

派格生物医药（苏州）股份有限公司

PegBio Co., Ltd.

（苏州工业园区星湖街 218 号生物医药产业园 B7 楼 601 单元）



关于派格生物医药（苏州）股份有限公司 首次公开发行股票并在科创板上市 申请文件审核问询函的回复报告

保荐人（主承销商）



（中国（上海）自由贸易试验区商城路 618 号）

上海证券交易所：

根据贵所于 2021 年 9 月 30 日出具的《关于派格生物医药（苏州）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首轮审核问询函》（以下简称“《问询函》”）的要求，国泰君安证券股份有限公司（以下简称“保荐机构”或“国泰君安”）、派格生物医药（苏州）股份有限公司（以下简称“发行人”、“公司”、“派格生物”）对问询函相关问题逐项进行了落实，现对《问询函》回复如下，请审核。

如无特别说明，本回复中使用的简称或名词释义与《派格生物医药（苏州）股份有限公司首次公开发行股票并在科创板上市招股说明书（申报稿）》（以下简称“《招股说明书》”）中的释义一致。

问询所列问题	黑体
对问题的问答	宋体
引用原招股说明书内容	楷体（不加粗）
对招股说明书的修改、补充	楷体（加粗）

目 录

目 录.....	2
问题 1.关于 PB-119	5
一、发行人披露.....	6
二、请提交核心在研产品与主管部门的沟通纪要等作为监管备查文件.....	20
问题 2.关于市场空间	21
一、发行人说明.....	21
二、保荐机构核查.....	59
问题 3.关于临床试验进展	60
一、发行人披露.....	60
问题 4.关于 PB-119 的商业化安排	65
一、发行人说明.....	65
二、请发行人相关主体与天士力相关的股权认购协议和其他合作协议作为本 次问询回复之附件提交.....	70
问题 5.关于 PB-201	71
一、发行人披露.....	71
问题 6.关于其他产品	77
一、发行人披露.....	77
问题 7.关于核心技术	86
一、发行人说明.....	86
二、发行人律师核查.....	97
问题 8.关于核心技术来源	98
一、发行人说明.....	98
二、保荐机构与发行人律师核查.....	104
三、请保荐机构进一步明确保荐工作报告中上述表述的含义，避免不清晰、 不明确的表述。	105
问题 9.关于聚乙二醇技术	106
子问题 9.1.....	106
一、发行人披露.....	106

二、发行人说明：	112
子问题 9.2.....	115
一、发行人说明.....	115
问题 10.关于自主研发能力	119
一、发行人说明.....	119
问题 11.关于重大科技专项.....	133
一、发行人说明.....	133
问题 12.关于专利	137
一、发行人说明.....	137
二、发行人律师核查.....	141
问题 13.关于实际控制人	143
一、发行人披露.....	144
二、发行人说明.....	145
三、发行人律师核查.....	161
问题 14.关于红筹架构	164
一、发行人说明.....	164
二、发行人律师核查	176
问题 15.关于股权激励	178
一、发行人说明.....	178
问题 16.关于咨询服务	181
一、发行人披露.....	182
二、发行人说明.....	184
三、发行人律师与申报会计师核查.....	192
问题 17.关于子公司	195
一、发行人说明.....	195
二、发行人律师核查.....	201
问题 18.关于债务豁免和专利转让	204
一、发行人说明.....	204
二、发行人律师核查.....	208
问题 19.关于存货	210

一、发行人说明.....	210
二、保荐机构与申报会计师核查.....	216
问题 20.关于信息披露	217
子问题 20.1.....	217
一、发行人说明.....	217
子问题 20.2.....	221
问题 21.关于其他	222
一、发行人说明.....	222

问题 1.关于 PB-119

根据招股说明书，PB-119 是发行人自主研发的长效 GLP-1 受体激动剂降糖药物。目前 PB-119 正在国内进行多项 III 期临床研究。此外，PB-119 针对 2 型糖尿病患者心血管结局的研究也已获 NMPA 许可；在阿尔兹海默症领域，研究发现，GLP-1 受体激动剂具有改善阿尔兹海默症的潜力。

PB-119 给药方式采用单剂量无需剂量滴定。针对原发性的 2 型糖尿病患者，在中国开展的 II 期临床研究结果表明，PB-119 能显著降低糖化血红蛋白(HbA1c)水平，降低幅度达 1.57%。度拉糖肽和司美格鲁肽的降糖幅度分别为 1.04%和 1.5%。PB-119 已于 2020 年 4 月获得 NMPA 批准在中国开展 III 期临床研究，为安慰剂对照研究。PB-119 于 2020 年 7 月 15 日在中国获批 III 期临床研究，是中美两国在研同类产品中最先进入 III 期临床研究的产品。

请发行人披露：（1）明确 PB-119 系聚乙二醇化艾塞那肽；（2）结合已有的临床试验数据，对 PB-119 治疗 2 型糖尿病的有效性和安全性进行分析，招股说明书披露 PB-119 在降低糖化血红蛋白（HbA1c）水平方面优于度拉糖肽和司美格鲁肽，是否具有相同的比较基准，PB-119 与其他竞品的比较情况。除 HbA1c 外，是否有其他指标可以说明 PB-119 的有效性，如 FPG、PPG 等，PB-119 上述指标与竞品的比较情况；（3）PB-119 关于用量、剂量滴定等临床试验方案与同类型产品存在差异的原因及作用机理，药品审评部门对临床试验方案的阶段性意见；（4）《以临床价值为导向的抗肿瘤药物临床研发指导原则（征求意见稿）》等政策对发行人产品研发的具体影响；（5）PB-119 在中国获批 III 期临床研究的时间，为 2020 年 4 月还是 7 月，PB-119“是中美两国在研同类产品中最先进入 III 期临床研究的产品”的具体含义，“同类产品”的范围，在聚乙二醇化洛塞那肽已上市销售的情况下，强调 PB-119 最先进入 III 期临床的意义，公司是否在推进临床试验进度上慢于可比公司；（6）“GLP-1 受体激动剂具有改善阿尔兹海默症的潜力”是否具有充分依据，“积极布局 PB-119 在该领域的应用”是否有实质进展，请根据实际情况删除或修改相关表述；（7）“PB-119 针对 2 型糖尿病患者心血管结局的研究也已获 NMPA 许可”的具体含义。

请提交核心在研产品与主管部门的沟通纪要等作为监管备查文件。

【回复】

一、发行人披露

（一）明确 PB-119 系聚乙二醇化艾塞那肽

发行人已在招股说明书“第六节 业务与技术”之“一、公司主营业务及主要产品”之“（三）公司主要产品情况”之“2、周剂型 GLP-1 受体激动剂（PB-119）”之“（1）2 型糖尿病”之“1）产品概览”中补充披露如下：

“PB-119 是公司自主研发的长效 GLP-1 受体激动剂降糖药物，系依托公司核心技术体系对艾塞那肽改构，并经聚乙二醇化定点修饰后，筛选得到的周剂型 GLP-1 受体激动剂。通过临床研究中 PB-119 使用剂量的探索，在较低剂量（150 μg/针/周）时展现的显著降糖效果和患者良好的安全耐受性，公司采用了单剂量无需剂量滴定的给药方式，避免了目前市场上现有产品给药的复杂性和出错风险。同时，PB-119 结合一次性自动注射笔，进一步提高了患者使用的便利性和生活质量；属于指南推荐的药物发展方向。”

（二）结合已有的临床试验数据，对 PB-119 治疗 2 型糖尿病的有效性和安全性进行分析，招股说明书披露 PB-119 在降低糖化血红蛋白（HbA1c）水平方面优于度拉糖肽和司美格鲁肽，是否具有相同的比较基准，PB-119 与其他竞品的比较情况。除 HbA1c 外，是否有其他指标可以说明 PB-119 的有效性，如 FPG、PPG 等，PB-119 上述指标与竞品的比较情况

发行人已在招股说明书“第六节 业务与技术”之“一、公司主营业务及主要产品”之“（三）公司主要产品情况”之“2、周剂型 GLP-1 受体激动剂（PB-119）”之“（1）2 型糖尿病”之“6）临床研究进展”中补充披露如下：

“PB-119 迄今在中美两国完成了四项临床 I 期及两项临床 II 期研究，临床研究总结报告表明，PB-119 可以有效控制血糖，总体安全性和耐受性良好。针对原发性的 2 型糖尿病患者，在中国开展的 II 期临床研究结果表明，PB-119 以 150 μg/针/周，一周一次给药，连续 3 个月的治疗，能显著降低患者糖化血红蛋白（HbA1c）水平，降低幅度高达 1.57%。未见与药物相关性严重不良事件，无严重低血糖。研究结果在 2021 年《Diabetologia》上发表。度拉糖肽、司美格鲁肽、聚乙二醇洛塞那肽以及艾塞那肽微球，在相关研究中的降糖幅度分别为

1.04%¹、1.5%²、1.36%³及0.87%⁴。

血糖的控制 in 糖尿病代谢管理中具有重要的意义，除糖化血红蛋白（HbA1c）外，FPG 和 PPG 也是血糖控制的重要目标。PB-119 与度拉糖肽、司美格鲁肽、聚乙二醇洛塞那肽和艾塞那肽微球等竞品在上述指标方面的比较情况，见下表：

产品	规格	HbA1c 变化		FPG 变化		PPG 变化	
PB-119	150 μg	PB-119	-1.57%	PB-119	-2.31 mmol/L	PB-119	-3.96 mmol/L
		安慰剂	-0.39%	安慰剂	-0.23 mmol/L	安慰剂	-0.76 mmol/L
度拉糖肽	1 mg	度拉糖肽	-1.04%	度拉糖肽	-2.4 mmol/L	度拉糖肽	-
		安慰剂	-0.01%	安慰剂	-0.4 mmol/L	安慰剂	-
司美格鲁肽	0.8 mg	司美格鲁肽	-1.5%	司美格鲁肽	-2.4 mmol/L	司美格鲁肽	-
		安慰剂	-0.5%	安慰剂	-0.4 mmol/L	安慰剂	-
聚乙二醇洛塞那肽	200 μg	聚乙二醇洛塞那肽	-1.36%	聚乙二醇洛塞那肽	-2.27 mmol/L	聚乙二醇洛塞那肽	-2.65 mmol/L
		安慰剂	0.13%	安慰剂	-0.27 mmol/L	安慰剂	0.65 mmol/L
艾塞那肽微球	2 mg	艾塞那肽微球	-0.87%	艾塞那肽微球	-32 mg/dL	艾塞那肽微球	-
		安慰剂	0.08%	安慰剂	8 mg/dL	安慰剂	-

资料来源：

1、Grunberger G, Chang A, Garcia Soria G, Botros FT, Bsharat R, Milicevic Z. Diabet Med. 2012;29(10):1260-1267;

2、Nauck MA, Petrie JR, Sesti G, et al. Diabetes Care. 2016;39(2):231-241;

3、Chen X, Lv X, Yang G, et al. Journal of Diabetes, 2016;

4、<https://clinicaltrials.gov/>, A Study to Examine the Pharmacokinetics, Tolerability, Safety and Efficacy of Exenatide Once Weekly Suspension.

以上数据并非头对头研究结果，由于不同药品的临床试验设计及基线存在差异，相关试验数据不能直接进行比较，但为便于投资者理解，仍列示相关数据供参考。”

（三）PB-119 关于用量、剂量滴定等临床试验方案与同类型产品存在差异的原因及作用机理，药品审评部门对临床试验方案的阶段性意见

1、PB-119 关于用量、剂量滴定等临床试验方案与同类型产品存在差异的原

¹ 参考文献：Grunberger G, Chang A, Garcia Soria G, Botros FT, Bsharat R, Milicevic Z. Diabet Med. 2012;29(10):1260-1267;

² 参考文献：Nauck MA, Petrie JR, Sesti G, et al. Diabetes Care. 2016;39(2):231-241.

³ 参考文献：Chen X, Lv X, Yang G, et al. Journal of Diabetes, 2016.

⁴ 资料来源：<https://clinicaltrials.gov/> A Study to Examine the Pharmacokinetics, Tolerability, Safety and Efficacy of Exenatide Once Weekly Suspension.

因及作用机理

发行人已在招股说明书“第六节 业务与技术”之“一、公司主营业务及主要产品”之“（三）公司主要产品情况”之“2、周剂型 GLP-1 受体激动剂（PB-119）”之“（1）2 型糖尿病”之“5）产品优势”之“② 无需滴定，使用简便”中补充披露如下：

“PB-119 是 GLP-1 经聚乙二醇合理结构与修饰衍生而成，几乎完整保留了 GLP-1 的活性，解决了聚乙二醇化产品活性丢失高达 90%的技术难题，在使用较低剂量时即可获得良好降糖效果，同时也会被患者很好的耐受，达到疗效与安全性的平衡。

PB-119 经聚乙二醇化修饰后在血液中的稳定性提高，半衰期显著延长，通过一周一次重复给药使血液中 PB-119 浓度逐步的形成稳态，血药浓度波动较小，从而减少因为药物浓度过大波动造成的风险。同时，PB-119 保留了艾塞那肽的体外活性，使得 PB-119 在体内以较低的给药浓度即能实现明显的降糖效果。

基于 PB-119 迄今为止分别在中、美两国完成的四项临床 I 期和两项临床 II 期研究结果及定量药理学分析得出：PB-119 150ug 每周一次皮下注射有效控制血糖且安全性耐受性良好，其无需通过自低剂量起、逐步提升剂量的滴定给药方式，不仅提高了患者用药的便利性和依从性，而且降低因剂量调整发生错误的风险。PB-119 单剂量 150ug 且无需剂量滴定、每周一次皮下注射的给药方案于 2020 年 4 月获得 CDE 认可及批复，并已经开始按照无需剂量滴定的单剂量给药方式开展 III 期临床研究。

PB-119、度拉糖肽、司美格鲁肽、聚乙二醇洛塞那肽及艾塞那肽微球等周剂型 GLP-1 受体激动剂相关临床设计方案，具体见下表：

产品	主要临床 2 期研究设计	主要临床 3 期研究设计
PB-119	受试者：未经药物治疗的患者 剂量：75、150、200 ug 给药周期：12 周 主要终点指标：12 周后，HbA1c 相比基值变化	受试者：未经药物治疗的患者 剂量：150 ug 单剂量 给药周期：24 周治疗+28 周随访 主要终点指标：52 周后，HbA1c 相比基值变化
度拉糖肽	受试者：未经药物治疗的患者 剂量：0.5、1.0、1.5 mg 给药周期：12 周 主要终点指标：12 周后，HbA1c 相比	受试者：未经药物治疗的患者 (AWARD3) 剂量：0.75、1.5 mg 给药周期：26 周治疗+26 周随访

	基值变化 ⁵	主要终点指标：52 周后，HbA1c 相比基值变化 ⁶
司美格鲁肽	受试者：接受饮食和运动治疗，或与二甲双胍单药联合治疗至少 3 个月的患者 剂量：0.1、0.2、0.4、0.8 mg 单剂量持续给药、0.4mg 给药 1 周后以 0.8mg 给药 11 周、0.4mg 给药 1 周后按 0.8mg 给药 1 周后再以 1.6mg 给药 10 周 给药周期：12 周 主要终点指标：12 周后，HbA1c 相比基值变化 ⁷	受试者：仅接受饮食和运动治疗的患者 剂量：0.5、1 mg 给药周期：30 周 主要终点指标：30 周后，HbA1c 相比基值变化 ⁸
聚乙二醇洛塞那肽	受试者：未经药物治疗或接受单一药物治疗的患者 剂量：100、200ug 给药周期：12 周治疗 主要终点指标：12 周后，HbA1c 相比基值变化 ⁹	受试者：未经药物治疗的患者 剂量：100、200ug 给药周期：24 周治疗+28 周随访 主要终点指标：24 周后，HbA1c 相比基值变化 ¹⁰
艾塞那肽微球	受试者：接受单独饮食和运动治疗，及接受二甲双胍和/或 TZD 单药治疗的患者 剂量：2mg（另有健康受试者接受单次 10mg 注射） 给药周期：12 周 主要终点指标：药代动力学指标 ¹¹	受试者：接受 2 个月以上 T2DM 治疗的患者 剂量：2mg 艾塞那肽微球 QW 对比 10ug 艾塞那肽 BID 给药周期：30 周 主要终点指标：30 周后，HbA1c 相比基值变化 ¹²

因此，PB-119 在保证降糖效果的同时，无需通过使用低起始剂量、逐步提升给药剂量的方式增加患者对药物的耐受性，极大地提高了患者的使用便利性，避免现有市场上现有产品给药的复杂性和出错风险。”

2、药品审评部门对临床试验方案的阶段性意见

发行人已在招股说明书“第六节 业务与技术”之“一、公司主营业务及主要产品”之“（三）公司主要产品情况”之“2、周剂型 GLP-1 受体激动剂（PB-119）”之“（1）2 型糖尿病”之“6）临床研究进展”之“③ 药品审评部门对临床试验方案的阶段性意见”中补充披露如下：

“③ 药品审评部门对临床试验方案的阶段性意见

⁵ G Grunberger, A Chang. Diabet Med. 2012 Oct;29(10):1260-7.

⁶ G Grunberger, A Chang. Diabet Med. 2012 Oct;29(10):1260-7.

⁷ Michael AN, John RP. Diabetes Care. 2016 Feb;39(2):231-41.

⁸ Christopher S, Shin-Ichi H. Lancet Diabetes Endocrinol. 2017 Apr;5(4):251-260.

⁹ GR Yang, XL Zhao. J Diabetes. 2017 Feb;9(2):158-167.

¹⁰ Y Shuai, G Yang. Diabetes Obes Metab. 2021 Jan;23(1):116-124.

¹¹ ClinicalTrials.gov Identifier: NCT00894322.

¹² John BB, Daniel JD. Diabetes Care. 2010 Jun;33(6):1255-61.

公司正在开展 PB-119 单药及联合二甲双胍治疗 2 型糖尿病的 III 期临床研究。药品审评部门对临床试验方案的阶段性意见如下：

临床专业意见¹³：PB-119 计划 III 期开展单药和与二甲双胍联合的 2 项可行。需注意同类产品由于胃肠道反应给药剂量均为低剂量起始可递增至高剂量，而 PB-119 的 III 期研究只选择了 150 μ g 单一剂量。

临床药理专业意见：基于 PB-119 前期临床研究数据及结果定量药理学分析结果，从以往 I 期、II 期结果来看，PB-119 在 150 μ g 组安全性和有效性可接受。提示可在中国继续开展 150 μ g 本品单药治疗及治疗对二甲双胍控制不佳的治疗 2 型糖尿病患者的疗效和安全性的两项 III 期临床研究。后续试验中，建议继续进行量效关系探索。”

（四）《以临床价值为导向的抗肿瘤药物临床研发指导原则（征求意见稿）》等政策对发行人产品研发的具体影响

发行人已在招股说明书“第六节 业务与技术”之“一、公司主营业务及主要产品”之“（三）公司主要产品情况”之“1、主要产品概况”中补充披露如下：

“2021 年 7 月 2 日，CDE 发布了《以临床价值为导向的抗肿瘤药物临床研发指导原则（征求意见稿）》，该征求意见稿针对肿瘤药物的临床研发，强调应以临床价值为导向，以患者为核心，并加强机制研究、关注治疗需求的动态变化、改善治疗体验和便利性、关注特殊人群的用药问题。

虽然发行人聚焦领域不属于肿瘤，但发行人在慢病药物的开发中针对慢病领域临床未被满足的治疗需求，利用自主开发的 HECTOR[®] 技术体系，设计和筛选具有“新靶标、新位点、新机制”的创新分子实体，为不同慢病及不同病程阶段患者，提供丰富的治疗选择，满足广大患者的治疗需求及改善治疗体验和便利性的要求。

在临床研究中，发行人通过选择安慰剂或阳性药物作对照，采取随机、双盲等试验设计，以达到公正、客观地确定药物疗效的目的；选取的受试者亦尽可能接近临床实践中患者的特点和组成，以达到验证药物对目标适应症患者的治疗作用和安全性的目的。

¹³ 临床专业意见和临床药理专业意见均为 CDE 反馈意见。

此外，发行人在药物开发过程中，始终关注特殊人群的用药需求，如 PB-119 已获针对老年 2 型糖尿病患者及肾功能不全 2 型糖尿病患者的临床研究许可。

因此，发行人在药物研发中采用的理念及实施的试验设计方案均符合该指导原则相关要求。

同时，发行人聚焦糖尿病、肥胖、非酒精性脂肪肝病、高尿酸血症及痛风等慢病用药领域，这些领域存在较大市场空间或发展潜力，多个领域如肥胖、非酒精性脂肪肝病等存在市场空白，行业竞争格局好。

综上所述，该等政策对发行人产品研发无重大影响。”

发行人将持续关注相关政策变化，若有相关政策影响产品研发，将及时披露相关影响。

(五)PB-119 在中国获批 III 期临床研究的时间，为 2020 年 4 月还是 7 月，PB-119“是中美两国在研同类产品中最先进入 III 期临床研究的产品”的具体含义，“同类产品”的范围，在聚乙二醇化洛塞那肽已上市销售的情况下，强调 PB-119 最先进入 III 期临床的意义，公司是否在推进临床试验进度上慢于可比公司

1、PB-119 在中国获批 III 期临床研究的时间

2020 年 4 月为公司 PB-119 获得 CDE 批准批件时间，2020 年 7 月为公司开展临床试验进行首次公示的时间。

发行人已在招股说明书“第六节 业务与技术”之“一、公司主营业务及主要产品”之“（三）公司主要产品情况”之“2、周剂型 GLP-1 受体激动剂（PB-119）”之“（1）2 型糖尿病”之“4）市场竞争情况”中补充披露如下：

“中美两国针对 2 型糖尿病进入 II/III 期临床研究的周剂型 GLP-1 受体激动剂主要在研管线情况如下表所示：

药物名称	申请人名称	临床进展	首次公示信息日期 ¹⁴	批准机构
PB-119	派格生物	III 期	2020/07/15	中国 NMPA
CJC-1134-PC	常山生化	III 期	2021/01/11	中国 NMPA

¹⁴ 首次公示信息日期：相应临床试验首次在国家药品监督管理局药品审评中心的药物临床试验登记与信息公示平台公示的时间(<http://www.chinadrugtrials.org.cn/>)，以及在美国国立卫生所（NIH）的临床试验登记与信息公示平台公示的时间(<https://clinicaltrials.gov/>)。

药物名称	申请人名称	临床进展	首次公示信息日期 ¹⁴	批准机构
苏帕鲁肽	银诺医药	III 期	2021/06/25	中国 NMPA
重组抗人 GLP-1 受体人源化单克隆抗体	鸿运华宁	III 期	2021/07/30	中国 NMPA
JY09	东方百泰	II 期	2019/10/31	中国 NMPA
重组艾塞那肽-人血清白蛋白融合蛋白	华阳药业	II 期	2020/04/30	中国 NMPA
XW003	先为达	II 期	2021/08/06	中国 NMPA
TG103	天视珍	II 期	2021/09/24	中国 NMPA
Efpeglenatide	韩美制药	III 期	2017/11/21	美国 FDA
PB-119	派格生物	II 期	2018/04/18	美国 FDA

资料来源：国家药品监督管理局药品审评中心、药物临床试验登记平台、ClinicalTrials.gov、弗若斯特沙利文，靶点分子信息来源于公开资料查询。

注 1：首次公示信息日期指相应临床试验首次在国家药品监督管理局药品审评中心的药物临床试验登记与信息公示平台公示的时间，以及在美国国立卫生所（NIH）的临床试验登记与信息公示平台公示的时间。由于市场竞品的临床试验获批时间无法通过公开资料获取，仅能通过药物临床试验登记平台和 ClinicalTrials.gov 查询竞品开展临床试验首次公示日期，为了保持披露信息来源的一致性，此处统一选择药物临床试验登记平台和 ClinicalTrials.gov 来源的临床试验首次公示日期进行披露。表中不包含尚未在药物临床试验登记平台公示的项目。表中不包括多靶点药物。较长时间无进展的项目未列出。下同。

注 2：PB-119 在中国单药治疗 2 型糖尿病及联合二甲双胍治疗 2 型糖尿病两项临床 III 期研究于 2020 年 4 月获得 CDE 沟通交流会议书面批准。2020 年 4 月为公司获得 CDE 批准时间，2020 年 7 月为公司开展临床试验进行首次公示的时间。”

2、PB-119“是中美两国在研同类产品中最先进入 III 期临床研究的产品”的具体含义，“同类产品”的范围，在聚乙二醇化洛塞那肽已上市销售的情况下，强调 PB-119 最先进入 III 期临床的意义，公司是否在推进临床试验进度上慢于可比公司

发行人已在招股说明书“第六节 业务与技术”之“一、公司主营业务及主要产品”之“（三）公司主要产品情况”之“2、周剂型 GLP-1 受体激动剂（PB-119）”之“（1）2 型糖尿病”之“4）市场竞争情况”中补充披露如下：

“截至本招股说明书签署日，根据药物临床试验登记平台和 ClinicalTrials.gov 统计，PB-119 于 2020 年 7 月 15 日在中国开展 III 期临床研究，是中美两国在研同类产品（在研同类产品指药物临床试验登记平台和 ClinicalTrials.gov 披露的全球主要药物研发市场中处于研发阶段的周剂型 GLP-1 受体激动剂。）中最先进入中国 III 期临床研究的产品，且是唯一同时在

两国开展临床研究的产品。PB-119 已在中国开展针对 2 型糖尿病的 III 期临床研究，同时已在美国完成 II 期临床研究，将为实现全球商业化奠定基础。

因中国 GLP-1 市场起步较晚、发展空间大，且目前仅有一款国产周剂型 GLP-1 受体激动剂药物聚乙二醇化洛塞那肽于 2019 年上市销售，PB-119 作为国产在研 GLP-1 最先进入 III 期临床的产品，仍具有非常大的行业发展空间和商业化价值及进口替代意义。

① 国内 GLP-1 受体激动剂发展晚，周剂型发展空间大

由于 GLP-1 受体激动剂药物在中国上市时间较晚，受治疗费用较高、患者认知程度不高等因素的影响，中国 GLP-1 受体激动剂药物仍处于起步阶段，具有较高的成长性。根据 IQVIA 数据统计，截至 2020 年 2 月，中国 GLP-1 受体激动剂药物市场占有率仅为 2%，明显滞后于全球其他地区，市场提升空间较大。

在 2020 年最新糖尿病协会发布的共识文件中已经提出对特定患者优先推荐使用 GLP-1 受体激动剂，GLP-1 受体激动剂已经逐渐在我国引起重视，市场地位日益凸显。

由于大幅改善的患者治疗依从性，中国长效 GLP-1 受体激动剂¹⁵药物市场初步形成发展趋势。中国首个长效 GLP-1 受体激动剂药物于 2018 年上市，另有三种长效 GLP-1 受体激动剂药物紧随其后上市。

据弗若斯特沙利文报告，2018 年、2019 年及 2020 年，中国周剂型 GLP-1 受体激动剂市场规模分别为 1,000 万元、1 亿元和 3 亿元。据弗若斯特沙利文预测，中国 GLP-1 受体激动剂药物市场将以高达 57.0% 的年复合增长率扩增，并于 2025 年达到 156 亿人民币；其中，长效 GLP-1 受体激动剂药物，将于 2025 年达到 107 亿元，年复合增长率将超过 100.0%；到 2030 年，整体 GLP-1 受体激动剂药物市场将超过 500 亿元，年复合增长率为 26.2%。

据弗若斯特沙利文报告，随着国内患者对长效 GLP-1 受体激动剂认可度的不断提升，其市场份额在整体 GLP-1 受体激动剂中的占比有望从 2020 年的 20.0% 快速增至 2025 年的 68.2%，并于 2030 年达到 83.6%。

因此，周剂型 GLP-1 受体激动剂市场成长空间广阔。

¹⁵ 长效 GLP-1 受体激动剂指给药频率为每周 1 次的 GLP-1 受体激动剂，即周剂型 GLP-1 受体激动剂。

② 周剂型 GLP-1 受体激动剂初入中国市场，并未形成明确的市场竞争格局

2018 年首款周剂型 GLP-1 受体激动剂上市，至今仅有 4 款同类药物获批上市。由于周剂型 GLP-1 受体激动剂在中国上市时间较晚，行业尚处于起步阶段，竞争格局良好。中国已上市周剂型 GLP-1 受体激动剂的销售情况如下表所示：

药物名称	规格	中国获批时间	2019 年销售额 (百万元)	2020 年销售额 (百万元)	销售增速
艾塞那肽微球 (百达扬)	2mg	2018.01	27.4	24.3	-11.3%
度拉糖肽 (度易达)	0.5ml: 1.5mg	2019.02	78.0	188.0	141.0%
聚乙二醇洛塞那肽 (孚来美)	0.5ml: 0.2mg	2019.05	23.2	116.5	402.2%
司美格鲁肽	-	2021.04	-	-	-

资料来源：弗若斯特沙利文

注：司美格鲁肽为 2021 年 4 月 29 日在中国获批上市，尚未有销售数据。

③ PB-119 上市加速推动周剂型 GLP-1 受体激动剂的国产替代

截至本招股说明书签署日，中国共有 4 款周剂型 GLP-1 受体激动剂，其中仅有聚乙二醇洛塞那肽 (孚来美) 为国产产品，其上市第二年即实现销售收入增长 402.2%。基于 PB-119 良好的使用便利性和患者依从性，其获批上市后，将进一步加速周剂型 GLP-1 受体激动的国产替代过程。

综上所述，PB-119 作为中美两国在研同类产品中最先进入中国 III 期临床研究的产品对公司具有重要意义。”

发行人已在招股说明书“第六节 业务与技术”之“一、公司主营业务及主要产品”之“（三）公司主要产品情况”之“2、周剂型 GLP-1 受体激动剂（PB-119）”之“（1）2 型糖尿病”之“6）临床研究进展”中补充披露如下：

“公司在推进 PB-119 临床试验进度上不慢于可比公司，根据药物临床试验登记平台和 ClinicalTrials.gov 信息，目前进入临床 III 期的周剂型 GLP-1 受体激动剂仅有 PB-119（派格生物）、苏帕鲁肽（银诺制药）、CJC-1134-PC（常山生化）、Efpeglenatide（韩美制药）和重组抗人 GLP-1 受体人源化单克隆抗体（鸿运华宁），其中 PB-119 从开展 II 期临床研究到开展 III 期临床研究的时间间隔仅为 817 天，短于常山生物的 CJC-1134-PC 和韩美制药的 Efpeglenatide。

苏帕鲁肽登记为 III 期，实为 IIb+III 期研究。苏帕鲁肽 II 期与 III 期临

床启动时间间隔 407 天，实为 II 期与 IIb+III 期时间间隔。

具体情况见下表：

公司	在研产品	II 期首次公示时间	III 期首次公示时间	II 期与 III 期临床启动时间间隔
派格生物	PB-119	2018. 04. 20	2020. 07. 15	817 天
鸿运华宁	重组抗人 GLP-1 受体人源化单克隆抗体	2017. 06. 02	2021. 07. 30	1519 天
银诺制药	苏帕鲁肽	2020. 03. 12	2021. 06. 25	407 天
常山生化	GJC-1134-PC	2017. 08. 22	2021. 01. 11	1238 天
韩美制药	Efpeglenatide	2011. 10. 14	2017. 11. 21	2230 天

资料来源：药物临床试验登记平台、ClinicalTrials.gov、弗若斯特沙利文

注：鸿运华宁在澳大利亚开展 II 期临床研究，未从公开资料查询到其在国内开展 II 期临床研究，故此处用其国内开展 III 期临床研究的首次公示时间与澳大利亚开展 II 期临床研究的首次公示时间计算时间间隔。

截至 2021 年 10 月 31 日，PB-119 单药治疗 2 型糖尿病患者的 III 期临床研究于 2021 年已完成全部受试者入组，共计入组 273 例受试者；PB-119 联合二甲双胍治疗 2 型糖尿病患者的 III 期临床研究已完成约 60% 受试者入组。……”

（六）“GLP-1 受体激动剂具有改善阿尔兹海默症的潜力”是否具有充分依据，“积极布局 PB-119 在该领域的应用”是否有实质进展，请根据实际情况删除或修改相关表述

1、“GLP-1 受体激动剂具有改善阿尔兹海默症的潜力”是否具有充分依据

发行人已在招股说明书“第六节 业务与技术”之“一、公司主营业务及主要产品”之“（三）公司主要产品情况”之“2、周剂型 GLP-1 受体激动剂（PB-119）”之“（3）阿尔兹海默症”中补充披露如下：

“目前已有资料显示，GLP-1 受体激动剂具有改善阿尔兹海默症的潜力：

1)《糖尿病患者认知功能障碍专家共识》指出，GLP-1 受体激动剂有可能改善认知功能，在认知功能障碍患者的治疗中具有很好的应用前景。

2) 口服司美格鲁肽已开展针对阿尔兹海默症的 III 期临床研究。

研究发现，度拉糖肽、利拉鲁肽和司美格鲁肽（GLP-1 受体激动剂）具有改善阿尔兹海默症的潜力，且口服司美格鲁肽已获 FDA 批准在美国进入 III 期临床

研究。

在真实世界研究方面，一项为期 26 周的随机、双盲、安慰剂对照，平均年龄约 66 岁丹麦人群中的研究中，与安慰剂组相比，利拉鲁肽改善了轻度认知障碍患者（MCI）和阿尔兹海默症患者（AD）的葡萄糖代谢和认知功能¹⁶。一项在全球 24 个国家，为期 5.4 年，开展的 REWIND 研究，参与者平均年龄大于 50 岁的随机、双盲安慰剂对照试验，证实了度拉糖肽的长期治疗可能会减少 2 型糖尿病患者的认知障碍¹⁷。

在临床研究方面，在已经完成的针对 2 型糖尿病心血管安全性的三个临床 III 期研究（LEADER, SUSTAIN6, PIONEER6）中，通过汇总分析 15,820 例糖尿病患者，对其中 15 例经过药物治疗和 32 例安慰剂治疗的阿尔兹海默症患者进行数据总结和分析，发现利拉鲁肽和司美格鲁肽有降低患者认知水平衰退的风险¹⁸。

截至本招股说明书签署日，诺和诺德已开展口服索马鲁肽治疗阿尔兹海默症的 III 期临床研究。利拉鲁肽用于阿尔兹海默症治疗的临床 II 期研究也在进行中。

3) 机理研究揭示 GLP-1 受体激动剂对神经的保护作用。

临床前机理研究显示，GLP-1 受体在包括海马、前额叶、下丘脑、杏仁核在内的与认知相关的中枢神经系统区域有表达。GLP-1 受体激动剂利拉鲁肽，司美格鲁肽及利司那肽能够通过降低神经炎症，保护神经细胞从而改善认知。

综上所述，GLP-1 受体激动剂具有改善阿尔兹海默症的潜力，具有充分依据。”

2、“积极布局 PB-119 在该领域的应用”是否有实质进展，请根据实际情况删除或修改相关表述

发行人已在招股说明书“第六节 业务与技术”之“一、公司主营业务及主要产品”之“（三）公司主要产品情况”之“2、周剂型 GLP-1 受体激动剂（PB-119）”之“（3）阿尔兹海默症”中补充披露如下：

“基于利拉鲁肽和司美格鲁肽相关研究，公司正在开展 PB-119 针对阿尔兹

¹⁶ Gejl M, Gjedde A, Egefjord L, et al. *Front Aging Neurosci.* 2016;8:108.

¹⁷ Cukierman-Yaffe T, Gerstein HC, Colhoun HM, et al. *Lancet Neurol.* 2020;19(7):582-590.

¹⁸ C Ballard, CH Nrgaard, S Friedrich, et al. *Alzheimer's and Dementia*, 2020;16(Suppl. 9):e042909.

海默症的临床前研究，以拓展产品在神经退行性领域的应用，以满足该疾病领域未被满足的巨大需求。

公司正在进行 PB-119 药效学研究，已经在阿尔兹海默症小鼠模型中进行给药，并开展认知相关研究和观察。公司已完成用于支持 PB-119 申报阿尔兹海默症临床研究许可的其他相关临床前研究，包括药代动力学研究、毒理学研究及安全药理研究等。”

（七）“PB-119 针对 2 型糖尿病患者心血管结局的研究也已获 NMPA 许可”的具体含义

发行人已在招股说明书“第六节 业务与技术”之“一、公司主营业务及主要产品”之“（三）公司主要产品情况”之“1、主要产品概况”中补充披露如下：

管线	目标适应症	技术来源	靶点和作用机制	临床前研究	IND申报	临床研究				权益
						I 期	II 期	III 期	相关说明	
PB-119	2 型糖尿病	自主研发	GLP-1 受体激动剂						在中国 PB-119 单药治疗 2 型糖尿病临床 III 期研究已完成全部受试者导入	全球
									在中国 PB-119 联合二甲双胍治疗 2 型糖尿病临床 III 期研究受试者导入已过半数	
									在中国已获 PB-119 联合 SGLT-2 抑制剂治疗 2 型糖尿病临床 III 期研究许可	
									在中国已获 PB-119 联合基础胰岛素治疗 2 型糖尿病临床 III 期研究许可	
									在中国已获 PB-119 心血管结局研究 NMPA 许可	
									在中国已获 PB-119 针对老年患者人群临床研究许可	
									在中国已获 PB-119 针对肾功能不全患者人群临床研究许可	
									已在美国完成 II 期临床研究	
	肥胖								在中国已获 PB-119 治疗肥胖临床研究许可	
	阿尔兹海默症								临床前研究	
PB-201	2 型糖尿病	授权引进	GKA						单药治疗研究已获临床研究许可	大中华区
									联合二甲双胍研究已获临床研究许可	
									与维格列汀阳性药物对照研究已获中心伦理批件	
	1 型糖尿病								IND 申请已获 NMPA 受理	

管线	目标适应症	技术来源	靶点和作用机制	临床前研究	IND申报	临床研究				权益
						I 期	II 期	III 期	相关说明	
PB-718	非酒精性脂肪肝病	自主研发	GLP-1 受体激动剂 / 胰高血糖素受体激动剂						正在美国开展 I 期临床研究	全球
	肥胖								已完成临床前研究	全球
PB-1902	阿片类药物引起的便秘	自主研发	阿片类受体拮抗剂						正在中国开展 I 期临床研究	全球
PB-1802	高尿酸血症及痛风	自主研发	尿酸酶						临床前研究	全球
PB-722	先天性高胰岛素血症	自主研发	胰高血糖素受体激动剂						已完成临床前研究	全球

注 1: PB-119 在中国开展单药及联合二甲双胍治疗 2 型糖尿病的 III 期临床研究，预计 2023 年完成，并于 2024 年申报 NDA 上市；

注 2: PB-119 分别联合 SGLT-2 抑制剂和基础胰岛素的 III 期临床研究，以及针对 2 型糖尿病患者的心血管结局研究均在 PB-119 已完成的 I/II 临床研究基础上开展，无需再单独进行 I/II 期临床研究。

注 3: 1) 心血管结局研究，即 Cardiovascular Outcomes Trials (CVOT)，相关研究选取主要的心血管不良事件，如心血管死亡、非致死性心肌梗死或非致死性卒中等作为一级研究终点。2) 在中国 PB-119 心血管结局研究申请已获 NMPA 许可具体含义：研究表明，糖尿病人群发生心血管疾病的风险约为非糖尿病人群的 2.5 倍，糖尿病人群心血管死亡风险为非糖尿病人群的 2.1 倍，心血管死亡为 2 型糖尿病患者最主要的死亡原因（占中国糖尿病人群总死因的 43.2%）。GLP-1 受体激动剂类药物因其独特的作用机制、显著的降糖效果和减重调脂等方面的多重获益，以及在心血管结局研究中展现的降低心血管事件发生风险的循证医学证据，在国内外指南及共识推荐中的地位愈发重要。基于 PB-119 现有良好的临床疗效与安全性数据，计划未来通过心血管结局研究进一步验证其潜在降低心血管事件风险的多重获益作用，该临床研究申请已于 2021 年 8 月 20 日获 NMPA 许可。

二、请提交核心在研产品与主管部门的沟通纪要等作为监管备查文件

发行人已提交核心在研产品 PB-119 和 PB-201 与主管部门的沟通纪要等文件。

问题 2.关于市场空间

根据招股说明书,发行人目前进入 II 期临床及以后阶段的产品仅有 PB-119,用于 2 型糖尿病的治疗,最早预计在 2024 年提交 NDA。2 型糖尿病为慢性疾病,患病人数众多,但目前市场上已有双胍类药物、 α -糖苷酶抑制剂、磺脲类药物、GLP-1 受体激动剂、胰岛素等多种治疗药物。就 GLP-1 受体激动剂而言,有短效、长效等多种产品,仅长效 GLP-1 受体激动剂,国内已有 4 款药品上市,行业竞争激烈。

请发行人说明:(1)结合目标疾病的治疗路径、公司产品目标市场已上市产品的销售情况、竞争格局,以及国内该等产品临床阶段的管线数量和进展情况,分析公司主要在研产品未来竞争格局;(2)结合前述问题、慢性病治疗药品的市场导入期、医保和集中采购等行业政策,以及关于公司研发管线的进展情况和商业化时间表,对主要在研产品的市场空间进行测算,说明测算的具体过程;(3)说明测算所引用的底层外部数据、使用的模型、所依据的假设及引用的参数的来源是否谨慎、准确、客观、充分;(4)市场上是否存在与公司主要产品适应症相同、运作机理相同或类似的竞品,但其销售情况较差的情形,若存在,说明公司自身产品市场空间优于竞品的其他明确、可靠证据。

请保荐机构对发行人市场空间测算过程及其所依据的数据、模型等是否谨慎、准确、客观、充分进行核查,说明核查结论,并就发行人是否符合“市场空间大”发表明确意见。

【回复】

一、发行人说明

(一)结合目标疾病的治疗路径、公司产品目标市场已上市产品的销售情况、竞争格局,以及国内该等产品临床阶段的管线数量和进展情况,分析公司主要在研产品未来竞争格局

1、糖尿病领域(PB-119 和 PB-201)

发行人在 2 型糖尿病(T2DM)领域组合布局了长效注射类(PB-119)和口

服剂型（PB-201）两种不同机制、不同给药方式的产品，通过产品创新、临床研究创新、商业化创新，凸显产品的优势和特点，广泛覆盖不同类型和阶段的患者，从而为患者提供更丰富的治疗选择。

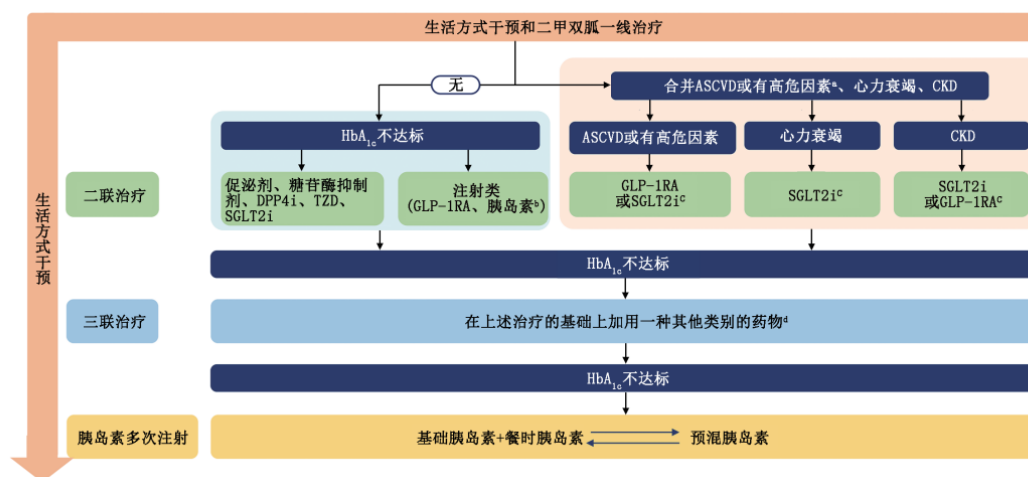
PB-119 产品作为长效 GLP-1 受体激动剂，除了充分展现了这一类别靶点药物的优势外，还具有无需剂量滴定的特点，极大提高患者的使用便利性。同时，针对不同适应症、不同药物组合和患者类型，PB-119 获得 NMPA 批准开展 7 个 2 型糖尿病相关的临床试验许可，能够实现未来产品在不同患者和用药阶段的覆盖，实现多重获益和患者人群广覆，充分体现 2 型糖尿病临床用药指南宗旨。

PB-201 作为全新作用机制的小分子口服稳糖产品，在临床试验设计上充分发挥创新性，是国内首个将实时血糖监控体系（CGM）用于 2 型糖尿病临床研究中的新药产品，并以此结果获得了 NMPA 的批准开展 III 期临床研究。该研究结果不仅在美国糖尿病协会（ADA）第 81 届学术年会通过大会口头报告形式发布，且相关论文已在 The Lancet（柳叶刀）子刊发表。PB-201 产品的特点和优势不仅体现了 2 型糖尿病临床诊疗指南对稳定血糖的要求，更是通过临床研究的创新性，展现了产品的优势，并获得了行业的认可。

（1）2 型糖尿病的治疗路径

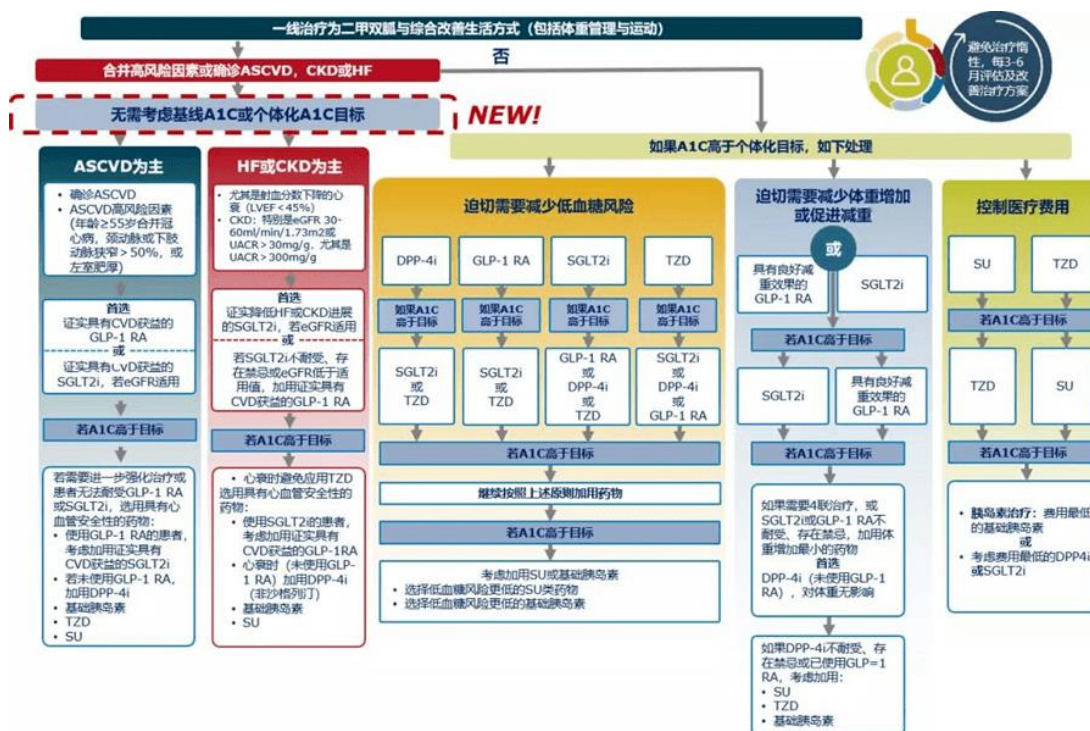
关于治疗路径的介绍目前最权威的是国内中华医学会糖尿病学分会的《中国 2 型糖尿病防治指南（2020 年版）》和美国 ADA 的《ADA 糖尿病诊疗标准（2021 版）》（Standards of Medical Care in Diabetes 2021）等。

《中国 2 型糖尿病防治指南（2020 年版）》关于 2 型糖尿病的治疗路径的主要内容如下：控制高血糖的策略是综合性的，包括生活方式管理、血糖监测、糖尿病教育和应用降糖药物等措施。生活方式干预和二甲双胍为 T2DM 患者高血糖的一线治疗。如单独使用二甲双胍治疗而血糖未达标，则应进行二联治疗。二联治疗 3 个月不达标的患者，应启动三联治疗，即在二联治疗的基础上加用一种不同机制的降糖药物。如三联治疗血糖仍不达标，则应将治疗方案调整为多次胰岛素治疗。中国指南中药物治疗路径的具体情况见下图：



资料来源：中国 2 型糖尿病防治指南（2020 版）

美国 ADA 最新指南中关于 2 型糖尿病的治疗路径与中国 2 型糖尿病防治指南相似，即在二甲双胍和强化生活方式干预后血糖不达标，则加用其他治疗药物控制血糖。美国 ADA 指南中药物治疗路径的具体情况见下图：



资料来源：Standards of Medical Care in Diabetes 2021

近年来，国内外指南不断发展修订，体现了如下特点和趋势：

一是更加强调疾病综合管理策略，在选择药物时从原先单纯关注降低血糖转变为依据多风险因素选择药物，包括根据心脑血管合并症、体重、血糖波动或低血糖风险等因素，选择针对性更强的治疗药物，不再单纯依据血糖高低进行阶梯

式选择治疗药物。近年来，GLP-1 类药物因为在有效降低血糖的同时，能够改善体重和降低心血管风险，在国内外指南中的治疗地位不断提高，这反映了这一治疗理念和趋势的清晰脉络。

二是更加关注治疗的综合获益，强调心血管获益、肾脏保护以及肥胖、高血压、高血脂等多种危险因素的综合管理。糖尿病患者发生心血管疾病的风险增加 2-4 倍。指南指出，临床上应更积极地筛查和治疗心血管疾病危险因素，并优先选择对心血管疾病具有保护作用的降糖药物。超重和肥胖的糖尿病患者选择降糖药物时应当综合考虑药物对体重的影响，并尽量减少增加体重的降糖药物，部分患者可考虑减重药物。GLP-1 类药物具有降低体重、改善血脂、心血管获益等特点，充分契合国内外指南对药物综合获益的要求。

三是对血糖波动的重视。血糖波动对于糖尿病慢性并发症的危害甚至比持续性高血糖更为严重。血糖波动通过激活氧化应激通路，损伤内皮细胞功能，加剧慢性炎症状态等造成血管损伤，增加糖尿病并发症的发生风险。血糖波动与糖尿病慢性并发症的发生和发展密切相关，包括大血管并发症及微血管并发症。《糖尿病患者血糖波动管理专家共识》提出，糖尿病患者理想的血糖控制不仅要 HbA1c 达标，还应尽可能减少血糖波动的幅度。因此，稳定控制患者血糖、减少血糖波动是 2 型糖尿病的治疗需求和发展趋势，也是药物研发新的方向。

四是关注胰岛功能的恢复和糖尿病的缓解。在目前的医疗水平下，2 型糖尿病仍然为终身性疾病，通常需要终身用药治疗而不能“治愈”。如果能实现糖尿病的治愈或缓解，即无需用药而保持血糖正常状态，就可显著改善患者生活质量及预后，并极大减轻社会负担，具有巨大的社会经济价值。2018 年发表在 Lancet 的 DiRECT 研究证实，通过强化生活方式干预减轻体重也可实现持续的 T2DM 缓解，且减重越多者，糖尿病的缓解率越高（减重 > 15kg 的患者中有 86% 实现了糖尿病缓解）。因此，得益于相关研究成果的鼓舞，糖尿病缓解已受到医学界越来越多的关注。GLP-1 类药物在机制上可以改善胰岛细胞功能，保护胰岛细胞，结合其在减重等方面的效果，具有缓解或治愈糖尿病的潜力。

（2）已上市产品的销售情况和竞争格局

根据弗若斯特沙利文数据，2020 年全球糖尿病药物销售情况如下：

排序	药品类别	销售金额（亿美元）	占比
1	胰岛素及其类似物	272	39.0%
2	GLP-1	131	18.8%
3	DPP-4 抑制剂	121	17.4%
4	SGLT-2	76	10.8%
5	α -糖苷酶抑制剂、二甲双胍类	57	8.2%
6	其他	41	5.8%
-	合计	697	100.0%

根据弗若斯特沙利文数据，2020 年中国糖尿病药物销售情况如下：

排序	药品类别	销售金额（亿元）	占比
1	胰岛素及其类似物	285	45.1%
2	双胍类	84	13.2%
3	α -糖苷酶抑制剂	77	12.1%
4	DPP-4 抑制剂	56	8.9%
5	磺脲类	38	6.0%
6	格列奈类	24	3.7%
7	SGLT-2	23	3.6%
8	GLP-1	16	2.6%
9	噻唑烷二酮类	10	1.6%
10	其他	20	3.1%
-	合计	632	100%

由上表可以看出，糖尿病治疗药物市场竞争格局呈现如下特点：

1）全球糖尿病患者人数众多，市场规模较大

据弗若斯特沙利文报告，2020 年全球糖尿病药物市场接近 700 亿美元，预计全球糖尿病药物市场将会在 2025 年超过 900 亿美元，并于 2030 年接近 1,100 亿美元。中国是全球糖尿病第一大国，患者数量居全球第一，市场空间广阔。随着中国糖尿病患者的支付能力的增加、中国医保制度的完善和糖尿病创新药物的不断发展，我国糖尿病用药市场规模呈逐年增长态势。2020 年中国糖尿病药物市场已达到 632 亿元，预计到 2030 年市场规模将接近 1,700 亿元。

2）中国糖尿病用药结构与全球市场存在明显差异，迭代升级空间较大

创新机制降糖药物加速糖尿病治疗药物迭代。为了更好地满足患者用药的安全性、疗效及依从性的要求，糖尿病治疗近年来出现了很多创新机制的降糖药物，如 GLP-1 受体激动剂等，并在临床治疗中取得了较好的治疗效果，加速了糖尿病治疗药物的更新迭代速度。而从产品市场销售来看，传统老药将逐步为新靶点、新机制的药物“腾挪”出市场空间。

由于治疗水平、用药习惯存在差异，中国市场尤其是中国基层医院市场仍以胰岛素、磺脲类和 α -糖苷酶抑制剂类等已上市几十年的传统药物为主流；由于新型药物进入中国市场的时间较晚，带来的销售收入比例远不及全球其他发达国家，市场潜力较大。

以 GLP-1 类药物为例：①根据诺和诺德的定期报告，2010 年 2 月至 2020 年 2 月十年间，GLP-1 类药物保持了 39.7% 的复合增长率，高于胰岛素类的 14.4% 及口服降糖药的 11.7%，体现出逐步替代的趋势。②2020 年 GLP-1 受体激动剂类药物在全球糖尿病药物中的占比为 18.8%，市场份额超过 131 亿美元；相比之下，GLP-1 受体激动剂在中国糖尿病药物中的占比为 2.6%，市场份额约为 16 亿人民币。因此，凭借 GLP-1 类产品在临床上表现出的诸多优势，伴随着其在国内外指南中地位的提升，GLP-1 药物具有较大的市场发展空间和增长潜力。

因此，无论是中国还是海外市场，未来新靶点、新机制药物将占据更多的市场份额。

3) 国内糖尿病治疗药物的医保政策利好创新药产品

2020 年 9 月 1 日，《基本医疗保险用药管理暂行办法》实施后，医保目录原则上每年调整一次。目前，已上市的降糖传统老药，如二甲双胍、 α -糖苷酶抑制剂、磺脲类等由于同类厂商众多，已纳入集中采购；而目前 GLP-1 类药物均通过准入谈判的方式纳入医保目录并确定医保支付标准，不属于集中采购药品范畴。因此，PB-119 及 PB-201 等药物上市后，公司产品在定价上灵活性更大。

(3) 临床阶段的管线数量和进展情况

PB-119 于 2020 年 4 月获得 CDE 批准开展单药治疗 2 型糖尿病及联合二甲双胍治疗 2 型糖尿病两项 III 期临床研究。PB-119 已在中国开展针对 2 型糖尿病

的 III 期临床研究，同时已在美国完成 II 期临床研究，这将为其实实现全球商业化奠定基础。中美两国针对 2 型糖尿病进入 II/III 期临床研究的周剂型 GLP-1 受体激动剂主要在研管线情况如下表所示：

药物名称	申请人名称	临床进展	首次公示信息日期	批准机构
PB-119	派格生物	III 期	2020/07/15	中国 NMPA
CJC-1134-PC	常山生化	III 期	2021/01/11	中国 NMPA
苏帕鲁肽	银诺医药	III 期	2021/06/25	中国 NMPA
重组抗人 GLP-1 受体人源化单克隆抗体	鸿运华宁	III 期	2021/07/30	中国 NMPA
JY09	东方百泰	II 期	2019/10/31	中国 NMPA
重组艾塞那肽-人血清白蛋白融合蛋白	华阳药业	II 期	2020/04/30	中国 NMPA
XW003	先为达	II 期	2021/05/25	中国 NMPA
TG103	天视珍	II 期	2021/09/24	中国 NMPA
Efpeglenatide	韩美制药	III 期	2017/11/27	美国 FDA
PB-119	派格生物	II 期	2018/07/27	美国 FDA

资料来源：国家药品监督管理局药品审评中心、药物临床试验登记平台、ClinicalTrials.gov、弗若斯特沙利文，靶点分子信息来源于公开资料查询。

注：首次公示信息日期指相应临床试验首次在国家药品监督管理局药品审评中心的药物临床试验登记与信息公示平台公示的时间，以及在美国国立卫生所（NIH）的临床试验登记与信息公示平台公示的时间。表中不包含尚未在药物临床试验登记平台公示的项目。表中不包括多靶点药物。较长时间无进展的项目未列出。下同。

PB-201 方面，目前，葡萄糖激酶激活剂（GKA）类降糖药物作为全新机制的控糖药物，在全球范围内均处于临床开发阶段，尚无产品上市。中国仅有 3 款进入（完成）临床研究的 GKA 靶点降糖产品，按照目前相关产品的研发进度，PB-201 有望成为第二款上市的 GKA 靶点产品。主要在研管线情况见下表：

药物名称	申请人名称	临床进展	首次公示信息日期	批准机构
多扎格列艾汀片	华领医药	上市申请中	2021/4/26	中国 NMPA
PB-201	派格生物	已取得 III 期临床批件	-	中国 NMPA
盐酸亚格列汀胶囊	亚宝药业	II 期	2019/11/21	中国 NMPA

资料来源：国家药品监督管理局药品审评中心、药物临床试验登记平台、弗若斯特沙利文，靶点分子信息来源于公开资料查询。

注：公司 PB-201 的 III 期临床试验已取得临床批件，尚未在药物临床试验登记与信息公示平台公示。

国内外糖尿病市场均呈现市场规模巨大、上市产品众多且竞争激烈、产品不断研发迭代的特点。从糖尿病药物未来发展趋势来看，主要包括以下几点：

一是临床综合获益成为重要治疗策略。作为慢性代谢疾病，2 型糖尿病与肥胖、高血压、高血脂、高尿酸等相互关联。由于 2 型糖尿病患者群体常合并心血管疾病、肾病及肥胖等疾病，科学合理的治疗策略不仅关注降低血糖，更需要在降糖的基础上进行综合管理，为病人创造多重临床获益。具有综合获益功能的药物将极大地拓宽治疗糖尿病的应用范围，并将成为未来糖尿病治疗的优先选择。

二是降糖药物将加快升级换代。目前国内主流降糖药物市场仍由传统药物，如二甲双胍、阿卡波糖和格列美脲牢牢占据，GLP-1 受体激动剂等具有良好疗效、安全性及多重获益的新型降糖药物市场占比与国外相比，仍有较大差距。自 2017 年以来，GLP-1 受体激动剂被列入新版糖尿病治疗指南，随着更多临床研究结果的公布和证明，治疗地位明显提升。目前，已有 6 款 GLP-1 受体激动剂被纳入医保目录。随着市场推广力度的加大，叠加医保政策支持，国内降糖药物市场将加快升级换代。

三是长效化成为重要的研发方向。糖尿病作为慢性病需要长期药物治疗，甚至终身治疗，除了疗效和安全性等因素，增加依从性和便利性直接影响到治疗效果和预后，纵观 2 型糖尿病药物发展历程，长效化是降糖药物的发展方向。以 GLP-1 受体激动剂为例，早期开发的短效 GLP-1 受体激动剂药效时间有限、半衰期较短、依从性差。随着技术提升，长效注射制剂被逐步开发，治疗糖尿病药物半衰期上的局限将逐渐获得改善。

（4）产品上市后未来竞争格局

1) PB-119

PB-119 针对不同适应症，不同药物组合和患者类型等获得 NMPA 批准开展 7 个 2 型糖尿病相关的临床试验，未来可以实现产品在不同适应症，不同用药阶段的患者以及不同用药组合中的应用，从用药的广度和深度充分覆盖不同类型患者群。此外，PB-119 是国内除司美格鲁肽和度拉糖肽以外，国产唯一获批心血管转归临床 III 期研究的产品，体现了 PB-119 未来在心血管获益方面的潜力，实

现患者 2 型糖尿病治疗的多重获益，符合 2 型糖尿病临床用药指南方向。

与国外市场相比，中国 GLP-1 受体激动剂在糖尿病药物市场占比很低，仅占 2.6%。医生和患者对 GLP-1 受体激动剂的认识和使用经验仍需改善。但随着 GLP-1 受体激动剂获临床指南推荐，GLP-1 受体激动剂有望快速占领市场份额；尤其是每周仅需使用一次的周剂型产品，因其使用频率相较于日剂型产品更低，患者使用体验更好，将成为 GLP-1 受体激动剂市场的主流产品，未来占 GLP-1 受体激动剂总体市场规模的比例将逐步提高。中国仅有 4 款周剂型 GLP-1 受体激动剂获批上市，据弗若斯特沙利文报告，国产周剂型 GLP-1 受体激动剂孚来美于 2019 年上市，在 2020 年即实现销售收入过亿元，这凸显了国内市场对周剂型 GLP-1 受体激动剂的旺盛需求。在国内医保政策背景下，传统老药由于仿制品种众多，产品价格竞争激烈。在这一背景下，传统老药将逐步会为新靶点、新机制的药物“腾挪”出市场空间。

PB-119 属于 GLP-1 受体激动剂药物，通过 PEG 长效化技术实现了药物体内半衰期的延长，每周一次，用药无需滴定，不需要患者自己调节剂量。单一剂量使用便利，减少了用药风险，极大地提高了依从性和用药体验，属于指南推荐的药物发展方向。PB-119 于 2020 年 7 月在中国开展 III 期临床研究，是中美两国在研同类产品（周剂型 GLP-1 受体激动剂）中最先进入中国 III 期临床研究的产品，且是唯一同时在两国开展临床研究的产品。PB-119 已在中国开展针对 2 型糖尿病的 III 期临床研究，同时已在美国完成 II 期临床研究，将为实现全球商业化奠定基础。PB-119 凭借产品、临床设计及商业化的创新，凸显产品优势，紧扣临床指南宗旨，广泛覆盖患者群，未来上市后有望发挥产品优势，抓住发展机遇，迅速打开市场。

2) PB-201

PB-201 作为 GKA 类药物，是一类全新作用机制的针对 2 型糖尿病的创新药产品。PB-201 在平稳降糖、安全耐受、用药便利、控制血糖波动、改善 β 细胞功能等方面表现出突出的优势，充分体现了 2 型糖尿病临床用药指南中对于稳定控糖的要求，有望帮助其在学术上和市场上获得认可。

PB-201 具有全新机制、稳定控糖的特点。PB-201 是葡萄糖激酶激活剂(GKA)，

是一种全新机制的口服稳糖产品。发行人通过进一步临床研究创新，成为国内首个将实时血糖监控体系(CGM)应用到 2 型糖尿病新药临床研究中的公司，并在研究中证实了 PB-201 能够实现稳定患者血糖的作用。PB-201 不仅获得了 CDE 的认可，目前已获批开展临床 III 期研究，而且研究结果在美国糖尿病协会学术年会通过大会口头报告形式发布，并在柳叶刀子刊发表，得到了行业内的认可。

