



信永中和会计师事务所

ShineWing
certified public accountants

北京市东城区朝阳门北大街
8号富华大厦A座9层

9/F, Block A, Fu Hua Mansion,
No.8, Chaoyangmen Beidajie,
Dongcheng District, Beijing,
100027, P.R.China

联系电话: +86 (010) 6554 2288
telephone: +86 (010) 6554 2288

传真: +86 (010) 6554 7190
facsimile: +86 (010) 6554 7190

关于重庆智翔金泰生物制药股份有限公司 2023年年度报告的信息披露监管问询函 有关问题的专项说明

XYZH/2024BJAA11F0084

重庆智翔金泰生物制药股份有限公司

上海证券交易所:

根据贵所2024年6月5日出具的《关于重庆智翔金泰生物制药股份有限公司2023年年度报告的信息披露监管问询函》(上证科创公函【2024】0154号)(以下简称“问询函”),重庆智翔金泰生物制药股份有限公司(以下简称“智翔金泰”或“公司”)对问询函所涉及的问题已进行逐项落实和回复。信永中和会计师事务所(特殊普通合伙)(以下简称“本所”或“我们”)作为智翔金泰2023年度财务报表的审计机构,对问询函中需要年审会计师发表意见的问题进行了认真核查,结合我们审计过程中执行的审计程序及获取的审计证据,现将有关问题专项说明如下:

(本专项说明除特别注明外,均以人民币万元列示,所涉及统计数据中若出现总数与各分项数值之和尾数不符的情况,均系四舍五入原因造成。如无特别说明,本专项说明中使用的简称或名词释义与《重庆智翔金泰生物制药股份有限公司2023年度报告》(以下简称“2023年报”)一致。)

问题 1、关于研发费用

年报显示，2023 年公司研发投入为 62,039.67 万元，同比增加 36.50%；其中，临床试验费为 17,840.49 万元，同比增加 133.90%，技术服务费、材料费分别同比增加 75.13%、73.22%。请你公司：（1）补充说明前五大研发服务供应商的基本情况，包括但不限于采购内容、采购金额、合作历史及有无关联关系，说明报告期内公司主要研发服务供应商是否发生变化及变化原因。（2）结合报告期内临床试验费、材料费等与主要在研产品的研发进度、临床入组人数及入组费用的匹配性，说明相关费用同比大幅增长的合理性。（3）区分研发项目、研发阶段和服务类型，列示报告期内技术服务费的构成情况，说明技术服务费同比大幅增长的合理性，并测算公司研发外包采购金额占比，与同行业可比公司是否一致。

（4）结合公司研发相关内部控制机制的建立、执行及有效性情况，说明公司研发费用的归集和会计核算是否准确，是否存在将与研发无关的成本、费用在研发支出中核算的情形。

回复：

一、公司对问询问题的回复

（一）补充说明前五大研发服务供应商的基本情况，包括但不限于采购内容、采购金额、合作历史及有无关联关系，说明报告期内公司主要研发服务供应商是否发生变化及变化原因

1、研发服务前五大供应商基本情况

研发服务前五大供应商基本情况如下：

| 序号 | 供应商名称 | 采购内容 | 采购金额 (万元) | 占当期研 发服务采 购总额的 比例 | 开始合 作年度 | 是否 存在 关联 关系 |
|----|------------------|-------------------------|--------------|----------------------------|------------|----------------------|
| 1 | 军科正源[1] | 临床受试者样本检测、动物试验样本检测等检测服务 | 2,101.47 | 9.30% | 2016 | 否 |
| 2 | 药明康德[2] | 临床研究协调员服务、样品病毒去除工艺验证服务等 | 2,053.53 | 9.08% | 2015 | 否 |
| 3 | 博纳西亚（合肥）医药科技有限公司 | 临床试验的组织、管理和实施等服务 | 1,707.45 | 7.55% | 2020 | 否 |

| 序号 | 供应商名称 | 采购内容 | 采购金额 (万元) | 占当期研 发服务采 购总额的 比例 | 开始合 作年度 | 是否 存在 关联 关系 |
|----|--------------|--------------------------|--------------|----------------------------|------------|----------------------|
| 4 | 斯丹姆赛尔 [3] | 临床试验的组织、管理和实施、临床研究协调员服务等 | 1,278.17 | 5.65% | 2020 | 否 |
| 5 | 益诺思[4] | 临床前毒理研究 | 1,093.96 | 4.84% | 2021 | 否 |
| 合计 | | | 8,234.58 | 36.42% | | |

注 1：军科正源包含军科正源（北京）药物研究有限责任公司、军科正源（天津）生物医药科技有限公司、军科正源（广西）生物医药科技有限公司；

注 2：药明康德包含上海药明津石医药科技有限公司、苏州药明检测检验有限责任公司、南通药明康德医药科技有限公司、上海药明康德新药开发有限公司；

注 3：斯丹姆赛尔包括斯丹姆（北京）医药技术集团股份有限公司、上海斯丹姆医药开发有限责任公司；

注 4：益诺思包括上海益诺思生物技术股份有限公司、益诺思生物技术南通有限公司。

2、报告期内主要研发服务供应商是否发生变化

2023 年度，益诺思取代康龙化成（南京）临床医学研究有限公司成为前五大研发服务供应商，除益诺思外的其他 4 家供应商均在公司 2022 年前五大研发服务供应商范围内，未发生明显变化。

2023 年度，因公司 GR2102 产品 IND 申报需要，公司向益诺思生物南通有限公司采购 GR2102 产品临床前安全性评价服务，包括食蟹猴单次给药毒性试验、食蟹猴重复给药毒性试验、伴随马甲安全药理试验、伴随中枢安全药理实验、体外溶血试验等服务，因检测服务项目较多，导致采购服务金额较大。

（二）结合报告期内临床试验费、材料费等与主要在研产品的研发进度、临床入组人数及入组费用的匹配性，说明相关费用同比大幅增长的合理性

1、临床试验费的主要类型

临床试验费主要由两部分构成，一部分为临床中心费用，一部分为服务提供商费用。

（1）临床中心费用确认的方法为：

- 1) 公司根据临床试验方案的随访期，确定每位受试者随访的费用权重；
- 2) 公司实时获得临床入组信息，并在公司内部更新临床进度；
- 3) 财务部根据受试者入组情况及随访进度确认临床中心费用，并在试验完

成时据实结算。

（2）服务提供商费用确认的方法为：

- 1) 公司与服务提供商对账，签署《进度确认单》；
- 2) 根据进度确认服务提供商费用。

2、临床研究试验费、材料费与在研产品的研发进度、临床入组人数相匹配，相关费用同比大幅增长的合理性

报告期内，公司临床研究服务费用与研发进度、临床入组人数相匹配。

（1）临床中心费用

报告期内，主要在研项目临床中心费用情况如下：

单位：万元；万元/人

| 项目 | 指标 | 2023 年度 | 2022 年度 |
|--------|---------|--|----------|
| GR1501 | 临床中心费用 | 2,549.96 | 1,769.38 |
| | 受试者人均费用 | 4.08 | 5.19 |
| | 项目进展 | 2022 年 4 月起开始开展针对中轴型脊柱关节炎的 III 期临床试验。2023 年完成中轴型脊柱关节炎适应症的 III 期临床试验。 | |
| | 变动原因 | GR1501 项目 2022 年度 3 季度开始集中大量入组，因随访期较长，致使 2023 年产生大量临床中心费用。另因补充中重度斑块状银屑病人群临床试验的方案治疗随访周期短；健康人单次给药随访时间短、单例成本更低，导致 GR1501 项目单例受试者成本有所降低。 | |
| GR1603 | 临床中心费用 | 245.27 | 95.88 |
| | 受试者人均费用 | 4.38 | 5.69 |
| | 项目进展 | GR1603 项目自 2021 年起开始开展针对系统性红斑狼疮适应症 Ib/II 期临床试验，2022 年 3 月完成 Ib 期首例临床患者入组，2023 年 1 月完成 II 期首例临床患者入组。 | |
| | 变动原因 | 因试验设计不同，系统性红斑狼疮适应症 II 期临床试验单例成本小于 Ib 期，导致 2023 年受试者人均费用低于 2022 年。 | |
| GR1801 | 临床中心费用 | 1,620.99 | 13.96 |
| | 受试者人均费用 | 1.86 | 2.60 |
| | 项目进展 | GR1801 项目自 2022 年 10 月开始开展针对狂犬病被动免疫适应症的 III 期临床试验。 | |
| | 变动原因 | GR1801 项目 III 期临床试验于 2022 年 10 月开始入组，2022 年临床试验入组人数较少，2023 年开始大量入组，导致 2023 年临床中心费用总额显著增加。 | |

| 项目 | 指标 | 2023 年度 | 2022 年度 |
|--------|---------|--|--------------------|
| GR1802 | 临床中心费用 | 1,722.34 | 430.50 |
| | 受试者人均费用 | 5.09 | 5.12 |
| | 项目进展 | GR1802 自 2022 年 7 月开始开展针对哮喘适应症的 II 期临床试验，自 2022 年 8 月开始开展针对中重度特应性皮炎适应症的 II 期临床试验，自 2023 年 4 月开始开展针对慢性鼻窦炎伴鼻息肉及慢性自发性荨麻疹的 II 期临床试验。 | |
| | 变动原因 | 2023 年 GR1802 项目上述多个适应症正在开展临床试验，致使临床中心费用大幅增加。 | |
| GR1803 | 临床中心费用 | 360.07 | 51.24 |
| | 受试者人均费用 | 13.82 | 14.80 |
| | 项目进展 | 2022 年 1 月获得开展多发性骨髓瘤适应症的药物临床试验批准通知书，并于 2022 年 2 月登记开展 I 期临床试验。 | |
| | 变动原因 | GR1803 项目 2022 年临床试验入组人数较少，2023 年入组人数显著增加，且持续治疗周期长，导致临床中心费用总额有所增长。 | |
| GR1901 | 临床中心费用 | 64.25 | 7.30 |
| | 受试者人均费用 | 11.68 | 10.16 ^注 |
| | 项目进展 | 2022 年 9 月，GR1901 注射液 I 期临床试验获得组长单位伦理批准；2022 年 11 月，完成首例受试者入组。 | |
| | 变动原因 | GR1901 项目于 2022 年 11 月开始临床入组，由于 2022 年入组人数较少，2023 年相较 2022 年入组人数有所增长，致使 GR1901 项目临床中心费用总额增加。 | |
| GR2001 | 临床中心费用 | 675.52 | 1.07 |
| | 受试者人均费用 | 4.74 | - |
| | 项目进展 | GR2001 项目自 2023 年 3 月开始开展针对预防破伤风适应症的 I 期临床试验，自 2023 年 10 月开始开展针对预防破伤风适应症的 II 期临床试验。 | |
| | 变动原因 | 2023 年，GR2001 项目相继开展 I 期和 II 期临床试验，使得临床中心费用总额大幅增长。 | |
| GR2002 | 临床中心费用 | 381.65 | - |
| | 受试者人均费用 | 7.46 | - |
| | 项目进展 | GR2002 自 2023 年 6 月开始开展针对健康人的 I 期临床试验，自 2023 年 12 月开始开展针对特应性皮炎适应症的 Ib 期临床试验。 | |
| | 变动原因 | 2023 年，GR2002 开始相继开展健康人 I 期临床入组和特应性皮炎 Ib 期临床入组，致使本年临床中心费用大幅增加。 | |

