

股票代码：605116

股票简称：奥锐特



关于奥锐特药业股份有限公司  
向不特定对象发行可转换公司债券  
申请文件的第二轮审核问询函回复报告

保荐机构（主承销商）



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

二〇二四年五月

上海证券交易所：

贵所于 2023 年 11 月 5 日出具的《关于奥锐特药业股份有限公司向不特定对象发行可转换公司债券申请文件的第二轮审核问询函》(上证上审(再融资)(2023)709 号) (下称“审核问询函”) 已收悉。奥锐特药业股份有限公司 (下称“奥锐特”、“发行人”或“公司”) 与海通证券股份有限公司 (下称“保荐机构”) 本着勤勉尽责、诚实守信的原则, 就审核问询函所提问题逐条进行了认真讨论、核查和落实, 现回复如下, 请予审核。

如无特别说明, 本回复中的简称与募集说明书中简称具有相同含义。

本审核问询函回复中的字体格式说明如下：

| 格式       | 说明                        |
|----------|---------------------------|
| 黑体 (不加粗) | 审核问询函所列问题                 |
| 宋体 (不加粗) | 对审核问询函所列问题的回复, 或对募集说明书的引用 |
| 楷体 (加粗)  | 对募集说明书等申请文件补充披露或修订的内容     |

在本审核问询函回复中, 若合计数与各分项数值相加之和或相乘在尾数上存在差异, 均为四舍五入所致。

## 问题 1 关于募投项目

根据申报材料，年产 300KG 司美格鲁肽及配套设施建设项目（一期）产品技术难点为合成生物学技术。年产 3 亿雌二醇/雌二醇地屈孕酮复合包装片生产线建设项目（一期）是发行人在地屈孕酮原料药基础上向下游制剂的延伸。

请发行人说明，（1）请进一步准确披露募投项目的信息；（2）发行人本次募集资金是否投向主业，发行人是否充分具有实施募投项目的技术和人力资源等条件；（3）结合市场竞争格局、未来产能消化措施等，进一步说明本次募投项目新增产能的合理性及未来是否存在产能消化风险。

请保荐机构进行核查并发表明确意见。

### 【回复】

#### 一、请进一步准确披露募投项目的信息

因原募投项目名称“年产 300KG 司美格鲁肽和 20 吨帕罗韦德原料药生产线及配套设施建设项目（一期）”、“年产 3 亿雌二醇/雌二醇地屈孕酮复合包装片和 3 亿多替拉韦钠片生产线建设项目（一期）”的项目名称中包含了部分不属于公司本次拟向不特定对象发行可转换公司债券募集资金投资的子项目。因此为准确表述与本次向不特定对象发行可转换公司债券相关的募投项目名称，2023 年 11 月 9 日，公司第三届董事会第四次会议和第三届监事会第四次会议审议通过了《关于公司向不特定对象发行可转换公司债券方案的募投项目名称变更的议案》，对年产 300KG 司美格鲁肽和 20 吨帕罗韦德原料药生产线及配套设施建设项目（一期）、年产 3 亿雌二醇/雌二醇地屈孕酮复合包装片和 3 亿多替拉韦钠片生产线建设项目（一期）的项目名称中非本次募投项目的内容进行了删减，删减的内容均不属于本次募投项目的内容，具体如下：

| 原名称  | 删减后名称                         |
|--|-------------------------------|
| 年产 300KG 司美格鲁肽和 20 吨帕罗韦德原料药生产线及配套设施建设项目（一期）  | 年产 300KG 司美格鲁肽原料药生产线及配套设施建设项目 |
| 年产 3 亿雌二醇/雌二醇地屈孕酮复合包装片和 3 亿多替拉韦钠片生产线建设项目（一期） | 年产 3 亿雌二醇/雌二醇地屈孕酮复合包装片生产线建设项目 |

