

香港交易及結算所有限公司及香港聯合交易所有限公司對本公告的內容概不負責，對其準確性或完整性亦不發表任何聲明，並明確表示，概不就因本公告全部或任何部分內容所產生或因依賴該等內容而引致的任何損失承擔任何責任。

CanSino Biologics Inc.

康希諾生物股份公司

(於中華人民共和國註冊成立的股份有限公司)

(股份代號：6185)

海外監管公告

本公告乃康希諾生物股份公司(「本公司」)根據香港聯合交易所有限公司證券上市規則第13.10B條而發表。

茲載列本公司於上海證券交易所網站刊發的《關於康希諾生物股份公司首次公開發行股票並在科創板上市的上市委會議意見落實函的回復報告》，僅供參閱。

承董事會命
康希諾生物股份公司
Xuefeng YU
董事長

香港，2020年5月8日

於本公告日期，董事會包括執行董事Xuefeng YU博士、Shou Bai CHAO博士、朱濤博士及Dongxu QIU博士；非執行董事許強先生、林亮先生、梁穎宇女士及肖治先生，以及獨立非執行董事韋少琨先生、辛珠女士、桂水發先生及劉建忠先生。



康希诺生物股份公司
中信证券股份有限公司
关于
科创板上市委会议意见落实函
之
回复报告

保荐机构（主承销商）



深圳市福田区中心三路 8 号卓越时代广场（二期）北座

二零二零年五月

上海证券交易所：

贵所于 2020 年 4 月 30 日出具的上证科审（审核）【2020】171 号《关于康希诺生物股份公司首次公开发行股票并在科创板上市的科创板上市委会议意见落实函》（以下简称“意见落实函”）已收悉，康希诺生物股份公司（以下简称“康希诺”、“发行人”、“公司”）、中信证券股份有限公司（以下简称“保荐机构”、“中信证券”）对意见落实函中的相关问题逐项进行了研究和落实，现对落实意见函问题回复如下，请审核。

如无特别说明，本回复报告中的简称或名词的释义与招股说明书（申报稿）中的相同。

本回复报告的字体：

黑体：	落实意见函所列问题
宋体：	对落实意见函所列问题的回复
楷体：	对招股说明书的引用
楷体加粗：	对招股说明书的修改

问题 1

请发行人结合其在研产品、研发平台、技术优势，在招股说明书中补充披露发行人确定其研发管线布局的战略及主要考虑因素。

回复：

一、公司在研管线布局的战略及主要考虑因素

公司是一家致力于研发、生产和销售符合中国及国际标准的创新型疫苗企业。公司目前主要开展针对预防脑膜炎、埃博拉病毒病、百白破、肺炎、结核病、新型冠状病毒病（COVID-19）、带状疱疹等 13 个适应症的 16 种创新疫苗产品的研发。公司已上市产品及在研疫苗进度及未来预期进展情况如下：

序号	疫苗产品	适应症	获取临床批件时间	进度	预计研究进展/预计上市时间/上市时间
1	Ad5-EBOV	埃博拉病毒病	2015 年 2 月	已获得新药证书及生产文号	于 2017 年 10 月在国内获有条件批准
2	MCV4	脑膜炎球菌	2015 年 12 月	新药注册申请获受理	预计于 2020 年获批
3	MCV2	脑膜炎球菌	2015 年 12 月	新药注册申请获受理	预计于 2020 年获批
4	婴幼儿用 DTcP	百白破	2018 年 1 月	临床 I 期进行中	预计 2020 年启动 I 期临床试验入组。预计 2020 年完成 I 期临床试验，预计 2022 年完成 III 期临床试验
5	DTcP 加强疫苗	百白破	2018 年 1 月	临床 I 期进行中	预计 2020 年启动 I 期临床试验入组。预计 2020 年完成 I 期临床试验，预计 2021 年完成 III 期临床试验
6	青少年及成人用 Tdcp	百白破	-	申请临床	目前暂无法预测未来临床试验进展
7	DTcP-Hib 联合疫苗	百白破和 b 型流感嗜血杆菌	-	临床前研究	目前处于临床前研究阶段，随项目进程及时披露 IND 等重要研究节点
8	PBPV	肺炎球菌	2018 年 10 月	临床 Ia 期进行中	预计 2020 年启动 Ia 期临床试验入组，年内完成 Ia 期临床试验

9	PCV13i	肺炎球菌	2019年4月	临床I期进行中	预计2020年启动I期临床试验入组。预计2020年完成I期临床试验,预计2022年完成III期临床试验
10	结核病加强疫苗	结核病	-	在加拿大开展临床Ib期试验	目前暂无法预测未来临床试验进展
11	重组新型冠状病毒疫苗(腺病毒载体)	新型冠状病毒病(COVID-19)	2020年3月	已完成临床II期受试者入组	目前暂无法预测未来临床试验进展
12	CSB012-腺病毒	腺病毒	-	临床前研究	目前处于临床前研究阶段,随项目进程及时披露IND等重要研究节点
13	CSB015-脑膜炎	脑膜炎球菌	-	临床前研究	目前处于临床前研究阶段,随项目进程及时披露IND等重要研究节点
14	CSB016-带状疱疹	带状疱疹	-	临床前研究	目前处于临床前研究阶段,随项目进程及时披露IND等重要研究节点
15	CSB017-脊髓灰质炎	脊髓灰质炎	-	临床前研究	目前处于临床前研究阶段,随项目进程及时披露IND等重要研究节点
16	CSB013-寨卡病毒	寨卡病毒	-	临床前研究	目前处于临床前研究阶段,随项目进程及时披露IND等重要研究节点

公司结合其研发平台、技术优势,研发管线布局的主要考虑为产品战略及主要考虑因素为产品预期市场需求,未来市场前景。公司选择在国内市场需求量大、研发可行性较高、研发投入可控的疫苗品种,优先推进研发项目进展。

