公开发行股票并上市时，公司实际控制人ZELIN SHENG（盛泽林）、陆惠萍以及ZELIN SHENG（盛泽林）家族成员JACKIE ZEGI SHENG（盛泽琪）、MIKE C SHENG作为承诺人出具的《关于消除潜在利益冲突的承诺函》及其他相关文件；

3、登录上海证券交易所网站查阅发行人全资子公司香港泽璟收购控股子公司GENSUN部分股份暨关联交易的公告文件，取得相关会议文件并核查发行人就前述关联交易事项履行的有关决策程序；

4、对发行人管理层进行访谈，了解GENSUN的日常管理机制；

5、向发行人了解收购GENSUN 4%股权和协议约定未来三年购买选择权的背景与原因、未来三年收购GENSUN少数股东剩余股权的计划，并获取发行人出具的相关说明性文件；

6、查阅《科创板上市公司证券发行注册管理办法（试行）》《再融资业务若干问题解答（2020年6月修订）》等相关规定，确认发行人履行承诺事项符合相关法律、法规和规范性文件的有关要求。

（二）核查意见

经核查，就问题（1），保荐机构、申报会计师认为：

发行人已聘请已被纳入《从事证券服务业务资产评估机构名录》的评估机构即上海东洲资产评估有限公司对GENSUN进行评估，发行人收购GENSUN股份的定价系参考上海东洲资产评估有限公司出具的《资产评估报告》，并经交易各方协商确认。发行人该次通过香港泽璟收购GENSUN部分股份暨关联交易事项已经履行了必要的审议程序，符合有关法律、法规及《公司章程》的规定，发行人全体独立董事已对上述关联交易事项发表了明确同意的独立意见。该次关联交易定价合理，不存在严重损害公司及全体股东利益的情形，发行人收购GENSUN股份定价具备公允性。

经核查，就问题（2），保荐机构、发行人律师认为：

1、承诺相关方以公司收购JACKIE ZEGI SHENG（盛泽琪）、MIKE C SHENG所持GENSUN经完全摊薄后4%的股份以及有权按照GENSUN整体估值即9,027.93万美元在《协议书》生效后三年内收购GENSUN少数股东届时拥有的GENSUN全部发行在外的股份的方式履行IPO时关于消除利益冲突的承诺，上述承诺履行方案系公司基于实际情况做出的合理决策，有利于维护和保障公司及股东的利益，符合《科创板上市公司证券发行注册管理办法（试行）》和《再融资业务若干问题解答（2020年6月修订）》的相关规定，公司不存在因违背承诺而严重损害上市公司及投资者合法权益的情形；

2、发行人已就GENSUN少数股东剩余股权的收购做出了相关安排。在《协议书》生效后三年内，发行人及其子公司香港泽璟有权以其认为适当的方式多次部分地或一次性全部地行使购买选择权，收购JACKIE ZEGI SHENG（盛泽琪）、MIKE C SHENG所持GENSUN股份。发行人将结合实际情况积极推动完成GENSUN剩余股权的收购。

7.2请发行人说明：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：

一、请发行人说明发行人及控股、参股子公司是否从事房地产业务

（一）发行人及控股子公司、参股公司经营范围不涉及房地产相关业务

截至本回复出具之日，发行人及控股子公司、参股公司的经营范围/主营业务如下：

序号	公司名称	与发行人关系	经营范围/主营业务
1	泽璟制药	发行人	从事新药的研究开发，相关的技术咨询、技术服务；从事制剂生产设备的制造；药品生产，销售自产产品（按相关许可证核定范围经营）。（国家限制类、禁止类除外）（依法须经批准的项目，经相关部门批准后方可开展经营活动）
2	上海泽璟	控股子公司	从事新药的研究开发，相关的技术咨询、技术服务（依法须经批准的项目，经相关部门批准后方可开展经营活动）
3	泽璟生物技术	控股子公司	开展生物技术领域的技术服务、技术开发和有关的技术转让；自营和代理商品及技术的进出口业务（法律、行政法规禁止经营的除外，法律、行政法规规定

