

中信证券股份有限公司  
关于  
益方生物科技（上海）股份有限公司  
首次公开发行股票并在科创板上市之  
上市保荐书



广东省深圳市福田区中心三路8号卓越时代广场（二期）北座

二零二二年三月

## 目 录

一、发行人基本情况 .....	3
二、本次发行情况 .....	32
三、保荐代表人、项目协办人及其它项目组成员情况 .....	33
四、保荐人与发行人的关联关系、保荐人及其保荐代表人是否存在可能影响公正履行保荐职责情形的说明 .....	35
五、保荐机构按照有关规定应当承诺的事项 .....	36
六、保荐人对发行人是否就本次证券发行上市履行相关决策程序的说明 .....	37
七、保荐人对发行人是否符合科创板定位的专业判断 .....	38
八、保荐人对公司是否符合上市条件的说明 .....	41
九、对公司持续督导期间的工作安排 .....	42
十、保荐机构认为应当说明的其他事项 .....	43
十一、保荐机构对本次股票上市的推荐结论 .....	43

## 声 明

中信证券股份有限公司（以下简称“中信证券”、“保荐人”、“本保荐人”、“保荐机构”或“本保荐机构”）及其保荐代表人已根据《中华人民共和国公司法》《中华人民共和国证券法》等法律法规和中国证监会及上海证券交易所的有关规定，诚实守信，勤勉尽责，严格按照依法制定的业务规则和行业自律规范出具上市保荐书，并保证所出具文件真实、准确、完整。

本文件所有简称释义，如无特别说明，均与招股说明书一致。

## 一、发行人基本情况

### （一）发行人基本情况概览

公司名称：益方生物科技（上海）股份有限公司

英文名称：InventisBio Co., Ltd.

注册资本：460,000,000 元

法定代表人：王耀林（Yaolin Wang）

成立日期：2013 年 1 月 11 日成立，2020 年 12 月 9 日整体变更为股份公司

营业期限：2013 年 1 月 11 日至无固定期限

注册地址：中国（上海）自由贸易试验区李冰路 67 弄 4 号 210 室

邮政编码：201203

联系电话：021-50778527

传真号码：021-50663662

互联网网址：<https://www.inventisbio.com/>

电子信箱：[ir@inventisbio.com](mailto:ir@inventisbio.com)

公司证券部负责信息披露和投资者关系管理事务，负责人及联系电话为董事会秘书江岳恒（Yueheng Jiang），021-50778527。

### （二）主营业务

发行人是一家立足中国具有全球视野的创新型药物研发企业，聚焦于肿瘤、代谢疾病等重大疾病领域。发行人以解决尚未满足的临床需求为理念，致力于研制出具有自主知识产权、中国创造并面向全球的创新药物，持之以恒地为患者提供更加安全、有效、可负担的治疗方案。

发行人由王耀林（Yaolin Wang）等多位海归博士联合创办，核心研发团队平均拥有超过 20 年跨国制药公司主持新药研发和团队管理的丰富经验。发行人凭借对疾病作用机理的深入研究和理解，选择具有潜力的药物靶点，从化合物与靶点的结合构象出发设计药物，在对疾病实现精准治疗的同时，确保优异的人体

安全性。基于出众和丰富的药品开发实力和经验，发行人自主研发了一系列具有专利保护的创新型靶向药物，覆盖非小细胞肺癌、乳腺癌、结直肠癌等肿瘤，以及高尿酸血症及痛风等代谢疾病。

发行人具备优秀的研发能力，目前的核心产品管线均为自主研发并拥有全球知识产权，已与贝达药业、辉瑞公司、默沙东公司等国内外知名医药企业实现业务合作。截至本上市保荐书签署日，发行人产品管线有 3 个处于临床试验阶段的核心产品和 5 个临床前在研项目，3 个核心产品均已获准开展 II 期或 III 期临床试验，研发进度均位居全球或中国前列。此外，发行人另拥有 1 个已对外授权产品，预计获批上市后可以为公司带来收益。

发行人针对治疗高尿酸血症及痛风的靶向药，尿酸盐转运体 1（URAT1）抑制剂 D-0120 已在中国和美国进行了多个临床试验，中国临床试验已进入临床 II 期；发行人针对治疗乳腺癌的靶向药，口服选择性雌激素受体降解剂（SERD）D-0502 正在中国和美国同步开展国际多中心临床试验，并已于 2021 年 10 月获得 CDE 同意开展注册性 III 期临床试验；发行人针对治疗非小细胞肺癌、结直肠癌等其他多种癌症的靶向药，KRAS G12C 抑制剂 D-1553 是国内首个自主研发并进入临床试验阶段的 KRAS G12C 抑制剂，已经在美国、澳大利亚、中国、韩国、中国台湾等国家及地区启动了国际多中心 I/II 期临床试验，并已于 2021 年 11 月进入临床 II 期试验阶段。同时，发行人依托独立的自主研发体系持续开发包括针对激酶、肿瘤驱动基因、肿瘤免疫、合成致死通路等一系列临床候选化合物，临床前研究管线布局丰富。

已对外授权产品方面，针对治疗非小细胞肺癌的靶向药，第三代 EGFR 抑制剂 BPI-D0316（甲磺酸贝福替尼）为发行人获准开展 II 期临床试验后对外授权的产品，预计获批上市后可以为公司带来收益。BPI-D0316 产品已完成了二线治疗的 II 期注册临床试验，新药上市申请（NDA）已于 2021 年 3 月获得国家药品监督管理局（NMPA）受理，目前在国家药品监督管理局药品审评中心（CDE）审评中，预计 2022 年获得上市批准；BPI-D0316 一线治疗的 II/III 期注册临床试验已完成患者入组，临床试验尚在进行之中。

发行人通过创新研发为患者提供安全、有效、可负担的优质药物，以解决尚未满足的临床需求。未来三年，发行人将继续围绕战略规划，加速产品产业化和

市场化的进程，包括开展至少一项符合中国、美国等国家或地区要求的注册临床试验，推进更多临床前候选化合物进入全球临床试验，持续丰富公司产品管线。

### （三）核心技术

发行人的核心竞争力在于创新药物的研发能力，发行人依托自主研发体系和经验丰富的研发团队，能够在药物靶点精准筛选、药物分子设计、药理及转化医学、化学合成工艺及制剂开发和临床方案设计及开发等方面提升公司在研产品的成功率并且缩短药品研发周期。截至本上市保荐书签署日，发行人的核心产品的临床开发进度均位居全球或中国前列。

#### 1、靶点精准筛选

发行人针对已经科学验证的药物靶点，建立了多方位的评估筛选平台来选择成药性较高的研发项目，并在项目立项阶段充分考虑未来产品的市场及临床价值、竞争优势、成药概率以及化合物专利创造性等因素。公司核心产品均为临床急需，药物靶点成熟但开发难度大的项目。

#### 2、药物分子设计

发行人通过研发团队资深的跨国公司药物设计经验、计算机辅助药物设计的平台、独特的高通量药物设计和筛选平台、自有的药代动力学和早期毒理学评估平台，提升了公司在药物分子设计时先导化合物的成功率，进而减少了研发成本，缩短了研发周期。发行人建立了强大的创新药竞争优势和独特、高效的研发设计平台。

(1) 发行人核心研发团队平均拥有超过 20 年跨国制药公司主持新药研发和团队管理的丰富经验，包括多项临床前化合物的推进、临床产品和上市产品的开发，项目涵括肿瘤、心血管、炎症、代谢、神经系统和感染性疾病等领域。核心研发团队凭借着丰富的药物研发设计经验和广泛的知识储备助力公司快速启动进行立项、临床前研究及临床试验的各项流程，目前公司核心产品临床开发进度均位居全球或中国前列。

(2) 发行人已建立计算机辅助药物设计的平台，涵盖蛋白与小分子的共晶、蛋白质结构嵌入式模拟、三维形状匹配和二维配体吻合设计等领域。公司计算机辅助药物设计的平台一方面在理化特性设计方面拥有最新的量子力学、分子动力

学和水分子地图等独特技术；另一方面利用自由能摄动技术精准预测化合物的药效，从而提高化合物的成药性。

（3）发行人已建立了高效的高通量筛选（HTS）平台。发行人不仅拥有高通量筛选和虚拟筛选技术，而且能熟练运用 DNA 编码化合物库、高通量定量合成、以及晚期官能团化等最新技术。这个平台极大地提高了发行人的独特和高价值的化合物筛选能力。

（4）发行人已建立起自有的药代动力学和早期毒理学评估平台。药代动力学评估平台通过定量研究药物在生物体内的过程（吸收、分布、代谢和排泄），并运用数学原理和方法阐述药物在机体内的动态规律，判断药物在体内浓度的动态变化。发行人不仅积累了大批化合物的药代动力学数据，而且利用人工智能平台，例如分子手印的大数据分析，对化合物的药代动力学进行预测，从而协助化合物的筛选工作。早期毒理评估平台通过评价包括全身毒性、遗传毒性、生殖/发育毒性和其他组织病理学发现，为企业研发的创新药物提供安全性评估。同时，发行人拥有独特的人体有效剂量预测和药物毒性评估系统以帮助快速并高效地筛选临床候选化合物。

### 3、药理药效及转化医学

发行人已建立自有的药理药效平台，包括临床前的药理药效评估，以及从药理药效及生物标记物的实验到临床的转化，从临床结果再指导临床前药理药效及生物标记物的研究。通过各种生物技术方法将临床前研究成果转化为临床应用，同时通过临床试验的观察结果与数据分析帮助和指导生物标记物的进一步开发，更好的认识疾病、进行更优化的实验设计来促进基础研究和未来临床开发，从而实现整体新药研发水平的提高，帮助患者解决健康问题。

### 4、化学合成工艺及制剂开发

候选临床化合物的合成工艺以及制剂开发在药物研发过程中起着非常重要的作用。化学合成工艺直接影响候选药物生产成本及产品的质量，制剂开发则会影响药物在人体中的药代、药效和安全性，两者直接影响新药开发的整体进度。发行人的化学合成工艺和制剂开发团队由一批有着多年跨国药企经验的资深科学家组成，凭借对产品规格和质量要求的深入理解，设计出最佳的合成路线，减

少开支和缩短进程，开发最优的制剂实现充分的药物暴露量，从而保障优异的药效。因此，发行人的化学合成工艺和制剂开发团队极大的保证了项目的质量和推进速度，帮助发行人的新药开发进度位居全球或中国前列。

## 5、临床方案设计及开发

发行人拥有一支具备丰富临床经验和专业技能的全球临床团队，搭建了高效的临床设计和开发平台，具备在中国、美国、澳大利亚、韩国、中国台湾等地的国际多中心临床开发能力。临床团队根据在研药物的作用机理和分子特性，疾病的流行病学特点、临床诊疗情况和患者需求，借鉴同类靶标或同类适应症的临床数据，特异性地针对受试患者制定临床方案，合理地选择入排标准与试验终点，借助第三方机构的力量，高质量地完成患者招募并推进临床试验，实现了较高的临床开发效率。

### （四）研发水平

发行人的研发负责人员均在医药相关领域工作多年，对于药物的研发具备相应的行业经验和专业知识。截至**2021年12月31日**，发行人研发人员共**140**名，占比**90.32%**，其中**20**人拥有博士学位、**48**人拥有硕士学位。发行人核心技术人员均具有专业的医药学术背景，并具有主导或参与新药成功上市的经验。

发行人具有较强的科研实力，通过充分应用自身的核心技术，加快主要产品的进程。截至本上市保荐书签署日，发行人通过其内部团队或与外部合作已发表的主要论文/会议文章如下：