注：受试者人均费用为年化费用，GR1901 产品由于 2022 年度临床入组时间较短，导致年化人均费用高于全年发生额。

综上，临床中心费用与临床入组人数情况相匹配。

（2）服务提供商费用

报告期内，主要在研项目服务提供商费用情况如下：

单位：万元

| 项目 | 指标 | 2023 年度 | 2022 年度 |
|--------|---------|--|----------|
| GR1501 | 服务提供商费用 | 2,679.60 | 2,009.39 |
| | 项目进展 | 2022 年 4 月起开始开展针对中轴型脊柱关节炎的 III 期临床试验。2023 年完成中轴型脊柱关节炎适应症的 III 期临床试验。 | |
| | 变动原因 | GR1501 项目在 2023 年度主要开展受试者随访工作，产生大量临床 CRO 费用、SMO 费用和受试者样本检测费用，导致服务提供商费用有所增长。 | |
| GR1603 | 服务提供商费用 | 886.93 | 399.66 |
| | 项目进展 | GR1603 项目自 2021 年起开始开展针对系统性红斑狼疮适应症 Ib/II 期临床试验，2022 年 3 月完成 Ib 期首例临床患者入组，2023 年 1 月完成 II 期首例临床患者入组。 | |
| | 变动原因 | 2023 年 1 月，GR1603 开始开展 II 期临床试验，导致 2023 年度项目的临床试验准备、中心启动、现场协调等相关费用增加。 | |
| GR1801 | 服务提供商费用 | 1,798.32 | 657.58 |
| | 项目进展 | GR1801 项目自 2022 年 10 月开始开展针对狂犬病被动免疫适应症的 III 期临床试验。 | |
| | 变动原因 | 自 2022 年 10 月份，GR1801 项目开始开展 III 期临床试验，2022 年临床试验入组时间较短、入组人数较少，2023 年开始大量入组，导致 2023 年度项目的临床 CRO 费用和受试者人数相关的样本检测费用明显增长。 | |
| GR1802 | 服务提供商费用 | 3,218.95 | 1,155.47 |
| | 项目进展 | GR1802 自 2022 年 7 月开始开展针对哮喘适应症的 II 期临床试验，自 2022 年 8 月开始开展针对中重度特应性皮炎适应症的 II 期临床试验，自 2023 年 4 月开始开展针对慢性鼻窦炎伴鼻息肉及慢性自发性荨麻疹的 II 期临床试验。 | |
| | 变动原因 | 由于临床规模扩大，临床中心数量明显增加，导致临床中心管理、样本检测、数据统计分析等费用明显增长。 | |
| GR1803 | 服务提供商费用 | 660.94 | 396.82 |
| | 项目进展 | 2022 年 1 月获得开展多发性骨髓瘤适应症的药物临床试验批准通知书，并于 2022 年 2 月登记开展 I 期临床试验。 | |
| | 变动原因 | 自 2022 年 2 月份，GR1803 项目开始开展 I 期临床试验，因 2023 年入组人数显著增加，导致 2023 年 | |

| 项目 | 指标 | 2023 年度 | 2022 年度 |
|--------|---------|---|---------|
| | | 度项目的临床 CRO 费用和受试者人数相关的样本检测费用明显增长。 | |
| GR1901 | 服务提供商费用 | 155.07 | 54.13 |
| | 项目进展 | 2022 年 9 月，GR1901 注射液 I 期临床试验获得组长单位伦理批准，并于 2022 年 11 月完成首例受试者入组。 | |
| | 变动原因 | 随着临床入组人数增加，与临床试验相关的样本检测、数据管理与统计分析等费用较上期有所增加。 | |
| GR2001 | 服务提供商费用 | 468.95 | - |
| | 项目进展 | GR2001 项目自 2023 年 3 月开始开展针对预防破伤风适应症的 I 期临床试验，自 2023 年 10 月开始开展针对预防破伤风适应症的 II 期临床试验。 | |
| | 变动原因 | 2023 年度服务提供商费用为临床 CRO 费用、数据管理统计分析和受试者人数相关的样本检测费用。 | |
| GR2002 | 服务提供商费用 | 207.50 | - |
| | 项目进展 | GR2002 自 2023 年 6 月开始开展针对健康人的 I 期临床试验，自 2023 年 12 月开始开展针对特异性皮炎适应症的 Ib 期临床试验。 | |
| | 变动原因 | 2023 年度服务提供商费用为临床 CRO 费用，以及与受试者人数相关的样本检测费用。 | |

综上，服务提供商费用与研发进度相匹配。

（3）材料费

报告期内，主要在研项目的材料费分类情况如下：

单位：万元

| 项目 | 指标 | 2023 年度 | 2022 年度 |
|--------|------|---|---------|
| GR1501 | 材料费 | 988.41 | 271.40 |
| | 项目进展 | 2022 年 4 月起开始开展针对中轴型脊柱关节炎的 III 期临床试验。2023 年完成中轴型脊柱关节炎适应症的 III 期临床试验。 | |
| | 变动原因 | 2023 年配合新药上市评审检查，按评审要求增加原液和注射液生产，2023 年相比 2022 年共增加 6 批次原液生产、4 批次注射液生产，导致 2023 年材料费大幅增加。 | |
| GR1603 | 材料费 | 100.38 | 78.79 |
| | 项目进展 | GR1603 项目自 2021 年起开始开展针对系统性红斑狼疮适应症 Ib/II 期临床试验，2022 年 3 月完成 Ib 期首例临床患者入组，2023 年 1 月完成 II 期首例临床患者入组。 | |
| | 变动原因 | GR1603 项目在 2022 年完成技术转移后，于 2023 年开展了工作细胞的建库和相关检测工作，导致 2023 年相比 2022 年材料费用增加。 | |
| GR1801 | 材料费 | 426.25 | 510.29 |

| 项目 | 指标 | 2023 年度 | 2022 年度 |
|--------|------|---|---------|
| | 项目进展 | GR1801 自 2022 年 10 月开始开展针对狂犬病被动免疫适应症的 III 期临床试验。 | |
| | 变动原因 | GR1801 项目 2022 年第四季度进入 III 期临床试验，为后续开展大规模临床实验做准备，该项目各阶段工艺验证工作主要于 2022 年开展，于 2023 年全部结束，2022 年总累计生产批次略多于 2023 年度，因此 2023 年材料费有所减少。 | |
| GR1802 | 材料费 | 1,135.00 | 732.11 |
| | 项目进展 | GR1802 自 2022 年 7 月开始开展针对哮喘适应症的 II 期临床试验，自 2022 年 8 月开始开展针对中重度特应性皮炎适应症的 II 期临床试验，自 2023 年 4 月开始开展针对慢性鼻窦炎伴鼻息肉及慢性自发性荨麻疹的 II 期临床试验。 | |
| | 变动原因 | GR1802 项目 2023 年适应症拓展，2023 年相比 2022 年增加 2 批次原液工艺研究和 7 批次注射液临床样品生产，导致 2023 年材料费大幅增加。 | |
| GR1803 | 材料费 | 496.33 | 178.84 |
| | 项目进展 | 2022 年 1 月获得开展多发性骨髓瘤适应症的药物临床试验批准通知书，并于 2022 年 2 月登记开展 I 期临床试验。 | |
| | 变动原因 | GR1803 项目 2023 年相比 2022 年增加 4 批次原液工艺研究样品生产和 3 批次注射液工艺验证样品生产，导致 2023 年材料费增加。 | |
| GR1901 | 材料费 | 10.04 | 41.34 |
| | 项目进展 | 2022 年 9 月，GR1901 注射液 I 期临床试验获得组长单位伦理批准；2022 年 11 月，完成首例受试者入组。 | |
| | 变动原因 | GR1901 项目 2022 年进入 I 期临床试验，2023 年暂未开展工艺研究样品生产，导致 2023 年材料费减少。 | |
| GR2001 | 材料费 | 504.56 | 84.16 |
| | 项目进展 | GR2001 项目自 2023 年 3 月开始开展针对预防破伤风适应症的 I 期临床试验，自 2023 年 10 月开始开展针对预防破伤风适应症的 II 期临床试验。 | |
| | 变动原因 | GR2001 项目 2023 年进入临床试验，2023 年进行 4 批次原液工艺研究样品生产，导致 2023 年材料费增加。 | |
| GR2002 | 材料费 | 51.00 | 74.65 |
| | 项目进展 | GR2002 自 2023 年 6 月开始开展针对健康人的 I 期临床试验，自 2023 年 12 月开始开展针对特应性皮炎适应症的 Ib 期临床试验。 | |
| | 变动原因 | GR2002 项目 2022 年处于小试工艺开发阶段，2023 年进入临床阶段，尚未大规模展开临床试验，导致 2023 年材料费有所减少。 | |
| GR2102 | 材料费 | 118.85 | 212.02 |
| | 项目进展 | 2024 年 2 月获得国家药品监督管理局颁发的药物临床试验批准通知书，适应症：预防呼吸道合胞病毒感染。 | |
| | 变动原因 | GR2102 项目 2022 年进行工艺开发验证和 3 批中试生产，2023 年进行工艺开发验证和 1 批中试生产，导致 2023 年材料费有 | |

| 项目 | 指标 | 2023 年度 | 2022 年度 |
|--------|------|---|---------|
| | | 所减少。 | |
| GR2201 | 材料费 | 129.85 | 81.51 |
| | 项目进展 | GR2201 项目 2023 年度处于中试工艺阶段。 | |
| | 变动原因 | GR2201 项目 2023 年度完成工艺开发一批中试生产，导致 2023 年材料费有所增加。 | |
| GR2202 | 材料费 | 21.45 | 2.88 |
| | 项目进展 | GR2202 项目处于小试工艺开发阶段。 | |
| | 变动原因 | GR2202 项目增加了稳定性试验，导致 2023 年材料费有所增加。 | |
| GR2301 | 材料费 | 231.86 | - |
| | 项目进展 | GR2301 项目处于中试工艺开发阶段。 | |
| | 变动原因 | 2023 年度完成小试工艺开发，进入中试工艺开发阶段，完成 2 批中试生产，导致 2023 年材料费有所增加。 | |
| GR2303 | 材料费 | 115.49 | - |
| | 项目进展 | 2023 年度处于小试工艺开发阶段。 | |
| | 变动原因 | GR2303 项目进入小试工艺开发阶段，导致 2023 年材料费有所增加。 | |
| 其他早期项目 | 材料费 | 411.35 | 468.89 |
| | 项目进展 | 未进入临床阶段的早期研发活动产生的材料费支出 | |
| | 变动原因 | 无重大变动 | |

综上，主要在研项目材料费与研发进度相匹配。

（三）区分研发项目、研发阶段和服务类型，列示报告期内技术服务费的构成情况，说明技术服务费同比大幅增长的合理性，并测算公司研发外包采购金额占比，与同行业可比公司是否一致

1、报告期内技术服务费的构成情况

报告期内，技术服务费金额为 4,766.83 万元，较上年同期增加 2,045.00 万元，增长 75.13%。报告期内技术服务费构成如下表所示：

单位：万元

| 项目 | 2023 年研发阶段 | 动物实验[1] | 检测验证服务[2] | 其他服务[3] | 2023 年金额小计 | 上年同期金额 |
|--------|-------------------------------|---------|-----------|---------|------------|--------|
| GR1501 | 提交 NDA 申请（中重度斑块状银屑病、中轴型脊柱关节炎） | 84.91 | 84.92 | 43.20 | 213.03 | 339.21 |

| 项目 | 2023 年研发阶段 | 动物实验[1] | 检测验证服务[2] | 其他服务[3] | 2023 年金额小计 | 上年同期金额 |
|-----------|---|-----------------|---------------|---------------|-----------------|-----------------|
| GR1603 | II 期临床试验 | - | 38.56 | 0.06 | 38.62 | 376.52 |
| GR1801 | III 期临床试验 | - | 318.22 | - | 318.22 | 83.57 |
| GR1802 | III 期临床试验（中重度特应性皮炎）、II 期临床试验（哮喘、慢性鼻窦炎伴息肉、慢性自发性荨麻疹等） | 605.58 | 105.06 | 19.20 | 729.84 | 271.06 |
| GR1803 | I 期临床试验 | 501.61 | 48.42 | - | 550.03 | 0.96 |
| GR1901 | I 期临床试验 | - | 1.22 | - | 1.22 | 90.15 |
| GR2001 | II 期临床试验 | 42.58 | 28.25 | - | 70.83 | 572.91 |
| GR2002 | Ib 期临床试验（特应性皮炎）、I 期临床试验（健康人） | 552.26 | 19.55 | 57.60 | 629.42 | 693.27 |
| GR2102 | 提交 IND 申请 | 1,906.36 | 114.05 | 19.20 | 2,039.61 | 30.82 |
| 其他 | -- | - | 15.15 | 160.86 | 176.01 | 263.35 |
| 合计 | | 3,693.31 | 773.40 | 300.12 | 4,766.83 | 2,721.82 |