序号	公司名称	与发行人关系	经营范围/主营业务
			许可经营的凭许可证经营)。(依法须经批准的项目,经相关部门批准后方可开展经营活动)
4	香港泽璟	控股子公司	投资控股
5	浙江泽璟	控股子公司	许可项目:药品生产;药品批发(依法须经批准的项目,经相关部门批准后方可开展经营活动,具体经营项目以审批结果为准)。一般项目:技术服务、技术开发、技术咨询、技术交流、技术转让、技术推广(除依法须经批准的项目外,凭营业执照依法自主开展经营活动)
6	GENSUN	控股子公司	创新抗体药物的研发
7	上海吉凯基因医学科技股份有限公司	参股公司	一般项目:生物医药产品、生化产品的研发,专用化学产品的研发生产,生物科技(转基因生物、人体干细胞基因诊断除外)、生化技术、基因科技、细胞技术、医药技术领域内的技术开发、技术咨询、技术服务、技术转让,商务咨询,实验室耗材及试剂、实验室仪器的销售,从事货物进出口及技术进出口业务。(除依法须经批准的项目外,凭营业执照依法自主开展经营活动)

发行人及控股子公司、参股公司的经营范围中不涉及“房地产开发”、“房地产经营”、“房屋租赁”或“非居住房地产租赁”等内容。因此,发行人及控股子公司、参股公司经营范围均不涉及房地产相关业务。

(二) 发行人及控股子公司、参股公司均不具备房地产开发企业资质

根据《中华人民共和国城市房地产管理法》的相关规定,(1)房地产开发是指在取得国有土地使用权的土地上进行基础设施、房屋建设的行为;(2)房地产交易包括房地产转让、房地产抵押和房屋租赁;(3)房地产开发企业是以营利为目的,从事房地产开发和经营的企业。

根据《城市房地产开发经营管理条例》的相关规定,(1)房地产开发经营是指房地产开发企业在城市规划区内国有土地上进行基础设施建设、房屋建设,并转让房地产开发项目或者销售、出租商品房的行为;(2)房地产开发主管部门应当根据房地产开发企业的资产、专业技术人员和开发经营业绩等,对备案的房地产开发企业核定资质等级。房地产开发企业应当按照核定的资质等级,承担相应的房地产开发项目。

根据《房地产开发企业资质管理规定》的相关规定，房地产开发企业应当按照规定申请核定企业资质等级，未取得房地产开发资质等级证书的企业，不得从事房地产开发经营业务。

发行人及控股子公司、参股公司不存在从事房地产开发或经营业务的情况，亦不存在房地产销售形成的收入，未取得房地产开发资质证书，不具备开展房地产业务相关的资质及能力。

（三）发行人及控股子公司、参股公司拥有的土地、房产不涉及房地产相关业务

截至本回复出具之日，发行人及其境内子公司、参股公司拥有的土地使用权情况如下：

序号	权利人	不动产权证编号	房屋坐落	土地使用权面积（m ² ）	使用期限	用途	他项权利
1	发行人	苏（2019）昆山市不动产权第3029238号	昆山市玉山镇晨丰路209号	34,247.20	至2061.11.26	工业	无
2	发行人	苏（2021）昆山市不动产权第3129119号	昆山市高新区西尤泾西侧、晨丰南路南侧二号地	62,093.10	至2051.10.11	工业	无
3	上海吉凯基因医学科技股份有限公司	沪（2021）浦字不动产权第160829号	紫萍路908弄29号	29,815.00	至2062.1.12	工业	无

