
北京市嘉源律师事务所
关于上海泓博智源医药股份有限公司
首次公开发行股票并在创业板上市之
补充法律意见书（二）



嘉源律师事务所
JIA YUAN LAW OFFICES

西城区复兴门内大街 158 号远洋大厦 4 楼
中国·北京



目 录

一、	《审核问询函》问题 1：关于药物发现、工艺研究开发业务	3
二、	《审核问询函》问题 2：关于原料药中间体生产销售业务	17
三、	《审核问询函》问题 3：关于经营合法合规性	27
四、	《审核问询函》问题 4：关于历史沿革和股东核查	38



嘉源律师事务所

JIA YUAN LAW OFFICES

北京 BEIJING · 上海 SHANGHAI · 深圳 SHENZHEN · 香港 HONGKONG · 广州 GUANGZHOU · 西安 XI'AN

致：上海泓博智源医药股份有限公司

北京市嘉源律师事务所

关于上海泓博智源医药股份有限公司

首次公开发行股票并在创业板上市之补充法律意见书（二）

嘉源(2021)-01-451

敬启者：

根据发行人与本所签订的《专项法律顾问协议》，发行人聘请本所担任其本次发行上市的专项法律顾问，为发行人提供本次发行上市与中国法律法规相关的法律服务，本所为本次发行上市出具了嘉源(2021)-01-035号《北京市嘉源律师事务所关于上海泓博智源医药股份有限公司首次公开发行股票并在创业板上市之律师工作报告》（以下简称“《律师工作报告》”）、嘉源(2021)-01-034号《北京市嘉源律师事务所关于上海泓博智源医药股份有限公司首次公开发行股票并在创业板上市之法律意见书》（以下简称“《法律意见书》”）、嘉源(2021)-01-283号《北京市嘉源律师事务所关于上海泓博智源医药股份有限公司首次公开发行股票并在创业板上市之补充法律意见书(一)》（以下简称“《补充法律意见书(一)》”）。

深交所创业板上市审核中心于2021年7月13日出具了《关于上海泓博智源医药股份有限公司首次公开发行股票并在创业板上市申请文件的第二轮审核问询函》（审核函[2021] 010828号）（以下简称“《审核问询函》”）。本所律师根据《审核问询函》的要求，对需要律师补充核查的问题进行了补充核查，并出具《北京市嘉源律师事务所关于上海泓博智源医药股份有限公司首次公开发行股票并在创业板上市之补充法律意见书(二)》（以下简称“本补充法律意见书”）。

本补充法律意见书中所使用的术语、名称、缩略语，除特别说明者外，与其在《律师工作报告》《法律意见书》《补充法律意见书（一）》中的含义相同。本所在《律师工作报告》《法律意见书》《补充法律意见书（一）》中所作的各项声明，适用于本补充法律意见书。

基于上述内容，本所出具补充法律意见如下：

一、《审核问询函》问题 1：关于药物发现、工艺研究开发业务

申报材料及审核问询回复显示：

（1）公司海外销售占主营业务的比重分别为 79.82%、81.28%和 78.53%，主要销售地区包括印度及美国；

（2）公司协助海外生物制药公司开发了 20 个临床候选药，报告期内为国内外客户提供了约 100 个创新药工艺研究与开发项目；

（3）公司药物研发实验室位于上海，在海外尚无布局，也未承接中美双报项目；

（4）全球临床前 CRO 市场规模已由 2015 年的 153 亿美元增至 2019 年的 220 亿美元，年复合增长率为 9.5%；中国的临床前 CRO 市场增长迅速，已由 2015 年的 13 亿美元增长至 2019 年的 32 亿美元，年复合增长率为 25.2%。

根据公开信息，2021 年 7 月 2 日，国家药品监督管理局药品评审中心（CDE）公布《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）。

请发行人：

（1）以表格方式列示协助客户开发的 20 个临床候选药和提供工艺研究开发服务的 100 个创新药名称、品种、适应症和开发时间，结合相关临床候选药、创新药的开发难度、上市进展、可比药品等情况，补充说明发行人在药物发现和工艺研究与开发业务方面的竞争优势，在相关业务上的可替代性；

（2）补充说明临床候选药开发、创新药工艺研究开发的服务周期，在药品开发上市环节的时间周期和费用占比情况；

（3）补充说明实验室位于上海但客户主要在境外的背景和原因，与可比公司在实验室分布、设备和人员配置、中美双报项目数量等方面的比较情况；

（4）补充说明药物发现、工艺研究开发业务以及原料药中间体生产销售业务之间的客户重叠情况，并结合前述情况说明提供临床阶段以及药品上市后关键中间体的定制化生产“一站式综合服务”的依据；

（5）结合国内业务的市场空间、增长速度和未来趋势，补充说明拓展国内市场的壁垒和应对措施，并充分提示相关风险；

（6）在招股说明书第一节释义的专业术语部分，补充披露苗头化合物、临床候选药物、多手性中心、盐型研究、晶型研究、70%摩尔收率、60%摩尔收率和 50%摩尔收率、连续性反应技术、生物转化技术、交叉偶联反应、极端温度/压力反应、有机金属反应、不对称合成反应、杂环反应、电化学反应、非贵金属催化反应、晶型筛选技术等名词的含义；

（7）补充说明《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）的主要内容和对行业的影响，对发行人业务的具体影响和应对措施。

请保荐人、发行人律师核查并发表明确意见。

问题回复：

（一）以表格方式列示协助客户开发的 20 个临床候选药和提供工艺研究开发服务的 100 个创新药名称、品种、适应症和开发时间，结合相关临床候选药、创新药的开发难度、上市进展、可比药品等情况，补充说明发行人在药物发现和工艺研究与开发业务方面的竞争优势，在相关业务上的可替代性；

1、协助客户开发临床候选药情况

根据发行人的说明，“临床候选药”是指新药通过药物发现形成满足基本生物活性的最优化合物后，经过工艺研究与开发以及人体外或动物体内安全、有效性评价后，形成的满足临床试验申报条件和标准的候选药物。

根据发行人的说明，截至 2020 年底，公司协助客户开发的 20 个临床候选药情况如下：

序号	客户	适应症	上市药物名称/化合物代码[注 1]	新药类型	公司项目开发时间	截至目前进度	可比已上市药品
1	Hydra Biosciences, Inc.	疼痛	PR-HX	first in class [注 2]	2013 年-2017 年	完成临床 I 期试验	同靶点未有批准的药物
2	Spero Therapeutics, Inc. [注 3]	细菌感染	PR-SPR	first in class	2015 年-2018 年	完成临床 I 期试验	同靶点未有批准的药物
3	Zafgen, Inc.	超重和肥胖	PR-ZGN-1	first in class	2014 年-2019 年	完成临床 II 期试验	同靶点未有批准的药物
4	Zafgen, Inc.	普拉德-威利综合征	PR-ZGN-2	first in class	2014 年-2019 年	临床前研究	同靶点未有批准的药物

序号	客户	适应症	上市药物名称/化合物代码[注 1]	新药类型	公司项目开发时间	截至目前进度	可比已上市药品
5	Zafgen, Inc.	糖尿病和肥胖	PR-ZGN-3	first in class	2014 年-2019 年	临床前研究	同靶点未有批准的药物
6	Agios Pharmaceuticals, Inc.	镰状细胞性贫血	PR-AG-5	first in class	2017 年-2020 年	临床 I 期试验	同靶点未有批准的药物
7	Agios Pharmaceuticals, Inc.	肿瘤	PR-AG-2	first in class	2012 年-2020 年	临床 III 期试验	同靶点未有批准的药物
8	Agios Pharmaceuticals, Inc.	急性髓系白血病	Ivosidenib/PR-AG-1	first in class	2011 年-2018 年	批准上市	同靶点未有批准的药物
9	Agios Pharmaceuticals, Inc.	肿瘤	PR-AG-3	first in class	2015 年-2021 年	申报 IND	同靶点未有批准的药物
10	Agios Pharmaceuticals, Inc.	肿瘤	PR-AG-4	first in class	2016 年-2019 年	临床 I 期试验	同靶点未有批准的药物
11	Agios Pharmaceuticals, Inc.	丙酮酸激酶缺乏症	Mitapivat / PR-AG-7	first in class	2017 年-2018 年	申报 NDA	同靶点未有批准的药物
12	Agios Pharmaceuticals, Inc.	肿瘤	PR-AG-6	first in class	2017 年-2019 年	临床 I 期试验	同靶点未有批准的药物
13	Anacor Pharmaceuticals, Inc.	特应反应性皮炎	Crisaborole/PR-ANA	first in class	2008 年-2009 年	批准上市	同靶点未有批准的药物
14	Achillion Pharmaceuticals, Inc.	阵发性睡眠性血红蛋白尿症	PR-ACH-1	first in class	2014 年-2018 年	临床 III 期试验	同靶点未有批准的药物
15	Achillion Pharmaceuticals, Inc.	阵发性睡眠性血红蛋白尿症	PR-ACH-2	first in class	2014 年-2016 年	临床 II 期试验	同靶点未有批准的药物
16	上海赞荣医药科技有限公司	肿瘤	PR-ZN	非 first in class	2018 年-2019 年	临床 I 期试验	来那替尼 (Neratinib)
17	德琪(浙江)医药科技有限公司	肿瘤	PR-ATG	未披露	2019 年-现在	临床前研究	-
18	Viva Star Biosciences Limited	纤维化	PR-VS	未披露	2018 年-2021 年	申报 IND	-
19	Nuvalent, Inc.	肿瘤	PR-NVL	非 first in class	2018 年-现在	临床前研究	劳拉替尼 (Lorlatinib)

序号	客户	适应症	上市药物名称/化合物代码[注 1]	新药类型	公司项目开发时间	截至目前进度	可比已上市药品
20	Perfuse Therapeutics, Inc	眼部疾病	PR-PER	非 first in class	2019 年-2021 年	申报 IND	艾多南坦（Edonentan）

注 1：上述化合物代码是公司对该化合物的内部代码编号，并非客户对其化合物的代码；

注 2：First in class 即同类首创。被授予 First-in-class 的药物是指使用全新的、独特的作用机制来治疗某种疾病的药物。它是一种彻底创新的方法，第一个能够治疗该疾病的药物；¹

注 3：Spero Therapeutics, Inc. 曾用名为 Spero Opco Inc.

根据发行人的说明，基于本所经办律师作为非医药行业专业人士的理解和判断，公司协助客户完成的 20 个临床候选药大多数为全新作用机制的全球性创新药。由于创新性强，难度高，因此对于 CRO 专业服务能力也有较高的要求。

2、新药工艺研究与开发业务项目情况

根据发行人的说明，公司新药工艺研究与开发主要涉及药物发现阶段形成候选化合物后的合成工艺路线的开发和优化、定制合成、定制放大等。其中工艺路线研究、开发及优化等多采用 FTE 模式，周期通常在 3 个月至 1 年，工艺定制合成、放大等多采用 FFS 模式，周期通常在 1 个月至 6 个月。具体项目的服务周期除与服务内容相关外，还与难易程度、客户要求相关。

根据发行人的说明，由于客户需要通过大量的筛选来形成最优的工艺路线，因此客户一个药物或者适应症可能对应多个工艺研发项目，同时一个工艺研发项目的成果也可能会应用到客户的多个药物。此外，报告期内，大部分项目通常仅涉及新药的一个关键中间体的研究开发或合成，因此公司无法获知该中间体片段用于何种新药以及该新药的适应症等信息。同时，客户出于知识产权和商业秘密保护的缘故，通常不会告知该项目对应的新药情况，公开渠道也无法查询到该等信息。

根据发行人的说明，2017 年至 2020 年，公司新药工艺研究与开发项目情况如下：

序号	客户	项目个数	主要适应症	项目内容
1	Achillion Pharmaceuticals, Inc.	7	阵发性睡眠性血红蛋白尿症等	工艺定制合成、工艺放大
2	Agios Pharmaceuticals, Inc.	26	肿瘤等	工艺路线优化、定制合成、工艺放大

¹ Lanthier et al. 2013; Pharmaceutical Research and Manufacturers of America 2015b