公司已在募集说明书中对上述项目名称进行修订。本次修订仅为更加准确的

披露募投项目信息而对项目名称进行的修订，不涉及募投项目投资金额、募投项目审批手续、实施主体、实施方式、经济效益评价的修改。

**二、发行人本次募集资金是否投向主业，发行人是否充分具有实施募投项目的技术和人力资源等条件；**

**1、发行人本次募集资金投向主业**

报告期内，公司主要从事特色原料药、医药中间体和制剂的研发、生产和销售，致力于打造一流的小分子药物、多肽药物、寡核苷酸药物的研发和生产平台。2023年6月，公司取得制剂类药物地屈孕酮片的药品注册证书，**2023年实现销售收入8,985.00万元。**

**(1) 年产300KG司美格鲁肽原料药生产线及配套设施建设项目**

年产300KG司美格鲁肽原料药生产线及配套设施建设项目产品为多肽类原料药司美格鲁肽，属于公司主营业务范围内的的特色原料药范畴。司美格鲁肽制剂主要用于糖尿病、肥胖症的治疗，与公司现有的心血管类产品同属于慢性病治疗药物。

该项目实施是公司掌握的生物发酵技术、合成生物学技术的具体应用。司美格鲁肽生产过程中需使用生物发酵技术、合成生物学相关技术，而生物发酵技术在公司现有产品星孢菌素、尼麦角林、地塞米松、倍他米松等产品中得到广泛应用，技术工艺成熟，合成生物学相关技术已在公司现有产品醋酸四烯物、维贝格隆和瑞吉西洋等产品研发和生产阶段之中大量运用。

**(2) 年产3亿雌二醇/雌二醇地屈孕酮复合包装片生产线建设项目**

年产3亿雌二醇/雌二醇地屈孕酮复合包装片生产线建设项目产品为雌二醇/雌二醇地屈孕酮复合包装片，与公司2023年6月获批的地屈孕酮片同属于女性健康类制剂产品，均为公司从地屈孕酮原料药向下游制剂的发展延伸产品。

由于原料药地屈孕酮合成难度较大，除发行人外，目前国内仅有原研厂家雅培的地屈孕酮制剂产品上市。公司实现地屈孕酮原料药的规模化生产销售后，顺应“原料药+制剂”一体化的行业发展趋势，抓住市场机遇，积极推动向下游制剂的发展延伸，并于2023年6月取得国内首个地屈孕酮片仿制药的药品注册证书，

于 2023 年 8 月开始量产销售，**2023 年实现销售收入 8,985.00 万元**。本项目实施是公司在地屈孕酮原料药的基础上进一步向下游制剂的发展延伸，扩产地屈孕酮制剂产品品类，提升公司的盈利能力。

公司具备从地屈孕酮原料药向下游制剂发展延伸的成功经验，熟悉该类制剂产品的研发、药品注册流程，掌握了该类制剂产品生产所需的微粉化、湿法混合制粒技术，本项目实施是公司现有经验技术的产业化应用。

综上，本次募投项目均围绕主营业务开展，是公司掌握的相关技术的具体应用，有利于提升公司主业质量和盈利能力，募投项目产品符合投向主业的要求，

## **2、发行人具有实施募投项目的技术和人力资源等条件**

### **(1) 技术条件**

#### **①年产 300KG 司美格鲁肽原料药生产线及配套设施建设项目**

司美格鲁肽为多肽类原料药，是重组大肠杆菌经菌种培养、大规模发酵培养、发酵后处理等制得融合蛋白前体，融合蛋白前体经酶切制得目标蛋白，目标蛋白再经化学修饰、纯化、冻干等步骤制得。司美格鲁肽生产过程中需使用生物发酵技术、合成生物学相关技术，而生物发酵技术在公司现有产品星孢菌素、尼麦角林、地塞米松、倍他米松等产品中得到广泛应用，技术工艺成熟，且发酵部分采用的原材料也均为大规模液体深层发酵常用的原材料。司美格鲁肽的生产过程中需使用的合成生物学技术为司美格鲁肽生产的技术难点，公司已掌握该生产技术。公司已建成分子生物学、基因重组发酵、分离纯化、质量分析检测、中试生产测试等多个功能实验室，合成生物学相关技术已在公司现有产品醋酸四烯物、维贝格隆和瑞吉西洋等产品研发和生产阶段之中大量运用。因此，公司已经成功突破技术难点，为司美格鲁肽产业化奠定基础。截至本审核问询函回复签署日，公司已完成司美格鲁肽的中试，已递交司美格鲁肽美国 DMF 注册，并已获得司美格鲁肽工艺相关发明专利 4 项，在申请的发明专利 2 项，公司充分具有年产 300KG 司美格鲁肽原料药生产线及配套设施建设项目的技术条件。