序号	期刊/会议名称	论文/会议文章名称	发表年度	与发行人主营业务的关系
1	AACR	D-0502的药理和药代/药效研究：一个具有口服生物利用性SERD，能够在ER阳性乳腺癌细胞系和异种移植模型中有效抗肿瘤	2018	发行人主要产品D-0502相关科学研究
2	SABCS	晚期或转移性ER阳性和HER2阴性乳腺癌女性中D-0502单药和D-0502联合哌柏西利的I期研究	2019	发行人主要产品D-0502临床数据
3	EULAR	D-0120的I期研究，一种新型URAT1抑制剂在高尿酸血症和痛风的临床开发	2020	发行人主要产品D-0120临床数据
4	SABCS	D-0502，一个具有口服生物利用性SERD，用于晚期或转移性HR阳性和HER2阴性乳腺癌的I期研究	2020	发行人主要产品D-0502临床数据
5	AACR	D-1553，一种新型的选择性KRas-G12C抑制剂，在多种肿瘤细胞系和异种移植模型中均具有有效的抗肿瘤活性	2021	发行人主要产品D-1553相关科学研究



序号	期刊/会议名称	论文/会议文章名称	发表年度	与发行人主营业务的关系
6	AACR	在具有KRas G12C突变的多种异种移植肿瘤模型中，D-1553作为单一药物或者与靶向治疗剂联合使用，都具有强大的体内抗肿瘤活性	2021	发行人主要产品D-1553相关科学研究

注：1) AACR 为 American Association for Cancer Research，即美国癌症研究协会；  
2) SABCS 为 San Antonio Breast Cancer Symposium，即圣安东尼奥乳腺癌大会；  
3) EULAR 为 European Alliance of Associations for Rheumatology，即欧洲风湿病学大会。

报告期内，发行人研发投入情况如下：

单位：万元

项目	2021 年	2020 年度	2019 年度
研发投入	31,503.73	100,791.97	13,259.28
营业收入	-	-	5,530
占营业收入比例	-	-	239.77%

注：发行人主要产品均处于在研状态，尚未形成销售收入，研发投入占营业收入比例不具有参考性。

## （五）主要经营和财务数据及财务指标

### 1、主要经营情况

发行人是一家立足中国具有全球视野的创新型药物研发企业，聚焦于肿瘤、代谢疾病等重大疾病领域。发行人以解决尚未满足的临床需求为理念，致力于研制出具有自主知识产权、中国创造并面向全球的创新药物，持之以恒地为患者提供更加安全、有效、可负担的治疗方案。

发行人由王耀林（Yaolin Wang）等多位海归博士联合创办，核心研发团队平均拥有超过 20 年跨国制药公司主持新药研发和团队管理的丰富经验。发行人凭借对疾病作用机理的深入研究和理解，选择具有潜力的药物靶点，从化合物与靶点的结合构象出发设计药物，在对疾病实现精准治疗的同时，确保优异的人体安全性。基于出众和丰富的药品开发实力和经验，发行人自主研发了一系列具有专利保护的创新型靶向药物，覆盖非小细胞肺癌、乳腺癌、结直肠癌等实体瘤，以及高尿酸血症及痛风等代谢疾病。

发行人具备优秀的研发能力，目前的核心产品管线均为自主研发并拥有全球知识产权，已与贝达药业、辉瑞公司、默沙东公司等国内外知名医药企业实现业务合作。截至本上市保荐书签署日，发行人产品管线有 3 个处于临床试验阶段的核心产品和 5 个临床前在研项目，3 个核心产品均已获准开展 II 期或 III 期临床

试验，研发进度均位居全球或中国前列。此外，发行人另拥有 1 个已对外授权产品，预计获批上市后可以为公司带来收益。

截至本上市保荐书签署日，发行人针对治疗高尿酸血症及痛风的靶向药，尿酸盐转运体 1（URAT1）抑制剂 D-0120 已在中国和美国进行了多个临床试验，中国临床试验已进入临床 II 期；发行人针对治疗乳腺癌的靶向药，口服选择性雌激素受体降解剂（SERD）D-0502 正在中国和美国同步开展国际多中心临床试验，并已于 2021 年 10 月获得 CDE 同意开展注册性 III 期临床试验；发行人针对治疗非小细胞肺癌、结直肠癌等其他多种癌症的靶向药，KRAS G12C 抑制剂 D-1553 是国内首个自主研发并进入临床试验阶段的 KRAS G12C 抑制剂，已经在美国、澳大利亚、中国、韩国、中国台湾等国家及地区启动了国际多中心 I/II 期临床试验，并已于 2021 年 11 月进入临床 II 期试验阶段。同时，发行人依托独立的自主研发体系持续开发包括针对激酶、肿瘤驱动基因、肿瘤免疫、合成致死通路等一系列临床候选化合物，临床前研究管线布局丰富。

已对外授权产品方面，针对治疗非小细胞肺癌的靶向药，第三代 EGFR 抑制剂 BPI-D0316（甲磺酸贝福替尼）为发行人获准开展 II 期临床试验后对外授权的产品，预计获批上市后可以为公司带来收益。BPI-D0316 产品已完成了二线治疗的 II 期注册临床试验，新药上市申请（NDA）已于 2021 年 3 月获得国家药品监督管理局（NMPA）受理，目前在国家药品监督管理局药品审评中心（CDE）审评中，预计 2022 年获得上市批准；BPI-D0316 一线治疗的 II/III 期注册临床试验已完成患者入组，临床试验尚在进行之中。

发行人通过创新研发为患者提供安全、有效、可负担的优质药物，以解决尚未满足的临床需求。未来三年，发行人将继续围绕战略规划，加速产品产业化和市场化的进程，包括开展至少一项符合中国、美国等国家或地区要求的注册临床试验，推进更多临床前候选化合物进入全球临床试验，持续丰富公司产品管线。

## 2、主要财务数据及财务指标

根据经审计财务报告，发行人报告期内的主要财务数据及财务指标如下：

项目	2021.12.31	2020.12.31	2019.12.31
资产总额（万元）	80,002.72	105,697.61	5,466.34

项目	2021.12.31	2020.12.31	2019.12.31
归属于母公司所有者权益（万元）	68,502.97	101,028.72	-193.68
资产负债率（母公司）	9.48%	3.14%	66.28%
资产负债率（合并）	14.37%	4.42%	103.54%
项目	2021 年度	2020 年度	2019 年度
营业收入（万元）	-	-	5,530.00
净亏损（万元）	-35,791.15	-105,344.88	-9,498.59
归属于母公司所有者的净亏损（万元）	-35,791.15	-105,344.88	-9,498.59
扣除非经常性损益后归属于母公司所有者的净亏损（万元）	-36,276.49	-21,183.80	-942.63
基本每股收益（元）	-0.78	-2.29	不适用
稀释每股收益（元）	-0.78	-2.29	不适用
加权平均净资产收益率	-42.22%	-505.15%	242.49%
经营活动产生的现金流量净额（万元）	-25,206.60	-19,722.49	-2,154.00
现金分红（万元）	-	-	-
研发投入占营业收入比例	-	-	239.77%

注：发行人主要产品均处于研发阶段，尚未形成销售收入，研发投入占营业收入比例不具有参考性。

## （六）发行人存在的主要风险

### 1、技术风险

#### （1）新药研发相关风险

##### 1) 核心产品研发不确定性风险

###### ① 发行人核心产品管线数量较少且尚处于早期研发阶段

发行人是一家创新药研发企业，聚焦于肿瘤、代谢疾病等重大疾病领域创新药物的研发。截至本上市保荐书签署日，发行人有 3 个核心产品处于临床试验阶段且仅完成 I 期或 IIa 期临床试验，核心产品数量较少且尚处于早期研发阶段，若公司的核心产品未能获取良好的临床数据、临床开发速度落后、无法获得监管部门批准或上市后营销不及预期，均会对发行人未来的盈利能力造成重大不利影响。

###### ② 发行人核心产品研发进展和结果存在不确定性风险

###### i. D-0120 的研发进展和结果的存在不确定性风险

截至本上市保荐书签署日，D-0120 产品在国内开展的 IIa 期临床试验，进展顺利，所有受试者已经入组完毕，数据锁库已完成。尽管 D-0120 在早期临床试验研究阶段已初步验证了药物的安全性并获得部分有效性数据，但是痛风药物的研发普遍存在不同程度的安全性风险，与 D-0120 相同靶点的已上市药物暴露出众多安全性问题，如苯溴马隆在欧洲因其有引起爆发性肝坏死的案例而被退市、FDA 黑框警告使用雷西纳德会增加肾衰竭的风险，已于 2019 年 2 月在美国停止销售。发行人无法预测 D-0120 在后期临床试验的进展结果，且在后期临床试验进展过程中可能存在多种不可预见事件从而推迟临床进度并妨碍在研产品获得监管批准，进而对 D-0120 的研发及获批上市造成不利影响，故 D-0120 的研发进展和结果存在较大不确定性风险。

#### ii. D-0502 研发进展和结果的存在不确定性风险

发行人已获得 CDE 同意开展 D-0502 的注册性 III 期临床试验，目前试验在积极筹备阶段，拟于 2022 年上半年启动患者入组。尽管 D-0502 在早期临床研究中初步验证了药物的安全性并获得部分有效性数据，但是目前市场尚未有任何一款口服 SERD 靶向药物获批上市，发行人无法预测本产品在后后期临床试验的结果，且在后期临床试验进展过程中可能存在多种不可预见事件从而推迟临床进度并妨碍在研产品获得监管批准，进而对 D-0502 产品的研发及获批上市造成不利影响，故 D-0502 的研发进展和结果存在较大不确定性风险。

#### iii. D-1553 研发进展和结果的存在不确定性风险

D-1553 的国际多中心临床试验已进入 II 期临床试验，目前试验进展顺利，已有受试者开始入组。尽管 D-1553 在临床 I 期研究阶段初步验证了药物的安全性并获得部分有效性数据，目前在全球范围内的 KRAS-G12C 创新药物仅有安进的 Sotorasib（AMG510）于 2021 年 5 月获美国 FDA 有条件批准使用上市，但是发行人无法预测本产品在后后期临床试验的结果，且在后期临床试验进展过程中可能存在多种不可预见事件从而推迟临床进度并妨碍在研产品获得监管批准，进而对 D-1553 产品的研发及获批上市造成不利影响，故 D-1553 的研发进展和结果存在较大不确定性风险。

#### ③D-0120 及 D-0502 产品 III 期头对头临床试验的不确定性风险

头对头临床试验是以临床上已使用的治疗药物或治疗方法为对照的临床试验。D-0120 预计将在 III 期临床试验中选择现有标准治疗药物方案与之进行头对头比较。D-0502 的国内 III 期注册性临床试验亦选择现有标准治疗药物与之进行头对头比较。由于该类试验不仅需要考察药物的有效性与安全性，更重要的是观察比较两组试验药物的“临床获益的大小”。临床获益差别的评估深受样本量大小、人群分布情况、患者生活习惯和辅助治疗等因素的影响，存在不确定性风险。因此 D-0120 及 D-0502 产品的 III 期头对头临床试验可能无法获得阳性的比较结果。

## **2) 发行人核心产品提交上市申请仍需一定时间，且上市获批存在不确定性**

截至本上市保荐书签署日，发行人核心产品 D-0120、D-0502、D-1553 已获准开展临床 II 期或 III 期试验。由于注册性临床试验所需的受试者数量较多、患者招募、随访、数据统计等工作量较大、试验时间周期较长，发行人距离提交新药上市申请仍需一定时间，且上市前仍需取得监管机构的批准。如发行人在研药品的后续临床试验和获批时间较发行人预期有较大延迟、在研药品无法获得新药上市批准或该等批准包含重大限制，则将对发行人的业务经营造成重大不利影响。

## **3) 无法成功筛选新候选化合物和适应症的风险**

创新驱动型医药企业未来的可持续发展有赖于发行人能否成功识别用于治疗目标适应症的潜在候选化合物，上述化合物及适应症的筛选环节具有不确定性。发行人无法保证其研发流程能够成功识别及筛选具有临床价值的化合物或适应症，筛选出的潜在的化合物也可能因产生严重毒副作用或者未达治疗预期等而失去后续开发潜力。若发行人将过多的技术、财力和人力资源投入上述无后续开发潜力的化合物或适应症，可能会对发行人的研发管线布局及财务状况造成不利影响。