注 1：动物实验主要包括：药效、药代动力学及安全性评价等；

注 2：检测验证服务是指与产品质量及工艺相关的委外检测服务和验证研究，主要包括：细胞库、终末细胞、UPB、原辅料、中间品、原液和成品等检测、产品稳定性考察、除菌工艺研究、病毒清除验证研究、包材密封性及相容性研究等；

注 3：其他服务主要包括早期研发阶段的多肽合成、病毒制备、标记及测序服务，以及药品注册、仪表计量等服务。

技术服务主要为动物实验、检测验证服务等，报告期内技术服务费用增长较大的分别为 GR2102、GR1803、GR1802 和 GR1801 项目。其中，GR2102 项目系 IND 申报需要，公司委托具有专业资质的第三方机构开展非临床动物试验，对产品安全性、药代动力学、药效等进行研究；GR1803 项目 2023 年正在开展 I 期临床试验，因不同阶段临床试验需求补充了产品药效、安全性评价的动物试验；GR1802 项目中重度特应性皮炎适应症 2023 年启动 III 期临床试验，为注册申报需要，补充了部分动物试验，对产品安全性和药代动力学等进行研究，对产品的质量及生产工艺等进行检测和验证研究。

综上，技术服务费的增长与研发项目及所处研发阶段匹配，具有合理性。

2、研发外包采购金额占比与同行业比较

2023 年度，公司委托外部供应商提供临床试验服务和非临床技术服务，金额共计 22,607.32 万元，占研发费用的比例为 36.44%。

公司与同行业可比公司研发外包金额占比情况如下：

单位：万元

| 项 目 | 泽璟制药 | 迈威生物 | 百 奥 泰 | 三生国健 | 平 均 值 | 智翔金泰 |
|------------|-----------|-----------|-----------|-----------|------------------|-----------|
| 临床试验及技术服务费 | 21,889.19 | 28,119.94 | 43,513.39 | 10,647.15 | 26,042.42 | 22,607.32 |
| 研发费用 | 49,632.97 | 83,578.18 | 76,864.05 | 28,230.36 | 59,576.39 | 62,039.67 |
| 占比 | 44.10% | 33.65% | 56.61% | 37.72% | 43.71% | 36.44% |

注：上述数据来源于 2023 年度报告。

由上表可见，公司研发外包金额占研发费用的比例与上述同行业公司平均水平相比，不存在重大差异。

（四）结合公司研发相关内部控制机制的建立、执行及有效性情况，说明公司研发费用的归集和会计核算是否准确，是否存在将与研发无关的成本、费用在研发支出中核算的情形

1、公司研发相关内部控制机制的建立、执行及有效性情况

公司已根据《企业内部控制基本规范》（财会[2008]7 号）和《企业内部控制应用指引》第 10 号（财会[2010]11 号）的要求，结合公司研发活动实际情况，制订了《全面预算管理制度》《研发支出核算管理办法》等制度，规范了研发项目从立项、项目预算的编制和审批、研发费用的支付和计量、研发费用的跟踪及分析等阶段与财务相关的内部控制流程。另外，公司也制订了质量控制、质量保障的内控制度，对于研发环节的质量做出了明确的制度要求。

2023 年公司内部控制机制运作情况良好，在所有重大方面保持了内部控制的有效性，内部控制得到有效执行。

2、说明公司研发费用的归集和会计核算是否准确，是否存在将与研发无关的成本、费用在研发支出中核算的情形

公司研发费用主要包括临床试验费、技术服务费、人员人工、材料费、折旧

及摊销、燃料动力费等，公司对上述费用具有明确的划分，具体如下：

（1）临床试验费主要包括委托第三方服务机构提供临床试验相关管理、检测、招募等服务的费用及向医院临床试验中心支付的临床试验费；

（2）技术服务费主要为向第三方研究机构采购动物实验服务，对研发产品进行药效、药代动力学及安全性评价，以及与产品质量和工艺相关的委外检测服务和验证研究等；

（3）人员人工为公司研发人员的薪酬工资，公司严格按照所属部门以及从事工作性质对研发人员进行界定，研发支出中的职工薪酬归集准确；

（4）材料费为各项研发实验所耗用的原材料成本，研发项目领取物料时，会在领料单上注明领料部门和具体研发项目名称，公司通过领料单及出库单核算开发支出中的研发材料费；

（5）折旧及摊销为各项用于研发活动的长期资产的折旧或摊销，公司对长期资产用途进行区分，用于研发用途的固定资产可以计入研发支出，对于无法明确区分用途的长期资产，分别根据研发及管理部门占用的建筑面积比例，或研发及管理部门使用相关设备的工时分摊至研发支出及管理费用；

（6）燃料动力费主要核算耗用的水、电、蒸汽等，能直接确定研发部门单独耗用的计入研发支出，不能直接确定的按照研发及管理部门占用建筑面积的比例分摊至研发支出及管理费用。

综上所述，公司严格按照研发支出用途、性质据实列支研发费用，研发人员、资产、费用划分清晰，不存在将与研发无关的成本、费用在研发支出中核算的情形。

二、核查程序及核查意见

1、核查程序

（1）获取服务供应商采购明细表，获取前五大研发供应商的采购合同，通过企查查等渠道查询上述客户关联关系情况，获得公司出具的相关说明，确定是否与公司存在关联关系；访谈公司管理层，了解前五大研发供应商合作开始时间及服务内容等；

（2）获取临床试验费、材料费等明细，访谈公司管理层，了解与主要在研

产品的研发进度、临床入组人数及入组费用的匹配性等，分析相关费用同比大幅增长合理性；

（3）获取技术服务费明细表，分析公司技术服务费大幅增长原因，测算公司外包采购金额占比情况，并分析与可比公司的一致性；

（4）了解公司研发相关内部控制机制的建立、执行及有效性情况，获取公司研发费用明细，分析是否存在将与研发无关的成本、费用在研发支出中核算的情形。

2、核查意见

经核查，我们认为：

（1）公司根据研发进度的需求采购相应的研发服务，公司与主要研发服务供应商合作多年，在报告期内未发生重大变化；

（2）技术服务费的增长与研发项目及所处研发阶段匹配，具有合理性；

（3）技术服务费主要为动物实验、检测验证服务等，技术服务费的增长与研发项目及所处研发阶段匹配，具有合理性；

（4）公司已建立并有效执行与研发相关内部控制机制，公司研发费用的归集和会计核算准确，不存在将与研发无关的成本、费用在研发支出中核算的情形。

问题 2. 关于研发进度

年报显示，赛立奇单抗中重度斑块状银屑病、中轴型脊柱关节炎两项适应症处于新药上市评审阶段，GR1801 已完成 III 期临床入组，GR1802 中重度特应性皮炎适应症已启动 III 期临床。请你公司：（1）针对已进入 III 期临床及以后阶段的 4 项在研管线，分别结合同适应症和同靶点已上市生物制剂竞品的销售情况与市场份额、在研竞品的临床进度等，分析并说明公司相关产品在对应适应症方面的市场空间、竞争格局和竞争优势变化情况。（2）结合赛立奇单抗、GR1801、GR1802 等主要产品的临床试验方案、临床终点、入组进度、预计观察周期、可公开的试验数据/结果（如有）等，说明是否存在研发进展、研发结果不及前期披露文件预计的情况，如存在，请说明原因，以及对相关产品市场开拓的具体影响。

回复：

一、公司对问询问题的回复

（一）针对已进入 III 期临床及以后阶段的 4 项在研管线，分别结合适应症和同靶点已上市生物制剂竞品的销售情况与市场份额、在研竞品的临床进度等，分析并说明公司相关产品在对应适应症方面的市场空间、竞争格局和竞争优势变化情况

公司已进入 III 期临床及以后阶段的 4 项在研管线分别如下：

| 产品代码 | 靶点 | 适应症 | 进度 |
|---------------|----------------|-----------|----------|
| 赛立奇单抗（GR1501） | IL-17A | 中重度斑块状银屑病 | NDA 已获受理 |
| 赛立奇单抗（GR1501） | IL-17A | 中轴型脊柱关节炎 | NDA 已获受理 |
| GR1802 | IL-4R α | 中、重度特应性皮炎 | 临床 III 期 |
| GR1801 | RABV | 狂犬病被动免疫 | 临床 III 期 |

1、赛立奇单抗（GR1501）中重度斑块状银屑病适应症

（1）竞争格局

银屑病的治疗目的以控制症状、改善患者生活质量为主。银屑病的治疗方案应根据患者症状确定，轻度以外用治疗为主，中重度可使用系统治疗，对传统系统性药物治疗效果欠佳的患者可适当选择靶向生物制剂治疗。外用治疗药物主要包括：维生素 D3 衍生物和糖皮质激素等；传统系统性药物主要包括：阿维 A、甲氨蝶呤和环孢素等；生物制品主要包括：阿达木单抗、乌司奴单抗、司库奇尤单抗和古塞奇尤单抗等。上述药物对银屑病的有效性和安全性情况如下：

| 种类 | 药品 | 有效性 | 安全性 |
|---------|------|--|-------------------------------|
| 外用药物 | 卡泊三醇 | 维生素 D3 衍生物。卡泊三醇能抑制皮肤细胞（角质细胞）增生和诱导其分化，从而使银屑病皮损的增生分化异常得以纠正。 | 皮肤反应。 |
| | 氯倍他索 | 强效皮质类固醇外用制剂。具有较强的毛细血管收缩作用，其抗炎作用为氢化可的松的 112.5 倍，倍他米松磷酸钠的 2.3 倍，氟轻松的 18.7 倍。 | 用药部位产生红斑、灼热、瘙痒等刺激症状。 |
| 传统系统性药物 | 阿维 A | 在对银屑病和角化异常性疾病进行的临床试验证实阿维 A 可使表皮细胞增生、分裂以及角质形成等正常化。 | 维生素 A 过多症的表现如嘴唇干燥。 |
| | 环孢素 | 免疫抑制剂，可选择性阻滞免疫活性淋巴细胞的细胞周期，使其停留在 G0 期或 G1 期，主要阻滞辅助型 T 淋巴细胞，还可抑制淋巴因子的 | 肾功能不全、震颤、多毛症、高血压、腹泻、厌食、恶心和呕吐。 |