糖尿病是进展性疾病，我国的糖尿病控制率只有 49.2%，仍处于较低水平。中国指南指出，一种降糖药治疗血糖不达标者，应采用 2 种甚至 3 种不同作用机制的药物联合治疗。PB-201 作为新靶点、新机制药物，其上市后可以和各类降糖药物进行组合联用，且只需口服。因此，PB-201 的上市将为糖尿病患者提供一个全新的针对性治疗选择，增加处方医生的“工具库”，强化了 GKA 类药物上市后的适用情形。PB-201 有望成为 2 型糖尿病二联和三联治疗方案的重要药物成员，且对部分患者具备作为起始一线治疗的潜力。此外，公司 PB-201 产品 1 型糖尿病的 IND 申请已获受理，PB-201 未来有望成为胰岛素之外治疗 1 型糖尿病的重要类别，这也将提升产品的品牌影响力并扩大产品市场空间。

综上，在糖尿病领域，公司两款主要在研产品 PB-119 和 PB-201，均属于新靶点、新机制的创新药。在国内外指南和共识更加关注疾病进程中的多风险因素和患者综合获益、国内外降糖药物迭代发展以及药物开发更加注重便利性和依从性的背景下，该两款核心在研产品通过靶点机制创新、技术创新和临床研究创新，充分展现了产品的优势和特点，且产品特点符合治疗指南的要求和用药趋势，上市有望获得强有力的市场竞争优势。此外，不同适应症、不同用药组合以及不同类型患者临床试验许可的获批，展示了产品未来在不同人群、用药情况及适应症中的用药潜力，真正实现产品在不同维度的覆盖，实现人群广覆。整体而言，两款不同机制的降糖药物丰富了公司产品类别，在未来的市场开拓中可形成优势互补，以覆盖更多患者人群，提升商业化效率，节约推广成本，提升公司整体竞争力。

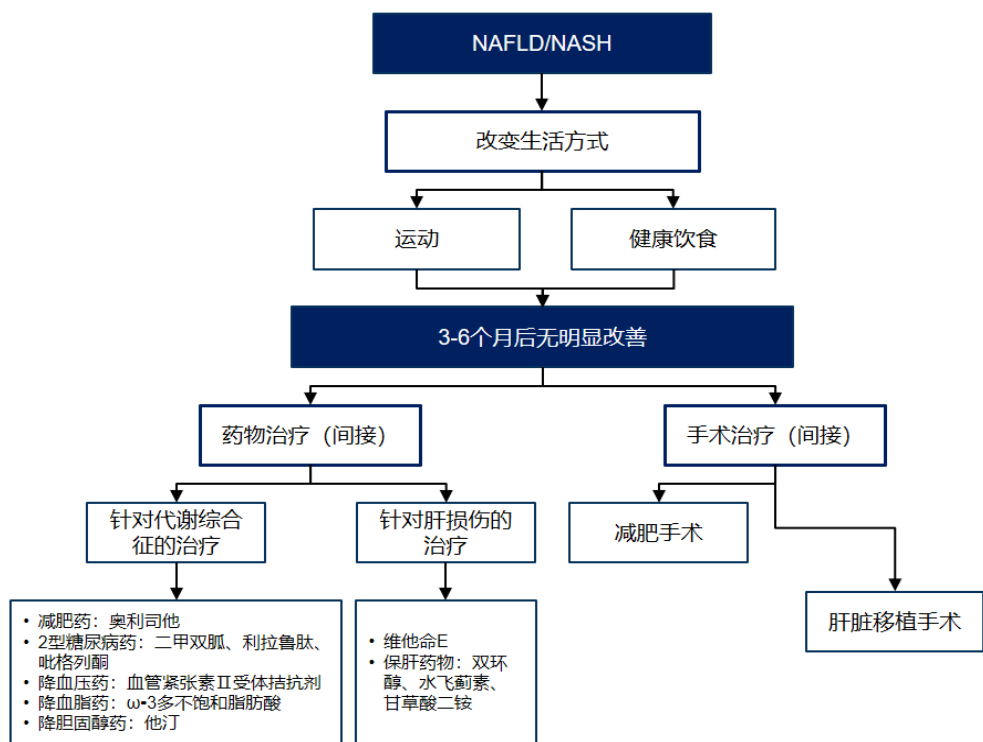
2、NAFLD/NASH 领域（PB-718）

（1）非酒精性脂肪肝病的治疗路径

NAFLD/NASH 是肥胖和代谢综合征累及肝脏的表现。根据欧美和中国的非

酒精性脂肪肝临床诊疗指南，治疗 NAFLD 应关注减肥和改善胰岛素抵抗，预防和治疗代谢综合征、2 型糖尿病及其相关并发症，从而减轻疾病负担、改善患者生活质量并延长寿命，在此基础上，减少肝脏脂肪沉积，避免导致非酒精性脂肪肝，甚至肝纤维化、肝癌等更严重病症发生。

有研究表明，减重可减少与非酒精性脂肪肝病相关的风险因素，一般减重 7%以上可达到改善效果；因为非酒精性脂肪肝病和代谢综合征高度相关，用于治疗代谢综合征相关疾病的药物具有用于治疗非酒精性脂肪肝病的可能目前在欧美和中国暂无药物获批上市用于治疗非酒精性脂肪肝。现行治疗路径具体情况如下图：



资料来源：《非酒精性脂肪性肝病防治指南（2018 更新版）》

（2）已上市产品的销售情况和竞争格局

全球针对于非酒精性脂肪肝病的已上市治疗药物较少，特别是 NASH 领域。迄今为止，中国和美国 FDA 尚未正式批准用于治疗 NASH 的药物。全球主要市场针对该疾病领域的治疗药物仅有一款 Lipaglyn 在印度获批，该产品未在中国或美国获批上市，公开查询未检索到相关销售数据。

（3）临床阶段的管线数量和进展情况

目前，全球针对 NAFLD/NASH 开发的在研药物种类较多，其中 GLP-1 是热门靶点。中国和美国针对 NAFLD/NASH 含 GLP-1 受体靶点的主要在研管线情况见下表：

药物名称	申请人名称	临床进展	首次公示信息日期	批准机构
Semaglutide	诺和诺德	III 期	2021/7/27	中国 NMPA
		III 期	2021/3/30	美国 FDA
MEDI0382/Cotadutide	阿斯利康/ MedImmune	II 期	2019/7/15	美国 FDA
BI456906	勃林格殷格翰	II 期	2021/2/25	美国 FDA
		II 期	2021/9/1	中国 NMPA
Tirzepatide	礼来制药	II 期	2019/11/18	美国 FDA
HM15211	韩美制药	II 期	2020/8/10	美国 FDA
Efinopegdutide/MK-6024	默沙东	II 期	2021/6/30	美国 FDA
DD01	D and D Pharmatech	I 期	2021/3/23	美国 FDA
HEC88473	东阳光生物	I 期	2021/5/27	中国 NMPA
ALT-801	Altimune	I 期	2021/8/16	美国 FDA
PB-718	派格生物	I 期	2021/8/25	美国 FDA

资料来源：国家药品监督管理局药品审评中心、药物临床试验登记平台、ClinicalTrials.gov、弗若斯特沙利文，靶点分子信息来源于公开资料查询。

注：表中不包含尚未在药物临床试验登记平台公示的项目。较长时间无进展的项目未列出。

（4）产品上市后未来竞争格局

针对具有巨大市场和临床需求的非酒精性脂肪肝，目前全球主要市场缺乏针对性的能够在长期使用过程中有效、安全、便利的治疗手段。目前，GLP-1 或含有 GLP-1 类产品在能量代谢及非酒精性脂肪肝的临床研究中展现出了一定的疗效，未来有望成为治疗非酒精性脂肪肝的有效药物。Dunn W（2017）发现，体重控制或具有改善体重的 GLP-1 受体激动剂在改善肝脏病理变化方面有比较明显的效果。Zhao X（2019）在 Nature Reviews 中详细阐述了代谢改善对于肝脏纤维化的影响，进一步提示了源头代谢调控对肝脏病理变化的重要性。GLP-1 受体激动剂目前已经用于 2 型糖尿病和肥胖的治疗，且在临床上展现出心血管获益，源头改善体重和肝脏脂肪代谢有可能更好地调节和治疗非酒精性脂肪肝。

公司产品 PB-718 凭借双靶点优势，能产生协同效应，未来在治疗非酒精性脂肪肝方面有以下主要优势：1）机制和疗效方面，PB-718 同时针对 GLP-1 和胰

高血糖素受体的双激动剂，在充分发挥 GLP-1 抑制食欲调控体重作用的同时，激活胰高血糖素受体所带来的能量消耗和促进肝脏脂肪分解等作用，形成调控机体能量代谢的协同效应。2) 在综合治疗方面，非酒精性脂肪肝常伴有 2 型糖尿病、肥胖、脂代谢异常以及心血管相关疾病等的非肝脏疾病，PB-718 作为双激动剂，在 GLP-1 基础上有更显著地降糖、减重的效果。3) 在安全性上，PB-718 在临床前研究中展现出了良好的安全和耐受性，因此，未来有望可以提供给患者一个长期使用安全的治疗药物。4) 便利性上，PB-718 通过聚乙二醇化，实现了一周一次给药，将来可以配合一次性注射笔，给患者提供长期使用的便利性，极大增加患者的使用依从性。

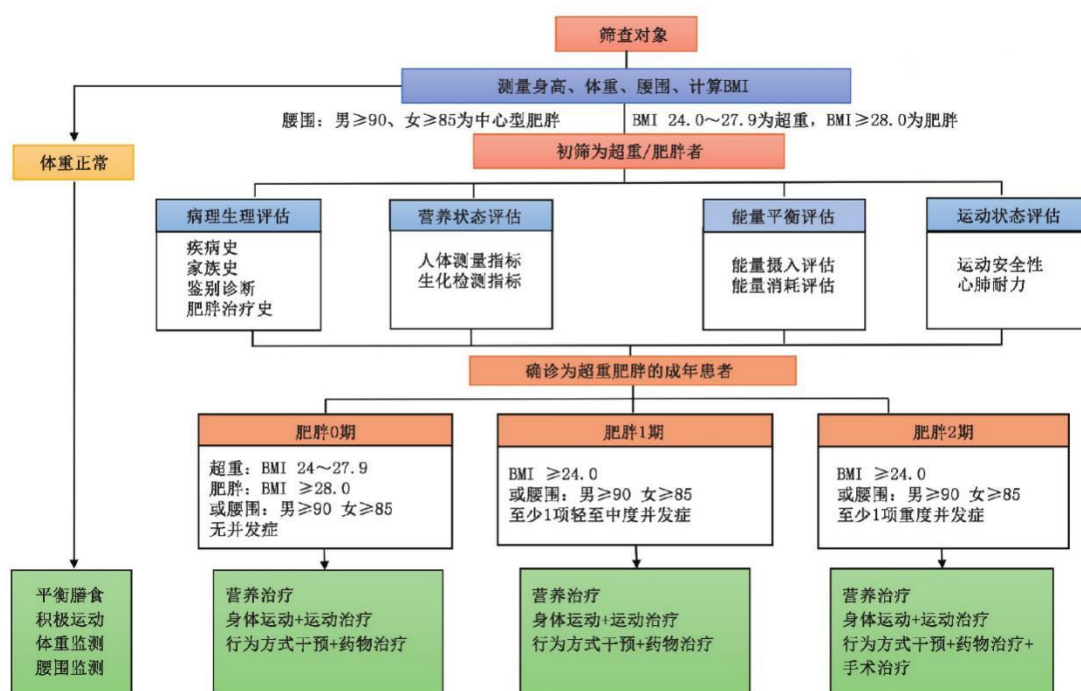
综上所述，PB-718 作为长效（周剂型）GLP-1/胰高血糖素受体双激动剂治疗非酒精性脂肪肝的药物，未来将有望给患者率先提供一种新型、有效、安全、便利的治疗非酒精性脂肪肝的药物手段，满足这一领域的市场需求。

3、肥胖症领域（PB-119 和 PB-718）

（1）肥胖的治疗路径

目前，肥胖治疗主要包括减轻和维持体重的措施和对伴发疾病及并发症的治疗。2020 年 2 月，中华医学会全科医学分会发布的《肥胖症基层诊疗指南（2019 年）》指出，超重/肥胖症的治疗方法有生活方式行为干预治疗、药物治疗、代谢手术治疗。根据肥胖及超重的程度不同，医学上通常采用阶梯疗法，即超重且不合并其他与肥胖相关的疾病时，通过生活方式干预进行体重控制。当体重进展到肥胖范围时，则根据需求增加药物治疗。手术一般作为最后选择，仅在极度肥胖的患者群体中使用。

药物治疗是生活方式干预效果不佳时或伴有血脂异常等其他并发症者的常用选择。依照《中国肥胖预防和控制蓝皮书》对超重肥胖患者规范化干预流程，诊断为超重肥胖的患者，从肥胖 0 期至肥胖 2 期，药物治疗均应贯穿整个治疗过程。



图片来源：《中国肥胖预防和控制蓝皮书》

（2）已上市产品的销售情况和竞争格局

肥胖作为一种发病机制复杂的代谢性疾病，对药物安全性、疗效、依从性等要求较高，药物研发难度较大。全球肥胖治疗药物市场历史上上市过多个治疗药物，但由于各种严重的副作用，包括严重成瘾性、对心脑血管、中枢神经等产生不可逆的伤害等原因大部分已撤市。

截至目前，美国 FDA 批准用于肥胖症治疗的药物主要包括利拉鲁肽、司美格鲁肽、纳曲酮/安非他酮、芬特明/托吡酯、奥利司他等。全球减重药物市场中，诺和诺德的 GLP-1 类药物 Saxenda（利拉鲁肽减重适应症）和 Wegovy（司美格鲁肽减重适应症）针对肥胖适应症已前后在美国上市获批。2020 年 Saxenda 销售为 56 亿丹麦克朗（约合 60 亿人民币）；Wegovy2021 年获批上市，目前尚无其销售数据。GLP-1 受体激动剂作为糖尿病治疗药物可以通过葡萄糖浓度依赖的方式增强胰岛素分泌、抑制胰高糖素分泌，延缓胃排空，通过中枢性的食欲抑制来减少进食量，从而达到减重的目的。GLP-1 受体激动剂在减重方面表现出良好的安全性及减重效果。

在我国，上述药物中除了奥利司他被批准用于减肥以外，其他药物并未获批进入我国市场。奥利司他常见不良反应为排便次数增多、带便性胃肠排气、脂（油）

便、脂肪泻、大便失禁等，且会减少脂溶性维生素与β胡萝卜素吸收，因此患者在服药期间应补充包含脂溶性维生素在内的复合维生素。根据药智网统计，2019年重庆植恩药业有限公司生产的奥利司他制剂（商品名：雅塑）销售额为6.6亿元，在国内奥利司他制剂市场的占有率约为52%，2019年奥利司他全国销售额约为12.7亿元（按市场零售价格计算）。

（3）临床阶段的管线数量和进展情况

目前，GLP-1是肥胖症药物开发的热门靶点。中国和美国含GLP-1受体靶点周剂型的主要在研管线情况见下表：

药物名称	申请人名称	临床进展	首次公示信息日期	批准机构
Semaglutide 注射液	诺和诺德	III 期	2020/10/28	中国 NMPA
Tirzepatide	礼来	III 期	2020/4/27	中国 NMPA
		III 期	2019/12/3	美国 FDA
BI456906	勃林格殷格翰	II 期	2021/4/7	中国 NMPA
		II 期	2020/12/14	美国 FDA
LY3437943	礼来	II 期	2021/5/11	美国 FDA
IBI362	信达生物	II 期	2021/6/7	中国 NMPA
重组抗人 GLP-1 受体人源化单克隆抗体	鸿运华宁	I 期	2020/8/17	中国 NMPA
DD01	D and D Pharmatech	I 期	2021/3/23	美国 FDA
HEC88473	东阳光生物	I 期	2021/5/27	中国 NMPA

资料来源：国家药品监督管理局药品审评中心官网、药物临床试验登记与信息公示平台、ClinicalTrials.gov、弗若斯特沙利文分析，靶点分子信息来源于公开资料查询。

注 1：表中不包含尚未在药物临床试验登记平台公示的项目。较长时间无进展的项目未列出。

注 2：公司产品 PB-119 肥胖适应症已获得中国 I 期临床研究许可，尚未公示，故表中未列出。公司产品 PB-718 在美国正在进行 NASH 临床 I 期研究，公司管理层计划该试验完成后，直接申请 PB-718 肥胖 2 期临床试验。

（4）产品上市后未来竞争格局

由于国内肥胖治疗药物种类单一，在肥胖症领域存在巨大的未满足临床需求。GLP-1 受体激动剂具有减重的效果，其中利拉鲁肽和司美格鲁肽已经在海外用于肥胖的治疗。PB-119 作为 GLP-1 受体激动剂已获 NMPA 临床研究许可。PB-718 作为 GLP-1 和胰高血糖素受体双激动剂，在利用 GLP-1 受体激动剂抑制食欲控制体重的作用外，发挥胰高血糖素受体增加能量消耗的作用，通过合适程度的受

体激活，能协同性地增加减重效果，其作用预计优于单一受体激动剂。

中国成人超重和肥胖症预防与控制指南中的干预原则强调，在用于治疗肥胖的同时，必须防治与肥胖相关疾病。GLP-1 受体激动剂在减重的同时，具有降低血糖、心血管获益的综合优势。PB-119 目前正处于针对 2 型糖尿病的中国临床 III 期研究过程中，且已经获得 CDE 批准开展心血管获益的临床研究。PB-718 在临床前研究中也表现出了降低血糖和脂代谢的作用。因此，PB-119 和 PB-718 产品未来在控制患者体重的同时，将有望有效改善肥胖相关的疾病，包括 2 型糖尿病、血脂异常、心血管疾病等，给肥胖患者带来多重获益，符合临床用药指南的要求。PB-119 和 PB-718 均为周剂型产品，可以使患者一周一次给药，降低患者的用药频率，给未来患者的用药便利性和依从性带来极大的优势。

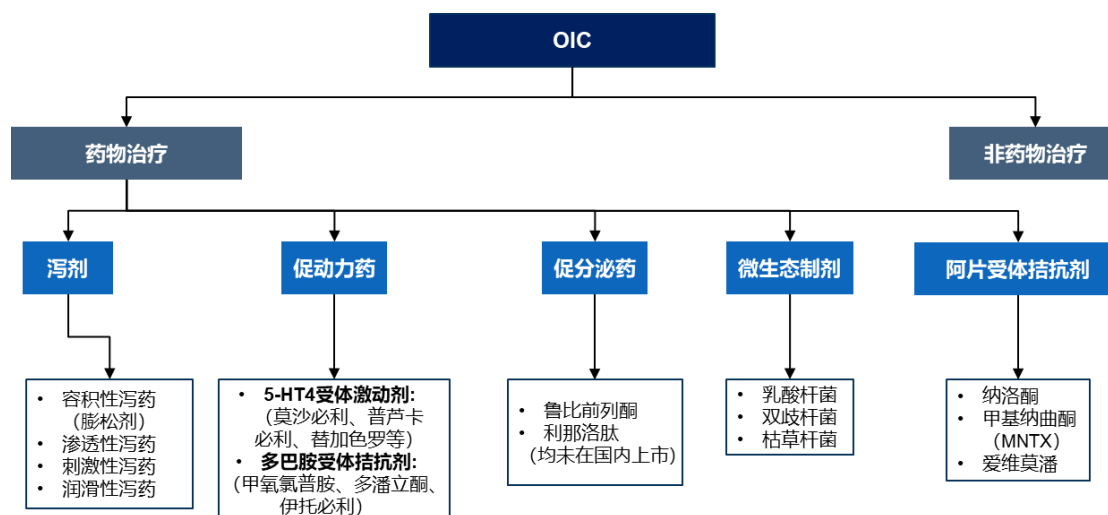
此外，公司同时布局了不同作用机理、不同减重效果的减肥产品，形成组合布局，为有不同体重下降需求的患者带来不同的产品选择。

综上，公司组合布局的 PB-119 和 PB-718 两款减重产品，在靶点机制、产品疗效、安全性、使用便利性等方面具有优势，未来能给患者提供多样化的减重治疗选择，并为患者提供更全面综合的治疗手段。若公司产品研发进展顺利，产品研发上市后将进入“蓝海市场”，有望迅速实现市场拓展。

4、阿片类药物引起的便秘（PB-1902）

（1）阿片类药物引起的便秘（OIC）的治疗路径

OIC 是长期使用阿片类药物最常见的不良反应，OIC 增加了疼痛患者的额外痛苦，明显降低患者的生活质量、影响患者治疗的依从性。OIC 的药物治疗方案包含泻剂、促动力药、促分泌药、微生态制剂、阿片受体拮抗剂等类别。中国阿片类药物相关性便秘治疗方案，见下图：



资料来源：《阿片类药物相关性便秘的诊疗》，弗若斯特沙利文

泻剂是治疗便秘最常用的药物，由于阿片类药物对胃肠道作用的特点是抑制小肠运动，因此多数患者对传统泻药治疗反应欠佳。传统泻药过度使用会使患者对一种甚至多种泻药产生耐受，并引起脱水、腹胀和皮炎等不良反应。促动力药使用过程中可能出现腹泻、腹痛、恶心和头痛等不良反应，多与微生态制剂及泻药共用，辅助排便。

然而，前述几个类别并非专门针对阿片类药物引起的便秘的药物。治疗 OIC 的理想药物应该既可以抑制外周阿片受体的作用改善便秘，同时又不影响阿片类药物的中枢镇痛效应。因此，既可以缓解阿片类药物引起的肠功能紊乱又不影响止痛作用，且使用便利的选择性阿片受体拮抗剂是 OIC 治疗药物研发的热点和方向。

（2）已上市产品的销售情况和竞争格局

2019 年，阿斯利康的 OIC 药物 Movantik 销售额为 0.96 亿美元；2020 年，Bausch 公司的 OIC 药物 Relistor 销售额为 1.18 亿美元；2020 年 BioDelivery 公司的 OIC 药物 Symproic 销售额为 1,470 万美元。

国内尚无阿片类药物受体拮抗剂口服剂型药物上市，已上市阿片类药物受体拮抗剂药物均为非选择性受体拮抗剂，并非专门针对阿片类药物引起的便秘的产品。

（3）临床阶段的管线数量和进展情况

目前，中国阿片类药物引起的便秘主要在研管线情况如下：

药物名称	申请人名称	临床进展	首次公示信息日期	批准机构
溴甲纳曲酮注射液	军事医学科学院毒物药物研究所/ 北京摩力克科技有限公司	III 期	2018/10/18	中国 NMPA
溴甲纳曲酮注射液	北京福瑞康正医药技术研究所	II 期	2015/7/6	中国 NMPA
M-02 胶囊	上海瀚迈生物医药科技有限公司	I 期	2021/4/2	中国 NMPA
溴甲纳曲酮注射液	沈阳亿灵医药科技有限公司	I 期	2018/7/2	中国 NMPA

资料来源：国家药品监督管理局药品审评中心、药物临床试验登记平台、弗若斯特沙利文。

注：表中不包含尚未在药物临床试验登记平台公示的项目。较长时间无进展的项目未列出。

M-02 胶囊即为 PB-1902，上海瀚迈生物医药科技有限公司为发行人控股子公司。

（4）产品上市后未来竞争格局

目前，市场上缺少既可以抑制外周阿片受体的作用改善便秘，同时又不影响阿片类药物的中枢镇痛效应的药物，存在未满足需求。公司 PB-1902 产品是目前国内唯一的小分子、口服阿片类受体拮抗剂，该产品不易透过血脑屏障，不影响阿片类药物的镇痛作用，对肠道阿片 μ 受体有高选择性，能有效缓解阿片类药物引起的便秘，同时又不影响阿片类药物的镇痛作用。此外，PB-1902 可以口服用药，极大提高患者使用便利性，符合 OIC 治疗理想药物的要求。预计 PB-1902 上市后将在治疗效果方面体现出口服、改善便秘效果明显、不易影响阿片类镇痛作用的优点和特性，能有效满足市场对口服便利、安全有效产品的需求。

5、先天性高胰岛素血症（PB-722）

（1）先天性高胰岛素血症的治疗路径

先天性高胰岛素血症（CHI）是一种遗传异质性内分泌疾病，以胰岛素过量分泌或不受血糖调控和反复发作的严重低血糖为主要特征，是新生儿期和婴儿早期严重和持续性低血糖的常见原因。2018 年 5 月 11 日，该疾病被列入国家卫生健康委员会等 5 部门联合制定的《第一批罕见病目录》。

该病治疗主要分为对症治疗、内科治疗和手术治疗。临床中针对于 CHI 治疗的药物非常有限，目前治疗先天性高胰岛素性低血糖血症的药物主要有二氮嗪、生长抑素类似物、胰高血糖素以及 KATP 通道的低分子校正剂等。二氮嗪是 CHI 的主要治疗药物，但常见的 KATP 离子通道突变（ABCC8 和 KCNJ11 突变）是患者二氮嗪治疗效果不佳的主要（82%）原因，二氮嗪在患者人群方面存在较大

的限制，且易导致多种不良反应发生。奥曲肽是一种生长抑素，一般在对二氮嗪治疗效果不佳的患者中使用。研究表明，过量使用奥曲肽可同时抑制胰高血糖素和生长激素从而导致更为严重的低血糖。此外，奥曲肽在长期使用过程中易产生耐药性。当前尚无专门针对先天性高胰岛素血症的药物，存在较大的临床未满足需求。

(2) 已上市产品的销售情况和竞争格局

目前，先天性高胰岛素血症全球无针对性药物。

(3) 临床阶段的管线数量和进展情况

目前，国内尚无先天性高胰岛素血症的临床研究启动，美国先天性高胰岛素血症主要在研管线情况如下：

药物名称	申请人名称	临床进展	首次公示信息日期	批准机构
Dasiglucagon	Zealand Pharma	III 期	2018/12/17	美国 FDA
XOMA 358	Rezolute; XOMA	II 期	2015/11/13	美国 FDA
HM15136	韩美药业	II 期	2021/2/1	美国 FDA
CSI-glucagon	Xeris Pharmaceuticals	II 期	2016/10/18	美国 FDA
Avexitide/Exendin(9-39)	Diva De Leon/ Eiger BioPharmaceuticals	I/II 期	2007/12/12	美国 FDA

资料来源：ClinicalTrials.gov、弗若斯特沙利文。

注：表中不包含尚未在药物临床试验登记平台公示的项目。较长时间无进展的项目未列出。

(4) 产品上市后未来竞争格局

相比于其他疾病领域，罕见病治疗药物的研发面临着更多的挑战。患者人群较为分散、对疾病发展史了解有限、已上市药物数量较少，都严重制约了罕见病药物的研发。包括 CHI 在内的罕见病治疗领域，目前仍存在较大的未满足需求，临床治疗中迫切需要更为安全有效的治疗药物。随着更多旨在推动罕见病药物研发的政策与计划出台，未来将会有助于罕见病药物研发。PB-722 已获得 FDA 孤儿药资格认定，预计 PB-722 上市后面临较好的市场竞争环境。

6、高尿酸血症及痛风领域（PB-1802）

(1) 高尿酸血症及痛风的治疗路径

《中国高尿酸血症与痛风诊疗指南（2019）》中指明在慢性，复发性以及难治性痛风患者中进行血尿酸水平的控制可以采用包括黄嘌呤氧化酶抑制剂、促尿酸排泄药物、重组尿酸酶制剂。具体如下图所示：



数据来源：《中国高尿酸血症与痛风诊疗指南（2019）》，弗若斯特沙利文分析

（2）已上市产品的销售情况和竞争格局

目前降尿酸药物主要有三大类，抑制尿酸形成的黄嘌呤氧化酶抑制剂，如别嘌醇、非布司他等；促肾脏尿酸清除药物，如苯溴马隆等；促进尿酸分解药物（尿酸酶），如普瑞凯西、拉布立酶（拉布立酶国外获批适应症为具有高危肿瘤溶解综合征的血液恶性肿瘤病人的急性高尿酸血症，尤其是化疗引起的高尿酸血症，不包括痛风）等。

根据弗若斯特沙利文分析，2020年中国痛风药物销售额约为27亿元，其中主要是非布司他。目前，促进尿酸分解药物普瑞凯西未在中国上市销售。公司国外同类产品Horizon公司的PEG化的尿酸酶Krystexxa（普瑞凯西）2020年销售额为4.1亿美金。

（3）临床阶段的管线数量和进展情况

目前，中国和美国高尿酸血症及痛风主要在研管线情况如下：

药物名称	申请人名称	临床进展	首次公示信息日期	批准机构
SHR4640	江苏恒瑞/上海恒瑞	III 期	2019/7/12	中国 NMPA
Dotinurad	卫材/富士药品	III 期	2021/9/8	中国 NMPA
SEL-212	Selecta Biosciences, Inc./三生制药	III 期	2020/8/14	美国 FDA
YL-90148	瓊黎药业	II 期	2020/8/3	中国 NMPA
HP501	海创药业	II 期	2020/8/7	中国 NMPA
RDEA3170(Verinura d)	阿斯利康/Ardea Biosciences, Inc.	II 期	2013/8/22	美国 FDA
SEL-037	Selecta Biosciences, Inc.	II 期	2016/11/9	美国 FDA
LC350189	LG 化学	II 期	2019/5/1	美国 FDA
SAP-001	珊顿医药	II 期	2019/8/1	美国 FDA
AR882	ArthroSi Therapeutics	II 期	2019/11/7	美国 FDA
ALLN-346	Allena Pharmaceuticals	II 期	2021/8/3	美国 FDA
XNW3009	信诺维医药	II 期	2021/3/10	中国 NMPA
ABP-671	新元素医药	I/IIa 期	2021/7/23	中国 NMPA
		I 期	2019/4/8	美国 FDA
D-0120	益方生物	Ib/IIa 期	2019/5/14	中国 NMPA
泰宁纳德	天津药物研究院	Ib 期	2021/10/19	中国 NMPA
FCN-207	复创医药	I 期	2020/9/30	中国 NMPA
SIM1909-13 片	先声药业	I 期	2020/12/31	中国 NMPA
HR091506 片	江苏恒瑞	I 期	2021/4/8	中国 NMPA
HZBio1	派金生物	I 期	2021/1/22	中国 NMPA
注射用聚乙二醇化尿酸氧化酶	修正生物	I 期	2021/7/27	中国 NMPA
聚乙二醇化重组假丝酵母尿酸氧化酶	三生制药	I 期	2019/7/8	中国 NMPA
重组尿酸氧化酶	杭州北斗	I 期	2019/9/17	中国 NMPA

资料来源：国家药品监督管理局药品审评中心、药物临床试验登记平台、ClinicalTrials.gov、弗若斯特沙利文。

注：表中不包含尚未在药物临床试验登记平台公示的项目。较长时间无进展的项目未列出。

（4）产品上市后未来竞争格局

已上市降尿酸药物在安全性和疗效上均存在一定的局限性。黄嘌呤氧化酶抑制剂别嘌醇在中国人群中使用，容易引起超敏反应，一旦发生，致死率高达 30%；非布司他为新一代黄嘌呤氧化酶抑制剂，安全性优于别嘌醇，但是临床中表现

出增加心血管事件风险；URAT1 抑制剂苯溴马隆虽然具有疗效，但存在一定的肝损伤，合并慢性肝病的高尿酸血症患者必须慎用。

尿酸酶可以通过分解尿酸，有效降低体内尿酸含量，减少尿酸结晶石的生成，从而达到治疗痛风的目的。相比于抑制尿酸生成和促进尿酸排泄的药物，尿酸酶治疗效果显著，可用于难治性痛风的治疗。

PB-1802 存在以下优势：1）疗效方面，PB-1802 在临床前的研究中显示出了显著降低尿酸的能力，PB-1802 在不同高尿酸血症临床前研究中展现出了显著降低尿酸的水平，且效果明显优于非布司他。2）降低免疫原性方面，PB-1802 通过 PEG 修饰充分覆盖蛋白的免疫决定簇，在保证药物活性的同时，降低产品免疫源性。PB-1802 在动物模型中重复多次给药后，产生抗药抗体的动物数量明显低于未经修饰的尿酸酶化合物，提示 PB-1802 能显著降低免疫源性。3）在给药方式上，PB-1802 单次给药疗效维持至少 5 天，提示未来 PB-1802 给药频率较低（每周给药或每两周给药）；PB-1802 可以采用皮下注射的方式，相比海外获批的 Pegloticase 需要静脉注射，PB-1802 能够极大提高患者的使用便利性。

综上，PB-1802 一方面能够为难治性痛风患者提供安全强效的尿酸酶产品，另一方面填补国内没有尿酸酶产品的市场空白。高尿酸血症及痛风的治疗仍存在对安全、强效降尿酸药物迫切的需求，预计 PB-1802 上市后将在治疗效果方面体现出强效、持久、安全性高、给药便捷的优点和特性，能有效满足市场对于有效安全便利的控制尿酸水平、降低痛风发作方面的需求。

7、阿尔兹海默症领域（PB-119）

（1）阿尔兹海默症的治疗路径

目前，尚未有特效药能治愈阿尔兹海默或者有效逆转疾病病程。当前治疗方案方面，根据《阿尔茨海默病的诊疗规范（2020 年版）》主要以减缓和改善认知及精神行为症状为主。

（2）已上市产品的销售情况和竞争格局

1993 年由辉瑞公司研发的一种胆碱酯酶抑制剂他克林上市，是第一款有

FDA 批准可用于治疗轻、中度老年痴呆的药物，后因肝毒性而退出市场。在我国，NMPA 在 2019 年批准了甘露特钠胶囊附条件上市。2021 年 6 月 7 日，美国 FDA 批准由渤健与卫材联合开发的 Aduhelm，但该产品是基于阿尔兹海默症临床替代终点结果获批，对于患者认知水平的改善还有待观察。目前，公开渠道未能检索到甘露特钠胶囊和 Aduhelm 的销售数据。

（3）临床阶段的管线数量和进展情况

根据弗若斯特沙利文的分析，目前全球共有超过 100 种药物正在推进阿尔兹海默症临床研究，其中 28 种进入临床 III 期，74 种进入临床 II 期。

研究发现，度拉糖肽、利拉鲁肽和司美格鲁肽（GLP-1 受体激动剂）具有改善阿尔兹海默症的潜力，口服司美格鲁肽已获 FDA 批准在美国进入 III 期临床研究。基于相关研究，公司正在开展 PB-119 针对阿尔兹海默症的临床前研究，以拓展产品在神经退行性领域的应用，以满足该疾病领域未被满足的巨大需求。

（4）产品上市后未来竞争格局

GLP-1 受体激动剂具有改善阿尔兹海默症的潜力。《糖尿病患者认知功能障碍专家共识》提出，GLP-1 受体激动剂有可能改善认知功能，在认知功能障碍患者的治疗中具有很好的应用前景。近年来，利拉鲁肽¹⁹、司美格鲁肽²⁰、度拉糖肽²¹等 GLP-1 受体激动剂在认知障碍患者中已显现出改善认知的作用，由于 GLP-1 受体激动剂在认知障碍患者中展现潜在疗效，相关企业相继开展针对阿尔兹海默症的临床研究。

目前，阿尔兹海默症的疾病治疗领域仍存在较大的未满足需求，迫切需要安全有效便利的治疗药物用于阿尔兹海默症的治疗。公司产品 PB-119 正在开展针对阿尔兹海默症的临床前药效研究，未来 PB-119 有望能够在国内实现阿尔兹海默症治疗的突破，满足广大患者的需求。若 PB-119 针对阿尔兹海默症研发成功

¹⁹ 一项为期 26 周的随机、双盲、安慰剂对照，平均年龄约 66 岁丹麦人群中的研究中，与安慰剂组相比，利拉鲁肽改善了轻度认知障碍患者（MCI）和阿尔兹海默症患者（AD）的葡萄糖代谢和认知功能。

²⁰ 在已经完成的针对 2 型糖尿病心血管安全性的三个临床 III 期研究（LEADER, SUSTAIN6, PIONEER6）中，通过汇总分析 15,820 例糖尿病患者，对其中 15 例经过药物治疗和 32 例安慰剂治疗的阿尔兹海默症患者进行数据总结和分析，发现利拉鲁肽和司美格鲁肽可降低患者认知水平衰退风险。

²¹ 一项在全球 24 个国家、随机、双盲安慰剂对照试验、为期 5.4 年的 REWIND 研究，证实度拉糖肽的长期治疗可能会减少 2 型糖尿病患者的认知障碍。

并实现上市，则预计其将面临广阔的“蓝海市场”。

（二）结合前述问题、慢性病治疗药品的市场导入期、医保和集中采购等行业政策，以及关于公司研发管线的进展情况和商业化时间表，对主要在研产品的市场空间进行测算，说明测算的具体过程

针对前述疾病领域，公司目前有多项在研管线分别处于临床及临床前阶段。结合《上海证券交易所科创板股票上市规则》12.4.2 条中有关公司上市之日起第 4 个完整会计年度适用的退市条件，公司对预计上市后第 4 个完整会计年度（2026 年）能够产生销售收入的核心在研产品的市场空间进行详细测算，并对其他产品管线市场空间进行简要测算，具体情况如下：

1、PB-119 中国和美国糖尿病适应症测算

目前，全球多家制药企业正在针对 GLP-1 受体激动剂开展糖尿病、肥胖、NASH/NAFLD、阿尔兹海默等相关的研究。GLP-1R 是目前新药研发最热门的靶点之一，且其所针对的适应症均是患病人数众多的大病种，目前全球糖尿病已有多个产品上市。PB-119 作为一款 GLP-1 受体激动剂，产品成药性和前景良好。公司已开展 PB-119 在糖尿病方面的临床研究，并积极推进产品其他适应症的潜在应用。

（1）PB-119 中国 2 型糖尿病适应症测算

1）临床研究进度

目前，PB-119 中国 2 型糖尿病管线已进入 III 期临床研究，预计 2023 年完成 III 期临床研究，2024 年产品获批上市。

2）目标市场人数

根据弗若斯特沙利文分析，到 2030 年，我国 2 型糖尿病患者人数将达到 1.68 亿人，届时诊断率约 73.5%，治疗率约 74.9%，预计约有 0.92 亿人使用药物治疗 2 型糖尿病。

3）产品定价和医保政策

目前，已上市的四款周剂型 GLP-1 类药物的产品定价情况下：

商品名	百达扬	度易达	诺和泰	孚来美
通用名	注射用艾塞那肽微球	度拉糖肽注射液	司美格鲁肽注射液	聚乙二醇洛塞那肽注射液
生产厂家	阿斯利康	礼来制药	诺和诺德	豪森制药
进入医保前价格	496 元/2mg/支	420 元/支	1,904 元/支	395 元/0.2mg/支
首次进入医保价格	未进入医保	149 元/支	未进入医保	187 元/0.2mg/支

注：产品有多个规格的按最大规格统计。

在产品定价方面，可参考孚来美（聚乙二醇洛塞那肽注射液）的产品定价规律：

①单价上，孚来美上市时单价为 395 元/支，按最大剂量每月需 4 支，月治疗费用为 1,580 元/支。首次进入医保后，孚来美其价格为 187 元/支，降幅 52.7%。

②公司产品上市时，需考虑同类产品后续医保续约潜在的降价风险。公司产品预计 2024 年上市销售，预计参加 2025 年医保谈判。公司预计届时以孚来美为代表的同类产品定价可能已经历多轮降价。目前，参加过 2 次医保谈判的 GLP-1 类药物利拉鲁肽注射液（诺和力）在第二次续约谈判时降价 17%。公司假设孚来美在未来每 2 年参加的续约谈判中，会在前次降价的基础上每次再降 17%，测算其产品单价变化如下：

孚来美产品单价预测	2021A	2022E	2023E	2024E	2025E	2026E
单价（元/支）	187	187	155	155	129	129

注：医保谈判中产品定价考虑因素较多，受产品必要的成本和利润因素的影响，一般首轮谈判降价后，产品后续产品降价空间有限。上述孚来美连续降价的测算是发行人作出的，不代表相关厂商未来实际议价的情况。

③公司产品 PB-119 在医保谈判过程中预计也会参考其他 GLP-1 类产品的价格变化趋势。公司预计首次参加医保谈判降价 52.7%，在未来每 2 年参加的续约谈判中，会在前次降价的基础上每次再降 17%。

④公司产品上市后的定价策略需充分考虑届时同类产品的定价以及首次医保谈判较大幅度降价的问题，由此推算公司产品上市时定价为 250-500 元/支。若按照 300 元/支进行测算，预计 2025 年参加医保谈判后定价为 142 元/支，该价格适用于 2026 年和 2027 年的产品市场定价。公司假设以后年度保持每 2 年降价

17%，则 PB-119 产品未来定价预测如下：

PB-119 国内单价预测	2024E	2025E	2026E	2027E	2028E	2029E	2030E
单价（元/支）	300	300	142	142	118	118	98

4) 产品导入和市场空间

慢性疾病药物由于患者需长期用药，因此进入医保目录是产品导入阶段的重要影响因素。2020 年 9 月 1 日《基本医疗保险用药管理暂行办法》实施后，医保目录原则上每年调整一次，这有利于慢性病药物缩短导入期，在降低患者治疗费用负担的同时推动产品销售增长。以 GLP-1 类药物为例，国内已上市的 GLP-1 类药物（不含艾塞那肽微球）目前均已纳入医保，且医保改革后新上市品种均在上市次年纳入医保目录。当前我国医保目录调整方案通常于下半年出台，因此 PB-119 在获批上市当年（2024 年）即有机会申请纳入医保目录并于 2025 年正式纳入医保目录。保守情形下，PB-119 可参加 2025 年医保谈判并于 2026 年正式纳入医保目录。由于上市品种较少、尚无仿制药物上市，目前 GLP-1 类药物尚未纳入集中采购目录，均为谈判议价形式纳入医保目录。

进入医保目录后，一般产品即可快速增长。PB-119 同类产品孚来美 2020 年销售额约 1.2 亿元。根据安捷证券 2021 年 9 月访谈翰森制药（3692.HK，孚来美系该公司旗下产品）管理层后披露的证券研究报告，孚来美 2021 年进入医保目录后，该公司管理层预测孚来美 2025 年销售额为 25 亿元。发行人管理层预计，按照进入医保乙类目录报销 80%的比例测算，未来 PB-119 患者每月负担的治疗费用在 100 元左右，患者经济负担大大减小，有利于公司产品快速市场导入。公司预计 2025 年产品上市销售的第一个完整年度市场渗透率为 0.02%（折合用药一年的患者约 1.3 万名），进入医保目录后，市场渗透率逐步增长到 2030 年的 0.65%。

具体测算如下：

测算项目	2024E	2025E	2026E	2027E	2028E	2029E	2030E
2 型糖尿病适应症-中国							
（1）中国 2 型糖尿病患者数量（亿人）	1.46	1.50	1.53	1.57	1.61	1.64	1.68
（2）诊断率	59.8%	61.8%	64.0%	66.3%	68.6%	71.0%	73.5%

(3) 治疗率	69.3%	70.2%	71.1%	72.0%	73.0%	73.9%	74.9%
(4) 药物治疗的患者数量= (1) * (2) * (3) (万人)	6,048	6,512	6,963	7,491	8,054	8,603	9,243
(5) 目标市场渗透率	0.01%	0.02%	0.15%	0.25%	0.40%	0.50%	0.65%
(6) 使用 PB-119 治疗的人 数= (4) * (5) (万人)	0.6	1.3	10.4	18.7	32.2	43.0	60.1
(7) 产品单价 (元/支)	300	300	142	142	118	118	98
(8) 年治疗总费用= (7) * 支数*治疗月数 (万元)	0.36	1.44	0.68	0.68	0.57	0.57	0.47
(9) PB-119 糖尿病适应症销 售额= (6) * (8) (亿元)	0.22	1.88	7.12	12.76	18.25	24.37	28.26

注：销售首年月数按 3 个月计。

(2) PB-119 美国 2 型糖尿病适应症测算

1) 临床研究进度

目前，PB-119 美国 2 型糖尿病管线已完成 II 期临床研究，预计 2025 年完成 III 期临床研究，2026 年产品获批上市。

2) 目标市场人数

根据 IDF 的研究，到 2030 年，美国糖尿病患者大约 3,440 万左右，按 90% 计算其 2 型糖尿病患者人数约 3,100 万人。根据弗若斯特沙利文分析，届时美国诊断率约 87%，治疗率约 82%，预计约有 0.22 亿人使用药物治疗 2 型糖尿病。

3) 产品定价和医保政策

因美国将处方药都纳入医保支付范畴，且对创新药物实施动态调整，故当新药获 FDA 批准后，药品持有人可与保险公司协商确定药品报销方式，达成协议后 6 个月左右药品即可进入报销目录。因此 PB-119 有望于 2027 年纳入美国保险报销目录。

定价方面，目前美国已上市周剂型 GLP-1 类药物司美格鲁肽（Ozempic）月治疗费用为 851.60 美元。公司参考其定价，并结合产品在国内的定价、美国医保政策、市场竞争情况、公司市场策略等，预计上市后产品定价在 120-240 美元/支，假设 PB-119 上市时定价为 150 美元/支，月治疗费用为 600 美元。

4) 产品导入和市场空间

Robey 等人（2017）的研究²²发现，新药平均约 6 年达销售峰值。因此，预计 PB-119 于 2032 年左右达到销售峰值。预计 PB-119 在美国市场进入保险目录后进入销售放量阶段，同时充分考虑美国 2 型糖尿病市场的竞争情况和初创型公司在美国市场进行商业化的挑战，预计 PB-119 在美国市场的渗透率低于国内市场，2030 年约为 0.25%。

具体测算如下：

测算项目	2026E	2027E	2028E	2029E	2030E
2 型糖尿病适应症-美国					
（1）美国 2 型糖尿病患者数量（亿人）	0.30	0.30	0.30	0.31	0.31
（2）诊断率	82%	83%	84%	85%	87%
（3）治疗率	80%	81%	81%	82%	82%
（4）药物治疗的患者数量=（1）*（2）*（3）（万人）	1,949	2,010	2,073	2,138	2,207
（5）目标市场渗透率	0.01%	0.05%	0.11%	0.18%	0.25%
（6）使用 PB-119 治疗的人数=（4）*（5）（万人）	0.20	1.09	2.35	3.82	5.52
（7）产品单价（美元/支）	150	150	150	150	150
（8）年治疗总费用=（7）*支数*治疗月数（万美元）	0.36	0.72	0.72	0.72	0.72
（9）PB-119 糖尿病适应症销售额=（6）*（8）*汇率（亿元）	0.47	5.08	11.01	17.88	25.83

注：销售首年月数按 6 个月计。美元汇率按 6.5 人民币/美元取值。

2、PB-201 中国糖尿病适应症测算

1）临床研究进度

目前，PB-201 中国 2 型糖尿病管线已进入 III 期临床研究，预计 2024 年完成 III 期临床研究，2026 年产品获批上市。

此外，公司目前正在申请 PB-201 中国 1 型糖尿病适应症临床试验。本次测算中，暂不考虑 PB-201 治疗 1 型糖尿病的市场空间。

2）目标市场人数

根据弗若斯特沙利文分析，到 2030 年，我国 2 型糖尿病患者人数将达到 1.68

²² Robey, S., David, F. Drug launch curves in the modern era. Nat Rev Drug Discov 16, 13–14 (2017)。下同。

亿人，届时诊断率约 73.5%，治疗率约 74.9%，预计约有 0.92 亿人使用药物治疗 2 型糖尿病。

3) 产品定价和医保政策

目前，尚无 GKA 类同类产品上市，华领医药的 Dorzagliatin 产品目前尚在 NDA 过程中，尚未定价。因此，在本次测算中 PB-201 参考同类片剂降糖药物。目前，除近年来上市的降糖药物外，主要降糖药物均已上市多年，部分较早进入医保目录的产品，近年来又被纳入国家集中采购目录，因此整体定价较低。PB-201 系 GKA 类产品，属于创新靶点品种，且同类产品较少。因此，产品上市后、进入医保前，公司将制定相对较高的产品定价，以应对国家医保局后续议价。考虑前述情况，公司预计 PB-201 进入医保目录前产品月治疗费用约为 400-800 元，本次测算中暂按 500 元/月治疗费用进行测算。进入医保目录后首次降价降幅 52.7%，二次降价 17%。

公司预计 PB-201 在获批上市当年（2026 年）即有机会申请纳入医保目录并于 2027 年正式纳入医保目录。保守情形下，PB-201 可参加 2027 年医保谈判并于 2028 年正式纳入医保目录。由于上市品种较少、尚无仿制药物上市，预计 GKA 类药物不会纳入集中采购目录，为谈判议价形式纳入医保目录。

4) 产品导入和市场空间

PB-201 的适应症与 PB-119 基本相同，其市场导入过程与 PB-119 相似。公司预计 2027 年产品上市销售第一个完整年度市场渗透率为 0.04%，进入医保后，市场渗透率逐步增长到 2030 年的 0.5%。

PB-201 市场空间具体测算具体如下：

测算项目	2026E	2027E	2028E	2029E	2030E
PB-201：2 型糖尿病适应症-中国					
(1) 中国 2 型糖尿病患者数量（亿人）	1.53	1.57	1.61	1.64	1.68
(2) 诊断率	64.0%	66.3%	68.6%	71.0%	73.5%
(3) 治疗率	71.1%	72.0%	73.0%	73.9%	74.9%
(4) 药物治疗的患者数量= (1) * (2) * (3) (万人)	6,963	7,491	8,054	8,603	9,243

(5) 目标市场渗透率	0.01%	0.04%	0.25%	0.35%	0.50%
(6) 使用 PB-201 治疗的人数= (4) * (5) (万人)	0.7	3	20	30	46
(7) 月治疗费用 (元)	500	500	237	237	196
(8) 年治疗总费用= (7) * 治疗月数 (万元)	0.30	0.60	0.28	0.28	0.24
(9)PB-201 糖尿病适应症销售额= (6) * (8) (亿元)	0.21	1.80	5.71	8.55	10.89

注：本次测算中，暂不考虑 PB-201 治疗 1 型糖尿病的市场空间。销售首年月数按 6 个月计。

3、PB-1902 中国阿片类药物引起的便秘适应症测算

1) 临床研究进度

目前，PB-1902 中国阿片类药物引起的便秘适应症管线处于 I 期临床研究，预计 2023 年完成 III 期临床研究，2024 年产品获批上市。

2) 目标市场人数

根据弗若斯特沙利文分析，到 2030 年，我国阿片类药物引起的便秘患者人数将达到约 670 万人，届时诊断率约 50%，治疗率约 77%，预计约有 259 万人使用药物治疗阿片类药物引起的便秘。

3) 产品定价和医保政策

国内尚无阿片类药物受体拮抗剂口服剂型药物上市，尚无直接对标产品。参考国外 Movantik 月治疗费用 392 美元和 Symproic 月治疗费用 423 美元，按 OECD 国家 2020 年购买力平价指标（PPP）4.186 人民币/美元折算，月治疗费用约为 1,800 元左右。PB-1902 产品上市后将是国内唯一的口服制剂，PB-1902 上市时的月治疗费用拟定为 4,000 元。

鉴于 PB-1902 主要用于治疗疼痛病人使用阿片类药物引起的便秘，因此，测算中暂不考虑进入医保目录的影响。

4) 产品导入和市场空间

考虑到产品市场需求和竞争情况，公司预计 2025 年上市销售第一个完整年度市场占有率为 1.8%（约 3 万患者），2030 年市场占有率逐步增长到 5.4%。

PB-1902 市场空间具体测算具体如下：

测算项目	2024E	2025E	2026E	2027E	2028E	2029E	2030E
PB-1902：阿片类药物引起的便秘适应症-中国							
（1）中国阿片类药物引起的便秘患者数量（万人）	470	500	530	560	600	630	670
（2）诊断率	44%	45%	46%	47%	48%	49%	50%
（3）治疗率	73%	74%	74%	75%	76%	77%	77%
（4）中国阿片类药物引起的便秘患者药物治疗数量=（1）*（2）*（3）（万人）	151	166	181	198	218	236	259
（5）目标市场渗透率	0.5%	1.8%	3.5%	4.2%	4.7%	5.2%	5.4%
（6）使用 PB-1902 治疗的人数=（4）*（5）（万人）	0.8	3.0	6.3	8.3	10.3	12.2	14.1
（7）年治疗总费用（万元）	0.40	0.40	0.40	0.40	0.40	0.40	0.40
（8）PB-1902 阿片类药物引起的便秘适应症销售额=（6）*（7）（亿元）	0.30	1.19	2.54	3.32	4.11	4.89	5.63

注：考虑到疼痛病人的用药周期，保守计算，年治疗费用计算 1 个月的用量。

4、其他在研管线情况

除前述管线外，公司其他在研管线市场空间简要测算如下²³：

²³ 鉴于目前 PB-119 阿尔兹海默适应症项目目前处于临床前研究阶段，公司暂未对 PB-119 阿尔兹海默适应症市场空间进行测算。

管线	项目	具体说明
PB-119 中国肥胖适应症	公司产品临床进展	目前，PB-119 肥胖适应症已获得国内临床许可，即将开始 I 期临床研究，公司预计产品于 2027 年左右能够获批上市。
	目标患者人数	根据弗若斯特沙利文分析，到 2030 年，我国肥胖患者人数将达到 3.29 亿人，届时诊断率约 94.6%，治疗率约 1.2%，预计约有 379 万人使用药物治疗肥胖。
	目标市场渗透率	由于目前国内尚无上市销售的安全、有效、依从性好的减重药物，公司产品所针对的减重市场需求巨大。目前 GLP-1 受体是减重适应症开发的热门靶点。充分考虑目前相关产品的上市时间、依从性等差异，公司预计 2030 年公司产品的市场渗透率为 1.2%（折算为用药满一年的患者）。
	年治疗费用	诺和诺德生产的周剂型 GLP-1 类减重药物司美格鲁肽 Wegovy 在美国的销售单价为 1,349.02 美元/盒（维持剂量阶段，共 4 支 2.4mg/0.75mL 注射液，每月 4 支）。根据 Wegovy 药品说明书，患者一个月的药物用量为 3mL，即患者每月治疗费用为 1,349.02 美元。根据经济合作与发展组织（OECD）公布的 2020 年购买力平价指标（PPP）4.186 人民币/美元对 Wegovy 销售单价进行折算，Wegovy 的每月治疗费用为人民币 5,647 元。参考这一定价，预计 PB-119 国内肥胖症每月治疗费用为 4,000-8,000 元左右，测算假设为 5,600 元左右，每支定价 1,400 元，年治疗费用 6.72 万元。目前，我国尚未将肥胖症药物纳入医保，因此暂时不考虑进入医保的影响。
	2030 年销售额（亿元）	$379 \times 1.2\% \times 6.72 = 30.6$
PB-718 美国 NASH 适应症	公司产品临床进展	目前，PB-718 在美国正在进行 NASH I 期临床研究，预计 2026 年完成 III 期临床研究，2027 年产品获批上市。
	目标患者人数	Chris Estes 等人（2018）测算美国 2015 年 NAFLD 和 NASH 患者数量分别为 8,310 万人和 1,652 万人，到 2030 年美国 NAFLD 和 NASH 患者数量分别为 1.01 亿人和 2,700 万人。根据弗若斯特沙利文分析，到 2030 年美国 NASH 诊断率约 40%，治疗率约 16%，由此计算预计约有 177 万人得到药物治疗。
	目标市场渗透率	Robey 等人（2017）的研究认为，新药平均约 6 年达销售峰值。因此，预计 PB-718 于 2033 左右达到销售峰值。预计 PB-718 在美国市场进入保险目录后进入放量销售阶段，同时充分考虑美国药物市场的竞争情况和初创型公司在美国市场进行商业化的挑战，预计 2030 年 PB-718 在美国市场的渗透率约为 1.2%（折算为用药满一年的患者）。
	年治疗费用	根据 Jamie O'Hara（2020）的研究，2018 年，美国 NASH 相关的患病成本包括直接医疗成本、直接非医疗成本和间接成本。其中，直接医疗成本平均为 4,881 欧元（约 5,613 美元），直接医疗成本中药物治疗成本平均为 2,240 欧元（约 2,576 美元）。由此，考虑美国患者每年的患病成本，公司预计 PB-718 上市后年治疗费用为 1.44 万美元左右，即 300 美元/支左右。因美国将处方药都纳入医保支付范畴，且对创新药物实施动态调整，故当新药获 FDA 批准后，药品持有人可与保险公司协商确定药品报销方式，达成协议后 6 个月左右药品即可进入报销目录。因此 PB-718 有望于 2028 年纳入美国保险报销目录。

管线	项目	具体说明
	2030 年销售额（亿元）	$177*1.2\%*1.44*6.5=19.8$
PB-718 中 国 NASH 适应症	公司产品临床进展	目前，PB-718 中国 NASH 适应症管线计划 2022 年开展 I 期临床研究，2028 年产品获批上市。
	目标患者人数	根据弗若斯特沙利文分析，到 2030 年，我国 NASH 患者人数将达到 5,550 万人，届时诊断率约 6.6%，治疗率约 6.0%，由此计算预计约有 22 万人得到药物治疗。
	目标市场渗透率	由于目前国内尚未上市安全、有效、依从性好的 NASH 治疗药物，公司产品所针对的 NASH 治疗市场需求巨大。目前 GLP-1 受体是 NASH 适应症开发的热门靶点。充分考虑产品潜在市场需求，公司预计 2030 年公司产品的市场渗透率为 10%（折算为用药满一年的患者）。
	年治疗费用	PB-718 国内产品定价将考虑美国产品定价，结合购买力平价指数及国内市场情况，预计为 1,600 元/支左右，年治疗费用为 7.68 万元左右。治疗 NASH 的产品未来有望纳入医保目录报销。本次测算中暂不考虑医保的影响。
	2030 年销售额（亿元）	$22*10\%*7.68=16.8$
PB-718 美 国 肥 胖 适 应 症	公司产品临床进展	目前，PB-718 在美国正在进行 NASH 临床 I 期研究，公司管理层计划该试验完成后，直接申请 PB-718 肥胖 2 期临床试验。公司预计 2026 年完成 3 期临床研究，2027 年产品获批上市。
	目标患者人数	根据弗若斯特沙利文分析，到 2030 年，美国肥胖患者人数将达到 1.75 亿人，届时诊断率约 93.8%，治疗率约 1.4%，预计约有 228 万人药物治疗肥胖。
	目标市场渗透率	Robey 等人（2017）的研究认为，新药平均约 6 年达销售峰值。因此，预计 PB-718 于 2033 左右达到销售峰值。预计 PB-718 在美国市场进入保险目录后进入放量销售阶段，同时充分考虑美国药物市场的竞争情况和初创型公司在美国市场进行商业化的挑战，预计 2030 年 PB-718 在美国市场的渗透率约为 0.8%（折算为用药满一年的患者）。
	年治疗费用	PB-718 的定价策略与 PB-119 定价策略相似。参考诺和诺德生产的周剂型 GLP-1 类减重药物司美格鲁肽 Wegovy 在美国的销售单价（月治疗费用 1,349.02 美元），PB-718 美国定价每支定价 300 美元左右，月治疗费用 1,200 美金左右。
	2030 年销售额（亿元）	$228*0.8\%*1.44*6.5=17.1$
PB-718 中 国 肥 胖 适 应 症	公司产品临床进展	目前，PB-718 中国肥胖适应症管线处于 IND 准备阶段，预计 2027 年完成 3 期临床研究，2028 年产品获批上市。
	目标患者人数	根据弗若斯特沙利文分析，到 2030 年，我国肥胖患者人数将达到 3.29 亿人，届时诊断率约 94.6%，治疗率约 1.2%，预计约有 379 万人药物治疗肥胖。

管线	项目	具体说明
	目标市场渗透率	由于目前国内尚未上市安全、有效、依从性好的减重药物，公司产品所针对的减重市场需求巨大。目前 GLP-1 受体是减重适应症开发的热门靶点。充分考虑目前相关产品的上市时间、依从性等差异，公司预计 2030 年公司产品的市场渗透率为 1.0%（折算为用药满一年的患者）。
	年治疗费用	PB-718 的定价策略与 PB-119 定价策略相似。参考诺和诺德生产的周剂型 GLP-1 类减重药物司美格鲁肽 Wegovy 在美国的销售单价，PB-718 国内肥胖症每月治疗费用约在 6,400 元左右，每支定价 1,600 元左右。目前，我国尚未将肥胖症药物纳入医保，因此暂时不考虑进入医保的影响。
	2030 年销售额（亿元）	$379 \times 1\% \times 7.68 = 29.1$
PB-722 先天性高胰岛素血症适应症	公司产品临床进展	目前，PB-722 先天性高胰岛素血症适应症管线处于临床前研究阶段，公司即将申请美国 IND，后续公司拟开展全球多中心临床研究，产品预计 2027 年完成 3 期临床研究，2027 年产品获批上市。
	目标患者人数	根据弗若斯特沙利文分析，到 2030 年，全球先天性高胰岛素血症患者人数将达到约 17 万人。根据美国罕见疾病组织（NORD, National Organization for Rare Disorders），大约 60% 的新生儿在出生后第一个月被诊断为高胰岛素血症，30% 的孩子在出生后 1 年被诊断，剩余的在 1 年以后被诊断。预计诊断率和治疗率分别为 71% 和 84%，即目标市场约 10 万人。
	目标市场渗透率	先天性高胰岛素血症是一种遗传性罕见疾病，已被收入中国《第一批罕见病目录》，当前中国尚无针对先天性高胰岛素血症的安全、有效药物，且 PB-722 已获得孤儿药认定。公司产品上市后有望帮助全球 CHI 患者获得治疗药物。若产品成功上市，则市场开发难度不大。预计 2030 年产品市场渗透率为 10%。
	年治疗费用	基于目前尚无同类别药物上市，尚无可参考产品价格。常用的奥曲肽（价格约为 650 元/0.1mg/1ml）也没有先天性高胰岛素血症的适应症。考虑到罕见病患者数量、研发周期和成本、后期的医患教育等，公司参考其他罕见病定价，预计 PB-722 上市后月治疗价格约 1 万元左右。由于全球各国医保/商保政策不一，预测时暂不考虑医保对价格的影响。罕见病一般患者治疗费用较高，产品上市后一般会与慈善基金会合作，对患者进行资助。
	2030 年销售额（亿元）	$10 \times 10\% \times 12 = 12$
PB-1802 中国高尿酸血症及痛风适应症	公司产品临床进展	目前，PB-1802 中国高尿酸血症及痛风适应症管线处于临床前研究阶段，预计 2027 年完成 III 期临床研究，2028 年产品获批上市。
	目标患者人数	根据弗若斯特沙利文分析，到 2030 年，我国痛风患者人数将达到约 5,220 万人，届时诊断率约 51%，治疗率约 56%，预计约有 1,491 万人使用药物治疗痛风。本次测算中，暂不考虑高血尿酸患者对应的市场。
	目标市场渗透率	PB-1802 属于慢性病药物。进入医保目录后，公司预计 2030 年其渗透率为 3%。

管线	项目	具体说明
	年治疗费用	PB-1802 是全新机制尿酸酶类药物，目前国内尚无对标上市产品。考虑到产品的疗效、安全性、依从性等方面的优势，参考国外已上市尿酸酶药物普瑞凯希（Pegloticase，每月约 5 万美金）与非布司他（Febuxostat，每月约 200-300 美金）的相对定价，公司预计 PB-1802 上市后产品定价为每月治疗费用（进入医保前）800-1,200 元，治疗 3 个月费用为 2,400-3,600 元。测算时，按 3,000 元计算。 与其他慢病药物相似，预计 PB-1802 在获批上市当年（2028 年）即有机会申请纳入医保目录并于 2029 年正式纳入医保目录。保守情形下，PB-1802 可参加 2029 年医保谈判并于 2030 年正式纳入医保目录。在纳入形式方面，预计系谈判议价形式纳入医保目录，医保降价幅度为 50%。 保守计算，年治疗费用计算 3 个月的用量。
	2030 年销售额（亿元）	$1491 \times 3\% \times 0.30 \times 50\% = 6.7$

（三）说明测算所引用的底层外部数据、使用的模型、所依据的假设及引用的参数的来源是否谨慎、准确、客观、充分

公司针对核心在研药品的市场空间测算所采用的测算模型为以产品适应症对应患者人群作为测算起点，通过测算目标患者人数、市场渗透情况、年治疗费用等逐步进行预测。

①目标患者人数。公司根据药品适应症情况确定患者人群，确定患者人数后，进一步分析患者未来年度的诊断率和治疗率。患者人群数量、诊断率、治疗率主要来源于弗若斯特沙利文的研究报告及公开流行病学调查研究。