## **4) 第三方委托研发风险**

新药研发涉及的工作量较大、技术难度较高，发行人将部分非核心业务委托第三方服务机构合作完成。虽然发行人在筛选第三方机构时有较高的准入要求，且在委托研发合同中对第三方机构的权利义务有明确的约定，但发行人并不完全控制该等第三方机构的工作。若该等第三方机构出现合同履行未达预期或未能遵

守监管规定等情形，发行人获得的临床前及临床数据在进度或质量上将受到不利影响，可能导致临床前研究或临床试验延长、延迟或终止，从而影响发行人药物研发项目的整体时间表。

## **(2) 技术升级及产品迭代风险**

发行人是一家专注于肿瘤治疗及代谢疾病领域的创新药企业。创新药的开发受到快速及重大的技术变革的影响。发行人面临来自全球主要医药公司及生物科技公司的竞争，部分竞争对手有可能开发出在疗效和安全性方面显著优于现有上市药品的创新药物。若前述药物在较短周期内获批上市，实现药品迭代，将对现有上市药品或其他在研药品造成重大冲击。若发行人在研药品相关领域出现突破性进展，或发行人药物治疗领域内诞生更具竞争优势的创新药物，发行人在研产品可能面临被市场淘汰、失去商业价值的风险，从而对发行人的持续盈利能力产生重大不利影响。

发行人主要产品短期内不存在被其他疗法替代的风险。尽管如此，虽然尚未有已知的疗法对发行人主要产品产生较强竞争，但如果短期内出现其他未预知的重大技术突破，不排除存在发行人产品被替代的风险；另外，长期来看，随着技术进步，不排除市场上出现更好的产品或疗法使得发行人产品或疗法被替代的风险。

## **(3) 核心技术人员流失的风险**

创新驱动型医药企业的核心竞争力在于新产品的研发创新能力。发行人所属的创新驱动型医药企业高度依赖核心技术研发能力和技术水平，与其他医药企业在争取科研技术人才方面存在激烈竞争。发行人高度重视核心技术人员发掘及培养，通过内部培养形成了王耀林(Yaolin Wang)、江岳恒(Yueheng Jiang)、代星(Xing Dai)、张灵(Ling Zhang)等人组成的核心技术团队。但随着新药研发行业优秀技术人才的争夺日趋激烈，如未来发行人核心技术人员大量流失，将对发行人现有研发项目进展和未来药物研发开拓产生风险。

#### **（4）如临床试验患者招募出现困难，临床开发活动可能因此出现延迟的风险**

发行人临床试验能否及时完成，取决于发行人能否招募足够数量且直至临床试验结束一直接受试验的患者。发行人未来可能会存在临床试验患者招募方面的困难，其原因包括：患者人数规模、性质以及方案中定义的患者合格标准、来自其他公司的竞争、自然灾害或公共卫生流行病（例如新冠肺炎疫情）等。发行人的临床试验可能与竞争对手在与发行人候选药物相同的治疗领域的候选药物的临床试验构成竞争，而该竞争将减少发行人招募患者的数量及类型，原因在于部分本会选择参加发行人试验的患者可能参加竞争对手开展的试验。由于合格临床研究人员及临床试验地点的数量有限，如发行人与部分竞争对手使用相同的临床试验地点进行临床试验，发行人在这些临床试验地区可招募的患者数量将不断减少。即使发行人能招募足够数量的患者，患者招募的延迟将可能导致成本增加，或可能影响计划的时间或结果，进而延迟或阻止该等试验的完成，并对发行人推动候选药物开发产生不利影响。

#### **（5）药物及候选药物可能发生不良事件的风险**

发行人的药物及候选药物导致的不良事件可能导致发行人或监管机构中断、延迟或暂停临床试验，并可能导致更严格的说明书标签要求，或可能导致国家药监局、美国 FDA 或其他同类监管机构延迟或拒绝作出批准，或限制或撤回已作出的批准。如果药物获批后的后续临床试验或患者用药过程中显示不良事件的严重程度或发生率较高且不可接受，发行人的临床试验可能会被暂停或终止，而上述监管机构可能要求发行人停止候选药物的进一步开发，或拒绝作出批准，或于批准后要求发行人停止商业化，从而对发行人的持续盈利能力产生重大不利影响。

#### **（6）知识产权风险**

##### **1) 知识产权受到侵害的风险**

发行人主营业务属于创新药物研发领域，其知识产权保护涉及多方面。若发行人无法为在研药品取得及维持知识产权保护，或所取得的知识产权保护范围不够广泛，第三方可能通过不侵权的方式开发与发行人相似或相同的产品及技术并直接与发行人竞争，从而对发行人产品成功实现商业化的能力造成不利影响。

此外，如果候选药物的专利权到期，第三方公司可能通过公开渠道获得相关数据，开发与发行人产品存在直接竞争的产品，从而影响发行人产品和技术的商业化以及发行人的盈利能力。

## 2) 侵犯第三方知识产权的风险

创新驱动型医药企业较易涉及专利及其他知识产权方面的诉讼、索赔等法律程序，发行人在研药品的领域可能存在发行人目前并不知悉的第三方专利或专利申请。随着第三方专利申请或专利保护的动态变化，以及发行人主营业务相关细分领域对新药发明专利保护的不断强化，发行人正在开发或未来拟开发的候选药物仍可能存在被指控侵犯第三方专利权的风险，可能面临知识产权侵权索赔、申诉或其他潜在的法律纠纷，从而可能导致发行人支付损害赔偿或对进一步研发、生产或销售候选药物造成不利影响。

## 3) 尚未了结诉讼的风险

截至本上市保荐书签署日，发行人存在一起专利申请权纠纷案和一起商业秘密纠纷案，相关诉讼的具体情况详见招股说明书“第十一节 其他重要事项”之“三、重大诉讼、仲裁或其他事项”之“（一）发行人重大诉讼或仲裁事项”的相关内容。上述诉讼所涉及的争议专利申请与发行人已对外授权产品 BPI-D0316 的专利申请的权利要求保护范围不同，因此 BPI-D0316 并不落入涉案专利申请的权利要求保护范围，相关诉讼不会对发行人产生重大不利影响。

相关专利和商业秘密纠纷对发行人经营产生的潜在风险具体分析如下：

### ①上海倍而达专利申请权纠纷

在上海倍而达专利申请权纠纷中，上海倍而达诉称发行人和贝达药业以非法手段不正当地获得其技术，并擅自就相关技术向国家知识产权局提交了申请号为 201910491253.6、发明名称为“嘧啶或吡啶类化合物、其制备方法和医药用途”的发明专利申请（简称“涉案专利申请”），要求确认涉案专利申请及后续获得授权后的发明专利归其所有，并要求发行人和贝达药业配合办理专利申请权或专利权权属变更手续。



根据发行人聘请的境内诉讼律师君合律师事务所上海分所出具的情况说明，上海倍而达的主张缺乏事实基础，涉案专利申请被认定归为上海倍而达所有的可能性较小。

尽管如此，若前述诉讼案件审理结果不及预期，一方面可能对公司声誉和品牌造成不利影响；另一方面上海倍而达可能将完成涉案专利申请，假设其基于涉案专利申请的在研产品 BPI-7711（第三代 EGFR 抑制剂竞品之一）最终获批上市，将直接与发行人已对外授权产品 BPI-D0316 形成竞争，存在可能导致 BPI-D0316 的市场份额减少，使得发行人来源于该对外授权产品的收益下降的潜在风险。

## ②美国倍而达商业秘密纠纷

在美国倍而达商业秘密纠纷中，美国倍而达请求判令确认发行人及江岳恒盗用其关于 EGFR 抑制剂的商业秘密，停止继续获得、拥有、使用该等商业秘密，并对美国倍而达作出赔偿（包括损失、惩戒性损害赔偿、律师费等维权支出、不当得利等）。

根据 Lerner, David, Littenberg, Krumholz & Mentlik, LLP 出具的境外法律意见书及现有证据显示，发行人及江岳恒早于上海倍而达及美国倍而达自主独立设计并完成涉案技术及涉诉化合物，因此，美国倍而达不可能就盗窃或盗用商业秘密提出可行主张。

尽管如此，若前述诉讼案件审理结果不及预期，一方面可能对公司声誉和品牌造成不利影响；另一方面发行人可能存在对美国倍而达作出赔偿（包括损失、惩戒性损害赔偿、律师费等维权支出、不当得利等）的潜在风险。虽然美国倍而达没有在起诉状中提出上述赔偿的具体金额，亦没有提供任何赔偿金额的计算依据，但是在极端不利情况下，若前述诉讼案件审理结果不及预期，可能导致发行人承担赔偿责任，产生较大金额的经济利益流出，进而对发行人的业务经营造成不利影响。

**③发行人CN201910491253.6发明专利申请、美国倍而达在研产品BPI-7711、发行人已对外授权产品BPI-D0316三者之间的关系**

美国倍而达商业秘密纠纷涉及美国倍而达在研产品 BPI-7711（简称“涉案化合物”）。上海倍而达专利申请权纠纷涉及发行人申请号为 201910491253.6、发明名称为“嘧啶或吡啶类化合物、其制备方法和医药用途”的发明专利申请（简称“涉案专利申请”）。该涉案专利申请为发行人对除 BPI-D0316 化合物外的一系列候选化合物申请的防御性专利，其权利要求覆盖了 BPI-7711 化合物。涉案专利申请、涉案化合物和 BPI-D0316 三者之间的关系如下：

专利号/申请号	申请人/专利权人	专利覆盖的化合物	专利授权情况	是否涉及相关诉讼	专利申请目的
CN201910491253.6（“涉案专利申请”）	发行人、贝达药业	涉案化合物（BPI-7711）	在中国专利局审查中	是	该涉案专利申请为发行人对除 BPI-D0316 化合物外的一系列候选化合物申请的防御性专利，其权利要求覆盖了 BPI-7711，但是并不涉及 BPI-D0316
ZL201510152615.0	发行人、贝达药业	BPI-D0316	已得到中国专利局授权	否	用于保护 BPI-D0316 化合物的专利，是发行人在中美两地保护 BPI-D0316 化合物的授权专利，与美国倍而达和上海倍而达诉讼无关。
US10,179,784 B2	发行人	BPI-D0316	已得到美国专利局授权		

对除核心化合物外的一系列候选化合物申请防御性专利系新药研发企业保护知识产权的惯用策略。涉案化合物（BPI-7711）为发行人基于 EGFR 靶点设计开发的一系列第三代 EGFR 抑制剂化合物中的一个候选化合物，发行人没有选择该涉案化合物进行后续的临床开发。涉案专利申请为发行人用于保护其开发的第三代 EGFR 抑制剂的一项防御性专利。发行人的涉案专利申请已覆盖了美国倍而达在研产品 BPI-7711 化合物，即涉案化合物。美国倍而达的诉讼请求为确认发行人盗用其关于 EGFR 抑制剂（BPI-7711）的商业秘密，而上海倍而达的诉讼请求为确认涉案专利申请归其所有。因此，美国倍而达和上海倍而达纠纷仅涉及发行人一个基于 EGFR 靶点设计开发的非临床化合物及其防御性专利。

BPI-D0316 和涉案化合物均为发行人基于 EGFR 靶点设计开发的候选化合物，BPI-D0316 为发行人选择进行临床开发的化合物，而涉案化合物为发行人一个没有进行后续临床开发的候选化合物。因此，美国倍而达和上海倍而达纠纷均不涉及发行人 BPI-D0316 化合物及其相关专利。

④上述专利申请、BPI-7711 化合物和商业秘密纠纷不会对发行人 BPI-D0316 产品的专利权、发行人后续经营和研发产生重大不利影响

如上文所述，涉案化合物（BPI-7711）仅涉及发行人一个基于 EGFR 靶点设计开发但没有进行临床开发的候选化合物。发行人的 CN201910491253.6 发明专利申请为已覆盖了涉案化合物（BPI-7711）的防御性专利。美国倍而达和上海倍而达纠纷均不涉及发行人 BPI-D0316 化合物和相关专利（ZL201510152615.0；US10,179,784 B2），不会对发行人 BPI-D0316 产品的专利权、发行人后续经营和研发产生重大不利影响。