序号	客户	项目个数	主要适应症	项目内容
3	BeiGene, Ltd.	6	肿瘤等	工艺路线研究、工艺优化、定制合成
4	Caraway Therapeutics, Inc.	1	未知	工艺定制合成
5	Chemdiscover LLC	1	未知	工艺定制合成
6	Eli Lilly And Company	1	未知	工艺定制合成
7	Foghorn Therapeutics, Inc.	1	未知	工艺路线研究
8	FULCRUM THERAPEUTICS, INC.	2	未知	工艺定制合成
9	Goldfinch Biopharma, Inc.	1	未知	工艺定制合成
10	High Hope Pharm Co., Limited	10	糖尿病等	工艺路线研究、工艺优化、定制合成
11	Hydra Biosciences, Inc.	3	疼痛、炎症等	工艺定制合成
12	Inana Therapeutics, Inc.	1	未知	工艺定制合成
13	Kezar Life Sciences, Inc.	1	未知	工艺路线研究
14	Nuvalent, Inc.	7	肿瘤等	工艺路线研究、工艺优化、定制合成
15	Perfuse Therapeutics, Inc.	9	眼部疾病等	工艺路线研究、工艺优化、定制合成
16	Plexxikon, Inc.	1	未知	工艺路线研究
17	Prevail Therapeutics, Inc.	1	未知	工艺定制合成
18	Viva Star Biosciences Limited	4	纤维化等	工艺路线研究、定制合成
19	Zafgen, Inc.	6	普拉德-威利综合征、超重和肥胖等	工艺路线研究、定制合成
20	Zion Pharma Limited	6	肿瘤等	工艺路线研究、工艺优化、定制合成
21	北京普祺医药科技有限公司	4	未知	工艺路线研究、定制合成
22	迪哲（江苏）医药有限公司	2	未知	工艺定制合成
23	上海赞荣医药科技有限公司	1	肿瘤等	工艺定制合成
24	苏州赞荣医药科技有限公司	1	未知	工艺优化
25	苏州泽璟生物制药股份有限公司	1	未知	工艺优化和定制合成
26	愈磐生物科技（苏州）有限公司	1	肿瘤等	工艺定制合成
合计		105		

根据发行人的说明，报告期内，公司为众多新药研发企业提供工艺研究与开发服务，积累了大量新药工艺研究、工艺优化以及工艺合成的经验，协助客户完

成从实验室研究到临床候选药的跨越，为最终形成临床候选药并申报临床奠定基础。

经本所经办律师核查，发行人已结合相关临床候选药、创新药的开发难度、上市进展、可比药品等情况，就发行人在药物发现和工艺研究与开发业务方面的竞争优势、在相关业务上的可替代性进行说明。

（二）补充说明临床候选药开发、创新药工艺研究开发的服务周期，在药品开发上市环节的时间周期和费用占比情况；

根据发行人的说明，新药研发过程是指从实验室发现活性化合物后不断优化改进和评价直至发展成为安全有效的药物的系统工程，其包含了发现和开发两大阶段。发现阶段主要包括作用机理的研究、大量化合物合成、活性化合物筛选、化合物优化到候选药物的过程。候选药物的确定标志着分子设计、化学合成、生物评价循环反馈的完成，达到了新药开发的标准。确定了候选药物之后，即可开展新药开发研究，对候选药物进行规范、系统的评价。新药开发可分为临床前和临床研究两个阶段，临床前开发主要对候选药物进行人体外或动物体内安全、有效性评价以及工艺质量研究，从而为临床研究提供临床候选药物，是药物进入临床试验阶段不可或缺的一步。

根据发行人的说明，形成临床候选药是临床前研究的主要成果，此外还涉及申请临床所需要的时间以及成本；参照同行业公司临床候选药开发、创新药工艺研究开发的服务周期以及费用区间的算术平均值计算，且将形成临床候选药作为临床前研究的主要工作，形成临床前候选药周期占整个新药研发周期的比例约为41%，所支出的费用占比为48%。

根据发行人的说明，基于本所经办律师作为非医药行业专业人士的理解和判断，公司的药物发现业务主要涉及从苗头化合物以及先导化合物的发现和优化直至获得候选化合物。工艺研究与开发业务通常在获得候选化合物之后的临床前研究阶段开展，同时也延伸至临床候选药形成后的临床I期和II期试验阶段，包括研究和开拓创新性合成工艺路线，实现从临床前到新药上市许可申请的定制优化以及完成原料药生产工艺研究、质量研究及稳定性研究等药学研究。因此，公司新药研发业务覆盖形成临床候选药的药物发现以及部分临床前药物开发阶段，同时也涉及临床候选药形成之后持续的工艺改进和优化。

（三）补充说明实验室位于上海但客户主要在境外的背景和原因，与可比公司在实验室分布、设备和人员配置、中美双报项目数量等方面的比较情况；

根据发行人的说明，并经本所经办律师核查，公司自 2007 年成立后，初期主要是凭借创始人及所带领的药物化学团队在创新药发现，特别是药物化学方面的服务能力和经验积累，为海外众多创新药研发企业提供从苗头化合物到先导化合物研发以及临床候选药物筛选服务。鉴于公司创始团队均具有多年的海外药企的工作经历和新药研究背景，熟悉海外新药研发企业的需求以及工作方式，能够向这些客户提供高质量、高水平的研发服务，因此公司创始团队回国后在上海建立实验室，但是主要新药研发服务客户均在境外。

根据发行人的说明，并经本所经办律师核查，由于公司主要提供的新药研发服务主要集中于临床前阶段，不涉及临床阶段人体或人体组织的样本测试和分析以及临床试验服务，公司研发成果主要以实验记录、化合物样品、技术文件等形式提供，因此公司可以通过在上海的实验室，根据客户的研发需求开展研发活动，向境外的新药研发客户提供服务。

根据发行人的说明，并经本所经办律师核查同行业可比公司的信息披露文件，以 CRO 业务为主的同行业可比公司，其实验室分布、设备、人员配置比较情况如下：

同行业可比公司	实验室分布	2020 年收入	设备	人员配置	中美双报项目
美迪西	实验室位于上海	2020 年药物发现与药学研究营业收入为 35,497.82 万元，临床前研究营业收入为 31,063.95 万元，合计为 66,561.77 万元。	截至 2020 年末设备原值为 27,329.51 万元，设备净值为 19,416.42 万元。	截至 2020 年末，研发人员为 1,372 人	2020 年，按照中美双报标准要求进行的项目收入为 14,404.93 万元，占公司主营业务收入的 21.64%。
康龙化成	在中国、英国和美国设立有实验室。其中中国实验室位于北京、西安和宁波	2020 年药物发现与研究营业收入为 326,271.43 万元，药物开发与生产营业收入为 185,133.49 万元，合计为 511,404.92 万元。	截至 2020 年末专用设备原值为 201,959.58 万元，专用设备净值为 117,407.60 万元。	截至 2020 年末，研发人员为 9,615 人	未披露
公司	实验室位于上海	2020 年药物发现和工艺研究与开发药物合计为 16,463.66 万元。	截至 2020 年末母公司专用设备原值为 3,207.86 万元，专用设备净值为 2,127.89 万元。	截至 2020 年末，研发人员为 344 人	不适用

其中，康龙化成在美国和英国均建有实验室，主要是服务于康龙化成海外的临床研究服务，包括临床试验服务、现场管理服务、监管生物分析服务及放射性标记科学以及生物分析业务。公司没有上述业务，因此通过上海的实验室即可提供药物发现以及工艺研究与开发服务。此外，由于公司新药研发业务的主要客户为美国的新药研发企业，这些企业的药物上市申请地通常首选欧美成熟市场，较少涉及“中美双报”。我国本土新药研发企业通常会希望同时在我国和欧美成熟市场同时进行临床申报。同时，由于公司新药研发业务集中在药物发现以及临床前的工艺研究与开发阶段，不涉及药理、毒理研究以及协助客户进行临床申报，因此不适用“中美双报”的项目分类。

根据发行人的说明，与同行业可比公司比较，公司在人员、设备等方面规模相对较小，与收入规模相匹配。按照人均产出计算，公司与上述可比公司近似。公司设备原值相对较低，主要原因是公司不涉及临床前的药理和毒理研究，通过采购技术服务的方式完成必要的生物检测工作，而上述业务和工作所需的仪器和设备价值相对较高。公司根据自身的服务优势、资金实力、人员数量选择 and 开展业务，以在有限的资源下，获得更多的收益。

（四）补充说明药物发现、工艺研究开发业务以及原料药中间体生产销售业务之间的客户重叠情况，并结合前述情况说明提供临床阶段以及药品上市后关键中间体的定制化生产“一站式综合服务”的依据；

本所经办律师作为非财务专业人士，根据发行人的说明和会计师出具的核查意见，2017年至2020年，公司药物发现、工艺研究与开发以及商业化生产业务重叠客户情况如下：

单位：万元

序号	客户名称	2020 年度			2019 年度			2018 年度			2017 年度		
		药物发现	工艺研究 与开发	商业化 生产	药物发现	工艺研究 与开发	商业化 生产	药物发现	工艺研究 与开发	商业化 生产	药物发现	工艺研究 与开发	商业化 生产
1	Achillion Pharmaceuticals, Inc.	77.12	76.92	-	268.71	-	-	244.20	-	-	643.39	737.36	-
2	Agios Pharmaceuticals, Inc.	2,844.02	746.58	-	2,842.98	968.05	-	2,615.39	1,303.56	-	2,741.90	756.64	-
3	Caraway Therapeutics, Inc.	1,139.93	-	-	792.75	-	-	262.72	11.77	-	-	-	-
4	Nuvalent, Inc.	1,127.72	810.39	-	898.05	-	-	353.40	-	-	-	-	-
5	Viva Star Biosciences Limited	1,748.83	515.07	-	886.58	33.81	-	25.94	17.09	-	-	-	-
6	FULCRUM THERAPEUTIC S, INC.	-	-	-	-	70.89	-	-	44.73	-	391.59	-	-
7	Goldfinch Biopharma, Inc.	-	-	-	-	-	-	13.03	8.04	-	26.71	-	-
8	Hydra Biosciences, Inc.	-	-	-	-	-	-	-0.07	67.14	-	289.68	309.39	-
9	Jnana Therapeutics, Inc.	862.12	-	-	755.00	-	-	311.38	-	-	-	9.89	-
10	Zafgen, Inc.	-	-	-	17.93	197.11	-	410.43	529.04	-	500.51	155.66	-
11	Perfuse Therapeutics, Inc.	18.25	238.33	-	93.17	31.39	-	-	-	-	-	-	-
12	Zion Pharma Limited	146.35	18.25	-	302.74	1,197.76	-	-	-	-	-	-	-
13	杭州阿诺生物	-	33.02	-	-	-	-	2.83	4.67	-	5.57	-	-

序 号	客 户 名 称	2020 年度			2019 年度			2018 年度			2017 年度		
		药物发现	工艺研究 与开发	商业化 生产	药物发现	工艺研究 与开发	商业化 生产	药物发现	工艺研究 与开发	商业化 生产	药物发现	工艺研究 与开发	商业化 生产
	医药科技股份 有限公司												
14	江苏先声药业 有限公司	3.49	37.33	-	-	87.46	-	-	-	0.82		-	-
15	先声药业有限 公司	3.77	4.72	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
16	愈磐生物科技 (苏州)有限公司	113.21	3.87	-	-	310.36	-	-	-	-	-	-	-
17	迪哲(江苏)医 药有限公司	-	-	-	25.05	11.32	-	1.47	59.64	-	-	-	-
18	上海赞荣医药 科技有限公司	272.73	-	-	-	3.77	-	205.38	81.50	-	-	-	-
19	康化(上海)新 药研发有限公司	0.61	-	-	3.30	-	-	1.23	0.42	-	-	-	-
20	ALEMBIC PHARMACEUT ICALS LIMITED	-	-	9.85	-	-	143.93	-	5.27	50.14	-	-	173.05
21	Dr.Reddy's Laboratories Ltd	0.88	-	1,621.33	-	-	233.71	-	-	535.60	-	-	302.94
22	High Hope Pharm Co., Limited	-	-	292.26	-	214.08	-	-	146.70	-	-	56.30	-
23	INTAS PHARMACEUT ICALS LTD	-	-	1,179.14	-	2.04	589.65	-	-	15.19	-	-	-
24	Unichem Laboratories ltd	-	-	-	-	2.01	19.02	-	0.68	347.69	-	-	3.44

序 号	客 户 名 称	2020 年度			2019 年度			2018 年度			2017 年度		
		药物发现	工艺研究 与开发	商业化 生产	药物发现	工艺研究 与开发	商业化 生产	药物发现	工艺研究 与开发	商业化 生产	药物发现	工艺研究 与开发	商业化 生产
25	江苏柯菲平医药股份有限公司	1.70	-	-	-	3.30	0.09	-	1.42	-	-	-	-
26	杭州民生药物研究院有限公司	13.08	-	7.88	-	-	-	-	-	-	-	-	-
27	江苏恒瑞医药股份有限公司	-	-	10.41	-	-	12.04	-	9.91	-	-	-	-
28	上海遐瑞医药科技有限公司	-	-	124.12	-	-	35.07	-	-	135.81	94.34	-	46.36
29	温州海鹤药业有限公司	-	16.76	1.86	-	-	-	-	-	-	-	-	-
30	万邦德制药集团股份有限公司	-	-	105.13	-	-	84.53	-	-	213.89	-	100.00	59.32
31	浙江昂利康制药有限公司	-	-	--	-	-	20.80	-	-	30.77	-	37.74	37.15
	合 计	8,373.81	2,501.24	3,351.97	6,886.25	3,133.36	1,138.82	4,447.32	2,291.57	1,329.91	4,693.69	2,162.98	622.27

