

**中信证券股份有限公司**  
**关于益方生物科技（上海）股份有限公司**  
**2023 年上半年度持续督导跟踪报告**

中信证券股份有限公司（以下简称“中信证券”或“保荐机构”）作为益方生物科技（上海）股份有限公司（以下简称“益方生物”或“公司”）首次公开发行股票并在科创板上市项目的保荐机构，根据《证券发行上市保荐业务管理办法》《上海证券交易所科创板股票上市规则》《上海证券交易所上市公司自律监管指引第 11 号——持续督导》等相关规定，负责益方生物上市后的持续督导工作，并出具 2023 年上半年度（以下简称“报告期”）持续督导跟踪报告。

**一、保荐机构和保荐代表人发现的问题及整改情况**

无。

**二、重大风险事项**

公司 2022 年度和 2023 年 1-6 月的净利润为负，尚未实现盈利。同时，公司与米拉蒂医疗股份有限公司（简称“米拉蒂公司”）存在涉案标的金额较大的专利权/专利申请权纠纷。

公司目前面临的主要风险因素如下：

**（一）尚未盈利的风险**

公司是一家创新型药物研发企业，创新药研发行业的一个重要特征在于盈利周期较长，处于研发阶段的生物医药企业，盈利一般都需要较长时间。报告期内，公司仅有一款合作开发产品获批上市，其余产品均处于研发阶段，尚未开展商业化生产销售，尚未实现销售收入，公司尚未盈利且存在累计未弥补亏损。

公司产品管线 BPI-D0316 产品已完成了非小细胞肺癌一线、二线治疗的注册临床试验，其中二线治疗在 2023 年 5 月 29 日获得国家药品监督管理局(NMPA)批准上市；一线治疗目前在 NMPA 药品审评中心(CDE)审评中。随着 BPI-D0316

进入商业化阶段，公司将获得里程碑付款和销售分成，将有利于改善公司的财务状况。

## **（二）业绩大幅下滑或亏损的风险**

公司致力于研制出具有自主知识产权、中国创造并面向全球的创新药物。新药研发包括药物的新药发现、临床前研究和开发、新药临床试验申请（IND）、临床开发、新药上市申请（NDA）及上市后研究等多个环节，各个环节均需要大量的资金投入，新药上市后药品的生产及后续的商业化推广也离不开资金投入。公司目前有多个在研项目，仍需保持较大的研发投入，存在累计未弥补亏损及持续亏损的情形。

## **（三）核心竞争力风险**

新药研发行业有投入大、周期长、风险高等特点，产品从立项到最终获批上市商业化需要经历一个漫长的过程。在这个过程中，需要经过新药发现阶段、临床前研究和开发、新药临床试验申请（IND）、临床开发、新药上市申请（NDA）等多个复杂环节，每一个环节都将面临一定的失败风险。公司无法保证每一个产品达到预期，研发进展和结果存在不确定性风险。

## **（四）经营风险**

新药的研发和商业化领域竞争激烈，公司在创新药市场的部分竞争对手可能拥有更雄厚的财务及其他资源，更强的技术实力，更灵活的定价和更优的营销策略，以及成功将药物商业化的经验，并可能通过提高其产品品质或降低产品成本以更快适应新技术或客户需求的变化。公司临床阶段的数个产品面临已上市或处于临床阶段的产品的竞争。

新药研发成功获批后，还需要经历市场拓展与学术推广，才能够更广泛地被医生和患者所接受。报告期内，公司产品管线尚未进入商业化阶段，尚未实现产品上市销售。公司暂无商业化销售产品的经验，尚未建立完善的商业化生产和销售团队，该等拟推向市场的产品仍有可能无法取得医生、患者、其他客户和医疗界其他人士的足够认可，医生、患者可能更倾向于选择其他产品。对于国内市场，产品上市后能否进入《国家医保目录》及进入的时间存在不确定性，在进入医保