#### **②年产 3 亿雌二醇/雌二醇地屈孕酮复合包装片生产线建设项目**

公司具备从地屈孕酮原料药向下游地屈孕酮制剂的发展延伸经验，掌握了制

剂生产过程中需使用的流化床干燥技术、高速压片技术、高速制粒技术、包衣技术等。同时，针对雌二醇/雌二醇地屈孕酮复合包装片的技术难点，公司制定了相应的技术方案，具体如下：

| 序号 | 技术难点                          | 公司技术方案   |
|----|-------------------------------|--|
| 1  | 雌二醇、地屈孕酮为难溶性药物，需提高药物的溶解性      | 公司掌握了微粉化技术，该技术通过控制原料药的粒径范围，提高溶解性。  |
| 2  | 原料药的含量较低，原料药的均匀分布难度较大         | 公司掌握了湿法混合制粒技术，该技术可以兼顾混合及制粒功能，可将流动性差、含量极低的药物充分的混合均匀，从而保证最终产品的含量均匀度符合法规要求。 |
| 3  | 产品包装上需将两种不同的片剂包装在一块泡罩中，包装难度较大 | 公司掌握了复合包装技术，该技术可将两种及以上不同的片剂包装在一块泡罩中。                                     |

公司技术方案已经成功突破技术难点，为产业化奠定基础。同时，考虑到仿制药制剂产品注册前需开展生物等效性试验，为加快研发进度，2021年12月，公司与浙江和泽医药科技股份有限公司签署了雌二醇/雌二醇地屈孕酮复合包装片的合作开发合同，浙江和泽医药科技股份有限公司协助公司进行稳定性研究、生物等效性的试验研究。合作研发是自主研发的有益补充，有利于加快公司制剂产品的研发上市进度。

## (2) 人力资源条件

通过多年发展，公司已建立起一支专业、稳定的科研、管理、销售、生产队伍，具有丰富的药物研发、生产、销售经验。截至2023年12月31日，公司共拥有1,521名在职员工，其中649名获得本科以上学历。在专业构成方面，公司拥有技术人员452名，生产人员776名、销售人员100名，为本次募投项目的实施提供了人才保障。公司为本次募投项目产品组建了研发队伍，截至2023年12月31日，公司与司美格鲁肽原料药研发相关人员15人，与雌二醇/雌二醇地屈孕酮复合包装片研发相关人员6人。

针对募投项目的具体项目特点，公司配备了经验丰富的管理、技术人员负责项目的规划和实施：

### ①年产300KG司美格鲁肽原料药生产线及配套设施建设项目

王国平先生：公司董事、副总经理，博士研究生学历，曾就职于上海医药工

业研究院、上海现代制药股份有限公司，从事制药工艺和药物研究工作近 30 年。曾先后负责三十多项课题研究开发以及产业化，有十多项课题得到国家和上海市的资助，近年来已申请中国发明专利 50 多项，PCT 专利 2 项，在国内外期刊发表论文 10 余篇，参与编写专著 1 部。王国平博士作为本项目总负责人，全面负责本项目的研发、药品注册和商业化生产管理工作。

梅保良先生，硕士研究生学历，曾就职于恒瑞医药，有丰富的研发及生产管理经验，具备蛋白/多肽药物从研发、药品注册申报、上市销售的完整经历，负责本项目的生产线建设及后续生产管理。