#### ⑤ 发行人实际控制人的相关承诺

此外，发行人实际控制人已作出承诺：就发行人在本次发行上市前的未决诉讼及相关专利无效宣告等请求，其将积极推动发行人的应诉、专利无效抗辩及相关应对措施；如果发行人在上述诉讼败诉从而严重影响 BPI-D0316 产品的研发、生产与销售或因此对发行人产生重大不利影响，其将承担发行人因 BPI-D0316 产品的研发、生产与销售受到严重影响而遭受的全部损失，确保不会因此给发行人的生产经营造成重大不利影响。

虽然上述两起诉讼均不涉及发行人的主要在研产品，不应影响发行人主要在研产品的上市和销售，亦不应对发行人的生产经营产生重大不利影响。但是发行人仍然可能因为败诉、诉讼长时间无法得到了结或者因诉讼间接导致的声誉损害等情形，而持续受到一定程度的不利影响。

## 2、经营风险

### （1）市场竞争风险

新药的研发和商业化领域竞争激烈，发行人在创新药市场面临多方面的竞争，部分竞争对手可能拥有更雄厚的财务及其他资源，更强的技术实力，更灵活的定价，更高的知名度，更易让市场接受的营销策略以及成功将药物商业化的经验，并可能通过提高其产品品质或降低产品成本以更快适应新技术或客户需求的变化。发行人的 3 个核心产品 D-0120、D-0502 及 D-1553 均面临已申报上市或处于临床阶段的产品的竞争。

此外，由于 D-0120 的同适应症竞品非布司他的专利保护期已届满，且已于 2020 年进入集采目录；D-0502 的同适应症竞品氟维司群的专利保护期已届满，已有多款仿制药产品在国外和国内上市销售，存在潜在的竞品纳入医保目录或集

采目录的可能；目前国内尚未有 KRAS G12C 抑制剂获批，KRAS G12C 突变的实体瘤目前尚无标准治疗方案，D-1553 尚不存在同适应症竞品。因此，发行人上述核心产品存在竞品已纳入集采目录的情形以及未来竞品可能纳入医保目录或集采目录，若发行人核心产品的竞品上市后未及时纳入医保目录或集采目录，则发行人面临核心产品销售价格下降或销量增速不及预期等风险。

#### 1) D-0120 的竞争风险

D-0120 是发行人自主研发的尿酸盐转运体 1 (URAT1) 抑制剂，用于治疗高尿酸血症及痛风，该产品已在中国和美国进行了多个临床试验，中国临床试验已进入临床 II 期。

慢性痛风的主要治疗药物包括 URAT1 抑制剂与黄嘌呤氧化酶抑制剂 (XOI)。在全球范围内获批使用的 URAT1 抑制剂主要有苯溴马隆、丙磺舒、雷西纳德和 Dotinurad，中国已上市的 URAT1 抑制剂为苯溴马隆及丙磺舒，中国已上市的 XOI 为别嘌醇及非布司他。

D-0120 已上市销售的同类竞品拥有先行者优势，可能将加大发行人产品面临的市场竞争难度。同时，多款新型 URAT1 抑制剂在国内外市场处于不同的临床试验阶段，现有竞品和在研竞品的获批上市将会使 D-0120 面临较为激烈的市场竞争环境。

此外，D-0120 的同适应症竞品非布司他的专利保护期已届满，已于 2020 年进入集采目录。因此，尽管 D-0120 作为新型 URAT1 抑制剂可能具备显著的疗效和安全性优势，但是仍然可能会受到同类竞品带量采购的影响，进而对发行人的经营业绩产生不利影响。

若 D-0120 产品的临床进展和审批进度落后于其他竞品，或若产品的销售收入无法达到预期，将会对公司的业务、财务状况、经营业绩及前景产生不利影响。

#### 2) D-0502 的竞争风险

D-0502 是发行人自主研发的口服选择性雌激素受体降解剂 (SERD)，用于治疗雌激素受体 (ER) 阳性、人表皮生长因子受体 2 (HER2) 阴性的乳腺癌。该产品正在中国和美国同步开展国际多中心临床试验，并已于 2021 年 10 月获得 CDE 同意开展注册性 III 期临床试验。

由阿斯利康研发的氟维司群是全球范围内唯一获批上市的 SERD 靶向药，然而其肌肉注射的给药方式和低生物利用度限制了其在临床上的使用。氟维司群的专利保护期现已届满，已有多款仿制药产品在国外和国内上市销售。在口服 SERD 靶向药领域，全球有多款同类创新药物正处于不同临床试验阶段。D-0502 产品获批上市销售后，不仅面临与同类创新药物的直接竞争，未来还将与氟维司群及其仿制药展开竞争。虽然 D-0502 产品采用口服给药，便捷性和依从性更好，但氟维司群及其仿制药拥有先行者优势，可能将加大发行人产品面临的市场竞争难度。

此外，在 ER 阳性乳腺癌治疗领域，尚存在芳香化酶抑制剂（AI）、选择性雌激素受体调节剂（SERM）等成熟治疗方案，若 D-0502 无法在临床疗效和安全性方面体现出显著优势，D-0502 的市场竞争实力将受到大幅影响，进而对公司的业务、财务状况、经营业绩及前景产生不利影响。

### 3) D-1553 的竞争风险

D-1553 是发行人自主研发的一款 KRAS G12C 抑制剂，用于治疗带有 KRAS G12C 突变的非小细胞肺癌、结直肠癌等多种癌症。该产品已经在美国、澳大利亚、中国、韩国、中国台湾等国家及地区启动了国际多中心 I/II 期临床试验，并已于 2021 年 11 月进入临床 II 期试验阶段。

在全球范围内，KRAS G12C 创新药物仅有安进的 Sotorasib（AMG510）于 2021 年 5 月获美国 FDA 有条件批准使用上市。国内尚未有 KRAS G12C 抑制剂获批上市。**发行人的 D-1553 产品是国内首个自主研发并进入临床试验阶段的 KRAS G12C 抑制剂。**

在全球范围而言，已上市销售的同类竞品 Sotorasib（AMG510）拥有先行者优势。同时，多款 KRAS G12C 抑制剂在国内外市场处于不同的临床试验阶段，现有竞品和在研竞品的获批上市将会使 D-1553 面临较为激烈的市场竞争环境。

若 D-1553 产品的临床进展和审批进度落后于其他竞品，或若产品的销售收入无法达到预期，将会对公司的业务、财务状况、经营业绩及前景产生不利影响。

## （2）发行人产品的商业化安排及其他相关风险

### 1) 发行人核心产品尚未上市销售，产品上市后商业化表现存在不确定性

新药研发成功获批后，还需要经历市场拓展与学术推广，才能够更广泛地被医生和患者所接受。截至本上市保荐书签署日，发行人的3个核心产品尚处于临床试验阶段，尚未实现产品上市销售。发行人尚无商业化销售产品的经验，该等拟推向市场的产品仍有可能无法取得医生、患者、其他客户和医疗界其他人士的足够认可，医生、患者可能更倾向于选择其他产品。例如，痛风和高尿酸血症患者可能仍习惯于既有产品或治疗方案，相关产品或治疗方案的价格较低，不愿意尝试发行人的产品；ER 阳性乳腺癌已有多种成熟产品或治疗方案，医生或患者尚不了解发行人产品特点，导致产品销售不达预期等。此外，若核心产品获批上市后在较长时间内未能被纳入医保目录和用药指南，或纳入医保目录和用药指南后又调出，则可能导致产品的销售额增速较缓或出现下降，从而影响产品上市后的商业化表现。

## 2) 发行人尚未建立完善的商业化团队

截至本上市保荐书签署日，发行人核心产品仍处于研发阶段，发行人尚未建立完善的商业化生产和销售团队。未来随着发行人核心产品 D-0120、D-0502、D-1553 的临床试验、上市审批及商业化进程的推进，发行人需要组建更加全面及综合的生产和营销团队以进行产品的商业生产、销售推广等活动。如发行人在生产和营销团队成员的招募、聘用、培训等方面不达预期，则将对公司的商业化能力造成不利影响，从而对公司的业务、财务状况及经营业绩造成不利影响。

## 3) 全球医药市场的差异化监管政策导致发行人产品商业化存在不确定性

截至本上市保荐书签署日，发行人多个主要在研产品已开展了国际多中心临床试验。对于国内市场，产品上市后能否进入《国家医保目录》及进入的时间存在不确定性，在进入医保目录前无法进行医保报销，其实现商业化销售依赖于患者自付费用，该等情形将影响发行人产品的价格竞争力。即使未来产品进入医保目录，医药监管部门亦可能限制销售价格或者报销比例，进而影响发行人的经营业绩和盈利能力；对于国际市场，不同国家或地区针对创新药产品的监管批准、定价及报销的法规差别较大。发行人可能能够在特定国家或地区就新药上市取得监管批准，但上市后仍将面临不同程度的价格管控，导致产品在不同国家或地区的商业化存在不确定性。

4) BPI-D0316 上市不确定性的风险，主要依赖于合作方开展商业化的风险

发行人拥有 1 个处于新药上市申请（NDA）阶段的已对外授权产品，第三代 EGFR 抑制剂 BPI-D0316，用于治疗非小细胞肺癌。发行人自主研发 BPI-0316 至获准开展临床 II 期试验后，授权贝达药业在合作区域（包括中国内地和香港台湾地区）内进行研发和商业化 BPI-D0316。

BPI-D0316 的新药上市申请（NDA）已于 2021 年 3 月获得国家药品监督管理局（NMPA）受理，目前在药品审评中心（CDE）审评中，预计于 2022 年可获得上市批准。但由于新药审评审批存在较大的不确定性，如 BPI-D0316 无法获得新药上市批准，或该等批准包含重大限制，则将对发行人的业务经营造成重大不利影响。如 BPI-D0316 的新药上市进程受到较大程度的延迟，则将对发行人未来的业务及经营业绩造成较大不利影响。

针对 BPI-D0316 产品，发行人主要依赖于合作方贝达药业来开展商业化。在履行合作协议的过程中，可能出现合作方商业化进展不顺利、不及预期等情形，从而导致发行人的收益不及预期的情况。

### （3）医药行业政策相关风险

#### 1) 行业政策变动风险

药品是关系人民群众生命健康和安全的特殊消费品，医药行业受到国家及各级地方药品监督管理部门和卫生部门等监管部门的严格监管。随着国家医疗卫生体制改革的不断深入和社会医疗保障体制的逐步完善，行业政策环境可能面临重大变化。如果发行人不能及时调整经营策略以适应市场规则和监管政策的变化，将难以实现满足市场需求和适应行业政策的目标平衡，从而对发行人的经营产生不利影响。

2021 年 11 月 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》，发行人将根据监管机构的最新要求设置临床方案、进行药学研究。如果发行人不能根据《以临床价值为导向的抗肿瘤药物临床研发指导原则》的要求以临床价值为导向，以患者为核心的研发理念，促进抗肿瘤科学的有序开发；或不能根据《化学药品创新药上市申请前会议药学共性问题相关技术要求》的要求在

起始物料、杂质研究及控制等方面进行持续研究，可能无法满足监管部门的要求，从而对发行人的新药研发进度产生不利影响。

## 2) 药品价格政策调整风险

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的模式。若未来发行人药品参与各省（自治区、直辖市）集中采购，投标未中标或中标价格大幅下降，将可能对发行人的业务、财务状况及经营业绩产生重大不利影响。此外，近年来，受到国家医保价格谈判的推行、带量采购制度等政策和措施的影响，部分药品的终端招标采购价格逐渐下降，各企业竞争日益激烈，发行人未来上市药品可能面临药品降价风险，从而对发行人未来的产品收入构成一定的潜在负面影响。