目录前无法进行医保报销，其实现商业化销售依赖于患者自付费用，将影响产品的价格竞争力。对于国际市场，不同国家或地区针对创新药产品的监管批准、定价及报销的法规差别较大。公司可能能够在特定国家或地区就新药上市取得监管批准，但上市后仍将面临不同程度的价格管控，导致产品在不同国家或地区的商业化存在不确定性。

公司委托第三方 CMO 完成临床及临床前产品原料药及制剂的生产。由于药品的生产工艺复杂，药品生产进度和药品质量会受较多因素的影响，若 CMO 在采购、产品生产、存储和运输等环节出现问题，公司将会面临药品供应和质量控制风险。

### **（五）财务风险**

公司在研药物产生销售收入前，需要在临床前研发、临床试验研究、监管审批等诸多方面投入大量资金。公司未来营运资金需求将取决于诸多因素，包括但不限于：①临床试验的进度、时机、范围及成本，包括已计划及潜在未来临床试验能否及时招募到患者；②在研药品监管审批的结果、时机及成本；③尚未获得许可证及处于开发阶段的在研药品的数量及特征；④在研药品经批准上市销售之后，市场推广及销售成本；⑤潜在未来合作、特许经营或其他安排的条款及时机；⑥员工数量增长及相关成本等。如公司无法在未来一定期间内取得盈利或筹措到足够资金以维持营运支出，将被迫推迟、削减或取消公司的研发项目，影响在研药品的商业化进度，从而对公司业务前景、财务状况及经营业绩造成影响。

公司在美国、澳大利亚及韩国等多个国家及地区开展国际多中心临床试验，涉及海外经营的情形，通过多种货币产生开支。因此，公司的现金流量会受外汇汇率波动影响，面临外汇风险。公司进行临床试验所在国家的货币价值的波动可能对研发成本产生负面影响。

### **（六）行业风险**

药品是关系到人民群众生命健康和安全的特殊消费品，医药行业受到国家及各级地方药品监督管理部门和卫生部门等监管机构的严格监管。随着国家医疗卫生体制改革的不断深入和社会医疗保障体制的逐步完善，行业政策环境可能面临

重大变化。如果公司不能及时调整经营策略以适应市场规则和监管政策的变化，将难以实现满足市场需求和适应行业政策的目标平衡，从而对公司的经营发展产生不利影响。

### **（七）宏观环境风险**

公司在美国设有子公司，在美国、澳大利亚及日本等多个国家及地区开展国际多中心临床试验，涉及海外经营的情形。由于海外市场区域广阔，各地的法律、政治经济局势各不相同，公司经营涉及的法律、政治、经济环境复杂。公司的海外经营成果受政策法规变动、政治经济局势变化、知识产权保护、不正当竞争、消费者保护等多种因素影响，随着业务规模的进一步扩大，公司涉及的法律环境将会更加复杂。若公司不能及时应对海外市场环境的变化，会对业务带来一定的风险。

### **（八）知识产权保护相关风险**

公司主营业务属于创新药物研发领域，其知识产权保护涉及多个方面。若公司无法为在研药品取得及维持知识产权保护，或所取得的知识产权保护范围不够广泛，第三方可能通过不侵权的方式开发与公司相似或相同的产品及技术并直接与公司竞争，从而对公司产品成功实现商业化的能力造成不利影响。同时，若发生侵权或恶意诉讼，与其相关的诉讼、仲裁等也存在一定的法律风险，可能导致公司利益受到损害。

报告期内，公司涉及的重大诉讼或仲裁事项有：

#### **1、米拉蒂公司专利权/专利申请权纠纷案**

MIRATI THERAPEUTICS, INC.（以下简称“米拉蒂公司”）向上海知识产权法院提交起诉状，称公司、公司全资子公司美国益方、公司董事、副总经理 XING DAI（代星）侵害米拉蒂公司和亚雷生物医药股份有限公司技术秘密。米拉蒂公司要求法院判令上述被告停止侵权行为，要求法院确认相关专利权/专利申请权归米拉蒂公司与亚雷公司所有，并要求公司、美国益方及 XING DAI（代星）共同赔偿米拉蒂公司经济损失及合理费用共计人民币 9,900 万元。2022 年

