# 关于西安新通药物研究股份有限公司

# 首次公开发行股票并在科创板上市

# 之

# 申请文件审核问询函的回复报告

保荐机构（主承销商）

中信证券股份有限公司
CITIC Securities Company Limited

（广东省深圳市福田区中心三路 8 号卓越时代广场（二期）北座）

二〇二六年八月

**上海证券交易所：**

贵所于 2026 年 1 月 24 日出具的《关于西安新通药物研究股份有限公司首次公开发行股票并在科创板上市申请文件的审核问询函》（以下简称“《问询函》”）收悉，西安新通药物研究股份有限公司（以下简称“公司”“发行人”或“新通药物”）、中信证券股份有限公司（以下简称“保荐机构”）、北京市嘉源律师事务所（以下简称“律师”或“发行人律师”）及天职国际会计师事务所（特殊普通合伙）（以下简称“审计机构”）对反馈意见中的问题进行了落实，现对《关于西安新通药物研究股份有限公司首次公开发行股票并在科创板上市申请文件的审核问询函》回复如下，请审核。

如无特别说明，本回复报告中的简称或名词的释义与招股说明书中的相同。

本回复报告的字体代表以下含义：

| | |
|---|---|
| ● **黑体（不加粗）：** | **反馈意见所列问题** |
| ● 宋体（不加粗）： | 对反馈意见所列问题的回复 |
| ● **楷体（加粗）：** | **对招股说明书（申报稿）的修改** |
| ● 楷体（不加粗）： | 对招股说明书（申报稿）的引用 |

# 目 录

**问题 1 关于核心管线来源与自主研发能力 ..... 3**
**问题 2 关于核心技术先进性 ..... 62**
**问题 3 关于甲磺酸普雷福韦片（PDF） ..... 85**
**问题 3.1 关于 PDF 临床优势 ..... 85**
**问题 3.2 关于 PDF 市场空间 ..... 107**
**问题 4 关于 MB07133 ..... 138**
**问题 4.1 关于研发进展 ..... 138**
**问题 4.2 关于市场空间 ..... 158**
**问题 5 关于富马酸海普诺福韦片（HTS） ..... 173**
**问题 6 关于公司股东与历史沿革 ..... 194**
**问题 6.1 根据申报材料 ..... 194**
**问题 6.2 根据申报材料 ..... 200**
**问题 7 关于凯基信诚 ..... 214**
**问题 8 关于广东奇方 ..... 251**
**问题 9 关于收入、成本、毛利率和应收款 ..... 278**
**问题 10 关于研发投入 ..... 301**
**问题 11 关于无形资产 ..... 343**
**问题 12 关于生产、存货、预付及应付账款 ..... 381**
**问题 13 关于募集资金 ..... 402**
**问题 14 关于其他 ..... 406**
**问题 14.1 根据申报材料 ..... 406**
**问题 14.2 根据申报材料 ..... 424**

**问题 1 关于核心管线来源与自主研发能力**

根据申报材料：（1）发行人的 PDF（以下简称 PDF）已获批上市，注射用 MB07133 及 HTS（以下简称 HTS）已处于 II/III 期无缝连接的临床试验阶段；（2）前述 3 个核心管线均于 2011 年由 LGND 授权引进，基于 LGND 授权的 HepDirect 技术开发（以下简称 HepDirect 相关管线）；（3）对 PDF 和 MB07133 项目，引进前 LGND 在美国分别完成了 II 期、I 期临床试验。授权引进后发行人开展临床前药学研究和安全性研究，并在中国进行了临床试验，在制剂工艺方面也进行了相应优化；对 HTS 项目，发行人独立开展临床前研究工作，并将该项目推进至临床阶段；（4）发行人的 XTYW001、XTYW007 和 XTYW005 管线来源于自主研发；其余 2 条管线中 XTYW012 是发行人与中国药科大学合作研发的 PD—L1 小分子候选药物，XTYW014 是发行人与微光基因合作研发的基因治疗产品；（5）发行人存在委托第三方 GLP 实验室进行临床前药理、药效、毒理、药代试验、委托第三方 GMP 生产车间生产临床样品、委托 CRO 进行部分临床试验等情形。2022-2024 年发行人委外研发费用占比在 50.71%到 60.13%之间；（6）发行人报告期内发行人研发人员累计增加 32 人、累计减少 35 人，非全时研发人员占比在 43.24%至 69.57%之间。

请发行人披露：（1）发行人在 HepDirect 相关管线授权引进后承担的具体工作、取得的实质性成果、进行的实质改进和具体体现依据，在研发中的作用和重要性程度，是否为新药研发核心环节；发行人获取的 HepDirect 相关管线境外研究前期资料，过程中向第三方委托研发的具体环节，前述研发改进是否实质依赖于外部因素；（2）发行人自主研发 XTYW001、XTYW007 和 XTYW0053 管线的具体过程，包括实验室开发、临床前研究到申报临床的时间节点、参与主体、阶段性成果和相关进展的体现依据，是否存在技术来源于外部的情形；（3）发行人和合作研发方在 XTYW012、XTYW014 项目中承担的主要职责，在相关重点研发项目中的任务分工情况，分析前述管线作为发行人在研产品管线披露的合理性；结合研发人员背景、技术储备等，分析发行人是否具备开发 PD—L1 小分子药物和基因治疗药物的技术能力；（4）结合发行人与技术许可方、合作研发方关于相关技术及管线权益、后续技术开发成果的权益分配，分析发行人的核心技术、核心管线权属是否清晰，有无纠纷或潜在纠纷，是否存在实质受托为第三

方提供 CMC 研究服务的情况；（5）发行人自主完成及委外研发的研发流程及内容，委外过程中发行人承担的具体工作内容，是否存在核心研发工作依赖外部的情形；（6）报告期内研发人员变动较大的原因、对发行人研发业务持续性的影响，列表说明截至报告期末发行人研发人员的学历及专业背景、工作经历、负责的研发管线及工作内容，发行人研发人员是否具备相应岗位研发能力，研发人员认定的准确性；（7）结合前述问题，分析发行人的研发体系是否完备，是否具备独立自主的研发能力；发行人的研发、生产及销售均存在外包，对比国内创新药企业情况，分析发行人业务模式是否符合创新药企业特征，是否符合关于业务完整、具有直接面向市场独立持续经营能力的发行条件。

请保荐机构核查并发表明确意见。

一、发行人披露

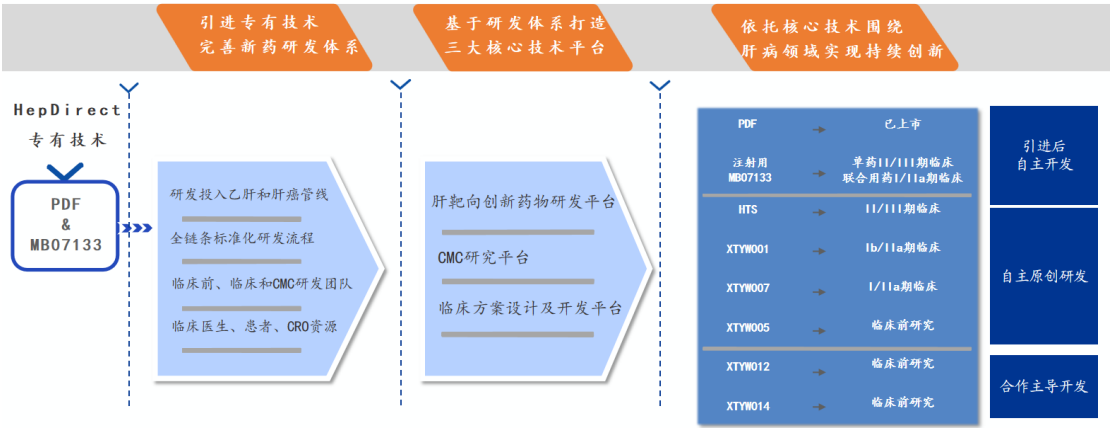
**（一）发行人在 HepDirect 相关管线授权引进后承担的具体工作、取得的实质性成果、进行的实质改进和具体体现依据，在研发中的作用和重要性程度，是否为新药研发核心环节；发行人获取的 HepDirect 相关管线境外研究前期资料，过程中向第三方委托研发的具体环节，前述研发改进是否实质依赖于外部因素**

**1、发行人在 HepDirect 相关管线授权引进后承担的具体工作、取得的实质性成果、进行的实质改进和具体体现依据，在研发中的作用和重要性程度，是否为新药研发核心环节**

发行人子公司凯华公司自 LGND 取得 HepDirect 技术及相关产品 PDF、注射用 MB07133、HTS 化合物专利的独家授权。引进后，发行人针对各项目开展深度二次创新，系统完成了作用机制再验证、CMC 工艺重构及以临床价值为导向的差异化方案设计：（1）公司对 PDF 重新设计并开展了 I 期-III 期临床试验，将对照药从引进时的二线药物 ADV 更换为一线药物 TDF，为 PDF 未来被纳入一线乙肝抗病毒药物积累了扎实的循证医学证据，并取得了同类最佳潜力的临床数据；（2）公司对 MB07133 在晶型/剂型/工艺方面进行实质性创新，将临床可及性差的水溶液改良为即用型冻干粉针剂，显著提升药物稳定性、用药便利性，并通过多层次分层分析精准定位，聚焦于靶免/双免治疗失败后患者，具有差异化的临床价值；（3）公司对 HTS 从化合物筛选、临床前研究、临床研究等创新

药研发全流程进行了创新，并设计全球首个对照 TAF 的临床试验，充分挖掘临床价值。

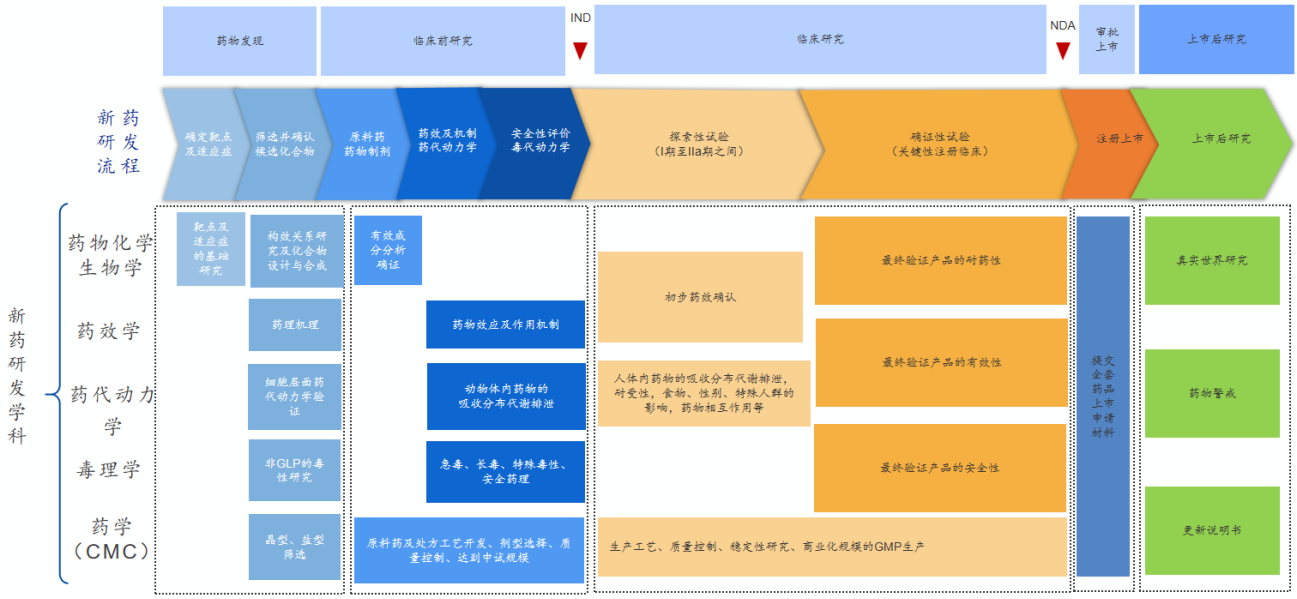
公司基于消化吸收再创新形成的肝靶向与肝代谢自有技术平台，成功开发 HTS、XTYW001、XTYW007 等潜在同类最优管线，聚焦乙肝功能性治愈、MASH 等前沿适应症，形成“1 款上市+4 个临床+3 个临床前”的肝病领域梯队管线布局。




创新药研发是一个价值创造的过程，涵盖未满足临床需求挖掘、药物发现、临床前研究、临床研究、获批上市及上市后研究的全生命周期主动管理的系统工程。呈现重科学、高投入、高风险、长周期、轻资产、高回报的特征。从行业细分来看，创新药企业、CRO 企业与仿制药企业属医药行业完全不同的细分领域，其业务风险、核心壁垒及盈利模式均存在显著差异。CRO 企业作为医药研发产业链中的服务商，是人力资源密集型企业，其核心定位是为创新药企业提供高效、规范的研发服务，通过承接研发订单而实现收益，不承担药物研发失败的风险；仿制药企业是资产和人力双密集型企业，其发展逻辑为待原研药专利过期后，通过开展一致性评价证明其与原研药等效，获取仿制药注册批文后，依托规模化生产与成本领先优势而获得收益。

参考国家药品监督管理局药品审评中心颁布的现行药物开发指导原则并结合行业共识及文献，新药研发核心内容主要包括五个关键环节：①药物发现（确定靶点及适应症、候选化合物筛选和确认等）、②临床前研究（有效成分确证，药效学研究、药代动力学研究、毒理学研究、药学研究等）、③临床研究（临床方案策划、设计、合规运营；探索、验证产品安全给药剂量范围、最佳剂量选择及有效性验证等）、④审批上市（向监管机构提交全套申报资料等）以及⑤上市

后研究（真实世界数据收集、药物警戒、更新说明书等）。




发行人在核心技术和产品研发的早期阶段，通过授权引进的方式引进了 HepDirect 技术，发行人通过对引进产品进行了技术提高、改进和创新，在新药研发的核心关键环节均进行了大量的实质性创新，建立了涵盖先导化合物的优化、候选药物的评价与确立、药物临床前研究及临床开发、药物注册申报及商业化等全流程的完整新药研发体系，且已取得了实质性成果。

发行人依托肝病领域纵向贯通、横向协同的硬科技矩阵，完成从技术引进方到源头创新者的跃迁，其早研靶向设计能力、CMC 产业化攻坚能力及临床转化医学能力已形成深厚积累与专利护城河，充分体现公司的原始创新能力、技术先进性与持续成长性。

**（1）针对核心产品 HTS 化合物专利引进后承担的具体工作、取得的实质性成果、进行的实质改进和具体体现依据，是研发过程中的核心环节**

HTS 系发行人基于引进的 HepDirect 专有技术自主开发的产品，引进时仅为专利覆盖的单一化学结构。发行人依托自主研发体系，对化学构型进行了优化，建立全新药效评价模型，系统完成临床前与临床研究，并设计全球首个以 TAF 为对照的临床试验，确证其临床价值与差异化优势。上述创新覆盖从药物发现到临床开发的全流程，充分体现公司的科研实力与持续创新能力。




发行人在药物发现阶段、临床前研究阶段、临床研究阶段引进前后开展的工作和进行的实质性创新基本情况如下：

| 研究阶段 | 引进前开展的工作 | 引进后发行人开展的工作 | 发行人进行的实质性创新 |
|---|---|---|---|
| 药物发现阶段 | HepDirect 技术专利申请时，覆盖了 HTS 化合物结构，未进行研究 | 发行人成功制备出 8 个手性异构体，选择小鼠模型，设计关键技术方案，组织开展测试不同构型的化合物在 AAV/HBV 小鼠模型中抗 HBV 活性，最终选择了具有突出构型药效优势的手性化合物 HTS，确定了临床前候选化合物；创新性采用鸭乙肝动物模型，充分挖掘 HTS 治疗潜力；完成药代、非 GLP 毒性、药理机制研究 | 证实 HTS 可显著降低鸭乙肝模型血清 DNA 及 HBeAg 含量，且停药后无明显反弹；通过药理筛选，确定具有突出药效立体构型及成药固态性质优势的手性化合物 HTS，锁定临床前候选化合物 |
| | 无 | 盐型：尝试了甲磺酸，琥珀酸，富马酸、盐酸等盐型，最终确定具有突出优势的富马酸盐型。晶型：通过 50 余种晶型条件筛选，获得了 5 种晶型，并确定原料药所用晶型为稳定晶型 | 获得晶型授权专利（ZL202010376938.9），提高仿制技术壁垒 |
| 临床前研究阶段 | 无 | 原料药研究：1、自主开发设计原料药合成路线，以替诺福韦为起始原料，通过 5 步反应得到最终产物；2、开发并验证起始物料、中间体、成品等物料的检测分析方法，建立质量标准 | 开发了支持 I、II 期临床用药的原料药新工艺路线，建立了质量标准及控制策略，为临床顺利开展奠定基础 |

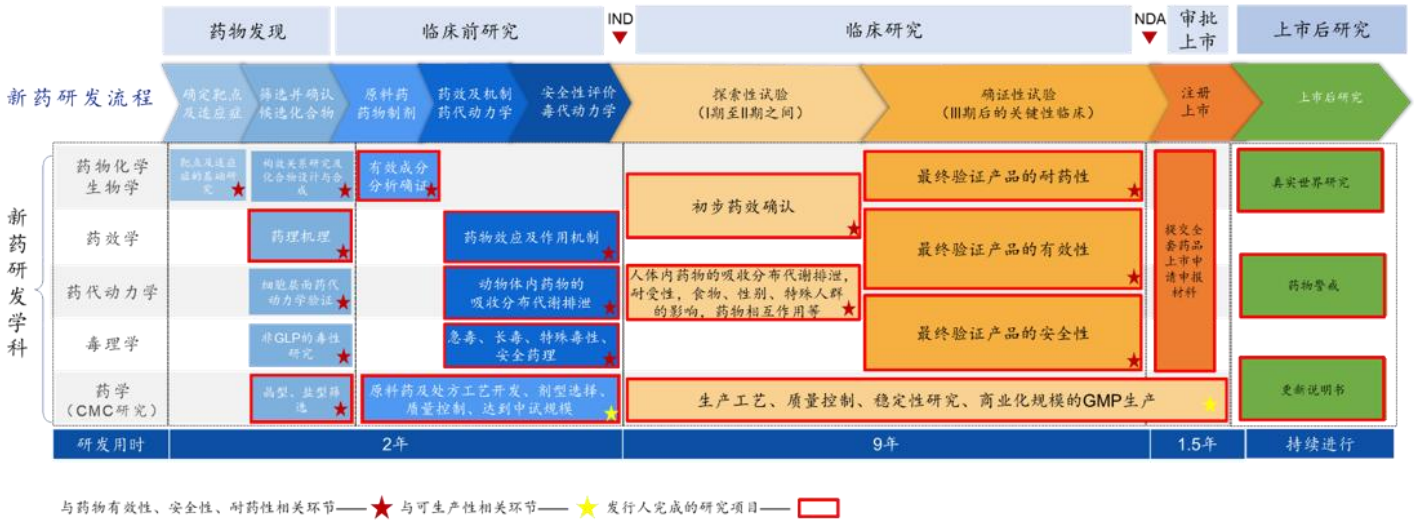
| 研究阶段 | 引进前开展的工作 | 引进后发行人开展的工作 | 发行人进行的实质性创新 |
| --- | --- | --- | --- |
| | 无 | 制剂研究：1、基于原料药湿热易降解的理化属性，开发粉末直接压片工艺，规避湿热造成的原料降解问题；2、通过原辅料相容性试验筛选适配辅料，确定处方组成；3、开展关键工艺参数考察，确定工艺参数 | 1、开发了全程无湿热接触的粉末直接压片工艺，规避原料药受热受潮降解风险，在提升产品稳定性的同时精简生产工序，有效提升生产效率；2、开发了用于 IND 申报及早期临床的新处方及工艺 |
| 临床研究阶段 | 无 | 制定临床研发策略，设计并主持完成 I/II 期临床试验；开展 II/III 期无缝连接注册性临床试验，确证产品的有效性、安全性与耐药性 | 首次采用一线药物 TAF 为对照药设计临床试验，充分挖掘 HTS 临床价值，并明晰其与 PDF 的差异化定位；采用 II/III 期无缝连接设计，显著提高临床开发效率 |
| | 无 | 原料药研究:1、进一步研究了工艺参数，完成了工艺风险评估，开展了起始物料的研究，为后续的工艺验证奠定基础；2、系统研究 40 余种工艺降解杂质，包括 10 多种基因毒性杂质，开发了 30 多项检测方法，独立解读安全性实验数据，并根据实验结果结合工艺控制策略制定杂质限度 | 开发了适用于 II、III 期临床用药的原料药合成工艺，制定了质量控制策略 |
| | 无 | 制剂研究：1、结合原料药湿热易降解的理化特征，在原有处方工艺基础上优化填充剂与润滑剂配比，解决片剂黏冲、粉体流动性不佳等问题，持续完善粉末直接压片工艺；2、逐级推进小试至中试工艺放大，固化关键工序参数；3、开展多批次临床样品试制与工艺验证，通过批内均匀度、批间重现性及多介质溶出等研究，搭建全流程质控体系 | 1、围绕核心处方组成、双粒径辅料复配方案构建全方位发明专利布局，申请了有关物质专利（CN202110190876.7），制剂发明专利（202610573866.4）；2、形成符合注册规范、可落地产业化的成熟处方工艺，保障 II、III 期临床试验顺利实施 |

**（2）针对核心产品 PDF 引进后承担的具体工作、取得的实质性成果、进行的实质改进和具体体现依据，是研发过程中的核心环节**

PDF 是发行人基于 HepDirect 专有技术开发的首个产品。引进前，本品在境外完成支持早期临床研究的非临床研究和药学研究，并完成临床试验 II 期。

引进后，发行人针对境外药学研究不足，筛选出最佳晶型并布局多项专利、开发全新原料药合成工艺、制剂处方工艺、质量研究体系；按照法规和指南要求

补充完善毒理学研究；根据《药品注册管理办法》(2007 年版)要求，发行人重新从I期临床试验设计开始，启动剂量探索试验，通过建立统计模型深入分析数据，据此探索剂量优化空间，重新设计并完成完整的 I 至 III 期临床试验，将对照药二线药物 ADV 更换为一线药物 TDF，为 PDF 未来被纳入一线乙肝抗病毒药物积累了扎实的循证医学证据，并取得了同类最佳潜力的临床数据。




发行人在药物发现阶段、临床前研究阶段、临床研究阶段等引进前后开展的工作和进行的实质性创新基本情况如下：

| 研究阶段 | 引进前开展的工作 | 引进后发行人开展的工作 | 发行人进行的实质性创新 |
|---|---|---|---|
| 药物发现阶段 | 晶型未研究 | 通过 80 余种晶型条件筛选，获得了 7 种晶型，并确定原料药所用晶型为稳定晶型 | 开展系统性晶型筛选，确定原料药稳定晶型，形成晶型专利（ZL202010376833.3），提高仿制技术壁垒 |
| 临床前研究阶段 | 完成体内药效、安全药理、药代及相互作用试验，以及急性毒性、重复给药毒性、生殖 I/II 段毒性、遗传毒性和致癌试验 | 根据 NMPA 指导原则要求，完成 III 段生殖毒性试验，验证暴露量与毒性关系 | / |

| 研究阶段 | 引进前开展的工作 | 引进后发行人开展的工作 | 发行人进行的实质性创新 |
| --- | --- | --- | --- |
| | 原料药研究：完成早期合成工艺研究，该工艺存在以下缺点：1、以不稳定的间氯苯甲酰氯为起始物料且采用了危险试剂正丁基锂等；2、不对称还原步骤的手性纯度仅 71.4%；3、涉及深冷反应（-60℃）且手性选择性仅 50/20；以上缺点导致该工艺无法为后期临床研究提供合格样品；4、质量研究不充分，仅研究了 7 个工艺降解杂质和 3 个基因毒性杂质 | 1、更换起始物料为稳定且商业化可得的间氯苯乙酮，解决原工艺原料不稳定且不易获得的问题，同时避免危险试剂正丁基锂的使用；2、更改不对称还原催化剂，将原工艺的手性还原剂二异松蒎基氯硼烷改为钌催化剂，手性纯度由 71.4%提升至 95.9%；3、新添加路易斯酸 $TiCl_4$ 辅助关环，反应温度由-60℃优化至 15–25℃，产物选择性由原来的 50/20 可以提高至 70/6，收率由 7.2%提高到 33.8%，产品质量大幅提升；4、开发并验证起始物料、中间体、成品等物料的分析方法，建立质量标准 | 1、开发了支持 I、II 期临床试验原料药绿色环保的新工艺路线；<br>2、大幅度提高了产品质量以及收率，降低了成本 |
| | 制剂研究：提供了 I 期临床试验剂型（胶囊剂）、处方及工艺 | 1、开展系统原辅料相容性研究，明确水分对处方稳定性的影响，建立辅料水分控制措施；2、开展片剂处方研究：将原处方淀粉变更为部分预胶化淀粉，将原处方微晶纤维素、胶态二氧化硅变更为微晶纤维素胶态二氧化硅共处理物，改善处方可压性与成型性；3、开展片剂工艺研究；4、完成小试及 IND 申报注册批样品生产 | 1、通过新型功能性共处理辅料替代传统单体辅料，优化辅料组合，从处方配伍与粉体特性层面研究制剂成型性，显著提升制剂成型能力与储存稳定性；<br>2、开发了支持 I、II 期临床试验的全新片剂新处方及粉末直压工艺 |

| 研究阶段 | 引进前开展的工作 | 引进后发行人开展的工作 | 发行人进行的实质性创新 |
| --- | --- | --- | --- |
| 临床研究阶段 | 基于非靶向性产品 ADV 的临床研究结果及当时的产品疗效定位，I 期研究的剂量探索范围设定为 5–60mg。依据 I 期结果，每日一次给予 5mg、10mg、20mg 或 30mgPDF 与每日一次给予 10mg 阿德福韦酯相比，安全性方面优于或与 ADV 相似，抗病毒活性方面也至少与其相当。II 期临床研究采用以 ADV 作为头对头对照药物,PDF 共设立 4 个剂量组：5mg，10mg，20mg，30mg，剂量设计依据主要是与 ADV10mg/日给药进行比较，确定其最佳推荐给药剂量。阿德福韦酯是最早获批上市的核苷（酸）类抗乙肝药物之一，紧随拉米夫定之后获批。基于其安全性考量，其获批剂量并非产品的最佳有效剂量，而是次优剂量。因此，以 ADV 作为头对头对照来评估试验药物（PDF）时，其最佳剂量选择极有可能未能真正达到试验药物的最佳给药剂量。试验确定最佳推荐给药剂量为 30mg/日。 | 引进后，基于 PDF 明确肝靶向优势，同时，经过对 CMC 的深入研究，发行人开发了全新的原料药工艺和制剂处方工艺，提高了产品质量并筛选出最佳晶型。进一步提高了对其安全性、有效性预期，I 期研究中采用实时性数据分析，特别是对药物安全性逐个剂量组分析，确定安全性后进入下一个剂量组；剂量探索范围由原来的 5-60mg 扩大至 10-120mg，并增设安慰剂、阿德福韦酯及 TDF（已获乙肝治疗指南推荐的一线用药）作为对照，深入评估有效性与安全性。在确定探索剂量范围内安全性良好的前提下，确保其最佳有效推荐剂量与 TDF 具有可比性，最终确定最佳有效剂量范围 30-60mg，为产品进入下一个阶段提供了有力指导。依据 I 期结果，II 期试验方案以 TDF 最对照，共设计 4 个剂量组进行最佳剂量探索：30、45、60、75mg/日最终确定 45mg 为最佳推荐给药剂量。II 期方案设计中，充分探索并确定最佳剂量范围产品的安全，为加速产品上市，由标准 48 周缩短为 24 周并获得 CDE 认可。 | 1、经临床研究验证，PDF 最佳给药剂量由原引进方案的 30mg 优化调整为 45mg。研究采用与一线标准药物 TDF 直接对照的头对头试验设计，为 PDF 未来跻身乙肝一线抗病毒用药行列奠定了坚实的循证医学基础。该研究在确保严密安全性监测的前提下，充分挖掘了肝脏靶向修饰技术的增效潜能，实现了产品疗效的最大化；<br>2、缩短 II 期试验周期，加快上市速度，凸显临床价值 |
| | 临床阶段无原料药及制剂相关研究 | 原料药研究:1、进一步研究了工艺参数，完成了工艺风险评估，完成了起始物料的研究，成功进行商业化工艺验证；2、系统研究 80 余种工艺降解杂质，开发近 20 项基因毒性杂质专项检测方法 | 开发了适用于 III 期及商业化的原料药合成工艺，制定了质量控制策略，形成专有技术秘密，获得有关物质授权专利（ZL202010632867.4），建立覆盖全生命周期的质量控制体系 |
| | | 制剂研究：1、进一步研究了工艺参数，完成了工艺风险评估，成功的进行了商业化工艺验证；2、开展制剂中晶型、多介质溶出曲线等对比评价；3、形成质量稳定、适合商业化的处方工艺 | 1、通过创新优化处方组成与辅料处理方式、精准控制原料药粒径范围、严格控制关键工序参数，显著提升制剂含量均匀性、稳定性与批间一致性；2、开发了适用于 III 期及商业化的制剂工艺，制定了质量控制策略 |

**（3）针对核心产品注射用 MB07133 引进后承担的具体工作、取得的实质性成果、进行的实质改进和具体体现依据，是研发过程中的核心环节**

注射用 MB07133 是发行人基于 HepDirect 专有技术开发的第二个产品，注射用 MB07133 引进时仅完成国外 I 期剂量爬坡试验，未确定最佳推荐剂量范围，非临床仅完成 1 个月安全性评价和初步的药学研究。发行人通过深度再研发，将临床可及性差的水溶液改良为即用型冻干粉针剂，显著提升药物稳定性、用药便利性；按照法规和指南要求补充完善更长周期的毒性研究；通过多层次分层分析精准定位，挖掘出该药物在靶免/双免治疗失败后肝癌无标准治疗方案的突出临床价值。




发行人在药物发现阶段、临床前研究阶段、临床研究阶段引进前后开展的工作和进行的实质性创新基本情况如下：

| 研究阶段 | 引进前开展的工作 | 引进后发行人开展的工作 | 发行人进行的实质性创新 |
|---|---|---|---|
| 药物发现阶段 | 无晶型研究 | 通过 60 余种晶型条件筛选，获得了 6 种晶型，并确定原料药所用晶型为稳定晶型 | 获得晶型授权专利（ZL202010391424.0） |
| 临床前研究阶段 | 提供了原料药早期工艺路线，以 4-乙酰吡啶为起始物料，经历四步得到最终产物，但该工艺存在以下不足：1、使用硼氢化钠还原反应时放热放气剧烈，存在喷料风险导致关键中间体收率低至 28%；2、加料环节加料量及滴加速度要求控制的精密度高，工业操作难度大；3、质量研究仅研究了 2 个已知杂质 | 1、硼氢化钠还原步骤新添加路易斯酸三氯化铈，有效控制放热放气，适合大生产，收率提高至 43%；2.对加料顺序和当量进行研究优化，提升操作可控性，同时减少杂质生成；3、开发并验证起始物料、中间体、成品等物料的分析方法，杂质控制种类增加至 5 个，建立质量标准 | 1、解决原工艺放热放气剧烈及收率低的问题，提升了工艺可操作性，为后续放大生产提供支撑；<br>2、开发了适用于 I、II 期的原料药合成工艺；<br>3、开发了起始物料及中间体的分析方法，建立质量标准，制定了合适的质量控制策略 |

| 研究阶段 | 引进前开展的工作 | 引进后发行人开展的工作 | 发行人进行的实质性创新 |
| --- | --- | --- | --- |
| | 制剂研究：提供了 I 期临床用水溶液剂型及处方工艺，该制剂的缺点是稳定性差、需冷冻储运、临床使用不便 | 1、针对原料药极微溶于水、酸碱条件下不稳定、原研水溶液制剂需-20℃冷冻保存等关键问题，创新开发注射用冻干粉针剂的研究工作；2、通过对增溶剂、辅料、配液温度、充氮、冻干等关键工艺参数研究，确定早期处方工艺及冻干制剂剂型 | 1、创新开发了新的注射用无菌冻干制剂，显著提升制剂稳定性与储运及临床使用便利性；<br>2、最终形成稳定可控、可支撑 IND 申报、早期临床的无菌冻干制剂处方与生产工艺 |
| 临床研究阶段 | 进行了 I 期剂量爬坡试验，采用 3+3 传统方案设计，开展时间在 2003-2007 年，爬坡剂量组设计 300-3,000mg/m$^2$/day，最终仅爬坡至 2400mg/m$^2$/day，共入组 28 例，未达到 MTD。试验未明确最佳推荐剂量范围，总体中位 TTP 为 2.33 月，中位 OS 为 9.7 月 | 制定 I 期临床研发策略，入组人群与境外研究相似，确认 MTD 为 1800mg/m$^2$/day。总体中位 PFS 为 5.6 月，中位 OS 为 10.3 月。开展 II 期临床试验，采用适应性设计，共入组 72 例（已完成的 II 临床试验中期分析总结报告系对 63 例受试者数据进行分析），总体分为三个阶段，第一阶段初步探索最佳剂量范围；第二阶段扩展最佳剂量组样本量；第三阶段深入探索高剂量的有效性和安全性。最终明确最佳给药剂量为 1200mg/m$^2$/day。在此基础上，进一步分层分析，结果显示靶免或双免治疗失败的人群里 mOS 超过 12 个月，最终明确药物的最佳适应症。开展 II/III 期无缝连接注册性临床试验，确证有效性、安全性与耐药性；基于优异安全性数据，探究与 PD-1 单抗联合用药的协同机制，拓展联合用药方案设计；依据《中华人民共和国药品管理法实施条例（2026 年修订）》第五十三条启动拓展性同情用药方案[注]。 | 创新性采用无缝融合滚动式推进的试验设计，缩短临床周期，锁定最佳剂量范围，适时进入病例扩展阶段；通过多层次分层分析精准定位，确定目标适应症为靶免/双免治疗失败后肝癌患者；自主拓展联合用药方案，进一步挖掘商业化价值；基于产品前期展现确定的疗效和优异安全性，在临床上针对靶免失败人群无标准治疗方案的急迫临床需求，启动拓展性同情用药方案，在满足急迫临床需求的同时扩大暴露样本量，为后续研发及获批提供支持性证据 |
| | 无 | 原料药研究：1、进一步研究了工艺参数，完成了工艺风险评估，完成了起始物料的研究；<br>2、系统研究 70 余种工艺降解杂质，开发了 20 多项检测方法 | 确定了适用于 II、III 期临床用药的原料药合成工艺，制定了质量控制策略，申请了有关物质专利（CN202010377026.3），为后续工艺验证奠定基础 |
| | 无 | 制剂研究：1、继续优化 pH 调控、配液流程、除菌过滤及冻干曲线等关键工艺参数，提升生产稳定性与成品质量可控性；2、严格遵循临床试验规范与 GMP 要求，完成多批次规模化临床样品制备，构建全流程无菌保障体系，确保样品质量 | 确定了适用于 II、III 期临床用药的制剂处方工艺，为后续商业化生产奠定基础 |

注：同情用药项目不预设具体患者例数，根据临床实际需求，动态纳入符合条件的患者。同

情用药不以获取临床试验数据为主要目的，但可能会作为支持性数据包含在注册申报资料中，为研发药品风险评估及后续研究开展提供多方位佐证。发行人同情用药项目的方案和知情同意书已经对应临床中心得伦理委员会审查或备案，患者签署知情同意书后，可以根据方案使用注射用 MB07133。

**2、发行人获取的 HepDirect 相关管线境外研究前期资料，过程中向第三方委托研发的具体环节，前述研发改进是否实质依赖于外部因素**

**（1）获取的 HepDirect 相关管线境外研究前期资料**

1）境外研究进展

发行人 PDF 及注射用 MB07133 两个产品、HTS 化合物专利及 HepDirect 技术系发行人子公司凯华公司于 2011 年 1 月从 LGND 授权引进而来。引进时研发进度情况如下所示：

| 研发项目名称 | 对应的专利技术 | 引进时研发进度 |
| --- | --- | --- |
| PDF | Pradefovir 相关专利及专有技术 | 在境外完成 II 期临床试验 |
| 注射用 MB07133 | MB07133 相关专利及专有技术 | 在境外完成 I 期临床试验 |
| HTS | Hepdirect 专利 | 仅有专利保护覆盖，未开展研究 |

2）境外研究资料

发行人引进了 Hepdirect 技术及相关产品，发行人科学性研判技术的优势和产品的潜在价值，同时也通过不同的试验去验证或改进产品的成药性。引进前的资料包括在技术原理、药物发现、临床前研究、临床研究等方面的数据材料，PDF 最佳剂量为 30mg/日，采用阿德福韦酯为对照药，在美国完成 II 期临床试验；注射用 MB07133 引进时国外完成 I 期剂量爬坡试验但未确定最佳剂量组；HTS 引进时仅为专利覆盖的一个化学结构，未进行任何研究。

**（2）发行人引进候选药物后开展的主要研发工作**

发行人对引进后的产品在药物发现、临床前研究、临床研究等新药研发的关键核心环节进行了重大创新、改进或优化，获得多项专利授权、形成相应的技术秘密、优异的临床数据，且获国际专业学术期刊发布以及国内权威指南推荐。具体情况详见本问题回复之“（一）发行人在 HepDirect 相关管线授权引进后承担的具体工作、取得的实质性成果、进行的实质改进和具体体现依据，在研发中的作用和重要性程度，是否为新药研发核心环节”。

**（3）过程中向第三方委托研发的具体环节系行业惯例，前述研发改进不实质依赖于外部因素**

发行人创新药物研发体系的核心环节，包括整体研发策略制定、所有委托试验方案设计、关键节点决策、技术路线把控及核心数据的分析与验证等均由公司自主完成。

在发行人制定方案、管理进程及监督执行的前提下，委托第三方研发机构进行临床前药理、药效、毒理、药代试验；第三方 GMP 生产车间生产临床样品（原料药、部分制剂）；CRO 进行部分临床试验，相关委外内容主要为试验检测、样品制备等非核心辅助性工作，均系医药行业通行惯例，其目的为提升发行人研发效率、优化运营成本管控，不构成发行人核心技术与创新能力的组成部分。且上述合作方在行业内有多家机构可以完成，供应商具有可替代性，发行人不存在对外部机构或第三方资源的依赖，具体情况如下：

1）PDF

| 研发阶段 | 具体研发活动 | 发行人自主完成工作 | 委托第三方机构完成工作 | 委托第三方机构名称 |
|---|---|---|---|---|
| 临床前研究 | 药代动力学研究等 | 发行人主导了酶表型鉴定、血浆药物浓度检测方法开发等药代动力学实验，委托中国药科大学开展相关研究，并在研究过程中调整实验方案，确保实验进程，保障研究结果的科学性 | 中国药科大学接受发行人委托进行甲磺酸普雷福韦体外试验、药代动力学、动物试验、人体 PB/PK 模型实验、人体生物样本浓度测试及数据分析研究，其应遵守保密条款约定，研究开发成果及相关知识产权归发行人所有 | 中国药科大学 |
| | 毒理研究 | 基于 PDF 项目前期非临床与临床数据，独立负责生殖毒理三段研究的整体方案设计与策略制定，完成种属选择、剂量设计等核心参数的论证与确认。通过 CRO 外包模式推进试验执行，建立项目沟通机制与进度跟踪体系，实施全过程质量监控（包括关键数据节点监测与异常数据调查），确保试验周期与数据质量符合预期；组织完成总结报告的技术审核，保障研究结果的科学性与合规性。 | 山东欣博药物研究有限公司接受发行人委托进行甲磺酸普雷福韦生殖毒性研究，主要内容包括在 NMPA 认证的 GLP 实验室中完成甲磺酸普雷福韦的生殖毒性研究，出具符合 NMPA 新药申报要求的全套试验资料，其应遵守保密条款约定，研究开发成果及相关知识产权归发行人所有 | 山东欣博药物研究有限公司 |
| | 药学研究，包括原料工艺开发及优化、临床样品生产、工艺验证 | 1、原料工艺开发和优化；<br>2、中试放大研究；<br>3、制定原料工艺规程；<br>4、I、II 期临床试验原料制备；<br>5、制定质量标准，进行质量研究及稳定性研究 | 无 | 无 |
| | | 发行人主导设计工艺风险评估研究及质量控制策略，制定工艺及杂质研究方案，确定降解杂质控制限度，开发分析方法并完成方法验证，将工艺及分析方法转移至 CRO，通过 CRO 外包模式推进研发试验、生产执行，制定保证产品安全性的工艺路线及质量标准，并完成工艺验证 | 凯莱英在接受发行人提供的工艺基础上，结合自身设备，按照符合美国 FDA 与中国 NMPA 的法规标准，进行 Pradefovir（ASYM-124462）工艺重现和相应的优化 | 凯莱英 |
| | | | 凯莱英接受发行人委托进行 Pradefovir（ASYM-124462）的一个批次的 API 生产 | 凯莱英 |
| | | | 普洛康裕在接受发行人提供的工艺基础上，结合自身设备，按照符合 ICH 法规标准，进行甲磺酸普雷福韦项目工艺重现和相应的优化，完成多批 API 的生产 | 普洛康裕 |

| 研发阶段 | 具体研发活动 | 发行人自主完成工作 | 委托第三方机构完成工作 | 委托第三方机构名称 |
| --- | --- | --- | --- | --- |
| | 制剂处方工艺开发、工艺优化及临床样品生产 | 1、制剂的处方筛选和优化、工艺开发和优化；2、制定制剂工艺规程；3、临床用药生产；4、制定质量标准，进行质量研究及稳定性研究 | 无 | 无 |
| 临床研究 | 制定临床研发策略 | 临床研究策略制定，包括：深入分析和挖掘前期数据，与行业专家持续沟通，明确产品开发方向、适应症选择，最大限度挖掘产品优势，确保产品成药性。 | 无 | 无 |
| | 确定临床研究方案 | 确定产品定位，确定试验思路和方案设计，积极采用先进的适应性方案设计，产品特性和最佳剂量范围探索达到最佳。 | 无 | 无 |
| | 实施临床研究 | 1、监管临床研究期间的运营进度；与 CRO 紧密召开项目会议，实时指导 CRO 开展工作；2、医学策划，研究方案制定和调整，主导试验进程；3、药物安全性评估，药物警戒管理；4、研究中心稽查、把控临床试验整体质量；5、试验过程中的数据结果监测分析；6、研究过程中疑难问题处理 7、设定统计分析策略，挖掘产品优势 | 按照发行人及药物临床试验管理规范（GCP）等要求，推进临床试验，收集临床试验数据，并对试验数据进行监查，博济医药接受发行人委托进行“甲磺酸普雷福韦”项目 II 期、III 期临床研究工作，主要为项目运营，包括试验的实施、监查、稽查、资料回收、数据管理、统计分析、机构盖章等 CRO 常规工作、定期向发行人汇报，根据发行人的指导开展工作 | 博济医药 |
| 注册申报 | 确定政策法规、注册策略、申报计划、完成申报 | 1、根据对法规政策的解读和运用，建立和把控注册策略，完成了 IND 和 III 期临床试验补充申请的申报，并在最短的时间内取得临床批件；2、临床研究期间变更的补充申请申报；3、研究期间与 CDE 沟通交流会议，会议资料的撰写和提交、一般性技术问题的咨询等，保证项目研究的合规性和研究顺利进行 | 无 | 无 |

2）注射用 MB07133

| 研发阶段 | 具体研发活动 | 该阶段发行人自主完成工作 | 委托第三方机构完成工作 | 委托第三方机构名称 |
| --- | --- | --- | --- | --- |
| 临床前研究 | 药代动力学研究 | 发行人主导了 MB07133 的血浆药物浓度检测方法开发等药代动力学实验，委托中国药科大学开展相关研究，并在研究过程中调整实验方案，确保实验进程，保障研究结果的科学性。 | 中国药科大学接受发行人委托进行注射用 MB07133 人体生物样本浓度测试及数据分析研究 | 中国药科大学 |
| | 毒理研究 | 基于 MB07133 项目前期非临床与临床数据，独立负责 MB07133 大鼠和犬 3 个月毒理实验，负责整体方案设计与策略制定，完成种属选择、剂量设计等核心参数的论证与确认。通过 CRO 外包模式推进试验执行，建立项目沟通机制与进度跟踪体系，实施全过程质量监控（包括关键数据节点监测与异常数据调查），确保试验周期与数据质量符合预期；组织完成总结报告的技术审核，保障研究结果的科学性与合规性。 | 山东欣博药物研究有限公司接受发行人委托进行 MB07133 重复给药毒性研究，主要内容包括在 NMPA 认证的 GLP 实验室中完成 MB07133 的重复给药毒性研究，出具符合 NMPA 新药申报要求的全套试验资料 | 山东欣博药物研究有限公司 |
| | 药学研究，包括原料工艺开发及优化、临床样品生产等 | 1、原料工艺开发和优化；2、中试放大研究；3、制定原料工艺规程；4、I 期临床原料制备；5、制定质量标准，进行质量研究及稳定性研究 | 无 | 无 |
| | | 发行人主导设计工艺风险评估研究及质量控制策略，制定工艺及杂质研究方案，确定降解杂质控制限度，开发分析方法并完成方法验证，将工艺及分析方法转移至 CRO，通过 CRO 外包模式推进生产执行，制定保证产品安全性的工艺路线及质量标准。 | 康龙化成接受发行人委托进行 MB07133 在 GMP 条件下 API 的生产 | 康龙化成 |
| | | | 浙江横店普洛进出口有限公司接受发行人委托进行 MB07133 在 GMP 条件下 API 的生产 | 浙江横店普洛进出口有限公司 |
| | 制剂处方工艺开发、工艺优化及临床样品生产 | 1、开展制剂的处方筛选和优化、工艺开发和优化；2、制定制剂工艺规程；3、I 期临床用药生产；4、制定质量标准，进行质量研究及稳定性研究 | 无 | 无 |
| | | 1、指导和监督 CMO 生产 II 期临床用药；2、解决技术难题及审核技术报告；3、优化及升级质量标准，进行稳定性研究 | 成都通德药业有限公司接受发行人委托在 GMP 条件下生产“注射用 MB07133”临床研究用药 | 成都通德药业有限公司 |
| | | | 成都通德有限公司接受发行人委托在 GMP 条件下生产“注射用 MB07133”临床研究用药 | 成都通德药业有限公司 |

| 研发阶段 | 具体研发活动 | 该阶段发行人自主完成工作 | 委托第三方机构完成工作 | 委托第三方机构名称 |
| --- | --- | --- | --- | --- |
| | | | 四川汇宇制药股份有限公司接受发行人委托在 GMP 条件下生产“注射用 MB07133”临床研究用药 | 四川汇宇制药股份有限公司 |
| 临床研究 | 制定临床研发策略 | 临床研究策略制定，包括：深入分析和挖掘前期数据，与行业专家持续沟通，明确产品开发方向、适应症选择，最大限度挖掘产品优势，确保产品成药性。 | 无 | 无 |
| | 确定临床研究方案 | 确定产品定位，确定试验思路和方案设计，积极采用先进的适应性方案设计，产品特性和最佳剂量范围探索达到最佳。 | 无 | 无 |
| | 实施临床研究 | 发行人现阶段具备独立自主完成早期临床试验的能力，包括研究方案制定、运营全流程管理、药物警戒、医学撰写等。改变了初期运营完全委托第三方的工作模式，自主把控早期开发的策略和节奏。后期临床试验（10 家中心以上或 III 期临床）部分委外的同时发行人自主完成的工作：医学策划，设计和撰写研究方案，实时分析研究结果，调整研究策略，主导临床试验进行；监管临床研究期间的整体运营；包括项目的运营、数据统计分析、SMO、录入等工作委托第三方，并与第三方召开密切的会议沟通，指导其开展工作；掌握产品安全性特征，执行药物警戒活动；研究中心稽查、把控临床试验整体质量；试验过程中的数据结果监测分析；研究过程中疑难问题处理；按照 GCP 要求，推进临床试验的进行，收集临床试验数据，并对数据进行监查；临床部完善人员配置和职能部门，主动与艾昆纬终止委托协 | 精鼎医药受发行人委托进行注射用 MB07133 的 I 期研究服务 | 精鼎医药研究开发（上海）有限公司 |
| | | | 根据发行人方案和实时指导，艾昆纬接受发行人委托进行 MB07133 项目 II 期第一阶段试验运营和第二阶段部分患者入组工作 | 艾昆纬 |
| | | | 根据发行人方案和严格管理及指导，普蕊斯（上海）医药科技开发股份有限公司接受发行人委托开展注射用 MB07133 的 II 期研究现场管理服务，如数据录入、受试者联络等 | 普蕊斯（上海）医药科技开发股份有限公司 |
| | | | 根据发行人的统计分析决策和实时指导，北京康特瑞科统计科技有限责任公司接受发行人委托提供注射用 MB07133 II 期临床数据管理与统计分析服务 | 北京康特瑞科统计科技有限责任公司 |
| | | | 根据发行人方案的统计分析决策和实时指导，北京康特瑞科统计科技有限责任公司接受发行人委托提供注射用 MB07133 联合用药的 I/IIa 期数据管理与统计分析服务 | 北京康特瑞科统计科技有限责任公司 |

| 研发阶段 | 具体研发活动 | 该阶段发行人自主完成工作 | 委托第三方机构完成工作 | 委托第三方机构名称 |
| --- | --- | --- | --- | --- |
| | | 议，由发行人自行推进 II 期临床试验 | 根据发行人方案和严格管理及指导，普蕊斯（上海）医药科技开发股份有限公司接受发行人委托提供注射用 MB07133 联合信迪利单抗的现场管理服务，如数据录入、受试者联络等 | 普蕊斯（上海）医药科技开发股份有限公司 |
| | | | 吉林大学接受发行人委托，根据发行人方案招募受试者，完成注射用 MB07133 联合信迪利单抗临床 I/IIa 期临床试验要求的检查、治疗和随访 | 吉林大学 |
| | | | 按照发行人提供的方案和实时指导，上海凌先医药科技有限公司接受发行人委托进行普瑞拉滨对比瑞戈非尼 II/III 期临床研究的运营、数据收集、监查、稽查、统计分析等，向发行人密切汇报项目进展 | 上海凌先医药科技有限公司 |
| 注册申报 | 确定政策法规、注册策略、申报计划 | 1、完成 IND 的申报；2、单药 II 期临床试验补充申请和联合用药 IND 申报，并取得临床批件；3、研究期间与 CDE 沟通交流会议的资料的撰写和提交，一般性技术问题的咨询等，保证项目研究合规性和顺利注册申报 | 无 | 无 |

3）HTS

| 研发阶段 | 具体研发活动 | 该阶段发行人自主完成工作 | 委托第三方机构完成工作 | 委托第三方机构名称 |
| --- | --- | --- | --- | --- |
| 药物发现 | 候选化合物筛选及确定 | 发行人完成了不同构型化合物的合成，委托 CRO 完成 HTS 的不同构型化合物在两种不同动物模型中的抗病毒作用，建立项目沟通机制与进度跟踪体系，实施全过程质量监控（包括关键数据节点监测与异常数据调查），确保试验周期与数据质量符合预期；组织完成总结报告的技术审核，保障研究结果的科学性与合规性。 | 瀚盟生物技术（天津）有限公司接受发行人委托进行 TDF 和 HTS 在大鼠肝脏和肾脏分布情况研究 | 瀚盟生物技术（天津）有限公司 |
| | | | 中国中医科学院中药研究所接受发行人委托进行 1.1 类化学新药 HTS 样品抗乙肝病毒的体内药效学研究，具体为进行两种动物模型中抗 HBV 活性研究 | 中国中医科学院中药研究所 |
| | | | 上海药明康德新药开发有限公司接受发行人委托进行非临床试验项目 XAXT-20181116 技术服务工作，评价不同构型 | 上海药明康德新药开发有限公司 |

| 研发阶段 | 具体研发活动 | 该阶段发行人自主完成工作 | 委托第三方机构完成工作 | 委托第三方机构名称 |
| --- | --- | --- | --- | --- |
| | | | 的化合物在 AAV/HBV 小鼠模型中抗 HBV 活性 | |
| 临床前研究 | 药理、毒理、药效、药代动力学等 | 根据法规要求和产品特征制定了满足 IND 要求的各项药理、毒理、药代动力学等实验，独立负责所有实验的整体方案设计与策略制定，完成种属选择、剂量设计等核心参数的论证与确认。通过 CRO 外包模式推进试验执行，建立项目沟通机制与进度跟踪体系，实施全过程质量监控（包括关键数据节点监测与异常数据调查），确保试验周期与数据质量符合预期；组织完成总结报告的技术审核，保障研究结果的科学性与合规性。 | 江苏鼎泰药物研究股份有限公司、南京拜康医药技术开发有限公司接受发行人委托进行 HTS 的非临床药代动力学研究，出具符合 CFDA 新药申报要求的全套试验资料 | 江苏鼎泰药物研究股份有限公司、南京拜康医药技术开发有限公司 |
| | | | 山东欣博药物研究有限公司根据发行人要求进行 HTS 临床前动物的毒理学研究，出具符合 CFDA 申报要求的试验资料 | 山东欣博药物研究有限公司 |
| | | | 上海药明康德新药开发有限公司接受发行人委托进行非临床试验项目 XAXT-20160412 技术服务工作，应用 AAV/HBV 模型评价发行人候选化合物体内抗乙肝病毒药效 | 上海药明康德新药开发有限公司 |
| | | | 按新药申报临床前研究技术要求、新药临床前研究技术指导原则的要求，在 NMPA 认证的 GLP 实验室中完成 HTS 的重复给药毒性研究，出具符合 NMPA 新药 | 山东欣博药物研究有限公司 |
| | | | 按新药申报临床前研究技术要求、新药临床前研究技术指导原则的要求，在 NMPA 认证的 GLP 实验室中完成 HTS 的兔生殖毒性研究，出具符合 NMPA 新药申报要求的全套试验资料 | 山东欣博药物研究有限公司 |
| | 药学研究，包括原料工艺开发及优化、临床样品生产等 | 1、原料工艺开发和优化；<br>2、中试放大研究；<br>3、制定原料工艺规程；<br>4、Ia 期临床原料制备；<br>5、制定质量标准，进行质量研究及稳定性研究 | 无 | 无 |
| | | 发行人主导设计工艺风险评估研究及质量控制策略，制定工艺及杂质研究方案，确定降解杂质、基因毒性杂质控制限度，开发分析方法并完成方法验证，将工 | 凯莱英在接受发行人提供的工艺基础上，结合自身设备，按照符合美国 FDA 与中国 NMPA 的法规标准，进行 HTS 工艺重现和相应的优化 | 凯莱英 |

| 研发阶段 | 具体研发活动 | 该阶段发行人自主完成工作 | 委托第三方机构完成工作 | 委托第三方机构名称 |
| --- | --- | --- | --- | --- |
| | | 艺及分析方法转移至 CRO，通过 CRO 外包模式推进生产执行，制定保证产品安全性的工艺路线及质量标准。 | 凯莱英接受发行人委托进行 HTS 的 API 生产 | 凯莱英 |
| | | | 浙江横店普洛进出口有限公司接受发行人委托进行 HTS 的一个批次的 API 生产 | 浙江横店普洛进出口有限公司 |
| | 制剂处方工艺开发、工艺优化及临床样品生产 | 1、开展制剂的处方筛选和优化、工艺开发和优化、中试研究；<br>2、制定制剂工艺规程；<br>3、生产临床样品；<br>4、制定质量标准，完成方法验证，进行稳定性考察 | 无 | 无 |
| 临床研究 | 制定临床研发策略 | 临床研究策略制定，包括：深入分析和挖掘前期数据，与行业专家持续沟通，明确产品开发方向、适应症选择，最大限度挖掘产品优势，确保产品成药性。 | 无 | 无 |
| | 确定临床研究方案 | 确定产品定位，确定试验思路和方案设计，积极采用先进的适应性方案设计，产品特性和最佳剂量范围探索达到最佳。 | 无 | 无 |
| | 实施临床研究 | 发行人具备独立自主完成早期临床试验的能力，包括研究方案制定、运营全流程管理、药物警戒、医学撰写等。后期临床试验（10 家中心以上或 III 期临床）部分委托第三方同时发行人自主完成的工作：<br>监管临床研究期间的运营进度；包括项目的运营、数据统计分析、SMO、录入等工作委托第三方，并与第三方召开密切的会议沟通，指导其开展工作；<br>医学策划，设计和撰写研究方案，实时分析研究结果，调整研究策略，主导临床试验进行；<br>掌握产品安全性特征，执行药物警戒活动； | 按照发行人提供的临床研究方案及药物临床试验管理规范（GCP）等要求，方达医药接受发行人委托开展 Ia 期临床研究 | 方达医药 |
| | | | 按照发行人提供的临床研究方案及药物临床试验管理规范（GCP）等要求，吉林大学第一医院接受发行人委托开展 Ib/IIa 期临床研究招募受试者，完成试验要求的检查、治疗和随访 | 吉林大学第一医院 |
| | | | 按照发行人提供的临床研究方案及药物临床试验管理规范（GCP）等要求，吉林大学第一医院接受发行人委托开展 Ic/IIb 期临床研究招募受试者，完成试验要求的检查、治疗和随访 | 吉林大学第一医院药物临床试验机构 |
| | | | 根据发行人的统计分析决策和实时指导，北京康特瑞科统计科技有限责任公司接受发行人委托为 HTS 临床试验提供数 | 北京康特瑞科统计科技有限责任公司 |

| 研发阶段 | 具体研发活动 | 该阶段发行人自主完成工作 | 委托第三方机构完成工作 | 委托第三方机构名称 |
| --- | --- | --- | --- | --- |
| | | 研究中心稽查、把控临床试验整体质量；<br>试验过程中的数据结果监测分析；<br>研究过程中疑难问题处理；<br>按照 GCP 要求，推进临床试验的进行，收集临床试验数据，并对数据进行监查；<br>Ib/IIa 期临床试验的实施均由发行人自主完成 | 据管理与统计分析服务 | |
| | | | 按照发行人提供的临床研究方案和实时指导，杭州泰格医药科技股份有限公司接受发行人委托开展 II/III 期临床研究的运营、数据收集、监查、稽查、统计分析等，向发行人密切汇报项目进展 | 杭州泰格医药科技股份有限公司 |
| | | | 按照法律法规及最新相关技术指导原则的要求，广州华银医学研究所有限公司接受发行人委托为富马酸海普诺福韦片 II/III 期临床研究提供中心实验室检测和管理服务 | 广州华银医学研究所有限公司 |
| 注册申报 | 确定政策法规、注册策略、申报计划 | 1、完成 IND 申请的申报，并顺利取得临床试验通知书；<br>2、在临床研究期间，及时跟踪进度和法规变化，保证项目的研究合规性和研究顺利进行 | 无 | 无 |

综上，前述第三方委外事项系医药行业通行惯例，相关委外内容主要聚焦于试验检测、样品制备等非核心辅助性工作，其目的为提升研发效率、优化运营成本管控，不构成发行人核心技术与创新能力的组成部分。发行人创新药物研发体系的核心环节，包括靶点发现、分子设计与筛选、非临床研究、药学研究、临床研究等，均由公司自主完成。在产品研发全过程中，发行人始终发挥主导作用，负责整体研发策略制定、所有委托试验方案设计、关键节点决策、技术路线把控及核心数据的分析与验证。相关研发改进与技术迭代均基于公司自主研发平台与核心技术团队，不存在对外部机构或第三方资源的实质依赖，能够持续保障研发活动的独立性、自主性与核心竞争力。

**（二）发行人自主研发 XTYW001、XTYW007 和 XTYW005 3 个管线的具体过程，包括实验室开发、临床前研究到申报临床的时间节点、参与主体、阶段性成果和相关进展的体现依据，是否存在技术来源于外部的情形**

XTYW001、XTYW007 和 XTYW005 项目均为公司依托发行人核心技术平台的自主研发项目，过程中向第三方委托研发的具体环节系行业惯例，不存在技术来源于外部的情形，具体情况如下：

**1、XTYW001**

XTYW001 是发行人基于肝靶向创新药物研发平台，结合药物分子设计中特有肝代谢药物分子设计专有技术，于 2015 年启动并独立自主开发的一款乙肝治疗药物。

**（1）研发背景**

发行人基于对肝病多年的深入研究，相继开发了 PDF 和 HTS，这两款药物均是作用 HBV DNA 聚合酶来抑制 HBV 病毒 DNA 的复制核苷酸类药物，但由于乙肝病毒会在宿主细胞核中形成 cccDNA[1]，只要 cccDNA 不能被清除，就会以 cccDNA 为模板不断合成新的乙肝病毒。因此，虽然核苷酸类药物能有效抑制 HBV 病毒 DNA 的复制，但患者一般仍需长期服药以避免病毒复制反弹。发行人将乙肝功能性治愈作为新药开发重要目标之一，致力于使患者在停药后乙肝不会复发。根据已有的治愈丙肝的经验及各种文献资料，联合多种机制药物有可能达

[1]CCCDNA 指共价闭合环状 DNA，是乙型肝炎病毒的原始复制模板,对乙型肝炎病毒的复制具有重要的意义,药物难以清除的主要因素之一。

到完全根治乙肝的效果。在联合用药的策略上，根据对乙肝病毒复制过程及生命周期的研究，发行人从进入抑制剂、小干扰 RNA、反义 RNA、核衣壳蛋白装配抑制剂、HBsAg 抑制剂及免疫激动剂等各靶点筛选，发行人结合自身在乙肝领域的研发优势，确定核衣壳蛋白装配抑制剂为发行人探索功能性治愈乙肝的首个靶点，并将其作为与 PDF 或 HTS 联合功能性治愈乙肝的潜在可行方案。

**（2）主要研究工作**

发行人研发伊始，针对核衣壳蛋白装配抑制剂的研究较少，仅有强生、吉利德、罗氏及国内的东阳光等公司有相关报道，但主要聚焦于核衣壳蛋白装配抑制剂的I类化合物结构。考虑到 I 类化合物在体外活性为数百个微摩尔，活性较弱，毒性也较大，发行人决定聚焦于核衣壳蛋白装配抑制剂的II类化合物结构，此类化合物能够诱导形成有缺陷的衣壳结构或空的衣壳结构，从而抑制 pgRNA[2]的组装和感染性病毒颗粒的形成。HBV 核衣壳是 cccDNA 补充自身所需关键组分，通过抑制 HBV 核衣壳可以抑制 cccDNA 生成，为功能性治愈乙肝提供了可能性。

1）发行人根据核衣壳蛋白装配抑制剂的II 类化合物机制特点，采用骨架跃迁、生物电子等排体等药物化学策略，对化合物的活性、毒性等方面进行优化，设计了一系列化合物。

2）发行人优化结构设计策略，提高药物分子代谢稳定性、通透性和生物利用度，先后合成近 200 个化合物，从中筛选数十个体外细胞活性只有单个纳摩尔级别且毒性良好、具有较好的生物利用度的化合物。同时，发行人完成候选化合物的核衣壳化 HBV RNA、HBV DNA 及细胞内核心蛋白、核衣壳的影响研究，确认作用机制。

3）发行人从毒性、PK、代谢稳定性、吸收分布、溶解性等方面对筛选出的化合物进行生物评价，最终确定最佳候选化合物。

4）发行人持续优化合成路线，将实验室制备毫克级生产工艺提升至公斤级生产工艺，且完成晶型研究、粒度控制研究、质量研究、稳定性研究，保证质量满足原料药临床试验要求。与此同时，为提高药物口服生物利用度，公司结合药

[2]pgRNA 在反映 CHB 患者病情、评估疗效、选择停药时机及预测停药后疾病复发风险等方面均具有较高的临床价值

代动力学研究结果，利用固体分散体技术开发出制剂处方 XTYW001 胶囊，保证该药能发挥最大药效且具有良好的稳定性。

5）发行人采用 HDI、AAV 动物模型完成单药及联合用药的药效学研究。同时，完成 XTYW001 对大鼠呼吸系统功能、中枢神经系统功能、hERG 钾通道电流以及比格犬心血管等方面影响的研究，为临床开展提供支持性依据；完成小鼠、大鼠、犬、猴、人肝微粒体和肝细胞中的代谢产物分析和鉴定，并完成大鼠和犬体内代谢产物分析和鉴定，完成体内分布、蛋白结合率、排泄等方面研究，完成体外 P450 同工酶抑制剂和诱导剂等影响的研究；完成大鼠和犬急性毒性和长期重复毒性试验；完成了致突变等相关研究，完善的非临床安全性研究，为临床试验提供支持性依据。

6）由发行人自主设计临床研究方案，并经 IND 申报获准开展人体临床试验。在 2022 年 11 月取得药物临床试验批准通知书，临床部主导推进 Ia 期项目的开展，以吉林大学第一医院为临床试验组长单位，推进研究的立项、伦理、启动、入组、治疗和随访。现已完成全部 Ia 期的研究，在单次给药 12.5~600mg，多次给药最高 250mg 组安全性和耐受性良好。

**（3）自主研发过程中的阶段性成果**

发行人基于对乙肝病毒复制过程及生命周期十余年的深入研究，不断探索新的治疗方案，通过肝代谢药物分子设计专有技术，差异化的设计出区别于核衣壳蛋白装配抑制剂的 I 类化合物结构的 II 类化合物结构，先后合成近 200 个化合物，从中筛选数十个体外细胞活性只有单个纳摩尔级别且毒性良好、具有较好的生物利用度的化合物，最终确定临床前候选化合物。经过药效、毒理、DMPK 临床前评估确定临床候选化合物，完成原料药开发、制剂开发和 CMC 研究并推进至临床阶段，于 2022 年 11 月获得临床批件。XTYW001 已取得的化合物及制药用途专利包括 EP3919474、2020800919857、US11903924、7604018、AU2020385034、US12329741 等。

发行人通过自主研发体系发现了药物联合治疗的潜力，通过科学性的靶点筛选和化合物设计，成功推进新一款核衣壳蛋白装配抑制剂进入临床阶段，充分证实了公司的创新性和科研实力。

**XTYW001 胶囊研发具体过程**

| 研发阶段 | 具体研发活动 | 时间节点 | 参与主体 | | 执行方 | 工作内容 | 阶段性成果/依据 |
|---|---|---|---|---|---|---|---|
| | | | 发行人自主完成工作 | 委托第三方机构工作 | | | |
| 药物发现 | 候选化合物筛选及确定 | 2015 年-2019 年 | 设计并合成化合物，从活性、毒性、PK、代谢稳定性、吸收分布、溶解性等方面对合成的化合物进行生物评价 | 按照发行人提供的试验方案完成试验 | 2016 年 1 月上海药明康德新药开发有限公司，2018 年 11 月，上海药明康德新药开发有限公司 | ①进行 XTYW001 项目体内外生物活性和毒性评估：体外药效学研究，应用 HepG2.2.15 细胞评价化合物的体外抗乙肝病毒，药效：qPCR 法检测细胞上清中 HBV DNA），通过 Cell-titer Blue 检测受试化合物对 HepG2.2.15 细胞活性影响（用 $CC_{50}$ 表示）。 | 确定临床候选化合物 HBV 抑制剂及其用途 PCT/CN2020/073160（专利号 JP2021552493、EP3919474、ZL2020800919857、EP20888204.3、AU2020385034、7604018、US12329741） |
| | | | | | | ②PK 测试 | |
| | | | | | 2017 年 5 月，康龙化成（北京）新药技术股份有限公司<br>2018 年 8 月，康龙化成（北京）新药技术股份有限公司<br>2019 年 8 月，康龙化成（北京）新药技术股份有限公司 | 部分化合物合成工作 | |
| | | | | | 2019 年 10 月，上海药明康德新药开发有限公司 | 进行 XTYW001 项目体内 PK、代谢稳定性、渗透性研究 | |

| 研发阶段 | 具体研发活动 | 时间节点 | 参与主体 | | 执行方 | 工作内容 | 阶段性成果/依据 |
|---|---|---|---|---|---|---|---|
| | | | 发行人自主完成工作 | 委托第三方机构工作 | | | |
| 临床前研究 | 药理、毒理、药效、药代动力学等 | 2018 年-2021 年 | 根据法规要求和产品特征制定药理、毒理、药效、药代动力学等试验方案，监督实验执行过程，审核实验报告 | 按照发行人要求实施实验，提供实验报告 | 2018 年 11 月，上海药明康德新药开发有限公司 | 进行体外药效学研究（应用 HepG2.2.15 细胞评价化合物的体外抗乙肝病毒，药效：qPCR 法检测细胞上清中 HBV DNA） | CTD 模块四非临床研究 |
| | | | | | 2020 年 12 月，苏州药明康德新药开发有限公司 | 进行药代动力学、安全性评价实验 | |
| | | | | | 2021 年 7 月，北京维通达生物科技有限公司 | 进行动物 HBV DNA AAV 与 PK+PD 联合评价 | |
| | | | | | 2021 年 12 月，北京维通达生物科技有限公司 | 进行动物 HBV DNA AAV 与 PK+PD 联合评价 | |
| | 药学研究-原料工艺开发及优化、临床样品生产 | 2019 年 10 月-至今 | 1、原料工艺开发和优化；<br>2、中试放大研究<br>3、制定原料工艺规程； | 无 | 无 | 无 | CTD 模块三 S.2.2 生产工艺和工艺控制 |
| | | | 4、制定质量标准，进行质量研究及稳定性研究 | 按照发行人提供的试验方案完成试验 | 2023 年 3 月，上海皓元医药股份有限公司 | 进行基因毒性预测评估 | CTD 模块三 S.4 原料药的质量控制 |
| | | | 1、指导和监督 CMO 生产 I 期临床原料；<br>2、解决技术难题及审核总结报告； | 按照发行人提供的工艺方案进行临床原料药生产 | 2023 年 2 月，成都通德药业有限公司 | 进行 Ia 期临床原料生产 | 生产 592.2g 原料药 |
| | | | | | 2024 年 2 月，成都通德药业有限公司 | 进行 Ib 期临床原料生产 | 生产 2.36kg 原料药 |
| | 药学研究-制剂处方工 | | 1、开展制剂的处方筛选和优化、工艺开发和优化、中试研究； | 无 | 无 | 无 | CTD 模块三 P.3 生产、P.5 制剂的质量控制、P.8 稳定性 |

| 研发阶段 | 具体研发活动 | 时间节点 | 参与主体 | | 执行方 | 工作内容 | 阶段性成果/依据 |
|---|---|---|---|---|---|---|---|
| | | | 发行人自主完成工作 | 委托第三方机构工作 | | | |
| | 艺开发、工艺优化及临床样品生产 | | 2、制定制剂工艺规程；<br>3、生产临床样品；<br>4、制定质量标准，完成方法验证，进行稳定性考察 | | | | |
| 临床研究 | Ia 期临床试验 | 首例入组：2023.7.19<br>末例出组：2024.4.30 | 1、自主设计首次人体临床研究方案，并经 IND 批准开展；<br>2、自主完成研究中心调研、立项递交、伦理审查、项目启动、数据监查。<br>3、完成医学监查和总结报告的撰写。 | 根据 GCP 要求，委托吉林大学第一医院开展受试者的管理 | 吉林大学第一医院 | 受试者的招募、给药、在试验期对受试者进行安全性的评估及必要的医学诊疗 | 取得 Ia 期的临床试验总结报告 |
| 注册申报 | 确定政策法规、注册策略、申报计划 | 2018 年至今 | 1、完成 Pre-IND 沟通交流和 IND 申报，并顺利取得临床试验通知书;<br>2、在临床研究期间，及时跟踪进度和法规变化，保证项目的研究合规性和项目进度 | 无 | 无 | 无 | 无 |

注：CTD 由 ICH 制定，是国际公认的药品申报资料编写格式，共分为五个模块：模块一为行政管理文件和药品信息；模块二为通用技术文档总结；模块三为质量；模块四为非临床试验报告；模块五为临床研究报告。其中，模块一为区域性要求，具体内容和格式由相应的监管机构规定，模块二、三、四和五为国际通用要求。

**2、XTYW007**

XTYW007 是发行人研发的治疗代谢功能障碍相关脂肪性肝炎（MASH）的创新药物。

**（1）研发背景**

甲状腺激素对于正常生长和发育以及维持代谢稳态至关重要。甲状腺激素的循环水平通过下丘脑-垂体-甲状腺轴中的反馈机制来严格调节。导致甲状腺功能减退，或甲状腺功能亢进的甲状腺功能异常清楚地证明，甲状腺激素对心脏功能、体重、代谢、代谢速率、体温、胆固醇、骨、肌肉和行为产生深远影响。

甲状腺激素的生物活性由甲状腺激素受体介导，甲状腺激素受体亚型在特殊生理响应的贡献方面可以不同。THR-β 在肝中在调节促甲状腺激素和调节甲状腺激素的作用中起重要作用。避免甲状腺机能亢进和甲状腺功能减退的不良效果，同时保持甲状腺激素的有益效果的甲状腺类似物的开发，将打开治疗以下疾病患者的新途径：代谢疾病如肥胖，高血脂症，高胆固醇血症，糖尿病和其它病症如肝脂肪变性和非酒精性脂肪性肝炎，动脉粥样硬化，心血管疾病，甲状腺功能减退，甲状腺癌，甲状腺疾病，以及相关病症和疾病。

**（2）主要研究工作**

XTYW007 是一种口服高选择性 THR-β 激动剂，通过调控肝脏脂肪合成、脂肪酸氧化、胆固醇代谢及线粒体功能等发挥抗炎和抗纤维化作用，国内尚无同类靶点产品获批上市。XTYW007 小鼠体内 MASH 模型药效学研究表明，该药物在降低肝脏转氨酶水平、降低血脂和肝脂水平、抑制肝脏纤维增生等方面表现优异，兼具肝靶向的分布特点，安全性佳。

1）发行人基于肝靶向创新药物研发平台，结合药物分子设计中特有肝代谢药物分子设计专有技术，对化合物的活性、毒性等方面进行优化，采用骨架跃迁，生物电子等排体等药物化学策略，先后设计合成数百个化合物。

2）发行人从毒性、PK、代谢稳定性、吸收分布、溶解性等方面对筛选出的化合物进行生物评价，最终确定最佳候选化合物。

3）发行人持续优化合成路线，完成晶型研究、粒度控制研究、质量研究、

稳定性研究，保证质量满足原料药临床试验要求。与此同时，为提高药物口服生物利用度，公司结合药代动力学研究结果，利用固体分散体技术开发出制剂处方XTYW007片，保证该药能发挥最大药效且具有良好的稳定性。

4）发行人自主研发的THR-β激动剂XTYW007已于2026年2月启动I/IIa期临床试验。

**（3）自主研发过程中的阶段性成果**

发行人在XTYW007产品研发过程中，设计并发现化合物，优化分子结构，显著提升药物的体外与体内活性、肝靶向性及代谢稳定性，同时结合制剂技术创新，开发口服制剂。核心创新点贯穿创新药研发全环节。

**XTYW007 研发具体过程**

| 研发阶段 | 具体研发活动 | 时间节点 | 参与主体 | | 执行方 | 工作内容 | 阶段性成果/依据 |
|---|---|---|---|---|---|---|---|
| | | | 发行人自主完成工作 | 委托第三方机构工作 | | | |
| 药物发现 | 候选化合物筛选及确定 | 2023 年 7 月 - 2024 年 6 月 | 设计并合成化合物，从活性、毒性、PK、代谢稳定性、吸收分布、溶解性等方面对合成的化合物进行生物评价 | 按照发行人提供的试验方案完成试验 | 2023 年 6 月，南京美新诺医药科技有限公司 | 进行 XTYW007 体内 PK 研究 | 确定临床候选化合物一种哒嗪酮化合物及其应用 PCT/CN2024/108330（专利申请号 2024800455371、US19504197、EP24853554.4、JP2026-501431、AU2024325598） |
| | | | | | 2023 年 4 月，北京爱思益普 | 进行 XTYW007 项目 hERG 测试研究 | |
| | | | | | 2024 年 4 月，康龙化成（北京）新药技术股份有限公司 | 进行 XTYW007 的非临床体外药效学研究（黄嘌呤氧化酶） | |
| 临床前研究 | 药理、毒理、药效、药代动力学等 | 2024 年 4 月 -2025 年 5 月 | 根据法规要求和产品特征制定药理、毒理、药效、药代动力学等试验方案，监督实验执行过程，审核实验报告 | 按照发行人要求实施实验，提供实验报告 | 2024 年 4 月，武汉宏韧生物医药股份有限公司 | 进行 XTYW007 的非临床体外药代带动力学研究 | CTD 模块四非临床研究 |
| | | | | | 2024 年 7 月，美迪西普亚医药科技（上海）有限公司 | 进行 XTYW007 的非临床药代动力学研究及安全性评价研究 | |
| | | | | | 2024 年 9 月，百奥赛图（北京）医药科技股份有限公司签订《基于 B-DIO mice 小鼠 MASH 模型的建立及小分子药效实验-IND 申报药效》相关合同 | 进行 XTYW007 临床前药效学检测 | |
| | | | | | 2024 年 10 月，保诺生物科技（江苏）有限公司 | 进行 XTYW007 临床前药效学检测 | |

| 研发阶段 | 具体研发活动 | 时间节点 | 参与主体 | | 执行方 | 工作内容 | 阶段性成果/依据 |
|---|---|---|---|---|---|---|---|
| | | | 发行人自主完成工作 | 委托第三方机构工作 | | | |
| | | | | | 2024 年 11 月，上海药明康德新药开发有限公司 | 进行 pKa 和 LogP（包括 LogD7.4）的检测 | |
| | 药学研究-原料工艺开发及优化、临床样品生产 | 2024 年 4 月-至今 | 1、原料工艺开发和优化；<br>2、中试放大研究<br>3、制定原料工艺规程； | 无 | 无 | 无 | CTD 模块三 S.2.2 生产工艺和工艺控制 |
| | | | 制定质量标准，进行质量研究及稳定性研究 | 按照发行人提供的试验方案完成试验 | 2025 年 8 月，浙江普洛得邦制药有限公司 | 进行原料中起始物料、中间体、API 氘代率检测 | CTD 模块三 S.4 原料药的质量控制 |
| | | | | | 2025 年 8 月，南京明捷生物医药检测有限公司 | 进行原料中致突变杂质风险评估 | |
| | | | | | 2025 年 9 月，南京明捷生物医药检测有限公司 | 进行原料中 2 种潜在 NDSRIs 的研究 | |
| | | | 1、指导和监督 CMO 生产 I 期临床原料；<br>2、解决技术难题及审核总结报告； | 按照发行人提供的工艺方案进行临床原料药生产 | 2025 年 11 月，成都通德药业有限公司 | 进行 I 期临床原料制备 | 生产出符合要求的原料药 |
| | 药学研究-制剂处方工艺开发、工艺优化及临床样品生产 | 2024 年 6 月-至今 | 1、开展制剂的处方筛选和优化、工艺开发和优化、中试研究；<br>2、制定制剂工艺规程；<br>3、生产临床样品；<br>4、制定质量标准，完成方法验证，进行稳定性考察 | 无 | 2025 年 8 月，上海明捷医药科技有限公司 | 进行固分体和制剂中晶型定量研究 | CTD 模块三 P.3 生产、P.5 制剂的质量控制、P.8 稳定性 |

| 研发阶段 | 具体研发活动 | 时间节点 | 参与主体 | | 执行方 | 工作内容 | 阶段性成果/依据 |
|---|---|---|---|---|---|---|---|
| | | | 发行人自主完成工作 | 委托第三方机构工作 | | | |
| 临床研究 | 启动 I/IIa 期临床试验 | 2026 年 2 月至今 | 完成 Pre-IND 沟通申请和 IND 申报，并顺利取得临床试验通知书 | 根据 GCP 要求，委托吉林大学第一医院药物临床试验机构开展受试者的管理 | 吉林大学第一医院药物临床试验机构 | 评价 XTYW007 片在健康受试者及健康受试者伴 LDL-C 升高受试者中单次、多次给药的安全性、耐受性、药代动力学、药效学以及食物影响的随机、双盲、单中心 I/Ia 期研究 | 无 |

**3、XTYW005**

XTYW005 是发行人研发的 TLRs 免疫激动剂。

**（1）研发背景**

TLRs 免疫激动剂是当前乙肝免疫治疗领域的热点之一。TLRs 是一种模式识别受体，主要识别单链 RNA，并在先天免疫中发挥重要作用，通过激发激活单核细胞、树突状细胞及 T 细胞等免疫细胞活性，从而抑制病毒复制达到病毒清除的效果。

**（2）主要研究工作和阶段性成果**

发行人基于肝靶向创新药物研发平台，结合药物分子设计中特有肝代谢药物分子设计专有技术，通过分析化合物的临床前和临床数据（如疗效、安全性、药代动力学等），基于对化合物构效关系理解和认识，挖掘药物化学“突破点”，采用合理修饰或改造（如改变官能团、优化骨架），获得具有自主知识产权的新化合物，同时改善药物的溶解性、稳定性、选择性或降低毒性。先后设计合成近 30 个化合物。发行人从体外活性、人肝微粒体代谢产物稳定性研究、体内药代动力学研究、体外药效学探索研究、安全性探索研究等方面对筛选出的化合物进行生物评价，最终确定了临床前候选化合物。目前发行人利用现有创新药成药性评价子平台，对化合物的成药性进行进一步的优化，以期能找到潜在的下一代分子。

| 研发阶段 | 具体研发活动 | 时间节点 | 参与主体 | | 执行方 | 工作内容 | 阶段性成果/依据 |
|---|---|---|---|---|---|---|---|
| | | | 发行人自主完成工作 | 委托第三方机构 工作 | | | |
| 药物发现 | 候选化合物筛选及确定 | 2023 年 1 月-至今 | 设计并合成化合物，从活性、毒性、PK、代谢稳定性、吸收分布、溶解性等方面对合成的化合物进行生物评价 | 按照发行人提供的试验方案完成试验 | 2023 年 3 月与保诺生物科技（江苏）有限公司 | 进行体外 TLR8 活性生物学测试研究 | 确定临床前候选化合物<br>TLR8：发行人独立自主研发，目前已经申请 PCT 专利 PCT/CN2024/082375，目前该专利已经进入中国国家阶段：CN202480010689.8<br>TLR7：发行人独立自主研发，目前已经申请了中国发明专利 CN202510325916.2 |
| | | | | | 2020 年 10 月与康龙化成（北京）新药技术股份有限公司 | 进行 Biology 测试 | |
| | | | | | 2023 年 4 月与北京爱思益普生物科技股份有限公司 | 进行细胞毒性研究 | |
| | | | | | 2023 年 6 月与南京美新诺医药科技有限公司 | 进行体内 PK 研究 | |
| | | | 发行人利用自有创新药成药性评价子平台对化合物的活性、吸收、分布、代谢、排泄进一步评估 | 无 | 发行人 | 进行体内外活性、ADME 研究 | 进行中 |

**（三）发行人和合作研发方在 XTYW012、XTYW014 项目中承担的主要职责，在相关重点研发项目中的任务分工情况，分析前述管线作为发行人在研产品管线披露的合理性；结合研发人员背景、技术储备等，分析发行人是否具备开发 PD—L1 小分子药物和基因治疗药物的技术能力**

**1、发行人和合作研发方在 XTYW012、XTYW014 项目中承担的主要职责，在相关重点研发项目中的任务分工情况，分析前述管线作为发行人在研产品管线披露的合理性**

**（1）发行人和合作研发方在 XTYW012、XTYW014 项目中承担的主要职责，在相关重点研发项目中的任务分工情况**

1）XTYW012

| 项目名称 | XTYW012 | |
|---|---|---|
| 研发任务分工 | 甲方（新通药物） | 乙方（中国药科大学） |
| | 1.完成该项目中授让化合物与乙方所提供的数据，如细胞、动物活性、毒性等的一致性验证；<br>2.完成中国专利申请（确认单上确认需要获得专利授权的化合物）的后续 PCT 专利申请，并适时进入相关国家；<br>3.完成该项目中授让化合物原料药和制剂的临床前研究工作，包括但不限于 CMC、药理毒理等研究工作；<br>4.完成 IND 资料的整理，向 NMPA 提交药品注册（申报临床）申请，取得临床试验许可通知书；<br>5.组织并完成 I~III 临床研究工作；<br>6.提交药品注册 NDA（申报生产）申请，获得 NMPA 颁发的药品注册证书；<br>7.负责接受国家药品监督管理局药品评审中心 CDE 对研究现场和生产现场的核查；<br>8.负责本合同项目原料和制剂的生产和销售等；<br>9.承担以上各项研究的经费；<br>10.按合同规定向乙方支付经费。 | 1.乙方指导甲方完成该项目中授让化合物的小试工艺；<br>2.乙方指导甲方完成该项目中授让化合物与乙方所提供的数据，如细胞、动物活性、毒性等的一致性验证工作；<br>3.协助甲方优化该项目中授让化合物原料药的合成工艺；<br>4.负责答复该项目中授让化合物专利申请过程中审评员提出的意见，加快专利授权；<br>5.负责该项目中授让化合物的相关专利（申请号：202110484958.2 等）中请人变更为甲方，甲方为该专利专利权人（在全球任意国家中请该授让化合物专利时，甲方均为权利人）；<br>6.负责继续优化、筛选后备化合物，对该项目中授让化合物进行结构优化，一年内设计合成不少于 30 个新目标化合物，并完成优选化合物的酶、细胞和动物水平的初步筛选。 |
| 研发成果权利归属 | 因履行本合同所产生的最终技术成果及其相关知识产权权利归甲方所有，但乙方享有技术成果署名及与甲方共同申报国家奖励权利。 | |
| 合作期限 | 2021-06-02 至 2041-06-01 | |

2）XTYW014

XTYW014 系发行人与微光基因（苏州）有限公司（以下简称“微光基因”）

合作研发的联合用药项目，发行人负责开发乙肝治疗药物及候选化合物，微光基因负责开发基因治疗药物，共同研发用于治疗慢性乙肝的联合疗法。

| 项目名称 | XTYW014（联合用药项目） | |
|---|---|---|
| 试验方案 | 甲方（新通药物） | 乙方（微光基因） |
| | 甲方根据项目开展的需要制定、更新试验方案，乙方向甲方根据需要提供必要的协助，该协助包括但不限于提供乙方产品的技术信息、已经进行试验结果、提出试验建议等。<br>双方各自承担各自产品管线的研发费用，发行人承担联合用药的动物实验费用。 | |
| 主要职责及权利义务划分 | 发行人提供乙肝治疗药物及候选化合物实验样品并主持开展动物实验和承担相应动物实验费用，微光基因提供其开发的乙肝基因治疗药物及必要技术信息。 | |
| 知识产权的所有权和权利 | 由共同研发项目产生的新技术的所有权归属甲乙双方共同拥有。任何一方均有权在研究范围内、外使用和开拓此类联合合作技术，无需另一方同意，也无须向另一方解释，但是无权向第三方进行转让或者排他性授权。特此说明，上述许可不包括任何非联合合作技术的知识产权许可。 | |
| 有效期 | 本合同应自生效日期起持续完全有效，有效期为 3 年，或者至项目完成为止，以较晚发生者为准。 | |

**（2）分析前述管线作为发行人在研产品管线披露的合理性**

1）关于 XTYW012

发行人于 2021 年从中国药科大学授权引进时，其核心为一项中国发明专利 ZL202110758087.9 与其包含的先导化合物。发行人获得转让后，对其专利进行研究并完善，重新提交了 PCT 专利 PCT/CN2022/088339。该专利已经进入中国、日本、美国、欧洲，共计申请发明专利 4 项，其中 1 项日本发明专利授权（专利号：7636831）。经过发行人深入研究，判断转让的化合物无法达到 PCC 化合物要求。发行人与中国药科大学合作对先导化合物进行优化，合成近百个化合物，重新筛选得到两个系列的新候选化合物。分别申请了两项 PCT 专利，分别为 PCT/CN2023/123392 和 PCT/CN2023/127693。其中 PCT/CN2023/123392 进入中国；PCT/CN2023/127693 进入中国、美国、欧洲、日本、澳大利亚。上述专利中一个候选化合物发行人正在进一步向临床阶段推进。

发行人利用自己的肝靶向技术平台，独立自主设计、合成和筛选得到肝靶向 PD-L1 小分子候选化合物。目前，发现人已经筛选到疗效更好，安全窗口更大的化合物在进一步研究中。同时，发行人已经申请了两项中国专利，分别是 CN202411189056.6 和 CN202510324300.3。

2）关于 XTYW014

发行人根据对乙肝功能性治愈的认识，设计了已有的乙肝管线产品联合基因编辑候选药物的动物药效试验方案，目前试验正在进行中。发行人已经在招股说明书中相应位置完善相关信息披露。

结合上述信息，XTYW012 约定最终技术成果及其相关知识产权权利归发行人所有，作为发行人在研产品管线披露具有合理性。XTYW014 约定最终技术成果及其相关知识产权权利归双方共同所有，作为发行人在研产品管线披露具有合理性。

**2、结合研发人员背景、技术储备等，发行人具备开发 PD—L1 小分子药物的技术能力，XTYW014 的基因治疗药物主要由合作方负责开发**

**（1）结合研发人员背景、技术储备等，发行人具备开发 PD—L1 小分子药物的技术能力**

PD-L1 小分子药物的研发遵循小分子药物从化合物筛选到临床前候选化合物（PCC）确立的经典开发路径。发行人已构建了一支涵盖药物化学、生物学、临床开发、注册申报及质量研究等关键环节的国际化、复合型研发团队，在药物化学、药效学评价、药代毒理及项目管理等核心维度均配备了资深专家，具备从靶点验证到 PCC 确定的全流程研发能力。

| 研发人员 | 职务 | 参与开发 PD—L1 小分子药物的能力与经验情况 |
| --- | --- | --- |
| 金伟丽 | 董事、高级副总经理、首席医学官 | 金伟丽博士曾于全球小分子药物巨头吉利德科学（Gilead Sciences）任职 16 年，担任安全与公共健康部总监，负责全球药物警戒及临床安全监审，荣获公司“星光荣誉奖”，具备极其丰富的国际化小分子药物开发及监管沟通经验；此前拥有 13 年北京积水潭医院心内科临床经验，并完成美国顶尖院校博士后训练。入职公司后，金博士主持国家“十三五”重大新药创制专项，获评西安市“领军人才”。其深厚的临床医学功底与国际标准的药物警戒体系经验，能够确保 PD-L1 小分子药物从临床前至临床阶段的安全性评价与医学管理符合国内与国际标准。 |

| 研发人员 | 职务 | 参与开发 PD—L1 小分子药物的能力与经验情况 |
| --- | --- | --- |
| 刘世峰 | 副总经理 | 刘世峰博士拥有超 20 年创新药物研发及管理经验，是公司小分子药物设计的领军人物。刘博士直接领导并参与了涵盖肿瘤、心血管疾病等领域的 25 个以上新药研发项目，成功推动至少 10 个项目进入临床阶段。其在化学领域造诣深厚，累计发表包括《JACS》、《JMC》在内的 SCI 论文 19 篇，提交 PCT 专利申请 55 项，其中 36 项已在全球主要市场获得授权。刘博士全面统筹公司小分子药物的分子设计与项目管理，能够有效应对 PD-L1 小分子在设计、优化及知识产权布局方面的核心技术挑战。 |
| 李子敬 | 制剂部高级总监 | 李子敬博士深耕药物制剂研发领域超过 15 年，精通多剂型全流程研发，累计主导研发近百个项目，其中 50 多个项目完成注册申报，具备十余年研发团队管理经验，主导及参与发明专利 10 余项，并发表过多篇学术论文，2025 年入选“陕西省药学会经皮给药专业委员会”委员。其丰富的制剂研发经验，能够为 PD-L1 小分子药物的 CMC 研究提供技术支撑。 |
| 高中强 | 合成总监 | 高中强先生拥有逾 20 年有机合成与新药工艺研发经验。曾在扬子江药业集团负责原料药合成，2011 年加入公司后，历任合成部部长等职。其长期深耕小分子合成领域，擅长复杂化合物的合成路线设计与工艺放大，主导或参与 4 个以上创新药项目及多项省级重点项目。其全流程的实战经验，能够为 PD-L1 小分子药物的合成路线开发与工艺优化提供有力支撑。 |
| 王媛 | 质量总监 | 王媛女士拥有超过 20 年药学研究与质量管控经验，是公司实现从“仿制跟随”向“首创突破”转型的关键人物。王女士构建了完善的化药研发质量体系，主导或参与了 5 个以上创新药项目及多项省级重点项目，获陕西省科学技术进步奖三等奖，受聘为西安文理学院荣誉教授。其具备小分子药物从研发至产业化全链条的质量研究能力，能够为 PD-L1 小分子药物的分析方法开发、质量标准建立提供系统性保障。 |
| 刘妮妮 | 分析部高级经理 | 刘妮妮女士拥有逾 20 年药物分析研发经验，系 PDF 质量研究负责人。刘女士深度参与了 HTS、PDF 等多个管线品种的临床前及临床期间药学研究，精通质量研究方法学开发、稳定性研究及资料审核。其丰富的经验能够为 PD-L1 小分子药物的分析方法开发及相关申报资料的准备提供高质量的技术支持。 |
| 刘源 | 生物部经理 | 刘源博士拥有十年以上资深研究经验，在《Nat Commun》《Nucleic Acids Res》等 SCI 期刊发表研究论文 6 篇。其在美国加州大学河滨分校任职期间，利用基因编辑技术完成了从机制验证、靶点发现到构建转基因小鼠药效模型的全流程临床前研究，在癌症生物学及代谢性疾病领域积淀深厚。刘博士具备建立涵盖基因编辑验证、体内体外药效模型构建到多组学机制探索的完整药效学评价能力，能够为 PD-L1 小分子化合物筛选提供差异化的药效评估，并为在研基因治疗药物提供可靠的技术支撑。 |

| 研发人员 | 职务 | 参与开发 PD—L1 小分子药物的能力与经验情况 |
| --- | --- | --- |
| 曹敏君 | 药代毒理部经理 | 曹敏君女士拥有超十年创新药研发经验，深耕临床前药理毒理、药代动力学及临床药理学领域，能够完整负责从药物发现、PCC 确定到 IND 申报阶段的体内外药代动力学及毒理学评价。曹女士拥有成功的 IND 申报经验，在推进肿瘤及肝脏领域创新药从早期筛选到临床阶段方面积累了丰富的全流程项目经验，可有效保障 PD-L1 小分子候选化合物的成药性系统评价与合规性申报。 |
| 王代娣 | 临床部总监 | 王代娣女士拥有逾 13 年临床研究及项目管理经验，系 PDF 临床研究核心骨干。其职业履历横跨北京清华长庚医院（临床一线）、中国抗癌协会（学术组织）及企业研发，构建了多维度的临床视角。现任临床部总监，全面负责各管线临床试验运营、稽查、药物警戒及部分临床前研究。其丰富的肿瘤领域实战经验，能够为 PD-L1 小分子药物的试验管理、安全性监测及药理毒理评价提供系统保障。 |
| 温秀红 | 注册部总监 | 温秀红女士拥有逾 19 年药品注册及质量管理经验，系 PDF 注册申报主要负责人。温女士精通药品注册法规体系，主导完成多个创新药的 IND/NDA 申报并获批准（涉及注射用 MB07133、HTS、XTYW001 等）。其具备卓越的全周期注册实战经验及 CDE 沟通协调能力，能够为 PD-L1 小分子药物的注册策略制定及申报资料准备提供坚实支撑。 |

依托在肝病领域的深厚积淀，发行人通过 8 个治疗肝病的核心产品研究经验，掌握了从临床前候选化合物（PCC）、IND 申报到 NDA 上市及商业化的全生命周期管理经验，具备开发 PD—L1 小分子药物从 PCC、IND 至 NDA 的技术能力。

**（2）XTYW014 的基因治疗药物主要由合作方负责开发**

XTYW014 系发行人与微光基因合作研发的联合用药项目，发行人负责开发乙肝治疗药物及候选化合物，基因治疗药物则由合作方微光基因负责开发。

**（四）结合发行人与技术许可方、合作研发方关于相关技术及管线权益、后续技术开发成果的权益分配，分析发行人的核心技术、核心管线权属是否清晰，有无纠纷或潜在纠纷，是否存在实质受托为第三方提供 CMC 研究服务的情况**

**1、发行人与技术许可方、合作研发方关于相关技术及管线权益、后续技术开发成果的权益分配**

截至本回复出具日，发行人核心管线中涉及技术许可、合作研发的项目包括 PDF、MB07133、HTS、XTYW012 和 XTYW014，前述项目的研发成果权利归属

和收益分配情况如下：

**（1）技术许可**

1）研发成果权利归属

根据凯华公司[3]与 LGND 于 2011 年 3 月至 2012 年 10 月期间签署的关于 HepDirect 技术、PDF、MB07133 的相关协议，LGND 将其及其关联方拥有的 PDF、MB07133 相关专利及专有技术的中国（含港澳台地区）权益独家授权给凯华公司及其关联方使用；同时约定凯华公司及其关联方获得 HepDirect 相关专利及专有技术用于在全球（除美国、欧洲外）非独占的开发和市场化治疗乙肝的新分子实体的权益。该协议就知识产权许可、知识成果转让进行了明确的约定，同时该等协议明确约定，在未来研发过程中，凯华公司基于该等授权而独自研发的成果涉及的知识产权归凯华公司独自享有。

2）收益分配

有关收益分配，协议约定按照累计净销售额的一定比例向 LGND 支付“特许权使用费”。协议有关比例的约定为：PDF 按总净销售额的 9%；其他许可产品按总净销售额的 6%。但如许可产品的仿制品进入市场销售，在仿制品上市销售期间，特许权使用费率降低 50%。

**（2）合作研发**

合作研发项目包括：注射用 MB07133 与信达生物信迪利单抗注射液联合用药；HTS 与广东奇方的项目合作；XTYW012 与中国药科大学的项目合作；XTYW014 与微光基因的联合用药合作。

1）注射用 MB07133 与信达生物信迪利单抗注射液联合用药

①研发成果权利归属

根据公司与信达生物 2021 年 10 月签订的《临床试验合作、许可与供应协议》，双方按照该协议的条款与条件开展临床试验，评估新通药物产品注射用 MB07133、信达生物产品信迪利单抗注射液同时和/或按顺序给药在实体瘤癌症

[3]根据凯华公司、发行人及 LGND 于 2024 年 6 月签署的《转让与承继协议》，鉴于发行人拟申请凯华公司除名，由发行人承继凯华公司与 LGND 签署的前述协议项下的所有权利及义务。

受试者中的安全性、药代动力学、药效学和初步疗效，共同研发用于治疗晚期原发性肝癌的联合疗法。

公司提供注射用 MB07133 实验样品并作为申办方负责临床试验推动并承担临床试验的费用，信达生物提供信迪利单抗注射液及必要技术信息，双方合作开展的组合相关研究下产生的所有临床数据归双方共同所有，所有联合合作技术由双方共同拥有。

②收益分配

双方不涉及未来收益分配约定。

2）与广东奇方的关于 HTS 项目合作

①研发成果权利归属

根据公司于 2019 年 5 月与广东奇方签署关于抗乙肝病毒新药 HTS 的技术开发（合作）合同，广东奇方提供研发经费和项目立项前的市场调研等工作；新通药物负责 HTS 临床前研究、临床开发、注册申报等工作。同时约定双方在履行合同时，因履行本合同所产生的最终研究开发技术成果及其相关知识产权权利归属：新通药物有权申请专利，经新通药物同意广东奇方可以署名或作为共同申请人。

②收益分配

按照广东奇方 3.3%、发行人 96.7%的比例分配产品所产生的净利润。

3）XTYW012

①研发成果权利归属

根据公司于 2021 年 6 月与中国药科大学签署的关于 XTYW012 项目的合同，中国药科大学将 XTYW012 项目相关专利与技术转让给公司，公司与中国药科大学共同完成 XTYW012 项目的临床前研究。双方约定，因履行该合同所产生的最终技术成果及其相关知识产权权利归公司所有。

②收益分配

自该项目产品获批上市之日起前五年，由公司按照产品上一年度净销售收入

的 5%向中国药科大学支付提成费，后五年比例降低为 3%。提成年限为自产品获得生产批件后 10 年或专利到期，以先到期为准，且提成总额不超过 6,000 万元。

4）XTYW014

①研发成果权利归属

根据公司于 2025 年 5 月与微光基因（苏州）有限公司关于 XTYW014 项目的联合用药合作研发合同，双方按照该协议的条款与条件开展临床前研究及临床试验，发行人乙肝治疗药物及候选化合物与微光基因（苏州）有限公司乙肝治疗药物及技术平台进行合作，共同研发用于治疗慢性乙肝的联合疗法。

根据该协议约定，公司提供乙肝治疗药物及候选化合物实验样品并主持开展动物实验和承担相应动物实验费用，微光基因（苏州）有限公司提供其开发的乙肝治疗药物及必要技术信息。由共同研发项目产生的新技术的所有权归属双方共同拥有。任何一方均有权在研究范围内、外使用和开拓此类联合合作技术，无需另一方同意，也无须向另一方解释，但是无权向第三方进行转让或者排他性授权。特此说明，上述许可不包括任何非联合合作技术的知识产权许可。

②收益分配

由共同研发项目产生的新技术的所有权归属双方共同拥有。任何一方均有权在研究范围内、外使用和开拓此类联合合作技术，无需另一方同意，也无须向另一方解释，但是无权向第三方进行转让或者排他性授权。特此说明，上述许可不包括任何非联合合作技术的知识产权许可。

**2、发行人的核心技术、核心管线权属是否清晰，有无纠纷或潜在纠纷，是否存在实质受托为第三方提供 CMC 研究服务的情况**

**（1）发行人的核心技术、核心管线权属清晰，不存在纠纷和潜在纠纷**

截至本回复出具日，公司核心管线中涉及技术许可、合作研发的项目包括 PDF、MB07133、HTS、XTYW012 和 XTYW014，相关协议均已对后续研发成果的权利归属进行了明确约定，发行人的核心技术、核心管线权属清晰，不存在纠纷和潜在纠纷。

**（2）发行人不存在实质受托为第三方提供 CMC 研究服务的情况**

根据发行人与技术许可方、合作研发方签署的相关协议，发行人拥有相关项目的主要权益，且主导项目的研发工作，不存在实质受托为第三方提供 CMC 研究服务的情况。

**（五）发行人自主完成及委外研发的研发流程及内容，委外过程中发行人承担的具体工作内容，是否存在核心研发工作依赖外部的情形**

发行人创新药物研发体系的核心环节，包括整体研发策略制定、所有委托试验方案设计、关键节点决策、技术路线把控及核心数据的分析与验证等均由公司自主完成。

在发行人制定方案、管理进程及监督执行的前提下，委托第三方研发机构进行临床前药理、药效、毒理、药代试验；委托第三方 GMP 生产车间生产临床样品（原料药、部分制剂）；委托 CRO 进行部分临床试验，相关委外内容主要为试验检测、样品制备等非核心辅助性工作，均系医药行业通行惯例，其目的为提升发行人研发效率、优化运营成本管控，不构成发行人核心技术与创新能力的组成部分。且上述合作方在行业内有多家机构可以完成，供应商具有可替代性，发行人不存在对外部机构或第三方资源的依赖，具体情况如下：

**1、委托第三方进行临床前药理、药效、毒理、药代试验**

发行人制定试验方案，委托第三方开展临床前药理、药效、毒理、药代试验。同时，发行人需要管理试验进程及质量，并对试验报告进行技术审核。

以上委托试验，在行业内有多家机构可以完成，供应商具有可替代性。发行人与供应商签订的合同明确约定各项研究成果归发行人所有，亦约定了保密条款，明确保密内容和双方的责任义务。

**2、委托第三方 GMP 生产车间生产临床样品（原料药、部分制剂）**

发行人制定生产工艺方案，委托第三方 GMP 生产车间进行临床样品的生产，并协助解决生产过程中的技术难点，最终经发行人检验原料、制剂符合质量标准，且各项记录报告符合要求，完成临床样品的签收。

以上委托生产，在行业内有多家机构可以完成，供应商具有可替代性。发行人与各供应商签订的合同均明确约定各项研究成果归发行人所有，亦约定了保密

条款，明确保密内容和双方的责任义务。

**3、委托 CRO 进行部分临床试验**

临床试验一般分为早期探索性临床试验和确证性临床试验。随着试验的不断深入，涉及的病例数、研究中心会随之增加。发行人一般依据病例数情况及计划涉及试验中心的多少决定是否需要 CRO 涉入。早期探索性试验或 10 个以下研究中心的临床试验基本由发行人自行承担。对于入组人数庞大及研究中心众多的项目，发行人在对项目进行有针对性的方案设计及整体把控的前提下，按需向 CRO 进行采购，将项目部分执行层面的非核心环节及有法规要求的事项委托 CRO 完成，委外内容不涉及发行人在研产品的核心技术。在委托 CRO 进行临床试验时，发行人临床研究中心负责监管临床研究期间的运营进度、研究中心稽查、把控临床试验整体质量、监测及分析试验过程中的数据结果、处理解决临床研究过程中疑难问题、审核统计分析计划、确定统计分析方法、审核统计分析报告及临床研究总结报告等。

发行人委托 CRO 进行的临床试验，在行业内有多家机构可以完成，供应商具有可替代性。发行人与供应商签订的合同明确约定各项研究成果归发行人所有，亦约定了保密条款，明确保密内容和双方的责任义务。

综上所述，在产品研发过程中，核心研发工作均由发行人自主完成；在制定方案、管理进程及监督执行的前提下，发行人委托第三方进行临床前药理、药效、毒理、药代试验，以及委托第三方 GMP 车间生产临床样品，符合法规要求和行业惯例；在制定临床研究方案和管控临床试验进度、质量的前提下，发行人委托 CRO 进行部分临床试验，符合行业惯例。以上第三方机构均具有可替代性，发行人与第三方机构签订的合同明确约定了保密条款及知识产权归属条款，确保发行人的权益。因此，发行人在产品研发过程中发挥了主导作用，不存在核心研发工作依赖外部的情形。

**（六）报告期内研发人员变动较大的原因、对发行人研发业务持续性的影响，列表说明截至报告期末发行人研发人员的学历及专业背景、工作经历、负责的研发管线及工作内容，发行人研发人员是否具备相应岗位研发能力，研发人员认定的准确性；**

**1、报告期内研发人员变动较大的原因、对发行人研发业务持续性的影响**

2023 年至 2025 年末，发行人研发人员数量分别为 48 人、38 人和 38 人，其中 2024 年末较 2023 年末减少较多。2024 年以来公司将主要资源集中在已申请 NDA 的项目 PDF，其他在研管线的推进有所延迟。在前述背景下，2024 年公司研发人员离职较多，进而导致 2024 年末研发人员数量较上一年末下降较多。

2023 年至 2025 年末，发行人研发人员按照最后学历分布统计如下：

单位：人、%

| 学历 | 2025 年末 | | 2024 年末 | | 2023 年末 | |
|---|---|---|---|---|---|---|
| | 数量 | 占比 | 数量 | 占比 | 数量 | 占比 |
| 博士 | 3 | 7.89 | 2 | 5.26 | 2 | 4.17 |
| 硕士 | 13 | 34.21 | 11 | 28.95 | 12 | 25.00 |
| 本科 | 20 | 52.63 | 23 | 60.53 | 29 | 60.42 |
| 专科及以下 | 2 | 5.26 | 2 | 5.26 | 5 | 10.42 |
| **合计** | **38** | **100.00** | **38** | **100.00** | **48** | **100.00** |

2023 年至 2025 年末，发行人研发人员按照任职年限统计如下：

单位：人、%

| 在职年限 | 2025 年末 | | 2024 年末 | | 2023 年末 | |
|---|---|---|---|---|---|---|
| | 数量 | 占比 | 数量 | 占比 | 数量 | 占比 |
| 10 年及以上 | 14 | 36.84 | 14 | 36.84 | 15 | 31.25 |
| 5-10 年（含 10 年） | 7 | 18.42 | 6 | 15.79 | 5 | 10.42 |
| 3-5 年（含 5 年） | 5 | 13.16 | 6 | 15.79 | 5 | 10.42 |
| 1-3 年（含 3 年） | 6 | 15.79 | 11 | 28.95 | 13 | 27.08 |
| 1 年以内（含 1 年） | 6 | 15.79 | 1 | 2.63 | 10 | 20.83 |
| **合计** | **38** | **100.00** | **38** | **100.00** | **48** | **100.00** |

由上表，报告期内研发人员的变动主要集中在本科及以下学历以及工作任职 1 年以内的员工。报告期内发行人研发人员中硕士及以上占比有所提升，且任职年限普遍较长，研发人员构成相对稳定，研发人员的正常变动对发行人研发业务持续性不存在不利影响。

**2、列表说明截至报告期末发行人研发人员的学历及专业背景、工作经历、负责的研发管线及工作内容，发行人研发人员是否具备相应岗位研发能力，研发人员认定的准确性**

截至 2025 年末，发行人研发人员的具体情况如下：

| 序号 | 姓名 | 学历 | 专业 | 工作年限 | 工作经历 | 参与管线 | 工作内容 |
|---|---|---|---|---|---|---|---|
| 1 | 员工 1 | 博士 | 医学 | 42 | 曾任北京积水潭医院任心内科主治医师、宾夕法尼亚大学任博士后、美国奥克兰儿童医院研究所任博士后、吉利德任安全与公共健康部总监 | PDF、注射用 MB07133、HTS、XTYW001、XTYW007 | 现任公司首席医学官，负责各管线临床研究工作统筹开展 |
| 2 | 员工 2 | 博士 | 有机化学 | 28 | 曾任 XenonPharmaceuticals（加拿大）资深科学家（项目组长）、上海睿智化学有限公司高级总监、杭州英创医药科技有限公司副总裁、杭州阿诺生物医药科技有限公司任高级副总裁 | XTYW001、XTYW007、XTYW014、其他早研管线 | 负责各管线临床前研究工作及药物早研开发工作 |
| 3 | 员工 3 | 博士 | 细胞生物学 | 7 | 曾任美国辛辛那提大学，及明尼苏达大学双子城分校博士后，加州大学河滨分校项目科学家，参与过 1 个创新药研发项目 | XTYW007、XTYW014、其他早研管线 | 负责成药性体外筛选平台的建立及候选化合物的筛选 |
| 4 | 员工 4 | 硕士 | 流行病与卫生统计学 | 13 | 曾任北京清华长庚医院护师、中国抗癌协会项目经理，参与过 5 个以上创新药研发项目 | PDF、注射用 MB07133、HTS、XTYW001、其他早研管线 | 各管线临床试验的管理、稽查、报告撰写、药物警戒以及部分管线的临床前药理、药效和毒理研究工作 |
| 5 | 员工 5 | 硕士 | 药理学 | 6 | 曾任华润双鹤药业股份有限公司医学主管、北京科信必成医药科技发展有限公司医学经理，参与过 5 个以上创新药研发项目，其中 2 个已获批上市 | HTS、XTYW007、PDF | 药代动力学分析、处方桥接及上市后研究医学撰写 |

| 序号 | 姓名 | 学历 | 专业 | 工作年限 | 工作经历 | 参与管线 | 工作内容 |
|---|---|---|---|---|---|---|---|
| 6 | 员工 6 | 硕士 | 药理学 | 8 | 曾任同方药业集团有限公司项目研究员，参与过 5 个创新药研发项目 | 注射用 MB07133、XTYW001、HTS、XTYW007 | 医学撰写、医学监查以及上市前/上市后药物警戒研究工作 |
| 7 | 员工 7 | 硕士 | 中药学 | 7 | 曾任中国抗癌协会 PM | 注射用 MB07133、MB07133 联合用药 | 患者入组审核、医学撰写、医学监查、医学分析等工作 |
| 8 | 员工 8 | 硕士 | 有机化学 | 22 | 曾任西安瑞联新材料股份有限公司科研人员、扬子江药业集团有限公司合成部项目主管，参与过 5 个以上创新药研发项目 | PDF、HTS、注射用 MB07133、XTYW001 | 项目立项调研和工艺路线设计；目标化合物合成路线设计及优化；原料药工艺改进、优化等工作的技术指导 |
| 9 | 员工 9 | 硕士 | 药物化学 | 15 | 曾任江苏恒瑞医药股份有限公司科研人员、康龙化成（西安）新药技术有限公司科研人员 | HTS、PDF、注射用 MB07133、XTYW001 | 目标化合物的合成、筛选及工艺优化 |
| 10 | 员工 10 | 硕士 | 有机化学 | 13 | 曾任上海睿智化学研究有限公司研究员，参与过 2 个创新药研发项目 | PDF、注射用 MB07133、XTYW012、XTYW001、XTYW007、 | 目标化合物的合成、筛选及工艺优化 |
| 11 | 员工 11 | 硕士 | 农药学 | 20 | 曾任浙江凯瑞生化（嘉善）有限公司研究员、陕西天森药物开发有限公司研究员、西安秦凯生物科技有限公司研究员、西安创科合成医药研究员，参与过 1 个创新药研发项目 | XTYW001、XTYW012、XTYW007、其他早研管线 | 目标化合物的合成、筛选 |
| 12 | 员工 12 | 硕士 | 化学 | 3 | 曾任陕西煤业化工技术研究院有限责任公司研究员、西安凯立新材料股份有限公司研究员，参与过 1 个创新药研发项目 | XTYW001、其他早研管线 | 目标化合物分子结构和合成路线设计、优化；目标化合物的合成、筛选 |
| 13 | 员工 13 | 硕士 | 制药工程 | 15 | 历任发行人分析部研究员、生物部研究员， | 注射用 MB07133、 | 项目早期筛选，包括 |

| 序号 | 姓名 | 学历 | 专业 | 工作年限 | 工作经历 | 参与管线 | 工作内容 |
|---|---|---|---|---|---|---|---|
| | | | | | 参与过 5 个以上创新药研发项目 | XTYW007、XTYW001、XTYW005、其他早研管线 | 药物吸收、分布、代谢、排泄成药性评价等 |
| 14 | 员工 14 | 硕士 | 制药工程 | 13 | 曾任北京华睿鼎信科技有限公司分析研究员，参与过 5 个以上创新药研发项目 | PDF、XTYW001、XTYW007、HTS、XTYW016、注射用 MB07133 | 质量研究、申报资料撰写复核；部分项目合成工艺研发支持 |
| 15 | 员工 15 | 硕士 | 药物化学 | 10 | 2015 年 8 月入职发行人，主要从事新药制剂开发研究，参与过 4 个创新药研发项目 | PDF、HTS、XTYW001、XTYW007 | 制剂处方工艺研究、开发及优化、申报资料制剂部分撰写等工作 |
| 16 | 员工 16 | 硕士 | 临床药理学 | 12 | 杭州多禧生物科技有限公司药理与临床部项目负责人、雅创医药技术（苏州）有限公司早期临床研发副总监、苏州安赛隆医药科技有限公司临床前研发副总监，主导或参与过 5 个以上创新药研发项目 | XTYW005、其他早研管线 | 项目早期筛选药物吸收、分布、代谢、排泄成药性评价 |
| 17 | 员工 17 | 本科 | 中药学 | 12 | 曾任北京康派特医药科技开发有限公司 PM、北京创立科创医疗技术开发有限公司 PM、北京亦度正康健康科技有限公司技术经理，参与过 5 个以上创新药研发项目 | 注射用 MB07133、MB07133 联合用药、PDF、HTS、XTYW001、XTYW007 | 临床试验管理工作 |
| 18 | 员工 18 | 本科 | 护理学 | 7 | 曾任杭州伊柯夫 DM（数据管理）、北京药明津石 CRA 及 PM，参与过 5 个以上创新研发项目 | 注射用 MB07133、MB07133 联合用药 | 临床试验中心管理，包含文件管理，物资管理，药品管理，中心监查，受试者管理等工作 |
| 19 | 员工 19 | 本科 | 临床医学 | 7 | 曾任吉林省人民医院乳腺甲状腺外科助理医师、杭州思默医药科技有限公司 ECRC，参 | 注射用 MB07133、XTYW001、HTS、PDF | 临床试验启动前准备，机构伦理沟通； |

| 序号 | 姓名 | 学历 | 专业 | 工作年限 | 工作经历 | 参与管线 | 工作内容 |
| --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- |
| | | | | | 与过 5 个以上创新药研发项目 | | 临床试验中心管理，文件管理，物资管理，药品管理，中心监查，受试者管理等工作；PDF 上市后 PV 工作 |
| 20 | 员工 20 | 本科 | 临床药学 | 5 | 曾任以岭药业、博纳西亚、北京硕佰 CRA，参与过 5 个以上创新药研发项目 | 注射用 MB07133、MB07133 联合用药、HTS | 临床试验中心管理，包含文件管理，物资管理，药品管理，中心监查，受试者管理等工作；富马酸海普诺福韦片桥接项目、PDF 片上市后 PK/PD 试验项目的运营 |
| 21 | 员工 21 | 本科 | 临床药学 | 8 | 曾任君合科技 CRA、博纳西亚 CRA、国信医药 PM、博济医药副部长，参与过 5 个创新药研发项目 | XTYW001、XTYW007、HTS、PDF | 临床试验管理、HTS 剂量桥接试验、PDF 片上市后 PK/PD 试验项目的管理、XTYW001 的 Ia 及 Ib 期临床试验管理、XTYW007 的 I/IIa 期临床试验管理 |
| 22 | 员工 22 | 本科 | 中药制药 | 22 | 曾任西安圣威制药有限公司研究员，参与过 5 个以上创新药研发项目 | PDF、注射用 MB07133、HTS、XTYW001、XTYW007、其他早研管线 | 临床前及临床期间药学研究 |
| 23 | 员工 23 | 本科 | 化学 | 15 | 曾任凯莱英医药集团研究员，荣获 2011 年度天津市经济技术开发区“建功立业”奖优秀 | PDF、XTYW001、HTS、XTYW007、其他 | 候选化合物合成、目标化合物工艺优化及 |

| 序号 | 姓名 | 学历 | 专业 | 工作年限 | 工作经历 | 参与管线 | 工作内容 |
|---|---|---|---|---|---|---|---|
| | | | | | 建设者，参与过 5 个以上创新药研发项目 | 早研管线 | 样品生产 |
| 24 | 员工 24 | 本科 | 应用化学 | 19 | 曾任陕西汉汇药业（集团）股份有限公司、浙江诚达药业有限公司和西安万隆药业有限公司研究员，参与过 4 个创新药研发项目 | XTYW001、XTYW007、XTYW012、其他早研管线 | 目标化合物样品生产；工艺开发、优化及放大 |
| 25 | 员工 25 | 本科 | 化学 | 6 | 曾任浙江科聚生物医药有限公司有机合成研究员 | 其他早研管线 | 目标化合物合成 |
| 26 | 员工 26 | 本科 | 药学 | 20 | 历任发行人分析研究员、分析项目主管、分析部部长，参与过 5 个以上创新药研发项目 | HTS、PDF、注射用 MB07133、XTYW001、XTYW007、其他早研管线 | 临床前及临床期间药学研究工作；参与质量研究、稳定性研究及资料审核工作 |
| 27 | 员工 27 | 本科 | 制药工程 | 9 | 历任发行人分析部研究员，现任质量管理部研发 QA，参与过 5 个以上创新药研发项目 | 注射用 MB07133、XTYW001、XTYW007、HTS、PDF、其他早研管线 | 临床前及临床期间药学研究、质量研究及稳定性研究与资料审核等 |
| 28 | 员工 28 | 本科 | 化学工程与工艺专业 | 11 | 曾任西安海源生物技术有限公司实验员、丽彩药物研究院助理研究员，参与过 2 个创新药研发项目 | XTYW007、HTS | 质量研究工作，包括方法开发与验证、质量变更研究、稳定性研究等 |
| 29 | 员工 29 | 本科 | 生物技术 | 17 | 曾任新疆海龙股份有限公司、 青岛海信西安客服中心工作，参与过 4 个创新药研发项目 | PDF、注射用 MB07133、XTYW007、HTS | 原材料及制剂质量研究 |
| 30 | 员工 30 | 本科 | 药学 | 32 | 曾任西安利君制药有限责任公司技术处处长、陕西华泰药业有限公司生产负责人 | HTS、注射用 MB07133、XTYW007 | 临床样品生产，技术转移、处方工艺优化 |
| 31 | 员工 31 | 本科 | 药物制剂 | 17 | 曾任南京诺瑞特医药科技有限公司制剂研究员 | HTS | 处方工艺的优化，样品稳定性研究及临床样品生产等 |

| 序号 | 姓名 | 学历 | 专业 | 工作年限 | 工作经历 | 参与管线 | 工作内容 |
|---|---|---|---|---|---|---|---|
| 32 | 员工 32 | 本科 | 药学 | 7 | 曾任浙江巨泰药业有限公司研究员，参与过 3 个创新药研发项目 | XTYW001、HTS、注射用 MB07133 | 处方工艺优化、技术转移、临床药品生产等 |
| 33 | 员工 33 | 本科 | 生物技术 | 10 | 曾任上海睿智化学研究有限公司研究员、普蕊斯上海医药有限公司研究员，参与过 2 个创新药研发项目 | 注射用 MB07133、XTYW007、XTYW005、其他早研管线 | 项目早期筛选药物吸收、分布、代谢、排泄成药性评价 |
| 34 | 员工 34 | 本科 | 药学 | 19 | 曾任西安力邦制药有限公司 QA 经理、上海药明康德新药开发有限公司 QCspecialist，主导多个创新药 IND 申报，并获得临床批件，主导 1 个创新药 NDA 申报，并获得药品注册证书 | PDF、注射用 MB07133、HTS、XTYW007、XTYW001 | 项目 IND 申报，以及在研究期间和专业审评期间与药监部门或 CDE 的沟通交流，主导项目注册 |
| 35 | 员工 35 | 本科 | 应用化学 | 16 | 曾任浙江九洲药业股份有限公司分析部研发质量检验员，参与过 5 个以上创新药研发项目 | PDF、XTYW001、HTS、注射用 MB07133、XTYW007、 | 项目 IND、NDA 申报相关工作 |
| 36 | 员工 36 | 本科 | 海洋药学 | 7 | 曾任西安市中医医院制剂科职员、陕西省药品监督管理局新药审评中心职员，参与 5 个创新药研发项目 | 注射用 MB07133、XTYW007、PDF、HTS、XTYW001 | 项目 Pre-IND 及 IND 申报；临床研究阶段沟通交流、INN 申请 |
| 37 | 员工 37 | 大专 | 计算机应用 | 19 | 曾任北邮英科信息管理员 | PDF、注射用 MB07133、HTS、XTYW001 | 项目文件管理、数据处理等工作 |
| 38 | 员工 38 | 大专 | 药学 | 20 | 曾任陕西省药检所微生物室检验员、西安立邦制药有限公司研究员，参与 5 个创新药研发项目 | 注射用 MB07133、XTYW001、XTYW007、HTS | 原料及制剂微生物限度方法适用性、无菌方法适用性、细菌内毒素方法开发验证及稳定性研究等 |