(一) 公司研发管线布局参考产品市场需求

公司目前临近商业化及在临床试验阶段的疫苗包括 MCV2、MCV4、PCV13i、PBPV、婴幼儿用 DTcP、DTcP 加强疫苗、结核病加强疫苗、重组新型冠状病毒疫苗(腺病毒载体)。疫苗产品研发布局均充分考虑了市场需求。

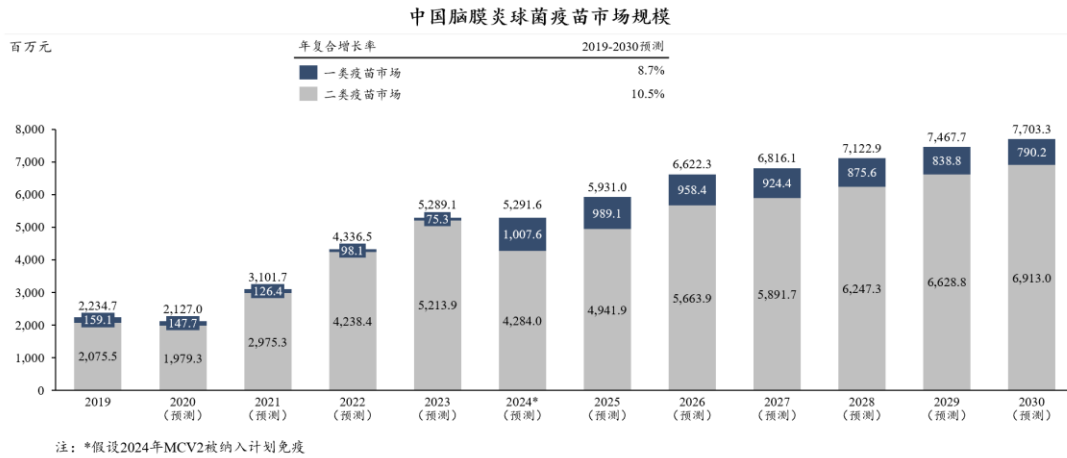
1、脑膜炎球菌结合疫苗

公司商业化进展最快的疫苗为 MCV2、MCV4。国内目前主要的脑膜炎球菌疫苗为脑膜炎球菌多糖疫苗(MPSV),包括 MPSV2、MPSV4 以及小部分 A 群脑膜炎球菌多糖疫苗。脑膜炎球菌疾病的发病率在 12 个月年龄以下的婴幼儿中

最高，但因为 MPSV2 及 MPSV4 产品无法有效诱导 2 岁以下儿童的免疫应答，故结合疫苗较多糖疫苗相比有较大优势。

目前在发达国家 MPSV 已被 MCV4 产品取代，而国内唯一的脑膜炎球菌结合疫苗为 MCV2 产品。随着国内市场脑膜炎球菌疫苗产品换代升级，MCV4 和 MCV2 有望逐步代替 MPSV 产品。同时 MCV2 有望纳入计划免疫范围，MCV4 产品则重点瞄准国内脑膜炎球菌疫苗市场中非免疫规划疫苗市场，有望成为非免疫规划疫苗市场的主流产品。目前，MCV2 在安徽省内已纳入免费接种范围。

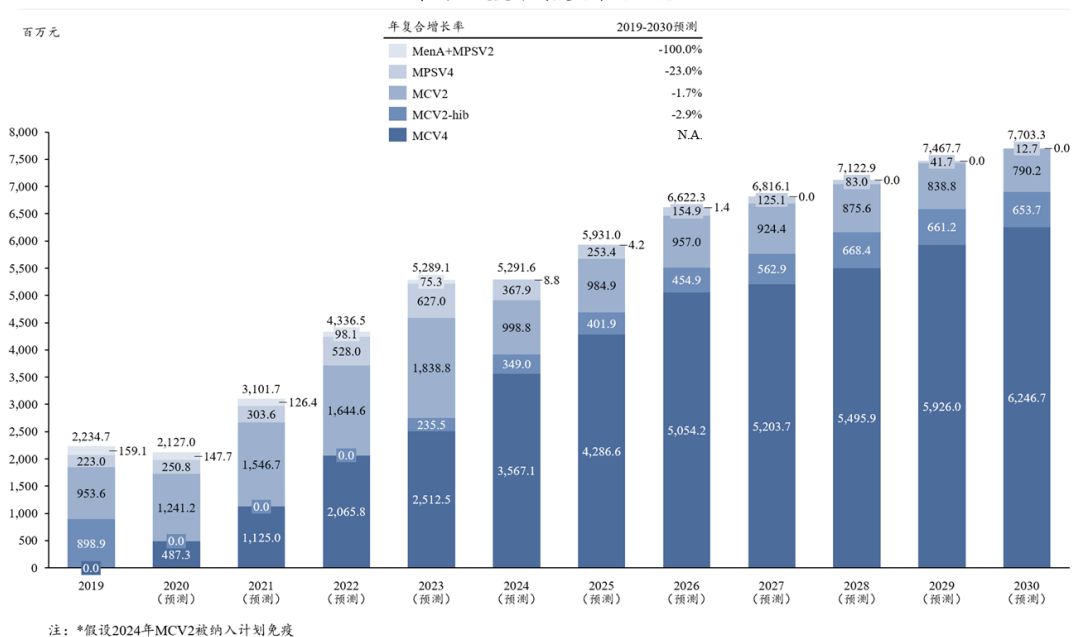
国内脑膜炎球菌疫苗市场预计将由 2019 年的 22 亿元人民币大幅增加至 2030 年的 77 亿元人民币，年均复合增长率为 12.1%，增长原因主要是由于非免疫规划脑膜炎球菌疫苗的单价较高，相对多糖疫苗适用人群更广，总体销售额较大。未来 5 到 10 年，中国对 MCV2 和 MCV4 的市场需求都将显著增加。脑膜炎球菌疫苗市场的销售规模具体如下表所示。