产品某适应症目标患者人数=某疾病患病总人数*诊断率*治疗率

②市场渗透情况。市场渗透情况主要基于目前某疾病目前已上市药物、在研药物的数量、产品特点、竞争优势等因素综合判断。同时，结合公司产品上市和市场开发进度，以及进入医保等因素，综合预测未来产品市场渗透率变化情况。

③年治疗费用。市场已有产品上市的情况下，年治疗费用主要根据已上市产品的定价、产品优劣势及公司未来营销策略等因素综合考虑；市场尚无产品上市的情况下，年治疗费用主要根据患者患病成本、患者支付能力及公司未来营销策略等因素综合考虑。

④产品销售收入。某产品销售收入= Σ 产品某适应症目标患者人群*市场渗透率*年治疗费用。

前述测算中，所引用的外部数据均出自政府机构或行业协会发布的文件、行业研究报告、公开发表的论文等资料。公司对所依据的假设及引用的参数的来源进行了交叉复核验证，具备合理性。公司关于产品市场空间的测算谨慎、准确、客观、充分。

（四）市场上是否存在与公司主要产品适应症相同、运作机理相同或类似的竞品，但其销售情况较差的情形，若存在，说明公司自身产品市场空间优于竞品的其他明确、可靠证据

1、PB-119

（1）糖尿病领域

PB-119 属于 GLP-1 类药物，目前国内已上市 GLP-1 类糖尿病药物共 7 款，其销

售情况如下：

类别	药品	2020 年国内销售额（亿元）	用药频率
短效药物	利拉鲁肽	12.0	每日一次
	贝那鲁肽	0.1	每日三次
	艾塞那肽	0.7	每日两次
	利司那肽	0.3	每日一次
长效药物	艾塞那肽微球	0.2	每周一次
	度拉糖肽	1.9	每周一次
	聚乙二醇洛塞那肽	1.2	每周一次
	司美格鲁肽	-	每周一次

数据来源：弗若斯特沙利文，公开披露资料。司美格鲁肽为 2021 年国内获批上市，故无 2020 年销售数据。

从上表可以看出，2020 年短效药物中利拉鲁肽销售情况较好，这主要得益于其国内市场开发时间及进入医保时间（2017 年）较早。贝那鲁肽、艾塞那肽、利司那肽产品销售额相对较低，主要在于其进入医保时间较晚（三个品种为 2020 年或 2021 年才进入医保销售），且产品注射频次较多。后续长效周剂型药物上市后，对短效市场开发构成挑战。

长效药物中，除艾塞那肽微球以外，其余产品均在中国或在美国销售较好。据报道，微球技术易产生注射部位反应（瘙痒、硬结、红斑），可能成为艾塞那肽微球销售情况不好的因素之一。度拉糖肽和聚乙二醇洛塞那肽系长效周剂型产品，每周用药一次，两款产品均于 2019 年才获批上市，但其 2020 年销售金额均已过亿元，预计两款产品 2021 年进入医保目录后其销量会进一步增长，不存在上市后销售情况较差的情形。

全球糖尿病药物市场中，长效 GLP-1 也销售情况较好。根据各公司披露的定期报告，2020 年礼来的周剂型 GLP-1 类药物 Trulicity（度拉糖肽）销售为 51 亿美元（约 309 亿元）；诺和诺德的周剂型 GLP-1 类药物 Ozempic（司美格鲁肽糖尿病适应症）销售为 212 亿丹麦克朗（约 227 亿元），日剂型 GLP-1 类药物 Victoza（利拉鲁肽糖尿病适应症）销售为 187 亿丹麦克朗（约 201 亿元）。根据弗若斯特沙利文的分析，2020 年 Trulicity、Ozempic 分别为全球糖尿病药物（包含所有口服、注射降糖药物）销售排名第 1 和第 4 的品种，Victoza 排名第 6。Victoza 整体销售情况良好，但销售额已被周剂型品种超过。

由此可见，短效药物受制于进入医保时间和用药频率，部分药物市场拓展不佳。除微球药物外，其他周剂型长效 GLP-1 类药物销售情况良好。公司产品 PB-119 属于长效周剂型产品，用药时无需滴定，依从性较好，且未采用微球技术，预计产品上市后不会存在销售情况较差的情形。

（2）肥胖症领域

全球减重药物市场中，诺和诺德的 GLP-1 类药物 Saxenda（利拉鲁肽减重适应症）和 Wegovy（司美格鲁肽减重适应症）针对肥胖适应症已前后在美国上市获批。2020 年 Saxenda 销售为 56 亿丹麦克朗（约合 60 亿人民币）；Wegovy 2021 年获批上市，目前尚无其销售数据。作为周剂型制剂，公司预计该产品销售情况良好。

2、PB-201

目前，全球市场尚无与 PB-201 相同靶点药物上市销售。

3、PB-1902

目前，PB-1902 目标中国市场尚无与 PB-1902 相同靶点药物上市销售。

国外市场上，2019 年，阿斯利康的 OIC 药物 Movantik 销售额为 0.96 亿美元；2020 年 BioDelivery 公司的 OIC 药物 Symproic 销售额为 1,470 万美元；2020 年，Bausch 公司的 OIC 药物 Relistor 销售额为 1.18 亿美元。2020 年 Symproic 销售金额较少主要系该产品于 2017 年获批上市，2019 年 4 月由 BioDelivery 获得美国商业化权利，2020 年为其商业化的第二年。

4、PB-718

目前，针对 NASH 和肥胖治疗领域尚无 GLP-1 受体和胰高血糖素受体双靶点药物上市。而在 GLP-1 单靶点方面，诺和诺德的 GLP-1 类药物 Saxenda（利拉鲁肽减重适应症）和 Wegovy（司美格鲁肽减重适应症）针对肥胖适应症已前后在美国上市获批。2020 年 Saxenda 销售为 56 亿丹麦克朗（约合 60 亿人民币）；Wegovy 2021 年获批上市，目前尚无其销售数据。作为周剂型制剂，公司预计该产品销售情况良好。

5、PB-722

目前，全球市场尚无与 PB-722 相同靶点药物上市销售。

6、PB-1802

目前，促进尿酸分解药物普瑞凯西未在中国上市销售。公司国外同类产品 Horizon 公司的 PEG 化的尿酸酶 Krystexxa（普瑞凯西）2020 年销售额为 4.1 亿美金。该产品销售情况良好。

二、保荐机构核查

（一）核查程序

就上述事项，保荐机构履行了以下核查程序：

1、访谈高级管理人员，了解公司产品管线布局、产品研发阶段、核心在研产品的潜在患者市场容量、当前已有竞品的市场占有情况，了解管理层对产品市场空间测算的具体过程；

2、查阅行业监管部门发布的报告、行业研究资料和统计资料，取得了弗若斯特沙利文等机构发布的行业研究报告。查阅文献资料，了解相关疾病的治疗路径。检索相关治疗领域在研管线情况。比较公司及相关竞品的优劣势；

3、就发行人市场空间分析逻辑、模型参数、测算过程进行验证。根据测算模型及取得的相关参数测算相关产品的市场空间，验证管理层的预测是否谨慎、准确、客观、充分；

4、检索与公司主要产品适应症相同、运作机理相同或类似的竞品的销售情况，分析相关产品竞争优势及商业化的情况。

（二）核查意见

经核查，保荐机构认为：

1、发行人对核心产品市场空间的预测所使用的数据来源、假设依据、模型参数分析逻辑和支持证据及相应测算谨慎、准确、客观、充分；

2、公司基于产品特点、市场竞争情况对相关产品的未来能够取得的市场空间进行了测算，充分考虑了相关产品适应症的流行病学特征、相关产品及主要竞品的临床开发进度、产品竞争优势、竞品销售价格、医保谈判降价幅度等因素的影响，相关参数假设较为谨慎，市场空间测算具备合理性。公司符合“市场空间大”的上市条件。

问题 3.关于临床试验进展

根据招股说明书，发行人目前进入 II 期临床及以后阶段的产品仅有 PB-119，目前正在开展单药治疗 2 型糖尿病和联合二甲双胍治疗 2 型糖尿病的 III 期临床研究，预计于 2024 年提交 NDA；联合 SGLT2i 和联合胰岛素的两项试验预计于 2025 年提交 NDA。除 PB-119 外，其他产品中进度最快的，根据发行人预计，2026 年尚处于 III 期临床阶段。

请发行人披露：（1）结合 PB-119 目前的临床试验状态，如入组情况、试验进展等，以及常规的临床试验和审批用时，进一步说明目前预计的提交 NDA 时间节点的依据；（2）针对公司在研产品，是否发现存在安全性问题或者其他可能导致研发进度不及预期的风险；（3）在上述分析以及市场空间测算的基础上，结合科创板上市交易规则，说明是否存在因临床试验进度不及预期、获批上市后市场空间或销售情况不及预期等情形，导致公司面临退市风险，并在重大事项提示和风险因素中予以明确提示。

【回复】

一、发行人披露

（一）结合 PB-119 目前的临床试验状态，如入组情况、试验进展等，以及常规的临床试验和审批用时，进一步说明目前预计的提交 NDA 时间节点的依据

发行人已在招股说明书“第六节 业务与技术”之“一、公司主营业务及主要产品”之“（三）公司主要产品情况”之“2、周剂型 GLP-1 受体激动剂（PB-119）”之“（1）2 型糖尿病”之“6）临床研究进展”中补充披露如下：

“截至 2021 年 10 月 31 日，PB-119 单药治疗 2 型糖尿病患者的 III 期临床研究于 2021 年已完成全部受试者入组，共计入组 273 例受试者；PB-119 联合二甲双胍治疗 2 型糖尿病患者的 III 期临床研究已完成约 60%受试者入组。后续临床试验、NDA 等工作预计时间见下表：

时间	事项
2022 年 4 月 30 日	完成 PB-119 联合二甲双胍治疗 2 型糖尿病 III 期临床研究所有受试者入组
2023 年 4 月 30 日	完成所有受试者随访工作

2023 年 11 月 30 日	完成数据清理、统计分析、CSR 撰写、与 CDE 召开 Pre-NDA 会议
2023 年底左右	提交 NDA 申请

注：上述时间表为预计时间表，未来可能受试验进度、疫情影响和审核政策变化等影响而有所调整。

根据《药品注册管理办法》第七章第九十六条规定，药品上市许可申请审评时限为二百日。预计 2024 年 PB-119 产品完成 NDA 并上市销售。”

（二）针对公司在研产品，是否发现存在安全性问题或者其他可能导致研发进度不及预期的风险

发行人已在已在招股说明书“第六节 业务与技术”之“一、公司主营业务及主要产品”之“（三）公司主要产品情况”之“1、主要产品概况”中补充披露如下：

“截至本招股说明书签署日，公司已开展临床研究的四款产品，PB-119、PB-201、PB-718 及 PB-1902 进展顺利，安全性良好，具体情况如下：

（1）PB-119

PB-119 单药治疗 2 型糖尿病（PB119301）及联合二甲双胍治疗 2 型糖尿病（PB119302）两项临床 III 期研究于 2020 年 4 月获批开展。截至 2021 年 10 月 31 日，PB119301 研究已完成全部受试者入组，PB119302 研究完成约 60%受试者入组。

（2）PB-201

PB201301（安慰剂对照、单药治疗 2 型糖尿病）、PB201302（安慰剂对照、联合二甲双胍治疗 2 型糖尿病）及 PB201303（维格列汀阳性药物对照、单药治疗 2 型糖尿病）三项 PB-201 临床 III 期研究申请于 2021 年 9 月 30 日获 NMPA 批准。其中 PB201303（中国大陆、香港、台湾多中心）临床研究已于 2021 年 8 月 31 日获得组长单位医院伦理委员会审核批件。PB-201 用于治疗 1 型糖尿病的 IND 申请已获 NMPA 受理。

（3）PB-718

PB-718 针对 NASH 的美国临床 I 期研究正在进行中，其中单剂量爬坡研究已完成 6 个剂量组，共 48 例受试者，多剂量爬坡研究已完成 1 个剂量组，8 例受试者。

（4）PB-1902

PB-1902 针对 OIC 的中国临床 I 期研究正在进行中，单剂量爬坡研究已经完成第

5 个剂量组。

截至本招股说明书签署日，以上 4 个产品的临床研究进展顺利，暂未出现重大安全性问题，也不存在其他可能导致研发进度不及预期的风险。但产品研发进度能否顺利推进及完成受较多因素影响，如公司遇到受试者入组速度不及预期、临床资源紧张等影响临床试验进展、主管部门审批速度不及预期或不予批准等情况，则可能导致公司产品研发进度不及预期、延缓公司产品上市时间，进而影响公司业务经营的风险。”

（三）在上述分析以及市场空间测算的基础上，结合科创板上市交易规则，说明是否存在因临床试验进度不及预期、获批上市后市场空间或销售情况不及预期等情形，导致公司面临退市风险，并在重大事项提示和风险因素中予以明确提示

截至本问询回复出具之日，公司临床研究阶段产品进展顺利，其中 PB-119 预计 2023 年底提交 NDA 申请，不存在临床试验进度不及预期的情形。

公司主要在研产品市场空间测算情况详见“问题 2. 市场空间”之“（二）结合前述问题、慢性病治疗药品的市场导入期、医保和集中采购等行业政策，以及关于公司研发管线的进展情况和商业化时间表，对主要在研产品的市场空间进行测算，说明测算的具体过程”。

发行人已在招股说明书“重大事项提示”中补充披露如下：

“一、发行人是一家拟采用第五套上市标准的生物医药行业公司

公司是一家专注于慢病领域新药研发的创新型生物医药企业。公司适用并符合《科创板上市规则》第 2.1.2 条第（五）项规定的上市标准：预计市值不低于人民币 40 亿元，主要业务或产品需经国家有关部门批准，市场空间大，目前已取得阶段性成果。医药行业企业需至少有一项核心产品获准开展二期临床试验，其他符合科创板定位的企业需具备明显技术优势并满足相应条件。作为一家拟采用第五套上市标准的创新药研发公司，本公司提示投资者关注公司以下特点及风险：

（一）PB-119 临床开展不及预期风险

截至本招股说明书签署日，公司 PB-119 的 III 期临床试验正在进行中，公司无法保证 PB-119 能够按照既定的试验方案在受试者身上达到预期目标。若 PB-119 的 III 期临床试验最终未能取得显著结果，不得不放弃后续研发工作，将使得公司对该

产品的前期研发投入无法收回，未来的盈利能力也将受到重大不利影响。

.....

二、公司的药品商业化能力未经验证，市场机遇把握、营销能力及市场策略等市场开拓方面可能无法达到预期

公司目前尚未有产品实现上市销售，公司无法保证未来针对拟上市药品的市场策略有效并符合市场实际需求。若公司在研药品获批上市后未能取得医生、患者、医院或医学领域其他各方的认可，将给公司成功实现商业化并获得经济效益造成不利影响。即使公司产品取得市场认可，但若出现更能满足市场需求的新产品，且该等新产品更具成本和效益优势，则可能导致公司无法实现商业化预期，从而对公司的业务、财务状况及经营业绩产生不利影响。

三、公司在创新药市场面临多方面竞争，若公司无法建立与其产品管线相匹配的营销能力，则可能将对公司业务发展及经营业务造成不利影响

近年来，国内慢病药物市场规模的快速发展吸引了众多国内外制药企业，行业竞争较为激烈。同时，慢病药物广阔的市场空间可能吸引更多药企进入这一领域。同类竞品的获批上市将会加剧市场竞争，部分竞争对手可能拥有更雄厚的财务和研究资源，更为市场接受的营销策略，更高的品牌知名度以及更丰富的药物商业化经验，并可能通过提高其产品品质或降低产品成本以更快适应技术或客户需求的变化。若公司无法持续推出具有市场竞争力的新产品并保持产品的不断改进，或者无法投入更多的财务、人力资源进行营销，即使公司的药物顺利实现商业化，也可能面临竞争力下降和市场份额流失，进而对公司的业务及经营业绩产生不利影响。

.....

五、公司上市后可能触及终止上市标准

公司未来几年将存在持续大规模的研发投入，公司将由此产生大量的经营亏损，公司上市后未盈利状态可能持续存在或累计未弥补亏损可能继续扩大，若公司自上市之日起第 4 个完整会计年度触发《上海证券交易所科创板股票上市规则》第 12.4.2 条的财务状况，即经审计扣除非经常性损益前后的净利润（含被追溯重述）为负且营业收入（含被追溯重述）低于 1 亿元，或经审计的净资产（含被追溯重述）为负，则

可能导致公司触发退市条件。若上市后公司的主要产品研发失败或者未能取得药品上市批准，且公司无其他业务或者产品符合《上海证券交易所科创板股票上市规则》第2.1.2条第五项规定要求，则亦可能导致公司触发退市条件。根据《科创板上市公司持续监管办法（试行）》，公司触及终止上市标准的，股票直接终止上市。作为聚焦慢性病治疗药物领域的新药生产企业，公司生产、研发等经营活动投入较高，相关成本、费用金额较大，公司存在上市后因持续亏损等原因导致退市的风险。”

发行人已在招股说明书“第四节 风险因素”之“一、技术风险”之“（一）药物研发风险”之“1、在研产品临床试验进展风险”和“2、PB-119 临床开展不及预期风险”中披露了在研产品临床试验进展相关风险。

发行人已在招股说明书“第四节 风险因素”之“二、经营风险”之“（四）公司的药品商业化能力未经验证，市场机遇把握、营销能力及市场策略等市场开拓方面可能无法达到预期”和“（五）公司在创新药市场面临多方面竞争，若公司无法建立与其产品管线相匹配的营销能力，则可能将对公司业务发展及经营业务造成不利影响”中披露了产品获批上市后市场空间或销售情况不及预期等情形相关风险。

发行人已在招股说明书“第四节 风险因素”之“八、存在累计未弥补亏损及持续亏损的风险”之“（四）公司上市后可能触及终止上市标准”中对可能面临的退市风险补充披露如下：

“公司未来几年将存在持续大规模的研发投入，公司将由此产生大量的经营亏损，公司上市后未盈利状态可能持续存在或累计未弥补亏损可能继续扩大，若公司自上市之日起第4个完整会计年度触发《上海证券交易所科创板股票上市规则》第12.4.2条的财务状况，即经审计扣除非经常性损益前后的净利润（含被追溯重述）为负且营业收入（含被追溯重述）低于1亿元，或经审计的净资产（含被追溯重述）为负，则可能导致公司触发退市条件。若上市后公司的主要产品研发失败或者未能取得药品上市批准，且公司无其他业务或者产品符合《上海证券交易所科创板股票上市规则》第2.1.2条第五项规定要求，则亦可能导致公司触发退市条件。根据《科创板上市公司持续监管办法（试行）》，公司触及终止上市标准的，股票直接终止上市。作为聚焦慢性病治疗药物领域的新药生产企业，公司生产、研发等经营活动投入较高，相关成本、费用金额较大，公司存在上市后因持续亏损等原因导致退市的风险。”

问题 4.关于 PB-119 的商业化安排

根据发行人提交的其他重要商务合同，发行人相关主体与天士力（香港）药业有限公司（简称“天士力”）于 2017 年签订了产品商业化协议，授予天士力 PB-119 和 PB-718 产品（以下简称“目标产品”）在中国区域内的商业化优先权，相关协议的签署是天士力认购 PAN-ASIA 优先股的交割条件之一。根据协议约定，若有意在取得目标产品上市许可后通过其他人/实体在协议区域内进行商业化活动，天士力可在同等条件下取得目标产品的独家商业化权利。针对 PB-119，原则上净供货价格不应高于天士力净销售价格的 30%。天士力目前持有发行人股份 3.5939%。

请发行人说明：（1）天士力认购 PAN-ASIA 优先股和被授予商业化优先权是否构成一揽子交易，前述合作中是否存在其他合作安排；（2）天士力入股价格相较于 D 轮融资价格显著提升的原因，与研发管线进展是否匹配，天士力所支付对价的会计处理；（3）PB-119 获批上市后的商业化安排，公司与天士力是否已就相关销售方式已达成共识或默契，若拟通过天士力销售，相关销售量和净供货价格限制，对公司未来销售收入的具体影响，若拟自行销售，是否构成违约。

请发行人相关主体与天士力相关的股权认购协议和其他合作协议作为本次问询回复之附件提交。

【回复】

一、发行人说明

（一）天士力认购 PAN-ASIA 优先股和被授予商业化优先权是否构成一揽子交易，前述合作中是否存在其他合作安排

根据《企业会计准则第 33 号—合并财务报表》第五十一条规定，各项交易的条款、条件以及经济影响符合下列一种或多种情况，通常表明应将多次交易事项作为一揽子交易进行会计处理：（1）这些交易是同时或者在考虑了彼此影响的情况下订立的。（2）这些交易整体才能达成一项完整的商业结果。（3）一项交易的发生取决于其他至少一项交易的发生。（4）一项交易单独考虑时是不经济的，但是和其他交易一并考虑时是经济的。发行人认为天士力认购 PAN-ASIA 优先股和被授予商业化优先权不构成一揽子交易，具体理由如下：

1、天士力认股定价与同轮其他投资人一致，不存在一项交易单独看是不经济的但和其他交易一并考虑时是经济的情形

除天士力以 18.01 美元/股认购 PAN-ASIA E 轮优先股外，同期参与 PAN-ASIA E 轮融资的其他投资人 Hidaca、Connected 的认股价格同为 18.01 美元/股，天士力的认股价格不存在异常。

2、两笔交易并非在考虑了彼此影响的情况下订立的，天士力商业化优先权的行使附带条件，存在不确定性

根据《产品商业化协议》约定，在 PB-119 和 PB-718（以下合称“目标产品”）完成 III 期临床试验后，如果发行人有意在取得目标产品的上市许可后通过其他人/实体（“经销商”）对目标产品在中国进行任何商业化活动，发行人应在公开市场上向有意商业化目标产品的经销商询价，取得该等经销商对目标产品进行商业化的提议及其条件，并在就目标产品向药监局申请产品上市许可前向天士力发出书面通知（“优先商业化通知”）。天士力有权在接到发行人优先商业化通知后 90 日内向发行人发出书面通知，确认天士力是否希望在第三方最优提议的同等条件下取得目标产品在中国的独家商业化权利。

根据上述约定，天士力行使商业化优先权的主要前提包括：一方面，发行人主观上有意通过其他人/实体对目标产品进行商业化活动；另一方面，天士力对目标产品商业化的提议及其条件与第三方最优提议及其条件相同。

因此，天士力是否能够取得独家商业化优先权仍存在不确定性，取决于届时发行人采取的商业化策略以及天士力提出的独家商业化条件。若未来天士力取得独家商业化权利，相关交易将独立进行协商并另行签订独家经销协议，不受天士力认购 PAN-ASIA 优先股的影响。

3、两笔交易并非整体才能达成一项完整的商业结果，两笔交易出于不同的商业目的

2017 年初，PB-119 计划在该年度内就 2 型糖尿病开展 II 期临床研究。鉴于发行人产品研发取得阶段性成果，天士力与发行人达成股权投资意向。

随着在研管线的推进，发行人积极探索多种销售方案组合推进产品未来的商业化活动。在不影响自身自主商业化和自主选择第三方最优商业化方案的前提下，发行人

考虑天士力作为国内知名医药企业在市场化经验和销售网络布局等方面的因素，同其签订《产品商业化协议》。

因此，天士力认购 PAN-ASIA 优先股和被授予商业化优先权各自具有独立的商业目的。

4、一项交易的发生并非取决于另一项交易的发生

根据天士力认购 PAN-ASIA 优先股相关的《SERIES E PREFERENCE SHARE PURCHASE AGREEMENT》（以下简称“E 轮投资协议”）和《产品商业化协议》的约定，授予天士力商业化优先权系天士力投资的交割条件之一，但天士力是否能够最终取得独家商业化权利取决于届时发行人采取的商业化策略以及天士力提出的独家商业化条件，需双方另行协商确定。因此，天士力投资并不必然导致天士力能够后续取得独家商业化权利，也不会因后续未实际取得独家商业化权利而撤销或者更改前述投资。

综上所述，天士力认购 PAN-ASIA 优先股和被授予商业化优先权不构成一揽子交易。

除上述 E 轮投资协议和《产品商业化协议》外，发行人与天士力不存在其他合作安排。

（二）天士力认股价格相较于 D 轮融资价格显著提升的原因，与研发管线进展是否匹配，天士力所支付对价的会计处理

1、D 轮融资及同期公司研发管线进展情况

（1）D 轮融资的情况

2015 年 8 月 30 日，LC Fund VI、Co-win Healthcare 等 D 轮投资人与派格生物、PAN-ASIA 等发行人相关主体签订《SERIES D PREFERENCE SHARE PURCHASE AGREEMENT》（以下简称“D 轮投资协议”），约定 D 轮投资人以 5.3189 美元/股的价格认购 PAN-ASIA D 轮优先股 2,162,087 股。

（2）D 轮融资前后研发管线的进展情况

2015 年 5 月 15 日，PB-119 针对 2 型糖尿病在美国获批 I 期临床研究。

2、天士力认股（即 E 轮融资）及其同期研发管线进展的情况

(1) 天士力认股的情况

2017年6月29日，派格生物、PAN-ASIA等发行人相关主体与天士力签订E轮投资协议，约定天士力以18.01美元/股的价格认购PAN-ASIA 1,110,366股E轮优先股。2018年，派格生物、PAN-ASIA等发行人相关主体分别与E轮其他投资人Hidaca、Connected签订《SERIES E PREFERENCE SHARE PURCHASE AGREEMENT》，约定Hidaca、Connected以18.01美元/股的价格认购PAN-ASIA的E轮优先股。

因此，天士力与其他E轮投资人入股价格一致。

(2) 天士力认股前后公司研发管线的进展情况

2017年9月21日，PB-119针对2型糖尿病在中国获批II期临床研究；2018年6月11日，PB-119针对2型糖尿病在美国获批II期临床研究。

综上所述，天士力认股价格18.01美元/股相较D轮融资价格5.3189美元/股显著提升，主要原因系PB-119针对2型糖尿病将开展II期临床研究，加之2017年一级市场融资升温且整体估值较高，使得发行人相关主体整体估值较D轮融资有明显提高，两次融资价格的变化与研发管线进展相匹配。

3、天士力支付对价的会计处理

天士力认购PAN-ASIA优先股和被授予商业化优先权不构成一揽子交易，认股价格与同轮其他投资人一致。对于天士力支付对价的会计处理，PAN-ASIA将收到天士力所支付的对价1,500万美元，按每股面值0.001美元乘以认购股份数832,774股作为实收资本，将收到的对价与实收资本的差额作为资本公积核算。会计分录如下：

借：银行存款

贷：实收资本

资本公积

(三) PB-119 获批上市后的商业化安排，公司与天士力是否已就相关销售方式已达成共识或默契，若拟通过天士力销售，相关销售量和净供货价格限制，对公司未来销售收入的具体影响，若拟自行销售，是否构成违约

1、PB-119 获批上市后的商业化安排，公司与天士力是否已就相关销售方式已达成共识或默契

基于对 PB-119 产品的研发进展和良好预期，发行人正在自行组建销售团队（包括已设立和引进首席运营官、市场总监等），待产品正式上市销售后，拟采用自营与渠道相结合的多种方式构建国际化营销体系。与此同时，发行人正积极推进产品销售涉及的培训、商业渠道拓展、营销模式确认、销售策略的制定等工作，为产品全球商业化奠定基础。

发行人与天士力就 PB-119 商业化的合作安排，在有利于维护发行人自身利益的前提下，既可形成与大型制药公司的联动，在产品上市初期迅速拓展市场，亦可保有多渠道组合推广的灵活性。截止本问询回复出具日，发行人与天士力尚未就 PB-119 相关销售方式达成共识或默契。

2、若拟通过天士力销售，对公司未来销售收入的影响情况

若 PB-119 拟通过天士力销售，根据《产品商业化协议》，在销售量方面，天士力在中国一定期限内的年销售量可低于优先商业化通知载明的第三方最优提议的相关年度内年销售量，但最低不得低于第三方最优提议年销售量的 95%；在供货价格方面，向天士力的供货价格不劣于优先商业化通知所载明的第三方在不低于最优提议的净供货价格的前提下，原则上发行人向天士力供应 PB-119 的净供货价格不应高于天士力净销售价格的 30%。

根据上述约定，尽管 PB-119 通过天士力销售的年销售量在一定程度上可低于第三方最优提议，但天士力作为国内知名医药企业，依托其丰富的市场化经验和完善的销售网络，该等销量缩减对 PB-119 销售收入的影响较小。并且，天士力就发行人净供货价格与其净销售价格的比例限制符合医药行业商业惯例，不存在异常。此外，PB-119 产品计划未来在美国等海外上市销售，天士力若取得在中国区域内的独家经销权，发行人仍可以通过自行销售及海外授权（License-out）等多种方式实现销售。

综上所述，若发行人拟通过天士力销售，（1）在销售量方面，天士力在中国一定期限内的年销售量不低于第三方最优提议年销售量的 95%；（2）在价格方面，向天士力的供货价格不劣于第三方最优提议的净供货价格；（3）天士力作为国内知名医药企业，可以提供丰富的市场化经验和完善的销售网络；（4）PB-119 产品计划未来在美国等海外上市销售，发行人仍可以通过自行销售及海外授权（License-out）等多种方式实现销售。

3、若发行人拟自行销售，不构成违约

根据《产品商业化协议》约定，若发行人与天士力未来达成独家经销协议，在取得天士力事先书面许可的前提下，发行人仍可在中国对 PB-119 进行商业化（包括自行销售产品），且该等自行销售不构成违约。

另外，根据《产品商业化协议》约定，在 PB-119 产品完成 III 期临床试验后，发行人仅在有意通过其他人/实体（“经销商”）在中国进行商业化的前提下，方有义务向天士力发出优先商业化通知以确认天士力是否希望在第三方最优提议的同等条件下取得独家商业化优先权利。若届时发行人无意通过经销商而选择自行进行商业化活动，则发行人未来自行销售 PB-119 产品不构成违约。

二、请发行人相关主体与天士力相关的股权认购协议和其他合作协议作为本次问询回复之附件提交

发行人已提交公司与天士力签订的股权认购协议和《产品商业化协议》。

问题 5.关于 PB-201

根据招股说明书，PB-201 为葡萄糖激酶激活剂（GKA），用于治疗 2 型糖尿病。2016 年，公司从辉瑞处获得了 PB-201 在大中华区的独家开发和商业化权益。目前，PB-201 已经在美国、日本及新加坡等国家完成了 7 项 I 期及 2 项 IIa 期概念验证性研究，达到了预计的安全性和初步疗效。发行人在中国完成了对 2 型糖尿病患者 I 期临床研究，正申请开展后续临床研究。

葡萄糖激酶激活剂（GKA）类降糖药物属于全新机制的控糖药物，在全球范围内均处于临床开发阶段，尚无产品上市，国内仅有 3 款进入（完成）临床研究，其中，华领医药的多扎格列艾汀片目前处于上市申请中。

请发行人披露：（1）“达到了预计的安全性和初步疗效”的具体含义，并对安全性、有效性进行分析，说明与相同适应症产品的比较情况；（2）原研方对该产品的研发情况和研发进展、华领医药多扎格列艾汀片的研究情况，是否存在重大负面信息；（3）后续临床研究的申请进展；（4）请根据实际情况，进一步揭示 PB-201 项目的风险。

【回复】

一、发行人披露

（一）“达到了预计的安全性和初步疗效”的具体含义，并对安全性、有效性进行分析，说明与相同适应症产品的比较情况

1、“达到了预计的安全性和初步疗效”具体含义

发行人已在招股说明书“第六节 业务与技术”之“一、公司主营业务及主要产品”之“（三）公司主要产品情况”之“3、葡萄糖激酶激活剂（PB-201）”之“（6）临床研究进展”中补充披露如下：

“PB-201 已经在美国、日本及新加坡等国家完成了 7 项 I 期及 2 项 IIa 期概念验证性（POC）研究，并在中国完成了对 2 型糖尿病患者 I 期临床研究，达到了预计的安全性和初步疗效。境内外的研究结果显示，发现 PB-201 可显著增加血糖在目标范围内时间（TIR），具有较好地稳定血糖效果，且低血糖发生风险低。同时，PB-201 降糖化血红蛋白幅度最高为 0.68%，与 DPP-4 抑制剂效果相当。”

2、PB-201 安全性、有效性及与相同适应症产品的比较情况

发行人已在招股说明书“第六节 业务与技术”之“一、公司主营业务及主要产品”之“(三) 公司主要产品情况”之“3、葡萄糖激酶激活剂(PB-201)”之“(5) 产品优势”之“1) 全新机制, 稳定控糖, 安全耐受”中补充披露如下:

“境内外临床研究结果显示, PB-201 作为一款控糖产品, 具有较好地稳定血糖效果, 降低了低血糖风险, 安全性良好。同时, 降糖化血红蛋白幅度为 0.68%, 与 DPP-4 抑制剂效果相当。

在疗效方面, 糖化血红蛋白虽能反映 3 个月内血糖的平均水平, 但无法反映血糖波动的情况²⁴, 血糖指标接近的糖尿病患者可能因血糖波动的程度不同, 发生并发症的风险也不相同。糖尿病患者理想的血糖控制不仅要糖化血红蛋白达标, 还应尽可能减少血糖波动的幅度。

《中国 2 型糖尿病防治指南(2020 年版)》指出, 2 型糖尿病是一种进展性疾病, 随着病程的进展, 血糖有逐渐升高的趋势, 控制高血糖的治疗强度也应随之加强。生活方式干预和二甲双胍为 T2DM 患者高血糖的一线治疗。如单独使用二甲双胍治疗而血糖未达标, 则应进行二联治疗。二联治疗 3 个月不达标的患者, 应启动三联治疗, 即在二联治疗的基础上加用一种不同机制的降糖药物。如三联治疗血糖仍不达标, 则应将治疗方案调整为多次胰岛素治疗。具体治疗路径参见招股说明书之“第六节 业务与技术”之“二、公司所处行业基本情况”之“(二) 行业市场情况与发展趋势”之“2、糖尿病市场情况”之“(3) 糖尿病治疗药物及治疗路径”。

由于随着病情进展, 糖尿病患者胰岛 β 细胞功能逐渐变差, 血糖波动幅度也逐渐变大, 除了需要糖化血红蛋白达标, 血糖波动也必须加以控制。PB-201 作为全新机制的小分子口服剂型控糖产品, 具有稳定控糖、安全耐受的优势。对于一线治疗中不能使用二甲双胍的患者、二联/三联治疗中血糖不达标患者以及胰岛素治疗后血糖不达标患者, 均是 PB-201 潜在使用者。”

(二) 原研方对该产品的研发情况和研发进展、华领医药多扎格列艾汀片的研发情况, 是否存在重大负面信息

1、原研方对该产品的研发情况和研发进展, 是否存在重大负面信息

²⁴ Kovatchev B, Cobelli C. *Diabetes Care*, 2016;39:502-510[J]. *Diabetes Care*, 2016, 39(9):e157-e158.

发行人已在招股说明书“第六节 业务与技术”之“一、公司主营业务及主要产品”之“(三) 公司主要产品情况”之“3、葡萄糖激酶激活剂(PB-201)”之“(6) 临床研究进展”之“1) 境外 I 期、IIa 期临床研究”中补充披露如下:

“PB-201 在美国、日本、新加坡等国家针对健康受试者和 2 型糖尿病患者, 开展了一系列 I 期临床研究, 并在境外以国际多中心形式进行了两项 IIa 期概念验证性(POC) 研究。原研方辉瑞公司开展的临床试验, 具体情况见下表:

阶段	地点	受试人群	例数	剂量与频率	设计	目的
I 期	美国	2 型糖尿病患者	50	10-640mg, 单次	随机、双盲、安慰剂对照、平行组、单次给药、剂量递增研究	单次递增试验, 探索耐受性和药代动力学特征
I 期	美国	2 型糖尿病患者	61	10-300mg, 每天一次, 连续 14 天	随机、双盲、安慰剂对照、平行组、多次给药、剂量递增研究	多次递增试验, 探索耐受性、药代动力学特征及食物的影响
I 期	新加坡	健康受试者	12	50mg, 单次	随机、开放性、3 阶段、交叉研究, 评价三种 PB-201 制剂的相对生物利用度	剂型对比试验, 探索生物利用度差异
I 期	美国	健康受试者	10	20mg, 单次	固定顺序、开放性研究, 评估酮康唑对 PB-201 药代动力学的稳态影响	探索酮康唑的影响
I 期	美国	2 型糖尿病患者	39	150+100mg、250mg、300mg、330mg 单次	随机、开放、4 周期、交叉、单日给药研究	对比四种剂型和剂量的药代动力学特征
I 期	日本	未接受治疗的 2 型糖尿病患者	12	50+50mg、150+100mg, 连续 7 天	随机, 双盲, 安慰剂对照, 3 周期, 交叉研究	评价两个剂量下日本未接受过治疗的 2 型糖尿病受试者的安全性及 PK、PD 特征
I 期	美国	2 型糖尿病患者	33	150+100mg、300mg, 连续 14 天	随机、双盲、阳性药物对照、3 阶段、交叉研究	评价两个剂量下美国受试者的药效学和耐受性

II a 期	国际	2 型糖尿病患者	304	10-100mg, 每天一次, 连续 84 天	在二甲双胍单方治疗不能充分控制血糖的受试者中进行的随机、双盲、双模拟、安慰剂对照、平行组研究 (以剂量递增的格列美脲作为内部参比标准)	对比 PB-201 与格列美脲的安全性和有效性
II a 期	国际	2 型糖尿病患者	335	3-100mg, 每天一次, 连续 84 天	在二甲双胍单方治疗不能充分控制血糖的受试者中进行的随机、双盲、双模拟、安慰剂对照、平行组研究 (以西格列汀作为内部参比标准)	对比 PB-201 与西格列汀的安全性和有效性

① 境外临床研究安全性:

以上临床研究显示, 单次口服给予 10 mg 至 640 mg PB-201, 具有良好的安全性和耐受性; 每日一次 100 mg PB-201 口服给药连续 14 天, 具有良好的安全性和耐受性; 每日一次 300 mg 为这些受试者中的最大耐受剂量。

② 境外临床研究有效性:

以上临床研究显示, 第 12 周时, 每日一次 100 mg PB-201 剂量组的糖化血红蛋白发生有临床意义的降低。第 12 周时, PB-201 100 mg 剂量组糖化血红蛋白的最高降幅为 0.68%, 与同剂量西格列汀组相当。PB-201 最高剂量 (即每日一次 100 mg) 组的实测疗效低于剂量递增的格列美脲组, 但低血糖发生率明显低于格列美脲组。

以上辉瑞公司的临床研究, 未出现重大负面消息。截至本招股说明书签署日, 在 ClinicalTrials.gov 及公开资料未查询到辉瑞其他相关临床研究。

辉瑞公司对合作方进行了遴选, 鉴于发行人在慢病领域的持续研发能力与经验, 辉瑞公司于 2016 年 12 月与发行人达成协议。”

2、华领医药多扎格列艾汀片的研发情况, 是否存在重大负面信息

2021 年 4 月 26 日, 华领医药提交的多扎格列艾汀片 NDA 申请获 NMPA 受理。经查阅公司定期报告、临时公告等公开信息, 未发现关于华领医药多扎格列艾汀片的重大负面信息。

发行人已在招股说明书“第六节 业务与技术”之“一、公司主营业务及主要产品”之“(三) 公司主要产品情况”之“3、葡萄糖激酶激活剂 (PB-201)”之“(4)

市场竞争情况”中补充披露如下：

“经查询华领医药官方网站及公告等公开渠道信息，发现存在部分与其产品多扎格列艾汀片研发相关的引起市场关注的信息，具体如下：

1)2019 年 11 月 11 日，华领医药公告了多扎格列艾汀(HMS5552) 的单药治疗 III 期临床研究(HMM0301, NCT03173391)的 24 周核心研究结果。结果显示 HMM0301 临床研究已达到主要疗效终点。经过 24 周治疗，多扎格列艾汀治疗组的糖化血红蛋白(HbA1c)从基线 8.35%降低了 1.07%(最小二乘法平均值)，安慰剂组从基线 8.37%降低了 0.5%。多扎格列艾汀治疗组糖化血红蛋白降低与安慰剂相比，组间差异具有显著的统计学意义($p<0.0001$)。

上述糖化血红蛋白降低效果未达到其在港股上市招股说明书中披露的 18 周降 1.7%的预期结果，可能基于该原因导致华领医药的股价下跌。

上述信息引起了市场的关注，并对华领医药股价造成了负面影响。

2) 2020 年 4 月 27 日至 7 月 1 日，华领医药相继公告了多扎格列艾汀与恩格列净(SGLT-2 抑制剂)联合用药临床研究(HMM0112)的结果，多扎格列艾汀单药治疗临床试验 SEED(HMM0301)的 24 周事后分析资料结果，多扎格列艾汀单药治疗 III 期注册临床研究(SEED，也称 HMM0301)的 52 周核心资料，多扎格列艾汀与二甲双胍联合用药的关键 III 期注册临床研究(HMM0302)结果。

以上研究结果显示，多扎格列艾汀血糖控制效果较好，具有良好的安全性，低血糖发生率极低，并能够显著改善 HOMA2- β (β 细胞功能指标)和 HOMA2-IR (胰岛素抵抗指标)、餐后两小时血糖值和空腹血糖值，与恩格列净(SGLT-2 抑制剂)联合用药具有明确的增效作用。以上公告发布后，华领医药股价持续上涨。

多扎格列艾汀新药上市申请已于 2021 年 4 月 23 日正式获得中国国家药品监督管理局(NMPA)受理，得到了药监部门的认可。

发行人产品 PB-201 作为一款葡萄糖激酶(GKA)部分激活剂，相比葡萄糖酶完全激活剂(多扎格列艾汀)，PB-201 和葡萄糖激酶结合后的解离速度更快。这意味着从机理上，PB-201 可以避免 GKA 和葡萄糖激酶结合时间过长引起的激酶钝化，从而避免药物的疗效在长期使用后降低，进而导致病人产生耐受性，同时还可以降低葡萄糖激酶长时间激活造成的低血糖问题。”

（三）后续临床研究的申请进展

发行人已在招股说明书“第六节 业务与技术”之“一、公司主营业务及主要产品”之“（三）公司主要产品情况”之“3、葡萄糖激酶激活剂（PB-201）”之“（6）临床研究进展”中补充披露如下：

“3）中国临床 III 期研究

PB201301（安慰剂对照、单药治疗 2 型糖尿病）、PB201302（安慰剂对照、联合二甲双胍治疗 2 型糖尿病）及 PB201303（维格列汀阳性药物对照、单药治疗 2 型糖尿病）三项 PB-201 临床 III 期研究申请于 2021 年 9 月 30 日获 NMPA 批准。其中 PB201303（中国大陆、香港、台湾多中心）临床研究已于 2021 年 8 月 31 日获得组长单位医院伦理委员会审核批件。

4）1 型糖尿病临床研究进展

PB-201 用于治疗 1 型糖尿病的 IND 申请已获 NMPA 受理。”

（四）请根据实际情况，进一步揭示 PB-201 项目的风险

发行人已在招股说明书“第六节 业务与技术”之“一、公司主营业务及主要产品”之“（三）公司主要产品情况”之“3、葡萄糖激酶激活剂（PB-201）”之“（6）临床研究进展”中补充披露如下：

“发行人在研产品 PB-201 的临床研究均按照主管部门的要求或与其达成的共识进行，目前暂未发现重大安全性问题及研发进度不及预期的情况。

虽然 PB-201 在前期临床研究中显示了良好的安全性以及控糖效果，但在后续临床研究中仍可能存在多种不可预见事件，如临床研究未能按计划推进、临床试验结果不及预期等，可能导致研发项目进展放缓、乃至研发失败的风险，详见招股说明书“第四节 风险因素”之“一、技术风险”之“（一）药物研发风险”。”

问题 6.关于其他产品

根据招股说明书，PB-718 为治疗非酒精性脂肪肝病的药物。非酒精性脂肪肝病药物存在巨大市场，但目前全球仅有一款药物可直接治疗非酒精性脂肪肝病，临床所使用的药物均为间接治疗药物；PB-1902 为治疗阿片类药物引起的便秘（OIC）的药物。国内阿片类受体拮抗剂均为注射剂，尚无阿片类药物受体拮抗剂口服剂型药物上市。PB-1902 是国内唯一一款处于临床阶段的小分子口服阿片类药物受体拮抗剂。2019 年，OIC 药物在美国的销售额超过 2 亿美元。

请发行人披露：（1）非酒精性脂肪肝病的“直接治疗”和“间接治疗”的具体含义和区别；（2）目前已上市的可直接治疗非酒精性脂肪肝病药物的情况，如上市时间、销售情况等；（3）非酒精性脂肪肝病存在巨大市场空间，但目前全球范围内仅有一款直接治疗药物上市的原因，是否存在药品研发技术方面的障碍，或已有的治疗手段（如间接治疗）即可较好的满足患者的需求，是否确实存在“巨大市场”；（4）国内阿片类受体拮抗剂注射剂的销售情况，未有小分子口服阿片类药物受体拮抗剂上市的原因，在美国销售的两款主要 OIC 药物是注射剂还是口服剂型；（5）精简临床研发阶段前产品的披露。

【回复】

一、发行人披露

（一）非酒精性脂肪肝病的“直接治疗”和“间接治疗”的具体含义和区别

发行人已在招股说明书“第六节 业务与技术”之“一、公司主营业务及主要产品”之“（三）公司主要产品情况”之“4、双组分 GLP-1 受体/胰高血糖素受体激动剂（PB-718）”之“（1）非酒精性脂肪肝病”之“1）产品概览”中补充披露如下：

“尽管临床需求迫切，然而包括欧美、日本以及中国等在内的主要市场尚未批准任何药物用于非酒精性脂肪肝病的治疗。因此，一些用于治疗其他疾病的药物，如吡格列酮和维生素 E 等，也常被整合在非酒精性脂肪肝病治疗方案中，进行非处方应用，用于并发症的治疗，包括肥胖、2 型糖尿病、高血脂等。吡格列酮和维生素 E 在个别国家被推荐用于治疗伴有 2 型糖尿病的 NASH 或有肝脏活检 NASH 证据的患者。尽管如此，吡格列酮及维生素 E 存在潜在安全风险，且疗效有限，因此并未获得药监局批准

用于非酒精性脂肪肝治疗，且非处方应用在各国家的推荐使用情况不一。

本招股说明书中，将获得当地药品审查机构批准上市用于治疗非酒精性脂肪肝病的药物，比如 Lipaglyn 称之为非酒精性脂肪肝病的“直接治疗药物”，而将整合在非酒精性脂肪肝病治疗方案中的非处方应用药物称之为“间接治疗药物”。

(二) 目前已上市的可直接治疗非酒精性脂肪肝病药物的情况，如上市时间、销售情况等

发行人已在招股说明书“第六节 业务与技术”之“一、公司主营业务及主要产品”之“(三) 公司主要产品情况”之“4、双组分 GLP-1 受体/胰高血糖素受体激动剂 (PB-718)”之“(1) 非酒精性脂肪肝病”之“(1) 产品概览”中补充披露如下：

“经公开资料查询，非酒精性脂肪肝病发病机制复杂，单一靶点药物可能难以取得理想的治疗效果，而且全球范围内仅有一款针对该疾病的药物 Lipaglyn (通用名：Saroglitazar Magnesium)，于 2020 年 3 月 6 日获印度药物管理局 (DCGI) 批准上市。

Lipaglyn 是印度 Zydus Cadila 公司开发的一种双靶点过氧化物酶体增殖物活化受体 (PPAR) 激动剂，可同时调节 PPAR α 和 PPAR γ 活性功能，在脂肪代谢和胰岛素抗性方面都有重要作用。

Lipaglyn 起初仅用于治疗非他汀类药物无法控制的 2 型糖尿病患者的血脂异常和高甘油三酯血症。根据公司官网显示，2020 年 1 月该产品获批用于 2 型糖尿病的治疗，3 月获得印度药物管理局 (DCGI) 的批准，用于治疗 NASH，目前仅在印度销售，未检索到相关销售数据。”

(三) 非酒精性脂肪肝病存在巨大市场空间，但目前全球范围内仅有一款直接治疗药物上市的原因，是否存在药品研发技术方面的障碍，或已有的治疗手段（如间接治疗）即可较好的满足患者的需求，是否确实存在“巨大市场”

发行人已在招股说明书“第六节 业务与技术”之“一、公司主营业务及主要产品”之“(三) 公司主要产品情况”之“4、双组分 GLP-1 受体/胰高血糖素受体激动剂 (PB-718)”之“(1) 非酒精性脂肪肝病”之“(3) 临床需求与市场空间”中补充披露如下：

“经公开资料查询，目前全球仅有一款药物可直接治疗非酒精性脂肪肝病，临床

上存在巨大的未被满足需求。非酒精性脂肪肝病的药品研发具有一定的难度，但不存在技术方面的障碍。

①非酒精性脂肪肝病药物开发存在难度

A、非酒精性脂肪肝病病因复杂，单靶点药物治疗效果有限

非酒精性脂肪肝病的发病机理和病因复杂，由肝脏脂肪堆积为诱因，逐渐引起肝脏炎症继而产生肝纤维化，且每一个过程涉及到不同的信号通路和作用靶点。因此，针对某一病理过程发挥作用的单一靶点药物难以达到显著临床疗效。

B、肝活检为主要终点指标，临床疗效评价门槛高

欧美和中国的非酒精性脂肪肝临床诊疗指南明确规定，关键性临床试验必须使用肝组织病理学结果。血清和影像学指标如 MRI 质子密度脂肪分数，只能用于探索性临床试验。这给非酒精性脂肪肝病新药研发带来了困难。虽然肝脏活检是非酒精性脂肪肝诊断和分期的金标准，但由于受到其操作成本较高，取样变异性高、肝脏组织学评估中观察者间存在差异性以及患者安全性风险等原因，使得非酒精性脂肪肝病的临床招募难度大，研究周期长，评价门槛高，从而增加了非酒精性脂肪肝新药开发的难度。

②非酒精性脂肪肝病药物开发不存在技术障碍

A、Lipaglyn 的成功上市，验证了非酒精性脂肪肝病药物开发的可行性。印度已经率先批准 1 款治疗非酒精性脂肪肝病药物 Lipaglyn。Lipaglyn 既可减少肝内脂肪含量，降低 NAS 评分和肝酶水平，又可通过调节糖脂代谢降低心血管疾病等危险因素。

B、非酒精性脂肪性肝炎治疗药物临床试验的设计和临床终点有明确的指导原则，为药物开发指明了方向。非酒精性脂肪肝病治疗的最终目的是延缓、阻止非酒精性脂肪肝病的进展，改善临床结局，包括降低肝硬化及其并发症的发生，降低肝移植的需求，提高存活率，改善生活质量等。

为指导和规范非酒精性脂肪性肝炎治疗药物临床试验，国家药品监督管理局组织制定了《非酒精性脂肪性肝炎治疗药物临床试验指导原则（试行）》，明确了有效性评价终点包括临床结局终点和肝组织学替代终点，以及血清生化检查、影像学检查等其他探索性终点。

美国药审机构（FDA）对非酒精性脂肪肝临床研究的设计和主要终点指标有明确的指导原则（Noncirrhotic Nonalcoholic Steatohepatitis With Liver Fibrosis: Developing Drugs for Treatment Guidance for Industry），其中主要终点指标包括组织病理学水平上脂肪肝炎消失，并且纤维化程度没有进一步恶化或肝纤维化程度改善超过 1 级。

C、从药物开发的技术路线来看，针对 NASH 开发的药物主要从代谢、炎症、纤维化三个方向出发；其中，NASH 的诱因主要和能量代谢失调导致肝脏脂肪堆积有关，并逐渐刺激产生炎症反应和纤维化，所以，从源头控制体重及能量代谢有可能更好地控制 NASH。另外，非酒精性脂肪肝病近期更名为代谢相关性脂肪肝病，进一步强调了业界对代谢紊乱和脂肪肝形成的关系的重视和理解。此外，目前在研产品以单一靶点为主，对于病因复杂的非酒精性脂肪肝病治疗效果有限。公司通过 GLP-1 受体和胰高血糖素受体双靶点调节脂代谢，进而达到对体重的控制，全面改善代谢，从能量代谢的角度改善 NASH，并通过双靶点的作用机制形成更好的治疗效果，为非酒精性脂肪肝病药物开发带来了新的思路。

D、从公司技术能力来看，PB-718 为 GLP-1 受体激动剂与胰高血糖素受体激动剂的组合物，公司已经分别使用 GLP-1 受体激动剂和胰高血糖素受体激动剂开展针对 2 型糖尿病和先天性高胰岛素血症的临床和临床前研究，对于产品的特点和优势以及产品开发流程有着清晰的认识和深刻了解，为 PB-718 在 NASH 上的成功开发奠定了基础。

③市场空间大，存在市场空白

非酒精性脂肪肝病是公共健康的重大潜在威胁，具有巨大的临床需求和市场前景。非酒精性脂肪肝病的发病率和流行率在全球范围内迅速上升。据统计，全球非酒精性脂肪肝病的患病率约为 25%，从非洲的 13%到东南亚的 42%不等。预计 2016 年至 2030 年，中国、法国、德国、意大利、日本、西班牙、英国和美国的非酒精性脂肪肝病患病率将增加高达 56%²⁵。在中国随着生活水平的提高，非酒精性脂肪肝病患病率在 2008-2018 这十年间的快速增长，全国范围内非酒精性脂肪肝病的总体患病率为 29.2%²⁶。据弗若斯特沙利文预测，非酒精性脂肪肝病药物市场呈现快速增长的趋势，2030 年全球市场将达到 322 亿美元。

²⁵ Huang D Q , El-Serag H B , Loomba R . *Nature Reviews Gastroenterology & Hepatology*, 2020, 18 (4).

²⁶ Zhou J, Zhou F, Wang W, et al. *Hepatology*. 2020;71 (5):1851-1864.

目前全球范围内仅印度 Lipaglyn 获批上市，其他主要市场还尚未有非酒精性脂肪肝病治疗药物获批上市。目前，欧美、日本及中国等主要市场用于治疗非酒精性脂肪肝病的手段包括体重饮食控制、维生素 E 以及吡格列酮（PPAR 激动剂）等，其中药物治疗主要是非处方应用在非酒精性脂肪肝治疗中的整合使用，主要原因是目前的治疗手段在疗效和安全性等方面无法充分满足患者的需求和监管机构的认可。因此，目前用于治疗非酒精性脂肪肝病的药物在不同国家的应用不同，在已经获得推荐使用的国家中其具体的应用也受到患者类型的限制。维生素 E 及 PPAR 激动剂在各个国家或地区非处方应用于非酒精性脂肪肝情况见下表：

药品	欧洲肝脏研究协会 EASL	英国国家健康与临床卓越研究所 NICE	亚太 AISA-PACIFIC	意大利肝脏研究协会 AISF	美国肝病研究协会 AASLD
维生素 E	证据不充分	不管患者是否有糖尿病，考虑使用	无获益	证据不充分	考虑在无糖尿病且活检证明 NASH 的患者上使用
PPAR 激动剂	考虑在特定糖尿病患者上使用	不管患者是否有糖尿病，成人患者可考虑使用吡格列酮	亚洲人群证据不充分	证据不充分，可能有效	不管患者是否有糖尿病，在活检证明 NASH 的患者上使用吡格列酮

资料来源：Simona L, Francesco T, Lucia N, et al. World Journal of Gastroenterology, 2018, 24 (30) :3361-3373.

维生素 E 及 PPAR 激动剂获批适应症情况及针对 NASH 的临床研究进展，见下表：

药品	获批适应症	针对 NASH 临床研究进展
维生素 E	非处方药物，1. 延缓衰老，有效减少皱纹的产生，保持青春的容貌。2. 减少细胞耗氧量，使人更有耐久力，有助减轻腿抽筋和手足僵硬的状况。3. 抗氧化保护机体细胞免受自由基的毒害。4. 改善脂质代谢，预防冠心病、动脉粥样硬化。	2009 年 9 月，针对 NASH 患者的临床 III 期研究已经完成，至今尚未获批该适应症。
PPAR 激动剂	用于治疗 2 型糖尿病（非胰岛素依赖性糖尿病，NIDDM），盐酸吡格列酮可单独使用；当饮食控制、体育锻炼和单药治疗不能满意控制血糖时，也可与磺脲类、二甲双胍类或胰岛素合用。	

资料来源：药品说明书、ClinicalTrials.gov

针对目前全球主要市场缺乏针对性的能够在长期使用过程中有效、安全、便利的治疗手段的非酒精性脂肪肝，全球主流医药公司如诺和诺德、阿斯利康、勃林格殷格翰、礼来等均在积极布局该疾病领域，反应了该领域的市场前景。

针对目前全球主要市场缺乏针对性的能够在长期使用过程中有效、安全、便利的治疗手段的非酒精性脂肪肝，全球主流医药公司如诺和诺德、阿斯利康、勃林格殷格

翰、礼来等均在积极布局该疾病领域，一定程度上也反映了该领域广阔的市场前景。

综上所述，目前间接用于治疗非酒精性脂肪肝的药物不论在疗效和安全性方面，还是患者使用覆盖面上仍无法充分满足不同国家、不同类型非酒精性脂肪肝病患者的需求，全球仍亟需长期使用安全有效的非酒精性脂肪肝病治疗药物，市场需求巨大。”

（四）国内阿片类受体拮抗剂注射剂的销售情况，未有小分子口服阿片类药物受体拮抗剂上市的原因，在美国销售的两款主要 OIC 药物是注射剂还是口服剂型

1、国内阿片类受体拮抗剂注射剂的销售情况，未有小分子口服阿片类药物受体拮抗剂上市的原因

发行人已在招股说明书“第六节 业务与技术”之“一、公司主营业务及主要产品”之“（三）公司主要产品情况”之“5、阿片类药物受体拮抗剂（PB-1902）”之“（1）产品概述”中补充披露如下：

“目前，中国尚未有 OIC 药物（包括口服及注射剂）获批上市，除发行人外，在研阶段的 OIC 药物均为注射剂型。中国未有口服 OIC 药物上市的原因如下：

1）近年来，新药研发方向主要偏向于肿瘤领域。据《中国新药的崛起及发展路径》的报告，从 2017 年至 2020 年，中国上市产品数量前五位的疾病领域为肿瘤、消化系统、神经系统、风湿免疫及内分泌，占比分别为 31%、12%、12%、10%和 7%，合计比例超过 70%。从在研管线角度看，国内研发管线数量前五位的疾病领域为肿瘤、消化系统、呼吸系统、免疫、皮肤及结缔组织，占比分别为 20.1%、9.8%、7.6%、6.5%和 5.7%，合计比例接近 50%。

发行人聚焦慢病临床未被满足需求，结合慢病数据库信息，发现 OIC 药物在国内开发的契机。

2）口服 OIC 药物具有较高技术要求，存在技术壁垒

在技术方面，口服 OIC 药物有较高的技术要求，化合物需要能够被肠道吸收，并与肠道阿片受体高亲和性结合；同时化合物不能透过血脑屏障与大脑内阿片受体结合。派格生物基于聚乙二醇化技术平台的化合物设计能力和优势，成功设计并筛选出满足要求的口服 OIC 药物，并形成了一定的技术壁垒。

综上所述，由于国内新药研发领域偏重性强及公司技术平台的优势和壁垒等原因，

导致国内还未有口服 OIC 药物上市，而 PB-1902 有望成为国内首款口服 OIC 药物。”

2、在美国销售的两款主要 OIC 药物是注射剂还是口服剂型

发行人已在招股说明书“第六节 业务与技术”之“一、公司主营业务及主要产品”之“（三）公司主要产品情况”之“5、阿片类药物受体拮抗剂（PB-1902）”之“（1）产品概述”中补充披露如下：

“在美国获批的 OIC 药物包括 Movantik、Relistor 和 Symproic，其中 Movantik 和 Symproic 为口服剂型，Relistor 既有口服剂型也有注射剂型。”

（五）精简临床研发阶段前产品的披露

发行人已对临床研发阶段前产品的披露进行精简，并根据问题 20.2 的要求对该部分的披露结构进行一定调整。

发行人已在招股说明书“第六节 业务与技术”之“一、公司主营业务及主要产品”之“（三）公司主要产品情况”之“2、周剂型 GLP-1 受体激动剂（PB-119）”之“（3）阿尔兹海默症”中披露如下：

“阿尔兹海默症是全球发病率最高的神经系统退行性疾病，主要表现为渐进性记忆障碍、认知功能障碍、人格改变和语言障碍等。据世界卫生组织报告，全球已有超过 3000 万人患有阿尔茨海默症。其中，中国阿尔茨海默患者数居世界第一，占世界阿尔兹海默症患者总人口的 1/4。

.....