| 种类 | 药品 | 有效性 | 安全性 |
|---------|--------------------------|---|---|
| | | 产生和释放，不影响吞噬细胞的功能，不产生骨髓抑制作用。 | |
| | 甲氨蝶呤 | 在治疗银屑病时，甲氨蝶呤仅限用于对其它治疗方式疗效不明显的严重、顽固和致残性病例，并且只能在组织活检和/或适当会诊明确诊断后使用。 | 骨髓抑制和粘膜损伤，主要表现为溃疡性口腔黏膜炎、白细胞减少、恶心和其它胃肠道异常。 |
| 生物制品 | 阿达木单抗（TNF- α 拮抗剂） | 适用于需要进行系统治疗的成年中重度慢性斑块状银屑病患者，可与 TNF- α 特异性结合，阻断 TNF- α 与 p55 和 p75 细胞表面的 TNF 受体的相互作用。16 周时 70.9-79.6% 的患者达到 PASI75 的疗效。 | 感染、注射部位反应、头痛和骨骼肌肉疼痛。 |
| | 乌司奴单抗（IL-12/23拮抗剂） | 适用于对环孢素、甲氨蝶呤或 PUVA（补骨脂素和紫外线 A）等其他系统性治疗不应答、有禁忌或无法耐受的成年中重度斑块状银屑病患者，12 周时 67%（45mg）和 66-76%（90mg）的银屑病患者达到 PASI75 的疗效。 | 鼻咽炎和头痛。 |
| | 司库奇尤单抗（IL-17A拮抗剂） | 适用于治疗符合系统治疗或光疗指征的中度至重度斑块状银屑病的成年患者，52 周时 85.0%（150mg）和 95.4%（300mg）的患者达到 PASI75 的疗效。 | 上呼吸道感染（最常见的是鼻咽炎、鼻炎）。 |
| | 古塞奇尤单抗（IL-23拮抗剂） | VOYAGE 1 研究结果显示，古塞奇尤单抗相对于阿达木单抗 16 周时 PASI75 为 91.2%Vs73.1%，24 周时 PASI75 为 91.2%Vs72.2%，48 周时 PASI75 为 87.8%Vs62.6%；ECLIPSE 研究结果显示，古塞奇尤单抗相对于司库奇尤单抗：12 周的 PASI75 为 89.3%Vs91.6%，12 周的 PASI90 为 69.1%Vs76.1%，12 周和 48 周的 PASI75 为 84.6%Vs80.2%，48 周的 PASI90 为 84.5%Vs70.0%，48 周时 PASI100 为 58.2%Vs48.4%。 | 最常见的药物不良反应（ADR）是呼吸道感染。 |
| 其他小分子药物 | 阿普米司特 | 16 周达到 PASI75 的受试者比例为 31.7%。 | 腹泻、恶心、头痛（包括紧张性头痛）和 URTI，通常为轻度或中度，往往在受试者继续接受阿普米司特期间消退。 |

数据来源：药品说明书，药智咨询整理

目前，中国国内已获批上市用于治疗银屑病的生物制剂共 19 个，其中 IL-17 靶点生物制剂 3 个、IL-23 靶点生物制剂（含 IL-12/23 靶点）3 个、TNF- α 靶点生物制剂（含生物类似药）13 个。中国国内同适应症和同靶点（IL-17）部分生物制剂竞品如下：

| 产品名称/代码 | 公司 | 靶点 | 适应症 | 阶段 | 时间 |
|---------|------|----------|-------------|-----|---------|
| 司库奇尤单抗 | 诺华 | IL-17A | 中度至重度斑块状银屑病 | 上市 | 2019 |
| 依奇珠单抗 | 礼来 | IL-17A | 中度至重度斑块型银屑病 | 上市 | 2019 |
| 布罗利尤单抗 | 协和麒麟 | IL-17RA | 中度至重度斑块型银屑病 | 上市 | 2020 |
| 赛立奇单抗 | 智翔金泰 | IL-17A | 中重度斑块状银屑病 | NDA | 2023.03 |
| 夫那奇珠单抗 | 恒瑞医药 | IL-17A | 中重度慢性斑块型银屑病 | NDA | 2023.04 |
| BAT2306 | 百奥泰 | IL-17A | 中度至重度斑块状银屑病 | III | 2022.07 |
| JS005 | 君实生物 | IL-17A | 中重度慢性斑块状银屑病 | III | 2023.07 |
| AK111 | 康方生物 | IL-17A | 中、重度斑块型银屑病 | III | 2023.02 |
| 608 | 三生国健 | IL-17A | 中重度斑块状银屑病 | III | 2022.11 |
| LZM012 | 丽珠集团 | IL-17A/F | 斑块型银屑病 | III | 2023.06 |
| HB0017 | 华奥泰 | IL-17A | 中或重度斑块状银屑病 | III | 2024.03 |

（2）竞品销售情况

上述品种适应症相同、作用机理相同的类似竞品销售情况如下：

| 产品 | 类似竞品 | 全球销售额（亿美元） | | | 中国销售额（亿元人民币） | | |
|--------|-------------|------------|-------|-------|--------------|-------|-------|
| | | 上市时间 | 2022年 | 2023年 | 上市时间 | 2022年 | 2023年 |
| GR1501 | 司库奇尤单抗 | 2015年 | 47.88 | 49.80 | 2019年 | ≈43 | NA |
| | 依奇珠单抗 | 2016年 | 24.82 | 27.60 | 2019年 | NA | NA |
| | 布罗利尤单抗 | 2017年 | NA | NA | 2020年 | NA | NA |
| | Bimekizumab | 2021年 | NA | NA | 未上市 | NA | NA |

注：上述数据来源于上市公司年报及招股说明书。

（3）市场空间

1) 从流行病学数据看

(i) 银屑病概述

银屑病是一种遗传与环境共同作用诱发的免疫介导的慢性、复发性、炎症性、系统性疾病，典型临床表现为鳞屑性红斑或斑块，局限或广泛分布，无传染性，治疗困难，常罹患终身。银屑病的病因涉及遗传、免疫、环境等多种因素，通过以 T 淋巴细胞介导为主、多种免疫细胞共同参与的免疫反应引起角质形成细胞过度增殖或关节滑膜细胞与软骨细胞发生炎症。

(ii) 流行病学数据

中国银屑病诊疗指南（2018 完整版）显示：银屑病患者率在中国各地有一定

差异，2008 年中国 6 省市银屑病流行病学调查结果 0.47%，2017 年西南 4 省市银屑病流行病学调查结果 0.5%。

（iii）IL-17 靶点抗体药物对斑块状银屑病有着良好的治疗效果

银屑病的治疗目的以控制症状、改善患者生活质量为主。银屑病的治疗方案应根据患者症状确定，轻度以外用治疗为主，中重度可使用系统治疗，对传统系统性药物治疗效果欠佳的患者可适当选择靶向生物制剂治疗。外用治疗药物主要包括：维生素 D3 衍生物和糖皮质激素等；传统系统性药物主要包括：阿维 A、甲氨蝶呤和环孢素等；生物制品主要包括：阿达木单抗、乌司奴单抗、司库奇尤单抗和古塞奇尤单抗等。相对 TNF- α 拮抗剂，《中国银屑病生物制剂治疗指南（2021）》指出，对于有罹患结核病、乙型肝炎、心衰的高风险因素或有既往病史者，IL-17A 拮抗剂和 IL-12/23 拮抗剂的安全性优于 TNF- α 拮抗剂。海外研究结果显示，司库奇尤单抗（IL-17 拮抗剂）优于依那西普（TNF- α 拮抗剂）和乌司奴单抗（IL-12/23 拮抗剂），古塞奇尤单抗（IL-23 拮抗剂）48 周 PASI90 应答率和 PASI100 应答率优于司库奇尤单抗（IL-17A 拮抗剂）。

（iv）IL-17 靶点抗体药物市场空间大

根据流行病学数据，我国有银屑病患者约 570 万人，IL-17 靶点抗体药物对上述疾病有着良好的治疗效果。随着药品价格的下降和渗透率的提高，预计 IL-17 靶点抗体药物市场空间巨大。

2）从竞品销售收入看

GR1501 适应症相同、作用机理相同的类似竞品为司库奇尤单抗、依奇珠单抗、布罗利尤单抗和 Bimekizumab，根据公开信息，仅获得司库奇尤单抗和依奇珠单抗的全球销售数据以及司库奇尤单抗的中国区销售数据，司库奇尤单抗和依奇珠单抗销售情况良好，销售收入快速增长。其中司库奇尤单抗 2022 年中国销售收入约为 43 亿元。

（4）竞争优劣势

赛立奇单抗（GR1501）是国内第一个提交上市申请的中重度斑块状银屑病适应症的 IL-17 靶点抗体药物，未来上市后，有望替代进口，具有先发优势。

2、赛立奇单抗（GR1501）中轴型脊柱关节炎适应症

（1）竞争格局

根据《中轴型脊柱关节炎诊断和治疗的专家共识》，ax-SpA 主要药物治疗包括非甾体类抗炎镇痛药（NSAIDs）、改善病情抗风湿类药物（DMARDs）、皮质类固醇药物（不推荐长期大量使用）、肿瘤坏死因子拮抗剂（TNFi）和 IL-17 抑制剂等。中轴型脊柱关节炎药物治疗效果对比情况如下：

| 种类 | 有效性 | 安全性 |
|------------|---|----------------------|
| NSAIDs | 缓解患者症状，但对于疾病的活动度、炎症水平及放射学改善效果不佳。通常包括：水杨酸类、芳基丙酸类、苯胺类、吲哚类、芳基乙酸类等药物。 | 存在消化道不良反应；出血风险。 |
| DMARDs | 对于合并外周关节炎的 ax-SpA 患者有一定的益处，但对于大多数 ax-SpA 患者疗效存在争议。通常包括：甲氨蝶呤、来氟米特、氯喹和柳氮磺吡啶等。 | 消化道反应、红斑瘙痒、头痛心悸等。 |
| TNFi | TNFi 可有效改善患者症状、降低炎症水平及抑制疾病进展，以阿达木单抗为例，针对强直性脊柱炎大样本研究，ASAS20 第 2 周为 42%（v.s,安慰剂 16%），第 12 周为 58%（v.s,安慰剂 21%）；第 24 周为 51%（v.s,安慰剂 19%）。 | 感染、注射部位反应、头痛和骨骼肌肉疼痛。 |
| IL-17A 抑制剂 | 以司库奇尤单抗为例，第 16 周 ASAS20 为 58.4%（v.s,安慰剂 36.6%）；ASAS40 为 43.9%（v.s,安慰剂 17%）。 | 上呼吸道感染（最常见的是鼻咽炎、鼻炎）。 |

数据来源：《中轴型脊柱关节炎诊断和治疗的专家共识（2019 年版）》，药品说明书，药智咨询整理

目前，中国国内已获批上市用于治疗中轴型脊柱关节炎的生物制剂共 19 个，其中 IL-17 靶点生物制剂 2 个、TNF- α 靶点生物制剂（含生物类似药）17 个。中国国内同适应症和同靶点（IL-17）部分生物制剂竞品如下：

| 产品名称/代码 | 公司 | 靶点 | 适应症 | 阶段 | 时间 |
|-------------------|------|----------|--------------------------------|-----|---------|
| 司库奇尤单抗 | 诺华 | IL-17A | 强直性脊柱炎 | 上市 | 2020 |
| 依奇珠单抗 | 礼来 | IL-17A | 强直性脊柱炎 | 上市 | 2022 |
| 赛立奇单抗 (GR1501) | 智翔金泰 | IL-17A | 中轴型脊柱关节炎 | NDA | 2024.01 |
| 夫那奇珠单抗 | 恒瑞医药 | IL-17A | 强直性脊柱炎 | NDA | 2024.02 |
| Bimekizumab | UCB | IL-17A/F | 活动性中轴型脊柱炎、强直性脊柱炎和放射学阴性中轴型脊柱关节炎 | NDA | 2023.04 |
| QX002N | 荃信生物 | IL-17A | 强直性脊柱炎 | III | 2023.08 |
| AK111 | 康方生物 | IL-17A | 活动性强直性脊柱炎 | III | 2023.10 |

| 产品名称/代码 | 公司 | 靶点 | 适应症 | 阶段 | 时间 |
|---------|------|----------|--------|----|---------|
| LZM012 | 丽珠集团 | IL-17A/F | 强直性脊柱炎 | II | 2021.08 |
| JS005 | 君实生物 | IL-17A | 强直性脊柱炎 | II | 2021.09 |