数据来源：中国食品药品检定研究院、NMPA、灼识咨询报告

脑膜炎球菌疫苗各产品类别的实际和预测市场规模如下表所示：

中国脑膜炎球菌疫苗市场规模



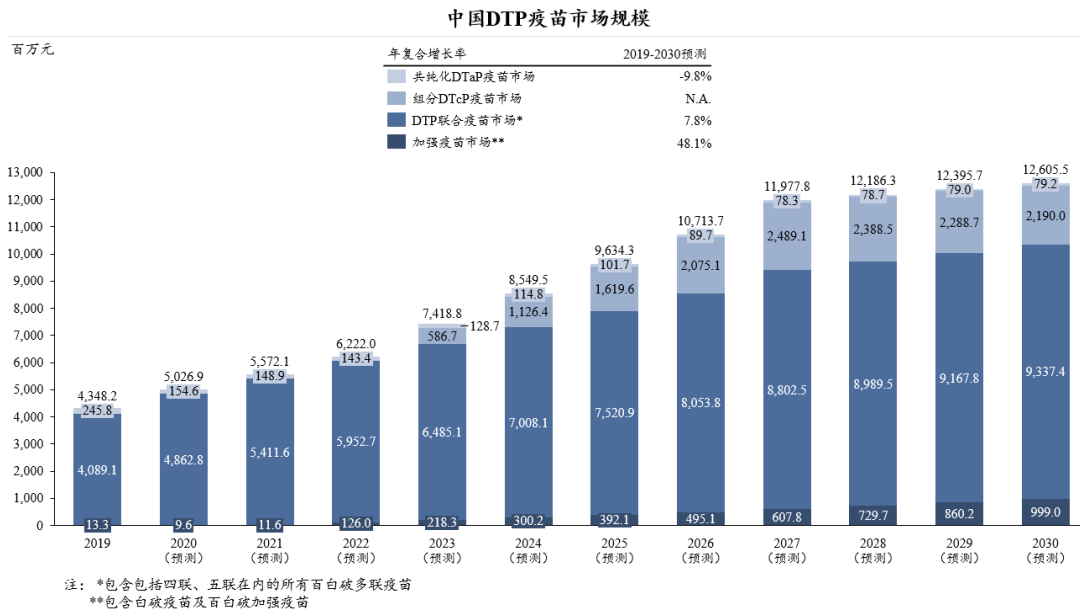
数据来源：中国食品药品检定研究院、NMPA、灼识咨询报告

2、百日咳、白喉和破伤风疫苗

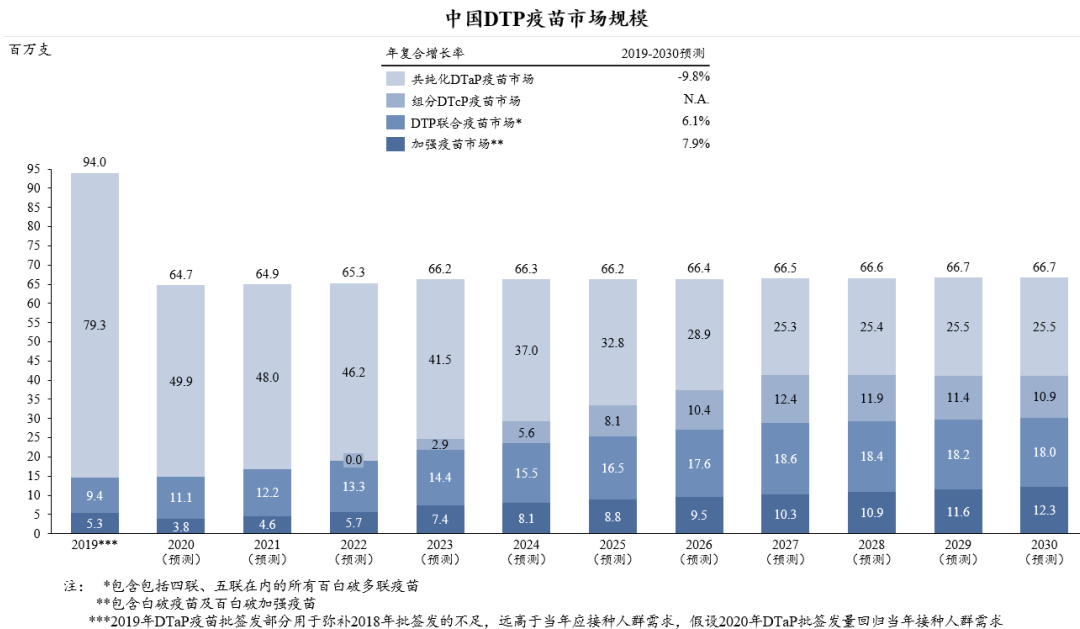
国内目前有两类百白破疫苗，即共纯化 DTaP 疫苗和组分 DTcP 疫苗。共纯化 DTaP 疫苗的生产过程涉及百日咳抗原的共纯化，导致每批百日咳抗原的量均有所不同。相对而言，DTcP 疫苗的每种百日咳抗原会进行单独纯化，其后按固定比例混合，从而确保固定且一致的成分。国内目前百白破市场的 94.8% 由共纯化 DTaP 疫苗组成，但共纯化 DTaP 疫苗仅保护 2 岁以下婴幼儿，并不能作为加强疫苗有效提供持久的免疫保护。相对而言，DTcP 疫苗是大多数发达国家的主导百白破疫苗。预计 DTcP 产品在国内将逐步取代共纯化 DTaP 疫苗。此外，为鼓励接种疫苗并降低医疗支出，疫苗行业倾向研发更多联合疫苗，DTcP 产品属于联合疫苗的关键成分和基础。

