

关于西安新通药物研究股份有限公司  
首次公开发行股票并在科创板上市的  
科创板上市委员会意见落实函  
的回复

保荐人（主承销商）



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

（广东省深圳市福田区中心三路 8 号卓越时代广场（二期）北座）

二〇二三年三月

上海证券交易所：

贵所于 2022 年 12 月 13 日出具的《关于西安新通药物研究股份有限公司首次公开发行股票并在科创板上市的科创板上市委会议意见落实函》（上证科审（审核）（2022）530 号）（以下简称“意见落实函”）已收悉。西安新通药物研究股份有限公司（以下简称“新通药物”、“发行人”、“公司”）与中信证券股份有限公司（以下简称“保荐机构”）对意见落实函所列问题进行了逐项核查，现回复如下，请审核。

如无特别说明，本回复使用的简称与《西安新通药物研究股份有限公司首次公开发行股票并在科创板上市招股说明书》（以下简称“招股说明书”或“《招股说明书》”）中的释义相同。

意见落实函所列问题	黑体（不加粗）
意见落实函所列问题答复	宋体
对本审核问询函所列问题答复的修改与补充	楷体（加粗）

问题：请发行人进一步说明发行人创新性的具体体现，发行人是否符合科创属性和科创板定位的相关要求。请保荐人发表明确核查意见。

**【回复】**

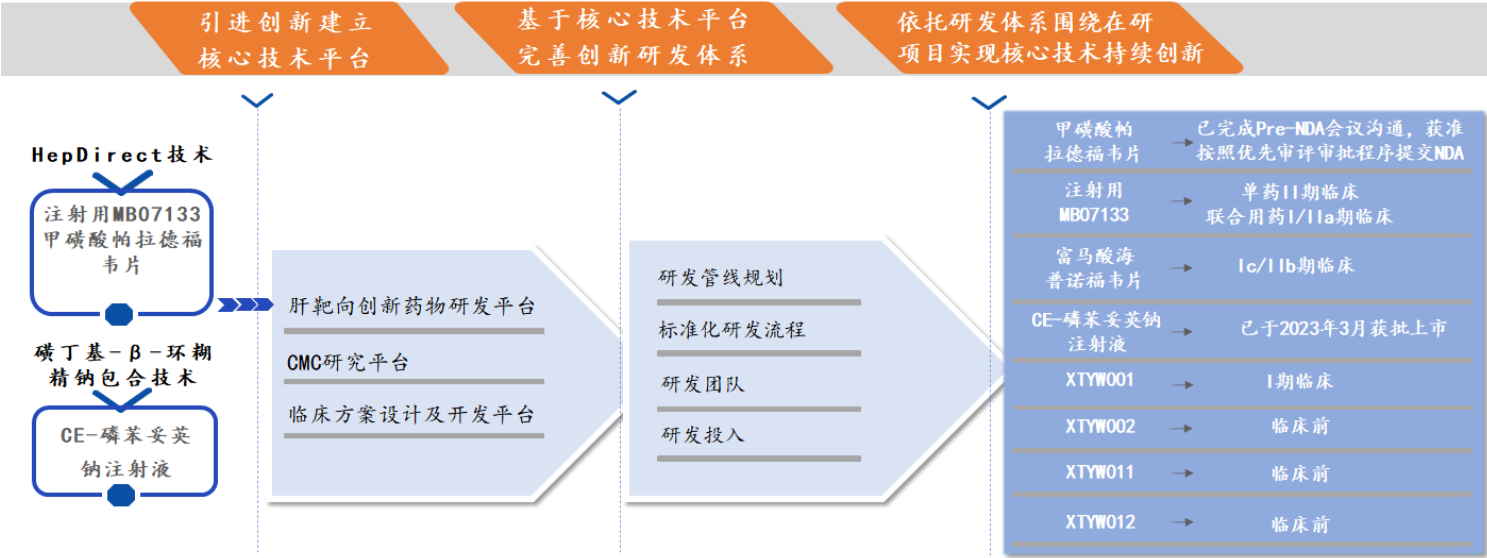
**一、新通药物通过授权引进产品逐步完善创新药研发体系，在引进和自研的药物研发过程中开展诸多具有创新性的工作**

发行人是一家专注药物研发超过二十年的高新技术企业，现聚焦于乙肝、肝癌等重大疾病领域，致力于研发具有自主知识产权、安全有效、以临床价值为导向的创新药物，同时引进并开发一款国内临床未满足需求的癫痫药物。

发行人的甲磺酸帕拉德福韦片及注射用 MB07133 两个产品、富马酸海普诺福韦片化合物专利及 HepDirect 技术系发行人子公司凯华公司于 2011 年 1 月从 LGND 授权引进而来。专利授权许可前后，发行人进行了大量自主科学性和探索性试验，在技术原理、药物发现、临床前研究、临床研究等方面取得了丰硕的研究成果，以扎实的研究结果为基础在产品顺利获批上市的创新性研究和质量可控的情况下形成稳定的大规模生产工艺两方面均取得了重大创新。具体而言，发行人进一步验证了 HepDirect 技术具有独特的肝脏靶向作用机制，在通过初步的多种体外细胞模型和体内的动物模型证实了药物能够浓集于肝脏，达到增效减毒的作用，同时也增加了相关生物标志物的研究确认；通过对手性中心的控制和异构体的定性定量分析，提高产品质量，确保产品疗效，并独立自主研发晶型和制备工艺，同时进行专利保护，为后期的临床试验提供了技术保证，发行人依据产品特点和临床需求，自主设计了有针对性的临床试验方案，充分展示了药物的有效性和安全性优势。

经过二十余年药物研发积累，发行人具备完善的创新药全链条研发团队，包括以易天、郝忠言、张海峰、秦龙为代表的药物发现团队，以王媛、高中强、刘妮妮、黄青玲为代表的临床前和 CMC 研究团队，以金伟丽、王代娣、韩雷为代表的临床研究团队。发行人打造了肝靶向创新药物研发平台、CMC 研究平台和临床设计开发平台等 3 个核心技术平台，逐步形成了完整的新药研发体系，在研项目取得了阶段性成果。截至本回复出具日，发行人拥有 8 个主要产品，其中 1 个产品已获批上市，1 个产品已完成 III 期临床试验的核心临床阶段并已完成

Pre-NDA 会议沟通，获准按照优先审评审批程序提交 NDA、1 个产品处于 II 期临床试验第二阶段、1 个产品处于 Ic/IIb 期临床试验阶段，1 个产品已启动 I 期临床试验，3 个处于临床前研发阶段。



发行人通过独立自主地系统性研究在 5 款进入/完成临床的核心产品中取得的阶段性成果如下：

1、甲磺酸帕拉德福韦片（PDV）是发行人基于 HepDirect 专有技术开发的首个产品，此产品引进时完成了以阿德福韦酯片为对照的 II 期临床试验，推荐 30mg/天作为最佳给药剂量。发行人在引进后，通过大量的临床前和临床研究，进一步完成了药理毒理、药代动力学等研究，验证最佳剂量的改进空间，重新开发了新的原料药工艺和制剂处方工艺，提高产品的质量并筛选出最佳晶型，在 Ia 期、Ib 期和 II 期的临床试验探索中验证了 45mg/天为临床最佳剂量，具备一线药物的临床价值，III 期临床试验总结报告显示 PDV 达到主要、次要临床终点，安全性具有突出的优势，有成为同类最佳药物的潜力，为拓展联合用药方案探索功能性治愈乙肝的可行性奠定基础，具有创新性。甲磺酸帕拉德福韦片经过多年的深入研究，将一款二线治疗药物改进提升至一线治疗药物，大幅度提高产品的临床价值和商业化价值。甲磺酸帕拉德福韦片已于 2022 年 11 月提交关于上市申请、临床、药学、药理、统计、优先审评审批等方面的 Pre-NDA 沟通会议申请，并于 2023 年 2 月收到 CDE 的书面反馈，同意按照优先审评审批程序提交新药上市申请（NDA），预计 2023 年 4 月正式提交新药上市申请（NDA）。甲磺酸帕拉德福韦片与 XTYW001 的联合用药预计 2024 年启动 I 期临床试验。

2、注射用 MB07133 是发行人基于 HepDirect 专有技术开发的第二个产品，此产品引进时为大容量水溶液，仅进行了短期的剂量探索，发行人在引进后对注射用 MB07133 开展晶型研究，成功开发出一种能够在保证稳定性条件下快速溶解并冻干的亚稳态晶型，有效减少聚合杂质的产生，通过体外细胞试验、大鼠长期毒性试验研究得到了临床使用的安全窗，为推进临床探索及后期大样本临床研究奠定了基础。经过剂量爬坡，发行人充分验证了产品良好的安全性以及有效性，在后续研究中，选择中、高剂量组采用无缝融合滚动式推进的策略，实时进行数据分析，依据产品特性及时拓展了联合用药研究，具有创新性。注射用 MB07133 经过多年的深入研究，单药给药 I 期和 II 期第一阶段临床试验数据显示出具有同类最佳药物的潜力，已进入 II 期临床试验第二阶段，预计 2023 年进入 III 期临床试验；联合用药已进入 I/IIa 期临床试验，预计 2023 年进入 II 期临床试验。

3、富马酸海普诺福韦片是发行人基于 HepDirect 专有技术自主开发的首个产品，此产品在引进时仅为专利覆盖的一个化学结构，未进行任何研究。发行人在对于引进技术原理的深刻理解下，以及研发团队逐渐掌握的“全链条”创新药开发的实践经验积累，通过药理实验筛选结果，确定了最佳药效的立体构型化合物和最优成药性能的分子“固态性质”（盐型，晶型，稳定性）；最终通过全面、有效地临床前综合评价（安全性，有效性和 DMPK 评价）推进产品进入临床阶段；在药学方面，对原料药工艺研究、制剂工艺研究和质量控制研究等方面进行开发和研究，对于产品顺利获批上市的相关研究和质量可控情况下形成稳定的大规模生产工艺研究做出贡献，具有创新性。富马酸海普诺福韦片经过多年的临床前和临床研究，发行人发现并揭示了富马酸海普诺福韦片的“长效抑制病毒”的特点，为该产品未来实现同类型产品“最优效”开发方案奠定了基础。发行人在该产品开发中，申请了晶型及制备、制剂处方、联合用药及适应症、质量控制、检测方法等专利，全面、有效地延长了富马酸海普诺福韦的专利保护期，筑牢了专利壁垒。富马酸海普诺福韦片已进入 Ic/IIb 期临床试验，依据产品特点，在试验方案设计中增加了长效给药的最佳剂量范围探索以及中期数据分析和试验同情给药阶段，预计 2023 年进入 III 期临床试验。

4、XTYW001 系发行人根据已有的治愈丙肝的经验及各种文献资料，确立了联合用药的策略，根据对乙肝病毒复制过程及生命周期的研究，核苷酸类药物

联合核衣壳蛋白装配抑制剂药物或免疫靶点药物是功能性治愈慢性乙型肝炎的可行方案之一，因此发行人在甲磺酸帕拉德福韦片研发取得进展基础上，于 2015 年启动功能性治愈乙肝项目，独立筛选合成出近 200 个化合物，并从中筛选出具有同类最佳药物潜力的 HBV 核衣壳蛋白装配抑制剂 XTYW001 项目，现已启动 I 期临床试验。

5、CE-磷苯妥英钠注射液是发行人基于磺丁基  $\beta$ -环糊精钠（Captisol®）技术开发的第一款产品，发行人在引进后对 CE-磷苯妥英钠注射液的改进创新主要包括临床方案设计和关键杂质研究控制等方面，对于产品顺利获批上市的相关研究和质量可控情况下形成稳定的大规模生产工艺研究做出重大的实质性改进，具有创新性。CE-磷苯妥英钠注射液经过多个补充的临床前研究满足国内 IND 申报的要求，并通过高效的临床方案设计，至少加速了 5 年时间获批首个预防和治疗神经外科手术中及围手术期引起癫痫持续状态发作适应症的标准治疗药物，满足临床未满足的需求。CE-磷苯妥英钠注射液已于 2023 年 3 月获批上市。

就上述情况是否符合《上海证券交易所科创板股票上市规则》规定的第五套上市标准说明如下：

### （一）发行人通过引进技术持续创新，建立了有竞争力的核心技术平台

发行人经过 11 年的创新药物研究经验积累，形成了肝靶向创新药物研发平台、CMC 研究平台和临床设计开发平台等 3 个核心技术平台，建立了涵盖先导化合物的发现与优化、候选药物的评价与确立、药物临床前研究及临床开发、药物注册申报及商业化等各个环节的完整的新药研发体系，能够覆盖发行人创新药研究工作的全流程。

#### 1、肝靶向创新药物研发平台

HepDirect 技术是一种特定的肝靶向原理性技术，在引进该技术后，发行人致力于该技术的深入研究。经过十余年的研发创新，发行人充分理解了肝靶向技术的优势及特点，积累了丰富的实践经验，形成了主要包含结构设计、关键中间体制备、合成工艺优化、制剂技术开发、关键杂质控制等方面的核心技术。发行人肝靶向创新药物研发平台的主要创新性如下：