注 1：上述重叠客户中，ALEMBIC PHARMACEUTICALS LIMITED、Dr.Reddy's Laboratories Ltd、INTAS PHARMACEUTICALS LTD、Unichem Laboratories Ltd、上海遐瑞医药科技有限公司、江苏柯菲平医药股份有限公司、温州海鹤药业有限公司、万邦德制药集团股份有限公司、浙江昂利康制药有限公司等客户的工艺及商业化生产业务为仿制药工艺开发、杂质合成鉴定及产品生产项目。

注 2：江苏先声药业有限公司系先声药业有限公司的子公司。

经本所经办律师核查，发行人已结合与 Viva Star Biosciences Limited、上海赞荣医药科技有限公司、High Hope Pharm Co., Limited 等客户的业务合作，通过案例说明提供临床阶段以及药品上市后关键中间体的定制化生产“一站式综合服务”的情况。

根据发行人的说明，根据公司各业务所服务的药物研发阶段，公司通过参与前期的药物发现研究服务，待确定候选化合物后，继续为其提供后续工艺开发服务，从而实现从实验室研究到临床用药的跨越，并在临床试验阶段持续改进工艺，为进一步放大生产做准备。此外，公司通过参与药物的工艺研究与开发，为客户开发创新工艺路线，并可以根据客户需求为其进行定制生产，从而满足新药研发企业和仿制药生产企业的药物开发和生产需求。

综上，基于本所经办律师作为非医药行业专业人士的理解和判断，公司通过自身的上述业务，服务于药物研发的不同阶段，可以为客户提供药物研发和生产的一站式综合服务。

（五）结合国内业务的市场空间、增长速度和未来趋势，补充说明拓展国内市场的壁垒和应对措施，并充分提示相关风险；

经本所经办律师核查，发行人已结合国内业务的市场空间、增长速度和未来趋势，就拓展国内市场的壁垒和应对措施进行了补充说明，并在《招股说明书》中进行了相应的风险提示。

（六）在招股说明书第一节释义的专业术语部分，补充披露苗头化合物、临床候选药物、多手性中心、盐型研究、晶型研究、70%摩尔收率、60%摩尔收率和 50%摩尔收率、连续性反应技术、生物转化技术、交叉偶联反应、极端温度/压力反应、有机金属反应、不对称合成反应、杂环反应、电化学反应、非贵金属催化反应、晶型筛选技术等名词的含义；

经本所经办律师核查，发行人已在《招股说明书》第一节释义部分中对上述专业术语进行了补充披露。

（七）补充说明《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）的主要内容和对行业的影响，对发行人业务的具体影响和应对措施。

2021 年 7 月 2 日，国家药监局药品审评中心发布《以临床价值为导向的抗肿瘤药物临床研发指导原则（征求意见稿）》（以下简称“《征求意见稿》”）。《征求意见稿》强调，以患者为核心的抗肿瘤药物研发的理念不仅仅体现在对患者的需

求、反馈、信息的收集、分析和方法学的完善，而是从确定研发方向到开展临床试验都应贯彻以临床需求为导向的理念、开展以患者为核心的药物研发，从而实现患者获益的最大化。比如，《征求意见稿》提到，“当计划选择安慰剂或 BSC（最佳支持治疗）作为对照药时，则应确保该适应症在临床中确无标准治疗；当有 BSC 时，应优选 BSC 作为对照，而非安慰剂”，以及当选择阳性药物作为对照组时，“应尽量为受试者提供临床实践中最佳治疗方式/药物，而不应为提高临床试验成功率和试验效率，选择安全有效性不确定，或已被更优的药物所替代的治疗手段。”

根据本所经办律师作为非医药行业专业人士的理解和判断，上述指导原则鼓励在进一步提高肿瘤药物有效性，改善安全性的基础上，深入挖掘了解患者的需求，引导药物研发，并将各项要求明细化，将进一步促进国内肿瘤药物临床研究的规范化，为进一步与发达国家临床标准接轨打下坚实基础。该政策长远有助于鼓励有临床价值的真创新，减少同质化竞争，为国内新药开发在更高层次上参与全球市场上的竞争做出引导。

根据发行人的说明，《征求意见稿》对于公司 CRO 业务而言，主要影响包括：

1、长期提升新药研发外包渗透率。新药研发与申报难度的提升凸显了 CRO 专业化分工的价值，整体上将进一步提高新药研发外包渗透率。公司将抓住该机遇，继续扩大服务能力，增加服务产能，提高市场占有率。

2、有利于具有技术优势、能够提供高质量高效率服务的 CRO 公司。新药研发与申报难度的提升将使得那些在某些领域具有服务优势和服务能力的 CRO 企业受益。公司在小分子临床前研究核心技术在于为客户提供创新药领域中药物化学及工艺化学关键难题解决方案，通过参与目标化合物的设计和修饰工作，协助客户完成临床候选药，实现整体方案的优化。公司利用多年服务海外医药研发企业积累的技术经验和形成的服务能力，可以为国内新药研发企业提供更具价值的新药研发服务，使得其申报的项目满足国家对于新药研发和申报的各项指导原则和要求。

3、主要影响国内新药研发客户。由于公司自成立之初即以服务海外客户为主，多数收入来自海外，海外客户不受该政策的影响。对于国内客户来说，上述政策可能影响部分创新能力较差的药企的研发投入与意愿，而管线丰富的头部药企受影响较小。未来，随着公司不断扩展国内客户，部分国内研发企业可能会受其影响减少申报项目。公司将在继续保持海外客户服务规模和水平的基础上，增加与国内头部药企的合作广度和深度。

（八） 核查程序

针对上述事项，本所的核查过程及核查程序如下：

- 1、 获取公司报告期内药物发现和工艺研究与开发业务所有新药研发项目明细以及商业化生产销售明细。
- 2、 对主要项目负责人进行访谈，同时查询主要客户以及 FDA 等网站，了解相关药物适应症以及药物研发进度。
- 3、 通过公开信息查询药物研发各阶段周期及支出占比。
- 4、 查询同行业可比公司 CRO 业务相关的实验室分布、设备和人员配置、中美双报信息。
- 5、 获取国内 CRO 市场空间及未来发展趋势的数据，同时对公司主要业务负责人进行访谈，了解扩展国内市场的壁垒和应对措施。
- 6、 通过公开信息查询以及访谈主要业务负责人获取相关专用术语的解释。
- 7、 访谈主要业务负责人，了解《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）对公司业务的影响。

（九） 核查结论

经核查，基于本所经办律师作为非医药行业和财务专业人士的理解和判断，本所认为：

- 1、 发行人已结合相关临床候选药、创新药的开发难度、上市进展、可比药品等情况，就发行人在药物发现和工艺研究与开发业务方面的竞争优势、在相关业务上的可替代性进行说明。
- 2、 发行人已补充说明临床候选药开发、创新药工艺研究开发的服务周期，在药品开发上市环节的时间周期和费用占比情况。
- 3、 发行人实验室位于上海但主要服务境外客户主要源于公司创始团队的海外工作背景以及公司临床前研究业务的特点；与可比公司在实验室分布、设备和人员配置、中美双报项目数量等方面差异源于业务类型差异，具有合理性。

4、 发行人已经补充说明药物发现、工艺研究开发业务以及原料药中间体生产销售业务之间的客户重叠情况，根据上述重叠情况，发行人可以为客户提供从药物发现到工艺研究和开发以及根据客户需求提供定制生产的一站式服务。

5、 发行人已经补充说明拓展国内市场在规模与产能、业务种类以及建立口碑方面的壁垒以及相关应对措施，包括通过上市融资募投项目建设、引进各类人才和设备，逐步向下游延申，丰富服务种类以及通过提供高质量、高品质的服务建立自身的品牌等，并在《招股说明书》提示了拓展国内业务的风险。

6、 发行人已在《招股说明书》第一节释义的专业术语部分，补充披露相关术语名词的含义。

7、 发行人已补充说明《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）的主要内容和对行业的影响，对发行人业务的具体影响和应对措施。

二、 《审核问询函》问题 2：关于原料药中间体生产销售业务

申报材料及审核问询回复显示：

（1）公司商业化生产包括新药定制化生产（CMO）及自主仿制药产品的研发、生产及销售，自主开发了多个化学结构高度复杂、多手性中心的仿制药产品；

（2）公司商业化生产产品包括替格瑞洛中间体、帕拉米韦中间体和维帕他韦中间体等 3 类，商业化生产业务的客户主要位于中国境内、印度和欧洲地区；

（3）根据全国第三批、第四批药品集中采购中选结果，公司为替格瑞洛片 90mg 集采中标 6 家企业中 5 家的合格供应商，为替格瑞洛片 60mg 集采中标 4 家企业中 3 家的合格供应商；

（4）报告期各期，替格瑞洛中间体收入占商业化生产业务比例分别为 74.15%、81.68%和 87.33%，可比公司皓元医药替格瑞洛中间体以外协采购为主，皓元医药仅提供技术支持；

（5）公司在中国境内暂未开展包括奥拉西坦在内的原料药商业化生产及销售业务，向孟加拉国、伊朗等非规范市场销售原料药；

（6）开原泓博的主要生产设备为过滤洗涤干燥机，原值为 77.84 万元，公司拥有 11 处不动产权，均位于开原，拥有的房产权利人均为开原泓博；

（7）对于原料药中间体的生产和销售业务，公司主要由市场部通过参加行业展会、直接拜访客户拓展业务，此外，还通过海外代理商及贸易公司开拓海外业务。

请发行人补充说明：

（1）定制化新药生产、自主开发的仿制药产品情况，包括但不限于药物类别、名称、适应症、是否开展生产销售等；

（2）公司是否为全国第三批、第四批药品集中采购中替格瑞洛片相关入选企业的唯一供应商，除皓元医药外，替格瑞洛中间体其他供应商情况和市场竞争态势；

（3）发行人替格瑞洛系列中间体生产销售的竞争优势，可比公司采取外协采购为主是否说明该产品技术门槛不高，商业化生产业务是否存在产品单一和集中的风险；

（4）帕拉米韦中间体和维帕他韦中间体销售占比较低的背景和原因，可比公司生产该两类产品的情况，发行人在该两类产品上的竞争优势；

（5）在中国境内暂未开展包括奥拉西坦在内的原料药商业化生产及销售业务的背景和原因；

（6）结合使用资产和设备的情况，补充说明发行人商业化生产的具体流程；

（7）海外代理商及贸易公司的合作历程，通过代理商和贸易公司实现的原料药中间体销售金额和占比情况。

请保荐人、发行人律师核查并发表明确意见。

问题回复：

（一）定制化新药生产、自主开发的仿制药产品情况，包括但不限于药物类别、名称、适应症、是否开展生产销售等；

根据发行人的说明，报告期内，公司定制化新药生产主要涉及为客户生产新药临床试验阶段以及上市后商业化生产所需的中间体。上述定制生产新药业务涉

及的客户包括 Patheon Austria GmbH & Co KG、江苏恒瑞医药股份有限公司、High Hope Pharm Co., Limited、Usino Pharmaceutical Company Limited、杭州民生药物研究院有限公司、杭州中美华东制药有限公司等 9 家国内外制药企业，合计提供 18 个中间体项目的定制生产。出于保护知识产权和商业秘密等原因，大部分客户未在合同中或者向公司披露上述中间体涉及药物的类别、适应症以及是否开展生产销售等情况。

根据发行人的说明，报告期内，公司主要自主开发的仿制药产品品种如下：

序号	药物名称和种类 ^{注1}	适应症	截至 2020 年末是否开展生产销售
1	替格瑞洛原料药 ^{注2} 、中间体	抗凝血	中间体已经开始生产销售
2	维帕他韦原料药、中间体	丙肝	中间体已经开始生产销售
3	索非布韦原料药、中间体	丙肝	中间体已经开始生产销售
4	石杉碱甲原料药、中间体	中、老年良性记忆障碍及各型痴呆、记忆认知功能及情绪行为障碍	中间体已经开始生产销售
5	帕拉米韦原料药	抗流感病毒	中间体已经开始生产销售
6	奥拉西坦原料药	用于脑损伤及引起的神经功能缺失、记忆与智能障碍的治疗	否 ^{注3}
7	左卡尼汀原料药	用于防治左卡尼汀缺乏，如慢性肾衰病人因血液透析所致的左卡尼汀缺乏	否
8	法匹拉韦原料药、中间体	新型和复发性流感	中间体已经开始生产销售