国内百白破疫苗市场预计将于未来十年快速扩大，其销售收入将由 2019 年的 43 亿元人民币增至 2030 年的 126 亿元人民币，年均复合增长率为 10.2%。就批签发量而言，国内百白破疫苗市场预期将保持较为稳定的趋势（2019 年因部分弥补 2018 年批签发量不足而较高，之后预期回归正常需求），主要系因目前共纯化 DTaP 为免疫规划疫苗，接种率已经非常高，新增人口相对稳定进而使得批签发量相对稳定。除共纯化 DTaP 疫苗外，其他类型的百白破疫苗全部为非免疫规划疫苗。百白破疫苗的销售收入及批签发量的实际和预测市场规模如下表列

式:



数据来源: 中国食品药品检定研究院、NMPA、灼识咨询报告



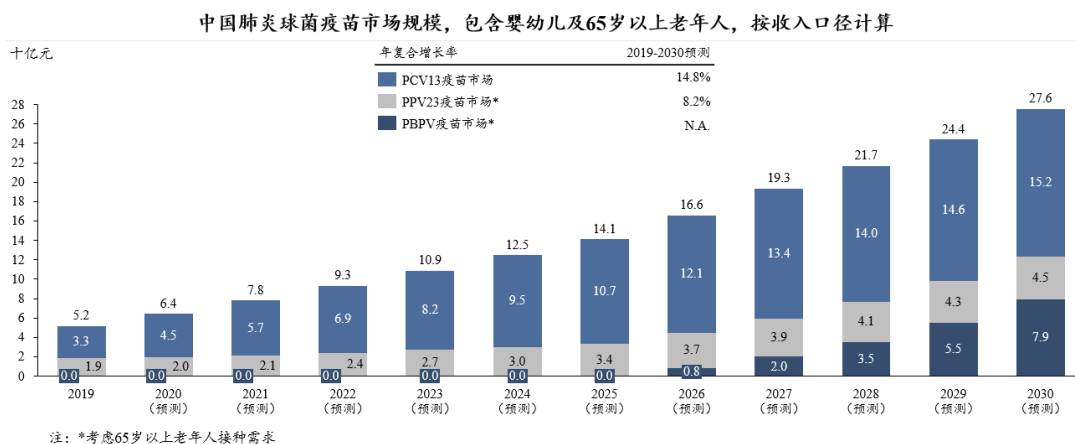
数据来源: 中国食品药品检定研究院、NMPA、灼识咨询报告

国内的百白破疫苗市场过往一直侧重于新生儿和婴幼儿人群, 但近年百日咳疾病再次出现, 尤其是在青少年和成人人群体发病率较高, 为青少年及成人用 DTcP 加强疫苗带来新的需求, 因此公司百白破加强疫苗及青少年及成人用百白破疫苗在未来将有较大市场空间。

3、肺炎球菌疫苗

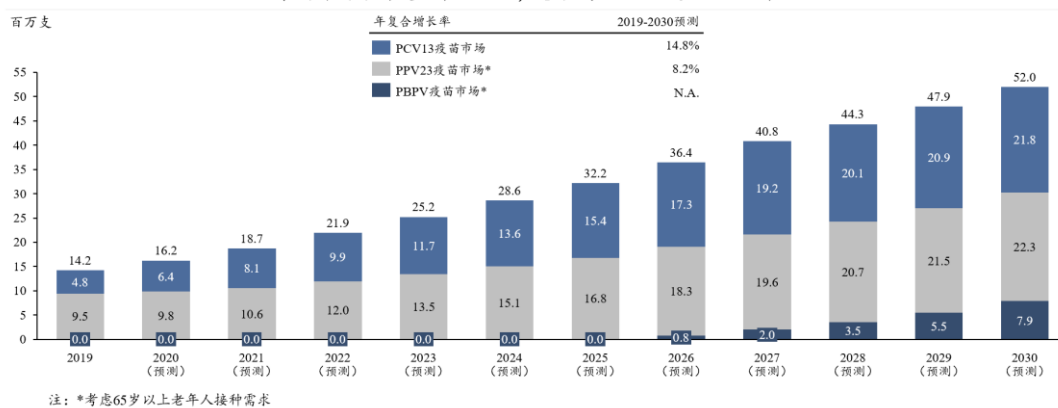
国内肺炎球菌疾病的每年发病率相对较高。肺炎球菌病发病主要集中在 5 岁以下及 65 岁以上的年龄段，而大量使用抗生素所导致的抗药性已导致老年人感染肺炎球菌疾病的发病率和死亡率正逐步上升。由于肺炎球菌疾病发病率高，而国内目前供应的主要产品 PPV23 不能用于 2 岁以下的儿童，故更新更好、受众人群更广的肺炎球菌疫苗在国内具有庞大的市场潜力。

PPV23 和 PCV13 为目前国内可用的肺炎球菌疫苗，均为非免疫规划疫苗，2019 年实现销售收入 52 亿元人民币。基于国产 PCV13 产品的获批以及未来 PBPV 在 65 岁以上老年人市场中的商业化可能，预计国内肺炎球菌疫苗市场于 2019 年至 2030 的年均复合增长率为 16.4%，2030 年将实现 276 亿元人民币的销售收入。就批签发量而言，预计肺炎球菌疫苗市场将由 2019 年的 1,422 万剂增加至 2030 年的 5,201 万剂，年均复合增长率 12.5%。销售收入及批签发量方面的市场增长主要归因于国内出现愈来愈多的 PCV13 产品及其他可能出现的更先进产品如 PBPV。肺炎球菌疫苗市场销售收入及批签发量的实际和预测市场规模如下表所示。