截至本回复出具之日，发行人及其境内子公司、参股公司拥有的自有房产情况如下：

序号	权利人	不动产权证编号	房屋坐落	建筑面积（m ² ）	用途	他项权利
1	发行人	苏（2019）昆山市不动产权第3029238号	昆山市玉山镇晨丰路209号1号房	10,420.50	工业	无
2			昆山市玉山镇晨丰路209号2号房	1,671.82	工业	无
3			昆山市玉山镇晨丰路209号5号房	200.57	工业	无

4	上海吉凯基因医学科技股份有限公司	沪（2021）浦字不动产权第 160829 号	紫萍路 908 弄 29 号	1,869.94	工业	无
总计				12,292.89	-	-

发行人及其境内子公司拥有的土地和房屋均为工业用途，不存在证载用途为“商业”或“住宅”的情况且不涉及房地产相关业务。发行人的境外子公司香港泽璟、GENSUN不存在自有房屋。因此，发行人及控股子公司、参股公司拥有的土地、房产不涉及房地产相关业务。

（四）发行人及控股子公司于报告期内的营业收入情况

报告期内，发行人合并报表口径的营业收入构成情况如下：

单位：万元

项目	2022 年 1-6 月		2021 年度		2020 年度		2019 年度	
	金额	占比	金额	占比	金额	占比	金额	占比
主营业务收入	10,539.10	99.99%	18,899.07	99.28%	2,759.72	99.77%	-	-
其他业务收入	0.91	0.01%	136.99	0.72%	6.37	0.23%	-	-
合计	10,540.00	100.00%	19,036.06	100.00%	2,766.09	100.00%	-	-

发行人于报告期内的主营业务收入主要系产品技术授权许可收入及药品销售收入，不存在房地产开发经营业务收入；报告期内，发行人的其他业务收入均为偶发性的研发技术服务收入及医药中间体加工收入，亦不存在房地产开发经营业务收入。

综上所述，发行人及其控股子公司、参股公司不存在从事房地产业务的情况。

二、本次募投项目是否涉及变相房地产投资情形

（一）本次募投项目的实施主体未从事房地产开发经营业务

本次募投项目中，新药研发项目的实施主体包括发行人及控股二级子公司 GENSUN；新药研发生产中心三期工程建设项目的实施主体为发行人，发行人

及GENSUN均不具有房地产开发经营业务资质，均未从事房地产开发经营业务。

（二）本次募投项目的建设内容不属于房地产开发

本次募投项目资金用途均围绕发行人的主营业务开展，旨在加快公司创新药研发进程、丰富公司产品管线、增强公司研发和自主创新能力，提高公司商业化生产能力及运营水平，以满足创新药巨大的市场需求，增强公司综合竞争力，实现公司可持续发展，服务于国家健康中国战略。本次募投项目具体内容及使用土地、房产情况如下：

序号	募投项目名称	项目内容	项目用地及房产
1	新药研发项目	有重大临床进展的在研产品、新增在研产品、已有产品拓展适应症、相关产品开展国际临床试验的研发，以及创新药物靶点验证与开发、创新药临床前研究和概念验证研究	不涉及
2	新药研发生产中心三期工程建设项目	建设重组人凝血酶生产车间、生物药研发中试车间、综合性仓储中心及动力中心等设施	发行人已取得编号为“苏（2021）昆山市不动产权第 3129119 号”的不动产权证书，项目对应的建设用地使用权的用途为工业用地。仅用于建设前述项目内容，不涉及住宅及商业用地

（三）本次发行募集资金不会变相投入房地产项目

发行人本次募投项目之一“新药研发生产中心三期工程建设项目”虽存在项目用地和厂房及配套设施建设，但发行人本次募集资金仅用于“新药研发生产中心三期工程建设项目”的设备购置。

此外，发行人承诺本次发行的募集资金将严格按照股东大会批准的用途使用，不会通过变更募集资金用途的方式使本次发行的募集资金用于或变相用于房地产开发、经营、销售等业务，亦不会通过其他方式使本次发行的募集资金直接或间接流入房地产开发或经营领域。募集资金到位后，发行人将根据募集资金管理制度的要求对募集资金采用专户存储制度，对募集资金使用实行严格的审批制度，保证募集资金专款专用。