注 1：公司自主开发仿制药品种中，除奥拉西坦原料药在国内取得原料药注册登记外，截至 2020 年末，其他品种原料药均处于研发或申报注册阶段。上述原料药品种未在国内法规市场进行商业化生产和销售。

注 2：替格瑞洛原料药报告期内曾向非法规市场销售。

注 3：报告期内，公司曾向制剂企业销售奥拉西坦和左卡尼汀原料药样品用于上述产品的开发和注册。

（二）公司是否为全国第三批、第四批药品集中采购中替格瑞洛片相关入选企业的唯一供应商，除皓元医药外，替格瑞洛中间体其他供应商情况和市场竞争态势；

根据发行人的说明，并经本所经办律师核查，公司主要产品替格瑞洛系列中间体系用于替格瑞洛原料药及制剂的生产。一般原料药厂商出于供货安全的考虑，

会挑选超过 1 家中间体供应商，且在进行原料药注册时将中间体供应商列入其中。因此，对于全国第三批、第四批药品集中采购替格瑞洛片中标的制剂厂商，其替格瑞洛中间体的供应商一般会超过 1 家，公司并非上述企业唯一的供应商。

根据发行人的说明，就该产品市场竞争情况看，目前只有皓元医药公开披露了其替格瑞洛中间体的销售规模，与公司比较情况如下：

单位：万元

公司名称	2020 年	2019 年	2018 年	2017 年
皓元医药	2,152.85	1,196.55	-	--
公司	9,924.36	9,472.08	3,062.54	1,944.65

注：皓元医药替格瑞洛中间体产品包括多个品种，其未公开披露所有品种 2018 年和 2017 年的合计销售收入。

根据发行人的说明，并经本所经办律师核查，除此之外，目前根据公开检索的相关产品环评公示信息，替格瑞洛系列中间体产品境内生产厂家包括：

公司名称	状态	产品种类
江西瑞雅药业有限公司	建成已经投产	一个中间体片段
安徽诺全药业有限公司	部分产能建成已经投产，部分产能在环评审批中	三个中间体片段
福建凯昕药业有限公司	环评审批中	二个中间体片段
陕西蒲城万德科技有限公司	环评审批中	二个中间体片段

上述企业均未公开披露其替格瑞洛中间体产品的销售收入及客户情况。

根据公开披露的信息，目前国内具有环评批复的生产能力的企业数量不多，拥有同时生产所有中间体片段能力的企业也较少。

（三） 发行人替格瑞洛系列中间体生产销售的竞争优势，可比公司采取外协采购为主是否说明该产品技术门槛不高，商业化生产业务是否存在产品单一和集中的风险；

1、发行人替格瑞洛系列中间体生产销售的竞争优势，可比公司采取外协采购为主是否说明该产品技术门槛不高

根据发行人的说明，公司替格瑞洛系列中间体生产销售的竞争优势主要包括：技术和成本优势、产品优势和客户优势。

根据皓元医药公开披露的信息，由于皓元医药无自有厂房以及规模生产条件，

因此针对替格瑞洛中间体产品，由皓元医药提供技术支持，由外协供应商负责物料采购和生产。该产品技术门槛体现在需要通过一定的工艺过程在实现规模生产并保证质量的同时达到低成本、高效率、低排放。虽然皓元医药由于不具备规模生产条件而采用外协的方式，但是皓元医药负责提供技术支持，从而使得外协工厂可以根据其提供的工艺技术路线生产，达到一定的技术门槛，并在一定程度上实现上述目标。

根据发行人的说明，该产品同行业可比公司采用外协方式与该产品的技术门槛无强关联性。同时，由于公司在该产品工艺技术上具有优势，且拥有自己的规模生产设施，因此可以实现较低的成本，而皓元医药采取外协方式生产，成本相对较高。

2、商业化生产业务是否存在产品单一和集中的风险

根据发行人的说明，公司目前商业化生产的主要品种为替格瑞洛系列中间体，报告期内其销售收入占商业化生产业务比重分别为 40.61%、74.15%、81.68%和 87.16%，其他产品如维帕他韦系列中间体、帕拉米韦系列中间体整体销售收入占比相对较低。虽然公司未来仍具有生产维帕他韦系列中间体、帕拉米韦系列中间体等产品的能力，且有开发、注册和生产其他如替格瑞洛原料药、左卡尼汀原料药等产品的计划，但是短期内，随着替格瑞洛专利到期，国内外替格瑞洛中间体产品需求量较大，公司商业化生产业务仍然以替格瑞洛中间体产品为主。公司商业化生产业务存在产品单一和集中的风险。

经本所经办律师核查，发行人已在《招股说明书》中对产品单一和集中的风险进行了补充披露。

（四）帕拉米韦中间体和维帕他韦中间体销售占比较低的背景和原因，可比公司生产该两类产品的情况，发行人在该两类产品上的竞争优势；

1、帕拉米韦中间体和维帕他韦中间体销售占比较低的原因

根据发行人的说明，报告期内，公司替格瑞洛产品销售收入占比较高，维帕他韦系列中间体和帕拉米韦系列中间体销售收入占比较低，主要是由于公司研发替格瑞洛产品较早，具有一定的技术优势，随着该产品全球化合物专利的到期，国内外市场需求增加，在产能有限的情况下，公司将更多的资源用来生产和销售这一优势产品，实现收益最大化，从而使得公司其他产品销售占比相对较低。

根据发行人的说明，相对于替格瑞洛系列中间体，帕拉米韦中间体报告期内

销售占比较低，主要原因在于该产品主要制剂厂商较少，整体市场需求小于替格瑞洛中间体产品，且公司在替格瑞洛中间体产品市场更具有优势，使得报告期内，帕拉米韦中间体产品销售收入虽然有所增加，但是占比不高。

根据发行人的说明，报告期内，公司维帕他韦中间体产品收入整体呈下降趋势，且 2020 年销售较少，主要由于进行维帕他韦制剂商业化生产的企业较少，需求不连续，加之替格瑞洛产品需求增加等因素，使得该产品从 2017 年以后销售收入占比呈下降趋势。

2、可比公司两类产品销售情况

根据发行人的说明，并经本所经办律师核查，同行业可比公司中均未生产并销售上述两类产品。

根据正济医药《招股书说明书（申报稿）》（2020 年 12 月 3 日申报受理后，2020 年 12 月 23 日撤回 IPO 申请）披露的信息，2017 年-2020 年上半年，其帕拉米韦中间体产品的销售收入为 110.43 万元、407.49 万元、1,575.36 万元和 1,467.27 万元；维帕他韦中间体产品的销售收入为 699.14 万元、3,304.62 万元、5,582.01 万元和 2,181.79 万元。

3、公司的产品优势

根据发行人的说明，基于本所经办律师作为非医药行业专业人士的理解和判断，公司在帕拉米韦中间体和维帕他韦中间体的优势主要体现在技术优势，具体包括：

（1）帕拉米韦中间体

在整体工艺路线设计方面，中间体不需要层析纯化，反应条件温和，收率高，后处理方便，适于工业化放大生产。生产过程中，通过采用大位阻的保护基团，在手性加成反应时以较高的收率得到所需的手性构型的中间体，同时采用高非对映选择性反应以减少反应步骤。此外，该产品部分工序采用“一锅法”反应，省却了中间复杂的后处理过程，操作简单，提高了收率，较好控制了原料成本。

（2）维帕他韦中间体

在整体工艺路线设计方面，该产品采用成本较低且容易取得的起始原料、温和易操作的生产工艺，简短的合成路线，非常适于工业化生产。公司采取新颖的合成路线，缩短了合成路线，部分反应步骤无需纯化“一锅法”，减少了纯化工

序；减少了贵金属催化剂的使用量，大大降低了成本。产品纯化通过筛选合适溶剂，减少了溶剂种类，减少废液量，缩短反应周期。

（五） 在中国境内暂未开展包括奥拉西坦在内的原料药商业化生产及销售业务的背景和原因；

根据发行人的说明，并经本所经办律师核查，开原泓博虽然已经取得了奥拉西坦的原料药共同审评审批的注册登记（登记号：Y20170000126），但是在中国境内暂未开展包括奥拉西坦在内的原料药商业化生产，主要因为该产品立项申请时间较早，整个原料药申报和审批的时间较长，在获得注册后，根据当时申报的生产工艺，成本优势不明显，加之公司替格瑞洛系列中间体产品市场需求呈上升趋势，因此未进一步开展包括奥拉西坦在内的原料药商业化的生产和销售业务。

（六） 结合使用资产和设备的情况，补充说明发行人商业化生产的具体流程；

经本所经办律师核查，报告期内，公司商业化生产主要产品均在开原泓博自有厂房内生产。发行人已结合使用资产和设备的情况，就替格瑞洛系列中间体产品、维帕他韦系列中间体产品、帕拉米韦系列中间体产品主要生产流程及其使用的设备情况进行了补充说明。

（七） 海外代理商及贸易公司的合作历程，通过代理商和贸易公司实现的原料药中间体销售金额和占比情况。

1、海外代理商及贸易公司的合作历程

（1）海外代理商

根据发行人的说明，报告期内，公司部分产品通过代理商获得客户订单，涉及的产品主要为替格瑞洛系列中间体以及维帕他韦系列中间体。早期的海外代理商主要包括 P. D. P. Global 以及 DAFFODIL CHEM-TECH LIMITED，涉及的客户包括 SUN PHARMACEUTICALS INDUSTRIES LIMITED、MSN Organics Pvt Ltd.、Dr.Reddy's Laboratories Ltd.、Unichem laboratories ltd、Honour Lab Ltd.、KRKA, d. d., Novo mesto、Laurus Labs Limited 等印度及欧洲的制药企业。随着公司业务的发展以及新客户及订单的增加，后续代理商数量有所增加，但是整体代理商涉及的销售收入占当期主营业务收入的比例较低。

根据发行人的说明，报告期内公司支付佣金折合人民币金额累计 5 万元以上

的海外代理商共 5 家，公司与其合作历史如下：

序号	代理商名称	合作历史
1	P.D.P Global	从 2015 年开始合作，对应客户为 MSN Organics Pvt Ltd.、Dr.Reddy's Laboratories Ltd.、Unichem laboratories ltd.、KRKA, d. d., Novo mesto、ALEMBIC PHARMACEUTICALS LIMITED 等，产品为替格瑞洛系列中间体、维帕他韦系列中间体
2	Hangzhou Huarong Pharm Co., Limited	从 2020 年开始合作，对应客户为 ZEP COMPANY LIMITED，产品为维帕他韦系列中间体
3	RRWAVE PTE LTD.	从 2020 年开始合作，对应客户为 ARASA Pharmaceuticals AG，产品为法匹拉韦中间体
4	DAFFODIL CHEM-TECH LIMITED	从 2017 年开始合作，对应客户为 Natco Pharma Limited、HETERO LABS LIMITED、Dr.Reddy's Laboratories Ltd.等，产品为替格瑞洛系列中间体、维帕他韦系列中间体
5	TOO KIMIA	从 2019 年开始合作，对应客户为 KRKA, d. d., Novo mesto，产品为替格瑞洛系列中间体

（2）贸易商

根据发行人的说明，报告期内，公司部分产品通过贸易商销售，其销售的终端客户包括 Teva Pharmaceutical Industries Ltd.、ZAKLADY FARMACEUTYCZNE POLPHARMA S.A. (POLAND)、Lantech Pharmaceuticals Ltd.、Mylan Laboratories Limited、Donga Pharmaceutical Co., Ltd.、Laurus Labs Ltd.、湖南凯铂生物药业有限公司等制药企业或医药研发公司，涉及产品主要为替格瑞洛系列中间体、维帕他韦系列中间体和帕拉米韦系列中间体。报告期内，通过贸易商实现的收入占当期主营业务收入比例均在 10%以下。

根据发行人的说明，报告期内，公司各期前五大贸易商汇总共 13 家，公司与其合作历史如下：

序号	贸易商名称	合作背景及历史
1	上海优合生物科技有限公司	从 2019 年开始合作，对应产品为帕拉米韦系列中间体
2	High Hope Pharm Co., Limited	从 2017 年开始合作，对应服务和产品为新药的工艺研发和定制生产
3	RICHER CHEMICALS COMPANY LTD.	从 2014 年开始合作，对应产品为替格瑞洛系列中间体
4	上海遐瑞医药科技有限公司	从 2016 年开始合作，对应产品为帕拉米韦系列中间体
5	AC FAR EAST CO., LTD.	从 2020 年开始合作，对应产品为替格瑞洛系列中间体
6	ZEP COMPANY LIMITED	从 2018 年开始合作，对应产品为替格瑞洛系列中间体、维帕他韦系列中间体

