证券代码:002581　　证券简称:未名医药　　公告编号:2020-004

山东未名生物医药股份有限公司关于深圳证券交易所关注函的回复公告

本公司及董事会全体成员保证信息披露的内容真实、准确、完整,没有虚假记载、误导性陈述或重大遗漏。

山东未名生物医药股份有限公司(以下简称“公司”或“本公司”)于2020年1月3日收到深圳证券交易所《关于对山东未名生物医药股份有限公司的关注函》(中小板关注函【2019】第478号)。

收到关注函后,公司董事会会同公司财务部门及下属公司对关注函所列问题进行了逐项落实,现就问询函相关事项回复如下:

一、请以列表形式详细披露控股股东非经营性资金占用的具体情况,包括但不限于资金占用的具体内容、形成时间、形成过程、占用原因、日最高占用额、是否归还等。

【回复说明】

(一)截至2019年12月31日,公司控股股东北京北大未名生物工程集团有限公司(以下简称“未名集团”)对公司非经营性资金占用情况如下:

单位:元

序号	形成时间	占用金额	归还金额	日累计占用余额
1	2017/12/27	20,000,000.00		20,000,000.00
2	2017/12/27	1,000,000.00		21,000,000.00
3	2017/12/27	5,000,000.00		26,000,000.00
4	2017/12/27	5,000,000.00		31,000,000.00
5	2018/2/1		20,000,000.00	11,000,000.00
6	2018/2/1		1,000,000.00	10,000,000.00
7	2018/2/1		5,000,000.00	5,000,000.00
8	2018/2/1		5,000,000.00	-
9	2018/2/2	18,000,000.00		18,000,000.00
10	2018/3/22	20,000,000.00		38,000,000.00
11	2018/3/27	50,004,276.11		88,004,276.11
12	2018/3/27	29,995,723.89		118,000,000.00
13	2018/4/17	10,000,000.00		128,000,000.00
14	2018/4/20	20,000,000.00		148,000,000.00
15	2018/4/27	20,000,000.00		168,000,000.00
16	2018/5/15	20,000,000.00		188,000,000.00
17	2018/5/21	20,000,000.00		208,000,000.00
18	2018/6/4	20,000,000.00		228,000,000.00
19	2018/6/6	49,995,723.89		277,995,723.89
20	2018/6/6	20,004,276.11		298,000,000.00
21	2018/6/7	27,000,000.00		325,000,000.00
22	2018/6/8	20,004,276.11		345,004,276.11
23	2018/6/8	27,995,723.89		373,000,000.00
24	2018/6/12	5,000,000.00		378,000,000.00
25	2018/6/30		50,004,276.11	327,995,723.89
26	2018/6/30		49,995,723.89	278,000,000.00
27	2018/7/23	10,000,000.00		288,000,000.00
28	2018/8/20	10,000,000.00		298,000,000.00
29	2018/8/21	1,000,000.00		299,000,000.00
30	2018/8/23	6,000,000.00		305,000,000.00
31	2018/8/23	3,000,000.00		308,000,000.00
32	2018/8/24	10,000,000.00		318,000,000.00
33	2018/9/5	10,503,041.17		328,503,041.17
34	2018/9/28		20,000,000.00	308,503,041.17
35	2018/9/28		20,000,000.00	288,503,041.17
36	2018/9/29		29,995,723.89	258,507,317.28
37	2018/9/29		10,000,000.00	248,507,317.28
38	2018/9/29		20,000,000.00	228,507,317.28
39	2018/9/29		20,000,000.00	208,507,317.28
40	2018/9/29		20,000,000.00	188,507,317.28
41	2018/9/29		20,004,276.11	168,503,041.17
42	2018/9/30	20,037,219.71		188,540,260.88
43	2018/10/8	10,011,517.77		198,551,778.65
44	2018/10/10	10,000,000.00		208,551,778.65
45	2018/10/17	20,000,000.00		228,551,778.65
46	2018/10/19	10,000,000.00		238,551,778.65
47	2018/10/20	20,000,000.00		258,551,778.65
48	2018/11/5	20,005,264.95		278,557,043.60
49	2018/11/5	19,442,956.40		298,000,000.00
50	2018/11/20	16,500,000.00		314,500,000.00
51	2018/12/27		10,000,000.00	304,500,000.00
52	2018/12/29	100,000,000.00		404,500,000.00
53	2018/12/30	33,983,217.28		438,483,217.28
54	2018/12/30		3,000,000.00	435,483,217.28
55	2018/12/30		10,503,041.17	424,980,176.11
56	2019/1/18		100,000,000.00	324,980,176.11
57	2019/2/1	12,420,000.00		337,400,176.11
58	2019/3/19	9,900,000.00		347,300,176.11
59	2019/4/1	30,000,000.00		377,300,176.11
60	2019/4/18	90,000,000.00		467,300,176.11
61	2019/4/22	40,000,000.00		507,300,176.11