截至 2025 年末，公司研发人员具有创新药研发相关的化学、生物学、药学、医学等专业背景或具备相关从业经历，其中超过 50%研发人员在公司任职时间超过 5 年。公司具有一线专业技术人员、管理人员及专家顾问团队，具有临床前研究、中试生产、临床研究、注册申报、临床开发及产业化研究等完整的新药研发成功经验，研发人员具备相应岗位研发能力。

根据《监管规则适用指引——发行类第 9 号：研发人员及研发投入》，“研发人员指直接从事研发活动的人员以及与研发活动密切相关的管理人员和直接服务人员。主要包括：在研发部门及相关职能部门中直接从事研发项目的专业人员；具有相关技术知识和经验，在专业人员指导下参与研发活动的技术人员；参与研发活动的技工等。发行人应准确、合理认定研发人员，不得将与研发活动无直接关系的人员，如从事后勤服务的文秘、前台、餐饮、安保等人员，认定为研发人员。”

综上，报告期内研发人员变动主要集中在 2024 年，且主要为本科及以下学历以及工作任职 1 年以内的员工，对发行人研发业务持续性不存在不利影响；截至 2025 年末，发行人研发人员具有新药研发所需的相关专业背景和从业经历，具备相应岗位研发能力；发行人按照《监管规则适用指引——发行类第 9 号：研发人员及研发投入》并结合自身业务特点认定研发人员，研发人员认定准确。

**（七）结合前述问题，分析发行人的研发体系是否完备，是否具备独立自主的研发能力；发行人的研发、生产及销售均存在外包，对比国内创新药企业情况，分析发行人业务模式是否符合创新药企业特征，是否符合关于业务完整、具有直接面向市场独立持续经营能力的发行条件**

**1、结合前述问题，分析发行人的研发体系是否完备，是否具备独立自主的研发能力**

经过 25 年的深耕发展，发行人已全面转型为聚焦肝病领域的创新药企业。在引进 HepDirect 技术及相关管线后，公司通过“引进、提升、创新”的路径，开展全链条研发，构建了三大核心技术平台，并自主完成了 3 个创新药的研发，成功推进 1 个产品获批，2 个进入注册性临床研究阶段。

对于 PDF 项目，发行人开展了大量二次创新开发，涵盖药物作用机制与安

全性研究、产业化工艺与质量控制突破、临床开发与剂量优化探索等关键环节，并已获得多项专利授权，自主创新成果得到了国际学术界及国家权威机构的高度认可。对于 MB07133 产品，发行人通过深度再研发，成功将存在存储与安全隐患的水溶液剂型改良为具有显著临床优势的冻干粉针剂，并以前瞻性的临床布局，充分证明了自身解决关键药学难题、挖掘产品最大临床价值的创新能力与科研实力。对于 HTS 项目，发行人在 HepDirect 技术基础上成功发掘 HTS 的最优构型，通过建立一系列药物评价体系，并经系统的临床前与临床研究验证，最终证实了 HTS 的药效与临床价值。上述三个产品均在发行人主导下完成实质性改进，取得优异临床数据。发行人的创新并非局限于单个实验或环节，而是贯穿于构建全流程研发体系、突破传统技术瓶颈、形成覆盖药物发现至临床开发及注册申报至商业化生产的一体化创新能力，充分展现了公司的科研实力与持续创新潜力。

通过 PDF、MB07133、HTS 等项目的开发，发行人积累了丰富的肝病领域药物研发经验，如肝靶向设计、工艺开发、临床方案策划、设计等经验。这些经验反哺至自有技术平台，持续优化靶点筛选、成药性评价、CMC、临床开发等核心能力，提升后续项目的研发效率。同时，公司已围绕晶型、制备工艺、制剂处方、联合用药、质量控制等关键环节申请多项专利，构建起全方位的专利保护体系，筑牢技术壁垒，为研发成果的商业化提供坚实保障。

以授权引进管线的实质性改进为起点，发行人完成了技术、平台、团队与临床能力的全面积累，发行人并未局限于单一技术平台，而是采取自主研发与对外合作相结合的策略，积极拓展肝病治疗领域的前沿布局。XTYW001、XTYW007、XTYW005 等均为依托自有肝靶向创新药物研发平台，结合肝代谢药物分子设计技术开发的全新管线，不存在对任何外部技术的依赖。在自主研发管线的推进过程中，发行人全程主导靶点选择、化合物设计、工艺开发、临床方案制定等核心环节，委托第三方仅承担试验执行等辅助工作，充分验证了公司具备从药物发现到临床申报的全流程自主研发能力。对于 XTYW012、XTYW014 等合作开发管线，发行人并非简单参与，而是主导项目研发进程、掌握核心研发权益、拥有主要知识产权，合作仅为根据公司研发方向有效整合外部资源。

公司已逐步实现从“引进后自主开发”或“合作主导开发”到“自主原创开发”的能力跃升。在肝病领域研发中，公司全程掌控靶点选择、化合物设计、工

艺开发、临床方案制定、注册申报等核心环节，拥有研发成果的核心知识产权，并形成了“引进 HepDirect 技术→开发乙肝、肝癌产品→完善三大核心技术平台→聚焦肝病多适应症”的正向循环。目前，公司已形成 1 个上市产品、4 个临床阶段产品、3 个临床前产品的肝病管线布局，产品覆盖乙肝、肝癌、MASH 等核心肝病适应症，各管线梯次分明、进度明确，为研发体系的持续运行提供了项目支撑，有效规避了单一产品的研发风险。发行人的研发能力具备持续性与拓展性，已形成独立自主的研发体系。发行人通过其内部团队或与外部合作已发表的主要论文/会议文章、入选推荐指南如下：

| 序号 | 期刊/会议名称 | 论文/会议文章名称 | 发表年度 | 与发行人主营业务的关系 |
|---|---|---|---|---|
| 1 | Xenobiotica | Factors limiting the extent of absolute bioavailability of pradefovir in rat | 2016年 | 发行人核心产品甲磺酸普雷福韦相关科学研究 |
| 2 | Journal of Pharmaceutical and Biomedical Analysis | HPLC-MSMS method for the simultaneous determination of MB07133 and its metabolites, cytarabine and arabinofuranosyluracil, in rat plasma | 2016年 | 发行人核心产品注射用MB07133相关科学研究 |
| 3 | Journal of chromatography. B, Analytical technologies in the biomedical and life sciences | Simultaneous determination of pradefovir, PMEA and tenofovir in HBV patient serum using liquid chromatography-tandem mass spectrometry and application to phase 2 clinical trial | 2016年 | 发行人核心产品甲磺酸普雷福韦、富马酸替诺福韦片相关科学研究 |
| 4 | Journal of Hepatology | LBP-526 - Safety, tolerability and treatment effectiveness of chronic hepatitis B patients with pradefovir_ a phase 1b multiple ascending dose study | 2017年 | 发行人核心产品甲磺酸普雷福韦相关科学研究 |
| 5 | Hepatology international | Safety, pharmacokinetics and pharmacogenetics of a single ascending dose of pradefovir, a novel liver-targeting, anti-hepatitis B virus drug, in healthy Chinese subjects | 2017年 | 发行人核心产品甲磺酸普雷福韦相关科学研究 |
| 6 | Journal of Hepatology | LBP-07-Association of pharmacogenomics and pharmacokinetics with antiviral activity of Pradefovir for treatment of chronic hepatitis B infection | 2019年 | 发行人核心产品甲磺酸普雷福韦相关科学研究 |
| 7 | American Association for the Study of Liver Diseases 2019/2019年美国肝病研究学会年会 | Safety, tolerability and efficacy of MB07133, a liver-targeted prodrug of aracmp, in patients with primary liver cancer | 2019年 | 发行人核心产品注射用MB07133相关科学研究 |
| 8 | European Association for the Study of the Liver/欧洲肝病会议 Journal of Hepatology/肝脏病学杂志 | Pradefovir in naïve or Experienced Adult Patients with Chronic Infection of Hepatitis B Virus: Week 24 Results from 23 Multicentre, Double-Blind, Randomised, Non-inferiority, Phase 2 Trials | 2020年 | 发行人核心产品甲磺酸普雷福韦相关科学研究 |

| 序号 | 期刊/会议名称 | 论文/会议文章名称 | 发表年度 | 与发行人主营业务的关系 |
| --- | --- | --- | --- | --- |
| 9 | Antiviral Research/抗病毒研究 | Safety, efficacy, and pharmacokinetics of pradefovir for the treatment of chronic hepatitis B infection | 2020年 | 发行人核心产品甲磺酸普雷福韦相关科学研究 |
| 10 | CLINICAL INFECTIOUS DISEASES/传染病学杂志 | Pradefovir Treatment in Patients with Chronic Hepatitis B: Week 24 Results from a Multicenter, Double-blind, Randomized, Non-inferiority, Phase 2 Trial | 2021年 | 发行人核心产品甲磺酸普雷福韦相关科学研究 |
| 11 | Frontiers in Pharmacology | First-In-Human Study on Pharmacokinetics , Safety ,and Tolerability of Single and Multiple Escalating Doses of Hepenofovir, a Novel Hepatic Targeting Prodrug of Tenofovir in Healthy Chinese Subjects | 2022年 | 发行人核心产品富马酸海普诺福韦相关科学研究 |
| 12 | American Association for the Study of Liver Diseases2023/2023年美国肝病研究学会年会 | Efficacy and Safety of a Novel Nucleoside Analogue Hepenofovir for the treatment of Chronic Hepatitis b Virus Infection: Interim Results From The phase Ic/IIb study | 2023年 | 发行人核心产品富马酸海普诺福韦相关科学研究 |
| 13 | American Association for the Study of Liver Diseases2023/2023年美国肝病研究学会年会 | A randomized, double-blind, phase 3, non-inferiority trial of Pradefovir Mesylate versus tenofovir disoproxil fumarate for patients with chronic hepatitis B virus infection | 2023年 | 发行人核心产品甲磺酸普雷福韦相关科学研究 |
| 14 | 第34届亚太肝病学会年会（APASL2025） | 96-week treatment of Pradefovir vs. Tenofovir Disoproxil Fumarate in chronic hepatitis B patients | 2025年 | 发行人核心产品甲磺酸普雷福韦相关科学研究 |
| 15 | Hepatology | A randomized, double-blind, phase3, non-inferiority trial of pradefovir mesylate versus tenofovir disoproxil fumarate in Chinese patients with chronic hepatitis B | 2026年 | 发行人核心产品甲磺酸普雷福韦相关科学研究 |
| 16 | 原发性肝癌诊疗指南（2026年版） | PDF 被列为HBsAg阳性肝癌患者的一线抗病毒推荐用药（证据等级1，推荐A） | | |
| 17 | 恶性血液病药物性肝损伤诊疗指南 | PDF 获HBV再激活肝损伤患者治疗的双重推荐 | | |

综上所述，发行人已构建起技术平台完善、研发流程标准、人才团队专业、管线布局梯次的完备研发体系。该体系覆盖创新药研发全生命周期，可适配自主研发、授权引进、合作开发三种研发模式，且在核心研发环节实现自主掌控，委外环节合规可控、无外部依赖，研发体系的完备性与成熟度均达到行业较高水平。现阶段，公司聚焦肝病领域开发出一系列具有临床价值的产品，不仅验证了研发体系的完备性与研发能力的自主性，也充分体现了发行人在肝病药物研发领域的核心竞争力，为后续持续推出创新药产品、巩固肝病领域研发优势奠定了坚实基础。

**2、发行人研发、生产、销售存在外包，对比国内创新药企业情况，符合创新药行业惯例**

**（1）同行业公司研发外包**

| 公司 | 研发外包情况 |
| --- | --- |
| 艾力斯 | 公司核心在研产品均为自主研发获得，出于资源调配、监管要求等因素考虑，在具体实施时，公司会将临床前研究和临床研究的部分非核心工作外包于第三方服务公司，包括药物发现阶段的部分化合物合成工作、临床前的药理及毒理试验、临床试验的 CRO 及 SMO 服务等。 |
| 必贝特 | 目前发行人已建立起涵盖整个新药研发全流程的研发体系，包括创新药物的靶点研究与机理验证、化合物分子设计与优化、临床前评价、转化科学研究、化学、生产和控制（CMC）、临床方案设计与执行、新药注册等各个职能，覆盖整个研究开发阶段。发行人出于资源调配、监管要求等因素考虑，在具体实施时，会将部分工作外包于第三方服务公司，包括临床前的部分药理药效及毒理试验、药物生产、临床试验及临床试验现场管理（SMO）等。 |

综上，发行人在自主研发的大背景下，出于资源调配、监管要求等因素考虑，在具体实施时，将临床前研究和临床研究的部分非核心工作委托于第三方服务公司，符合创新药行业惯例。

**（2）同行业公司生产外包**

| 公司 | 生产外包情况 |
| --- | --- |
| 艾力斯 | 根据药品管理法相关法律法规的规定，公司拟作为伏美替尼原料药的上市许可持有人，委托浙江瑞博进行原料药的生产，已与其签订了合作（委托）协议。浙江瑞博作为 A 股上市公司浙江九洲药业股份有限公司从事 CDMO 业务的子公司，建有多个 GMP 生产车间，并先后多次通过美国 FDA、欧盟、日本和中国等官方的 GMP 审计。浙江瑞博进行伏美替尼原料药的工艺预验证生产、三批工艺验证生产、注册生产现场核查及相关技术服务，并将向公司提供商业化生产服务。 |
| 必贝特 | 对于已获批上市的 BEBT-908 和临床试验阶段在研产品使用的试验用药，发行人基于成本效率优先的原则，委托第三方 CDMO 公司进行原料药和制剂的生产。 |

综上，发行人现阶段专注于创新药物的研发工作，委托第三方 CDMO 公司进行原料药和部分制剂的生产，符合创新药行业惯例。

**（3）同行业公司销售外包**

| 公司 | 销售外包情况 |
| --- | --- |
| 微芯生物 | 在西格列他钠上市之初，公司及子公司成都微芯与海正药业签署了独占许可及联合营销战略合作协议，公司向海正药业授权使用西格列他钠片在中国大陆地区指定区域的相关知识产权以及独家药品市场推广权（包括未来可能上市适应症的独家市场推广权），海正药业负责依据协议的约定条件，在中国大陆指定的地区进行西格列他钠片的市场推广。公司授权海正药业市场推广的 |

| 公司 | 销售外包情况 |
| --- | --- |
| | 区域包括河南、浙江、江苏等 19 个省份，在授权区域内海正药业享有独家市场推广的权利。公司向海正药业收取独家授权许可费用及销售里程碑费用，并根据海正药业的市场推广情况支付市场推广服务费。 |
| 智翔金泰 | 根据《GR2001 注射液独家合作协议》，西藏康哲将获得唯康度塔单抗注射液在中国大陆的独家商业化权，RXILIENT 将获得唯康度塔单抗注射液除中国大陆之外的亚太地区及中东、北非的独家许可权，智翔金泰将获得首付款、里程碑付款至高约 2.6 亿元人民币、中国大陆区域销售收入以及除中国大陆之外的亚太地区及中东、北非区域基于净销售额调整的供货收入。同时，公司将根据协议约定就中国大陆区域的销售收入向西藏康哲支付推广服务费。<br>根据《GR1801 注射液独家合作协议》，西藏康哲将获得斯乐韦米单抗注射液在中国大陆的独家商业化权，RXILIENT 将获得斯乐韦米单抗注射液除中国大陆之外的亚太地区及中东、北非的独家许可权，智翔金泰将获得首付款、里程碑付款至高约 2.5 亿元人民币、中国大陆区域销售收入以及除中国大陆之外的亚太地区及中东、北非区域基于净销售额调整的供货收入。同时，公司将根据协议约定就中国大陆区域的销售收入向西藏康哲支付推广服务费。 |

综上，基于创新药的患者群体和市场竞争等因素的考量，发行人目前采用独家代理的方式开展产品商业化活动。发行人整体把控产品的销售战略、销售进程和销售业绩目标，并为独家代理商提供产品和技术指导。独家代理商具体负责执行产品市场开发、产品推广和营销网络建设等销售工作。发行人的销售模式符合创新药行业惯例。未来，随着研发进程不断推进，上市产品增加，发行人不排除在中国境内筹建自主销售团队，招聘在相关疾病领域具备丰富经验的专业销售人员，开展包括市场推广、专家沟通、产品分销、商业运营等相关工作。

**3、公司符合关于业务完整、具有直接面向市场独立持续经营能力的发行条件**

综上所述，发行人具有完备研发体系，具备药物发现（确定靶点及适应症、候选化合物筛选和确认等）、临床前研究（有效成分确证，药效学研究、药代动力学研究、毒理学研究、药学研究等）、临床研究（临床方案策划、设计、合规运营；探索、验证产品安全给药剂量范围、最佳剂量选择及有效性验证等）、新药注册与上市（向监管机构提交全套申报资料等）以及上市后研究（真实世界数据收集、药物警戒、更新说明书等）等创新药物研发核心环节的能力。发行人的研发、生产及销售虽然均存在外包，但符合国内创新药企业惯例，发行人业务模式符合创新药企业特征。发行人业务完整、具有直接面向市场独立持续经营能力，符合《首次公开发行股票注册管理办法》第十二条的规定。

**二、保荐机构的核查程序及核查意见**

**（一）核查程序**

保荐机构履行了以下核查程序：

1、查阅发行人涉及研发的相关规章制度及组织架构，查阅发行人花名册和核心技术人员、研发团队主要成员的简历；

2、对发行人董事长及研发相关负责人进行访谈，了解公司技术发展、研发团队实力、产品特点及产品研发进度、核心技术平台形成过程及先进性等情况；

3、查阅发行人提供的 HepDirect 技术及其应用的相关文献；

4、查阅发行人承担“国家科技重大专项”项目、被陕西省科技厅认定为陕西省创新药物研究中心及陕西省“四主体一联合”靶向技术创新药物校企联合研究中心的相关资料；

5、查阅发行人取得的发明专利证书、专利申请受理通知书、知识产权许可相关协议；

6、查阅公司在研产品的临床方案、临床进度、数据指标情况，并与同类产品进行对比；

7、查阅发行人向监管部门提交的 IND 申请文件及沟通纪要，了解发行人临床部门在项目研发过程中发挥的作用；

8、查阅发行人与技术许可方、合作研发方以及第三方机构签署的相关合同。

**（二）核查意见**

经核查，保荐机构认为：

1、发行人在 HepDirect 相关管线授权引进后在新药研发的核心环节进行了大量实质性创新和改进，前述研发改进不存在实质依赖于外部因素的情形；

2、XTYW001、XTYW007 和 XTYW005 项目均为公司依托发行人核心技术平台的自主研发项目，过程中向第三方委托研发的具体环节系行业惯例，前述技术来源不实质依赖于外部因素；

3、XTYW012 约定最终技术成果及其相关知识产权权利归发行人所有，作为发行人在研产品管线披露具有合理性。XTYW014 约定最终技术成果及其相关

知识产权权利归双方共同所有，作为发行人在研产品管线披露具有合理性。发行人具备开发 PD—L1 小分子药物和基因治疗药物的技术能力；

4、结合发行人与技术许可方、合作研发方关于相关技术及管线权益、后续技术开发成果的权益分配，发行人的核心技术、核心管线权属清晰，不存在纠纷或潜在纠纷，不存在实质受托为第三方提供 CMC 研究服务的情况；

5、发行人创新药物研发体系中核心研发环节均由发行人自主完成，在产品研发过程中发挥主要作用，不存在核心研发工作依赖外部的情形；

6、报告期内研发人员变动较大具有合理原因，对发行人研发业务持续性不构成不利影响，发行人研发人员具备相应岗位研发能力，研发人员认定准确；

7、结合前述问题，发行人的研发体系完备，具备独立自主的研发能力；发行人的研发、生产及销售存在外包的情形符合创新药企业特征，符合关于业务完整、具有直接面向市场独立持续经营能力的发行条件。

**问题 2 关于核心技术先进性**

根据申报材料，（1）发行人新药研发的核心技术主要体现在肝靶向创新药物研发平台、CMC 研究平台和临床设计开发平台；（2）肝靶向创新药物研发平台系基于发行人通过 LGND 获得授权许可的 HepDirect 技术建立，其机理是在活性药物分子上构造芳基磷酸环二酯结构并形成前药，该前药只有在肝脏中的 CYP3A4 酶作用下释放出活性化合物，从而产生肝靶向性，达到增效减毒的作用；发行人开发的新舒沐是全球首个经肝靶向技术平台开发的肝靶向治疗乙肝药物；（3）HepDirect 技术作为一种特定的原理性技术，相关原理秘密已经公开，涉及的化合物相关专利保护期已过期，发行人对有关产品申请了关于晶型、制药用途等相关专利；（4）发行人的 CMC 研究平台系经过二十余年药物研发积累形成，包括药物盐型和晶型的确定、化学合成路线选择与优化、中试放大与产业化工艺研究、剂型开发和检测方法开发等；临床方案设计及开发平台则体现为根据在研药物的作用机理和化合物特性、适应症特点、临床诊疗情况和患者需求，制定临床研究方案及管理临床研发进程。

请发行人披露：（1）临床上关于靶向药物的主要分类，HepDirect 肝靶向药物与其他类型靶向药物在药物类型、作用机制、疗效和副作用等方面的对比；境内外有无其他肝靶向技术已有药品获批及与 HepDirect 的优劣对比，关于新舒沐是“全球首个经肝靶向技术平台开发的肝靶向治疗乙肝药物”的表述是否准确；（2）发行人使用 HepDirect 技术平台所开发的药物进展情况，有关药物与同类药物在组织分布、代谢路径、半衰期、量效关系等方面的差异情况，结合上述情况进一步分析 HepDirect 技术的先进性；（3）HepDirect 技术形成时间，技术公开、专利过期后未有相关药物获批上市的原因，是否可能存在技术适用范围较窄、难以拓展其他管线的问题；LGND 及发行人以外其他主体基于 HepDirect 技术开发药物的情况及进展，对发行人的影响；（4）发行人有关药物晶型、制药用途专利情况，并结合国内外创新药化合物相关专利保护期到期后药物晶型、制药用途专利保护被突破的案例情况，分析发行人相关药物未来被仿制的风险程度；（5）发行人的 CMC 研究平台、临床方案设计及开发平台的实际运用和效果，相较于同行业公司的核心竞争力，形成专利或专有技术的情况，并结合上述情况说明是否具有技术先进性。

请保荐机构核查并发表明确意见。

一、发行人披露

**（一）临床上关于靶向药物的主要分类，HepDirect 肝靶向药物与其他类型靶向药物在药物类型、作用机制、疗效和副作用等方面的对比；境内外有无其他肝靶向技术已有药品获批及与 HepDirect 的优劣对比，关于新舒沐是“全球首个经肝靶向技术平台开发的肝靶向治疗乙肝药物”的表述是否准确；**

**1、临床上关于靶向药物的主要分类，HepDirect 肝靶向药物与其他类型靶向药物在药物类型、作用机制、疗效和副作用等方面的对比**

根据《中国药典》2020 年版第四部、《药剂学》第 7 版，靶向药物是一种比较精准的治疗药物，是医药研发的重要方向。靶向药物主要分为细胞靶向、分子靶向和器官靶向三大类，前述三类靶向药物作用机制、优劣势比较和获批药物情况，如下表所示：

| 类别 | 作用机制 | 优点 | 缺点 | 上市药品 |
| --- | --- | --- | --- | --- |
| 细胞靶向 | 利用病变细胞表面的某些特定受体，在药物或其载体表面修饰与该受体特异性结合的配体（如抗体、多肽、糖链、核酸适配体、其他小分子等），使药物能够精确地定位到病变细胞并将其杀伤，而对正常细胞则不产生明显的毒副作用 | 能精确定位病变细胞，释放有效成分，减少对正常细胞的毒副作用 | 竞争性结合；特异性强弱由载体确定；易引起过敏反应；分子量大一般不能口服给药；研发生产成本比较高 | 赫赛莱、美罗华、安维汀 |
| 分子靶向 | 利用肿瘤细胞与正常细胞之间分子生物学上的差异（包括基因、酶、信号转导等不同特性），抑制肿瘤细胞的生长增殖，最后使其死亡 | 以肿瘤细胞的特性改变为作用靶点，靶向性好，在发挥更强的抗癌疗效的同时，减少对正常细胞的毒副作用，通常为口服用药，服用方便 | 需要基因测序，仅适用于部分基因突变患者；易产生耐药性 | 维莫非尼、伊马替尼 |
| 器官靶向 | 使药物选择性的蓄积在肿瘤组织、炎症部位或心肝肺等特定器官内，从而减少全身性的不良反应 | 药物进入器官，在特异性酶的作用下，释放活性成分，将药物浓集于作用器官、组织或者病变区域，在提高疗效的同时降低对其它组织、器官及全身的毒副作用，可以口服给药、低免疫原性、成本优势对临床患者依从性好 | 药物结构中需要特定的化学基团；需要专用的特异性酶 | 甲磺酸普雷福韦片、卡培他滨、伊立替康 |

肝靶向递送技术是器官靶向技术在药物领域的主流技术路径，肝靶向技术分类包括 HepDirect 技术、GalNAc 技术、LNP 技术和 AAV 技术等。截至 2026 年 2 月 28 日，国内外肝靶向技术在临床 II 期及以后阶段的主要种类、应用及获批情况如下表所示：

| 肝靶向技术分类 | 在上市/在研药品中的应用 | 治疗领域 | 原研公司 | 地区及研发状态 |
|---|---|---|---|---|
| HepDirect 技术 | PDF | 乙肝 | 发行人 | 中国获批上市 |
| | MB07133 | 肝癌 | 发行人 | 中国（II/III 期） |
| | HTS | 乙肝 | 发行人 | 中国（II/III 期） |
| | VK2809 | 脂肪肝 | Viking Therapeutics | 美国（IIb 期） |
| GalNAc 技术 | GIVLAARI | 急性肝卟啉症 | Alnylam | 美国已上市 |
| | Leqvio | 原发性高胆固醇血症或混合型血脂异常 | Novartis | 美国已上市 |
| | Oxlumo | 原发性高草酸尿 1 型 | Alnylam | 美国已上市 |
| | Amvuttra | 遗传性转甲状腺素蛋白淀粉样变性伴多发性神经病 | Alnylam | 美国已上市 |
| | Rivfloza | 原发性高草酸尿 1 型 | Novo Nordisk | 美国已上市 |
| | Qfitlia | 血友病 A 或 B 型 | Sanofiand Alnylam | 美国已上市 |
| | Wainua | 淀粉样心肌病 | 阿斯利康 | 美国已上市 |
| | ARO-HBV | 乙肝 | Arrowhead Pharma | 美国（II 期） |
| | VBI-2601 | 乙肝 | 腾盛博药 | 中国（II 期）、美国（II 期） |
| | RG6346 | 乙肝 | Roche，Dicerna | 美国（II 期） |
| LNP 技术 | Patisiran | 遗传性转甲状腺素蛋白淀粉样变性多发性神经病 | Alnylam | 美国已上市 |
| AAV 技术 | GSK3528869A | 乙肝 | Glaxo Smith Kline | 国际多中心（II 期） |

除了发行人依托 HepDirect 技术开发的乙肝治疗药物 PDF，其他利用肝靶向技术的乙肝治疗药物尚未获批上市，故暂无疗效和副作用等方面的可比性。

**2、境内外有无其他肝靶向技术已有药品获批及与 HepDirect 的优劣对比，关于新舒沐是“全球首个经肝靶向技术平台开发的肝靶向治疗乙肝药物”的表**

**述是否准确；**

截至本报告回复之日，肝靶向技术应用于肝病领域治疗的获批药物仅有 2 款，包括 Alnylam 公司基于 GalNAc 肝靶向技术开发的 GIVLAARI，用于治疗急性肝卟啉症和发行人基于 HepDirect 肝靶向技术开发的 PDF，用于治疗慢性乙肝，两者技术的优劣势对比情况如下：

| 项目 | GalNAc | HepDirect |
| --- | --- | --- |
| 基本原理 | GalNAc 是基于肝细胞能表达许多不同的受体，利用与唾液酸糖蛋白受体特殊的亲和力开发肝靶向技术。一般来说，受体将药物内吞后，内涵体与溶酶体融合，受体被循环利用，但治疗分子会被释放出来 | HepDirect 技术是在活性药物分子上构造芳基磷酸环二酯结构，形成前药，该前药在血液及胃肠道中稳定，只有进入肝脏被在肝脏中特异性高表达的 CYP3A4 酶的作用下氧化、开环后才会释放出活性化合物，使其浓集于肝脏，从而产生肝组织的靶向性，显著提高药效，降低其在其他器官的暴露量和毒副作用，达到增效减毒的作用 |
| 治疗领域 | 罕见病，急性肝卟啉症 | 乙肝 |
| 原研公司 | Alnylam | 发行人 |
| 主要优势 | 利用 ASGPR 在肝脏高表达和 GalNAc 特异性结合能力将 GaINAc-寡核苷酸偶联物递送到肝细胞，在肝细胞内发挥 ASO 和 siRNA 作用 | 通过改善稳定性、脂溶性、通透性达到增加成药性作用，解决一些筛选的分子或已上市药物因生物利用度等问题不能成药，或可以解决成药但疗效低的问题，同时具有低免疫原性 |
| 主要劣势 | GalNAc 技术中用到的 GalNAc（N-乙酰半乳糖胺）结构分子量超过 2,000，一般需要皮下或静脉给药，不能口服用药，不适合用于小分子；面临核酸酶降解、肾脏清除、内体逃逸困难等多重挑战；技术成本较高，患者可及性相对较差 | HepDirect 技术主要用于小分子的肝靶向性改造，其氧化代谢的机理不适用于大分子 |

基于新舒沐®是唯一一款基于肝靶向技术平台且开发适应症为乙肝并获批上市的药物，因此将新舒沐®定义为“全球首个经肝靶向技术平台开发的肝靶向治疗上市乙肝药物”的表述准确。

**（二）发行人使用 HepDirect 技术平台所开发的药物进展情况，有关药物与同类药物在组织分布、代谢路径、半衰期、量效关系等方面的差异情况，结合上述情况进一步分析 HepDirect 技术的先进性；**

**1、发行人使用 HepDirect 技术平台所开发的药物进展情况**

截至本回复出具日，发行人基于 HepDirect 技术开展的药物研究情况如下表

所示：

| 在上市/在研药品中的应用 | 治疗领域 | 原研公司 | 地区及研发状态 |
|---|---|---|---|
| PDF | 乙肝 | 新通药物 | 中国（已获批） |
| MB07133 | 肝癌 | 新通药物 | 中国（II/III 期无缝连接注册性临床试验） |
| HTS | 乙肝 | 新通药物 | 中国（II/III 期无缝连接注册性临床试验） |

**2、有关药物与同类药物在组织分布、代谢路径、半衰期、量效关系等方面的差异情况**

**（1）乙肝药物与同类药物在组织分布、代谢路径、半衰期、量效关系等方面的差异情况**

1）代谢路径和半衰期

发行人使用 HepDirect 技术平台开发的药物 PDF 和 HTS，首先在目标活性药物的基础上构造芳基磷酸环二酯结构，形成前药，在血液中稳定；其独特的化学结构使得该类前药选择性地被 CYP3A4 酶氧化水解，释放活性形式的核苷酸发挥药理作用。由于 CYP3A4 酶主要在肝脏实质细胞中表达，且活化后的产物带有电荷，主要留在细胞内，实现目标活性药物在肝脏中的高浓度。

ADV 和 TDF 采用酯键作为前药策略，药物在血浆及外周组织中广泛存在的酯酶作用下快速水解，释放活性形式的 PMEA 和 TFV，但 ADV 和 TDF 在血液中极不稳定，半衰期短。TAF 和 TMF 主要经组织蛋白酶 A 和羧酸酯酶 1 转化为 TFV-Ala 后，后者在溶酶体中经酸性水解生成并进一步代谢为活性代谢物 TFV。TMF 和 TAF 均为磷酰胺化提高胃肠吸收，增加药物活性分子 TFV 的稳定性和脂溶性。相比较于 TDF 提高了在血液中的稳定性和细胞膜穿透性，半衰期 TAF 为 30.6min，TMF 为 31.8min。而公司开发的 PDF 和 HTS 在血液和胃肠中很稳定，只有在 CYP3A4 的作用下才会释放活性药物，半衰期分别为 2-6h 和 2-8h。具体对比情况如下：

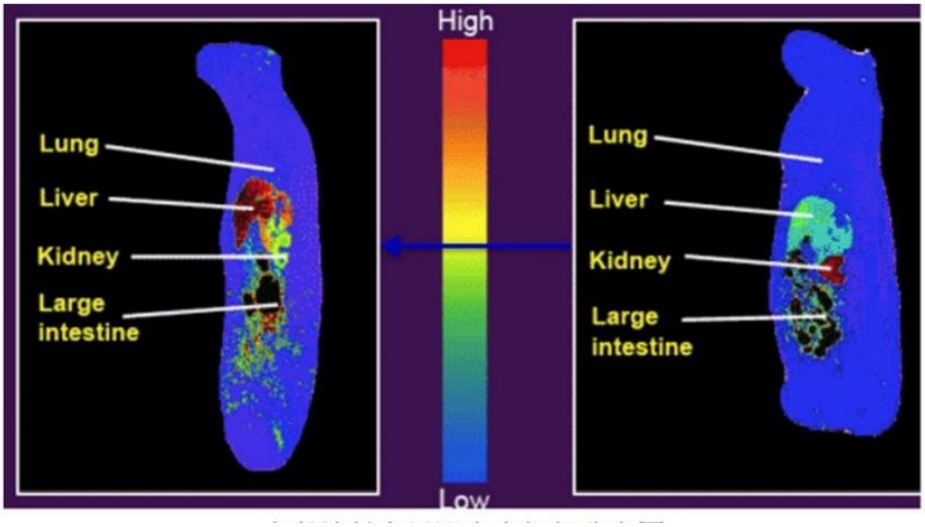
| 药品名称 | 血液分布 | 半衰期 | 代谢路径 | 活性代谢物 |
|---|---|---|---|---|
| PDF | 稳定 | 2-6h | CYP3A4 | PMEA |
| ADV | 极不稳定 | <5min | 羧酸酯酶 | |
| HTS | 稳定 | 2-8h | CYP3A4 | TFV |

| 药品名称 | 血液分布 | 半衰期 | 代谢路径 | 活性代谢物 |
|---|---|---|---|---|
| TDF | 极不稳定 | <5min | 酯酶 | |
| TAF | 较稳定 | 30.6min | 组织蛋白酶 A、羧酸酯酶 1 | |
| TMF | 较稳定 | 31.8min | 组织蛋白酶 A、羧酸酯酶 1 | |

2）组织分布

得益于 HepDirect 技术的肝靶向性，PDF 成功逆转了传统抗乙肝药物体内分布缺乏靶向性、因而具有较强肾毒性的缺陷。文献中大鼠试验研究结果显示，PDF 的肝肾比指数达到 ADV 的 18.5 倍[4]；同样，公司利用 HepDirect 肝靶向技术研发的第二代核苷酸类似物 HTS，在 SD 大鼠组织分布研究中，其活性代谢产物替诺福韦主要分布于肝脏，HTS 的肝肾比指数最高达到 TDF 的 13.4 倍。PDF 和 HTS 采用 HepDirect 技术后均增加了药物在肝脏中的分布、减少在肾脏中的分布，从源头上实现“增效减毒”。

**PDF 临床前大鼠放射自显影全身组织分布图（图左为 PDF）**




3）量效关系

①PDF 与 ADV 的量效关系

PDF 以 0.1、1、10、50 mg/kg 剂量每日口服给药，持续 14 天。结果显示，PDF 对小鼠肝脏内 HBV DNA 的抑制呈现明显的剂量依赖性增强。ADV 以 0.1、

[4] PDF 与 ADV 的活性成分均为阿德福韦，具有可比性，TDF、TAF、TMA 的活性成分为替诺福韦，PDF 与该类药物的肝肾比指数可比性较低。

0.32、1、3.2、10、32、100 mg/kg 剂量每日口服给药，持续 10 天。结果显示，ADV 对小鼠血清 HBV DNA 的抑制呈现剂量依赖性增强，但高于 32mg/kg 剂量后无剂量依赖效应。

ADV 是首个核苷酸类批准用于乙肝病毒治疗药，其活性成分 PMEA 无选择性地暴露于全身各组织器官，尤其是肾脏，缺少对肝脏组织细胞的特异性选择。动物实验显示 ADV 大鼠的肝／肾比为 1：7.35。因此阿德福韦酯在临床上的使用剂量只有 10mg，该剂量是一个安全能接受的剂量，并非是疗效剂量，应用受到一定限制，其获批剂量在不能达到满意疗效的基础上，长期服用仍可见不同程度的肾毒性和低磷性骨病等报道。

②HTS 与 TAF、TMF、TDF 的量效关系分析

HTS 以 1、3、10、30mg/kg 剂量每日口服给药，持续 28 天。结果显示，HTS 对小鼠血清 HBV DNA 的抑制呈现明显的剂量依赖性增强；另外，HTS 对小鼠血清 HBV DNA 的抑制随给药时间延长而增强，表现为时间依赖性。TAF、TMF、TDF 以相同剂量每日口服给药，持续 84 天。结果显示，TAF、TMF、TDF 对小鼠血清 HBV DNA 的抑制随给药时间延长而增强，表现为时间依赖性。

发行人利用 HepDirect 肝靶向技术研发的第二代核苷酸类似物前药 HTS，临床研究显示，在同等剂量或更低剂量下，展现出更好的疗效和更低的毒性。

**（2）肝癌药物与同类药物在组织分布、代谢路径、半衰期、量效关系等方面的差异情况**

1）代谢路径和半衰期：发行人应用 HepDirect 技术开发的产品注射用 MB07133，以阿糖胞苷为基础，引入芳基磷酸环二酯形成靶向性前药，可选择性地将核苷单磷酸释放入 CYP3A4 表达的肝细胞中，同时在血浆和肝外组织中暴露量低。MB07133 肝靶向性明确，使得活性代谢产物阿糖胞苷浓集于肝脏从而发挥了抗实体瘤肝癌作用。MB07133 经 SD 大鼠静脉注射，阿糖胞苷半衰期为 1.6 小时，相较于 SD 大鼠静脉注射阿糖胞苷后半衰期 0.8 小时，有较为显著的延长。

2）组织分布：在大鼠体内，与阿糖胞苷相比，MB07133 的肝内活性产物三磷酸阿糖胞苷浓度提升了 10 倍，而血浆和骨髓暴露量分别降低超过 90%和 80%，

显著降低了药物对肝外组织的毒性。

3）同类药物在组织分布、代谢路径、半衰期、量效关系等方面的情况

鉴于阿糖胞苷并未主要应用于肝癌治疗，量效关系中选择较为主流的传统化疗注射液顺铂注射液为例。顺铂水解生成高活性水合形式，与 DNA 鸟嘌呤或腺嘌呤碱基形成链内交联而发挥抗肿瘤作用。在人体内，顺铂的半衰期为 25~49 分钟。顺铂静脉给药后迅速吸收，分布于全身各组织，无肝组织靶向性。顺铂以 1、5、10μg/ml 剂量处理 HepG2、Hep3B 和 Huh7 肝癌细胞 24 或者 48 小时。结果显示，顺铂对肝癌细胞活力的抑制呈现明显的剂量依赖性增强。

**（3）HepDirect 技术的先进性**

**1）相较于一线核苷酸药物，从源头上实现了增效减毒，PDF 具有潜在最佳的持续病毒抑制效果，与目前上市的核苷酸类药物相比具有显著降低表面抗原（HBsAg）的特点**

得益于 HepDirect 技术的肝靶向性，PDF 成功逆转了传统抗乙肝药物体内分布缺乏靶向性、因而具有较强肾毒性的缺陷。文献中大鼠试验研究结果显示，PDF 的肝肾比指数达到 ADV 的 18.5 倍[5]；同样，公司利用 HepDirect 肝靶向技术研发的第二代核苷酸类似物 HTS，在 SD 大鼠组织分布研究中，其活性代谢产物替诺福韦主要分布于肝脏，HTS 的肝肾比指数最高达到 TDF 的 13.4 倍。PDF 和 HTS 采用 HepDirect 技术后均增加了药物在肝脏中的分布、减少在肾脏中的分布，从源头上实现“增效减毒”。

PDF 经肝靶向技术修饰，改善了胃肠吸收、稳定性和脂溶性，其在血液和胃肠中高度稳定，临床数据显示半衰期达 2～6 小时，在提高疗效的同时大幅降低对其他器官的副作用，整体安全性良好。ADV 和 TDF 采用酯键作为前药策略，药物在血浆及外周组织中广泛存在的酯酶作用下快速水解，释放活性形式的 PMEA 和 TFV，在血液中极不稳定，半衰期短，且无组织器官分布选择性，骨肾安全性较差。TAF 和 TMF 虽然相较于 TDF 改善了血液稳定性和细胞膜穿透性，半衰期约为 30.6～31.8 分钟，降低了剂量，但其对血脂的影响提示了潜在的心脑

[5] PDF 与 ADV 的活性成分均为阿德福韦，具有可比性，TDF、TAF、TMA 的活性成分为替诺福韦，PDF 与该类药物的肝肾比指数可比性较低。

血管安全性风险。

得益于药物作用机制上的独特优势，PDF 具有潜在最佳的持续病毒抑制效果，与目前上市的核苷酸类药物相比具有显著降低表面抗原（HBsAg）的特点。

发行人基于 HepDirect 技术积累的药物肝靶向研发经验对后续 XTYW001、XTYW007 等管线的开发具有重要的指导意义。例如，XTYW007 为治疗肝脏疾病 MASH 的药物，XTYW007 在大鼠肝脏中的暴露量为血浆中的 35 倍，具有肝靶向的分布特点，借鉴于 HepDirect 技术使药物浓集于肝脏而展现出增效减毒的优势，推测 XTYW007 临床每日有效剂量仅为 0.5-1 mg，显著低于已上市药物瑞美替罗的 80-100mg，预示其可能具有更优的安全性和有效性。

综上，HepDirect 技术通过肝内激活且肝外稳定的智能递送机制，实现了对肝脏疾病的精准高效治疗。在确保卓越疗效的同时，最大程度降低了药物对肝外器官的潜在毒副作用。发行人已在多项创新药临床研究中充分验证了该技术的价值，基于该技术取得的科研成果荣登国际顶级肝病学期刊《Hepatology》也标志着国际学术界的权威认可。

**（三）HepDirect 技术形成时间，技术公开、专利过期后未有相关药物获批上市的原因，是否可能存在技术适用范围较窄、难以拓展其他管线的问题；LGND 及发行人以外其他主体基于 HepDirect 技术开发药物的情况及进展，对发行人的影响**

**1、HepDirect 技术形成时间，技术公开、专利过期后未有相关药物获批上市的原因，是否可能存在技术适用范围较窄、难以拓展其他管线的问题**

**（1）HepDirect 技术形成时间，技术公开、专利过期后未有相关药物获批上市的原因**

HepDirect 技术及相关产品最初由 Metabasis 公司主导，其核心化合物专利于 2000 年申请，相关技术于 2004 年在《美国化学学会杂志》（Journal of the American Chemical Society）上公开发表。随后，Metabasis 基于该技术推进了包括乙肝药 PDF 在内的肝病产品管线。

2008 年全球金融危机导致 Metabasis 陷入财务危机，其无力继续支撑昂贵的

临床研发，所有项目被迫暂停。2010 年，LGND 公司收购 Metabasis，并对资产进行分拆授权，其中脂肪肝产品 VK2809 授权给 Viking Therapeutics，目前仍处于 II 期临床阶段；乙肝药 PDF 和肝癌药注射用 MB07133 则授权给凯华公司。

HepDirect 技术在技术公开、专利过期后仍未有相关药物获批上市，清晰地展现了从技术诞生到创新药产品上市之间漫长的时间差，其核心原因在于新药研发过程中的多重挑战。

2011 年，凯华公司将 PDF 项目引入中国并与发行人开展合作，此时原化合物专利保护期仅剩约 9 年。发行人根据当时《国家药品注册管理办法》的要求完成了原料药、制剂、质量控制等三大核心模块全都药学研究后，2012 年向 CDE 申报了 IND。2013 年 10 月获得临床试验批件。2014 年重新设计临床方案，启动一期临床研究。2015 年 7 月 22 日原国家食品药品监督管理总局（CFDA）发布的《关于开展药物临床试验数据自查核查工作的公告》（医药“722 事件”），公告以四个最严整治临床试验数据，要求 1,622 个药品注册申请开展临床试验数据自查，最终 80%项目主动撤回。此时，大部分临床试验中心暂停临床试验进行自查核查，导致发行人前期临床试验周期延长。

在上述多重因素叠加影响下，PDF 最终于 2024 年 10 月在中国获批上市。此时，其基于 HepDirect 技术的原始化合物专利已经过期。发行人在后续研发中，针对该药物的晶型、制剂及制药用途等进行了新的专利布局，形成了新的技术壁垒，相关专利保护期最早可持续到 2032 年。上述研发过程亦揭示了乙肝新药研发普遍面临的艰巨性，乙肝病毒特性复杂，临床终点漫长。以 GSK3228836 注射液为例，早在 2010 年 GSK 就将反义寡核苷酸技术用于乙肝研究，从开始研究到提交 NDA，已跨越约 16 年时间。

**（2）Hepdirect 存在技术适用范围较窄、难以拓展其他管线的问题**

Hepdirect 技术作为一项先进的肝靶向递送技术，凭借其肝内激活且肝外稳定的独特机制，在临床应用中展现出显著优势，但该技术也存在明确的适用限制：

1）基于特定代谢酶——CYP3A4 酶特异性在肝脏中高表达，所以本技术只能用于治疗乙肝、肝癌等肝脏疾病的适应症领域。

2）本技术仅可用于小分子化合物或小分子药物修饰，并且要求活性药物分

子必须含有可被修饰的磷酸基和羟基，以便构建前药结构。

发行人正在积极研究拓展 HepDirect 技术的应用场景，并布局探索不依赖磷酸官能团的下一代肝靶向技术，如利用肝中高表达的 CES1 酶选择性递送到肝细胞等方式。

发行人为构建更加丰富、差异化的产品管线，公司并未局限于单一技术，而是采取自主研发与对外合作相结合的策略，积极拓展肝病治疗领域的前沿布局。在自主创新方面，公司拓展新靶点与新机制 XTYW001，一款具有创新结构的 II 类乙肝病毒核衣壳组装抑制剂，作为乙肝功能性治愈联合方案的重要组成部分。XTYW007 是一款用于治疗 MASH 的 THR-β 高选择性激动剂，临床前数据显示其每日有效剂量为 0.5-1 mg，显著低于已上市药物瑞美替罗的 80-100 mg，预示其可能具有更优的安全性。在对外合作方面，探索前沿治疗方向与中国药科大学合作，共同推进 XTYW012 项目的临床前研究；与微光基因就 XTYW014 项目开展联合用药研发，共同探索乙肝基因治疗的新路径。

综上，公司的研发战略已从聚焦单一技术，全面升级为覆盖乙肝、肝癌、MASH 等整个肝脏疾病领域，形成肝靶向递送技术、新靶点化学药物、免疫疗法及基因治疗等多种创新技术，为我国约 4 亿肝病患者探索并提供更优化的综合治疗方案。

**2、LGND 及发行人以外其他主体基于 HepDirect 技术开发药物的情况及进展，对发行人的影响**

**（1）LGND 及发行人以外其他主体基于 HepDirect 技术开发药物的情况及进展**

HepDirect 技术进行药物研发的公司除 LGND 和发行人外主要是 Viking Therapeutics 公司，其开发的 VK2809 用于治疗 MASH 的药物处于 IIb 期临床试验阶段，其 II 期临床试验研究结果显示，接受 VK2809 治疗的患者，其 LDL-C 水平显著下降 20%或更多，肝脏脂肪含量（通过 MRI-PDFF 评估）显著减少。

**（2）VK2809 进展对发行人的影响**

发行人基于 HepDirect 技术开发的药物系用于治疗乙肝及肝癌，Viking Therapeutics 公司开发的 VK2809 系用于治疗 MASH，两者的适应症不同，因此

VK2809 的研发不会对发行人乙肝及肝癌治疗药物的市场前景造成重大不利影响。

此外，发行人独立开发了用于治疗 MASH 的 XTYW007，该候选药物为一种口服高选择性 THR-β 激动剂，通过在肝脏中调节促甲状腺激素和甲状腺激素水平，调控肝脏脂肪合成、脂肪酸氧化、胆固醇代谢及线粒体功能，发挥抗炎和抗纤维化的作用。XTYW007 的作用机理与 HepDirect 技术及 VK2809 存在显著差异。尽管 XTYW007 与 VK2809 在 MASH 领域具有潜在竞争关系，但 MASH 领域市场空间较大，根据前瞻产业研究院分析，该领域 2034 年的市场规模超过 1,000 亿元，且众多药企布局了相应管线，因此预计 VK2809 的开发不会对 XTYW007 的市场前景造成重大不利影响。

**（四）发行人有关药物晶型、制药用途专利情况，并结合国内外创新药化合物相关专利保护期到期后药物晶型、制药用途专利保护被突破的案例情况，分析发行人相关药物未来被仿制的风险程度**

**1、发行人有关药物晶型、制药用途专利情况**

HepDirect 技术作为一种特定的原理性技术，虽然相关原理秘密已经公开，但通过该原理研发出具有成药的化合物以至其成功上市仍需要严谨、漫长的科学研究。

发行人在合作、引进 HepDirect 技术及自主研发的多年科研阶段中耗费大量时间验证和研发费用投入，形成的技术秘密均得到专利或专有技术保护。公司针对 3 个产品申请了关于晶型、制剂处方、制药用途、质量研究等相关专利并提供了知识产权保护，提升潜在仿制药品的仿制难度和仿制成本。技术引进涉及的专利到期不会对公司产品和后续研发工作造成重大不利影响。例如 PDF 原料药通过 80 余种晶型条件筛选，获得了 7 种晶型，并证实 API 所用晶型最稳定。此研究几乎涵盖了现有化学手段制备的所有稳定晶型，大大提升其他公司开发更优晶型的难度。HTS 项目通过 50 余种晶型条件筛选，获得了 5 种晶型，并证实 API 所用晶型最稳定，而且围绕 HTS 核心处方组成、不同粒径辅料复配方案、无包衣高稳定制剂技术等关键创新点系统性布局发明专利，形成从配方设计、辅料选型到制备工艺全覆盖的完整知识产权保护体系，构筑难以复制、难以突破的高标准技术壁垒与仿制壁垒。

截至 2025 年 12 月 31 日，对于前述 3 项核心在研产品，发行人已取得授权发明专利具体情况如下：

| 序号 | 专利权人 | 专利名称 | 专利类型 | 申请日 |
|---|---|---|---|---|
| 1 | 新通药物 | Crystal form for treating liver disease and use thereof 治疗肝病的晶体及其应用 PCT/CN2020/130060 | 发明 | 2020.11.19 |
| 2 | 新通药物 | 替诺福韦磷酸酯 a 晶型及其制备和应用 | 发明 | 2020.05.07 |
| 3 | 新通药物 | 替诺福韦磷酸酯 c 晶型及其制备和应用 | 发明 | 2020.05.07 |
| 4 | 新通药物 | 替诺福韦磷酸酯 d 晶型及其制备和应用 | 发明 | 2020.05.07 |
| 5 | 新通药物 | 替诺福韦磷酸酯 e 晶型及其制备和应用 | 发明 | 2020.05.07 |
| 6 | 新通药物 | 替诺福韦磷酸酯晶型及其制备和应用 | 发明 | 2020.05.07 |
| 7 | 新通药物 | 甲磺酸帕拉德福韦晶型及其应用 | 发明 | 2020.05.07 |
| 8 | 新通药物 | 阿糖胞苷前药 MB07133 晶型及其应用 | 发明 | 2020.05.11 |
| 9 | 新通药物 | 阿糖胞苷前药制药用途 | 发明 | 2013.08.12 |
| 10 | 新通药物 | Pradefovir 制药用途 | 发明 | 2013.08.12 |
| 11 | 新通药物 | 替诺福韦前药（HTS）新晶体 | 发明 | 2013.07.05 |
| 12 | 新通药物 | Pradefovir 晶体 | 发明 | 2012.09.17 |

**2、结合国内外创新药化合物相关专利保护期到期后药物晶型、制药用途专利保护被突破的案例情况，分析发行人相关药物未来被仿制的风险程度**

**（1）国内外创新药化合物相关专利保护期到期后药物晶型、制药用途专利保护被突破的案例情况**

甲磺酸伊马替尼（格列卫）于 2002 年进入中国市场，其化合物专利于 2013 年 4 月到期，原研药企诺华公司拥有晶型专利（CN97197460.X）和制药用途专利（ZL01817895.2）。2014 年，诺华公司以豪森及正大天晴等侵犯其专利提起侵权诉讼。正大天晴率先与诺华达成和解。豪森药业于 2014 年 9 月提起专利权无效，专利复审委于 2015 年 11 月作出无效宣告决定。后诺华公司提起上诉，直至 2017 年 12 月终审判决专利无效。

化合物专利到期后，创新药存在被仿制的风险。但是晶型和制药用途专利是仅次于化合物的专利保护措施，尤其试验数据充分且有创新性的晶型和制药用途专利是创新药的重要专利壁垒，对于药物保护至关重要，发行人通过扎实的试验、完善的数据及技术创新建立的晶型及制药用途专利壁垒较高，有望一定程度上延

长药物市场独占期或推迟仿制药获批上市时间。

从 ETV、TDF、TAF 和 TMF 的首仿药上市时间来看，原研药在上市后一定期间内也得到专利或市场独占期制度的充分保护，具体如下：

| 药品名称 | 首次获批的国家 | 原研药上市时间 | 首仿药上市时间和地点 | 化合物专利到期时间 | 市场独占期 |
|---|---|---|---|---|---|
| ETV | 美国 | 2005 年 3 月 | 2014 年 8 月美国 | 2011 年 | 5 年 |
| TDF | 欧洲 | 2008 年 4 月[注 2] | 2018 年 1 月美国 | 2017 年 | 无[注 2] |
| TAF | 美国 | 2016 年 11 月 | 2023 年 3 月美国 | 2021 年 | 5 年 |
| TMF | 中国 | 2021 年 6 月 | 无 | 2033 年 | 5 年 |

注 1：原研药上市时间、首仿药上市时间均为在首次获批国家的上市日期，化合物专利到期时间为在首次获批国家所申请专利的到期时间，市场独占期为根据首次获批国家相关法规所规定的新药市场独占期。

注 2：TDF 于 2001 年 10 月获批上市时适应症为 HIV，新增慢乙肝适应症美国上市时间为 2008 年 8 月，欧洲上市时间为 2008 年 4 月，欧洲略早于美国，因为是增加适应症，因此无市场独占期。

**（2）分析发行人相关药物未来被仿制的风险程度**

根据《中华人民共和国药品管理法实施条例（2026 年修订版）》、国家药监局关于发布《药品试验数据保护实施办法》的公告（2026 年第 47 号）、国家药监局药审中心关于发布《药品试验数据保护工作程序》的通知（药审业 2026 年第 158 号）相关规定，获批的药物由“专利壁垒期”和“数据保护壁垒期”（药品在境内获得批准之日起计算，不超过 6 年）共同保护，两者可以衔接，取其时间更长者作为有效壁垒。专利壁垒期是从上市到专利到期，此期间仿制药因侵权风险无法上市；数据保护壁垒期，从产品上市到数据保护壁垒期结束，在保护期内，对于依赖前款数据申请药品上市许可或者补充申请的，国家药监局不予许可。这意味着仿制药企业必须自行开展完整的临床试验来证明其药品的安全有效性，需要巨大的时间、资金和人力成本，为原研药建立了市场壁垒，仿制药难以上市。发行人已于 2026 年 5 月提交对 PDF 给予药品试验保护的申请。

综上，发行人预测 PDF、HTS 和注射用 MB07133 等相关药物获批后 6 年内被仿制上市的可能性较低。

**（五）发行人的 CMC 研究平台、临床方案设计及开发平台的实际运用和效果，相较于同行业公司的核心竞争力，形成专利或专有技术的情况，并结合上述情况说明是否具有技术先进性**

**1、发行人的 CMC 研究平台、临床方案设计及开发平台的实际运用和效果**

基于 CMC 研究平台、临床方案设计及开发平台，公司持续开发推出创新药物，核心技术在公司主营业务及产品中的应用及和效果如下所示：

**（1）CMC 研究平台**

依托公司 20 余年研发积淀，CMC 平台构建了由 API 合成团队、分析团队、制剂团队及质量管理团队组成的专业化核心梯队，形成了覆盖小分子创新药从早期研发到商业化上市的全链路技术支撑体系，具备行业领先的综合研发与转化能力。

该平台核心优势源于 13 年深耕细作的标杆项目实践，成功推动 1 个小分子创新药 PDF 完成从 IND 到 NDA 的全流程研发并实现获批上市，这一成果标志着平台已完全掌握创新药 CMC 领域的关键技术节点与合规要求。在该项目推进中，API 合成团队攻克多步合成工艺难点，完成从实验室小试、中试放大到商业化生产工艺的开发与验证，建立了高效、稳定、环保的原料药生产技术，兼顾生产效率与绿色合规；分析团队搭建贯穿药物研发全生命周期的质量控制体系，完成分析方法开发、验证与转移，制定科学严谨的质量标准，确保药物质量的可追溯与可控性；制剂团队通过系统的处方工艺研究与多轮优化，精准解决制剂稳定性、生物利用度等核心技术问题，完成中试及商业化规模的工艺验证，确保制剂产品质量均一、生产工艺可行；质量管理团队以 GMP 及国内外药品法规为核心准则，搭建覆盖药物研发、生产、申报全生命周期的质量管理体系，开展偏差管理、变更控制、验证实施、文件体系建设与数据完整性管理，通过全过程质量风险评估与追溯管理，确保项目研发、生产、申报全链条合规可控。

经过多年实战历练，平台已积累原料药合成工艺开发验证、分析方法开发验证、质量标准制定、稳定性研究、制剂处方工艺研究、处方优化、工艺验证等全链条核心技术经验，形成标准化、规范化的研发流程体系。在项目推进过程中，平台多次顺利通过国家药品监督管理局、各省级药品监督管理局的多轮核查，以及受托生产企业的合规审计，充分印证了研发工作的规范性、数据的可靠性与流程的合规性，为项目顺利推进至上市商业化阶段奠定了坚实基础。

除标杆上市项目外，平台还具备丰富的多项目并行推进经验，已成功推动多

个小分子创新药项目从 IND 阶段稳步推进至临床 III 期，在不同适应症、不同药物分子结构的项目研发中积累了多样化的技术解决方案与风险管控经验，掌握了晶型盐型筛选技术、无定形固体分散体技术、高精度微片制剂技术等关键技术，有力支撑 XTYW001、XTYW007 等重点项目顺利开展。为不同类型创新药的研发提供了灵活、高效的技术支持，进一步拓宽了平台的技术边界。

发行人已获批及处于临床阶段的 5 款肝病创新药物依托公司 CMC 研究平台形成了多项专有技术与专利，相关技术、专利、主要应用及贡献情况如下：

| 项目 | PDF | 注射用 MB07133 | HTS | XTYW001 | XTYW007 |
|---|---|---|---|---|---|
| 专有技术 | 1）化学合成工艺优化技术：通过合成工艺研发与多批次工艺确证、中试放大，确定了关键工艺步骤、关键工艺参数并提高了原料药质量，使产品稳定、均一，工艺达到商业化生产规模。目前工艺成本较低、收率较高、同时规避危险工艺，形成成熟、稳定、环保、节能、适合商业化生产的原料药合成工艺。<br>2）盐型和晶型开发技术：通过制备不同的盐型与晶型，筛选出可以成药的盐型与晶型。<br>3）制剂开发技术：采用多种先进的制剂技术，提高药物生物利用度和稳定性，开发最优的制剂处方，从而保障优异的有效性和安全性。 | | | 1）化学合成工艺优化技术：通过合成工艺研发与多批次工艺确证、中试放大，确定了关键工艺步骤、关键工艺参数并提高了原料药质量，使产品稳定、均一，工艺达到公斤级生产规模。<br>2）盐型和晶型开发技术：通过制备不同的盐型与晶型，筛选出可以成药的盐型与晶型。<br>3）制剂开发技术：采用多种先进的制剂技术，提高药物生物利用度和稳定性，开发最优的制剂处方，从而保障优异的有效性和安全性。 | |
| 专利情况 | Pradefovir 晶体（201210344333.7、PCT/AU2022100062、ZA2022/06666）；PDF 晶型及其应用（202010376833.3） | 阿糖胞苷前药 MB07133 晶型及其应用（2020103914240、PCT/AU2022100062、ZA2022/06666） | 替诺福韦前药（HTS）新晶体（201310283713.9、PCT/AU2022100062、ZA2022/06666） | 2020.01.20 申请 PCT 专利 PCT/CN2020/073160，目前该专利已进入中国、美国、欧洲、日本、澳大利亚，同时部分国家与地区也进行了分案申请，此项专利共计申请发明专利 9 项，其中授权发明专利 7 项，2 项处于申请审核中。授权专利分别为：日本（专利号：7285027、7604018）、欧洲（专利号：EP3919474）、中国（专利号：ZL202080091985.7）、澳大利亚 | 2024.07.26 已经申请了中国发明专利 CN202411010401.5；2024.07. 30 申请第二类结构的 PCT 专利 PCT/CN2024/108330，目前该专利已进入中国、美国、欧洲、日本、澳大利亚国家阶段，此项专利共计申请发明专利 6 项，处于申请审核中，分别为：中国（申请号：CN202480045537.1）、美国（申请号：US19/504,197）、欧洲（申请号：EP24853554.4）、日本（申请号：JP2026-501431）、澳大利（申请号：AU2024325598） |

| 项目 | PDF | 注射用 MB07133 | HTS | XTYW001 | XTYW007 |
| --- | --- | --- | --- | --- | --- |
| | | | | （专利号：AU2020385034）、美国（专利号：US11903924、US12329741） | |
| 主要应用和贡献 | A、发行人本着绿色合成的理念，不断优化原料合成的工艺技术，通过改进反应条件，缩短工艺步骤，提高收率，大幅度降低了成本并且环保节能；<br>B、发行人通过技术创新，提高产品质量，使杂质大大降低，提升了产品的安全性。 | A、发行人不断优化原料合成的工艺技术，增加反应监控，保证生产工艺的稳定性，同时通过优化结晶工艺，提高产品收率及纯度，大幅度降低了成本；<br>B、发行人在原料药标准方面加强了控制杂质的种类，使产品质量更可控；<br>C、本品在引进前剂型为注射用溶液，由于该溶液极不稳定，需要在零下 20 度冷冻储存。使用前需在室温下融化后才可静脉注射，临床使用极不方便；产品引进后，发行人通过制剂处方工艺研究，将注射用溶液改为注射用冻干粉针剂，提高了稳定性，储藏及使用更加便利。 | A、发行人参考 PDF 的合成方法，进一步改进合成工艺，成本大幅度降低；<br>B、发行人在原料药标准方面加强了控制杂质的种类，对该原料药的三种非对映异构体进行了合成分析研究，确定了最优的手性异构体。 | A、发行人调研了大量文献数据，筛选并确定了工艺路线，该路线起始物料易得、路线简便，设置了反应参数，保证稳定生产。<br>B、发行人在原料药标准方面控制杂质种类，保证了产品质量。 | A、发行人调研了大量文献数据，筛选并确定了工艺路线，该路线起始物料易得、路线简便，设置了反应参数，保证稳定生产。<br>发行人对氘代率级氘代杂质进行了研究及控制，加强了产品治疗的控制；同时对产品晶型进行了定量研究及控制，保证临床用药的安全有效。 |

**（2）临床方案设计及开发平台**

创新药的核心价值由临床数据决定，而临床设计平台是决定数据质量的关键环节。临床设计阶段直接决定药品的监管认可度和商业价值，尤其在全球化竞争背景下，临床方案设计能力已成为药企的核心竞争力。

基于先进的临床方案设计及开发平台，公司临床部门科学搭建医学策划、方案设计、药物警戒、运营管理职能板块，平台体系完善且专业度高。早期临床研究独立、自主、全流程管理，挖掘产品优势，推动产品成药。PDF 的成功上市，并发现独特的差异化竞争优势，证明了临床方案设计及开发平台的先进性。

1）不拘泥于传统的固定平行设计，广泛采用具有适应性、实时拓展性特点的先进灵活设计方案

公司临床策划、研发设计及开发平台未拘泥于传统的固定平行设计，而是广泛采用具有适应性、实时拓展性特点的先进灵活设计方案，特别是对于早期研究设计（如 HTS 的 Ic/IIb 临床方案设计），这意味着方案能够根据累积的试验数据进行实时分析，依据分析结果对方案进行相应修正，以达到产品优势探索最大化目标，为后期确证性试验最佳剂量选择、样本量评估等提供坚实保证（如无缝 II/III 期临床设计）等，不仅能提高研发成功率，还能在不影响试验完整性的前提下，动态优化资源配置，体现了技术的前瞻性与灵活性。

2）聚焦现有治疗方案的治疗缺口进行多方位统计分析，确保产品优势挖掘最大化

公司对产品适应症的筛选也是从广谱筛选到精准探索，聚焦现有治疗方案的治疗缺口进行多方位统计分析，结合产品优势选择无标准治疗或现有标准治疗下预后仍然很差、或存在明确耐药机制的细分适应症（如注射用 MB07133 定位于靶免或双免治疗失败的人群），确保产品优势挖掘最大化。

3）一体化项目管理，打破部门壁垒

公司采用一体化项目管理，实现医学、统计、运营、注册的无缝连接，通过敏捷项目管理机制，确保方案定稿、中心启动、锁库揭盲等关键节点零延误。一个创新药物获批上市是检验临床平台实力的最终金标准，其先进性体现在从研发初期就以终为始，构建完整证据链。在方案设计阶段，就融入关键质量属性的考量，确保所收集的数据不仅能证明安全有效，还能准确回答审评机构关于药学、非临床及临床桥接的所有潜在问题。通过科学合理的沟通交流会议，提前锁定主要终点和统计假设，降低审评期间的不确定性。产品自临床早期研发开始直至产品上市、上市后全生命周期，公司均自主建立了完善的药物警戒体系，前瞻性地识别潜在安全性信号，并在方案中预设风险控制措施。这种对药物安全性深层次的理解和管控，确保了产品在上市后具有平稳的风险/获益比，是产品最终获批上市并加快销售进度的坚实保障。

随着公司产品研发管线持续丰富、研发项目稳步推进，临床方案设计与研发

体系平台持续迭代、专业程度持续强化。PDF 项目的顺利落地与成功实践，正是技术平台综合实力的有力印证。

**2、相较于同行业公司的核心竞争力，形成专利或专有技术的情况**

与已上市科创板创新药企业泽璟制药、艾力斯、诺诚健华等相比，由于发展阶段存在差异，发行人专利数量和经营规模相对较小。发行人主要深耕于肝病药物特别是肝靶向药物领域，并在该领域形成了自身较为独特的技术布局。

**3、结合上述情况说明发行人 CMC 研究平台和临床方案设计及开发平台具有技术先进性**

**（1）CMC 研究平台的先进性**

CMC 研究是决定药物进入人体后有效性、安全性与可控性的核心基石。公司 CMC 研究平台深耕工艺化学、制剂技术与分析技术，通过在 PDF、HTS、MB07133 等产品研发中对行业共性技术难题的攻关，确立了在肝靶向药物、高难度制剂及杂质研究领域的技术壁垒。

1）攻克肝靶向前药特殊结构带来的合成工艺、杂质控制及规模化生产难点

PDF 的前药环状膦酸酯结构引入了手性中心，其构型一致性直接影响药效与质量。公司依托 CMC 研究平台，通过优化合成工艺，将关键中间体的手性化学纯度由引进工艺的 71.4%显著提升至 95.9%，成功解决了立体化学一致性问题。此外，该前药分子具有水解敏感性，在合成及后处理过程中易降解生成特征杂质，同时存在基因毒性杂质风险。公司系统研究了 PDF 的 80 余种工艺杂质和降解杂质，建立了覆盖 API 全工艺流程的质量控制体系，并针对性开发近 20 项基因毒性（致突变性）杂质的专项检测方法，实现精准控制，从药学层面支撑了最佳剂量由 30mg/日提升至 45mg/日的用药安全性，系统攻克了杂质谱研究与控制难题。在工艺放大方面，公司自主开发出高效、经济的合成工艺，将原需-60℃的反应条件优化为 15－25℃的常温反应，彻底解决了引进前无法满足规模化生产的缺陷，针对肝靶向前药特有的环状膦酸酯结构（引入手性中心）及水解敏感性，平台通过核心技术攻关，实现了从分子设计到规模化生产的全链条突破。

2）创新开发稳定的注射用 MB07133 冻干粉针剂型

引进前的注射用 MB07133 为需在-20℃以下冷冻保存的大容量水溶液，使用时需在室温下复溶。在缓慢复溶过程中易产生含量难以控制且具有安全性隐患的新杂质。针对这一核心缺陷，公司基于长期晶型研究积累，创新开发出一种亚稳态晶型，并筛选出相容性良好、溶解性优异的冻干制剂处方，将其改良为性质稳定、使用方便的冻干粉针剂，彻底消除了复溶过程中不可控杂质的产生风险，显著提升了制剂的稳定性与临床使用的便捷性，极大增强了产品的临床应用价值与市场竞争力。

3）利用固体分散体技术增溶提效，实现 BCS IV 类难溶创新药制剂突破，并通过载体筛选实现定向递送

XTYW001、XTYW007 属于 BCS IV 类极难溶性创新药，存在溶解度与渗透性双重不足的突出问题。公司突破传统工艺思路，采用固体分散体技术，经反复筛选确定了适配的多元溶剂体系；结合原料药在肠道吸收的特点，开展载体筛选试验，最终选用水溶性与肠溶性复合载体，实现药物在肠道特定部位的定向释放，进一步提升药效。通过喷雾干燥工艺制备固体分散体，使原料药的溶解度提升 500 倍以上，药物生物利用度显著改善，进而实现产品给药剂量的大幅降低。针对固体分散体物料粘性大、流动性差等生产难题，公司优化了各类辅料的种类及配比，有效改善了物料加工性能；并在此基础上相继开发了微片、常规片剂等多规格等比处方，确保不同规格产品在多种介质中溶出行为一致，全面适配临床用药及规模化生产需求。同时，采用 XRPD 联合拉曼光谱的双重检测手段，实时监控晶型变化，保障无定形制剂的批次间质量稳定。

综上，发行人形成了原料药合成工艺开发与优化、晶型筛选、制剂工艺开发与优化、分析方法开发、质量控制体系建立等专有技术秘密和相应的专利保护。公司依托 CMC 研究平台已开发多个创新药产品，申请和授权多个化合物、盐型、晶型及制备方法专利、制剂处方及制药用途专利、分析方法开发、杂质研究相关专利等。

**（2）临床方案设计及开发平台具有先进性**

创新药临床试验方案设计直接决定产品的监管认可度与商业价值，公司的临床设计开发平台并非遵循简单的分期模板，而是针对创新药研发的共性及个性难点，提供了一套系统性、前瞻性且以终为始的研发体系，形成监管与临床诊疗趋

势的主动布局、贯穿研发全周期的风险与效率管控，以及始终围绕患者可及性与商业转化的闭环设计。

在 PDF 项目中，公司通过多梯度、实时评估的剂量爬坡设计，在确保安全的前提下充分探索量效关系，旨在从源头规避剂量误判风险。将安全剂量范围从 5-30mg/日拓宽至 5-120mg/日，并精准锁定 30-60mg/日为最佳区间，突破了原海外研究 30mg/日的限制。在 II 期主动进行对照药升级，从海外二线对照药物 ADV 升级为一线标准治疗 TDF，直接以更高的证明门槛定位一线治疗，为产品获批后的市场定位奠定坚实基础。在 III 期确证性研究创新性采用 96 周双盲试验期+48 周开放试验期+24 周开放随访治疗期，总时长达 168 周，为国内乙肝 III 期注册临床试验中最长周期，并设计 TDF 无缝转换至 PDF 长达 72 周的有效性与安全性评价，补齐了产品未来进入市场所需的高级别循证医学证据，为商业化推广构建了坚实的证据壁垒。

在 MB07133 项目中，在面对晚期靶免或双免治疗失败的肝细胞癌人群无标准治疗的困难领域，公司通过对治疗缺口的深度分析，精准界定入组人群，并合理选择对照和终点，以应对方案设计的核心难点。同时，面对无获批标准对照的挑战，方案没有机械地选择安慰剂，而是基于前期分析，合理选用在当时二线治疗中临床数据与商业表现较为突出的瑞戈非尼作为对照。这一设计不仅科学上更具说服力，也为未来产品若获批上市，在同样的治疗线序中进行市场替代与竞争，做好了前瞻性的临床数据铺垫。

在 HTS 项目中，公司采用滚动式研究设计，通过 48 周治疗加 24 周转换治疗的框架，同步获取关于剂量响应、长期安全性及差异化疗效的多维度数据，显著提升了早期研发效率。同时，公司早期即采用头对头 TAF 的主动对照而非安慰剂，能够更早、更直接地验证和凸显产品的潜在差异化优势，加速研发决策，并为后续关键研究的设计提供清晰指引。

综上，一个先进的临床策划、方案设计等临床研发平台，并非孤立地追求某个环节的完美，而是通过严谨的临床运行策划、科学方案设计、精准适应症定位、高效时间管控以及前瞻性注册策略等要素有机整合，形成一套能够系统性降低临床试验不确定性、加速新药惠及患者的强大技术体系。发行人通过临床方案设计及开发平台将多个候选药物分子推动至临床环节以至获批上市，印证了其具有先

进性。

**二、保荐机构的核查程序及核查意见**

**（一）核查程序**

1、通过公开信息，查阅关于靶向药物主要分类的相关文献；

2、对发行人总经理、研发人员进行访谈，了解 HepDirect 技术的具体情况以及与其他类型靶向药物的对比情况；

3、查阅已上市一线核苷（酸）药物的说明书，了解该等药物的肝靶向性情况；

4、查阅发行人提供的 HepDirect 技术及其应用的相关文献；

5、通过公开信息，查询国内外创新药化合物相关专利保护期到期后药物晶型、制药用途专利保护被突破的案例；

6、查阅发行人取得的发明专利证书、专利申请受理通知书、知识产权许可相关协议；

7、查询发行人向监管部门提交的药学研究资料，了解发行人 CMC 研发内容及在项目研发过程中发挥的作用；

8、查询发行人向监管部门提交的临床方案及 CDE 交流材料，了解发行人临床方案设计平台在项目研发过程中发挥的作用。

**（二）核查意见**

1、基于新舒沐®是唯一一个基于肝靶向技术平台且开发适应症为乙肝并获批上市的药物，因此将新舒沐®定义为“全球首个经肝靶向技术平台开发的肝靶向治疗上市乙肝药物”的表述准确。

2、结合 HepDirect 技术有关药物与同类药物在组织分布、代谢路径、半衰期、量效关系等方面的差异情况，HepDirect 具有突出的技术先进性；

3、HepDirect 技术公开、专利过期后除新舒沐®外未有相关药物获批上市具有合理的原因背景，Hepdirect 技术作为一项先进的肝靶向递送平台，也存在明确的适用范围限制，发行人的研发战略已从聚焦单一技术，全面升级为覆盖乙肝、

肝癌、MASH 等整个肝脏疾病领域，通过整合肝靶向递送技术、新靶点化学药物、免疫疗法及基因治疗等多种手段；

4、结合国内外创新药化合物相关专利保护期到期后药物晶型、制药用途专利保护被突破的案例情况，以及我国关于临床试验数据保护相关制度，发行人预测 PDF、HTS 和注射用 MB07133 等相关药物获批后 6 年内被仿制上市的可能性较低；

5、发行人的 CMC 研究平台、临床方案设计及开发平台在管线开发中得到充分应用，形成丰富的专利或专有技术，相较于同行业公司具备核心竞争力，并具有突出的技术先进性。

**问题 3 关于甲磺酸普雷福韦片（PDF）**

**问题 3.1 关于 PDF 临床优势**

根据申报材料：（1）当前已获批的乙肝治疗药物主要为核苷（酸）类药物和干扰素—α，其中核苷（酸）类药物市场份额约 80%。前述药物可以抑制病毒繁殖，但是无法治愈，患者需要长期甚至终身服药。目前尚无一种药物单独使用可以功能性治愈乙肝；（2）发行人核心产品甲磺酸普雷福韦（PDF）为核苷（酸）类药物，于 2024 年 10 月获批，截至 2025 年 6 月 30 日，国内共有 5 款一线核苷（酸）类药物获批上市销售，包括 TMF、TAF、TDF 和 ETV 及发行人产品 PDF；PDF 已被推荐作为一线治疗推荐方案纳入《恶性血液病药物性肝损伤诊疗指南》（2025 年版）和《原发性肝癌诊疗指南（2025 年版）》；（3）PDF 系在阿德福韦结构基础上引入芳基磷酸环二酯结构，形成肝靶向阿德福韦前药；公开资料显示阿德福韦在临床指南中因低耐药屏障等特点不推荐使用；其他竞品中，TDF、TAF 和 TMF 系基于替诺福韦结构基础上开发而成；（4）PDF 注册临床试验中前 48 周与 TDF 进行头对头对照临床试验；96 周至 168 周对照组亦更换为使用 PDF，换药后病毒抑制率进一步提升且安全性数据表现良好；（5）发行人认为在有效性方面，PDF 具有同类最佳潜力的持续抑制病毒优势；在降低表面抗原方面，PDF 组的 HBsAg 基线下降幅度更大，HBsAg≤1,000IU/mL 的患者比例显著增加，表明其有助于让乙肝患者达到临床治愈优势人群，同时降低乙肝患者肝癌发生率；（6）在安全性方面 PDF 亦具有突出优势，与 TDF 相比药物相关不良事件发生率显著降低，在骨骼、肾脏及血脂等同类药物常见的不良反应方面具有优势，未出现耐药问题。

请发行人披露：（1）乙肝治疗主要临床指南中一线用药的推荐情况，包括适用人群、推荐级别和证据级别等；PDF 在《恶性血液病药物性肝损伤诊疗指南》《原发性肝癌诊疗指南（2025 年版）》中获推荐的具体情况，前述指南在乙肝治疗中的参考意义；进一步分析将 PDF 披露为一线用药的准确性；（2）发行人选择阿德福韦为药物活性分子的原因，临床指南中不推荐使用阿德福韦的具体原因，是否影响 PDF 临床应用；TAF、TDF 和 TMF 在药物活性分子、结构设计、作用机制上的异同和创新性，与 PDF 的对比；（3）PDF 临床试验全部主要、次要疗效指标及安全性指标结果；PDF 注册临床试验中对照组后期换药的具体原因，换

药前头对头对照结果有无显著差异，换药后临床数据是否仍可论证 PDF 相较于 TDF 在有效性、安全性指标上具有优势；（4）临床上评估乙肝抗病毒药物有效性、安全性的关键指标，PDF 和 ETV、TDF、TAF、TMF 在前述指标上的对比；结合相关临床研究的患者人数、入组标准、关键指标设计等，分析前述数据的可比性；（5）关于 PDF“有助于让乙肝患者达到临床治愈优势人群”及降低肝癌发生率的具体依据，“临床治愈优势人群”的定义，有无相应临床共识；前述表述是否准确，如否，请进行修改；（6）一线核苷酸药物涉及的骨骼、肾脏、血脂等不良事件，分析其发生概率、严重程度及对患者用药的影响，是否需要临床干预、更换药物；关于 PDF 未发生耐药问题的具体依据及客观性，临床试验中是否进行耐药检测；（7）进一步分析关于 PDF“具有同类最佳潜力的持续抑制病毒优势”“抗病毒效果具有明显优势”“在安全性方面具有突出优势”等表述是否准确，如否，请进行修改。

请保荐机构核查并发表意见。

一、发行人披露

**（一）乙肝治疗主要临床指南中一线用药的推荐情况，包括适用人群、推荐级别和证据级别等；PDF 在《恶性血液病药物性肝损伤诊疗指南》《原发性肝癌诊疗指南（2026 年版）》中获推荐的具体情况，前述指南在乙肝治疗中的参考意义；进一步分析将 PDF 披露为一线用药的准确性**

**1、乙肝治疗主要临床指南中一线用药的推荐情况，包括适用人群、推荐级别和证据级别等**

截至本报告回复之日，中国慢性乙型肝炎防治指南最新版本是由中华传染病杂志 2023 年 1 月公布的《慢性乙型肝炎防治指南（2022 年版）》，一线用药推荐情况如下：

| 治疗方案 | 适用人群 | 推荐级别 | 证据等级 |
|---|---|---|---|
| 核苷（酸）类药物（NAs） | HBeAg 阳性 CHB 患者首选 | 1 | A |
| | HBeAg 阴性 CHB 患者首选 | 1 | A |
| | HBV DNA 阳性，ALT 持续异常（＞ULN），且排除其他原因所致者 | 1 | B |
| | HBV DNA 阳性，无论 ALT 水平高低，只要符合下列情况之一。①有乙型肝炎肝硬化或 HCC 家族史；②年龄＞３０ | 1 | B |

| 治疗方案 | 适用人群 | 推荐级别 | 证据等级 |
| --- | --- | --- | --- |
| | 岁；③无创指标或肝组织学检查，提示肝脏存在明显炎症或纤维化；④有 HBV 相关肝外表现（如 HBV 相关性肾小球肾炎等） | | |
| | 临床确诊为代偿期和失代偿期乙型肝炎肝硬化患者，无论其 ALT 和 HBV DNA 水平及 HBeAg 阳性与否 | 1 | B |
| | HBV DNA 阳性患者在开始化学治疗、靶向药物及免疫抑制剂治疗前至少 1 周、特殊情况可同时应用 ETV、TDF、TAF 抗病毒治疗 | 1 | A |
| | 慢性 HBV 感染者准备近期妊娠，或妊娠期间有抗病毒指征时，在充分沟通并知情同意后，可以使用 TDF 治疗。如合并肾功能不全，可考虑使用 TAF 治疗 | 1 | B |
| | HCV 和 HBV 合并感染者应用 DAA 治疗 HCV 时，若 HBsAg 阳性，需给予 NAs 治疗以预防 HBV 再激活 | 2 | B |
| | HBV 相关 HCC 患者、肝移植患者、相关急性、亚急性、慢加急性和慢性肝衰竭患者，若 HBsAg 阳性，建议应用 ETV、TDF、TAF 抗病毒治疗 | 1 | A |
| 干扰素 Peg-IFN-α | HBeAg 阳性 CHB 患者也可采用 Peg-IFN-α 治疗，Peg-IFN-α 有效患者疗程为 48 周，可以根据病情需要延长疗程，但不宜超过 96 周 | 1 | B |
| | HBeAg 阴性 CHB 患者也可采用, Peg-IFN-α 治疗。 | 1 | B |
| | 代偿期乙型肝炎肝硬化患如果采用 Peg-IFN-α 治疗，需密切监测相关不良反应 | 1 | A |
| 更换治疗方案 | Peg-IFN-α 治疗时若 HBV DNA 下降＜ 2 lgIU/ml 且 HBsAg 定量＞ 2x104IU/ml，建议停用 Peg-IFN-α 治疗，改为 NAs 治疗 | 1 | A |
| | Peg-IFN-α 治疗 12 周时，若 HBV DNA＜ 2 lgIU/ml 且 HBsAg 定量下降＜1lgIU/ml，建议停用 Peg-IFN-α 治疗，改为 NAs 治疗 | 1 | B |
| | 在一些符合条件的患者中，如：NAs 治疗后 HBV DNA 定量低于检测下限、 HBeAg 阴转，且 HBsAg＜1500 IU/ml，结合患者意愿可考虑加用 Peg-IFN-α 治疗，以追求临床治愈。<br>治疗 24 周后，若 HBsAg＜200 IU/ml 或下降＞1lgIU/ml，建议继续 NAs 联合 Peg-IFN-α 治疗至 48-96 周；治疗 24 周后，若 HBsAg 仍≥200 IU/ml，可考虑停用 Peg-IFN-α，继续 NAs | 2 | B |
| | CHB 患者应用一线乙肝药物治疗 48 周，HBV DNA 可检出者（＞20 IU/ml），排除依从性和检测误差后，可调整 NAs 治疗或两种药物联合使用，也可以联合 Peg-IFN-α 治疗 | 1 | B |

注：1、证据等级分为：高质量（A）：进一步研究不大可能改变对该评估结果的信心；中等质量（B）：进一步研究有可能对该评估结果的信心产生重要影响；低质量（C）：进一步研究很有可能影响该评估结果，且该评估结果很可能改变。

2、推荐强度分为：强推荐（1）：充分考虑到证据的质量、患者可能的预后及预防、诊断和治疗效果，有较高的成本效益比；弱推荐（2）：证据价值参差不齐，推荐意见存在不确定性，或推荐的意见可能会有较差的成本效益比等，更倾向于较低等级的推荐。

3、Nas：指核苷酸一线治疗药物，包括 ETV、TDF、TAF、TMF。

由上表可见，一线治疗药物推荐的是病毒强效抑制、长期安全性高的核苷（酸）

类药物为主，包括 ETV、TDF、TAF 和 TMF，其中 TAF 和 TMF 的病毒应答率均与 TDF 相似，排除了 ADV、LMT 等药物。鉴于《慢性乙型肝炎防治指南（2022 年版）》截至 2026 年尚未更新，发行人的 PDF 获批时间较晚导致未纳入 2022 年版推荐指南，发行人正在积极推动 PDF 纳入下一版慢性乙型肝炎防治指南的学术推广工作。

**2、PDF 在《恶性血液病药物性肝损伤诊疗指南》《原发性肝癌诊疗指南（2026 年版）》中获推荐的具体情况，前述指南在乙肝治疗中的参考意义**

**（1）PDF 在《恶性血液病药物性肝损伤诊疗指南》《原发性肝癌诊疗指南（2026 年版）》中获推荐的具体情况**

《原发性肝癌诊疗指南（2026 年版）》指出，对于 HBV（乙肝）相关肝癌患者，只要是 HBsAg 阳性，无论是否可以检测出 HBV DNA，均应立即启动抗病毒治疗。对于 HBV 相关肝癌患者，推荐及时使用高耐药屏障的核苷（酸）类抗病毒药物，包括恩替卡韦（ETV）、替诺福韦酯（TDF）、丙酚替诺福韦（TAF）、艾米替诺福韦（TMF）或者普雷福韦（PDF）（证据等级 1，推荐 A）。合并 HBV 感染的肝癌患者，口服核苷（酸）类似物抗病毒治疗时，应该注意需要贯穿于整个治疗的全过程。

《恶性血液病药物性肝损伤诊疗指南 2025 年版》指出，对于药物导致的病毒性肝炎再激活患者，核苷（酸）类一线抗病毒药物如恩替卡韦（ETV）、替诺福韦酯（TDF）、替诺福韦艾拉酚胺（TAF）以及甲磺酸普雷福韦（PDF）是主要的治疗手段（证据等级 1，推荐 A）。

**（2）指南在乙肝治疗中的参考意义**

PDF 基于优异的临床数据优势被推荐进入《恶性血液病药物性肝损伤诊疗指南》《原发性肝癌诊疗指南（2026 年版）》，一方面标志着 PDF 与其他一线核苷（酸）药物并列，在肝癌、肝损伤患者合并乙肝感染时，均被作为一线推荐，证明 PDF 的抗病毒的优异临床数据已经被临床多个学科认可；另一方面说明了 PDF 从乙肝专科用药拓展为肝病、肿瘤、血液多学科通用抗病毒药物，乙肝治疗理念从抗病毒治疗向全周期疾病管理和并发症防控的升级。两大指南为乙肝治疗提供了肝癌防治与肝损伤管理双重视角，而 PDF 凭借肝靶向技术的独特优势，

有望成为连接乙肝治疗与肝癌防治、肝损伤管理的关键纽带，为临床医生提供更精准、更安全的治疗选择。

**3、进一步分析将 PDF 披露为一线用药的准确度**

得益于扎实的临床循证支撑，PDF 未来具有被纳入一线乙肝抗病毒药物的潜力。一方面 PDF 的关键临床试验与一线药物 TDF 阳性对照（获批的 TAF 和 TMF 均与 TDF 阳性对照），在多中心、大样本的临床研究中取得了更优的临床结果，头对头对照的优异数据为其一线用药定位提供了直接且坚实的循证依据。另一方面，PDF 已被《原发性肝癌诊疗指南（2026 年版）》列为 HBV 感染肝癌患者全治疗阶段一线抗病毒用药（证据等级 1，推荐 A），同时在《恶性血液病药物性肝损伤诊疗指南》中获 HBV 再激活肝损伤患者治疗的双重推荐，两项肝病领域核心指南的权威推荐，既是对其临床价值、安全性与有效性的高度认可，也从行业诊疗规范层面确立了其在对应细分治疗领域一线用药的临床定位，表明 PDF 未来具有被纳入一线乙肝抗病毒药物的潜力，发行人已在招股说明书中完善相关表述。

**（二）发行人选择阿德福韦为药物活性分子的原因，临床指南中不推荐使用阿德福韦的具体原因，是否影响 PDF 临床应用；TAF、TDF 和 TMF 在药物活性分子、结构设计、作用机制上的异同和创新性，与 PDF 的对比**

**1、发行人选择阿德福韦为药物活性分子的原因，临床指南中不推荐使用阿德福韦的具体原因，是否影响 PDF 临床应用**

实验显示，ADV 的活性产物 PMEA 对乙肝病毒具有优异的抑制作用，活性抗病毒成分高，且是各类已上市的一线治疗药物 TDF、TAF 和 TMF 的结构起源，详见本问题回复之“2、TAF、TDF 和 TMF 在药物活性分子、结构设计、作用机制上的异同和创新性”。阿德福韦酯在血液中不稳定，半衰期短，进入体内后快速被脂酶水解释放活性代谢产物，在体内广泛分布至肾脏、肝脏、心脏、脾脏和肺脏等多个器官，无器官分布选择性。代谢产物 PMEA 主要由肾脏排出，肾脏组织中的药物浓度最高，显示了其较高的肾毒性。在临床应用中其肾脏安全性问题导致了其给药剂量的限制性，仅获批了次疗效剂量（ADV 10mg/日）作为治疗剂量，导致其在临床应用中抗病毒效力低，耐药屏障低，常可见耐药发生，长期

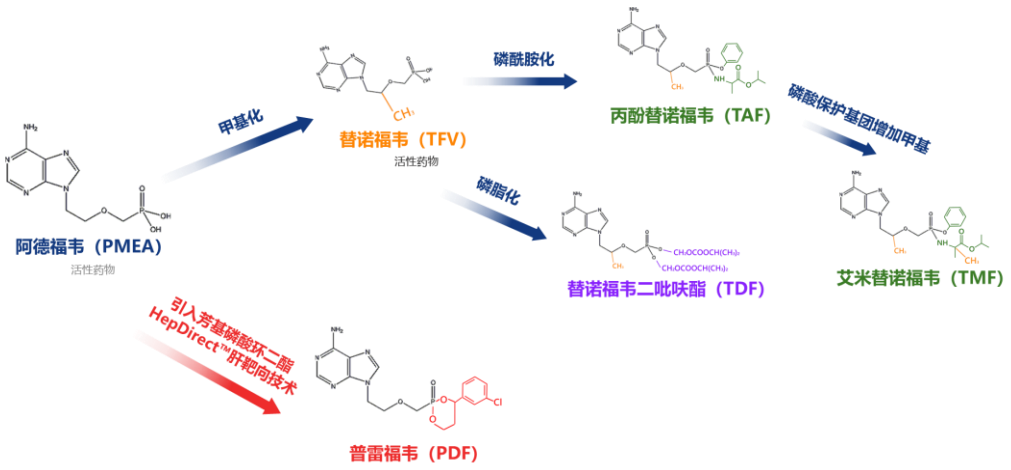
使用可见肾脏毒性及其继发的骨骼毒性，故临床指南中不推荐一线使用阿德福韦酯。

PDF 虽然与 ADV 活性代谢产物相同，但其不论从化学结构、药代动力学特征及产品的疗效安全性等均有别于 ADV，可以说是完全不同的两个产品。PDF 只有被肝脏高表达的 CYP3A4 氧化水解后才会释放活性药物 PMEA，实现了活性药物的靶向释放于肝脏，在增加肝内活性产物浓度的基础上降低了非靶器官组织的暴露量实现增效减毒。根据 PDF 的注册性临床数据显示，在核苷（酸）类药物中，具有潜在最佳的持续抑制病毒效果，与目前上市的核苷酸类药物相比具有显著降低表面抗原（HBsAg）的特点，有效弥补了现有核苷（酸）类药物在临床治疗中的未满足需求。临床试验 168 周随访数据显示出在有效性方面 PDF 病毒抑制率达 91.0%，而 TMF、TAF、TDF 和 ETV 等核苷（酸）类药物的病毒抑制率在 80.0%-88.7%之间；在安全性方面，PDF 在 48 周和 96 周随访数据中均显示，与 TDF 相比药物相关不良事件发生率显著降低（P<0.05），与 TAF 和 TMF 等报道数据相比，血脂升高风险低，也无 ETV 相关的耐药问题。此外，PDF 组的肝癌年发生率低于文献报道的其他核苷（酸）类药物。PDF 与 TDF 头对头研究结果显示，给药 48 周 PDF 即展现 HBsAg 显著下降的优势（P<0.05），随着用药时间延长至 96 周后，与 TDF 组相比，PDF 组受试者 HBsAg 较基线下降幅度和 HBsAg 下降至≤1,000 IU/mL 的受试者比例均有显著优势（P<0.05），PDF 持续用药 168 周后 HBsAg 下降至≤1,000 IU/mL 的受试者的比例高达 46%，表明 PDF 有助于让乙肝患者达到临床治愈优势人群，同时对于降低乙肝患者的肝癌发生率具有突出意义。因此基于 PDF 在临床数据展示的差异化优势，取得了临床专家认可，被纳入多个临床指南，并纳入国家医保目录。

综上，临床指南中不推荐使用阿德福韦并不影响 PDF 临床应用。

**2、TAF、TDF 和 TMF 在药物活性分子、结构设计、作用机制上的异同和创新性，与 PDF 的对比**

PDF 和 TAF、TDF、TMF 的结构源头均为 PMEA，即同属膦酰甲氧基烷基核苷酸类，后通过不同的修饰方法改善药物的吸收或穿透性，从而提升药品的抗病毒效果。具体发展路径如下简示：




TFV 和 PMEA 同属膦酰甲氧基烷基核苷酸类，通过优化侧链结构甲基化提升脂溶性和稳定性。TDF 通过磷脂化提高胃肠吸收和药物稳定性、递送效率，TDF 在血液中极不稳定，5 分钟内代谢为 TFV，无组织器官分布选择性，骨肾安全较差；药物活性分子 TFV 虽然无肝脏选择性分布，但给药剂量高达 300mg/日，因此其抗病毒效果较好。

TAF 采用磷酰胺化策略提高胃肠吸收，增加活性分子 TFV 的稳定性和脂溶性。TMF 是在 TAF 结构中增加了一个甲基，其机理、临床方案及剂量完全与 TAF 相同。相较于 TDF，TAF 和 TMF 在血液中的稳定性和细胞膜穿透性显著提高，半衰期约为 30.6～31.8 分钟；疗效与 TDF 相当，但剂量更低，骨肾安全性改善。不过，其对血脂的影响提示了潜在的心脑血管安全性风险。

PDF 是通过特异的肝靶向技术，引入芳基磷酸环二酯形成靶向性前药，提高胃肠吸收、提高稳定性、脂溶性。PDF 在血液和胃肠中很稳定，半衰期 2-6h，只有在 CYP3A4（该酶高表达于肝脏）的作用下才会释放活性药物 PMEA，从而实现了活性药物的靶向释放于肝脏，在提高疗效同时大幅降低了对其他器官的副作用，整体安全性好。

**（三）PDF 临床试验全部主要、次要疗效指标及安全性指标结果；PDF 注册临床试验中对照组后期换药的具体原因，换药前头对头对照结果有无显著差异，换药后临床数据是否仍可论证 PDF 相较于 TDF 在有效性、安全性指标上具有优势**

**1、PDF 临床试验全部主要、次要疗效指标及安全性指标结果**

PDF 的 III 期临床试验于 2020 年 6 月启动，在国内 58 家临床中心共入组患者 912 例，于 2021 年 7 月完成全部患者入组，于 2022 年 7 月已完成 III 期临床试验的核心临床阶段，2024 年 10 月完成 168 周试验及随访，主要数据显示 PDF 具有同类最佳药物的潜力。

**（1）有效性数据**

采用血清 HBV DNA 不同检测下限（20 IU/ml 和 29 IU/ml）标准分析数据显示，PDF 对乙肝病毒抑制力强，用药 48 周结果显示与 TDF 相当。同时，与 TDF 对比，给药 48 周 PDF 即展现 HBsAg 显著下降的优势（P<0.05），随着用药时间的延长，至 96 周后，与 TDF 组相比，PDF 组受试者 HBsAg 较基线下降幅度和 HBsAg 下降至≤1,000 IU/mL 受试者比例均有显著优势（P<0.05），表明 PDF 有助于让更多乙肝患者达到临床治愈优势人群条件，同时降低乙肝患者肝癌发生率。

| 项目 | 用药 48 周 | | 用药 96 周 | | 用药 168 周 |
|---|---|---|---|---|---|
| | **PDF/45mg** | **TDF/300mg** | **PDF/45mg** | **TDF/300mg** | **PDF/45mg** |
| **主要有效性指标** | | | | | |
| HBeAg 阳性人群[2]血清 HBV DNA 不同检测下限比例（29 IU/ml）[1] | 60% | 61% | 76% | 79% | 88% |
| HBeAg 阴性人群[3]血清 HBV DNA 不同检测下限比例（29 IU/ml）[1] | 93% | 90% | 98% | 97% | 96% |
| **次要有效性指标** | | | | | |
| HBeAg 阳性人群血清 HBV DNA 不同检测下限比例（20 IU/ml）[1] | 56% | 56% | 72% | 74% | 87% |
| HBeAg 阴性人群血清 HBV DNA 不同检测下限比例（20 IU/ml）[1] | 94% | 93% | 98% | 97% | 96% |
| HBeAg 阳性人群血清 HBV DNA 载量下降值（log10 IU/mL）[4] | 6.0±1.1 | 6.0±1.2 | 6.1±1.1 | 6.2±1.1 | 6.1±1.3 |
| HBeAg 阴性人群血清 HBV DNA 载量下降值（log10 IU/mL）[4] | 4.4±1.2 | 4.1±1.2 | 4.3±1.2 | -4.1±1.3 | 4.2±1.1 |
| HBeAg 阳性人群血清 HBV DNA 较基线下降≥2log10 IU/mL[5] | 100% | 99% | 100% | 100% | 99% |
| HBeAg 阴性人群血清 HBV DNA 较基线下降≥2log10 IU/mL[5] | 98% | 95% | 98% | 93% | 97% |
| HBeAg 阳性人群 ALT 复常率（%）[6] | 83% | 87% | 87% | 92% | 93% |
| HBeAg 阴性人群 ALT 复常率（%）[6] | 86% | 86% | 90% | 90% | 84% |
| HBeAg 阳性人群阴转比例（%）[7] | 12% | 13% | 22% | 21% | 33% |
| HBeAg 阳性人群血清学转换（%）[8] | 7% | 9% | 13% | 12% | 19% |
| HBeAg 阳性人群 HBsAg 定量 | -0.7±0.03 | -0.6±0.04 | -0.8±0.03 | -0.6±0.05 | -0.9±0.04 |

| 项目 | 用药 48 周 | | 用药 96 周 | | 用药 168 周 |
|---|---|---|---|---|---|
| | PDF/45mg | TDF/300mg | PDF/45mg | TDF/300mg | PDF/45mg |
| （Log10 IU/mL）结果较基线的变化值 [9] | | | | | |
| HBeAg 阴性人群 HBsAg 定量（Log10 IU/mL）结果较基线的变化值 [9] | -0.2±0.03 | -0.1±0.05 | -0.3±0.04 | -0.1±0.06 | -0.6±0.06 |
| HBeAg 阳性人群 HBsAg 下降至≤1000 IU/mL 的受试者百分比 | 22% | 18% | 30% | 22% | 37% |
| 全部人群 HBsAg 定量（Log10 IU/mL）结果较基线的变化值 [9] | -0.6±0.02 | -0.5±0.03 | -0.7±0.03 | -0.5±0.04 | -0.8±0.04 |
| 全部人群 HBsAg 下降至≤1,000 IU/mL 的受试者百分比 | 28% | 25% | 37% | 29% | 46% |
| HBeAg 阳性人群 HBeAg 定量结果较基线的变化值 | -552.6±527.5 | -452.7±527.3 | -710.7±524.1 | -624.2±522.9 | -759.3±524.1 |
| HBeAg 阳性人群抗-HBe 定量结果较基线的变化值 | -2.4±1.9 | -2.2±1.7 | -2.5±2.1 | -2.2±1.9 | -2.6±2.2 |
| HBeAg 阳性人群 HBsAg 消失的受试者百分比 | 0 | 0 | 0.3% | 0 | 0.3% |
| HBeAg 阴性人群 HBsAg 消失的受试者百分比 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 |
| HBeAg 阳性人群 HBsAg 血清学转换的受试者百分比 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0.4% |
| HBeAg 阴性人群 HBsAg 血清学转换的受试者百分比 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 |
| HBeAg 阳性人群抗-HBs 定量结果较基线的变化值 | -6.2±54.5 | -3.6±34.4 | -8.0±67.3 | -6.2±45.7 | -9.1±67.3 |
| HBeAg 阴性人群抗-HBs 定量结果较基线的变化值 | -3.1±19.4 | 5.7±85.8 | -4.0±30.1 | 5.1±107.4 | -2.4±10.7 |
| HBeAg 阳性人群耐药性突变的发生率 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 |
| HBeAg 阴性人群耐药性突变的发生率 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 |
| HBeAg 阳性人群肝纤维化 FIB-4 指数较基线的变化 | -0.4±0.9 | -0.3±0.8 | -0.4±1.0 | -0.4±0.8 | -0.4±0.9 |
| HBeAg 阴性人群肝纤维化 FIB-4 指数较基线的变化 | -0.4±1.5 | -0.7±1.6 | -0.6±1.6 | -0.2±1.3 | -0.6±1.6 |
| HBeAg 阳性人群 HBV pgRNA 结果较基线的变化值 | -1.2±1.2 | -0.9±1.3 | -1.0±1.4 | -0.8±1.4 | -1.1±0.8 |
| HBeAg 阴性人群 HBV pgRNA 结果较基线的变化值 | -0.2±1.2 | -0.0±1.0 | 0.3±1.2 | 0.5±1.1 | 0.3±1.2 |

注 1：HBeAg 血清 HBV DNA 不同检测下限比例（20 IU/ml、29 IU/ml）主要是指药物对病毒的抑制效果，其评估指标一般依据在一定检测下限的基础上病人血清病毒检测不到的百分比来计算。随着检测方法的不断更新，检测灵敏度不断提高，能够检测到的病毒载量下限值不断降低（如病毒载量的下限值由早年的 69 IU/mL 或更高降到了目前的 20 IU/mL 甚至更低），乙肝治疗指南的指标也会随之更新。临床试验设计则要在满足实施指南标准的基础上，符合药品监管部门的法律法规。

注 2：HBeAg 阳性：HBeAg 阳性慢性乙型肝炎，俗称“大三阳”，包括乙肝表面抗原（HBsAg）、乙肝 e 抗原（HBeAg）、乙肝核心抗体（抗 HBC）三项阳性。

注 3：HBeAg 阴性：HBeAg 阴性慢性乙型肝炎，俗称“小三阳”，包括乙肝表面抗原（HBsAg）、乙肝 e 抗体（抗 HBe/HBeAb）、乙肝核心抗体（抗 HBC）均为阳性。
注 4：HBV DNA 载量下降值：是评价乙肝病毒脱氧核糖核酸下降的抑制病毒指标。
注 5：HBV DNA 较基线下降≥2$\log_{10}$ IU/mL 是评估抑制病毒持续性的指标。
注 6：ALT 复常率：丙氨酸氨基转移酶（ALT）在各种病毒性肝炎的急性期所致肝细胞坏死时，会被大量释放入血中，是诊断病毒性肝炎的重要指标。
注 7：阴转率：指 HBeAg 阳性的患者 HBeAg 消失。
注 8：血清学转换：指患者 HBeAg 阴转并出现 HBeAb 的情况。
注 9：HBsAg：HBsAg 在反映 CHB 患者病情、评估疗效、选择停药时机及预测停药后疾病复发风险等方面均具有较高的临床价值。

**（2）安全性数据**

用药 48 周数据显示，PDF 副作用轻微（主要为 1 级和 2 级不良事件及相关实验室检查异常，病人表现耐受性及预后良好），与药物相关的不良事件低于 TDF，PDF 对骨骼的影响表现出优势，在肾脏方面显示出较好的安全性。因此，PDF 在安全性方面具有突出的优势，96 周安全性数据与 48 周基本一致，96 周至 168 周对照组换药 PDF 后的安全性数据表现良好。

| 项目 | 用药 48 周 | | 用药 96 周 | | 用药 96 周至 168 周 |
|---|---|---|---|---|---|
| | PDF/45mg | TDF/300mg | PDF/45mg | TDF/300mg | PDF/45mg |
| 全部不良事件[1] | 84% | 88% | 92% | 92% | 74% |
| 与试验药物相关的不良事件[2] | 51% | 68% | 59% | 72% | 31% |
| 与试验药物相关的 3 级以上不良反应发生率[3] | 0.5% | 0.7% | 1% | 0.7% | 0.4% |
| 导致脱落的与试验药物相关的不良事件发生率 | 1.2% | 0.3% | 1.2% | 0.3% | 0.6% |
| 与试验药物相关的特别关注的肝脏、肾脏、骨骼、血脂相关的不良事件发生率 | 38% | 37% | 35% | 32% | 18% |
| 严重不良事件发生率 | 5% | 6% | 10% | 7% | 6% |
| 与试验药物相关的骨相关不良事件发生率[4] | 9% | 9% | 13% | 13% | 7% |
| 髋部骨密度平均值（$g/cm^2$）[5] | 1.0±0.14 | 0.9±0.15 | 1.0±0.14 | 0.9±0.14 | 0.9±0.13 |
| 腰椎骨密度平均值（$g/cm^2$）[6] | 1.0±0.17 | 1.0±0.15 | 1.0±0.17 | 1.0±0.16 | 1.0±0.17 |
| 与试验药物相关的肾脏相关不良事件发生率[7] | 12% | 14% | 18% | 15% | 10% |
| 与试验药物相关的血脂异常[8] | 0.7% | 0.3% | 1.2% | 0.3% | 1.1% |

注 1：全部不良事件包括严重不良事件和不良事件，其中严重不良事件是指受试者接受试验用药品后出现死亡、危及生命、永久或者严重的残疾或者功能丧失、受试者需要住院治疗或者延长住院时间，以及先天性异常或者出生缺陷等不良医学事件。
注 2：与试验药物相关的不良事件是指受试者接受试验用药品后产生的不良事件。
注 3：不良事件的分级（根据常见不良反应事件评价标准（CTCAE））：1 级 轻度：无症状或轻微，仅为临床或诊断所见，无需治疗。2 级 中度：需要较小、局部或非侵入性治疗，与

年龄相当的工具性日常生活活动受限。3 级：严重或者医学上有重要意义但不会立即危及生命，导致住院或延长住院时间、致残、个人日常生活活动受限。4 级：危及生命，需要紧急治疗。5 级：与 AE 相关的死亡。
注 4：与试验药物相关的骨相关不良事件：指与药物相关的骨质疏松、骨密度降低、骨质减少不良事件。
注 5：髋部骨密度：指髋部骨骼中骨矿物含量的密度。
注 6：腰椎骨密度：指腰椎骨骼中骨矿物含量的密度。
注 7：与试验药物相关的肾脏相关不良事件：指尿路感染、蛋白尿及尿蛋白检出等。
注 8：血脂相关不良事件是引起心脑血管疾病的危险因素之一。

**2、PDF 注册临床试验中对照组后期换药的具体原因，换药前头对头对照结果有无显著差异，换药后临床数据是否仍可论证 PDF 相较于 TDF 在有效性、安全性指标上具有优势**

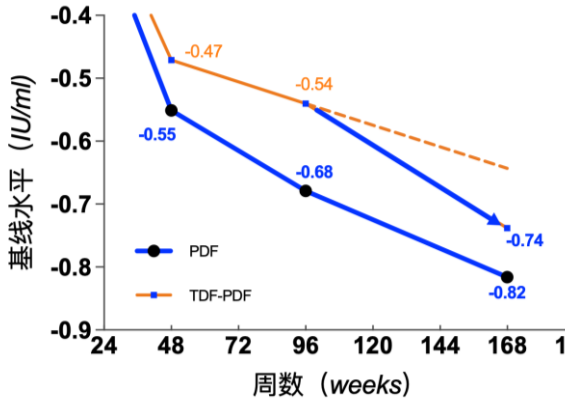
**（1）PDF 注册临床试验中对照组后期换药的具体原因**

临床应用中患者对当前用药不耐受、副作用明显、或对当前用药产生耐药等情况时有发生，在这种情况下病人需要停用目前用药并依据相关诊疗指南由医生指导病人用药进行调整，如长期使用 TDF 存在骨肾安全性问题，病人便需要调整用药。因此，临床药品特别是针对适应症为慢性疾病的治疗用药，一般需在临床试验阶段验证转换用药的安全性及疗效，为上市后用药提供更全面的循证依据。本研究方案设计参考了此类药物常见的设计类型，在充分验证试验用药和对照药长期用药的有效性、安全性比较后，将对照组转换至试验组进行试验药物，一方面进一步验证治疗用药更长期的用药安全性及疗效，同时验证药物更换后产品的有效性和安全性特点，最终为药品的注册审批提供全面、贴合临床的证据。

**（2）PDF 换药前头对头对照结果在有效性和安全性指标中均有显著优势**

在有效性方面，PDF 给药 48 和 96 周后，与 TDF 组相比，病毒学应答率相似，给药 48 周 PDF 即展现 HBsAg 幅度显著下降的优势（$P<0.05$），随着用药时间的延长，至 96 周后，与 TDF 组相比，PDF 组受试者 HBsAg 较基线下降幅度和 HBsAg 下降至≤1,000IU/mL 受试者比例均有显著优势（$P<0.05$），168 周后仍可见 HBsAg 显著下降趋势，表明 PDF 有助于让更多乙肝患者达到临床治愈优势人群条件，同时降低乙肝患者肝癌发生率。

**用药 96 周及 168 周 HBsAg 较基线下降幅度**
**（HBeAg 阳性及阴性合并人群）**




注：TDF 对照组 96 周至 168 周的 HBsAg 较基线下降幅度（橙色虚线部分）为结合前 96 周的变化情况预测的模拟变化趋势。

在安全性方面，PDF 用药 48 和 96 周数据显示，PDF 副作用轻微（主要为 1 级和 2 级不良事件及相关实验室检查异常，病人表现耐受性及预后良好），与药物相关的不良事件发生率显著低于 TDF（P<0.05），PDF 对骨骼的影响表现出优势，在肾脏方面显示出较好的安全性。

**（3）换药后临床数据仍可论证 PDF 具有良好的安全性优势，相较于 TDF 在有效性指标上具有明显优势**

根据 PDF 注册性临床试验方案，对照组 TDF 在给药 96 周后换用 PDF。TDF 换药 PDF 后的安全性数据表现良好，肾功能和骨密度可见改善。在有效性方面，换药后 TDF 组更换 PDF 组病毒抑制率由用药 96 周的 84%进一步提升至用药 168 周的 90%，显示出 PDF 在持续抑制病毒方面的突出潜力。文献显示，TAF 连续用药 168 周病毒抑制率约为 85%，与其用药 96 周时相似；TDF 使用 96 周更换至 TAF 后病毒抑制率未进一步提高。可见 PDF 在抑制率持久性、转换至 PDF 治疗抑制率均有突出优势。

| 随访时间 | PDF | TDF |
|---|---|---|
| 用药 48 周 | 70% | 71% |
| 用药 96 周 | 82% | 84% |
| 用药 144 周 | 91% | 换药 PDF 后 86% |
| 用药 168 周 | 91% | 换药 PDF 后 90% |

根据 PDF 注册性临床试验方案，48 周的 HBeAg 阳性和阴性组中，随着用

药周期增加，PDF 组下降幅度显著高于 TDF 组，具有统计学差异；96 周较 48 周，PDF 组较 TDF 组 HBsAg 较基线下降的幅度进一步扩大，两组比较，PDF 不论从 HBsAg 较基线下降幅度及 HBsAg 下降至≤1,000 IU/mL 受试者比例均有显著优于 TDF 组（P<0.05）；96 周到 168 周后，PDF 和 TDF 换药 PDF 组均呈现明显下降，较 96 周下降幅度显著增加。

综上结果显示，PDF 长期用药疗效及安全性均表现优异，对表面抗原降低影响明显。TDF 换药 PDF 后，同样展示了疗效及安全性的优秀结果，为其在临床实际用药中提供了坚实的数据支撑。

**（四）临床上评估乙肝抗病毒药物有效性、安全性的关键指标，PDF 和 ETV、TDF、TAF、TMF 在前述指标上的对比；结合相关临床研究的患者人数、入组标准、关键指标设计等，分析前述数据的可比性**

**1、临床上评估乙肝抗病毒药物有效性、安全性的关键指标，PDF 和 ETV、TDF、TAF、TMF 在前述指标上的对比**

**（1）临床上评估乙肝抗病毒药物有效性、安全性的关键指标**

在有效性方面，主要疗效指标即采用血清 HBV DNA 达到不同检测下限（20 IU/ml、29 IU/ml）的百分比，其次在近期发布的《中国慢性乙型肝炎功能性（临床）治愈临床实践专家共识》，明确 CHB 功能性（临床）治愈群体是以 HBsAg 数值的高低作为唯一的评选标准，亦是最新的重要有效性指标。安全性方面，主要系 3 级及以上不良事件发生率，其中关注度较高的指标包括骨骼、肾脏和血脂的影响。其次，鉴于抗乙肝病毒的核苷酸类药物均需要长期治疗，其他重要指标包括耐药性等情况。

**（2）PDF 和 ETV、TDF、TAF、TMF 的关键指标对比**

PDF 和 ETV、TDF、TAF、TMF 的关键指标对比如下所示：

| 项目 | ETV | TDF | TAF | TMF | PDF |
|---|---|---|---|---|---|
| **有效性关键指标** | | | | | |
| **血清 HBV DNA 检测不到或低于检测下限的受试者百分比（以 29 IU/ml 为检测下限）** | | | | | |
| HbeAg（+/-）48 周 | - | 71% | 74% | 66% | 70% |
| HbeAg（+/-）96 周 | - | 84% | 79% | 80% | 82% |
| HbeAg（+/-）144 周 | - | - | 85% | 89% | 91% |
| HbeAg（+/-）168 周 | - | - | 85% | - | 91% |
| HBsAg 定量（Log10 IU/mL）结果较基线的变化值 | | | | | |
| HBsAg 较基线下降幅度 96 周 | 未披露 | 见 TAF、TMF、PDF 数据 | 阳性组中 TAF-0.51 vs TDF：-0.64<br>阴性组中 TAF：-0.14 vs TDF：-0.10<br>（均未达统计学意义） | 阳性组中 TMF：-0.28 vs TDF：-0.30<br>阴性组中 TM：-0.43 vs TDF：-0.34<br>（均未达统计学意义） | 阳性组中 PDF：-0.82 vs TDF：-0.65（P<0.05）<br>阴性组中 PDF：-0.34 vs TDF：-0.16（P<0.05） |
| **安全性关键指标** | | | | | |
| 不良事件发生率 | 3 级及以上不良事件发生率超过 4.1% | TDF 与试验药物相关的不良事件发生率 68%，3 级及以上与药物相关不良事件发生率 0.7% | 3 级及以上不良事件发生率在 HbeAg（+）中为 5%；在 HbeAg（-）中为 4% | 3 级及以上与药物相关不良事件例数发生率为 6% | PDF 与试验药物相关的不良事件发生率 51%，显著低于 TDF（P<0.05），3 级及以上与药物相关不良事件发生率用药 48 周、 |

| 项目 | | ETV | TDF | TAF | TMF | PDF |
|---|---|---|---|---|---|---|
| | | | | | | 用药 96 周和用药 96 周至 168 周分别为 0.5%、1%和 0.4% |
| 骨骼不良事件 | >3 级的骨骼不良事件发生率 | 未披露 | 60 岁以上患者治疗 8 年累积骨折发生率达 10.2% | 无 | 无 | 无 |
| | 不良事件发生率 | 4% | 9% | TAF<5% | 6.0% | <3% |
| 肾脏不良事件 | >3 级的肾脏不良事件发生率 | 无 | 0.1%-0.3% | 无 | 无 | 无 |
| | 不良事件发生率 | 3% | 14% | 未披露 | 未披露 | 未披露 |
| 血脂不良事件 | | 2% | <1% | HBeAg（+） | 11.4% | <1% |
| | | | | TAF：6% | | |
| | | | | HBeAg（-） | | |
| | | | | TAF：4% | | |
| **其他** | | | | | | |
| 耐药性 | | 1.2% | 未见报道 | 未见报道 | 未见报道 | 无耐药报告 |
| 数据来源 | | 《慢性乙型肝炎防治指南（2022 年版）》 | PDF 注册临床研究报告 | Lancet Gastroenterol Hepatol2016；1: 185–195；1: 196–206 | Aliment Pharmacol Ther. 2021；54:1134–1149. | PDF 注册临床研究报告 |

**2、结合相关临床研究的患者人数、入组标准、关键指标设计等，分析前述数据的可比性**

| 项目 | ETV | TDF | TAF | TMF | PDF |
|---|---|---|---|---|---|
| 试验周期 | 48 周（核心）+ 长期随访 | 48 周（核心）+ 长期随访 | 48 周（核心）+ 长期随访 | 48 周（核心）+ 长期随访 | 48 周（核心）+ 长期随访 |
| 入组主要标准 | HBeAg（+）/（-）CHB 患者 | HBeAg（+）/（-）CHB 患者 | HBeAg（+）/（-）CHB 患者，含肾功能不全亚组 | HBeAg（+）/（-）CHB 患者 | HBeAg（+）/（-）CHB 患者 |
| 患者人数 | 809 | 641 | 1,298 | 1,002 | 912 |
| 主要临床终点 | HBV DNA<300copies/ml | HBV DNA<69 IU/ml | HBV DNA<29 IU/ml | HBV DNA<20 IU/ml | HBV DNA<29 IU/ml |
| 主要疗效指标 | HBV DNA 抑制率 | HBV DNA 抑制率 | HBV DNA 抑制率 | HBV DNA 抑制率 | HBV DNA 抑制率 |
| 主要安全性指标 | 3 级以上不良事件、肾 / 骨安全性 | 3 级以上不良事件、肾 / 骨安全性 | 3 级以上不良事件、肾 / 骨/血脂安全性 | 3 级以上不良事件、肾 / 骨/血脂安全性 | 3 级以上不良事件、肾 / 骨/血脂安全性 |

结合上表对比情况，PDF 和 ETV、TDF、TAF、TMF 的临床方案设计趋同，并非头对头试验，但 TAF 和 TMF 试验均以 TDF 为阳性对照，具有重要的参考意义。主要疗效指标，即采用血清 HBV DNA 达到检测下限（29 IU/ml）的百分比，PDF 的 III 期 48 周、96 周和 168 周统计分析报告显示 PDF 的病毒抑制能力具有明显优势且持久性好；PDF 副作用轻微，病人耐受性好，与试验药物相关的不良事件显著低，PDF 对骨骼和血脂的影响表现出显著优势，在肾脏方面显示出良好的安全性。未发现耐药的情况出现。

**（五）关于 PDF“有助于让乙肝患者达到临床治愈优势人群”及降低肝癌发生率的具体依据，“临床治愈优势人群”的定义，有无相应临床共识；前述表述是否准确，如否，请进行修改**

**1、PDF“有助于让乙肝患者达到临床治愈优势人群”**

根据中华肝脏病杂志 2025 年 10 月发布的《中国慢性乙型肝炎功能性（临床）治愈临床实践专家共识》（以下简称“治愈共识”），明确乙肝功能性（临床）治愈群体是以 HBsAg 数值的高低作为唯一的评选标准。

治愈共识指出 CHB 患者划分为“优选群体”“优势群体”及“优培群体”三大类，旨在通过“三优”群体的精准识别与阶梯式转化策略，提升整体治愈率。“优选群体”指基线 HBsAg 水平低（<500 IU/mL）的患者，是当前功能性（临床）治愈导向治疗的优选人群。“优势群体”指基线 HBsAg 处于较低水平（500～1,500 IU/mL）或具备特殊免疫优势（如产后女性）的患者，是功能性（临床）治愈策略的重要获益者。“优培（路上）群体”则泛指尚未达到上述标准的患者，其管理核心是通过持续的抗病毒治疗，逐步将其转化为“优势”或“优选”群体。

另一方面，在众多肝病学术研究期刊或 EASL 协会发表的文章亦说明核苷（酸）类药物长期治疗后乙肝患者的 HBsAg<1,000 IU/ml 的人群，HBsAg 转阴率明显更高，该类人群是新型优势人群。根据 GSK3228836 于 2026 年 5 月公布的 III 期临床试验数据，核苷经治 100 ≤ HBsAg < 3000 IU/mL 的乙肝患者的临床治愈率分别为 20%和 19%，分层数据显示 100 ≤ HBsAg < 1,000 IU/mL 患者的临床治愈率分别为 25%和 28%，高 HBsAg（1,000 ≤ HBsAg < 3,000 IU/mL）患者中疗效相当有限，临床治愈率仅 7%左右。可见，HBsAg<1,000 IU/ml 的人群是乙肝临床治愈的优势群体。

因此，PDF 与目前上市的核苷酸类药物相比具有显著降低表面抗原（HBsAg）的特点，有助于让更多乙肝患者达到临床治愈优势人群条件的表述准确。

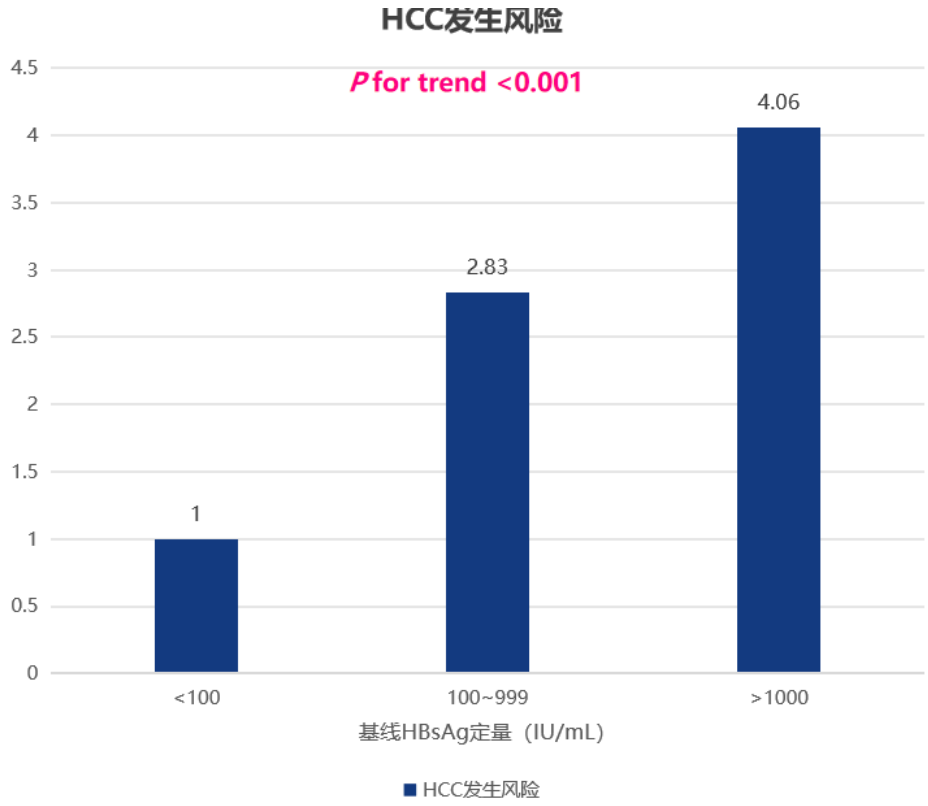
**2、PDF 降低肝癌发生率**

《原发性肝癌诊疗指南（2026 年版）》明确指出 HBV 相关肝癌全程管理的核心策略是以抗病毒治疗为基础，追求 HBsAg 清除为理想目标，降低复发风险为关键终点。

肝癌指南在术后复发风险分层部分指出：“HBsAg 水平> 1,000 IU/mL、HBV DNA 持续阳性、肝硬化程度、肿瘤大小>5cm、微血管侵犯（MVI）等均为术后早期复发（≤2 年）的独立高危因素，其中高 HBsAg 水平提示病毒复制活跃、肝组织炎症持续存在，是肿瘤复发的重要预测指标。”另一方面，在中国原发性肝癌临床登记调查（CLCS）的中期报告及多肝病学术研究期刊发表的文章亦说明，84%以上的肝癌由慢性乙肝感染引起，肝癌根治性治疗（手术切除或射频消融）后，高血清 HBsAg 水平（如＞1,000 IU/mL）与更高的复发风险相关，因此降低 HBsAg 水平对于减少肝癌发生率具有重要意义。

PDF 的 III 期研究中，肝脏恶性肿瘤年发生率约为 0.1%。包括 1 例基线时已诊断为肝硬化患者。研究显示，慢性乙肝感染是 HCC 发生的重要原因：一项纳入 347,859 例患者的研究显示，未经治疗的慢性乙肝患者 HCC 年发生率可达 0.42%，乙肝伴肝硬化患者 HCC 年发生率可达 2.97%；多项研究表明，核苷类药物如 ETV、TFV 进行抗病毒治疗后，慢性乙肝患者 HCC 的发生率仍较高，年发生率高达 0.28-1.2%[6]，肝硬化患者的发生率更高，年发生率可达 1.96%。PDF 的 HCC 发生率明显低于乙肝患者未经治疗的 HCC 发生率，同时提示 PDF 降低 HCC 发生率的潜力，与 PDF 可显著降低 HBsAg 水平有关。

[6] Kim et al. Impact of Long-Term Tenofovir Disoproxil Fumarate on Incidence of Hepatocellular Carcinoma in Patients With Chronic Hepatitis B. Cancer. 2015.121: 3631-8；
George V. et al. The risk of hepatocellular carcinoma decreases after the first 5 years of entecavir or tenofovir in Caucasians with chronic hepatitis B. Hepatology (Baltimore, Md.) 2017. 66 (5), 1444–1453；
Hou et al. Outcomes of Long-term Treatment of Chronic HBV Infection With Entecavir or Other Agents From a Randomized Trial in 24 Countries. Clin Gastr Hepat 2020;18:457–467；
Liu et al. Tenofovir disoproxil fumarate reduces hepatocellular carcinoma, decompensation and death in chronic hepatitis B patients with cirrhosis. Alim Pharm Ther. 2019;50:1037–1048.