数据来源：中国食品药品检定研究院、NMPA、灼识咨询报告

中国肺炎球菌疫苗市场规模，包含婴幼儿及65岁以上老年人



数据来源：中国食品药品检定研究院、NMPA、灼识咨询报告

辉瑞的 PCV13 产品 Prevnar 13 自 2016 年起在国内进行商业化后便迅速抢占除 PPV23 外的市场份额。在国际市场上，Prevnar 13 自上市后短时间内即成为重磅疫苗，2019 年该产品的销售收入份额占全球市场约 14.0%，为全球最畅销疫苗。随着 PCV13 产品（包括 Prevnar 13）及其他更先进的产品在国内广泛运用，肺炎球菌疫苗的市场规模将大幅增加。预计 PCV13 的国内市场规模将由 2019 年的 33 亿元人民币增至 2030 年的 152 亿元人民币，年均复合增长率为 14.9%。

PBPV 是一种不针对特定血清型而基于蛋白的肺炎球菌疫苗，较现有的 PPV23 和 PCV13 能提供更广的保护范围。目前在国内销售的 PPV23 及 PCV13 产品主要针对侵入性肺炎球菌疾病（主要包括菌血症及脑脊膜炎），并无针对非侵入性肺炎球菌疾病提供保护。PBPV 可以令个体预防非侵入性肺炎球菌疾病，包括小区获得性肺炎和中耳炎，PBPV 为全球创新产品，其上市后预期可增大目前存量市场。

4、结核病加强疫苗

国内的结核病新发病例数居全球第三。结核感染仍是国内一大公众医疗问题，为空气传播性疾病，每年新增病例约 90 万人。近年来，耐多药结核病（包括其对异烟肼及利福平耐药，而异烟肼及利福平目前又是两种最普遍的抗结核病药物）已逐渐成为一种极为危险的结核病类型。国内估计在每年发现的 90 万例新结核病病例中，有 63,000 例为耐多药结核病病例。

目前，市场上唯一供应的结核病疫苗是卡介苗，该疫苗为免疫规划疫苗，其基础免疫 10 至 20 年后卡介苗效力衰减，而且目前并无有效的卡介苗加强疫苗。

由于国内所有新生儿均须接受卡介苗接种，故卡介苗加强疫苗的市场接种基础非常巨大。公司正在为已经接种过卡介苗的人群开发一种全球创新型卡介苗加强疫苗，该卡介苗加强疫苗的目标人群（基于适用年龄为 4 至 18 岁）于 2019 年为 2.3 亿人，预计于 2030 年将增加至 2.4 亿人。

5、重组新型冠状病毒疫苗（腺病毒载体）

为应对新型冠状病毒肺炎疫情对公共卫生的影响，公司与军事科学院军事医学研究院生物工程研究所联合开发重组新型冠状病毒疫苗（腺病毒载体）。目前该疫苗已获得临床批准，于 2020 年 4 月开始 II 期临床试验，目前已完成 II 期受试者入组。重组新型冠状病毒疫苗（腺病毒载体）具有明确的市场需求，但产品研发风险较高，产品商业化也存在诸多不确定性。

综上所述，公司目前已开展临床试验的脑膜炎球菌结合疫苗，组分百白破疫苗，肺炎球菌疫苗，结核病加强疫苗，重组新型冠状病毒疫苗（腺病毒载体）均具有较大的市场需求。公司研发管线布局已充分考虑产品市场需求。

（二）公司研发管线布局产品为国际市场主流技术水平的疫苗产品

公司研发管线布局产品定位为更新换代疫苗产品、进口替代疫苗产品、全创新疫苗产品。以公司主要产品为例，针对流行性脑膜炎疫苗市场，公司开发脑膜炎球菌结合疫苗，以替代目前国内市场的脑膜炎球菌多糖疫苗（MPSV）；针对百日咳、白喉和破伤风疫苗市场，公司开发组分 DTcP 疫苗，以替代国内目前主流的共纯化 DTaP 疫苗；针对肺炎球菌疫苗市场，公司开发 PCV13i 和全创新疫苗 PBPV，以替代目前国内市场的 PPV23、进口 PCV13 疫苗。公司研发管线产品均为国际市场主流产品，为接种者提供可靠的安全性、免疫原性保护。

（三）公司研发管线布局结合公司技术平台及技术优势

公司核心技术平台包括多糖蛋白结合技术平台、蛋白结构设计和重组技术平台、腺病毒载体疫苗技术平台以及制剂技术平台。公司依托核心技术平台，在疫苗研发过程中发挥技术优势，推进项目进展。临床试验阶段产品研发过程中，体现的具体技术优势如下：

序号	核心技术名称	技术先进性及具体表征	在主要产品中的应用
1	多糖蛋白结合技术	1、 可供多种结合疫苗生产使用 2、 可使用多种蛋白载体 3、 减少免疫干扰现象	MCV2、 MCV4、 PCV13i、 DTcP-Hib
2	蛋白结构设计和重组技术	1、 广谱的肺炎蛋白疫苗抗原的设计 2、 实现单个目的抗原的高效表达 3、 简化百日咳抗原生产工艺，提高产能	DTcP、 Tdcp、 PBPV
3	基于腺病毒载体疫苗技术	1、 能迅速刺激机体产生高水平的体液免疫 2、 刺激机体产生很强的细胞免疫 3、 可方便的通过粘膜进行免疫 4、 能诱导天然免疫反应	Ad5Ag85A (TB)、 Ad5-EBOV、 重组 新型冠状病毒疫苗 (腺病毒载体)
4	制剂技术	1、 不含动物源成分 2、 不含苯酚或其他防腐剂成分	广泛应用于所有 产品

