

中国国际金融股份有限公司

关于苏州泽璟生物制药股份有限公司

首次公开发行股票部分募投项目子项目变更、金额调整及新增子项目的核查意见

中国国际金融股份有限公司（以下简称“中金公司”或“保荐机构”）作为苏州泽璟生物制药股份有限公司（以下简称“泽璟制药”或“公司”）的保荐机构和持续督导机构，根据《证券发行上市保荐业务管理办法》《上市公司监管指引第2号——上市公司募集资金管理和使用的监管要求（2022年修订）》《上海证券交易所科创板股票上市规则》《上海证券交易所科创板上市公司自律监管指引第1号——规范运作》等有关法律、行政法规、部门规章及业务规则的要求，对泽璟制药首次公开发行股票部分募投项目子项目变更、金额调整及新增子项目的相关事项进行了核查，具体情况如下：

一、募集资金基本情况

根据中国证券监督管理委员会2019年12月31日作出的《关于同意苏州泽璟生物制药股份有限公司首次公开发行股票注册的批复》（证监许可[2019]2998号），公司向社会公开发行人民币普通股60,000,000股，每股发行价格为33.76元（人民币，下同），募集资金总额为202,560.00万元，扣除承销及保荐费用、发行登记费以及累计发生的其他相关发行费用（共计11,737.92万元，不含税）后，募集资金净额为190,822.08万元，上述资金已全部到位。信永中和会计师事务所（特殊普通合伙）对公司本次公开发行新股的资金到位情况进行了审验，并于2020年1月20日出具了XYZH/2020CDA50001号《验资报告》。为规范公司募集资金管理和使用，保护投资者权益，公司设立了相关募集资金专项账户。募集资金到账后，已全部存放于经公司董事会批准开设的募集资金专项账户内，公司已与保荐机构、存放募集资金的商业银行签署了募集资金三方监管协议。详细情况请参见公司已于2020年1月22日披露于上海证券交易所网站（www.sse.com.cn）的《苏州泽璟生物制药股份有限公司首次公开发行股票科创板上市公告书》。

二、募集资金使用情况

截至 2023 年 11 月 30 日，公司首次公开发行股票募集资金使用情况如下：

单位：人民币万元

序号	项目名称	总投资额	实际募集资金拟投入金额	累计已投入募集资金金额
1	新药研发项目	145,930.00	145,930.00	137,275.63
2	新药研发生产中心二期工程建设 项目	42,458.00	42,458.00	12,849.90
3	营运及发展储备资金	50,000.00	2,434.08	2,457.57
合计		238,388.00	190,822.08	152,583.10

注：1、新药研发项目资金累计已投入募集资金包括使用该项目募集资金利息收入及理财收益，截至 2023 年 11 月 30 日，新药研发项目募集资金余额 18,116.20 万元。

2、营运及发展储备资金累计投入 2,457.57 万元，较拟投入金额 2,434.08 万元超出 23.49 万元，系使用该项目募集资金利息收入及理财收益。

三、本次部分募投项目子项目变更、金额调整及新增子项目的情况

（一）基本情况

本次对募集资金投资项目的变更、金额调整主要涉及“新药研发项目”中的部分子项目，具体情况为：

1、减少“ZG5266原发性胆汁淤积性肝炎/肝硬化适应症临床前研究、临床研究及药学研究”、“ZG5266非酒精性脂肪性肝炎适应症临床前研究及临床研究”、“ZG5266原发性胆汁淤积性肝炎/肝硬化适应症美国临床试验”三个子项目投资金额，节余募集资金全部调整至新增的子项目中；

2、新增“ZG2001用于治疗KRAS突变晚期实体肿瘤的临床前研究及II期临床试验”、“ZG0895用于治疗复发性或转移性晚期实体肿瘤的II期临床试验”和“ZGGS18用于治疗局部晚期或转移性实体瘤的II期临床试验”三个子项目，所需资金来源于投资金额调减的子项目。

本次变更、金额调整及新增子项目前后的比较情况如下：

单位：人民币万元

项目名称	调整前募集资金拟投资金额	调整后募集资金拟投资金额	增减金额
ZG5266 原发性胆汁淤积性肝炎/肝硬化适应症临床前研究、临床研究及药学研究	21,100.68	3,102.98	-17,997.70
ZG5266 非酒精性脂肪性肝炎适应症临床前研究及临床研究			
ZG5266 原发性胆汁淤积性肝炎/肝硬化适应症美国临床试验			
ZG2001 用于治疗 KRAS 突变晚期实体肿瘤的临床前研究及 II 期临床试验	-	5,997.70	5,997.70
ZG0895 用于治疗复发性或转移性晚期实体肿瘤的 II 期临床试验	-	5,000.00	5,000.00
ZGGS18 用于治疗局部晚期或转移性实体肿瘤的 II 期临床试验	-	7,000.00	7,000.00