**(1) 形成了特有的体内、外模型及筛选评估技术，提高了筛选 HepDirect 技术化合物的准确性，确保更好的成药性**

基于 HepDirect 技术开发的药物，其在人体内需要进行两次代谢，即前药在肝脏中特异性酶 CYP3A4 的催化下进行一次代谢，前药释放出原型药物后二次代谢。因此，确定检测目标代谢产物的种类和时间是临床方案设计的关键问题。在取得甲磺酸帕拉德福韦片和 MB07133 产品的相关资料后，发行人经过对甲磺酸帕拉德福韦片和 MB07133 临床前体外及体内代谢产物、代谢途径进行深入研究，发现海外原有的体内、外代谢模型和评价体系存在一定的缺陷，原有的常规体外模型不能准确反映体内的代谢结果，认为现有的体内、外代谢模型及筛选评估技术可能无法准确筛选出候选化合物。为了解决这一问题，发行人重新调整体内、外代谢模型，根据修正后的模型形成了新的筛选评估技术，提高了筛选化合物的准确性，确保更好的成药性。

在原有模型和评价体系下，富马酸海普诺福韦生物利用度低且成药性差，因此，原始权利人仅申请了该化合物的结构专利，并未进一步推进。发行人凭借修正后的模型以及筛选评估技术，成功发现富马酸海普诺福韦不仅具有成药性，且具有潜在长效性，截至本回复出具日，该产品临床试验已推进至 Ic/IIb 期阶段。

对基于 HepDirect 技术开发的药物，发行人总结出了更为适合的体内、外模型和专有的评价体系，提高了筛选化合物的准确性。

**(2) 将 HepDirect 技术磷酸官能团单一修饰改进为可修饰多种杂原子官能团，在发挥肝靶向作用的同时提升药物口服生物利用度**

发行人引进 HepDirect 技术时，根据海外的研究成果，靶向官能团仅能修饰原型药物的磷酸官能团，极大限制了 HepDirect 技术的应用范围。在研究甲磺酸帕拉德福韦片、MB07133 和富马酸海普诺福韦的异构体和基因毒性杂质时，发行人发现靶向官能团可以连接在原型药物的其它杂原子上。在取得前述化合物后，发行人对其活性和毒副作用进行了研究，发现其也具有肝靶向作用，且能改变原化合物的代谢途径和代谢产物，有助于提升药物的口服生物利用度，将只能注射的药物优化为可口服的药物。经过后续研究，发行人对引进的 HepDirect 技术进行了再次开发，使其不仅仅能修饰单一的磷酸官能团，还能修饰多种杂原子官能

团，扩大了 HepDirect 技术的应用范围，且在不改变肝靶向性的基础上提升了药物的口服生物利用度，进而可以改变给药途径，提高疗效，提升了药物依从性和临床使用价值。

XTYW002 就是发行人对 HepDirect 技术完成改进后开发的产品，通过修饰其它杂原子官能团，改变原型药物的代谢产物。改进前，由于原型药物在体内很容易被氧化，且氧化的代谢产物毒副作用大，很难口服和加大剂量，只能通过缓慢滴注的方式才能减少毒副作用，用药困难，临床使用价值较低；应用发行人改进后的技术，肝靶向官能团通过修饰原型药物的其他官能团，使原型药物在体内不易被氧化生成具有毒副作用的代谢产物，且半衰期增加，口服后通过肠胃的吸收缓慢释放活性成分，直接作用靶点。对于 XTYW002 产品，该项改进不仅可实现药物的肝靶向性，也可改变药物口服生物利用度，改变药物给药途径，提升药物依从性和临床使用价值。

因此，发行人在引进 HepDirect 技术后，通过自身研发创新，将原有的磷酸官能团单一修饰改进为可修饰多种杂原子官能团的新技术，大大提升了该技术的应用价值，在发挥肝靶向作用的同时提升药物口服生物利用度。

### **(3) 基于性质的药物分子设计中特有肝代谢药物分子设计专有技术，提升肝脏药物分子设计成药性**

发行人引入 HepDirect 技术后，对其药物代谢机制、代谢途径、代谢产物进行了深入研究，总结了此技术的药物代谢与临床相关规律，形成了筛选设计药物时独有的特色技术。

在设计 XTYW001 结构时，发行人先基于结构设计出苗头化合物、筛选到先导化合物，发现基于该结构得到的化合物分子稳定性差，虽然体外活性很强，但体内活性大幅度降低，毒性增加。因此，根据该化合物结构特性，发行人重新调整化合物核心母核结构，提高化合物在体内的代谢稳定性，确保其在体内与体外的代谢基本一致，疗效相同，同时在不同种属间有确定的关联关系，确保动物评估结果能够准确预测人体临床结果。最终，XTYW001 的试验结果显示，候选化合物在体内有理想的暴露量，体内疗效优异。

同时，发行人在 XTYW011 和 XTYW012 产品研发过程中，发现之前申请专



利的化合物的体外试验测试具有高活性和低毒副作用，但体内试验研究发现该化合物生物利用度低，药效优势不明显。发行人根据在基于性质的药物分子设计技术的积累，重新设计并优化先导化合物的结构。经过一年多的研究工作，发行人已获得了体内、外活性好，毒副作用小的候选化合物，候选化合物更具成药性。

## 2、CMC 研究平台

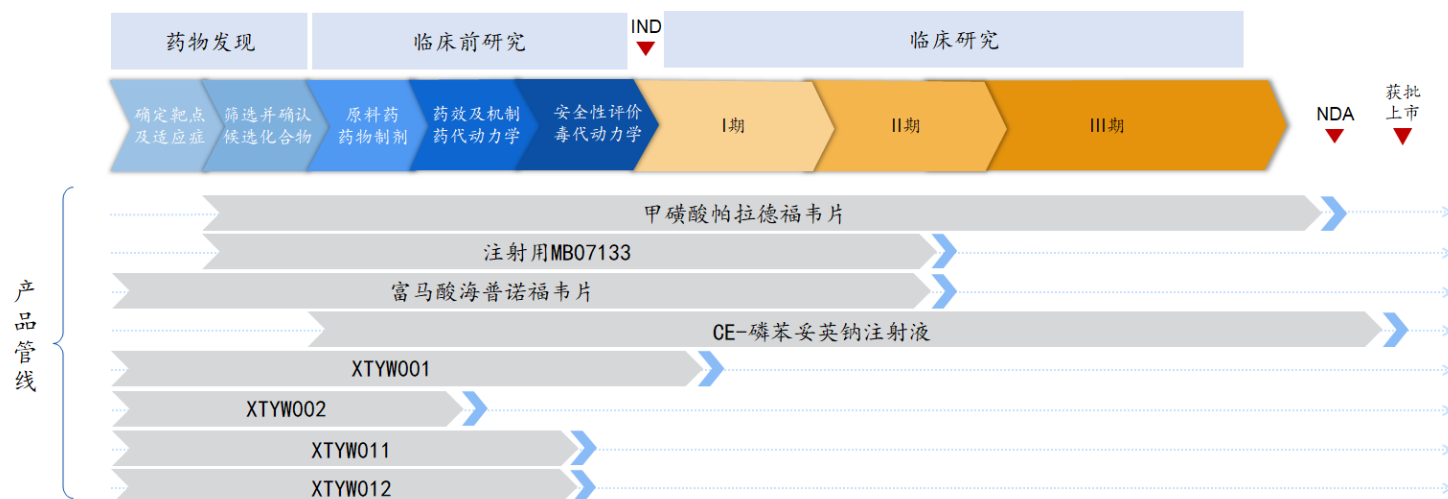
临床候选化合物的生产工艺、杂质研究、制剂开发、质量控制、稳定性等临床前药学研究在药物研发乃至将产品推向市场的整个过程中举足轻重。化学合成工艺直接影响原料药生产成本及质量，制剂工艺则会影响药物在人体中的药代和药效，质量控制会影响药物的安全性，以上直接影响新药开发的成败。发行人经过二十余年药物研发积累形成了独特的 CMC 研究平台，包括从分子合成路线设计，晶型、盐型筛选，原料药合成路线筛选和优化，原料药中试放大与产业化工艺研究，剂型筛选和研究，制剂工艺中试放大与产业化工艺研究，质量检测方法开发与控制等。

## 3、临床方案设计及开发平台

临床试验质量和水平对公司创新药发展至关重要，临床试验设计是衡量创新药企业研发水平的重要标志之一。发行人的临床方案设计及开发平台对打造公司可持续发展、具有国内外竞争力的创新生态至关重要。发行人拥有一支具备丰富临床经验和专业技能的临床团队，建立了高效的临床设计开发平台，包括医学、临床运营、数据统计、临床转化、医学写作及医学安全等。临床团队充分借助国内病人资源，通过良好的试验设计提高新药研究质量，确保新药快速送到患者手里。

### （二）发行人拥有创新药研发的全流程经验，在研产品取得阶段性成果

创新药研发过程可以分为药物发现、临床前研究、临床试验申请（IND）、临床研究、上市许可申请及上市后研究等阶段。截至本回复出具日，发行人拥有 8 个主要产品，其中 1 个产品已**获批上市**，1 个产品已完成 III 期临床试验的核心临床阶段并已完成 Pre-NDA 会议沟通、1 个产品处于 II 期临床试验第二阶段、1 个产品处于 Ic/IIb 期临床试验阶段，1 个产品已**启动 I 期临床试验**，3 个处于临床前研发阶段。在前述产品中，公司主导完成的研发阶段具体如下：



虽然发行人部分研发管线来自于授权引进，但是发行人在引进后均展现出具有差异化的创新性改进，自主研发产品具有独特的创新性或协同价值，具体情况如下：

## 1、乙肝药物管线的阶梯化布局及创新性体现

通过引进 HepDirect 技术及甲磺酸帕拉德福韦片十余年的研发创新，发行人充分理解了肝靶向技术在乙肝药物开发的优势及特点，积累了丰富的实践经验，并确定了以围绕乙肝治愈为目标的产品管线开发策略。首先，发行人通过开发出具有同类最佳药物潜力的甲磺酸帕拉德福韦片最大限度长期抑制乙肝病毒复制，减轻肝细胞炎症，延缓和减少肝功能衰竭、肝硬化和肝细胞癌发生率。其次，发行人自主研发富马酸海普诺福韦片，作为全球首个长效抑制剂有望大幅度提高患者的依从性并降低患者的不良反应。同时，发行人将在 2024 年启动 XTYW001 和甲磺酸帕拉德福韦片的联合用药，希望在乙肝药物停止治疗后达到功能性治愈。最终，发行人将通过更加丰富的联合疗法探索完全清除 cccDNA 的治疗方案，实现患者的完全治愈。发行人在乙肝药物管线的阶梯化布局具有创新性。

### （1）甲磺酸帕拉德福韦片

#### 1) 引进前的基本情况

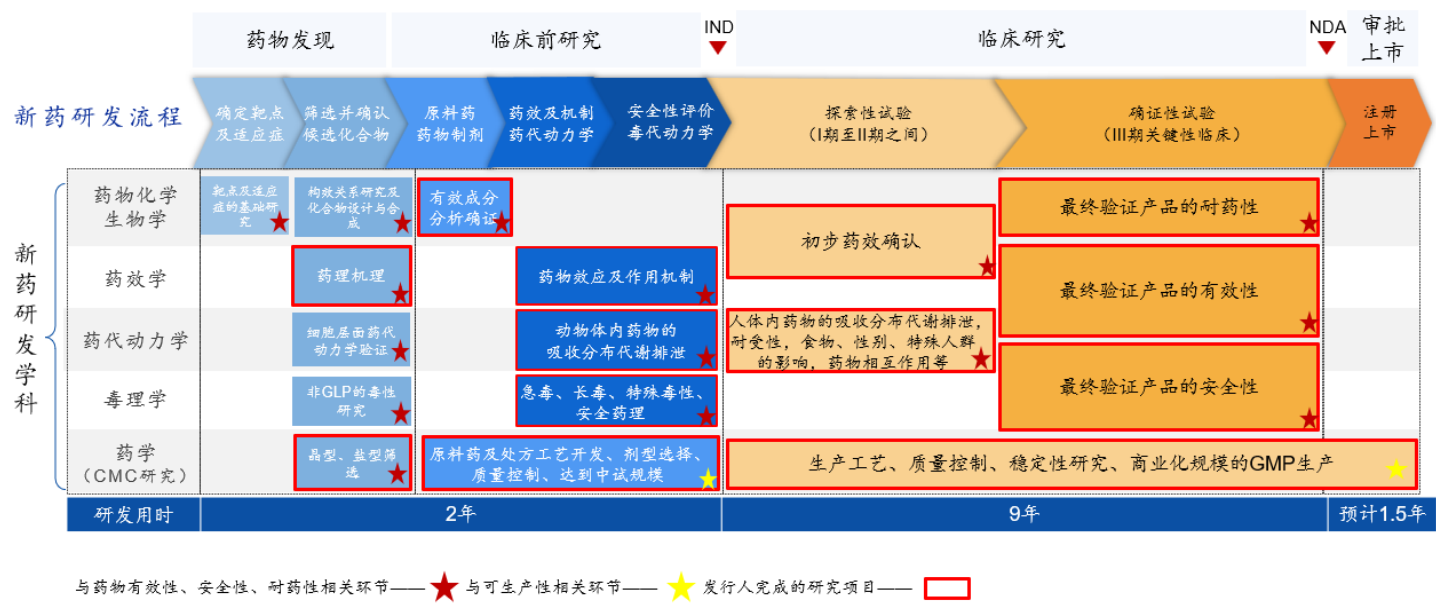
引进前的 PDV 最佳剂量为 30mg/天，采用阿德福韦酯为对照药，在美国完成 II 期临床试验，且存在关于生殖毒的负面新闻报道。