基于利拉鲁肽和司美格鲁肽相关研究，公司正在开展 PB-119 针对阿尔兹海默症的临床前研究，以拓展产品在神经退行性领域的应用，以满足该疾病领域未被满足的巨大需求。

公司正在进行 PB-119 药效学研究，已经在阿尔兹海默症小鼠模型中进行给药，并开展认知相关研究和观察。公司已完成用于支持 PB-119 申报阿尔兹海默症临床研究许可的其他相关临床前研究，包括药代动力学研究、毒理学研究及安全药理研究等。”

发行人已在招股说明书“第六节 业务与技术”之“一、公司主营业务及主要产品”之“（三）公司主要产品情况”之“4、双组分 GLP-1 受体/胰高血糖素受体激动剂（PB-718）”之“（2）肥胖症”中披露如下：

“PB-718 通过抑制食欲，增加能量消耗等机制减轻减重。基于 PB-718 在研究中展现出的良好减重效果，公司已将该产品用于减肥药物的开发，以满足减肥药物市场未被满足的巨大临床需求。PB-718 针对肥胖症的研究处于 IND 申报准备阶段。

PB-718 作用机理详见本节“一、公司主营业务及主要产品”之“(三) 公司主要产品情况”之“4、双组分 GLP-1 受体/胰高血糖素受体激动剂 (PB-718)”之“(1) 非酒精性脂肪肝病”之“(2) 作用机理”。

PB-718 市场竞争情况与产品优势详见本节“一、公司主营业务及主要产品”之“(三) 公司主要产品情况”之“2、周剂型 GLP-1 受体激动剂 (PB-119)”之“(2) 肥胖症”之“4) 市场竞争情况”与“5) 产品优势”。

发行人已在招股说明书“第六节 业务与技术”之“一、公司主营业务及主要产品”之“(三) 公司主要产品情况”之“6、临床前产品”中披露如下：

“(1) 先天性高胰岛素血症新药 (PB-722)”

先天性高胰岛素血症是一种遗传性罕见疾病，已被收入中国《第一批罕见病目录》，当前中国尚无针对先天性高胰岛素血症的安全、有效药物。

PB-722 是一款长效的胰高血糖素受体激动剂，用于治疗先天性高胰岛素血症，已获得 FDA 孤儿药资格认定。PB-722 已在多种动物模型中证明了其药物安全性，并在低血糖动物模型中证实其可有效提高并维持血糖水平。目前，PB-722 正在申报美国 IND 的准备中。

“(2) 聚乙二醇化的尿酸酶产品 (PB-1802)”

PB-1802 是聚乙二醇化的尿酸酶产品，能够通过直接分解尿酸，有效降低血液尿酸水平，以减少尿酸结晶石的生成，从而达到进一步治疗痛风的目的。PB-1802 具有高溶解性、高生物活性及低免疫原性等特点。此外，经过聚乙二醇修饰，PB-1802 半衰期显著延长，实现了药物长效化。

目前，PB-1802 正在进行临床前研究，结果显示 PB-1802 安全性良好，并在多种高尿酸动物模型中表现出了显著地降尿酸作用，且效果明显优于黄嘌呤氧化酶抑制剂非布司他²⁷。”

²⁷ 非布司他是目前最常用的治疗高尿酸及痛风的药物。

问题 7.关于核心技术

根据招股说明书，发行人的核心竞争力在于慢性疾病治疗领域创新药的自主研发能力。发行人建立了 HECTOR™(Highly Effective Target Screening & Molecule Modifier Platform) 技术体系，主要包括三个功能平台，即慢病数据库，药物分子设计平台和化合物筛选平台。其中，慢病数据库涵盖了疾病信息、流行病学数据、用药情况及相关靶点等信息；慢病药物分子设计平台包含聚乙二醇化技术平台和储备技术平台，储备技术如脂肪酸修饰技术、口服多肽技术以及纳米抗体等；化合物筛选平台，即根据所选慢病机理和靶点机制，选择合适的体内外筛选模型，进行候选化合物的筛选，获得符合预期的先导化合物。

“核心技术先进性表征”部分，招股说明书仅披露了聚乙二醇化技术的先进性表征；发行人披露的主要产品多数为聚乙二醇化药品，如 PB-119、PB-718、PB-722、PB-1902、PB-1802 等。

请发行人说明：（1）HECTOR 技术体系的中文全称，所涉及相关技术是否为行业通用技术；（2）慢病数据库、药物分子设计平台和化合物筛选平台在发行人主营业务及产品中的应用和贡献情况，相关数据和技术是否为新药研发中的基础数据和技术，慢病数据库、药物分子设计平台和化合物筛选平台技术先进性的具体表征；（3）请结合管线研发的实际情况，以浅白易懂的语言描述公司的核心技术，突出公司核心技术的实质和特点，突出能够体现公司核心技术门槛的内容，删除或修改与公司核心技术无关以及属于研发中基础性、必要性技术的内容；（4）慢病数据库的信息类型，信息来源，若为公开信息，差异化优势的具体体现，若为非公开信息，信息获取方式是否合法合规。

请发行人律师对慢病数据库信息获取方式是否合法合规进行核查并发表明确意见。

【回复】

一、发行人说明

（一）HECTOR 技术体系的中文全称，所涉及相关技术是否为行业通用技术

1、HECTOR 技术体系的中文全称

公司 HECTOR 技术体系的中文全称为高效靶标分子改造平台。公司通过多年慢病治疗药物的研发，逐步摸索并建立起三个经过检验的核心技术平台，即慢病数据库，药物分子设计平台和化合物筛选平台。

2、所涉及相关技术是否为行业通用技术

企业技术优势的关键在于如何在行业通用技术的基础上，研发自己独创、先进的工艺，从而形成企业独特的技术竞争优势。HECTOR 技术体系是公司通过对现有研发生产逻辑框架的理解，在行业通用技术的基础上叠加大量专有技术及自有专利逐步建立起来的。随着公司成立后对产品的持续研发、生产及质量控制等多方面的钻研，公司日益完善了三大核心技术平台而使其更符合公司的发展及研发工作。三大技术平台相关情况如下：

技术平台	核心技术内容	行业技术现状	发行人的技术创新
慢病数据库	1、涵盖 35 种慢性疾病，针对疾病应用集群的临床特点、未满足需求进行深度挖掘，形成结构化的疾病信息数据； 2、覆盖 150 多种慢病靶点，针对靶点的基本信息、作用机制、成药性、安全性进行深度分析，形成具有辅助新药开发价值的数据库。	1、针对目标疾病或靶点进行定制化开发，未形成系统化、结构化的疾病应用集群； 2、数据库信息侧重于行业内热门靶点及治疗领域，对临床未满足需求的挖掘能力较弱； 3、数据库信息的分析维度有限，缺乏广度及深度。	1、广泛调研 35 种慢性疾病，涵盖代谢性、胃肠道、心血管、神经、呼吸、眼科、肾、骨科、癌症辅助治疗等主要慢性疾病，并持续扩增数据库的慢病数量，慢性疾病类型覆盖面广； 2、从慢病流行病学、病理、机理、用药指南、市场、临床在研格局等多个维度进行分析和总结，快速和充分地挖掘各慢病的临床需求，并结合公司的研发策略和技术能力针对性地挖掘产品开发的疾病方向； 3、对 150 多种慢病靶点的结构、机理、临床和临床前相关产品在研结果、专利情况等多个维度进行分析和比较，结合慢性疾病信息数据，快速定位慢病现有药物的不足，预测在研药物应用前景，确定公司药物研发的靶点，更有针对性的开发具有创新性和优势性的产品。
药物分子设计平台	1、以慢病临床需求为导向，充分挖掘现有靶点药物的不足，利用以聚乙二醇化技术为核心的药物分子设计、生产及修饰平台，研发出不同类型（多肽、蛋白和小分子），且具有临床价值的创新性分子实体； 2、深度探索前沿技术，充分应用到慢病靶点化合物设计中，形成在活性、组织靶向或药物代谢等方面具有优于传统化合物的创新性药物。	1、创新药企业缺乏聚乙二醇原料、衍生物的研发、合成及修饰能力，需要与聚乙二醇化技术输出厂商合作，质量和成本不可控； 2、储备技术的前瞻性不强，储备技术研发的相关产品，针对性不强，与已上市产品或在研管线的协同性较弱。	1、公司搭建了集研发和生产为一体的药用级别聚乙二醇化技术平台，是国内少数将该技术应用于慢病新药研发的公司。在对化合物进行聚乙二醇化设计的同时，能自主生产高质量的聚乙二醇及其衍生物，产品质量和成本可控。公司在分子量、多分散系数（PDI）、纯度和端基取代率等评价聚乙二醇衍生物质量的关键指标方面优于行业标准； 2、发行人的储备技术平台积累了多项前沿技术，包括脂肪酸修饰技术、口服多肽技术、纳米抗体技术等，借助于上述技术可帮助发行人开发更多具有临床价值、且具有前瞻性的化合物。前沿技术与传统技术的交叉融合，可以使发行人的临床管线产品与在研管线形成战略协同，提升公司的核心竞争力。

化合物筛选平台	1、涵盖 40 多种慢病的体内外筛选模型； 2、涵盖了大量已上市和在研化合物在体内外慢病筛选模型上的数据，该数据包括主要上市产品、临床阶段及临床前在研化合物的相关数据。	1、仅针对特定靶点及疾病构建体外和体内动物模型，模型数量单一，评估及比较指标有限； 2 建模周期长，筛选实验失败率高，未形成针对特定疾病应用集群的筛选体系； 3、特定疾病体内外模型中的对比化合物数据相对较少，种类单一，以上市产品为主，不能充分筛选具有竞争优势的研发产品。	1、发行人化合物筛选平台积累了大量模拟慢病发生机理的体内外评价模型，其中涵盖 20 多种慢病，覆盖 40 多种细胞和动物模型的建模数据，包括模型病理表现、成模机理等； 2、发行人可根据靶点的机理，疾病病理等信息快速选择合适的模型，对化合物进行评估和比较，成功率高，建模周期短，高效确定优选化合物，不受筛选模型数量或种类的限制； 3、发行人化合物筛选平台积累了大量已上市和在研化合物在慢病模型上的数据作为对照。公司靶点化合物在慢病模型上的评估可以通过对照化合物数据快速评估和预测产品未来成药性及优势，极大提高了产品筛选效率。同时，对照化合物不仅包括已上市产品，而且涵盖在研靶点产品，能进一步提高产品的竞争优势。
---------	--	--	---

(二) 慢病数据库、药物分子设计平台和化合物筛选平台在发行人主营业务及产品中的应用和贡献情况，相关数据和技术是否为新药研发中的基础数据和技术，慢病数据库、药物分子设计平台和化合物筛选平台技术先进性的具体表征

1、慢病数据库、药物分子设计平台和化合物筛选平台在发行人主营业务及产品中的应用和贡献情况

发行人基于对慢病领域未满足的临床需求、靶点机制的深入理解，结合在药物分子合理化设计方面丰富的经验，通过高效的筛选系统，确定各项指标最佳的先导化合物用于后续药物的开发。发行人建立了 HECTOR[®]技术体系，积累了丰富的慢病新药开发经验和技術诀窍，HECTOR[®]技术体系是公司创新药物研发的基础，为公司产品的研发创新提供了不竭动力。

三大技术平台在发行人主营业务及产品中的应用和贡献情况如下：

技术平台	在主营业务及产品中的应用和贡献情况
慢病数据库	PB-119: 公司根据慢病数据库中 2 型糖尿病的信息，明确了 2 型糖尿病潜在市场需求，充分了解已上市药物中 GLP-1 受体激动剂良好的疗效和安全性及其在临床指南中的地位，通过数据库信息对比各类型 GLP-1 受体激动剂的产品特点，从而明确开发长效、高活性、安全及使用便利的 GLP-1 产品。 PB-718: 根据慢病数据库中非酒精性脂肪肝的信息，明确了 NASH 的巨大市场需求及现有治疗药物的不足。同时，根据数据库中疾病机理和在研药物临床数据的信息，确定开发针对多靶点，控制能量代谢为主要机理的 NASH 治疗药物。结合慢病数据库中 2 型糖尿病和肥胖的有关信息，基于 GLP-1/胰高血糖素受体激动剂的协同效应，创新性地开发了用于治疗 NASH 的 GLP-1/胰高血糖素受体双激动剂产品。 PB-1902: 基于慢病数据库中关于 OIC 流行病学研究数据，明确临床阿片类药物使用后引起的

	便秘患者的临床需求, 鉴于国内 OIC 药物市场处于空白状态, 决定开发口服 OIC 药物 PB-1902。 PB-722: 慢病数据库收录了罕见代谢性疾病 CHI 的相关信息, 明确了上市药物对现有患者用药的局限性, 以及胰高血糖素受体激动剂虽然临床上有改善 CHI 的效果, 但没有长效药物的市场空白, 从而创新性地开发了长效胰高血糖素受体激动剂 PB-722。 PB-1802: 慢病数据库对高尿酸血症及痛风市场研究发现国内痛风病人发病率高, 且现有获批 XOD 和 URAT1 抑制剂药物降低尿酸效果有限, 而尿酸酶药物虽降低尿酸效果明显, 但存在免疫原性及价格高昂问题, 存在较大的临床未满足需求。因此, 公司决定开发低免疫原性、成本可控的尿酸酶产品。
药物分子设计平台	PB-119: 公司利用聚乙二醇化技术平台, 设计和生产了不同分子量、不同类型的聚乙二醇对多肽进行修饰, 最终确定了 23kDa 线性聚乙二醇化修饰的优选化合物 PB-119。PB-119 具有活性高、半衰期较长的特点, 在临床上能够实现一周一次给药。通过聚乙二醇化技术平台获得的 PB-119 不仅利用其创新性获得了化合物专利, 同时获得了业界的认可, 化合物设计和研究结果已在《British Journal of Pharmacology》上发表。 PB-718: PB-718 是 GLP-1 受体激动剂和胰高血糖素受体激动剂以一定比例组合而成。聚乙二醇化技术平台不仅延长了 PB-718 的半衰期, 实现了临床上一周一次给药, 同时水溶性和药物稳定性提高, 便于制成注射液, 提高患者使用的便利性。 PB-1902: 公司利用聚乙二醇化技术在纳曲酮的基础上进行聚乙二醇化修饰, 通过筛选不同分子量大小和类型的聚乙二醇, 挑选了具有合适渗透性的化合物 PB-1902。PB-1902 不经过血脑屏障, 且仅被胃肠道道吸收, 该产品能够改善阿片类药物引起的便秘但不影响阿片类药物镇痛作用的效果。 PB-722: 胰高血糖素水溶性差, 常温下稳定性差。公司利用聚乙二醇化技术平台对胰高血糖素进行聚乙二醇化修饰, 延长了胰高血糖素半衰期的同时增加了其水溶性, 使其常温下更为稳定, 可开发针对 CHI 的长效治疗药物。 PB-1802: 公司针对性选定尿酸酶的免疫决定簇位点, 通过筛选不同分子量大小的聚乙二醇对其进行修饰, 通过屏蔽免疫决定簇位点降低化合物免疫原性, 保留化合物活性, 延长化合物半衰期, 从而形成高活性、低免疫源性, 且较长半衰期的尿酸酶产品 PB-1802。 储备技术平台: 公司正在积极开发和布局以脂肪酸修饰技术、口服多肽技术、纳米抗体为主的新型创新药产品。目前多个靶点已经在开发中, 并进入化合物筛选阶段。
化合物筛选平台	PB-119: 经过聚乙二醇化技术平台设计后, 将候选化合物在多个不同种属和类型的 2 型糖尿病及肥胖模型中进行评估, 并与同靶点化合物包括艾塞那肽、利拉鲁肽等进行比较, 最终在 5 个候选化合物中筛选出优选化合物 PB-119。PB-119 在体内外筛选体系中均表现出了突出的疗效, 进一步支持了 PB-119 后续产品的开发。 PB-718: GLP-1/胰高血糖素受体双激动剂对两种受体的激活程度不同, 影响其对于体重调节和糖代谢的协同效应。针对 NASH, 公司利用体外细胞模型及不同种属动物模型对不同比例的组合物进行筛选, 最终在 5 种比例中高效地确定了优选比例化合物 PB-718, 并通过和 NASH 在研药物 GLP-1 受体激动剂和奥贝胆酸等比较, 明确了 PB-718 在改善 NASH 方面的协同作用优势。 PB-1902: 公司搭建了表达不同亚型的阿片类受体的细胞模型, 以此筛选了具有阿片 μ 受体高度选择性和亲和性的候选化合物。同时, 通过镇痛和便秘动物模型筛选不同分子量聚乙二醇修饰的候选化合物, 挑选有效改善便秘但不进入中枢神经系统的优选化合物 PB-1902。 PB-722: PB-722 针对的 CHI 适应症属于罕见病, 相关动物药效模型较为缺乏。公司利用对该疾病机理, 发病机制, 病理表现的深入了解以及在代谢性疾病领域丰富的建模经验, 创建了胰岛素泵诱导的低血糖动物模型, 用于筛选候选化合物, 最终 PB-722 凭借在该模型中的研究结果, 获得了美国孤儿药认证资格。 PB-1802: 稳定的慢性高尿酸血症动物模型建立难度较大。公司通过尝试不同剂量, 不同种类的药物建立了多个药物诱导的慢性高尿酸血症动物模型, 成功评估了多个不同种属、分子量的聚乙二醇修饰的尿酸酶, 基于在该模型中降低尿酸的效果, 最终确定优选化合物 PB-1802。

2、相关数据和技术是否为新药研发中的基础数据和技术

发行人的 HECTOR 技术体系是公司通过对现有研发生产逻辑框架的理解，在新药研发基础数据及通用技术的基础上叠加大量专有技术及自有专利逐步建立起来的。具体情况详见本题“一、发行人说明”之“（一）HECTOR 技术体系的中文全称，所涉及相关技术是否为行业通用技术”之“2、所涉及相关技术是否为行业通用技术”。

3、慢病数据库、药物分子设计平台和化合物筛选平台技术先进性的具体表征

发行人三大技术平台技术先进性的具体表征如下：

技术平台	技术先进性表征
慢病数据库	慢病数据库包含慢病信息数据库和慢病靶点数据库。数据库中涵盖的慢病及其相关靶点的种类丰富，数量庞大，数据库所含信息全面深入。帮助公司了解临床疾病治疗未满足需求及药物靶点的研发方向。结合公司慢病产品的开发策略，能够快速精准地为公司提供慢病靶点化合物研发设计思路，为公司慢病产品管线的布局以及创新性产品的开发提供重要的信息来源和依据。
药物分子设计平台	药物设计平台包含聚乙二醇化技术平台和储备技术平台。 1、发行人构建的聚乙二醇化技术平台是国内为数不多可用于药用聚乙二醇化设计、生产的新药研发技术平台。公司将该技术平台集中运用于慢病创新药的研发中。公司积极拓展聚乙二醇化技术应用场景，对多肽、蛋白和小分子化合物等不同分子类型修饰。针对不同分子量大小、结构类型的聚乙二醇进行设计，以实现不同的生物学功能，包括：活性控制、延长半衰期、降低免疫原性、改善组织特异性、提高水溶性等，充分发挥聚乙二醇化修饰的技术优势。另一方面，公司具有高标准的聚乙二醇生产质量体系，能够自主进行不同种类、分子量大小的聚乙二醇生产，聚乙二醇质量和成本可控。公司在批次间分子量范围、多分散系数（PDI）、SEC 纯度和端基取代率等评价聚乙二醇衍生物质量的关键指标方面优于行业标准。 2、公司储备技术平台涵盖了多种前沿技术手段，包括脂肪酸修饰技术、纳米抗体技术等，其中纳米抗体等技术在慢病治疗中的应用并不广泛。公司凭借对慢病临床需求、发病机理、慢病相关靶点的深入理解，积极探索相关技术在慢病创新药物研发中的应用。此外，通过对脂肪酸修饰等技术研究，可以使发行人的临床管线产品与在研管线形成战略协同，提升公司的核心竞争力。
化合物筛选平台	基于多年对慢病发病机制与动物模型的深入理解，公司积累了大量慢病体内外评价模型作为筛选工具，并在同一个慢病中形成了多个不同的模型以满足不同靶点作用机理的需求，能够高效的筛选和评估化合物。此外，丰富的已上市和在研靶点药物在模型上的数据为化合物筛选提供了重要的对照依据，预测产品的成药性和未来产品的竞争优势。以此建立的筛选体系能够高效，准确地筛选靶点化合物，形成具有竞争优势的优选化合物，提高产品开发的成功率。

（三）请结合管线研发的实际情况，以浅白易懂的语言描述公司的核心技术，突出公司核心技术的实质和特点，突出能够体现公司核心技术门槛的内容，删除或修改与公司核心技术无关以及属于研发中基础性、必要性技术的内容

发行人已在招股说明书“第六节 业务与技术”之“六、发行人产品市场地位、技术水平及特点、可比公司情况、竞争优势与劣势”之“（二）公司技术水平及特点”中对核心技术相关表述进行删除或修改，具体情况如下：

“HECTOR[®]技术体系包括三个主要的功能平台，即慢病数据库，药物分子设计

平台和化合物筛选平台。具体情况如下：

1、慢病数据库

公司搭建了专注于慢病新药研发的慢病数据库，包括慢病信息数据库和慢病靶点数据库，用于筛选和确定契合临床需求的新药靶点。其中，慢病信息数据库覆盖 35 种不同慢病，如代谢性疾病、心脑血管、胃肠消化道、肾脏、神经、眼科、血液、骨科、肿瘤辅助治疗及罕见慢病等；慢病靶点数据库覆盖 150 多种不同靶点已上市药物或在研产品。

基于对慢病信息数据库中的疾病发病机制、流行病学数据、临床用药情况等关键数据的分析，公司可以充分挖掘现有治疗路径中存在的临床未满足需求，明确产品研发方向，精准定位细分疾病领域，结合公司的研发策略和技术能力针对性地开发具有临床价值的慢病治疗药物。

公司通过对慢病靶点数据库中治疗靶点的作用机理、疗效、安全性等指标的评估，筛选出符合公司产品研发思路的潜在治疗靶点。在充分解析已上市的该靶点化合物在慢病运用中存在的不足，公司对新型化合物进行设计与改进，进一步改善靶点化合物的特性，提高未来产品的临床应用价值。

慢病数据库是公司 HECTOR® 技术研发体系的“基石”，依托于该数据库提供的关键技术信息，发行人已完成包括 PB-119、PB-718、PB1902 等多个核心产品的研发。

2、慢病药物设计平台

根据慢病药物未满足的临床需求和现有靶点药物的不足，发行人建立了慢病药物分子开发平台，并领先地将慢病药物分子开发平台广泛应用于慢病新药开发。基于多肽药物、蛋白药物及小分子药物的结构特点，对药物分子进行针对性的结构设计和修饰，提升药物分子的理化特性，如活性，受体结合率，稳定性，化合物半衰期等，从而改善化合物的不足，为慢病患者提供比现有药物更加安全、有效、便利的新型治疗手段。

慢病药物分子设计平台包含聚乙二醇化技术平台及储备技术平台。

聚乙二醇技术平台包含聚乙二醇原料合成技术、聚乙二醇活性衍生物制备技术、聚乙二醇化修饰技术。依托于该技术平台，发行人已实现药用级聚乙二醇及衍生物的

自主研发及生产，并掌握了聚乙二醇修饰技术，形成了成熟、稳定、成本可控、独具特色的慢病药物分子聚乙二醇修饰技术体系。

储备技术平台包含脂肪酸修饰技术、纳米抗体技术及口服多肽技术等药物递送技术。对于公司布局口服多肽药物、开展纳米抗体新药的研发具有重要意义。基于储备技术平台，发行人已完成系列化合物的设计、合成和结构确认；进行了多轮筛选，并在体外细胞及体内动物模型上开展了活性和药效评价。发行人的储备技术平台相关技术是对公司研发能力的有效补充，为后续产品管线的开发提供了重要的技术支撑，并与发行人较为成熟的聚乙二醇化技术形成战略协同，提升公司的综合研发实力。

（1）聚乙二醇化技术平台

发行人是国内较早能够进行药用级聚乙二醇研发、生产，特别是将聚乙二醇化技术应用于慢病药物全流程开发的领先科技企业，是极少数可自行生产药用聚乙二醇原料的新药研发公司之一。发行人经过十多年的研发，在聚乙二醇化技术领域积累了丰富的经验，全面掌握了聚乙二醇修饰技术，形成了成熟、稳定、成本可控、独具特色的慢病药物分子聚乙二醇修饰技术体系。截至本招股说明书签署日，发行人利用聚乙二醇化技术平台开发了多款管线产品，包括 PB-119、PB-718、PB-1902、PB-722、PB-1802 等不同开发阶段的项目。应用范围包含有多肽药物、蛋白质药物及小分子药物，分别用于 2 型糖尿病、非酒精性脂肪肝病、肥胖、高尿酸血症及痛风、阿尔兹海默症、阿片类药物引起的便秘以及先天性高胰岛素血症的治疗，其中 PB-119、PB-718 和 PB-1902 均已进入不同临床研究阶段，尤其是 PB-119 已经获批多项针对 2 型糖尿病患者的 III 期临床研究。

1) 深耕聚乙二醇化技术，提供多样产品选择

作为先进的药用分子修饰及给药技术。聚乙二醇化技术可在保留药物活性的同时，改变药物分子的溶解性、形成空间屏障减少酶解，具有延长药物半衰期、降低免疫原性、改变组织分布提高靶向部位浓度等突出优点，是药物长效化的重要解决方案。

发行人深耕药物聚乙二醇化技术，能够根据药物开发需求，自主设计生产不同分子量大小（5 kDa ~ 40 kDa²⁸）、不同连接子（Linker）结构（线性结构和非线性结构）、以及不同活性基团，如活性酯基、醛基、马来酰亚胺基、卤代乙酰基等不同类型的聚

²⁸ kDa 为千道尔顿，是表示分子量大小的单位。

乙二醇衍生物。根据化合物设计需求的不同，对不同药物分子，如多肽、蛋白质、小分子化合物，进行不同类型聚乙二醇的修饰，达到延长药物半衰期、降低免疫原性或者调节特异性体内分布等方面的不同要求。

2) 全面掌握工艺诀窍，保障产品质量

聚乙二醇化技术平台的建立，依赖于多学科交叉运用，涉及高分子材料学、化学和药学，尤其是在医药领域的应用，对聚乙二醇化技术的应用提出了更高要求，生产出可供医药工业使用的高质量聚乙二醇原料，具有较高的竞争壁垒。发行人具有多年开发及应用聚乙二醇修饰药物的经验，已经全面掌握了聚乙二醇相关工艺技术，包括高纯度药用聚乙二醇原料合成技术、聚乙二醇活性衍生物研制技术及聚乙二醇药物修饰技术，并形成了一整套规范的质量控制体系。发行人生产的药用级聚乙二醇，在多分散系数（PDI）、SEC 纯度、批间稳定性等对药物质量有重要影响的指标上均显著优于行业标准，如发行人生产的聚乙二醇衍生物分子 PDI 为 1.03，优于行业标准的 1.05；SEC 纯度为 99% 远高于行业的 95%；批次间分子量范围为 $\pm 3\%$ （标准差约 1%），远优于行业的 $\pm 10\%$ 。由于采用高质量聚乙二醇原料，结合聚乙二醇药物修饰工艺以及高效的分离纯化技术，保障了聚乙二醇药物修饰的高转化率和药物产品的高质量品质。

发行人的聚乙二醇技术先进性表征情况见下表：

技术名称	技术先进性
聚乙二醇原料合成技术	公司在高分子材料科学和环氧乙烷聚合反应方面拥有丰富经验且技术先进，可在高压聚合反应过程中精确控制投料量、投料速度、反应压力等关键聚合反应指标，减少杂质及副产物，保障聚乙二醇原料高纯度和低分散度。在聚乙二醇原料合成技术中形成了一系列非专利技术秘密（know-how），是极少数可自行生产药用聚乙二醇原料的新药研发公司之一。
聚乙二醇活性衍生物制备技术	能够根据药物开发需求，自主设计生产不同分子量大小（5 kDa~40 kDa）、不同连接子结构（线性结构、非线性结构）、不同延伸子结构（短链、长链结构）、以及不同活性基团，如活性酯基、醛基、马来酰亚胺基、卤代乙酰基等不同类型的聚乙二醇衍生物，满足不同药物研发的特殊化需求。
聚乙二醇化修饰技术	公司积累了丰富的药物修饰经验，对不同药物分子，如多肽、蛋白质、小分子化合物，进行不同类型聚乙二醇的修饰，达到延长药物半衰期、降低免疫原性或者调节特异性体内分布等方面的要求。公司已有多个自主设计经聚乙二醇修饰的创新药物在不同的研发阶段，包括 PB-119，PB-718，PB-722，PB-1902，PB-1802 等。

（2）慢病药物储备技术平台

发行人依托慢病数据库，紧盯慢病药物发展趋势，追踪前沿创新技术，进行慢病药物开发技术储备。截至本招股说明书签署日，发行人还在扩大脂肪酸修饰技术、口服多肽技术以及纳米抗体等多种不同药物递送技术平台技术在新药研发上的运用，为将来持续拓展公司慢病药物管线奠定了基础。

脂肪酸修饰技术是另一种药物长效化修饰技术。相比传统 Fc 修饰²⁹等长效化手段，脂肪酸修饰药物具有免疫源性低、分子量小等特点，在药物长效化应用方面有巨大的前景和优势。公司能够根据候选化合物理化性质、靶点分布和适应症特点进行合理的脂肪酸修饰，将脂肪酸修饰技术广泛地应用到慢病药物设计中，极大扩展该技术在慢病新药领域中的应用。

口服多肽药物能够充分利用多肽药物疗效佳和安全性高的优势，提高患者使用的便利性。公司正积极探索不同类型的多肽结构设计和递送手段，布局多肽口服药物产品管线。

与传统抗体比较，纳米抗体具有分子量小、人源化简单、亲和力高、稳定性好、可微生物表达、免疫原性低、可溶性好以及组织穿透力强等优势，在疾病诊疗方面具有广阔的应用前景。公司正深入挖掘纳米抗体技术优势，开发具有独特竞争优势的慢病新药。

公司在现有的技术平台和研发优势基础上，通过不同的药物修饰和释放技术，实现慢病创新药的独立自主开发，以充分满足慢病临床的不同需求。

3、化合物筛选平台

基于前期的药物靶点锁定及化学分子设计和修饰，公司获取了大量具有成药潜力的候选化合物。为此，公司搭建了化合物筛选平台，根据所选慢病机理和靶点机制，选择合适的体内外筛选模型，进行候选化合物的筛选，获得符合预期的先导化合物，进一步提高未来药物开发的成功率。

首先，公司根据多年慢病临床前体内外模型研究和药物筛选的经验，评估和建立了涵盖接近 20 种不同慢病的 40 多种动物模型（*In vivo* 筛选平台）和相关体外细胞模型（*In vitro* 筛选平台）的筛选体系，能快速根据疾病类型和化合物作用靶点选择合适

²⁹ Fc 修饰指通过抗体 Fc 片段对药物进行修饰的技术。

的体内外模型进行化合物筛选。其次，根据慢病发病机理、病程表现、诊断标准及靶点化合物的作用机制，公司能选择合适的疗效和安全性等相关筛选指标对化合物进行针对性的评估，高效筛选候选化合物。最后，公司积累了大量慢病领域主要上市药物和在研热门靶点药物在体内外模型中的研究数据，给新化合物在筛选过程中提供重要参比数据，从而能够更高效地确认化合物在疗效及安全性等方面的竞争优势。

因此，通过具有针对性的筛选体系，结合研发团队在慢病化合物筛选平台上积累的丰富经验，公司能高效地获取符合靶点目标特性的优选化合物。”

（四）慢病数据库的信息类型，信息来源，若为公开信息，差异化优势的具体体现，若为非公开信息，信息获取方式是否合法合规

1、慢病数据库的信息类型，信息来源

发行人慢病数据库包括“慢病信息数据库”和“靶点信息数据库”，其信息来源为公开信息，慢病数据库的信息类型、来源及获取方式情况如下：

（1）慢病信息数据库

1）疾病流行病学、目前已上市药物、用药指南等信息

该等信息主要来源于 WHO（世界卫生组织）官网及各国发布的相关疾病的临床诊疗指南。发行人通过 WHO 官网及临床诊疗指南等免费公开信息源检索获悉疾病流行病学、目前已上市药物、用药指南等信息，并通过提炼和总结其中患病率、发病率、疾病负担及诊疗指南等相关信息，了解疾病在全球范围内的发病以及用药情况。

2）疾病发病机理、病理表现和分子机制等信息

该等信息主要来源于发行人通过 Pubmed 等医学期刊搜索引擎获得相关疾病的专业杂志和文献并通过对医学文献的整理总结归纳，进而形成完整的疾病机理、病理方面的概述，为针对疾病发病机理开发对应的靶点化合物提供依据。Pubmed 是由美国国家医学图书馆国家生物技术信息中心开发研制的医学文献检索系统，是国际专业的生物医学文献数据库，该数据库提供生物医学和生命科学方面的公开文献信息。

（2）靶点信息数据库

1）已上市靶点药物的信息

发行人通过 FDA（美国食品药品监管部门）等各国药品监管部门官方网站公开的药品信息中获得包括药物结构、作用靶点、机理、相关临床、临床前及药学研究等信息和数据以及 FDA 或各国药品监管部门对产品的评价。发行人通过整理总结归纳上

述信息形成完整的靶点概述，并通过比较相关研究数据，形成表格化的对比数据，能够清晰明确地了解各靶点药物，或同一靶点不同药物的结构、药物作用机理、临床疗效、安全性、药物使用方式的优缺点，从而了解药物针对相关慢病治疗的优劣势，并结合慢病信息数据库了解慢病领域未满足的临床需求。

2) 在研靶点药物的临床研究及临床研究失败的靶点药物信息

发行人通过查询药品临床信息网站 ClinicalTrials.gov 以及 Pubmed 上公开发表的专业杂志所刊载的信息和文献，以获得包括临床研究设计、疗效安全性及药物代谢等相关研究结果和分析以及研究机构信息，并比较各产品的优劣势以及可能的成药性和患者的使用局限性等。

3) 针对临床前在研靶点药物

该等信息主要来源于发行人通过 Pubmed 上专业杂志发表的化合物信息，以及通过智慧芽（快速检索专利文献）、PublicPair（检索美国专利）、Espacenet（检索欧洲专利）、J-Platpat（检索日本专利）、Global Dossier（查询 PCT 专利在各国家的审查情况）等专利信息网站检索到的产品信息，通过比较其中信息和研发公司对外公布的部分信息总结靶点药物的结构、临床前疗效、安全性、药物代谢、疾病应用范围等信息，最终形成在临床前研究阶段的靶点化合物的概述，并通过比较，及时发现早期靶点化合物的开发设计思路，使得公司在早期化合物设计时能够提前考量，为未来形成更具竞争优势的化合物奠定基础。

4) 研发过程中积累的经验和数据

公司在药物设计和筛选过程中，积累了大量已上市或在研药物在不同慢病模型中的活性、药效学数据等。这些数据已成为评价慢病特定靶点的重要参考，作为慢病靶点数据库信息的一部分，为公司筛选靶点化合物提供了重要的依据。

2、若为公开信息，差异化优势的具体体现，若为非公开信息，信息获取方式是否合法合规

发行人的慢病数据库的信息来源于公开信息，发行人获得该等信息后会对数据进行分类汇总、提炼总结、分析验证、最终形成可在数据库中使用的结构化数据，从而形成能够清晰展现临床未满足的需求和现有靶点药物优劣势的数据库，即发行人从公开的信息和数据中筛选出有价值的信息，并通过汇总、提炼、总结、分析、验证等技术手段，最终形成可供药物研发使用的慢病数据库。如何从公开的海量数据中筛

选出有价值数据信息，并将信息形成可供药物研发使用的数据库是发行人差异化优势的具体体现。发行人慢病数据库信息获取方式未违反《中华人民共和国网络安全法》、《中华人民共和国个人信息保护法》等规定。

截至本问询回复出具日，发行人不存在因慢病数据库侵害第三方权益而受到监管部门行政处罚的情形，亦不存在发行人与第三方之间关于慢病数据库信息获取方式的争议、纠纷或诉讼、仲裁。发行人慢病数据库信息获取方式合法合规。

二、发行人律师核查

（一）核查程序

就上述事项，发行人律师履行了以下核查程序：

- 1、查阅了发行人慢病数据库信息的相关文件；
- 2、与发行人负责慢病数据库管理人员访谈，了解发行人慢病数据库的信息类型、来源及获取方式和渠道。

（二）核查意见

经核查，发行人律师认为：

综上，根据发行人提供文件、所作的说明并经本所律师具备法律专业知识所能作出的合理理解和判断，发行人慢病数据库信息获取方式合法合规。

问题 8.关于核心技术来源

根据招股说明书，发行人对核心技术人员的认定标准包括：在公司重要产品研发上发挥关键作用或在核心技术岗位上担任重要职务；任职期间对公司核心技术形成作出重要贡献。

根据保荐工作报告，“发行人核心技术人员、技术团队主要成员均与发行人签订了保密协议，核心技术人员均与发行人签订了竞业禁止协议。发行人核心技术人员、技术团队主要成员不存在违反竞业禁止或保密规定或约定的情形”。

请发行人说明：（1）核心技术人员在公司重要产品研发、核心技术形成中发挥的作用；（2）公司核心技术的来源情况，是否合法合规，公司核心技术人员、技术团队主要成员是否存在违反与原任职单位之间的竞业禁止或保密规定或约定的情形。

请保荐机构、发行人律师核查问题（2）并发表明确意见。

请保荐机构进一步明确保荐工作报告中上述表述的含义，避免不清晰、不明确的表述。

【回复】

一、发行人说明

（一）核心技术人员在公司重要产品研发、核心技术形成中发挥的作用

公司核心技术人员在公司重要产品研发、核心技术形成中发挥的作用如下：

序号	姓名	入职时间	目前职位	对公司产品研发和技术形成发挥的作用
1	Michael MIN XU	2008年5月	董事长、总经理	公司创始人，在职期间全面领导公司战略发展及产品布局；是公司多项发明专利的主要发明人，主导了公司PB-119等核心产品早期化合物的设计；曾在高影响因子期刊发表多篇文章，对多肽改构有着独到的经验；推动了多款慢病领域创新药的研究和临床应用。

2	杜颖	2018年4月	副总经理、临床开发部高级副总裁	在职期间高效组建集临床科学、注册事务、项目运营、医学事务、药物警戒、医学信息、数据管理、战略规划等职能全面的专业团队；负责公司创新药物的临床研究及获批上市，获多项临床研究许可（PB-201临床I期及3项III期，PB-119超重与肥胖I期、6项临床III期、CVOT）；完成PB-119临床II期研究，结果发表在Diabetologia；完成PB-201中国2型糖尿病人群PK/PD及量效探索研究，结果获第81届ADA年会口头报告机会，成功豁免临床II期研究；提前六个月开展PB-119两项临床III期研究。
3	王建辉	2017年2月	副总经理、大分子药物开发部副总裁	在职期间作为项目负责人进行研发提案，分子设计及早期研发；负责新药研发早期靶点的选择和化合物的设计和筛选，主导建设了公司药物分子设计平台和化合物筛选平台；主导开展公司多款产品体内外药效学、临床前药代动力学和毒理研究；主导了公司在研产品PB-1801，PB-1802，PB-1803，纳米技术产品等项目的开发和研究，构建了公司纳米抗体技术平台。
4	XU CAIDING	2018年4月	副总经理、药学研究部副总裁	在职期间负责公司新药研发项目的药学研究工作，包括原料药工艺开发、制剂处方开发、质量研究、临床研究药物生产、药学注册申报、CDMO协调管理等；负责公司聚乙二醇化多肽新药的药学研发，主导了PB-119药学研究工作，并负责糖尿病适应症III期临床申报和肥胖适应症IND申报中CMC部分的撰写；主导了PB-718药学研究工作，并负责美国IND申报中CMC部分的撰写；负责PB-201、PB-722等项目的药学研究工作和CMC注册申报。
5	SUN GAO	2018年11月	副总经理、早期药物开发部副总裁	在职期间负责公司新药临床前开发，医学转化，IND申报临床前部分的撰写以及利用前沿技术进行靶点化合物的早期研发；主导了PB-718临床前开发，并负责PB-718美国IND申报中临床前部分的撰写和医学转化；负责了PB-119肥胖适应症及II型糖尿病中国III期临床IND申报中临床前部分的撰写，以及PB-119阿尔兹海默症临床前药效探索和研究；负责PB-201IND申报中临床前部分撰写；主导PB-722临床前开发以及PB-1802项目早期化合物的筛选和研究。

6	张映辉	2008年9月	药学研究部 研发总监	长期在公司从事聚乙二醇化技术的研究和应用,特别是聚乙二醇化多肽和蛋白药物的设计和开发工作。主要涉及聚乙二醇衍生物的合成工艺开发和优化、质量标准和分析方法的建立、药物活性成分和修饰位点的设计和筛选。对聚乙二醇化药物技术有深入的理解、在新药的临床前研究和开发方面具有广泛的经验,为公司聚乙二醇技术平台建设作出了贡献。
---	-----	---------	---------------	--

(二) 公司核心技术的来源情况, 是否合法合规, 公司核心技术人员、技术团队主要成员是否存在违反与原任职单位之间的竞业禁止或保密规定或约定的情形

1、公司核心技术的来源情况, 是否合法合规

(1) 公司核心技术来源情况

发行人核心技术为自主研发获得, 是公司通过对现有研发生产逻辑框架的理解, 在行业通用技术的基础上叠加大量专有技术及自有专利逐步建立起来的。

经过多年的技术累积, 公司已经建立了完备的 HECTOR[®] 技术研发体系, 基于对慢病领域未满足的临床需求、靶点机制的深入理解, 结合在药物分子合理化设计方面的丰富经验, 通过高效的筛选系统, 最终确定用于后续药物开发的先导化合物。公司的 HECTOR[®] 技术研发体系主要包括三个功能平台, 即慢病数据库, 药物分子设计平台和化合物筛选平台。

首先, 公司搭建了专注于慢病新药研发的慢病数据库。依托于该数据库, 公司的研发团队可以准确抓取相关疾病信息、用药情况等数据, 对潜在治疗靶点的作用机理、疗效、安全性等指标进行评估, 筛选出符合产品特征的靶点, 充分解析市场上针对该靶点化合物在慢病运用中存在的不足, 进行新型化合物的设计和筛选, 从而进一步改善靶点化合物的特性, 提高未来临床应用价值。

其次, 公司根据慢病领域未满足的临床需求和现有靶点药物的不足, 建立了用于新药研发的慢病药物分子设计平台, 该平台包含聚乙二醇化技术平台和储备技术平台两部分。依托于先进的聚乙二醇化技术平台, 公司已经开发出多款针对不同慢性疾病的治疗药物, 多个产品管线已进入临床或临床前阶段。此外, 公司着眼于未来慢病药物的开发趋势, 积极探索与学习行业内前沿的化学分子设计和修饰技术, 构建了用于后续创新产品开发的储备技术平台。

此外, 基于前期的药物靶点锁定及化学分子设计和修饰, 公司获取了大量具有成

药潜力的先导化合物。为此，公司搭建了化合物筛选平台，根据所选慢病机理和靶点机制，选择合适的体内外筛选模型，进行候选化合物的筛选，获得符合预期的先导化合物，进一步提高未来药物开发的成功率。

关于公司 HECTOR[®]技术研发体系的具体情况详见本问询回复之“问题 7.关于核心技术”。

(2) 公司核心技术来源是否合法合规

除 PB-201 外，公司多款核心产品的开发均基于核心技术平台展开，经过在慢病领域多年的技术探索，公司已积累了丰富的新药开发经验和技術诀窍，在行业内知名期刊发表了多篇学术论文；独立承担了多项重大科研项目，其中包括两项国家级科技重大专项；形成了多项核心专利，包括 12 项境内授权专利和 13 项境外授权专利；推动了多款核心药物在境内外临床研究的开展。

发行人的核心技术来源于发行人技术人员在发行人处进行的技术研发和研发成果的积累，不存在发行人的核心技术来源于核心技术人员在原任职单位的研发成果的情形。发行人及其核心技术人员与发行人合作的相关科研院所、同行业公司或研发人员、核心技术人员原任职单位不存在现时争议和纠纷。经查询中国裁判文书网（<http://wenshu.court.gov.cn/>）、中国执行信息公开网（<http://zxgk.court.gov.cn/zhixing/>）等官方网站的公示信息，截至本回复意见出具日，发行人不存在因侵犯他人知识产权而引发诉讼、仲裁情形，不存在涉及职务发明或职务成果的诉讼仲裁纠纷。

综上所述，公司核心技术系公司在自身运营过程中通过自主研发方式积累而成，来源合法合规。

2、公司核心技术人员、技术团队主要成员是否存在违反与原任职单位之间的竞业禁止或保密规定或约定的情形。

发行人共有 6 名核心技术人员，分别为 Michael MIN XU、杜颖、王建辉、XU CAIDING、SUN GAO 和张映辉。除核心技术人员外，发行人的技术团队主要成员（综合考虑其对公司技术的贡献）包括曲波、骆玉东、曹琪和王相权。上述人员在入职发行人之前在原任职单位的任职情况、与原单位签署保密或竞业禁止协议情况如下：

姓名	入职时间	现任职务	原单位任职情况	原单位任职时间	原单位工作内容	是否与原单位签署保密或竞业禁止协议
Michael MIN XU	2008年5月	董事长、总经理	新加坡汇亚集团上海代表处首席代表	1997.7-2001.12	风险投资、项目孵化	否
杜颖	2018年4月	副总经理、临床开发部高级副总裁	阿斯利康研发总监	2014.4-2018.4	支持全球新药研发医学、运营及注册申报工作	签署保密协议，未签署竞业协议
王建辉	2017年2月	副总经理、大分子药物开发部副总裁	日本全药工业株式会社中央研究所主任研究员	2000.6-2017.2	负责家蚕生物反应器平台技术的建立及应用	否
XU CAIDING	2018年4月	副总经理、药学研究部副总裁	中肽生化有限公司研发部副总裁	2014.6-2018.3	负责项目管理、客户咨询、研发报价	签署保密协议、竞业协议
SUN GAO	2018年11月	副总经理、早期药物开发部副总裁	中美冠科生物技术（太仓）有限公司心血管和代谢部总监	2016.8-2018.11	负责为新药研发公司提供新药临床前研究服务，心血管和代谢疾病建模等	签署保密协议、竞业协议
张映辉	2008年9月	药学研究部研发总监	上海新峰生物科技有限公司（发行人子公司）研究员	2003.7-2008.8	聚乙二醇化技术研究	否
曲波	2018年7月	临床开发部注册事务总监	阿斯利康高级药政事务专员	2015.11-2018.7	负责公司心血管代谢产品及血液肿瘤产品的注册、申报及产品维护	否
骆玉东	2008年8月	药学研究部研究员	无	-	-	否
曹琪	2011年7月	药学研究部研究员	无	-	-	否
王相权	2012年7月	药学研究部研究员	苏州新海生物科技股份有限公司蛋白组研究员	2011.7-2012.6	蛋白表达、酶活性测定等实验操作	否

（1）未与原任职单位签署保密协议或竞业协议的情形

根据核心技术人员、技术团队主要成员提供相关资料和说明，Michael MIN XU、王建辉、张映辉、曲波、王相权与原任职单位未签署竞业禁止协议或保密协议；骆玉

东、曹琪大学毕业之后即加入公司，均已在公司工作十年以上，不涉及原单位任职情况。

根据 Michael MIN XU、王建辉、张映辉、曲波、骆玉东、曹琪和王相权出具的《无竞业禁止、保密义务、知识产权纠纷承诺函》：“截至本承诺函出具之日，本人不存在违反原任职单位竞业禁止、保密协议等情形；截至本承诺函出具之日，未发生过任何原任职单位因竞业禁止、保守商业秘密或者其他事项向本人主张权利的情形；本人在派格生物使用的技术不涉及本人在原任职单位的职务成果，不存在其他可能导致侵犯原任职单位知识产权的情形，不存在因侵犯他人知识产权而引发诉讼、仲裁的情形，与原任职单位不存在知识产权等其他纠纷或潜在纠纷。”

（2）与原任职单位签署过保密协议或竞业协议的情形

根据核心技术人员、技术团队主要成员提供相关资料和说明，杜颖与原任职单位签署过保密协议，但未签署竞业协议，劳动合同解除后，杜颖负有相应的保密义务；XU CAIDING 和 SUN GAO 与原单位签署过保密协议及竞业协议。

1）原任职单位与发行人之间不属于“竞争性”企业

XU CAIDING（徐财丁）原任职单位中肽生化有限公司为提供多肽 CRO/CDMO 服务的企业，SUN GAO（孙杲）原任职单位中美冠科生物技术（太仓）有限公司也是主要从事为新药研发公司提供新药临床前研究服务（CRO 服务）的企业，而发行人为慢病新药研发企业，XU CAIDING（徐财丁）和 SUN GAO（孙杲）的原任职单位与发行人之间是上下游服务关系，而非直接的竞争关系。

2）离职后超过法定竞业限制期限且未发生纠纷

根据《中华人民共和国劳动合同法》的规定，在解除或者终止劳动合同后，离职人员到与前任职单位生产或者经营同类产品、从事同类业务的有竞争关系的其他用人单位，或者自己开业生产或者经营同类产品、从事同类业务的竞业限制期限，不得超过二年。根据《最高人民法院关于审理劳动争议案件适用法律问题的解释（一）》第三十八条，当事人在劳动合同或者保密协议中约定了竞业限制和经济补偿，劳动合同解除或者终止后，因用人单位的原因导致三个月未支付经济补偿，劳动者请求解除竞业限制约定的，人民法院应予支持。

根据对 XU CAIDING（徐财丁）和 SUN GAO（孙杲）银行流水的查询，XU

CAIDING（徐财丁）和 SUN GAO（孙杲）虽然与其前任职单位签署了竞业限制协议，但前任职单位并未按照竞业限制协议向 XU CAIDING（徐财丁）和 SUN GAO（孙杲）支付竞业补偿金，且上述人员从原单位离职均已超过法律及司法解释规定的离职后竞业限制期限（两年）。根据 XU CAIDING（徐财丁）和 SUN GAO（孙杲）的进一步确认，原任职单位未向其提出限制或禁止其在发行人任职就业的要求，亦未因其任职发行人而与原任职单位产生争议或纠纷。

此外，根据杜颖、XU CAIDING、SUN GAO 出具的《无竞业禁止、保密义务、知识产权纠纷承诺函》：“截至本承诺函出具之日，本人不存在违反原任职单位竞业禁止、保密协议等情形；截至本承诺函出具之日，未发生过任何原任职单位因竞业禁止、保守商业秘密或者其他事项向本人主张权利的情形；本人在派格生物使用的技术不涉及本人在原任职单位的职务成果，不存在其他可能导致侵犯原任职单位知识产权的情形，不存在因侵犯他人知识产权而引发诉讼、仲裁的情形，与原任职单位不存在知识产权等其他纠纷或潜在纠纷。”

（3）公开网站查询结果

经查询中国裁判文书网（<http://wenshu.court.gov.cn/>）、中国执行信息公开网（<http://zxgk.court.gov.cn/zhixing/>）等官方网站的公示信息，截至本问询回复出具日，公司及公司核心技术人员、技术团队主要成员均不存在因侵犯他人知识产权而引发诉讼、仲裁的情形，不存在涉及职务发明或职务成果的诉讼仲裁纠纷。

综上所述，发行人核心技术人员、技术团队主要成员不存在违反原单位竞业禁止或保密协议的情形。

二、保荐机构与发行人律师核查

（一）核查程序

就上述事项，保荐机构及发行人律师履行了以下核查程序：

1、核查了发行人的专利证书、药品临床试验批件及注册申报资料、实验记录、人员档案等文件，并对核心技术人员进行了访谈确认，了解其对公司重要产品研发、核心技术形成中发挥的作用；

2、获取并查阅了核心技术人员的调查问卷；

3、获取并查阅了部分核心技术人员、技术团队主要成员与原任职单位签署的劳动合同、保密协议或竞业协议；

4、通过中国裁判文书网、中国执行信息公开网对发行人及核心技术人员、技术团队主要成员的涉诉信息进行了检索；

5、获取并查阅了公司核心技术人员的银行流水。

（二）核查意见

经核查，保荐机构、发行人律师认为：

1、公司的核心技术系公司在运营过程中通过自主研发方式积累形成，来源合法合规；

2、发行人核心技术人员、技术团队主要成员不存在违反与原任职单位之间的竞业禁止或保密规定或约定的情形。

三、请保荐机构进一步明确保荐工作报告中上述表述的含义，避免不清晰、不明确的表述。

保荐机构已在《保荐工作报告》“第二节 项目存在的问题及解决情况”之“三、承销立项关注的主要问题及落实情况”之“（二）专利相关问题”及“第二节 项目存在的问题及解决情况”之“四、内核小组会议提出的主要问题、意见及落实情况”之“（三）专利相关问题”中明确上述表述的含义。具体内容详见本题“一、发行人说明”之“（二）公司核心技术的来源情况，是否合法合规，公司核心技术人员、技术团队主要成员是否存在违反与原任职单位之间的竞业禁止或保密规定或约定的情形”之“2、公司核心技术人员、技术团队主要成员是否存在违反与原任职单位之间的竞业禁止或保密规定或约定的情形。”

问题 9.关于聚乙二醇技术

子问题 9.1

根据招股说明书,发行人的主要产品多数为聚乙二醇化药品,如 PB-119、PB-718、PB-722、PB-1902、PB-1802 等。发行人已经全面掌握了聚乙二醇相关工艺技术,包括高纯度药用聚乙二醇原料合成技术、聚乙二醇活性衍生物研制技术及聚乙二醇药物修饰技术。发行人生产的药用级聚乙二醇,在多分散系数(PDI)、SEC 纯度、批间稳定性等对药物质量有重要影响的指标上均显著优于行业标准。报告期内,江苏慧聚药业有限公司、宣泰医药、康龙化成、圣诺生物等公司先后为发行人提供技术服务、原料药生产服务;杭州澳亚生物技术股份有限公司、药明康德等公司先后为发行人提供注射液生产服务。

请发行人披露:(1)聚乙二醇原料、聚乙二醇活性衍生物和聚乙二醇药物修饰等概念及相关技术的具体含义;(2)衡量聚乙二醇技术的关键指标、具体表征,公司上述指标与同行业可比公司的比较情况,公司核心技术先进性的具体体现,“均显著优于行业标准”是否有充分依据;(3)聚乙二醇化药品研发、生产的难点或技术壁垒,公司拥有的聚乙二醇核心技术在相关产品的研发、生产过程中发挥的作用,公司“已经全面掌握了聚乙二醇相关工艺技术”是否有充分依据;(4)聚乙二醇化技术在药品研发中的优劣势;(5)聚乙二醇技术的代际划分情况,公司目前所属代际情况,是否已全面掌握相关技术。

请发行人说明:供应商提供的技术服务、原料药生产服务和注射液生产服务等的具体内容,在公司聚乙二醇药物研发、生产过程中发挥的作用,与公司核心技术之间的关系,公司聚乙二醇药物的研发、生产是否对服务方存在重大依赖。

【回复】

一、发行人披露

(一)聚乙二醇原料、聚乙二醇活性衍生物和聚乙二醇药物修饰等概念及相关技术的具体含义

发行人已在招股说明书“第一节 释义”之“二、专业释义”之“(四)核心技术及制备工艺相关概念”中补充披露如下:

“（四）核心技术及制备工艺相关概念

聚乙二醇原料	指	用于生产聚乙二醇衍生物的基础原料。聚乙二醇是一种 PH 中性, 无毒, 水溶性较高的亲水聚合物, 其重复单元为氧乙烯基, 端基为羟基, 呈线性或支化链状结构。
聚乙二醇活性衍生物	指	从聚乙二醇原料出发, 通过化学合成反应在其特定分子端精确引入反应活性强的基团而制成。聚乙二醇衍生物在继承聚乙二醇各种优良性能的基础上, 提高了反应活性, 扩展了聚乙二醇的应用场景。
聚乙二醇药物修饰技术	指	将活化的聚乙二醇通过化学方法偶联到药物上的过程。
聚乙二醇合成技术	指	以环氧乙烷为主要原料, 在一定温度和气压下经催化剂作用裂解、聚合形成链状聚乙二醇的过程。

”

（二）衡量聚乙二醇技术的关键指标、具体表征，公司上述指标与同行业可比公司的比较情况，公司核心技术先进性的具体体现，“均显著优于行业标准”是否有充分依据

发行人已在招股说明书“第六节 业务与技术”之“九、发行人核心技术与研究开发情况”之“（二）核心技术先进性表征”之“4、发行人聚乙二醇技术的先进性”中补充披露如下：

“作为国内较早能够进行药用级聚乙二醇及其衍生物研发，并将聚乙二醇化技术应用于慢病药物全流程开发的企业，发行人是极少数可自行合成药用聚乙二醇原料和衍生物的新药研发公司之一。发行人围绕自研创新药物的产品特点，定制化开发特定结构和分子量的聚乙二醇衍生物，具备 2-40 kDa 分子量范围内的各种活性官能团衍生物的制备能力，包括活性酯类衍生物、醛基类衍生物、马来酰亚胺类衍生物等。

批次间分子量范围、多分散系数（PDI）、SEC 纯度和端基取代率是评价聚乙二醇衍生物质量的关键指标。聚乙二醇衍生物分子量的准确性和批间稳定性越高，聚乙二醇化药物的批间一致性就越好。聚乙二醇衍生物为人工合成的聚合物，是由同系物形成的混合物，聚合物中各组分依据分子量不同从小到大分布。多分散系数用来表征聚合物的分子量分布特性，数值越小表明分布越窄，越适合应用聚乙二醇化药物的开发，其最小值为 1。此外，纯度和端基取代率高，可以有效提升聚乙二醇化药物的产出率、降低纯化难度及生产成本。经过多年的研究和工艺优化，发行人的聚乙二醇衍生物质量水平已显著优于行业标准³⁰。

³⁰ 行业标准为行业内主要供应商制定的通行质量标准。

发行人的聚乙二醇衍生物与可比公司产品在关键指标方面对比如下：

关键指标	派格生物 ¹	键凯科技 ²	赛诺邦格 ²	NOF ³
批次间分子量范围	-1.3%到2.6%	-10%到10%	-10%到10%	4.5%
批次间分子量相对标准差(RSD) ⁴	1.2%	N/A	N/A	N/A
多分散系数(PDI)	1.010 - 1.015	≤1.05	≤1.05	1.02
SEC 纯度	98.4-99.6%	≥95%	≥95%	98.9%
端基取代率	均达到99%	≥95%	≥95%	96.1%

数据来源：

- 1、派格数据选自2019年到2020年间连续的7批分子量23 kDa产品的质量实测结果。
- 2、键凯生物和赛诺邦格的数据来自其类似产品的公开的质量标准。
- 3、NOF的数据来自其某批次分子量10 kDa的类似产品的质检报告。
- 4、批次间分子量相对标准差(RSD)为非公开数据，暂未获得键凯科技、赛诺邦格、NOF 相关数据。”

发行人作为一家致力于慢性疾病治疗领域创新药研发和生产的生物医药企业。相比于其他专注于聚乙二醇原料生产及技术输出的企业，发行人更侧重于运用聚乙二醇技术解决药物在临床治疗中存在的安全性、有效性、依从性等问题，聚乙二醇技术仅作为发行人药物递送体系的平台技术之一。以临床未满足需求为导向，运用多种技术手段研发具有临床价值的慢病治疗药物是发行人技术壁垒的核心体现。

（三）聚乙二醇化药品研发、生产的难点或技术壁垒，公司拥有的聚乙二醇核心技术在相关产品的研发、生产过程中发挥的作用，公司“已经全面掌握了聚乙二醇相关工艺技术”是否有充分依据

1、聚乙二醇化药品研发、生产的难点或技术壁垒

发行人已在招股说明书“第六节 业务与技术”之“九、发行人核心技术与研究开发情况”之“（二）核心技术先进性表征”之“1、聚乙二醇化药品研发、生产的难点”中补充披露如下：

“1、聚乙二醇化药品研发、生产的难点

聚乙二醇化药物研发的技术难点：（1）聚乙二醇修饰药物研发是高分子化学、有机合成、药物设计等多学科交叉，多技术融合的系统工程，对研发企业的技术深度和广度均要求较高。（2）聚乙二醇化药物的药学研究过程相对复杂，有别于小分子化药及大分子生物药，在纯度、杂质研究及结构确证等方面聚乙二醇化药物都存在较高的技术难度。因此，国内众多医药企业在研制聚乙二醇修饰药物的过程中，需要与上游

具备聚乙二醇及其衍生物制备能力的企业合作，通过技术互补才能推进聚乙二醇修饰药物的研发。

聚乙二醇化药物生产的技术难点：（1）药物的研发与生产过程密不可分，在聚乙二醇化药物研发阶段，如果可以设计出结构相对简单、活性较高的候选化合物，可极大的降低生产难度与成本。反之，在药物生产过程中需要采用更严苛的工艺参数和条件进行质量控制，影响产出率的同时增加生产成本。（2）聚乙二醇化药物生产中对于杂质的控制是生产中的技术难点，药品杂质过多会影响药物的安全性和有效性，增加临床试验失败的风险。”

2、公司拥有的聚乙二醇核心技术在相关产品的研发、生产过程中发挥的作用

发行人已在招股说明书“第六节 业务与技术”之“九、发行人核心技术与研究开发情况”之“（三）核心技术在主要产品中的应用及贡献情况”之“1、公司核心技术在主要产品中的应用”中补充披露如下：

“1、公司核心技术在主要产品中的应用

发行人作为一家致力于慢性疾病治疗领域创新药研发和生产的生物医药企业。相比于其他专注于聚乙二醇原料生产及技术输出的企业，发行人更侧重于运用聚乙二醇技术解决药物溶解性差、体内半衰期短、免疫原性强、优化组织分布等问题，以提升药物在临床治疗中的安全性、有效性及依从性。例如，在 PB-119 的研发过程中，公司通过聚乙二醇技术解决了艾塞那肽半衰期短，用药频次高的问题，改善了患者的依从性。降低了艾塞那肽在机体内的免疫原性，提升了用药的安全性。在 PB-1902 的研发过程中，公司通过对纳曲酮进行聚乙二醇修饰，可以有效降低 PB-1902 穿越血脑屏障的能力，不影响阿片类药物在中枢神经系统与 μ 受体的结合；从而达到治疗便秘但又不影响阿片类药物的镇痛效果。发行人以临床未满足需求为导向，针对不同项目亟待解决的问题，灵活运用多种技术手段开发具有临床价值的慢病治疗药物。

发行人聚乙二醇相关技术在相关产品的研发、生产过程中的具体应用情况如下：

产品名称	聚乙二醇技术的应用情况
PB-119	聚乙二醇定点修饰技术，发行人优化了修饰位点、连接方式及聚乙二醇的分子量，以达到改进生产工艺、提升药物疗效的目的。
PB-718	
PB-722	

PB-1902	聚乙二醇调节渗透性技术，发行人研究及对比了不同分子长度对药物吸收和分布的影响，并对具体参数进行了优化，改变了药物的组织分布。
PB-1802	聚乙二醇随机修饰技术，发行人在蛋白分子表面多位点随机修饰多个 PEG 分子，以屏蔽免疫表位，降低免疫原性。

”

3、公司“已经全面掌握了聚乙二醇相关工艺技术”是否有充分依据

发行人是国内为数不多具有聚乙二醇及衍生物的开发合成能力、聚乙二醇化药物的设计能力、生产工艺的开发能力和开展系统全面的药学研究能力的创新药企业。全面系统的掌握了聚乙二醇化药物开发从上游到下游的核心知识、经验技术是公司聚乙二醇化药物研发、生产的技术壁垒的具体体现。发行人聚乙二醇化药物生产所需的聚乙二醇原料及聚乙二醇衍生物均为发行人自主研发生产，并将聚乙二醇相关工艺技术运用到发行人核心产品的研发、生产过程。

发行人在多项衡量聚乙二醇技术的关键指标方面优于行业标准，先进性的具体表征详见招股说明书“第六节 业务与技术”之“九、发行人核心技术与研究开发情况”之“（二）核心技术先进性表征”之“4、发行人聚乙二醇技术的先进性”。

发行人将聚乙二醇核心技术充分应用于相关产品的研发、生产过程中，聚乙二醇技术在主要产品中的应用及贡献情况详见招股说明书“第六节 业务与技术”之“九、发行人核心技术与研究开发情况”之“（三）核心技术在主要产品中的应用及贡献情况”之“1、公司核心技术在主要产品中的应用”。

发行人在聚乙二醇活性衍生物和修饰技术方面拥有多年的技术积累，已全面了解和掌握各代际聚乙二醇衍生物的修饰技术。发行人当前在研产品中使用到了第一代和第二代技术；对第三代的分支型聚乙二醇也有开发和研制，并已取得相关知识产权，但目前尚无产品和项目需要用到相关技术。聚乙二醇技术代际划分的具体介绍详见招股说明书“第六节 业务与技术”之“九、发行人核心技术与研究开发情况”之“（二）核心技术先进性表征”之“3、聚乙二醇技术的代际划分情况”

综上所述，发行人已经全面掌握了聚乙二醇相关工艺技术，并将其运用于慢病创新药物的研发。

（四）聚乙二醇化技术在药品研发中的优劣势

发行人已在招股说明书“第六节 业务与技术”之“九、发行人核心技术与研究

开发情况”之“(二)核心技术先进性表征”之“2、聚乙二醇化技术在药品研发中的优劣势对比”中补充披露如下：

“2、聚乙二醇化技术在药品研发中的优劣势对比

常见的药物长效化技术主要包括聚乙二醇修饰、融合蛋白修饰、微球、脂质体、脂肪酸修饰等。聚乙二醇技术可用于蛋白、多肽、小分子、核酸等多种药物的修饰，在获批上市的长效化药物中，聚乙二醇修饰技术应用最为广泛。

	聚乙二醇修饰	融合蛋白修饰	微球	脂质体	脂肪酸修饰
原理	聚乙二醇共价修饰蛋白质，增加分子量，作为屏障减慢降解速率，或遮挡抗原决定簇减少免疫识别减少酶解，从而延长药物体内半衰期	融合蛋白与多肽类药物基因融合表达，以增加药物的相分子量、降低体内肾 clearance，从而延长药物体内半衰期	采用聚乳酸羟基乙酸共聚物 (PLGA) 或聚乳酸 (PLA) 为骨架材料，包裹药物制成注射微球，达到缓释目的	脂质体是由卵磷脂等磷脂类制得，具有的双分子层结构与皮肤细胞膜结构相同，内部空心，可以包裹药物物质。表面聚乙二醇修饰后的脂质体称隐形 (Stealth) 脂质体	脂肪酸可与人血清蛋白可逆结合，复合体在跨膜转运中受限从而延长在体内的储留时间
优势	应用范围广，可以应用到所有药物上，包括蛋白、多肽、小分子、核酸(基因)类；降低免疫原性；除长效化外，还可改变蛋白质的理化特性等实	两个或多个基因的编码区首尾相接，可构建具有双功能的目的蛋白，在分子水平设计相对简单灵活。对生物药学家来说，应用相对容易	长效时间长；没有化学键连接，设计相对容易；属于制剂类	没有化学键连接，设计相对容易；属于制剂类	提高药物的脂溶性，增大肠道黏膜透过性，增强药物与受体结合
劣势	传统的聚乙二醇化技术的修饰产物是不同位点修饰的异构体混合物，产品质量和批间一致性较难控制。	存在活性变化、免疫原性高、稳定性差等风险；研发过程相对复杂，需要更多考虑融合蛋白的特性技术要求较高	生产过程中损耗较高；药物个性化工艺复杂；药物释放效率受限；适用范围较局限，已上市产品多为化药	生产过程要求较高；药物个性化工艺复杂；药物包裹释放重复性受限；适用范围较局限	后期的修饰改造、纯化较为复杂
适用范围	蛋白、多肽、小分子、核酸(基因)类	蛋白、多肽	多肽、小分子	多肽、小分子、核酸(基因)类	蛋白、多肽

