

股票代码：688180

股票简称：君实生物



# 上海君实生物医药科技股份有限公司

（中国（上海）自由贸易试验区海趣路36、58号2号楼10层1003室）



## 2022 年度向特定对象发行 A 股股票

### 募集说明书

（申报稿）

保荐机构（主承销商）



海通证券股份有限公司  
HAITONG SECURITIES CO., LTD.

上海市黄浦区广东路 689 号

二〇二二年六月

## 声明

本公司及全体董事、监事、高级管理人员承诺募集说明书及其他信息披露资料不存在任何虚假记载、误导性陈述或重大遗漏，并对其真实性、准确性及完整性承担连带赔偿责任。

公司负责人、主管会计工作负责人及会计机构负责人保证募集说明书中财务会计资料真实、完整。

中国证券监督管理委员会、上海证券交易所对本次发行所作的任何决定或意见，均不表明其对申请文件及所披露信息的真实性、准确性、完整性作出保证，也不表明其对发行人的盈利能力、投资价值或者对投资者的收益作出实质性判断或保证。任何与之相反的声明均属虚假不实陈述。

根据《证券法》的规定，证券依法发行后，发行人经营与收益的变化，由发行人自行负责。投资者自主判断发行人的投资价值，自主作出投资决策，自行承担证券依法发行后因发行人经营与收益变化或者证券价格变动引致的投资风险。

## 目 录

声明.....	1
目录.....	2
释义.....	4
一、基本术语.....	4
二、专业术语.....	5
<b>第一章 发行人的基本情况 .....</b>	<b>10</b>
一、股权结构、控股股东及实际控制人情况.....	10
二、所处行业的主要特点及行业竞争情况.....	12
三、主要业务模式、产品或服务的主要内容.....	15
四、科技创新水平以及保持科技创新能力的机制或措施.....	58
五、现有业务发展安排及未来发展战略.....	61
<b>第二章 本次证券发行概要 .....</b>	<b>64</b>
一、本次发行的背景和目的.....	64
二、发行对象及与发行人的关系.....	65
三、发行证券的价格或定价方式、发行数量、限售期.....	66
四、募集资金投向.....	67
五、本次发行是否构成关联交易.....	68
六、本次发行是否将导致公司控制权发生变化.....	68
七、本次发行方案取得有关主管部门批准的情况以及尚需呈报批准的程序.....	69
<b>第三章 本次募集资金使用的可行性分析 .....</b>	<b>70</b>
一、本次募集资金投资项目的的基本情况.....	70
二、本次募集资金投资于科技创新领域的主营业务.....	78
三、本次募集资金投资项目涉及立项、土地、环保等有关审批、批准或备案事项的进展、尚需履行的程序及是否存在重大不确定性.....	80
四、募集资金用于研发投入的情况.....	81
<b>五、本次募投项目非资本性支出的情况 .....</b>	<b>85</b>
<b>第四章 董事会关于本次发行对公司影响的讨论与分析 .....</b>	<b>93</b>

一、本次发行完成后，上市公司的业务及资产的变动或整合计划.....	93
二、本次发行完成后，上市公司科研创新能力的变化.....	93
三、本次发行完成后，上市公司控制权结构的变化.....	93
四、本次发行完成后，上市公司与发行对象及发行对象的控股股东和实际控制人从事的业务存在同业竞争或潜在的同业竞争的情况.....	93
五、本次发行完成后，上市公司与发行对象及发行对象的控股股东和实际控制人可能存在的关联交易的情况.....	94
<b>第五章 与本次发行相关的风险因素 .....</b>	<b>95</b>
一、对公司核心竞争力、经营稳定性及未来发展可能产生重大不利影响的因素.....	95
二、可能导致本次发行失败或募集资金不足的因素.....	111
三、对本次募投项目的实施过程或实施效果可能产生重大不利影响的因素.....	111
四、其他风险.....	113
<b>第六章 与本次发行相关的声明 .....</b>	<b>115</b>
一、全体董事、监事、高级管理人员声明.....	115
二、控股股东、实际控制人声明.....	130
三、保荐人及其保荐代表人声明.....	139
四、保荐机构董事长、总经理声明.....	140
五、发行人律师声明.....	141
六、审计机构声明.....	142
七、发行人董事会声明.....	143

## 释义

本报告中，除非文义另有所指，下列词语或简称具有如下含义：

### 一、基本术语

公司、发行人、君实生物	指	上海君实生物医药科技股份有限公司
A 股	指	在中国境内发行、在中国境内证券交易所上市并以人民币认购和交易的普通股股票
H 股	指	在香港发行、在香港联交所上市并以港币认购和交易的普通股股票
君实工程	指	上海君实生物工程有限公司
百济神州	指	百济神州有限公司
复宏汉霖	指	上海复宏汉霖生物技术股份有限公司
百奥泰	指	百奥泰生物制药股份有限公司
迈威生物	指	迈威（上海）生物科技股份有限公司
Anwita	指	Anwita Biosciences, Inc.
礼来、礼来制药	指	Eli Lilly and Company
Coherus	指	Coherus Biosciences, Inc.
上海君拓	指	上海君拓生物医药科技有限公司
旺山旺水	指	苏州旺山旺水生物医药有限公司
瑞源盛本	指	苏州瑞源盛本生物医药管理合伙企业（有限合伙）
本裕天源	指	苏州本裕天源生物科技合伙企业（有限合伙）（曾用名：深圳本裕天源生物科技有限合伙企业（有限合伙））
上海宝盈	指	上海宝盈资产管理有限公司
珠海华朴	指	珠海华朴投资管理有限公司
共青城君拓	指	共青城君拓投资管理合伙企业（有限合伙）
上海檀英	指	上海檀英投资合伙企业（有限合伙）
前海源本	指	深圳前海源本股权投资基金管理有限公司
上海晶石	指	上海晶石资产管理有限公司
烛龙影视	指	上海烛龙影视文化有限公司
保荐人、主承销商	指	海通证券股份有限公司
申报会计师、容诚	指	容诚会计师事务所（特殊普通合伙）
发行人律师、嘉源律所	指	北京市嘉源律师事务所
证监会、中国证监会	指	中国证券监督管理委员会
上交所	指	上海证券交易所

国家药监局、NMPA	指	国家药品监督管理局
CDE	指	国家药品监督管理局药品审评中心
FDA	指	美国食品药品监督管理局
《公司法》	指	《中华人民共和国公司法》
《证券法》	指	《中华人民共和国证券法》
《科创板上市规则》	指	《上海证券交易所科创板股票上市规则》
《科创板注册管理办法》	指	《科创板上市公司证券发行注册管理办法（试行）》
《公司章程》	指	《上海君实生物医药科技股份有限公司章程》
元、万元	指	如无特别说明，指人民币元、人民币万元
报告期	指	2019年、2020年、2021年、2022年1-3月

## 二、专业术语

阿达木单抗	指	用于治疗类风湿关节炎、银屑病、强直性脊柱炎、克罗恩病、溃疡性结肠炎、化脓性汗腺炎、葡萄膜炎和幼年特发性关节炎的 TNF- $\alpha$ 抑制剂，原研药商品名为修美乐（Humira）
不良事件	指	Adverse Event（AE），不良事件，在临床试验期间获给予药物或其他药品的患者或临床研究受试者发生的任何意外不良医疗事件，不一定与治疗有因果关系
强直性脊柱炎	指	一种主要影响脊柱的关节炎，引发脊柱关节发炎而可导致严重的慢性痛楚及不适
BLyS	指	B lymphocyte stimulator，指 B 淋巴细胞刺激因子
抗体	指	机体在抗原物质刺激下，由 B 细胞分化成的浆细胞所产生的、可与相应抗原发生特异性结合反应的免疫球蛋白
关节炎	指	身体一个或多个部位的关节发炎
自身免疫性疾病	指	由身体对正常存在于身体内的物质和组织的异常免疫反应引起的疾病
贝伐珠单抗	指	一种靶向 VEGF 的抗体药物，批准用于治疗乳腺癌、宫颈癌、大肠癌、胶质母细胞瘤、胶质瘤、非小细胞肺癌、卵巢癌、肾细胞癌的治疗
生物类似药	指	在质量、安全性和有效性方面与已获准注册的原研药（参照药）具有相似性的治疗用生物制品。生物类似药候选药物的氨基酸序列原则上应与原研药（参照药）相同。生物类似药通常不被认为是其原研药的仿制药，因为两种产品相似，但是可能不完全相同。生物类似药和对照药物之间需要在药代动力学、药效动力学、安全性和有效性等方面，达到严格的监管要求
癌症	指	恶性肿瘤疾病，主要特征为细胞在人体内不受控制地生长且该等细胞能够从原部位转移并远距离扩散到其他部位
心血管疾病	指	以心脏和血管功能障碍为特征的异常状况
CDR	指	Complementarity-determining regions，互补决定区或互补决定簇，位于免疫球蛋白的超变区，超变区是抗体的抗原结

		合位，与抗原决定簇的结构互补
细胞库	指	为了在产品或药物需求中使用而储存特定基因组细胞的设施。其通常含有大量可用于各种项目的基础细胞物质。细胞库可长期保存各种细胞系或细胞株，亦可以帮助缓解细胞株的交叉污染
细胞株	指	指原代细胞培养物经首次传代成功后所繁殖的细胞群体。也指可长期连续传代的培养细胞
化疗	指	以抗癌药物治疗癌症的疗法，主要目的是消灭癌细胞
CHO 细胞	指	Chinese Hamster Ovary Cell，中国仓鼠卵巢细胞，是一种来源于中国仓鼠卵巢的上皮细胞株，经常用于生物和医学研究以及治疗性蛋白的商业化生产
CGMP	指	Current Good Manufacture Practices，指由 FDA 执行的现行生产质量规范条例，其规定了确保对生产工艺和设施进行适当设计、监控和控制的系统
胆固醇	指	天然存在于人体各个部位的蜡质、脂肪状物质
临床试验	指	验证或发现试验药物的疗效及副作用以确定该药物治疗价值及安全性的调查研究
CMC	指	Chemistry、Manufacturing and Controls，指药品开发、许可、生产及持续上市的化学、生产及控制过程
细胞因子	指	由先天性和适应性免疫系统的细胞分泌的小蛋白质，其可调节免疫应答中的多种功能
药品生产许可证	指	中国有关药品监督管理机构颁发的药品生产许可证
内吞	指	又称入胞作用或胞吞作用，是通过质膜的变形运动将细胞外物质转运入细胞内的过程
食管癌	指	在食管组织中形成恶性细胞的疾病，食管组织是将食物和液体从咽喉移动到胃的肌肉管
一线疗法	指	涉及药物的第一种治疗方案，由医生在诊断疾病或病症后开处方
胃癌	指	胃部内衬中形成恶性肿瘤细胞的疾病
GMP	指	Good Manufacturing Practices，指药品生产质量管理规范
GS	指	Glutamine Synthetase，指谷氨酰胺合成酶，一种通过催化谷氨酸与氨的缩合反应形成谷氨酰胺而在氮代谢中起重要作用的酶
DHFR	指	Dihydrofolate Reductase，指二氢叶酸还原酶，利用 NADPH 还原二氢叶酸产生四氢叶酸的氧化还原酶
COVID-19	指	新型冠状病毒肺炎，一种由新型冠状病毒感染引起的急性呼吸道传染病，全称为新型冠状病毒肺炎（Corona Virus Disease 2019）
SARS-CoV-2	指	新型冠状病毒
双抗体疗法	指	埃特司韦单抗 1,400mg 和巴尼韦单抗（LY-CoV555）700mg 双抗体疗法
RNA	指	Ribonucleic Acid，指核糖核酸，存在于生物细胞以及部分病毒、类病毒中的遗传信息载体
S 蛋白	指	一种广泛存在于血液及其他组织中的多功能黏附糖蛋白，具有与黏附蛋白相似的促进细胞黏附与分布的特性
高脂血症/高胆固醇血症	指	血液中任何或所有脂质或脂蛋白的水平异常升高

免疫系统	指	生物体内可防止疾病的生物结构和加工系统，为了正常运作，免疫系统必须检测各种各样的物质，从病毒到寄生虫，并将该等物质与生物体自身的健康组织区分开来
肿瘤免疫疗法	指	一种专门用于治疗癌症的免疫疗法
免疫原性	指	特定物质（例如抗原或表位）在人体和其他动物体内引起免疫应答的能力。换言之，免疫原性是诱导体液及/或细胞介导的免疫应答的能力
免疫疗法	指	利用免疫系统治疗疾病
IND	指	Investigational New Drug Application，指新药研究申请，于开始人体临床试验之前所需的申请及批准过程
抑制剂	指	使得作用靶点的生物学活性下降或消失的药物
创新药物	指	与现有药物或疗法不同，用以治疗疾病之新化学或生物药物
LDL	指	Low-density Lipoprotein，指低密度脂蛋白，一类和一系列在血液和身体周围携带胆固醇供细胞使用的脂蛋白颗粒
LDL-C	指	Low-density Lipoprotein Cholesterol，指低密度脂蛋白胆固醇，乃动脉粥样硬化形成的主要因素，可在血管内形成，并导致中风等问题
LDL-R	指	Low-density Lipoprotein Receptor，指低密度脂蛋白受体，介导富含胆固醇的 LDL 的内吞作用的一种含有 839 个氨基酸（除去 21 个氨基酸信号肽后）的镶嵌蛋白
淋巴细胞	指	脊椎动物免疫系统中白细胞的亚型之一
黑色素瘤	指	一种从含有色素的细胞（称为黑色素细胞）发展而来的皮肤癌
代谢	指	生物体组织物质产生和维持的所有物理和化学过程的总和（合成代谢），以及为生物体的使用提供能量的转化（分解代谢）
单克隆抗体/单抗	指	由相同免疫细胞产生的抗体，为相同母细胞的所有克隆
单药	指	通过单一药物治疗病症
NDA	指	New Drug Application，指新药申请
sNDA	指	supplemental New Drug Application，指药品上市后增加新适应症申请
NSCLC	指	Non-small-cell lung cancer，指非小细胞肺癌，任何不是小细胞肺癌的肺癌（如腺癌或鳞状细胞癌）
ORR	指	Objective Response Rate，指客观缓解率，患者的肿瘤负荷减少至预定量的比例
OS	指	Overall Survival，指总生存期
PFS	指	Progression-free survival，指无进展生存时间，即由随机化分组开始至第一次发生疾病进展或任何原因死亡的时间
PCSK9	指	Proprotein convertase subtilisin/kexin type 9，指前蛋白转化酶枯草杆菌蛋白酶/kexin 9 型。其可与肝细胞表面的低密度脂蛋白（Low Density Lipoprotein, LDL）受体（LDL-R）结合
ADCs	指	Antibody-Drug Conjugates，即抗体偶联药物，是一类由单克隆抗体和具有强效细胞毒性的小分子药物通过生物活性连接子偶联而成的新型生物药物



PD-1	指	Programmed cell death protein 1, 指程序性细胞死亡蛋白 1
PD-L1	指	PD-1 ligand 1, 指 PD-1 配体 1, PD-1 的主要配体, 其结合 T 细胞上的 PD-1 以抑制免疫应答
PD-L2	指	PD-1 ligand 2, 指 PD-1 配体 2, 由活化的巨噬细胞和树突细胞表达的细胞表面蛋白, 其结合 T 细胞上的 PD-1 以抑制免疫应答
PI	指	Principle Investigator, 指主要研究者
安慰剂	指	在临床试验中通常用作对照组的给药物质的无积极治疗作用的物质或治疗剂
肺炎	指	肺炎症状, 主要影响称为肺泡的肺部小气囊
蛋白质	指	由 $\alpha$ -氨基酸按一定顺序结合形成一条多肽链, 再由一条或一条以上的多肽链按照其特定方式结合而成的高分子化合物
银屑病	指	一种常见的慢性复发/缓解型免疫介导的系统性疾病, 其特征在于皮肤损伤, 包括通常发痒的红色、鳞状斑块、丘疹及斑块
严重不良事件	指	Serious Adverse Event (SAE), 在临床试验期间患者发生的任何导致死亡、危及性命、需要住院治疗或延长现有住院时间, 导致持续或严重残疾/丧失能力的意外不良医疗事件
二线疗法	指	当一线疗法无效或停止有效时给予的治疗
他汀类药物	指	一组可帮助降低血液中 LDL-C 水平的化学药物
T 细胞	指	T 淋巴细胞 (T lymphocyte) 简称 T 细胞, 是由来源于骨髓的淋巴干细胞, 在胸腺中分化、发育成熟后, 通过淋巴和血液循环而分布到全身的免疫器官和组织中发挥免疫功能的细胞
TNF- $\alpha$	指	Tumor Necrosis Factor Alpha, 指肿瘤坏死因子的一种
GSP	指	Good Supply Practice, 即药品经营质量管理规范
化学药/化药	指	经过化学合成而制得的药物
First in Class/原创新药	指	同类治疗药物中具有新结构、新靶点、新机制的首个药物
Best in Class/同类最优	指	同类治疗药物中获益/风险比最优的药物, 结构全新或已知, 靶标已知
VEGF	指	Vascular Endothelial Growth Factor, 指血管内皮生长因子, 一种高度特异性的促血管内皮细胞生长因子, 具有促进血管通透性增加、细胞外基质变性、血管内皮细胞迁移、增殖和血管形成等作用
乳腺癌	指	女性乳腺是由皮肤、纤维组织、乳腺腺体和脂肪组成的, 乳腺癌是发生在乳腺组织的恶性肿瘤, 绝大部分为上皮来源, 包括乳腺腺体细胞 (小叶癌) 或导管上皮细胞 (导管癌)
中位总生存期	指	Median Overall Survival, 又称为半数生存期, 即当累积生存率为 50% 时所对应的生存时间, 表示有且只有 50% 的个体可以存活超过这个时间
糖基化	指	糖基化是在酶的控制下, 蛋白质或脂质附加上糖类的过程。在糖基转移酶作用下将糖转移至蛋白质, 和蛋白质上的氨基酸残基形成糖苷键。蛋白质经过糖基化作用, 形成糖蛋白。糖基化是对蛋白的重要的修饰作用, 有调节蛋白

		质功能的作用
关键注册临床	指	获相关监管机构认可，可以以其得出的临床试验数据直接进行新药上市申请的临床试验
补体	指	补体是一种血清蛋白质，存在于人和脊椎动物血清及组织液中，不耐热，活化后具有酶活性、可介导免疫应答和炎症反应。可被抗原-抗体复合物或微生物所激活，导致病原微生物裂解或被吞噬
CRO	指	Contract Research Organization，合同研究组织，通过合同形式为制药企业、医疗机构、中小医药医疗器械研发企业、甚至各种政府基金等机构在基础医学和临床医学研发过程中提供专业化服务

注：本募集说明书所涉数据的尾数差异或不符系四舍五入所致。

## 第一章 发行人的基本情况

### 一、股权结构、控股股东及实际控制人情况

#### (一) 公司基本情况

发行人	上海君实生物医药科技股份有限公司
英文名称	Shanghai Junshi Biosciences Co., Ltd.
股票上市地点	上海证券交易所（A股）、香港联合交易所（H股）
股票简称	君实生物-U（A股）、君实生物（H股）
股票代码	688180.SH、1877.HK
法定代表人	熊俊
董事会秘书	陈英格
成立日期	2012年12月27日
股份公司成立日期	2015年5月5日
经营范围	生物医药的研发，并提供相关的技术开发、技术咨询、技术转让、技术服务，从事货物及技术的进出口业务。药品批发，药品委托生产。（详见药品上市许可持有人药品注册批件）【依法须经批准的项目，经相关部门批准后方可开展经营活动】
公司住所	中国（上海）自由贸易试验区海趣路36、58号2号楼10层1003室
办公地址	上海市浦东新区平家桥路100弄6号7幢16层
电话	021-61058800
传真	021-61757377
互联网网址	<a href="http://www.junshipharma.com/">http://www.junshipharma.com/</a>
电子信箱	Info@junshipharma.com

#### (二) 股权结构

截至2022年3月31日，发行人前十大股东情况如下：

序号	股东名称	股东性质	持有股份数量（股）	持有股份占总股本比例	股本性质
1	HKSCC NOMINEES LIMITED	境外法人	219,291,230	24.08%	无限售流通 H 股
2	熊俊	境内自然人	87,754,018	9.64%	其中： 87,252,968 股限售流通 A 股 501,050 股无限售流通 A 股
3	上海檀英	其他	76,590,000	8.41%	无限售流通 A 股
4	瑞源盛本	其他	43,584,000	4.79%	限售流通 A 股

序号	股东名称	股东性质	持有股份数量（股）	持有股份占总股本比例	股本性质
5	熊凤祥	境内自然人	41,060,000	4.51%	限售流通 A 股
6	周玉清	境内自然人	21,680,800	2.38%	限售流通 A 股
7	王振花	境内自然人	16,500,000	1.81%	无限售流通 A 股
8	冯辉	境内自然人	13,140,000	1.44%	限售流通 A 股
9	张俊	境内自然人	12,300,000	1.35%	无限售流通 A 股
10	招商银行股份有限公司—华夏上证科创板 50 成份交易型开放式指数证券投资基金	其他	10,136,033	1.11%	无限售流通 A 股
合计			<b>542,036,081</b>	<b>59.51%</b>	-

注：HKSCC NOMINEES LIMITED 即香港中央结算（代理人）有限公司，其所持股份是代表多个客户持有。

### （三）控股股东及实际控制人

公司的控股股东、实际控制人为熊凤祥、熊俊父子。截至 2022 年 3 月 31 日，熊凤祥、熊俊父子直接持有公司 14.14% 的股份，同时，熊凤祥、熊俊父子的相关一致行动人可以控制公司 9.76% 的股份，即熊凤祥、熊俊父子及其一致行动人可以合计控制公司 23.91% 的股份，大幅超过公司第二大内资股股东上海檀英及其关联方上海檀正所持有的 8.66% 的公司股份。报告期内，熊俊先生一直担任公司董事长且为董事会提名委员会、薪酬与考核委员会和战略委员会的成员，均能参加董事会、股东会的定期或临时会议，且公司总经理 NING LI（李宁）博士为熊俊先生提名。由此可知，熊俊先生对公司的日常经营以及决策层面均具有重大影响并以此实现对公司的控制。

公司控股股东、实际控制人的基本情况如下：

熊凤祥先生，1947 年 10 月出生，中国国籍，无境外永久居留权。熊凤祥先生于 1982 年 1 月毕业于武汉电力专科学校发配电专业，大专学历。熊凤祥于 1970 年 10 月至 1978 年 9 月，为武汉气体压缩机厂工人；于 1982 年 1 月至 1999 年 11 月，担任武汉供电局工程师；于 1999 年 11 月至 2007 年 11 月，担任武汉供电设计院工程师；2007 年 11 月至今退休，并于 2008 年 12 月至今，担任广州谷卜电子科技有限公司监事。

熊俊先生，1974年2月出生，中国国籍，无境外永久居留权，熊俊先生于1996年7月获得中南财经大学（现为中南财经政法大学）经济学学士学位，于2007年12月获得香港中文大学工商管理硕士学位。熊俊先生于1996年10月至1997年10月，担任湖北省地方税务局稽查分局科员；于1997年11月至1999年10月，担任中经开南京证券营业部业务经理；于1999年11月至2001年3月担任信达资产管理公司南京办事处副经理；于2002年4月至2005年4月，担任武汉市天和房地产营销策划有限公司执行董事；于2004年3月至2006年7月担任国联基金管理有限公司研究员、基金经理助理；于2007年2月至今，担任上海宝盈资产管理有限公司执行董事；于2013年3月至2015年11月，担任上海众合医药科技股份有限公司董事长，于2013年9月至2015年11月担任上海众合医药科技股份有限公司总经理；于2015年4月至2019年8月，担任黄冈聚毫投资有限公司监事；自2015年3月至今担任公司董事长，于2016年1月至2018年1月担任公司总经理；自2013年4月至今，担任公司多家子公司的执行董事、董事长、总经理职务。

## 二、所处行业的主要特点及行业竞争情况

### （一）公司所处行业的主要特点

公司所处的行业为医药制造业，公司是一家创新驱动型生物制药公司，具备完整的从创新药物的发现和开发、在全球范围内的临床研究、大规模生产到商业化的全产业链能力。

#### 1、所处行业介绍

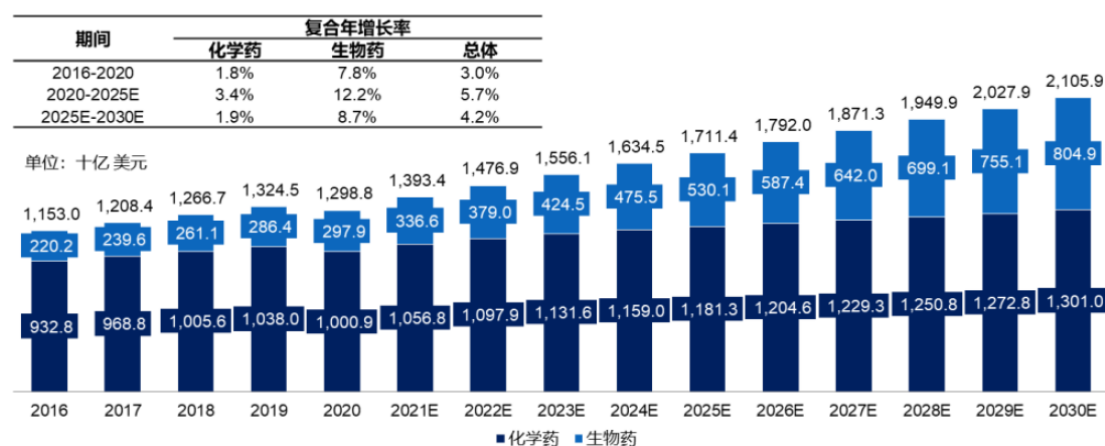
随着生育率下降和平均寿命提高带来的全球人口老龄化趋势加剧，以及相关医疗卫生支出的持续增长，预计全球医药产业的市场规模将继续稳定增长。根据弗若斯特沙利文分析，2020年全球医药市场总量为12,988亿美元，预计到2025年将达到17,114亿美元，复合年增长率为5.7%。

全球医药市场由化学药和生物药两大板块组成。从收入构成来看，化学药仍是全球医药市场最主要的组成部分。根据弗若斯特沙利文分析，2020年全球化学药市场规模达到10,009亿美元，占全球医药市场规模的77.1%。生物药是一种包括单克隆抗体、重组蛋白、疫苗及基因和细胞治疗药物等的药品。与化

学药相比，生物药具有更高功效及安全性，且副作用及毒性较小。由于其具有结构多样性，能够与靶标选择性结合及与蛋白质及其他分子进行更好的相互作用，生物药可用于治疗多种缺乏可用疗法的医学病症。

根据弗若斯特沙利文分析，2020 年生物药的市场规模为 2,979 亿美元。然而，在需求增长、技术进步、病人群体扩大、支付能力提升等诸多因素的推动下，预计生物药市场的增长速度将超过整体医药市场，2025 年市场规模将达到 5,301 亿美元，复合年增长率为 12.2%。至 2030 年，市场规模将达到 8,049 亿美元，复合年增长率为 8.7%。未来生物药市场增速将远高于同期化学药市场增速。

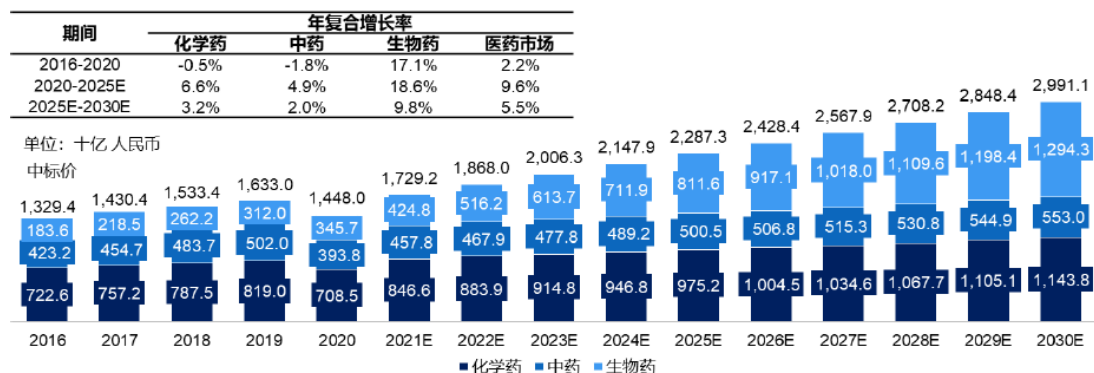
全球医药市场规模，2016-2030E



数据来源：弗若斯特沙利文分析

中国医药市场保持着超过全球医药市场的增速。根据弗若斯特沙利文分析，2020 年，中国医药市场规模达到约人民币 14,480 亿元。预计未来 5 年，中国医药市场将会以 9.6% 的复合年增长率持续增长，并于 2025 年达到人民币 22,873 亿元，2030 年达到人民币 29,911 亿元。

中国医药市场规模，2016-2030E



数据来源：弗若斯特沙利文分析

## 2、行业主要特征

### （1）研发和商业化过程复杂、耗时长

相比化学药，生物药的研发和商业化过程更为复杂，其中涉及药物化学，分子和细胞生物学，晶体物理学，统计学，临床医学等多个领域，需要整合来自多个学科的专业知识技能，以执行研发战略并实现研发目标。由于专利、数据、排他权保护和生物药的复杂开发过程，简单地复制已经获得成功的生物药的商业壁垒很高。

生物药通常具有较大而复杂的分子结构，其生产流程的细节可影响所生产的生物药之分子结构。甚至结构略有不同均可能导致其疗效及安全性方面存在明显差异。在生物药的生产工艺开发中，由于细胞的高敏感性和蛋白质的复杂性以及不稳定性，工艺流程有诸多因素（例如：pH 值，温度，溶氧等）要进行严格控制和调整。因此与化学药的工艺开发相比，生物药工艺开发的总耗时更长，投入资金更大，结果的不确定性更多，带来更高的难度和挑战。

### （2）监管严格

因为生物药结构的复杂性，以及对生产与用药环境的变化更为敏感，所以监管机构对生物药的批准实施了更严格的规定，包括要求更全面的临床数据（诸如免疫原性等化药中不需要的临床数据），复杂的注册流程和持续的上市后监督。

### （3）极具挑战的制造业和供应链管理

用以生产生物药的活细胞较为脆弱，对外部环境相当敏感。活细胞的特点决定了生物药生产过程的高技术需求，因此生物药企业在生产研发过程中充满未知的挑战。随着生物药需求的增加，能否保证及时的供应成为了生物药商业成功的重要因素。

## （二）公司行业竞争情况

生物创新药行业是一个技术密集型、资金密集型的行业，创新药的开发是一项漫长、复杂和昂贵的过程，需要历经数年的研发，投入上千万美元到上亿美元。国际欧美医药巨头起步较早，凭借着技术研发形成的专利壁垒以及较强

的资金实力，在全球创新药市场形成了一定的垄断地位，获取了行业内的大部分利润。

近年来随着我国对生物创新药的政策鼓励以及倾斜、药品知识产权保护制度的建立，越来越多的资本涌入创新药行业，催生了一大批创新药研发企业，并形成了诸如公司、百济神州、信达生物等一些国内第一梯队的创新药研发企业。随着国内创新药企业技术水平不断提高，国产的生物创新药在产品性价比高、效果稳定可靠、地缘等方面的优势逐渐显现，在国内医院的临床使用率也随之逐渐增高。

从全球创新药市场来看，我国医药创新已经进入全球第二梯队，创新药数量仅排在美国之后，但是具体来看，我国创新药研发企业与国际欧美医药巨头差距仍然较大，创新药物研发同质化现象突出，创新能力有限。随着我国药品监管部门以临床价值为导向的研发指导原则的确立，相信会有更多的创新药研发企业选择差异化的创新药物研发赛道，推动创新能力进一步提升，逐渐稳固并提高在全球创新药行业竞争格局中的地位。

### **三、主要业务模式、产品或服务的主要内容**

#### **（一）公司主要业务模式**

##### **1、研发模式**

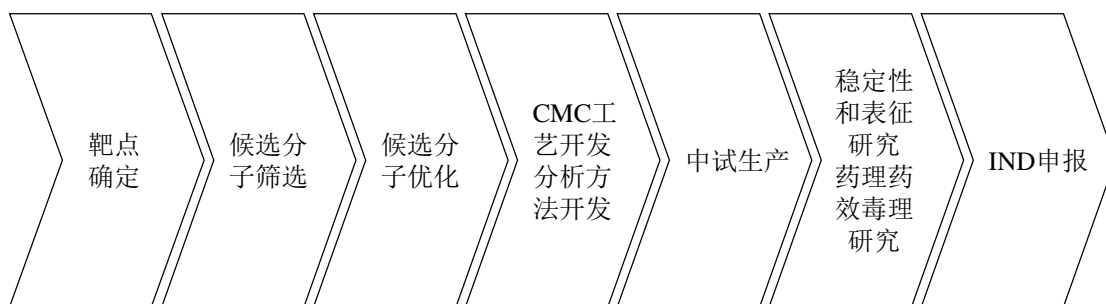
公司创新药物的研发阶段包括临床前阶段、临床试验申请、临床研发阶段、产品上市申请、产品上市及上市后监测等，关键研发步骤如下图所示：





### (1) 临床前阶段

公司通过自主建立的抗体筛选及功能测定的自动化高效筛选平台、人体膜受体蛋白组库和高通量筛选平台和抗体人源化及构建平台等核心技术平台进行靶点筛选并进行抗体候选物的评估和选择,获得候选药物分子。随后,公司对候选药物分子进行临床前综合评估,包括体内和体外评估、测试其药代动力学和安全性水平、收集有关剂量和毒性水平信息、进行 CMC 工艺开发分析方法开发、中试生产、稳定性和表征研究、药理药效和毒理学研究等。当候选药物经过充分的临床前综合评价,在动物或体外试验中证明了有效性和安全性后,公司将就候选药物提交临床试验申请(IND)。从药物发现到 IND 阶段的研发流程如下图:



## (2) 临床试验及上市阶段

新药临床试验一般分为临床 I 期、临床 II 和临床 III 期，I 期临床主要进行初步药理学和人体安全试验，II/III 期临床试验进一步确认候选药物的药效和安全性，III 期试验以全面考察候选药物在患者中的疗效和安全性。临床试验工作主要由具备药物临床试验机构资格的医疗机构承担，公司作为主办人，主要负责设计临床试验方案、提供临床试验药品、提供营运资金，委托 CRO 提供部分研发服务并通过自建的临床团队对试验进行整体监督和管理，以确保试验的合规性和临床数据的记录。临床试验结束后，公司根据试验情况决定是否提交新药上市申请。药品获得审批上市后，需要对其疗效和不良反应继续进行监测。药监部门要求根据这一阶段的监测结果来修订药品使用说明书。

## 2、采购模式

公司已实施一套与采购相关的标准化操作程序，以规范采购相关行为。公司已制定《供应商管理办法操作规程》、《采购标准操作规程》、《临床服务的外包及管理》等相关操作程序，已明确采购流程、合同执行及质量控制等问题的指引，确保透明的采购决策流程，并修正采购流程中的缺陷。根据相关内部政策，采购部门根据年度供货商表现评估来管理采购的实施及供货商名单、优化采购管理流程、监督采购管理的实施。

### (1) 供应商选择

公司的供货商包括原材料供应商、CRO 服务商和建筑服务供货商。公司对供货商管理遵循“严格准入、量化评价、过失退出、动态管理”的原则，构建动态、闭环的管理体系。公司建立了科学的供应商评估和准入制度，以确保物资或服务的质量，满足研发生产需求。涉及 GMP 体系内的供应商由质量管理中心按照 GMP 相关 SOP (Standard Operation Procedure, 标准操作规程) 进行管理。

