北京盛诺基医药科技股份有限公司

Beijing Shenogen Pharma Group Ltd.
（北京市海淀区开拓路 5 号三层 A315 室）

关于北京盛诺基医药科技股份有限公司

首次公开发行股票并在科创板上市申请文件的

审核问询函之回复报告

保荐机构（主承销商）

华西证券股份有限公司
HUAXI SECURITIES CO.,LTD.

（四川省成都市高新区天府二街 198 号）

上海证券交易所：

贵所于 2020 年 6 月 28 日出具的关于《北京盛诺基医药科技股份有限公司首次公开发行股票并在科创板上市申请文件的审核问询函》（以下简称“问询函”）已收悉，华西证券股份有限公司（以下简称“保荐机构”）作为北京盛诺基医药科技股份有限公司（以下简称“北京盛诺基”、“公司”或“发行人”）首次公开发行股票并在科创板上市的保荐机构（主承销商），会同北京盛诺基、北京市君合律师事务所（以下简称“发行人律师”）、安永华明会计师事务所（特殊普通合伙）（以下简称“申报会计师”）等相关各方对问询函相关问题逐项进行了落实、核查，现回复如下（以下简称“本回复”），请予审核。

除另有说明外，本回复中的简称或名称释义与《北京盛诺基医药科技股份有限公司首次公开发行股票并在科创板上市招股说明书（申报稿）》中的含义相同。

问询函所列问题	**黑体（不加粗）**
对问询函所列问题的回复	宋体（不加粗）
对招股说明书的修改、补充	**楷体（加粗）**

目　　录

目　录.....3
一、关于发行人股权结构、董监高等基本情况.....5
1、关于实际控制人认定.....5
2、关于一致行动.....15
3、关于红筹和 VIE 架构搭建与拆除.....23
4、关于发行人股东.....60
二、关于发行人核心技术.....72
5、关于阿可拉定的作用机制.....72
6、关于“重大新药创制”专项.....87
三、关于发行人业务.....103
7、关于阿可拉定的临床试验.....103
8、关于阿可拉定的市场空间.....130
9、关于 SNG1005.....141
10、关于 ER-α36 诊断试剂盒.....175
11、关于其他产品.....180
12、关于合作研发合同.....185
13、关于原材料及能源采购.....197
14 关于租赁基本农田.....204
四、关于公司治理与独立性.....209
15、关于关联交易.....209
16、关于资产完整性.....226
五、关于财务会计信息与管理层分析.....238
17、关于研发费用及开发支出.....238
18、关于股权激励.....257
19、关于土地使用权出让及固定资产划拨.....269
20、关于产品商业化后的产能规划.....278
六、关于重大事项提示和风险因素.....288
21、关于资金使用.....288

22、关于其他财务事项.....300
23、关于重大事项提示及风险揭示.....312
七、其他问题 325
24、关于募投项目.....325
25、关于前瞻性信息.....342
26、关于新冠疫情对生产经营的影响.....346

一、关于发行人股权结构、董监高等基本情况

1、关于实际控制人认定

1.1 根据招股说明书，王兆一控制的企业 Double Thrive 持有发行人 5.0533%的股份，为发行人实际控制人孟坤的一致行动人。王兆一实际控制的另一家企业香港欣诺基，曾为盛诺基 BVI 的子公司。发行人核心在研产品之一 SNG1005 为 Angiochem Inc 授权给香港欣诺基，香港欣诺基转授权给发行人。

请发行人补充说明：（1）香港欣诺康的主营业务和经营情况；（2）香港欣诺康的股权变动情况和王兆一取得其实际控制权的过程；（3）香港欣诺康未纳入发行人体内，而由王兆一控制原因和合理性；（4）结合上述情况，说明未将王兆一认定为共同实际控制人，是否为通过实际控制人认定规避同业竞争等监管要求。

回复：

一、香港欣诺康的主营业务和经营情况

自 2014 年至 2017 年期间，香港欣诺康在作为盛诺基 BVI 子公司期间（即自其设立之日至 2017 年底）未实际开展经营业务活动；王兆一自 2016 年 6 月 29 日起通过盛诺基 BVI 重组后的唯一股东 Shenoren 实际控制香港欣诺康。2017 年底，王兆一拟从事国际药物技术引进国内的相关业务，出于简化对香港欣诺康控制结构之目的，通过其女儿 Tammy Wang 对香港欣诺康进行收购。

除与 Angiochem、发行人之间关于 SNG1005 的合作业务，以及对 Angiochem 的股权投资外，香港欣诺康自被 Tammy Wang 收购后至今并未实际促成其他药物引进合作或开展其他经营活动。据此，香港欣诺康的主营业务为国际药物技术引进，目前仅开展关于 SNG1005 的合作业务。

香港欣诺康已出具书面承诺，香港欣诺康目前没有且未来亦不会从事任何与发行人可能构成同业竞争的业务。

二、香港欣诺康的股权变动情况和王兆一取得其实际控制权的过程

1、香港欣诺康的股权变动情况

香港欣诺康自设立以来的历次股权变动情况如下：

（1）香港欣诺康于 2014 年 2 月 26 日在香港注册为有限公司，设立时的股东为 Victon Services Limited（伟通服务有限公司，为注册代理公司），持有 1 股股份。

（2）2014 年 2 月 26 日，盛诺基 BVI 受让 Victon Services Limited（伟通服务有限公司，为注册代理公司）持有的 1 股股份，并认购香港欣诺康新增发行的 99 股股份，合计持有香港欣诺康 100 股股份。

（3）2017 年 12 月 21 日，盛诺基 BVI 将其持有的香港欣诺康 100 股股份以一美元的转让价格全部转让至 Tammg Wang，Tammg Wang 成为香港欣诺康的股东。

除上述情况外，截至目前，香港欣诺康未发生其他股权变动。

2、王兆一取得香港欣诺康实际控制权的过程

（1）控制权取得

在红筹架构拆除阶段，除保留 Shenoren 所持有的 1 股普通股外，盛诺基 BVI 于 2016 年 6 月对境外股东所持有的剩余股份进行了回购，上述股份回购完成后，Shenoren 成为盛诺基 BVI 的唯一股东。

王兆一系当时 Shenoren 的唯一股东，盛诺基 BVI 系当时香港欣诺康的唯一股东。据此，在盛诺基 BVI 完成股份回购时，王兆一已通过 Shenoren 间接控制香港欣诺康。

（2）控制结构调整

为开展国际药物技术引进业务，并简化对香港欣诺康的控制结构，王兆一于 2017 年 12 月安排其女儿 Tammy Wang（境外自然人）作为王兆一的代持人对香港欣诺康 100%股份进行收购。上述股份收购完成后，香港欣诺康仍由王兆一实际控制。

据此，自 2016 年 6 月起，王兆一已通过 Shenoren 控制香港欣诺康；2017 年 12 月，王兆一安排其女儿收购香港欣诺康，香港欣诺康在收购完成后仍由王兆一控制。

三、香港欣诺康未纳入发行人体内，而由王兆一控制原因和合理性

如上所述，王兆一在 2016 年 6 月因盛诺基 BVI 完成股份回购而间接控制香港欣诺康，其控制香港欣诺康具备历史原因。发行人在不同阶段未将香港欣诺康纳入体内系基于合理商业考虑，具体情况如下：

1、在红筹架构存续阶段，香港欣诺康作为盛诺基 BVI 子公司未实际开展经营业务活动。2016 年拆除红筹架构阶段，考虑到香港欣诺康无实际业务或资产，对盛诺基有限无实际影响，且收购香港欣诺康需要履行境外投资核准/备案手续，因此盛诺基有限未收购香港欣诺康。

2、在红筹架构拆除后，香港欣诺康由王兆一控制。2017 年 9 月，盛诺基有限决定引入 SNG1005 时，若收购香港欣诺康股权（此时香港欣诺康由王兆一间接控制），则同样需要履行境外投资核准/备案手续，所需时间较长且是否能成功完成核准/备案存在不确定性，无法满足公司尽快推进境内临床试验的商业目的，故公司在引入 SNG1005 时亦未收购香港欣诺康。

3、截至目前，盛诺基有限已与香港欣诺康就SNG1005引入事宜签署《独家许可协议》，明确约定香港欣诺康在任何时候基于SNG1005所形成的包括但不限于生产、销售、收益等权益均应归属于盛诺基有限，且后续将根据公司要求配合完成SNG1005相关产品的新药/进口药品注册证书转让/变更手续。此外，香港欣诺康作为申请人已于2019年先后获得SNG1005相关的两项临床试验通知。因此，发行人与香港欣诺康的合作安排已对公司拥有SNG1005相关权益进行有效保障，且临床试验通知也已顺利取得，发行人现阶段无收购香港欣诺康的必要。

据此，香港欣诺康未纳入发行人体内，而由王兆一控制具备商业合理性。

四、结合上述情况，说明未将王兆一认定为共同实际控制人，是否为通过实际控制人认定规避同业竞争等监管要求

报告期内，除与 Angiochem、发行人之间关于 SNG1005 的合作业务外，香港欣诺康未实际开展其他业务，与发行人之间不存在同业竞争。发行人未将王兆一认定为共同实际控制人系基于实际情况作出的判断，不存在通过实际控制人认定规避同业竞争等监管要求的情况。

五、发行人律师核查程序和核查意见

1、核查程序

（1）就香港欣诺康作为盛诺基 BVI 子公司阶段的业务经营情况与发行人进行沟通并取得发行人的书面说明；

（2）就香港欣诺康在王兆一控制阶段的业务经营情况及控制权问题对王兆一及 Tammy Wang 进行访谈并取得关于代持安排的书面确认；

（3）取得香港欣诺康关于经营情况及收入来源的说明及避免同业竞争的承诺；

（4）查阅香港欣诺康的注册证书、商业登记证及周年申报表等文件；盛诺基 BVI、Shenoren 的股东名册、盛诺基 BVI 与 Tammy Wang 的股份转让协议以及盛诺基 BVI、香港欣诺康的董事决定等；

（5）就发行人历史上及目前未将香港欣诺康纳入体内的原因及背景与发行人进行沟通并取得发行人的书面说明；

（6）查阅盛诺基有限与香港欣诺康就 SNG1005 引入事宜签署的《独家许可协议》及香港欣诺康取得的 SNG1005 相关临床试验通知。

2、核查意见

发行人律师认为，发行人未将王兆一认定为共同实际控制人系基于实际情况作出，不存在通过实际控制人认定规避同业竞争等监管要求的情况。

1.2 根据招股说明书，2018 年 3 月 31 日，王兆一将其持有的青岛盛诺基 12%的股权以零对价转让给北京盛诺基。转让完成后青岛盛诺基成为发行人控股子公司。

根据审计报告，报告期各期发行人长期股权投资中只有北京恒诺基医药科技有限公司 51%股权。

请发行人说明：2018 年 3 月之前对青岛盛诺基股权的列报方式，是否将发行人收购王兆一持有的青岛盛诺基 12%的股权认定为同一控制下企业合并及其原因，与王兆一未被认定为共同实际控制人是否矛盾。

回复：

一、对青岛盛诺基股权的列报方式

2018 年 3 月之前，盛诺基有限的全资子公司青岛珅奥基和王兆一分别持有青岛盛诺基 48%和 52%的股权，发行人对青岛盛诺基股权的列报方式应为长期股权投资-合营企业。2018 年 3 月之后，盛诺基有限取得青岛盛诺基控制权，发行人对青岛盛诺基股权的列报方式应为长期股权投资-子公司。

鉴于报告期内，青岛珅奥基未实际出资，长期股权投资的余额为零，因此《审计报告》中的长期股权投资中未对青岛盛诺基进行列示。

二、发行人收购王兆一持有的青岛盛诺基股权非同一控制下企业合并

根据《企业会计准则第 20 号-企业合并》的规定，参与合并的企业在合并前后均受同一方或相同的多方最终控制且该控制并非暂时性的，为同一控制下的企业合并；参与合并的各方在合并前后不受同一方或相同的多方最终控制的，为非同一控制下的企业合并。

发行人在 2018 年 3 月前后的实际控制人均为孟坤，青岛盛诺基在 2018 年 3 月前非由孟坤控制，发行人收购王兆一持有的青岛盛诺基 12%的股权为非同一控制下企业合并，与王兆一未被认定为共同实际控制人不矛盾。

三、发行人律师核查程序和核查意见

1、核查程序

就上述相关问题，发行人律师履行了以下核查程序：

（1）查阅《审计报告》；

（2）查阅青岛盛诺基的工商档案、公司章程等文件；

（3）就发行人报告期内长期股权投资列示及同一控制下企业合并认定情况以及《企业会计准则第 20 号-企业合并》询问发行人及会计师。

2、核查意见

基于上述，在发行人律师具备的法律专业知识所能进行判断的范围内，发行人律师认为，发行人收购王兆一持有的青岛盛诺基 12%的股权非同一控制下企业

合并，与王兆一未被认定为共同实际控制人不矛盾。

1.3 根据招股说明书，王兆一为发行人的董事、首席科学官、核心技术人员。王兆一在国际上首次发现了膜雌激素受体 ER-α36 并进行了功能分析，对了解乳腺癌等肿瘤的发病机制和生殖及发育具有重要的理论意义，基于其对膜雌激素受体 ER-α36 的研究，对发行人新药研发提供理论基础及技术和方向。

发行人长期致力研发针对 ER-α36 的靶向药物如小分子和大分子药物及 PROTAC 降解 ER-α36 的治疗方法。发行人进入三个主要在研产品中，阿可拉定曾用于雌激素受体 ER-α36 阳性乳腺癌靶向治疗研究，SNG1005 用于腺癌脑转移治疗，ER-α36 诊断试剂盒用于 ER-α36 的检测。发行人所获得的 6 个“重大新药创制”专项中，5 个与 ER-α36 相关。

请发行人：结合上述情形，说明发行人的核心技术和主要在研产品是否对王兆一存在重大依赖。

回复：

一、发行人的核心技术和主要在研产品是否对王兆一存在重大依赖

王兆一作为发行人核心技术人员，在 ER-α36 靶点发现和 ER-α36 靶点作为阿可拉定早期潜在靶点的相关研究、对于阿可拉定项目的启动及申请国家重大新药创制项目，起到了重要的推进作用。

王兆一作为公司首席科学官，具体负责针对膜雌激素受体 ER-α36 作为靶点的新药筛选工作。王兆一主要工作成果包括：（1）建立靶向 ER-α36 的新药筛选平台，开展靶向 ER-α36 的抗体药物、抗体偶联药物、化学药物、中药复方的新药研发项目，进行 ER-α36 及其靶向药物在多癌种中的机制研究；（2）发现 ER-α受体的新的亚型：ER-α25 和 ER-α56，并深入研究其功能；（3）紧密跟踪国际新技术前沿，针对 ER-α36 靶点开发新的新药开发项目，如 Protac 项目，该技术可特异性降解 ER-α36。目前，王兆一仍主导多个雌激素受体新亚型及新药发现的工作。

1、ER-α36 靶点的早期研究与发行人合作关系

王兆一曾在美国克赖顿大学肿瘤中心历任副教授、正教授及讲席教授。ER-α36 靶点为王兆一教授领导实验室于 2003 年 11 月首次发现、克隆并于 2005 年 3 月申请美国专利，专利所有权人为美国克赖顿大学。2002 年至 2007 年期间，孟坤致力于从淫羊藿中药材中寻找抗肿瘤新药相关研究工作，并已分离、提取、鉴定出阿可拉定为淫羊藿中具有抗肿瘤作用的有效单体化合物，且根据体外实验显示，阿可拉定对于某些乳腺癌细胞具有生长抑制作用。

2007 年，孟坤与王兆一进行学术沟通后，二人推测 ER-α36 靶点可能为阿可拉定抗肿瘤作用的潜在靶点；孟坤希望依托这一潜在的靶点开发以阿可拉定为起点的系列新药，王兆一和美国克赖顿大学希望将对于 ER-α36 的新发现尽快投入应用，各方达成合作意向。同年，盛诺基 BVI 的美国子公司 Seranomic 与美国克赖顿大学签署《独家许可协议》（“克赖顿独家许可协议”），美国克赖顿大学通过独占许可协议方式将 ER-α36 的知识产权许可给 Seranomic。

2010 年 11 月，Seranomic 与盛诺基 BVI 签署《再许可协议》（“境外再许可协议”），Seranomic 将克赖顿独家许可协议下专利许可转授权至盛诺基 BVI；同时，盛诺基 BVI 与盛诺基有限签署协议，将境外再许可协议下的专利许可转授权至盛诺基有限。2015 年 9 月，Seranomic 在注销前将其在克赖顿独家许可协议下权利义务转让至盛诺基 BVI；同时，盛诺基 BVI 与盛诺基有限签署协议，将克赖顿独家许可协议项下的权利义务再次转让至盛诺基有限。为明确权利义务关系，发行人于 2020 年 5 月 17 日与美国克赖顿大学重新签署了修改重述后的《独占许可协议》。截至目前，发行人通过许可方式使用克赖顿大学的专利许可。

2、ER-α36 靶点与发行人申请国家重大新药创制项目

ER-α36 靶点是全新的雌激素受体亚型和潜在肿瘤治疗靶点，亦是阿可拉定发挥药理作用的靶点之一。阿可拉定是从传统中药淫羊藿中，经过现代工艺分离纯化的单体化合物，是潜在的中药创新药，具有新药物、新靶点、新技术、中药现代化、临床急需产品等特点，符合国家重点支持的方向。

发行人在研发过程中承担了六项重大新药创制项目，王兆一仅负责了其中一项与阿可拉定无关的重大新药创制项目（即“建立针对膜雌激素受体 ER-α36 作

为靶标的新药筛选企业孵化基地重大新药创制项目”）的申请及后续研究工作。

3、ER-α36 靶点非阿可拉定抗肿瘤作用的唯一潜在靶点

发行人在临床试验阶段的研究中，发现 MyD88 和 Ikkα 可直接与阿可拉定结合，通过调节 MyD88 和 Ikkα 的信号传导通路，阿可拉定在体内发挥抗肿瘤作用。因此，阿可拉定属于具有多靶点的作用机制的中药创新药，而前期重点关注的 ER-α36 靶点并非阿可拉定抗肿瘤作用的唯一潜在靶点。

4、王兆一与发行人其他核心在研产品 ER-α36 诊断试剂盒、SNG1005 的关系

ER-α36 诊断试剂盒在中国的生产主要基于发行人在中国境内申请的抗体及诊断方法专利，该两项专利系由发行人主要研发并申请，专利权人/专利申请人为发行人或其控股子公司。根据美国克赖顿大学与发行人于 2020 年 5 月签订的修改重述后的《独占许可协议》，发行人基于被授权专利基础作出的改进由发行人所控制。因此，ER-α36 诊断试剂盒未来的商业化对美国克赖顿大学专利技术及王兆一均不存在重大依赖。

SNG1005 系 Angiochem 独立开展早期研究所创立的药物，其作用机理与 ER-α36 靶点无关。

综上所述，王兆一关于 ER-α36 的研究为核心产品阿可拉定项目的早期研发作出了重要贡献，同时其所主导的 ER-α36 相关技术研究亦是公司未来重要的发展方向，但发行人的核心技术和主要在研产品对王兆一不存在重大依赖。

二、发行人律师核查程序和核查意见

1、核查程序

就上述相关问题，发行人律师履行了以下核查程序：

（1）查阅王兆一的个人履历；

（2）查阅美国克赖顿大学与 Seranomic 签署的《独家许可协议》、Seranomic 与盛诺基 BVI 就转授权及权利义务转让签署的协议，盛诺基 BVI 与盛诺基有限就转授权及权利义务转让签署的协议，Seranomic 注销证明，美国克赖顿大学与发行人签署的修改重述后的《独占许可协议》；

（3）就阿可拉定的药物机理及 SNG1005 对 ER-α36 靶点是否存在重大依赖向发行人进行了解；

（4）查阅发行人“抗体及用于治疗与雌激素受体相关疾病的方法”相关专利证书及专利申请文件；

（5）就王兆一在发行人的主要负责工作以及其对于 ER-α36 的研究的影响等向发行人进行了解；

（6）就发行人的核心技术和主要在研产品情况向发行人进行了解。

2、核查意见

根据发行人的上述说明、在发行人律师具备的法律专业知识所能进行判断的范围内，发行人律师认为，发行人的核心技术和主要在研产品对王兆一不存在重大依赖。

1.4 请发行人结合上述问题 1.1-1.3 及回答情况，充分说明王兆一对发行人的公司治理（董监高提名、两会决议）、重要决策、技术研发、战略定位等关键领域是否具有重大影响及在重大事项上是否具有特殊决策地位，进一步论证未将王兆一认定为共同实际控制人的合理性，是否符合发行人的实际情况。

请发行人律师核查上述问题，说明发行人目前认定的依据是否充分，并对未将王兆一认定为共同实际控制人是否符合发行人的实际情况发表明确意见。

回复：

一、公司治理、重要决策、战略定位等领域的影响或地位

王兆一最近两年在发行人的公司治理（董监高提名、两会决议）、重要决策、战略定位等领域的影响或地位情况如下：

1、中外合资经营企业阶段（2018 年 1 月 1 日至发行人设立）

在中外合资经营企业阶段，董事会为盛诺基有限的最高权力机构。王兆一通过 Double Thrive 委派其本人作为盛诺基有限董事，并与孟坤、Ever Prime 共同向盛诺基有限委派三名董事。此外王兆一还担任盛诺基有限的副总经理。

根据 Double Thrive 与孟坤、Ever Prime 等相关方于 2019 年 10 月 30 日签署

的《一致行动协议》，各方确认 Double Thrive、Ever Prime 及其委派的董事自 2018 年 1 月 1 日起即在盛诺基有限的董事会上与孟坤保持一致行动关系。根据盛诺基有限的董事会决议，王兆一及 Double Thrive 与其他股东共同委派的董事在盛诺基有限历次董事会上均与孟坤的投票方向一致，与孟坤保持了一致行动。

在中外合资经营企业阶段，王兆一通过 Double Thrive 可单独或与其他股东共同委派董事，但各董事均按照法律法规和公司章程的规定行使职权，且已确认自 2018 年 1 月 1 日起即在盛诺基有限的董事会上与孟坤保持一致行动关系，故王兆一作为董事单独在公司治理或重要决策领域不存在对发行人产生控制力的重大影响，亦不存在特殊决策地位。

2、股份公司阶段（发行人设立后至今）

在股份公司阶段，股东大会为发行人的最高权力机构，王兆一通过 Double Thrive 间接持有发行人 5.0533%的股份；Double Thrive 未提名发行人董事，王兆一本人作为董事系由孟坤提名并当选发行人董事并继续担任发行人副总经理。

根据《一致行动协议》，Double Thrive 应在适用的法律、法规和规章允许的最大限度内，就涉及发行人的任何事项与孟坤采取一致行动。据此，Double Thrive 作为发行人股东在发行人股东大会上行使投票权时应与孟坤采取一致行动。根据发行人的历次董事会及股东大会决议，王兆一作为发行人董事、Double Thrive 作为发行人股东在发行人历次董事会、股东大会上均与孟坤的投票方向一致，与孟坤保持了一致行动。

在股份公司阶段，（1）王兆一通过 Double Thrive 持有发行人 5.0533%的股份，Double Thrive 作为发行人股东行使法律法规和公司章程中规定的发行人股东的权利，不存在优于其他股东的权利，且其在行使股东投票权时需要与孟坤保持一致行动，不存在特殊决策地位和重大影响；（2）王兆一本人经孟坤提名并当选为发行人董事，通过行使法律法规和公司章程中规定的发行人董事的法定职权对公司产生影响，在任何事项上均无优于其他董事的投票权。故王兆一作为发行人股东的实际控制人以及发行人董事单独在公司治理或重要决策领域不存在对发行人产生控制力的重大影响，亦不存在特殊决策地位。

二、关于技术研发领域的影响或地位

王兆一作为公司的创始人、首席科学家及核心技术人员，在公司技术研发领域具有重要作用。但截至目前，发行人核心技术人员较早期已显著增加，且公司的产品研发管线日渐丰富，王兆一对公司技术研发的影响较前期已有所减弱，不存在决定性作用，亦不存在特殊的决策地位。

综上所述，王兆一在公司治理、重要决策或战略定位等领域不存在重大影响，在技术研发领域有重要影响但影响力已有所减弱，其个人及持股平台 Double Thrive 在重大事项上均与孟坤一致行动，不存在特殊决策地位。

三、发行人律师核查程序和核查意见

1、核查程序

就上述相关问题，发行人律师履行了以下核查程序：

（1）查阅盛诺基有限及发行人的公司章程及工商档案；

（2）查阅《一致行动协议》、发行人报告期内历次董事会及股东大会决议；

（3）就王兆一对发行人技术研发领域的影响向发行人进行了解。

2、核查意见

发行人律师认为，王兆一对发行人的公司治理、重要决策、技术研发、战略定位等关键领域均不具有对发行人产生控制力的重大影响，在重大事项上亦不具有特殊决策地位；发行人已披露的实际控制人认定依据充分，未将王兆一认定为共同实际控制人符合发行人的实际情况。

2、关于一致行动

招股说明书披露，孟坤直接和间接控制公司 24.5341%的股份。除此之外，Double Thrive 持有公司 5.0533%的股份，Ever Prime 持有公司 4.3767%的股份，孟坤及诺基健赞、赤壁欣诺康与 Double Thrive、Ever Prime 签署了《一致行动协议》。因此，孟坤能够合计控制公司 33.9641%的股份。同时，公司其他股东持股较为分散，故孟坤为公司的实际控制人。Ever Prime 为发行人实际控制人孟坤担任执行董事的企业，第一大股东为 Shenoren.，持股比例为 36.2058%。

请发行人补充披露：（1）《一致行动协议》的签署时间，协议主要内容、发生意见分歧或纠纷时的解决机制；（2）最近 2 年孟坤及诺基健赞、赤壁欣诺康与 Double Thrive、Ever Prime 一致行动的具体事实情况，是否存在与一致行动关系相违背的情况；（3）实际控制人为自然人的，应披露其身份证号码。

请发行人说明：（1）诺基健赞、赤壁欣诺康与 Ever Prime 的合伙人和股东是否为发行人员工，若否，请予以说明，并说明其间接持有发行人股份的原因；（2）结合诺基健赞、赤壁欣诺康的合伙协议、管理及转让机制等相关安排、说明孟坤对其的控制机制，分析孟坤对其的控制权是否稳定；（3）Ever Prime 的实际控制人，是否为 Shenoren.，Shenoren.穿透后的股权结构，孟坤是否通过 Shenoren.间接持有 Ever Prime 的股份或实际控制 Ever Prime；（4）Ever Prime 的内部决策机制，如何保证其与孟坤保持一致行动。

回复：

发行人补充披露：

一、《一致行动协议》的签署时间，协议主要内容、发生意见分歧或纠纷时的解决机制

发行人已在招股说明书“第五节 发行人基本情况”之“八、持有发行人 5%以上股份的主要股东及实际控制人情况”之“（一）持有发行人 5%以上股份的主要股东及实际控制人基本情况”之“2、实际控制人”补充披露以下内容：

“《一致行动协议》签署时间、内容及最近2年履行情况如下：

孟坤、诺基健赞、赤壁欣诺康及Double Thrive、Ever Prime于2019年10月30日签署了《一致行动协议》。该协议的主要内容如下：

1、各方确认，Double Thrive、Ever Prime及其委派的董事自2018年1月1日起即在盛诺基有限的董事会上与孟坤保持一致行动关系；

2、自《一致行动协议》签署之日起，在适用的法律、法规和规章允许的最大限度内，就涉及发行人的任何事项，诺基健赞、赤壁欣诺康及Double Thrive、Ever Prime均将与孟坤采取一致行动，作出与孟坤相同的意思表示；

3、除非法律法规规定或有权机关要求，《一致行动协议》在发行人境内上

市前及境内上市后60个月内不得解除或终止；

4、任一方违反该协议，未按该协议履行其义务，或违法该协议中的任何承诺和保证，即构成违约，应赔偿守约方因此遭受的全部损失。协议有效期内，若Ever Prime、Double Thrive、诺基健赞或赤壁欣诺康构成违约，则自违约发生之日起，违约方不得从发行人获得任何利润分配，并应按照违约行为发生时其所持发行人股份/股票市场公允价值计算的总价值之20%向孟坤支付违约赔偿金。

根据上述第2项约定，诺基健赞、赤壁欣诺康及Double Thrive、Ever Prime就涉及发行人的任何事项均应无条件与孟坤采取一致行动，作出与孟坤相同的意思表示，因此各方之间不适用发生意见分歧或纠纷时的解决机制。”

二、最近 2 年孟坤及诺基健赞、赤壁欣诺康与 Double Thrive、Ever Prime 一致行动的具体事实情况，是否存在与一致行动关系相违背的情况

发行人已在招股说明书“第五节 发行人基本情况”之“八、持有发行人 5%以上股份的主要股东及实际控制人情况”之“（一）持有发行人 5%以上股份的主要股东及实际控制人基本情况”之“2、实际控制人”补充披露以下内容：

“1、自2018年1月1日至发行人改制为股份有限公司前，盛诺基有限为外商投资企业，不设股东会，董事会为盛诺基有限的最高权力机构，孟坤、Double Thrive、Ever Prime合计委派5名董事（其中孟坤、Double Thrive各委派1名，孟坤、Double Thrive、Ever Prime共同委派3名），诺基健赞、赤壁欣诺康未委派董事。在上述期间，盛诺基有限共计召开6次董事会。该等董事会会议文件显示，Ever Prime、Double Thrive单独或与孟坤共同委派的董事在董事会上均与孟坤投票方向一致，不存在与一致行动关系相违背的情况。

2、自发行人改制为股份有限公司之日起至今，发行人董事会11人，其中孟坤提名4名董事，诺基健赞、赤壁欣诺康、Double Thrive、Ever Prime未提名董事；在上述期间，股东大会为发行人的最高权力机构，发行人合计召开3次股东大会，根据发行人股东大会会议文件，诺基健赞、赤壁欣诺康、Double Thrive、Ever Prime在股东大会上均与孟坤投票方向一致，不存在与一致行动关系相违背的情况。

据此，最近2年，诺基健赞、赤壁欣诺康、Double Thrive、Ever Prime均与孟坤一致行动，不存在与一致行动关系相违背的情况。”

三、实际控制人为自然人的，应披露其身份证号码

发行人已在招股说明书“第五节 发行人基本情况”之“八、持有发行人 5%以上股份的主要股东及实际控制人情况”之“（一）持有发行人 5%以上股份的主要股东及实际控制人基本情况”之“2、实际控制人”补充披露以下内容：

“发行人的实际控制人为孟坤，中国公民，身份证号码为230106196302**。”**

发行人说明：

一、诺基健赞、赤壁欣诺康与 Ever Prime 的合伙人和股东是否为发行人员工，若否，请予以说明，并说明其间接持有发行人股份的原因

诺基健赞、赤壁欣诺康与 Ever Prime 的合伙人或股东中均包括部分公司员工（含顾问、离职员工、员工配偶及该等人员设立的持股平台）及外部投资人，其中，外部投资人间接持有发行人股份的原因具体如下：

股东名称	外部投资人姓名/名称	间接持股原因
Ever Prime	China Canada HK Group Limited	盛诺基有限直接层面存在股东人数限制，部分投资人（Chang Lifei、 I-Yu Han）自愿由直接持股转为间接持股；部分投资人（China Canada HK Group Limited、James Chen）自愿间接投资持股
	Chang Lifei	
	I-Yu Han	
	James Chen	
诺基健赞	李前进	盛诺基有限直接层面存在股东人数限制，部分投资人（李前进）自愿由直接持股转为间接持股；部分投资人为便于公司管理自愿间接投资持股
	刘洋	
	陈贵才	
	汪永平	
	张玲	
	何玉玲	
	何超	
	兰金初	
	宋淑玲	
	朱华	
	刘珺	

股东名称	外部投资人姓名/名称	间接持股原因
	纪永昌	
	洪瑜	
	潘维平	
	曹玉芝	
赤壁欣诺康	刘志宏	盛诺基有限直接层面存在股东人数限制，投资人为便于公司管理自愿间接投资持股
	张铁	
	邢晓玲	
	王建平	
	刘湛	
	纪永昌	
	陈晔光	
	李英	
	刘勇	
	林兴弟	
	方梦琪	
	洪涛	
	赵玉亭	
	代忠旭	
	张奕南	
	林少平	
	王俊文	
	王桂森	
	邱乐心	
	郭景太	
	潘维平	

二、结合诺基健赞、赤壁欣诺康的合伙协议、管理及转让机制等相关安排、说明孟坤对其的控制机制，分析孟坤对其的控制权是否稳定

1、诺基健赞、赤壁欣诺康的管理及转让机制等相关安排

诺基健赞及赤壁欣诺康的管理及转让机制等主要安排如下：

事项	诺基健赞	赤壁欣诺康
合伙企业	执行事务合伙人对外代表合伙企业，全	由普通合伙人执行合伙事务，经全体

事项	诺基健赞	赤壁欣诺康
事务执行	体合伙人委托孟坤为执行事务合伙人，其他合伙人不再执行合伙企业事务。执行事务合伙人有权代表合伙企业自行决定行使作为发行人股东的表决权。	合伙人一致同意委托赤壁诺基康泰（委派代表为孟坤）对外代表合伙企业，执行合伙事务，其他合伙人不再执行合伙事务。执行事务合伙人自行决定行使作为发行人股东的表决权。
入伙	新有限合伙人入伙，应经普通合伙人同意	新有限合伙人入伙，应经普通合伙人同意
合伙人决议	除（1）改变合伙企业名称（2）改变合伙企业的经营范围、主要经营场所的地点（3）处分合伙企业的不动产（4）转让或者处分合伙企业的知识产权和其他财产权利（5）以合伙企业名义为他人提供担保（6）聘任合伙人以外的人担任合伙企业的经营管理人员以及（7）新普通合伙人入伙（8）合伙企业份额的继承等约定的需经全体合伙人一致同意外，其余事项经普通合伙人可作出决议	《合伙企业法》第31条所列的事项（（1）处分合伙企业的不动产；（2）改变合伙企业名称；（3）转让或者处分合伙企业的知识产权和其他财产权利；（4）向企业登记机关申请办理变更登记手续；（5）以合伙企业名义为他人提供担保；（6）聘任合伙人以外的人担任合伙企业的经营管理人员；（7）依照合伙协议约定的有关事项）须经全体合伙人同意，其余事项普通合伙人同意即可作出有效决议
合伙企业有限合伙人份额转让	合伙企业份额的转让，需要事先取得执行事务合伙人的同意。	经普通合伙人同意，有限合伙人可以向合伙人以外的人转让其在有限合伙企业中的财产份额，但应当提前三十日通知其他合伙人。合伙人之间转让在合伙企业中的全部或部分财产份额时，应当书面通知其他合伙人。
更换/除名执行事务合伙人	执行事务合伙人有下列情形之一的，经其他合伙人一致同意，可以决定将其除名，并推举新的执行事务合伙人：（1）未按期履行出资义务；（2）因故意或重大过失给合伙企业造成特别重大损失；（3）执行合伙事务时严重违背合伙协议，有不正当行为。除法定事由或约定事由外，不得罢免执行事务合伙人。	合伙人有以下情形之一的，经其他合伙人一致同意，可以决议将其除名：（1）未履行出资义务；（2）因故意或者重大过失给合伙企造成损失；（3）执行合伙事务时有不正当行为；（4）发生合伙协议约定的事由。

2、孟坤对诺基健赞、赤壁欣诺康的控制机制、控制权是否稳定

根据诺基健赞、赤壁欣诺康的合伙协议：

（1）孟坤及其个人独资企业赤壁诺基康泰分别担任诺基健赞、赤壁欣诺康的执行事务合伙人，并分别持有诺基健赞、赤壁欣诺康 51.0008%、39.9752%的权益份额，为诺基健赞、赤壁欣诺康的第一大合伙人；

（2）孟坤、赤壁诺基康泰分别有权对外代表诺基健赞、赤壁欣诺康并执行合伙事务，并有权代表诺基健赞、赤壁欣诺康自行决定行使作为发行人股东的表决权；

（3）除法定事由或合伙协议约定事由外，其执行事务合伙人的身份不得被

随意罢免，且罢免执行事务合伙人需经除执行事务合伙人以外的全体合伙人一致同意方可作出有效决议。

据此，在孟坤及赤壁诺基康泰按照合伙协议执行合伙事务时，依照上述合伙协议的约定，孟坤可以控制诺基健赞及赤壁欣诺康，控制权稳定。

三、Ever Prime 的实际控制人，是否为 Shenoren.，Shenoren.穿透后的股权结构，孟坤是否通过 Shenoren.间接持有 Ever Prime 的股份或实际控制 Ever Prime

截至本问询回复出具日，Ever Prime 的股权结构如下：

	股东名称/姓名	持有股份数（股）	持股比例（%）
1	Shenoren	871,750	36.2058
2	Jun Bao	261,877	10.8764
3	Qingcong Lin	237,055	9.8454
4	Xiao Shang	171,319	7.1153
5	Pegasos Co., Ltd.	130,000	5.3992
6	Baoping Wang	120,000	4.9839
7	Bin Ye	106,621	4.4282
8	Jiancun Zhang	100,000	4.1532
9	Guanping Ji	90,708	3.7673
10	China Canada HK Group Limited	87,012	3.6138
11	Sharon Wei	83,834	3.4818
12	Chang Lifei	60,000	2.4919
13	Yunxiang Zhu	34,166	1.4190
14	I-Yu Han	20,000	0.8306
15	James Chen	17,751	0.7372
16	Yong Peng	12,600	0.5233
17	Hua Yao	3,070	0.1275
合计		**2,407,763**	**100.0000**

截至目前，Ever Prime 不存在实际控制人，Shenoren 仅为其第一大股东，无法对 Ever Prime 实施控制。其唯一股东为 Fei John Xiang，因此孟坤不存在通过 Shenoren 间接持有 Ever Prime 股份或实际控制 Ever Prime 的情况。

四、Ever Prime 的内部决策机制，如何保证其与孟坤保持一致行动

1、Ever Prime 的内部决策机制

根据Ever Prime提供的董事名册及公司章程，孟坤为Ever Prime的唯一董事，由股东会选举；当董事认为有必要召开股东会或不少于 30%的表决权的股东书面提议召开股东会时，方可召开股东会；董事拥有管理、指示及监督 Ever Prime 业务及事务的全部权力，且对于 Ever Prime 常规业务中产生的售卖、转让、租赁、互换或其他处置事项，在无欺诈的情况下，董事决定具有决定性效力。

此外，罢免董事的股东会需经持有表决权 50%以上股东或其代理人出席，且通过罢免决议需经占出席会议 50%以上表决权的股东同意；同时，经合计持有75%以上表决权的股东同意也可以书面决议形式罢免董事。

2、如何保证 Ever Prime 与孟坤保持一致行动

（1）孟坤有权代表 Ever Prime 行使作为发行人股东的权利

如上所述，根据孟坤作为董事对 Ever Prime 业务及事务的管理权限，其有权代表 Ever Prime 行使作为发行人股东的相关权利。

（2）Ever Prime 股东已作出决议，同意与孟坤保持一致行动

2019 年 8 月 31 日，Ever Prime 股东作出股东决议，同意就发行人相关事项与孟坤保持一致行动，并与孟坤签署《一致行动协议》。

（3）《一致行动协议》约定了较为严格的违约责任

根据《一致行动协议》的约定，若 Ever Prime 违反关于与孟坤保持一致行动的约定，则自违约发生之日起，其不得从发行人获得任何利润分配，并应按照违约行为发生时其所持发行人股份/股票市场公允价值计算的总价值之 20%向孟坤支付违约赔偿金。上述违约责任的约定，有助于约束其与孟坤保持一致行动。

综上所述，Ever Prime 的内部决策机制以及《一致行动协议》的约定可保证其与孟坤保持一致行动。

3、关于红筹和 VIE 架构搭建与拆除

3.1 根据招股说明书，盛诺基 BVI 自 2006 年起开始搭建红筹架构，2009 年红筹架构搭建完成，盛诺基 BVI 设立盛诺基有限，盛诺基有限协议控制北京珅奥基。2016 年，盛诺基 BVI 拆除红筹结构，盛诺基有限、北京珅奥基终止 VIE 控制协议。

请发行人说明：（1）红筹和 VIE 架构搭建、运行及拆除过程中，北京珅奥基、北京欣诺基、山东珅诺基、湖南珅诺基等体系内的主体承担的角色和分工情况，发行人目前的主要业务当时由哪一个主体负责；（2）发行人搭建红筹和 VIE 架构的原因，发行人所属行业是否存在外资准入的限制，历史上协议控制的履行情况，是否已经彻底终止，红筹和 VIE 架构拆除后境内外相关主体是否注销，红筹和 VIE 架构拆除是否符合法律法规有关规定，各方之间是否存在纠纷及潜在纠纷；（3）在 VIE 架构下，对境内主体资金支持的时间、金额、途径和方式，有关资金往来、利润转移安排的合法合规性；（4）历次境外融资、股权转让、分红的外汇资金跨境调动情况，是否属于返程投资并办理外汇登记及变更登记等必备手续；（5）发行人搭建红筹和 VIE 架构架构后是否曾在境外市场上市或提交申报文件，若有，相关信息披露文件与此次申报文件是否存在差异；（6）境外股东将其持有的相应权益平移至境内的过程，平移后相关股权的一一对应关系，所持股权比例的变动情况，如存在差异，请说明原因；（7）红筹和 VIE 架构搭建、运行及拆除过程中涉及的相关税费是否已依法缴纳，涉及的商务部审批程序是否已履行，是否符合我国有关税收管理、外汇管理的法律法规，发行人及子公司是否存在税收及外汇合规性风险。

请保荐机构、发行人律师对红筹和 VIE 架构搭建、运行及拆除过程中有关外汇管理、税收管理事项，红筹和 VIE 架构拆除是否符合法律法规有关规定进行核查，并发表明确意见。

回复：

一、红筹和 VIE 架构搭建、运行及拆除过程中，北京珅奥基、北京欣诺基、山东珅诺基、湖南珅诺基等体系内的主体承担的角色和分工情况，发行人目前的主要业务当时由哪一个主体负责；

在红筹和 VIE 架构搭建、运行及拆除过程中（2006 年-2016 年），北京珅奥基、北京欣诺基、山东珅诺基、湖南珅诺基等盛诺基有限体系内的主体承担的角色和分工情况如下：

	主体名称	角色分工
1	北京珅奥基	2006 年设立，研发平台，主要从事新药研发业务
2	山东珅诺基	2013 年设立，核心产品的生产工厂
3	北京欣诺基	2014 年设立，无实际经营业务
4	湖南珅诺基	2014 年设立，核心产品阿可拉定的中药材原料淫羊藿的育种及育苗基地，同时负责北京珅奥基丹江口种植基地的日常管理
5	青岛珅奥基	2015 年设立，负责基于 ER-α36 和相关蛋白的雌激素受体新靶点研发平台，开发新型靶向药物

自红筹和 VIE 架构拆除后至今，发行人的主要业务内部分工情况与之前相比并未发生变化，相关主体仍承担原负责的主要业务。

二、发行人搭建红筹和 VIE 架构的原因，发行人所属行业是否存在外资准入的限制，历史上协议控制的履行情况，是否已经彻底终止，红筹和 VIE 架构拆除后境内外相关主体是否注销，红筹和 VIE 架构拆除是否符合法律法规有关规定，各方之间是否存在纠纷及潜在纠纷；

1、发行人搭建红筹和 VIE 架构的原因，发行人所属行业是否存在外资准入的限制

考虑到当时国内资本市场对未盈利新药研发企业的接受程度、投资人退出渠道以及公司的客观融资需求，发行人参照当时境外融资上市的通行做法，通过在境外设立特殊目的公司融资并返程投资的方式搭建了红筹架构。

红筹架构搭建时，北京珅奥基开展的新药研发业务不属于当时适用的《外商投资产业指导目录》中限制外商投资产业目录和禁止外商投资产业目录范畴，但考虑到北京珅奥基未来业务发展的可能性以及境内申请政府财政补贴的便利性等，发行人希望保留北京珅奥基的内资公司性质，故采用协议控制方式实现境外融资主体盛诺基 BVI 及盛诺基有限对北京珅奥基的控制。

2、历史上协议控制的履行情况，是否已经彻底终止

2009 年 5 月 26 日，盛诺基有限与北京珅奥基及其股东孟坤、管丽双就盛诺基有限协议控制北京珅奥基事宜签署 VIE 协议，具体情况如下：

	文件名称	文件签署方	主要内容
1	独家业务合作协议	盛诺基有限、北京珅奥基	北京珅奥基独家委托盛诺基有限提供技术、业务支持及相关咨询服务，并向其支付服务费
2	独家购买权合同	盛诺基有限、管丽双、北京珅奥基	管丽双、孟坤作为北京珅奥基股东，不可撤销地且无任何附加条件地独家授予盛诺基有限以约定价格收购其所持有的北京珅奥基股权。
		盛诺基有限、孟坤、北京珅奥基	
3	股权质押协议	盛诺基有限、管丽双、北京珅奥基	为担保独家业务合作协议的实施，管丽双、孟坤分别将其拥有的北京珅奥基 50%的股权质押给盛诺基有限。
1		盛诺基有限、孟坤、北京珅奥基	

上述 VIE 协议的履行情况如下：（1）盛诺基有限未实际向北京珅奥基提供《独家业务合作协议》项下的技术服务，北京珅奥基亦未实际向盛诺基有限支付服务费用；（2）在《独家购买权合同》签署后至终止期间，盛诺基有限未主张按照约定价格行使合同项下的购股权；（3）北京珅奥基股东孟坤、管丽双根据《股权质押协议》的约定先后在工商部门办理了北京珅奥基股权质押设立登记。

盛诺基有限于 2016 年 7 月按照《独家业务合作协议》的约定向北京珅奥基发出终止通知，并于 2016 年 8 月与北京珅奥基及其股东签署《独家购买权合同终止协议》及《股权质押解除协议》，上述 VIE 协议已经彻底终止，北京珅奥基股权质押解除登记也已完成。

3、红筹和 VIE 架构拆除后境内外相关主体是否注销，红筹和 VIE 架构拆除是否符合法律法规有关规定，各方之间是否存在纠纷及潜在纠纷

（1）红筹和 VIE 架构拆除后境内外相关主体是否注销

除盛诺基 BVI 的美国子公司完成注销外，其他各境内外相关主体在红筹和 VIE 架构拆除后均继续存续，具体情况如下：

	主体名称	处理方式
境外主体	盛诺基 BVI	未注销，无实际业务或资产
	Seranomic Bioscience Inc.	已注销，无实际业务或资产
	香港欣诺康	未注销，无实际业务或资产
境内主体	盛诺基有限	未注销，作为未来境内上市主体

	主体名称	处理方式
	苏州盛诺基	未注销，股权转让给无关联第三方
	北京珅诺基	未注销，变更为盛诺基有限全资子公司
	北京珅奥基	未注销，变更为盛诺基有限全资子公司
	北京欣诺基	未注销，变更为盛诺基有限全资子公司
	青岛珅奥基	未注销，盛诺基有限全资子公司
	山东珅诺基	未注销，盛诺基有限间接全资子公司
	湖南珅诺基	未注销，变更为盛诺基有限间接全资子公司

（2）红筹和 VIE 架构拆除是否符合法律法规有关规定，各方之间是否存在纠纷及潜在纠纷

发行人历史上红筹和 VIE 架构拆除符合法律法规有关规定，具体情况详见本题第七部分“七、红筹和 VIE 架构搭建、运行及拆除过程中涉及的相关税费是否已依法缴纳，涉及的商务部审批程序是否已履行，是否符合我国有关税收管理、外汇管理的法律法规，发行人及子公司是否存在税收及外汇合规性风险”。

在红筹和 VIE 架构拆除后，发行人已持续运营超过三年，各方之间不存在与红筹和 VIE 架构拆除相关的纠纷及潜在纠纷。

三、在 VIE 架构下，对境内主体资金支持的时间、金额、途径和方式，有关资金往来、利润转移安排的合法合规性

1、在 VIE 架构下，对境内主体资金支持的时间、金额、途径和方式

在 VIE 架构下，盛诺基 BVI 通过增资方式对盛诺基有限、北京珅诺基和苏州盛诺基进行资金支持的情况具体如下表所示：

时间	资金支持对象	金额（美元）	途径和方式
2008.07	盛诺基有限	200,000	资本金投入
2009.10	盛诺基有限	500,000	资本金投入
2010.07	盛诺基有限	900,000	资本金投入
2010.09	盛诺基有限	600,000	资本金投入
2011.06	盛诺基有限	900,000	资本金投入
2011.09	盛诺基有限	900,000	资本金投入
2014.01	盛诺基有限	3,000,000	资本金投入
2015.04	盛诺基有限	2,000,000	资本金投入

2011.03	北京珅诺基	2,500,000	资本金投入
2014.03	北京珅诺基	3,000,000	资本金投入
2011.07	苏州盛诺基	953,078.40	资本金投入
2014.05	苏州盛诺基	500,000	资本金投入
合计		**15,953,078.40**	-

上述增资均已依照当时有效的法律法规履行了商务部门的批准或备案以及外汇登记手续，并相应办理了工商变更登记，合法有效。

2、有关资金往来、利润转移安排的合法合规性

（1）资金往来

在红筹和 VIE 架构期间，盛诺基 BVI 通过代付采购款项、垫付研发服务费等方式向北京珅奥基提供往来资金约 1,065 万元，上述资金往来已通过盛诺基 BVI 债务豁免及债务抵消的方式予以清理。前述资金往来不存在违反法律、行政法规的强制性规定的情形。

（2）利润转移

在《独家业务合作协议》签署后，北京珅奥基在 VIE 架构期间持续亏损，未向盛诺基有限支付过服务费用；盛诺基有限、苏州盛诺基、北京珅诺基历史上亦未向盛诺基 BVI 进行利润分配。据此，在 VIE 架构下不存在利润转移的情形。

四、历次境外融资、股权转让、分红的外汇资金跨境调动情况，是否属于返程投资并办理外汇登记及变更登记等必备手续

根据盛诺基 BVI 及其境外股东的确认，盛诺基 BVI 历史上不存在分红的情形；除孟坤及境内投资人外，盛诺基 BVI 历次融资及股权转让过程中的其他主体不涉及其他资金跨境调动或需要办理外汇登记手续的情况。

1、实际控制人孟坤已就返程投资办理外汇登记

（1）红筹和 VIE 架构搭建阶段

根据国家外汇管理局 2005 年 10 月 21 日颁布的《国家外汇管理局关于境内居民通过境外特殊目的公司融资及返程投资外汇管理有关问题的通知》（2005 年 10 月 21 日汇发[2005]75 号，已于 2014 年 7 月 4 日失效）（“75 号文”），“返

程投资”是指境内居民通过特殊目的公司对境内开展的直接投资活动。

在红筹和 VIE 架构搭建过程中，就孟坤及其持股平台 Ever Prime 在盛诺基 BVI 层面的投资，鉴于当时盛诺基 BVI 尚未对境内主体进行投资，孟坤无需按照 75 号文的规定办理返程投资相关的外汇登记手续。

（2）红筹和 VIE 架构搭建后的运行及拆除阶段

在红筹搭建完成后至拆除前，就孟坤通过持股平台 Ever Prime 在盛诺基 BVI 层面的投资情况，孟坤已根据当时适用的外汇管理规定依法办理个人境外投资外汇登记手续，具体情况如下：

1) 初始登记

2008 年 3 月，孟坤根据 75 号文的要求，就投资 Ever Prime、盛诺基 BVI 事宜在国家外汇管理局北京分局办理了初始登记。

2) 变更登记

2008 年 6 月 26 日，孟坤根据 75 号文的要求，就盛诺基 BVI 增资及在境内设立盛诺基有限等事宜在国家外汇管理局北京分局办理了外汇变更登记。

2009 年 4 月 15 日，孟坤根据 75 号文的要求，就盛诺基 BVI 增资等事宜在国家外汇管理局北京分局办理了外汇变更登记。

2011 年 3 月 21 日，孟坤根据 75 号文的要求，就盛诺基 BVI 增资及在境内设立北京珅诺基等事宜在国家外汇管理局北京分局办理了外汇变更登记。

2011 年 5 月 16 日，孟坤根据 75 号文的要求，就盛诺基 BVI 增资及在境内设立苏州盛诺基等事宜在国家外汇管理局北京分局办理了外汇变更登记。

3) 注销登记

根据国家外汇管理局 2014 年 4 月 7 日颁布的《国家外汇管理局关于境内居民通过特殊目的公司境外投融资及返程投资外汇管理有关问题的通知》（汇发[2014]37 号，以下简称“37 号文”）及 37 号文附件《返程投资外汇管理所涉业务操作指引》的相关规定，“境内居民个人只为直接设立或控制的（第一层）特殊目的公司办理登记”。

根据北京银行股份有限公司上地支行于 2016 年 12 月 6 日出具的《业务登记凭证》，孟坤已根据 37 号文的要求，就其退出 Ever Prime 及盛诺基 BVI 完成了境内居民个人境外投资外汇注销登记事项。

2、境内投资人已就境外投资办理外汇登记手续

盛诺基 BVI 历史上的境内投资人包括启迪中海、中新苏州、南昌中嘉立达、中海创业；根据境内投资人提供的境外投资相关文件及其书面确认，其已就投资盛诺基 BVI 事宜办理外汇登记手续。

根据盛诺基 BVI 及其境外股东的确认，盛诺基 BVI 历史上不存在分红的情形；除孟坤及上述境内投资人外，盛诺基 BVI 历次融资及股权转让过程中的其他主体不涉及其他资金跨境调动或需要办理外汇登记手续的情况。

综上所述，盛诺基 BVI 历史上不存在分红的情形，境外融资、股权转让过程中涉及资金跨境调动的主体已办理外汇登记手续。

五、发行人搭建红筹和 VIE 架构后是否曾在境外市场上市或提交申报文件，若有，相关信息披露文件与此次申报文件是否存在差异

发行人搭建红筹和 VIE 架构后未曾在境外市场上市，亦未提交过任何申报文件，不存在相关信息披露文件与此次申报文件存在差异的情况。

六、境外股东将其持有的相应权益平移至境内的过程，平移后相关股权的一一对应关系，所持股权比例的变动情况，如存在差异，请说明原因

境外股东将其持有的相应权益平移至境内的具体过程详见招股说明书“第五节发行人基本情况”之“四、发行人前身搭建境外红筹 VIE 架构及终止过程”之“（三）拆除红筹 VIE 架构（2015 年-2016 年）”之“2、盛诺基 BVI 投资人回归境内持股”。境外股东在将其持有的相应权益平移至境内的过程中，存在以下特殊情形：