PDF 的 III 期研究中肿瘤发生率低于或与文献报道相近，而 HCC 的发生率远低于慢性乙肝人群背景发生率，也低于其他核苷类药物文献报告的发生情况。

因此，PDF 有助于让乙肝患者达到临床治愈优势人群及降低肝癌发生率具有共识、文献及临床依据，针对临床治愈优势人群的定义表述准确。

**（六）一线核苷酸药物涉及的骨骼、肾脏、血脂等不良事件，分析其发生概率、严重程度及对患者用药的影响，是否需要临床干预、更换药物；关于 PDF 未发生耐药问题的具体依据及客观性，临床试验中是否进行耐药检测**

**1、一线核苷酸药物涉及的骨骼、肾脏、血脂等不良事件，分析其发生概率、严重程度及对患者用药的影响，是否需要临床干预、更换药物**

一线核苷酸药物涉及的骨骼、肾脏、血脂等不良事件情况详见本问题回复之“（四）临床上评估乙肝抗病毒药物有效性、安全性的关键指标，PDF 和 ETV、TDF、TAF、TMF 在前述指标上的对比；结合相关临床研究的患者人数、入组标准、关键指标设计等，分析前述数据的可比性”。数据显示一线核苷酸药物涉及的骨骼、肾脏、血脂等不良事件程度相对较轻，三级及以上不良反应发生率低。NAs 的肾脏损伤主要靶点为近端肾小管，机制为药物在肾小管上皮细胞蓄积，导

致重吸收功能受损；骨骼不良事件与低磷血症导致骨矿化障碍有关；血脂不良事件主要受到肝细胞脂质代谢的影响。

根据临床医生访谈及多项指南的查询，对于上述不良事件基本保持先基础干预、后药物调整，轻度异常不换药、重度异常才换药的原则。具体情况如下：

| 不良事件 | 严重程度 | 处理方案 |
|---|---|---|
| 肾脏 | 轻 | 监测为主，增加饮水 |
| | 中 | 基础干预，补充磷酸盐 |
| | 高 | 立即停用风险药，临时补充磷酸盐，评估肾功能后更换安全药 |
| 骨骼 | 轻 | 监测为主，适当运动 |
| | 中 | 基础干预，补充双膦酸盐 |
| | 高 | 立即停用风险药，更换安全药后持续监测 |
| 血脂 | 轻 | 生活方式干预，低脂饮食、适当运动 |
| | 中 | 口服调脂药或可评估后调整核苷酸类药物（NAs） |
| | 高 | 合并严重心血管疾病，可评估后调整核苷酸类药物（NAs） |

**2、关于 PDF 未发生耐药问题的具体依据及客观性，临床试验中是否进行耐药检测**

核苷酸类药物（NAs）的疗效强弱与 HBV DNA 聚合酶结合能力高度相关，当 HBV DNA 聚合酶氨基酸序列所发生的改变影响空间构象将会导致结合能力降低并发生耐药现象。NAs 抑制病毒复制的作用越强、越快，则产生耐药的可能性就越低。PDF 属于核苷酸类药物，同时肝靶向性效应能使其活性代谢产物浓集于肝脏，药物抗病毒效力强，能完全抑制病毒复制，耐药性发生的可能性极低。

PDF 经过国内 I、II、及 III 期长期给药随访（用药长达 168 周）研究无耐药报告，未发现耐药性的问题。独立第三方统计公司公布的 III 期 48 周统计分析报告表明，PDF 具有优异的有效性和安全性数据，能迅速并完全抑制病毒复制，耐药发生的可能性极低。整体临床试验累计暴露本药物人数约 1,500 人，III 期确证性试验暴露人群 912 例，用药时间 168 周；在研究过程中，发行人对可能病毒学反弹、病毒学突破的受试者均进行了病毒基因和耐药检测，未见耐药性突变发生。

**（七）进一步分析关于 PDF“具有同类最佳潜力的持续抑制病毒优势”“抗病毒效果具有明显优势”“在安全性方面具有突出优势”等表述是否准确，如否，请进行修改**

PDF 已经显示出未来具有被纳入一线乙肝抗病毒药物的突出潜力，其机理方面通过肝靶向技术对活性产物阿德福韦进行修饰，可将其活性成份浓集于肝脏，在增加肝内活性产物浓度的基础上降低了非靶器官组织的暴露量实现增效减毒。已有的临床前以及临床研究结果直观数据对比显示，PDF 在核苷(酸)类药物中，具有潜在最佳的持续抑制病毒效果，与目前上市的核苷酸类药物相比具有显著降低表面抗原（HBsAg）的特点，有效弥补了现有核苷（酸）类药物在临床治疗中的未满足需求。因此，PDF“具有同类最佳潜力的持续抑制病毒优势”“抗病毒效果具有明显优势”“在安全性方面具有突出优势”等表述准确。

**二、保荐机构的核查程序及核查意见：**

**（一）核查程序**

1、对发行人研发人员进行访谈，取得并查阅 PDF 的临床试验报告，了解临床终点设置情况、研究目的等，并从多个层面了解 PDF 的产品优劣势情况，以及相关表述的支撑性证据等；

2、查阅《慢性乙型肝炎防治指南（2022 年版）》《恶性血液病药物性肝损伤诊疗指南（2025 年版）》以及《原发性肝癌诊疗指南（2026 年版）》等相关指南了解乙肝治疗主要临床指南中一线用药的推荐情况，包括适用人群、推荐级别和证据级别等；

3、取得并查阅前瞻产业研究院发布的《中国肝类疾病治疗药物行业研究报告》，了解核苷酸类药物的竞品情况和市场情况；

4、查阅 ADV、ETV、TAF、TDF、TMF 等核苷酸类药物的临床前及临床研究报告，了解临床前药物活性分子、结构设计、作用机制上的异同，以及临床方案设计，有效性、安全性的关键指标的情况；

5、访谈肝病临床专家，进一步了解临床指南中不推荐使用阿德福韦的具体原因，PDF 未来被纳入一线乙肝抗病毒药物的潜力情况，PDF 注册临床试验中对照组后期换药的合理性，一线核苷酸药物涉及的骨骼、肾脏、血脂等不良事件，分析其发生概率、严重程度及对患者用药的影响情况，以及同类核苷酸类药物的优劣势对比，表面抗原降低对乙肝治愈和肝癌的影响；

6、查阅《中国慢性乙型肝炎功能性（临床）治愈临床实践专家共识》及相

关功能性治愈的文献，查阅功能性治愈相关药物最新的临床数据，了解对核苷酸类药物的影响；

7、查阅《Hepatology》杂志中 PDF 的文章发表情况及关于表面抗原高低与肝癌发生率相关性的文章。

**（二）核查意见**

经核查，保荐机构认为：

1、PDF 被推荐进入《恶性血液病药物性肝损伤诊疗指南》《原发性肝癌诊疗指南（2026 年版）》表明 PDF 未来具有被纳入一线乙肝抗病毒药物的潜力，发行人已在招股说明书中完善相关表述；

2、PDF 选择阿德福韦作为前药不影响产品的临床应用，PDF 与同类产品相比在临床前展现出更好的肝聚集性，有效解决 ADV 因毒性大导致获批剂量不足的问题，临床阶段表现出更好的有效性和安全性；

3、PDF 临床试验全部主要、次要疗效指标及安全性指标结果展示出良好的临床优势，PDF 注册临床试验中对照组后期换药系行业惯例，换药前头对头对照结果有显著差异，换药后临床数据仍可论证 PDF 相较于 TDF 在有效性、安全性指标上具有优势；

4、临床上评估乙肝抗病毒药物有效性的关键指标主要 HBV DNA 不同检测下限（20 IU/ml、29 IU/ml）的百分比和临床治愈相关 HBsAg 数值的高低，安全性的关键指标主要系 3 级及以上不良事件发生率，其中关注度较高的指标包括骨骼、肾脏和血脂的影响；PDF 与 ETV 和 TDF 的临床方案存在少量差异，主要系检测标准和要求不同所致；PDF 与 TAF 和 TMF 的临床方案基本一致；

5、关于 PDF 有助于让乙肝患者达到临床治愈优势人群及降低肝癌发生率有相应临床共识和数据支撑，前述表述准确；

6、一线核苷酸药物涉及的骨骼、肾脏、血脂等不良事件需要临床干预，并结合医生判断更换药物；PDF 未发生耐药问题报道，临床试验中进行耐药检测；

7、PDF“具有同类最佳潜力的持续抑制病毒优势”“抗病毒效果具有明显优势”“在安全性方面具有突出优势”等表述准确。

**问题 3.2 关于 PDF 市场空间**

根据申报材料，（1）相较于前次申报，发行人下调了 PDF 的预测销售规模，主要原因是 PDF 获批时间从 2024 年上半年变为 2024 年下半年，纳入医保时间推迟、乙肝治疗药物市场竞争加剧的影响等，综合审慎调低渗透率，但上调了预测各年度年均治疗费用，产品上市前 2 年预计年均治疗费用超万元；最终终端销售峰值相较于前次申报推后一年，且峰值销售额略有降低；（2）一线核苷酸类药物 ETV、TDF、TAF、TMF 于 2005 年至 2021 年获批，部分品种已销售多年且有仿制药上市，市场竞争较为激烈；（3）发行人核心产品甲磺酸普雷福韦于 2024 年 10 月获批后，2025 年上半年实现营业收入 965.25 万元，公开信息显示 PDF 于 2025 年 12 月进入国家医保药品目录；（4）公司委托凯基信诚作为独家代理进行甲磺酸普雷福韦的销售和市场推广。发行人预测 PDF 市场渗透率时，采用了与凯基信诚约定的保底销量进行预测。

请发行人披露：（1）关于 PDF 市场空间测算的具体过程，用药人数、渗透率、年均治疗费用、销售额等关键参数的确定依据；相较于前次申报的预测，PDF 获批时间推迟的原因，实际销售数据及未来预测的差异及合理性；本次申报上调各年度治疗费用且预测降幅平缓的合理性，是否存在高估；（2）乙肝患者在治疗中选择换药的频繁程度及具体原因；PDF 的推荐人群、禁忌症范围、推荐剂量及与 TMF、TAF、TDF 和 ETV 的对比，对 PDF 市场开拓的影响；（3）ETV、TDF、TAF、TMF 近年来在乙肝药物市场的份额占比、原研药销售额、销售价格变化、对应仿制药获批数量及仿制药在对应市场中的份额；结合 PDF 的新药保护期、规避晶型等专利进行仿制的难度，分析市场空间预测是否考虑竞品进一步降价或仿制药获批上市等因素影响；（4）乙肝药物在研管线的最新研发进展、功能性治愈乙肝药物的研发情况及获批前景，预计功能性治愈乙肝药物获批后对核苷酸类药物市场的影响；发行人的市场空间测算是否充分考虑前述影响；（5）PDF 纳入医保目录的最新进展及对销售价格的影响；近年来竞品纳入医保及集采后的价格、销量、市场占有份额等方面的变化，分析发行人关于市场空间预测估计对医保、集采影响的考虑是否充分，产品纳入医保、集采对发行人盈利能力的影响；（6）发行人与凯基信诚约定的保底销量的确定依据，如未实现保底销量的保障措施，基于保底销量进行市场空间测算的合理性。

请保荐机构核查并发表意见。

一、发行人披露

**（一）关于 PDF 市场空间测算的具体过程，用药人数、渗透率、年均治疗费用、销售额等关键参数的确定依据；相较于前次申报的预测，PDF 获批时间推迟的原因，实际销售数据及未来预测的差异及合理性；本次申报上调各年度治疗费用且预测降幅平缓的合理性，是否存在高估**

**1、关于 PDF 市场空间测算的具体过程，用药人数、渗透率、年均治疗费用、销售额等关键参数的确定依据**

**（1）PDF 市场空间测算逻辑**

PDF 是发行人依托肝靶向创新药物研发平台研发的具有肝靶向性的治疗慢性乙肝的 1 类创新药，该产品已于 2024 年 10 月上市销售。

PDF 市场空间=目标适应症患者×一线核苷酸药物渗透率×PDF 渗透率×年均治疗费用

其中，目标适应症患者=中国总人口数量×慢性乙肝感染率×慢性乙肝确诊率

**（2）PDF 市场空间测算的具体过程，用药人数、渗透率、年均治疗费用、销售额等关键参数的确定依据**

1）PDF 目标患者人群预估

| 测算项目 | 2024 | 2025E | 2026E | 2027E | 2028E | 2029E | 2030E | 2031E | 2032E | 2033E | 2034E |
|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|
| （1）中国乙肝感染人数[1]（百万人） | 67.04 | 65.77 | 64.47 | 62.99 | 61.46 | 59.77 | 58.33 | 57.16 | 55.99 | 54.82 | 53.65 |
| （2）慢性乙肝确诊率[2] | 37.6% | 37.8% | 38.0% | 38.2% | 38.4% | 38.6% | 38.8% | 39.0% | 39.2% | 39.4% | 39.6% |
| （3）中国慢性乙肝确诊患者人数（百万人）=（1）*（2） | 25.21 | 24.86 | 24.50 | 24.06 | 23.60 | 23.07 | 22.63 | 22.29 | 21.95 | 21.60 | 21.25 |

注 1：数据来源于前瞻产业研究院。根据《慢性乙型肝炎防治指南（2022 年版）》，目前中国慢性 HBV 感染患者数约 7,000 万人，随着新生儿、婴幼儿和其他乙肝病毒高危暴露人群乙肝疫苗接种率的进一步增加，以及基层医疗机构对于注射器具安全性注射的规范进一步提升，国内每年新发的乙肝病毒携带者的数量逐年下降，导致了整体存量乙肝病毒感染者数量的下降，预计将从 2024 年的 6,704 万人逐步下降至 2034 年的 5,365 万人；

注 2：据《Countdown to 2030: eliminating hepatitis B disease, China, Bull World Health Organ. 2019 Mar 1; 97（3）: 230–238.》文献报道，中国乙肝病毒感染者发展为慢性乙肝患者的比例约为 37%，未来将有稳定提升。

2）核苷（酸）类药物市场规模和一线核苷（酸）类市场渗透率预测

| 测算项目 | 2024 | 2025E | 2026E | 2027E | 2028E | 2029E | 2030E | 2031E | 2032E | 2033E | 2034E |
|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|
| （4）一线核苷（酸）类抗病毒药物渗透率[1] | 32.00% | 33.00% | 34.00% | 35.00% | 40.00% | 45.00% | 45.00% | 50.50% | 50.50% | 50.50% | 50.50% |
| （5）功能性治愈药物影响渗透率系数 | 100% | 100% | 100% | 98% | 98% | 98% | 98% | 98% | 98% | 98% | 98% |
| （6）中国一线核苷（酸）类药物治疗人数（百万人）=（3）*（4）*（5） | 8.07 | 8.20 | 8.33 | 8.26 | 9.26 | 10.18 | 9.98 | 11.04 | 10.87 | 10.69 | 10.52 |

注 1：根据前瞻产业研究院数据，一线核苷类药物作用强，耐药率发生率低，不良反应少，ETV、TDF、TAF、TMF 及 PDF 等已进入医保目录，且 ETV、TDF、TAF 已纳入国家集中采购目录，因此药物具有很强的可及性。目前正在使用非一线核苷类药物的患者，也会逐步转向使用一线核苷类药物。

截至本问询回复出具日，TAF、TDF、ETV 均已有仿制药获批上市，且均有同类产品被纳入集中采购目录。随着更多一线核苷（酸）类药物因为专利过期仿制药上市后被纳入集采目录，一线核苷（酸）类药物渗透率将从 2024 年的 32.0%提升至 2031 年的 50.50%，此

后渗透率基本稳定。结合 GSK3228836 注射液的注册审评周期，预计该产品有望于 2026 年底或 2027 年初获批上市销售，于 2028 年正式纳入医保执行。发行人考虑到该产品披露的临床数据，预测市场空间时按照 2027 年起在现有预测渗透率基础上每年乘以 98%衰减系数的方式测算一线核苷酸药物用药人数，10 年内达到 19%的用药人数递减。

3）PDF 的市场渗透率预测

| 测算项目 | 2024 | 2025E | 2026E | 2027E | 2028E | 2029E | 2030E | 2031E | 2032E | 2033E | 2034E |
|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|
| （7）PDF 药物渗透率 | 0.01% | 0.12% | 0.80% | 1.61% | 2.16% | 2.95% | 3.24% | 3.40% | 3.23% | 3.17% | 3.11% |
| （8）PDF 药物治疗人数（万人）=（6）*（7）*100 | 0.08 | 1.00 | 6.67 | 13.33 | 20.00 | 30.00 | 32.37 | 37.57 | 35.14 | 33.89 | 32.67 |

①峰值渗透率

PDF 于 2024 年 10 月获批上市，该产品已于 2025 年完成医保谈判准入工作，于 2026 年开始按照纳入医保目录后的价格进行销售推广，凭借优异的有效性和安全性指标，预计纳入医保后 PDF 将迅速放量。同时，结合发行人与独家代理商凯基信诚签署的销售代理协议之销售预计保底销量 12 万盒、80 万盒、160 万盒、240 万盒和 360 万盒，发行人对 PDF 市场渗透率进行了审慎预估，采用保底销量预测 2025 年至 2029 年的渗透率。

A.全球药物渗透率情况

考虑到国内尚未有充分权威的借鉴数据，因此参考美国市场的统计数据。药物研发领域国际顶尖综述期刊《Nature Reviews Drug Discovery》分析了 1998 至 2009 年由美国 FDA 标准审查获批上市的 50 个药品（包括 29 个同类第二、13 个同类第三和 8 个同类第四）

的美国市场份额峰值情况，统计数据显示同类第四个上市产品的平均市场份额峰值约为 12%[7]。发行人预测 PDF 的渗透率为 3.4%，相对审慎。

B.核苷酸类一线药物渗透率数据

2019 年 ETV、TDF 的仿制药被纳入 4+7 城市药品集中采购目录及联盟地区药品集中采购目录，药物销售价格大幅下降。然而，疗效更好的创新药 TMF 在维持较高定价（年治疗费用约 5,472 元）的同时，渗透率却保持快速提升。

综合考虑目前已获批产品情况及未来市场竞争格局，PDF 系中国乙肝治疗领域第二个获批的核苷酸类国产创新药物，得益于优异的产品临床疗效及安全性优势，预计 PDF 的峰值用药人数渗透率为 3.40%，具有合理性。

②到达峰值时间

根据 David 等人发表在《Nature Reviews Drug Discovery》的论文，该文章统计了 61 款美国上市药物在上市后达到销售峰值的时间分布情况，发现药物销售额达峰时间的平均值大约是上市后的 5-6 年，PDF 于 2024 年在中国获批上市，预计上市 6 年后 PDF 将到达销售额峰值，发行人预测 PDF 到达销售额峰值的时间为 2029 年。

③仿制药上市时间

根据《中华人民共和国药品管理法实施条例（2026 年修订版）》、国家药监局关于发布《药品试验数据保护实施办法》的公告（2026 年第 47 号）、国家药监局药审中心关于发布《药品试验数据保护工作程序》的通知（药审业 2026 年第 158 号）相关规定，获批的药

[7] Regnier, S., Ridley, D. Forecasting market share in the US pharmaceutical market. Nature Reviews Drug Discovery

物由“专利壁垒期”和“数据保护壁垒期”（药品在境内获得批准之日起计算，不超过 6 年）共同保护，两者可以衔接，取其时间更长者作为有效壁垒。鉴于 PDF 于 2024 年获批上市，预计 PDF 在上市后 6 年内可享受数据保护，该期间内受仿制药冲击的可能性较小。发行人已于 2026 年 5 月提交对 PDF 给予药品试验保护的申请。发行人谨慎预计 PDF 在 2030 年可能会有少量仿制药可以绕开公司的晶型专利保护并在相对高成本制造要求下获批上市，发行人的 PDF 的市占率将保持稳定。

4）PDF 的治疗费用

| 测算项目 | 2024 | 2025E | 2026E | 2027E | 2028E | 2029E | 2030E | 2031E | 2032E | 2033E | 2034E |
|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|
| （9）PDF 年均治疗费用（元） | 10,356 | 10,356 | 4,860 | 4,860 | 4,374 | 4,374 | 3,062 | 3,062 | 2,756 | 2,756 | 2,480 |

发行人亦结合医保准入进展及数据保护期到期情况，设置了价格螺旋下降机制。本次申报的预计年治疗费用主要是参考竞品 TMF 价格变化情况进行预测。TMF 在纳入医保 4 年后持续保持价格稳定（2022 年至 2025 年均为 456 元），2026 年纳入医保价为 429 元，较 2025 年下降 6%，降幅较为温和。预计 PDF 在纳入医保后至少 2 年内保持价格稳定，2 年后参考 TMF 的医保续保降价幅度，预计 PDF 医保续保的降幅为 10%。专利到期冲击方面，考虑到 TAF 在 2022 年国内专利到期后降价 28%。参考 TAF 的产品销售价格变化，并集合医保谈判续保、市场竞争加剧及专利到期因素影响，预计 PDF 将于 2030 年降价 30%，具有合理性。同类创新药物价格情况如下所示：

单位：元

| 核苷（酸）类一线药物 | 2026 年治疗费用 |
|---|---|
| 恩替卡韦原研药-博路定 | 7,278.69 |
| TDF 原研药-韦瑞德 | 3,952.92 |
| TAF 原研药-韦立德 | 4,530.96 |

| 核苷（酸）类一线药物 | 2026 年治疗费用 |
| --- | --- |
| TMF-恒沐 | 5,144.40 |

5）PDF 的终端销售额

| 测算项目 | 2024 | 2025E | 2026E | 2027E | 2028E | 2029E | 2030E | 2031E | 2032E | 2033E | 2034E |
| --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- |
| （10）PDF 终端销售额（亿元）=（8）*（9）/10,000 | 0.08 | 1.04 | 3.24 | 6.48 | 8.75 | 13.12 | 9.91 | 11.50 | 9.68 | 9.34 | 8.10 |

**2、相较于前次申报的预测，PDF 获批时间推迟的原因，实际销售数据及未来预测的差异及合理性**

前次申报 PDF 尚处于注册审评阶段，发行人原预计产品有望于 2024 年上半年获批并在 2025 年正式纳入医保支付范围。由于 CDE 审评节奏存在一定不确定性，最终 PDF 于 2024 年 10 月获批，稍晚于前次申报预期。

国家医保药品目录调整工作一般于 6-7 月正式启动，经过形式审查、专家评审、谈判竞价等程序，于 12 月公布，于次年 1 月 1 日正式执行。因此，发行人 PDF 产品于 2024 年 10 月获批，未能在上市当年参与医保药品目录调整工作，虽然发行人已于 2025 年完成 PDF 的医保谈判准入工作，于 2026 年开始按照纳入医保目录后的价格进行销售推广，但是由于实际纳入医保获正式执行的时间较前次申报时的预期推迟 1 年，导致 PDF 的销售放量节奏整体推迟 1 年。本次申报与前次申报实际销售数据及未来预测存在差异，主要系一线核苷酸药物用药人数、PDF 渗透率及年均治疗费用等核心参数预测更加谨慎导致存在差异，具体分析如下：

**（1）一线核苷酸药物用药人数**

本次申报预测的慢性乙肝感染率、诊断率及一线核苷酸药物渗透率与前次申报保持一致。本次申报更新了中国人口数，并考虑了 2027 年（药品上市第 4 年）后功能性治愈产品的获批可能，根据目前功能性治愈在研管线披露的临床数据，预计至多 19%的患者有望实现功能性治愈，考虑上述患者人群比例，预测时按照 2027 年起每年人数递减的方式测算一线核苷酸药物用药人数，整体用药人数预测更加谨慎，具体对比如下：

单位：百万人

| 项目 | 药品上市第 1 年 | 药品上市第 2 年 | 药品上市第 3 年 | 药品上市第 4 年 | 药品上市第 5 年 | 药品上市第 6 年 | 药品上市第 7 年 | 药品上市第 8 年 |
|---|---|---|---|---|---|---|---|---|
| 本次 | 8.07 | 8.20 | 8.33 | 8.26 | 9.26 | 10.18 | 9.98 | 11.04 |
| 前次 | 8.10 | 8.20 | 8.30 | 8.40 | 9.40 | 10.40 | 10.20 | 11.30 |

**（2）PDF 渗透率**

前次申报 PDF 尚处于注册审评阶段，发行人原预计产品有望于 2024 年上半年获批并于 2025 年开始按照纳入医保目录后的价格进行销售推广。最终，PDF

于 2024 年 10 月获批，于 2025 年完成医保谈判准入工作，于 2026 年开始按照纳入医保目录后的价格进行销售推广。由于实际纳入医保获正式执行的时间较前次申报推迟 1 年，结合发行人与独家代理商凯基信诚签署的销售代理协议之销售预计，保底销量 12 万盒、80 万盒、160 万盒、240 万盒和 360 万盒，发行人对 PDF 市场渗透率进行了审慎预估，采用保底销量进行预测，市场渗透率爬升相较前次申报整体后推一年。考虑纳入医保时间推迟及乙肝治疗药物市场竞争加剧的影响，整体渗透率预测更加谨慎，本次申报预测将 PDF 的峰值渗透率审慎调低为 3.40%，具有合理性。

| 项目 | 药品上市第 1 年 | 药品上市第 2 年 | 药品上市第 3 年 | 药品上市第 4 年 | 药品上市第 5 年 | 药品上市第 6 年 | 药品上市第 7 年 | 药品上市第 8 年 |
|---|---|---|---|---|---|---|---|---|
| 本次 | 0.01% | 0.12% | 0.80% | 1.61% | 2.16% | 2.95% | 3.24% | 3.40% |
| 前次 | 0.10% | 0.90% | 1.90% | 3.50% | 4.30% | 4.50% | 4.50% | 4.50% |

**（3）PDF 年治疗费用**

2024 年及 2025 年，PDF 尚未纳入医保，采用全患者自费模式，终端价为 863 元/盒，对应年治疗费用为 10,356 元。2026 年，医保支付标准为 405 元/盒，对应年治疗费用为 4,860 元。

与前次申报相同，本次申报发行人亦结合医保准入进展及专利到期情况，设置了价格螺旋下降机制。本次申报的预计年治疗费用降幅较前次申报降幅相对平缓，主要是参考竞品 TMF 价格变化情况进行预测。TMF 在纳入医保后 4 年内价格保持稳定（2022 年至 2025 年均为 456 元），2026 年医保支付标准降至 429 元/盒，较 2025 年下降 6%，降幅较为温和。根据《基本医疗保险用药管理暂行办法》的规定，谈判药品的协议有效期为两年，因此预计 PDF 在纳入医保后至少 2 年内保持价格稳定，2 年后参考 TMF 的医保续保降价幅度，预计 PDF 医保协议续签时的价格降幅为 10%。专利到期冲击方面，考虑到 TAF 在 2022 年国内仿制药上市后降价 28%。参考 TAF 的产品销售价格变化，并结合医保协议续签、市场竞争加剧及专利到期因素影响，预计 PDF 将于 2030 年降价 30%，整体降价幅度预测更加谨慎，具有合理性。

单位：元

| 项目 | 药品上市第1年 | 药品上市第2年 | 药品上市第3年 | 药品上市第4年 | 药品上市第5年 | 药品上市第6年 | 药品上市第7年 | 药品上市第8年 |
|---|---|---|---|---|---|---|---|---|
| 本次 | 10,356 | 10,356 | 4,860 | 4,860 | 4,374 | 4,374 | 3,062 | 3,062 |
| 前次 | 5,826 | 5,826 | 4,660 | 4,660 | 3,728 | 2,983 | 2,983 | 2,386 |

**（4）PDF 终端销售额**

本次申报预计 PDF 上市后第 6 年销售额达峰，终端销售额峰值为 13.12 亿元，相较于前次申报预计的 2028 年销售额达峰推后 1 年，主要系 PDF 纳入医保获执行的时间较前次申报推迟 1 年所致，具有合理性。本次申报预计的峰值销售额 13.12 亿元与前次申报预计的 15.10 亿元峰值销售额略有降低，主要系考虑纳入医保时间推迟、乙肝治疗药物市场竞争加剧的影响以及充分谨慎评估合作伙伴凯基信诚承诺的保底销量为依据，综合审慎调低渗透率，具有合理性。

单位：亿元

| 项目 | 药品上市第1年 | 药品上市第2年 | 药品上市第3年 | 药品上市第4年 | 药品上市第5年 | 药品上市第6年 | 药品上市第7年 | 药品上市第8年 |
|---|---|---|---|---|---|---|---|---|
| 本次 | 0.08 | 1.04 | 3.24 | 6.48 | 8.75 | 13.12 | 9.91 | 11.50 |
| 前次 | 0.50 | 4.30 | 7.40 | 13.70 | 15.10 | 13.90 | 13.70 | 12.10 |

**3、本次申报上调各年度治疗费用且预测降幅平缓的合理性，不存在高估**

2024 年及 2025 年，PDF 尚未纳入医保，采用全患者自费模式，终端价为 863 元/盒，年治疗费用为 10,356 元，较前次申报预计的纳入医保正式执行时间推迟一年，在自费模式下 PDF 的终端价格更高，具有合理性。

本次申报发行人 PDF 已于 2025 年完成医保谈判准入工作，于 2026 年开始按照纳入医保目录后的价格进行销售推广，终端价为 405 元/盒，因此本次申报按照纳入医保正式执行的年均治疗费用 4,860 元进行预测，符合 PDF 实际医保准入及销售推广情况。

与前次申报相同，本次申报发行人亦结合医保准入进展及专利到期情况，设置了价格螺旋下降机制。本次申报的预计年治疗费用降幅较前次申报降幅相对平缓，主要是参考竞品 TMF 价格变化情况进行谨慎预测。TMF 在纳入医保 4 年后持续保持价格稳定（2022 年至 2025 年均为 456 元），2026 年纳入医保价为 429 元，较 2025 年下降 6%，降幅较为温和。预计 PDF 在纳入医保后至少 2 年内保

持价格稳定，2 年后参考 TMF 的医保续保降价幅度，预计 PDF 医保续保的降幅为 10%。专利到期冲击方面，考虑到 TAF 在 2022 年国内专利到期后降价 28%。参考 TAF 的产品销售价格变化，并集合医保谈判续保、市场竞争加剧及专利到期因素影响，预计 PDF 将于 2030 年降价 30%，具有合理性。

综上所述，本次申报结合 PDF 实际纳入医保价格进行预测，结合医保准入进展及专利到期情况设置了价格螺旋下降机制，预测产品价格降幅平缓与同类创新药竞品 TMF 的价格降幅一致，更加谨慎，不存在高估的情形。

**（二）乙肝患者在治疗中选择换药的频繁程度及具体原因；PDF 的推荐人群、禁忌症范围、推荐剂量及与 TMF、TAF、TDF 和 ETV 的对比，对 PDF 市场开拓的影响**

**1、乙肝患者在治疗中选择换药的频繁程度及具体原因**

当前已获批的乙肝治疗药物主要为核苷（酸）类药物（NAs）和干扰素-α（包括 Peg-IFNα），两者均为指南一线用药，以核苷（酸）类药物应用最为广泛。数据显示，核苷（酸）类药物可以有效抑制乙肝病毒繁殖，但其单独用药无法治愈慢性乙肝，因此绝大多数患者需要长期甚至终身服药。在治疗过程中，患者为实现持续有效地抑制病毒复制、延缓疾病进展、提高生活质量或最大程度地减少耐药和不良反应风险等目的，在治疗中会在医生指导下进行换药，具体分析如下：

| 序号 | 换药原因类型 | 具体情形 |
|---|---|---|
| 1 | 应答不佳及低病毒血症 | 尽管强效低耐药口服抗病毒治疗能使 HBV 复制受到强力抑制，但部分患者仍存在应答不佳及低病毒血症。对恩替卡韦、TDF 或 TAF 的应答不佳或低病毒血症，需调整 NAs 治疗。 |
| 2 | 发生耐药 | 若患者通过基因型耐药检测确认了对当前所用核苷（酸）类药物的耐药突变，一旦确认耐药，需立即换用或加用无交叉耐药的更强效药物（如将 ETV 换用为 TDF 或 TAF 等）。 |
| 3 | 不良反应或安全问题 | NAs 总体安全性和耐受性良好，但在临床应用中仍有少见、罕见严重不良反应的发生，如肾功能不全（尤其是服用 TDF、ADV）、低磷性骨病（尤其是服用 TDF、ADV）、肌炎 / 横纹肌溶解、乳酸酸中毒等（尤其是服用 ETV）。用药前应仔细询问相关病史，以降低风险。对治疗中出现血肌酐、肌酸激酶或乳酸脱氢酶水平明显升高，并伴相应临床表现的患者，应密切观察。一旦确诊为上述不良反应者，及时停药并换用其他药物，同时积极给予相应治疗。 |
| 4 | 治疗策略优化 | 如原使用干扰素治疗方案的患者，由于单独用药抗病毒能力弱，疗效不理想，且给药途径为皮下注射给药，患者治疗依从性较差，药物不良反应较为明显，出于治疗策略优化考量，换用核苷（酸）类药物。 |

| 序号 | 换药原因类型 | 具体情形 |
| --- | --- | --- |
| | | 对于部分优势人群，在 HBV DNA 和乙肝表面抗原指标达到一定水平后，为追求更高的治疗目标（如功能性治愈），可能会在 NAs 基础上进行联合或序贯治疗。 |

**2、PDF 的推荐人群、禁忌症范围、推荐剂量及与 TMF、TAF、TDF 和 ETV 的对比，对 PDF 市场开拓的影响**

PDF 的推荐人群、禁忌症范围、推荐剂量等与 TMF、TAF、TDF 和 ETV 的对比情况如下所示：

| 药物全称 | | PDF | TMF | TAF | TDF | ETV |
|---|---|---|---|---|---|---|
| 基本情况 | 国内上市时间 | 2024 年 | 2021 年 | 2019 年 | 2014 年 | 2005 年 |
| | 原研厂家 | 发行人 | 翰森制药 | 吉利德 | 葛兰素史克（吉利德授权） | 百事美施贵宝 |
| | 推荐人群 | 慢性乙型肝炎成人患者 | 慢性乙型肝炎成人患者 | 慢性乙型肝炎成人患者及 12 岁以上青少年 | 慢性乙型肝炎成人患者及 12 岁以上青少年 | 慢性乙型肝炎成人患者及 2 岁以上儿童 |
| | 禁忌症范围 | 禁用于对本品活性成分或任何一种辅料过敏的患者 | 禁用于对本品活性成分或任何一种辅料过敏的患者 | 禁用于对本品活性成分或任何一种辅料过敏的患者 | 禁用于对本品活性成分或任何一种辅料过敏的患者 | 禁用于对本品活性成分或任何一种辅料过敏的患者 |
| | 推荐剂量 | 45mg/日 | 25mg/日 | 25mg/日 | 300mg/日 | 0.5mg/日（初治）；1.0mg/日（拉米夫定耐药） |
| | 服用方式 | 每日一片不受餐食影响 | 每日一片随餐服用 | 每日一片随餐服用 | 每日一片不受食物影响 | 空腹 |
| | 半衰期 | 2-6h | 31.8min | 30.6min | <5min | 15h |

注：在《慢性乙型肝炎防治指南（2022 年版）》中，明确提出首选富马酸替诺福韦二吡呋酯（TDF）、丙酚替诺福韦（TAF）、恩替卡韦（ETV）、艾米替诺福韦片（TMF）为乙肝治疗一线药物；ETV 作为早期的核苷类似物药物，相比 TDF 与 TAF，其抗病毒作用相对较弱。与使用 TAF 和 TDF 治疗的患者相比，使用 ETV 治疗的患者，在 5 年和 10 年发生肝硬化及肝癌等肝脏并发症方面存在相对更高的风险。同时，与 TDF 和 TAF 相比，ETV 存在相对较高的耐药性。因此，ETV 由于治疗效果上存在不足，与目前已经上市的 TDF、TAF 以及 TMF 等新一代核苷酸类药物的可比性不足。

PDF 与 TMF、TAF、TDF 和 ETV 在有效性、安全性等临床指标方面的对比参见本回复报告之“问题 3.1 关于 PDF 临床优势”之“（四）临床上评估乙肝抗病毒药物有效性、安全性的关键指标，PDF 和 ETV、TDF、TAF、TMF 在前述指标上的对比……”之相关回复。

如上表所示，PDF 的推荐人群、禁忌症范围与 TMF、TAF、TDF 和 ETV 并无显著差异，在推荐剂量上与其他竞品存在一定差异，但该等因素并非临床及患者用药决策的关键考量因素，药物本身的有效性和安全性才是决定临床及患者用药决策的核心考量因素。

PDF 通过肝靶向递送系统在肝脏内实现精准药物释放，在提升疗效的同时降低了肝外组织毒性，在核苷（酸）类药物中，具有潜在最佳的持续抑制病毒效果，以及与目前上市的核苷酸类药物相比具有显著降低表面抗原（HBsAg）的特点，有效弥补了现有核苷（酸）类药物在临床治疗中的未满足需求。临床试验 168 周随访数据显示出在有效性方面 PDF 病毒抑制率达 91.0%，而 TMF、TAF、TDF 和 ETV 等核苷（酸）类药物的病毒抑制率在 80.0%-88.7%之间；在安全性方面，PDF 在 48 周和 96 周随访数据中均显示，与 TDF 相比药物相关不良事件发生率显著降低（P<0.05），与 TAF 和 TMF 等报道数据相比，血脂升高风险低，也无 ETV 相关的耐药问题。此外，PDF 组的肝癌年发生率低于文献报道的其他核苷（酸）类药物。PDF 与 TDF 头对头研究结果显示，给药 48 周 PDF 即展现 HBsAg 显著下降的优势（P<0.05），随着用药时间延长至 96 周后，与 TDF 组相比，PDF 组受试者 HBsAg 较基线下降幅度和 HBsAg 下降至≤1,000 IU/mL 的受试者比例均有显著优势（P<0.05），PDF 持续用药 168 周后 HBsAg 下降至≤1,000 IU/mL 的受试者的比例高达 46%，表明 PDF 有助于让乙肝患者达到临床治愈优势人群，同时对于降低乙肝患者的肝癌发生率具有突出意义。

基于突出的有效性及安全性优势，PDF 充分满足了未被满足的乙肝治疗临床需求，可广泛应用于乙肝抗病毒治疗，并在下述类型的乙肝患者中具有差异化竞争优势：

| 序号 | 类型 | 具体适用情形 |
|---|---|---|
| 1 | HBV 感染患者且未达临床治愈的优势人群及高病毒载量降病毒需求患者（经治/初治） | （1）PDF 降表面抗原效果优异，可为临床治愈奠定基础。<br>（2）PDF 病毒抑制率达 91.0%，而 TMF、TAF、TDF 和 ETV 等核苷（酸）类药物的病毒抑制率在 80.0%-88.7%之间，且 PDF 对高病毒载量患者疗效佳，能让更多患者病毒转阴。 |
| 2 | 低病毒血症患者及安全性指标不达标患者（经治/初治） | （1）指南建议对低病毒血症患者换用新药治疗，PDF 是最新一代核苷（酸）类药物，具有优异的临床指标，可以切入低病毒血症患者的换药治疗。 |

| 序号 | 类型 | 具体适用情形 |
| --- | --- | --- |
| | | （2）对于血脂、骨骼、肾脏安全性不达标的患者，PDF 与 TDF 相比药物相关不良事件发生率显著降低（P<0.05），且未出现 TAF 和 TMF 相关的高血脂风险，也无 ETV 相关的耐药问题。 |
| 3 | 家族史/合并症患者（经治/初治） | （1）对于存在肝癌、肝硬化家族史的患者，需要积极选用强效方案规范长期治疗。<br>（2）对于高血脂患者，PDF 对血脂的影响小，可进行长期抗病毒治疗。<br>（3）对于合并肿瘤患者，抗病毒要求高，病毒水平达标才能进行下一步治疗，通常需选用强效抗病毒药物。 |

注：低病毒血症是指在接受规范、一线口服抗病毒药物（如恩替卡韦、替诺福韦、丙酚替诺福韦等）治疗至少 48 周后，患者血液中仍可检测到乙肝病毒 DNA，但水平较低（通常界定在 20 IU/mL 至 2,000 IU/mL 之间）

如上所述，PDF 充分满足了未被满足的乙肝治疗临床需求，可广泛应用于乙肝抗病毒治疗，并在 HBV 感染患者且未达临床治愈的优势人群及高病毒载量将病毒需求患者、低病毒血症患者及安全性指标不达标患者、家族史/合并症患者中具有突出的差异化竞争优势，有助于 PDF 在市场推广和临床应用中快速渗透。

**（三）ETV、TDF、TAF、TMF 近年来在乙肝药物市场的份额占比、原研药销售额、销售价格变化、对应仿制药获批数量及仿制药在对应市场中的份额；结合 PDF 的新药保护期、规避晶型等专利进行仿制的难度，分析市场空间预测是否考虑竞品进一步降价或仿制药获批上市等因素影响；**

**1、ETV、TDF、TAF、TMF 近年来在乙肝药物市场的份额占比、原研药销售额、销售价格变化、对应仿制药获批数量及仿制药在对应市场中的份额**

ETV、TDF、TAF 和 TMF 原研药及其首仿药上市情况如下：

| 药品名称 | 首次获批的国家 | 原研药上市时间 | 首仿药上市时间和地点 | 化合物专利到期时间 | 市场独占期 |
| --- | --- | --- | --- | --- | --- |
| ETV | 美国 | 2005 年 3 月 | 2014 年 8 月美国 | 2011 年 | 5 年 |
| TDF | 欧洲 | 2008 年 4 月[注 2] | 2018 年 1 月美国 | 2017 年 | 无[注 2] |
| TAF | 美国 | 2016 年 11 月 | 2023 年 3 月美国 | 2021 年 | 5 年 |
| TMF | 中国 | 2021 年 6 月 | 无 | 2033 年 | 5 年 |

注 1：原研药上市时间、首仿药上市时间均为在首次获批国家的上市日期，化合物专利到期时间为在首次获批国家所申请专利的到期时间，市场独占期为根据首次获批国家相关法规所规定的新药市场独占期。

注 2:TDF 于 2001 年 10 月获批上市时适应症为 HIV，新增慢乙肝适应症美国上市时间为 2008 年 8 月，欧洲上市时间为 2008 年 4 月，欧洲略早于美国，因为是增加适应症，因此无市场

独占期。

2022 年至 2024 年，ETV、TDF、TAF、TMF 各自原研药及仿制药在乙肝药物市场的份额占比、销售额变化情况如下所示：

单位：亿元

| 药品种类 | 截至 2024 年末批准文号数量 | 2022 | | 2023 | | 2024 | |
|---|---|---|---|---|---|---|---|
| | | 销售额 | 市场份额 | 销售额 | 市场份额 | 销售额 | 市场份额 |
| ETV 原研 | 百时美施贵宝 1 个产品 | 6.1 | 7.0% | 5.8 | 6.2% | 5.2 | 5.2% |
| ETV 仿制药 | 正大天晴、齐鲁制药等厂商 45 个产品 | 23.9 | 27.2% | 21.8 | 23.4% | 19.9 | 19.8% |
| **ETV 小计** | **46** | **30.0** | **34.2%** | **27.6** | **29.6%** | **25.1** | **25.0%** |
| TDF 原研 | 吉利德 1 个产品 | 12.0 | 13.6% | 9.8 | 10.6% | 9.0 | 9.0% |
| TDF 仿制药 | 正大天晴、成都倍特等厂商 28 个产品 | 10.8 | 12.2% | 9.0 | 9.7% | 8.1 | 8.1% |
| **TDF 小计** | **29** | **22.8** | **25.8%** | **18.8** | **20.3%** | **17.1** | **17.1%** |
| TAF 原研 | 吉利德 1 个产品 | 13.1 | 14.9% | 18.3 | 19.7% | 22.0 | 21.9% |
| TAF 仿制药 | 正大天晴、成都苑东等厂商 40 个产品 | 2.7 | 3.0% | 6.6 | 7.2% | 10.1 | 10.0% |
| **TAF 小计** | **41** | **15.8** | **17.9%** | **24.9** | **26.9%** | **32.1** | **31.9%** |
| TMF | 豪森药业 1 个产品 | 3.0 | 3.4% | 7.2 | 7.8% | 13.4 | 13.4% |
| **TMF 小计** | **1** | **3.0** | **3.4%** | **7.2** | **7.8%** | **13.4** | **13.4%** |
| **原研药合计** | **4** | **34.2** | **38.9%** | **41.1** | **44.3%** | **49.6** | **49.5%** |
| **仿制药合计** | **113** | **37.4** | **42.4%** | **37.4** | **40.3%** | **38.1** | **37.9%** |

数据来源：前瞻产业研究院

如上表所示，ETV 和 TDF 受集采影响市场销售份额处于萎缩状态，且获批的众多仿制药文号中仅有不超过 10 家仿制药企业纳入“4+7”药品集中采购。TAF 及 TMF 基于优异的疗效，整体市场份额处于上升趋势。原研药基于其出色的临床疗效及相对较高的市场定价，在乙肝药物市场中的市场份额处于上升趋势，

而仿制药受带量采购降价因素影响趋于萎缩。

仿制药获批数量方面，截至 2024 年末，ETV 已有 45 项仿制药于国内获批上市，TDF 已有 28 项仿制药于国内获批上市，TAF 已有 40 项仿制药于国内获批上市，TMF 尚无仿制药于国内获批上市。尽管仿制药获批数量较多，但原研药凭借突出的疗效优势，保持了相对较高的定价水平，仍然占据乙肝治疗的主导市场销售份额。

ETV、TDF、TAF 及 TMF 原研药纳入医保的价格变化情况如下所示：

| 药品名 | 原研厂商 | 国内获批上市时间 | 首次纳入国家医保目录时间 | 首次纳入医保价格 | 2026 年医保价格 |
|---|---|---|---|---|---|
| ETV | 百时美施贵宝 | 2005 年 | 2017 年 | 754.3 元/盒 | 606.6 元/盒 |
| TDF | 葛兰素史克 | 2014 年 | 2015 年 | 490 元/盒 | 329.4 元/盒 |
| TAF | 吉利德 | 2018 年 | 2019 年 | 539.4 元/盒 | 377.6 元/盒 |
| TMF | 豪森药业 | 2021 年 | 2021 年 | 456 元/盒 | 428.7 元/盒 |

数据来源：前瞻产业研究院

**2、结合 PDF 的新药保护期、规避晶型等专利进行仿制的难度，分析市场空间预测是否考虑竞品进一步降价或仿制药获批上市等因素影响**

**（1）PDF 在上市后可享受新药数据保护壁垒期的保护**

根据《中华人民共和国药品管理法实施条例（2026 年修订版）》、国家药监局关于发布《药品试验数据保护实施办法》的公告（2026 年第 47 号）、国家药监局药审中心关于发布《药品试验数据保护工作程序》的通知（药审业 2026 年第 158 号）相关规定，获批的药物由“专利壁垒期”和“数据保护壁垒期”（药品在境内获得批准之日起计算，不超过 6 年）共同保护，两者可以衔接，取其时间更长者作为有效壁垒。鉴于 PDF 于 2024 年获批上市，预计 PDF 在上市后 6 年内可享受数据保护，该期间内受仿制药冲击的可能性较小。发行人已于 2026 年 5 月提交对 PDF 给予药品试验保护的申请。发行人谨慎预计 PDF 在 2030 年底可能会有少量仿制药可以绕开公司的晶型专利保护并在相对高成本制造要求下获批上市。

**（2）发行人进一步完善了产品晶型和制备工艺的专利保护，提升潜在的仿制难度和成本**

发行人在合作、引进 HepDirect 技术及自主研发的长期科研阶段中耗费大量时间验证和研发费用投入，形成的技术秘密均得到专利或专有技术保护。发行人申请了关于晶型、制药用途的相关专利并提供了知识产权保护，提升潜在仿制药品的仿制难度和仿制成本。发行人针对 PDF 授权关于晶型、制药用途的专利最早将于 2032 年 9 月到期。

**（3）市场空间预测已考虑竞品进一步降价或仿制药获批上市等因素影响**

2024 年及 2025 年，PDF 尚未纳入医保，采用全患者自费模式，终端价为 863 元/盒，对应年治疗费用为 10,356 元。2026 年，医保支付标准为 405 元/盒，对应年治疗费用为 4,860 元。

与前次申报相同，本次申报发行人亦结合医保准入进展及专利到期情况，设置了价格螺旋下降机制。本次申报的预计年治疗费用降幅较前次申报降幅相对平缓，主要是参考竞品 TMF 价格变化情况进行预测。TMF 在纳入医保后 4 年内价格保持稳定（2022 年至 2025 年均为 456 元），2026 年医保支付标准降至 429 元/盒，较 2025 年下降 6%，降幅较为温和。根据《基本医疗保险用药管理暂行办法》的规定，谈判药品的协议有效期为两年，因此预计 PDF 在纳入医保后至少 2 年内保持价格稳定，2 年后参考 TMF 的医保续保降价幅度，预计 PDF 医保协议续签时的价格降幅为 10%。专利到期冲击方面，考虑到 TAF 在 2022 年国内仿制药上市后降价 28%。参考 TAF 的产品销售价格变化，并结合医保协议续签、市场竞争加剧及专利到期因素影响，预计 PDF 将于 2030 年降价 30%，整体降价幅度预测更加谨慎，具有合理性。另一方面，依据《关于推动药品集中带量采购工作常态化制度化开展的意见》，通常若仿制药生产企业不足三家时，面临集中采购的风险较小，因此仿制药的出现一般不会立刻形成竞争或导致核心产品产生断崖式的下滑，只有在仿制药集采的情况下才会对创新药物产生实质性的冲击和不利影响。

综上，发行人市场空间预测已充分考虑数据保护壁垒期到期及仿制药冲击影响，与过往类似产品销售表现不存在较大差异。

**（四）乙肝药物在研管线的最新研发进展、功能性治愈乙肝药物的研发情况及获批前景，预计功能性治愈乙肝药物获批后对核苷酸类药物市场的影响；发行**

**人的市场空间测算是否充分考虑前述影响**

**1、乙肝药物在研管线的最新研发进展、功能性治愈乙肝药物的研发情况及获批前景**

基于现有新药的研发进展，欧美权威肝病研究学会指出，现阶段慢性乙肝的完全治愈较难实现[8]，因此国内外科研企业在通过多种不同机制及不同方案探索功能性治愈乙肝的治疗方法。截至 2025 年末，国内外抑制乙肝病毒且上市的药物包括核苷（酸）类药物和干扰素类药物，其他靶点或机制的功能性治愈药物均在研究阶段，未有产品获批上市，主要包括病毒进入抑制剂、病毒转录抑制剂、核衣壳组装调节剂、HBsAg 分泌抑制剂、乙肝免疫疗法（包括治疗性乙肝疫苗、其他免疫疗法等）机制等药物，希望从乙肝感染的各个环节实施干预[9]，通过不同功能靶点药物联合用药探索使乙肝感染患者达到功能性治愈[10]，由于乙肝病毒复制的复杂性及感染后产生的 cccDNA 难以从体内彻底清除，全球科研机构均在积极探索和尝试不同机理或机制下达到功能性治愈的治疗方案。

截止 2026 年 5 月 31 日，国内已有 5 款功能性治愈乙肝药物进入 III 期临床试验或以后阶段，其中市场影响较大的为：（1）葛兰素史克开发的 GSK3228836 注射液，已完成 III 期临床试验并于 2026 年 3 月在中国申报 NDA，根据国家药监局 2026 年 5 月 25 日的公示，该产品首次提交的 NDA 申请在国内未获批准。2026 年 5 月 27 日，葛兰素史克已就该产品重新申报 NDA。（2）杭州浩博医药有限公司开发的 AHB-137，已完 III 期临床试验的患者入组工作。

**（1）GSK3228836 注射液**

1）III 期临床方案

III 期研究入组受试者在筛选前≥6 个月有慢性 HBV 感染记录且正在接受稳定 NA 治疗，主要临床终点是在接受 NA 治疗且基线 HBsAg≤3,000 IU/mL 的慢性 HBV 感染受试者评估其在停止所有慢性 HBV 治疗后 24 周功能性治疗方面的

[8] 2016 年 9 月，美国肝病研究学会（AASLD）和欧洲肝脏病学会（EASL）组织召开了关于慢性乙肝治疗点的研讨会。该会议内容于 2017 年由 Anna S. Lok 教授作为通讯作者同时发表在全球肝病治疗领域权威杂志《Hepatology》及《Journal of Hepatology》上

[9] Georgia-Myrto Prifti , Dimitrios Moianos , Erofili Giannakopoulou, Vasiliki Pardali, John E Tavis , Grigoris Zoidis. Recent Advances in Hepatitis B Treatment. *Pharmaceuticals*, 2021

[10] 功能性治愈乙肝指治疗后停止给药治疗 24 周内实现持续血清 HBsAg 消失（伴或不伴 HBsAb 血清转换）及 HBV DNA 不可检测。尽管 cccDNA 可能仍存在，但其转录活性被抑制。

治疗效应。

2）临床数据

**A、IIb 期临床试验结果显示其对基线 HBsAg 高于 1,000 IU/ml 人群的功能性治愈比例仅为 6%-7%**

GSK3228836 注射液 IIb 期临床纳入核苷（酸）类经治或初治患者，经治患者要求 HBsAg>100IU/mL, HBV DNA<90 IU/mL，初治患者要求 HBsAg>100IU/mL, HBV DNA>2000 IU/mL，给予最长 24 周的 GSK3228836 治疗和 24 周的随访，评估达到 HBsAg < LLOQ 且 HBV DNA < LLOQ 的患者比例。试验结果显示，NA 经治接受 24 周 GSK3228836 治疗的患者共入组 68 例，治疗结束时 HBsAg 消失且 HBV DNA 低于检测下限的比例为 26%，但停药后 24 周仅 9-10%，约 70%的参与者在停止治疗后复发；其中 HBsAg 基线在 100-1,000 IU/ml 的人群停药 24 周后 HBsAg 消失且 HBV DNA 低于检测下限的比例为 16-25%，而高于 1,000 IU/ml 的人群仅 6%-7%。

**B、III 期临床试验数据基本延续 IIb 期试验结果，且随访 72 周复阳率超过 60%，核苷类药物抑制乙肝病毒的基石用药地位仍将延续**

根据 GSK3228836 于 2026 年 5 月公布的 III 期临床试验数据，核苷经治 100 ≤ HBsAg < 3000 IU/mL 的乙肝患者的临床治愈率分别为 20%和 19%，分层数据显示 100 ≤ HBsAg < 1,000 IU/mL 患者的临床治愈率分别为 25%和 28%，高 HBsAg（1,000 ≤ HBsAg < 3,000 IU/mL）患者中疗效相当有限，临床治愈率仅 7%左右。低 HBsAg 患者中结果虽优于高 HBsAg 患者，但均未能达到功能性治愈领域对于新药临床治愈率超过 30%的要求与期望，且从 24 周停止治疗到 72 周的临床治愈评估点时，HBsAg 复阳率超过 60%，功能性治愈的实际疗效有待观察。另外，对于采用 GSK3228836 未能实现功能性治愈的患者以及治疗后复阳的患者，多数仍需服用核苷类药物，核苷类药物抑制乙肝病毒的基石用药地位仍将延续。

**（2）AHB-137**

1）III 期临床方案

III 期研究入组 HBsAg 或 HBV DNA 阴性至少 6 个月的慢性乙型肝炎受试

者，满足 NA 治疗的相关要求，筛选时入组受试者的 HBeAg 阴性、100 IU/mL < HBsAg ≤ 3,000 IU/mL，且 HBV DNA < 100 IU/mL，及肝功能指标满足要求。主要终点是慢性乙型肝炎治疗后 24 周的完全应答。

2）临床数据

**A、II 期临床试验结果显示其对基线 HBsAg 100-3,000 IU/ml 人群的功能性治愈比例仅为 13%-19%**

根据 AHB-137 于 2025 年 11 月公布的 II 期临床试验数据 ，为期 24 周的 AHB-137 单药治疗显示治疗结束时应答率为 63%，随访但继续 NA 治疗 24 周降低为 22%，约 65%停止治疗后出现反弹，停用 NA，并随访至 24 周降低为 19%，约 70%停止治疗后出现反弹。其中 48 周随访数据显示，在基线 HBsAg 为 100-1,000 IU/mL 的患者中，30%的受试者实现了临床治愈。对于基线 HBsAg 100-3,000 IU/mL 的人群仅有 13%-19%。

**B、虽然低病毒载量患者的临床治愈效果可观，但该类人群本身即为功能性治愈的极优势人群，且未公布复阳率数据，其在功能性治愈标准入组人群中的真实治愈效果仍有待进一步临床数据佐证**

根据 AHB-137 于 2026 年 5 月公布的另外一项针对低病毒载量（HBV DNA 小于 2,000 IU/mL）的初治人群 II 期临床试验数据 ，AHB-137 停药 24 周后，整体人群（即基线 HBsAg 100-10,000 IU/mL）有 32%的患者实现临床治愈。在基线 HBsAg 100-1,000 IU/mL 的患者中，临床治愈比例为 70%（7/10）。在基线 HBsAg > 1,000 IU/mL 的患者中，33% 达到“部分治愈”状态（HBV DNA 持续抑制且 HBsAg < 10 IU/mL）。值得注意的是，本试验未披露在 HBsAg > 1,000 IU/mL 的患者人群中实现了临床治愈，也未公布复阳率数据。

本次公布的临床治愈人群集中在基线 HBsAg 100-1,000 IU/mL 的患者中，且为 HBV DNA<2000 IU/mL 初治人群，该类人群本身即为功能性治愈的极优势人群，研究显示，针对未经治疗的“初治”慢乙肝患者，HBsAg ≤ 1,000 IU/mL 的初治人群临床治愈率高（可达 83%），是达到功能性治愈的极优势人群。AHB-137 本次公布的临床治愈人群集中在基线 HBsAg 100-1,000 IU/mL 的患者中，相较于当前功能性治愈研究的标准入组人群（100-3,000IU/mL）已显著缩窄，AHB-

137 在标准入组人群中的真实治愈效果仍有待进一步临床数据佐证。

**2、功能性治愈乙肝药物获批后对核苷酸类药物市场的影响，发行人的市场空间测算已充分考虑前述影响**

**（1）核苷（酸）类药物仍是乙肝抗病毒的主流治疗手段和基石药物，预计其市场规模受功能性治愈乙肝药物获批的冲击影响相对可控**

如前所述，目前为止，尚无一种药物单独使用可以治愈乙肝，核苷（酸）类药物仍是抗病毒的主流治疗手段，也是最为推荐的基础治疗方案。国际肝病领域重要杂志 Clinical and Molecular Hepatology 发布的《慢性乙型肝炎功能性治愈导航：专家共识 2.0》，为当前乙肝临床治愈策略给出了指引。根据该专家共识，乙肝治疗可分为不同阶段：第①阶段主要为降低 HBV DNA 载量，该阶段的主要药物靶点是核苷（酸）类似物、HBV 核心蛋白变构调节剂和进入抑制剂。第②阶段旨在通过免疫调节使 HBeAg 消失，代表性用药为干扰素，但根据临床用药反馈，在干扰素的治疗过程中，患者普遍耐受性差，不良事件报道较多。第③阶段旨在降低 HBsAg，代表性用药为小核酸类药物，包括 SiRNA、ASO 和 NAP 等，可以实现部分治愈，但其停药后复发率较高，需要进一步的关键性临床验证。第④阶段旨在使 HBsAg 消失，达到功能性治愈乙肝，代表性药物包括 PD-1/PD-L1 抑制剂、治疗性疫苗、TLRs 免疫激动剂、单克隆抗体及细胞疗法。第⑤阶段旨在实现 HBsAg 彻底消失和 HBV cccDNA 清除，达到持续功能性治愈和最终根治。临床普遍认为核苷（酸）类药物贯穿乙肝功能性治愈的所有阶段，可使更多患者成为临床治愈优势人群，为重要的基石药物，为后续阶段的治愈奠定基础。因此预计乙肝药物市场将有大幅度提升，而核苷（酸）类药物市场规模保持稳定。

根据《中国慢性乙型肝炎功能性（临床）治愈临床实践专家共识》（2025 年版）对血清 HBsAg 复阳或病毒学复发，建议重新启动 NAs 抗病毒治疗。对于未实现功能性治愈的患者，可采用 NAs 维持治疗，在适合的时候再次追求功能性治愈。因此，PDF 与同类 Nas 相比可以显著降低 HBsAg 至 1,000 IU/mL 以内，医生及患者更有动力选择 PDF 在适合的时候再次追求功能性治愈。

**（2）发行人的市场空间测算已充分考虑功能性治愈乙肝药物获批的潜在影响**

结合 GSK3228836 注射液的注册审评周期，预计该产品有望于 2026 年底或 2027 年初获批上市，并于 2027 年正式上市销售，于 2028 年正式纳入医保执行。

在近期 ASO 类公布的临床数据显示，在经核苷（酸）类似物治疗的 e 抗原阴性且基线乙肝表面抗原（HBsAg）≤3,000 IU/mL 的慢性乙型肝炎患者中，部分患者实现了功能性治愈。疗效呈现显著的基线 HBsAg 水平依赖性，HBsAg 越低临床疗效较好，在 HBsAg 水平较高的患者中则疗效有限。此外，该药在停药后存在较高的复发风险，部分研究数据显示停药至 72 周时 HBsAg 复阳率超过 60%。

基于以上数据，发行人在进行市场空间预测时，核心假设系对于符合该药物入组条件（即经治、e 抗原阴性、且 HBsAg 处于特定较低水平）的特定患者群体，预计其中特点群体、特定表面抗原基线达标的患者有望通过该疗法实现功能性治愈，且存在停药后复发的情况，预测该类药物上市后，将从 2027 年开始，对现有接受一线核苷（酸）类药物治疗的患者人群产生部分替代效应。发行人预测市场空间时按照 2027 年起在现有预测渗透率基础上每年乘以 98%衰减系数的方式测算一线核苷酸药物用药人数，10 年内达到 19%的用药人数递减，因此发行人在市场空间预测时已考虑乙肝功能性治愈药物获批的影响。

发行人已在招股说明书进行风险提示如下：

“3、功能性治愈乙肝药物尚无产品获批，若相关产品获批且公司未推出更具市场竞争力的乙肝治疗新型药物，将会对公司核苷（酸）类药物的未来商业化推广产生不利影响

公司的核心产品 PDF、富马酸海普诺福韦片属于核苷（酸）类的乙肝治疗药物。目前尚无一种药物单独使用可以功能性治愈乙肝，核苷（酸）类药物仍是抗病毒的主流治疗手段，也是最为推荐的基础治疗方案。现阶段已有包括病毒进入抑制剂、病毒转录抑制剂、核衣壳组装调节剂、HBsAg 分泌抑制剂、乙肝免疫疗法等不同机制在内的多种新型在研药物。药企希望从乙肝感染的各个环节实施干预，通过探索不同功能靶点药物联合用药使乙肝感染患者达到功能性治愈。若该类产品成功获批上市，将为乙肝患者带来获益，有可能导致部分患者无需长期服药，将对公司核苷（酸）类乙肝治疗药物的商业化推广造成不利影响。若公司不

能及时成功研发并商业化更具市场竞争力的新型乙肝治疗药物，将对公司的经营情况造成不利影响。”

**（五）PDF 纳入医保目录的最新进展及对销售价格的影响；近年来竞品纳入医保及集采后的价格、销量、市场占有份额等方面的变化，分析发行人关于市场空间预测估计对医保、集采影响的考虑是否充分，产品纳入医保、集采对发行人盈利能力的影响**

**1、PDF 纳入医保目录的最新进展及对销售价格的影响**

2025 年，公司已完成 PDF 产品的国家医保准入谈判工作，该产品于 2025 年 12 月正式纳入国家医保目录，并自 2026 年起按医保价格 405 元/盒开展销售与推广。

药品纳入医保后，可显著降低患者用药负担、提升产品在医疗机构的覆盖率，同时医生处方意愿也将明显增强。参照行业规律，创新药进入医保后通常会迎来销售放量，为公司后续业绩增长提供有力支撑。

**2、近年来竞品纳入医保及集采后的价格、销量、市场占有份额等方面的变化，发行人关于市场空间预测估计对医保、集采影响的考虑充分**

ETV、TDF、TAF 及 TMF 原研药纳入医保及仿制药纳入集采后的价格变化情况如下所示：

| 药品名 | 原研厂商 | 国内获批上市时间 | 首次医保执行时间 | 纳入医保价格 | 首次纳入集采时间 | 仿制药集采价格 |
|---|---|---|---|---|---|---|
| ETV | 百时美施贵宝 | 2005 年 | 2017 年 | 486 元/盒 | 2019 年 | 18.6 元/盒 |
| TDF | 葛兰素史克 | 2014 年 | 2016 年 | 490 元/盒 | 2020 年 | 13.98 元/盒 |
| TAF | 吉利德 | 2018 年 | 2020 年 | 539.4 元/盒 | 2022 年 | 28.6 元/盒 |
| TMF | 豪森药业 | 2021 年 | 2022 年 | 456 元/盒 | 无 | 无 |

数据来源：前瞻产业研究院

2020 年至 2024 年，ETV、TDF、TAF 及 TMF 原研药的销售额变化情况如下所示：

单位：亿元

| 药品名 | 2020 年 | 2021 年 | 2022 年 | 2023 年 | 2024 年 |
|---|---|---|---|---|---|
| ETV | 9.1 | 7.4 | 6.1 | 5.8 | 5.2 |

| 药品名 | 2020 年 | 2021 年 | 2022 年 | 2023 年 | 2024 年 |
|---|---|---|---|---|---|
| TDF | 13.0 | 14.7 | 12.0 | 9.8 | 9.0 |
| TAF | 3.4 | 8.6 | 13.1 | 18.3 | 22.0 |
| TMF | - | 0.8 | 3.0 | 7.2 | 13.4 |

数据来源：前瞻产业研究院

药物纳入医保可降低患者自负比例，扩大医院覆盖比例，且医生处方时更倾向于选择医保覆盖的药物，因此创新药通常在纳入医保后会迎来销售放量。根据前瞻产业研究院数据，TAF 于 2020 年正式纳入医保支付范围，终端销售由 2019 年的 0.4 亿元剧增至 2020 年的 3.4 亿元，纳入医保后销售增幅为 750%；2023 年同类仿制药纳入集采，销售额增幅放缓。创新药 TMF 在维持较高定价的同时，渗透率却保持快速提升，根据前瞻产业研究院数据，TMF 在 2022 年正式纳入医保支付范围，终端销售由 2021 年的 0.8 亿元剧增至 2022 年的近 3.0 亿元，并于 2024 年进一步增长至 13.4 亿元，2021 年-2024 年销售增幅高达 1,575%。

如前所述，发行人在预测 PDF 市场空间时，已经结合医保准入进展及专利到期情况，设置了价格螺旋下降机制，具体参见本题之“（一）关于 PDF 市场空间测算的具体过程，用药人数、渗透率、年均治疗费用、销售额等关键参数的确定依据；相较于前次申报的预测，PDF 获批时间推迟的原因，实际销售数据及未来预测的差异及合理性；本次申报上调各年度治疗费用且预测降幅平缓的合理性，是否存在高估”之相关回复。

综上，发行人 PDF 已于 2026 年正式纳入医保支付范围，结合近年来竞品纳入医保及集采后的价格、销量、市场占有份额等方面的变化，发行人关于市场空间预测估计对医保、集采影响的考虑充分。

**3、产品纳入医保、集采对发行人盈利能力的影响**

如前所述，药物纳入医保可降低患者自负比例，扩大医院覆盖比例，且医生处方时更倾向于选择医保覆盖的药物，因此创新药通常在纳入医保后会迎来销售放量，进而提升发行人的盈利水平。但是，如果产品纳入医保、集采的价格降幅过大，以致发行人无法通过“以价换量”的销量提升弥补价格降幅，则发行人的盈利能力将受到较大不利影响。

发行人已在招股说明书中进行风险提示如下：

“（2）医保目录调整和谈判政策风险

国家医保局2020年发布《基本医疗保险用药管理暂行办法》，明确了医保目录将建立完善动态调整机制，原则上每年调整1次；明确了药品的医保准入方式和支付标准，其中独家药品进入谈判环节，非独家药品进入企业准入竞价环节；建立《国家医保目录》准入与医保药品支付标准衔接机制，其中独家药品通过准入谈判的方式确定支付标准。从过往医保谈判的执行经验来看，2022年-2024年医保谈判新增品种平均价格降幅为60%、62%和63%。

总体而言，医保目录动态调整机制有利于公司产品上市后尽快通过谈判方式纳入医保，尽管医保新增谈判药品的价格平均降幅较大，但对于大多数新上市的创新药产品而言，在医保支付价格相对合理的情况下，通过谈判降价进入医保实现“以价换量”可大幅提升产品上市后对患者的可及性并快速提升产品的市场份额和销售收入，仍是优先选择。

公司PDF已于2024年10月获批上市，并于2024年12月开始销售，已于2025年纳入国家医保目录并于2026年开始按照纳入医保目录后的价格进行销售推广。未来，公司已上市产品或在研产品上市后均可能面临药品降价风险，从而对公司的经营业绩与财务状况产生不利影响。此外，若公司产品未来进入医保后又被调整出医保目录，可能对公司产品的市场份额和销售收入产生较大波动，进而对公司经营产生重大不利影响。”

**（六）发行人与凯基信诚约定的保底销量的确定依据，如未实现保底销量的保障措施，基于保底销量进行市场空间测算的合理性**

**1、发行人与凯基信诚约定的保底销量系综合用药人群规模、市场竞争格局、同类竞品放量节奏、PDF的竞争优势及凯基信诚的销售渠道覆盖能力**

发行人与凯基信诚约定的销售业绩目标及合格销售业绩目标（即保底销量）如下所示：

单位：万盒

| 时间 | 销售业绩目标 | 合格销售业绩目标 |
| --- | --- | --- |
| 2025年1-12月 | 15 | 12 |
| 2026年1-12月 | 100 | 80 |
| 2027年1-12月 | 200 | 160 |

| 时间 | 销售业绩目标 | 合格销售业绩目标 |
| --- | --- | --- |
| 2028 年 1-12 月 | 300 | 240 |
| 2029 年 1-12 月 | 450 | 360 |

注：销售业绩目标及合格销售业绩目标即凯基信诚向发行人的目标采购量。

上述销量预计系结合用药人群规模、市场竞争格局、同类竞品放量节奏、PDF 的竞争优势及凯基信诚的销售渠道覆盖能力综合确定。同时，2025 年凯基信诚实际从发行人采购 PDF 数量为 19.7 万盒，超过业绩目标和保底业绩目标。

**（1）用药人群规模**

根据前瞻产业研究院数据，2024 年我国乙肝确诊患者达 2,521 万人，其中一线核苷（酸）类药物用药人数超过 800 万人，乙肝抗病毒治疗领域具有广阔的用药人群。

**（2）市场竞争格局**

考虑到在《慢性乙型肝炎防治指南（2022 年版）》中，明确提出首选 TDF、TAF、TMF 和 ETV 这四款药物为乙肝治疗一线药物，核苷（酸）类药物在乙肝抗病毒治疗领域中具有基石药物作用，市场前景广阔，且 TDF、TAF、TMF 和 ETV 这四款药物占据主导市场份额。

**（3）同类竞品放量节奏**

2019 年 ETV、TDF 的仿制药首次被纳入 4+7 城市药品集中采购目录及联盟地区药品集中采购目录，药物销售价格大幅下降，随后 2022 年 TAF 的仿制药首次被纳入集采。然而创新药 TMF 在维持较高定价（年治疗费用约 5,472 元）的同时，渗透率却保持快速提升，根据前瞻产业研究院数据，自 2021 年获批以来，TMF 的用药人数渗透率由 2022 年的 0.7%增长至 2024 年的 3.0%，市场份额从 2022 年的 3.4%增长至 2024 年的 13.4%，表明具有优异疗效的创新药产品受到临床及患者青睐，并在市场竞争中快速占据一席之地。

**（4）PDF 的竞争优势**

PDF 在核苷（酸）类药物中，具有潜在最佳的持续抑制病毒效果，与目前上市的核苷酸类药物相比具有显著降低表面抗原（HBsAg）的特点，有效弥补了现有核苷（酸）类药物在临床治疗中的未满足需求，有广阔的临床应用潜力。

**（5）凯基信诚的销售渠道覆盖能力**

凯基信诚销售团队具有丰富的肝病产品销售经验，其创始人俞康信先生深耕医药行业二十余年，曾主导了 ETV 等知名肝病药物的销售，在销售渠道网络及市场推广方面具有突出的资源及经验。

综上，发行人与凯基信诚约定的保底销量系综合用药人群规模、市场竞争格局、同类竞品放量节奏、PDF 的竞争优势及凯基信诚的销售渠道覆盖能力确定，具有合理性。

**2、如未实现保底销量的保障措施**

发行人与凯基信诚约定了针对保底销量的激励和约束措施，保障保底销量的实现，具体如下：

凯基信诚当年未完成合格销售业绩目标的，未完成部分累计至次年合格销售业绩目标（简称：累计合格目标），同时按照未完成量向发行人支付保证金，计算公式：保证金=未完成部分的销售业绩目标数*供货价格。

当年保证金的缴纳、扣留、结算于次年的第一季度末之前完成，多退少补。保证金应当于 2030 年 3 月 31 日前完成清算，如果凯基信诚未完成 2029 年累计合格目标，则保证金不再退还。

**3、基于保底销量进行市场空间测算的合理性**

**（1）自与凯基信诚合作以来，PDF 产品销量快速增长，纳入医保后销量加速增长**

自与凯基信诚合作以来，PDF 产品销量快速增长，2025 年凯基信诚已完成保底销量，完成率为 163.91%。此外，2025 年公司已完成 PDF 的医保准入谈判工作，并于 2026 年开始按照纳入医保目录后的价格进行销售推广。药物纳入医保可降低患者自负比例，扩大医院覆盖比例，且医生处方时更倾向于选择医保覆盖的药物，因此创新药通常在纳入医保后会迎来销售放量，发行人与凯基信诚约定的保底销量增长逻辑符合创新药行业医保放量的变化趋势。

**（2）约定的保底销量符合同类竞品的市场增长趋势**

过去几年，在 ETV、TDF、TAF 被纳入集采的背景下，疗效更好的创新药

TMF 在维持较高定价的同时，渗透率却保持快速提升，根据前瞻产业研究院数据，自 2021 年获批以来，TMF 的用药人数渗透率由 2022 年的 0.7%增长至 2024 年的 3.0%，市场份额从 2022 年的 3.4%增长至 2024 年的 13.4%，表明具有优异疗效的创新药产品受到临床及患者青睐，并在市场竞争中快速占据一席之地。发行人与凯基信诚约定的保底销量符合同类竞品的市场增长趋势，具有合理性。

**（3）发行人与独家代理商制定了切实可行的市场推广计划，有助于保底销量的达成**

1）独家代理商具有丰富的行业经验和完善的渠道资源，为 PDF 商业化加速提供了有力保障

凯基信诚成立于 2023 年，其创始人俞康信深耕医药行业二十余年，在国内肝病药物领军企业正大天晴从一线销售做起，凭借出色的销售业绩逐步晋升至集团总裁。俞康信曾带领团队在正大天晴主导销售了 2 款抗乙肝药和 1 款保肝药，其中 2 款抗乙肝药阿德福韦峰值销售额达 8 亿元，恩替卡韦峰值销售额达 40 亿元，1 款保肝药天晴甘美峰值销售额达 30 亿元。截至目前，正大天晴的恩替卡韦首仿药物润众®仍为国内乙肝治疗药物峰值销售额的纪录保持者。此外，俞康信深度参与了正大天晴 3 款肝病药物的医保谈判工作，具有丰富的医保谈判经验，能够助力公司顺利完成 PDF 的医保准入工作。

PDF 独家代理商团队丰富的行业经验和完善的渠道资源，为 PDF 商业化加速提供了有力保障。

2）稳步推进学术推广工作

基于多年积累的肝病药物市场推广经验，俞康信团队深谙肝病药品的产品定位和价值挖掘，以 PDF 显著降低 HBsAg、快速持久降病毒、骨、肾、血脂安全性更好的差异化优势，设定了专业化的销售策略，从追求功能性治愈、高病毒载量、低病毒血症三类患者切入市场，通过国家专业学术基金会进行全国、省、区域肝炎防治学术巡讲活动，传递 PDF 临床价值，目前已布局医院及双通路药房等终端合计 1,130 家，为产品市场份额提升夯实基础。

PDF 已被《原发性肝癌诊疗指南（2026 年版）》列为 HBV 感染肝癌患者全治疗阶段一线抗病毒用药（证据等级 1，推荐 A），同时在《恶性血液病药物性

肝损伤诊疗指南》中获 HBV 再激活肝损伤患者治疗的双重推荐，两项肝病领域核心指南的权威推荐，既是对其临床价值、安全性与有效性的高度认可。在 PDF 产品纳入医保执行的背景下，发行人和凯基信诚联合制定了 2026 年的学术计划，包括：将 PDF 产品纳入《慢性乙型肝炎临床治愈（功能性治愈）专家共识》《加速消除乙型肝炎病毒感染：扩大预防和治疗专家建议》《慢性乙型肝炎防治指南》、乙肝病毒相关肝细胞癌抗病毒治疗中国专家共识等；持续举办全国、省级、市级学术会议，助力 PDF 临床应用惠及更多患者。

3）加速开展市场准入及销售渠道拓展

PDF 于 2025 年纳入国家医保目录，并于 2026 年开始按照纳入医保目录后的价格进行销售推广。截至 2025 年末，甲磺酸普雷福韦片已完成全国省级医药招采平台的挂网或公示，为其在全国范围内的商业化奠定了坚实的基础。

**二、保荐机构的核查程序及核查意见：**

**（一）核查程序**

1、取得并查阅前瞻产业研究院发布的《中国肝类疾病治疗药物行业研究报告》，了解乙肝药物市场的流行病学，核苷酸类药物的竞争格局等；

2、查阅前次申报关于 PDF 的相关预测数据，并详细对比数据差异；

3、访谈肝病临床专家，进一步了解同类核苷酸类药物的优劣势对比，表面抗原降低对乙肝治愈和肝癌的影响，在研功能性治愈药物的进展等；

4、查阅《中国慢性乙型肝炎功能性（临床）治愈临床实践专家共识》及相关功能性治愈的文献，查阅功能性治愈相关药物最新的临床数据，了解对核苷酸类药物的影响；

5、查阅 PDF 纳入医保目录的最新进展和销售价格的情况，以及同类产品的价格和销售情况（若有）；

6、查阅凯基信诚和新通药物签署的相关协议和条款，了解保底销量的保障措施。

**（二）核查意见**

经核查，保荐机构认为：

1、关于 PDF 市场空间测算相较于前次申报的预测有一定差异，主要系 PDF 获批时间推迟导致纳入医保目录的时间推迟，实际销售数据及未来预测的差异具有合理性；本次申报关于上调年度治疗费用和预测降幅平缓主要根据同类产品医保后价格变化作为参考依据，不存在高估；

2、乙肝患者在治疗中出现病毒学应答不充分、发生耐药、不良反应或安全问题高、治疗策略优化等问题是选择换药的原因；PDF 的推荐人群、禁忌症范围、推荐剂量与 TMF、TAF、TDF 和 ETV 的异同，对 PDF 市场开拓不构成重大不利影响；

3、PDF 的市场空间预测已充分考虑数据保护壁垒期到期及仿制药冲击影响，与过往类似产品销售表现不存在较大差异；

4、乙肝功能性治愈药物的主要包括病毒进入抑制剂、病毒转录抑制剂、核衣壳组装调节剂、HBsAg 分泌抑制剂、乙肝免疫疗法机制等，进展最快的系 GSK 公司开发的 ASO 项目，预计功能性治愈乙肝药物获批后对核苷酸类药物用药人群有一定影响，发行人的市场空间测算在产品获批后逐年下调患者比例，已经充分考虑前述影响；

5、PDF 已于 2025 年纳入医保目录，于 2026 年正式纳入医保支付范围，发行人的市场空间预测已充分考虑医保、集采的影响，并参考了竞品纳入医保及集采后的价格、销量、市场占有份额等方面的变化；

6、发行人与凯基信诚约定的保底销量的确定依据是根据凯基信诚对竞争格局判断后承诺的销售业绩目标，双方约定了切实可行的保底销量保障措施，发行人基于谨慎性考虑选择保底销量进行市场空间测算，具有合理性。

**问题 4 关于 MB07133**

**问题 4.1 关于研发进展**

根据申报材料：（1）发行人核心管线之一 MB07133 为依托肝靶向创新药物研发平台在研的阿糖胞苷前药，是用于治疗晚期原发性肝癌的小分子靶向创新药物；阿糖胞苷是目前应用广泛的细胞毒类抗癌药；（2）本次申报中因 MB07133 附条件批准方案未被获准，需开展 II/III 期无缝连接的注册性临床试验，因此预测获批时间相较于前次申报延后 3 年，预计至 2030 年获批；（3）MB07133 于 2025 年 9 月启动 II/III 期无缝连接的注册性临床试验，与二线治疗用药瑞戈非尼进行对照；MB07133 前期确定的目标适应症为晚期原发性肝癌的二线治疗，目前已调整为靶免或双免治疗失败后的末线治疗；MB07133 的 63 例受试者中，纳入 27 例经靶免失败的受试者；（4）MB07133 的 II/III 期无缝连接的注册性临床试验分为两个阶段，第一阶段拟招募受试者 60 例，第二阶段临床试验在第一阶段入组达到目标样本量，且提示临床获益后，继续纳入受试者。目前临床试验结果显示，其在靶免或双免治疗失败的人群里中位总生存期超过 12 个月，有望填补靶免或双免治疗失败后肝癌无标准治疗方案的空白，同时表现出良好耐受性和安全性。

请发行人在招股说明书中补充披露：进一步完善关于 MB07132 临床试验能否进入下一阶段、能否提示预期临床获益及最终获批的不确定性的风险提示。

请发行人披露：（1）晚期原发性肝癌治疗主流靶向药物的具体类型，与 MB07133 在作用机制、有效性、安全性等方面的差异，将 MB07133 披露为靶向药物是否准确，是否符合行业共识；（2）阿糖胞苷在晚期原发性肝癌化疗中的临床指南推荐情况，是否为肝癌化疗主流药物；MB07133 基于阿糖胞苷开发设计的具体考虑，是否影响其未来临床应用；（3）MB07133 未来研发过程中的主要里程碑及预计完成时间，前期未获批附条件上市的原因；MB07133 目标适应症发生调整的原因，调整后对临床试验方案、入组标准等的具体调整及调整进展，是否仍与瑞戈非尼进行对照；目前 63 例受试者中仅 27 例为靶免治疗失败患者，是否需额外增加入组患者；预计前述事项对临床试验进展的影响，有无影响药品研发及注册获批的重大不利事项；（4）MB07133 的 II/III 期无缝连接注册性临床试验的患者入组标准、疗效终点、安全性指标，进入第二阶段的具体要求；前

述临床试验最新进展及各项指标分析，关于该药物有望填补治疗空白、未见化疗药物常见副作用、使患者获益更好的依据，是否获得药监部门认可。

请保荐机构核查并发表意见。

一、发行人在招股说明书中补充披露

**（一）进一步完善关于 MB07133 临床试验能否进入下一阶段、能否提示预期临床获益及最终获批的不确定性的风险提示**

发行人已在招股说明书之“第二节 概览”之“一、重大事项提示”之“（三）核心在研产品研发及商业化相关的风险”及“第三节 风险因素”之“一、与发行人相关的风险”之“（一）技术风险”之“新药研发相关风险”中进一步完善风险提示如下：

“在研药品临床试验进展或结果不及预期的风险

新药研发过程漫长、成本高昂，临床试验进展及结果受到多重因素的共同影响。截至本招股说明书签署日，除甲磺酸普雷福韦片已获批上市外，公司注射用 MB07133 和富马酸海普诺福韦片处于 II/III 期无缝连接的注册性临床试验阶段，注射用 MB07133 与信迪利单抗注射液联合用药治疗晚期原发性肝癌处于 I/IIa 期临床试验阶段，XTYW001 已**处于 Ib/IIa 期临床试验阶段**，XTYW007 已**处于 I/IIa 期临床试验阶段**。此外，随着处于临床前研究阶段产品研发进程的推进，公司预计未来将有多个产品陆续进入临床研究阶段。**尽管包括注射用 MB07133、富马酸海普诺福韦片等在内的临床试验管线正在正常推进中，但创新药的研发受到患者入组、政策变动等多方面因素的影响，临床试验能否如期完成存在一定的不确定性；同时，虽然注射用 MB07133、富马酸海普诺福韦片等在已开展的临床试验中表现出较为理想的临床获益，但公司无法保证后续确证性临床试验的结果能够证实临床获益。**

**若上述管线在后续临床试验开展过程中因不可预见事件导致临床进度推迟并妨碍该等在研管线的临床试验进入下一阶段或获得监管批准，将会对公司业务发展造成较大不利影响。**另一方面，若公司的核心产品在临床试验中未能获取良好的临床数据，**或确证性临床试验结果不能证实临床获益，致使公司**不得不放弃后续研发工作，将导致公司无法收回该产品前期研发的投入，对公司未来的经

营与发展造成不利影响。”

**二、发行人披露**

**（一）晚期原发性肝癌治疗主流靶向药物的具体类型，与 MB07133 在作用机制、有效性、安全性等方面的差异，将 MB07133 披露为靶向药物是否准确，是否符合行业共识**

**1、晚期原发性肝癌治疗主流靶向药物的具体类型，与 MB07133 在作用机制、有效性、安全性等方面的差异**

**（1）晚期原发性肝癌治疗主流靶向药物的具体类型**

结合《原发性肝癌诊疗指南（2026 年版）》和《NCCN 临床实践指南：肝细胞癌（2025 年版）》有关晚期原发性肝癌治疗主流靶向药物相关临床诊疗指南，临床应用靶向药中以抗血管生成的多靶点酪氨酸激酶抑制剂为基础，搭配抗 VEGF 单克隆抗体，靶向联合免疫治疗或双免治疗已成为晚期肝癌标准方案。具体而言晚期肝癌初治的一线首选推荐代表药物包括双免联合（阿替利珠单克隆抗体联合贝伐珠单克隆抗体、纳武利尤单克隆抗体联合伊匹木单克隆抗体、信迪利单克隆抗体联合贝伐珠单克隆抗体等）、靶免联合（甲磺酸阿帕替尼联合卡瑞利珠单克隆抗体）、靶向单药治疗（多纳非尼、仑伐替尼、索拉非尼等）、免疫单药治疗（替雷利珠单克隆抗体）、及 FOLFOX4 方案（奥沙利铂联合氟尿嘧啶和亚叶酸钙）；二线治疗及以后的用药选择都是针对之前接受过激酶抑制剂（MKI）（如索拉非尼）治疗失败或不可耐受的患者批准的瑞戈非尼、阿帕替尼、卡博替尼、雷莫西尤单克隆抗体、帕博利珠单克隆抗体等。

**（2）小分子靶向药物与 MB07133 在作用机制、主要有效性和安全性等方面的差异**

| 产品 | 靶点 | 入组人数 | 有效性 | 安全性 |
| --- | --- | --- | --- | --- |
| 仑伐替尼（REFLECT 注册临床试验数据） | VEGFR1/2/3、FGFR1-4、PDGFRα、c-Kit、Ret | 478 | 13.6 月 mOS | SAE：43.0% |
| 索拉非尼（SHARP 注册临床试验） | VEGFR1/2/3、PDGFRα/β、c-Kit、RAF/MEK/ERK | 299 | 10.7 月 mOS | SAE：52.0% |
| 多纳非尼（ZGDH3 注册临 | VEGFR1/2/3、PDGFRα/β、c-Kit、 | 328 | 12.1 月 mOS | SAE：17.0% |

| 产品 | 靶点 | 入组人数 | 有效性 | 安全性 |
| --- | --- | --- | --- | --- |
| 床试验） | RAF/MEK/ERK | | | |
| 瑞戈非尼（RESORCE 注册临床试验） | VEGFR1/2/3、PDGFRα/β、c-Kit、RAF、FGFR、RET | 379 | 10.6 月 mOS | SAE：54.5% |
| 阿帕替尼（AHELP 注册临床试验） | 高选择性 VEGFR2、c-Kit、PDGFRβ | 261 | 8.7 月 mOS | SAE：37.0% |
| 卡博替尼（CELESTIAL 注册临床试验） | VEGFR1/2/3、MET、AXL、PDGFRα/β、c-Kit | 470 | 10.2 月 mOS | SAE：50.0% |
| 注射用 MB07133（II 期临床试验） | 肝脏器官+DNA 依赖性 DNA 聚合酶抑制剂 | 36（最佳剂量组） | 12.2 月 mOS | SAE：11.1% |

目前 MB07133 的临床试验数据来源于为 II 期临床试验中期分析，由于样本量较小，加之在临床试验阶段、样本量、试验设计等方面存在差异，与晚期肝癌治疗主流靶向药物注册性临床试验数据的可比性较低。MB07133 与竞品在有效性和安全性等方面的差异情况仍有待后续 II/III 期无缝连接临床试验结果验证。

**2、将 MB07133 披露为靶向药物是否准确，是否符合行业共识**

主流治疗药物类型不单是清晰的单靶点分子靶向，而是包括抗血管生成药物、多靶点激酶抑制剂、免疫治疗等相对精准的治疗方案，作用机制主要是通过抑制特定的信号通路来阻止肿瘤细胞增殖或新生血管形成，并不具备精准的单分子、细胞或器官特异性，但以上药物基于作用机理清晰且相对精准的治疗肝癌均称为靶向药。注射用 MB07133 是基于肝靶向创新药物研发平台研发的阿糖胞苷前药，通过精准递送靶器官，有望成为晚期肝癌治疗的方案之一。

阿糖胞苷作为一种经典的嘧啶类抗代谢药物，是目前应用广泛的细胞毒类抗癌药，通过抑制 DNA 聚合酶抑制细胞 DNA 合成，干扰细胞增殖，常用于肝癌肝动脉插管化疗和血癌的治疗。阿糖胞苷主要副作用是骨髓抑制（如严重血小板减少、白细胞降低及贫血）、胃肠道副作用（如恶心呕吐、口腔炎、肠胃出血）等。利用 HepDirect 技术赋予阿糖胞苷肝靶向性后，使活性代谢产物阿糖胞苷浓集于肝脏，同时大幅度降低阿糖胞苷给药后的全身暴露量，MB07133 组的肝内活性产物单磷酸阿糖胞苷浓度增加超过 10 倍，血浆中单磷酸阿糖胞苷降低超过 90%，骨髓中降低超过 80%，大幅度降低了阿糖胞苷给药的全身暴露及肝外组织毒性，具有增效减毒作用。临床研究中，MB07133 表现出良好的耐受性和安全

性，未见化疗药物常见的脱发和呕吐等副作用，使患者获益更好。注射用 MB07133 的 II 期临床试验结果显示，其在靶免或双免治疗失败的人群里中位总生存期（mOS）超过 12 个月。注射用 MB07133 已于 2025 年 9 月启动 II/III 期无缝连接的注册性临床试验。此外，注射用 MB07133 亦积极探索联合用药方案，其与信迪利单抗注射液联合用药治疗晚期原发性肝癌的 I/IIa 期临床试验正处于最优剂量组的扩展研究阶段。

因此，注射用 MB07133 更侧重于实现药物的肝脏定向输送实现肝脏靶向，将产品披露为靶向药物准确，符合行业共识。

**（二）阿糖胞苷在晚期原发性肝癌化疗中的临床指南推荐情况，是否为肝癌化疗主流药物；MB07133 基于阿糖胞苷开发设计的具体考虑，是否影响其未来临床应用**

**1、阿糖胞苷在晚期原发性肝癌化疗中的临床指南推荐情况，是否为肝癌化疗主流药物**

阿糖胞苷具有优异的肿瘤杀伤能力，自 1969 年首次获批上市后，直到今日仍是其适应症肿瘤联合治疗方案的重要药物之一，可单独或与其他抗肿瘤药联合应用。在急性髓系白血病指南中，含阿糖胞苷的方案仍是诱导缓解和诱导后维持治疗的首选方案。基于阿糖胞苷本身药代动力学特征，及进入体内后选择性差的原因，全身给药方式阿糖胞苷鲜少用于实体瘤的治疗，在肝癌治疗中仅有通过肝动脉灌注方式治疗方案。

发行人运用 HepDirect 技术使得其具有突出的肝靶向性，使活性产物阿糖胞苷浓集于肝脏发挥其抗肿瘤作用优势，同时大幅度降低阿糖胞苷给药后的全身暴露量，降低肝外组织的毒性，增效减毒，且 II 期临床数据展现出的有效性和安全性均具有一定临床优势，有望成为肝癌的主流药物之一。

**2、MB07133 基于阿糖胞苷开发设计的具体考虑，是否影响其未来临床应用**

**（1）基于细胞毒药物的肿瘤杀伤优势，MB07133 精准优化阿糖胞苷作用机制**

阿糖胞苷是经典的嘧啶类抗代谢药，是应用最为广泛的细胞毒类抗癌药之一。它通过抑制 DNA 聚合酶，抑制细胞 DNA 的合成，干扰细胞的增殖，常用于肝

癌肝动脉插管化疗和血癌的治疗。阿糖胞苷主要副作用是骨髓抑制（如严重血小板减少、白细胞降低及贫血）、胃肠道副作用（如恶心呕吐、口腔炎、肠胃出血）等。利用 HepDirect 技术赋予阿糖胞苷肝靶向性后，使活性代谢产物阿糖胞苷浓集于肝脏，同时大幅度降低阿糖胞苷给药后的全身暴露量，MB07133 组的肝内活性产物单磷酸阿糖胞苷浓度增加超过 10 倍，血浆中单磷酸阿糖胞苷降低超过 90%，骨髓中降低超过 80%，大幅度降低了阿糖胞苷给药的全身暴露及肝外组织毒性，具有增效减毒作用。

注射用 MB07133 的化学结构及药代动力学特征均与阿糖胞苷不同。注射用 MB07133 是利用 HepDirect 技术修饰阿糖胞苷的前药，MB07133 在血液中稳定，在肝脏中水解出高浓度活性物质，使得活性代谢产物阿糖胞苷浓集于肝脏从而发挥了抗实体瘤肝癌作用。一项大鼠持续静脉滴注 MB07133 的研究结果显示，与阿糖胞苷相比，MB07133 的肝内活性产物三磷酸阿糖胞苷浓度提升了 10 倍，而血浆和骨髓暴露量分别降低超过 90%和 80%，大幅度降低了阿糖胞苷给药的全身暴露及肝外组织毒性，进而起到了增效减毒的作用，有效地发挥了抗实体瘤肝癌作用。

**（2）MB07133 在晚期肝癌治疗领域具有良好的有效性及安全性优势，基于阿糖胞苷开发设计不会影响其未来临床应用**

1）受试者生存期显著延长，有望填补靶免或双免治疗失败后肝癌无标准治疗方案的空白

依据《原发性肝癌诊疗指南（2026 年版）》和《NCCN 临床实践指南：肝细胞癌（2025 年版）》中针对靶免或双免治疗失败后的患者，国内外尚无批准的药物，相关指南也无推荐治疗方案。临床上对靶免或双免治疗失败患者目前尚无有针对性的治疗方案获批，此类患者可选择未曾使用过的一线治疗药物，一般用药方案暂无统一的初步共识。在一线靶免治疗失败后，超过 60%-80%的适合患者会考虑并接受以化疗为基础的后线治疗，主要原因如下：（1）疗效明确，以 FOLFOX4（奥沙利铂联合 5-氟尿嘧啶或亚叶酸钙）为代表的化疗方案，在中国是《原发性肝癌诊疗指南（2026 年版）》明确推荐的一线治疗选择，有循证医学证据支持；（2）可及性高，化疗药物价格相对较低，医保覆盖广，药物可及性高；（3）作用机制不同，化疗是细胞毒药物，与靶向、免疫治疗作用机制完全

不同，不存在交叉耐药，能有效杀伤对靶免或双免治疗不敏感的肿瘤细胞亚群。

注射用 MB07133 治疗后受试者生存期延长，生活质量明显改善。注射用 MB07133 的 II 期临床试验结果显示，其对于靶免或双免治疗失败后的患者中位总生存期（mOS）超过 12 个月，有望填补靶免或双免治疗失败后肝癌无标准治疗方案的空白。根据临床实践观察及其数据，对于靶免联合治疗和双免治疗失败进展的晚期肝癌，中位总生存期（mOS）约 4-6 个月[11]，注射用 MB07133 在该类人群中有较大优势，有望填补靶免或双免治疗失败后肝癌无标准治疗方案的空白。

2）良好的耐受性和安全性，未见化疗药物常见的脱发、厌食和呕吐等副作用，显著的患者获益

临床研究显示，注射用 MB07133 表现出良好的耐受性和安全性特征，未见化疗药物常见的脱发和呕吐等副作用，未见或少见阿糖胞苷常见的毒副作用（如出血，感染，或严重胃肠道不适等），不良事件多为轻微，胃肠道反应发生率均小于 5%，无非预期的不良事件报告，无因药物不良事件导致患者退出的情况，整体严重不良反应发生率低于同类所有已获批的肝癌治疗药物。

注射用 MB07133 的 II 期临床试验结果显示，化疗药物中常见的严重的胃肠道反应，在本品中发生程度轻微，未见脱发等不良事件。与药物相关的严重不良事件发生率低，仅 3.17%，且对症治疗后均可恢复。根据注射用 MB07133 的 II 期临床试验安全性结果与肝癌化疗方案一线用药 FOLFOX4 疗法对比，注射用 MB07133 的严重不良事件发生率具有明显的优势。具体情况如下：

| 治疗期出现的不良事件[1]总结 | FOLFOX4（n=183） | | 注射用 MB07133（n=63） | |
|---|---|---|---|---|
| | 人数 | 百分比（%） | 人数 | 百分比（%） |
| 严重不良事件[2] | 34 | 18.58 | 6 | 9.52 |
| 其中：导致死亡的严重不良事件 | 11 | 6.01 | 0 | 0 |
| 三级及以上不良事件[3] | 102 | 55.74 | 33 | 52.38 |
| 其中：导致停药的不良事件 | 42 | 22.95 | 0 | 0 |

注 1：治疗期出现的不良事件：治疗期出现的临床试验受试者接受研究药物后出现的不良医学事件，但不一定与治疗有因果关系。

注 2：严重不良事件：指受试者接受试验用药品后出现死亡、危及生命、永久或者严重的残疾或者功能丧失、受试者需要住院治疗或者延长住院时间以及先天性异常或者出生缺陷等不

[11] 参见百济神州在 ASCO（美国临床肿瘤学会）年会发表的报道，原文链接如下：https://ir-api.eqs.com/media/document/a820247d-d4e7-473a-8806-93a5c8766440/assets/BeOne_ASCO_2026_Investor_Presentation.pdf（P38）

良医学事件。
注 3：不良事件的分级（根据常见不良反应事件评价标准（CTCAE））：1 级轻度：无症状或轻微，仅为临床或诊断所见，无需治疗。2 级中度：需要较小、局部或非侵入性治疗，与年龄相当的工具性日常生活活动受限。3 级：严重或者医学上有重要意义但不会立即危及生命，导致住院或延长住院时间、致残、个人日常生活活动受限。4 级：危及生命，需要紧急治疗。5 级：与 AE 相关的死亡。（有些不良事件无此等级）。
数据来源：Efficacy and Safety of the FOLFOX4 Regimen Versus Doxorubicin in Chinese Patients With Advanced Hepatocellular Carcinoma: A Subgroup Analysis of the EACH Study, The Oncologist 2014；19:1169–1178；注射用 MB07133 II 期临床中期总结报告。

3）临床前研究中展现出优异的治疗活性和安全性

注射用 MB07133 在阿糖胞苷的基础上，经过肝靶向技术修饰，形成前药，使得活性药物浓集于肝脏。一项大鼠持续静脉滴注 MB07133 的研究结果显示，与阿糖胞苷相比，MB07133 的肝内活性产物三磷酸阿糖胞苷浓度提升了 10 倍，而血浆和骨髓暴露量分别降低超过 90%和 80%，显著降低了药物对肝外组织的毒性。

**MB07133 与阿糖胞苷静脉滴注给药 24h 后肝脏及骨髓中三磷酸阿糖胞苷的水平**

| 项目 | 给药剂量（mg/kg） | 肝脏中三磷酸阿糖胞苷（nmoles/g） | 骨髓中三磷酸阿糖胞苷（nmoles/g） |
|---|---|---|---|
| MB07133 | 200 | 13±1 | <LDQ（最低检出限） |
| 阿糖胞苷 | 400 | 1.25+0.12 | 10-11 |

**（三）MB07133 未来研发过程中的主要里程碑及预计完成时间，前期未获批附条件上市的原因；MB07133 目标适应症发生调整的原因，调整后对临床试验方案、入组标准等的具体调整及调整进展，是否仍与瑞戈非尼进行对照；目前 63 例受试者中仅 27 例为靶免治疗失败患者，是否需额外增加入组患者；预计前述事项对临床试验进展的影响，有无影响药品研发及注册获批的重大不利事项**

**1、MB07133 未来研发过程中的主要里程碑及预计完成时间，前期未获批附条件上市的原因**

**（1）MB07133 未来研发过程中的主要里程碑及预计完成时间**

MB07133 于 2025 年 11 月完成 II/III 期研究中 II 期部分的首例入组，预计 2026 年完成 II 期部分的全部入组，依据方案达到预估事件数后进行疗效及安全性统计分析评估并给出 III 期方案及入组人数，计划于 2027 年开始 III 期部分的入组，预计 2029 年完成 III 期研究并递交 NDA，有望于 2030 年获批上市。

**（2）前期未获批附条件上市的原因**

前次申报预计 MB07133 单药治疗可通过 CDE 附条件批准上市，但由于大量肿瘤药依据相对短期用药后其疗效终点以 ORR/PFS 快速附条件上市，而作为抗肿瘤药物疗效评估金标准的 OS 获益与 PFS/ORR 评估结果正相关性不明确，CDE 收紧附条件批准上市的要求，发布《新型抗肿瘤药物临床应用指导原则（2024 年版）》、《药品附条件批准上市申请审评审批工作程序》等要求，明确晚期肿瘤临床标准不再轻易接受 PFS、ORR、DOR、生物标志物等替代终点作为主要注册终点，提倡晚期实体瘤（含肝癌）优先要求以 OS 为确证性主要终点。因此，公司响应政策调整方案，通过采用 II/III 期无缝连接进行后续开发策略获 CDE 同意默许开展试验，并以 OS 为确证性临床主要终点。

截至 2026 年 5 月末，MB07133 的 II/III 期无缝连接临床试验已在全国 27 家临床中心顺利进行中，完成入组 21 人。

**2、MB07133 目标适应症发生调整的原因，调整后对临床试验方案、入组标准等的具体调整及调整进展，是否仍与瑞戈非尼进行对照**

**（1）MB07133 目标适应症发生调整的原因**

基于前期研究观察，MB07133 在靶免或双免治疗失败的人群中有突出的疗效及安全性优势，并且这类人群目前尚无指南推荐的标准治疗方案。虽然用药人群会有小幅度下降，但竞争格局优于二线治疗。公司系基于现有的临床试验数据，以及 PI 的沟通反馈结果，决定调整 MB07133 的定位，上述调整是创新药企业基于临床试验结果、商业化策略进行的合理调整，符合行业惯例。

发行人 MB07133 原系定位于肝癌二线疗法，虽然患者人群规模相对更大，但该领域获批药物数量较多，市场竞争较为激烈。基于前期临床研究数据分析，MB07133 在靶免或双免治疗失败的人群中有疗效优势，并且对于上述患者人群目前尚无指南推荐的标准治疗方案。公司基于现有的临床试验数据，以及 PI 的沟通反馈结果，决定调整 MB07133 的定位。目前对于靶免和双免治疗失败后的肝癌患者没有标准疗法，MB07133 有望填补该治疗领域的空白，竞品数量少，竞争格局更好，因此有助于 MB07133 在获批后实现快速增长，并取得更高的渗透率。

适应症调整后，MB07133 定位于靶免或双免治疗失败人群，不限定既往治

疗线序，根据患者既往系统治疗病史可能处于不同线序。如患者在使用 MB07133 前，既往仅接受一线靶免或双免系统治疗，在前述治疗失败后使用 MB07133 治疗，此时则属于二线治疗；如既往已接受过多次靶免或双免系统治疗，则属于三线或以上治疗。因此，MB07133 的线序不限定为末线治疗，可能为二线治疗，也可能是三线或以上治疗。

在该新适应症下的潜在竞争格局更有利于 MB07133 的商业化推广，故发行人经过与 CDE 及临床专家讨论后同意调整其适应症，有望成为首个获批用于靶免或双免治疗失败人群的治疗药物。

**（2）调整后对临床试验方案、入组标准等的具体调整及调整进展，调整后仍与瑞戈非尼进行对照**

发行人于 2020 年 3 月启动 MB07133 的原 II 期临床试验，目标人群为肝癌二线治疗患者，于 2025 年 5 月完成 II 期临床试验的中期分析。结合原 II 期临床试验的中期数据分析及 PI 的沟通反馈结果，选择将 MB07133 的用药人群更加聚焦为靶免或双免治疗失败人群。

发行人重新设计了 II/III 期无缝连接的临床试验方案，选择瑞戈菲尼作对照。为增加 MB07133 在靶免或双免治疗失败人群中的暴露量，在 III 期关键性临床试验前增加 II 期临床试验（预计入组 60 例靶免或双免治疗失败患者），并采用无缝连接设计。2025 年 9 月，发行人启动 MB07133 的 II/III 期无缝连接的临床试验，目前全国范围已启动试验中心 27 家。截至 2026 年 5 月末，注射用 MB07133 的 II/III 期无缝连接临床试验已完成 21 名受试者入组。

由于 MB07133 的 II/III 期无缝连接临床试验相较于原 II 期临床试验更加聚焦于靶免或双免治疗失败人群，因此在试验方案、患者入组标准方面存在差异，且 II/III 期无缝连接临床试验采用与瑞戈非尼对照的试验设计，具体对比如下：

| 项目 | 原 II 期临床试验 | II/III 期无缝连接临床试验 |
| --- | --- | --- |
| 试验名称 | 一项在不可切除的晚期原发性肝癌受试者中评估注射用 MB07133 的有效性和安全性的多剂量、多中心、开放、随机 II 期研究 | MB07133 对比瑞戈非尼用于靶向药物和免疫检查点抑制剂或双免疫检查点抑制剂治疗失败的晚期肝细胞癌的随机对照、开放标签、多中心 II/III 期操作无缝适应性设计的注册临床试验 |
| 主要试验目的 | 1）评价注射用 MB07133 治疗不 | 评价靶向药物和免疫检查点抑制 |

| 项目 | 原 II 期临床试验 | II/III 期无缝连接临床试验 |
| --- | --- | --- |
| | 可切除晚期原发性肝癌的疗效、耐受性和安全性<br>2）探索注射用 MB07133 最佳有效剂量，为 III 期用药提供依据 | 剂或双免疫检查点抑制剂标准系统治疗失败的晚期肝细胞癌（HCC）患者的有效性和安全性 |
| 试验设计 | 单臂试验 | 平行试验，阳性对照药为瑞戈非尼 |
| 临床试验方案 | 采用随机、开放、多中心临床试验设计，本研究计划分为三阶段进行，预计纳入 91 例受试者进入研究，主要探索在 600mg/m$^2$/d、1200mg/m$^2$/d、1800mg/m$^2$/d 给药剂量下的疗效、耐受性和安全性 | 采用随机、阳性药平行对照、开放标签、II/III 期操作无缝适应性设计的注册临床研究，评价注射用 MB07133+最佳支持治疗（BSC）[12] 对比瑞戈非尼+BSC 的有效性和安全性。II 期试验阶段：拟招募受试者 60 例，以 1：1 的比例，将受试者随机分入试验组或对照组。III 期试验阶段：在 II 期阶段入组达到目标样本量，且提示临床获益后，继续纳入受试者，转为 III 期试验阶段，采用 2:1 的比例，将受试者随机分入试验组或对照组。预计纳入 150 例受试者，试验组 100 例，对照组 50 例。 |
| 主要入选标准 | 经病理诊断（病理组织/细胞学）或临床诊断（动态增强 MRI/动态增强 CT 扫描）确诊的晚期不可切除肝细胞癌，经一线治疗失败后或缺乏/不具备一线标准治疗条件的患者 | 不可手术切除或转移性 HCC，接受过靶向药物和免疫检查点抑制剂治疗失败，包括先后单用靶向药物和单用免疫检查点抑制剂（ICI PD-1/PD-L1）、靶向药物联合免疫检查点抑制剂（靶免联合）或者双免疫检查点抑制剂（双免联合）治疗，发生了通过医学影像学检查（CT、MRI 或者 PET-CT）确定的疾病进展。 |

**3、目前 63 例受试者中仅 27 例为靶免治疗失败患者，II/III 期无缝连接临床试验已额外增加入组患者**

如前所述，注射用 MB07133 原 II 期临床试验纳入的 63 例受试者中有 27 例为靶免治疗失败患者，发行人后结合原 II 期临床试验的中期数据对目标患者人群进行了聚焦，并重新设计了目标用药人群为靶免或双免治疗失败人群的 II/III 期无缝连接临床试验。

注射用 MB07133 的 II/III 期无缝连接临床试验的主要患者入选标准均为靶免或双免治疗失败患者，为增加 MB07133 在该等人群中的暴露量，在 III 期关键

[12] 最佳支持治疗（Best Supportive Care, BSC）是临床医学中针对无法治愈或晚期疾病患者的一种综合管理方案，重点在于缓解症状、预防并发症、提升患者生活质量，而非直接针对病因治疗。

性临床试验前增加 II 期临床试验，并采用无缝连接设计。目前 II 期试验计划入组 60 例；依据方案在 II 期部分达到预估事件数后进行疗效及安全性统计分析评估并给出 III 期方案及入组人数，计划于 2027 年开始 III 期部分的入组。

**4、预计前述事项对临床试验进展的影响，有无影响药品研发及注册获批的重大不利事项**

前述事项对临床试验进展有一定延后的影响，注射用 MB07133 的预计获批时间推迟至 2030 年。根据 2025 年 8 月发行人与 CDE 的 Pre-III 期临床试验沟通纪要，发行人 MB07133 的 II/III 期无缝连接临床试验方案已获 CDE 默许同意。2025 年 9 月，发行人启动 MB07133 的 II/III 期无缝连接的临床试验。

截至 2026 年 5 月末，发行人 MB07133 的 II/III 期无缝连接临床试验全国范围已完成 27 家中心启动，入组 21 人。该等临床试验在正常推进中，暂无药品研发及注册获批的重大不利事项。

**（四）MB07133 的 II/III 期无缝连接注册性临床试验的患者入组标准、疗效终点、安全性指标，进入第二阶段的具体要求；前述临床试验最新进展及各项指标分析，关于该药物有望填补治疗空白、未见化疗药物常见副作用、使患者获益更好的依据，是否获得药监部门认可**

**1、MB07133 的 II/III 期无缝连接注册性临床试验的患者入组标准、疗效终点、安全性指标，进入第二阶段的具体要求**

MB07133 的 II/III 期无缝连接注册性临床试验的患者入组标准、疗效终点、安全性指标，进入第二阶段的具体要求如下所示：

| | |
|---|---|
| **试验名称** | MB07133 对比瑞戈非尼用于靶向药物和免疫检查点抑制剂或双免疫检查点抑制剂治疗失败的晚期肝细胞癌的随机对照、开放标签、多中心 II/III 期操作无缝适应性设计的注册临床试验。 |
| **主要试验目的** | 评价 MB07133 对比瑞戈非尼用于靶向药物和免疫检查点抑制剂或双免疫检查点抑制剂标准系统治疗失败的晚期肝细胞癌（HCC）患者的有效性和安全性。 |
| **主要入选标准** | 不可手术切除或转移性 HCC，接受过靶向药物和免疫检查点抑制剂治疗失败，包括先后单用靶向药物和单用免疫检查点抑制剂（ICI PD-1/PD-L1）、靶向药物联合免疫检查点抑制剂（靶免联合）或者双免疫检查点抑制剂（双免联合）治疗，发生了通过医学影像学检查（CT、MRI 或者 PET-CT）确定的疾病进展。 |
| **主要疗效终点** | II 期部分：9 个月 OS 率。<br>III 期部分：总生存期（OS）。 |

| | |
|---|---|
| **次要疗效终点** | II 期部分：无进展生存期（PFS）、客观缓解率（ORR）、疾病控制率（DCR）、至肿瘤进展时间（TTP）、缓解持续时间（DoR）和总生存期（OS）。<br>III 期部分：无进展生存期（PFS）、客观缓解率（ORR）、疾病控制率（DCR）、至肿瘤进展时间（TTP）、缓解持续时间（DoR）、9 个月 OS 率和 12 个月 OS 率。 |
| **安全性指标** | II 期部分：不良事件（AE）、严重不良事件（SAE）、治疗相关不良事件（TRAE）和实验室检查异常发生率以及严重程度等。 |
| **进入第二阶段的具体要求** | II 期临床试验在 70%入组受试者达到 OS 事件数（42 例）时，进行统计分析，由 IDMC 和 SC 分别评估 MB07133 的生存获益是否优于瑞戈非尼，并且决定是否开展 III 期研究。 |

注射用 MB07133 当前处于 II/III 期无缝连接试验中的 II 期入组阶段，该试验为一项操作无缝适应性设计的注册临床研究，可有效缩短入组和伦理申报时间；传统 II 期试验（完善有效性验证、最佳剂量确认、安全性评估）结束后，需完成单独结题、数据统计分析、III 期方案撰写/修订、伦理报批等步骤后，才能启动 III 期确证试验，存在研发周期冗长，资源浪费等问题。

注射用 MB07133 在 II 期临床研究阶段入组达到目标样本量且提示临床获益结局后，继续纳入受试者，试验即进入III期临床研究阶段。II 期临床研究 70%入组受试者达到 OS 事件数（42 例）时的统计分析主要用于重新计算 III 期入组病例数，公司将结合重新计算的 III 期入组病例数修改 III 期临床试验方案，并提交 CDE 沟通交流，沟通确定后的病例数如大于原方案中的病例数，应在原基础上增加入组数量；如小于或等于原方案中的病例数，维持原预设病例数即可。

上述临床研究方案已在 Pre-III 期方案沟通时获得 CDE 认可，注射用 MB07133 正在进行 II/III 期方案中的 II 期临床试验阶段，当前已获得的数据与既往结果基本一致。

**2、前述临床试验最新进展及各项指标分析，关于该药物有望填补治疗空白、未见化疗药物常见副作用、使患者获益更好的依据，是否获得药监部门认可**

**（1）前述临床试验最新进展及各项指标分析**

截至 2026 年 5 月末，发行人 MB07133 的 II/III 期无缝连接临床试验全国范围已完成 27 家中心启动，21 名受试者入组，该等临床试验在正常推进中，由于尚未达到统计分析节点，即 II 期临床试验在 70%入组受试者达到 OS 事件数（42 例），暂无最新的临床数据读出。