## 3) 医保目录调整和谈判政策风险

国家医保局 2020 年 7 月发布《基本医疗保险用药管理暂行办法》，明确了医保目录将建立完善动态调整机制，原则上每年调整 1 次；明确了药品的医保准入方式和支付标准，其中独家药品进入谈判环节，非独家药品进入企业准入竞价环节；建立《药品目录》准入与医保药品支付标准衔接机制，其中独家药品通过准入谈判的方式确定支付标准。从过往医保谈判的执行经验来看，2019 年、2020 年及 2021 年医保谈判新增品种平均价格降幅分别为 61%、51% 及 61.7%。

总体而言，医保目录动态调整机制有利于发行人产品上市后尽快通过谈判方式纳入医保，尽管医保新增谈判药品的价格平均降幅较大，但对于大多数新上市的创新药产品而言，在医保支付价格相对合理的情况下，通过谈判降价进入医保，实现“以价换量”，大幅提升产品上市后对患者的可及性，并快速提升产品的市场份额和销售收入，仍是优先选择。如果医保谈判中医保意愿支付价格大幅低于发行人预期，则可能导致发行人未来产品医保谈判失败未能纳入医保，或即使谈判成功但医保支付价格大幅低于发行人预期的情形。上述情形将可能对发行人未来产品上市后的销售收入产生不利影响，进而对发行人经营产生重大不利影响。



此外，若发行人未来产品进入医保后又被调整出医保目录，可能对发行人未来产品的市场份额和销售收入产生较大波动，进而对发行人经营产生重大不利影响。

#### （4）员工及合作方不当行为风险

发行人在未来的业务开展过程中将涉及发行人的员工、CRO 及其他第三方与医疗机构、医生及患者之间的交流互动。若上述主体的不正当行为导致违反中国或其他司法辖区反商业贿赂相关法律，发行人又无法进行有效控制，发行人的声誉可能会受损。此外，发行人可能需要对其员工、经销商或其他第三方所采取的行动承担责任，这可能使发行人面临利益受到损害、被监管机构调查及处罚的风险，从而可能对发行人的业务、财务状况及经营业绩产生不利影响。

#### （5）药品质量控制风险

药品质量直接关系到患者身体健康，其风险控制尤为重要。发行人及第三方 CMO 公司在原料采购、产品生产、存储和运输等过程若出现偶发性或设施设备故障、人为失误等因素，可能使产品发生物理、化学等变化，从而影响产品质量，甚至导致医疗事故的发生。若发生重大的质量安全事故，发行人将面临主管部门的处罚并导致发行人声誉受损，并且可能危及发行人拥有的药品生产质量管理规范体系及相关资质证照。

#### （6）委托第三方生产的风险

截至本上市保荐书签署日，发行人委托第三方 CMO 完成临床及临床前产品原料药及制剂的生产。待在研产品取得新药上市许可后，发行人拟采用 MAH 模式委托有资质的药品生产企业进行相关原料药和制剂的生产。鉴于政府监管部门和社会对药品安全的关注和要求越来越高，发行人委托第三方的药品生产过程和质量管理体系须接受监管机构的持续监督和检查，并确保符合现行的《药品生产质量管理规范》（GMP）要求。由于药品的生产工艺复杂，药品生产进度和药品质量会受较多因素的影响，若 CMO 在采购、产品生产、存储和运输等环节出现管理问题发行人将直接面临药品质量控制风险。因发行人主要产品相对集中，如果这些产品未来发生质量问题，将对发行人生产经营、市场声誉和经营业绩造成重大不利影响。

### **（7）研发技术服务及原材料供应风险**

发行人的业务经营需要大量的研发技术服务（包括临床前、临床阶段等）以及原材料供应。若研发技术服务及原材料的价格大幅上涨，发行人的经营成本将相应上涨。如果在自然灾害或经济环境、市场供求关系等因素发生较大变化的情况下，研发技术服务及原材料供应商不能及时、足额、保质的提供合格的服务或产品，或者供应商经营状况恶化，亦或是与发行人的业务关系发生变化，将影响发行人的正常生产经营活动，发行人的持续盈利能力将会受到不利的影响。

### **（8）新型冠状病毒肺炎疫情对发行人产生的经营风险**

新型冠状病毒肺炎疫情仍在全球范围内蔓延，全球多数国家和地区的经济的发展受到不同程度的影响。各国政府正在通过实施社交隔离、推动新冠疫苗接种等措施积极应对新型冠状病毒肺炎疫情。但若疫情在中国、美国、澳大利亚、韩国、中国台湾等发行人开展临床试验的国家和地区持续蔓延，入组患者的就诊可能会受到一定程度延迟，因此可能对发行人已开展和拟开展的临床试验造成不利影响。

### **（9）发行人寻求或与第三方合作的风险**

发行人已在全球范围内与大型医药企业进行合作，包括贝达药业、辉瑞公司、默沙东公司等。发行人未来可能将进一步寻求与其他医药企业的合作，以补充或加强发行人对在研药品的研发及商业化能力。

在履行合作协议的过程中，可能出现合作方延迟临床试验、未为临床试验提供足够的资金、药品或其他资源、未按照协议约定承担临床试验费用及其他费用、停止临床试验、放弃合作项目、对合作项目产生的知识产权归属存在争议等情况，发行人与合作方之间可能因此产生争议或纠纷，从而导致发行人对该合作研发项目的研究、开发或商业化进度发生延迟甚至终止。

若合作方在合作过程中未能依照保密及知识产权保护相关条款妥善保护发行人知识产权，从而对发行人产品成功实现商业化的能力产生不利影响。

### **（10）境外经营风险**

发行人在美国设有子公司，在美国、澳大利亚及韩国等多个国家及地区开展国际性临床试验，涉及海外经营的情形。由于海外市场区域广阔，各地的法律、

政治经济局势各不相同，发行人经营涉及的法律、政治经济环境将十分复杂。发行人的海外经营成果受政策法规变动、政治经济局势变化、知识产权保护、不正当竞争、消费者保护等多种因素影响，随着业务规模的进一步扩大，发行人涉及的法律环境将会更加复杂。若发行人不能及时应对海外市场环境的变化，会对业务带来一定的风险。

### （11）单一产品依赖风险

发行人已对外授权产品 BPI-D0316 的二线治疗适应症已提交 NDA。除 BPI-D0316 外，公司 3 个核心产品目前均处于临床试验阶段，距离产品提交新药上市申请(NDA)尚需一定时间，发行人短期内依赖于已对外授权产品 BPI-D0316 的相关收益。若发行人核心产品临床开发进展不理想，发行人的持续经营能力将受到单一产品的限制，发行人将面临单一产品依赖的市场风险。

## 3、内控风险

截至 2021 年 12 月 31 日，发行人拥有 155 名员工。随着发行人资产规模、经营规模、在研项目数量的不断增大，发行人需要增加大量的研发、管理等员工，同时对研发、财务、人力、合规等各方面管理均提出了更高的要求。如果发行人管理层的业务素质及管理水平不能适应发行人业务规模迅速扩大的需要，组织模式和管理制度未能随着发行人业务规模的扩大而及时调整和完善，将给发行人带来较大的管理风险。此外，发行人规模的扩张也对发行人的内部控制提出了更高的要求。如果发行人的内部控制水平不能随着规模扩张而持续完善，则会因内部控制风险给发行人经营带来不利影响，从而阻碍发行人研发及商业化目标的实现。

## 4、财务风险

### （1）营运资金不足的风险

在研药物产生销售收入前，发行人需要在临床开发、监管审批、市场推广等诸多方面投入大量资金。2019 年度、2020 年度和 2021 年度，发行人经营活动产生的现金流量净额分别为-2,154.00 万元、-19,722.49 万元和-25,206.60 万元。成功上市前，发行人营运资金依赖于外部融资，如经营发展所需开支超过可获得的外部融资，将会对发行人的资金状况造成压力。

发行人的未来营运资金需求将取决于多项因素，包括但不限于：①发行人临床试验的进度、时机、范围及成本，包括已计划及潜在未来临床试验能否及时招募到患者；②在研药品监管审批的结果、时机及成本；③尚未获得许可证及处于开发阶段的在研药品的数量及特征；④在研药品经批准上市销售之后，还包括与在研药品有关的销售及市场推广成本；⑤潜在未来合作、特许经营或其他安排的条款及时机；⑥员工数量增长及相关成本等。

如发行人无法在未来一定期间内取得盈利或筹措到足够资金以维持营运支出，发行人将被迫推迟、削减或取消发行人的研发项目，影响在研药品的商业化进度，从而对发行人业务前景、财务状况及经营业绩构成重大不利影响。

### **（2）发行人未来若无法获得额外融资，存在可能无法完成在研药物的开发及商业的风险**

新药研发包括药物的新药发现、临床前研究和开发、新药临床试验申请（IND）申请、临床开发、新药上市申请（NDA）及上市后研究等多个环节，各个环节均需要大量的资金投入，新药上市后药品的生产及后续的商业化推广也离不开资金投入。发行人的流动资金及财务状况可能会受到经营活动现金流量净额为负的重大不利影响，而发行人无法保证可从其他来源获取足够现金作为营运资金。若发行人通过其他融资活动产生额外现金，将会产生额外成本，而发行人无法保证能以可接受的条款取得融资，或若发行人以发行更多股本证券的方式集资，股东权益可能会被摊薄。随着发行人的研发进度不断推进，若发行人无法在有需要时获得资金，将可能会被迫延迟、减少或取消研发计划或未来的商业化进程，进而严重损害发行人的业务发展。

### **（3）股权激励导致股份支付金额持续较大的风险**

为进一步建立、健全发行人的激励机制，促使员工勤勉尽责地为发行人的长期发展服务。发行人于 2020 年先后设立了上海益喜、上海益穆两个境内员工持股平台以及境外员工持股平台 YAOLIN WANG LLC，并于之后的每个资产负债表日确认股份支付费用计入当期经常性损益。

尽管该等激励有助于稳定人员结构以及留住核心人才，但可能导致当期及未来期间股份支付金额较大，从而对当期及未来期间的净利润造成不利影响。未来

发行人产品上市销售产生利润后，已有或未来新增对员工的股权激励有可能导致发行人股份支付金额持续较大，存在对发行人经营业绩产生重大不利影响，甚至触发终止上市标准的风险。

#### **（4）2020 年度发行人研发费用主要构成为股份支付费用**

报告期内，发行人研发费用金额分别为 13,259.28 万元、100,791.97 万元和 **31,503.73 万元**，其中股份支付费用金额分别为 3,008.10 万元、81,748.52 万元和 **1,805.99 万元**，股份支付费用占研发费用的比例分别为 22.69%、81.11%和 **5.73%**。其中，2020 年度研发费用中股份支付费用占比较高主要系发行人历史年度在开曼益方层面授予的股票期权集中加速行权和取消形成的股份支付费用在 2020 年当期一次性确认所致。剔除股份支付费用后，发行人最近三年研发投入的累计金额为 **58,992.38 万元**。

#### **（5）折旧和摊销增加的风险**

根据本次募集资金投资计划，“新药研发项目”和“总部基地建设项目”短期内不能直接带来经济效益。随着募集资金项目的投入，发行人每年将新增较大金额的固定资产折旧及无形资产摊销。如果行业环境或市场需求发生重大不利变化，可能导致募集资金项目无法实现预期收益，则发行人存在因为折旧和摊销大幅增加而导致利润下滑、每股收益及净资产收益下降的风险。

#### **（6）汇率波动的风险**

发行人通过多种货币产生开支。因此，由于发行人的现金流量受外汇汇率波动影响，发行人面临外汇风险。发行人并未为防止特定货币与人民币之间未来汇率的不确定影响而定期进行对冲交易。发行人进行临床试验所在国家的货币价值的波动可能对发行人的研发成本产生负面影响。发行人无法预测外汇波动的影响，且未来外汇波动可能对发行人的财务状况、经营业绩及现金流量造成不利影响。