#### ②年产 3 亿雌二醇/雌二醇地屈孕酮复合包装片生产线建设项目

袁菊勇先生，硕士研究生学历，具有 10 年以上制剂研发工作经验，擅长处方工艺开发以及制剂工艺难点解决，已完成多个药品研发、申报、注册，熟悉制剂研发、工业化流程，负责本项目的研发工作。

茅祝青先生，毕业于中国药科大学，具备十余年制剂生产管理经验，曾负责公司 GMP 车间建设，负责本项目生产线建设及生产管理工作。

上述人员具有丰富的研发、生产线建设、运营管理经验，为本次募投项目的实施提供了充足的人才保障。同时，本次募投项目将根据项目建设的实际需要，从已有骨干人员团队中专门组建团队及经营生产队伍，负责项目的规划、立项、设计、组织和实施，结合社会招聘对项目欠缺岗位进行合理补充。

综上，公司已充分具备实施本次募投项目的技术和人力资源条件。

**三、结合市场竞争格局、未来产能消化措施等，进一步说明本次募投项目新增产能的合理性及未来是否存在产能消化风险。**

#### **1、年产 300KG 司美格鲁肽原料药生产线及配套设施建设项目新增产能的合理性及未来是否存在产能消化风险**

多肽药物是多肽在医药领域的具体应用，主要聚焦在代谢性疾病和肿瘤领域，并广泛延伸到人体各组织、系统的疾病治疗方向，以及抗病毒和抗菌、过敏免疫和急性重症治疗方向。虽然多肽作为药物的开发史较短，但基于其独特的优势，目前发展十分迅速，已成为相关疾病领域药物的新增长点。2022 年，全球医药

市场多肽类药物规模达 753.90 亿美元。2021 至 2025 年，全球医药市场多肽类药物规模预计将以 13.00% 的年复合增长率增长，2025 年多肽类药物市场预计达到 1,100 亿美元的规模。司美格鲁肽为目前获得最广泛认可与应用的多肽类药物之一。本项目将建设司美格鲁肽 300KG/年的产能，促进公司从小分子药物向多肽类药物的拓展。

司美格鲁肽为诺和诺德研发的一种 GLP-1 受体激动剂，是作用于  $\beta$  细胞增强胰岛素分泌、作用于  $\alpha$  细胞抑制胰高血糖素分泌的抗糖尿病药物，同时可用于肥胖症的治疗。

#### （1）司美格鲁肽原料药的市场空间

在抗糖尿病药物适应症方面，司美格鲁肽注射液及口服制剂分别于 2017 年 12 月、2019 年 2 月被 FDA 批准使用，2021 年 4 月，司美格鲁肽注射液在国内批准上市（中文商品名：诺和泰）。国际糖尿病联盟（IDF）报告，2021 年全球约 5.37 亿成年人患有糖尿病，预计到 2030 年该数字将上升到 6.43 亿，到 2045 年将上升到 7.83 亿，糖尿病患者的数量呈现较快增长趋势。司美格鲁肽与胰岛素联合作用，可有效降低血糖，同时不增加低血糖发生风险，且能降低体重，具有广阔的市场前景。

在肥胖症治疗方面，FDA 已于 2021 年 6 月批准诺和诺德的司美格鲁肽注射剂适用于肥胖管理，口服司美格鲁肽也已开始临床三期试验。据诺和诺德年报和 IQVIA 数据显示，全球约有 6.5 亿人需要体重管理。司美格鲁肽在肥胖症治疗方面亦具有广阔的市场前景。