数据来源：

- 1、桑延霞. 胰高血糖素样肽 1 类似物长效化的策略 [J]. 中国新药与临床杂志, 2021, 40 (07): 481-488.
- 2、张海艳, 王堃, 胡春生, 邹云鹏, 杨晓曦, 张庆林. 聚乙二醇修饰小分子药物的研究进展 [J]. 生物技术通讯, 2015, 26 (01): 135-139.
- 3、胡永祥, 牛津梁, 张文博, 高林. 聚乙二醇修饰药物技术的研究进展 [J]. 中国生化药物杂志, 2004 (06): 369-373.
- 4、路娟, 刘清飞, 罗国安, 王义明. 药物的聚乙二醇修饰研究进展 [J]. 有机化学, 2009, 29 (08): 1167-1174.
- 5、首创证券研究报告。”

（五）聚乙二醇技术的代际划分情况，公司目前所属代际情况，是否已全面掌握相关技术

发行人已在招股说明书“第六节 业务与技术”之“九、发行人核心技术与研究开发情况”之“（二）核心技术先进性表征”之“3、聚乙二醇技术的代际划分情况”中补充披露如下：

“3、聚乙二醇技术的代际划分情况

聚乙二醇修饰技术是一个不断演进的过程，学术界在技术划归方面仍存在争议。尽管技术迭代可以解决一些特定的技术问题，部分技术指标会得到进一步提升，但不同代际技术仍存在较为明显的优势及劣势。因此在聚乙二醇化技术的选择方面，主要取决于具体的项目需求 and 有待解决的问题。

国内外的多篇学术论文出现过有关第一代及第二代技术，甚至第三代的表述。第一代 PEG 衍生物主要针对氨基进行随机修饰的低分子量 mPEG(相对分子质量<20kDa)；并且早期的 PEG 衍生物的质量较差，杂质多，某些种类的连接键也存在多方面不足。第二代聚乙二醇衍生物中，如醛、活性酯、马来酰亚胺等更有效的官能团作为反应活性基团，不再局限于低分子量的聚乙二醇衍生物（可大于 20kDa）；并且结合药物设计创造了定点修饰技术。此外，中国药科大学张羽等国内学者在论文《聚乙二醇衍生物及其蛋白药物修饰研究进展》中也提到了第三代技术的概念，即具有分支结构的聚乙二醇衍生物（包括树形 PEG、Y 型 PEG 以及梳型 PEG 等）。

发行人在聚乙二醇活性衍生物和修饰技术方面拥有多年的技术积累，已全面了解和掌握各种聚乙二醇衍生物修饰技术。发行人当前在研产品中使用到了第一代和第二代技术；对第三代的各种分支型聚乙二醇也有开发和研制，但目前尚无产品和项目需要用到第三代技术。”

二、发行人说明：

（一）供应商提供的技术服务、原料药生产服务和注射液生产服务等的具体内容

发行人的供应商主要分为临床前/临床 CRO 服务供应商以及 CDMO 供应商。临床前 CRO 帮助发行人开展部分药理及毒理学实验。临床 CRO 服务供应商的技术服务能够帮助发行人快速推进其管线产品在国内外的临床试验进展。目前，发行人产品管线仍处于临床试验阶段，临床试验产品是以研发生产外包服务（CDMO）的形式对其

进行委托研发及生产。发行人在确定合适的 CDMO 公司后，向 CDMO 公司进行产品技术资料转移，包括原料药和制剂产品的工艺路线、处方工艺、质量标准等，组织项目开题会，双方就项目的技术细节进行充分的交流和讨论，并根据项目需求定期开展项目进展汇报会，形成会议纪要。发行人会派出生产经验丰富的专业技术人员对 CDMO 公司进行现场技术指导与监督，确保生产过程符合发行人对生产工艺的要求。

主要供应商提供的服务内容如下：

服务名称	供应商	服务类型	服务内容
原料药、制剂采购及生产相关服务	成都圣诺生物制药有限公司	CDMO	PB-119 、 PB-722 、 PB-718 原料药的生产服务、制剂服务以及对照品的采购服务
	杭州澳亚生物技术有限公司	CDMO	
	WuXi Biologics (Hong Kong) Limited、上海药明生物技术有限公司	CDMO	
	上药康德乐（上海）医药有限公司	代采购服务	
	海门慧聚药业有限公司	CDMO	
临床前服务	昭衍（苏州）新药研究中心有限公司	临床前 CRO	PB-119 、 PB-201 、 PB-718 及 PB-722 的临床前毒理试验服务、药效试验服务
	上海益诺思生物技术股份有限公司	临床前 CRO	
	科文斯医药研发（上海）有限公司	临床前 CRO	
临床研究服务	杭州泰格医药科技股份有限公司	临床 CRO	PB-119 、 PB-722 及 PB-718 的临床试验服务以及临床样品分析服务
	Covance Inc.	临床 CRO	
	青岛普瑞盛医药科技有限公司	临床 CRO	
	北京凯芮特医药科技有限公司	临床 CRO	
	上海观合医药科技有限公司	临床样品分析	

（二）在公司聚乙二醇药物研发、生产过程中发挥的作用，与公司核心技术之间的关系，公司聚乙二醇药物的研发、生产是否对服务方存在重大依赖

1、在公司聚乙二醇药物研发、生产过程中发挥的作用

1) 原料药、制剂采购及生产相关服务

报告期内，发行人向供应商采购原料药及制剂的代采购及生产相关服务。在聚乙二醇药物原料药委托生产合作中，发行人负责聚乙二醇及衍生物的研发及生产，并将聚乙二醇及衍生物原料提供给 CDMO 用于聚乙二醇药物的生产。此外，发行人负责多肽结构的设计与优化、指导 CDMO 生产路线设计、生产工艺及参数的开发优化、起始原料质量标准的制订和原料药的质量标准制订。发行人拥有相关知识产权、并掌握关键核心知识。CDMO 公司负责按约定的技术要求、质量标准和交付时间来执行路

线开发及工艺优化、工厂生产、放行检测和稳定性研究。在制剂委托生产合作中，发行人掌控和主导临床试验产品开发的整个历程，包括产品规格的确定、剂型的选择、处方和工艺的开发、产品关键质量属性的确立、质量标准的建立，CDMO 负责按照工艺要求生产符合发行人要求的制剂产品。发行人对产品细节和技术难点、重点均有良好的理解和把握，充分确保临床用药安全。

2) 临床前服务

报告期内，发行人主要通过内部研发团队向供应商采购临床前 CRO 服务。公司自行承担药物作用机制研究、动物模型建立、药效评价方案设计、药代动力学研究方案设计、毒理方案设计等关键性工作，将部分非核心、可替代性的及政策要求的环节交由具备相关资质的供应商完成。供应商提供的技术服务是在发行人对研发进行整体设计和把控、自主完成核心研发环节的前提下完成的，委外技术服务均不涉及发行人在研产品的核心技术。

3) 临床研究服务

报告期内，发行人主要向供应商采购临床服务以开展管线产品的临床试验。发行人负责临床试验的设计、试验进度的把控、并对临床试验执行情况进行监督及验收。

在项目执行过程中，项目组通常指派专人对项目进度和质量进行监测与跟踪。如发现项目进度滞后的情况，发行人将辅助供应商查明原因并提出解决方案。在临床试验结束后，发行人负责对临床试验结果进行验收，对于需要监管部门进行批准的成果，以相关部门批准通过文件作为验收依据。

发行人向供应商采购的临床 CRO 服务已成为较为成熟的临床试验业态，是新药研发生态系统的有机组成部分。发行人委外研究的环节或事项，在行业中有多家机构可以完成，每项服务的供应商选择均有可替代性。

2、与公司核心技术之间的关系，公司聚乙二醇药物的研发、生产是否对服务方存在重大依赖

供应商提供的技术服务与公司的核心技术没有直接关系。发行人的核心技术通过自主研发取得，发行人承担临床试验费用，主导临床试验各核心环节。发行人当前临床研究阶段药品生产所用的高分子量聚乙二醇及聚乙二醇衍生物均为自主研发。临床研发的研发成果归发行人所有，发行人已围绕核心技术注册了相关专利。

目前，公司尚无产品上市销售，未进行聚乙二醇药物的规模化生产，由 CDMO 供应商提供原料药、临床研究用注射液制剂的生产服务。其中，聚乙二醇药物原料药生产中所需的聚乙二醇及衍生物由发行人自主生产提供。此外，发行人负责多肽结构的设计与优化、指导 CDMO 生产路线设计、生产工艺及参数的开发优化等。在制剂委托生产合作中，发行人掌控和主导临床试验产品开发的整个历程，对产品细节和技术难点、重点均有良好的理解和把握，充分确保临床用药安全。发行人委外生产的环节或事项均为可替代性的生产活动，在行业中有多家机构可以完成，发行人会根据项目完成质量、交付时间、价格等多方因素选择较为适合的供应商，不会对某个供应商存在重大依赖。

因此，公司聚乙二醇药物的研发、生产对服务方不存在重大依赖。

子问题 9.2

招股说明书披露，截至目前，发行人尚未自建工厂，未来拟自建工厂完成 PEG 的生产和药物修饰。根据发行人提供的其他重要商务合同，公司委托圣诺生物对 PB-119 进行完整的修饰工艺、纯化工艺研究。

请发行人说明：（1）聚乙二醇生产的具体技术、工艺、流程及设备，临床试验阶段药品生产所用聚乙二醇的来源；（2）聚乙二醇规模化生产对厂房、设备等固定资产的要求，公司尚无自建工厂和规模化生产经验对未来投产的影响；（3）圣诺生物在 PB-119 聚乙二醇化所起的作用，与公司自有修饰技术或工艺的关系；（4）相关信息披露内容与公司聚乙二醇生产能力、修饰技术在产品研发中所起的作用是否存在矛盾或不一致。

【回复】

一、发行人说明

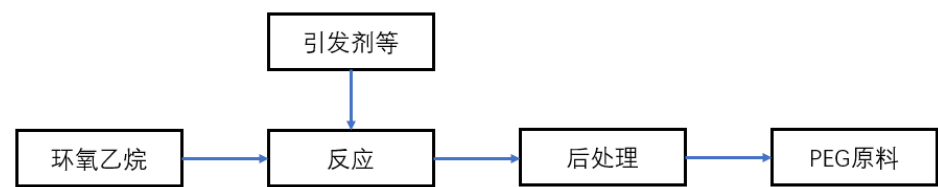
（一）聚乙二醇生产的具体技术、工艺、流程及设备，临床试验阶段药品生产所用聚乙二醇的来源

1、聚乙二醇生产的具体技术、工艺、流程及设备

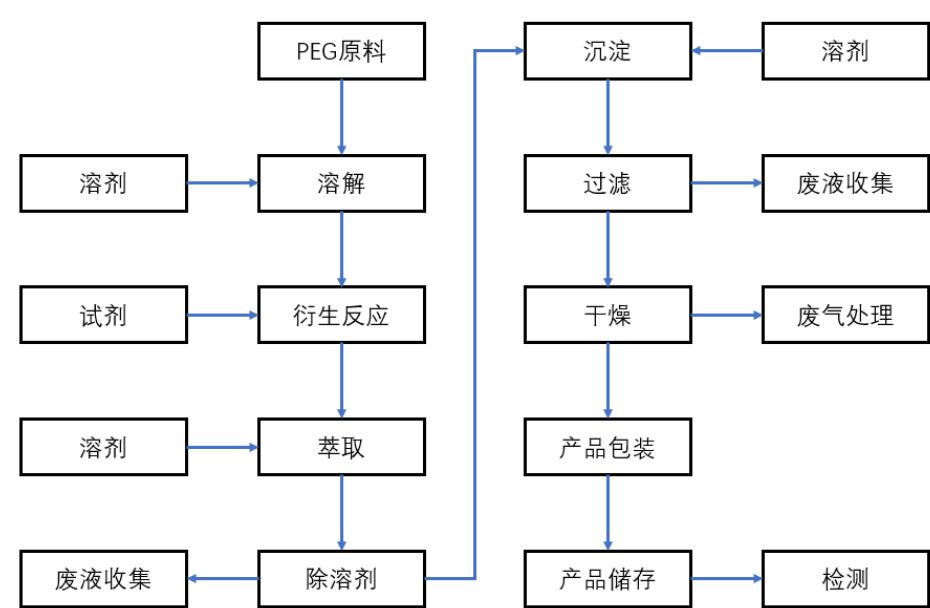
聚乙二醇是以环氧乙烷为主要原料，在引发剂的作用下聚合得到的高分子水溶性

聚醚。发行人在聚乙二醇的基础上，通过化学合成反应在其特定分子端精确引入反应活性强的基团而制成，制备了具有高反应活性的聚乙二醇衍生物。聚乙二醇衍生物通过与多肽中间体发生偶联反应，从而制备具有特定治疗效能的聚乙二醇化多肽药物。

(1) 发行人聚乙二醇的生产工艺流程图如下：



(2) 发行人聚乙二醇衍生物的典型工艺流程图如下：



(3) 发行人聚乙二醇及聚乙二醇衍生物的生产所需要的设备如下：

工艺阶段	主要设备
聚乙二醇和其衍生物的合成	高压反应釜、常压反应釜、控温仪、真空泵等
合成反应结束后处理	萃取釜、结晶釜、旋蒸仪、过滤装置、真空泵、控温仪、干燥箱等
中间体或成品的包装和储存	天平、封口机、恒温储存柜等
原料、中间体或成品的分析检测	天平、液相色谱仪、气相色谱仪、核磁共振仪、质谱仪、马弗炉、稳定性试验箱、水分测定仪、分光光度计等。

2、临床试验阶段药品生产所用聚乙二醇的来源

发行人当前临床研究阶段药品生产所用的高分子量聚乙二醇及聚乙二醇衍生物均为自主研发及生产。

(二) 聚乙二醇规模化生产对厂房、设备等固定资产的要求，公司尚无自建工厂和规模化生产经验对未来投产的影响

1、聚乙二醇规模化生产对厂房、设备等固定资产的要求

聚乙二醇规模化生产对厂房、设备等固定资产的要求如下：

对固定资产要求	具体内容	发行人对聚乙二醇生产的布局
聚乙二醇规模化生产对厂房的建设要求	甲类建筑 1 栋	聚乙二醇的批量生产计划已包含在规划建设项目中，发行人已邀请专业的设计院进行厂房设计。预计产能规划能满足产品上市的初期数年的需求
聚乙二醇规模化生产所需的相关设备	反应釜、萃取釜、结晶釜、过滤装置、干燥箱、真空泵、控温仪，等化工设备	设备采购将根据未来厂房的建设进度进一步安排

注：规模化生产所需厂房建设及所需设备参照《医药工业洁净厂房设计标准》、《工业建筑供暖通风与空气调节设计规范》、《医药工业仓储工程设计规范》等行业标准配置。

2、公司尚无自建工厂和规模化生产经验对未来投产的影响

(1) 聚乙二醇衍生物是聚乙二醇药物生产中的重要原料。根据发行人目前的新药研发项目和其上市后的销量预测，未来聚乙二醇规模化生产，同一般化工行业的规模化生产（吨级）存在较大区别，仅为公斤级即可满足投产需求。发行人在实验室规模下制备的聚乙二醇及聚乙二醇衍生物即可满足药物临床研究阶段及产品上市初期对聚乙二醇及衍生物的用量要求。

(2) 在生产工艺方面，考虑到未来药品上市后公司聚乙二醇用量的增加，发行人现阶段的聚乙二醇及聚乙二醇衍生物制备工艺均参照未来批量生产的工艺规程制备，便于公司在自建工厂后，扩大产能。

(3) 公司在募投项目中也将在聚乙二醇及聚乙二醇衍生物的批量生产纳入募资用途中，进一步减少对发行人的产品上市投产的影响。

(三) 圣诺生物在 PB-119 聚乙二醇化所起的作用，与公司自有修饰技术或工艺的关系

圣诺生物为发行人 CDMO 服务供应商，为发行人提供 PB-119 原料药的生产服务。聚乙二醇化多肽药物原料药由聚乙二醇衍生物及多肽偶联反应所得。其中，聚乙二醇衍生物为发行人自主研发及生产，PB-119 合成所需的多肽由发行人提供具有自主知识产权的多肽结构委托圣诺生物合成，圣诺生物利用合成的多肽及发行人提供的聚乙二醇衍生物和偶联工艺合成 PB-119 原料药。

发行人拥有 PB-119 研发及生产相关的知识产权、并掌握关键核心知识，并负责

指导生产路线设计、生产工艺及参数的开发优化、起始原料的选择和质量标准制订和原料药的质量标准制订。圣诺生物仅提供受托生产服务，产品生产过程中的所应用的核心技术均来自于发行人。

（四）相关信息披露内容与公司聚乙二醇生产能力、修饰技术在产品研发中所起的作用是否存在矛盾或不一致

发行人的聚乙二醇化药物研发及生产过程中所需的聚乙二醇原料及聚乙二醇衍生物均为自主研发及生产。发行人掌握聚乙二醇原料及聚乙二醇衍生物研发及生产相关的知识产权、并掌握关键核心知识，在产品研发中起到核心作用。因此，发行人相关信息披露内容与公司聚乙二醇生产能力、修饰技术在产品研发中所起的作用不存在矛盾。

问题 10.关于自主研发能力

招股说明书披露，报告期内，发行人研发费用分别为 8,768.60 万元、15,102.68 万元、9,541.99 万元、2,571.38 万元，其中临床研究及技术服务费占比分别为 75.66%、69.98%、60.80%、82.88%。研发人员职工薪酬和原料试剂耗材合计分别为 1,668.86 万元、2,100.00 万元、2,260.94 万元、666.78 万元。截至 2021 年 3 月末，发行人研发人员数量为 39 人。

请发行人说明：（1）报告期内，各研发项目研发投入中自行开发产生费用、临床研究费用、技术服务费用的具体构成，研发投入结构与同行业公司是否可比；（2）研发人员结构及职能分工，研发用原料试剂耗材的具体构成，与核心技术、研发管线的关系；（3）结合研发团队规模及研发资源投入，进一步分析对外采购研发服务的合理性及必要性，公司自主研发能力的具体体现。

【回复】

一、发行人说明

（一）报告期内，各研发项目研发投入中自行开发产生费用、临床研究费用、技术服务费用的具体构成，研发投入结构与同行业公司是否可比

1、报告期内，各研发项目研发投入中自行开发产生费用、临床研究费用、技术服务费用的具体构成

公司研发费用主要包括临床研究及技术服务费、职工薪酬、股份支付、原料试剂耗材费用等，自行开发产生费用为除临床研究及技术服务费以外的研发费用。临床研究费用主要为委托外部机构开展临床试验的服务费用，包括临床试验费用、数据管理、统计分析费用以及临床阶段中发生的与临床用药相关的分析检测费用等。技术服务费用主要为委托外部研究机构开展的药物临床前和临床试验中的技术服务，包括药理、毒理、动物药代动力学试验、工艺验证等技术服务。

报告期内，各研发项目研发投入中自行开发产生费用、临床研究费用、技术服务费用的具体构成明细如下：

单位：万元

研发项目	研发费用类别	研发费用性质	研发费用发生金额			
			2021年 1-3月	2020年	2019年	2018年
PB-119	临床研究费用	临床研究	825.06	4,482.48	8,745.91	4,362.88
	技术服务费用	技术服务	58.20	101.02	172.56	221.59
	自行开发产生费用	职工薪酬	239.61	758.79	435.39	264.12
		股份支付	58.93	-	-	-
		原料试剂耗材	31.89	416.11	257.04	98.59
		租金及物业费	6.70	67.98	44.61	42.62
		折旧及摊销	31.20	93.59	70.23	29.38
		其他	33.32	195.16	66.16	116.89
	小计		1,284.93	6,115.13	9,791.90	5,136.07
PB-718	临床研究费用	临床研究	353.78	715.48	22.70	33.11
	技术服务费用	技术服务	109.34	826.69	1,994.60	1,131.96
	自行开发产生费用	职工薪酬	36.06	124.26	286.58	236.53
		股份支付	19.42	-	-	-
		原料试剂耗材	0.28	215.89	185.68	393.44
		租金及物业费	1.13	10.23	29.67	36.50
		折旧及摊销	9.46	34.31	53.45	22.28
		其他	31.19	35.73	22.92	84.92
	小计		560.65	1,962.59	2,595.60	1,938.75
PB-201	临床研究费用	临床研究	102.96	117.21	819.86	8.32
	技术服务费用	技术服务	16.81	154.13	104.05	701.33
	自行开发产生费用	职工薪酬	84.31	243.84	256.79	127.84
		股份支付	20.88	-	-	-
		原料试剂耗材	-	3.47	103.99	45.91
		租金及物业费	1.62	22.85	23.14	19.56
		折旧及摊销	5.39	23.64	22.42	9.26
		其他	12.98	15.71	50.29	39.05
	小计		244.94	580.85	1,380.53	951.26
PB-1902	临床研究费用	临床研究	70.88	-	-	-

研发项目	研发费用类别	研发费用性质	研发费用发生金额			
			2021 年 1-3 月	2020 年	2019 年	2018 年
	技术服务费用	技术服务	-	229.74	605.03	163.31
自行开发产生费用	原料试剂耗材	-	-	152.80	145.97	
	其他	5.39	15.99	11.91	21.63	
小计		76.27	245.73	769.73	330.91	
其他项目	技术服务费用	技术服务	26.36	50.95	52.95	11.55
	自行开发产生费用	职工薪酬	178.62	467.63	375.59	178.71
		股份支付	68.64	-	-	-
		原料试剂耗材	96.00	30.94	46.13	177.75
		租金及物业费	7.57	37.87	41.17	27.89
		折旧及摊销	25.28	39.73	44.87	12.82
		其他	2.11	10.57	4.21	2.90
	小计		404.59	637.69	564.91	411.61
	合计		2,571.38	9,541.99	15,102.68	8,768.60

2、研发投入结构与同行业公司是否可比

公司研发费用主要包括临床研究及技术服务费、职工薪酬、股份支付、原料试剂耗材费用等。2018年、2019年、2020年、2021年1-3月，公司研发费用分别为8,768.60万元、15,102.68万元、9,541.99万元、2,571.38万元。公司通过持续研发投入进行创新药的研究与开发，报告期内公司研发投入保持在较高水平。

2018年至2020年，同行业可比公司研发费用年平均明细如下表所示：

单位：万元

项目	艾力斯		前沿生物		微芯生物	
	金额	占比	金额	占比	金额	占比
临床研究及技术服务费	7,712.96	53.51%	4,446.68	42.90%	1,849.12	29.68%
职工薪酬	2,748.72	19.07%	1,611.34	15.55%	2,430.53	39.01%
原料试剂耗材	1,327.77	9.21%	240.16	2.32%	497.51	7.99%
租赁费	228.26	1.58%	-	-	-	-
折旧与摊销	478.08	3.32%	1,427.44	13.77%	70.43	1.13%
其他	1,919.18	13.31%	2,639.90	25.47%	1,382.22	22.19%

合计	14,414.96	100.00%	10,365.52	100.00%	6,229.82	100.00%
项目	泽璟制药		特宝生物		发行人	
	金额	占比	金额	占比	金额	占比
临床研究及技术服务费	9,881.76	46.26%	1,585.53	27.87%	8,609.79	77.30%
职工薪酬	4,238.32	19.84%	2,158.18	37.93%	1,252.03	11.24%
原料试剂耗材	2,495.75	11.68%	702.29	12.34%	757.91	6.80%
租赁费	-	-	133.50	2.35%	134.69	1.21%
折旧与摊销	3,023.26	14.15%	413.29	7.26%	151.99	1.36%
其他	1,722.42	8.06%	696.78	12.25%	231.34	2.08%
合计	21,361.50	100.00%	5,689.59	100.00%	11,137.76	100.00%

注 1：研发费用主要明细占比取其 2018 年度、2019 年度和 2020 年度研发费用主要明细发生金额占比平均值；可比公司 2021 年第一季度季度报告中未披露研发费用明细，故未纳入统计范围。

注 2：可比公司华领医药未披露上述研发费用明细数据，故未在上表列示。

2018 年、2019 年、2020 年，公司临床研究及技术服务费占研发费用总额的比例分别为 75.66%、82.88%、69.98%，高于同行业可比公司占比，主要原因在于：（1）公司有多条研发管线处于临床试验阶段。公司的核心在研产品 PB-119、PB-201、PB-718 等在报告期内均处于临床试验阶段，其中 PB-119 在国内开展了 II 期、III 期临床试验并在美国开展了 II 期临床试验，PB-201 在国内开展了 I 期临床试验、PB-718 在美国开展了 I 期临床试验。同行业可比公司中前沿生物、微芯生物和特宝生物等公司的部分核心产品在 2018 年及以前已获批上市并实现商业化，其临床研究及技术服务费占比低于派格生物占比。（2）公司部分研发管线在美国开展了临床试验。公司在研产品 PB-119 和 PB-718 在报告期内委托 Labcorp 在美国开展了临床试验，在美国开展临床试验服务费用较高。报告期内，泽璟制药、艾力斯与公司的临床研究及技术服务费金额处于相当水平，但泽璟制药、艾力斯在报告期内尚未在海外开展临床试验工作，因此其临床研究及技术服务费占比低于派格生物占比。（3）截至 2020 年 12 月 31 日，泽璟制药、艾力斯具有自主产权的房屋建筑物，公司尚未拥有自主产权的房屋建筑物，因此公司折旧与摊销金额金额较小。此外，泽璟制药、艾力斯报告期内员工人数多于公司，研发费用中职工薪酬总额高于公司，相对提高了公司临床研究及技术服务费的占比。

综上，公司临床研究及技术服务费占研发费用总额的比例高于同行业可比公司具有合理性。

(二)研发人员结构及职能分工,研发用原料试剂耗材的具体构成,与核心技术、研发管线的关系

1、研发人员结构及职能分工,与核心技术、研发管线的关系

(1) 研发人员结构

截至 2021 年 3 月 31 日,公司研发人员共 39 人,员工受教育程度、年龄、部门分布情况如下表所示:

员工受教育程度分布	人数(人)	占研发人员总人数比例
博士	7	18%
硕士	10	26%
本科	20	51%
专科及以下	2	5%
合计	39	100.00%
员工年龄分布	人数(人)	占研发人员总人数比例
30岁以下	13	33%
31-40岁	18	46%
41-50岁	5	13%
51岁以上	3	8%
合计	39	100.00%
员工部门分布	人数(人)	占研发人员总人数比例
早期药物开发部	4	10%
大分子药物开发部	5	13%
药学研究部	15	38%
临床开发部	14	36%
工业事业部	1	3%
合计	39	100.00%

(2) 研发部门职能分工

公司设置有早期药物开发部、大分子药物开发部、药学研究部、临床开发部 4 个研发部门,公司各研发部门主要职能如下表所示:

部门名称	主要职责	与核心技术平台的关系
早期药物	负责创新药物临床前评估(包括优选化合物体外活性筛选,体内药效评估,药代动力学研究,毒理学研究	慢病数据库:收集慢病及相关靶点的信息和数据,快速精准地为公司

部门名称	主要职责	与核心技术平台的关系
开发部	以及临床转化科学研究等)和新药 IND 申报中临床前研究部分的撰写;利用前沿技术将公司的药物发展战略转化成为具体的研究计划,确定并推进新项目研发,实现项目从新药发现到正式开发的顺利过渡;发现并验证新的药物作用靶点;开发符合公司战略、国际国内领先并拥有自主知识产权的创新分子实体。	提供慢病靶点化合物研发设计思路。 药物分子设计平台:积极拓展聚乙二醇化技术应用场景。 化合物筛选平台:高效地筛选和评估化合物。
大分子药物开发部	结合生物科学和实验室化学研究,设计并合成结构新颖、有生物活性的大分子创新药物;负责多肽类药物表达、生产及研发;负责纳米抗体平台建设及蛋白质产品的研发生产。推动开发和建设大分子生物药产品研发管线,形成多元化的以基础研究和转化为起点的新药研发链条。	慢病数据库:收集慢病及相关靶点的信息和数据。 药物分子设计平台:积极探索脂肪酸修饰技术、纳米抗体技术相关技术在慢病创新药物研发中的应用。 化合物筛选平台:建立大量慢病体内外评价模型作为化合物筛选工具。
药学研究部	负责新化学技术方法的探索及创新药物合成工艺的开发;负责设计、开发和优化新药的剂型、处方和生产工艺;制定各个辅料的质量标准;开展药学项目管理和 CDMO 监督;撰写注册申报原料药和制剂部分资料;聚焦于聚乙二醇及其衍生物的设计和生 产,丰富拓宽公司的核心技术体系。	药物分子设计平台:开展不同种类、分子量大小的聚乙二醇生产相关活动。 化合物筛选平台:为化合物筛选提供对照依据。
临床开发部	负责药品上市前的以注册为目的的临床研发工作,包括主导临床试验方案的设计与实施、试验过程中的医学沟通咨询、医学监督和临床试验报告撰写等。通过拟定及执行严格的项目管理及质量控制计划以确保高质量的临床数据及临床试验报告用于国内外药物的注册上市申报。	慢病数据库:为公司提供慢病产品管线的布局以及创新性产品的开发所需的临床信息。

此外,公司设立了工业事业部,主要负责产品未来上市后的商业化生产。由于公司尚无产品量产并上市销售,目前工业事业部暂设一名员工,主要从事原料药、制剂的质量研究、工艺验证分析检验、稳定性考察等研发活动。

(3) 公司研发团队运用核心技术不断拓展公司研发管线

公司研发团队高效稳定,合作顺畅,集靶点筛选、药物分子设计、工艺和制剂开发、临床前动物模型探索、临床前药理药效、药物代谢、安全性评估、临床转化、临床设计、管理和注册于一体;紧跟前沿科技技术,根据公司产品开发策略,积极运用公司核心技术进行慢病药物开发。

在公司主要在研管线中,各部门研发人员参与的具体研发活动及体现如下:

研发部门	在研发项目中的体现			
	PB-119	PB-201	PB-718	其他研发项目
早期药物	1) 发现和研究 PB-119 周剂型 GLP-1 受体激动	1) 研究 PB-201 葡萄糖激酶部分激活剂的作用	1) 发现和研究 PB-718 周剂型 GLP-1/胰高血糖	1) 评价 PB-722 体内外药效学,并开

开发部	剂的作用机制和适用的适应症；2) 筛选和评价 PB-119 体内外药效学；3) 开展 PB-119 临床前药代动力学研究；4) 开展 PB-119 临床前药理毒理研究；5) 开展 PB-119 转化医学研究；6) 撰写 PB-119 中国和美国临床试验 IND 申报资料中临床前药理学、药代动力学、毒理学等部分。	机制和可拓展的适应症；2) 根据辉瑞已完成临床前药效学研究，补充 PB-201 体内外药效学；3) 补充开展 PB-201 临床前药代动力学研究；4) 补充开展 PB-201 临床前药理毒理研究；5) 撰写 PB-201 中国临床试验 IND 申报资料中临床前药理学、药代动力学、毒理学等部分。	素受体双激动剂的作用机制和适用的适应症；2) 筛选不同比例双激动剂候选化合物和评价 PB-718 体内外药效学；3) 开展 PB-718 临床前药代动力学研究；4) 开展 PB-718 临床前药理毒理研究；5) 开展 PB-718 转化医学研究；6) 撰写 PB-718 中国和美国临床试验 IND 申报资料中临床前药理学、药代动力学、毒理学等部分。	展临床前药代动力学和毒理研究；2) 撰写 PB-722 美国孤儿药认证资格申请；3) 撰写 PB-722 美国临床试验 IND 申报资料中临床前研究部分。
大分子药物开发部	开展体外药效试验，进行化合物活性检测。	不涉及	开展体外药效试验，进行化合物活性检测。	1) 发现和研究 PB-722 的作用机制和适用的适应症；2) 发现和研究 PB-1802 的作用机制，评价 PB-1802 体内外药效学，并开展临床前药代动力学和毒理研究；3) 纳米抗体技术平台的构建。
药学研究部	1) 完成原料药生产工艺开发、优化及验证；2) 与供应商对接，完成临床样品原料药的生产供应；3) 完成 PB-119 制剂处方的筛选和优化；4) 完成制剂生产工艺开发和优化，完成了制剂临床样品的生产供应；5) 完成质量标准建立、分析方法开发和优化以及转移工作；6) 持续进行 PB-119 原料药和制剂的质量研究；7) 完成 PB-119 原料和制剂的稳定性考察；8) 支持原料药和制剂生产和工艺验证的分析检验和稳定性检测；9) 关键起始物料聚乙二醇衍生物的生产以及质量研究和控制；10) 撰写 PB-119	1) 完成原料药生产工艺开发、优化及验证；2) 与供应商对接，完成临床样品原料药的生产供应；3) 完成 PB-201 制剂处方筛选和优化；4) 完成制剂生产工艺开发和优化，完成了制剂临床样品的生产供应；5) 完成质量标准建立、分析方法开发和优化以及转移工作；6) 持续进行 PB-201 原料药和制剂的质量研究；7) 完成 PB-201 原料药和制剂的稳定性考察；8) 支持原料药和制剂生产的分析检验和稳定性检测；9) 撰写 PB-201 临床试验 IND 申报资料中原料药和制剂部分。	1) 完成原料药生产工艺开发、优化及验证；2) 与供应商对接，完成临床样品原料药的生产供应；3) 完成 PB-718 制剂处方筛选和优化、制剂生产工艺开发和优化；4) 完成了制剂临床样品的生产供应；5) 完成质量标准建立、分析方法开发和优化以及转移工作；6) 持续进行 PB-718 原料药和制剂的质量研究；7) 完成 PB-718 原料药和制剂的稳定性考察；8) 支持原料药和制剂生产的分析检验和稳定性检测；9) 关键起始物料聚乙二醇衍生物的生产以及质量研究和控制；10) 撰写 PB-718 临床	1) 关键起始物料聚乙二醇衍生物的生产以及质量研究和控制；2) PB-722 处方筛选和生产工艺开发；3) 完成 PB-722 质量标准建立、分析方法开发以及转移等工作；4) 与供应商对接，进行 PB-722 临床样品的生产；5) 持续进行 PB-722 原料药和制剂的质量研究；6) 制定 PB-722 稳定性研究方法；7) 支持原料药和制剂生产的分析检验和稳定性检测；8) 撰写 PB-722 临床试验 IND 申报资料中原料药和制

	临床试验IND申报资料中原料药和制剂部分。		IND申报资料中原料药和制剂部分。	剂部分。
临床开发部	1) 启动并完成 PB-119 临床 II 期研究; 2) 设计并开展 PB-119 单药临床 III 期研究和多个联合用药临床 III 期研究的试验方案; 3) 负责拟定并执行项目管理和质量控制计划; 4) 负责选择确定项目牵头研究者、合同研究组织等; 5) 负责对拟选择的研究中心进行可行性调研; 6) 负责监管临床研究期间的运营进度; 7) 负责临床试验中的医学监察; 8) 负责临床期间的数据统计工作; 9) 负责临床试验期间的药物警戒和风险控制; 10) 撰写统计分析报告和研究总结报告等申报资料; 11) 提交注册申请并获得临床研究许可。	1) 开展 PB-201 的 PK/PD 及量效关系探索研究; 2) 负责 PB-201 单药及对照在大中华区的多中心临床 I 期研究; 3) 负责开发 PB-201 的 I 型糖尿病适应症; 4) 负责选择确定项目牵头研究者、合同研究组织; 5) 负责对拟选择的研究中心进行可行性调研; 6) 负责监管临床研究期间的运营进度; 7) 负责临床试验中的医学监察; 8) 负责临床期间的数据统计, 并进行定量药理学分析; 9) 负责临床试验期间的药物警戒和风险控制; 10) 撰写统计分析报告和研究总结报告等申报资料; 11) 提交注册申请并获得临床研究许可。	1) 负责选择确定项目牵头研究者、合同研究组织; 2) 负责对拟选择的研究中心进行可行性调研; 3) 负责监管临床研究期间的运营进度。	1) 设计并开展 PB-1902 临床 I 期研究试验方案; 2) 负责拟定并执行项目管理和质量控制计划。

2、研发用原料试剂耗材的具体构成，与研发管线、核心技术的关系

公司研发用原料试剂耗材主要由原料药、制剂、安慰剂、辅料耗材构成，原料药主要为生产制剂的原料和中间体，制剂主要为 PB-119 注射液、PB-718 注射液、PB-201 片剂、PB-1902 胶囊和部分外购对照用药，安慰剂是没有药物治疗作用的注射液、片剂，辅料耗材主要为实验、研究所需的试剂、耗材等。

报告期内，原料试剂耗材用于研发活动的耗用情况及与研发管线的关系如下表所示：

单位：万元

2021 年 1-3 月						
项目	PB-119	PB-718	PB-201	PB-1902	其他项目	合计
制剂	9.53	0.25	-	-	80.82	90.60
原料药	7.64	-	-	-	-	7.64
安慰剂	6.84	-	-	-	-	6.84
辅料耗材	7.90	0.03	-	-	15.19	23.11

合计	31.89	0.28	-	-	96.00	128.18
2020 年度						
项目	PB-119	PB-718	PB-201	PB-1902	其他项目	合计
制剂	18.74	153.98	-	-	0.00	172.71
原料药	250.82	37.96	3.45	-	5.60	297.82
安慰剂	51.87	23.90	-	-	-	75.77
辅料耗材	94.69	0.05	0.02	-	25.34	120.11
合计	416.11	215.89	3.47	-	30.94	666.41
2019 年度						
项目	PB-119	PB-718	PB-201	PB-1902	其他项目	合计
制剂	100.51	79.46	47.26	152.80	17.74	397.77
原料药	100.17	64.16	44.18	-	-	208.50
安慰剂	16.61	26.71	12.55	-	-	55.87
辅料耗材	39.75	15.36	-	-	28.39	83.51
合计	257.04	185.68	103.99	152.80	46.13	745.65
2018 年度						
项目	PB-119	PB-718	PB-201	PB-1902	其他项目	合计
制剂	7.78	263.96	-	145.97	142.63	560.34
原料药	1.26	117.76	35.73	-	-	154.74
安慰剂	71.85	-	1.61	-	-	73.47
辅料耗材	17.70	11.72	8.57	-	35.12	73.11
合计	98.59	393.44	45.91	145.97	177.75	861.66

注：PB-201 于 2019 年开展 I 期临床试验，于 2021 年 9 月获得 III 期临床批件，因此 PB-201 于 2021 年 1-3 月无相关原料试剂耗材耗用。截至 2021 年 3 月 31 日，PB-1902 未开展临床试验，2018 年、2019 年消耗的原料试剂耗材用于临床前研究活动。截至本问询回复出具日，PB-1902 已经获得 NMPA 批准，正在开展单次给药，剂量爬坡的 I 期临床研究。

公司研发用原料试剂耗材由原料药、制剂、安慰剂、辅料耗材构成，其中原料药和制剂为主要组成部分。公司设有聚乙二醇化技术平台，针对不同分子量大小、结构类型的聚乙二醇进行设计，以实现不同的生物学功能，公司在原料药和制剂生产过程中充分发挥聚乙二醇化修饰的技术优势。公司在批次间分子量范围、多分散系数(PDI)、SEC 纯度和端基取代率等评价聚乙二醇衍生物质量的关键指标方面优于行业标准。此外，研发用原料药和制剂生产相关的数据可以为化合物筛选提供重要的对照依据，为化合物筛选平台提供数据支持。

(三) 结合研发团队规模及研发资源投入, 进一步分析对外采购研发服务的合理性及必要性, 公司自主研发能力的具体体现

1、结合研发团队规模及研发资源投入, 进一步分析对外采购研发服务的合理性及必要性

公司拥有经验丰富、极具创新思维和全球视野的研发团队及优秀的管理团队, 公司核心研发管理团队由一支海外留学归国的博士组成, 他们均有十多年的慢病药物开发经验。整个研发管理团队覆盖了新药开发的全产业链和生命周期。

2018 年、2019 年、2020 年、2021 年 1-3 月, 公司研发费用分别为 8,768.60 万元、15,102.68 万元、9,541.99 万元、2,571.38 万元。报告期内, 公司持续的研发投入提高了公司的研发能力, 丰富了公司的产品管线储备, 使公司在新药研发领域保持较强的可持续发展能力。

(1) 发行人主导研发进程及关键性工作并委托第三方研发服务机构完成部分研发相关工作系行业内惯例, 发行人对外采购研发服务具有合理性

鉴于新药研发工程具有多学科、多专业、周期长和复杂性高的特点, 常规的药物治疗流程包括靶点的研究与确认、化合物筛选及优化、药物的早期成药性评价、药物的药效研究及药理毒理评价、药物的临床试验等, 为了最终获得具有预期效果的最佳药物, 医药行业内普遍会采用专业化分工的工作模式。

出于成本、效率、合规性等方面的考虑, 发行人对研发进行整体设计并主导研发的全进程, 自行承担如化合物结构设计与优化及合成、药物作用机制研究、动物模型建立、药效评价方案设计、药代动力学研究方案设计、毒理方案设计等关键性工作, 同时将非核心的、可替代性的工作委托第三方 CRO 服务供应商完成, 从而减少公司在部分研发工作中投入的成本及精力, 亦属于行业惯例。

发行人不存在将涉及核心技术或核心研发步骤的工作委托至第三方 CRO 服务供应商的情况。同时, 发行人委托第三方 CRO 服务供应商进行服务时均会签署相关委托协议, 按照行业惯例, 约定第三方 CRO 服务供应商在临床前研究等服务过程中所形成的数据、信息、成果、资料和知识产权均归属发行人所有, 第三方 CRO 服务供应商不拥有与该等在研产品及其研究结果相关的任何权利。

(2) 发行人委托第三方研发服务机构完成部分研发相关工作具有必要性

以 PB-119 项目为例，公司与第三方研发服务机构在研发项目中的具体分工如下表所示：

研发步骤	具体研发活动	发行人自主完成	委托CRO完成
药物早期研究	• 药物靶点的选择	• 通过慢病数据库的信息检索和分析慢病需求和靶点信息	• 不涉及
	• 化合物设计、候选化合物筛选以及先导化合物的确定	• 设计化合物分子结构及合成步骤 • 合成化合物、化合物修饰 • 根据药效学评价和药代动力学研究结果进行化合物的优化及筛选	• 根据发行人设计的结构合成化合物
	• 撰写临床试验IND申报资料中的药物早期研究部分	• 根据法规要求，撰写IND申报资料	• 不涉及
原料药与制剂的开发、优化和验证	• 完成原料药生产工艺开发及验证	• 完成原料药工艺开发和优化 • 制定原料药工艺验证方案并指导和监督CDMO进行工艺验证	• 按照发行人提供的工艺验证方案实施工艺验证生产
	• 完成剂型、处方和生产工艺的开发及验证	• 开展制剂的处方筛选和优化、工艺开发和优化 • 计划制定制剂工艺验证方案并指导和监督CDMO进行工艺验证	• 计划按照发行人提供的工艺验证方案实施工艺验证生产
	• 完成临床样品原料药、制剂的生产供应	• 提供原料药、制剂处方的生产工艺和技术要求并指导现场生产	• 按照发行人的生产工艺和技术要求并在发行人指导下实施生产
	• 完成临床样品及验证批样品关键起始物料聚乙二醇衍生物的生产供应、质量研究和控制	• 完成临床样品及验证批样品关键起始物料聚乙二醇衍生物的生产供应、质量研究和控制	• 不涉及
	• 撰写临床试验IND申报资料中原料药和制剂研究部分	• 根据法规要求，撰写IND申报资料	• 不涉及
临床前研究	• 发现PB-119调节糖、脂代谢、心血管及神经认知等的作用机制	• 设计和完成PB-119在自发性2型糖尿病、肥胖动物模型中糖脂代谢的研究，明确其调控糖脂代谢的机理 • 设计和完成PB-119在药物诱导和基因突变心血管及神经认知损伤动物模型中的研究，明确其调控心血管和神经认知的作用机理。	• 按照发行人设计的方案，建立部分动物模型，并完成体内动物给药和药效评价。
	• 评价PB-119的体内药效学、毒理学	• 设计和评价PB-119在表达不同种属GLP-1受体的体外细胞模型中的活性 • 设计体内动物药效学研究方案 • 分析体内药效研究结果并根据	• 根据发行人设计的方案，开展部分体外活性和受体亲和力研究 • 根据发行人设计的方案，建立动物模型，开展体内动

		据结果优化研究方案	物药效学研究。
	• 开展PB-119临床前阶段的药代动力学研究	- 设计动物试验方案 - 设计和指导DMPK（药物代谢及药代动力学）检测分析方法开发 - 指导CRO开展DMPK试验 - 分析DMPK检测报告	• 按发行人提供的试验方案及指导开展DMPK试验并提供试验报告
	• 评价PB-119的体内外毒理学	- 设计PB-119临床前体内外毒理研究方案 - 指导CRO开展毒理学试验 - 分析和总结毒理学研究报告	• 按发行人提供的试验方案及指导开展毒理学研究并提供研究报告
	• 开展PB-119的转化医学研究	- 根据人体血液样品分析和临床前研究结果,分析计算和预测临床用药剂量和给药频率以及可能存在的安全性风险 - 指导CRO建立临床样品分析方法	• 按发行人提供的分析方法建立临床样品分析方案并开展样品分析
	• 完成PB-119的技术转移中涉及分析方法和质量标准的工作	• 提供质量标准和分析技术资料和项目转移方案,指导CRO进行相关技术转移工作	• 在发行人的指导下进行分析技术转移工作
	• 持续进行PB-119原料药和制剂的质量研究	• 确定基因毒杂质、粒径、降解杂质、包材相容性研究、晶型检测、元素检测等药学补充研究方案	• 根据发行人检测方案执行检测
	• 完成PB-119原料药和制剂的稳定性考察	• 确定稳定性检测研究方案	• 根据发行人检测方案执行检测
	• 支持原料药和制剂生产和工艺验证的分析检验和稳定性检测	• 提供质量标准和分析方法,制定验证方案和稳定性研究方案,确定产品质量	• 按照发行人要求执行分析检验和稳定性研究
	• 撰写PB-119临床试验IND申报资料中临床前研究部分	• 根据法规要求,撰写IND申报资料	• 不涉及
临床研究	• 制定临床研发策略	• 根据政策法规和指导原则要求,制定最优的研发策略	• 不涉及
	• 撰写临床研究方案	• 确定产品定位,制定高质量且具有竞争力的临床研究方案	• 不涉及
	• 临床研究申请注册申报	• 根据法规要求,撰写IND及临床研究申报资料	• 不涉及
	• 实施临床研究	- 监管临床研究期间的运营进度 - 负责试验中的医学监察、数据统计、药物警戒、风险控制等工作	• 按照发行人及药物临床试验管理规范（GCP）等要求,开展临床研究
	• 撰写临床研究总结报告等资料	• 审核统计分析报告、临床研究总结报告等研究资料	• 撰写临床研究总结报告等资料初稿,并按照发行人审核要求完成定稿工作
	• 负责新药上市申报	- 与研究者和临床专家积极沟通临床研究成果 - 提交新药上市申报,与监管部门积极沟通反馈,完成上市批准工作	• 不涉及

第三方研发服务机构根据公司设计的结构合成化合物,根据公司工艺验证方案和技术要求完成原料药与制剂的开发、优化和验证,执行公司各项药效研究方案、药理

毒理试验，协助公司跟进临床试验进度。公司委托第三方研发服务机构完成部分研发相关工作节约了公司药物开发成本，提高了药物开发效率，公司采购第三方服务具有必要性。

2、公司自主研发能力的具体体现

（1）公司研发项目关键性工作均独立自主完成

公司自行承担如化合物结构设计与优化及合成、药物作用机制研究、动物模型建立、药效评价方案设计、药代动力学研究方案设计、毒理方案设计等关键性工作，委托第三方服务机构完成的是非核心、可替代性的工作。

（2）公司拥有自主知识产权并注重专利保护

公司委托第三方服务机构开展工作过程中所形成的数据、信息、成果、资料 and 知识产权均归属发行人所有，第三方服务机构不拥有与该等在研产品及其研究结果相关的任何权利。

公司通过申请专利对核心技术进行保护，具体包括对化合物的改构、化合物特定位点的修饰、修饰方式的选择以及适应症等方面进行专利保护。截至本问询回复出具日，公司已获批 6 项国内发明专利、13 项境外发明专利、4 项国内实用新型专利、2 项国内外外观设计专利。

（3）长期的研发积累形成了丰富的研发成果

公司十数载耕耘探索，针对慢病领域临床未被满足的治疗需求，利用自主开发的 HECTOR[®] 技术体系，设计和筛选具有“新靶标、新位点、新机制”的创新分子实体，形成优势互补、多重获益的产品管线。依靠高效及经验丰富的研发团队，开发了一系列包括多肽药物、蛋白质药物及小分子药物在内的核心产品，为不同慢病及不同病程阶段患者，提供丰富的治疗选择，满足广大患者的治疗需求。

（4）公司承担了一系列的重大科研项目

公司承担的重大科研项目情况如下表所示：

序号	承担主体	项目名称	获批时间	批复部门
1	派格生物	优势性代谢性疾病创新药物的研发及产业化	2021年7月	江苏省科技厅
2	派格生物	“十三五”“重大新药创制”科技重	2016年12月	“重大新药创制”科技重

		大专项		大专项实施管理办公室
3	派格生物	“十二五”“重大新药创制”科技重大专项	2012年12月	“重大新药创制”科技重大专项实施管理办公室
4	派格生物	长效定点修饰多肽—抗2型糖尿病一类新药研究	2010年6月	科学技术部

(5) 发行人已构建完整的研发体系充分保障公司独立自主的研发创新能力

公司设置有早期药物开发部、大分子药物开发部、药学研究部、临床开发部 4 个研发部门，从组织结构上保证整个研发团队覆盖了新药开发的全产业链和生命周期。截至 2021 年 3 月 31 日，公司研发人员共有 39 人，占总员工数比例超过 70%，其中硕士及以上学历研发人员占总员工比例超过 40%。公司研发团队成功推动公司多个在研产品进入到不同的临床研究阶段，为公司长期保持技术优势以及在研项目顺利推进提供了有力保障。

问题 11.关于重大科技专项

根据招股说明书，2016 年，发行人“治疗 2 型糖尿病的长效艾塞那肽药物的临床研究”课题，获得“十三五”国家重大新药创制科技重大专项立项支持；2012 年，发行人“新型长效 GLP-1 受体激动剂治疗肥胖症的候选药物研究”课题，获得“十二五”国家重大新药创制科技重大专项立项支持。符合《上海证券交易所科创板企业发行上市申报及推荐暂行规定》第六条第三款的规定。

请发行人说明：“重大新药创制”科技重大专项项目的具体情况，包括但不限于：时间、任务、角色、主要职责、实际工作内容、取得的具体成果，是否属于公司独立或者牵头承担的项目，如何通过参与国家重大专项项目反映公司的核心技术实力。

【回复】

一、发行人说明

（一）“重大新药创制”科技重大专项项目的具体情况，包括但不限于：时间、任务、角色、主要职责，是否属于公司独立或者牵头承担的项目

发行人承担的“重大新药创制”科技重大专项项目的基本情况如下：

项目名称	项目编号	时间	角色	任务及主要职责	是否为公司独立或牵头承担项目
新型长效 GLP-1 受体激动剂治疗肥胖症的候选药物研究	2012ZX09103301-047	2012.1-2015.12	子课题责任单位	1、完成长效 GLP-1 受体激动剂肥胖症治疗候选药物的筛选，完成中试制备工艺及初步质量研究工作，建立产品质量标准及质控方法。明确初步药效，完成初步药代动力学研究及早期安评工作，进入临床前研究； 2、申请专利。	是
治疗 2 型糖尿病的长效艾塞那肽药物的临床研究	2016ZX09101033	2016.1-2020.12	课题责任单位	课题计划在执行期内完成 PB-119 临床主要研究，主要研究内容为： 1、PB-119 注射液长期给药的安全性研究； 2、PB-119 注射液长期给药的治疗效果研究； 3、PB-119 的质量研究。	是

（二）“重大新药创制”科技重大专项项目的实际工作内容、取得的具体成果

1、新型长效 GLP-1 受体激动剂治疗肥胖症的候选药物研究

发行人在“新型长效 GLP-1 受体激动剂治疗肥胖症的候选药物研究”科技重大专项的支持下，在执行期内完成了项目的合同任务和考核指标，确定了进入临床前研究的最佳减肥候选药物，并申请了相关发明专利，为开展药物临床试验提供了坚实的研究基础。该项目实际工作内容及取得的具体成果如下表所示：

序号	实际工作内容	具体成果
1	完成已上市药物 Exenatide-4 的结构改造，改造物活性与原型药物基本保持一致，或者降低很少	完成了 Exenatide-4 和 Glucagon 改构，得到新的结构多肽 PB-105 和 PB-741，活性与原肽几乎一致
2	完成一系列不同结构、不同分子量聚乙二醇 PEG 衍生物的筛选，同时对聚乙二醇修饰后化合物的进行系统对比和研究，最终确定候选药物	完成了 PEG 结构和分子量筛选，确定了双受体激动剂复方药物作为最佳减肥候选药物
3	完成临床前小试制备工艺及初步药学研究，建立产品质量标准及质控方法，项目产品纯度达到 95%以上	完成候选药物初步药学研究，建立了小试纯化工艺和一项中控方法，产品纯度均达到 95%以上，甚至 97%以上。
4	完成临床前药效学研究	完成了肥胖小鼠和大鼠的药效学实验，减肥效果可达 10%以上。
5	申请专利	项目执行期间，共申请发明专利 3 项，截至本回复出具之日，已获授权发明专利 1 项

2、治疗 2 型糖尿病的长效艾塞那肽药物的临床研究

发行人在“治疗 2 型糖尿病的长效艾塞那肽药物的临床研究”科技重大专项的支持下，在执行期内顺利完成了自研药物 PB-119 的 I 期、II 期临床试验研究，取得了 PB-119 中国 III 期临床试验批文，获得国际专利授权并发表论文 1 篇，为开发长效艾塞那肽药物提供了坚实的研究基础。该项目实际工作内容及取得的具体成果如下表所示：

序号	实际工作内容	具体成果
1	完成 PB-119 注射液的 I 期临床试验，递交 II 期临床试验申请	完成了 PB-119 注射液的 I 期临床试验
2	获得中国 II 期临床试验批文	2017 年 9 月获得了中国 II 期临床试验批文
3	完成 PB-119 注射液的 II 期临床试验，递交 III 期临床试验申请	完成了 PB-119 注射液的 II 期临床试验
4	获得中国 III 期临床试验批文	2020 年 4 月获得了中国 III 期临床研究书面回复许可

5	PB-119 新型化合物的发明专利再获得至少一个国家或地区的授权	获得了一项日本国家发明专利的授权，另在中国申请并获授权专利 3 项
6	发表论文	在影响因子 7.5 的期刊《Diabetologia》上发表一篇论文

（三）如何通过参与国家重大专项项目反映公司的核心技术实力

1、公司获得国家重大专项的支持，反映公司的技术实力得到专业的认可

重大新药创制为国家十六个科技重大专项之一。根据国务院发布的《国家中长期科学和技术发展规划纲要（2006-2020 年）》，重大专项是为了实现国家目标，通过核心技术突破和资源集成，在一定时限内完成的重大战略产品、关键共性技术和重大工程，是我国科技发展的重中之重。其中“重大新药创制”科技重大专项已被列为重大专项管理改革试点之一。

在申报流程上，重大新药创制项目从初次填报申请材料到最后通过评审，有严格的筛选流程，其中专家评审、答辩环节需要专家组表决通过。专家组都是相关领域的领军人物，能通过他们的评审，能直接反映公司的技术实力和研发能力得到专业的认可。

发行人上述两项国家重大专项项目均为发行人主要核心产品 PB-718 和 PB-119 的研究。公司通过层层筛选获得国家“十二五”和“十三五”“重大新药创制”科技重大专项支持并能独立开展相关研究直至结题，充分体现了公司在慢病领域创新药开发的实力。

2、公司顺利完成国家重大专项的任务，体现了公司扎实的新药研发能力

公司参与两项重大专项均专注于慢性代谢性疾病领域，凭借自身在慢病领域多年积累的技术与经验，公司顺利完成了国家重大专项中的任务与职责。其中公司自研新药 PB-119 降糖疗效显著，且兼具减肥、心血管获益等多重疗效；同时也开发了全新机制、兼具减重降脂、改善肝脏病理变化的 PB-718；目前，PB-119 正在中国开展糖尿病临床 III 期研究，PB-718 正在美国开展 I 期临床研究。

公司已申请并获授权多项国内外专利，并在行业知名科学期刊发表论文，为未来慢病患者提供更加有效，更加安全的创新治疗手段奠定了技术基础。同时，通过参与国家重大专项项目，公司在其他管线布局及进展中也受益良多，这也是公司在国家科技重大专项课题中所承担的研究任务以及所取得的研究成果的延续，充分体现了公司

的核心技术实力。

3、公司通过参与国家重大专项项目，凸显了公司核心技术平台的优越性

公司建立了用于新药研发的慢病药物分子开发平台，该平台包含聚乙二醇化技术平台和储备技术平台两部分。依托于先进的聚乙二醇化技术平台，公司已经开发出多款针对不同慢性疾病的治疗药物。

公司掌握了高纯度药用聚乙二醇原料合成技术、聚乙二醇活性衍生物研制技术及聚乙二醇药物修饰技术，并形成了一整套规范的质量控制体系，能够根据药物开发需求，自主设计生产不同种类的聚乙二醇衍生物，对不同药物分子进行修饰，达到延长药物半衰期、降低免疫原性或者调节特异性体内分布等方面的不同要求。

公司成功将聚乙二醇化技术应用到重大专项的创新药物研发中，开发出聚乙二醇修饰的管线产品 PB-119 和 PB-718，临床进展显著，效果良好，凸显了核心技术平台的优越性，充分反映了公司的核心技术实力。

问题 12.关于专利

根据申报材料，发行人及相关权利人曾起诉豪森公司的修饰 Exendins 相关专利（ZL200680000411.4）无效，最终和豪森公司达成专利和解。和解协议约定，豪森药业无偿许可发行人自合同生效之日起至该专利权期限届满之日，实施 ZL200680000411.4 中涉及氨基酸序列 SEQ ID NO.5-16 的全部技术方案，以及由其 PCT 同族衍生出的其它各国家/地区专利中涉及氨基酸序列 SEQ ID NO.5-16 的全部技术方案，且上述许可是不可撤销的。

请发行人说明：（1）公司 ZL201080018053.6 专利、豪森药业 ZL200680000411.4 专利和 PB-119 分子的关系，是否均为 PB-119 项目或公司其他产品研发中的必要专利；（2）ZL200680000411.4 专利有效期届满或被第三方宣告无效对公司相关技术或产品的影响。

请发行人律师核查并发表明确意见。

【回复】

一、发行人说明

（一）公司 ZL201080018053.6 专利、豪森药业 ZL200680000411.4 专利和 PB-119 分子的关系，是否均为 PB-119 项目或公司其他产品研发中的必要专利

1、公司 ZL201080018053.6 专利、豪森药业 ZL200680000411.4 专利和 PB-119 分子的关系

公司 ZL201080018053.6 专利、豪森药业 ZL200680000411.4 专利情况如下：

项目	发行人 (ZL201080018053.6 专利)	豪森药业 (ZL200680000411.4 专利)
发明名称	Exendin 变体及其缀合物	修饰的 Exendins 及其应用
摘要	本发明提供了一种新型的 Exendin 变体以及其上缀合了聚合物的 Exendin 变体缀合物，含有它们的药物组合物以及它们在治疗疾病比如降低血糖、治疗糖尿病尤其是 II 型糖尿病中的用途。本发明还提供了 Exendin 缀合物在降低体重中的用途	提供了在一个或多个下列位置：2、14、27、28 修饰的新的 Exendin-4（注 1）及其聚乙二醇衍生物。这些化合物作为 GLP-1 受体激动剂用于治疗 II 型糖尿病
专利权人	派格生物医药（苏州）股份有限公司	江苏豪森药业集团有限公司
专利申请日	2010 年 4 月 23 日	2006 年 1 月 10 日

权利要求保护范围		一种具有 GLP-1 受体激动剂活性的 Exendin 变体缀合物，其中一个或多个聚合物基团缀合至所述 Exendin 变体的半胱氨酸残基上，并且其中所述一个或多个聚合物基团的分子量为 21kDa 至 29kDa，其中所述一个或多个聚合物基团是聚乙二醇（PEG），其中所述 Exendin 变体的氨基酸序列是选自下述的氨基酸序列： 1、SEQ ID NO.4：在 Exendin-4 基础上具有 S39C 突变（注 2）； 2、SEQ ID NO.3：在 Exendin-4 基础上具有 A35C 突变； 3、SEQ ID NO.5：在 Exendin-4 基础上具有 G30C 突变； 4、SEQ ID NO.6：在 Exendin-4 基础上具有 W25C 突变； 5、SEQ ID NO.7：在 Exendin-4 基础上具有 S39C 突变，并在第 40 位添加酪氨酸； 6、SEQ ID NO.8：在 Exendin-4 基础上具有 S39C 和 G2dAla 突变	促胰岛素分泌肽，其中所述促胰岛素分泌肽选自 SEQ ID NO.5 至 141 所示的氨基酸序列。 1、SEQ ID NO.5-16：在 Exendin-4 基础上羧基末端具有不同半胱氨酸、高半胱氨酸或经修饰的赖氨酸的添加和/或替换； 2、SEQ ID NO.17-30：在 Exendin-4 基础上均具有 G2dAla 突变，羧基末端不同； 3、SEQ ID NO.31-44：在 Exendin-4 基础上均具有 M14Nle 突变，羧基末端不同； 4、SEQ ID NO.45-58：在 Exendin-4 基础上均具有 N28Q 突变，羧基末端不同； 5、SEQ ID NO.59-72：在 Exendin-4 基础上均具有 G2dAla 和 M14Nle 突变，羧基末端不同； 6、SEQ ID NO.73-86：在 Exendin-4 基础上均具有 G2dAla 和 N28Q 突变，羧基末端不同； 7、SEQ ID NO.87-99：在 Exendin-4 基础上均具有 G2dAla、M14Nle 和 N28Q 突变，羧基末端不同； 8、SEQ ID NO.100-113：在 Exendin-4 基础上均具有 G2dAla、M14Nle、K27Q 和 N28K 突变，羧基末端不同； 9、SEQ ID NO.114-127：在 Exendin-4 基础上均具有 G2dAla、K27V 和 N28K 突变，羧基末端不同； 10、SEQ ID NO.128-141：在 Exendin-4 基础上均具有 G2dAla、M14Nle、K27V 和 N28K 突变，羧基末端不同；
上述权利要求中涉及 PB-119 的技术方案		Exendin 变体的氨基酸序列选自 SEQ ID NO.4，即将 Exendin-4 第 39 位丝氨酸替换为半胱氨酸；聚合物基团为聚乙二醇，缀合至第 39 位的半胱氨酸残基，分子量约为 23kDa	促胰岛素分泌肽选自序列 SEQ ID NO.11，即将 Exendin-4 第 39 位丝氨酸替换为半胱氨酸
专利说明书中公开的主要技术内容	改造重点	与多肽缀合的 PEG	多肽骨架
	序列突变位点和突变方式	S39C、W25C、G30C、A35C、R20C、G2dAla	G2dAla、M14Nle、K27Q、K27V、N28K、N28Q 以及羧基末端具有不同半胱氨酸、高半胱氨酸或经修饰的赖氨酸的添加和/或替换
	序列突变目的	主要目的是提供 PEG 缀合位置	第 2 位、14 位、27 位和 28 位突变的主要目的是提高酶解和化学稳定性；羧基末端突变的目的是提供 PEG 缀合位置
	PEG 分子量	5kDa-40kDa，优选 21kDa-29kDa	40kDa
	PEG 结构	拥有不同末端、接头的单臂和双臂 PEG	未公开
	PEG 筛选目的	在延长半衰期的基础上尽可能保留甚至提高生物活性	未进行筛选

