



中审亚太会计师事务所（特殊普通合伙）

China Audit Asia Pacific Certified Public Accountants LLP

中审亚太会计师事务所（特殊普通合伙）
关于北京诺思兰德生物技术股份有限公司向特定对
象发行股票申请文件审核问询函的回复

中国·北京

BEIJING CHINA

中审亚太会计师事务所（特殊普通合伙）

关于北京诺思兰德生物技术股份有限公司向特定对象发行股票申请文件审核问询函的回复

北京证券交易所有限责任公司：

根据贵司出具的《关于北京诺思兰德生物技术股份有限公司向特定对象发行股票申请文件的审核问询函》（以下简称“问询函”）要求，我们对问询函中需要会计师回复的问题进行了认真的核查和落实，现将有关问题的核查情况和核查意见说明如下：

本回复报告中的字体代表以下含义：

黑体	反馈意见所列问题
宋体	对反馈意见所列问题的回复
楷体（不加粗）	对募集说明书原文的引用
楷体（加粗）	对募集说明书的修改、补充

问题 4.研发支出的真实性及准确性

根据申请文件，(1) 公司主要在研产品 NL003 适应症“缺血性溃疡”、“静息痛”在开展 III 期临床试验，处于受试者入组阶段，计划 2024 年递交 NDA，适应症“间歇性跛行”处于临床前阶段；NL005 适应症“急性心肌梗死所致缺血再灌注损伤”正在开展 IIb 期临床试验。根据 2021 年 12 月公开信息，NL003 适应症“缺血性溃疡”、“静息痛”截至 2021 年已开展 III 期临床试验且计划 2022 年递交 NDA，适应症“间歇性跛行”已开展 I 期临床试验；NL005 适应症“急性心肌梗死所致缺血再灌注损伤”已完成临床 IIa 期试验受试者入组；NL002 正在进行 IIIb 期临床实验工作。(2) 发行人 2022 年研发费用 5,640.48 万元，同比增长 30.57%，其中材料及委托费用 3,073.14 万元，同比增长 69.36%，工资薪金 1,428.39 万元，同比增长 20.14%。(3) 2022 年 7 月子公司汇恩兰德玻璃酸钠滴眼液药品上市许可持有人由汇恩兰德变更为欧康维视生物医药(上海)有限公司，汇恩兰德自 2022 年 7 月开始玻璃酸钠滴眼液销售模式发生变更，由药品销售变更为 CMO 业务，结算价格降低，毛利率及销售收入均降低。

请发行人：(1) 结合发行人主要在研产品的治疗领域、治疗周期、响应时间、志愿者招募过程、随访时间等，说明报告期内临床试验无进展或进展缓慢的原因。(2) 说明调整药物上市时间预期及暂停部分药物 IIIb 期临床试验的原因，结合前期临床试验数据说明是否存在严重不良反应，是否对药物上市存在严重不利影响，结合临床试验方案及评审的一般时限，说明 NL003 适应症预计上市时间的确定依据；适应症“间歇性跛行”是否已开展 I 期临床试验，本次披露为临床前阶段的原因，是否涉及信息披露违规。(3) 分项目列示试验材料、CRO 公司采购金额、医院(研究中心)服务采购金额、其他委托实验或检测采购金额、临床前试验服务采购金额等，结合费用支出和摊销过程，量化分析材料及委托费用与现金流量表中相关现金流出的匹配关系；请中介机构结合试验具体进展、受试人员人数等，详细说明相关费用列支真实性、会计处理准确性的核查过程，获取外部证据及验证过程，是否存在资金通过相关委托机构流回发行人关联方的情形。(4) 说明报告期内研发人员数量及平均工资的变化情况，是否符合当地工资水平及行业惯例；说明报告期内研发人员工资支出大幅上涨的原因，是否与研发进度及阶段性成果的获取相匹配。(5) 说明药品上市许可持有人变更

的原因，发行人业务模式变更的原因及合理性，是否涉及转让收入，请中介机构说明转让对价的资金流向及核查过程。

请保荐机构、申报会计师核查并发表意见。

回复：

一、结合发行人主要在研产品的治疗领域、治疗周期、响应时间、志愿者招募过程、随访时间等，说明报告期内临床试验无进展或进展缓慢的原因

(一) 主要在研产品的治疗领域、治疗周期、志愿者招募过程、随访时间

项目	NL003	NL005
治疗领域	严重下肢缺血性疾病 (CLI)，包括缺血性溃疡和静息痛	急性心肌梗死所致缺血再灌注损伤 (MIRI)
治疗周期	28 天	7 天
志愿者招募过程	发行人进行门诊及住院患者的筛选，并通过与 CRO 的协作，进行受试者招募，主要环节包括多平台网络招募宣传、寻找潜在病源、受试者筛选、签署知情同意书等	
随访时间	6 个月	3 个月

(二) 报告期内临床试验无进展或进展缓慢的原因

1、NL003 项目

NL003 是公司研发的处于 III 期临床研究阶段的裸质粒基因治疗产品，主要开发适应症为严重下肢缺血性疾病 (Critical limb ischemia, CLI)，包括下肢缺血性静息痛和溃疡。

本试验的治疗周期为 28 天，需要间隔 2 周来院注射给药 3 次 (第 0、14、28 天分别给药 1 次)，相对较长，受试者招募对象为下肢动脉硬化闭塞症导致的严重下肢缺血性疾病患者，最常见也是患者占比最多的病因为下肢动脉硬化闭塞症，是由于患者在高血压、高血脂、糖尿病及吸烟等多种复杂的风险因素影响下，下肢动脉斑块逐渐形成，引起下肢动脉狭窄、闭塞，进而导致肢体慢性缺血，出现相应症状的疾病，而这一过程往往需要数年甚至数十年的进展，患者大多都经历症状由轻到逐渐加重的过程。在突发公共卫生事件影响下，部分患者选择保守治疗，因此就诊意愿度较急性病低，导致 2020 年至 2022 年平均入组速率仅为 0.42 例/月/中心，低于预期的 1 例/月/中心。