在除糖尿病、肥胖症以外的临床研究中，司美格鲁肽在糖尿病合并慢性肾脏病、心血管病、非酒精性脂肪性肝炎、阿尔茨海默症等领域取得积极进展。

根据诺和诺德定期报告，2023 年度全球销售额达 1,458.11 亿丹麦克朗（约为 212.01 亿美元），同比增长 66.26%。

#### （2）司美格鲁肽原料药的市场竞争格局

司美格鲁肽由原研诺和诺德研发，核心专利在中国到期时间为 2026 年。截至本审核问询函回复签署日，司美格鲁肽可大规模量产销售的仅原研厂商诺和诺



德。

由于司美格鲁肽的巨大市场前景，境内众多仿制药生产厂商正积极推动司美格鲁肽的研发、药品注册。根据公开资料，截至本审核问询函回复签署日，递交司美格鲁肽原料药美国 DMF 登记的境内企业情况如下：

| 序号 | 名称                | 递交注册时间       |
|----|-------------------|--------------|
| 1  | 浙江湃肽生物股份有限公司      | 2021.3.18    |
| 2  | 厦门赛诺邦格生物科技股份有限公司  | 2021.4.10    |
| 3  | 北京洲际新泽医药科技有限公司    | 2021.4.22    |
| 4  | 江苏诺特澳赛诺生物制药股份有限公司 | 2021.1.11    |
| 5  | 深圳健元医药科技有限公司      | 2022.4.5     |
| 6  | 北京质肽生物医药科技有限公司    | 2023.1.18    |
| 7  | 苏州天马集团天吉生物制药有限公司  | 2023.3.27    |
| 8  | 深圳翰宇药业股份有限公司      | 2023.6.9     |
| 9  | 杭州中美华东制药有限公司      | 2023.7.19    |
| 10 | 重庆宸安生物制药有限公司      | 2023.8.20    |
| 11 | 发行人               | 2023.9.11    |
| 12 | 中肽生化有限公司          | 2023. 11. 10 |
| 13 | 武汉摩尔生物科技有限公司      | 2023. 11. 10 |
| 14 | 哈尔滨吉象隆生物技术有限公司    | 2024. 2. 28  |
| 15 | 惠升生物制药股份有限公司      | 2024. 3. 3   |
| 16 | 福建基诺厚普生物科技有限公司    | 2024. 3. 7   |

浙江湃肽生物股份有限公司曾申报创业板，江苏诺特澳赛诺生物制药股份有限公司为科创板上市公司（证券简称：诺泰生物，证券代码：688076.SH），根据公开资料，浙江湃肽生物股份有限公司 2022 年多肽化妆品原料粉末及原料药/高级医药中间体粉末的产能为 850 千克，诺泰生物建设的多肽原料药产能（利拉鲁肽、司美格鲁肽）为 100 千克。公司本次募投项目建设的司美格鲁肽产能为 300 千克，产能规模具有合理性。

### （3）产能消化措施

公司从事特色原料药及中间体研发生产、销售业务超过 20 年，公司获得了全球知名制药企业的高度认可，与国内外的优质客户建立了长期稳定的合作关系，

销售区域覆盖欧洲、亚洲、南美洲等众多国家或地区。本项目产品司美格鲁肽原料药的销售渠道、目标客户与公司现有原料药产品的销售渠道、目标客户高度重合。公司将积极向现有客户进行推广销售，并推进与下游制剂客户在研发阶段开展合作，为后续销量提升、产能消化提供保障。公司已向全球知名药企 Apotex、Cipla、Abbott 等实现研发阶段的产品销售，客户制剂的后续获批上市将带动销量快速增加；同时，公司已收到 Gador、Actover 等新兴市场客户公斤级订单。

#### (4) 项目建设及获得药品资质认证的进展情况

本项目产品为特色原料药，原料药在获准上市销售前，一般需经如下程序：

| 序号 | 阶段        | 研发/工作内容                         |
|----|-----------|---------------------------------|
| 1  | 工艺路线确认及优化 | 文献调研，确认初步工艺路线，并优化各步反应参数及操作      |
| 2  | 小试        | 验证关键原材料、工艺耐用性、分析方法开发等           |
| 3  | 中试        | 放大规模的工艺耐用性考察，分析方法耐用性确认等         |
| 4  | 试生产及工艺验证  | 试生产 1 批样品并进行 3 批工艺验证，在商业化生产线上进行 |
| 5  | 稳定性研究     | 进行影响因素试验、加速试验、长期稳定性试验等          |
| 6  | 申报资料提交    | 根据审核机构的要求整理首次申报资料并提交            |
| 7  | 审核机关审核    | 根据审核机构的反馈情况，提供补充资料              |
| 8  | 取得相关资质认证  | -                               |