注 1：Exendin-4 是从希拉毒蜥唾液中分离的一种多肽，由 39 个氨基酸组成，是一种长效胰高血糖素样肽-1（GLP-1）受体激动剂。

注 2：代表氨基酸取代的 Exendin-4 变体，氨基酸序列突变的表示方式为“原始氨基酸残基/位置/取代的氨基酸残基”，例如，“S39C”表示第 39 位的丝氨酸取代为半胱氨酸。

注 3：部分涉及的氨基酸中文名及对应英文缩写如下：

氨基酸中文名	英文缩写	氨基酸中文名	英文缩写	氨基酸中文名	英文缩写
甘氨酸	Gly; G	丙氨酸	Ala; A	缬氨酸	Val; V
亮氨酸	Leu; L	异亮氨酸	Ile; I	苯丙氨酸	Phe; F
脯氨酸	Pro; P	色氨酸	Trp; W	丝氨酸	Ser; S
酪氨酸	Tyr; Y	半胱氨酸	Cys; C	蛋氨酸	Met; M
天冬氨酸	Asp; D	天冬酰胺	Asn; N	谷氨酰胺	Gln; Q
谷氨酸	Glu; E	苏氨酸	Thr; T	赖氨酸	Lys; K
精氨酸	Arg; R	组氨酸	His; H	正亮氨酸	Nle
D 型丙氨酸	dAla				

发行人 ZL201080018053.6 专利和豪森药业 ZL200680000411.4 专利均涉及 PEG 化的 Exendin-4 衍生物，但两者的技术构思存在一定差异，具体如下：

发行人 ZL201080018053.6 专利侧重于对 PEG 部分的优化。发行人研究发现，与 Exendin-4 缀合的 PEG 分子量达到一定的区间时，PEG 缀合物的降血糖作用峰值甚至超过了未缀合 PEG 的 Exendin-4 变体，同时显著延长了降血糖的作用时间，能够提供更好的综合降糖作用；另外，缀合特定分子量 PEG 的 Exendin-4 也显示出了显著增强的降低体重和摄食量的作用。

豪森药业 ZL200680000411.4 专利侧重于对 Exendin-4 的多肽骨架进行定点突变，使其在体内具有更好的酶解和化学稳定性，如将第 14 位的 Met 替换为 Nle，以防止因氧化而导致生物活性的变化；将第 28 位的 Asn 替换为 Gln，以避免 Asn 水解导致的药物失活及制剂困难。但从专利整体来看，发明人并未对 PEG 的选择进行深入研究，实施例中仅记载了通过序列羧基末端的 Cys 缀合 40kDa PEG 的技术方案。

发行人 PB-119 分子为了尽可能保持 Exendin-4 的活性，仅将 Exendin-4 第 39 位的丝氨酸替换为半胱氨酸，然后通过半胱氨酸的巯基与分子量约 23kDa 的 PEG 进行缀合，从而得到 PB-119 分子。该技术方案涉及公司 ZL201080018053.6 专利授权范围中的序列 SEQ ID NO.4 对应的技术方案；并且也涉及豪森药业 ZL200680000411.4 专利授权范围中的序列 SEQ ID NO.11。

2、公司 ZL201080018053.6 专利、豪森药业 ZL200680000411.4 专利是否均为 PB-119 项目或公司其他产品研发中的必要专利

公司 PB-119 等产品涉及公司 ZL201080018053.6 专利授权范围中的序列 SEQ ID NO.4 对应的技术方案，即将 Exendin-4 第 39 位丝氨酸替换为半胱氨酸，然后将聚合物基团 PEG 缀合至第 39 位的半胱氨酸，PEG 分子量约为 23kDa。该专利系公司 PB-119 等产品的核心化合物专利，能够为其提供充分的专利保护，属于 PB-119 项目或公司其他产品研发中的必要专利。

PB-119 等产品也涉及豪森药业 ZL200680000411.4 专利授权范围中的序列 SEQ ID NO.11，发行人取得豪森药业 ZL200680000411.4 专利相关技术方案的授权许可，主要目的在于保证 PB-119 等产品自获批上市至豪森药业专利到期期间内，发行人可以自由实施涉及 PB-119 等产品的商业化行为，确保发行人与豪森药业之间不会发生涉及该专利的侵权纠纷。公司 ZL201080018053.6 专利已能够为相关产品提供充分的专利保护，豪森药业 ZL200680000411.4 专利仅作为补充提供额外的专利保护，并不属于 PB-119 项目或公司其他产品研发中的必要专利。

（二）ZL200680000411.4 专利有效期届满或被第三方宣告无效对公司相关技术或产品的影响

发行人已于 2011 年 1 月取得豪森药业 ZL200680000411.4 专利涉及序列 SEQ ID NO.5-16 全部技术方案以及由国际申请 PCT/CN2006/000029 衍生出的其他国家/地区专利和申请中涉及序列 SEQ ID NO.5-16 全部技术方案的专利许可，并且公司 ZL201080018053.6 专利也于 2013 年 10 月获得授权，因此发行人 PB-119 等相关产品或技术同时受到公司 ZL201080018053.6 专利和豪森药业 ZL200680000411.4 专利的双重保护。若豪森药业 ZL200680000411.4 专利有效期届满或被第三方宣告无效，豪森药业与该专利相关的产品可能受到仿制药的影响，但发行人 PB-119 等相关产品或技术仍可通过自主研发取得的 ZL201080018053.6 专利得到充分保护。

根据《中华人民共和国专利法》（2020 年修订）第四十二条第三款规定：“为补偿新药上市审评审批占用的时间，对在中国获得上市许可的新药相关发明专利，国务院专利行政部门应专利权人的请求给予专利权期限补偿。补偿期限不超过五年，新药批准上市后总有效专利权期限不超过十四年。”

发行人 ZL201080018053.6 专利的申请日为 2010 年 4 月 23 日，根据上述法律法

规规定，有望获得最长不超过五年的专利期限补偿，从而保证发行人 PB-119 等相关产品在获批上市至最晚 2035 年 4 月期间内具有市场独占权，发行人相关技术或产品可以得到充分保护。

另外，发行人未将自主研发取得的 ZL201080018053.6 专利许可给包括豪森药业在内的任何组织或个人，即如果其他任何组织或个人出于生产经营的目的，使用、制造、销售、许诺销售、进口 PB-119 或其它发行人专利保护范围内的产品或化合物，将会构成专利侵权，发行人有权对其提起诉讼并要求赔偿。

综上所述，豪森药业 ZL200680000411.4 专利有效期届满或被第三方宣告无效，不会对公司相关技术或产品造成重大不利影响。

二、发行人律师核查

（一）核查程序

就上述事项，发行人律师履行了以下核查程序：

- 1、查阅发行人 ZL201080018053.6 专利、豪森药业 ZL200680000411.4 专利的发明专利说明书；
- 2、查阅发行人申请对豪森药业 ZL200680000411.4 专利宣告无效的请求书、受理通知书、《专利无效和解协议》、《专利实施许可合同》等相关文件；
- 3、与发行人管理层、专利专员进行访谈，了解发行人 ZL201080018053.6 专利、豪森药业 ZL200680000411.4 专利和 PB-119 分子的关系，以及发行人曾申请对豪森药业 ZL200680000411.4 专利宣告无效的背景情况；
- 4、通过中国裁判文书网等网站查询，核查豪森药业 ZL200680000411.4 专利、发行人 ZL201080018053.6 专利是否存在诉讼纠纷。

（二）核查意见

经核查，发行人律师认为：

- 1、发行人 ZL201080018053.6 专利和豪森药业 ZL200680000411.4 专利均涉及 PEG 化的 Exendin-4 衍生物，但两者的技术构思存在一定差异；发行人 ZL201080018053.6 专利为 PB-119 项目或公司其他产品研发中的必要专利，豪森药业 ZL200680000411.4 专利不属于 PB-119 项目或公司其他产品研发中的必要专利；

2、豪森药业 ZL200680000411.4 专利有效期届满或被第三方宣告无效不会对发行人相关技术或产品造成重大不利影响。

问题 13.关于实际控制人

根据申报材料，Michael MIN XU 为发行人控股股东、实际控制人。目前，Michael MIN XU 直接持有发行人 16.3837%股份，其他股东直接持股比例均低于 10%。Michael MIN XU 与其一致行动人合计控制发行人 28.3028%股份的表决权。

2021 年 4 月，Michael MIN XU 与 ZHOU Xiangjun、徐宇虹、上海苏颀签署一致行动协议，各方确定在协议生效前，均已经自觉地保持了相同的意思表示，保持一致行动；自协议生效之时起，各方在持有发行人股份期间，各方在重大决策事项时应与 Michael MIN XU 保持相同的意思表示，保持一致行动。

上海苏颀成立于 2020 年 8 月，直接持有发行人 8.2297%股份，执行事务合伙人为王小军，系发行人董事；Michael MIN XU 持有 55.6%的份额。招股说明书披露上海苏颀由 Michael MIN XU 最终控制。

徐宇虹于 2001 年 10 月入股 PAN-ASIA，2008 年 3 月，PAN-ASIA 回购徐宇虹所持全部股票，此后，PAN-ASIA 直接持股层面未见徐宇虹，2020 年 9 月，徐宇虹通过 Call Option 行权，重新直接持有 PAN-ASIA 股份；ZHOU Xiangjun 于 2006 年 3 月入股 PAN-ASIA 并持股至今。

派格有限设立于 2008 年 5 月，设立时唯一股东为 PAN-ASIA。2020 年 9 月拆除红筹架构前，PAN-ASIA 均为派格有限唯一股东。

2001 年 7 月，Michael MIN XU 在英属维尔京群岛设立 PAN-ASIA。红筹结构拆除前，发行人以 PAN-ASIA 为融资主体实施了数轮融资，发行普通股及 A1 轮至 E-1 轮等各类优先股。

2020 年 9 月红筹架构拆除时，Michael MIN XU 直接持有派格有限 35.6430%的股权，此后不断稀释，至 2020 年 11 月，Michael MIN XU 直接持有派格有限 16.38%的股权。

发行人的全体发起人曾约定投资方特别权利或优先权条款，包括股东会、董事会的特别条款。目前，该等特殊股东权利的安排和条款已经终止。

请发行人披露：一致行动的有效期，在首发后的可预期期限内是否能稳定、有效存在。

请发行人说明：（1）结合董事会席位及提名、公司章程、公司治理等情况，进一步说明目前 Michael MIN XU 是否实际控制公司；（2）PAN-ASIA 层面发行的普通股以及各类优先股的异同，是否存在拥有特殊表决权的股东或者其他特殊利益安排（比如重大事项否决权、董事提名/任命权等），红筹架构拆除前后发行人实际控制人是否变更；（3）公司发起人所约定的股东会、董事会特别条款等的具体内容，对公司经营及实际控制权的影响，目前是否仍存在其他影响控制权的协议或安排；（4）ZHOU Xiangjun、徐宇虹与 Michael MIN XU 的渊源，与 Michael MIN XU 达成一致行动的原因；（5）一致行动协议签署前，Michael MIN XU 是否能实际控制公司；（6）Michael MIN XU 系上海苏颀的有限合伙人，能够最终控制上海苏颀的依据。

请发行人律师核查并发表明确意见。

【回复】

一、发行人披露

（一）一致行动的有效期

根据 Michael MIN XU 与 ZHOU Xiangjun、徐宇虹、上海苏颀于 2021 年 4 月 2 日签订的《一致行动协议》，各方已确认，除非各方另有约定，一致行动协议将在各方持有公司任何股权的期间内持续有效。各方在持有发行人任何股份或股权的期间内，对于在股东会行使股东的表决权、向董事会及股东会行使提案权，行使董事、高级管理人员候选人提名权以及修订公司章程等重大决策事项时与 Michael MIN XU 保持相同的意思表示和一致行动。

根据 Michael MIN XU 与 ZHOU Xiangjun、徐宇虹、上海苏颀出具的《确认函》，上述各方遵守并执行《一致行动协议》的所有约定，各方确认各方之间没有关于《一致行动协议》有效期的其他约定或另行约定，在各方持有发行人任何股权的期间内，《一致行动协议》将持续有效。

综上，一致行动的有效期为 Michael MIN XU 与 ZHOU Xiangjun、徐宇虹、上海苏颀持有发行人任何股权的期间。

（二）在首发后的可预期期限内是否能稳定、有效存在

根据 Michael MIN XU 与 ZHOU Xiangjun、徐宇虹、上海苏颀签署的《一致行动

协议》及《确认函》，在 Michael MIN XU 与 ZHOU Xiangjun、徐宇虹、上海苏颀持有发行人任何股权的期间《一致行动协议》将持续有效；各方进一步约定，各方自公司上市后将按照相关法律法规规定履行限售安排。

根据 Michael MIN XU、ZHOU Xiangjun、徐宇虹、上海苏颀分别签署的《关于股份锁定的承诺函》，其承诺自发行人本次发行股票上市之日起 36 个月内，不转让或者委托他人管理本次发行前已直接或间接持有的公司股份，也不提议由公司回购该部分股份，即发行人本次发行股票上市之日起 36 个月内，Michael MIN XU、ZHOU Xiangjun、徐宇虹、上海苏颀均不能转让所持发行人的股份。

据此，由于 Michael MIN XU、ZHOU Xiangjun、徐宇虹、上海苏颀均受限于其作出的限售承诺，即各方所持发行人股份将在发行人本次公开发行股票并上市之日起 36 个月内不能转让，且在各方持有发行人任何股权期间内《一致行动协议》将持续有效，因此一致行动关系在发行人首发上市后 36 个月内能够稳定、有效存在。

综上所述，在首发后的可预期期限内，一致行动关系能够稳定、有效存在。

发行人已在招股说明书“第五节 发行人基本情况”之“七、持有发行人 5%以上股份或表决权的主要股东及实际控制人情况”之“（一）控股股东、实际控制人及其一致行动人的基本情况”之“2、一致行动人控股股东、实际控制人”中补充披露如下：

“2021 年 4 月 2 日，Michael MIN XU 与 ZHOU Xiangjun、徐宇虹、上海苏颀签署《一致行动协议》。协议约定一致行动的有效期为各方持有发行人任何股权的期间。

由于 Michael MIN XU、ZHOU Xiangjun、徐宇虹、上海苏颀均受限于其作出的限售承诺，即各方所持发行人股份将在发行人本次公开发行股票并上市之日起 36 个月内不能转让，且在各方持有发行人任何股权期间内《一致行动协议》将持续有效，因此，在首次公开发行后的可预期期限内，一致行动关系能够稳定、有效存在。”

二、发行人说明

（一）结合董事会席位及提名、公司章程、公司治理等情况，进一步说明目前 Michael MIN XU 是否实际控制公司

Michael MIN XU 目前持有发行人 58,081,874 股股份，占发行人股份总数的 16.38%，并通过发行人的员工持股平台上海苏颀间接持有发行人 4.58%的股份。Michael MIN

XU 与其一致行动人合计控制发行人 28.30%股份的表决权。进一步论证 Michael MIN XU 为发行人实际控制人的过程如下：

1、董事会席位及提名

截至本问询回复出具日，发行人董事会共有 9 名董事（独立董事 3 名、非独立董事 6 名），其中半数以上非独立董事由 Michael MIN XU 提名，同时，Michael MIN XU 担任发行人董事长。

因此，目前 Michael MIN XU 作为发行人董事长，且享有董事会半数以上非独立董事的提名权，能够对公司的董事会组成及决策产生重大影响。

2、公司章程

发行人现行有效的《公司章程》为公司股改时创立大会审议通过，且此时公司股东在有限公司阶段签署的《股东协议》中有关股东特殊权利的条款已经终止，自股份公司成立之日起，公司股东同股同权，《公司章程》未包含任何关于股东大会、董事会审议表决事项时股东或董事拥有特殊权利的规定，即自发行人设立之日起至本回复出具日，公司股东大会和董事会均按照《公司章程》规定的特别多数决（2/3）和普通多数决（1/2）审议表决，公司股东均按照《公司章程》等规章制度行使股东权利，履行股东义务，公司董事均按照《公司章程》等规章制度行使董事权利，履行董事义务。

如上文所述，Michael MIN XU 与其一致行动人合计控制发行人 28.3028%股份的表决权，且除了明确承诺不谋求控制权的股东 Mingly 外，其他股东所持股份比例均低于 5%，股权较为分散，因此，Michael MIN XU 能够对股东大会决议事项产生重大影响；Michael MIN XU 担任发行人董事长，享有董事会中半数以上非独立董事的提名权，能够对公司的董事会组成及决策产生重大影响。

因此，依据现行有效的《公司章程》，Michael MIN XU 能够对股东大会、董事会决议事项产生重大影响，并维持实际控制人的控制权稳定。

3、公司治理

如上文所述，Michael MIN XU 能够依据其持股比例、董事提名等对股东大会、董事会决议事项产生重大影响。

发行人及其前身派格有限的高级管理人员均由其董事会聘任和解聘，Michael

MIN XU 能够通过董事会对高级管理人员的聘任和解聘以及发行人的生产经营决策产生重大影响。Michael MIN XU 作为发行人的董事长、总经理、核心技术人员以及董事会战略决策委员会主任委员、薪酬与考核委员会委员、提名委员会委员，始终引领发行人整体发展战略和研究方向，直接指导发行人战略和产品的布局，对公司高级管理人员的薪酬政策与体系设计、对公司董事和经理人员的资质和录用标准提出直接建议，对发行人的日常经营决策起到核心作用。同时，Michael MIN XU 系发行人多项发明专利的主要发明人。

因此，Michael MIN XU 作为核心管理层，能对发行人制定发展战略、经营决策及技术研发工作起到核心引领及重大影响作用。

综上所述，从董事会席位及提名、公司章程、公司治理等方面，目前 Michael MIN XU 能够实际控制公司。

（二）PAN-ASIA 层面发行的普通股以及各类优先股的异同，是否存在拥有特殊表决权的股东或者其他特殊利益安排（比如重大事项否决权、董事提名/任命权等），红筹架构拆除前后发行人实际控制人是否变更

1、PAN-ASIA 层面发行的普通股以及各类优先股的异同

设置普通股及各类优先股是境外英属维尔京群岛公司进行股权融资时常见的股权架构模式。在 PAN-ASIA、派格有限及各等股东于 2020 年 3 月签署《关于派格境内外重组交易之框架协议》前，PAN-ASIA 层面发行的普通股及优先股情况如下：

序号	股东姓名/名称	股份数量（股）	股份性质	持股比例（%）
1	Michael MIN XU	7,419,946	普通股	29.21
2	刘容西（LIU,JUNG-HSI）	840,000	普通股	3.31
3	ZHOU Xiangjun	855,832	普通股	3.37
4	Asia Private	444,000	普通股	1.74
5	Mingly	2,500,000	A1 轮优先股	9.84
		1,250,000	A2 轮优先股	4.92
6	True Wing	1,374,570	B 轮优先股	5.41
7	HUA YUAN	1,145,475	B 轮优先股	4.51
8	Share Link	1,145,475	B 轮优先股	4.51
9	Mingly	343,643	B 轮优先股	1.35
10	LC Fund VI	1,278,693	C 轮优先股	5.03

序号	股东姓名/名称	股份数量（股）	股份性质	持股比例（%）
11	LC Parallel Fund	53,279	C 轮优先股	0.21
12	新建元生物	1,331,972	C 轮优先股	5.24
13	True Wing	443,991	C 轮优先股	1.75
14	南京凯元	221,995	C 轮优先股	0.87
15	LC Fund VI	356,377	D 轮优先股	1.40
16	LC Parallel Fund	19,639	D 轮优先股	0.08
17	新建元二期	376,015	D 轮优先股	1.48
18	Co-win Healthcare	282,011	D 轮优先股	1.11
19	EPOCH VANTAGE	376,015	D 轮优先股	1.48
20	石河子鑫悦	376,015	D 轮优先股	1.48
21	Yuansheng	282,011	D 轮优先股	1.11
22	Jing Shing	94,004	D 轮优先股	0.37
23	Tasly	1,496,473	E 轮优先股	5.89
24	Hidaca	498,824	E 轮优先股	1.96
25	Connected	99,764	E 轮优先股	0.39
26	Tigermed	498,882	E-1 轮优先股	1.96
合计		25,404,901	-	100.00

普通股和优先股相同点：普通股及历轮优先股均为 PAN-ASIA 发行，每股面值均为 0.001 美元，且持有人均为 PAN-ASIA 的股东，均有权依据股东身份享有相应的股东权利。

普通股和优先股的差异：根据 PAN-ASIA 及其股东于 2019 年 12 月 24 日签署的 E-1 轮《股东协议》（SHAREHOLDERS AGREEMENT）及当时的公司章程及细则（Memorandum and Articles of Association），相对于普通股，优先股持有人拥有如下优先权利：

优先权利	权利主要内容	享有有限权利的股东
信息权与检查权	(1) PAN-ASIA及派格有限和/或其任何子公司（为本《补充法律意见书》问题13、三、（一）之目的，以下简称“集团公司”）应向持有优先股持有人交付：经审计年度合并财务报表、未经审计的季度及月度合并财务报表和经营摘要、所有向PAN-ASIA股东发送的文件副本、季度及年度财务以及经持有人不时地合理要求与PAN-ASIA及发行人有关的经济状况、运营情况等其他信息。 (2) PAN-ASIA应并应促使派格有限向持有优先股持有人	全体优先股持有人

优先权利	权利主要内容	享有有限权利的股东
	交付所有其向证券或政府管理部门递交的报告。 (3) 访问并检查集团公司的记录、会计凭证、账簿及设备，或访问知晓该等公司财务、运营、法律或其他数据及信息的公司相应董事或雇员。 (4) 如未经预算批准，Michael MIN XU应当向Tasly（系E轮优先股持有人之一）通知所有单笔超过1,000,000美元或超过特定预算5%的交易，或合计超过2,000,000美元的交易。	
参与权	如PAN-ASIA拟发行新一轮股份，每一优先股股东有权按比例认购新发行的股份。	E-1 轮及 E 轮优先股持有人
股权转让限制	在集团公司的任一主体合格上市之前，未经已发行优先股股份数超过 50%的持有人及已发行 E 轮优先股股份数超过 70%的持有人同意，Michael MIN XU 不得转让其所持股份。	全体优先股持有人
优先购买权	如一名股东（下称“出售股东”）拟出售其所持公司股份，优先股持有人有权在收到公司股份转让通知后，通过发出书面通知的方式行使优先购买权。优先股持有人应当在书面通知中说明其意图购买的股份：（1）所有拟转让股份；或（2）按其所持股份在同轮次所有股份中的比例。如任一优先股持有人未能行使其优先购买权，则 PAN-ASIA 应当向出售股东及拟按其所持比例购买拟出售股份的优先股持有人发出通知，行使该优先购买权的优先股持有人有权行使再分配权，并可选择购买剩余未出售的拟出售股份。 各轮次优先股持有人应当按轮次行使其优先购买权。即出售股东拟出售其所持公司股份时，由 E-1 轮及 E 轮优先股持有人先行行使优先购买权，在其未能及时决定购买拟出售股份时，由 C 轮及 D 轮优先股持有人享有优先购买权；在 C 轮及 D 轮优先股持有人未能及时决定购买拟出售股份时，由 A 轮及 B 轮优先股持有人享有优先购买权。	全体优先股持有人依其所持优先股轮次依次行使优先购买权
共同出售权	如投资人未能行使其优先购买权，则该投资人有权以出售股东所享有之相同条款和条件出售其所持全部股份或一定比例的股份。	全体优先股持有人
优先股转让限制	除适用法律中的强制性规定，优先股的转让不受限于优先购买权、共同出售权或任何转让的合同条款或限制。	全体优先股持有人
拖售权	如自本次交易交割之日起三（3）年内，持有超过40%优先股的持有人同意向第三方出售PAN-ASIA已发行股份数的51%或PAN-ASIA实质上的所有资产，则其他公司股东应当同意并且应当投票同意该等拖售出售，并且应当出售其所持公司的股份以使该拖售交易得以实现。	全体优先股持有人
董事会委派权	董事会由七（7）名董事组成，董事人员根据下述方式产生： (1) 普通股董事三（3）名：由 Michael MIN XU 委派； (2) A 轮优先股董事一（1）名：由 Mingly 委派； (3) B 轮优先股董事一（1）名：由 True Wing 委派； (4) C 轮优先股董事一（1）名：由 LC（即 LC Fund VI 及 LC Parallel Fund）委派； (5) E 轮优先股董事一（1）名：由 Tasly 委派。 (6) 董事会将组建由四（4）名成员组成的金融委员会，该等成员分别由 Michael MIN XU、A 轮优先股持有	Mingly（系 A 轮优先股持有人及 B 轮优先股持有人之一）、True Wing（系 B 轮优先股持有人之一）、LC（系 D 轮优先股持有人两方）、Tasly（系 E 轮优先股

优先权利	权利主要内容	享有有限权利的 股东
	人、B 轮优先股持有人及 LC 分别委派。 (7) 董事会观察员一(1)名:由新建元生物及新建元二期委任。 (8) 派格有限的董事会及金融委员会的组成情况应当与 PAN-ASIA 一致。	持有人之一)
保护性条款 (需经持有 优先股超过 67%及持有 普通股超过 67%的股东 共同同意的事 项)	(1) 变更优先股所享有的权利或创设任何持有任何优先于现存优先权之权利的新一轮股份; (2) 出售或发行任何股权或债务证券或购买任何股权或债务证券的权证、期权或其他权利(但根据员工股票期权计划或在优先股转换时发行的任何股份除外); (3) 宣布或支付任何股息或分配,或以其他方式导致赎回或回购任何权益性证券; (4) 导致下列情况发生:1)任何收购、主要资产控制权出售、兼并、合并、合资经营;2)合伙业务安排或设立任何子公司,且单笔交易金额超过 1,000,000 美元或超过届时经批准的业务计划和预算中规定的总预算的 5%(以较小者为准)或在一个会计年度内累计超过 2,000,000 美元,但届时经批准的业务计划和预算中已作规定的除外;或 3)公司的清算、解散或减少股本; (5) 实现公司的资本重组、重新分类、分立、分拆或破产; (6) 以 1)在正常业务过程之外的方式,及 2)在经批准的业务计划和预算之外的任何十二(12)个月内总额超过 1,000,000 美元的任何公司资产的方式,出售、抵押、质押、租赁、转让或以其他方式处置公司的资产; (7) 除在董事会会议上审议季度预算外,批准或修订年度预算和半年度预算调整、业务计划和经营计划(包括任何资本支出预算、经营预算和融资计划); (8) 从事与当时现行的业务计划有实质性不同的任何业务,变更公司名称,停止公司的任何业务经营; (9) 同意任何债务或承担任何金融义务或发行、承担、保证或设立在任何时候总额超过 1,000,000 美元或届时现金余额的 5%(以较小者为准)的借款,除非该等负债是根据届时现行的业务计划和预算发生的; (10) 在任何十二个(12)月内进行总额超过 1,000,000 美元的任何支出或其他有形或无形资产的购买,或届时现金余额的 5%(以较小者为准),除非根据届时的业务计划和预算进行该等支出; (11) 与任何一方或一组关联方订立任何重大协议或合同,在该等协议或合同项下,公司对该方或一组关联方的承诺、保证或义务的总额不受限制或在任何十二个(12)月内的总额可能超过 1,000,000 美元,但在届时经批准的业务计划和预算中充分描述和披露的除外; (12) 与公司的任何关联方、股东或其他关联方进行或达成在任何十二个月内总额超过 100,000 美元的任何重大交易或重大协议,但在届时经批准的业务计划和预算中充分描述和披露的除外; (13) 增加或减少董事会或任何委员会的授权规模,或在公司董事会内设立其他委员会;	全体优先股持有人

优先权利	权利主要内容	享有有限权利的股东
	(14) 任命、终止董事长、首席执行官、总裁、首席运营官和首席财务官，或决定其薪酬； (15) 实质性变更会计方法或会计政策，或聘请或更换审计师； (16) 修订或放弃章程或公司章程的任何规定； (17) 选择首次公开发行的上市交易所或承销商，或批准首次公开发行的估值和主要条款和条件；及 (18) 投资者认为可能损害投资者权益的其他事项。	
董事会决议保护性条款（需经至少普通股董事、A轮、B轮、C轮、E轮优先股董事各一名同意的事项）	(1) 集团公司的破产、清算； (2) 集团公司的任何兼并、合并、整合、收购、分拆或其他将有可能导致集团公司 50%的投票权被转让的交易； (3) 修订任何集团公司的章程或章程性文件； (4) 改动或变更优先股权利的任何行为； (5) 授权、创设或发行在分红权、赎回权或清算优先权方面享有高于或等同于优先股的任何类别的股份或股权或可转换为股份或其他股权的证券的任何行为； (6) 批准任何股票期权计划，以及根据公司的股票期权计划授权、创设或向公司的员工或其他主体发行股份的任何行为； (7) 赎回或回购股份； (8) 向公司股东宣布或支付股息或进行任何分配； (9) 增加、减少或注销公司的法定股本或已发行股本； (10) 改变董事会规模的任何变动； (11) 在董事会下设任何委员会； (12) 批准和修改年度预算和业务计划，批准在月度预算之外发生的每月累计超过人民币 1,000,000 元的任何支出项目； (13) 停止按公司目前的方式开展或开展其业务，变更其业务的任何重要部分，或开展新业务； (14) 处置公司的任何主要资产，包括但不限于公司的不动产、土地使用权、知识产权或其他主要资产； (15) 在年度预算外单笔或一系列交易超过人民币 1,000,000 元的业务和/或资产，或设立或持有任何股权或对任何子公司、合资公司或其他形式的业务实体进行投资； (16) 成立任何分支机构； (17) 任命或更换公司的首席执行官、首席财务官或首席运营官（该等拟任命或更换的高级管理人员如果其为董事，则不得就该事项进行表决）； (18) 批准公司的薪酬制度和具体方案，以及批准公司的奖金分配方案； (19) 从事涉及公司与股东或任何公司员工、管理人员、董事或股东的任何关联方或其任何管理人员、董事或股东的任何交易； (20) 从事或达成包括与 PB-119 和 PB-718 相关的技术（无论是否已获得专利）转让或技术（无论是否已获得专利）许可的任何交易，但为在中国境外（不包括香港	Mingly（系 A 轮优先股持有人及 B 轮优先股持有人之一）、True Wing（系 B 轮优先股持有人之一）、LC（系 D 轮优先股持有人两方）、Tasly（系 E 轮优先股持有人之一）

优先权利	权利主要内容	享有有限权利的 股东
	特别行政区、澳门特别行政区及台湾地区）研究、开发、生产或商业化 PB-119 和 PB718 之目的技术转让或技术许可除外。为本段之目的，技术许可不包括委托任何第三方制造或销售 PB-119 和/或 PB-718; (21) 在公司资产上设置抵押、质押、租赁或其他权利负担; (22) 发生任何债务或承担任何财务义务，或发行、承担、担保或产生经批准的预算以外的借款责任; (23) 向任何第三方提供任何贷款，包括但不限于股东、董事、管理人员和员工; (24) 任免公司的审计师，或对公司的会计和财务政策作出任何重大改变; 或 (25) 通过与任何诉讼、仲裁或争议索赔有关的任何解决方案。	

2、是否存在拥有特殊表决权的股东或者其他特殊利益安排（比如重大事项否决权、董事提名/任命权）

根据《股东协议》，《股东协议》或后续协议中约定的投资方特别权利或优先权条款和董事会观察员席位、股东会、董事会的特别条款及所有不符合股份公司的“同股同权”原则之约定，在公司改制为股份有限公司之日起自动终止。

在 PAN-ASIA、派格有限及各等股东于 2020 年 3 月签署《关于派格境内外重组交易之框架协议》并进行红筹架构拆除前，PAN-ASIA 层面拥有特殊表决权的股东或者其他特殊利益安排，具体情况请参见上文“（一）PAN-ASIA 层面发行的普通股以及各类优先股的异同”。

3、红筹架构拆除前后发行人实际控制人是否变更

红筹架构拆除过程系发行人将其唯一股东 PAN-ASIA 层面的持股结构平移至发行人前身派格有限层面，且除少数股东变化外，发行人的股权架构并未发生重大变化，因此红筹架构拆除前后，发行人的实际控制人均为 Michael MIN XU，未发生变更。具体论证如下：

（1）红筹架构拆除前发行人的实际控制人

根据红筹架构拆除前 PAN-ASIA 的股东协议及公司章程，PAN-ASIA 层面股权结构情况如下：

序号	股东姓名/名称	股份数量（股）	股份性质	持股比例（%）
1	Michael MIN XU	7,419,946	普通股	29.21
2	刘容西（LIU,JUNG-HSI）	840,000	普通股	3.31

序号	股东姓名/名称	股份数量（股）	股份性质	持股比例（%）
3	ZHOU Xiangjun	855,832	普通股	3.37
4	Asia Private	444,000	普通股	1.74
5	Mingly	2,500,000	A1 轮优先股	9.84
		1,250,000	A2 轮优先股	4.92
6	True Wing	1,374,570	B 轮优先股	5.41
7	HUA YUAN	1,145,475	B 轮优先股	4.51
8	Share Link	1,145,475	B 轮优先股	4.51
9	Mingly	343,643	B 轮优先股	1.35
10	LC Fund VI	1,278,693	C 轮优先股	5.03
11	LC Parallel Fund	53,279	C 轮优先股	0.21
12	新建元生物	1,331,972	C 轮优先股	5.24
13	True Wing	443,991	C 轮优先股	1.75
14	南京凯元	221,995	C 轮优先股	0.87
15	LC Fund VI	356,377	D 轮优先股	1.40
16	LC Parallel Fund	19,639	D 轮优先股	0.08
17	新建元二期	376,015	D 轮优先股	1.48
18	Co-win Healthcare	282,011	D 轮优先股	1.11
19	EPOCH VANTAGE	376,015	D 轮优先股	1.48
20	石河子鑫悦	376,015	D 轮优先股	1.48
21	Yuansheng	282,011	D 轮优先股	1.11
22	Jing Shing	94,004	D 轮优先股	0.37
23	Tasly	1,496,473	E 轮优先股	5.89
24	Hidaca	498,824	E 轮优先股	1.96
25	Connected	99,764	E 轮优先股	0.39
26	Tigermed	498,882	E-1 轮优先股	1.96
合计		25,404,901	——	100.00

如上述股权结构所示，Michael MIN XU 及其一致行动人 ZHOU Xiangjun 合计持有 PAN-ASIA 股份比例均超过 30%，且 Michael MIN XU 在红筹架构设立至解除期间始终为 PAN-ASIA 的第一大股东。

除第二大股东 Mingly 持股比例较高外，其他股东的持股比例均低于 6%，且较为分散。根据 Mingly 的股东调查问卷及《关于对公司控制权的承诺函》，Mingly 为财务投资人，其已确认未与发行人的任何其他股东通过签署协议或作出安排等方式达成在发行人董事会/股东大会上采取一致行动的合意，未直接参与发行人的日常经营管理，其从未谋求发行人的控制权。

根据 PAN-ASIA 的股东协议及公司章程，由董事会处理 PAN-ASIA 日常经营管理

事项，在拆除境外股权架构前，Michael MIN XU 担任董事长。同时，PAN-ASIA 持有派格有限 100% 股权，派格有限的执行董事及总经理均为 Michael MIN XU，有权决定并执行公司的经营计划。因此，Michael MIN XU 对 PAN-ASIA 日常经营管理事项拥有重大影响。

因此，发行人红筹架构拆除前，Michael MIN XU 为发行人的实际控制人。

（2）红筹架构拆除后发行人的实际控制人

根据红筹架构拆除后发行人的工商登记信息及公司章程，截至 2020 年 9 月，发行人的股权结构情况如下：

序号	股东名称	认缴出资额 (万美元)	实缴出资额 (万美元)	出资比例
1	Michael MIN XU	1,394.4765	1,394.4765	35.64%
2	Mingly	526.2845	526.2845	13.45%
3	True Wing	233.7977	233.7977	5.98%
4	Nice Credit	219.5803	219.5803	5.61%
5	Tasly	192.3895	192.3895	4.92%
6	新建元生物	171.2393	171.2393	4.38%
7	凯风创投	147.2645	147.2645	3.76%
8	Share Link	147.2645	147.2645	3.76%
9	ZHOU Xiangjun	110.0268	110.0268	2.81%
10	Chelmsford	107.9924	107.9924	2.76%
11	白林	102.8477	102.8477	2.63%
12	徐宇虹	102.8477	102.8477	2.63%
13	Tigermed	64.1350	64.1350	1.64%
14	北京敏捷	64.1311	64.1311	1.64%
15	Asia Private	57.0811	57.0811	1.46%
16	新建元二期	48.3409	48.3409	1.24%
17	前海基金	48.3409	48.3409	1.24%
18	石河子鑫悦	48.3409	48.3409	1.24%
19	凯风派格	36.2557	36.2557	0.93%
20	YuanBio	36.2557	36.2557	0.93%
21	南京凯元	28.5405	28.5405	0.73%
22	Connected	12.8247	12.8247	0.33%

序号	股东名称	认缴出资额 (万美元)	实缴出资额 (万美元)	出资比例
23	苏州锦茂	12.0852	12.0852	0.31%
合计		3,912.3431	3,912.3431	100.00%

Michael MIN XU 以及其一致行动人 ZHOU Xiangjun、徐宇虹合计直接持有派格有限的股权比例为 41.0841%（其中 Michael MIN XU 持有的股权比例为 35.6430%），且派格有限的股权结构分散，除第二大股东 Mingly 持有的派格有限的股权比例为 13.4519%外，其他股东直接持有派格有限的股权比例均低于 6%。

据此，综合考虑到：（1）发行人拆除红筹架构是各方基于《关于派格境外重组交易之框架协议》协商确定的完整平移安排，不存在其他协议或安排致使发行人实际控制人发生变更；（2）截至本问询回复出具日，Michael MIN XU 担任发行人董事长，且享有董事会中超过一半以上非独立董事的提名权，能够对公司的董事会组成及决策产生重大影响，并且 Michael MIN XU 作为核心管理层，能对发行人制定发展战略、经营决策及技术研发工作起到核心引领及重大影响作用；（3）发行人境外股权架构拆除前后，Michael MIN XU 始终为派格有限/发行人的直接或间接第一大股东；（4）ZHOU Xiangjun、徐宇虹、上海苏颀已经与 Michael MIN XU 签署了一致行动协议，Michael MIN XU 及其一致行动人的合计持股比例在红筹架构拆除前始终超过 29%，在红筹架构拆除后至今始终超过 28%；（5）发行人的股权结构较为分散，第二大股东 Mingly 在 PAN-ASIA 或派格有限/发行人中的持股比例不断被稀释且其已出具不谋求发行人控制权的承诺。其他股东在派格有限/发行人中的持股比例则始终低于 10%，与 Michael MIN XU 及其一致行动人合计持股比例相差较大；（6）经查阅发行人提供的前述期间内的 PAN-ASIA 以及派格有限/发行人的股东会议文件，前述期间内的全部股东会议文件中记载的相关议案中，一致行动人的表决结果与 Michael MIN XU 的投票结果均保持一致。

因此，发行人红筹架构拆除后，Michael MIN XU 为发行人的实际控制人。

综上所述，红筹架构拆除前后，发行人的实际控制人没有变更。

（三）公司发起人所约定的股东会、董事会特别条款等的具体内容，对公司经营及实际控制权的影响，目前是否仍存在其他影响控制权的协议或安排

1、公司发起人所约定的股东会、董事会特别条款等的具体内容及对公司经营及实际控制权的影响

根据派格有限全体股东（亦为发行人全体发起人）于 2020 年 11 月 21 日签署的《派格生物医药（苏州）有限公司之股东协议》（以下简称“《股东协议》”）的约定，《股东协议》或后续协议中约定的投资方特别权利或优先权条款和董事会观察员席位、股东会、董事会的特别条款及所有不符合股份公司的“同股同权”原则之约定，在公司改制为股份有限公司之日起自动终止。

根据发行人全体发起人于 2020 年 12 月 24 日共同签署的《派格生物医药（苏州）股份有限公司发起人协议》（以下简称“发起人协议”），发行人设立时，发起人未约定任何股东大会、董事会特别条款。

因此，派格有限阶段股东所约定的股东会、董事会特别条款均已经按照《股东协议》约定在发行人成立时全部终止，其不会对发行人的经营及实际控制权产生不利影响。

根据《股东协议》，发行人全体股东曾约定的股东会、董事会特别条款等的具体内容如下：

序号	特别权力名称	具体内容
第 3.1 条、第 3.2.1 条	股东会的特别条款	股东会应为公司的最高权力机关，行使下列职权： （4）审议批准公司的年度财务预算方案、决算方案、年度业务计划（包括任何资本支出预算、经营预算和融资计划）； （5）选举和更换非由职工代表担任的董事、监事，决定有关董事、监事的报酬事项； （6）审议批准公司的利润分配方案和弥补亏损方案； （7）对公司增加或者减少注册资本作出决议； （8）对公司发行任何证券、进行任何股权融资或承担任何上述义务作出决议； （9）变更股东持股数量及 / 或股东权利； （10）对公司的中止、解散或清算作出决议； （11）公司任何股权拆分、合并、再分类或其他形式的公司或其控股子公司重大资产重组，但为完成合格 IPO 之目的根据证监会、交易所或公司为上市目的聘请的中介机构的要求所进行的合理调整除外； （12）公司与一个或多个企业进行的任何收购、兼并、出售、合并、合资、成立任何子公司，或公司通过收购、兼并、出售、合并、分立、分拆、合资、成立子公司从而成为一个或多个企业；

序号	特别权力名称	具体内容
		(13) 直接或间接处置、稀释公司在其控股子公司的股权、权益； (14) 开设子公司或分支机构； (15) 修改公司章程、章程修正案（如有）及其他关键文件； (16) 对公司股东的任何权利、优先权、特权或权力或为其利益所设的限制的任何改变； (17) 出售或发行公司或子公司的任何新的股权、债权凭证、股权性证券、认股权证、期权或其他可购买任何股权或债券的权利（但依据员工持股计划或因优先股转换而发行的股票除外）； (18) 宣布或支付任何股息或分配，以及任何对公司股权的回购或赎回（根据本协议的条款且遵守公司章程中回购或赎回条款的除外）以及发行或出售具有该等回购权或赎回权的股权； (19) 授予其他股东或者任何第三方优于投资方的权利的； (20) 改变公司董事会人数或设立任何董事会专门委员会； (21) 公司或其于公司经营性质、经营范围、主营业务的任何实质性重大改变； (22) 公司向股东、董事、高级管理人员及职员或任何第三方提供任何形式的对外贷款、担保或设定其他负担； (23) 进行任何投资金额 200 万美元以上（含本数）的股权投资或设立投资额在 200 万美元以上（含本数）的任何公司； (24) 审议批准公司的员工持股计划和方案中的类似纲领性的计划以及调整员工持股计划占公司总股本的比例，但为完成合格 IPO 之目的根据证监会、交易所或公司为上市目的聘请的中介机构的要求对员工持股计划所进行的合理调整或实施根据增资协议适当批准的员工持股计划除外； (25) 从事经合理预期可能对投资方的权利产生重大不利影响的行为； (26) 任命、变更公司的审计机构，对公司的会计方法或政策作出重大变更； (27) 变更、改变或限制优先股的权利、优先权或特权，或（通过重新分类或其他方式）批准、创设享有优先于或等同于优先股的权利、优先权或特权的任何新类别或系列的股份、股权或股权性权利（本协议第 13.1.2 条约定的情形除外）； (28) 任何子公司从事上述第（5）项至第（27）项行为； 股东会作出特别决议，必须经代表三分之二以上表决权的股东（且其中至少包括投资方所持表决权的三分之二以上）通过。前述第 3.1 款第（4）至第（28）项属于股东会特别决议事项，其余属于股东会普通决议事项。
第 4.2.1 条、 第 4.2.2 条	董事会的特别条款	董事会行使下列职权，并就下列相关事项作出决议： (4) 停止实施或继续开展公司目前经营的业务，变更公司的任何重大部分的业务，或开展新业务； (9) 决定聘任或者解聘公司总经理、副总经理、财务负责人、技术负责人、销售负责人、董事会秘书，并决定其薪酬； (10) 制订关于设立或变更公司的员工持股计划和方案（包括但不限于改变员工持股计划占公司总股本的比例）；设置和修改公司奖励、福利计划、利润分享计划； (11) 在正常业务经营之外许可或以其他方式转让公司的任何专利、著作权、商标或其他知识产权，或在正常业务经营之外在公司的专利、著作权、商标或其他资产上创设任何第三方权利； (12) 在已经批准的年度预算之外，借款或以其他方式承担正常经营

序号	特别权力名称	具体内容
		需要的任何超过 500 万人民币的融资性债务及任何超过 500 万人民币的债务； （13）公司与其任何股东、董事、管理人员、雇员或上述人员的关联方进行关联交易且单次金额超过人民币 50 万元或一个自然年度内累计金额超过人民币 100 万元； （14）增加公司任何年薪高于 200 万元的人员的年薪，且年涨幅超过 30%； （15）在连续 12 个月内从事任何资本性支出及 / 或投资单项超过 100 万美元的交易或一系列交易； （16）购买、销售、抵押或任何方式处置任何价值超过 100 万美元的资产； （17）提起或和解金额超过人民币 100 万元的任何重大法律诉讼、仲裁； （18）在连续 12 个月内从事任何正常业务经营之外的、累积价值超过 100 万美元的交易或一系列交易； （19）进行任何投资金额 200 万美元以下（不含本数）的股权投资或设立投资额在 200 万美元以下（不含本数）的任何公司； （20）本次投资的投资资金用途的重大更改； （21）公司进行涉及 PB-119 和 / 或 PB-718 的交易（包括但不限于技术转让、技术许可）； （22）审议批准上市方案，包括上市时间、地点、价格等； （23）向公司以外的任何实体（除非为公司全资所有）、个人（包括公司股东、董事、高级管理人员和员工）提供借款或预付款，但公司日常经营过程中的预付款或类似支付除外； 董事会决议事项，必须经全体董事的二分之一以上董事通过，方可作出决议，特别地，对于前述第 4.2.1 款第（4）项、第（9）项至第（23）项事项，必须至少包括参加经适当召集的董事会的投资方提名的所有董事的同意票和一名创始人提名的董事的同意票，方可作出决议。为免疑义，各董事关于董事会职权中相关事项的一票否决权保留至公司改制为股份有限公司前，公司改制为股份有限公司后将根据相关法律对于公司治理的要求进行相应调整。

2、目前是否仍存在其他影响控制权的协议或安排

如前文所述，派格有限阶段股东所约定的股东会、董事会特别条款均已经按照《股东协议》约定在发行人成立时全部终止，其不会对发行人的经营及实际控制权产生不利影响。

目前，发行人为股份有限公司，所有股东均遵守公司法关于股东同股同权的规定，按照公司章程规定行使股东权利、履行股东义务，不存在其他影响控制权的协议或安排。

(四) ZHOU Xiangjun、徐宇虹与 Michael MIN XU 的渊源, 与 Michael MIN XU 达成一致行动的原因

Michael MIN XU、ZHOU Xiangjun 及徐宇虹都曾于美国学习生物方向专业, 归国后相识, 为朋友关系, 并且具有相同的志向及目标, 认为发行人研究的领域具有潜在发展空间, 因此投资 PAN-ASIA 及发行人前身派格有限。

由于徐宇虹及 ZHOU Xiangjun 兼任其他职务, 精力和时间有限, 又都对 Michael MIN XU 具有充分的信任关系, 因此自愿与 Michael MIN XU 达成一致行动、保持实际的一致行动关系。

(五) 一致行动协议签署前, Michael MIN XU 是否能实际控制公司

1、持股比例情况

自派格有限设立之日(2008年5月13日)起至2020年9月11日, 发行人唯一股东为 PAN-ASIA, 前述期间内, Michael MIN XU 及其一致行动人 ZHOU Xiangjun 合计持有的 PAN-ASIA 的股份比例均超过 30% (其中 Michael MIN XU 持有的股份比例均超过 28%), 且 PAN-ASIA 股权结构分散, 第二大股东 Mingly 持有的 PAN-ASIA 的股份比例低于 16.50%, 其他股东直接持有 PAN-ASIA 的股权比例均低于 10%。

自2020年9月11日至2020年11月4日, Michael MIN XU 以及其一致行动人 ZHOU Xiangjun、徐宇虹合计直接持有派格有限的股权比例为 41.08% (其中 Michael MIN XU 持有的股权比例为 35.64%), 且派格有限的股权结构分散, 第二大股东 Mingly 持有的派格有限的股权比例为 13.45%, 其他股东直接持有派格有限的股权比例均低于 10%。

自2020年11月4日至2020年11月26日, Michael MIN XU 以及其一致行动人 ZHOU Xiangjun、徐宇虹、上海苏颀合计直接持有派格有限的股权比例为 38.74% (其中 Michael MIN XU 持有的股权比例为 22.99%), 且派格有限的股权结构分散, 第二大股东 Mingly 持有的派格有限的股权比例为 12.68%, 其他股东直接持有派格有限的股权比例均低于 10%。

自2020年11月26日至今, Michael MIN XU 以及其一致行动人 ZHOU Xiangjun、徐宇虹、上海苏颀合计直接持有派格有限/发行人的股权比例为 28.3028%, 且派格有限/发行人股权结构分散, 除 Michael MIN XU 外, 其他股东直接持有派格有限/发行人

的股份比例均低于 10%。

在一致行动协议生效前，自各方投资持有 PAN-ASIA 或公司股份/股权之日起，各方在 PAN-ASIA 及公司股东会行使股东的表决权、向董事会及股东会行使提案权，行使董事、高级管理人员候选人提名权以及修订公司章程等重大决策事项时均已经自觉地保持了相同的意思表示，保持了一致行动。

2、股东会、董事会表决情况

根据报告期内公司以及 PAN-ASIA 的历次股东会议、董事会议的相关文件，Michael MIN XU 及其一致行动人在报告期内发行人以及 PAN-ASIA 的历次股东会议、董事会议上的表决均保持一致，未出现表决结果存在差异或者会议记录中存在持有不同观点的情况，与相关主体签署的一致行动协议安排相符合。

3、公司经营情况

自派格有限设立起，Michael MIN XU 一直担任执行董事或者董事长，引领公司的战略发展方向，对发行人的日常经营决策起到核心作用。除 Michael MIN XU 及上海苏颀外，发行人其他持股 5%以上的股东为市场上知名的机构投资者，系以投资为主要业务并以取得投资收益为其目标，并未实际参与发行人的药物研发、生产的具体业务经营。

综上所述，一致行动协议签署前，Michael MIN XU 能够并且实际控制公司。

（六）Michael MIN XU 系上海苏颀的有限合伙人，能够最终控制上海苏颀的依据

1、股权激励管理办法的相关约定

上海苏颀系发行人的员工持股平台。发行人于 2021 年 3 月制定了《派格生物医药（苏州）股份有限公司股权激励管理办法》（以下简称“《激励管理办法》”），于 2021 年 3 月 12 日召开董事会和监事会并于 2021 年 3 月 27 日召开 2021 年第一次临时股东大会，审议通过了《关于制定〈派格生物医药（苏州）股份有限公司股权激励管理办法〉的议案》，该等《激励管理办法》自发行人股东大会审议通过后生效，并通过上海苏颀实施股权激励。

根据《激励管理办法》的约定，用于实施股权激励计划的持股平台组建初期的筹

备工作由公司董事会负责，持股平台成立后的日常事务管理工作将由董事长负责。董事长作为持股平台的管理负责人，按照持股平台注册地法律和本管理办法对激励股权进行管理。

根据《激励管理办法》的约定，持股平台的全体合伙人兹此授权普通合伙人：（1）有权批准有限合伙人的出资额的转让；（2）根据有限合伙人及其出资额的变化对持股平台的合伙人名册做相应的修改；（3）全权办理持股平台变更登记的一切必要手续；（4）持股平台的合伙协议授予的其他权利。普通合伙人兹此同意上述权能中涉及员工股权激励事项处理应由董事长具体执行。

因此，Michael MIN XU 作为发行人董事长，系上海苏颀的实际管理负责人。

2、Michael MIN XU 为上海苏颀出资比例最高的合伙人

Michael MIN XU 持有上海苏颀 55.60% 的份额，且其他合伙人的所持份额均不超过 10%，因此 Michael MIN XU 为上海苏颀出资比例最高的合伙人。

3、上海苏颀系 Michael MIN XU 的一致行动人

根据 Michael MIN XU 与 ZHOU Xiangjun、徐宇虹、上海苏颀于 2021 年 4 月 2 日签订的《一致行动协议》，各方已确认，除非各方另有约定，一致行动协议将在各方持有公司任何股权的期间内持续有效。ZHOU Xiangjun、徐宇虹、上海苏颀在持有发行人任何股份或股权的期间内，对于在股东会行使股东的表决权、向董事会及股东会行使提案权，行使董事、高级管理人员候选人提名权以及修订公司章程等重大决策事项时与 Michael MIN XU 保持相同的意思表示和一致行动。

根据派格有限/发行人的股东会议文件，上海苏颀在全部股东会议文件中记载的相关议案的表决结果与 Michael MIN XU 的投票结果均保持一致。

综上所述，Michael MIN XU 通过一致行动关系及其对员工持股平台的管理能够对上海苏颀施加实际控制的影响。

三、发行人律师核查

（一）核查程序

就上述事项，发行人律师履行了以下核查程序：

1、取得并查阅了公司历次工商变更资料、公司章程、股权结构、董监高构成、

三会文件情况；

2、对公司实际控制人进行了访谈，了解其对公司经营管理、影响控制情况，并查阅了《一致行动协议》；

3、取得并查阅了上海苏颀的合伙协议；

4、查阅了发行人的《激励管理办法》、《激励股权授予协议》；

5、查阅了相关股东签订的《关于股份锁定的承诺函》、《关于对公司控制权的承诺函》；

6、查阅了发行人全体发起人签订的《派格生物医药（苏州）股份有限公司发起人协议》；

7、查阅 PAN-ASIA 历史上与普通股、各类优先股相关的股份购买协议、股东协议、公司章程等文件；

8、查阅 PAN-ASIA 的股东名册、董事名册等文件；

9、取得并查阅了 Michael MIN XU、ZHOU Xiangjun 及徐宇虹提供的股东调查问卷；

10、取得 ZHOU Xiangjun 及徐宇虹就与 Michael MIN XU 之间的渊源及达成一致行动原因的说明函。

（二）核查意见

经核查，发行人律师认为：

1、结合董事会席位及提名、公司章程、公司治理等情况，Michael MIN XU 目前能够实际控制公司；

2、与普通股股东相比，优先股股东享有赎回权、优先清算权、保护性条款等优先权利，普通股与优先股存在差别；红筹架构拆除前后发行人的实际控制人未发生变化，均为 Michael MIN XU；

3、公司发起人目前未约定任何股东会、董事会特别条款，目前不存在其他影响控制权的协议或安排；

4、ZHOU Xiangjun、徐宇虹与 Michael MIN XU 基于各方之间的信任，达成一致

行动，具有合理理由；

5、一致行动协议签署前，Michael MIN XU 能够实际控制公司；

6、Michael MIN XU 能够对上海苏颀施加实际控制的影响。

问题 14.关于红筹架构

根据申报材料，发行人曾于 2001 年至 2020 年期间搭建和拆除境外股权架构。搭建红筹架构期间存在以下事项①2020 年 8 月，EPOCH VANTAGE 将其持有的全部 PAN-ASIA 股份转让给 Qianhai Ark；②2020 年 3 月 PAN-ASIA 向白林、徐宇虹发放 Call Option。同年 9 月，PAN-ASIA 的全体股东作出决议，同意白林、徐宇虹的 Call Option 行权；③徐宇虹于 2001 年 10 月入股 PAN-ASIA。2008 年 3 月，PAN-ASIA 回购徐宇虹所持全部股票，此后，PAN-ASIA 直接持股层面未见徐宇虹。2020 年 9 月，徐宇虹通过 Call Option，重新直接持有 PAN-ASIA 股份。

请发行人说明：（1）公司红筹架构的搭建和拆除是否符合外资、外汇、税收等有关规定，是否取得了有关主管部门的核准或备案，是否已履行法律法规规定的相关程序，是否存在违法违规情形或处罚风险；（2）境外股东将其持有的相应权益平移至境内的过程，平移后相关股权的一一对应关系，所持股权比例的变动情况，如存在差异，请说明原因；（3）在红筹架构下对境内主体资金支持的时间、金额、途径和方式；（4）EPOCH VANTAGE 将其所持股份转让给 Qianhai Ark 的原因，Qianhai Ark 目前是否仍为公司股东，若否，说明 Qianhai Ark 退出的原因；（5）向白林、徐宇虹在公司经营中发挥的作用，向二人发放 Call Option 的背景和原因。

请发行人律师核查并发表明确意见。

【回复】

一、发行人说明

（一）公司红筹架构的搭建和拆除是否符合外资、外汇、税收等有关规定，是否取得了有关主管部门的核准或备案，是否已履行法律法规规定的相关程序，是否存在违法违规情形或处罚风险

1、红筹架构的搭建

（1）红筹架构搭建的外商投资审批

1）境内派格有限层面

派格有限搭建红筹架构期间，共进行了 12 次增资及 1 次减资，历次增资均为派

格有限唯一股东 PAN-ASIA 向派格有限直接投资。

派格有限的成立及历次增资均已经取得《中华人民共和国外商投资企业批准证书》或已在商务部业务系统统一平台（外商投资综合管理）系统中就相应增资事宜向商务主管部门报送了相关变更信息，派格有限的减资事项已经派格有限内部决策程序审议通过并已登报，符合当时有效的法律法规规定。

2) 境外 PAN-ASIA 层面

根据《境外投资管理办法》（商务部令[2009]第 5 号及商务部令 2014 年第 3 号）、《企业境外投资管理办法》（国家发展和改革委员会令第 11 号）等法规，境内的非国有企业进行海外投资或并购交易，需获得商务部门境外投资行为的核准或备案，并取得《企业境外投资证书》。

根据 PAN-ASIA 的股东名册、内部决议和相应的企业境外投资证书，派格有限搭建红筹架构期间，PAN-ASIA 的境内投资人包括中亿明源、芜湖众创、新建元生物、南京凯元、新建元二期及石河子鑫悦（以下合称“中资投资人”）。鉴于派格有限所从事的生物医药研发业务并非敏感类项目，针对中资投资人向境外主体投资已经取得《企业境外投资证书》，符合当时有效的企业境外投资相关法律法规。具体情况请见下：

序号	时间	事项	备案情况
1	2015 年 6 月 C 轮融资	新建元生物、南京凯元认购 PAN-ASIA 增发的 C 轮优先股	已取得《企业境外投资证书》
2	2017 年 6 月 D 轮融资	新建元二期、石河子鑫悦、中亿明源、芜湖众创认购 PAN-ASIA 增发的 D 轮优先股	已取得《企业境外投资证书》

(2) 红筹架构搭建涉及的外汇登记

自发行人及其前身派格有限成立之日起至今，发行人不存在分红的情形，因此该期间涉及的外汇登记事项主要为 PAN-ASIA 向派格有限增资，以及境内居民或境内居民企业向 PAN-ASIA 投资的事项。

1) 境内派格有限层面

根据适用于派格有限的《关于外商投资企业资本金变动若干问题的通知》（汇资函字第 188 号）、《关于进一步加强外商投资企业验资工作及健全外资外汇登记制度的通知》（财会[2002]1017 号）、《外国投资者境内直接投资外汇管理规定》（汇发〔2013〕

21 号)等法律法规,外国企业向外商投资企业增资应当向外商投资企业所在地外汇局申请并取得外汇登记凭证,且在 2015 年前须经注册会计师检验该等外汇登记凭证,并向企业注册地外汇局发出外方出资情况询证函,并根据外方出资者的出资方式附送银行询证函回函、资本项目外汇业务核准件等文件的复印件,以询证上述文件内容的真实性、合规性。

PAN-ASIA 向派格有限历次出资均是以美元现汇出资,履行了商务部门的批准或备案以及外汇登记手续,并已经相应办理了工商变更登记,历次增资已经相应验资机构审验并出具相应验资报告,确认派格有限的历次增资已获实缴。根据派格有限历次增资相应的验资报告,在 2015 年及此前,验资机构已就相应 PAN-ASIA 出资情况向派格有限开户银行及国家外汇管理局苏州市中心支局发函询证,并均已收到询证回函,符合当时有效的外商投资法律法规要求。

2) 境外 PAN-ASIA 层面

①境内居民自然人外汇登记

派格有限搭建红筹架构期间,即 2008 年 5 月至 2020 年 3 月,PAN-ASIA 无境内自然人股东,不涉及境内居民的外汇登记。

②境内企业投资人外汇登记

根据《境外投资管理办法》、《企业境外投资管理办法》、《国家外汇管理局关于进一步简化和改进直接投资外汇管理政策的通知》(汇发[2015]13 号)等有关法律法规,境内企业投资境外企业应当办理银行外汇登记。

派格有限搭建红筹架构期间,中亿明源、芜湖众创、新建元生物、南京凯元、新建元二期及石河子鑫悦已经针对投资 PAN-ASIA 事宜办理外汇登记手续,符合当时有效的外汇登记相关法律法规。

(3) 红筹架构搭建涉及的税收合规性

根据《非居民企业所得税源泉扣缴管理暂行办法》、《国家税务总局关于非居民企业所得税源泉扣缴有关问题的公告》(国家税务总局公告 2017 年第 37 号)、《国家税务总局关于加强非居民企业股权转让所得企业所得税管理的通知》(国税函[2009]698 号)等相关法律法规,非居民企业取得来源于中国境内的股息、红利等权益性投资收

益和利息、转让财产所得，应当缴纳的企业所得税，实行源泉扣缴，以依照有关法律规定或者合同约定对非居民企业直接负有支付相关款项义务的单位或者个人为扣缴义务人。其中，股权的计税基础是股权转让入投资入股时向中国居民企业实际支付的出资成本，或购买该项股权时向该股权的原转让人实际支付的股权受让成本。

PAN-ASIA 及派格有限成立至今不存在利润分红，至发行人红筹架构拆除前共发生 2 次企业间股权转让。2017 年 6 月，中亿明源向 EPOCH VANTAGE 转让股权及芜湖众创向 Yuansheng 转让股权，由于转让方中亿明源及芜湖众创均未就其所持 PAN-ASIA 股权所对应的股份实际缴纳投资款，即转让标的为认缴出资额，因此前述股权转让无转让对价，未产生所得，因此不涉及缴纳企业所得税；2020 年 3 月，Yuansheng 向其关联方 Yuanbio 转让其所持 PAN-ASIA 股权，双方约定的股权转让价格为 Yuansheng 取得 PAN-ASIA 相应股权的成本，即转让方在本次股权转让中并无所得，因此不涉及缴纳企业所得税。此外，发行人的主管税务部门并未向派格有限/发行人或 PAN-ASIA 要求对上述股权转让重新确定计税依据或要求补缴税款。

针对红筹架构搭建涉及的税务问题，根据中华人民共和国商务部官方网站（<http://search.mofcom.gov.cn>）、国家外汇管理局官方网站（<http://www.safe.gov.cn/>）、国家税务总局（<http://www.chinatax.gov.cn/>）等公开网站的查询结果，未发现发行人存在与搭建红筹架构相关的税收行政处罚。此外，根据国家税务总局工业园区税务局出具的《涉税信息查询结果告知书》，证明发行人在报告期内无违规情况，未发现重大税务违法违章记录。