#### 2) 科学性研判

发行人通过详细分析 PDV 的国外临床前及临床数据包括其有效性、安全性及药代动力学趋势,明确了药物探索的安全窗范围,支持进一步的剂量扩展研究。同时,发行人在原有的基础上对相应的临床前药理毒理实验做了补充,进一步确认酶代谢及组织分布特性,通过药学研究改进并控制风险,在安全可控的基础上提升产品质量,进一步支持临床方案设计探索出更优剂量组。同时,PDV 的最佳给药剂量调整的改进符合发行人与 LGND 签署的《修订和重述的许可协议》2.4 条及相关约定,发行人有权对许可技术进行改进,并利用此类改进在区域内生产、委托生产、使用、销售、委托销售和进口许可产品。

3) 主要研究工作

甲磺酸帕拉德福韦片是发行人基于 HepDirect 专有技术开发的首个产品,甲磺酸帕拉德福韦片取得了技术原理验证、临床前研究、临床研究等方面的研究成果。发行人在引进甲磺酸帕拉德福韦片后独立开展的临床前研究及临床研究的基本情况如下图所示:



①发行人首先确认酶代谢的专一性及组织分布特性,为后续研究夯实基础。

A、发行人设计体外人肝细胞代谢试验方案考察酶表型试验,确认酶代谢的专一性,委托中国药科大学开展了酶表型检测,最终结果显示 CYP3A4 是 PDV 专一的活性代谢酶。

B、发行人确定种属、给药剂量,采用体内代谢研究设计方案,委托中国药

科大学通过腹腔注射给予 SD 大鼠。应用反相高效液相色谱法测定血浆和尿液提取物中的代谢物，并通过质谱分析法进行鉴定。在血浆和尿液中产生谷胱甘肽与副产物—3-氯-苯基乙烯基酮的结合物，无毒排出体外，未见明显体内活性产物谷胱甘肽的消耗。

②发行人基于对代谢产物和 HepDirect 技术原理的深刻理解，进一步完善安全性研究，为后续临床试验设计更换爬坡剂量提供充分性依据。

A、药物与药物相互作用研究，为合并用药提供技术支持。公司选择 MDCKII 细胞模型和 Caco-2 单层细胞模型设计方案，委托临床前 CRO 开展 MDR1-MDCK II 和 MDCK II 细胞模型评估供试品甲磺酸帕拉德福韦是否为 P 糖蛋白的底物；采用 Caco-2 单层细胞模型测定供试品甲磺酸帕拉德福韦的双向渗透性并评估其是否被乳腺癌耐药蛋白外排转运，根据试验结果，公司在设计临床试验方案中列出了可能是 P 糖蛋白诱导剂或抑制剂药物的考察范围，为临床试验设计和上市后合并用药指导提供了支持性依据。

B、III 段生殖毒性试验研究，为特殊人群用药提供参考依据。公司进行动物种属选择、动物数量、给药剂量及给药频率等关键技术的确定以及设计试验方案，委托临床前 CRO 开展大鼠 III 段生殖毒性研究，主要包括检测雌性受孕大鼠对甲磺酸帕拉德福韦自胚胎着床到幼仔离乳阶段灌胃给药，对妊娠/哺乳的雌性大鼠以及胚胎和子代发育的不良影响，同时评价实验动物给药后体内药物原型和代谢产物 PEMA 的暴露水平，以及暴露剂量和毒性之间的关系，并确证药物原型和代谢产物阿德福韦是否能通过乳汁转运，为预测临床应用人群及合理用药等提供必要的参考依据。

C、发行人开发了基因毒性杂质的检测方法并进行严格控制，保证产品用药安全性。致突变性杂质在较低水平即可直接造成 DNA 损伤，进而导致 DNA 突变，因此可能引发癌症的 DNA 反应性物质，公司累计开发了 13 个基因毒性杂质的检测方法和研究，严格控制基因毒性杂质，保证了本品的用药安全。

③发行人通过药物研究发现原有原料合成工艺存在缺陷，因此选择了更稳定的起始物料，加入特有催化剂，规避了苛刻的反应条件，将-60℃的反应条件提高到 15~25℃。将产品立体选择性，从 5/2 提高到 70/3，异构体大幅度降低，产

品纯度提高，质量提高，收率由原 7.2% 提高到 33.8%。在 80 多个条件下，筛选得到最稳定、生物利用度高的晶型，并针对性的对有可能挑战的所有晶型申请了专利保护，提高技术壁垒，有效延长专利保护期和市场独占期。

④开发了制剂处方工艺更优的粉末直压工艺，解决了原料遇水不稳定，易降解的重大问题。开发了多种不同规格的制剂处方工艺，确保了不同规格体外溶出曲线一致，使得体内药代动力学不受影响，满足临床开发需求，保证临床试验结果的可靠性和稳定性。

⑤基于对过往数据的深入研究和分析，以及上述临床前研究和产品改进，为体现临床应用价值，发行人启动临床方案的爬坡探索试验。

A、Ia 期拓宽安全研究剂量探索范围 5mg/天、10mg/天、30mg/天、60mg/天、90mg/天、120mg/天，同时采用阿德福韦酯及一线 TDF 为对照，初步评估药代动力学及药物安全性特征，为进一步开展 PK/PD 的 Ib 阶段奠定基础。

B、Ib 期：基于前期结果，确认探索范围 30mg/天，60mg/天，75mg/天，90mg/天、120mg/天，结果显示甲磺酸帕拉德福韦 30mg 到甲磺酸帕拉德福韦 60mg 每日给药剂量范围为最佳给药选择，为 II 期确定精准临床探索剂量范围提供了依据。

C、分别设计了 30mg/天、45mg/天、60mg/天、75mg/天进一步探索并确定最佳给药剂量，并与一线乙肝药物 TDF 作头对头对照，最终确认最佳给药剂量 45mg/天进入 III 期确证试验研究。

2017 年，国家药品监督管理局正式加入国际人用药品注册技术要求协调会（ICH），全面引入了全球通用的药品研发与注册技术要求和标准，并全面推进实施 ICH 指导原则，中国新药注册的要求已与国际接轨，不存在明显差异。同时，国内慢性乙型肝炎抗病毒治疗药物临床试验技术指导原则是参考世界卫生组织（WHO）、欧洲药品管理局（EMA）和美国食品药品监督管理局（FDA）相关指导原则制定的，其有效性指标的选择和安全性评价指标与国外一致，不存在明显差异。因此发行人设计的 III 期临床方案具有合理性。

D、III 期临床试验于 2020 年 6 月启动，在 58 家临床中心共入组患者 912 例，于 2021 年 7 月完成患者入组，于 2022 年 7 月已完成 III 期临床试验的核心临床

阶段，并于 2023 年 2 月收到 CDE 的书面反馈，同意按照优先审评审批程序提交新药上市申请(NDA)，主要数据显示甲磺酸帕拉德福韦片与一线药物 TDF 相比，疗效相当；甲磺酸帕拉德福韦片副作用轻微，病人耐受性好，与试验药物相关的不良事件显著低于 TDF，甲磺酸帕拉德福韦片对骨骼的影响表现出显著优势；在肾脏方面显示出较好的安全性，尤其在中老年患者群体中，更有明显的优势；同时甲磺酸帕拉德福韦片对血脂影响低，长期用药心脑血管疾病隐患小，具有同类最佳药物的潜力。公司通过对 PDV 的改进提升后，临床总结报告显示 PDV 的 45mg/天数据不但与一线对照药 TDF300mg/天数据对比疗效相当，安全性有优势，同时与引进前国外 II 期临床试验中 PDV 的 30mg/天给药数据相比安全性相当，具体临床试验的对比数据如下：

	国外 II 期研究	国内 III 期研究	
	PDV 30mg	PDV 45mg	TDF 300mg
给药周期	48 周	48 周	48 周
患者人数	48	606	306
有效性			
HbeAg 阳性人群			
低于检测下限（29IU/ml）的比例 <sup>1</sup>	56%	61%	62%
HbeAg 阴性人群			
低于检测下限（29IU/ml）的比例	83%	97%	93%
安全性			
全部不良事件 <sup>2</sup>	79%	86%	85%
与试验药物相关的不良事件 <sup>3</sup>	56%	59%	66%
与试验药物相关的 3 级以上不良反应发生率 <sup>4</sup>	8% <sup>5</sup>	0%	1%

数据来源：帕拉德福韦在代偿性乙型肝炎患者中的剂量范围研究（美国）；甲磺酸帕拉德福韦片 III 期 48 周统计分析报告（中国）

注 1 HBeAg 血清 HBV DNA 不同检测下限比例(29 IU/ml)主要是指药物对病毒的抑制效果，其评估指标一般依据在一定检测下限的基础上病人血清病毒检测不到的百分比来计算

注 2：全部不良事件包括严重不良事件和不良事件，其中严重不良事件是指受试者接受试验用药品后出现死亡、危及生命、永久或者严重的残疾或者功能丧失、受试者需要住院治疗或者延长住院时间，以及先天性异常或者出生缺陷等不良医学事件

注 3：与试验药物相关的不良事件是指受试者接受试验用药品后产生的不良事件

注 4：不良事件的分级（根据常见不良反应事件评价标准（CTCAE））：1 级 轻度：无症状或轻微，仅为临床或诊断所见，无需治疗。2 级 中度：需要较小、局部或非侵入性治疗，与年龄相当的工具性日常生活活动受限。3 级：严重或者医学上有重要意义但不会立即危及生命，导致住院或延长住院时间、致残、个人日常生活活动受限。4 级：危及生命，需要紧

急治疗

注 5: 美国 II 期临床研究报告未区分与药物相关或不相关的 3 级以上不良反应率, 故此处数据列式为合并口径

#### 4) 自主研发的创新性体现

发行人通过大量的临床前和临床研究, 在充分理解药物机制和 HepDirect 技术作用机理的前提下, 开展了一系列安全性研究, 为产品继续爬坡探索最佳剂量做出了重要的创新性贡献。发行人确认了药物在体内和体外的酶代谢及组织分布特性, 验证了非活性代谢产物安全排出体外的过程, 排除了与其他药物之间的相互作用风险和 III 段生殖毒风险, 在安全性可控的前提下, 提高关键中间体合成反应手性纯度从 71.4% 至 95.9%, 筛选得到稳定性、溶解性和生物利用度更优的晶型, 并开发了 13 个基因毒性杂质的检测和控制方法, 解决了原料遇水易降解不稳定等一系列问题, 为临床进行扩大剂量探索提供了安全保证, 最终通过 Ia、Ib 和 II 期临床研究验证了从 30mg/天改进为 45mg/天的可行性, 剂量的提升, 没有增加药物安全性风险, 但是确保了 PDV 具备一线治疗药物的价值, 并于 2022 年完成甲磺酸帕拉德福韦片 45mg/天剂量组的 III 期临床研究, 展现出具有同类最佳药物的潜力。甲磺酸帕拉德福韦片于 2022 年 11 月提交关于上市申请、临床、药学、药理、统计、优先审评审批等方面的 Pre-NDA 沟通会议申请, 并于 2023 年 2 月收到 CDE 的书面反馈, 同意按照优先审评审批程序提交新药上市申请 (NDA)。

发行人通过对引进产品的完整研究, 发现了药物的开发潜力和部分可改进的设计瑕疵, 通过科学性的研究和大量的创新性试验方案设计, 成功将一款潜在的二线抗乙肝治疗药物提升为一款有同类最佳药物潜力的一线抗乙肝药物, 充分证实了公司的创新性和科研实力。

#### (2) 富马酸海普诺福韦片

富马酸海普诺福韦片是发行人基于 HepDirect 专有技术自主开发的第 1 个产品。发行人在引进 HepDirect 技术时, 获得了富马酸海普诺福韦的化合物专利授权, 但此产品在引进时仅为专利覆盖的一个化学结构, 未进行任何研究。

##### 1) 研发背景

基于对 HepDirect 技术原理的探索和甲磺酸帕拉德福韦的深入推进, 结合发

行人对核苷酸类药物的深入理解,认为一款更安全的核苷酸类药物仍然是市场急需,因此采用 HepDirect 技术开发了具有长效抑制乙肝病毒潜力的富马酸海普诺福韦片。

2) 主要研究工作

发行人独立完成了富马酸海普诺福韦片从药物发现、临床前研究至临床初步研究等方面的新药开发“全链条”研究。基本情况如下图所示：



①发行人设计鸭乙肝动物模型进行体内试验,探究富马酸海普诺福韦体内活性,结果显示,富马酸海普诺福韦在所试剂量范围内能显著降低乙肝病毒感染鸭模型血清中 DNA 含量及 HBeAg 含量,且停药后无明显反弹现象,并发现其具有“长效抑制病毒”的潜在特点。

②为进一步验证富马酸海普诺福韦的肝靶向性,发行人设计动物试验方案,委托 CRO 公司进行富马酸海普诺福韦及代谢产物的组织分布检测试验,实验结果表明富马酸海普诺福韦在肝脏中分布明显高于其他器官。