1、红筹 VIE 架构拆除前，部分境外投资人存在为他人代持盛诺基 BVI 股份的情况，包括：（1）Chaoying Shen 代 Sharon Wei、何超、何玉玲、兰金初、刘珺、曹玉芝、孟坤、潘维平、汪永平、朱三国、刘增玉持有股份；（2）Double Thrive 代柳永茂、刘洋、李前进、黄继瑞、洪瑜持有股份；（3）RCI 代陈贵才、洪瑜、

李前进、刘洋、张玲、宋淑玲、张泽源、朱华、朱三国、刘增玉持有股份；（4）Wealth Excellent 代李前进持有股份；（5）Zesheng Guo 代吕佳洁持有股份。在境外投资人回归境内过程中，上述股份代持已彻底解除，代持股份已全部还原，各方之间不存在任何争议或纠纷；

2、就部分员工在红筹和 VIE 架构拆除前已获授予但未行权的盛诺基 BVI 限制性股份，在权益平移至境内的过程中，由员工在境内行权并转为盛诺基有限间接层面的股权，其中：Qingcong Lin 的 33,000 股行权后通过 Ever Prime 持有，王兆一的 133,333 股行权后通过 Double Thrive 持有；

3、就部分员工在红筹和 VIE 架构拆除前已获授予但未行权的盛诺基 BVI 期权，在权益平移至境内的过程中，由员工在境内行权并转为盛诺基有限直接或间接层面的股权，其中：孟坤、郭玉明、陈凤行权后直接持股；柳永茂行权后通过诺基健赞间接持股；Jiancun Zhang 行权后通过 Ever Prime 间接持股；Jun Bao 行权后通过 Pegasos Co.,Ltd 在 Ever Prime 层面间接持股；

4、就中投财富、龙磐创业在红筹和 VIE 架构拆除前通过投资协议安排可享有的对应盛诺基 BVI 的经济利益或有关投资权利，在境外股东权益平移至境内的过程中，中投财富、龙磐创业根据该等协议安排对盛诺基有限进行投资并持股。

上述情况未导致平移前后各股东持有的权益比例存在实质差别，各方不存在争议或者纠纷；除上述差异外，其他境外股东将其持有的相应权益平移至境内的主体均为一一对应，不存在所持股权比例变动的情况。红筹和 VIE 架构拆除前后，各方在盛诺基 BVI/盛诺基有限层面持股的主体及权益比例如下表所示：

权益主体	盛诺基 BVI 持股主体	盛诺基 BVI 股数（股）	境外权益比例（%）	盛诺基有限持股主体	境内权益比例（%）	备注
孟坤	Ever Prime	3,939,162	15.32	孟坤	15.32	同一控制，变更持股主体
	Chaoying Shen	6,166				代持还原
	孟坤（ESOP 预留）	151,000				在盛诺基有限层面行权后直接持股
王兆一	Shenoren（已授予 2011RS）	133,333	10.40	Double Thrive	10.40	限制性股份行权后通过 Double Thrive 间接持股
	Double Thrive	2,646,669				/

权益主体	盛诺基 BVI 持股主体	盛诺基 BVI 股数（股）	境外权益比例（%）	盛诺基有限持股主体	境内权益比例（%）	备注
Chang Li-Fei	Chang Li-Fei	60,000	0.22	Chang Li-Fei	0.22	/
Jin Li	Jin Li	520,000	1.94	Jin Li	1.94	/
Qianye Karen Liu	Qianye Karen Liu	480,000	1.80	Qianye Karen Liu	1.80	/
中新苏州	中新苏州	595,674	2.23	中新苏州	2.23	/
Beauty Year	IDG Growth	1,906,192	7.13	Beauty Year	7.13	同一控制，变更持股主体
Join Great	IDG Investors	155,894	0.58	Join Great	0.58	同一控制，变更持股主体
中海创业	中海创业	523,704	1.96	中海创业	1.96	/
南昌中嘉立达	南昌中嘉立达	523,704	1.96	南昌中嘉立达	1.96	/
MabSpace	MabSpace	357,500	1.34	MabSpace	1.34	/
Xiao Shang	Xiao Shang	300,000	1.12	Xiao Shang	1.12	/
LC Fund	LC Fund	1,536,476	6.19	Wise Flame	6.19	同一控制，变更持股主体
LC Parallel	LC Parallel	118,188				
QM2 Limited	QM2 Limited	1,654,664	6.19	QM2 Limited	6.19	/
SCGC Capital	SCGC Capital	992,799	3.71	SCGC Capital	3.71	/
Anson Consulting	Holly World	100,000	0.37	Anson Consulting	0.37	/
启迪中海	启迪中海	843,704	3.16	启迪中海	3.16	/
Samtak Investment	Samtak Investment	250,000	0.94	Samtak Investment	0.94	/
Yu Fang	Yu Fang	210,000	0.79	Yu Fang	0.79	/
Han I-Yu	Han I-Yu	20,000	0.07	Han I-Yu	0.07	/
Zhenzhou Guo	Zhenzhou Guo	100,000	0.37	Zhenzhou Guo	0.37	/
Shenoren（RS）	Shenoren（2011RS 剩余未授予部分）	271,166	1.01	Shenoren	1.01	2011RS 剩余未授予部分平移至境内
Sun Investment	Sun Investment	400,000	1.87	Sun Investment	1.87	/
张泽源	RCI	100,000				代持还原；同一控制，变更持股主体
柳永茂	柳永茂（ESOP 预留）	20,000	7.34	诺基健赞	7.34	在盛诺基有限层面行权后通过诺基健赞间接持股
柳永茂	Double Thrive	40,000				代持还原，通过诺

权益主体	盛诺基 BVI 持股主体	盛诺基 BVI 股数（股）	境外权益比例（%）	盛诺基有限持股主体	境内权益比例（%）	备注
李前进	Double Thrive	100,000				基健赞间接持股
	RCI	130,000				
黄继瑞	Double Thrive	20,000				
刘洋	Double Thrive	10,000				
	RCI	350,000				
洪瑜	RCI	30,000				
	Double Thrive	3,333				
曹玉芝	Chaoying Shen	40,000				
何超		100,000				
何玉玲		150,000				
兰金初		100,000				
刘珺		80,000				
潘维平		30,000				
汪永平		160,000				
宋淑玲	RCI	100,000				
朱华		100,000				
张玲		150,000				
陈贵才		250,000				
刘增玉	RCI	619,956	4.28	刘增玉	4.28	代持还原
	Chaoying Shen	523,704				
朱三国	Chaoying Shen	1,440,000	5.76	龙祥置业	5.76	代持还原；同一控制，变更持股主体
	RCI	100,000				
吕佳洁	Zesheng Guo	499,998	1.87	吕佳洁	1.87	代持还原
李前进	Wealth Excellent Limited	300,000	1.12	李前进	1.12	代持还原
Qingcong Lin	Shenoren（已授予 2011RS）	33,000	1.18	Ever Prime	1.18	限制性股份行权后在 Ever Prime 间接持股
Sharon Wei	Chaoying Shen	53,834				代持还原，通过 Ever Prime 间接持股
Jun Bao	Jun Bao（ESOP 预	130,000				在盛诺基有限层面行权，通过持股

权益主体	盛诺基 BVI 持股主体	盛诺基 BVI 股数（股）	境外权益比例（%）	盛诺基有限持股主体	境内权益比例（%）	备注
	留）					平台 Pegasos Co.,Ltd 在 Ever Prime 间接持股
Jiancun Zhang	Jiancun Zhang（ESOP 预留）	100,000				在盛诺基有限层面行权后通过 Ever Prime 间接持股
郭玉明	郭玉明（ESOP 预留）	55,000	0.21	郭玉明	0.21	在盛诺基有限层面行权后直接持股
陈凤	陈凤（ESOP 预留）	199,000	0.74	陈凤	0.74	在盛诺基有限层面行权后直接持股；代堵艳丽等 11 名员工持有 149,000 股，于 2019 年还原至被代持人
中投财富	中投财富（协议安排）	992,799	3.71	中投财富	3.71	中投财富与北京珅奥基于 2013 年 8 月签署相关协议，有权比照持有盛诺基 BVI 的 992,799 股 C 类优先股获得对应的经济利益
龙磐创业	龙磐创业（协议安排）	832,759	3.11	龙磐创业	3.11	龙磐创业于 2013 年 12 月与盛诺基 BVI、盛诺基有限、签署投资协议，如盛诺基 BVI 未来拟在中国境内上市，可获得盛诺基 BVI 的 832,759 股 C 类优先股对应的未来拟上市主体股权

注：上表中盛诺基 BVI 层面的持股比例系考虑 2011ESOP 预留股份及境内投资人中投财富、龙磐创业通过协议安排可享有盛诺基 BVI 层面 992,799 股 C 类优先股、832,759 股 C 类优先股权益后的示意性持股比例。

七、红筹和 VIE 架构搭建、运行及拆除过程中涉及的相关税费是否已依法缴纳，涉及的商务部审批程序是否已履行，是否符合我国有关税收管理、外汇管理的法律法规，发行人及子公司是否存在税收及外汇合规性风险

1、境内居民外汇登记

盛诺基 BVI 历史上的间接股东孟坤、张泽源为中国居民，根据 75 号文/37 号文的规定涉及办理境外投资外汇登记手续。

（1）孟坤相关的外汇登记

如本题第四部分“四、历次境外融资、股权转让、分红的外汇资金跨境调动情况，是否属于返程投资并办理外汇登记及变更登记等必备手续”所述，孟坤已就返程投资办理外汇登记手续。

（2）张泽源相关的外汇登记

根据 Sun Investment 提供的文件、张泽源出具的确认函及廖国辉律师事务所出具的境外法律意见书，Sun Investment 为中国境内自然人张泽源（其配偶为日本籍，张泽源拥有日本居留权，长期在境外生活）于 2006 年 6 月收购的香港公司，共发行 1,000 股普通股，由张泽源以 1,000 港币认购。2012 年 8 月 7 日，Sun Investment 受让 Think Smart 持有盛诺基 BVI 合计 400,000 股 A 类优先股。

根据 75 号文，境内居民设立或控制境外特殊目的公司之前应申请办理境外投资外汇登记手续，其中“特殊目的公司”是指境内居民法人或境内居民自然人以其持有的境内企业资产或权益在境外进行股权融资（包括可转换债融资）为目的而直接设立或间接控制的境外企业。根据 37 号文，境内居民以境内外合法资产或权益向特殊目的公司出资前应向外汇局申请办理境外投资外汇登记手续，其中“特殊目的公司”是指境内居民以投融资为目的，以其合法持有的境内企业资产或权益，或者以其合法持有的境外资产或权益，在境外直接设立或间接控制的境外企业。

根据张泽源及 Sun Investment 的确认，张泽源设立及运营 Sun Investment 的目的并非境外融资，也不存在境外股权融资行为；张泽源用于认购 Sun Investment 的普通股及投资盛诺基 BVI 的资金均为境外合法所得。截至目前，张泽源不存在因未办理境外投资外汇登记手续被外汇管理部门处罚或接受外汇管理部门调查的情形。据此，张泽源因未办理 75 号文或 37 号文登记而受到处罚的风险较低，且与发行人无关，不会构成发行人本次发行上市的实质性障碍。

2、境内企业投资人外汇登记

如本题第四部分“四、历次境外融资、股权转让、分红的外汇资金跨境调动

情况，是否属于返程投资并办理外汇登记及变更登记等必备手续”所述，盛诺基BVI历史上的境内投资人启迪中海、中新苏州、南昌中嘉立达、中海创业已办理境外投资外汇登记手续。

3、发行人及境内子公司外汇登记及商务部门审批

（1）盛诺基有限

事项	商务部门批复	外商投资企业批准证书	外汇手续
2008年5月设立	中关村科技园区海淀园管理委员会于2008年4月28日下发《关于外资企业“北京盛诺基医药科技有限公司”章程的批复》（海园发[2008]357号）	北京市人民政府于2008年5月4日颁发《中华人民共和国外商投资企业批准证书》（商外资京资字[2008]17088号）	盛诺基有限持有《外汇登记证》（00043826）
2008年9月增加实收资本	不适用	不适用	国家外汇管理局北京外汇管理部询证回函（编号：1100002008000848）
2009年11月第一次增资及实收资本增加	中关村科技园区海淀园管委会于2009年1月12日下发《关于外资企业“北京盛诺基医药科技有限公司”增资的批复》（海园发[2009]120号）	北京市人民政府于2009年1月16日换发《外商投资企业批准证书》（商外资京资字[2008]17088号）	国家外汇管理局北京外汇管理部询证回函（编号：1100002009003239）
2010年8月实收资本增加	不适用	不适用	国家外汇管理局北京外汇管理部询证回函（编号：1100002010002232）
2010年9月实收资本增加	不适用	不适用	国家外汇管理局北京外汇管理部询证回函（编号：1100002010002777）
2011年6月第二次增资	北京市海淀区商务委员会于2011年4月21日下发的《关于北京盛诺基医药科技有限公司修改章程的批复》（海商审字[2011]273号）	北京市人民政府于2011年4月22日向盛诺基有限换发《外商投资企业批准证书》（商外资京资字[2008]17088号）	国家外汇管理局北京外汇管理部询证回函（编号：1100002011001521）
2014年3月第三次增资及实收资本增加	北京市海淀区商务委员会于2013年12月19日下发《关于北京盛诺基医药科技有限公司增资的批复》（海商审[2013]938号）	北京市人民政府于2013年12月20日换发《外商投资企业批准证书》（商外资京资字[2008]17088号）	经国家外汇管理局北京外汇管理部确认的《业务登记凭证》（编号：14110000200806117280）
2015年7月第四次增资	北京市海淀区商务委员会于2015年4月2日下发《关于北京盛诺基医药科技有限公司增资等	北京市人民政府于2015年4月7日换发《外商投资企业批准证书》（商外资京资字[2008]17088	经国家外汇管理局北京外汇管理部确认的《业务登记凭证》（编号：14110000200806117280）

事项	商务部门批复	外商投资企业批准证书	外汇手续
	事项的批复》(海商审字[2015]243 号)	号)	
2016 年 6 月第一次股权转让	2016 年 6 月 1 日下发《关于北京盛诺基医药科技有限公司股权转让变更企业类型的批复》(海商审字[2016]409 号),同意该次股权转让	北京市人民政府于 2016 年 6 月 3 日换发《外商投资企业批准证书》(商外资京资字[2008]17088 号)	经国家外汇管理局北京外汇管理部确认的《业务登记凭证》(编号:17110000201608227091、17110000201608227092、17110000201608227093、17110000201608227094)
2016 年 7 月第五次增资	北京市海淀区商务委员会于 2016 年 7 月 14 日下发《关于北京盛诺基医药科技有限公司增资扩股的批复》(海商审字[2016]523 号)	根据北京市人民政府于 2016 年 8 月 4 日换发《外商投资企业批准证书》(商外资京资字[2008]17088 号)	经国家外汇管理局北京外汇管理部确认的《业务登记凭证》(编号:14110000200806117280)

(2)北京珅诺基

事项	商务部门批复	外商投资企业批准证书	外汇手续
2010 年 9 月设立	北京市通州区商务委员会于 2010 年 9 月 20 日下发《关于设立外资企业北京珅诺基医药科技有限公司的批复》(通商资[2010]75 号)	北京市人民政府于 2010 年 9 月 27 日颁发《中华人民共和国外商投资企业批准证书》(商外资京资字[2010]0023 号)	北京珅诺基持有《外汇登记证》(002**207)
2011 年 4 月实收资本增加	不适用	不适用	国家外汇管理局北京外汇管理部询证回函(编号:11000020110003490001)
2014 年 6 月第一次增资	北京市通州区商务委员会于 2014 年 1 月 14 日下发《关于北京珅诺基医药科技有限公司增加投资总额及注册资本的批复》(通商资[2014]6 号)	北京市人民政府于 2014 年 1 月 29 日换发发《中华人民共和国外商投资企业批准证书》(商外资京资字[2010]0023 号)	经国家外汇管理局北京外汇管理部确认的《业务登记凭证》(编号:14110000201103225763)
2015 年 10 月第一次股权转让	北京市通州区商务委员会于 2015 年 10 月 8 日下发《北京市通州区商务委员会关于北京珅诺基医药科技有限公司外资转内资的批复》(通商资[2015]76 号)	不适用	《业务登记凭证》:(编号 17110000201512101362)

(3)苏州盛诺基

事项	商务部门批复	外商投资企业批准证书	外汇手续
2010 年 11 月设立	苏州工业园区经济贸易发展局于 2010 年 10 月 29 日签发《苏州工业园区总投资三千万美元以下外商	江苏省人民政府于 2010 年 10 月颁发《中华人民共和国外商投资企业批准证书》(商外资苏府字	已办理《外汇登记证》,因历史久远已遗失

事项	商务部门批复	外商投资企业批准证书	外汇手续
	投资企业设立变更登记备案表》（苏园经登字[2010]211 号）	[2010]87630 号）	
2011 年 7 月实收资本增加	不适用	不适用	国家外汇管理局苏州市中心支局询证回函（编号：320500201100024900 1）
2014 年 6 月第一次增资	苏州工业园区经济贸易发展局于 2014 年 4 月 22 日签发《苏州工业园区总投资三千万美元以下外商投资企业设立变更登记备案表》（苏园经登字[2014]120 号）	江苏省人民政府于 2014 年 6 月换发《中华人民共和国外商投资企业批准证书》（商外资苏府字[2010]87630 号）	经国家外汇管理局苏州市中心支行确认的《业务登记凭证》（编号：14320500201108271704）
2016 年 1 月第一次股权转让	苏州工业园区经济贸易发展局于 2015 年 12 月 18 日签发《苏州工业园区总投资三千万美元以下外商投资企业设立变更登记备案表》（苏园经登字[2015]510 号）	江苏省人民政府于 2015 年 12 月换发《中华人民共和国外商投资企业批准证书》（商外资苏府字[2010]87630 号）	不适用

据此，除苏州盛诺基遗失外汇登记证外，盛诺基有限、北京珅诺基及苏州盛诺基在红筹和 VIE 架构搭建、运行及拆除过程中，已就其设立及历次股本变更取得商务部门审批，并办理外汇登记手续。

4、红筹和 VIE 架构搭建、运行及拆除过程中的纳税情况

根据《非居民企业所得税源泉扣缴管理暂行办法》（2009 年 1 月日起实施），非居民企业取得来源于中国境内的股息、红利等权益性投资收益和利息、租金、特许权使用费所得、转让财产所得以及其他所得应当缴纳的企业所得税，实行源泉扣缴，以依照有关法律规定或者合同约定对非居民企业直接负有支付相关款项义务的单位或者个人为扣缴义务人。

根据《国家税务总局关于加强非居民企业股权转让所得企业所得税管理的通知》（国税函[2009]698 号，以下简称“698 号文”），非居民企业股权转让所得是指非居民企业转让中国居民企业的股权（不包括在公开的证券市场买入并卖出中国居民企业的股票）所取得的所得。

根据《个人所得税法》，个人所得税以所得人为纳税义务人，以支付所得的单位或者个人为扣缴义务人。

（1）红筹和 VIE 架构搭建过程中的纳税情况

红筹和 VIE 架构搭建过程中，盛诺基 BVI 层面发生的历次增资不涉及境内税务事项，盛诺基 BVI 层面发生的股份转让涉税情况如下：

	时间	转让方	受让方	涉及境内税务事项
1	2007.05	王兆一	Jin Li	规则层面未明确境外自然人需就此缴纳个人所得税，且个人所得税代扣代缴义务人为 Jin Li
2	2007.05	孟坤	RCI	孟坤未就该笔股权转让所得缴纳个人所得税，若未来存在任何税务风险，将积极配合税务主管机关，并自行承担相关责任。
3	2008.01	孟坤	Ever Prime	同一控制下零对价转让，无溢价所得
4	2008.07	Time Intelligent	RCI	代扣代缴义务人为 RCI，发行人无代扣代缴义务

上述股份转让发生时间较为久远，投资人存在遗失或无法提供纳税凭证的情况。根据上述股份转让相关方出具的书面确认，若未来存在任何税务风险将积极配合税务主管机关，并自行承担相关责任。考虑到发行人在上述交易中均非扣缴义务人，上述盛诺基 BVI 的股本变动情况涉及的税务问题对发行人本次发行上市不会造成实质性影响。

（2）红筹和 VIE 架构运行过程中的纳税情况

红筹和 VIE 架构运行过程中，盛诺基 BVI 层面发生的历次增资不涉及境内税务事项，相关交易情况及涉税情况如下：

	时间	转让方	受让方	涉及境内税务事项
1	2009.12	王兆一	Zesheng Guo	规则层面未明确境外自然人需就此缴纳个人所得税，如涉及，个人所得税代扣代缴义务人为 Zesheng Guo（注）
2	2010.02	孟坤	Ever Prime	同一控制下零对价转让，不涉及，发行人无代扣代缴义务
3	2010.04	Ever Prime	Shenoren	无溢价转让，发行人无代扣代缴义务
4	2011.07	RCI	Zesheng Guo	无溢价，未缴纳所得税，发行人无代扣代缴义务
5	2011.08	Jin Li	RCI	规则层面未明确境外自然人需就此缴纳个人所得税，如涉及，个人所得税代扣代缴义务人为 RCI （注）
6	2011.08	Shenoren	Xueming Qian	代扣代缴义务人为 Xueming Qian，发行人无代扣代缴义务
7	2012.04	RCI	Zesheng Guo	代扣代缴义务人为 Zesheng Guo，发行人无代扣代缴义务
8	2012.08	Qianye Karen	Chaoying	规则层面未明确境外自然人需就此缴纳

	时间	转让方	受让方	涉及境内税务事项
		Liu	Shen	个人所得税，如涉及，个人所得税代扣代缴义务人为 Chaoying Shen （注）
9		Jin Li	Zesheng Guo	规则层面未明确境外自然人需就此缴纳个人所得税，如涉及，个人所得税代扣代缴义务人为 Zesheng Guo （注）
10			Chaoying Shen	规则层面未明确境外自然人需就此缴纳个人所得税，如涉及，个人所得税代扣代缴义务人为 Chaoying Shen （注）
11		Anthony D Piscopio	Chaoying Shen	规则层面未明确境外自然人需就此缴纳个人所得税，如涉及，个人所得税代扣代缴义务人为 Chaoying Shen （注）
12		The Elizabeth Anchi Han Heritage Trust	Chaoying Shen	代扣代缴义务人为 Chaoying Shen，发行人无代扣代缴义务
13		Think Smart	Sun Investment	代扣代缴义务人为 Sun Investment，发行人无代扣代缴义务
14			Chang Li-Fei	代扣代缴义务人为 Chang Li-Fei，发行人无代扣代缴义务
15			Chaoying Shen	代扣代缴义务人为 Chaoying Shen，发行人无代扣代缴义务
16		Xueming Qian	MabSpace	规则层面未明确境外自然人需就此缴纳个人所得税，如涉及，个人所得税代扣代缴义务人为 MabSpace（注）
17	2012.10	Think Smart	Chaoying Shen	代扣代缴义务人为 Chaoying Shen，发行人无代扣代缴义务
18	2012.10	Jin Li	Chaoying Shen	规则层面未明确境外自然人需就此缴纳个人所得税，如涉及，个人所得税代扣代缴义务人为 Chaoying Shen （注）
19	2012.10	Think Smart	Holly World	代扣代缴义务人为 Holly World，发行人无代扣代缴义务
20	2012.10		Chaoying Shen	代扣代缴义务人为 Chaoying Shen，发行人无代扣代缴义务
21	2012.11		王兆一	代扣代缴义务人为王兆一，发行人无代扣代缴义务
22	2012.11		Chaoying Shen	代扣代缴义务人为 Chaoying Shen，发行人无代扣代缴义务
23	2012.11		Chaoying Shen	代扣代缴义务人为 Chaoying Shen，发行人无代扣代缴义务
24	2012.11	王兆一	Double Thrive	规则层面未明确境外自然人需就此缴纳个人所得税，如涉及，个人所得税代扣代缴义务人为 Double Thrive（注）
25	2012.12	Think Smart	Yu Fang	代扣代缴义务人为 Yu Fang，发行人无代扣代缴义务
26	2012.12		Xiao Shang	代扣代缴义务人为 Xiao Shang，发行人无代扣代缴义务
27	2012.12		Samtak Investment	代扣代缴义务人为 Samtak Investment，发行人无代扣代缴义务
28	2012.12		Zhenzhou	代扣代缴义务人为 Zhenzhou Guo，发行

	时间	转让方	受让方	涉及境内税务事项
			Guo	人无代扣代缴义务
29	2012.12		Chaoying Shen	代扣代缴义务人为 Chaoying Shen，发行人无代扣代缴义务
30	2013.01	Jin Li	Chaoying Shen	规则层面未明确境外自然人需就此缴纳个人所得税，且个人所得税代扣代缴义务人为 Chaoying Shen （注）
31	2013.03	Think Smart	Wealth Excellent	代扣代缴义务人为 Wealth Excellent，发行人无代扣代缴义务
32	2013.03		Han I-Yu	代扣代缴义务人为 Han I-Yu，发行人无代扣代缴义务
33	2013.03	Shenoren	Xueming Qian	代扣代缴义务人为 Xueming Qian，发行人无代扣代缴义务
34	2013.03	Xueming Qian	MabSpace	规则层面未明确境外自然人需就此缴纳个人所得税，如涉及，个人所得税代扣代缴义务人为 MabSpace（注）
35	2013.08	LC Fund	LC Parallel	代扣代缴义务人为 LC Parallel，发行人无代扣代缴义务
36	2015.11	Xueming Qian	Shenoren	规则层面未明确境外自然人需就此缴纳个人所得税，如涉及，个人所得税代扣代缴义务人为 Shenoren（注）
37	2015.11	MabSpace	Shenoren	代扣代缴义务人为 Shenoren，发行人无代扣代缴义务

注：该等交易的转让方为非境内自然人，不适用 698 号文关于非居民企业所得税的相关规定。虽然规则层面未明确境外自然人需就此缴纳个人所得税，但根据当时有效的《个人所得税法》第八条，个人所得税以所得人为纳税义务人，以支付所得的单位或者个人为扣缴义务人，该等交易不涉及发行人代扣代缴义务。

上述股份转让发生时间较为久远，投资人存在遗失或无法提供纳税凭证的情况。根据上述股份转让相关方出具的书面确认，若未来存在任何税务风险将积极配合税务主管机关，并自行承担相关责任。考虑到发行人在上述交易中均非扣缴义务人，上述盛诺基 BVI 的股本变动情况涉及的税务问题对发行人本次发行上市不会造成实质性影响。

（3）红筹和 VIE 架构拆除过程中的纳税情况

红筹和 VIE 架构拆除过程中相关交易及涉税情况如下：

	时间	交易详情	涉及境内税务事项
盛诺基 BVI 下属公司重组			
1	2015.6.16 盛诺基有限收购北京珅奥基股权	盛诺基有限与北京珅奥基股东孟坤、管丽双签署《股权转让协议》，孟坤、管丽双分别将其持有的北京珅奥基50%股权（各自对应 150 万元注册资	根据北京市海淀区地方税务局于 2015 年 10 月 9 日出具的《个人股东变动情况报告》，转让方孟坤、管丽双已办理纳税申报；该等转让为无溢价转让，不涉及纳税。

	时间	交易详情	涉及境内税务事项
		本）以合计 300 万元价格转让给盛诺基有限	
2	2015.8.14 盛诺基有限收购北京珅诺基股权	盛诺基 BVI 与盛诺基有限签署《股权转让协议书》，盛诺基 BVI 将其持有的北京珅诺基 100%股权（对应 550 万美元注册资本）以 3,556.39 万元人民币的价格转让给盛诺基有限	根据转让价款支付凭证及完税凭证，盛诺基有限已于 2015 年 11 月 10 日为盛诺基 BVI 向主管税务机关代扣代缴企业所得税 48,743.95 元。
3	2015.9.28 盛诺基有限收购湖南珅诺基股权	盛诺基有限孙公司山东珅诺基与湖南珅诺基股东柳永茂、张群学和夏浚钟分别签署《股权转让协议》，受让柳永茂、张群学、夏浚钟合计持有的湖南珅诺基 15%股权（对应 30 万元注册资本）	根据本次股权转让的支付价款凭证，本次转让为无溢价转让，不涉及个人所得纳税。依据柳永茂、张群学和夏浚钟提供的《关于湖南珅诺基药材有限公司历史股权转让的确认函》，如未来存在任何税务风险，柳永茂、张群学和夏浚钟将积极配合税务主管机关，并自行承担相关责任。
4	2015.11.16 盛诺基 BVI 境外子公司注销	盛诺基 BVI 于 2015 年 11 月 16 日对 Seranomic Bioscience Inc.进行注销	不涉及
5	2015.12.28 盛诺基 BVI 转让苏州盛诺基股权	盛诺基 BVI 与 Genhong Cheng 签署《股权转让协议》，盛诺基 BVI 将其持有的苏州盛诺基 100%的股权以 4 万元人民币等值美元的价格转让给 Genhong Cheng	根据 698 号文，扣缴义务人为盛诺基 BVI，发行人无代扣代缴义务。本次股权转让价格系由双方参照股权转让时的净资产情况协商确定，低于盛诺基 BVI 的投资成本，盛诺基 BVI 未产生应税所得。
6	2016.6.28 盛诺基有限收购北京欣诺基小股东所持股权	盛诺基有限与龙磐创业签署《股权转让协议》，龙磐创业将其持有的北京欣诺基 10%股权（对应 150 万元注册资本）以 404,872 美元等值人民币的价格转让给盛诺基有限。上述股权转让完成后，由龙磐创业对盛诺基有限进行增资，增资金额为 404,872 美元等值的人民币	本次股权转让价格系由双方按照投资盛诺基有限所需金额协商确定，低于龙磐创业投资成本价格，龙磐创业未产生应税所得。
盛诺基 BVI 投资人回归境内持股			
7	2016.6.23 盛诺基 BVI 第一批投资人回归	盛诺基 BVI 将盛诺基有限 900 万美元出资（即 100%的股权）全部转让给孟坤等 23 位受让方（即盛诺基 BVI 原投资人或其指定的相关方）	本次股权转让价格参照盛诺基 BVI 投资成本价格确定，根据有关税务部门出具的备案文件，盛诺基 BVI 无需就本次股权转让进行纳税。
8	2016.6.29 盛诺基 BVI 回购股份	除保留 Shenoren 所持盛诺基 BVI 的 1 股普通股外，盛诺基 BVI 回购全体股东所持盛诺基 BVI 剩余股份。	根据《国家税务总局公告 2015 年第 7 号——关于非居民企业间接转让财产企业所得税若干问题的公告》（2015 年 2 月 3 日起施行，以下简称“7 号公告”）规定，间接转让中国应税财产，是指非

	时间	交易详情	涉及境内税务事项
			居民企业通过转让直接或间接持有中国应税财产的境外企业（不含境外注册中国居民企业，以下称境外企业）股权及其他类似权益（以下称股权），产生与直接转让中国应税财产相同或相近实质结果的交易，包括非居民企业重组引起境外企业股东发生变化的情形。 盛诺基 BVI 已于 2016 年 6 月 29 日前完成出让其所持有的盛诺基有限、北京珅诺基、苏州盛诺基全部股权的工商手续；盛诺基 BVI 回购股东股权时，盛诺基 BVI 不间接持有包括盛诺基有限在内的任何境内公司的权益，未发生 7 号公告规定的非居民企业间接转让境内企业权益的情形，因此，上述过程中不涉及在中国境内缴纳企业所得税。
9	2016.07.08 Ever Prime 回购孟坤股份	Ever Prime 回购孟坤持有的全部 4,100,000 股普通股，对价为 2,365,850.50 美元	依据北京市地方税务局出具的《税收完税证明》（（142）京地证明 04832935），孟坤已就该笔回购所得缴纳个人所得税。
10	2016.7.29 盛诺基 BVI 第二批投资人回归	盛诺基有限注册资本由 900 万美元增加至 1,300 万美元，孟坤等 14 位原盛诺基 BVI 股东或其指定的相关方对盛诺基有限进行增资	不涉及

盛诺基有限及其子公司已根据适用情况，就上述红筹和 VIE 架构拆除过程中涉及的股权转让事项履行纳税申报或缴纳义务；部分境内外主体未提供价款支付凭证或纳税凭证不会对发行人本次发行上市造成实质性影响。

发行人实际控制人孟坤已出具承诺，发行人前身盛诺基有限在红筹架构搭建、运行和拆除过程中不存在因违反外汇、外商投资、税务等相关法律法规的规定而受到行政处罚的情形；如发行人因不符合外汇、外商投资、税务等相关规定而受到主管部门的行政处罚或导致的任何责任或经济损失，该等损失将由其全额承担。

综上所述，发行人及其子公司在红筹和 VIE 架构搭建、运行及拆除过程中不存在因违反我国税收管理、外汇管理或外商投资管理相关法律法规而受到行政处罚的情形，实际控制人孟坤已就盛诺基有限及其子公司在上述过程中可能遭受的相关损失承诺进行补偿。

八、保荐机构及发行人律师核查过程和核查意见

1、核查程序：

就上述事项，保荐机构、发行人律师履行了以下核查程序：

（1）就发行人体系内相关的主体在红筹和 VIE 架构阶段及目前所承担的角色和分工情况与发行人进行沟通；查阅红筹和 VIE 架构体系内各境内企业的营业执照、公司章程以及设立以来的工商档案；各境外企业的注册证明、公司章程、注销证明、股东名册以及相关会议决议；

（2）查阅《外商投资产业指导目录》，就北京珅奥基历史上开展业务情况以及发行人搭建红筹和 VIE 架构的原因与发行人进行沟通；

（3）就发行人历史上 VIE 协议的履行情况与发行人进行沟通，查阅 VIE 协议签署、终止相关协议以及北京珅奥基股权质押设立登记、注销登记证明文件；

（4）查阅红筹和 VIE 架构搭建、存续、拆除过程中的盛诺基 BVI 层面的相关投资/转让协议、会议决议等文件；取得盛诺基 BVI 境外股东提供的相关文件及书面确认；

（5）查阅 VIE 架构下盛诺基 BVI 对境内主体进行资金支持或发生资金往来的相关资金凭证等文件；查阅盛诺基有限、北京珅诺基及苏州盛诺基历史上办理外商投资批准及外汇登记手续等文件；查阅发行人提供的相关财务数据，就资金往来情况向发行人进行了解；

（6）查阅孟坤就返程投资办理外汇登记的相关文件，就有关事实情况向孟坤进行了解；取得启迪中海、中新苏州、南昌中嘉立达、中海创业投资盛诺基 BVI 相关的境外投资审批文件及相关说明；取得盛诺基 BVI 及其境外股东就历史上资金跨境等事项的确认；

（7）就发行人搭建红筹和 VIE 架构后在境外市场上市或提交申报文件的情况向发行人进行了解，查阅盛诺基 BVI 历史上的会议文件；

（8）就发行人红筹架构拆除方案及具体步骤向发行人进行了解，取得红筹架构拆除各步骤相关文件；就境外权益平移至境内过程中的特殊情况，取得股份代持、股权激励及特殊投资安排相关文件，并与发行人及部分境外股东进行访谈；

（9）查阅红筹架构搭建、运行及拆除过程中涉及的历次股本变动相关的投资/转让协议、价款支付凭证、完税凭证、外汇手续等文件；

（10）取得发行人现有股东、历史股东就红筹和 VIE 架构阶段税务、外汇、境内外投资等事项出具的承诺函、确认函等文件。

2、核查意见：

经核查，保荐机构和发行人律师认为：

（1）截至本问询回复出具日，发行人红筹和 VIE 架构已拆除完毕，VIE 协议已彻底终止；

（2）盛诺基 BVI 境外股东孟坤、启迪中海、中新苏州、南昌中嘉立达、中海创业已就其在红筹和 VIE 架构搭建、运行及拆除过程中涉及的境外投资事项办理外汇登记手续；张泽源未办理外汇登记手续不会对发行人本次发行及上市造成实质性影响；

（3）盛诺基 BVI 境内主体盛诺基有限、北京珅诺基及苏州盛诺基已就其在红筹和 VIE 架构搭建、运行及拆除过程中的历次股本变动办理了外商投资审批手续以及外汇手续；

（4）盛诺基有限及其子公司在红筹和 VIE 架构搭建、运行及拆除过程中不存在因违反我国税收管理、外汇管理或外商投资管理相关法律法规而受到行政处罚的情形，且实际控制人孟坤已就盛诺基有限及其子公司在上述过程中可能遭受的相关损失承诺进行补偿；

（5）部分境内外投资人未就红筹和 VIE 架构搭建、运行及拆除过程中发生的相关股本变动情况提供价款支付凭证或纳税凭证，但该等投资人已书面确认对相关价款支付情况无异议且承诺自行承担相关税务风险；上述股本变动情况可能涉及的税务问题不会对发行人本次发行上市造成实质性影响。

3.2 根据招股说明书，2016 年红筹架构拆除前，盛诺基 BVI 的股权结构较为分散。盛诺基 BVI 曾发行普通股、A 类优先股、A-1 类优先股、A-2 类优先股、B 类优先股、C 类优先股等。

请发行人补充说明：（1）上述普通股、各类优先股的异同，增资价格是否存在区别，是否存在拥有特殊表决权的股东或者其他特殊利益安排（比如重大事项否决权、董事提名/任命权等），对公司经营及实际控制权的影响，上述影响是否

仍旧持续；（2）红筹和 VIE 架构拆除前，孟坤和王兆一在盛诺基 BVI 的直接和间接持股情况，并结合董事会席位及提名、公司章程、公司治理，以及盛诺基 BVI 层面是否存在表决权特殊安排等情况，说明红筹和 VIE 架构拆除前后发行人实际控制人是否变更。

请发行人律师核查上述问题并发表明确意见。

回复：

一、上述普通股、各类优先股的异同，增资价格是否存在区别，是否存在拥有特殊表决权的股东或者其他特殊利益安排（比如重大事项否决权、董事提名/任命权等），对公司经营及实际控制权的影响，上述影响是否仍旧持续

1、普通股、各类优先股的异同

红筹架构拆除前，盛诺基 BVI 层面的股份类别包括普通股以及 A 类优先股、A-1 类优先股、A-2 类优先股、B 类优先股、C 类优先股。根据融资文件及盛诺基 BVI 股东协议，普通股、优先股之间在权利方面的特殊性具体列示如下：

	特殊股东权利主要内容	
1	赎回权	C 类优先股、B 类优先股、A-1 类优先股和 A 类优先股的持有人享有赎回权。如 C 类优先股、B 类优先股、A-1 类优先股和 A 类优先股的持有人同时行使赎回权，则后轮次优先股股东的赎回权优于前轮次优先股股东。
2	优先清算权	优先股股东享有优先清算权，且后轮次优先股股东的优先清算权优于前轮次优先股股东及普通股股东。
3	优先购买权和共同出售权	如果在任何时间持有公司已发行股份超过 5%的任何普通股股东或任何其他股东（B 轮投资者和 C 轮投资者除外）（以下简称“转让方”）拟议转让其持有的股份，则转让方应向公司、如果转让方为普通股股东，则应向每一名投资者、如果转让方不是普通股股东（B 轮投资者和 C 轮投资者除外），则应向每一名 B 轮投资者（在本条项下有权收到该等通知的每一名该等投资者合称为“投资者受要约人”）发出转让方拟议进行转让的书面通知（“转让通知”）。 如果投资者受要约人未根据本条的规定就所有要约股份行使各自的优先购买权，在 30 日内书面通知转让方的每一投资者受要约人（以下简称“出售股东”）在收到上述转让通知后，有权根据转让通知中载明的相同条款和条件与普通股股东参与其余要约股份的出售。
4	保护性条款	请见下文“是否存在拥有特殊表决权的股东或者其他特殊利益安排（比如重大事项否决权、董事提名/任命权等）”相关分析

2、增资价格是否存在区别

普通股及各类优先股的增资价格存在区别，具体如下：

股份登记时间	增资方	股份类型	认购数量（股）	每股价格（美元）	备注

股份登记时间	增资方	股份类型	认购数量（股）	每股价格（美元）	备注
2006.06	Qianye Karen Liu	普通股	1,000,000	0.15	天使轮
2006.09	孟坤		4,400,000	0.01	/
2006.09	王兆一		4,000,000	0.01	/
2007.05	RCI		300,000	0.15	天使轮
2007.05	Time Intelligent		300,000	0.15	天使轮
2008.07	RCI	A 类优先股	400,000	0.5	/
2008.07	Ever Prime		100,000		
2008.07	Think Smart		2,000,000		
2009.04	孟坤		100,000		
2009.04	Think Smart		400,000		
2009.06	RCI	A-1 类优先股	350,000	1.2	/
	启迪中海		320,000		
	Anthony D. Piscopio		167,000		
	Yu Fang		160,000		
	The Elizabeth Anchi Han Heritage Trust		83,000		
2010.03	Ever Prime		339,162		
2010.06	中新苏州	A-2 类优先股	595,674	1.6	/
2010.08	IDG Growth	B 类优先股	1,113,458	1.91	/
	IDG Investors		91,062		
	Chaoying Shen		523,704		
	启迪中海		523,704		
	RCI		219,956		
	中海创业		523,704		
	南昌中嘉立达		523,704		
2011.08.	IDG Growth	B 类优先股	338,879	1.91	B 类优先股认股权证转换为 B 类优先股
	IDG Investors	B 类优先股	27,714	1.91	
2011.08	Jin Li	普通股	100,000	1	股权激励价格
2011.08	Qianye	A 类优先股	80,000	1.46	A 类优先股认

股份登记时间	增资方	股份类型	认购数量（股）	每股价格（美元）	备注
	Karen Liu				股权证转换为A类优先股
2011.08	王兆一（王兆一）		60,000		
2011.08	Jin Li		20,000		
2011.08	RCI		60,000		
2013.03	Xueming Qian	普通股	95,000	0.01	股权激励价格
2013.08	LC Fund V, L.P.	C类优先股	1,654,664	约3.02	/
	QM2		1,654,664		
	IDG Growth		453,855		
	IDG Investors		37,118		
	SCGC Capital		992,799		
2015.12	Xiao Shang	普通股	150,000	0.15	股权激励价格

3、是否存在拥有特殊表决权的股东或者其他特殊利益安排

截至盛诺基BVI回购境外股东所持股份前，盛诺基BVI股权结构中拥有特殊表决权的股东或者其他特殊利益安排如下：

	特殊股东权利主要内容	
1	**董事任命权**	公司的董事会应由9名董事组成，并且根据以下方式选任： a) C类优先股股东有权委派2名董事，其中1名应由LC Fund提名，另1名应由QM2 Limited提名（“C轮董事”）； b) B类优先股股东牵头投资人有权委派1名董事，由IDG Growth及IDG Investors提名（“B轮董事”）； c) A类优先股股东有权提名并委派1名董事，经A类优先股股东多数决同意（“A轮董事”，与B轮董事、C轮董事合称“优先股董事”） d) 普通股股东有权共同提名并委派5名董事，经普通股股东同意多数决同意提名（“普通股董事”）。
2	**董事会特殊职权**	a) 经LC Fund和QM2 Limited要求，公司同意促使每一家子公司的董事会由相同的公司董事会董事组成。 b) 公司、创始人、Seranomic Bioscience Inc.和中国子公司同意，除非协议中另有规定，（a）除非公司董事会事先批准，否则不得通过每一子公司及其任何子公司和分公司的董事会（或执行董事，视具体情况而定）决议；及（b）每一子公司和任何子公司及分公司（包括交割后成立的任何子公司）的任何董事的委派、免职和更换应由优先股董事一致批准，公司的其他董事应配合投资者要求的每一子公司和任何子公司及分公司董事的委派、免职和更换。
3	**优先股股东保护条款**	只要任何A类、A-1类、A-2类、B类和C类优先股仍在发行，除适用法律和章程要求的任何其他授权或批准外，未经（a）作为单一类别表决的、至少持有多数已发行A类、A-1类和A-2类优先股股东，（b）作为单一类别表决的、至少持有多数已发行B类优先股股东，及（c）作为单一类别表决的、至少持有多数已发行C类优先股股东的事先书面批准，公司和创始人均不得促

	特殊股东权利主要内容	
		使公司采取任何下列行动，此外，第（o）项需要作为单一类别表决的 A-2 类优先股股东的事先书面同意： a) 修订或变更优先股的权利、优先权、特权或权力或为优先股之利益规定的限制； b) 授权、创设或发行公司任何类别的股份，或可转换为或行使为优先于优先股或等同于优先股的任何权益性证券的任何证券的任何行动，或增加或减少优先股和普通股已授权数量的任何行动； c) 任何新证券的发行； d) 回购或赎回任何权益性证券的任何行动，但依据在公司员工、董事或顾问的雇用或服务关系终止时从该等员工、董事或顾问回购普通股或优先股的任何其他合同权利或根据董事会决议批准的员工股票期权计划或其他股权激励计划的除外； e) 任何集团公司在合格首次公开发行之前以任何方式宣派或支付股息； f) 修改、修订或废止公司或任何集团公司的任何章程大纲和细则； g) 公司或任何集团公司的任何清算；或任何集团公司的自愿解散或清盘，或撤销任何集团公司的自愿解散或清盘（司法性或非司法性的）； h) 涉及公司或任何普通股股东、董事、管理人员或员工或任何“关联方”的任何交易，该等交易包括但不限于公司向其任何董事、管理人员或员工提供的贷款； i) 转让、出售、许可、质押或以其他方式处置公司或任何集团公司的任何知识产权或技术，但在正常业务过程中发生的除外； j) 增加、减少、取消或变更公司或任何集团公司的法定资本、注册资本或实收资本，或对公司或任何集团公司的资本结构作出任何重大变更； k) 涉及任何集团公司的合并、分拆、重组或整合（无论该集团公司是否为存续公司）； l) 公司董事会成员总数的任何增加或减少，或公司董事会成员构成的任何变更，但与 C 类优先股购买协议拟议的交易相关的变更除外； m) 对任何已发行的证券重新分类，以使其具有优先于或等同于 A 类优先股、A-1 类优先股、A-2 类优先股、B 类优先股或 C 类优先股的权利、优先权或特权； n) 导致控制权发生变更的交易； o) 对 A-2 类优先股的优先清算权的任何变更；以及 p) 购买或租赁总对价超过人民币 1,000,000 元的任何机动车辆。
4	**优先股董事的保护性规定**	只要任何 A 系列优先股、B 系列优先股和 C 系列优先股仍发行在外，除备忘录和章程其他部分或由下列主体要求的任何其他表决或同意之外，届时有效的适用法律，未经董事会过半数通过的董事会决议（包括优先股董事的一致批准），公司或任何创始人不得采取任何下列行动，但前提是，就第（b）项、第（f）项、第（k）项、第（m）项、第（r）项、第（t）项和第（z）项而言，至少需要两名优先股董事表决赞成： a) 任何集团公司证券的公开发行（包括为筹备首次公开发行而采取的任何行动，例如委任投资银行或财务顾问）和/或证券登记，但合格首次公开发行除外；或针对任何集团公司的任何证券（无论是债权还是股权）任何登记的授予； b) 除非公司经董事会批准的年度预算中另行批准，（x）在任何集团公司的全部或绝大部分资产上设立、发生、承担或允许设立任何抵押、质押、押记、留置权或其他权利负担，但为在正常业务过程中担保银行或其他金融机构在单项人民币 1,000,000 元（不含人民币 1,000,000 元或等值其他货币）至人民币 2,000,000 元（含人民币 2,000,000 元或等值其他货币）之间的贷款之目的除外；或（y）在任何十二（12）个月期限内，单笔人民币 1,000,000 元（不

	特殊股东权利主要内容	
		含人民币 1,000,000 元或等值其他货币）至人民币 2,000,000 元（含人民币 2,000,000 元或等值其他货币）之间的任何商标、专利及其他知识产权（包括商誉）和重大资产（包括不动产、土地使用权及其他等值资产）的出售、抵押、质押、租赁、转让、许可、押记、权利负担或以其他方式累计处置 10,000,000 元人民币（不含人民币 10,000,000 元或等值其他货币）至人民币 20,000,000 元（含人民币 20,000,000 元或等值其他货币）之间的系列交易； c) 除非公司董事会另行批准年度预算，(y) 在任何集团公司的全部或绝大部分资产上设立、发生、承担或允许存在任何抵押、质押、押记、留置权或其他权利负担，但为担保任何集团公司在正常过程中从银行或其他金融机构取得的单笔超过人民币 2,000,000 元（不含人民币 2,000,000 元或等值其他货币）的贷款之目的除外，或在任何十二（12）个月期限内累计价值超过人民币 20,000,000 元（不含人民币 20,000,000 元或等值其他货币）的系列交易；或（z）出售、抵押、质押、租赁、转让、许可、押记、权利负担或以其他方式处置任何集团公司在单笔交易中拥有的金额超过人民币 2,000,000 元（不含人民币 2,000,000 元或等值其他货币）的任何商标、专利、其他知识产权（包括商誉）及重大资产（包括不动产、土地使用权及其他重大资产），或一系列交易的累计价值超过人民币 2,000,000 元（不含人民币 2,000,000 元或等值其他货币）的一系列交易；在任何十二（12）个月期限内的 20,000,000 元人民币（不包括 20,000,000 元人民币或等值的其他货币）； d) 重大变更或终止任何集团公司当前业务的范围、性质和/或活动，以及从事任何集团公司与主营业务无关的新业务； e) 会改变或改变任何普通股持有人或 A 系列优先股、A-1 系列优先股、A-2 系列优先股、B 系列优先股或 C 系列优先股的任何持有人的权利或特权、义务或责任或稀释其各自比例或所有权的任何行动； f) 允许任何集团公司在单笔交易中签订 10,000,000 元人民币（不含 10,000,000 元人民币或等值其他货币）至 20,000,000 元人民币（含 20,000,000 元人民币或等值其他货币）之间的任何合资协议、合作协议、许可协议或独家市场开发协议； g) 允许任何集团公司在单笔超过人民币 20,000,000 元（不含人民币 20,000,000 元或等值其他货币）的交易中签订任何合资协议、合资合作协议、许可协议或独家市场开发协议； h) 增加、减少、取消或变更任何集团公司的核定或现有已发行股本，或对任何集团公司的资本结构作出任何重大变更；发行或配售、购买、回购或赎回任何权益性证券或可转换为证券或附带证券认购权的证券，或任何权证，或授予或发行可能需要在未来发行证券的任何期权或权证，或采取具有稀释或减少投资者在公司的有效持股的效果的任何行为；已发行证券的重新分类；增加、减少或变更任何集团公司的核定或现有已发行股本； i) 除经公司董事会批准的年度预算批准的之外，批准、结算或变更任何集团公司的任何奖金或利润分享计划或股份参与计划的任何员工股份期权的条款； j) 选择、委任并变更任何集团公司的审计师，或任何集团公司的会计或现金做法或政策发生任何重大变更； k) 除非公司董事会批准的年度预算另行批准，公司购买或以其他方式收购另一主体 50%以上的股权或重大资产，或任何集团公司在单笔交易中投资设立的任何合资企业的金额在 10,000,000 元人民币（不含 10,000,000 元人民币或等值其他货币）至 20,000,000 元人民币（含 20,000,000 元人民币或等值其他货币）之间； l) 除非公司董事会批准的年度预算另行批准，公司购买或以其他方式收购另一主体 50%以上的股权或重大资产，或任何集团公司在单笔交易中投资设

		特殊股东权利主要内容
		立的任何合资企业超过人民币 20,000,000 元（不含人民币 20,000,000 元或等值其他货币）； m) 除非经公司董事会批准的年度预算批准，发生的任何月度总费用和支出在人民币 1,000,000 元（不含 1,000,000 元或等值其他货币）至人民币 2,000,000 元（含 2,000,000 元或等值其他货币）之间，但在正常业务过程中发生的贸易信贷除外； n) 除非公司董事会批准的年度预算另行批准，发生每月总额超过人民币 2,000,000 元（不含人民币 2,000,000 元或等值其他货币）的任何费用和支出，但在正常业务过程中发生的贸易信贷除外； o) 任何集团公司成立、达成或终止任何子公司、分公司、重大合伙企业、合资公司或其他利润分享协议或协作安排； p) 直接或间接转让、处置或稀释任何集团公司在其任何子公司中的权益，或转让或处置任何集团公司从该等权益获得的利润； q) 通过、终止或实质性修订员工期权计划或其他股票期权计划的条款（包括期权的数量、期权持有人、归属期、加速行权价和期权的行权价格）；任何非标准条款授予的批准；向任何集团公司的员工、管理人员、董事、顾问或其他服务提供商发行任何股份，在每种情况下，归属进度超过或少于四（4）年； r) 向任何主体借入任何贷款，除非（a）该主体由公司或任何集团公司全资拥有，（b）该贷款是在正常业务过程中作出的，及（c）该贷款单笔金额在人民币 1,000,000 元（不含 1,000,000 元或等值其他货币）至人民币 2,000,000 元（不含 2,000,000 元或等值其他货币）之间，或在任何十二（12）个月期限内累计金额在人民币 10,000,000 元（不含 10,000,000 元或等值其他货币）至人民币 20,000,000 元（不含 20,000,000 元或等值其他货币）之间的一系列交易；为其他主体的债务或负债提供担保；向其他主体提供在正常业务过程以外的任何贷款； s) 向任何主体借入任何贷款，除非（a）该主体由公司或任何集团公司全资拥有，（b）该贷款是在正常业务过程中作出的，及（c）该贷款金额单笔超过人民币 2,000,000 元（不含人民币 2,000,000 元或等值其他货币），或在任何十二（12）个月期限内累计超过人民币 20,000,000 元（不含人民币 20,000,000 元或等值其他货币）的一系列交易；为其他主体的债务或负债提供担保；向其他主体提供非正常业务过程中的任何贷款； t) 任何集团公司的任何关联方交易（不包括公司拥有或控制的实体之间的下列交易： （i）在正常经营过程中作出的，或经公司董事会批准的年度预算批准的，（ii）在同一集团实体之间的任何十二（12）个月期间内，单笔人民币 1,000,000 元（不含 1,000,000 元或等值其他货币）至人民币 2,000,000 元（不含 2,000,000 元或等值其他货币）之间的交易，或一系列累积价值人民币 10,000,000 元（不含 10,000,000 元或等值其他货币）至人民币 20,000,000 元（不含 20,000,000 元或等值其他货币）之间的交易，（iii）根据公平合理的条款，及（iv）不会在其他方面对投资者的权利或利益产生不利影响，并且在该等关联交易中拥有利益的董事应在董事会决议中弃权； u) 任何集团公司的任何关联方交易（不包括公司拥有或控制的实体之间的下列交易： (i) 在正常经营过程中作出的或经公司董事会批准的年度预算，（ii）在单项价值超过人民币 2,000,000 元（不含人民币 2,000,000 元或等值其他货币）的交易中作出的，或在任何十二（12）个月期限内累计价值超过人民币 20,000,000 元（不含人民币 20,000,000 元或等值其他货币）的一系列交易中作出的，（iii）根据公平条款作出的，及（iv）不会以其他方式对投资者的权利