注射用 MB07133 的 II 期临床试验结果显示，其在靶免或双免治疗失败的人

群里中位总生存期（mOS）超过 12 个月，预计注射用 MB07133 的 II/III 期无缝连接临床试验有望延续该等疗效结果。

**（2）关于该药物有望填补治疗空白、未见化疗药物常见副作用、使患者获益更好的依据，是否获得药监部门认可**

1）该药物有望填补治疗空白具有诊疗指南依据支持

依据《原发性肝癌诊疗指南（2026 年版）》和《NCCN 临床实践指南：肝细胞癌（2025 年版）》中针对靶免或双免治疗失败后的患者，国内外尚无批准的药物，相关指南也无推荐治疗方案。因此，MB07133 有望填补治疗空白具有诊疗指南依据支持。

2）肝癌当前靶免治疗失败无标准治疗方案，MB07133 在有效性和安全性方面已经展示出较为突出的治疗潜力

目前 MB07133 的临床试验数据来源于为 II 期临床试验中期分析，由于样本量较小，加之在临床试验阶段、样本量、试验设计等方面存在差异，与晚期肝癌治疗主流靶向药物注册性临床试验数据的可比性较低。从已有的临床试验数据来看，MB07133 在有效性和安全性方面已经展示出较为突出的治疗潜力。

① 注射液 MB07133 与一二线获批药物的临床方案对比

A、临床试验结果对比

注射用 MB07133 的 II 期方案设计与早线（一、二线）单独用药的临床试验方案设计存在差异，但该等试验均针对晚期肝癌患者，并以总生存期（OS）为主要有效性终点，且在关键患者基线指标（年龄、疾病分期、Child-Pugh 分级等）方面具有相似性。

| 产品名称 | 注射用 MB07133 | 索拉非尼 | 仑伐替尼 | 多纳非尼 | 瑞戈非尼 | 阿帕替尼 |
|---|---|---|---|---|---|---|
| 试验名称 | II 期 | SHARP 注册临床试验 | REFLECT 注册临床试验数据 | ZGDH3 注册临床试验 | RESORCE 注册临床试验 | AHELP 注册临床试验 |
| 入组人数 | 36（最佳剂量组） | 299 | 478 | 328 | 379 | 261 |
| 有效性数据 | | | | | | |
| ORR(%),95%CI | 5.6 | 2 | 24 | 4.6 | 11 | 11 |
| DCR(%),95%CI | 55.6 | 43 | 75.5 | 30.8 | 65 | 61 |

| 产品名称 | 注射用 MB07133 | 索拉非尼 | 仑伐替尼 | 多纳非尼 | 瑞戈非尼 | 阿帕替尼 |
|---|---|---|---|---|---|---|
| mOS(月),95%CI | 12.2 | 10.7 | 13.6 | 12.1 | 10.6 | 8.7 |
| 安全性数据 | | | | | | |
| SAE | 11% | 52% | 43% | 17% | 44% | 37% |
| 药物相关 SAE | 7% | 未披露 | 18% | 7% | 10% | 17% |

B、临床试验方案对比

| 药物名称 | 临床试验名称 | 试验设计要点 | 主要入选和排除标准 | 样本量 | 治疗剂量/疗程 | 研究目标/终点 |
|---|---|---|---|---|---|---|
| 注射用 MB07133 | II 期 | 多剂量、多中心、开放、随机适应性试验设计，探索最佳给药剂量 | 入选标准：<br>晚期不可切除肝细胞癌；<br>肝脏部位至少有一个可测量病灶；<br>造血功能系统基本正常等。<br>排除标准：<br>肝性脑病史；<br>活动性出血或凝血功能异常；<br>HIV 抗体阳性者；梅毒活动期；<br>怀孕或者哺乳期妇女等 | 36 | 暂定 1200mg/m$^2$/d 给药剂量<br><br>每 4 周为 1 个治疗周期，持续治疗直到受试者退出、不耐受、疾病进展或由研究者判断中止研究。 | 1.评价注射用 MB07133 治疗不可切除晚期原发性肝癌的疗效。<br>2.评价注射用 MB07133 治疗不可切除晚期原发性肝癌的耐受性和安全性。<br>3.探索注射用 MB07133 最佳有效剂量及适应人群，为III期用药提供依据。<br>4.观察注射用 MB07133 在持续静脉注射期间及给药结束后的 PK 特点。 |
| 仑伐替尼 | REFLECT 注册临床试验数据 | 开放标签、随机对照 | 入选标准：<br>不可切除 HCC；<br>既往未进行抗肿瘤系统治疗等。<br>排除标准：<br>活动性自身免疫疾病；<br>未控制的脑转移；<br>消化道出血；<br>肝肿瘤累及肝脏≥50%体积、门静脉主干癌栓、胆管受侵等 | 仑伐替尼：478<br>索拉非尼：476 | 仑伐替尼：<br>≥60kg：12mg qd；<br><60kg：8mg qd，qd 晨起空腹；<br>索拉非尼：400mg bid；持续用药至 PD/毒性不耐受，可减量 | 首要终点：OS；<br>次要终点：PFS、TTP、ORR（mRECIST）、DCR、安全性；OS 达标非劣后，次要终点优效验证 |
| 索拉非尼 | SHARP 注册临床试验 | 双盲、随机、安慰剂对照 | 入选标准：<br>1、不可切除 HCC；<br>2、<br>既往未进行抗肿瘤系统治疗等。<br>排除标准：<br>活动性自身免疫疾病；<br>未控制的脑转移；<br>消化道出血；<br>严重心脑血管基础病；<br>活动性胃底食管大出血 | 索拉非尼：299<br>安慰剂：303 | 400mg po bid（早晚），连续口服；直至 PD/不可耐受毒性；剂量可按 AE 减量至 400mg qd / 隔日 400mg | 主要终点：OS |

| 药物名称 | 临床试验名称 | 试验设计要点 | 主要入选和排除标准 | 样本量 | 治疗剂量/疗程 | 研究目标/终点 |
|---|---|---|---|---|---|---|
| 多纳非尼 | ZGDH3 注册临床试验 | 多中心、开放标签、随机对照 | 入选标准：<br>不可切除 HCC；<br>既往未经系统治疗；<br>排除标准：<br>活动性自身免疫疾病；<br>未控制的脑转移；<br>消化道出血；<br>Child-Pugh B 及以上；<br>入组前 4w 未经局部治疗等。 | 多纳非尼：333<br>索拉非尼：335 | 多纳非尼 200mg po bid；<br>索拉非尼 400mg bid；<br>连续口服，进展 / 毒性停药。 | 主要终点：OS；<br>次要终点：PFS、TTP、ORR (mRECIST) 、DCR、安全性 |
| 瑞戈非尼 | RESORCE 注册临床试验 | 多中心、双盲随机、安慰剂对照 | 入选标准：<br>不可切除 HCC；<br>索拉非尼治疗不耐受或者进展，且可耐受索拉非尼≥20 天；<br>Child-Pugh A<br>排除标准：<br>活动性自身免疫疾病；<br>未控制的脑转移；<br>消化道出血；<br>既往除索拉非尼外进行过其他系统性抗肿瘤治疗 | 瑞戈非尼：379<br>安慰剂：285 | 瑞戈非尼 160mg qd，服 3w 停 1w（28d 一周期）；直至 PD 或不可耐受的毒性。可减量至 120/80mg qd | 主要终点：OS；<br>次要终点：PFS、TTP、ORR (DCR)、安全性 |
| 阿帕替尼 | AHELP 注册临床试验 | 多中心、双盲随机、安慰剂对照 | 入选标准：<br>不可切除 HCC；<br>既往经索拉非尼治疗失败；<br>Child-Pugh A<br>排除标准：<br>活动性自身免疫疾病；<br>严重肝功能异常；<br>消化道出血；<br>难以控制的腹水 | 阿帕替尼：261<br>安慰剂：130 | 750mg qd，晨起空腹；连续口服至进展 /或不可耐受的毒性；不耐受可逐级减量至 500/250mg qd | 主要终点：OS；<br>次要终点：PFS、ORR、DCR、安全性 |

C、患者基线对比

| 试验名称 | 注射用 MB07133 | | 索拉非尼 | | 仑伐替尼 | | 多纳非尼 | | 瑞戈非尼 | | 阿帕替尼 | |
|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|
| | N | % | N | % | N | % | N | % | N | % | N | % |
| 全部受试者 | 36 | | 299 | | 478 | | 333 | | 379 | | 261 | |
| **年龄** | | | | | | | | | | | | |
| 中位年龄（最小-最大） | 55.1±10.1 | | 64.9±11.2 | | 63（20-88） | | 53（46-62） | | 64(54–71) | | 51(27–78) | |
| <65 | - | - | - | - | 270 | 56 | - | - | - | - | 241 | 92 |
| ≥65 | - | - | - | - | 208 | 44 | - | - | - | - | 20 | 8 |
| **性别** | | | | | | | | | | | | |

| 试验名称 | 注射用 MB07133 | | 索拉非尼 | | 仑伐替尼 | | 多纳非尼 | | 瑞戈非尼 | | 阿帕替尼 | |
|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|
| | N | % | N | % | N | % | N | % | N | % | N | % |
| 男 | 32 | 89 | 260 | 87 | 405 | 85 | 281 | 86 | 333 | 88 | 223 | 85 |
| 女 | 4 | 11 | 39 | 13 | 73 | 15 | 47 | 14 | 46 | 12 | 38 | 15 |
| **疾病分期 BCLC** | | | | | | | | | | | | |
| A（早期） | 1 | 2.78 | - | - | - | - | - | - | - | - | - | - |
| B（中期） | 11 | 30.56 | 54 | 18 | 104 | 22 | 42 | 13 | 53 | 14 | 28 | 11 |
| C（晚期） | 24 | 66.67 | 244 | 82 | 374 | 78 | 286 | 87 | 325 | 86 | 233 | 89 |
| **Child-Pugh 分级（分数越高表示肝功能越差）** | | | | | | | | | | | | |
| A | 35 | 97.22 | 284 | 95 | 475 | 99 | 324 | 99 | 373 | 98 | 249 | 95 |
| B | 1 | 2.78 | 14 | 5 | 3 | 1 | 4 | 1 | 5 | 1 | 12 | 5 |
| **ECOGPS 评分（评分越高表明体力状态越差）** | | | | | | | | | | | | |
| 0 | 12 | 33.33 | 161 | 54 | 304 | 64 | 127 | 39 | 247 | 65 | 65 | 25 |
| 1 | 24 | 66.67 | 114 | 38 | 174 | 36 | 201 | 61 | 132 | 35 | 196 | 75 |
| 2 | - | - | 24 | 8 | - | - | - | - | - | - | - | - |
| **既往接受系统治疗线数** | | | | | | | | | | | | |
| 一线 | 14 | 38.89 | 299 | 100 | 478 | 100 | 328 | 100 | - | - | - | - |
| ≥二线 | 22 | 61.11 | - | - | - | - | - | - | 379 | 100 | 261 | 100 |

② MB07133 与后线（三线及以后）单独用药的临床试验数据对比

A、临床试验结果对比

尽管注射用 MB07133 的 II 期方案设计与后线（三线及以后）单独用药的临床试验方案设计存在差异，但该等试验均针对晚期肝癌患者的后线治疗，包括靶免或双免治疗失败的患者，因此在患者基线上有一定相似性。MB07133 在与后线（三线及以后）单独用药主要有效性和安全性等方面的比较如下：

| 产品 | 人群情况 | 有效性 | 安全性 |
|---|---|---|---|
| 阿帕替尼（一项真实世界研究） | 曾经接受过二线治疗的晚期肝癌患者 | 5.8 月 mOS | SAE：37.0% |
| 卡博替尼（一项多中心 II 期研究） | 曾经接受过二线治疗的晚期肝癌患者 | 6.6 月 mOS | SAE：50.0% |
| 注射用 MB07133 | 靶免或双免治疗失败的人群 | 12.1 月 mOS | SAE：11.0% |

B、临床试验方案对比

| 药物名称 | 临床试验名称 | 试验设计要点 | 主要入选和排除标准 | 样本量 | 治疗剂量/疗程 | 研究目标/终点 |
|---|---|---|---|---|---|---|
| 注射用 MB07133 | II 期 | 多剂量、多中心、开放、随机 | 入选标准：晚期不可切除肝细胞癌；肝脏部位至少有一个可测量病灶；造血功能系统基本正常等。排除标准：肝性脑病史；活动性出血或凝血功能异常；HIV 抗体阳性者；梅毒活动期；怀孕或者哺乳期妇女等 | 36 | 最佳剂量组每 4 周为 1 个治疗周期，持续治疗直到受试者退出、不耐受、疾病进展或由研究者判断中止研究。 | 1.评价注射用 MB07133 治疗不可切除晚期原发性肝癌的疗效。2.评价注射用 MB07133 治疗不可切除晚期原发性肝癌的耐受性和安全性。3.探索注射用 MB07133 最佳有效剂量，为III 期用药提供依据。4.观察注射用 MB07133 在持续静脉注射期间及给药结束后的 PK 特点。 |
| 阿帕替尼 | 真实世界研究 | 回顾性分析 | 年龄≥18 岁；经病理学确诊为肝细胞癌（HCC）；阿帕替尼治疗持续时间≥1 个月；根据《实体瘤疗效评价标准》（RECIST）1.1 版，至少存在一处可测量病灶；美国东部肿瘤协作组（ECOG）体能状态评分为 0–2 分；且 Child–Pugh 评分≥B 级。主要排除标准包括：在本研究开始前已确诊的其他恶性肿瘤；严重的呼吸系统、心血管系统或肾脏疾病；以及妊娠期或哺乳期女性。 | 共入组 178 例患者，其中接受二线以上的患者 10 例 | 患者每天服用阿帕替尼 250 毫克或 500 毫克，直至病情进展或无法耐受。 | 主要终点为无进展生存期（PFS）和总生存期（OS） |
| 卡博替尼 | II 期研究 | IIT、单臂研究 | 年龄≥18 岁，Child-PughA 级肝功能，美国东部肿瘤协作组（ECOG）体能状态评分 0～2 分，预期生存期≥12 周。既往治疗方案最多允许两线，其中一线必须包含免疫检查点抑制剂（ICI）。为避免纳入假性进展或过早停用 ICI 的患者，患者必须接受 ICI 治疗超过 2 个月。其他入组标准包括：根据 RECIST1.1 标准，至少存在一处未治疗的可测量病灶，且器官功能良好。 | 共纳入 47 例，其中接受过二线治疗的 10 例 | 所有研究患者均接受卡博替尼口服治疗，剂量为 60mg，每日一次。 | 主要终点为无进展生存期（PFS） |

注：后线（三线及以后）单独用药的临床试验数据为该等临床试验亚组的临床试验数据，亚组的患者基线数据未披露。

3）产品获得药监部门认可情况

发行人于 2025 年 06 月 04 日提交 Pre-II/III 期沟通交流，于 2025 年 7 月 28

日与 CDE 临床部门沟通后，于 2025 年 8 月 5 日得到回复，同意 II/III 期无缝连接的临床试验方案。

在收到 CDE 临床专业的书面反馈后，发行人于 2025 年 9 月启动了 II/III 期无缝连接的注册性临床试验，截至 2026 年 5 月末，发行人 MB07133 的 II/III 期无缝连接临床试验全国范围已完成 27 家中心启动，入组 21 人。发行人于 2025 年 10 月与 CDE 药学审评团队仅是对支持后续临床研究和上市的药学研究进行了沟通，未有其它影响临床试验进展的内容。

综上所述，根据临床指南查询和专家访谈，注射用 MB07133 有望填补治疗空白，且根据 I 期和 II 期的相关临床试验结果均未见化疗药物常见的脱发和呕吐等副作用，因此从疗效和安全性角度使患者获益更好的表述准确，最终临床方案也取得药监部门认可。

**三、保荐机构的核查程序及核查意见：**

**（一）核查程序**

1、查阅《原发性肝癌诊疗指南（2026 年版）》和《NCCN 临床实践指南：肝细胞癌（2025 年版）》，了解晚期原发性肝癌治疗主流靶向药物的具体类型，阿糖胞苷在该等指南中的推荐情况，以及针对靶免或双免治疗失败后的患者的推荐疗法情况；

2、查阅小分子靶向药物仑伐替尼、索拉非尼、多纳非尼、瑞戈非尼等药物的注册性临床试验数据，取得并查阅发行人注射用 MB07133 的 II 期临床试验中期分析报告，对比该等药物的有效性及安全性指标；

3、访谈发行人研发相关负责人，了解发行人注射用 MB07133 基于阿糖胞苷开发设计的具体考虑以及对未来临床应用的影响情况；

4、查阅并取得发行人注射用 MB07133 的临床前研究报告，分析该产品的治疗活性和安全性数据；

5、查阅并取得发行人原 II 期临床试验的试验方案及 II/III 期无缝连接的临床试验方案，了解两项临床试验的具体临床试验方案设计情况，分析两者的差异；

6、访谈发行人研发相关负责人，了解注射用 MB07133 未来研发过程中的主

要里程碑及预计完成时间，前期未获批附条件上市的原因、目标适应症发生调整的原因，目前临床试验的最新进展情况，以及前述事项对临床试验进展的影响；

7、查阅 FOLFOX4 疗法的注册性临床试验数据，对比注射用 MB07133 与该疗法在安全性方面的差异情况；

8、查阅并取得 2025 年 8 月发行人与 CDE 的 Pre-III 期临床试验沟通纪要，了解发行人注射用 MB07133 获得监管认可情况。

**（二）核查意见**

经核查，保荐机构认为：

1、目前 MB07133 的临床试验数据来源于为 II 期临床试验中期分析，由于样本量较小，加之在临床试验阶段、样本量、试验设计等方面存在差异，与晚期肝癌治疗主流靶向药物注册性临床试验数据的可比性较低。MB07133 与竞品在有效性和安全性等方面的差异情况仍有待后续 II/III 期无缝连接临床试验结果验证。发行人将注射用 MB07133 披露为靶向药物准确，符合行业共识；

2、阿糖胞苷具有优异的肿瘤杀伤能力，尽管目前在肝癌治疗中的运用相对有限，但发行人运用 HepDirect 技术使得其具有突出的肝靶向性，实现增效减毒，有望成为肝癌的主流药物之一。注射用 MB07133 在晚期肝癌治疗领域具有良好的有效性及安全性优势，基于阿糖胞苷开发设计不会影响其未来临床应用；

3、注射用 MB07133 前期未获批附条件上市具有合理的原因背景，目标适应症调整后仍与瑞戈非尼进行对照，后续 II/III 期无缝连接注册性临床试验中将额外纳入靶免或双免治疗失败患者，前述事项对临床试验进展造成一定延迟。截至本回复出具日，暂无影响药品研发及注册获批的重大不利事项；

4、关于该药物有望填补治疗空白、未见化疗药物常见副作用、使患者获益更好具有客观合理的依据，注射用 MB07133 的 II/III 期无缝连接临床试验方案已获得药监部门认可。

**问题 4.2 关于市场空间**

根据申报材料：相较于前次申报，本次申报整体上调 MB07133 预测销售额，主要原因是 MB07133 的目标适应症改为针对靶免及双免治疗失败后的晚期肝癌患者，肝癌末线疗法领域获批竞品数量远少于二线疗法，竞争格局更好，因此有助于 MB07133 在获批后有望实现快速增长，与前次申报预计的肝癌二线疗法存在差异所致。

请发行人披露：（1）MB07133 的市场空间测算过程，用药人数、渗透率、年度治疗费用、销售额等关键参数的依据；预测渗透率和终端销售额均明显上升的合理性，是否存在高估；（2）临床上对靶免或双免治疗失败患者的一般用药方案，患者继续接受化疗的概率，有无初步临床共识，MB07133 相比于其他用药方案有无实质获益；（3）目前针对同类适应症、面向靶免或双免治疗失败患者的在研管线进展；关于 MB07133 获批上市后竞争格局良好的预测是否审慎；进一步分析关于 MB07133 患者人群、渗透率的预测是否准确。

请保荐机构核查并发表意见。

一、发行人披露

**（一）MB07133 的市场空间测算过程，用药人数、渗透率、年度治疗费用、销售额等关键参数的依据；预测渗透率和终端销售额均明显上升的合理性，是否存在高估**

**1、MB07133 市场空间的测算逻辑**

注射用 MB07133 是发行人依托肝靶向创新药物研发平台在研的用于治疗晚期原发性肝癌的小分子靶向创新药物。注射用 MB07133 单药治疗已于 2025 年 9 月启动 II/III 期无缝连接的临床试验，目标治疗人群为靶免或双免治疗失败的患者。此外，注射用 MB07133 亦积极探索联合用药方案，其与信迪利单抗注射液联合用药治疗晚期原发性肝癌的 I/IIa 期临床试验正处于最优剂量组的扩展研究阶段，目标适应症为晚期原发性肝癌一线疗法。

MB07133 单药治疗市场空间=[（目标适应症患者×一线治疗率×靶免或双免治疗比例－MB071333 联合信迪利单抗用药人数）×一线治疗失败后转末线比例+（目标适应症患者－MB071333 联合信迪利单抗用药人数）×二线肝癌患者占比

×二线治疗率×靶免或双免治疗比例×二线治疗失败后转末线比例）]×MB07133 单药渗透率×年均治疗费用

MB07133 联合治疗市场空间=目标适应症患者×一线治疗率×MB07133 联合信迪利单抗渗透率×年均治疗费用

其中，目标适应症患者=肝癌新发患者人数×晚期肝癌人数占比

**2、MB07133 的市场空间测算过程，用药人数、渗透率、年度治疗费用、销售额等关键参数的依据；预测渗透率和终端销售额均明显上升具有合理性，不存在高估**

**（1）MB07133 单药治疗**

1）注射用 MB07133 单药治疗目标患者人群预估

| 测算项目 | 2024 | 2025E | 2026E | 2027E | 2028E | 2029E | 2030E | 2031E | 2032E | 2033E | 2034E |
|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|
| （1）肝癌新发患者人数（万人）[1] | 41.54 | 42.43 | 43.33 | 44.23 | 45.15 | 46.08 | 47.01 | 47.96 | 48.91 | 49.87 | 50.85 |
| （2）晚期肝癌人数占比 [2] | 80.0% | 80.0% | 79.9% | 79.9% | 79.8% | 79.8% | 79.7% | 79.6% | 79.5% | 79.5% | 79.4% |
| （3）晚期肝癌患者人数（万人）=（1）*（2） | 33.23 | 33.94 | 34.62 | 35.34 | 36.03 | 36.77 | 37.47 | 38.17 | 38.88 | 39.65 | 40.37 |
| （4）一线治疗率 [3] | 72.0% | 73.2% | 74.0% | 74.7% | 75.3% | 75.7% | 76.0% | 76.3% | 76.4% | 76.4% | 76.4% |
| （5）接受一线治疗的晚期肝癌患者新发数（万人）=（3）*（4） | 23.92 | 24.84 | 25.63 | 26.41 | 27.11 | 27.83 | 28.49 | 29.14 | 29.69 | 30.28 | 30.84 |
| （6）靶免或双免治疗比例 [4] | 66.2% | 69.5% | 72.9% | 76.6% | 80.4% | 84.4% | 88.6% | 88.6% | 88.6% | 88.6% | 88.6% |
| （7）一线治疗失败后转末线治疗比例 | 20.0% | 20.0% | 20.0% | 20.0% | 20.0% | 20.0% | 20.0% | 20.0% | 20.0% | 20.0% | 20.0% |
| （8）二线肝癌患者占比 [5] | 62.4% | 62.2% | 62.1% | 61.9% | 61.8% | 61.6% | 61.5% | 60.8% | 60.8% | 60.7% | 60.7% |
| （9）二线治疗率 [6] | 51.0% | 52.7% | 54.4% | 56.2% | 57.8% | 58.8% | 59.0% | 59.7% | 59.7% | 59.7% | 59.7% |
| （10）接受二线治疗的晚期肝癌患者新发数（万人）=[（5）-（19）]*（8）*（9） | 7.61 | 8.15 | 8.66 | 9.19 | 9.68 | 10.07 | 10.34 | 10.58 | 10.71 | 10.81 | 10.83 |
| （11）靶免或双免治疗比例 | 40.0% | 40.0% | 40.0% | 40.0% | 40.0% | 40.0% | 40.0% | 40.0% | 40.0% | 40.0% | 40.0% |
| （12）二线治疗失败后转末线治疗比例 | 50.0% | 50.0% | 50.0% | 50.0% | 50.0% | 50.0% | 50.0% | 50.0% | 50.0% | 50.0% | 50.0% |

| 测算项目 | 2024 | 2025E | 2026E | 2027E | 2028E | 2029E | 2030E | 2031E | 2032E | 2033E | 2034E |
|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|
| （13）靶免或双免失败后患者人数=[（5）-（19）]*（6）*（7）+（10）*（11）*（12） | 4.69 | 5.08 | 5.47 | 5.88 | 6.30 | 6.71 | 7.12 | 7.28 | 7.38 | 7.45 | 7.47 |

注 1：根据中国国家癌症登记中心统计新发肝癌患者情况；

注 2：肝癌晚期比例数据来源于前瞻产业研究院数据。根据专家访谈与 2020 年 12 月发布的国家药监局制定的《晚期肝细胞癌临床试验终点技术指导原则》，80%左右的患者在首次诊断时已属于不可切除或发生转移的晚期阶段。晚期肝癌患者的比例在未来会逐渐下降，主要是归因于大众的健康意识的不断提高，未来该比例将逐渐下降；

注 3：针对晚期肝癌的病人，依据《原发性肝癌诊疗指南》（2024 年版），一线系统抗肿瘤治疗推荐主要包括双免联合、靶免联合、靶向单药治疗、免疫单药治疗和 FOLFOX4，二线治疗及以后的用药选择包括瑞戈非尼、阿帕替尼、雷莫西尤单克隆抗体等。其中索拉非尼和伦伐替尼均已纳入集采目录，预计一线药物治疗率将从 2024 年的 72.0%稳定增长；

注 4：根据《原发性肝癌诊疗指南》（2024 年版），IMbrave150 全球多中心III期研究结果显示，阿替利珠单克隆抗体联合贝伐珠单克隆抗体组的中位生存时间和 PFS 较索拉非尼组均有明显延长，死亡风险降低 34%，疾病进展风险降低 35%。对于中国亚群人群，联合治疗组患者也有明显的临床获益，与索拉非尼相比死亡风险降低 47%，疾病进展风险降低 40%。并且联合治疗延迟了患者报告的中位生命质量恶化时间。ORIENT-32 全国多中心III期研究结果显示，信迪利单克隆抗体联合贝伐珠单克隆抗体类似物疗效显著优于索拉非尼组，与索拉非尼组相比，联合治疗组死亡风险下降 43%，疾病进展风险下降 44%。CARES-310 国际多中心III期研究结果显示，甲磺酸阿帕替尼联合卡瑞利珠单克隆抗体组与索拉非尼单药组相比，联合治疗组死亡风险降低 38%，疾病进展风险下降 48%。得益于突出的疗效，预计一线治疗中靶免或双免治疗比例将持续上升，由 2024 年的 66.2%增长至 2034 年的 88.6%；

注 5：根据前瞻产业研究院数据，2024 年，所有接受治疗的晚期肝癌患者中约有 62.4%的患者在接受一线治疗时出现复发难治情况并产生接受二线治疗的需求，未来随着肝癌一线疗法渗透率提升，该数据将逐渐由 2024 年的 62.4%逐步下降至 2034 年的 60.7%；

注 6：根据前瞻产业研究院数据，国内接受二线治疗的病人比例接近 51.0%，并逐步上升。发行人与国内公立医疗机构感染科医生、专家的调研访谈进一步证实了上述数据。根据调研访谈，得到肝癌二线患者的治疗渗透率约为 50%到 60%，未来随着收入的提高，随着人均可支付能力的提升和治疗药物可及性的提高，接受二线治疗率未来会逐步提高。

2）注射用 MB07133 单药治疗方案渗透率预测

| 测算项目 | 2030E | 2031E | 2032E | 2033E | 2034E |
|---|---|---|---|---|---|
| （14）MB07133 单药渗透率 | 1.00% | 10.00% | 20.00% | 28.00% | 34.00% |
| （15）MB07133 单药使用患者数（万人）=（13）*（14） | 0.07 | 0.73 | 1.48 | 2.09 | 2.54 |

①产品竞争优势

注射用 MB07133 的 II 期临床试验结果显示，其在靶免或双免治疗失败的人群里中位总生存期（mOS）达到 12 个月，有望填补靶免或双免治疗失败后无标准治疗方案的空白，具有突出的临床价值。

②国内上市首年渗透率

注射用 MB07133 单药预计于 2030 年获批上市，联合用药预计于 2032 年获批上市。作为一款创新药，在临床试验阶段，临床医生已逐步建立了对于注射用 MB07133 的认可，有利于产品上市后迅速转化为处方。此外，注射用 MB07133 在临床上表现出有竞争力的 mOS 数据。但考虑到注射用 MB07133 预计 2030 年上市，以及面临多靶点激酶抑制剂与 PD-1 单抗的竞争，因此发行人谨慎预测注射用 MB07133 单药上市第一年的市场渗透率为 1.00%。

③峰值渗透率

根据药物研发领域国际顶尖综述期刊《Nature Reviews Drug Discovery》分析了同类第一个上市产品的平均市场份额峰值不低于 40%。考虑到当前在研产品临床进度情况和未来市场竞争格局，注射用 MB07133 作为第一个肝靶向性化疗药物将成为中国晚期肝癌治疗领域末线用药的第 1 个小分子药物。

目前对于靶免和双免治疗失败后的肝癌患者没有标准疗法，MB07133 有望填补该治疗领域的空白，肝癌末线疗法领域获批竞品数量远少于二线疗法，竞争格局更好，因此有助于 MB07133 在获批后有望实现快速增长，并取得更高的渗透率；加之前期发行人 PDF 的市场销售已经积累了较为突出的品牌口碑、学术和市场影响力，因此本次申报预计 MB07133 在获批后有望实现快速增长。考虑到发行人注射用 MB07133 面临多款多靶点激酶抑制剂与 PD-1 单抗的竞争，以及潜在的新型疗法，发行人综合考虑，谨慎预测注射用 MB07133 单药峰值渗透率为 39.00%。

MB07133 临床试验中的对照药为 2017 年 12 月获批上市的瑞戈非尼，发行人市场空间预测时渗透率及价格预测参考了瑞戈非尼的增长趋势，瑞戈非尼的用药人数从 2018 年的 0.06 万人快速增长至 2022 年的 2.34 万人，2018 年至 2022 年 4 年的复合增长率为 149.90%，在产品年治疗费用相近的情况下，发行人预计 MB07133 的用药人数由 2030 年的 0.06 万人增长至 2034 年的 2.54 万人，2030 年至 2034 年 4 年的复合增长率为 137.38%，具有可比性。

MB07133 的市场规模预测与瑞戈非尼销售变动趋势的具体对比情况如下：

| 产品 | 项目 | 2018 | 2019 | 2020 | 2021 | 2022 | 2023 | 2024 |
|---|---|---|---|---|---|---|---|---|
| 瑞戈非尼 | 销售额（亿元） | 0.31 | 3.88 | 5.93 | 8.27 | 10.55 | 11.58 | 12.82 |
| | 增速变化 | | 1,150.68% | 52.94% | 39.49% | 27.61% | 9.76% | 10.64% |
| | 年治疗费用（万元） | 5.31 | 5.10 | 5.10 | 4.66 | 4.51 | 4.50 | 4.49 |
| | 增速变化 | | -3.84% | 0.00% | -8.64% | -3.28% | -0.17% | -0.25% |
| | 使用患者（万人） | 0.06 | 0.76 | 1.16 | 1.77 | 2.34 | 2.57 | 2.85 |
| | 增速变化 | | 1,200.64% | 52.94% | 52.68% | 31.93% | 9.94% | 10.91% |
| **产品** | **项目** | **2028** | **2029** | **2030** | **2031** | **2032** | **2033** | **2034** |
| MB07133 单药 | 销售额（亿元） | | | 0.32 | 3.28 | 6.64 | 8.45 | 10.29 |
| | 增速变化 | | | | 922.88% | 102.71% | 27.19% | 21.76% |
| | 年治疗费用（万元） | | | 4.50 | 4.50 | 4.50 | 4.05 | 4.05 |
| | 增速变化 | | | | 0.00% | 0.00% | -10.00% | 0.00% |
| | 使用患者（万人） | | | 0.07 | 0.73 | 1.48 | 2.09 | 2.54 |
| | 增速变化 | | | | 922.88% | 102.71% | 41.33% | 21.76% |

④到达峰值时间

根据 David 等人发表在《Nature Reviews Drug Discovery》的论文，该文章统计了 61 款美国上市药物在上市后达到销售峰值的时间分布情况，发现药物销售额达峰时间的平均值大约是上市后的 5-6 年。注射用 MB07133 预计于 2030 年单药获批上市，2032 年联合用药获批上市，因此发行人预测注射用 MB07133 到达销售额峰值的时间为 2035 年。

3）注射用 MB07133 单药治疗的治疗费用

| 测算项目 | 2030E | 2031E | 2032E | 2033E | 2034E |
|---|---|---|---|---|---|
| （16）注射用 MB07133 年均治疗费用（万元） | 4.50 | 4.50 | 4.50 | 4.05 | 4.05 |

注射用 MB07133 在临床上表现出有竞争力的 mOS 数据，上市定价主要参考瑞戈非尼 2024 年的年均治疗费用 4.49 万元。考虑到 MB07133 聚焦于靶免和双免治疗失败后的肝癌患者，国内目前尚无标准治疗方案获批，竞争格局相对较好，同时根据瑞戈非尼近 3 年的价格波动情况分析，最大降幅不超过 9%，因此发行人审慎预计该产品在上市第三年后降价 10%，在新药上市 6 年临床试验数据保护期到期后进一步降价 30%，较为审慎。

同类产品近 3 年历史价格变动情况如下所示：

| 产品 | 项目 | 2022 年 | 2023 年 | 2024 年 |
|---|---|---|---|---|
| 索拉非尼 | 年治疗费用（万元） | 4.22 | 4.17 | 4.05 |
| | 增速变化 | 0.02% | -1.07% | -3.06% |
| 瑞戈非尼 | 年治疗费用（万元） | 4.51 | 4.50 | 4.49 |
| | 增速变化 | -3.28% | -0.17% | -0.25% |

| 产品 | 项目 | 2022 年 | 2023 年 | 2024 年 |
| --- | --- | --- | --- | --- |
| 仑伐替尼 | 年治疗费用（万元） | 4.80 | 4.80 | 4.80 |
| | 增速变化 | -7.62% | 0.00% | 0.00% |

4）注射用 MB07133 单药治疗终端销售预测

| 测算项目 | 2030E | 2031E | 2032E | 2033E | 2034E |
| --- | --- | --- | --- | --- | --- |
| （17）注射用 MB07133 的单药治疗方案合计终端销售额（亿元）=（15）*（16） | 0.32 | 3.28 | 6.64 | 8.45 | 10.29 |

**（2）注射用 MB07133 联用治疗方案收入预测**

1）注射用 MB07133 联用治疗方案市场渗透率预测

| 测算项目 | 2030E | 2031E | 2032E | 2033E | 2034E |
| --- | --- | --- | --- | --- | --- |
| （18）MB07133+信迪利单抗渗透率 | - | - | 0.50% | 1.50% | 3.00% |
| （19）MB07133+信迪利单抗使用患者数（万人）=（5）*（18） | - | - | 0.15 | 0.45 | 0.93 |

①国内上市首年渗透率

注射用 MB07133 单药预计于 2030 年获批上市，联合用药预计于 2032 年获批上市。作为一款创新药，在临床试验阶段，临床医生已逐步建立了对于注射用 MB07133 的认可，有利于产品上市后迅速转化为处方。因此发行人预计联合用药方案在单药上市后第三年，市场已有一定认可度，上市第一年渗透率为 0.50%。

②峰值渗透率

综合考虑当前在研产品临床进度情况和未来市场竞争格局，注射用 MB07133 作为第一个肝靶向性化疗药物将成为中国晚期肝癌治疗领域一线用药的第 5 个小分子药物。考虑到发行人注射用 MB07133 面临多款多靶点激酶抑制剂与 PD-1 单抗的竞争，以及潜在的新型疗法，发行人谨慎预测注射用 MB07133 联合用药峰值渗透率为 6%。

3）注射用 MB07133 联用治疗的治疗费用

注射用 MB07133 在临床上表现出有竞争力的 mOS 数据，上市定价主要参考瑞戈非尼 2024 年的年均治疗费用 4.49 万元，上市后两年（2033 年）降价 10%，预计为 4.05 万元。

| 测算项目 | 2030E | 2031E | 2032E | 2033E | 2034E |
|---|---|---|---|---|---|
| （20）注射用 MB07133 联合信迪利单抗一线治疗年均费用（万元） | - | - | 4.50 | 4.05 | 4.05 |

4）注射用 MB07133 的一线治疗方案终端销售额预测

| 测算项目 | 2030E | 2031E | 2032E | 2033E | 2034E |
|---|---|---|---|---|---|
| （21）注射用 MB07133 的一线治疗方案合计终端销售额（亿元）=（19）*（20） | - | - | 0.67 | 1.84 | 3.75 |

**（3）注射用 MB07133 合计终端销售额预测**

发行人已对注射用 MB07133 终端销售额进行了谨慎合理的测算，详细参数的测算依据如下：

| 项目 | 2030E | 2031E | 2032E | 2033E | 2034E |
|---|---|---|---|---|---|
| （22）注射用 MB07133 终端销售额（亿元）=（17）+（21） | 0.32 | 3.28 | 7.31 | 10.29 | 14.03 |

**3、预测渗透率和终端销售额均明显上升具有合理性，不存在高估**

**（1）本次申报 MB07133 单药治疗与前次申报预测关键参数的差异情况**

本次申报 MB07133 单药治疗与前次申报在用药人群、渗透率、治疗费用及终端销售额等关键参数方面的差异情况如下所示：

| 项目 | | 药品上市第 1 年 | 药品上市第 2 年 | 药品上市第 3 年 | 药品上市第 4 年 | 药品上市第 5 年 | 药品上市第 6 年 |
|---|---|---|---|---|---|---|---|
| 用药人群（万人） | 本次申报 | 7.12 | 7.28 | 7.38 | 7.45 | 7.47 | 预测期外不适用 |
| | 前次申报 | 9.70 | 10.13 | 10.51 | 10.61 | 10.60 | 10.64 |
| 渗透率 | 本次申报 | 1.00% | 10.00% | 20.00% | 28.00% | 34.00% | 预测期外不适用 |
| | 前次申报 | 0.10% | 2.00% | 7.00% | 10.00% | 11.50% | 12.40% |
| 年均治疗费用（万元） | 本次申报 | 4.50 | 4.50 | 4.50 | 4.05 | 4.05 | 预测期外不适用 |
| | 前次申报 | 8.12 | 8.12 | 6.50 | 6.50 | 5.20 | 5.20 |
| 终端销售额（亿元） | 本次申报 | 0.32 | 3.28 | 6.64 | 8.45 | 10.29 | 预测期外不适用 |
| | 前次申报 | 0.08 | 1.65 | 4.78 | 6.89 | 6.34 | 6.86 |

**（2）本次申报 MB07133 单药治疗的适应症更为聚焦，用药人群较前次预测减少，加之靶免及双免治疗失败后尚无标准疗法获批，竞争格局优于二线疗法，因此预测渗透率较前次申报明显上升，具有合理性**

根据《原发性肝癌诊疗指南》（2026 年版），一线系统抗肿瘤治疗推荐主要包括双免联合、靶免联合、靶向单药治疗、免疫单药治疗和 FOLFOX4，二线治疗及以后的用药选择包括瑞戈非尼、阿帕替尼、雷莫西尤单克隆抗体等。当前靶向联合免疫或双免已逐步成为晚期肝细胞癌患者的优选治疗方案，但是靶免或双免治疗失败后，国内外尚无批准的药物，相关指南也无推荐治疗方案。

发行人前次申报 MB07133 系定位于肝癌二线疗法，虽然患者人群规模相对更大，但该领域获批药物数量较多，市场竞争较为激烈。基于前期临床研究观察，MB07133 在靶免或双免治疗失败的人群中有疗效优势，并且对于上述患者人群目前尚无指南推荐的标准治疗方案。虽然用药人群会有小幅度下降，但竞争格局优于二线治疗。公司基于现有的临床试验数据，以及 PI 的沟通反馈结果，决定调整 MB07133 的定位。因此，本次申报 MB07133 单药预测渗透率较前次申报明显上升，具有合理性。

**（3）本次申报 MB07133 单药治疗的预测渗透率符合创新药行业率先获批药物抢占更大市场份额的行业惯例，且与同类竞品的渗透率增长逻辑可比**

如前所述，根据药物研发领域国际顶尖综述期刊《Nature Reviews Drug Discovery》分析了同类第一个上市产品的平均市场份额峰值不低于 40%。考虑到当前在研产品临床进度情况和未来市场竞争格局，注射用 MB07133 作为第一个肝靶向性化疗药物将成为中国晚期肝癌治疗领域末线用药的第 1 个小分子药物。

目前对于靶免和双免治疗失败后的肝癌患者没有标准疗法，MB07133 有望填补该治疗领域的空白，肝癌末线疗法领域获批竞品数量远少于二线疗法，竞争格局更好，因此有助于 MB07133 在获批后实现快速增长，并取得更高的渗透率；加之前期发行人 PDF 的市场销售已经积累了较为突出的品牌口碑、学术和市场影响力，因此本次申报预计 MB07133 在获批后有望实现快速增长。考虑到发行人注射用 MB07133 面临多款多靶点激酶抑制剂与 PD-1 单抗的竞争，以及潜在的新型疗法，发行人综合考虑，谨慎预测注射用 MB07133 单药峰值渗透率为 39.00%。

MB07133 临床试验中的对照药为 2017 年 12 月获批上市的瑞戈非尼，发行人市场空间预测时渗透率及价格预测参考了瑞戈非尼的增长趋势，瑞戈非尼的用药人数从 2018 年的 0.06 万人快速增长至 2022 年的 2.34 万人，2018 年至 2022 年 4 年的复合增长率为 149.90%，在产品年治疗费用相近的情况下，发行人预计 MB07133 的用药人数由 2030 年的 0.06 万人增长至 2034 年的 2.54 万人，2030 年至 2034 年 4 年的复合增长率为 137.38%，具有可比性。

综上所述，发行人预测 MB07133 渗透率和终端销售额均明显上升具有合理性，不存在高估的情形。

**（二）临床上对靶免或双免治疗失败患者的一般用药方案，患者继续接受化疗的概率，有无初步临床共识，MB07133 相比于其他用药方案有无实质获益**

**1、临床上对靶免或双免治疗失败患者的一般用药方案，患者继续接受化疗的概率，初步临床共识情况**

依据《原发性肝癌诊疗指南（2026 年版）》和《NCCN 临床实践指南：肝细胞癌（2025 年版）》中针对靶免或双免治疗失败后的患者，国内外尚无批准的药

物，相关指南也无推荐治疗方案。根据临床医生访谈，临床上对靶免或双免治疗失败患者可选择批准的二线治疗药物，也可选择未曾使用过的一线治疗药物，一般用药方案暂无统一的初步共识。

根据临床医生访谈，在一线靶免治疗失败后，超过 60%-80%的适合患者会考虑并接受以化疗为基础的后线治疗，主要原因如下：（1）疗效明确，以 FOLFOX4（奥沙利铂联合 5-氟尿嘧啶或亚叶酸钙）为代表的化疗方案，在中国是《原发性肝癌诊疗指南（2026 年版）》明确推荐的一线治疗选择，有循证医学证据支持；（2）可及性高，化疗药物价格相对较低，医保覆盖广，药物可及性高；（3）作用机制不同，化疗是细胞毒药物，与靶向、免疫治疗作用机制完全不同，不存在交叉耐药，能有效杀伤对靶免或双免治疗不敏感的肿瘤细胞亚群。

**2、MB07133 相比于其他用药方案具有显著的实质获益**

化疗药物可杀灭肿瘤细胞，是目前治疗肿瘤的主要手段之一。通过作用在肿瘤细胞生长繁殖的不同环节，抑制或杀死肿瘤细胞，是一种全身性治疗手段。其药物通过静脉或口服吸收进入血液后，无选择性的分布全身组织器官，在杀伤肿瘤细胞的同时，也杀伤正常组织的细胞，特别是增殖活跃的组织，如骨髓、血液、淋巴组织细胞、胃肠道粘膜、毛发等。骨髓、血液、淋巴组织等组成人体重要的免疫防御系统，破坏了人体的免疫系统，癌症就可能迅速发展，造成严重后果。类似严重的毒副反应不但患者十分痛苦，同时可直接限制药物的使用、发挥疗效。

注射用 MB07133 是发行人依托肝靶向创新药物研发平台在研的用于治疗晚期原发性肝癌的小分子靶向创新药物，基于优异的安全性优势和在靶免或双免治疗失败后肝癌无标准治疗方案的优异中位总生存期数据，有望满足现有肝癌药物未能满足的需求，具有突出的临床价值和显著的患者获益。MB07133 相比于其他用药方案的实质获益情况参见“问题 4.1 关于研发进展”之“二、发行人披露”之“（一）晚期原发性肝癌治疗主流靶向药物的具体类型，与 MB07133 在作用机制、有效性、安全性等方面的差异，将 MB07133 披露为靶向药物是否准确，是否符合行业共识”之相关回复。

**（三）目前针对同类适应症、面向靶免或双免治疗失败患者的在研管线进展；关于 MB07133 获批上市后竞争格局良好的预测是否审慎；进一步分析关于 MB07133 患者人群、渗透率的预测是否准确**

截止 2026 年 5 月末，针对同类适应症、面向靶免或双免治疗失败患者的在国内的研管线进展如下所示：

| 公司 | 临床阶段 | 药物 | 治疗适应症 | 临床终点 | 首次公示时间 |
|---|---|---|---|---|---|
| 康方药业有限公司 | II 期 | 卡度尼利单抗注射液（开坦尼） | 阿替利珠单抗联合贝伐珠单抗治疗失败的晚期肝细胞癌 | BICR 基于 RECISTv1.1 评估的 ORR | 2025.06.16 |
| 上海复宏汉霖 | II 期 | 注射用 HLX43 | （标准治疗指 PD-1/L1 为主的联合治疗，或仑伐替尼、索拉非尼）后失败或进展，或发生了不可耐受毒性 | （ORR）、（PFS）（由研究者根据 RECISTv1.1 标准评估） | 2024.12.20 |
| 上海和誉生物医药科技有限公司 | II 期 | ABSK-011 胶囊 | 既往接受过至少一种被批准作为单药或者联合使用治疗肝癌的 PD-（L）1 抑制剂和至少一种被批准用于治疗肝癌的 mTKI | 由 BICR 根据 RECISTv1.1 评估的 ORR | 2025.04.16 |
| 北京臻知医学科技有限责任公司 | I 期 | IPM001 | 经 1 种靶向药物和 1 种免疫检查点抑制剂治疗失败 | 安全性、药代动力学 | 2025.01.10 |
| 艾伯维 | I 期 | Livmoniplimab+ Budigalimab | 包含抗 PD-1/抗 PD-L1 单药治疗或基于抗 PD-1/抗 PD-L1 的联合治疗的一线方案全身治疗失败 | 安全性、药代动力学 | 2024.08.15 |

由于大量肿瘤药依据相对短期用药后其疗效终点以 ORR/PFS 快速附条件上市，而作为抗肿瘤药物疗效评估金标准的 OS 获益与 PFS/ORR 评估结果正相关性不明确，CDE 收紧附条件批准上市的要求，发布《新型抗肿瘤药物临床应用指导原则(2024 年版)》、《药品附条件批准上市申请审评审批工作程序》等要求，明确晚期肿瘤临床标准不再轻易接受 PFS、ORR、DOR、生物标志物等替代终点作为主要注册终点，提倡晚期实体瘤(含肝癌)优先要求以 OS 为确证性主要终点。发行人 MB07133 的研发进展处于行业前列，已启动以 0S 为终点的注册性临床研究，其他处于临床 II 期的研究项目仍主要以 ORR 作为临床终点。

**二、保荐机构的核查程序及核查意见：**

**（一）核查程序**

1、取得并查阅前瞻产业研究院发布的《中国肝类疾病治疗药物行业研究报告》，了解晚期肝癌药物市场的流行病学，晚期肝癌治疗药物的竞争格局、市场定价和销量及市场份额情况等；

2、取得并查阅前次申报的市场空间预测数据，对比本次申报与前次申报预测的差异；

3、查阅并取得《原发性肝癌诊疗指南（2024 年版）》、《NCCN 临床实践指南：肝细胞癌（2025 年版）》和《原发性肝癌诊疗指南（2026 年版）》，了解晚期肝癌不同疗法的有效性及安全性数据情况，了解晚期肝癌的推荐疗法，以及靶免或双免治疗失败患者的治疗方案情况；

4、访谈肝癌临床专家，进一步了解靶免或双免治疗的患者比例、靶免或双免治疗失败患者后续治疗有无初步临床共识、该等患者继续接受化疗或二线和末线治疗的比例；

5、查阅并取得注射用 MB07133 的 II 期临床试验中期分析报告及临床前实验数据，分析注射用 MB07133 在疗效和安全性上的特点及优势；

6、登陆药物临床试验信息公示平台，查询面向靶免或双免治疗失败患者的在研管线进展情况。

**（二）核查意见**

经核查，保荐机构认为：

1、注射用 MB07133 预测渗透率和终端销售额均明显上升具有合理性，不存在高估的情形；

2、临床上对靶免或双免治疗失败患者可选择批准的二线治疗药物，也可选择未曾使用过的一线治疗药物，一般用药方案暂无统一的初步共识。在一线靶免治疗失败后，患者考虑并接受以化疗为基础的后线治疗的比例较高。MB07133 相比于其他用药方案具有显著的实质获益；

3、与同类适应症在研管线相比，发行人 MB07133 的研发进展处于行业领先地位，发行人关于 MB07133 获批上市后竞争格局良好的预测较为审慎，关于 MB07133 患者人群、渗透率的预测具有合理的客观依据。

**问题 5 关于富马酸海普诺福韦片（HTS）**

根据申报材料：（1）发行人的核心管线之一 HTS 是用于治疗乙肝的第二代肝靶向创新药物。此前凯华公司对 HTS 进行了研究，认为其不能有效释放抑制病毒的活性成分，放弃开发该化合物。发行人认为主要原因是 HTS 在肝脏中代谢更慢，通过延长实验观察时间、修改实验方案等将 HTS 推进至临床阶段；（2）相较于前次申报，本次申报调高了 HTS 上市第一年的渗透率及销售额，但调低预测年均治疗费用，对渗透率爬升节奏、终端销售额增长趋势与前次申报基本一致；由于公司将资源集中至投入 PDF，本次申报预计的 HTS 获批时间延后三年至 2029 年；（3）HTS 注册临床试验与 TAF 进行头对头对照，2025 年 7 月已进入 II/III 期无缝连接的注册性临床试验阶段，试验设计包含第一及第二阶段两部分。第一阶段主要目的是确定 HTS 最佳推荐剂量，第二阶段是评价用药 48 周后富马酸海普诺福韦片在最佳推荐剂量下治疗慢性乙型肝炎受试者的有效性及安全性；（4）HTS 的 Ic/IIb 期临床试验结果显示：其在病毒抑制率有效性指标方面优于 TAF，在 HBsAg 下降趋势方面具有差异化竞争优势；同时在骨骼、肾脏及血脂等同类药物常见的不良反应方面具有优势；（5）XTYW001 是发行人在研的用于乙肝功能性治愈的创新药物之一，采用创新化学结构的核衣壳组装抑制剂，目前已完成 Ia 期临床试验，显示单次给药 12.5mg～600mg 耐受性良好，无 III 级或以上严重程度的不良事件发生。XTYW001 未来有望通过联合用药实现功能性治愈乙肝。

请发行人在招股说明书中补充披露：（1）进一步完善关于 MB07133 临床试验能否进入下一阶段、能否提示预期临床获益及最终获批的不确定性的风险提示；（2）进一步简化招股说明书中关于 XTYW001 和其他早期研究管线的信息披露。

请发行人披露：（1）发行人对 HTS 研发进行的实质改进，结合 HTS 的临床实验数据，分析其在人体内是否存在代谢偏慢、药物活性成分释放不足等问题及对临床应用的影响；（2）HTS 的 Ic/IIb 期临床试验的主要目标、入组标准、入组数量、终点设置和安全性指标及试验结果，与 II/III 期临床试验方案的差异；试验完成后未直接进入 III 期临床的原因，是否存在结果不及预期的情形，进一步分析 HTS 预测获批进度延后的原因；（3）HTS 的 II/III 期临床试验患者的入组标准、疗效终点、安全性指标，各阶段临床试验方案差异、主要里程碑及预计

完成时间，进入第二阶段的具体要求；前述临床试验最新进展及各项指标分析，关于该药物有效性、安全性的依据，是否获得药监部门认可；（4）HTS 的市场空间测算过程，分析具体测算过程，患者人数、预计渗透率、产品价格等关键参数的依据，与前次申报的差异及原因，调高上市第一年渗透率合理性；（5）HTS 和 PDF 在适用人群、疗效、安全性、有效剂量等方面的对比，是否实质可以相互替代，HTS 获批后是否可能替代 PDF，及对 HTS、PDF 各自市场空间测算的影响；（6）XTYW001 的作用机制及创新化学结构的具体体现，预计有效剂量范围，是否存在预期剂量偏大的问题，在仅有 Ia 期临床试验的情况下认为其有望实现功能性治愈乙肝的依据，相关表述是否准确，如否，请进行修改。

请保荐机构核查并发表意见。

一、发行人在招股说明书中补充披露

**（一）进一步完善关于 HTS 临床试验能否进入下一阶段、能否提示预期临床获益及最终获批的不确定性的风险提示**

发行人已在招股说明书之“第二节 概览”之“一、重大事项提示”之“（三）核心在研产品研发及商业化相关的风险”及“第三节 风险因素”之“一、与发行人相关的风险”之“（一）技术风险”之“新药研发相关风险”中进一步完善风险提示如下：

“在研药品临床试验进展或结果不及预期的风险

新药研发过程漫长、成本高昂，临床试验进展及结果受到多重因素的共同影响。截至本招股说明书签署日，除甲磺酸普雷福韦片已获批上市外，公司注射用 MB07133 和富马酸海普诺福韦片处于 II/III 期无缝连接的注册性临床试验阶段，注射用 MB07133 与信迪利单抗注射液联合用药治疗晚期原发性肝癌处于 I/IIa 期临床试验阶段，XTYW001 已**处于 Ib/IIa 期临床试验阶段**，XTYW007 已**处于 I/IIa 期临床试验**。此外，随着处于临床前研究阶段产品研发进程的推进，公司预计未来将有多个产品陆续进入临床研究阶段。**尽管包括注射用 MB07133、富马酸海普诺福韦片等在内的临床试验管线正在正常推进中，但创新药的研发受到患者入组、政策变动等多方面因素的影响，临床试验能否如期完成存在一定的不确定性；同时，虽然注射用 MB07133、富马酸海普诺福韦片等在已开展的临床试验中表现**

**出较为理想的临床获益，但公司无法保证后续确证性临床试验的结果能够证实临床获益。**

**若上述管线在后续临床试验开展过程中因不可预见事件导致临床进度推迟并妨碍该等在研管线的临床试验进入下一阶段或获得监管批准，将会对公司业务发展造成较大不利影响。**另一方面，若公司的核心产品在临床试验中未能获取良好的临床数据，**或确证性临床试验结果不能证实临床获益，致使公司**不得不放弃后续研发工作，将导致公司无法收回该产品前期研发的投入，对公司未来的经营与发展造成不利影响。”

**（二）进一步简化招股说明书中关于 XTYW001 和其他早期研究管线的信息披露**

发行人已在招股说明书之“第五节 业务与技术”之“一、发行人主营业务、主要产品的基本情况”之“（二）主要产品情况”中简化对关于 XTYW001 和其他早期研究管线的信息披露如下：

“（4）XTYW001

XTYW001是发行人在研的用于乙肝功能性治愈的创新药物之一，目前已**处于Ib/IIa期临床试验阶段**。XTYW001采用创新化学结构的II类乙肝病毒（HBV）核衣壳组装抑制剂，相较于I类抑制剂，其诱导形成的核衣壳因缺乏病毒pgRNA和HBV聚合酶，减少功能性病毒衣壳生成并阻断病毒DNA复制链的后续步骤，为实现功能性治愈乙肝提供了新的方案。已完成的Ia期研究结果显示，XTYW001单次给药12.5mg~600mg耐受性良好，无III级或以上严重程度的不良事件发生。XTYW001未来有望**作为**联合用药**的重要组成部分**实现功能性治愈乙肝。

当前使用的抗病毒药物主要为核苷类似物和干扰素-α，可以有效抑制HBV增殖，减缓乙型肝炎患者的发病进程，但由于不能作用于共价闭合环状DNA（cccDNA），不能彻底治愈乙肝。

截至**2026年5月末**，国内尚无功能性治愈乙肝的药物获批上市，XTYW001**作为联合用药的重要组成部分**对于功能性治愈乙肝具有突出的临床价值。

**（5）**代谢功能障碍相关脂肪性肝炎治疗药物 XTYW007

XTYW007 是发行人在研的用于治疗代谢功能障碍相关脂肪性肝炎（MASH）的创新药物，**已于 2026 年 2 月启动 I/IIa 期临床试验**。XTYW007 是一种口服高选择性 THR-β（甲状腺激素受体 β 亚型）激动剂，通过调控肝脏脂肪合成、脂肪酸氧化、胆固醇代谢及线粒体功能等发挥抗炎和抗纤维化作用，国内尚无同类靶点产品获批上市。XTYW007 小鼠体内 MASH 模型（DIO 小鼠联合 CCL4 诱导的 MASH 模型）药效学研究表明，该药物在降低肝脏转氨酶水平、降低血脂和肝脂水平、抑制肝脏纤维增生等方面表现优异，兼具肝靶向的分布特点，安全性佳。

**2026 年 2 月 6 日，发行人取得 XTYW007 的药物临床试验批件，药品类别为消化系统疾病药物，注册分类为化学药品第 1 类，批件号为 CXHL2501326、CXHL2501327 及 CXHL2501328（不同批件号系对应不同规格，分别为 0.1mg、0.5mg、2mg）。**

3、临床前阶段在研药品

乙肝是公司目前首要聚焦的治疗领域，公司围绕乙肝抗病毒、功能性治愈[13]乃至临床治愈布局了丰富的产品管线，致力于以核苷酸类药物为基石用药，采用联合或序惯治疗达到临床治愈或功能性治愈乙肝的目标。

（1）XTYW005

XTYW005 是发行人开发的治疗乙肝的 TLRs 免疫激动剂候选药物。TLRs（Toll 样受体）免疫激动剂在乙肝治疗中的作用机制和研究现状是当前乙肝免疫治疗领域的热点之一。TLRs 是一种模式识别受体，主要识别单链 RNA（ssRNA），并在先天免疫中发挥重要作用，通过激发激活单核细胞、树突状细胞及 T 细胞等免疫细胞活性，从而抑制病毒复制及促进病毒消除。

临床前研究表明，XTYW005 可在保证高活性和安全窗口情况下，具有更好的药代特性，因而更具有成药性。目前 XTYW005 项目已完成了化合物筛选及优化，确定了候选化合物。

（2）XTYW012

XTYW012 是发行人与中国药科大学合作研发的针对乙肝及肝癌的 PD-L1 小分

[13] 指治疗后停止给药治疗 24 周内实现持续血清 HBsAg 消失（伴或不伴 HBsAb 血清转换）及 HBV DNA 不可检测。尽管 cccDNA 可能仍存在，但其转录活性被抑制。

子候选药物。临床前研究表明，阻断 PD-1/PD-L1 通路可以增强 HBV 特异性 T 细胞的活性，促进病毒清除。

XTYW012 的临床前研究表明，PD-L1 抑制剂小分子灌胃给药进入体内后，其绝对生物利用度达到 58%，表明其适宜开发成为口服药物。在 MC38-hPDL1 模型（肿瘤模型）中，XTYW012 受试化合物 5mg/kg、10mg/kg 和 20mg/kg 3 个组别 TGI 分别为 49%、66%与 59%，对照药 BMS202 15mg/kg 组的 TGI 为 18%，肿瘤药效显著优于对照药。在 AAV-HBV 模型（乙肝模型）中，XTYW012 联合核苷酸及 TLRs 激动剂，在使 HBV DNA 下降的同时，观察到 HBsAg 和 pgRNA 的同步下降，提示其在功能性治愈乙肝中的重要作用。此外，受试化合物连续给药 14 天，动物并无显著的毒性反应，安全性好。

（3）XTYW014

**XTYW014 系发行人与微光基因（苏州）有限公司合作研发的联合用药项目，发行人负责开发乙肝治疗药物及候选化合物，微光基因（苏州）有限公司负责开发基因治疗药物，共同研发用于治疗慢性乙肝的联合疗法。**XTYW014 是具有同类首创（First-in-class）潜力的针对乙肝病毒 cccDNA 的基因治疗产品，通过表观遗传调控机制阻断 HBV cccDNA 的活性，达到乙肝功能性治愈乃至乙肝治愈的效果。

临床前研究显示 XTYW014 单次静脉注射可以对模型小鼠体内 HBV 活性抑制率超过 99%，抑制有效时长已超过 100 天，并且验证小鼠体内安全性良好。该产品计划于 2026 年启动 IIT 试验。该项目荣获国家重点研发计划“颠覆性技术创新”重点专项。”

二、发行人披露

**（一）发行人对 HTS 研发进行的实质改进，结合 HTS 的临床试验数据，分析其在人体内是否存在代谢偏慢、药物活性成分释放不足等问题及对临床应用的影响**

**1、发行人对 HTS 研发进行的实质改进**

HTS 是发行人基于 HepDirect 专有技术自主开发的产品，此产品在引进时仅为专利覆盖的一个化学结构。发行人依托自主研发体系，在 HepDirect 技术基础

上成功发掘 HTS 的最优构型，建立新的药物评价体系，并经过系统的临床前与临床研究验证，最终证实了 HTS 的药效与临床价值。发行人的创新不仅贯穿于单个实验或环节，更体现在构建全流程研发体系、突破传统技术瓶颈、形成覆盖药物发现至临床开发的一体化创新能力，充分展现了公司的科研实力与持续创新能力。发行人对 HTS 研发进行的实质改进具体参见本问询回复之“问题 1 关于核心管线来源与自主研发能力”之“一”之“（一）”之“1、发行人在 HepDirect 相关管线授权引进后承担的具体工作、取得的实质性成果、进行的实质改进和具体体现依据，在研发中的作用和重要性程度，是否为新药研发核心环节”之“（3）针对核心产品 HTS 引进后承担的具体工作、取得的实质性成果、进行的实质改进和具体体现依据，是研发过程中的核心环节”。

**2、HTS 的临床试验数据**

富马酸海普诺福韦片的 Ic/IIb 期临床试验结果显示：其在病毒抑制率有效性指标方面优于 TAF，特别是在 HBeAg 阳性人群中的病毒抑制率更为突出，并在 HBsAg 下降趋势方面具有差异化竞争优势；同时在骨骼、肾脏及血脂等同类药物常见的不良反应方面具有优势。2025 年 7 月，HTS 已启动 II/III 期无缝连接的注册性临床试验。

富马酸海普诺福韦片的 Ic/IIb 期临床试验是一项随机、开放、阳性药物对照、单中心的研究，旨在评价富马酸海普诺福韦片在 3 种不同剂量情况下（10mg、20mg 每日给药一次（QD）和 40mg 隔日给药一次（QOD）的有效性、安全性及药代动力学特征的研究。本试验以 TAF 为阳性对照药物，主要目的是评价多个剂量组多次给药富马酸海普诺福韦片在治疗慢性乙型肝炎患者中的安全性及耐受性，并与 TAF 安全性及耐受性进行对比，Ic/IIb 期临床试验已于 2025 年完成。

（1）药效学结果

根据 Ic/IIb 期临床研究，其用药 48 周后的病毒抑制率指标优于 TAF，具体对比如下：

| 项目 | 用药 48 周 | |
|---|---|---|
| | HTS/20mg（N=6） | TAF/25mg（N=6） |
| HBeAg 阳性人群 HBV DNA 低于检测下限（20 IU/ml）（%）[1] | 67% | 33% |

| 项目 | 用药 48 周 | |
|---|---|---|
| | HTS/20mg（N=6） | TAF/25mg（N=6） |
| HbeAg 阴性人群 HBV DNA 低于检测下限（20 IU/ml）（%）[1] | 100% | 100% |
| HBsAg 较基线差值（均值）（log10IU/mL）[2] | -0.171 | -0.019 |
| ALT 复常率（研究中心标准）（%）[3] | 86% | 75% |
| ALT 复常率（AASLD 指南标准）（%）[3] | 78% | 50% |
| ALT 复常率（2022 年中华医学会肝病学分会《扩大慢性乙型肝炎抗病毒治疗的专家意见》中建议的标准）（%）[3] | 67% | 38% |
| 肝脏硬度值平均下降幅度（kPa） | -3.0 | -2.5 |

注 1：HBeAg 血清 HBV DNA 检测下限比例（如 20 IU/ml）主要是指药物对病毒的抑制效果，其评估指标一般依据在一定检测下限的基础上病人血清病毒检测不到的百分比来计算。随着检测方法的不断更新，检测灵敏度不断提高，能够检测到的病毒载量下限值不断降低（如病毒载量的下限值由早年的 69 IU/mL 或更高降到了目前的 20 IU/mL 甚至更低），乙肝治疗指南的指标也会随之更新。临床试验设计则要在满足实施指南标准的基础上，符合药品监管部门的法律法规。

注 2：HBsAg 在反映 CHB 患者病情、评估疗效、选择停药时机及预测停药后疾病复发风险等方面均具有较高的临床价值。

注 3：丙氨酸氨基转移酶（ALT）在各种病毒性肝炎的急性期所致肝细胞坏死时，会被大量释放入血中，是诊断病毒性肝炎的重要指标。研究中心标准的 ALT 正常值范围为：女性上限 25U/L，男性上限 35U/L）；AASLD 指南标准的 ALT 正常值范围为：女性上限 25U/L，男性上限 35U/L；2022 年中华医学会肝病学分会《扩大慢性乙型肝炎抗病毒治疗的专家意见》中建议的标准下 ALT 正常值范围为：女性上限为 19 U/L，男性上限为 30 U/L。

（2）耐受性和安全性结果

根据 Ic/IIb 期临床研究，HTS 20mg 组与对照 TAF 25mg 组相比，与试验药物相关的不良事件及血脂相关的不良事件发生率更低，且对骨骼的影响更小。

（3）药代动力学结果

根据 Ic/IIb 期临床研究，HTS 20mg 组与对照 TAF 25mg 组相比，给药量低于对照组，代谢产物替诺福韦的稳态暴露量更低，长期给药具有安全性优势。

**3、人体内是否存在代谢偏慢、药物活性成分释放不足等问题及对临床应用的影响**

**（1）临床前研究代谢偏慢、药物活性成分释放不足等问题主要系试验方案的不同导致**

在发行人引进 PDF 前，凯华公司原采用人和大鼠的肝微粒体在含有 NADPH 的体系和肝细胞的体系中进行相关实验，由于上述试验方案在体外体系中进行，

缺少体内完整的代谢环境和转运过程，导致试验结果显示代谢不完全或偏慢。

发行人基于其靶向前药的特性，进行了更能表达产品活性的多个体内动物实验，选择鸭乙型病毒性肝炎模型及 HBV 转基因小鼠模型等动物药效实验，连续给药 28 天，结果表明，富马酸海普诺福韦片能够很好的抑制 HBV 病毒的复制。

综上，临床前酶学研究显示代谢偏慢、药物活性成分释放不足等现象主要系试验方案的不同导致。动物实验及临床试验均显示，本品进入体内后肝靶向性明显，疗效确定。

**（2）临床试验结果验证 HTS 在临床应用方面相较于 TAF 具有突出的差异化优势**

HTS 的 Ic/IIb 期临床试验结果显示，HTS 有效性结果显示：HTS 20mg/日头对头对照 TAF 25mg/日给药，在用药 48 周后的 HBV 病毒抑制率指标优于 TAF，并在 HBsAg 下降趋势方面具有突出优势。一方面，用药 48 周后，HTS 20mg 组在 HBeAg 阳性人群中的 HBV DNA 低于检测下限 20 IU/mL 的百分比达到 67%，高于 TAF 25mg 组的 33%。另一方面，用药 48 周后，HTS 20mg 组 HBsAg 较基线变化幅度为-0.171 $log_{10}$IU/mL，在 HBsAg 下降趋势方面优于 TAF 25mg 组的-0.019 $log_{10}$IU/mL。与 TAF 头对头对照在更低剂量条件下，血浆活性代谢产物暴露更低，但疗效结果显示 HTS 疗效与 TAF 相比更优，与 TAF 同等或更低剂量下，抗病毒能力更强、肝功复常率更高、使 HBsAg 下降程度更大。

综上所述，发行人实质性改进后进一步提升了 HTS 的有效性和安全性，提升了产品的临床价值。引进前发现的代谢偏慢、药物活性成分释放不足等问题系试验方法差异导致、结合 HTS 的临床实验数据，显示在临床应用方面相较于 TAF 具有突出的潜在优势，对产品的临床价值不存在不利影响。

**（二）HTS 的 Ic/IIb 期临床试验的主要目标、入组标准、入组数量、终点设置和安全性指标及试验结果，与 II/III 期临床试验方案的差异；试验完成后未直接进入 III 期临床的原因，是否存在结果不及预期的情形，进一步分析 HTS 预测获批进度延后的原因**

**1、HTS 的 Ic/IIb 期和 II/III 期临床试验方案的差异**

HTS 的 Ic/IIb 期临床试验和 II/III 期无缝连接临床试验方案情况如下：

| 项目 | Ic/IIb 期临床试验 | II/III 期无缝连接临床试验 |
| --- | --- | --- |
| 试验周期 | 受试者在完成 24 周治疗后将在原剂量组继续服药至 48 周，完成 48 周治疗后，可按照个人意愿选择是否继续参加试验至 72 周 | 所有受试者完成 48 周核心试验后进行有效性和安全性统计分析，若满足预期，核心试验结果将进行新药上市申请申报。在完成 48 周核心期（双盲期）治疗后，所有受试者进入延展期（开放期）治疗。原试验组继续服用试验组药物，原对照组按照 1:1 的比例二次随机分配至试验组（HTS 最佳剂量 QD）和对照组（TAF25 mg QD），全部受试者继续治疗至 96 周 |
| 主要目的 | 多剂量多次给药在慢性乙型肝炎患者中的安全性、有效性以及药代动力学的单中心、随机、开放、阳性药物对照的 Ic/IIb 期临床试验 | 一项治疗慢性乙型肝炎的多中心、随机、双盲、阳性药物平行对照 II/III 期无缝设计的注册性临床研究，试验设计包含第一阶段（II 期）及第二阶段（III 期）两部分。第一阶段主要目的是以富马酸丙酚替诺福韦片（TAF）为对照，进一步探索富马酸海普诺福韦片（HTS）不同给药剂量治疗慢性乙型肝炎患者的有效性及安全性；最终确定 HTS 最佳推荐剂量，为第二阶段临床研究提供依据。第二阶段试验主要目的是以 TAF 为对照，评价用药 48 周后富马酸海普诺福韦片在最佳推荐剂量下治疗慢性乙型肝炎受试者的有效性及安全性 |
| 主要入组标准 | 1）有证据（包括但不限于门诊/住院病历/化验单等）证明筛选时乙型肝炎表面抗原（HBsAg）阳性史或 HBV DNA 阳性史≥6 个月，或筛时 HBcAb IgM 阴性且 HBsAg 阳性，或肝组织活检结果显示感染慢性乙肝<br>2）筛选期检测 HBeAg 阳性患者 HBV DNA ≥ $2.0 \times 10^4$ IU/mL，HBeAg 阴性患者 HBV DNA>$2.0 \times 10^3$IU/ mL;<br>3）筛选期 1.2×正常值上限（ULN）≤ALT≤10×ULN 或年龄为 30 岁以上 ALT<1.2×ULN 的受试）者；总胆红素（TBIL）≤2×ULN | 1）符合慢性乙型肝炎诊断标准（有记录显示乙肝表面抗原 HBsAg 或 HBVDNA 阳性 6 个月以上，或肝组织活检证实）<br>2）HBeAg 阳性或阴性患者，HBV DNA≥ 20000IU/mL（相当于 $10^5$ 拷贝 mL）<br>3）筛选时 1×正常值上限（ULN）<血清 ALT 水平≤10×ULN；或，血清 ALT 水平可在正常值范围内者，满足年龄>30 岁，或者无创指标或肝组织学显示显著炎症和/或纤维化（G>2，F≥2） |
| 受试者人数 | 48 | 1,444 |
| 主要临床终点 | HBV DNA<20 IU/ml（48 周） | HBV DNA<20 IU/ml（48 周） |
| 主要疗效指标 | HBV DNA 抑制率 | HBV DNA 抑制率 |
| 次要疗效指标 | ALT 复常率、HBsAg 阴转的受试者百分比、HBsAg 定量较基线的变化、肝脏硬度较基线的变化等 | ALT 复常率、HBsAg 阴转的受试者百分比、HBsAg 定量较基线的变化、肝脏硬度较基线的变化等 |

| 项目 | Ic/IIb 期临床试验 | II/III 期无缝连接临床试验 |
| --- | --- | --- |
| 主要安全性指标 | 肝功能、肾功能、血清电解质、肌酸激酶、血脂、骨密度等 | 肝功能、肾功能、血清电解质、肌酸激酶、血脂、骨密度等 |

**2、试验完成后未直接进入 III 期临床的原因，是否存在结果不及预期的情形**

HTS 在完成 Ia 期、Ib/IIa 和 Ic/IIb 期临床试验后，鉴于其头对头 TAF 临床试验显示出的差异化竞争优势，发行人结合临床 PI 反馈，为扩大 HTS 的总体暴露人数，进一步确证 III 期最佳推荐剂量，在 II/III 期临床试验中增加了 II 期临床试验（计划入组 160 例受试者）。同时，出于缩短研发周期的考量，发行人设计了 II/III 期无缝连接的注册性临床试验方案，即在完成小样本量的 II 期，补充确认最佳剂量的选择依据后直接启动 III 期。综上，Ic/IIb 期临床试验完成后未直接进入 III 期临床，不存在结果不及预期的情形。

发行人于 2024 年 12 月将 II/III 期无缝连接的注册性临床试验方案提交 CDE，于 2025 年 4 月与 CDE 召开会议，CDE 同意上述临床试验方案，并在会议中确定了其它方面的研究及完成阶段。截至 2026 年 5 月末，该试验已完成了 31 家试验中心伦理审批并启动，超过 132 位患者入组。

**3、进一步分析 HTS 预测获批进度延后的原因**

2024 年以来，发行人集中资源投入 PDF 的注册审评，导致 HTS 开发进展不及预期。在完成 Ia 期、Ib/IIa 和 Ic/IIb 期临床试验后，发行人起草了 II/III 期无缝连接的注册性临床试验方案，于 2024 年 12 月 24 日提交 CDE，于 2025 年 4 月 10 日 CDE 同意公司提交的 II/III 期无缝连接临床试验方案，并在会议中确定了其它方面的研究及完成阶段。

**（三）HTS 的 II/III 期临床试验患者的入组标准、疗效终点、安全性指标，各阶段临床试验方案差异、主要里程碑及预计完成时间，进入第二阶段的具体要求；前述临床试验最新进展及各项指标分析，关于该药物有效性、安全性的依据，是否获得药监部门认可**

**1、HTS 的 II/III 期临床试验患者的入组标准、疗效终点、安全性指标，各阶段临床试验方案差异、主要里程碑及预计完成时间，进入第二阶段的具体要求**

HTS 的 II/III 期无缝连接临床试验方案如下所示：

| | |
|---|---|
| **主要入组标准** | 1）符合慢性乙型肝炎诊断标准（有记录显示乙肝表面抗原 HBsAg 或 HBVDNA 阳性 6 个月以上，或肝组织活检证实）<br>2）HBeAg 阳性或阴性患者，HBV DNA≥20000IU/mL（相当于 $10^5$ 拷贝 mL）；<br>3）筛选时 1×正常值上限（ULN）<血清 ALT 水平≤10×ULN；或，血清 ALT 水平可在正常值范围内者，满足年龄>30 岁，或者无创指标或肝组织学显示显著炎症和/或纤维化（G>2，F≥2） |
| **受试者人数** | 1,444 |
| **主要临床终点** | HBV DNA<20 IU/ml（48 周） |
| **主要疗效指标** | HBV DNA 抑制率 |
| **次要疗效指标** | ALT 复常率、HBsAg 阴转的受试者百分比、HBsAg 定量较基线的变化、肝脏硬度较基线的变化等 |
| **主要安全性指标** | 肝功能、肾功能、血清电解质、肌酸激酶、血脂、骨密度等 |
| **主要研究目的** | 第一阶段：以富马酸丙酚替诺福韦片（TAF）为对照，进一步探索富马酸海普诺福韦片（HTS）不同给药剂量治疗慢性乙型肝炎患者的有效性及安全性；最终确定 HTS 最佳推荐剂量，为 III 期确证性临床研究提供依据。<br>第二阶段：以 TAF 为对照，评价用药 48 周后 HTS 在最佳推荐剂量下治疗慢性乙型肝炎受试者的有效性。 |
| **方案设计** | 第一阶段：以 TAF25 mg（每日一次[QD]）为阳性对照，旨在评价 HTS20mg、30mg、40mg 每日给药一次治疗慢性乙型肝炎的安全性、有效性及药代动力学特征；为第二阶段提供数据支持，最终确定 HTS 最佳推荐剂量，进入第二阶段研究。第一阶段最长给药周期为 48 周，其中双盲治疗期为 12 周，计划入组 160 例受试者。全部受试者完成 12 周给药后开展期中分析，并结合前期完成的 Ic/IIb 试验结果进行汇总分析，确定最佳剂量。<br>第二阶段：以 TAF 为对照，采用随机、双盲、阳性药平行对照、多中心、非劣效试验设计，试验周期共计 96 周，其中包含核心试验期（双盲期 D1~48 周）和试验延展期（开放期 49 周~96 周）。试验完成核心试验期后进入开放期。评价用药 48 周后 HTS 在最佳推荐剂量下治疗慢性乙型肝炎受试者的有效性和安全性，以及评价用药 96 周后 HTS 在最佳推荐剂量下治疗慢性乙型肝炎受试者的有效性和安全性。第二阶段共设置 2 个组别（试验组 HTS 最佳剂量组及阳性对照组），总共计划入组 1284 例受试者，按 1:1 比例随机分到试验组或对照组。所有受试者完成 48 周核心试验后进行有效性和安全性统计分析，若满足预期，核心试验结果将进行新药上市申请（NDA）申报。在完成 48 周核心期（双盲期）治疗后，所有受试者进入延展期（开放期）治疗。原试验组继续服用试验组药物，原对照组按照 1:1 的比例二次随机分配至试验组和对照组，全部受试者继续治疗至 96 周。<br>所有受试者完成 48 周核心试验后进行有效性和安全性统计分析，若满足预期，核心试验结果将进行新药上市申请（NDA）申报。 |

HTS 当前 II/III 期无缝连接试验正在进行 II 期入组阶段，已启动中期数据清理工作，待完成后可开展数据统计分析，根据分析结果确定最佳给药剂量后直接进入 III 期临床试验阶段。根据临床试验进展，发行人预计 HTS 将于 2026 年三

季度启动 III 期临床试验，2027 年完成 III 期临床试验受试者入组，2028 年提交 NDA。

**2、前述临床试验最新进展及各项指标分析，关于该药物有效性、安全性的依据，是否获得药监部门认可**

**（1）前述临床试验最新进展及各项指标分析**

如前所述，HTS 的 II/III 期无缝连接临床试验的前 12 周为双盲试验期，在给药 12 周后进行期中分析，确定 HTS 最佳推荐剂量。12 周期中分析揭盲后，对于接受 HTS 最佳剂量或 TAF 治疗的受试者，将继续相应治疗至 48 周。发行人于 2025 年 7 月启动 HTS 的 II/III 期无缝连接临床试验，2026 年 5 月末，该试验已完成超过 132 例受试者入组，由于前 12 周双盲试验期尚未揭盲，暂无更新的临床试验数据读出。

**（2）关于该药物有效性、安全性的依据**

根据 HTS 的 Ic/IIb 期临床研究结果，HTS 在有效性和安全性方面具有差异化优势，详见本题之“（一）发行人对 HTS 研发进行的实质改进，结合 HTS 的临床试验数据，分析其在人体内是否存在代谢偏慢、药物活性成分释放不足等问题及对临床应用的影响”之“2、HTS 的临床试验数据”之相关回复。

**（3）获得药监部门认可情况**

如前所述，在完成 HTS 的 Ia 期、Ib/IIa 和 Ic/IIb 期临床试验后，发行人起草了 II/III 期无缝连接的注册性临床试验方案，连同前述临床试验结果于 2024 年 12 月一并提交 CDE 审阅。CDE 于 2025 年 4 月同意发行人提交的 II/III 期无缝连接临床试验方案。

**（四）HTS 的市场空间测算过程，分析具体测算过程，患者人数、预计渗透率、产品价格等关键参数的依据，与前次申报的差异及原因，调高上市第一年渗透率合理性**

**1、HTS 的市场空间测算过程，分析具体测算过程，患者人数、预计渗透率、产品价格等关键参数的依据**

**（1）富马酸海普诺福韦片市场空间测算逻辑**

关于富马酸海普诺福韦片是发行人依托肝靶向创新药物研发平台研发的具有肝靶向性的治疗慢性乙肝的 1 类创新药，该产品预计于 2029 年获批上市。

关于富马酸海普诺福韦片市场空间=目标适应症患者×一线核苷酸药物渗透率×HTS 渗透率×年均治疗费用

其中，目标适应症患者=中国总人口数量×慢性乙肝感染率×慢性乙肝确诊率

**（2）HTS 市场空间测算的具体过程，用药人数、渗透率、产品价格等关键参数的确定依据**

富马酸海普诺福韦片目标患者人群预估参见本回复报告之“问题 3.2 关于 PDF 市场空间”之“一、发行人披露”之“（一）关于 PDF 市场空间测算的具体过程，用药人数、渗透率、年均治疗费用、销售额等关键参数的确定依据”之相关回复。

1）富马酸海普诺福韦片的市场渗透率预测

| 测算项目 | 2024 | 2025E | 2026E | 2027E | 2028E | 2029E | 2030E | 2031E | 2032E | 2033E | 2034E |
|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|
| （1）HTS 药物渗透率 | - | - | - | - | - | 0.08% | 0.50% | 1.50% | 2.00% | 2.50% | 3.00% |
| （2）HTS 药物治疗人数（万人） | - | - | - | - | - | 0.81 | 4.99 | 16.56 | 21.73 | 26.73 | 31.56 |

①峰值渗透率

富马酸海普诺福韦凭借差异化的竞争优势，以及借助 PDF 销售积累的品牌口碑，有望实现快速放量，发行人谨慎预测富马酸海普诺福韦片峰值渗透率为 3.20%，与 PDF 的峰值渗透率 3.40%基本持平，具有合理性。

②到达峰值时间

根据 David 等人发表在《Nature Reviews Drug Discovery》的论文，该文章统计了 61 款美国上市药物在上市后达到销售峰值的时间分布情况，发现药物销售额达峰时间的平均值大约是上市后的 5-6 年，富马酸海普诺福韦片预计于 2029 年末在中国获批上市，因此发行人预测富马酸海普诺福韦片到达销售额峰值的时间为 2034 年。

2）富马酸海普诺福韦片的治疗费用

| 测算项目 | 2024 | 2025E | 2026E | 2027E | 2028E | 2029E | 2030E | 2031E | 2032E | 2033E | 2034E |
|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|
| （3）富马酸海普诺福韦片年均治疗费用（元） | - | - | - | - | - | 5,030 | 5,030 | 4,527 | 4,527 | 4,074 | 4,074 |

产品定价方面，由于第二代创新药相较于前一代创新药具有差异化的临床竞争优势，因此一般相较前一代药物价格有所上浮。以同为吉利德开发的 TDF 及 TAF 为例，TAF 于 2019 年在国内首次纳入医保，定价为 539.4 元，相较于 TDF 在 2019 年的医保价 399 元高出 35%。鉴于富马酸海普诺福韦片作为公司开发的第二代乙肝创新药，其相较于竞品 TDF 的第二代创新药 TAF 具有差异化的临床优势，因此其初始定价较 PDF 高出 15%具有合理性，该等溢价幅度与竞品具有可比性。发行人在预测 HTS 价格时亦采取了螺旋降价机制，每 2 年降价 10%，并在数据保护壁垒期过期时价格下降 30%，价格预测逻辑与 PDF 保持一致，具有合理性。

3）富马酸海普诺福韦片的终端销售额

| 测算项目 | 2024 | 2025E | 2026E | 2027E | 2028E | 2029E | 2030E | 2031E | 2032E | 2033E | 2034E |
|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|
| （4）富马酸海普诺福韦片终端销售额（亿元）=（2）*（3）/10,000 | - | - | - | - | - | 0.41 | 2.51 | 7.49 | 9.84 | 10.89 | 12.86 |

**2、与前次申报的差异及原因，调高上市第一年渗透率合理性**

**（1）HTS 渗透率**

考虑到前期发行人 PDF 的市场销售已经积累了较为突出的品牌口碑、学术和市场影响力，加之发行人的销售渠道网络已日渐完善，预计 HTS 在上市第一年有望实现快速覆盖，上市第一年渗透率较前次申报可实现较大提升，具有合理性。

| 项目 | 药品上市第 1 年 | 药品上市第 2 年 | 药品上市第 3 年 | 药品上市第 4 年 | 药品上市第 5 年 | 药品上市第 6 年 |
|---|---|---|---|---|---|---|
| 本次 | 0.08% | 0.50% | 1.50% | 2.00% | 2.50% | 3.00% |

| 项目 | 药品上市第 1 年 | 药品上市第 2 年 | 药品上市第 3 年 | 药品上市第 4 年 | 药品上市第 5 年 | 药品上市第 6 年 |
|---|---|---|---|---|---|---|
| 前次 | 0.01% | 0.50% | 1.50% | 2.00% | 2.50% | 3.00% |

**（2）HTS 年均治疗费用**

前次申报预计 HTS 治疗费用比同期 PDF 高出 50%，本次申报结合竞品价格变动趋势进行了审慎下调，HTS 具有差异化的临床价值，预计定价约比同时期的 PDF 高出 15%，并设置了价格螺旋下降机制，具有合理性。

单位：元

| 项目 | 药品上市第 1 年 | 药品上市第 2 年 | 药品上市第 3 年 | 药品上市第 4 年 | 药品上市第 5 年 | 药品上市第 6 年 |
|---|---|---|---|---|---|---|
| 本次 | 5,030 | 5,030 | 4,527 | 4,527 | 4,074 | 4,074 |
| 前次 | 6,991 | 6,991 | 5,592 | 4,474 | 4,474 | 3,579 |

**（3）HTS 终端销售额**

公司一方面考虑到前期 PDF 的市场销售已经积累了较为突出的品牌口碑、学术和市场影响力，预计 HTS 有望保持与前次申报一致的渗透率爬升节奏；另一方面结合同类产品降价的情况，调低年治疗费用预测，结果显示预测销售额增长趋势与前次申报基本一致，具有合理性。

单位：亿元

| 项目 | 药品上市第 1 年 | 药品上市第 2 年 | 药品上市第 3 年 | 药品上市第 4 年 | 药品上市第 5 年 | 药品上市第 6 年 |
|---|---|---|---|---|---|---|
| 本次 | 0.41 | 2.51 | 7.49 | 9.84 | 10.89 | 12.86 |
| 前次 | 0.06 | 2.94 | 7.92 | 9.29 | 11.39 | 12.09 |

**（五）HTS 和 PDF 在适用人群、疗效、安全性、有效剂量等方面的对比，是否实质可以相互替代，HTS 获批后是否可能替代 PDF，及对 HTS、PDF 各自市场空间测算的影响**

发行人开发 HTS 和 PDF 的策略与吉列德公司开发 TAF 和 TDF 的逻辑趋同，在乙肝病毒感染人数庞大，治疗率低的大背景下，核苷酸类药物作为占比最高的治疗药物具有持续开发价值，发行人一方面需要从临床价值角度不断开发有效性和安全性更优的核苷酸类药物；另一方面是从商业化角度考虑第一代产品仿制药上市后的有效替代。

HTS 是发行人依托肝靶向创新药物研发平台在研的用于治疗乙肝的第二代肝靶向创新药物，在最佳推荐有效剂量范围内（与 TAF 相比，给药剂量更低），其有效性、安全性和表面抗原下降等方面均有进一步的提升。HTS 的 Ic/IIb 期临床试验结果显示：其在病毒抑制率有效性指标方面优于 TAF，特别是在 HBeAg 阳性人群中的病毒抑制率更为突出，并在 HBsAg 下降趋势方面具有差异化竞争优势；同时在骨骼、肾脏及血脂等同类药物常见的不良反应方面具有优势。相较于 PDF，HTS 在有效性和安全性方面均有进一步的提升，给药次数、给药频率、患者人群基本一致。考虑到 HTS 与 PDF 存在可能的替代关系，定位 HTS 为一线靶向治疗药物中的高端产品，以其独特的临床特性，满足患者用药需求，预计进入医保时间与 PDF 新药监测期结束时间基本一致。

PDF 采用与 TDF 头对头试验，旨在切分 TDF 及 ETV 等乙肝药物的市场份额，而 HTS 采用与 TAF 头对头试验，旨在切分 TAF 及 TMF 等新一代乙肝抗病毒药物的市场份额，两者市场定位存在差异，同时考虑到产品定价方面存在差异，HTS 获批后可能会替代 PDF 部分市场份额，考虑该等因素影响，发行人在市场空间测算时已对 HTS 获批后 PDF 渗透率的增速进行审慎下调，到达峰值渗透率 3.40%后渗透率逐渐递减。

因此，HTS 获批后预计不会对 PDF 的市场规模造成重大不利影响。

**（六）XTYW001 的作用机制及创新化学结构的具体体现，预计有效剂量范围，是否存在预期剂量偏大的问题，在仅有 Ia 期临床试验的情况下认为其有望实现功能性治愈乙肝的依据，相关表述是否准确，如否，请进行修改**

**1、XTYW001 的作用机制及创新化学结构的具体体现**

近年来，结构生物学的快速发展为解析乙型肝炎病毒（HBV）的生命周期提供了全新视角，多个关键药物靶点相继被识别。其中，HBV 衣壳蛋白作为病毒复制与组装的核心元件，在病毒生命周期多个关键环节中发挥重要作用，不仅参与 pgRNA 的逆转录过程，还主导松弛环状 DNA 的形成，并最终调控成熟病毒颗粒的组装。从结构上看，HBV 衣壳由 90 或 120 个核心蛋白二聚体通过疏水相互作用自组装而成，分子间作用能较低，介于-2.9 至-4.4 $kcal \cdot mol^{-1}$之间。这种“弱结合”特性赋予衣壳结构动态可逆性，不仅利于病毒颗粒的高效组装，也为药物干预提供了切入点：通过干扰二聚体间的弱相互作用，可破坏衣壳稳定性，从而阻断病毒复制，使衣壳蛋白成为抗 HBV 药物研发的重要靶点。

核心蛋白变构调节剂（CpAMs）的研究可追溯至 20 世纪 90 年代末。早期代表性化合物主要为苯丙烯酰胺类（PPAs），而目前进入临床前或临床阶段的主要候选药物多集中于杂芳基二氢嘧啶类（HAPs）和氨磺酰苯甲酰胺类（SBAs）及其衍生物。依据其对 HBV 核心蛋白（Cp）二聚体组装模式的影响，CpAMs 可分为两型：Ⅰ型 CpAMs 以 HAP 衍生物（如 Bay 41-4109、GLS4）为代表，可诱导 Cp 二聚体异常聚合形成非衣壳样聚合物，最终被细胞降解；Ⅱ型 CpAMs 则以 SBA 及其衍生物为主，可促进 Cp 二聚体组装成形态正常但缺乏 pgRNA 和聚合酶（pol）的空衣壳。尽管两类分子诱导形成的 Cp 复合物结构不同，但均可通过阻断 pgRNA 与 pol 的包装过程，有效抑制 HBV DNA 复制。

鉴于Ⅰ型 CpAMs 普遍存在体外活性较低、毒性较高等局限，发行人自研发布局之初即聚焦于Ⅱ型的结构优化。该类化合物可诱导形成缺陷衣壳或空衣壳，从而抑制 pgRNA 包装及感染性病毒颗粒的形成。此外，抑制 HBV 核衣壳组装还具有降低 cccDNA 补充的潜在作用，为功能性治愈乙肝提供了新的可能。

发行人采用骨架跃迁、生物电子等排体替换等经典药物设计策略，开展了首轮结构改造，设计并合成一系列目标化合物。在此基础上，进一步迭代结构优化思路，围绕提高代谢稳定性、膜通透性及体内生物利用度等核心目标推进深度研发，共合成并评价近 200 个衍生物，最终筛选获得优选候选化合物 XTYW001。与广生堂在研药物 GST-HG141 的临床前数据相比，XTYW001 在 HBV 感染 HepG2 细胞模型中表现出更强的 HBV DNA 抑制活性；在 AAV-HBV 小鼠模型

中，XTYW001 给药后血清 HBV DNA 降幅亦优于 GST-HG141。此外，在大鼠 PK 研究中，XTYW001 表现出更优的体内清除率和更高的系统暴露量，显示出良好的药代特性，根据广生堂已公开的临床前数据与公司的实验室数据对比情况如下：

| 参数 | GST-HG141 | XTYW001 |
|---|---|---|
| **机制类别** | II 型 HBV 核衣壳组装调节剂 | II 型 HBV 核衣壳组装调节剂 |
| **HepG2.2.15 细胞，抑制 HBV DNA $IC_{50}$（nM）** | 8.16 | 1.04 |
| **在 AAV-HBV 小鼠模型中，治疗后的血清 HBV DNA 下降幅度（log10 IU/mL）** | 3.0 | 3.37 |
| **大鼠 PK** | 清除率（CL）为 28.1 mL/min/kg，SD 大鼠单次灌胃给予 2 mg/kg，达峰浓度（$C_{max}$）为 659 nM，$AUC_{0\text{-}last}$ 为 1,832 nM.h | （CL）为 4.61 mL/min/kg，SD 大鼠单次灌胃给予 15 mg/kg，达峰浓度（$C_{max}$）为 5,714 nM，$AUC_{0\text{-}last}$ 为 25,956 nM.h |

注：（1）$IC_{50}$（half maximal inhibitory concentration）又称半抑制浓度，它能指示某一药物或者物质（抑制剂）在抑制某些生物程序（或者是包含在此程序中的某些物质，比如酶，细胞受体或是微生物）的半量。$IC_{50}$ 值可以用来衡量药物诱导凋亡的能力，数值越低表明诱导能力越强；（2）清除率（CL）是指单位时间内从血液中清除的药物体积，是评估药物从血液中消除速度的重要参数，该数值低表明在血液中的起效时间更长；（3）达峰浓度（$C_{max}$）指给药后药物在血液中达到的最大浓度，是反映药物在体内的吸收速率和吸收程度的重要指标，该指标数值高表明药物更快进入血液，一定程度上表明起效时间更快；（4）$AUC_{0\text{-}last}$ 为时间零到最后一个测量时间点的药物浓度-时间曲线下面积，反映药物在给药后一段时间内在体内的总暴露量，该数值高表明药物在体内吸收效果更好。

**2、XTYW001 预计有效剂量范围，是否存在预期剂量偏大的问题**

XTYW001 已完成健康受试者 12.5-600mg 的单次给药剂量爬坡研究，250mg 的多次给药研究，安全性和耐受性良好，预计有效剂量范围在 250-400mg。同类产品广生堂的 GST-HG141 健康受试者剂量范围为 50-500mg，多次给药剂量范围 100-200mg，罗氏的 RO7049389 在健康受试者中爬坡剂量范围为 150-2,500mg，慢性乙肝患者多次给药剂量探索范围为 200-1,000mg。发行人的 XTYW001 预计有效剂量与同类产品相似，不存在预期剂量偏大的问题。

**3、发行人招股书界定为乙肝功能性治愈联合疗法的组成部分，已对相关表述进行调整**

招股说明书表述为“XTYW001 未来有望通过联合用药实现功能性治愈乙肝”“XTYW001 采用创新化学结构的 II 类乙肝病毒（HBV）核衣壳组装抑制剂……具有抑制病毒生命周期的早期和晚期步骤的双重作用机制，为联合用药以实现功

能性治愈乙肝提供了新的方案”，旨在强调其可通过与其他药物联用实现功能性治愈，而非单药实现功能性治愈，发行人已在招股书中进行修改，已进一步明确XTYW001为功能性治愈联合治疗方案的重要组成部分。

**三、保荐机构的核查程序及核查意见：**

**（一）核查程序**

1、访谈发行人研发相关负责人，了解发行人对HTS研发进行的实质改进情况，以及其在人体内是否存在代谢偏慢、药物活性成分释放不足等问题及对临床应用的影响；

2、取得并查阅HTS的Ia、Ib/IIa及Ic/IIb期相关临床试验总结报告，分析期临床试验数据，了解其在人体内是否存在代谢偏慢、药物活性成分释放不足等问题及对临床应用的影响；

3、取得并查阅发行人HTS的II/III期临床试验方案，了解具体临床试验方案设计情况，分析该方案与Ic/IIb期临床试验方案的差异情况，并访谈发行人研发相关负责人，了解HTS试验完成Ic/IIb期临床试验完成后未直接进入III期临床的原因，以及预测获批进度延后的原因；

4、取得并查阅发行人就II/III期无缝连接的注册性临床试验方案与CDE沟通的会议纪要，了解HTS临床试验方案获监管认可情况；

5、取得并查阅前瞻产业研究院发布的《中国肝类疾病治疗药物行业研究报告》，了解乙肝药物市场的流行病学，乙肝治疗药物的竞争格局、市场定价和销量及市场份额情况等；

6、访谈发行人研发相关负责人，了解HTS和PDF在适用人群、疗效、安全性、有效剂量等方面的对比，以及是否存在实质的替代关系；

7、取得并查阅XTYW001的临床前实验数据及广生堂在研药物GST-HG141的临床前实验数据进行对比，分析XTYW001的作用机制及创新化学结构的具体体现，以及是否存在预期剂量偏大的问题。

**（二）核查意见**

经核查，保荐机构认为：

1、发行人对 HTS 研发进行了大量实质性改进，结合 HTS 的临床实验数据，HTS 在人体内不存在代谢偏慢、药物活性成分释放不足等问题，不会对其临床应用造成较大不利影响；

2、HTS 在 Ic/IIb 期临床试验完成后未直接进入 III 期临床系因发行人结合临床试验数据及 PI 反馈，为扩大 HTS 的总体暴露人数，在 II/III 期临床试验中增加了 II 期临床试验所致，并非因为结果不及预期；HTS 预计获批进度延后具有合理的原因背景；

3、发行人关于 HTS 有效性、安全性的分析具有客观的依据支撑，根据与 CDE 的沟通会议纪要，HTS 的 II/III 期无缝连接临床试验方案获得药监部门认可；

4、HTS 的市场空间的测算过程具有合理客观的依据支撑，与前次申报的差异具有合理原因，调高上市第一年渗透率具有合理性；

5、HTS 与 PDF 两者市场定位存在差异，同时考虑到产品定价方面存在差异，HTS 获批后可能会替代 PDF 部分市场份额，但预计不会对 PDF 的市场规模造成重大不利影响；

6、XTYW001 不存在预期剂量偏大的问题，发行人已在招股书对相关表述中进行修改，已进一步明确 XTYW001 为功能性治愈联合治疗方案的重要组成部分。

**问题 6 关于公司股东与历史沿革**

**问题 6.1 根据申报材料**

LGND 于 2011 年将 HepDirect 授权给凯华公司。因缺乏资金持续推动该项目，凯华公司创始团队与 Morningside Venture 接洽并由 Morningside Venture 增资凯华公司；后发行人于 2015 年完成对凯华公司的收购。

请发行人披露：凯华公司的基本情况，发行人与凯华公司达成合作研发并收购凯华公司的背景，发行人收购时凯华公司的经营情况和基本财务状况，MorningsideVenture 投资凯华公司、晖美公司入股发行人的情况，及发行人收购凯华公司等事项是否为一揽子交易安排。

请保荐机构、发行人律师核查并发表明确意见。

一、发行人披露

（一）凯华公司的基本情况

截至发行人收购凯华公司时，凯华公司的基本情况如下：

| | |
|---|---|
| **中文名称** | 凯华药物研究有限公司 |
| **英文名称** | Chiva Pharmaceuticals,Inc. |
| **成立日期** | 2008 年 3 月 18 日 |
| **股本** | 50,000 美元 |
| **注册地** | ScotiaCentre,4thFloor,P.O.Box2804,GeorgeTown,GrandCaymanKy1-1112,CaymanIslands |
| **主要生产经营地** | ScotiaCentre,4thFloor,P.O.Box2804,GeorgeTown,GrandCaymanKy1-1112,CaymanIslands |
| **股东构成及控制情况** | MorningsideVenture 持股 1,711,112 普通股，MorningsideVenture 持股 4,500,000 优先股，3,788,888 未分配股份（普通股），40,000,000 待定股份 |
| **主营业务** | 主营业务为生物医药研发、技术引进 |

（二）发行人与凯华公司达成合作研发的背景

凯华公司基于推进帕拉德福韦（现更名为“甲磺酸普雷福韦”）、MB07133 在国内进入临床前研究、注册申报的需求，凯华公司股东 Morningside Venture 向其推荐了包含发行人在内的多家在国内具有临床研发及药品注册申报经验的研发机构。同时发行人看好该项目在中国的前景与发展及凯华公司的科学家所具有的丰富的临床经验。双方经过谈判，最终达成合作。

2011 年 8 月，发行人与凯华公司签订《新药 Pradefovir 和 MB07133 技术开发合作协议》，由发行人投入资金、技术在国内进行研发申报并享有临床试验批件 43.8%的权益。合作研发为创新药开发的常见模式，发行人选择以合作研发模式与凯华公司进行合作是充分考量了收益与风险的合理商业行为，上述协议中不存在后续发行人收购凯华公司等事项的安排。

**（三）发行人收购凯华公司的背景及收购时凯华公司的经营情况和基本财务状况**

凯华公司因经营困难无法继续维持，且 Morningside Venture 作为投资公司，无意参与全资子公司凯华公司运营，希望转让凯华公司股权。凯华公司被收购前财务状况（未经审计）见下表：

单位：万美元

| 项目 | 2013 年 12 月 31 日 | 2014 年 12 月 31 日 | 2015 年 2 月 28 日 |
|---|---|---|---|
| 资产总额 | 135.27 | 139.91 | 139.61 |
| 负债总额 | 124.15 | 124.15 | 124.05 |
| 所有者权益 | 11.12 | 15.76 | 15.56 |
| **项目** | **2013 年度** | **2014 年度** | **2015 年 1-2 月** |
| 主营业务收入 | 0.00 | 22.76 | 0.00 |
| 净利润 | -1.5 | 4.64 | -0.19 |

另一方面，截至 2015 年 3 月，甲磺酸普雷福韦片项目在国内推进至 Ib 期临床试验阶段，注射用 MB07133 项目在国内已取得临床试验批件，发行人看好上述产品在中国的市场前景，故提出收购意向。

经过双方谈判，最终 Morningside Venture 决定将凯华公司出售给发行人。2015 年 3 月，发行人与 Morningside Venture 签署《股权转让合同》，约定发行人向 Morningside Venture 收购凯华公司的股权，价格为 5,000.00 万元人民币之等值美元。2015 年 8 月，凯华公司完成股权变更登记事宜。

**（四）Morningside Venture 投资凯华公司、晖美公司入股发行人的情况，及发行人收购凯华公司等事项是否为一揽子交易安排**

**1、Morningside Venture 投资凯华公司的情况**

**（1）2008 年 3 月，凯华公司设立**

凯华公司的前身 ELITE MIND INVESTMENTS LIMITED（ELITE MIND 投资有限公司），于 2008 年 3 月由 Offshore Incorporations（Cayman）Limited 作为注册代理人在开曼群岛注册设立，法定股本为 50,000 美元，每股面值 1 美元。ELITE MIND 投资有限公司成立时发行的 1 股普通股由 Offshore Incorporations（Cayman）Limited 认购并持有。

2008 年 6 月，Offshore Incorporations（Cayman）Limited 将持有的 ELITE MIND 投资有限公司 1 股普通股转让给 Morningside Venture，支付对价为 1 美元。本次转让完成后，Morningside Venture 持有 ELITE MIND 投资有限公司 1 股普通股，持股比例为 100%。

2011 年 3 月，更名为 Chiva Pharmaceuticals, Inc.（凯华公司）。

**（2）凯华公司增资、法定股本的拆分及重新分类**

2011 年 5 月 20 日，凯华公司董事会作出决议，Morningside Venture 认购 4,500,000 股 A 系列优先股，席志坚、金伟丽、赵南明、张林琦合计认购 3,500,000 股普通股，其中席志坚认购 1,711,112 股普通股、金伟丽认购 1,011,112 股普通股、赵南明认购 388,888 股普通股、张林琦认购 388,888 股普通股。

2011 年 6 月 17 日，席志坚获配 1,711,112 股普通股，认购对价 1,711.112 美元；金伟丽、赵南明和张林琦未获配。Morningside Venture 获配 4,500,000 股 A 系列优先股，认购对价为 300 万美元。

本次发行完成后，凯华公司股权结构如下：

| 股东 | 股份类别 | 每股面值 | 股份数量（股） | 本次认购对价 |
|---|---|---|---|---|
| 席志坚 | 普通股 | 0.001 美元 | 1,711,112 | 1,711.112 美元 |
| Morningside Venture | A 系列优先股 | 0.001 美元 | 4,500,000 | 3,000,000 美元 |
| 未分配股份 | 普通股 | 0.001 美元 | 3,788,888 | - |
| 待定股份 | 待定股份 | 0.001 美元 | 40,000,000 | - |

**（3）Morningside Venture 取得凯华公司 100%股权**

凯华公司于 2011 年 11 月与 SAIF PARTNERS IV LP（以下简称“SAIF”）签署借款协议，借款金额 200 万美元。

2012 年前述借款到期后凯华公司无力全额偿还，发生逾期。为解决债务问

题，凯华公司股东 Morningside Venture 与席志坚、赵南明、金伟丽、张林琦签订重组协议，约定由 Morningside Venture 代为偿还凯华公司欠 SAIF 的借款，席志坚、赵南明、金伟丽、张林琦将全部凯华公司股份（包括认购凯华公司股份的权利）以 10 美元对价转让给 Morningside Venture。

截至 2012 年底，Morningside Venture 实际为凯华公司代偿债务共计 160.9 万美元，其余部分由凯华公司账面自有资金偿还。2013 年 1 月 15 日，Morningside Venture 与席志坚签订转让书，Morningside Venture 以 10 美元价格购买席志坚持有的 1,711,112 股普通股。至此，Morningside Venture 持有凯华公司 100%股权。

本次转让后，公司股本情况如下：

| 股东 | 股份类别 | 每股面值 | 股份数量（股） | 本次转让对价 |
|---|---|---|---|---|
| Morningside Venture | 普通股 | 0.001 美元 | 1,711,112 | 10 美元 |
| Morningside Venture | A 系列优先股 | 0.001 美元 | 4,500,000 | - |
| 未分配股份 | 普通股 | 0.001 美元 | 3,788,888 | - |
| 待定股份 | 待定股份 | 0.001 美元 | 40,000,000 | |

**2、晖美公司入股发行人的情况**

Morningside Venture 是一家全球布局的知名投资机构，生物医药是其重要的投资领域，其在医药领域积累了丰富的资源。2011 年，发行人基于国家鼓励创新药研发及国产创新药发展将进入“快车道”的背景，计划转型创新药研发。在双方接触并充分了解后，Morningside Venture 认可发行人在国内药物研究及商业转化方面的丰富经验和技术优势，看好发行人的发展前景，同时发行人希望借助 Morningside Venture 在医药领域的丰富资源进入创新药领域。双方决定由 Morningside Venture 增资入股发行人。

**3、发行人收购凯华公司的情况**

凯华公司因经营困难无法继续维持，且 Morningside Venture 作为投资公司，无意参与全资子公司凯华公司运营，希望转让凯华公司股权。另一方面，截至 2015 年 3 月，甲磺酸帕拉德福韦片项目在国内推进至 Ib 期临床试验阶段，注射用 MB07133 项目在国内已取得临床试验批件，发行人看好上述产品在中国的市场前景，故提出收购意向。

经过双方谈判，最终 Morningside Venture 决定将凯华公司出售给发行人。2015 年 3 月，发行人与 Morningside Venture 签署《股权转让合同》，约定发行人向 Morningside Venture 收购凯华公司的股权，价格为 5,000.00 万元人民币之等值美元。2015 年 8 月，凯华公司完成股权变更登记事宜。

综上所述，Morningside Venture 投资凯华公司、晖美公司入股发行人及发行人收购凯华公司等事项发生时间跨度较长，各事项之间均具有独立的商业目的，并非是在考虑彼此影响的情况下订立的；各事项之间均具有独立的商业实质，并非整体才能达到一项完整的商业结果；各事项之间均有独立的商业安排，各项交易的发生并不取决于其他交易的发生；各事项之间均单独作价。因此，上述事项并非事先安排的一揽子交易。

**二、中介机构核查程序及意见**

**（一）核查程序**

保荐机构、发行人律师履行了如下核查程序：

1、访谈发行人控股股东张登科先生、Morningside Venture 负责人员、金伟丽女士，了解发行人与凯华公司达成合作研发并收购凯华公司的背景，发行人收购时凯华公司的经营情况和基本财务状况，Morningside Venture 投资凯华公司、晖美公司入股发行人及发行人收购凯华公司的情况；

2、查阅发行人与晖美公司签署的《关于西安新通药物研究有限公司增资的协议书》、晖美公司入股发行人的增资款项支付凭证及验资报告，了解晖美公司、康晨瑞信对发行人增资的相关约定及晖美公司入股发行人是否履行出资义务；

3、查阅发行人与 Morningside Venture 签署的《股权转让合同》、发行人所持凯华公司股权的持股证明文件、境外投资备案文件、股权转让款支付凭证，了解发行人收购凯华公司的情况；

4、查阅凯华公司的《CERTIFICATE OF INCUMBENCY》，了解凯华公司的名称、成立日期、股本、注册地等基本情况；

5、查阅《新药 Pradefovir 和 MB07133 技术开发合作协议》及甲磺酸普雷福韦片及注射用 MB07133 项目的临床试验批件，了解发行人与凯华公司技术合作

的具体约定及项目临床试验进展；

6、查阅亚洲（北京）资产评估有限公司出具的“京亚评报字[2016]第 021 号”《西安新通药物研究有限公司拟收购股权涉及的 chiva Pharmaceuticals, Inc.股东全部权益价值评估项目评估报告》，了解凯华公司 2013 年、2014 年及 2015 年 1-2 月的的财务状况；

7、查阅凯华公司设立及变更文件，了解 Morningside Venture 投资凯华公司的情况；

8、查阅晖美公司出具的《法人股东核查表》《说明》《承诺函》、发行人的工商底档等资料，了解晖美公司入股发行人的背景；

9、取得发行人的书面确认。

**（二）核查意见**

经核查，保荐机构、发行人律师认为：

Morningside Venture 投资凯华公司、晖美公司入股发行人，及发行人收购凯华公司等事项发生时间跨度较长，各事项之间均具有独立的商业目的，并非是在考虑彼此影响的情况下订立的；各事项之间均具有独立的商业实质，并非整体才能达到一项完整的商业结果；各事项之间均有独立的商业安排，各项交易的发生并不取决于其他交易的发生；各事项之间均单独作价。因此，上述事项并非事先安排的一揽子交易。

**问题 6.2 根据申报材料**

（1）高明通过泰州昱通控制公司 5.51%的表决权。泰州乐耶为高明共同控制的企业，报告期内曾为发行人客户，且泰州乐耶因资金紧张回款较慢，报告期内发行人对应收账款计提坏账准备；（2）2024 年 11 月、2025 年 3 月发行人进行两次融资，参与的股东包括财金稳远、开源财金、铮冠一号、三元航科、杭州泰格。其中财金稳远、开源财金、铮冠一号的入股价格为 24.46-25.61 元/注册资本，2025 年 3 月，公司以资本公积向全体股东进行转增。三元航科与杭州泰格在转增完毕后入股，其入股价格为 10.24 元/注册资本，与铮冠一号的增资价格无差异；（3）发行人与股东、股东之间曾签署特殊权益安排但已于 2021 年 1 月全部解除并视为自始无效，未附有恢复条款。

请发行人披露：（1）高明、泰州昱通和泰州乐耶的基本情况，高明、泰州昱通前期投资入股发行人的具体过程，入股价格及公允性，与泰州乐耶的业务合作背景，与前期投资有无关联，相关资金往来是否清晰；（2）2024 年 11 月和 2025 年 6 月融资中相关股东的入股背景、入股价格、公允性，相关股东及其上层权益持有人是否存在代持情况，发行人的估值情况，是否出现估值下滑及原因；分析发行人是否符合所选择的上市标准中的预计市值要求；（3）发行人各轮融资中，是否存在同一轮或相近融资轮次中不同股东估值定价存在重大差异的情况，如是，请说明原因；（4）发行人、控股股东与 2024-2025 年入股的股东间是否曾约定对赌协议或其他特殊权利安排，如有，请说明内容及清理情况，是否符合监管要求。

请保荐机构、发行人律师核查并发表明确意见。

一、发行人披露

**（一）高明、泰州昱通和泰州乐耶的基本情况，高明、泰州昱通前期投资入股发行人的具体过程，入股价格及公允性，与泰州乐耶的业务合作背景，与前期投资有无关联，相关资金往来是否清晰**

**1、高明、泰州昱通和泰州乐耶的基本情况**

高明、泰州昱通和泰州乐耶的基本情况如下：

**（1）高明**

高明，男，中国国籍，无境外居留权，1983 年出生，身份证号为 6401111983********，住址为为宁夏银川市******。

**（2）泰州昱通**

泰州昱通的基本情况如下：

| | | |
|---|---|---|
| **名称** | 泰州昱通企业管理合伙企业（有限合伙） | |
| **主要经营场所** | 泰州市药城大道 1 号（药城大道南侧、口泰路东侧）科技大厦 9067 室 | |
| **执行事务合伙人** | 泰州昱通医疗科技有限公司（委派代表：高明） | |
| **统一社会信用代码** | 91321291MA1W4J5541 | |
| **类型** | 有限合伙企业 | |
| **经营范围** | 企业管理，医疗信息咨询（不含诊疗），健康医疗科技领域内的技术开发、技术咨询、技术转让、技术推广服务。（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） | |
| **成立日期** | 2018 年 2 月 24 日 | |
| **合伙人** | **合伙人名称** | **出资比例** |
| | 泰州昱通医疗科技有限公司 | 70% |
| | 泰州中国医药城一类新药研发投资基金合伙企业（有限合伙） | 30% |
| | **合计** | 100% |

**（3）泰州乐耶**

泰州乐耶的基本情况如下：

| | | |
|---|---|---|
| **名称** | 泰州乐耶智能科技合伙企业（有限合伙） | |
| **主要经营场所** | 江苏省泰州市泽兰路 8 号 105 室 | |
| **执行事务合伙人** | 江苏加博投资有限公司（委派代表：孙溢） | |
| **统一社会信用代码** | 91321291MA1Q1PEC3T | |
| **类型** | 有限合伙企业 | |
| **经营范围** | 智能产品、生物制品、精密器械的技术研发。（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） | |
| **成立日期** | 2017 年 8 月 7 日 | |
| **合伙人** | **合伙人名称** | **出资比例** |
| | 泰州海阔生物科技有限公司 | 25% |
| | 江苏加博投资有限公司 | 25% |
| | 江苏玖兆商贸有限公司 | 25% |
| | 江苏华力投资有限公司 | 25% |

| | | |
|---|---|---|
| | 合计 | 100% |

**2、高明、泰州昱通前期投资入股发行人的具体过程，入股价格及公允性**

泰州昱通于 2018 年 4 月 9 日入股发行人，高明于 2020 年 10 月 27 日入股发行人，高明系泰州昱通的实际控制人。

2018 年 4 月 9 日，发行人增资 492.6015 万元，泰州昱通因看好发行人前景入股发行人，以 1 亿元认购新通有限新增注册资本 273.6675 万元，入股价格为 36.54 元/注册资本，与同一时间成为公司股东的汉富璟晟、汉富瀚宽的入股价格一致，入股价格系协商确定，具有公允性。

2020 年 10 月 27 日，发行人增资 231.6401 万元，高明因看好发行人前景入股发行人，高明以 3,000 万元认购新通有限新增注册资本 46.3280 万元。高明本次入股新通有限的价格为 64.76 元/注册资本，与同一时间成为公司股东的北京阜瑞、山东科创、西高投、四川峨胜一致，入股价格系协商确定，具有公允性。

**3、与泰州乐耶的业务合作背景，与前期投资有无关联，相关资金往来是否清晰**

泰州昱通于 2018 年 4 月 9 日完成工商登记成为发行人股东，高明系泰州昱通的实际控制人且系泰州乐耶的共同实际控制人之一，经由高明介绍接洽，发行人与泰州乐耶于 2018 年 4 月 25 日签署合作协议就麻痛颗粒开展相关合作，故发行人与泰州乐耶开展合作系基于时任发行人间接股东高明的介绍接洽而开展。

2018 年 4 月 25 日，发行人与泰州乐耶签订《技术开发（委托）合同》，约定发行人为泰州乐耶提供研究开发中药 6 类新药“麻痛颗粒”药学研究，合同金额 120.00 万元。截至 2025 年 12 月 31 日，发行人已收到泰州乐耶支付的合同价款合计 82.00 万元人民币，均为前述合同收款，不存在其他资金往来，因此发行人与泰州乐耶相关资金往来清晰。

**（二）2024 年 11 月和 2025 年 3 月融资中相关股东的入股背景、入股价格、公允性，相关股东及其上层权益持有人是否存在代持情况，发行人的估值情况，是否出现估值下滑及原因；分析发行人是否符合所选择的上市标准中的预计市值要求**

**1、2024 年 11 月和 2025 年 3 月融资中相关股东的入股背景、入股价格、公允性**

2024 年 11 月和 2025 年 3 月融资中相关股东的入股背景、入股价格、公允性如下所示：

| 序号 | 股权变动情况 | 入股形式 | 转让方 | 受让方/增资方 | 入股价格（元/注册资本） | 定价依据 | 入股背景和原因 |
|---|---|---|---|---|---|---|---|
| 1 | 2024 年 11 月，高明、栾爱明分别转让所持公司 0.51%的股份给财金稳远，财金稳远向公司增资 6,600 万元（对应注册资本 257.7118 万元），开源财金向公司增资 5,000 万元（对应注册资本 195.2362 万元） | 股权转让 | 高明、栾爱明 | 财金稳远 | 24.46 | 经各方协商确定 | 股东资金需求 |
| | | 增资 | - | 财金稳远、开源财金 | 25.61 | 经各方协商确定 | 公司扩大经营需要资金，增资方看好公司发展希望入股 |
| 2 | 2025 年 3 月，公司增资 534.9473 万元 | 增资 | - | 铮冠一号 | 25.61 | 经各方协商确定 | 公司扩大经营需要资金，增资方看好公司发展希望入股 |
| 3 | 2025 年 3 月，公司增资 21,981.9909 万元 | 增资 | - | 全体股东按股权比例转增 | 1 | 股东大会决议确认价格 | 资本公积转增股本 |
| 4 | 2025 年 3 月，公司增资 585.9374 万元 | 增资 | - | 三元航科、杭州泰格 | 10.24 | 经各方协商确定 | 公司扩大经营需要资金，增资方看好公司发展希望入股 |

注：2025 年 3 月，公司以资本公积向全体股东每 10 股转增 15 股。三元航科与杭州泰格在公司资本公积转增股本实施完毕后入股，其入股价格与铮冠一号、财金稳远、开源财金的增资价格无差异，资本公积转增前的每股价格 25.61 元与转增后的每股价格 10.24 元是无差异的，具体计算逻辑为：25.61 元×10÷25=10.24 元。

**2、相关股东及其上层权益持有人是否存在代持情况**

根据相关新增股东财金稳远、开源财金、铮冠一号、三元航科、杭州泰格出具的法人股东核查表、承诺函并经访谈财金稳远、开源财金、铮冠一号、三元航科、杭州泰格及其上层自然人股东，其上层权益持有人不存在代持情形。

**3、发行人的估值情况，是否出现估值下滑及原因**

2024 年 11 月和 2025 年 3 月融资中相关股东入股时发行人的估值情况如下所示：

| 日期 | 股权变动情况 | 入股形式 | 转让方 | 受让方/增资方 | 入股价格（元/注册资本） | 投前估值（亿元） |
|---|---|---|---|---|---|---|
| 2024 年 11 月 | 高明、栾爱明分别转让所持公司 0.51%的股份给财金稳远 | 股权转让 | 高明、栾爱明 | 财金稳远 | 24.46 | 33.43 |
| | 财金稳远向公司增资 6,600 万元（对应注册资本 257.7118 万元）开源财金向公司增资 5,000 万元（对应注册资本 195.2362 万元） | 增资 | - | 财金稳远、开源财金 | 25.61 | 35.00 |
| 2025 年 3 月 | 铮冠一号向公司增资 13,700 万元（对应注册资本 534.9473 万元） | 增资 | - | 铮冠一号 | 25.61 | 36.16 |
| | 全体股东按股权比例转增，公司注册资本增加了 21,981.9909 万元 | 增资 | - | 全体股东按股权比例转增 | 1 | 36.16 |
| | 三元航科向公司增资 3,000 万元（对应注册资本 292.9687 万元）杭州泰格向公司增资 3,000 万元（对应注册资本 292.9687 万元） | 增资 | - | 三元航科、杭州泰格 | 10.24 | 37.53 |