11月14日，公司收到上海知识产权法院送达的《民事起诉状》等材料。截至本跟踪报告出具日，案件已受理，目前正在审理中。

## 2、美国倍而达商业秘密纠纷

2021年3月，Beta Pharma Inc.（以下简称“美国倍而达”）在美国新泽西地区法院对公司、YUEHENG JIANG（江岳恒）和美国倍而达的专利律师WANSHENG LIU提起民事诉讼。2023年3月17日，公司及YUEHENG JIANG（江岳恒）收到美国新泽西地区法院法官于2023年3月16日（美国时间）签署的书面文件，根据该书面文件，原告美国倍而达于2023年3月15日（美国时间）主动撤回了对公司、YUEHENG JIANG（江岳恒）和WANSHENG LIU提起的上述民事诉讼。

## 3、上海倍而达药业有限公司专利申请权纠纷

2020年12月，上海倍而达药业有限公司（以下简称“上海倍而达”）向上海知识产权法院针对公司、贝达药业提起专利申请权权属纠纷案。2023年7月，根据上海知识产权法院出具的《民事裁定书》（案号：（2022）沪73知民初1228号），就上海倍而达与公司、WANSHENG JERRY LIU及第三人Beta Pharma, Inc.专利申请权纠纷案件，法院裁定准许原告上海倍而达撤诉。案件受理费由原告负担。

## 三、重大违规事项

2023年上半年，公司不存在重大违规事项。

## 四、主要财务指标的变动原因及合理性

### （一）主要会计数据

单位：人民币万元

主要会计数据	2023上半年	2022上半年	增减变动幅度
营业收入	8,000.00	-	不适用
归属于上市公司股东的净利润	-16,774.94	-22,524.73	不适用
归属于上市公司股东的扣除非经常性损益的净利润	-17,279.77	-22,514.69	不适用
经营活动产生的现金流量净额	-20,280.68	-17,882.51	不适用

主要会计数据	2023.6.30	2022.6.30	增减变动幅度
归属于上市公司股东的净资产	207,921.60	221,492.21	-6.13%
总资产	220,380.47	234,160.90	-5.89%

## (二) 主要财务指标

主要财务指标	2023上半年	2022上半年	增减变动情况
基本每股收益（元/股）	-0.29	-0.49	不适用
稀释每股收益（元/股）	-0.29	-0.49	不适用
扣除非经常性损益后的基本每股收益（元/股）	-0.30	-0.49	不适用
加权平均净资产收益率（%）	-7.81	-38.84	不适用
扣除非经常性损益后的加权平均净资产收益率（%）	-8.06	-38.82	不适用
研发投入占营业收入的比例（%）	296.51	不适用	不适用

## (三) 主要会计数据和财务指标的说明

1、报告期内公司实现营业收入 8,000 万元，主要系当期确认研发里程碑收入；

2、报告期内归属于上市公司股东的净亏损、归属于上市公司股东的扣除非经常性损益的净亏损较上年同期减少，每股收益指标较上年同期有所上升，主要系营业收入增加所致；

3、报告期内公司净资产收益率指标较上年同期增加，主要系 2022 年 7 月公司发行新股所致。

## 五、核心竞争力分析

### (一) 较强的一站式创新药研发能力和较高的研发效率

公司拥有一站式的自主研发体系，涵盖靶点筛选、临床前药物研发、CMC 及临床开发等阶段，能够在药物靶点精准筛选、药物分子设计、药理及转化医学、化学合成工艺及制剂开发和临床方案设计及开发等方面提升公司在研产品的成功率并且缩短药品研发周期。截止报告期末，公司在研产品管线覆盖肿瘤、代谢疾病、自身免疫疾病等治疗领域。