③鉴于富马酸海普诺福韦分子结构中存在 3 个手性中心,包括 2 个手性“碳原子”和 1 个手性“磷原子”,发行人克服合成制备的困难,成功制备出 8 个手性异构体,选择 AAV/HBV 小鼠模型,确定了给药剂量、给药频率等关键技术方案,委托 CRO 公司测试不同构型的化合物在 AAV/HBV 小鼠模型中抗 HBV 活性,最终确定了最优构型药效的手性化合物富马酸海普诺福韦作为临床前研究候选化



合物。

④发行人根据富马酸海普诺福韦的理化性质，分别开发了最优的盐型与晶型。

⑤根据相关法规要求并结合产品特征，发行人制定了药理、毒理、药效、药代动力学等试验方案，全程监督指导实验执行过程，审核实验报告，委托有资质的 CRO 公司完成了 IND 申报用药效、药代、药理、毒理等非临床研究。

⑥发行人完成了富马酸海普诺福韦片的原料药和制剂的 CMC 研究和工艺的确定，委托 CMO 公司完成原料药的 GMP 生产，自主完成制剂 GMP 生产。

⑦在临床研究方案设计时，依据产品特点，在 Ic/IIb 期临床试验方案设计中增加了长效给药的最佳剂量范围探索以及中期数据分析和试验同情给药阶段，预计 2023 年进入 III 期临床试验。

截至本回复出具日，富马酸海普诺福韦片已进入 Ic/IIb 期临床试验，预计 2023 年进入 III 期临床试验。

### 3) 自主研发的创新性体现

发行人根据引进的 HepDirect 技术进行富马酸海普诺福韦片研究时，利用体外酶切试验验证富马酸海普诺福韦是否能够在肝脏中特异性酶 CYP3A4 的催化下，释放出活性化合物，使其浓集于肝脏，从而产生肝组织的靶向性，体外试验结果表明，只有 2% 的活性成分生成。另一方面，发行人通过大鼠体内药物动力学试验发现该模型下生物利用度低，产品在体内的暴露量不高。因此，如果沿用之前的评价模型，体内、外试验结果均显示该药成药性差，不支持进一步开发该化合物。

基于对甲磺酸帕拉德福韦片深入研究理解的基础上，发行人认为现有体内、外模型存在局限性，不能真实反映后续体内药物的代谢和作用机制。发行人创新性地设计了鸭乙肝动物模型和转基因小鼠模型进行体内试验，探究富马酸海普诺福韦体内活性，试验结果显示，富马酸海普诺福韦在所试剂量范围内能显著降低乙肝病毒感染鸭模型和转基因小鼠模型血清中 DNA 含量及 HBeAg 含量，且停药后无明显反弹现象。

发行人通过自主研发体系在 HepDirect 技术研究中发现了富马酸海普诺福韦

片，公司通过改善原有评价方法的缺陷，经过新的药物评价体系，以及大量的临床前及临床研究验证，确证了富马酸海普诺福韦的药效，并发现其具有“长效抑制病毒”的潜在特点，充分证实了公司的创新性和科研实力。

### **(3) XTYW001**

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

#### **1) 研发背景**

发行人基于对肝病多年的深入研究，相继开发了甲磺酸帕拉德福韦片和具有潜在长效性的富马酸海普诺福韦片，这两款药物均是作用 HBV DNA 聚合酶来抑制 HBV 病毒 DNA 的复制核苷酸类药物，但由于乙肝病毒会在宿主细胞核中形成 cccDNA<sup>1</sup>，只要 cccDNA 不能被清除，就会以 cccDNA 为模板不断合成新的乙肝病毒。因此，虽然核苷酸类药物能有效抑制 HBV 病毒 DNA 的复制，但患者一般仍需长期服药以避免病毒复制反弹。发行人将乙肝功能性治愈作为新药开发重要目标之一，保证病人在停药后乙肝不会复发。根据已有的治愈丙肝的经验及各种文献资料，联合多种机制药物有可能达到完全根治乙肝的效果。在联合用药的策略上，根据对乙肝病毒复制过程及生命周期的研究，发行人从进入抑制剂、小干扰 RNA、反义 RNA、核衣壳蛋白装配抑制剂、HBsAg 抑制剂及免疫激动剂等各靶点筛选，发行人结合自身在乙肝领域的研发优势，确定核衣壳蛋白装配抑制剂为发行人探索功能性治愈乙肝的首个靶点，并将其作为与甲磺酸帕拉德福韦片或富马酸海普诺福韦片联合功能性治愈乙肝的潜在可行方案。

#### **2) 主要研究工作**

发行人研发伊始，针对核衣壳蛋白装配抑制剂的研究较少，仅有强生、吉利德、罗氏及国内的东阳光等公司有相关报道，但主要聚焦于核衣壳蛋白装配抑制剂的 I 类化合物结构。考虑到 I 类化合物在体外活性为数百个微摩尔，活性较弱，毒性也较大，发行人决定聚焦于核衣壳蛋白装配抑制剂的 II 类化合物结构，此类

---

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

化合物能够诱导形成有缺陷的衣壳结构或空的衣壳结构，从而抑制 pgRNA<sup>2</sup>的组装和感染性病毒颗粒的形成。HBV 核衣壳是 cccDNA 补充自身所需物质，抑制 HBV 核衣壳具有潜在抑制 cccDNA 生成的潜力，为功能性治愈乙肝提供了可能性。

①发行人利用已有文献报道的化合物为模板，对化合物的活性、毒性等方面进行优化，采用骨架跃迁，生物电子等排体等药物化学策略，先后设计合成近 50 个化合物。

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

③发行人从毒性、PK、代谢稳定性、吸收分布、溶解性等方面对筛选出的化合物进行生物评价，最终确定候选化合物 XT1061 具有最佳成药性潜质。

④发行人持续优化合成路线，将之前实验室仅能制备毫克级生产工艺提升至公斤级生产工艺，且完成晶型研究、粒度控制研究、质量研究、稳定性研究，保证质量满足原料药临床试验要求。与此同时，为提高药物口服生物利用度，公司结合药代动力学研究结果，利用固体分散体技术开发出制剂处方 XTYW001 胶囊，保证该药能发挥最大药效且具有良好的稳定性。

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

---

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

⑥2022 年 8 月，发行人自主研发的 HBV 核衣壳蛋白装配抑制剂（XTYW001 产品）正式提交 IND 申请并已获准开展临床试验，**现已启动 I 期临床试验**。

### **3) 自主研发的创新性体现**

发行人基于对乙肝病毒复制过程及生命周期十余年的深入研究，不断探索新的治疗方案，通过肝代谢药物分子设计专有技术，差异化的设计出区别于核衣壳蛋白装配抑制剂的 I 类化合物结构的 II 类化合物结构，先后合成近 200 个化合物，从中筛选数十个体外细胞活性只有单个纳摩尔级别且毒性良好、具有较好的生物利用度的化合物，最终确定候选化合物并推进至临床阶段。

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

## **2、肝癌药物管线的阶梯化布局及创新性体现**

发行人充分理解肝靶向技术在肝癌药物开发的优势及特点，积累了丰富的实践经验，并确定了以围绕肝癌一线治疗为目标的产品管线开发策略。首先，发行人通过开发出具有二线治疗同类最佳药物潜力的注射用 MB07133，最大限度延长患者的中位生存期（PFS）。其次，发行人通过和信迪利单抗的联合用药，拓展一线治疗方案，延长患者总体生存期（OS）。同时，发行人将在 2025 年启动 XTYW011、XTYW012 和注射用 MB07133 的联合用药，希望为患者提供延长总体生存期的更优方案。最终，发行人将通过 HepDirect 技术的迭代升级，开发新一代肝靶向多靶点酪氨酸激酶抑制剂 XTYW002，在提升疗效的同时提高患者的依从性。发行人在肝癌药物管线的阶梯化布局具有创新性。

### **(1) 注射用 MB07133**

#### **1) 引进前的基本情况**

注射用 MB07133 引进时国外完成 I 期剂量爬坡试验但未确定最佳剂量组。

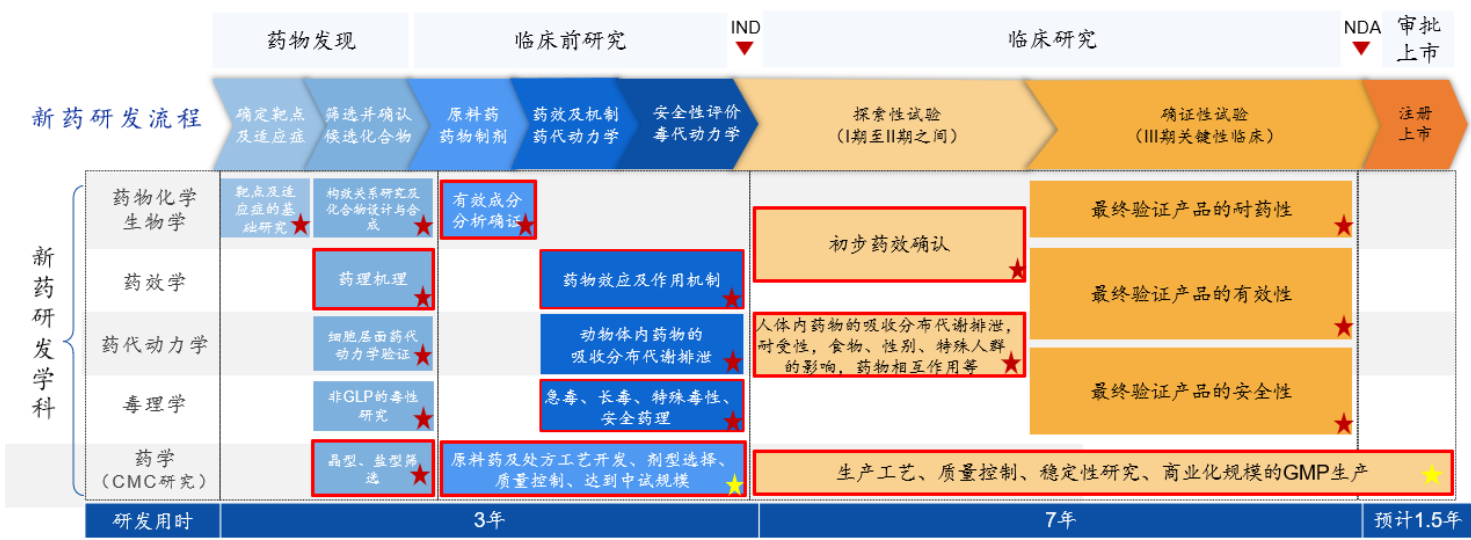
#### **2) 科学性研判**

发行人引进 MB07133 时，该产品为大容量水溶液，需在冷冻条件下保存，研究发现在药物的复溶过程中会产生一个新的毒性杂质，将影响产品的安全性和

剂量探索，因此发行人开发设计了全新的冻干粉针处方工艺，规避和控制了该杂质的产生，为临床试验方案设计、进一步探索出有效剂量范围提供了保障。同时，注射用 MB07133 的最佳给药剂量调整的改进符合发行人与 LGND 签署的《修订和重述的许可协议》2.4 条及相关约定，发行人有权对许可技术进行改进，并利用此类改进在区域内生产、委托生产、使用、销售、委托销售和进口许可产品。

3) 主要研究工作

注射用 MB07133 是发行人基于 HepDirect 专有技术开发的第二个产品，发行人在引进此产品后独立开展的临床前研究及临床研究的基本情况如下图所示：



与药物有效性、安全性、耐药性相关环节——★ 与可生产性相关环节——★ 发行人完成的研究项目——□

①注射用 MB07133 为大容量水溶液，需在冷冻条件下保存，研究发现药物复溶过程会产生一个杂质，且无法控制其含量水平，因此无法评估药品 I 期临床进一步剂量探索的安全性及 II 期后续持续用药安全性。

②发行人对该杂质进行制备分离，研究结构后发现其为活性成分聚合物，该杂质在合成和使用过程中自身聚合就能产生，无法通过工艺及纯化控制。

③发行人对该杂质进行毒性评价，通过体外细胞试验确定其为毒性杂质，通过犬长期毒性试验研究得到了临床使用的安全限度，为推进临床探索及后期大样本临床研究奠定了基础。

④通过独立的药物研究，将在-20℃冷冻储存的水溶液，优化为可直接使用的

冻干粉针剂，开发出稳定的固体剂型，提高了产品的临床应用价值。发行人利用多年晶型筛选技术开发出一种亚稳态晶型，在保证稳定性条件下，方便制剂生产中快速溶解进行冻干制备，减少聚合杂质的产生。其次，利用自身制剂筛选平台，研发制剂处方，筛选到易复溶性骨架处方，得到的制剂在使用中不仅作为固体方便运输，特别是临床使用时很快复溶，减少杂质产生，保证临床用药的安全性。

⑤在临床试验方案设计方面，发行人完成进一步的剂量爬坡探索后，依据其良好的安全性及可靠的药效学趋势，选用了中、高位剂量组，有产品针对性的采用无缝融合滚动式推进的试验方案设计（II 期第一阶段）进一步推进试验。试验中，实时收集分析临床数据，特别是典型病例的分析，确认最佳剂量组，适时推进试验进入了病例扩展阶段（II 期第二阶段），为确保下一步确证性试验（III 期临床试验）的最佳剂量选择奠定基础，确保试验结果符合预期。