NL003 的 III 期试验溃疡适应症受试者预设人数为 240 例，静息痛适应症受试者预设人数为 300 例，受试者通过一系列检查从完成筛选到符合标准成功进入

试验以及后续的治疗与复诊等随访工作都需要在医院内严格按照试验方案并在遵守药物临床试验管理规范（GCP）等法规要求下开展，按照试验方案，随访时间约为半年（完成常规的来院访视 9 次）。随着 2019 年 12 月底突发公共卫生事件的开始并蔓延，各地政府制定了严格管控措施，突发公共卫生事件爆发时部分医院采取暂停门诊服务、患者随访、监查人员入院等应对措施。报告期初至 2023 年 2 月均处于突发公共卫生事件爆发期间，且秋冬季节更为严重，因而对秋冬季节降温时发病率高、症状加重的下肢缺血性疾病入组速度影响较大，因此导致报告期内 NL003 临床试验进展缓慢。

2、NL005 项目

NL005 是发行人研发的处于 II 期临床研究阶段的重组蛋白药物，主要用于治疗急性心肌梗死缺血再灌注损伤（MIRI）。

本试验的治疗周期为 7 天（PCI 术后 12 小时内完成首次给药、第 2~7 天每日一次），相对较短。NL005 的 IIb 期临床试验受试者预设人数为 90 例，随访时间为 3 个月，由于受试者招募对象为急性心肌梗塞的患者，相对于慢性病其招募工作受突发公共卫生事件影响较小。

NL005 项目于 2022 年 1 月完成临床 IIa 期试验，此后开始筹备 IIb 期试验，突发公共卫生事件结束前的防控措施对 NL005 项目在临床研究中心启动等临床试验筹备阶段产生不利影响导致首例入组时间较预期推迟较长，同时对后续患者入组、治疗及复诊等临床试验开展也产生了一定影响，因此导致报告期内 NL005 临床试验进展缓慢。

二、说明调整药物上市时间预期及暂停部分药物 IIIb 期临床试验的原因，结合前期临床试验数据说明是否存在严重不良反应，是否对药物上市存在严重不利影响，结合临床试验方案及评审的一般时限，说明 NL003 适应症预计上市时间的确定依据；适应症“间歇性跛行”是否已开展 I 期临床试验，本次披露为临床前阶段的原因，是否涉及信息披露违规

（一）调整药物上市时间预期及暂停部分药物 IIIb 期临床试验的原因

1、调整药物上市时间预期的原因

NL003 是公司开发用于治疗下肢缺血性疾病的基因治疗药物，目前处于 III 期临床试验的受试者入组阶段。因该项目试验的目标适应症属于慢性进展性疾病，

所以受前期国内突发公共卫生事件的影响，该项目临床 III 期入组出现了较预期延迟的情况：预计入组速率为 1 例/月/中心，突发公共卫生事件影响下 2020 年至 2022 年平均入组速率为 0.42 例/月/中心，具体原因详见本回复之“问题 2.是否存在持续经营能力风险”之“(1) 主要研发项目频繁延期”之“②结合前述情况，说明本次募投项目方案中进度设计与历次申请北交所发行的预期进度安排是否存在差异，如是，请说明历次募投项目设计较前一次发行中研发进度落后的背景与原因，说明相关影响因素是否已消除”；但随国内突发公共卫生事件的结束，NL003 项目入组进度已明显提升，2023 年 1-6 月平均入组速率为 1.17 例/月/中心，根据截至目前的入组进度及速率，该项目计划 2024 年完成 III 期临床试验并递交 NDA，根据目前试验进展结合后续需进行的工作及计划、相关规定及 2022 年获批准上市销售的 1 类生物创新药审批周期，有望于 2025 年取得药品注册批件，因此将预期上市时间变更为 2025 年。

2、暂停部分药物 IIIb 期临床试验的原因

公司开发的注射用重组人改构白介素-11 是重组蛋白质药物，在完成 IIIa 期试验后处于暂停状态，主要原因为公司自身存在精简优化在研管线的需求，将有限的资源优先投入到优势项目中的策略调整。

NL002 项目作为改良型新药，与现有同类产品相比，预期可在较低用药剂量下获得相同药效的同时减少不良反应。在 IIIa 期试验完成后，发行人根据 IIIa 试验结果情况就后续试验方案与药监部门进行过沟通，结论上原计划的非劣效性试验设计获得认可难度较大，为了与同类产品比较出在严重不良反应方面的显著性差异，受试者例数与观察时间等方面的设计需要进行较大调整，试验难度加大的同时研发费用、周期等都超出了原有的预期。

其次，NL002 作为改良型新药，已上市竞品较多，且部分已纳入国家医保，其技术领先性及市场预期较创新药项目有一定差距；另外，由于国内治疗癌症的技术的不断提高和新药的使用，副作用相对较大的化疗药物使用预计未来不会出现较大幅度的增长，治疗化疗所致血小板减少症药物的市场规模相对稳定，由此可能导致用于治疗化疗导致的血小板减少症的该产品未来临床应用可能少于公司所估计的人数，存在商业潜力不及预期的风险。