	特殊股东权利主要内容	
		或权益产生不利影响的，在该等关联交易中拥有任何利益的任何董事应在董事会审议该等交易的决定过程中弃权； v) 任何集团公司购买第三方公司的上市证券； w) 进行任何掉期、远期、期货或在本质上是投机的期权交易； x) 批准或通过任何集团公司的任何年度预算和任何业务计划或对其或年度业务计划的任何重大修订； y) 启动、和解、妥协或处理任何涉及任何集团公司的诉讼或潜在诉讼； z) 集团公司与其下属公司签署任何的交易，但以下交易除外：（i）在正常业务过程中作出的交易或经公司董事会批准的年度预算批准的交易；（ii）在任何十二（12）个月期限内进行的单笔 1,000,000 元人民币（不含 1,000,000 元人民币或等值其他货币）至 2,000,000 元人民币（不含 2,000,000 元人民币或等值其他货币）之间的交易，或价值在 10,000,000 元人民币（不含 10,000,000 元人民币或等值其他货币）至 20,000,000 元人民币（不含 20,000,000 元人民币或等值其他货币）之间的一系列累计交易；（iii）在公平基础上进行谈判；及（iv）不对优先股持有人的权利、特权或优先权产生不利影响； aa) 集团公司或其下属公司内部之间签署的任何交易，但以下交易除外：（i）在正常业务过程中作出的或经公司董事会批准的年度预算；（ii）在任何十二（12）个月期限内在单项交易中超过人民币 2,000,000 元（不含人民币 2,000,000 元或等值其他货币）或在该等各方之间累计价值超过人民币 20,000,000 元（不含人民币 20,000,000 元或等值其他货币）的一系列交易；（iii）在公平基础上进行的谈判；及（iv）不对优先股持有人的权利、特权或优先权产生不利影响； bb) 集团公司的薪酬制度、年度工资计划，以及任何集团公司薪酬最高的五（5）名员工在任何十二（12）个月期间的薪酬增幅超过百分之十五（15%）的任何行为； cc) 任命和解聘任何公司管理层（副总裁或以上级别）； dd) 任何集团公司为申请银行贷款而发行的任何认股权证； ee) 任何普通股或优先股的任何持有人抵押或质押任何普通股或优先股，但根据章程的规定进行的除外； ff) 任何集团的任何协议或承诺； gg) 公司拟从事本款所述的任何事项。

4、对公司经营及实际控制权的影响，上述影响是否仍旧持续

历史上的优先股股东主要为财务投资人，上述特殊权利安排系为保护财务投资人的投资利益，该等财务投资人并无意图介入参与公司的实际经营。此外，在盛诺基 BVI 回购境外股东股份前三年，财务投资人在盛诺基 BVI 股东会及董事会上未曾实际行使过特殊事项的否决权，上述特殊权利安排未对盛诺基 BVI 造成经营或控制产生不利影响。

盛诺基 BVI 已于 2016 年 6 月回购上述全部优先股股份，上述特殊权利安排的影响已经消除。

二、红筹和 VIE 架构拆除前，孟坤和王兆一在盛诺基 BVI 的直接和间接持股情况，并结合董事会席位及提名、公司章程、公司治理，以及盛诺基 BVI 层面是否存在表决权特殊安排等情况，说明红筹和 VIE 架构拆除前后发行人实际控制人是否变更

1、在股权比例上，孟坤为盛诺基 BVI 第一大股东

在红筹和 VIE 架构拆除前，盛诺基 BVI 的股权比例较为分散，孟坤通过其个人持股平台 Ever Prime 持有盛诺基 BVI 的 14.73%股份，为第一大股东；王兆一通过个人持股平台 Double Thrive 持有盛诺基 BVI 的 10.55%股份，为第二大股东；根据王兆一的确认，在红筹和 VIE 架构拆除前，其在盛诺基 BVI 股东会及董事会层面与孟坤保持一致行动；因此，孟坤可实际控制的盛诺基 BVI 超过 25%的表决权（占普通股半数以上）。

2、在董事会席位上，孟坤可控制半数以上董事席位

在红筹和 VIE 架构拆除前，盛诺基 BVI 董事会成员共 9 名，其中经普通股半数以上股东同意可委派 5 名董事；鉴于孟坤控制的普通股占已发行普通股总数 50%以上，因此孟坤可实际控制盛诺基 BVI 5 名董事，占董事会席位半数以上。

3、财务投资人的特殊表决权未影响孟坤的控制

在红筹和 VIE 架构拆除前，虽然存在重大事项需经多数优先股股东或优先股董事特别同意的条款，但优先股股东作为财务投资人，前述条款安排主要是为保障投资安全考虑，且多为非经营性事项，盛诺基 BVI 及境内运营实体的日常经营管理事项实际仍由孟坤为主的管理层团队负责，财务投资人并不谋求盛诺基 BVI 的实际控制权。

在盛诺基 BVI 回购境外股东股份前三年，财务投资人在盛诺基 BVI 股东会及董事会上未曾实际行使过特殊事项的否决权；中新苏州、SCGC Capital、QM2 等原境外股东均确认认可孟坤的实际控制人地位。

据此，在红筹和 VIE 架构拆除前，孟坤可对盛诺基 BVI 进行实际控制，且在红筹和 VIE 架构拆除后继续对盛诺基有限实施控制，因此在红筹和 VIE 架构拆除前后发行人的实际控制人未发生变更。

三、发行人律师核查过程和核查意见

1、核查过程

就上述事项，发行人律师履行了以下核查程序：

（1）查阅盛诺基 BVI 历史上与普通股、各类优先股相关的股份购买协议、股东协议、公司章程等文件；

（2）查阅红筹和 VIE 架构拆除前盛诺基 BVI 的股东名册、董事名册等文件，就公司治理相关情况与发行人进行沟通；

（3）查阅盛诺基 BVI 境外历次融资的银行支付凭证的文件；

（4）查阅境外股东的注册登记证、股东名册、董事名册及章程等文件；取得境外股东出具的承诺函、确认函及境外法律意见书等文件；

（5）查阅盛诺基 BVI 历次的董事会及股东会会议文件；

2、核查意见

经核查，发行人律师认为：

（1）与普通股相比，优先股享有赎回权、优先清算权、保护性条款等优先权利；普通股与各类优先股的增资价格存在区别；优先股股东在部分事项的表决上享有特殊权利，但未实际对盛诺基 BVI 的经营和控制产生不利影响；盛诺基 BVI 已于 2016 年 6 月回购上述全部优先股股份，上述影响已经消除。

（2）在红筹和 VIE 架构拆除前，孟坤可对盛诺基 BVI 进行实际控制，且在红筹和 VIE 架构拆除后继续对盛诺基有限实施控制，因此在红筹和 VIE 架构拆除前后发行人的实际控制人未发生变更。

3.3 根据招股说明书，盛诺基 BVI 历史上曾实施限制性股权激励计划、员工股权激励计划，发行认股权证。

请发行人补充说明：历次股权激励计划授予对象、认股权证发行对象的基本情况，对上述对象进行激励的原因，是否涉及发行人的核心技术人员或研发人员。上述对象目前在发行人的持股和任职情况，若已离职，对发行人研发活动和业务开展是否造成重大不利影响及依据。

回复：

一、历次股权激励计划授予对象、认股权证发行对象的基本情况

1、盛诺基 BVI 设立以来认股权证发放及行权情况如下：

授予时间	发行对象	认股权证类别	可认购股份数量（股）	行权价格(美元/股)	行权时间	对价（美元）	发放原因
2008.1.22	Qianye Karen Liu	A 轮	400,000	0.5	由其个人持股公司 Think Smart 于 2009.4.28 行权	200,000	其为盛诺基 BVI 提供营运资本
2008.9.20	Qianye Karen Liu	A 轮	80,000	1.46	2011.8.26	116,800	其为盛诺基 BVI 提供总计 220 万元人民币无息贷款
2008.9.30	孟坤(转给 RCI 行权)	A 轮	60,000	1.46	2011.8.26	87,600	
2008.9.30	王兆一(王兆一)	A 轮	60,000	1.46	2011.8.26	87,600	
2008.9.30	Jin Li	A 轮	20,000	1.46	2011.8.26	29,200	
2008.12.30	孟坤	A 轮	100,000	0.5	2009.4.28	50,000	孟坤 2006.10-2008.12.31 之间放弃薪酬为盛诺基 BVI 提供全职服务
2010.8.23	IDG-Accel China Growth	B 轮	338,879	1.91	2011.8.9	647,080	B 轮投资者认股权证
2010.8.23	IDG-Accel China Investor	B 轮	27,714	1.91	2011.8.9	52,920	B 轮投资者认股权证
2013.3.29	中关村集团	C 轮	404,034	总价人民币 1,500 万元	转让给第三方后 D 轮增资	2,560,710 美元等值的人民币	其为北京珅奥基和北京珅诺基提供总计 6,000 万元人民币流动资金贷款
2013.12.23	龙磐创业	C 轮	240,338	总价 8,875,381.79 元人民币	放弃	-	C 轮投资者认股权证
2013.8.12	IDG-Accel China Growth	C 轮	130,986	5.9886	转为 D 轮增资	848,568 美元等值的人民币	C 轮投资者认股权证
2013.8.12	IDG-Accel China Investor	C 轮	10,712	5.9886	转为 D 轮增资		C 轮投资者认股权证

授予时间	发行对象	认股权证类别	可认购股份数量（股）	行权价格(美元/股)	行权时间	对价（美元）	发放原因
2013.8.12	LC Fund V, L.P.	C 轮	477,544	5.9886	转为 D 轮增资	4,299,113 美元等值的人民币	C 轮投资者认股权证
2013.8.12	QM2	C 轮	477,544	5.9886	转为 D 轮增资	2,859,823 美元等值的人民币	C 轮投资者认股权证
2013.8.12	中投财富	C 轮	286,526	5.9886	转为 D 轮增资	1,715,893 美元等值的人民币	C 轮投资者认股权证
2013.8.12	SCGC	C 轮	286,526	5.9886	转为 D 轮增资	1,715,893 美元等值的人民币	C 轮投资者认股权证

2、上述认股权证发行对象的基本情况如下：

姓名	是否离职及离职影响	目前任职情况	是否为核心技术人员/研发人员	目前在发行人持股比例（%）
Qianye Karen Liu	投资人，不任职	-	-	0.8725
Jin Li	现已离职，离职前 Jin Li 主要负责公司运营方面的工作，离职后，孟坤接替其工作，故未对发行人研发和业务开展造成重大不利影响	-	-	0.9452
王兆一	在职	副总经理、首席科学官	是	5.0533 （间接）
孟坤	在职	董事长、总经理	是	7.4460（直接）；17.0881（间接）

名称	IDG-Accel China Growth Fund II L.P.
注册地	Walkers Corporate Limited, Cayman Corporate Centre, 27 Hospital Road, George Town, Grand Cayman KY 1-9008, Cayman Islands
注册号	20299
注册时间	2007 年 6 月 8 日
企业类型	豁免有限合伙企业

名称	IDG-Accel China Investors II L.P.
注册地	Walkers Corporate Limited, Cayman Corporate Centre, 27 Hospital Road, George Town, Grand Cayman KY 1-9008, Cayman Islands
注册号	20686

注册时间	2007 年 7 月 3 日
企业类型	豁免有限合伙企业

名称	LC Fund V, L.P.
注册地	Maples Corporate Services Limited , PO Box 309, Ugland House, Grand Cayman, KY1-1104, Cayman Islands.
注册号	47885
注册时间	2011 年 4 月 19 日
企业类型	豁免有限合伙企业

名称	SCGC Capital Holding Company Limited
注册地	P.O. Box 957, Offshore Incorporations center, Road Town, Tortola, British Virgin
注册号	1063924
注册时间	2006 年 11 月 16 日
董事	孙东升、钟廉、刘波、施安平、倪泽望
已发行股份数	50,000 股
企业类型	有限责任公司

名称	QM2 Limited
注册地	香港皇后大道中 15 号置地广场告罗士打大厦 42 楼 4205-06 室
注册号	1931850
注册时间	2013 年 07 月 04 日
董事	ZAGULA John Thaddeus、李淑娴(Lee Suk Han Grace)、HEADLEY Robert Brian
已发行股份数	10,000 股
企业类型	股份制私人有限公司

名称	北京龙磐创业投资中心（有限合伙）
统一社会信用代码	911101085674964147
主要经营场所	北京市海淀区苏州街 3 号 7 层 705-06 号
执行事务合伙人	北京龙磐投资管理咨询中心（普通合伙）（委派代表：余治华）
合伙企业类型	有限合伙企业
经营范围	创业投资业务；投资管理；投资咨询。（“1、未经有关部门批准，不得以公开方式募集资金；2、不得公开开展证券类产品和金融衍生

	品交易活动；3、不得发放贷款；4、不得对所投资企业以外的其他企业提供担保；5、不得向投资者承诺投资本金不受损失或者承诺最低收益”；企业依法自主选择经营项目，开展经营活动；依法须经批准的项目，经相关部门批准后依批准的内容开展经营活动；不得从事本市产业政策禁止和限制类项目的经营活动。）

名称	中关村发展集团股份有限公司
统一社会信用代码	911100005531192122
主要经营场所	北京市海淀区西三环北路甲 2 号院 7 号楼 10-14 层
法定代表人	赵长山
企业类型	股份有限公司（非上市，国有控股）
经营范围	投资与资产管理；技术中介服务；科技企业孵化；基础设施建设。（法律、行政法规、国务院决定禁止的，不得经营；法律、行政法规、国务院决定规定应经许可的，经审批机关批准并经工商行政管理机关登记注册后方可经营；法律、行政法规、国务院决定未规定许可的，自主选择经营项目开展经营活动。）（企业依法自主选择经营项目，开展经营活动；依法须经批准的项目，经相关部门批准后依批准的内容开展经营活动；不得从事本市产业政策禁止和限制类项目的经营活动。

名称	中投财富辛卯（天津）创业投资合伙企业（有限合伙）
统一社会信用代码	91120116578321839H
主要经营场所	天津生态城动漫中路 126 号动漫大厦 B1 区二层 201-265
执行事务合伙人	中投晨曦（北京）投资顾问有限公司（委派代表：林玲）
企业类型	有限合伙企业
经营范围	创业投资业务；代理其他创业投资企业等机构或个人的创业投资业务；创业投资咨询业务；为创业企业提供创业管理服务业务；参与设立创业投资企业与创业投资管理顾问机构。（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）

二、关于限制性股权激励计划

1、盛诺基 BVI 阶段的限制性股权激励计划实施情况如下表所示：

序号	授予对象	行权股数（股）	授予时间
1	Xueming Qian	262,500	2011/2013
2	王兆一	133,333	2015
3	Qingcong Lin	33,000	2015
合计		**428,833**	-

2、上述限制性股权激励对象的基本情况如下所示：

姓名	激励原因	是否离职及离职影响	目前任职情况	是否为核心技术人员/研发人员	目前在发行人的持股比例（%）
Xueming Qian	时任副总裁，对发行人研发活动起重要作用	现已离职，离职前主要负责抗体及大分子药物研发业务，离职后，Qingcong Lin 接替了这部分业务，故未对发行人研发和业务开展造成重大不利影响	-	-	0.6499
王兆一	时任首席科学官，对发行人研发活动起重要作用	在职	副总经理、首席科学官	是	5.0533（间接）
Qingcong Lin	时任资深副总裁，对发行人研发活动起重要作用	现已离职，离职前主要负责抗体及大分子药物研发业务，离职后，Yunxiang Zhu（朱云祥）接替了这部分业务，故未对发行人研发和业务开展造成重大不利影响	-	-	0.4309（间接）

三、关于员工股权激励计划

1、盛诺基 BVI 阶段的员工激励股权实施情况如下表所示：

序号	授予对象	授予时间	行权股数（股）
1	陈凤	2011.8.18	50,000
2	Jin Li	2011.8.18	100,000
3	Xueming Qian	2011.8.18	95,000
4	Jun Bao（包骏）	2015.8.1	130,000
5	Jiancun Zhang	2015.8.1	100,000
6	郭玉明	2011.8.18	25,000
		2015.8.1	30,000
7	柳永茂	2015.8.1	20,000
8	孟坤	2011.8.18	150,000
		2015.8.1	1,000
9	Xiao Shang	2015.8.1	150,000
10	堵艳丽	2011.8.18	20,000
11	王宗惠	2011.8.18	20,000
12	徐妍	2011.8.18	35,000
13	王静	2011.8.18	13,000

序号	授予对象	授予时间	行权股数（股）
14	沈月秋	2011.8.18	10,000
15	张羽	2011.8.18	1,000
16	李璐	2011.8.18	10,000
17	李曼	2011.8.18	10,000
18	刘京	2011.8.18	10,000
19	王伟娜	2011.8.18	10,000
20	邢永建	2011.8.18	10,000
合计		-	**1,000,000**

注：上表中序号 10-20 的 11 名员工行权的总计 149,000 股激励股权系拆红筹时委托陈凤代持，上述代持股份于 2019 年还原至 11 名被代持人，代持关系解除。

2、上述员工股权激励计划激励对象的基本情况如下表所示：

姓名	激励原因	被授予时是否为核心技术人员/研发人员	是否离职及离职影响	目前任职情况	是否为核心技术人员/研发人员	目前在发行人的持股比例（%）
陈凤	时任资深抗体项目总监，对发行人研发活动起重要作用	研发人员，非核心技术人员	在职	诊断试剂研发副总裁	研发人员，非核心技术人员	0.0538（直接）；0.0197（间接）
Jin Li	时任运营总裁，对发行人研发活动起重要作用	是	离职，无重大不利影响	-	-	0.9452
Xueming Qian	时任副总裁，对发行人研发活动起重要作用	是	离职，无重大不利影响	-	-	0.6499
Jun Bao（包骏）	时任资深副总裁兼首席商务官	否	离职，无重大不利影响	-	-	0.7123（间接）
Jiancun Zhang	时任董事	否	离职，无重大不利影响	-	-	0.1818（间接）
郭玉明	时任资深生物项目总监，对发行人研发活动起重要作用	研发人员，非核心技术人员	离职，无重大不利影响	-	-	0.1000
柳永茂	时任常务副总裁，对发行人研发活动起重要作用	否	离职，无重大不利影响	-	-	0.1091（间接）
孟坤	时任董事长兼总经理	是	在职	董事长兼总经理	是	7.4460(直接)；17.0881(间接)
Xiao Shang	时任副总裁，对发行人研发活动起	研发人员，非核心技术	离职，无重大不	-	-	0.5453（直接）；0.3114

姓名	激励原因	被授予时是否为核心技术人员/研发人员	是否离职及离职影响	目前任职情况	是否为核心技术人员/研发人员	目前在发行人的持股比例（%）
	重要作用	人员	利影响			（间接）
堵艳丽	时任出纳	否	离职，无重大不利影响	-	-	0.0277（间接）
王宗惠	时任技术顾问	否	离职，无重大不利影响	-	-	0.0313(间接)
徐妍	时任申报注册经理	否	在职	总裁助理兼注册经理	否	0.0668（间接）
王静	时任生物项目管理总监	研发人员，非核心技术人员	在职	生物项目管理总监	否	0.0354（间接）
沈月秋	时任知识产权专员	否	在职	人力资源经理	否	0.0578（间接）
张羽	时任子公司行政经理	否	在职	子公司总经理助理	否	0.0137（间接）
李璐	时任研究助理	研发人员，非核心技术人员	离职，无重大不利影响	-	-	0.0108（间接）
李曼	时任行政经理	否	在职	总裁助理	否	0.0641（间接）
刘京	时任 IT 经理	否	离职，无重大不利影响	-	-	0.0423（间接）
王伟娜	时任研究助理	研发人员、非核心技术人员	在职	临床运营和医学支持部主管	否	0.0133（间接）
邢永建	时任专职司机	否	在职	子公司办公室副主任	否	0.0246（间接）

综上所述，历次股权激励计划、认股权证的发放具有合理的理由，其中部分涉及发行人的核心技术人员或研发人员，综合考虑上述主体在发行人中所起的作用及其相关人员离职的影响来看，离职人员对发行人的研发活动和业务开展未造成重大不利影响。

4、关于发行人股东

根据招股说明书，报告期内，发行人进行了多次增资和股权转让。目前，发行人有 61 个直接股东。

请发行人说明：（1）报告期内，发行人增资和股权转让的价格及定价依据，价格差异较大的原因、价款支付情况、是否缴清相关税费；（2）发行人股东人数穿透计算后，是否存在超 200 人的情形，是否符合《公司法》、《证券法》等法律法规的规定；（3）发行人现有股东是否具备法律、法规规定的股东资格，发行人直接和间接股东是否存在委托持股、对赌协议等特殊协议或利益输送安排；（4）发行人主要股东作出的股份锁定、稳定股价、股份回购、依法承担赔偿责任、避免同业竞争等承诺，是否符合法律法规和科创板相关规则要求，是否能够切实有效保护投资者合法权益，是否有利于股权、控制结构及管理层稳定。

请发行人律师核查上述问题并发表明确意见。

回复：

一、报告期内，发行人增资和股权转让的价格及定价依据，价格差异较大的原因、价款支付情况、是否缴清相关税费

报告期内发行人增资和股权转让的价格、定价依据、价款支付及价格差异等情况如下：

股本变动情况	转让方	受让方/增资方	股权转让/增资价格	定价依据	价款支付情况	价格差异较大原因
2017 年 8 月增资（E1 轮）	——	新余国寿	约 101.66 元每 1 美元注册资本	协商确定估值	已支付	赤壁欣诺康增资价格存在较大差异，系综合考虑间接层面员工行权价格与外部投资人投资价格后确定
		莱芜和灵				
		磐霖利得				
		赤壁欣诺康	约 52.07 元每 1 美元注册资本*（注）*	综合间接层面员工及外部投资人的投资价格确定		
2017 年 8 月股权转让	陈凤	赤壁欣诺康	约 101.23 元每 1 美元注册资本	参照 E1 轮增资价格协商确定	已支付	/
	启迪中海		约 101.66 元每 1 美元注册资本			
	Yu Fang		约 101.58 元每 1 美元注册资本			
2018 年 4 月股权转让	Shenoren	Ever Prime	约 0.21 美元每 1 美元注册资本	依据经董事会审议通过的境外股权激励计划行权价格确	已支付	Sharon Wei 通过 Ever Prime 行权获得激励股权

股本变动情况	转让方	受让方/增资方	股权转让/增资价格	定价依据	价款支付情况	价格差异较大原因
				定		
	MabSpace	Xueming Qian	1 美元每 1 美元注册资本	注册资本价格	未支付	Xueming Qian 将个人间接持股转为直接持股
	南昌中嘉立达	华厦国能	约 101.66 元每 1 美元注册资本	参照 E1 轮增资价格协商确定	已支付	/
	江西立达	莱芜和灵	约 91.49 元每 1 美元注册资本	参照 E1 轮增资价格的九折协商确定		
	北京立达					
	芜湖卓辉	珠海嘉诚	约 101.66 元每 1 美元注册资本	参照 E1 轮增资价格协商确定		
2019 年 4 月增资（E2、E2+轮）	——	珠科元知	约 118.21 元/每 1 美元注册资本	协商确定估值	已支付	赤壁欣诺康、Ever Prime 增资价格存在较大差异，系根据间接层面员工行权价格确定
		广州夫生德				
		常州京江				
		三亚科盛达				
		启赋领创				
		赤壁欣诺康				
		Panlin Capital				
		Ever Prime				
		赤壁欣诺康	约 20.53 元/每 1 美元注册资本*（注）*	依据经董事会审议通过的境内股权激励计划行权价格确定		
		Ever Prime				
2019 年 4 月股权转让	Chang Li-fei	Ever Prime	1 美元每 1 美元注册资本	注册资本价格	未支付	由直接持股转为通过受让方间接持股
	Han I-Yu					
	Shenoren					
	Anson Consulting Limited	Wu Wendy Chuwan	1 美元每 1 美元注册资本	注册资本价格	未支付	由间接持股转为个人直接持股
	赤壁欣诺康	莱芜和灵	约 117.24 元每 1 美元注册资本	参照 E2 轮增资价格协商确定	已支付	/
		厦门汇通	约 117.24 元每 1 美元注册资本			
		刘增玉	约 118.21 元每 1 美元注			

股本变动情况	转让方	受让方/增资方	股权转让/增资价格	定价依据	价款支付情况	价格差异较大原因
			册资本			
	李前进	诺基健赞	1 美元每 1 美元注册资本	注册资本价格	未支付	由直接持股转为通过受让方间接持股
	陈凤	赤壁欣诺康	1 美元每 1 美元注册资本	注册资本价格	未支付	陈凤代持其他员工股权解除后通过受让方间接持股
	中投财富	珠科元知	91.49 元每 1 美元注册资本	参照 E2 轮增资价格的八折协商确定	已支付	/
		天华投资				
	启迪中海	Jingcheng Yu	28.47 元每 1 美元注册资本	参照投资成本确定价格	未支付	向关联方转让，转让价格参照投资成本确定
	启迪日新	GTHZ Capital	79.07 元每 1 美元注册资本			
2019 年 9 月股权转让	GTHZ Capital	启迪日新	28.47 元每 1 美元注册资本	参照投资成本确定价格	未支付	
	Jingcheng Yu	君利联合	79.07 元每 1 美元注册资本			
	常州京江	青岛植炜	118.21 元每 1 美元注册资本	参照 E2 轮增资价格协商确定	未支付	由直接持股转为通过受让方间接持股
	启赋领创	北京金汇通	118.22 元每 1 美元注册资本	参照 E2 轮增资价格协商确定	已支付	/
	天华投资	广州睿赟	113.62 元每 1 美元注册资本	参照 E2 轮增资价格协商确定	已支付	/
		新余泓健	105.61 元每 1 美元注册资本	参照 E2 轮增资价格的九折商确定		
	赤壁欣诺康	广州睿赟	101.66 元每 1 美元注册资本	协商确定，参照投资成本	已支付	转让方上层投资人转为通过受让方间接持股
2019 年 12 月增资（E2++轮）	——	华西银峰	约 17.96 元/股	协商确定估值	已支付	/
		深圳福林				
		广州城嘉				

股本变动情况	转让方	受让方/增资方	股权转让/增资价格	定价依据	价款支付情况	价格差异较大原因
		山东高速				
		中科院转化基金				
		广州中联				
		涂根平				
		天津泰坤恒诺				
		北京钰泰达				
		花城一号				
		嘉兴优行				

注：赤壁欣诺康、Ever Prime 为发行人境内股权激励的持股平台，盛诺基有限于 2019 年 4 月经董事会决议下调激励股权的行权价格，赤壁欣诺康、Ever Prime 原为股权激励目的而认购的注册资本的增资价格相应进行调整。发行人全体股东已确认对上述行权价格调整及赤壁欣诺康、Ever Prime 按照董事会调整后的行权价格所计算的投资金额（而非原股东协议约定的投资金额）进行出资无异议。

发行人报告期内历次增资的增资款项均已缴纳完毕，同批次增资或股权转让中不同股东的增资价格或者股权转让价款存在差异具备合理原因。发行人报告期内部分股权转让的相关方已提供转让价款支付凭证及完税凭证。部分股东未实际支付转让价款、未提供价款支付凭证或未提供完税凭证；但该等股东均已出具书面文件，确认相关股权转让真实有效，转让双方对转让价款支付情况无异议，如有任何税务风险由股权转让相关方自行承担。因此，上述部分股东未实际支付股权转让价款、未提供股权转让价款支付凭证或未提供完税凭证不会对发行人股权结构的清晰稳定产生重大不利影响，不会构成发行人本次发行上市的实质性障碍。

二、发行人股东人数穿透计算后，是否存在超 200 人的情形，是否符合《公司法》、《证券法》等法律法规的规定

发行人穿透后的股东人数未超过 200 人，穿透计算情况如下：

	股东名称	穿透人数（人）	穿透人数情况说明
1	Qianye Karen Liu	1	自然人
2	Jin Li	1	自然人
3	Zhen Zhou Guo	1	自然人
4	Xiao Shang	1	自然人
5	Yu Fang	1	自然人

	股东名称	穿透人数（人）	穿透人数情况说明
6	刘增玉	1	自然人
7	郭玉明	1	自然人
8	孟坤	1	自然人
9	陈凤	1	自然人
10	吕佳洁	1	自然人
11	Wu Wendy Chuwan	1	自然人
12	Xueming Qian	1	自然人
13	涂根平	1	自然人
14	诺基健赞	16（已减去重复 2 名）	合伙人为自然人
15	赤壁欣诺康	23（已减去重复 2 名）	有限合伙人赤壁欣合诺诚为适用闭环原则的员工持股计划，按 1 名计算
16	Ever Prime	15（已减去重复 2 人）	股东均为自然人或个人持股平台
17	Double Thrive	1	股东为 1 名自然人
18	Sun Investment	1	穿透后股东为 1 名自然人
19	Samtak Investment	1	穿透后股东为 1 名自然人
20	Beauty Year	1	Beauty Year 的股东 IDG-Accel China Growth Fund II L.P.存在其他投资，非专设平台，按 1 名计算
21	Join Great	1	Join Great 的股东 IDG-Accel China Investor II L.P.存在其他投资，非专设平台，按 1 名计算
22	Wise Flame	2	Wise Flame 的股东 LC Fund V,L.P.及 LC Parallel Fund V, L.P.存在其他投资，非专设平台，各按 1 名计算
23	QM2 Limited	2	QM2 Limited 的股东 Qiming Venture Partners III, L.P.、Qiming Managing Directors Fund III,L.P.存在其他投资，非专设平台，各按 1 名计算
24	QM26 Limited	1	QM26 Limited 股东 Qiming Venture Partners III Annex Fund 存在其他投资，非专设平台，按 1 名计算
25	SCGC Capital	1	境外投资机构，存在其他投资，非专设平台，按 1 名计算
26	Panlin Capital	1	境外投资机构，存在其他投资，非专设平台，按 1 名计算
27	启迪日新	1	备案基金，按 1 名计算
28	中新苏州	1	备案基金，按 1 名计算
29	中海创业	1	备案基金，按 1 名计算
30	北京龙磐	1	备案基金，按 1 名计算

	股东名称	穿透人数（人）	穿透人数情况说明
31	磐霖仟源	1	备案基金，按 1 名计算
32	嘉兴天枢	1	备案基金，按 1 名计算
33	上海嘉稹	1	备案基金，按 1 名计算
34	新余国寿	1	备案基金，按 1 名计算
35	莱芜和灵	1	备案基金，按 1 名计算
36	磐霖利得	1	备案基金，按 1 名计算
37	珠海嘉诚	1	备案基金，按 1 名计算
38	芜湖卓辉	1	备案基金，按 1 名计算
39	君利联合	1	备案基金，按 1 名计算
40	深圳福林	1	备案基金，按 1 名计算
41	山东高速	1	备案基金，按 1 名计算
42	中科院转化基金	1	备案基金，按 1 名计算
43	花城一号	1	备案基金，按 1 名计算
44	嘉兴优行	1	备案基金，按 1 名计算
45	龙祥置业	1	股东为 1 名自然人
46	昆药集团	1	上市公司，按 1 名计算
47	华西银峰	1	股东为上市公司，按 1 名计算
48	北京金汇通	1	非专设平台，存在其他投资，按 1 名计算
49	华厦国能	1	非专设平台，存在其他投资，按 1 名计算
50	珠科元知	1	非专设平台，存在其他投资，按 1 名计算
51	广州中联	1	非专设平台，存在其他投资，按 1 名计算
52	北京钰泰达	1	非专设平台，存在其他投资，按 1 名计算
53	广州睿赟	3（已减去重复 2 名）	合伙人均为自然人
54	潍坊智亨	7	合伙人均为自然人
55	厦门汇通	3	合伙人均为自然人
56	广州夫生德	5	合伙人均为自然人
57	青岛植炜	25	有限合伙人代表的契约型基金有 24 名投资人（投资人广东弘安资产管理有限公司非专设平台，按 1 名计算，其余为自然人）；普通合伙人北京通冠资本管理有限公司非专设平台，按 1 名计算
58	新余泓健	6（已减去重复 2 名）	有限合伙人嘉兴优行系已备案基金，按 1 名计算；其余均为自然人
59	三亚科盛达	2	合伙人均为自然人

	股东名称	穿透人数（人）	穿透人数情况说明
60	泰坤恒诺	3	合伙人均为自然人
61	城嘉礼鑫	2	普通合伙人广州国寿城发股权投资管理企业（有限合伙）为基金管理人，非专设平台;有限合伙人广州城发创业投资企业(有限合伙）为备案基金，各按 1 名计算
合计		161	-

据此，发行人股东人数穿透计算后不存在超 200 人的情形，符合《公司法》、《证券法》等法律法规的规定。

三、发行人现有股东是否具备法律、法规规定的股东资格，发行人直接和间接股东是否存在委托持股、对赌协议等特殊协议或利益输送安排

1.发行人现有股东是否具备法律、法规规定的股东资格

根据 Double Thrive、Ever Prime 等境外企业股东提供的境外法律意见书、《公司资料（状况）证明》等文件及确认，该等股东为有效存续的境外企业。根据诺基健赞、赤壁欣诺康等境内企业股东提供的《营业执照》、工商档案等文件及确认，并经发行人律师在企业信息网的查询，该等股东为有效存续的境内企业。

根据发行人境内外自然人股东提供的身份证明文件及确认，其均为具有民事权利能力的自然人，不属于现任公务员、党政机关在职干部、现役军人等不得作为公司股东的禁止情形。

据此，发行人现有股东均为有效存续的企业法人或具备民事权利能力的自然人，具有法律法规规定的担任发行人股东的资格。

2. 发行人直接和间接股东是否存在委托持股、对赌协议等特殊协议或利益输送安排

（1）发行人直接和间接股东是否存在委托持股根据发行人直接股东填写的调查问卷以及出具的承诺函或确认，除青岛植炜的有限合伙人京江资本代其管理的契约型基金京江资本龙企壹号盛诺基私募股权投资基金持有合伙企业财产份额外，发行人直接和间接股东不存在其他关于委托持有发行人股份的安排。

（2）发行人直接和间接股东是否存在对赌等特殊协议或利益输送安排

根据盛诺基有限与股改前的投资人股东签署的投资协议及股东协议，发行人

股改前的投资人股东拥有的特殊权利包括：1）公司治理相关权利，包括董事会席位及特殊事项表决、董事会会议召开方式及监事会席位；2）D 轮投资方和 E1 轮投资方认股权；3）回购/补偿/对赌相关特殊权利，包括回购权，D 轮、E1 轮、E2 轮及 E2+轮投资方的违约退出权，E2 轮投资方的估值变更权，E2+轮投资方的估值调整权；4）其他特殊权利：包括优先购买权、共同出售权、增资优先认购权、反稀释权、平等待遇、优先清算权、分红权、强制出售权、获取信息与视察权。

根据盛诺基有限与股改前投资人股东签署的《关于股东特殊权利条款之补充协议》及股改前投资人股东签署的《确认函》，上述特殊股东权利终止情况如下：1）公司治理相关权利，自公司整体变更为股份公司之日起终止；2）D 轮投资方和 E1 轮投资方认股权，自股改基准日（2019 年 5 月 31 日）起终止；3）回购/补偿/对赌相关特殊权利，自股改基准日（即 2019 年 5 月 31 日）起调整回购/补偿义务主体为创始股东或指定第三方承担义务，公司不再作为义务主体；同时，自上述补充协议或确认函签署之日起（即 2019 年 12 月 31 日前）终止调整后的回购/补偿/对赌相关特殊权利，但公司撤回 IPO 申请材料或被终止审查或被否决 IPO 申请时可恢复；4）其他特殊权利，于公司递交合格 IPO 申请文件时终止，于公司撤回 IPO 申请材料或被终止审查或被否决 IPO 申请时恢复。

在盛诺基有限整体变更为股份有限公司后，发行人于 2019 年 12 月 4 日召开股东大会，同意吸收华西银峰、深圳福林、山东高速、中科院转化基金、北京钰泰达、天津泰坤恒诺、涂根平、广州中联、广州城嘉、花城一号、嘉兴优行为新股东（以下简称为“E2++轮投资方”）。根据公司与 E2++轮投资方签署的投资协议及补充协议，E2++轮投资方享有的权利义务与 E2 轮投资人股东现有或调整后的股东权利保持一致。根据 E2++轮投资方签署的《确认函》，E2++轮投资方的享有的特殊权利终止情况与 E2 轮投资方保持一致。

据此，发行人投资人股东历史上享有的包括对赌条款在内的特殊权利已完成清理，公司治理相关特殊权利及 D 轮投资方和 E1 轮投资方的认股权已由各方通过签署补充协议或确认函的方式在本次发行及上市申请前终止；回购/补偿/对赌相关的特殊权利及其他特殊权利已由各方通过签署补充协议或确认函的方式在本次发行及上市申请时予以终止。

根据发行人直接股东填写的调查问卷以及出具的承诺函或确认，以及发行人的说明，截至目前，发行人直接及间接股东不存在与发行人有关的对赌等特殊安排。

四、发行人主要股东作出的股份锁定、稳定股价、股份回购、依法承担赔偿责任、避免同业竞争等承诺，是否符合法律法规和科创板相关规则要求，是否能够切实有效保护投资者合法权益，是否有利于股权、控制结构及管理层稳定

发行人主要股东（包括持股 5%以上的外部股东莱芜和灵、新余国寿，控股股东诺基健赞、赤壁欣诺康、Double Thrive、Ever Prime，以及控股股东、实际控制人孟坤）已就股份锁定、稳定股价、股份回购、依法承担赔偿责任、避免同业竞争等事项作出承诺，具体情况如下：

主要股东	已出具承诺函	招股说明书相关披露章节
莱芜和灵、新余国寿	《关于所持股份的流通限制和自愿锁定的承诺函》	具体内容请见招股说明书第十节第六部分“与本次发行上市相关的重要承诺及履行情况”之“（一）本次发行前股东所持股份的限售安排、自愿锁定股份”
	《关于减持股份意向的承诺函》	具体内容请见招股说明书第十节第六部分“与本次发行上市相关的重要承诺及履行情况”之“（二）股东持股意向及减持意向的承诺人”
	《关于规范和减少关联交易的承诺函》	具体内容请见招股说明书第七节第十部分“关联方、关联关系和关联交易”之“（四）减少和规范关联交易的承诺”
	《关于不占用资产的承诺函》	
	《关于未履行承诺时的约束措施的承诺函》	具体内容请见招股说明书第十节第六部分“与本次发行上市相关的重要承诺及履行情况”之“（十）未履行承诺的约束措施”
孟坤、诺基健赞、赤壁欣诺康、Double Thrive、Ever Prime	《关于所持股份的流通限制和自愿锁定的承诺函》	具体内容请见招股说明书第十节第六部分“与本次发行上市相关的重要承诺及履行情况”之“（一）本次发行前股东所持股份的限售安排、自愿锁定股份”
	《关于减持股份意向的承诺函》	具体内容请见招股说明书第十节第六部分“与本次发行上市相关的重要承诺及履行情况”之“（二）股东持股意向及减持意向的承诺人”
	《关于规范和减少关联交易的承诺函》	具体内容请见招股说明书第七节第十部分“关联方、关联关系和关联交易”之“（四）减少和规范关联交易的承诺”
	《关于不占用资产的承诺函》	
	《关于未履行承诺时的约束措施的承诺函》	具体内容请见招股说明书第十节第六部分“与本次发行上市相关的重要承诺及履行情况”之“（十）未履行承诺的约束措施”
	《关于公司首次公开发行 A 股股票并在科创板上市后即期回	具体内容请见招股说明书第十节第六部分“与本次发行上市相关的重要承诺及履行

主要股东	已出具承诺函	招股说明书相关披露章节
	报趋势及填补措施的承诺函》	情况”之“（六）对填补回报措施作出的承诺”
	《关于避免同业竞争的承诺函》	具体内容请见招股说明书第七节第九部分“同业竞争”之“（二）公司控股股东、实际控制人及其一致行动人避免新增同业竞争的承诺”
	《关于不存在欺诈发行上市行为的承诺函》	具体内容请见招股说明书第十节第六部分“与本次发行上市相关的重要承诺及履行情况”之“（五）对欺诈发行上市的股份购回承诺”

综上所述，发行人主要股东作出的股份锁定、稳定股价、股份回购、依法承担赔偿责任、避免同业竞争等承诺，符合法律法规和科创板相关规则要求，能够切实有效保护投资者合法权益，有利于股权、控制结构及管理层稳定。

五、发行人律师核查过程和核查意见

1、核查过程

就上述事项，发行人律师履行了以下核查程序：

（1）查阅发行人自设立至今的工商档案，报告期内增资及股权转让相关协议、价款支付凭证、完税凭证及验资报告等；

（2）取得发行人股东就历次股权转让的价款支付情况及/或纳税情况出具的说明或确认；

（3）就发行人报告期内增资及股权转让的定价依据、价格差异原因等情况向发行人进行了解，并取得相关证明文件或说明；

（4）查阅发行人股东的身份证明文件、公司章程、合伙协议以及境外律师出具的法律意见书；查阅发行人股东填写的股东调查函及出具的承诺函及确认，并取得股东关于对外投资情况或主体资格情况的说明；

（5）通过企业信息网就发行人境内企业法人股东的存续情况进行核查，通过中国证券投资基金业协会网站对发行人股东的基金备案情况及基金管理人登记情况进行核查；

（6）查阅发行人历史上与股东签署的融资协议，以及相关方为终止特殊权利条款所签署的补充协议及确认函；

（7）就发行人历史上对赌等特殊协议的履行情况以及发行人直接股东、间接股东是否存在委托持股、对赌协议等特殊协议或利益输送安排向发行人进行了解并取得发行人股东出具的确认；

（8）取得发行人股东就本次发行及上市出具的各项承诺函。

2、核查意见

基于上述，发行人律师认为：

（1）发行人报告期内部分股东未实际支付股权转让价款、未提供股权转让价款支付凭证或未提供完税凭证不会对发行人股权结构的清晰稳定产生重大不利影响，不会构成发行人本次发行上市的实质性障碍；

（2）发行人股东人数穿透计算后不存在超 200 人的情形，符合《公司法》、《证券法》等法律法规的规定；

（3）发行人现有股东具备法律、法规规定的股东资格；截至本问询回复出具之日，除青岛植炜的有限合伙人京江资本代其管理的契约型基金持有合伙企业财产份额外，发行人直接和间接股东不存在其他委托持股安排，不存在与发行人相关的对赌协议等特殊协议或利益输送安排；

（4）发行人主要股东作出的承诺符合法律法规和科创板相关规则要求，能够切实有效保护投资者合法权益，有利于股权、控制结构及管理层稳定。

二、关于发行人核心技术

5、关于阿可拉定的作用机制

关于阿可拉定的作用机制根据招股说明书，发行人主要核心产品阿可拉定是源于传统中药材淫羊藿采取现代生物技术研制的小分子免疫调节创新药，靶点蛋白为 MyD88 和 IKKα 蛋白。

请发行人补充披露：(1)结合阿可拉定的研发过程，说明其核心技术来源、研发资金来源及临床前研究的主要参与者，临床前研究的主要参与者是否为发行人员工，目前在发行人的任职情况，发行人及其现任员工尤其是核心技术人员在阿可拉定研发过程中所起的作用，“自主研发”等类似表述是否有充分依据；(2)淫羊藿在中医传统治疗中的主要适应症，与阿可拉定适应症的联系，中药作用机理与小分子免疫调节的相关性，发行人核心技术在将淫羊藿开发为中药创新药过程中所起的作用；(3)境内外靶点蛋白为 MyD88 和 IKKα 的药物研发情况，是否为药物开发的全新靶点，是否有成功案例，阿可拉定药物作用机制与上述药物作用机制是否一致，MyD88 和 IKKα 靶点是否为免疫调节药物开发的可行机制，并提供针对 MyD88 和 IKKα 靶点开发药物为可行机制的文献、案例支持；(4)针对上述作用机制的药物临床方案设计的具体情况，以及发行人与主管部门就上述药物作用机制的开发的沟通情况，是否有特殊要求；(5)请根据对上述问题的回答，视实际情况，有针对性、充分地揭示因靶点较为新颖或目前针对该靶点开发的药物较少所带来的作用机制不够明确、科学研究或经验不足，从而导致阿可拉定研发失败概率较高、上市进展不及预期的风险。

回复：

一、结合阿可拉定的研发过程，说明其核心技术来源、研发资金来源及临床前研究的主要参与者，临床前研究的主要参与者是否为发行人员工，目前在发行人的任职情况，发行人及其现任员工尤其是核心技术人员在阿可拉定研发过程中所起的作用，“自主研发”等类似表述是否有充分依据

1、阿可拉定研发过程及核心技术来源，阿可拉定研发临床前研究的主要参与者，临床前研究的主要参与者是否为发行人员工，目前在发行人的任职情况，发行人及其现任员工尤其是核心技术人员在阿可拉定研发过程中所起的作用，

“自主研发”等类似表述是否有充分依据

发行人在招股说明书“第六节 业务与技术”之“一、发行人的主营业务及主要产品”之“（二）发行人主要产品情况”之“2、核心临床在研产品”之“（1）阿可拉定”补充披露阿可拉定研发过程及核心技术来源等情况，具体如下：

“⑦阿可拉定研发过程及核心技术来源

发行人主要在研产品阿可拉定核心技术由发行人自主研发，具体研发历程如下表所示：

A、淫羊藿抗肿瘤作用研究（2005年以前）

2001年，孟坤博士参与领导开发了“喘可治注射液”，喘可治主要成分为由淫羊藿和巴戟天，其主治功能为温阳补肾，平喘止咳，有抗过敏、增强体液免疫与细胞免疫的功能；主治哮证属肾虚挟痰证。

2003-2005年，新加坡杨有亮教授团队发现淫羊藿可以杀死乳腺癌细胞，进一步发现一种含异戊烯侧链黄酮类化合物（Breviflavone B），可以抑制乳腺癌细胞的生长。

2004年，根据体内外实验研究显示“喘可治注射液”具有抑制肿瘤细胞生长的作用，该实验提示淫羊藿可能含有一种抗癌细胞的单体化合物。

2005年，根据中华中医药杂志发表的《喘可治注射液治疗中晚期肺癌40例临床观察》的文献报道，“喘可治注射液”在一定程度上能够缓解肺癌患者的临床症状。

孟坤博士结合领导开发喘可治注射液研究的过程，对淫羊藿中可能含有抗癌物质的思路做了探索性研究，为后续利用现代中药技术寻找淫羊藿中抗肿瘤有效成分并开发抗肿瘤药物提供了基础。

B、从淫羊藿中发现抗肿瘤单体化合物阿可拉定（2005-2007年）

a、研发过程及原创性发现

I、淫羊藿黄酮类单体提取物测定及抗肿瘤活性物质的发现

2005年-2006年，孟坤博士主导的阿可拉定研发团队委托CRO机构上海友思

生物技术有限公司（以下简称“友思生物”）从箭叶淫羊藿分离多种黄酮类单体提取物，应用体外活性测试模型测试其抑制肿瘤生长的作用，该实验结果显示，淫羊藿部分单体有提取物抑制肿瘤生长的作用，但是活性相对较低，该结果与前期研究报道Breviflavone B具有抑制肿瘤生长的作用存在差异。

孟坤博士分析了淫羊藿提取物中含糖基化合物的结构及活性，以及其与代谢物的关系，认为具有抗肿瘤作用来自于含糖基化合物（包括淫羊藿苷，朝藿定C等）去掉多糖之后的代谢产物。

II、提取淫羊藿中阿可拉定单体化合物并首次验证其抗肿瘤作用

阿可拉定研发团队再次委托友思生物通过纤维素酶法从淫羊藿原材料中提取淫羊藿素，应用体外活性测试模型证实淫羊藿素抑制肿瘤生长的作用远远高于淫羊藿苷。

孟坤博士与团队核心成员李靖博士采用细胞水平和动物模型的试验，证实了淫羊藿素为淫羊藿抗肿瘤的有效单体化合物，同时发现淫羊藿素抗肿瘤作用与雌激素受体ER-a36的表达相关，而不表达ER-a36的细胞其生长不受淫羊藿素的影响。孟坤博士将淫羊藿素（icaritin）命名为阿可拉定。

b、专利技术

基于上述原创性发现，发行人以孟坤博士和/或李靖博士为职务发明人申请并获得如下发明专利：

专利名称	专利权人	专利类型	专利号	申请日	到期日
用于治疗与雌激素受体相关的疾病的化合物和方法	北京盛诺基	发明	ZL200780039276.9	2007.10.23	2027.10.23
水合淫羊藿素的制备方法	北京珅奥基	发明	ZL200710179673.8	2007.12.17	2027.12.17
淫羊藿素的制备方法	北京珅奥基	发明	ZL200710099025.1	2007.5.9	2027.5.9

c、参与核心人员及任职情况

本阶段参与核心人员为孟坤博士和李靖博士，孟坤博士任发行人董事长兼总经理，李靖博士已于2013年离职。

C、阿可拉定早期作用机理研究和临床前研究（2008-2009年）

a、阿可拉定作用靶点ER-a36药学研究

发行人核心技术人员王兆一博士于2003年11月发现雌激素受体的一种全新亚型，并将其命名为“ER-α36”。ER-α36主要表达在细胞膜上和细胞质中，不同于通常的主要表达于细胞核的雌激素受体ER-α66，表达位置的差异导致信号传导途径不同，ER-α36与雌激素相关肿瘤的发生、发展密切相关。因此，ER-α36可以作为一个潜在的乳腺癌治疗药物靶点。

阿可拉定研发团队在体外药效学研究过程中发现，阿可拉定能够抑制多种ER-α36阳性的肿瘤细胞生长，在ER-α36高度表达的肿瘤细胞较中度表达的肿瘤细胞抑制作用强，上述研究显示阿可拉定通过ER-α36调节肿瘤细胞生长，是调节肿瘤生长的潜在机制之一。孟坤博士与北京大学研究人员合作，通过计算机同源建模ER-36受体的三维结构和配体结合的模型分析，推测阿可拉定可与ER-36配体结合域结合。因此，阿可拉定研发团队推测ER-a36为阿可拉定的作用靶点之一。发行人于2007年1月与美国克赖顿大学签订《独家专利许可协议》，取得ERα-36的知识产权。

b、阿可拉定临床前研究

发行人与北京大学、北京中研同仁堂医药研发有限公司、天津药物研究院等机构展开研究合作，开展并完成了规范、符合IND申请的临床前研究相关实验，包括：阿可拉定长期毒性试验及药学研究；临床试验用药品制备等工艺开发；阿可拉定分子作用机理研究及结构优化；阿可拉定抗肿瘤作用的药效学评价及其作用机制的深入研究。

c、阿可拉定工艺开发和临床试验药品开发

I、阿可拉定工艺开发

鉴于阿可拉定在淫羊藿中含量极低，孟坤博士带领主要研发人员开发淫羊藿提取工艺以大规模生产阿可拉定，拟用于研发适合于患者服用的药物制剂，对于在研产品阿可拉定是丞待解决的重要事项。

II、提取工艺开发过程及相关专利及非专利技术

阿可拉定原材料淫羊藿提取工艺开发分为四个主要阶段：

第一阶段：发行人开发了从淫羊藿中主要成分黄酮类物质淫羊藿苷中水解得到淫羊藿素。

第二阶段：发行人从淫羊藿药材中得到富集淫羊藿苷的前提取物，并由主要成员孟坤博士、柳永茂等人作为职务发明人申请并获得如下发明专利：

专利名称	专利权人	专利类型	专利号	申请日	到期日
淫羊藿素的制备方法	北京珅奥基	发明	ZL201310674836.5	2013.12.13	2033.12.13

第三阶段：发行人将淫羊藿前提取物中淫羊藿苷之外的淫羊藿苷前体和类似物都转化为淫羊藿素的方法，从而大大提高淫羊藿素的转化效率，并由主要成员孟坤博士、汤城等人作为职务发明人申请并获得如下发明专利：

专利名称	专利权人	专利类型	专利号	申请日	到期日
一种淫羊藿素的制备方法	北京盛诺基	发明	ZL201510128987.X	2015.3.24	2035.3.24

第四阶段：发行人开发了临床用药的剂型口服软胶囊，并由主要成员孟坤博士、汤城等人作为职务发明人申请并获得如下发明专利：

专利名称	专利权人	专利类型	专利号	申请日	到期日
阿可拉定口服制剂及其制备方法	北京珅奥基	发明	ZL201310526018.0	2013.10.31	2033.10.31

发行人利用上述生产工艺，公司生产出符合临床试验用药等相关规定的阿可拉定软胶囊，并申请开展了I期临床试验，北京珅奥基于2009年取得阿可拉定原料药《药物临床试验批件》（批件号：2009L10505）和胶囊剂（软胶囊）《药物临床试验批件》（批件号：2009L10666）。