公司结合技术优势，完成 MCV2、MCV4、PCV13i、PBPV、婴幼儿用 DTcP、DTcP 加强疫苗、重组新型冠状病毒疫苗（腺病毒载体）的临床前研究工作，项目研发进入临床试验阶段。公司在布局研发管线时，充分考虑公司技术优势在各个疫苗产品中的应用，优先推进具有技术优势的疫苗。

（四）公司研发管线布局以资金为支持

公司是一家创新型疫苗研发制造企业，生物医药行业具有研发投入大、研发周期长等特点。公司研发活动需要持续性的资金投入。公司根据资金实力，决定开展研发项目的进度。

为支持公司研发活动，公司成立以来通过股权融资和银行贷款等方式筹集资金，并于2019年3月28日完成首次公开发行H股并在香港联交所上市。2017-2019年末，公司货币资金余额分别为1,998.17万元、5,737.36万元及64,326.71万元，公司资金能够支持研发项目的开展。

报告期内，公司主要研发项目资金投入情况如下：

单位：万元

序号	项目名称	项目预算	研发投入金额 (包括资本化研发投入和费用化研发投入)			项目进度
			2019年度	2018年度	2017年度	
1	Ad-EBOV 重组埃博拉病毒病疫苗	5,984.00	355.17	549.43	258.50	获得新药证书
2	MCV4-四价脑膜炎球菌结合疫苗	6,052.00	1,492.28	1,802.67	1,360.22	NDA 获受理

3	MCV2-二价脑膜炎球菌结合疫苗	3,215.00	536.67	927.57	1,142.91	NDA 获受理
4	DTcP-百白破联苗组合	14,502.00	1,933.57	688.11	527.44	临床阶段
5	PBPV-肺炎蛋白疫苗	22,203.00	1,161.46	924.99	333.14	临床阶段
6	PCV13i-十三价肺炎结合疫苗	28,441.00	4,612.32	4,689.88	2,415.07	临床阶段
7	TB-肺结核疫苗	24,738.00	126.84	143.90	158.26	临床阶段
8	早期研发项目	-	5,538.73	2,638.88	2,745.46	临床前阶段
	合计		15,757.05	12,365.44	8,941.00	

随着现有研发项目的陆续进入临床试验阶段，公司在研发人员薪酬、耗用物料、仪器设备、检验测试等方面将进行持续性的投入，预计未来三年（2020年-2022年）将要投入 9-12 亿元。公司将使用本次公开发行并在科创板上市的募集资金投入疫苗研发工作。

（五）公司研发管线布局需要考虑公司研发团队建设

公司研发管线布局需与公司研发团队人员数量、专业背景、工作经验相匹配。公司研发团队参与产品研发的所有阶段，从实验室早期研究、临床前研究到临床试验、监管备案及流程开发。研发团队可进一步分为研发团队、临床团队、注册团队。研发团队主要负责早期项目的概念验证、工艺开发，质量标准的确定，药效学研究和安全性评价。临床团队主要负责临床试验研究的设计和管理，包括挑选临床试验场地。公司根据多项因素挑选临床试验场地，包括现场设施是否切合公司的临床研究需要、是否具备合格人员及研究对象。注册团队主要负责疫苗审批程序和监管公司的研发项目以确保其符合相关法规。

截至 2019 年 12 月 31 日，公司的核心技术人员 5 人，均拥有博士学位或博士后研究经历。公司共拥有研发人员合计 133 人，占全部员工的 31.00%。公司研发团队保证研发项目的开展。

（六）公司研发管线布局需要考虑公司产业化基地建设

公司在规划研发管线进度时，需考虑该疫苗生产线建设进展。预计未来产品获批时间需要与产业化基地建设进展相匹配。公司已初步建成疫苗产业化基地（一期），计划投入 5.75 亿元用于生产基地二期建设。脑膜炎球菌结合疫苗临近

商业化，公司已完成脑膜炎球菌结合疫苗的生产线建设，等待生产现场检查。未来公司组分百白破疫苗，肺炎球菌疫苗，结核病加强疫苗等疫苗获批上市时，公司将建设完成相应疫苗的生产线。已上市产品将根据市场需求扩充生产线。上述生产线的建设将需要较大规模的持续资金投入。公司将使用本次公开发行并在科创板上市的募集资金投入生产基地建设。

二、招股说明书中补充披露

发行人已在招股说明书“第六节 业务和技术”之“一、发行人主要业务情况”之“(一) 发行人的主营业务、主要产品的基本情况”及“主营业务的收入构成”中就公司确定其研发管线布局的战略及主要考虑因素补充披露如下：

“

3、公司确定其研发管线布局的战略及主要考虑因素

(1) 公司研发管线布局参考产品市场需求

公司目前临近商业化及在临床试验阶段的疫苗包括 MCV2、MCV4、PCV13i、PBPV、婴幼儿用 DTcP、DTcP 加强疫苗、结核病加强疫苗、重组新型冠状病毒疫苗（腺病毒载体）。疫苗产品研发布局均充分考虑了市场需求。

①脑膜炎球菌疫苗

国内目前主要的脑膜炎球菌疫苗为脑膜炎球菌多糖疫苗（MPSV），包括 MPSV2、MPSV4。脑膜炎球菌疾病的发病率在 12 个月年龄以下的婴幼儿中最高，但因为 MPSV2 及 MPSV4 产品无法有效诱导 2 岁以下儿童的免疫应答，故结合疫苗较多糖疫苗相比有较大优势。

目前在发达国家 MPSV 已被 MCV4 产品取代，而国内唯一的脑膜炎球菌结合疫苗为 MCV2 产品。MCV4 和 MCV2 有望逐步代替 MPSV 产品。同时 MCV2 有望纳入计划免疫范围，MCV4 产品则重点瞄准国内脑膜炎球菌疫苗市场中非免疫规划疫苗市场，有望成为非免疫规划疫苗市场的主流产品。目前，MCV2 在安徽省内已纳入免费接种范围。