序号	贸易商名称	合作背景及历史
7	南京德福迪化学技术有限公司	从 2018 年开始合作，对应产品为维帕他韦系列中间体
8	南京合汇生科医药有限公司	从 2018 年开始合作，对应产品为帕拉米韦系列中间体
9	苏州杰邦生物科技有限公司	从 2017 年开始合作，对应产品为替格瑞洛系列中间体
10	江苏巨和实业有限公司	从 2012 年开始合作，对应产品为维帕他韦系列中间体
11	ASSEMBLY CHEMICALS (HK) COMPANY LIMITED	从 2014 年开始合作，对应产品为替格瑞洛系列中间体
12	浙江易众化工有限公司	从 2016 年开始合作，对应产品为维帕他韦系列中间体、替格瑞洛系列中间体、帕拉米韦系列中间
13	VITAJEY USA INC	从 2017 年开始合作，对应产品为 Alpha-羟基亮氨酸钙

2、通过代理商和贸易公司实现的原料药中间体销售金额和占比情况

本所经办律师作为非财务专业人士，根据发行人的说明和会计师出具的核查意见，报告期内，公司通过代理商和贸易商实现的原料药中间体销售金额及占比情况如下：

单位：万元

客户性质	2020 年	2019 年	2018 年	2017 年
通过代理商实现收入	780.52	3,138.31	425.54	2,574.85
通过贸易商实现收入	1,052.03	2,047.32	808.33	466.84
小计	1,832.55	5,185.62	1,233.87	3,041.69
主营业务收入	27,850.15	24,250.21	12,368.41	13,014.33
占比	6.58%	21.38%	9.98%	23.37%

经本所经办律师核查，报告期内，公司通过代理商和贸易商实现的原料药中间体销售占比整体呈下降趋势。

（八） 核查程序

针对上述事项，本所的核查过程及核查程序如下：

1、 获取开原泓博定制化生产生产销售明细以及自主研发项目明细，并通过与市场部以及自研项目主要负责人访谈，了解上述业务涉及的新药及仿制药情况。

2、通过公开信息查询皓元医药替格瑞洛中间体销售情况以及国内替格瑞洛中间体产能经过环评批复或者正在履行环评批复的企业情况。

3、通过与市场部以及开原泓博生产负责人进行访谈，了解公司商业化生产主要品种的优势以及韦帕他韦系列中间体和帕拉米韦系列中间体销售占比较低的原因。

4、获取奥拉西坦原料药立项以及注册文件，同时访谈开原泓博生产负责人了解未生产和销售该产品的原因。

5、获取开原泓博主要产品生产流程文件，同时访谈开原泓博生产负责人，了解各生产流程使用的相关资产/设备。

6、对海外代理商及贸易公司进行访谈，同时访谈市场部负责人，了解上述代理和贸易商的合作历程。

7、获取发行人报告期内通过代理商及贸易商实现销售的销售明细，同时计算各期主营业务收入占比。

（九）核查结论

经核查，基于本所经办律师作为非医药行业和财务专业人士的理解和判断，本所认为：

1、发行人已经补充说明定制化新药生产、自主开发的仿制药产品情况。

2、发行人不是全国第三批、第四批药品集中采购中替格瑞洛片相关入选企业的唯一供应商。就目前公开披露的信息，发行人已经补充说明替格瑞洛中间体其他供应商情况。根据目前披露的替格瑞洛中间体产能环评批复情况，目前国内具有环评批复的生产能力的企业数量不多，拥有同时生产所有中间体片段能力的企业也较少。

3、发行人替格瑞洛系列中间体生产销售的竞争优势体现在技术和成本、产品种类以及客户数量；可比公司采取外协采购与该产品技术门槛无强关联性；公司已在《招股说明书》中补充披露商业化生产业务存在产品单一和集中的风险。

4、发行人帕拉米韦中间体和维帕他韦中间体销售占比较低的主要原因系公司替格瑞洛系列中间体产品优势明显且市场需求增加，公司生产资源向该产品集中；发行人已经补充说明可比公司生产该两类产品的情况；发行人在该两类

产品上的竞争优势主要体现在部分生产技术环节以提高效率并降低成本。

5、 发行人中国境内暂未开展包括奥拉西坦在内的原料药商业化生产及销售业务系发行人该产品从立项、申报到获得审批时间较长，其申报时工艺路线已无成本优势所致。

6、 发行人已经补充说明发行人商业化生产的具体流程，发行人生产设备可以支持其商业化产品的大规模生产。

7、 发行人已经补充说明海外代理商及贸易公司的合作历程，通过代理商和贸易公司实现的原料药中间体销售金额和占比情况，报告期内整体呈下降趋势。

三、 《审核问询函》问题 3：关于经营合法合规性

申报材料及审核问询回复显示：

（1）根据环境保护部办公厅 2018 年 1 月 30 日印发的《关于印发制浆造纸等十四个行业建设项目重大变动清单的通知》，化学合成类、提取类药品、生物工程类药品生产能力增加 30%及以上属于建设项目重大变动的情形，需要重新报批环评手续；

（2）2020 年 8 月，辽宁省生态环境厅发布《关于加强全省化工产业园区生态环境管理工作的通知》，要求省内非化工园区的化工企业新建、扩建不得审批；

（3）开原市人民政府市长办公会形成办公会议纪要，原则同意以“化工组团”方式编制经济开发区总体规划环评，报送辽宁省生态环境厅审批，原则同意泓博智源（开原）药业有限公司扩建项目等建设项目的实施；

（4）由于所在开发区尚未完成化工园区规划认定，开原泓博产能增加环境影响评价申请尚未获得属地环保部门受理，后续办理进程存在不确定性；

（5）如果开原泓博产能增加环境影响评价申请无法得到属地环保部门批准，只能采用外购、外协等方法满足增量市场需求，进而对开原泓博后续业务拓展、盈利能力均产生不利影响。

请发行人：

（1）结合相关手续的实质要求，补充说明重新报批环评手续的法律性质，是否相当于新建项目报批；

（2）补充说明开原泓博所在开发区进行化工园区规划认定的进展情况；

（3）以量化方式进行测算，并补充说明开原泓博产能增加环境影响评价申请无法得到属地环保部门批准对发行人生产经营和盈利能力的具体影响；

（4）补充说明外购、外协方式满足替格瑞洛原料药及中间体、中试产品的产能增量需求的可行性。

请保荐人、发行人律师核查并发表明确意见。

问题回复：

（一）结合相关手续的实质要求，补充说明重新报批环评手续的法律性质，是否相当于新建项目报批；

1、开原泓博“年产134吨高端原料药及其中间体项目”的相关情况

开原泓博拟建项目“年产134吨高端原料药及其中间体项目”建设地点位于开原泓博现有厂区辽宁省开原市开原工业区北环路3号，拟利用开原泓博的现有车间及生产线进行建设，通过技术改造扩大生产规模。本项目系年产134吨高端原料药及其中间体改建项目，项目拟建主要产品包括替格瑞洛中间体TKG、替格瑞洛中间体TKB、替格瑞洛中间体TKMD、帕拉米韦5、左卡尼汀、Bali-04、PLV、新药研发中试产品等。截至本补充法律意见书出具之日，开原泓博拟建项目“年产134吨高端原料药及其中间体项目”尚未获得当地环保部门受理，后续环境影响评价手续的办理进程存在不确定性。

（1）重新报批建设项目属于改建和技术改造项目，不属于新建项目

根据国家统计局对“固定资产投资”作出的指标解释，固定资产投资按建设性质分，按整个建设项目情况来确定。建设项目的性质一般分为新建、扩建、改建和技术改造、单纯建造生活设施、迁建、恢复、单纯购置。新建、扩建、改建和技术改造项目的划分情况如下：

分类	分类标准
新建	新建指从无到有“平地起家”开始建设的项目。如有的单位原有基础很小，经过建设后新增的固定资产价值超过该企业、事业、行政单位原

分类	分类标准
	有固定资产价值（原值）三倍以上的，也应作为新建。
扩建	扩建指在厂内或其他地点，为扩大原有产品的生产能力（或效益）或增加新的产品生产能力，而增建的生产车间（或主要工程）、分厂、独立的生产线等项目。行政、事业单位在原单位增建业务性用房（如学校增建教学用房、医院增建门诊部、病房等）也作为扩建。 现有企、事业单位为扩大原有主要产品生产能力或增加新的产品生产能力，增建一个或几个主要生产车间（或主要工程）、分厂，同时进行一些更新改造工程的，也应作为扩建。
改建和技术改造	改建指现有企业、事业单位对原有设施进行技术改造或更新（包括相应配套的辅助性生产、生活福利设施）的建设项目。改建项目包括企业、事业单位为适应市场变化的需要，而改变企业的主要产品种类（如军工企业转民用产品等）的建设项目；原有产品生产作业线由于各工序（车间）之间能力不平衡，为填平补齐充分发挥原有生产能力而增建但不增加主要产品生产能力的建设项目。 技术改造是指企业、事业单位在现有基础上用先进的技术代替落后的技术，用先进的工艺和装备代替落后的工艺和装备，以改变企业落后的技术经济面貌，实现以内涵为主的扩大再生产，达到提高产品质量、促进产品更新换代、节约能源、降低消耗、扩大生产规模、全面提高社会经济效益的目的。技术改造具体包括以下内容：机器设备和工具的更新改造；生产工艺改革、节约能源和原材料的改造；厂房建筑和公共设施的改造；保护环境进行的“三废”治理改造；劳动条件和生产环境的改造等。

根据开原市工业和信息化局 2021 年 1 月 20 日出具的《关于<年产 134 吨高端原料药及其中间体项目>项目备案证明》（开原工信备[2021]2 号），并经查询全国投资项目在线审批监管平台和辽宁省投资项目在线审批监管平台，开原泓博“年产 134 吨高端原料药及其中间体项目”系利用现有车间及生产线进行建设，通过技术改造扩大生产规模，系年产 134 吨高端原料药及其中间体改建项目，且已按照内资（工业技改）项目已完成备案审批。基于上述项目拟建内容和备案情况，开原泓博“年产 134 吨高端原料药及其中间体项目”符合“现有企业、事业单位对原有设施进行技术改造或更新（包括相应配套的辅助性生产、生活福利设施）的建设项目”特征，按固定资产投资建设性质划分，应归类为改建和技术改造项目，不属于新建项目。

基于上述，开原泓博“年产 134 吨高端原料药及其中间体项目”系改建和技术改造项目，不属于新建项目报批。

（2）结合相关手续的实质要求，补充说明重新报批环评手续的法律性质

根据《中华人民共和国环境影响评价法》，建设项目的环评文件经批准后，建设项目的性质、规模、地点、采用的生产工艺或者防治污染、防止生态破坏的措施发生重大变动的，建设单位应当重新报批建设项目的环评文件。建设项目的环评报告书、报告表作为环评文件，由建设单位按照国务院的规定报有审批权的生态环境主管部门审批。建设项目的环评文件未依法经审批部门审查或者审查后未予批准的，建设单位不得开工建设。

根据原环境保护部办公厅 2016 年 12 月 24 日发布的《关于印发水泥制造等七个行业建设项目环评文件审批原则的通知》，化学药品（包括医药中间体）建设项目环评文件的审批适用《制药建设项目环评文件审批原则（试行）》，建设项目需符合环境保护相关法律法规和政策要求，符合医药行业产业结构调整、落后产能淘汰等相关要求。项目应符合国家和地方的主体功能区规划、环境保护规划、产业发展规划、环境功能区划、生态保护红线、生物多样性保护优先区域规划等的相关要求。

基于上述规定，开原泓博重新报批建设项目虽不属于新建项目，但重新报批建设项目的环评文件与报送新建项目环评文件均属于有审批权的生态环境主管部门对建设项目的审批。该项目作为化学药品（包括医药中间体）建设项目，重新报批环评手续适用《制药建设项目环评文件审批原则（试行）》的上述审批要求。

2、开原泓博建设项目环评评价工作的调整情况

根据环境保护部办公厅 2018 年 1 月 29 日发布的《关于印发制浆造纸等十四个行业建设项目重大变动清单的通知》（环办环评〔2018〕6 号）中《附件 2：制药建设项目重大变动清单（试行）》，化学合成类、提取类药品、生物工程类药品生产能力增加 30%及以上属于建设项目重大变动的情形，需要重新报批环评手续。开原泓博 2019 年中试产品 PLV 已达到重新报批环评手续标准，且预期后续年度替格瑞洛中间体也将存在实际产量超过环评批复产量的情况。因此，2020 年初，开原泓博开始着手办理建设项目环评申请工作，但受 2020 年上半年疫情影响，与主管机关沟通和汇报工作进度延迟。开原泓博于 2020 年 7 月与第三方辽宁早大华境环境科技有限公司签署合同，委托其编制环境影响报告书，启动“年产 134 吨高端原料药及中间体建设项目”申请报批程序。