（2）竞品销售情况

竞品销售情况参见“（一）赛立奇单抗（GR1501）中重度斑块状银屑病适应症”。

（3）市场空间

1) 从流行病学数据看

（i）中轴型脊柱关节炎概述

中轴型脊柱关节炎主要包括两类：放射学中轴型脊柱关节炎（主要指：强直性脊柱炎（AS））和放射学阴性中轴型脊柱关节炎（nr-axSpA）。随着对疾病认识的深入，AS 逐渐被 axSpA 取代诊疗指南。

中轴型脊柱关节炎（axSpA）是一种慢性炎症主要累及脊柱和骶髋关节，伴或不伴脊柱关节外表现，包括：外周关节炎、肌腱端炎、虹膜炎、银屑病和炎症性肠炎。中轴型脊柱关节炎表现为：疼痛明显、僵硬和关节功能丧失。重要的是，中轴型脊柱关节炎患者同时可能伴随骨质疏松、心血管疾病、纤维组织肌痛、抑郁等合并症，增加了疾病负担并导致病情管理的复杂性。

（ii）流行病学数据

中国一项 13,315 名汉族人群腰痛及中轴型脊柱关节炎的流行病学调查研究结果显示，axSpA 的成人患病率约为 0.507%。

（iii）IL-17 靶点抗体药物对中轴型脊柱关节炎有着良好的治疗效果

在已经上市药品中，IL-17 靶点抗体药物的 16 周临床疗效与抗 TNF- α 抗体药物相当，IL-17 靶点抗体药物对中轴型脊柱关节炎有着良好的治疗效果。目前，各国和地区指南中均推荐生物制剂（TNFi 药物、IL-17 靶点抗体药物等）作为中轴型脊柱关节炎治疗药物。

（iv）IL-17 靶点抗体药物市场空间大

根据流行病学数据，我国有中轴型脊柱关节炎成年人患者约 560 万人，IL-17 靶点抗体药物对上述疾病有着良好的治疗效果。随着药品价格的下降和渗透率的提高，预计 IL-17 靶点抗体药物市场空间巨大。

2) 从竞品销售收入看

GR1501 适应症相同、作用机理相同的类似竞品为司库奇尤单抗、依奇珠单抗、布罗利尤单抗和 Bimekizumab，根据公开信息，仅获得司库奇尤单抗和依奇珠单抗的全球销售数据以及司库奇尤单抗的中国区销售数据，司库奇尤单抗和依奇珠单抗销售情况良好，销售收入快速增长。其中司库奇尤单抗 2022 年中国销售收入约为 43 亿元。

(4) 竞争优劣势

赛立奇单抗（GR1501）是国内第一个提交上市申请的中轴型脊柱关节炎适应症的 IL-17 靶点抗体药物，未来上市后，有望替代进口，具有先发优势。

3、GR1802 中、重度特应性皮炎适应症

(1) 竞争格局

目前特应性皮炎的治疗药物包括外用糖皮质激素、外用免疫抑制剂、系统用免疫抑制剂和生物制品等。特应性皮炎主要治疗药物基本情况如下：

| 类别 | 有效性 | 安全性 |
|----------|---|-----------------------|
| 外用糖皮质激素 | 包括氟轻松、氢化可的松等。可以有效控制炎症，减轻症状。 | 长期大面积使用可能导致皮肤和系统不良反应。 |
| 外用免疫抑制剂 | 包括他克莫司、吡美莫司等。可以有效抗炎，建议先用外用糖皮质激素控制急性症状后，转换为外用免疫抑制剂维持治疗。 | 不良反应主要为局部烧灼和刺激感。 |
| 系统用免疫抑制剂 | 包括环孢素、甲氨喋呤等。以环孢素为例：治疗 2 周后，低剂量组疾病严重程度下降 22%，高剂量组下降 40%。 | 多毛症、高血压、肾毒性等。 |
| 生物制品 | 包括度普利尤单抗等。以度普利尤单抗为例：300mg、Q2W 用药与安慰剂组相比 16 周时湿疹面积与严重程度指数（EASI）75 改善比例为 51.3% vs 14.7% | 结膜炎、头痛、注射部位反应等。 |

数据来源：《中国特应性皮炎诊疗指南（2020 版）》，药品说明书，公开文献，药智咨询整理

目前，中国国内同适应症和同靶点（IL-4R）部分生物制剂竞品如下：

| 产品名称/代码 | 公司 | 靶点 | 适应症 | 阶段 | 时间 |
|---------|------|-------|-----------|-----|---------|
| 度普利尤单抗 | 赛诺菲 | IL-4R | 中、重度特应性皮炎 | 上市 | 2020.06 |
| 司普奇拜单抗 | 康诺亚 | IL-4R | 中重度特应性皮炎 | NDA | 2023.12 |
| GR1802 | 智翔金泰 | IL-4R | 中、重度特应性皮炎 | III | 2023.12 |

| 产品名称/代码 | 公司 | 靶点 | 适应症 | 阶段 | 时间 |
|--------------|----------|-------|----------|-----|---------|
| MG-K10 | 麦济生物 | IL-4R | 中重度特应性皮炎 | III | 2023.11 |
| SSGJ-611 | 三生国健 | IL-4R | 中重度特应性皮炎 | III | 2023.12 |
| SHR-1819 | 恒瑞医药 | IL-4R | 中重度特应性皮炎 | III | 2024.05 |
| QX005N | 荃信生物 | IL-4R | 中重度特应性皮炎 | III | 2024.04 |
| AK120 | 康方生物 | IL-4R | 中重度特应性皮炎 | III | 2024.04 |
| TQH2722 | 正大天晴/博奥信 | IL-4R | 中重度特应性皮炎 | II | 2023.03 |
| Rademikibart | 康乃德/先声药业 | IL-4R | 中重度特应性皮炎 | II | 2020.06 |

（2）竞品销售情况

上述品种适应症相同、作用机理相同的类似竞品销售情况如下：

| 产品 | 类似竞品 | 全球销售额（亿美元） | | | 中国销售额（亿元人民币） | | |
|--------|--------|------------|-------|-------|--------------|-------|-------|
| | | 上市时间 | 2022年 | 2023年 | 上市时间 | 2022年 | 2023年 |
| GR1802 | 度普利尤单抗 | 2017年 | 86.81 | 115.7 | 2020年 | ≈18 | NA |

注：上述数据来源于上市公司年报及招股说明书。

（3）市场空间

1) 从流行病学数据看

(i) 特应性皮炎概述

特应性皮炎（Atopic Dermatitis, AD）也称为特应性湿疹或湿疹，是一种慢性、复发性、炎症性皮肤病。该病呈慢性经过，临床表现多种多样，最基本的特征是皮肤干燥、慢性湿疹样皮损和明显瘙痒。

(ii) 流行病学情况

中国一般人群的特应性皮炎患病率为 7.8%。特应性皮炎的患病率受遗传、免疫、感染、环境、精神等多种因素影响，未来我国特应性皮炎的患病率可能以 0.6% 的速度逐年增长，数量由 2016 年的 2,114 万人增长到 2020 年的 2,182 万人，预计 2030 年将达到 2,210 万人。

(iii) IL-4R 抗体药物对特应性皮炎疗效显著

目前特应性皮炎的治疗仍然以外部用药如局部外用糖皮质激素，口服糖皮质激素和免疫抑制剂为主，缺乏有效且安全的手段。2020 年 6 月 IL-4R 抗体药物

国内上市，疗效显著。

(iv) IL-4R 靶点抗体药物市场空间大

根据流行病学数据，我国有特应性皮炎的患病超过 2,000 万人，IL-4R 靶点抗体药物对上述疾病有着良好的治疗效果。随着药品价格的下降和渗透率的提高，预计 IL-4R 靶点抗体药物市场空间巨大。

2) 从竞品销售收入看

GR1801 适应症相同、作用机理相同的类似竞品为度普利尤单抗，度普利尤单抗销售情况良好，销售收入快速增长。其中度普利尤单抗 2022 年中国销售收入约为 18 亿元。

(4) 竞争优劣势

GR1801 是国内较早进入 III 期临床的 IL-4R 靶点抗体药物，未来上市后，有望替代进口，具有先发优势。

4、GR1801 狂犬病被动免疫适应症

(1) 竞争情况

由于狂犬病病毒具有高度嗜神经性，致死率高，目前尚无有效治疗手段，预防措施极其重要。疫苗+免疫球蛋白是目前狂犬病病毒暴露后最有效的处置方式，但狂犬病人免疫球蛋白为血液制品，来源和供应量有限，价格偏高，并有血源传播疾病的潜在风险；马抗狂犬病血清人体内半衰期较短，所需注射剂量比狂犬病人免疫球蛋白高，并有过敏反应甚至血清病的安全性风险。我国不同狂犬病预防的被动免疫制剂药物情况如下：

| 类别 | 有效性 | 安全性 |
|-------------|--|---------------------------------------|
| 狂犬病人免疫球蛋白 | 主要用于被狂犬或其他携带狂犬病毒动物咬伤、抓伤患者的被动免疫，效价标准为不低于 100IU/mL。国内约有 18 家厂商生产。 | 无明显不良反应，存在传播血源性病原体的潜在风险（如艾滋病，乙肝，丙肝等）。 |
| 马抗狂犬病血清 | 用于配合狂犬病疫苗对被疯动物严重咬伤如头、脸、颈部或多部位咬伤者进行预防注射，咬后 48 小时内注射本品，可减少发病率，效价标准为不低于 200 IU/mL。国内约有 3 家厂商生产。 | 不良反应主要是过敏休克，血清病，无血源感染风险。 |
| 抗 G 蛋白单克隆抗体 | 以奥木替韦单抗为例，在 III 级疑似狂犬病毒暴露人群中注射后第 7 天狂犬病毒中和抗体几何平均浓度（GMC）比较结果显示，重组人源抗狂犬病毒单抗注射液（rhRIG）联合狂犬病疫苗非 | 以奥木替韦单抗为例，II 期临床试验受试者总体耐受性好，无因不良反应而退出 |

| 类别 | 有效性 | 安全性 |
|----|----------------------------|-------------------------|
| | 劣效于狂犬病人免疫球蛋白（HRIG）联合狂犬病疫苗。 | 试验。III 期临床试验受试者总体安全性良好。 |

数据来源：《狂犬病预防控制技术指南（2016 版）》，药品说明书，《华北制药股份有限公司关于重组人源抗狂犬病毒单抗注射液 III 期临床试验结果的公告》，药智咨询整理。

目前，中国国内同适应症和同靶点生物制剂竞品如下：

| 产品名称/代码 | 公司 | 靶点 | 适应症 | 阶段 | 时间 |
|------------|------|--------------------------------|----------------------------|------|---------|
| 奥木替韦单抗 | 华北制药 | 狂犬病病毒 G 蛋白抗原表位 I（单抗） | 成人狂犬病毒暴露者的被动免疫 | 上市 | 2022.01 |
| SYN023 | 兴盟生物 | 狂犬病病毒 G 蛋白抗原表位 III 和未知表位（混合抗体） | 疑似狂犬病毒暴露后的被动免疫治疗 | NDA | 2022.05 |
| GR1801 | 智翔金泰 | 狂犬病病毒 G 蛋白抗原表位 I、III（双抗） | 疑似狂犬病毒暴露后的被动免疫 | III | 2022.09 |
| NM57S/NC08 | 华北制药 | 狂犬病病毒 G 蛋白抗原表位 I、II（混合抗体） | 狂犬病毒暴露患者的被动免疫 | I/II | 2020.06 |
| CBB1 | 长春百克 | - | 被狂犬或其他携带狂犬病毒动物咬伤、抓伤患者的被动免疫 | I | 2023.03 |