2025 年 3 月，公司以资本公积向全体股东每 10 股转增 15 股，资本公积转增前的每股价格 25.61 元与转增后的每股价格 10.24 元是无差异的，具体计算逻辑为：25.61 元×10÷25=10.24 元。故三元航科与杭州泰格在公司资本公积转增股本实施完毕后入股，其入股价格与铮冠一号、财金稳远、开源财金的增资价格无差异。

基于上述，发行人 2024 年 11 月和 2025 年 3 月历次股权变动中，增资价格不存在差异，不存在估值下滑的情况，股权转让的价格略低于增资价格，符合行业惯例。

**4、分析发行人是否符合所选择的上市标准中的预计市值要求**

2025 年 3 月，公司完成最新一轮融资，本轮融资完成后的估值达到 38.13 亿元。本轮投资由铮冠一号、三元航科、杭州泰格等众多知名投资机构投资入股，估值为市场化行为。本轮融资后，公司甲磺酸普雷福韦片商业化进展持续推进，于 2026 年开始纳入医保执行；HTS 于 2025 年 7 月启动 II/III 期无缝连接的注册性临床试验；注射用 MB07133 于 2025 年 9 月启动 II/III 期无缝连接的注册性临床试验；XTYW001 已处于 Ib/IIa 期临床试验阶段，XTYW007 已处于 I/IIa 期临床试验阶段。公司完成最新一轮融资后，各项在研项目顺利推进，进一步推动了公司价值持续提升。

采用现金流折现（以下简称“DCF”）法及同行业可比公司法对公司估值进行测算后，发行人的预计市值不低于 40 亿元，其核心产品甲磺酸普雷福韦片已经取得国家药品监督管理局核发的《药品注册证书》、核心产品注射用 MB07133 单药疗法正处于 II/III 期无缝连接临床试验阶段，预计市场空间大，具备明显的技术优势，符合《上市规则》第 2.1.1 条第一款第（四）项和第 2.1.2 条第一款第（五）项的规定。

**（三）发行人各轮融资中，是否存在同一轮或相近融资轮次中不同股东估值定价存在重大差异的情况，如是，请说明原因**

**1、发行人历次股权转让、增资的情况**

发行人历次股权转让、增资的情况如下：

| 序号 | 股权变动情况 | 入股形式 | 转让方 | 受让方/增资方 | 入股价格（元/注册资本） | 投前估值/转让估值（亿元） | 定价依据 |
|---|---|---|---|---|---|---|---|
| 1 | 2000 年 5 月，张登科与李飞荧共同出资设立新通有限，张登科认缴出资 32.00 万元、李飞荧认缴出资 20.00 万元 | 设立出资 | - | 张登科 | 1 | 0.0052 | 公司新设，按认缴注册资本金额等价投入 |
| | | | | 李飞荧 | | | |
| 2 | 2002 年 6 月，张登科受让李飞荧所持新通有限 38.50%股权（对应注册资本 20.00 万元），其中，张登科委托陈霞代持 10%股权（对应注册资本 5.20 万元） | 股权转让 | 李飞荧 | 张登科 | 1 | 0.0052 | 双方协商确定按注册资本平价转让 |
| | | | | 陈霞 | | | 双方协商确定按注册资本平价转让 |
| 3 | 2003 年 7 月，张登科认缴新增注册资本 148.00 万元 | 增资 | - | 张登科 | 1 | 0.0052 | 按认缴注册资本金额等价投入 |
| 4 | 2008 年 3 月，创业园发展中心认缴新增注册资本 100.00 万元 | 增资 | - | 创业园发展中心 | 1 | 0.02 | 按认缴注册资本金额等价投入 |
| | 2008 年 3 月，张登科分别向潘燕春、匡廷云转让新通有限 4.33%股权（对应注册资本 13.00 万元）、0.67%股权（对 | 股权转让 | 张登科 | 潘燕春 | 1 | 0.02 | 双方协商确定按注册资本平价转让 |
| | | | 张登科 | 匡廷云 | | | |

| 序号 | 股权变动情况 | 入股形式 | 转让方 | 受让方/增资方 | 入股价格（元/注册资本） | 投前估值/转让估值（亿元） | 定价依据 |
|---|---|---|---|---|---|---|---|
| | 应注册资本 2.00 万元） | | | | | | |
| 5 | 2010 年 5 月，张登科分别受让潘燕春所持新通有限 4.33%股权（对应注册资本 13.00 万元）、陈霞所持新通有限 1.73%股权（对应注册资本 5.20 万元） | 股权转让 | 潘燕春 | 张登科 | 1 | 0.03 | 双方协商确定按注册资本平价转让 |
| | | | 陈霞 | 张登科 | - | | 代持还原不涉及 |
| 6 | 2011 年 9 月，张登科分别受让匡廷云所持新通有限 0.67%股权（对应注册资本 2.00 万元）、创业园发展中心所持新通有限 33.33%股权（对应注册资本 100.00 万元） | 股权转让 | 匡廷云 | 张登科 | 1 | 0.03 | 双方协商确定按注册资本平价转让 |
| | | | 创业园发展中心 | 张登科 | 1 | | 根据高新区管委会的批复，并经西安产权交易中心公开挂牌交易确定 |
| 7 | 2011 年 12 月，张登科向西安二月蓝转让新通有限 26.67%股权（对应注册资本 80.00 万元） | 股权转让 | 张登科 | 西安二月蓝 | 1 | 0.03 | 双方协商确定按注册资本平价转让 |
| 8 | 2012 年 5 月，公司增资 2,373.2262 万元 | 增资 | - | 全体股东按股权比例转增 | 1 | - | 股东会决议确认价格 |
| 9 | 2012 年 11 月，公司增资 1,158.1207 万元 | 增资 | - | 晖美公司 | 5.61 | 1.50 | 经各方协商确定 |
| | | | - | 康晨瑞信 | 5.61 | | |
| 10 | 2016 年 1 月，西安二月 | 股权转让 | 西安二月 | 西安海金沙 | 1 | - | 双方协商确定按注册资本平价转让 |

| 序号 | 股权变动情况 | 入股形式 | 转让方 | 受让方/增资方 | 入股价格（元/注册资本） | 投前估值/转让估值（亿元） | 定价依据 |
|---|---|---|---|---|---|---|---|
| | 蓝分别向西安海金沙、张登科转让新通有限9.61%股权（对应注册资本 368.1282 万元）、9.00%股权（对应注册资本 344.8212 万元） | | 蓝 | 张登科 | 1 | | 双方协商确定按注册资本平价转让 |
| 11 | 2018 年 4 月，公司增资 492.6015 万元 | 增资 | - | 泰州昱通 | 36.54 | 14.00 | 经各方协商确定 |
| | | | | 汉富璟晟 | | | |
| | | | | 汉富瀚宽 | | | |
| 12 | 2020 年 10 月，公司增资 231.6401 万元 | 增资 | - | 北京阜瑞 | 64.76 | 28.00 | 经各方协商确定 |
| | | | | 高明 | | | |
| | | | | 山东科创 | | | |
| | | | | 西高投 | | | |
| | | | | 四川峨胜 | | | |
| 13 | 2020 年 12 月，汉富璟晟向润耀辉华转让所持公司 1.20%股权（对应注册资本 54.7335 万元） | 股权转让 | 汉富璟晟 | 润耀辉华 | 51.80 | 23.60 | 参考前一轮融资价格，双方协商确定 |
| 14 | 2020 年 12 月，公司增资 9,111.1770 万元 | 增资 | - | 全体股东按股权比例转增 | 1 | - | 股东大会决议确认价格 |
| 15 | 2021 年 6 月，高明向栾爱明转让所持公司 0.51%股权（对应注册资 | 股权转让 | 高明 | 栾爱明 | 0 | - | 代持还原不涉及 |

| 序号 | 股权变动情况 | 入股形式 | 转让方 | 受让方/增资方 | 入股价格（元/注册资本） | 投前估值/转让估值（亿元） | 定价依据 |
|---|---|---|---|---|---|---|---|
| | 本 69.4920 万元） | | | | | | |
| 16 | 2024 年 11 月，高明、栾爱明分别转让所持公司 0.51%的股份给财金稳远，财金稳远向公司增资 257.7118 万元，开源财金向公司增资 195.2362 万元 | 股权转让 | 高明、栾爱明 | 财金稳远 | 24.46 | 33.43 | 经各方协商确定 |
| | | 增资 | - | 财金稳远、开源财金 | 25.61 | 35.00 | |
| 17 | 2025 年 3 月，公司增资 534.9473 万元 | 增资 | - | 铮冠一号 | 25.61 | 36.16 | 经各方协商确定 |
| 18 | 2025 年 3 月，公司增资 21,981.9909 万元 | 增资 | - | 全体股东按股权比例转增 | 1 | - | 股东大会决议确认价格 |
| 19 | 2025 年 3 月，公司增资 585.9374 万元 | 增资 | - | 三元航科、杭州泰格 | 10.24 注 2 | 37.53 | 经各方协商确定 |

注 1：陈霞系代替张登科持有公司股权。

注 2：2025 年 3 月，公司以资本公积向全体股东每 10 股转增 15 股。三元航科与杭州泰格在公司资本公积转增股本实施完毕后入股，其入股价格与铮冠一号、财金稳远、开源财金的增资价格无差异。

**2、同一轮或相近融资轮次中不同股东估值定价的情况**

**（1）公司增资估值定价的情况**

发行人历次增资中同一轮不同股东估值定价均相同，相近轮次估值定价系参考公司主要产品研发进展，前轮次融资价格及市场化定价，协商确定。

**（2）公司股权转让估值定价的情况**

发行人历次股权转让中，2020 年 12 月及 2024 年 10 月股权转让价格较同一轮或相近融资轮次存在一定差异，具体情况如下：

1）2020 年 12 月股权转让

| 公司简称 | 投资方式 | 投资时间 | 转让方 | 受让方/增资方 | 投资价格（元/注册资本） | 估值差异 |
|---|---|---|---|---|---|---|
| 新通药物 | 增资 | 2020 年 10 月 | - | 北京阜瑞、高明等 5 名 | 64.76 | 79.99% |
| 新通药物 | 股权转让 | 2020 年 12 月 | 汉富璟晟 | 润耀辉华 | 51.80 | |

注：估值差异=股权转让价格÷增资价格。

2020 年 12 月股权转让价格下降的原因系原股东汉富璟晟因自身原因无法办理私募基金备案，不符合私募基金股东适格性要求。为尽快解决股东适格性问题，满足申报 IPO 的条件，在发行人协调下，2020 年 12 月汉富璟晟与润耀辉华签署了《关于西安新通药物研究有限公司之股权转让协议》，汉富璟晟以 51.80 元/注册资本的价格转让其所持发行人 1.20%的股份，转让价格较前次增资的价格有所下降，主要系老股转让给予一定折扣、考虑时间紧迫性、突击入股的锁定期要求等因素后经双方协商后的结果，具有合理性。

2）2024 年 10 月股权转让

| 公司简称 | 投资方式 | 投资时间 | 转让方 | 投资方名称/简称 | 投资价格（元/注册资本） | 估值差异 |
|---|---|---|---|---|---|---|
| 新通药物 | 增资 | 2024 年 10 月 | - | 财金稳远 | 25.61 | 95.51% |
| | 股权转让 | | 高明、栾爱明 | | 24.46 | |

注：估值差异=股权转让价格÷增资价格。

2024 年 10 月，发行人原股东高明、栾爱明因个人资金需求，将其持有的发行人股权转让给财金稳远。财金稳远受让高明、栾爱明股份的价格较同期增资价

格下浮 4.49%，估值不存在重大差异。

**（3）上市公司相关的处理案例**

老股转让价格在同期增资价格基础上给予折扣是市场惯例。经查询公开披露信息，上市公司或拟上市公司其同期股权转让价格系在增资价格基础上给予折扣的情形较为多见，具体情况如下：

| 公司简称 | 证券代码 | 投资方式 | 投资时间 | 投资方名称/简称 | 投资价格（元/注册资本） | 估值差异 |
|---|---|---|---|---|---|---|
| 雷电微力 | 301050.SZ | 增资 | 2019 年 6 月 | 东证富象 | 20 | 95% |
| | | 股权转让 | | | 19 | |
| 怡合达 | 301029.SZ | 增资 | 2019 年 5 月 | 珠海高瓴 | 72.5 | 90% |
| | | 股权转让 | | | 65.22 | |
| 科思科技 | 688788.SH | 增资 | 2019 年 5 月 | 上海源星 | 91.38 | 80.01% |
| | | 股权转让 | | 佛山新动力 | 73.11 | |
| 胜科纳米 | 688757.SH | 增资 | 2020 年 4 月 | 丰年君和、丰年鑫祥、德开元泰 | 73.22 | 70.34% |
| | | 股权转让 | | 丰年君和、丰年鑫祥、德开元泰 | 51.50 | |
| 发行人 | - | 增资 | 2020 年 10 月 | 北京阜瑞、高明等 5 名 | 64.76 | 79.99% |
| | | 股权转让 | 2020 年 12 月 | 润耀辉华 | 51.80 | |
| | | 增资 | 2024 年 11 月 | 财金稳远 | 25.61 | 95.51% |
| | | 股权转让 | | | 24.46 | |

注：估值差异=股权转让价格÷增资价格。

综上，发行人各轮融资中，同一轮或相近融资轮次中不同股东估值定价不存在重大差异的情况。

**（四）发行人、控股股东与 2024-2025 年入股的股东间是否曾约定对赌协议或其他特殊权利安排，如有，请说明内容及清理情况，是否符合监管要求**

根据 2024-2025 年增资时各股东签署的协议，财金稳远、开源财金、铮冠一号、三元航科、杭州泰格出具的法人股东核查表及承诺函并经中介机构访谈确认，发行人与 2024-2025 年入股的股东间不存在约定对赌协议或其他特殊权利安排，

控股股东与 2024-2025 年入股的股东间未签订对赌协议或存在其他特殊权利安排。

**二、中介机构的核查程序及核查意见**

**1、核查程序**

保荐机构、发行人律师履行了如下核查程序：

（1）查阅高明的身份证，泰州昱通、泰州乐耶的营业执照，合伙协议，《法人股东核查表》，并查询国家企业信用信息公示系统，了解泰州昱通、泰州乐耶的基本情况；

（2）访谈高明，了解高明、泰州昱通入股发行人的过程及泰州乐耶合作情况；

（3）查阅发行人与泰州乐耶签订的《技术开发（委托）合同》，了解技术开发的内容；

（4）查阅财金稳远、开源财金、铮冠一号、三元航科、杭州泰格出具的《法人股东核查表》及《西安新通药物研究股份有限公司首次公开发行股票并上市尽职调查直接股东情况调查及确认承诺函》，核查是否存在约定对赌协议或其他特殊权利安排的情形；访谈财金稳远、开源财金、铮冠一号、三元航科、杭州泰格及其上层自然人股东，了解入股背景、出资来源，核查是否存在约定对赌协议或其他特殊权利安排的情形；

（5）查阅上市公司或拟上市公司信息披露文件，了解其增资、股权转让的价格差异情况；

（6）取得泰州乐耶出具的《确认函》；

（7）取得发行人出具的《确认函》。

**2、核查意见**

经核查，保荐机构、发行人律师认为：

（1）高明、泰州昱通前期投资入股发行人的入股价格具有公允性，发行人与泰州乐耶开展合作系基于时任发行人间接股东高明的介绍接洽而开展，相关资

金往来清晰。

（2）2024 年 11 月和 2025 年 3 月融资中相关股东及其上层权益持有人不存在代持情况，发行人不存在估值下滑的情形；发行人能够符合所选择的上市标准中的预计市值要求。

（3）发行人各轮融资中，不存在同一轮或相近融资轮次中不同股东估值定价存在重大差异的情况。

（4）发行人、控股股东与 2024-2025 年入股的股东间不存在曾约定对赌协议或其他特殊权利安排的情形。

**问题 7 关于凯基信诚**

根据申报材料：（1）公司委托凯基信诚作为独家代理进行甲磺酸普雷福韦片的销售和市场推广，除产品销售外，还向其收取代理权益金并按照直线法摊销；（2）报告内发行人与凯基信诚的合作协议存在变更，对代理权益金及目标任务量等部分条款进行了修改，如凯基信诚未完成合格销售业绩，需向发行人支付保证金；（3）目前全国各地对独家代理是否计入“两票制”存在不同规定，在除福建省以外的其他地区，发行人将产品销售给合肥凯基，合肥凯基再销售给各地区的流通企业；在福建省，发行人将产品销售给合肥凯基指定的流通企业，发行人委托合肥凯基进行销售推广，推广费定期结算，由合肥凯基承担税费。

请发行人披露：（1）发行人选择药品独家代理模式的原因、是否符合行业惯例，目前我国各省市对“两票制”下独家代理模式的相关规定及执行情况、发行人销售模式的合规性；（2）凯基信诚的基本情况、主营业务、主要股东及人员情况，结合其行业地位及过往销售业绩，说明发行人委托凯基信诚作为甲磺酸普雷福韦片独家代理商的背景和原因；（3）凯基信诚代理的产品管线情况、与甲磺酸普雷福韦片是否存在竞争关系，发行人对凯基信诚是否存在排他性约束及其他防范利益冲突采取的具体措施；（4）发行人及凯基信诚签订的《销售代理框架协议》《销售代理框架协议之补充协议》等协议的主要条款及内容，相关协议变更的具体原因、修订的条款内容，协议变更对发行人及凯基信诚的主要影响；（5）发行人与凯基信诚合作的具体内容及方式、凯基信诚是否实为发行人销售推广服务商或销售外包，双方对于货物控制权及风险报酬转移时点、返利、退换货、库存、回款等方面的约定及执行情况，甲磺酸普雷福韦片的货物流转情况、是否直接发往凯基信诚，发行人向凯基信诚销售的甲磺酸普雷福韦片是否为买断式、相关收入确认时点的准确性；（6）凯基信诚就甲磺酸普雷福韦片在全国不同地区采取的销售模式具体情况，结合合同签订、相应货物及资金流转方式、结算方式等方面的差异情况，分析凯基信诚在福建省承担的角色和提供的服务与其他地区是否存在本质差异，甲磺酸普雷福韦片在福建省销售收入的确认方法、时点及相关依据；（7）代理权益金的性质、是否存在退回或进一步变更协议无法收取的风险，权益金金额的公允性，权益金的收取情况及其是否符合协议约定、是否存在对应履约成本，代理权益金相关会计处理的依据及其是否符合行业惯例，

协议变更对会计处理的影响；（8）保证金的性质，发行人与凯基信诚就销售目标的约定及达成情况、相应的对账及内控措施，与保证金相关的会计处理；（9）凯基信诚与下游经销商/配送商的合作方式、报告期内下游客户数量及拓展情况，甲磺酸普雷福韦片销往不同等级、性质终端医院的情况；（10）自成立以来发行人、凯基信诚及其关联方、相关人员是否存在行贿等不当竞争行为，发行人对防范商业贿赂建立的内控措施及其执行情况。

请保荐机构、申报会计师：（1）对发行人与凯基信诚相关合作是否构成买断式经销、相关收入确认方法和时点是否准确发表明确意见；（2）说明对甲磺酸普雷福韦片销售收入真实性、准确性的核查过程，对甲磺酸普雷福韦片终端销售及经销商库存的核查过程，并发表明确意见；（3）按照《监管规则适用指引——发行类第 5 号》5-12 经销模式的相关要求，提交经销模式专项核查报告。

请保荐机构、发行人律师核查问题（10）并发表明确意见。

回复：

一、发行人披露

**（一）发行人选择药品独家代理模式的原因、是否符合行业惯例，目前我国各省市对“两票制”下独家代理模式的相关规定及执行情况、发行人销售模式的合规性**

**1、发行人选择药品独家代理模式的原因、是否符合行业惯例**

**（1）发行人选择药品独家代理模式的原因**

目前，公司采用独家代理模式进行药品的销售和市场推广。公司整体把控产品的销售战略、销售进程和销售业绩目标，并为独家代理商提供产品和技术指导。独家代理商具体负责执行产品的市场开发、产品推广和营销网络建设，并作为指定的独家代理商开展销售工作。

医药行业的终端较为分散，为保证药品供应的市场覆盖面和时效性，公司与同行业公司采取了相同的独家代理模式，通过合理利用独家代理商的渠道和市场开拓能力、配送能力，扩大公司产品的市场份额。此外，公司作为一家创新药研发的企业，公司现阶段将主要资源用于临床以及临床前阶段的研发活动。因此，

公司采用经销模式销售具有必要性和商业合理性。

**（2）发行人选择药品独家代理模式符合行业惯例**

经检索医药行业上市公司信息披露文件，采取独家代理销售模式符合行业惯例，具体情况如下：

| 上市公司 | 药品上市许可持有人 | 独家代理商 | 药品名称 | 注册类别 | 销售模式 |
|---|---|---|---|---|---|
| 特宝生物 688278.SH | 特宝生物 688278.SH | 江苏复星医药销售有限公司 | 拓培非格司亭注射液 | 1 | 特宝生物向江苏复星医药销售有限公司授予关于拓培非格司亭注射液在中国大陆地区（香港特别行政区、澳门特别行政区和台湾地区除外）的独家推广及销售权利。 |
| 君实生物 688180.SH | 君实生物 688180.SH | 阿斯利康制药有限公司 | 特瑞普利单抗注射液 | 1 | 君实生物向阿斯利康制药有限公司授予其特瑞普利单抗注射液在中国大陆地区后续获批上市的泌尿肿瘤领域适应症的独家推广权，以及所有获批适应症在非核心城市区域的独家推广权。 |
| 百洋医药 301015.SZ 华昊中天 02563.HK | 成都华昊中天药业有限公司（系华昊中天 02563.HK 的全资子公司） | 北京百洋智合医学成果转化服务有限公司（系百洋医药 301015.SZ 的全资子公司） | 优替德隆注射液 | 1 | 成都华昊中天药业有限公司指定北京百洋智合医学成果转化服务有限公司在区域（中华人民共和国内的所有医疗机构和药品零售企业，不包括香港特别行政区、澳门特别行政区和台湾地区）内进行优替德隆注射液的独家市场推广服务。 |
| 宣泰医药 688247.SH | 宣泰医药 688247.SH | 江苏奥赛康药业有限公司 | 泊沙康唑肠溶片 | 4 | 江苏奥赛康药业有限公司作为独家推广方，负责产品在授权区域内的市场推广与商业化；江苏奥赛康药业有限公司的全资子公司西藏嘉信景天药业有限公司（以下简称“西藏嘉信”）作为独家销售方，负责产品在授权区域内的销售。宣泰医药作为生产厂家，向西藏嘉信或西藏嘉信指定的第三方商业公司供货。 |

**2、目前我国各省市对“两票制”下独家代理模式的相关规定及执行情况及发行人销售模式的合规性**

根据《关于在公立医疗机构药品采购中推行“两票制”的实施意见（试行）》

的规定，“两票制”是指药品生产企业到流通企业开一次发票，流通企业到医疗机构开一次发票。目前，根据全国各省市及地区推行的关于“两票制”实施方案以及凯基信诚在销售时与终端的实际沟通情况，对于报告期内新舒沐®销往的终端医院所在地区，除了福建省外，受药品上市许可持有人委托代为销售药品的药品生产企业或经营企业可以视为生产企业（全国仅限 1 家生产或经营企业）。

发行人系新舒沐®的药品上市许可持有人，根据《中华人民共和国药品管理法》（以下简称《药品管理法》）第三十四条的规定，药品上市许可持有人可以自行销售其取得药品注册证书的药品，也可以委托药品经营企业销售。根据发行人与凯基信诚及其全资子公司合肥凯基（合肥凯基现持有“皖 AA551000751”《药品经营许可证》）签订的《销售代理框架协议》《销售代理框架协议之补充协议》等协议，发行人委托合肥凯基作为新舒沐®的独家代理商进行销售。因此，合肥凯基作为甲磺酸普雷福韦片的独家代理商，可以视为生产企业，即发行人向合肥凯基销售不视为一票，符合“两票制”的相关规定。在福建省，发行人以合肥凯基认可的销售单价销售给合肥凯基认可且具有药品经营资质的指定商业公司，亦符合“两票制”的相关规定。

**（二）凯基信诚的基本情况、主营业务、主要股东及人员情况，结合其行业地位及过往销售业绩，说明发行人委托凯基信诚作为甲磺酸普雷福韦片独家代理商的背景和原因**

**1、凯基信诚的基本情况、主营业务、主要股东及人员情况**

凯基信诚的基本情况、主营业务、主要股东及人员情况如下：

| | |
|---|---|
| **企业名称** | 安徽凯基信诚生物医药科技有限公司 |
| **成立日期** | 2023 年 4 月 19 日 |
| **法定代表人** | 王宁 |
| **企业类型** | 有限责任公司（自然人投资或控股的法人独资） |
| **注册资本** | 1,000 万元 |
| **注册地址** | 安徽省合肥市经济技术开发区锦绣大道 6155 号中德合作创新园 1 号楼 9 层 902 室 |
| **主营业务** | 致力于为临床持续输送优质产品，持续优化疾病治疗方案的创新型药品研发、销售公司 |
| **主要股东** | 合肥乾诚企业管理服务有限公司持有 100%股份 |
| **主要人员** | 俞康信（实际控制人、董事长）、王宁（执行董事兼总经理）、鲍 |

| | |
|---|---|
| | 广宇（财务负责人） |
| **员工人数** | 在职员工超过 200 人 |

2025 年凯基信诚的主要财务数据如下：

单位：万元

| 总资产 | 净资产 | 营业收入 | 净利润 |
|---|---|---|---|
| 2,184.45 | -4,431.62 | 7,811.86 | -5,328.43 |

注：上述财务数据未经审计。

**2、结合其行业地位及过往销售业绩，说明发行人委托凯基信诚作为甲磺酸普雷福韦片独家代理商的背景和原因**

公司选择具有丰富肝病产品销售经验的凯基信诚团队作为独家代理商，具体原因如下：

**（1）凯基信诚销售团队具有丰富肝病产品销售经验和优秀的历史业绩**

凯基信诚成立于 2023 年，其创始人俞康信深耕医药行业二十余年，在国内肝病药物领军企业正大天晴从一线销售做起，凭借出色的销售业绩逐步晋升至集团总裁。俞康信曾带领团队在正大天晴主导销售了 2 款抗乙肝药和 1 款保肝药，其中 2 款抗乙肝药阿德福韦峰值销售额达 8 亿元，恩替卡韦峰值销售额达 40 亿元，1 款保肝药天晴甘美峰值销售额达 30 亿元。截至目前，正大天晴的恩替卡韦首仿药物润众®仍为国内乙肝治疗药物峰值销售额的纪录保持者。

此外，俞康信深度参与了正大天晴 3 款肝病药物的医保谈判工作，具有丰富的医保谈判经验，能够助力公司顺利完成 PDF 的医保准入工作。

同时，基于多年积累的肝病药物市场推广经验，俞康信团队深谙肝病药品的产品定位和价值挖掘，以甲磺酸普雷福韦片显著降低 HBsAg、快速持久降病毒、骨、肾、血脂安全性更好的差异化优势，设定了专业化的销售策略，从追求功能性治愈、高病毒载量、低病毒血症三类患者切入市场，逐步提升产品市场份额。

**（2）凯基信诚更为重视公司产品的销售工作**

公司在选择 PDF 独家代理商过程中，曾与多家业内企业进行了商业谈判，凯基信诚作为俞康信的创业公司，其愿意向公司产品倾注更多的销售资源，并能够在销售价格、代理权益金、销售账期、销售目标等方面提供更优的条件。因此，经综合评估各家企业的商业条款后，公司认为凯基信诚作为初创公司，更为重视

公司产品的销售工作，且能够提供更优的商业条款。

**（3）凯基信诚具有完善的销售体系及丰富的渠道资源，为甲磺酸普雷福韦片商业化推广提供了有力保障**

凯基信诚建立了完善的药品销售体系，设立了 1 家医药商业子公司，1 家 SMO 子公司，在全国设立了 8 个销售大区，建立了市场医学中心以通过学术研究推动创新药的销售工作。截至 2025 年 12 月末，凯基信诚拥有专职销售人员超过 200 名，其中 90%的销售人员拥有 7 年以上的肝病产品销售经验。

俞康信团队拥有丰富的医药行业销售经验，基于其阿德福韦、恩替卡韦、天晴甘美等肝病产品的销售经历，与国药控股、上海医药、华润医药、九州通等国内一线大型医药商业集团建立了良好的合作关系，可覆盖全国 6,000 家医疗机构和 25 万家药房零售终端，为 PDF 商业化推广提供了有力保障。

**（三）凯基信诚代理的产品管线情况、与甲磺酸普雷福韦片是否存在竞争关系，发行人对凯基信诚是否存在排他性约束及其他防范利益冲突采取的具体措施**

截至 2025 年末，除甲磺酸普雷福韦片外，凯基信诚代理的其他产品管线为注射用紫杉醇聚合物胶束，用于 EGFR/ALK 阴性的非小细胞肺癌的治疗，与甲磺酸普雷福韦片的适应症不同，不存在竞争关系。

根据发行人制定的《药品销售管理规程》：“在签订销售协议时，应在协议中对防止合作双方利益冲突条款进行明确约定”。发行人与凯基信诚及其子公司签订的《销售代理框架协议》中对排他性条款进行明确约定：“甲乙双方合作期间未经甲方同意，乙方及俞康信先生团队不以任何形式管理、经营或销售与代理药品存在竞争关系的其他药品项目。”

在日常业务开展过程中，发行人定期向凯基信诚获取其代理产品管线的信息，确认凯基信诚未代理与甲磺酸普雷福韦片存在竞争关系的其他产品，从而防范凯基信诚及其子公司因代理其他公司产品而与发行人产生利益冲突。

综上所述，凯基信诚代理的产品管线与甲磺酸普雷福韦片不存在竞争关系，发行人与凯基信诚存在排他性约束并采取了相关措施以防范利益冲突。

**（四）发行人及凯基信诚签订的《销售代理框架协议》《销售代理框架协议之补充协议》等协议的主要条款及内容，相关协议变更的具体原因、修订的条款内容，协议变更对发行人及凯基信诚的主要影响**

2023 年 9 月 16 日，发行人与凯基信诚签署《销售代理框架协议》，双方就代理药品情况、代理权益金、合作期限、供货价格、任务量及分配等内容予以约定。2025 年 3 月 20 日，发行人、葛蓝新通与凯基信诚及合肥凯基签署《销售代理框架协议之补充协议》，协议变更的原因系补充完善反商业贿赂等条款，并根据合同实际执行情况对代理权益金、合作期限、任务量及分配等内容进行完善。2025 年 11 月 25 日，发行人、葛蓝新通与凯基信诚及合肥凯基签署《销售代理框架协议之补充协议（二）》，协议变更的原因系基于“两票制”合规管理要求，对部分地区采取“发行人以合肥凯基认可的销售单价销售给合肥凯基认可且具有药品经营资质的指定商业公司”模式所涉及的合作模式、费用计算、结算、运输及验收等内容进行完善。

**1、发行人及凯基信诚签订的《销售代理框架协议》《销售代理框架协议之补充协议》等协议的主要条款及内容，相关协议变更的具体原因、修订的条款内容**

发行人、葛蓝新通与凯基信诚及合肥凯基签署的上述协议主要条款及内容，相关协议变更的具体原因、修订的条款内容具体情况如下：

| 要点 | 《销售代理框架协议》 | 《销售代理框架协议之补充协议》 | 《销售代理框架协议之补充协议（二）》 | 变更的具体原因 |
| --- | --- | --- | --- | --- |
| 签署方 | 甲方：发行人；乙方：凯基信诚 | 甲方1：发行人、甲方2：葛蓝新通；<br>乙方1：凯基信诚、乙方2：合肥凯基 | — | 因协议执行中，实际的生产企业为甲方2，实际的销售企业为乙方2，协议签署方增加甲方2和乙方2。 |
| 代理权益金 | 为获得上述独家经销代理权，乙方同意支付合计含税人民币6000万（大写人民币陆仟万元整）的对价款，具体分以下五期支付：<br>1、人民币200万元，于本协议生效后10个工作日内支付。<br>2、人民币800万元，于代理药品获得国家药品监督管理局批准后 10 个工作日内支付。<br>3、人民币 1000 万元，于代理药品销售业绩累计达成 5 亿元（以终端销售价格计算）之日后10个工作日内支付。<br>4、人民币 2000 万元，于代理药品销售业绩累计达成10亿元（以终端销售价格计算）之日后10个工作日内支付。 | 1、为获得《销售代理框架协议》约定独家经销代理权，乙方 2 应当向甲方 2 支付合计含税人民币 6,000.00 万元（大写：人民币陆仟万元整）的对价款，具体分以下五期支付：<br>（1）人民币 200.00 万元，于本协议生效后 10 个工作日内支付。<br>（2）人民币 800.00 万元，于 2025 年 12 月 31 日前支付。<br>（3）人民币 1,000.00 万元，于 2026 年 12 月 31 日前支付。<br>（4）人民币 2,000.00 万元，于 2027 年 12 月 31 日前支付。<br>（5）人民币 2,000.00 万元，于 2028 年 12 月 31 日前支付。 | — | 各方协商一致同意将代理权益金的付款节点由按销售业绩调整为按取得代理权的时间。 |

| 要点 | 《销售代理框架协议》 | 《销售代理框架协议之补充协议》 | 《销售代理框架协议之补充协议（二）》 | 变更的具体原因 |
| --- | --- | --- | --- | --- |
| | 5、人民币 2000 万元，于代理药品销售业绩累计达成 15 亿元之日后 10 个工作日内支付。<br>甲方每次收到上述款项无误后 5 个工作日内开具增值税专用发票给乙方。 | 甲方 2 在收到上述每笔款项并确认无误后，应当于 5 个工作日内向乙方 2 开具增值税专用发票。<br>2、乙方 2 同意由乙方 1 代为支付上述独家经销代理权的对价款;甲方 2 同意由甲方 1 代为收取上述独家经销代理权的对价款。<br>3、各方确认，乙方 1 已于 2023 年 9 月 22 日向甲方 1 支付上述第 1 笔款项共计 200 万元。 | | |
| 代理药品的授权经销区域 | 1、甲乙双方确认并同意，乙方在中华人民共和国国内区域，包括香港特别行政区和澳门特别行政区、台湾地区，独家经营销售代理药品。<br>2、甲方保证代理药品在授权区域内，乙方对代理药品拥有唯一独占的总经销（代理）权。本协议未尽事宜由签约双方另行协商确定。 | — | 1、各方就新舒沐在本协议附件一“目标区域”中所列省份的销售事项按照本协议的约定执行。<br>2、除目标区域外，其他中华人民共和国国内区域（包括香港特别行政区和澳门特别行政区、台湾地区）仍按《销售代理框架协议》《补充协议（一）》的约定执行。<br>3、如本协议附件一“目标区域”发生变动，由协议各方对变动后的附件一“目标区域”加盖公章并由法定代表人或授权代表签字予以确认，各方签字盖章版的附件一“目标区域”视为本协议不可分割的内容。<br>4、本协议所称“目标区域”以省级行政区域为界，包括该省份内所有地级市及下辖区域。 | 基于“两票制”合规管理要求，各方协商一致在目标区域采取“发行人以合肥凯基认可的销售单价销售给合肥凯基认可且具有药品经营资质的指定商业公司”的模 |

| 要点 | 《销售代理框架协议》 | 《销售代理框架协议之补充协议》 | 《销售代理框架协议之补充协议（二）》 | 变更的具体原因 |
| --- | --- | --- | --- | --- |
| | | | | 式。 |
| 合作模式 | — | — | 1、在目标区域内，葛蓝新通有权将新舒沐以合肥凯基认可的销售单价 P2 销售给合肥凯基认可且具有药品经营资质的指定商业公司。<br>2、其中销售单价 P2 与《销售代理框架协议》及《补充协议（一）》约定的供货价格 P 之间的差额部分系葛蓝新通代合肥凯基向指定商业公司收取的推广费用。葛蓝新通因代合肥凯基收取推广费用而缴纳的企业所得税、增值税、税金及附加等全部税费和成本均由合肥凯基承担。<br>3、葛蓝新通应当在收取指定商业公司的回款后定期向合肥凯基支付代其收取的推广费用。<br>4、合肥凯基对目标区域内的营销活动负全责，其营销活动应当遵守目标区域内所有的法律、法规和规范性文件。<br>推广费用 M 的计算方式如下：M=（P2-P）*销售数量。本条所述“销售数量”以指定商业公司签收的药品货运清单、葛蓝新通与指定商业公司的结算单据为准，三方应在每月 5 日前对上月销售数量进行核对确认，核对无误后签字盖章留存。 | 基于“两票制”合规管理要求，各方协商一致在目标区域采取“发行人以合肥凯基认可的销售单价销售给合肥凯基认可且具有药品经营资质的指定商业公司”的模式。 |

<table>
<tr><th>要点</th><th>《销售代理框架协议》</th><th>《销售代理框架协议之补充协议》</th><th>《销售代理框架协议之补充协议（二）》</th><th>变更的具体原因</th></tr>
<tr><td>合作期限</td><td>本协议项下的合作期限为自本协议签署生效之日起 10 年，每 5 年甲乙双方应根据市场情况讨论具体合同内容，如无法达成续约，合作终止。协议到期后，双方根据市场情况重新讨论合作协议（同等条件下乙方具有优先合作权）。</td><td>各方同意并确认，将《销售代理框架协议》第一条之“6、合作期限”的相关约定调整为如下内容：<br>“本协议项下的合作期限为自本协议签署生效之日起至 2029 年 12 月 31 日，协议到期后，各方根据市场情况重新讨论协议内容（同等条件下乙方具有优先合作权），如无法达成续约，各方合作终止。”</td><td>—</td><td>基于协议签署时新药监测期为 5 年，预计仿制药上市后，产品的销售价格与市场份额将面临新的情况，双方经协商，决定将业绩考核周期定为 5 年，并据此对协议期限作出相应变更。</td></tr>
<tr><td>供货价格</td><td>代理药品由甲方负责向乙方供应，每盒代理药品的供货价格按下表所示。<table><tr><td></td><td>终端销售价格/元</td><td>供货价格/元</td><td>备注</td></tr><tr><td></td><td>年销售业绩 4700 万</td><td>120</td><td>适用前提：代</td></tr></table></td><td>各方同意并确认，将《销售代理框架协议》第一条之“7、供货价格”的相关约定调整为如下内容：<br>“代理药品由甲方 2 负责向乙方 2 供应，每盒代理药品的供货价格按下表所示：<table><tr><td>阶段</td><td>终端销售情况</td><td>供货价格/元</td></tr></table></td><td>—</td><td>各方协商一致将医保前的供货价格调整为固定价格，医保后的供</td></tr>
</table>

<table>
<tr><th>要点</th><th>《销售代理框架协议》</th><th>《销售代理框架协议之补充协议》</th><th>《销售代理框架协议之补充协议（二）》</th><th>变更的具体原因</th></tr>
<tr><td></td><td>
<table>
<tr><td rowspan="2">医保前</td><td>元以内的部分</td><td></td><td rowspan="2">理药品上市后一年内进入医保。如一年内未进入医保，则适用本表格医保后价格。</td></tr>
<tr><td>年销售业绩超出4700万元的部分</td><td>每盒奖励10元</td></tr>
<tr><td rowspan="4">医保后</td><td>P≥500</td><td>170</td><td rowspan="4">年销售业绩超出当年任务量的，超出部分每盒奖励10元。</td></tr>
<tr><td>500＞P≥450</td><td>160</td></tr>
<tr><td>450＞P≥400</td><td>150</td></tr>
<tr><td>400＞P≥350</td><td>140</td></tr>
</table>
</td><td>
<table>
<tr><td>医保前</td><td>/</td><td>120</td></tr>
<tr><td rowspan="5">医保后</td><td>P≥500</td><td>170</td></tr>
<tr><td>500>P≥450</td><td>160</td></tr>
<tr><td>450>P≥400</td><td>150</td></tr>
<tr><td>400>P≥350</td><td>140</td></tr>
<tr><td>P<350</td><td>双方协商确定</td></tr>
</table>
注1：P为医保中标每盒单价，单位为元。<br>注2：2026年起，年销售业绩超出本协议第五条第一款约定的当年销售业绩目标的，乙方2对于超出部分按照每盒降低10元的单价向甲方2结算货款。</td><td></td><td></td></tr>
<tr><td>任务量及分配</td><td>（1）乙方销售目标见下表
<table>
<tr><th>年份</th><th>销售业绩目标（万元，以终</th><th>备注</th></tr>
</table>
</td><td>各方同意并确认，将《销售代理框架协议》第一条之“8、任务量及分配”的相关约定调整为如下内容：<br>“1、乙方2销售目标见下表<br>单位：万盒</td><td>—</td><td>鉴于当时尚未确定医保执行价格，为便于考核，各方</td></tr>
</table>

<table>
<tr><th>要点</th><th>《销售代理框架协议》</th><th>《销售代理框架协议之补充协议》</th><th>《销售代理框架协议之补充协议（二）》</th><th>变更的具体原因</th></tr>
<tr>
<td></td>
<td>
<table>
<tr><td></td><td>端销售价格计算）</td><td></td></tr>
<tr><td>2024 年 1 月 1 日~2024 年 12 月 31 日</td><td>4,700</td><td>①医保前②正式上市时间提前或推后依次累加（如：23 年 10 月 15 日上市，则再加4700万元 /12*2 的金额为 24 年的销售额）</td></tr>
<tr><td>2025 年 1 月 1 日~2025 年 12 月 31 日</td><td>43,000</td><td>/</td></tr>
<tr><td>2026 年 1 月 1 日~2026 年 12 月 31 日</td><td>74,000</td><td>/</td></tr>
<tr><td>2027 年 1 月 1 日~2027</td><td>138,000</td><td>/</td></tr>
</table>
</td>
<td>
<table>
<tr><td>时间</td><td>销售业绩目标</td><td>合格销售业绩目标</td></tr>
<tr><td>2025 年 1-12 月</td><td>15</td><td>12</td></tr>
<tr><td>2026 年 1-12 月</td><td>100</td><td>80</td></tr>
<tr><td>2027 年 1-12 月</td><td>200</td><td>160</td></tr>
<tr><td>2028 年 1-12 月</td><td>300</td><td>240</td></tr>
<tr><td>2029 年 1-12 月</td><td>450</td><td>360</td></tr>
</table>
注：销售业绩目标及合格销售业绩目标以乙方 2 采购量计算。<br>2、乙方 2 当年未完成合格销售业绩目标的，未完成部分累计至次年合格销售业绩目标（简称：累计合格目标），同时按照未完成量向甲方 2 支付保证金，计算公式：保证金=未完成部分的销售业绩目标数*供货价格。<br>当年保证金的缴纳、扣留、结算于次年的第一季度末之前完成，多退少补。本协议有效期内的保证金应当于 2030 年 3 月 31 日前完成清算，如果乙方 2 未完成 2029 年累计合格目标，则保证金不再退还。<br>3、2026 年-2028 年乙方 2 完成超额销售业绩目标的，甲方 2 给予乙方 2 奖励，
</td>
<td></td>
<td>协商一致将销售业绩目标由终端销售总额调整为销售数量。同时，将超额销售奖励由总销售额变更为年度销售数量。</td>
</tr>
</table>

<table>
<tr><th>要点</th><th>《销售代理框架协议》</th><th>《销售代理框架协议之补充协议》</th><th>《销售代理框架协议之补充协议（二）》</th><th>变更的具体原因</th></tr>
<tr>
<td></td>
<td>
<table>
<tr><td>年 12 月 31 日</td><td></td><td></td></tr>
<tr><td>2028 年 1 月 1 日~2028 年 12 月 31 日</td><td>151,300</td><td>/</td></tr>
</table>
（2）乙方每年销售业绩应达到销售业绩目标 80%为合格，上一年未完成部分记入第二年销售业绩目标，但第二年仍未完成该累计的销售业绩目标时甲方有权收回独家经销代理权及要求补偿损失。<br>（3）代理药品自获得批准上市许可之日起，前三年累计销售达到 15 亿，奖励 1000 万元。
</td>
<td>
当年奖励的结算与支付应当于次年的第一季度末之前完成。<br>超额销售业绩目标及奖励金额见下表：
<table>
<tr><th>时间</th><th>超额销售业绩目标（单位：万盒）</th><th>奖励金额（万元）</th></tr>
<tr><td>2026 年 1-12 月</td><td>130</td><td>200</td></tr>
<tr><td>2027 年 1-12 月</td><td>260</td><td>300</td></tr>
<tr><td>2028 年 1-12 月</td><td>390</td><td>500</td></tr>
</table>
</td>
<td></td>
<td></td>
</tr>
<tr>
<td>结算、运输及验收</td>
<td>1、为保证甲方及时生产，乙方每月 10 日前应向甲方提供未来 3 个月销售滚动计划。<br>2、乙方提前三个月向甲方下达订单，甲方收到订单后安排生产，生产完成后甲方通知乙方。乙方提前 5 个工作日向甲方出具书面需货通知单，甲方收到乙方需货通知单后在 2 个工作日内进行确认，并在 3 个工作日内按乙方需货通知单上的要求将货物发往乙方指定的收货地点。<br>3、甲方整批发往乙方仓库。乙方签收药品后，甲方按照供货价向乙方开具增值税专用发票并给乙方，乙方收到发票后</td>
<td>—</td>
<td>1、合肥凯基应当按照《销售代理框架协议》约定的方式向葛蓝新通下达订单，葛蓝新通在收到下达的订单后，将整批药品发往指定商业公司的仓库，由指定商业公司进行签收。<br>2、指定商业公司签收药品后，由葛蓝新通向指定商业公司开具增值税专用发票。指定商业公司在收到发票后向葛蓝新通支付货款，具体付款时间及付款比例要求由指定商业公司与葛蓝新通签署的协议予以约定。<br>3、葛蓝新通在收到指定商业公司支付的全额货款后，将推广费用扣除本协议约定的全部税费后支付给合肥凯基。葛蓝</td>
<td>基于“两票制”合规管理要求，对目标区域采取“发行人以合肥凯基认可的销售单价销售给合肥凯基认可且具有药品经营资质的</td>
</tr>
</table>

| 要点 | 《销售代理框架协议》 | 《销售代理框架协议之补充协议》 | 《销售代理框架协议之补充协议（二）》 | 变更的具体原因 |
| --- | --- | --- | --- | --- |
| | 15 天内支付货款的 50%，剩余货款自发货之日起 50 天付清。甲方的产品经乙方签收后，产品保管过程中产生的破损、瑕疵等非质量问题损失由乙方承担。<br>4、甲方与乙方沟通确定甲方发货使用的运输公司。<br>5、乙方在货到后 3 个工作日内对代理药品进行验收，如发现因缺陷、瑕疵、破损、污损、错发等问题，乙方应在 7 个工作日内向甲方书面提出并有权要求甲方更换破损代理药品或要求甲方补齐货物，甲方应在接到乙方通知之日起 3 个工作日内安排更换或补货。<br>6、销售奖励：每年第一季度结算上一年度所有奖励，甲方按照奖励金额向乙方开具红字发票，奖励抵扣乙方应付货款。 | | 新通向合肥凯基支付前述款项的前提为双方已就金额核对无误达成一致，且合肥凯基已向葛蓝新通开具等额的增值税专用发票。<br>4、各方同意，在合肥凯基按照本条第 3 款的约定履行核对及开票义务后，合肥凯基与葛蓝新通能够以《销售代理框架协议》及《补充协议（一）》及本协议项下的互付债务进行等额抵销。<br>5、合肥凯基应在核对金额无误后 3 个工作日内向葛蓝新通提交债务抵销书面申请，葛蓝新通应在收到申请后 3 个工作日内确认，确认后双方出具债务抵销确认书，抵销自确认书出具之日起生效。<br>6、各方同意，目标区域内的销售数量纳入《补充协议（一）》“第四条供货价格”、“第五条任务量及分配”的计算基数。 | 指定商业公司”模式所涉及的合作模式、推广费用计算、结算、运输及验收等内容进行完善。 |

除上表所列信息外，《销售代理框架协议之补充协议》在原《销售代理框架协议》的基础上完善了反商业贿赂条款，并增加了对合肥凯基相关人员管理、追溯体系、质量审核、药物警戒等合规条款。

**2、协议变更对发行人及凯基信诚的主要影响**

根据上述内容，发行人、葛蓝新通与凯基信诚及合肥凯基在原《销售代理框架协议》的基础上，签署《销售代理框架协议之补充协议》及《销售代理框架协议之补充协议（二）》，系补充完善反商业贿赂条款、增加对独家代理的合规管理条款并根据合同实际执行情况对代理权益金、合作期限、供货价格、任务量及分配等内容进行完善，按照“两票制”调整福建地区的经营模式，对双方均无重大不利影响。

**（五）发行人与凯基信诚合作的具体内容及方式、凯基信诚是否实为发行人销售推广服务商或销售外包，双方对于货物控制权及风险报酬转移时点、返利、退换货、库存、回款等方面的约定及执行情况，甲磺酸普雷福韦片的货物流转情况、是否直接发往凯基信诚，发行人向凯基信诚销售的甲磺酸普雷福韦片是否为买断式、相关收入确认时点的准确性**

**1、发行人与凯基信诚合作的具体内容及方式、凯基信诚是否实为发行人销售推广服务商或销售外包**

凯基信诚自主制定销售策略、自行选择商业公司、开发终端客户等，其营销活动具有独立性，发行人不参与销售渠道拓展及终端客户开发的具体活动。

凯基信诚作为发行人的独家总代理，其与发行人之间的法律关系为买卖关系，而非提供推广服务并收取服务费的委托关系。根据销售代理协议的约定，发行人向凯基信诚销售的甲磺酸普雷福韦片为买断式销售；凯基信诚为独家代理商，并向发行人支付了代理权益金；双方明确约定了供货价格、付款时间、代理期限、验收方式等内容，因此凯基信诚并非发行人的销售推广服务商或销售外包。

**2、双方对于货物控制权及风险报酬转移时点、返利、退换货、库存、回款等方面的约定及执行情况，甲磺酸普雷福韦片的货物流转情况、是否直接发往凯基信诚**

**（1）发行人与凯基信诚对于货物控制权及风险报酬转移时点**

发行人与凯基信诚对于货物控制权及风险报酬转移时点的合同约定为：合肥凯基在货到后 3 个工作日内对代理药品进行验收，如发现因缺陷、瑕疵、破损、

污损、错发等问题，合肥凯基应在 7 个工作日内向葛蓝新通书面提出并有权要求葛蓝新通更换破损代理药品或要求葛蓝新通补齐货物，葛蓝新通应在接到合肥凯基通知之日起 3 个工作日内安排更换或补货。

根据合同约定，发行人将药品运送至合肥凯基，合肥凯基接收药品后签署药品货物交接单，货物控制权及风险报酬转移至合肥凯基。

**（2）返利、退换货、库存及回款**

1）返利

发行人与凯基信诚对于返利的合同约定：2026 年至 2028 年合肥凯基完成超额销售业绩目标的，葛蓝新通给予合肥凯基奖励，当年奖励的结算与支付应当于次年的第一季度末之前完成。报告期内发行人不存在应支付的销售返利情况。

2）退换货及库存

发行人与合肥凯基对于退换货及库存的合同约定：发行人的产品经合肥凯基签收后，产品保管过程中产生的破损、瑕疵等非质量问题损失由合肥凯基承担。发行人对合肥凯基的销售为买断式销售。报告期内，合肥凯基未发生退货情况。

3）回款

发行人与凯基信诚对于回款的合同约定：葛蓝新通整批发往合肥凯基仓库。合肥凯基签收药品后，葛蓝新通按照供货价向合肥凯基开具增值税专用发票，合肥凯基收到发票后 15 天内支付货款的 50%，剩余货款自发货之日起 50 天付清。截至 2025 年末，发行人对合肥凯基因采购货物形成的应收账款余额为 773.68 万元，截至 2026 年 2 月末，相关应收账款均已收回。

4）降价补差折扣

根据发行人与凯基信诚及其全资子公司合肥凯基签订的《销售代理框架协议》及其补充协议，双方约定产品进入医保后，根据医保中标价格确定发行人的供货价格。甲磺酸普雷福韦片于 2026 年 1 月正式执行医保目录价格，发行人针对医保执行区域内截至 2025 年 12 月末尚未出售至终端患者的库存部分不承担降价补差的义务，由合肥凯基就前述库存对下游客户进行一次性产品价格调整的差价结算。

**（3）甲磺酸普雷福韦片的货物流转情况、是否直接发往凯基信诚**

除福建省外，发行人将产品直接发往凯基信诚子公司合肥凯基的仓库。

福建省地区，对于两票制的执行要求，销售至医院终端只接受药品生产企业开票，因此由发行人向凯基信诚指定的商业公司直接发货。

**3、发行人向凯基信诚销售的甲磺酸普雷福韦片是否为买断式、相关收入确认时点的准确性**

根据发行人与凯基信诚签署协议中对货物控制权及退换货的相关约定，发行人向凯基信诚销售的甲磺酸普雷福韦片为买断式销售。

发行人销售药品属于在某一时点履行的履约义务，销售收入在发行人将产品运送至合同约定交货地点并由客户确认接受、已收取价款或取得收款权利且相关的经济利益很可能流入时确认。收入确认依据为经客户签署的药品货物交接单，收入确认时点为客户确认接收货物的时点。

**（六）凯基信诚就甲磺酸普雷福韦片在全国不同地区采取的销售模式具体情况，结合合同签订、相应货物及资金流转方式、结算方式等方面的差异情况，分析凯基信诚在福建省承担的角色和提供的服务与其他地区是否存在本质差异，甲磺酸普雷福韦片在福建省销售收入的确认方法、时点及相关依据**

**1、凯基信诚就甲磺酸普雷福韦片在全国不同地区采取的销售模式具体情况，结合合同签订、相应货物及资金流转方式、结算方式等方面的差异情况，分析凯基信诚在福建省承担的角色和提供的服务与其他地区是否存在本质差异**

凯基信诚就甲磺酸普雷福韦片在全国不同地区采取的销售模式具体情况如下：

| 项目 | 其他地区 | 福建省 |
| --- | --- | --- |
| 销售模式 | 凯基信诚为发行人甲磺酸普雷福韦片产品的独家总代理，在独家总代理模式下，发行人整体把控产品的销售战略、销售进程和销售业绩目标，并为凯基信诚提供产品和技术指导。凯基信诚具体负责执行产品的市场开发、产品推广和营销网络建设，并作为指定的总代理商开展销售工作 | |
| 合同签订 | 销售订单由发行人与合肥凯基签订 | 销售订单由发行人与凯基信诚指定的商业公司签订 |
| 货物流转方式 | 发行人将药品发往合肥凯基的仓库，由合肥凯基进行收货 | 发行人将药品发往商业公司的仓库，由商业公司进行收货 |
| 资金流转方式 | 合肥凯基按照合同约定的付款方 | 发行人收到商业公司支付的全额货 |

| 项目 | 其他地区 | 福建省 |
| --- | --- | --- |
| | 式向发行人支付货款 | 款后，向合肥凯基支付代其收取的款项 |
| 结算方式 | 合肥凯基收到发票后 15 天内支付货款的 50%，剩余货款自发货之日起 50 天付清 | 发行人收到货款后发货 |

根据福建省对于两票制的执行要求，销售至医院终端只接受药品生产企业开票，因此由发行人向凯基信诚指定的商业公司直接发货，销售价格由凯基信诚制定，发行人收到商业公司回款后，向凯基信诚支付销售价格与发行人对凯基信诚供货价格的差额，差额部分系发行人代合肥凯基向指定商业公司收取的款项。发行人因代合肥凯基收取款项而缴纳的税费和成本均由合肥凯基承担，相关款项实质为代收代付。凯基信诚在福建省承担的角色和提供的服务与其他地区不存在本质差异。

**2、甲磺酸普雷福韦片在福建省销售收入的确认方法、时点及相关依据**

葛蓝新通与合肥凯基指定的商业公司签署协议后，葛蓝新通将药品直接发往商业公司的仓库，由商业公司进行收货，在取得经商业公司签署的货物交接单时，发行人确认销售收入，金额为发行人向合肥凯基的供货价格乘以销售数量。葛蓝新通与商业公司合同约定的销售价格与葛蓝新通对合肥凯基供货价格的差额计入其他应付款，在扣除相关税费后，定期返还给合肥凯基。

报告期各期，发行人甲磺酸普雷福韦片在福建省销售收入及占比如下：

单位：万元

| 销售区域 | 2025 年 | | 2024 年 | |
| --- | --- | --- | --- | --- |
| | 销售收入 | 占 PDF 销售收入比例 | 销售收入 | 占 PDF 销售收入比例 |
| 福建地区 | 21.41 | 1.02% | - | - |
| 其他地区 | 2,067.40 | 98.98% | 101.44 | 100.00% |
| **合计** | **2,088.81** | **100.00%** | **101.44** | **100.00%** |

**（七）代理权益金的性质、是否存在退回或进一步变更协议无法收取的风险，权益金金额的公允性，权益金的收取情况及其是否符合协议约定、是否存在对应履约成本，代理权益金相关会计处理的依据及其是否符合行业惯例，协议变更对会计处理的影响**

**1、代理权益金的性质、是否存在退回或进一步变更协议无法收取的风险，**

**权益金金额的公允性，权益金的收取情况及其是否符合协议约定、是否存在对应履约成本**

**（1）代理权益金的性质**

发行人收取代理权益金的背景系发行人的甲磺酸普雷福韦片作为创新药，具有一定的稀缺性，因此在选择下游合作的代理商时，代理商会向公司支付代理权授权费，作为换取发行人产品代理权的对价。代理权益金的性质系独家代理权授权费。

**（2）代理权益金是否存在退回或进一步变更协议无法收取的风险**

发行人收取独家代理费符合行业惯例。根据发行人与凯基信诚的协议约定，代理权益金的具体付款时间已明确，已收取的代理权益金作为其代理期间的独家代理权授权费，不存在退回、豁免支付的相关约定。发行人已全部收取达到支付时点的代理权益金，根据协议约定发行人已收取的代理权益金不存在退回风险。

发行人与凯基信诚历史未曾对代理权益金的金额进行变更，且发行人与凯基信诚合作良好，不存在后续变更协议豁免代理权益金的情形。

凯基信诚及合肥凯基出具承诺，其充分知悉并认可，代理权益金为独家代理权授权费，系获取甲磺酸普雷福韦片全国独家代理权所支付的对价，不论《销售代理框架协议》及其补充协议是否终止、解除或因任何原因不再继续履行，已支付的代理权益金均不予退回，凯基信诚及合肥凯基不会以任何理由向新通药物及葛蓝新通主张退还全部或部分代理权益金。

针对凯基信诚及合肥凯基代理甲磺酸普雷福韦片期间产生的尚未到支付时点的代理权益金，凯基信诚确认相关支付义务依然有效存续，凯基信诚承诺将督促合肥凯基在未来各笔款项对应的付款期限届满时，严格按照《销售代理框架协议》及其补充协议的约定及时、足额予以支付，且不存在影响前述支付义务履行的重大不利情形或潜在争议。

**（3）代理权益金金额的公允性**

发行人在选择代理商时，曾向多个具有合作意向的公司进行询价，并结合甲磺酸普雷福韦片的产品特性、市场定位等因素，以及代理商的推广队伍、渠道布

局、终端覆盖、经营模式、合作意向、合规能力等多角度进行考量，综合评优后，选择凯基信诚作为甲磺酸普雷福韦片的独家代理商。代理权益金金额由发行人与凯基信诚在商业谈判后确定。

同行业上市公司就独家代理权收取固定代理权益金的案例见下表：

| 被授权单位 | 授权单位 | 药物名称 | 协议内容 | 固定代理权益金 |
| --- | --- | --- | --- | --- |
| 华东医药股份有限公司 | 江苏威凯尔医药科技股份有限公司 | VC005 口服剂型 | 2025 年 08 月 08 日，华东医药股份有限公司全资子公司华东医药（杭州）有限公司与江苏威凯尔医药科技股份有限公司就 VC005 达成的独家商业化合作协议正式生效。华东医药杭州获得江苏威凯尔的 VC005 口服剂型于中国大陆的独家商业化许可权利。华东医药杭州将向江苏威凯尔支付 5,000 万元人民币首付款，以及最高不超过 1.8 亿元人民币的注册里程碑付款 | 5,000.00 万人民币 |
| 科兴生物制药股份有限公司 | 东曜药业有限公司 | 贝伐珠单抗药物 | 科兴生物制药股份有限公司于 2022 年 1 月 11 日与东曜药业有限公司签署《贝伐珠单抗药物海外市场独家商业化许可合作协议》（以下简称“许可协议”），授予公司就贝伐珠单抗药物在除中国、欧盟（以 2021 年欧盟成员国为准）、英国、美国、日本以外全球所有国家和地区独家商业化许可。科兴制药支付苏州东曜首付款及研发里程碑款总金额为 3,000 万元人民币，其中首付款 1,000 万元人民币 | 1,000.00 万人民币 |
| LIBBSFARMACÊUTICALTDA | 亿帆医药股份有限公司 | 艾贝格司亭α注射液 | 2022 年 3 月 28 日，公司子公司与 LIBBSFARMACÊUTICALTDA.,（以下简称“LIBBS 公司”）签订了《独家许可协议》，同意将在研产品 F-627 在巴西的独家经销权许可给 LIBBS 公司，LIBBS 公司需向公司子公司支付最高不超过 6,700,000 美元的首付款、法规、开发及销售里程碑付款 | 670.00 万美元 |
| APOGEPHA | 亿帆医药股份有限公司 | 艾贝格司亭α注射液 | 2022 年 4 月，公司子公司与 APOGEPHA 公司签订了《独家许可协议》，同意将在研产品 F-627 在瑞士的独家经销权许可给 APOGEPHA 公司，APOGEPHA 公司需向公司子公司支付最高额不超过 6,975,000 美元的首付款、法规、开发及销售里程碑付款 | 697.50 万美元 |
| 青岛百洋医药股份有限公司 | 北京华昊中天生物医药股份有限公司 | 优替德隆注射液 | 百洋医药与北京华昊中天生物医药股份有限公司（以下简称“北京华昊中天”）签署《市场推广服务协议》，北京华昊中天授权百洋医药作为在区域内推广指定产品（优替德隆注射液，商品名：优替帝）的独家市场推广服务商，百洋医药向北京华昊中天支付不可退还的首付款 5,000 万元人民币。优替帝为国家 1.1 类抗肿瘤创新药 | 5,000.00 万人民币 |

| 被授权单位 | 授权单位 | 药物名称 | 协议内容 | 固定代理权益金 |
| --- | --- | --- | --- | --- |
| 厦门特宝生物工程股份有限公司 | 江苏复星医药销售有限公司 | 拓培非格司亭注射液 | 特宝生物与江苏复星医药销售有限公司于 2023 年 5 月 31 日签署的《关于拓培非格司亭注射液（珮金®）的独家商业化协议》约定，公司同意授予江苏复星关于拓培非格司亭注射液（商品名：珮金®）在中国大陆地区的独家推广及销售权利，合作产品获批上市后公司可获得不低于 7300 万元人民币的首付款和里程碑款项（其中，首付款 3000 万元人民币在协议生效后由江苏复星向公司一次性支付，里程碑款项在达到相应事项时支付），并根据协议约定向江苏复星支付推广服务费，双方的独家商业化合作期限至 2030 年 12 月 31 日 | 3,000.00 万人民币 |

综上，凯基信诚的代理权益金金额由双方商业谈判确定，与同行业上市公司不存在显著差异，代理权益金金额公允。

**（4）代理权益金的收取情况及其是否符合协议约定**

截至 2026 年 6 月末，发行人代理权益金收取情况见下表：

单位：万元

| 2023 年 9 月协议条款 | 2025 年 3 月协议条款 | 支付时间 | 支付金额 |
|---|---|---|---|
| 协议生效后 10 个工作日内支付第一笔权益金 200.00 万元 | 协议生效后 10 个工作日内支付第一笔权益金 200.00 万元 | 2023 年 9 月 | 200.00 |
| 代理药品获得国家药品监督管理局批准后 10 个工作日内支付 800.00 万元 | 2025 年 12 月 31 日前支付第二笔权益金 800.00 万元 | 2025 年 12 月 | 200.00 |
| | | 2026 年 3 月 | 600.00 |
| 代理药品销售业绩累计达成 5 亿元（以终端销售价格计算）之日后 10 个工作日内支付 1,000.00 万元 | 2026 年 12 月 31 日前支付第三笔权益金 1,000.00 万元 | 未达到支付时点 | / |
| 代理药品销售业绩累计达成 10 亿元（以终端销售价格计算）之日后 10 个工作日内支付 2,000.00 万元 | 2027 年 12 月 31 日前支付第四笔权益金 2,000.00 万元 | 未达到支付时点 | / |
| 代理药品销售业绩累计达成 15 亿元（以终端销售价格计算）之日后 10 个工作日内支付 2,000.00 万元 | 2028 年 12 月 31 日前支付第五笔权益金 2,000.00 万元 | 未达到支付时点 | / |

2023 年 9 月发行人与凯基信诚签订独家代理协议，并于当月收到协议约定的第一笔权益金 200.00 万元，代理权益金收取符合合同约定。

第二笔代理权益金分两次支付，发行人已于 2025 年 12 月收到 200.00 万元，2026 年 3 月收到 600.00 万元。根据 2023 年 9 月签署的协议约定，甲磺酸普雷福韦片获得国家药品监督管理局批准后 10 个工作日内支付 800.00 万元，即第二笔权益金应于 2024 年 10 月由凯基信诚支付。凯基信诚实际支付时间晚于协议约定，原因系协议签署时，发行人预期产品能够于 2024 年一季度获批，凯基信诚在 2024 年开始准备销售推广工作，但实际该产品获批时间为 2024 年 10 月，上市销售时间为 2024 年 12 月，因产品获批时间晚于预期，考虑到凯基信诚前期投入成本较高，发行人与凯基信诚协商代理权益金付款时点的调整，并在 2024 年底初步达成一致，于 2025 年 3 月正式签署《销售代理框架协议之补充协议》。因此第二笔代理权益金的支付时点未参照 2023 年 9 月签署协议的约定。

根据 2025 年 3 月签署的协议约定，第二笔权益金 800.00 万元应于 2025 年 12 月 31 日前支付。凯基信诚于 2026 年 3 月支付 600.00 万元，晚于协议约定支付时间。原因系甲磺酸普雷福韦片于 2026 年开始纳入医保执行，合肥凯基及下游医药商业公司预期终端销售数量同比将大幅增长，为保证药品供应，提前进行

备货，导致资金紧张，与发行人协商延期三个月支付。

**（5）权益金是否存在对应履约成本**

发行人收取的权益金系独家代理权授权费，因此不存在对应履约成本。

**2、代理权益金相关会计处理的依据及其是否符合行业惯例，协议变更对会计处理的影响**

**（1）代理权益金相关会计处理的依据**

发行人因授予独家代理权收取的权益金为固定对价，属于在某一时段内履行的履约义务，收入在授权期内按照直线法摊销确认。摊销起始月份为发行人取得药品注册证书的次月（2024 年 11 月），摊销终止月份为代理权到期日（2029 年 12 月）。

根据《企业会计准则第 14 号——收入》：

“第三十六条 企业向客户授予知识产权许可的，应当按照本准则第九条和第十条规定评估该知识产权许可是否构成单项履约义务，构成单项履约义务的，应当进一步确定其是在某一时段内履行还是在某一时点履行。

企业向客户授予知识产权许可，同时满足下列条件时，应当作为在某一时段内履行的履约义务确认相关收入；否则，应当作为在某一时点履行的履约义务确认相关收入：

（一）合同要求或客户能够合理预期企业将从事对该项知识产权有重大影响的活动；

（二）该活动对客户将产生有利或不利影响；

（三）该活动不会导致向客户转让某项商品。”

发行人向凯基信诚收取的代理权益金构成单项履约义务，与发行人向凯基信诚销售商品的履约义务可明确区分。代理权益金金额为固定金额，与凯基信诚的销售情况无关。

发行人向凯基信诚收取的代理权益金系在某一时段内履行的履约义务。发行人作为药品注册证书的持有人，在授予凯基信诚独家代理权后，还将继续从事药

品上市后研究、上市后安全性监测等活动，且此类活动对药品的销售情况产生影响，也与转让某项商品无关。因此，发行人收取的代理权益金同时满足《企业会计准则》规定在某一时段内履行的履约义务的三项条件，发行人的会计处理符合《企业会计准则》的相关规定。

**（2）代理权益金相关会计处理是否符合行业惯例**

同行业公司代理权益金的会计处理方式见下表：

| 公司名称 | 收入确认方式 |
| --- | --- |
| 君实生物 | 技术许可及特许权使用收入：公司与合作方签订若干独家许可及商业化协议，根据协议，公司单独识别每一份协议中包括的不同履约义务，通常包括授予专利权许可以及提供研发服务等，付款条款通常包括首付款、里程碑及基于销售的特许权使用费等。公司根据不同的协议条款判断履约义务是某一时点还是某一时段内履行。公司本期收到合作方支付的首付款，公司通过授予合作方在合作区域内的储存、分销、推广、营销和销售特瑞普利单抗的独占权利来获取授权收入，公司在许可期限内分期摊销确认独家商业化授权收入。未确认收入的预收许可费用，按照时间期限，分别确认在合同负债和其他非流动负债科目。截至 2025 年年末，合同负债及其他非流动负债列报预收许可费用合计 10,541.73 万元。 |
| 特宝生物 | 商业化授权收入：本公司通过授予客户在区域内的药品独家推广及销售权利来获取独家商业化授权收入，本公司在许可期限内按直线法平均确认独家商业化授权收入。根据公司与江苏复星医药销售有限公司于 2023 年 5 月 31 日签署的《关于拓培非格司亭注射液（珮金®）的独家商业化协议》约定，双方的独家商业化合作期限至 2030 年 12 月 31 日。公司对商业化授权收入的具体确认方法为在合作产品商业化合作期限内按直线法平均确认收入。报告期内公司已收到江苏复星医药销售有限公司商业化授权首付款 3,000 万元。 |
| 宣泰医药 | 代理权收入：公司将已商业化的产品独家经销权授予境外经销商，向经销商收取的独家经销代理权收入在合同约定的代理期限内采用直线法确认收入。 |

注：君实生物的特瑞普利单抗及特宝生物的拓培非格司亭注射液为 1 类创新药。

发行人收取独家代理费符合行业惯例，会计处理与同行业上市公司同类业务一致。

**（3）协议变更对会计处理的影响**

发行人与凯基信诚初次签署《销售代理框架协议》的时间较早（2023 年 9 月），双方根据预计药品上市时间设置销售业绩目标，其中 2024 年度终端销售业绩目标为 4,700 万元。发行人药品实际于 2024 年 10 月获批，实际获批时间晚于此前签署协议时的预计时间，因此发行人在产品获批后与凯基信诚商议代理权益金付款时点的调整，并在 2024 年底初步达成一致，于 2025 年 3 月正式签署《销售代理框架协议之补充协议》。发行人按照资产负债表日后调整事项进行处理，即 2024 年按照《销售代理框架协议之补充协议》的约定在授权期内按照直

线法摊销确认代理权益金收入。

**（八）保证金的性质，发行人与凯基信诚就销售目标的约定及达成情况、相应的对账及内控措施，与保证金相关的会计处理**

**1、保证金的性质，发行人与凯基信诚就销售目标的约定及达成情况**

发行人与凯基信诚的协议中关于保证金的约定如下：

**（1）合肥凯基销售目标约定**

单位：万盒

| 时间 | 销售业绩目标 | 合格销售业绩目标 |
| --- | --- | --- |
| 2025 年 1-12 月 | 15 | 12 |
| 2026 年 1-12 月 | 100 | 80 |
| 2027 年 1-12 月 | 200 | 160 |
| 2028 年 1-12 月 | 300 | 240 |
| 2029 年 1-12 月 | 450 | 360 |

注：销售业绩目标及合格销售业绩目标以合肥凯基采购量计算。

合肥凯基当年未完成合格销售业绩目标的，未完成部分累计至次年合格销售业绩目标（简称：累计合格目标），同时按照未完成量向葛蓝新通支付保证金，计算公式：保证金=未完成部分的销售业绩目标数*供货价格。

当年保证金的缴纳、扣留、结算于次年的第一季度末之前完成，多退少补。本协议有效期内的保证金应当于 2030 年 3 月 31 日前完成清算，如果合肥凯基未完成 2029 年累计合格目标，则保证金不再退还。

综上，发行人与凯基信诚约定的保证金性质是发行人为保证达到业绩目标而收取的保证金。

**（2）销售目标约定的达成情况**

2025 年度，合肥凯基实际采购数量（含福建省）为 19.67 万盒，完成率为 163.91%，已完成销售业绩目标，未发生收取保证金的情况。

**2、保证金相应的对账及内控措施，与保证金相关的会计处理**

**（1）保证金相应的对账及内控措施**

发行人已建立销售收付款管理制度。发行人于次年第一季度汇总客户上年度

全年销售业绩，并对照合同约定的销售业绩目标，核算应收取或退还的保证金金额，与客户进行确认。

**（2）与保证金相关的会计处理**

根据《企业会计准则第 14 号——收入》：“第十六条 合同中存在可变对价的，企业应当按照期望值或最可能发生金额确定可变对价的最佳估计数，但包含可变对价的交易价格，应当不超过在相关不确定性消除时累计已确认收入极可能不会发生重大转回的金额。企业在评估累计已确认收入是否极可能不会发生重大转回时，应当同时考虑收入转回的可能性及其比重。”

保证金属于销售合同中的交易价格，适用企业会计准则中关于可变对价的规定。发行人于合作期内的各期末，根据预期销售情况估计无需退回的保证金金额并确认收入，此金额不超过在相关不确定性消除时累计已确认收入极可能不会发生重大转回的金额。

2025 年至 2029 年，发行人根据合肥凯基的实际采购数量对比销售业绩目标，计算累计未完成销售业绩目标对应的应收保证金金额，在收到保证金的时点确认其他应付款。

累计应确认的营业收入金额为发行人估计极可能不会退回的保证金金额，当期营业收入金额根据累计营业收入金额减去以前年度已确认的营业收入金额计算。2025 年至 2028 年，发行人结合累计至 2029 年合肥凯基很可能实现的销售业绩目标，估计极可能不会退回的保证金金额；2029 年，根据考核期内（2025 年至 2029 年）销售业绩目标的实际完成情况核算发行人实际无需退回的保证金金额。

2025 年合肥凯基已完成合格销售业绩目标，不存在应收保证金及确认保证金收入的情形。

**（九）凯基信诚与下游经销商/配送商的合作方式、报告期内下游客户数量及拓展情况，甲磺酸普雷福韦片销往不同等级、性质终端医院的情况**

**1、凯基信诚与下游经销商/配送商的合作方式、报告期内下游客户数量及拓展情况**

**（1）凯基信诚与下游经销商/配送商的合作方式**

凯基信诚的下游客户为医药商业公司，性质为配送商，其仅承担药品配送职能，不承担开拓销售渠道的职能。凯基信诚对于医药商业公司的选择，主要关注其配送资质、配送网络覆盖情况、配送时效等因素，报告期内主要与国药控股股份有限公司、广西柳药集团股份有限公司、陕西华氏医药有限公司等国内大中型医药流通企业合作。凯基信诚作为甲磺酸普雷福韦片产品的独家总代理，负责统筹、规划、制定终端开发和市场推广方案。

**（2）报告期内下游客户数量及拓展情况**

截至 2025 年末，发行人终端客户（部分为药店总部）共计 591 家，按照性质划分，其中医院 50 家，占比 8.46%；非医院 541 家，占比 91.54%。发行人甲磺酸普雷福韦片于 2024 年 12 月开始销售，于 2026 年开始纳入医保执行，鉴于报告期内甲磺酸普雷福韦片尚未纳入医保执行，因此医院类终端客户占比较低。

慢性病治疗药物与肿瘤类等“救命药”不同，产品上市后均需经历逐步被市场接受和认可的过程。慢病处方医生使用新药，须经历“不知道-知道-理解产品特点-试用-评估-增加试用-信任产品方案-反复使用”的过程。近年来我国的大中型公立医院加强了对医院药品采购目录限制，创新药需进入国家医保目录后才有申请医院药事会的资格。因此，甲磺酸普雷福韦片上市初期大部分的销售只能通过院内处方、院外药店购药等方式进行，导致终端客户中非医院类占比较高。

同行业公司诺诚健华，奥布替尼（创新药，用于治疗 B 细胞淋巴瘤）自 2021 年 1 月开始实现商业化销售，自 2022 年 1 月 1 日起纳入医保执行。2021 年奥布替尼整体处于上市初期，商业化仍在起步阶段，终端客户以药店、DTP 药房等为主。

同行业公司仁会生物，谊生泰（创新药，用于成人 2 型糖尿病患者的血糖控制）自 2017 年 2 月上市销售，2017 年、2018 年和 2019 年，谊生泰的销售金额分别为 1,360.71 万元、2,681.69 万元和 5,588.08 万元。截至 2019 年末尚未纳入医保，2017 年至 2019 年终端客户中药店占比分别为 74.88%、75.08%、73.82%。

综上，甲磺酸普雷福韦片在上市初期未纳入医保目录之前，终端客户以药店为主，与同行业公司基本一致。

**2、甲磺酸普雷福韦片销往不同等级、性质终端医院的情况**

报告期内甲磺酸普雷福韦片销往不同等级、性质终端医院的情况见下表：

单位：万盒

| 项目 | | 2025 年度 | | 2024 年度 | |
|---|---|---|---|---|---|
| | | 销售数量 | 占比 | 销售数量 | 占比 |
| 按照医院等级 | 三甲 | 0.32 | 68.19% | - | - |
| | 非三甲 | 0.15 | 31.81% | - | - |
| | **合计** | **0.47** | **100.00%** | **-** | **-** |
| 按照医院性质 | 公立 | 0.32 | 68.21% | - | - |
| | 民营 | 0.15 | 31.79% | - | - |
| | **合计** | **0.47** | **100.00%** | **-** | **-** |

因甲磺酸普雷福韦片于 2024 年 12 月开始销售，2026 年开始纳入医保执行，报告期内尚未纳入医保执行，因此终端医院的销售数量较少。

**（十）自成立以来发行人、凯基信诚及其关联方、相关人员是否存在行贿等不当竞争行为，发行人对防范商业贿赂建立的内控措施及其执行情况**

**1、自成立以来发行人、凯基信诚及其关联方、相关人员是否存在行贿等不当竞争行为**

**（1）发行人及其关联方、相关人员**

根据西安市市场监督管理局高新区分局于 2026 年 2 月 27 日出具的《西安市市场监督管理局高新区分局回复函》，“经查询国家企业信用信息公示系统和市场监管综合业务系统，未发现西安新通药物研究股份有限公司（统一社会信用代码：9161013172286154XN）和西安葛蓝新通制药有限公司（统一社会信用代码：91610131688989338B）自成立至今被市场监管部门行政处罚及列入经营异常名录和严重违法失信企业名单信息。”

根据西安市市场监督管理局高新区分局出具的《西安市市场监督管理局高新区分局回复函》、北京市朝阳区市场监督管理局出具的《企业信息查询结果》、陕西省发展和改革委员会出具的《陕西省经营主体公共信用报告（有无违法违规记录）》、北京市公共信用信息中心出具的《市场主体专用信用报告（有无违法违规信息查询版）》并经检索中国裁判文书网、中国执行信息公开网、12309 中

国检察网、国家市场监督管理总局网站及地方市场监督管理局网站，发行人及葛蓝新通、北京分公司自成立以来不存在因行贿等不当竞争行为受到行政处罚、刑事处罚或被立案调查的情况。

根据《公司自然人股东、董事、监事、高级管理人员及核心技术人员情况核查表》及《无犯罪记录证明》并经检索中国裁判文书网、中国执行信息公开网、12309 中国检察网、国家市场监督管理总局网站及地方市场监督管理局网站，自发行人成立以来，发行人现任董事、高级管理人员、取消监事会前在任监事不存在因行贿等不当竞争行为受到行政处罚、刑事处罚或被立案调查的情况。

**（2）凯基信诚及其关联方、相关人员**

根据凯基信诚出具的《承诺函》、安徽省公共信用信息服务中心出具的《法人和非法人组织公共信用信息报告（有无违法违规记录证明）》、实际控制人、实际控制人的配偶、董事、监事、高级管理人员提供的《无犯罪记录证明》并经检索信用中国、中国裁判文书网、中国执行信息公开网、12309 中国检察网、国家市场监督管理总局网站及地方市场监督管理局网站，自凯基信诚成立以来，凯基信诚及其控股子公司、控股股东、实际控制人、实际控制人的配偶、董事、监事、高级管理人员（以下合称为“凯基信诚及其相关方”）不存在因行贿等不当竞争行为受到行政处罚、刑事处罚或被立案调查的情况。

**2、发行人对防范商业贿赂建立的内控措施及其执行情况**

截至本回复出具日，为防范商业贿赂，发行人已制定并有效执行了以下内控制度与措施：

**（1）发行人对防范商业贿赂建立的内控措施**

①发行人制定了专门的防范商业贿赂相关的内控制度

发行人自首款产品获批上市以来，始终重视防范商业贿赂的内控建设，注意防范违法违规风险，杜绝商业贿赂等不当竞争行为。发行人已根据《中华人民共和国刑法》《中华人民共和国反不正当竞争法》《国家工商行政管理局关于禁止商业贿赂行为的暂行规定》等法律、法规、规章及有关司法解释的相关规定制定了《反商业贿赂管理制度》，要求员工在与公司客户往来过程中应当向客户告知公司的反商业贿赂制度，不得向客户进行商业贿赂也不得接受客户的贿赂，并明

确了公司商业贿赂情况的举报渠道及责任后果。

②发行人已对重点人员行为进行严格管控

公司不定期组织重点环节、重点人员开展相关法律法规及内部管理制度的合规培训，督促相关工作人员学习并遵守相关法律法规及公司内部管理制度，避免商业贿赂等违法违规行为的发生。公司要求高级管理人员签署《反商业贿赂承诺书》，承诺将严格按照法律、法规要求从事商业活动，严格防范公司在业务获取环节可能涉及的商业贿赂风险。

③发行人在销售费用开支、核算方面制定了完善的内控制度

公司制定了严格的费用支付管理内控制度，以控制并减少商业贿赂发生的风险。在支付相关费用时，需要审核相关证明资料，以确定相关费用的真实性；发起部门、财务部、财务总监、分管副总经理或总经理根据提交的材料对费用进行逐级审核，以确保费用支出的准确、合规。

④发行人在相关销售代理协议中设置了“反商业贿赂”条款并要求独家代理公司出具了《反商业贿赂承诺书》

发行人与独家代理公司签署的相关销售代理协议中已设置“反商业贿赂”条款，并要求独家代理公司出具了《反商业贿赂承诺书》，明确约定独家代理公司在与公司合作期间，严格禁止以任何形式（如回扣、贵重礼品、违规娱乐宴请等）向公司或任何第三方（如医疗机构、终端客户）进行商业贿赂，以维护商务诚信；若发生违规行为，不仅独家代理公司需承担全部民事赔偿及由此引发的刑事、行政责任，公司还有权单方面解除合作协议且无需担责，并要求独家代理公司配合调查及诉讼支持。

**（2）发行人对防范商业贿赂等不当竞争行为建立的内控措施严格执行**

经查阅相关部门出具的证明文件，报告期内，发行人及其现任董事、高级管理人员及监事会取消前在任监事不存在因商业贿赂的行为而受到行政机关行政处罚、检察机关审查起诉或受到法院判决处罚等情形；发行人新舒沐®独家代理公司凯基信诚在与发行人合作期间，不存在商业贿赂行为而受到行政机关行政处罚、检察机关审查起诉或受到法院判决处罚等情形。

综上，截至本回复出具日，发行人已建立了防范商业贿赂的内控措施并有效执行。

**二、保荐机构、申报会计师的核查情况**

**（一）对发行人与凯基信诚相关合作是否构成买断式经销、相关收入确认方法和时点是否准确发表明确意见**

**1、核查程序**

（1）了解、评价并测试发行人与收入相关的内部控制设计及执行的有效性；

（2）复核发行人收入确认会计政策，以及具体收入确认原则和具体方法，评价发行人收入确认政策是否符合《企业会计准则》的相关规定；

（3）访谈发行人管理层了解业务模式，检查销售合同条款、销售合同执行情况并对比分析与同行业可比公司收入确认政策是否存在重大差异，评价收入确认政策是否合理；

（4）对于药品销售收入，选取项目检查相关支持性文件，包括销售合同、销售发票、出库单及客户签收单等，评价销售收入确认时点的准确性；

（5）对凯基信诚进行访谈，了解双方的合同执行情况、终端销售情况、是否存在关联关系等，结合凯基信诚提供的存货收发存记录、销售流向表等信息，核对发行人产品的终端销售情况，确认双方合作是否构成买断式经销，进一步确认销售收入确认方法和时点的准确性。

**2、核查意见**

经核查，保荐机构、申报会计师认为：

发行人与凯基信诚相关合作构成买断式经销、相关收入确认方法和时点准确，符合《企业会计准则》的规定及行业惯例。

**（二）说明对甲磺酸普雷福韦片销售收入真实性、准确性的核查过程，对甲磺酸普雷福韦片终端销售及经销商库存的核查过程，并发表明确意见**

**1、核查程序**

在“问题 7、关于凯基信诚”之“二、保荐机构、申报会计师的核查情况”

之“（一）对发行人与凯基信诚相关合作是否构成买断式经销、相关收入确认方法和时点是否准确发表明确意见”回复的核查程序外，保荐机构、申报会计师执行了以下核查程序：

（1）取得由合肥凯基提供甲磺酸普雷福韦片的全部销售流向，包括下游医药商业公司销售至终端客户的全部销售数据，以及合肥凯基与下游医药商业公司的库存规模；检查销售流向中上下游的采购、销售、库存数据之间的勾稽关系，分析销售流向所列对外销售客户、销售时间、销售数量分布的合理性；

（2）登录各期主要医药商业公司的系统，抽样检查合肥凯基提供的销售流向数据是否与系统记录一致，复核销售流向的准确性，核查的比例具体如下所示：

单位：万盒

| 项目 | 2025 年度 | 2024 年度 |
| --- | --- | --- |
| 合肥凯基销售数量（A） | 12.56 | 0.44 |
| 已核查的医药商业公司的采购数量（B） | 7.12 | 0.10 |
| 核查数量占比（C=B/A） | 56.72% | 21.62% |

（3）检查合肥凯基与其下游商业公司的销售合同、出库单、物流单、客户签收单等支持性文件，确认合肥凯基销售流向的真实性、准确性，核查的比例具体如下所示：

单位：万盒

| 项目 | 2025 年度 | 2024 年度 |
| --- | --- | --- |
| 合肥凯基向下游商业公司的销售数量 | 12.56 | 0.44 |
| 核查数量 | 12.56 | 0.44 |
| 核查占比 | 100% | 100% |

（4）对合肥凯基进行实地走访并实施监盘程序，对所有库存明细进行监盘，确认合肥凯基库存商品的真实性和准确性；

（5）根据合肥凯基提供的销售流向数据，基于重要性原则，选取前五大医药商业公司下的主要终端客户进行实地走访，了解业务资质、采购及库存数量、关联关系等情况，取得被访谈单位的营业执照及药品经营许可证等文件，走访具体情况如下：

单位：万盒

| 项目 | 2025 年度 | 2024 年度 |
| --- | --- | --- |
| 公司出厂数量（A） | 19.67 | 0.96 |
| 访谈终端客户的采购数量（B） | 1.46 | 0.03 |
| 访谈终端客户所属的商业公司的采购数量（C） | 8.29 | 0.22 |
| 访谈终端客户采购数量占比（D=B/A） | 7.41% | 3.34% |
| 访谈终端客户所属的商业公司采购数量占比（E=C/A） | 42.17% | 23.61% |

（6）获取发行人报告期内的银行账户明细及银行流水信息，以及发行人董事、报告期内时任监事、高级管理人员等相关关联人员流水资料，核查与凯基信诚及其关联方的流水往来是否存在异常情况，经核查未发现异常流水情况。

**2、核查意见**

经核查，保荐机构、申报会计师认为：

发行人独家总代理及其终端销售的相关证据与发行人销售收入相匹配；报告期各期末，独家总代理及医药商业公司除合理库存外，均已实现终端销售；报告期内，发行人甲磺酸普雷福韦片的销售收入确认真实、准确。

**（三）按照《监管规则适用指引——发行类第 5 号》5-12 经销模式的相关要求，提交经销模式专项核查报告**

保荐机构、申报会计师已按照《监管规则适用指引——发行类第 5 号》5-12 经销模式的相关要求，提交经销模式专项核查报告。

**三、保荐机构、发行人律师的核查情况**

**（一）核查问题（10）并发表明确意见**

**1、核查程序**

保荐机构、发行人律师履行了如下核查程序：

（1）检索中国裁判文书网、中国执行信息公开网、12309 中国检察网等网站，了解发行人及葛蓝新通、北京分公司是否存在因行贿等不当竞争行为受到行政处罚、刑事处罚或被立案调查的情况；

（2）查阅西安市市场监督管理局高新区分局于 2026 年 2 月 27 日出具的《西安市市场监督管理局高新区分局回复函》、发行人提供的《陕西省经营主体

公共信用报告（有无违法违规记录）》、北京市公共信用信息中心出具的《市场主体专用信用报告（有无违法违规信息查询版）》，了解发行人及葛蓝新通、北京分公司是否存在因行贿等不当竞争行为受到行政处罚、刑事处罚或被立案调查的情况；

（3）获取发行人提供的《公司自然人股东、董事、监事、高级管理人员及核心技术人员情况核查表》，以及发行人现任董事、高级管理人员、取消监事会前在任监事提供的《无犯罪记录证明》；

（4）检索信用中国、中国裁判文书网、中国执行信息公开网、12309 中国检察网、国家市场监督管理总局网站及地方市场监督管理局网站，了解发行人现任董事、高级管理人员、取消监事会前在任监事是否存在因行贿等不当竞争行为受到行政处罚、刑事处罚或被立案调查的情况；

（5）获取凯基信诚出具的《承诺函》；

（6）获取凯基信诚及其控股子公司与控股股东提供的《法人和非法人组织公共信用信息报告（有无违法违规记录证明）》；

（7）获取发行人提供的《公司自然人股东、董事、监事、高级管理人员及核心技术人员情况核查表》；

（8）获取凯基信诚的实际控制人、实际控制人的配偶、董事、监事、高级管理人员提供的《无犯罪记录证明》；

（9）检索信用中国、中国裁判文书网、中国执行信息公开网、12309 中国检察网、国家市场监督管理总局网站及地方市场监督管理局网站，了解自凯基信诚成立以来，凯基信诚及其控股子公司、控股股东、实际控制人、实际控制人的配偶、董事、监事、高级管理人员是否存在因行贿等不当竞争行为受到行政处罚、刑事处罚或被立案调查的情况；

（10）查阅发行人制定的《反商业贿赂管理制度》、高级管理人员签署的《反商业贿赂承诺书》、发行人与独家代理公司签署的相关代理协议、独家代理公司签署的《反商业贿赂承诺书》，了解发行人防范商业贿赂的内控制度建设情况及执行情况；

（11）取得发行人书面确认。

**2、核查意见**

经核查，保荐机构、发行人律师认为：

自成立以来，发行人及葛蓝新通、北京分公司、发行人现任董事、高级管理人员、取消监事会前在任监事、凯基信诚及其相关方，均不存在因行贿等不当竞争行为受到行政处罚、刑事处罚或被立案调查的情况。截至本回复出具日，发行人已建立了防范商业贿赂的内控措施并有效执行。

**问题 8 关于广东奇方**

根据申报材料：（1）公司于 2019 年与广东奇方签署《CE—磷苯妥英钠注射液技术开发（合作）合同》，广东奇方以 1,160 万元资金投入项目，并取得本项目净利润 6.8%的权益分成；2023 年公司 2023 年取得 CE—磷苯妥英钠注射液的药品注册证书，确认技术服务收入 1,160.00 万元；（2）CE—磷苯妥英钠注射液获批后，先由步长医药独家代理，后续转为广东奇方独家代理；发行人与步长医药终止合作后，全额退回保证金并收回未能销售的 CE—磷苯妥英钠注射液产品；（3）2025 年 9 月，发行人与舒美成奇成都生物科技有限公司、广东奇方签署协议，将 CE—磷苯妥英钠注射液相关的药品上市许可、专利技术及注册商标转让给广东奇方的关联方舒美成奇；（4）公司于 2019 年与广东奇方签署《富马酸海普诺福韦的技术开发（合作）合同》，广东奇方以 1,000 万元资金投入项目，并取得本项目净利润 3.3%的权益分成。

请发行人在招股说明书中补充披露：与 CE—磷苯妥英钠注射液相关的授权引进、合作研发、独家代理及批件转让相关情况。

请发行人披露：（1）广东奇方的基本情况、主营业务、主要股东及人员情况，2019 年发行人与广东奇方就 CE—磷苯妥英钠注射液、HTS 项目达成合作的具体背景，合作的主要内容及收取款项的价格公允性，两个项目的合作模式有无差异；（2）合作研发背景下，发行人将收取合作方款项确认技术服务收入的合理性，是否符合《企业会计准则》的规定和行业惯例，技术服务收入对应的成本确认情况，批件转让后相关权益分成义务是否转移、已收取款项是否存在退回风险；（3）CE—磷苯妥英钠注射液获批后由步长医药、广东奇方先后独家代理的原因，相关协议签署、执行及款项收取情况，报告期内 CE—磷苯妥英钠注射液销售及毛利情况，销售不及预期的具体原因、与前次申报信息披露是否存在较大差异，向广东奇方分成的情况及相应会计处理；（4）与步长医药终止合作后退回保证金并收回相关产品的具体情况、原因与合理性，与步长医药的相关合作是否为买断式销售，相应会计处理的准确性；（5）将 CE—磷苯妥英钠注射液相关批件转让给舒美成奇的原因与考虑，舒美成奇的基本情况、与广东奇方的关联关系，相关协议签订、价款收取及会计处理情况，结合 CE—磷苯妥英钠注射液相关授权引进及研发投入金额，说明批件转让的合理性和价格公允性，批件转让是

否取得 Sedor 公司同意、未来发行人是否承担其他义务。

请保荐机构、申报会计师核查发行人与广东奇方（及其关联方）之间合作研发、独家代理、批件转让等相关事项的真实性、合理性，会计处理的准确性，并发表明确意见。

一、发行人在招股说明书中补充披露

（一）与 CE—磷苯妥英钠注射液相关的授权引进、合作研发、独家代理及批件转让相关情况

发行人已在招股说明书之“第五节 业务与技术”之“五、与发行人业务相关的资产及资质情况”之“（四）生产经营资质”之“1、药品注册证书”中补充披露如下：

“关于磷苯妥英钠注射用浓溶液产品的相关情况具体如下：

（1）授权引进情况

CE-磷苯妥英钠注射液是发行人 2017 年 6 月从 Sedor 公司引进的产品。根据发行人与美国 Sedor 公司于 2017 年 6 月签署的《许可与分许可协议》。协议显示 Sedor 公司拥有 CyDex 公司 Captisol®药物配制系统用于 CE-磷苯妥英钠注射液的全球独占许可，Sedor 公司授予发行人对于 Captisol®药物配制系统（分许可知识产权及 Captisol 数据包）在中国大陆及香港特别行政区用于 CE-磷苯妥英钠注射液的独占许可。

（2）合作研发情况

根据公司于 2019 年 9 月与广东奇方签署关于 CE-磷苯妥英钠注射液的技术开发（合作）合同，广东奇方负责 CE-磷苯妥英钠注射液的市场调研、可行性论证、销售策划；新通药物负责 CE-磷苯妥英钠注射液技术引进及其费用，临床前研究及开发工作，申请临床批件并进行临床试验，申报生产并取得批件。同时约定双方在履行合同时，因履行本合同所产生的最终研究开发技术成果及其相关知识产权权利归属：新通药物有权申请专利，经新通药物同意广东奇方可以署名或作为共同申请人。

（3）独家代理情况

CE-磷苯妥英钠注射液产品的独家代理商自 2023 年 3 月 1 日至 2025 年 1 月 15 日为步长医药，自 2025 年 1 月 15 日至报告期末为广东奇方。

2023 年 3 月 1 日，发行人与步长医药签署《销售代理框架协议》，发行人授权步长医药在中国大陆、香港特别行政区及澳门特别行政区独家经营销售代理 CE-磷苯妥英钠注射液。

2025 年 1 月 15 日，发行人与步长医药签署《终止协议》，约定终止双方 2023 年 3 月签署的《销售代理框架协议》。

2025 年 1 月 15 日，发行人与广东奇方签署了《药品独家总经销协议》，发行人授权广东奇方在中华人民共和国境内市场独家经营销售 CE-磷苯妥英钠注射液。

（4）批件转让情况

发行人于 2025 年 9 月 29 日召开了 2025 年第五次临时股东会，审议通过与舒美奇成都生物科技有限公司（以下简称舒美奇）、广东奇方签订《“磷苯妥英钠注射用浓溶液”药品上市许可持有人转让合同》，同意公司将 CE-磷苯妥英钠注射液的药品上市许可、专利技术、注册商标、生产批件的收益权转让给舒美奇，并由舒美奇支付转让对价，合同于 2025 年 10 月 14 日生效。截至本招股说明书签署日，药品上市许可持有人变更手续尚未办理完毕。”

二、发行人披露

（一）广东奇方的基本情况、主营业务、主要股东及人员情况，2019 年发行人与广东奇方就 CE—磷苯妥英钠注射液、HTS 项目达成合作的具体背景，合作的主要内容及收取款项的价格公允性，两个项目的合作模式有无差异

1、广东奇方的基本情况、主营业务、主要股东及人员情况

| | |
|---|---|
| 名称 | 广东奇方药业有限公司 |
| 成立时间 | 2003 年 5 月 14 日 |
| 注册资本 | 1,200.00 万元 |
| 注册地 | 广州市越秀区广州大道北路 193 号 22B03、22B05、22B06 |
| 主要生产经营地 | 广东省广州市 |
| 法定代表人 | 杨春玮 |

| | |
|---|---|
| **统一社会信用代码** | 91440000749974667N |
| **类型** | 有限责任公司（自然人投资或控股） |
| **经营范围** | 医学研究和试验发展；生物化工产品技术研发；技术服务、技术开发、技术咨询、技术交流、技术转让、技术推广；知识产权服务（专利代理服务除外）；化妆品批发；化妆品零售；食品销售（仅销售预包装食品）；食品互联网销售（仅销售预包装食品）；保健食品（预包装）销售；广告设计、代理；广告制作；市场调查（不含涉外调查）；市场营销策划；会议及展览服务；第一类医疗器械销售；第一类医疗器械租赁；第二类医疗器械销售；第二类医疗器械租赁；医疗设备租赁；机械设备销售；机械设备租赁；办公设备销售；办公设备租赁服务；办公设备耗材销售；办公用品销售；卫生用品和一次性使用医疗用品销售；药品进出口；货物进出口；技术进出口；药品批发；酒类经营。 |
| **股东构成** | 杨春玮持股 49.50%、刘军持股 49.50%、张翼持股 1.00% |
| **实际控制人** | 杨春玮（第一大股东且担任执行董事、法定代表人） |
| **主营业务** | 批发销售化学药物、天然药物、中成药、生化药物和原料药，致力于全球先进医药品在中国的推广应用 |
| **员工人数** | 80 |

**2、2019 年发行人与广东奇方就 CE—磷苯妥英钠注射液、HTS 项目达成合作的具体背景，合作的主要内容及收取款项的价格公允性，两个项目的合作模式有无差异**

**（1）2019 年发行人与广东奇方就 CE—磷苯妥英钠注射液、HTS 项目达成合作的具体背景**

1）发行人与广东奇方具有长期的合作关系，合作有利于双方优势互补

发行人是一家专注药物研发超过二十年的高新技术企业，在药物研发及临床方面具有深厚的积累。广东奇方在药品销售推广方面具有丰富的经验，以其代理销售的注射用盐酸纳洛酮、注射用泮托拉唑、注射用雷尼替丁等品种为例，2019 年相关产品市场份额居行业前三位，同时广东奇方曾是中国台湾南光药业的注射用甲泼尼龙和瑞士赞邦的磷霉素胺丁三醇颗粒在中国大陆的总经销商。双方建立了长期稳定的业务合作关系。发行人选择在两款产品与广东奇方开展合作有利于充分发挥各自的优势，实现优势互补。

2）广东奇方参与项目谈判并为发行人未来市场开拓提供建议

在引进 CE-磷苯妥英钠注射液项目时，为确保谈判获得有利条件，在与 Sedor 公司洽谈合作过程中，发行人邀请广东奇方一同参与该项目引进的谈判，并为发

行人提供市场评估等专业建议；除此以外，广东奇方在该项目以 MAH 模式进行委托生产及销售谈判中作为销售顾问提供专业意见。

针对富马酸海普诺福韦片项目，广东奇方基于对该款药物在慢性乙肝治疗临床试验结果比较认可，看好该款药品的市场前景，提出以出资方式参与项目合作，经过协商发行人选择其开展合作，并由其为该项目的市场开拓提供专业建议。

基于上述原因，2019 年发行人与广东奇方就 CE—磷苯妥英钠注射液、HTS 项目达成合作。

**（2）合作的主要内容及收取款项的价格公允性，两个项目的合作模式有无差异**

1）合作的主要内容

公司于 2019 年与广东奇方签署《CE-磷苯妥英钠注射液技术开发（合作）合同》及《富马酸海普诺福韦片临床研究合作研究合同》。合同具体约定内容如下：

①CE-磷苯妥英钠注射液合作项目

| 项目名称 | CE-磷苯妥英钠注射液 | |
|---|---|---|
| 项目技术目标 | CE-磷苯妥英钠注射液产品注册申报，取得生产批件。 | |
| 研发任务分工 | 甲方（广东奇方） | 乙方（新通药物） |
| | 负责本合同产品市场调研、可行性论证、本合同产品销售策划 | 1、负责产品技术引进、技术费用、技术专利；2、负责产品制备工艺研究；3、负责产品质量研究、稳定性研究；4、负责产品溶血刺激性试验研究；5、负责产品申报临床批件；6、负责产品的临床实验；7、负责产品申报并取得生产批件等。 |
| 收益分配 | 以本产品生产批件为标的，按照公司：93.2%；广东奇方 6.8%的比例分配本项目产品所产生的权益，如取得生产批件后自行上市销售或委托销售，扣除合理的原辅料及生产成本、运输、配送等双方确认的费用后，所得净利润双方也按上述比例分成。同等条件下，甲方（广东奇方）有优先选择是否销售的权利。 | |
| 验收标的 | 合作双方确定，按以下标准及方法对合作一方完成的研究开发工作成果进行验收：取得国家药监局（NMPA）生产批件。 | |
| 风险承担 | 因出现在现有技术水平和条件下难以克服的技术困难，导致研究开发失败或部分失败，并造成一方或双方损失的，合作双方按合同约定的责任内容各自承担失败损失。 | |
| 研发成果权利归属 | 乙方（新通药物）拥有所产生的研究开发成果及其相关知识产权权利，经乙方（新通药物）同意甲方（广东奇方）可以署名或共同申请专利。 | |
| 合作研发支付条款 | 广东奇方资金投入总额为 1,160.00 万元，该项投入由新通药物统筹安排使用。 | |

| 项目名称 | CE-磷苯妥英钠注射液 |
| --- | --- |
| 违约责任 | 合作双方确定：任何一方或双方违反本合同约定义务，造成其他合作方研究开发工作停滞、延误或者失败的，按以下约定承担违约责任：守约方有权要求违约方赔偿损失。<br>1）甲方（广东奇方）未能按照合同约定及时付款，应当按实际出资额调整甲方（广东奇方）此合同产品相应的权益；<br>2）产品因为乙方（新通药物）研究真实性、数据核查等原因造成申报失败，乙方（新通药物）应承担违约责任。 |

②富马酸海普诺福韦片临床研究合作项目

| 项目名称 | 富马酸海普诺福韦片临床 | |
| --- | --- | --- |
| 项目技术目标 | 合作完成完整的临床 I、II、III 期研究，并取得生产批件 | |
| 研发任务分工 | 甲方（广东奇方） | 乙方（新通药物） |
| | 无 | 本合同产品完整的临床 I、II、III 期研究 |
| 收益分配 | 以本产品生产批件为标的，按照公司 96.70%、广东奇方 3.30%的比例分配本项目产品所产生的权益，如取得生产批件后自行上市销售或委托销售，扣除合理的原辅料及生产成本、运输、配送等双方确认的费用后，所得净利润双方也按上述比例分成。同等条件下，甲方（广东奇方）有优先选择是否销售的权利。 | |
| 验收标的 | 双方确定，按以下标准及方法对乙方（新通药物）完成的研究开发成果进行验收：临床研究总结报告；本产品的生产批件。 | |
| 风险承担 | 因出现在现有技术水平和条件下难以克服的技术困难，导致研究开发失败或部分失败，并造成一方或双方损失的，合作双方按合同约定的责任内容各自承担失败损失。 | |
| 研发成果权利归属 | 乙方（新通药物）拥有所产生的研究开发成果及其相关知识产权权利，经乙方（新通药物）同意甲方（广东奇方）可以署名或共同申请专利。 | |
| 合作研发支付条款 | 广东奇方资金投入总额为 1,000.00 万元，该项投入由新通药物统筹安排使用。 | |
| 违约责任 | 双方确定：任何一方违反本合同约定，造成研究开发工作停滞、延误或者失败的，按以下约定承担违约责任：<br>1）甲方（广东奇方）未能按照合同约定及时付款，应当按实际出资额调整甲方（广东奇方）此合同产品相应的权益；<br>2）产品因为乙方（新通药物）研究真实性、数据核查等原因造成申报失败，乙方（新通药物）应承担违约责任。 | |

2）收取款项的价格公允性

经查询同行业案例，合作研发项目中的销售（利润）分成比例如下：

| 公司 | 项目 | 合作方 | 金额 | 分成比例 |
| --- | --- | --- | --- | --- |
| 首药控股 | 创新 DPP-IV 抑制剂类糖尿病新药的合作研发、创新 ALK 抑制剂类抗肿瘤新药的合作研发、创新 pan-HER 抑制剂类抗肿瘤新药的 | 江苏正大天晴药业股份有限公司、连云港润众制药有限公司、石药集团中奇制药技术（石家庄）有限公司 | 1,900-2800 万元 | 1.5%-3% |

| 公司 | 项目 | 合作方 | 金额 | 分成比例 |
| --- | --- | --- | --- | --- |
| | 合作研发等项目 | | | |
| 一品制药 | 合作研发蛋白琥珀酸铁产品及小麦纤维素产品 | 河北凯盛医药科技有限公司 | 400 万元 | 30% |
| 阳光诺和 | STC007 镇痛适应症 | 上海乐旷惠霖医药科技有限公司 | 20,000 万元 | 20% |
| 发行人 | CE-磷苯妥英钠注射液 | 广东奇方 | 1,160 万元 | 6.80% |
| | 富马酸海普诺福韦片临床研究 | 广东奇方 | 1,000 万元 | 3.30% |

由上述公开案例可知，合作研发项目的费用承担及分成比例差异较大，主要系由于合作研发中研发项目及成本分摊存在差异导致，合同金额为 400 万元-20,000 万元，分成比例在 1.5%-30%的范围。发行人合同金额、利润分成比例与同行业公司具有可比性。

由于发行人负责全部研发工作，且根据双方协商后协议约定，发行人在费用承担、批件及专利权归属、收益分成等方面均为主导方，广东奇方仅承担部分资金投入，从而享有收益分成权，因此，发行人与广东奇方合作项目收取款项的价格具有公允性。

3）两个项目的合作模式有无差异

根据发行人与广东奇方签订的项目合作研发协议，两个项目合作模式均为发行人负责临床研究、注册申报，取得生产批件，广东奇方支付合作研发费用，按照一定比例分配本项目产品所产生的权益。双方对研发任务分工、收益分配、风险承担、研发成果权利归属、合作研发支付条款等进行了明确的约定，其商业逻辑、风险收益分配机制等均一致，两个项目的合作模式不存在差异。

**（二）合作研发背景下，发行人将收取合作方款项确认技术服务收入的合理性，是否符合《企业会计准则》的规定和行业惯例，技术服务收入对应的成本确认情况，批件转让后相关权益分成义务是否转移、已收取款项是否存在退回风险**

**1、合作研发背景下，发行人将收取合作方款项确认技术服务收入的合理性，是否符合《企业会计准则》的规定和行业惯例，技术服务收入对应的成本确认情况**

**（1）合作研发背景下，发行人将收取合作方款项确认技术服务收入的合理**

**性，符合《企业会计准则》的规定和行业惯例**

发行人与广东奇方签署《CE—磷苯妥英钠注射液技术开发（合作）合同》的主要内容参见本问题回复之“二”之“（一）”之“2”之“（2）”相关内容。根据合同条款，双方未约定广东奇方有权收回投入资金，发行人将合作研发款按受托研发业务根据收入准则进行核算。

1）相关会计处理符合《企业会计准则》的规定，具有合理性

根据新收入准则及其应用指南的相关规定：“收入确认和计量大致分为五步：第一步，识别与客户订立的合同；第二步，识别合同中的单项履约义务；第三步，确定交易价格；第四步，将交易价格分摊至各单项履约义务；第五步，履行各单项履约义务时确认收入。其中，第一步、第二步和第五步主要与收入的确认有关，第二步和第四步主要与收入的计量有关”。从合同条款可以看出，发行人负责全部研发工作，且根据协议约定，发行人在费用承担、批件及专利权归属、收益分成等方面均为主导方，广东奇方支付合作研发费用，从而享有收益分成权。相较于公司常见的其他受托研发业务，即公司受客户委托，为其提供药品研发服务，负责全部研发工作，对方支付全部研发服务款项，取得研发服务成果全部所有权，从而享有服务成果的全部收益，上述协议约定的业务相当于客户支付了部分研发服务款，从而享有部分收益分成权。

合作协议约定研究开发成果及相关知识产权权利归属发行人，发行人收取的款项并非广东奇方承担的研发费用，相关价款不应冲减研发费用。对于该业务模式，基于双方的历史合作情况来看，广东奇方系生产销售型医药公司，双方的合作均系广东奇方委托公司为其开展研发活动，因此参考行业一般惯例，将其视同为发行人向广东奇方提供研发服务，构成发行人的履约义务，因此发行人对收到的广东奇方的合作研发款按受托研发业务根据收入准则进行核算。

基于上述业务实质分析，发行人该业务按受托研发业务根据收入准则进行会计处理，由于该合同未约定其他向客户转让可明确区分商品的承诺，因此该研发服务属于单项履约义务，交易价格即为广东奇方的投入金额，与此同时，发行人不满足某一时段内确认收入的条件，具体情况如下：

| 按某一时段内履行履约义务的要求 | 发行人情况 | 是否满足 |
| --- | --- | --- |
| 客户在企业履约的同时即取得并消耗企业履约所带来的经济利益 | 发行人未与广东奇方签署具体的研发服务合同或类似协议，未约定交付义务，仅约定在存在技术风险并有可能致使研究开发失败或部分失败的情形时，通知合作另一方并采取适当措施减少损失的约定。因此，广东奇方无法在发行人履约的同时消耗相关经济利益，因此发行人研发服务的实际执行情况不满足本条要求。 | 否 |
| 客户能够控制企业履约过程中在建的商品 | 发行人与客户的合同签署后，研究过程均由发行人主导完成，主要的研发活动均不在客户的场地上进行，客户不随时掌握发行人的研发成果；客户可以向发行人了解研发项目的进度情况，但未约定客户能够控制发行人履约过程以及随时掌握履约结果和相关试验数据，在实际执行过程中，发行人亦不会将试验结果以及相关数据实时或定期分享给客户，因此发行人研发服务的实际执行情况不满足本条要求。 | 否 |
| 企业履约过程中所产出的商品具有不可替代用途，且该企业在整个合同期间内有权就累计至今已完成的履约部分收取款项 | 合作协议中未约定其在整个合同期间内有权就累计至今已完成的履约部分收取款项，仅约定总的款项金额，且若开发失败合作双方按合同约定的责任内容各自承担失败损失，因此发行人研发服务的合同条款不满足发行人在整个合同期间内均有权就累计至今已完成的履约部分收取款项，用以补偿发行人已发生成本和合理利润 | 否 |

因此，发行人该研发服务不满足时段法的任一条件，应该采用时点法确认收入。当合同产品注册申报并获得了生产批件时，广东奇方享有了研究开发成果的利益分成权，满足控制权转移的收入确认条件，即在研发完成取得生产批件时一次性确认收入。对于满足收入确认条件前收到的广东奇方支付的合作研发款，计入合同负债科目。

综上，在合作研发背景下发行人将收取合作方款项确认技术服务收入具有合理性，符合《企业会计准则》的规定。

2）相关会计处理符合行业惯例

发行人该业务处理方法与同行业公司一致，对比如下：

| 公司名称 | 股票代码 | 会计处理方式 |
| --- | --- | --- |
| 复旦张江 | 688505.SH | 与上海医药合作开发项目：自 2011 年始，公司与上海医药就四项在研创新药项目开展战略合作。根据公司与上海医药签署的《创新药物研发战略合作协议》及后续协议约定，上海医药支付该等药物自 2011 年 1 月 1 日起产生的研究开发费用的 80%，与该等药物产业化后相关的权益归双方共同所有，双方各享未来 50%收益权。所有的研发工作均由复旦张江进行，即视同由复旦张江向上海医药提供研发服务。因此，公司对上海医药的合作研发所得按收入进行核算。公司将合作研发发生的支出均列报成研 |

| 公司名称 | 股票代码 | 会计处理方式 |
| --- | --- | --- |
| | | 发费用。<br>与上海交联药物研发有限公司合作开发项目：该类合作研发业务约定公司与合作方的合作研发由双方各自承担相应研发工作及研发费用。因此，与合作方的合作研发，公司未确认收入。2019年，根据合同约定，公司收到合作方支付的相关差额费用，并将该合作项目收取款项的余额计入合同负债科目。根据合作研究续展协议相关约定，上海交联于 2019 年 6 月向复旦张江支付合作研发款项 637.20 万元，期末合同负债余额 103.04 万元。 |
| 阳光诺和 | 688621.SH | 公司与上海乐旷惠霖医药科技有限公司（以下简称“乐旷惠霖”）于 2025 年就共同开发 STC007（镇痛适应症）（以下简称“STC007”）项目事宜达成合作协议并签署相应的《技术开发（合作）合同》。合同签署之时，公司已经完成合作产品临床试验前的药学研究工作，合作产品已经获得临床批件，并且 II 期临床试验已经完成，目前处于 III 期临床试验中。双方约定在合作区域内进行合作产品的研究开发以及销售等事宜，其中，公司负责推进合作产品的研究开发工作、注册申报工作和推进合作产品的销售和市场拓展，乐旷惠霖同时负责推进合作产品的销售和市场拓展等工作。合作双方确定，本项目目前处于 III 期临床试验阶段，估值 10 亿元人民币，乐旷惠霖以 2 亿元取得该项目 20%权益。本合同签署后乐旷惠霖支付 1 亿元首付款，待达到研发节点后支付 1 亿元里程碑款，资金来源为乐旷惠霖自筹资金。<br>2025 年度，公司新增知识产权授权业务收入 10,000.00 万元，系 STC007 镇痛适应症对外授权合作的收款，毛利率为 100.00%。<br>公司知识产权授权业务属于在某一时点履行的履约义务，应在公司完成技术成果交付、客户取得相关知识产权控制权时一次性确认收入。<br>采用时点法确认收入具有合同条款支撑，符合《企业会计准则》相关要求。2025 年，公司知识产权授权业务的主要合同为与上海乐旷惠霖医药科技有限公司合作的 STC007 注射液（镇痛适应症）项目，公司该项目分两项时点确认收入，分别为客户确认收到 II 期统计报告、客户确认收到全套注册申报材料。公司与客户合同约定的里程碑分别为完成 II 期临床试验资料整理并向客户提供 II 期统计报告、完成产品注册申报所需的研究工作并向客户提交全套注册申报资料，与收入确认时点一一对应。<br>公司知识产权授权业务在研发阶段发生的成本已按照《企业会计准则第 6 号——无形资产》的规定，在研究阶段或尚不满足资本化条件的开发阶段计入当期损益（研发费用）。由于该等成本发生时预期并非用于特定合同履约，且不满足合同履约成本的确认条件，故已在发生当期费用化处理，不存在“已发生劳务成本能 |

| 公司名称 | 股票代码 | 会计处理方式 |
| --- | --- | --- |
| | | 否得到补偿”而需确认为资产的情形。 |

**（2）技术服务收入对应的成本确认情况**

根据《企业会计准则——收入》的相关规定：

“第二十六条 企业为履行合同发生的成本，不属于其他企业会计准则规范范围且同时满足下列条件的，应当作为合同履约成本确认为一项资产：

（一）该成本与一份当前或预期取得的合同直接相关，包括直接人工、直接材料、制造费用（或类似费用）、明确由客户承担的成本以及仅因该合同而发生的其他成本；

（二）该成本增加了企业未来用于履行履约义务的资源；

（三）该成本预期能够收回。”

截至 2025 年末，发行人对 CE-磷苯妥英钠注射液项目累计投入 4,302.29 万元，其中授权引进 1,916.46 万元，委托研发 1,523.70 万元，自主研发 862.13 万元。发行人与 CE-磷苯妥英钠注射液产品相关的投入按照《企业会计准则第 6 号——无形资产》及公司研发支出会计政策进行核算，相关支出在发生时根据研发阶段及资本化条件，分别计入研发费用或开发支出。CE-磷苯妥英钠注射液产品因在签订合作研发协议前后，所有的研发工作均由公司开展，且该项目作为公司早已确定的研发方向，无论合作研发方是否参与，公司均会按照既定的研发方向及预算对该项目进行研发投入，即不会随着合作研发方是否承担研发费用而改变公司的研发进程及投入，研发相关的支出不与《CE—磷苯妥英钠注射液技术开发（合作）合同》直接相关，发行人向广东奇方收取的款项实质系其购买 CE-磷苯妥英钠注射液收益分成权而支付的对价。因此公司将 CE-磷苯妥英钠注射液产品的研发投入计入研发费用，不确认相关技术服务收入的成本。合作协议约定研究开发成果及相关知识产权权利归属发行人，发行人收取的款项并非广东奇方承担的研发费用，相关价款不应冲减研发费用。

同行业医药上市公司中，存在类似业务收入无对应成本的情况，具体案例及会计处理如下：

| 公司名称 | 交易内容 | 会计处理 |
| --- | --- | --- |
| 复宏汉霖（2696.HK） | HLX01（汉利康）的销售分成和授权费<br>HLX10 合作研发及商业化协议 | 确认研发服务和授权许可收入，该部分收入对应的研发支出已于发生时全额记入研发费用，毛利率为 100% |
| 康方生物（9926.HK） | AK-107 后更名为 MK-1308 的合作研发及商业化协议 | 确认相关预付款或者里程碑付款收入，该部分收入对应的研发支出已于发生时全额记入研发费用，毛利率为 100% |
| 百济神州（688235.SH） | 帕米帕利与 lifirafenib 的技术授权及合作服务 | 确认的技术授权收入和研发服务收入对应的研发成本已在相关产品研发期间合理归集，并于发生当期计入研发费用，毛利率为 100% |
| 天广实（874070.BJ） | MIL60 产品技术许可 | MIL60 对应的研发成本已在相关产品研发期间合理归集，并于发生当期计入研发费用，同时公司不负有对客户的实质性后续开发义务，无需进一步进行投入。报告期内 MIL60 许可费收入未发生相关成本，毛利率为 100% |

**2、批件转让后相关权益分成义务是否转移、已收取款项是否存在退回风险**

根据《〈磷苯妥英钠注射用浓溶液〉药品上市许可持有人转让合同》及补充协议约定：广东奇方向发行人支付的总额为人民币 1,160 万元的开发经费，发行人无需向广东奇方返还，协议约定的“分成支付义务”不再履行。因此，发行人已收取广东奇方 1,160.00 万元的款项根据协议约定不退回，相关款项不存在退回风险。

**（三）CE-磷苯妥英钠注射液获批后由步长医药、广东奇方先后独家代理的原因，相关协议签署、执行及款项收取情况，报告期内 CE—磷苯妥英钠注射液销售及毛利情况，销售不及预期的具体原因、与前次申报信息披露是否存在较大差异，向广东奇方分成的情况及相应会计处理**

**1、CE-磷苯妥英钠注射液获批后由步长医药、广东奇方先后独家代理的原因**

发行人在 CE-磷苯妥英钠注射液获批后积极寻找商业合作伙伴，后确定步长医药为独家代理商。后续，由于步长医药内部对于癫痫类产品的战略发生变化，且发行人产品在当时未能纳入医保目录，销量不及预期，因此，双方协商后决定终止代理协议。

广东奇方在药品销售推广方面具有丰富的经验，以其代理销售的注射用盐酸钠洛酮、注射用泮托拉唑、注射用雷尼替丁等品种为例，2019 年相关产品市场份

额居行业前三位，同时广东奇方曾是中国台湾南光药业的注射用甲泼尼龙和瑞士赞邦的磷霉素胺丁三醇颗粒在中国大陆的总经销商。另一方面，广东奇方对 CE-磷苯妥英钠注射液产品较为了解。在引进 CE-磷苯妥英钠注射液项目时，为确保谈判获得有利条件，在与 Sedor 公司洽谈合作过程中，发行人邀请广东奇方一同参与该项目引进的谈判，并为发行人提供市场评估等专业建议。因此，发行人委托广东奇方作为 CE-磷苯妥英钠注射液的独家代理商。