(二)资金占用事项说明

公司控股股东流动资金紧缺,自2017年12月开始发生了非经营性资金占用的问题。截至2019年12月31日,实际被控股股东占用的资金发生额为人民币921,803,217.28元,已偿还414,503,041.17元,资金占用余额为507,300,176.11 元(不含利息),日最高占用额为507,300,176.11元。资金占用的方式如下:

1. 2017年12月,控股股东指令公司全资子公司未名生物医药有限公司(以下简称“厦门未名”)为控股股东关联方垫付工程款3100万元,上述款项于2018年2月全部归还。

2. 2018年2月,控股股东指令厦门未名以预付委托采购设备款的形式对外支付1800万元,上述款项未归还。

3. 2018年3月至8月,控股股东指令厦门未名以预付委托研发款的形式对外支付4100万元,上述款项于2018年12月归还1000万元。

4. 2018年3月至6月,控股股东指令厦门未名以预付委托采购设备款的形式对外支付31300万元,上述款项于2018年6月至9月归还26000万元。

5. 2018年6月至10月,控股股东指令厦门未名以预付委托研发款的形式对外支付9650.30万元,上述款项于2018年12月归还1350.30万元。

6. 2018年11月至19年3月,控股股东指令厦门未名以预付委托研发款的形式对外支付2640万元,上述款项未归还。

7. 2018年9月至11月,控股股东指令厦门未名以预付工程款的形式对外支付3948.02万元,上述款项未归还。

8. 2018年10月至12月,控股股东指令厦门未名以预付工程款的形式对外支付8400万元,上述款项未归还。

9. 2018年12月,控股股东指令厦门未名以预付国外产品引进代理款的形式对外支付10000万元,上述款项于2019年1月全部归还。

10. 2019年2月,控股股东指令厦门未名以预付销售费用的形式对外支付1242万元,上述款项未归还。

11. 2019年4月,控股股东指令厦门未名以借款的形式对外借出16000万元,上述款项未归还。

二、请补充披露上述事项是否属于本所《股票上市规则(2018年11月修订)》第13.3.1条、第13.3.2条规定的情形,如是,请公司董事会根据本所《股票上市规则(2018年11月修订)》第13.3.3条和第13.3.4条的规定发表意见并披露,并及时提交股票实行其他风险警示的申请。请律师发表专业意见。

【回复说明】

公司控股股东占用上市公司资金,严重损害了广大股东和上市公司利益,根据《股票上市规则(2018年11月修订)》第13.3.1条第(四)项规定:“上市公司出现下列情形之一的,本所有权对其股票交易实行其他风险警示:……(四)公司向控股股东或者其关联人提供资金或者违反规定程序对外提供担保且情形严重的。”

《股票上市规则(2018年11月修订)》13.3.2 规定:本规则第 13.3.1条所述“向控股股东或者其关联人提供资金或者违反规定程序对外提供担保且情形严重”,是指上市公司存在下列情形之一且无可行的解决方案或者虽提出解决方案但预计无法在一个月内解决的:

1. 上市公司向控股股东或者其关联人提供资金的余额在一千万元以上,或者占上市公司最近一期经审计净资产的 5%以上;

2. 上市公司违反规定程序对外提供担保的余额(担保对象为上市公司合并报表范围内子公司的除外)在五千万元以上,且占上市公司最近一期经审计净资产的10%以上。”

公司目前存在未经审议程序被控股股东非经营性占用资金的情形,属于上市公司向控股股东或者其关联人提供资金的情形,截至2019年12月31日,公司控股股东非经营性资金占用余额为507,300,176.11元(不含利息),已超过《股票上市规则(2018年11月修订)》13.3.2规定的额度。

截止目前,未名集团已用下列资产偿还占用的资金及相应资金占用利息:

1. 重组抗TNF α全人源化单克隆抗体注射液、重组抗CD52人源化单克隆抗体注射液、注射用重组抗CD25人鼠嵌合单克隆抗体、重组抗CD3人源化单克隆抗体注射液四个生物新药已办理完成资产交割手续,上述资产已经归属上市公司所有 (上述生物新药具体说明详见问题五);

2. 吉林未名天人中药材科技发展有限公司 (以下简称 “吉林未名”)股权过户的工商变更登记手续已办理完成,股权已经归属上市公司所有(吉林未名及林下参具体说明详见问题六)。