（2）竞品销售情况

GR1801 适应症相同、作用机理相同的类似竞品为奥木替韦单抗，于 2022 年 1 月于中国获批上市，暂无销售数据。

（3）市场空间

狂犬病被动免疫领域市场空间大，具体表现为：

1) 我国狂犬病病毒暴露后需要给予狂犬病被动免疫制剂的患者人数众多。根据《狂犬病预防控制技术指南》，中国每年疑似狂犬病病毒暴露（即被狗等咬伤的患者）约为 4,000 万人。90% 以上的暴露就诊人群为 II 级和 III 级暴露，其中 III 级暴露约 40%。由此测算，II 级暴露人数为 2,000 万人，III 级暴露人数为 1,600 万人。根据《狂犬病暴露预防处置专家共识（2019）》，狂犬病病毒 III 级暴露需要使用狂犬病被动免疫制剂，当判断病例存在严重免疫功能缺陷等影响疫苗免疫效果的因素时，II 级暴露者也应该给予狂犬病被动免疫制剂。综上，我国

狂犬病病毒暴露后需要给予狂犬病被动免疫制剂的患者人数众多，至少超过1,600万人；

2) 我国狂犬病人免疫球蛋白供给有限。狂犬病人免疫球蛋白由供浆员接种狂犬病疫苗，待其血液抗体水平 $\geq 10\text{IU/ml}$ 时捐献血浆，经提取而成。受生物原材料来源（供浆员捐献血浆）限制，我国狂犬病人免疫球蛋白供给有限。2020年至2023年，中检院批签发的狂犬病人免疫球蛋白数据如下：

中检院狂犬病人免疫球蛋白批签发数据

| 项目 | 2020年 | | 2021年 | | 2022年 | | 2023年 | |
|-----------|-------|-------|-------|----|-------|----|-------|----|
| | 批次 | 万瓶 | 批次 | 万瓶 | 批次 | 万瓶 | 批次 | 万瓶 |
| 狂犬病人免疫球蛋白 | 169 | 1,208 | 158 | NA | 121 | NA | 125 | NA |

注：中检院在2021年5月之后仅公布狂犬病人免疫球蛋白批签发的批次，不再公布狂犬病人免疫球蛋白的批签发瓶数。

3) 市场存在对非血液制品狂犬病被动免疫制剂的需求。在血液制品行业发展早期过程中，由于世界范围内陆续发生血液制品安全事件，所以各国政府逐渐加强了监管，促进了血液制品行业技术的快速提升，加速了企业间的兼并重组，血液制品行业集中度得到大幅提升。我国对血液制品管理严格，对每一批血液制品执行批签发制度，我国血液制品安全性良好。尽管血液制品生产工艺要求较高，血液制品经过筛检及灭活病毒处理，但仍不能完全排除含有病毒等未知病原体引起血源性疾病传播的可能。狂犬病人免疫球蛋白属于血液制品，市场存在对非血液制品狂犬病被动免疫制剂的需求。

4) 我国狂犬病人免疫球蛋白实际使用比例低。高发省份的监测数据显示，我国90%以上的狂犬病毒暴露就诊人群为II和III级暴露，其中III级暴露约40%。III级暴露者中，仅15%左右使用被动免疫制剂，市场存在对狂犬病被动免疫制剂的需求。

随着人民生活水平的提高以及安全意识的增强，狂犬病被动免疫制剂重要性逐步在医生和患者中得到充分认知，GR1801产品作为有效性和安全性良好的抗狂犬病毒双特异性抗体，预计未来市场空间广阔。

综上，公司已进入III期临床及以后阶段的4项在研管线对应的市场空间巨大，未发生不利变化。

（二）结合赛立奇单抗、GR1801、GR1802 等主要产品的临床试验方案、临床终点、入组进度、预计观察周期、可公开的试验数据/结果（如有）等，说明是否存在研发进展、研发结果不及前期披露文件预计的情况，如存在，请说明原因，以及对相关产品市场开拓的具体影响

1、赛立奇单抗、GR1801、GR1802 等主要产品的临床试验方案、临床终点、入组进度、预计观察周期、可公开的试验数据/结果

（1）赛立奇单抗（GR1501）中重度斑块状银屑病适应症

1) 临床试验方案及临床终点

GR1501 已经完成中重度斑块状银屑病的 III 期临床试验，III 期临床试验方案如下：

| | |
|--------|--|
| 试验名称 | 一项评价 GR1501 注射液治疗慢性中重度斑块状银屑病患者有效性和安全性的随机、双盲、安慰剂对照、多中心临床研究 |
| 登记号 | CTR20210246 |
| 方案编号 | GR1501-004 |
| 试验分类 | 安全性和有效性 |
| 试验分期 | III 期 |
| 设计类型 | 平行分组 |
| 随机化 | 随机化 |
| 盲法 | 双盲 |
| 主要临床终点 | (1) 达到 PASI75 的受试者比例（第 12 周）；(2) 达到 PGA (0~1) 的受试者比例（第 12 周）。 |
| 次要临床终点 | (1) 达到 PASI90 的受试者比例（第 12 周）；(2) 达到 PASI75、PASI90、PGA (0~1) 的受试者比例（第 52 周）等。 |
| 目标入组人数 | 420 人 |

2) 入组进度

该临床试验已经完成，中重度斑块状银屑病适应症于 2023 年 3 月 NDA 获得受理。

3) 预计观察周期

60 周。

4) 可公开的试验数据/结果

III 期临床试验已经达到主要临床终点，药品上市申请已经国家药监局受理。

（2）赛立奇单抗（GR1501）中轴型脊柱关节炎适应症

1) 临床试验方案及临床终点

GR1501 已经完成中轴型脊柱关节炎的 III 期临床试验，III 期临床试验方案如下：

| | |
|--------|--|
| 试验名称 | 一项评价 GR1501 注射液在放射学阳性中轴型脊柱关节炎患者中有效性和安全性的随机、双盲、安慰剂对照的 III 期临床试验 |
| 登记号 | CTR20220952 |
| 方案编号 | GR1501-007 |
| 试验分类 | 安全性和有效性 |
| 试验分期 | III 期 |
| 设计类型 | 平行分组 |
| 随机化 | 随机化 |
| 盲法 | 双盲 |
| 主要临床终点 | 第 16 周时 ASAS20 的患者比例 |
| 次要临床终点 | (1) 观察周期内其它时间点 ASAS20 的患者比例；(2) 观察周期内不同时间点 ASAS40 的患者比例等。 |
| 目标入组人数 | 465 人 |

2) 入组进度

该临床试验已经完成，中轴型脊柱关节炎适应症于 2024 年 1 月 NDA 获得受理。

3) 预计观察周期

48 周。

4) 可公开的试验数据/结果

III 期临床试验已经达到主要临床终点，药品上市申请已经国家药监局受理。

(3) GR1802 中、重度特应性皮炎适应症

1) 临床试验方案及临床终点

GR1802 正在进行中、重度特应性皮炎 III 期临床试验的入组工作，III 期临床试验方案如下：

| | |
|------|--|
| 试验名称 | 项评价 GR1802 注射液在中、重度特应性皮炎患者中的有效性、安全性和免疫原性的随机、双盲、安慰剂对照、多中心 III 期临床试验 |
| 登记号 | CTR20233857 |
| 方案编号 | GR1802-004 |
| 试验分类 | 有效性和安全性 |

| | |
|--------|---|
| 试验分期 | III 期 |
| 设计类型 | 平行分组 |
| 随机化 | 随机化 |
| 盲法 | 双盲 |
| 主要临床终点 | (1) 湿疹面积及严重指数 (EASI) 评分改善 $\geq 75\%$ 的受试者比例 (第 16 周) (2) 研究者整体评分 (IGA) 达到 0 或 1 分且较基线下降 ≥ 2 分的受试者比例 (第 16 周) |
| 次要临床终点 | (1) 观察周期内其它时间点达到 EASI 75 的患者比例; (2) 观察周期内其他时间点达到 IGA0~1 的患者比例 (3) 瘙痒 NRS/DLQI/SCORAD/POEM 等量表评分较基线的变化 |
| 目标入组人数 | 450 人 |

2) 入组进度

目前正在入组中，计划 2024 年三季度完成入组，入组进度符合预期。

3) 预计观察周期

60 周。

4) 可公开的试验数据/结果

II 期临床试验已经达到主要临床终点，并与国家药审中心 (CDE) 以 EOP2 会议形式沟通后进入 III 期临床。

(4) GR1801 狂犬病被动免疫适应症

1) 临床试验方案及临床终点

GR1801 已经完成 III 期临床试验的入组工作，III 期临床试验方案如下：

| | |
|--------|--|
| 试验名称 | GR1801 注射液联合人用狂犬病疫苗在疑似狂犬病病毒 III 级暴露者中的有效性和安全性的 III 期临床试验 |
| 登记号 | CTR20222502 |
| 方案编号 | GR1801-003 |
| 试验分类 | 安全性和有效性 |
| 试验分期 | III 期 |
| 设计类型 | 平行分组 |
| 随机化 | 随机化 |
| 盲法 | 双盲 |
| 主要临床终点 | (1) 第 7 天的 RVNA 水平; (2) 第 14 天 RVNA 阳性率; (3) 1 年狂犬病保护率 |
| 次要临床终点 | (1) 3 个月、1 年狂犬病发病率; (2) 3 个月、1 年死亡率; (3) 3 个月、1 年生存率; (4) 第 1、3、5、7、14、42、90、365 天的 RVNA 检 |

| | |
|--------|--|
| | 出率；（5）第 1、3、5、14、42、90、365 天的 RVNA 水平；（6）第 1、3、5、7、42、90、365 天的 RVNA 阳性率；（7）PK 评价；（8）免疫原性评价；（9）安全性评价 |
| 目标入组人数 | 1,200 人 |

2) 入组进度

2023 年 9 月已完成入组，计划 2024 年四季度完成 III 期临床试验并提交上市申请，入组进度符合预期。

3) 预计观察周期

1 年。

4) 可公开的试验数据/结果

II 期临床试验已经达到主要临床终点，并与国家药审中心（CDE）以 EOP2 会议形式沟通后进入 III 期临床。

2、是否存在研发进展、研发结果不及前期披露文件预计的情况，如存在，请说明原因，以及对相关产品市场开拓的具体影响

公司主要在研产品的研发进展、研发结果与前期披露文件预计情况如下：

| 产品代码 | 适应症 | 前期披露文件 | 目前进度 | 是否不及预计 |
|---------------|----------------|---|---|--------|
| 赛立奇单抗（GR1501） | 中重度斑块状银屑病 | 公司 GR1501 中重度斑块状银屑病适应症已于 2023 年 3 月提交新药上市申请，预计 2024 年获批上市。 | 2023 年 3 月 NDA 获受理，目前处于新药上市评审阶段 | 否 |
| 赛立奇单抗（GR1501） | 中轴型脊柱关节炎 | 计划 2024 年二季度完成 III 期临床试验并提交上市申请。计划 2025 年三季度，GR1501 中轴型脊柱关节炎适应症获批上市。 | 2024 年 1 月 NDA 获受理，目前处于新药上市评审阶段 | 否 |
| GR1802 | 中、重度特应性皮炎 | 2022 年 2 月，GR1802-002 临床试验完成 Ib、II 期受试者入组，公司预计 2023 年四季度开展中重度特应性皮炎适应症的 III 期临床试验，2026 年 GR1802 中重度特应性皮炎适应症获批上市。 | 2023 年 12 月启动中、重度特应性皮炎适应症 III 期临床试验，目前处于临床试验入组中 | 否 |
| GR1801 | 疑似狂犬病毒暴露后的被动免疫 | 预计 2025 年四季度，GR1801 疑似狂犬病毒暴露后的被动免疫适应症获批上市。 | 2023 年 9 月已完成 III 期临床试验入组，预计 2024 年四季度申报 NDA | 否 |