综合上述原因，为合理配置研发资源，聚焦研发管线中的优势项目，公司分别于 2023 年 4 月、5 月召开董事会、股东大会，决定暂停 NL002 项目。

（二）结合前期临床试验数据说明是否存在严重不良反应，是否对药物上市存在严重不利影响，结合临床试验方案及评审的一般时限，说明 NL003 适应症预计上市时间的确定依据

NL003 项目临床 I、II 期试验结果已表明该药物的安全性良好，根据前期试验结果表明，未发生严重不良反应等对药物上市存在严重不利影响的事件，但仍需要 III 期临床试验进一步验证其安全性和有效性。

根据目前 III 期临床试验进展情况，NL003 暂未观察到与药物相关的严重不良反应等对药物上市存在严重不利影响的因素。但新药的成功研发上市周期较长，发行人尚需完成受试者入组、后续随访、数据收集和统计分析，存在临床试验效果未达预期、患者缺乏耐受性或者出现不良反应等研发的固有风险。NL003 项目正处于 III 期临床试验的受试者入组阶段，截至本回复出具日，溃疡适应症已完成全部受试者入组，静息痛适应症受试者入组进度已超过 80%，研发活动目前正常有序开展，2023 年 1-6 月平均入组速率为 1.17 例/月/中心，预计 2024 年完成 III 期临床试验并递交 NDA。公司计划根据《药品注册管理办法》《药品注册核查工作程序（试行）》等规定，临床试验结束向国家药品监督管理局药品审评中心提出药品上市许可申请后，需经形式审查、材料补正（或有）、药品上市许可申请审评、相关行政许可证件颁发等步骤。根据米内网药品评审数据库、国家药品监督管理局药品审评中心披露信息，2022 年获批上市销售的 1 类生物创新药审批周期约为 9-19 个月。如公司 NL003 项目在 2024 年提交 NDA，有望 2025 年取得药品注册批件。根据现行规定，在进行药品注册核查时可同步开展 GMP 检查，减少了上市批准后再进行 GMP 检查的环节，药品取得注册批件后即可组织生产销售，因此预计上市时间为 2025 年。

（三）适应症“间歇性跛行”是否已开展 I 期临床试验，本次披露为临床前阶段的原因，是否涉及信息披露违规

NL003 适应症间歇性跛行目前处于临床前阶段，尚未开展 I 期临床试验，作为相同的下肢缺血性疾病的早期阶段，与正在开展 III 期的研究范围相比症状更

轻,如现阶段开展该适应症的临床研究,因已经通过前期试验初步探索了有效剂量与安全性,以II期及III期积累的数据为支撑,可以申请免除重复开展I期试验再进行初期探索的过程,而直接进入II/III期阶段,因此公司在前次拟再融资《募集说明书》中该项目进展显示为II期临床阶段前,不存在信息披露违规。

经综合考虑公司目前实际情况,为减少研发资金压力及开发风险,公司对于该适应症的开发策略进行了调整,先集中精力将优势资源集中投入到正在进行的“溃疡”与“静息痛”试验,待先获得首个适应症的批准后,再通过上市后扩大适应症研究的形式逐步扩展“间歇性跛行”适应症,发行人已在募集说明书“第二节 发行人基本情况”之“三、产品或服务的主要内容、主要业务模式”之“(一)公司产品或服务的主要内容”对上述事项进行补充披露,具体如下:“注1:NL003适应症“间歇性跛行”可申请直接开展II/III期临床试验或待“缺血性溃疡”“静息痛”任一适应症通过新药上市审批后,申请直接开展扩大适应症研究。”

三、分项目列示试验材料、CRO公司采购金额、医院(研究中心)服务采购金额、其他委托实验或检测采购金额、临床前试验服务采购金额等,结合费用支出和摊销过程,量化分析材料及委托费用与现金流量表中相关现金流出的匹配关系;请中介机构结合试验具体进展、受试人员人数等,详细说明相关费用列支真实性、会计处理准确性的核查过程,获取外部证据及验证过程,是否存在资金通过相关委托机构流回发行人关联方的情形

(一)分项目列示试验材料、CRO公司采购金额、医院(研究中心)服务采购金额、其他委托实验或检测采购金额、临床前试验服务采购金额等,结合费用支出和摊销过程,量化分析材料及委托费用与现金流量表中相关现金流出的匹配关系

报告期内,研发费用明细项目、材料及委托费用与现金流量表中购买商品、接受劳务支付现金的匹配关系如下:

单位:万元

项目	2022年	2021年
研发费用	5,640.48	4,319.93
政府补助抵减研发费用	499.63	0.00
研发费用合计	6,140.11	4,319.93
其中:		

项目	2022年	2021年
1、薪酬、折旧摊销、股权激励等	2,564.28	2,485.57
2、汇恩兰德其他研发费用	3.06	19.78
3、诺思兰德母公司材料及委托费用	—	—
试验材料	735.58	128.97
CRO 服务	1,605.27	662.44
试验中心(医院)服务	989.07	818.39
检测化验服务	242.86	204.78
诺思兰德母公司材料及委托费用小计(A)	3,572.77	1,814.58
诺思兰德母公司购买商品、接受劳务支付的现金(B)	3,267.82	1,865.91
材料及委托费用与购买商品、接受劳务支付现金的差额(C=A-B)	304.95	-51.33

注 1: CRO 服务费包括临床委托研究机构和临床辅助服务机构。

注 2: 根据《企业会计准则第 16 号——政府补助》中第十一条规定:“与企业日常活动相关的政府补助,应当按照经济业务实质,计入其他收益或冲减相关成本费用”,2022 年 NL005 项目 IIb 期临床研究政府专项补助冲减研发费用 499.63 万元,上表中 2022 年研发费用为还原后研发费用发生额,即报表金额 5,640.48 万元加回政府补助冲减金额 499.63 万元,合计 6,140.11 万元。