同时，发行人通过新工艺放大到2000L釜的商业化规模，以满足后续新药上市规模化生产所需。在以上工艺开发过程中，发行人成功开发了具有现代生物技水平、自主知识产权、适合大规模生产阿可拉定的创新型生产工艺。公司天然药物/制剂和工艺开发及山东莱芜工厂的员工已经多年成熟的运用此生产工艺生产出合格的药物，供应临床试验。发行人天然药物研发和工厂工艺开发团队已经完全具备开发新工艺的体系和知识储备。

d、参与核心人员及任职情况

本阶段主要参与人员为孟坤博士、王兆一博士、李靖博士、柳永茂、雷炳福、汤城、李海东、徐更、袁贤达、孔俊琼、徐妍、杜俊华等。目前上述主要参与人员在公司任职情况如下：

姓名	在发行人担任职务
孟坤	董事长、总经理
王兆一	董事、首席科学官
李靖	已离职
柳永茂	退休
雷炳福	子公司副总经理
汤城	天然药/制剂和工艺开发部研发转化中心主任
李海东	子公司副总经理
袁贤达	天然药/制剂和工艺开发部研发转化中心主任副主任
徐妍	子公司总经理助理兼注册经理
徐更	已离职
孔俊琼	已离职
杜俊华	已离职

D、阿可拉定临床试验（2009年至今）

2009年10月，北京珅奥基在中国医学科学院肿瘤医院启动I期临床试验研究，并提交补充申请。2013年1月，北京珅奥基取得阿可拉定软胶囊II、III期临床试验《药品补充申请批件》（批件号：2013B00154）；2013年9月完成包括28例肝细胞癌在内的IIa期临床研究；2013年12月启动针对肝癌适应症的多中心IIb期临床试验。2017年12启动针对肝癌适应症的多中心III期临床试验。

药物研发是一项多学科、多专业、复杂的系统性工程，具有“高技术、高投入、高风险、长周期”的开发特点。药物研发流程包括药物发现、药物机理的论证与评价、药物的药效研究及药理毒理评价、药物的临床研究等过程，最终获得具有预期效果的最佳药物。由于药物研发具备上述特点，从而形成了专业化分工。研发团队对药物的研发产生重大影响，上述已离职的主要参与人员在发行人从事阿可拉定相关研发工作，属于其职务行为，不存在与发行人存在任何争议或者纠纷等情况。发行人阿可拉定核心技术不对离职人员存在重大依赖。

⑧阿可拉定研发资金来源

截至本招股说明书签署日，阿可拉定作为发行人自主研发的核心产品，发行人通过获得股权融资、政府补贴以及申请重大专项课题方式获得阿可拉定研发资金支付日常研发经费。”

二、淫羊藿在中医传统治疗中的主要适应症，与阿可拉定适应症的联系，中药作用机理与小分子免疫调节的相关性，发行人核心技术在将淫羊藿开发为中药创新药过程中所起的作用

发行人在招股说明书“第六节 业务与技术”之“一、发行人的主营业务及主要产品”之“（二）发行人主要产品情况”之“2、核心临床在研产品”之“（1）阿可拉定”之“②作用机理”补充披露如下：

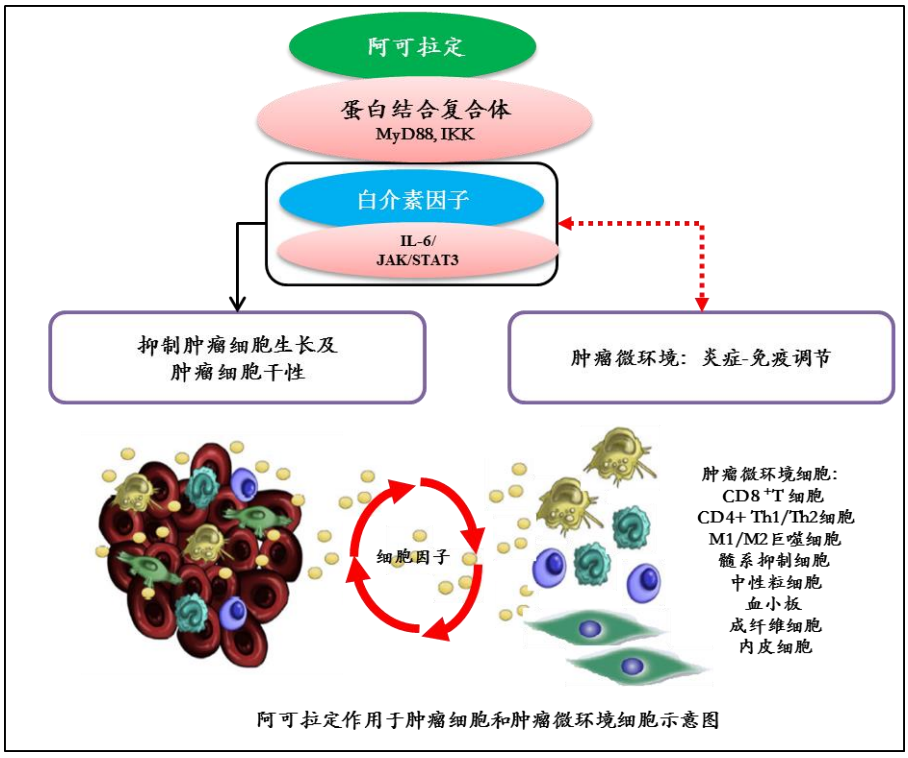
“A、阿可拉定作用机理

现代新药开发有两条主要的途径：第一种途径是作用靶点和作用机理清晰的，通过寻找与目标靶点特异性结合的潜在药物分子，通过验证、优化等步骤开发候选药物，并进一步通过临床试验研究和验证。候选药物通常通过单一的目标靶点（双抗类药物也可是特异性针对2个或多个靶点）发挥作用；第二种途径是转化医学/循证医学的方式，候选药物先是在临床上或动物模型、细胞测试等系统显示作用，然后再逐步研究发现其作用机理和作用靶点，而对于作用机理和作用靶点的新知识又可指导进一步的医学研究和药物开发。而中药创新药开发通常采用第二种途径。

发行人核心在研产品阿可拉定的研发过程属于采用第二种途径。发行人在多年阿可拉定作用机制研究过程中发现阿可拉定单体小分子属于免疫调节抗肿瘤药物，可通过直接结合并作用于在免疫系统和癌症发生机理中起重要作用的TLR/NF-kB信号传导通道中的靶点蛋白MyD88和IKKα，调控以IL-6/JAK/STAT3为主的炎症和免疫调节信号通路，从而调节肿瘤细胞、肿瘤免疫微环境中不同免疫细胞的多个生物学功能，包括促进肿瘤细胞凋亡，抑制肿瘤细胞生长，抑制肿瘤细胞干性，抑制炎症因子 IL-6，IL-8，IL-10，TNF-α 表达、抑制免疫检查点 PD-L1 表达（见图示）。此外，阿可拉定的多靶点作用机制使其可通过多条通路改善肿瘤免疫微环境，降低了对 PD-1 或 PD-L1 抗体的耐药性，产生对肿瘤治疗

的协同作用，增强抗肿瘤疗效。

阿可拉定的作用机制图如下：



阿可拉定作用于肿瘤细胞和肿瘤微环境细胞示意图

B、淫羊藿在中医传统治疗中的主要适应症

淫羊藿属药用植物，淫羊藿、箭叶淫羊藿、柔毛淫羊藿、朝鲜淫羊藿4种收录在2020年版《中华人民共和国药典》。根据《中华人民共和国药典》记载，淫羊藿在中医传统治疗中主要用于“补肾阳，强筋骨，祛风湿。用于肾阳虚衰，阳痿遗精，筋骨痿软，风湿痹痛，麻木拘挛”。

现代药理学综述文献报道，淫羊藿在临床上多用于治疗男性不育症、骨质疏松症、乳腺增生、血液病、慢性肝炎、支气管炎、高血压病及冠状动脉粥样硬化性心脏病、更年期综合征、阳痿、半身不遂、四肢麻木等。

现代植物化学研究显示，淫羊藿主要含有黄酮、多糖、木质素、苯酚苷、生物碱等补肾壮阳类生物活性成分。淫羊藿黄酮类物质中含淫羊藿苷等对心血管、免疫系统、骨代谢、生殖系统、内分泌系统及肿瘤疾病等具有广泛的药理作用。由于肿瘤的发生和进展与免疫系统密切相关，淫羊藿调节免疫系统的药理作用与阿可拉定作为小分子免疫调节剂治疗癌症机理是相符的。

C、淫羊藿与阿可拉定适应症的联系，中药作用机理与小分子免疫调节的相

关性

中医学认为，疾病的发生与否，取决于正气的盛衰，因此，扶助正气，固本，提高人体免疫力，方乃治本之举。就阿可拉定原材料中药“淫羊藿”而言，淫羊藿归肝、肾经，主治：补肾壮阳，祛风除湿。以“水养肝”，以增强肾气补益肝脏。

孟坤博士参与开发的由淫羊藿和巴戟天组成的“喘可治注射液”，其功能为“温阳补肾，平喘止咳”，有抗过敏、增强体液免疫与细胞免疫的功能，并且“喘可治注射液”在一定程度上能够缓解肺癌患者的临床症状，亦与阿可拉定作为小分子免疫调节剂治疗癌症机理是相符的。

孟坤博士主导研发的阿可拉定是在淫羊藿提取物中筛选得到的抗肿瘤活性最强的小分子物质，即淫羊藿素。现代药理学研究显示阿可拉定（淫羊藿素）有明确抗肿瘤作用：包括抑制子宫内膜癌、乳腺癌、肝癌、生殖系统肿瘤细胞等。此外，淫羊藿素可缓解大鼠胆汁淤积性肝纤维化，改善肝功能。

结合目前阿可拉定机理和临床生物标志物研究进展，发现阿可拉定直接结合的蛋白质MyD88和IKKα在淋巴细胞受体介导的炎症和抗肿瘤免疫的关键作用，临床生物标志物研究显示阿可拉定临床疗效的患者生存获益与免疫标志物包括PD-L1表达，多个免疫检查点、肿瘤新生抗原，细胞因子及免疫细胞具有显著相关性。因此，阿可拉定的药效结果与淫羊藿“扶助正气，固本”，“补肾壮阳，祛风除湿”的作用是相符的。

D、发行人核心技术在对淫羊藿开发为中药创新药过程中所起的作用

发行人对淫羊藿中淫羊藿苷、阿可拉定等物质调节免疫系统，调节肿瘤细胞生长的作用利用现代生物技术的方法进行深入研究。

从传统中药中开发中药创新药尤其是一类创新药，类似于从青蒿中发现青蒿素并开发治疗疟疾的创新药。中药通过多种组分发挥药物作用，但是，有效活性部位或有效活性单体往往由于组份复杂，含量过低，缺乏有效的活性分析方法，而难以被分离得到。因此，发行人通过现代药物开发技术开发，提取并鉴定到潜在的有效单体，发行人通过临床药品开发工艺、阿可拉定研究作用机理、临床前及临床试验研究等，取得了以下成果：（1）发现淫羊藿素为抗癌症

的主要成分；（2）开发了酶解淫羊藿素前体得到淫羊藿素的新技术；（3）深入研究了淫羊藿素抗癌症的机理和靶点；（4）开发生产阿可拉定的新工艺并规模化生产临床用药；（5）成功完成I期和II期临床实验并正在进行III期临床试验；（6）发现淫羊藿中药材新品种；（7）开发了人工合成淫羊藿素及其二代产品SNG1153的工艺等。发行人依托其核心技术进行的这些原创性的工作，计划在2022年将阿可拉定作为中药创新药、首个小分子免疫调节药物市场化，针对目前没有合适治疗方式的患者，提供安全可及的新药。”

三、境内外靶点蛋白为 MyD88 和 IKKα 的药物研发情况，是否为药物开发的全新靶点，是否有成功案例，阿可拉定药物作用机制与上述药物作用机制是否一致，MyD88 和 IKKα 靶点是否为免疫调节药物开发的可行机制，并提供针对 MyD88 和 IKKα 靶点开发药物为可行机制的文献、案例支持

发行人在招股说明书“第六节 业务与技术”之“一、发行人的主营业务及主要产品”之“（二）发行人主要产品情况”之“2、核心临床在研产品”之“（1）阿可拉定”之“②作用机理”补充披露如下：

“E、阿可拉定目前明确作用机制靶点蛋白MyD88和IKKα的概况

发行人在多年阿可拉定作用机制研究过程中发现阿可拉定为多靶点小分子免疫调节药物。目前已明确在肝细胞癌的免疫作用机理。阿可拉定直接结合靶蛋白包括MyD88和IKKα或蛋白复合体，从而调节相关免疫炎症信号通路如IL-6/JAK/STAT3,。此外仍可能存在其他靶点蛋白亦参与阿可拉定小分子药物的免疫调节抗肿瘤作用机制，发行人针对上述靶点蛋白研究仍在持续进行中。

a、境内外靶点蛋白为MyD88和IKKα的药物研发概况

从研发方向来看，抗肿瘤药物研发仍以发现新靶点和针对靶点发现药物为主要趋势之一。根据靶点分子在细胞膜和细胞内表达位点的不同和不同蛋白之间的相互作用等因素，药物的形式可以是小分子化药、大分子蛋白和抗体药物、亦可以是其他分子类型的药物，主要针对特异性的单个靶点，而针对多个靶点的药物是目前重要的发展趋势。

由于重要靶点分子有可能参与细胞和体内多种信号传导通路，或者在不同的器官组织环境下参与不同的信号传导，即使是针对单一靶点的药物也可能发

现有新的作用机理和新的作用靶点，转而成为多靶点药物。这种情况在从天然药物中发现的小分子药物尤为普遍，例如二甲双胍、青蒿素等。

国内外大量研究发现MyD88和IKKα在淋巴细胞受体介导的炎症和抗肿瘤免疫中发挥关键作用。MyD88是Toll样受体和白细胞介素家族受体的相互作用蛋白质，在这些受体介导的天然免疫和炎症反应过程中起非常重要的作用。MyD88介导的NF-κB信号传导通路是炎症和肿瘤发生的关键信号传导通路，而IKKα是调节和激活NF-κB信号通道中的重要组成部分，IKKα通过和IKKβ、IKK形成复合物，磷酸化IκB、解除IκB对NF-κB的抑制作用，启动NF-κB复合物进入细胞核发挥基因转录的调节作用（文献来源：Nat.Rev.Cancer2002;2:301－310，Cell.2017:170,1096－1108）。因此MyD88和IKKα是研发抗肿瘤药物的新的潜在靶点。

境内外对于MyD88和IKKα为潜在靶点蛋白进行药物研发进行了大量的研究。临床前药物发现的概念性工作已经证明MyD88是免疫和炎症性疾病药物开发的新靶点（文献来源：EXPERT OPINION ON THERAPEUTIC TARGETS,2018，VOL.25,NO.5,401－408）。MyD88和TLR家族受体信号通路及其炎症和免疫调节在多个临床适应症的研究得到了验证包括肝细胞癌（文献来源：Cell Death and Disease,2017 8,e3124;），直结肠癌（文献来源：Biomedicine&Pharmacotherapy 2018，107:177）。IKKα作为潜在的肿瘤免疫靶点的研究包括皮肤癌（文献来源：Mol Cancer Ther 2018 17(9):2034），三阴乳腺癌（文献来源：Front Oncol，2018，4:575）及多实体瘤潜在靶点（文献来源：Cell综述2018 7:176）。

近年来开展针对MyD88和IKKα及TLR家族受体信号通路在包括肿瘤免疫多个适应症药物临床开发亦得到了广泛关注。境外靶点蛋白为MyD88和IKKα的药物研发情况：以MyD88靶点的相关药物开展的临床试验包括弥漫大B细胞淋巴瘤（井寺制药公司，Idera Pharmaceuticals），原发性巨球蛋白血症临床III期（艾伯维公司，AbbVie）；日本公司Apion正在开展以MyD88/TIRAP为靶点的抗炎药物曲美布丁（Trimebutine）的临床前研究。境内靶点蛋白为MyD88和IKKα的药物研发情况处于临床前阶段：华中科技大学自主研发了小分子氨基噻唑类衍生物MyD88抑制剂TJ-M2010-5，用于治疗急性肝损伤；同时，还开发了一系列MyD88小分子抑制剂，其中，与中美华东制药合作研究MyD88抑制剂TJ-M2010-2，拟用

于治疗缺血再灌注损伤（IRI），包括心肌IRI和肾脏IRI。

上述临床药物在研产品相关作用机制均与阿可拉定免疫晚期肝细胞癌及HBV乙肝相关炎症肝损伤的机制密切相关。截至本招股说明书签署日，尚未有针对这两个靶点的特异性药物获批上市用于临床治疗。鉴于对于重要蛋白的功能研究仍在不断探索之中，针对这些蛋白使用潜在药物进行调控所引起的结果和潜在毒性的认识也在不断挖掘中，因此对于许多重要潜在靶点在发现很久之后才能开发成功新的药物，或者很久不能成功开发新的药物，这亦符合针对新靶点开发First-in-class新药的研发规律。

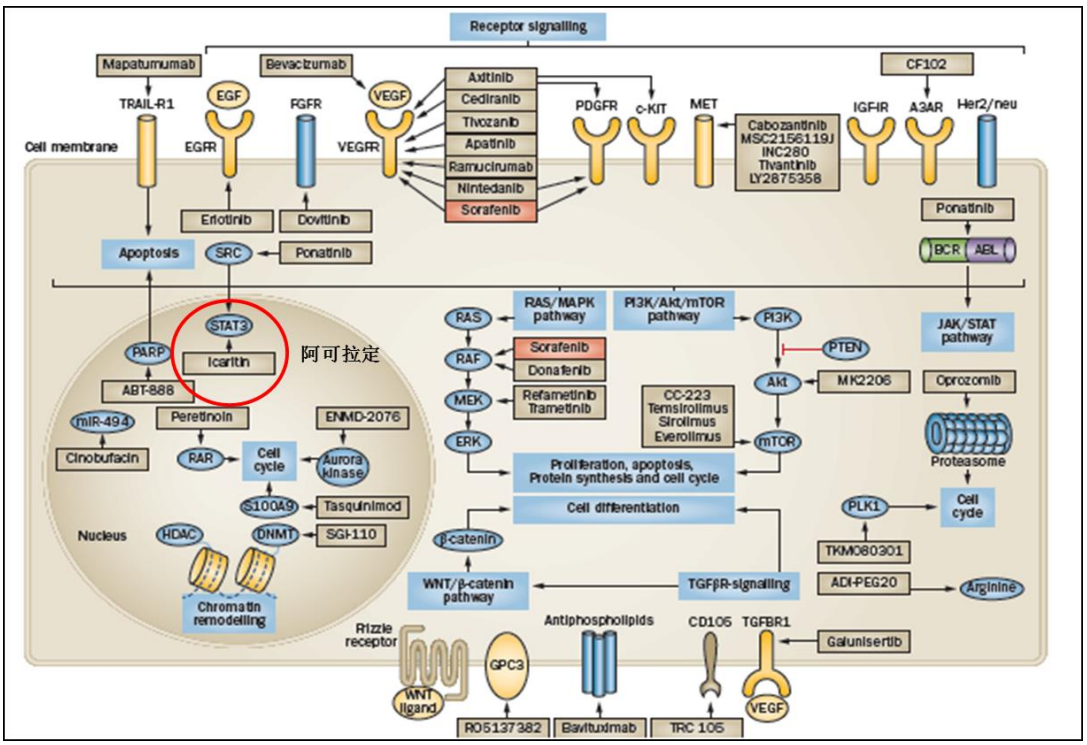
b、阿可拉定抗肿瘤免疫调节作用机制中MyD88和IKKα的作用

发行人核心在研产品阿可拉定的研发过程属于“转化医学/循证医学的方式”，候选药物先是在临床上或动物模型、细胞测试等系统显示作用，然后再逐步研究发现其作用机理和作用靶点，近期研究发现在阿可拉定免疫调节作用机制中MyD88和IKKα的作用，具体如下：

I、早期对阿可拉定药理机制研究过程中，临床前生物机制研究提示ER-α36为阿可拉定作用的潜在靶点之一。

II、随着阿可拉定研究进程的推进，研发团队发现阿可拉定调节炎症和免疫通路而起到抗肿瘤作用而且非依赖于ER-α36靶点，进而揭示了阿可拉定调节炎症和免疫通路而起到抗肿瘤作用：阿可拉定调节MAPK/ERK/JNK和JAK2/STAT3/AKT信号通路蛋白（文献来源：PLoS One.2011;6:e23720），下调IL-6/JAK/STST3信号通路蛋白（文献来源：Oncotarget 2015, 6:10460），抑制炎症及相关免疫抑制细胞功能（文献来源：Int Immunopharmacol. 2011; 11:890），降低肿瘤干细胞活性“或肿瘤细胞干性”、肿瘤细胞生长、肿瘤细胞PD-L1表达；阿可拉定可以通过调节免疫细胞CD8+T（文献来源：Eur J Immunol. 2019; 49:2235），改善肿瘤免疫微环境的功能包括增强和活化CD8+杀伤性T细胞，CD8+细胞侵润，降低抑制性免疫细胞如髓系抑制细胞，PD-L1+髓系抑制细胞，中性粒细胞及PD-L1+中性粒细胞，降低外周血多个细胞因子如IL-6,IL-8，IL-10，TNF-及可溶性免疫检查点蛋白如LAG-3，TIM3，CD28，CD80，CTLA4（文献来源 BMC Cancer.2019,19:279）。

发行人对于阿可拉定通过调节免疫系统中起重要作用JAK2/STAT3/AKT信号通路而起到抗肿瘤作用的观点已体现在国际著名刊物Nature Review发表的针对抗肝细胞癌药物开发进展的综述文章中(Llovet, J. M. et al. Nat. Rev. Clin. Oncol. 12, 408–424 (2015);)，该机制具体如下图所示：



在上述研究中，发行人研发团队发现不表达ER-α36的小鼠肝癌细胞Hepa1-6和小鼠黑色素瘤B16在体内都显示出阿可拉定有抑瘤作用。阿可拉定对多发性骨髓瘤有抑瘤作用，然而，在多发性骨髓瘤也没检测到ER-α36。这些试验结果显示阿可拉定的体内抑瘤作用是基于多靶点及信号通路的，不仅仅依赖ER-α36靶点（文献来源：世界中西医结合杂志，2019；14（12）：1629;欧洲免疫杂志/Eur J Immunol.2019;49:2235；Oncotarget.2015;6:31927)。因此，发行人采用高通量检测方法来全面地发现和分析与阿可拉定直接结合的蛋白并进行功能研究。

c、阿可拉定直接结合靶蛋白MyD88和IKKα的相关研究

为了探索阿可拉定的直接作用的细胞内分子靶点，发行人研发团队2017年使用SPRi（Surface Plasmon Resonance assay）固相亲和偶联蛋白质结合发现阿可拉定和肿瘤细胞SMMC-7721中近200种蛋白质结合，根据蛋白质的功能分类包括免疫/炎症相关蛋白质、细胞分裂（DNA复制、转录和翻译）/细胞周期调节

蛋白质、细胞看家基因蛋白质等五大类。其中和阿可拉定的免疫调节作用功能密切相关的蛋白质有IKKα，IKKβs、MyD88、NFKB1、IKBKB、TRAF2/6、TRADD等。然后使用多种生物学研究方法进一步分析阿可拉定和这些免疫调节相关重要蛋白质的特异相互作用，发现阿可拉定与Myd88和IKKα蛋白之间存在特异性结合、突变分析发现IKKα的46位和178位氨基酸是阿可拉定和IKKα不可替代的关键氨基酸。阿可拉定和MyD88或者IKKα的结合分别竞争性抑制了MyD88或者IKKα信号传导超级复合物TRAFs(2和/或者6)/TRADD或IKKα/IKKβ/IKKγ的形成，负调节IKKα和Myd88免疫调节信号传导通路，抑制IL-6/JAK/STAT3介导的炎症因子IL-6，IL-8，IL-10，TNF-α表达、抑制免疫检查点PD-L1表达,从而调节肿瘤细胞、肿瘤免疫微环境中不同免疫细胞的多个生物学功能（文献来源：BMC Cancer. 2019, 19: 279； Cancer Science 2020 评审后正在修改；British J Pharmacology 2020评审中）。

考虑黄酮药物和阿可拉定多靶点分子作用机理及复杂性，阿可拉定与IKKα和MyD88的直接结合，一方面验证了MyD88/IKK蛋白复合体免疫炎症信号通路的生物学功能，同时进一步完善了国内外关于阿可拉定抗肿瘤免疫治疗的分子机制既阿可拉定-MyD88/IKK蛋白复合体结合，调节IL-6/JAK/STAT3信号通路。但不排除还存在其它阿可拉定抗肿瘤肿瘤治疗的分子机制。进一步研究通过SPRi等方法发现的别的阿可拉定潜在结合蛋白在肿瘤细胞生长和阿可拉定抗肿瘤治疗中的作用的工作正在进行中，将有助于阿可拉定的抗肿瘤作用机制的进一步探索和阿可拉定其它潜在临床治疗和适应症的探索。

综上，发行人认为阿可拉定属于多靶点药物（文献来源：综述Chemico-Biological Interactions 2020,325:109124)，阿可拉定主要是通过与MyD88和IKKα靶蛋白结合调节IL-6/JAK2/STAT3通路而起到抗肿瘤作用。阿可拉定通过与MyD88和IKKα靶蛋白结合进行肿瘤免疫的机制与上述境内外针对MyD88和IKKα靶蛋白研发全新临床药物作用机制是一致的或密切相关的。

阿可拉定作为一个全新作用机制的创新药，在机制研究上从开始认为ER-α36是其作用靶点，到发现其调节免疫系统的功能，到近期发现其作用机理是通过与MyD88和IKKα靶蛋白结合而起到抗肿瘤作用，同时发行人尚不排除阿可拉定与MyD88和IKKα之外的其他靶点蛋白结合也在阿可拉定的抗肿瘤机制中

起到一定作用的可能性。上述研发历程和各个阶段的研究结果，符合创新药研发的规律。”

四、针对上述作用机制的药物临床方案设计的具体情况，以及发行人与主管部门就上述药物作用机制的开发的沟通情况，是否有特殊要求

发行人在招股说明书“第六节 业务与技术”之“一、发行人的主营业务及主要产品”之“（二）发行人主要产品情况”之“2、核心临床在研产品”之“（1）阿可拉定”之“④临床试验情况”补充披露如下：

“阿可拉定注册分类为中药创新药，现阶段国家药品监督管理局（NMPA）对中药创新药的临床方案设计没有特殊要求。阿可拉定是从中药淫羊藿中提取的，纯度为98.5%以上的单一化合物，其药物特点与化药小分子药物一致。阿可拉定在临床试验方案设计过程中均参考化药要求，发行人选取的临床试验机构亦是主要承担化药临床研究的临床试验机构。CDE临床审评也是采取中药部和化药部联合审评的模式对阿可拉定注册申请资料进行临床技术评价。阿可拉定III期临床方案设计的具体情况及发就试验方案与主管部门沟通情况具体如下表所示：

发行人和 CDE 沟通交流时间	沟通内容	是否存在特殊要求
2016 年 12 月 16 日	阿可拉定原料药及制剂制备工艺变更后，讨论 III 期临床试验样品是否可以使用新工艺生产。	无特殊要求
2017 年 1 月 17 日	CDE 主动提出与发行人就阿可拉定关键临床研究数据暂不支持有条件批准上市的审评依据及政策依据进行讨论，并提供相关建议。	无特殊要求
2017 年 3 月 7 日	CDE 主动提出与发行人就临床试验研究数据进行深入交流，进一步分析阿可拉定早期临床试验有效性数据用于支持有条件批准和新药证书的可行性问题。	无特殊要求
2017 年 3 月 29 日	与 CDE 进行沟通交流阿可拉定的两个 III 期随机对照阳性药临床试验方案关键内容。	无特殊要求
2017 年 4 月 25 日	在前次会议沟通交流会的基础上，为迅速推进阿可拉定后续临床 III 期试验开展，发行人与 CDE 就两个 III 期随机对照临床试验设计相关的三个重要问题（期中分析具体统计学设计、华蟾素试验入组人群限定的理由以及进展后是否揭盲）进行深入交流。	无特殊要求
2019 年 8 月 19 日	就阿可拉定华蟾素对照试验临床 III 期研究进展和该试验期中分析中止条件及其有条件批准的相关问题与 CDE 进行沟通交流。	无特殊要求

发行人和 CDE 沟通交流时间	沟通内容	是否存在特殊要求
2020 年 4 月 1 日	发行人计划对阿可拉定治疗晚期肝细胞癌(对比华蟾素)III 期临床试验方案进行复合标志物富集设计调整，就：（1）复合标志物富集人群的合理性；（2）复合生物标志物富集设计和统计学调整，包括样本量、死亡事件数及 HR 与药审中心进行沟通讨论。	无特殊要求

”

五、请根据对上述问题的回答，视实际情况，有针对性、充分地揭示因靶点较为新颖或目前针对该靶点开发的药物较少所带来的作用机制不够明确、科学研究或经验不足，从而导致阿可拉定研发失败概率较高、上市进展不及预期的风险

发行人在招股说明书“第四节 风险因素”之“一、研发风险”之“（五）阿可拉定相关风险”补充披露相关风险因素如下：

“2、阿可拉定属于多靶点天然小分子药物，发行人未能明确全部靶点蛋白作用机制的相关风险

阿可拉定作为多靶点天然小分子药物，作用于多个胞浆蛋白靶点发挥的免疫调节作用，截至本招股说明书签署日，公司已经明确阿可拉定能够与胞浆蛋白MyD88和IKK等结合发挥免疫调节作用。

阿可拉定区别于单一靶点药物研发思路，是基于中药循证结合现代生物技术在临床前和临床间双向探索的开发路径，借鉴了天然药物来源的小分子药物（青蒿素，二甲双胍等）从疗效入手，寻找作用靶点和作用机理的开发路线。发行人针对阿可拉定免疫调节作用机理研究持续进行，发行人对于阿可拉定作用机制的研究尚不排除MyD88和IKKα之外的其他重要靶点，发行人存在未能全面明确阿可拉定全部靶点蛋白作用机制的相关风险。”

6、关于“重大新药创制”专项

根据招股说明书，发行人全资子公司北京珅奥基作为责任单位，承担“重大新药创制”重大科技专项 6 项。其中，阿可拉定新药基础和临床开发相关课题先后获得国家“十一五”、“十二五”、“十三五”等 5 项“重大新药创制”科技重大专项的支持。

请发行人补充说明：（1）阿可拉定的适应症为晚期肝癌，但 6 项“重大新药

创制”研究中，时间较早的前 5 项均与 ER-α36 靶点或乳腺癌相关，最后一项才与晚期肝癌相关的原因，阿可拉定的初始靶点或适应症是否为 ER-α36、乳腺癌，而非 MyD88/IKKα 靶点、晚期肝癌；（2）前 5 项“重大新药创制”研究所取得的成果，是否达到预期目的，相关成果在发行人现有研发管线中的运用情况，临床前研究、II 期临床研究课题结束后的后续进展情况，是否体现为发行人的研发管线，若否，请详细说明原因；中药 1 类新药 SNG-163 不见于发行人现有研发管线的原因；针对膜雌激素受体 ER-α36 作为靶标的新药筛选企业孵化基地的建设情况，在发行人体系中发挥的作用；（3）参与国家重大专项项目的具体情况，包括但不限于：时间、任务、角色、主要职责、主要牵头人员、实际工作内容、取得的具体成果，合作方具体信息及其主要职责，如何通过参与国家重大专项项目反映发行人的核心技术实力；（4）结合上述问题和阿可拉定的研发过程，说明目前研发管线中阿可拉定未用于雌激素受体 ER-α36 阳性乳腺癌靶向治疗的原因，是否研发失败或不及预期，视实际情况择要披露上述回答，并作阿可拉定曾经针对的靶点和适应症研发失败或不及预期，目前针对的靶点和晚期肝癌适应症也可能研发失败或不及预期的重大事项提示和风险揭示。

回复：

一、阿可拉定的适应症为晚期肝癌，但 6 项“重大新药创制”研究中，时间较早的前 5 项均与 ER-α36 靶点或乳腺癌相关，最后一项才与晚期肝癌相关的原因，阿可拉定的初始靶点或适应症是否为 ER-α36、乳腺癌，而非 MyD88/IKKα 靶点、晚期肝癌

发行人共承担的 6 项“重大新药创制”重大科技专项如下所示：

序号	课题/子课题名称	课题主要目的
1	雌激素受体 ER-α36 阳性乳腺癌靶向治疗——中药 1 类新药阿可拉定(SNG-162)的临床前研究	阿可拉定临床前研究
2	靶向雌激素受体 ER-α36 治疗乳腺癌的中药 1 类新药阿可拉定软胶囊的临床研究	阿可拉定的临床试验研究
3	靶向雌激素受体 ER-α36 治疗子宫内膜癌、乳腺癌的中药 1 类新药 SNG-163 的临床前研究	阿可拉定衍生物 SNG-163 的临床前研究
4	靶向雌激素受体 ER-α36 的 1 类新药阿可拉定对慢性粒细胞白血病,多发性骨髓瘤及他莫西芬	阿可拉定多适应症的临床研究

序号	课题/子课题名称	课题主要目的
	耐药乳腺癌患者的 II 期临床研究	
5	建立针对膜雌激素受体 ER-α36 作为靶标的新药筛选企业孵化基地	ER-α36 靶点的新药筛选技术平台搭建
6	天然药物 1 类新药阿可拉定一线治疗晚期肝细胞癌 III 期临床研究：免疫调节相关生物标志物及临床疗效验证	阿可拉定的 III 期临床试验生物标志物研究

阿可拉定作为一个全新作用机制的创新药，全球未有先例，因此在机制研究和临床适应症选择上无经验可借鉴。同时由于肿瘤的异质性和发病机制的复杂性，导致肿瘤药物研发的不确定性和复杂性远远高于一般药物研发，即使是临床前研究中靶点和机制比较清楚的靶向治疗药物，临床研究阶段由于疗效不确切也常常导致研究终止或适应症变更。在全新创新药物阿可拉定的研究过程中，对其作用靶点、作用机理和适应症的认识也是不断深入的过程。

1、初期发行人认为阿可拉定作用靶点为 ER-α36，初始开发适应症为乳腺癌

阿可拉定的体外及体内实验模型表明，阿可拉定具有显著的抑制肿瘤细胞生物学活性，在包括乳腺癌，肝细胞癌，前列腺癌，子宫内膜癌等多种实体瘤实验中，抑制 ER-α36 表达或其相关的信号通路。阿可拉定前期研究及临床开发早期，针对的适应症是为晚期肿瘤，即上述 ER-α36 表达阳性的多种晚期肿瘤。阿可拉定可在乳腺癌细胞中抑制 ER-α36 表达或其相关的信号通路作为临床前实验研究向临床试验转化的主要依据，因此在临床试验早期优先入组乳腺癌患者。

2、阿可拉定对乳腺癌适应症的 Ia 期临床试验疗效不明显，研发适应症转向晚期肝细胞癌

阿可拉定 2009 年 10 月获得 CFDA 临床 I 期“药品临床试验批件”，I 期临床试验研究主要目的为探索阿可拉定的人体耐受剂量、安全性、单次给药和多次给药的药代动力学特性，并非对阿可拉定疗效进行探索，且未限定阿可拉定为乳腺癌适应症。

Ia 期临床试验患者入选标准“组织学或细胞学检查证实的晚期乳腺癌,肝癌或其他晚期肿瘤患者，伴雌激素受体阳性或研究者认为可受益的患者”，共 24 例

受试者入组，由于公司认为阿可拉定结合雌激素靶点 ER-α 36，优先入组了 24 例乳腺癌受试者，按方案全部纳入安全分析集，同时进行了初步疗效评价。在阿可拉定 Ia 临床试验中，安全性数据良好，但在 24 例晚期乳腺癌患者中未见到明显疗效（未见到部分缓解（PR）病例，疾病稳定（SD）仅见到 1 例）。

考虑到阿可拉定出色的安全性和部分临床前试验研究的结果，公司启动针对卵巢癌、肝癌等多瘤种评价的 Ib(IIa)期临床试验。Ib 期临床试验共入组 28 例受试者，入选标准主要为组织学或细胞学检查证实的晚期肝癌或其他晚期肿瘤患者；既往标准治疗方案失败或治疗后复发的晚期肿瘤患者。其中，Ib(IIa)期研究合计入组了 18 例明确病理诊断的晚期肝细胞癌患者，多例肝癌获得部分缓解（PR）或疾病稳定（SD），可显著延长晚期肝癌患者的生存时间，减小靶病灶甚至消失。

3、根据临床试验中体现出的阿可拉定免疫治疗特点，公司研究发现阿可拉定直接与 MyD88 和 IKKα 结合调节免疫系统

在公司阿可拉定治疗肝细胞癌的临床研究中发现，接受阿可拉定治疗的部分患者肿瘤长期持续缓解并出现肿瘤或淋巴结坏死甚至完全消失。这些作用特点提示其临床疗效可能是通过免疫机制产生。公司的研究揭示了阿可拉定在细胞内的信号传递通路，阿可拉定可作用于 IL-6/JAK2/STAT3 信号通路，通过下调 IL-6 受体 gp130 和 gp80 的表达、抑制肿瘤细胞基础状态下或 IL-6 诱导条件下的 JAK2 和 STAT3 磷酸化，从而抑制二者的活性，并导致其下游基因表达下调，总体上强烈抑制 IL-6/JAK2/STAT3 信号通路（Oncotarget 2015, 6:10460）。

2018 年公司的研发团队通过生物素标记的亲和层析和液相质谱方法发现与阿可拉定相结合的多个细胞蛋白质，其中得到多种生物学研究方法验证（细胞免疫荧光法，激酶分析法，转录报告基因法，蛋白质免疫共沉淀法）并且和免疫功能密切相关的靶点为 MyD88 和 IKKα（Cancer Science 2020 评审后正在修改，British J Pharmacology 2020 评审中）。这些发现拓展了阿可拉定通过 IL-6/JAK/STAT3 及免疫检测点免疫调节通路在肿瘤免疫治疗中的分子生物学作用机理基础。

二、前 5 项“重大新药创制”研究所取得的成果，是否达到预期目的，相关成果在发行人现有研发管线中的运用情况，临床前研究、II 期临床研究课题结束后的后续进展情况，是否体现为发行人的研发管线，若否，请详细说明原因；中药 1 类新药 SNG-163 不见于发行人现有研发管线的原因；针对膜雌激素受体 ER-α36 作为靶标的新药筛选企业孵化基地的建设情况，在发行人体系中发挥的作用

1、“重大新药创制”研究所取得的成果，预期目的完成情况，相关成果在发行人现有研发管线中的运用情况，临床前研究、II 期临床研究课题结束后的后续进展情况，是否体现为发行人的研发管线，若否，请详细说明原因

前 5 项“重大新药创制”研究所取得的成果，是否达到预期目的详见本问题之“（3）参与国家重大专项项目的具体情况”，相关成果在发行人现有研发管线中的运用情况，临床前研究、II 期临床研究课题结束后的后续进展情况，是否体现为发行人的研发管线情况如下：

序号	涉及研发项目	重大新药创制名称	发行人的研发管线的体现、研发管线中的运用情况	临床前研究、II 期临床研究课题结束后的后续进展情况
1	阿可拉定	雌激素受体 ER-α36 阳性乳腺癌靶向治疗——中药 1 类新药阿可拉定(SNG-162)的临床前研究	该重大科技专项已体现为研发管线：阿可拉定(SNG-162)。 此项目为阿可拉定的临床实验提供临床前研究支持。	2009 年 10 月获得 CFDA 临床 I 期“药品临床试验批件；2013 年 1 月获得 CFDA 的阿可拉定 II、III 临床试验“药物补充申请批件。
2		靶向雌激素受体 ER-α36 治疗乳腺癌的中药 1 类新药阿可拉定软胶囊的临床研究	该重大科技专项已体现为研发管线：阿可拉定(SNG-162)。 此项目为阿可拉定的 I、II 期临床研究提供支持。	2017 年开展的两项临床 III 期试验正在进行中。
3		靶向雌激素受体 ER-α36 的 1 类新药阿可拉定对慢性粒细胞白血病,多发性骨髓瘤及他莫西芬耐药乳腺癌患者的 II 期临床研究	该重大科技专项已体现为研发管线：阿可拉定(SNG-162)治疗肝细胞癌； SNG162 的其他临床适应症（慢性粒细胞白血病,多发性骨髓瘤及他莫西芬耐药乳腺癌患者）未体现在研发管线。 未体现为研发管线的原因： 由于临床前研究显示阿可拉定对伊马替尼耐药型慢性髓性白血病（CML）疗效不理想，不如达沙替尼，故未开展针对伊马替尼耐药型慢性髓性白血病的临床研究，研究中止，未体现于研发管线。 已完成了阿可拉定在多发性骨髓瘤中的药效学研究，但因临床前数据未达到启动临床试验的要求，研究中止，未体现于研发管线。 由于课题执行期间提交了将乳腺癌适应症变更为晚期肝细胞癌的治疗，故申请目标未完成他莫西芬耐药乳腺癌的 II 期临床研究，研究中止，未体现于研发管线。	除肝癌外其他适应症已中止研究。
4	SNG-163	靶向雌激素受体 ER-α36 治疗子宫内膜癌、乳腺癌的中药 1 类新药 SNG-163 的临床前研究	SNG-163 未体现为现有研发管线的原因：本课题组在课题执行期内，鉴于 SNG-163 遇到无法解决的技术问题，未提交其临床试验申请，未体现于发行人现有研发管线中。由于此课题中主要考核目标取得 SNG-163 新药临	对 SNG-163 的研究已经中止。

序号	涉及研发项目	重大新药创制名称	发行人的研发管线的体现、研发管线中的运用情况	临床前研究、II 期临床研究课题结束后的后续进展情况
			床研究批件未完成，课题中止。	
5	ER-α 36 诊断试剂盒	建立针对膜雌激素受体 ER-α36 作为靶标的新药筛选企业孵化基地	该重大科技专项已体现为研发管线：Er-α 36 诊断试剂盒。	ER-α36 诊断试剂盒临床试验已完成，在此重大科技专项的平台建设基础上，为公司后续的 ER-α36 Protac 技术药物及一些早期研发项目提供支持。

2、SNG-163 不见于发行人现有研发管线的原因

SNG163 项目是继 SNG162 之后重点开发的中药新药项目。SNG163 可以以淫羊藿苷为起始原料，经过酶解和酸化水解制备得到，较 SNG162 的制备工艺多一步酸化水解步骤。在“重大新药创制”项目的支持下，公司对 SNG-163 开展了系统的临床前开发，至课题结题时，已对 SNG-163 临床前研究中遇到的技术问题开发了多种解决方法，但经过多剂型筛选和不同处方开发方案后，仍未能解决原料药溶解性差、溶出度和生物利用度不理想的问题，且进一步的体内药效结果发现，临床前动物模型疗效较差且不稳定，并在疗效评价过程中发现了动物死亡。综上所述，公司判断 SNG-163 已有的临床前研究结果不符合新药 I 期临床试验申请的要求，如继续开发，则风险高，市场价值低。因此，公司决定终止 SNG-163 的研发。部分处于临床前阶段的药品终止研发，符合行业内的新药研发规律。

3、针对膜雌激素受体 ER-α36 作为靶标的新药筛选企业孵化基地的建设情况，在发行人体系中发挥的作用

截至“建立针对膜雌激素受体的新药筛选企业孵化基地”重大科技专项课题验收日，孵化基地的建设情况详见本题目之“三、参与国家重大专项项目的具体情况”之“2、截至课题验收时，科技重大专项任务名称、实际工作内容和取得的具体成果”。

公司以膜雌激素受体 ER-α36 作为靶标的新药筛选企业孵化基地为平台，已经取得了一系列研究成果，ER-α36 诊断试剂盒临床试验已完成，并为 ER-α36 Protac 技术药物及一些早期研发项目提供了临床前研究支持，未来将为公司加深对雌激素靶点 ER-α36 的相关作用机理、与各类肿瘤关系的认知、及为公司后续针对雌激素靶点 ER-α36 筛选并开发其他药物提供支持。

三、参与国家重大专项项目的具体情况，包括但不限于：时间、任务、角色、主要职责、主要牵头人员、实际工作内容、取得的具体成果，合作方具体信息及其主要职责，如何通过参与国家重大专项项目反映发行人的核心技术实力

1、参与国家重大专项项目的时间、角色、主要职责、主要牵头人员、合作方具体信息及其主要职责如下：

序号	重大新药创制名称	时间	角色、主要职责	课题责任单位牵头人员，合作方牵头人员	合作方具体信息及其主要职责
1	雌激素受体 ER-α36 阳性乳腺癌靶向治疗——中药 1 类新药阿可拉定(SNG-162)的临床前研究	2009.1-2010.12	课题责任单位 作为课题责任单位协调组织协作单位共同完成课题研究。	课题责任单位牵头人：孟坤、李靖 合作方牵头人：李晋生、刘振明、郭传敏、周福军	北京中研同仁堂医药研发有限公司：阿可拉定体内外药效学评价的深入研究 天津药物研究院：审评补充试验及毒性研究 北京大学：分子改造及优化
2	靶向雌激素受体 ER-α36 治疗乳腺癌的中药 1 类新药阿可拉定软胶囊的临床研究	2011.1-2014.12	子课题责任单位 1、作为课题责任单位协调组织协作单位共同完成课题研究。 2、II、III 期临床样品制备 3、II、III 期临床试验组织协调	课题责任单位牵头人：孟坤 合作方牵头人：徐兵河、徐家廉	中国医学科学院肿瘤医院：I 期临床实验设计与实施过程 泰格医药科技有限公司：临床 I-II 期试验监查
3	靶向雌激素受体 ER-α36 治疗子宫内膜癌、乳腺癌的中药 1 类新药 SNG-163 的临床前研究	2011.1-2013.12	子课题责任单位 1、作为课题责任单位协调组织协作单位共同完成课题研究。 2、原料药制备	课题责任单位牵头人：李靖 合作方牵头人：叶祖光、魏金锋、金宏威、华洁、李爱东	天津药物研究所：药学研究 北京协和建昊医药技术开发有限责任公司：安全性评价 中国医学科学院肿瘤医院；中国中医科学院中药研究所：药效学评价 北京大学药学院：分子改造与优化
4	靶向雌激素受体 ER-α36 的 1 类新药阿可拉定对慢性粒细胞白血病,多发性骨髓瘤及他莫西芬耐药乳腺癌患者的 II 期临床研究	2012.1-2015.12	课题责任单位 1、作为课题责任单位协调组织协作单位共同完成课题研究。 2、临床试验用药品制备；阿可拉定软胶囊 II 期临床试验的管理及监察	课题责任单位牵头人：孟坤 合作方牵头人：刘兵城、张广森、徐兵河、李建荣	中国医学科学院血液病医院：阿可拉定对慢性髓细胞白血病(CML)有效性的Ⅱ期临床研究 中南大学湘雅二医院：多发性骨髓瘤的Ⅱ期临床研究 中国医学科学院肿瘤医院：乳腺癌 II 期临床试验的组织与实施 中国中医科学院中药研究所：结合阿可拉定软胶囊的Ⅱ期临床试验研究，完成受试患者原代细胞的体内外药效评价
5	建立针对膜雌激素受体 ER-α36 作为靶标的新药筛选企业孵化基地	2013.1-2016.12	课题责任单位 1、作为课题责任单位协调组织协作单位共	课题责任单位牵头人：王兆一、李靖 合作方牵头人：李建荣、	天津中医药大学：针对膜受体 ERα36 筛选平台开发治疗骨质疏松症的复方创新中药 中国中医科学院中药研究所：

序号	重大新药创制名称	时间	角色、主要职责	课题责任单位牵头人员，合作方牵头人员	合作方具体信息及其主要职责
			同完成课题研究。 2、靶向膜雌激素受体 ERα36 抗肿瘤人源化单克隆抗体药物的筛选及研制 3、靶向膜雌激素受体 ERα36 抗肿瘤化学药物的筛选及研制	张宏权、冯静、刘二伟、马宇衡	建立以雌激素受体 ERα36 为主要靶点的抗肿瘤药效评价技术平台 中国科学院生物物理研究所：膜受体 ER-α36 人源化单克隆抗体的活性及功能研究 北京瑞药科技有限公司：靶向膜雌激素受体 ERα36 抗肿瘤化学药物设计与优化 北京大学：ER-α36 新药在乳腺癌干细胞体内外模型中的评价平台的建设
6	天然药物 1 类新药阿可拉定一线治疗晚期肝细胞癌 III 期临床研究：免疫调节相关生物标志物及临床疗效验证	2017.1-2020.12	课题责任单位 1、作为课题责任单位协调组织协作单位共同完成课题研究。 2、临床用药制备，III 期临床试验管理及监查	课题责任单位牵头人：孟坤 合作方牵头人：孙燕、秦叔逵、花金宝、赵宏、焦顺昌、佟崴嵬	中国医学科学院肿瘤医院：总负责针对肝细胞癌的 III 期临床试验、协助完成针对肝细胞癌的 III 期临床试验病人招募和生物标志物分析 中国人民解放军第八一医院：完成针对肝细胞癌的 III 期临床试验 中国中医科学院广安门医院：协助完成针对肝细胞癌的 III 期临床试验 中国人民解放军总医院：协助完成针对肝细胞癌的 III 期临床试验 生命奇点（北京）科技有限公司：协助完成针对肝细胞癌的 III 期临床试验样本测序和生物标志物分析

2、截至课题验收时，科技重大专项任务名称、实际工作内容和取得的具体成果

（1）雌激素受体 ER-α36 阳性乳腺癌靶向治疗——中药 1 类新药阿可拉定(SNG-162)的临床前研究

发行人在“雌激素受体 ER-α36 阳性乳腺癌靶向治疗——中药 1 类新药阿可拉定(SNG-162)的临床前研究”重大新药创制的支持下，发表文章 8 篇，完成了阿可拉定的临床前研究，为阿可拉定开展临床试验提供了坚实的研究基础，并于 2009 年 10 月获得了“药物临床试验批件”。重大科技专项的实际工作内容及其完成情况如下所示：

任务名称	实际工作内容/预期目的	完成情况
药理毒理补充研究	1、补充长期毒性试验	完成
	2、毒代动力学试验	完成
	3、家兔生殖毒研究	完成
阿可拉定体内外药效学评价的深入研究	1、阿可拉定体外抗肿瘤作用的药效学实验研究。	完成
	2、阿可拉定体内抗肿瘤实验研究。	完成
	3、阿可拉定提高荷瘤动物生存质量的研究。	完成
	4、阿可拉定抗肿瘤作用机制研究。	完成
阿可拉定分子作用机理研究及结构优化	1、阿可拉定体内受体水平上的作用机制	完成
	2、对阿可拉定的分子改造及优化，筛选更具特色的新型化合物	完成
审评补充试验及临床试验用样品制备	1、完成审评期间提出的补充试验	完成
	3、提高化合物质量标准，优化工艺	完成
	4、继续考察样品稳定性试验	完成
	5、获得“药物临床试验批件”	完成
	6、制备临床试验用药品及药理用样品	完成

（2）靶向雌激素受体 ER-α36 治疗乳腺癌的中药 1 类新药阿可拉定软胶囊的临床研究

发行人在“靶向雌激素受体 ER-α36 治疗乳腺癌的中药 1 类新药阿可拉定软胶囊的临床研究”重大新药创制的支持下，发表文章 10 篇，完成了阿可拉定的临床 Ia、IIa（Ib）期研究，结果发现阿可拉定对肝癌体现出良好疗效。根据临

床结果，公司调整了阿可拉定适应症研发方向，并于 2013 年 1 月获得 II、III 期临床研究的“药物补充申请批件”，完成了 IIb 期临床试验患者入组。重大科技专项的实际工作内容及其完成情况如下所示：

任务名称	实际工作内容/预期目的	完成情况
I 期临床研究	1、完成入组及受试者的入组的临床评估	完成
	2、增加新适应症、提交补充申请	完成
II 期临床研究	1、获得 II 期临床试验批件	完成
	2、启动 II 期临床试验	完成
新药证书申请	准备相关资料，提交该药物的新药证书申请	部分完成
知识产权	1、获得国外发明专利 2 项	完成
	2、获得国内发明专利 2 项	完成

（3）靶向雌激素受体 ER-α36 治疗子宫内膜癌、乳腺癌的中药 1 类新药 SNG-163 的临床前研究

发行人在“靶向雌激素受体 ER-α36 治疗子宫内膜癌、乳腺癌的中药 1 类新药 SNG-163 的临床前研究”重大新药创制的支持下，发表 SCI 论文 6 篇，完成大部分 SNG-163 的临床前实验研究，但由于原料药溶解性差、动物模型疗效较差等原因，公司未继续开发 SNG-163。重大科技专项的实际工作内容及其完成情况如下所示：

任务名称	实际工作内容/预期目的	完成情况
药学研究	1、制备原料药 6kg； 2、完成原料药规范的质量研究、稳定性研究；	完成
	1、多剂型筛选，确定最终制剂； 2、完成制剂的质量研究、稳定性研究；	部分完成
药效学研究	完成规范的临床前药效评价	完成
安全性评价	1、完成生殖毒性研究； 2、完成毒代动力学研究；	完成
药代动力学研究	完成规范的临床前药代动力学研究	完成
分子改造及优化	在分子水平阐明羟可拉定与雌激素的相互识别机制及通路调控机制；优化设计合成 2-3 类羟可拉定的类似物用于药效学评价实验备选。	完成

（4）靶向雌激素受体 ER-α36 的 1 类新药阿可拉定对慢粒白血病、乳腺癌及多发性骨髓瘤的 II 期临床研究

发行人在“靶向雌激素受体 ER-α36 的 1 类新药阿可拉定对慢粒白血病、乳腺癌及多发性骨髓瘤的 II 期临床研究”重大新药创制的支持下，发表文章 3 篇，课题执行期间提交了将乳腺癌适应症变更为晚期肝细胞癌，并在临床上取得了一定的成果，但未能完成他莫西芬耐药乳腺癌（后变更目标为晚期肝细胞癌）、慢性粒细胞白血病及多发性骨髓瘤的 II 期临床研究。重大科技专项的实际工作内容及其完成情况如下所示：