### **5、法律风险**

#### **（1）经营资质失效的风险**

发行人所处的医药制造业受到广泛的政府监管，包括批准、注册、生产、分销、运输、续证及环保等。根据《中华人民共和国药品管理法》《药品生产质量

管理规范》等法律法规的规定，医药研发企业需要取得药物临床试验批件等许可证，医药制造企业需要取得药品生产许可证、药品注册批件等许可证或执照，该等文件均有一定的有效期。截至本上市保荐书签署日，发行人依法取得药物临床试验批件等相关资质文件，未来若取得药品生产许可证、药品注册批件等相关资质文件，可能存在有效期或维持有效性等方面的要求。若发行人无法根据法律法规或监管要求及时续展相关资质证书或维持其有效性，可能导致无法进行相关研发活动、药品上市、生产及分销工作，从而对发行人的业务造成不利影响。

## （2）安全生产风险

发行人主营业务属于医药制造业，可能涉及使用有害及易燃易爆的物品及原材料。截至本上市保荐书签署日，发行人未发生重大安全事故，但存在因设备及工艺不完善、物品保管及操作不当和自然灾害等原因而造成意外安全事故的潜在风险，可能因此受到相关安全监督管理部门的处罚，并被要求整改，进而对发行人的正常生产经营活动产生潜在不利影响。发行人为适应不断提高的安全生产监管要求，发行人将可能需要承担不断上升的合规成本，进而在一定程度上增加发行人的日常运营成本。

## （3）环境保护风险

根据《中华人民共和国环境保护法》和《国家环境保护“十三五”科技发展规划纲要》，医药制造业属于重点污染源行业。发行人业务经营可能涉及固体废物及生物废弃物的合理处置，在生产经营中存在着“三废”排放与综合治理的合规性要求。故发行人未来的日常经营活动中存在违反环保法规的潜在风险，可能因此受到相关环境保护主管部门的处罚，进而对发行人的正常生产经营活动产生潜在不利影响。此外，若未来国家或地方政府颁布新的法律法规，进一步提高环保监管要求，将进一步增加发行人的环保支出，进而将在一定程度上增加发行人的日常运营成本，可能对发行人的经营业绩产生不利影响。

## 6、发行失败的风险

本次发行的结果将受到证券市场整体情况、投资者对发行人价值的判断、投资者对本次发行方案的认可程度等多种因素的影响。由于科创板采用市场化定价的方式确定发行价格，有可能存在发行认购不足从而导致发行失败的风险。发行

人在首次公开发行后总股本将超过 4 亿股且发行人尚未盈利，若网下初始发行比例低于本次公开发行股票数量的 80%，或网下投资者申购数量低于网下初始发行量的，则存在中止发行的风险。

另外，根据《上海证券交易所科创板股票发行与承销实施办法》规定，发行人预计发行后总市值不满足其在招股说明书中明确选择的市值与财务指标上市标准的，应当中止发行。中止发行后，在中国证监会同意注册决定的有效期内，且满足会后事项监管要求的前提下，发行人需经向上海证券交易所备案，才可重新启动发行。如果在中国证监会做出注册决定后 12 个月内，发行人的询价结果都无法支持其选择的市值标准，发行人将面临股票发行失败的风险。

## 7、存在累计未弥补亏损及持续亏损的风险

发行人自成立以来持续进行创新药物的研发，尚未实现产品的商业化生产和销售。报告期内，发行人归属于母公司普通股股东的净亏损分别为-9,498.59 万元、-105,344.88 万元和**-35,791.15 万元**。截至**2021 年 12 月 31 日**，公司累计亏损为**-153,726.15 万元**。

截至本上市保荐书签署日，发行人尚未盈利且存在累计未弥补亏损，主要原因是发行人主要产品仍然处于研发阶段，尚未形成销售。此外，发行人未来几年将存在持续大规模的研发投入，研发费用将持续处于较高水平，且股权激励产生股份支付费用较大，在可预见的未来经营亏损将不断增加，上市后未盈利状态预计持续存在且累计未弥补亏损可能继续扩大。

发行人在未来一段时间内将持续亏损且存在累计未弥补亏损的情形将导致公司存在如下潜在风险：

### (1) 未来一定期间无法盈利或无法进行利润分配的风险

截至本上市保荐书签署日，发行人仍处于产品研发阶段，未来几年将存在持续大规模的研发投入，研发费用将持续处于较高水平，且股权激励产生股份支付费用较大，若发行人主要产品的上市进程受到较大程度的延迟或无法获得上市批准、获批上市后商业化进展不达预期，上市后未盈利状态预计持续存在且累计未弥补亏损可能继续扩大，因此，发行人未来一定期间无法盈利或无法进行利润分配，对股东的投资收益造成一定程度的不利影响。

## （2）收入无法按计划增长的风险

由于药品审评审批环节较多、周期较长、不确定性较大，发行人主要产品的上市进程可能受到较大程度的延迟或无法获得上市批准。发行人在研药品取得上市批准后，如在市场开拓、学术推广、医保覆盖等方面的进展未达预期，则将影响发行人未来的商业化能力，如药品商业化后发行人收入未能按计划增长，可能导致亏损进一步增加。

## （3）资金状况、研发投入、业务拓展、人才引进、团队稳定等方面受到限制或影响的风险

发行人无法实现盈利，导致现金流紧张，会对研发投入、业务拓展、人才引进、团队稳定等方面产生影响。在研药物产生销售收入前，发行人需要在临床开发、监管审批、市场推广等诸多方面投入大量资金。在药物成功上市前，发行人营运资金依赖于外部融资，如经营发展所需开支超过可获得的外部融资，将会对发行人的资金状况造成压力。如发行人无法在未来一定期间内取得盈利或筹措到足够资金以维持营运支出，发行人将被迫推迟、削减或取消研发项目，影响在研药品的商业化进度，从而对发行人业务前景、财务状况及经营业绩构成重大不利影响。

若发行人经营活动无法维持现金流，将对发行人的产品研发和在研药品商业化进度造成不利影响，影响或迟滞发行人现有在研药品的临床试验开展，不利于发行人在研药品有关的销售及市场推广等商业化进程，可能导致发行人无法及时向供应商或合作伙伴履约等，并对发行人业务前景、财务状况及经营业绩构成重大不利影响。

发行人资金状况面临压力将影响发行人持续向员工发放并提升其薪酬，从而影响发行人未来吸引人才和稳定现有团队，从而可能会阻碍发行人研发及商业化目标的实现，并损害发行人进一步扩大业务范围的战略能力。

发行人未来可能持续处于未盈利状态或累计未弥补亏损继续扩大，进而可能导致触发《上市规则》规定的退市条件，而根据《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。



## 8、募集资金投资项目风险

### （1）研发项目失败风险

本次较大比例的募集资金拟投入于新药研发项目，由于药物研发技术要求高、开发难度大、研发周期长且成本高昂，研发过程中常伴随着较大失败风险，从而作为募集资金投资项目的该等研发项目存在失败的风险。相关风险的具体内容请参见本节“一、技术风险”之“（一）新药研发相关风险”。

### （2）发行人募投用地尚未落实的风险

发行人总部基地建设项目均拟选址张江上海张江创新药产业基地。截至本上市保荐书签署日，发行人尚未取得募投项目用地的国有土地使用权。

2021年2月，发行人与上海张江创新药产业基地建设有限公司签署了《投资意向协议书》，若发行人未能如期取得募投项目的国有土地使用权，可能会对募集资金投资项目产生不利影响。

### （3）募集资金投资项目实施风险

发行人募集资金投资项目将投资于新药研发项目及总部基地建设项目。募投项目的可行性分析是基于当前市场环境、行业政策、行业发展趋势等因素作出的，在本次募投项目实施过程中，同时面临着市场需求变化、相关政策变化、技术更新等诸多不确定性因素，可能导致项目延期或无法实施，或者导致投资项目不能产生预期收益。

同时，募集资金投资项目的实施对发行人的组织和管理水平提出了较高要求，发行人的资产、业务规模将进一步扩大，研发、生产和管理团队将相应增加，发行人在人力资源、财务等方面的管理能力需要不断提高，任何环节的疏漏或者执行不力，可能会对募集资金投资项目的按期实施及正常运转造成不利影响。

### （4）募集资金投资项目新增折旧及研发费用等影响发行人经营业绩的风险

发行人本次募集资金投资项目涉及较大规模的生产基地建设及其他资本性支出，新增的固定资产来源主要为厂房建设、机器设备采购等。募集资金投资项目实施完毕后，发行人的固定资产规模将有较大幅度的增长，固定资产年折旧费用也将有较大幅度的增加。本次募集资金投资项目中的“总部基地建设项目”不

能为发行人直接带来经济效益，而“新药研发项目”实现经济效益需要一定的时间，因此本次募集资金投资项目新增的折旧和研发费用将进一步影响发行人的净利润和净资产收益率，对发行人整体的盈利能力产生一定的不利影响。

## 二、本次发行情况

1、股票种类：人民币普通股（A股）。

2、每股面值：人民币 1.00 元。

3、发行股数：发行人本次发行的股票数量不超过 11,500 万股（不含采用超额配售选择权发行的股票数量），公开发行的股份数量不低于本次发行后总股本的 10%；本次发行不涉及原股东公开发售股份的情况；本次发行可以采用超额配售选择权，超额配售部分不超过本次公开发行股票数量的 15%。

4、发行方式：采用网下向询价对象询价配售与网上按市值申购定价发行相结合的方式，或中国证券监督管理委员会、上海证券交易所认可的其他方式。

5、发行对象：符合资格的询价对象（证券公司、基金管理公司、信托公司、财务公司、保险公司、合格境外投资者和私募基金管理人等专业机构投资者）、监管部门认可的合格投资者和除询价对象外符合规定的配售对象（国家法律、法规禁止购买者除外），或中国证券监督管理委员会、上海证券交易所等监管部门另有规定的其他对象；如果公司的高级管理人员设立专项资产管理计划参与本次发行的战略配售，获配的股票数量不会超过本次发行股票数量的 10%，且承诺获得本次配售的股票持有期限不少于 12 个月，具体由双方签署的战略配售协议约定。

6、承销方式：余额包销。

7、拟上市地点：上海证券交易所科创板。

## 三、保荐代表人、项目协办人及其它项目组成员情况

### （一）保荐代表人

杨沁：保荐代表人，美国哥伦比亚大学统计学硕士，现任中信证券投资银行委员会医疗健康组高级副总裁。曾主持或参与了上机数控 IPO、艾力斯 IPO、纳微科技 IPO、亚虹医药 IPO、美康生物可转债、览海医疗非公开发行、莱美药业

非公开发行、上海三毛非公开发行、霞客环保配股、上海三毛重大资产出售等项目。

褚晓佳：保荐代表人，上海交通大学管理学硕士，现任中信证券投资银行委员会医疗健康组总监。曾作为项目负责人、保荐代表人参与了艾力斯医药私募股权融资及科创板 IPO、惠泰医疗科创板 IPO、振德医疗 IPO 及再融资、蓝帆医疗再融资、华海药业再融资、九洲药业再融资等项目，并在飞科电器 IPO、京运通 IPO、美的电器再融资、上海莱士重大资产重组等项目中担任核心成员。

## （二）项目协办人

周增骏：浙江大学管理学博士，现任中信证券投资银行管理委员会医疗健康组副总裁。曾作为项目核心成员参与了艾力斯 IPO 项目、亚虹医药 IPO 项目、蓝帆医疗可转债及疫情防控公司债项目，还曾协助参与了天新药业 IPO 等项目。

## （三）项目组其他成员

张军：复旦大学经济学硕士，现任中信证券投资银行委员会医疗健康组执行总经理。曾先后负责和参与了艾力斯、甘李药业、博瑞医药、艾德生物、金域医学、大博医疗、以岭药业、步长集团、益丰药房等企业的 A 股上市，泰格医药、方达控股、绿叶制药、三生制药、康宁医院等的香港上市，贝达药业、九洲药业、哈药集团、国药集团现代制药等的重组和再融资，联影医疗、艾力斯等的 FA 及投资业务。同时还为其他多家医疗健康行业客户提供资本市场相关服务。加入中信证券前，曾服务于摩根大通，从事研究及投资银行业务。