**2、相关协议签署、执行及款项收取情况**

发行人 CE-磷苯妥英钠注射用浓溶液相关协议签署情况如下：

| 时间 | 协议名称 | 协议对方 | 主要内容 | 协议执行及款项收取情况 |
| --- | --- | --- | --- | --- |
| 2023 年 3 月 | 《销售代理框架协议》 | 步长医药 | 步长医药作为独家总代理，对代理保证金、合作期限、供货价格、考核任务量、发货及结算等方面进行约定 | 代理保证金：发行人于 2023 年 3 月收到步长医药保证金 2,000.00 万元，2025 年 1 月签署《终止协议》后分别于 2025 年 1 月及 3 月合计返还保证金 2,000.00 万元。<br>销售货款：协议约定发货时支付全部货款，报告期内合计收取货款 28.76 万元，截至 2025 年末不存在应收货款余额。 |
| 2023 年 4 月 | 《磷苯妥英钠注射用浓溶液销售代理补充协议》 | 步长医药 | 对供货价格进行重新约定 | |
| 2025 年 1 月 | 《终止协议》 | 步长医药 | 终止上述两项协议，并约定剩余库存的处理方式及代理保证金的退回 | |
| 2025 年 1 月 | 《药品独家总经销协议》 | 广东奇方 | 广东奇方作为独家总代理，对代理保证金、合作期限、供货价格、考核任务量、发货及结算等方面进行约定 | 代理保证金：协议约定广东奇方于协议生效后一年内支付 500 万元代理保证金，后因 2025 年 9 月份签署了转让协议，代理保证金不再收取。<br>销售货款：协议约定发货时支付全部货款，报告期内合计收取货款 13.32 万元，截至 2025 年末不存在应收货款余额。 |
| 2025 年 9 月 | 《<磷苯妥英钠注射用浓溶液>药品上市许可持有人转让合同》 | 舒美奇、广东奇方 | 转让药品上市许可，对转让内容、转让对价、支付方式、承诺销售量进行约定 | 固定技术服务费：协议约定舒美奇于协议生效后一年内向发行人支付 200.00 万元，截至 2025 年末，200.00 万元首付款在合同约定付款期限内，舒美奇尚未支付。<br>委托加工款：在药品上市许可转让期间，由广东奇方委托葛蓝新通生产，葛蓝新通向广东奇方收取委托生产费用，广东奇方于 2025 年 11 月及 12 月向葛蓝新通支付 112.40 万元委托生产费用。<br>与销量相关的技术服务费：协议约定舒美奇向发行人支付技术服务费，单价与年销量挂钩。药品上市许可持有人更名完成前，广东奇方委托葛蓝新通生 |
| 2025 年 11 月 | 《合同补充协议》 | 广东奇方 | 药品上市许可转让期间，广东奇方委托葛蓝新通进行生产，广东奇方承担生产成本 | |
| 2026 年 2 月 | 《〈〈磷苯妥英钠注射用浓溶液〉药品上市许可持有人转让合同〉之补充协议》 | 舒美奇、广东奇方 | 根据 Sedor 公司意见，发行人将其在与 Sedor 公司签署的《许可与分许可协议》项下享有的权利分许可给舒美奇 | |

| 时间 | 协议名称 | 协议对方 | 主要内容 | 协议执行及款项收取情况 |
| --- | --- | --- | --- | --- |
| | | | | 产的货物，在广东奇方完成销售后向发行人支付技术服务费。截至 2025 年末葛蓝新通尚未开始生产，因此报告期内不存在应收与销量相关的技术服务费。 |

**3、报告期内 CE-磷苯妥英钠注射液销售及毛利情况，销售不及预期的具体原因、与前次申报信息披露是否存在较大差异**

**（1）报告期内 CE-磷苯妥英钠注射液销售及毛利情况**

报告期内发行人 CE-磷苯妥英钠注射液销售及毛利情况如下：

单位：万元

| 项目 | 2025 年 | 2024 年 | 2023 年 |
|---|---|---|---|
| 销售收入 | 11.79 | 7.93 | 17.52 |
| 成本 | 155.07 | 211.65 | 11.23 |
| 毛利 | -143.28 | -203.72 | 6.29 |

注：2023 年公司 CE-磷苯妥英钠注射液获批上市。

2024 年度及 2025 年度，CE-磷苯妥英钠注射液产品毛利负数金额较大的原因系该药品所涉相关专利技术由发行人自 Sedor 引进，相关无形资产的摊销金额较大导致营业毛利为负数。截至 2025 年末，相关无形资产已摊销完毕。

**（2）销售不及预期的具体原因、与前次申报信息披露是否存在较大差异**

公司在 CE-磷苯妥英钠注射液获批后积极寻找商业合作伙伴，后确定步长医药为独家代理商。CE-磷苯妥英钠注射液产品为注射针剂，主要通过医院销售，是否纳入医保药品目录对销售的影响较大。双方合作期间，CE-磷苯妥英钠注射液未能纳入医保药品目录，且后续步长医药内部对于癫痫类产品的战略发生变化，因此销量不及预期。

报告期内发行人 CE-磷苯妥英钠注射液产品销售情况与前次申报信息披露的对比如下：

单位：万元

| 项目 | 2025 年 | 2024 年 | 2023 年 |
|---|---|---|---|
| 前次申报披露预测终端销售收入 | 33,600.00 | 14,800.00 | 2,600.00 |
| 公司销售数量对应终端销售收入 | 288.60 | 194.22 | 429.00 |

由于 CE-磷苯妥英钠注射液产品未能按照预期时间纳入医保，导致其销量与前次申报信息披露相关内容对比存在较大差异。发行人目前聚焦于乙肝、代谢功能障碍相关脂肪性肝炎及肝癌等重大肝病领域的药物开发，鉴于 CE-磷苯妥英钠注射液作为一款神经系统仿制药，不符合公司的发展战略，故基于公司发展战略考虑，公司将该产品完全转让给合作方广东奇方的关联方舒美奇成都生物科技有

限公司。转让完成后，发行人不再从事 CE-磷苯妥英钠注射液业务。发行人对 CE-磷苯妥英钠注射液业务调整系前次申报报告期期后事项，CE-磷苯妥英钠注射液销售不及预期对发行人主营业务不存在不利影响。

**4、向广东奇方分成的情况及相应会计处理**

根据发行人与广东奇方签署的《CE—磷苯妥英钠注射液技术开发（合作）合同》，广东奇方享有药品销售净利润 6.8%的分成。因该药品所涉 Sedor 相关专利技术的无形资产摊销金额较大，导致销售净利润为负数，双方已就各年度销售净利润进行对账确认，报告期内，发行人无需向广东奇方支付销售分成。

**（四）与步长医药终止合作后退回保证金并收回相关产品的具体情况、原因与合理性，与步长医药的相关合作是否为买断式销售，相应会计处理的准确性**

**1、与步长医药终止合作后退回保证金情况**

发行人与步长医药于 2025 年 1 月签署《终止协议》，解除步长医药与发行人 CE—磷苯妥英钠注射液产品的代理关系。

根据发行人与步长医药于 2023 年 3 月签署的《销售代理框架协议》约定：（1）步长医药分 2 次向发行人缴纳人民币 2,000.00 万元代理保证金。第一次缴纳总金额的 50%，即人民币 1,000.00 万元，缴纳时间为协议签署生效后的 10 个工作日内；（2）第二次缴纳总金额的 50%，即人民币 1,000.00 万元，缴纳时间为代理药品获得上市批准（药品注册证书）后的 10 个工作日内；（3）当步长医药销售代理药品（规格：500mg/10ml，其他规格按系数折合）数量累计达到 200 万支时，发行人应在 10 个工作日内退还代理保证金 1,000.00 万元；（4）因步长医药根据本协议约定行使解除权导致本协议终止、解除或协议到期不再续签或发生本协议约定的其他情形时，发行人应在 10 个工作日内退还步长医药剩余全部代理保证金。

根据《销售代理框架协议》的约定，发行人应于《终止协议》签署后，退还步长医药全部保证金。发行人于 2023 年 3 月收到步长医药保证金 2,000.00 万元，2025 年 1 月签署《终止协议》后分别于 2025 年 1 月及 3 月合计返还保证金 2,000.00 万元。

**2、与步长医药终止合作后收回相关产品的具体情况、原因与合理性，与步**

**长医药的相关合作为买断式销售**

鉴于药品销售的监管要求，发行人终止步长医药的独家代理资格后，步长医药无法销售库存药品。截至终止协议签署时，步长医药 CE-磷苯妥英钠注射液存货数量为 2.67 万盒，对应发行人收入金额 28.35 万元；另一方面，发行人与广东奇方签署《药品独家总经销协议》后，广东奇方为尽快开拓市场，有意愿销售部分库存药，因此，发行人与步长医药终止合作后对相关产品予以收回。发行人与步长医药终止合作后收回相关产品的金额较小，且属于终止合作的特殊情形，具有合理性。

根据发行人与步长医药于 2023 年 3 月签署的《销售代理框架协议》约定：（1）需货通知单经发行人确认后，步长医药应在 10 个工作日内支付全额货款，发行人收到货款且发货后 10 个工作日内按照前述货款金额向步长医药开具发票；（2）货物的运输由步长医药指定运输公司负责，并由步长医药承担相关费用。步长医药应对其指定的运输公司进行管理，发生运输方造成的代理药品缺陷、瑕疵、破损、污损、错发等问题，步长医药负责向运输方追责；（3）步长医药在货到后 3 个工作日内对代理药品进行验收，如发现因缺陷、瑕疵、破损、污损、错发等问题，步长医药应在 7 个工作日内向发行人书面提出并有权要求发行人更换破损代理药品或要求发行人补齐货物，发行人应在接到步长医药通知之日起 3 个工作日内安排更换或补货。上述协议约定的产品控制权及风险转移条款表明发行人与步长医药的合作为买断式销售。

综上，发行人与步长医药的合作为买断式销售。发行人在终止步长医药的代理权后收回产品属于药品监管的特殊情形，与发行人和步长医药约定的买断式销售并不冲突。

**3、相应会计处理的准确性**

**（1）保证金**

发行人应收步长医药的保证金实质为履约保证金，双方在合同中明确约定退还条款。根据《企业会计准则》，履约保证金是企业因对方履行合同义务而收取的、未来需退还的款项，本质上属于企业的一项负债，因此应纳入“其他应付款”科目核算。因此发行人收取保证金时，将保证金计入其他应付款中，返还时冲减

其他应付款。

**（2）销售退货**

根据《企业会计准则第 29 号——资产负债表日后事项》的相关规定：“第四条 企业发生的资产负债表日后调整事项，应当调整资产负债表日的财务报表；第五条 企业发生的资产负债表日后调整事项，通常包括下列各项：（三）资产负债表日后进一步确定了资产负债表日前购入资产的成本或售出资产的收入。”

发行人于 2024 年与步长医药洽谈终止代理协议及交接库存药品的事宜，于 2025 年 1 月正式签署《终止协议》。库存药品退回事项属于资产负债表日已经存在的事项，《终止协议》的签署是对资产负债表日已经存在的情况提供了进一步证据，因此应属于资产负债表日后调整事项。发行人将相关库存药品退回冲减 2024 年度销售收入，符合《企业会计准则》相关规定。

**（五）将 CE-磷苯妥英钠注射液相关批件转让给舒美奇的原因与考虑，舒美奇的基本情况、与广东奇方的关联关系，相关协议签订、价款收取及会计处理情况，结合 CE-磷苯妥英钠注射液相关授权引进及研发投入金额，说明批件转让的合理性和价格公允性，批件转让是否取得 Sedor 公司同意、未来发行人是否承担其他义务**

**1、将 CE-磷苯妥英钠注射液相关批件转让给舒美奇的原因与考虑**

发行人于 2019 年 9 月与广东奇方签署《CE-磷苯妥英钠注射液技术开发（合作）合同》，广东奇方负责市场调研、可行性论证、销售策划；发行人负责技术引进及其费用，临床前研究及开发工作，申请临床批件并进行临床试验，申报生产并取得批件。协议约定广东奇方资金投入总额为 1,160.00 万元，双方按照一定比例分配该产品的净利润，且在同等条件下，广东奇方有优先销售权。

2023 年 3 月 CE-磷苯妥英钠注射液获批上市，发行人经过综合比较，考虑到步长医药在神经领域药品销售的丰富经验和业绩，当月与步长医药签署《销售代理框架协议》，授权步长医药独家代理 CE-磷苯妥英钠注射液。后续由于步长医药内部对于癫痫类产品的战略发生变化，且发行人产品在与步长医药合作期间未能纳入国家医保目录，销量不及预期，因此双方于 2025 年 1 月协商终止合作。

鉴于广东奇方对 CE-磷苯妥英钠注射液已有投入，且在产品上市后始终有意

向就销售事宜与发行人进行合作，发行人在与步长医药终止合作后，于 2025 年 1 月与广东奇方签署了《药品独家总经销协议》，授权广东奇方独家代理 CE-磷苯妥英钠注射液产品。

广东奇方自 2025 年 1 月成为 CE-磷苯妥英钠注射液产品的独家总代理后，全力开发下游市场及客户，同时与发行人共同推进完成本品纳入国家医保目录工作，合作过程中广东奇方提出受让产品批件的提议，发行人基于当下聚焦重大肝病领域创新药研发的战略定位，双方协商一致，于 2025 年 9 月签署合同将 CE-磷苯妥英钠注射液的药品上市许可、专利技术、注册商标等转让至广东奇方关联方舒美奇成都生物科技有限公司。

综上所述，发行人基于聚焦重大肝病领域的创新药物开发的战略定位，以及广东奇方认可产品的市场前景且具有丰富的市场销售经验，双方具备长期稳定合作基础，经协商一致达成前述转让事宜。

**2、舒美奇的基本情况、与广东奇方的关联关系**

舒美奇的基本情况如下：

| | |
|---|---|
| **名称** | 舒美奇成都生物科技有限公司 |
| **成立时间** | 2016 年 10 月 27 日 |
| **注册资本** | 3,000 万元 |
| **注册地** | 成都高新区科园南路 88 号 12 栋 9 层 902 号、903 号、904 号 |
| **主要生产经营地** | 四川省成都市 |
| **法定代表人** | 刘军 |
| **统一社会信用代码** | 91510100MA62L6FKXL |
| **类型** | 有限责任公司（自然人投资或控股） |
| **经营范围** | 许可项目：食品销售；药品批发；药品零售。（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，具体经营项目以相关部门批准文件或许可证件为准）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；生物化工产品技术研发；食品销售（仅销售预包装食品）；化妆品零售；化妆品批发；卫生用品和一次性使用医疗用品销售；包装材料及制品销售；技术玻璃制品销售；市场调查（不含涉外调查）；商务代理代办服务；市场营销策划；技术进出口；货物进出口；进出口代理；消毒剂销售（不含危险化学品）；第二类医疗器械销售。（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） |
| **股东构成** | 刘军持股 50.00%、杨春玮持股 50.00% |
| **实际控制人** | 刘军（担任执行董事、法定代表人） |

| | |
|---|---|
| **主营业务** | 仿制药研发与生产；医药产品全链条流通服务；技术服务、技术咨询、技术转让等专业服务 |
| **员工人数** | 37 人 |
| **销售规模** | 年度销售额达 6000 万元，核心产品包括注射用阿奇霉素等 |

舒美奇系广东奇方关联方，其股东刘军、杨春玮分别持有广东奇方 49.5%的股份，且杨春玮担任广东奇方的执行董事和法定代表人。

**3、发行人与舒美奇相关协议签订、价款收取及会计处理情况**

**（1）发行人与舒美奇相关协议签订情况**

根据《〈磷苯妥英钠注射用浓溶液〉药品上市许可持有人转让合同》及补充协议，双方约定的交易对价包括首付款和技术服务费，具体如下：

1）首付款：舒美奇于本协议生效后一年内向新通药物支付 200.00 万元；

2）技术服务费：舒美奇向新通药物支付技术服务费，具体如下：

| 每年销量（单位：万支） | 公司应得技术服务费（单位：元/支，人民币，含税） | | | | |
|---|---|---|---|---|---|
| | **2026 年** | **2027 年** | **2028 年** | **2029 年** | **2030 年及以后** |
| ≤300.00 部分 | 1.90 | 2.00 | 2.40 | 2.50 | 2.60 |
| ＞300.00 部分 | 1.90 | 2.10 | 2.50 | 2.60 | 2.70 |

注：上表中规格为 2ml:100mg，以国家医保谈判价格不高于人民币 40 元基础计算；如高于 40 元，高于部分按 8%比值增加给公司；如国家集采或价格有重大调整，双方另行协商。

双方约定在药品上市许可持有人更名完成前，由葛蓝新通继续开展委托生产事宜，广东奇方承担生产的全部成本。广东奇方需预付葛蓝新通物料采购费用，葛蓝新通收到款项后按照物料采购订单进行采购，并开始生产。持有人更名完成时，葛蓝新通购买的剩余物料，全部按照成本价销售给舒美奇。药品上市许可持有人更名完成前，广东奇方委托葛蓝新通生产的货物，在广东奇方完成销售后向发行人支付技术服务费。

**（2）款项收取情况**

1）转让首付款

发行人与舒美奇于 2025 年 9 月签订《〈磷苯妥英钠注射用浓溶液〉药品上市许可持有人转让合同》，约定在协议生效后一年内舒美奇向发行人支付首付款 200 万元，截至 2025 年末，200.00 万元首付款在合同约定付款期限内，舒美奇

尚未支付。

2026 年 7 月 22 日，CE-磷苯妥英钠注射液上市许可持有人已获国家药品监督管理局受理，预计 20 个工作日可完成持有人主体转让工作。

2）技术服务费

根据合同约定，药品上市许可持有人更名完成前，广东奇方委托葛蓝新通生产的货物，在广东奇方完成销售后向发行人支付技术服务费。截至 2025 年末葛蓝新通尚未开始生产，因此报告期内不存在应收与销量相关的技术服务费。

3）委托生产费用

报告期内广东奇方于 2025 年 11 月及 12 月向发行人预付 112.40 万元委托生产费用。发行人收取广东奇方委托生产费用主要用于预付原料款。药品上市许可持有人转让完成后，发行人与广东奇方清算委托生产款项，并向广东奇方移交剩余代买物料。

**（3）会计处理情况**

1）转让药品上市许可的固定对价收入

根据发行人收入确认政策：“一次性交付成果的项目，适用时点法确认收入。公司仅向客户提供某项药品的部分阶段药学研究服务并最终一次性交付成果。此类服务项目合同由于研究内容较为单一，合同具体实施环节较少，项目实施周期较短，根据合同条款不能划分具体里程碑，或者合同条款未明确约定里程碑节点交付成果，公司仅在最终完成时一次性向客户交付成果。”

发行人向舒美奇转让药品上市许可，属于技术转让类业务，是将已经掌握的技术成果、技术秘密转让给签订技术转让合同的交易对手方，合同当事人按照合同约定支付对价以获得该项技术成果、专利技术，其主要内容包括全套注册临床或生产申报资料、药品注册批件等。对于发行人已经取得的临床试验批件、药品注册批件等，通常在客户确认研究成果交接文件时，适用终验法/时点法确认收入。

因此，发行人向舒美奇转让完成药品上市许可、专利技术及注册商标后，在完成合同履约义务的时点确认 200.00 万元固定对价收入。截至 2025 年 12 月 31

日，转让尚未完成，不存在与转让事项相关的收入确认。

在 2025 年 9 月签署转让药品上市许可协议前，CE-磷苯妥英钠注射液属于发行人自研管线，发行人对 CE-磷苯妥英钠注射液产品相关的投入按照《企业会计准则第 6 号——无形资产》及公司研发支出会计政策进行核算，相关支出在发生时根据研发阶段及资本化条件，分别计入研发费用或开发支出，在后续确认上市许可转让收入时，不再追溯转入营业成本。合同签署后，截至 2025 年末，发行人配合舒美奇完成上市许可持有人的审评和审批工作，仅向舒美奇交付该药品已有的所有资料文件，相关工时投入极少，也暂未就上市许可转让事项发生其他新增费用支出，且前期授权引进确认的无形资产，以专利到期日作为摊销年限，已于 2025 年 9 月摊销完毕，因此，截至 2025 年末，发行人不存在与此次批件转让相关的成本。

发行人该业务处理方法与同行业公司一致，对比如下：

| 公司名称 | 交易内容 | 会计处理 |
| --- | --- | --- |
| 博瑞医药（688166.SH） | 公司将依维莫司片批件、磺达肝癸钠注射液、西那卡塞片的药品上市许可持有人转让至客户 | 药品批件所有权的转让属于在某一时点履行的履约义务，公司在相关权益转让完毕、客户取得控制权时一次性确认收入<br>相关成本按照发生时点及支出性质分别核算：<br>1）签约前已发生的研发支出：项目作为公司自主研发管线期间发生的研发投入，按照《企业会计准则第 6 号——无形资产》及公司研发支出会计政策进行核算。相关支出在发生时根据研发阶段及资本化条件，分别计入研发费用或开发支出。对于前期已费用化的研发投入，在后续确认技术转让、权益转让或服务收入时，不再追溯转入营业成本<br>2）签约后为履行合同发生的后续支出：自双方签订技术贸易协议、权益转让协议或其他合作协议之日起，项目转为定向履约项目。公司为履行特定合同而发生的后续研发试验、材料采购、第三方检测、工艺验证、注册文件编制及中介服务等直接相关支出，按照《企业会计准则第 14 号——收入》关于合同履约成本的规定，在符合资本化条件时归集为合同履约成本，并在相关项目最终交付、确认收入时结转计入营业成本；不符合资本化条件的支出，于发生时计入当期损益 |

2）转让药品上市许可的变动对价收入

与销售实现情况相关的技术服务费，待销售行为发生后确认收入。2023 年至 2025 年，不存在应收与销量相关的技术服务费，不存在相关的收入确认。

3）广东奇方委托加工

发行人生产 CE-磷苯妥英钠注射液的模式为委托成都通德进行生产，发行人按照生产成本价向广东奇方收取款项，收到广东奇方的预付货款时确认其他应付款。因发行人未掌握委托加工存货的控制权，因此委托生产的存货交付至广东奇方时，发行人按照净额法确认营业收入与成本。由于发行人按生产成本价向广东奇方收取款项，净额法下营业收入及成本的确认金额为 0 元。

CE-磷苯妥英钠注射液的原料药为发行人外购取得，制剂采用委托加工模式进行生产，因此除材料费及委托加工费外，不涉及其他生产成本。材料成本按照实际使用的原料数量进行核算，委托加工费以成都通德结算金额进行核算。截至 2025 年 12 月 31 日，广东奇方预付委托加工费用形成其他应付款的余额为 112.40 万元。

**4、结合 CE-磷苯妥英钠注射液相关授权引进及研发投入金额，说明批件转让的合理性和价格公允性**

截至 2025 年末，发行人为取得 CE-磷苯妥英钠注射液药品注册批件累计投入 4,302.29 万元，其中授权引进 1,916.46 万元，委托研发 1,523.70 万元，自主研发 862.13 万元。

发行人目前聚焦于乙肝、代谢功能障碍相关脂肪性肝炎及肝癌等重大肝病领域的创新药物开发，鉴于 CE-磷苯妥英钠注射液作为一款神经系统仿制药，不符合公司的发展战略，公司转让该产品具有合理性。

发行人此次转让 CE-磷苯妥英钠注射液产品，一方面，综合评估产品未能及时纳入医保的影响，直接竞争产品丙戊酸钠集采的背景，整体预期收入变化等多重因素；另一方面，广东奇方评估本产品临床价值，结合自有销售团队的渠道资源等因素，发行人结合广东奇方提供的预期销售数据测算未来销售分成金额，综合考虑广东奇方前期已支付的合作研发款，并经过双方友好协商，认可本交易对价，价格公允。

2026 年 1-6 月，广东奇方委托葛蓝新通生产 2ml 规格产品 97.07 万支，10ml 规格产品 4.14 万支。自 2026 年纳入医保执行后，CE-磷苯妥英钠注射液产品销售情况良好。

综上，公司转让 CE-磷苯妥英钠注射液产品是基于自身发展战略，交易价格综合考虑了竞品纳入集采的背景以及广东奇方前期合作研发的投入和未来销售预期，因此此次交易具有合理性和价格公允性。

**5、批件转让是否取得 Sedor 公司同意、未来发行人是否承担其他义务**

**（1）批件转让已取得 Sedor 的书面同意**

2025 年 9 月，发行人及葛蓝新通与舒美奇、广东奇方签署《〈磷苯妥英钠注射用浓溶液〉药品上市许可持有人转让合同》，约定发行人将 CE-磷苯妥英钠注射液相关的药品上市许可、2 项专利技术及 2 项注册商标转让给舒美奇。

2025 年 10 月，发行人与 Sedor 签署《关于：SEDOR PHARMACEUTICALS, LLC（“Sedor”）允许西安新通药物研究股份有限公司（“新通”）将双方于 2017 年 6 月签订的<许可和分许可协议>第 2 条（“权利授予”）项下权利及义务转让至舒美奇成都生物科技有限公司（“舒美奇”）的协议书》，就上述转让事项取得 Sedor 同意。

**（2）未来发行人仍需承担相应义务**

根据上述协议书，发行人转让其通过许可协议及相关协议从 Sedor 处获得的合法权利后，仍需就所有已转让的法律及合同义务，对 Sedor 及相关监管机构承担最终责任。任何对 Sedor 授予权利的进一步转让，在法律上均应视为分许可，且须在取得 Sedor 书面批准后方可实施。同时，发行人须承担按相关法律要求向任何监管机构或其他政府机构发送通知/作出披露的全部责任。根据发行人与 Sedor 签署的相关文件，发行人仍需承担的主要合同义务如下：

| 序号 | 合同义务 | 协议条款号 |
| --- | --- | --- |
| 1 | 就发行人对 Captisol 进行改良而申请的专利，需向 Sedor 授予非独占、可转让、永久性、全球性且免许可使用费的许可及分许可权，以开发、制造、委托制造、使用、营销、分销、进口、销售和许诺销售 Captisol、任何 Captisol 改良以及使用 Captisol 改良或任何 Captisol 改良配制的产品 | 《许可与分许可协议》第 2.2 条 |
| 2 | 发行人不得制造、进口、销售或许诺销售散装 Captisol，不得试图对 Captisol 进行反向工程、解构或以任何方式确定其结构或组成，除非是为了促进许可产品的开发 | 《许可与分许可协议》第 2.3 条、第 2.4 条 |
| 3 | 在许可区域外，发行人不得也不得授权或协助开发、制造、安排制造、使用、销售、许诺销售、进口或以其他方式对许可产品进行商业开发 | 《许可与分许可协议》第 2.6 条 |
| 4 | 发行人应在期限内向 Sedor 或 Cydex 购买对 Captisol 的 100%需求 | 《许可与分许可协议》第 3.1 条 |
| 5 | 发行人在研究中发现归因于 Captisol 的不良事件时，应当立即通知 Sedor，并就不良事件向 Sedor 提供相关报告及文件。发行人开展研究应使用 Sedor 提供的 Captisol，不得使用第三方提供的任何其他环糊精产品 | 《许可与分许可协议》第 6.4 条(c)款、第 7.3 条 |
| 6 | Sedor 有权参考和利用发行人在许可产品上开发的所有毒理学/安全性和其他相关科学数据，而 Sedor 不承担任何费用 | 《许可与分许可协议》第 6.5 条 |
| 7 | 在协议约定的期限内，发行人应当自费获得并维持产品责任保险 | 《许可与分许可协议》第 6.6 条 |
| 8 | 保密义务 | 《许可与分许可协议》第 8.2 条 |

## 三、保荐机构、申报会计师的核查情况

### （一）发行人与广东奇方（及其关联方）之间合作研发、独家代理、批件转让等相关事项的真实性、合理性，会计处理的准确性，并发表明确意见

#### 1、核查程序

保荐机构、申报会计师主要执行了以下核查程序：

（1）查阅发行人与合作方签订的合作研发协议，对有关价款、权利义务约定、费用分摊方式等条款；查阅发行人与步长医药、广东奇方签署的销售代理相关协议，了解协议执行情况是否符合协议约定；查阅发行人与广东奇方、舒美奇签订的药品上市许可转让相关协议，了解转让对价、销售分成、发行人承担义务等相关约定；检查 Sedor 同意药品批件转让的文件；

（2）访谈发行人管理层关于 CE-磷苯妥英钠注射用浓溶液变更代理商的原因、转让药品批件至广东奇方的背景及价格公允性，了解药品批件转让进展等情况；

（3）访谈广东奇方，了解其与发行人的合作背景、合同约定、合同执行情况、退换货政策、是否存在关联关系等；访谈步长医药，了解独家代理商更换的背景、代理关系解除后相关保证金结算和货物处置的情况、退换货政策等；

（4）向广东奇方和步长医药发函，函证报告期内的交易及往来余额；

（5）查阅舒美奇及广东奇方的工商信息，了解舒美奇与广东奇方之间的关联关系；

（6）根据《企业会计准则》的相关规定，判断发行人在合作研发、销售分成、批件转让、销售退回等方面的会计处理是否符合《企业会计准则》的相关要求，了解同行业上市公司相关业务的会计处理方法。

**2、核查意见**

经核查，保荐机构、申报会计师认为：

发行人与广东奇方（及其关联方）之间合作研发、独家代理、批件转让等相关事项具有真实性、合理性，会计处理符合《企业会计准则》相关规定。

**问题 9 关于收入、成本、毛利率和应收款**

根据申报材料：（1）发行人主营业务收入包括核心产品甲磺酸普雷福韦片的销售收入和代理权益金收入，2024 年、2025 年 1-6 月销售收入金额分别为 101.44 万元、417.47 万元，毛利率分别为-82.96%、-2.60%；（2）发行人其他业务收入主要为原有技术开发、技术转让和技术服务收入以及 CE—磷苯妥英钠注射液销售收入，报告期内金额分别为 110.03 万元、1,197.82 万元、17.84 万元和 11.44 万元；（3）报告期末发行人应收账款余额为 918.37 万元、计提的坏账准备金额为 185.65 万元，合同负债中预收技术开发、技术转让和技术服务款金额为 139.70 万元；（4）2019 年迪康药业获得注射用艾司奥美拉唑钠注册批件时，发行人就未来十年的固定分红权一次性确认收入及长期应收款，2024 年因预计无法收回该分红款，当期全额计提坏账准备。

请发行人披露：（1）结合甲磺酸普雷福韦片销售价格及单位成本情况分析甲磺酸普雷福韦片的盈利空间；（2）报告期内甲磺酸普雷福韦片毛利率持续为负的原因，销售成本中产能未充分利用成本产生的原因及归集方法、计入销售成本的合理性；（3）报告期内发行人确认其他业务收入的主要合同情况，报告期末与其他业务相关的应收款项、预收款项、合同资产及合同负债账龄情况，相关合同是否处于执行状态，预收款项是否存在退回风险、应收款项是否存在回收风险，发行人对技术开发、技术转让和技术服务业务的战略规划、报告期内是否承接新的服务业务，在手订单大致的执行周期及预计未来实现收入情况；（4）应收账款及长期应收款坏账准备金额较大的原因与合理性、坏账准备计提的充分性，其他业务的收入确认方法及内外部相关依据，款项回收风险较高情况下确认收入的合理性，相关会计处理是否符合《企业会计准则》的规定和行业惯例。

请保荐机构、申报会计师核查发行人成本完整性、其他业务收入确认方法的准确性、应收款项和合同资产减值计提的充分性，并发表明确意见。

一、发行人披露

（一）结合甲磺酸普雷福韦片销售价格及单位成本情况分析甲磺酸普雷福韦片的盈利空间

报告期内，甲磺酸普雷福韦片的销售价格及单位成本如下：

单位：万元

| 项目 | 2025 年度 | 2024 年度 |
| --- | --- | --- |
| 营业成本金额 a | 1,409.43 | 185.59 |
| 非生产成本金额 | 262.85 | 60.38 |
| 生产成本金额 | 1,146.58 | 125.22 |
| 销售数量（万盒）b | 19.67 | 0.96 |
| 单位成本（元/盒）c=a/b | 71.66 | 194.30 |
| 单位价格（不含税）（元/盒）d | 106.19 | 106.19 |
| 单位毛利（元/盒）e=d-c | 34.53 | -88.11 |

注：非生产成本金额包括停工损失、运费及销售分成金额等。

2024 年，甲磺酸普雷福韦片单位生产成本较高导致单位毛利为负，原因主要系药品于 2024 年 10 月获批，当年生产规模较小，固定生产成本及原料药成本较高所致。

2025 年，随着甲磺酸普雷福韦片产量的提升，原料药的采购单价逐步降低，同时，产量提升也摊薄了固定生产成本，单位毛利大幅提升。

随着甲磺酸普雷福韦片于 2026 年起纳入医保执行，一方面发行人的供货价格将有所提升；另一方面，发行人的产量将进一步提升，原料药成本和单位固定成本将进一步下降，盈利能力将有所提升。

**（二）报告期内甲磺酸普雷福韦片毛利率持续为负的原因，销售成本中产能未充分利用成本产生的原因及归集方法、计入销售成本的合理性**

**1、报告期内甲磺酸普雷福韦片毛利率持续为负的原因**

报告期内甲磺酸普雷福韦片单位售价、单位成本、和单位毛利如下：

单位：元/盒

| 项目 | 2025 年度 | 2024 年度 |
| --- | --- | --- |
| 销售价格（不含税） | 106.19 | 106.19 |
| 单位成本 | 71.66 | 194.30 |
| 其中：直接材料 | 44.89 | 93.99 |
| 直接人工 | 3.79 | 7.17 |
| 制造费用 | 9.62 | 29.93 |
| 产能未充分利用成本 | 4.28 | 54.01 |
| 其他 | 9.08 | 9.20 |

| 项目 | 2025 年度 | 2024 年度 |
| --- | --- | --- |
| 单位毛利 | 34.53 | -88.11 |

上表可见，2025 年度单位成本中直接材料下降较为明显，系因采购量增加，供应商降低原料药价格；直接人工、制造费用、产能未充分利用成本下降的原因系产量增长导致停工损失减少、固定生产成本摊薄。随着 2025 年下半年产量的增长，2025 年度甲磺酸普雷福韦片的毛利率已转正。

**2、销售成本中产能未充分利用成本产生的原因及归集方法、计入销售成本的合理性**

报告期内，公司已建有设计产能年产 15,120 万片的药品片剂生产线用于生产公司甲磺酸普雷福韦片的制剂并包装。甲磺酸普雷福韦片于 2024 年 10 月获批后，由于尚未纳入医保执行，销量较低。截至 2025 年末，公司合计生产甲磺酸普雷福韦片 648 万片，实际产量占设计产能的比例较低。因此如当月未开展生产，公司将当月发生的生产人员工资、生产车间的水电、固定资产折旧、无形资产摊销等均作为非正常消耗，直接计入当期营业成本-产能未充分利用成本。

根据《企业会计准则第 1 号——存货》第 9 条规定，非正常消耗的直接材料、直接人工和制造费用，应当在发生时确认为当期损益，不计入存货成本。同时根据《企业产品成本核算制度（试行）》第三十四条规定，企业应当根据生产经营特点，以正常生产能力水平为基础，按照资源耗费方式确定合理的分配标准；企业应当按照权责发生制的原则，根据产品的生产特点和管理要求结转成本。因此，停工期间的成本属于非正常消耗成本，应当在发生时确认为当期损益，不计入存货成本。

此外根据《关于严格执行企业会计准则切实做好企业 2022 年年报工作的通知》（财会〔2022〕32 号），企业应当按照固定资产准则、《企业会计准则第 6 号-无形资产》（财会[2006]3 号）等相关规定，在停工停产期间继续计提固定资产折旧和无形资产摊销，并根据用途计入相关资产的成本或当期损益，例如，企业因需求不足而停产或因事故而停工检修等，相关生产设备应当继续计提折旧，计入营业成本。因此，停工期间的成本应计入营业成本。

同行业上市公司对于产能未充分利用相关成本的会计处理如下：

| 公司名称 | 具体披露情况 |
| --- | --- |
| 前沿生物 | 发行人乾德路车间 2018 年度实际产量为 17,623 支，2019 年度实际产量为 72,253 支。预计募投项目雍熙路生产基地投产后产能为 250 万支/年。发行人结合艾可宁商业化仍处于起步阶段，实际产量占预计产能 2%左右的实际情况，将艾博韦泰专有技术摊销金额中的 98%作为非正常消耗，直接计入当期营业成本。剩余部分应计入生产成本在营业成本和存货之间分摊，考虑该部分金额微小，故不再进行分摊，全额计入当期成本 |
| 泰诺麦博 | 2024 年 2 月，公司开始生产用于药品生产质量管理规范符合性检查的商业规模批次产品，以推动斯泰度塔单抗注射液成功上市。自 2024 年 2 月起，公司生产基地生产可用于销售的斯泰度塔单抗注射液相关成本计入存货，并随着产品销售结转确认为营业成本，由于产能未充分利用对应产生的相关成本则直接计入营业成本。2024 年产能未充分利用成本 1,060.93 万元，占主营业务成本的 69.42%；2025 年产能未充分利用成本 1,546.80 万元占主营业务成本的 53.45% |

综上，报告期内，发行人营业成本中产能未充分利用成本产生的原因主要系公司甲磺酸普雷福韦片仍处于商业化起步阶段，实际产量占设计产能的比例较低所导致，相关会计处理与同行业公司一致，符合企业会计准则规定。

**（三）报告期内发行人确认其他业务收入的主要合同情况，报告期末与其他业务相关的应收款项、预收款项、合同资产及合同负债账龄情况，相关合同是否处于执行状态，预收款项是否存在退回风险、应收款项是否存在回收风险，发行人对技术开发、技术转让和技术服务业务的战略规划、报告期内是否承接新的服务业务，在手订单大致的执行周期及预计未来实现收入情况**

**1、报告期内发行人确认其他业务收入的主要合同情况**

报告期内，公司其他业务收入包括技术开发、技术转让和技术服务收入以及 CE-磷苯妥英钠注射液销售收入，主要合同情况具体如下：

单位：万元

| 序号 | 客户名称 | 合同内容 | | | | 收入确认情况 | | | 收入确认方式 |
|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|
| | | 合同签订时间 | 合同金额（含税） | 项目名称 | 合同约定里程碑 | 2025 年度 | 2024 年度 | 2023 年度 | |
| 1 | 陕西西岳制药有限公司 | 2018 年 12 月 | 85.00 | 乙酰谷酰胺 | 合同约定的里程碑节点包括：<br>（1）提交研究开发计划；<br>（2）双方确认中试交接完成报告；<br>（3）提供全套研究资料并完成登记备案申报；<br>（4）取得 NMPA 原料药登记备案号，且关联评审通过 | - | - | 0.33 | 履约进度法 |
| 2 | 泰州乐耶智能科技合伙企业（有限合伙） | 2018 年 4 月 | 120.00 | 麻痛颗粒 | 合同约定的里程碑节点包括：<br>（1）麻痛颗粒工艺筛选研究资料；<br>（2）麻痛颗粒提取及制剂工艺研究优化及中试验证资料；<br>（3）临床批件 | - | - | 0.42 | 履约进度法 |
| 3 | 西安阿房宫药业股份有限公司 | 2018 年 11 月 | 524.00 | 小续命汤 | 合同约定的里程碑节点包括：<br>（1）提交研究开发计划并开展研究开发活动；<br>（2）向对方提交全套临床注册申报资料；<br>（3）取得注册受理通知书；<br>（4）取得生产批件 | - | - | 2.30 | 履约进度法 |

| 序号 | 客户名称 | 合同内容 | | | | 收入确认情况 | | | 收入确认方式 |
|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|
| | | 合同签订时间 | 合同金额（含税） | 项目名称 | 合同约定里程碑 | 2025 年度 | 2024 年度 | 2023 年度 | |
| 4 | 广州必贝特医药技术有限公司 | 2020 年 10 月 | 15.52 | 注射用 BEBT-260 临床用药稳定性试验 | 提交稳定性试验资料 | 1.89 | - | 14.64 | 时点法 |
| 5 | 广东奇方药业有限公司 | 2019 年 6 月 | 50.00 | 阿奇霉素干混悬剂质量研究和稳定性试验 | 稳定性研究 | - | 9.43 | - | 时点法 |
| 6 | 广东奇方药业有限公司 | 2019 年 9 月 | 1,160.00 | CE-磷苯妥英钠注射液 | 本合同产品注册申报，获取生产批件 | - | - | 1,160.00 | 时点法 |
| 7 | 山东步长医药销售有限公司 | 2023 年 3 月 | / | CE-磷苯妥英钠注射液 | 产品代理销售 | - | 7.93 | 17.52 | 时点法 |
| 8 | 广东奇方药业有限公司 | 2025 年 1 月 | / | CE-磷苯妥英钠注射液 | 产品代理销售 | 11.79 | - | - | 时点法 |
| **合计** | | | | | | **13.68** | **17.36** | **1,195.21** | |

2023 年发行人因 CE-磷苯妥英钠注射液取得生产批件确认技术服务收入 1,160.00 万元，其余年度其他业务收入金额均较小。

**2、报告期末与其他业务相关的应收款项、预收款项、合同资产及合同负债账龄情况，相关合同是否处于执行状态，预收款项是否存在退回风险、应收款项是否存在回收风险**

截至 2025 年末，发行人应收款项、合同资产及合同负债账面余额及账龄情况如下：

单位：万元

| 项目 | 应收账款 | | | | 合同资产 | | | | 合同负债 | |
|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|
| | 账面余额 | 比例 | 坏账准备 | 账面价值 | 账面余额 | 比例 | 坏账准备 | 账面价值 | 账面余额 | 比例 |
| 1 年以内（含 1 年） | 1,729.32 | 89.84% | 86.47 | 1,642.86 | - | - | - | - | - | - |
| 1 年至 2 年（含 2 年） | - | - | - | - | - | - | - | - | - | - |
| 2 年至 3 年（含 3 年） | - | - | - | - | 0.76 | 0.24% | 0.42 | 0.34 | 500.00 | 43.87% |
| 3 年至 4 年（含 4 年） | 60.00 | 3.12% | 47.00 | 13.00 | - | - | - | - | - | - |
| 4 年至 5 年（含 5 年） | 50.00 | 2.60% | 40.00 | 10.00 | - | - | - | - | - | - |
| 5 年以上 | 85.56 | 4.45% | 85.56 | - | 312.00 | 99.76% | 312.00 | - | 639.70 | 56.13% |
| **合计** | **1,924.89** | **100.00%** | **259.03** | **1,665.86** | **312.76** | **100.00%** | **312.42** | **0.34** | **1,139.70** | **100.00%** |

其中一年以内的应收账款系主营业务形成，其他往来款项均为其他业务形成。截至 2025 年末，发行人与其他业务相关、原值金额 5 万元以上往来账款的具体情况如下：

**（1）应收账款及合同资产**

单位：万元

| 序号 | 项目名称 | 客户名称 | 往来科目 | 原值金额 | 账龄 | 坏账准备计提金额 | 合同执行状态 | 相关款项回收风险 |
|---|---|---|---|---|---|---|---|---|
| 1 | 黄白通气颗粒 | 山东丹红制药有限公司 | 合同资产 | 270.00 | 5 年以上 | 270.00 | 报告期前取得临床批件，公司已完成合同约定内容，截至 2025 年末客户尚未获得生产批件；<br>根据里程碑节点，累计确认收入金额合计为合同 | 根据合同付款约定，取得生产批件后客户负有付款义务，因未取得生产批件，公司预计客户很可能不回款，已全额计提坏账准备 |

| 序号 | 项目名称 | 客户名称 | 往来科目 | 原值金额 | 账龄 | 坏账准备计提金额 | 合同执行状态 | 相关款项回收风险 |
| --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- |
| | | | | | | | 额 90% | |
| 2 | 黄白通气颗粒临床研究 | 山东丹红制药有限公司 | 合同资产 | 42.00 | 5 年以上 | 42.00 | 报告期前完成临床研究报告，公司已完成合同约定内容，截至 2025 年末客户尚未获得生产批件；根据里程碑节点，累计确认收入金额合计为合同额 100% | 根据合同付款约定，取得生产批件后客户负有付款义务，因未取得生产批件，公司预计客户很可能不回款，已全额计提坏账准备 |
| 3 | 中药 6 类新药软伤片 | 山东丹红制药有限公司 | 应收账款 | 40.00 | 5 年以上 | 40.00 | 报告期前取得伦理批件，根据里程碑节点，累计确认收入金额合计为合同额 15% | 根据合同付款约定，取得伦理批件后客户负有付款义务，公司预计客户很可能不回款，已全额计提坏账准备 |
| 4 | 苯磺酸氨氯地平片 | 珠海同益制药有限公司 | 应收账款 | 90.00 | 4-5 年，5 年以上 | 80.00 | 2021 年取得注册批件，项目已完成；根据里程碑节点，累计确认收入金额合计为合同额 100% | 公司已经按照合同约定履行所有义务，客户负有支付义务，报告期内客户于 2023 年及 2025 年分别回款 60 万元、50 万元，因客户资金紧张导致回款较慢、账龄较长，公司预期剩余款项很可能收回，按照账龄计提坏账准备 |
| 5 | 乙酰谷酰胺 | 陕西西岳制药有限公司 | 应收账款 | 34.00 | 3-4 年 | 34.00 | 2019 年双方已确认研究方案，2021 年已完成中试工艺验证及交接，2022 年已提交原料药登记全套申报资料并经客户确认，截至 2025 年末尚未取得原料药登记备案；根据里程碑节点，截至 2022 年 | 根据合同付款约定，应收账款余额客户负有付款义务，预计客户很可能不回款，已全额计提坏账准备 |

| 序号 | 项目名称 | 客户名称 | 往来科目 | 原值金额 | 账龄 | 坏账准备计提金额 | 合同执行状态 | 相关款项回收风险 |
|---|---|---|---|---|---|---|---|---|
| | | | | | | | 末累计确认收入金额合计为合同额 90% | |
| 6 | 麻痛颗粒 | 泰州乐耶智能科技合伙企业（有限合伙） | 应收账款 | 26.00 | 3-4 年 | 13.00 | 2022 年公司提交临床批件全套申报资料，截至 2025 年末尚未获得临床批件；根据里程碑节点，截至 2022 年末累计确认收入金额合计为合同额 90% | 客户 2025 年回款 10 万元，公司预计应收账款余额 26 万元可以收回，按照账龄计提坏账准备 |
| **合计** | | | | **502.00** | **-** | **479.00** | - | - |

上表中，报告期末与其他业务相关的应收款项、合同资产余额合计为 502 万元，坏账准备已充分计提，计提后的账面价值为 23 万元。

**（2）预收款项及合同负债**

单位：万元

| 序号 | 项目名称 | 客户名称 | 往来科目 | 原值金额 | 账龄 | 合同执行状态 | 相关款项退回风险 |
|---|---|---|---|---|---|---|---|
| 1 | 富马酸海普诺福韦（HTS）及片剂 | 广东奇方药业有限公司 | 合同负债 | 1,000.00 | 2-3 年，5 年以上 | 合同执行中，截至 2025 年末，已启动 II/III 期无缝连接临床试验 | 业务正常开展中，预计不存在退回风险 |
| 2 | 琥珀酸曲格列汀、恩格列净 | 陕西西岳制药有限公司 | 合同负债 | 85.00 | 5 年以上 | 截至 2025 年末尚未取得临床注册申请受理通知书；<br>此项目按照时点法确认收入，因未完成履约义务，未确认收入 | 未来根据客户的需求推进项目 |
| 3 | 小续命汤 | 西安阿旁宫药业 | 合同负债 | 54.70 | 5 年以上 | 2018 年已提交研究方案，截至 2025 年 | 未来根据客户的需求推进项 |

| 序号 | 项目名称 | 客户名称 | 往来科目 | 原值金额 | 账龄 | 合同执行状态 | 相关款项退回风险 |
| --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- |
| | | 股份有限公司 | | | | 末尚未完成中试放大 3 批的生产和检验工作；<br>根据里程碑节点，截至 2018 年末累计确认收入金额合计为合同额 10% | 目 |
| **合计** | | | | **1,139.70** | | | |

上表中，合同负债原值合计 1,139.70 万元，其中与广东奇方的合同处于正常开展状态，剩余 139.70 万元为受托研发业务形成，未来根据客户的需求进行项目推进。

**3、发行人对技术开发、技术转让和技术服务业务的战略规划、报告期内是否承接新的服务业务，在手订单大致的执行周期及预计未来实现收入情况**

发行人现阶段聚焦于乙肝、代谢功能障碍相关脂肪性肝炎及肝癌等重大肝病领域的药物开发，力求填补肝病领域未被满足的临床需求，现已快速发展成为一家具备竞争力的肝病新药开发企业。报告期内，发行人受托研发仿制药、中药等业务主要为完成报告期前签署的受托研发合同，公司报告期内未承接、未来也不计划承接新的中药和仿制药研发业务。未来发行人将进一步聚焦创新药研发，对于历史上形成的仿制药、中药批件将择机进行转让。

截至 2025 年末，发行人已签署的技术开发、技术转让和技术服务业务合同未确认收入金额合计 2,418.75 万元，其中部分项目由于客户战略规划等因素执行周期和实现收入情况存在不确定性；根据发行人与广东奇方签署的富马酸海普诺福韦片合作研发合同约定，结合管线研发进展，预计富马酸海普诺福韦片于 2029 年取得药品注册许可后确认收入 1,000 万元。

**（四）应收账款及长期应收款坏账准备金额较大的原因与合理性、坏账准备计提的充分性，其他业务的收入确认方法及内外部相关依据，款项回收风险较高情况下确认收入的合理性，相关会计处理是否符合《企业会计准则》的规定和行业惯例**

**1、应收账款及长期应收款坏账准备金额较大的原因与合理性、坏账准备计提的充分性**

**（1）应收账款和合同资产**

截至 2025 年末，发行人应收账款和合同资产前五大客户明细及坏账准备计提情况如下：

单位：万元、%

| 序号 | 客户名称 | 应收账款余额 | 合同资产余额 | 账龄 | 坏账准备 | 计提比例 | 计提方法 |
|---|---|---|---|---|---|---|---|
| 1 | 合肥凯基信诚医药有限公司 | 1,728.52 | - | 1 年以内 | 86.43 | 5.00 | 账龄 |
| 2 | 珠海同益制药有限公司 | 90.00 | - | 4-5 年，5 年以上 | 80.00 | 88.89 | 账龄 |
| 3 | 山东丹红制药有限公司 | 40.00 | 312.00 | 5 年以上 | 352.00 | 100.00 | 单项 |
| 4 | 陕西西岳制药有限公司 | 34.00 | 0.33 | 2-3 年、3-4 年 | 34.33 | 100.00 | 单项 |

| 序号 | 客户名称 | 应收账款余额 | 合同资产余额 | 账龄 | 坏账准备 | 计提比例 | 计提方法 |
|---|---|---|---|---|---|---|---|
| 5 | 泰州乐耶智能科技合伙企业（有限合伙） | 26.00 | 0.42 | 2-3 年、3-4 年 | 13.08 | 49.51 | 账龄 |
| **合计** | | **1,918.52** | **312.75** | **-** | **565.84** | **-** | **-** |

截至 2025 年末，发行人应收账款及合同资产坏账准备合计 571.45 万元，前五大客户合计计提坏账准备 565.84 万元，占坏账准备总额比例为 99.02%。其中对凯基信诚应收账款系发行人核心产品甲磺酸普雷福韦片销售货款及代理权益金，账龄在 1 年以内，发行人按照账龄组合计提坏账准备；对其他客户应收账款及合同资产均为受托研发业务形成，发行人已对预期无法回款的项目全额计提坏账准备；对管理层预期可以回款且报告期内存在回款的客户按照账龄组合计提坏账准备：2023 年至 2025 年珠海同益制药有限公司累计回款 110.00 万元，泰州乐耶智能科技合伙企业（有限合伙）累计回款 10.00 万元，应收账款按照相应账龄计提坏账准备。相关款项的形成过程及预期收回风险参见本题之“（三）”之“2”相关回复。公司对应收账款的坏账准备计提充分。

综上，发行人应收账款和合同资产坏账准备金额较大主要系原有部分受托研发业务回款困难，具有合理性；发行人基于谨慎性原则，对于预计无法回收的项目全额计提坏账准备，对管理层预期可以回款且报告期内存在回款的客户按照账龄组合计提坏账准备，坏账准备计提充分。

**（2）长期应收款**

截至 2025 年末，发行人长期应收款余额为 655.57 万元，系公司为迪康药业提供研发服务的注射用艾司奥美拉唑钠药品获批上市获得的固定分红款，2024 年因预计无法收回该分红款，当期全额计提坏账准备。

2012 年 9 月，公司与迪康药业签订《埃索美拉唑钠（冻干粉针、肠溶片）产品合作合同》，合同约定产品获得注册批件并批准上市后，公司享有未来十年的固定分红权。公司判断将未来十年分红款一次性确认收入满足“包含可变对价的交易价格，应当不超过在相关不确定性消除时累计已确认收入极可能不会发生重大转回的金额”的收入确认条件，因此公司在 2019 年将除已豁免的第一年分红外的未来十年的分红款，按照 4.90%折现率一次性确认收入，形成了长期应收款。

上述长期应收款初始确认的原值金额为 1,240.80 万元（不含第一年豁免的分

红款），协议约定的回款方式及报告期内的回款情况见下表：

单位：万元

| 协议约定回款方式 | | 实际回款情况 | |
|---|---|---|---|
| 分红款所属期间 | 分红金额 | 实际回款金额 | 回款时间 |
| 2019.4-2020.3 | 127.20 | - | 2020 年 3 月已豁免回款 |
| 2020.4-2021.3 | 169.60 | 169.60 | 2020 年 12 月 |
| 2021.4-2022.3 | 169.60 | 169.60 | 2022 年 3 月 |
| 2022.4-2023.3 | 169.60 | 169.60 | 2023 年 4 月 |
| 2023.4-2024.3 | 212.00 | - | 暂未回款 |
| 2024.4-2025.3 | 104.00 | - | |
| 2025.4-2026.3 | 104.00 | - | |
| 2026.4-2027.3 | 104.00 | - | |
| 2027.4-2028.3 | 104.00 | - | |
| 2028.4-2029.3 | 104.00 | - | |
| **合计** | **1,368.00** | **508.80** | **-** |

如上表所示，2020 年至 2023 年迪康药业均在回款期限内及时回款，长期应收款在 2022 年及 2023 年不存在明显无法收回的迹象，所以未对其计提单项坏账准备，参考账龄组合一年内账龄坏账的计提比例进行计提。自 2024 年起未按照合同约定回款，发行人持续跟踪和催收相关款项，迪康药业以项目未能盈利为由拒绝支付款项，发行人根据审慎性原则，于 2024 年年末对长期应收款余额全额计提减值准备。

综上，发行人长期应收款坏账准备金额较大具有合理性、坏账准备计提充分。

**2、其他业务的收入确认方法及内外部相关依据，款项回收风险较高情况下确认收入的合理性，相关会计处理是否符合《企业会计准则》的规定和行业惯例**

发行人的其他业务收入主要包括技术开发、技术转让、技术服务等受托研发业务以及 CE—磷苯妥英钠注射液药品销售业务。

**（1）技术开发、技术转让、技术服务等受托研发业务的收入确认方法及内外部相关依据，相关会计处理是否符合《企业会计准则》的规定和行业惯例**

**1）收入确认方法及内外部相关依据**

报告期内，公司根据项目来源、研究内容、知识产权归属、风险承担方等因

素，将受托研发业务划分为技术开发、技术服务和技术转让三类。公司上述三类业务的收入确认方法均有两种，时段法与时点法。具体划分依据及对应收入确认依据如下：

**①按里程碑交付成果的项目，适用履约进度法确认收入**

按里程碑交付成果的药学研究服务项目，在项目达到某一里程碑时，于资产负债表日按照提供劳务收入总额乘以累计里程碑进度扣除以前会计期间累计已确认提供劳务收入后的金额，确认当期提供劳务的收入。收入确认的依据为经客户确认的里程碑研究成果交接文件。

在资产负债表日，处于里程碑之间已经发生并预计能够得到补偿的，按能够得到补偿的金额确认收入，并按相同的金额结转成本；如果已经发生的成本预计不能全部得到补偿，按能够得到补偿的临床前药学研究和临床试验服务金额确认收入，并按已发生的成本结转成本；如果已发生的成本全部不能得到补偿，则不确认收入，但将已发生的成本确认为当期成本。

**②一次性交付成果的项目，适用时点法确认收入**

公司仅向客户提供某项药品的部分阶段药学研究服务并最终一次性交付成果。此类服务项目合同由于研究内容较为单一，合同具体实施环节较少，项目实施周期较短，根据合同条款不能划分具体里程碑，或者合同条款未明确约定里程碑节点交付成果，公司仅在最终完成时一次性向客户交付成果。

对于一次性交付成果的项目，在签订合同后、后续研发服务开展前，将合同签订前已取得的研发成果一次性交付客户，并确认相应收入。收入确认的依据主要为经客户确认的研究成果交接文件。

**2）相关会计处理是否符合《企业会计准则》的规定和行业惯例**

公司针对技术环节较多、研发周期较长、合同中约定了里程碑交付研究成果的合同，采取时段法确认收入；对于研究内容较为单一，合同具体实施环节较少，项目实施周期较短，根据合同条款不能划分具体里程碑的合同，采用时点法确认收入。

**①按里程碑交付成果的项目，适用履约进度法确认收入，符合《企业会计准**

则》的规定和行业惯例

**A.企业会计准则相关规定**

根据《企业会计准则第 14 号——收入》第十二条规定，“对于在某一时段内履行的履约义务，企业应当在该段时间内按照履约进度确认收入，但是，履约进度不能合理确定的除外。企业应当考虑商品的性质，采用产出法或投入法确定恰当的履约进度。其中，产出法是根据已转移给客户的商品对于客户的价值确定履约进度；投入法是根据企业为履行履约义务的投入确定履约进度。对于类似情况下的类似履约义务，企业应当采用相同的方法确定履约进度。”

根据《企业会计准则第 14 号——收入》应用指南规定，“产出法是根据已转移给客户的商品对于客户的价值确定履约进度的方法，通常可采用实际测量的完工进度、评估已实现的结果、已达到的里程碑、时间进度、已完工或交付的产品等产出指标确定履约进度”，因此公司以产出法中的“已达到的里程碑”确定履约进度。

根据《企业会计准则第 14 号——收入》应用指南规定，“下列情形通常表明企业向客户转让该商品的承诺与合同中其他承诺不可单独区分：

1、企业需提供重大的服务以将该商品与合同中承诺的其他商品整合成合同约定的组合产出转让给客户。

2、该商品将对合同中承诺的其他商品予以重大修改或定制。

3、该商品与合同中承诺的其他商品具有高度关联性。”

**B.满足“时段法”的相关依据**

报告期内，公司与客户就临床前药学研究或临床服务项目签订合同，约定因履行合同所产生的研究成果及其相关知识产权归属于客户。在研发过程中，公司需将工作形成的研发工作成果或资料提交给客户，如研究方案、中试报告或批生产记录、工艺验证报告、全套申报资料、临床或生产批件、临床研究计划和方案、统计分析报告、临床试验总结报告、药品质量检测报告等，由客户对里程碑节点进行确认。同时，客户可以通过项目领导小组实时掌握研发工作具体进展情况，公司还需定期向客户发送研发过程中相关的研发数据、进度、工作小结等资料。

在控制了研发进度和成果并取得知识产权的基础上，客户可以选择自行继续研发或者委托其他企业继续研发，而无需重新执行公司已经完成的工作，或者亦可以把研发已产生的相关资料及技术转让给第三方。因此，公司满足新收入准则时段法中“客户在企业履约的同时即取得并消耗企业履约所带来的经济利益”条件。

**C.各里程碑之间不构成单项履约义务**

公司的临床前药学研究和临床服务项目合同中承诺的多项服务之间具有高度关联性，各里程碑之间不构成单项履约义务。

**D.履约进度的确认方法**

公司与客户签订合同时，通常对主要流程做了相关约定，其中临床前药学研究的流程一般分为确认研究方案、完成中试工艺验证及交接、提交全套申报资料、取得生产/临床批件，临床试验服务的流程一般分为已签订临床服务合同并确认临床参加单位、取得伦理批件、完成计划的病例数、完成统计报告、完成临床研究总结报告，并约定按研发进度到达各个里程碑节点时收取相应款项。公司按照项目到达各个里程碑时完成的工作量占预计总工作量的比例，并结合平均结算比例，确定了统一的里程碑和形象进度，作为履约进度的确认依据。

公司采用固定里程碑节点比例确认收入，主要考虑了以下原因：

第一，合同双方对临床前药学研究和临床服务流程均有一定的认知，参照历史经验和行业惯例，使用到达里程碑节点公司累计完成的工作量占预计总工作量的比例相对客观且易理解可接受；

第二，合同进度款通常反映了客户认可的转移给客户的商品或服务对于客户的价值，但收款金额和比例还受到商业地位、交易背景、谈判技巧以及对方的信用状况等因素影响，导致每个合同约定的收款比例存在个体差异，为保证收入确认政策的统一性和客观性，公司未直接采用单个合同的收款比例作为收入确认的比例，而是参考主要合同各里程碑节点的平均结算比例；

第三，结合过往合同履行过程中与客户的交流沟通情况，现行采用履约进度的比例符合多数客户能够认可的阶段性成果的价值；

第四，查阅了美迪西、宣泰医药、阳光诺和、百诚医药等上市公司的收入确认政策，该同行业可比公司亦采用里程碑确认履约进度，与公司不存在重大差异。

此外，在资产负债表日，处于里程碑之间已经发生并预计能够得到补偿的，按能够得到补偿的金额确认收入，并按相同的金额结转成本；如果已经发生的成本预计不能全部得到补偿，按能够得到补偿的临床前药学研究和临床试验服务金额确认收入，并按已发生的成本结转成本；如果已发生的成本全部不能得到补偿，则不确认收入，但将已发生的成本确认为当期成本。

**E.“时段法”的收入确认方式符合行业惯例**

同行业可比上市公司按时段法确认收入依据如下：

| 可比公司 | 时段法确认收入的依据 |
| --- | --- |
| 百诚医药 | 公司与客户就临床前药学研究或临床研究服务项目签订合同,约定因履行合同所产生的研究成果及其相关知识产权归属于客户。在研发过程中，公司需将工作形成的研发工作成果或资料提交给客户，如小试报告、中试报告、批生产记录、内外部检验单、临床机构出具的《临床试验报告》、注册受理单或注册申报资料移交确认单、批件等，由客户对里程碑节点进行确认。同时，客户可以通过项目领导小组实时掌握研发工作具体进展情况，并可随时派人去公司现场进行审计、跟踪和检查，公司须无条件开放项目有关的所有资料和现场等，配合客户的相关工作，公司还需定期向客户发送研发过程中相关的研发数据、进度、工作小结等资料。<br>在控制了研发进度和成果并取得知识产权的基础上,客户可以选择自行继续研发或者委托其他企业继续研发，而无需重新执行公司已经完成的工作，或者亦可以把研发已产生的相关资料及技术转让给第三方。因此，符合新收入准则时段确认收入的第一条标准,即客户在企业履约的同时即取得并消耗企业履约所带来的经济利益。 |
| 阳光诺和 | 按里程碑交付成果的药学研究服务项目，主要指公司向客户提供某项药品的全周期药学研究服务。此类服务项目研究工序较多，项目实施周期较长，通常为 3-5 年，根据合同约定，公司需按里程碑交付成果并收取款项。<br>对于按里程碑交付成果的药学研究服务项目，属于在某一时段内履行的履约义务。根据《企业会计准则第 14 号-收入》应用指南（2018 年）,满足“客户在企业履约的同时即取得并消耗企业履约所带来的经济利益”之条件的，属于在某一时段内履行履约义务。 |

综上，公司采用里程碑节点作为履约进度符合《企业会计准则》的相关规定及行业惯例，能够真实合理的反映公司的经营情况，具有合理性及客观性。

**②一次性交付成果的项目，适用时点法确认收入，符合《企业会计准则》的规定和行业惯例**

**A.企业会计准则相关规定**

根据《企业会计准则第 14 号——收入》第十三条规定，“对于在某一时点

履行的履约义务，企业应当在客户取得相关商品控制权时点确认收入。在判断客户是否已取得商品控制权时，企业应当考虑下列迹象：①企业就该商品享有现时收款权利，即客户就该商品负有现时付款义务；②企业已将该商品的法定所有权转移给客户，即客户已拥有该商品的法定所有权；③企业已将该商品实物转移给客户，即客户已实物占有该商品。④企业已将该商品所有权上的主要风险和报酬转移给客户，即客户已取得该商品所有权上的主要风险和报酬；⑤客户已接受该商品。⑥其他表明客户已取得商品控制权的迹象。”

**B.满足“时点法”的相关依据**

对于研究内容较为单一，合同具体实施环节较少，项目实施周期较短，根据合同条款不能划分具体里程碑的合同，采用时点法确认收入。此类合同公司仅在最终完成时一次性向客户交付成果，收入确认的依据主要为经客户确认的研究成果交接文件。

**C.“时点法”的收入确认方式符合行业惯例**

同行业可比上市公司按时点法确认收入依据如下：

| 公司名称 | 业务类型 | 具体场景 | 收入确认政策摘要 |
|---|---|---|---|
| 百奥泰 | 技术转让 | 抗体药物专利及技术包转让 | 技术转让收入于技术资料移交完毕、客户验收确认且公司无重大后续履约义务时一次性确认。 |
| 泽璟制药 | 技术转让 | 小分子化合物专利转让 | 技术转让收入在相关技术资料交付完成、客户验收且控制权转移时确认。 |
| 美迪西 | 技术开发 | 定制化 CMC 工艺开发、制剂研究 | 若合同未赋予公司就已完成履约部分收取合理利润的权利，则在客户验收最终研究报告时一次性确认收入。 |
| 诺诚健华 | 技术服务 | 检测服务 | 检测服务收入在本集团已提供服务或转让成果且客户接纳结果时方予以确认。在此之前，客户无权取得并消耗检测服务所带来的利益。 |

**（2）CE—磷苯妥英钠注射液药品销售业务的收入确认方法及内外部相关依据，相关会计处理是否符合《企业会计准则》的规定和行业惯例**

**1）收入确认方法及内外部相关依据**

CE—磷苯妥英钠注射液药品销售业务属于在某一时点履行的履约义务，销售收入在公司将产品运送至合同约定交货地点并由客户确认接受、已收取价款或取得收款权利且相关的经济利益很可能流入时确认。客户接收货物时，货物控制

权及风险报酬转移即转移至客户，收入确认时点为客户确认接收货物的时点，收入确认依据为经客户签署的货物交接单。

**2）相关会计处理是否符合《企业会计准则》的规定和行业惯例**

根据《企业会计准则第 14 号——收入》第四条的规定：企业应当在履行了合同中的履约义务，即在客户取得相关商品控制权时确认收入。取得相关商品控制权，是指能够主导该商品的使用并从中获得几乎全部的经济利益。

发行人与步长医药签署的协议中约定：“乙方在货到后 3 个工作日内对代理药品进行验收，如发现因缺陷、瑕疵、破损、污损、错发等问题，乙方应在 7 个工作日内向甲方书面提出并有权要求甲方更换破损代理药品或要求甲方补齐货物，甲方应在接到乙方通知之日起 3 个工作日内安排更换或补货。”

发行人与广东奇方签署的协议中约定：“甲方就产品因甲方原因造成的质量问题或质量缺陷而导致的直接损失（包括但不限于给消费者及乙方造成的直接损失）承担赔偿责任。非质量问题或质量缺陷不退货。”

根据协议条款，发行人销售 CE—磷苯妥英钠注射液药品均为买断式销售。发行人以客户确认接收货物的时点确认收入，符合《企业会计准则》的规定。

同行业公司药品销售收入相关政策如下：

| 公司简称 | 药品销售收入相关政策 |
| --- | --- |
| 泽璟制药 | 药品销售以客户收到药品并签收作为收入确认时点。 |
| 艾力斯 | 生产伏美替尼和戈来雷塞产品并销售予各地经销商。将两类产品按照合同规定运至约定交货地点，在经销商验收且双方签署货物交接单后确认收入。 |
| 诺诚健华 | 将药品交付至客户指定地点的时点判断为药品控制权转移时点并确认收入：取得药品的现时收款权利、药品所有权上的主要风险和报酬的转移、药品的法定所有权的转移、药品实物资产的转移、客户接受该药品。 |

同行业公司药品销售收入确认时点均为商品控制权转移时点，发行人的收入确认时点及依据符合行业惯例。

**3、款项回收风险较高情况下确认收入的合理性**

公司相关往来余额存在收回风险的项目，在报告期内确认收入的情况以及确认收入的原因见下表：

单位：万元

| 客户名称 | 合同内容 | | | 收入确认情况 | | | | 款项回收风险较高情况下确认收入的合理性 |
|---|---|---|---|---|---|---|---|---|
| | 合同签订时间 | 合同金额（含税） | 项目名称 | 2023 年 | 2024 年 | 2025 年 | 合计 | |
| 陕西西岳制药有限公司 | 2018 年 12 月 | 85.00 | 乙酰谷酰胺 | 0.33 | - | - | 0.33 | 公司在 2022 年向客户提交了原料药登记全套申报资料并经客户确认，报告期内根据已发生成本金额确认收入，符合收入确认政策 |
| 西安阿房宫药业股份有限公司 | 2018 年 11 月 | 524.00 | 小续命汤 | 2.30 | - | - | 2.30 | 公司在 2022 年进行了小续命汤物质基准制备工艺研究及参数优化，报告期内根据已发生成本金额并以预收款为上限确认收入，符合收入确认政策 |

根据上表，相关合同在收入确认时点不存在可能导致款项回收存在风险的迹象，在报告期内收入确认的依据充分，且合计金额较小，对财务报表无重大影响。

## 二、保荐机构、申报会计师的核查情况

### （一）核查发行人成本完整性、其他业务收入确认方法的准确性、应收款项和合同资产减值计提的充分性，并发表明确意见

#### 1、核查程序

保荐机构、申报会计师主要执行了以下核查程序：

**（1）关于存货及成本的核查**

1）了解、评价并测试发行人与采购与付款和成本核算相关的内部控制设计及执行的有效性；

2）访谈发行人管理层，了解发行人主要产品及生产工序，以及发行人生产成本的归集及核算方法，获取并检查生产成本核算过程，评估其适当性，核实发行人有关成本核算的会计处理是否符合《企业会计准则》的相关规定；

3）获取发行人收入成本明细表，分析发行人毛利率变动原因；按产品类别分析供应商的采购数量及单价变动原因；对比分析主要产品对原材料的单位耗用量情况、主要原材料的耗用、结转情况和委外加工情况，核查成本核算的完整性；获取发行人薪酬分配表，核查人工成本归集是否完整，分析各期人工薪酬变动的原因及合理性；获取报告期各期制造费用明细，核查制造费用归集是否完整，分析制造费用变动的原因及合理性；

4）执行采购入库细节测试，查阅报告期内采购入库存货有关的合同、协议和凭证、入库单、发票等资料，核查采购入库金额的真实性及准确性；

5）对存货出入库实施截止测试，检查报告期各期资产负债表日前后存货入库情况，检查采购入库、产成品入库等核算是否跨期；检查报告期各期资产负债表日前后存货出库情况，检查材料领用、销售成本结转等核算是否跨期；

6）报告期内，对各类存货发出按照先进先出法计价执行计价测试，核查存货发出成本计价的准确性；

7）对主要供应商进行走访，确认与发行人的合作情况，了解供应商的基本情况、成立时间，与发行人发生交易的时间、背景、交易内容、交易定价是否公允、交易金额等，了解是否与发行人及其控股股东、实际控制人、董事、历史监

事、高级管理人员、核心技术人员存在关联关系；

8）向发行人了解存货的存放地点、保管情况、对存货实施监盘，评价发行人管理层对存货盘点结果的记录与控制程序的有效性，并在监盘过程中观察盘点程序的执行情况，观察、检查存货质量并实施存货抽盘；

9）获取存货跌价准备计算表，检查是否按相关会计政策执行，分析存货跌价准备计提是否充分，并复核计提的准确性。

**（2）关于其他业务收入确认方法准确性的核查**

1）了解和测试与营业收入确认相关的关键内部控制的设计合理性和运行的有效性；

2）复核发行人收入确认会计政策，以及具体收入确认原则和具体方法，评价发行人收入确认政策是否符合《企业会计准则》的相关规定；

3）访谈发行人管理层，了解业务模式，检查销售合同条款、销售合同执行情况并对比分析与同行业公司收入确认政策是否存在重大差异，评价收入确认政策是否合理；

4）针对报告期内记录的营业收入，抽样检查销售合同或订单、产品出库单、物流单据、验收单或签收单、收款凭证及发票等支持性证据，评价收入确认的准确性；

5）对资产负债表日前后确认的营业收入执行截止测试程序，以评估营业收入是否在恰当的期间确认；

6）获取资产负债表日后的销售退回记录，检查是否存在资产负债表日不满足收入确认条件的情况。

**（3）关于应收款项和合同资产减值计提充分性的核查**

1）获取收入和应收账款相关的合同及凭证，检查合同关键条款以及合同实际执行情况等，确认发行人的应收账款相关会计政策是否符合《企业会计准则》的规定；

2）查阅发行人主要欠款客户的合同，了解合同约定的结算周期，判断应收账款是否存在逾期的情况；对应收账款期后回款执行测试，检查逾期应收账款期

后是否已回款；

3）查阅发行人报告期内重要客户的工商资料，并对其执行实地走访，了解与发行人的合作背景及客户的资信状况；

4）访谈管理层，了解发行人应收账款坏账计提政策；复核管理层评估应收账款可收回性及预期信用损失的相关考虑及客观证据，判断发行人坏账准备计提的充分性；

5）查询同行业可比公司的应收账款坏账准备计提政策，分析发行人与同行业可比公司的坏账计提政策的可比性。

**2、核查意见**

经核查，保荐机构、申报会计师认为：

发行人成本核算完整，其他业务收入确认方法符合《企业会计准则》相关规定及行业惯例，应收款项和合同资产坏账准备计提充分。

**问题 10 关于研发投入**

根据申报材料：（1）报告期内，公司研发投入分别为 5,323.17 万元、6,632.28 万元、3,808.52 万元及 1,268.62 万元，其中委外研发占比分别为 56.28%、60.13%、50.71%和 30.47%；（2）报告期内发行人部分临床前管线已终止研发，相关产品管线累计研发投入达 808.36 万元；（3）2024 年公司确认债务重组收益 104.00 万元，系当期公司与博济医药就报告期前委托研发合同签署结算协议，约定不再支付相关里程碑款项；（4）截至报告期末发行人研发人员人数为 37 人，其中部分研发人员兼职中药或仿制药等其他业务，发行人存在将董监高薪酬计入研发费用的情形；（5）公司在研发用料、临床对照药及原料药等研发物料到货后一次性计入当期损益，并在各个项目中进行分摊；（6）发行人本次申报较前次申报研发费用存在会计差错更正，2022 年、2023 年对研发费用的影响分别为-162.51 万元、246.75 万元。

请发行人披露：（1）截至目前各产品管线研发费用投入情况，包括但不限于总投入、报告期前、报告期内以及预计未来投入金额情况，分析主要产品管线研发投入金额的合理性、与可比公司的对比情况；（2）报告期内发行人是否研发或受托研发仿制药、中药等与发行人主营业务无关的产品管线、相关成本费用是否计入研发投入，终止研发相关产品管线的基本情况、是否来自于授权引进、项目终止原因，发行人研发投入资金的审慎性和使用效率；（3）各产品管线截至目前以及报告期内自主研发投入、委外研发投入、授权引进投入、股份支付等金额及构成情况，发行人委外研发投入规模及占比的合理性、与同行业可比公司的对比情况，委外研发的必要性、发行人对委外研发服务商是否存在较大依赖；（4）委外研发服务的种类、内容、金额及构成情况，各类研发服务的费用确认方法、时点及相应内外部证据，研发费用确认与服务进度、款项支付的匹配性，委外研发相关会计处理是否符合《企业会计准则》的规定和行业惯例；（5）报告期内发行人主要委外研发服务合同总金额、报告期各期确认的费用金额、报告期内已付/应付/预付金额情况，主要委外研发服务商及其基本情况、相关服务的价格公允性；（6）2024 年发行人与博济医药变更委托研发里程碑款项的具体背景和原因，相关会计处理的准确性、对发行人报告期内财务数据的影响；（7）发行人研发工时统计相关的内部控制及其执行情况，兼职研发人员的具体情况及

其研发工时占比、认定为研发人员的合理性，董监高薪酬计入研发费用的金额及占比、计入研发费用的相关依据及合理性；（8）报告期各期研发物料的生产采购金额、是否存在出入库跨期情形，研发物料在研发项目中分摊的相关依据和方法，发行人对研发物料采购、领用、盘点等方面的管理内控措施，研发物料到货后一次性计入当期损益的会计处理是否符合《企业会计准则》的规定和行业惯例；（9）结合主要产品管线的研发进展说明报告期内研发投入金额大幅下滑的具体原因，报告期内发行人研发费用与税务加计扣除数的差异情况，并说明差异的合理性；（10）本次申报相较前次申报研发费用金额存在差异的具体原因、对发行人报告期内财务数据的影响，发行人研发相关内部控制的有效性。

请保荐机构、申报会计师：（1）说明对发行人研发人员认定准确性，委外研发真实性、必要性，研发费用核算完整性、准确性的核查过程，并发表明确意见；（2）核查发行人研发费用相关会计处理的准确性，与研发相关内部控制的有效性，并发表明确意见。

一、发行人披露

**（一）截至目前各产品管线研发费用投入情况，包括但不限于总投入、报告期前、报告期内以及预计未来投入金额情况，分析主要产品管线研发投入金额的合理性、与可比公司的对比情况**

截至 2025 年末，发行人主要研发管线研发投入情况如下：

单位：万元

| 项目名称 | 项目预算 | 2023 年以前累计投入 | 2023 年至 2025 年总投入 | 截至 2025 年末总投入 | 预计未来投入 |
|---|---|---|---|---|---|
| 甲磺酸普雷福韦片 | / | 13,872.78 | 3,949.87 | 17,822.64 | - |
| 注射用 MB07133 | 25,781.34 | 8,509.90 | 3,780.15 | 12,290.05 | 13,491.29 |
| 富马酸海普诺福韦片 | 24,153.21 | 3,042.13 | 3,521.63 | 6,563.75 | 17,589.46 |
| XTYW001 | 30,261.52 | 1,858.87 | 1,407.35 | 3,266.22 | 26,995.30 |
| 注射用 MB07133 与信迪利单抗注射液联用 | 25,818.87 | 199.06 | 1,126.74 | 1,325.80 | 24,493.07 |
| XTYW007 | 22,944.00 | 29.99 | 1,072.54 | 1,102.54 | 21,841.46 |

发行人主要产品管线的项目预算投入主要在 2 亿元至 3 亿元之间。注射用 MB07133 项目、注射用 MB07133 与信迪利单抗注射液联用项目为抗肿瘤药物，甲磺酸普雷福韦片、富马酸海普诺福韦片、XTYW001、XTYW007 为抗病毒或抗

炎症药物。

同行业公司在抗肿瘤、抗病毒类的创新药研发投入见下表：

单位：万元

| 公司 | 产品 | 疾病领域 | 适应症 | 预计总投入金额 |
|---|---|---|---|---|
| 凯因科技 | KW-001 培集成干扰素α-2 注射液 | 抗病毒 | 慢性乙型肝炎 | 13,461.00 |
| 广生堂 | GST-HG141 | 抗病毒 | 慢性乙型肝炎 | 20,127.60 |
| | GST-HGI3I 联合 GST-HG141 | 抗病毒 | 慢性乙型肝炎 | 42,973.00 |
| 特宝生物 | 派格宾（Y 型 PEG 化重组人干扰素α2b 注射液） | 抗病毒 | 慢性乙型肝炎 | 10,000.00 |
| 微芯生物 | CS23546 | 抗肿瘤 | 为适用免疫治疗的肿瘤患者提供口服给药的选择 | 14,636.38 |
| 艾力斯 | 伏美替尼 | 抗肿瘤 | 表皮生长因子受体（EGFR）突变阳性非小细胞肺癌（NSCLC） | 34,000.00 |
| 泽璟制药 | 甲苯磺酸多纳非尼片 | 抗肿瘤 | 肝癌、甲状腺肿瘤 | 11,000.00 |
| | 注射用重组人促甲状腺激素 | 抗肿瘤 | 甲状腺癌 | 27,000.00 |
| | 注射用 ZG005 | 抗肿瘤 | 晚期实体瘤 | 36,900.00 |
| | 注射用 ZG006 | 抗肿瘤 | 小细胞肺癌和其他实体瘤 | 32,970.00 |
| 君实生物 | 特瑞普利单抗（代号 JS001） | 抗肿瘤 | 肿瘤 | 27,560.72 |
| | 重组人源化抗 Claudin18.2 单抗-MMAE 偶联剂（代号 JS107） | 抗肿瘤 | 肿瘤 | 30,675.35 |
| | 代号 JS105 | 抗肿瘤 | 肿瘤 | 24,026.10 |

数据来源：上市公司定期报告。

上表中，同行业创新药公司的研发投入范围在 1 亿元至 4 亿元之间，发行人的研发投入与同行业公司不存在显著差异，发行人主要产品研发投入金额具有合理性。

**（二）报告期内发行人是否研发或受托研发仿制药、中药等与发行人主营业务无关的产品管线、相关成本费用是否计入研发投入，终止研发相关产品管线的基本情况、是否来自于授权引进、项目终止原因，发行人研发投入资金的审慎性和使用效率**

**1、报告期内发行人是否研发或受托研发仿制药、中药等与发行人主营业务无关的产品管线、相关成本费用是否计入研发投入**

发行人现阶段聚焦于乙肝、代谢功能障碍相关脂肪性肝炎及肝癌等重大肝病领域的药物开发，除与广东奇方的 CE—磷苯妥英钠注射液项目外，报告期内，发行人受托研发仿制药、中药等发生的成本费用均计入对应业务收入的营业成本，不存在计入研发投入的情况，受托研发合同履行完毕后发生的少量人工成本计入销售费用。发行人与广东奇方的 CE—磷苯妥英钠注射液项目技术服务收入情况及相关研发投入计入研发费用，不确认成本的原因参见“问题 8”之“二、”之“（二）”之“1”相关回复。

报告期内，发行人受托研发相关的收入、成本、费用情况见下表：

单位：万元

| 项目 | 2025 年 | 2024 年 | 2023 年 |
|---|---|---|---|
| 受托研发确认营业收入 | 1.89 | 9.43 | 17.70 |
| 受托研发确认营业成本 | 1.37 | 0.03 | 15.54 |
| 受托研发合同履行完毕后确认销售费用 | - | 4.31 | - |

注 1：以上金额不包含对广东奇方 CE—磷苯妥英钠注射液的技术服务收入。
注 2：受托研发合同履行完毕后确认销售费用系：注射用 BEBT-908 临床用药稳定性试验项目，2021 年双方已按照检测量结算，2024 年配合客户接受现场核查发生少量的工时，相关工时成本属于售后性质，计入销售费用。

上表可见，发行人报告期内受托研发仿制药、中药的相关收入及成本金额较小，且逐年减少。

发行人已建立完善的研发管理制度，包括《研究开发费用管理规定》《研发项目管理办法》《研发项目立项管理办法》《研发项目验收管理办法》等，发行人自主立项和委托研发项目的立项、执行、核算、验收等均按照内控制度的规定履行了审批程序，研发活动和生产经营活动确认依据充分、内控制度得到有效执行。

人工费每月根据员工申报并通过审批的工时表在受托研发项目及自主研发项目之间分摊；材料费根据出库单可直接归集至项目中；实验设备以及场地的折旧、研发部门发生的水电费、办公费等无法直接归集至项目的支出，分摊方法系依据员工申报并通过审批的工时表分摊至各项目。

**2、终止研发相关产品管线的基本情况、是否来自于授权引进、项目终止原**

**因，发行人研发投入资金的审慎性和使用效率**

**（1）终止研发相关产品管线的基本情况、是否来自于授权引进、项目终止原因**

截至 2025 年末，发行人已终止的产品管线 2023 年至 2025 年投入金额合计为 457.53 万元，其中主要为 XTYW011 项目投入金额为 437.22 万元，占比 95.56%。XTYW011 项目系与中国药科大学合作研发的治疗类风湿性疾病或肿瘤管线，2024 年 7 月因临床前试验结果不及预期终止。

2023 年至 2025 年，发行人终止的研发项目均处于临床前阶段，终止原因系临床前试验结果不及预期，无法达成立项目标，另一方面发行人聚焦肝病创新药研发，因此终止了部分非肝病领域的项目，上述项目经发行人各部门审批后终止。创新药研发涉及环节多，周期跨度大，各个环节均存在不确定性，存在研发结果不及预期导致研发失败的风险。发行人已在招股说明书风险因素章节充分披露“新药研发相关风险”。发行人基于多年创新药研发经验，对项目研发风险和未来预期投入进行综合评判，选择性终止部分研发不确定性较高的项目，以优化资源配置，提升资金使用效率。截至 2025 年末，发行人已终止的产品管线 2023 年至 2025 年投入金额合计为 457.53 万元，金额相对较小，属于创新药研发活动的正常支出，不会对发行人持续经营产生不利影响。

**（2）发行人研发投入资金的审慎性和使用效率**

1）发行人建立了完善的研发制度和体系，研发投入资金具有审慎性

首先，发行人建立了完整的新药研发体系，涵盖先导化合物的发现与优化、候选药物的评价与确立、药物临床前研究及临床开发、药物注册申报及商业化等各个环节，陆续推进多个自主研发项目开展新药临床试验，保障研发过程和资金投入整体可控。

其次，发行人制订了与研发相关的一系列内部控制管理制度，对研发项目立项管理、研究开发费用管理、委外研发管理、研发支出核算、验收管理等方面均做出了明确规定。

发行人建立了《研发项目立项管理办法》，根据内部控制制度的要求，研发立项前，各职能部门进行立项前调研并提交审批。1）商务拓展部对拟立项项目

从项目开发角度进行阐述，阐述内容包括项目概述、项目任务、项目支持、研发时间、要求等；2）注册部从国内外注册申报、同类型药物种类，该药优缺点情况方向等方面进行调研、发表意见；3）研发各部门及下属职能部门从项目整体计划安排、实际实施问题、临床前支出预算及知识产权等方面调研并发表意见；4）临床部从临床试验推动难度评价、市场情况阐述及临床支出预算等发表意见；财务部从总体预算、财务风险评估等方面进行阐述并发表意见。

发行人建立了《研发项目验收管理办法》，根据内部控制制度的要求，注册部负责项目验收总体管理和监督检查，财务部负责项目经费的管理及监督，项目承担部门负责项目自查和验收材料的准备，验收的发起。

报告期内发行人的自主研发项目均根据内部控制制度的要求进行了研发立项审批，对研发项目立项的必要性及项目预算进行审议。因创新药的技术要求高、研发难度大，报告期内终止的研发项目均处于药物发现阶段，研发项目的终止具有合理性。报告期内发行人终止的研发项目均按照内部控制制度的要求进行了研发验收审批，对项目所取得的成果以及资金使用情况等作出了客观评价。因此，发行人研发投入资金具有审慎性。

2）截至 2025 年末，发行人甲磺酸普雷福韦片已获批上市，研发投入支持主要在研管线研发活动有序推进，研发投入资金使用效率较高

2023 年至 2025 年，发行人研发投入合计 16,569.94 万元，其中已终止研发项目投入金额合计 457.53 万元，占研发投入总金额的比例仅 2.76%。2023 年至 2025 年发行人研发投入按照项目统计如下：

单位：万元

| 项目名称 | 研发投入金额 | 研发投入金额占比 | 截至 2025 年末项目进展 |
|---|---|---|---|
| 甲磺酸普雷福韦片 | 3,949.87 | 23.84% | 2024 年已获批上市，2026 年起纳入医保执行 |
| 注射用 MB07133 | 3,780.15 | 22.81% | 2025 年下半年启动 II/III 期无缝连接临床试验 |
| 富马酸海普诺福韦片 | 3,521.63 | 21.25% | 2025 年下半年启动 II/III 期无缝连接临床试验 |
| XTYW001 | 1,407.35 | 8.49% | 2025 年开启 Ib/IIa 期试验方案起草、讨论、确定，已于 2026 年 1 季度启动 Ib/IIa 期临床试验 |
| 注射用 MB07133 与信迪利单抗注射液联用 | 1,126.74 | 6.80% | 2022年开始进入I/IIa期临床试验阶段 |

| 项目名称 | 研发投入金额 | 研发投入金额占比 | 截至 2025 年末项目进展 |
| --- | --- | --- | --- |
| XTYW007 | 1,072.54 | 6.47% | 截至 2025 年末已提交 IND 申请，2026 年 1 季度已启动 I/IIa 期临床试验 |
| 其他[注] | 1,711.67 | 10.33% | - |
| **合计** | 16,569.94 | 100.00% | - |

注：包括已终止研发项目。

截至 2025 年末，发行人甲磺酸普雷福韦片已获批上市，并于 2026 年起纳入医保执行；报告期内其他主要研发管线研发进度有序推进，试验结果符合研发预期。发行人研发投入达到预期，使用效率较高。

**（三）各产品管线截至目前以及报告期内自主研发投入、委外研发投入、授权引进投入、股份支付等金额及构成情况，发行人委外研发投入规模及占比的合理性、与同行业可比公司的对比情况，委外研发的必要性、发行人对委外研发服务商是否存在较大依赖**

**1、各产品管线截至目前以及报告期内自主研发投入、委外研发投入、授权引进投入、股份支付等金额及构成情况**

截至 2025 年末，发行人主要产品管线的自主研发投入、委外研发投入、授权引进投入、股份支付等金额及构成情况如下：

单位：万元

| 研发项目 | 自主研发 | 委外研发 | 授权引进 | 股份支付 | 合计 |
| --- | --- | --- | --- | --- | --- |
| 甲磺酸普雷福韦片 | 2,967.39 | 13,449.63 | 1,405.63 | - | 17,822.64 |
| 注射用 MB07133 | 2,615.92 | 6,240.43 | 3,433.69 | - | 12,290.05 |
| 富马酸海普诺福韦片 | 2,103.87 | 4,459.88 | - | - | 6,563.75 |
| XTYW001 | 1,536.77 | 1,729.45 | - | - | 3,266.22 |
| 注射用 MB07133 与信迪利单抗注射液联用 | 323.49 | 1,002.31 | - | - | 1,325.80 |
| XTYW007 | 809.43 | 293.11 | - | - | 1,102.54 |
| 股份支付 | - | - | - | 8,075.70 | 8,075.70 |
| **合计** | **10,356.87** | **27,174.81** | **4,839.32** | **8,075.70** | **50,446.70** |

注：报告期前，发行人曾实施股权激励计划，计入研发费用的股份支付金额为 8,075.70 万元，此金额未分摊至研发管线。

截至 2025 年末，发行人核心管线累计投入 42,371.00 万元，其中自主研发累计投入占比 24.44%，委外研发累计投入占比 64.14%，授权引进累计投入占比 11.42%。

各主要管线 2023 年至 2025 年研发投入的金额及构成情况如下：

**（1）甲磺酸普雷福韦片**

单位：万元、%

| 项目 | | 2025 年 | 2024 年 | 2023 年 | 合计 | |
|---|---|---|---|---|---|---|
| | | | | | 研发投入 | 占比 |
| 自主研发 | 材料费 | 62.14 | 0.13 | 6.25 | 68.52 | 1.73 |
| | 人工费 | - | 176.43 | 312.20 | 488.63 | 12.37 |
| | 折旧摊销费 | - | 18.15 | 12.00 | 30.15 | 0.76 |
| | 其他费用 | - | 14.80 | 219.58 | 234.38 | 5.93 |
| | **小计** | **62.14** | **209.51** | **550.04** | **821.69** | **20.80** |
| 委外研发 | | 942.90 | 889.45 | 1,017.81 | 2,850.16 | 72.16 |
| 授权引进 | 折旧摊销费 | - | 123.19 | 147.83 | 271.02 | 6.86 |
| | 专利费 | - | 3.56 | 3.44 | 7.00 | 0.18 |
| | 技术权益受让费 | - | - | - | - | - |
| | **小计** | **-** | **126.75** | **151.27** | **278.02** | **7.04** |
| **合计** | | **1,005.04** | **1,225.71** | **1,719.11** | **3,949.86** | **100.00** |

药品注册申请受理后甲磺酸普雷福韦片相关研发投入金额规模较大的原因主要系药品注册申请受理后公司仍在开展临床III期研究，具体分析参见“问题 11”之“一”“（三）”之“2”相关回复。

**（2）注射用 MB07133**

单位：万元、%

| 项目 | | 2025 年 | 2024 年 | 2023 年 | 合计 | |
|---|---|---|---|---|---|---|
| | | | | | 研发投入 | 占比 |
| 自主研发 | 材料费 | 190.40 | 1.38 | 5.28 | 197.06 | 5.21 |
| | 人工费 | 233.72 | 170.76 | 121.56 | 526.04 | 13.92 |
| | 折旧摊销费 | 46.21 | 33.24 | 18.38 | 97.83 | 2.59 |
| | 其他费用 | 44.80 | 28.80 | 21.52 | 95.12 | 2.52 |
| | **小计** | **515.13** | **234.17** | **166.73** | **916.03** | **24.23** |

| 项目 | | 2025 年 | 2024 年 | 2023 年 | 合计 | |
|---|---|---|---|---|---|---|
| | | | | | 研发投入 | 占比 |
| 委外研发 | | 2,053.27 | 176.14 | 281.52 | 2,510.93 | 66.42 |
| 授权引进 | 折旧摊销费 | - | - | 342.62 | 342.62 | 9.06 |
| | 专利费 | 3.57 | 3.56 | 3.44 | 10.57 | 0.28 |
| | 技术权益受让费 | - | - | - | - | - |
| | **小计** | **3.57** | **3.56** | **346.05** | **353.18** | **9.34** |
| **合计** | | **2,571.97** | **413.87** | **794.30** | **3,780.14** | **100.00** |

**（3）富马酸海普诺福韦片**

单位：万元、%

| 项目 | | 2025 年 | 2024 年 | 2023 年 | 合计 | |
|---|---|---|---|---|---|---|
| | | | | | 研发投入 | 占比 |
| 自主研发 | 材料费 | 32.22 | 4.91 | 166.33 | 203.46 | 5.78 |
| | 人工费 | 254.94 | 200.46 | 230.82 | 686.22 | 19.49 |
| | 折旧摊销费 | 36.86 | 35.02 | 36.27 | 108.15 | 3.07 |
| | 其他费用 | 52.97 | 31.35 | 34.22 | 118.54 | 3.37 |
| | **小计** | **376.98** | **271.74** | **467.65** | **1,116.37** | **31.70** |
| 委外研发 | | 803.42 | 353.84 | 1,248.00 | 2,405.26 | 68.30 |
| **合计** | | **1,180.40** | **625.58** | **1,715.64** | **3,521.62** | **100.00** |

**（4）XTYW001**

单位：万元、%

| 项目 | | 2025 年 | 2024 年 | 2023 年 | 合计 | |
|---|---|---|---|---|---|---|
| | | | | | 研发投入 | 占比 |
| 自主研发 | 材料费 | 7.04 | 94.40 | 128.06 | 229.50 | 16.31 |
| | 人工费 | 79.62 | 127.91 | 129.27 | 336.80 | 23.93 |
| | 折旧摊销费 | 14.82 | 30.61 | 25.34 | 70.77 | 5.03 |
| | 其他费用 | 13.90 | 14.09 | 24.81 | 52.80 | 3.75 |
| | **小计** | **115.37** | **267.01** | **307.49** | **689.87** | **49.02** |
| 委外研发 | | 88.15 | 138.03 | 491.29 | 717.47 | 50.98 |
| **合计** | | **203.53** | **405.04** | **798.78** | **1,407.35** | **100.00** |

**（5）注射用 MB07133 与信迪利单抗注射液联用**

单位：万元、%

| 项目 | | 2025 年 | 2024 年 | 2023 年 | 合计 | |
|---|---|---|---|---|---|---|
| | | | | | 研发投入 | 占比 |
| 自主研发 | 材料费 | - | 1.16 | 0.00 | 1.16 | 0.10 |
| | 人工费 | 81.66 | 107.47 | 84.98 | 274.11 | 24.33 |
| | 折旧摊销费 | 4.90 | 11.42 | 8.04 | 24.36 | 2.16 |
| | 其他费用 | 3.52 | 10.41 | 9.39 | 23.32 | 2.07 |
| | **小计** | **90.08** | **130.45** | **102.41** | **322.94** | **28.66** |
| 委外研发 | | 69.01 | 178.17 | 556.61 | 803.79 | 71.34 |
| **合计** | | **159.10** | **308.63** | **659.02** | **1126.75** | **100.00** |

注射用 MB07133 联合用药项目的临床前费用计入注射用 MB07133 单药项目，因此委外研发占比较高。

**（6）XTYW007**

单位：万元、%

| 项目 | | 2025 年 | 2024 年 | 2023 年 | 合计 | |
|---|---|---|---|---|---|---|
| | | | | | 研发投入 | 占比 |
| 自主研发 | 材料费 | 10.68 | 47.45 | 1.97 | 60.10 | 5.60 |
| | 人工费 | 174.14 | 238.29 | 48.79 | 461.23 | 43.00 |
| | 折旧摊销费 | 47.44 | 62.50 | 8.81 | 118.74 | 11.07 |
| | 其他费用 | 75.67 | 41.70 | 23.54 | 140.91 | 13.14 |
| | 小计 | **307.92** | **389.94** | **83.11** | **780.98** | **72.82** |
| 委外研发 | | 265.18 | 22.71 | 3.67 | 291.56 | 27.18 |
| **合计** | | **573.11** | **412.65** | **86.78** | **1,072.54** | **100.00** |

报告期内，XTYW007 项目研发投入主要集中在临床前研究，公司委外研发主要以临床试验费为主；XTYW007 项目于 2025 年 11 月提交 IND 申请，因此委外研发占比较低。

综上，公司委外费用以临床试验费用为主，因此临床进展越接近后期，委外研发占比越高。

**2、发行人委外研发投入规模及占比的合理性、与同行业公司的对比情况**

报告期内，发行人的委外研发投入主要为临床试验服务及非临床试验服务，占总研发投入的情况列示见下表：

单位：万元

| 项目 | 2025 年 | 2024 年 | 2023 年 | 累计投入 |
| --- | --- | --- | --- | --- |
| 委外研发投入金额 | 4,311.50 | 1,931.20 | 3,988.18 | 10,230.88 |
| 当期研发投入金额 | 6,129.14 | 3,808.52 | 6,632.28 | 16,569.94 |
| 委外研发投入金额/当期研发投入金额 | **70.34%** | **50.71%** | **60.13%** | **61.74%** |

2023 年至 2025 年，发行人委外研发占比分别为 60.13%、50.71%、70.34%。2025 年下半年，由于富马酸海普诺福韦片及注射用 MB07133 单药项目均进入Ⅱ/Ⅲ期无缝连接临床试验，导致公司当年委外研发占比较高。

同行业公司披露的委外研发占比情况如下：

| 公司名称 | 2025 年 | 2024 年 | 2023 年 |
| --- | --- | --- | --- |
| 前沿生物 | 62.28% | 57.68% | 64.43% |
| 君实生物 | 62.29% | 60.04% | 65.19% |
| 泰诺麦博 | 50.51% | 55.07% | 42.97% |
| 迈科康 | 53.57% | 51.38% | 32.83% |
| 广生堂 | 46.72% | 51.50% | 79.29% |
| **平均值** | **55.07%** | **55.14%** | **56.94%** |
| 发行人 | 70.34% | 50.71% | 60.13% |

数据来源：上市公司定期报告。
注：2025 年下半年，由于富马酸海普诺福韦片及注射用 MB07133 单药项目均进入Ⅱ/Ⅲ期无缝连接临床试验，导致发行人当年委外研发占比较高。

上表中，同行业公司的委外研发占比大多处于 30%-70%的区间，委外研发占比与同行业公司基本一致。

**3、委外研发的必要性、发行人对委外研发服务商是否存在较大依赖**

发行人创新药物研发体系中核心研发环节均由发行人自主完成，在产品研发过程中发挥主要作用。在发行人制定方案、管理进程及监督执行的前提下，委托第三方研发机构进行以下工作：（1）委托第三方 GLP 实验室进行临床前药理、药效、毒理、药代试验；（2）委托第三方 GMP 生产车间生产临床样品（原料药、部分制剂）；（3）委托 CRO 进行部分临床试验。就前述委托研发活动，具体说明如下：

**（1）委托第三方 GLP 实验室进行临床前药理、药效、毒理、药代试验**

发行人制定试验方案，委托第三方 GLP 实验室开展临床前药理、药效、毒

理、药代试验。同时，发行人需要管理试验进程及质量，并对试验报告进行技术审核。

以上委托试验，在行业内有多家机构可以完成，供应商具有可替代性。发行人与供应商签订的合同明确约定各项研究成果归发行人所有，亦约定了保密条款，明确保密内容和双方的责任义务。

**（2）委托第三方 GMP 生产车间生产临床样品（原料药、部分制剂）**

发行人制定生产工艺方案，委托第三方 GMP 生产车间进行临床样品的生产，并协助解决生产过程中的技术难点，最终经发行人检验原料、制剂符合质量标准，且各项记录报告符合要求，完成临床样品的签收。

以上委托生产，在行业内有多家机构可以完成，供应商具有可替代性。发行人与各供应商签订的合同均明确约定各项研究成果归发行人所有，亦约定了保密条款，明确保密内容和双方的责任义务。

**（3）委托 CRO 进行部分临床试验**

临床试验一般分为探索性临床试验和确证性临床试验。随着试验的不断深入，涉及的病例数、研究中心会随之增加。发行人一般依据病例数情况及计划涉及试验中心的多少决定是否需要 CRO 涉入。早期探索性试验或 10 个以下研究中心的临床试验基本由发行人自行承担。对于入组人数庞大及研究中心众多的项目，发行人在对项目进行有针对性的方案设计及整体把控的前提下，按需向 CRO 进行采购，将项目部分执行层面的非核心环节及有法规要求的事项委托 CRO 完成，委外内容不涉及发行人在研产品的核心技术。在委托 CRO 进行临床试验时，发行人临床研究中心负责监管临床研究期间的运营进度、研究中心稽查、把控临床试验整体质量、监测及分析试验过程中的数据结果、处理解决临床研究过程中疑难问题、审核统计分析计划、确定统计分析方法、审核统计分析报告及临床研究总结报告等。

发行人委托 CRO 进行的临床试验，在行业内有多家机构可以完成，供应商具有可替代性。发行人与供应商签订的合同明确约定各项研究成果归发行人所有，亦约定了保密条款，明确保密内容和双方的责任义务。

综上所述，在产品研发过程中，核心研发工作均由发行人自主完成；在制定

方案、管理进程及监督执行的前提下，发行人委托第三方 GLP 实验室进行临床前药理、药效、毒理、药代试验，以及委托第三方 GMP 车间生产临床样品，符合法规要求和行业惯例；在制定临床研究方案和管控临床试验进度、质量的前提下，发行人委托 CRO 进行部分临床试验，符合行业惯例。以上第三方机构均具有可替代性，发行人与第三方机构签订的合同明确约定了保密条款及知识产权归属条款，确保发行人的权益。因此，发行人在产品研发过程中发挥了主导作用，不存在对委外研发服务商的较大依赖。

**（四）委外研发服务的种类、内容、金额及构成情况，各类研发服务的费用确认方法、时点及相应内外部证据，研发费用确认与服务进度、款项支付的匹配性，委外研发相关会计处理是否符合《企业会计准则》的规定和行业惯例**

**1、委外研发服务的种类、内容、金额及构成情况**

发行人采购的委外研发服务包含两类，非临床试验服务及临床试验服务。

非临床试验服务指在开展人体临床试验前，评估药物安全性、有效性及药理毒理特性而进行的体外或动物体内研究，主要包括：药理学、药效学、药代动力学（PK/PD）研究；急性毒性、长期毒性、生殖毒性、致癌性等毒理学试验；制剂稳定性、杂质研究、分析方法开发等 CMC 相关非临床支持研究；委托第三方 GLP 实验室开展的相关服务。

临床试验服务指在获得国家药监局或境外监管机构临床试验批准后，在人体受试者中开展的各期临床试验，主要包括：I 期至 III 期（或 IV 期）临床试验；临床中心筛选、受试者招募、医学监查（SMP）、数据管理与统计分析；临床试验用药品的制备、包装、标签及物流；伦理审查、临床试验保险、第三方稽查等。

发行人一般依据病例数情况及计划涉及试验中心的多少决定是否需要 CRO 涉入。早期探索性试验或 10 个以下研究中心的临床试验基本由发行人直接委托至医院（研究中心）。对于入组人数庞大及研究中心众多的项目，发行人在对项目进行有针对性的方案设计及整体把控的前提下，按需向 CRO 进行采购，将项目部分执行层面的非核心环节及有法规要求的事项委托 CRO 完成，委外内容不涉及发行人在研产品的核心技术。

2023 年至 2025 年，非临床试验服务及临床试验服务的研发投入金额及构成

如下：

单位：万、%

| 项目 | 2025 年 | | 2024 年 | | 2023 年 | |
|---|---|---|---|---|---|---|
| | 金额 | 占比 | 金额 | 占比 | 金额 | 占比 |
| **临床试验** | **3,496.30** | **81.09** | **1,690.43** | **87.53** | **2,909.90** | **72.96** |
| —支付给研究中心 | 551.98 | 12.80 | 577.29 | 29.89 | 1,514.62 | 37.98 |
| **—支付给 CRO** | **2,944.32** | **68.29** | **1,113.14** | **57.64** | **1,395.28** | **34.99** |
| —按进度计量 | 2,827.86 | 65.59 | 1,004.16 | 52.00 | 1,219.51 | 30.58 |
| —按件计量 | 116.46 | 2.70 | 108.98 | 5.64 | 175.77 | 4.41 |
| **非临床试验** | **815.20** | **18.91** | **240.77** | **12.47** | **1,078.28** | **27.04** |
| **合计** | **4,311.50** | **100.00** | **1,931.20** | **100.00** | **3,988.18** | **100.00** |

注：支付给研究中心的金额包含招募费用及受试者报销。

**2、各类研发服务的费用确认方法、时点及相应内外部证据，研发费用确认与服务进度、款项支付的匹配性，委外研发相关会计处理是否符合《企业会计准则》的规定和行业惯例**

**（1）各类研发服务的费用确认方法、时点及相应内外部证据，研发费用确认与服务进度、款项支付的匹配性**

1）非临床试验费

考虑到签订合同后支付首付款时，对方尚未提供服务，先记入预付账款，待合同约定的第一个里程碑节点达到时，一同转入研发费用，后续按照里程碑节点完成时点确认相应的研发费用。除首付款计入预付账款外，后续发行人确认研发费用时点与合同约定的付款时点不存在差异。费用的确认依据为供应商完成里程碑服务成果资料。

2）临床试验费

①支付给医院（研究中心）的费用

按各医院（研究中心）实际临床受试者入组进度为基础计算临床研究费用。签订合同后支付的首付款，先记入预付账款，各期末根据各医院（研究中心）实际入组进度计算应确认费用并冲减预付账款，不足部分确认为应付账款。临床研究结束时，按实际发生的费用补差确认在最后一期。费用的确认依据为受试者出入组记录。

②合同研究组织（CRO）临床研究服务费用

A 按进度计量的 CRO 临床研究服务费用：

公司在合同签订时一般会约定预付款金额、里程碑节点及与之对应的付款金额，并将合同约定的里程碑节点与项目整体进度进行匹配。签订合同后预付的款项，因对方尚未提供服务，先记入预付账款；待合同约定第一个里程碑节点完成时将其中的 CRO 前期准备费用（即预付款金额及与第一个里程碑节点对应的付款金额）转入当期费用；后续按合同约定的剩余里程碑节点及对应付款金额确认临床研究费用。按照项目里程碑进度应确认的费用冲减预付账款，不足部分确认为应付账款。项目委托服务结束时，按实际发生的服务结算补差确认在最后一期。除首付款计入预付账款外，后续发行人确认研发费用时点与服务进度、合同约定的付款时点不存在差异。费用的确认依据为供应商完成里程碑服务成果资料。

B 按件计量的 CRO 临床研究服务费用

如中心试验室检测、SMO 服务等，该类服务通常在合同中约定直接按工作量结算，则根据计量进度按直线法确认费用。发行人根据计量进度确认费用与服务进度、合同约定的付款时点不存在差异。费用的确认依据为工作量结算单。

**（2）委外研发相关会计处理是否符合《企业会计准则》的规定和行业惯例**

根据《企业会计准则——基本准则》第三十五条规定，费用只有在经济利益很可能流出从而导致企业资产减少或者负债增加、且经济利益的流出额能够可靠计量时才能予以确认。

具体而言，发行人在取得了里程碑服务成果资料、工作量结算单或受试者入组后，发行人从形式上接受了对方提供的服务，对方才具有无条件的收款权利，发行人才承担了现实的付款义务，此时方才满足负债的确认条件，从而据此确认研发费用。

同行业可比公司委外研发费用确认会计政策如下：

| 可比公司 | 内部研究开发支出会计政策 |
| --- | --- |
| 泽璟制药 | 本集团的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本集团发生的研发支出按实际发生情况确认，其中委托临床前及临床试验服务费用确认原则为：（1）委托临床前研究费用：由于通常研究期间较短（一般短于一年），考虑到签订合同后支付首付款时，对方尚未提供服务， |

| 可比公司 | 内部研究开发支出会计政策 |
| --- | --- |
| | 先记入预付账款，待合同约定的第一个里程碑节点即第二笔款项支付时，一同转入研发费用。（2）委托临床研究费用—支付给医院（研究中心）的费用：按各医院（研究中心）实际临床受试者入组进度为基础计算临床研究费用。签订合同后支付的首付款，先记入预付账款，各期末根据各医院（研究中心）实际入组进度计算应确认费用并冲减预付账款，不足部分确认为应付账款。临床研究结束时，按实际发生的费用补差确认在最后一期。（3）委托临床研究费用—合同研究组织（CRO）临床研究服务费用：1）按进度计量的 CRO 临床研究服务费用：签订合同后预付的款项，因对方尚未提供服务，先记入预付账款，待第一例入组时将其中的 CRO 前期准备费用转入当期费用；正式入组以后，后续需要支付的合同款，暂按合同款扣除首付款后，按该 CRO 负责的临床受试者入组总体进度为基础确认临床研究费用。应确认费用冲减预付账款，不足部分确认为应付账款。项目委托服务结束时，按实际发生的服务结算补差确认在最后一期。2）按件计量的 CRO 临床研究服务费用：如医学影像评估、中心试验室检测、SMO 服务等，该类服务通常在合同中约定直接按工作量计件或工时结算，则根据计量进度按直线法确认费用 |
| 艾力斯 | 公司根据《企业会计准则》制定了研发支出相关会计政策，明确了 CRO 研发合同相关支出的确认和计量。依据合同及服务性质，CRO 的研发合同相关支出在研发费用中进行核算，具体的确认和计量依据合同中的约定条款及合同执行进度、百分比、工时等指标，CRO 提供的执行记录、账单等进行相应的会计处理，主要考虑的因素包括合同约定的交付成果、临床受试者入组总体进度、工时或工作量、付款节点等。CRO 服务合同签订后，公司在合同规定的付款时点向 CRO 支付服务款，并在款项支付后确认为预付账款。在每个报告期期末，公司根据合同执行进度确认研发费用，并冲销预付账款。若合同执行进度超过前期预付款项，将超出部分确认为应付账款 |

由上表可知，公司的委托临床及临床前试验服务费用的会计处理方法与泽璟制药、艾力斯基本一致。

公司根据自身实际情况确定了委托临床及临床前试验服务费用具体的会计处理方式，实际操作过程中能够保证计入各期研发支出的委托临床及临床前试验服务费用的准确性，公允地反映了发行人报告期内委托服务费用的投入状况，符合会计准则要求的会计确认、计量和报告以权责发生制为基础的要求。

**（五）报告期内发行人主要委外研发服务合同总金额、报告期各期确认的费用金额、报告期内已付/应付/预付金额情况，主要委外研发服务商及其基本情况、相关服务的价格公允性**

**1、报告期内发行人主要委外研发服务合同总金额、报告期各期确认的费用金额、报告期内已付/应付/预付金额情况**

2023 年至 2025 年，发行人累计前五大委外研发费用对应的合同总金额、报告期各期确认的费用金额、报告期内已付/应付/预付金额情况见下表：

| 供应商名称 | 合同内容 | 合同总金额 | 项目名称 | 当期采购金额 | | | 当期付款额 | | | 应付/预付余额（预付以负数表示） | | |
|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|
| | | | | 2023 年 | 2024 年 | 2025 年 | 2023 年 | 2024 年 | 2025 年 | 2023 年 | 2024 年 | 2025 年 |
| 博济医药科技股份有限公司 | III 期临床试验 | 10,037.89 | 甲磺酸普雷福韦片 | 1,002.64 | 770.44 | 914.43 | 1,002.64 | 904.06 | 653.51 | 904.06 | 770.44 | 1,031.37 |
| 杭州泰格医药科技股份有限公司 | II/III期临床试验 | 6,241.01 | 富马酸海普诺福韦片 | - | - | 529.90 | - | - | 412.14 | - | - | 117.76 |
| 上海凌先医药科技有限公司 | II/III期临床试验 | 2,170.00 | 注射用 MB07133 单药项目 | - | - | 921.23 | - | - | 614.15 | - | - | 307.08 |
| 吉林大学第一医院 | I/IIa 期临床试验 | 664.90 | 注射用 MB07133 联合用药项目 | 450.85 | 86.70 | 3.93 | 135.26 | 135.26 | 172.13 | 216.76 | 168.20 | - |
| 吉林大学第一医院 | Ic/IIb 期临床试验 | 547.90 | 富马酸海普诺福韦片 | 394.82 | 214.77 | -46.02 | 236.89 | - | - | 157.93 | 372.69 | 326.68 |

注：表格中的合同总金额包含补充合同金额，当期付款额及应付余额为不含增值税金额。

**2、主要委外研发服务商及其基本情况、相关服务的价格公允性**

**（1）主要委外研发服务商及其基本情况**

2023 年至 2025 年，发行人主要委外研发服务商及其基本情况如下：

| 委外单位 | 公司简介及业务规模 | 人员数量 | 注册资本/开办资金 |
| --- | --- | --- | --- |
| 博济医药科技股份有限公司 | 上市公司。公司创建于 2002 年，是一家为国内外医药企业提供药品、医疗器械研发与生产全流程“一站式”外包服务（CRO+CDMO）的新型高新技术企业。是国内仅有的两家全流程服务 CRO 之一，也是以临床试验为主要业务的 CRO 上市公司之一；2024 年营业收入 7.42 亿元 | 1,000 余名 | 3.86 亿元 |
| 上海凌先医药科技有限公司 | 一家专注于为制药企业和新药研究机构提供专业临床试验全流程服务的合同研究组织（CRO）。自 2014 年成立以来，完成血液项目 60+项、肿瘤项目 60+项,累计承接项目 180+项,项目覆盖全国 30 个省份 200+中心,运用完善的标准化 SOP 制度、质量考核体系助力医药临床研发 | 180 余名 | 1,300 万元 |
| 吉林大学第一医院 | 系国家卫生健康委属（管）医院，教育部直属高校附属医院，国家区域医疗中心输出医院，国家研究型医院，是集医疗、教学、科研、预防、保健、康复为一体的大型综合三级甲等医院 | 超过 1 万名 | 2.9 亿元 |
| 杭州泰格医药科技股份有限公司 | 上市公司。泰格医药是行业领先的一体化生物医药研发服务平台，为全球制药和医疗器械行业提供跨越全周期的创新研发解决方案。泰格医药在全球布局 180 多个分支机构和运营网络，拥有超过 10,000 人的专业团队，覆盖 5 大洲的数十个国家；2022 年-2024 年平均收入 70.24 亿元 | 超过 1 万名 | 8.61 亿元 |
| 山东欣博药物研究有限公司 | 公司立足于为新药和医疗研发机构提供优质的委托研究服务。自 2010 年成立以来，累计为国内外 590 多家制药公司、新药研发机构和科研院所提供 12,000 余项服务。按照国内外法规要求完成近 450 余项创新药物的临床前评价服务，包括小分子药物、生物大分子药物、新型预防和治疗性疫苗、中药/天然药物评价工作，助力研发单位获得新药临床批件 100 多份，特别是在近年发展迅速的治疗性疫苗、细胞和基因治疗类药物的评价方面也积累了丰富的经验。完成近 4600 余品种的仿制药评价。 | 100 余名 | 1,000 万元 |
| 普洛药业股份有限公司 | 上市公司。主营原料药、CDMO、药品、医美及化妆品原料业务，旗下拥有原料药生产工厂 7 家（其中，化学合成工厂 5 家、生物发酵工厂 2 家）、制剂生产工厂 2 家。产品涉及心脑血管、抗感染、精神类、抗肿瘤等治疗领域；2024 年营业收入 120.22 亿元 | 6,000 余名 | 11.58 亿元 |
| 无锡药明康德新药开发股份有限公司 | 上市公司。药明康德为全球医药及生命科学行业提供一体化、端到端的新药研发和生产服务，在亚洲、欧洲、北美等地均设有运营基地；2024 年上市公司营业收入 392.41 亿元 | 30,000 余名 | 29.33 亿元 |
| 北京创立科创医药 | 北京创立科创医药技术开发有限公司成立于 2003 年 3 月，是专注于医药产品研发（中药/化药/保健食品）、临 | 70 余名 | 1,000 万元 |

| 委外单位 | 公司简介及业务规模 | 人员数量 | 注册资本/开办资金 |
| --- | --- | --- | --- |
| 技术开发有限公司 | 床试验管理（GCP/CRA/CRC）、注册申报咨询服务（药品/保健食品/医疗器械）的综合性合同研究组织（All-around CRO）；年均营收约 2 亿元 | | |

资料来源：上市公司公告或公司公开资料

上表可见，发行人主要委外研发服务商为专业从事相关业务的上市公司/行业知名企业或科研院所，业务规模较大，具备专业人员和相应的资质实施相关试验，能够与发行人的相关合作所匹配。

**（2）委外研发服务商相关服务的价格公允性**

1）委外研发服务商的定价方式及公司内部控制制度

医院（研究中心）由主要研究者牵头团队严格执行试验方案，负责受试者筛选、随访及数据录入。医院（研究中心）费用主要由临床观察费、检查检验费、受试者交通补助等费用项目构成，合同的定价原则为以计划入组的病例数量为基础，核算各费用组成部分预计金额，加总后确认合同总金额。

CRO 统筹管理临床试验整体工作，包括试验方案执行、伦理报备、中心筛选、临床监查、数据管理与统计分析、注册申报资料编制等，保障试验合规开展、数据真实可追溯，为产品注册提供完整的临床评价支撑。合同的定价方式为各项服务预计耗用工作时间或工作次数乘以单位价格，CRO 支付给医院（研究中心）的费用则依据计划入组人数进行报价。

发行人的研发项目均为定制化项目，受托方通常根据人工成本、物料成本及其他费用等关键因素形成基础报价，并根据研发难度、研发标的市场情况等关键要素，最终由交易双方协商确定交易价格。人工成本主要考虑人员安排、研发周期、人工工时等因素；物料成本主要考虑实验研究预估的原辅料消耗情况；其他费用包括每个项目需要分摊的折旧摊销、房租水电费、外协费用等。

根据发行人采购相关的内部控制制度，采购金额 5 万元以上（含 5 万元）的采购需进行询比价，对供应商的经营规模、项目经验、项目人员经验和价格等方面进行考查。供应商的选定结果需经办部门、分管副总、总经理审批。

2）发行人直接委托至研究中心的价格公允性分析

报告期内，发行人累计前五大委外研发费用对应的合同中，发行人直接委托

至研究中心的项目主要包括富马酸海普诺福韦片 Ic/IIb 期临床试验、注射用 MB07133 联合用药项目 I/IIa 期临床试验，前述项目的服务价格、入组人数及人均费用见下表：

单位：人、万元、万元/人

| 项目名称 | 研究内容 | 入组人数 | 协议金额 | 人均费用 |
|---|---|---|---|---|
| 注射用 MB07133 联合用药项目 | I/IIa 期临床试验 | 37 | 664.90 | 17.97 |
| 富马酸海普诺福韦片 | Ic/IIb 期临床试验 | 48 | 547.90 | 11.41 |

①注射用 MB07133 联合用药项目为肿瘤治疗药物，同行业上市公司肿瘤治疗药物研究中心人均费用见下表：

单位：人、万元、万元/人

| 公司名称 | 项目名称 | 研究内容 | 适应症 | 入组人数 | 研究中心试验费用 | 人均费用 |
|---|---|---|---|---|---|---|
| 百利天恒 | BL-B01D1/iz a-bren | III 期 | 肺癌、乳腺癌、消化道肿瘤、泌尿系统肿瘤、妇科肿瘤及其他癌种 | 10,467 | 165,980.00 | 15.86 |
| | BL-M07D1 | II/III 期、III 期 | 乳腺癌、消化道肿瘤及肺癌 | 4,880 | 75,560.00 | 15.48 |
| | BL-M11D1 | I/II 期 | 急性髓系白血病 | 150 | 2,600.00 | 17.33 |
| | BL-B16D1 | I/II 期 | 肺癌、乳腺癌、头颈鳞癌等实体瘤 | 200 | 2,690.00 | 13.45 |
| | BL-M17D1 | I/II 期 | 乳腺癌、消化道肿瘤等实体瘤 | 200 | 2,690.00 | 13.45 |
| | BL-M09D1 | I/II 期 | 肺癌、消化道肿瘤等实体瘤 | 100 | 1,360.00 | 13.60 |
| | GNC-077 | I/II 期 | 肺癌、乳腺癌、消化道肿瘤等实体瘤 | 150 | 2,010.00 | 13.40 |
| 微芯生物 | 西达本胺 | III 期临床 | 治疗结直肠癌患者 | 430 | 5,196.45 | 12.08 |
| | 西达本胺 | III 期临床 | 治疗滤泡辅助T细胞表型外周T细胞淋巴瘤患者 | 224 | 5,515.97 | 24.62 |
| | 西奥罗尼 | III 期临床 | 一线治疗胰腺导管腺癌患者 | 527 | 9,598.71 | 18.21 |