此次未名集团用于抵偿债务的相关资产在公司相关程序未完成前已经办理完成交割手续,是迫于未名集团仅有上述可执行的资产,且未名集团及其子公司涉及多起诉讼,其持有的大部分子公司股权及金融资产已被司法冻结及轮候冻结,公司不得不先行采取紧急避险的资产保全措施,因此程序上或有一定瑕疵,但公司执行的资产价值足够抵偿未名集团所占用的资金额及利息。

未名集团上述资产已经完成过户程序,不适用“无可行的解决方案或者虽提出解决方案但预计无法在一个月内解决的”的情形。

律师意见:

广东盛唐律师事务所律师认为:此次未名医药的控股股东非经营性资金占用的情形,属于上市公司向控股股东或者其关联人提供资金的情形,且余额在一千万元以上,或者占上市公司最近一期经审计净资产的5%以上;但是,为解决此次非经营性资金占用,未名集团已经提出了以相关资产抵偿债务的解决方案、出具了相应承诺函并已经将拟用于抵偿债务的相关资产办理完成资产交割手续至未名医药名下,该解决方案在经未名医药董事会和股东大会审议通过后即可立即有效实施,并不属于“无可行的解决方案或者虽提出解决方案但预计无法在一个月内解决的”情形。因此,此次未名医药的控股股东非经营性资金占用的情形,不属于《深圳证券交易所股票上市规则(2018年11月修订)》第13.3.1条、第13.3.2条规定的情形。

三、你公司在公告中称上述拟用来抵偿资金占用的资产均已办理完成资产交割手续。请你公司说明未经董事会及股东大会审议已办理完成资产交割手续的原因,是否合法合规,是否损害投资者利益。请律师发表专业意见。

【回复说明】

由于未名集团流动性发生困难,无法以现金方式偿还占用上市公司的资金,且未名集团及其子公司涉及多起经济纠纷诉讼,为确保广大股东和公司利益,公司采取紧急避险措施,责令未名集团用资产抵偿。未名集团向本公司提出,以未名集团所拥有的四个生物新药和吉林未名天人中药材科技发展有限公司100%的股权抵偿未名集团占用上市公司资金及利息。上述抵偿资产已办理完成资产交割、过户手续,已归属公司所有,由此快速解决资金占用问题,从而避免损失,保护上市公司及广大投资者的利益。

公司解决资金占用的方案未经未名医药董事会及股东大会审议即办理完成资产交割手续,属于紧急避险的资产保全措施,不存在违法违规的情形,也不会损害投资者的利益。

律师意见:

广东盛唐律师事务所律师认为:在未名集团目前流动性发生困难,无法以现金方式偿还占用上市公司的资金,且未名集团及其子公司涉及多起经济纠纷涉诉的情况下,为确保未名集团提出的非经营性资金占用问题解决方案能够有效实施,在该解决方案提交未名医药董事会和股东大会审议通过之前即办理完成资产交割手续,属于在紧急情况下为维护未名医药及其全体股东利益所采取的资产保全措施。未名医药最终是否接受未名集团提出的以资产抵偿债务的解决方案,尚需经未名医药股东大会的审议通过,如果该解决方案未能获得未名医药股东大会的审议通过,则该解决方案将不会对未名医药产生法律约束力,未名医药仍有权依法采取相关措施要求未名集团解决该等非经营性资金占用问题。因此,拟用来抵偿资金占用的资产在该解决方案未经未名医药董事会及股东大会审议即办理完成资产交割手续,并不存在违法违规的情形,也不会损害未名医药及其全体投资者的利益。

四、根据《关于规范上市公司与关联方资金往来及上市公司对外担保若干问题的通知》(2017年修改)相关规定,请你公司:

(一)对照上述规则第三条第四款,说明除履行董事会、股东大会审议程序外,上述交易还需履行何种审批程序。请律师发表专业意见。

【回复说明】

根据《关于规范上市公司与关联方资金往来及上市公司对外担保若干问题的通知》(2017年修改)第三条第四款规定“上市公司被关联方占用的资金,原则上应当以现金清偿。在符合现行法律法规的条件下,可以探索金融创新的方式进行清偿,但需按法定程序报有关部门批准”。

由于控股股东流动性困难,无法及时以现金偿还,按照上述规则第三条第四款规定,采取以资产抵偿占用。此次用于抵偿占用的资产4个生物新药和林下参属于上市公司同一业务体系,且上市公司聘请了有证券期货相关业务资格的中介机构对4个生物新药和林下参进行评估。除履行董事会、股东大会审议程序外,上述资产需相关资产的权属人履行其内部决策程序,未名集团将尽快完善相关资产的权属人内部决策程序。