报告期内,发行人购买商品、接受劳务支付的现金主要由诺思兰德母公司、汇恩兰德的采购材料及委托第三方服务产生。汇恩兰德现金流支出主要是采购生产原料发生的支出,与研发活动关系不大。

诺思兰德母公司作为研发主体,其主要从事研发活动,研发费用中材料及委托费用的现金支出主要反应在诺思兰德母公司的现金流量表中“购买商品、接受劳务支付的现金”项下,如上表所示,诺思兰德母公司 2022 年材料与委托费用发生金额与购买商品、接受劳务支付的现金差异为 304.95 万元,主要因发行人委托服务费依据工作细项或入组进度确认研发费用与合同约定付款节点不完全一致。截至 2022 年末诺思兰德母公司与研发支出相关的应付账款金额为 1,252.91 万元,与研发支出相关的预付款项金额为 966.00 万元,发行人应付账款净额为 286.21 万元。2021 年发行人材料及委托费用发生金额与购买商品、接受劳务支付的现金差异较小。

综上,发行人材料及委托费用发生金额与购买商品、接受劳务支付的现金差异主要为计入研发费用与计入现金流量表核算口径不一致所致。发行人现金流量表以收付实现制为基础进行核算,而研发费用以权责发生制为基础进行确认,报告期内,发行人研发费用中委托服务费的确认政策如下:

CRO 服务费: (1) 临床委托研究机构服务费根据合同中明确的工作细项以

及对应单价,以双方确认已完成的工作细项及进度所对应金额确认研发费用。(2)临床辅助服务机构服务费一般合同签订后支付首付款并确认预付款项,服务机构开展前期准备工作,首例入组时确认合同首付款部分为研发费用,此后根据入组进度分摊剩余合同金额,具体计算方法:根据“首付款+(实际入组病例-1)/(合同计划总病例-1)*(合同总价-首付款)-前期已累计确认金额”确认当期研发费用。

试验中心(医院)服务费:一般合同签订后支付首付款并确认预付款项,服务机构开展前期准备工作,首例入组时确认合同首付款部分为研发费用,此后根据入组进度分摊剩余合同金额,具体计算方法同临床辅助服务机构。

检测化验服务费:(1)与临床入组进度直接相关的检测化验费费用,如数据影像服务,一般合同签订后支付首付款并确认预付款项,服务机构开展前期准备工作,首例入组时确认合同首付款部分为研发费用,此后根据入组进度分摊剩余合同金额,具体计算方法同临床辅助服务机构;(2)按次服务的检测化验费,如动物毒性检测服务等,一般在每次服务完成或按月结算后确认研发支出同时支付款项。

综上,发行人材料及委托费用发生金额与购买商品、接受劳务支付的现金差异较小,具有匹配性。

(二)请中介机构结合试验具体进展、受试人员人数等,详细说明相关费用列支真实性、会计处理准确性的核查过程,获取外部证据及验证过程,是否存在资金通过相关委托机构流回发行人关联方的情形

1、公司与研发支出相关的内部控制

报告期内,公司根据《企业会计准则》的有关规定,明确研发支出的核算范围,研发费用主要包括研发人员的工资薪金、折旧摊销、检测化验加工费、CRO服务费、试验中心(医院)服务费、材料费、科研条件支撑费、专利文献出版费、研发部门因开展研发活动而发生的其他间接费用等。

为了规范公司的研发流程,及时、准确核算研发费用,发行人制定了《财务会计制度》《研发项目管理制度》《研究开发支出核算管理办法》等相关制度。发

行人研发部门、财务部门及其他相关部门根据年度预算和计划逐级分工对研发费用进行研发项目支出的相关性、合理性和准确性进行审核，对经审核、审批通过的研发项目支出由财务部分项目进行账务处理。

公司已建立健全有效的研发相关内部控制制度，严格按照研发支出用途、性质据实列支研发支出，研发人员、资产、费用划分清晰，分项目准确的划分和核算各项研发支出，报告期内公司研发支出核算准确。

2、发行人 2021 年、2022 年研发费用情况

单位：万元

项目	2022 年	2021 年	变动金额
研发费用	5,640.48	4,319.93	1,320.55
政府补助抵减研发费用	499.63	0.00	499.63
研发费用合计	6,140.11	4,319.93	1,820.18
其中：			
1、薪酬、折旧摊销、股权激励等	2,564.28	2,485.57	78.71
其中：（1）工资薪酬	1,428.39	1,188.96	239.43
（2）折旧摊销、股权激励等	1,135.89	1,296.61	-160.72
2、汇恩兰德其他研发费用	3.06	19.78	-16.72
3、诺思兰德母公司材料及委托费用	3,572.77	1,814.58	1,758.19
（1）试验材料	735.58	128.97	606.61
其中：①NL003	627.77	35.96	591.81
②NL005	0.32	24.62	-24.30
③其他	107.49	68.39	39.10
（2）CRO 服务	1,605.27	662.44	942.83
其中：①NL003	809.31	609.16	200.15
②NL005	795.96	53.28	742.68
（3）试验中心（医院）服务	989.07	818.39	170.68
其中：①NL003	627.32	563.36	63.96
②NL005	361.75	255.03	106.72
（4）检测化验服务	242.86	204.78	38.08
其中：①NL003	70.09	56.88	13.21
②NL005	112.99	63.70	49.29
③其他	59.78	84.20	-24.42