⑥依据本品优异的安全性表现，发行人研究分析不同作用机制和药物机理，依据产品特性，探究 MB07133 与免疫联合用药能起到协同作用的合理性、可行性，及时拓展了联合用药研究，进一步推进了本品与 PD-1 单抗联合用药的试验方案设计，目前已启动 I/IIa 期临床试验，病人正在入组中。

注射用 MB07133 单药已进入 II 期临床试验第二阶段，预计 2023 年进入 III 期临床试验；联合用药已进入 I/IIa 期临床试验，预计 2023 年进入 II 期临床试验。

#### 4) 自主研发的创新性体现

发行人利用多年晶型筛选技术开发出一种亚稳态晶型，在保证稳定性和安全性的条件下，减少聚合杂质的产生，筛选到易复溶性骨架处方，得到的制剂在使用中不仅作为固体方便运输，特别是临床使用时很快复溶，减少杂质产生，便于发行人进一步探索最佳剂量。同时，通过研究分析不同作用机制和药物机理，开展与信达生物的信迪利单抗联合治疗方案。

发行人通过对引进产品的完整研究，发现了药物的开发潜力和部分可改进的设计瑕疵，通过科学性的研判和大量的创新性试验及方案设计，成功将一款有风险杂质的-20℃冷冻储存的水溶液改进成为可直接使用、减少聚合杂质产生的冻干粉针剂，同时设计了有产品针对性的无缝融合滚动式推进的试验方案，该品已展现出具有同类最佳药物潜力，并积极探索和信迪利单抗联合用药的一线肝癌治

疗方案，充分证实了公司的创新性和科研实力。

## **(2) XTYW002**

XTYW002 是发行人基于肝靶向创新药物研发平台，通过修饰其它杂原子官能团，改变原型药物的代谢产物，独立自主开发的一款新一代肝靶向多靶点酪氨酸激酶抑制剂。

### **1) 研发背景**

发行人在研究甲磺酸帕拉德福韦片、MB07133 和富马酸海普诺福韦的异构体和基因毒性杂质时，发现靶向官能团可以连接在原型药物的其它杂原子上。在取得前述化合物后，发行人对其活性和毒副作用进行了研究，发现其也具有肝靶向作用，且能改变原化合物的代谢途径和代谢产物，有助于提升药物的口服生物利用度，基于该发现，发行人设计出不仅能实现肝靶向性达到增效减毒，而且可以改变给药途径、提升药物依从性的新一代抗肝癌药物。

### **2) 主要研究工作**

基于对 HepDirect 技术的迭代研发思路，发行人筛选原型药物，但发现选择的原型药物活性高，毒副作用大，分子在体内有一结构片段容易被氧化，且氧化的代谢产物副作用大，难以口服并加大剂量，只能通过缓慢滴注的方式才能减少副作用，用药困难。发行人对该结构片段进行结构修饰，使原型药物在体内不易被氧化生成具有副作用的代谢产物，且半衰期增加，口服后在肠胃道中稳定，到达肝脏后可以缓慢释放活性成分，直接作用靶点。经过进一步的研究发现，该药物还具有肝靶向性，能够实现增效减毒的作用。

### **3) 自主研发的创新性体现**

发行人基于对注射用 MB07133 的异构体和基因毒性杂质的深入研究，利用对 HepDirect 技术改进，针对不同原型药物设计并合成了十余个新结构化合物。并通过对先导化合物进一步优化，从体外细胞增值毒性进一步筛选后再进行体内、毒性、PK、PD、代谢稳定性、吸收分布初步确定候选化合物经过体外酶学试验筛选可代谢出原型药物的先导化合物。在此基础上对药物结构片段进行结构修饰，延长了半衰期，使其口服后，在肠胃道中稳定，到达肝脏后可以缓慢释放活性成分，直接作用靶点。最终设计出不仅能实现肝靶向性，增效减毒，还能改变给药

途径、提升药物依从性的新一代抗肝癌药物，充分证实了公司的创新性和科研实力。

### 3、引进癫痫药物的主要创新性体现

CE-磷苯妥英钠注射液系发行人于 2017 年 6 月从 Sedor 公司授权引进而来。专利授权许可前后，发行人进行了大量自主科学性和探索性试验，以及充分的市场调研，积累了丰富的技术原理、临床前研究，临床研究等方面的研究成果，以扎实的科学依据和临床前研究基础，参考 CE-磷苯妥英钠注射液需要尽快推出市场的必要性，发行人研究了本产品无人种差异，且在临床方案设计中加入了剂量递增 PK 趋势探索及初步安全剂量探索，创新性地确立了申报 IND 时提交 BE 试验方案和说明，并获得 CDE 批准，大幅度加速了产品的上市时间。

#### 1) 引进前的基本情况

CE-磷苯妥英钠注射液在发行人引进前已在美国完成 BE 试验，国内尚未有原研药上市，在国内申报 IND 时属于化学药品 2 类，按照当时的《药品注册管理办法》，需在国内进行 I、II、III 期临床试验；且鉴于该产品长期稳定性降解的情况，尚未对超界定限的杂质进行研究，导致无法满足 CDE 批准临床的要求。若按该办法开展临床试验，产品验证获批周期较长，临床试验成本较高，潜在竞争风险加大，或导致该药品错过合适的上市窗口期。

#### 2) 科学性研判

发行人通过大量的分析和研究，论证了本产品无人种差异，且在临床方案设计中加入了剂量递增 PK 趋势探索及初步安全剂量探索，进一步验证无人种差异，同时展示了本品良好的安全性，支持做 BE 试验设计，加快产品上市。同时发行人对超出界定限的杂质进行鉴定和控制，完善质量标准，进一步降低药物安全性风险。

#### 3) 主要研究工作

CE-磷苯妥英钠注射液于 2023 年 3 月获批上市，为国内首个预防和治疗神经外科手术中及围手术期引起癫痫持续状态的药物。发行人在引进后进行了大量自主科学性和探索性试验。



①临床前研究阶段，发行人完成了体外溶血性试验、全身主动过敏试验、被动皮肤过敏试验、静脉注射局部刺激试验、肌肉注射局部刺激试验，同时发行人优化了制剂工艺参数，减少了超出界定限的杂质的生成，提高了产品安全性，为临床安全用药提供了支持性依据，为向 CDE 提交可获批准的 BE 试验方案提供了理论支持。

②CMC 研究阶段，发行人依靠 CMC 专有技术，建立了相应的质量体系，尤其是针对超出界定限的杂质的产生机理进行深入研究分析，制备收集该杂质，完成结构鉴定与质量研究，为其制订合理控制限度，消除了产品推进中可能存在的质量控制障碍。

③临床研究阶段，发行人依靠临床前研究中扎实的试验数据论证了本产品无人种差异，在临床方案设计中加入了剂量递增 PK 趋势探索及初步安全剂量探索，向 CDE 充分论证了本产品的安全性，并向 CDE 提交了 BE 试验方案，最终顺利取得临床试验通知书。临床试验推进过程中，发行人利用临床试验开发专有技术和对产品的深度剖析，进行生物等效性研究，大大缩短了产品研发周期，通过合理的临床方案设计缩短药物上市周期至少 5 年。

#### 4) 自主研发的创新性体现

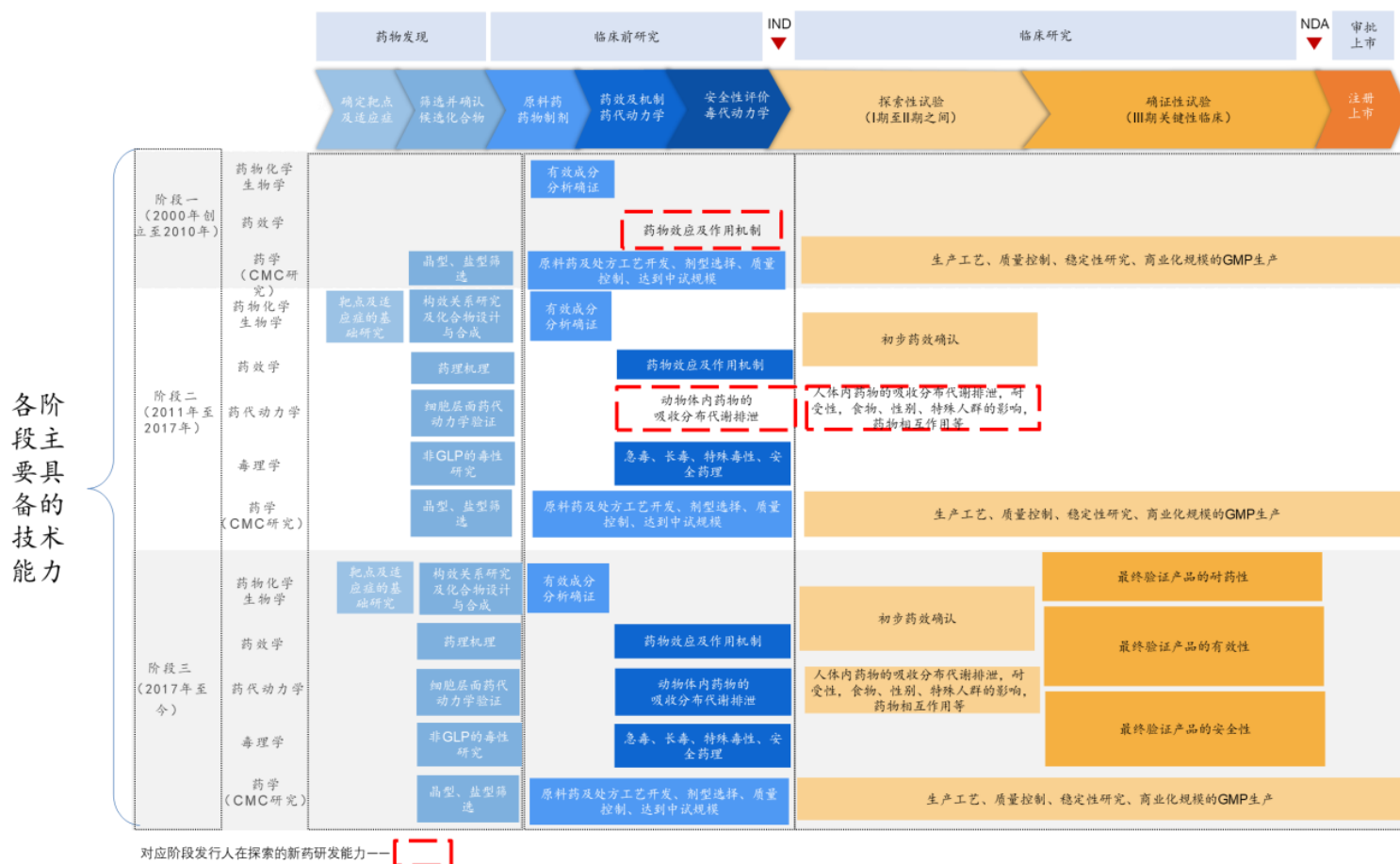
CE-磷苯妥英钠注射液是发行人基于环糊精技术开发的第一款产品，取得了临床前研究和临床研究等方面的研究成果。公司在引进 CE-磷苯妥英钠注射液后独立开展临床前的特殊安全性试验研究、原料药工艺和制剂处方工艺研究及临床研究。

发行人通过自主研发体系验证了 CE-磷苯妥英钠注射液不仅延续了磷苯妥英钠注射液的有效性等优点，而且 CE-磷苯妥英钠注射液对比美国上市的辉瑞公司的磷苯妥英钠注射液（Cerebyx<sup>®</sup>）更接近生理 pH 值，耐受性和稳定性更好，可在常温下储存及运输，最终设计出 CDE 认可的临床方案，至少缩短产品 5 年的上市时间，**CE-磷苯妥英钠注射液已于 2023 年 3 月获批上市**，加快了中国首个获批预防神经外科围手术期和手术中引起的癫痫发作适应症的药品上市，充分证实了公司的创新性和科研实力。

### （三）授权引进是公司发展过程中的重要阶段

#### 1、公司新药研发历程

公司各发展阶段，主要积累及提升的各项技术能力如下图所示：



对应阶段发行人在探索的新药研发能力——【二】

#### （1）阶段一（2000 年创立至 2010 年）

公司创立于 2000 年，成立初期公司规模、研发团队、资金实力均较小。因此，确立“仿创结合，中西药并举”的研发道路。公司建立了原料药和制剂工艺研发团队、分析方法开发及质量控制团队、临床团队、注册团队，完成大量的药品非临床研究、中试研究、临床试验及注册申报工作。在此阶段，公司取得了化药相关发明专利 3 项，累计取得临床批件、新药证书和生产批件近百件。形成了小试研究、中试研究、原料药和工艺开发、剂型选择、质量控制及商业化 GMP 生产研发能力。