律师意见:

广东盛唐律师事务所律师认为:未名集团提出的非经营性资金占用问题解决方案属于以非现金资产抵偿债务的方式进行清偿,并非以现金方式清偿,也不涉及以金融创新的方式进行清偿;该解决方案涉及未名医药与控股股东之间的关联交易,除需经未名医药董事会、股东大会审议程序以外,还需相关资产的权属人履行其内部决策程序,除此之外无需履行其他审批程序。

(二)你公司拟用于抵偿资金占用的药品技术一项拟开展临床研究、其余三项均处于临床试验中。请详细分析上述药品技术是否属于“没有投入使用的资产或没有客观明确账面价值的资产”,以上述药品技术偿还资金占用是否符合上述规则规定。请律师发表专业意见。

【回复说明】

2015年5月28日,控股股东与张江生物技术有限公司签订《技术转让合同》,以2.8亿元购买张江生物拥有的重组抗TNF α全人源化单克隆抗体注射液、重组抗CD52人源化单克隆抗体注射液、注射用重组抗CD25人鼠嵌合单克隆抗体、重组抗CD3人源化单克隆抗体注射液四项药品技术。

上述药品技术为未名集团在市场上购买,且根据资料显示,近年来多家上市药企进行过“临床批件”的转让和购买。因此,上述药品技术不属于“尚未投入使用的资产或没有客观明确账面净值的资产”,符合《关于规范上市公司与关联方资金往来及上市公司对外担保若干问题的通知》(2017年修改)第三条第四款、第五款以非现金资产清偿占用的上市公司资金的规定。

律师意见:

广东盛唐律师事务所律师认为:根据相关资产评估报告以及未名医药所提供的资料,未名集团拟用于抵债的四项药品技术,均为已经取得《药品临床试验批件》并正在开展药品临床试验或拟开展药品临床试验的药品技术。申请《药品临床试验批件》和开展相应的药品临床试验的过程,属于使用药品技术的过程;未名集团拟用于抵债的四项药品技术,原系以受让方式所取得,有客观明确账面价值。因此,未名集团拟用于抵债的四项药品技术并不属于《关于规范上市公司与关联方资金往来及上市公司对外担保若干问题的通知》(2017年修改)第三条第五款中规定的“没有投入使用的资产或没有客观明确账面价值的资产”。

(三)你公司对于吉林未名的估值依据的评估报告基准日为2017年9月30日,评估报告有效期为评估基准日起一年内,请你公司说明上述评估是否有效,吉林未名林下参资产是否属于“没有投入使用的资产或没有客观明确账面价值的资产”,以上述公司股权偿还资金占用是否符合上述规则规定。请律师发表专业意见。

【回复说明】

吉林未名股权估值依据的评估报告中的林下参资产属客观存在并不过期,会随参龄增长持续增值。评估报告存在逾期瑕疵,公司已聘请了评估机构,但因目前大雪封山无法进行评估工作,公司将在气候条件允许后及时对相关资产进行评估,为吉林未名100%股权估值作参考依据。

上述资产有明确的市场价值和评估价值,且以其为核心组建了吉林未名天人中药材科技发展有限公司,吉林未名林下参资产不属于“尚未投入使用的资产或没有客观明确账面净值的资产”。

吉林未名目前为合法存续经营的有限责任公司,以其股权抵债符合《关于规范上市公司与关联方资金往来及上市公司对外担保若干问题的通知》(2017年修改)第三条第四款、第五款以非现金资产清偿占用的上市公司资金的规定。

律师意见:

广东盛唐律师事务所律师认为:未名集团提出的解决方案中拟用于抵债的资产之一为未名集团控股子公司未名天人中药有限公司所持有的吉林未名天人中药材科技发展有限公司 (以下简称 “吉林未名”)100%股权,而吉林未名林下参资产属于吉林未名的核心资产。本所律师认为,未名医药目前所公告的《北京北大未名生物工程集团有限公司拟以财务报告为目的所涉及吉林未名天人中药材科技发展有限公司生物性资产公允价值项目资产评估报告》(深国量行评报字【2018】第01-39号) 所体现的是吉林未名林下参资产在评估基准日2017年9月30日的市场价值,该评估报告列明的使用有效期为“自评估基准日2017年9月30日至2018年9月29日止”,目前该评估报告已超过所列明的使用有效期;而且,吉林未名林下参资产的评估报告虽然能够在较大程度上体现吉林未名100%股权的市场价值,但尚不能完全体现吉林未名100%股权的市场价值。因此,未名医药需聘请有资质的评估机构对吉林未名100%股权进行评估,以作为此次抵债的估值参考依据。