截至本审核问询函回复签署日，公司司美格鲁肽原料药已完成中试，生产厂房已建设完成，计划于 2024 年上半年完成生产线建设、试生产和工艺验证。

公司计划未来司美格鲁肽原料药主要出口至境外，根据进口国法律法规，需办理美国 DMF 登记等。以欧盟美国 DMF 登记证书的办理为例，需要经过注册资料整理申报阶段、注册资料递交以及缴费阶段、注册资料评审阶段、完成评审阶段等注册审批流程。根据公司相关办理经验，美国 DMF 登记证书的注册审批流程预计需要 6 个月至 18 个月的时间。公司预计于 2025 年取得司美格鲁肽原料药相关资质证书。

为加快推进原料药产品的资质获取进程，公司先期利用研发中试车间进行了司美格鲁肽的生产工艺验证，并于 2023 年 9 月提交了美国 DMF 原料药注册文件。待本次募投项目生产线完成试生产和工艺验证后，进行相关变更。

公司具有丰富的特色原料药研发、注册经验，截至 2023 年末，公司 10 个产品取得国内 GMP 证书或通过了国内 GMP 符合性检查、15 个产品提交了国内原料药登记备案、1 个产品取得国内药品注册证书、3 个产品取得了欧盟 GMP 证书、7 个产品取得欧盟 CEP 证书、13 个产品取得了出口欧盟的证明、26 个产品提交了美国 DMF 注册、3 个产品取得了美国 GMP 认证、2 个产品取得印度注册、2 个产品取得了日本医药品适合性调查结果通知书，1 个产品通过了巴西 GMP 认证、3 个产品取得了中国台湾卫生福利部药品许可证。同时，司美格鲁肽原料药已完成中试、在研发中试生产线进行了工艺验证，并已提交美国 DMF 注册申请，后续资质的获取不存在重大不确定性。

综上，司美格鲁肽的市场前景广阔、市场竞争格局良好、公司产能规模合理、市场拓展取得积极进展，司美格鲁肽已完成中试、在研发中试生产线进行了工艺验证，并已提交美国 DMF 注册申请，后续无法获取相关资质认证的风险、新建产能无法消化的风险较小。

## **2、年产 3 亿雌二醇/雌二醇地屈孕酮复合包装片生产线建设项目新增产能的合理性及未来是否存在产能消化风险**

雌二醇/雌二醇地屈孕酮复合包装片同时含有地屈孕酮和雌二醇两种成分，可以使子宫内膜继续增长，促进卵泡发育，同时又有转化内膜的作用。临床上主要用于治疗自然或术后绝经所致的围绝经期综合征。

### **(1) 市场空间**

随着我国经济社会的飞速发展，居民生活水平和自我健康保健意识显著提升，我国人口平均预期寿命逐渐延长，围绝经期女性人群逐渐庞大。根据中国全科医学期刊数据，我国 40~65 岁女性人群围绝经期综合征发生率为 61.0%。

根据药渡数据库数据，2020-2022 年雌二醇/雌二醇地屈孕酮复合包装片国内市场医院用药销售额分别为 3.86 亿元、4.92 亿元、5.26 亿元，最近三年复合增长率为 16.73%；根据米内网数据，2020-2022 年雌二醇/雌二醇地屈孕酮复合包装片在国内城市药店的销售额分别为 3,967 万元、4,291 万元和 6,023 万元，最近三年复合增长率为 23.22%；雌二醇/雌二醇地屈孕酮复合包装片的销售收入呈现较快增长趋势。

## (2) 市场竞争情况

芬吗通是国内目前唯一一款雌二醇/雌二醇地屈孕酮复合包装片产品，由原研药企雅培注册申请进口，国内暂无仿制药上市。公司雌二醇/雌二醇地屈孕酮复合包装片仿制药上市销售后，竞争对手主要为原研药企产品芬吗通，公司产品获批上市后，预计将成为国内首个仿制药品种，市场竞争环境良好。在公司产品获批上市后，相较于原研产品，价格更低，具有较强的市场竞争力。