#### （2）阶段二（2011 年至 2017 年）

2010 年以后，国内创新药发展进入“快车道”，国家在创新药方面制定了

积极的鼓励政策。公司通过借鉴国外制药企业的成功经验，认为创新药的发展是未来中国医药产业发展的重大机遇，确立了“引进可控创新和自主独立创新”双轮驱动的研发策略。为进行创新药研发，公司重点引进了一批来自国内外著名医药企业、长期从事创新药研发一线的一流人才。2011 年，公司通过合作研发及授权引进甲磺酸帕拉德福韦片和注射用 MB07133。公司研发人员在对甲磺酸帕拉德福韦片和注射用 MB07133 的研究过程中，自主发现了甲磺酸帕拉德福韦片的一线用药的潜质、设计了 MB07133 的联合用药方案。公司通过对授权引进产品的研究，完善了创新药研发团队、丰富了创新药研发经验，后续自主立项富马酸海普诺福韦和 XTYW001 等创新药项目。在此阶段，公司承担“国家科技重大专项”项目 7 项，累计取得化药相关发明专利 7 项，化药创新药相关发明专利许可使用权 9 项，累计取得临床批件、新药证书和生产批件近 30 件，形成了先导化合物合成、候选化合物筛选能力，药效及机制、药代动力学研究能力，毒理和新药安全性评价能力以及临床探索设计能力。

### （3）阶段三（2017 年至今）

2017 年以来，发行人陆续完成两轮融资，同时引进来自国内外著名药企的资深科学家，发行人建立了完善的研发团队，覆盖化药临床前研究、临床研究、注册申报、商业转化等各板块。并且形成了完整的创新药研发体系，具备创新药研发各项技术能力。2017 年 1 月 1 日至 2022 年 12 月 31 日，公司取得已授权发明专利 4 项，国外革新专利 1 项，均与创新药相关，此阶段尚处于申请阶段的化药专利 31 项，主要为创新药项目相关专利。

## 2、授权引进是创新药研发分工中重要一环

创新药研发具有周期长、风险大、投入高的特点，一款药物从实验室内一个专利发明到最终上市的成药通常需要经历十几年的时间，在数以万计的化合物中进行筛选。根据 Harris Williams Middle Market 的统计数据，药物研发过程中每 5,000-10,000 个先导化合物中，进入临床前研究的有 250 个，而进入临床研究的不超过 5 个，最终能够获批上市的新药只有 1 个。如果一款创新药从发现靶点到上市，都由一家药企独立研发，其需要投入大量的资金和时间成本，还要承担巨大的研发失败的风险。因此，制药企业、药物研发企业及科研机构间通过在不同药物研发阶段进行合作，以实现优势互补、分散风险，并加快药物的研发、上市

速度。

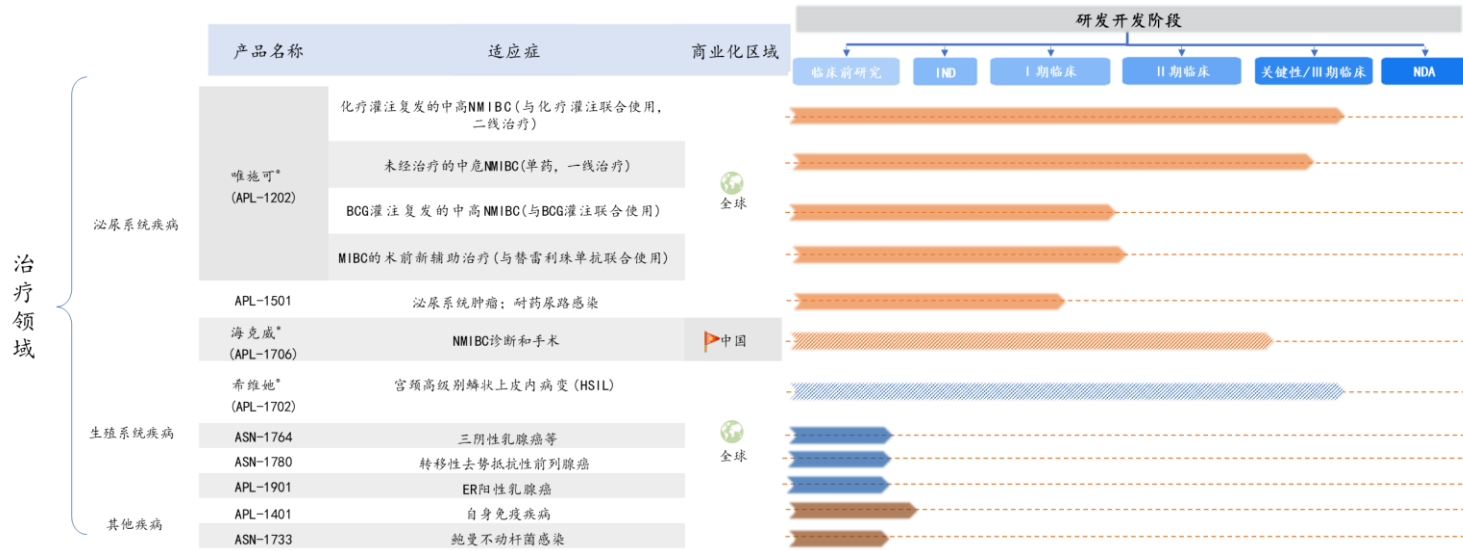
通过对医药产业的先进经验的借鉴，我国的创新药研发也呈现产业链分工日益精细化、合作研发和授权引进愈发普遍的发展趋势。合作研发和授权引进已发展成为我国医药行业药物研发的重要模式，该模式有利于创新药产业链中的企业、科研机构各自发挥所长，促进资源互补，加速生产力转化，提升我国医药产业的国际竞争力。

3、通过授权引进进一步增强自主研发药物能力是国内外医药企业通行采用的研发模式

授权引进作为创新药研发分工中重要一环，可以充分发挥创始团队的研发优势，通过科学性的验证，引进产品提高研发效率，锻炼团队，打造研发体系，进一步加强自主研发药物的进程是行业的普遍情况。截至 2022 年 12 月 31 日，可比公司情况如下：

(1) 亚虹医药（688176.SH）

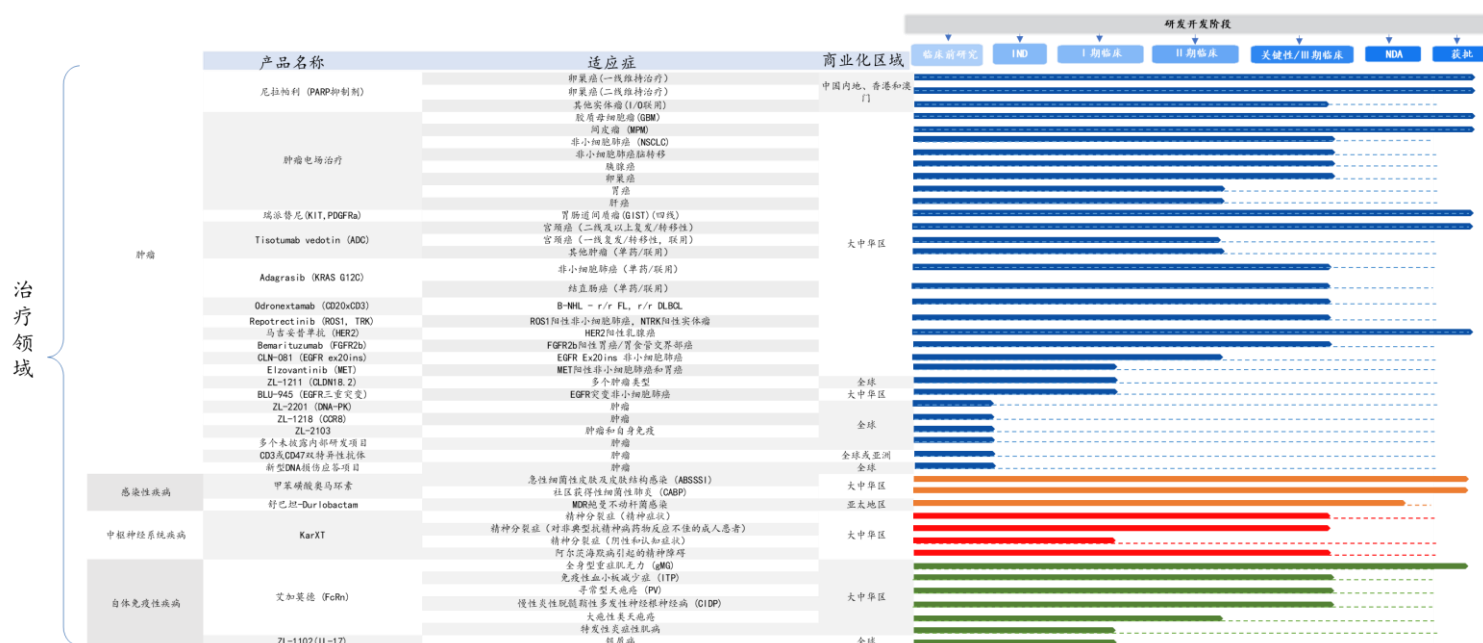
亚虹医药核心产品均处于在研状态，主要产品管线所处研发阶段如下图所示：



其中，产品研发进度最快的 APL-1202、APL-1702、APL-1706 均为亚虹医药通过授权引进 JHU、APT 公司及 Photocure 公司的专利、专有技术或其他权益的基础上进行后续研发。并在研发的过程中通过持续的积累、逐步开始自主研发其他各类产品。

## （2）再鼎医药（9688.HK）

再鼎医药主要在研产品管线所处研发阶段如下图所示：



其中研发进度最快的尼拉帕利、瑞派替尼、Odrionextamab、Repotrectinib、马吉妥昔单抗等产品，均为再鼎医药通过授权引进 GSK 公司、Deciphera 公司、Regeneron 公司、Turning Point 公司、MacroGenics 及其他公司的专利、专有技术或其他权益的基础上进行后续研发。并在研发的过程中通过持续的积累、逐步开始自主研发其他各类产品。

综上，发行人与第三方进行授权引进等业务合作，不仅符合其自身发展阶段的特点，亦符合行业惯例。

## 二、新通药物符合科创属性和科创板定位的相关要求

### （一）发行人符合科创板定位相关要求

#### 1、发行人在授权引进及自主研发药物领域的研发技术具有先进性

发行人经过二十余年的发展，形成三大核心技术平台及相关专有技术，建立了完整的新药研发体系。发行人对引进的产品进行了技术提高、改进和创新，形成了自主知识产权。对自主研发药物，发行人独立完成药物研发的全流程，使其创新药体系能与国际接轨。

发行人通过大量的临床前和临床研究，在充分理解药物机制和 HepDirect 技

术机理的前提下，对甲磺酸帕拉德福韦片开展了一系列安全性研究，为探索出最佳治疗剂量、提升临床价值作出了重要创新性贡献。公司确认了药物在体内和体外的酶代谢及组织分布特性，验证了非活性代谢产物安全排出体外的过程；设计了相关生物标志物的研究，排除了与其他药物之间的相互作用风险；完成了 III 段生殖毒试验，为特殊人群用药提供参考依据；利用专有的手性合成技术将关键中间体合成反应手性纯度从 71.4% 至 95.9%，提高了产品纯度；筛选得到稳定性、溶解性和生物利用度更优的晶型；开发了 13 个基因毒性杂质的检测和控制方法；开发了全新的制剂处方工艺，解决了原料遇水易降解不稳定等一系列问题，为临床进行扩大剂量探索提供了安全保证。最终通过 Ia、Ib 和 II 期临床研究验证了从 30mg/d 改进为 45mg/d 的可行性，剂量的提升，没有增加药物安全性风险，但是确保了 PDV 具备一线治疗药物的价值，并于 2022 年完成甲磺酸帕拉德福韦片 45mg/d 剂量组的 III 期临床研究，不仅解决了产品引进时可能不能成药的重大难题，PDV 还展现出具有同类最佳药物的潜力。同时，发行人拓展了相关联合用药研究，探索 PDV 未来在乙肝功能性治愈中的潜力，让产品市场用途更广泛。以上研究发行人已申请相关专利 11 项，其中已授权发明专利 3 项、革新专利 1 项，待授权发明专利 6 项，PCT 专利 1 项。

发行人利用多年晶型筛选技术开发出注射用 MB07133 的一种亚稳态晶型，减少聚合杂质的产生，保证产品稳定性和安全性，筛选到易复溶性骨架处方，减少杂质产生，便于发行人进一步探索最佳剂量，最终成功将需-20℃冷冻储存的水溶液改进成为使用、携带、运输方便的冻干粉针剂，同时设计了有产品针对性的无缝融合滚动式推进的试验方案，该品已展现出具有同类最佳药物潜力。同时，通过研究分析不同作用机制和药物机理，积极探索和信迪利单抗联合用药的一线肝癌治疗方案。以上研究发行人已申请相关专利 10 项，其中已授权发明专利 2 项、革新专利 1 项，待授权发明专利 6 项，PCT 专利 1 项。

发行人在引进富马酸海普诺福韦化合物专利和基础上，通过自有研发体系，自主研发出全球首个乙肝病毒长效抑制剂富马酸海普诺福韦片，从药物早期研究阶段开始，进行了多个异构体的合成筛选工作，通过发行人创新性地设计开展了鸭乙肝动物模型和转基因小鼠相结合的体内试验方案，探究富马酸海普诺福韦体内活性，试验结果显示，富马酸海普诺福韦在研究剂量范围内能显著降低乙肝病