注：根据《企业会计准则第 16 号——政府补助》中第十一条规定：“与企业日常活动相关的政府补助，应当按照经济业务实质，计入其他收益或冲减相关成本费用”，2022 年 NL005 项目 IIb 期临床研究政府专项补助冲减研发费用 499.63 万元，上表中 2022 年研发费用为还原后研发费用发生额，即报表金额 5,640.48 万元加回政府补助冲减金额 499.63 万元，合计 6,140.11 万元。

如上表所示，2022 年研发费用较 2021 年增加 1,820.18 万元，其中主要为研

发人员薪酬及诺思兰德母公司材料及委托费用增加所致。

(1) 研发人员薪酬增加

2022 年研发人员薪酬较 2021 年增加 239.43 万元，主要原因系随着发行人研发进度不断推进，发行人增加了研发人员数量并提高整体研发人员待遇导致报告期内研发人员薪酬支出大幅上涨，具体分析详见本题第四问回复。

(2) 诺思兰德母公司材料及委托费用

2022 年材料及委托费用较 2021 年增加 1,758.19 万元，主要为材料费用和 CRO 服务费增加所致，具体分析如下：

①材料费用增加

2022 年试验材料费用较 2021 年增加 606.61 万元，主要原因：受突发公共卫生事件的影响，NL003 项目临床试验进度不及预期。由于临床进度延后时间较长，公司前期委托生产的临床样品临近有效期，无法满足公司临床试验的需要，2022 年公司委托生产、使用临床样品数量较多，导致公司材料费用增加。

②CRO 服务费增加

2022 年 CRO 服务费较 2021 年增加 942.83 万元，其中：A、NL003 项目 CRO 服务费增加 200.15 万元，主要原因：公司 2021 年 NL003 项目受突发公共卫生事件影响较大，进度不及预期，发行人采取了建立协作医院模式、导入第三方招募公司等多种措施使 2022 年度 NL003 项目入组速度有所提升，CRO 服务费有所增加。CRO 服务费增加与报告期内该项目进度相匹配。B、NL005 项目 CRO 服务费增加 742.68 万元，主要原因为 2021 年公司开展 NL005IIa 期临床试验，试验规模较小未聘请临床委托研究机构，发生费用主要为临床辅助服务机构服务费。2022 年公司开展了 IIb 试验，公司聘请了临床委托研究机构，并按照委托合同的约定结合公司研发费用政策确认临床委托研究机构服务费用，导致 2022 年 NL005 项目 CRO 服务费大幅增加。2022 年 NL005IIb 临床试验启动，CRO 服务费增加与报告期内该项目进度相匹配。

3、发行人 2021 年、2022 年主要研发项目入组进度及研发费用情况

(1) 截至 2022 年末，发行人 NL003III 期、NL005IIb 期临床试验入组进度及费用确认比例如下：

单位：万元

研发项目	项目	合同金额	截至 2022 年末累计费用确认金额	截至 2022 年末入组进度	截至 2022 年末根据合同累计费用确认比例
NL003	临床试验委托服务费	7,526.23	4,088.99	57.41%	54.33%
NL005	临床试验委托服务费	1,513.58	1,157.70	81.11%	76.49%

注：临床试验委托服务费包括 CRO 服务费和试验中心（医院）服务费，未包括检测化验服务费。因检测化验服务费多为按次服务的检测化验费，该类检测化验服务费的确认与入组进度关联度较低。

如上表所示，NL003 项目、NL005 项目临床试验委托服务截至 2022 年末根据合同累计费用确认比例与入组进度比例差异较小且略低于入组进度比例，主要原因为：为加快试验进度，尽可能满足试验入组人数要求，公司一般与临床试验中心签署的合同约定入组人数总额高于试验规定的入组人数，即与临床试验中心签署的合同总金额偏大，导致相关累计研发费用确认比例略低于试验入组进度比例，与公司业务情况及研发费用确认政策相匹配。

(2) 截至 2022 年末，发行人核心研发项目主要供应商基本情况及研发费用情况如下：

研发项目	序号	供应商名称	机构类型	基本情况	合同金额(万元)	2022 年研发费用(万元)	截至 2022 年末累计确认金额(万元)	截至 2022 年末入组进度	截至 2022 年末根据合同累计费用确认比例
NL003	1	昆拓信诚医药研发(北京)有限公司	临床委托研究机构	艾昆纬是全球医疗健康行业的领导者，昆拓为艾昆纬在华的全资子公司	3,176.86	364.62	1,774.41	57.41%	55.85%
	2	北京联斯达医药科技发展有限公司	临床辅助服务机构	深交所上市公司康龙化成(股票代码：300759)全资子公司	794.81	180.54	507.01	57.41%	63.79%
	3	郑州大学第一附属医院	临床试验中心	三级甲等医院	138.58	82.35	90.72	63.33%	65.46%
	4	浙江大学医学院附属第一医院	临床试验中心	三级甲等医院	94.78	63.94	63.94	58.33%	67.46%
	5	内蒙古赤峰市医院	临床试验中心	三级甲等医院	280.65	62.23	225.58	78.57%	80.38%
	合计				4,485.68	753.68	2,661.66		

研发项目	序号	供应商名称	机构类型	基本情况	合同金额(万元)	2022年研发费用(万元)	截至2022年末累计确认金额(万元)	截至2022年末入组进度	截至2022年末根据合同累计费用确认比例
NL005	1	北京海金格医药科技股份有限公司	临床委托研究机构	新三板挂牌公司(证券代码873896), 2022年营业收入4.34亿元	693.40	545.26	545.26	81.11%	78.64%
	2	上海药明津石医药科技有限公司	临床辅助服务机构	上市公司药明康德(股票代码: 603259)的全资子公司	263.91	224.26	224.26	80.77%	84.98%
	3	山西省心血管病医院	临床试验中心	三级甲等医院	63.77	52.84	52.84	80.00%	82.86%
	4	中国医学科学院阜外医院	临床试验中心	三级甲等医院	74.06	51.84	51.84	53.33%	70.00%
	5	北京潞河医院	临床试验中心	三级医院	74.82	49.06	49.06	55.00%	65.56%
	合计					1,169.96	923.26	923.26	