国内脑膜炎球菌疫苗市场预计将由 2019 年的 22 亿元人民币大幅增加至

2030 年的 77 亿元人民币，年均复合增长率为 12.1%，增长原因主要是由于非免疫规划脑膜炎球菌疫苗的单价较高，相对多糖疫苗适用人群更广，总体销售额较大。

②百日咳、白喉和破伤风疫苗

国内目前有两类百白破疫苗，即共纯化 DTaP 疫苗和组分 DTcP 疫苗。共纯化 DTaP 疫苗的生产过程涉及百日咳抗原的共纯化，导致每批百日咳抗原的量均有所不同。相对而言，DTcP 疫苗的每种百日咳抗原会进行单独纯化，其后按固定比例混合，从而确保固定且一致的成分。国内目前百白破市场的 94.8% 由共纯化 DTaP 疫苗组成，但共纯化 DTaP 疫苗仅保护 2 岁以下婴幼儿，并不能作为加强疫苗有效提供持久的免疫保护。相对而言，DTcP 疫苗是大多数发达国家的主导百白破疫苗。预计 DTcP 产品在国内将逐步取代共纯化 DTaP 疫苗。此外，为鼓励接种疫苗并降低医疗支出，疫苗行业倾向研发更多联合疫苗，DTcP 产品属于联合疫苗的关键成分和基础。

国内百白破疫苗市场预计将于未来十年快速扩大，其销售收入将由 2019 年的 43 亿元人民币增至 2030 年的 126 亿元人民币，年均复合增长率为 10.2%。就批签发量而言，国内百白破疫苗市场预期将保持较为稳定的趋势，主要系因目前共纯化 DTaP 为免疫规划疫苗，接种率已经非常高，新增人口相对稳定进而使得批签发量相对稳定。除共纯化 DTaP 疫苗外，其他类型的百白破疫苗全部为非免疫规划疫苗。

国内的百白破疫苗市场过往一直侧重于新生儿和婴幼儿人群，但近年百日咳疾病再次出现，尤其是在青少年和成人群体发病率较高，为青少年及成人用 DTcP 加强疫苗带来新的需求，因此公司百白破加强疫苗及青少年及成人用百白破疫苗在未来将有较大市场空间。

③肺炎球菌疫苗

国内肺炎球菌疾病的每年发病率相对较高。肺炎球菌病发病主要集中在 5 岁以下及 65 岁以上的年龄段。而国内目前供应的主要产品 PPV23 不能用于 2 岁以下的儿童，故更新更好、受众人群更广的肺炎球菌疫苗在国内具有庞大的市

场潜力。

PPV23 和 PCV13 为目前国内可用的肺炎球菌疫苗,均为非免疫规划疫苗,2019 年实现销售收入 52 亿元人民币。基于国产 PCV13 产品的获批以及未来 PBPV 在 65 岁以上老年人市场中的商业化可能,预计国内肺炎球菌疫苗市场于 2019 年至 2030 的年均复合增长率为 16.4%,2030 年将实现 276 亿元人民币的销售收入。市场增长主要归因于国内出现愈来愈多的 PCV13 产品及其他可能出现的更先进产品如 PBPV。

辉瑞的 PCV13 产品 Prevnar 13 自 2016 年起在国内进行商业化后便迅速抢占除 PPV23 外的市场份额。在国际市场上,Prevnar 13 自上市后短时间内即成为重磅疫苗,2019 年该产品的销售收入份额占全球市场约 14.0%,为全球最畅销疫苗。

PBPV 是一种不针对特定血清型而基于蛋白的肺炎球菌疫苗,较现有的 PPV23 和 PCV13 能提供更广的保护范围。目前在国内销售的 PPV23 及 PCV13 产品主要针对侵入性肺炎球菌疾病(主要包括菌血症及脑脊膜炎),并无针对非侵入性肺炎球菌疾病提供保护。PBPV 可以令个体预防非侵入性肺炎球菌疾病,包括小区获得性肺炎和中耳炎,PBPV 为全球创新产品,其上市后预期可增大目前存量市场。

④ 结核病加强疫苗

国内的结核病新发病例数居全球第三。结核感染仍是国内一大公众医疗问题,为空气传播性疾病,每年新增病例约 90 万人。目前,市场上唯一供应的结核病疫苗是卡介苗,该疫苗为免疫规划疫苗,其基础免疫 10 至 20 年后卡介苗效力衰减,而且目前并无有效的卡介苗加强疫苗。由于国内所有新生儿均须接受卡介苗接种,故卡介苗加强疫苗的市场接种基础非常巨大。公司正在为已经接种过卡介苗的人群开发一种全球创新型卡介苗加强疫苗,该卡介苗加强疫苗的目标人群(基于适用年龄为 4 至 18 岁)于 2019 年为 2.3 亿人,预计于 2030 年将增加至 2.4 亿人。

⑤ 重组新型冠状病毒疫苗(腺病毒载体)

为应对新型冠状病毒肺炎疫情对公共卫生的影响，公司与军事科学院军事医学研究院生物工程研究所联合开发重组新型冠状病毒疫苗（腺病毒载体）。目前该疫苗已获得临床批准，于2020年4月开始II期临床试验，目前已完成II期受试者入组。重组新型冠状病毒疫苗（腺病毒载体）具有明确的市场需求，但产品研发风险较高，产品商业化也存在诸多不确定性。

综上所述，公司目前已开展临床试验的脑膜炎球菌结合疫苗，组分百白破疫苗，肺炎球菌疫苗，结核病加强疫苗，重组新型冠状病毒疫苗（腺病毒载体）均具有较大的市场需求。公司研发管线布局已充分考虑产品市场需求。