2020 年 8 月，辽宁省生态环境厅发布《关于加强全省化工产业园区生态环境管理工作的通知》（辽环综函〔2020〕506 号），要求省内非化工园区的化工企业新建、扩建不得审批。经开原泓博向开原市政府汇报扩产环评存在的困难，2020

年 12 月，开原市人民政府市长办公会形成办公会议纪要（第 133 期），会议意见包括：原则同意以“化工组团”方式编制经济开发区总体规划环评，报送辽宁省生态环境厅审批。未调整完规划和用地性质之前，项目不得开工建设。原则同意泓博智源（开原）药业有限公司扩建项目等建设项目的实施，上述项目的实施中，企业必须建设与技改和扩建配套的污水、废气等处理设施，各项污染物实现达标排放。但开原泓博所在开发区尚未完成化工园区规划认定工作，且未来是否被认定为化工园区存在不确定性。开原泓博扩产环评申请尚未获得当地环保部门受理，后续环境影响评价手续的办理进程存在不确定性。

在继续推进建设项目环评申请的同时，开原泓博就此事项多次积极与当地环保主管部门汇报和沟通。经开原泓博与当地环保主管部门沟通，为客观评估开原泓博已有建设项目产品产量调整对生态环境的影响，开原泓博于 2021 年 5-6 月期间在当地环保主管部门的指导下开展了建设项目环境影响后评价工作，且环境影响后评价报告已完成当地环保主管部门备案程序。

3、开原泓博环境影响后评价报告的相关情况

为进一步满足市场需求和开发新技术产品，开原泓博经过多年发展，在不超过批复总产能的情况下，对产品间产量进行了调整，但产品种类未发生变化。为更好地评估和论证建设项目产品产量变化对环境的影响，确保开原泓博的可持续发展，开原泓博于 2021 年 5 月委托辽宁早大华境环境科技有限公司编制了《泓博智源（开原）药业有限公司环境影响后评价报告》（以下简称“《环境影响后评价报告》”）并进行了环评公示。

根据辽宁早大华境环境科技有限公司 2021 年 6 月出具的《环境影响后评价报告》，开原泓博的项目建设规模与竣工环境保护验收时一致，工程采取的环境保护措施与原环境影响评价基本相符。环境影响后评价认为，开原泓博现状环境影响可接受，在落实各项环境保护补救方案和改进措施后，环境影响将进一步减轻。根据《环境影响后评价报告》，环境影响后评价阶段相关产品产量的变化情况如下：

序号	产品名称	经环评批复的产量 (公斤/年)	《环境影响后评价报告》记载的产量(公斤/年)
1	奥拉西坦	80,000.00	5,000.00
2	左乙拉西坦	100,000.00	10,000.00
3	替格瑞洛原料药	3,500.00	38,000.00

序号	产品名称	经环评批复的产量 (公斤/年)	《环境影响后评价报告》记 载的产量(公斤/年)
4	替格瑞洛中间体 TKB	7,800.00	35,000.00
5	替格瑞洛中间体 TKG	10,800.00	50,000.00
6	替格瑞洛中间体 TKMD	7,200.00	30,000.00
7	PLV	500.00	500.00
8	Bali-04	549.00	6,000.00
9	帕拉米韦 5	400.00	5,000.00
10	左卡尼汀	540.00	30,000.00
合计		211,289.00	209,500.00

根据《中华人民共和国环境影响评价法》和《建设项目环境影响后评价管理办法（试行）》的相关规定，环境影响后评价是指编制环境影响报告书的建设项目在通过环境保护设施竣工验收且稳定运行一定时期后，对其实际产生的环境影响以及污染防治、生态保护和风险防范措施的有效性进行跟踪监测和验证评价，并提出补救方案或者改进措施，提高环境影响评价有效性的方法与制度。

根据铁岭市生态环境局 2021 年 6 月 24 日出具的《关于<泓博智源（开原）药业有限公司环境影响后评价报告>的备案情况说明》，开原泓博报送的《环境影响后评价报告》符合《中华人民共和国环境影响评价法》的相关要求，开原泓博在认真落实《环境影响后评价报告》提出的环境影响保护措施后，在污染物排放种类和污染物排放总量均不超过原有环评批复的前提条件下，按照《环境影响后评价报告》要求组织生产。

基于上述，开原泓博可以按照经铁岭市生态环境局备案的《环境影响后评价报告》组织生产。依据《环境影响后评价报告》的产能规划，发行人产能可以满足当前替格瑞洛系列中间体等产品市场需求。

（二）补充说明开原泓博所在开发区进行化工园区规划认定的进展情况

1、化工园区规划认定的进展情况

根据 2018 年 9 月发布的《辽宁省城镇人口密集区危险化学品生产企业搬迁改造承接化工园区评估认定办法》，化工园区必须同时满足前述认定办法规定的必备条件，经化工园区管理部门自评合格后，向所在市人民政府申报有关材料；各市人民政府收到化工园区申报材料后，委托评估咨询机构组织专家组开展评估，

出具评估报告；各市人民政府将评估合格的化工园区名单和评估报告，以及对存在问题的整改措施，以正式文件报送省城镇人口密集区危险化学品生产企业搬迁改造工作领导小组办公室（以下简称“省领导小组办公室”）。省领导小组办公室定期汇总各市人民政府上报情况，会同有关部门组织专家审核，审核结果报省领导小组审定，向社会公示，分批次发布全省城镇人口密集区危险化学品生产企业搬迁改造承接化工园区名单。

根据辽宁省生态环境厅 2020 年 8 月发布的《关于加强全省化工产业园区生态环境管理工作的通知》，要求严格化工项目环境准入，化工类项目应进入化工园区的化工产业范围，各级生态环境部门或环评审批部门不得在化工园区外审批新建、扩建化工项目。

根据辽宁省人民政府网站于 2020 年 12 月 2 日发布的《关于辽宁省第一批化工园区认定名单的公示》，辽宁省第一批拟认定的化工园区有 21 家，未包含开原泓博所在的开原市经济开发区。

根据开原市人民政府办公室于 2020 年 12 月 23 日印发的《关于经济开发区规划环评修订相关问题的会议纪要》，就开原市经济开发区规划环评修订有关问题，原则同意以“化工组团”方式编制经济开发区总体规划环评，报送辽宁省生态环境厅审批。

根据《辽宁省城镇人口密集区危险化学品生产企业搬迁改造承接化工园区评估认定办法》对于化工园区规划认定程序的规定，开原泓博所在开发区化工园区申请的认定工作，需由园区管理部门自评合格后向所在市人民政府申报，并履行专家咨询评估、逐级上报、专家审核、社会公示、分批发布等多项程序。截至本补充法律意见书出具之日，开原泓博所在开发区尚未完成化工园区规划认定工作，且未来能否被认定为化工园区存在不确定性。

2、开原泓博可以按照《环境影响后评价报告》要求组织生产

如上文所述，就开原泓博建设项目涉及的产品间产能调整事宜，开原泓博的环保主管部门铁岭市生态环境局已于 2021 年 6 月对开原泓博报送的《环境影响后评价报告》进行备案，同意开原泓博在污染物排放种类和污染物排放总量均不超过原有环评批复的前提条件下，按照《环境影响后评价报告》要求组织生产。据此，开原泓博所在开发区尚未完成化工园区规划认定工作不会影响开原泓博正常的生产经营。

（三）以量化方式进行测算，并补充说明开原泓博产能增加环境影响评价

申请无法得到属地环保部门批准对发行人生产经营和盈利能力的具体影响；

如上文所述，开原泓博在污染物排放种类和污染物排放总量均不超过原有环评批复的前提条件下，可以按照《环境影响后评价报告》要求组织生产。根据发行人的书面说明，基于开原泓博 2020 年相关产品的销量及产品单价情况，结合发行人对相关产品的销量及产品单价变动情况的合理预期，按《环境影响后评价报告》所载环境影响后评价阶段的产能，开原泓博未来三年的产品销量及营业收入情况测算如下：

品种	《环境影响后评价报告》记载的产量（吨/年）	2020 年		2021 年预测		2022 年预测		2023 年预测	
		销量（吨/年）	收入（万元）	销量（吨/年）	收入（万元）	销量（吨/年）	收入（万元）	销量（吨/年）	收入（万元）
奥拉西坦	5	0.0000	0.00	0.0500	11.06	0.0000	0.00	5.0000	900.00
左乙拉西坦	10	0.0000	0.00	0.0000	0.00	0.0000	0.00	0.0000	0.00
替格瑞洛	38	0.2174	252.57	0.5761	462.11	3.0000	2,250.00	5.0000	3,500.00
替格瑞洛中间体 TKG	50	18.7887	6,374.39	26.7728	6,413.16	30.0000	6,750.00	50.0000	11,250.00
替格瑞洛中间体 TKB	35	9.4731	2,034.59	13.8813	1,702.74	19.0000	2,234.97	35.0000	4,075.05
替格瑞洛中间体 TKMD	30	9.2582	971.59	17.3321	1,350.86	20.0000	1,600.00	30.0000	2,400.00
PLV	0.5	0.0000	0.00	0.1200	168.00	0.4800	672.00	0.4800	672.00
BALI-04	6	0.0000	0.00	3.3000	346.27	3.5000	350.00	5.0000	500.00
帕拉米韦化合物 5	5	0.9318	474.45	0.4330	229.47	1.0000	480.00	2.0000	960.00
左卡尼汀	30	0.0000	0.00	0.5600	140.93	2.0000	400.00	4.0000	800.00
其他[注 1]	0	2.7790	1,278.91	8.7619	2,164.01	10.0000	2,450.00	10.0000	2,450.00
合计	209.5	41.4482	11,386.50	71.7872	12,988.61	88.9800	17,186.97	146.4800	27,507.05

注 1：其他产品主要是 TK-1,TKG-7 等中间产物。

注 2：上述 2021 年-2023 年的销量和收入预测不代表企业最终能实现的销量和收入。

基于上述测算，开原泓博可以按照《环境影响后评价报告》的要求组织生产，即使开原泓博产能增加无法得到属地环保部门环境影响评价批准，不会对发行人生产经营和盈利能力产生重大不利影响。

（四）补充说明外购、外协方式满足替格瑞洛原料药及中间体、中试产品的产能增量需求的可行性。

1、外购、外协方式满足替格瑞洛原料药及中间体、中试产品的产能增量需求的可行性

（1）关于替格瑞洛原料药

根据《药品生产监督管理办法》，在中华人民共和国境内上市药品的生产及监督管理活动，应当遵守《药品生产监督管理办法》；经批准或者通过关联审评审批的原料药应当自行生产，不得再行委托他人生产。据此，若开原泓博生产在中国境内上市的原料药，不得再行委托他人生产。但报告期内，开原泓博未取得中国药品主管部门核发的替格瑞洛原料药批件，未生产及销售在中国境内上市的替格瑞洛原料药。

根据发行人的说明，报告期内，发行人存在少量向境外非规范市场销售原料药的行为，销售的产品均为替格瑞洛原料药。鉴于境外非规范市场对原料药销售没有明确和严格的注册评审和法规要求，发行人不需要通过原料药注册或 GMP 认证就可以在该等市场进行销售。基于境外非规范市场的上述特点，发行人可以外购、外协方式增加替格瑞洛原料药的产能。

（2）关于替格瑞洛原料药中间体、中试产品

根据《中华人民共和国药品管理法》，药品是指用于预防、治疗、诊断人的疾病，有目的地调节人的生理机能并规定有适应症或者功能主治、用法和用量的物质，包括中药、化学药和生物制品等。而替格瑞洛原料药中间体属于原料药合成工艺过程中的中间物质，属于医药精细化学品；中试产品属于产品正式投产前的小规模测试产品，不涉及大规模商业化生产；替格瑞洛原料药中间体、中试产品均不属于《中华人民共和国药品管理法》界定的药品（含原料药），不适用药品（含原料药）关于外购或委托生产的要求。

根据发行人的说明，原料药中间体、中试产品外购或外协方式系同行业公司提升产能的可选措施之一，相关情况如下：

上市公司	外购或外协方式情况
皓元医药	医药原料药和中间体的生产模式分为实验室生产模式和委外生产模式。公司根据客户订单量的大小和对生产体系需求不同，分别选择在实验室和外协加工工厂进行订单生产和试制。

上市公司	外购或外协方式情况
	对于客户几十千克至吨位的产品需求，公司目前尚未完成自有的规模化生产工厂的建设，部分产品的规模化生产主要通过委托具备生产能力和资质的企业生产。在实验室完成产品工艺开发和工艺放大参数优化后，将项目转移至合作工厂进行生产。公司与外协单位签订框架合作协议，公司提供生产项目的工艺路线和技术指导，外协单位按照公司订单约定的数量和质量标准进行生产。
博瑞医药	公司产品管线丰富且市场需求情况较好，但现阶段生产经营规模较小，部分产品受限于产能无法完全通过自行生产来满足客户需求；公司部分产品的生产工序较为复杂，若全部自行生产，将过多占用公司的研发和生产资源。基于以上考虑，公司在生产过程中，对于部分产品，除自行生产以外，也会将原材料交付给具备资质和生产能力的厂家进行生产。