注: 临床委托研究机构的入组进度为累计入组人数/临床试验计划入组人数; 其他机构的入组进度为各机构累计入组人数/各机构合同约定入组人数。

公司主要研发外包机构为昆拓信诚医药研发(北京)有限公司、北京联斯达医药科技发展有限公司、北京海金格医药科技股份有限公司、上海药明津石医药科技有限公司等试验服务机构, 均为行业内较为知名机构, 临床试验中心(医院)均为三级医院, 上述机构与公司及其控股股东、实际控制人均不存在关联关系。

发行人临床委托研究机构服务费以双方确认已完成的工作细项及试验进度所对应金额确认研发费用。由于临床试验入组完成后, 临床委托研究机构还需开展数据分析总结等工作, 因此临床委托研究机构合同累计费用确认比例略低于试验入组进度比例。

发行人临床辅助服务机构、试验中心(医院)等服务费研发费用首例入组时按照合同首付款确定为研发费用, 剩余合同金额根据入组人数分摊, 导致除临床委托研究机构外其他服务机构合同累计费用确认比例均大于试验入组进度, 首付款比例不同导致合同累计费用确认比例与入组进度出现不同幅度的差异, 但总体差异较小。

综上, 截至2022年末入组进度与累计确认研发费用比例与入组进度具有匹配关系, 研发费用真实、会计处理准确。

4、针对研发费用的真实性及会计处理的准确性，中介机构执行以下程序：

(1) 获取发行人报告期内的研发支出、委托服务费明细账、明细表和《研发费用支出核算办法》等研发相关制度；了解发行人研发支出核算的主要内容、研发支出的开支范围、标准、审批程序；

(2) 获取发行人测试化验加工费明细表；实地走访或视频访谈主要临床服务机构，了解合同执行进度；获取医院入组人数数据；

(3) 获取发行人委托服务费计入研发支出的依据及确认时点，分析发行人研发支出与其研发项目匹配性及发行人委托服务费会计处理的合理性；

(4) 获取研发台账和发行人的银行流水，对支付给临床服务机构的大额款项抽取合同、会计凭证、发票、付款等资料，检查研发支出发生的真实性，费用计入的准确性；

(5) 对发行人主要供应商进行函证，验证相关合同金额实际付款情况的真实性；

中介机构选取了 2021 年、2022 年发行人付款金额较大的委托服务机构进行函证，其中 2021 年、2022 年分别选取了 11 家、23 家。函证核查的具体情况如下：

类别	2022 年度	2021 年度
函证供应商数量（家）	23	11
函证向供应商付款金额（万元）	2,687.01	1,241.01
回函确认金额（万元）	2,529.47	838.90
替代测试确认金额（万元）	157.54	402.11
诺思兰德母公司购买商品、接受劳务支付的现金（万元）	3,267.82	1,865.91
回函及替代测试确认金额占母公司购买商品、接受劳务支付的现金的比重	82.23%	66.51%

(6) 取得发行人的董监高等主要关联方基本情况调查表，确认是否存在资金通过相关委托机构流回发行人关联方的情形；

(7) 通过天眼查及主要供应商的官网，查询主要供应商的成立日期、注册资本、经营规模数据等基本资料。

经核查，发行人研发费用中的临床试验服务费用真实、会计处理准确，发行人不存在资金通过相关委托机构流回发行人关联方的情形。

四、说明报告期内研发人员数量及平均工资的变化情况，是否符合当地工资水平及行业惯例；说明报告期内研发人员工资支出大幅上涨的原因，是否与研发进度及阶段性成果的获取相匹配

(一) 说明报告期内研发人员数量及平均工资的变化情况，是否符合当地工资水平及行业惯例

报告期内，发行人的研发人员数量及研发人员的平均薪酬与同行业可比公司对比情况如下所示：

单位：万元

项目	公司	2023年1-3月		2022年度		2021年度	
		平均薪酬	平均人数	平均薪酬	平均人数	平均薪酬	平均人数
研发人员	首药控股	未披露	未披露	42.86	136	32.05	125
	神州细胞	未披露	未披露	34.64	725	25.99	739
	凯因科技	未披露	未披露	32.41	109	28.27	83
	热景生物	未披露	未披露	31.45	253	34.55	182
	悦康药业	未披露	未披露	20.16	442	15.65	343
	平均数	-	-	32.30	333	27.30	294
	发行人	7.27	49	31.05	46	27.65	43
当地平均工资					12.75		

注1：可比公司选取在科创板上市的注册地位于北京市的医药制造企业；

注2：可比公司数据均系根据其已披露的定期报告中的相关数据计算得出人均数据；

注3：平均人数取期初期末算数平均数；平均薪酬=研发人员薪酬/平均人数；

注4：2023年度第一季报可比公司未披露相关数据；

注5：当地平均工资取北京市全口径城镇单位就业人员平均工资，该数据根据城镇非私营单位就业人员平均工资和城镇私营单位就业人员平均工资加权计算得出。数据来源于北京市人力资源和社会保障局，2022年数据暂未公布。