数据来源：上市公司公告。

同行业抗肿瘤项目的研究中心人均费用在 12.08 万元至 24.62 万元之间，发行人注射用 MB07133 联合用药项目的研究中心人均费用为 17.97 万元，处于同行业平均人均费用范围内。

②富马酸海普诺福韦片为治疗慢性乙肝的药物，同行业上市公司类似药物的

研究中心人均费用见下表：

单位：人、万元、万元/人

| 公司名称 | 项目名称 | 研究内容 | 适应症 | 研究中心试验费用 | 入组人数 | 人均费用 |
|---|---|---|---|---|---|---|
| 广生堂 | GST-HG141 | III 期临床研究 | 慢性乙型肝炎的治疗 | 4,788.00 | 526 | 9.10 |
| | GST-HG131 联合 GST-HG141 | II 期临床研究 | 慢性乙型肝炎的治疗 | 960.00 | 80 | 12.00 |
| | | III 期临床研究 | 慢性乙型肝炎的治疗 | 11,000.00 | 1,100 | 10.00 |

数据来源：上市公司公告。

广生堂治疗慢性乙肝药物项目的研究中心人均费用在 9.10 万元至 12.00 万元之间，发行人富马酸海普诺福韦片 Ic/IIb 期临床试验的研究中心人均费用为 11.41 万元，处于同行业平均人均费用范围内。

综上，报告期内，发行人支付给主要研究中心的相关服务的价格是公允的。

3）主要 CRO 服务的价格公允性分析

报告期内，处于临床阶段的项目仅甲磺酸普雷福韦片 III 期临床试验、富马酸海普诺福韦片与注射用 MB07133II/III 期无缝连接的临床试验委托 CRO 完成，其他临床试验由发行人直接委托至医院（研究中心）。报告期内，处于临床前阶段的项目主要为 XTYW007 项目，发行人 2026 年 2 月 6 日取得临床试验批件，委外研发费用大于 50 万元的仅美迪西普亚医药科技（上海）有限公司（以下简称美迪西）提供的药代动力学及安全性评价研究服务。以下对临床阶段 CRO 的服务价格及临床前阶段主要委外服务价格的公允性进行分析：

①发行人甲磺酸普雷福韦片 III 期临床（2020 年 6 月至 2025 年 12 月开展）费用主要系与博济医药的 CRO 费用，人均费用与同行业上市公司的比较见下表：

| 公司名称 | 研发项目 | 研究内容 | 入组人数 | 投资总额（万元） | 人均费用（万元） |
|---|---|---|---|---|---|
| 凯因科技 | 培集成干扰素 a-2 注射液（乙肝适应症） | 慢性乙型肝炎的临床 III 期试验 | 376 | 11,000.00 | 29.26 |
| 特宝生物 | Y 型 PEG 化重组人干扰素 a2b 注射液（派格宾） | 慢性乙型肝炎的临床 III 期试验 | 820 | 15,175.94 | 18.51 |
| **同行业平均人均费用** | | | | | **21.89** |
| 发行人 | 甲磺酸普雷福韦片 | 慢性乙型肝炎的临床 III 期试验 | 912 | 13,669.44 注 | 14.99 |

注：甲磺酸普雷福韦片 III 期临床试验的投资总额 13,669.44 万元系发行人进入 III 期临床阶段的合计研发投入，包含委托研发费用（主要为博济医药）、自主研发投入（含人工费用、材料费用、折旧摊销费等）、授权引进费用。

数据来源：上市公司公开披露文件。凯因科技投资总额为培集成干扰素 a-2 注射液（乙肝适应症）III 期临床试验预计投资金额。特宝生物投资总额为 2012 年 10 月取得乙肝临床 III 期《药物临床试验批件》至 2017 年 9 月获得注册批件的开发支出资本化金额。

发行人甲磺酸普雷福韦片的人均费用为 14.99 万元，低于同行业公司平均人均费用，原因系同行业试验项目干扰素为注射剂，试验难度和试验成本均高于口服制剂，其次干扰素乙肝的年治疗费用约为 5-6 万元，临床研发成本远高于核苷类药物年治疗费用。

②报告期内，发行人与泰格医药就富马酸海普诺福韦片 II/III 期无缝连接临床试验签署 CRO 服务协议，协议金额 6,241.01 万元。鉴于富马酸海普诺福韦片适应症与公司甲磺酸普雷福韦片相同，发行人富马酸海普诺福韦片 II/III 期无缝连接临床试验的服务协议价格主要参考甲磺酸普雷福韦片的价格，具体对比如下：

| 项目名称 | 研究内容 | 入组人数（人） | 协议金额（万元） | 人均费用（万元/人） |
|---|---|---|---|---|
| 甲磺酸普雷福韦片 | 甲磺酸普雷福韦片 III 期临床试验 CRO 服务 | 912 | 4,031.47 注 | 4.17 |
| 富马酸海普诺福韦片 | II/III 期无缝连接临床试验 CRO 服务 | 1444 | 6,241.01 | 4.08 |

注：发行人与博济医药就甲磺酸普雷福韦片 III 期临床试验签署 CRO 服务协议及补充协议的总金额为 10,037.89 万元，剔除研究中心和中心试验室费用后的金额为 4,031.47 万元。

③发行人注射用 MB07133 项目为肿瘤治疗药物，同行业上市公司肿瘤治疗药物临床阶段人均费用见下表：

| 公司名称 | 药品名称 | 临床项目 | 入组数（人） | 临床试验阶段支出（万元） | 人均费用（万元） |
|---|---|---|---|---|---|
| 君实生物 | JS001 | JS001 联合仑伐替尼和标准化疗对比标准化疗方案一线治疗不可切除的晚期肝内胆管癌的国际多中心 III 期临床研究（国内部分） | 482 | 14,614.24 | 30.32 |
| 君实生物 | JS004 | JS004 联合 JS001 治疗复发难治的淋巴瘤的国际多中心 III 期临床研究（国内部分） | 255 | 8,925.00 | 35.00 |
| 泽璟制药 | ZG19018 片 | 治疗 KRASG12C 突变晚期肿瘤的 III 期临床试验（中国开发） | 174 | 9,401.00 | 54.03 |
| 泽璟制药 | ZG005 粉针剂 | 治疗晚期肿瘤的 III 期临床试验（中国开发） | 480 | 18,604.00 | 38.76 |
| 微芯生物 | 西达本胺 | 西达本胺弥漫大 B 细胞淋巴瘤（DLBCL）III 期临床试验 | 423 | 18,443.09 | 43.60 |
| 微芯生物 | 西奥罗尼 | 西奥罗尼单药用于治疗小细胞肺癌的 III 期临床试验 | 184 | 5,258.98 | 28.58 |
| 微芯生物 | 西达本胺 | 西达本胺联合 CHOP 用于初治具有滤泡辅助 T 细胞表型外周 T 细胞淋巴瘤患者 III 期临床试验 | 224 | 9,798.19 | 43.74 |

| 公司名称 | 药品名称 | 临床项目 | 入组数（人） | 临床试验阶段支出（万元） | 人均费用（万元） |
|---|---|---|---|---|---|
| 微芯生物 | 西奥罗尼 | 西奥罗尼一线治疗胰腺导管腺癌患者 III 期临床试验 | 527 | 17,261.91 | 32.76 |
| **同行业平均人均费用** | | | | | **37.22** |

数据来源：上市公司公开披露文件。

截至 2025 年末，发行人注射用 MB07133 项目尚处于 II/III 期无缝连接的临床试验阶段，与 CRO 签署的合同金额计算单例费用 34.12 万元（含研究中心等的费用），处于同行业平均人均费用范围内。

④发行人于 2024 年 6 月与美迪西签署 XTYW007 项目非临床药代动力学及安全性评价研究（支持 NMPA&FDA I 期临床试验申报），合同金额为 325.10 万元。合同签署前，发行人履行了询比价程序，经向三家供应商询价，报价范围为 325.10 万元至 466.80 万元。发行人综合评估供应商过往项目经验、服务周期与响应及时性、报价合理性与成本性价比，多维度比对评估后择优确定合作方。

综上，发行人相关服务的交易价格综合人工、市场、研发难度、物料成本等协商确定，发行人委托研发服务商相关服务的价格具有公允性。

**（六）2024 年发行人与博济医药变更委托研发里程碑款项的具体背景和原因，相关会计处理的准确性、对发行人报告期内财务数据的影响**

**1、2024 年发行人与博济医药变更委托研发里程碑款项的具体背景和原因**

发行人与博济医药变更委托研发里程碑款的合同系双方于 2015 年 6 月签署的《“鱼金清解口服液”临床研究技术服务（委托）合同》。“鱼金清解口服液”项目为发行人于 2011 年与山东丹红制药有限公司签署的受托研发项目。根据合同约定，发行人付款的里程碑如下：

（1）签约后 5 个工作日内，支付 II 期临床研究经费总额的约 20%，即 52 万元，博济医药立即开始相关工作；

（2）博济医药完成方案修改，并获得组长单位伦理委员会批件后 5 个工作日内，发行人向博济医药支付 II 期临床研究经费总额的约 40%，即 104 万元；

（3）项目病例完成入组一半时，发行人向博济医药支付 II 期临床研究经费总额的约 30%，即 77 万元；

（4）乙方向甲方提交临床研究统计报告后 5 个工作日内，发行人向博济医药支付Ⅱ期临床研究经费的尾款 23 万元。

此合同的执行情况为：发行人于 2015 年 7 月支付预付款 55.12 万元（含增值税），博济医药于 2015 年 12 月 29 日取得组长单位广东省中医院的伦理批件。根据发行人对 CRO 委外研发费用的会计政策：待合同约定第一个里程碑节点完成时将其中的 CRO 前期准备费用（即预付款金额及与第一个里程碑节点对应的付款金额）转入当期费用，因此发行人于报告期前确认 156.00 万元研发费用，应付账款余额为 110.24 万元（含增值税）。2019 年 10 月，发行人与陕西步长制药有限公司签署终止协议，终止鱼金清解口服液项目，陕西步长制药有限公司与山东丹红制药有限公司均系山东步长制药股份有限公司子公司。因此，发行人与博济医药终止相关合同，但双方未就合同尾款的支付达成一致意见，也未签署款项结算或终止协议。

2024 年 11 月，发行人与博济医药签署结算协议，协议约定：原合同金额总计 670 万元（不含税），发行人按照原合同支付博济医药第一笔款项共计 55.12 万元，博济医药完成了相应的工作内容，双方同意以 55.12 万结算原合同，不退不补。博济医药已开具的原合同第二笔款发票 110.24 万元，需予以冲红。

**2、相关会计处理的准确性、对发行人报告期内财务数据的影响**

2024 年，发行人根据与博济医药签署的结算协议，将豁免支付的 110.24 万元冲减应付账款，同时确认投资收益。

根据《企业会计准则应用指南汇编 2024》“第十三章 债务重组”，债务重组采用修改其他条款方式进行的，如果修改其他条款导致债务终止确认，债务人应当按照公允价值计量重组债务，终止确认的债务账面价值与重组债务确认金额之间的差额，记入“投资收益”科目。

综上，发行人在报告期前确认费用的依据充分，2024 年双方签署结算协议系博济医药对发行人债务的豁免，发行人根据会计准则规定将豁免支付的金额于 2024 年计入投资收益，并同时减少应付账款余额，会计处理准确。

**（七）发行人研发工时统计相关的内部控制及其执行情况，兼职研发人员的具体情况及其研发工时占比、认定为研发人员的合理性，董监高薪酬计入研发费**

用的金额及占比、计入研发费用的相关依据及合理性

**1、发行人研发工时统计相关的内部控制及其执行情况**

公司制定了《研发工时管理制度》，对研发工时进行规范管理。研发人员根据项目投入具体情况自行填报工时，定期汇总工时经研发部门领导审批后交由财务部，财务部结合人力部门提供的考勤情况进行确认，根据研发工时将研发人员的薪酬分摊至各研发项目。

报告期内，公司已建立线上工时审批系统，研发工时通过线上方式进行填报与审批。研发人员在工时系统填写每日研发工时及工作内容，并由部门领导进行审批。财务部月末复核系统内工时填报和审批情况，并按照经审核的研发工时将薪酬分摊至各研发项目。

**2、兼职研发人员的具体情况及其研发工时占比、认定为研发人员的合理性**

发行人研发团队成员均系专职从事研发工作的员工，相关成员主要工作系开展创新药的研发，不存在兼职研发人员，存在非全时研发人员。非全时研发人员的非研发工时包含三类情况：①历史存续的少量受托研发项目由研发人员兼任；②存在无法对应至具体研发项目的公共工时，例如新项目立项及相关调研、产品医保谈判、上市后药物警戒、培训、工作汇报与总结等事项；③甲磺酸普雷福韦片产品 2024 年 10 月取得药品注册批件后，临床三期尚未结束，但因工时内容中包含部分与临床研究不直接相关的工作，基于审慎原则相关工时未计入研发费用，均视为非研发工时。

非研发工时中：①受托研发项目工时较少，发行人已基本完成历史承接的受托研发项目，且今后不再承接新的受托研发项目；②无法对应至具体研发项目的公共工时，其本质也与研发工作相关；③甲磺酸普雷福韦片产品的工时虽基于审慎性未纳入研发工时，但根据研发工时填报的具体工作内容，大部分与临床研究相关。

发行人非全时研发人员（研发工时占比低于 100%）数量较多，但研发工时占比较高。2023 年至 2025 年，公司计入研发投入的薪酬支出占研发人员总薪酬的比例分别为 94.96%、95.63%和 87.61%。

发行人根据 2023 年 11 月发布的《监管规则适用指引——发行类第 9 号：研

发人员及研发投入》，结合所属部门性质、岗位职责、参与研发项目情况和对研发项目实际贡献，将当期研发工时占比不低于 50%的人员认定为研发人员。

2025 年末，发行人研发人员共 38 名，其中 14 名为全时研发人员，24 名为非全时研发人员。

2025 年发行人非全时研发人员的研发工时占比较高，研发工时占比大于 90%的为 18 人，研发工时占比位于 60%至 90%之间的为 6 人。因此，非全时研发人员的研发工时占比均大于 50%，符合研发人员的认定标准。

综上，发行人的研发人员为专职从事研发工作的员工，且研发工时占比大于 50%，满足研发人员的认定标准。

**3、董监高薪酬计入研发费用的金额及占比、计入研发费用的相关依据及合理性**

**（1）董监高薪酬计入研发费用的金额及占比的情况**

报告期内，发行人存在董监高薪酬计入研发费用的情形。研发部门是发行人核心部门，部分研发人员除参与研发活动外，担任发行人董监高，主管公司研发部门管理工作，同时参与具体项目研发，根据项目工时归集人员薪酬至研发费用。董监高薪酬计入研发费用的具体人员情况如下：

| 姓名 | 部门 | 岗位 | 董监高任职情况 |
| --- | --- | --- | --- |
| 金伟丽 | 临床研究中心 | 首席医学官 | 董事、高级副总经理 |
| 刘世峰 | 研发中心 | 副总经理 | 副总经理 |
| 王代娣 | 临床研究中心 | 副总监 | 报告期内监事 |
| 吴小翠 | 注册部 | 注册主管 | 报告期内监事 |
| 张强（已离职） | 研发中心 | 副总经理 | 董事、副总经理 |
| 李秀珍（已离职） | 研发中心 | 副总经理 | 董事、副总经理 |
| 易天（已离职） | 研发中心 | 首席化学官 | 副总经理 |

2023 年至 2025 年上述人员研发薪酬（包括计入研发费用和开发支出的薪酬）的金额占其总薪酬的比例如下：

单位：万元、%

| 序号 | 姓名 | 备注 | 2025 年度 | | | 2024 年度 | | | 2023 年度 | | |
|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|
| | | | 薪酬总额 | 计入研发费用金额 | 占比 | 薪酬总额 | 计入研发费用金额 | 占比 | 薪酬总额 | 计入研发费用金额 | 占比 |
| 1 | 金伟丽 | / | 410.10 | 344.94 | 84.11 | 402.10 | 369.41 | 91.87 | 400.10 | 394.10 | 98.50 |
| 2 | 刘世峰 | 2025 年 5 月入职 | 111.84 | 86.56 | 77.40 | - | - | - | - | - | - |
| 3 | 王代娣 | 2025 年 5 月不再担任监事 | 16.67 | 9.86 | 59.16 | 43.41 | 39.57 | 91.16 | 56.57 | 56.41 | 99.71 |
| 4 | 吴小翠 | 2025 年 5 月不再担任监事 | 5.33 | 4.09 | 76.80 | 13.48 | 11.67 | 86.61 | 13.58 | 13.03 | 95.99 |
| 5 | 张强 | 2025 年 4 月离职 | 33.37 | 33.37 | 100.00 | 105.74 | 105.74 | 100.00 | 98.56 | 92.71 | 94.06 |
| 6 | 李秀珍 | 2023 年 1 月离职 | - | - | - | - | - | - | 2.28 | 2.28 | 100.00 |
| 7 | 易天 | 2023 年 9 月离职 | - | - | - | - | - | - | 22.26 | 14.36 | 64.50 |
| **合计** | | | **577.31** | **478.83** | **82.94** | **564.73** | **526.39** | **93.21** | **593.35** | **572.89** | **96.55** |

注：薪酬总额及计入研发费用金额为其担任董事、监事、高级管理人员期间的金额。

2025 年董监高薪酬计入研发费用的比例相比其他年份降低的原因主要系甲磺酸普雷福韦片产品 2024 年 10 月取得药品注册批件后，临床三期尚未结束，工时内容中包含部分与临床研究不直接相关的工作，基于审慎原则相关工时不计入研发工时，对应人员工资计入管理费用。

**（2）董监高薪酬计入研发费用的相关依据及合理性**

报告期内，在董事、监事和高级管理人员中，金伟丽为董事、高级副总经理、首席医学官，负责临床试验工作；刘世峰、张强、李秀珍、易天曾先后任职研发副总经理，负责研发管线的技术研究与开发工作；王代娣报告期内任监事、临床研究中心副总监，负责执行临床试验工作；吴小翠报告期内任监事、注册主管，负责执行药品注册申报工作；上述人员均承担了研发方面重要的职责，其薪酬计入研发费用具备合理性。发行人根据经审核的研发工时统计表中投入研发工作的时间情况，将上述人员薪酬在各项目中进行区分和分配，相应计入研发费用、管理费用和营业成本中。

同行业上市公司披露董监高薪酬计入研发费用的情况如下：

| 公司名称 | 董监高参与研发的薪酬分摊的相关表述 | 分摊方式 |
| --- | --- | --- |
| 诺泰生物 | 金富强作为公司总经理、核心技术人员、研究院院长，承担了公司管理及研发的职能。在研发方面，其主要负责公司总体研发方向把握，重难点技术攻关决策等工作，公司将金富强基本薪酬的 50%计入研发费用，50%计入管理费用。姜建军、童梓权、谷海涛均为公司副总经理，且均为公司核心技术人员，承担了公司研发及管理职能。姜建军为公司研究院副院长，负责公司多肽研发与生产管理工作，其基本薪酬的 60%计入研发费用，40%计入管理费用；童梓权具有丰富的医药全产业链的工作和管理经验，在公司负责质量体系建立及管理、原材料及制剂的中试放大和工艺验证等工作，其基本薪酬的 60%计入研发费用，40%计入管理费用；谷海涛作为公司核心技术人员，参与取得公司多项发明专利，是中国生化制药工业协会多肽分会第一届理事会副理事长，其在研发方面主要负责公司多肽药物研究及前期立项调研等工作，其基本薪酬的 50%计入研发费用，50%计入管理费用 | 根据岗位职责确定固定的薪酬分摊比例 |
| 宣泰医药 | 发行人及保荐机构关于审核问询函的回复中披露：发行人董监高中，李坤、林建红系公司的核心技术人员。李坤为副总经理，负责研发部门制剂部的工作，因此全部计入研发费用。林建红为副总经理，负责研发部门 QA 部的工作，因此全部计入研发费用 | |
| 华昊中天 | 唐莉（Tang Li）、邱荣国（Qiu Rongguo）等员工既是核心的技术人员，又是统管公司各类经营管理工作的高管，因此存在同时从事研发、管理及销售工作的情况。报告期内，此类高管的薪酬根据其工时表记录在研发费用、销售费用和管理费用 | 根据实际工时确定薪酬分摊比例 |
| 益方生物 | 王耀林（Yaolin Wang）、江岳恒（Yueheng Jiang）、代星（Xing Dai）及其一致行动人张灵（Ling Zhang）等四人作为发行人核心研发人员同时也是发行人的高管，因此也负责发行人日常运营和管理，对于上述四人该部分管理职能对应的薪酬以工时为主要依据，同时结合市场上可比高管管理职能薪酬的情况，最终确定薪酬中管理费用的部分 | |

| 公司名称 | 董监高参与研发的薪酬分摊的相关表述 | 分摊方式 |
| --- | --- | --- |
| 百合医疗 | 同时从事研发活动的管理人员主要为王晓东、姜建明、陈建华等公司核心技术人员， 其担任子公司总经理等管理岗位，薪酬成本中的基本工资按照工时进行分摊分别计入研发费用和管理费用，管理层奖金部分不进行分摊，全部计入管理费用 | |
| 之江生物 | 报告期内发行人总经理、研发中心总监邵俊斌同时兼具研发和管理职能，其作为发行人核心技术人员主要承担研发工作，同时履行总经理对应的管理职责。发行人在财务核算时根据其参与研发项目的工时数将其薪酬在研发费用及管理费用中进行分摊 | |

同行业上市公司诺泰生物、宣泰医药根据岗位职责将董监高薪酬按照固定比例分摊计入研发费用，华昊中天、益方生物、百合医疗、之江生物根据实际工时确定薪酬分摊比例。

发行人参与研发的董监高人员岗位为全职研发岗位，金伟丽、刘世峰、张强、李秀珍、易天作为研发相关的高级副总经理、副总经理，承担的管理职能均围绕着研发工作；王代娣、吴小翠分别负责临床试验及药品注册申报工作，任职监事的工作量较少。若按照岗位职责确定薪酬分摊的固定比例可能与研发工时、非研发工时的实际投入情况不符，且相关薪酬计入各研发项目缺少工时依据。根据发行人内部控制制度，董监高人员根据工作内容按月填写工时，系统记录填报的工时与对应的工作内容。

综上，将负责或参与研发工作的董监高薪酬依据工时计入研发费用符合行业惯例，发行人将实际从事研发活动的董监高人员薪酬计入研发费用的依据充分，符合会计准则及行业惯例。

**（八）报告期各期研发物料的生产采购金额、是否存在出入库跨期情形，研发物料在研发项目中分摊的相关依据和方法，发行人对研发物料采购、领用、盘点等方面的管理内控措施，研发物料到货后一次性计入当期损益的会计处理是否符合《企业会计准则》的规定和行业惯例**

**回复：**

**1、报告期各期研发物料的生产采购金额、是否存在出入库跨期情形**

公司采购的研发物料主要包括原料药、其他临床用药（含对照药、包辅料、安慰剂等）、临床前试验材料等，其中原料药通过委外或自主生产为制剂后用于临床研究。2023 年至 2025 年公司采购的研发物料按照类型列示见下表：

单位：万元、%

| 项目 | 2025 年度 | | 2024 年度 | | 2023 年度 | |
|---|---|---|---|---|---|---|
| | 采购金额 | 占比 | 采购金额 | 占比 | 采购金额 | 占比 |
| 原料药 | 172.83 | 52.16 | 54.04 | 30.61 | 211.87 | 54.86 |
| 临床前试验材料 | 57.69 | 17.41 | 99.25 | 56.22 | 161.86 | 41.91 |
| 其他临床用药 | 100.81 | 30.43 | 23.23 | 13.16 | 12.50 | 3.24 |
| **合计** | **331.33** | **100.00** | **176.52** | **100.00** | **386.23** | **100.00** |

公司将研发物料到货后一次性计入当期损益。上表可见，原料药占研发物料采购总额的比重较高。

报告期内主要原料药采购入库、出库、结存情况见下表：

单位：万元、kg

| 项目名称 | 供应商 | 项目 | 原料药 | | |
|---|---|---|---|---|---|
| | | | 2025 年 | 2024 年 | 2023 年 |
| 注射用 MB07133 | 浙江横店普洛进出口有限公司 | 入库数量 | 28.65 | - | - |
| | | 入库金额 | 172.83 | - | - |
| | | 领料数量 | 11.39 | - | - |
| | | 领料金额 | 68.71 | - | - |
| | | 期末数量 | 17.26 | - | - |
| | | 期末金额 | 104.13 | - | - |
| 富马酸海普诺福韦片 | 浙江横店普洛进出口有限公司 | 入库数量 | - | - | 36.64 |
| | | 入库金额 | - | - | 161.25 |
| | | 领料数量 | 14.37 | 6.37 | 1.36 |
| | | 领料金额 | 63.26 | 28.03 | 6.00 |
| | | 期末数量 | 14.53 | 28.91 | 35.28 |
| | | 期末金额 | 63.96 | 127.22 | 155.25 |
| XTYW001 | 成都通德药业有限公司 | 入库数量 | - | 2.31 | 0.55 |
| | | 入库金额 | - | 54.04 | 50.45 |
| | | 领料数量 | 1.85 | 0.26 | 0.50 |
| | | 领料金额 | 43.26 | 0.19 | 45.95 |
| | | 期末数量 | 0.25 | 2.10 | 0.05 |
| | | 期末金额 | 15.08 | 58.34 | 4.49 |
| 甲磺酸普雷福韦片 | 普洛康裕 | 入库数量 | - | - | - |
| | | 入库金额 | - | - | - |

| 项目名称 | 供应商 | 项目 | 原料药 | | |
|---|---|---|---|---|---|
| | | | 2025 年 | 2024 年 | 2023 年 |
| | | 领料数量 | - | 13.51 | 3.12 |
| | | 领料金额 | - | 55.87 | 12.90 |
| | | 期末数量 | - | - | 13.51 |
| | | 期末金额 | - | - | 55.86 |

上表中的出入库时间均为实物出入库时间，领料金额及期末金额系根据实物出库情况模拟计算的金额。公司收到研发物料后，及时入库，到货后一次性计入当期损益，报告期内研发物料入库不存在跨期情况。因研发项目周期长，原料药随研发项目进展逐步消耗，存在跨年度领用原料药的情形。公司采购原料药的时间综合考虑了预计临床研究进展时间、制剂和原料药的库存数量、供应商生产周期，因此采购入库时点通常早于出库时点。此外，供应商生产每批原料药的数量为固定数量，因此采购数量通常高于临床实际需求数量，导致部分原料药产生结存。

2023 年末至 2025 年末，表中模拟的原料药实物库存的价值分别为 215.60 万元、185.56 万元、183.17 万元，相关研发物料根据《中华人民共和国药品管理法》不能用于销售，仅能用于试验，公司已在研发物料到货后一次性计入当期损益。公司根据临床进展持有原料药库存具有合理性。

**2、研发物料在研发项目中分摊的相关依据和方法，发行人对研发物料采购、领用、盘点等方面的管理内控措施**

**（1）采购管理及核算**

公司根据内部控制制度要求执行采购，由研发部门根据物料需求按照研发项目填写《请购单》，经使用部门负责人审核，并依请购核准权限报有关领导签字批准后，送采购部门；采购部门与供应商进行价格谈判、制定及协商采购合同；货物到货后，保管员会同使用部门根据采购文件核对货物名称、规格并清点数量或测量重量，由质量部门对质量检验合格后，保管员及时在库存系统上进行登记；财务部根据请购单、采购合同、入库单等依据确认存货及供应商应付账款。

**（2）领料管理及核算**

对于研发物料，到货后由研发人员提交纸质领料申请，注明研发材料种类及

数量、所属研发项目等信息，经研发部门领导审批通过后交由库管。同时，研发人员在库存系统提交研发领料单并注明研发项目，经库管审核后库存系统中的研发物料即出库。财务部根据研发领料单中记录的研发项目结转存货并确认研发费用，研发物料在到货后一次性计入当期损益。研发领料单的研发项目与请购单中的研发项目基本一致，少量用于临床前研究的物料为多个研发项目共用，领料单记录为研发公共项目（2023 年至 2025 年均不超过 25 万元），财务部根据研发项目工时的占比进行分摊。

对于研发物料在到货后实物未及时领用的，以及经加工后入库的研发制剂等研发实物，库管建立电子台账登记实物入库、领用及结存情况；实物出库时，由研发人员提交纸质研发领料单，并经研发部门领导审批后，交由库管办理实物出库，并登记电子台账；实物入库时，由经办人员提交入库单，库管确认实物数量与入库单一致后，办理实物入库并登记电子台账。

**（3）盘点管理**

公司的盘点包括月度盘点、季度盘点、年中盘点、年终盘点，盘点期间暂停收发物料。对于盘盈的存货及盘亏或毁损的存货应分清责任，经批复后按规定进行账务处理。每个季度末财务人员参与监盘，将账面数与实盘数进行核对，以保证账实相符。

综上，公司与研发物料相关的内控管理措施完善，并在报告期内得到有效执行；公司的研发物料依据研发项目进行采购和领用，根据研发领料单的项目内容确认研发费用的会计处理依据充分。

**3、研发物料到货后一次性计入当期损益的会计处理是否符合《企业会计准则》的规定和行业惯例**

根据《企业会计准则第 1 号——存货》的规定，存货同时满足下列条件的，才能予以确认：（一）与该存货有关的经济利益很可能流入企业；（二）该存货的成本能够可靠地计量。

公司研发部门根据研发项目的需求购入研发用料、临床对照药及原料药。考虑到采购研发用料、临床对照药及原料药仅用于研发活动，不存在对外销售的情况。公司外购的研发用料、临床对照药及原料药在到货时不满足未来经济利益“很

可能流入”的定义，不满足存货确认的条件。另外，外购研发用料、临床对照药及原料药会导致企业的经济利益流出，同时其成本能够可靠计量，因此公司基于谨慎性原则，在研发用料、临床对照药及原料药到货后一次性计入当期损益。公司的会计处理方式如下：

在研发用料、临床对照药及原料药入库时：

借：库存商品—原料

应交税费—增值税—进项税额

贷：应付账款/预付账款

月末结转当月入库的研发用料、临床对照药及原料药：

借：研发费用/营业成本

贷：库存商品—原料

同行业公司艾力斯、百奥泰、前沿生物、微芯生物等研发物料的会计处理案例如下：

| 公司名称 | 会计处理方式 |
| --- | --- |
| 艾力斯 | 艾力斯严格按照《临床试验药物管理制度》等法规的要求，采购临床对照药仅用于研发活动，不对外销售。艾力斯外购的临床对照用药，在到货时不满足未来经济利益“很可能流入”的定义，不满足存货确认的条件。另外，外购临床对照用药会导致企业的经济利益流出，同时其成本能够可靠计量，因此艾力斯在临床对照用药到货后计入当期损益，即材料费。 |
| 百奥泰 | 在临床对照药到货时，一次性计入当期损益，即确认为研发费用。基于谨慎性的考虑，临床对照药到货后采取直接计入损益的账务处理方式，符合相关会计准则的要求。 |
| 前沿生物 | 对于使用目的明确、用于研发的物料，在采购时将相应耗材费用直接计入开发支出或研发费用。因此根据临床研发项目的需要购入研发用耗材发生的费用，直接计入当期开发支出和研发费用。 |
| 微芯生物 | 研究者发起的临床试验（IITs）提供试验药、对照药，系临床研究者自发开展的不以药品注册上市为目的的临床试验，目的是为了探索新适应症研究，并未取得临床批件，属于研究阶段的范畴，在发生时计入研发费用。 |

综上，公司根据自身业务情况对研发用料、临床对照药及原料药的采购、耗用等进行了谨慎、恰当的会计处理，与同行业上市公司的会计处理保持一致，符合《企业会计准则》的相关规定。

**（九）结合主要产品管线的研发进展说明报告期内研发投入金额大幅下滑的具体原因，报告期内发行人研发费用与税务加计扣除数的差异情况，并说明差**

异的合理性

**1、结合主要产品管线的研发进展说明报告期内研发投入金额大幅下滑的具体原因**

2023 年、2024 年及 2025 年，发行人研发投入构成及变动情况如下：

单位：万元

| 项目 | 2025 年度 | | 2024 年度 | | 2023 年度 | |
|---|---|---|---|---|---|---|
| | 金额 | 占比 | 金额 | 占比 | 金额 | 占比 |
| 试验费 | 4,311.50 | 70.34 | 1,931.20 | 50.71 | 3,988.18 | 60.13 |
| 折旧摊销费 | 190.82 | 3.11 | 338.07 | 8.88 | 696.19 | 10.50 |
| 材料费 | 331.33 | 5.41 | 176.52 | 4.64 | 386.23 | 5.82 |
| 人工费 | 1,060.64 | 17.30 | 1,199.53 | 31.50 | 1,181.67 | 17.82 |
| 其他 | 234.85 | 3.83 | 163.20 | 4.29 | 380.00 | 5.73 |
| **合计** | **6,129.14** | **100.00** | **3,808.52** | **100.00** | **6,632.28** | **100.00** |

公司研发费用主要由试验费、折旧摊销费、材料费、人工费等构成，其中，试验费、折旧摊销费和人工费占研发投入的比例较高，合计占比分别为 88.45%、91.09%和 90.76%。

2024 年公司研发投入较 2023 年下降 42.58%，主要系试验费、折旧摊销费下降较多。2025 年研发投入较 2024 年上涨 60.93%，主要系 MB07133 单药项目和 HTS 项目启动 II/III 期无缝连接的临床试验，导致试验费上涨。

**（1）试验费变动分析**

2023 年至 2025 年，发行人主要项目的试验费投入变动情况如下：

单位：万元

| 项目 | 2025 年 | 同比增长 | 2024 年 | 同比增长 | 2023 年 |
|---|---|---|---|---|---|
| PDF | 942.90 | 6.01% | 889.45 | -12.61% | 1,017.81 |
| MB07133 | 2,053.27 | 1,065.69% | 176.14 | -37.43% | 281.52 |
| MB07133 联合用药 | 69.01 | -61.27% | 178.17 | -67.99% | 556.61 |
| HTS | 803.42 | 127.06% | 353.84 | -71.65% | 1,248.00 |
| XTYW001 | 88.15 | -36.13% | 138.03 | -71.90% | 491.29 |
| 其他项目 | 354.75 | 81.39% | 195.57 | -50.23% | 392.95 |
| **总计** | **4,311.50** | **123.25%** | **1,931.20** | **-51.58%** | **3,988.18** |

2024 年公司研发投入合计 3,808.52 万元，其中包括研发费用 2,608.41 万元，

开发支出 1,200.11 万元，较 2023 年下降 2,823.76 万元，同比下滑 42.58%，主要系试验费下降 2,056.98 万元，占下降金额比例为 72.85%。2024 年以来，公司将主要资源集中在已申请 NDA 的项目甲磺酸普雷福韦片，导致其他在研管线的推进有所延迟。

2025 年 1-6 月，发行人研发投入金额较低，为 1,268.62 万元，主要原因是公司 MB07133 单药项目和 HTS 项目完成 II 期临床试验后，与 CDE 就 III 期临床方案进行沟通后，前述项目 II/III 期无缝连接临床试验于 2025 年下半年启动，导致 2025 年 1-6 月研发费用较低。

2024 年 11 月及 2025 年 3 月公司完成新一轮股权融资，取得股权融资款 3.13 亿元，此背景下，公司全面推进 MB07133 和 HTS 两个项目的临床试验工作，发行人试验费投入大幅增长。

**（2）折旧摊销费变动分析**

2023 年至 2025 年，发行人研发费用中折旧摊销费持续下降，主要系合并凯华公司产生的非专利技术摊销影响，具体如下：

单位：万元

| 项目 | 2025 年 | 2024 年 | 2023 年 |
|---|---|---|---|
| 折旧摊销<br>（不含凯华公司非专利技术） | 190.82 | 214.88 | 205.75 |
| 凯华公司非专利技术折旧摊销 | - | 123.19 | 490.45 |
| **合计** | **190.82** | **338.07** | **696.20** |

剔除凯华公司非专利技术折旧摊销后，2023 年、2024 年和 2025 年发行人计入研发投入的折旧摊销分别为 205.75 万元、214.88 万元和 190.82 万元，整体波动不大。

各期间凯华公司非专利技术折旧摊销下降较多，主要系 1）MB07133 非专利技术于 2023 年 10 月到期摊销结束；2）甲磺酸普雷福韦片和 CE-磷苯妥英钠注射液获批上市后，相关非专利技术折旧摊销计入生产成本，不再计入研发投入。

**2、报告期内发行人研发费用与税务加计扣除数的差异情况，并说明差异的合理性**

根据财政部、税务总局联合发布的公告 2023 年第 7 号《关于进一步完善研

发费用税前加计扣除政策的公告》，自 2023 年 1 月 1 日起，企业开展研发活动中实际发生的研发费用，未形成无形资产计入当期损益的，在按规定据实扣除的基础上，再按照实际发生额的 100%在税前加计扣除；形成无形资产的，按照无形资产成本 200%在税前摊销。

报告期发行人向税务机关申请研发费用加计扣除优惠政策的研发费用金额与发行人实际发生的研发费用金额之间的差异及原因列示见下表：

单位：万元

| 项目 | 2025 年度 | 2024 年度 | 2023 年度 |
| --- | --- | --- | --- |
| 财务报表研发费用金额① | 6,129.14 | 2,608.41 | 6,209.60 |
| 纳税申报表研发加计扣除基数② | 5,930.74 | 2,458.95 | 5,658.51 |
| 差异金额③=①-② | 198.40 | 149.47 | 551.09 |
| 其中：未加计扣除的折旧摊销费（房屋折旧及租赁费、授权引进无形资产摊销） | 124.32 | 111.28 | 471.68 |
| 其中：未加计扣除的人工费（职工教育费、福利费） | 4.10 | 19.42 | 35.72 |
| 其中：未加计扣除的其他费用 | 69.98 | 18.77 | 43.69 |
| 纳税申报表研发加计扣除金额④ | 5,185.54 | 2,375.36 | 5,177.23 |
| 差异金额⑤=②-④ | 745.20 | 83.58 | 481.28 |
| 其中：临床试验费用以外的委外研发费用按照 80%加计扣除⑥ | 745.20 | 83.58 | 481.28 |

发行人研发费用账面金额与企业所得税年度申报中申请加计扣除的研发费用金额之间的差异主要来源于不满足税务加计扣除要求的研发费用。2023 年度-2025 年度，公司不符合研发费用加计扣除范围的费用主要系：

（1）根据《国家税务总局关于研发费用税前加计扣除归集范围有关问题的公告》（国税[2017]40 号）的规定，用于研发活动的仪器、设备的折旧费可以加计扣除。公司在申报加计扣除时，对于非仪器、设备的折旧费用，如研发办公场所的折旧及租赁费用未进行加计扣除；此外，自 LGND 授权引进的无形资产因仅在公司合并层面确认（单体报表以长期股权投资列示），因此相关摊销未计入单体报表研发费用，未进行加计扣除。

（2）根据《国家税务总局关于研发费用税前加计扣除归集范围有关问题的公告》（国家税务总局公告 2017 年第 40 号）规定，允许加计扣除的人员人工费用指直接从事研发活动人员的工资薪金、基本养老保险费、基本医疗保险费、失

业保险费、工伤保险费、生育保险费和住房公积金。公司在申报加计扣除时，已将非加计扣除人员人工费用范围的支出剔除。

（3）根据《国家税务总局关于研发费用税前加计扣除归集范围有关问题的公告》（国税[2017]40 号）的规定，允许加计扣除的其他费用范围包括与研发活动直接相关的其他费用，如技术图书资料费、资料翻译费、专家咨询费、高新科技研发保险费，研发成果的检索、分析、评议、论证、鉴定、评审、评估、验收费用，知识产权的申请费、注册费、代理费，差旅费、会议费，职工福利费、补充养老保险费、补充医疗保险费。此项扣除金额不得超过可加计扣除研发费用总额的 10%。报告期各期公司发生的部分研发费用不属于前述列举项目范围或超出了可扣除标准，公司在申报研发费用加计扣除时进行了调整扣减。

（4）根据《财政部 国家税务总局 科学技术部关于完善研究开发费用税前加计扣除政策的通知》（财税[2015]119 号）的规定，企业委托外部机构或个人进行研发活动所发生的费用，按照费用实际发生额的 80%计入委托方研发费用并计算加计扣除；新药研制的临床试验费属于自主研发相关的费用，不包含在委外研发费用中。公司在申报研发费用时，委外研发费用按照 80%进行加计扣除。

报告期内，公司研发费用与税务申报研发费用加计扣除金额差异符合税法规定，具有合理性。

**（十）本次申报相较前次申报研发费用金额存在差异的具体原因、对发行人报告期内财务数据的影响，发行人研发相关内部控制的有效性**

报告期内，发行人对研发费用的基础资料进行了梳理，对按照入组进度为基础计算委托研究费用的过程进行了复核，发现部分业务存在研发费用归集不准确的情况，发行人对该类事项进行了调整。

差错更正前后，报告期各期影响列示如下：

单位：万元

| 项目 | 科目 | 调整前 | 调整后 | 变动金额 | 变动金额占调整前金额的比例 | 变动金额占期末总资产或当期净利润的比例[注] |
|---|---|---|---|---|---|---|
| 2022 年 12 月 31 日 | 预付款项 | 756.41 | 779.25 | 22.84 | 3.02% | 0.12% |
| | 应付账款 | 1,928.06 | 1,975.12 | 47.06 | 2.44% | 0.25% |

| 项目 | 科目 | 调整前 | 调整后 | 变动金额 | 变动金额占调整前金额的比例 | 变动金额占期末总资产或当期净利润的比例[注] |
|---|---|---|---|---|---|---|
| | 未分配利润 | -19,166.48 | -19,190.71 | -24.23 | 0.13% | 0.45% |
| 2022 年度 | 研发费用 | 5,485.68 | 5,323.17 | -162.51 | -2.96% | 3.02% |
| 2023 年 12 月 31 日 | 预付款项 | 132.00 | 146.54 | 14.54 | 11.02% | 0.09% |
| | 应付账款 | 2,384.09 | 2,669.61 | 285.52 | 11.98% | 1.86% |
| | 未分配利润 | -25,148.98 | -25,419.96 | -270.98 | 1.08% | 4.35% |
| 2023 年度 | 研发费用 | 5,962.84 | 6,209.60 | 246.75 | 4.14% | -3.96% |

注：预付账款、应付账款占期末总资产的比例；未分配利润、研发费用占净利润的比例

本次差错更正不涉及会计政策变更，主要调整了支付给医院（研究中心）的委托临床研究费用。具体确认原则如下：合同签订后，公司在合同规定的付款时点向医院（研究中心）支付服务款，并在款项支付后确认为预付账款，各期末以累计入组人数为基础计算，扣减前期已结转部分，冲减预付账款确认当期研发费用。

发行人会计差错更正事项的原因主要系相关人员对企业会计准则、应用及解释理解不到位以及工作疏漏，非财务内控缺失所导致，不存在滥用会计政策或者会计估计、操纵、伪造或篡改编制财务报表所依据的会计记录等情形，也不存在故意遗漏或虚构交易、事项从而操作利润、虚增资产的情况。

发行人会计差错更正经第二届董事会第十三次会议审议通过，履行了必要的审批程序。会计差错更正对其财务状况、经营情况无重大影响，符合审慎原则。差错更正事项已在招股说明书中准确、充分披露。

发行人已根据《企业会计准则》的规定，结合实际情况，对报告期内相关会计核算问题进行了整改，以提高财务核算规范性。公司已形成并严格落实独立、健全的财务会计制度和内部控制制度，以进一步提升会计信息质量。申报会计师对公司财务相关的内部控制制度建立及运行进行了审计，并出具《内部控制审计报告》，认为公司于 2025 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。

**二、保荐机构、申报会计师的核查情况**

**（一）说明对发行人研发人员认定准确性，委外研发真实性、必要性，研发费用核算完整性、准确性的核查过程，并发表明确意见**

**1、核查程序**

保荐机构、申报会计师主要执行了以下核查程序：

**（1）发行人研发人员认定准确性**

1）访谈发行人管理层，了解发行人对研发活动、研发部门以及研发人员的认定标准，并与同行业进行比较；

2）了解报告期内发行人研发人员工时填报统计相关的内控制度及实际执行情况，检查研发人员的工时统计情况，了解其具体工作内容，关注研发工时与非研发工时是否明确区分；

3）分析报告期各期研发人员研发工时占比，以及非全时研发人员的数量、占比及变动原因，核查研发人员认定的合规性；将发行人研发人员数量和占比与同行业进行比较；

4）检查董监高薪酬计入研发费用的金额及占比，检查计入研发费用的相关依据及合理性；

5）获取报告期各期发行人研发人员名单，检查所属部门、岗位、学历、专业、工作年限等信息，判断研发人员的相关信息是否与其从事的研发工作匹配；

6）获取研发人员薪酬统计表，核查研发人员薪酬分摊方式，对照研发人员工时统计情况判断薪酬分摊是否准确，检查会计处理是否正确。

**（2）委外研发真实性、必要性，研发费用核算完整性、准确性**

1）了解、评价并测试发行人对研发支出的确认和计量相关的内部控制的设计及执行；获取研发项目立项文件、项目进度日常跟踪管理的相关资料、结项文件等；

2）访谈管理层，了解研发活动开展情况、委外研发的必要性以及报告期内各管线研发投入变动的原因；查阅同行业公司招股书、定期报告，评价发行人委外研发是否符合行业惯例；

3）复核发行人研发费用确认原则和具体方法，评价发行人研发费用确认政策是否符合《企业会计准则》的相关规定，是否符合行业惯例；

4）获取报告期内研发支出明细账，抽样检查明细账中费用的支持性文件，包括合同、发票、付款单据等；查阅主要在研产品临床前试验及临床试验的相关合同，结合临床进度文件和合同条款，复核主要服务项目进度的合理性；

5）检查研发支出中的折旧和摊销费用的分摊、职工薪酬的归集，核对发生的研发支出归集范围是否恰当，研发支出的发生是否真实，是否与相关研发活动切实相关；

6）选取主要供应商函证采购金额、应付/预付款项余额等信息，检查相关费用是否计入恰当的期间；

7）检查预付款项期末余额明细，询问管理层及测试期后实际结算，检查是否存在长账龄预付款项未记入研发支出的情况；

8）抽样检查期后支付的费用，对研发费用进行截止性测试；

9）针对大额研发支出，检查供应商背景资料，对其进行访谈了解经营状况、合作历史、合作真实性、定价原则及公允性、关联关系等情况；

10）了解研发支出资本化政策，与同行业公司政策进行对比，评价其是否恰当；针对重要的资本化研发项目，检查研发立项、研发进度、项目验收等资料，确认研发项目是否符合资本化条件；

11）根据发行人固定资产盘点计划制定监盘计划，并对发行人报告期期末的固定资产盘点活动进行了监盘，并在监盘过程询问了解、观察研发设备等固定资产是否正常运行、是否存在毁损、闲置等情形；

12）查阅发行人所得税纳税申报表等资料，与账面研发投入进行核对分析差异原因；

13）与管理层进行访谈，了解会计差错更正的内容、依据、原因及其合理性，取得并查阅了审议会计差错更正的董事会决议等决策性文件，检查了公司账务处理是否符合准则要求，并检查相关信息的披露是否符合相关会计准则的要求。

**2、核查意见**

经核查，保荐机构、申报会计师认为：

发行人研发人员认定准确，委外研发具有真实性、必要性，研发费用核算完整、准确。

**（二）核查发行人研发费用相关会计处理的准确性，与研发相关内部控制的有效性，并发表明确意见**

**1、核查程序**

保荐机构、申报会计师对发行人研发费用相关会计处理准确性的核查程序见“问题 10、关于研发投入”之“二、保荐机构、申报会计师的核查情况”之“（一）说明对发行人研发人员认定准确性，委外研发真实性、必要性，研发费用核算完整性、准确性的核查过程，并发表明确意见”。

对于研发相关内部控制的有效性，保荐机构、申报会计师主要执行了以下核查程序：

（1）查阅发行人研发活动相关的内部控制制度并访谈相关业务部门，了解研发活动相关的控制流程，对关键控制节点执行穿行测试，评价相关内控制度设计的有效性以及是否得到执行；

（2）对研发业务流程的关键控制节点执行控制测试，通过获取并检查控制测试相关单据，评价内部控制运行的有效性，主要内部控制节点如下：

| 控制节点 | | 单据 |
|---|---|---|
| 研发项目管理 | 研发立项审批 | 项目立项申请审批表、立项前尽职调查表 |
| | 研发预算管理 | 研发项目年度预算执行情况及审批 |
| | 研发进度管理 | 年度进展报告及审批 |
| | 研发成果验收 | 研发项目验收审批表 |
| 研发人员工时管理及薪酬分摊 | 工时填报及审批 | 工时填报内容及工时审批表 |
| | 薪酬分摊入账 | 薪酬分摊计算及审核 |
| | 薪酬发放审批 | 薪酬发放审批单 |
| 委外研发管理 | 委外研发合同审批 | 委外研发合同及审批单 |
| | 委外研发成果验收及费用入账 | 里程碑服务成果资料、出入组明细、检测结算单等 |
| | 委外研发付款 | 费用支付审批 |

| 控制节点 | | 单据 |
| --- | --- | --- |
| 研发物料管理 | 物料采购合同及审批 | 请购单、合同及合同审批单 |
| | 研发物料入库管理 | 入库单及入账凭证 |
| | 研发物料出库管理 | 出库单及入账凭证 |
| 研发资产管理 | 采购研发资产合同及审批 | 资产采购合同及审批单 |
| | 固定资产盘点管理 | 资产盘点报告 |
| | 折旧摊销入账及审核 | 折旧摊销明细表及入账审核 |
| 其他 | 其他研发费用审核及入账 | 其他费用报销审批表及入账审核 |

根据关键控制节点发生的频率确定控制测试的样本量，实施控制测试，评价内部控制运行的有效性。

**2、核查意见**

经核查，保荐机构、申报会计师认为：

发行人研发费用相关会计处理准确，与研发相关内部控制设计及执行有效。

**问题 11 关于无形资产**

根据申报材料：（1）对创新药项目，发行人以递交生产注册申请后（如药品注册申请受理通知书）作为研发费用资本化的起点，以研发项目达到预定用途（如取得注册批件）作为公司研发费用资本化的终点；（2）截至报告期末发行人无形资产中甲磺酸普雷福韦片注册证账面原值为 1,622.79 万元，其中包含了委托博济医药开展的 III 期临床试验的部分费用和折旧摊销费；（3）截至报告期末发行人无形资产中非专利技术账面原值为 6,375.46 万元，主要包括 PDF、MB07133、CE—磷苯妥英钠注射液等专利技术及相关产品授权许可。

请发行人披露：（1）发行人创新药产品的研发和审批过程，各阶段主要研发内容、研发难点、时间周期，获取药品注册申请受理通知书的含义，发行人研发支出资本化会计政策是否符合《企业会计准则》的规定和行业惯例；（2）截至目前甲磺酸普雷福韦片的总投入金额，其中费用化、资本化投入金额及占比情况，甲磺酸普雷福韦片的资本化率及其与同行业可比公司的对比情况；（3）甲磺酸普雷福韦片注册批件无形资产原值核算的主要内容及金额构成情况，药品注册申请受理后甲磺酸普雷福韦片相关研发投入金额规模较大的原因，将博济医药 III 期临床试验相关费用计入开发支出的合理性，开发支出中折旧摊销费是否由 PDF 授权引进时确认的无形资产摊销产生，无形资产摊销费资本化再计入开发支出的合理性，发行人无形资产及开发支出是否存在混入其他成本费用的情形，相关会计处理是否符合《企业会计准则》的规定和行业惯例；（4）产品注册证摊销年限及摊销方法，结合产品注册期限、预期经济利益期限、相应领域产品管线更新迭代情况等方面，说明摊销年限的合理性；（5）发行人各授权引进产品管线及专利技术的付款约定和支付情况（包括但不限于首付款、里程碑款、销售分成等），相应资本化或费用化会计处理的准确性，资本化确认无形资产情况下折旧摊销年限确定的相关依据，结合相关产品管线研发进展及销售情况分析相应无形资产是否存在减值情形，甲磺酸普雷福韦片产品管线确认两项单独无形资产的合理性，发行人与授权引进相关的会计处理是否符合《企业会计准则》的规定和行业惯例；（6）未来各期发行人预计将向授权引进方、合作研发方支付的各产品管线里程碑款及销售分成金额情况，相关支出对发行人持续经营能力的影响。

请保荐机构、申报会计师核查注册证相关无形资产原值核算的准确性，发行

人开发支出及无形资产相关会计处理的准确性，并发表明确意见。

一、发行人披露

（一）发行人创新药产品的研发和审批过程，各阶段主要研发内容、研发难点、时间周期，获取药品注册申请受理通知书的含义，发行人研发支出资本化会计政策是否符合《企业会计准则》的规定和行业惯例

**1、发行人创新药产品的研发和审批过程，各阶段主要研发内容、研发难点、时间周期，获取药品注册申请受理通知书的含义**

创新药产品的研发和审批过程核心分为药物发现、临床前研究、临床研究和药品注册审批阶段，一款创新药从药物发现到取得药品注册证书，平均周期为 10-13 年，其中临床试验阶段周期占比 60-70%。创新药通常需经历的各阶段主要研发内容、研发难点、时间周期见下表：

| 阶段 | 类别 | 主要研究内容 | 研发难点 | 时间周期 |
|---|---|---|---|---|
| 药物发现 | / | 化合物筛选：高通量筛选、合理药物设计、合成海量化合物，初步筛选出具有靶点结合活性的苗头化合物；苗头化合物优化：对苗头化合物进行结构修饰、活性/选择性/药代动力学等方面优化，最终确定候选化合物（PCC） | 候选化合物成药性平衡难（活性、安全性、药代特性三大核心指标） | 1-2 年 |
| 临床前研究 | 非临床药效评价 | 在体外细胞模型、体内动物模型中验证 PCC 的量效关系、时效关系、作用机制、明确适应症的药效学研究 | 非临床药效、安全性及药代动力学方面的评价难点在于模型选择，动物种属选择及剂量的选择等 | 1.5-2 年 |
| | 非临床安全性评价 | 完成单次/重复给药毒性、遗传毒性、生殖毒性、致癌性等支持临床试验的毒理研究 | | |
| | 非临床药代动力学评价 | 完成肝微粒体、肝细胞等体外代谢研究以及动物体内代谢研究，包括初步 DDI 的相关研究，确定 PCC 代谢酶以及体内外的代谢路径为后续人体临床试验方案设计提供依据 | | |
| | 药学评价 | 完成 PCC 的合成工艺路线开发和优化，并进行质量研究，建立原料药的质量标准；制剂处方开发及质量研究，建立质量标准 | 全新 PCC 的合成路线开发难度大，开发合适的制剂处方难度也较大 | |
| | 早期临床方案、研究者手册和临床试验期间风险管理计划 | 临床部需要根据非临床研究数据，设计早期临床研究方案；并撰写研究者手册和临床试验期间风险管理计划 | 需要根据产品特性及非临床研究结果等多学科结合才能设计出合理合适的临床方案 | |
| | 临床试验申请 | 在完成上述所有研究和资料后，向 CDE 提交创新药临床试验申请资料 | 需要根据整个产品研究情况和注册法规制定最优的注册策略 | |
| 临床研究 | I 期临床研究 | ①健康受试者中的单次/多次给药剂量最大耐受性研究；②患者中的单次/多次给药剂量最大耐受性研究及多次给药剂量初步的有效性研 | 在已有国际厂商产品获批的情况下，需要通过创新型的临床试 | 1-1.5 年 |

| 阶段 | 类别 | 主要研究内容 | 研发难点 | 时间周期 |
| --- | --- | --- | --- | --- |
| | | 究 | 验方案设计来充分挖掘产品的差异化疗效及安全性优势，确证产品的临床价值。同时，临床试验执行中也面临患者入组难、疗效验证失败、成本高、数据管理难等一系列研发难点 | |
| | II 期临床研究 | 根据 I 期研究情况，在一定的剂量范围内初步验证临床有效性和安全性，确定最佳给药剂量 | | 1-2 年 |
| | Pre-III 期沟通交流 | 在完成 II 期临床试验后，与 CDE 沟通交流前期研究数据是否支持开展 III 期，以及 III 期临床试验设计是否合理 | | 3-4 个月 |
| | III 期临床研究 | 全面评估长期安全性和有效性 | | 2-3 年 |
| 药品注册审批阶段 | 非临床研究 | 在临床试验期间及 NDA 申报前需要完成的所有非临床研究（如：II 段生殖毒性、致癌性、特殊毒性研究）等 | 根据相关的法规指南以及 CDE 沟通交流中对各专业的要求完成相应的研究，在所有研究结果是正向的情况下，进行获益风险评估，产品的获益大于风险，也是临床所需求的时候才能进行上市生产申报 | 0.5-1.0 年 |
| | CMC 研究 | 随着临床研究进展，药学不断的深入研究（优化合成工艺、处方工艺，杂质研究，质量标准制定全面等）所有研究能达到商业化生产和质量控制。 | | |
| | 临床研究 | 临床也完成所有阶段的临床研究，量效关系清晰、有效性和安全性明确，获益大于风险。 | | |
| | 注册申报 | 按照 CDE 要求整理全套研究资料，进行申报 | | |
| | 审评审批 | 在审评审批期间需要完成注册检验、注册现场核查（研制现场、生产现场、临床试验中心）、审评期间问询回复等；最后获得药品注册证书 | / | 10-12 个月 |

注：表中的时间周期为医药行业创新药研发的平均周期。

上表可见，创新药的评审过程主要包括临床试验申请、Pre-III 期沟通交流以及药品注册审评审批。药品注册申请受理通知书是药品注册申请正式进入审评审批流程的标志性文件，表明申请人提交的新药上市申请材料符合《药品注册管理办法》《药品注册申报资料要求》等法律法规文件形式要件，NMPA 正式受理该申请，承担在法定期限内完成审评审批的法定义务，申请人的研发成果正式进入官方审评审批环节。对于创新药企业而言，获得受理通知书是创新药研发接近成功的重要里程碑，标志着药物的临床试验、药学研究、非临床研究等核心工作已完成，且申报资料通过初步审核，后续仅需要通过技术审评和现场核查即可获批上市。

**2、发行人研发支出资本化会计政策符合《企业会计准则》的规定和行业惯例**

根据公司研发支出资本化会计政策，针对创新药研发项目，具体以取得药品注册申请受理通知书作为研发费用资本化的起点，以研发项目达到预定用途（取得药品注册证书）作为公司研发费用资本化的终点。甲磺酸普雷福韦片于 2023 年 5 月获得药品注册申请受理通知书，满足研发费用资本化起点要求，于 2024 年 10 月取得药品注册证书，达到研发费用资本化终点，开发期间的研发投入计入开发支出，于取得药品注册证书后转为无形资产。

根据《企业会计准则第 6 号——无形资产》，研发费用在开发阶段可以资本化。发行人研发费用资本化会计政策与企业会计准则要求对照如下：

| 序号 | 企业会计准则要求 | 发行人具体情况 |
| --- | --- | --- |
| 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 | 根据行业惯例，发行人以递交生产注册申请（药品注册申请受理通知书）作为研发费用资本化的起点，预计能够完成该无形资产并商业化销售；2024 年 10 月，发行人已取得该药品注册证书，并实现商业化销售 |
| 2 | 具有完成该无形资产并使用或出售的意图 | 发行人具有完成该无形资产并使用或出售的意图；截至 2024 年 10 月，该项无形资产已完成，结束研发费用资本化 |
| 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，应当证明其有用性 | 发行人甲磺酸普雷福韦片已上市销售，能够产生经济利益 |
| 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 | 发行人递交生产注册申请时点已完成关键临床试验，报告期内持续投入研发，已完成该无形资产的开发，并已实现商业化销售 |
| 5 | 归属于该无形资产开发阶段的支出能够可靠地计量 | 发行人研发投入主要包括委托研发费用、研发人员工资以及研发领料，均可可靠计量 |

发行人与同行业公司研发支出资本化的会计处理对比如下：

| 公司名称 | 研发费用资本化会计处理 |
| --- | --- |
| 艾力斯 | 公司以取得新药上市批准作为研发费用资本化起点，以所研发产品达到上市可销售状态作为研发费用资本化终点 |
| 泽璟制药 | 以会计准则规定的五项条件为原则判断，研发费用资本化起点为公司新药研发项目获取国家药品监督管理局核发临床试验批件后开始进行临床试验，研发费用资本化终点为获取新药证书或生产批件前 |
| 诺诚健华 | 研发药品取得国家药监局或国外同类监管机构颁发的正式药品注册证书或其他使得药品可以进入生产和商业化环节的批准，且同时满足上述开发支出资本化条件的情况下进行资本化，否则全部费用化 |

| 公司名称 | 研发费用资本化会计处理 |
| --- | --- |
| 贝达药业 | 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 |
| 微芯生物 | 公司临床试验和药品申报生产的阶段作为开发阶段。开发阶段的起点为在药品上市前取得最后一次临床试验批件，终点为研发项目达到预定用途如取得新药证书或生产批件等 |
| 前沿生物 | 开发阶段以临床III期研究之日起，终点为研发项目达到预定用途如取得新药证书等 |
| 艾迪药业 | 进入III期临床至获得生产批文为止所处的阶段为开发阶段 |

发行人开发阶段的开始节点晚于泽璟制药、贝达药业、微芯生物、前沿生物和艾迪药业，早于艾力斯及诺诚健华，发行人开发阶段的结束时点与同行业公司基本相同。发行人研发支出资本化的会计处理与同行业公司不存在重大差异。

综上，发行人研发支出资本化会计政策符合《企业会计准则》的规定和行业惯例。

**（二）截至目前甲磺酸普雷福韦片的总投入金额，其中费用化、资本化投入金额及占比情况，甲磺酸普雷福韦片的资本化率及其与同行业可比公司的对比情况**

**1、截至目前甲磺酸普雷福韦片的总投入金额，其中费用化、资本化投入金额及占比情况**

截至 2025 年末，发行人甲磺酸普雷福韦片的总投入金额及构成如下：

单位：万元

| 项目 | 金额 | 占累计投入金额比例 |
| --- | --- | --- |
| **累计投入金额** | **17,822.64** | **100.00%** |
| 其中：费用化金额 | 16,199.85 | 90.89% |
| 资本化金额 | 1,622.79 | 9.11% |
| **2023 年至 2025 年投入金额** | **3,949.87** | **100.00%** |
| 其中：费用化金额 | 2,327.08 | 58.92% |
| 资本化金额 | 1,622.79 | 41.08% |

截至 2025 年末，公司已完成甲磺酸普雷福韦片III期临床研究报告并结项，项目累计资本化率为 9.11%。

**2、甲磺酸普雷福韦片的资本化率及其与同行业可比公司的对比情况**

同行业上市公司以进入III期临床作为资本化起点披露创新药资本化率的情况见下表：

单位：万元、%

| 公司名称 | 产品 | 资本化金额 | 累计研发投入 | 资本化率 | 备注 | 资本化时点 |
|---|---|---|---|---|---|---|
| 前沿生物 | 艾博韦泰 | 18,518.32 | 29,325.92 | 63.15 | 已于 2018 年 5 月获批上市，该项目研发投入数据系截至 2020 年 6 月末数据 | 开发阶段以临床III期研究之日起，终点为研发项目达到预定用途如取得新药证书等 |
| 艾迪药业 | ACC007 | 7,944.65 | 10,363.73 | 76.66 | 已于 2021 年 6 月获批上市，该项目研发投入数据系截至 2021 年末数据 | 进入III期临床至获得生产批文为止所处的阶段为开发阶段 |
| 微芯生物 | 西达本胺 | 25,110.31 | 39,307.66 | 63.88 | 截至 2023 年末，治疗外周 T 细胞淋巴瘤和乳腺癌已获批上市，治疗弥漫大 B 细胞淋巴瘤正在上市申请的审评过程中 | 开发阶段的起点为在药品上市前取得最后一次临床试验批件，终点为研发项目达到预定用途如取得新药证书或生产批件等 |
| 微芯生物 | 西格列他钠 | 16,090.89 | 20,165.11 | 79.80 | 截至 2023 年末，单药治疗 2 型糖尿病适应症已获批上市，目前联合二甲双胍治疗 2 型糖尿病正在上市申请的审评过程中 | |
| 键凯科技 | 聚乙二醇伊立替康小细胞肺癌适应症III期临床试验 | 6,433.97 | 15,771.83 | 40.79 | 于 2024 年 10 月药品研发进入III期临床试验阶段并完成首例受试者入组，截至 2025 年 12 月 31 日，小细胞肺癌的III期临床入组进行中，该项目研发投入数据系截至 2025 年 12 月末数据 | 为研究聚乙二醇及其衍生物及应用的生产工艺而进行的有计划的调查、评价和选择阶段的支出为研究阶段的支出，于发生时计入当期损益；大规模生产之前，针对聚乙二醇及其衍生物及应用的生产工艺最终应用的相关设计、测试阶段的支出为开发阶段的支出 |

| 公司名称 | 产品 | 资本化金额 | 累计研发投入 | 资本化率 | 备注 | 资本化时点 |
| --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- |
| 苑东生物 | 优格列汀原料及片剂的开发项目 | 6,105.21 | 11,739.14 | 52.01 | 于 2021 年 11 月开始临床 III 期试验，截至 2025 年 12 月 31 日 III 期单药临床试验已完成并达到预期目标，III 期联合给药临床试验尚未正式开展,该项目研发投入数据系截至 2025 年 12 月末数据 | 针对自行开发的新药及生物药，本公司将临床III期开始或取得临床III期试验批件之前的阶段，界定为研究阶段，发生的研发支出于发生时全部费用化，计入当期损益；临床III期开始或取得临床III期试验批件之后至获取药品注册批件之时的阶段，界定为开发阶段，该阶段的支出予以资本化。针对自行开发的仿制药，公司将全部阶段的研发支出全部费用化，计入当期损益 |
| 华纳药厂 | 乾清颗粒 | 896.36 | 3,093.72 | 28.97 | 于 2025 年 7 月进入III期临床试验阶段，截至 2025 年 12 月 31 日处于临床三期,该项目研发投入数据系截至 2025 年 12 月末数据 | 化药 1 类、化药 2 类：正常申报的在进入III期临床至取得生产批件之间的支出资本化；Ⅱ/Ⅲ期临床联合申报的以达成实质性Ⅱ期临床研究目的后至取得生产批件之间的支出资本化 |
| 神州细胞 | SCT-I10A | 10,474.85 | 74,308.93 | 14.10 | 进入III期临床试验阶段后开始资本化，截至 2025 年 12 月 31 日已获批上市 | 研究阶段的支出于发生时计入当期损益；进入临床试验阶段之后，大规模生产之前，针对药品及疫苗生产工艺最终应用的相关设计、测试阶段的支出为开发阶段的支出，开发阶段的起点为取得临床试验批件并启动临床试验，终点为研发项目达到预定用途 |
| 神州细胞 | SCT800 | 3,403.25 | 25,663.91 | 13.26 | 进入III期临床试验阶段后开始资本化，截至 2025 年 12 月 31 日已获批上市 | |
| 博瑞医药 | BGM0504 三期临床项目 | 26,147.81 | 39,103.07 | 66.87 | 于 2024 年开始临床 III 期试验，截至 2025 年 12 月 31 日处于临床三期阶段，该项目研发投入数据系截至 2025 年 12 月末数据 | 需要临床试验的药品研发项目：研究阶段支出是指药品研发进入III期临床试验(或关键性临床试验)阶段前的所有研发支出；开发阶段支出是指药品研发进入III期临床试验(或关键性临床试验)阶段后的研发支出 |

| 公司名称 | 产品 | 资本化金额 | 累计研发投入 | 资本化率 | 备注 | 资本化时点 |
| --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- |
| 前沿生物 | 艾博韦泰 | 18,518.32 | 29,325.92 | 63.15 | 艾博韦泰资本化开始时点为 2014 年 1 月，即开始临床 III 期研究之日起.截至 2020 年已取得上市许可，该项目研发投入数据系截至 2020 年 6 月末数据 | 开发阶段的起点为开始临床 III 期研究之日，终点为研发项目达到预定用途如取得新药证书等 |
| 吉贝尔 | JJH201501 | 5,813.35 | 15,317.13 | 37.95 | 于 2024 年 5 月开展临床三期，截至 2025 年 12 月 31 日已完成 III 期临床试验，药品注册批件申报工作（NDA）正在筹备中，该项目研发投入数据系截至 2025 年 12 月末数据 | 药品研发在进入临床试验阶段前为药品研发的研究阶段，在开始临床试验起至获得药品注册批件期间为开发阶段。通常情况下，本公司在获得 III 期临床试验批准时即满足资本化条件，其后发生的开发阶段的支出予以资本化 |
| 凯因科技 | KW-136 | 6,439.24 | 9,841.87 | 65.43 | 于 2017 年 4 月取得III期临床试验批件，截至 2020 年已获批上市，该项目研发投入数据系截至 2020 年 12 月末数据 | 对于生物制品和第 1、2 类化学药品自进入三期临床试验至取得生产批件前作为开发阶段，所产生费用予以资本化；对于第 3、4、5 类化学药品的研发，自进入临床试验至取得生产批件前作为开发阶段，所产生费用予以资本化 |
| **平均资本化率** | | | | **46.98** | - | - |

注：资料来源为上市公司公告

以新药上市批准作为研发费用资本化起点的同行业上市公司披露创新药资本化率的情况见下表：

单位：万元、%

| 公司名称 | 产品 | 资本化金额 | 累计研发投入 | 资本化率 | 备注 | 资本化时点 |
| --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- |
| 艾力斯 | 伏美替尼二线治疗 | - | 30,502.37 | - | 已于 2021 年 3 月获批上市，该项目研发投入数据系截至 2021 年末数据 | 公司以取得新药上市批准作为研发费用资本化起点，以所研发产品达到上市可销售状态作为研发费用资本化终点 |

| 公司名称 | 产品 | 资本化金额 | 累计研发投入 | 资本化率 | 备注 | 资本化时点 |
| --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- |
| 诺诚健华 | ICP-723 | - | 21,434.05 | - | 已于 2025 年 12 月获批并实现上市，该项目研发投入数据系截至 2025 年末数据 | 研发药品取得国家药监局或国外同类监管机构颁发的正式药品注册证书或其他使得药品可以进入生产和商业化环节的批准，且同时满足上述开发支出资本化条件的情况下进行资本化，否则全部费用化 |
| 必贝特 | BEBT-908（P02） | 172.39 | 21,903.62 | 0.79 | 于 2025 年 7 月获得国家药品监督管理局附条件批准上市，截至 2025 年 12 月 31 日已获批上市,该项目研发投入数据系截至 2025 年 12 月末数据 | 根据企业会计准则和公司实际情况，本集团以取得新药上市批准作为研发费用资本化起点，把相关在研药品取得新药上市批准前发生的研发支出全部费用化，以所研发产品达到上市可销售状态作为研发费用资本化终点，把相关在研药品取得新药上市批准后至达到上市可销售状态的研发支出全部资本化 |

注：资料来源为上市公司公告

以进入III期临床作为资本化起点的同行业上市公司平均研发投入资本化率为 46.98%。发行人的资本化起点为取得药品注册申请受理通知书，甲磺酸普雷福韦片研发投入资本化率为 9.11%，低于以进入III期临床作为资本化起点的同行业上市公司，高于以新药上市批准作为研发费用资本化起点的同行业上市公司。发行人甲磺酸普雷福韦片产品的资本化率处于同行业区间内，与同行业公司可比。

**（三）甲磺酸普雷福韦片注册批件无形资产原值核算的主要内容及金额构成情况，药品注册申请受理后甲磺酸普雷福韦片相关研发投入金额规模较大的原因，将博济医药 III 期临床试验相关费用计入开发支出的合理性，开发支出中折旧摊销费是否由 PDF 授权引进时确认的无形资产摊销产生，无形资产摊销费资本化再计入开发支出的合理性，发行人无形资产及开发支出是否存在混入其他成本费用的情形，相关会计处理是否符合《企业会计准则》的规定和行业惯例**

**1、甲磺酸普雷福韦片注册批件无形资产原值核算的主要内容及金额构成情况**

公司甲磺酸普雷福韦片注册批件无形资产原值系项目资本化阶段的累计投入，核算的主要内容及金额构成情况如下：

单位：万元

| 项目 | 2024 年 | 2023 年 | 合计 |
|---|---|---|---|
| 试验费 | 863.85 | 9.47 | 873.32 |
| 折旧摊销费 | 141.34 | 92.40 | 233.74 |
| 材料费 | 0.13 | 5.95 | 6.08 |
| 人工费 | 176.43 | 175.07 | 351.49 |
| 其他 | 18.36 | 139.80 | 158.16 |
| **合计** | **1,200.11** | **422.68** | **1,622.79** |

试验费主要系资本化期间博济医药相关的临床III期试验费，金额为 789.70 万元；折旧摊销费主要系 LGND 授权引进时确认的无形资产摊销产生，金额为 215.59 万元；人工费用主要系分摊至本项目的员工薪酬；其他费用系药品注册登记申请相关的费用以及根据研发工时分摊的研发公共费用。

**2、药品注册申请受理后甲磺酸普雷福韦片相关研发投入金额规模较大的原因**

药品注册申请受理后甲磺酸普雷福韦片相关研发投入金额规模较大的原因主要系药品注册申请受理后公司仍在开展临床III期研究。

慢性乙型肝炎抗病毒治疗药物临床试验目的是在评价新药的抗病毒疗效基础上，观察其延缓慢性乙型肝炎疾病进展的有效性及安全性，并判断药物治疗对疾病转归和结局（如减少肝硬化、肝细胞癌等）的影响。由于上市前临床试验的

周期、受试人群范围和数量存在局限性，因此需要确定足够长的试验疗程，才能对新药的疗效和安全性做出客观的评价。

根据 2018 年国家药品审评中心发布的《慢性乙型肝炎抗病毒治疗药物临床试验技术指导原则》第二条临床试验的重点考虑项下第（三）款试验周期“疗效确证临床试验至少应进行 48 周连续用药的试验，在申请注册时需要提供受试者用药至少 48 周的数据及评价结果”，以及在第三条不同开发阶段的试验设计要点项下第（五）随访评估，“在给药结束后 24-48 周持久应答的随访评价”，并结合同类产品（如 TDF、TAF 等）临床试验方案进行设计，并向 CDE 提交Ⅲ期临床试验补充申请后批准的方案。因此，甲磺酸普雷福韦片试验方案设计分为四个阶段，第一阶段双盲试验期（0-48 周），第二阶段双盲试验期（49 周-96 周），第三阶段开放试验期（97 周-144 周），第四阶段随访期（研究结束后继续随访 24 周）。

根据前述指导原则，公司甲磺酸普雷福韦片在完成第一阶段双盲试验期（0-48 周）后即向 CDE 提交药品注册申请并获受理，但公司仍在继续临床Ⅲ期其余三个阶段的研究。

艾米替诺福韦片（TMF）为乙肝治疗一线药物。根据江苏豪森药业集团有限公司 2022 年向 CDE 提交的关于艾米替诺福韦片上市技术评审报告，其以 48 周核心试验数据向 CDE 提交药品注册申请并获受理。根据其临床试验设计方案，受试者共接受 144 周的抗病毒治疗，在完成 96 周双盲期治疗后，所有受试者都将接受 48 周开放的艾美酚胺替诺福韦片治疗。前 48 周为核心试验期，后 96 周为延伸试验期。2022 年上市技术评审报告中的处理意见为：上市后三年内递交关键Ⅲ期研究 HS-10234-301 延伸试验期研究数据。

综上，发行人使用 III 期临床 48 周试验数据提交药品注册申请，符合国家药品审评中心的要求及同行业惯例。

**3、将博济医药 III 期临床试验相关费用计入开发支出的合理性**

根据公司研发费用会计政策，博济医药的费用属于按照合同进度计量的 CRO 临床研究服务费用，相关费用确认方式为：合同约定第一个里程碑节点完成时将其中的 CRO 前期准备费用（即预付款金额及与第一个里程碑节点对应的

付款金额）转入当期费用；后续按合同约定的剩余里程碑节点及对应付款金额确认临床研究费用；项目委托服务结束时，按实际发生的服务结算补差确认在最后一期。

根据公司研发费用资本化政策：针对创新药研发项目，具体以取得药品注册申请受理通知书作为研发费用资本化的起点，以研发项目达到预定用途（如取得药品注册证书）作为公司研发费用资本化的终点。

结合上述两项会计政策，公司将博济医药在资本化期间内达到里程碑节点的相应费用计入开发支出，并于取得注册批件后结转无形资产。博济医药Ⅲ期临床试验费用计入开发支出的具体情况如下：

单位：万元

| 序号 | 合同内容 | 合同里程碑约定 | 里程碑金额（不含税） | 费用确认依据内容 | 费用确认依据的时间 | 是否处于资本化期间 |
|---|---|---|---|---|---|---|
| 1 | III期临床研究主合同 | 病例144周完全出组10日内支付5% | 452.03 | 全部受试者出组明细及出组时间 | 2024年10月受试者全部出组 | 是 |
| 2 | III期临床研究增加 108周访视点的结算协议 | 完成108周访视后一次性支付 | 286.00 | 108周的访视服务从2023年3月开始至2024年10月受试者出组前陆续进行，在受试者全部出组时达到费用确认时点，公司根据与博济医药的沟通结果对已发生的108周访视服务费用进行暂估，2025年5月双方签署书面结算协议，暂估金额与结算协议金额一致 | | 是 |
| 3 | 川北医院结算 | 病例全部出组进行最终结算 | 42.24 | 川北医院受试者出组明细及出组时间 | 2024年9月川北医院最后一例出组 | 是 |
| 4 | 群体药代动力学分析 | 完成报告内容后一次性支付 | 9.43 | 药代动力学分析报告 | 报告完成日期为2024年4月 | 是 |
| **合计** | | | **789.70** | **-** | **-** | **-** |

根据上表所示，公司将上述博济医药III期临床试验相关费用计入开发支出，相关会计处理准确。

**4、开发支出中折旧摊销费是否由 PDF 授权引进时确认的无形资产摊销产生，无形资产摊销费资本化再计入开发支出的合理性**

**（1）开发支出中折旧摊销费的构成**

发行人甲磺酸普雷福韦片开发支出中折旧摊销费主要由 PDF 授权引进时确认的无形资产摊销产生，2023 年及 2024 年金额分别为 92.40 万元、123.19 万元，其他为固定资产折旧及研发用软件摊销。

**（2）无形资产摊销费资本化符合相关会计准则规定**

根据《企业会计准则应用指南》的内容：“无形资产的摊销一般应计入当期损益，但某项目无形资产包含的经济利益通过所生产的产品或其他资产消耗的，其摊销金额应当计入相关资产的成本”，以及“内部开发阶段活动形成的无形资产，其成本由可直接归属于该资产的创造、生产并使该资产能够以管理层预定的方式运作的所有必要支出组成。可直接归属于该资产的成本包括：开发该无形资产时耗费的材料、劳务成本、注册费，在开发该无形资产过程中使用的其他专利权和特许权的摊销”。

公司引入 PDF 后，持续推进 PDF 研发管线，并于 2024 年 10 月取得药品注册证书。因此，公司自 LGND 引进的产品和技术授权，其直接受益对象为 PDF 研发管线，在资本化阶段以前，无形资产摊销计入研发费用；资本化阶段内，无形资产摊销计入开发支出。

**（3）同行业公司的会计处理**

同行业公司前沿生物艾博伟泰项目以开始 III 期临床试验时点作为开发阶段起点，以取得产品商业化批文作为开发阶段终点，期间开发支出资本化包括固定资产折旧和无形资产摊销，具体如下：

单位：万元

| 项目 | 2018 年 1-5 月 | 2017 年 | 2016 年 | 2015 年 | 2014 年 |
|---|---|---|---|---|---|
| 研发用固定资产折旧 | 56.98 | 136.59 | 139.56 | 146.06 | 133.31 |
| 无形资产-专利权摊销 | 441.77 | 1,117.95 | 1,117.95 | 1,117.95 | 1,117.95 |
| 无形资产-ERP 软件摊销 | 2.04 | 4.89 | 4.89 | 4.89 | 0.27 |
| **合计** | **500.79** | **1,259.44** | **1,262.40** | **1,268.90** | **1,251.53** |

注：资料来源为前沿生物公司公告。

前沿生物艾博伟泰项目“开发支出”中“折旧摊销”主要为专利权摊销。该专利权为股东以“艾博卫泰”项目专利技术对前沿有限出资，包含艾博韦泰 1 项中国专利、2 项美国专利。

上市公司贝达药业 2018 年年报附注 12 中无形资产摊销本年计提金额与附注 49 现金流量表补充资料中的“无形资产摊销”金额进行勾稽分析，贝达药业存在无形资产摊销资本化的情形，无形资产 2018 年摊销金额 6,317 万元，费用化无形资产摊销金额 5,550 万元，资本化无形资产摊销金额 667 万元。

发行人相关会计处理与同行业公司相比不存在差异。

综上，公司授权引进的无形资产摊销，属于取得药品注册许可证前所发生的必要支出，属于公司自行研发 PDF 产品的必要成本，将该无形资产摊销进行资本化符合《企业会计准则》的规定；且与同行业上市公司的会计处理一致，符合行业惯例。

**5、发行人无形资产及开发支出不存在混入其他成本费用的情形，相关会计处理符合《企业会计准则》的规定和行业惯例**

发行人已建立完善的研发管理制度，包括《研究开发费用管理规定》《研发项目管理办法》《研发项目立项管理办法》《研发项目验收管理办法》等，明确研发项目的内部管理流程，研发部门及财务部逐级对各项研发费用进行审批、归集和处理，根据研发费用支出范围和标准，判断是否属于研发费用并正确进行账务处理，避免将与研发无关的支出在研发投入中列支。对于研究阶段的研发投入，发生时转入当期研发费用；对于开发阶段且满足资本化条件的研发投入，相关支出计入研发支出，并在资本化阶段结束后转入无形资产。

报告期内，发行人对研发项目的立项、执行、核算、验收等均按照内控制度的规定履行了审批程序，研发活动确认依据充分、内控制度得到有效执行，发行人无形资产及开发支出不存在混入其他成本费用的情形。发行人甲磺酸普雷福韦片注册批件无形资产原值系项目资本化阶段的累计投入，核算内容包括资本化期间项目相关试验费、折旧摊销费、材料费和人工费等，均与无形资产的形成直接相关，相关会计处理符合《企业会计准则》的规定和行业惯例。

**（四）产品注册证摊销年限及摊销方法，结合产品注册期限、预期经济利益**

**期限、相应领域产品管线更新迭代情况等方面，说明摊销年限的合理性**

根据发行人会计政策，对于使用寿命有限的无形资产，参考能为公司带来经济利益的期限确定使用寿命。发行人预计产品注册证的受益年限为 10 年，摊销方法为摊销年限内按照直线法进行摊销。

根据《企业会计准则讲解 2010》的相关规定，无形资产的使用寿命包括法定寿命和经济寿命两个方面，有些无形资产的使用寿命受法律、规章或合同的限制，称为法定寿命。经济寿命是指无形资产可以为企业带来经济利益的年限。源自合同性权利或其他法定权利取得的无形资产，其使用寿命不应超过合同性权利或其他法定权利的期限。

根据《中华人民共和国药品管理法实施条例（2026 年修订）》第十七条规定：“药品注册证书、化学原料药批准证书有效期为 5 年。有效期届满，需要继续上市的，应当申请再注册。”

发行人除对甲磺酸普雷福韦片已经采用的晶型和制备工艺进行专利保护外，从稳定性、生物利用度方面深入研究了其它多种不同晶型，保护了可能替代已采用晶型的其它 5 种新晶型。以上专利用于保护甲磺酸普雷福韦片 6 种不同晶型及其制备方法和工艺参数。发行人申请的晶型及制备专利具有较高的技术壁垒，是目前尝试的数十种方案中最优的结果，发行人针对甲磺酸普雷福韦片授权关于晶型、制药用途的专利最早将于 2032 年 9 月到期。

由于乙肝病毒复制的复杂性及感染后产生的 cccDNA 难以从体内彻底清除，发行人甲磺酸普雷福韦片同类药品恩替卡韦（ETV）和富马酸替诺福韦二吡呋酯片（TDF）分别于 2005 年和 2014 年在国内获批上市销售，2024 年销售额分别为 5.16 亿元和 8.97 亿元，截至 2025 年末上述药品注册证的受益年限均超过 10 年。

综上，根据相关法规药品注册证每五年换证，长期有效。发行人申请的相关专利提高了技术壁垒，相关专利最早于 2032 年 9 月到期。发行人结合药品生命周期和专利保护期综合评估后，预计甲磺酸普雷福韦片药品注册证的受益年限为 10 年，并以预计受益年限作为无形资产摊销年限。

可比创新药上市企业新药专利及技术摊销年限情况如下：

| 公司名称 | 无形资产类型 | 摊销年限 |
| --- | --- | --- |
| 贝达药业 | 药品注册证 | 10 年 |
| 前沿生物 | 药品注册证（艾博韦泰项目） | 10 年 |
| 诺诚健华 | 药品注册证（奥布替尼项目） | 10 年 |

综上，发行人开发支出形成的无形资产采取的摊销政策符合企业会计准则要求，摊销年限与同行业公司具有可比性，具有合理性。

**（五）发行人各授权引进产品管线及专利技术的付款约定和支付情况（包括但不限于首付款、里程碑款、销售分成等），相应资本化或费用化会计处理的准确性，资本化确认无形资产情况下折旧摊销年限确定的相关依据，结合相关产品管线研发进展及销售情况分析相应无形资产是否存在减值情形，甲磺酸普雷福韦片产品管线确认两项单独无形资产的合理性，发行人与授权引进相关的会计处理是否符合《企业会计准则》的规定和行业惯例**

**1、发行人各授权引进产品管线及专利技术的付款约定和支付情况（包括但不限于首付款、里程碑款、销售分成等），各授权引进产品管线及专利技术资本化或费用化会计处理的准确性，资本化确认无形资产情况下折旧摊销年限确定的相关依据**

**（1）截至 2025 年末，发行人各授权引进产品管线及专利技术已支付的相关款项具体情况**

| 研发项目 | 授权方 | 款项性质 | 付款约定 | 支付情况 | 会计处理 |
|---|---|---|---|---|---|
| 甲磺酸普雷福韦片 | LGND | 里程碑款项 | I、2011 年 9 月 1 日前，支付 15 万美元 | 报告期前已支付 | /注 |
| | | | II、在中国境内批准上市之日，支付 400 万美元 | 2025 年 3 月已支付 | 管理费用 |
| | | 专利维护费 | 2.5 万美元/年；2022 年至 2025 年变更为 1 万美元/年 | 2022 年至 2025 年每年已支付 1 万美元 | 研发费用、管理费用、开发支出 |
| | | 销售分成 | 按照累计净销售额的 9%支付（仿制药上市后降 50%） | 截至 2025 年末，已支付截至 2025 年 9 月末的销售分成款，累计支付 83.57 万元 | 营业成本 |
| 注射用 MB07133 | LGND | 里程碑款项 | I、2011 年 9 月 1 日前，支付 35 万美元 | 报告期前已支付 | /注 |
| | | 专利维护费 | 同甲磺酸普雷福韦片，不重复支付 | / | / |
| CE-磷苯妥英钠注射液 | Sedor | 里程碑款项 | I、在合同生效后六十天内支付 70 万美金 | 报告期前已支付 | 无形资产 |
| | | | II、自生效日期起六个月或 Sedor 向 FDA 提交磷苯妥英许可产品时向 Sedor 支付 115 万美金 | 报告期前已支付 | 无形资产 |
| | | | III、Sedor 向 FDA 提交许可磷苯妥英产品的首次申请后，向 Sedor 支付 62.5 万美金 | 报告期前已支付 | 无形资产 |
| | | | IV、收到第一份许可磷苯妥英产品的上市批准后，向 Sedor 支付 62.5 万美金 | 报告期前已支付 | 研发费用 |

注：甲磺酸普雷福韦片及注射用 MB07133 的第一笔里程碑款项在发行人收购凯华公司前，由凯华公司支付，收购凯华公司后相关款项构成无形资产原值的一部分。

**（2）各授权引进产品管线及专利技术资本化或费用化会计处理的准确性，资本化确认无形资产情况下折旧摊销年限确定的相关依据**

1）各授权引进产品管线及专利技术资本化或费用化会计处理的准确性

①资本化会计处理的准确性

I、企业会计准则及相关规定

根据《企业会计准则—基本准则》第二十条规定：“资产是指企业过去的交易或者事项形成的、由企业拥有或者控制的、预期会给企业带来经济利益的资源。前款所指的企业过去的交易或者事项包括购买、生产、建造行为或其他交易或者事项。预期在未来发生的交易或者事项不形成资产。由企业拥有或者控制，是指企业享有某项资源的所有权，或者虽然不享有某项资源的所有权，但该资源能被企业所控制。预期会给企业带来经济利益，是指直接或者间接导致现金和现金等价物流入企业的潜力。”

同时根据《企业会计准则第 6 号—无形资产》的规定，无形资产是指企业拥有或者控制的没有实物形态的可辨认非货币性资产。无形资产同时满足下列条件的，才能予以确认：1、与该无形资产有关的经济利益很可能流入企业；2、该无形资产的成本能够可靠地计量。

根据《监管规则适用指引——会计类第 4 号》外购研发项目的会计处理：“外购研发项目并后续用于自行研发的相关支出，其会计处理应遵守企业内部自行研发支出的资本化政策。若该外购研发项目用于公司自身研究阶段或尚未达到资本化时点的开发阶段，则公司应将其相关支出予以费用化，除非有确凿证据表明可通过将其对外出售等方式，在未来期间很可能给公司带来经济利益流入。”

II、发行人收购凯华公司取得的 LGND 各项专利和产品授权许可符合无形资产确认条件

根据 2011 年 3 月凯华公司与 LGND 签署的协议内容，凯华公司自 LGND 取得专利和产品授权后，可以对外进行分许可，满足“有确凿证据表明可通过将其对外出售等方式，在未来期间很可能给公司带来经济利益流入”的条件。

此外，发行人在获得外购专利和产品授权许可时，Pradefovir 相关专利及专

有技术及 MB07133 相关专利及专有技术相关产品已分别在美国完成了 II 期临床试验及 I 期临床试验。发行人在取得专利和产品授权许可时点，基于当期及未来国内临床需求、产品的核心优势及特点、药物的作用机理、未来商业化计划等因素，对预计未来研究开发成果做出预测。最终发行人判断外购专利和产品授权许可能够有很大潜力带来现金和现金等价物的流入，满足“与该无形资产有关的经济利益很可能流入企业”的条件。与此同时，公司购买专利和产品授权许可所付出的对价即取得的成本，满足“该无形资产的成本能够可靠地计量”的资产确认要件。因此，公司外购专利及专有技术授权符合无形资产的定义。

III、Sedor 各项专利和产品授权许可符合无形资产确认条件

发行人自 Sedor 引入的产品及技术授权中，Sedor 授予的环糊精包合非专利技术作为通用型制剂改良技术，有良好的管线延展性与工艺兼容性，适用于公司多条在研管线的制剂开发与质量优化。该技术发行人已在部分项目的制剂研究与试验中进行尝试，具备跨项目的复用基础。因此，发行人自 Sedor 取得的授权作为一项通用的技术，其经济利益的实现方式不仅限于 CE-磷苯妥英钠注射液取得药品注册许可，还对发行人在制剂开发和质量优化方面产生积极作用，满足“与该无形资产有关的经济利益很可能流入企业”的条件。与此同时，公司购买专利和产品授权许可所付出的对价即取得的成本，满足“该无形资产的成本能够可靠地计量”的资产确认要件。因此，公司外购专利及专有技术授权符合资产的定义。

IV、相关会计处理符合行业惯例

2024 年 2 月发布的《监管规则适用指引——会计类第 4 号》，明确外购研发项目并后续用于自行研发的相关支出，其会计处理应遵守企业内部自行研发支出的资本化政策。经检索案例，《监管规则适用指引——会计类第 4 号》发布后，2023 年及以前年度存在外购研发项目资本化的同行业上市公司存在三类处理方式：1、将资本化相关余额一次性结转当期损益；2、将资本化相关余额一次性计提资产减值损失；3、资本化相关余额以前年度确认无形资产的仍按原摊销年限摊销，资本化相关余额列报开发支出的待达到预定用途之日起转为无形资产。

第一类处理方式（将资本化相关余额一次性结转当期损益）案例见下表：

| 公司名称 | 会计处理方式 |
| --- | --- |
| 亿帆医药 | 公司于 2023 年度将前期外购形成的未达到资本化时点的开发支出项目（YFZ-1DJ 项目期初资本化余额 4,000 万元），将其费用化计入当期损益 |
| 特宝生物 | 公司于 2023 年度将前期外购形成的未达到资本化时点的开发支出项目（AK0706 项目期初资本化金额 1,500 万元），将其费用化计入当期损益 |

第二类处理方式（将资本化相关余额一次性计提资产减值损失）案例见下表：

| 公司名称 | 会计处理方式 |
| --- | --- |
| 步长制药 | 公司于 2023 年度将前期外购形成的未达到资本化时点的开发支出项目计提减值，新增开发支出减值准备 5,792.48 万元 |

第三类处理方式（资本化相关余额以前年度确认无形资产的仍按原摊销年限摊销，资本化相关余额列报开发支出的待达到预定用途之日起转为无形资产）案例见下表，此类案例外购研发项目所处阶段早于自研项目资本化起始点，并将外购研发项目资本化。

| 公司名称 | 研发会计政策 | 外购研发项目的情况 | 管线进展 | 会计处理 | 会计处理原因 |
| --- | --- | --- | --- | --- | --- |
| 丽珠集团（000513.SZ） | 具体研发项目的资本化条件：结合医药行业研发流程以及本公司自身研发的特点，在研发项目取得相关批文（如：根据国家食品药品监督管理总局《药品注册管理办法》的规定所获得的“临床试验批件”、“药品注册批件”或者获得国际药品管理机构的批准等）或达到中试条件时，自取得相关批文或开始中试之后发生的支出，经本公司评估满足开发阶段的条件后，可以作为资本化的研发支出；其余研发支出，则作为费用化的研发支出；外购的技术或配方等，其购买价款确认为开发支出，需要后续研发的，按照上述标准执行 | 公司于 2023 年 3 月 10 日与 OnconicTherapeuticsInc.,（以下简称“Onconic”）签署了《授权许可协议》，根据协议，Onconic 将授予本公司一项独家许可，本公司可在许可区域内开发、制造和商业化钾离子竞争性酸阻滞剂（P-CAB）Zastaprazan（又名为 JP-1366）。许可费用、里程碑金及销售提成本协议生效后，本公司应向 Onconic 支付许可费 1,500 万美元（不可退回的首付款）。在许可产品开发及上市销售阶段，本公司应向 Onconic 支付技术转移费用、相应的开发里程碑金及销售里程碑金共计不超过 11,250 万美元。许可产品在许可区域获批上市销售后，本公司应根据协议向 Onconic 支付相应的销售提成 | 该产品取得授权许可时处于临床前研究阶段，公司 2024 年 2 月已取得药物临床试验批准通知书，2025 年 8 月注册上市许可申请获受理 | 2023 年度、2024 年度及 2025 年度外购研发项目资本化金额分别为 11,019.00 万元、1,445.03 万元、6,834.72 万元，截至 2025 年年末累计资本化金额 19,298.75 万元计入开发支出 | JP1366 项目目前在韩国已获批上市。本公司购买后，负责国内临床试验，经本公司评估，该项目未来经济利益很可能流入企业，因此将其购买价款确认为开发支出 |
| 哈三联（002900.SZ） | 人用药品药品研发项目主要包括新药研制项目、仿制药研制项目、仿制药一致性评价项目、工艺改进项目、增加适应症项目、变更包材项目、增加规格项目等；化药 1 类药品研究阶 | 2023 年 5 月，公司与中国药科大学签署《PPAR 激动剂创新药项目专利、专利申请权及技术成果转让合同》，中国药科大学将其研发的 PPAR（PeroxisomeProliferators- | 该产品取得授权许可时处于临床前研究阶段，2025 年末尚 | 2023 年度，公司将首付款 1,100 万元计入无形资产，2024 年及 2025 年根据摊销年限正 | 企业会计准则第 6 号-无形资产（2006）第四条无形资产同时满足下列条件的，才能予以确认：（一）与该无形资产有 |

| 公司名称 | 研发会计政策 | 外购研发项目的情况 | 管线进展 | 会计处理 | 会计处理原因 |
| --- | --- | --- | --- | --- | --- |
| | 段为取得国家药监局III期临床批件之前（含取得之时点）；开发阶段为取得国家药监局III期临床批件之后至获得新药证书或是生产批件并转产之前 | ActivatedReceptors 过氧化物酶体增殖物激活受体）激动剂的相关专利权、专利申请权以及技术成果转让给公司，公司进而进行全球范围内的独占性开发、生产和商业化。本合同首付款和里程碑付款总额为人民币壹亿贰仟万元整（￥120,000,000）。首付款：本合同签订后 20 个工作日内，甲方需一次性向乙方账户支付人民币壹仟壹佰万元整（￥11,000,000） | 处于临床前研究阶段 | 常摊销且不存在减值 | 关的经济利益很可能流入企业；（二）该无形资产的成本能够可靠地计量。公司认为该PPAR激动剂创新药是存在很高的价值的，可以预计潜在的第三方也会认为其有很高价值，并且已在合同中约定了再转让或再授权条款，未来的再转让或再授权的机会是较大的。据此，专利可以单独获利或转让。可以判断这 PPAR 激动剂创新药满足与该无形资产有关的经济利益很可能流入企业；公司购买的 PPAR 激动剂创新药有交易价格，并且可以确定单独售价，满足准则第二条该无形资产的成本能够可靠地计量。综上，可对 PPAR 激动剂创新药资本化 |
| 悦康药业（688658.SH） | 公司开发阶段的具体标准为：公司临床试验和药品生产申报的阶段作为开发阶段。新药研发开发阶段的起点为取得药品 III 期临床试验批件时， | 2022 年 1 月 8 日，公司与中国医学科学院病原生物研究所签订《技术转让（专利权）合同》，合同总价款 5,000.00 万元，中国医学科学院 | 该产品取得授权许可时处于临床前研究阶段， | 2022 年度、2023 年度、2024 年度公司外购研发项目资本化金额分 | 2022 年 1 月 8 日，公司与中国医学科学院病原生物研究所签订《技术转让（专利权）合同》， |

| 公司名称 | 研发会计政策 | 外购研发项目的情况 | 管线进展 | 会计处理 | 会计处理原因 |
| --- | --- | --- | --- | --- | --- |
| | 终点为取得生产批件时；化学仿制药开发阶段的起点为完成生物等效试验（BE）备案时或完成中试时，结束时点为取得生产许可证。公司进入开发阶段的直接相关项目支出，满足资本化条件的，先在“开发支出”科目分项目进行明细核算，在项目达到预定用途时转入“无形资产”科目分项目进行明细核算并开始摊销 | 病原生物研究所将其专利名称为“广谱冠状病毒膜融合抑制剂及其抗艾滋病病毒的应用”和“一种优化病毒膜融合抑制剂的方法及广谱抗冠状病毒脂肽和应用”两项专利的专利权和全球独占权益转让给公司；并承担以下义务：（1）协助公司进行专利的 PCT 申请；（2）协助公司完成多肽药物的 CMC 工艺开发及 GMP 样品的制备；（3）协助公司完成多肽药物的小鼠及其它动物药效学评价；（4）协助公司完成多肽药物的临床前试验；（5）协助并支持公司多肽药物的临床试验申报并提供临床试验的技术指导 | 2022 年进入临床 I 期，2023 年进入临床 II 期，2025 年进入临床III期 | 别为 1,800 万元、800 万元、800 万元，截至 2025 年末，公司按照合同付款进度实际支付 3,400.00 万元，形成开发支出余额 3,400.00 万元 | 合同总价款 5,000.00 万元，合同主要内容为：“中国医学科学院病原生物研究所将其专利名称为“广谱冠状病毒膜融合抑制剂及其抗艾滋病病毒的应用”和“一种优化病毒膜融合抑制剂的方法及广谱抗冠状病毒脂肽和应用”两项专利的专利权和全球独占权益转让给公司，公司受让并支付相应的转让价款。”截至 2025 年期末公司按照合同付款进度实际支付 3,400.00 万元 |
| 迪哲医药（688192.SH） | 具体研发项目的资本化条件：就完成药品研发的开发已经技术团队进行充分论证；管理层已批准药品研发工艺开发的预算；前期市场调研的研究分析说明药品研发工艺所生产的产品具有市场推广能力；有足够的技术和资金支持,以进行药品研发工艺的开发活动及后续的大规模生产；药品研发工艺开发的支出能够可靠地归集。根据公司 2025 年年报披露的各研发项目资本化投入金额判断，创新 | 2020 年 8 月，发行人向 AZAB 购买 DZD0095 知识产权及 DZD2954 的全部知识产权，公司已与 AZAB 签署相关转让协议并取得相关化合物专利的所有权益，相关产品方向及后续研发策略全部由公司自主决策，并自行负责后续开发及商业化 | 该产品取得授权许可时处于临床前研究阶段，截至 2025 年仍为临床前研究阶段 | 2020 年度，公司将 DZD0095 、DZD2954 交易对价计入无形资产，截至 2020 年末，DZD0095 、DZD2954 所对应无形资产账面价值分别为 10,510.00 万元、14,759.46 万元。 | 于 2020 年 8 月，本公司与 AstraZenecaAB 进行知识产权交易，本公司从 AstraZenecaAB 购买 DZD2954 及 DZD0095 的相关知识产权，以公允价值计量计入无形资产，本公司将自主研发的 DZD3969 的相关知识产权以对价人民币 201,885,790.00 元转让 |

| 公司名称 | 研发会计政策 | 外购研发项目的情况 | 管线进展 | 会计处理 | 会计处理原因 |
| --- | --- | --- | --- | --- | --- |
| | 药资本化阶段起点晚于临床III期 | | | 2024年及2025年根据摊销年限正常摊销且不存在减值 | 给AstraZenecaAB，扣除因资产转让发生的增值税进项税额转出3,067,832.80元，资产处置的净收益为198,817,957.20元。交易双方以相关知识产权的公允价值确定交易对价，该交易属于关联方交易 |

经查询同行业公司与无形资产或开发支出相关的会计政策，对外购研发项目均资本化的案例见下表（以下会计政策均来源 2025 年年报）

| 公司 | 研发会计政策 |
| --- | --- |
| 大唐药业（920433.BJ） | 内部研究开发支出的资本化时点：A.对于外购的技术项目，因为技术相对比较成熟，以外购成本及相关支出直接予以资本化，其后续的支出亦进行资本化；B．对于不需要进行临床试验的自主研究开发项目，研究阶段的支出全部进行费用化，开发阶段的支出符合研发目标确定、技术可行、相关资源能够支持、研发结果有用等条件的予以资本化。对于需III期及III期以上临床的研究开发项目，以II期临床完成为开发阶段资本化时点；对于需III期以下的临床试验项目以获得临床批件（或视为国家药品监督管理局同意或中试试验以后）为开发阶段资本化时点；对于需上市后临床再评价的研究开发项目，以国家药品监督管理局相关部门受理注册（或视为国家药品监督管理局同意）之后开展药学研究、药理毒理研究为开发阶段资本化时点；对于需开展上市后评价的研究开发项目，以安全性、有效性和质量可控性研究（或视为国家药品监督管理局同意）为开发阶段资本化时点。C．对于自主研究开发与外购技术相结合的项目，在自主研发阶段按自主研发项目（B）的原则处理，至外购技术项目合同履行日起，视同外购项目（A）处理。开发阶段支出确认无形资产的具体时点：开发阶段支出先在“开发支出”科目归集，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，自该项目达到预定用途之日起转为无形资产。以前期间已计入损益的开发支出不在以后期间重新确认为资产 |
| 神奇制药（600613.SH） | 本公司开发支出资本化的具体判断条件如下：①外购药品开发技术受让项目以及公司继续在外购项目基础上进行药品开发的支出进行资本化，确认为开发支出；②属于工艺改进、质量标准提高等，项目成果增加未来现金流入的，其支出全部资本化，确认为开发支出；③公司自行立项药品开发项目的，包括增加新规格、新剂型等的，取得临床批件后的支出进行资本化，确认为开发支出；④属于上市后的临床项目，项目成果增加新适应症、通过安全性再评价、中药保护、医保审核的，其支出予以资本化，确认为开发支出；⑤除上述情况外，其余开发支出全部计入当期损益。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转为无形资产。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 |
| 美诺华（603538.SH） | ②开发阶段支出资本化的具体条件 I.外购药品开发技术以及公司继续在外购技术基础上进行药品开发的支出进行资本化，确认为开发支出；II.公司自行立项药品开发项目(原料药、中间体和制剂的重新注册)的，中试生产阶段后的支出进行资本化，确认为开发支出；III.属于药品上市后再重评价的增加新适应症、改变剂型、改变给药途径，其支出予以资本化，确认为开发支出；IV.对于仿制化学药品，获得生物等效性试验备案之后或与受托研发方签订技术开发合同启动药学研究后的支出进行资本化，确认为开发支出；V.除上述情况外，其余研发支出全部费用化并于发生时计入当期损益 |
| 亚宝药业（600351.SH） | 具体研发项目的资本化条件：（1）外购药品开发技术受让项目的支出进行资本化，确认为开发支出，对于后续发生在该项目上的进一步研究开发支出，应比照自行研究开发支出的会计处理原则，区分其是处于研究阶段还是开发阶段，以及是否已满足资本化条件，作出不同的处理；（2）公司自行立项药品开发项目的，包括增加新规格、新剂型等的，进入III期临床试验阶段后且满足资本化条件时确认为开发支出；（3）属于上市后的临床项目，项目成果增加新适应症、通过安全性再评价、中药保护、医保审核且满足资本化条件 |

| 公司 | 研发会计政策 |
| --- | --- |
| | 时确认为开发支出；（4）仿制药品质量和疗效一致性评价属于开发费用，在取得 BE 试验备案、开始进行 BE 临床试验后且满足资本化条件时确认为开发支出，若豁免 BE 的，一致性评价办公室审核通过豁免后且满足资本化条件时确认为开发支出；，若无需 BE 的，以取得中试 COA 合格报告后且满足资本化条件时确认为开发支出；（5）除上述情况外，其余研发支出全部计入当期损益。资产负债表日预计某项开发支出已经不能给企业带来未来经济利益的，将该项开发支出的账面价值全部转入当期损益 |
| 华特达因（000915.SZ） | 本公司以预计很可能获得药品生产批件作为资本化条件。自行开发的在相关技术取得临床批件以后进入开发阶段，企业合并取得或外购的研发项目以相关交易完成为资本化时点 |
| 仁和药业（000650.SZ） | 内部研究开发支出的资本化时点：①自行或委托研发的项目，包括增加新规格、新剂型等，公司将研发项目进入 II 期临床试验前所处阶段界定为研究阶段,进入 II 期临床时开始资本化；②仿制药研发项目，仿制药品质量和疗效一致性评价属于开发费用，公司将仿制药研发项目取得生物等效性（BE）试验备案前所处阶段界定为研究阶段；在取得生物等效性（BE）试验备案、开始进行等效性（BE）临床试验时开始资本化,若豁免 BE 的，一致性评价办公室审核通过豁免时开始资本化，若无需 BE 的，以取得中试 COA 合格报告后开始资本化；仿制药一致性评价发生的支出，鉴于工作周期较短，通过药监部门的审核后公司能够获得该产品生产许可，能为公司带来经济利益流入，一致性评价发生的支出符合资产的定义予以资本化，并按不长于 10 年进行摊销。③经典名方研发项目，公司将毒理试验前所处阶段界定为研究阶段，毒理试验开始至注册申报止所处阶段为开发阶段。④对外购药品开发技术受让项目的支出进行资本化，确认为开发支出。对于后续发生在该项目上的进一步研究开发支出，应比照自行研究开发支出的会计处理原则，区分其是处于研究阶段还是开发阶段，以及是否已满足资本化条件，作出不同的处理。⑤属于上市后的临床项目，项目成果增加新适应症、通过安全性再评价、中药保护、医保审核的，其支出予以资本化，确认为开发支出。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。以前期间已计入损益的开发支出不在以后期间重新确认为资产。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，自该项目达到预定用途之日起转为无形资产 |
| 康辰药业（603590.SH） | 考虑到公司涉及不同类别药品研发项目，公司具体资本化政策如下：（1）公司内部自行开发的创新药、生物类似药研发项目，进入III期临床试验之前所发生的研发支出均予以费用化处理，其中以II期临床试验支持上市申请的，或纳入突破性治疗程序的新药研发项目，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，开发阶段的支出进行资本化；（2）对于仿制药研发项目，取得生产批件之前所发生的研发支出予以费用化处理；（3）对于上市后药品的再评价或再开发，预期可以带来新的经济利益流入，其支出予以资本化，确认为开发支出；（4）从第一梯队公司及机构购入的国内外在研的创新药及生物类似药管线，支付的外购相关费用予以资本化；继续在外购管线基础上进行药品开发，遵守公司内部自行研发支出的资本化政策。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资产。已资本化的开发阶段的支出在资产负债表中列示为开发支出，自该项目达到预定可使用状态之日起转为无形资产列报 |

| 公司 | 研发会计政策 |
| --- | --- |
| 北陆药业（300016.SZ） | 具体研发项目的资本化条件：（1）不需临床试验项目：取得专业审评受理后，后续开发支出开始资本化。（2）需临床试验项目：获得国家药品监督管理局药物临床试验批件后，后续开发支出开始资本化。（3）外购技术：技术转让费可资本化，后续开发支出根据上述条件处理 |
| 赛升药业（300485.SZ） | 具体研发项目的资本化条件：①自研且需临床试验：获得国家药监局药物临床试验批件后，后续开发支出开始资本化；②自研但不需临床试验：申请取得专业审评受理后，后续开发支出开始资本化；③外购技术：支付的技术转让费可资本化，后续开发支出根据上述条件处理 |
| 健民集团（600976.SH） | 1 研究阶段支出的会计处理公司内部研究开发项目研究阶段的支出，在没有取得相关批文或证书（主要指国家食品药品监督管理局批准的“新药证书”和“药品注册批件”）之前的费用，在费用发生时按研发项目明细计入当期损益；在取得相关批文或证书（主要指国家食品药品监督管理局批准的“新药证书”和“药品注册批件”）之后的费用，在费用发生时按研发项目明细资本化，计入无形资产。2 开发阶段支出的会计处理Ⅰ公司内部研究开发项目核算公司内部研究开发项目符合下列条件的，确认为开发支出，予以资本化：外购药品开发技术受让项目以及公司继续在外购项目基础上进行药品开发的支出进行资本化，确认为开发支出。属于工艺改进、质量标准提高等，项目成果增加未来现金流入的，其支出全部资本化，确认为开发支出。公司自行立项药品开发项目的，包括增加新规格、新剂型等的，取得临床批件后的支出进行资本化，确认为开发支出。属于上市后的临床项目，项目成果增加适应症、通过安全性再评价、中药保护、审核的，其支出予以资本化，确认为开发支出。Ⅱ外购药品技术及费用核算开发药品外购技术发生的支出，在支付发生并取得合法票据后计入新产品研发费用，计入研发支出，下设“资本化支出”项目。外购技术及专利的临床试验、试制费、内部对其进行的各种试验、试生产等费用，在没有取得相关批文或证书（主要指国家食品药品监督管理局批准的“新药证书”和“药品注册批件”）之前的费用，计入研发支出，下设“资本化支出”项目；在取得相关批文或证书（主要指国家食品药品监督管理局批准的“新药证书”和“药品注册批件”）之后，按品种分明细将资本化的支出转入无形资产；在此之后发生的试生产及提升工艺、做临床等费用，在费用发生时按品种分明细资本化，计入无形资产。向外单位购买的药品技术，在购买时对方公司已取得相关批文或证书（主要指国家食品药品监督管理局批准的“新药证书”和“药品注册批件”），该外购技术资本化，直接计入无形资产；为该技术公司在生产过程中发生的工艺及其他试制费发生时资本化，计入无形资产；试生产达到批量生产，药品经检验合格，可对外销售时，试制过程中相对应投入的材料等成本转入药品成本 |

同行业上市公司存在以上三种处理方式，发行人的处理方式与按照第三类方式处理的同行业上市公司可比。

通过对比同行业上市公司对产品授权许可的会计处理方式，发行人结合本公司业务实质，将产品授权许可确认为无形资产的会计处理，与同行业上市公司不存在重大差异，符合行业惯例。

V、无形资产账面原值的确定方法

A、LGND 各项专利和产品授权无形资产原值的确定方法

Pradefovir 相关专利及专有技术、MB07133 相关专利及专有技术为发行人收购凯华公司间接取得的独占许可专利。2015 年 8 月 31 日公司收购凯华公司时，凯华公司净资产公允价值为 905.12 万元，其中 PDF 及 MB07133 专利技术账面价值为 750.74 万元。因凯华公司未从事实际经营，不具备独立的投入、加工处理过程和产出能力，故发行人判断此次收购不形成业务收购，实际为资产收购。因此发行人将支付对价超出凯华公司账面净资产（剔除原账面专利技术金额）的部分作为 PDF 及 MB07133 专利技术的购买对价，并按照账面价值进行分摊。具体计算过程如下：

单位：万元

| 项目 | 金额 |
| --- | --- |
| 收购支付价款① | 5,000.00 |
| 凯华公司收购时净资产公允价值② | 905.12 |
| Pradefovir 及 MB07133 购买对价（③=①-②） | 4,094.88 |
| 凯华公司 Pradefovir 及 MB07133 账面价值④ | 750.74 |
| Pradefovir 及 MB07133 专利确认原值（⑤=③+④） | 4,845.62 |

综上，发行人收购凯华公司前 Pradefovir、MB07133 等专利技术已在凯华公司账面上体现为无形资产，且合并对价大于收购日账面净资产的部分作为 Pradefovir、MB07133 等专利技术的购买对价。

B、Sedor 各项专利和产品授权无形资产原值的确定方法

发行人向 Sedor 公司购买 Captisol 专利技术及相关产品授权许可并确认为无形资产，将支付的里程碑款计入无形资产原值，其付款节点、付款时间、付款金额及确认无形资产金额情况如下：

单位：万元

| 付款节点 | 付款时间 | 付款金额 | 确认无形资产金额 |
| --- | --- | --- | --- |
| 在协议生效后 60 天内，被许可方应向 Sedor 支付 70 万美元的预付许可费 | 2017 年 7 月、2017 年 8 月 | 445.49 | - |
| 在协议生效后 6 个月时，或 Sedor 向 FDA 正式提交关于磷苯妥英钠许可产品的首次申请时（以先到的时间为准），被许可方向 Sedor 支付 115 万美元 | 2018 年 1 月 | 706.42 | - |
| Sedor 向 FDA 正式提交关于磷苯妥英钠许可产品的首次申请时，被许可方向 Sedor 支付 62.5 万美元 | 2018 年 6 月 | 377.92 | 1,529.84 |
| 在磷苯妥英钠许可产品的获得首次上市（在美国 FDA 上市）批准时，被许可方向 Sedor 支付 62.5 万美元 | 2020 年 12 月 | 386.62 | - |

2018 年，Sedor 公司向 FDA 正式提交关于磷苯妥英钠许可产品的首次申请，并将相关资料交付发行人，根据协议发行人向 Sedor 公司支付了前三笔授权许可费，共计 247.5 万美元。

根据发行人与 Sedor 公司签署的许可及分许可协议，发行人被授予的知识产权许可在许可领域及许可区域内是独家的、排他的，该授权许可不能转让，不得进行分许可。通过在中国大陆及香港独家授权使用的方式，发行人获得了磷苯妥英钠许可产品的核心技术，同时公司在综合考虑了当期及未来国内临床需求、产品核心优势及特点、公司研发团队、研发设备的投入及该产品在国外已完成生物等效性研究且申报生产资料齐备，并已向 FDA 正式提交关于磷苯妥英钠许可产品的首次申请等信息，判断该外购专利和产品授权许可预期在未来使用中能够导致现金和现金等价物流入企业，因此公司在支付第三笔授权许可费时，一次性确认无形资产 1,529.84 万元。

按照授权许可协议约定，第四笔里程碑款待 CE-磷苯妥英钠许可产品在美国 FDA 获批上市后支付。一方面，由于该笔价款是否需要支付取决于其能否取得美国 FDA 批准上市，其结果仍有诸多不确定性因素影响，导致当时无法合理预计是否能够获得上市批准，因此该笔款项在 2018 年转让方提交 Captisol 相关专利及专有技术全套资料时，属于过去的交易或者事项形成的潜在义务，其存在须通过未来不确定事项的发生或不发生予以证实。根据《企业会计准则第 13 号—或有事项》第十三条 对或有负债的定义：“或有负债，是指过去的交易或者事项形成的潜在义务，其存在须通过未来不确定事项的发生或不发生予以证实；或

过去的交易或者事项形成的现时义务，履行该义务不是很可能导致经济利益流出企业或该义务的金额不能可靠计量。”因此在 2018 年度未确认无形资产，暂按已支付的款项确认无形资产。另一方面，后续支付第四笔里程碑款时未取得新的技术资料等，未形成由企业拥有或者控制的、预期会给企业带来经济利益的资源，不满足资产的定义，因此相关款项应该根据内部研究开发项目支出的政策计入当期损益，不应该计入无形资产原值。

同行业上市公司相关的处理案例情况如下：

| 公司名称 | 股票代码 | 会计处理 |
| --- | --- | --- |
| 迪哲生物 | 688192.SH | 2017 年 10 月，公司与 AZPLC（即“阿斯利康集团”）的全资子公司 AZAB 签署《资产购买协议》和《许可协议》，公司从 AZAB 受让获得 JAK1 抑制剂项目（DZD4205）的全部知识产权及 TrpC6 抑制剂项目（DZD2945）在中国大陆、香港及澳门地区进行开发、生产及商业化独家许可权，购买对价分别为 4,500 万美元和 1,000 万美元。公司受让的 DZD4205 知识产权与 DZD2954 独家许可权，源自合同性权利，能够单独划分出来，用于出售、授予许可等，满足无形资产定义中的可辨认性标准。此外，将获取的 DZD4205 知识产权与 DZD2954 独家许可权运用在药品研发中并实现未来商业化生产，未来经济利益很可能流入企业，且相关的转移对价能够可靠地计量，满足无形资产的确认条件。因此，公司将受让的 DZD4205 知识产权与 DZD2954 独家许可权以支付的对价为基础确认为无形资产 |
| 康希诺 | 688185.SH | 康希诺 2021 年度报告有关本期新增非专利技术说明如下：2021 年 11 月，本集团与第三方签订技术合作及许可协议，许可引进某项技术用于本集团现有研发管线中。根据协议条款，本集团需一次性支付 3,250,000 美元（折合人民币 22,784,000 元）的现金对价。同时，在使用该项许可引进的技术研发的管线商业化后，本集团将向对手方支付未来临床开发里程碑付款、商业化销售里程碑付款以及销售提成。康希诺确认了 22,784,000 元的无形资产-非专利技术 |

综上，发行人各授权引进产品管线及专利技术资本化的会计处理符合《企业会计准则》相关规定，与同行业公司案例处理方式一致。

②费用化会计处理的准确性

I、向 LGND 支付里程碑款计入管理费用的会计处理

根据发行人会计政策，创新药自研项目具体以取得药品注册申请受理通知书作为研发费用资本化的起点，以研发项目达到预定用途（取得药品注册证书）作为公司研发费用资本化的终点。取得批件后的相关支出根据具体性质和用途进行费用化处理。

2024 年 10 月，公司 PDF 产品取得注册批件，按照合同约定支付 LGND 里程碑款项 2,850.00 万元（400 万美元）。公司支付前述里程碑款时，未取得新的技术资料，未形成由公司拥有或者控制的、预期会给公司带来经济利益的资源，不满足资产的定义，同时由于该笔款项无对应的研发活动或成果，因此基于谨慎性未确认研发费用，计入管理费用。