公司在上海、北京、美国建立了研发中心，研发团队中拥有多位海归博士，具有全球竞争力和国际视野。公司自成立以来，已将 5 个小分子化合物从源头自主发现推进至临床研究阶段，分别是 BPI-D0316、D-0120、D-0502、D-1553 和 D-2570，其中 BPI-D0316 二线治疗已获得 NMPA 批准上市，一线治疗处于 NDA 受理后 CDE 审评阶段。

## （二）具备竞争力的产品管线

公司在靶点筛选方面，关注具有较大患者人群，以及临床需求尚未得到满足的治疗领域。通过国际多中心临床试验等方式提高开发速度，公司目前拥有多个进展前列的临床管线产品。

公司的已对外授权产品，第三代 EGFR 抑制剂 BPI-D0316 安全性及有效性良好，BPI-D0316 的药学设计有效降低了 BPI-D0316 吡啶氮去烷基化活性代谢产物的发生。临床试验数据显示，BPI-D0316 的腹泻副作用发生率明显降低。BPI-D0316 二线治疗已获得 NMPA 批准上市，一线治疗处于 NDA 受理后 CDE 审评阶段。

KRAS G12C 靶点的基因突变存在于多种肿瘤中，并在肿瘤细胞的增殖生长中起重要作用。公司的 KRAS G12C 抑制剂 D-1553 有望应用于治疗非小细胞肺癌、结直肠癌等多种癌症，其临床前研究及临床试验均体现出较好的安全性。D-1553 生物利用度较高，血浆蛋白结合率低。2022 年 5 月，CDE 同意 D-1553 在中国开展单药治疗 KRAS G12C 突变阳性非小细胞肺癌的关键单臂 II 期临床试验；2022 年 6 月，D-1553 被 CDE 纳入突破性治疗品种名单，目前 D-1553 的关键注册性 II 期临床已完成患者入组。D-1553 的国际多中心临床试验目前处于临床 II 期试验阶段。

与现有市场上需要肌肉注射的 SERD 靶向药氟维司群相比，公司的 SERD 靶向药 D-0502 采用口服给药，便捷性和依从性更好。临床前研究和临床试验显示，D-0502 生物利用度较高，对雌激素依赖的肿瘤细胞增殖的抑制活性（IC<sub>50</sub>）和人体内的暴露量（AUC）均高于绝大多数竞品。2021 年 10 月，中国 CDE 基于 I 期临床试验数据情况，同意 D-0502 直接开展单药 III 期注册临床试验。2022 年 9 月，该注册性 III 期临床试验完成首例受试者入组。

高尿酸血症及痛风治疗市场目前已上市药物长期服用均存在较高的不良反应率，主要药物非布司他和雷西纳德均被美国 FDA 给予黑框警告，存在较大的未被满足临床需求。临床数据显示，公司 URAT1 抑制剂 D-0120 在 4mg 的剂量下即可达到 200mg 同类产品雷西纳德的降尿酸效果，有望提供一种高效且安全的高尿酸血症及痛风治疗方案。截至本跟踪报告出具日，D-0120 临床试验处于稳步推进中，其中正在中国进行的一项多中心、随机、平行对照 IIb 期临床试验于 2022 年 9 月入组首例受试者。公司于 2023 年 4 月在美国启动了 D-0120 与别嘌醇联合用药的 II 期临床试验。

D-2570 是公司自主研发的一款靶向 TYK2 的新型口服选择性抑制剂，用于治疗银屑病等自身免疫性疾病。D-2570 通过选择性结合 TYK2 假激酶域 JH2，抑制 TYK2 激酶的活性，进而阻断 TYK2 依赖性的细胞因子信号传导介导的 STAT 蛋白的磷酸化，抑制炎症因子释放，参与免疫调节。临床前研究数据显示 D-2570 对 JAK1 的选择性更好，因此在临床上会有更大的安全窗口。2022 年 6 月，D-2570 获 CDE 批准开展 I 期临床试验，目前 I 期临床已完成入组并完成所有访视。