本所律师认为,吉林未名林下参资产虽为吉林未名的核心资产,但未名集团本次拟用于抵债的标的资产为吉林未名100%股权而并不是吉林未名林下参资产,吉林未名目前为合法存续经营的有限责任公司。因此,未名集团拟用于抵债的吉林未名100%股权并不属于《关于规范上市公司与关联方资金往来及上市公司对外担保若干问题的通知》(2017年修改)第三条第五款中规定的“没有投入使用的资产或没有客观明确账面价值的资产”。

五、关于你公司控股股东拟用于抵偿资金占用的4项药品技术。上述4项药品技术为重组抗TNF α全人源化单克隆抗体注射液、重组抗CD52人源化单克隆抗体注射液、注射用重组抗CD25人鼠嵌合单克隆抗体、重组抗CD3人源化单克隆抗体注射液,其中一项拟开展临床研究、其余三项均处于临床试验中。上述药品技术合计评估值1.18亿元。

(一)请结合行业特性,以列表形式列示4项药品技术主要用途、目前所处具体阶段、投入生产前所需经历全部阶段和所需资质许可情况、各阶段预计所需时间、是否存在法律障碍、国内市场目前同类药品技术具体情况,说明是否符合客观情况并充分提示相关风险。

【回复说明】

1. 4项药品技术主要用途、目前所处具体阶段

药物名称	技术用途	研发阶段
重组抗TNF α全人源单克隆抗体注射液	该药品临床适应症为:类风湿性关节炎和强直性脊柱炎。同时,基于已有的数据和信息,可寻求原研药Humira(中文名:修美乐)已批准的其他相同作用机制适应症的获批,如斑块状银屑病适应症。另外,原研药克罗恩病适应症已完成临床Ⅲ期试验;葡萄膜炎适应症被CDE纳入《中国第二批临床急需境外新药名单》,可以直接提出上市申请,而且将享受到优先审评审批的待遇。在原研药上述两个适应症获批后,本品还可寻求将适应症外推至上述两个适应症。	已获得《药品临床试验批件》,批准按生物类似药相关要求开展以原研药品Humira(中文名:修美乐)为参照药的比对PK研究以及临床试验。受让该项目后,可直接启动和推进临床试验的开展,推动获得药品生产批件、获准上市。
重组抗CD52人源化单克隆抗体注射液	该药品临床适应症为:用于烷化剂和氟达拉滨治疗无效的慢性B淋巴细胞性白血病。	已获得《药品临床试验批件》,同意进行“用于烷化剂和氟达拉滨治疗无效的慢性B淋巴细胞性白血病”的临床试验;目前已完成临床Ⅰ期试验,正在开展临床Ⅱ期试验。受让该项目后,可进一步推进临床试验的开展,推动获得药品生产批件、获准上市。
注射用重组抗CD25人鼠嵌合单克隆抗体	该药品临床适应症为:预防肾移植后急性排斥反应的治疗。	已获得《药品临床试验批件》,同意进行临床试验;目前已完成临床Ⅰ期试验和临床Ⅲ期试验。受让该项目后,可进一步推进临床Ⅲ期桥接试验的开展,推动获得药品生产批件、获准上市。
重组抗CD3人源化单克隆抗体注射液	该药品临床适应症为:肾移植后急性排斥反应的治疗。另外,大量研究表明CD3单克隆抗体可应用于细胞治疗,治疗恶性肿瘤,效果良好。	已获得《药品临床试验批件》,同意进行“肾移植后急性排斥反应的治疗”的临床试验;目前已完成临床Ⅰ期试验。受让该项目后,可进一步推进后续临床试验的开展,推动获得药品生产批件、获准上市。

2. 4项药品投入生产前所需经历全部阶段、各阶段预计所需时间

2.1 重组抗TNF α全人源单克隆抗体注射液上市前所需经历全部阶段、各阶段预计所需时间

研发内容	各阶段预计所需时间								
原液工艺交接放大研究、稳定性研究	准备期(3个月)	原液工艺交接放大生产(3个月)	原液稳定性研究(6个月)						
制剂工艺验证、临床Ⅱ期试验样品生产			制剂工艺验证、样品生产(6个月)	制剂稳定性考察(24个月)					
临床Ⅱ期试验			临床CRO选择、药物临床试验机构选择及伦理审查、确认临床试验方案(4个月)	临床Ⅱ期试验(24个月)	临床报告撰写(3个月)				
临床Ⅲ期试验样品生产					临床Ⅲ期试验样品生产(3个月)				
临床Ⅲ期试验				临床CRO选择、药物临床试验机构选择及伦理审查、确认临床试验方案(5个月)	临床Ⅲ期试验(24个月)	临床报告撰写(3个月)			
申报资料撰写及申报						申报资料撰写及申报(4个月)			
技术审评						CDE技术审评、现场核查、中检院检测(12个月)			
NMPA行政审批									2个月