（二）本次部分募投项目子项目变更、金额调整及新增子项目的具体原因

1、减少“新药研发项目”部分子项目投资金额的原因

公司首次公开发行募投项目中“ZG5266及ZG0588研发项目”下的“ZG5266原发性胆汁淤积性肝炎/肝硬化适应症临床前研究、临床研究及药学研究”、“ZG5266非酒精性脂肪性肝炎适应症临床前研究及临床研究”、“ZG5266原发性胆汁淤积性肝炎/肝硬化适应症美国临床试验”等3个项目原计划投资金额合计为21,100.68万元，截至2023年11月30日已投资金额为3,102.98万元。

（1）减少“ZG5266原发性胆汁淤积性肝炎/肝硬化适应症临床前研究、临床研究及药学研究”项目投资金额的原因

针对原发性胆汁性胆管炎(PBC)的治疗,截至目前,国家药品监督管理局(NMPA)只批准了熊去氧胆酸,并有超过80个熊去氧胆酸药物在国内被批准上市。美国Intercept制药公司研发的奥贝胆酸是第一个获批上市用于PBC治疗的法尼醇X受体(FXR)激动剂,但其用于治疗非酒精性脂肪性肝病(NASH)适应症的上市申请于2023年6月被美国食品药品监督管理局(FDA)拒绝,随后美国Intercept制药公司决定停止其NASH适应症的开发。ZG5266是一种FXR激动剂,是奥贝胆酸改盐和改晶型获得的2.1类新药。除奥贝胆酸外,全球已有多个FXR激动剂处于临床研究中。根据公开可获得信息,FXR激动剂在临床中可能出现一些安全性问题,包括严重瘙痒、药物性肝损伤等风险。ZG5266作

为新的FXR激动剂，虽然临床前药效学研究显示对肝纤维化具有良好治疗效果，以及在健康受试者中的剂量递增研究最高剂量组中未观察到剂量限制性毒性，但是考虑到奥贝胆酸潜在的严重瘙痒等安全性问题，以及PBC人群较小的问题，公司拟暂停“ZG5266原发性胆汁淤积性肝炎/肝硬化适应症临床前研究、临床研究及药学研究”项目。

(2) 减少“ZG5266非酒精性脂肪性肝炎适应症临床前研究及临床研究”项目投资金额的原因

依据2018年中国医师协会脂肪性肝病专家委员会颁布的《2018年非酒精性脂肪性肝病（NAFLD/NASH）诊疗及防治指南》，对于非酒精性脂肪性肝炎（NASH），目前尚没有有效的治疗药物。改善生活方式、减少体脂量和腰围是预防和治疗NAFLD/NASH及其并发症最为重要的治疗措施。美国Intercept制药公司研发的FXR激动剂奥贝胆酸是全球第一个进入III期临床的NASH药物，其用于治疗非酒精性脂肪性肝病适应症的上市申请已被FDA拒绝，美国Intercept制药公司随后决定停止其NASH适应症的开发。除奥贝胆酸外，全球已有数个FXR激动剂处于临床研究中。根据公开可获得信息，奥贝胆酸在治疗NASH的III期临床研究中疗效数据不够突出，另外在临床中可能出现一些安全性问题，包括严重瘙痒等风险。ZG5266也是一种FXR激动剂，是奥贝胆酸改盐和改晶型获得的2.1类新药。虽然ZG5266临床前药效学研究显示对非酒精性脂肪性肝炎具有良好治疗效果，以及在健康受试者中的剂量递增研究的最高剂量组中未观察到剂量限制性毒性，但是考虑到NASH治疗药物需要大样本临床研究、用于终点指标判断的肝穿刺样本在国内不易获得、临床开发周期长等特点，以及奥贝胆酸类药物在治疗NASH中的临床获益不够突出和潜在的安全性问题，公司拟暂停“ZG5266非酒精性脂肪性肝炎适应症临床前研究及临床研究”项目。