任务名称	实际工作内容/预期目的	完成程度
对晚期肝癌细胞癌患者的 II 期临床研究（原任务针对乳腺癌适应症，变更任务已通过审批）	完成口服阿可拉定软胶囊对晚期肝细胞癌患者的疗效，并进一步观察该药的安全性，为 III 期大样本临床确证研究提供依据。	部分完成
对 CML 的 II 期临床研究	1、确定ER-α36在白血病细胞表达，阐明ER-α36高表达在白血病细胞增殖中的作用，明确ER-α36靶向治疗药物对白血病细胞增殖的抑制作用 2、确定阿可拉定对伊马替尼治疗失败或不能耐受的慢性期（CP）慢性髓细胞白血病(CML)或进展期(AD)慢性髓细胞白血病有效性的 II 期临床研究。	部分完成
对多发性骨髓瘤的临床研究	确定阿可拉定（口服）对难治复发性骨髓瘤病人的治疗作用（抗肿瘤活性）及辅助治疗作用（抗肿瘤增敏）及抗骨质破坏作用，并确定药物的安全性、治疗的持续时间及药物剂量。	部分完成
原代细胞的体内外药效评价及作用机理的深入研究	结合阿可拉定的 II 期临床研究，完成患者原代细胞的体内外评价，并探讨其药效作用机制。	完成
制备临床试验用药品	GMP 车间制备供 II 期临床用实验药品	完成

（5）建立针对膜雌激素受体 ER-α36 作为靶标的新药筛选企业孵化基地

发行人在“建立针对膜雌激素受体 ER-α36 作为靶标的新药筛选企业孵化基地”重大新药创制的支持下，伦理批件 3 项，发表文章 9 篇，初步建立靶向 ER-α36 的新药筛选平台，包括：1.可用于肿瘤干细胞药物评价的乳腺癌干细胞模型评价平台；2.基于高通量抗肿瘤抗体技术的靶向 ER-α36 的特异性抗体药物筛选平台；3. 通过 CCK8 assay、transwell assay 和 Annexin V/7-AAD assay 检测抗 ERα-36 单克隆抗体对模式细胞增殖、迁移和凋亡的药物筛选评价模型；4. 自主创新的雌激素受体亚型（ER-α36、ER-α66 或 ER-α46）的特异性小分子药物 SERM 筛选平台；5.针对多癌种的药效评价技术平台；6.采用计算机辅助药物设

计和优化技术建立的成熟系统化药物设计和优化技术平台。重大科技专项的实际工作内容及其完成情况如下所示：

任务名称	实际工作内容/预期目的	完成程度
任务一：建设膜受体 ER-α36 新药在乳腺癌干细胞体内外模型中的评价平台	利用自建的肿瘤干细胞系建立评价生物及化学药的试验平台，成功筛选针对肿瘤干细胞的候选药物	部分完成
任务二：靶向膜雌激素受体 ER-α36 抗肿瘤人源化单克隆抗体药物的筛选及研制	筛选和验证5-10个以膜受体ER-α36为靶点的具有高效抑制肿瘤活性的特异性人源化单克隆抗体候选药物，并优选1-5个进入临床前研究。	完成
任务三：膜受体 ER-α36 人源化单克隆抗体的活性及功能研究	阐明 ER-α36 与肿瘤生长发展的相关功能和机制，建立抗体 ER-α36 抗体药物筛选模型，验证该筛选策略的有效性。	完成
任务四：靶向膜雌激素受体 ER-α36 抗肿瘤化学药物的筛选及研制	优选 1-3 个抗肿瘤化药推进至临床前研究，完成成药性评价，提交新药临床试验申请；	部分完成
任务五：针对雌激素受体亚型特异性 SERM 筛选平台，开发治疗骨质疏松症的复方创新中药	完成中药复方制剂靶向膜受体 ER-α36 治疗骨质疏松症的临床前成药性研究。	完成
任务六：建立以雌激素受体 ER-α36 为主要靶点的抗肿瘤药效评价技术平台	建立以雌激素受体 ER-α36 为主要靶点的抗肿瘤药效评价动物模型，完成对靶向性药物有效性的评价分析，探索靶向性抗肿瘤药物的早期发现的关键技术。	完成
任务七：靶向膜雌激素受体 ER-α36 抗肿瘤化学药物设计与优化	以进入临床的 SNG-162 为先导化合物，进行化合物骨架改造，设计出类似的类药分子，进行多种从头优化和基于片段的组合优化等，为后续实验提供结构多样的候选化合物分子。	完成

（6）天然药物 1 类新药阿可拉定一线治疗晚期肝细胞癌 III 期临床研究：免疫调节相关生物标志物及临床疗效验证

任务名称	实际工作内容/预期目的	完成程度
任务一：临床 III 期生物标志物前瞻性验证研究	前瞻性验证临床疗效预测生物标志物 PD-L1 的有效性-阿可拉定对 PD-L1 富集晚期肝细胞癌患者的疗效优于索拉非尼	《阿可拉定对比索拉非尼一线治疗 PD-L1 阳性晚期肝细胞癌受试者的有效性与安全性的多中心随机开放性III期临床试验》正在进行中
任务二：临床 III 期扩展研究--通过生物标志物富集有效人群进行阿可拉定与索拉非尼随机对照的样本扩大 III 期临床研究	本研究的主要目的是比较 PD-L1 阳性晚期肝细胞癌（HCC）受试者接受阿可拉定与索拉非尼作为一线治疗的受试者总生存期（OS）	《阿可拉定对比索拉非尼一线治疗 PD-L1 阳性晚期肝细胞癌受试者的有效性与安全性的多中心随机开放性III期临床试验》正在进行中

3、如何通过参与国家重大专项项目反映发行人的核心技术实力

发行人通过参与国家多个重大专项，主要反映了发行人以下核心实力：

①传统中药挖掘和转化的能力

发行人借鉴国际国内研究报道，运用多种方法开发和验证淫羊藿的生物学功能，并从淫羊藿提取物中定位有效的活性单体、分子结构及核心功能基团。

②传统中药与现代科学技术相结合的研究能力

公司对阿可拉定分子的生物学和生理学研究包括分子水平的作用、结合靶点、验证肿瘤细胞和免疫细胞水平及多个信号通路包括 IL-6/JAK/Stat3，提高了对阿可拉定抗肿瘤作用的认知。

③阿可拉定活性化合物规模化生产及工艺优化

黄酮类分子由于其天然的化学结构和物理特征包括溶解度较差等，在提取纯化的生产的工艺流程中需要克服很多障碍和挑战，在阿可拉定相关的重大科技专项的帮助下，发行人不断改进了阿可拉定规模化生产工艺，增加药物的可溶性、成药性和临床应用前景。

④一类创新药物的临床转化和临床开发能力

通过阿可拉定重大专项的参与，在早期临床探索中发现了最佳临床安全性剂量和潜在的肝细胞癌适应症，并观察到初步的免疫疗效特征和免疫生物标志物的相关性。同时也进一步推动了阿可拉定在小分子免疫治疗和精准免疫治疗在 III 期临床的创新和突破。

⑤具有知识产权靶点的基础研究和新药探索能力

针对膜雌激素受体 ER-α36 作为靶标的新药筛选企业孵化基地建立了干细胞模型评价、药物筛选、药效评价等平台，公司对 ER-α36 靶点的基础研究不断加深，为公司依据具有知识产权的新靶点 ER-α36 开发创新药物提供了有力支持。

四、结合上述问题和阿可拉定的研发过程，说明目前研发管线中阿可拉定未用于雌激素受体 ER-α36 阳性乳腺癌靶向治疗的原因，是否研发失败或不及预期，视实际情况择要披露上述回答，并作阿可拉定曾经针对的靶点和适应症研发失败或不及预期，目前针对的靶点和晚期肝癌适应症也可能研发失败或不及预期的重大事项提示和风险揭示。

由于在适应症为乳腺癌的阿可拉定 Ia 期临床试验（主要研究目标为安全性）中，24 例晚期乳腺癌患者的安全性符合预期，但未观察到明显疗效（未见到部分缓解（PR）病例，疾病稳定（SD）仅见到 1 例），考虑到临床适应症的需求并结合临床专家的建议，Ib 期临床试验入组了阿可拉定多适应症（含肝癌）患者，临床试验结果初步显示出对肝癌患者的疗效（出现一例 PR）。在此基础上将阿可拉定的适应症研发方向调整为肝细胞癌，公司未继续进行适应症为乳腺癌的阿可拉定的进一步研发。

发行人已在招股说明书“第四节风险因素”之“一、研发风险”之“（五）阿可拉定相关风险”中补充披露以下内容：

“3、目前针对的靶点和晚期肝癌适应症可能研发失败或不及预期的风险

由于在适应症为乳腺癌的阿可拉定Ia期临床实验中，24例晚期乳腺癌患者中未见到明显疗效（未见到部分缓解（PR）病例，疾病稳定（SD）仅见到1例），鉴于此临床试验结果未见明显疗效，考虑到临床适应症的需求并结合临床专家的建议，Ib期临床试验入组了阿可拉定多适应症（含肝癌）患者，临床试验结果初步显示出对肝癌患者的疗效（出现一例PR）。在此基础上将阿可拉定的适应症研发方向调整为肝细胞癌，公司未继续进行适应症为乳腺癌的阿可拉定的进一步研发。目前阿可拉定已经进入III期临床试验阶段，阿可拉定最终研发成功与否主要取决于药物本身的安全性，临床疗效、适应症选择、临床需求及临床方案的优化设计，因此，目前针对的靶点和晚期肝癌适应症可能研发失败或不及预期。”

三、关于发行人业务

7、关于阿可拉定的临床试验

7.1 根据招股说明书，阿可拉定为中药创新药，属于首创药物(First-in-class)。发行人于 2013 年 1 月获得 II/III 期临床试验批件，完成 II 期单臂临床试验。阿可拉定预计 2021 年提交 NDA 申请。公开信息显示，发行人曾于 2015 年 11 月申请阿可拉定的有条件上市，但未获得批准。

请发行人补充披露：(1)在“业务与技术”章节之“主要产品概览”之“阿可拉定”部分，以图示的方式披露阿可拉定主要研究进展或临床试验阶段的时间节点，未来的临床试验安排，使投资者易于理解阿可拉定的研发进度和计划；(2)针对中药创新药的临床方案设计是否有特殊要求，发行人与主管部门就阿可拉临床方案设计的沟通情况，发行人目前临床试验面临的主要障碍；(3)2013 年 1 月获得的 II/III 期临床试验批件的作用和含义，是否为 II 期、III 期临床的联合试验，完成该 II/III 期临床试验后即可申请 NDA，获得新药批件(是否附条件)。II/III 期临床试验的具体要求，发行人仅完成 II 期单臂临床试验的原因，是否符合要求，达到预期效果；(4)发行人于 2015 年申请阿可拉定有条件批准上市的简要过程，未获批准的原因，是否因阿可拉定的临床试验结果、数据未获主管部门认可或不够充分不足以支持阿可拉定获批新药证书，若是，请说明临床实验结果、数据未获认可或不够充分的原因；(5)主管部门是否对阿可拉定进一步临床试验或获取充分的临床实验数据提出了明确要求或具体标准，若是，请说明从申请被退回至今，发行人按照主管部门要求进行进一步试验、研究的进展情况和取得的成果，当前的开展 状态是否获得主管部门认可；(6)发行人未在招股说明书中披露阿可拉定上市申请曾被退回的原因，是否涉及信息披露的遗漏或失实；(7)发行人与主管部门对阿可拉定现有临床试验过程和结果的任何重大沟通与反馈情况，发行人回应及解决情况，发行人预计能于 2021 年提交 NDA 申请是否有充分依据；(8)结合阿可拉定申请有条件批准新药证书曾被退回的情况，在“重大事项提示”和“风险因素”章节有针对性的提示阿可拉定申请上市曾被退回，今后申请仍面临被退回的潜在可能，存在无法上市或上市进度不及预期的风险。

请保荐机构说明未督促发行人在招股说明书中披露阿可拉定申请上市曾被

退回的原因，保荐机构的核查是否到位，是否勤勉尽责。

回复：

一、在“业务与技术”章节之“主要产品概览”之“阿可拉定”部分，以图示的方式披露阿可拉定主要研究进展或临床试验阶段的时间节点，未来的临床试验安排，使投资者易于理解阿可拉定的研发进度和计划

发行人在招股说明书“第六节 业务与技术”之“一、发行人的主营业务及主要产品”之“（二）发行人主要产品情况”之“2、核心临床在研产品”之“（1）阿可拉定”补充披露如下：

“④临床试验情况

A、阿可拉定主要研究进展或临床试验阶段的时间节点

时间	主要研究进展或临床试验阶段
2008 年至 2009 年	IND 申请并获得 I 期临床试验批件
2010 年至 2012 年	I 期耐受性临床试验
2011 年至 2013 年	治疗晚期肿瘤的 IB 期（IIA 期）临床试验
2013 年	II、III 期临床试验申请并获批
2013 年至 2015 年	治疗晚期一线肝细胞癌的 IIB 期临床试验
2017 年 7 月年至 2020 年 12 月	开展对比华蟾素治疗晚期一线肝细胞癌的 III 期临床试验
2017 年 7 月年至 2021 年 12 月	开展对比索拉菲尼治疗晚期一线肝细胞癌的 III 期临床试验
2021 年 3 月	申请 NDA

”

二、针对中药创新药的临床方案设计是否有特殊要求，发行人与主管部门就阿可拉临床方案设计的沟通情况，发行人目前临床试验面临的主要障碍

1、针对中药创新药的临床方案设计是否有特殊要求，发行人与主管部门就阿可拉临床方案设计的沟通情况

针对中药创新药的临床方案设计是否有特殊要求，发行人与主管部门就阿可拉临床方案设计的沟通情况参见本回复第五题之“四、针对上述作用机制的药物临床方案设计的具体情况，以及发行人与主管部门就上述药物作用机制的开发的沟通情况，是否有特殊要求”相关回复内容，并已在招股说明书进行补充披露。

2、针对阿可拉定临床试验情况，发行人目前临床试验面临的主要障碍

发行人目前临床试验面临的主要障碍已经在本回复之“7.3 根据招股说明书，发行人于 2017 年 7 月开展两项随机对照、多中心的 III 期临床试验研究。”之“一、发行人于 2017 年开始 III 期临床试验，但目前尚未完成患者入组的原因，存在的障碍，最新的入组进展，是否符合预期进度，发行人预计完成入组时间，结合上述情况，说明在 2021 年申请 NDA 的依据是否充分；”补充披露。

三、2013 年 1 月获得的 II/III 期临床试验批件的作用和含义，是否为 II 期、III 期临床的联合试验，完成该 II/III 期临床试验后即可申请 NDA，获得新药批件（是否附条件）。II/III 期临床试验的具体要求，发行人仅完成 II 期单臂临床试验的原因，是否符合要求，达到预期效果

1、2013 年 1 月获得的 II/III 期临床试验批件的作用和含义，是否为 II 期、III 期临床的联合试验，完成该 II/III 期临床试验后即可申请 NDA，获得新药批件（是否附条件）

发行人已在招股说明书“第六节 业务与技术”之“八、经营资质与特许经营权”之“（一）经营资质”之“2、药物临床试验批件/临床试验通知书”处补充披露如下：**“根据《药品注册管理办法》的相关要求，发行人已于 2012 年 2 月完成阿可拉定Ⅰ期临床试验，并于当年 5 月递交了临床试验申请，于 2013 年 1 月获得国家药监局的 Ⅱ、Ⅲ 期临床试验《药物补充申请批件》（批件号：2013B00154）。根据《药物补充申请批件》，申请内容为“完成 Ⅰ 期临床试验后申请 Ⅱ、Ⅲ 期临床试验”，审批结论为“经审查，本品符合药品注册的有关要求，批准本品进行后续临床试验”。**

《药物补充申请批件》（批件号：2013B00154）的含义是指批准阿可拉定进行后续Ⅱ、Ⅲ期临床试验。“Ⅱ、Ⅲ期临床试验”是药监管理部门允许发行人在进一步完成Ⅱ期临床研究后无需再次递交Ⅲ期临床试验的申请直接开展确证性Ⅲ期临床试验，待前述临床试验完成后适时提交NDA注册申请。因此，《药物补充申请批件》（批件号：2013B00154）所指的Ⅱ期和Ⅲ期试验是分阶段的单独试验，不属于Ⅱ期、Ⅲ期临床的联合试验。

发行人可根据Ⅲ期临床试验结果进行NDA申请，申请通过后可以取得阿可

拉定《新药证书》。发行人也可依据II期临床试验结果提前批准上市（后称有条件批准上市、附条件批准上市），取得阿可拉定有条件批准的《新药证书》，并且需根据主管部门提出的条件完成III期临床试验。

根据CDE会议纪要，CDE建议选择合适的对照、开展以OS为主要重点的随机、双盲对照临床试验，同时，发行人需进一步完善阿可拉定对人体PK/PD研究。因此，发行人后续在CDE的指导和认可基础上，开展两项晚期肝细胞癌的III期随机对照临床研究。”

2、II/III 期临床试验的具体要求，发行人仅完成 II 期单臂临床试验的原因，是否符合要求，达到预期效果

发行人在招股说明书“第六节 业务与技术”之“一、发行人的主营业务及主要产品”之“（二）发行人主要产品情况”之“2、核心临床在研产品”之“（1）阿可拉定”之“④临床试验情况”补充披露如下：

“D、阿可拉定曾申请附条件上市情况

a、阿可拉定II、III期临床试验的具体要求，进行附条件上市申请的试验依据和政策支持

阿可拉定II、III期《药物补充申请批件》（批件号：2013B00154）的临床试验的具体要求包括：建议临床试验中增加心电图监测的相关指标；临床试验方案应参考抗肿瘤相关指导原则和标准，合理制定纳入标准、排除标准、观测指标、疗效评价等方面的工作；制定临床试验风险控制计划；试验方案要规范，具有可操作性。探索性临床试验可采用CR、ORR等指标进行评价。但是，用于支持上市的确证性临床试验应有生存期方面的依据。

根据《药品注册管理办法》的相关要求，发行人已于2012年2月完成阿可拉定I期临床试验，并于当年5月递交了临床试验申请，于2013年1月获得国家药监局的II、III期临床试验《药物补充申请批件》（批件号：2013B00154）。根据《药物补充申请批件》，申请内容为“完成I期临床试验后申请II、III期临床试验”，审批结论为“经审查，本品符合药品注册的有关要求，批准本品进行后续临床试验”。

根据《抗肿瘤药临床研究指导原则总则》中“上市许可的要求”相关内容，

“……如该适应症目前无有效治疗方法，已获得临床试验数据可以提示试验药物具有明显临床治疗优势，且安全性可以接受时，提交了充分的风险控制措施的前提下，国家食品药品监督管理总局可能考虑提前批准上市”；此外，根据另一《抗肿瘤药临床试验终点技术指导原则》的“单臂试验”中相关内容，“在当前没有其他治疗方法的情况下，并且据推测肿瘤的明显缩小可归因于试验药物，国家食品药品监督管理总局有时会接受在单臂研究中所观察到的客观缓解率和缓解持续时间作为支持审批的证据”，以及符合国家食品药品监督管理总局于2016年2月26日发布的19号文《国家食药总局关于解决药品注册申请积压实行优先审评审批的意见》中首次提出了有条件批准的新政策及相关原则：（1）对于治疗严重危及生命的疾病且尚无有效治疗手段、对解决临床需求具有重大意义的新药，申请人做好准备工作后可随时提出与药审中心当面沟通的申请；（2）若根据早期临床试验数据，可合理预测或判断其临床获益且较现有治疗手段具有明显优势；（3）允许在完成III期确证性临床试验前有条件批准上市）。

发行人考虑中国高发的晚期肝细胞癌一线患者预期生存时间非常短且治疗难度非常大、临床需求急迫、治疗学存在巨大空白（因现有治疗索拉非尼和联合化疗FOLFOX4的不良反应严重、疗效有限和/或价格昂贵，绝大部分患者而无可用药物）及阿可拉定II期临床试验显示的明确客观缓解疗效和明显优于现有治疗的安全性优势，发行人依据阿可拉定一线治疗晚期肝癌符合申请有条件批准上市政策，遂向国家食品药品监督管理总提出阿可拉定用于无法手术或远处转移的晚期肝细胞癌的一线治疗的新药提前批准上市；且发行人承诺上市后完成阿可拉定III期随机对照临床试验，以进一步确证本品的生存获益。”

四、发行人于 2015 年申请阿可拉定有条件批准上市的简要过程，未获批准的原因，是否因阿可拉定的临床试验结果、数据未获主管部门认可或不够充分不足以支持阿可拉定获批新药证书，若是，请说明临床实验结果、数据未获认可或不够充分的原因

发行人在招股说明书“第六节 业务与技术”之“一、发行人的主营业务及主要产品”之“（二）发行人主要产品情况”之“2、核心临床在研产品”之“（1）阿可拉定”之“④临床试验情况”补充披露如下：

“D、阿可拉定曾申请附条件上市情况

a、阿可拉定II、III期临床试验的具体要求，进行附条件上市申请的试验依据和政策支持

……

b、阿可拉定附条件上市申请未能获得批准的具体原因

发行人于2013年8月完成阿可拉定IB期（IIA期）临床试验，并于2015年7月完成治疗一线晚期肝细胞癌的IIB期临床试验；发行人根据临床II期试验两个单臂II期临床研究结果及相关抗肿瘤药临床研究指导原则，于2015年9月14日向CDE提交“阿可拉定及其软胶囊有条件批准上市申请”，受理号分别为阿可拉定“CXZS1500024”、阿可拉定软胶囊“CXZS1500023”，并于2015年11月19日进入CDE审评程序。CDE于2016年6月召开了阿可拉定审评咨询会，针对阿可拉定现有临床试验研究数据是否符合有条件批准上市进行论证。

CDE于2017年1月和3月分别与发行人召开会议讨论阿可拉定早期临床试验有效性数据用于支持有条件批准和新药证书的可行性问题，根据会议纪要记载，发行人于2015年申请阿可拉定有条件批准上市未获批准的原因主要为临床II期试验数据不稳健，尚不能充分论证阿可拉定可能的临床获益或未来疗效的合理预测和单臂试验数据未能预测阿可拉定可能具有较高的客观缓解率的趋势。”

五、主管部门是否对阿可拉定进一步临床试验或获取充分的临床实验数据提出了明确要求或具体标准，若是，请说明从申请被退回至今，发行人按照主管部门要求进行进一步试验、研究的进展情况和取得的成果，当前的开展状态是否获得主管部门认可

发行人在招股说明书“第六节 业务与技术”之“一、发行人的主营业务及主要产品”之“（二）发行人主要产品情况”之“2、核心临床在研产品”之“（1）阿可拉定”之“④临床试验情况”之“D、阿可拉定曾申请附条件上市情况”补充披露如下：

“c、CDE对阿可拉定申请附条件上市申请后提出的明确要求及阿可拉定研究进展

根据CDE会议纪要，CDE对阿可拉定进一步开展临床III期试验或获取充分的临床实验数据提出了明确要求：建议选择合适的对照、开展以OS为主要重点的

随机、双盲对照临床试验，同时，发行人需进一步完善阿可拉定对人体PK/PD研究。因此，发行人后续在CDE的指导和认可基础上，开展两项晚期肝细胞癌的III期随机对照临床研究。

目前发行人开展的两项治疗晚期肝细胞癌的III期临床研究均获得主管部门认可，研究进展如下：

I、阿可拉定对比华蟾素一线治疗晚期肝细胞癌受试者的有效性与安全性的多中心、随机、双盲、双模拟、Ⅲ期临床试验

本研究2017年9月至2020年7月共筛选501名受试者。其中，入组受试者256例，174例受试者完成研究，34例受试者仍在研究治疗中，48例受试者退出研究治疗，脱落例数0例。

II、阿可拉定对比索拉非尼一线治疗PD-L1阳性晚期肝细胞癌受试者的有效性与安全性的多中心、随机、开放性、Ⅲ期临床试验

本研究2017年9月至2020年7月共筛选387名受试者。其中，入组受试者88例，49例受试者完成研究，6例受试者仍在研究中，退出研究受试者54例，脱落例数为0。

截至本招股说明书签署日，根据III期临床试验开展情况，发行人于2020年4月1日已与CDE就阿可拉定对比华蟾素III期临床试验方案进行复合标志物富集设计调整，进行充分沟通并讨论，CDE同意发行人开展复合标志物富集设计。

六、发行人未在招股说明书中披露阿可拉定上市申请曾被退回的原因，是否涉及信息披露的遗漏或失实

发行人严格按照《公开发行证券的公司信息披露内容与格式准则第 41 号——科创板公司招股说明书》进行披露，且已对阿可拉定未来计划附条件上市的药品可能不能满足相关条件的风险进行风险提示。根据国务院发布《关于改革药品医疗器械审评审批制度的意见》（国发〔2015〕44 号）“对创新药实行特殊审评审批制度。加快审评审批防治艾滋病、恶性肿瘤、重大传染病、罕见病等疾病的创新药，列入国家科技重大专项和国家重点研发计划的药品，转移到境内生产的创新药和儿童用药，以及使用先进制剂技术、创新治疗手段、具有明显治疗优势的创新药。加快临床急需新药的审评审批，申请注册新药的企业需承诺其产品在

我国上市销售的价格不高于原产国或我国周边可比市场价格”以及《关于药品注册审评审批若干政策的公告》（2015 年第 230 号）“七、加快临床急需等药品的审批。符合下列条件之一的，实行单独排队，加快审评审批。（一）防治艾滋病、恶性肿瘤、重大传染病和罕见病等疾病的创新药注册申请……”等相关政策，发行人于 2015 年在临床 II 期试验完成后，申请阿可拉定及阿可拉定软胶囊附条件批准上市，是响应和符合药监主管部门创新药相关支持政策的行为。该上市申请属于提前进行药品上市申请，该申请通道为快速审评上市的通道，不是常规申请通道；鉴于阿可拉定 II 临床试验开展为单臂试验，不论是否获得快速上市批准，发行人均需要继续开展临床 III 试验。

发行人于 2016 年未能取得快速通道附条件上市批准不意味阿可拉定在完成临床 III 期试验后不能作为中药创新药申请上市。该申请上市行为是快速上市注册策略的尝试，因此发行人未在招股说明书中披露阿可拉定上市申请曾被退回的原因，并不涉及信息披露的遗漏或失实。

发行人在招股说明书“第六节 业务与技术”之“一、发行人的主营业务及主要产品”之“（二）发行人主要产品情况”之“2、核心临床在研产品”之“（1）阿可拉定”之“④临床试验情况”补充披露如下：

“D、阿可拉定曾申请附条件上市情况

……

d、发行人申请阿可拉定附条件上市为快速上市注册策略，并非CDE对阿可拉定作为中药创新药的否定

根据国务院发布《关于改革药品医疗器械审评审批制度的意见》（国发〔2015〕44号）“对创新药实行特殊审评审批制度。加快审评审批防治艾滋病、恶性肿瘤、重大传染病、罕见病等疾病的创新药，列入国家科技重大专项和国家重点研发计划的药品，转移到境内生产的创新药和儿童用药，以及使用先进制剂技术、创新治疗手段、具有明显治疗优势的创新药。加快临床急需新药的审评审批，申请注册新药的企业需承诺其产品在我国上市销售的价格不高于原产国或我国周边可比市场价格”以及《关于药品注册审评审批若干政策的公告》（2015年第230号）“七、加快临床急需等药品的审批。符合下列条件之一的，

实行单独排队，加快审评审批。（一）防治艾滋病、恶性肿瘤、重大传染病和罕见病等疾病的创新药注册申请……”等相关政策，发行人于2015年在临床II期试验完成后，申请阿可拉定及阿可拉定软胶囊附条件批准上市，是响应和符合药监主管部门创新药相关支持政策的行为。该上市申请属于提前进行药品上市申请，该申请通道为快速审评上市的通道，不是常规申请通道；鉴于阿可拉定II期临床试验开展为单臂试验，不论是否获得快速上市批准，发行人均需要继续开展临床III期试验。

发行人于2016年未能取得快速通道附条件上市批准不意味阿可拉定在完成临床III期试验后不能作为中药创新药申请上市。该申请上市行为是快速上市注册策略的尝试。”

七、发行人与主管部门对阿可拉定现有临床试验过程和结果的任何重大沟通与反馈情况，发行人回应及解决情况，发行人预计能于 2021 年提交 NDA 申请是否有充分依据

发行人与主管部门对阿可拉定现有临床试验过程和结果的任何重大沟通与反馈情况，发行人回应及解决情况请参加本回复第 5 题之“四、针对上述作用机制的药物临床方案设计的具体情况，以及发行人与主管部门就上述药物作用机制的开发的沟通情况，是否有特殊要求”相关回复，并已补充披露在招股说明书“第六节 业务与技术”之“一、发行人的主营业务及主要产品”之“（二）发行人主要产品情况”之“2、核心临床在研产品”之“（1）阿可拉定”之“④临床试验情况”。

发行人在招股说明书“第六节 业务与技术”之“一、发行人的主营业务及主要产品”之“（二）发行人主要产品情况”之“2、核心临床在研产品”之“（1）阿可拉定”之“④临床试验情况”补充披露，具体如下：

“④临床试验情况

A、阿可拉定主要研究进展或临床试验阶段的时间节点

……

截至2020年6月30日，阿可拉定对照华蟾素试验已入组255例受试者，距离280例中期分析入组例数还差25例。自III期试验开展以来，每月平均入组例数

7.5例，入组最高峰时期为2018年6月份，入组了23例受试者。2018年平均每月入组13例。根据历史数据推算，预计2020年9月底可完成280例受试者入组，预计同一时间进行期中分析，发行人可于2021年3月向CDE递交NDA申请。”

八、结合阿可拉定申请有条件批准新药证书曾被退回的情况，在“重大事项提示”和“风险因素”章节有针对性的提示阿可拉定申请上市曾被退回，今后申请仍面临被退回的潜在可能，存在无法上市或上市进度不及预期的风险。

发行人在招股说明书“重大事项提示”之“三、本公司特别提醒投资者注意的风险因素”之“（一）研发风险”补充披露，具体如下：

“4、附条件上市的药品不被批准和批准后被撤销的风险

根据将于 2020 年 7 月 1 日生效的《药品注册管理办法》，对附条件批准的药品，持有人应当在药品上市后采取相应的风险管理措施，并在规定期限内按照要求完成药物临床试验等相关研究，以补充申请方式申报。且对附条件批准的药品，持有人逾期未按照要求完成研究或者不能证明其获益大于风险的，国家药品监督管理局应当依法处理，直至注销药品注册证书。

公司核心产品阿可拉定于2015年完成临床II期试验后申请附条件上市产品，后因试验数据尚未满足药品注册管理法律法规之要求，未能获得批准。未来发行人仍计划根据《药品注册管理办法》相关规定，申请临床急需药品附条件上市申请。因阿可拉定曾经因临床数据未达要求，未能获得附条件上市申请的批准，发行人可能存在再次不被国家药监局批准的情形。若获得国家药监局批准，阿可拉定上市后公司可能仍需继续开展临床试验并提交临床研究进展报告等，如果公司不能满足国家药监局在批准上市时提出的有关要求，可能存在药品注册证书有效期届满后不能申请药品再注册、药品监管机构撤销附条件上市许可的风险。”

上述补充披露的风险因素内容亦同步在招股说明书“第四节 风险因素”部分补充披露。

九、请保荐机构说明未督促发行人在招股说明书中披露阿可拉定申请上市曾被退回的原因，保荐机构的核查是否到位，是否勤勉尽责。

发行人严格按照《公开发行证券的公司信息披露内容与格式准则第 41 号—

—科创板公司招股说明书》进行披露，且已对阿可拉定未来计划附条件上市的药品可能不能满足相关条件的风险进行风险提示。根据 CFDA 发布《关于解决药品注册申请积压实行优先审评审批的意见》（食药监药化管[2016]19 号）“对于治疗严重危及生命的疾病且尚无有效治疗手段、对解决临床需求具有重大意义的新药……，根据早期临床试验数据，可合理预测或判断其临床获益且较现有治疗手段具有明显优势，允许在完成 III 期确证性临床试验前有条件批准上市”相关政策，发行人于 2015 年在临床 II 期试验完成后，申请阿可拉定及阿可拉定软胶囊附条件批准上市，是响应和符合药监主管部门创新药相关支持政策的行为。该上市申请属于提前进行药品上市申请，该申请通道为快速审评上市的通道，不是常规申请通道；鉴于阿可拉定 II 临床试验开展为单臂试验，不论是否获得快速上市批准，发行人均需要继续开展临床 III 试验。

1、核查程序

本保荐机构履行了如下核查程序：

（1）查阅《公开发行证券的公司信息披露内容与格式准则第 41 号——科创板公司招股说明书》相关规定；

（2）查阅根据 CFDA 发布《关于解决药品注册申请积压实行优先审评审批的意见》（食药监药化管[2016]19 号）；

（3）并与发行人相关负责人进行沟通，了解附条件申请的相关情况。

2、核查意见

经核查，本保荐机构认为：发行人于 2016 年未能取得快速通道附条件上市批准不意味阿可拉定在完成临床 III 期试验后不能作为中药创新药申请上市。该申请上市行为是快速上市注册策略的尝试，因此发行人未在招股说明书中披露阿可拉定上市申请曾被退回的原因，并不涉及信息披露的遗漏或失实。

7.2 根据招股说明书，阿可拉定在 II 期临床试验研究中表现出部分病例持续缓解、优势免疫标志物亚组人群生存期显著延长等免疫治疗特点。

阿可拉定在治疗晚期肝细胞癌且对不适于现有化疗药物及靶向药物治疗的患者具有显著安全性和确切疗效，II 期临床试验结果显示中位总生存期长于同期

开展的索拉非尼床 III 期 Oriental 试验研究报道的中位总生存期。

阿可拉定安全性显著优于索拉非尼的临床 III 期 Oriental 试验和 FOLFOX4 化疗方案的临床 III 期 Each 试验报道数据。

请发行人补充披露：（1）“表现出部分病例持续缓解、优势免疫标志物亚组人群生存期显著延长等免疫治疗特点”的具体含义，阿可拉定对不具有优势免疫标志物人群的治疗效果，是否仅对具有优势免疫标志物的特定人群才显示出生存期显著延长的特点，若仅对上述特定人群才具有此效果，是否会限制阿可拉定未来的市场空间，使用阿可拉定前，是否需先使用诊断试剂盒筛选具有优势免疫标志物的人群；（2）阿可拉定 II 期临床试验与不适于现有化疗药物及靶向药物治疗的患者主流治疗手段临床结果的比较情况；（3）结合对上述问题的回答，进一步完善市场竞争、市场空间相关的风险提示。

请发行人补充说明：阿可拉定 II 期临床试验、索拉非尼临床 III 期 Oriental 试验和 FOLFOX4 化疗方案的临床 III 期 Each 试验中患者入选标准、排除标准，或其他试验条件上是否存在差异，根据公开报道而非对照组试验获得的临床试验数据、结果之间是否具备直接可比性，请发行人在进行上述对比时明确提示投资者注意基于公开报道数据的对比可能不具有相同的比较基础，且比较结果可能与后续对照组试验数据、结果存在差异的风险，并在重大事项提示中充分揭示阿可拉定后续临床实验数据、治疗效果不及竞品或预期的风险。

回复：

一、“表现出部分病例持续缓解、优势免疫标志物亚组人群生存期显著延长等免疫治疗特点”的具体含义，阿可拉定对不具有优势免疫标志物人群的治疗效果，是否仅对具有优势免疫标志物的特定人群才显示出生存期显著延长的特点，若仅对上述特定人群才具有此效果，是否会限制阿可拉定未来的市场空间，使用阿可拉定前，是否需先使用诊断试剂盒筛选具有优势免疫标志物的人群

发行人已在招股说明书“第六节 业务与技术”之“一、发行人的主营业务及主要产品”之“（二）发行人主要产品情况”之“2、核心临床在研产品”之“（1）阿可拉定”之“④临床试验结果”处补充披露如下：

“b、阿可拉定的免疫治疗特点

在肿瘤治疗中，免疫治疗通过重新启动免疫平衡，恢复机体正常的抗肿瘤免疫反应，从而控制与抑制肿瘤疾病进展。

一般而言，免疫治疗起效较慢，一旦起效，持续时间比较长，主要原因是免疫药物是通过激活免疫系统控制肿瘤，而非直接杀死癌细胞。在临床试验中，若出现持续缓解病例较多，提示药物可能改善了患者免疫系统。此外，如在免疫生物标志物优势患者中观察到相对非优势患者较好的生存获益，也能证明药物为免疫治疗。

靶向治疗中出现的部分缓解（PR）病例一般表现为短暂的肿瘤缩小，而免疫治疗的缓解大多表现为持续的肿瘤缩小并伴随较长的生存期。阿可拉定临床II期出现部分缓解（IIA，IIB试验中各出现1例）。这两例患者肿瘤缩小体积都超过90%，持续缓解时间分别为287天和627天。这些是在肿瘤免疫治疗中的显著特征（索拉非尼的部分缓解病例肿瘤缩小一般为50%,持续应答时间相对较短）。

同时，阿可拉定II期临床试验表明：优势免疫标志物患者（如PD-L1阳性，高表达新生抗原）中位生存超过400天，而且可以在肿瘤进展后可以继续用药并显著延长生存。阿可拉定II期临床试验免疫标志物优势人群与非优势人群的中位生存情况如下：

II 期临床免疫标志物 亚组人群	中位生存期 优势人群（n）	中位生存期 非优势（n）
IL-6	366.5 天 (n=22)	207 天(n=22)
IL-8	475 天 (n=22)	175 天(n=22)
PD-L1	469 天 (n=13)	134 天(n=28)
肿瘤组织新生抗原 neoantigen	667.5 (n=6)	236 天(n=7)
TIM3	454 天(n=21)	236 天(n=19)
LAG3	421 天(n=24)	276 天(n=16)
CD28	421.5 天(n=20)	204 天(n=20)
CD80	421 天(n=20)	245 天(n=20)
CTLA-4	349 天(n=18)	262 天(n=22)

免疫标志物优势人群的显著生存期获益，体现出阿可拉定的免疫治疗特点。而在不同维度的非免疫标志物优势人群中，其生存期的历史对照大部分维度长于同期开展的索拉非尼Oriental试验中国亚组（175天）和FOLFOX4化疗方案临

床III期Each试验中国区历史试验数据的中位总生存期（mOS）(171天)，阿可拉定并非仅针对具有优势免疫标志物的特定人群才显示出生存期显著延长的特点，对非优势免疫标志物人群依然有效。

虽然对阿可拉定的免疫标志物研究进一步验证其免疫治疗特点并在一定程度上提示其依据免疫标志物进行精准治疗的潜力，但由于此免疫标志物研究基于阿可拉定II期临床用药后回顾性检测探索得出的结论，需要在III期临床中验证后，才能用来指导阿可拉定精准治疗。公司对II期临床试验生物免疫标志物优势人群的研究目的是对阿可拉定小分子免疫调节机理在晚期肝细胞癌患者的临床疗效相关的概念验证。”

二、阿可拉定 II 期临床试验与不适于现有化疗药物及靶向药物治疗的患者主流治疗手段临床结果的比较情况

在国际的晚期肝细胞癌临床实践中，对晚期一线治疗预后差肝细胞癌患者目前没有标准或合适治疗方案。主要是考虑到他们的肝功能损伤和耐受性较差，而现有一线治疗副作用普遍较大。

在中国，大多数肝细胞癌患者诊断出肝癌为中晚期，80%以上与 HBV 感染相关而且具有一定程度的肝损伤。此部分患者在临床治疗中存在胆红素高，血小板低，肝功能差等情况，使用现有化疗和靶向药物治疗时，一般预后较差，并有较高毒副作用（3-4 级不良反应），所以在中国临床实践当中，很多医生使用现代中药制剂作为替代治疗药物，如华蟾素，槐耳颗粒，但这部分药物因未有高质量、随机对照、多中心临床试验证据的支持，没有一种药物成为主流替代治疗方案。阿可拉定可以满足此部分肝细胞癌患者的临床需求，填补未满足的市场空间。

在不适于现有化疗药物及靶向药物治疗的患者未有可信度高的，有效，合适的治疗手段的情况下，很多医生在结合患者的治疗方案偏好同时综合风险与收益考量，也会建议患者尝试使用化疗，索拉菲尼，乐伐替尼等一线疗法使用。

综上，对于不适于现有化疗药物及靶向药物治疗的患者，尚未形成诊疗指南明确收录或专家公认的主流替代治疗方法，阿可拉定在此群体中有较大的市场潜力。

发行人已在发行人已在招股说明书“第六节业务与技术”之“三、发行人所

处行业竞争及在行业的地位分析”之“（一）公司主要产品及市场竞争情况”之“1、阿可拉定及其相关产品”之“（3）公司产品的优势”处补充披露如下：

“③阿可拉定可以填补不适于现有化疗药物及靶向药物治疗的患者急迫的市场需求

在国际的晚期肝细胞癌临床实践中，对晚期一线治疗预后差肝细胞癌患者目前没有标准或合适治疗方案。主要是考虑到他们的肝功能损伤和耐受性较差，而现有一线治疗副作用普遍较大。

在中国，大多数肝细胞癌患者诊断出肝癌为中晚期，80%以上与HBV感染相关而且具有一定程度的肝损伤。此部分患者在临床治疗中存在胆红素高，血小板低，肝功能差等情况，使用现有化疗和靶向药物治疗时，一般预后较差，并有较高毒副作用（3-4级不良反应），所以在中国临床实践当中，很多医生使用现代中药制剂作为替代治疗药物，如华蟾素，槐耳颗粒，但这部分药物因未有高质量、随机对照、多中心临床试验证据的支持，没有一种药物成为主流替代治疗方案。阿可拉定可以满足此部分肝细胞癌患者的临床需求，填补未满足的市场空间。”

三、结合对上述问题的回答，进一步完善市场竞争、市场空间相关的风险提示。

发行人已在招股说明书“第四节风险因素”之“三、市场风险”中补充披露以下内容：

“（六）阿可拉定市场空间相关风险

由于阿可拉定免疫标志物研究基于阿可拉定II期临床用药后回顾性检测探索得出的结论，研究目的仅限于证明阿可拉定小分子免疫调节机理在晚期肝细胞癌患者的临床疗效相关的概念验证，目前还这些免疫标志物还无法用于用药前的预后疗效判断。发行人计划使用阿可拉定对比华蟾素组临床试验数据向主管部门提交NDA申请，华蟾素组临床试验入选标准为“不适合采用国家卫计委颁发的《原发性肝癌诊疗规范》推荐的晚期肝癌一线标准治疗”，一般而言，未来药品标签注明的具体适应症与临床试验设计（包括病人入排标准、临床试验目标设计）有一定的相关性，其具体适应症范围需要在NDA阶段与主管部门进行反

复沟通交流确定。阿可拉定被批准上市后其标签中的适应症范围的不确定性会导致其市场空间面临一定的不确定性风险。”

请发行人补充说明：阿可拉定 II 期临床试验、索拉非尼临床 III 期 Oriental 试验和 FOLFOX4 化疗方案的临床 III 期 Each 试验中患者入选标准、排除标准，或其他试验条件上是否存在差异，根据公开报道而非对照组试验获得的临床试验数据、结果之间是否具备直接可比性，请发行人在进行上述对比时明确提示投资者注意基于公开报道数据的对比可能不具有相同的比较基础，且比较结果可能与后续对照组试验数据、结果存在差异的风险，并在重大事项提示中充分揭示阿可拉定后续临床实验数据、治疗效果不及竞品或预期的风险。

一、阿可拉定II 期临床试验、索拉非尼临床III 期 Oriental 试验和 FOLFOX4 化疗方案的临床 III 期 Each 试验中患者入选标准、排除标准，或其他试验条件上是否存在差异

阿可拉定II 期临床试验、索拉非尼临床III 期 Oriental 试验和 FOLFOX4 化疗方案的临床 III 期 Each 试验中患者入选标准、排除标准如下：

比较项目		阿可拉定-II 期研究	索拉非尼-ORIENTAL 研究	FOLFOX4-EACH 研究
入选标准	目标人群	18~75 岁；经病理组织学或者细胞学检查确诊的 HCC 患者，无法或不愿意进行手术和经肝动脉介入治疗，或者手术和经肝动脉介入治疗后复发进展，且无法使用或拒绝使用索拉非尼或含奥沙利铂的联合化疗。	≥18 岁；经病理组织学或者细胞学检查确诊的晚期（无法切除和/或转移性）HCC 患者，经手术切除后复发。	18~75 岁；经病理组织学、细胞学检查或临床诊断为无法切除的 HCC 患者，B/C 期，不适合或不愿接受局部治疗，或者经局部治疗后进展。
	病灶要求	至少有一个可测量病灶（RECIST 1.1）：包括未经局部治疗的病灶，和接受过局部治疗但尺寸增加≥20%的病灶。	至少有一个可测量病灶（RECIST）：包括未经局部治疗的病灶，和曾经局部治疗但尺寸增加≥25%。	至少有一个可测量靶病灶，不包括曾经局部治疗的病灶。
	ECOG 或 KPS 评分	ECOG 评分≤1 分	ECOG 评分≤2 分	KPS 评分≥70（相当于 ECOG 评分≤2 分）
	肝功能 Child-Pugh 评分	A 级或较好的 B 级（≤7 分）	A 级	A 级或 B 级
	主要器官功能	血小板≥80×10^9/L	血小板≥60×10^9/L	血小板≥75×10^9/L
		血红蛋白≥ 90 g/L	血红蛋白≥85 g/L	--
		白蛋白≥29 g / L	白蛋白≥28 g/L	--
		总胆红素≤1.5×ULN	总胆红素≤51.3 μmol/L	总胆红素＜1.5×ULN
		转氨酶＜5×ULN	转氨酶≤5×ULN	转氨酶＜2.5×ULN 或＜5×ULN（如果总胆红素在正常范围内）
		血清肌酐≤1.5×ULN	血清肌酐≤1.5×ULN	--
		--	INR≤2.3	INR＜1.5
		凝血酶原时间≤16 s	凝血酶原时间延长≤6 s	--
排除标准	治疗史	局部治疗结束时间距随机时间＜4 周	局部治疗结束时间距参加研究时间＜4 周	TACE 结束时间距参加研究时间＜4 周

比较项目		阿可拉定-II 期研究	索拉非尼-ORIENTAL 研究	FOLFOX4-EACH 研究
		接受过系统化疗或分子靶向药物治疗。	之前接受过或目前正在接受其他针对 HCC 的系统治疗。	中草药治疗结束时间距离随机时间＜4 周；辅助化疗结束时间距离随机时间＜12 个月；之前接受过奥沙利铂或多柔比星治疗（作为辅助治疗且清洗期＞12 个月除外）；目前正在使用其他抗癌治疗（包括干扰素 α 和中草药）。
		器官同种异体移植史	器官同种异体移植史	肝脏移植史
	病史	--	HIV 感染史	--
		精神类药物滥用史	药物滥用史	--
		患有Ⅱ级以上心肌缺血或心肌梗塞、控制不良的心律失常（包括 QTc 间期≥450 ms）及按照 NYHA 标准Ⅲ～Ⅳ级心功能不全；心脏彩超检查：LVEF（左室射血分数）＜50%（心电图异常时，由研究者判断是否有必要补充检查此项）。	心脏病病史	左心室射血分数低于正常下限
		6 个月之内有消化道出血病史	30 天内发生过胃肠道出血	--
	合并疾病	已知有 CNS 转移	已知有 CNS 转移	已知有 CNS 转移
		需要全身使用抗生素进行治疗的严重感染	严重感染	有重大疾病或身体状况较差
	特殊人群	妊娠或哺乳期妇女	妊娠或哺乳期妇女	妊娠或哺乳期妇女

在通过历史对照研究对比不同药物临床试验中的疗效差异时，对比临床试验基线差异是一个有效的参考。在与索拉非尼的 Oriental 试验和 FOLFOX4 EACH 中国区试验比较基线时，阿可拉定 II 期临床试验入组的 38.2%（26/68）的病人存在门脉主干癌栓和/或肝脏肿瘤面积超 50%的情况,这样的病人预后极差，在索拉非尼的 Oriental 试验和 FOLFOX4EACH 中国区试验的基线研究数据均没有显示入组这样的基线重病人；另外，其它重要的预后指标包括肝外转移、child-pugh 评分、AFP、BCLC 分期与索拉非尼的 Oriental 试验和 FOLFOX4EACH 中国区试验基线相比，发现本研究入组病人偏重。基线比较情况如下：

基线	**阿可拉定（n=68）**	**索拉非尼（n=150，亚太区）**	**FOLFOX4 (n=140)**
年龄,均值	50.6	51	48.2
男性,n（%）	61（89.7）	127（84.7）	128（91.4）
门脉主干癌栓3/4级	17（25.0）	-	-
巨大占位超50%，n	18（26.5）	-	-
门脉主干癌栓和/或巨大占位超50%，n（%）（预后极差）	26（38.2%）	-	-
肝外转移,n（%）			
No	10（14.7）	47（31.3）	62（44.3）
Yes	58（85.3）	103（68.7）	78（55.7）
BCLC分期C,n（%）	63（92.6）	143（95.3）	111（79.3）
HBVinfection	62（91.2）	106（70.7）	135（96.4）
HCVinfection	3（4.4）	16（10.7）	6（4.4）
Child-Pugh class,n（%）			
A	49（72.1）	146（97.3）	126（90.0）
B	19（27.9）	4（2.7）	14（10.0）
AFP>ULN（laboratory）,n(%)	63（92.6）	116（77.3）	

由上表所示，阿可拉定入组基线相对较差，如 Child-Pugh B 级比例高（阿可拉定 27.9%vs 索拉菲尼 2.7%vsFOLFOX4 化疗方案 10.0%），肝外转移比例高（阿可拉定 85.3%vs 索拉菲尼 68.7%vsFOLFOX4 化疗方案 55.7%），肝炎感染比例较高（阿可拉定 91.2%vs 索拉菲尼 70.7%vsFOLFOX4 化疗方案 96.4%）。从基线角度讲，阿可拉定 II 期临床试验与上述两项临床试验的历史比较结果具有一定的参考意义。

二、根据公开报道而非对照组试验获得的临床试验数据、结果之间是否具备直接可比性，请发行人在进行上述对比时明确提示投资者注意基于公开报道数据的对比可能不具有相同的比较基础，且比较结果可能与后续对照组试验数据、结果存在差异的风险，并在重大事项提示中充分揭示阿可拉定后续临床实验数据、治疗效果不及竞品或预期的风险。

由于阿可拉定 II 期试验为单臂试验，其临床试验数据的好坏只能通过历史对照进行对比研究。历史对照会由于对比的临床试验非随机，非同时等因素影响，结论产生各种偏倚的机会较多。但由于阿可拉定 II 期临床试验对比索拉非尼临床 III 期 Oriental 试验和 FOLFOX4 化疗方案的临床 III 期 Each 试验，阿可拉定临床试验的入组基线相对较差，其比较结果具有一定的参考意义。发行人已于招股说明书“第六节业务与技术”之“一、发行人的主营业务及主要产品”之“（二）发行人主要产品情况”之“2、核心临床在研产品”之“（1）阿可拉定”之“④临床试验结果”处补充披露如下：

“上述数据对比为基于公开报道数据进行的对比，可能不具有相同的比较基础，且比较结果可能与后续对照组试验数据、结果存在差异”。

发行人已于招股说明书“重大风险提示”之“三、本公司特别提醒投资者注意的风险因素”之“（一）研发风险”处补充披露：

“5、阿可拉定后续临床试验数据、治疗效果不及竞品或预期的风险

根据已有的阿可拉定II期临床试验结果与同期进行的索拉非尼临床III期Oriental试验和FOLFOX4化疗方案的临床III期Each试验公开数据对比，阿可拉定已展示出显著的安全性和确切的临床疗效。但由于历史对照的固有局限性，受对比为非随机，非同时等因素的影响，这一对比结果不能作为对阿可拉定III期对照索拉非尼组临床试验结果的判断依据，阿可拉定仍有后续临床实验数据、治疗效果不及竞品或预期的风险。”

上述补充披露的风险因素内容亦同步在招股说明书“第四节 风险因素”部分补充披露。

7.3 根据招股说明书，发行人于 2017 年 7 月开展两项随机对照、多中心的 III 期临床试验研究。其中，阿可拉定对比华蟾素采取随机、双盲临床试验；阿可拉定对比索拉非尼采取开放、随机、阳性对照临床试验。

请发行人补充披露：（1）发行人于 2017 年开始 III 期临床试验，但目前尚未完成患者入组的原因，存在的障碍，最新的入组进展，是否符合预期进度，发行人预计完成入组时间，结合上述情况，说明在 2021 年申请 NDA 的依据是否充分；（2）发行人 2013 年 1 月获得的 II/III 期临床试验批件，2017 年又开展 III 期临床试验研究的原因，该 III 期临床试验研究是否应主管部门要求开展，若是，请说明主管部门对 III 期临床试验或结果提出的具体要求、标准，发行人目前的开展状态是否符合相关要求；（3）华蟾素的适应症，在治疗晚期肝癌药物中的地位，是否为一线用药，发行人选择其作为对照药的原因和主要考虑因素；（4）开放、随机、阳性对照试验与双盲、随机、双模拟试验的主要区别，开放、随机、阳性对照试验的数据、结果在证明效力或认可度上是否低于双盲、随机、双模拟试验，对比华蟾素选择随机双盲试验，而对比作为首个一线治疗晚期肝癌药物的索拉非尼则采取开放、随机、阳性对照试验的原因，对比索拉非尼未采取随机双盲试验发行人主要考虑的因素，是否符合对照试验的一般情况，发行人就上述试验方案设计与主管部门的沟通情况，非随机双盲试验是否对后续成功申请上市构成障碍，请发行人视实际情况进行风险揭示；（5）上述两项试验预计完成时间，目前可披露的试验结果，是否与预期相符，是否显示出阿可拉定的治疗效果、安全性显著优于同类药品。

回复：

一、发行人于 2017 年开始 III 期临床试验，但目前尚未完成患者入组的原因，存在的障碍，最新的入组进展，是否符合预期进度，发行人预计完成入组时间，结合上述情况，说明在 2021 年申请 NDA 的依据是否充分；

发行人已在招股说明书“第六节 业务与技术”之“一、发行人的主营业务及主要产品”之“（二）发行人主要产品情况”之“2、核心临床在研产品”之“（1）阿可拉定”之“④临床试验结果”补充披露如下

“B、III期临床试验（A组）

……

a、阿可拉定对比华蟾素组的入组情况

原计划阿可拉定对照华蟾素项目入组期为2年，中间按照方案规定进行期中分析（事件数达到97例时），目前因期中分析节点调整而相应顺延至2020年9月，未符合原计划预期进度，其具体原因如下：