三、核查程序与核查意见

（一）核查程序

发行人律师实施了以下核查程序：

1、获取发行人及控股子公司、参股公司的营业执照、工商登记信息及《境外下属公司法律意见书》，并通过公开信息查阅发行人及控股子公司、参股公司的经营范围及主营业务；

2、查阅《中华人民共和国城市房地产管理法》《城市房地产开发经营管理条例》《房地产开发企业资质管理规定》等相关法律法规的规定；

3、通过国家企业信用信息公示系统（<http://gsxt.gov.cn/>）、企查查（<https://www.qcc.com>）、中华人民共和国住房和城乡建设部资质查询网站（<http://zwfw.mohurd.gov.cn:8070/zjblogincheck/qjd/zzquery.html>）、上海市房屋管理局房地产开发企业资质查询网站（<http://fgj.sh.gov.cn/fdckfqy1/index.html>）、苏州市住房和城乡建设局房地产开发企业资质查询网站（http://221.224.132.157/SZConsCreditWebSitePage/Page_List.aspx?menuno=05&itemno=01#）、浙江省住房和城乡建设厅信息查询网站（<http://zwxxbs.jst.zj.gov.cn/quicksearch/rest/kfqy/listAll.do>）等公开网络渠道，核查发行人及境内控股子公司、参股公司是否存在资质取得房地产开发企业资质的情况；

4、获取发行人及其境内子公司、参股公司拥有的不动产权属证书，核查发行人及其境内子公司拥有的土地和房屋的证载用途情况；

5、查阅发行人报告期内的审计报告、近三年年度报告，关注是否存在涉及房地产相关的业务收入；

6、查阅本次募投项目可行性研究报告、备案文件、项目用地的不动产权属证书及不动产登记簿，核查募投项目内容以及项目所涉用地及房产情况；

7、取得发行人、发行人参股公司出具的关于不存在房地产业务的确认文件；

8、取得发行人出具的关于本次发行募集资金不会变相投入房地产项目的承

诺文件。

（二）核查结论

经核查，发行人律师认为：

发行人及控股子公司、参股公司未从事房地产业务，本次募投项目不涉及变相房地产投资情形。

（此页无正文，为《关于苏州泽璟生物制药股份有限公司向特定对象发行股票申请文件的审核问询函的回复》之签署页）


苏州泽璟生物制药股份有限公司
2022年9月23日

发行人董事长声明

本人已认真阅读苏州泽璟生物制药股份有限公司本次审核问询函回复的全部内容，本人承诺本回复不存在虚假记载、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。

董事长：



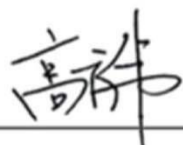
ZELIN SHENG（盛泽林）

苏州泽璟生物制药股份有限公司



（此页无正文，为《关于苏州泽璟生物制药股份有限公司向特定对象发行股票申请文件的审核问询函的回复》之签署页）

保荐代表人：



高广伟



赵冀



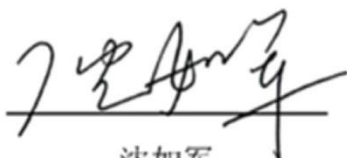
中国国际金融股份有限公司

2022年9月23日

保荐机构董事长声明

本人已认真阅读苏州泽璟生物制药股份有限公司本次审核问询函回复的全部内容，了解本回复涉及问题的核查过程、本公司的内核和风险控制流程，确认本公司按照勤勉尽责原则履行核查程序，本回复不存在虚假记载、误导性陈述或者重大遗漏，并对上述文件的真实性、准确性、完整性、及时性承担相应法律责任。

董事长、法定代表人：


沈如军



中国国际金融股份有限公司

2022年9月23日