(3) 减少“ZG5266原发性胆汁淤积性肝炎/肝硬化适应症美国临床试验”项目投资金额的原因

针对原发性胆汁性胆管炎（PBC）的治疗，FDA批准了熊去氧胆酸（UDCA）和奥贝胆酸，且奥贝胆酸被美国FDA批准联合熊去氧胆酸用于UDCA单药治疗应答不佳的PBC成人患者，或单药用于无法耐受UDCA的PBC成人患者。美国Intercept制药公司研发的奥贝胆酸是第一个获批上市用于PBC治疗的法尼醇X受体（FXR）激动剂，但其用于治疗非酒精性脂肪性肝病适应症的上市申请于2023年6月被FDA拒绝，随后美国Intercept

制药公司决定停止其NASH适应症的开发。ZG5266是一种FXR激动剂，是奥贝胆酸改盐和改晶型获得的2.1类新药。除奥贝胆酸外，全球已有数个FXR激动剂处于临床研究中。根据公开可获得信息，FXR激动剂在临床中可能出现一些安全性问题，包括严重瘙痒、药物性肝损伤等风险。ZG5266作为新的FXR激动剂，虽然临床前药效学研究显示对肝纤维化具有良好治疗效果，以及在健康受试者中的剂量递增研究的最高剂量组中未观察到剂量限制性毒性，但是考虑到奥贝胆酸潜在的安全性问题，以及PBC人群较小和在美国市场产品面临的竞争问题，公司拟暂停“ZG5266原发性胆汁淤积性肝炎/肝硬化适应症美国临床试验”项目。

2、新增“ZG2001用于治疗KRAS突变晚期实体肿瘤的临床前研究及II期临床试验”子项目的原因

KRAS突变常见于非小细胞肺癌、结直肠癌和胰腺癌等。虽然KRAS突变在人类癌症中的作用已经为人所知几十年，但针对KRAS突变的抗癌疗法研发一直进展缓慢。虽然最近几年针对KRAS G12C抑制剂研究的进展较快，FDA已批准两款KRAS G12C抑制剂上市，用于治疗携带KRAS G12C突变的非小细胞肺癌，但目前这两款药物尚未在中国获批。同时G12C突变在KRAS突变中仅占12%，非G12C突变，包括G12D、G12V等KRAS突变患者依旧没有小分子靶向特效药，而作用于SOS1的小分子化合物属于泛KRAS突变抑制剂，将为KRAS突变患者提供可行的靶向治疗方案。目前，全球还没有一款上市的SOS1抑制剂类药物，ZG2001的研究开发处于国际前列。

ZG2001是公司开发的1类新型口服泛KRAS突变抑制剂，可以阻断多种KRAS突变体的活性，主要适应症是用于治疗KRAS突变的肿瘤。ZG2001特异性地与SOS1的催化区域结合，阻止它与失活状态KRAS的相互作用并同时阻断SOS1驱动的反馈，减少KRAS激活状态的形成，发挥抗肿瘤作用。ZG2001在临床前体内外实验中展现出显著的抗肿瘤作用，因此可以探索ZG2001作为一个全新的治疗KRAS突变肿瘤药物的临床安全性和有效性。

目前ZG2001已获得NMPA和FDA批准开展临床试验，国内已有一项I期临床试验（试验编号：ZG2001-001）正在进行中。公司计划2024年开展两项ZG2001单药或联合其它小分子或大分子药物治疗局部晚期或转移性KRAS突变的实体瘤的II期扩展临床试验，预计这些II期临床研究将各招募50例左右的受试者，以支持后续III期临床的开展，同时

需要开展更多的临床前研究及药学研究等。因此，公司拟增加该项目作为募投项目，并拟使用募集资金投入5,997.70万元，加快ZG2001的开发进程。

3、新增“ZG0895用于治疗复发性或转移性晚期实体肿瘤的II期临床试验”子项目的原因

先天性免疫是人体识别和防御外来和内在病原的第一道防线，可激活具有免疫抑制的肿瘤，在无免疫应答的“冷”肿瘤（“cold” tumor）转变为有免疫应答的“热”肿瘤（“hot” tumor）的过程中发挥关键作用。针对先天性免疫的药物有可能产生更迅速和更广泛的抗肿瘤效果，此外，先天性免疫和获得性免疫在人体免疫防御具有互补性，针对先天性免疫和获得性免疫的药物联合应用有望产生更好的协同抗肿瘤效应。Toll样受体家族（Toll-like receptors, TLRs）在先天性免疫和获得性免疫中都发挥了关键作用，其主要功能是激活先天性免疫反应，同时也可促进获得性免疫反应。其中，Toll样受体8（Toll-like receptors 8, TLR8）在人体内主要表达在不同亚型的免疫细胞中：单核细胞、巨噬细胞以及中性粒细胞等髓系细胞内。TLR8可以逆转调节性T细胞（Treg）和骨髓来源的抑制性细胞（MDSCs）的免疫抑制功能，从而激活免疫应答，发挥强效的抗肿瘤作用。此外，激活TLR8还可以增强抗体依赖性细胞介导的细胞毒性（Antibody-dependent cell-mediated cytotoxicity, ADCC），从而可以和肿瘤免疫治疗抗体药物联合发挥更好的抗肿瘤治疗效果。