报告期内，随着发行人在研项目研发进度的不断推进，研发人员需求增加，发行人陆续招聘新的研发人员，发行人研发人员数量逐期增加与同行业可比公司研发人员数量的趋势一致。

发行人研发人员平均薪酬水平逐年增加且处于同行业可比公司中等水平，与上表列示的北京市同行业可比公司的平均工资水平及变化趋势一致，符合行业惯例。

(二) 说明报告期内研发人员工资支出大幅上涨的原因，是否与研发进度及阶段性成果的获取相匹配

2021 年及 2022 年研发人员薪酬水平如下所示:

单位: 万元、人

项目	2022 年度	2021 年度	变动	
研发人员工资	1,428.39	1,188.96	239.43	20.14%
研发人员平均数量	46	43	3	6.98%
研发人员平均薪酬	31.05	27.65	3.40	12.30%

注: 研发人员数量取期初期末算数平均数; 平均薪酬=研发人员薪酬/平均人数。

2022 年度研发人员薪酬较 2021 年度增加 239.43 万元, 同比增长 20.14%; 主要原因系: 1、研发人员数量增加: 随着发行人在研项目研发进度的不断推进, 研发人员需求增加, 发行人研发人员数量有所增加。2、研发人员待遇增加: 公司不断加大研发投入, 加强研发能力及研发团队建设, 提高研发人员待遇, 2022 年研发人员平均薪酬较 2021 年增加 3.40 万元, 增幅 12.30%。

综上, 随着发行人研发进度不断推进, 发行人增加了研发人员数量并提高整体研发人员待遇导致报告期内研发人员薪酬支出大幅上涨。

五、说明药品上市许可持有人变更的原因, 发行人业务模式变更的原因及合理性, 是否涉及转让收入, 请中介机构说明转让对价的资金流向及核查过程

(一) 药品上市许可持有人变更的原因, 发行人业务模式变更的原因及合理性

1、药品上市许可持有人变更的原因

公司玻璃酸钠滴眼液采用国际先进的“吹灌封”一体化无菌自动生产线生产, 最大程度保证产品质量及产品的无菌性, 使用安全性高; 临床上使用的大部分产品浓度为 0.1%, 而公司产品的玻璃酸钠含量为 0.3%, 其疗效更佳。

虽然公司的玻璃酸钠滴眼液产品具有一定竞争优势且市场前景较好, 但实现销售放量仍需要一定的时间和持续的销售投入。欧康维视作为眼科用药行业的知名企业, 具有较强的销售能力。汇恩兰德将该产品技术转让给欧康维视, 可以获得资金用于偿还银行贷款和补充运营资金, 以减轻短期资金压力, 同时, 根据协议约定, 在完成注册证变更后汇恩兰德可以以 CMO 的方式受托加工该产品以提高汇恩兰德生产线的产能利用率和持续的现金流入。

基于双方各自的优势和需求, 2019 年 12 月 3 日, 汇恩兰德与欧康维视签订《产品转让合作协议》, 将玻璃酸钠滴眼液的药品注册证、技术资料转让给欧康

维视。2022年7月，汇恩兰德收到国家药品监督管理局核准签发的《药品补充申请批准通知书》完成药品注册证的转让。药品注册证书完成转让后，药品上市许可持有人相应变更为欧康维视。

2、发行人业务模式变更的原因及合理性

在药品注册证书完成转让前，汇恩兰德享有作为本产品药品上市许可持有人应享有和承担的法律法规规定的权利和义务，汇恩兰德直接销售玻璃酸钠滴眼液。2022年7月，药品注册证书完成转让后，上市许可持有人变更为欧康维视，欧康维视享有和承担相关法律法规规定的权利和义务，汇恩兰德的销售模式由直接销售变更为按照协议以 CMO 的方式受托加工玻璃酸钠滴眼液。

综上，药品注册证书转让之后，汇恩兰德不再拥有销售玻璃酸钠滴眼液的资格，由直接销售变更为以 CMO 的方式受托加工玻璃酸钠滴眼液，发行人业务模式变更具有合理性。

（二）是否涉及转让收入，请中介机构说明转让对价的资金流向及核查过程

1、报告期内，发行人业务模式变更不涉及转让收入

报告期内，发行人业务模式变更不涉及转让收入。

2019年12月，子公司汇恩兰德与欧康维视签订了《产品转让合作协议》，将玻璃酸钠滴眼液产品技术转让给欧康维视，双方最终协商确定技术转让对价为2,500万元。发行人于2020年移交技术资料、完成GMP认证并使该产品达到了上市条件，发行人当年确认2,500万元技术转让收入。

2、汇恩兰德取得转让对价款及资金流向情况

根据协议约定，2020年公司收到产品技术转让款2,250.00万元，2022年7月公司完成药品注册证转移并收到尾款250.00万元。

（1）汇恩兰德收款信息如下：

单位：万元

银行名称	账户	序号	交易日期	金额	对方户名
交通银行北	11006166801801001	1	2020/1/3	1,000.00	欧康维视生物医

京通州梨园支行	2360	2	2020/4/3	500.00	药(上海)有限公司
		3	2020/4/26	750.00	
		4	2022/7/25	250.00	
合计				2,500.00	

(2) 转让对价的资金流向

单位: 万元

年份	交易类型	资金流入	年份	交易类型	资金流出
2020年	技术转让款	2,250.00	2020年	偿还借款	1,247.38
				支付其他日常费用支出	562.44
				采购原辅料、固定资产支出	172.09
				支付员工薪酬	170.91
				缴纳税款	48.18
	小计	2,250.00			
2021年	——	——	2021年	支付技术转让款	47.00
				支付日常费用	2.00
				小计	49.00
2022年	技术转让款	250.00	2022年	购买理财产品	250.00
合计		2,500.00			2,500.00