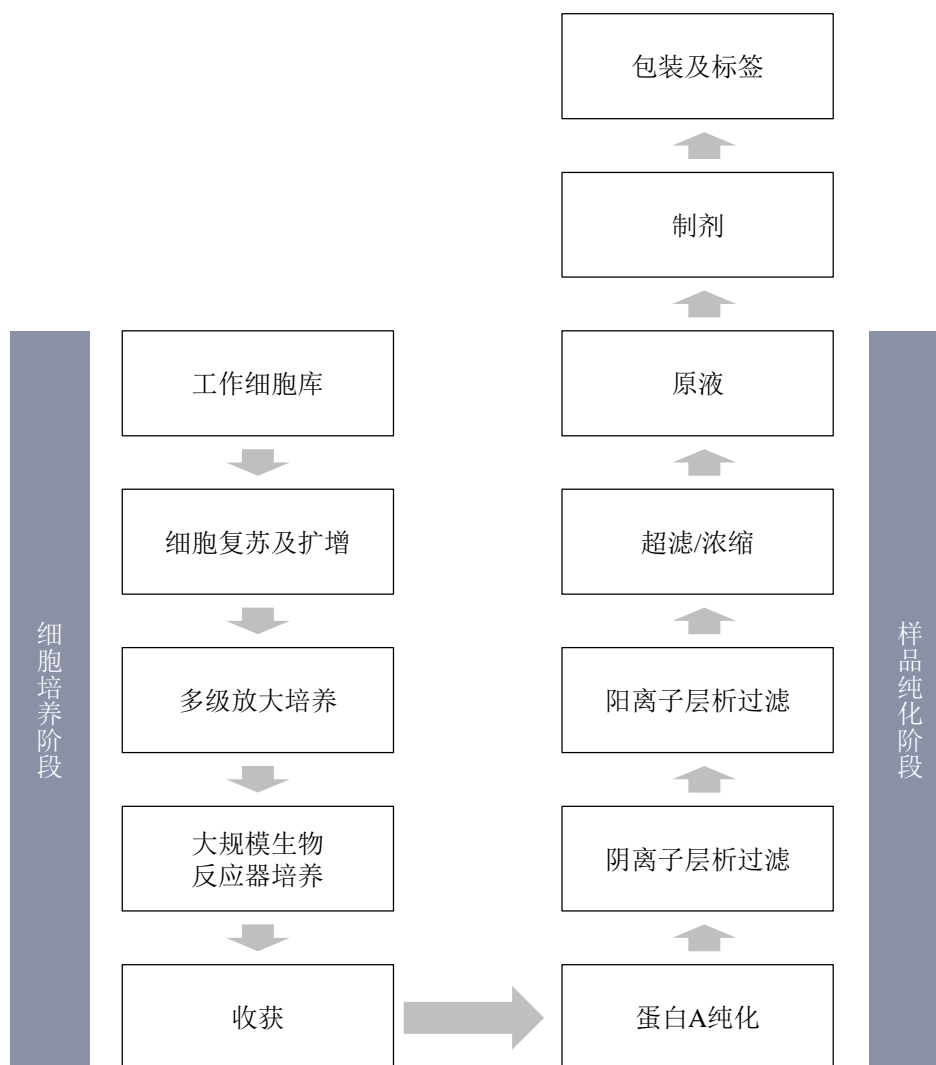
在供货商准入时，公司委派专人进行实地考察，保留信息完整的供货商考核记录。在供货商选择时，公司在综合衡量产品及服务质量、价格水平和技术标准后也优先考虑环境保护、社会责任履责方面较好的供货商，将审批通过的供应商列入《合格供应商清单》。公司定期开展供货商年度绩效评价工作，对于存在质量缺陷、环境影响评估不合格或有诚信问题的供货商淘汰并列入黑名单。

## （2）采购计划制定及实施

公司已建立规范的采购审批流程，以提高采购效率、满足日常运营需求、避免出现盲目采购、控制采购成本等。各部门通过 ERP 系统提交物料需求，由主管领导审批核准后汇集至采购部并实施采购。采购员根据不同的情况选择采购方式。

## 3、生产模式

公司已建立《生产部岗位职责标准操作规程》、《生产计划与生产指令标准操作规程》、《生产废弃物灭活处理标准操作规程》、《生产物料领用、暂存、退库标准操作规程》、《生产订单需求管理标准操作规程》、《生产人员技能考核标准操作规程》等一整套生产管理标准操作规程并严格执行。公司生产流程如下图：



生产部根据公司全年产品需求量制定全年生产品种及批次计划，同时根据公司销售需求及安全库存情况制定详细的批次计划。

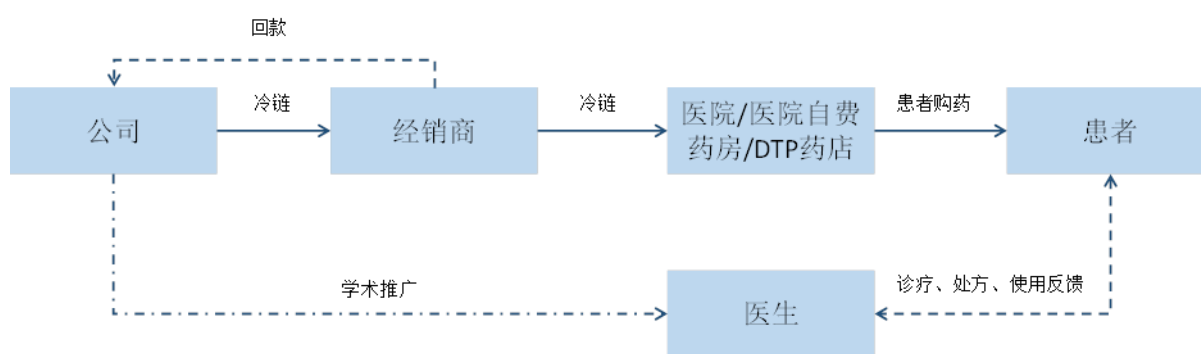
在生产过程中，质量控制部门全程参与，在生产过程中定期进行检查，以监控和调整生产过程，确保产品符合相关质量标准；收集产品样品并进行样品试验以确定是否符合质量标准；针对产成品，也已建立并实施质量控制程序，每个批次的成品在交付之前，均会由质量控制小组进行最终检验，确认合格后方可放行并对外销售。

#### 4、销售模式

特瑞普利单抗于 2019 年 2 月底正式上市销售，基于公司自身长期发展战略考量，在境内公司主要采用自营团队进行商业化推广。2020 年 12 月，特瑞普利单抗注射液成功通过国家医保谈判，被纳入新版国家医保目录。公司与多家

具有 GSP 资质的经销商签订《产品经销协议》，将产品销售给经销商，再由经销商将药品在授权区域内调拨、指定配送至医院或者药店，并最终经临床医生处方用于适合的肿瘤患者。公司产品通过经销商销售进入医院或零售药店，由经销商各自与医院或者药店签署合同。公司销售产品的物流目前全部由北京华欣物流有限公司负责，仓储及仓库的运营由国药集团医药物流有限公司和国药控股广州有限公司负责。在境外公司授予 Coherus 独占许可在美国和加拿大进行商业化推广。

公司专业化学术推广模式下的销售流程图如下：



实线为药品流向

由于特瑞普利属于原创新药，需要对医生临床用药和患者医学管理进行专业化学术教育。因此，公司市场部门、销售部门和医学事务部门参与学术推广，与医生交流特瑞普利的临床疗效和特点、最新研究成果、安全性信息等。学术推广模式包括面对面拜访、电话拜访、科室会、城市会、区域会、全国会、专家顾问会、网络学术会、媒体宣传会、疾病教育会、研究者会议、赞助第三方学术会议等，同时为了帮助中国医生提高疾病诊疗水平，公司还向具有医学服务相关资质的公益组织和基金会提供无偿捐赠。在符合行业协会相关规定的基础上，学术推广人员在公司的统一指导和规划下，按照公司内部相关操作规程实施学术推广活动，收集药品在临床使用过程中真实数据，如疗效和不良反应等，并依照国家药监局的相关要求及时上报。

## （二）公司产品或服务的主要内容

公司产品主要为创新型生物制品，大部分为源头创新、自主研发，同时通过合作开发引进与公司原创产品线有协同作用的产品，增强公司产品管线。截

至 2022 年 3 月 31 日，公司处于商业化阶段的在研产品共 3 项，分别为特瑞普利单抗、埃特司韦单抗及阿达木单抗；23 项在研产品处于临床试验阶段，其中 PARP 抑制剂、昂戈瑞西单抗、贝伐珠单抗以及新冠小分子口服药 VV116 处于 III 期临床试验阶段；另有超过 25 项在研产品处在临床前开发阶段。截至 2022 年 3 月 31 日，公司产品的研发进度具体如下：

临床前			临床一期			临床二期	临床三期	已批准/审评中
<b>JS011</b> 未予披露 肿瘤	<b>JS113</b> EGFR 4th Gen 非小细胞肺癌	<b>JS207</b> PD-1+未予披露 肿瘤	<b>JS001sc</b> PD-1 肿瘤	<b>JS019</b> CD39 肿瘤	<b>JS112</b> Aurora A 小细胞肺癌	<b>JS004(TAB004)</b> BTLA 肺癌 黑色素瘤等	<b>JS109</b> PARP 卵巢癌	<b>特瑞普利单抗</b> ✓ PD-1 肿瘤
<b>JS013</b> CD93 肿瘤	<b>JS114</b> Nectin4 ADC 肿瘤	<b>JS209</b> CD112R+TIGIT 肿瘤	<b>JS003</b> PD-L1 肿瘤	<b>JS101</b> Pan-CDK 乳腺癌等	<b>JS201</b> PD-1/TGF-β 肿瘤	<b>JS005</b> IL-17A 银屑病 脊柱炎	<b>贝伐珠单抗</b> VEGF 非小细胞肺癌	<b>阿达木单抗</b> ✓ TNF-α 类风湿关节炎
<b>JS015</b> DKK1 肿瘤	<b>JS115</b> BCMA ADC 多发性骨髓瘤	<b>JS211</b> PD-L1+未予披露 肿瘤	<b>JS006(TAB006)</b> TIGIT 肿瘤	<b>JS107</b> Claudin18.2 ADC 消化道肿瘤	<b>JS103</b> Uricase 高尿酸血症		<b>昂戈瑞西单抗</b> ■ PCSK9 高脂血症	<b>埃特司韦单抗</b> * S蛋白 新型冠状病毒
<b>JS018</b> IL-2 肿瘤	<b>JS116</b> KRAS 肿瘤	<b>JS008</b> 未予披露	<b>JS007</b> CTLA-4 肿瘤 黑色素瘤	<b>JS108</b> Trop2 ADC 三阴性乳腺癌	<b>UBP1213sc</b> BLyS 系统性红斑狼疮		<b>JT001(VV116)</b> * RdRp 新型冠状病毒	
<b>JS104</b> Pan-CDK 乳腺癌等	<b>JS203</b> CD3+CD20 肿瘤	<b>JS401</b> 未予披露 (RNAi) 代谢疾病	<b>JS012</b> Claudin 18.2 胃癌	<b>JS110</b> XPO1 多发性骨髓瘤等	<b>JS026</b> * S蛋白 新型冠状病毒			
<b>JS105</b> PI3K-α 乳腺癌 肾细胞癌	<b>JS206</b> IL-2+PD-1 肿瘤	<b>JS010</b> CGRP 偏头痛	<b>JS014</b> IL-21 肿瘤	<b>JS111</b> EGFR exon 20 非小细胞肺癌				
<b>JS120</b> IDH1 肿瘤	<b>JS121</b> SHP2 肿瘤	<b>JT003(VV993)</b> * 3CL蛋白酶 新型冠状病毒						
<b>JS122</b> FGFR2 肿瘤	<b>JS123</b> ATR 肿瘤	<b>JT109</b> * 疫苗 寨卡病毒						
<b>JS009(TAB009)</b> CD112R/PVRIG 肿瘤								

● 肿瘤      ■ 代谢疾病

■ 自身免疫      ▲ 神经系统

★ 抗感染      ✓ 已批准

● 君拓生物管线

\*已获得FDA紧急使用授权

其中，公司核心产品特瑞普利单抗的主要研发进展如下：

疾病领域	药品代号	适应症	临床前	临床一期	临床二期	临床三期	上市申请	临床试验区域	备注	
肿瘤	JS001 特瑞普利 单抗	黑色素瘤（二线治疗，单药）	已于2018年12月17日获NMPA批准						中国	
		鼻咽癌（三线治疗，单药）	已于2021年2月获NMPA批准，FDA BLA已受理						中国	FDA突破性疗法、孤儿药、 优先审评
		尿路上皮癌（二线治疗，单药）	已于2021年4月获NMPA批准						中国	
		鼻咽癌（一线治疗，与化疗联合）	已于2021年11月获NMPA批准，FDA BLA已受理						国际多中心	FDA突破性疗法、优先审评
		食管鳞癌（一线治疗，与化疗联合）	NDA已受理						中国	FDA孤儿药
		EGFR阴性非小细胞肺癌（一线治疗，与化疗联合）	NDA已受理						中国	
		EGFR突变TKI失败晚期非小细胞肺癌（与化疗联合）	关键注册临床						中国	
		非小细胞肺癌（新辅助治疗）	关键注册临床						中国	
		小细胞肺癌（一线治疗，与化疗联合）	关键注册临床						中国	完成受试者入组
		食管鳞癌（新辅助治疗）	关键注册临床						中国	
		黑色素瘤（一线治疗，单药）	关键注册临床						中国	
		三阴乳腺癌（与白蛋白紫杉醇联合）	关键注册临床						中国	
		肝细胞癌（一线治疗，与仑伐替尼联合）	关键注册临床						国际多中心	
		肝细胞癌（一线治疗，与贝伐珠单抗联合）	关键注册临床						国际多中心	完成受试者入组
		肝细胞癌（辅助治疗）	关键注册临床						中国	完成受试者入组
		肝内胆管癌（一线治疗，与仑伐替尼、化疗联合）	关键注册临床						国际多中心	
		胃癌（三线治疗，单药）	关键注册临床						中国	
		肾细胞癌（一线治疗，与阿昔替尼联合）	关键注册临床						中国	
		尿路上皮癌（一线治疗，PD-L1+）	关键注册临床						国际多中心	
		胃或食管胃结合部腺癌（辅助治疗）	关键注册临床						国际多中心	
黏膜黑色素瘤（与阿昔替尼联合）							美国	FDA快速通道、孤儿药； NMPA突破性治疗药物		
肉瘤							美国	FDA孤儿药		
头颈鳞癌（围手术期治疗）							国际多中心			

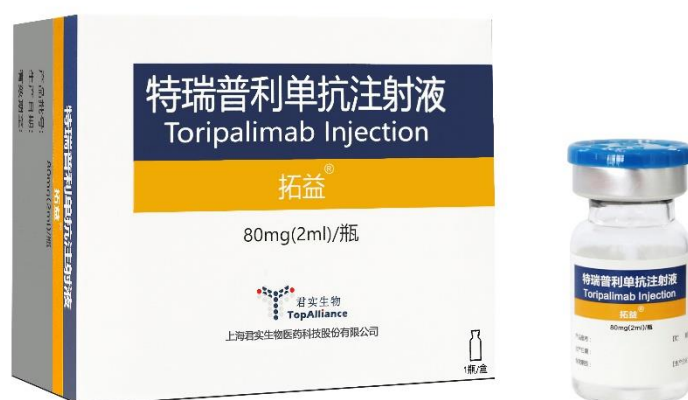


## 1、发行人核心产品

### (1) 特瑞普利单抗注射液

#### 1) 药品概览

特瑞普利单抗注射液是公司自主研发的重组人源化抗 PD-1 注射用单克隆抗体，针对各种恶性肿瘤。特瑞普利是第一个获 NMPA 批准上市的国产抗 PD-1 单抗，已获得“十二五”、“十三五”等 2 项“重大新药创制”国家重大科技专项支持。2018 年 12 月 17 日，特瑞普利获 NMPA 有条件批准上市，用于治疗既往标准治疗失败后的局部进展或转移性黑色素瘤。2021 年 2 月，特瑞普利单抗治疗既往接受过二线及以上系统治疗失败的复发/转移性鼻咽癌患者的新适应症上市申请获得 NMPA 有条件批准。2021 年 4 月，特瑞普利单抗用于含铂化疗失败包括新辅助或辅助化疗 12 个月内进展的局部晚期或转移性尿路上皮癌的治疗获得 NMPA 附条件批准上市。2021 年 7 月，特瑞普利单抗联合含铂化疗一线治疗局部晚期或转移性食管鳞癌的 sNDA 获得 NMPA 受理。2021 年 11 月，特瑞普利单抗联合顺铂和吉西他滨用于局部复发或转移性鼻咽癌患者的一线治疗获得 NMPA 批准。2021 年 12 月，特瑞普利单抗联合标准一线化疗用于未经治疗、驱动基因阴性的晚期非小细胞肺癌的 sNDA 获得 NMPA 受理。此外，特瑞普利单抗还获得了《中国临床肿瘤学会（CSCO）黑色素瘤诊疗指南》《CSCO 头颈部肿瘤诊疗指南》《CSCO 鼻咽癌诊疗指南》《CSCO 尿路上皮癌诊疗指南》《CSCO 免疫检查点抑制剂临床应用指南》等推荐。



2020年12月，特瑞普利单抗成功通过国家医保谈判，首次被纳入新版国家医保目录。2021年12月，特瑞普利单抗继续纳入《国家基本医疗保险、工伤保险和生育保险药品目录（2021版）》乙类范围，并新增用于既往接受过二线及以上系统治疗失败的复发/转移性鼻咽癌患者的治疗、用于含铂化疗失败包括新辅助或辅助化疗12个月内进展的局部晚期或转移性尿路上皮癌的治疗两个适应症范围，成为国家医保目录中唯一用于黑色素瘤和鼻咽癌治疗的抗PD-1单抗药物。

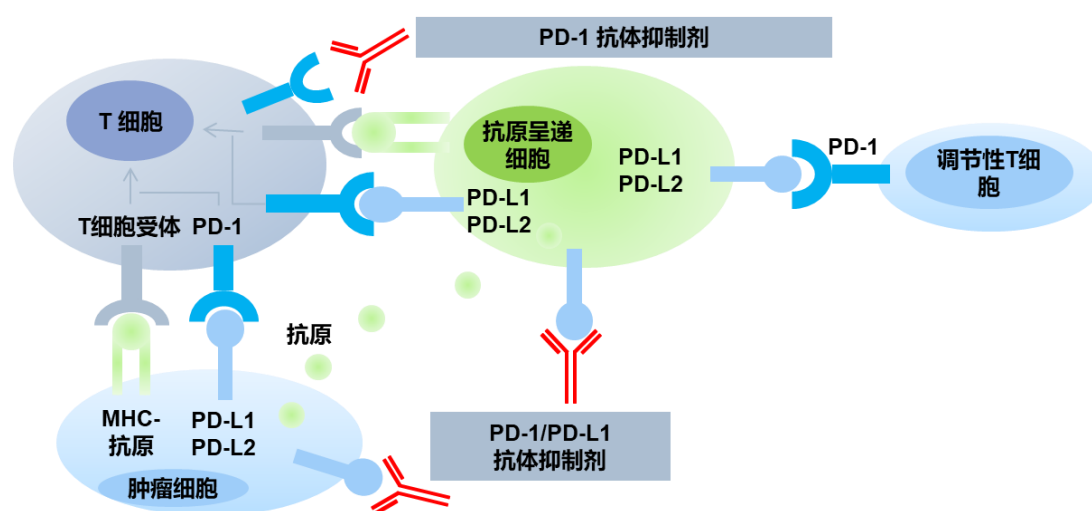
通过全国各地的城市商业保险，特瑞普利单抗已纳入国家医保目录的适应症可以在102个城市获得国家医保目录内自付费用的补充报销，2021年11月新获批的一线治疗鼻咽癌适应症已进入11个城市商业保险目录，并能够在51个城市获得补充医疗保险，减轻患者负担。

## 2) 作用机理

在肿瘤治疗领域，肿瘤免疫（I-O, Immuno-Oncology）治疗是指应用免疫学原理和方法，提高肿瘤细胞的免疫原性，激发和增强机体抗肿瘤免疫应答，从而抑制肿瘤的生长。由于其毒副作用小、疗效明显等特点，肿瘤免疫治疗成为继手术、化疗、放疗和靶向治疗后，肿瘤治疗领域的一场革新。目前肿瘤免疫治疗的最热门靶点包括PD-1, PD-L1, CTLA-4等。PD-1是在活化B和T淋巴细胞以及骨髓细胞上表达的抑制剂受体，其配体为PD-L1（B7-H1）/PD-L2。

PD-1 与其配体相结合，可以介导免疫反应的抑制信号，在维护外周自身组织免疫耐受中起着中心调控作用，并与肿瘤免疫抑制以及免疫逃逸的机理密切相关。在肿瘤的微环境中，肿瘤细胞能够表达 PD-L1 或者 PD-L2。肿瘤细胞逃避免疫系统摧毁的一种方法，是通过其表达的 PD-L1 或者 PD-L2 配体联接到 T 细胞的 PD-1 受体上。当 PD-L1 或者 PD-L2 配体与 PD-1 联接以后，介导免疫反应的抑制信号，T 细胞的免疫功能被抑制，不能够发现肿瘤和向免疫系统发出攻击肿瘤的信号。抗 PD-1 单克隆抗体的作用机制为抗体与 T 细胞表面的 PD-1 结合，阻断 PD-1 与配体 PD-L1 和 PD-L2 的结合，从而消除 PD-1 信号通路的免疫抑制，恢复 T 细胞发现和攻击肿瘤细胞的免疫功能。

抗 PD-1 单抗作用机制图



注：正常情况下，机体受到抗原刺激时，抗原呈递细胞（APC）可捕获抗原，并对抗原进行加工，使之成为 T 细胞可以识别的抗原表位，与主要组织相容性复合体（MHC）结合，供 T 细胞识别。T 细胞通过 T 细胞受体与 APCs 的 MHC 分子结合，启动免疫应答。如果有持续的抗原刺激，为了避免应答过度，活化 T 细胞表面表达 PD-1，与 APCs 细胞表面的 PD-L1/L2 结合，向 T 细胞传递负向调控信号，T 细胞增殖减少或凋亡，免疫反应受到抑制。抗 PD-1/PD-L1 单克隆抗体旨在阻断 PD-1 与 PD-L1/L2 的结合，恢复 T 细胞的功能，阻断负向调控信号，增强免疫应答，达到抗肿瘤效果。

资料来源：弗若斯特沙利文分析

### 3) 特瑞普利特点

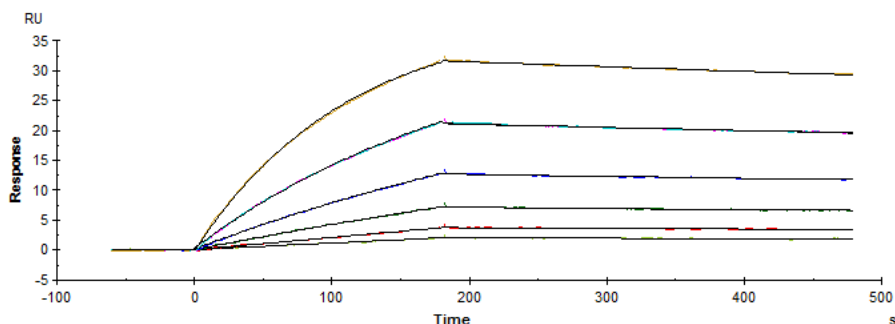
#### ①高亲和力

相关实验结果显示特瑞普利具有与 PD-1 结合的高亲和力，这使特瑞普利能够更牢固地结合 PD-1 受体，从而更有效地阻止 PD-1 受体与其配体 PD-L1/PD-L2 的结合，达到恢复 T 细胞的免疫功能、激活抗肿瘤免疫应答、阻止肿瘤逃逸

的目的。

### JS001 与 PD-1 结合的亲和力 (Biacore)

JS001 KD = 0.3 nM



注：上图为以 Biacore T200 测定的 JS001 对 PD-1 的结合亲和力。以平衡解离常数 (KD) 测定的 JS001 亲和力约为 0.3nM，表示 JS001 与 PD-1 的亲和力高。平衡解离常数 (KD) 表示平衡状态时两种 PD-1 和其 JS001 的解离程度，KD 值越大说明解离越多，亲和力越小；反之则亲和力越大。

RU=共振单位。S=秒。

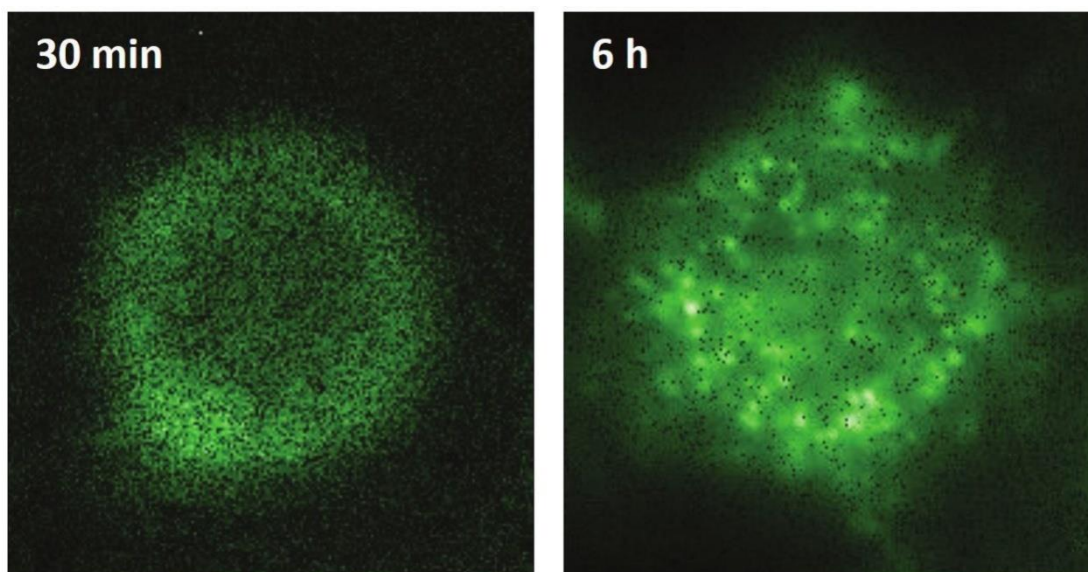
资料来源：CSCO，2017年。

#### ②强劲诱导 PD-1 内吞

特瑞普利结合其特异抗原 PD-1 受体后，在阻断 PD-1 和其配体 PD-L1/PD-L2 结合的同时，能够诱导 PD-1 受体的内吞并降低 PD-1 在细胞膜表面的表达。

以下的免疫荧光试验结果显示特瑞普利可诱导强劲的 PD-1 内吞作用，降低 PD-1 在细胞膜表面的表达，从而降低 PD-1 受体与其配体 PD-L1/PD-L2 的结合带来的免疫抑制作用，进而激活 T 细胞的抗肿瘤免疫应答、阻止肿瘤细胞逃逸。

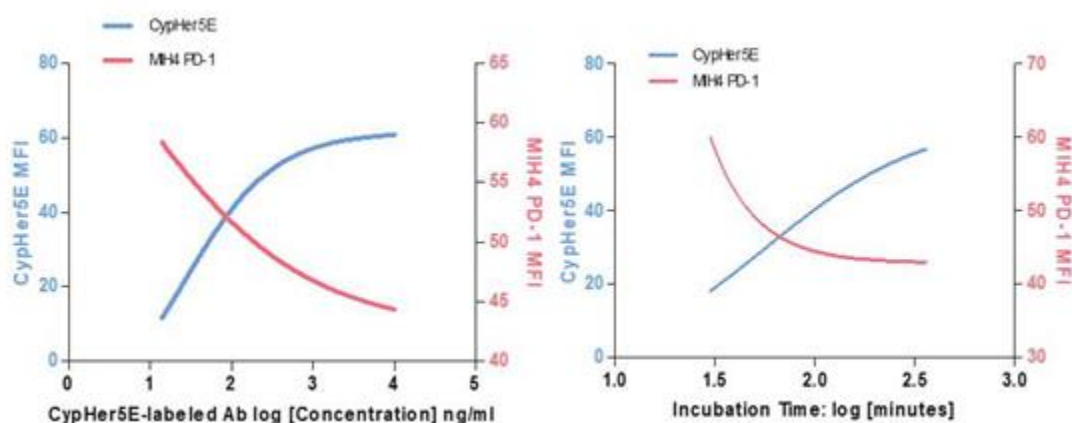
### 免疫荧光试验结果显示 JS001 诱导强劲的内吞作用



注：研究中，使用 293T.hPD1 细胞通过显微镜直接观察 JS001 诱导的 PD-1 内吞。293T.hPD1 细胞在 37°C 下与 0.3 $\mu$ g/mL 以 CypHer5E 标记的 JS001 一起温育。内吞后，含有标记抗体的内体被酸化，使 CypHer5E 发出荧光并可视。上图所显示为在 30 分钟和 6 小时时拍摄的单个细胞的照片。在温育 6 小时后，可以在 293T.hPD1 细胞的大细胞质区域中清楚地看到点状荧光和荧光囊泡（点或小荧光圈）积聚。

应用与特瑞普利非竞争性的抗 PD-1 单克隆抗体（克隆 MIH4）进行同步染色，显示在特瑞普利内吞同时细胞表面 PD-1 表达亦有下降。PD-1 表达的降低可以改善 T 细胞对抗原的反应活性，阻止免疫抑制作用。

### 流式细胞仪结果显示特瑞普利诱导的内吞同时降低膜表面 PD-1 的表达



注：MFI=平均荧光强度。在上述实验中，以 CypHer5E 标记的 JS001 确认 PD-1 内吞，并用 PE 一缀合的非竞争性 PD-1 单抗克隆 MIH4 复染，显示细胞表面 PD-1 水平。在左图中，在 CypHer5E 荧光强度（蓝线）和表面 PD-1 水平之间观察到负相关。在右图中，JS001 诱导的 PD-1 内吞（蓝线）随时间变化稳定增加，而细胞表面 PD-1 水平（红线）则相反，随时间变化下降。

### ③不依赖于糖基化修饰与 PD-1 的 FG 环结合

特瑞普利具有一个较长的含有 18 个氨基酸的 HCDR3 环，与 PD-1 的 FG 环形成多重结合。对 PD-1 的结构分析表明，在 N-糖基化位点中，N49、N58、N116 三个位点均可观察到糖基化修饰。

采用芯片上固定有特瑞普利的表面等离子体共振（SPR）分析 293T 或大肠杆菌表达系统中特瑞普利单抗与 PD-1 蛋白的结合情况，结果表明，特瑞普利单抗与大肠杆菌 PD-1 蛋白的结合亲和力（KD）（KD=0.324 nm）与 293T 细胞（KD=0.238 nm）无明显差异。该结果表明，特瑞普利与 PD-1 的结合不依赖于任何糖基化修饰。

肿瘤细胞中蛋白糖基化修饰紊乱在多种肿瘤的发生和进展中发挥着关键作用。使用 SPR 分析评估特瑞普利与完全糖基化或非糖基化的 PD-1 蛋白的结合亲和力，未观察到明显差异，表明特瑞普利与 PD-1 结合独立于糖基化修饰。因此，特瑞普利的临床应用不太可能受到 PD-1 糖基化修饰失调的影响，与 PD-1 的结合较为稳定。

综上所述，特瑞普利相较于同类产品具有更高的亲和力和强劲诱导 PD-1 内吞的能力。

不依赖于糖基化修饰为同类产品共有的特点，结合 PD-1 的 FG 环为特瑞普利的独有特点，公司据此已于 mAbs 期刊发表相关论文（Glycosylation-independent binding of monoclonal antibody toripalimab to FG loop of PD-1 for tumor immune checkpoint therapy）。

### 4) 临床研究情况

特瑞普利单抗在中国、美国、东南亚和欧洲等地开展了覆盖超过 15 个适应症的 30 多项临床研究，涉及鼻咽癌、尿路上皮癌、肺癌、胃癌、食管癌、肝癌、乳腺癌等新适应症。在特瑞普利单抗的关键注册临床中，公司除了广泛布局多瘤种的一线治疗外，同时在肺癌、肝癌、胃癌、食管癌等瘤种都积极布局了围手术期的辅助/新辅助治疗。

#### ①中国临床试验进展

2018 年 12 月，特瑞普利单抗注射液用于治疗既往标准治疗失败后的局部

进展或转移性黑色素瘤获得 NMPA 有条件批准上市。针对该获批适应症的临床试验是一项在既往接受全身系统治疗失败后的不可手术或转移性黑色素瘤患者中开展的开放性、单臂、多中心、II 期临床研究，用以评估特瑞普利单抗的安全性和有效性。此试验于 2016 年 12 月至 2017 年 9 月共计招募 128 名既往接受系统治疗失败的晚期黑色素瘤患者，其中 127 例纳入全分析集，ORR 为 17.3%，DCR 为 57.5%，12 个月时总生存率为 69.3%。在 PD-L1 阳性患者中特瑞普利展现出更好的疗效，ORR 达到 38.5%。本试验受试者中（128 例），3 级及以上的不良反应发生率为 28.9%，未发生 5 级不良反应。发生率 $\geq 1\%$ 的 3 级及以上不良反应包括高甘油三酯血症、贫血、高血压、肝损伤、血小板减少症等。与药物相关的 SAE 的发生率为 11.7%，发生率 $\geq 1\%$ 的药物相关的 SAE 为胰腺炎、肝损伤、上消化道出血和血小板减少症。

2021 年 4 月，特瑞普利单抗用于含铂化疗失败包括新辅助或辅助化疗 12 个月内进展的局部晚期或转移性尿路上皮癌的治疗的新适应症上市申请获得 NMPA 附条件批准。本次新适应症的获批基于一项在既往标准治疗失败后的局部进展或转移性尿路上皮癌患者中开展的开放性、多中心、II 期关键注册临床研究，用以评估特瑞普利单抗的安全性和有效性。结果显示，在 136 例含铂化疗失败包括新辅助或辅助化疗 12 个月内进展的局部晚期或转移性尿路上皮癌患者中，经独立中心影像（IRC）评估，整体人群的客观缓解率（ORR）为 27.2%，疾病控制率（DCR）为 46.3%，中位总生存期（mOS）达 14.6 个月。中位缓解持续时间（DOR）尚未成熟，达到客观缓解的受试者中，12 个月时仍持续缓解的比例为 67.1%。数据显示，特瑞普利单抗在总体人群及各亚组中均显示了明确的抗肿瘤活性及持续的有效性。整体人群 ORR 为 27.2%，其中 PD-L1 阳性人群的 ORR 为 42.2%，PD-L1 阴性人群的 ORR 为 18.8%。

2021 年 7 月，特瑞普利单抗联合含铂化疗一线治疗局部晚期或转移性食管鳞癌的新适应症上市申请获得 NMPA 受理。本次新适应症的上市申请是基于一项随机、双盲、安慰剂对照、多中心的 III 期临床研究，根据上述 III 期临床研究期中分析结果，独立数据监察委员会（IDMC）判定主要研究终点达到方案预设的优效界值。结果表明，与安慰剂联合标准化疗相比，特瑞普利单抗联合标准化疗一线治疗晚期或转移性食管鳞癌患者，显著改善了患者的 PFS 和总生存



期。该项研究的详细数据已于 2021 年 9 月召开的 2021 年欧洲肿瘤内科学会（ESMO）年会上公布。根据该会议公布的资料显示，截至 2021 年 3 月 22 日，特瑞普利单抗联合化疗可显著延长食管鳞癌患者 PFS，可使疾病进展或死亡风险降低 42%。此外，特瑞普利单抗联合化疗与单纯化疗相比，患者的生存期显著延长，中位 OS 分别为 17.0 个月和 11.0 个月，延长时间长达 6 个月。