ZG0895是公司开发的具有自主知识产权、新型高活性和高选择性的1类小分子TLR8激动剂新药，ZG0895在临床前体内外实验中展现出显著的抗肿瘤作用，因此可以探索ZG0895作为一个全新的治疗实体肿瘤药物的临床安全性和有效性。

目前ZG0895已获得NMPA和FDA批准开展临床试验，国内已有一项I期临床试验（试验编号：ZG0895-001）正在进行中。公司计划2024年开展至少两项ZG0895单药或联合PD-1单抗或标准化疗治疗复发性或转移性晚期实体瘤的II期扩展临床试验，预计这些II期临床研究将各招募50例左右的受试者，以支持后续III期临床的开展。因此，公司拟增加该项目作为募投项目，并拟使用募集资金投入5,000.00万元，加快ZG0895的临床开发进程。

4、新增“ZGGS18用于治疗局部晚期或转移性实体瘤的II期临床试验”子项目的原因

血管生成在肿瘤的发展、转移过程中起到重要的作用，大量人类肿瘤类型的活组织切片已显示出血管内皮生长因子（vascular endothelial growth factor, VEGF）表达增强。VEGF 也可影响免疫系统，是一种强大的树突状细胞成熟抑制剂。阻断 VEGF 信号通路可以减少肿瘤血管形成，抑制肿瘤的生长，使肿瘤血管正常化，改善血管通透性，增加肿瘤组织药物浓度，发挥抗肿瘤作用。VEGF 抑制剂单药、联合化疗或联合免疫疗法已被广泛应用于抗肿瘤药物，包括晚期结直肠癌、宫颈癌、非小细胞肺癌和肝癌等。TGF- β 是一种多功能细胞因子，调控细胞生长、分化、凋亡、胚胎发育、免疫应答等多种生理过程。在肿瘤发生的晚期，TGF- β 主要通过促进上皮细胞向间充质转化、刺激血管生成和诱导免疫抑制，从而为肿瘤的侵袭和转移创造了更适宜的环境。TGF- β 信号通路在癌症免疫逃逸和抵抗免疫检查点抑制剂治疗中起着举足轻重的作用。因此，同时抑制 TGF- β 信号通路和免疫检查点通路可能是提高免疫疗法的有效策略。目前，TGF- β 的抑制剂单药或结合其他的抗癌药物包括免疫抑制剂，已经被用于抗肿瘤药物的开发，目前正在进行临床试验中。因此，VEGF 和 TGF- β 的双功能抗体有望增强药物对肿瘤的杀伤作用，以及通过改善肿瘤微环境从而进一步增强肿瘤免疫治疗药物的疗效。目前全球已经成功开发多款肿瘤免疫治疗药物和抗 VEGF 类药物的联合治疗药物，用于晚期肝细胞癌等治疗。

ZGGS18 是一种重组人源化抗 VEGF/TGF- β 的双功能抗体融合蛋白，由 VEGF 的单克隆抗体与经过工程化优化的转化生长因子- β 受体 II 的细胞外结构域（TGF- β RII ECD）融合而成，可以特异性地结合 VEGF 和“捕获”TGF- β 异构体，起到抑制肿瘤新生血管形成和降低肿瘤转移发生等协同抑制肿瘤生长的作用。另外，ZGGS18 也可以改善和调节肿瘤微环境，从而可以和抗 PD-1/PD-L1 抗体等肿瘤免疫治疗药物联合，增强肿瘤杀伤作用。

目前ZGGS18已获得NMPA和FDA批准开展临床试验，国内已有一项I期临床试验（试验编号：ZGGS18-001）正在进行中。公司计划2024年开展多项ZGGS18联合PD-1单抗或标准化疗治疗局部晚期或转移性实体瘤的II期扩展临床试验，预计这些II期临床研究将各招募30-50例的受试者，以支持后续III期临床的开展。因此，公司拟增加该项目作为募投项目，并拟使用募集资金投入7,000.00万元，加快ZGGS18的临床开发进程。