杨睿：清华大学管理科学与工程硕士、德国亚琛工业大学工学硕士，现任中信证券投资银行委员会医疗健康组高级副总裁。曾负责艾力斯医药、迪哲医药和亚虹医药科创板 IPO 项目，曾作为核心成员参与博瑞医药科创板 IPO 项目；曾负责多个早期及 Pre-IPO 等大型私募股权财务顾问项目，包括联影医疗、艾力斯医药、亚虹医药、以心医疗等，并主导和负责天广实生物、兆维科技、葫芦娃药业、华大基因、悦康医药、Impulse Dynamics 等十余个境内外医疗项目的投资。加盟中信证券医疗健康组前，曾任职于金石投资有限公司、中信证券投资有限公司，负责医疗健康行业投资。

麦少锋：中山大学金融硕士，现任中信证券投资银行管理委员会医疗健康组高级经理，注册会计师。曾作为项目组成员参与了亚辉龙 IPO、共同药业 IPO、天士力生物 IPO、美康生物可转债、赛克赛斯改制、华银健康私募股权融资等项目。此外，还参与了平安银行可转债、盘子女人坊 IPO 等非医疗类项目。

潘逸琪：英国爱丁堡大学社会学硕士，现任中信证券投资银行管理委员会医疗健康组经理。曾作为项目成员参与了凯实生物 IPO 项目、艾力斯 IPO 项目、亚虹医药 IPO 项目、科华生物可转债项目等项目。

李佳俊：美国罗彻斯特大学金融硕士，现任中信证券投资银行管理委员会医疗健康组副总裁，曾作为核心成员参与过百奥泰、迈普医学、百洋医药等 IPO 和项目，赛业生物、新通药物私募股权融资等项目，汇源生物、纽迈医疗、康华生物等项目股权投资。

姜泽宇：复旦大学金融硕士，现任中信证券投资银行委员会高级经理，曾作为项目成员参与了艾力斯 IPO 项目和亚虹医药 IPO 项目。

#### **四、保荐人与发行人的关联关系、保荐人及其保荐代表人是否存在可能影响公正履行保荐职责情形的说明**

##### **（一）保荐人或其控股股东、实际控制人、重要关联方持有发行人或者通过本次发行战略配售持有发行人或其控股股东、实际控制人、重要关联方股份的情况**

中信证券以及直接或间接持有其 5% 以上股份的股东中国中信有限公司、中国中信股份有限公司，通过投资其他主体间接持有发行人股份，穿透后持股比例极低，该等间接投资行为系相关投资主体所作出的独立投资决策，并非上述主体主动对发行人进行投资，除上述情形外，截至本上市保荐书签署日，本保荐机构或本保荐机构控股股东、实际控制人、重要关联方不存在持有发行人或其控股股东、实际控制人、重要关联方股份的情况。根据《关于在上海证券交易所设立科创板并试点注册制的实施意见》及《上海证券交易所科创板股票发行与承销实施办法》的要求，科创板试行保荐机构相关子公司“跟投”制度。保荐机构将安排依法设立的相关子公司参与本次发行战略配售，并按照股票发行价格认购发行人首次公开发行股票数量 2% 至 5% 的股票，具体比例根据发行人首次公开发行股

票的规模分档确定。保荐机构及相关子公司后续将按要求进一步明确参与本次发行战略配售的具体方案，并按规定向上交所提交相关文件。

## **（二）发行人或其控股股东、实际控制人、重要关联方持有保荐人或其控股股东、实际控制人、重要关联方股份的情况**

截至本上市保荐书签署日，发行人或其控股股东、实际控制人、重要关联方不存在持有保荐人或其控股股东、实际控制人、重要关联方股份的情况。

## **（三）保荐人的保荐代表人及其配偶，董事、监事、高级管理人员，持有发行人或其控股股东、实际控制人及重要关联方股份，以及在发行人或其控股股东、实际控制人及重要关联方任职的情况**

截至本上市保荐书签署日，保荐人的保荐代表人及其配偶，董事、监事、高级管理人员，不存在持有发行人或其控股股东、实际控制人及重要关联方股份的情况，亦不存在在发行人或其控股股东、实际控制人及重要关联方任职的情况。

## **（四）保荐人的控股股东、实际控制人、重要关联方与发行人控股股东、实际控制人、重要关联方相互提供担保或者融资等情况**

截至本上市保荐书签署日，本保荐人的控股股东、实际控制人、重要关联方与发行人控股股东、实际控制人、重要关联方不存在相互提供担保或者融资等情况。

## **（五）保荐人与发行人之间的其他关联关系**

截至本上市保荐书签署日，本保荐人与发行人之间不存在其他关联关系。

## **五、保荐机构按照有关规定应当承诺的事项**

本保荐机构通过尽职调查和对申报文件的审慎核查，做出如下承诺：

（一）保荐机构已按照法律、行政法规和中国证监会及上海证券交易所的相关规定，对发行人及其控股股东、实际控制人进行了尽职调查、审慎核查，充分了解发行人经营状况及其面临的风险和问题，履行了相应的内部审核程序。

本保荐机构同意推荐益方生物首次公开发行股票并在上海证券交易所科创板上市。

（二）保荐机构有充分理由确信益方生物符合法律法规及中国证监会有关证券发行上市的相关规定；

（三）保荐机构有充分理由确信益方生物申请文件和信息披露资料不存在虚假记载、误导性陈述或者重大遗漏；

（四）保荐机构有充分理由确信益方生物及其董事在申请文件和信息披露资料中表达意见的依据充分合理；

（五）保荐机构有充分理由确信申请文件和信息披露资料与证券服务机构发表的意见不存在实质性差异；

（六）保荐机构保证所指定的保荐代表人及本保荐人的相关人员已勤勉尽责，对发行人申请文件和信息披露资料进行了尽职调查、审慎核查；

（七）保荐机构保证保荐书、与履行保荐职责有关的其他文件不存在虚假记载、误导性陈述或者重大遗漏；

（八）保荐机构保证对益方生物提供的专业服务和出具的专业意见符合法律、行政法规、中国证监会的规定和行业规范；

（九）保荐机构自愿接受中国证监会依照《证券发行上市保荐业务管理办法》采取的监管措施；

（十）若因保荐机构为发行人首次公开发行股票制作、出具的文件有虚假记载、误导性陈述或者重大遗漏，给投资者造成损失的，将依法赔偿投资者损失。

## **六、保荐人对发行人是否就本次证券发行上市履行相关决策程序的说明**

### **（一）董事会**

2020年12月20日，发行人召开了第一届董事会第二次会议，全体董事出席会议，审议通过《关于益方生物科技（上海）股份有限公司申请首次公开发行股票并上市方案的议案》《关于益方生物科技（上海）股份有限公司首次公开发行股票所募集资金投资项目可行性的议案》等首次公开发行股票并在科创板上市的相关议案，并决定于2021年1月10日召开2021年第一次临时股东大会，审议上述与本次发行并上市相关的议案。

## （二）股东大会

2021年1月10日，发行人召开2021年第一次临时股东大会，全体股东一致同意通过了首次公开发行股票并在科创板上市相关议案。

综上，本保荐机构认为，发行人本次公开发行股票并在科创板上市已获得了必要的批准和授权，履行了必要的决策程序，决策程序合法有效。

## 七、保荐人对发行人是否符合科创板定位的专业判断

### （一）核查内容和核查过程

保荐机构综合考虑科创板的定位与要求，结合公司的实际情况，采用多种核查方式交叉验证公司的行业领域归类、研发投入、专利权属、科研实力、产品先进性及独特性等，执行各项核查实施程序，获取相关核查资料和证据：

1、查阅《医药工业发展规划指南》《战略性新兴产业重点产品和服务指导目录（2016版）》、可比公司年报等相关资料，并与发行人管理人员进行访谈；

2、查阅研发相关的制度文件，了解、评价和测试公司与研发投入相关的内部控制的设计和运行有效性；

3、访谈研发部门负责人，了解公司与研发相关的内控制度建设情况、公司研发模式、研发组织机构设置等；

4、访谈财务人员，了解研发支出的会计政策，研发投入归集和核算方法，研发投入于报告期各期的波动原因及其合理性；

5、了解公司研发管线情况，包括研发进展、研发投入情况、预计研发投入和研发成果等；

6、获取并检查研发投入台账及各项目研发投入的归集明细，对研发费用明细科目实施分析程序和细节测试，检查相关合同、发票、支付凭证，查验款项支付的审批程序、支持性文件、支付金额和支持性文件是否一致、是否计入正确期间等；

7、执行研发费用截止性测试，查验凭证及附件以确认费用是否记录于正确的会计期间；

8、查阅公司所得税纳税申报表等资料，与账面研发投入进行核对分析差异原因；

9、向主要供应商发送函证，验证报告期内合同情况、合同采购金额、执行进度、应付/预付款项余额等信息；

10、实地走访主要供应商，了解采购情况、合同执行进度、业务资质、知识产权归属等情况；

11、通过互联网搜索、上市公司年报、预披露招股说明书、第三方网站等方式查询交易对方的基本情况、经营状况、是否存在经营或司法风险等；

12、查阅了发行人的专利授权证书，并取得了第三方专利律师事务所关于公司主要产品核心化合物专利情况的知识产权尽职调查报告，以及境外专利代理机构出具的境外专利法律状态的函件；

13、查阅了《战略性新兴产业重点产品和服务指导目录（2016版）》和弗若斯特沙利文对非小细胞肺癌、乳腺癌、高尿酸血症及痛风等领域小分子靶向创新药的市场情况的分析。

## （二）核查意见

### 1、发行人符合行业领域要求

发行人是一家立足中国具有全球视野的创新型药物研发企业，聚焦于肿瘤、代谢性疾病等重大疾病领域。发行人以解决尚未满足的临床需求为理念，致力于研制出具有自主知识产权、中国创造并面向全球的创新药物，持之以恒地为患者提供更加安全、有效、可负担的治疗方案。根据《战略性新兴产业重点产品和服务指导目录（2016版）》，发行人产品属于生物医药产业目录下的“4.1.3……治疗肺癌、肝癌等我国高发肿瘤疾病的毒副作用小、临床疗效高的靶向、高选择性抗肿瘤药……痛风等疾病……”。

发行人行业领域归类属于《申报及推荐暂行规定》第三条第六款“生物医药领域，主要包括生物制品、高端化学药、高端医疗设备与器械及相关服务等”，符合科创板行业领域要求。



## 2、发行人科创属性符合要求

根据《科创属性评价指引（试行）》和《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》，发行人符合科创属性评价标准一，具体情况如下：

科创属性评价标准一	是否符合	指标情况
最近三年累计研发投入占最近三年累计营业收入比例 $\geq 5\%$ ，或最近三年累计研发投入金额 $\geq 6000$ 万元	<input checked="" type="checkbox"/> 是 <input type="checkbox"/> 否	发行人2019年、2020年和 <b>2021年</b> 研发投入分别为13,259.28万元、100,791.97万元和 <b>31,503.73</b> 万元，最近三年研发投入金额累计超过6,000万元
研发人员占当年员工总数的比例 $\geq 10\%$	<input checked="" type="checkbox"/> 是 <input type="checkbox"/> 否	截至 <b>2021年12月31日</b> ，发行人及其全资子公司研发人员占当年员工总数的比例为 <b>90.32%</b>
形成主营业务收入的发明专利（含国防专利） $\geq 5$ 项	<input checked="" type="checkbox"/> 是 <input type="checkbox"/> 否	截至本上市保荐书签署日，发行人及其全资子公司已取得 <b>34</b> 项发明专利授权，其中形成主营业务收入或与主要产品相关的发明专利 <b>28</b> 项（2项专利由发行人及贝达药业共同持有）
最近三年营业收入复合增长率 $\geq 20\%$ ，或最近一年营业收入金额 $\geq 3$ 亿	不适用	发行人系采用《上市审核规则》第二十二条第二款第（五）项上市标准申报科创板发行上市的企业，不适用《申报及推荐暂行规定》第五条第四项的规定。