对比华蟾素项目从2017年8月启动，2019年4月临床试验接近原临床方案期中分析事件数时，公司提出与CDE沟通讨论期中分析计划，沟通会被安排在2019年8月召开，并在会上达成进一步方案调整的一致意见，其中分析节点从50%死亡事件数调整至60%死亡事件数，增加生物标志物富集设计，但此后未收到CDE的书面确认意见。鉴于期中分析节点和生物标志物富集设计临床方案调整，影响临床试验患者入组的速度。

在此期间，公司计划于2020年1月召开CDE沟通会。受新冠疫情影响，沟通会延至2020年4月。在此次沟通会上，公司与CDE达成了期中分析节点调整的一致意见，期中分析从原来的全人群计划事件数97例，调整为以生物标志物为参照的富集人群总事件数达到60%（64例）。公司在会后进行了临床试验方案修订，并于2020年6月下旬得到了CDE对两次沟通会（2019年8月及2020年4月）的书面认可意见后得以继续推进入组。

综上，受期中分析节点和临床方案调整影响，公司在2019年4月至2020年6月对比华蟾素临床试验的患者入组速度受到影响。

截至2020年6月30日，对比华蟾素III期临床试验已入组255例，预计2020年9月可以完成计划的280例病人入组。

……

C、III 期临床试验（B 组）

……

a、阿可拉定对比索拉菲尼组的入组情况

索拉非尼组入组速度较慢，尚未完成患者入组的原因如下：

阿可拉定对比索拉非尼临床试验研究因为肝癌患者PD-L1阳性率（30%）较

低而影响患者入组进度。

由于其他竞争对手开展的针对肝癌的单药/联合用药的临床试验，特别是针对一线肝癌治疗的临床试验较多，患者竞争入组，对索拉非尼项目入组进度产生了一定的影响。

2020年1月爆发的新冠肺炎疫情对索拉非尼项目的患者筛选及入组带来一定的影响。

截至2020年6月30日，对比索拉菲尼临床试验计划入组200人，已经入组88人，与预期进度有一定的差异。

鉴于上述因素的影响，现阶段发行人预计索拉非尼组入组完成时间为2021年12月底。”

发行人已在招股说明书“第六节 业务与技术”之“一、发行人的主营业务及主要产品”之“（二）发行人主要产品情况”之“2、核心临床在研产品”之“（1）阿可拉定”之“⑤商业化计划”补充披露如下

“发行人将依据对比华蟾素组的临床试验结果申请NDA，发行人预计2021年申请NDA的依据如下：

A、发行人已就对比华蟾素临床试验于2020年4月与CDE进行了充分的沟通，并于6月下旬得到了CDE对两次沟通会（2019年8月及2020年4月）的书面确认意见，导致2019年4月至2020年6月对比华蟾素临床实验入组病人速度减缓的不利情形已经基本消除。

B、截至2020年6月30日，对比华蟾素III期临床试验已入组255例，计划的280例病人入组预计2020年9月完成；已发生总事件数约172例，依据富集比例（35%）估计的富集人群事件发生数在57-60例。方案中预设期中分析节点为64例富集人群事件发生数，所以预计2020年9月左右可以入组完成并到达期中分析节点。

C、发行人计划2020年12月左右取得统计分析结果和临床试验总结报告，之后以对比华蟾素组临床试验资料提交pre-NDA申请，预计2021年3月提交NDA申请。”

二、发行人 2013 年 1 月获得的 II/III 期临床试验批件，2017 年又开展 III 期临床试验研究的原因，该 III 期临床试验研究是否应主管部门要求开展，若是，请说明主管部门对 III 期临床试验或结果提出的具体要求、标准，发行人目前的开展状态是否符合相关要求；

1、发行人 2013 年 1 月获得的 II/III 期临床试验批件，2017 年又开展 III 期临床试验研究的原因，该 III 期临床试验研究是否应主管部门要求开展

发行人已在本回复“问题 7.1”之“三、2013 年 1 月获得的 II/III 期临床试验批件的作用和含义”补充披露。

2、主管部门对 III 期临床试验或结果提出的具体要求、标准，发行人目前的开展状态是否符合相关要求

发行人已在本回复“问题 7.1”之“五、主管部门是否对阿可拉定进一步临床试验或获取充分的临床实验数据提出了明确要求或具体标准”补充披露。

三、华蟾素的适应症，在治疗晚期肝癌药物中的地位，是否为一线用药，发行人选择其作为对照药的原因和主要考虑因素；

发行人已在招股说明书“第六节 业务与技术”之“一、发行人的主营业务及主要产品”之“（二）发行人主要产品情况”之“2、核心临床在研产品”之“（1）阿可拉定”之“④临床试验结果”之“B、III 期临床试验（A 组）”处补充披露如下

“b、选用华蟾素对位对照药的原因和主要考虑因素

根据华蟾素片说明书，华蟾素功能主治：解毒，消肿，止痛。用于中、晚期肿瘤，慢性乙型肝炎等症。

在历年CSCO原发性肝癌诊疗指南和原发性肝癌诊疗规范中，华蟾素未被明确列为一线用药。

华蟾素相关制剂已被NMPA批准作为中晚期肿瘤治疗用药，在2017年、2018年、2019年的肝癌指南或规范中，都作为肝癌的临床推荐用药。在2018年CSCO原发性肝癌诊疗指南（2018.V1）中，对于肝功能Child-PughB级（大于7分）和C级的患者的晚期肝细胞癌一线治疗策略，具有肝癌治疗适应症的现代中药制剂

被列为I级专家推荐，证据等级2A级，其中就包括华蟾素。

华蟾素在临床上广泛应用，已经积累许多实践经验，具有一定的疗效，可以改善患者生活质量、减轻癌痛和延长生存期，患者的依从性、安全性和耐受性均较好。

公司于2017年7月开展两项随机对照、多中心的III期临床试验研究。《阿可拉定对比华蟾素一线治疗晚期肝细胞癌受试者的有效性与安全性的多中心、随机、双盲、双模拟III期临床试验》（方案编号SNG1705ICR-1）是一个随机、双盲、双模拟、多中心临床试验，研究对象为“不适合标准治疗的一线晚期肝细胞癌（HCC）受试者”，即“无法使用（不适合/不耐受）或拒绝服用索拉非尼或FOLFOX4化疗方案，并经病理组织学或细胞学证实为肝细胞癌的受试者”，截止到目前，该部分人群尚无最佳一线治疗用药。2017年的III期临床试验方案之所以选择使用华蟾素作为阿可拉定的对照药，是出于医学伦理的考虑（不用安慰剂）和临床专家的建议，并已获得CDE批准。”

四、开放、随机、阳性对照试验与双盲、随机、双模拟试验的主要区别，开放、随机、阳性对照试验的数据、结果在证明效力或认可度上是否低于双盲、随机、双模拟试验，对比华蟾素选择随机双盲试验，而对比作为首个一线治疗晚期肝癌药物的索拉非尼则采取开放、随机、阳性对照试验的原因，对比索拉非尼未采取随机双盲试验发行人主要考虑的因素，是否符合对照试验的一般情况，发行人就上述试验方案设计与主管部门的沟通情况，非随机双盲试验是否对后续成功申请上市构成障碍，请发行人视实际情况进行风险揭示；

发行人已在招股说明书“第六节 业务与技术”之“一、发行人的主营业务及主要产品”之“（二）发行人主要产品情况”之“2、核心临床在研产品”之“（1）阿可拉定”之“④临床试验结果”之“C、III 期临床试验（B 组）”处补充披露如下

“b、阿可拉定对比索拉菲尼未采取随机双盲试验的原因和与主管部门的沟通情况

开放、双盲、随机、阳性对照、双模拟的含义及证明效力比较如下：

比较项目	含义	证明效力比较
开放	开放标签试验，是指试验过程中，测验者与被测验者知道被测者所属的组别（实验组或对照组）	由于双盲试验可以消除可能出现在实验者和参与者意识当中的主观偏差和个人偏好，所以双盲试验证明效力高于开放实验。
双盲	双盲试验，是指在试验过程中，测验者与被测验者都不知道被测者所属的组别（实验组或对照组）。	
随机	随机化临床实验，是指确保不同组间的样本是随机分布的，即确保不同组间的影响结局的变量是均匀相近的，以确保不同组间具有可比性。	
阳性对照	阳性对照试验专门指使用有效的干预方法或治疗作为对照的试验，而不用安慰剂。	双模拟是确保双盲法正确实施的一种手段。阳性对照、双模拟的证明效力区别主要体现在开放和双盲的效力区别中。
双模拟	以阳性药为对照的临床研究中，阳性对照药是已上市或其他厂家的产品，其外观、用法用量与试验药很可能完全不一致，若要达到双盲的目的，则需采用双模拟技术，即由申办者制备一个与试验药外观相同的安慰剂，称为试验药的安慰剂；再制备一个与对照药外观相同的安慰剂，称为对照药的安慰剂。试验组的受试者服用试验药加对照药的安慰剂；对照组的受试者则服用对照药加试验药的安慰剂。因此从整个试验用药情况来看，每个入组病例所使用的药物、每日次数、剂量等在外观上或形式上都是一样的，这就保证了双盲法的实施	

由上表可见，在其他试验条件一致的前提下，比较开放、随机、阳性对照试验与双盲、随机、双模拟试验，由于双盲、随机、双模拟试验能够消除可能出现在实验者和参与者意识当中的主观偏差和个人偏好，其证明效力要高于开放、随机、阳性对照试验。

原则上双臂随机临床试验是盲态设计，但依据抗肿瘤药物的毒副作用特征不同，临床实验盲法设计也会不同，这是由于毒副作用差别大的对照难以保持测试者和被测者的盲态。基于索拉非尼比阿可拉定的具有显著毒副作用，无法进行盲态设计。

阿可拉定III期临床试验的设计是在临床及专业的统计专家指导下，严格按照国际肿瘤III期设计标准和规范，根据相关法规与CDE沟通后形成的。

经查阅药物临床试验登记与信息公示平台，抗肿瘤药物III期试验的盲法设计为开放是较为常见的，选取若干公示临床试验信息如下：

序号	临床实验名称	盲法	试验状态
1	TQB2450 联合安罗替尼对比舒尼替尼治疗晚期肾细胞癌随机、开放、阳性药物平行对照、多中心 III 期临床试验	开放	进行中

序号	临床实验名称	盲法	试验状态
2	莱洛替尼对比化疗治疗至少经二线治疗失败、EGFR 过表达的晚期食管鳞癌的随机、对照、开放、多中心 III 期临床试验	开放	进行中
3	QL1604（重组抗 PD-1 人源化单克隆抗体注射液）联合安可达对比索拉非尼一线治疗晚期肝癌的 II/III 期研究	开放	进行中
4	特瑞普利单抗联合阿昔替尼对比舒尼替尼单药治疗不可切除或转移性肾癌的随机开放、阳性对照、多中心 III 期研究	开放	进行中
5	TAA013 对比拉帕替尼联合卡培他滨在 HER2 阳性乳腺癌患者中有效性和安全性的 III 期临床研究	开放	进行中

综上所述，III期临床试验的开放设计为抗肿瘤药物临床研究中较为常见的设计，且公司对比索拉菲尼临床试验的非双盲试验设计考虑到阿可拉定与对照药毒副作用差别大，已经与CDE进行了充分的沟通，不会对后续成功申请上市构成障碍。”

五、上述两项试验预计完成时间，目前可披露的试验结果，是否与预期相符，是否显示出阿可拉定的治疗效果、安全性显著优于同类药品

截至本回复出具之日，阿可拉定两项 III 期临床试验正在进行中，尚无正式临床试验结果。

发行人已在招股说明书“第六节 业务与技术”之“一、发行人的主营业务及主要产品”之“（二）发行人主要产品情况”之“2、核心临床在研产品”之“（1）阿可拉定”之“④临床试验结果”处补充披露如下

“B、III 期临床试验（A 组）

a、阿可拉定对比华蟾素组的入组情况

……

以取得临床试验总结报告为标准，对比华蟾素临床试验预计完成时间为2020年12月。

……

C、III 期临床试验（B 组）

a、阿可拉定对比索拉菲尼组的入组情况

……

以取得临床试验总结报告为标准，对比索拉菲尼临床试验预计完成时间为2022年第四季度。”

8、关于阿可拉定的市场空间

根据招股说明书，阿可拉定适用于治疗晚期肝细胞癌且对不适于现有化疗药物及靶向药物治疗的患者。

目前已上市的用于晚期肝细胞癌一线治疗的药物有索拉非尼和仑伐替尼，两种药物的化合物和晶型专利已经或将于数年内到期，目前已有多家企业完成上述药品的生物等效性试验。此外，目前国内处于临床阶段的晚期肝细胞癌一线治疗的创新药临床项目主要有 10 个，其中多纳非尼已进行 NDA 申请。阿可拉定预计 2021 年提交 NDA 申请。

请发行人补充披露：（1）明确披露阿可拉定为晚期肝细胞癌领域的一线用药或二线用药，若为二线用药，该细分市场的患者人数、市场规模在晚期肝细胞癌领域的占比情况，二线用药是否会制约阿可拉定未来的市场空间；（2）按一般情况，通过生物等效性试验的仿制药预计上市时间；多纳非尼 NDA 申请的最新进展情况，是否已上市。发行人产品阿可拉定的临床试验进度、预计上市时间是否落后于仿制药、多纳非尼或其他同类药品，该等情形对阿可拉定未来市场空间的影响，是否会制约阿可拉定未来的市场空间；（3）在目前存在较多晚期肝癌临床研究的情况下，发行人如何推进阿可拉定的临床研究，病人入组是否受到影响；临床审批速度和注册审批速度是否受到影响，请就相关影响进行风险提示；（4）结合晚期肝细胞癌已有两种上市药物，仿制药将陆续上市和国内尚有包含已申请NDA的药品在内的10个处于临床阶段的晚期肝细胞癌一线治疗的创新药临床项目、阿可拉定在晚期肝细胞癌治疗中的位置和针对的特定患者人群、先行者优势、适应症预计市场的规模情况、潜在患者人数、新药进入医保的周期和竞品已进入医保及价格下调、仿制药带量采购等药品管理、医疗改革变化趋势，发行人的定价策略及其他发行人认为有助于反映阿可拉定竞争优劣势的因素等情况，有针对性地充分揭示未来市场面临的激烈程度、以及对阿可拉定未来市场空间的影响。

回复：

一、明确披露阿可拉定为晚期肝细胞癌领域的一线用药或二线用药，若为二线用药，该细分市场的患者人数、市场规模在晚期肝细胞癌领域的占比情况，二线用药是否会制约阿可拉定未来的市场空间

发行人已在招股说明书“第六节 业务与技术”之“三、发行人所处行业竞争及在行业的地位分析”之“（一）公司主要产品及市场竞争情况”之“1、阿可拉定及其相关产品”处补充披露如下：

“通常肝细胞癌临床治疗中，外科治疗（如肝切除术）是肝癌病人获得长期生存最重要的手段，手术切除的病人要根据病情决定是否进行术后辅助治疗，以清除不能手术的微小病变或者残留的病变，对于不能手术切除的病人则首次采用化疗和分子靶向治疗，此类治疗方案称为一线治疗。患者采用一线治疗一段时间后可能产生耐药性，导致肿瘤复发进展。进展后采用的其它化疗或靶向药物治疗方案称为二线治疗。

阿可拉定正在进行的两个三期临床试验方案为《阿可拉定对比华蟾素一线治疗晚期肝细胞癌受试者的有效性与安全性的多中心、随机、双盲、双模拟III期临床试验》和《阿可拉定对比索拉非尼一线治疗PD-L1阳性晚期肝细胞癌受试者的有效性与安全性的多中心随机开放性III期临床试验》。两项临床方案均为研究阿可拉定的一线治疗，因而如果最终依据两个试验结果获批，将作为一线治疗用药上市，阿可拉定定位是晚期肝细胞癌一线用药。”

二、按一般情况，通过生物等效性试验的仿制药预计上市时间；多纳非尼 NDA 申请的最新进展情况，是否已上市。发行人产品阿可拉定的临床试验进度、预计上市时间是否落后于仿制药、多纳非尼或其他同类药品，该等情形对阿可拉定未来市场空间的影响，是否会制约阿可拉定未来的市场空间

发行人已在招股说明书“第六节 业务与技术”之“三、发行人所处行业竞争及在行业的地位分析”之“（一）公司主要产品及市场竞争情况”之“1、阿可拉定及其相关产品”之“（2）主要竞争产品、企业及市场份额情况”处补充披露如下：

“⑥仿制药物竞争情况

A、通过生物等效性试验的仿制药预计上市时间

根据药渡数据库查询，于2019年递交申请的抗肿瘤仿制药完成生物等效性试验后获得审批通过的信息统计如下表所示：

序号	药品名称	申请企业	递交申请日期	获得批准日期	审核时长（日）
1	比卡鲁胺片	上海朝晖	2019/1/15	2020/5/22	493
2	卡培他滨片	江苏恒瑞	2019/1/21	2020/2/5	380
3	阿那曲唑片	浙江海正	2019/1/21	2019/11/5	288
4	来那度胺胶囊	正大天晴	2019/2/19	2019/10/29	252
5	卡培他滨片	齐鲁制药	2019/2/20	2020/2/5	350
6	阿那曲唑片	重庆华邦	2019/4/17	2020/3/13	331
7	卡培他滨片	江苏恒瑞	2019/4/29	2020/3/30	336
8	马来酸阿法替尼片	江苏豪森	2019/5/13	2020/6/10	394
9	依西美坦片	齐鲁制药	2019/5/28	2020/5/28	366
10	替吉奥胶囊	山东新时代	2019/6/27	2020/3/13	260
11	替莫唑胺胶囊	江苏天士力帝益	2019/7/26	2020/1/16	174
	平均值				329

由上表可见，仿制药通过生物等效性试验后，从递交NDA申请至获批平均耗时329天，约11个月。

B、多纳非尼NDA申请的最新进展情况

2020年1月，泽璟制药公布信息，多纳非尼一线治疗晚期肝细胞癌的III期注册临床研究获得成功，达到预设的主要终点以及安全性结果。在未接受过系统治疗的不可手术或转移性晚期肝细胞癌患者中，多纳非尼治疗组的中位总生存期（mOS）显著优于对照药物索拉非尼治疗组，达到统计学上差异显著性且具有临床意义的延长。多纳非尼组在3级及以上不良事件发生率、与药物相关的导致停药或减量的不良事件发生率等方面显示出更优的安全性。试验中未出现新的或超出预期的重大安全性问题。在2020年5月第56届美国肿瘤年会(ASCO)上通过口头报告的形式向全世界公布了最新研究成果，证明了多纳非尼在肝癌治疗方面的突破性疗效。

根据泽璟制药公告，多纳非尼已于2020年3月20日提交新药上市申请，并于2020年5月11日获NMPA受理。尚需经过审评、药品临床试验现场检查、药品生产现场检查和审批等环节，尚未上市。

C、仿制药物及阿可拉定的临床试验进度对比

根据药物临床试验登记与信息公示平台查询，当前已完成生物等效性试验的索拉非尼仿制药如下表所示：

序号	试验登记号	申请企业	试验开始日期	试验截止日期	入组人数
1	CTR20160541	重庆药友制药有限责任公司	2016/7/28	2016/9/12	11
2	CTR20160730	正大天晴药业集团股份有限公司	2017/4/25	2017/7/10	40
3	CTR20170216	再鼎医药（上海）有限公司	2017/5/10	2020/2/18	90
4	CTR20170199	重庆药友制药有限责任公司	2017/6/19	2017/10/11	40
5	CTR20180333	江西山香药业有限公司	2018/3/19	2018/6/13	44
6	CTR20181681	石药集团欧意药业有限公司	2018/7/3	2018/9/11	41
7	CTR20191497	杭州中美华东制药有限公司	2019/7/11	2019/12/26	48

当前已完成生物等效性试验的企业中，仅重庆药友制药有限责任公司、江西山香药业有限公司和石药集团欧意药业有限公司分别于2018年和2019年提交了药品上市申请，当前三款药品均还在审批中。

根据药物临床试验登记与信息公示平台查询，当前已完成仑伐替尼生物等效性试验的企业如下表所示：

序号	试验登记号	申请企业	试验开始日期	试验截止日期	入组人数
1	CTR20191382	南京正大天晴制药有限公司	2019/7/23	2019/9/11	28
2	CTR20191379	南京正大天晴制药有限公司	2019/7/23	2019/8/18	28
3	CTR20191767	江苏奥赛康药业有限公司	2019/9/11	2019/11/8	64
4	CTR20192584	湖南科伦制药有限公司	2019/9/15	2019/12/27	64
5	CTR20192107	齐鲁制药有限公司	2019/9/16	2019/10/26	60
6	CTR20191928	南京先声东元制药有限公司	2019/10/15	2019/11/24	64
7	CTR20192679	成都倍特药业有限公司	2019/11/5	2019/12/9	72

阿可拉定预计将于2020年9月开展中期分析，于2020年12月完成资料整理分

析，如结果达到预设的主要终点以及安全性结果，则可于2021年3月左右提交新药上市申请，最早可在2021年第四季度获得新药注册证书。预计阿可拉定上市时间将晚于多纳非尼及上述三款索拉非尼仿制药。

上述索拉非尼仿制药与索拉非尼本身在药效及毒副作用方面一致，会对当前的索拉非尼原研药市场销售产生较大冲击，但不适用索拉非尼的病人依然无法使用此类仿制药。多纳非尼与索拉非尼分子结构基本一致，差异在于其通过对索拉非尼酰胺键上的甲基（-CH3）的氢（H）使用氘（D）替代得到的氘代衍生物（-CD3），其安全性高于索拉非尼。多纳非尼与索拉非尼中国实验数据的安全性指标对比如下：

	多纳非尼 N=333	索拉非尼 N=332
3/4 级不良事件数量	191（57%）	224（67.5%）
毒副作用导致用药中断病例数	101（30.3%）	141（42.5%）
导致死亡病例数	9（1.8%）	12（3.6%）

综上所述，索拉非尼仿制药及多纳非尼的上市主要会在使用索拉非尼原研药的患者群体间竞争，不适用索拉非尼的患者群体需求依然缺乏合适的药物。阿可拉定在此方面具有优势，可填补该类患者的用药空白。由于阿可拉定前期临床试验展示出的优秀安全性，这一明显区别于其他一线治疗的差异化竞争优势，使其具备一定的在适用现有标准一线治疗的患者群体间用于临床治疗的潜力。”

三、在目前存在较多晚期肝癌临床研究的情况下，发行人如何推进阿可拉定的临床研究，病人入组是否受到影响；临床审批速度和注册审批速度是否受到影响，请就相关影响进行风险提示

发行人已在招股说明书“第六节 业务与技术”之“三、发行人所处行业竞争及在行业的地位分析”之“（一）公司主要产品及市场竞争情况”之“1、阿可拉定及其相关产品”之“（2）主要竞争产品、企业及市场份额情况”处补充披露如下：

“⑦其他产品临床试验竞争入组情况及对临床审批速度和注册审批速度的影响

发行人于2017年7月同时开展两项随机对照、多中心的III期临床试验研究，分别为A组《阿可拉定对比华蟾素一线治疗晚期肝细胞癌受试者的有效性与安全性的多中心、随机、双盲、双模拟III期临床试验》和B组《阿可拉定对比索拉非尼一线治疗PD-L1阳性晚期肝细胞癌受试者的有效性与安全性的多中心随机开放性III期临床试验》。其中A组计划入组280人，B组计划入组200人。截至2020年6月，A组已入组255人，B组已入组88人。

尽管近年来有多家企业启动了晚期肝癌治疗药物的临床试验，但我国每年新发肝癌患者病例超过40万，有足够的病例来源支持多个临床试验的正常开展。发行人通过差异化研究方案设计，要求入组人群符合阿可拉定产品特点，将受试者的入组竞争性控制在合理范围。

为确保临床试验按期顺利进行，发行人采取了下列措施：

A、发行人自项目启动伊始制定了详细的项目计划，包括项目入组计划、管理计划、监查计划、质量管理计划、数据管理计划、统计分析计划、风险管控计划等，切实按照入组计划及管理计划推进阿可拉定临床试验，定期检查各项计划的实施情况，确保研究的顺利实施。发行人聘请目前国内领先的CRO公司诺思格，进行项目的执行和监查实施，双方密切合作，利用诺思格的项目经验和人员优势促进了项目的进展。

B、发行人定期召开项目会议及研究者会议，制定对应措施，确保研究顺利实施。同时在项目入组达到半数的情况下，召开中期项目会，总结经验，进一步提高入组和数据质量。

C、发行人定期拜访研究者，对研究者进行阿可拉定前期临床试验数据，特别是长期用药的疗效及安全性信息培训，交流沟通包括阿可拉定在内最新研究信息，加强研究者对阿可拉定的有效性及安全性了解，增加其对研究的配合度和重视度，从而推进项目总体进展。

D、III期临床试验机构选择覆盖肝细胞癌发病率较高地区的具备丰富临床试验开展经验的研究中心，例如中国医学科学院肿瘤医院、中国人民解放军第八一医院、北京肿瘤医院、吉林大学附属第一医院等，同时，根据阿可拉定的药物特性，III期临床试验机构也包括较为知名的综合医院中医临床科室或中医

医院，如中国中医科学院广安门医院、重庆市中医院、云南省中医医院、四川大学华西医院中西医结合科等，上述临床试验中心的选定确保阿可拉定III期临床试验受试者顺利入组。与医疗大数据公司，患者健康管理公司合作，扩大受试者来源，增加受试者入组量。

E、2020年年初爆发的新冠肺炎疫情对受试者入组带来了一定的影响，但发行人始终保持了与医院和研究者的及时沟通，提供协助患者入组和随访的建议，监查员也在医院允许的第一时间进行现场监查和沟通，通过病人就近入组，发挥口服药物的便利性优势，阿可拉定的入组进度达到预期计划。

阿可拉定适应症为不适用于索拉非尼、仑伐替尼及FOLFOX4治疗方案的严重危及生命的晚期肝细胞癌，该患者人群生存期预期比较短，存在急迫的临床需求。该点符合药品注册管理办法中优先审评审批品种定义，与常规药品注册审评时间相比，CDE审评时间缩短70工作日，药品检验、临床及生产现场核查CDE会优先安排。对纳入优先审评审批程序的药品上市许可申请，给予药品上市许可申请的审评时限为一百三十日的政策支持。

根据统计，2019年以来获批上市的一类化学创新药获批时间平均时间约一年，如被纳入优先审批审批程序时间将进一步缩短。”

发行人已于招股说明书“重大风险提示”之“三、本公司特别提醒投资者注意的风险因素”之“（一）研发风险”之“3、公司在研药品临床试验进度未及预期甚至失败的风险”与招股说明书“第四节风险因素”之“一、研发风险”之“（三）公司在研药品临床试验进度未及预期甚至失败的风险”处补充披露：

“5、随着晚期肝癌治疗用药临床研究的不断增多，对临床研究资源造成一定竞争，发行人在临床研究按计划入组病人、临床申请获批速度和药品注册获批速度存在无法按预期达成计划的风险。”

四、结合晚期肝细胞癌已有两种上市药物，仿制药将陆续上市和国内尚有包含已申请 NDA 的药品在内的 10 个处于临床阶段的晚期肝细胞癌一线治疗的创新药临床项目、阿可拉定在晚期肝细胞癌治疗中的位置和针对的特定患者人群、先行者优势、适应症预计市场的规模情况、潜在患者人数、新药进入医保的周期和竞品已进入医保及价格下调、仿制药带量采购等药品管理、医疗改革变化趋势，发行人的定价策略及其他发行人认为有助于反映阿可拉定竞争优劣势的因素等情况，有针对性地充分揭示未来市场面临的激烈程度、以及对阿可拉定未来市场空间的影响。

发行人已在招股说明书“第六节 业务与技术”之“三、发行人所处行业竞争及在行业的地位分析”之“（一）公司主要产品及市场竞争情况”之“1、阿可拉定及其相关产品”之“（2）主要竞争产品、企业及市场份额情况”处补充披露如下：

“①上市药物

截至本招股说明书签署日，全球用于晚期肝细胞癌一线治疗的药物如下表所示：

序号	药物英文名称/中文名称	药品厂家	肝细胞癌获批时间	国内上市时间
1	Sorafenib/索拉非尼	拜耳	2007 年	2008 年
2	Lenvatinib/仑伐替尼	卫材、默沙东	2018 年	2018 年

数据来源：Adis/NMPA

甲苯磺酸索拉非尼（Nexavar®/多吉美®）由拜耳和奥尼克斯制药联合研发，于 2005 年首次获得 FDA 批准用于晚期肾癌，2007 年获得 FDA 批准用于肝细胞癌，2009 年 8 月在中国获批用于肝细胞癌。

据拜耳公司年报，甲苯磺酸索拉非尼（Nexavar®/多吉美®）2019 年销售收入为 7.06 亿欧元，2018 年索拉非尼在国内销售收入为 7.1 亿元。根据国家药监局药品注册相关专利信息公示，索拉非尼的化合物专利在中国已于 2020 年 1 月到期，晶型专利将于 2025 年到期。截至本招股说明书签署日，国家药监局药品审评中心药物临床试验登记与信息公示平台显示，石药集团欧意药业有限公司、江西山香药业有限公司、重庆药友制药有限责任公司、杭州中美华东制药有限公司、再鼎医药（上海）有限公司、**正大天晴药业集团股份有限公司**完成了索拉非尼的

生物等效性试验。

甲磺酸仑伐替尼（Lenvima®/Kisplyx®/乐卫玛®）由卫材（Eisai）研发，于 2015 年获得 FDA 批准用于甲状腺癌，2018 年获 FDA 批准用于一线治疗晚期肝细胞癌，2018 年在中国获批用于一线治疗晚期肝细胞癌。**根据卫材年报，2018 年中国区销售仑伐替尼总额 1.1 亿元人民币，2019 年销售额 7.93 亿元人民币。**根据国家药监局药品注册相关专利信息公示，仑伐替尼的化合物专利在中国将于 2021 年到期，晶型专利将于 2024 年到期。**截至本招股说明书签署日，共有七家国内药品生产企业向完成了仑伐替尼仿制药生物等效性试验，分别为南京正大天晴制药有限公司、湖南科伦制药有限公司、江苏奥赛康药业有限公司、齐鲁制药有限公司、南京先声东元制药有限公司、成都倍特药业股份有限公司。**

②临床在研药物

目前国内处于临床阶段的晚期肝细胞癌一线治疗的创新药临床项目主要有 10 个，见下表所示：

序号	药物名称	药品厂家	临床阶段	患者定位	适应症
1	多纳非尼	泽璟制药	2020 年 III 期试验已完成（已经进行 NDA 申请）	一线疗法	晚期肝细胞癌
2	卡瑞利珠单抗	江苏恒瑞	与 FOLFOX4 化疗方案联用于 2019 年 6 月开始临床 III 期试验	联合疗法，一线疗法	晚期肝细胞癌
			与阿帕替尼联用于 2019 年 1 月开始临床 III 期试验	联合疗法，一线疗法	
3	阿特珠单抗	罗氏	与贝伐珠单抗联用于 2018 年 5 月开始临床 III 期试验；**2020 年 6 月美国 FDA 批准将联合疗法用于治疗未接受过系统治疗的不可切除或转移的肝细胞癌（HCC）患者**	一线疗法，联合疗法	未经治疗的局部晚期或转移性肝细胞癌
4	卡博替尼	Exelixis/ Patheon	与阿特珠单抗联用于 2019 年 9 月开始临床 III 期试验	一线疗法，联合疗法	既往未接受过全身抗癌治疗的晚期肝细胞癌
5	CS1003	基石药业	与仑伐替尼联用于 2019 年 12 月开始	一线疗法，联合疗法	晚期肝细胞癌

序号	药物名称	药品厂家	临床阶段	患者定位	适应症
			临床 III 期试验		
6	特瑞普利单抗	君实生物	与贝伐珠单抗联用于 2020 年 3 月开始临床 III 期试验	一线疗法，联合疗法	晚期肝细胞癌
7	纳武利尤单抗	百时美施贵宝	2016 年 9 月开始临床 III 期试验，2020 年 1 月开始另一项临床 III 期试验	一线疗法	晚期肝细胞癌
			与伊匹木单抗联用于 2020 年 4 月开始临床 III 期试验	一线疗法，联合疗法	既往未经系统抗癌治疗的晚期肝细胞癌
8	帕博利珠单抗	默沙东	与仑伐替尼联用于 2019 年 3 月开始临床 III 期试验	联合疗法，一线疗法	晚期肝细胞癌
9	替雷利珠单抗	百济神州	2018 年 1 月开始临床 III 期试验	一线疗法	晚期肝细胞癌
10	信迪利单抗	信达生物	与 IBI305 联用于 2019 年 1 月开始临床 II/III 期试验	联合疗法，一线疗法	晚期肝细胞癌

数据来源：中国药物临床试验登记与信息公示平台

③未来市场容量及竞争情况

晚期肝癌治疗药物市场目前已有多个产品处于III期临床试验阶段，并已有药物上市销售。目前肝细胞癌一线治疗药物索拉非尼及仑伐替尼拥有先行者优势，其市场教育与准入分销都更为成熟。同时索拉非尼及仑伐替尼各自专利到期后将涌现多个仿制药，定价较低，将对整体药物市场价格造成下行压力。

阿可拉定可适用于所有晚期肝细胞癌症患者，尤其是填补了不适用索拉非尼、仑伐替尼及FOLFOX4的患者的用药空白，该类患者占每年新发病例数量比例约为30%-40%，约12-16万人。同时亦不排除可被应用于适用当前推荐一线疗法的病人的情况。对于先使用索拉非尼、仑伐替尼及FOLFOX4的患者，有可能在用药后产生不耐受暂时停止或中断用药，阿可拉定亦可作为此类患者的临床用药选择之一。

④进入医保周期、进入医保价格下调

自2017年以来，国家医保局每年均进行医保目录准入谈判。其中2018年将17种抗癌药纳入国家基本医疗保险、工伤保险和生育保险药品目录乙类范围。2019年纳入97个品种的药物，其中新增药物70个，续约药物27个。根据2020年4

月29日国家医保局发布的《基本医疗保险用药管理暂行办法（征求意见稿）》，未来拟每年对医保目录进行一次调整，缩短了上市后新药进入医保的等待期。

索拉非尼2009年在中国批准上市时，每盒（60片）单价25,000元。2017年索拉非尼进入医保后，每盒单价降至约12,000元。仑伐替尼2018年获准在中国上市，当前每盒（30片）单价为16,800元，还未纳入医保。阿可拉定属于适应症为晚期肝细胞癌的中药创新药，未来如进入医保暂无直接可比产品，将综合考虑同类治疗药物价格及医保基金支付能力要求定价。

⑤医疗改革趋势及影响

A、2016年中共中央、国务院印发《“健康中国”规划纲要》，将国民健康提高到战略目标的高度，将以往以医疗概念为重心的政策思维转变为以健康概念为重心的政策指导思想，意味着国家将全面从体育健身服务、重大疾病预防、食品药品安全、医疗体系改革等多个方面全方位推进国民健康体系健身。

规划纲要第二十章明确提出要完善政产学研用协同创新体系，推动医药创新和转型升级。加强专利药、中药新药、新型制剂、高端医疗器械等创新能力建设，推动治疗重大疾病的专利到期药物实现仿制上市。大力发展生物药、化学药新品种、优质中药、高性能医疗器械、新型辅料包材和制药设备，推动重大药物产业化，加快医疗器械转型升级，提高具有自主知识产权的医学诊疗设备、医用材料的国际竞争力。发行人从事依托自主知识产权的抗癌药物研发及商业化，符合国家战略政策导向，属于被鼓励行业范围。

B、2017年1月，国务院医改办会同国家卫生计生委等8部门联合下发通知明确，综合医改试点省(区、市)和公立医院改革试点城市的公立医疗机构要率先推行药品采购“两票制”，鼓励其他地区执行“两票制”，以期进一步降低药品虚高价格，减轻群众用药负担。“两票制”主要目的是规范药品流通秩序、压缩流通环节、降低虚高药价，有效净化流通环境、强化医药市场监督管理。生产企业到流通企业开一次发票，流通企业到医疗机构开一次发票。

“两票制”实施对药品生产企业提出了新的要求，许多相关企业需要对业务流程进行调整，面临调整期阵痛。发行人目前未建立营销渠道，可以从商业运营建设的开始即遵循“两票制”政策，保证流通网络、经销商合作模式的规

范。

C、2019年12月10日，国家医保局印发《关于做好当前药品价格管理工作的意见》，明确深化药品集中带量采购制度改革，坚持“带量采购、量价挂钩、招采合一”的方向，促使药品价格回归合理水平。试点地区范围为北京、天津、上海、重庆和沈阳、大连、厦门、广州、深圳、成都、西安11个城市。试点地区组成联合采购办公室作为工作机构。

采购品种根据已批准通过NMPA仿制药质量和疗效一致性评价目录和按《国家食品药品监督管理总局关于发布化学药品注册分类改革工作方案的公告》〔2016年第51号〕化学药品新注册分类批准的仿制药品目录，经联采办会议通过以及咨询专家从而确定。

带量采购主要目的在于通过公立医院批量采购国产仿制药，为患者提供疗效与原研药一致，但价格低于原研药的用药选择，切实降低群众医疗用药成本。该政策会对专利到期或即将到期的原研药产生较大降价压力，但对尚无仿制药品上市的品种影响有限。

发行人的核心产品阿可拉定及SNG1005均还在专利保护期内，没有仿制药竞争压力，带量采购带来的降价压力有限。未来上市销售时发行人会积极参与国家医保谈判，以合理价格供应市场。”

9、关于 SNG1005

9.1 根据招股说明书，发行人核心在研产品之一 SNG1005 为授权引进自 Angiochem Inc.，由香港欣诺康与 Angiochem Inc.签署《独家许可协议》，香港欣诺康再与发行人签署《技术转让协议》。根据保荐工作报告，SNG1005 未来上市申请的申请人为香港欣诺康，权利人为 Angiochem Inc。

请发行人说明：（1）由 Angiochem Inc 授权给香港欣诺康，再由香港欣诺康授权给发行人的进口药引入方式，是否为行业同行模式，若否，发行人采取该特殊方式的必要性；（2）代理人、申请人和权利人在进行进口药新药注册申请过程中各自承担的角色和所起的作用，进口药获得新药注册证书后，三者各自享有的权利情况，进口药品注册证的持证主体或权利人是哪一方；（3）Angiochem Inc 和香港欣诺康担任申请人在进口药新药注册申请过程中的具体区别，由香港欣诺

康担任申请人更能保障发行人利益的具体依据；（4）目前的模式下，SNG1005 上市后，发行人、Angiochem Inc 和香港欣诺康分别所能享有的权益；在 Angiochem Inc 直接授权给发行人的情况下，二者分别所能享有的权益及在两种模式下的区别

回复：

一、由 Angiochem Inc 授权给香港欣诺康，再由香港欣诺康授权给发行人的进口药引入方式，是否为行业同行模式，若否，发行人采取该特殊方式的必要性

1、通过关联方引进进口药为行业同行模式

近年来，跨境授权引进进口药案例越来越多，覆盖品种广泛。境内企业一般通过签订授权许可合同方式引入境外药品，在实践中，引入方通过境外子公司、境外关联公司或者代理机构作为新药上市许可的申请人和持证人，自己作为指定的境内代理人进行进口新药注册申请成为很多企业的选择，这样更有利于保障药品临床和上市申请的稳定以及后续药品上市许可持有人的顺利转让。相关案例如下表所示：

序号	药物名称	适应症	原研公司	药品申请人	引进方（境内代理人）	是否关联方
1	sacituzumab	接受过至少 2 线既往治疗的转移性三阴性乳腺癌	Immunomedics	Everest Medicines II (HK) Limited	云顶药业（苏州）有限公司	是
2	盐酸曲唑酮片	用于治疗伴有或不伴有焦虑的抑郁症患者	Lotus	台湾海默尼药业有限公司	海默尼药业股份有限公	是
3	ISIS 449884 注射液	2 型糖尿病	Ionis	瑞博（香港）生物技术有限公司	苏州瑞博生物技术有限公司	是
4	SHR8008	治疗复发性外阴阴道假丝酵母菌病	Mycovia	eVENUS PHARMACEUTICAL LABORATORIES INC	江苏恒瑞医药股份有限公司	是
5	Cevira	治疗宫颈高级别鳞状上皮内病变	Photocure	Asieris MediTech（HongKong）Co.,Limited	上海亚虹医药科技有限公司	是
6	SNG1005	主要用于治疗乳腺癌脑实质转移、乳腺癌软脑膜转移	Angiochem	香港欣诺康	北京盛诺基	是

综上案例，发行人通过关联方香港欣诺康引进 SNG1005 的交易模式有利于保障发行人自身利益，符合行业惯例。

2、发行人通过关联方引入 SNG1005 具有必要性和合理性

（1）法规及政策层面

根据《药品注册管理办法》（2007 版）：

“第十条

药品注册申请人（以下简称申请人），是指提出药品注册申请并承担相应法律责任的机构。境内申请人应当是在中国境内合法登记并能独立承担民事责任的机构，境外申请人应当是境外合法制药厂商。境外申请人办理进口药品注册，应当由其驻中国境内的办事机构或者由其委托的中国境内代理机构办理。 办理药品注册申请事务的人员应当具有相应的专业知识，熟悉药品注册的法律、法规及技术要求。

第十一条

药品注册申请包括新药申请、仿制药申请、进口药品申请及其补充申请和再注册申请。境内申请人申请药品注册按照新药申请、仿制药申请的程序和要求办理，境外申请人申请进口药品注册按照进口药品申请的程序和要求办理。”

在引入方案的选择上，由于 SNG1005 产品在不同的生产阶段委托相应的 CRO 厂商生产，其最终产品在比利时的厂商完成，上述厂商均在国外。根据上述规定，对于进口药 SNG1005 的引入，需由境外主体作为申请人和权利人，进行进口药新药注册申请。因此，发行人作为境内主体不能直接成为 SNG1005 新药注册申请的申请人和权利人。

（2）发行人通过香港欣诺康引入 SNG1005 的必要性和商业合理性

SNG1005 主要用于治疗乳腺癌脑实质转移、乳腺癌软脑膜转移，是全球首个采用受体方法穿透血脑屏障将紫杉醇递送至脑部的化药 1 类新药，国内外尚无同类药品上市，发行人预期 SNG1005 上市后会带来良好的药用价值和商业利益，鉴于此，发行人与 Angiochem Inc 协商引入处于临床试验阶段的 SNG1005。

鉴于 SNG1005 的新药注册申请人和权利人必须为境外主体，若直接与 Angiochem Inc 签订协议引入 SNG1005，申请人和权利人为 Angiochem Inc。考虑到未来国内临床试验的顺利进行和避免未来协议履行过程中的违约风险问题，

选择一家熟悉的境外主体，以其作为申请人和权利人，能够更好的保障发行人利益。

同时，发行人与 Angiochem Inc 协商引进 SNG1005 时无合适的境外子公司，香港欣诺康作为发行人创始人股东之一王兆一控制的境外公司，其与发行人的利益具有天然的一致性，以香港欣诺康作为 SNG1005 新药注册的申请人和权利人，能够降低协议履行过程中的违约风险。

因此，发行人选择与香港欣诺康合作，通过香港欣诺康引入 SNG1005 具有必要性和商业合理性。

综上，发行人通过关联方香港欣诺康引进 SNG1005 符合行业惯例，且具有必要性和商业合理性。

二、代理人、申请人和权利人在进行进口药新药注册申请过程中各自承担的角色和所起的作用，进口药获得新药注册证书后，三者各自享有的权利情况，进口药品注册证的持证主体或权利人是哪一方

从药品注册过程中的角色定位来讲，药品申请人负责提供注册申报技术数据、药品、资助临床试验，并对注册申请、临床试验等事项承担法律责任。获得新药注册证书后，申请人为持证主体，为药品证载权利人，享有新药注册证书的所有权利。

而代理人是药品申请人指定的代申请人办理相关药品注册事项的企业法人，不享有与新药注册证书相关的任何权利。

本次交易中，SNG1005 进行进口药品申请注册时，香港欣诺康作为申请人，发行人作为代理人。获得新药注册证书后，香港欣诺康成为持证主体，作为 SNG1005 的药品证载权利人。而发行人作为代理人，通过与香港欣诺康签订协议方式，享有 SNG1005 在授权区域内（中国，含香港、澳门、台湾）的全部商业利益。

三、Angiochem Inc 和香港欣诺康担任申请人在进口药新药注册申请过程中的具体区别，由香港欣诺康担任申请人更能保障发行人利益的具体依据

比较直接由发行人与 Angiochem Inc.签订协议引进 SNG1005 和通过香港欣

诺康引进 SNG1005 两种方案的区别：

1、直接引进方式

如果由发行人与 Angiochem Inc.签订协议直接引进 SNG1005，进行新药注册申请时，发行人为代理人，Angiochem Inc.为申请人和权利人，Angiochem Inc.将成为进口药品注册证的持证主体和药品证载权利人，发行人通过协议安排获得为 SNG1005 在中国（含香港、澳门、台湾）的商业利益。

该种方案下，如果协议履行过程中 Angiochem Inc 发生违约或其他纠纷，会给发行人 SNG1005 在中国（含台湾、香港、澳门）享有的商业利益带来较大的不确定性，也不利于未来 SNG1005 满足国产化条件后权利顺利转移至发行人，进而导致发行人的利益受损。

2、通过香港欣诺康引进方式

通过香港欣诺康引进 SNG1005，香港欣诺康作为 SNG1005 的申请人和权利人，发行人作为代理人，香港欣诺康将成为进口药品注册证的持证主体和药品证载权利人，发行人通过协议安排获得为 SNG1005 在中国（含香港、澳门、台湾）的商业利益。

该种方案下，香港欣诺康作为发行人关联公司，其实际控制人为发行人创始股东之一王兆一，协议履行过程中的违约风险更低，更能保障 SNG1005 在中国临床阶段的顺利实施。同时，发行人与香港欣诺康已通过协议约定，香港欣诺康配合**完成 SNG1005 相关产品的新药/进口药品注册证书转让/变更相关手续**，未来 SNG1005 满足国产化条件后，更有利于办理后续权利转移事宜。

综上，通过香港欣诺康引入 SNG1005 更能保障发行人利益。

四、目前的模式下，SNG1005 上市后，发行人、Angiochem Inc 和香港欣诺康分别所能享有的权益；在 Angiochem Inc 直接授权给发行人的情况下，二者分别所能享有的权益及在两种模式下的区别

1、目前模式

在目前模式下，香港欣诺康将作为注册申请人，未来成为进口药品注册证的持证主体和药品证载权利人，发行人享有 SNG1005 在中国（含香港、澳门、台

湾）上市后带来的所有商业利益，Angiochem Inc 将享受根据授权协议中约定的比例获得药品销售所得分成。

香港欣诺康虽然作为申请人和持证主体，但其所获得的全部商业利益均通过协议约定方式由发行人享有，自身不享有其他任何商业利益。

2、直接授权模式

在 Angiochem Inc 直接授权给发行人的情况下，Angiochem Inc 将作为注册申请人，未来成为进口药品注册证的持证主体和药品证载权利人，发行人享有 SNG1005 在中国（含香港、澳门、台湾）上市后带来的所有商业利益，Angiochem Inc 将享受根据授权协议中约定的比例获得药品销售所得分成。

综上，对于发行人而言，上述两种模式下所得到的收益是完全一致的，区别是现有模式下 SNG1005 的申请人和持证主体为香港欣诺康，更有利于保障发行人利益。

9.2 根据保荐工作报告，香港欣诺康与 Angiochem Inc.签署了《独家许可协议》、北京盛诺基与香港欣诺康签署了《独家许可协议之补充协议》。

请发行人补充披露：（1）Angiochem Inc 与香港欣诺康签署的《独家许可协议》以及香港欣诺康与发行人签署《技术转让协议》的主要内容，授权内容、授权区域、授权费用及授权使用条件；（2）根据 Angiochem Inc 与香港欣诺康之间的协议，香港欣诺康是否有将 SNG1005 转授权给发行人的权利，转授权的相关内容是否符合 Angiochem Inc 与香港欣诺康间的约定，是否存在纠纷或潜在纠纷，并视实际情况进行风险提示；（3）SNG1005 在境内开展临床研究的开发成本的承担情况，在中国申请开展针对乳腺癌脑转移的 III 期临床研究的主体，未来产品申请上市后的所有权归属，相关临床研究与主管部门的沟通情况，发行人将 SNG1005 作为发行人的主要产品披露是否准确。

请发行人律师核查上述问题，并就香港欣诺康对发行人的转授权是否符合其与 Angiochem Inc 的协议，三方是否存在纠纷或潜在纠纷发表明确意见。

回复：

一、Angiochem Inc 与香港欣诺康签署的《独家许可协议》以及香港欣诺康与发行人签署《技术转让协议》的主要内容，授权内容、授权区域、授权费用及授权使用条件

发行人已在招股说明书“第七节 公司治理与独立性”之“十 关联方、关联关系和关联交易”之“（二） 关联交易”进行补充披露，具体如下：

“①Angiochem Inc与香港欣诺康签署的《独家许可协议》以及香港欣诺康与发行人签署《技术转让协议》的主要内容，授权内容、授权区域、授权费用及授权使用条件

Angiochem与香港欣诺康于2017年12月25日签署的《独家许可协议》（以下简称“境外许可协议”）以及香港欣诺康与盛诺基有限于2018年2月8日签署的《独家许可协议》（以下简称“境内许可协议”）的主要内容如下：

协议名称	境外许可协议	境内许可协议
授权内容	被许可方有权在授权区域内的任何国家或地区使用授权专利开发（包括申请和获得许可产品的适当监管批准）、制造、已制造、销售或要约销售或以其他方式商业互、进口和使用许可产品，被许可方有权进行再许可	同左述
授权区域	中华人民共和国（包括香港特别行政区、澳门特别行政区及台湾地区）	同左述
授权费用	前期费用：200 万美元 里程碑费用：总额 6,800 万美元 特许权使用费：每一日历年该国家或地区每种许可产品净销售额的 8%	前期费用：220 万美元 里程碑费用：同左述 特许权使用费：同左述
付款程序	里程碑付款：被许可方应在里程碑发生后 15 个工作日内书面通知许可方，收到该通知后，应向被许可方开具发票，被许可方应在收到发票后的 30 个工作日内向许可方支付相应的里程碑款项 特许权使用费：被许可方在每个季度结束后的 60 个工作日内支付	里程碑付款：（i）如果双方根据合理的行业标准做出判断里程碑事项将在 180 日内达到，且许可方已履行其对被许可方针对里程碑的相关义务的条件下，许可方有权提前发出要求付款的书面通知，被许可方应在收到付款通知和发票后 120 日内，支付里程碑款项；（ii）许可方在每个里程碑发生后 45 个工作日内向 Angiochem 支付 特许权使用费：同左述
授权使用条件	除按约定支付授权费用外，未附加特殊的授权使用条件	同左述
授权期限	从许可产品在授权区域内任何国家或地区的首次商业销售开始至（以较晚的时间为准）（i）在授权区域内该国家或地区的首次商业销售后 10 年，以及（ii）	同左述

协议名称	境外许可协议	境内许可协议
	许可方专利或联合专利中所包含的授权区域内该国家或地区的最后一次有效索赔到期后的日期	
权益归属特别约定	无	许可方承诺在任何时候基于SNG1005所形成的包括但不限于生产、销售、收益等权益均应归被许可方所有，且后续将根据被许可方要求配合完成SNG1005相关产品的新药/进口药品注册证书转让/变更相关手续。

如上述对比表格所述，境外许可协议中香港欣诺康向Angiochem支付的前期付款为200万美元，境内许可协议中盛诺基有限向香港欣诺康支付的前期付款为220万美元。就盛诺基有限向香港欣诺康多支付的20万美元，根据香港欣诺康与盛诺基有限于2019年12月25日签署的《独家许可协议之补充协议》（以下简称“境内许可协议之补充协议”），盛诺基有限将从其按照境内许可协议的约定应在后续向香港欣诺康支付的里程碑付款中扣除。”

二、根据 Angiochem Inc 与香港欣诺康之间的协议，香港欣诺康是否有将 SNG1005 转授权给发行人的权利，转授权的相关内容是否符合 Angiochem Inc 与香港欣诺康间的约定，是否存在纠纷或潜在纠纷，并视实际情况进行风险提示

发行人已在招股说明书“第七节 公司治理与独立性”之“十 关联方、关联关系和关联交易”之“（二） 关联交易”进行补充披露，具体如下：

“②根据Angiochem Inc与香港欣诺康之间的协议，香港欣诺康已将SNG1005转授权给发行人的权利，转授权的相关内容符合Angiochem Inc与香港欣诺康间的约定，不存在纠纷或潜在纠纷

A、香港欣诺康有权将SNG1005转授权给发行人的权利

香港欣诺康有权将获得的独家许可权进行再许可，香港欣诺康应确保其行使转授权权利的任何转授权被许可方的履行符合该协议所适用的条款，且任何此类转授权的授予不得免除香港欣诺康在该协议项下的义务。根据境外许可协议第16.3条，如Angiochem未能履行或不履行该协议项下义务或承诺，则其应使被许可方免于承担或向被许可方补偿因其违约引起的损失。

B、转授权相关内容符合Angiochem与香港欣诺康之间的约定

如本题第（一）部分所述，境内许可协议及其补充协议与境外许可协议在授权内容、授权区域、授权期限及授权费用等重要条款均基本一致，香港欣诺康转授权的相关内容未超出境外许可协议的范围且符合境外许可协议的约定。

C、Angiochem、香港欣诺康和发行人之间不存在纠纷或潜在纠纷

Angiochem知晓香港欣诺康与发行人之间的转授权安排，并完全认可其自身及香港欣诺康与发行人之间的合作关系；各方均正常履行境内外许可协议项下的义务或约定，不存在违约情形或者其他转授权相关的纠纷或者潜在纠纷。

据此，香港欣诺康有权将境外许可协议项下的独家许可权转授权给发行人，且该转授权的相关内容符合境外许可协议的约定，Angiochem、香港欣诺康和发行人之间不存在转授权相关的纠纷或潜在纠纷。

三、SNG1005 在境内开展临床研究的开发成本的承担情况，在中国申请开展针对乳腺癌脑转移的 III 期临床研究的主体，未来产品申请上市后的所有权归属，相关临床研究与主管部门的沟通情况，发行人将 SNG1005 作为发行人的主要产品披露是否准确