2021 年 11 月，特瑞普利单抗联合顺铂和吉西他滨用于局部复发或转移性鼻咽癌患者的一线治疗的新适应症上市申请获得 NMPA 批准。本次新适应症的获批是基于一项随机、双盲、安慰剂对照、国际多中心的 III 期临床研究，根据上述 III 期临床研究期中分析结果，独立数据监察委员会（IDMC）判定主要研究终点达到方案预设的优效界值，结果表明特瑞普利单抗联合吉西他滨/顺铂一线治疗复发或转移性鼻咽癌患者，较吉西他滨/顺铂的标准一线治疗，可获得更优的 PFS、更高的客观缓解率（ORR）和更长的疗效持续时间（DoR），且具有良好的安全性和耐受性。中位 PFS 分别为 11.7 和 8.0 个月。1 年 PFS 率为 49.4%和 27.9%。在包括 PD-L1 表达水平亚组在内的所有相关亚组中，均观察到了加予特瑞普利单抗对 PFS 的改善。特瑞普利单抗组与安慰剂组的 ORR 分别为 77.4%和 66.4%，中位 DoR 分别为 10.0 个月和 5.7 个月。

2021 年 12 月，特瑞普利单抗联合标准一线化疗用于未经治疗、驱动基因阴性的晚期非小细胞肺癌的 sNDA 获得 NMPA 受理。本次新适应症的上市申请是基于一项将特瑞普利单抗联合化疗作为一线治疗的随机、双盲、多中心的 III 期临床研究，该研究在全国 63 家中心共入组了 465 例非小细胞肺癌患者，其中鳞状非小细胞肺癌患者 220 例，非鳞状非小细胞肺癌患者 245 例。根据上述 III 期临床研究的期中分析结果，独立数据监察委员会（IDMC）判定其主要研究终点无进展生存期（PFS）达到方案预设的优效界值。该项研究的临床数据已于 2021 年 9 月召开的 2021 年世界肺癌大会（WCLC）以及 2022 年 3 月召开的 2022 年 ASCO 全体大会系列会议（ASCO Plenary Series）上公布。根据上述相关会议资料显示，与单纯化疗方案相比，特瑞普利单抗联合化疗一线治疗无 EGFR/ALK 突变的晚期非小细胞肺癌可显著延长其中位 PFS，降低 51%的疾病进展风险，OS 亦可得到显著延长（未成熟 vs 17.1 个月），并可降低 31%的死亡风险，生存获益明显。



除上述已获批上市或上市申请已获受理的适应症外，特瑞普利的其他适应症拓展临床试验也正在进行中。上述临床试验涉及的 PI 均为中国各省知名研究机构及医院的研究人员及临床医生。特瑞普利已开展的临床试验包括一线治疗黑色素瘤、与化疗联合用于治疗 EGFR 敏感突变 TKI 治疗失败的晚期非小细胞肺癌、非小细胞肺癌新辅助治疗、与白蛋白紫杉醇联合一线治疗三阴性乳腺癌、肝细胞癌术后辅助治疗、与贝伐珠单抗联合一线治疗肝细胞癌、与仑伐替尼联合化疗治疗晚期肝内胆管癌、与阿昔替尼联合治疗肾细胞癌、胃或胃食管结合部腺癌的术后辅助治疗等，覆盖多项病人群体大、致死程度高的癌症种类。特瑞普利正在和即将进行的关键注册临床试验详见本章节“（二）公司产品或服务的主要内容”的研发管线图。

## ②海外临床试验进展

截至 2022 年 3 月 31 日，特瑞普利单抗已在黏膜黑色素瘤、鼻咽癌、软组织肉瘤及食管癌领域获得 FDA 授予的 2 项突破性疗法认定、1 项快速通道认定、1 项优先审评和 4 项孤儿药资格认定，上述认定有助于特瑞普利单抗后续在美国的研发、注册及商业化。

2021 年 1 月，特瑞普利单抗联合阿昔替尼一线治疗黏膜黑色素瘤患者的 IND 申请获得 FDA 批准，同意直接开展 III 期临床研究。

2021 年 2 月，公司与 Coherus 签署了《独占许可与商业化协议》。公司授予 Coherus 特瑞普利单抗在美国和加拿大区域开发、制造、商业化、销售以及以其他方式开发特瑞普利单抗的独占许可，并因此获得 1.5 亿美元首付款，以及累计不超过 3.8 亿美元的里程碑款，外加任何包含特瑞普利单抗的产品在美国和加拿大区域内年销售净额 20%的销售分成。

2021 年 3 月，公司向 FDA 滚动提交了特瑞普利单抗用于治疗复发或转移性鼻咽癌的 BLA 并获得 FDA 滚动审评。特瑞普利单抗成为首个向 FDA 滚动提交 BLA 并获得滚动审评的国产抗 PD-1 单抗。公司已于 2021 年 9 月完成特瑞普利单抗联合化疗一线治疗复发或转移性鼻咽癌适应症，以及特瑞普利单抗单药二/三线治疗复发或转移性鼻咽癌适应症的 BLA 提交。2021 年 10 月底，上述两项 BLA 获得 FDA 的正式受理。2022 年 5 月初，公司收到 FDA 寄发的关于上述

BLA 的完整回复信，要求公司进行一项公司认为较容易完成的质控流程变更，公司计划将于近期尽快完成，并预计于七八月份之前向 FDA 重新提交该项 BLA。

### 5) 市场竞争格局

截至 2022 年 3 月 31 日，全球市场（包括中国市场）共有 11 款抗 PD-1 单抗产品获批，尚无国产抗 PD-1 单抗产品在海外市场获批上市，具体如下：

公司	通用名	商品名	海外首次获批时间	中国获批时间	是否纳入国内医保
百时美施贵宝/小野	纳武利尤单抗 Nivolumab	欧狄沃® Opdivo	2014年7月（日本） 2014年12月（美国）	2018年6月	否
默沙东	帕博利珠单抗 Pembrolizumab	可瑞达® Keytruda	2014年9月	2018年7月	否
赛诺菲/再生元	Cemiplimab	Libtayo®	2018年9月	N/A	否
葛兰史素克	dostarlimab-gxly	JEMPERLI	2021年4月	N/A	否
君实生物	特瑞普利单抗 Toripalimab	拓益®	N/A	2018年12月	是
信达生物	信迪利单抗 Sintilimab	达伯舒®	N/A	2018年12月	是
恒瑞医药	卡瑞利珠单抗 Camrelizumab	艾瑞卡®	N/A	2019年5月	是
百济神州	替雷利珠单抗 Tislelizumab	百泽安®	N/A	2019年12月	是
中山康方/正大天晴	派安普利单抗	安尼可®	N/A	2021年8月	否
誉衡药业/药明生物	赛帕利单抗	誉妥®	N/A	2021年8月	否
复宏汉霖	斯鲁利单抗	汉斯状®	N/A	2022年3月	否

数据来源：上市公司公告、弗若斯特沙利文分析

### (2) JS016（埃特司韦单抗）

#### 1) 药品概览

埃特司韦单抗是一款重组全人源抗 SARS-CoV-2 单克隆中和抗体，特异性结合 SARS-CoV-2 表面刺突蛋白受体结构域，并能有效阻断病毒与宿主细胞表面受体 ACE2 的结合，由公司与中科院微生物所共同开发，用于治疗 and 预防 COVID-19。2020 年 5 月，公司与礼来制药签署研发合作和许可协议，礼来制药被授予在大中华地区外对埃特司韦单抗开展研发及商业化的独占许可。根据协议，礼来制药需向公司支付 1,000 万美元首付款，并在实现规定的里程碑事

件后支付最高 2.45 亿美元的里程碑款，外加该产品销售净额两位数百分比的销售分成。2021 年 2 月，FDA 正式批准埃特司韦单抗（JS016/LY-CoV016）1,400mg 和巴尼韦单抗（LY-CoV555）700mg 双抗体疗法的紧急使用授权（EUA）用于治疗伴有进展为重度 COVID-19 和/或住院风险的轻中度 COVID-19 患者。2021 年 9 月，EUA 范围新增用于特定人群暴露后预防以防止新型冠状病毒感染。2021 年 12 月，EUA 范围新增用于特定高风险儿科人群（从出生至 12 岁以下）的轻中度 COVID-19 治疗及暴露后预防。截至 2021 年末，双抗体疗法已经在全球超过 15 个国家和地区获得 EUA。随着合作的快速推进，公司关于埃特司韦单抗对礼来制药的海外授权已于报告期内达成双方协议约定的全部里程碑事件并确认相关收入。

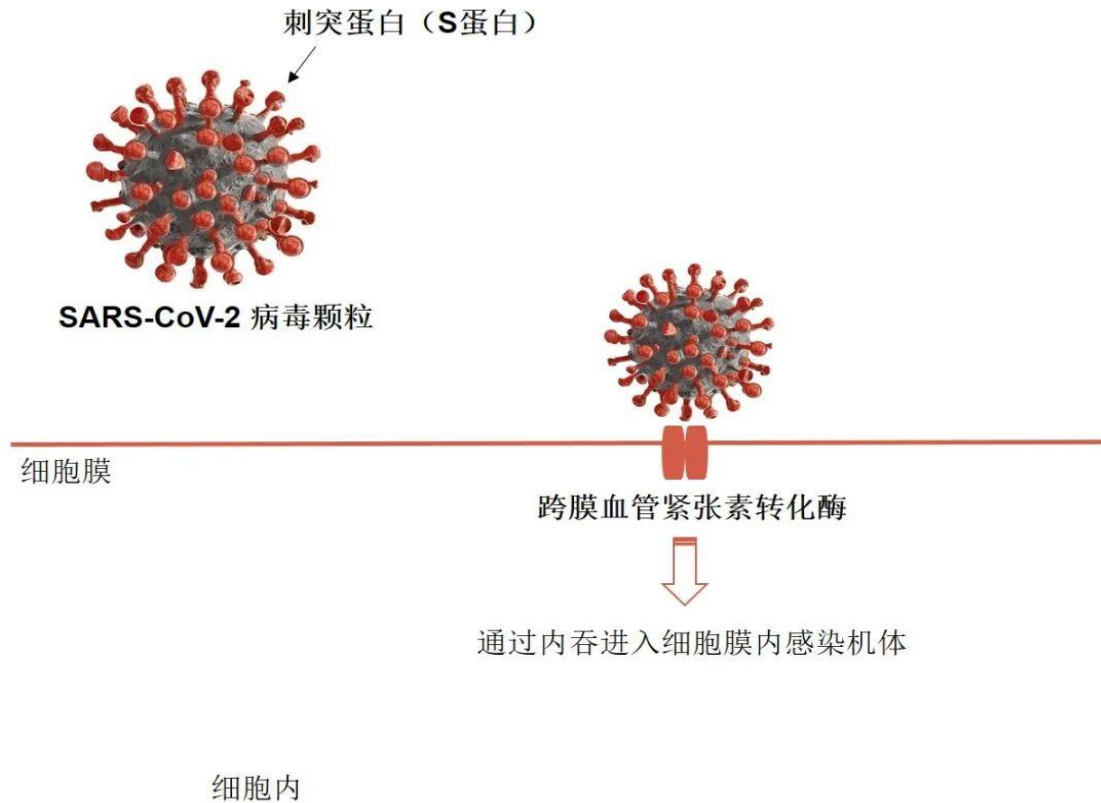
### 埃特司韦单抗（左）和巴尼韦单抗（右）



## 2) 作用机制

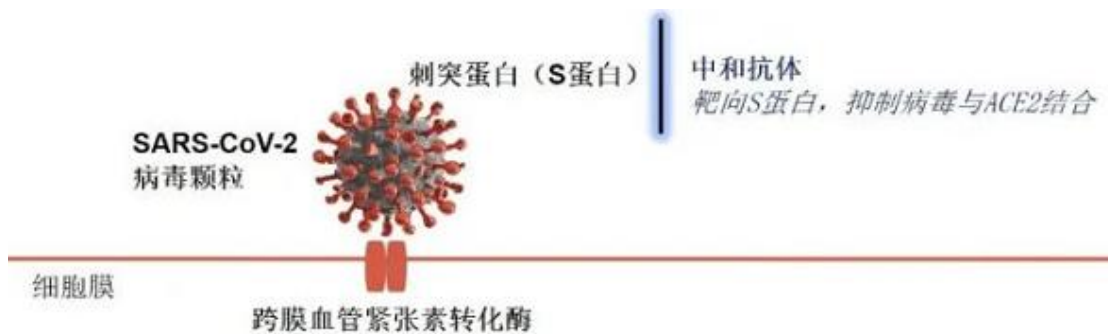
新型冠状病毒肺炎（COVID-19）病原体 SARS-CoV-2 是通过刺突蛋白（S 蛋白）结合它们的受体——血管紧张素转换酶（ACE2）并发生细胞膜融合过程，通过内吞作用进入细胞，进行复制加工和感染机体。而在 SARS-CoV-2 与细胞膜融合过程中，组织蛋白酶 L 介导的刺突蛋白（S 蛋白）激活则是入侵的关键过程。

### SARS-CoV-2 病毒颗粒表面刺突蛋白结合 ACE2 进入细胞过程



SARS-CoV-2 是一类具有囊膜、基因组为线性单股正链的 RNA 病毒，其表面刺突 S 蛋白的受体结构域 RBD (Receptor Binding Domain) 是冠状病毒表面重要的受体结合位点，能与细胞表面病毒特异性受体 ACE2 结合，介导病毒吸附、病毒外膜与细胞融合及穿膜等作用，是开发抗病毒中和抗体的重要靶点。开发针对新型冠状病毒 S 蛋白 RBD 的阻断型中和抗体，可阻止 S 蛋白 RBD 与 ACE2 结合，从而阻断病毒与宿主细胞接触，最终阻止病毒感染，这是中和抗体发挥抗病毒效应的重要方式。

### 新冠中和抗体作用机理图



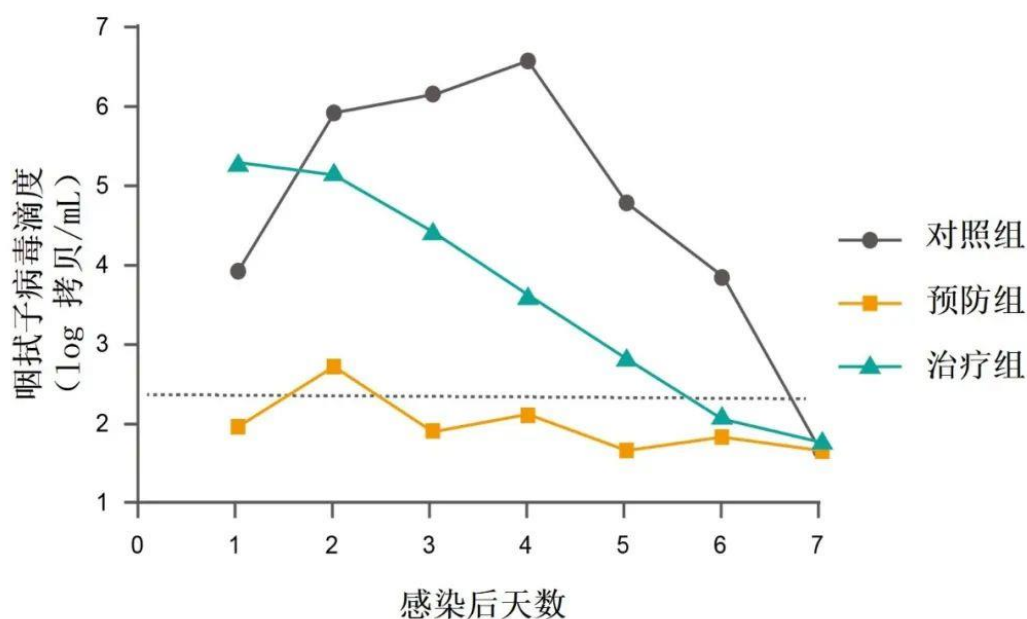
### 3) 临床前研究

研究人员首先从恢复期新冠肺炎患者外周血单个核细胞中（PBMC）分离出 SARS-CoV-2 中和性单克隆抗体（mAb），通过单细胞测序技术筛选出两个均能阻断 SARS-CoV-2-RBD 与在 HEK293T 细胞上瞬时表达的 hACE2 受体结合的单克隆抗体，CA1 和 CB6。然后在 SARS-CoV-2 活病毒感染的 Vero E6 细胞实验中，CB6 和 CA1 的半数中和剂量（ND50）分别为  $0.036 \pm 0.007 \mu\text{g/mL}$  和  $0.38 \mu\text{g/mL}$ 。上述结果表明，与 CA1 相比，CB6 表现出更强的中和活性。

研究人员基于之前对 SARS-CoV 的研究发现，抗体依赖性增强（ADE）效应可能导致急性呼吸道损伤、急性呼吸窘迫综合征和其他观察到的炎症性后遗症。为了防止潜在的 ADE 效应，研究者在 CB6 的 Fc 段引入了 LALA 突变（CB6-LALA）以消除抗体依赖性细胞介导的细胞毒性作用（ADCC），降低 Fc 介导的肺损伤的风险。

在恒河猴动物模型实验中，研究人员进一步测试 CB6-LALA 对 SARS-CoV-2 感染的治疗效果和预防潜力，结果表明，CB6-LALA 治疗效果明确、预防潜力突出，并减轻了 SARS-CoV-2 对肺部的损伤。具体如下：

恒河猴动物实验感染后咽拭子病毒滴度变化



#### ①治疗效果明确

在治疗组中（n = 3），受到 SARS-CoV-2 感染的动物在感染后第 1 和第 3 天给予静脉注射 CB6-LALA（50 mg / kg）治疗。对照组（n = 3）的动物在感染后第 1 天和第 3 天给予等体积的磷酸盐缓冲液（PBS）静脉注射。每天评估咽拭子的病毒滴度，直至感染后 7 天。

研究结果显示，在对照组中，病毒载量在感染后第 4 天达到峰值水平（约 106.5RNA 拷贝/ mL），然后自然下降。治疗组的动物在感染后的第 4 天，CB6-LALA 给药后病毒效价显著降低，治疗组病毒滴度比对照组降低了约 3 个对数。

## ②预防潜力突出

预防组（n = 3）的动物在感染 SARS-CoV-2 前静脉注射单剂 CB6-LALA（50 mg / kg），在观察期间的咽拭子评估中，仅检测到最低水平的病毒滴度，病毒滴度峰值不超过 103RNA 拷贝/ mL，表明 CB6-LALA 在 SARS-CoV-2 环境下具有很强的预防保护作用。

## ③减轻感染相关的肺损伤

研究人员在感染后第 5 天，将每组中一只动物安乐死并尸检。参照间质性肺炎的病理特征发现，与对照组相比，治疗组或预防组的动物均具有完整的肺泡结构，水肿减少，没有透明膜形成，纤维化明显较少，白细胞浸润较少。此外，未观察到严重的细支气管和肺毛细血管病变。

## 4) 临床研究

2021 年 2 月，FDA 正式批准埃特司韦单抗（JS016/LY-CoV016）和巴尼韦单抗（LY-CoV555）双抗体疗法的紧急使用授权（EUA）用于治疗伴有进展为重度 COVID-19 和/或住院风险的轻中度 COVID-19 患者。该紧急使用授权的获批是基于在美国进行的随机、双盲、安慰剂对照的 III 期临床试验（BLAZE-1, NCT04427501）。

该项研究显示双抗体疗法显著降低了被确诊为 COVID-19 重度患者 COVID-19 相关住院和死亡事件，达到了主要研究终点。该研究队列包含 769 例患者，其中双抗体治疗组事件发生率为 0.78%（4 例），安慰剂组事件发生率为 5.81%（15 例），表明事件发生风险降低了 87%（ $p < 0.0001$ ）。该队列共有 4 例死亡，均发生在安慰剂组，埃特司韦单抗和巴尼韦单抗双抗体治疗组中无死

亡事件。此外，已完成的 BLAZE-4 研究（NCT04634409）的初步结果提供了病毒载量和药效学/药代动力学数据，证明较低剂量的埃特司韦单抗 1,400 毫克和巴尼韦单抗 700 毫克与埃特司韦单抗 2,800 毫克和巴尼韦单抗 2,800 毫克双抗体治疗效果相似。

### 5) 进一步进展

最近的数据表明，君实生物与礼来制药的埃特司韦单抗（etesevimab）和巴尼韦单抗（bamlanivimab）双抗体疗法、再生元的 casirivimab 和 imdevimab 的双抗体疗法对新冠奥密克戎变异株疗效较小。而目前奥密克戎变异株正在全球快速传播，据美国疾病控制和预防中心（CDC）的数据，截至 2022 年 1 月，奥密克戎占美国所有新病例的 99% 以上。因此 2022 年 1 月，FDA 宣布对上述两款新冠双抗体疗法的紧急使用授权进行修改，仅限制在对这些中和抗体有敏感的突变株上使用。2022 年 4 月，因数据表明，sotrovimab 不太可能对美国的主要变体奥密克戎 BA.2 有效，FDA 宣布取消葛兰素史克和 Vir 生物技术的新冠抗体疗法 sotrovimab 在美国的授权。

## (3) UBP1211（君迈康<sup>®</sup>，修美乐生物类似药）

### 1) 药品概览

UBP1211 为重组人源抗 TNF- $\alpha$  单克隆抗体注射液，针对包括类风湿关节炎在内的自身免疫性疾病，为修美乐（阿达木单抗）的生物类似药。2022 年 3 月，UBP1211 用于治疗类风湿关节炎、强直性脊柱炎及银屑病的上市许可申请获得 NMPA 批准。

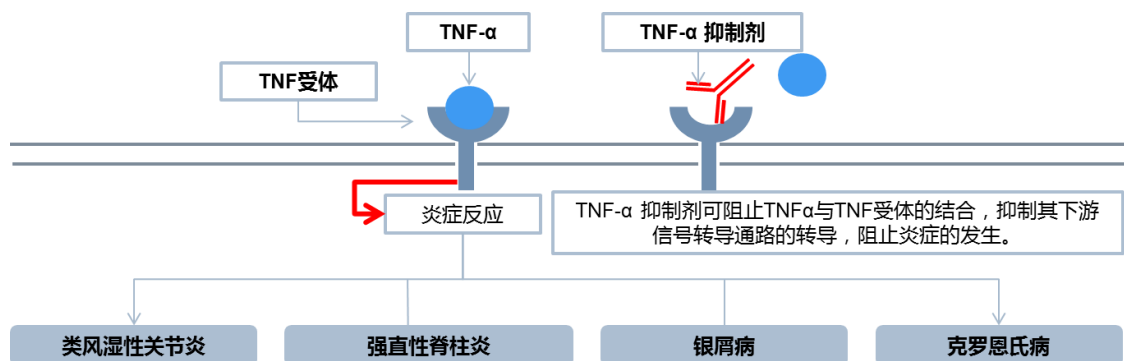
2017 年 8 月，公司与迈威生物的子公司泰康生物订立合作研究、开发及商业化协议，共同开发 UBP1211 及享用所有相关知识产权。迈威生物或其控股子公司将负责 UBP1211 的生产，并制定销售和推广策略、计划，苏州君实将负责该产品在中国大陆区域内的销售工作，利润由公司与迈威生物或其控股子公司按 50:50 进行分配。

### 2) 作用机制

肿瘤坏死因子（TNF- $\alpha$ ）由巨噬细胞、肥大细胞和被激活的 TH 细胞分泌，为炎症反应的强效诱导剂和先天免疫的关键调节器，在多种炎症的发生和发展

中处于核心地位。TNF- $\alpha$  和 TNF- $\alpha$  受体结合可诱导炎症反应，现已证明，类风湿关节炎、银屑病、克罗恩病、强直性脊柱炎等多种自身免疫性疾病与 TNF- $\alpha$  密切相关。抗 TNF- $\alpha$  单克隆抗体可结合 TNF- $\alpha$  受体，抑制 TNF- $\alpha$  与 TNF- $\alpha$  受体的结合，从而阻止炎症的发生。抗 TNF- $\alpha$  单克隆抗体是一种治疗免疫介导的炎症性疾病的新一代疗法，具备疗效高、安全性高且给药方便的特点。

抗 TNF- $\alpha$  单抗作用机理图



资料来源：弗若斯特沙利文分析

### 3) 药物特点

UBP1211 为修美乐生物类似药，修美乐是靶向 TNF- $\alpha$  的全人源单克隆抗体，它对于包括类风湿关节炎在内的许多自身免疫性疾病的疗效已获得市场的极大认可，2021 年全球销售额达到 206.96 亿美元。UBP1211 的结构、功能及药代动力学评估显示其与修美乐高度相似，证明 UBP1211 有潜力减轻成年人中度至重度类风湿关节炎的体征和症状，并具有可接受的安全性特征。

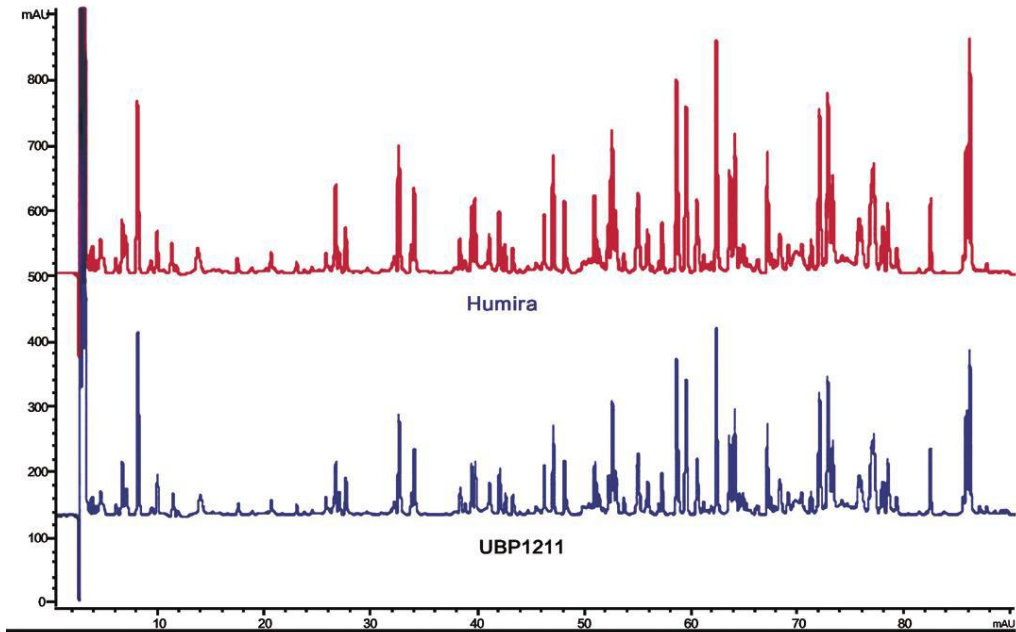
### 4) 临床前研究

由于 UBP1211 为修美乐的生物类似药，在进行系统性药理毒理研究的同时，UBP1211 核心药理毒理实验均采用设立原研药物平行对照组的方式，在主要药效学研究、大鼠药代动力学研究、猴药代动力学研究及猴长期毒性试验等研究中均将 UBP1211 与原研药物修美乐进行比较性研究。

下图列示 UBP1211 与修美乐的对比肽链指纹图谱，可确认 UBP1211 的氨基酸序列与原研药修美乐相同。



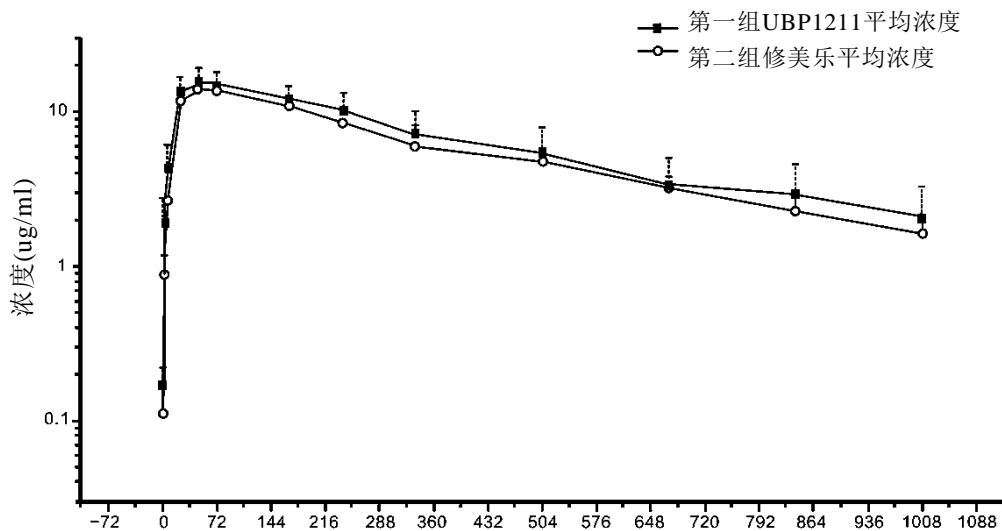
### UBP1211 与修美乐（Humira）的对比肽链指纹图谱



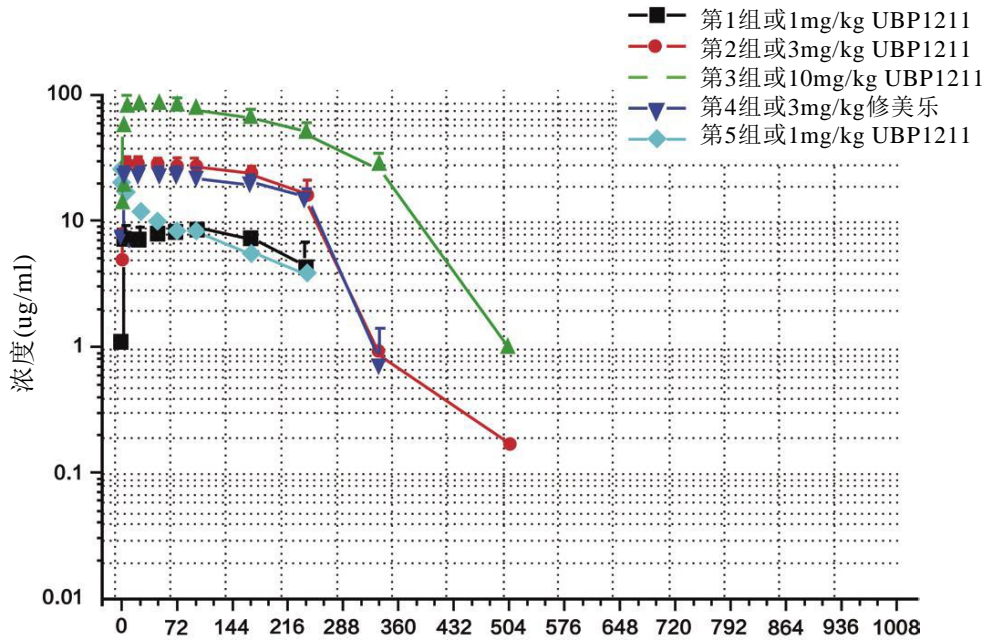
注：UBP1211 及修美乐因胞内蛋白酶 Lys-C 降解而破碎，并通过液相色谱-质谱分析/质谱（LC-MS/MS）分散，生成基于肽碎片的蛋白指纹图谱。如图谱吻合，则可推断两种蛋白质拥有相同的氨基酸一级结构

在大鼠和食蟹猴药代动力学研究中，在相同剂量下，皮下注射 UBP1211 或修美乐后，二者的血药浓度变化以及药代动力学行为相似且可比。

### 老鼠单次皮下剂量药代动力学比较研究

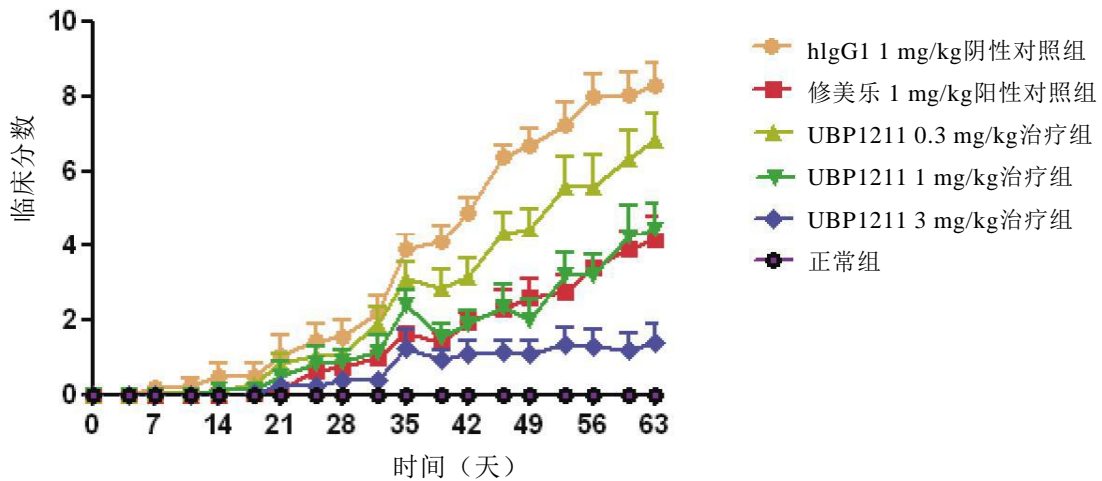


### 食蟹猴单剂量药代动力学比较研究



对 hTNF- $\alpha$  转基因小鼠关节炎的保护作用研究结果显示 UBPI211 可有效预防或治疗 hTNF- $\alpha$  转基因小鼠自发产生的关节炎。3mg/kg 治疗组显示了明显的保护效果，发病率降低至 67%。UBPI211 对 hTNF- $\alpha$  转基因小鼠关节炎发病严重程度的影响结果见下图。

### 对人类TNF- $\alpha$ 转基因小鼠的类风湿关节炎发病严重性的影响



注：临床评分分别为 0（正常）、1（爪或踝关节水肿或扭曲）、2（爪及踝关节扭曲）或 3（腕关节或踝关节强直）。分数为四爪评分的总和。分数越高，则发病程度越重。与 1mg/kg 的修美乐治疗相比，在 3mg/kg、1mg/kg 及 0.3mg/kg 的 UBPI211 治疗组中未观察到额外的不良或脱靶效应

综上，在临床前研究中，在包括质量参数、动物疗效、PK 及毒性等方面，

均已证明 UBP1211 与修美乐相似。

#### 5) 临床研究及下一步进展

2022 年 3 月, UBP1211 用于治疗类风湿关节炎、强直性脊柱炎及银屑病的上市许可申请获得 NMPA 批准。上述批准是基于公司根据《生物类似药研发与评价技术指导原则(试行)》同时进行的“健康志愿者单次皮下注射重组人源抗 TNF- $\alpha$  单克隆抗体注射液的药代动力学比对试验”和“多中心、随机、双盲、平行对照重组人源抗 TNF- $\alpha$  单克隆抗体注射液与修美乐<sup>®</sup>在类风湿关节炎患者中 III 期临床研究”两项临床研究, 研究结果显示: ①以 24 周的 ACR20 为主要疗效指标进行等效性评价, UBP1211 (试验药, 规格: 40mg: 0.8ml) 与艾伯维公司生产的阿达木单抗注射液(对照药, 商品名: 修美乐<sup>®</sup>, 规格: 40mg: 0.8ml) 在中重度类风湿关节炎患者中临床疗效达到等效。②中重度类风湿关节炎患者中皮下注射试验药和对照药 40mg: 0.8ml 进行连续给药治疗, 安全性、耐受性良好, 试验组和对照组不良事件和不良反应、严重不良事件和严重不良反应发生率比较均无统计学差异, 两组安全性相似。③药代动力学研究结果显示用药后主要 PK 参数实验组和对照组组间差别均无统计学意义, 两组多次给药后的药代动力学特征相似。④试验组和对照组用药后抗药物抗体和中和抗体发生率均无统计学差异, 两组免疫原性相似。综上, UBP1211 与修美乐<sup>®</sup>在中重度活动性类风湿关节炎患者中等效, 两组类似。