3. 4项药品上市前所需资质许可情况、及潜在法律障碍

药物名称	所需资质许可情况				相关法律法规要求
	阶段	资质名称			
重组抗TNF α全人源单克隆抗体注射液	临床阶段	《药品临床试验批件》			/
	上市注册阶段	生产范围包括该品种的《药品生产许可证》			待完成临床试验及试验报告后,提出药品上市注册,在药品注册生产现场检查时,向所在地省级局提出同步进行GMP检查,若通过GMP检查和药品注册综合审评,则将该品种纳入该药品生产工厂《药品生产许可证》生产范围。
		《药品注册批件》			通过药品注册全部流程后获得。
重组抗CD52人源化单克隆抗体注射液	临床阶段	《药品临床试验批件》			/
	上市注册阶段	生产范围包括该品种的《药品生产许可证》			待完成临床试验及试验报告后,提出药品上市注册,在药品注册生产现场检查时,向所在地省级局提出同步进行GMP检查,若通过GMP检查和药品注册综合审评,则将该品种纳入该药品生产工厂《药品生产许可证》生产范围。
		《药品注册批件》			通过药品注册全部流程后获得。
注射用重组抗CD25人鼠嵌合单克隆抗体	临床阶段	《药品临床试验批件》			/
	上市注册阶段	生产范围包括该品种的《药品生产许可证》			待完成临床试验及试验报告后,提出药品上市注册,在药品注册生产现场检查时,向所在地省级局提出同步进行GMP检查,若通过GMP检查和药品注册综合审评,则将该品种纳入该药品生产工厂《药品生产许可证》生产范围。
		《药品注册批件》			通过药品注册全部流程后获得。
重组抗CD3人源化单克隆抗体注射液	临床阶段	《药品临床试验批件》			/
	上市注册阶段	生产范围包括该品种的《药品生产许可证》			待完成临床试验及试验报告后,提出药品上市注册,在药品注册生产现场检查时,向所在地省级局提出同步进行GMP检查,若通过GMP检查和药品注册综合审评,则将该品种纳入该药品生产工厂《药品生产许可证》生产范围。
		《药品注册批件》			通过药品注册全部流程后获得。

4. 国内市场目前同类药品技术具体情况

4.1 重组抗TNF α全人源单克隆抗体注射液同类产品上市或研发情况

本品属于抗肿瘤坏死因子(TNF)生物制剂,通过中和体内TNF α的生物学活性而发挥治疗相应疾病的功能。

本品是根据艾伯维公司(Abbvie)的修美乐?研发的阿达木单抗生物类似药。原研艾伯维公司(Abbvie)的修美乐?已在国内上市。截止2019年12月31日,国内有2家药企的阿达木单抗类似药获批上市,3家提交上市申请,26家药企开展阿达木单抗生物类似药的临床试验,具体见下表。

状态	序号	企业	序号	企业
获批上市	1	百奥泰生物制药股份有限公司	2	浙江海正药业股份有限公司
上市申请	1	上海复宏汉霖生物制药有限公司	2	信达生物制药(苏州)有限公司
	3	苏州众合生物医药科技有限公司		
获批临床或临床阶段	1	山东未名生物医药股份有限公司(重组抗TNF α全人源单克隆抗体注射液)	2	上海谙生医药科技有限公司
	3	正大天晴药业集团股份有限公司	4	深圳龙瑞药业有限公司
	5	华兰基因工程有限公司	6	北京绿竹生物技术股份有限公司
	7	通化东宝生物科技有限公司	8	珠海市丽珠单抗生物技术有限公司
	9	海南赛乐敏生物科技有限公司	10	深圳万乐药业有限公司
	11	大庆东兴明生物技术有限公司	12	华北制药集团新药研究开发有限责任公司
	13	泰州迈博太科药业有限公司	14	北京东方百泰生物科技有限公司
	15	上海迈泰亚博生物技术有限公司	16	吉林康慧生物科技有限公司
	17	齐鲁制药有限公司	18	嘉和生物药业有限公司
	19	沈阳三生制药有限责任公司	20	康宁杰瑞(吉林)生物科技有限公司
	21	神州细胞工程有限公司	22	北京双鹭药业股份有限公司
	23	山东丹红制药有限公司	24	武汉生物制品研究所有限责任公司
	25	上海华奥泰生物药业有限公司	26	广东东阳光生物制剂有限公司