综上，公司主要产品的研发进展和结果与前期披露文件中的预计保持一致，公司的研发项目正按照既定计划稳步推进。

二、核查程序及核查意见

1、核查程序

（1）访谈公司管理层，了解公司进入 III 期临床及以后阶段的 4 项在研管线的同适应症和同靶点已上市生物制剂竞品的销售情况与市场份额、在研竞品的临床进度等，了解公司相关产品在对应适应症方面的市场空间、竞争格局和竞争优势变化情况；

（2）访谈公司管理层，了解公司赛立奇单抗、GR1801、GR1802 等主要产品的临床试验方案、临床终点、入组进度、预计观察周期、可公开的试验数据/结果等，分析在研产品的进展、研发结果是否存在不及前期披露文件预计的情况。

2、核查意见

经核查，我们认为：

（1）公司已进入 III 期临床及以后阶段的 4 项在研管线对应的市场空间巨大，未发生不利变化；

（2）在研产品研发进展正常，不存在研发结果不及前期披露文件预计的情况。

问题 3.关于产能建设

年报显示，2023 年末公司固定资产为 40,525.53 万元，同比增加 41.76%，主要是公司抗体产业化基地项目一期改扩建项目已完成新增 20,000L 的生物发酵产能，在建工程“抗体产业化基地项目一期改扩建”转入固定资产 14,521.95 万元。请你公司：（1）测算公司 2023 年产能利用率，并结合赛立奇单抗、GR1802 等在研产品的预计上市时间、市场渗透率、销售规模等，测算本次新增产能后的预计产能利用率、未来期间固定资产折旧摊销影响，说明新增产能是否与产品销售规模相匹配，是否存在产能消化风险。（2）结合上述情况和募投项目“抗体产业化基地项目二期”的设计规划、实施进展等，说明该募投项目是否存在延期风险，如是，请进一步说明对公司经营战略、核心竞争力等方面的影响。（3）分别

说明公司抗体产业化基地项目一期、药物研发中心建设项目的累计投入超过项目预算的原因。

回复：

一、公司对问询问题的回复

（一）测算公司 2023 年产能利用率，并结合赛立奇单抗、GR1802 等在研产品的预计上市时间、市场渗透率、销售规模等，测算本次新增产能后的预计产能利用率、未来期间固定资产折旧摊销影响，说明新增产能是否与产品销售规模相匹配，是否存在产能消化风险

1、测算公司 2023 年产能利用率

公司的核心产品赛立奇单抗的中重度斑块状银屑病适应症和中轴型脊柱关节炎适应症已经 NDA 获受理，目前处于新药上市评审阶段。公司的核心产品 GR1802 的中、重度特应性皮炎适应症和 GR1801 的狂犬病被动免疫适应症已进入 III 期临床试验。

2023 年公司已建成生物反应器实际最大产能约 70 批次，2023 年完成了 23 批次原液的相关生产工作，产能利用率约 32.86%。因公司产品尚未获批上市，现阶段处于研发阶段，已建成产能需承担工艺验证批、临床试验样品制备批、注册检验批等多种生产职能，无法形成连续性规模生产，未来公司产品陆续上市形成商业化生产规模后，产能利用率将持续改善。

2、结合赛立奇单抗、GR1802 等在研产品的预计上市时间、市场渗透率、销售规模等，测算本次新增产能后的预计产能利用率、未来期间固定资产折旧摊销影响，说明新增产能是否与产品销售规模相匹配，是否存在产能消化风险

（1）公司产能及产能规划情况

| | 产能 | 建成时间 | 产品规划情况 | 生产规划情况 |
|--------|-----------|--------|---------------|---|
| 现有产能 | 2,000L*2 | 2019 年 | 赛立奇单抗 | 赛立奇单抗的临床样品生产和商业化生产 |
| | 200L*2 | 2021 年 | GR1801、GR1803 | GR1801 临床样品生产、核查批次、商业化生产；GR1803 临床样品生产、工艺验证和商业化生产 |
| 抗体产业化基 | 2,000L*10 | 2023 年 | 赛立奇单抗、 | 赛立奇单抗的工艺验证、商业化生产；GR1802 的临床样品生产、工艺验证、核查 |

| | | | | |
|-------------------------|----------|-------|--|---|
| 地项目 一期改 扩建 | | | GR1802、 GR2001、 GR2102、 GR1603等 | 批次、商业化生产；GR2001和GR2102的 工艺放大、工艺验证、临床样品生产、核 查批次、商业化生产；GR1603的工艺放大、 临床样品生产、工艺验证、核查批次、商 业化生产 |
| 抗体产 业化基 地项目 二期 | 5,000L*6 | 2025年 | 赛立奇单 抗、 GR1802、 GR2002、 GR2102、 GR1901等 | 赛立奇单抗的工艺验证、商业化生产； GR1802的工艺验证、核查批次、商业化生 产；GR2002、GR1901、GR2102等的工艺放 大、临床样品生产、工艺验证、核查批次、 商业化生产 |
| | 5,000L*2 | 2028年 | / | 后续品种的工艺放大、工艺验证、临床样 品生产、核查批次、商业化生产 |

（2）公司产量预计情况及产能利用率情况

公司产能主要用于公司全部品种的工艺放大、工艺验证、临床样品生产、核查批次、商业化生产。

商业化生产方面：商业化生产是按照国家药监局批准的生产工艺进行生产，制约商业化生产的核心是细胞培养周期，每批次前后需进行清场，细胞培养周期一般为14天，考虑到保养检修，单一反应器年生产批次约为15批。

工艺放大方面：工艺放大是摸索在研产品的工艺放大参数，需要在反应器上进行大量工艺参数研究，每批次前后需进行清场，每批次工艺放大需要30-40天，考虑到保养检修，单一反应器工艺放大年生产批次约为6-8批。

临床样品制备方面：不同品种临床样品制备前后都需要进行清场，细胞培养周期一般为14天，由于临床样品制备为非连续性生产，考虑到保养检修，单一反应器年生产批次约为8-10批。

工艺验证方面：工艺验证是对生产及工艺参数的验证，需要在反应器上进行生产流程及工艺参数的验证，不同品种工艺验证前后都需要进行清场，细胞培养周期一般为14天，考虑到保养检修，单一反应器年生产批次约为10-12批。

核查批次方面：核查批次包括注册现场核查和生产现场核查，排期受国家药监局和地方药监局核查中心检查时间周期的影响，核查批次需要连续3批，需要约50-80天。

综上，公司产能情况，12个2,000L生物反应器（已建成）理论最大产能约为180批次，6个5,000L生物反应器（预计25年底建成）理论最大产能约为90

批次，2个200L生物反应器（已建成）理论最大产能约为24批次，2个5,000L生物反应器（预计28年底建成）理论最大产能约为30批次。考虑到前期工艺放大、临床样品制备等耗时较商业化生产更长，预计2024年至2028年的实际产能约为140、160、230、250和260批次。

公司主要品种中赛立奇单抗预计2024年获批上市，GR1801预计2025年上市，GR1802预计2026年上市。公司品种的生产进度与产能的关系如下：

| | 2024年 | 2025年 | 2026年 | 2027年 | 2028年 |
|------------|--------|--------|--------|--------|--------|
| 预计生产批次 | 45 | 78 | 117 | 128 | 213 |
| 预计实际最大产能批次 | 140 | 160 | 230 | 250 | 260 |
| 产能利用率 | 32.14% | 48.75% | 50.87% | 51.20% | 81.92% |

从主要产品研发及上市进度看，公司产能需求将快速攀升，产能利用率会稳步提升。

由于生物制品生产线建设和验证周期长，需要提前规划，公司抗体产业化基地项目一期改扩建项目及二期项目的建设进度与公司主要产品的研发及上市进度相匹配。

（3）未来期间固定资产折旧摊销

公司抗体产业化基地项目一期改扩建的主要投资计划如下：

| 项目 | 投资规模 (万元，不含税) | 预计（已）投入使用 时间 | 折旧额 (万元/年) |
|------------|------------------|-----------------|---------------|
| 原液产能-已建 | 14,521.95 | 2023年 | 1,432.84 |
| 原液产能-在建 | 4,145.37 | 2024年 | 393.81 |
| 制剂产能及配套-计划 | 7,537.74 | 2024年 | 716.09 |

注1：一期改扩建项目投资规模系根据公司最新的投资测算、预计投入使用时间系招股说明书披露完工进度。

注2：年折旧额=投资规模*(1-残值率)/折旧年限，此处残值率取5%、折旧年限取10年。

根据上述投资计划，抗体产业化基地项目一期改扩建的未来期间折旧金额测算如下表所示：

单位：万元

| 项目 | 2024年 | 2025年 | 2026年 | 2027年 | 2028年 |
|------|-----------|-----------|-----------|-----------|-----------|
| 期末原值 | 26,205.06 | 26,205.06 | 26,205.06 | 26,205.06 | 26,205.06 |
| 年折旧额 | 1,706.33 | 2,538.23 | 2,528.23 | 2,509.45 | 2,394.89 |

根据上表可知，上述建设项目未来期间折旧对公司业绩存在一定影响。

（二）结合上述情况和募投项目“抗体产业化基地项目二期”的设计规划、实施进展等，说明该募投项目是否存在延期风险，如是，请进一步说明对公司经营战略、核心竞争力等方面的影响

“抗体产业化基地项目二期”项目分为两个阶段建设，第一阶段建设30,000L抗体原液产能及制剂灌装线2条，计划于2023年一季度开工，于2025年完工，符合预期安排；第二阶段建设10,000L抗体原液产能及制剂灌装线2条，计划于2025年开工，于2028年完工。

根据现有建成产能规划，结合上市时间和销售规模，预计于2027年需投入使用抗体产业化基地项目二期产能以满足产能需求。“抗体产业化基地项目二期”现处于设计论证和优化阶段，已和相应设计院进行了多次设计交底和优化工作，地质勘查工作正在进行，已进入报规报建准备工作，环评工作已结束，预计在2024年底进入具体实施阶段，项目一阶段建设计划2025年主体封顶。

（三）分别说明公司抗体产业化基地项目一期、药物研发中心建设项目的累计投入超过项目预算的原因

1、抗体产业化基地项目一期累计投入及超预算原因

公司抗体产业化基地项目一期预算金额为32,940.35万元，建设内容包括：仓库、原液及制剂生产车间、门卫及污水处理等配套设施的主体建设，仓库、原液及制剂车间的净化装修，生产设备、检验设备、以及配套公用设施等。截至2023年末，公司抗体产业化基地项目一期累计投入金额为34,911.42万元，超过预算1,971.07万元、超预算金额的5.98%。

超预算原因主要由以下两部分构成：（1）因研发管线逐渐丰富、研发项目进度的推进，公司研发生产及检验设备的需求也随之增加，增加了对工艺和检测类研发设备、仓库管理等配套系统、设施的投入，超预算金额1,469.38万元。（2）工程主体建设及配套管道工程，因重庆巴南区地形不平整、地质状况较复杂，造成地质勘探及主体建设工作量增加，超预算金额431.51万元。