#### ①III 期临床有效性比对研究

本研究是一项多中心、随机、双盲、平行对照 III 期临床研究, 以原研药物修美乐<sup>®</sup>的推荐剂量和用法作为本研究的治疗方案并与其做 1:1 对照, 同时伴随稳定剂量的甲氨蝶呤 (MTX) 治疗 (10-25 mg/周), 试验周期为 24 周, 以第 24 周 ACR20 为主要终点指标, 在类风湿关节炎患者中考察重组人源抗 TNF- $\alpha$  单克隆抗体注射液与修美乐<sup>®</sup>的疗效相似性, 同时进行药代动力学、免疫原性以及安全性评价。2017 年 08 月 30 日, 完成第 1 例受试者入组, 研究共随机入组 526 例受试者 (试验组:265 例、对照组:261 例)。主要疗效指标第 24 周 ACR20 达标率试验组为 79.67%, 对照组为 73.47%, 率差 95%CI 为: 6.20% ((-1.31%,13.71%)), 根据《阿达木单抗注射液生物类似药临床试验指导原则》和临床研究方案中规定的等效性界值 $\Delta=0.15$  ( $\pm 15\%$ ), 且药代动力学、免疫原性

及安全性均与参照药相似，因此，认为试验药 UBP1211 等效于对照药修美乐<sup>®</sup>。

## ②I 期健康受试者药代动力学比对研究

本研究为随机、双盲、平行对照 I 期临床试验，旨在比较健康志愿者单次皮下注射重组人源抗 TNF- $\alpha$  单克隆抗体注射液及其参照药的药代动力学特征的生物等效性。主要终点指标为 C<sub>max</sub> 和 AUC<sub>0-t</sub>、AUC<sub>0-∞</sub>、t<sub>max</sub>、V<sub>d</sub> 和 t<sub>1/2</sub> 作为次要研究终点进行比较分析，等效性界值设定为 80%-125%。2016 年 10 月 13 日，完成首例受试者入组，研究共随机入组 184 例健康男性受试者，进入药代动力学、安全性、免疫原性分析的 182 例，其中试验组 93 例，对照组 89 例。主要药代动力学参数 C<sub>max</sub>、AUC<sub>0-t</sub> 的 GMR 的 90%CI: 97.76% (89.18, 107.17) 和 105.09 (93.61, 117.97) 在 80.00%-125.00% 的范围内，AUC<sub>0-∞</sub> 的 GMR 的 90%CI: 105.81 (93.81, 119.36) 也在 80.00%-125.00% 的范围内，且试验药组和对照药组不良事件发生率基本一致，因此，认为试验药 UBP1211 等效于对照药修美乐<sup>®</sup>。

## 6) 市场竞争格局

截至 2022 年 3 月 31 日，我国市场共有 7 款阿达木单抗产品（包括一款原研药和 6 款生物类似药）获批，具体如下：

公司	通用名	商品名	中国获批时间	是否纳入国内医保
艾伯维	阿达木单抗	修美乐 <sup>®</sup>	2010年	是
百奥泰	阿达木单抗生物类似药	格乐立 <sup>®</sup>	2019年11月	是
海正药业	阿达木单抗生物类似药	安健宁 <sup>®</sup>	2019年12月	是
信达生物	阿达木单抗生物类似药	苏立信 <sup>®</sup>	2020年9月	是
复宏汉霖	阿达木单抗生物类似药	汉达远 <sup>®</sup>	2020年12月	是
正大天晴	阿达木单抗生物类似药	泰博维 <sup>®</sup>	2022年1月	-
君实生物	阿达木单抗生物类似药	君迈康 <sup>®</sup>	2022年3月	-

数据来源：CDE、上市公司公告、弗若斯特沙利文分析

## 2、发行人其他主要产品

### (1) VV116（新型口服核苷类抗 SARS-CoV-2 药物）

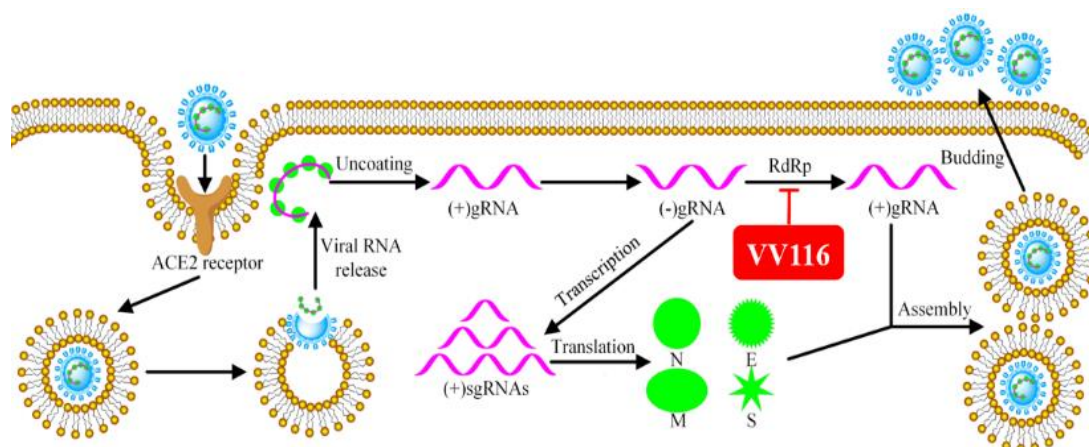
## 1) 药品概览

VV116 是一款新型口服核苷类抗 SARS-CoV-2 药物，可抑制 SARS-CoV-2 复制。临床前研究显示，VV116 在体内外都表现出显著的抗 SARS-CoV-2 作用，对 SARS-CoV-2 原始株和已知重要变异株（Alpha、Beta、Delta 和 Omicron）均表现出抗病毒活性，同时具有很高的口服生物利用度和良好的化学稳定性。2021 年 9 月，上海君拓与旺山旺水达成合作，共同承担 VV116 在合作区域的临床开发和产业化工作。截至本尽职调查报告出具日，公司已在中国健康受试者中完成了 3 项 I 期临床研究（NCT05227768；NCT05201690；NCT05221138）。公司正在开展一项在中重度 COVID-19 受试者中评价 VV116 对比标准治疗的有效性和安全性的国际多中心、随机、双盲 III 期临床研究，并已于 2022 年 3 月完成首例患者入组及给药。另外，针对轻中度 COVID-19，公司与旺山旺水还启动了两项临床研究，一项为国际多中心、双盲、随机、安慰剂对照、II/III 期临床研究（NCT05242042），旨在评价 VV116 用于轻中度 COVID-19 患者早期治疗的有效性、安全性和药代动力学，该研究已在上海市公共卫生临床中心完成首例患者入组及给药，正在全球多个中心开展中；另一项为多中心、单盲、随机、对照 III 期临床研究（NCT05341609），旨在评价 VV116 对比奈玛特韦片/利托那韦片（即 Paxlovid）用于轻中度 COVID-19 患者早期治疗的有效性和安全性，该研究已于 2022 年 4 月完成首例患者入组及给药。

## 2) 作用机制

新型冠状病毒肺炎（COVID-19）病原体 SARS-CoV-2 通过刺突蛋白（S 蛋白）结合它们的受体——血管紧张素转换酶（ACE2）并发生细胞膜融合过程，通过内吞作用进入细胞内，然后释放遗传物质 RNA，通过宿主细胞机制翻译出一系列蛋白质，如 3CLPro（3C 样蛋白酶）、PLpro（木瓜蛋白酶样半胱氨酸蛋白酶）和 RdRp（RNA 依赖性 RNA 聚合酶），进行复制加工并感染机体。其中，RdRp 对病毒复制至关重要，也是 VV116 的靶点。VV116 是一种核苷类似物，进入细胞内后，SARS-CoV-2 RdRp 错误地将其作为底物，在合成的 RNA 分子中引入错误的核苷酸，从而导致 RNA 产物发生突变，破坏病毒在人体内的复制。

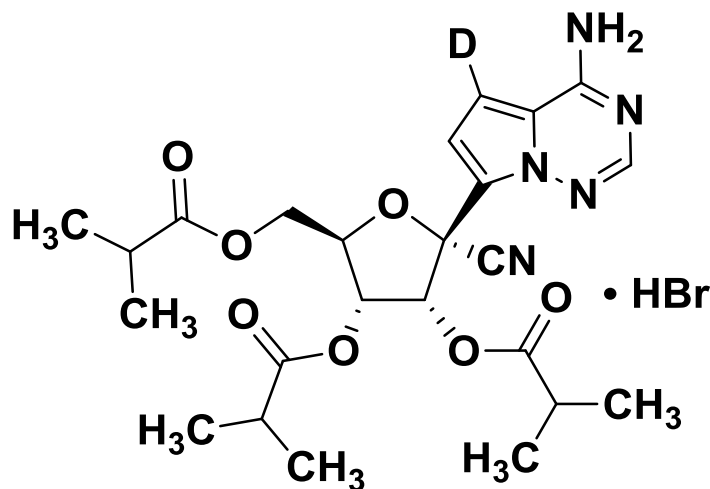
## VV116 的作用原理



### 3) 临床前研究

瑞德西韦 (RDV) 是 GS-441524 (RDV 的核苷代谢物) 的氨基磷酸酯前药, 进入细胞内代谢成丙氨酸代谢物, 进一步加工成单磷酸衍生物, 最终加工成活性核苷三磷酸衍生物。RDV 最初被设计用于增强对丙型肝炎病毒的抗病毒活性, 具有肝脏靶向特性, 而在 COVID-19 中肺是受影响最大的器官, 因此 RDV 可能在治疗 COVID-19 时效果欠佳。同时, GS-441524 可以扩散到细胞中, 但核苷的初始磷酸化步骤是限速的, 这可能导致其抗病毒活性低。因此, 研究人员选择 GS-441524 作为修饰的母体结构, 以期提高治疗效果: 研究人员对 GS-441524 氘代修饰得到的 7-氘代衍生物 X1 显示出很强的抗病毒活性, EC50 值为  $0.39 \pm 0.08 \mu\text{M}$ ; 为了提高 X1 的口服生物利用度, 研究者通过在核糖片段的 2'-、3'-和 5'-位置引入单酯、二酯和三酯, 设计了 X1 的几种酯类前药, 最终确定 VV116 这一候选物。与 RDV 不同, VV116 前药设计改为全酯化设计, 碱基部分将氢换为 D, 在大鼠中具有良好的口服生物利用度, 并且提高母体核苷 X1 的血浆浓度和血浆暴露量。此外, VV116 不吸湿, 在高温 (60 摄氏度)、光照或高湿度环境中, 数周内显示出良好的化学稳定性。

## VV116 的分子结构



研究人员对 VV116 进行了一系列的体外及体内研究发现，VV116 在体内外都表现出显著的抗 SARS-CoV-2 作用，对 SARS-CoV-2 原始株和已知重要变异株（Alpha、Beta、Delta 和 Omicron）均表现出抗病毒活性，同时具有很高的口服生物利用度和良好的化学稳定性。

## 4) 临床研究及下一步进展

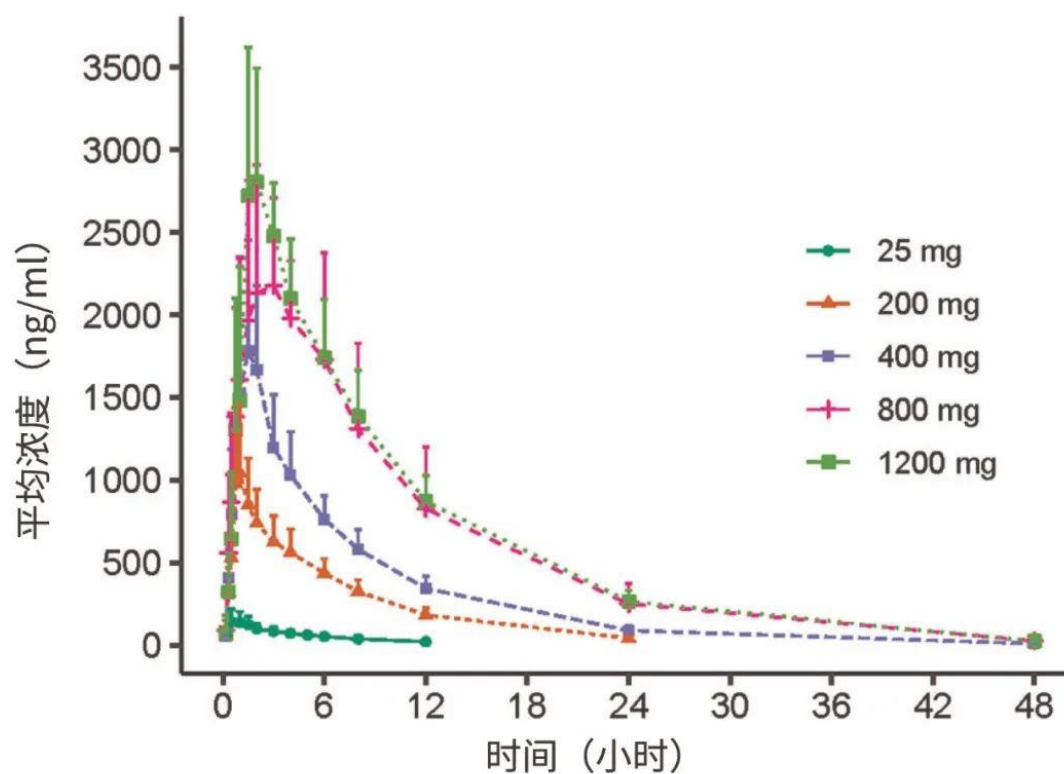
VV116 已在国内完成 3 项 I 期临床研究（NCT05227768、NCT05201690、NCT05221138），研究 1 和 2 为随机、双盲、安慰剂对照、单剂量和多剂量递增研究，旨在评估在健康受试者中单次和多次递增口服 VV116 的安全性、耐受性和药代动力学特征；研究 3 是一项随机、开放、3 周期、交叉研究，旨在观察饮食对健康受试者口服 VV116 后药代动力学和安全性的影响。研究在 2021 年 11 月至 2022 年 1 月间，共纳入 86 名符合标准的成年健康受试者，研究 1 纳入 38 名受试者，研究 2 纳入 36 名受试者，研究 3 纳入 12 名受试者。研究结果显示：

## ①VV116 口服吸收迅速

在单次递增剂量研究中，口服 VV116 后可迅速水解为活性代谢产物 116-N1，平均血浆药物达峰时间（T<sub>max</sub>）仅为 1.00-2.50 小时，吸收迅速。血药浓度一时间曲线下面积（AUC）和最大血浆药物浓度（C<sub>max</sub>）在 25-800 mg 剂量范围内基本呈线性，800-1200mg 剂量间无明显增加。VV116 平均半衰期（t<sub>1/2</sub>）值为 4.80-6.95 小时，提示在临床治疗中可探索每日两次（BID）的给药方案。



## 单次递增剂量 VV116 后各剂量组的平均血浆 116-N1 浓度-时间曲线

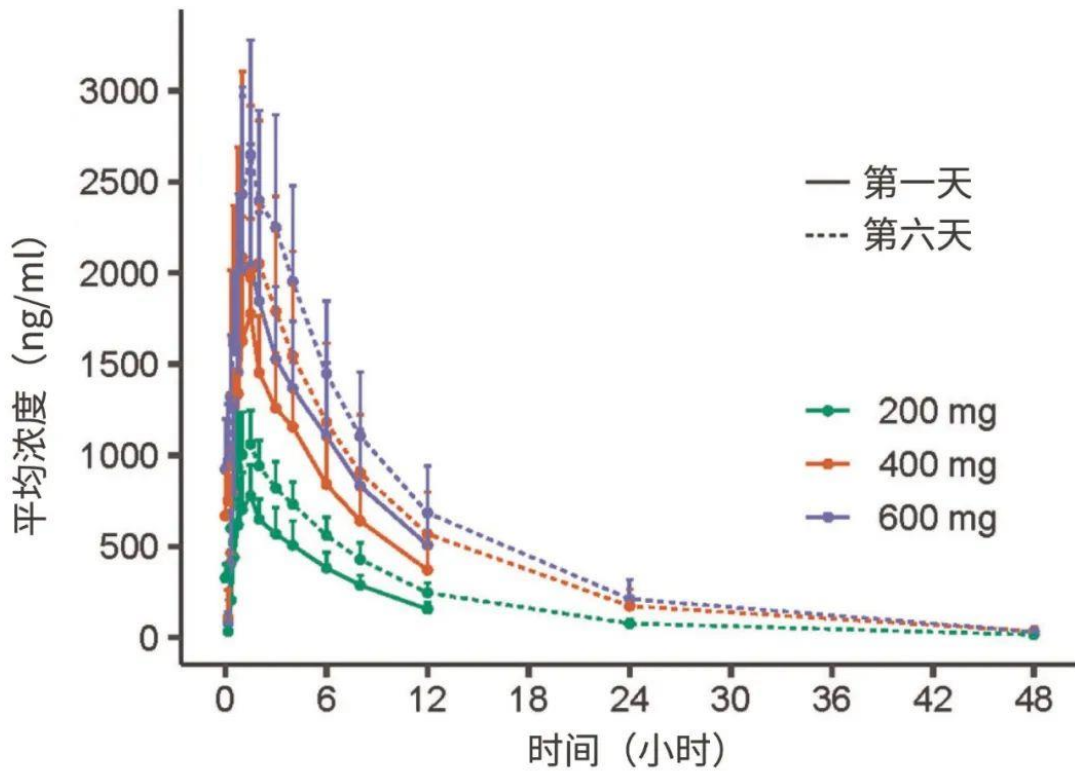


## ②VV116 重复给药可维持有效抗病毒浓度

多次递增剂量研究中，连续每日两次给药（间隔 12 小时），持续 5.5 天（第 1 天至第 6 天）。其中，200mg 组在第 5 天和第 6 天 116-N1 的谷浓度在 242-345 ng/mL 范围内，高于临床前研究中 116-N1 抗奥密克戎毒株的有效浓度（EC90，186.5 ng/mL），3 个剂量组 200mg、400mg 和 600mg 体内药物浓度均可维持在有效的抗病毒水平之上（谷浓度大于抗奥密克戎毒株的 EC90）。



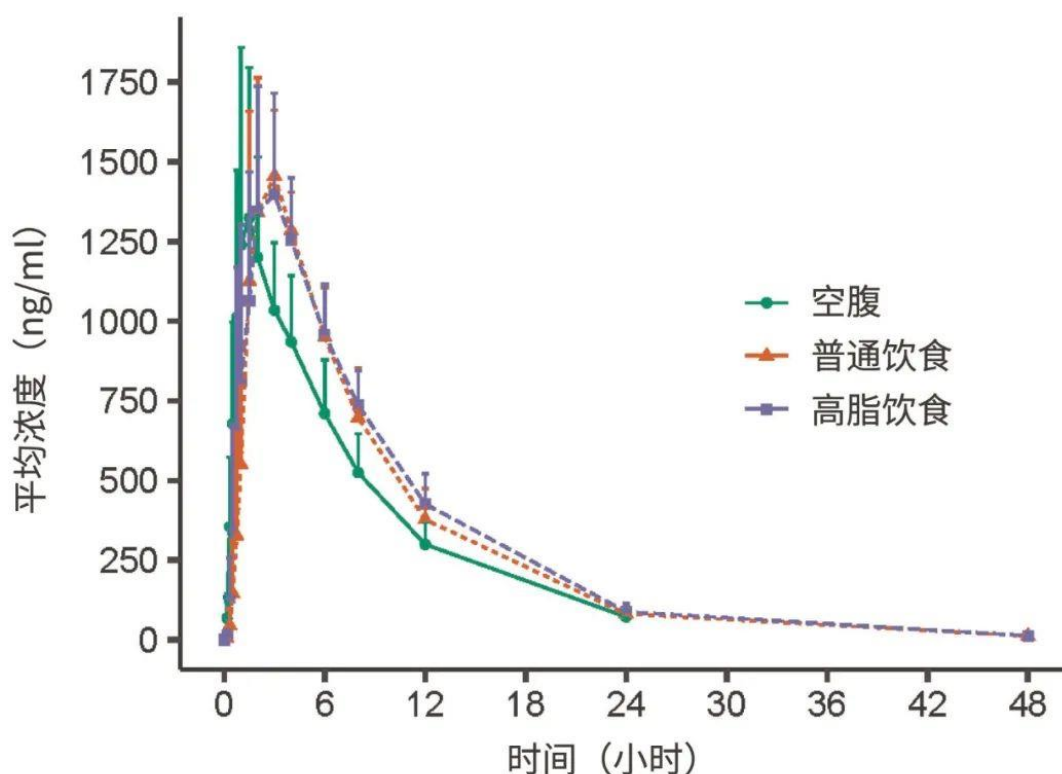
## 多次递增剂量研究中第 1 天和第 6 天的平均血浆 116-N1 浓度-时间曲线



## ③普通饮食对 VV116 药物暴露量无影响

空腹、普通饮食和高脂饮食条件下的中位  $T_{max}$  分别为 1.50 小时、3.00 小时和 2.50 小时，表明饮食会延长药物达到峰值的时间，但并不影响药物的峰浓度。与空腹条件相比，普通饮食和高脂饮食条件下  $C_{max}$  的 GMR (90% CIs) 在 80%-125% 的等效范围内；普通饮食的 AUC GMR (90% CIs) 也在 80%-125% 范围内，而高脂饮食的  $AUC_{0-t}$  和  $AUC_{0-\infty}$  增幅分别为 26.32% 和 24.67%。由于进食对  $C_{max}$  无影响，而高脂饮食略增加 AUC，建议在空腹或在普通饮食条件下口服 VV116 治疗。

空腹和进食条件下的平均血浆 116-N1 浓度-时间曲线



④VV116 在健康受试者中显示出令人满意的安全性及耐受性

总体而言，3 项研究未报告死亡、未发生严重不良事件（AE）、未发生 3 级及以上 AE，也未出现停药及中断治疗的 AE。所有 AE 均在未治疗或未干预情况下恢复。

在单次递增剂量研究中，未观察到剂量与 AE 相关趋势。VV116 组 AE 发生率低于安慰剂组（39.3% vs. 50.0%）。除在 400mg 剂量 VV116 组中 1 名受试者发生 2 级中性粒细胞减少症外，其余 AE 均为 1 级。最常见的药物相关性 AE 为窦性心动过缓、心电图 PR 间期缩短和血胆红素升高。在多次递增剂量研究中，观察到 AE 发生与剂量具有一定相关性，但 VV116 组的 AE 发生率与安慰剂组基本相当，分别为 51.9%和 55.6%。VV116 组所有 AE 均为 1 级。最常见的药物相关性 AE 为血尿酸升高、口干、结晶尿和恶心。在饮食影响研究中，空腹、普通饮食和高脂饮食状态下分别有 0、2、4 名受试者出现 AE，但均为 1 级。

基于上述 I 期研究的积极结果，针对轻中度 COVID-19，公司与旺山旺水还启动了两项临床研究，一项为国际多中心、双盲、随机、安慰剂对照、II/III 期

临床研究（NCT05242042），旨在评价 VV116 用于轻中度 COVID-19 患者早期治疗的有效性、安全性和药代动力学，该研究已在上海市公共卫生临床中心完成首例患者入组及给药，正在全球多个中心开展中；另一项为多中心、单盲、随机、对照 III 期临床研究（NCT05341609），旨在评价 VV116 对比奈玛特韦片/利托那韦片（即 Paxlovid）用于轻中度 COVID-19 患者早期治疗的有效性和安全性，该研究已于 2022 年 4 月完成首例患者入组及给药。

此外，另一项在中重度 COVID-19 受试者中评价 VV116 对比标准治疗的有效性和安全性的国际多中心、随机、双盲 III 期临床研究正在进行中，并已于 2022 年 3 月完成首例患者入组及给药。

#### 5) 市场竞争格局

截至 2022 年 3 月 31 日，美国市场共有两款新冠口服药获批上市/紧急使用授权（EUA），分别为默沙东的莫努匹韦（Molnupiravir）和辉瑞的帕昔洛韦（Paxlovid）。其中，辉瑞的帕昔洛韦（Paxlovid）也于 2022 年 2 月经 NMPA 批准在国内附条件上市。VV116 于 2021 年 12 月在乌兹别克斯坦获得批准用于中重度 COVID-19 患者的治疗。截至本尽职调查报告出具之日，尚无国产新冠口服药获得 NMPA 的批准在国内上市，公司在研的 VV116 与河南真实生物科技有限公司的阿兹夫定、苏州开拓药业股份有限公司的普克鲁胺临床研究进展较快，目前在 III 期临床试验中。

### （2）JS002（昂戈瑞西单抗，抗 PCSK9 单抗）

#### 1) 药品概览

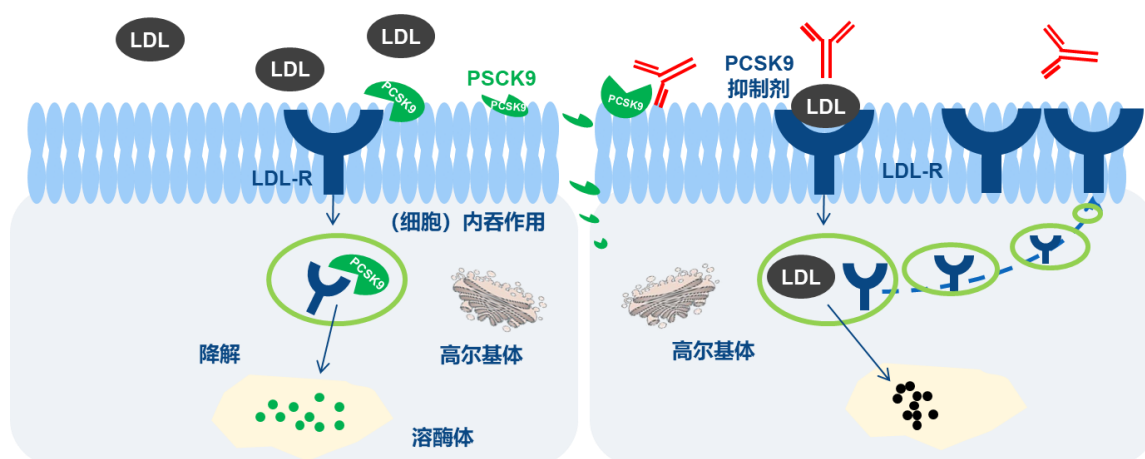
JS002 是由公司自主研发的注射用重组人源化抗 PCSK9 单克隆抗体，用于治疗原发性高胆固醇血症和混合型高脂血症。公司是国内首家获得该靶点药物临床试验批件的中国企业。目前，公司正在更广泛的患者人群（包括非家族性及杂合子型家族性高胆固醇血症）中开展 III 期临床研究进一步验证疗效和安全性，并已于 2021 年下半年完成关键 III 期临床研究的受试者入组。

#### 2) 作用机制

PCSK9 是最新一代降脂效率与安全性更优的降脂靶点，抗 PCSK9 单克隆抗体可用于治疗高胆固醇血症。胆固醇在血液中以脂蛋白的形式存在。血浆中

低密度脂蛋白（Low Density Lipoprotein, LDL）是运输内源性胆固醇的主要载体，LDL-C 是低密度脂蛋白胆固醇，它的含量可以反应血浆中 LDL 的水平。LDL 通过结合肝细胞表面的低密度脂蛋白受体（LDL-R）被降解和转化。PCSK9 是由 PCSK9 基因编码的丝氨酸蛋白酶，其可与 LDL-R 结合并使其降解，LDL-R 的降解将导致 LDL 含量增加，即 LDL-C 水平升高。抗 PCSK9 单抗通过与人体 PCSK9 以高亲和力结合，阻断 PCSK9 与细胞表面的 LDL-R 结合，减少 LDL-R 降解，使其能够与 LDL 结合，从而增强肝细胞对 LDL 的摄取，达到降低血液中 LDL 含量和 LDL-C 水平的目的。整体而言，与他汀类药物抑制胆固醇合成、减少胆固醇“来路”的机理不同，PCSK9 抑制剂是增加胆固醇的“去路”，稳定 LDL-R 的数量，从而加速清除体内已经合成的胆固醇。

抗 PCSK9 单抗作用机理图



资料来源：弗若斯特沙利文分析

### 3) JS002 的特点

JS002 是一种创新的抗 PCSK9 单克隆抗体。临床前研究表明 JS002 拥有下列主要特征：

- 凭借高亲和性及新的 CDR 结构，其能够识别更多种类的 PCSK9
- 在食蟹猴或大鼠的单一剂量毒性研究及重复剂量毒性研究中，并未观察到明显副作用
- 基于临床前研究的药效学结果，JS002 已显示出对降低患有高胆固醇血症的猕猴模型的 LDL-C 水平的有效性

## ■ JS002 的药代动力学参数与已上市的 PCSK9 抑制剂类似

### 4) 临床研究及下一步进展

公司已完成 JS002 的 I 期和 II 期临床研究，在已完成的 I 期和 II 期临床研究中，昂戈瑞西单抗表现出良好的安全性和耐受性，且降脂疗效显著，可使血清低密度脂蛋白胆固醇（LDL-C）较基线降低 55-70%（与进口同类产品相当）。公司正在更广泛的患者人群（包括非家族性及杂合子型家族性高胆固醇血症）中开展 III 期临床研究进一步验证疗效和安全性，并已于 2021 年下半年完成关键 III 期临床研究的受试者入组。此外，公司还在纯合子型家族性高胆固醇血症（罕见病）患者中开展了一项 II 期临床研究，并已于 2021 年下半年完成受试者入组，该研究将为 PCSK9 单抗在中国的纯合子型家族性高胆固醇血症患者人群中的临床应用提供宝贵的临床研究数据。

### 5) 市场竞争格局

截至 2022 年 3 月 31 日，国内市场共有两项进口抗 PCSK9 单抗获批上市，分别为安进的伊洛尤单抗和赛诺菲/再生元的阿利珠单抗，共有四项国产抗 PCSK9 单抗正在进行 III 期临床试验。具体如下表：

种类	产品	公司	适应症	NMPA 状态
单抗	阿利珠单抗	赛诺菲，再生元	动脉粥样硬化性心血管疾病患者的心血管事件预防以及原发性高胆固醇血症（杂合子型家族性和非家族性）和混合性血脂异常	上市
	伊洛尤单抗	安进	纯合子型家族性高胆固醇血症，成人动脉粥样硬化性心血管病	上市
	JS002	君实生物	高胆固醇血症	临床III期
	IBI306	信达生物	高胆固醇血症	临床III期
	AK102	康融东方（广东）医药	高胆固醇血症等	临床III期
	SHR-1209	恒瑞医药	高胆固醇血症	临床III期

数据来源：CDE，医药魔方 Next Pharma，上市公司公告

### (3) JS501（抗 VEGF 单克隆抗体注射液，安维汀生物类似药）

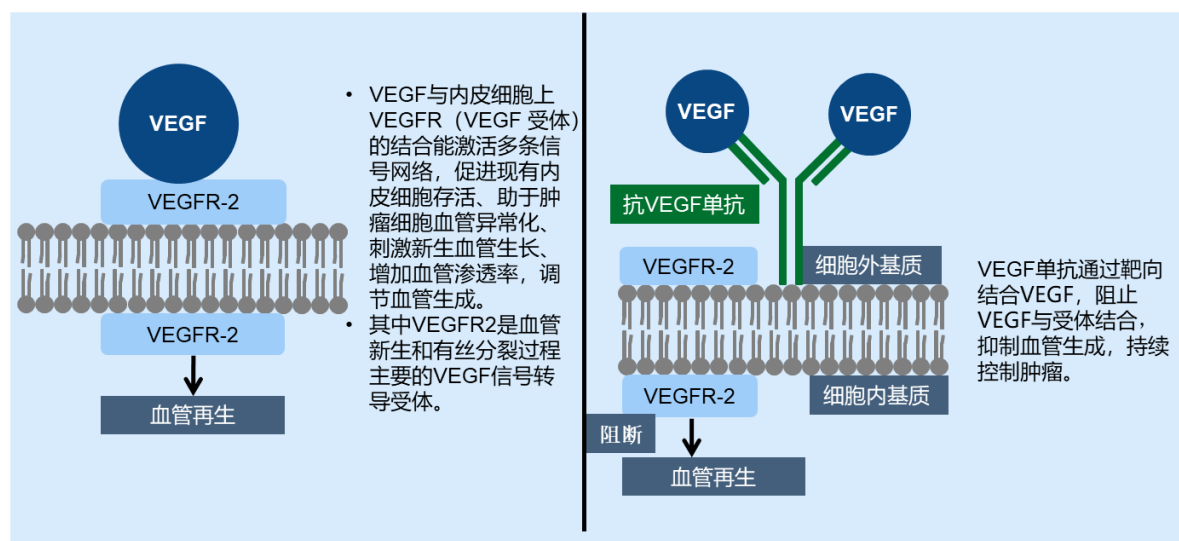
#### 1) 药品概览

JS501 为公司于 2019 年 6 月从上海华奥泰生物药业股份有限公司引进的安

维汀生物类似药。JS501 是一款重组人源化抗血管内皮生长因子（VEGF）单克隆抗体注射液，已获得国家药监局核准签发的《药物临床试验批件》，现在处于 III 期临床试验阶段。JS501 可以选择性地与人血管内皮生长因子（VEGF）结合并阻断其生物活性，主要用于治疗转移性结直肠癌和晚期、转移性或复发性非小细胞肺癌等癌症。

## 2) 作用机制

血管内皮生长因子（VEGF）是生长因子中的一个的亚族，是参与血管生成（胚胎循环系统的初始形成）和血管再生（由原有的血管系统发展而来的血管）的重要信号蛋白。VEGF 与内皮细胞上 VEGFR（VEGF 受体）的结合能激活多条信号网络，促进现有内皮细胞存活、助于肿瘤细胞血管异常化、刺激新生血管生长、增加血管渗透率，调节血管生成。VEGF 单抗通过靶向结合 VEGF，阻止 VEGF 与受体结合，抑制血管生成，持续控制肿瘤。



资料来源：弗若斯特沙利文分析

## 3) JS501 的特点与优势

贝伐珠单抗可以特异性地与 VEGF 结合，阻断 VEGF 和其受体的结合，从而减少新生血管生成，诱导现有血管的退化，从而抑制肿瘤生长。贝伐珠单抗原研药（安维汀®）已被美国 FDA 批准用于结直肠癌、非小细胞肺癌、肾细胞癌、胶质母细胞瘤、宫颈癌和卵巢癌等多个癌种；在我国获批用于转移性结直肠癌和晚期、转移性或复发性非小细胞肺癌、复发性胶质母细胞瘤、肝细胞癌、上皮性卵巢癌、输卵管癌或原发性腹膜癌和晚期宫颈癌患者。

JS501 为安维汀的生物类似药，研发目标为与原研药在临床疗效和安全性等方面可比。

#### 4) 下一步进展

JS501 已完成 I 期临床试验，正在进行 III 期临床试验。

#### 5) 市场竞争格局

截至 2022 年 3 月 31 日，国内市场已上市 7 款 VEGF 抑制剂产品，包括罗氏的安维汀®和 6 款国产生物类似药。

公司	通用名	商品名	中国获批时间	适应症
罗氏	贝伐珠单抗	安维汀®	2010年2月	转移性结直肠癌，晚期、转移性或复发性非小细胞肺癌，复发性胶质母细胞瘤，肝细胞癌，上皮性卵巢癌、输卵管癌或原发性腹膜癌和晚期宫颈癌
齐鲁制药	贝伐珠单抗生物类似药	安可达®	2019年12月	晚期、转移性或复发性非小细胞肺癌和转移性结直肠癌
信达生物	贝伐珠单抗生物类似药	达攸同®	2020年6月	晚期非小细胞肺癌，转移性结直肠癌，成人复发性胶质母细胞瘤，晚期肝细胞癌，上皮性卵巢癌、输卵管癌或原发性腹膜癌和晚期宫颈癌
博安生物	贝伐珠单抗生物类似药	博优诺®	2021年4月	晚期、转移性或复发性非小细胞肺癌和转移性结直肠癌、复发性胶质母细胞瘤和肝细胞癌
恒瑞医药	贝伐珠单抗生物类似药	艾瑞妥®	2021年6月	晚期非小细胞肺癌、转移性结直肠癌、复发性胶质母细胞瘤
百奥泰	贝伐珠单抗生物类似药	普贝希®	2021年11月	晚期、转移性或复发性非小细胞肺癌和转移性结直肠
贝达药业	贝伐珠单抗生物类似药	贝安汀®	2021年11月	晚期、转移性或复发性非小细胞肺癌和转移性结直肠