公司的产品管线均拥有全球权益，全球知识产权的保护将有利于公司保持国际竞争力。

### **(三) 核心技术人员学术背景及研发实力突出**

公司的研发负责人员均在跨国制药公司工作多年，对于药物的研发具备相应的行业经验和专业知识。截至报告期末，公司共有研发人员 208 名，占员工总人数比例为 92.85%，其中 22 人拥有博士学位、75 人拥有硕士学位。

公司核心研发团队平均拥有超过 20 年跨国制药公司主持新药研发和团队管理的丰富经验，具体由 YAOLIN WANG（王耀林）博士、YUEHENG JIANG（江岳恒）博士、XING DAI（代星）博士、LING ZHANG（张灵）博士等组成。公司核心研发团队技术知识结构合理，专业领域涵盖新药研发的各个环节，包括疾病机理研究、靶点鉴别与确证、化合物筛选和药化结构优化、原料药和制剂工艺开发以及临床研究和药品注册，保证了公司新药研发的进程持续高效推进。

#### （四）广泛的全球临床合作网络和极强的临床开发能力

公司临床开发团队由首席医学官 LING ZHANG（张灵）博士领导，他拥有超过 20 年肿瘤新药临床研究经验，先后担任强生、赛诺菲、默沙东、新基、第一三共等多家跨国制药企业临床高管。完整的临床开发团队奠定了公司较高效的临床推进能力，D-1553 自获得临床批件起，不到 2 年进入关键注册性临床试验，较好体现了公司临床和注册法规团队的综合开发能力。

公司与国内多家三甲医疗机构、全球多个大型医学中心和众多临床专家开展了广泛、紧密的临床试验合作。这为公司全球化、高质量的产品管线临床开发打下了坚实基础。同时，公司与全球头部临床研发 CRO 建立了良好的合作，进一步加强公司临床开发网络力量，确保产品管线临床试验高效、有序推进。

### 六、研发支出变化及研发进展

#### （一）研发支出变化情况

公司报告期内研发支出及变化情况如下：

单位：万元

项目	2023 上半年	2022 上半年	变化幅度（%）
费用化研发投入	23,720.48	21,903.78	8.29
资本化研发投入	-	-	-
研发投入合计	23,720.48	21,903.78	8.29
研发投入总额占营业收入比例	296.51%	不适用	不适用
研发投入资本化的比重	-	-	-

#### （二）研发进展

报告期内，公司稳步推进现有产品管线的临床开发进度，具体研发成果如下：

（1）2023 年 5 月，与贝达药业合作开发的 BPI-D0316 二线适应症已于今年 5 月获批上市，一线适应症正在 CDE 审评中。贝福替尼针对非小细胞肺癌一线适应症的 3 期临床研究于 2023 年 5 月在国际著名杂志 Lancet Respiratory Medicine 上发表。

（2）2023 年 3 月，D-1553 单药的 I 期临床研究成功发表在 Journal of Thoracic

Oncology 上，该研究是一项剂量递增和剂量扩展研究，研究结果表明，D-1553 在携带 KRAS G12C 突变的非小细胞肺癌患者中具有良好的安全性和抗肿瘤活性。2023 年 5 月，D-1553 的临床前研究在 Cancer Science 上发表，该研究结果证明 D-1553 是一种强效的、选择性 KRAS G12C 抑制剂，在体外和体内的临床前研究中均显示出对肿瘤生长的抑制作用，为其临床开发提供了证据支持。D-1553 单药在携带 KRAS G12C 突变的结直肠癌患者中的研究成果入选 2023 年美国临床肿瘤学会（ASCO）会议壁报。2023 年 5 月，D-1553 的关键注册性 II 期临床完成患者入组。