毒感染鸭模型血清中 DNA 含量及 HBeAg 含量，且停药后无明显反弹现象，通过人体药代动力学研究又证明了其长效的作用基础。依据产品特点，在 Ic/IIb 期临床试验方案中增加了长效给药剂量探索、中期数据分析、试验同情给药阶段三个创新性设计，全面、快速地对产品有效性和安全性确认，预计 2023 年进入 III 期临床试验。以上研究发行人已申请相关专利 10 项，其中已授权发明专利 2 项、革新专利 1 项，待授权发明专利 6 项，PCT 专利 1 项。

发行人基于对乙肝病毒复制过程及生命周期十余年的深入研究，不断探索新的治疗方案，通过肝代谢药物分子设计专有技术，差异化的设计出 II 类核衣壳蛋白装配抑制剂新化合物 XTYW001 项目。发行人先后合成近 200 个化合物，从中筛选出细胞活性、安全性及生物利用度最佳的候选化合物，最终确定候选化合物并推进至临床阶段。以上研究发行人已申请相关专利 6 项，其中待授权发明专利 5 项，PCT 专利 1 项。同时，发行人通过自主研发体系发现了药物联合治疗的潜力。公司通过科学性的靶点筛选和化合物设计，成功推进新一款核衣壳蛋白装配抑制剂进入临床阶段，充分证实了公司的创新性和科研实力。

综上，发行人在充分验证、理解、掌握专有技术的优势下，对引进的 PDV 和注射用 MB07133 进行了实质性改进，提升产品的临床价值和商业化价值，具有创新性。发行人自主研发两款药物富马酸海普诺福韦片和 XTYW001 项目启动 I 期临床试验，发行人的研发技术具有先进性和创新性。

## **2、发行人所属行业领域符合科创板行业领域要求**

公司主营业务为药物的研发、生产和销售。根据《国民经济行业分类》（GB/T 4754-2017），公司所处行业属于“C 制造业”中“医药制造业（C27）”小类。

公司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》第四条第六款“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”的相关规定。

## **3、发行人预计市值不低于 40 亿元，拥有 3 个在 II 期及以上临床阶段的在研产品，并取得阶段性成果**

公司最近一次市场化融资的投后估值为人民币约 30 亿元，融资后公司各项在研项目顺利推进，进一步提升公司估值；同时，依据现金流折现法（DCF 模

型) 对公司估值进行测算, 公司估值不低于人民币 40 亿元。

截至本回复出具日, 发行人拥有 3 个处于 II 期及以上临床试验阶段的产品。发行人的核心在研产品甲磺酸帕拉德福韦片已完成 III 期临床试验阶段的核心临床阶段, 于 2022 年 11 月提交关于上市申请、临床、药学、药理、统计、优先审评审批等方面的 Pre-NDA 沟通会议申请, 并于 2023 年 2 月收到 CDE 的书面反馈, 同意按照优先审评审批程序提交新药上市申请 (NDA), 预计于 2023 年提交上市许可申请; 注射用 MB07133 单药已推进至 II 期临床试验第二阶段, 与信迪利单抗联用方案已启动 I/IIa 期临床试验; 自主研发的富马酸海普诺福韦片已进入 Ic/IIb 期临床试验阶段, XTYW001 项目已启动 I 期临床试验。

#### 4、发行人主要在研产品满足临床未满足的需求, 市场空间大

##### (1) 乙肝相关药物的市场空间

根据国家卫健委数据, 在我国 40 种法定传染病中, 病毒性肝炎依然是发病人数最多的传染病之一。我国 CHB (慢性乙肝) 患者约 2,000 万例至 3,000 万例, 属于重大传染性疾病。

根据弗若斯特沙利文分析, 随着慢性乙肝诊断率的进一步提升、核苷 (酸) 类药物的渗透率逐渐提高至发达国家水平, 以及更多治疗乙型肝炎病毒的创新药物陆续上市, 中国乙肝药物市场预计将呈现快速发展态势, 市场规模将从 2025 年的 156.9 亿元增长到 2030 年的 723.3 亿元。

发行人的甲磺酸帕拉德福韦片是依托肝靶向创新药物研发平台研发的治疗慢性乙肝的 1 类创新药, 已被连续列入 “十二五”、“十三五” 国家 “重大新药创制” 科技重大专项, 根据关键临床研究结果显示, 产品具有同类最佳药物的潜力, 产品将于 2024 年获批上市, 有望成为国内企业中第二个获批的创新药物, 其销售收入将在 2028 年达峰值 15.10 亿元。富马酸海普诺福韦片是在肝靶向创新药物研发平台基础上研发的治疗慢性乙肝的 1 类创新药, 将于 2026 年获批上市, 上市后有望成为首个长效性抑制乙肝病毒创新药物, 销售收入预计在 2031 年达峰值 12.09 亿元。XTYW001 是发行人自主开发的功能性治愈乙肝药物已启动 I 期临床试验, 目前暂无功能性治愈乙肝药物获批上市, 若获批后该药物可占据乙肝药物市场的一定份额。



## （2）肝癌相关药物的市场空间

根据《原发性肝癌诊疗指南（2022 年版）》，肝癌致死率在所有癌症中排名第二，其中最常见的是肝细胞癌（HCC），约占整体原发性肝癌的 90%。根据弗若斯特沙利文的数据，2020 年中国肝细胞癌新发病例数在全球肝细胞癌新发病例数中占比超过 45%，新发病例数预计于 2030 年达到 47.4 万人，而肝细胞癌患病人数到 2030 年将增加到 133.5 万人。

鉴于肝癌的发病率上升的趋势，中国肝癌药物市场从 2016 年的 30.5 亿元增长至 2020 年的 71.5 亿元，年复合增长率 23.7%。随着创新药物不断获批，中国肝癌药物市场预计将在 2025 年达到 252.8 亿元，并在 2030 年达到 452.1 亿元，市场增速快潜力大。

注射用 MB07133 是发行人依托肝靶向创新药物研发平台研发的治疗晚期原发性肝癌的肝靶向化疗药。该项目已连续被列入“十二五”、“十三五”国家“重大新药创制”科技重大专项，在临床研究中表现出较好的耐受性和安全性特征，在二线治疗的同类药物中表现突出。其单药预计 2026 年获批上市，联合用药已启动临床前研究，预计 2027 年获批上市，其二线治疗销售收入预计在 2029 年达峰至 6.89 亿元，一线治疗销售收入预计在 2031 年达峰至 29.31 亿元。

## （3）癫痫相关药物的市场空间

根据世界卫生组织估计，全球大约有 5,000 万癫痫患者，而中国癫痫持续状态患者 2024 年将突破百万，2030 年预计患者数量达到 136.6 万人。中国脑外科手术接受注射用抗癫痫药物预防患者人数 2025 年将达到 124.1 万人，2030 年将达到 216.2 万人。

根据弗若斯特沙利文分析，2025 年中国注射用抗癫痫药物市场将达 48.0 亿元，2030 年达 145.2 亿元。随着诊断率上升、更多创新药上市，未来我国针对手术预防癫痫药物市场将持续扩大。但目前尚无专门针对手术预防癫痫的药品获批，主要的产品多为超适应症用药，注射用抗癫痫药物市场空间较大且有大量未被满足的临床需求。

CE-磷苯妥英钠注射液是发行人采用磺丁基-β-环糊精钠包合技术的针对手术预防癫痫的药品，相较于已上市磷苯妥英钠注射液更接近生理 pH 值，对人体

刺激更小。

发行人 CE-磷苯妥英钠注射液已于 **2023 年 3 月** 成功获批，成为首个预防和治疗神经外科手术中及围手术期引起癫痫持续状态发作适应症的标准治疗药物，预计 2030 年销售收入达峰至 11.49 亿元。

综上，发行人符合《上海证券交易所科创板股票上市规则》**第 2.1.2 条**第（五）项的相关规定。

## （二）发行人符合科创属性的相关要求

发行人符合科创板对于公司科创属性的基本要求，具体分析如下：

科创属性评价标准	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 $\geq 6,000$ 万元	是	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 $\geq 10\%$	是	研发人员占当年员工总数的比例 <b>45.54%</b>
形成主营业务收入的发明专利（含国防专利） $\geq 5$ 项	是	形成与主要产品相关的发明专利 9 项
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 $\geq 3$ 亿元	不适用	发行人系采用《上海证券交易所科创板股票上市规则》 <b>第 2.1.2 条</b> 第（五）项上市标准申报科创板发行上市的企业

### 1、报告期内发行人的研发投入情况

发行人高度重视技术研发对公司业务开展的推动作用，每年持续投入经费进行产品研发，报告期内，公司研发费用分别为 9,254.19 万元、6,313.52 万元及 **5,485.68** 万元，最近三年研发投入金额累计超过 6,000 万元。

报告期内，研发费用中确认的与委外研发相关的费用分别为 6,829.44 万元、3,778.33 万元及 **3,220.00** 万元，创新药物研发体系中核心研发环节均由发行人自主完成，在产品研发过程中发挥主要作用。在发行人主导和管控委外研究的方案、进度和结果的前提下，将临床前药理、药效、毒理试验委托 GLP 实验室进行、部分临床样品委托第三方 GMP 车间生产属于法规要求和行业惯例；部分临床试验委托 CRO 进行，属于行业惯例。

发行人已经具备完整的新药研发体系，且已经推进两个自主研发的富马酸海普诺福韦片和 XTYW001 进入临床阶段。公司通过持续的研发投入，公司形成了多层次、立体化的在研管线布局，为公司持续发展提供了重要保障。

## 2、发行人的研发人员的认定情况

经过多年积累，发行人已建立起一支具有深厚的行业背景及丰富的新药研发管理经验，始终坚持以临床价值为导向的研发团队。公司团队核心人员在医药业内享有被认可的业绩和超过 20 年的新药研发及管理经验，在创新药的研发方面具有一线专业技术人员、管理人员及专家顾问团队，具有临床前研究、中试生产、临床研究及注册申报完整的成功经验。

公司研发团队知识结构合理，专业领域涵盖新药研发的各个方面，包括小分子化合物新药发现团队、临床前研究和管理团队、临床试验和管理团队、产业化中试和生产管理团队、质量研究和管理团队、战略发展和专利管理团队、国内外新药注册管理团队。各个研发团队融合成有机整体，使公司的新药研发工作得以高水准、高效率地展开和进行。

截至 2022 年 12 月 31 日，公司共有 46 名研发人员，其中 4 人拥有博士学位，13 人拥有硕士学位，86.96%拥有本科及以上学历。公司研发团队经验丰富，核心技术人员均具有深厚的学术背景，申请了多项发明专利，发表过多篇高影响力因子论文，并参与过七项国家“重大新药创制”科技重大专项项目。

截至本回复出具日，公司研发团队在达到临床试验阶段的核心产品中开展的实质性工作情况如下：

### (1) 甲磺酸帕拉德福韦片

研发阶段	公司部门	负责人	核心团队	研发周期	研发成果
临床前和 CMC 研究	化药研发中心	郝忠言、王媛、高中强	何凯敏、孙江凯、张文君、刘利东、黄青玲、叶宝侠	11 年	①进一步完成毒性评价，对代谢机制深入研究 ②进一步完成药代动力学和毒性的安全性研究、联合用药研究 ③完成晶型筛选、合成工艺、制剂处方工艺研究，达到商业化 GMP 生产规模 ④制定质量控制策略，开发约 40 多种分析方法，完成质量研究、稳定性研究，保证产品质量符合上市要求
临床研究	临床研究中心	金伟丽、王代娣	张菡奕、王亚丽	9 年	完成 Ia、Ib、II、III 期临床研究，取得统计分析报告和总结报告，充分验证了甲磺酸帕拉德福韦片的安全性和有效性，III 期核心试验结果显示甲磺酸帕拉德福韦片与一线 TDF 疗效相当，安全性具有突出优势，满足申报 NDA 的条

研发阶段	公司部门	负责人	核心团队	研发周期	研发成果
					件
申报IND和NDA	注册部	金伟丽、温秀红	吴小翠、张泽蓉	-	IND 申报、取得 I 期和 II 期临床批件取得 III 期临床试验通知书,完成 Pre-NDA 沟通交流会,并收到 CDE 的书面反馈,同意按照优先审评审批程序提交新药上市申请 (NDA)

### (2) 注射用 MB07133

研发阶段	公司部门	负责人	核心团队	研发周期	研发成果
临床前和 CMC 研究	化药研发中心	郝忠言、王媛、高中强	强文舟、秦龙、刘利东、黄青玲、张琳璐	8 年	①进一步完成毒性评价,对代谢机制深入研究 ②联合用药作用机制探索与研究 ③完成晶型筛选、合成工艺、制剂处方工艺研究,达到商业化 GMP 生产规模 ④开发约 20 余种分析方法,完成质量研究、稳定性研究,保证产品质量符合临床要求
临床研究	临床研究中心	金伟丽、韩雷	张菡奕、肖立容	7 年	①完成 I 期研究,取得统计报告和总结报告 ②完成 II 期第一个阶段,正在开展第二个阶段 ③申报联合用药 IND 并取得临床批件,正在开展联合用药 I/IIa 研究
申报IND和NDA	注册部	李秀珍、温秀红	吴小翠、张泽蓉	-	①IND 申报、补充申请申报 ②取得 I 期临床批件 ③取得 II 期和 III 期临床试验通知书