2、药物研发中心建设项目累计投入及超预算原因

公司药物研发中心建设项目预算金额为3,657.59万元，建设内容包括：小试、中试实验室、质量分析实验室以及办公区域改造，试验设备以及配套公用设施等。

截至 2023 年末，公司药物研发中心建设项目累计投入金额为 4,406.59 万元，超过预算 749 万元、超过预算金额的 20.48%。

超预算原因主要由以下两部分构成：（1）研发中心承接上海智翔转移 GR1802、GR1803、GR2001 项目的小试、中试、质量研究、表征和验证等任务，承担生产支持性工作等，为满足 GMP 监管要求，研发设备需求随着研发中心职能拓展和深化而增加，加大了对研发设备等配套系统设施的投入，超预算金额 662.57 万元。

（2）实验室及办公区域改造，因局部功能及方案优化，增加了相关支出，超预算金额 65.86 万元。

二、核查程序及核查意见

1、核查程序

（1）访谈公司管理层，了解公司 2023 年产能利用情况，了解赛立奇单抗、GR1802 等在研产品的预计上市时间、市场渗透率、销售规模等情况，了解新增产能后的预计产能利用率、未来期间固定资产折旧摊销影响等，分析新增产能是否与产品销售规模相匹配，是否存在产能消化风险；

（2）访谈公司管理层，了解募投项目“抗体产业化基地项目二期”的设计规划、实施进展等，分析该募投项目是否存在延期风险等；

（3）访谈公司管理层，了解公司抗体产业化基地项目一期、药物研发中心建设项目的累计投入超过预算的原因，并分析合理性。

2、核查意见

经核查，我们认为：

（1）公司产品尚未获批上市，现阶段处于研发阶段，已建成产能需承担工艺验证批、临床试验样品制备批、注册检验批等多种生产职能，无法形成连续性规模生产，未来公司产品陆续上市形成商业化生产规模后，产能利用率将持续改善；

（2）募投项目“抗体产业化基地项目二期”按照计划进行建设，不存在重大延期风险；

（3）公司抗体产业化基地项目一期、药物研发中心建设项目的累计投入超

过项目预算主要系因研发管线逐渐丰富、研发项目进度的推进，公司研发生产及检验设备的需求也随之增加，增加了对工艺和检测类研发设备、仓库管理等配套系统、设施的投入，所以导致累计投入超过预算。

问题 4. 其他

年报显示，2023 年公司向关联方采购合计 116.72 万元，向关联方销售合计 118.62 万元。其中，公司与同一实控下关联方北京智飞绿竹生物制药有限公司（以下简称绿竹生物）同时存在关联采购与关联销售。同时，期末公司存在长期借款 6.08 亿元，利息费用 0.35 亿元。请你公司：（1）说明公司与同一实控下关联方绿竹生物同时发生关联采购与关联销售的原因、业务实质，并说明相关交易是否具有商业合理，以及交易定价是否公允。（2）说明公司长期借款的具体情况，包括但不限于出借方、期限、利率、资金用途，并测算公司融资成本，说明是否存在高于同行业水平的情形。

回复：

一、公司对问询问题的回复

（一）说明公司与同一实控下关联方绿竹生物同时发生关联采购与关联销售的原因、业务实质，并说明相关交易是否具有商业合理，以及交易定价是否公允

报告期内，公司向关联方采购金额合计为 116.72 万元，其中向智飞绿竹采购金额为 11.32 万元，占年度关联方采购金额比例 9.69%。公司向关联方销售合计 118.62 万元，其中向智飞绿竹销售 47.17 万元，占年度关联方销售金额比例 39.77%。

2023 年度，公司与同一实控下关联方智飞绿竹发生关联采购与关联销售的原因、业务实质、交易定价依据及商业合理性如下：

单位：万元

| 交易类型 | 关联方 | 本期发生额 | 业务内容 | 定价依据及原因 |
|------|----------------|-------|--------|---------------------|
| 关联采购 | 北京智飞绿竹生物制药有限公司 | 11.32 | 购买技术服务 | 参照工作量按照成本及合理毛利率协商定价 |

| 交易类型 | 关联方 | 本期发生额 | 业务内容 | 定价依据及原因 |
|------|----------------|-------|--------|---------------------|
| 关联销售 | 北京智飞绿竹生物制药有限公司 | 47.17 | 提供技术服务 | 参照工作量按照成本及合理毛利率协商定价 |
| 合计 | | 58.49 | | |

1、关联采购

子公司智仁美博在药物新分子发现过程中，需要在小动物体内进行必要的药效学活性研究，实验动物需要依仗良好屏障环境和严格管理，报告期内，子公司智仁美博暂未建设动物房，子公司智仁美博实验室与智飞绿竹相邻，为降低企业的经营成本，提高效益，采取就近原则满足研发需求，具有商业合理性。

子公司智仁美博与智飞绿竹签订动物管理与技术服务合同，智飞绿竹为子公司智仁美博提供动物房饲养场地，负责实验动物饲养和管理及协助开展实验并提供相关技术支持，由双方参照工作量按照成本及合理毛利率协商定价，交易价格公允。

2、关联销售

CHO 细胞具有高效的蛋白表达能力，能够稳定生产大量的抗体，是目前最常用的重组抗体生产宿主细胞，子公司智仁美博拥有成熟的 CHO 稳转细胞株构建平台。智飞绿竹的疫苗项目开发需要制备单抗，子公司智仁美博具备相关技术能力，可以协助完成相关工作，具有商业合理性。

子公司智仁美博为智飞绿竹提供技术服务工作，由双方参照工作量按照成本及合理毛利率协商定价，交易价格公允。

（二）说明公司长期借款的具体情况，包括但不限于出借方、期限、利率、资金用途，并测算公司融资成本，说明是否存在高于同行业水平的情形

截至 2023 年末，公司长期借款余额为 60,847.80 万元，其中长期借款本金和长期借款计提利息分别为 60,764.05 万元、83.75 万元，长期借款主要系向重庆农村商业银行借入的医药研发贷款和固定资产贷款，用于研发投入及产业化建设。

报告期初，公司长期借款本金为 74,389.74 万元，报告期内，累计新增长期借款本金 10,900.00 万元，累计偿还长期借款本金 24,525.69 万元，截至报告期末长期借款本金 60,764.05 万元。

2023 年度，公司长期借款本金及长期借款利息分季度情况如下：

单位：万元

| 项目名称 | | 长期借款本金 | 长期借款利息[1] |
|------------|------|---------------|-----------|
| 2023 年第一季度 | 发生额 | 6,500.00 | 891.48 |
| | 季末金额 | 80,889.74 | / |
| 2023 年第二季度 | 发生额 | 4,074.90 | 951.50 |
| | 季末金额 | 84,964.64 | / |
| 2023 年第三季度 | 发生额 | -24,200.59[2] | 855.68 |
| | 季末金额 | 60,764.05 | / |
| 2023 年第四季度 | 发生额 | 0.00 | 700.51 |
| | 季末金额 | 60,764.05 | / |

注 1：长期借款利息含资本化和费用化利息。

注 2：2023 年 9 月归还长期借款本金 24,200.59 万元。

2023 年度，公司长期借款的具体情况如下：

单位：万元

| 出借方 | 借款本金余额 | 借款起始日期 | 借款到期日期 | 执行利率 (%) | 资金用途 |
|----------|----------|------------------|-----------------|----------|------|
| 重庆农村商业银行 | 7,842.52 | 2018 年 06 月 11 日 | 2028 年 5 月 17 日 | 4.645 | 固定资产 |
| 重庆农村商业银行 | 7,207.88 | 2019 年 01 月 03 日 | 2028 年 5 月 17 日 | 4.645 | 固定资产 |
| 重庆农村商业银行 | 640.67 | 2019 年 09 月 17 日 | 2028 年 5 月 17 日 | 4.645 | 医药研发 |
| 重庆农村商业银行 | 2,231.36 | 2020 年 01 月 14 日 | 2028 年 5 月 17 日 | 4.645 | 固定资产 |
| 重庆农村商业银行 | 1,595.88 | 2020 年 01 月 14 日 | 2028 年 5 月 17 日 | 4.645 | 医药研发 |
| 重庆农村商业银行 | 1,573.92 | 2020 年 10 月 15 日 | 2028 年 5 月 17 日 | 4.45 | 固定资产 |
| 重庆农村商业银行 | 843.28 | 2020 年 10 月 15 日 | 2028 年 5 月 17 日 | 4.45 | 医药研发 |
| 重庆农村商业银行 | 5,503.30 | 2021 年 02 月 02 日 | 2028 年 5 月 17 日 | 4.45 | 固定资产 |
| 重庆农村商业银行 | 6,126.60 | 2021 年 02 月 02 日 | 2028 年 5 月 17 日 | 4.45 | 医药研发 |

| | | | | | |
|----------|-----------|-------------|------------|------|------|
| 重庆农村商业银行 | 8,623.28 | 2022年01月11日 | 2028年5月17日 | 4.45 | 医药研发 |
| 重庆农村商业银行 | 9,081.20 | 2022年01月17日 | 2028年5月17日 | 4.45 | 固定资产 |
| 重庆农村商业银行 | 4,319.98 | 2023年01月04日 | 2028年5月17日 | 4.45 | 医药研发 |
| 重庆农村商业银行 | 3,984.60 | 2023年01月17日 | 2028年5月17日 | 4.45 | 固定资产 |
| 重庆农村商业银行 | 639.98 | 2023年06月06日 | 2028年5月17日 | 4.35 | 医药研发 |
| 重庆农村商业银行 | 549.60 | 2023年06月09日 | 2028年5月17日 | 4.35 | 固定资产 |
| 合计 | 60,764.05 | - | - | - | - |

注 1：公司与重庆农村商业银行股份有限公司巴南支行签署〈固定资产借款合同〉中的执行利率，以取得借款当期在全国银行间同业拆借中心发布的贷款市场报价利率加点确定；

注 2：借款起始日期指当期取得首笔借款日期。

最近五年，全国银行间同业拆借中心发布的 5 年期以上贷款市场报价利率情况如下：

| 年份 | 5 年期以上贷款市场报价利率 (%) |
|--------|--------------------|
| 2019 年 | 4.80-4.85 |
| 2020 年 | 4.65-4.80 |
| 2021 年 | 4.65 |
| 2022 年 | 4.30-4.60 |
| 2023 年 | 4.20-4.30 |

综上，公司长期借款利率区间为 4.35%到 4.645%，近五年全国银行间同业拆借中心发布的 5 年期贷款市场报价利率区间为 4.20%到 4.85%。公司长期借款实际执行利率与全国银行间同业拆借中心贷款市场报价利率接近，且符合市场基准利率走势，融资利率处于合理水平，未见明显异常。

二、核查程序及核查意见

1、核查程序

(1) 获取公司与关联方智飞绿竹的采购合同和销售合同，核查采购和销售的内容，访谈公司管理层，了解关联交易商业合理性及定价依据；

（2）获取公司的长期借款合同，查阅借款的出借方、期限、利率、资金用途等，分析公司的融资成本是否存在高于同行业水平的情形。

2、核查意见

经核查，我们认为：

（1）公司与关联方智飞绿竹发生关联采购与关联销售系基于业务需求，具有商业合理性，双方参考工作量按照成本及合理毛利率协商定价，交易价格公允；

（2）公司长期借款系向重庆农村商业银行借入的医药研发贷款和固定资产贷款，用于研发投入及产业化建设，公司长期借款实际执行利率与全国银行间同业拆借中心贷款市场报价利率接近，且符合市场基准利率走势，融资利率处于合理水平，未见明显异常。

中国注册会计师：苗策、杨志存

信永中和会计师事务所(特殊普通合伙)

二〇二四年六月十四日