根据发行人的说明，市场上存在能为发行人提供替格瑞洛原料药及中间体、中试产品或委托生产服务的供应商，必要时发行人可与该等供应商建立业务联系，从而避免出现产能无法满足客户订单需求的情况。

基于上述，开原泓博通过外购、外协方式满足替格瑞洛原料药及中间体、中试产品的产能增量需求具备可行性。

2、开原泓博可以按照《环境影响后评价报告》要求组织生产

如上文所述，开原泓博已完成建设项目环境影响后评价工作，在污染物排放种类和污染物排放总量均不超过原有环评批复的前提条件下，可以按照《环境影响后评价报告》要求组织生产。《环境影响后评价报告》所载的相关产品产能基本可以满足未来一段时间内开原泓博的产能增量需求。

（五） 核查程序

针对上述事项，本所的核查过程及核查程序如下：

1、 查阅开原泓博“年产 134 吨高端原料药及其中间体项目”项目备案文件，核实拟建项目的建设地点、建设规模及建设内容等情况。

2、 查阅《中华人民共和国环境影响评价法》《关于印发水泥制造等七个行业建设项目环境影响评价文件审批原则的通知》《制药建设项目环境影响评价文件审批原则（试行）》《建设项目环境影响后评价管理办法（试行）》等法律法规，了解重新报批环评文件和环境影响后评价所应满足的实质要求。

- 3、 查询国家统计局关于“固定资产投资”的指标解释，了解“新建、扩建、改建和技术改造项目”的划分标准。
- 4、 登录全国投资项目在线审批监管平台和辽宁省投资项目在线审批监管平台，核实开原泓博“年产 134 吨高端原料药及其中间体项目”备案类别。
- 5、 查阅辽宁早大华境环境科技有限公司编制的《环境影响后评价报告》，查阅铁岭市生态环境局出具的备案情况说明，核实环保主管部门对开原泓博环境影响后评价阶段的生产要求。
- 6、 查阅《辽宁省城镇人口密集区危险化学品生产企业搬迁改造承接化工园区评估认定办法》，了解辽宁省化工园区认定的依据和程序。
- 7、 检索辽宁省化工园区认定的公开新闻，核实开原泓博所在开发区进行化工园区规划认定的进展情况。
- 8、 取得发行人提供的基于环境影响后评价的产能情况所预计的开原泓博未来三年的产品销量及营业收入情况。
- 9、 查阅《中华人民共和国药品管理法》《药品生产监督管理办法》等法律法规针对药品（原料药）、中间体、中试产品的外购、外协生产的相关要求。
- 10、 取得发行人关于替格瑞洛原料药及中间体、中试产品外购、外协生产相关情况的说明。
- 11、 通过检索同行业上市公司的信息披露文件，了解同行业公司原料药或医药中间体委托生产的情况。

（六）核查结论

经核查，本所认为：

- 1、 建设单位重新报批建设项目的环评文件与报送新建项目环评文件均属于有审批权的生态环境主管部门对建设项目的审批，开原泓博“年产 134 吨高端原料药及其中间体项目”系改建和技术改造项目，不属于新建项目报批。
- 2、 开原泓博已完成建设项目环境影响后评价工作，在污染物排放种类和污染物排放总量均不超过原有环评批复的前提条件下，可以按照《环境影响后评价报告》要求组织生产。

3、开原泓博所在开发区尚未完成化工园区规划认定工作，且未来是否能被认定为化工园区存在不确定性。

4、鉴于开原泓博在污染物排放种类和污染物排放总量均不超过原有环评批复的前提条件下，可以按照《环境影响后评价报告》要求组织生产，即使开原泓博产能增加环境影响评价申请无法得到属地环保部门批准，不会对发行人生产经营和盈利能力产生重大不利影响。

5、开原泓博按照《环境影响后评价报告》要求组织生产，可以满足未来一段时间内开原泓博的产能增量需求。开原泓博通过外购、外协方式满足替格瑞洛原料药及中间体、中试产品的产能增量需求亦具备可行性。

四、《审核问询函》问题4：关于历史沿革和股东核查

申报材料及审核问询回复显示：

（1）发行人控股股东香港泓博股东存在多层架构，其股东泓博国际于设立于英属维京群岛，泓博控股设立于开曼群岛；

（2）香港泓博经穿透后的股东 Trustee of the Genesis Trust 系公司外部投资人 Mingxia Fu 出于家族财富传承和资产管理需要设立的家族信托。

请发行人：

（1）补充说明控股股东香港泓博设置多层股权架构，且其直接间接股东注册于英属维京群岛和开曼群岛的原因、合法性及合理性、持股的真实性，发行人如何确保公司治理和内控的有效性；

（2）结合实际案例，补充说明和论证香港泓博经穿透后的境外家族信托股东 Trustee of the Genesis Trust 是否具备法律、法规规定的股东资格，其对发行人控股权权属清晰稳定的影响，是否构成本次发行上市的法律障碍。

请保荐人、发行人律师核查并发表明确意见，并按照《监管规则适用指引——发行类第2号》规定，对股东情况进行补充核查，并提交专项说明。

问题回复：

（一）补充说明控股股东香港泓博设置多层股权架构，且其直接间接股东

注册于英属维京群岛和开曼群岛的原因、合法性及合理性、持股的真实性，发行人如何确保公司治理和内控的有效性；

截至本补充法律意见书出具之日，发行人控股股东香港泓博的多层股权架构情况如下：



1、设置多层股权架构的原因、合法性及合理性

根据发行人提供的资料及说明，控股股东香港泓博设置多层股权架构，且其直接间接股东注册于英属维京群岛和开曼群岛，综合考虑了如下因素：

（1）控股股东香港泓博最终持股股东的境外身份。如《补充法律意见书一》所述，2008 年下半年，参与发行人境外多层持股架构搭建的最终持股股东分别为 PING CHEN、HONGJIAN ZHANG、MICHAEL GAO 和蒋胜力；除蒋胜力外，其他最终持股股东均为外籍自然人。截至本补充法律意见书出具之日，香港泓博经穿透后的最终持股股东均为外籍人士，不存在中国籍自然人。

（2）控股股东香港泓博间接投资人的建议和要求。控股股东香港泓博的多层股权架构搭建于 2008 年下半年，在多层股权架构搭建前，发行人的唯一股东为设立于美国新泽西州的美国泓博。发行人设立之初，为争取境外投资人 Mingxia Fu（中文名：傅明侠，中国香港籍）及其他境外投资人的天使投资，根据境外投资人 Mingxia Fu 的建议和要求，采取了境外投资人易于理解和接受的“中国香港-英属维尔京群岛-开曼群岛-境外投资人”持股架构。

（3）考虑境外不同司法辖区营商环境和税收政策。一方面，中国香港为国际金融中心，具备完善成熟的经济环境及法规制度，且相较于注册于英属维尔京群岛或开曼群岛的离岸公司，中国境内外商投资和工商登记部门对注册于中国香港的股东认可度更高；同时，考虑到中国香港与中国内地当时已签署《内地与香港关于建立更紧密经贸关系的安排》和《内地和香港特别行政区关于对所得避免双重征税和防止偷漏税的安排》，在满足一定的条件下，香港公司从中国境内子公司取得的股息可以申请所得税优惠，因此以香港泓博作为发行人的直接股东。另一方面，考虑到注册于英属维尔京群岛或开曼群岛的离岸公司设立及变更登记便捷、拥有税收政策优势，且采用多层股权架构可以在一定程度上隔离法律风险，因此以注册于英属维尔京群岛的泓博国际、注册于开曼群岛的泓博控股作为间接持股主体。

基于上述原因，控股股东香港泓博设置多层股权架构，且其直接间接股东注册于英属维尔京群岛和开曼群岛具备合理性。

根据香港嘉源律师事务所出具的关于香港泓博的法律意见书及香港泓博的登记注册文件，香港泓博系依据设立时生效的《公司条例》（香港法例第 32 章）在香港注册成立的公司；根据 Harney Westwood & Riegels 出具的关于泓博国际的法律意见书及泓博国际的登记注册文件，泓博国际系依据英属维尔京群岛 2004 年商业公司法有效成立且依据英属维尔京群岛有效存续的公司；根据 Harney Westwood & Riegels 出具的关于泓博控股的法律意见书及泓博控股的登记注册文件，泓博控股系依据开曼公司法合法设立且有效存续的豁免有限责任公司。基于上述，控股股东及其股东泓博国际、泓博控股的设立及存续均符合所在地的相关法律法规，控股股东香港泓博设置多层股权架构，且其直接间接股东注册于英属维尔京群岛和开曼群岛具备合法性。

2、香港泓博上层股东持股的真实性

根据境外律师针对香港泓博、泓博国际、泓博控股出具的境外法律意见书及登记注册文件，并经本所经办律师访谈发行人直接及间接控股股东，对泓博控股的股东进行访谈或书面确认，香港泓博穿透后的最终持股股东中，Mingxia Fu 及其近亲属通过境外家族信托计划间接持有泓博控股的股权，其他最终持股股东分别以自身名义持有对应公司的股权，香港泓博穿透后的股东持股权属清晰，持股具备真实性。

3、发行人如何确保公司治理和内控的有效性

经本所经办律师核查，发行人自 2016 年 1 月改制变更为股份有限公司后即建立了股东大会、董事会、监事会等公司治理架构，并聘请了总经理、副总经理、财务负责人、董事会秘书等高级管理人员；随着发行人内部治理架构的不断完善，发行人于 2020 年 8 月建立了独立董事制度，并在董事会下设了审计委员会、提名委员会、战略与投资委员会、薪酬与考核委员会等 4 个专门委员会。

发行人自 2016 年 1 月改制变更为股份有限公司后，制定并逐步完善了《公司章程》《股东大会议事规则》《董事会议事规则》《监事会议事规则》及董事会专门委员会工作细则等较为完备的公司治理制度，已建立符合《公司法》《证券法》等中国法律法规要求的公司治理结构和运行有效的内控制度，能够确保公司治理和内控的有效性。

2016 年 5 月至 2019 年 12 月期间，公司股票在股转系统挂牌并公开转让，公司股票在股转系统挂牌转让期间，在股转公司及主办券商的监督下，公司依据《非上市公众公司监督管理办法》《全国中小企业股份转让系统业务规则(试行)》等相关规定，逐步建立并完善了公司治理制度，提升了内部控制的有效性。

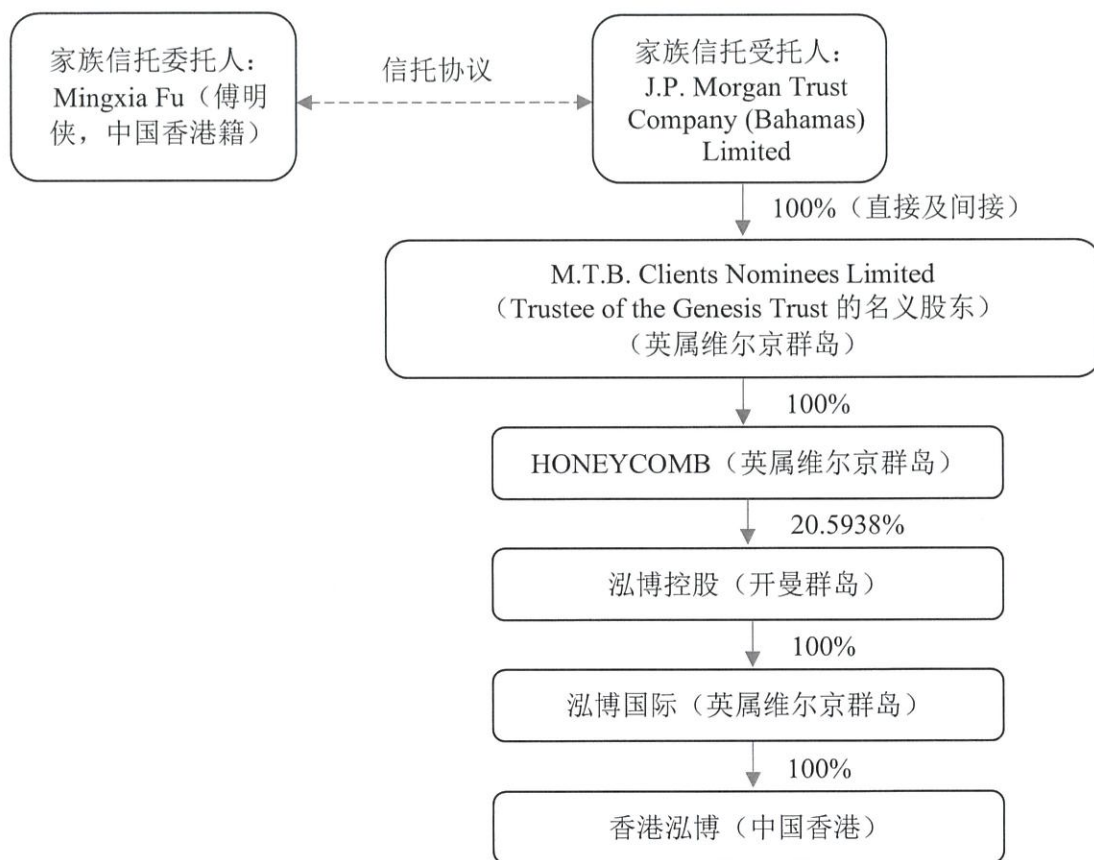
发行人控股股东香港泓博的多层股权架构于 2008 年下半年搭建完毕，最终持股股东数量较少，股权结构较为简单，并最终通过发行人的直接股东香港泓博行使相应的股东权利，前述境外架构设置不会对发行人的公司治理及内控的有效性产生重大不利影响。