数据来源：CDE、上市公司公告、上市公司官网

#### (4) JS109 (PARP 抑制剂 Senaparib)

Senaparib 为南京英派药业有限公司（以下简称“南京英派药业”）开发的一款靶向聚-ADP 核糖聚合 (PARP) 的新型试剂。于 2019 ASCO 年会上首次展

示的 I 期数据显示，senaparib 有潜力成为更佳安全性及更宽治疗窗口的同类最优 PARP 抑制剂。2020 年 8 月，公司与南京英派药业就成立合资公司订立合资协议。合资公司将主要从事含 senaparib 在内的小分子抗肿瘤药物研发和商业化，南京英派药业将注入资产 PARP 抑制剂 senaparib 在合资区域内（中国大陆及香港、澳门特别行政区）的权益，公司和南京英派药业将分别拥有合资公司的 50% 股权。截至 2022 年 3 月 31 日，senaparib 作为一线维持治疗铂类药物敏感性晚期卵巢癌患者的 III 期研究已完成患者入组，正在等待临床数据评估。

#### （5）TAB004/JS004（抗 BTLA 单抗）

TAB004/JS004 是公司自主研发的全球首个（First-in-class）获临床批准的特异性针对 B 和 T 淋巴细胞衰减因子（BTLA）的重组人源化抗 BTLA 单克隆抗体注射液。TAB004/JS004 申请用于晚期不可切除或转移性实体瘤的治疗（包含淋巴瘤以及 PD-1 抗体耐药患者），2019 年 3 月 22 日向美国 FDA 提交 IND 申请，4 月 18 日获得 IND 批准。TAB004/JS004 也于 2020 年 1 月获得 NMPA 的 IND 批准。截至 2022 年 3 月 31 日，TAB004/JS004 已进入 Ib/II 期剂量扩展阶段。公司正在中国和美国两地开展 TAB004/JS004 和特瑞普利单抗在多个瘤种当中的联合用药试验，发挥协同抗肿瘤作用。公司认为两者结合是一种极具前景的抗癌治疗策略，有望增加患者对肿瘤免疫治疗的反应，扩大可能受益人群的范围。截至 2022 年 3 月 31 日，国内外尚无公开披露的其他同靶点抗肿瘤产品进入临床试验阶段。

#### （6）TAB006/JS006（抗 TIGIT 单抗）

TAB006/JS006 是公司自主研发的特异性抗 TIGIT 单克隆抗体。临床前研究结果表明，TAB006/JS006 可特异性阻断 TIGIT-PVR 抑制通路，刺激杀伤性免疫细胞活化，分泌肿瘤杀伤性因子。TIGIT（T cell immunoglobulin and ITIM domain, T 细胞免疫球蛋白和 ITIM 结构域）是新兴的 NK 细胞和 T 细胞共有的抑制性受体，可与肿瘤细胞上高表达的 PVR 受体相互结合，介导免疫反应的抑制信号，从而直接抑制 NK 细胞和 T 细胞对肿瘤细胞的杀伤作用，效果类似于 PD-1 对 T 细胞的抑制作用。多项临床前的试验结果显示抗 TIGIT 抗体与抗 PD-1/PD-L1 抗体可发挥协同抗肿瘤作用。2021 年 1 月，TAB006/JS006 获得 NMPA 的 IND 批准。2021 年 2 月，TAB006/JS006 获得 FDA 的 IND 批准。截至 2022



年 3 月 31 日，国内外尚无同类靶点产品获批上市。

2022 年 1 月，基于公司与 Coherus 于 2021 年 2 月签署的《独占许可与商业化协议》，Coherus 启动行使可选项目之一 TAB006/JS006 的选择权的程序，以获得许可在美国和加拿大区域开发 TAB006/JS006 或含有 TAB006/JS006 的任何产品用于治疗或预防人类疾病。Coherus 向公司一次性支付 3,500 万美元执行费，在达到相应的里程碑事件后，Coherus 将向公司支付累计不超过 2.55 亿美元的里程碑款，外加任何包含 TAB006/JS006 产品在美国和加拿大区域内年销售净额 18% 的销售分成。

#### (7) JS009（抗 CD112R 单抗）

JS009 是公司自主研发的重组人源化抗 CD112R 单克隆抗体注射液，主要用于晚期恶性肿瘤的治疗。CD112R 又名 PVRIG（脊髓灰质炎病毒受体相关免疫球蛋白结构域），是公司发现的全新免疫检查点通路，公司执行董事、副总经理、核心技术人员 SHENG YAO（姚盛）博士为该全新通路的发现人之一。CD112R 是 PVR 家族的一个单跨膜蛋白，主要表达于 T 细胞和 NK 细胞上，并在细胞激活后有明显的表达上调。CD112R 与 TIGIT 的共同配体 CD112 表达于抗原递呈细胞和部分肿瘤细胞表面，与配体结合后可抑制 T 细胞和 NK 细胞的抗肿瘤作用。JS009 能以高亲和力特异性地结合 CD112R，有效阻断 CD112R 与其配体 CD112 信号通路，进而促进 T 细胞和 NK 细胞的活化和增殖，增强免疫系统杀伤肿瘤细胞的能力。2021 年 12 月，JS009 的临床试验申请获得 NMPA 的受理。截至 2022 年 3 月 31 日，国内外尚无同类靶点产品获批上市。

#### (8) JS110（XPO1 抑制剂）

JS110 是核输出蛋白 XPO1 的小分子抑制剂，临床上拟用于治疗晚期肿瘤病人。临床前研究结果表明，JS110 特异性阻断 XPO1 蛋白功能，抑制包括 p53 在内多种抑癌蛋白出核，加强抑癌蛋白功能。JS110 体外抑制多种肿瘤细胞生长，诱发肿瘤细胞死亡。在肿瘤动物模型中，JS110 单药或者联用可抑制多种血液和实体肿瘤生长。由于其独特的作用机制，JS110 的开发有望给晚期肿瘤病人带来全新的治疗手段。2021 年 4 月，JS110 的临床试验申请获得 NMPA 批准。截至 2022 年 3 月 31 日，JS110 正在国内开展 I 期临床试验（NCT04991129）。

### （9）JS111（EGFR exon20 插入等非常见突变抑制剂）

JS111 是一种有效抑制 EGFR（表皮生长因子受体）非常见突变的靶向小分子抑制剂。EGFR 非常见突变占有所有 EGFR 突变的比例约为 10%，包括 EGFR exon20 插入、T790M 原发点突变和复合突变以及以 G719X 为代表的位于外显子 18-21 之间的其他点突变和序列重复突变。现有的 EGFR-TKI、化疗和免疫疗法对于携带 EGFR exon20 插入等 EGFR 非常见突变的非小细胞肺癌患者临床获益有限，患者具有迫切的临床治疗需求。临床前数据显示，JS111 保持了抑制 T790M 等 EGFR 常见变异的活性和对野生型 EGFR 的选择性，但同时克服了第三代 EGFR 抑制剂对 exon20 插入等 EGFR 非常见突变的不敏感。JS111 的开发有望给携带 EGFR exon20 插入突变等 EGFR 非常见突变的肿瘤患者带来新的治疗方式。2021 年 4 月，JS111 的临床试验申请获得 NMPA 批准。截至 2022 年 3 月 31 日，JS111 的 I/II 期临床试验（NCT04993391）正在进行中。该研究为一项旨在评估 JS111 治疗局部晚期或转移性非小细胞肺癌患者的安全性、耐受性、药代动力学特征及初步疗效的剂量递增、剂量扩展和疗效拓展研究。

### （10）JS007（抗 CTLA-4 单抗）

JS007 是公司自主研发的重组人源化抗 CTLA-4 单克隆抗体，主要用于晚期恶性肿瘤的治疗。细胞毒性 T 淋巴细胞抗原-4（Cytotoxic T lymphocyte-associated antigen-4, CTLA-4）是 T 细胞表面调节免疫应答的一个重要受体。JS007 可以特异性地与 CTLA-4 结合并有效阻断 CTLA-4 与其配体 B7（CD80 或 CD86）的相互作用，从而活化 T 淋巴细胞，抑制肿瘤生长。目前同靶点国外已上市药物 ipilimumab 作为首个免疫检查点抑制剂在黑色素瘤、淋巴瘤、肾细胞癌、尿路上皮癌、卵巢癌和非小细胞肺癌等多个瘤种中被证实具有显著的抑癌作用，并获批治疗晚期黑色素瘤。临床前研究资料显示，JS007 与同靶点但具有不同序列的 ipilimumab 相比具有相似的安全性，但有更好的药效。2021 年 6 月，JS007 的临床试验申请获得 NMPA 批准。截至 2022 年 3 月 31 日，JS007 联合 JS001 在晚期实体瘤治疗中的 I 期临床研究入组进行中。

### （11）JS014（重组白介素 21-抗人血清白蛋白（HSA）单域抗体融合蛋白）

JS014 的活性成分为重组白介素 21-抗人血清白蛋白（HSA）单域抗体融合

蛋白，通过融合抗 HSA 的单域抗体使 IL-21 的半衰期得到显著延长。该产品能以高亲和力特异性地结合人 IL-21R 并激活淋巴细胞，半衰期的延长可以提高药物在肿瘤微环境中的分布，增强肿瘤微环境中浸润淋巴细胞的活性，进而增强免疫系统杀伤肿瘤细胞的能力。此外，JS014 与免疫检查点单抗联用体现出强大的协同抗肿瘤活性。2019 年 6 月，公司与 Anwita Biosciences, Inc. 签署《许可协议》，公司获得在大中华区（包括中国大陆、香港特别行政区、澳门特别行政区及台湾地区）开发及商业化创新 IL-21 融合蛋白 JS014 的权利。2021 年 6 月，JS014 的临床试验申请获得 NMPA 受理，并于 2021 年 8 月获得 IND 批准，截至 2022 年 3 月 31 日，JS014 处于 I 期临床研究启动阶段。

#### （12）JS107（抗 Claudin18.2 单抗-MMAE 偶联剂）

JS107 是公司自主研发的注射用重组人源化抗 Claudin18.2 单克隆抗体-MMAE（Monomethyl auristatin E）偶联剂，是靶向肿瘤相关蛋白 Claudin18.2 的抗体偶联药物（ADCs），拟用于治疗胃癌和胰腺癌等晚期恶性肿瘤。JS107 可以与肿瘤细胞表面的 Claudin18.2 结合，通过内吞作用进入肿瘤细胞内，释放小分子毒素 MMAE，对肿瘤细胞产生强大的杀伤力。JS107 还保留了抗体依赖性细胞毒性（ADCC）及补体依赖性细胞毒性（CDC）效应，进一步杀伤肿瘤细胞。并且由于 MMAE 的细胞通透性，JS107 能够通过旁观者效应介导对其它肿瘤细胞的无差别杀伤，从而提高疗效并抑制肿瘤复发。临床前体内药效试验显示，JS107 具有显著的抑瘤效果。2021 年 12 月，JS107 的 IND 申请获得 NMPA 受理，并于 2022 年 3 月获得 IND 批准。

## 四、科技创新水平以及保持科技创新能力的机制或措施

### （一）科技创新水平

公司建立了全球一体化的研发流程，已在美国建立实验室。公司在全球设有四大研发中心，公司的旧金山实验室进行初步高通量抗体筛选和进一步人源化、选择和优化，马里兰实验室使用膜受体蛋白组库和真核细胞为基础的功能测定平台进行新靶点的筛选和抗体候选物的评估和选择，国内苏州和上海研发中心则主要进行药物的功能学验证与工艺开发。

公司的旧金山实验室和马里兰实验室相互合作共同进行新的靶点和在研药

品的识别与选择：公司的旧金山实验室基于抗体筛选及功能测定的自动化高效筛选平台，进行抗体的初步高通量抗体筛选和进一步人源化、选择和优化；马里兰实验室使用膜受体蛋白组库和真核细胞为基础的功能测定平台，进行新靶点的筛选并协助旧金山实验室抗体候选物的优化、评估和选择。同时，随着公司越来越多的候选药品在美获批临床，马里兰实验室负责公司产品的美国临床试验，包括试验方案设计、监管机构沟通、临床试验 CRO 的沟通与监督等。发行人美国实验室主要承担大分子创新药物的早期研究工作，以及监督发行人在美国开展的临床试验。研究型工作具备知识密集型的特点，美国实验室现有人员包括了主要研究项目的牵头人/负责人、辅助研究人员以及必要的行政管理人員和财务人员。

卓越的创新药研发能力，使得公司成为国内少数具备开发全球首创药物潜力的领先企业之一。通过公司自主研发的核心技术平台，公司已成功研制出特瑞普利单抗，系具有独特治疗优势的创新药物。公司利用在旧金山实验室的高通量单抗筛选平台发现并高效鉴定新的分子实体，在小鼠免疫、细胞融合以及杂交瘤筛选各个步骤层层优化，从数万个杂交瘤中通过 elisa 结合实验，elisa 配体竞争抑制实验、内吞实验等初筛选出具有高亲和力、高特异性、内吞效果佳的候选分子，进一步通过体外细胞实验和不同的体内小鼠动物肿瘤模型的功能性实验初筛到多个抗 PD-1 的鼠源抗体。根据公司独特的人源化平台，将鼠源抗体进行体外的基因工程编辑，将这些抗体中一系列的鼠源氨基酸改变为人源抗体序列，增加抗体的人源化程度，为药物的下游开发降低免疫原性风险，增加安全性。同时通过基因工程手段将 IgG4 亚型抗体进行定点氨基酸突变，从而增加其稳定性。最终确定的特瑞普利单抗分子在经过工程化的中国仓鼠卵巢细胞（CHO）中发酵表达，产量高（5-7 克/升），且经过纯化后的抗体质量稳定。通过上述多个步骤，特瑞普利具有亲和力高、内吞效果佳、稳定性好的优势。作为国内第一个获批上市的国产抗 PD-1 单抗，临床研究结果显示，其安全性与有效性不亚于进口产品，展现出在肿瘤免疫治疗方面的巨大潜力。

## （二）保持科技创新能力的机制或措施

### 1、高度重视人才培养，加强研发队伍建设

公司拥有一批行业经验丰富、专业知识储备深厚的国际化技术专家和专业

人才，其中许多在生物技术研究领域拥有丰富经验，曾在中外重要监管部门、研究机构或跨国药企任职，主导或参与多个创新药物的临床试验，针对肿瘤药物研发亦拥有长期研发经验。公司还致力于培养年轻化的研发梯队，为公司的持续创新提供新鲜血液。公司通过员工股权激励的方式，将研发人员的个人利益与公司利益绑定，激发了技术创新。

## 2、建立完整的蛋白药物研发技术体系，推动自主研发创新

公司建立了涵盖蛋白药物从早期研发阶段到产业化阶段的整个过程的完整技术体系，包括多个主要技术平台：

序号	技术名称	具体内容/技术特点	来源
1	抗体筛选及功能测定的自动化高效筛选平台	该平台使公司能够获得特异和高亲和力的靶向单克隆抗体，识别具有所需物理化学属性的多种属（人、猴、鼠）抗原。此平台大大增加了临床候选药物筛选的初始范围，有助于找到最优候选物，并为公司的创新单克隆抗体研发和体内外结合的功能性筛选提供了基础	自主研发
2	人体膜受体蛋白组库和高通量筛选平台	该平台包含了近5,000个人类细胞膜蛋白。利用该平台，可以系统地鉴定细胞表面上功能重要的蛋白质相互作用和检查抗体结合。公司采用了Perkin Elmer, Inc.的Operetta高通量共聚焦显微镜成像系统，其高信噪比的特点使公司可以用384-或1536-孔微孔板进行高通量筛选。同时，通过瞬转染细胞表面上高表达单个受体也极大地增加了配体-受体相互作用的亲合力（Avidity）。结合增强的亲合力和高灵敏度的检测系统，公司的跨膜受体蛋白组库筛选系统可识别弱受体-配体相互作用。公司利用此膜受体蛋白组库高通量筛选平台持续扩展针对细胞表面受体和可溶性蛋白的单克隆抗体产品线	自主研发
3	高产稳定表达细胞株筛选构建平台	基于Lonza的国际领先的GS表达系统，使公司能够普遍完成高表达稳定细胞株的建立，相较于使用传统DHFR技术，速度和产量都得到了大幅提高	自主研发
4	抗体质量研究、控制及保证平台	该平台包括有关供应商、输入、流程、输出和客户的质量保证，包括GMP质量控制管理、细胞培养、生物制药分离和纯化、生物药冷冻干燥和包装的PAT系统，以确保符合GMP标准，以期所生产的药物达到NMPA、FDA及EMA等全球不同药物监管机构临床使用和上市批准的要求	自主研发
5	抗体偶联药研发平台	该平台结合公司已有的抗体筛选及功能测定的自动化高效筛选平台和自主开发的抗体偶联药高效平行合成技术，快速筛选出最优的候选抗体分子；根据靶点特点，进一步组合筛选偶联技术和连接子-毒素，确定最适的临床候选药物分子。此外，该平台还包括抗体偶联药偶联工艺开发及中试生产，为公司在抗体偶联药领域的创新和管线推进提供支持	自主研发
6	siRNA药物研发平台	该平台使用生物信息学及机器学习技术对siRNA进行理性设计，获得高效抑制作用的siRNA序列。通过独有的修饰模式设计，在提高siRNA稳定性的同时降低副作用。获得具有抑制活性的siRNA序列后，其与靶向投递分子组合形成具有靶向抑制	自主研发

序号	技术名称	具体内容/技术特点	来源
		作用的siRNA药物。此外，siRNA的合成纯化及中试生产平台也将在近期搭建完成，进一步提高项目研发能力	

上述主要技术平台的建立保证了公司的创新药物发现能力和生物技术研发能力，推动公司不断自主研发创新产品。截至 2022 年 3 月 31 日，公司拥有超过 51 个在研产品管线。同时，公司的创新研发领域已经逐渐从单抗药物类型扩展至包括小分子药物、多肽类药物、抗体药物偶联物（ADCs）、双特异性或多特异性抗体药物、核酸类药物等更多类型的药物研发以及癌症、自身免疫性疾病的下一代创新疗法的探索。

### 3、加强知识产权保护，激发自主创新

公司成立了知识产权部门负责激励创新、保护研发成果、避免侵权和妥善处理应对可能的知识产权纠纷或诉讼。知识产权部门在研发项目立项前期对相关的国内外专利文献进行检索和分析、在研发过程中跟踪与监控研发活动中的知识产权，避免知识产权侵权风险，将研发成果及时申请成专利或作为商业秘密保护，并对发明人进行奖励。知识产权部门不仅使公司知识产权得到有效保护，同时也能避免公司在技术研发和产品销售环节侵犯他人知识产权。

上述拥有的知识产权保护机制，不但可以激发研发创新，使公司形成充足的技术储备，而且也使公司的技术创新得到有效保护，并降低和避免知识产权侵权风险。

## 五、现有业务发展安排及未来发展战略

### （一）现有业务发展安排

公司计划成为一家集研发、生产和商业化于一体的全产业链、具有全球竞争力的创新型生物制药公司，实现“中国智造，布局全球，同步服务海内外市场”的宏伟目标。

在产品研发方面，公司将在加快推进在研管线的研发进度及商业化进程的基础上，以大分子药物开发为主，继续对适合大分子药物开发的潜在靶点进行跟踪和探索性研究，开发新的在研药品，同时在小分子研发领域投入适当资源进行全新药物靶点的探索和研发，并开展细胞治疗与肿瘤疫苗领域的探索性研

究；在自主研发的基础上，公司还将通过许可引进等模式进一步扩充产品管线，以始终处于研发创新药物的第一线。

在生产方面，公司计划进一步提升大分子药物发酵产能、探索新型生产工艺以进一步降低生产成本。预计临港产业化基地的正式投产将会进一步提升公司生产的单位成本竞争力。

在质量管理方面，公司将根据实际情况，明确部门和个人工作及职责范围，加强绩效考核，不断提高管理水平；加强设备使用和维护管理，充分发挥设备技术性能；落实 GMP 常态化管理，细化各项操作规则，强化员工规则和质量意识，确保药品生产质量合格。

在商业化方面，公司将持续完善营销与商业化团队的建立，并积极探索与 Coherus、微境生物等国内外优秀医药企业的合作，推动公司产品以更广阔的覆盖范围、更快的可及速度造福患者。

在人才建设方面，公司将围绕生产经营和未来发展所需，有针对性地引进公司亟需的人才，完善人才培养机制，加快人才成长步伐，解决制约公司发展的人才瓶颈，不断健全人才评价、培养、激励机制，建立一支知识型、创新型人才队伍，为公司后续发展提供强大智力保障。

## **（二）未来发展战略**

### **1、专注现有在研药品的国际化和商业化**

加快推进在研管线的研发进度及全球商业化进程是未来工作重点，公司后续将围绕以下几个方面加大资源投入：

①尽快推进 JS001 后续多个肿瘤适应症的国内临床试验及获得国内 NDA 批准；②快速推进 JS001 美国及国际多中心临床试验，尽快实现国际市场的商业化；③重点支持全球首创在研药品（包括但不限于 TAB004/JS004）的中美临床申报和临床试验；④通过临床试验推进 VV116、JS002、JS005、JS109 等多项在研药品的商业化；⑤临床前产品的加快研发；⑥建立和不断完善适合公司未来发展需要的市场和商业化体系。

## 2、快速拓展产品管线

公司将继续对适合大分子药物开发的潜在靶点进行跟踪及探索性研究，利用自主或合作建立的多个研发平台，发现及遴选新的在研药品；并在小分子研发领域投入适当资源进行全新药物靶点的探索和研发，推进与优秀小分子药物公司的研发合作；此外，将开展细胞治疗等新领域的探索性研究，寻求机会进一步拓展公司的产品管线。

## 3、提高大分子发酵产能，进一步提升生产成本竞争力

公司拥有 2 个生产基地。苏州吴江生产基地已获 GMP 认证，拥有 4,500L 发酵能力，其中 3,000L 发酵能力可用于公司产品的商业化生产和临床试验用药的生产，2021 年新增 1,500L 发酵能力，用于支持阿达木单抗的原液生产及其他在研药物的临床试验用药生产。上海临港生产基地按照 CGMP 标准建设，其中一期项目产能 30,000L，已于 2019 年底投入试生产，并在 2021 年支持了 JS016 项目的临床试验样品在全球临床试验的供药和原液供应。2022 年 3 月，君实工程通过药品 GMP 符合性检查，标志着临港生产基地已完全具备正式生产商业化批次特瑞普利单抗的条件。由于规模效应，临港生产基地产能的扩充亦将为公司带来更具竞争力的生产成本优势，并支持更多临床试验加速推出新药物。根据目前在研产品管线的研发进度，公司计划进一步扩展生产设施，以提供可与公司日益增长及渐趋成熟的在研药物相匹配的充足产能，并支持公司的业务在未来的持续扩张。



## 第二章 本次证券发行概要

### 一、本次发行的背景和目的

#### （一）本次向特定对象发行的背景

##### 1、生物药行业规模增长迅速，市场前景广阔

随着中国居民经济水平的提高和健康意识的提高，人们对生物药品的需求进一步增长。我国 2020 年生物药市场规模已达 3,457 亿元。根据弗若斯特沙利文预测，我国生物药市场规模到 2025 年预计达到 8,116 亿元，2020 年至 2025 年的年复合增长率预计为 18.6%。全球生物药市场已从 2016 年的 2,202 亿美元增长到 2020 年的 2,979 亿美元，2016 年至 2020 年的年复合增长率为 7.8%。受到病人群体扩大、支付能力提升等因素的驱动，未来生物药市场增速将远高于同期化学药市场。根据弗若斯特沙利文预测，全球生物药市场规模到 2025 年预计达到 5,301 亿美元，2020 年至 2025 年的年复合增长率预计为 12.2%。

##### 2、政策鼓励和促进国产创新药发展

创新药整体市场目前在国内公立药品终端市场中占比约 7.3%，相比欧美、日本等发达地区医药市场比重仍有较大提升空间。随着中国医疗卫生体制改革的深入，国家药品集采和药价谈判、一致性评价、药品上市许可持有人制度、医保严格控费、抗癌新药降价加速纳入医保、新药评审加速等政策陆续推出，我国创新药的研发环境迎来重大变化，医药行业面临洗牌，具有真正创新能力和核心竞争力的创新药企，特别是拥有领先技术能力和成本优势的医药企业迎来了发展机遇。从 2017 年开始，国家药监局加速新药审评审批，带动中国创新药企业发展，并且，国家通过医保谈判让更多创新药可以更快的纳入医保支付范围，为创新药研发提供了较好的发展环境。

##### 3、本次向特定对象发行股票符合公司发展战略需求

作为一家创新驱动型生物制药公司，公司旨在通过卓越的创新药物发现能力、强大的生物技术研发能力、大规模生产技术来开发 first-in-class（同类首创）或 best-in-class（同类最优）的药物，本次向特定对象发行所涉及的募投项目有助于加快公司临床研究工作及推动相关产品在国内外的上市进程，增强公司临

床前研究与临床研究的协同性，在一定程度上缓解公司研发及经营资金紧张局面，有利于公司核心发展战略的实现和生产经营的持续健康发展。

## **（二）本次向特定对象发行的目的**

### **1、增强公司研发和自主创新能力，提升公司核心竞争力**

目前公司已成功开发出极具市场潜力的在研药品组合，多项产品具有里程碑意义：核心产品之一特瑞普利单抗是国内首个获得国家药监局批准上市的国产抗 PD-1 单克隆抗体；昂戈瑞西单抗和 UBP1213 是中国本土公司首次获得 NMPA 临床试验批准的抗 PCSK9 单克隆抗体和抗 BLYS 单克隆抗体；JS004 是公司自主研发、全球首创的抗 BTLA 单克隆抗体，已获得 FDA 和 NMPA 的临床试验批准，目前正在中美两地开展临床试验。但创新药的开发及商业化竞争十分激烈，且受到快速及重大技术变革的影响。公司面临来自全球主要医药公司及生物技术公司的竞争，公司有必要不断储备拓展研发管线产品，增强研发的深度和广度，为持续增长、增强核心竞争力提供保障。

### **2、增强临床前研究与临床研究的协同性，提高创新药研发效率**

公司目前在上海浦东有多处临床前研究实验室及临床研究办公室。基于公司日益增多的在研产品管线及研发进度急需进一步加快的考虑，公司拟新建上海研发总部大楼，以整合公司临床前研究各部和临床研究各部，增强研发协同效应，提高公司在研产品的研发效率，同时节省公司租赁成本。

### **3、充分利用资本市场优势，增强资本实力，提升抗风险能力**

通过本次向特定对象发行，公司将借助资本市场平台增强资本实力，为公司经营带来有力的支持的同时，在业务布局、研发能力、财务能力、长期战略等多个方面夯实可持续发展的基础，此举有利于增强公司的核心竞争力、提升抗风险能力，推动公司持续稳定发展。

## **二、发行对象及与发行人的关系**

本次发行的发行对象为符合中国证监会规定条件的不超过三十五名（含三十五名）的特定对象。发行对象的范围为：符合中国证监会规定的证券投资基金管理公司、证券公司、信托投资公司、财务公司、保险机构投资者、合格境

外机构投资者以及其他境内法人投资者、自然人等不超过三十五名特定对象；证券投资基金管理公司、证券公司、合格境外机构投资者、人民币合格境外机构投资者以其管理的二只以上产品认购的，视为一个发行对象；信托投资公司作为发行对象的，只能以自有资金认购。

本次发行尚未确定发行对象，因而无法确定发行对象与公司的关系，最终本次发行是否存在因关联方认购本次发行的 A 股股票而构成关联交易的情形，将在发行结束后公告的《发行情况报告书》中予以披露。

### 三、发行证券的价格或定价方式、发行数量、限售期

#### （一）发行价格和定价原则

本次发行的定价基准日为本次发行的发行期首日。本次发行的发行价格不低于定价基准日前 20 个交易日（不含定价基准日）公司 A 股股票交易均价的 80%。

本次发行的最终发行价格在本次向特定对象发行申请获得中国证监会的注册文件后，按照相关法律、法规的规定和监管部门的要求，根据询价结果由公司董事会及其获授权人士根据股东大会的授权与保荐机构（主承销商）协商确定，但不低于上述发行底价。

定价基准日前 20 个交易日 A 股股票交易均价=定价基准日前 20 个交易日 A 股股票交易总额/定价基准日前 20 个交易日 A 股股票交易总量。若公司股票在该 20 个交易日内发生因派息、送股、配股、资本公积转增股本等除权、除息事项引起股价调整的情形，则对调整前交易日的交易价格按经过相应除权、除息调整后的价格计算。

在定价基准日至发行日期间，若公司发生派发股利、送红股或公积金转增股本等除息、除权事项，本次向特定对象发行股票的发行底价将作相应调整。调整方式如下：

派发现金股利： $P1=P0-D$

送红股或转增股本： $P1=P0/(1+N)$

派发现金同时送红股或转增股本： $P1=(P0-D)/(1+N)$

其中， $P_0$  为调整前发行底价， $D$  为每股派发现金股利， $N$  为每股送红股或转增股本数，调整后发行底价为  $P_1$ 。

## （二）发行数量

本次发行的股票数量按照募集资金总额除以发行价格确定，同时本次发行股票数量不超过 7,000 万股，最终发行数量上限以中国证监会同意注册的发行数量上限为准。在前述范围内，最终发行数量由公司董事会及其获授权人士根据股东大会的授权并结合最终发行价格，与保荐机构（主承销商）协商确定。

若公司股票在本次发行董事会决议日至发行日期间有送股、资本公积金转增股本等除权事项，以及其他事项导致公司总股本发生变化的，则本次发行数量上限将进行相应调整。

若本次向特定对象发行的股份总数因监管政策变化或根据发行注册文件的要求予以变化或调减的，则本次向特定对象发行的股份总数及募集资金总额届时将相应变化或调减。

## （三）限售期

本次发行完成后，发行对象认购的股份自发行结束之日起六个月内不得转让。本次发行完成后至限售期满之日止，发行对象取得的本次向特定对象发行的股份因公司送股、资本公积金转增股本等原因所增加的股份，亦应遵守上述限售安排。

限售期届满后，该等股份的转让和交易按照届时有效的法律、法规和规范性文件以及中国证监会、上海证券交易所的有关规定执行。

## 四、募集资金投向

本次发行的募集资金总额（含发行费用）不超过 **39.69** 亿元（含本数），本次募集资金总额在扣除发行费用后的净额将用于以下方向：

单位：万元

序号	项目	总投资额	募集资金拟投入额
1	创新药研发项目	460,304.00	<b>367,120.00</b>
2	上海君实生物科技总部及研发基地项目	120,588.00	29,780.00
合计		<b>580,892.00</b>	<b>396,900.00</b>

本次发行的募集资金到位后，如实际募集资金净额少于上述拟投入募集资金金额，公司董事会及其获授权人士将根据实际募集资金净额，在符合相关法律、法规的前提下，在上述募集资金投资项目范围内，可根据募集资金投资项目进度以及资金需求等实际情况，调整并最终决定募集资金的具体投资项目、优先顺序及各项目的具体投资额，募集资金不足部分由公司自有资金或通过其他融资方式解决。

为保证募集资金投资项目的顺利进行，并保障公司全体股东的利益，本次发行募集资金到位之前，公司可根据募集资金投资项目的实际情况以自筹资金先行投入，并在募集资金到位之后根据相关法律法规的规定予以置换。

若本次向特定对象发行募集资金总额因监管政策变化或发行注册文件的要求予以调整的，则届时将相应调整。

## 五、本次发行是否构成关联交易

本次发行尚未确定发行对象，因而无法确定发行对象与公司的关系，最终本次发行是否存在因关联方认购本次发行的 A 股股票而构成关联交易的情形，将在发行结束后公告的《发行情况报告书》中予以披露。

## 六、本次发行是否将导致公司控制权发生变化

本次发行前，公司控股股东、实际控制人熊凤祥、熊俊及其一致行动人苏州瑞源盛本生物医药管理合伙企业（有限合伙）、苏州本裕天源生物科技有限合伙企业（有限合伙）、上海宝盈资产管理有限公司、孟晓君、高淑芳、珠海华朴投资管理有限公司、赵云、周玉清合计持有公司股份 217,735,186 股（包含 217,732,586 股 A 股和 2,600 股 H 股），占公司总股本 23.91%。

本次向特定对象发行股票上限为 70,000,000 股，本次发行完成后（仅考虑本次发行导致的公司股份数量变化）熊凤祥、熊俊及其一致行动人合计持有公司股份仍为 217,735,186 股（包含 217,732,586 股 A 股和 2,600 股 H 股），占公司总股本 22.20%，熊凤祥、熊俊仍为公司的控股股东、实际控制人。因此，本次发行不会导致公司的控制权发生变化。

## 七、本次发行方案取得有关主管部门批准的情况以及尚需呈报批准的程序

本次向特定对象发行的方案及相关事项已经 2022 年 3 月 7 日召开的公司第三届董事会第七次会议、2022 年 4 月 6 日召开的公司 2022 年第一次临时股东大会、2022 年 6 月 14 日召开的公司第三届董事会第十二次会议审议通过。尚需履行以下审批：

本次向特定对象发行尚待上海证券交易所审核通过。

本次向特定对象发行尚待中国证监会同意注册。

## 第三章 本次募集资金使用的可行性分析

### 一、本次募集资金投资项目的的基本情况

#### （一）项目基本情况

##### 1、创新药研发项目

为满足生物药市场不断增长的需求，推动公司创新药物的研发进程，扩大公司的发展空间，巩固并进一步提高公司的核心竞争力，公司拟使用募集资金**367,120.00**万元用于创新药物的临床研究及临床前研究，包括 JS001 后续境内外临床研发、JS004 境内外 III 期临床研发、JS111 境内外临床研发等临床研发项目以及其他早期项目的临床前研究。

本项目将进一步丰富公司在研药物产品管线，快速推进临床阶段药品的境内外临床试验，促进临床前药品开发，为加快在研产品上市注册进程奠定基础。

##### 2、上海君实生物科技总部及研发基地项目

本项目拟在上海张江科学城内的上海国际医学园区建立上海总部及研发中心，项目总投资额为 120,588.00 万元，拟使用募集资金 29,780.00 万元。项目地块总占地面积约 16,277 m<sup>2</sup>，规划总建筑面积约 76,904 m<sup>2</sup>。

本项目建成后，将成为公司上海研发中心，集药物发现与识别、功能学验证、工艺开发、试验等功能于一体，从硬件设施层面满足公司创新药临床前阶段的研发需求和临床研究设计实施人员的办公需求，为研发人员提供更为完善、资源丰富的工作平台，增强上海总部各研发部门协同性，更有利于吸引优秀研发人才，增厚公司研发人才储备。上海研发中心将主要涉及四个业务板块，包括药物新靶点研究、抗体发现与筛选优化研究、生产工艺放大与优化技术研究、新型生物技术研究。