（三）本次部分募投项目子项目变更、金额调整及新增子项目的可行性分析

1、公司创新药研发能力可以保障项目后续实施

公司拥有的精准小分子药物研发及产业化平台、复杂重组蛋白新药研发及产业化平台两个自主研发平台覆盖了药物发现、药物CMC研究、临床前评价、临床试验和注册的过程。公司进入临床阶段的在研药物，均来自于自主研发平台的开发，确保了可持续的创新能力和完整的创新药研发能力，可以保障项目后续实施。公司形成了丰富的技术储备，具备创新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。

2、优秀的研发团队可以为新药研发提供技术保障

公司的核心研发管理团队具备优秀的创新能力、丰富的新药项目管理经验，领导或参与了多个国内外新药的研发和上市。公司注重引进国内和国外优秀的研发人才，组建了具备扎实的专业素养和丰富的新药开发经验的专业团队。丰富的人才储备将为公司创新药研发提供良好的保障。

(四) 本次部分募投项目子项目变更、金额调整及新增子项目对公司的影响及风险提示

公司本次对“新药研发项目”部分子项目进行变更，是基于当前市场情况、公司最新制定的研发方案以及研发进展的客观情况进行的调整，有利于公司提高整体研发效率和资金使用效率，优化研发项目之间的资源配置，加快推进研发项目进度，符合公司及全体股东的利益。

同时，公司也将在新药研发中面临如下风险：

1、公司在研药品临床试验进度及结果可能不如预期的风险

临床试验的完成进度部分取决于以下因素：（1）公司能否招募足够数量的患者；（2）公司能否与足够数量的临床试验机构合作；（3）临床试验能否顺利通过临床试验机构内部批准或遗传办审批；（4）药物疗效是否可以到预期。公司临床试验在招募患者和确定临床试验机构时可能因患者人群的人数、性质、试验计划界定患者的资格标准、竞争对手同时进行类似临床试验等因素而遇到困难，从而阻碍临床试验的如期完成，对推进在研药品的开发造成不利影响。同时，良好的临床前研究及初期临床试验结果未必预示后期临床试验的成功，临床试验的中期结果也不必然预示最终结果。如公司在研药品的临床试验结果不及预期，将对公司业务造成不利影响。

2、募集资金投资项目实施风险

募投项目的可行性分析是基于当前市场环境、行业政策、行业发展趋势等因素作出的，在本次募投项目实施过程中，公司同时面临着市场需求变化、相关政策变化、技术更新等诸多不确定性因素，可能导致项目延期或无法实施，或者导致投资项目不能产生预期收益。同时，募集资金投资项目的实施对公司的组织和管理水平提出了较高要求，公司的资产、业务规模可能进一步扩大，研发、生产和管理团队可能相应增加，公司在人力资源、财务等方面的管理能力需要不断提高，任何环节的疏漏或者执行不力，可能会对募集资金投资项目的按期实施及正常运转造成不利影响。

四、履行的决策程序

公司于2024年2月6日召开第二届董事会第十二次会议、第二届监事会第十一次会议，审议通过了《关于首次公开发行股票部分募投项目子项目变更、金额调整及新增子项目的议案》，同意公司首次公开发行股票部分募投项目子项目变更、金额调整及新增子项目的事项。本次首次公开发行股票部分募投项目子项目变更、金额调整及新增子项目的事项尚需提交股东大会审议。

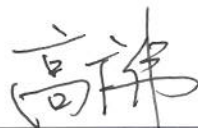
五、保荐机构核查意见

泽璟制药首次公开发行股票部分募投项目子项目变更、金额调整及新增子项目的事项已经公司董事会审议通过，监事会发表了同意意见，履行了必要的程序，符合相关法律法规的规定要求。本次首次公开发行股票部分募投项目子项目变更、金额调整及新增子项目的事项尚需提交公司股东大会审议。保荐机构对公司本次首次公开发行股票部分募投项目子项目变更、金额调整及新增子项目的事项无异议。

（以下无正文）

（本页无正文，为《中国国际金融股份有限公司关于苏州泽璟生物制药股份有限公司首次公开发行股票部分募投项目子项目变更、金额调整及新增子项目的核查意见》之签署页）

保荐代表人：



高广伟



赵冀