4.2重组抗CD52人源化单克隆抗体注射液同类产品上市或研发情况

CD52表达于所有B细胞、T细胞、NK细胞、多数单核巨噬细胞和部分粒细胞表面,红细胞和造血干细胞不表达。本品与表达CD52的细胞结合后,通过补体依赖的细胞毒作用(CDC)和抗体依赖的细胞毒作用(ADCC)杀伤肿瘤细胞,有助于再次平衡免疫系统。

本品是根据原研赛诺菲(Sanofi)公司的CAMPATH?/Lemtrada?研发的阿伦单抗生物类似药。截止2019年12月31日,国内仅有3家申报,具体情况如下表。

状态	序号	企业
临床阶段	1	山东未名生物医药股份有限公司(重组抗CD52人源化单克隆抗体注射液)
获批临床	1	浙江海正药业股份有限公司
	2	兰州生物制品研究所有限责任公司

4.3注射用重组抗CD25人鼠嵌合单克隆抗体同类产品上市或研发情况

本品是一种鼠/人嵌合的单克隆抗体(1gG1K),能定向拮抗白细胞介素-2(IL-2)的受体α链(CD25抗原),CD25抗原在抗原的激发反应中,表达于T-淋巴细胞表面。激活的T-淋巴细胞对IL-2具极高的亲和力,本品则能特异地与激活的T-淋巴细胞上的CD25抗原结合,从而阻断IL-2与IL-2受体,亦即阻断了使T-细胞增殖的信息。肾移植后,免疫细胞不被激活,降低对移植的外来器官的排斥反应。

本品是根据原研诺华(Novartis)公司的舒莱?研发的巴利昔单抗生物类似药。截止2019年12月31日,国内仅有2家申报,具体情况如下表。

状态	序号	企业
上市申请	1	三生国健药业(上海)股份有限公司
临床阶段	1	山东未名生物医药股份有限公司(注射用重组抗CD25人鼠嵌合单克隆抗体)

4.4重组抗CD3人源化单克隆抗体注射液同类产品上市或研发情况

CD3分子是广泛分布于人成熟T细胞表面的膜抗原,它与T细胞表面膜受体TCR形成复合体;CD3作为诱导T细胞活化的第一信号,参与将信号转导到T细胞胞浆内,从而激活T淋巴细胞。研究表明抗人T细胞CD3单抗具有激活和抑制T细胞的双向功能。本品特异靶向人CD3 ε链,通过与CD3 ε链的特异结合阻断了免疫识别和应答信号的传导,使T细胞早期活化而丧失功能,抗体与CD3 ε链结合后可以通过补体依赖性细胞毒性(CDC)或/和抗体依赖性细胞毒性(ADCC)溶解T细胞,达到免疫抑制的作用。

原研Janssen-Cilag公司的莫罗单抗,是全球第一个批准上市的单抗药物,也是唯一一个鼠单抗药物。原研药于1999年获准在中国上市,用于治疗移植器官排斥反应。2010年,由于严重的HAMA效应和首剂效应,该产品退市。

本品是新型人源化CD3抗体,通过人源化避免了HAMA效应;同时进行抗体结构改造,从而降低了由于细胞因子释放而导致首剂效应的可能。

截止2019年12月31日,国内仅有1家申报,具体情况如下表。

状态	序号	企业
临床阶段	1	山东未名生物医药股份有限公司(重组抗CD3人源化单克隆抗体注射液)

5. 风险提示

4个药品技术项目中,有3个项目处于临床不同阶段,1个项目获得药品临床试验批件即将进入临床阶段。由于药品研发具有全球公认的“高技术、高风险、高投入、长周期”的特点,从临床试验到上市容易受到技术、审批、政策等诸多因素影响,能否获得国家药品监督管理局的药品生产批件、获准上市尚存在诸多不确定。受让人将积极推进上述研发项目,并按有关规定对该项目后续进展情况及时履行信息披露义务。

(二)请以列表形式列示4项药品技术评估具体时间、评估基准日、评估具体金额、评估机构名称,采用收益法评估是否合理,并结合药品技术所处阶段和存在的风险说明以上述评估作价是否合理、是否损害上市公司利益。