#### （二）项目经营前景

公司所处的生物创新药行业属于技术密集型、资金密集型行业。生物创新药的开发是一项漫长、复杂和昂贵的过程，需要历经数年的研发，涉及药物化学、分子和细胞生物学、晶体物理学、统计学、临床医学等多个领域，投入上

千万美元到上亿美元。本次募集资金投资项目系公司在研判国内外市场对生物创新药的需求、生物药研发发展趋势的基础上制定，以更好地把握生物药行业增长带来的市场机会。公司进一步加大创新药研发投入，提升科研相关的硬件设施，促进创新药研发资源的有效整合，符合行业的发展趋势，通过本次募集资金投资项目的实施，公司主营业务与产品的经营前景分析如下：

### **1、生物药行业逐年增长**

随着中国居民经济水平的提高和健康意识的提高，国内对生物药的需求增加，加上中国政府对生物产业的投入不断增加，预计中国生物医药产业的市场规模将继续快速增长。我国 2020 年生物药市场规模已达 3,457 亿元。根据弗若斯特沙利文预测，我国生物药市场规模到 2025 年预计达到 8,116 亿元，2020 年至 2025 年的年复合增长率预计为 18.6%。

全球生物药市场已从 2016 年的 2,202 亿美元增长到 2020 年的 2,979 亿美元，2016 年至 2020 年的年复合增长率为 7.8%。受到病人群体扩大、支付能力提升等因素的驱动，未来生物药市场增速将远高于同期化学药市场。根据弗若斯特沙利文预测，全球生物药市场规模到 2025 年预计达到 5,301 亿美元，2020 年至 2025 年的年复合增长率预计为 12.2%。

### **2、政策鼓励和促进创新药国产替代**

创新药整体市场目前在国内公立药品终端市场中占比约 7.3%，相比欧美、日本等发达地区医药市场比重仍有较大提升空间。随着创新药密切相关的药审、产业环境（融资渠道、CRO、CMO）及支付终端（医保支付、商业险）环境不断改善，未来创新药整体市场空间仍将保持快速增长。

公司是一家创新驱动型生物制药公司，将通过本次募集资金投资项目的实施推动公司在研药物的研发进程、丰富在研药物产品管线、提升各研发部门协同性、有效整合研发资源、增强创新药研发实力，更好的满足市场的旺盛需求。

### **（三）与现有业务或发展战略的关系**

公司是一家创新驱动型生物制药公司，主要从事创新药物的发现、在全球范围内的临床研究与开发、大规模生产和商业化。公司的创新研发领域已经从单克隆抗体药物扩展至包括小分子药物、多肽类药物、抗体药物偶联物



(ADCs)、双特异性或多特异性抗体药物、核酸类药物等更多类型的药物研发以及癌症、自身免疫性疾病的下一代创新疗法探索。本次募集资金投资项目紧紧围绕公司主营业务展开，是公司现有业务的提升和扩充，为公司实现中长期战略发展目标奠定坚实的基础。

本次募集资金投资项目建成后，公司目前的研发、采购、生产、销售等生产经营模式不会发生重大变化，随着各募投项目的实施，将进一步推进公司创新药物的研发进程、丰富在研药物产品管线、增强研发实力，进一步提升公司的核心竞争力。其中，创新药研发项目将加快公司创新药物研发进程，拓展公司在研药物的临床试验广度和深度，为公司实现更多可商业化的产品奠定基础；上海君实生物科技总部及研发基地项目将建成公司上海总部和研发中心，从硬件设施层面满足公司创新药临床前阶段的研发需求和临床研究设计实施人员的办公需求，增加上海总部各研发部门协同性，提升研发资源的有效整合，吸引优秀研发人才，为公司长久发展提供积累。

#### (四) 项目的实施准备和进展情况

##### 1、创新药研发项目

本项目实施主体为公司或控股子公司，计划总投资额为 460,304.00 万元。其中，拟投入募集资金 367,120.00 万元，其余以自筹资金投入，投资明细如下：

单位：万元

研发项目		靶点	研究内容概述	阶段进展	投资金额	拟使用募集资金金额
临床研究项目	JS001 后续境内外研发	PD-1	JS001 联合标准化疗对比安慰剂联合标准化疗用于胃或胃食管结合部腺癌的术后辅助治疗的国际多中心 III 期临床研究	III 期临床研究入组进行中	93,315.00	86,000.00
			JS001 联合仑伐替尼和标准化疗对比标准化疗方案一线治疗不可切除的晚期肝内胆管癌的国际多中心 III 期临床研究	III 期临床试验准备		
			JS001 用于可手术的局部晚期头颈鳞癌的围手术期治疗的国际多中心 III 期临床研究	II 期临床研究入组进行中，III 期临床进入准备阶段		

研发项目		靶点	研究内容概述	阶段进展	投资金额	拟使用募集资金金额
JS004 境内外研发	BTLA	JS004 联合 JS001 与标准治疗用于晚期非小细胞肺癌的国际多中心 III 期临床研究	I/II 期临床研究入组进行中，III 期临床进入准备阶段	86,650.00	86,500.00	
		JS004 联合 JS001 与标准治疗用于广泛期小细胞肺癌的国际多中心 III 期临床研究	I/II 期临床研究入组进行中，III 期临床进入准备阶段			
		JS004 联合 JS001 治疗复发难治的淋巴瘤的国际多中心 III 期临床研究	I/II 期临床研究入组进行中，III 期临床进入准备阶段			
JS006 境内外研发	TIGIT	JS006 联合 JS001 与含铂化疗一线治疗晚期非小细胞肺癌的国际多中心 III 期临床研究	I 期临床研究入组进行中，II/III 期临床研究进入准备阶段	88,882.00	50,500.00	
		JS006 联合 JS001 与含铂化疗一线治疗广泛期小细胞肺癌的国际多中心 III 期临床研究	I 期临床研究入组进行中，II/III 期临床研究进入准备阶段			
		JS006 单药及联合 JS001 在晚期肿瘤中的 I 期境内外临床研究	境内 I 期临床研究入组进行中，境外 I 期临床研究准备中			
JS009 境内外研发	CD112R	JS009 联合 JS001 与 JS006 对比标准治疗一线治疗 PD-L1 选择人群的晚期非小细胞肺癌的国际多中心 III 期临床研究	临床试验准备中	50,028.00	44,000.00	
		JS009 单药及联合 JS001 与 JS006 在实体瘤中的境内外 I/II 期临床研究	临床试验准备中			
JS110 境	XPO1	JS110 用于晚期或复发性	I 期临床研	13,000.00	6,630.00	

研发项目		靶点	研究内容概述	阶段进展	投资金额	拟使用募集资金金额
	内外研发		子宫内膜癌治疗的国际多中心 III 期临床研究	究入组进行中，II/III 期临床进入准备阶段		
	JS111 境内外研发	EGFR (非常见突变)	JS111 治疗 EGFR 罕见突变的非小细胞肺癌的 II 期临床研究	临床试验准备中	36,450.00	18,589.50
JS111 对比含铂化疗治疗 EGFR ex20ins 突变的非小细胞肺癌的国际多中心 III 期临床研究			临床试验准备中			
JS111 对比含铂化疗在经 3 代 TKI 治疗后进展的未携带 EGFR C797S 突变的非小细胞肺癌患者的国际多中心 III 期临床研究			临床试验准备中			
JS007 境内研发	CTLA-4	JS007 联合 JS001 在晚期实体瘤中的 I 期临床研究	I 期临床研究入组进行中	3,750.00	3,500.00	
JS014 境内研发	IL-21	JS014 单药及联合 JS001 在晚期实体瘤中的 I 期临床研究	获得 IND 批件，I 期临床研究启动阶段	3,360.00	3,100.00	
JS018 境内研发	IL-2	JS018 单药及联合 JS001 在晚期实体瘤中的 I 期临床研究	临床试验准备中	5,096.00	3,500.00	
JS013 境内外研发	CD93	JS013 单药及联合其他药物在实体瘤治疗中的 I 期临床研究	临床试验准备中	3,180.00	3,000.00	
JS015 境内外研发	DKK1	JS015 单药及联合其他药物在晚期实体瘤中的 I 期临床研究	临床试验准备中	3,180.00	2,800.00	
JS112 境内外研发	Aurora A	JS112 单药及联合其他药物在晚期实体瘤中的 I 期临床研究	获得 IND 批件，I 期临床研究启动阶段	4,468.00	2,278.68	
JS113 境内外研发	EGFR (第四代 TKI)	JS113 在经 3 代 TKI 治疗后进展的携带 EGFR C797S 突变的晚期非小细胞肺癌中的 I 期临床研究	临床试验准备中	3,180.00	1,621.80	
JS120 境内外研发	IDH1	JS120 在 IDH1 变异或高表达的晚期肿瘤中的 I 期临床研究	临床试验准备中	1,800.00	900.00	
JS122 境内外研发	FGFR2	JS122 在 FGFR2 变异或高表达的晚期实体瘤治疗中的 I 期临床研究	临床试验准备中	1,800.00	900.00	

研发项目		靶点	研究内容概述	阶段进展	投资金额	拟使用募集资金金额
	JS123 境内外研发	ATR	JS123 在晚期实体瘤中的 I 期临床研究	临床试验准备中	2,400.00	1,200.00
	JS121 境内外研发	SHP2	JS121 单药及联合其他药物在晚期实体瘤治疗中的 I 期临床研究	临床试验准备中	3,000.00	1,500.00
	JS107 境内研发	Claudin 18.2 (ADC)	JS107 单药及联合其他药物在晚期实体瘤治疗中的 I 期临床研究	临床试验准备中	2,500.00	2,200.00
	JS203 境内研发	CD3+CD20	JS203 在复发难治性非霍奇金淋巴瘤中的 I 期临床研究	临床试验准备中	2,800.00	2,500.00
临床前研发项目	早期项目研发	-	药品的识别、选择、功能学验证与工艺开发等临床前研究工作	临床前研究	51,465.00	45,900.02
合计					460,304.00	367,120.00

## 2、上海君实生物科技总部及研发基地项目

本项目实施主体为公司或公司全资子公司，总投资额为 120,588.00 万元，拟使用募集资金投入 29,780.00 万元，其余以自筹资金投入，具体投资规划如下：

项目	投资金额（万元）	拟投入募集资金（万元）
土地购置	9,764.00	-
建设装修	63,996.00	29,780.00
研发设备购置	39,000.00	-
铺底流动资金	7,828.00	-
合计	120,588.00	29,780.00

公司已就本项目取得备案证明及环评批复。

### （五）预计实施时间，整体进度安排

序号	项目名称	整体进度安排
1	创新药研发项目	创新药研发项目涉及 JS001 后续境内外临床研发、JS004 境内外 III 期临床研发、JS111 境内外临床研发等临床研发项目以及其他早期项目的临床前研究。 项目预计实施周期 3 年，项目计划按上述研发管线的研发进度分 3 年完成临床研究或临床前研究。
2	上海君实生物科技总部及研发基地项目	本项目涉及新建现代化总部及研发基地，购置研发活动所需的设备。 项目预计实施周期 3 年，项目计划分以下阶段实施完成，包括：购置土地、初步设计、土建施工、设备购置与安装、员工招聘以及试运营。

## （六）公司的实施能力

### 1、丰富的创新药研发技术储备

公司是一家创新驱动型生物制药公司，具备完整的从创新药物的发现、在全球范围内的临床研究和开发、大规模生产到商业化的全产业链能力。公司以为患者提供效果更好、花费更低的治疗选择为使命。公司自主开发建立了涵盖蛋白药物从早期研发阶段到产业化阶段整个过程的完整技术体系，包括多个技术平台：抗体筛选及功能测定的自动化高效筛选平台、人体膜受体蛋白组库和高通量筛选平台、抗体人源化及构建平台、高产稳定表达细胞株筛选构建平台、CHO 细胞发酵工艺开发平台、抗体纯化工艺及制剂工艺开发与配方优化平台、抗体质量研究、控制及保证平台、抗体偶联药研发平台、siRNA 药物研发平台。各个技术平台分工明确，相互配合协作，共同提高药物研发效率。

通过持续的自主创新，公司形成了丰富的技术储备，截至 2022 年 3 月 31 日，公司拥有超过 51 个在研药品管线，其中包含多个“源头创新”类靶点药物。公司拥有卓越的创新药物发现能力、强大的生物技术研发能力及快速扩大的极具市场潜力的在研药品组合，多项产品具有里程碑意义：核心产品之一特瑞普利单抗是国内首个获得国家药监局批准上市的国产抗 PD-1 单克隆抗体；昂戈瑞西单抗和 UBP1213 是中国本土公司首次获得国家药监局 IND 批准的抗 PCSK9 单克隆抗体和抗 BLYS 单克隆抗体；TAB004/JS004 是公司自主研发、全球首创的抗 BTLA 单克隆抗体，已获得 FDA 和 NMPA 的临床试验批准，目前正在中美两地开展多项 Ib/II 期临床试验；公司还与国内科研机构携手抗疫，共同开发抗新冠病毒中和抗体埃特司韦单抗，截至 2021 年末已在全球超过 15 个国家和地区获得紧急使用授权，用本土创新为中国和世界疾病预防控制贡献力量；公司合作开发的口服核苷类抗新冠病毒药物 VV116 已开展多项国际多中心 III 期注册临床研究，持续为全球抗疫贡献中国力量。公司的创新研发领域已经从单抗药物类型扩展至包括小分子药物、多肽类药物、抗体药物偶联物（ADCs）、双特异性或多特异性抗体药物、核酸类药物等更多类型的药物研发以及癌症、自身免疫性疾病的下一代创新疗法探索。

整体来看，公司已拥有多个自主研发的技术创新平台，形成了丰富的技术储备，具备创新生物药全产业链研发能力和经验，能够将科技成果转化为商业

化产品。

## 2、经验丰富且拥有出色技能的创新药研发人才储备

公司构建了专业知识储备深厚、行业经验丰富的研发团队，具有较强的研发能力。公司设立了专门的研发部门进行新药研发，致力于药物发现、工艺开发、临床前研究及临床试验全产业链研发工作。公司总经理 NING LI（李宁）博士曾在 FDA 担任多种职务，曾担任北京大学临床研究所客座教授和北京大学医学信息学中心兼职教授；公司副总经理兼全球研发总裁邹建军博士曾在德国拜耳医药历任中国肿瘤研发部医学经理、治疗领域负责人、全球医学事务负责人（美国总部新泽西），在美国新基医药任中国医学事务负责人，在江苏恒瑞医药股份有限公司任首席医学官、副总经理；公司副总经理、核心技术人员 SHENG YAO（姚盛）博士曾任约翰霍普金斯大学医学院 LIEPING CHEN（陈列平）教授实验室助理研究员，耶鲁大学医学医学院研究员，阿斯利康下属 Amplimmune Inc. 资深科学家；公司副总经理 GANG WANG（王刚）博士曾任 FDA 资深政策顾问、驻华办公室助理主任、资深审评员及主持检查员等，并于 2017 年-2018 年担任 CFDA 药品审评中心负责合规及检查的首席科学家；公司首席医学官 Patricia Keegan 博士曾任 FDA 肿瘤产品部医学审评官、临床试验设计和分析部副部长、肿瘤产品部部长、肿瘤卓越中心（Oncology Center for Excellence, OCE）副主任等；公司核心技术人员冯辉博士曾任美国艾伯特爱因斯坦医学院，HumanZyme Inc. 科学家，阿斯利康下属 MedImmune Inc. 科学家；公司副总经理、核心技术人员张卓兵先生曾任加拿大 Viron Therapeutics Inc. 科研人员，南京先声药物研究院生物药物研究所副所长等职位。

整体来看，公司核心研发人员在生物药物领域有深入经验，其中许多在生物技术研究领域拥有丰富经验，曾在中外重要监管部门、研究机构或跨国药企任职，主导或参与多个创新药物的临床试验，针对肿瘤药物研发亦拥有长期研发经验。

## 3、严谨的知识产权管理

公司及其员工严格按照国际知识产权规则处理知识产权事务，视知识产权为公司发展的战略性资源和国际竞争力的核心要素。公司设置专利部门负责境

内外专利的申报与维护工作。截至报告期末，公司主要拥有 112 项已授权专利，其中 87 项为境内专利，25 项为境外专利。公司专利覆盖新药蛋白结构、制备工艺、用途、制剂配方等，既为公司产品提供充分的和长生命周期的专利保护，也为募投项目的实施提供了充足的技术支持。

### **（七）资金缺口的解决方式**

本次向特定对象发行募集资金到位前，公司可以根据募集资金投资项目的实际情况，以自筹资金先行投入，并在募集资金到位后予以置换。募集资金到位后，若扣除发行费用后的实际募集资金净额少于拟投入募集资金总额，不足部分由公司自有资金或通过其他融资方式解决。

## **二、本次募集资金投资于科技创新领域的主营业务**

### **（一）本次募集资金服务于实体经济，符合国家产业政策，主要投向科技创新领域**

本次募集资金投资项目为生物创新药研发、建设总部及研发基地，通过项目的实施，将进一步推进公司在研药物的研发进程、丰富在研药物产品管线、增强研发实力，持续提升公司的科创实力。

生物产业是国家战略性新兴产业，其中，以抗体药物、重组蛋白药物、新型疫苗等为重点的生物药研发、产业化和质量升级是实现健康中国建设的重要支撑。与化学药相比，生物药具有更高功效及安全性，且副作用及毒性较小。由于其具有结构多样性，能够与靶标选择性结合及与蛋白质及其他分子进行更好的相互作用，生物药可用于治疗多种缺乏可用疗法的医学病症。

凭借生物药卓越的疗效、生物科技的显著发展以及研发投入不断增加，全球生物药市场规模从 2016 年的 2,202 亿美元增长到 2020 年的 2,979 亿美元，同期年复合增长率为 7.8%。随着一些“重磅炸弹”单抗药物专利到期，生物类似药的高速发展和肿瘤免疫疗法的兴起，预计到 2025 年，全球生物药市场规模会达到 5,301 亿美元，2020 年至 2025 年的年复合增长率预计为 12.2%。

中国生物药市场仍处于发展初期，但具有强劲的增长潜力，2020 年，中国生物药市场规模达 3,457 亿元。随着可支付能力的提高、患者群体的增长以及医保覆盖范围的扩大，预计至 2025 年中国生物药市场规模将进一步扩大至

8,116 亿元，同期年复合增长率为 18.6%。

公司是一家创新驱动型生物制药公司，具备完整的从创新药物的发现、在全球范围内的临床研究和开发、大规模生产到商业化的全产业链能力。通过卓越的创新药物发现能力、强大的生物技术研发能力、大规模生产技术，公司已成功开发出极具市场潜力的在研药品组合，多项产品具有里程碑意义：核心产品之一特瑞普利单抗是国内首个获得国家药监局批准上市的国产抗 PD-1 单克隆抗体；昂戈瑞西单抗和 UBP1213 是中国本土公司首次获得国家药监局 IND 批准的抗 PCSK9 单克隆抗体和抗 BLyS 单克隆抗体；TAB004/JS004 是公司自主研发、全球首创的抗 BTLA 单克隆抗体，已获得 FDA 和 NMPA 的临床试验批准，目前正在中美两地开展多项 Ib/II 期临床试验；公司还与国内科研机构携手抗疫，共同开发抗新冠病毒中和抗体埃特司韦单抗，截至 2021 年末已在全球超过 15 个国家和地区获得紧急使用授权，用本土创新为中国和世界疾病预防控制贡献力量；公司合作开发的口服核苷类抗新冠病毒药物 VV116 已开展多项国际多中心 III 期注册临床研究，持续为全球抗疫贡献中国力量。公司的创新研发领域已经从单抗药物类型扩展至包括小分子药物、多肽类药物、抗体药物偶联物（ADCs）、双特异性或多特异性抗体药物、核酸类药物等更多类型的药物研发以及癌症、自身免疫性疾病的下一代创新疗法探索。

公司所处的生物医药产业处于国家战略性新兴产业。通过本次募集资金投资项目的实施，将从硬件设施及资金储备方面支持扩充在研药物产品管线，推进在研药物的研发进程，进而保持并提高公司在生物创新药领域的核心竞争力，提升公司科技创新水平。

本次募集资金投向不用于持有交易性金融资产和可供出售金融资产、借予他人、委托理财等财务性投资和类金融业务。

## （二）募投项目促进公司科技创新水平提升

生物创新药行业属于资金及技术密集型行业，创新药的开发是一项漫长、复杂和昂贵的过程，需要历经数年的研发，涉及药物化学、分子和细胞生物学、晶体物理学、统计学、临床医学等多个领域，投入上千万美元到上亿美元，大规模的生物药制造设施需花费 2 亿至 7 亿美元的建造成本，因此保持高强度的



研发投入是保持公司核心竞争力的关键。

公司凭借研发团队多年的努力以及持续不断的研发投入，成功开发出了极具市场潜力的在研药品组合，并实现了特瑞普利单抗的上市和商业化生产，积累了丰富的创新药物发现、开发、临床研究与大规模生产到商业化的经验和雄厚的研发技术储备。

未来，公司将继续保障研发投入强度，以保持并提升公司的科技创新水平。创新药研发项目的投入将为推进在研药物的研发进程和丰富在研药物的研发管线提供必要的资金的支持；全球总部及研发基地的建设将整合公司上海地区较为分散的临床前研究实验室和临床研究团队，为研发团队进行药物发现、开发及临床研究提供更加优越的研发环境与条件，适应国际化发展趋势。

### **三、本次募集资金投资项目涉及立项、土地、环保等有关审批、批准或备案事项的进展、尚需履行的程序及是否存在重大不确定性**

#### **（一）土地取得情况**

关于上海君实生物科技总部及研发基地项目，公司已于 2021 年 6 月与上海市浦东新区规划和自然资源局签订《上海市国有建设用地使用权出让合同（研发总部产业项目类）》，由公司受让浦东新区上海国际医学园区 32-03A 地块，宗地用途为科研设计用地。

#### **（二）项目备案情况**

上海君实生物科技总部及研发基地项目已于 2021 年 11 月完成备案，项目上海代码为 31011505938341320211D3101001，国家代码为 2104-310115-04-05-551610。

#### **（三）环境影响评估备案情况**

关于上海君实生物科技总部及研发基地项目，公司已于 2022 年 2 月 11 日取得上海市浦东新区生态环境局出具的批复文件《关于君实生物科技总部及研发基地项目环境影响报告表的告知承诺决定》（沪浦环保许评[2022]56 号）。

#### **（四）本次募投项目尚需履行的程序及是否存在重大不确定性**

本次募投项目已完成需履行的程序，不存在重大不确定性。

#### 四、募集资金用于研发投入的情况

创新药研发项目的资金将用于公司在研药物的临床阶段研发和临床前阶段研发。拟研发的主要产品内容如下：

研发项目		靶点	研究内容概述	阶段进展	拟使用募集资金金额 (万元)	已取得或预计取得的成果
临床 研发 项目	JS001 后 续境内 外研发	PD-1	JS001 联合标准化疗对比安慰剂联合标准化疗用于胃或胃食管结合部腺癌的术后辅助治疗的国际多中心 III 期临床研究	III 期临床研究入组进行中	86,000.00	通过完成 III 期临床试验，获得相关数据，向 NMPA、FDA 提出 NDA 或 BLA 申请
			JS001 联合仑伐替尼和标准化疗对比标准化疗方案一线治疗不可切除的晚期肝内胆管癌的国际多中心 III 期临床研究	III 期临床试验准备		通过完成 III 期临床试验，获得相关数据，向 NMPA、FDA 提出 NDA 或 BLA 申请
			JS001 用于可手术的局部晚期头颈鳞癌的围手术期治疗的国际多中心 III 期临床研究	II 期临床研究入组进行中，III 期临床进入准备阶段		通过完成 III 期临床试验，获得相关数据，向 NMPA、FDA 提出 NDA 或 BLA 申请
	JS004 境 内外研 发	BTLA	JS004 联合 JS001 与标准治疗用于晚期非小细胞肺癌的国际多中心 III 期临床研究	I/II 期临床研究入组进行中，III 期临床进入准备阶段	86,500.00	通过完成 III 期临床试验，获得相关数据，向 NMPA、FDA 提出 NDA 或 BLA 申请
			JS004 联合 JS001 与标准治疗用于广泛期小细胞肺癌的国际多中心 III 期临床研究	I/II 期临床研究入组进行中，III 期临床进入准备阶段		通过完成 III 期临床试验，获得相关数据，向 NMPA、FDA 提出 NDA 或 BLA 申请
			JS004 联合 JS001 治疗	I/II 期临床研		通过完成 III

研发项目	靶点	研究内容概述	阶段进展	拟使用募集资金金额 (万元)	已取得或预计取得的成果
		复发难治的淋巴瘤的国际多中心 III 期临床研究	究入组进行中, III 期临床进入准备阶段		期临床试验, 获得相关数据, 向 NMPA、FDA 提出 NDA 或 BLA 申请
JS006 境内外研发	TIGIT	JS006 联合 JS001 与含铂化疗一线治疗晚期非小细胞肺癌的国际多中心 III 期临床研究	I 期临床研究入组进行中, II/III 期临床研究进入准备阶段	50,500.00	通过完成 III 期临床试验, 获得相关数据, 向 NMPA、FDA 提出 NDA 或 BLA 申请
		JS006 联合 JS001 与含铂化疗一线治疗广泛期小细胞肺癌的国际多中心 III 期临床研究	I 期临床研究入组进行中, II/III 期临床研究进入准备阶段		通过完成 III 期临床试验, 获得相关数据, 向 NMPA、FDA 提出 NDA 或 BLA 申请
		JS006 单药及联合 JS001 在晚期肿瘤中的 I 期境内外临床研究	境内 I 期临床研究入组进行中, 境外 I 期临床研究准备中		通过完成 I 期临床试验, 探索出联合剂量, 为后续临床研究做准备
JS009 境内外研发	CD112R	JS009 联合 JS001 与 JS006 对比标准治疗一线治疗 PD-L1 选择人群的晚期非小细胞肺癌的国际多中心 III 期临床研究	临床试验准备中	44,000.00	通过完成 III 期临床试验, 获得相关数据, 向 NMPA、FDA 提出 NDA 或 BLA 申请
		JS009 单药及联合 JS001 与 JS006 在实体瘤中的境内外 I/II 期临床研究	临床试验准备中		通过完成 I/II 期临床试验, 探索出联合剂量, 为 III 期临床研究做准备
JS110 境内外研发	XPO1	JS110 用于晚期或复发性子宫内膜癌治疗的国际多中心 III 期临床研究	I 期临床研究入组进行中, II/III 期临床进入准备阶段	6,630.00	通过完成 III 期临床试验, 获得相关数据, 向

研发项目	靶点	研究内容概述	阶段进展	拟使用募集资金金额 (万元)	已取得或预计取得的成果
					NMPA、FDA 提出 NDA 申请
JS111 境内外研发	EGFR (非常见突变)	JS111 治疗 EGFR 罕见突变的非小细胞肺癌的 II 期临床研究	临床试验准备中	18,589.50	通过完成 II 期临床试验, 获得相关数据, 向 NMPA、FDA 提出 NDA 申请
		JS111 对比含铂化疗治疗 EGFR ex20ins 突变的非小细胞肺癌的国际多中心 III 期临床研究	临床试验准备中		通过完成 III 期临床试验, 获得相关数据, 向 NMPA、FDA 提出 NDA 申请
		JS111 对比含铂化疗在经 3 代 TKI 治疗后进展的未携带 EGFR C797S 突变的非小细胞肺癌患者的国际多中心 III 期临床研究	临床试验准备中		通过完成 III 期临床试验, 获得相关数据, 向 NMPA、FDA 提出 NDA 申请
JS007 境内研发	CTLA-4	JS007 联合 JS001 在晚期实体瘤中的 I 期临床研究	I 期临床研究入组进行中	3,500.00	通过完成 I 期临床试验, 探索出联合剂量, 为后续临床研究做准备
JS014 境内研发	IL-21	JS014 单药及联合 JS001 在晚期实体瘤中的 I 期临床研究	获得 IND 批件, I 期临床研究启动阶段	3,100.00	通过完成 I 期临床试验, 获取相关数据, 推进至 II 期临床试验
JS018 境内研发	IL-2	JS018 单药及联合 JS001 在晚期实体瘤中的 I 期临床研究	临床试验准备中	3,500.00	通过完成 I 期临床试验, 获取相关数据, 推进至 II 期临床试验
JS013 境内外研发	CD93	JS013 单药及联合其他药物在实体瘤治疗中的 I 期临床研究	临床试验准备中	3,000.00	通过完成 I 期临床试验, 获取相关数据, 推进至 II 期临床

研发项目	靶点	研究内容概述	阶段进展	拟使用募集资金金额 (万元)	已取得或预计取得的成果
					床试验
JS015 境内外研发	DKK1	JS015 单药及联合其他药物在晚期实体瘤中的 I 期临床研究	临床试验准备中	2,800.00	通过完成 I 期临床试验, 获取相关数据, 推进至 II 期临床试验
JS112 境内外研发	Aurora A	JS112 单药及联合其他药物在晚期实体瘤中的 I 期临床研究	获得 IND 批件, I 期临床研究启动阶段	2,278.68	通过完成 I 期临床试验, 获取相关数据, 推进至 II 期临床试验
JS113 境内外研发	EGFR (第四代 TKI)	JS113 在经 3 代 TKI 治疗后进展的携带 EGFR C797S 突变的晚期非小细胞肺癌中的 I 期临床研究	临床试验准备中	1,621.80	通过完成 I 期临床试验, 获取相关数据, 推进至 II 期临床试验
JS120 境内外研发	IDH1	JS120 在 IDH1 变异或高表达的晚期肿瘤中的 I 期临床研究	临床试验准备中	900.00	通过完成 I 期临床试验, 获取相关数据, 推进至 II 期临床试验
JS122 境内外研发	FGFR <sub>2</sub>	JS122 在 FGFR2 变异或高表达的晚期实体瘤治疗中的 I 期临床研究	临床试验准备中	900.00	通过完成 I 期临床试验, 获取相关数据, 推进至 II 期临床试验
JS123 境内外研发	ATR	JS123 在晚期实体瘤中的 I 期临床研究	临床试验准备中	1,200.00	通过完成 I 期临床试验, 获取相关数据, 推进至 II 期临床试验
JS121 境内外研发	SHP2	JS121 单药及联合其他药物在晚期实体瘤治疗中的 I 期临床研究	临床试验准备中	1,500.00	通过完成 I 期临床试验, 获取相关数据, 推进至 II 期临床试验
JS107 境内研发	Claudin18.2 (ADC)	JS107 单药及联合其他药物在晚期实体瘤治疗中的 I 期临床研究	临床试验准备中	2,200.00	通过完成 I 期临床试验, 获取相关数据, 推

研发项目	靶点	研究内容概述	阶段进展	拟使用募集资金金额 (万元)	已取得或预计取得的成果	
					进至 II 期临床试验	
	JS203 境内研发	CD3+ CD20	JS203 在复发难治性非霍奇金淋巴瘤中的 I 期临床研究	临床试验准备中	2,500.00	通过完成 I 期临床试验, 获取相关数据, 推进至 II 期临床试验
临床前研发项目	早期项目研发	-	药品的识别、选择、功能学验证与工艺开发等临床前研究工作	临床前研究	45,900.02	通过完成对已选择药物的功能学验证、工艺开发, 获取相关研究数据, 取得 NMPA 或 FDA 的 IND 批准, 推进到药物的临床研究阶段
合计				367,120.00	-	

公司已拥有自主研发的技术创新平台, 形成了丰富的技术储备, 具备创新生物药全过程研发能力和经验, 能够将科技成果转化为商业化产品, 本次募集资金用于研发投入具备技术可行性。

## 五、本次募投项目非资本性支出的情况

### (一) 本次发行募投项目的支出结构

公司本次募集资金将用于创新药研发项目和上海君实生物科技总部及研发基地项目, 具体如下:

单位: 万元

序号	项目	总投资额	募集资金拟投入额
1	创新药研发项目	460,304.00	367,120.00
2	上海君实生物科技总部及研发基地项目	120,588.00	29,780.00
合计		580,892.00	396,900.00

上述项目中:

- 1、创新药研发项目的募集资金投入 367,120.00 万元均为非资本性支出;
- 2、上海君实生物科技总部及研发基地项目的募集资金投入 29,780.00 万

元全部为建设装修款，均为资本性支出；

综上，公司本次募投项目中非资本性支出为 367,120.00 万元，占本次发行拟使用募集资金投资总额的 92.50%，高于 30%。

根据公司目前的会计政策，公司将为进一步开发活动进行的资料及相关方面的准备活动作为研究阶段，在该阶段进行的研究活动发生的支出在发生时计入当期损益；在公司已完成研究阶段的工作后再进行的开发活动作为开发阶段，在该阶段发生的支出需评估是否同时满足五项资本化条件，并进行相应的会计处理。公司现阶段判断研发支出资本化的具体时点为研发药品取得中国国家药品监督管理局或国外同类监管机构颁发的正式药品注册批件或其他使得药品可以进入生产和商业化环节的批准（不包括有条件上市的药品注册批件），因此在此之前，在研药品的所有投入应全部费用化。

本次创新药研发项目募集资金投入金额共计 367,120.00 万元，该项目中拟用于产品 III 期临床试验所需的金额共计 266,230.50 万元。目前上述 III 期临床试验的支出尚未满足公司研发费用资本化确认的条件。假设该等 III 期临床试验及以后的支出能够满足资本化条件，则该等支出可被视为资本性支出。在这一假设成立的前提下，公司本次募投项目中的非资本性支出将下降至 100,889.50 万元，非资本性支出占本次发行拟使用募集资金投资总额的比例将下降至 25.42%。

## （二）本次发行募投项目支出结构的合理性

《科创板上市公司证券发行上市审核问答》问题 4 规定，“通过其他方式募集资金的，用于补充流动资金和偿还债务的比例不得超过募集资金总额的 30%；对于具有轻资产、高研发投入特点的企业，补充流动资金和偿还债务超过上述比例的，应充分论证其合理性。”

公司具有轻资产、高研发投入特点，公司的“硬科技”属性决定需要持续进行大量的投入，具有较高金额的研发投入需求。具体如下：

### 1、公司所处的生物创新药行业具有“硬科技”属性

全球医药市场由化学药和生物药两大板块组成。从收入构成来看，化学药仍是全球医药市场最主要的组成部分。根据弗若斯特沙利文分析，2020 年全球化学药市场规模达到 10,009 亿美元，占全球医药市场规模的 77.1%。生物药是

一种包括单克隆抗体、重组蛋白、疫苗及基因和细胞治疗药物等的药品。与化学药相比，生物药具有更高功效及安全性，且副作用及毒性较小。由于其具有结构多样性，能够与靶标选择性结合及与蛋白质及其他分子进行更好的相互作用，生物药可用于治疗多种缺乏可用疗法的医学病症。

生物药结构普遍较化药更为复杂，生物创新药需要 10-15 年的研发和临床试验时间；生物药的工艺开发流程也更为繁琐，包括设计工程细胞株，摇瓶工艺优化，小试工艺优化，纯化工艺，制剂工艺，工艺放大研究等。与化学药的工艺开发相比，生物药工艺开发的总耗时更长，投入资金更大，结果的不确定性更高，带来更高的研发难度和更大的挑战。

随着中国居民经济水平的提高和健康意识的提高，人们对生物药品的需求进一步增长。我国 2020 年生物药市场规模已达 3,457 亿元。根据弗若斯特沙利文预测，我国生物药市场规模到 2025 年预计达到 8,116 亿元，2020 年至 2025 年的年复合增长率预计为 18.6%。全球生物药市场已从 2016 年的 2,202 亿美元增长到 2020 年的 2,979 亿美元，2016 年至 2020 年的年复合增长率为 7.8%。受到病人群体扩大、支付能力提升等因素的驱动，未来生物药市场增速将远高于同期化学药市场。根据弗若斯特沙利文预测，全球生物药市场规模到 2025 年预计达到 5,301 亿美元，2020 年至 2025 年的年复合增长率预计为 12.2%。至 2030 年，市场规模将达到 8,049 亿美元，复合年增长率为 8.7%。未来生物药市场增速将远高于同期化学药市场增速。