2、红筹架构的拆除

（1）红筹架构拆除涉及的外商投资审批

1）境内派格有限层面

由于派格有限拆除红筹架构后，派格有限仍为外商投资企业，根据在商务部业务系统统一平台（外商投资综合管理）系统上的查询结果，针对红筹架构拆除涉及的 2020 年 9 月股权变更事项，派格有限已经根据《关于外商投资信息报告有关事项的公告》（商务部公告 2019 年第 62 号）向商务主管部门报送了相关变更信息，符合当时有效的外商投资相关法律法规。

2）境外 PAN-ASIA 层面

根据《境外投资管理办法》的规定，境外企业终止其对派格有限已备案的境外投资，应当在依投资目的地法律办理注销等手续后，向原备案的商务主管部门报告，原备案商务主管部门根据报告出具注销确认函。2020年11月11日，PAN-ASIA已经取得《企业境外投资注销确认函》，经苏州工业园区行政审批局确认该境外投资已终止。因此，PAN-ASIA终止对派格有限的投资程序符合当时有效的外商投资相关法律法规。

（2）红筹架构拆除涉及的外汇登记

1）境内派格有限层面

境外居民企业向派格有限直接投资所适用的规定详见本题之“1、红筹架构的搭建”之“（2）红筹架构搭建涉及的外汇登记”之“1）境内派格有限层面”。

派格有限拆除红筹架构后，承接 PAN-ASIA 在派格有限所持股东权益的境外企业及外籍自然人包括 Mingly、True Wing、Nice Credit、Tasly、Share Link、Chelmsford、Tigermed、Asia Private、Connected、YuanBio、Michael MIN XU、ZHOU Xiangjun（以下合称“境外投资人”）。除 ZHOU Xiangjun 作为美国籍自然人与境外主体 PAN-ASIA 之间以美金现汇的方式进行红筹架构下翻外，其他境外投资人（及部分境外投资人所承接之股份所涉及的 PAN-ASIA 股东）与 PAN-ASIA 之间互负以金钱给付为内容的等额债务，采用应收应付抵消为境外主体之间正常的债务处理方式，且上述款项也不涉及境外机构、境外个人以来自于境内的收支进行抵付，而根据《中华人民共和国外汇管理条例》第四条的规定，境内机构、境内个人的外汇收支或者外汇经营活动，以及境外机构、境外个人在境内的外汇收支或者外汇经营活动，适用本条例。因此，PAN-ASIA 与境外投资人之间采用应收应付抵消方式不会因涉及跨境债权债务抵消导致与我国现行外汇收支管理相关规定不符的情形。

根据《外国投资者境内直接投资外汇管理规定》（汇发〔2013〕21号），承接 PAN-ASIA 在派格有限所持股东权益的境内企业及中国籍自然人包括白林、徐宇虹、凯风创投、新建元生物、南京凯元、新建元二期、前海基金、石河子鑫悦、凯风派格、苏州锦茂、北京敏捷（以下合称“境内投资人”）已已经取得业务类型为 FDI 境内机构转股外转中的业务登记凭证，符合当时有效的外汇管理相关法律法规。

2）境外 PAN-ASIA 层面

由于红筹架构拆除，境内投资主体将其在境外所持相应权益平移至境内，根据南

京凯元、新建元生物、新建元二期、石河子鑫悦提供的业务类型为 ODI 中方股东减资的业务登记凭证，相应境内股东已经依照《境内机构境外直接投资外汇管理规定》办理境外直接投资外汇变更手续，符合当时有效的外汇管理相关法律法规。

(3) 红筹架构拆除涉及的税收合规性

红筹架构拆除时存在 3 次股权转让及 1 次 Call Option 行权，除已在本题之“1、红筹架构的搭建”之“（1）红筹架构搭建涉及的税收合规性”已列明的所适用之规定外，还适用《中华人民共和国个人所得税法（2018 修正）》，个人所得税以所得人为纳税义务人，以支付所得的单位或者个人为扣缴义务人。

针对红筹架构拆除涉及的税款缴纳事宜，根据红筹架构拆除时的相关协议、PAN-ASIA 内部决议等及毕马威企业咨询（中国）有限公司出具的《派格生物医药（苏州）股份有限公司拆红筹重组中国税务分析》，红筹架构拆除时股权变更涉税情况如下：

序号	事项	法律法规	税费缴纳情况
1	EPOCH VANTAGE、刘容西（LIU, JUNG-HSI）分别将其持有的全部 PAN-ASIA 股份转让给各自指定的境外关联主体 Qianhai Ark、Chelmsford	根据《中华人民共和国企业所得税法》《中华人民共和国企业所得税法实施条例》《国家税务总局公告2017年第37号—关于非居民企业所得税源泉扣缴有关问题的公告》等规定，企业转让股权所得应当在中国缴纳企业所得税，以股权转让收入减除股权净值后的余额为股权转让所得应纳税所得额。 根据《中华人民共和国个人所得税法》《股权转让所得个人所得税管理办法（试行）》等规定，个人转让股权，以股权转让收入减除股权原值和合理费用后的余额为应纳税所得额，按“财产转让所得”缴纳个人所得税。	关联方之间以注册资本原值转让，转让方未获得收益，不涉及缴纳所得税

序号	事项	法律法规	税费缴纳情况
2	PAN-ASIA 向 MICHAEL MIN XU（徐敏）发放 ESOP 股份；PAN-ASIA 终止其他境外 ESOP 计划	根据《中华人民共和国企业所得税法》《中华人民共和国企业所得税法实施条例》《国家税务总局公告2017年第37号—关于非居民企业所得税源泉扣缴有关问题的公告》等规定企业转让股权所得应当在中国缴纳企业所得税，以股权转让收入减除股权净值后的余额为股权转让所得应纳税所得额。 根据《中华人民共和国企业所得税法》《中华人民共和国企业所得税法实施条例》《国家税务总局公告2017年第37号—关于非居民企业所得税源泉扣缴有关问题的公告》等规定企业转让股权所得应当在中国缴纳企业所得税，以股权转让收入减除股权净值后的余额为股权转让所得应纳税所得额。	该步骤不涉及缴纳中国个税
3	PAN-ASIA 向白林、徐宇虹发放标的为派格生物股权的期权	根据《中华人民共和国企业所得税法》《中华人民共和国企业所得税法实施条例》《国家税务总局公告2017年第37号—关于非居民企业所得税源泉扣缴有关问题的公告》等规定企业转让股权所得应当在中国缴纳企业所得税，以股权转让收入减除股权净值后的余额为股权转让所得应纳税所得额。	由于该期权的发放是为了解决历史上 PAN-ASIA 回购白林及徐宇虹股权未支付对价的问题，白林及徐宇虹并未从本交易中获取收益，该步骤不涉及中国个税
4	派格有限股权转让	根据《中华人民共和国企业所得税法》《中华人民共和国企业所得税法实施条例》《国家税务总局公告2017年第37号—关于非居民企业所得税源泉扣缴有关问题的公告》等规定企业转让股权所得应当在中国缴纳企业所得税，以股权转让收入减除股权净值后的余额为股权转让所得应纳税所得额。	派格有限的注册资本为39,123,431美元，公司净资产值为-10,601.64 万元人民币。因此，PAN-ASIA 以注册资本原值转让，无需缴纳所得税。
5	PAN-ASIA 股份回购	根据《中华人民共和国企业所得税法》《中华人民共和国企业所得税法实施条例》《国家税务总局公告2017年第37号—关于非居民企业所得税源泉扣缴有关问题的公告》等规定企业转让股权所得应当在中国缴纳企业所得税，以股权转让收入减除股权净值后的余额为股权转让所得应纳税所得额。	由于该回购时点 PAN-ASIA 已不再持有任何中国境内公司的股权，该步骤交易不涉及中国企业所得税

序号	事项	法律法规	税费缴纳情况
6	MICHAEL MIN XU（徐敏）将其持有的派格有限股权中原PAN-ASIA的ESOP预留股份所对应的股权转让给ESOP平台	根据《中华人民共和国个人所得税法》《股权转让所得个人所得税管理办法（试行）》等规定，个人转让股权，以股权转让收入减除股权原值和合理费用后的余额为应纳税所得额，按“财产转让所得”缴纳个人所得税。	按照成本价格进行转让，转让方没有收益，转让方无需缴纳所得税

针对红筹架构拆除涉及的税款缴纳事宜，经检索中华人民共和国商务部官方网站（<http://search.mofcom.gov.cn>）、国家外汇管理局官方网站（<http://www.safe.gov.cn/>）、国家税务总局（<http://www.chinatax.gov.cn/>）等网站均未发现发行人存在与拆除红筹架构相关的税收行政处罚。此外，根据国家税务总局工业园区税务局出具的《涉税信息查询结果告知书》，证明发行人在报告期内无违规情况，未发现有重大税务违法违章记录。

（二）境外股东将其持有的相应权益平移至境内的过程，平移后相关股权的一一对应关系，所持股权比例的变动情况，如存在差异，请说明原因

1、境外股东将其持有的相应权益平移至境内的过程

2020年8月31日，PAN-ASIA董事会及股东会作出一致决议，为回归境内上市，同意拆除红筹架构。公司拆除红筹架构的具体情况详见招股说明书“第五节 发行人基本情况”之“二、发行人设立情况和报告期内的股本及股东变化情况”之“（三）境外股权架构的搭建及拆除情况”之“3、境外股权架构的拆除情况”。

2、平移后相关股权的一一对应关系，所持股权比例的变动情况，如存在差异，请说明原因

红筹架构拆除前后，除依照拆除红筹架构安排由上海苏颀持有的派格有限股份及白林、徐宇虹根据《CALL OPTION AGREEMENT》约定行权而取得的派格有限股权外，派格有限境外股东平移其境外股权至派格有限后，相应股东的持股比例能够一一对应，具体对应关系如下表所示：

序号	红筹架构拆除前股东持股情况		红筹架构拆除后股东持股情况		差异原因
	PAN-ASIA 股东姓名/名称	回购比例	派格生物股东姓名/名称	持有派格生物股份比例	
1	Michael MIN XU	29.21%	Michael MIN XU	29.21%（注）	/
2	刘容西（LIU, JUNG-HSI）	3.31%	Chelmsford	3.31%	刘容西（LIU, JUNG-HSI）持有

序号	红筹架构拆除前股东持股情况		红筹架构拆除后股东持股情况		差异原因
	PAN-ASIA 股东 姓名/名称	回购比例	派格生物股东 姓名/名称	持有派格生物 股份比例	
					Chelmsford 100% 股权，系自然人及其全资子公司之间变更持股主体
3	ZHOU Xiangjun	3.37%	ZHOU Xiangjun	3.37%	/
4	Asia Private	1.74%	Asia Private	1.74%	/
5	Mingly	16.11%	Mingly	16.11%	/
6	True Wing	7.16%	True Wing	7.16%	/
7	HUA YUAN	4.51%	凯风创投	4.51%	中新苏州工业园区创业投资有限公司持有凯风创投及 HUA YUAN 100% 股权，系同一控制下的变更持股主体
8	Share Link	4.51%	Share Link	4.51%	/
9	LC Fund VI	6.43%	NICE CREDIT	6.72%	当时 Fund VI 及 LC Parallel Fund 合计持有 NICE CREDIT 100% 股权，系母子公司之间变更持股主体
10	LC Parallel Fund	0.29%			
11	新建元生物	5.24%	新建元生物	5.24%	/
12	南京凯元	0.87%	南京凯元	0.87%	/
13	新建元二期	1.48%	新建元二期	1.48%	/
14	Co-win Healthcare	1.11%	凯风派格	1.11%	Co-win Healthcare 与凯风派格持股 90% 以上的合伙人一致
15	EPOCH VANTAGE (Qianhai Ark)	1.48%	前海基金	1.48%	前海基金持有 Qianhai Ark 的 100% 股权，系母子公司之间变更持股主体
16	石河子鑫悦	1.48%	石河子鑫悦	1.48%	/
17	YuanBio	1.11%	YuanBio	1.11%	/
18	Jing Shing	0.37%	苏州锦茂	0.37%	严晓君持有 Jing Shing 及苏州锦茂 100% 股权，系自然人全资子公司之间变更持股主体
19	Tasly	5.89%	Tasly	5.89%	/

序号	红筹架构拆除前股东持股情况		红筹架构拆除后股东持股情况		差异原因
	PAN-ASIA 股东姓名/名称	回购比例	派格生物股东姓名/名称	持有派格生物股份比例	
20	Hidaca	1.96%	北京敏捷	1.96%	陈俭持有 Hidaca 及北京敏捷 100% 股权, 系自然人全资公司之间变更持股主体
21	Connected	0.39%	Connected	0.39%	/
22	Tigermed	1.96%	Tigermed	1.96%	/

注：派格在拆除红筹架构时，为保留 PAN-ASIA 的主体资格，在 PAN-ASIA 回购 Michael MIN XU 所持股份时，未回购全部股份。Michael MIN XU 将保留 1 股 PAN-ASIA 普通股，作为 PAN-ASIA 的唯一股东。

（三）在红筹架构下对境内主体资金支持的时间、金额、途径和方式

在红筹架构下，PAN-ASIA 通过代付临床费用以及增加注册资本的方式对派格有限进行资金支持。

2014 年 5 月，由于派格有限在境外开展 PB-119 项目临床试验而产生的部分境外费用，鉴于与相关合作方款项结算的便利性，派格有限申请由 PAN-ASIA 代为支付 PB-119 项目一期、二期临床及其他相关成本费用。具体请详见本问询回复“问题 18、关于债务豁免与专利转让”。

PAN-ASIA 历次对派格有限的增资均已依照当时有效的法律法规履行了商务部门的批准或备案以及外汇登记手续，并已经相应办理了工商变更登记，具体增资情况如下所示：

时间	金额（美元）	途径及方式
2008 年 06 月	500,000	增资
2008 年 12 月	299,987.50	增资
2009 年 06 月	200,012.50	增资
2009 年 12 月	80,000	增资
2010 年 09 月	600,000	增资
2011 年 07 月	1,500,000	增资
2012 年 02 月	2,000,000	增资
2014 年 07 月	900,000	增资
2014 年 09 月	3,100,000	增资
2015 年 06 月	1,000,000	增资

2015 年 09 月	800,000	增资
2016 年 11 月	3,200,000	增资
2017 年 08 月	4,300,000	增资
2018 年 06 月	10,000,000	增资
2019 年 12 月	10,000,000	增资
2020 年 08 月	643,431	增资

(四)EPOCH VANTAGE 将其所持股份转让给 Qianhai Ark 的原因, Qianhai Ark 目前是否仍为公司股东, 若否, 说明 Qianhai Ark 退出的原因

根据 EPOCH VANTAGE 与 Qianhai Ark 提供的企业登记注册信息及前海基金提供的说明及相关股权转让协议, 前海基金在 2017 年 6 月拟投资 PAN-ASIA, 由于其全资境外投资平台 Qianhai Ark 尚未设立, 因此前海基金用其关联方 EPOCH VANTAGE (关联关系为持有 EPOCH VANTAGE 55%股权的股东靳梦与前海基金执行事务合伙人的实际控制人靳海涛为亲属关系) 对 PAN-ASIA 进行了股权投资。随后 Qianhai Ark 设立, Qianhai Ark 与 EPOCH VANTAGE 签署股权转让协议以成本价 200 万美元受让 EPOCH VANTAGE 所持 PAN-ASIA 的全部股权。

根据前海基金提供的说明及相关股权转让协议, 由于发行人拟拆除红筹架构并于境内 A 股上市, 前海基金拟直接持有发行人股权, 而不再让其境外全资子公司 Qianhai Ark 持股, 因此, 按照发行人拆除红筹架构的安排, PAN-ASIA 将其所持派格有限的相应股权 (即 Qianhai Ark 通过 PAN-ASIA 间接所持派格有限的股权) 转让给前海基金, 嗣后, PAN-ASIA 回购 Qianhai Ark 所持 PAN-ASIA 的股权, 上述步骤完成后, 前海基金持有派格有限的股权, Qianhai Ark 退出持股, 不再是派格有限的股东。

(五) 白林、徐宇虹在公司经营中发挥的作用, 向二人发放 Call Option 的背景和原因

发行人 2001 年 7 月开始搭建境外红筹架构并设立了 PAN-ASIA, 白林与 Michael MIN XU 早年相识, 为朋友关系, 为 PAN-ASIA 早期投资人, 徐宇虹与 Michael MIN XU 在留学归国后相识, 具有相同的志向和目标, 因此 2001 年 10 月, 中国籍公民白林及徐宇虹分别认购 PAN-ASIA 增发的 405 股、600 股普通股。白林及徐宇虹认购 PAN-ASIA 的前述股份时, 《关于境内居民通过境外特殊目的公司融资及返程投资外汇管理有关问题的通知》(汇发〔2005〕75 号) (下称“75 号文”) 尚未发布实施, 因

此白林及徐宇虹在 2001 年 10 月投资持股 PAN-ASIA 股份时无需办理 75 号文外汇登记。

75 号文颁布实施后，白林及徐宇虹就其境外持股（包括后续认购增发股份）尚未办理 75 号文登记，因此，经各方协商一致，PAN-ASIA 于 2008 年 3 月 28 日通过董事会决议，同意 PAN-ASIA 回购了当时白林、徐宇虹各所持 PAN-ASIA 的 800 股普通股。

鉴于尽管 PAN-ASIA 回购了白林和徐宇虹所持 PAN-ASIA 的全部股份，但 PAN-ASIA 并未向白林和徐宇虹支付相应的股份回购款。基于上述历史原因，徐宇虹、白林与 PAN-ASIA、派格有限于 2020 年 4 月 1 日签署《期权授予协议》（Call Option Agreement）（以下简称“《期权授予协议》”）时，约定 PAN-ASIA 授予徐宇虹、白林相应的期权（Option），行权期限为自期权授予协议生效之日起一（1）年，无行权对价，白林及徐宇虹有权根据《期权授予协议》的约定通过行权的方式取得 PAN-ASIA 的普通股或者派格有限的股权。上述 Call Option 安排已经 PAN-ASIA 股东会于 2020 年 4 月 1 日审议通过。

徐宇虹、白林于 2020 年 9 月 5 日根据前述《CALL OPTION AGREEMENT》的约定向 PAN-ASIA 发出行权通知（Exercise Notice），以行使其享有的前述期权（Option），并各取得派格有限的 1,028,477 美元注册资本，PAN-ASIA、派格有限与徐宇虹、白林分别于 2020 年 9 月 7 日签署了相应的《股权转让协议》，约定 PAN-ASIA 向白林、徐宇虹各转让相当于派格有限 1,028,477 美元的股权，转让对价均为 1 美元。

根据《中华人民共和国外汇管理条例》第四十八条第（五）项规定，违反外汇登记管理规定的，外汇管理机关有权责令改正，给予警告，对个人可以处 5 万元以下的罚款。考虑到：1）根据与白林、徐宇虹的访谈及确认、其分别提供的股东调查问卷、经国家外汇管理局官方网站（www.safe.gov.cn）所作的公开信息核查，未查询到白林、徐宇虹因未办理相关外汇登记而受到行政处罚的记录；2）2001 年 10 月，白林、徐宇虹首次认购 PAN-ASIA 增发的股份时，尚无 75 号文外汇登记相关规定，后续由于考虑到 75 号文登记问题，PAN-ASIA 回购其持有的全部股份；3）前述不合规情形不属于涉及国家安全、公共安全、生态安全、生产安全、公众健康安全等领域的重大违法行为；4）白林、徐宇虹已经出具了承诺函，承诺若因相关外汇登记行为导致发行人面临外汇主管部门或其他有关部门所作出的行政处罚或承担任何诉讼、损失或遭受其

他不利后果的，将足额补偿发行人因前述各项不利后果所承受的任何直接或间接损失；

5) 发行人正常的生产经营活动未受到该等历史上的不合规情形的影响，亦没有因该等历史上的不合规情形而被外汇管理机关处罚。

综上所述，白林、徐宇虹在境外红筹架构搭建期间存在未办理 75 号文登记的情况不会对发行人本次发行及上市构成实质性法律障碍。

二、发行人律师核查

(一) 核查程序

就上述事项，发行人律师履行了以下核查程序：

1、查阅发行人的工商底档、历次验资报告及 PAN-ASIA 层面的相关投资/转让协议、会议决议等文件；

2、查阅发行人及其搭建红筹架构期间各股东的境内企业的营业执照、公司章程或其他章程性文件；各境外企业的注册证明、公司章程或其他章程性文件、股东名册以及相关会议决议；

3、查阅发行人搭建红筹架构期间境内股东的外汇业务登记备案及凭证、《企业境外投资证书》及商务部业务系统统一平台（外商投资综合管理）系统上的查询结果、毕马威企业咨询（中国）有限公司出具的《派格生物医药（苏州）股份有限公司拆红筹重组中国税务分析》；

4、与发行人沟通并了解搭建及拆除红筹架构的方案及具体步骤，取得红筹架构搭建及拆除各步骤相关文件；针对境外权益平移至境内过程中的特殊情况，取得期权行权、股权激励及特殊投资安排相关文件；

5、查阅 PAN-ASIA 为派格有限代付其境外进行 PB-119 临床试验费用的相关 PAN-ASIA 内部决议文件及《债务豁免函》，并取得发行人就红筹架构对境内主体资金支持方式的确认；

6、与前海基金及其关联公司 EPOCH VANTAGE、Qianhai Ark 就股权转让的背景及各方之间关系沟通，并取得 EPOCH VANTAGE、Qianhai Ark 的注册证明、公司章程及细则、股东名册、股权转让协议及前海基金的说明文件；

7、与白林、徐宇虹针对其投资 PAN-ASIA 的历史背景及发放 Call Option 的背景

和原因访谈并取得股东调查问卷。

（二）核查意见

经核查，发行人律师认为：

1、公司红筹架构的搭建及拆除符合外资、外汇、税收的有关规定，已经取得有关主管部门的核准或备案，已经履行法律法规规定的相关程序，不存在违法违规情形或处罚风险；

2、境外股东将其持有的相应权益平移至境内的过程中，除少数股东指定关联方作为变更后持股主体外，平移后相关股权具备一一对应关系；

3、在红筹架构下境外主体对境内主体资金支持的方式为增资及代付临床试验费用；

4、Qianhai Ark 为前海基金的境外投资平台，由于前海基金投资 PAN-ASIA 时尚未设立，因此由前海基金的关联方 EPOCH VANTAGE 投资；Qianhai Ark 目前不是公司现有股东，其所持发行人的股权已经全部转让给前海基金；

5、白林和徐宇虹均为公司红筹架构期间的早期投资人，PAN-ASIA 向白林、徐宇虹发放 Call Option 具有合理的历史原因。

问题 15.关于股权激励

招股说明书披露，发行人境外平台 PAN-ASIA 分别于 2016 年、2019 年、2020 年进行了三次股权激励；2020 年在境内重组中，建立派格有限的员工股权激励方案并设立员工持股平台；发行人子公司迈迹生物对总经理 HE MEI 进行了股权激励。

请发行人：（1）以表格形式列示历次股权激励参与对象、股份数量、授予价格及股份公允价值确定依据；（2）历次股权激励相关核心条款约定情况，是否具有服务期限，相关会计处理。

【回复】

一、发行人说明

（一）以表格形式列示历次股权激励参与对象、股份数量、授予价格及股份公允价值确定依据

发行人历次股权激励参与对象、股份数量、授予价格及股份公允价值确定依据如下表所示：

授予批次	授予时间	实施主体	参与对象	股份数量	授予价格	公允价格	公允价值确定依据
1	2016 年 11 月	PAN-ASIA	Michael MIN XU、ZHOU Xiangjun	227.8911 万股	0.001 美元/股	5.3189 美元/股	同时期 PAN-ASIA 进行的 D 轮外部融资价格
2	2019 年 12 月	PAN-ASIA	Michael MIN XU	79.6867 万股	0.001 美元/股	10.0024 美元/股	同时期 PAN-ASIA 进行的 E-1 轮外部融资价格
3	2021 年 3 月	上海苏颀	Michael MIN XU 等 25 名员工，包括董事、高级管理人员、核心技术人员及其他核心员工	2,917.523 万股	0.00103 元/股	9.82 元/股	同时期发行人进行的 Pre-IPO 轮外部融资价格
4	2021 年 2 月	瀚迈生物	HE MEI	49.2305 万元注册资本	1 元/注册资本	13 元/注册资本	外部投资者投资价格
5	2021 年 2 月	迈迹生物	HE MEI	49.2305 万元注册资本	1 元/注册资本	13 元/注册资本	外部投资者投资价格

(二) 历次股权激励相关核心条款约定情况, 是否具有服务期限, 相关会计处理

授予 批次	核心条款约定	是否具有 服务 期限	会计处理
1	2016年10月, PAN-ASIA 与 Michael MIN XU 和 ZHOU Xiangjun 签订《激励股权授予协议》, 核心条款如下: (1) 鉴于公司、创始人和投资者于 2014 年 6 月签订的 C 轮投资文件中列示的反稀释约定, PAN-ASIA 同意按票面价值 (0.001 美元/股) 向 Michael MIN XU 和 ZHOU Xiangjun 分别发行 307,079 股和 55,832 股普通股。 (2) 除上述第 (1) 条所列的股权激励外, 鉴于 Michael MIN XU 对公司的贡献, PAN-ASIA 同意以票面价值 (0.001 美元/股) 向 Michael MIN XU 发行 1,916,000 股普通股。	否	根据中国证监会《首发业务若干问题解答 (二)》的相关规定, “对于为发行人提供服务的实际控制人/老股东以低于股份公允价值的价格增资入股事宜, 如果根据增资协议, 并非所有股东均有权按各自原持股比例获得新增股份, 对于实际控制人/老股东超过其原持股比例而获得的新增股份, 应属于股份支付。确认股份支付费用时, 对增资或受让的股份立即授予或转让完成且没有明确约定服务期等限制条件的, 原则上一次性计入发生当期, 并作为偶发事项计入非经常性损益。 PAN-ASIA 于 2016 年股权激励的对象为实际控制人 Michael MIN XU 和老股东 ZHOU Xiangjun, 2019 年股权激励的对象为实际控制人 Michael MIN XU。实际控制人 Michael MIN XU 和老股东 ZHOU Xiangjun 均参与公司的日常经营活动, 且并非所有股东均有权按各自原持股比例获得新增股份, 因此对 Michael MIN XU 和 ZHOU Xiangjun 授予股权满足企业会计准则中相关股份支付的定义。 公司分别将两次股份支付的认购价款与对应部分股权的公允价值之间的差额确认为股份支付费用, 一次性计入发生当期, 并作为偶发事项计入非经常性损益。会计分录如下: 借: 管理费用 贷: 资本公积
2	2019年12月, PAN-ASIA 与 Michael MIN XU 签订《激励股权授予协议》, 核心条款如下: 鉴于公司、创始人和投资者于 2017 年 6 月签订的 E 轮投资文件中列示的反稀释约定, PAN-ASIA 同意按票面价值 (0.001 美元/股) 向 Michael MIN XU 发行 796,867 股普通股。	否	根据《企业会计准则第 11 号—股份支付》的相关规定, “完成等待期内的服务或达到规定业绩条件才可行权的换取职工服务的以权益结算的股份支付, 在等待期内的每个资产负债表日, 应当以对可行权权益工具数量的最佳估计为基础, 按照权益工具授予日的公允价值, 将当期取得的服务计入相关成本或费用和资本公积”。 同时, 根据中国证监会《首发业务若干问题解答 (二)》, “对设定服务期等限制条件的股份支付, 股份支付费用可采用恰当的方法在服务期内进行分摊, 并计入经常性损益”。 根据公司股权激励管理办法, 自公司上市之日起的 36 个月内, 激励对象不得减持。该约定表明, 员工需完成规定的服务期限方可从股权激励计划中获益, 属于可行权条件中的服务期限条件。公司于 2021 年 8 月申报, 通过合理估计未来成功完成上市的时点为 2022 年, 且上市时预计未盈利, 则锁定期为自上市之日起 3 个完整会计年度, 估计解锁时点为 2025 年末。 公司将本次认购价款与该部分股权的公允价值之间的差额确认为股份支付费用, 以对可行权权益工具数量的最佳估计为基础, 在服务期内进行分摊, 并计
3	2021 年 3 月, 公司召开第一届董事会第二次会议和 2021 年第一次临时股东大会, 审议通过了《派格生物医药 (苏州) 股份有限公司股权激励管理办法》, 核心条款如下: 若公司已成功上市, 则自公司上市之日起的 36 个月内 (上市时未盈利的, 在实现盈利前, 锁定期为自公司上市之日起 3 个完整会计年度; 以下简称“锁定期”, 具体期限与持股平台依据相关规定就公司上市事宜作出的股份锁定承诺约定的期限一致), 激励对象不得减持任何财产份额, 且未经董事长事先书面同意的, 激励对象不得直接或间接地转让持股平台的任何财产份额。	是	

授予 批次	核心条款约定	是否具有 服务 期限	会计处理														
			入经常性损益。 <table> <tr> <th>年度</th> <th>股份支付金额（万元）</th> </tr> <tr> <td>2021 年度</td> <td>4,941.59</td> </tr> <tr> <td>2022 年度</td> <td>5,929.90</td> </tr> <tr> <td>2023 年度</td> <td>5,929.90</td> </tr> <tr> <td>2024 年度</td> <td>5,929.90</td> </tr> <tr> <td>2025 年度</td> <td>5,929.90</td> </tr> <tr> <td>小计</td> <td>28,661.19</td> </tr> </table> 历年会计分录如下： 借：管理费用/研发费用/生产成本 贷：资本公积	年度	股份支付金额（万元）	2021 年度	4,941.59	2022 年度	5,929.90	2023 年度	5,929.90	2024 年度	5,929.90	2025 年度	5,929.90	小计	28,661.19
年度	股份支付金额（万元）																
2021 年度	4,941.59																
2022 年度	5,929.90																
2023 年度	5,929.90																
2024 年度	5,929.90																
2025 年度	5,929.90																
小计	28,661.19																
4	2021 年 2 月，瀚迈生物与 HE MEI 签订《激励股权授予协议》，核心条款如下：鉴于 HE MEI 任瀚迈生物总经理期间对公司的贡献，同意授予 HE MEI9.8461%股权（对应的认缴注册资本为人民币 49.2305 万元），每人民币 1 元注册资本的授予价格为人民币 1 元。	否	根据中国证监会《首发业务若干问题解答（二）》的相关规定，“确认股份支付费用时，对增资或受让的股份立即授予或转让完成且没有明确约定服务期等限制条件的，原则上一次性计入发生当期，并作为偶发事项计入非经常性损益。” 瀚迈生物将本次认购价款与该部分股权的公允价值之间的差额确认为股份支付，一次性计入发生当期，并作为偶发事项计入非经常性损益。会计分录如下： 借：管理费用 贷：资本公积														
5	2021 年 2 月，迈迹生物与 HE MEI 签订《激励股权授予协议》，核心条款如下：鉴于 HE MEI 任迈迹生物总经理期间对公司的贡献，同意授予 HE MEI9.8461%股权（对应的认缴注册资本为人民币 49.2305 万元），每人民币 1 元注册资本的授予价格为人民币 1 元。	否	根据中国证监会《首发业务若干问题解答（二）》的相关规定，“确认股份支付费用时，对增资或受让的股份立即授予或转让完成且没有明确约定服务期等限制条件的，原则上一次性计入发生当期，并作为偶发事项计入非经常性损益。” 迈迹生物将本次认购价款与该部分股权的公允价值之间的差额确认为股份支付，一次性计入发生当期，并作为偶发事项计入非经常性损益。会计分录如下： 借：管理费用 贷：资本公积														

综上所述，发行人按照授予日最近的外部融资价格作为各期股份支付的公允价值，历次股份支付公允价格选取合理，符合《企业会计准则》和《首发业务若干问题解答（二）》的相关规定；对设定服务期等限制条件的股份支付，股份支付费用在服务期内分摊方法合理，经常性损益与非经常性损益的划分合理。

问题 16.关于咨询服务

根据招股说明书，发行人“正在履行的其他对公司有重大影响的合同”包括《咨询服务协议及其补充协议》，内容为上海博荃为发行人提供咨询服务，具体包括红筹架构拆除的相关工作、协助公司完成选聘项目中介机构并完成相关谈判、股权架构变动、股改、就项目所需梳理各项材料等，合同金额为 800 万元。同时，该合同的履行情况标注为“履行完毕”。

根据申报材料，上海博荃与发行人签署了《咨询服务协议》，约定上海博荃作为发行人代表，在本项目中担任总协调人，具体的服务内容包括：“协调各方完成上市审核过程中上交所的反馈直至通过上交所审核”、“协调各方完成证监会的注册”等。发行人完成红筹落地及科创板发行上市之后，应向上海博荃支付咨询服务费，具体金额视上海博荃提供的服务内容、成果另行协商。

请发行人披露：（1）《咨询服务协议》是否属于应在招股说明书中披露的合同，若是，请按照格式准则的要求披露合同情况；（2）除《咨询服务协议》外，是否存在其他应披露未披露的合同；（3）《咨询服务协议及其补充协议》是否履行完毕，信息披露是否存在矛盾。

请发行人说明：（1）上海博荃的设立背景、运行情况、已服务项目情况，是否为服务公司专门设立，与公司股东是否存在关联关系或代持；（2）结合上海博荃根据《咨询服务协议》和《补充协议》为公司提供服务的具体内容、实施方式、履行情况及同类咨询服务市场价格，说明相关服务定价依据及公允性，是否与募集资金挂钩；（3）支付上海博荃咨询服务费用的资金来源，是否存在通过上海博荃进行利益输送的情形；（4）咨询服务费用的会计处理，费用确认金额与服务提供进度和付款进度匹配情况。

请发行人律师核查问题（1）-（3）并发表明确意见；请申报会计师核查问题（4）并明确发表意见。

【回复】

一、发行人披露

(一)《咨询服务协议》是否属于应在招股说明书中披露的合同，若是，请按照格式准则的要求披露合同情况

公司与上海博荃股权投资管理有限公司（以下简称“上海博荃”）签署的《派格生物医药（苏州）有限公司与上海博荃股权投资管理有限公司咨询服务协议》（以下简称“《咨询服务协议》”）以及相关补充协议系报告期内发生的商务合同且在一个会计年度内的合计金额超过 500 万元，因此属于应当在招股说明书中披露的合同。公司于首次申报的招股说明书“第十一节 其他重要事项”之“一、重大合同”之“（六）其他对公司有重大影响的合同”中披露的咨询服务协议及其补充协议已包含了《咨询服务协议》《咨询服务协议之补充协议》（1）、《咨询服务协议之补充协议》（2）、《补充协议（二）》《终止协议》，合计金额 800 万元，为便于投资者理解，就上述合同具体内容补充披露如下：

序号	合同相对方	合同名称	合同内容	合同金额 (万元)	合同签署日	履行情况
1	上海博荃股权投资管理有限公司	咨询服务协议及其补充协议	《咨询服务协议》：红筹架构拆除的相关工作、协助公司完成选聘项目中介机构并完成相关谈判、股权架构变动、股改、就项目所需梳理各项材料等工作； 协议签订后 5 个工作日内支付 100 万元，本项目的申请材料在上海证券交易所受理后 5 个工作日内支付 100 万元，其他工作的咨询服务费视提供的服务内容、成果另行协商 《咨询服务协议之补充协议》（1）：发行人完成红筹落地之后，应支付咨询服务费，金额为 600 万元 《咨询服务协议之补充协议》（2）：发行人完成科创板发行上市之后，应向乙方支付 2000 万元咨询服务费 《补充协议（二）》：上海博荃向公司提供的协助完成选聘项目中介机构及相关谈判、协助完成必要的股权结构调整以及协助完成股改工作及项目材料梳理的对价为《咨询服务协议》第四条第 1 款、第 2 款约定的 200 万元；咨询服务协议中尚未完成的部分对价为 2000 万元（后终止，款项不再支付） 《终止协议》：终止《咨询服务协议》、《咨询服务协议之补充协议》（1）、《咨询服务协议之补充协议》（2）以及《补充协议（二）》，	800 万元	2020/03/10 2020/10/12 2020/10/12 2020/12/30 2021/7/21	履行完毕

			上海博荃不再向公司提供上市咨询服务，依据前述协议已经发生的服务与款项支付均有效			
--	--	--	---	--	--	--

(二) 除《咨询服务协议》外，是否存在其他应披露未披露的合同

公司已于招股说明书“第十一节 其他重要事项”之“一、重大合同”之“(六) 其他对公司有重大影响的合同”中补充披露如下：

“除上表所列合同外，发行人不存在其他应披露未披露的合同。”

(三) 《咨询服务协议及其补充协议》是否履行完毕，信息披露是否存在矛盾

公司已于招股说明书“第十一节 其他重要事项”之“一、重大合同”之“(六) 其他对公司有重大影响的合同”中补充披露如下：

“根据《咨询服务协议》的约定，上海博荃应当向公司提供下述咨询服务：(1) 制定完整的红筹落地及上市方案，并在全程中协助公司督促各中介机构完成相应工作任务；(2) 代表公司选聘中介机构；(3) 协助公司完成中介机构的商务谈判工作；(4) 协助公司完成符合项目运作所必要的股权结构调整；(5) 就公司新一轮的融资活动提供建议或意见；(6) 制定公司变更为股份有限公司的工作流程，并协调各中介机构完成股改工作；(7) 协助公司在各中介机构的配合下，完成启动IPO申报的各项工作；(8) 协调各方完成上市审核过程中上交所的反馈直至通过上交所审核；(9) 协调各方完成证监会的注册；(10) 协调各方完成承销和发行工作直至公司顺利上市。根据《咨询服务协议》的约定，公司完成红筹落地及科创板发行上市之后，公司应向上海博荃支付咨询服务费，具体金额视上海博荃提供的服务内容、成果另行协商。

如上文所述，公司与上海博荃协商一致并签署了《终止协议》，约定终止双方此前签署的协议，上海博荃不再向公司提供上市咨询服务，依据前述协议已经发生的服务与款项支付均有效。截至《终止协议》签署时，上海博荃已经根据上述协议的约定协助公司完成了红筹架构拆除的相关工作、选聘项目中介机构并完成相关谈判、股权架构变动、股改、就项目日常管理所需梳理各项材料等工作。基于上海博荃已经完成的工作内容，公司已经根据《咨询服务协议》、《咨询服务协议之补充协议》(1) 以及《补充协议(二)》的约定合计向上海博荃支付800万元服务费用。

因此，截至本招股说明书签署日，公司已经根据前述协议的约定就《终止协议》签署之前上海博荃提供的服务支付了相应的服务费用，公司的信息披露内容与《咨询

服务协议》、《咨询服务协议之补充协议》(1)、《咨询服务协议之补充协议》(2) 以及《补充协议 (二)》的具体履行情况不存在矛盾。”

二、发行人说明

(一) 上海博荃的设立背景、运行情况、已服务项目情况，是否为服务公司专门设立，与公司股东是否存在关联关系或代持

1、上海博荃的设立背景

上海博荃成立于 2019 年 9 月 16 日，注册资本为人民币 1,250 万元，截至本问询回复出具日，上海博荃的基本情况如下：

企业名称	上海博荃股权投资管理有限公司
统一社会信用代码	91310113MA1GNQYM6Q
法定代表人	周逸君
住 所	上海市宝山区梅林路 358 号 11 幢 B1380 室
企业类型	有限责任公司(自然人投资或控股)
成立日期	2019 年 9 月 16 日
注册资本	1250 万元人民币
经营范围	一般项目：实业投资；投资管理；投资咨询；非上市公司股权投资；信息咨询服务（不含许可类信息咨询服务）。（除依法须经批准的项目外，凭营业执照依法自主开展经营活动）

上海博荃是经中国证券投资基金业协会登记的私募股权投资基金管理人（管理人登记编码：P1070327）。上海博荃主要投资或服务领域为医疗大健康领域。一方面作为专业的基金管理人，重点选取新药研发以及高端医疗器械作为主要方向，投资医疗健康行业早期和成长期的优秀企业。上海博荃作为私募基金管理人管理 7 个私募投资基金。另一方面，上海博荃为相关企业提供资本市场服务，包括但不限于红筹架构调整、税收筹划、私募股权融资、股权激励计划设计与实施、上市咨询及服务、上市后再融资、并购咨询及服务。上海博荃的团队具有丰富的资本市场经验，在上海博荃设立之前已在证券行业从业，专业知识储备和长期实践经验得以支撑上海博荃业务的开展，红筹落地及协助选聘项目中介机构、股权架构变动、股改等相关咨询服务为上海博荃自创立时便确定的业务方向。

2、上海博荃的运行情况及已服务项目情况

截至本问询回复出具日，上海博荃作为私募基金管理人管理 7 个私募投资基金，分别为上海博荃百飞股权投资合伙企业（有限合伙）（以下简称“博荃百飞”）、芜湖博

荃玖飞股权投资合伙企业（有限合伙）（以下简称“博荃玖飞”）、上海混沌博荃股权投资合伙企业（有限合伙）（以下简称“混沌博荃”）、芜湖博荃祺飞股权投资合伙企业（有限合伙）（以下简称“博荃祺飞”）、上海博荃小飞股权投资合伙企业（有限合伙）（以下简称“博荃小飞”）、芜湖博荃逸飞股权投资合伙企业（有限合伙）（以下简称“博荃逸飞”）和芜湖博荃欧飞股权投资合伙企业（有限合伙）（以下简称“博荃欧飞”）。前述私募投资基金的基本情况如下：

序号	基金名称	基金编号	备案时间	基金类型	投资范围和方式	对第三方投资的主要项目
1	博荃百飞	SJH744	2019.11.15	股权投资基金	在符合中国法律法规的范围内，通过投资未上市公司股权、上市公司非公开发行或交易的股票（包括上市公司定向增发、大宗交易、协议转让等）、可转换为普通股的优先股、市场化法和治化债转股、可转债（包括私募可转债、未上市企业附转股条件的债权投资）、私募股权投资基金份额等投资标的，对外进行投资活动。投资重点为医疗大健康行业的项目，主要包括优质的新兴医疗企业，包括但不限于医药、医疗器械、医疗服务、诊断、工业生物技术、医药外包研发企业等。	上海佰诚医药供应链管理有限公司 隆呈瑞扬医药科技（上海）有限公司 泰州亿腾景昂药业股份有限公司 江苏康润生物科技有限公司 上海海和药物研究开发股份有限公司 上海爱科百发生物医药技术股份有限公司 作为博荃祺飞的有限合伙人间接参与博荃祺飞的投资活动
2	博荃玖飞	SLD975	2020.7.6	创业投资基金	在符合中国法律法规的范围内，投资于未上市公司股权。	上海海和药物研究开发股份有限公司
3	混沌博荃	SLJ661	2020.7.14	股权投资基金	在符合中国法律法规的范围内，通过投资未上市公司股权、上市公司非公开发行或交易的股票（包括上市公司定向增发、大宗交易、协议转让等）、可转换为普通股的优先股、市场化法和治化债转股、可转债（包括私募可转债、未上市企业附转股条件的债权投资）、私募股权投资基金份额等投资标的，对外进行投资活动。投资重点为医疗大健康行业的项目，主要包括优质的新兴医疗企业，包括但不限于医药、医疗器械、医疗服务、诊断、工业生物技术、医药外包研发企业等。	上海海和药物研究开发股份有限公司 上海爱科百发生物医药技术股份有限公司
4	博荃祺飞	SLM676	2020.8.5	创业投资基金	在符合中国法律法规的范围内，投资于未上市公司股权。	上海友和济成医疗科技有限公司
5	博荃小飞	SNC809	2020.11.6	股权投资基金	在符合中国法律法规的范围内，通过投资未上市公司股权、上市公司非公开发行或交易的股票（包括上市公司定向增发、大宗交易、协议	上海泽润生物科技有限公司

					转让等)、可转换为普通股的优先股、市场化法和治化债转股、可转债(包括私募可转债、未上市企业附转股条件的债权投资)、私募股权投资基金份额等投资标的,对外进行投资活动。投资重点为医疗大健康行业的项目,主要包括优质的新兴医疗企业,包括但不限于医药、医疗器械、医疗服务、诊断、工业生物技术、医药外包研发企业等。	
6	博荃逸飞	SNC817	2021.1.19	创业投资基金	在符合中国法律法规的范围内,通过投资未上市公司股权、上市公司非公开发行或交易的股票(包括上市公司定向增发、大宗交易、协议转让等)、可转换为普通股的优先股、市场化法和治化债转股、可转债(包括私募可转债、未上市企业附转股条件的债权投资)、私募股权投资基金份额等投资标的,对外进行投资活动。投资重点为医疗大健康行业的项目,主要包括优质的新兴医疗企业,包括但不限于医药、医疗器械、医疗服务、诊断、工业生物技术、医药外包研发企业等。	作为博荃欧飞的有限合伙人间接参与博荃欧飞的投资活动
7	博荃欧飞	SNC812	2021.1.25	创业投资基金	在符合中国法律法规的范围内,投资于未上市公司股权。	3D Medicines Inc.

截至本问询回复出具日,上海博荃除了向公司提供题述服务外,其他服务项目还包括向上海海和药物研究开发股份有限公司提供类似服务。

3、是否为服务公司专门设立,与公司股东是否存在关联关系或代持

根据上海博荃提供的股权结构图,截至本问询回复出具日,上海博荃的股权穿透情况如下:

序号	合伙人姓名/名称	股东层级	股东性质	出资比例
1	吴亚秋	一	自然人	52%
2	葛卫东	一	自然人	28%
3	上海全道企业管理合伙企业(有限合伙)	一	合伙企业	20%
3-1	吴亚秋	二	自然人	75%
3-2	刘蕾蕾	二	自然人	25%

如上文所述,自上海博荃设立时起,其一方面作为专业的基金管理人,重点选取新药研发以及高端医疗器械作为主要方向,投资医疗健康行业早期和成长期的优秀企

业。另一方面则为相关企业提供资本市场服务。因此，上海博荃并非为服务公司而专门设立。

根据公司历次股权变动相关股权转让协议、增资协议、验资报告、款项支付凭证、公司股东提供的股权穿透图/表、公司股东提供的股东调查问卷以及关于所持股份无负担的承诺、股东信息披露专项承诺、自然人股东的身份证明文件、境内非自然人股东提供的营业执照、章程/合伙协议以及境外非自然人股东提供的注册成立证书、股东名册、董事名册、境外法律意见书，以及上海博荃出具的书面确认，公司的各股东均确认不存在为上海博荃代持股份的情形，上海博荃与公司的现有股东之间亦不存在关联关系。

（二）结合上海博荃根据《咨询服务协议》和《补充协议》为公司提供服务的具体内容、实施方式、履行情况及同类咨询服务市场价格，说明相关服务定价依据及公允性，是否与募集资金挂钩

1、上海博荃为公司提供服务的具体内容、实施方式和履行情况

2020年3月10日，公司与上海博荃签署了《咨询服务协议》，经公司与上海博荃协商一致，双方同意上海博荃为公司提供的咨询服务内容主要包括红筹落地相关服务和其他咨询服务。基于前述，公司与上海博荃分别于2020年10月12日、2020年12月30日签署了《咨询服务协议之补充协议》（1）、（2）以及《补充协议（二）》并确认上海博荃提供的相关咨询服务的最终费用为800万元（未包含增值税）。上海博荃向公司提供的咨询服务的主要工作内容如下：

（1）红筹落地相关服务

①红筹落地的整体方案设计以及具体实施

上海博荃结合公司基本情况出具红筹落地基本方案及具体实施进程，并与全体股东进行讨论与沟通，包括：方案实施过程中所需要的资金、红筹落地过程中的持股主体转换、红筹落地过程中的程序履行、公证认证事项的办理、工商事项的办理、国有主体的国资程序履行等。在为期3个月的沟通过程中，上海博荃针对沟通过程对红筹方案以及子方案进行微调以及细化方案的设计工作，并协助公司及其他相关方于2020年3月20日签署了《关于派格境内外重组交易之框架协议》。

同时，上海博荃协助公司准备并完成全套交易文件的签署，并协调各方完成工商

变更、ODI 注销、FDI 登记等红筹落地相关事宜，以确保公司红筹落地的顺利完成。

此外，在红筹落地的整体方案实施过程中，上海博荃协调公司与中介机构召开每周定期会议，上海博荃于会议中确认各方工作，把控整体项目进度并形成会议纪要。上海博荃亦组织召开中介机构专题协调会，讨论项目推进时所遇到的各项问题的解决方案。

②为公司融资活动提供建议并协助完成相关工作

在红筹架构拆除完成后，公司于 2020 年 11 月完成 E-1 轮融资并引入 3 名外部投资者，获得了 1.30 亿元的融资。上海博荃对公司该轮融资交易提供建议，并协助公司与投资人接洽沟通、协助公司签署协议并办理相关变更手续等。同时，上海博荃协助公司复核并管理为完成融资交易所需的交易文件，协助公司最终完成 E-1 轮股权融资。

（2）其他咨询服务

①公司股改相关工作

上海博荃根据公司融资及上市进度制定了《派格生物股改时间表》，对各方股改阶段的相关工作进行了安排。上海博荃一方面协调公司各部门配合会计师与评估师在规定时间内完成股改审计、股改评估及股改验资等工作，另一方面协调律师完成股改全套会议文件的撰写，并协调 49 名发起人完成相应文本的签署。同时，上海博荃协助公司完成创立大会的一系列会议准备工作，包括但不限于：确定会议流程、发出创立大会邀请函、统计参会人员名单、准备会议资料、会场布置及物料准备等，后公司于 2020 年 12 月 24 日顺利召开了创立大会。

②中介机构选聘

上海博荃针对公司基本情况协助选聘上市服务相关中介机构，先后引荐多家券商、会计师事务所、税务师事务所、资产评估机构等中介机构，并与公司就选择中介机构提供了建议。同时，上海博荃协助公司与各方中介机构洽谈其中介机构费用以及相关协议，并最终确定为公司提供上市服务的相关中介机构。

③股权架构变动相关工作

红筹落地后，公司经历了 E-1 轮、Pre-IPO 轮两轮融资，同时进行了股权转让、注册资本币种变更等股权架构相关变动，涉及多次董事会和股东会等内部审批程序以

及工商、商委、外管、税务等变更登记工作。上海博荃为前述工作提供了相关建议、分析并全程协助公司完成上述相关工作。

2、同类咨询服务的市场价格情况

红筹落地咨询服务需要综合工商、税务、外汇、资本运作等各方面专业背景，除 IPO 过程中涉及的证券公司、律师、会计师等证券服务机构会协助拟上市公司开展红筹落地相关工作外，暂未通过公开渠道查询到其他机构就红筹落地提供专项服务的情况。

3、相关服务定价依据充分且公允，与募集资金不挂钩

上海博荃为公司提供的上述红筹落地相关服务和其他咨询服务系非标准化业务，相关服务定价主要系双方综合考虑项目复杂程度、服务周期及工作量等因素后商业谈判的结果。

（1）上海博荃完成了大量红筹落地相关服务和其他咨询服务工作

公司拟拆除红筹架构前已进行多轮融资，股东人数较多且股权结构复杂，涉及自然人、境外机构投资者、境内 ODI 机构投资者等众多股东。公司红筹架构拆除及落地方案需协调公司、不同投资者之间的利益且需针对红筹架构拆除过程中所涉及的税务问题、外汇问题、FDI 办理及 ODI 注销等多项具体问题设计子方案。上海博荃协助公司与除实际控制人及其一致行动人之外的其余 21 名股东逐一进行沟通、谈判并最终确定了红筹架构拆除及落地方案。在此基础上，上海博荃全程协助公司完成前述相关工作，确保了红筹架构拆除及落地方案及各项子方案的高效、有序开展。

鉴于项目的复杂性，上海博荃的服务团队自 2020 年 3 月起入驻公司并开展现场工作，直至红筹落地等咨询服务最终完成，现场工作耗时接近 10 个月。项目组需全职投入该项目且有 2-3 名成员驻场，并参与与各股东/中介机构的沟通会议并协助发行人进行谈判、协助发行人准备与红筹落地相关的协议、决议等文件、针对项目推进过程中的问题进行研究并出具书面建议、协助发行人与主管行政部门进行沟通等工作。

在红筹架构拆除完成后，上海博荃通过为公司融资提供建议、协助公司与投资人接洽沟通、协助公司复核并管理为完成融资交易所需的交易文件等帮助公司于 2020 年 11 月完成 E-1 轮 1.30 亿元的融资。

上海博荃基于公司基本情况引荐券商、会计师事务所、税务师事务所、资产评估机构等上市相关中介机构，协助公司在项目推进过程中组织实施股改各项工作落地。上海博荃全职投入 2-3 名成员自 2020 年 3 月起入驻公司并开展现场工作，直至公司于 2020 年 12 月完成股改，协调公司与中介机构完成股改审计、股改评估、股改验资、股改会议文件的撰写与签署等工作。公司向上海博荃支付的价款中包含了上述服务内容为基础的咨询服务费。

（2）公司聘请上海博荃提供相关咨询服务具有合理性、必要性

首先，上海博荃的服务填补了红筹落地、IPO 前期准备阶段的服务商缺位。公司确定 A 股 IPO 时，尚未正式引入国内证券公司投资银行或构建专门的资本市场团队，对红筹架构调整、私募股权融资以及其他和上市准备工作相关的专业知识和经验积累均不足，靠自身人员完成具有较大难度。在前述背景下，上海博荃提供的服务能够及时有效地填补发行人辅导前阶段的服务商的缺位，具有现实的必要性。

同时，考虑到融资的潜在投资者需要在红筹架构拆除之后方能于派格有限层面入股，能否顺利完成境外红筹架构的拆除是公司后续进行融资的必要前提。上海博荃全程协助公司处理红筹架构拆除过程中的各项问题，确保了红筹架构拆除及落地方案及各项子方案的高效、有序开展，使得公司及时完成了红筹架构的拆除，为推进 E-1 轮、Pre-IPO 轮融资奠定了基础。

此外，上海博荃的服务是公司红筹落地以及 IPO 前期准备工作的专业化外包，公司对红筹落地的质量和时间目标提出要求，上海博荃在整体目标的要求下安排不同时间阶段各参与方的工作内容，敦促各方在规定时间内完成工作任务。因此，上海博荃的服务提升了工作效率和工作质量，缩短了项目申报前的筹备周期。

最后，上海博荃的服务模式为全程驻场，团队全程参与项目过程中的每个事项，掌握工作进展的全貌及细节，能够更连续性地提供支持，给出的建议更符合企业的整体需求，与传统咨询服务机构的服务模式相比更具有全局性。

综上，上海博荃向公司提供的红筹落地相关服务和其他咨询服务定价系双方综合考虑项目复杂程度、服务周期及工作量等因素后商业谈判的结果，定价依据充分且公允。同时，截至本问询回复出具日，上述服务均已履行完毕，款项亦已支付，与募集资金不挂钩。

（三）支付上海博荃咨询服务费用的资金来源，是否存在通过上海博荃进行利益输送的情形

上海博荃向公司提供的上述服务均已履行完毕，公司已于 2020 年 3 月至 2021 年 9 月期间完成对上海博荃咨询服务费用的支付，合计支付 843 万元（含税），其中 742 万元于 2021 年支付。具体内容详见本题“二、发行人的说明”之“（四）咨询服务费用的会计处理，费用确认金额与服务提供进度和付款进度匹配情况”。经核查公司支付凭证及银行流水，以及依据公司出具的说明，公司向上海博荃支付咨询服务费的资金来源为自有资金。

上海博荃除向公司提供上述咨询服务外，无其他业务往来，与公司的现有股东之间亦不存在关联关系或代持，不存在利益输送的情形。经核查上海博荃相关经营范围、人员情况等，上海博荃提供的各项服务合法合规。

经核查公司及其董监高的资金流水，结合上海博荃及公司出具的承诺、上海博荃的财务报表以及上海博荃关于现金流量的说明，上海博荃不存在向公司及其关联方利益输送的情况，不存在向本次发行上市相关人员进行不正当利益输送的情形。

综上所述，公司支付上海博荃咨询服务费用的资金来源为自有资金，不存在通过上海博荃进行利益输送的情形。

（四）咨询服务费用的会计处理，费用确认金额与服务提供进度和付款进度匹配情况

公司报告期内对于咨询服务费用的会计处理如下：

①按合同进度计提费用

借：管理费用——咨询服务费

贷：应付账款——一般暂估

②收到发票时

借：应付账款——一般暂估

应交税费——应交增值税——进项税额

贷：应付账款

③付款时

借：应付账款

贷：银行存款

上海博荃于 2020 年 3 月至 2020 年 12 月期间已履行完毕《咨询服务协议》、《咨询服务协议之补充协议》（1）和《补充协议（二）》所约定共计 800 万元（不含税）的服务内容，公司于 2020 年确认上述“管理费用——咨询服务费”800 万元。

上海博荃向公司开具相应的增值税专用发票，价税合计为 843 万元。公司于 2020 年支付 101 万元（含税），并于 2021 年支付剩余款项 742 万元（含税）。费用确认金额与付款情况如下：

单位：万元

项目	2021年度	2020年度	2019年度	2018年度
费用确认金额	-	800.00	-	-
相应税费	-	43.00	-	-
应付账款金额	-	843.00	-	-
实际付款金额	742.00	101.00	-	-

综上所述，公司对于咨询服务费用的会计处理符合《企业会计准则》的规定，费用确认金额与服务提供进度和付款进度匹配一致，截至本问询回复出具日，相关费用已经全部支付完毕。

三、发行人律师与申报会计师核查

（一）核查程序

就上述事项，发行人律师履行了以下核查程序：

1、通过国家企业信用信息公示系统以及中国证券投资基金业协会网站查阅了上海博荃的工商登记/基金管理人信息以及其管理的基金的相关信息，取得了上海博荃的营业执照、公司章程、财务报表，对上海博荃主要负责人进行了访谈，了解上海博荃的设立时间、人员构成、经营范围、主营业务内容及服务模式，了解上海博荃与发行人建立业务合作关系的具体过程，了解上海博荃为发行人提供红筹落地咨询的背景及原因；

2、查阅了公司历次股权变动相关股权转让协议、增资协议、验资报告、款项支

付凭证、公司股东提供的股权穿透图/表、公司股东提供的股东调查问卷以及关于所持股份无负担的承诺、股东信息披露专项承诺、自然人股东的身份证明文件、境内非自然人股东提供的营业执照、章程/合伙协议以及境外非自然人股东提供的注册成立证书、股东名册、董事名册、境外法律意见书，以及上海博荃出具的书面确认；

3、取得上海博荃的工作日志等相关工作底稿，结合上海博荃出具的说明，核查合同签订时间、上海博荃实际开展工作时间，核查上海博荃在红筹落地整体方案设计过程中的工作成果；

4、结合上海博荃的说明，通过公开渠道适当查询，核查是否存在其他与上海博荃提供同类咨询服务的机构及其主要服务内容、报价方式；

5、核查发行人及其董事、监事、高级管理人员的资金流水，获取上海博荃的财务报表以及上海博荃关于现金流量的说明，并取得上海博荃、发行人的承诺，核查上海博荃是否存在向发行人及其关联方、本次发行上市相关人员进行不正当利益输送的情形。

就上述事项，申报会计师履行了以下核查程序：

1、了解发行人服务采购相关的内部控制，并对其是否有效运行进行测试；

2、获取发行人与上海博荃签署的《咨询服务协议》以及相关补充协议，核查上海博荃为发行人提供咨询服务的具体内容、实施方式；

3、获取发行人向上海博荃支付相关费用的会计凭证、银行流水、付款审批，核查相关服务的款项支付情况；

4、获取发行人确认咨询服务费的会计凭证及相关结算单据，复核账面管理费用中咨询服务费与原始凭证的一致性；

5、通过国家工商信息查询系统、企查查等平台查询上海博荃的注册信息、股权结构、主要管理人员，对上海博荃与发行人是否存在关联关系进行确认；获取发行人及其董监高的资金流水，询问发行人及其关联方是否存在通过上海博荃进行利益输送的情形。

（二）核查意见

经核查，发行人律师认为：

1、上海博荃并非为服务发行人而专门设立，发行人的现有股东不存在为上海博荃代持股份的情形，上海博荃与发行人的现有股东之间亦不存在关联关系；

2、上海博荃为公司提供的上述红筹落地相关服务和其他咨询服务系非标准化业务，相关服务定价主要系双方综合考虑项目复杂程度、服务周期及工作量等因素后商业谈判的结果，定价依据公允。同时，服务均已履行完毕，款项亦已支付，与募集资金不挂钩；

3、发行人支付上海博荃咨询服务费用的资金来源为自有资金，不存在通过上海博荃进行利益输送的情形。

经核查，申报会计师认为：

发行人对于咨询服务费用的会计处理符合《企业会计准则》的规定，费用确认金额与服务提供进度一致，与付款进度匹配，截至本问询回复出具日，相关费用已经全部支付完毕。

问题 17.关于子公司

报告期内，发行人收购了新峰生物、瀚迈生物及迈迹生物。其中，新峰生物由 PAN-ASIA 于 2001 年 9 月设立。2020 年 1 月，PAN-ASIA 将其持有的新峰生物 100% 股权以 0 元对价转让给发行人。根据工商登记，新峰生物的营业期限为 2001 年 9 月 17 日至 2021 年 9 月 16 日；2020 年 12 月，发行人分别以 50 万元对价收购 Michael MIN XU 实际持有（由何奕农代持）的迈迹生物和瀚迈生物 64.7692% 股权。2021 年 3 月，发行人向瀚迈生物、迈迹生物实缴注册资本各 273.8460 万元。

此外，苏州派格生物科技有限公司由发行人实际控制人 Michael MIN XU 担任执行董事兼总经理，已于 2019 年 1 月注销。

请发行人说明：（1）实际控制人设立、并在申报前由公司收购新峰生物、瀚迈生物及迈迹生物的背景和原因，新峰生物、瀚迈生物及迈迹生物在被公司收购前后的经营情况，包括研发、技术、生产、人员情况等；（2）收购新峰生物、瀚迈生物及迈迹生物的定价依据及公允性；（3）新峰生物营业期限已届满，是否有续期或其他安排；（4）Michael MIN XU 实际持有的迈迹生物和瀚迈生物股权，由他人代持的背景和原因；（5）迈迹生物和瀚迈生物的少数股东情况，在迈迹生物和瀚迈生物的经营中发挥的作用，迈迹生物和瀚迈生物的经营是否对少数股东存在重大依赖；（6）苏州派格的经营情况，注销的原因。

请发行人律师核查并发表明确意见。

【回复】

一、发行人说明

（一）实际控制人设立、并在申报前由公司收购新峰生物、瀚迈生物及迈迹生物的背景和原因，新峰生物、瀚迈生物及迈迹生物在被公司收购前后的经营情况，包括研发、技术、生产、人员情况等

1、实际控制人设立、并在申报前由公司收购新峰生物、瀚迈生物及迈迹生物的背景和原因

新峰生物成立于 2001 年 9 月，原为 PAN-ASIA 的全资子公司，主要从事生产多种窄分布聚乙二醇（PEG）衍生物，用于蛋白质和小分子药物的化学修饰，并提供聚

乙二醇化药物开发的技术服务（CRO 服务）。后 PAN-ASIA 调整发展战略，决定自行研发新药，故于 2008 年 5 月在境内设立派格有限（发行人前身），新峰生物不再继续开展业务经营。2020 年 1 月，公司计划拆除红筹架构并在境内 A 股上市，为避免产生同业竞争问题，PAN-ASIA 将新峰生物 100%股权转让给派格有限。

瀚迈生物、迈迹生物均成立于 2017 年 6 月，均由 Michael MIN XU、HE MEI（何玫）及其他 6 名财务投资者共同创建，从事新药研发活动，计划分别推进“阿片受体拮抗剂缀合物”的研究应用和“包含聚合物和 GLP-2 衍生物的缀合物”的研究应用。后公司计划拆除红筹架构并在境内 A 股上市，为避免产生同业竞争问题，公司实际控制人 Michael MIN XU 将其所持瀚迈生物的 64.77%股权、迈迹生物的 64.77%股权均转让给发行人，股权转让完成后，Michael MIN XU 不再直接持有瀚迈生物和迈迹生物的任何股权。

2、新峰生物、瀚迈生物及迈迹生物在被公司收购前后的经营情况，包括研发、技术、生产、人员情况等

（1）新峰生物

2020 年 1 月 9 日，派格有限与 PAN-ASIA 签署《股权转让协议》，PAN-ASIA 将其持有的新峰生物 100%股权转让给派格有限；2020 年 2 月 6 日，新峰生物完成股权转让的工商变更登记，其唯一股东为派格有限。