## (3) 产能消化措施

雌二醇/雌二醇地屈孕酮复合包装片与公司 2023 年 6 月获批制剂产品地屈孕酮片同属于女性健康类制剂产品，二者的销售渠道、终端客户高度重叠，地屈孕酮片的销售、市场推广将为雌二醇/雌二醇地屈孕酮复合包装片的后续上市销售奠定基础。公司 2022 年已开始组建制剂销售团队，建设销售渠道，并取得较好成效。2023 年 8 月开始，公司地屈孕酮片已开始实现规模化销售，**2023 年实现销售收入 8,985.00 万元，截至 2023 年末，公司地屈孕酮片已经在 24 个省市挂网，进院 1,058 家（含社区门诊）。**

## (4) 项目建设及获得药品资质认证的进展情况

根据我国《药品管理法》《药品注册管理办法》的相关规定，仿制药物的研发、上市一般需经以下阶段：

| 序号 | 阶段          | 工作内容   |
|----|-------------|--|
| 1  | 处方确认和工艺优化   | 原研制剂信息调研，逆向工程解析，原辅料相容性研究，处方优选工艺筛选；制剂分析方法开发研究，API 理化性质研究，参比制剂 QTPP，CQAs 等研究 |
| 2  | 小试          | 小试处方工艺耐用性考察，分析方法初步考察等  |
| 3  | 中试          | 工艺耐用性考察，原料药/中间体/成品的分析方法学验证与转移，溶出曲线分析方法学验证等                                 |
| 4  | 试生产及工艺验证    | 一般会进行试生产 1 批，工艺验证 3 批（BE 批、注册批），在商业化生产线上进行                                 |
| 5  | 稳定性试验       | 影响因素试验，长期试验，加速试验，中间条件试验等；需 6 个月  |
| 6  | 临床试验研究      | 开展生物等效性试验（一致性评价），可与稳定性试验同期开展   |
| 7  | 药品申报资料整理、提交 | 根据审核机构的要求整理首次申报资料并提交   |

| 序号 | 阶段       | 工作内容                               |
|----|----------|------------------------------------|
| 8  | 审核机关审核   | 注册技术审评与发补意见、技术资料的补充与补充审评、批准前批准文件核准 |
| 9  | 取得药品注册证书 | -                                  |

截至本审核问询函回复签署日，年产 3 亿雌二醇/雌二醇地屈孕酮复合包装片生产线建设项目已完成试生产及工艺验证。公司正开展雌二醇/雌二醇地屈孕酮复合包装片稳定性试验研究工作，预计将于 2024 年 6 月完成。

为加快研发进度，2021 年 12 月，公司与专业医药研发机构浙江和泽医药科技股份有限公司签署了雌二醇/雌二醇地屈孕酮复合包装片的合作开发合同。浙江和泽医药科技股份有限公司协助公司进行临床试验研究（生物等效性试验）等。截至本审核问询函回复签署日，公司已完成雌二醇/雌二醇地屈孕酮复合包装片的临床试验（生物等效性试验）备案，临床试验研究（生物等效性试验）正在进之中，预计将于 2024 年 5 月完成。

待完成稳定性试验和临床试验研究后，公司预计于 2024 年 6 月底前完成药品注册资料的整理，并向国家药品监督管理局药品评审中心提交药品注册申请。根据我国《药品注册管理办法》等相关法律法规的要求，药品注册审批主要包括注册资料提交与受理、注册技术审评与发补意见、技术资料的补充与补充审评、批准前批准文件核准、药品注册证书的颁发等几个阶段，审核机关审核时间需 18 个月以上。公司预计将于 2025 年底前取得雌二醇/雌二醇地屈孕酮复合包装片的药品注册证书，2026 年开始商业化生产销售。