生物创新药行业是国家战略性新兴产业，具备技术门槛高的“硬科技”属性，其研发投入大、周期长、风险高，一款药品从前期研发到上市通常需要超过 10 年的时间，这也凸显了自主医药创新的重要性和生物医药技术对提升国家核心竞争力的重要性。当下中国正处于从制药大国向制药强国迈进的历史性进程中，政府从多方面颁布鼓励政策，支持并鼓励生物创新药的研发。2021 年 3 月，全国人民代表大会通过了《中华人民共和国国民经济和社会发展第十四个五年规划和 2035 年远景目标纲要》，规划提出“完善创新药物、疫苗、医疗器械等快速审评审批机制，加快临床急需和罕见病治疗药品、医疗器械审评审批，促进临床急需境外已上市新药和医疗器械尽快在境内上市。”2021 年 11 月 19 日，药品评审中心发布《以临床价值为导向的抗肿瘤药物临床研发指导原则》（以下简称“《指导原则》”），提出创新药研发应以患者需求为导向、



临床研发规范化。本次《指导原则》的推出，是对 2017 年美国 FDA 以及 2020 年 ICH（国际人用药品注册技术协调会）相关药物临床开发指导原则的呼应，明确指出抗肿瘤药的临床研究应以患者需求为导向，对机制研究、精准化治疗、治疗需求的动态变化、药物安全性、治疗体验和便利性 5 个方面提出了更高的要求。《指导原则》对于临床进度靠后、拥有相同靶点/作用机制的 me-too 类药物开发提出更高的要求，并可能导致相对现有 BSC（最佳支持治疗）不具备显著临床优势的产品停止开发。同时，对于真正意义上的 First-in-class（同类首创）和 Best-in-class（同类最优）的临床管线树立了明确的临床试验规范和标准，避免市场存在较多 me-too 竞争药物，为相对现有 BSC（最佳支持治疗）具备显著临床优势或差异化优势的产品提供鼓励和积极影响。《指导原则》的推出，长期来看有助于鼓励具有真正临床价值的创新，减少同质化竞争，为国内创新药开发在更高层次上参与全球竞争作出引导。

由于医药行业在改善人民生活健康方面以及对防控重大传染病的重要性，为提升我国生物医药产业的国际竞争力和快速发展，我国香港率先推出了允许未盈利生物医药企业上市的政策，2019 年上海证券交易所推出科创板，允许未盈利的生物医药企业按第五套标准上市融资。在一系列发展战略的推动下，医药创新的各方力量不断集聚，本土创新能力持续提升。

君实生物是一家创新驱动型生物制药公司，致力于创新药物的发现和开发，以及在全球范围内的临床研究及商业化，公司为第一家获得 NMPA 的抗 PD-1 单克隆抗体上市批准的中国公司，是按科创板第五套标准上市的轻资产、高研发投入生物科技创新企业。在实现盈亏平衡前，通过资本市场融资推动产品研发和商业化是此类企业的必经之路，也是过去三十多年欧美发达国家生物技术创新企业的成功经验。本次募集资金投资项目紧紧围绕公司主营业务展开，是公司现有业务的提升和扩充，为公司实现中长期战略发展目标奠定坚实的基础。通过本次募投项目的实施，将从硬件设施及资金储备方面支持扩充在研药物产品管线，推进在研药物的研发进程，进而保持并提高公司在生物创新药领域的核心竞争力，提升公司科技创新水平。

## 2、公司具有轻资产的运营模式

公司具有轻资产的运营模式。相比传统制造型企业，公司所处的生物创新药行业主要依靠研发人员长期的研究，产品上市前通常需要经过临床前研究、

临床 I/II/III 期研究，才能实现产业化，对固定资产的占用较少，具有研发驱动、技术密集型的典型特征和轻资产运营的经营特点。

2019 年至 2021 年，公司研发费用金额与购建固定资产、无形资产和其他长期资产所支付的现金具体情况如下：

单位：万元

项目	2021 年	2020 年	2019 年
研发费用	206,873.93	177,802.30	94,610.00
购建固定资产、无形资产和其他长期资产所支付的现金	90,177.46	58,047.05	86,226.39
研发费用占购建固定资产、无形资产和其他长期资产所支付的现金的比例	229.41%	306.31%	109.72%

2019 年至 2021 年，公司研发费用金额与购建固定资产、无形资产和其他长期资产所支付的现金的比例均超过 100%，充分说明公司资金主要投向于创新药相关研发项目而非构建长期资产，公司具有轻资产的运营模式。

截至 2022 年 3 月末，公司流动资产占总资产的比重为 52.32%。根据公司的测算，在 IPO 募投项目及本次募投项目实施后，公司研发投入模式预计将不会发生实质性变化，流动资产占总资产的比重高于非流动资产占比，仍为轻资产公司。

### 3、公司所处的生物创新药行业需要持续高额研发投入

生物创新药行业研发周期长、研发投入高，产品上市前通常需要经过临床前研究、临床 I/II/III 期研究，单个产品的研发周期可能超过十年，研发投入数亿元；对于多产品管线的公司，每年研发投入达到或者超过数十亿元。持续的研发投入是创新药企业保持技术和竞争优势的关键因素之一。

公司主要同行业可比公司中上市后再融资情况汇总表如下：

名称	代码	上市日期	IPO 募资额 (亿元)	再融资公告日期	发行方式	募资总额 (亿元)	募集资金投资项目
百济神州	6160.HK	2018/8/8	59.38	2020/7/13	配售	134.78	(1) 资助公司研究及临床开发活动，推进其管线产品，以及发展及扩展其临床前项目； (2) 推进业务开发活动，以通过授权许可或收购（如适用）新增技术、药物或候选药物、肿瘤学领域内外其他资产或业务

							<p>扩展公司的商业及开发阶段产品组合或其他战略投资或机会；</p> <p>(3) 投资公司批准产品于中国、美国以及其他可能地区市场的商业活动；</p> <p>(4) 扩展并进一步建立公司在商业化、制造以及研发等领域的全球组织及能力。</p>
				2019/11/1	配售	23.30	公司运营
	688235.SH	2021/12/15	221.60				<p>(1) 公司产品管线中临床前及临床阶段药物研发；</p> <p>(2) 北京和上海的研发中心项目建设；</p> <p>(3) 广州生物药商业化生产基地建设；</p> <p>(4) 营销网络建设。</p>
信达生物	1801.HK	2018/10/31	31.85	2021/1/15	配售	39.62	<p>(1) 加快投资及开发全球领先创新产品的多项临床试验计划；</p> <p>(2) 潜在产品授权及可能进行并购活动；</p> <p>(3) 进一步扩大产能；</p> <p>(4) 营运资金及其他一般企业用途。</p>
				2020/7/23	配售	23.55	<p>(1) 苏州的达伯舒二期生产设施及额外产能；</p> <p>(2) 国际临床试验；</p> <p>(3) 用于一般企业用途。</p>
				2020/2/13	配售	19.74	产能扩张
				2019/10/4	配售	20.00	<p>(1) 核心产品的临床试验、注册备案的准备事宜及计划的商业化推出；</p> <p>(2) 其他管线候选药物的相同事宜。</p>
神州细胞	688520.SH	2020/6/22	12.01	2021/11/24	向特定对象发行股票	22.40	新药研发项目
贝达药业	300558.SZ	2016/11/7	6.57	2020/12/15	向特定对象发行股票	10.02	<p>(1) 新药研发及研发设备升级项目；</p> <p>(2) 补充流动资金。</p>
微芯生物	688321.SH	2019/8/12	9.45	2022/2/18	向不特定对象发行可转换公司债券	5.00	<p>(1) 创新药生产基地(三期)项目；</p> <p>(2) 西奥罗尼联合紫杉醇治疗卵巢癌 III 期临床试验项目；</p>

							(3) 补充流动资金。
--	--	--	--	--	--	--	-------------

#### 4、公司属于高研发投入型企业，已形成较为突出的研发创新优势

公司具有高研发投入的特点，且已形成突出的研发创新优势。报告期各期，公司研发投入分别为 94,610.00 万元、179,783.43 万元、206,873.93 万元及 51,091.20 万元，在创新药上市公司中处于较高的水平。

通过卓越的创新药物发现能力、强大的生物技术研发能力、大规模生产技术，公司已成功开发出极具市场潜力的在研药品组合，多项产品具有里程碑意义：核心产品之一特瑞普利单抗是国内首个获得国家药监局批准上市的国产抗 PD-1 单克隆抗体；昂戈瑞西单抗和 UBP1213 是中国本土公司首次获得国家药监局 IND 批准的抗 PCSK9 单克隆抗体和抗 BLYS 单克隆抗体；JS004 是公司自主研发、全球首创的抗 BTLA 单克隆抗体，已获得 FDA 和 NMPA 的临床试验批准，目前正在中美两地开展临床试验；公司还与国内科研机构携手抗疫，共同开发新冠病毒中和抗体埃特司韦单抗，用本土创新为中国和世界疾病预防控制贡献力量，目前已在多个国家和地区获得紧急使用授权。公司合作开发的口服核苷类抗新冠病毒药物 VV116 已进入国际多中心 III 期注册临床研究阶段，持续为全球抗疫贡献中国力量。公司的创新研发领域已经从单抗药物类型扩展至包括小分子药物、多肽类药物、抗体药物偶联物(ADCs)、双特异性或多特异性抗体药物、核酸类药物等更多类型的药物研发以及癌症、自身免疫性疾病的下一代创新疗法探索。

本次“创新药研发项目”系基于行业与公司研发能力和优势品种设计，主要用于加速包括 JS001 后续境内外临床研发、JS004 境内外 III 期临床研发、JS111 境内外临床研发等临床研发项目以及其他早期项目的临床前研究。创新药临床试验监管严格，过程周期较长、试验复杂，对企业的资金投入有着较高要求。本次募投项目的实施将进一步扩充公司的资金来源，有助于公司进一步完善自有技术平台，优化核心技术和工艺，为后续推出更多自主研发的产品奠定基础；有助于进一步丰富公司在研药物产品管线，快速推进临床阶段药品的境内外临床试验，促进临床前药品开发，为加快在研产品上市注册进程奠定基础；有利于公司成功实施其核心发展战略，保持其生产经营的持续健康发展，进一步提高公司的综合竞争实力。

综上，公司具有轻资产的运营模式，且属于高研发投入型企业，已形成较为突出的研发创新优势，本次募投项目中非资本性支出所占比例高于 30%，符合《科创板上市公司证券发行上市审核问答》问题 4 的规定。

## 第四章 董事会关于本次发行对公司影响的讨论与分析

### 一、本次发行完成后，上市公司的业务及资产的变动或整合计划

本次发行完成后，公司不存在较大的业务和资产的整合计划，本次发行均围绕公司现有主营业务展开，公司业务结构不会产生较大变化，公司在研药物的研发进程将进一步加快，在研药物的研发管线将进一步扩充，主营业务将进一步加强。

### 二、本次发行完成后，上市公司科研创新能力的变化

本次发行完成后，公司的科研创新能力将得到进一步提高。创新药研发项目的投入将为推进在研药物的研发进程和丰富在研药物的研发管线提供必要的资金的支持；全球总部及研发基地的建设将整合公司上海地区较为分散的临床前研究实验室和临床研究团队，为研发团队进行药物发现、开发及临床研究提供更加优越的研发环境与条件，适应国际化发展趋势。

### 三、本次发行完成后，上市公司控制权结构的变化

本次发行前，公司控股股东、实际控制人熊凤祥、熊俊及其一致行动人苏州瑞源盛本生物医药管理合伙企业（有限合伙）、苏州本裕天源生物科技有限公司（有限合伙）、上海宝盈资产管理有限公司、孟晓君、高淑芳、珠海华朴投资管理有限公司、赵云、周玉清合计持有公司股份 217,735,186 股（包含 217,732,586 股 A 股和 2,600 股 H 股），占公司总股本 23.91%。

本次向特定对象发行股票上限为 70,000,000 股，本次发行完成后（仅考虑本次发行导致的公司股份数量变化）熊凤祥、熊俊及其一致行动人合计持有公司股份仍为 217,735,186 股（包含 217,732,586 股 A 股和 2,600 股 H 股），占公司总股本 22.20%，熊凤祥、熊俊仍为公司的控股股东、实际控制人。因此，本次发行不会导致公司的控制权发生变化。

### 四、本次发行完成后，上市公司与发行对象及发行对象的控股股东和实际控制人从事的业务存在同业竞争或潜在的同业竞争的情况

本次发行完成后，公司的控股股东和实际控制人未发生变化，公司与控股

股东、实际控制人及其关联人之间均不存在同业竞争。公司将严格按照中国证监会、上海证券交易所关于上市公司关联交易的规章、规则和政策，确保上市公司依法运作，保护上市公司及其他股东权益不会因此而受影响。本次发行将严格按照规定程序由上市公司董事会、股东大会进行审议，履行真实、准确、完整、及时的信息披露义务。

## **五、本次发行完成后，上市公司与发行对象及发行对象的控股股东和实际控制人可能存在的关联交易的情况**

本次发行尚未确定发行对象，因而无法确定发行对象与公司的关系，公司将严格按照中国证监会、上海证券交易所关于上市公司关联交易的规章、规则和政策，确保上市公司依法运作，保护上市公司及其他股东权益不会因此而受影响。本次发行将严格按照规定程序由上市公司董事会、股东大会进行审议，进行及时完整的信息披露。

## 第五章 与本次发行相关的风险因素

### 一、对公司核心竞争力、经营稳定性及未来发展可能产生重大不利影响的因素

#### （一）技术风险

##### 1、新药研发风险

公司是一家创新驱动型生物制药企业，截至 2022 年 3 月 31 日，公司共有 23 项在研产品处于临床试验阶段（其中 PARP 抑制剂、昂戈瑞西单抗、贝伐珠单抗以及 VV116 处于 III 期临床试验阶段），超过 25 项在研产品处在临床前开发阶段。这些较为前期的、或创新的研发项目均会导致研发结果不确定性较大，具有较大的研发风险。新药研发涉及到专利申请策略及专利保护政策，涉及到产品的疗效和医生及病人的接受程度，其整个过程受到政府相关部门的严格监管。因此，如果不能前瞻性地根据临床用药需求确定研发方向、不能组织各学科专业人才通力协作以提高研发效率、不能开展针对性的市场推广与营销以提升产品上市后的市场认知度与市场销售，公司可能面临研发及产业化进度低于预期、政府审批时间不确定、市场推广未达到预期的风险。

此外，生物技术药物研发领域受人类对现存各类疾病及未来可能出现的新的疾病的治疗需求以及医药研发技术水平不断提升的共同推动，未来有可能出现新的治疗药物取代单克隆抗体药物，成为治疗诸如癌症、自身免疫性疾病等病症的首选药物，因此公司单克隆抗体药物未来可能面临被其他药物取代的风险，公司也将面临因产品被取代而导致的市场需求下降的风险。

创新药研发涉及多个学科的专业知识组合、长时间的投入和高昂资本开支，由于公司成立时间有限，目前的研发成功经历与成熟药企相比尚有不足，可能存在由于研发经验不足导致无法保证在研产品管线的研发速度与研发成功率的风险。

**2、公司在研产品较多，在研项目成功商业化需实现若干里程碑，公司无法保证所有在研产品均可研发成功，相应业务商业化具有失败或重大延误风险**

截至 2022 年 3 月 31 日，公司共有超过 51 项在研产品，其中多项为自主研



发的原创新药。

公司在研产品能否取得成功，取决于公司能否实现若干里程碑，包括但不限于：

- ①发现、评估、获取及/或研发新的在研产品；
- ②取得 IND 批准或类似监管批准，成功注册并开展临床试验；
- ③各期临床试验达到主要终点等安全性和有效性指标，成功完成 I 期/II 期/III 期临床试验；
- ④取得在研药品的 NDA 批准或类似监管批准和药品上市许可；
- ⑤发展可持续和可扩展的生产工艺；
- ⑥直接或与合作方共同推出并商业化已取得监管批准和药品上市许可的在研药品，药品获得市场认可，取得一定水平的商业化收入。

影响上述里程碑实现的因素是多方面的，包括资金支持、技术先进性、政策变动等，公司及所在行业尚处于发展阶段，任何因素均具有不确定性，假若公司未能按计划时限达成上述一项或多项里程碑，则可能推迟公司能够获取在研药品批准及/或商业化的时间，也可能导致相应业务商业化失败或重大延误。因此可能对公司的业务、财务状况及经营业绩产生不利影响。

### 3、新药在临床研发阶段失败的风险

创新药研发临床试验费用高昂，研发周期需要花费多年时间才能完成，且其结果具有不确定性。临床试验过程中随时可能发生失败。公司在研药品的临床前研究及早期临床试验的结果可能不能预测后期临床试验的结果，试验的初期或中期结果可能无法预测最终结果。尽管临床前研究及初步临床试验已取得进展，但临床试验后期的在研药品可能无法展示理想的安全性和功效特性。

此外，同一在研药品的不同试验之间的安全性及/或疗效结果因多项因素而存在显著差异，包括就方案制定的试验程序的变化、患者群体的规模及类型的差异，患者对给药方案及其他试验方案的依从性以及临床试验参与者的退出率。在公司进行的临床试验中，由于患者人数、临床试验地点、临床试验涉及的国家 and 地区以及群体不同，临床试验结果可能与早期试验不同。因此公司新药研

发存在临床研发阶段失败的风险。

#### **4、招募临床试验患者方面遇到困难，临床开发活动可能会延迟的风险**

公司在研药品临床试验方案能否顺利实施及完成，在一定程度上受到临床试验患者能否顺利完成入组的影响。受多种因素影响，公司可能在招募临床试验患者方面遇到相关困难，比如相关临床试验患者人数的规模、患者适应症的不同及试验方案中定义的入组和排除标准。

公司的临床试验在招募病患入组方面，也会受到来自拥有同类产品的生产厂商/药企的竞争，而该竞争将减少公司潜在可招募病患的数量和类型。公司的临床试验患者招募同样受到临床试验供应商（如 CRO）资源竞争、医院/临床试验中心资源竞争、临床相关人力资源竞争的影响。

此外，即使公司能够在临床试验中招募足够患者，延迟患者招募可导致成本增加或可能影响临床试验计划的时间或结果，继而可能会阻碍临床试验的完成，并对公司在研药品进程产生不利影响。

#### **5、在研药品可能存在不良事件的风险**

公司在研药品可能在临床试验过程中引发不良事件。不良事件可能会引致公司或监管机构中断、延迟或终止相关临床试验，并有可能导致与公司相关的申请、批准被延迟或拒绝。

此外，即使在研药品取得监管批准上市后，而公司或其他相关人员发现由该等获批准的药物引起的不良事件，则有可能引起被暂停销售相关药品、被撤销批准或撤销与该药品相关的许可资质、受到监管部门的处罚、损害公司声誉或其他对公司可能产生不利影响的后果。

#### **6、新药上市的风险**

新药研发成功获批后，还需要经历市场拓展与学术推广，才能够更为广泛地为医生和患者所接受。因此，如果新药上市后的市场开拓和学术推广遇到瓶颈，或市场与商业化团队未能有效运作，或遇到未知的科学风险，从而使公司产品未能有效得到市场认可，无法应对不断变化的市场环境，则可能给公司收回新药研发成本、实现经济效益带来一定的风险。

此外，即使公司未来药品研发成功并进入商业化销售且获得市场认可，然而如有较公司产品在药效、价格、质量等方面更为市场所接受的产品获批上市，则公司产品的销售可能因此受到不利影响，从而影响公司的财务状况和经营业绩。

## 7、知识产权相关的风险

公司的长远发展与其在中国、美国和其他国家取得和维护专利技术和在研药品有关的专利的能力有较强相关性。公司在知识产权领域面临诸多限制和风险。

### (1) 公司可能无法取得和维持保护公司技术和药物的知识产权

截至 2022 年 3 月 31 日，公司已通过在中国、美国、日本等国家提交专利申请来保护具有商业重要性的在研药品或相关技术，但不排除公司知识产权仍存在可能被侵害或保护不充分的风险。除已经获得授权的专利外，公司目前仍有部分知识产权已提交专利，但尚处于专利审查过程中。若相关专利申请未能获得授权，则可能对公司业务造成不利影响。公司处于生物创新药领域，其知识产权保护涉及多方面，若公司无法通过知识产权为其在研产品或相关技术提供专利保护，第三方则有可能开发与公司相似或相同的产品或技术并参与与公司的竞争，从而对公司产品成功实现商业化造成不利影响。

### (2) 公司存在无法在全球范围内保护知识产权的风险

公司的在研药品在全球其他国家提交专利申请、进行相关的诉讼、维护和抗辩，对于公司来说有可能成本过于高昂。公司的知识产权在我国之外的其他国家，其保护的范围和效力可能与中国不同。公司可能无法阻止第三方在中国以外的相关国家使用公司的知识产权，无法在全球范围内有效的保护发行人的知识产权。

(3) 为保护或使用公司的知识产权，公司可能会涉及法律诉讼，存在成本高昂、耗费时间较长且不成功的风险

竞争对手可能会侵犯、滥用或以其他方式损害公司的知识产权。为制止侵权或阻止未经授权的使用，公司可能需要通过诉讼方式来维护公司的知识产权。诉讼可能会导致大额成本和管理资源分散，有可能影响公司的业务和财务业绩。

(4) 如公司无法保护商业秘密的机密性，公司业务和竞争地位存在受损的风险

除公司目前已获授权或待审批专利申请外，公司依赖未申请专利的专有技术和其他专有资料在内的商业秘密来维持公司的竞争地位。公司可以通过与接触相关商业秘密的相关主体，如公司员工、合作研发对象、临床试验外包服务机构等达成保密协议或约定保密条款。然而，任何一方均有可能违反保密协议或保密条款的约定而披露、使用公司的商业秘密，但公司可能因此无法获得足够补偿。如果公司的商业秘密由竞争对手获取，公司的竞争地位可能因此受到损害。

(5) 公司正在研发或未来拟研发的候选药物可能存在侵犯第三方专利权的风险

公司正在研发或未来拟研发的候选药物可能存在公司并不知悉的第三方专利或专利申请的情况，且随着发行人相关细分业务领域对新药发明专利保护的不断变化和发展，公司正在研发或未来拟研发的候选药物可能存在侵犯第三方专利权的风险，可能面临知识产权相关的申诉、追索，从而可能导致公司需为此付出高额成本、延迟公司研发、生产或销售相关药品。

## **8、核心技术泄露及研发、技术人员流失的风险**

公司已建立了涵盖蛋白药物从早期研发到产业化的整个生命周期的完整技术体系。公司的核心技术具有不可替代的重要性，如果出现核心技术泄密情况，即使借助司法程序寻求保护，公司仍需要消耗大量人力、物力及时间，也将对公司未来经营和新产品研发带来不利影响。

同时，随着生物医药行业的不断发展，企业对人才的竞争不断加剧，维持技术团队的稳定性、吸引更多优秀技术人员的加盟是公司长期保持技术创新优势和加强未来发展潜力的重要基础。如公司核心技术人员大量流失，可能造成部分在研项目进度推迟甚至停止、无法进一步开发新的在研产品，给公司的长期可持续发展带来不利影响。

## （二）经营风险

### 1、经营历史有限，存在难以评估目前的业务并预测未来业绩的风险

公司是一家成立于 2012 年 12 月的生物制药公司，专注于创新药物的发现和开发，以及在全球范围内的临床研发及商业化。公司经营历史有限，尤其是鉴于生物创新药物研发领域的快速发展，因此可能难以评估公司目前的业务并预测未来业绩。

作为一家新兴的生物制药企业，公司正逐步经历从研发到研发及生产、销售一体化的关键发展阶段。在此过程中，公司面临业务规模的扩大、人员数量的增加、竞争态势的加剧等诸多内外部因素的影响和制约，对公司管理团队应对更多、更复杂的挑战提出了更高的要求。公司暂不能保证能够始终有效应对已知和未知的风险和困难，并成功实现公司的转型目标，而这将可能对公司的业务、财务状况及经营业绩造成重大不利影响。

### 2、公司的部分核心技术人员、董事、高级管理人员可能发生变动进而给公司经营团队稳定性及持续经营带来不利影响的风险

核心技术研发能力和技术水平是公司持续创新、长期保持技术优势的重要基础。公司与其他生物医药公司、大学和研究机构在人才方面存在激烈竞争。如果公司不能维持技术人员队伍的稳定，并不断吸引优秀技术人员加盟，公司可能无法保持技术竞争优势。如果核心技术人员离职，公司可能无法及时招聘到适合的人选来替代离职核心技术人员。对人才的激烈竞争可能会导致公司的薪酬成本大幅增加，同时公司的核心技术人员、董事、高级管理人员未来如果发生重大变化，将会对公司研发及商业化目标的实现以及公司持续经营造成不利影响。

### 3、公司的业务可能受到贸易或进口保护政策的不利影响的风险

公司依靠部分海外供应商提供经营过程中所需的相关原材料、研发和生产设备。由于贸易战或其他双边摩擦等因素的影响，公司可能无法尽快找到提供可替代进口的原材料、研发和生产设备的供应商，这将可能会导致公司的成本增加或导致公司的研发和生产流程出现重大延误，进而对公司的业务和运营带来重大不利影响。

#### 4、产品集中度较高的风险

报告期内，公司实现抗肿瘤类药物销售收入分别为 77,412.42 万元、100,318.02 万元、41,168.79 万元及 11,003.06 万元，均来自于公司自研药品特瑞普利单抗注射液。短期来看，特瑞普利仍将是公司收入和利润的重要来源。如果特瑞普利的经营环境发生重大变化、销售产生波动、其他适应症临床开发进度不达预期等，都将对公司的经营业绩和财务状况产生不利的影响。

#### 5、产业政策变化风险

公司是一家创新驱动型生物制药公司，近年来，国家发布了一系列产业政策支持生物医药企业的发展，特别是创新药企业的发展。医保控费、新版《国家基本药物目录》推出、一致性评价、药审改革、合规性监管、“4+7”药品集中采购试点方案、进口药品“零关税”等一系列政策落地，鼓励药企创新与药品降价已是大势所趋。如果未来公司不能够跟进产业趋势持续创新或相关产业政策出现不利变化，则可能对公司的发展带来不利影响。

#### 6、药品价格政策调整风险

2009 年 1 月 17 日，《进一步规范医疗机构药品集中采购工作的意见》的出台，要求全面实行以政府为主导、以省（自治区、直辖市）为单位的网上药品集中采购工作。后续，《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》等规定进一步明确了有关药品集中采购的实施方式、评价办法，要求组织专家评标议标，合理控制中标率，减少药品流通环节，认真履行药品购销合同及规范医疗机构合理用药。随着 2020 年版国家医保目录于 2021 年 3 月正式实施，特瑞普利单抗纳入医保目录，终端定价相较于 2020 年的初始定价降幅超过 60%。未来随着医保目录调整，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，公司未来可能面临药品进一步降价风险，对公司收入可能造成潜在的影响。

#### 7、市场竞争风险

新药的研发和商业化领域竞争激烈。公司目前已上市及在研药品均面临及可能将面临来自全球的主要制药公司和生物科技公司的竞争。目前有许多大型制药和生物科技公司正在营销、销售或研发与公司研发的在研药品适应症相同

的药物。截至 2022 年 3 月 31 日，中国市场已获批上市的抗 PD-1 单抗产品中，包括特瑞普利单抗在内的四款国产抗 PD-1 单抗已通过国家医保谈判进入医保目录，公司未来将在市场份额、市场推广和准入分销等方面均面临激烈的市场竞争，从而对公司的经营业绩产生一定影响。

## 8、境外业务的经营风险

拓普艾莱为公司在美国设立的全资子公司，依托旧金山实验室与马里兰实验室，拓普艾莱主要负责肿瘤和自身免疫性疾病领域已知与创新靶点的机制研究、药物发现以及药物分子的精准筛选，为公司重要的海外研发主体。由于国际政治经济局势可能会发生变化、政策法规变动、知识产权保护等多项风险，公司在美国的研发活动以及未来在美国推进商业化可能受到不利影响，存在境外业务的经营风险。

## 9、研发技术服务及原材料供应风险

公司业务经营需要大量研发技术服务以及原材料供应。目前公司与现有供应商关系稳定，若研发技术服务或原材料价格大幅上涨，公司无法保证能于商业化后提高药品价格从而弥补成本涨幅，公司的盈利能力或会受到不利影响。同时，公司供应商可能无法跟上公司的快速发展，存在减少或终止对公司研发服务、原材料的供应的可能性。若该等研发技术服务或原材料供应中断，公司的业务经营及财务状况可能因此受到不利影响。此外，公司的原材料主要依靠直接或间接进口，若国际贸易情形发生重大变化，可能会对发行人的生产经营产生一定影响。

## 10、与第三方合作的风险

报告期内发行人与多个第三方签订了技术转让及合作协议，在履行合作协议的过程中，可能出现合作方对合作项目产生的知识产权归属、里程碑付款的条件或实际履行情况存在争议等情况，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。同时，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，将对发行人产品成功实现商业化的能力产生不利影响。

此外，报告期内公司与多个第三方签订了合作研发或联合用药合作协议，在履行合作协议的过程中，可能出现合作方对合作项目产生的知识产权归属、里程碑付款的条件或实际履行情况存在争议等情况，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。该等第三方未能如期履行合同义务，也可能导致公司的临床前研究或临床试验可能会延长、延迟或终止，从而使公司业务受到不利影响。

公司依照行业惯例与第三方合同研究组织（CRO）、主要研究者及医院有较为紧密的合作。公司依赖该等第三方实施某些方面的临床前研究及临床试验，且并不控制所有方面的工作。公司签约的第三方合同研究组织、主要研究者及医院的员工并非公司雇员，公司无法控制其是否为公司正在进行的临床项目投入足够时间、资源及监督，但公司确有责任确保每项研究均按照适用方案、法律、监管规定及科学标准进行，公司委任第三方进行临床试验并不能解除公司的监管责任。若该等第三方未能完整履行合同义务、履行合同未达预期或未能遵守监管规定等原因，公司获得的研究数据在质量或准确性方面将受到影响，而变更受托研究机构亦可能导致公司增加额外的成本及延迟，也会使公司业务受到不利影响。

### **11、公司的药物无法获得及维持市场认可度的风险**

公司的药物可能无法获得及维持医生、患者、第三方付款人及其他人士足够的市场认可。例如，目前化疗及放射治疗作为癌症治疗方式已相当成熟，医生可能会继续依靠该等治疗方式而将公司的药物排除在外。另外，医生、患者及第三方付款人相对于公司的产品可能更偏好其他创新药或仿制药。如果公司的药物并未达到或维持足够的可接受水平，公司的药物销售可能会受到影响，公司可能无法产生大量产品收入或实现盈利。

此外，即使公司的药物获得市场认可，如果新推出的产品或技术比公司的药物市场接受度更高，更具成本效益或导致公司的药物过时，则公司存在无法维持市场认可度的风险。



### （三）法律风险

#### 1、公司实际控制人持股比例较低、未来可能发生实际控制权变更的风险

截至 2022 年 3 月 31 日，公司实际控制人及其一致行动人合计持股比例为 23.91%。发行人之实际控制人未与公司其他执行董事、高级管理人员及核心技术人员签署或达成具有约束效力的一致行动协议。截至 2022 年 3 月 31 日，公司第二大股东上海檀英的持股比例为 8.41%，与第一大股东熊俊（直接持有公司 9.64%的股份）持股比例相近，且上海檀英的实际控制人林利军可通过在香港联交所或二级市场增持公司股票，或者通过其他形式增加其能够实际支配的公司股东大会表决权，由此可能导致公司控制权发生变化。

虽然林利军、上海檀英已经出具了《关于不谋求实际控制权的承诺函》，自承诺函出具之日至上市（即公司 2020 年度科创板上市）当年剩余时间以及其后三个完整会计年度内不会通过任何形式单独或共同谋求对公司的实际控制，但实际控制人及其一致行动人所持股份较低仍有可能导致公司实际控制权发生变化，公司其他执行董事、高级管理人员及核心技术人员可能发生变动，进而可能影响公司经营业绩的持续、管理层团队的稳定及公司治理的有效性，从而给公司生产经营和业务发展带来潜在的风险。

#### 2、公司业务取决于监管审批及流程较长的风险

公司业务能否良好发展在很大程度上取决于能否及时完成在研药品的研发、取得监管批准并成功实现在研药品的商业化。公司无法预测有关产品的临床试验是否能够顺利完成，也无法预计监管机构会否同意或认可公司所开展的临床前研究和临床试验的结论。此外，公司无法预知获得 NMPA、FDA 和其他类似有权监管机构批准所需的时间，且相关审批流程较长。因此，公司存在行业监管风险。

#### 3、公司药物上市销售后的产品质量风险

由于生物药生产工艺复杂，产品质量可能受到原辅料采购、生产质量控制、药品存储及运输、设施设备故障、人为失误等各项因素的影响，进而导致产品质量事故的发生，可能影响公司的正常经营。若发生重大的质量安全事故，公司将面临主管部门的处罚并导致公司声誉严重受损，会对公司的持续经营能力

造成不利影响。此外，公司产品质量事故的发生也可能引起产品质量纠纷，受到第三方的追索、诉讼，进而给公司正常的生产经营带来不利影响。

#### **4、公司药物上市销售后的持续监管风险**

公司在药物获批上市销售后，将在生产、标签说明、包装、贮存、宣传、推广等方面继续受到监管的关注。公司及其人员、厂房、设施和设备等须符合 NMPA、FDA 等监管机构的各项规定，确保质量控制及生产过程符合药品生产质量管理规范的规定。公司仅能按照获批的适应症及药品说明书载明的用途进行宣传，不得主动做超说明书用途的宣传。因此，公司在药品获批上市销售后面临持续的监管风险。

#### **5、银行借款未能及时偿还导致抵押资产被处置从而影响公司正常经营的风险**

君实工程于 2021 年 7 月与中国工商银行签订《固定资产借款合同》、《抵押合同》及君实生物与中国工商银行签订《保证合同》，君实工程以自有的房产、设备抵押给中国工商银行，获得中国工商银行 5 亿元固定资产借款，期限为 2021 年 7 月 30 日至 2028 年 7 月 28 日，发行人为君实工程借款向中国工商银行提供不可撤销的连带责任保证担保。

在上述借款期限届满或者发生《固定资产借款合同》约定的银行宣布授信提前到期的情况下，君实工程如果未能如期偿还借款，中国工商银行可能会要求借款项下的抵押人承担相应的担保责任，相关的土地、建筑物及设备存在被处置的风险，可能影响发行人及相关子公司的正常经营。

#### **6、经营资质申请及续期风险**

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，医药制造企业须取得药品生产许可证、药品注册批件等许可、认证或批件，公司可能存在未能满足相关经营资质的申请条件或标准而不能成功获批相应的经营资质，对公司生产经营产生不利影响。此外，该等经营资质一般情况下均设有一定的有效期，在有效期满后，公司需接受药品监督管理部门等相关监管机构的审查及评估，以延续上述文件的有效期。若公司无法在规定的时间内获得产品批准文号的再注册批件，或未能在相关执照、认证或登记有效

期届满前换领新证或更新登记，将可能导致公司不能继续生产相关产品，从而对公司的生产经营造成不利影响。

## 7、安全生产风险

公司所从事的行业为生物药品制造行业，可能涉及使用有害及易燃物质。公司的日常经营存在发生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，进而对公司的正常生产经营活动产生不利影响。同时，公司为员工缴纳了社会保险费，该保险可能无法提供足够的金额以应对员工因使用或接触有害物质而受伤的额外开支。此外，为适应不断提高的安全生产要求，公司亦将面临合规成本不断上升的情况，将在一定程度上增加公司的日常运营成本。