(3) D-0502 临床试验正在按计划进行中。

(4) D-0120 临床试验正在按计划进行中。

(5) 2023 年 6 月，D-2570 的 I 期临床完成入组并完成所有访视。

截至报告期末，公司累计申请/受让发明专利 298 项，获得专利授权 94 项，整体研发实力进一步提升。

## 七、新增业务进展是否与前期信息披露一致（如有）

不适用。

## 八、募集资金的使用情况及是否合规

### （一）募集资金使用情况

据中国证券监督管理委员会于 2022 年 4 月 1 日出具的《关于同意益方生物科技（上海）股份有限公司首次公开发行股票注册的批复》（证监许可（2022）682 号），公司获准向社会公开发行人民币普通股 11,500 万股，每股发行价格为人民币 18.12 元，募集资金总额为 2,083,800,000.00 元，扣除承销及保荐费用、发行登记费以及累计发生的其他相关发行费用（共计人民币 101,646,630.18 元，不含税）后，募集资金净额为 1,982,153,369.82 元。上述资金已全部到位经普华永道中天会计师事务所（特殊普通合伙）审验并出具《验资报告》（普华永道中天验字（2022）第 0542 号）。

根据《益方生物科技（上海）股份有限公司 2023 年半年度募集资金存放与实际使用情况的专项报告》，截至 2023 年 6 月 30 日，募集资金专户余额为人民币 660,049,904.49 元。公司本报告期使用募集资金人民币 115,043,919.97 元，累计使用募集资金总额人民币 414,385,104.63 元，使用暂时闲置募集资金进行现金管理人民币 921,117,000.00 元，收到的募集资金现金管理收益和利息收入扣除手续费后的净额为人民币 13,398,639.30 元。明细见下表：

单位：元

项目	金额
募集资金总额	2,083,800,000.00
减：已支付的发行有关费用	(101,646,630.18)
减：募集资金累计使用金额(包括置换先期投入金额)	(414,385,104.63)
减：使用暂时闲置募集资金购买七天通知存款进行现金管理	(921,117,000.00)
加：募集资金利息收入扣手续费净额	13,398,639.30
截至 2023 年 6 月 30 日止募集资金专户余额	660,049,904.49

截至 2023 年 6 月 30 日，公司募集资金专户的资金存储情况如下：

单位：元/美元

募集资金专户开户行	账号	账户类型	存款方式	余额
招商银行股份有限公司上海分行	121919162710866	募集资金专户 (人民币)	智能通知存款	657,422,457.25
上海银行股份有限公司	3004990373	募集资金专户 (人民币)	活期	-
上海农村商业银行股份有限公司张江科技支行	50131000903918499	募集资金专户 (人民币)	活期	63,066.38
上海银行股份有限公司浦西支行	05000453643	募集资金专户 (美元)	活期	354,647.83
上海银行股份有限公司浦西支行	05000453813	募集资金专户 (美元)	活期	244.48

注：1、招商银行股份有限公司上海分行募集资金专户开通的智能通知存款，为随时支取的存款，不存在资金划离募集资金专户的情形；

2、上海银行股份有限公司浦西支行募集资金专户已于 2023 年 7 月 4 日销户。

## （二）募集资金是否合规

公司 2023 年上半年募集资金存放与使用情况符合《上市公司监管指引第 2 号——上市公司募集资金管理和使用的监管要求》《上海证券交易所科创板股票

上市规则》《上海证券交易所科创板上市公司自律监管指引第 1 号——规范运作》及《益方生物科技（上海）股份有限公司募集资金管理制度》等法律法规和制度文件的规定，公司对募集资金进行了专户存储和专项使用，募集资金具体使用情况与披露情况一致，不存在违规使用募集资金的情形。

#### **九、控股股东、实际控制人、董事、监事和高级管理人员的持股、质押、冻结及减持情况**

截至 2023 年 6 月 30 日，公司控股股东、实际控制人和董事、监事、高级管理人员持有的公司股权均不存在质押、冻结及减持的情形。

#### **十、本所或者保荐机构认为应当发表意见的其他事项**

截至本跟踪报告出具日，不存在保荐机构认为应当发表意见的其他事项。

（以下无正文）

(本页无正文，为《中信证券股份有限公司关于益方生物科技（上海）股份有限公司2023年上半年度持续督导跟踪报告》之签字盖章页)

保荐代表人：

杨沁

杨沁

褚晓佳

褚晓佳