综上，雌二醇/雌二醇地屈孕酮复合包装片的市场前景较好，公司主要竞争对手为原研药企，且预计将成为国内首个仿制药品种，市场竞争格局良好，公司制剂产品的销售团队、市场渠道建设取得较好成效，且雌二醇/雌二醇地屈孕酮复合包装片与现有产品地屈孕酮片的销售渠道、终端客户高度重叠，公司地屈孕酮片产能无法消化的风险较小；截至本审核问询函回复签署日，雌二醇/雌二醇地屈孕酮复合包装片已完成工艺验证，正在推进稳定性试验、临床试验研究（生物等效性试验），后续无法获取相关资质认证的风险较小。

#### 四、核查程序及核查意见

##### （一）核查程序

针对于上述事项，保荐机构执行了以下核查程序：

1、查阅发行人第三届董事会第四次会议和第三届监事会第四次会议会议文件；

2、对发行人管理层进行访谈，了解司美格鲁肽、雌二醇/雌二醇地屈孕酮复合包装片的技术储备、人力资源储备、研发进展情况，与公司现有技术、产品的联系；

3、查阅司美格鲁肽、雌二醇/雌二醇地屈孕酮复合包装片相关主要人员的简历

4、查阅司美格鲁肽原研厂商的诺和诺德的年度报告和相关行业研究报告、查阅美国 DMF 网站，了解境内企业递交司美格鲁肽原料药注册情况；

5、查阅药渡数据库数据等，了解雌二醇/雌二醇地屈孕酮复合包装片的市场规模、主要企业情况；

6、对发行人管理层进行访谈，了解制剂产品的销售团队、销售渠道建设情况及 **2023 年度**地屈孕酮片的销售情况。

## （二）核查意见

经核查，保荐机构认为：

1、发行人第三届董事会第四次会议和第三届监事会第四次会议审议通过了《关于公司向不特定对象发行可转换公司债券方案的募投项目名称变更的议案》，已在募集说明书中对项目名称进行了修订。

2、发行人本次募集资金符合投向主业的要求，发行人具有实施募投项目的技术和人力资源等条件。

3、年产 300KG 司美格鲁肽原料药生产线及配套设施建设项目、年产 3 亿雌二醇/雌二醇地屈孕酮复合包装片生产线建设项目的市场前景较好，竞争格局相对温和，发行人的市场拓展已取得积极成果，后续产能无法消化的风险较小；发行人已在募集说明书“第三节 风险因素”之“（三）其他风险”之“新增产能消化风险”进行风险提示。

**保荐机构总体意见：**

对本回复材料中的公司回复，本机构均已进行核查，确认并保证其真实、完整、准确。

（以下无正文）

(此页无正文，为奥锐特药业股份有限公司《关于奥锐特药业股份有限公司向不特定对象发行可转换公司债券申请文件的第二轮审核问询函回复报告》之盖章页)





## 发行人董事长声明

本人已认真阅读《关于奥锐特药业股份有限公司向不特定对象发行可转换公司债券申请文件的第二轮审核问询函回复报告》全部内容，确认审核问询函回复报告不存在虚假记载、误导性陈述或者重大遗漏，并对上述文件的真实性、准确性、完整性、及时性承担相应法律责任。

法定代表人（董事长）：



彭志恩

奥锐特药业股份有限公司

2024年5月15日



(此页无正文，为海通证券股份有限公司《关于奥锐特药业股份有限公司向不特定对象发行可转换公司债券申请文件的第二轮审核问询函回复报告》之签字盖章页)

保荐代表人签名：



林增进



李敬谱

法定代表人签名：



周杰



## 声 明

本人已认真阅读奥锐特药业股份有限公司本次审核问询函回复报告的全部内容，了解报告涉及问题的核查过程、本公司的内核和风险控制流程，确认本公司按照勤勉尽责原则履行核查程序，本次审核问询函回复报告不存在虚假记载、误导性陈述或者重大遗漏，并对上述文件的真实性、准确性、完整性、及时性承担相应法律责任。

法定代表人签名：

  
周 杰