因 PAN-ASIA 调整战略，决定自行研发新药，故于 2008 年 5 月设立派格有限（发行人前身），新峰生物不再继续开展业务经营。因此，派格有限在 2020 年 1 月对新峰生物进行股权收购时，新峰生物在收购前后均无实际经营业务及人员配置，不涉及具体研发、技术和生产。

（2）瀚迈生物、迈迹生物

2020 年 12 月 30 日，发行人、MICHAEL MIN XU（徐敏）与何奕农、瀚迈生物、迈迹生物等主体签署《股权代持还原及转让协议》，对股权代持事实进行了确认，并由发行人收购 MICHAEL MIN XU（徐敏）实际持有的 64.77%瀚迈生物和 64.77%迈迹生物的股权；2021 年 2 月 9 日，瀚迈生物、迈迹生物完成股权转让的工商变更登记。

瀚迈生物、迈迹生物自设立以来均从事新药研发。发行人于 2021 年 2 月完成对瀚迈生物、迈迹生物的收购，瀚迈生物、迈迹生物的研发、技术、生产、人员情况在

收购前后均无变化，具体情况如下：

企业	研究方向	在研产品	研究进展	相关技术或专利	是否开展生产	员工人数（人）
瀚迈生物	阿片类药物引起的便秘	PB-1902	正在中国开展 I 期临床研究	阿片受体拮抗剂缀合物及其应用	无	2
迈迹生物	短肠综合征	-	临床前研究	包含聚合物和 GLP-2 衍生物的缀合物	无	2

瀚迈生物、迈迹生物的产品管线均处于研发阶段，尚未开展生产。鉴于新药研发工程具有多学科、多专业、周期长和复杂性高的特点，医药行业内普遍会采用专业化分工的工作模式。出于成本、效率、合规性等方面的考虑，公司将非核心的、可替代性的工作委托第三方 CRO 服务供应商完成，从而减少公司在部分研发工作中投入的成本及精力，属于行业惯例。后续随着临床试验的推进，瀚迈生物、迈迹生物将根据项目实际工作量适当增加员工数量。

（二）收购新峰生物、瀚迈生物及迈迹生物的定价依据及公允性

派格有限、新峰生物原均为 PAN-ASIA 的全资子公司，2020 年 1 月，公司计划拆除红筹架构并在境内上市，因此进行内部股权架构调整，将新峰生物全部股权转让给派格有限，该次股权转让为同一控制下重组，且新峰生物在重组前一个会计年度末即 2019 年末的净资产为负，因此本次交易价格为零系将新峰生物的净资产作为定价依据。

瀚迈生物、迈迹生物均成立于 2017 年 6 月。2020 年 12 月，派格有限股东会作出决议，同意公司以 50 万元对价收购 Michael MIN XU 实际持有（由何奕农代持）的瀚迈生物 64.7692% 股权；同意公司以 50 万元对价收购 Michael MIN XU 实际持有（由何奕农代持）的迈迹生物 64.7692% 股权。上述收购行为均为同一控制下的企业合并，以实际控制人 MICHAEL MIN XU（徐敏）当时在瀚迈生物、迈迹生物各实缴出资 50 万元作为本次交易对价，瀚迈生物、迈迹生物未实缴出资部分在收购完成后已由发行人补足。

综上所述，发行人收购新峰生物、瀚迈生物、迈迹生物的定价公允。

（三）新峰生物营业期限已届满，是否有续期或其他安排

新峰生物于 2021 年 9 月 16 日营业期限届满。截至本问询回复出具日，新峰生物无续期或其他安排，发行人正在办理新峰生物的注销手续。

（四）Michael MIN XU 实际持有的迈迹生物和瀚迈生物股权，由他人代持的背景和原因

1、股权代持情况

瀚迈生物、迈迹生物历史上曾存在由第三方代 Michael MIN XU 持股的情形，具体事项如下：

瀚迈生物							
序号	股权变动	名义股东	代持注册资本	股权变动时间	实际股东	代持背景及原因	资金来源
1	公司设立	缪群青	323.8460万元（已实缴50万元）	2017年6月	Michael MIN XU	Michael MIN XU为美国籍，为使瀚迈生物保持内资企业性质，方便业务开展，故由其妹妹缪群青代持	Michael MIN XU以自有资金出资
2	第一次股权转让	何奕农	323.8460万元（已实缴50万元）	2020年3月	Michael MIN XU	由于缪群青不在公司经营地居住，为方便公司办理工商登记及日常管理，经Michael MIN XU同意变更代持人，缪群青将代持股权转让给何奕农，由何奕农代持	变更代持人，不涉及新增出资
迈迹生物							
序号	股权变动	名义股东	代持注册资本	股权变动时间	实际股东	代持背景及原因	资金来源
1	公司设立	缪群青	323.8460万元（已实缴50万元）	2017年6月	Michael MIN XU	Michael MIN XU为美国籍，为使迈迹生物保持内资企业性质，方便业务开展，故由其妹妹缪群青代持	Michael MIN XU以自有资金出资
2	第一次股权转让	何奕农	323.8460万元（已实缴50万元）	2020年3月	Michael MIN XU	由于缪群青不在公司经营地居住，为方便公司办理工商登记及日常管理，经Michael MIN XU同意变更代持人，缪群青将代持股权转让给何奕农，由何奕农代持	变更代持人，不涉及新增出资

2、股权代持还原情况

2020年12月22日，派格有限股东会作出决议，同意公司以50万元的对价收购Michael MIN XU实际持有（由何奕农代持）的瀚迈生物64.7692%股权；同意公司以50万元的对价收购Michael MIN XU实际持有（由何奕农代持）的迈迹生物64.7692%股权；同意公司与何奕农、瀚迈生物及迈迹生物等主体签署的关于本次收购股权投资

持股、委托持股、代持还原（由何奕农还原至 Michael MIN XU）并由 Michael MIN XU 出售予公司过程的股权代持还原及转让的相关协议。

2020 年 12 月 30 日，发行人、Michael MIN XU 与何奕农、瀚迈生物等主体签署《股权代持还原及转让协议》，对代持事实进行了确认，且发行人同意收购 Michael MIN XU 实际持有的 64.7692%瀚迈生物股权（对应瀚迈生物注册资本 323.8460 万元，其中，已实缴注册资本 50 万元）。

2020 年 12 月 30 日，发行人、Michael MIN XU 与何奕农、迈迹生物等主体签署《股权代持还原及转让协议》，对代持事实进行了确认，且发行人同意收购 Michael MIN XU 实际持有的 64.7692%迈迹生物股权（对应迈迹生物注册资本 323.8460 万元，其中，已实缴注册资本 50 万元）。

（五）迈迹生物和瀚迈生物的少数股东情况，在迈迹生物和瀚迈生物的经营中发挥的作用，迈迹生物和瀚迈生物的经营是否对少数股东存在重大依赖

发行人子公司迈迹生物和瀚迈生物存在少数股东持股情形，具体情况说明如下：

1、股权结构

瀚迈生物和迈迹生物的股权结构一致，均如下表所示：

股东	性质	实缴注册资本（元）	股权比例
派格生物	法人	3,238,460.00	64.77%
HE MEI	自然人	569,230.00	11.38%
北京敏捷之道咨询有限公司	法人	769,230.00	15.38%
张钰	自然人	192,310.00	3.85%
上海柘懿投资管理有限公司	法人	76,925.00	1.54%
江蔚	自然人	76,925.00	1.54%
单江闽	自然人	38,460.00	0.77%
匡莺	自然人	38,460.00	0.77%
合计	-	5,000,000.00	100.00%

2、少数股东基本情况

瀚迈生物和迈迹生物的股权结构一致，其少数股东为 HE MEI、北京敏捷之道咨询有限公司、张钰、上海柘懿投资管理有限公司、江蔚、单江闽、匡莺，其具体情况如下：

(1) 自然人股东情况

姓名	身份证号码	住所	持股情况	在瀚迈生物或迈迹生物的任职情况
HE MEI	USA54*****17	上海市浦东新区****	11.38%	总经理
张钰	1201*****2029	上海市普陀区*****	3.85%	监事
江蔚	3622*****5124	广东省佛山市禅城区*****	1.54%	无
单江闽	3622*****5113	江苏省苏州市虎丘区*****	0.77%	无
匡莺	3205*****428X	江苏省张家港市金港镇***	0.77%	无

(2) 机构股东情况

北京敏捷的基本情况如下：

企业名称	北京敏捷之道咨询有限公司
法定代表人	陈俭
注册资本	3,000万元人民币
地址	北京市海淀区中关村南大街1号友谊宾馆苏园60343室
企业类型	有限责任公司（自然人独资）
成立日期	2011年12月1日
经营范围	经济贸易咨询、投资咨询、企业管理咨询；市场调查；企业策划、设计。（市场主体依法自主选择经营项目，开展经营活动；依法须经批准的项目，经相关部门批准后依批准的内容开展经营活动；不得从事国家和本市产业政策禁止和限制类项目的经营活动。）

上海柘懿的基本情况如下：

企业名称	上海柘懿投资管理有限公司
法定代表人	李志田
注册资本	1,000万元人民币
地址	上海市嘉定区嘉戡公路500号22幢3045室
企业类型	有限责任公司（自然人投资或控股）
成立日期	2015年12月31日
经营范围	投资管理，投资咨询（除金融、证券），商务咨询，企业管理咨询，从事化工产品、一类医疗器械、生物技术领域内的技术开发、技术咨询、技术服务、技术转让。依法须经批准的项目，经相关部门批准后方可开展经营活动

3、少数股东在迈迹生物和瀚迈生物的经营中发挥的作用，迈迹生物和瀚迈生物的经营是否对少数股东存在重大依赖

发行人实际控制人 Michael MIN XU 在迈迹生物和瀚迈生物中均担任执行董事，主导两公司战略布局及产品管线的研发和运营。除发行人外，迈迹生物和瀚迈生物均有相同的 7 名少数股东，其中 HE MEI 担任迈迹生物和瀚迈生物总经理，负责公司日常运营，其他 6 名少数股东均为财务投资人，不参与公司具体经营决策。因此，除 HE MEI 因其担任总经理而负责公司日常运营外，迈迹生物和瀚迈生物的经营对少数股东不存在重大依赖。

（六）苏州派格的经营情况，注销的原因

1、苏州派格的经营情况

苏州派格生物科技有限公司（以下简称“苏州派格”）设立于 2010 年 12 月，设立时注册资本为 50 万元。设立之初由 Michael MIN XU 委托其妹妹缪群青代持 100% 股权，并由 Michael MIN XU 担任执行董事兼总经理。营业期限内，苏州派格主要从事新药研发，并提出阿片受体拮抗剂缀合物及其应用（专利申请号：201610072859.2）、包含聚合物和 GLP-2 衍生物的缀合物（专利申请号：201510665358.0）两项发明专利申请。

2、苏州派格的注销原因

苏州派格的注销原因主要为：新药研发项目资金需求量较大，公司资金无法维持现有研发项目的开展，需要进行外部融资。因此，实际控制人 Michael MIN XU 以苏州派格正在申请中的阿片受体拮抗剂缀合物及其应用、包含聚合物和 GLP-2 衍生物的缀合物两项发明专利及自有资金与 HE MEI 等投资人共同创建瀚迈生物和迈迹生物进行后续的新药研发活动，并于 2019 年 1 月对已无实际经营业务的苏州派格进行注销。

二、发行人律师核查

（一）核查程序

就上述事项，发行人律师主要履行了以下核查程序：

1、对发行人实际控制人进行访谈，了解设立并收购子公司的原因及背景、子公司在被收购前后的经营状况；

2、对发行人财务负责人进行访谈，查阅子公司的工商登记资料及报告期内发行人收购子公司新峰生物、瀚迈生物、迈迹生物在收购前后的财务数据；查阅发行人关于收购子公司的股东会决议、股权转让协议、出资凭证、股权代持还原及转让协议等；

3、查阅新峰生物的工商登记、财务报表等资料，对发行人访谈并了解新峰生物目前的经营情况、后续安排及注销手续办理进展；

4、查阅瀚迈生物、迈迹生物的工商登记资料、股东会决议、股权转让协议、出资凭证、股权代持还原及转让协议等，核查相关股权代持形成的原因、过程 and 解除情况；对相关当事人进行访谈，了解相关股权代持关系产生和解除的背景、原因和过程等；通过中国执行信息公开网、中国裁判文书网查询相关当事人对上述股权代持事项是否存在纠纷、争议以及诉讼等；

5、查阅瀚迈生物、迈迹生物的工商登记资料、财务报表、合伙人协议，通过国家企业信用信息公示系统、企查查网站等查询子公司少数股东情况；访谈发行人实际控制人及子公司主要管理人员，了解迈迹生物和瀚迈生物的经营情况，是否对少数股东存在重大依赖；

6、访谈发行人实际控制人，了解苏州派格的经营情况、设立及注销的背景和原因，查阅苏州派格的工商资料、注销登记证明资料，通过国家企业信用信息公示系统、企查查网站等查询公开信息。

（二）核查意见

经核查，发行人律师认为：

1、实际控制人设立、并在申报前由公司收购新峰生物、瀚迈生物及迈迹生物已依法履行相关程序，报告期内经营运作合法合规；

2、发行人收购新峰生物、瀚迈生物及迈迹生物均系同一控制下企业重组，股权转让定价公允，具备合理性；

3、新峰生物营业期限已届满，无续期或其他安排，发行人正在办理新峰生物的注销手续；

4、Michael MIN XU 实际持有的迈迹生物和瀚迈生物股权由他人代持有其特定的背景和原因；

5、发行人实际控制人 Michael MIN XU 在迈迹生物和瀚迈生物中均担任执行董事，主导两公司战略布局及产品管线的研发和运营，并由 HE MEI 担任总经理负责日常管理，其他股东均为财务投资人，迈迹生物和瀚迈生物的经营对少数股东不存在重大依赖；

6、实际控制人设立及注销苏州派格均已依法履行相关程序。

问题 18.关于债务豁免和专利转让

根据招股说明书，PAN-ASIA 为发行人的原控股股东，目前，Michael MIN XU 为 PAN-ASIA 唯一股东。PAN-ASIA 在发行人的业务发展过程中曾为发行人在境外代付 PB-119 项目 I 期和 II 期临床费用 8,243.30 万元。根据 PAN-ASIA 与发行人签订的债务豁免函协议，PAN-ASIA 豁免发行人清偿前述债务以及利息等，债务豁免金额为 75,249,127.09 元。

2020 年 3 月，PAN-ASIA 将“多臂树杈型功能化聚乙二醇制备方法及其在药物中的应用”的专利权无偿转让给发行人。

请发行人说明：（1）PAN-ASIA 为公司代付临床试验费用的资金来源情况，是否来自外部投资者的股权融资投入或债权融资，若是，请进一步说明 PAN-ASIA 豁免公司债务后，其对该笔资金的偿还安排，实际控制人与该等资金的来源方之间是否存在其他协议或安排，是否存在影响控制权稳定的重大偿债风险；（2）PAN-ASIA、实际控制人是否还拥有其他与公司主营业务相关的专利、技术等知识产权，公司是否已拥有与生产经营相关的所有专利、技术等知识产权，权属是否存在瑕疵，是否存在争议或潜在纠纷。

请发行人律师核查并发表明确意见。

【回复】

一、发行人说明

（一）PAN-ASIA 为公司代付临床试验费用的资金来源情况，是否来自外部投资者的股权融资投入或债权融资，若是，请进一步说明 PAN-ASIA 豁免公司债务后，其对该笔资金的偿还安排，实际控制人与该等资金的来源方之间是否存在其他协议或安排，是否存在影响控制权稳定的重大偿债风险

1、PAN-ASIA 为公司代付临床试验费用的资金来源情况，是否来自外部投资者的股权融资投入或债权融资

PAN-ASIA 为发行人的实际控制人 Michael MIN XU 设立的境外主体，自成立以来进行了数次股权融资，即 PAN-ASIA 的自有资金主要来源于外部投资者股权融资投入。

PAN-ASIA 通过股权融资获得的融资款主要用于对派格有限的增资和代派格有限在境外支付临床费用。为推进派格有限新药研发和临床试验的进展，PAN-ASIA 曾为派格有限在境外代付 PB-119 项目 I 期和 II 期临床费用，支出 8,243.30 万元人民币，以上代付临床试验费用的资金为 PAN-ASIA 自有资金，且最终来源于其股权融资所得，而非债权融资所得。

2、PAN-ASIA 豁免公司债务后，对该笔资金的偿还安排

（1）境外代付临床费用系对所获股权融资款的合理使用

自派格有限设立之日（2008 年 5 月 13 日）至境外股权架构拆除完成之日，PAN-ASIA 一直为派格有限的唯一股东。2020 年 9 月 7 日，PAN-ASIA 及派格有限分别与 PAN-ASIA 所有股东签署《股权转让协议》，约定 PAN-ASIA 将其所持派格有限注册资本对应的股权分别转让给上述所有股东，以上股权转让系股东由通过 PAN-ASIA 间接投资派格有限转换为直接对境内实际经营主体派格有限进行投资，以上股东对 PAN-ASIA 的股权投资款实际为对派格有限的股权投资款。因此，PAN-ASIA 为发行人在境外代付 PB-119 项目 I 期和 II 期临床费用 8,243.30 万元系对所获股权融资款的合理使用。

（2）债务豁免已履行适当程序，发行人对该债务不承担偿还义务

2020 年 4 月 1 日，PAN-ASIA 召开股东会，全体股东一致同意豁免派格有限向 PAN-ASIA 偿还关于其代付 PB-119 项目 I 期和 II 期临床费用未结算款项共计 7,524.91 万元的决议。

2020 年 4 月 16 日，PAN-ASIA 向发行人出具《债务豁免函》，确认 PAN-ASIA 无条件豁免派格有限应向 PAN-ASIA 偿还的 7,524.91 万元债务（代付临床费用），《债务豁免函》出具之日起即生效，且《债务豁免函》生效之日起，派格有限无需就上述债务继续履行任何偿还义务。

3、实际控制人与该等资金的来源方之间是否存在其他协议或安排，是否存在影响控制权稳定的重大偿债风险

PAN-ASIA 所有股东对其的投资持股行为实际系对境内实际经营主体派格有限的投资，PAN-ASIA 为派格有限在境外代付临床费用系对其所获股权融资款的合理使用，且该等债务已经 PAN-ASIA 召开股东会审议通过予以无条件豁免。

同时，公司实际控制人 Michael MIN XU 未因上述债务豁免行为而与资金来源方签署对外负债的其他协议或安排，因此亦不存在影响控制权稳定的重大偿债风险。

(二) PAN-ASIA、实际控制人是否还拥有其他与公司主营业务相关的专利、技术等知识产权，公司是否已拥有与生产经营相关的所有专利、技术等知识产权，权属是否存在瑕疵，是否存在争议或潜在纠纷

1、PAN-ASIA、实际控制人是否还拥有其他与公司主营业务相关的专利、技术等知识产权

根据 PAN-ASIA 及实际控制人 Michael MIN XU 的确认、北京精金石知识产权代理有限公司就 PAN-ASIA 及 Michael MIN XU 出具的《专利核查报告》以及于国家知识产权局中国专利审查信息查询系统(<http://cpquery.cnipa.gov.cn/>)的查询，PAN-ASIA、实际控制人 Michael MIN XU 不存在其他与公司主营业务相关的专利、技术等知识产权。

2、公司是否已拥有与生产经营相关的所有专利、技术等知识产权，权属是否存在瑕疵，是否存在争议或潜在纠纷

(1) 公司已拥有与生产经营相关的所有专利、技术等知识产权

发行人的主营业务系慢性疾病治疗领域创新药研发和生产，发行人针对慢病领域临床未被满足的治疗需求，利用自主开发的 HECTOR[®]技术体系，开发了一系列包括多肽药物、蛋白质药物及小分子药物在内的核心产品。

根据北京精金石知识产权代理有限公司出具的《专利核查报告》、发行人提供的专利证书及确认以及在国家知识产权局的专利审查信息查询系统(<http://cpquery.cnipa.gov.cn/>)的核查，截至 2021 年 10 月 31 日，发行人已获授权、正在申请自有专利及授权引进的专利许可共计 41 项，其中已获授权专利为 25 项，正在申请专利为 11 项，通过授权许可方式获得专利许可使用权的 5 项，发行人已拥有与生产经营相关的所有自有专利或授权许可专利。

发行人的核心技术均为自主研发。经过多年的技术累积，发行人已经建立了完备的 HECTOR[®]技术研发体系，基于对慢病领域未满足的临床需求、靶点机制的深入理解，结合在药物分子合理化设计方面的丰富经验，通过高效的筛选系统，最终确定用于后续药物开发的先导化合物。发行人的 HECTOR[®]技术研发体系主要包括三个功能

平台，即慢病数据库，药物分子设计平台和化合物筛选平台。

首先，发行人搭建了专注于慢病新药研发的慢病数据库。依托于该数据库，发行人的研发团队可以准确抓取相关疾病信息、用药情况等数据，对潜在治疗靶点的作用机理、疗效、安全性等指标进行评估，筛选出符合产品特征的靶点，充分解析市场上针对该靶点化合物在慢病运用中存在的不足，进行新型化合物的设计和筛选，从而进一步改善靶点化合物的特性，提高未来临床应用价值。

其次，发行人根据慢病药物未满足的临床需求和现有靶点药物的不足，建立了用于新药研发的慢病药物分子开发平台，该平台包含聚乙二醇化技术平台和储备技术平台两部分。依托于先进的聚乙二醇化技术平台，发行人已经开发出多款针对不同慢性疾病的治疗药物，多个产品已进入临床或临床前阶段。此外，发行人着眼于未来慢病药物的开发趋势，积极探索与学习行业内前沿的化学分子设计和修饰技术，构建了用于后续创新产品开发的储备技术平台。

此外，基于前期的药物靶点锁定及化学分子设计和修饰，发行人获取了大量具有成药潜力的先导化合物。为此，发行人搭建了化合物筛选平台，根据所选慢病机理和靶点机制，选择合适的体内外筛选模型，进行候选化合物的筛选，获得符合预期的先导化合物，进一步提高未来药物开发的成功率。

因此，公司已拥有与生产经营相关的所有专利、技术等知识产权。

(2) 发行人已通过申请或继受获得生产经营相关的所有专利，权属均不存在瑕疵，不存在争议或潜在纠纷

除自 PAN-ASIA 处继受所得专利“多臂树杈型功能化聚乙二醇制备方法及它在药物中的应用”及自 Michael MIN XU 担任执行董事兼总经理并已于 2019 年 1 月注销的苏州派格处继受所得的专利“包含聚合物和 GLP-2 衍生物的缀合物”、“阿片受体拮抗剂缀合物及其应用”外，发行人及其控股子公司所有自有专利均为原始取得。经 PAN-ASIA 及 Michael MIN XU 确认，其已将上述专利的完整权利转让给发行人或其控股子公司，转让过程及结果均不存在任何争议或潜在纠纷。

根据专利证书、国家知识产权局出具的专利档案，并经中国专利审查信息查询系统（网址：<http://cpquery.sipo.gov.cn/>）、中国裁判文书网（<http://wenshu.court.gov.cn/>）、中国执行信息公开网（<http://zxgk.court.gov.cn/zhixing/>）、人民法院公告网

(<https://rmfygg.court.gov.cn/>) 查询, 就发行人及其控股子公司持有的上述境内专利, 发行人及控股子公司合法有效地拥有该等专利的所有权, 权属不存在瑕疵, 不存在争议或潜在纠纷。

根据境外专利证书、专利代理机构出具的相关书面文件, 截至本问询回复出具日, 就发行人及控股子公司持有的上述境外专利及授权许可, 发行人及控股子公司拥有该等专利的所有权, 未收到该等专利撤销、诉讼、权利限制的通知。

综上所述, 公司已拥有与生产经营相关的所有专利、技术等知识产权, 权属均不存在瑕疵, 且不存在争议或潜在纠纷。

二、发行人律师核查

(一) 核查程序

就上述事项, 发行人律师履行了以下核查程序:

1、取得并查阅了 PAN-ASIA 融资文件及股东协议、章程、历次股东会 and 董事会的会议记录、决议等资料;

2、对公司实际控制人进行访谈, 了解 PAN-ASIA 融资背景及过程、了解其与资金来源方的协议或安排的情况;

3、查阅 PAN-ASIA 为派格有限代付其境外进行 PB-119 临床试验费用的相关 PAN-ASIA 内部决议文件及《债务豁免函》, 并取得发行人就搭建境外架构对境内主体资金支持方式的确认;

4、查阅了 PAN-ASIA 及派格有限分别与 PAN-ASIA 层面的所有股东签署的《股权转让协议》;

5、查阅了境内外授权专利证书、专利费用缴纳凭证、国家知识产权局为发行人出具的专利登记簿副本、专利批量状态证明;

6、对公司实际控制人、知识产权事务管理的负责人进行访谈, 对公司专利权属不存在瑕疵并不存在争议或者潜在纠纷进行了解;

7、登录中国专利审查信息查询系统 (网址: <http://cpquery.sipo.gov.cn/>)、中国裁判文书网 (<http://wenshu.court.gov.cn/>)、中国执行信息公开网 (<http://zxgk.court.gov.cn/zhixing/>)、人民法院公告网 (<https://rmfygg.court.gov.cn/>) 进

行了检索、查询；

8、取得并查阅了北京精金石知识产权代理有限公司出具的《专利核查报告》。

（二）核查意见

经核查，发行人律师认为：

1、PAN-ASIA 为公司代付临床试验费用的资金来源于股权融资，PAN-ASIA 的股东在红筹架构拆除后全部下翻至派格有限层面持股，且债务豁免已经 PAN-ASIA 全体股东同意，债务豁免后无继续偿还资金的安排。实际控制人 Michael MIN XU 未因上述债务豁免行为而与资金来源方签署对外负债的其他协议或安排，因此也不存在影响控制权稳定的重大偿债风险；

2、PAN-ASIA、实际控制人 Michael MIN XU 不存在其他与公司主营业务相关的专利、技术等知识产权，公司已拥有与生产经营相关的所有专利、技术等知识产权，权属不存在瑕疵，不存在争议或潜在纠纷。

问题 19.关于存货

招股说明书披露,2020 年末发行人存货账面余额 1,011.14 万元,均为研发用材料,其中计提跌价准备 476.21 万元,报废 170.70 万元,占比为 54.69%。另 2019 年度,存货报废金额 198.96 万元。

请发行人说明:(1)报告期内,存货跌价或报废的原因;(2)公司的存货管理制度、跌价准备计提方法及执行情况,报废或跌价计提金额超过 50%对内部控制有效性的具体影响。

请保荐机构、申报会计师说明针对存货实物管理、存货计价等内部控制的核查结论及核查依据。

【回复】

一、发行人说明

(一)报告期内,存货跌价或报废的原因

公司出于 IND 申报、临床试验等方面考虑,委托生产的部分原料药、制剂通常会部分超出临床试验及其他相关药学研究实际使用数量。报告期内,公司根据各类存货的实际状况、有效期及后续使用计划等,按可变现净值判断该存货是否存在减值迹象。基于谨慎性原则,公司将尚在有效期内但无明确使用计划的存货,全额计提存货跌价准备;将已超过有效期且后续无使用计划的存货进行报废处理;此外,根据《药物临床试验质量管理规范》第四十五条第(三)项“从受试者处回收以及研究人员未使用试验用药品应当返还申办者,或者经申办者授权后由临床试验机构进行销毁”的要求,公司将 PB-119 项目 II 期临床试验从受试者处回收以及研究人员未使用的试验用药品进行销毁。

1、报告期内存货跌价准备情况

报告期各期末,公司存货账面余额和计提存货跌价准备情况如下:

单位:万元

项目	2021年3月31日			2020年12月31日			2019年12月31日			2018年12月31日		
	账面余额	跌价准备	账面价值	账面余额	跌价准备	账面价值	账面余额	跌价准备	账面价值	账面余额	跌价准备	账面价值
研发用材料	952.74	442.75	509.99	1,011.14	476.21	534.93	1,147.96	-	1,147.96	977.56	-	977.56

合计	952.74	442.75	509.99	1,011.14	476.21	534.93	1,147.96	-	1,147.96	977.56	-	977.56
----	--------	--------	--------	----------	--------	--------	----------	---	----------	--------	---	--------

(1) 2020 年末，公司存货跌价准备计提情况

单位：万元

存货名称	账面余额	存货跌价准备	存货跌价计提原因
PB-201 制剂、原料药	276.64	276.64	主要系 2018 年为 PB-201 项目 IND 申报、临床 I 期试验及药学研究生产的样品，截至 2020 年末，样品均临近有效期（3 年），基于谨慎性原则，公司对临近有效期且后续无明确使用计划的样品全额计提存货跌价准备。
PB-722 原料药	113.12	113.12	主要系 2019 年为 PB-718 项目临床 I 期试验制剂生产及药学研究生产的原料药，截至 2020 年末，该批原料药临近有效期（2 年），基于谨慎性原则，公司对临近有效期且后续无明确使用计划的样品全额计提存货跌价准备。
PB-718 注射液、安慰剂	84.69	45.86	计提跌价部分的样品主要系 2019 年为 PB-718 项目临床 I 期试验及相关药学研究生产的样品，截至 2020 年末，该批样品临近有效期（2 年），基于谨慎性原则，公司将临近有效期且后续无明确使用计划的样品全额计提存货跌价准备，其他批次的样品继续用于临床试验及相关药学研究。
PB-119 注射液	45.98	7.08	计提跌价部分的样品主要系 2020 年为变更生产厂家和内包材后质量对比研究生产的一批样品，该批样品尚未过期但后续无明确使用计划，基于谨慎性原则，公司将无明确使用计划的样品全额计提存货跌价准备，其他批次的样品继续用于临床试验及相关药学研究。
其他	490.71	33.51	主要系 2019 年为 PB-1902 项目 IND 申报及临床试验生产的样品，截至 2020 年末，PB-1902 项目已完成 IND 申报。公司基于谨慎性原则，除部分 GMP 批及安慰剂批继续用于临床试验，对其他无明确使用计划的 M-02 样品全额计提存货跌价准备。
合计	1,011.14	476.21	-

(2) 2021 年 3 月末，存货跌价准备计提情况

2021 年 1-3 月，公司存货跌价准备计提及转回金额为 0，转销金额 33.46 万元系 2020 年末已经计提存货跌价准备的存货在 2021 年 1-3 月研发领用所致。

2、报告期内存货报废情况

年度	存货名称	有效期	报废金额(万元)	报废原因
----	------	-----	----------	------

2019 年度	PB-119 原料药	2 年	117.59	主要系 2017 年为 PB-718 项目 IND 申报、PB-119 项目临床 II 期试验制剂生产及相关药学研究生生产的原料药, 共计 5 个批次。截至 2019 年末, 5 批样品均超过有效期, 公司除保留部分样品继续用于药学研究, 将其他超过有效期的样品均进行报废处理。
	PB-119 注射液、安慰剂	2 年	9.27	主要系 2017 年为 PB-119 项目临床 II 期试验制剂生产及相关药学研究生生产的样品, 截至 2019 年末, 该批样品已超过有效期, 公司将超过有效期且后续无使用计划的样品进行报废处理。
	PB-119 注射液/安慰剂及其他临床用药品	2 年	72.09	根据《药物临床试验质量管理规范》第四十五条第(三)项, 公司将 PB-119 项目临床 II 期试验从受试者处回收以及研究人员未使用的试验用药品进行销毁。
	合计	-	198.96	-
2020 年度	PB-119 原料药	2 年	97.77	主要系 2017 年为 PB-119 项目临床 II 期试验制剂生产及相关药学研究生生产的原料药, 截至 2020 年末, 该批原料药均已过期, 公司将超过有效期且后续无其他使用计划的样品进行报废处理。
	PB-718 注射液	2 年	45.81	主要系 2018 年为 PB-718 项目 IND 申报及相关药学研究生生产的样品, 截至 2020 年末, 样品均已过期, 公司将超过有效期且后续无其他使用计划的样品进行报废处理。
	PB-722 原料药	2 年	19.48	主要系 2017 年为 PB-718 项目 IND 申报制剂生产及相关药学研究生生产的原料药, 截至 2020 年末, 该批原料药均已过期, 公司将超过有效期且后续无其他使用计划的样品进行报废处理。
	PB-201 安慰剂	2 年	6.77	主要系 2018 年为 PB-201 项目临床 I 期试验生产的样品, 截至 2020 年末, 样品均已过期, 公司将超过有效期且后续无其他使用计划的样品进行报废处理。
	辅料	2 年	0.88	由于辅料供应商有最小市售包装的要求, 所以购买数量超出实际使用需求量, 公司将超过有效期的辅料进行报废处理。
	合计	-	170.70	-

3、报告期内，公司存在存货跌价和报废的原因分析

报告期内，公司存货均为研发样品（包括原料药和制剂）、辅料以及其他耗材。研发样品用于药学研究、非临床研究及临床试验；辅料和其他耗材用于制剂的生产。创新药研发是一个渐进过程，新药研发公司为了顺利推进新药上市，通常在研究阶段（IND 申报、临床试验）开始考虑样品的生产规模，对生产工艺进行放大，生产规模一般应达到中试或以上规模，以保证与将来商业生产的有效桥接。

（1）公司委托 CMO 或 CDMO 生产的部分原料药、制剂超出药学研究、非临床研究及临床试验实际使用数量

在 IND 申报方面，根据《化学药物质量标准建立的规范化过程技术指导原则》对批量的相关要求，药物质量研究一般需采用试制的多批样品进行，其工艺和质量应稳定，临床前质量研究工作可采用有一定规模制备的样品（至少 3 批）进行。公司委托生产样品时，考虑到公司未来商业化生产规模，制定合理的生产批量，生产样品数量大于药学研究、临床试验和非临床试验的实际使用量。

在临床试验方面，公司部分核心研发项目在中美开展的临床试验为多中心研究，公司为保证充足的临床用药供应，委托生产制剂数量大于临床试验实际使用量。同时，根据《已上市化学药品药学变更研究技术指导原则（试行）》对原料药和制剂批量微小变更的要求：“原料药的生产批量变更在原批准批量的 10 倍以内（包括 10 倍）”、“普通口服固体制剂和非无菌半固体制剂的生产批量变更在关键临床试验批或 BE 批批量的 10 倍以内（包括 10 倍）”，为保证未来商业化进程，公司在确定生产临床用药批量时将生产规模控制在商业化生产规模的十分之一以上。

在生产成本方面，研发用样品的成本属于阶梯式成本，同批次在一定生产数量范围内，相关样品生产成本相对固定。在固定成本限额内，公司倾向于选择单批生产数量的上限。

（2）公司基于谨慎性原则，对无明确使用计划的存货，全额计提存货跌价准备

根据《企业会计准则第 8 号-资产减值》的规定，企业应当在资产负债表日判断资产是否存在可能发生减值的迹象。公司将无明确使用计划的存货，判断业务上可变现净值为零，全额计提存货跌价准备，符合《企业会计准则》的相关规定。会计分录如下：

借：资产减值损失

贷：存货跌价准备

(3) 公司对已过效期且后续无使用计划的存货予以报废，对从受试者处回收以及研究人员未使用的试验用药品进行销毁

根据《药物临床试验质量管理规范》第四十五条第（三）项“从受试者处回收以及研究人员未使用试验用药品应当返还申办者，或者经申办者授权后由临床试验机构进行销毁”的要求，公司将临床试验从受试者处回收以及研究人员未使用的试验用药品进行销毁。

存货报废、销毁相关会计处理如下：

借：管理费用—存货报废

贷：存货

综上所述，公司出于 IND 申报、临床试验等方面考虑，委托生产的部分原料药、制剂超出临床试验及其他相关药学研究实际使用数量。公司基于谨慎性原则，对尚在有效期内但无明确使用计划的存货，全额计提存货跌价准备；对已过效期且后续无使用计划的存货予以报废，对从受试者处回收以及研究人员未使用的试验用药品进行销毁，相关会计处理符合《企业会计准则》及相关解释的规定。

（二）公司的存货管理制度、跌价准备计提方法及执行情况，报废或跌价计提金额超过 50%对内部控制有效性的具体影响

1、公司的存货管理制度及执行情况

为了加强存货的准确核算，提升对存货管理的有效性，规范存货的收、发、存，防止存货的损失，公司制定了《存货管理制度》，对存货的计价、实物管理、清查盘点、入库领用、收发和仓储及存货报废等进行了明确的规定，公司现行存货管理制度及执行相关情况如下：

（1）存货入库管理

存货入库阶段，公司保管的存货经质量检验人员质检合格后，由仓储部门负责办理入库；第三方机构代管的存货由受托方负责验收入库保管，并于每月末向公司业务部门提供当月入库明细，业务部门在 ERP 系统中做入库处理，财务部进行复核。仓

储部门负责维护 ERP 系统中的存货入库明细，并定期与财务部就存货品总类、数量、金额等进行核对。

（2）存货领用管理

存货领用阶段，各需求部门需根据使用计划，填制领料单并经部门负责人批准后到仓储部门办理领料手续；第三方机构代管的存货由受托方根据需求办理出库，并于每月末向公司业务部门提供当月出库明细，业务部门在 ERP 系统中做出库处理，财务部门进行复核。

（3）存货报废管理

各使用部门或仓库部门由于各种原因报废的存货，必须填列报废存货明细表及报废的情况说明，报经部门负责人和总经理批准后根据情况做报废处理。

（4）存货盘点管理

公司定期对存货进行盘点，对于盘盈、盘亏和毁损的存货，在查明原因后，由财务部、仓库和相关业务部根据具体情况提出处理意见，报经总经理批准后做出处理。财务部门负责编制存货盘点报告，经各盘点人员、监盘人员及相关部门负责人签字确认报财务总监审核后，按规定进行账务处理。

2、存货跌价准备计提方法

根据《企业会计准则第 8 号——资产减值》的规定，企业应当在资产负债表日判断资产是否存在可能发生减值的迹象。报告期内，公司存货均为研发样品（包括原料药和制剂）、辅料以及其他耗材等。公司根据各类存货的实际状况、有效期及后续使用计划等，按可变现净值判断该存货是否存在减值迹象。基于谨慎性原则，公司将无明确使用计划的存货，判断业务上可变现净值为零，全额计提存货跌价准备。财务部门负责编制存货减值测试报告，经相关部门负责人签字确认报财务总监审核后，按规定进行账务处理。

3、报废或跌价计提金额超过 50%对内部控制有效性的具体影响

公司建立了完善的存货管理制度，并且相关制度得到了有效执行。报废或跌价计提金额超过 50%，主要原因系公司出于 IND 申报、临床试验等方面考虑，委托生产的部分原料药、制剂超出临床试验及其他相关药学研究实际使用数量。公司将已过期

或临近有效期且后续无明确使用计划的存货进行报废或者计提跌价符合《企业会计准则》的相关规定。

二、保荐机构与申报会计师核查

（一）核查程序

就上述事项，保荐机构及申报会计师履行了以下核查程序：

- 1、了解与评价公司与存货管理相关的内部控制，并测试关键控制运行的有效性；
- 2、了解公司存货跌价准备计提具体政策、计算过程，判断发行人存货跌价准备的政策及计提方法是否合理，是否符合企业会计准则规定，且在报告期内一贯执行；
- 3、获取存货跌价准备计算表，复核存货跌价准备的计算过程，询问各类存货存在减值迹象的原因，判断是否需要计提存货跌价准备；
- 4、执行期末存货减值测试，检查存货跌价准备计提的充分性、完整性、准确性；
- 5、获取报告期各期末存货库龄表，并复核其库龄划分的准确性；
- 6、查阅发行人存货盘点表，核查相应盘盈盘亏的处理情况，对存货盘点履行监盘程序。

（二）核查意见

经核查，保荐机构、申报会计师认为：

发行人建立了完善的存货实物管理制度和存货计价制度，相关内部控制制度得到了有效执行。

问题 20.关于信息披露

子问题 20.1

根据招股说明书，发行人是一家拟采用第五套上市标准的生物医药行业公司。发行人在“重大事项提示”中披露了药物研发风险，如在研产品临床试验进展风险、在研产品临床试验结果及审评审批不及预期风险等；以及技术升级迭代风险、药品生产风险等；在“风险因素”中披露技术风险、经营风险、财务风险等。

以上重大事项提示和风险因素相关内容，均未按照格式准则等相关要求，充分结合发行人自身实际情况和业务特点进行具体、准确的说明和揭示；风险因素未遵循重要性原则进行披露。

请发行人：（1）按照《公开发行证券的公司信息披露内容与格式准则第 41 号——科创板公司招股说明书》的规定，以投资者投资需求为导向，对“重大事项提示”和“风险因素”章节进行补充、修改和完善；（2）重大事项中提示的风险应与公司及所处行业紧密相关，突出针对性、重大性，特别风险提示无需单列一个层级，相关风险采用一级标题直接在重大事项提示体现，无需提示相关承诺等常规市场安排；（3）应遵循重要性原则对风险因素进行排序和披露。

请保荐机构督促发行人根据格式准则等的相关要求，对重大事项提示和风险因素章节进行修改、完善。

【回复】

一、发行人说明

（一）按照《公开发行证券的公司信息披露内容与格式准则第 41 号——科创板公司招股说明书》的规定，以投资者投资需求为导向，对“重大事项提示”和“风险因素”章节进行补充、修改和完善

保荐机构已督促发行人按照《公开发行证券的公司信息披露内容与格式准则第 41 号——科创板公司招股说明书》的规定，以投资者投资需求为导向，对招股说明书“重大事项提示”和“风险因素”章节进行补充、修改和完善，详见本题“（二）重大事项中提示的风险应与公司及所处行业紧密相关，突出针对性、重大性，特别风险提示无需单列一个层级，相关风险采用一级标题直接在重大事项提示体现，无需提示相关承诺

等常规市场安排”、“(三) 应遵循重要性原则对风险因素进行排序和披露”。

(二) 重大事项中提示的风险应与公司及所处行业紧密相关, 突出针对性、重大性, 特别风险提示无需单列一个层级, 相关风险采用一级标题直接在重大事项提示体现, 无需提示相关承诺等常规市场安排

保荐机构已督促发行人重新梳理重大事项提示内容, 按照与公司及所处行业紧密相关, 且突出针对性、重大性的原则对提示的风险进行重新排序, 在招股说明书“重大事项提示”进行修订和更新, 并删除“重大事项提示/一、发行人、发行人股东、实际控制人、发行人的董事、监事、高级管理人员、核心技术人员、中介机构等作出的重要承诺”和“三、发行前滚存利润分配方案”相关内容, 修改后表述如下:

“一、发行人是一家拟采用第五套上市标准的生物医药行业公司

公司是一家专注于慢病领域新药研发的创新型生物医药企业。公司适用并符合《科创板上市规则》第 2.1.2 条第(五)项规定的上市标准: 预计市值不低于人民币 40 亿元, 主要业务或产品需经国家有关部门批准, 市场空间大, 目前已取得阶段性成果。医药行业企业需至少有一项核心产品获准开展二期临床试验, 其他符合科创板定位的企业需具备明显技术优势并满足相应条件。作为一家拟采用第五套上市标准的创新药研发公司, 本公司提示投资者关注公司以下特点及风险:

(一) PB-119 临床开展不及预期风险

截至本招股说明书签署日, 公司 PB-119 的 III 期临床试验正在进行中, 公司无法保证 PB-119 能够按照既定的试验方案在受试者身上达到预期目标。若 PB-119 的 III 期临床试验最终未能取得显著结果, 不得不放弃后续研发工作, 将使得公司对该产品的前期研发投入无法收回, 未来的盈利能力也将受到重大不利影响。

(二) 公司持续大规模研发投入对公司未来业绩可能存在不利影响

报告期内, 公司投入大量资金用于产品管线的临床前研究和临床试验。2018 年度、2019 年度、2020 年度及 2021 年 1-3 月, 公司的研发费用分别为 8,768.60 万元、15,102.68 万元、9,541.99 万元及 2,571.38 万元。公司未来仍需持续较大规模的研发投入用于在研项目完成临床试验、临床前研究等产品管线研发业务。特别是在公司 III 期临床试验阶段研发投入较高的情况下, 在可预见的未来将因此产生大量且不断增加的经营亏损, 对公司未来业绩可能存在不利影响。

（三）公司在未来一定期间可能无法盈利或无法进行利润分配的风险

截至本招股说明书签署日，公司仍处于产品研发阶段，研发支出较大，公司尚无产品上市销售。因此，公司未来一定期间无法盈利或无法进行利润分配。公司未来亏损净额的多少将取决于公司研发项目的成本及商业化进展等因素。如公司在研药品未能完成临床试验或未能取得监管部门批准，或未能获得市场认可及商业化，公司可能将始终无法盈利，即使公司未来能够盈利，但亦可能无法保持持续盈利。预计首次公开发行股票并上市后，公司短期内无法现金分红，将对股东的投资收益造成一定程度不利影响。

（四）公司亏损可能将持续扩大

作为新药研发型企业，公司目前尚无药品上市销售，报告期内的持续研发投入以及经营相关开支导致公司尚未实现盈利。公司 2021 年 1-3 月净利润为-4,197.12 万元，公司未来将持续进行较大规模的研发投入，新药上市申请（NDA）及商业化的不及预期、新药市场推广将继续需要大量的资金，均可能导致公司亏损呈现持续扩大的趋势，从而对公司的日常经营、财务状况等方面造成不利影响。

二、公司的药品商业化能力未经验证，市场机遇把握、营销能力及市场策略等市场开拓方面可能无法达到预期

公司目前尚未有产品实现上市销售，公司无法保证未来针对拟上市药品的市场策略有效并符合市场实际需求。若公司在研药品获批上市后未能取得医生、患者、医院或医学领域其他各方的认可，将给公司成功实现商业化并获得经济效益造成不利影响。即使公司产品取得市场认可，但若出现更能满足市场需求的新产品，且该等新产品更具成本和效益优势，则可能导致公司无法实现商业化预期，从而对公司的业务、财务状况及经营业绩产生不利影响。

三、公司在创新药市场面临多方面竞争，若公司无法建立与其产品管线相匹配的营销能力，则可能将对公司业务发展和经营业务造成不利影响

近年来，国内慢病药物市场规模的快速发展吸引了众多国内外制药企业，行业竞争较为激烈。同时，慢病药物广阔的市场空间可能吸引更多药企进入这一领域。同类竞品的获批上市将会加剧市场竞争，部分竞争对手可能拥有更雄厚的财务和研究资源，更为市场接受的营销策略，更高的品牌知名度以及更丰富的药物商业化经验，并可能

通过提高其产品品质或降低产品成本以更快适应技术或客户需求的变化。若公司无法持续推出具有市场竞争力的新产品并保持产品的不断改进,或者无法投入更多的财务、人力资源进行营销,即使公司的药物顺利实现商业化,也可能面临竞争力下降和市场份额流失,进而对公司的业务及经营业绩产生不利影响。

四、公司产品面临国家药品价格政策调整带来的直接影响

根据《关于进一步规范医疗机构药品集中采购工作的意见》、《关于完善公立医院药品集中采购工作的指导意见》等规定,现行药品招标采购与配送管理主要实行以政府主导、以省(自治区、直辖市)为单位的医疗机构网上药品集中采购模式。若未来公司药品参与各省(自治区、直辖市)集中采购,招投标中落标或中标价格大幅下降,将可能导致公司的销售收入及净利润不及预期。

列入国家基本医疗保险药品目录的药品以及国家基本医疗保险药品目录以外具有垄断性生产、经营的药品,实行政府定价或者政府指导价。公司在研药品未来可能入选国家医保目录,如果国家医保局等监管部门向下调整公司入选药品的销售价格,公司的销售收入将可能面临下降的风险,从而对公司的业务、财务状况及经营业绩产生重大不利影响。

五、公司上市后可能触及终止上市标准

公司未来几年将存在持续大规模的研发投入,公司将由此产生大量的经营亏损,公司上市后未盈利状态可能持续存在或累计未弥补亏损可能继续扩大,若公司自上市之日起第4个完整会计年度触发《上海证券交易所科创板股票上市规则》第12.4.2条的财务状况,即经审计扣除非经常性损益前后的净利润(含被追溯重述)为负且营业收入(含被追溯重述)低于1亿元,或经审计的净资产(含被追溯重述)为负,则可能导致公司触发退市条件。若上市后公司的主要产品研发失败或者未能取得药品上市批准,且公司无其他业务或者产品符合《上海证券交易所科创板股票上市规则》第2.1.2条第五项规定要求,则亦可能导致公司触发退市条件。根据《科创板上市公司持续监管办法(试行)》,公司触及终止上市标准的,股票直接终止上市。作为聚焦慢性病治疗药物领域的新药生产企业,公司生产、研发等经营活动投入较高,相关成本、费用金额较大,公司存在上市后因持续亏损等原因导致退市的风险。”

（三）应遵循重要性原则对风险因素进行排序和披露

保荐机构已督促发行人遵循重要性原则，根据发行人自身特点，针对性地揭示相关风险，并对风险因素进行重新排序和披露，具体内容详见招股说明书“第四节 风险因素”。

子问题 20.2

根据招股说明书，发行人构建了以代谢性疾病为核心，广泛覆盖多种慢病的研发管线，涵盖了 2 型糖尿病（PB-119 和 PB-201）、非酒精性脂肪肝病（PB-718）、肥胖（PB-119 和 PB-718）、高尿酸血症及痛风（PB-1802）、阿尔兹海默症（PB-119）、阿片类药物引起的便秘（PB-1902）及先天性高胰岛素血症（PB-722）等 7 个疾病领域。

发行人目前仅有 PB-119 处于临床 II 期及以后阶段，招股说明书披露的“广泛覆盖多种慢病的研发管线”，如 2 型糖尿病、肥胖、阿尔兹海默症等，实质为同一药品的适应症拓展。根据公开信息，糖尿病、肥胖等为 GLP-1 药物普遍布局的适应症。

请发行人：根据行业惯例，从药品/化合物出发，重新撰写“业务与技术”章节，包括研发管线图、公司主要产品情况等，相关内容应浅白易懂、简明扼要、逻辑清晰，具有可读性和可理解性，便于投资者理解公司经营情况和业务特点。

请保荐机构督促发行人根据格式准则等的相关要求，对业务与技术章节进行修改、完善。

【回复】

一、根据行业惯例，从药品/化合物出发，重新撰写“业务与技术”章节，包括研发管线图、公司主要产品情况等，相关内容应浅白易懂、简明扼要、逻辑清晰，具有可读性和可理解性，便于投资者理解公司经营情况和业务特点。

保荐机构已督促发行人根据格式准则等的相关要求，对业务与技术章节进行修改、完善。发行人已根据行业惯例，从药品出发，对“业务与技术”章节中公司主要产品情况的披露结构进行调整。具体内容详见招股说明书“第五节 业务与技术”之“一、公司主营业务及主要产品”之“（三）公司主要产品情况”。

问题 21.关于其他

招股说明书披露，报告期内，杭州泰格医药科技股份有限公司（以下简称“泰格医药”）系发行人技术服务的主要供应商，泰格医药及其关联公司持有发行人股份。

请发行人说明：（1）泰格医药及其关联公司持有公司股份比例，入股价格是否公允，若否，是否构成股份支付；（2）公司采购泰格医药技术服务定价方式，采购价格是否公允。

【回复】

一、发行人说明

（一）泰格医药及其关联公司持有公司股份比例，入股价格是否公允，若否，是否构成股份支付

1、泰格医药及其关联公司持有公司股份比例

泰格医药并未直接持有发行人股份，泰格医药分别通过其控股子公司杭州泰格和全资子公司 Tigermed 合计控制发行人 2.64%的股权，并通过投资西安泰明、新建元二期、新建元三期、上海曜萃、平潭盈科、平潭浦信、淄博盈科等主体间接持有发行人约 0.92%的股份，其中杭州泰格、Tigermed、西安泰明为泰格医药主要关联公司。

泰格医药主要关联公司及持有发行人股份情况如下：

序号	公司名称	与泰格医药的关联关系	持有发行人股份比例
1	杭州泰格	泰格医药持有杭州泰格 99.96%的股权	1.44%
2	Tigermed	泰格医药持有 Tigermed100%的股权	1.20%
3	西安泰明	泰格医药控股子公司杭州泰格持有西安泰明 15.81%的股权	0.57%

2、泰格医药关联企业入股价格公允，且不构成股份支付

上述泰格医药关联企业的入股情况如下：

公司名称	入股时间	股数（万股）	持股比例	入股价格及其公允性	入股原因
Tigermed	2020 年 9 月	424.72	1.20%	入股价格为 1 美元/股，其同轮次其他股东入股价格一致，价格公允	拆除境外股权架构，境外主体原股东承接境内公司股权

杭州泰格	2020 年 11 月	508.91	1.44%	入股价格为 9.82 元/股，其与同轮次其他股东入股价格一致，价格公允	看好公司发展前景
西安泰明		203.57	0.57%		

据上表所知，泰格医药关联公司入股价格与同轮次其他股东入股价格一致，入股价格公允。

根据《企业会计准则第 11 号-股份支付》（财会[2006]号）的规定，股份支付是指企业为获得职工和其他方提供服务而授予权益工具或者承担以权益工具为基础确定的负债的交易。报告期内，泰格医药并未直接持有发行人股份，其主要通过杭州泰格、Tigermid、西安泰明等间接持有发行人股份，上述主体入股价格公允，均为机构投资者且均未向发行人提供服务。同时，发行人向泰格医药采购技术服务系出于客观商业需求，采购价格公允，与杭州泰格、Tigermid、西安泰明等等入股发行人价格不存在直接联系。关于公司采购泰格医药技术服务的定价公允性详见本题“一、发行人说明”之“（二）公司采购泰格医药技术服务定价方式，采购价格是否公允”之“2、公司采购泰格医药技术服务价格是否公允”。

综上，泰格医药未直接持有发行人股份，其关联企业入股价格公允，不构成股份支付。

（二）公司采购泰格医药技术服务定价方式，采购价格是否公允

1、公司采购泰格医药技术服务定价方式

报告期内，发行人向泰格医药采购的服务主要为临床试验服务，具体情况如下：

单位：万元

序号	主要采购内容	2021 年 1-3 月	2020 年度	2019 年度	2018 年度
1	PB-119 II 期临床试验服务	-	108.29	2,221.46	1,407.97
2	PB-119 III 期临床试验服务	592.82	2,959.99	-	-
3	PB-201 I 期临床试验服务	-	5.17	274.87	8.32
合计		592.82	3,073.45	2,496.33	1,416.29

公司采购泰格医药技术服务的定价参考同类服务市场价格并考虑服务内容、难度系数、周期长短、技术参数要求等因素后协商确定。根据泰格医药出具的说明，其为发行人提供的技术服务交易价格主要参考市场同类或相似技术服务价格定价；如无市场价格，由双方协商确定，以泰格医药成本费用加合理利润的方式确定。

2、公司采购泰格医药技术服务价格是否公允

(1) 发行人与泰格医药不存在关联关系，业务具有商业实质，均具有良好的内部控制及监管制度

①发行人与泰格医药不存在关联关系

泰格医药分别通过其控股子公司杭州泰格和全资子公司 Tigermed 合计控制发行人 2.64%的股权，并通过投资西安泰明、新建元二期、新建元三期、上海曜萃、平潭盈科、平潭浦信、淄博盈科等主体间接持有发行人约 0.92%的股份。除上述情形外，杭州泰格仅以股东身份出席发行人股东大会行使股东权利，未向发行人派驻董事、监事，不存在其他参与或影响发行人经营的情形。同时，发行人亦不存在控制泰格医药或对泰格医药施加重大影响的情形。

②发行人与泰格医药长期合作，双方业务具有商业实质

泰格医药（股票代码：300347.SZ、3347.HK）为国内领先的 CRO 企业，能够为医药产品研发提供 I-IV 期临床试验、数据管理与生物统计、注册申报等全方位服务。泰格医药可以较好满足发行人的临床试验需求。自 2011 年以来，发行人因临床试验需求向泰格医药采购相应研发服务，具有商业实质。

③泰格医药与发行人均建立了良好的内部控制及监管制度

作为 A+H 两地上市公司，泰格医药已建立了较为良好的内部控制及监管制度，报告期内会计师出具了标准无保留意见的审计报告及内部控制鉴证报告。2018 年至 2020 年，泰格医药的销售收入分别为 23.01 亿元、28.03 亿元和 31.92 亿元，净利润为 5.07 亿元、9.75 亿元和 20.29 亿元，泰格医药与发行人的业务占其收入比例较低。

发行人在经营早期即建立了由内部股东和外部投资人共同治理的监管制度，并且不断按照上市公司的公司治理要求完善内部控制体系。根据立信会计师出具的《内部控制鉴证报告》（信会师报字[2021]第 15041 号），派格生物于 2021 年 3 月 31 日在所有重大方面保持了与财务报表相关的有效的内部控制。公司原则上采取询比价、招标等方式对多家供应商进行比较，在综合考虑服务产品质量、报价、服务方案等因素后，选择合适的供应商进行采购。此外，就报告期内与泰格医药的交易，发行人亦已比照关联交易，提交董事会、股东大会进行了审议，并取得独立董事和监事会的同意意见。

(2) 报告期内，发行人采购泰格医药技术服务定价方式符合行业惯例，发行人与泰格医药服务定价公允

发行人主要依据具体项目需求定制化采购临床试验服务，定价方式符合行业惯例。以 PB-119 的 III 期临床试验为例，泰格医药为公司提供临床试验服务，合同价款基于临床试验的难度、受试者数量、研究中心数量、临床试验周期、项目服务内容、数据统计分析要求等因素综合确定。

发行人采购泰格医药技术服务的定价方式与其他 CRO 企业的定价方式无明显差异，定价方式符合行业惯例，具体如下：

临床试验	同行业上市公司同类型临床试验项目	临床试验阶段	临床试验地点	合同单价（万元/受试者）
PB-119 II 期临床试验	派格生物 PB-119 II 期临床试验	II 期临床	中国	13.62
	艾力斯（688578）甲磺酸艾氟替尼 IIb 期临床试验	IIb 期临床	中国	11.87
PB-119 III 期临床试验	派格生物一项评价聚乙二醇化艾塞那肽注射液（PB119）对未经治疗的 2 型糖尿病患者的有效性和安全性的多中心、随机双盲、平行、安慰剂对照的 III 期临床研究（PB119301）	III 期临床	中国	17.43
	派格生物一项评价聚乙二醇化艾塞那肽注射液（PB119）对二甲双胍单药治疗血糖控制不佳的 2 型糖尿病患者的有效性和安全性的多中心、随机双盲、平行、安慰剂对照的 III 期临床研究（PB119302）	III 期临床	中国	19.20
	艾力斯（688578）甲磺酸艾氟替尼 III 期临床试验	III 期临床	中国	9.20
PB-201 I 期临床试验	派格生物 PB-201 I 期临床试验	I 期临床	中国	19.28
	泽璟制药（688266）甲苯磺酸多纳非尼片治疗二线晚期鼻咽癌的开放、多中心 IB 期临床研究	IB 期临床	中国	17.21

注 1：选取的公司标准为已在招股说明书中披露且能从公开渠道查询到其临床试验相关数据的可比公司。

注 2：数据来源于各上市公司招股说明书、问询回复等公开信息披露文件，单价系根据合同总价与临床试验受试者人数折算。

由上可知，PB-119 II 期临床试验中，发行人临床试验的价格与同类别项目相比高

约 14.74%，属于合理区间范围内。PB-119 III 期临床试验中，发行人临床试验的价格高于同类别项目，主要系糖尿病为慢病领域，其与癌症领域在适应症、临床试验设计与难度、治疗周期、受试者数量等方面存在差异，进而导致合同单价存在差异。发行人 PB-119 III 期临床试验于 2020 年获批开展 III 期临床研究并实现第一例受试者入组，预计于 2024 年实现 NDA，临床试验周期与艾力斯的甲磺酸艾氟替尼 III 期临床试验周期（2019 年实现第一例受试者入组，预计 2022 年实现 NDA）相比较长。因此，PB-119 III 期临床试验中，发行人临床试验的价格高于同类别项目具有合理性。PB-201 I 期临床试验中，发行人临床试验的价格与同类别项目相比高约 12.03%，属于合理区间范围内。

综上，发行人采购泰格医药临床试验服务的价格与同行业上市公司同类型临床试验相比具有合理性，定价方式符合行业惯例。

（3）发行人就临床试验采购服务履行了相应的询比价程序，泰格医药与比价供应商的报价具有可行性

报告期内，发行人主要以询比价、招标等方式遴选确定临床试验供应商。发行人产生临床试验服务需求时，需求部门将寻找供应商进行询价，综合考量服务质量、价格等因素后确定最终供应商。报告期内，发行人与泰格医药发生的相关交易价格系招标比价后，依据市场价格协商确定，为市场化的行为，定价具有商业合理性，价格公允，具体如下：

临床试验	比价供应商	单价（万元/受试者）	差异率
PB-119 III 期临床试验 （PB119301）	泰格医药	21.73	-
	潜在供应商 S	17.23	-20.72%
	潜在供应商 L	30.34	39.66%
PB-119 III 期临床试验 （PB119302）	泰格医药	16.88	-
	潜在供应商 S	14.46	-14.35%
	潜在供应商 L	21.36	26.54%
PB-201 I 期临床试验 ²	泰格医药	61.55	-
	潜在供应商 K	42.45	-31.03%
	潜在供应商 L	108.23	75.84%

注 1：使用初始报价数据计算单价，实际执行中会因临床试验方案调整导致实际订单的单价存有一定差异。

注 2：PB-201 I 期临床试验中，泰格医药的初始报价为 984.81 万元，而实际签署合同的价格为 308.45

万元。由于 PB-201 I 期临床试验实际只涉及一家医院，虽然泰格医药初始报价中包含了医院的预估费用，但在实际结算时发行人单独与该医院签署了合同，故泰格医药实际签署合同的价格低于初始报价。

注 3：PB-119 II 期临床试验于 2018 年开始，故此处以 PB-119 III 期和 PB-201 I 期为例进行分析。

上述临床试验服务的供应商中，潜在供应商 L 系国际知名的临床试验服务供应商，价格较高，而潜在供应商 S 和 K 系业内较不知名企业，其报价相对较低，发行人在综合考虑供应商的知名度、服务质量、整体报价等因素后选择泰格医药作为开展上述临床试验服务的供应商，泰格医药与比价供应商的报价具有可行性，价格公允。

（4）泰格医药关于不存在关联关系及定价公允性的说明

根据泰格医药出具的《关于向派格生物医药（苏州）股份有限公司提供研发服务的说明》，泰格医药就相关事项说明如下：

“1、泰格医药与派格生物不存在关联关系。

2、泰格医药为派格生物提供临床试验服务之价格符合公司基础报价体系。

3、泰格医药向派格生物提供相关服务价格与同期为其他客户提供同类服务之价格不存在较大差异。

因此，泰格医药为派格生物提供服务之价格符合公司常规报价，不存在显失公平的交易，亦不存在任何形式的利益输送。”

综上，报告期内，发行人向泰格医药采购临床试验服务的价格具有公允性。

（本页无正文，为派格生物医药（苏州）股份有限公司《关于派格生物医药（苏州）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审核问询函的回复报告》之盖章页）



2021 年 11 月 9 日

发行人董事长声明

本人已认真阅读派格生物医药（苏州）股份有限公司本次审核问询函回复报告的全部内容，回复内容真是、准确、完整，不存在虚假记载、误导性陈述或重大遗漏，并承担相应法律责任。

董事长签字：



Michael MIN XU



派格生物医药（苏州）股份有限公司

2021 年 11 月 9 日

（本页无正文，为国泰君安证券股份有限公司《关于派格生物医药（苏州）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审核问询函的回复报告》之盖章页）

保荐代表人： 樊愈波 罗汇
樊愈波 罗汇



2021年11月9日

保荐人（主承销商）董事长声明

本人已认真阅读派格生物医药（苏州）股份有限公司本次审核问询函回复报告的全部内容，了解报告涉及问题的核查过程、本公司的内核和风控控制流程，确认本公司按照勤勉尽责原则履行核查程序，审核问询函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。

保荐人（主承销商）董事长：_____



贺青



国泰君安证券股份有限公司

2021 年 11 月 9 日