II、向 LGND 支付销售分成计入营业成本的会计处理

根据企业会计准则，企业为履行合同发生的成本，不属于其他企业会计准则规范范围且同时满足下列条件的，应当作为合同履约成本确认为一项资产：

A 该成本与一份当前或预期取得的合同直接相关，包括直接人工、直接材料、制造费用（或类似费用）、明确由客户承担的成本以及仅因该合同而发生的其他成本；

B 该成本增加了企业未来用于履行履约义务的资源；

C 该成本预期能够收回。

报告期内，发行人按照累计净销售额比例支付的收益分成款，属于合同履约成本。发行人根据各期销售收入规模按照合同约定比例计提应付款项并计入药品的营业成本。

同行业公司对于销售收入分成的会计处理如下：

| 可比公司 | 会计处理 |
| --- | --- |
| 华纳药厂（688799.SH） | 公司合作研发产品实现销售后的销售收入采用总额法确认；在合作项目实现销售收益后，分摊给其他合作方的收益为合作研发产品实现销售收入而发生的履约成本，应按合同约定的比例计算计入当期营业成本 |
| 花园生物（300401.SZ） | 公司在向其客户转让药品前拥有对该药品的控制权，公司为主要责任人，应当按照已收或应收对价总额确认收入；同时支付给单位的收益分成属于合同履约成本，计入药品的营业成本 |
| 君实生物（688180.SH） | 对于发行人负责商业化的合作研发项目，发行人按照生产销售确认收入及成本，支付合作方的利益分成确认为营业成本 |
| 心脉医疗（688016.SH） | 公司在向经销商转让相关产品能够控制该产品，为主要责任人。公司根据新收入准则及原收入准则的相关规定，按照已收或应收对价总额确认收入。根据协议约定，相关产品的收益分成依据产品商业化后相关年度的销售金额按比例计算，属于合同履约成本，公司于该合同履约成本实际发生时计入主营业务成本 |
| 必贝特（688759.SH） | 后续特许权使用费实质上是一种未来收益分成，公司每年需要向 REGRANION 支付 BEBT-305 产品当年净销售额约 10%的部分作为特许权使用费。后续特许权使用费付款与实现首次商业销售后特定年度 |

| 可比公司 | 会计处理 |
| --- | --- |
| | 的销售规模相关，在对应的特定年度计入当期营业成本 |

综上，发行人授权引进管线的首付款、里程碑付款及收益分成款的相关会计处理符合会计准则的相关规定，与同行业公司一致。

2）资本化确认无形资产情况下折旧摊销年限确定的相关依据

各项专利和产品授权许可列示确认的无形资产账面原值、摊销期限如下所示：

单位：万元

| 项目 | 无形资产账面原值 | 摊销期限 | 摊销期限依据 |
| --- | --- | --- | --- |
| Captisol 相关专利及专有技术 | 1,529.84 | 2018 年 5 月-2025 年 10 月 | 相关专利到期日 |
| Pradefovir 相关专利及专有技术 | 1,453.69 | 2015 年 8 月-2025 年 6 月 | 相关专利到期日 |
| MB07133 相关专利及专有技术 | 3,391.94 | 2015 年 8 月-2023 年 10 月 | 相关专利到期日 |
| **合计** | **6,375.46** | - | - |

发行人将专利有效期作为摊销年限主要基于两方面考虑：

①预期经济使用年限

发行人考虑了治疗慢性乙肝及晚期肝癌、全身性强直-阵挛性癫痫的市场竞争情况。一方面由于技术的不断更新而使其逐渐丧失先进性，直至不为所有者带来超额利润；另一方面随着技术传播面的扩大，其他企业普遍掌握这种专利而使其获益能力降低。综合考虑该两方面因素，发行人预计直至专利有效期到期日相关技术的流失可能性极低，故将专利有效期作为非专利技术的摊销年限。

②同行业上市公司非专利技术的摊销年限的确定方法

同行业上市公司非专利技术的摊销年限的确定方法，具体政策如下：

| 证券简称 | 专利权摊销年限确定方法 |
| --- | --- |
| 泽璟制药 | 非专利技术按预计使用年限、合同规定的受益年限和法律规定的有效年限三者中最短者分期平均摊销。摊销金额按其受益对象计入相关资产成本和当期损益。对使用寿命有限的无形资产的预计使用寿命及摊销方法于每年年度终了进行复核，如发生改变，则作为会计估计变更处理 |
| 前沿生物 | 本集团的无形资产中的专利权从取得专利日开始摊销，摊销期限为取得日至专利权到期日。专利许可从本集团取得专利许可日开始摊销，摊销期限为取得专利许可日至专利许可到期日 |
| 迪哲医药 | 无形资产包括知识产权、独家许可权和软件，以成本计量。其中知识产权和独家许可权按购入时法律规定的剩余有效年限与预计使用年限两者孰短的期间平均摊销 |

| 证券简称 | 专利权摊销年限确定方法 |
| --- | --- |
| 亚虹医药 | 公司取得无形资产时按成本进行初始计量，同时在取得无形资产时分析判断其使用寿命。对于使用寿命有限的无形资产，在为企业带来经济利益的期限内按直线法摊销；无法预见无形资产为企业带来经济利益期限的，视为使用寿命不确定的无形资产，不予摊销。使用寿命有限的无形资产包括软件及专利权，其中专利权预计使用寿命按预计受益期间与专利保护期限孰短确认 |

通过对比同行业上市公司非专利技术摊销年限的会计估计，公司将专利有效期作为摊销年限，与同行业上市公司不存在重大差异，具有合理性。

**2、结合相关产品管线研发进展及销售情况分析相应无形资产是否存在减值情形**

报告期各期末，发行人授权引进形成无形资产的账面价值列示见下表：

单位：万元

| 项目 | 无形资产账面原值 | 无形资产账面价值 | | |
| --- | --- | --- | --- | --- |
| | | 2025 年末 | 2024 年末 | 2023 年末 |
| Captisol 相关专利及专有技术 | 1,529.84 | - | 154.70 | 360.97 |
| Pradefovir 相关专利及专有技术 | 1,453.69 | - | 61.60 | 209.43 |
| MB07133 相关专利及专有技术 | 3,391.94 | - | - | - |
| **合计** | **6,375.46** | **-** | **216.30** | **570.40** |

截至 2025 年末，发行人授权引进相关无形资产均已摊销完毕，不存在减值情形。根据《企业会计准则》的规定，资产的可收回金额应当根据资产的公允价值减去处置费用后的净额与资产预计未来现金流量的现值两者之间较高者确定。

报告期内，发行人持续推进管线研发进展。截至 2025 年末，主要研发管线中，甲磺酸普雷福韦片已于 2024 年 10 月获批上市，并于 2026 年起纳入医保执行；MB07133 及注射用 MB07133 已于 2025 年 9 月启动 II/III 期无缝连接的临床试验；MB07133 联合用药已完成 I/IIa 期临床试验；CE-磷苯妥英钠注射液已于 2023 年 3 月获批上市。

发行人在各资产负债表日均判断上述无形资产是否存在可能发生减值的迹象。经分析判断，发行人引进上述非专利技术后不断在原有技术成果上深入研究，主要管线研究的项目在使用授权引进无形资产后都取得了突破性进展。因此发行人引进的无形资产不存在陈旧过时、损坏或者将被闲置、终止使用的迹象。

发行人预计甲磺酸普雷福韦片产品和 MB07133 产品的市场空间大，判断相

关无形资产在报告期各期末不存在减值迹象。相关产品市场空间分析参见“问题3.2 关于 PDF 市场空间”以及“问题 4.2 关于市场空间”相关回复内容。

CE-磷苯妥英钠注射液产品于 2023 年 3 月取得药品注册许可证，2023 年 12 月开始上市销售，根据与步长医药约定的销售考核目标测算 CE-磷苯妥英钠注射液未来销售毛利额超过授权引进的无形资产账面价值，判断无形资产于 2023 年末不存在减值迹象。由于未如期纳入医保药品目录，2024 年 CE-磷苯妥英钠注射液产品上市后实际销售情况不及预期。截至 2024 年末，相关无形资产账面价值为 154.70 万元，发行人根据预期销售情况测算 CE-磷苯妥英钠注射液未来销售毛利额超过授权引进的无形资产账面价值，判断相关无形资产于 2024 年末不存在减值迹象。

综上，发行人各研发管线持续推进，授权引入专利及产品在报告期各期末不存在陈旧、闲置的迹象；甲磺酸普雷福韦片产品和 MB07133 产品预期市场空间大，无形资产不存在减值迹象；发行人结合 CE-磷苯妥英钠注射液未来的销售预期测算无形资产的可收回金额均大于 CE-磷苯妥英钠注射液相关无形资产账面价值，因此无形资产在报告期各期末并不存在减值迹象。

**3、甲磺酸普雷福韦片产品管线确认两项单独无形资产的合理性，发行人与授权引进相关的会计处理是否符合《企业会计准则》的规定和行业惯例**

**（1）甲磺酸普雷福韦片产品管线确认两项单独无形资产的合理性**

发行人自 LGND 授权引进的无形资产来自一项合同权力，其摊销年限参考专利到期日；开发支出资本化形成的无形资产系药品注册证，其摊销年限参考预计受益年限，按照 10 年进行摊销。两项无形资产的来源不同，摊销年限不同，因此单独确认为两项无形资产。

**（2）发行人与授权引进相关的会计处理符合《企业会计准则》的规定和行业惯例**

发行人与授权引进相关的会计处理符合《企业会计准则》的规定和行业惯例，具体分析参见本题之“一”之“（五）”之“1”之“（2）”的相关回复。

**（六）未来各期发行人预计将向授权引进方、合作研发方支付的各产品管线里程碑款及销售分成金额情况，相关支出对发行人持续经营能力的影响**

根据相关合同约定和在研管线的研发进展，发行人预计未来三年不存在向授权引进方或合作研发方支付在研管线里程碑款的情况。

发行人甲磺酸普雷福韦片于 2026 年起纳入医保执行，商业化进程加快。根据合同约定，发行人需按照产品累计净销售额的 9%向 LGND 支付提成（仿制药出现后降为原支付比例的 50%），发行人预计 2026 年至 2028 年合计向 LGND 支付销售分成金额约 6,000 万元。

综上，发行人预计未来三年向授权引进方、合作研发方支付的款项合计约 6,000 万元，随着甲磺酸普雷福韦片销售放量，发行人收入规模和盈利能力将大幅提升，相关支出不会对发行人持续经营能力造成重大不利影响。

**二、保荐机构、申报会计师的核查情况**

**（一）注册证相关无形资产原值核算的准确性，发行人开发支出及无形资产相关会计处理的准确性，并发表明确意见**

**1、核查程序**

保荐机构、申报会计师主要执行了以下核查程序：

（1）了解并检查公司研发支出相关的内控制度及执行情况，评价内部控制设计是否合理；

（2）了解研发支出资本化政策，与同行业公司政策进行对比，评价其是否恰当；针对重要的资本化研发项目，检查研发立项、研发进度、项目验收、药品注册申请文件、药品注册许可证等资料，确认研发项目是否符合资本化条件；

（3）访谈管理层，了解甲磺酸普雷福韦片管线递交产品注册申请后仍开展临床 III 期的原因、背景及合理性，分析开发阶段的研发投入是否满足资本化条件，资本化率是否与同行业公司可比；

（4）对开发阶段归集的研发投入实施的其他审计程序见“问题 10、关于研发投入”之“二、（一）说明对发行人研发人员认定准确性，委外研发真实性、必要性，研发费用核算完整性、准确性的核查过程，并发表明确意见”；

（5）核查发行人对资产收购的会计处理，检查收购合同、被收购方报表，复核发行人相关会计处理依据，结合企业会计准则分析确认相关无形资产的会计

处理是否正确；

（6）获取发行人外购专利及产品授权许可所签订的协议，检查协议中的内容、里程碑付款条款、金额等条款以及相关发票、付款水单等付款凭据，评估发行人将里程碑付款确认无形资产是否符合《企业会计准则》规定；

（7）查阅无形资产中非专利技术的详细构成情况，对其资产来源、核算方法、摊销期限进行核查，检查无形资产合同及相关专利，确认摊销年限是否符合政策要求，并对摊销期限的合理性进行分析；

（8）了解发行人将专利及产品授权许可确认无形资产的政策，查阅同行业上市公司招股说明书、年度报告等公开资料，对比分析发行人与同行业上市公司无形资产确认依据、摊销期限、摊销科目情况，分析公司的无形资产确认政策、摊销期限、摊销科目是否谨慎合理；

（9）复核发行人对无形资产执行的减值迹象分析，询问管理层对减值迹象的判断过程，结合公司目前研发阶段及销售情况，评估其合理性。

**2、核查意见**

经核查，保荐机构、申报会计师认为：

注册证相关无形资产原值核算准确，发行人开发支出及无形资产相关会计处理符合《企业会计准则》的规定及行业惯例。

**问题 12 关于生产、存货、预付及应付账款**

根据申报材料：（1）目前甲磺酸普雷福韦片原料药所有权益属于发行人，由普洛药业生产供应，制剂由子公司葛蓝新通生产，发行人正在自建原料药基地用于创新药物的原料药生产；对于其他在研产品，由全资子公司葛蓝新通生产部分试验用药，同时也委托第三方 CDMO 公司进行原料药和部分制剂的生产；（2）报告期内公司各产品管线原料药采购单价波动较大；（3）截至报告期末，发行人存货账面余额为 460.68 万元，对产成品计提跌价 10.95 万元，存货中原材料占比较高；（4）截至报告期末，发行人预付账款金额为 879.62 万元，主要为公司预付的货款和试验费等；报告期内发行人应付账款金额分别为 1,975.12 万元、2,669.61 万元、5,630.52 万元和 2,909.73 万元。

请发行人在招股说明书中补充披露：发行人与受托生产企业签订委托协议、质量协议的重要条款及履行情况，对受托生产企业的监督管理等。

请发行人披露：（1）原料药生产过程中涉及生产线条件、工艺开发及质量控制情况，以及如何确保未来产品销售过程中的原料药稳定供应；（2）结合药品上市许可持有人委托生产相关监管要求，分析发行人委托生产模式的合法合规性；委托生产过程中对核心技术秘密的保障措施；（3）各产品管线原料药、制剂的供应商情况，报告期内采购数量及单价波动的具体原因；（4）截至报告期末发行人存货中各产品管线的金额构成情况，保有原材料金额较高的原因，结合甲磺酸普雷福韦片毛利率为负的情况说明发行人存货跌价计提的充分性；（5）区分性质（原料药/制剂货款、委托研发款、授权引进款等）说明发行人预付及应付账款的内容及金额构成情况，期末预付款和应付账款金额较大的原因、账龄及主要供应商情况。

请保荐机构、申报会计师核查以上事项，并发表明确意见。请保荐机构、发行人律师核查问题（2），并发表明确意见。

回复：

一、发行人在招股说明书中补充披露

针对发行人与受托生产企业签订委托协议、质量协议的重要条款及履行情况，对受托生产企业的监督管理等，发行人在招股说明书“第五节 业务与技术”之

“一、发行人主营业务、主要产品的基本情况”之“（三）主要经营模式”之“3、生产模式”补充披露如下：

**“发行人子公司葛蓝新通系甲磺酸普雷福韦片的药品上市许可持有人，原料药自普洛药业处采购，制剂由葛蓝新通自主生产。同时，葛蓝新通系磷苯妥英钠注射用浓溶液的药品上市许可持有人，原料药自广安凯特制药有限公司处采购，制剂委托成都通德药业有限公司生产。因此，发行人仅存在将磷苯妥英钠注射用浓溶液的制剂委托生产的情况。**

**发行人与受托生产企业成都通德药业有限公司签订了《委托生产服务协议》《药品委托生产质量协议》，主要条款如下：**

| 协议名称 | 主要条款 |
| --- | --- |
| 《委托生产服务协议》 | 委托生产方式：（1）委托成都通德生产协议产品，成都通德按双方约定生产协议产品并供应给公司或公司指定销售商。（2）公司选择部分委托成都通德代为采购的方式购进协议产品生产和检验所需原辅包材料、对照品、标准品和色谱柱、试剂耗材等，并按甲方提供的检验标准检验入库、放行；（3）公司进行协议产品的稳定性考察，成都通德依据公司要求的数量提供协议产品的药品。4）公司委托成都通德按照 GMP 要求进行协议产品的储存，公司应在产品上市放行后及时到成都通德整批提货。<br>委托生产期限：自取得注册批件之日起伍年。 |
| 《药品委托生产质量协议》 | 职责：葛蓝新通和成都通德应当履行药品管理法律法规规章和药品生产质量管理规范规定的相关义务，并各自承担相应职责。质量协议双方应当遵守所有药品相关的法律法规和技术规范要求，建立良好的沟通机制，确保委托生产药品的安全、有效、质量可控。<br>注册资料和技术文件：成都通德应当对所有本质量协议涉及产品的注册资料和技术文件进行保密，并根据药品管理法律法规和技术规范的要求建立相应的质量体系和质量文件，对于本质量协议涉及产品工艺规程、质量标准、批记录等关键质量文件，应当经葛蓝新通和成都通德双方审核批准。 |

**注：2025 年 9 月 18 日，新通药物与葛蓝新通、广东奇方及舒美奇签署《〈磷苯妥英钠注射用浓溶液〉药品上市许可持有人转让合同》，约定新通药物及葛蓝新通向舒美奇转让磷苯妥英钠注射用浓溶液相关的知识产权及药品上市许可。截至本招股说明书签署日，发行人尚未就前述协议约定的知识产权及药品上市许可转让事项完成转让程序。**

**截至报告期末，公司与成都通德药业有限公司的上述合同均正常履行。**

**同时，发行人在日常业务开展过程中，采取了生产期间全流程监管、定期体系审核、实时数据追溯、不定期现场检查方式对受托生产企业进行监督管理，具体情况如下：**

**（1）生产期间全流程监管：参与生产过程管控，对物料入厂、生产操作、成品检验等关键环节进行现场监督；**

**（2）定期体系审核：葛蓝新通每年对通德药业至少进行一次现场审核。评估其厂房、设施设备、仓储区域、生产区域、QC实验室、质量管理体系等是否符合现行GMP法规要求，是否持续符合委托生产品种的要求，为预防重大质量隐患以及能够持续稳定地生产出质量符合规定的产品提供改进帮助。现场审核过程及结果形成审核报告并跟踪整改；**

**（3）实时数据追溯：对生产批记录、检验数据、物料流向等进行审核、签批、留存，确保数据真实、完整、可追溯；**

**（4）季度风险研判：委托生产期间每季度开展风险研判，从人机料法环测等方面重点核查受托方生产过程的合规性、质量管控的有效性，及时发现并整改潜在质量风险。”**

二、发行人披露

**（一）原料药生产过程中涉及生产线条件、工艺开发及质量控制情况，以及如何确保未来产品销售过程中的原料药稳定供应**

**1、原料药生产过程中涉及生产线条件、工艺开发及质量控制情况**

发行人目前通过向 CDMO 进行原料药采购，公司对原料药 CDMO 供应商实行严格的准入与管控体系，在选择 CDMO 供应商时综合考虑其生产线条件、工艺开发及质量控制等多方面情况，并选择市场声誉良好的大型 CDMO 公司进行合作。

**（1）原料药生产过程中对于生产线条件的要求**

原料药生产线需满足合规性、适配性、可控性核心原则，从硬件设施、设备配置、环境控制、公用系统四方面，构建与生产工艺匹配的标准化生产体系，为工艺落地和质量稳定奠定基础。

1）普洛药业

发行人向普洛药业采购甲磺酸普雷福韦片原料药。普洛药业具备良好的生产线条件，具体如下：原料药在符合 GMP 要求的多功能车间生产，关键工序精制、离心、干燥、包装环节在 D 级洁净区开展，洁净区采用 80%新风补充以满足空气新鲜与防爆需求，配套空调系统具备制冷、加热、加湿功能，可将环境温度、

相对湿度控制在要求范围内；洁净区定期监测悬浮粒子、浮游菌、沉降菌，定期开展关键功能间表面微生物监测，环境质量受控。车间配备反应釜、离心机、烘箱、过滤器等完整生产设备（规格 300L－6300L，材质含搪玻璃、不锈钢、哈氏合金），均完成 IQ/OQ/PQ 确认，计量器具定期校准；配套独立空调净化、纯化水、氮气系统，定期取样检测，公用工程运行稳定。同时建立了完善工艺规程、批生产记录、岗位及清洁规程并完成工艺验证；生产人员培训后上岗、年度体检并建立健康档案，执行系统培训与考核；配备专职 QA、QC 人员，对变更、偏差、OOS 开展调查、评估与 CAPA 处理，通过质量数据趋势分析持续改进质量管理体系，满足甲磺酸普雷福韦片原料药稳定、合规生产的条件要求。

2）广安凯特

发行人向广安凯特制药有限公司（以下简称“广安凯特”）采购 CE-磷苯妥英钠注射液的原料药，广安凯特为福安药业（300194.SZ）子公司。广安凯特在符合 GMP 要求的原料药生产车间组织生产，其中结晶、离心、干燥、过筛及包装等关键工序在 D 级洁净区开展。相关反应釜、离心机、干燥设备等生产设施能够满足生产需要，并已按规定完成确认、验证及计量校准。广安凯特的生产条件满足 CE-磷苯妥英钠注射液原料药稳定、合规生产的条件要求。

**（2）原料药生产过程中对于工艺开发的要求**

1）普洛药业

发行人和普洛药业组成了专业且多元的原料药工艺开发研发团队，核心成员涵盖经验丰富的实验研究员、合成技术开发研究员、生产技术人员、分析方法开发研究员，更有高水平博士团队为核心支撑，专业配置完备、技术积淀深厚，为原料药工艺开发工作筑牢坚实保障，赋予强劲技术支撑。原料药工艺开发严格遵循科学性、可行性、稳定性、可放大性核心原则，系统化完成从实验室到工业化生产的全流程工艺验证与定型，包括：1）在实验室小试阶段，优化合成或精制路线、明确关键工艺参数（CPP）、关键质量属性（CQA）及初步工艺范围；2）在中试放大阶段，验证工艺放大效应、优化设备操作与工艺衔接流程、完善中间体质控标准、确认工艺稳定性与重复性；3）基于中试结果确定商业化生产工艺及参数，制定详细《生产工艺规程》，并通过连续多批次生产验证，确保商业化

工艺稳定可控；4）对于工艺变更，严格遵循药品相关法规要求，完成风险评估、工艺验证实施，同时建立工艺持续优化机制，研发过程中同步兼顾环保与安全生产要求，优先选用低污染工艺。

2）广安凯特

广安凯特拥有原料药工艺技术团队，为生产过程中出现的问题提供技术支持，并在法规允许范围内对原料药进行工艺优化，确保原料药质量持续稳定。

**（3）原料药生产过程中对于质量控制的要求**

1）普洛药业

普洛药业搭建了完善的质量保证体系，配备专业的质量管理与技术团队，同时拥有覆盖小试至中试阶段的先进实验设备、高精度检测仪器，为药学研究、临床试验样品制备及产业化生产全流程的质量管控提供坚实硬件支撑。

普洛药业制定了完备的质量管理体系，涵盖管理文件、技术文件、操作文件及各类记录凭证，为在研产品、临床样品生产及商业化生产提供全面制度保障。同时，针对原材料产业化生产环节，专项制定其起始物料、中间体（含反应监控指标）、成品、包装材料等全品类质量标准，确保原料药完全符合 GMP 生产要求和国家药监局批准的药品注册标准。

在质量控制层面，建立了起始物料入厂、生产过程、原料药出厂、全流程追溯的全链条闭环管控体系，严格遵循全过程、严把控的核心原则，落地五大关键管控措施：一是物料入厂实施供应商审计分级管理，所有外购物料均按入厂检验标准完成检验，合格后方可入库使用，并建立完整的供应商质量档案；二是生产过程执行精细化检验管控，对中间体检验合格方可转入下一工序，关键工艺参数实现实时监控、双重核对，遇异常情况第一时间开展风险评估与偏差处理，同步建立规范偏差档案；三是成品出厂严格按照国家药监局批准的药品注册标准开展检验，覆盖纯度、含量、有关物质、残留溶剂等所有关键质量指标，经 QA 审核批准并出具检验报告后，方可正式出厂；四是实验室配备与全项检验需求匹配的精密检测仪器，所有仪器定期完成校准与验证，检验人员均培训上岗，全程严格执行标准化 SOP，保障检验数据真实、准确、完整；五是搭建产品全生命周期质量追溯体系，实现原料来源、生产工艺参数、各环节检验结果、仓储运输全流程

可追溯，建立健全偏差、变更、召回等全流程管理机制，持续推动质量体系优化升级；所有质量文件与记录均按法规要求规范留存，确保全流程数据可查、可追溯、可验证。

2）广安凯特

广安凯特具备完整的药品生产和质量管理体系，设有独立的 QA 和 QC 团队，配备能够满足原辅料、包装材料、中间体及成品检验需要的质量控制实验室和检测设备，已建立覆盖原料入厂、生产过程控制、成品放行、仓储运输及出厂追溯的全流程质量控制体系，能够对原料来源、生产工艺参数、过程检验结果及产品流向进行追踪和核查，能够保障原料药生产过程受控、数据完整可追溯及产品质量稳定。

**2、如何确保未来产品销售过程中的原料药稳定供应**

**（1）公司优先选择具有良好市场声誉的大型 CDMO 供应商进行合作**

公司作为药品制剂上市许可持有人，并对原料药 CDMO 供应商实行严格的准入与管控体系，对其进行多维度考察评比筛选，包括合规生产条件、技术实力及 GMP 生产资质等方面。

公司选择具有良好市场声誉的大型 CDMO 公司进行合作。对于已获批上市的核心产品甲磺酸普雷福韦片，公司自普洛药业采购原料药并用以生产甲磺酸普雷福韦片。普洛药业创立于 1989 年，已在深圳证券交易所主板上市，主营原料药、CDMO、药品、医美及化妆品原料业务，旗下拥有原料药生产工厂 7 家（其中，化学合成工厂 5 家、生物发酵工厂 2 家）、制剂生产工厂 2 家，产品涉及心脑血管、抗感染、精神类、抗肿瘤等治疗领域，2024 年营业收入 120.22 亿元，具有良好的市场声誉。

公司自 CDMO 供应商采购原料药符合发行人实际发展情况及行业惯例。

**（2）发行人与 CDMO 供应商建立了长期合作关系**

发行人在甲磺酸普雷福韦片研发阶段即与普洛药业建立了合作关系。2021 年 9 月，发行人与普洛药业签署了《甲磺酸帕拉德福韦项目研发及生产服务合同》，双方已建立了超过 4 年的良好合作关系。普洛药业具备充足资源并按项目

计划约定的交付时间和验收标准完成生产任务，能够确保在发行人自建原料药生产基地投产前，核心产品甲磺酸普雷福韦片原料药的稳定供应。

**（3）公司拟自建原料药生产基地满足未来商业化需求**

为进一步保障公司原料药的稳定供应，公司拟通过本次发行募集资金自建原料药生产基地。公司创新药物产业化生产基地正有序推进建设，严格按照合规标准开展厂区规划、设备订购等各项工作，甲磺酸普雷福韦原料药生产线设计年产能达 15 吨，与市场需求形成良好匹配，不仅能足额覆盖未来市场供应，更能够保障原料药供应的持续性、稳定性，同时为产品质量的持续提升提供坚实支撑。

自建生产线建成投产后，公司将逐步过渡至以自主生产为主、CDMO 合作为辅的供应模式，双重保障原料药稳定供应。

**（二）结合药品上市许可持有人委托生产相关监管要求，分析发行人委托生产模式的合法合规性；委托生产过程中对核心技术秘密的保障措施**

**1、结合药品上市许可持有人委托生产相关监管要求，分析发行人委托生产模式的合法合规性**

根据《药品生产监督管理办法（2020）》第七十七条的规定，分类码是对许可证内生产范围进行统计归类的英文字母串。大写字母用于归类药品上市许可持有人和产品类型，包括：A 代表自行生产的药品上市许可持有人、B 代表委托生产的药品上市许可持有人、C 代表接受委托的药品生产企业、D 代表原料药生产企业；小写字母用于区分制剂属性，h 代表化学药、z 代表中成药、s 代表生物制品、d 代表按药品管理的体外诊断试剂、y 代表中药饮片、q 代表医用气体、t 代表特殊药品、x 代表其他。

截至本回复出具日，葛蓝新通已取得“陕 20160179”《药品生产许可证》。根据该证书的证载信息，分类码为“AhBh”，生产范围为“片剂、硬胶囊剂、颗粒剂、小容量注射剂”，磷苯妥英钠注射用浓溶液为委托生产，委托生产企业为成都通德。由上述信息可知，葛蓝新通作为“磷苯妥英钠注射用浓溶液”的药品上市许可持有人系 B 类，为委托生产的药品上市许可持有人，作为甲磺酸普雷福韦片的药品上市许可持有人系 A 类，为自行生产的药品上市许可持有人。

**（1）原料药采购**

①甲磺酸普雷福韦原料药采购

普洛康裕现持有编号为“浙 20000362”的《药品生产许可证》，分类码为“AhztBhChDht”，证载生产范围包含原料药（先诺特韦、奈玛特韦、甲磺酸普雷福韦等），有效期至 2030 年 9 月 22 日。经检索国家药品监督管理局药品审评中心网站（https://www.cde.org.cn/），普洛康裕为甲磺酸普雷福韦原料药的生产单位登记主体。

2023 年 11 月 21 日、2025 年 1 月 6 日、2025 年 4 月 29 日，发行人、葛蓝新通分别与普洛康裕先后签署《甲磺酸帕拉德福韦项目动态核查批生产服务合同》《甲磺酸普雷福韦项目研发及生产服务合同》《甲磺酸普雷福韦项目研发及生产服务合同补充协议》，约定葛蓝新通向普洛康裕采购甲磺酸普雷福韦原料药。

由上述信息可知，普洛康裕系甲磺酸普雷福韦原料药的生产主体。葛蓝新通作为甲磺酸普雷福韦片的药品上市许可持有人，自普洛康裕处采购原料药并用以生产甲磺酸普雷福韦片，不存在葛蓝新通委托普洛康裕生产原料药的情形。

②磷苯妥英钠原料药采购

广安凯特制药有限公司（以下简称“凯特制药”）现持有编号为“川 20160419”的《药品生产许可证》，分类码为“BhDh”，证载生产范围包含原料药（奥拉西坦、硫辛酸、磷苯妥英钠、盐酸右美托咪定等），有效期至 2026 年 10 月 20 日。经检索国家药品监督管理局药品审评中心网站（https://www.cde.org.cn/），凯特制药为磷苯妥英钠原料药的生产单位登记主体。

2017 年 10 月 24 日、2021 年 6 月 17 日，发行人、葛蓝新通与凯特制药先后签署《磷苯妥英钠原料药项目合作协议》《磷苯妥英钠原料药项目合作协议确认函》，约定葛蓝新通向凯特制药采购磷苯妥英钠原料药。

由上述信息可知，凯特制药系磷苯妥英钠原料药的生产主体。葛蓝新通作为磷苯妥英钠注射用浓溶液的药品上市许可持有人，自凯特制药处采购原料药并用以生产磷苯妥英钠注射用浓溶液，不存在葛蓝新通委托凯特制药生产原料药的情形。

**（2）制剂委托生产**

根据《中华人民共和国药品管理法（2019 修订）》第三十条规定，药品上市许可持有人是指取得药品注册证书的企业或者药品研制机构等。第三十二条规定，药品上市许可持有人可以自行生产药品，也可以委托药品生产企业生产。药品上市许可持有人自行生产药品的，应当依照本法规定取得药品生产许可证；委托生产的，应当委托符合条件的药品生产企业。药品上市许可持有人和受托生产企业应当签订委托协议和质量协议，并严格履行协议约定的义务。国务院药品监督管理部门制定药品委托生产质量协议指南，指导、监督药品上市许可持有人和受托生产企业履行药品质量保证义务。血液制品、麻醉药品、精神药品、医疗用毒性药品、药品类易制毒化学品不得委托生产；但是，国务院药品监督管理部门另有规定的除外。

截至本回复出具日，发行人作为药品上市许可持有人已取得磷苯妥英钠注射用浓溶液的药品注册证书，存在 1 项委托生产情形，具体情况如下：

| 序号 | 药品上市许可持有人信息 | | | | | | 委托生产企业信息 | | | 合法合规性 | | |
|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|
| | 上市许可持有人 | 药品名称 | 剂型/规格 | 证书编号 | 药品批准文号 | 药品注册证书有效期 | 委托生产企业名称 | 药品生产许可证 | 药品生产许可证有效期 | 是否签署委托协议 | 是否签署质量协议 | 是否属于血液制品等5类药品 |
| 1 | 葛蓝新通 | 磷苯妥英钠注射用浓溶液 | 注射剂/2ml:100mg（按$C_{15}H_{11}N_2NaO_2$计） | 2023S00339 | 国药准字 H20233274 | 2023.03.15-2028.03.14 | 成都通德 | 川 20160200 | 2030 年 9 月 11 日 | 是 | 是 | 否 |
| | | | 注射剂/10ml:500mg（按$C_{15}H_{11}N_2NaO_2$计） | 2023S00340 | 国药准字 H20233275 | 2023.03.15-2028.03.14 | | | | | | |

注：2025 年 9 月 18 日，新通药物与葛蓝新通、广东奇方及舒美奇签署《〈磷苯妥英钠注射用浓溶液〉药品上市许可持有人转让合同》，约定新通药物及葛蓝新通向舒美奇转让磷苯妥英钠注射用浓溶液相关的知识产权及药品上市许可。截至本回复出具日，发行人尚未就前述协议约定的知识产权及药品上市许可转让事项完成转让程序。

就上述 1 项委托生产情形，成都通德已取得药品生产许可证，属于符合条件的药品生产企业，且与发行人签订委托协议和质量协议，委托生产的药品不属于血液制品等 5 类禁止委托生产的药品，故发行人委托生产模式符合《中华人民共和国药品管理法（2019 修订）》的规定。

**2、委托生产过程中对核心技术秘密的保障措施**

发行人在与委托生产企业签订的协议对核心技术秘密保障进行了约定，主要条款如下：

| 产品名称 | 类型 | 原料药/制剂供应商 | 协议名称 | 条款内容 |
| --- | --- | --- | --- | --- |
| CE-磷苯妥英钠注射液 | 制剂 | 成都通德药业有限公司 | 委托生产服务协议书 | 本合同签定后，甲乙双方在该项目的技术合作过程中知悉、了解、获得另一方的所有商业秘密，包含并不限于技术信息、商业信息、管理信息等;包括但不限于文字、资料、音像资料和电子资料，按相关法律规定承担保密责任与义务，直至商业秘密拥有方宣布解密或者秘密信息实际上已公开。涉密人员范围为双方参与本项目的技术开发人员及管理人员，泄密责任将按照法律规定承担法律责任。 |

除上述协议约定外，发行人从“内部管理、技术防护、外部合作管控、法律制度兜底”四大维度，建立全流程、多层面核心技术秘密保护体系，具体措施如下：

（1）内部管理：对接触核心技术秘密的人员签订专项保密协议及离职保密承诺书，开展常态化保密培训；涉密资料实行专人保管、加密存储、登记领用等管控措施，操作记录全程可追溯；

（2）技术层面防护：核心技术数据加密存储，搭建与外网隔离的专用保密研发平台，配备网络安全防护设施；实验设备和生产设备核心参数加密授权，访问查阅需严格审批；

（3）外部合作管控：与 CDMO 等合作方实行涉密信息分级披露，仅提供履约必需信息；签订专项保密补充协议，要求合作方规范其涉密人员管理，我方有权核查整改；

（4）法律制度兜底：对可专利化核心技术及时申请发明专利和实用新型专利，形成知识产权加商业秘密双重保护体系，依法追究各类泄密行为的法律责任。

**（三）各产品管线原料药、制剂的供应商情况，报告期内采购数量及单价波**

动的具体原因

报告期内，公司已上市产品的原料药、制剂的供应商情况、采购数量及单价波动情况如下表所示：

单位：kg、万元/kg（原料药）；万支、元/支（制剂）

| 产品名称 | 类型 | 原料药/制剂供应商 | 2025 年度 | | 2024 年度 | | 2023 年度 | |
|---|---|---|---|---|---|---|---|---|
| | | | 数量 | 单价 | 数量 | 单价 | 数量 | 单价 |
| 甲磺酸普雷福韦片 | 原料药 | 普洛康裕 | 584.46 | 2.19 | 25.00 | 5.31 | - | - |
| CE-磷苯妥英钠注射液 | 原料药 | 广安凯特制药有限公司 | - | - | 30.96 | 1.06 | 59.09 | 1.06 |
| | 制剂 | 成都通德药业有限公司 | - | - | 3.64 | 2.77 | 1.80 | 2.81 |

注 1：甲磺酸普雷福韦片的制剂由发行人全资子公司葛蓝新通自主生产。
注 2：2025 年 9 月 18 日，新通药物与葛蓝新通、广东奇方及舒美奇成都生物科技有限公司签署《〈磷苯妥英钠注射用浓溶液〉药品上市许可持有人转让合同》，约定新通药物及葛蓝新通向舒美奇成都生物科技有限公司转让磷苯妥英钠注射用浓溶液相关的知识产权及药品上市许可。截至本回复出具日，发行人尚未就前述协议约定的知识产权转让及药品上市许可转让事项完成变更程序。
注 3：制剂单价主要包括加工费和少量物料费用。

甲磺酸普雷福韦片于 2024 年 10 月获批上市，公司向普洛康裕采购甲磺酸普雷福韦片原料药。2025 年，甲磺酸普雷福韦片原料药采购数量上升主要系随着产品市场推广工作的稳步推进，该产品产销量较 2024 年大幅增加，导致对原料药的需求较大；甲磺酸普雷福韦片原料药单价逐年下降主要系采购数量增加及生产工艺的持续优化，规模效应开始显现，导致采购单价持续降低。

报告期内，CE-磷苯妥英钠注射液的原料药的单价保持稳定。

**（四）截至报告期末发行人存货中各产品管线的金额构成情况，保有原材料金额较高的原因，结合甲磺酸普雷福韦片毛利率为负的情况说明发行人存货跌价计提的充分性**

**1、截至 2025 年末发行人存货中各产品管线的金额构成情况，保有原材料金额较高的原因**

截至 2025 年末，发行人的存货构成情况列示见下表：

单位：万元

| 产品管线 | 存货类型 | 存货余额 | 存货跌价准备 | 存货账面价值 |
|---|---|---|---|---|
| 甲磺酸普雷福韦片 | 原料药 | 427.31 | - | 427.31 |

| 产品管线 | 存货类型 | 存货余额 | 存货跌价准备 | 存货账面价值 |
| --- | --- | --- | --- | --- |
| | 其他原材料 | 18.78 | - | 18.78 |
| CE-磷苯妥英钠注射液 | 原材料 | 34.69 | - | 34.69 |
| | 产成品 | 9.65 | 9.65 | - |
| 其他公共材料 | 原材料 | 1.09 | - | 1.09 |
| **合计** | | **491.52** | **9.65** | **481.87** |

上表可见，报告期末发行人的存货金额主要为甲磺酸普雷福韦片的原料药，占存货余额的比例为 86.94%。

发行人采取“以销定产”的生产模式，结合合肥凯基提供滚动的销售计划以及生产周期、采购周期、安全库存等因素编制采购计划。随着甲磺酸普雷福韦片 2026 年纳入医保执行，产品销量增加，发行人相应扩大原材料储备。发行人原材料库存金额与销售及生产计划相匹配。

2025 年末 CE-磷苯妥英钠注射液产成品的余额系公司与步长医药终止代理关系后，接收步长医药退回的产品，因产品近效期，公司预期可实现销售的数量较少，根据审慎性原则全额计提跌价准备。

经测算 CE-磷苯妥英钠注射液产品原材料不存在减值迹象：报告期内 CE-磷苯妥英钠注射液产品毛利率为负数的原因主要系授权引进无形资产的摊销金额大，因采用委托加工模式，相关无形资产摊销金额直接计入营业成本，未计入存货，剔除无形资产摊销后，产品毛利率实际为正数。公司按照合同销售价格减去委托加工费用及其他直接相关费用后的金额确定其可变现净值，经测算原材料不存在减值迹象。

2026 年 2 月发行人与广东奇方、舒美奇签署的协议，约定在药品上市许可持有人更名完成前，由葛蓝新通继续开展委托生产事宜，广东奇方承担生产的全部成本。发行人 2025 年末 CE-磷苯妥英钠注射液原材料存货可作为广东奇方代采的原材料，按照委托生产进行处理。待 CE-磷苯妥英钠注射液持有人转让完成时，由发行人与舒美奇进行结算。

**2、结合甲磺酸普雷福韦片毛利率为负的情况说明发行人存货跌价计提的充分性**

发行人甲磺酸普雷福韦片的存货余额主要包括原材料和产成品。发行人按照

存货期末成本与可变现净值孰低原则确定存货跌价金额。各报告期期末，甲磺酸普雷福韦片存货跌价的情况见下表：

单位：万元

| 年份 | 存货项目 | 存货余额 | 存货跌价准备 | 存货账面价值 |
|---|---|---|---|---|
| 2025 年末 | 甲磺酸普雷福韦片产成品 | - | - | - |
| | 甲磺酸普雷福韦片原材料 | 446.09 | - | 446.09 |
| 2024 年末 | 甲磺酸普雷福韦片产成品 | 0.42 | 0.08 | 0.34 |
| | 甲磺酸普雷福韦片原材料 | 49.76 | - | 49.76 |

注：发行人甲磺酸普雷福韦片于 2024 年 10 月获批上市，2024 年以前不存在相关存货。

报告期各期末，甲磺酸普雷福韦片产成品的存货余额较小，系公司根据合肥凯基提供的销售订单进行生产，生产周期较短，且生产入库至实现销售的间隔较短，因此相关产成品余额较小。

产成品属于直接用于出售的存货，公司采用独家总代理模式，不存在与销售产品直接相关的销售费用，因此以存货的合同售价减去销售分成、估计的相关税费后的金额确定其可变现净值，2024 年末可变现净值低于存货价值的金额已计提存货跌价准备。甲磺酸普雷福韦片 2025 年上半年毛利率为负数的原因系销售规模较小、生产利用率低导致停工损失直接计入营业成本，2025 年下半年，甲磺酸普雷福韦片的毛利率转正。2025 年年末，经发行人测算，甲磺酸普雷福韦片产成品不存在减值迹象。

原材料按所生产的产成品的估计售价减去至完工时估计将要发生的成本、估计的销售费用和相关税费后的金额确定可变现净值，经测算原材料不存在减值迹象。

综上，发行人存货跌价计提政策符合《企业会计准则》相关规定，甲磺酸普雷福韦片的存货跌价准备计提充分。

**（五）区分性质（原料药/制剂货款、委托研发款、授权引进款等）说明发行人预付及应付账款的内容及金额构成情况，期末预付款和应付账款金额较大的原因、账龄及主要供应商情况**

**1、区分性质（原料药/制剂货款、委托研发款、授权引进款等）说明发行人预付及应付账款的内容及金额构成情况**

**（1）预付款项**

1）预付款项金额及账龄情况

截至 2025 年末，发行人预付款项按照账龄构成如下：

单位：万元、%

| 账龄 | 预付账款 | |
|---|---|---|
| | 账面余额 | 占比 |
| 1 年以内（含 1 年） | 674.21 | 70.76 |
| 1-2 年（含 2 年） | 270.17 | 28.35 |
| 2-3 年（含 3 年） | - | - |
| 3 年以上 | 8.44 | 0.89 |
| **合计** | **952.82** | **100.00** |

2）2025 年 12 月末发行人前五大预付账款构成

单位：万元、%

| 供应商名称 | 款项性质 | 项目名称 | 采购内容 | 预付账款余额 | 占预付账款总额比例 | 账龄 |
|---|---|---|---|---|---|---|
| 广州华银医学研究所有限公司 | 委托研发款 | 富马酸海普诺福韦片 | 临床样本检测 | 383.38 | 40.24 | 1 年以内 |
| | 委托研发款 | 甲磺酸普雷福韦片 | 生物样品储存 | 24.91 | 2.61 | 1 年以内 |
| 苏州西山中科药物研究开发有限公司 | 委托研发款 | 富马酸海普诺福韦片 | 毒性试验 | 249.06 | 26.14 | 1-2 年 |
| 上海昌为医药辅料技术有限公司 | 原材料款 | CE-磷苯妥英钠注射液 | 原材料 | 97.94 | 10.28 | 1 年以内 |
| 西安文理学院 | 研发服务费 | 其他早研项目 | 临床前生物测试与评估 | 25.34 | 2.66 | 1 年以内 |
| 成都通德药业有限公司 | 原材料款 | XTYW007 | 原材料 | 25.32 | 2.66 | 1 年以内 |
| **合计** | | | | **805.95** | **84.59** | **-** |

3）期末预付款项金额较大的原因

截至 2025 年末，发行人预付账款余额为 952.82 万元，其中预付账款前五大供应商合计金额为 805.95 万元，占预付账款总额的 84.59%。发行人作为创新药研发企业，预付账款主要为根据合同约定支付的项目委托研发款，因未达到合同约定的里程碑，因此相关款项仍在预付账款列示。

**（2）应付账款**

1）应付账款金额及账龄情况

截至 2025 年末，发行人应付账款按照账龄构成如下：

单位：万元、%

| 账龄 | 应付账款 | |
|---|---|---|
| | 账面余额 | 占比 |
| 1 年以内（含 1 年） | 3,346.30 | 74.25 |
| 1-2 年（含 2 年） | 1,077.41 | 23.91 |
| 2-3 年（含 3 年） | 17.09 | 0.38 |
| 3 年以上 | 65.72 | 1.46 |
| **合计** | **4,506.52** | **100.00** |

2）2025 年 12 月末发行人前五大应付账款构成

单位：万元、%

| 供应商名称 | 款项性质 | 项目名称 | 采购内容 | 应付账款余额 | 占应付账款总额比例 | 账龄 |
|---|---|---|---|---|---|---|
| 博济医药科技股份有限公司 | 委托研发款 | 甲磺酸普雷福韦片 | 临床研究 | 1,319.28 | 29.27 | 1 年以内，1-2 年 |
| 中泰建工（北京）建筑工程有限公司 | 工程款 | 创新药物产业化生产基地建设项目 | 工程建设 | 832.15 | 18.47 | 1 年以内 |
| 吉林大学第一医院 | 委托研发款 | 富马酸海普诺福韦片、XTYW001、注射用 MB07133 | 临床研究 | 620.21 | 13.76 | 1 年以内，1-2 年 |
| 上海凌先医药科技有限公司 | 委托研发款 | 注射用 MB07133 | 临床研究 | 325.50 | 7.22 | 1 年以内 |
| LGND | 应付权益金 | 甲磺酸普雷福韦片 | 应付权益金 | 264.41 | 5.87 | 1 年以内，1-2 年 |
| **合计** | | | | **3,361.55** | **74.59** | **-** |

3）期末应付账款金额较大的原因

截至 2025 年末，发行人应付账款余额为 4,506.52 万元，其中应付账款前五大供应商合计金额为 3,361.55 万元，占应付账款总额 74.59%。发行人应付账款期末金额较大，主要系：1）发行人作为创新药研发企业，研发投入较大，各管线临床前及临床阶段的委托研发支出占比较高，符合医药研发行业惯例，相应形成了较大金额的应付委托研发款；2）发行人创新药物产业化生产基地建设项目进入主体施工阶段，2025 年末根据施工进度计提应付工程款项；3）发行人计提应付 LGND 甲磺酸普雷福韦片的销售分成。

**2、主要供应商情况**

以上供应商的基本情况列示见下表：

| 序号 | 供应商 | 公司简介及业务规模 | 人员数量 | 注册资本/开办资金 |
|---|---|---|---|---|
| 1 | 博济医药科技股份有限公司 | 上市公司。公司创建于 2002 年，是一家为国内外医药企业提供药品、医疗器械研发与生产全流程“一站式”外包服务（CRO+CDMO）的新型高新技术企业。是国内仅有的两家全流程服务 CRO 之一，也是以临床试验为主要业务的 CRO 上市公司之一；2024 年营业收入 7.42 亿元 | 1,000 余名 | 3.86 亿元 |
| 2 | 中泰建工（北京）建筑工程有限公司 | 公司成立于 2004 年 04 月 19 日，自成立以来，主要专注于房屋建筑工程、市政道路工程、工程精装修和净化工程四个板块内容。具有国家“建筑工程施工总承包贰级”、“市政公用工程施工总承包贰级”、“机电工程施工总承包贰级”等多项资质 | 300 余名 | 11,000 万元 |
| 3 | 吉林大学第一医院 | 系国家卫生健康委属（管）医院，教育部直属高校附属医院，国家区域医疗中心输出医院，国家研究型医院，是集医疗、教学、科研、预防、保健、康复为一体的大型综合三级甲等医院 | 超过 1 万名 | 2.9 亿元 |
| 4 | 上海凌先医药科技有限公司 | 一家专注于为制药企业和新药研究机构提供专业临床试验全流程服务的合同研究组织（CRO）。自 2014 年成立以来，完成血液项目 60+项、肿瘤项目 60+项，累计承接项目 180+项，项目覆盖全国 30 个省份 200+中心，运用完善的标准化 SOP 制度、质量考核体系助力医药临床研发 | 180 余名 | 1,300 万元 |
| 5 | LGND | 1994 年 11 月在美国纳斯达克上市，一家生物制药公司，专注于新药和专有技术的研发，不参与临床开发和产品上市等环节，目前没有独立申请获批上市的产品，主要为全球制药公司提供技术和项目服务与支持。根据公开信息查询，其授权普通股 8 万美元，授权优先股 5 万美元 | 47 余名 | 不适用 |
| 6 | 广州华银医学研究所有限公司 | 广州华银康医疗集团股份有限公司（拟上市在辅导企业）下属子公司。依托华集团多元化与标准化的检测平台建立，为客户提供临床前研究、1-IV 期药物临床研究中心化检测服务。为客户提供从项目管理、采集包供应、物流管理、方法开发、实验室检测、数据管理、样本管理的一站式药物临床试验中心实验室解决方案；中心实验室通过了 CNAS ISO15189 认可、美国 CAP 实验室认可，综合纳入国际标准化质量管理体系，严格遵循临床试验相关法律法规要求，实行全过程、全元素、全人员的质量管理；2022 年收入 2000 万元左右，2023 年和 2024 年收入 1000 万元左右 | 30 余名 | 500 万元 |
| 7 | 苏州西山中科药物研究开发有限公司 | 成立于 2008 年，致力于向全球客户提供全方位的药品，农药和化学品的安全评价、生态毒理检测、药效学以及药代动力学高技术研究服务。企业已获国际 AAALAC 认证，是农业部和药监局两个部委认证的国家 GLP 实验室，是国内极少数具备人用药、农药和化学品 GLP 检测的机构；企业已累计为 500 余家企业、300 多种新药或农药提供安全评价、登记检测服务 | 200 余名 | 1,000 万元 |
| 8 | 上海昌为医药辅料技术有限公司 | 一家为制药和营养保健品行业提供“高品质功能性药用辅料和先进的包衣系统定制服务”的先进公司，与日本著名制药设备制造商 FREUND 合作，为中国的制药客户引进 FREUND 全球各工厂的先进制药设备 | 20 余名 | 3,000 万元 |
| 9 | 成都通德药业有限公司 | 一家集团化发展的专业制药企业，公司始创于 1958 年，前身为国有成都制药三厂。公司坚守实业报国和为民制药初心，聚焦天然药物和化学药物融合创新，发展成为集药品研、产、销及药物生产性服务（CDMO）为一体的创新型链主企业。公司已建成创新药物共享生产基地共 10 条专业生产线（含 2 条国际业务无菌产线），| 200 余名 | 7,000 万元 |

| 序号 | 供应商 | 公司简介及业务规模 | 人员数量 | 注册资本/开办资金 |
| --- | --- | --- | --- | --- |
| | | 具备注射液、冻干粉针剂、片剂、胶囊剂、颗粒剂、半固体制剂等多种剂型和天然植物原料药、化学原料药的研产能力，产品涵盖急抢救、妇幼儿、心血管、抗肿瘤、消化系统等治疗领域 | | |
| 10 | 西安文理学院 | 全日制本科高校，2018 年获批为“省级一流应用型本科院校”建设单位，2024 年获批为硕士学位授予单位。其生物与环境工程学院聚焦生物医药和航空航天产业等国家和西安市主导产业培养高水平应用型科技人才，学院设有抗癌类创新药物研究重点实验室 | 在校师生 1.6 万余名 | 不适用 |

注：信息来源为公开工商登记信息、官网或上市公司公告

上表可见，发行人委托研发企业、原料药生产单位或工程建设公司为专业从事相关业务的上市公司/行业知名企业或科研院所，业务规模较大，具备专业人员和相应的资质，能够与发行人的相关合作所匹配。

## 三、保荐机构、申报会计师的核查情况

### （一）对原料药生产过程中涉及生产线条件、工艺开发及质量控制情况，以及未来产品销售过程中原料药稳定供应的核查

#### 1、核查程序

保荐机构、申报会计师主要执行了以下核查程序：

（1）访谈发行人生产负责人，了解在委托 CDMO 进行原料药生产时，公司对于生产线条件、工艺开发及质量控制的要求，并了解公司未来产品销售的原料药供应计划；

（2）查阅发行人制定的供应商管理、生产管理等制度文件；

（3）访谈报告期内发行人的 CDMO 供应商，了解其基本情况、主营业务、与发行人的历史合作情况及未来合作预期等内容。

#### 2、核查意见

经核查，保荐机构、申报会计师认为：

截至本回复出具日，发行人的原料药生产过程中生产线条件、工艺开发及质量控制均满足要求，能够保证未来产品销售过程中原料药的稳定供应。

### （二）对各产品管线原料药、制剂的供应商情况，报告期内采购数量及单价波动具体原因的核查

**1、核查程序**

保荐机构、申报会计师主要执行了以下核查程序：

（1）获取发行人已上市产品的原料药和制剂采购明细表；

（2）查阅发行人与相关原料药、制剂供应商签署的协议；

（3）访谈发行人采购负责人，了解相关原料药、制剂的采购数量及单价波动的具体原因。

**2、核查意见**

经核查，保荐机构、申报会计师认为：

报告期内，发行人已上市产品的采购数量及单价波动具有合理性。

**（三）对存货构成、原材料金额较高及存货跌价准备的核查**

**1、核查程序**

保荐机构、申报会计师主要执行了以下核查程序：

（1）获取发行人报告期末存货明细表，结合发行人甲磺酸普雷福韦片销售收入情况分析报告期末原材料金额较大的合理性；

（2）查阅发行人关于存货跌价准备计提的会计政策，复核发行人报告期末存货跌价测算。

**2、核查意见**

经核查，保荐机构、申报会计师认为：

（1）报告期末发行人存货主要为甲磺酸普雷福韦片的原料药，随着甲磺酸普雷福韦片 2026 年起纳入医保执行以及商业化的不断推进，产品销量增加，发行人相应扩大原材料储备。发行人原材料库存金额与销售及生产计划相匹配；

（2）发行人按照存货期末成本与可变现净值孰低原则确定存货跌价金额，2025 年下半年，甲磺酸普雷福韦片的毛利率转正，经测算原材料不存在减值迹象，存货跌价准备计提充分。

**（四）对供应商及报告期各期末应付、预付金额的核查**

**1、核查程序**

保荐机构、申报会计师主要执行了以下核查程序：

（1）获取发行人报告期内各期末应付账款及预付款项的明细表，按供应商、账龄、款项性质（如材料费、试验费、工程款等）进行分类分析，识别大额、长期挂账或异常变动项目；

（2）通过公开网站查询报告期内前十大供应商的资质，判断其经营情况是否与发行人采购业务类型、采购规模相匹配，是否与发行人存在关联关系；

（3）获取期末大额预付款、应付款余额形成对应的合同，向财务及研发人员了解形成期末余额的原因；

（4）对各期末主要供应商实施函证，确认期末余额及交易发生额，对未回函或回函不符的项目，执行替代测试，包括检查期后付款凭证、采购合同、入库单、发票及验收文件等原始单据；

（5）检查期后结算情况：抽查资产负债表日后大额付款记录，核实应付账款是否真实存在、预付款是否按合同进度结转，验证期末余额的准确性及合理性；

（6）对主要供应商进行走访，确认与发行人的合作情况和往来款项形成的原因，了解供应商的基本情况、成立时间，与发行人发生交易的时间、背景、交易内容、交易定价是否公允、交易金额等，了解是否与发行人及其控股股东、实际控制人、董事、历史监事、高级管理人员核心技术人员存在关联关系。

**2、核查意见**

经核查，发行人应付账款及预付账款余额真实、准确、完整，预付款项期末余额不存在应记入研发费用的情况，应付账款余额与交易额基本匹配，主要供应商的业务规模与交易情况匹配。

**四、保荐机构、发行人律师的核查情况**

**（一）核查程序**

保荐机构、发行人律师对问题（2）履行了以下核查程序：

1、获取发行人的合同台账，查阅委托生产相关业务合同；

2、查阅《药品管理法（2019 年修订）》的相关规定，了解药品上市许可持有人委托生产相关监管要求；

3、查阅发行人持有的药品注册证，确认发行人是否符合委托生产相关监管要求；

4、查阅成都通德的生产许可证，确认委托生产企业是否符合委托生产相关监管要求；

5、查阅普洛康裕、凯特制药的生产许可证，核查国家药品监督管理局药品审评中心网站（https://www.cde.org.cn/），确认普洛康裕、凯特制药是否有原料药生产业务资质，查阅发行人、葛蓝新通与普洛康裕、凯特制药签署的协议，确认协议约定内容；

6、访谈发行人生产负责人，查阅与委托生产企业签署《保密协议》，核查发行人在委托生产过程中对核心技术秘密的保障措施；

7、获取发行人书面确认。

**（二）核查意见**

经核查，保荐机构、发行人律师认为：

截至本回复出具日，发行人作为药品上市许可持有人共存在 1 项委托生产情形，受托生产企业成都通德已取得药品生产许可证，属于符合条件的药品生产企业，且与发行人签订委托协议和质量协议，委托生产的药品不属于血液制品等 5 类禁止委托生产的药品，故发行人委托生产模式符合《中华人民共和国药品管理法（2019 修订）》的规定；发行人已采取保障措施以在委托生产过程中对核心技术秘密予以保护。

**问题 13 关于募集资金**

根据申报材料，（1）发行人本次拟募集资金 9 亿元，相较于前次申报有所调低；（2）本次拟投入新药研发项目、创新药物产业化生产基地建设项目和补充流动资金项目；其中创新药物产业化生产基地建设项目主要目的为公司创新药提供原料药中试及产业化生产，该项目于 2020-2021 年完成项目备案及环评程序。

请发行人披露：发行人本次申报调低募集资金总额的具体原因；拟通过募投项目新增原料药产能的具体考虑，规划产能及合理性，发行人自主组织原料药生产的技术能力、管理能力，进一步分析募集资金的合理性必要性；该生产项目的最新进展，是否存在需要重新履行备案、环评程序的情形。

回复：

一、发行人披露

**（一）发行人本次申报调低募集资金总额的具体原因；拟通过募投项目新增原料药产能的具体考虑，规划产能及合理性，发行人自主组织原料药生产的技术能力、管理能力，进一步分析募集资金的合理性必要性**

**1、本次申报调低募集资金总额主要系发行人结合新药研发项目的研发进展审慎调低拟投入募集资金规模所致**

发行人前次申报拟募集资金 127,938.55 万元，其中新药研发项目拟投入募集资金 89,906.96 万元，本次申报拟募集资金 90,000.00 万元，其中新药研发项目拟投入募集资金 50,000.00 万元。本次申报调低募集资金总额主要系发行人结合新药研发项目的研发进展审慎调低拟投入募集资金规模所致。为保障管线研发进展的顺利推进，自前次申报以来，发行人针对 HTS、MB07133、XTYW001 及 XTYW007 等在研管线投入部分自有资金进行研发，并取得了阶段性研发进展，其中 HTS、MB07133 推进至 II/III 期无缝连接的注册性临床试验阶段，发行人结合前述管线的研发进展对未来研发所需的资金进行了审慎预估，并相应调低了新药研发项目的拟募集资金规模。

**2、拟通过募投项目新增原料药产能的具体考虑，规划产能及合理性，发行人自主组织原料药生产的技术能力、管理能力，进一步分析募集资金的合理性必要性**

**（1）拟通过募投项目新增原料药产能的具体考虑**

发行人拟通过募投项目新增原料药产能主要基于以下考虑：

1）促进在研产品产业化，为商业化创造条件

未来，随着公司产品陆续上市，公司现有硬件设施无法满足在研产品商业化的生产能力。创新药物产业化生产基地建设项目的建设有助于公司持续进行产品研发和成果转化，可有效提升公司在研创新药物的产业化进程，为后续产品商业化创造有利条件。

2）加快新药研发及产业化进度，提升公司核心竞争力

原料药基地建成后，公司具备了原料药的中试放大及生产条件，在临床试验阶段，可以及时提供临床试验用药品；在上市申请阶段，原料药的 GMP 生产工艺的确定有助于创新药上市申请，缩短申报获批的时间，加快了创新药物研发及产业化进度。

3）保证产品质量，控制生产成本

作为药品制剂的源头，原料药质量的稳定可控是保证创新药产品质量的核心环节，自建原料药生产基地可有效确保原料药的质量，同时，通过工艺优化实现控制成本。此外，自建原料药生产基地使得生产供应可紧密契合创新药制剂的生产需求。

**（2）规划产能及合理性**

发行人创新药物产业化生产基地建设项目拟规划年产 PDF 原料药 15 吨、年产 MB07133 原料药 15 吨的产能。发行人结合 PDF 和 MB07133 的市场空间对未来产品原料药的需求量进行了审慎预估，该产能规划已充分考虑未来产品获批后的市场需求，具有合理性。

**（3）发行人具有自主组织原料药生产的技术能力、管理能力，募集资金具有合理性必要性**

公司现已建立完整的原料药基地管理体系，涵盖生产技术部、质量部、基建办、设备动力部、EHS 部等职能部门，具有将实验成果转化为产业化生产的相关技术和管理人员。原料药产业化生产的技术负责人有三十年化学原料药生产管理

经验，具有丰富的化学原料药工业化生产技术经验及安全生产管理经验，对化学原料药生产的设备及公用辅助设备有丰富的选型和使用经验。因此，发行人具备合规、规模化生产原料药的技术能力和管理能力。

综上所述，发行人创新药物产业化生产基地建设项目募集资金具有合理性必要性。

**（二）创新药物产业化生产基地建设项目的最新进展，是否存在需要重新履行备案、环评程序的情形**

**1、创新药物产业化生产基地建设项目的最新进展**

创新药物产业化生产基地建设项目正在积极推进建设中，已完成可行性分析论证、备案、环保审批的工作并取得了《建设用地规划许可证》《建设工程规划许可证》及《施工许可证》，截至 2025 年 12 月 31 日，项目主体工程已封顶。

**2、创新药物产业化生产基地建设项目已重新履行备案程序、无需重新履行环评程序**

**（1）创新药物产业化生产基地建设项目已重新履行备案程序**

根据拟生产产品的工艺要求和安全设施设计的要求，发行人增加了温度控制系统、液位控制系统和污水及废水处理的自动化控制系统，因此，创新药物产业化生产基地建设项目的投资金额发生调整，发行人已于 2025 年 4 月 23 日就调整后的投资金额重新履行备案程序并取得《陕西省外商投资项目备案确认书》，具体情况如下：

2025 年 4 月 23 日，宝鸡市行政审批服务局出具《陕西省外商投资项目备案确认书》，载明：“项目名称为西安新通药物研究股份有限公司创新药物产业化生产基地建设项目，项目代码为 2020-610324-27-03-058090，建设项目的总投资额为 21,820.37 万元。”

**（2）创新药物产业化生产基地建设无需重新履行环评程序**

根据《中华人民共和国环境影响评价法》第二十四条的规定：“建设项目的环境影响评价文件自批准之日起超过五年，方决定该项目开工建设的，其环境影响评价文件应当报原审批部门重新审核。”公司环评批复的取得时间为 2021 年

6 月 15 日，公司施工许可证载开工时间为 2024 年 10 月 31 日，环评批复仍有效。

发行人分别于 2021 年 4 月 22 日、2025 年 4 月 23 日取得宝鸡市行政审批服务局出具的《陕西省外商投资项目备案确认书》，载明该生产项目的总投资额由 19,267.49 万元调整为 21,820.37 万元。

根据《中华人民共和国环境影响评价法（2018 修正）》第二十四条的规定，建设项目的环境影响评价文件经批准后，建设项目的性质、规模、地点、采用的生产工艺或者防治污染、防止生态破坏的措施发生重大变动的，建设单位应当重新报批建设项目的环境影响评价文件。建设项目的环境影响评价文件自批准之日起超过五年，方决定该项目开工建设的，其环境影响评价文件应当报原审批部门重新审核。根据《陕西省生态环境厅关于加强建设项目重大变动环境影响评价管理工作的通知》第六条的规定，投资金额发生变化，但项目性质、规模、地点或者采用生产工艺等未发生变化的，原则上可不界定为重大变动。

一方面，公司环评批复的取得时间为 2021 年 6 月 15 日，公司施工许可证载开工时间为 2024 年 10 月 31 日，环评批复仍有效。另一方面，2025 年 8 月 29 日，该生产项目《环境影响报告书》的编制单位陕西企科环境技术有限公司出具《创新药物产业化生产基地建设项目环境影响变更说明》，载明：“创新药基地建设项目总投资额为 19,267.49 万元变更为 21,820.37 万元，但项目性质、规模、地点或者采用生产工艺等均未发生变化，故上述变更不属于法律、法规及规范性文件规定的重大变动情形，无需就前述变更事项重新报批环境影响评价文件。”

**问题 14 关于其他**

**问题 14.1 根据申报材料**

（1）发行人设立了一个员工持股平台西安海金沙用于股权激励，历史上发行人股权激励计划相关条款存在多次修订，员工持股平台层面存在多次份额转让；（2）截至报告期末发行人固定资产账面价值为 555.92 万元，其中机器设备金额为 254.80 万元；报告期末发行人在建工程金额为 981.82 万元，系创新药物产业化生产基地建设项目，2025 年 9 月施工方由中建七局第四建筑有限公司变更为中泰建工（北京）建筑工程有限公司。

请发行人披露：（1）西安海金沙合伙协议及股权激励计划的主要条款及其修订情况，股权激励计划服务期认定的准确性，员工持股平台层面合伙份额变动的具体情况、转让价格的公允性，份额转让是否构成新的股份支付；（2）发行人固定资产中与创新药研发生产相关的资产金额和占比情况，结合机器设备较少、设备成新率较低等情况，说明发行人如何开展创新药研发生产相关业务；（3）创新药物产业化生产基地施工方变更的原因，在建工程入账的依据和准确性、是否存在成本费用计入在建工程的情形；（4）本次申报发行人财务数据及其他信息披露与前次申报的差异情况、差异原因，相关内部控制的有效性。

请保荐机构、申报会计师核查以上事项，并发表明确意见。

回复：

一、发行人披露

**（一）西安海金沙合伙协议及股权激励计划的主要条款及其修订情况，股权激励计划服务期认定的准确性，员工持股平台层面合伙份额变动的具体情况、转让价格的公允性，份额转让是否构成新的股份支付**

**1、西安海金沙合伙协议及股权激励计划的主要条款及其修订情况**

西安海金沙合伙协议对合伙份额转让、转让价格、服务期或锁定期的约定及历次修订具体情况如下：

| 项目 | 合伙协议 | 第一次修正案及<br>第二次修正案 | 第三次修正案及<br>合伙协议 | 第四次修正案 | 补充说明 |
|---|---|---|---|---|---|
| 修订时间 | 2015.12 | 2019.12 | 2021.04 | 2021.06 | 2022.02 |
| 合伙份额转让及转让价格 | 协议约定合伙企业经营期限的，有下列情形之一时，合伙人可以退伙：<br>①合伙协议约定的退伙事由出现；<br>②经全体合伙人同意退伙；<br>③发生合伙人难以继续参加合伙企业的事由；<br>④其他合伙人严重违反合伙协议约定的义务。<br>协议未约定合伙企业经营期限的，合伙人在不给合伙企业事务执行造成不利影响的情况下，可以退伙，但应当提前三十日通知其他合伙人。擅自退伙的，应当赔偿由此给其他合伙人造成的损失。<br>转让价格未做约定。 | - | 第三十五条：“有限合伙人出现下列情形之一的，应将其所持全部财产份额转让给执行事务合伙人，转让价格为原始出资额（合伙人取得财产份额的初始成本，即其向执行事务合伙人张登科支付的转让价款，下同），且该有限合伙人应向执行事务合伙人张登科返还其因受让本企业财产份额而获得的收益：<br>（一）被证券交易所、中国证券监督管理委员会（含派出机构）公开谴责或认定为不适当人员；<br>……<br>（十一）新通药物董事会认定的其他情形。” | 第四次修正案将第三十五条修改为：“有限合伙人有下列情形之一的，应将其所持全部财产份额转让给执行事务合伙人，转让价格与执行事务合伙人协商确定：<br>（一）被证券交易所、中国证券监督管理委员会（含派出机构）公开谴责或认定为不适当人员；<br>……<br>（十一）新通药物董事会认定的其他情形。” | 对于上述合伙协议第三十五至三十七条中约定的合伙企业退出条款，如有限合伙人及／或其监护人、继承人与执行事务合伙人未就转让价格协商一致，有限合伙人及／或其监护人、继承人有权不转让其所持全部财产份额。 |
| | | | 第三十六条：“有限合伙人不存在上述第三十五条所述情形，但出现下列情形之一的，有限合伙人及／或其监护人应将有限合伙人所持全部财产份额转让给执行事务合伙人，转让价格为原始出 | 第四次修正案将第三十六条修改为：“有限合伙人不存在上述第三十五条所述情形，但出现下列情形之一的，有限合伙人及／或其监护人应将有限合伙 | |

| 项目 | 合伙协议 | 第一次修正案及<br>第二次修正案 | 第三次修正案及<br>合伙协议 | 第四次修正案 | 补充说明 |
| --- | --- | --- | --- | --- | --- |
| | | | 资额：<br>（一）非因执行职务而丧失劳动能力；<br>……<br>（四）新通药物董事会认定的其他情形。” | 人所持全部财产份额转让给执行事务合伙人，转让价格与执行事务合伙人协商确定：<br>（一）非因执行职务而丧失劳动能力；<br>……<br>（四）新通药物董事会认定的其他情形。” | |
| | | | 第三十七条：“有限合伙人因执行职务身故或被宣告死亡、失踪或被宣告失踪的，对该合伙人在本企业中的财产份额享有合法继承权的继承人，经执行事务合伙人同意，从继承开始之日起，取得本企业有限合伙人资格。<br>有限合伙人非因执行职务身故或被宣告死亡、失踪或被宣告失踪，且前述情形发生时其在新通药物（含控股子公司）工作已满五年（含本数，以入职日期的对月对日为准）的，则对该合伙人在本企业中的财产份额享有合法继承权的继承人，经执行事务合伙人同意，从继承开始之日起，取得本企业有限合伙人资格。<br>有限合伙人非因执行职务身故或被宣告死亡、失踪或被宣告失 | 第四次修正案将第三十七条修改为：“有限合伙人因执行职务身故或被宣告死亡、失踪或被宣告失踪的，对该合伙人在本企业中的财产份额享有合法继承权的继承人，经执行事务合伙人同意，从继承开始之日起，取得本企业有限合伙人资格。<br>有限合伙人非因执行职务身故或被宣告死亡、失踪或被宣告失踪，且前述情形发生时其在新通药物（含控股子公司）工作已满五年（含本数，以入职日期的对月对日为准）的，则对该合伙人在本企业中的财产份额享有合法 | |

| 项目 | 合伙协议 | 第一次修正案及<br>第二次修正案 | 第三次修正案及<br>合伙协议 | 第四次修正案 | 补充说明 |
| --- | --- | --- | --- | --- | --- |
| | | | 踪，且前述情形发生时其在新通药物（含控股子公司）工作未满五年（含本数，以入职日期的对月对日为准）的，则该有限合伙人及/或其监护人、继承人应将该有限合伙人所持全部财产份额转让给执行事务合伙人，转让价格为原始出资额。<br>出现本条上述第一款或第二款所述情形，且有下列情形之一的，该有限合伙人及/或其监护人、继承人应将该有限合伙人所持全部财产份额转让给执行事务合伙人，转让价格为原始出资额加按照银行同期贷款基准利率计算的利息（自原始出资额全部支付至张登科账户之日起算，不计复利）：<br>（一）继承人不愿意成为合伙人；<br>……<br>（三）本协议约定不能成为合伙人的其他情形。” | 继承权的继承人，经执行事务合伙人同意，从继承开始之日起，取得本企业有限合伙人资格。<br>有限合伙人非因执行职务身故或被宣告死亡、失踪或被宣告失踪，且前述情形发生时其在新通药物（含控股子公司）工作未满五年（含本数，以入职日期的对月对日为准）的，则该有限合伙人及/或其监护人、继承人应将该有限合伙人所持全部财产份额转让给执行事务合伙人，转让价格由双方协商确定。<br>出现本条上述第一款或第二款所述情形，且有下列情形之一的，该有限合伙人及/或其监护人、继承人应将该有限合伙人所持全部财产份额转让给执行事务合伙人，转让价格由双方协商确定：<br>（一）继承人不愿意成为合伙人；<br>…… | |

| 项目 | 合伙协议 | 第一次修正案及<br>第二次修正案 | 第三次修正案及<br>合伙协议 | 第四次修正案 | 补充说明 |
| --- | --- | --- | --- | --- | --- |
| | | | | （三）本协议约定不能成为合伙人的其他情形。” | |
| 服务期 | - | - | - | - | - |
| 锁定期 | - | - | 第三十四条：“在新通药物首次公开发行股票时，本企业及全体合伙人应依法出具并履行其锁定承诺。<br>在新通药物自首次公开发行股票并上市之日起 36 个月内，本企业不得转让或委托他人管理本企业所持有的新通药物股权，全体合伙人不得转让或委托他人管理其所持有的本企业财产份额。<br>在本企业及各合伙人就新通药物首次公开发行股票上市前及上市后的锁定期届满后，在符合法律、法规及中国证券监督管理委员会／证券交易所的相关规定或要求的前提下，经执行事务合伙人同意，本企业及全体合伙人可以减持。” | - | 补充说明中约定：“对于上述合伙企业退出条款，本企业及各合伙人就新通药物首次公开发行股票上市前及上市后的锁定期届满后，只要在符合法律、法规及中国证券监督管理委员会／证券交易所的相关规定或要求的情况下，执行事务合伙人张登科即同意本企业及各合伙人的减持申请。” |

**（1）关于合伙协议历次修订情况**

1）2015 年 12 月《合伙协议》

西安海金沙于 2015 年 12 月制定了合伙协议，并于 2016 年正式成立，成立时仅有张登科和刘春梅两位合伙人。合伙协议中并未对合伙份额的转让价格、服务期或锁定期等作出约定，仅对合伙份额转让作出约定。

2）2019 年 12 月《西安海金沙商务信息咨询合伙企业（有限合伙）合伙协议修正案》（第一次修正案）及（第二次修正案）

2019 年 12 月，西安海金沙制定了两次合伙协议修正案（以下简称“第一次修正案”和“第二次修正案”），第一次修正案仅对 2015 年 12 月合伙协议的合伙期限、合伙人出资金额和合伙企业事务执行条款进行了修改，并未涉及合伙份额转让、转让价格、服务期或锁定期等条款的新增与修订。

第二次修正案基于第一次修正案的基础上仅对合伙人的数量进行了变更，并对合伙人的出资方式、数额和缴付出资的期限的条款进行了修改，增加了金伟丽等 16 名有限合伙人。此次修正案增加合伙人主要系为了向上述全体合伙人制定股权激励计划，并未涉及合伙份额转让、转让价格、服务期或锁定期等条款的新增与修订。

3）2021 年 4 月《西安海金沙商务信息咨询合伙企业（有限合伙）合伙协议修正案》（第三次修正案）及《西安海金沙商务信息咨询合伙企业（有限合伙）合伙协议》

2021 年 4 月西安海金沙制定了一次合伙协议修正案（以下简称“第三次修正案”），第三次修正案基于第二次修正案的基础上，对合伙人的数量进行了变更，并对合伙协议出资额进行了修改，即张艳侠因去世退出造成合伙企业出资额减少。上述修正案也未涉及合伙份额转让、转让价格、服务期或锁定期等条款的新增与修订。

第三次修正案完成后，西安海金沙随即签订了新的合伙协议（以下简称“2021 年 4 月合伙协议”），2021 年 4 月合伙协议基于第三次修正案的基础上约定张登科变更为普通合伙人和执行事务合伙人，并由其增加原张艳侠退出部分的出资额。同时 2021 年 4 月合伙协议的第三十四至第三十七条对合伙份额转让、转让

价格、服务期或锁定期等条款进行了约定。

4）2021 年 6 月《西安海金沙商务信息咨询合伙企业（有限合伙）合伙协议修正案》（第四次修正案）及 2022 年 2 月《西安海金沙商务信息咨询合伙企业（有限合伙）合伙协议的补充说明》（补充说明）

西安海金沙于 2021 年 6 月制定了新的合伙协议修正案（以下简称“第四次修正案”），第四次修正案主要对 2021 年 4 月合伙协议的第三十五至第三十七条进行了修改。同时 2022 年 2 月西安海金沙及其执行事务合伙人张登科出具了《西安海金沙商务信息咨询合伙企业（有限合伙）合伙协议的补充说明》（以下简称“补充说明”），对 2021 年 4 月合伙协议的第三十四至第三十七条进行了补充说明。西安海金沙于 2023 年 11 月就上述修改内容制定了新的合伙协议。

5）2024 年 10 月《西安海金沙商务信息咨询合伙企业（有限合伙）合伙协议修正案》（第五次修正案）

因孙文军 2024 年 10 月退伙，合伙份额转让至执行合伙人张登科，第五次修正案仅对合伙人数量、合伙人出资额及比例进行修订。

**2、股权激励计划服务期认定的准确性**

公司根据 2019 年 12 月制定的《第一期股权激励计划（方案）》授予 17 名激励对象西安海金沙份额，根据公司股权激励计划相关约定：1）本次受让对象为公司员工且未明确约定服务期限；2）股权激励计划系对员工过去贡献的奖励。

根据西安海金沙合伙协议及股权激励计划历次修订情况，2015 年 12 月及 2019 年 12 月的合伙协议修订未涉及合伙份额转让、转让价格、服务期或锁定期等条款的新增与修订，因此对服务期的认定及会计处理不存在影响。

2021 年 4 月的合伙协议修订，增加了对合伙份额转让、转让价格的限定，影响了授予的权益工具的公允价值，所以属于对股份支付协议中的条款和条件的不利修改，根据企业会计准则的相关规定，企业仍应继续对取得的服务进行会计处理，如同该变更从未发生，因此对服务期的认定及会计处理不存在影响。

2021 年 6 月的合伙协议修改，将 2021 年 4 月对转让价格的限定调整为由双方协商确定，减轻了对授予的权益工具公允价值的影响，属于有利修改，但考虑

2019 年 12 月授予时的公允价值系参考 2020 年 8 月的外部交易价格确定，且无转让和价格等限定，因此合理推断该有利修改未导致股份支付公允价值总额升高，因此对服务期的认定及会计处理不存在影响。

综上，公司将本次激励对象为公司员工且未明确约定服务期限等限制性条件的股份支付，于股权激励完成的当期一次性确认相关费用，符合《企业会计准则》的相关规定。

此外，授予股权后，陈霞和李秀珍因年龄原因退休，其持有西安海金沙股权至今，两名员工未因离职转让股权，因此股权激励计划不存在等待期。

**3、员工持股平台层面合伙份额变动的具体情况、转让价格的公允性**

发行人激励平台西安海金沙自实施股权激励后的合伙人变化情况如下：

单位：万元

| 合伙人姓名 | 股权激励实施时 | | 截至 2025 年 12 月 31 日 | | 退出时间 |
|---|---|---|---|---|---|
| | 出资额 | 出资比例 | 出资额 | 出资比例 | |
| 张登科 | 198.6294 | 53.96% | 212.0337 | 57.60% | |
| 金伟丽 | 86.479 | 23.49% | 86.479 | 23.49% | |
| 刘春梅 | 15.9986 | 4.35% | 15.9986 | 4.35% | |
| 李秀珍 | 8.6479 | 2.35% | 8.6479 | 2.35% | |
| 张艳侠 | 6.9183 | 1.88% | | | 2021.4.20 |
| 孙文军 | 6.4859 | 1.76% | | | 2024.10.22 |
| 郭维博 | 5.6211 | 1.53% | 5.6211 | 1.53% | |
| 刘雁 | 5.6211 | 1.53% | 5.6211 | 1.53% | |
| 高中强 | 5.1887 | 1.41% | 5.1887 | 1.41% | |
| 王媛 | 4.3239 | 1.17% | 4.3239 | 1.17% | |
| 王洪威 | 3.8916 | 1.06% | 3.8916 | 1.06% | |
| 温秀红 | 3.8916 | 1.06% | 3.8916 | 1.06% | |
| 刘妮妮 | 3.8916 | 1.06% | 3.8916 | 1.06% | |
| 王夕静 | 3.4592 | 0.94% | 3.4592 | 0.94% | |
| 张海峰 | 2.5944 | 0.70% | 2.5944 | 0.70% | |
| 黄青玲 | 2.162 | 0.59% | 2.162 | 0.59% | |
| 秦龙 | 2.162 | 0.59% | 2.162 | 0.59% | |
| 陈霞 | 2.162 | 0.59% | 2.162 | 0.59% | |

| 合伙人姓名 | 股权激励实施时 | | 截至 2025 年 12 月 31 日 | | 退出时间 |
|---|---|---|---|---|---|
| | 出资额 | 出资比例 | 出资额 | 出资比例 | |
| 合计 | 368.1282 | 100.00% | 368.1282 | 100.00% | |

**（1）合伙份额变动的具体情况及转让价格的公允性**

1）2024 年，孙文军因个人职业规划原因离职并提出退伙，张登科及孙文军经过协商，孙文军将其持有的西安海金沙份额由张登科受让，双方同意按照原始出资额并参考银行同期贷款基准利率计算的利息作为其持有合伙企业份额的转让价格。根据计算，张登科向孙文军转账 18.60 万元作为对应份额的转让价格。

根据西安海金沙合伙协议第四次修正案的第三十五条至第三十七条的约定：在满足相关条款的情况下，有限合伙人及 / 或其监护人、继承人仅能将其所持全部财产份额转让给执行事务合伙人，转让价格与执行事务合伙人协商确定。协议中将转让价格均约定为与执行事务合伙人协商确定，协商价格可结合原始出资额及转让时的公允价格，经双方协商同意确定。2022 年 2 月 23 日，西安海金沙出具《合伙协议的补充说明》：如激励对象与执行事务合伙人张登科未就转让价格达成一致，激励对象有权不转让其持有的股份。

孙文军要求退伙时，发行人尚未有重启 IPO 计划；另一方面其持有的员工持股平台份额退出渠道有限，本次转让价格系双方协商确定，转让价格公允。

2）2020 年，因合伙人张艳侠去世，张艳侠继承人希望退出张艳侠持有的股权激励份额，因此由执行事务合伙人张登科承接张艳侠的份额，为方便工商变更，因此选择先注销再经张登科重新认购同等份额，导致合伙份额发生两次变更。第一次变更合伙协议出资额减少 6.918317 万元；第二次变更张登科增加出资额 6.918317 万元。

西安海金沙执行事务合伙人张登科及张艳侠的继承人经过协商，双方同意按照张艳侠的原始出资额加参考银行同期贷款基准利率计算的利息作为其持有合伙企业份额的转让价格，并向其继承人支付转让价款。根据计算，张登科向其继承人转账 17.85 万元作为张艳侠对应股权的转让价格，本次转让价格系双方协商确定，转让价格公允。

**4、份额转让是否构成新的股份支付**

2024 年，孙文军因个人职业规划原因提出离职，并将其持有份额转让给西安海金沙执行事务合伙人张登科。2020 年，因合伙人张艳侠去世，张艳侠继承人希望退出张艳侠持有的股权激励份额，因此由执行事务合伙人张登科承接张艳侠的份额。以上转让不构成新的股份支付，主要原因系：

（1）2019 年公司实施的股权激励计划未设置等待期，即孙文军与张艳侠 2019 年受让份额时已取得相关份额的所有权益，因此前述份额转让仅是合伙人之间的交易，不涉及股权激励。

（2）2019 年公司实施的股权激励计划，激励股权的来源均为实际控制人张登科所持有的股份。孙文军及张艳侠将份额转让至实际控制人，实际控制人未取得新增利益。综上，上述份额转让不属于股权激励，不涉及新的股份支付，相关会计处理谨慎。

**（二）发行人固定资产中与创新药研发生产相关的资产金额和占比情况，结合机器设备较少、设备成新率较低等情况，说明发行人如何开展创新药研发生产相关业务**

发行人固定资产中与创新药研发生产相关的资产主要包括创新药研发生产所需使用的机器设备（如质谱仪、色谱仪、溶出仪等实验设备；净化间、色谱仪、纯化水制备系统等生产设备）、房屋及建筑物（如试验楼、中央空调、电梯等）、电子设备及其他设备（如试验台、电脑等）以及运输设备。

截至 2025 年 6 月 30 日和 2025 年 12 月 31 日，发行人固定资产中与创新药研发生产相关的资产金额和占比情况分别如下：

单位：万元

| 项目 | 原值 | 累计折旧 | 净值 | 成新率 | 与创新药研发生产相关的固定资产净值 | 与创新药研发生产相关的固定资产净值占比 |
|---|---|---|---|---|---|---|
| **2025 年 6 月 30 日** | | | | | | |
| 房屋及建筑物 | 929.36 | 667.25 | 262.12 | 28.20% | 92.32 | 35.22% |
| 机器设备 | 1,484.54 | 1,229.74 | 254.80 | 17.16% | 252.96 | 99.28% |
| 运输设备 | 130.61 | 124.08 | 6.53 | 5.00% | 1.02 | 15.57% |
| 电子设备及其他设备 | 207.39 | 174.91 | 32.48 | 15.66% | 26.12 | 80.44% |

| 项目 | 原值 | 累计折旧 | 净值 | 成新率 | 与创新药研发生产相关的固定资产净值 | 与创新药研发生产相关的固定资产净值占比 |
|---|---|---|---|---|---|---|
| **合计** | **2,751.90** | **2,195.98** | **555.92** | **20.20%** | **372.41** | **66.99%** |
| **2025 年 12 月 31 日** | | | | | | |
| 房屋及建筑物 | 929.36 | 689.32 | 240.05 | 25.83% | 85.38 | 35.57% |
| 机器设备 | 1,789.78 | 1,154.41 | 635.37 | 35.50% | 633.53 | 99.71% |
| 运输设备 | 130.61 | 124.08 | 6.53 | 5.00% | 1.02 | 15.57% |
| 电子设备及其他设备 | 209.84 | 177.72 | 32.12 | 15.31% | 26.15 | 81.41% |
| **合计** | **3,059.60** | **2,145.53** | **914.07** | **29.88%** | **746.07** | **81.62%** |

发行人机器设备较少、设备成新率较低的具体原因如下：

**1、现有设备可以保障公司自主开展创新药等研发活动**

在发行人主导研发设计和进程的前提下，将临床前研究和临床试验的部分非核心且根据法律要求需由具备相关资质的机构完成的环节或事项采取委外研究方式解决，相应研发工作所需专用设备由第三方机构自行解决，无需自行购置。发行人自主完成的核心研发环节中所需设备齐备，能够保障公司自主开展创新药等研发活动。

**2、发行人通过共建联合实验室，共享研发设备，推进研发项目**

发行人通过与高校共建“生物医药校企联合实验室”和“生物医药产业学院”等实体平台，充分利用高校的研发资源和设备，形成了紧密的产学研协同创新机制，高效推动公司研发工作。

**3、成新率较低主要受折旧年限影响**

设备成新率即设备的现行价值与其全新状态重置价值的比率，反映了设备的新旧程度。影响设备成新率的因素较多，包括购置时间、设计制造、物理材质、使用维护状态、修理改造周期、使用频率等。

截至 2025 年 6 月 30 日，发行人机器设备成新率为 17.16%，成新率低的主要原因系购置时间较久所致。发行人 2011 年开始转型创新药研究后，为满足核心产品的顺利推进和储备产品的研发，在充分利用原有研发设备的基础上，按照

研发需求陆续购置了必需的研发设备，主要设备在 2015 年前后购置，而发行人设备的折旧年限为 5 年，上述设备基本已经折旧完毕，因此截至 2025 年 6 月 30 日的机器设备成新率相对较低。虽然公司设备成新率较低，但公司聘请第三方专业机构按《药品生产质量管理规范》《中华人民共和国计量法》《中华人民共和国计量法实施细则》及仪器、仪表、量器、衡器相关的计量检定规程及计量校准规范对自有研发设备进行检定和校准，并相应进行设备更新和维护保养，确保各研发设备的安全、有效运行，且公司多个产品已顺利通过国家药监局研制现场核查工作。

2025 年下半年，发行人购置了超高效液相色谱三重四级杆质谱仪、微波合成仪、快速制备色谱仪及旋转式压片机等设备用于研发工作，截至 2025 年 12 月 31 日发行人机器设备成新率提升至 35.50%。

综上所述，发行人固定资产中与创新药研发生产相关的资产金额和占比具有合理性，机器设备较少、成新率较低不会对发行人开展创新药研发生产相关业务造成不利影响。

**（三）创新药物产业化生产基地施工方变更的原因，在建工程入账的依据和准确性、是否存在成本费用计入在建工程的情形**

**1、创新药物产业化生产基地施工方变更的原因**

因公司调整经营安排，经公司与中建七局第四建筑有限公司协商一致解除合作，已于 2025 年 9 月 29 日签署《西安新通药物研究股份有限公司创新药物产业化生产基地建设项目建设工程施工合同解除协议》，双方权利义务自 2025 年 9 月 29 日起终止，无纠纷及潜在纠纷。

公司通过询价后选定中泰建工（北京）建筑工程有限公司作为施工总包方，2025 年 9 月，经公司第二届董事会第十二次会议审议通过，公司与中泰建工（北京）建筑工程有限公司签署了《建设工程施工合同》。中泰建工（北京）建筑工程有限公司的基本情况如下：

| | |
|---|---|
| **名称** | 中泰建工（北京）建筑工程有限公司 |
| **成立时间** | 2004 年 4 月 19 日 |
| **注册资本** | 11,000 万元人民币 |

| | |
|---|---|
| **名称** | 中泰建工（北京）建筑工程有限公司 |
| **注册地** | 北京市昌平区科技园区东区产业基地何营路 8 号院 2 号楼 1 层 |
| **法定代表人** | 常占军 |
| **统一社会信用代码** | 911101147614149882 |
| **类型** | 有限责任公司（自然人投资或控股） |
| **经营资质** | 建筑工程施工总承包贰级资质、建筑装修装饰工程专业承包壹级资质、建筑机电安装工程专业承包壹级资质、净化工程设计施工及安装甲级资质、环保工程专业承包贰级资质、建筑装饰工程设计专项乙级资质、消防设施工程专业承包贰级资质 |
| **承建优势** | 拥有多个制药、医疗器械洁净车间的直接建设经验 |

**2、在建工程入账的依据和准确性，是否存在成本费用计入在建工程的情形**

发行人在建工程均系创新药物产业化生产基地的建设投入，截至 2025 年末在建工程余额的构成情况如下：

单位：万元

| 项目 | 金额 | 具体支出内容 |
|---|---|---|
| 基建工程 | 1,838.09 | 施工总包工程、桩基施工工程 |
| 其他费用 | 241.40 | 设计、勘察、环境评审等费用 |
| 贷款利息 | 1.68 | 专门借款利息支出 |
| **合计** | **2,081.18** | **-** |

截至 2025 年末，公司在建工程建设进度尚处于土建施工期，尚未发生设备类投入。

公司按照《企业会计准则》规定，对在建工程科目进行核算，在建工程按实际发生的成本计量，包含为使建造该资产达到预定可使用状态前所发生的必要支出。公司基建工程主要外包给具有相应资质的供应商建设，根据合同和监理审核后的完工进度确认在建工程入账金额；其他费用根据合同约定及供应商提供服务成果的相关依据确认费用；贷款利息系公司向银行借入的专用于在建工程项目的借款，满足《企业会计准则第 17 号——借款费用》中关于借款费用资本化的条件，因每次贷款资金提取后立即支付给工程供应商，资金未存入银行取得利息收入或进行投资，不存在需要抵减部分，相关利息费用全额进行资本化；此外，公司有少量员工进行工程管理，但相关薪酬未计入在建工程，薪酬于发生的当期计入管理费用。

综上，发行人在建工程入账准确，相关内部控制有效，不存在成本费用计入

在建工程的情形，符合《企业会计准则》相关规定。

**（四）本次申报发行人财务数据及其他信息披露与前次申报的差异情况、差异原因，相关内部控制的有效性**

**1、本次申报发行人财务数据与前次申报的差异情况、差异原因，相关内部控制的有效性**

报告期内发行人存在会计差错更正，导致本次申报与前次申报相同期间的财务数据存在差异，具体情况参见“问题 10 关于研发投入”之“（十）”相关回复。

**2、本次申报发行人其他信息披露与前次申报的差异情况、差异原因**

**（1）主要管线进展预期对比**

发行人主要管线进展预期存在变化，主要系集中研发资源投入 PDF 的注册审评，以及结合 CDE 沟通反馈情况审慎调整所致，具体如下：

发行人前次申报时因集中研发资源投入 PDF 的注册审评，导致 HTS 开发进展不及预期。本次申报结合 HTS 的临床研究进展及与 CDE 的沟通情况，审慎预计 HTS 有望于 2029 年获批上市，相较前次申报预计的 2026 年获批上市时间有所推迟。

前次申报预计 MB07133 单药治疗可通过 CDE 附条件批准上市，但由于 CDE 已经收紧了附条件批准上市的要求，加之因集中研发资源投入 PDF 的注册审评，导致 MB07133 开发进展不及预期。本次申报结合 MB07133 的临床研究进展及与 CDE 的沟通情况，审慎预计 MB07133 有望于 2030 年获批上市，相较前次申报推迟了预计获批上市时间。

**（2）主要供应商对比**

2022 年及 2023 年为本次申报与前次申报重合的报告期，其中受研发费用调整影响，主要供应商中采购金额调整的情况及具体原因如下：

单位：万元

| 年度 | 供应商 | 本次申报金额 | 前次申报金额 | 调整原因 |
| --- | --- | --- | --- | --- |
| 2023 年度 | 吉林大学第一医院 | 1,189.43 | 955.41 | 发行人差错更正 |

| 年度 | 供应商 | 本次申报金额 | 前次申报金额 | 调整原因 |
| --- | --- | --- | --- | --- |
| | 吉林优思特医药科技有限公司 | 281.17 | 203.59 | 合并口径差异、发行人差错更正 |
| 2022 年度 | 药明康德 | 449.29 | 410.19 | 合并口径差异 |
| | 吉林大学第一医院 | 366.18 | 468.00 | 发行人差错更正 |

注 1：本次申报药明康德包含苏州药明康德新药开发有限公司、上海药明康德新药开发有限公司及南京药明康德新药开发有限公司；前次申报仅包含苏州药明康德新药开发有限公司。
注 2：本次吉林优思特医药科技有限公司包含吉林优思特医药科技有限公司及其同一控制下的企业吉林恒昇医疗技术服务有限公司、吉林恒昇骏业医药科技有限公司；前次申报仅包含吉林优思特医药科技有限公司。

除上述供应商涉及采购金额调整外，其余供应商未发生变化。

2023 年-2024 年，公司前五大供应商基本保持稳定且采购金额占比较高，主要是由于公司主要产品均处于在研阶段，因此临床试验及临床前研究相关的占比相对较高，与前次申报无显著变化。2025 年，公司前五大供应商变动较大，与前次申报相比具有显著变化，主要是公司核心产品甲磺酸普雷福韦片于 2024 年 10 月获批并进入商业化生产及销售阶段，而其他在研产品的临床试验及临床前研究陆续推进，因此前五大供应商出现变化。

**（3）产品市场规模对比**

具体差异分析参见本回复报告之“问题 3.2 关于 PDF 市场空间”、“问题 4.2 关于市场空间”及“问题 5 关于富马酸海普诺福韦片（HTS）”之“二、发行人披露”之“（四）HTS 的市场空间测算过程，分析具体测算过程，患者人数、预计渗透率、产品价格等关键参数的依据，与前次申报的差异及原因，调高上市第一年渗透率合理性”之相关分析。

**（4）市场空间预测关于确诊率、治疗率、渗透率、到达峰值时间、上市时间、未来各期销售量及销售价格情况对比**

具体差异分析参见本回复报告之“问题 3.2 关于 PDF 市场空间”、“问题 4.2 关于市场空间”及“问题 5 关于富马酸海普诺福韦片（HTS）”之“二、发行人披露”之“（四）HTS 的市场空间测算过程，分析具体测算过程，患者人数、预计渗透率、产品价格等关键参数的依据，与前次申报的差异及原因，调高上市第一年渗透率合理性”之相关分析。

**二、保荐机构、申报会计师的核查情况**

**（一）关于股份支付**

**1、核查程序**

保荐机构、申报会计师主要执行了以下核查程序：

（1）获取并查阅了西安海金沙成立以来历次的工商变更档案及发行人股权激励方案，并全面梳理了西安海金沙合伙协议及股权激励计划中对合伙份额转让、转让价格、服务期或锁定期的约定及历次修订情况；

（2）获取了西安海金沙历次合伙份额变动情况、转让价格相关资料，并对其转让价格的公允性进行了分析和判断；

（3）获取持股平台合伙协议，检查了协议的关键条款，并对公司实控人及合伙企业普通合伙人张登科进行了访谈，判断是否存在等待期或其他行权条件；

（4）评价发行人股份支付类型的判断，复核权益工具公允价值的确定方法，获取并检查股份支付的明细表，根据持股情况、公允价值、实际出资金额，复核计算股份支付金额的准确性；

（5）询问管理层并了解股份支付费用计入不同损益项目的原则，获取发行人编制的股份支付计算表，检查股份支付费用计入不同损益项目的依据和相关计算方法是否一致，计算结果是否正确；

（6）对于报告期内孙文军的合伙份额转让，中介机构访谈孙文军确认，本次转让不存在因离职被要求强制转让财产份额的情形，就股权退出事宜与相关各方不存在任何争议或潜在争议。

**2、核查意见**

经核查，保荐机构、申报会计师认为：

发行人股份支付会计处理符合《企业会计准则》相关规定。

**（二）关于固定资产中与创新药研发生产相关的资产情况、发行人如何开展创新药研发生产相关业务**

**1、核查程序**

保荐机构、申报会计师主要执行了以下核查程序：

（1）获取发行人固定资产台账，复核与创新药研发生产相关的固定资产分类是否准确；

（2）访谈发行人生产负责人，了解机器设备较少、设备成新率较低的具体原因，以及如何确保研发活动正常开展；

（3）查阅发行人与西安文理学院签订的合作协议。

**2、核查意见**

经核查，保荐机构、申报会计师认为：

发行人固定资产中与创新药研发生产相关的资产能够满足发行人现有的研发、生产工作，机器设备较少、成新率较低不会对发行人开展创新药研发生产相关业务造成不利影响。

**（三）关于在建工程**

**1、核查程序**

保荐机构、申报会计师主要执行了以下核查程序：

（1）了解与识别发行人与在建工程相关的关键内部控制，评价这些控制的设计，确定其是否得到执行，并测试相关内部控制的运行有效性；

（2）取得发行人在建工程相关的会计政策，包括在建工程入账依据、在建工程达到预定可使用状态的判断标准，判断会计政策的制定是否符合企业会计准则的相关规定；

（3）获取发行人报告期各期末在建工程项目清单，核查主要在建工程项目的入账依据，包括合同、付款审批单、付款凭证等资料，确认在建工程入账依据及金额是否准确，账务处理是否符合《企业会计准则》的规定；

（4）实地查看是否存在长期停工或建设期超长的工程，判断是否存在在建工程已基本完工但未转固情况，同时结合实地盘点情况判断在建工程是否存在减值迹象；

（5）对重大基建工程项目供应商进行函证核查，确认工程金额准确性。

**2、核查意见**

经核查，保荐机构、申报会计师认为：

发行人在建工程入账准确，相关内部控制有效，不存在成本费用计入在建工程的情形，符合《企业会计准则》相关规定。

**（四）关于本次申报和前次申报披露信息差异**

**1、核查程序**

保荐机构、申报会计师主要执行了以下核查程序：

（1）访谈发行人财务部门负责人，了解报告期内会计差错更正的原因，相关财务制度及执行情况，以及会计差错更正对财务报表的影响；

（2）查阅发行人报告期内委托临床试验的入组记录，并对按照入组进度为基础计算委托研究费用的过程进行了测算，复核发行人会计差错更正的准确性；

（3）查阅发行人会计差错更正事项的相关董事会决议。

**2、核查意见**

经核查，保荐机构、申报会计师认为：

发行人根据《企业会计准则》的规定，结合实际情况对报告期内相关会计核算问题进行了整改，提高财务核算规范性。发行人会计差错更正非内部控制缺陷导致，公司已形成并严格落实独立、健全的财务会计制度和内部控制制度，相关内部控制有效。

**问题 14.2 根据申报材料**

（1）发行人存在未决诉讼，涉及发行人、秦巴药业签订的技术转让协议效力，发行人部分技术成果及批文的归属。（2）2025 年 4 月，发行人以成都迪康药业股份有限公司迟延支付针剂分红款的行为已构成违约为由提起诉讼，请求判令被告支付欠付的针剂分红款及逾期付款损失。

请发行人披露：（1）相关未决诉讼的具体背景和发生原因，对发行人主营业务和财务状况的影响，是否涉及发行人的核心技术、主要资产权属；（2）发行人与迪康药业前期合作的具体情况，关于针剂分红款的具体约定，其他对外转让或授权的技术/批文是否存在类似纠纷，应收账款坏账准备计提是否充分。

请保荐机构、发行人律师和申报会计师核查并发表明确意见。

一、发行人披露

**（一）相关未决诉讼的具体背景和发生原因，对发行人主营业务和财务状况的影响，是否涉及发行人的核心技术、主要资产权属**

**1、相关未决诉讼的具体背景和发生原因**

**（1）葛蓝新通与秦巴药业签订的技术转让合同相关未决诉讼**

发行人与秦巴药业于 2019 年 5 月至 2021 年 1 月期间陆续签署了《技术转让合同》及相关补充协议等文件，约定秦巴药业将“脑心清胶囊”等共计 13 项合同产品转让给葛蓝新通。由于部分产品涉及左红斌、西安一诺生物医药研究所及西安众森医药有限公司的技术研究成果，截至本回复出具日，基于葛蓝新通与秦巴药业签署的技术转让合同事项，葛蓝新通共存在 3 项未决诉讼案件，具体情况如下：

1）左红斌与葛蓝新通、秦巴药业之技术合同纠纷

2022 年 8 月，左红斌以“脑心清胶囊”药品的技术成果及生产许可的药品注册批文的全部权益应归其所有为由提起诉讼，向西安市中级人民法院提起诉讼，请求判令：①确认“脑心清胶囊”产品的技术成果及“脑心清胶囊”生产许可的药品注册批件的全部权益归其所有；②撤销秦巴药业与葛蓝新通之间于 2021 年 1 月 20 日签订的《药品上市许可持有人变更协议》及 2019 年 5 月 7 日签订的

《技术转让合同》；③解除左红斌与秦巴药业于 2008 年 11 月 5 日签订的《协议书》；④判令秦巴药业及葛蓝新通返还“脑心清胶囊”的药品注册批件、药品补充申请批件、药品再注册批件等全部政府文件，并将“脑心清胶囊”的药品上市许可持有人变更至本案第三人西安森格药业有限公司名下；⑤秦巴药业及葛蓝新通承担左红斌支付的律师费 2 万元；⑥本案全部诉讼费用由秦巴药业及葛蓝新通承担。

2023 年 6 月 16 日，西安市中级人民法院作出“（2022）陕 01 知民初 1368 号”一审民事判决，判决解除原告左红斌与被告秦巴药业签订的《协议书》，驳回左红斌其他诉讼请求。

2024 年 1 月 22 日，陕西省高级人民法院作出“（2023）陕知民终 245 号”二审民事判决，判决解除原告左红斌与被告秦巴药业签订的《协议书》，涉案“脑心清胶囊”药品技术成果的民事权益归属左红斌享有，驳回左红斌其他诉讼请求。

2024 年 4 月，本案二审判决生效后左红斌向最高人民法院提起“2024 最高民申 2385 号”再审申请。2025 年 4 月 29 日，最高人民法院作出“（2024）最高法民申 2385 号”民事裁定书，裁定本案由最高人民法院提审。

2026 年 5 月 28 日，最高人民法院作出“（2025）最高法民再 228 号”《民事判决书》，判决解除原告左红斌与被告秦巴药业签订的《协议书》，涉案“脑心清胶囊”药品技术成果的民事权益归属左红斌享有，确认秦巴药业与葛蓝新通签订的《技术转让合同》及《药品上市许可持有人变更协议》中涉及“脑心清胶囊”药品部分的约定无效，自本判决生效之日起，秦巴药业与葛蓝新通配合左红斌或其指定方向国务院药品监督管理部门递交将“脑心清胶囊”药品上市许可持有人变更为西安森格药业有限公司的申请，驳回左红斌的其他诉讼请求。

2）西安一诺生物医药研究所与葛蓝新通、秦巴药业之其他技术成果纠纷

2023 年 1 月，西安一诺生物医药研究所以“止血胶囊”和“引阳索胶囊”药品的技术成果及生产许可的药品注册批文的全部权益应归其所有为由，向西安市中级人民法院提起诉讼，请求判令：①确认“止血胶囊”和“引阳索胶囊”产品的技术成果及“止血胶囊”和“引阳索胶囊”生产许可的药品注册批的全部权益归其所有；②撤销秦巴药业与葛蓝新通之间于 2021 年 1 月 20 日签订的《药品上

市许可持有人变更协议》及2019年5月7日签订的《技术转让合同》；③解除原告与被告秦巴药业于2009年1月1日签订的《委托加工合同》；④判令秦巴药业及葛蓝新通返还“止血胶囊”和“引阳索胶囊”的药品注册批件、药品补充申请批件、药品再注册批件等全部政府文件，并将“止血胶囊”和“引阳索胶囊”的药品上市许可持有人变更至本案第三人西安森格药业有限公司名下；⑤本案全部诉讼费用由秦巴药业及葛蓝新通承担。

2023年6月25日，西安市中级人民法院作出“（2023）陕01知民初4号”一审民事判决，判决解除原告西安一诺生物医药研究所与被告秦巴药业签订的《委托加工合同》，驳回原告西安一诺生物医药研究所其余诉讼请求。

2024年1月22日，陕西省高级人民法院作出“（2023）陕知民终242号”二审民事判决，判决解除原告西安一诺生物医药研究所与被告秦巴药业签订的《委托加工合同》，涉案“止血胶囊”和“引阳索胶囊”技术成果的民事权益归属西安一诺生物医药研究所享有，驳回西安一诺生物医药研究所的其他诉讼请求。

2024年4月，西安一诺生物医药研究所向最高人民法院提起“2024最高民申2386号”再审申请。2025年5月6日，最高人民法院作出“（2024）最高法民申2386号”民事裁定书，裁定本案由最高人民法院提审。

2026年5月28日，最高人民法院作出“（2025）最高法民再186号”《民事判决书》，判决解除原告西安一诺生物医药研究所与被告秦巴药业签订的《委托加工合同》，涉案“止血胶囊”和“引阳索胶囊”技术成果的民事权益归属西安一诺生物医药研究所享有，确认秦巴药业与葛蓝新通签订的《技术转让合同》及《药品上市许可持有人变更协议》中涉及“止血胶囊”和“引阳索胶囊”药品部分的约定无效，自本判决生效之日起，秦巴药业与葛蓝新通配合西安一诺生物医药研究所或其指定方向国务院药品监督管理部门递交将“止血胶囊”和“引阳索胶囊”药品上市许可持有人变更为西安森格药业有限公司的申请，驳回西安一诺生物医药研究所的其他诉讼请求。

3）西安众森医药有限公司与葛蓝新通、秦巴药业之其他技术成果纠纷

2023年1月，西安众森医药有限公司以“胃力胶囊”和“肾康宁胶囊”药品的技术成果及生产许可的药品注册批文的全部权益应归其所有为由，向西安市中

级人民法院提起诉讼，请求判令：①确认“胃力胶囊”和“肾康宁胶囊”产品的技术成果及“胃力胶囊”和“肾康宁胶囊”生产许可的药品注册批的全部权益归其所有；②撤销秦巴药业与葛蓝新通之间于 2021 年 1 月 20 日签订的《药品上市许可持有人变更协议》及 2019 年 5 月 7 日签订的《技术转让合同》；③判令秦巴药业及葛蓝新通返还“胃力胶囊”和“肾康宁胶囊”的药品注册批件、药品补充申请批件、药品再注册批件等全部政府文件，并将“胃力胶囊”和“肾康宁胶囊”的药品上市许可持有人变更至本案第三人西安森格药业有限公司名下；④本案全部诉讼费用由秦巴药业及葛蓝新通承担。

2023 年 6 月 30 日，西安市中级人民法院作出“（2023）陕 01 知民初 5 号”一审民事判决，驳回西安众森医药有限公司全部诉讼请求。

一审判决作出后，西安众森医药有限公司向陕西省高级人民法院提起上诉，但因经催缴未按时缴纳上诉费并申请撤回上诉，按自动撤回上诉处理。

2024 年 3 月，西安众森医药有限公司向陕西省高级人民法院提起“2024 陕民申 2464 号”再审申请。2024 年 6 月 17 日，陕西省高级人民法院经审查后指令陕西省西安市中级人民法院再审本案，再审期间中止原判决的执行。

2025 年 6 月 12 日，西安市中级人民法院作出“（2024）陕 01 民再 126 号”民事判决：①撤销“（2023）陕 01 知民初 5 号”民事判决；②“胃力胶囊”和“肾康宁胶囊”药品的技术成果及药品注册批文的全部权益归西安众森医药有限公司所有；③秦巴药业、葛蓝新通之间于 2021 年 1 月 20 日签订的《药品上市许可持有人变更协议》及 2019 年 5 月 7 日签订的《技术转让合同》无效；④秦巴药业、葛蓝新通于判决生效之日起 90 日内向西安众森医药有限公司返还“胃力胶囊”和“肾康宁胶囊”全部的药品注册批件、药品补充申请批件、药品再注册批件、包材备案稿以及产品质量标准颁布件等的全部政府文件；⑤秦巴药业、葛蓝新通于判决生效之日起 90 日内向国家药品监督管理局提出将“胃力胶囊”和“肾康宁胶囊”药品上市许可持有人变更为西安森格药业有限公司。

后葛蓝新通不服西安市中级人民法院作出的“（2024）陕 01 再 126 号”民事判决，向陕西省高级人民法院提起上诉。2025 年 8 月 12 日，陕西省高级人民法院作出“（2025）陕民再 238 号”《受理通知书》，决定受理该上诉案件，案

件目前正在审理过程中。

**（2）新通药物与成都迪康药业股份有限公司相关未决诉讼**

2012 年至 2020 年期间，新通药物陆续与四川迪康科技药业股份有限公司及成都迪康药业股份有限公司（以下简称“迪康药业”）就“艾司奥美拉唑钠”的合作事项签署协议及补充协议，约定新通药物负责产品研发并协助其完成注册申报、获取《药品注册批件》后，迪康药业向新通药物支付研发费用及上市后 10 年内的产品固定分红款。2019 年 4 月 9 日，迪康药业的全资子公司重庆迪康长江制药有限公司取得“注射用艾司奥美拉唑钠”《药品注册批件》，但第 5 年及第 6 年的分红款未如期支付。

2025 年 4 月 24 日，新通药物以迪康药业迟延支付针剂分红款的行为已构成违约为由，向成都高新技术产业开发区人民法院提起诉讼。请求判令：①被告向原告支付欠付的第五年针剂分红款 212 万元以及逾期付款损失；②被告向原告支付欠付的第六年针剂分红款 104 万元以及逾期付款损失；③被告承担本案的诉讼费、保全费、保全保险费、律师费等全部费用。

2025 年 11 月 11 日，迪康药业向成都高新技术产业开发区人民法院提起反诉，请求判令：①新通药物支付应承担的迪康药业因一次性评价而支出的费用 3,915,957.13 元；②新通药物退还迪康药业超付的案涉项目分红 508.80 万元；③新通药物承担本案诉讼费。

2026 年 6 月 17 日，四川省成都高新技术产业开发区人民法院作出“（2025）川 0191 民初 23020 号”民事判决书，判决：（1）迪康药业于判决生效之日起十日内向新通药物支付第五年分红款 2,120,000.00 元，并支付逾期利息（以 2,120,000.00 元为基数，自 2024 年 4 月 23 日起按照年利率 5.175%计算至款项实际付清之日）；（2）迪康药业于判决生效之日起十日内向新通药物支付第六年分红款 1,040,000.00 元，并支付逾期利息（以 1,040,000.00 元为基数，自 2025 年 4 月 23 日起按照年利率 4.65%计算至款项实际付清之日止）；（3）新通药物于判决生效之日起十日内向迪康药业支付一致性评价费用 88.48 万元。

**2、对发行人主营业务和财务状况的影响**

发行人的主营业务系聚焦于乙肝、代谢功能障碍相关脂肪性肝炎及肝癌等重

大肝病领域的药物开发，致力于研发具有自主知识产权、安全有效、以临床价值为导向的创新药物，而葛蓝新通与秦巴药业签订的技术转让合同所涉产品及迪康药业诉讼所涉产品均系中药或仿制药产品，不属于肝病领域的产品，亦不属于发行人的核心产品，对发行人的主营业务不存在影响。

截至本回复出具日，发行人未将受让自秦巴药业的生产批件确认为无形资产，不涉及计提资产减值准备的情形。发行人将受让秦巴药业生产批件相关的再注册等费用于发生时计入当期管理费用。2024 年因预计无法收回迪康药业的分红款，发行人已在当年就未收到的分红款全额计提坏账准备。由于该事项系公司历史上为客户提供研发服务业务所产生的收入，公司已经全面转型创新药研发，上述诉讼对公司未来的财务状况不会造成重大不利影响。

**3、是否涉及发行人的核心技术、主要资产权属**

葛蓝新通与秦巴药业签订的技术转让合同所涉产品及迪康药业所涉产品注射用艾司奥美拉唑钠均系中药或仿制药产品，不属于肝病领域的产品，亦不属于发行人的核心产品，不涉及发行人的核心技术及主要资产权属。

**（二）发行人与迪康药业前期合作的具体情况，关于针剂分红款的具体约定，其他对外转让或授权的技术/批文是否存在类似纠纷，应收账款坏账准备计提是否充分**

**1、发行人与迪康药业前期合作的具体情况**

2012 年至 2020 年期间，发行人与四川迪康科技药业股份有限公司（以下简称“迪康股份”）及迪康药业陆续签署《产品合作合同书》及相关补充协议就“艾司奥美拉唑钠”开展合作，约定新通药物与迪康药业就埃索美拉唑钠项目的产品和技术开发达成合作协议，新通药物负责产品的研制及注册申报工作，迪康药业向新通药物支付相应费用，产品获批后十年内双方共同拥有产品的《药品注册批件》，产品上市后十年内按双方达成的协议进行产品分红，后因市场开发情况，新通药物同意豁免迪康药业第一年（2019 年 4 月 9 日-2020 年 4 月 8 日）产品分红义务。

鉴于迪康药业于 2019 年 4 月 9 日取得“注射用艾司奥美拉唑钠”的《药品注册批件》，故发行人的合同义务已履行完毕。发行人分别于 2020 年 12 月、

2022 年 3 月、2023 年 4 月收到迪康药业支付的第二年、第三年、第四年的产品分红款各 169.60 万元，合计 508.80 万元。截至本回复出具之日，迪康药业尚未向发行人支付第五年（2023 年 4 月 9 日-2024 年 4 月 8 日）针剂分红款及第六年（2024 年 4 月 9 日-2025 年 4 月 8 日）针剂分红款。

**2、关于针剂分红款的具体约定**

发行人与迪康药业关于注射用艾司奥美拉唑钠针剂分红款的具体约定如下：

2012 年 9 月 26 日，新通药物与迪康股份签署《产品合作合同书》，约定：①本项目针剂上市后前 5 年，新通药物获得产品固定分红共计人民币 848.00 万元产品固定分红的总额在前 5 年各年度的分配比例分别为：第一年为 15%，第二年至第四年各为 20%，第五年为 25%。②本项目针剂上市后第六年至第十年，新通药物每年获得产品固定分红为人民币 104.00 万元。

2015 年 4 月 7 日，迪康股份、新通药物、迪康药业签署《协议》，约定因迪康股份重组事宜，迪康股份将原有业务转让给迪康药业。

2020 年 3 月 20 日，新通药物与迪康药业签署《产品合作合同书之补充协议》，约定：新通药物同意豁免迪康药业第一年（2019 年 4 月 9 日-2020 年 4 月 8 日）产品分红义务，即迪康药业无需再向新通药物支付人民币 127.2 万元的第一年产品分红。

截至本回复出具日，发行人分别于 2020 年 12 月、2022 年 3 月、2023 年 4 月收到迪康药业支付的第二年、第三年、第四年产品分红款各 169.60 万元，合计 508.80 万元。截至本回复出具之日，迪康药业尚未向发行人支付第五年针剂分红款及第六年针剂分红款。

**3、其他对外转让或授权的技术/批文是否存在类似纠纷**

截至本回复出具日，发行人其他对外转让或授权的技术/批文不存在未决诉讼情况。

**4、应收账款坏账准备计提是否充分**

发行人与迪康药业前期合作的具体情况以及应收账款坏账准备计提是否充分的回复参见“问题 9、关于收入、成本、毛利率和应收款”之“一、”之“（四）”

之“1、应收账款及长期应收款坏账准备金额较大的原因与合理性、坏账准备计提的充分性”。

**二、保荐机构、发行人律师和申报会计师的核查情况**

**（一）核查程序**

保荐机构、发行人律师和申报会计师履行了如下核查程序：

1、查阅发行人未决诉讼案件台账，未决诉讼案件涉及的业务合同、判决书、裁定书等文件，了解未决诉讼进展；

2、访谈发行人的法务人员、财务负责人及实际控制人，了解相关诉讼涉及款项是否存在无法收回的风险及发行人针对未决诉讼的会计处理；

3、查阅国家企业信用信息公示系统、企查查、天眼查、全国法律文书网、中国执行信息公开网等网站，访谈发行人的法务人员、财务负责人及实际控制人，了解发行人其他对外转让或授权的技术/批文是否存在未决诉讼情况；

4、查阅国家药品监督管理局网站，了解相关诉讼所涉产品的上市许可持有人信息；

5、访谈发行人管理层，了解合同情况、分红款形成的原因和商业背景、未来回款的预期情况；了解报告期内是否存在影响发行人财务报表及经营状况相关的争议事项，核查是否会对发行人发行人的主要经营情况产生重大影响；

6、查阅形成长期应收款的交易事项，了解其对应的合同结算条款、长期应收款的确认及后续计量是否符合会计准则规定，核查长期应收款是否真实；

7、查阅长期应收款账龄及余额构成、发行人已收回分红款相关的银行回单，了解长期应收款收款情况；

8、查阅发行人坏账计提政策，了解管理层评估应收账款可收回性及预期信用损失的相关考虑及客观证据，核查发行人坏账准备计提的充分性；

9、取得发行人书面确认。

**（二）核查意见**

经核查，保荐机构、发行人律师和申报会计师认为：

1、发行人共有 4 项未决诉讼，其中 3 项系基于葛蓝新通与秦巴药业签署的技术转让合同事项，其中 1 项系迪康药业未及时向发行人支付分红款；前述 4 项未决诉讼均系中药或仿制药产品，不属于发行人的核心产品，对发行人的主营业务不存在影响，对发行人的财务状况不会造成重大不利影响，亦不涉及发行人的核心技术及主要资产权属；

2、发行人与迪康药业前期合作系发行人与迪康股份及迪康药业于 2012 年至 2020 年期间陆续签署《产品合作合同书》及相关补充协议就“艾司奥美拉唑钠”开展合作，约定该针剂上市后，迪康药业需向发行人定期支付分红款；截至本回复出具日，发行人其他对外转让或授权的技术/批文不存在未决诉讼情况；发行人与迪康药业相关业务的会计处理符合企业会计准则规定，长期应收款坏账准备已充分计提。

## 保荐机构总体意见

对本回复材料中的发行人披露内容，本保荐机构均已进行核查，确认并保证其真实、完整、准确。

（以下无正文）

（本页无正文，为西安新通药物研究股份有限公司《关于西安新通药物研究股份有限公司首次公开发行股票并在科创板上市之申请文件审核问询函的回复报告》之签字签章页）

西安新通药物研究股份有限公司

2026 年 8 月 11 日

# 发行人董事长声明

本人已认真阅读《关于西安新通药物研究股份有限公司首次公开发行股票并在科创板上市之申请文件审核问询函的回复报告》的全部内容，确认本回复中不存在虚假记载、误导性陈述或者重大遗漏，并对其真实性、准确性、完整性承担相应法律责任。

发行人董事长签名

张登科

西安新通药物研究股份有限公司

2026 年 3 月 11 日

（本页无正文，为中信证券股份有限公司《关于西安新通药物研究股份有限公司首次公开发行股票并在科创板上市之申请文件审核问询函的回复报告》之签章页）

保荐代表人：

贾恒霁　　彭浏用

中信证券股份有限公司

2026 年 8 月 11 日

# 保荐机构董事长声明

本人已认真阅读《关于西安新通药物研究股份有限公司首次公开发行股票并在科创板上市之申请文件审核问询函的回复报告》的全部内容，了解报告涉及问题的核查过程、本公司的内核和风险控制流程，确认本公司按照勤勉尽责原则履行核查程序，问询意见回复报告不存在虚假记载、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：

张佑君

中信证券股份有限公司

2026 年 8 月 11 日

（本页无正文，为北京市嘉源律师事务所《关于西安新通药物研究股份有限公司首次公开发行股票并在科创板上市之申请文件审核问询函的回复报告》之签字签章页）

北京市嘉源律师事务所

负 责 人：颜 羽

经办律师：傅扬远

易建胜

闫思雨

2026年 8月 11日

（本页无正文，为天职国际会计师事务所(特殊普通合伙)《关于西安新通药物研究股份有限公司首次公开发行股票并在科创板上市之申请文件审核问询函的回复报告》之签章页）

中国·北京

二〇二六年八月十日

中国注册会计师

（项目合伙人）：

中国注册会计师：

中国注册会计师：