### (3) 富马酸海普诺福韦片

研发阶段	公司部门	负责人	核心团队	研发周期	研发成果
药物发现、临床前和 CMC 研究	化药研发中心	郝忠言、王媛、高中强、张文君、刘妮妮	张海峰、何凯敏、田丹、曹嘉玉、王东梅、邓文洁、牛雪	7 年	①基于对 HepDirect 技术代谢机制深入研究基础上,靶点与适应症研究,筛选候选化合物,完成体内外活性、毒性、药理药代等研究 ②完成临床前药效学、药代动力学和安全性评价 ③完成晶型、盐型筛选、合成工艺、制剂处方工艺研究,达到中试 GMP 生产规模 ④开发约 20 余种分析方法,完成质量研究、稳定性研究,保证产品质量符合临床要求
临床研究	临床研究中心	金伟丽、韩雷	王亚丽、权赫丹	4 年	①完成 Ia、Ib/IIa 期研究,正在开展 Ic/IIb 研究 ②正在开展长毒研究和致癌试验

研发阶段	公司部门	负责人	核心团队	研发周期	研发成果
申报 IND 和 NDA	注册部	李秀珍、温秀红	吴小翠、张泽蓉	-	IND 申报，取得临床试验通知书

#### (4) XTYW001

研发阶段	公司部门	负责人	核心团队	研发周期	研发成果
药物发现、临床前和 CMC 研究	化药研发中心	易天、郝忠言、王媛、高中强	张海峰、秦龙、孙江凯、田丹、张文君、刘利东、刘妮妮、张青、侯晓辉、强文舟	6 年	①靶点与适应症研究，筛选候选化合物，完成体内外活性、毒性、药理药代等研究 ②完成临床前药效学、药代动力学和安全性评价 ③完成晶型、盐型筛选、合成工艺、制剂处方工艺研究，达到中试生产规模 ④开发约 20 余种分析方法，完成质量研究，保证产品质量符合临床要求
临床研究	临床研究中心	金伟丽、王代娣	张菡奕、韩雷、权赫丹	-	开展 I/IIa 期临床研究
申报 IND 和 NDA	注册部	李秀珍、温秀红	张泽蓉、吴小翠	-	IND 申报，取得临床试验通知书

### 3、发行人列报的发明专利情况

截至本回复出具日，发行人已授权相关专利 19 项，其中发明专利 18 项，革新专利 1 项。申请受理发明专利共 31 项，已授权及申请受理专利主要为产品相关专利。

发行人拥有与主要产品相关的已授权发明专利 9 项、革新专利 1 项。近年来发行人对在研项目进行持续研究与实质性改进，并通过申请专利对研究成果进行全面保护，提升相关药物的仿制门槛，其中待授权的发明专利共计 23 项，PCT 专利 4 项。

#### (1) 甲磺酸帕拉德福韦片相关专利

发行人已申请 11 项与甲磺酸帕拉德福韦片相关专利，其中已授权发明专利 3 项、革新专利 1 项，待授权发明专利 6 项，PCT 专利 1 项。

序号	专利权人	专利名称	专利类型	专利号/申请号	授权公告日/申请日	取得方式	授权情况
1	新通药物	Pradefovir 晶体	发明	ZL201210344333.7	2015.06.17	原始取得	已授权

序号	专利权人	专利名称	专利类型	专利号/申请号	授权公告日/申请日	取得方式	授权情况
2	新通药物	Pradefovir 制药用途	发明	ZL201310349522.8	2014.07.16	原始取得	已授权
3	新通药物	甲磺酸帕拉德福韦晶型及其应用	发明	ZL202010376833.3	2021.09.03	原始取得	已授权
4	新通药物	Crystal form for treating liver disease and use thereof	革新	AU2022100062	2020.11.19	原始取得	已授权
5	新通药物	甲磺酸帕拉德福韦有关物质及其应用	发明	CN202010632867.4	2020.07.02	自主研发	待授权
6	新通药物	Crystal form for treating liver disease and use thereof	PCT	PCT/CN2020/130060	2020.11.19	自主研发	-
7	新通药物	甲磺酸帕拉德福韦 B 晶型及其应用	发明	CN202110894735.3	2021.05.07	自主研发	待授权
8	新通药物	甲磺酸帕拉德福韦 C 晶型及其应用	发明	CN202110894736.8	2021.05.07	自主研发	待授权
9	新通药物	甲磺酸帕拉德福韦 D 晶型及其应用	发明	CN202110894741.9	2021.05.07	自主研发	待授权
10	新通药物	甲磺酸帕拉德福韦 E 晶型及其应用	发明	CN202110894725.X	2021.05.07	自主研发	待授权
11	新通药物	Crystal form for treating liver disease and use thereof	发明	ZA2022/06666	2020.11.19	自主研发	待授权

## (2) 注射用 MB07133 相关专利

发行人已申请 10 项与注射用 MB07133 相关专利，其中已授权发明专利 2 项、革新专利 1 项，待授权发明专利 6 项，PCT 专利 1 项。

序号	专利权人	专利名称	专利类型	专利号/申请号	授权公告日/申请日	取得方式	授权情况
1	新通药物	阿糖胞苷前药制药用途	发明	ZL2013103500461	2014.03.19	原始取得	已授权
2	新通药物	阿糖胞苷前药 MB07133 晶型及其应用	发明	ZL2020103914240	2021.06.04	原始取得	已授权
3	新通药物	Crystal form for treating liver disease and use thereof	革新	AU2022100062	2020.11.19	原始取得	已授权

序号	专利权人	专利名称	专利类型	专利号/申请号	授权公告日/申请日	取得方式	授权情况
4	新通药物	阿糖胞苷前药有关物质及其应用	发明	CN202010377026.3	2020.05.07	自主研发	待授权
5	新通药物	阿糖胞苷前药MB07133 晶型C 及其应用	发明	CN202110519598.5	2020.05.11	自主研发	待授权
6	新通药物	阿糖胞苷前药MB07133 晶型D 及其应用	发明	CN202110519602.8	2020.05.11	自主研发	待授权
7	新通药物	阿糖胞苷前药MB07133 晶型E 及其应用	发明	CN202110519584.3	2020.05.11	自主研发	待授权
8	新通药物	阿糖胞苷前药MB07133 晶型F 及其应用	发明	CN202110519606.6	2020.05.11	自主研发	待授权
9	新通药物	Crystal form for treating liver disease and use thereof	PCT	PCT/CN2020/130060	2020.11.19	自主研发	-
10	新通药物	Crystal form for treating liver disease and use thereof	发明	ZA2022/06666	2020.11.19	自主研发	待授权

### (3) 富马酸海普诺福韦片相关专利

发行人已申请 10 项与富马酸海普诺福韦片相关专利，其中已授权发明专利 2 项、革新专利 1 项，待授权发明专利 6 项，PCT 专利 1 项。

序号	专利权人	专利名称	专利类型	专利号/申请号	授权公告日/申请日	取得方式	授权情况
1	新通药物	替诺福韦前药新晶体	发明	ZL201310283713.9	2015.09.30	原始取得	已授权
2	新通药物	替诺福韦磷酸酯晶型及其制备和应用	发明	ZL202010376938.9	2021.09.24	原始取得	已授权
3	新通药物	Crystal form for treating liver disease and use thereof	革新	AU2022100062	2020.11.19	原始取得	已授权
4	新通药物	替诺福韦前药有关物质及其应用	发明	CN202110190876.7	2021.02.18	自主研发	待授权
5	新通药物	替诺福韦磷酸酯a 晶型及其制备和应用	发明	CN202111001802.0	2020.05.07	自主研发	待授权
6	新通药物	替诺福韦磷酸酯c 晶型及其制备和应用	发明	CN202111001673.5	2020.05.07	自主研发	待授权

序号	专利权人	专利名称	专利类型	专利号/申请号	授权公告日/申请日	取得方式	授权情况
7	新通药物	替诺福韦磷酸酯d晶型及其制备和应用	发明	CN202111001795.4	2020.05.07	自主研发	待授权
8	新通药物	替诺福韦磷酸酯e晶型及其制备和应用	发明	CN202111001803.5	2020.05.07	自主研发	待授权
9	新通药物	Crystal form for treating liver disease and use thereof	PCT	PCT/CN2020/130060	2020.11.19	自主研发	-
10	新通药物	Crystal form for treating liver disease and use thereof	发明	ZA2022/06666	2020.11.19	自主研发	待授权

#### (4) CE-磷苯妥英钠注射液相关专利

发行人已申请 2 项与 CE-磷苯妥英钠注射液相关专利，其中已授权发明专利 1 项，待授权发明专利 1 项。

序号	专利权人	专利名称	专利类型	专利号/申请号	授权公告日/申请日	取得方式	授权情况
1	新通药物	稳定的磷苯妥英钠组合物及其制剂	发明	ZL201610859672.7	2017.06.23	原始取得	已授权
2	新通药物	磷苯妥英钠有关物质及其应用	发明	CN202110189851.5	2021.02.18	自主研发	待授权

#### (5) XTYW001 相关专利

发行人已申请 6 项与 XTYW001 相关专利，其中待授权发明专利 5 项，PCT 专利 1 项。

序号	专利权人	专利名称	专利类型	申请号	申请日	取得方式	授权情况
1	新通药物	Hbv inhibitor and use thereof	PCT	PCT/CN2020/073160	2020.01.20	自主研发	-
2	新通药物	Hbv inhibitor and use thereof	发明	AU2020385034	2020.01.20	自主研发	待授权
3	新通药物	Hbv inhibitor and use thereof	发明	EP20888204.3	2020.01.20	自主研发	待授权
4	新通药物	Hbv inhibitor and use thereof	发明	US17593632	2020.01.20	自主研发	待授权
5	新通药物	HBV 抑制剂及びその用途	发明	JP2021552493	2020.01.20	自主研发	待授权
6	新通药物	HBV 抑制剂及其用途	发明	CN202080091985.7	2020.01.20	自主研发	待授权

根据以上信息，不重复计算各产品共用专利，公司申请与主要产品相关的发



明、革新及 PCT 专利共计 37 项，展现了发行人的持续研发能力以及实质性改进创新能力，上述专利将为公司在研产品实现上市销售后的竞争优势提供重要支撑。

综上，发行人符合《申报及推荐暂行规定》规定的科创属性相关指标，具有科创属性，符合科创板定位。

### 三、中介机构的核查程序及核查意见

#### （一）核查程序

针对发行人科创属性，保荐人履行了以下核查程序：

1、查阅发行人提供的 HepDirect 等技术及其应用的相关文献，对发行人总经理、研发人员进行访谈，了解发行人技术发展、研发团队实力、产品特点及产品研发进度、核心技术平台形成过程及先进性等情况；

2、查阅发行人在研产品的临床方案、临床进度、数据指标情况，并与同类产品进行对比；

3、了解发行人在研产品的研发背景、研发历程、委托研发等情况，分析相关产品的创新性及优势；

4、查阅行研报告、相关学术文献、弗若斯特沙利文出具的研究报告等；

5、访谈行业专家，了解慢性乙肝、肝癌、癫痫等领域药物研发情况；

6、查询可比公司招股说明书，了解其管线进展情况；

7、核查发行人的研发费用归集、研发人员及发明专利情况，与科创属性相关要求进行分析；

8、复核现金流折现（DCF）的方法对公司估值的测算；

9、查阅《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》相关内容。

#### （二）核查意见

经核查，发行人持续创新，通过完整的全链条研发团队，建立了具有竞争力的核心技术平台。现阶段发行人已拥有创新药研发的全流程经验，引进的在研产品均有实质性改进或重大创新，自主研发的在研产品均有差异化的竞争优势或协

同价值，且取得阶段性成果。发行人所处行业符合科创板定位，最近三年累计研发投入、研发人员占比及发明专利数量等指标符合科创属性要求。

综上，发行人具有独立自主研发能力，具有完整的研发体系，在药物研发过程中的主要工作具有创新性，发行人符合科创属性和科创板定位的相关要求。

（本页无正文，为西安新通药物研究股份有限公司《关于西安新通药物研究股份有限公司首次公开发行股票并在科创板上市的科创板上市委员会意见落实函的回复》之盖章页）

西安新通药物研究股份有限公司



2025年3月30日

## 发行人董事长声明

本人已认真阅读《关于西安新通药物研究股份有限公司首次公开发行股票并在科创板上市的科创板上市委员会意见落实函的回复》的全部内容，确认本回复中不存在虚假记载、误导性陈述或者重大遗漏，并对其真实性、准确性、完整性承担相应法律责任。

发行人董事长签名：\_\_\_\_\_

张登科

西安新通药物研究股份有限公司



2023 年 3 月 30 日

（本页无正文，为中信证券股份有限公司《关于西安新通药物研究股份有限公司首次公开发行股票并在科创板上市的科创板上市委员会意见落实函的回复》之签章页）

保荐代表人：



彭浏用



张 强

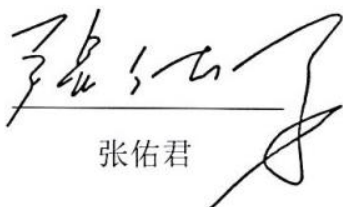


2023年 3 月 30 日

## 保荐机构董事长声明

本人已认真阅读西安新通药物研究股份有限公司本次意见落实函回复报告的全部内容,了解报告涉及问题的核查过程、本公司的内核和风险控制流程,确认本公司按照勤勉尽责原则履行核查程序,意见落实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。

保荐机构董事长:

  
张佑君



2023 年 3 月 30 日