【回复说明】

1. 评估具体时间、评估基准日、评估具体金额、评估机构名称

此次对重组抗TNF α全人源化单克隆抗体注射液、重组抗CD52人源化单克隆抗体注射液、注射用重组抗CD25人鼠嵌合单克隆抗体、重组抗CD3人源化单克隆抗体注射液四项药品技术本公司聘请北京北方亚事资产评估事务所(特殊普通合伙)进行了评估,北京北方亚事资产评估事务所(特殊普通合伙)评估专业人员于2019年11月14日开展对4项药品技术工作,于2019年12月15日出具了评估报告;评估基准日为2019年9月30日;药品技术合计评估值1.18亿元其中:重组抗TNF α全人源化单克隆抗体注射液评估值为10,584.98万元、重组抗CD52人源化单克隆抗体注射液评估值为230.78万元、注射用重组抗CD25人鼠嵌合单克隆抗体评估值为728.81万元、重组抗CD3人源化单克隆抗体注射液评估值为282.10万元。

项目	评估基准日	评估值(万元)	评估机构	评估具日时间
重组抗TNF α全人源化单克隆抗体注射液	2019年9月30日	10,584.98	北京北方亚事资产评估事务所(特殊普通合伙)	北京北方亚事资产评估事务所(特殊普通合伙)评估专业人员于2019年11月14日开展对4项药品技术工作,于2019年12月15日出具了评估报告
重组抗CD52人源化单克隆抗体注射液	2019年9月30日	230.78		
注射用重组抗CD25人鼠嵌合单克隆抗体	2019年9月30日	728.81		
重组抗CD3人源化单克隆抗体注射液	2019年9月30日	282.1		

2. 评估方法与评估价值合理性说明

评估方法有三种,即重置成本法、市场比较法和收益现值法。

成本法在资产评估中,从重新投资开发所需资金角度来确定无形资产价值。由四项药品技术为对外购买所得,该技术历史开发成本无法获取,因此,本次不适用适用成本法评估。

市场比较法在资产评估中,不管是对有形资产还是无形资产的评估都是可以采用的,采用市场比较法的前提条件是要有相同或相似的交易案例,且交易行为应该是公平交易。根据市场调查,无法获取到类似的交易案例,因此不适宜采用市场法进行评估。

收益法是通过估算资产寿命期内预期收益并以适当的折现率折算成现值,以此确定资产价值的一种方法。由于委估技术处于国内领先水平,产品应用前景较为广阔。通过对委估技术分析,结合该技术应用情况、资产的价值类型、技术特点、评估目的以及外部市场环境等情况,此次对药品技术估算采用收益法。

结合四项药品技的基本情况及通过分析评估方法选择的适用条件,此次采用收益法评估合理。

评估的四项药品技术中:重组抗TNF α全人源化单克隆抗体注射液获得临床批件拟开展临床研究、重组抗CD52人源化单克隆抗体注射液完成临床Ⅰ期和临床Ⅲ期,重组抗CD3人源化单克隆抗体注射液已完成临床Ⅰ期,重组抗CD52人源化单克隆抗体注射液完成临床Ⅰ期,正在进行Ⅱ期临床试验;此次评估,已充分考虑各项药品技术所处的阶段,产品未来上市各个阶段所需的时间及后续投入研发费用。

评估中已考虑各项药品技术所处阶段和存在的风险,评估作价合理、未损害上市公司利益。

六、关于你公司控股股东拟用于抵偿资金占用的吉林未名100%股权。你公司称吉林未名核心资产为4项林下参生产性生物资产,主要为243.40万株林下西洋参和林下人参,参龄在9-17年,评估值为人民币220,499.19万元。吉林未名除林下参种植,未开展其他业务。

(一)请补充披露吉林未名成立时间、最近三年财务报表,最近一次存货盘点时间、盘点情况、盘点方法、抽取数量与比例、盘点结果。并补充披露人参的人工干预情况、参龄、品质等类别,分别列示吉林未名最近三年人参存货的详细情况,包括但不限于数量、保质期、用途、库龄、存放地点、成本、账面价值、跌价准备、账面余额等。

【回复说明】

股权抵偿标的公司名称:吉林未名天人中药材科技发展有限公司(以下简称“吉林未名”);

成立时间:2003年8月21日;

经营范围:中药材的研制、开发、技术咨询、服务,西洋参加工,中草药及农产品种植,中草药及农产品收购(不含粮食与种子)(法律、法规和国务院决定禁止的不得经营;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)。

吉林未名主营中药材的研制、开发、技术咨询、服务,西洋参加工,中草药及农产品种植,中草药及农产品收购