发行人已在招股说明书“第七节 公司治理与独立性”之“十 关联方、关联关系和关联交易”之“（二） 关联交易”进行补充披露，具体如下：

“③SNG1005在境内开展临床研究的开发成本的承担情况，在中国申请开展针对乳腺癌脑转移的 III 期临床研究的主体，未来产品申请上市后的所有权归属，相关临床研究与主管部门的沟通情况，发行人将SNG1005作为发行人的主要产品披露准确

1、 SNG1005的开发研究及权益归属

根据境内许可协议，香港欣诺康（作为许可方）与发行人（作为被许可方）之间就SNG1005的开发、商业化、制造和供应及权益等内容具体约定如下：

序号	约定事项	约定内容
1	开发	被许可方全权负责并拥有全部决定权，自费在授权区域内进行临床研究的融资、设计和实施，以便在生效日期后开发使用领域的许可产品。
2	商业化	被许可方全权负责许可产品的营销、推广、销售、分销、定价和其他销售条款，并在授权区域内以其他方式将许可产品商业化，费用由被许可方承担。

序号	约定事项	约定内容
3	制造和供应	临床供应:许可方应向被许可方提供或安排向被许可方提供足够数量的化合物和许可产品,以供被许可方或其再许可之被许可方用于在授权区域内使用领域开发许可产品,被许可方向许可方或产品的供应方支付相应费用。 商业供应:除非被许可方选择从许可方处获得许可产品,否则被许可方应自费负责生产其所有注册批次和商业化需求的许可产品及其所有相关组成部分。
4	承诺与保证	许可方承诺在任何时候基于 SNG1005 所形成的包括但不限于生产、销售、收益等权益均应归被许可方所有,且后续将根据被许可方要求配合完成 SNG1005 相关产品的新药/进口药品注册证书转让/变更相关手续。被许可方获得了该药物在授权区域内开发上市的独家许可,并受到全球知识产权保护。

如上表所述，SNG1005相关产品在境内开展临床研究的开发成本实际全部由发行人承担。香港欣诺康为在中国申请开展针对乳腺癌脑转移的 III 期临床研究的主体，为SNG1005的药品注册申请人，并将作为未来药品注册证书的证载权利人。但如上表所述，发行人已与香港欣诺康约定，SNG1005形成的相关商业利益归发行人所有，且应当根据发行人要求配合完成SNG1005相关产品的新药/进口药品注册证书转让或变更相关手续。

根据国家药监局关于贯彻实施《中华人民共和国药品管理法》有关事项的公告，自2020年7月1日起施行的《中华人民共和国药品管理法》全面实施药品上市许可持有人制度，持有进口药品注册证的企业为药品上市许可持有人。根据《中华人民共和国药品管理法》第四十条、《药品注册管理办法》第七十八条等规定，药品上市许可持有人转让药品上市许可应以补充申请方式申报，经国务院药品监督管理部门批准后实施。因此，香港欣诺康未来向发行人转让其药品上市许可从相关法律规定的角度具有可行性，经履行经国务院药品监督管理部门批准程序后发行人最终将成为SNG1005产品的上市许可持有人。

2、相关临床研究与主管部门的沟通情况

截至目前，香港欣诺康已于2019年5月28日、2019年8月5日分别获得国家药品监督管理局核发的两份《临床试验通知书》，获准开展SNG1005对比研究者选择单药化疗治疗既往全脑放疗后脑实质进展的HER2阴性乳腺癌脑转移患者的多中心、随机对照、开放标签临床试验及SNG1005对比研究者选择化疗方案治疗既往经过脑转移治疗并出现新诊断软脑膜转移的HER2阴性乳腺癌患者的多中心、随机对照、开放标签临床试验。

在SNG1005临床研究申请前，盛诺基有限作为境内代理机构于2018年10月与国家药品监督管理局药品审评中心进行沟通和交流，药品评审中心认可了“SNG1005对比研究者选择单药化疗治疗既往全脑放疗后脑实质进展的HER2阴性乳腺癌脑转移患者的多中心、随机对照、开放标签临床试验”的目标适应症人群、给药剂量和治疗方案、作为对照组的研究者治疗药物选择、相关临床研究方案中的样本数量计算等；同时药品评审中心同意盛诺基有限开展“SNG1005对比研究者选择化疗方案治疗既往经过脑转移治疗并出现新诊断软脑膜转移的HER2阴性乳腺癌患者的多中心、随机对照、开放标签III期临床研究”，此外，药品注册申请时，将结合临床研究结果和当前的临床需求综合评估审评审批。

盛诺基有限作为境内代理机构还就“SNG1005对比研究者选择化疗方案治疗既往经脑转移治疗并出现新诊断软脑膜转移的HER2阴性乳腺癌患者的多中心、随机对照、开放标签III期临床”的试验方案设计问题向国家药品监督管理局进行进一步咨询，就关于SNG1005的目标适应症人群，拟采用的药物选择，SNG1005临床试验的给药剂量及治疗方案、临床试验样本数量、研究期中分析计划等问题得到了国家药品监督管理局的反馈。

3、SNG1005作为发行人的主要产品披露是否符合实际情况

SNG1005在境内开展临床研究的开发成本实际全部由发行人承担，发行人根据境内许可协议可全权决定其开发、商业化等安排；香港欣诺康作为在中国申请开展针对乳腺癌脑转移的 III 期临床研究的主体、药品注册申请人，或未来药品注册证书的证载权利人系过渡期间安排，发行人根据境内许可协议实际享有SNG1005上市之后的生产、销售、收益等商业利益，且有权要求香港欣诺康配合完成SNG1005的新药/进口药品注册证书转让或变更相关手续。

据此，将SNG1005作为发行人的主要产品进行披露符合实际情况。”

四、发行人律师核查程序和核查意见

1、核查程序

就上述事项，发行人律师履行了以下核查程序：

（1）查阅境外许可协议、境内许可协议及境内许可协议之补充协议等文件；

（2）取得 K&L Gates LLP 就境外许可协议出具的法律备忘录；

（3）就转授权安排等事项与 Angiochem 的首席执行官 John Huss、香港欣诺康实际控制人王兆一进行访谈；

（4）查阅 SNG1005 相关注册申请文件、临床试验通知书，发行人与主管部门沟通的相关会议纪要及回复文件；

（5）就 SNG1005 在境内开展临床研究成本承担及临床试验安排、注册申请及后续新药/进口药品注册证书转让或变更安排与发行人进行沟通；

（6）查阅国家关于持有人转让药品上市许可的相关法律法规规定；

（7）就各方之间的诉讼纠纷情况向发行人进行了解。

2、核查意见

经核查，发行人律师认为：香港欣诺康对发行人的转授权符合其与 Angiochem 之间的境外许可协议，截至目前三方之间就相关许可协议的履行不存在纠纷或潜在纠纷。

9.3 根据招股说明书，除与香港欣诺康签署的《独家许可协议》以外，发行人还签署多份许可合同。

请发行人：（1）以列表或其他恰当方式具体说明各许可合同报告期各期或将来需支付相关技术引进费、特许权使用费、里程碑费用或其他相关费用，各项费用支付时间或预计支付时间、金额；（2）分析并说明以上许可合同相关费用对发行人经营状况、财务状况的影响，及相关费用的会计处理方法。

请发行人将香港欣诺康与发行人签署的《技术转让协议》、香港欣诺康与 Angiochem Inc.签署的《独家许可协议》作为附件与本问询回复一并提交。

请申报会计师核查上述事项，并发表明确意见。

回复：

一、以列表或其他恰当方式具体说明各许可合同报告期各期或将来需支付相关技术引进费、特许权使用费、里程碑费用或其他相关费用，各项费用支付时间或预计支付时间、金额

以下许可合同的技术引进费、里程碑费用、特许权使用费和其他相关费用的支付持续时间较长，发行人预计各项费用截至 2022 年 12 月 31 日的支付时间，后期的费用根据项目实际进展支付。

序号	许可方	被许可方	合同名称	合同金额	约定付款时点	约定付款金额	实际支付时间	预计支付时间
1	香港欣诺康	北京盛诺基	独家许可协议、独家许可协议之补充协议	6,800 万美元	**先期费用:**			
					被许可方在本协议签署后 60 天内向许可方一次性支付 2,000,000 美元（注 1）	200 万美元	2018 年 6 月 13 日	不适用
					里程碑付款:			
					在区域外和 Angiochem 控制的区域内 Angiochem 对许可产品进行关键性研究的第一名患者给药，或 FDA 接受 Angiochem 以 2 期临床试验结果提交加速批准新药上市的申请	200 万美元	2018 年 6 月 13 日、2019 年 1 月 30 日	不适用
					区域内二期临床试验第一名病人用药	300 万美元	2019 年 1 月 30 日	不适用
					区域内关键临床试验中第一名病人用药	500 万美元	2019 年 1 月 30 日支付 20 万美金，2019 年 7 月 4 日支付 270 万美元，210 万美元报告期内未支付	2021 年 8 月
					Angiochem 成功完成许可产品在区域外的关键研究，或者 FDA 根据 2 期临床试验结果给予 Angiochem 加速上市的批准	600 万美元	不适用	2022 年 11 月
					剩余 5 个里程碑： 1、在区域内针对首个适应症进行许可产品首次商业销售 2、在区域内针对第二个适应症进行许可产品首次商业销售 3、在区域内针对第三个适应症进行许可产品首次商业销售 4、被许可方在区域内完成许可产品第一个 100,000,000 美金年度净销售额 5、被许可方在区域内完成许可产品第一	共计 5,000 万美元	不适用	根据项目实际进展支付

序号	许可方	被许可方	合同名称	合同金额	约定付款时点	约定付款金额	实际支付时间	预计支付时间
					个 200,000,000 美金年度净销售额			
					使用费:			
					从许可产品在区域内任何国家或地区的首次商业销售开始（就每一个国家和许可产品而言）至（以较晚的时间为准）(i) 在区域内该国家或地区的首次商业销售后十年，以及（ii）许可方专利或联合专利中所包含的区域内该国家或地区的最后一次有效索赔到期后的日期，被许可方应，根据第 4.6 所述的调整，向许可方支付一笔使用费，特许权使用费为每一日历年该国家或地区内每种许可产品净销售额的 8%。	每一日历年该国家或地区内每种许可产品净销售额的 8%	不适用	根据项目实际进展支付

注 1：详见本回复“问题 16”之“（2）两份《独家许可协议》中除里程碑总金额外，各里程碑付款时间及金额、先期费用或其他各项费用条款是否存在差异，是否存在向发行人或关联方输送利益的情形”，《独家许可协议之补充协议》约定先期费用由 220 万美元调整为 200 万美元，因此，先期费用按照《独家许可协议之补充协议》调整后的金额列示。

序号	许可方	被许可方	合同名称	合同金额	约定付款时点	约定付款金额	实际支付时间	预计支付时间
2	Bioardis LLC、保仕健生物科技（上海）有限公司	北京盛诺基	许可协议	19,320 万美元	**预付款：**			
					被许可方在协议生效之日起 60 天内向 BioArdis 中国支付 1,200,000 美元等额的人民币金额以及中国税务当局所需的任何适用的增值税或销售税费用	120 万美元	2020 年 5 月 13 日、2020 年 6 月 23 日	不适用
					药物开发候选化合物选择的里程碑付款：			
					在满足合同规定的条款后，被许可方支付 BioArdis 中国一次性里程碑付款金额为两百万美元等额的人民币已经由中国税务局所要求的任何适用的增值税或销售税	200 万美元	不适用	2022 年 1 月
					产品里程碑付款：			
					临床一期研究开始：被许可方或者其再被许可方在区域内将产品用于第一次临床一期试验后，被许可方将支付许可方一次性里程碑付款三百万美元（即第一个病人的给药）	300 万美元	不适用	2022 年 6 月
					剩余 3 个里程碑： 1、启动第 2 阶段或第 2/3 阶段临床研究：被许可方或者其分许可持有人在授权地区将产品用于第一次临床二期试验后，被许可方将一次性支付许可方四百万美元的里程碑付款，如果被许可方进入一个单独的临床 2/3 期研究，其中 2 期研究和 3 期研究不是分开的，则被许可方将一次性向里程碑支付四百万美元 2、授权销售的第一个适应症里程碑：被许可方或者其分许可持有人从国家医疗产品管理局获得第一个适应症的销售权以后，被许可方支付许可方一次性支付两百万美	共计 1,200 万美元	不适用	根据项目实际进展支付

序号	许可方	被许可方	合同名称	合同金额	约定付款时点	约定付款金额	实际支付时间	预计支付时间
					元 3、授权销售的第二个适应症里程碑：被许可方或者其分许可持有人从国家医疗产品管理局获得第一个适应症的销售权以后，被许可方将支付许可方一次性支付六百万美元			
					净销售里程碑：			
					被许可方和/或其分许可方的年度产品销售总额净额首次超过 1.5 亿美元，被许可方将向许可方支付 1,500 万美元的里程碑付款	1,500 万美元	不适用	根据项目实际进展支付
					被许可方和/或其分许可方的产品年度总销售净额首次超过 6 亿美元，被许可方将向许可方支付 6,000 万美元的里程碑付款	6,000 万美元	不适用	根据项目实际进展支付
					被许可方和/或其分许可方的产品年度总销售净额首次超过 10 亿美元，被许可方将向许可方支付 1 亿美元的里程碑付款	10,000 万美元	不适用	根据项目实际进展支付
					净销售额特许权使用费：			
					年度总净销售额在三亿美元以内，特许权使用费为年度总净销售额的百分之五	年度总净销售额的百分之五	不适用	根据项目实际进展支付
					年度总净销售额在三亿美元至六亿美元之间，特许权使用费为年度总净销售额的百分之七点五	年度总净销售额的百分之七点五	不适用	根据项目实际进展支付
					年度总净销售额在六亿美元至九亿美元之间，特许权使用费为年度总净销售额的百分之十	年度总净销售额的百分之十	不适用	根据项目实际进展支付
					年度总净销售额超过九亿美元，特许权使用费为年度总净销售额的百分之十二点五	年度总净销售额的百分	不适用	根据项目实际进展支付

序号	许可方	被许可方	合同名称	合同金额	约定付款时点	约定付款金额	实际支付时间	预计支付时间
						之十二点五		
					改进的所有权交易分配比例： 所有由被许可方在中国，美国和其他国家对许可技术所做的改进（“许可改进”），所有知识产权均归被许可方所有。在许可方 Bioardis 和本协议限定区域之外的其他公司成功达成使用许可改进的交易（“离岸交易”）的情况下，许可方特此同意，根据下列比率（“分布率”）分配，分配给被许可方北京盛诺基的利益包括但不限于预付款、里程碑、特许权使用费、销售收入和其他收入、通过离岸交易、转让或技术（转让 IES），具体比例如下： 1、离岸交易的完成在 NMPA 批准临床试验之前，许可方和被许可方的分配比应该是 84%到许可方和 16%到被许可方 2、离岸交易的完成在获得 NMPA 临床试验之后或临床一期完成之前，许可方和被许可方分配比为 75%到许可方和 25%到被许可方 3、离岸交易的完成在临床一期完成之后和临床二期完成之前，许可方和被许可方的分配比为 65%到许可方和 35%到被许可方 4、离岸交易的完成在临床二期完成之后和临床三期完成之前，许可方和被许可方的分配比为 55%到许可方和 45%到被许可方 5、离岸交易的完成在临床三期完成之后和在中国批准上市之前，许可方和被许可方的分配比为 50%到许可方和 50%到被许可方	不适用	不适用	根据项目实际进展支付

序号	许可方	被许可方	合同名称	合同金额	约定付款时点	约定付款金额	实际支付时间	预计支付时间
3	Alopexx Oncology LLC	北京盛诺基	许可协议	1,700 万美元	**预付款：**			
					北京盛诺基在协议生效日期后三十天内支付 Alopexx 500,000 美元，但根据此类付款的法定条件和约束条件，盛诺基可以需要或适当延长付款期限。	50 万美元	不适用	2020 年 9 月
					临床开发（预批准）里程碑付款：			
					在授权区域内开始 I 期临床试验（即该研究中第一名患者的用药）	100 万美元	不适用	2022 年 3 月
					剩余 3 个里程碑： 1、在授权区域内开始 II 期临床试验（即该研究中第一名患者的用药） 2、在授权区域内开始 III 期临床试验（即该研究中第一名患者的用药） 3、向授权区域内的国家药品监督管理局成功提交新药申请或生物制品许可证申请	共计 350 万美元	不适用	根据项目实际进展支付

序号	许可方	被许可方	合同名称	合同金额	约定付款时点	约定付款金额	实际支付时间	预计支付时间
3	Alopexx Oncology LLC	北京盛诺基	许可协议	1,700 万美元	**销售（获批后）里程碑付款：**			
					共计 4 个销售里程碑： 1、从国家药品监督管理局获得首次上市许可 2、从区域内第二个 A 组国家获得营销授权 3、从区域内的 B 组国家获得营销授权 4、获得国家药品监督管理局获得第二个适应症的上市许可	1,200 万美元	不适用	根据项目实际进展支付
					特许权使用费：			
					一个日历年内总计不超过 3 亿美元（含）净销售额的特许权使用费率为 7%	净销售额的 7%	不适用	根据项目实际进展支付
					一个日历年内累计超过 3 亿美元且不超过 6 亿美元（含）净销售额的特许权使用费率为 8%	净销售额的 8%	不适用	根据项目实际进展支付
					一个日历年内累计超过 6 亿美元且不超过 9 亿美元（含）净销售额的特许权使用费率 10%	净销售额的 10%	不适用	根据项目实际进展支付
					一个日历年内累计超过 9 亿美元净销售额的特许权使用费率为 12.5%	净销售额的 12.5%	不适用	根据项目实际进展支付

序号	许可方	被许可方	合同名称	合同金额	约定付款时点	约定付款金额	实际支付时间	预计支付时间
4	苏州泓迅生物科技股份有限公司	北京珅奥基	专有技术许可协议	人民币 2,280 万元	**许可费：**			
					被许可方于本协议签订后七日内支付	人民币 20 万元	2018 年 7 月 23 日	不适用
					被许可方于完成 CD3 双特异抗体体外功能与分析实验后七日内	人民币 30 万元	2018 年 7 月 23 日	不适用
					被许可方完成 PD-L1 X CD3 双特异抗体动物体内活性实验并决定进入 IND 相关实验七日内	人民币 100 万元	不适用	2021 年 12 月
					被许可方首次完成 PD-L1 X CD3 双特异抗体新药临床实验（IND）申请的提交后七日内	人民币 330 万元	不适用	2022 年 12 月
					剩余 3 个许可费： 被许可方开展 PD-L1 X CD3 双特异抗体或抗体相关产品的临床一期首例临床试验后七日内 被许可方开展 PD-L1 X CD3 双特异抗体或抗体相关产品的三期临床实验后七日内 被许可方开展 PD-L1 X CD3 双特异抗体相关产品商业化推广或上市销售后七日内	人民币 1,800 万元	不适用	根据项目实际进展支付
4	苏州泓迅生物科技股份有限公司	北京珅奥基	专有技术许可协议	人民币 2,280 万元	被许可方进行抗体或抗体相关药物的销售后，每年三月份前按照该抗体或抗体相关产品的上年度销售额的 2%支付给许可方	上年度销售额的 2%	不适用	根据项目实际进展支付

序号	许可方	被许可方	合同名称	合同金额	约定付款时点	约定付款金额	实际支付时间	预计支付时间
5	美国克赖顿大学	北京盛诺基	修订和重申的独占许可协议	52.5 万美元	**里程碑付款：**			
					独占许可协议规定原被许可人应该向克赖顿授予某些股份。独占许可协议第一补充协议将被许可人授予此股份的责任由向克赖顿支付 50 万美元替代。上述支付已经完成。	50 万美元	报告期初已经全部支付完毕	不适用
					对于每个许可产品，北京盛诺基在收到许可产品的最终监管批准后 30 日内支付 25,000 美元	2.5 万美元	不适用	2021 年 6 月
					联合发明特许权使用费：			
					北京盛诺基将向克赖顿支付包含任何联合发明的许可产品销售净销售额的 2%的特许权使用费	联合发明的许可产品销售净销售额的 2%	不适用	2022 年 12 月

序号	许可方	被许可方	合同名称	合同金额	约定付款时点	约定付款金额	实际支付时间	预计支付时间
5	美国克赖顿大学	北京盛诺基	修订和重申的独占许可协议	52.5 万美元	**专利使用费：**			
					自授权产品首次商业销售后的第一个日历年开始，支付授权产品净销售额 4%的持续使用费	授权产品净销售额 4%	不适用	2022 年 12 月
					北京盛诺基将从许可产品首次商业销售后的第一个日历年开始，支付最低每年 1.5 万美元的专利使用费	最低每年 1.5 万美元	不适用	2022 年 12 月
					在本协议期限内的每个季度结束后 90 天内，支付在该季度收到的再许可收入的 15%	该季度收到的再许可收入的 15%	不适用	根据项目实际进展支付

二、分析并说明以上许可合同相关费用对发行人经营状况、财务状况的影响，及相关费用的会计处理方法

1、分析并说明以上许可合同相关费用对发行人经营状况的影响

创新药研发成本较高，难度大，从分子筛选到新药成功上市需要大量资金、时间投入，完全依赖自身的新药研发风险较大。发行人通过在全球范围内筛选并引进创新药物，丰富研发管线的同时寻求与自主研发产品形成协同效应，充分开发联合用药的潜力。

上述许可合同授权发行人相应产品的开发、使用和商业化的权利，这些产品若成功开发将有利于进一步打开发行人产品未来市场空间。同时，授权产品与公司目前的研发战略规划相匹配，能够与现有研发管线形成协同效应。

2、分析并说明以上许可合同相关费用对发行人财务状况的影响

发行人通过许可引进方式引入产品管线，主要承担的许可合同费用包括前期预付款、里程碑费用以及后续特许权使用费，发行人在报告期内已经支付的许可合同相关费用和 2020 年至 2022 年预计至多支付的许可合同相关费用列示如下：

年度	付款金额
2017 年	-
2018 年	360 万美元+人民币 50 万元
2019 年	630 万美元
2020 年	170 万美元
2021 年	212.5 万美元+人民币 100 万元
2022 年	1,200 万美元+人民币 330 万元

上述许可合同相关费用主要包括前期预付款和里程碑费用，报告期内，发行人通过三次外部股权融资，在保证发行人研发活动和日常经营稳定的前提下，支付上述许可合同相关费用，没有对发行人报告期各期财务状况产生重大不利影响。

随着合作研发管线的持续推进，根据里程碑费用的支付条件，2020 年至 2022 年预计至多支付的许可合同相关费用相比报告期内增加，发行人综合考虑相关资金安排、研发资源分配以及自身核心产品临床试验进展，制定相应研发管线规划，合理安排许可项目接下来的费用支付。此外，长期来看，随着这些产品成功开发

和后续注册、销售，发行人预计能够产生较为稳定的现金流入，减小相应费用的财务影响。

综上所述，以上许可合同相关费用对发行人的经营状况、财务状况不存在重大不利影响。

3、相关费用的会计处理方法

序号	许可方	研发项目名称	研发阶段	会计处理
1	香港欣诺康	SNG1005-BCBM（乳腺癌脑实质转移肿瘤）	临床 II/III 期（未实质开展）	费用化
		SNG1005-BCLC（乳腺癌软脑膜转移肿瘤）	临床 III 期（未实质开展）	
2	Bioardis LLC、保仕健生物科技（上海）有限公司	FGFR4R 抑制剂（SNG203）	临床前研发	费用化
3	Alopexx Oncology LLC	抗 CD20/IL-2 双特异性抗体和 BTK 抑制剂联用（SNG2005-A）	临床前研发	费用化
4	苏州泓迅生物科技股份有限公司	56PL 抗体	临床前研发	费用化
5	美国克赖顿大学	ER-α36 诊断试剂盒	已完成临床试验	费用化

截至目前，香港欣诺康 SNG1005-BCLC（乳腺癌软脑膜转移肿瘤）项目取得 III 期临床批件，但尚未实质开展 III 期临床试验；此外，ER-α36 诊断试剂盒项目的注册分类为境内第三类医疗器械，已完成 1,400 例临床试验，处于分析和总结报告阶段，其余项目尚处于临床前研发阶段。根据发行人研发支出资本化具体会计政策（具体详见招股说明书“第八节、财务会计信息与管理层分析”之“（五）报告期采用的主要会计政策和会计估计”之“（十六）无形资产”），不满足资本化条件，报告期内已经支付的以上许可合同相关费用作为研发支出全部费用化处理。

三、请申报会计师核查上述事项，并发表明确意见

1、检查程序

就上述事项，申报会计师履行了以下主要核查程序：

（1）了解发行人研发投入归集和核算方法，检查各许可合同项目研发投入的归集明细，评估费用归集的合理性；

（2）了解、评价有关研发支出的内部控制，并对其是否有效运行进行测试；

（3）获取许可合同，检查并分析许可合同条款和主要里程碑付款节点；

（4）针对大额的许可合同费用支出，检查许可合同义务、付款条款及银行水单，结合许可合同规定的里程碑付款节点分析是否达到支付条件，并取得相关支持性依据；

（5）核查许可合同许可方的背景资料并选取样本（香港欣诺康）进行函证和访谈；

（6）对研发费用进行截止性测试，分析是否存在未按照权责发生制计提研发费用的情况；

（7）与发行人研发部门进行访谈，了解各许可合同项目研发进展情况，评价相关费用会计处理的合理性；

（8）访谈发行人并分析许可合同相关费用对发行人经营状况和财务状况的影响。

2、核查意见

经核查，申报会计师认为：

（1）发行人报告期内对上述许可合同相关费用作为研发支出费用化的事项进行了恰当的会计处理；

（2）根据报告期内上述许可合同的执行情况，发行人报告期各期计入研发费用的金额是准确的；

（3）发行人对以上许可合同相关费用对发行人经营状况、财务状况的影响的判断与我们了解的情况基本一致。

9.4 根据招股说明书，SNG1005 已在美国和加拿大完成 2 项 I 期和 4 项 II 期临床试验。发行人分别于 2019 年 5 月和 8 月获批可开展 SNG1005 乳腺癌脑实质转移的 II/III 期临床试验和乳腺癌软脑膜转移的 III 期临床试验，由于 SNG1005 的药物生产厂家生产的 SNG1005 未通过临床试验用药质量检测，合作方加拿大 Angiochem Inc 拟更换 SNG1005 的生产厂家；更换生产厂家后需要经过药品质量对比和稳定性试验、临床试验批件补充申请等程序，发行人计划于 2021 年 6 月启动 SNG1005 临床试验，完成第一例患者入组。

请发行人说明：（1）生产厂家生产的 SNG1005 未通过临床试验用药质量检测的原因，是否影响 SNG1005 国外 I/II 期临床试验研究结果，是否影响已取得的乳腺癌脑实质转移的 II/III 期临床试验和乳腺癌软脑膜转移的 III 期临床试验批件，是否需要重新获取批件，发行人与主管部门的沟通情况；（2）更换后的生产厂家情况，相关药品质量对比和稳定性试验、临床实验批件补充申请等程序的进展情况、预计完成时间，是否存在障碍；（3）结合问题（1）和（2），说明能够于 2021 年 6 月启动 SNG1005 临床试验，完成第一例患者入组是否有充分依据；（4）境内外进入 II 期临床试验及以后阶段的用于癌症脑转移的药物或治疗手段情况，SNG1005 在美国、加拿大乳腺癌脑转移 II 期临床试验结果与上述竞品治疗效果、试验数据的比较情况，Angiochem Inc 在国外 III 期临床研究进展或未来规划情况，SNG1005 的境内外临床试验进度是否落后于竞品；（5）请发行人结合上述情况充分揭示 SNG1005 未来研发失败或进度不及预期，市场竞争的风险。

回复：

一、生产厂家生产的 SNG1005 未通过临床试验用药质量检测的原因，是否影响 SNG1005 国外 I/II 期临床试验研究结果，是否影响已取得的乳腺癌脑实质转移的 II/III 期临床试验和乳腺癌软脑膜转移的 III 期临床试验批件，是否需要重新获取批件，发行人与主管部门的沟通情况；

1、生产厂家生产的 SNG1005 未通过临床试验用药质量检测的原因

Cenexi 公司在 2011 年至 2016 年期间，为加拿大 Angiochem 公司生产了多批合格的 SNG1005 产品，用于 Angiochem 开展并且完成的 I 期和 II 期临床试验。Cenexi 公司先后于 2018 年 6 月和 2018 年 9 月为加拿大 Angiochem 公司试生产

出两批次经生产工艺改进的临床试验药品，供其 SNG1005 的 III 期临床试验使用，均未达标。之后为验证工艺，Angiochem 委托 PiramalPharmaSolutions 公司成功在实验室生产出符合质量标准的产品，并将该合格批次的生产参数发送给 Cenexi 进行生产。但 Cenexi 于 2019 年 10 月 15 日生产的临床试验用药仍未符合质量要求。加拿大 Angiochem 公司于 2020 年 2 月聘请第三方公司对 Cenexi 此批产品质量不达标的原因出具了调查报告，质量不达标的原因为：

Cenexi 对 SNG1005 生产过程的控制没有严格按照规定，导致生产偏移生产工艺，如生产过程中关键的过滤时间在不同批次差异较大；Cenexi 在生产过程中所用的仪器不合格，在 Angiochem 提出特别要求后，Cenexi 所用的仪器仍然不符合要求；Cenexi 与加拿大 Angiochem 公司之间的信息传递不充分；Cenexi 对加拿大 Angiochem 公司隐瞒了对该项目以及运营质量至关重要的信息等。

2、是否影响 SNG1005 国外 I/II 期临床试验研究结果，是否影响已取得的乳腺癌脑实质转移的 II/III 期临床试验和乳腺癌软脑膜转移的 III 期临床试验批件，是否需要重新获取批件，发行人与主管部门的沟通情况；

此药品生产质量问题不影响 SNG1005 国外 I/II 期临床试验研究结果，Angiochem 的 I、II 期临床试验于 2017 年 9 月 29 日结束，根据调查报告，有问题的生产批次最早为 2018 年 6 月 20 日生产，且此批次的生产目的为供给美国 III 期临床试验，所以已完成的临床试验使用的是符合质量标准的产品，不会影响 SNG1005 国外 I/II 期临床试验研究结果。

对于发行人在中国已取得的乳腺癌脑实质转移的 II/III 期临床试验和乳腺癌软脑膜转移的 III 期临床试验批件，发行人将使用从新生产厂商生产出的临床试验药品，相关法律法规对于此类变更有明确的规定和程序，发行人须按照规定和程序提交变更药品生产厂的技术资料供 CDE 进行审评，补充申请获审评通过后，发行人可以使用新生产厂商的药品开展乳腺癌脑实质转移的 II/III 期临床试验和乳腺癌软脑膜转移的 III 期临床试验。综上所述，公司无需重新获取临床试验批件，仅需要获取变更药品生产厂的补充申请批件。

由于此变更程序流程相对清晰，公司将与 Angiochem 保持密切联系，待收到变更药品生产厂的技术资料后将再与主管当局进行沟通并提交相应资料。

二、更换后的生产厂家情况，相关药品质量对比和稳定性试验、临床实验批件补充申请等程序的进展情况、预计完成时间，是否存在障碍；

Angiochem 现计划委托位于美国 Piramal Pharma Solutions 公司生产用于临床试验的 ANG1005 注射用冻干粉制剂。具体生产工厂为 Piramal Pharma Solutions 位于美国肯塔基州列克星敦（Lexington, Kentucky）的无菌注射剂厂（简称为“PKY 工厂”）。PKY 工厂主要业务为开发和生产临床试验到商业规模的无菌生产液和非肠胃药物的冻干制剂和注射剂，在从简单到复杂的各种药品制剂生产方面有着较为丰富的经验。PKY 工厂拥有现代化的冻干粉制剂灌装生产线，可按照 FDA 要求在 cGMP 条件下进行商业化规模的冻干粉制剂生产。该生产厂在 2019 年以零差错的结果通过了 FDA 对总共 483 项考察项目的检查。在 2019 年，PKY 工厂曾应 Angiochem 要求完成 10 个小批量的实验以评估生产工艺的关键参数，成功生产出合格的 SNG1005。

Angiochem 已经于 2020 年 7 月 6 日与美国 PiramalPharmaSolutions 公司签订药品生产 1 期合同（合同共分为 3 期），1 期合同约定了对 SNG1005 规模化生产的验证工作。PKY 工厂已于 2020 年 7 月 20 日开始进行生产前的最后实验室测试，完善各种检测方法。在 2020 年 10 月份进行一批试生产，11 月开始正式 cGMP 批量生产用于临床试验的样品。

发行人计划通过 Angiochem 购买从 PKY 工厂生产的 SNG1005 药品，预计 2020 年 12 月-2021 年第一季度将收到生产厂商变更的质量对比、稳定性试验等相关技术资料，在获得技术资料后向 CDE 提交更换生产厂商的补充申请，CDE 受理之后 60 日内如果没有更多需要补充数据的情况下，将批准更换生产厂商，预计 2021 年第二季度中国境内临床试验批件的补充申请获得批准。

公司已对临床试验补充申请进行了充分的规划，新 SNG1005 生产厂商美国 PiramalPharmaSolutions 公司有充足的新药生产经验，发行人预计取得临床试验补充申请批件不存在障碍。

三、结合问题（1）和（2），说明能够于 2021 年 6 月启动 SNG1005 临床试验，完成第一例患者入组是否有充分依据；

综上所述，在 Angiochem 已于 7 月 6 日美国 PiramalPharmaSolutions 公司签

署 SNG1005 药品生产 1 期合同，美国 PiramalPharmaSolutions 公司曾经在实验室成功生产出合格的 SNG1005，美国 PiramalPharmaSolutions 公司将在 2020 年 10 月至 2020 年 12 月生产出三批 SNG1005 供产品质量检验和生产稳定性检验，预计 2020 年 12 月-2021 年第一季度将收到生产厂变更的相关技术资料，在获得新的研究数据后向 CDE 提交更换生产厂的补充申请，CDE 受理之后 60 日内如果没有更多需要补充数据的情况下，将批准更换生产厂。公司预计在 2021 年 6 月启动 SNG1005 临床试验的计划依据较为充分。

四、境内外进入 II 期临床试验及以后阶段的用于癌症脑转移的药物或治疗手段情况，SNG1005 在美国、加拿大乳腺癌脑转移 II 期临床试验结果与上述竞品治疗效果、试验数据的比较情况，Angiochem Inc 在国外 III 期临床研究进展或未来规划情况，SNG1005 的境内外临床试验进度是否落后于竞品；

1、境内外进入 II 期临床试验及以后阶段的用于癌症脑转移的药物或治疗手段情况 SNG1005 在美国、加拿大乳腺癌脑转移 II 期临床试验结果与上述竞品治疗效果、试验数据的比较情况

根据中国临床肿瘤学会乳腺癌诊疗指南 2019 年版，对于乳腺癌脑转移的治疗方案，无论是脑实质转移或软脑膜转移，未有 I 级专家推荐的药物治疗方案。在 II 级专家推荐的治疗方案中，对于 HER2 阳性乳腺癌脑实质转移病人推荐放疗或使用药物治疗，如化疗药，拉帕替尼，来那替尼等，未有专门针对 HER2 阴性乳腺癌脑转移患者推荐疗法。

根据美国 NCCN 指南 2020 年第 2 版，现有标准乳腺癌脑转移的治疗方案多为化疗、放疗、化疗以及化疗药与靶向药联用治疗，靶向药单药治疗方案较少，且靶向药的治疗方案针对适应症都为 HER2 阳性乳腺癌。指南中尚未有专门针对适应症为 HER2 阴性乳腺癌脑转移的治疗方案或药物被推荐。NCCN 指南中列式的部分靶向药竞品治疗效果如下：

序号	治疗方法	适用患者	治疗效果
1	Tucatinib+曲妥珠单抗+卡培他滨（在此之前接受过至少 1 次抗 HER2 治疗）	HER2 阳性乳腺癌脑转移	见下表
2	卡培他滨+拉帕替尼	HER2 阳性乳腺癌脑转移	见下表
3	卡培他滨+来那替尼	HER2 阳性乳腺癌脑转	见下表

		移	
4	紫杉醇+来那替尼（2B）	HER2 阳性乳腺癌脑转移	中位 OS 为 12.9 个月，可能会延迟复发并降低 CNS 进展的风险。
5	鞘内注射曲妥珠单抗	HER2 阳性乳腺癌脑软膜转移	见下表

在上述治疗方案中，FDA 于 2020 年 4 月 17 日批准 tucatinib+卡培他滨+曲妥珠单抗疗法用于治疗 HER2 阳性转移性乳腺癌，包括脑转移。该药物临床试验研究共招募了 612 例 HER2 阳性不可切除或转移性乳腺癌患者，既往曾接受过曲妥珠单抗、帕妥珠单抗和 T-DM1 治疗，其中 48%患者有脑转移。在临床试验中，tucatinib+卡培他滨+曲妥珠单抗治对晚期 HER2 阳性乳腺癌具有良好的治疗作用，可明显改善患者的 PFS 和 OS，对脑转移也显示了很好的疗效。

经查询药物临床试验登记与信息公示平台，中国除 SNG1005 外尚未有适应症为乳腺癌脑转移的药物临床试验开展。经查询 ClinicalTrail，近几年境外已有 II 期或 III 期临床试验公开报道数据的乳腺癌脑转移的药物或治疗手段与 SNG1005 对比如下：

序号	治疗方案	临床试验登记号	考察患者为脑实质转移/软脑膜转移	入组患者HER2分型情况	可评估患者数	临床数据		
						中位生存期（mOS）	无进展生存期（PFS）	客观缓解率（ORR）
1	Tucatinib+卡培他滨+曲妥珠单抗*	NCT02614794	脑实质转移	HER2 阳性	291	18.1	9.9	47.3%
2	拉帕替尼+卡培他滨*	NCT00967031	不分型	HER2 阳性	44	17.0	5.5	57%
3	来那替尼+卡培他滨*	NCT01494662	脑实质转移	HER2 阳性	3A：37 3B：12	3A：13.3 3B：15.1	3A：5.5 3B：3.1	3A：49% 3B：33%
4	鞘内曲妥珠单抗*	荟萃分析	软脑膜转移	HER2 阳性	17	13.5	7.5	55.6%
5	贝伐珠单抗+依托泊苷+顺铂（BEEP）	NCT01281696	不分型	HER2 阳性	23	11.8	7.7	/
6	贝伐珠单抗+卡铂+曲妥珠单抗	NCT01004172	脑实质转移	HER2 阳性	38	14	5.6	63%
7	伊立替康+替莫唑胺	NCT00617539	主要为脑实质转移，软脑膜转移同时有脑实质转移	不分型	30	4.8	2.3	6.7%
8	Iniparib+伊立替康	NCT01173497	脑实质转移	三阴性	44	7.8	2.1	12%
9	依维莫司+长春瑞滨+曲妥珠单抗	NCT01305941	脑实质转移	HER2 阳性	32	12.2	3.9	3.8%
10	Abemaciclib	NCT02308020	脑实质转移	HER2 阴性	52	/	4.41	5.8%
11	SNG1005	ANG1005-CLN-04	脑实质转移伴有软脑膜转移	HER2 阴性	12	7.61 (1.38,9.43)	/	11.1%(N=9)
				HER2 阳性	16	8.97 (5.39,15.21)	/	40%(N=15)
				所有患者	28	7.98 (5.39,9.43)	3.72 (N=24)	29.2%(N=24)
			脑实质转移伴有或者不伴有软脑膜转移	HER2 阴性	41	4.34 (3.42,7.98)	3.82 (N=31)	3.2%(N=31)
				HER2 阳性	31	9.86	5.04 (N=29)	13.8%(N=29)

序号	治疗方案	临床试验登记号	考察患者为脑实质转移/软脑膜转移	入组患者HER2分型情况	可评估患者数	临床数据		
						中位生存期（mOS）	无进展生存期（PFS）	客观缓解率（ORR）
						(5.65,11.99)		
				所有患者	72	7.85 (5.09,8.97)	4.14 (N=60)	颅内 8.3%(N=60) 颅外 15.7%(N=51)

备注：标*药物为已经被 NCCN 指南收录的治疗药物或疗法

如上表所示，目前已有 II 期或 III 期临床试验公开报道数据的乳腺癌脑转移的药物或治疗手段中，大部分为联用疗法，且大多数临床试验的入组病人为 HER2 阳性病人，这是由于目前靶向药疗法开发大多针对 HER2 阳性，HER2 阳性乳腺癌癌细胞表面具有特异性的穿膜蛋白可作为药物靶点，当前已有多种靶向药物可应用于临床治疗，对于 HER2 阴性由于其作用机理的局限性进展较慢。

3、Angiochem Inc 在国外 III 期临床研究进展或未来规划情况，SNG1005 的境内外临床试验进度是否落后于竞品

根据 Angiochem 回复，Angiochem 尚未开始 III 期临床试验入组，Angiochem Inc 计划在 2021 年第一季度启动在国外 III 期临床。

全球入组人群为 HER2 阳性乳腺癌脑实质转移或软脑膜转移的药物进入 II 期的临床试验较多，这些临床试验结果显示患者的临床获益和肿瘤反应都较好，部分临床试验结果优于 SNG1005 的 HER2 阳性亚组人群，原因可能为此部分临床试验大部分为联用疗法，联用疗法往往相比单药疗效更好，但副作用更大，患者治疗成本更高；HER2 阳性乳腺癌的癌细胞表面具有特异性的穿膜蛋白可作为药物靶点，此类靶向药疗法具有一定的针对性，疗效较好。

全球入组人群为 HER2 阴性乳腺癌脑实质转移或乳腺癌软脑膜转移的药物进入 II 期的临床试验较少，在 1 项 abemaciclib 临床试验中，入组患者为都为 HER2 阴性乳腺癌脑实质转移患者，临床数据显示颅内客观缓解率（ORR）为 5.8%（SNG1005 的 ANG1005-CLN-04 临床试验脑实质转移伴有或者不伴有软脑膜转移 HER2 阴性人群 ORR 为 3.2%，脑实质转移伴有软脑膜转移 HER2 阴性人群 ORR 为 11.1%），无进展生存期（PFS）为 4.4 个月（SNG1005 的 ANG1005-CLN-04 临床试验脑实质转移伴有或者不伴有软脑膜转移 HER2 阴性人群 PFS 为 3.82 月）；另 1 项临床试验编号为 NCT03328884 的纳米脂质体伊立替康临床试验研究，入组人群为 HER2 阴性乳腺癌脑转移，其临床状态显示为进行中，其临床试验结果尚未有公开报道。在治疗 HER2 阴性乳腺癌脑实质转移或软脑膜转移的药物和治疗疗法中，竞品较少，未见临床试验进度落后于竞品，SNG1005 具有一定的领先性。

综上所述，由于入组人群为 HER2 阴性乳腺癌脑转移的美国 II 期临床试验

较少，且未见有专门入组 HER2 阴性乳腺癌脑转移的 III 期临床试验开展，发行人 SNG1005 的临床试验进度不落后于竞品。

五、请发行人结合上述情况充分揭示 SNG1005 未来研发失败或进度不及预期，市场竞争的风险。

SNG1005 未来研发失败或进度不及预期的风险，发行人已在招股说明书“第四节风险因素”之“一、研发风险”之“（六）SNG1005 相关风险”处补充披露：

“2、SNG1005未来研发进度不及预期的风险

公司的主要产品之一SNG1005为从Angiochem公司授权引进的小分子化学药，Angiochem所采用的临床试验用药生产厂商为比利时Cenexi公司，由于Cenexi公司未能生产出符合质量要求的SNG1005临床试验用药，Angiochem公司已经中止与比利时Cenexi公司的合作关系，并与美国PiramalPharmaSolutions公司签订了临床试验药品生产合同，后续国内的临床试验用药也将采用美国PiramalPharmaSolutions公司的生产药品。受此影响，公司在国内的两项临床试验与合作伙伴Angiochem公司的美国III期临床试验的时间计划均有一定程度的推迟，公司两项国内临床试验的计划开始的时间调整至2021年6月。若美国PiramalPharmaSolutions公司生产出的临床试验用药未通过质量和稳定性检测，或更换生产厂商后质量和稳定性检测数据不被监管机构所接受，公司可能将再次延迟在中国开展SNG1005临床试验，导致SNG1005进度不及预期。”

10、关于 ER-α36 诊断试剂盒

根据招股说明书，前期研究发现 ER-α66 阳性的病人如果同时高表达 ER-α36 将无法从他莫昔芬治疗中获益，因此 ER-α36 的表达可作为 ER-α66 阳性的乳腺癌病人接受他莫昔芬治疗的选择指导因素，ER-α36 诊断试剂盒即用于临床上他莫昔芬的选择指导。基于 1400 例多中心临床试验数据显示，ER-α36 临床阴性的乳腺癌患者接受他莫昔芬治疗的预后较好，试剂盒的检出率与临床随访结果具有高度的符合率，特异性可达 85%。ER-α36 诊断试剂盒涉及的雌激素受体和使用方法由美国克赖顿大学授权许可发行人使用。ER-α36 诊断试剂盒预计 2021 年可实现上市销售。

请发行人补充披露：（1）多中心临床试验数据对照组的设置，对照组特异性

数据；（2）美国克赖顿大学授权许可发行人使用相关技术的协议的主要内容，授权方式、授权区域、授权使用条件、授权费用及会计处理；（3）我国 ER-α66 阴性的乳腺癌患者人数及占比，其中接受他莫昔芬治疗的患者人数及占比，他莫昔芬在我国的销售情况，国内是否存在其他用于他莫昔芬选择指导的方法，结合前述问题分析 ER-α36 诊断试剂盒的市场空间。

请发行人：（1）结合临床试验结果与对照组的比较情况充分揭示 ER-α36 诊断试剂盒研发失败或进度不及预期的风险；（2）结合技术授权协议的主要内容充分揭示 ER-α36 诊断试剂盒不能持续取得技术授权的风险。

回复：

一、请发行人补充披露：（1）多中心临床试验数据对照组的设置，对照组特异性数据；(2)美国克赖顿大学授权许可发行人使用相关技术的协议的主要内容，授权方式、授权区域、授权使用条件、授权费用及会计处理；（3）我国 ER-α66 阴性的乳腺癌患者人数及占比，其中接受他莫昔芬治疗的患者人数及占比，他莫昔芬在我国的销售情况，国内是否存在其他用于他莫昔芬选择指导的方法，结合前述问题分析 ER-α36 诊断试剂盒的市场空间。

发行人在招股说明书“第六节 业务与技术”之“一、发行人的主营业务及主要产品”之“（二）发行人主要产品情况”之“2、核心临床在研产品”之“（4）ER-α36 诊断试剂盒”处补充披露如下：

“根据国家食品药品监督管理总局令第5号《体外诊断试剂注册管理办法》，作为第三类医疗器械，ER-α36诊断试剂盒上市前需经国家食品药品监督管理总局审查，批准后发给医疗器械注册证。公司于2015年10月获得中国人民解放军第三军医大学第一附属医院伦理委员会批件，2015年12月获得中国医学科学院肿瘤医院伦理委员会及中日友好医院药物/器械临床试验伦理委员会批件，获准开展试剂盒的临床试验。

目前国际上尚未有针对ER-α36的同类诊断试剂产品上市，因此多中心临床试验对照组的设置无法使用同类已上市产品作为参照，从而无法提供对照组特异性数据。试验选取1,400例乳腺癌患者，使用ER-α36诊断试剂盒对其进行ER-α36蛋白表达水平检测，并根据检测结果（阳性/阴性）综合判断服用他莫

昔芬治疗的预后状况。所有患者进行治疗后，通过影像诊断（CT、核磁共振、彩色B超）、组织病理学（活检）及长期随访结果来判断接受他莫昔芬治疗的预后情况，其中预后不良的判定标准为复发、转移或死亡。最后将ER-α36诊断试剂盒的检测结果与实际结果进行对比分析，验证ER-α36检测的准确程度及预后判断的匹配程度。

综上所述，由于缺乏同类诊断试剂产品作为试验对比对象，ER-α36诊断试剂盒无法采用设置对照组的试验方式，而是采用对比试验组的预测结果和实际结果匹配度的方式，在此方式下不存在对照组。

⑤美国克赖顿大学授权许可发行人使用相关技术的协议的主要内容，授权方式、授权区域、授权使用条件、授权费用及会计处理

A、克赖顿大学与Seranomic Bioscience Inc签订的（以下简称“Seranomic”）专利许可协议

2007年5月10日，Seranomic与克赖顿大学签署了《独占许可协议》，其中克赖顿大学向Seranomic授予了全球范围内独占许可，并约定该许可需支付专利使用费。许可协议中原约定专利使用费以下列方式支付：

a、就每项获得最终监管批准的许可产品，Seranomic均需在30日内向克赖顿大学支付25,000美元；

b、同时协议生效日起60日内，将由盛诺基BVI向克赖顿大学发行50万股普通股；

c、在被许可产品首次实现商业销售后的第一个日历年，Seranomic需向克赖顿大学支付被许可产品净销售额的4%；

d、在被许可产品实现销售后每个日历年度，Seranomic均需向克赖顿大学支付最低15,000美元的专利使用费；

e、被许可人需支付协议签订之前发生的专利研发相关费用，共计53,603.37美元，协议签订后分批支付，该笔款项已支付完毕；

f、如被授权专利进入新的国家/地区，被许可人需承担该专利申请费用及每年的维护费用。

2007年12月14日，克赖顿大学与Seranomic签署《独占许可协议补充协议》，约定将支付方式中b项改为盛诺基BVI向克赖顿大学分四次支付现金共计50万美元，截至目前，该笔使用费已由盛诺基BVI支付完毕。

依据该许可协议，克赖顿大学将名为“雌激素受体和使用方法”的三项在美国申请注册的专利技术（以下简称“被许可技术”）许可给Seranomic，使Seranomic可在全球范围内生产、使用、开发、销售、进口出口基于该专利技术的各类产品及科研成果。

Seranomic亦可将被许可技术再许可给第三方。如再许可，则再许可协议需与原许可协议重大条款一致，且Seranomic需于再许可协议执行前向克赖顿大学提供一份再许可协议。协议同时约定，如因任何原因许可协议终止，Seranomic将尽合理的商业努力使被再许可一方不会对克赖顿大学违约。在此情形下，再许可协议将转换为克赖顿大学对被再许可方的直接许可，许可协议条款不变。

B、Seranomic的再许可

2010年11月20日，Seranomic与盛诺基BVI签署了《再许可协议》，根据该协议，盛诺基BVI获得了被许可技术全球独占的、支付专利使用费的许可。同日，盛诺基BVI与北京盛诺基签署了《再许可协议》，根据该协议，北京盛诺基获得被许可技术在中国的相关权益，权益内容与Seranomic和克赖顿大学之间许可协议一致。

C、北京盛诺基与克赖顿大学之间专利许可协议

2015 年 11 月 Seranomic 公司在美国注销,2016 年 6 月由于拆除红筹架构，盛诺基 BVI 不再持有北京盛诺基股份。为保证北京盛诺基可在中国境内合法享有克赖顿大学的许可专利技术,2020 年 5 月 18 日克赖顿大学和北京盛诺基签署了《修订和重申的独占许可协议》。

《修订和重申的独占许可协议》将上述一系列交易重述，并确认北京盛诺基的地位已与《独占许可协议》项下的被许可人相同，且其他内容同克赖顿大学与 Seranomic 签署的《专利许可协议》基本一致。

由于ER-α36诊断试剂盒尚未实现商业销售，北京盛诺基暂无需支付其他费用。”

发行人已在招股说明书“第六节 业务与技术”之“三、发行人所处行业竞争及在行业的地位分析”之“（一）公司主要产品及市场竞争情况”之“4、ER-α36 诊断试剂盒”处补充披露如下：

“（3）市场空间情况

依据2015年中国恶性肿瘤流行情况分析，我国2015年全国新增乳腺癌患者达30.4万人。预计2020年我国新发乳腺癌患者约为33.2万人，到2021年，中国乳腺癌患者总人数可达250万。其中ER-α66阳性的乳腺癌患者占比为60%-70%左右，ER-α66阴性的乳腺癌患者占比约为30%。根据中国抗癌协会乳腺癌诊治指南与规范（2019年版）中的乳腺癌术后辅助内分泌治疗临床指南，激素受体阳性的患者目前主要应用他莫昔芬或芳香酶抑制剂（AI）。他莫昔芬治疗依然是中国雌激素阳性乳腺癌患者治疗的主要选择之一。由于他莫昔芬价格较高且毒副作用较大，用药前指导可减少无获益病人无谓使用他莫昔芬带来的经济负担和身体伤害，提前改用其他药物治疗。他莫昔芬在我国的2018年销售约1亿元，2019年销售金额约1.2亿元。

根据国家卫健委发布的乳腺癌诊疗规范，目前我国尚未批准可用于他莫昔芬治疗选择指导的方法，ER-α36诊断试剂盒的上市将填补该领域的空白。预计2020年我国新发乳腺癌患者约为33.2万人，按照60%-70%的比例估算，ER-α66阳性乳腺癌患者约在20.0-23.2万人。他莫昔芬通常被推荐用于绝经前患者，约51%的患者为绝经前，预计总患者人数在10-11.6万人。”

二、请发行人：（1）结合临床试验结果与对照组的比较情况充分揭示 ER-α36 诊断试剂盒研发失败或进度不及预期的风险；（2）结合技术授权协议的主要内容充分揭示 ER-α36 诊断试剂盒不能持续取得技术授权的风险

发行人已于招股说明书“重大风险提示”之“本公司特别提醒投资者注意的风险因素”之“（一）研发风险”与招股说明书“第四节风险因素”之“一、研发风险”之“（七）ER-α36 诊断试剂盒相关风险”处补充披露

“1、ER-α36诊断试剂盒研发失败或进度不及预期的风险

发行人目前已完成1,400例临床试验，处于分析和总结报告阶段。预计2020年底完成全部报告及相关注册资料，并递交CMDE注册，申请进入评审阶段。审

评过程耗时较长，可能需经历数轮与CMDE的沟通或其他突发状况，从而导致审评时间长于预计时间而无法按时获批。同时亦可能出现由于CMDE对临床试验结果不认可而无法获得最终上市批准的情况。