基于上述，发行人已建立较为完备的公司治理制度和运行有效的内控制度，发行人控股股东的境外股权架构未对发行人的公司治理和内控有效性产生重大不利影响。

(二) 结合实际案例，补充说明和论证香港泓博经穿透后的境外家族信托股东 **Trustee of the Genesis Trust** 是否具备法律、法规规定的股东资格，其对发行人控股权权属清晰稳定的影响，是否构成本次发行上市的法律障碍。

1、境外家族信托股东是否具备法律、法规规定的股东资格

根据 VISTRA LEGAL (BVI) LIMITED 出具的关于 HONEYCOMB 的法律意见书及 HONEYCOMB 的登记注册文件、HONEYCOMB 的董事出具的声明及调查问卷，香港泓博经穿透后的股东 HONEYCOMB 的股权架构如下：



如上图所示，香港泓博经穿透后的境外家族信托股东系发行人间接控股股东泓博控股的股东 HONEYCOMB 的股东。

根据 VISTRA LEGAL (BVI) LIMITED 出具的关于 HONEYCOMB 的法律意见书及 HONEYCOMB 的书面确认，M.T.B. Clients Nominees Limited 持有 HONEYCOMB 的 100% 股份，其所持 HONEYCOMB 不存在纠纷及潜在纠纷。

经本所经办律师核查，A 股上市公司或已过会 A 股上市发行人的股权架构中亦涉及境外家族信托的情形，具体情形如下：

公司名称	境外家族信托持股情况
晶晨股份 (688099.SH)	截至晶晨股份上市之日，晶晨股份的间接控股股东晶晨集团设立于开曼群岛，晶晨集团通过晶晨开曼（设立于开曼群岛）、晶晨控股（设立于中国香港）间接持有晶晨股份 39.53% 股份。 截至晶晨股份上市之日，晶晨集团的股东中有 1 名信托股东，即“Chuang Family Trust Dated June 26, 2001”（以下简称“Chuang Family Trust”），持有晶晨集团的股份为 62,500 股，占晶晨集团已发行股本的比例为 0.28%。Chuang Family Trust 成立于 2001 年 6 月 26 日，委托人为中国台湾地区自然人庄大能先生及其妻子美国籍自然人 Grace Huei-Huan Hu Chuang 女士，

公司名称	境外家族信托持股情况
	受益人为美国籍自然人 Allan Chuang、Enoch Chi-An Chuang 及 Peter Chien-An Chuang，受益人均系委托人的子女，Chuang Family Trust 为庄大能先生的家族信托。
芯原股份 (688521.SH)	截至芯原股份上市之日，芯原股份的第一大股东 VeriSilicon Limited 设立于开曼群岛，直接持股芯原股份 17.9079% 股份。 作为 VeriSilicon Limited 股东、以 Wayne Wei-Ming Dai（戴伟民）及其配偶为委托人、以其子女为受益人的信托基金为 Brandon Dai 2019 Irrevocable Trust 和 Tiffany Dai 2019 Irrevocable Trust。截至 2019 年 6 月 30 日，Brandon Dai 2019 Irrevocable Trust 持有 VeriSilicon Limited 的股份为 1,206,301 股，占 VeriSilicon Limited 已发行股本的比例为 5.0772%；Tiffany Dai 2019 Irrevocable Trust 持有 VeriSilicon Limited 的股份为 1,088,374 股，占 VeriSilicon Limited 已发行股本的比例为 4.5808%。
佳力图 (603912.SH)	截至佳力图上市之日，佳力图的第二大股东安乐集团设立于百慕大，安乐集团直接持有佳力图 36.04% 股份。 截至佳力图上市之日，潘乐陶先生以其持有的安乐集团股权委托 HSBC International Trustee Limited 设立的信托产品持有安乐集团 84.63% 股权，受益人为潘乐陶先生和其家庭成员。
盛美股份 (A20142.SH, 已过会)	截至 2021 年 5 月 31 日，纳斯达克上市公司美国 ACMR 系盛美股份的控股股东，美国 ACMR 设立于特拉华州，持有盛美股份 91.67% 股份。 截至 2021 年 5 月 31 日，盛美股份的实际控制人为 HUI WANG, HUI WANG（王晖）及其儿子 BRIAN WANG、女儿 SOPHIA WANG 分别持有美国 ACMR 部分股权，并通过两个家族信托——David HuiWang & Jing Chen Family Living Trust（生存信托）及 David HuiWang & Jing Chen Irrevocable Trust（不可撤销信托）持有美国 ACMR 部分股权，通过美国 ACMR 间接控股盛美股份。截至 2020 年 12 月 31 日，David HuiWang & Jing Chen Family Living Trust 持有美国 ACMR 合计 206,667 股 A 类普通股，占美国 ACMR A 类普通股比例为 1.22%；David HuiWang & Jing Chen Irrevocable Trust 持有美国 ACMR 60,000 股 A 类普通股，占美国 ACMR A 类普通股比例为 0.36%，持有美国 ACMR 7,334 股 B 类普通股，占美国 ACMR B 类普通股比例为 0.41%。

基于 VISTRA LEGAL (BVI) LIMITED 出具的关于 HONEYCOMB 的法律意见书及 HONEYCOMB 的书面确认，结合上述已上市案例的类似情况，境外家族信托股东 Trustee of the Genesis Trust 可以作为英属维尔京群岛公司 HONEYCOMB 的股东和发行人的间接股东。

2、境外家族信托股东对发行人控股权权属清晰稳定的影响，是否构成本次发行上市的法律障碍

经本所经办律师核查，香港泓博经穿透后的境外家族信托股东对发行人控股权权属清晰稳定不构成重大不利影响，主要原因包括：

（1）境外家族信托非发行人的直接股东，亦不属于发行人间接控股股东泓博控股的直接股东。如上文所述，香港泓博经穿透后的境外家族信托股东系发行人间接控股股东泓博控股的股东 HONEYCOMB 的股东，其无法直接参与发行人或发行人控股股东泓博控股的股东（大）会决策，不会对发行人控股权的权属清晰造成影响。

（2）境外家族信托股东不属于发行人的实际控制人，该家族信托系发行人间接股东泓博控股的外部财务投资人，不参与和干涉发行人或发行人控股股东泓博控股的日常经营活动。

（3）境外家族信托股东系发行人外部投资人 Mingxia Fu 出于家族财富传承和资产管理需要设立的家族信托，委托人为 Mingxia Fu，受益人为 Mingxia Fu 及其配偶和后代，委托人和受益人之间存在近亲属关系，家族信托的结构清晰、稳定，不存在争议或纠纷。

（4）泓博控股的股东 HONEYCOMB 基于长期合作及共同的商业理念，已将所持泓博控股全部股份对应的表决权委托给发行人实际控制人之一 PING CHEN，由 PING CHEN 代 HONEYCOMB 行使对泓博控股的日常决策和会议决议的权力。据此，在表决权委托期间，境外家族信托股东 Trustee of the Genesis Trust 及其下属公司 HONEYCOMB 均不直接行使泓博控股的决策权。

（5）泓博控股的股东 HONEYCOMB 及境外家族信托股东的委托人 Mingxia Fu 均认可 PING CHEN 对泓博控股和发行人的实际控制，不存在关于泓博控股和发行人的股权纠纷。

根据《创业板首次公开发行股票注册管理办法（试行）》，发行人在创业板上市的发行条件之一为控制权稳定，控股股东和受控股股东、实际控制人支配的股东所持发行人的股份权属清晰，且不存在导致控制权可能变更的重大权属纠纷。基于上述境外家族信托股东间接持有发行人股权的实际情况，境外家族信托股东对发行人控股权权属清晰稳定未造成重大不利影响，不会构成本次发行上市的法律障碍，发行人符合《创业板首次公开发行股票注册管理办法（试行）》的上述发行条件。

（三）按照《监管规则适用指引——发行类第 2 号》规定，对股东情况进行补充核查，并提交专项说明。

本所已按照《监管规则适用指引——发行类第2号》规定对股东情况进行补充核查，并将提交《北京市嘉源律师事务所关于上海泓博智源医药股份有限公司是否存在证监会系统离职人员入股行为的专项核查意见》。

（四） 核查程序

针对上述事项，本所的核查过程及核查程序如下：

- 1、 审阅境外律师针对香港泓博、泓博国际、泓博控股出具的境外法律意见书及境外公司的登记注册文件，核实前述境外主体设立及存续的情况及合法性。
- 2、 向发行人及实际控制人之一 PING CHEN 访谈了解控股股东香港泓博设置多层股权架构，且其直接间接股东注册于英属维京群岛和开曼群岛的原因及背景，核实持股的真实性，是否存在争议纠纷。
- 3、 取得发行人关于设置多层股权架构的原因、合法性及合理性的说明。
- 4、 查验控股股东香港泓博最终持股股东的境外身份证明，核实其是否为中国籍自然人。
- 5、 对香港泓博最终持股股东进行访谈或书面确认，核实香港泓博、泓博国际、泓博控股的历史股权变动情况，了解香港泓博境外股权架构的搭建过程。
- 6、 查阅发行人报告期内的董事会、股东大会、监事会会议文件，查验发行人公司治理架构情况及内控制度建设情况。
- 7、 查阅发行人董事会审议通过的内部控制评价报告及立信针对发行人出具的内部控制鉴证报告。
- 8、 查阅境外律师针对 HONEYCOMB 出具的境外法律意见书及 HONEYCOMB 的登记注册文件、HONEYCOMB 的董事出具的声明及调查问卷，核实境外家族信托股东持有发行人股份的情况。
- 9、 核查 A 股上市公司或已过会 A 股上市发行人的股权架构中涉及境外家族信托的案例，分析该等案例与发行人境外家族信托股东持股的异同。
- 10、 结合发行人境外家族信托股东持股的实际情况，分析境外家族信托股东对发行人控股权权属清晰稳定的影响。

（五）核查结论

经核查，本所认为：

1、 控股股东香港泓博设置多层股权架构，且其直接间接股东注册于英属维尔京群岛和开曼群岛的理由较为充分，具备合法性及合理性。香港泓博穿透后的最终持股股东中，Mingxia Fu 及其近亲属通过境外家族信托计划间接持有泓博控股的股权，其他最终持股股东分别以自身名义持有对应公司的股权，持股具备真实性。

2、 发行人已建立较为完备的公司治理制度和运行有效的内控制度，发行人控股股东的境外股权架构未对发行人的公司治理和内控有效性产生重大不利影响。

3、 结合已上市或已过会案例的类似情况，境外家族信托股东 Trustee of the Genesis Trust 可以作为英属维尔京群岛公司 HONEYCOMB 的股东和发行人的间接股东。

4、 香港泓博经穿透后的境外家族信托股东对发行人控股权权属清晰稳定未造成重大不利影响，不会构成本次发行上市的法律障碍。

5、 本所已按照《监管规则适用指引——发行类第 2 号》规定对股东情况进行补充核查，并将提交专项说明。发行人直接或间接持有 0.01%以上股份（对应直接或间接持有发行人 5,762 股以上股票）股东中不存在《第 2 号指引》所规定的证监会系统离职人员，发行人不存在证监会系统离职人员入股发行人的媒体质疑。

本补充法律意见书正本一式三份。

特此致书！

（本页无正文，系《北京市嘉源律师事务所关于上海泓博智源医药股份有限公司首次公开发行股票并在创业板上市之补充法律意见书（二）》的签署页）



负责人：颜羽

经办律师：傅扬远

陈强

2021年7月24日