## 8、环保政策风险

发行人在生产过程中会产生废水、废气、固体废弃物等，若处理不当，对周边环境会造成一定的不利影响。发行人生产经营活动受到各级环境保护部门的日常监管，故环保相关制度的健全对公司日常业务运营起到十分重要的作用。随着我国对环境保护问题日益重视，新修订的《环境保护法》自 2015 年 1 月 1 日起开始实施，国家制定了更严格的环保标准和规范，增加了医药企业的环保成本。

公司目前严格按照国家环保相关规定进行生产经营，但是，随着人民生活水平的提高及社会对环境保护意识的不断增强，国家及地方政府可能在将来颁布更严格的环境保护法律法规，提高环保标准，对公司环保管理工作提出更高的要求。另外，随着公司未来收入规模的增长，公司污染物的排放量预计将有所加大，从而进一步增加环保支出和环保管理工作难度，进而可能在一定程度上影响公司的经营业绩。

### （四）财务风险

#### 1、业绩下滑的风险

2021 年度，公司营业收入为 402,484.09 万元，其中来自于技术许可及特许权收入为 334,111.79 万元，占比为 83.01%，来自于礼来制药和 Coherus 的技术许可及特许权收入分别为 236,596.78 万元和 97,515.00 万元。根据公司于 2020

年 5 月与礼来制药签署的研发合作和许可协议，并随着礼来制药埃特司韦单抗 1,400mg 和巴尼韦单抗（LY-CoV555）700mg 双抗体疗法于 2021 年在全球超过 15 个国家和地区获得紧急使用授权并成功实现销售，公司关于埃特司韦单抗对礼来制药的海外授权已达成协议约定的全部里程碑事件，并已全部确认协议约定的里程碑款收入。随着 COVID-19 的毒株不断变异，如果礼来制药双抗体疗法无法对变异毒株达到预期的治疗效果，FDA 可能会持续限制礼来制药双抗体疗法的使用，公司的相关销售分成收入将会受到影响。

2021 年 2 月，公司与 Coherus 签署了《独占许可与商业化协议》。公司授予 Coherus 特瑞普利单抗在美国和加拿大（以下简称“Coherus 区域”）开发、制造、商业化、销售以及以其他方式开发特瑞普利单抗的独占许可，并因此获得了 1.5 亿美元首付款，以及累计将获得不超过 3.8 亿美元的里程碑款，外加任何包含特瑞普利单抗的产品在 Coherus 区域内年销售净额 20%的销售分成。

2022 年 1 月，经公司与 Coherus 协商一致，Coherus 已启动行使可选项目之一 JS006 的选择权的程序，以获得许可在 Coherus 区域内开发 JS006 或含有 JS006 的任何产品用于治疗或预防人类疾病。根据双方签署的《独占许可与商业化协议》，Coherus 将向公司一次性支付 3,500 万美元执行费，款项不可退回；在达到相应的里程碑事件后，Coherus 将向公司支付累计不超过 2.55 亿美元的里程碑款，外加任何包含 JS006 产品在 Coherus 区域内年销售净额 18%的销售分成。

根据《Clinical Development Success Rates 2006-2015》公布的数据，对于抗肿瘤药物，一般 I/II 期临床研究阶段持续约 2 年时间，I 期完成进入 II 期的比率约 62.8%，II 期完成进入 III 期的比率约 24.6%。由于医药产品具有高科技、高风险、高附加值的特点，药品从研制、临床试验报批到投产的周期长、环节多，容易受到一些不确定性因素的影响，最终相关的许可药物能否成功在 Coherus 区域获批上市存在一定风险。

如果与 Coherus 签订的《独占许可与商业化协议》中约定的里程碑事件未达成，或相关的许可药品未能在 Coherus 区域获批上市，或 Coherus 未执行剩余可选项目选择权，公司将无法进一步取得可选项目执行费、里程碑付款和销售分成，可能会导致公司未来技术许可及特许权收入出现下滑。若公司其他产

品未能相应产生销售收入增长，亦可能导致公司未来营业收入的下滑。

## 2、营运资金、融资及流动性风险

在研药品产生销售收入之前，公司需要完成临床开发、监管审批、市场推广、药品生产等经营活动。2019 年度、2020 年度和 2021 年度，公司经营活动产生的现金流量净额分别为-117,947.53 万元、-145,637.66 万元以及-60,505.00 万元，公司需要通过股权和债权融资补充营运资金。如果公司未能及时通过计划的融资渠道获得足够资金，或虽获得融资但公司筹措的资金未能按计划配置使用，或资金使用效率未能如公司所愿，均可能给公司带来短期的流动性风险。

如果公司无法获得足够的营运资金，将被迫推迟、削减或取消研发项目，进一步影响未来药品的商业化进度，对公司业务造成不利影响。

## 3、存在大额累计亏损及持续亏损、短期内无法现金分红的风险

2019 年度、2020 年度、2021 年度及 2022 年一季度，公司归属于母公司普通股股东的净利润分别为-74,741.78 万元、-166,860.68 万元、-72,090.97 万元及-39,639.55 万元，截至 2022 年 3 月 31 日，公司累计未分配利润为-478,498.05 万元。截至 2022 年 3 月 31 日，公司尚未盈利且存在大额累计亏损。未来一段时间，公司将存在累计未弥补亏损及持续亏损并将面临如下潜在风险：

(1) 公司未来将持续大额研发投入，可能导致公司亏损进一步扩大，未来一定期间可能无法盈利

公司自设立以来专注于药品研发，研发管线较多，且有多个在研项目进入 II、III 期临床试验，连续数年发生较大的研发费用支出，2019 年度、2020 年度、2021 年度及 2022 年一季度研发费用金额分别 94,610.00 万元、177,802.30 万元、206,873.93 万元及 51,091.20 万元；公司报告期内未实现盈利，2022 年一季度净利润为-42,118.86 万元，累计亏损存在扩大趋势，同时公司储备了多项处于早期临床前研究阶段的在研项目，公司未来仍需持续较大规模的研发投入用于在研项目完成临床前研究、临床试验及新药上市前准备等产品管线研发业务，且公司新药上市申请、新药市场推广等方面亦将带来高额费用，均可能导致公司亏损进一步扩大，从而对公司日常经营、财务状况等方面造成不利影响。

(2) 产品或服务无法得到市场认同

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。因此，如果新药上市后的市场开拓和学术推广遇到瓶颈，或市场与商业化团队未能有效运作，或遇到未知的科学风险，从而使公司产品未能有效得到市场认可，无法应对不断变化的市场环境，则可能给公司收回新药研发成本、实现经济效益带来一定的风险。此外，即使公司未来药品研发成功并进入商业化销售且获得市场认可，然而如有较公司产品在药效、价格、质量等方面更为市场所接受的竞品获批上市，则公司产品的销售可能因此受到不利影响，从而影响公司的财务状况和经营业绩。

(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其他不利影响

公司无法盈利或保持盈利将削减公司价值，造成公司现金流紧张，损害公司业务拓展、人才引进、团队稳定、融资、维持研发工作、扩大业务或继续经营的能力。

若经营发展所需的开支超过可获得的外部融资、销售回款、技术许可及特许权收入，将会对公司的资金状况造成压力。如果公司无法在未来一段期间内取得盈利或筹措到足够资金，公司将被迫推迟、削减或取消公司的研发项目或未来的在研药品商业化进度，影响或迟滞公司现有在研药品临床试验开展，不利于公司在研药品有关的销售及市场推广等商业化进程，将对公司的业务造成重大不利影响。

公司资金状况面临压力将影响公司持续向员工发放并提升其薪酬，从而影响公司未来吸引人才和稳定现有团队，从而可能会阻碍公司研发及商业化目标的实现，并损害公司进一步扩大业务范围的战略能力。

(4) 未能实现盈利将可能被终止上市的风险

倘若公司未盈利状态继续存在或累计亏损持续扩大，进而可能导致触发《上海证券交易所科创板股票上市规则》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，股票将直接终止上市。

(5) 短期内无法实现分红的风险

由于公司属于生物医药研发型企业，目前保持持续高额研发投入，截至2022年3月31日，公司存在大额累计亏损，因而短期内存在无法进行现金分红的风险。

#### **4、政府补助可能无法获得的风险**

2019年度、2020年度、2021年度及2022年一季度，公司计入当期损益的政府补助金额分别为3,153.85万元、1,855.58万元、9,189.12万元及609.33万元。公司存在未来不能获得政府补助，因未能如期完成相关课题研究或者发生其他相关违约行为而受到停止拨付、被追缴全部或部分经费的风险，可能对公司的业务、财务状况及经营业绩产生负面影响。

#### **5、无法继续享受税收优惠政策的风险**

根据《关于完善研究开发费用税前加计扣除政策的通知》（财税〔2015〕119号）及《关于提高科技型中小企业研究开发费用税前加计扣除比例的通知》（财税〔2017〕34号），公司及部分子公司享受有关研发费用加计扣除的税收优惠政策。公司无法确保未来将继续享受研发费用加计扣除的税收优惠，可能存在无法继续享有优惠政策的风险。

#### **6、存货过时的风险**

公司的存货于2019年12月31日、2020年12月31日、2021年12月31日和2022年3月31日分别为18,066.57万元、34,342.54万元、48,460.14万元和50,922.49万元。如果公司发生大部分存货已过时的情况，则可能对公司的业务、财务状况和经营业绩产生负面影响。

### **（五）内控风险**

#### **1、管理风险**

随着研发及产品商业化进程的发展，公司需要增加大量的管理、运营、生产、销售等员工。公司管理层在公司及员工管理方面面临更强挑战，其中包括：（1）选聘、招募、整合、维护及激励管理层及员工；（2）有效管理公司的研发工作，包括为在研药品进行临床前研究、临床试验及符合监管机构要求的审查程序，同时遵守并履行与外部第三方的合同义务；（3）对公司的运营、财务、

管理等方面进行提升和改善。

公司有效管理近期增长及未来增长的能力，决定了其未来业绩及将其在研药品商业化的能力。若公司无法通过招聘新员工等方式进一步扩大公司的组织来有效管理公司的增长，公司可能无法实现研发及商业化目标。

## **2、业务合规风险**

随着公司药物研发及产品商业化进程的发展，公司业务规模不断扩大、人员数量不断增长，对管理层在业务合规方面提出了更高的要求。在临床试验申请、药物临床试验和上市许可申请以及药品销售和推广等领域，若公司未能强化有关业务合规的内控制度，提升管理层及员工的合规经营意识，可能会给公司合规经营带来挑战。

## **二、可能导致本次发行失败或募集资金不足的因素**

### **（一）本次发行失败的风险**

本次向特定对象发行方案尚需经中国证监会同意注册，中国证监会能否同意注册以及中国证监会同意注册的时间均存在不确定性；同时股票价格还受到国际和国内宏观经济形势、资本市场走势、市场心理和各类重大突发事件等多方面因素的影响，存在一定的市场波动风险。因此本次发行存在发行失败的风险。

### **（二）募集资金不足风险**

公司本次发行股票数量不超过 70,000,000 股，募集资金总额不超过 39.69 亿元（含），在扣除发行费用后将用于“创新药研发项目”和“上海君实生物科技总部及研发基地项目”。但若二级市场价格波动导致公司股价大幅下跌，存在筹资不足的风险，从而导致募集资金投资项目无法顺利实施。

## **三、对本次募投项目的实施过程或实施效果可能产生重大不利影响的 因素**

### **（一）募投项目的实施风险**

发行人拟将本次募集的资金用于创新药研发项目和上海君实生物科技总部



及研发基地项目。

生物医药行业具有研发周期长、投入大、风险高、成功率低的特点，从实验室研究到新药获批上市是一个漫长历程，要经过临床前研究、临床试验、新药注册上市等诸多复杂环节，每一环节都有可能面临失败风险。在创新药研发项目的实施过程中，面临着技术开发的不确定性、临床试验、政策环境、监管审批等诸多客观条件变化的因素，都有可能影响项目能否按时推进、在研药品能否成功获批上市、项目实施结果能否实现预期效果。一旦募集资金投资不能实现预期收益，将对公司的生产经营和未来发展产生不利影响。

未来随着医保目录调整，各企业竞争日益激烈，部分药品的终端招标采购价格逐渐下降，公司未来可能面临药品进一步降价风险，若特瑞普利单抗终端定价降价幅度较大，则本次募投项目中实施的新适应症获批上市带来的销量增加可能不足以使公司实现“以价换量”，从而对公司收入可能造成不利影响。

## **（二）新药研发品种以及在研药品能否上市存在不确定性**

发行人除 JS001 产品已有适应症获批上市外，本次募集资金投资项目涉及的新药研发品种均处于在研阶段。发行人无法保证其已提交的或未来拟提交的新药上市申请均能够取得监管机构的批准，发行人的在研药品上市进程存在不确定性。如发行人无法就其在研药品获得新药上市批准，或该等批准包含重大限制，则发行人在研药品的上市进程可能受到延迟、发行人的目标市场可能减少、在研药品的市场销售潜力可能被削弱，发行人已投入的研发成本可能无法覆盖，发行人的业务经营可能因此受到重大不利影响。

## **（三）本次募集资金投资项目涉及的新药研发品种均面临较多的竞争风险**

创新药是医药企业的重点研发方向，未来产品更新换代速度加快，可能会导致原先具有优势的产品失去领先地位，而竞争的进一步加剧可能会导致产品大幅度降价和市场推广难度增加，如果发行人不能开发出具有竞争力的创新产品并合理布局后续产品管线的临床试验安排，可能导致公司错失相关产品的最佳市场开发时机，公司在执行相关产品研发策略过程中可能无法达到预期目标。

同时，创新药的开发及商业化竞争十分激烈，且可能受到快速及重大技术变革的影响。公司面临来自全球主要生物医药公司的竞争，部分竞争对手有可

能开发出在疗效和安全性方面优于现有上市药品或公司同类在研产品的创新药物，若前述药物在较短周期内获批上市，实现药品迭代，将对公司产品和经营造成不利影响。

#### **（四）募集资金投资项目新增折旧及研发费用影响公司业绩的风险**

公司本次募集资金投资项目涉及较大规模资本性支出，新增的固定资产主要为房屋建筑及机器设备。募集资金投资项目实施完毕后，公司的固定资产将有一定幅度的提高，固定资产年折旧费用将有较大幅度的增加。由于上海总部及研发基地建设项目、创新药研发项目不能直接带来经济效益，实现经济效益仍需一定时间，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公司的净利润和净资产收益率，对公司整体的盈利能力产生一定的不利影响。

#### **（五）本次向特定对象发行股票摊薄即期回报的风险**

本次向特定对象发行股票完成后，公司总股本和净资产将有所增加，而募集资金的使用和实施需要一定的时间。根据公司测算，本次向特定对象发行股票可能不会导致公司每股收益被摊薄。但是一旦该部分分析的假设条件或公司经营情况发生重大变化，不能排除本次发行导致即期回报被摊薄情况的可能性，公司依然存在即期回报因本次发行而有所摊薄的风险。

### **四、其他风险**

#### **（一）公司同时在香港联交所 H 股市场和 A 股市场挂牌上市的特殊风险**

公司股票同时在上交所和香港联交所挂牌上市，由于中国大陆和香港两地监管规则的差异，公司在治理结构、规范运作、信息披露、内部控制、投资者保护等方面所需遵守的相关法律法规存在一定程度的不同，发行人需同时符合两地监管机构的上市监管规则，这对发行人合规运行和投资者关系管理提出更大挑战。

A 股投资者和 H 股投资者分属不同的类别股东，并根据相关规定对需履行类别股东分别表决的特定事项（如增加或者减少该类别股份的数量，取消或减少该类别股份所具有的、取得已产生的股利或者累积股利的权利等）进行分类表决。H 股类别股东大会的召集、召开及表决结果，可能对 A 股类别股东产生一定影响。

公司股票受到香港和中国境内两地市场联动的影响。H 股和 A 股投资者对公司的理解和评估可能存在不同，公司于两个市场的股票价格可能存在差异，股价受到影响的因素和对影响因素的敏感程度也存在不同，境外资本市场的系统风险、公司 H 股股价的波动可能对 A 股投资者产生不利影响。

## **（二）新冠肺炎疫情的风险**

2020 年 1 月以来，国内外爆发新型冠状病毒疫情。因疫情防控导致的隔离措施、物流能力下降、延迟复工等情况对公司业务造成了一定程度的影响。由于新型冠状病毒疫情仍处于防控阶段，尚无法预测新型冠状病毒疫情的最终扩散范围及最终结束时间。为最大程度地减少员工感染病毒的风险，公司已采取包括临时要求员工远程工作在内的预防措施，这些措施可能对公司的业务产生负面影响。例如，临时要求员工进行远程工作可能导致员工旷工，影响公司运营或增加网络安全事件发生的风险。如公司或与公司合作的任何第三方遇到停工或其他业务中断的情况，则公司按照既定的方式和时间表推进和开展业务的能力、经营业绩和财务状况可能受到重大不利影响。

## **（三）研发投入不足导致技术被赶超或替代的风险**

公司所处的创新药行业属于技术密集型、资金密集型行业，创新药的开发是一项漫长、复杂和昂贵的过程，需要历经数年的研发，涉及药物化学、分子和细胞生物学、晶体物理学、统计学、临床医学等多个领域，投入上千万美元到上亿美元，大规模的生物药制造设施需花费 2 亿至 7 亿美元的建造成本，因此保持高强度的研发投入是保持公司核心竞争力的关键。


国内外领先的生物医药公司均在研发方面投入巨额资金。公司研发投入总额与国外领先的生物医药公司仍有相当大的差距。如果公司未来研发资金投入不足，不能及时推出满足患者需求的创新药，可能导致公司技术被赶超或替代的风险，对公司未来的经营业绩产生不利影响。

## 第六章 与本次发行相关的声明

### 一、全体董事、监事、高级管理人员声明

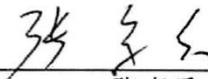
本公司及全体董事、监事、高级管理人员承诺本募集说明书内容真实、准确、完整，不存在虚假记载、误导性陈述或重大遗漏，按照诚信原则履行承诺，并承担相应的法定责任。

全体董事签字：

  
\_\_\_\_\_  
熊俊

  
\_\_\_\_\_  
NING LI (李宁)

\_\_\_\_\_  
冯辉

  
\_\_\_\_\_  
张卓兵

\_\_\_\_\_  
SHENG YAO (姚盛)

  
\_\_\_\_\_  
李聪

\_\_\_\_\_  
HAI WU (武海)

\_\_\_\_\_  
汤毅

\_\_\_\_\_  
林利军

\_\_\_\_\_  
LIEPING CHEN (陈列平)

\_\_\_\_\_  
ROY STEVEN HERBST

\_\_\_\_\_  
钱智

\_\_\_\_\_  
张淳

  
\_\_\_\_\_  
冯晓源

上海君实生物医药科技股份有限公司



## 一、全体董事、监事、高级管理人员声明

本公司及全体董事、监事、高级管理人员承诺本募集说明书内容真实、准确、完整，不存在虚假记载、误导性陈述或重大遗漏，按照诚信原则履行承诺，并承担相应的法定责任。

全体董事签字：

熊俊



冯辉

NING LI (李宁)

张卓兵

SHENG YAO (姚盛)

李聪

HAI WU (武海)

汤毅

林利军

LIEPING CHEN (陈列平)

ROY STEVEN HERBST

钱智

张淳

冯晓源

上海君实生物医药科技股份有限公司

2022年6月17日



### 一、全体董事、监事、高级管理人员声明

本公司及全体董事、监事、高级管理人员承诺本募集说明书内容真实、准确、完整，不存在虚假记载、误导性陈述或重大遗漏，按照诚信原则履行承诺，并承担相应的法定责任。

全体董事签字：

\_\_\_\_\_  
熊俊

\_\_\_\_\_  
NING LI (李宁)

\_\_\_\_\_  
冯辉

\_\_\_\_\_  
张卓兵

\_\_\_\_\_  
SHENG YAO (姚盛)

\_\_\_\_\_  
李聪

\_\_\_\_\_  
HAI WU (武海)

\_\_\_\_\_  
汤毅

\_\_\_\_\_  
林利军

\_\_\_\_\_  
LIEPING CHEN (陈列平)

\_\_\_\_\_  
ROY STEVEN HERBST

\_\_\_\_\_  
钱智

\_\_\_\_\_  
张淳

\_\_\_\_\_  
冯晓源

上海君实生物医药科技股份有限公司



## 一、全体董事、监事、高级管理人员声明

本公司及全体董事、监事、高级管理人员承诺本募集说明书内容真实、准确、完整，不存在虚假记载、误导性陈述或重大遗漏，按照诚信原则履行承诺，并承担相应的法定责任。

全体董事签字：

\_\_\_\_\_  
熊俊

\_\_\_\_\_  
NING LI (李宁)

\_\_\_\_\_  
冯辉

\_\_\_\_\_  
张卓兵

\_\_\_\_\_  
SHENG YAO (姚盛)

\_\_\_\_\_  
李聪

\_\_\_\_\_  
  
HAI WU (武海)

\_\_\_\_\_  
汤毅

\_\_\_\_\_  
林利军

\_\_\_\_\_  
LIEPING CHEN (陈列平)

\_\_\_\_\_  
ROY STEVEN HERBST

\_\_\_\_\_  
钱智

\_\_\_\_\_  
张淳

\_\_\_\_\_  
冯晓源

上海君实生物医药科技股份有限公司

2012年6月19日



## 一、全体董事、监事、高级管理人员声明

本公司及全体董事、监事、高级管理人员承诺本募集说明书内容真实、准确、完整，不存在虚假记载、误导性陈述或重大遗漏，按照诚信原则履行承诺，并承担相应的法定责任。

全体董事签字：

熊俊

NING LI (李宁)

冯辉

张卓兵

SHENG YAO (姚盛)

李聪

HAI WU (武海)

汤毅

林利军

LIEPING CHEN (陈列平)

ROY STEVEN HERBST

钱智

张淳

冯晓源

上海君实生物医药科技股份有限公司





## 一、全体董事、监事、高级管理人员声明

本公司及全体董事、监事、高级管理人员承诺本募集说明书内容真实、准确、完整，不存在虚假记载、误导性陈述或重大遗漏，按照诚信原则履行承诺，并承担相应的法定责任。

全体董事签字：

熊俊

NING LI (李宁)

冯辉

张卓兵

SHENG YAO (姚盛)

李聪

HAI WU (武海)

汤毅

林利军

LIEPING CHEN (陈列平)

ROY STEVEN HERBST

钱智

张淳

冯晓源

上海君实生物医药科技股份有限公司



## 一、全体董事、监事、高级管理人员声明

本公司及全体董事、监事、高级管理人员承诺本募集说明书内容真实、准确、完整，不存在虚假记载、误导性陈述或重大遗漏，按照诚信原则履行承诺，并承担相应的法定责任。

全体董事签字：

\_\_\_\_\_  
熊俊

\_\_\_\_\_  
NINGLI (李宁)

\_\_\_\_\_  
冯辉

\_\_\_\_\_  
张卓兵

\_\_\_\_\_  
SHENG YAO (姚盛)

\_\_\_\_\_  
李聪

\_\_\_\_\_  
HAI WU (武海)

\_\_\_\_\_  
汤毅

\_\_\_\_\_  
林利军

*Lieping Chen*  
\_\_\_\_\_  
LIEPING CHEN (陈列平)

\_\_\_\_\_  
ROY STEVEN HERBST

\_\_\_\_\_  
钱智

\_\_\_\_\_  
张淳

\_\_\_\_\_  
冯晓源

上海君实生物医药科技股份有限公司



## 一、全体董事、监事、高级管理人员声明

本公司及全体董事、监事、高级管理人员承诺本募集说明书内容真实、准确、完整，不存在虚假记载、误导性陈述或重大遗漏，按照诚信原则履行承诺，并承担相应的法定责任。

全体董事签字：

熊俊

NING LI (李宁)

冯辉

张卓兵

SHENG YAO (姚盛)

李聪

HAI WU (武海)

汤毅

林利平

LIEPING CHEN (陈列平)

ROY STEVEN HERBST

钱智

张淳

冯晓源

上海君实生物医药科技股份有限公司

2022年6月19日

### 一、全体董事、监事、高级管理人员声明

本公司及全体董事、监事、高级管理人员承诺本募集说明书内容真实、准确、完整，不存在虚假记载、误导性陈述或重大遗漏，按照诚信原则履行承诺，并承担相应的法定责任。

全体董事签字：

\_\_\_\_\_  
熊俊

\_\_\_\_\_  
NING LI (李宁)

\_\_\_\_\_  
冯辉

\_\_\_\_\_  
张卓兵

\_\_\_\_\_  
SHENG YAO (姚盛)

\_\_\_\_\_  
李聪

\_\_\_\_\_  
HAI WU (武海)

\_\_\_\_\_  
汤毅

\_\_\_\_\_  
林利军

\_\_\_\_\_  
LIEPING CHEN (陈列平)

\_\_\_\_\_  
ROY STEVEN HERBST

\_\_\_\_\_  
  
钱智

\_\_\_\_\_  
张淳

\_\_\_\_\_  
冯晓源

上海君实生物医药科技股份有限公司

2022年6月19日



## 一、全体董事、监事、高级管理人员声明

本公司及全体董事、监事、高级管理人员承诺本募集说明书内容真实、准确、完整，不存在虚假记载、误导性陈述或重大遗漏，按照诚信原则履行承诺，并承担相应的法定责任。

全体董事签字：

熊俊

NING LI (李宁)

冯辉

张卓兵

SHENG YAO (姚盛)

李聪

HAI WU (武海)

汤毅

林利军

LIEPING CHEN (陈列平)

ROY STEVEN HERBST

钱智

张淳

张淳

冯晓源

上海君实生物医药科技股份有限公司


2022年6月19日



## 一、全体董事、监事、高级管理人员声明

本公司及全体董事、监事、高级管理人员承诺本募集说明书内容真实、准确、完整，不存在虚假记载、误导性陈述或重大遗漏，按照诚信原则履行承诺，并承担相应的法定责任。

全体监事签字：



邬煜

王萍萍

霍依莲

上海君实生物医药科技股份有限公司


2022年6月19日

## 一、全体董事、监事、高级管理人员声明

本公司及全体董事、监事、高级管理人员承诺本募集说明书内容真实、准确、完整，不存在虚假记载、误导性陈述或重大遗漏，按照诚信原则履行承诺，并承担相应的法定责任。

全体监事签字：

\_\_\_\_\_  
邬煜

  
\_\_\_\_\_  
王萍萍

\_\_\_\_\_  
霍依莲

上海君实生物医药科技股份有限公司

2021年6月19日





## 一、全体董事、监事、高级管理人员声明

本公司及全体董事、监事、高级管理人员承诺本募集说明书内容真实、准确、完整，不存在虚假记载、误导性陈述或重大遗漏，按照诚信原则履行承诺，并承担相应的法定责任。

全体监事签字：

\_\_\_\_\_  
邬煜

\_\_\_\_\_  
王萍萍



\_\_\_\_\_  
霍依莲

上海君实生物医药科技股份有限公司

2022年6月19日

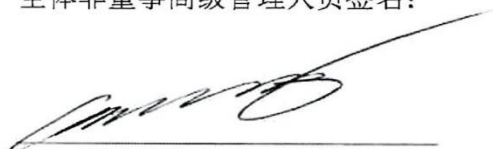




## 一、全体董事、监事、高级管理人员声明


本公司及全体董事、监事、高级管理人员承诺本募集说明书内容真实、准确、完整，不存在虚假记载、误导性陈述或重大遗漏，按照诚信原则履行承诺，并承担相应的法定责任。

全体非董事高级管理人员签名：

  
GANG WANG (王刚)

  
许宝红

  
陈英格

  
邹建军

上海君实生物医药科技股份有限公司



## 一、全体董事、监事、高级管理人员声明

本公司及全体董事、监事、高级管理人员承诺本募集说明书内容真实、准确、完整，不存在虚假记载、误导性陈述或重大遗漏，按照诚信原则履行承诺，并承担相应的法定责任。

全体非董事高级管理人员签名：

\_\_\_\_\_  
GANG WANG (王刚)

\_\_\_\_\_  
许宝红

\_\_\_\_\_  
陈英格

\_\_\_\_\_  
邹建军

上海君实生物医药科技股份有限公司



## 二、控股股东、实际控制人声明

本公司或本人承诺本募集说明书内容真实、准确、完整，不存在虚假记载、误导性陈述或重大遗漏，按照诚信原则履行承诺，并承担相应的法律责任。

控股股东、实际控制人签名：



熊凤祥



熊俊

上海君实生物医药科技股份有限公司



## 二、控股股东、实际控制人声明

本公司或本人承诺本募集说明书内容真实、准确、完整，不存在虚假记载、误导性陈述或重大遗漏，按照诚信原则履行承诺，并承担相应的法律责任。

控股股东、实际控制人签名：

\_\_\_\_\_  
熊凤祥

\_\_\_\_\_  
熊俊

上海君实生物医药科技股份有限公司



## 二、控股股东、实际控制人声明

本公司或本人承诺本募集说明书内容真实、准确、完整，不存在虚假记载、误导性陈述或重大遗漏，按照诚信原则履行承诺，并承担相应的法律责任。

控股股东、实际控制人的一致行动人：

苏州瑞源盛本生物医药管理合伙企业（有限合伙）（盖章）



执行事务合伙人：深圳前海源本股权投资基金管理有限公司（盖章）



执行事务合伙人委派代表或授权代表（签字）：

汤毅

2022年6月19日

## 二、控股股东、实际控制人声明

本公司或本人承诺本募集说明书内容真实、准确、完整，不存在虚假记载、误导性陈述或重大遗漏，按照诚信原则履行承诺，并承担相应的法律责任。

控股股东、实际控制人的一致行动人：

苏州本裕天源生物科技合伙企业（有限合伙）（盖章）



执行事务合伙人：深圳前海源本股权投资基金管理有限公司（盖章）



执行事务合伙人委派代表或授权代表（签字）：

  
黄非

2022年6月19日

## 二、控股股东、实际控制人声明

本公司或本人承诺本募集说明书内容真实、准确、完整，不存在虚假记载、误导性陈述或重大遗漏，按照诚信原则履行承诺，并承担相应的法律责任。

控股股东、实际控制人的一致行动人：

上海宝盈资产管理有限公司（盖章）

法定代表人（签字）：\_\_\_\_\_

熊俊

2022年6月19日

## 二、控股股东、实际控制人声明

本公司或本人承诺本募集说明书内容真实、准确、完整，不存在虚假记载、误导性陈述或重大遗漏，按照诚信原则履行承诺，并承担相应的法律责任。

控股股东、实际控制人的一致行动人：

珠海华朴投资管理有限公司（盖章）



法定代表人（签字）：

Handwritten signature of Liu Wen in black ink.

刘文

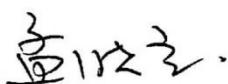
2022年6月19日



## 二、控股股东、实际控制人声明

本公司或本人承诺本募集说明书内容真实、准确、完整，不存在虚假记载、误导性陈述或重大遗漏，按照诚信原则履行承诺，并承担相应的法律责任。

控股股东、实际控制人的一致行动人：



孟晓君

高淑芳

赵云

周玉清



## 二、控股股东、实际控制人声明

本公司或本人承诺本募集说明书内容真实、准确、完整，不存在虚假记载、误导性陈述或重大遗漏，按照诚信原则履行承诺，并承担相应的法律责任。

控股股东、实际控制人的一致行动人：

\_\_\_\_\_  
孟晓君

\_\_\_\_\_  
赵云

高淑芳

\_\_\_\_\_  
高淑芳

周玉清

\_\_\_\_\_  
周玉清



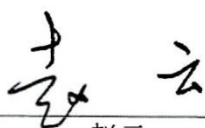
## 二、控股股东、实际控制人声明

本公司或本人承诺本募集说明书内容真实、准确、完整，不存在虚假记载、误导性陈述或重大遗漏，按照诚信原则履行承诺，并承担相应的法律责任。

控股股东、实际控制人的一致行动人：

孟晓君

高淑芳



赵云

周玉清



### 三、保荐人及其保荐代表人声明

本公司已对募集说明书进行了核查，确认本募集说明书内容真实、准确、完整，不存在虚假记载、误导性陈述或重大遗漏，并承担相应的法律责任。

项目协办人签名：

邵阳

邵阳

保荐代表人签名：

崔浩

崔浩

陈新军

陈新军

法定代表人签名：


周杰

周杰




#### 四、保荐机构董事长、总经理声明

本人已认真阅读上海君实生物医药科技股份有限公司募集说明书的全部内容，确认募集说明书不存在虚假记载、误导性陈述或者重大遗漏，并对募集说明书真实性、准确性、完整性、及时性承担相应法律责任。

保荐机构总经理签名：

李 军

保荐机构董事长签名：

周 杰



## 五、发行人律师声明

本所及经办律师已阅读募集说明书，确认募集说明书内容与本所出具的法律意见书不存在矛盾。本所及经办律师对发行人在募集说明书中引用的法律意见书的内容无异议，确认募集说明书不因引用上述内容而出现虚假记载、误导性陈述或重大遗漏，并承担相应的法律责任。



负责人：颜羽



经办律师：傅扬远



张璇



2022年6月19日

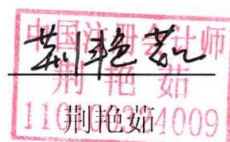
## 六、审计机构声明

本所及签字注册会计师已阅读募集说明书，确认募集说明书内容与本所出具的审计报告等文件不存在矛盾。本所及签字注册会计师对发行人在募集说明书中引用的审计报告等文件的内容无异议，确认募集说明书不因引用上述内容而出现虚假记载、误导性陈述或重大遗漏，并承担相应的法律责任。

会计师事务所负责人：



经办注册会计师：



容诚会计师事务所（特殊普通合伙）



2022年6月19日

## 七、发行人董事会声明

1、除本次发行外，在未来十二个月内，公司董事会将根据公司资本结构、业务发展情况，考虑公司的融资需求以及资本市场发展情况综合确定是否安排其他股权融资计划。

2、根据《国务院办公厅关于进一步加强资本市场中小投资者合法权益保护工作的意见》（国办发[2013]110号）和中国证券监督管理委员会《关于首发及再融资、重大资产重组摊薄即期回报有关事项的指导意见》（证监会公告[2015]31号）的相关要求，公司董事、高级管理人员承诺如下：

（1）不以无偿或以不公平条件向其他单位或者个人输送利益，也不采用其他方式损害公司利益；

（2）对本人的职务消费行为进行约束；

（3）不动用公司资产从事与其履行职责无关的投资、消费活动；

（4）由董事会或薪酬与考核委员会制定的薪酬制度与公司填补回报措施的执行情况相挂钩；

（5）若公司后续推出股权激励政策，承诺拟公布的公司股权激励的行权条件与公司填补回报措施的执行情况相挂钩；

（6）自本承诺出具日至本次发行实施完毕前，若中国证监会作出关于填补回报措施及其承诺的其他新的监管规定的，且上述承诺不能满足中国证监会该等规定时，本人承诺届时将按照中国证监会的最新规定出具补充承诺；

（7）切实履行公司制定的有关填补回报措施以及对此作出的任何有关填补回报措施的承诺，若本人违反该等承诺并给公司或者投资者造成损失的，本人愿意依法承担对公司或者投资者的补偿责任。



作为填补回报措施相关责任主体之一，本人若违反上述承诺或拒不履行上述承诺，本人同意中国证监会和上海证券交易所等证券监管机构按照其制定或发布的有关规定、规则，对本人作出相关处罚或采取相关监管措施。

上海君实生物医药科技股份有限公司



2022年6月19日

(本页无正文, 为《上海君实生物医药科技股份有限公司 2022 年度向特定对象发行 A 股股票募集说明书》之签署页)

上海君实生物医药科技股份有限公司  
2022年6月19日