(2) 公司研发管线布局产品为国际市场主流技术水平的疫苗产品

公司研发管线布局产品定位为更新换代疫苗产品、进口替代疫苗产品、全创新疫苗产品。以公司主要产品为例，针对流行性脑膜炎疫苗市场，公司开发脑膜炎球菌结合疫苗，以替代目前国内市场的脑膜炎球菌多糖疫苗（MPSV）；针对百日咳、白喉和破伤风疫苗市场，公司开发组分DTcP疫苗，以替代国内目前主流的共纯化DTaP疫苗；针对肺炎球菌疫苗市场，公司开发PCV13i和全创新疫苗PBPV，以替代目前国内市场的PPV23、进口PCV13疫苗。公司研发管线产品均为国际市场主流产品，为接种者提供可靠的安全性、免疫原性保护。

(3) 公司研发管线布局结合公司技术平台及技术优势

公司核心技术平台包括多糖蛋白结合技术平台、蛋白结构设计和重组技术平台、腺病毒载体疫苗技术平台以及制剂技术平台。公司依托核心技术平台，在疫苗研发过程中发挥技术优势，推进项目进展。临床试验阶段产品研发过程中，体现的具体技术优势如下：

序号	核心技术名称	技术先进性及具体表征	在主要产品中的应用
1	多糖蛋白结合技术	1、可供多种结合疫苗生产使用 2、可使用多种蛋白载体 3、减少免疫干扰现象	MCV2、MCV4、PCV13i、DTcP-Hib
2	蛋白结构设计和重组技术	1、广谱的肺炎蛋白疫苗抗原的设计 2、实现单个目的抗原的高效表达 3、简化百日咳抗原生产工艺，提高产能	DTcP、TdcP、PBPV

3	基于腺病毒载体疫苗技术	1、能迅速刺激机体产生高水平的体液免疫 2、刺激机体产生很强的细胞免疫 3、可方便的通过粘膜进行免疫 4、能诱导天然免疫反应	Ad5Ag85A (TB)、Ad5-EB0V、重组新型冠状病毒疫苗(腺病毒载体)
4	制剂技术	1、不含动物源成分 2、不含苯酚或其他防腐剂成分	广泛应用于所有产品

公司结合技术优势，完成 MCV2、MCV4、PCV13 i、PBPV、婴幼儿用 DTcP、DTcP 加强疫苗、重组新型冠状病毒疫苗（腺病毒载体）的临床前研究工作，项目研发进入临床试验阶段。公司在布局研发管线时，充分考虑公司技术优势在各个疫苗产品中的应用，优先推进具有技术优势的疫苗。

(4) 公司研发管线布局考虑资金需求情况

公司是一家创新型疫苗研发制造企业，生物医药行业具有研发投入大、研发周期长等特点。公司研发活动需要持续性的资金投入。公司根据资金实力，决定开展研发项目的进度。

为支持公司研发活动，公司成立以来通过股权融资和银行贷款等方式筹集资金，并于 2019 年 3 月 28 日完成首次公开发行 H 股并在香港联交所上市。公司资金能够支持研发项目的开展。

随着现有研发项目的陆续进入临床试验阶段，公司在研发人员薪酬、耗用物料、仪器设备、检验测试等方面将进行持续性的投入，预计未来三年（2020 年-2022 年）将要投入 9-12 亿元。公司将使用本次公开发行并在科创板上市的募集资金投入疫苗研发工作。

(5) 公司研发管线布局需要考虑公司研发团队建设

公司研发管线布局需与公司研发团队人员数量、专业背景、工作经验相匹配。公司研发团队参与产品研发的所有阶段，从实验室早期研究、临床前研究到临床试验、监管备案及流程开发。公司的核心技术人员共 5 人，均拥有博士学位或博士后研究经历。公司共拥有研发人员合计 133 人，占全部员工的 31.00%。公司研发团队保证研发项目的开展。

(6) 公司研发管线布局需要考虑公司产业化基地建设

公司在规划研发管线进度时，需考虑该疫苗生产线建设进展。预计未来产

品获批时间需要与产业化基地建设进展相匹配。公司已初步建成疫苗产业化基地（一期），计划投入 5.75 亿元用于生产基地二期建设。脑膜炎球菌结合疫苗临近商业化，公司已完成脑膜炎球菌结合疫苗的生产线建设，等待生产现场检查。未来公司组分百白破疫苗，肺炎球菌疫苗，结核病加强疫苗等疫苗获批上市时，公司将建设完成相应疫苗的生产线。已上市产品将根据市场需求扩充生产线。上述生产线的建设将需要较大规模的持续资金投入。公司将使用本次公开发行并在科创板上市的募集资金投入生产基地建设。

”

（以下无正文）

（此页无正文，为康希诺生物股份公司关于《康希诺生物股份公司、中信证券股份有限公司关于科创板上市委员会意见落实函之回复报告》之盖章页）



2020年5月6日

发行人董事长声明

本人承诺本回复报告不存在虚假记载、误导性陈述或重大遗漏，并对其真实性、准确性、完整性承担个别和连带的法律责任。

董事长：



XUEFENG YU (宇学峰)

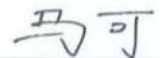


2020年5月6日

(此页无正文，为中信证券股份有限公司关于《康希诺生物股份公司、中信证券股份有限公司关于科创板上市委员会意见落实函之回复报告》之盖章页)

保荐代表人：


焦延延


马可



2020年5月6日

保荐机构（主承销商）董事长声明

本人已认真阅读康希诺生物股份公司意见落实函回复报告的全部内容，了解报告涉及问题的核查过程、本公司的内核和风险控制流程，确认本公司按照勤勉尽责原则履行核查程序，意见落实函回复报告不存在虚假记载、误导性陈述或者重大遗漏，并对上述文件的真实性、准确性、完整性、及时性承担相应法律责任。

董事长：


张佑君



2020年5月6日