此外，根据国家发改委发布的《战略性新兴产业重点产品和服务指导目录（2016版）》，发行人在研产品属于生物医药产业目录下的“4.1.3……治疗肺癌、肝癌等我国高发肿瘤疾病的毒副作用小、临床疗效高的靶向、高选择性抗肿瘤药……痛风等疾病……”，发行人依靠核心技术研发的3个核心产品D-0120、D-0502、D-1553均属于国家鼓励、支持和推动的关键产品。目前相关领域国内的主要竞争对手为跨国药企的进口产品，或暂无同类产品上市，发行人产品获批上市后可实现进口替代，符合《申报及推荐暂行规定》第六条第四款的规定。

经核查，本保荐机构认为，发行人属于生物医药产业的高端化学药领域，符合科创板行业领域要求，其主营业务与所属行业领域归类匹配，与可比公司行业领域归类不存在显著差异；报告期内发行人的研发投入归集真实、准确；专利权属清晰，均处于有效状态，不存在潜在争议或者风险，与主营业务相关的发明专利数量真实、准确；发行人系采用《上市审核规则》第二十二条第二款第（五）项上市标准申报科创板发行上市的企业，不适用《申报及推荐暂行规定》第五条第（四）项的规定。发行人行业领域归类和科创属性符合科创板定位要求，符合

《科创属性评价指引（试行）》和《申报及推荐暂行规定》相关规定。

## 八、保荐人对公司是否符合上市条件的说明

益方生物股票上市符合《中华人民共和国证券法》和《科创板首次公开发行股票注册管理办法（试行）》《上海证券交易所科创板股票上市规则》规定的上市条件：

（一）符合中国证监会规定的相关条件；

（二）本次发行后益方生物股本总额不少于人民币 3,000 万元；

（三）本次公开发行后，公司股本总额超过人民币 4 亿元且公司累计已公开发行的股份占益方生物本次发行后股份总数的比例不低于 10%；

（四）依据《上海证券交易所科创板股票发行上市审核规则》《上海证券交易所科创板股票上市规则》等相关法律法规，发行人选择具体上市标准如下：“（五）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的技术优势并满足相应条件”。

截至本上市保荐书签署日，发行人针对治疗高尿酸血症及痛风的靶向药，尿酸盐转运体 1（URAT1）抑制剂 D-0120 已在中国和美国进行了多个临床试验，中国临床试验已进入临床 II 期；发行人针对治疗乳腺癌的靶向药，口服选择性雌激素受体降解剂（SERD）D-0502 正在中国和美国同步开展国际多中心临床试验，并已于 2021 年 10 月获得 CDE 同意开展注册性 III 期临床试验；发行人针对治疗非小细胞肺癌、结直肠癌等其他多种癌症的靶向药，KRAS G12C 抑制剂 D-1553 是国内首个自主研发并进入临床试验阶段的 KRAS G12C 抑制剂，已经在美国、澳大利亚、中国、韩国、中国台湾等国家及地区启动了国际多中心 I/II 期临床试验，并已于 2021 年 11 月进入临床 II 期试验阶段。

根据弗若斯特沙利文分析，肺癌、乳腺癌及结直肠癌全球发病率较高，相关治疗药物具有迫切的临床需求。发行人 D-0120 产品针对高尿酸血症及痛风，全球高尿酸血症及痛风患病人数从 2016 年的 7.4 亿人增长到 2020 年的 9.3 亿人，预计将在 2030 年达到 14.2 亿人；发行人 D-0502 产品针对雌激素受体（ER）阳

性、人表皮生长因子受体 2（HER2）阴性乳腺癌，ER 阳性 HER2 阴性乳腺癌约占乳腺癌总人数的 70%-75%；发行人 D-1553 产品针对 KRAS G12C 突变阳性的肺癌、结直肠癌等多种癌症，G12C 是 KRAS 最常见的突变之一，根据一项在 NEJM<sup>1</sup>上发表的跨种族研究分析显示，KRAS G12C 突变发生在约 14%的非小细胞肺癌，约 4%的结直肠癌以及约 3%的胰腺癌患者中，且目前尚未有 KRAS G12C 抑制剂获批上市。

综上，发行人满足其所选择的上市标准。

（五）上海证券交易所规定的其他上市条件。

## 九、对公司持续督导期间的工作安排

事项	工作安排
（一）持续督导事项	在本次发行股票上市当年的剩余时间及其后三个完整会计年度内对发行人进行持续督导
1、督导发行人有效执行并完善防止大股东、实际控制人、其他关联机构违规占用发行人资源的制度	强化发行人严格执行中国证监会相关规定的意识，进一步完善各项管理制度和发行人的决策机制，协助发行人执行相关制度；通过《承销保荐协议》约定确保保荐人对发行人关联交易事项的知情权，与发行人建立经常性信息沟通机制，持续关注发行人相关制度的执行情况及履行信息披露义务的情况
2、督导发行人有效执行并完善防止高管人员利用职务之便损害发行人利益的内控制度	督导发行人有效执行并进一步完善内部控制制度；与发行人建立经常性信息沟通机制，持续关注发行人相关制度的执行情况及履行信息披露义务的情况
3、督导发行人有效执行并完善保障关联交易公允性和合规性的制度，并对关联交易发表意见	督导发行人尽可能避免和减少关联交易，若有关的关联交易为发行人日常经营所必须或者无法避免，督导发行人按照《公司章程》《关联交易管理制度》等规定执行，对重大的关联交易本机构将按照公平、独立的原则发表意见
4、督导发行人履行信息披露的义务，审阅信息披露文件及向中国证监会、证券交易所提交的其他文件	与发行人建立经常性信息沟通机制，督促发行人负责信息披露的人员学习有关信息披露的规定
5、持续关注发行人募集资金的专户存储、投资项目的实施等承诺事项	督导发行人按照《募集资金管理制度》管理和使用募集资金；定期跟踪了解项目进展情况，通过列席发行人董事会、股东大会，对发行人募集资金项目的实施、变更发表意见
6、持续关注发行人为他人提供担保等事项，并发表意见	督导发行人遵守《公司章程》《对外担保管理制度》以及中国证监会关于对外担保行为的相关规定
7、持续关注发行人经营环境和业务状况、股权变动和管理状况、市场营销、核心技术以及财务状况	与发行人建立经常性信息沟通机制，及时获取发行人的相关信息

<sup>1</sup> NEJM: The New England Journal of Medicine 新英格兰医学期刊

事项	工作安排
8、根据监管规定，在必要时对发行人进行现场检查	定期或者不定期对发行人进行回访，查阅所需的相关材料并进行实地专项核查
（二）保荐协议对保荐人的权利、履行持续督导职责的其他主要约定	有权要求发行人按照证券发行上市保荐有关规定和保荐协议约定的方式，及时通报与保荐工作相关的信息；在持续督导期间内，保荐人有充分理由确信发行人可能存在违法违规行以及及其他不当行为的，督促发行人做出说明并限期纠正，情节严重的，向中国证监会、上海证券交易所报告；按照中国证监会、上海证券交易所信息披露规定，对发行人违法违规的事项发表公开声明
（三）发行人和其他中介机构配合保荐人履行保荐职责的相关约定	发行人及其高管人员以及为发行人本次发行与上市提供专业服务的各中介机构及其签名人员将全力支持、配合保荐人履行保荐工作，为保荐人的保荐工作提供必要的条件和便利，亦依照法律及其它监管规则的规定，承担相应的责任；保荐人对发行人聘请的与本次发行与上市相关的中介机构及其签名人员所出具的专业意见存有疑问时，可以与该中介机构进行协商，并可要求其做出解释或者出具依据
（四）其他安排	无

## 十、保荐机构认为应当说明的其他事项

无其他需要说明的事项。

## 十一、保荐机构对本次股票上市的推荐结论

作为益方生物首次公开发行股票并在科创板上市的保荐人，中信证券承诺，本保荐人已按照法律法规和中国证监会及上海证券交易所的相关规定，对发行人及其控股股东、实际控制人进行了尽职调查、审慎核查，充分了解发行人经营状况及其面临的风险和问题，履行了相应的内部审核程序。

经核查，保荐机构认为，发行人是一家立足中国、具有全球视野的创新型药物研发医药企业，秉承解决尚未得到满足的医疗需求、造福病人的理念，以研制出高质量的、中国创造且面向全球的创新药为己任，持之以恒地为患者提供更加安全有效的创新药物。

发行人拥有一个具有丰富的全球新药研发经验的团队，深耕肿瘤、代谢疾病的研究多年，对于相关领域的现状和发展方向有着深刻的理解和卓越的视野，因此未来将继续注重新药的先进性、独特性和差异性研发，保持产品在全球和国内的领先地位，同时不断提升产业化及商业化能力，完善新药研发、生产及商业化的全产业链布局。

发行人利用自身在药物靶点精准筛选、药物分子设计、药理及转化医学、化学工艺及制剂开发和临床方案设计及开发方面的优势，建立了多方位的评估筛选平台、计算机辅助药物设计的人工智能平台、独特的高通量药物设计和筛选平台、自有的药代动力学和早期毒理学评估平台、药理药效平台。发行人的技术平台优势建设助力发行人持续提高研发效率，促使发行人拥有独立自主、高效率、低成本研发创新生物药品种的能力，实现不引进外部品种、依靠自身技术储备即可持续推出创新生物药的目标。

发行人坚持以临床需求为导向，在项目立项阶段充分考虑未来产品的市场及临床价值、竞争优势、成药概率以及化合物专利创造性等因素。公司核心产品均为临床急需，药物靶点成熟但开发难度大的项目。发行人将市场竞争优势作为筛选和评价候选药物的首要标准，避免不具备竞争优势的药物品种进入临床前或临床研究。

发行人未来将持续关注患者基数较多、治疗需求尚未满足的药物靶点，专注于研发针对肿瘤、代谢类疾病的创新型靶向药物。发行人后续将充分利用自身在药物靶点精准筛选、药物分子设计、药理及转化医学、化学工艺及制剂开发和临床方案设计及开发等方面的技术优势，持续加大研发投入，加速现有产品管线的临床进度，早日为患者提供更优的创新药物，不断提升公司在国内外创新药行业的市场地位及国际竞争力。

未来三年，发行人将继续围绕战略规划，加速产品产业化和市场化的进程，包括在三年内启动至少一项符合中国或美国等国家或地区要求的注册临床试验，并在 2024 年底前实现一款产品的申报上市。发行人计划在继续全力推进已有临床产品的开发的同时，敏锐捕捉世界前沿的新靶点、新技术，及时增加临床前立项项目，积极推进多个创新药的全球临床试验，不断丰富临床前管线，确保发行人在未来三年内预计每年将有一至两个产品进入新药临床前毒理试验阶段，并有一个产品进行首次应用于人体的临床试验。

益方生物属于重点推荐的符合国家战略、突破关键核心技术、市场认可度高的科技创新企业，符合《关于在上海证券交易所设立科创板并试点注册制的实施意见》《科创板首次公开发行股票注册管理办法（试行）》等法规中对于科创板企业的定位要求。益方生物属于科创板服务的行业领域，符合科创属性指标要求，

符合《科创属性评价指引（试行）》和《申报及推荐暂行规定》所规定的科创板定位要求。益方生物申请其股票上市符合《中华人民共和国公司法》《中华人民共和国证券法》及《上海证券交易所科创板股票上市规则》等法律法规的有关规定。本次发行募集资金投资项目符合国家产业政策，符合发行人的经营发展战略，预期能够产生较好的经济效益，有利于推动发行人持续稳定发展。因此，本保荐机构同意对发行人首次公开发行股票并在科创板上市予以保荐。

（此页无正文，为《中信证券股份有限公司关于益方生物科技（上海）股份有限公司首次公开发行股票并在科创板上市之上市保荐书》之签字盖章页）

保荐业务负责人： 马尧  
马尧

内核负责人： 朱洁  
朱洁

保荐代表人： 杨沁  
杨沁

褚晓佳  
褚晓佳

项目协办人： 周增骏  
周增骏



中信证券股份有限公司

2022年3月30日

（此页无正文，为《中信证券股份有限公司关于益方生物科技（上海）股份有限公司首次公开发行股票并在科创板上市之上市保荐书》之签字盖章页）

法定代表人：

  
张佑君