中介机构取得了发行人与技术转让款相关的银行流水、银行存款明细账, 核查发行人取得技术转让款的最终去向。经核查, 发行人的技术转让款主要用于偿还借款、支付日常费用、采购原辅料、固定资产支出、支付员工薪酬、缴纳税款及购买银行理财产品等。

六、请保荐机构、申报会计师核查并发表意见

(一) 核查方式

保荐机构及申报会计师实施了以下核查程序:

1、访谈公司研发人员、临床试验合作机构, 了解 NL003、NL005 的治疗领域、治疗周期、志愿者招募过程、随访时间, 临床试验实施进展不及预期的原因、是否存在严重不良反应; 查阅药物临床试验登记与信息公示平台的临床试验公示信息、临床试验方案备案登记信息以及向国家药品监督管理局提交的药品开发安全更新报告, 了解主要在研产品的临床试验方案及安全性信息;

2、访谈公司研发人员, 了解调整 NL003 上市时间预期、暂停 NL002 项目的原因, 是否对药物上市存在严重不利影响, 适应症“间歇性跛行”目前所处阶段及未来开发安排; 查询米内网药品评审数据库、国家药品监督管理局药品审评

中心披露信息，了解 2022 年获批上市销售的 1 类生物创新药审批周期；查询《药品注册管理办法》《药品注册核查工作程序（试行）》等规定，了解临床试验评审环节；查阅公司审议暂停 NL002 项目的董事会、股东大会决议公告；

3、获取发行人报告期内的研发费用明细账、明细表和《研发费用支出核算办法》等研发相关制度；获取发行人测试化验加工费明细表；获取医院入组人数数据；

4、查阅同行业可比上市公司的招股说明书、年度报告等公开文件，获取其研发人员数量及平均工资等相关情况；查验北京市人力资源和社会保障局网站，获取北京市全口径城镇单位就业人员平均工资信息；

5、取得并查阅欧康维视与发行人子公司汇恩兰德签订的《产品转让合作协议》、委托生产框架合同及委托生产协议（合同）等；

6、取得发行人与技术转让款相关的银行流水、银行存款明细账，核查发行人取得技术转让款的最终去向。

（二）核查意见

经核查，保荐机构及申报会计师认为：

1、NL003 治疗领域为严重下肢缺血性疾病（CLI），包括缺血性溃疡和静息痛，可进一步开发间歇性跛行的下肢缺血性疾病适应症，治疗周期、随访时间较长，受试者人群主要为下肢动脉硬化闭塞症导致的严重下肢缺血性疾病患者，属于长年累月缓慢形成的慢性进展性疾病，入组速率受突发公共卫生事件影响较为严重，因此报告期内 NL003 临床试验进展缓慢；NL005 治疗领域为急性心肌梗死所致缺血再灌注损伤（MIRI），由于受试者招募对象为急性心肌梗塞的患者，相对于慢性病其招募工作受突发公共卫生事件影响较小，但突发公共卫生事件结束前的防控措施对 NL005 项目在临床研究中心启动等临床试验筹备阶段产生不利影响导致首例入组时间较预期推迟较长，同时对后续患者入组、治疗及复诊等临床试验开展也产生了一定影响，因此导致报告期内 NL005 临床试验进展缓慢。

2、因 NL003 试验的目标适应症属于慢性进展性疾病，受前期国内突发公共卫生事件的影响，该项目临床 III 期入组出现了较预期延迟的情况，因此调整 NL003 上市时间预期；根据 NL002IIIb 期临床研究方案的论证情况，试验方案需进行较大调整，完成难度加大，所需研发资金也超出预期，同时结合技术及市场

情况，存在商业潜力不及预期的风险，因此为合理配置研发资源，聚焦研发管线中的优势项目，决定暂停 NL002IIIb 期临床试验；根据前期试验结果表明，未发生严重不良反应等对药物上市存在严重不利影响的事件；根据米内网药品评审数据库、国家药品监督管理局药品审评中心披露信息，2022 年获批上市销售的 1 类生物创新药审批周期约为 9-19 个月，结合目前试验进展，发行人预计 NL003 上市时间为 2025 年；适应症“间歇性跛行”尚未开展 I 期临床试验，因此本次披露为临床前阶段，不存在信息披露违规，发行人已在募集说明书中对其开发策略做了进一步补充说明。

3、报告期内，发行人研发费用中的材料及委托费用与现金流量表中购买商品、接受劳务支付的现金具有匹配关系；委托服务费等研发费用真实、会计处理准确，发行人不存在资金通过相关委托机构流回发行人关联方的情形。

4、报告期内，发行人研发人员数量及平均薪酬水平逐期增加与同行业可比公司变化趋势一致，发行人平均薪酬水平符合行业惯例。随着发行人研发进度不断推进，发行人增加了研发人员数量并提高了研发人员整体待遇导致报告期内研发人员薪酬支出大幅上涨。

5、药品上市许可持有人变更原因系汇恩兰德向欧康维视完成玻璃酸钠滴眼液的药品注册证所致；随着药品上市许可持有人变更，汇恩兰德相应变更了销售模式具有合理性。报告期内，发行人业务模式变更不涉及转让收入。

发行人的技术转让款主要用于偿还借款、支付日常费用、采购原辅料、固定资产支出、支付员工薪酬、缴纳税款及购买银行理财产品等。

（此页无正文，仅为中审亚太会计师事务所（特殊普通合伙）《关于北京诺思兰德生物技术股份有限公司向特定对象发行股票申请文件的审核问询函的回复》之盖章页）

中审亚太会计师事务所（特殊普通合伙）

（盖章）



2023年8月11日