2、ER-α36诊断试剂盒不能持续取得技术授权的风险

ER-α36诊断试剂盒是在ER-α36这一全新雌激素受体亚型靶点基础上发展的医疗器械，克赖顿大学授权的技术主要包括了该靶点的蛋白序列等基础信息。北京盛诺基在该信息基础上，进一步完善了新的抗体设计，并且建立了独立的诊断标准，设计了生产工艺流程，独立完成了抗体专利和与抗体相关的诊断方法专利：抗体及用于治疗与雌激素受体相关的疾病的方法---中国专利号：ZL201480028868.0；用于检测肿瘤组织中ER-α36表达水平的试剂盒---申请号：201811598781.3。发行人的ER-α36诊断试剂盒主要基于上述两项中国专利，由于诊断试剂盒中仍有部分涉及克赖顿大学授权的靶点专利（专利期至2025年，合同期限已经覆盖专利期），如在专利许可到期之前因其他因素导致许可合同被提前终止且无法签署新的许可协议，将对ER-α36诊断试剂盒的商业化产生不利影响。”

11、关于其他产品

根据招股说明书，氟可拉定是以阿可拉定作为母核化学结构改造优化形成的新型化学合成衍生物，其在临床前研究中呈现出与阿可拉定相似的药理作用和作用机制。氟可拉定目前处于临床前研究阶段。发行人另有多款处于临床前阶段的在研药品。

请发行人：（1）从临床前研究至申请 NDA 所需的时间，开展临床前研究的药物成功上市的概率，临床前研究结果是否能充分证明氟可拉定为一种经济可承受的、安全有效的肿瘤治疗药物；（2）请发行人将处于临床前研究阶段的药物合并至“临床前阶段在研药品”部分进行披露，并精简临床前阶段药品的披露篇幅，聚焦处于获准开展二期临床试验及以后阶段的药品。

回复：

一、从临床前研究至申请 NDA 所需的时间，开展临床前研究的药物成功上市的概率，临床前研究结果是否能充分证明氟可拉定为一种经济可承受的、安全有效的肿瘤治疗药物；

1、从临床前研究至申请 NDA 所需的时间，开展临床前研究的药物成功上市的概率

根据 1991-2015 美国 798 个新药项目的统计研究显示，美国开展临床前研究的药物成功上市的概率如下：

项目	临床前研究阶段药物成功上市概率	进入 I 期研究阶段药物成功上市概率	进入 II 期研究阶段药物成功上市概率	进入 III 期研究阶段药物成功上市概率
小分子药物	5%	20%	25%	52%
生物大分子药物	4%	11%	16%	38%

根据相关对 FDA 药品审批程序与流程的研究显示，美国开展临床前研究的药物至申请 NDA 所需时间如下：

项目	临床前研究所需时间	I 期至 III 期临床试验结束所需时间	NDA 申请至获批时间
所有类型药物	1-3 年（平均 18 个月）	2-10 年（平均 5 年）	2 个月至 7 年（平均 24 个月）

2、临床前研究结果是否能充分证明氟可拉定为一种经济可承受的、安全有效的肿瘤治疗药物

氟可拉定已经完成了临床前研究，临床前研究资料已经提供主管部门并且已经获得中国、美国 IND 批件，因此氟可拉定并不是临床前阶段的在研药品。

药物安全有效而且具有可及性是企业研发药物的研最终目标。但是临床前研究有其局限性，任何一个药物的临床前研究结果本身都不能充分证明该药物是一种安全有效的肿瘤治疗药物。

发行人已经于招股说明书“第六节 业务与技术”之“一、发行人的主营业务及主要产品”之“（二）发行人主要产品情况”之“2、核心临床在研产品”之“（3）氟可拉定”之“③产品核心优势及特点”处修改披露如下：

“临床前研究结果提示，氟可拉定对肝细胞癌、非小细胞肺癌、黑色素瘤等肿瘤细胞生长均有显著抑制作用，且安全性好。在 HepG2 人源肝原位肿瘤模型

中，肿瘤生长抑制率达 81.8%；在人源非小细胞肺癌肿瘤模型中，肿瘤抑制率达 46.41%~51.99%。在黑色素瘤模型中，肿瘤抑制率达 43.88~54.05%。**综上，氟可拉定的临床前药理和作用机制研究提示其有望成为新的小分子免疫调节创新药。”**

二、请发行人将处于临床前研究阶段的药物合并至“临床前阶段在研药品”部分进行披露，并精简临床前阶段药品的披露篇幅，聚焦处于获准开展二期临床试验及以后阶段的药品

发行人已经精简临床前阶段药品的披露篇幅，并于招股说明书“第六节 业务与技术”之“发行人的主营业务及主要产品”之“（二）发行人主要产品情况”之“3、临床前阶段在研药品”处披露如下：

在研药品名称	开发定位	药品类型	适应症	药品介绍
SNG166 、SNG168	首创药物(First-in-class)	中药创新药和小分子化药新制剂	肝细胞癌	为阿可拉定新制剂和氟可拉定新制剂。采用纳米聚合物混合胶束（PMM）为新的药物递送系统，优化原制剂的生物利用度，蛋白结合率和药代动力学特性
ER-α36 靶点 PROTAC 技术药物（SNG363）	首创药物(First-in-class)	大分子生物药	三阴乳腺癌	为可靶向降解 ER-α36 的 PROTAC 分子。通过 PROTAC 分子利用人体细胞自身的清除变性、变异或者有害的蛋白的泛素-蛋白酶体系统从细胞中去除特定致癌蛋白。
SNG201	同类最优(Best-in-class)	小分子化药	胰腺癌、结肠癌、肺癌和黑色素瘤等实体瘤	为一种 SHP2 的新的小分子抑制剂。SHP2 的表达与淋巴结转移和肿瘤分级呈正相关，SHP2 活性的降低能够抑制肿瘤细胞生长，提示 SHP2 可以作为肿瘤治疗的潜在靶标。
SNG202	快速跟进（Fast-follow）	小分子化药	糖尿病	为公司自主研发的 GLP-1 受体小分子激动剂。具有可口服的可及性优势。
SNG203	同类最优(Best-in-class)	小分子化药	原发性肝癌和 FGFR4 突变/扩增加的其它实体瘤	为一种 FGFR4 抑制剂。SNG203 可透过与 FGFR4 的激酶结构域结合，防止信号通路下游途径激活，继而阻止肿瘤无限增殖。
SNG2001	快速跟进（Fast-follow）	大分子生物药	晚期肝细胞癌、前列腺癌、非小细胞肺癌	为一种抗白介素家族成员 IL-x 抗体。在肿瘤微环境中，IL-x 是一种重要的免疫抑制因子，可通过多种途径促进肿瘤发生及发展。公司的阿可拉定晚期肝细胞癌临床试验生物标志物研究发现，低血 IL-x 水平与阿可拉定治疗的较好反应相关，显示抗 IL-x 与阿可拉定联用的潜在优势。
SNG2002	同类最优(Best-in-class)	大分子生物药	胃癌，胰腺癌等 Claudin18.2 表达阳性的实体瘤	为一种 Claudin-18.2 双特异性抗体。Claudin-18.2 是针对 Claudin 18.2 的双特异性 T 细胞接合剂(bispecific T cell-engager，BiTE)，是具有 CAR-T 相似作用机制的生物药（CAR-T 疗法是需要自体 T 细胞改造的个体疗法，制造过程复杂且成本较高），因此，SNG2002 治疗成本相对较低，在可及性方面具有明显优势。
SNG2003	首创药物(First-in-class)	大分子生物药	非小细胞肺癌、胃癌、食管癌以及其他实体瘤	为一种公司自主研发的 PD-L1/IL-y/TGF-ß 三功能抗体。其在与 TGF-β Trap 融合的基础上，在 PD-L1 抗体添加了新的能激活相关免疫细胞的白介素功能单元以组成三功能分子，预期可以将无免疫源性的肿瘤转变为有免疫原性的肿瘤，从而建立阳性的反馈回路，以达到更好的抗肿瘤疗效

在研药品名称	开发定位	药品类型	适应症	药品介绍
SNG2004	首创药物(First-in-class)	大分子生物药	高表达野生型EGFR的肠癌，头颈癌以及高表达野生型EGFR和RAS突变型非小细胞肺癌（NSCLC）等实体瘤	为一种EGFR-CDx双特异性抗体药物,期望满足EGFR阳性并伴随KRAS突变肿瘤包括非小细胞肺癌的急迫临床需求
SNG2005-A	首创药物(First-in-class)	大分子生物药	复发和难治性弥漫大B细胞淋巴瘤（R/R-DLBCL）、复发和难治性滤泡性淋巴瘤（R/R-FL）	为一种双功能抗体融合蛋白，将两种抗癌生物药物抗CD20单抗和IL-2合二为一。除利用CD20单抗的ADCC和CDC肿瘤细胞杀伤机制外,它还能通过IL-2刺激T细胞增殖以及T细胞活化。发行人计划将抗CD20/IL-2双功能抗体融合蛋白与BTK抑制剂联合用药。

12、关于合作研发合同

根据招股说明书，发行人正在开展多项阿可拉定联用药物研究，包括阿可拉定与溶瘤病毒、抗 PD-L1 抗体，抗 CD137 抗体联用，SNG1005 和达伯舒联合用药，氟可拉定与 CD137 抗体的联用。根据已披露的部分合作研发协议，发行人承担联合开发的全部开发成本。

请发行人补充披露：(1)所有合作研发协议的主要内容，权利义务划分约定、利益分成机制及采取的保密措施；（2）上述联合用药研发进展及取得的与临床疗效及安全性有关的临床试验数据。

请发行人说明：（1）以列表或其他恰当方式具体说明各合作研发合同报告期各期或将来需支付相关技术引进费、特许权使用费、里程碑费用或其他相关费用，各项费用支付时间或预计支付时间、金额；（2）分析并说明以上合作研发合同相关费用对发行人经营状况、财务状况的影响，及相关费用的会计处理方法；（3）合作研发项目商业化后合作方终止合作对发行人生产经营的影响。

请发行人在重大事项提示中充分揭示：（1）合作研发失败、临床疗效不及预期、合作研发项目商业化后合作方终止合作等风险；（2）发行人承担合作研发费用、许可费用较高对发行人生产经营的影响。

请申报会计师核查以上情况，并发表明确意见。

回复：

发行人补充披露：

一、所有合作研发协议的主要内容，权利义务划分约定、利益分成机制及采取的保密措施

发行人已在招股说明书“第十一节 其他重要事项”之“一、重大合同”补充披露如下：

报告期内发行人截至本招股说明书签署日所有的合作研发类协议如下表所示：

序号	合作主体	合作方	合同名称	合同内容	签订/生效日期	履行状态
1	北京盛诺基	LEE'S PHARMACEUTICAL (HK) Ltd.（李氏大药厂）	发展和商业化合作协议	主要内容：李氏大药厂正在开发有抗肿瘤治疗价值的溶瘤性牛痘病毒，同时是溶瘤病毒与索拉非尼联合使用的全球注册临床试验的参与者。北京盛诺基正在开发有抗肿瘤治疗价值的小分子阿可拉定。双方合作推进溶瘤病毒和索拉非尼/溶瘤病毒和阿可拉定两种联用产品在中国大陆地区的研究、开发、监管批准和商业化进程。 权利与义务划分：李氏大药厂应对溶瘤病毒-索拉非尼组合的开发负全部责任，而北京盛诺基应对溶瘤病毒-阿可拉定组合的开发负全部责任。对于每个组合产品，双方应平分净销售总额和合资企业（若无合资企业，则为双方产生的）的总营业费用（50：50）。 **利益分成：北京盛诺基需付给李氏大药厂前期费用、里程碑费用、两种联用产品中溶瘤病毒部分销售额一定比例的特许使用权费用。待产品商业化后，李氏大药厂需付给北京盛诺基溶瘤病毒与阿可拉定联用中阿可拉定部分年度净销售额一定比例的特许使用权费用。** 保密条款：除非本协议有明确授权或另有书面约定，否则双方应同意，在本协议期间及其之后的五年期间，接收方应保密而且不得公布或以其它方式披露或为了非本协议允许的目的使用另一方根据本协议向它提供的任何专有技术和其他信息和材料。 合同期限：合同生效日起至项目结束。	2016.8.24	正在履行

序号	合作主体	合作方	合同名称	合同内容	签订/生效日期	履行状态
2	北京盛诺基	China Oncology Focus Limited（李氏大药厂子公司）	发展和商业化合作协议	主要内容：China Oncology Focus Limited 正在开发有抗肿瘤治疗价值的 PD-L1，北京盛诺基正在开发有抗肿瘤治疗价值的小分子阿可拉定。双方合作推进两种产品联用在中国大陆地区的研究、开发、法规核准和商业化进程。 权利与义务划分：双方的联合项目团队相互合作，执行开发计划，北京盛诺基应承担组合产品的所有开发成本。对于每个组合产品，双方应平分净销售总额和合资企业（或如果没有合资企业，双方产生的）的总营业费用（50:50）。 **利益分成：北京盛诺基需付给 China Oncology Focus Limited 前期费用，里程碑费用，商业化后 PD-L1 的净销售额在组合产品中所占份额一定比例的特许使用权费用。China Oncology Focus Limited 需付给北京盛诺基商业化后阿可拉定的净销售额在组合产品中所占份额一定比例的特许使用权费用。** 保密条款：除非本协议有明确授权或另有书面约定，否则双方应同意，在本协议期间及其之后的五年期间，接收方应保密而且不得公布或以其它方式披露或为了非本协议允许的目的使用另一方根据本协议向它提供的任何专有技术和其他信息和材料。 合同期限：合同生效日起至项目结束。	2017.11.9	正在履行
3	北京盛诺基	信达生物	合作协议	主要内容：信达生物拥有与创新 PD-1 单克隆抗体疗法有关的某些知识产权，信迪利单抗是由信达生物和礼来公司在中国共同开发的 PD-1 单克隆抗体。北京盛诺基正在对创新小分子药物包括 SNG1005 进行探索、开发和商业化。双方将以商业化为目的，开发用于在肿瘤免疫领域治疗或预防某些人体疾病的联合疗法 权利与义务划分：在适用法律允许的范围内，北京盛诺基应自费负责获得监管机构批准，以便在区域内进行有关联合疗法的临床试验；但是，如果适用法律要求信达支付获得上述监管批准的成本和费用，则信达应承担此类成本和费用。 **利益分成：合同中未明确具体利益分成条款，待商业化后双方协商确定。** 保密条款：除非在本协议明确允许的范围内，本协议有效期内的任何	2019.7.29	正在履行

序号	合作主体	合作方	合同名称	合同内容	签订/生效日期	履行状态
				时候以及本协议期满或终止后的十五（15）年内，接收机密信息的一方应完全保密，不得公布或以其他方式披露披露方提供给其的任何保密信息。 合同期限：合同生效日起至项目结束		
4	北京盛诺基	天演药业	合作协议	主要内容：北京盛诺基与天演药业就北京盛诺基的产品阿可拉定(SNG162)和天演药业的产品人 CD137 抗体激动剂（ADG106）联合治疗肝癌或其他癌症在中华人民共和国进行一项由研究者发起的临床试验。 权利与义务划分：由北京盛诺基作为研究者发起的临床试验的委托方。在天演药业的协助和同意的前提下，北京盛诺基已在中国境内开展必要的临床前试验研究。北京盛诺基应承担在中国境内筹划、开展或完成临床试验前研究及 ITT 所需的全部费用和支出。 **利益分成：合同中未明确具体利益分成条款，待商业化后双方协商确定。** 保密条款：未经另一方事先书面同意，任何一方均不得向任何第三方泄露、公布或以其他方式披露另一方的机密信息 合同期限：自生效日期满 5 年，双方可以书面形式延长该期限。	2020.2.19	正在履行

二、上述联合用药研发进展及取得的与临床疗效及安全性有关的临床试验数据。

发行人已在招股说明书“第六节 业务与技术”之“九、发行人的核心技术与研究开发情况”之“（五）合作研发情况”中进行补充披露如下：

“目前，发行人联合用药在研项目尚未进入临床阶段，均处于临床前研究阶段，暂无联合用药临床疗效及安全性有关的临床试验数据。在联合用药临床疗效方面，发行人主要通过对动物实验的结果进行初步评估；在用药安全性方面，阿可拉定、SNG1005已取得III期或II/III期临床试验批件，已验证其安全性。此外，联用药物中合作方的药品均已完成相应临床试验并证实其安全性。但联合用药的安全性需通过正式临床试验的结果来验证”

联合用药在研项目	研发进展	疗效及安全性研究进展
阿可拉定与溶瘤病毒联用	临床前研究-GLP研究	完成2个联合用药动物试验，评估了2个动物模型（黑色素瘤，大肠癌）联合用药有效性和初步安全性
阿可拉定与抗PD-L1抗体联用	临床前研究-GLP研究	完成1个联合用药动物试验，评估了1个动物模型（黑色素瘤）联合用药有效性和初步安全性
阿可拉定与抗CD137抗体联用	临床前研究-GLP研究	完成2个联合用药动物试验，评估了1个动物模型(大肠癌)联合用药有效性和初步安全性。
SNG1005与抗PD-1抗体联用	临床前研究-GLP研究	完成1个联合用药动物试验，评估了1个动物模型（乳腺癌）联合用药有效性和初步安全性（由于该次试验中SNG1005药物存在稀释定量问题，需药品恢复供应后，继续重复该实验）
氟可拉定与CD137抗体的联用	临床前研究-候选药物分子确定	尚未开展联合用药动物试验

发行人说明：

一、以列表或其他恰当方式具体说明各合作研发合同报告期各期或将来需支付相关技术引进费、特许权使用费、里程碑费用或其他相关费用，各项费用支付时间或预计支付时间、金额。

以下合同研发合同的技术引进费、里程碑费用、特许权使用费和其他相关费用的支付持续时间较长，发行人预计各项费用截至2022年12月31日的支付时间，后期的费用根据项目实际进展支付。

序号	合作方	合作主体	合同名称	合同金额	约定付款时点	约定付款金额	实际支付时间	预计支付时间
1	李氏大药房	北京盛诺基	发展和商业化合作协议	4,300 万美元	**前期费用：**			
					协议生效之日起的 30 天内，北京盛诺基向李氏大药房支付四百万美元的前期费用	400 万美元	2017 年 11 月 1 日	不适用
					里程碑付款：			
					共计 5 个里程碑： 1、第 1 个患者登记 PV-阿可拉定组合的 III 期首次临床试验 2、PV-阿可拉定组合的 III 期首次临床试验完成 3、国家食品药品监督管理总局对 PV-阿可拉定组合在本领域内第 1 个适应症的监管批准以及国家食品药品监督管理总局对 PV-索拉非尼组合在本领域内第 1 个适应症的监管批准 4、国家食品药品监督管理总局对 PV-阿可拉定组合在本领域内第 2 个适应症的监管批准 5、国家食品药品监督管理总局对 PV-阿可拉定组合在本领域内第 3 个适应症的监管批准	共计 3,900 万美元	不适用	根据项目实际进展支付

序号	合作方	合作主体	合同名称	合同金额	约定付款时点	约定付款金额	实际支付时间	预计支付时间
1	李氏大药厂	北京盛诺基	发展和商业化合作协议	4,300 万美元	**特许权使用费：**			
					盛诺基向李氏大药厂支付金额：Pexa-Vec 在 PV-阿可拉定组合的年度净销售额在组合产品中占的份额等于或少于 1.5 亿美元，特许权使用费率为 18%；份额大于 1.5 亿美元但少于 2.5 亿美元部分，特许权使用费率为 20%；份额等于或大于 2.5 亿美元部分，特许权使用费率为 22%。 **李氏大药厂向盛诺基支付金额：**阿可拉定在 PV-阿可拉定组合的年度净销售额在组合产品中占的份额等于或少于 1.5 亿美元，特许权使用费率为 28%；份额大于 1.5 亿美元但少于 2.5 亿美元的部分，特许权使用费率为 30%；份额等于或大于 2.5 亿美元的部分，特许权使用费率为 32%。	不适用	不适用	根据项目实际进展支付

序号	合作方	合作主体	合同名称	合同金额	约定付款时点	约定付款金额	实际支付时间	预计支付时间
2	China Oncology Focus Limited（李氏大药厂实际控制）	北京盛诺基	发展和商业化合作协议	500 万美元	协议实施之日起的 30 天内	100 万美元	不适用	2021 年 8 月
					里程碑付款：			
					共计 2 个里程碑： 1、向国家食品药品监督管理局提交组合产品临床试验申请 2、在领域内第一种组合产品的首次商业销售	400 万美元	不适用	根据项目实际进展支付
					特许权使用费：			
					盛诺基 PD-L1 的年度净销售额在组合产品中占的份额等于或少于 1.5 亿美元，特许权使用费率为 18%	年度净销售额的 18%	不适用	根据项目实际进展支付
					盛诺基 PD-L1 的年度净销售额在组合产品中占的份额大于 1.5 亿美元但少于 2.5 亿美元部分，特许权使用费率为 20%	年度净销售额的 20%	不适用	根据项目实际进展支付
					盛诺基 PD-L1 的年度净销售额在组合产品中占的份额等于或大于 2.5 亿美元部分，特许权使用费率为 22%	不年度净销售额的 22%	不适用	根据项目实际进展支付

序号	合作方	合作主体	合同名称	合同金额	约定付款时点	约定付款金额	实际支付时间	预计支付时间
3	信达生物制药（苏州）有限公司	北京盛诺基	合作协议	不适用	未约定任何费用	不适用	不适用	不适用
4	天演药业（苏州）有限公司	北京盛诺基	合作协议	不适用	未约定任何费用	不适用	不适用	不适用

二、分析并说明以上合作研发合同相关费用对发行人经营状况、财务状况的影响，及相关费用的会计处理方法

1、合作研发合同相关费用对发行人经营状况的影响

创新药的研发及商业化竞争异常激烈，且会受到重大技术变革的影响，发行人持续投入资金进行技术跟踪和前沿研究。近年来联合用药逐渐成为肿瘤治疗的研究热点，联合用药可以通过发挥药物的协同作用，达到在减小化疗药物毒副作用的同时增加药物抗肿瘤效果的目的。

上述合作研发合同涉及阿可拉定等公司核心产品的多个联合用药项目，是公司结合各药品的临床疗效及作用机理所做出的药物协同性的探索，合作研发的成功开发有利于进一步打开发行人在研管线的未来市场空间。同时，合作研发进度与公司目前的研发战略规划相匹配，随着合作研发管线的推进，发行人需按进度持续支付相关费用。发行人已综合考虑相关资金安排、研发资源分配以及自身核心产品临床试验进展，制定相应研发管线规划，合理高效推进合作研发项目。

2、合作研发合同相关费用对发行人财务状况的影响

发行人与合作方进行联合用药研发，主要承担的费用包括运营、试验相关费用、前期首付款、里程碑费用以及后续销售分成，发行人在报告期内已经支付的合作研发合同相关费用和2020年至2022年预计至多支付的许可合同相关费用列示如下：

年度	付款金额
2017年	400万美元
2018年	-
2019年	-
2020年	-
2021年	100万美元
2022年	-

上述合作研发合同相关费用主要为前期预付款，报告期内，发行人通过三次外部股权融资在保证发行人研发活动和日常经营稳定的前提下，支付上述合作研发合同相关费用，没有对发行人报告期各期财务状况产生重大不利影响。

随着合作研发管线的持续推进，根据里程碑费用的支付条件，2020 年至 2022 年预计至多支付的许可合同相关费用相比报告期内减少，主要原因是里程碑费用和销售分成等费用发生在 III 期临床试验及后续注册、销售阶段，考虑到合作研发项目临床试验时间所需的时间周期，2020 年至 2022 年支付概率较低，短期内对发行人财务状况影响有限；长期来看，随着这些产品成功开发和后续注册、销售，发行人预计能够产生较为稳定的现金流入，减小相应费用的财务影响。发行人综合考虑相关资金安排、研发资源分配以及自身核心产品临床试验进展，制定相应研发管线规划，合理安排许可项目接下来的费用支付。

综上所述，以上合作研发合同相关费用对发行人经营状况、财务状况不存在重大不利影响。

3、相关费用的会计处理方法

序号	许可方	研发项目名称	研发阶段	会计处理
1	LEE'S PHARMACEUTICAL (HK) Ltd.（李氏大药厂）	阿可拉定与溶瘤病毒联合用药	临床前研发	费用化
2	China Oncology Focus Limited（李氏大药厂子公司）	阿可拉定和抗 PD-L1 抗体的联合用药	临床前研发	费用化
3	信达生物制药（苏州）有限公司	SNG1005 与抗 PD-1 抗体联合用药	临床前研发	费用化
4	天演药业（苏州）有限公司	阿可拉定与抗 CD137 抗体联合用药	临床前研发	费用化

截至目前，以上合作研发项目均处于临床前研发阶段。根据发行人研发支出资本化具体会计政策（具体详见招股说明书“第八节 财务会计信息与管理层分析”之“五 报告期采用的主要主要会计政策和会计估计”之“（十六）无形资产”），不满足资本化条件，报告期内已经支付的以上合作研发项目相关费用作为研发支出全部费用化处理。

三、合作研发项目商业化后合作方终止合作对发行人生产经营的影响。

在合作研发模式中，发行人与合作方的药物联合开发一般经历临床前研究、临床试验研究注册申请、临床试验研究和上市注册申请等，时间跨度较长，期间发行人和合作方共同付出大量的时间和财务成本。合作研发项目商业化后，发行人和合作方将随着联合用药的销售获得收益，预计合作方不会轻易终止合同。

联合用药研发成功后，药监局颁发的上市注册证有效期为 5 年，商业化后合

作方终止合作，在上市注册证 5 年的有效期内，对发行人上市药品的影响相对较少。此外，合作方的产品并非唯一，市场上有类似产品可以联合用药，发行人可以寻找其他的合作方开展同类研究。针对已经获得药监局批准上市的联用用药研发项目，采用相同替代药物进行联合用药注册申请相对容易获得批准。

为扩大发行人产品研发管线和提升发行人研发效率，发行人通过合作研发形式与合作方开发联合用药研发，引入临床需求迫切且在中国市场上有差异性优势的产品，某一个或部分合作研发项目商业化后合作方终止合作，预计不会对发行人的整个产品研发管线产生重大影响。

综上所述，合作研发项目商业化后合作方终止合作对发行人生产经营不存在重大影响。

重大事项提示：

一、合作研发失败、临床疗效不及预期、合作研发项目商业化后合作方终止合作等风险；

发行人已在招股说明书“重大事项提示”之“三、本公司特别提醒投资者注意的风险因素”之“（一）研发风险”和 “第四节 风险因素”之“一、研发风险”进行补充披露，具体如下：

“1、合作研发失败、临床疗效不及预期、合作研发项目商业化后合作方终止合作及承担较高研发费用的风险

报告期内，公司与第三方开展多项合作研发，可能出现合作方对合作项目产生的知识产权归属、里程碑付款的条件或实际履行情况存在争议等情况，发行人与合作方之间可能因此产生争议或纠纷，从而导致发行人对该合作研发项目的研究、开发或商业化进度发生延迟甚至终止。该等第三方未能如期履行合同义务，也可能会导致公司的合作联合用药临床试验可能会延长、延迟或终止，临床疗效不及预期，从而使公司业务受到不利影响。

此外，发行人与合作方如果成功开发合作项目并进行商业化，合作方可能单方终止合作或者要求发行人承担较高合作研发费用，亦均可能对发行人生产经营产生不利影响。

综上，合作研发项目可能存在合作研发失败、临床疗效不及预期、合作研发项目商业化后合作方终止合作及承担较高研发费用的风险。”

二、发行人承担合作研发费用、许可费用较高对发行人生产经营的影响

发行人已在招股说明书“重大事项提示”之“三、本公司特别提醒投资者注意的风险因素”之“（二）经营风险”和“第四节 风险因素”之“二、经营风险”进行补充披露，具体如下：

“3、合作研发费用及许可费用较高的风险

为提升在研产品研发效率、充分开发核心产品的市场空间，发行人与相关合作方展开了一系列联合用药的合作研发，并承担了部分合作研发费用以及后续持续支付的许可费用。由于发行人暂无上市销售产品，首付款及前期里程碑费用的支付短期内可能会对发行日常经营和其他研发项目产生一定资金压力。”

三、核查程序及检查意见

1、检查程序

就上述事项，申报会计师履行了以下主要核查程序：

（1）了解发行人研发投入归集和核算方法，检查各合作研发合同项目研发投入的归集明细，评估费用归集的合理性；

（2）了解、评价有关研发支出的内部控制，并对其是否有效运行进行测试；

（3）获取合作研发合同，检查并分析合作研发合同条款和主要里程碑付款节点；

（4）针对大额的合作研发合同费用支出，检查合作研发合同义务、付款条款及银行水单，结合合作研发合同规定的里程碑付款节点分析是否达到支付条件，并取得相关支持性依据；

（5）核查合作研发合同许可方的背景资料并选取样本（李氏大药房）进行函证和访谈；

（6）对研发费用进行截止性测试，分析是否存在未按照权责发生制计提研发费用的情况；

（7）与发行人研发部门进行访谈，了解各合作研发合同项目研发进展情况，评价相关费用会计处理的合理性；

（8）访谈发行人并分析合作研发合同相关费用对发行人经营状况和财务状况的影响以及合作研发项目商业化后合作方终止合作对发行人生产经营的影响。

2、检查意见

经核查，申报会计师认为：

（1）发行人报告期内对上述合作研发合同费用作为研发支出费用化的事项进行了恰当的会计处理；

（2）根据报告期内合作研发合同情况，发行人报告期各期计入研发费用的金额是准确的；

（3）发行人对以上合作研发合同相关费用对发行人的经营状况、财务状况的影响，合作研发项目商业化后合作方终止合作对发行人生产经营的判断与我们了解的情况基本一致；

（4）发行人以上披露的合作研发协议的条款、联合用药研发进展及取得的与临床疗效及安全性有关的临床试验数据、重大事项提示中披露的风险和影响与申报会计师在审计及核查过程中了解的相关信息基本一致。

13、关于原材料及能源采购

根据招股说明书，发行人采购原材料包括淫羊藿前提取物、糖苷酶、丙酮等，其中淫羊藿前提取物报告期采购金额分别为 374.36 万元、92.08 万元和 225.13 万元。报告期内发行人能源消耗量波动较大。山东珅诺基计划作为公司在研产品上市后原料药生产基地，北京珅诺基计划作为在研产品上市后制剂生产基地。请发行人补充披露：报告期内发行人主要原材料采购金额占比情况。

请发行人说明：（1）结合报告期研发进度及相关中药材的用量及价格，分析说明采购淫羊藿前提取物金额波动的原因；（2）报告期内能源消耗量波动较大，且水、电力、天然气消耗量波动不匹配的原因；（3）除报告期内发行人采购的原材料种类外，发行人主要在研产品上市后需要的其他原材料种类、是否受限于供应商，是否需要境外采购或取得授权。

回复：

发行人披露：

一、报告期内发行人主要原材料采购金额占比情况

报告期内，发行人尚未有产品上市销售，原材料采购主要为生产临床阶段实验药物所需的原材料，主要为淫羊藿前提取物、糖苷酶、丙酮等，

单位：万元

原材料名称	2019 年度		2018 年度		2017 年度	
	金额	占比	金额	占比	金额	占比
淫羊藿前提取物	**194.09**	**85.99%**	**119.78**	**66.40%**	374.36	**87.38%**
糖苷酶	15.17	**6.72%**	50.38	**27.93%**	38.32	**8.94%**
丙酮	8.87	**3.93%**	7.82	**4.33%**	12.34	**2.88%**
乙醇	2.41	**1.07%**	1.19	**0.66%**	2.07	**0.48%**
其他	5.15	**2.28%**	1.24	**0.69%**	1.35	**0.32%**
合计	**225.69**	**100.00%**	**180.41**	**100.00%**	**428.44**	**100.00%**

报告期内，发行人原材料价格变动情况如下表所示：

原材料名称	2019 年度（元/千克）	2018 年度（元/千克）	2017 年度（元/千克）
淫羊藿前提取物	**2,547.11**	**2,609.58**	2,079.77
糖苷酶	3,793.10	3,573.15	3,720.85
丙酮	6.04	5.11	6.80
乙醇	6.17	5.81	5.81

报告期内，原材料价格未有大幅波动。

发行人说明：

一、结合报告期研发进度及相关中药材的用量及价格，分析说明采购淫羊藿前提取物金额波动的原因；

由于发行人统计误差，淫羊藿前提取金额 2019 年度从 225.13 万元调整至 194.09 万元，2018 年度从 92.08 万元调整至 119.78 万元。更正后的报告期内淫羊藿前提取物采购金额如下：

单位：万元

原材料名称	2019 年度	2018 年度	2017 年度

淫羊藿前提取物	194.09	119.78	374.36

报告期内，淫羊藿前提取物采购金额有一定的波动，其价格、数量和使用情况变动如下：

年度	供应商	提取物数量（kg）	提取物单价（元/kg）	提取物采购模式	提取物用途	原料药生产和用途	
						提取物的使用	原料药的使用
2017	陕西嘉禾	600	2,137.00	直接购买提取物	根据提取物的质量和工厂的条件考察合适的供应商	2017 年进行了 3 批原料药工艺开发生产、3 批中试规模原料药生产（合 1 批）（475kg)	4 批制剂工艺开发生产
						2017 年 1 批工艺条件变更可行性研究消耗(77KG)	-
						2019 年 1 批原料药生产(48KG)①	部分用于 2019 年设备升级测试，部分库存
2017	汉中天然谷	300	2,051.00	直接购买提取物	根据提取物的质量和工厂的条件考察合适的供应商	2017 年进行了 1 批原料药工艺开发生产(125KG)	1 批制剂工艺开发生产
						2017 年 1 批用于工艺条件变更可行性研究消耗(145KG)	-
						2019 年 1 批原料药生产(30KG)①	用于 2019 年设备升级测试
2017	湖北诺克特	900	2,051.00	委托湖北诺克特代购药材并加工生产提取物	考察合适的供应商;生产临床试验药品，生产制剂工艺开发	2017 年进行了 5 批原料药生产(750KG)	大部分用于供 III 期临床试验阿可拉定软胶囊生产（2017 年 2 批，2018 年 2 批，2019 年 1 批②），小部分用于制剂工艺改进
						2018 年进行了 1 批原料药生产（150KG)	1 批制剂工艺改进
2017 小计		1,800.00	2,080.00				
2018	湖北诺克特	459	2,610.00	委托湖北诺克特代购药材并生产提取物	III 期临床药品和提取工艺改进（增加前处理工序）	2018 年进行了 1 批原料药生产（150KG)	2019 年用于供 III 期临床试验阿可拉定软胶囊生产 1 批②
						2018 年进行了 2 批原料药生产（300KG)	原料药在库存
						8．94KG 前提取物用于生物酶替代供应商的研究消耗，其余用于提取物入厂检验等消耗	-
2019	湖北诺克特	762	2,547.00	委托湖北诺克特代购药材并生产提取物	1.继续工艺改进（改为使用机器进行前处理工序）2.阿可拉定原料药工艺验证批次	2019 年进行了 3 批工艺评估，2 批工艺验证原料药生产（650KG)，2020 年进行 1 批工艺验证原料药生产（100KG）	原料药在库存
						11.82kg 前提取物用于小试及其他研究，其余用于提取物入厂检验等消耗	-

后标为 ① 为进行同一批阿可拉定原料药生产，标记为 ② 的为进行同一批阿可拉定软胶囊生产

造成波动的原因主要是：

1、发行人在 2017 年确定了淫羊藿前提取物供应商并对新生产工艺进行了实施和验证，对于淫羊藿前提取物需求较大。

发行人在 2008 年开发完成了经淫羊藿→淫羊藿苷提取物→提取物酶解后获得淫羊藿素（即阿可拉定原料药），经制剂生产获得阿可拉定软胶囊的工艺。根据此工艺生产的阿可拉定软胶囊于 2010-2015 年完成了 I 期和 II 期的临床试验。在原有工艺基础上，发行人在 2012 年-2015 年在实验室规模下开发了新的阿可拉定生产工艺，将酶解底物由淫羊藿苷单一成分扩大为淫羊藿苷和含有阿可拉定母核的阿可拉定前体（朝藿定 A, B, C 等），将含有这些种底物的淫羊藿提取物酶解后获得高度纯化的淫羊藿素单体，使得淫羊藿素的提取率提高大约 5 倍。

鉴于新工艺提高了阿可拉定提取率，发行人计划在 2017 年开始以新工艺来生产临床供应药品开展 III 期临床。因此，发行人需要将新工艺从实验室规模转化为商业规模，并进行多批次生产验证其稳定性。

发行人考察了三家可生产淫羊藿前提取物的工厂，分别为陕西嘉禾生物科技股份有限公司，汉中天然谷生物科技股份有限公司，湖北诺克特药业股份有限公司。对这三家的淫羊藿提取物进行了酶解步骤生产阿可拉定原料药。经过从质量、价格等方面比较后，最终选定湖北诺克特药业股份有限公司作为淫羊藿前提取物生产厂商。公司使用其提供的淫羊藿前提取物于 2017 年、2018 年、2019 年生产了 5 批阿可拉定软胶囊为阿可拉定 III 期临床试验提供药品储备。

2、发行人在 2018 年对阿可拉定生产工艺继续进行了优化，增加前处理工序，淫羊藿提取物单价有所上升。工艺优化生产批次减少，对于淫羊藿前提取物需求减少。

发行人对于淫羊藿提取的工艺进行了进一步验证并进行了改进，从淫羊藿全株药材（淫羊藿地上部分）作为提取工艺的起始投料，增加了一个前处理工序，去掉茎秆等基本不含有淫羊藿素的部位，得到淫羊藿的主要药用部位（淫羊藿全叶部位）作为起始投料。这一变更虽然增加了前处理的成本，但生产出的前提取物杂质较少，提高了淫羊藿前提取工艺的稳定性。前处理工序增加了淫羊藿前提取物的委托加工费用，提高了淫羊藿前提取物的单价。

在此工艺改进过程中生产的批次少于 2017 年，相应生产的提取物数量少于 2017 年的提取物产量。

3、发行人在 2019 年对阿可拉定生产工艺继续进行了优化后固定了工艺，随后开展了商业化生产规模的多批工艺验证，为新药申报做准备。

发行人继续对于淫羊藿前提取的工艺进行了改进，将上述的前处理工序由人工处理变为机器处理，淫羊藿前提取物单价稍有下降，并按照这个固定的生产工艺在 2019 年开展了新药申报材料要求的多批次的原料药商业化规模生产工艺验证，因此，淫羊藿前提取物采购的数量比上一年有增加。

综上所述，在 2017-2019 三年期间，发行人对阿可拉定生产工艺进行了实施、持续改进、和按新药申报要求完成多批工艺验证的各项相关工作；部分 2017 年采购的淫羊藿前提取物生产 5 批临床试验用阿可拉定软胶囊，为 2017 年 7 月启动的两项临床试验提供药品储备，造成淫羊藿前提取物采购金额的波动。

二、报告期内能源消耗量波动较大，且水、电力、天然气消耗量波动不匹配的原因；

报告期内能源消耗量（合并范围内）原因如下所示：

项目	年份	总消耗量	生产平均每批次消耗量	生产用消耗量	非生产用消耗量	变化原因
2017年生产阿可拉定原料药10批，2018年4批，2019年5.4批。[1]						
水（m^2）	2019年度	20,138.00	90.30(估计数)	487.62（估计数）	19,596.20	**生产用水波动原因：**生产批次数变化较大。 **非生产用水波动原因：**山东珅诺基自2017年起开展绿化工程，2018年绿化工程耗水量达到顶峰，并且在当年新建蓄水池，耗水量剧增，2019年绿化工程多为维持用水，且绿化用水的一部分取自蓄水池中收集的雨水，用
	2018年度	56,411.00	90.30(估计数)	361.20（估计数）	56,049.80	
	2017年度	23,437.50	90.30(估计数)	903.00（估计数）	22,534.50	

[1] 2017 年大生产 9 批，中试生产 3 批按大生产 1 批计算，总共 10 批。中试生产不消耗天然气，计算天然气平均消耗量时用 9 批计算。2019 年最后一批生产时间为 2019.12.28 至 2020.1.7，此批次按 0.4 批计算。

项目	年份	总消耗量	生产平均每批次消耗量	生产用消耗量	非生产用消耗量	变化原因
2017年生产阿可拉定原料药10批，2018年4批，2019年5.4批。[1]						
						水消耗量下降。
电（度）	2019年度	651,852.70	19,467.78	105,126.00	546,726.70	**生产用电波动原因：**生产批次数变化较大；2017年生产多为连续生产，平均每批耗电量较低；2018年原料药生产时间多为夏秋季，2019年多为冬季，由于阿可拉定生产环境需要制冷，导致2018年每批次耗电量高。**非生产用电波动原因：**山东珅诺基2018年起施工活动较多，且自2018年起，职工食堂开启后加热、制冷设备等用电增加；北京珅诺基建设工程的三年中耗电量有较大波动。
	2018年度	672,572.00	23,355.00（含路灯系统试运行消耗）	93,420.00（含路灯系统试运行消耗）	579,152.00	
	2017年度	604,513.00	12,100.00	121,000.00	483,513.00	
气（m^2）	2019年度	11,883.00	2200.556	11,883.00	0.00	**生产用气波动原因：**生产批次数变化较大；2017年的生产多为连续生产，平均每批锅炉蒸汽消耗较低；而2018年和2019年的生产批次不连续，锅炉单独启动耗能高；2019年生产批次多为冬季启动，耗气量高。
	2018年度	8,027.00	2006.75	8,027.00	0.00	
	2017年度	13,484.00	1498.222	13,484.00	0.00	

三、除报告期内发行人采购的原材料种类外，发行人主要在研产品上市后需要的其他原材料种类、是否受限于供应商，是否需要境外采购或取得授权

主要产品	发行人主要在研产品上市后需要的其他原材料种类	是否受限于供应商	是否需要境外采购或取得授权
阿可拉定	（除糖苷酶、丙酮之外： 无）	否	否
氟可拉定	3,5,7-三羟基-2-（4-（三	否，与三家供应商有过合作	否

主要产品	发行人主要在研产品上市后需要的其他原材料种类	是否受限于供应商	是否需要境外采购或取得授权
	氟甲基）苯基）-4H-苯并吡喃-4-酮		
SNG1005	紫杉醇、多肽	紫杉醇：国内供应商较多，供应不存在受限情况。 多肽：多肽的合成技术为 Angiochem 所有，可以自由选择供应商进行多肽定制。	不需境外采购（SNG1005 现多肽供应商位于国内），但需美国 Angiochem 公司授权使用多肽。
ER-α36 诊断试剂盒	ER-α36 抗体浓缩液、抗体稀释液。	ER-α36 抗体浓缩液：自主研发，委托生产，不受限于供应商。 抗体稀释液：国内外有多家试剂公司可提供符合要求的抗体稀释液产品，不受限于供应商。	否

14 关于租赁基本农田

根据招股说明书，发行人租用新宁县万塘乡新伍村 179.19 亩基本农田种植草本中草药淫羊藿。

请发行人说明：（1）发行人租赁基本农田用于种植中药材淫羊藿，是否会构成对基本农田的破坏，发行人如何持续保证不破坏耕作层；（2）发行人租赁基本农田用于种植中药材，是否符合国家关于基本农田管理的相关法律法规和政策规定；（3）如有关政府主管部门要求收回土地、责令发行人搬迁，对发行人生产经营造成的不利影响，及发行人的应对措施；（4）结合上述问题，视实际情况进行风险提示。

请发行人律师核查并发表明确意见，并提供发表意见的具体依据。

回复：

一、发行人租赁基本农田用于种植中药材淫羊藿，是否会构成对基本农田的破坏，发行人如何持续保证不破坏耕作层

发行人目前人工栽培的淫羊藿系小檗科淫羊藿属箭叶淫羊藿，为《中国药典》收载的多年生草本药用植物。发行人下属子公司湖南珅诺基作为种植淫羊藿的法人主体，在淫羊藿种植过程中不使用化肥、农药、激素等物质，主要以农家肥、有机肥作为肥料，因此其种植淫羊藿不但不会对耕地耕作层破坏，还可有效保持

土壤肥力、改良土壤结构，有助于实现土地的可持续生产利用。根据新宁县自然资源局、新宁县农业农村局出具的文件，湖南珅诺基租赁基本农田种植草本中药材淫羊藿未改变土地用途，没有破坏耕地耕作层或者造成原耕地生态利用条件难以恢复的情形。据此，湖南珅诺基使用基本农田种植淫羊藿并不会破坏耕作层。

就租赁基本农田用于种植中药材淫羊藿，发行人已作出承诺，其将维持现有的淫羊藿种植方式，并在种植中注意保护耕作层，不会占用基本农田从事任何破坏耕地的活动。

二、发行人租赁基本农田用于种植中药材，是否符合国家关于基本农田管理的相关法律法规和政策规定

1、相关规定未明确禁止使用基本农田种植中草药

根据《土地管理法》、《基本农田保护条例》及《湖南省基本农田保护条例》的相关规定，基本农田保护区经依法划定后，任何单位和个人不得改变或者占用；禁止任何单位和个人在基本农田保护区内建窑、建房、建坟、挖砂、采石、采矿、取土、堆放固体废弃物或者进行其他破坏基本农田的活动，禁止任何单位和个人占用基本农田发展林果业和挖塘养鱼。

上述法律法规规定未明确禁止使用基本农田种植中草药。

2、发行人使用基本农田种植中草药已得到主管部门的确认

就利用基本农田种植中草药行为，湖南珅诺基已获主管部门如下确认：

根据新宁县自然资源局、新宁县农业农村局于 2019 年 8 月 19 日联合向湖南省自然资源厅提交的《关于确认湖南珅诺基药材有限公司使用耕地种植中草药淫羊藿合法性的请示》（新自然资呈[2019]45 号）（以下简称《请示》），新宁县自然资源局、新宁县农业农村局认为实地调查情况表明：湖南珅诺基租赁新宁县万塘乡新伍村耕地（基本农田）种植草本中药材淫羊藿，未改变土地用途，没有破坏耕地耕作层或者造成原耕地生态利用条件难以恢复的情形，不属于国家相关规范性文件、法律、法规、规章规定的占用基本农田从事植树造林、挖塘养鱼、畜禽养殖或者建窑、建房等破坏基本农田的禁止情形；湖南珅诺基上述种植草本中草药淫羊藿的行为没有违反国家耕地保护相关的法律、法规、规章和其他规范性文件的情形。

根据湖南省自然资源厅办公室于 2019 年 11 月 14 日向新宁县自然资源局下发的《关于使用耕地种植中药材淫羊藿有关意见的复函》，湖南省自然资源厅经研究后认为：《湖南省国土资源厅关于全力服务促进乡村振兴的若干意见》（湘国土资发[2018]21 号）提出“鼓励土地复合利用”，在不破坏耕作层前提下，允许有序利用现有耕地进行农业结构调整，仍按耕地管理；《请示》提出的使用耕地种植中药材淫羊藿，如经论证确实不会破坏耕作层，其地类仍可按耕地管理。

据此，相关规定未明确禁止使用基本农田种植中草药；湖南珅诺基租赁基本农田用于中药材种植已经有权主管部门确认，未违反国家关于基本农田管理的相关法律法规和政策规定。

三、如有关政府主管部门要求收回土地、责令发行人搬迁，对发行人生产经营造成的不利影响，及发行人的应对措施

湖南珅诺基租赁基本农田种植的淫羊藿为发行人核心产品阿可拉定的原材料，如在土地被收回或被责令搬迁，发行人具备以下条件或将采取以下应对措施避免该无法继续使用现有土地的情形对发行人的经营产生重大不利影响：

1、发行人在湖北丹江口租赁的面积约 210 亩的种植基地，可满足发行人在一段时期内对于原材料的需求；

2、发行人可寻找到具有相似生态环境条件的其他适宜种植淫羊藿中草药的土地；如土壤贫瘠可尝试通过土壤改良措施，以改善土壤结构和肥力，达到种植淫羊藿对土地的要求；亦可研发并开展林下栽培淫羊藿或无土（人工基质）栽培淫羊藿；

3、通过与第三方合作种植或向第三方采购等方式获取生产原料。

此外，发行人实际控制人孟坤已出具《关于承担不动产瑕疵相关责任的承诺函》，就发行人因上述租赁土地不符合相关的法律、法规而被有关政府主管部门要求收回土地、责令搬迁而发生的任何损失或支出，孟坤将予以全额补偿。

据此，在政府主管部门要求收回土地、责令发行人搬迁的情况下，发行人具备应对措施；发行人实际控制人就上述情形可能给发行人造成的损失已承诺进行补偿；上述情形预计不会对发行人生产经营造成重大不利影响。

四、请发行人结合上述问题，视实际情况进行风险提示

发行人已在招股说明书“第四节 风险因素”之“二、经营风险”中进行风险提示：

“（六）主要原材料种植基地相关风险

发行人核心产品阿可拉定取材于中药材淫羊藿，目前公司淫羊藿种植基地租用土地包含部分基本农田，相关规定未明确禁止使用基本农田种植中草药，且发行人租赁基本农田用于中药材种植已经当地有权主管部门确认，但依然存在后续种植过程中因土地政策变更导致政府主管部门要求收回土地、责令发行人搬迁的风险，可能影响发行人淫羊藿种苗的培育计划。”

五、发行人律师核查程序和核查意见

1、核查程序

就上述事项，发行人律师履行了以下核查程序：

（1）就淫羊藿的特点及其种植方法等向相关负责人进行沟通了解、取得新宁基地淫羊藿种植相关资料以及发行人关于基本农田使用情况的说明及承诺；

（2）查阅国家关于基本农田管理的相关法律法规和政策规定；

（3）取得新宁县自然资源局、新宁县农业农村局及湖南省自然资源厅就基本农田使用情况出具的文件；

（4）就发行人租赁的基本农田被收回或责令搬迁情况下的应对措施与发行人进行沟通；取得实际控制人出具的《关于承担不动产瑕疵相关责任的承诺函》；

（5）查阅湖北丹江口基地的土地租赁协议。

2、核查意见

基于上述，在发行人律师具备的法律专业知识所能判断的范围内，发行人律师认为：

（1）根据淫羊藿草本药用植物的特点、发行人目前的种植方法，以及新宁县主管部门的确认，湖南珅诺基使用基本农田种植淫羊藿不会破坏耕作层；在发行人维持现有种植方式并履行相关承诺的前提下，可持续保证不破坏耕作层；

（2）国家相关规定未明确禁止使用基本农田种植中草药；湖南珅诺基租赁基本农田用于中药材种植已经有权主管部门确认，不违反国家基本农田管理相关法律法规中的明确规定；

（3）在政府主管部门要求收回土地、责令发行人搬迁的情况下，发行人具备相应的应对措施，发行人实际控制人已承诺就上述情形可能给发行人造成的损失进行补偿，上述情形预计不会对发行人生产经营造成重大不利影响。

四、关于公司治理与独立性

15、关于关联交易

15.1 根据招股说明书，截至 2019 年 6 月 30 日，健赞生物应向北京盛诺基支付本金 5,257.89 万元和利息 387.32 万元：（1）北京恒诺基将向发行人借款本金 87.13 万元和利息 14.54 万元的债务，转由其子公司健赞生物承担；（2）北京珅诺基将健赞生物借款 91.29 万元和利息 20.12 万元的债权转让至母公司北京盛诺基；（3）健赞生物向北京盛诺基借款 5,079.46 万元用于研发楼建设，利息 352.66 万元。北京盛诺基与健赞生物于 2019 年 7 月 1 日签署《房屋租用协议》，北京盛诺基和健赞生物同意北京盛诺基对健赞生物的债权及健赞生物应支付的利息抵做《房屋租用协议》下北京盛诺基使用上述研发楼 51%面积的前期租金。

根据审计工作报告，发行人对健赞生物 5,320.36 万元其他应收款转为预付租金，房租每季度 225.79 万元，租用期限为 2019 年 7 月 1 日至 2030 年 12 月 31 日，免租期为 2019 年 7 月 1 日 2020 年 12 月 31 日。截至 2019 年末，发行人合并财务报表中其他非流动资产-预付房屋租赁款余额为 3,386.87 万元、一年内到期的非流动资产-预付房屋租赁款余额 903.16 万元。

请发行人说明：（1）针对上述事项，发行人履行的内部决策程序，是否符合公司章程规定；（2）合营企业北京恒诺基的设立背景，合营股东刘伟的基本情况及简历，刘伟及其控制的企业与实际控制人是否存在关联关系；（3）结合发行人对北京恒诺基持股比例、公司章程及派驻董事情况、北京恒诺基实际生产经营决策过程及结果，说明报告期内发行人是否已实质上形成对北京恒诺基的控制及其原因；（4）将其他应收关联方款项转为预付租金的决策过程，发行人独立董事及其他股东是否发表不同意见，是否存在向关联方或实际控制人输送利益的情形；（5）发行人向健赞生物提供资金用于研发楼建设的依据，是否有明确约定；上述研发楼的建设时间及建造成本，是否已建设完成；（6）发行人向健赞生物提供资金建设研发楼而不自行建造的背景及原因，是否在建设早期已规划用途；（7）结合发行人的业务开展情况以及自持房产或已租赁房产的使用情况，说明发行人租用上述研发楼的必要性，租用上述研发楼是否已投入使用及主要用途；租金与市场价的比较情况；（8）上述租赁付款安排，前期租金的时间跨度，发行人是否

已承担租赁付款义务、是否已确认未确认融资收益，对健赞生物其他应收款及利息金额与转为预付租金的金额存在差异的原因，其他应收款转销金额与租金确认金额、预付房屋租赁款余额之间的勾稽关系。

回复：

一、针对上述事项，发行人履行的内部决策程序，是否符合公司章程规定

1、提供借款时的内部决策程序

盛诺基有限、北京珅诺基与健赞生物、北京恒诺基之间的资金拆借情况、当时公司章程规定以及发行人内部决策程序（即董事会审议程序）履行情况如下：

时间	借款对象	借款金额（万元）	公司章程规定	内部决策程序履行情况
2016.04	北京恒诺基	8.00	当时有效的公司章程为2015年12月25日签署的版本。公司章程中明确列举了须经合资公司董事会审议的事项，但盛诺基有限向北京恒诺基和健赞生物提供借款不属于必须提交董事会审议的事项	未履行董事会审议程序，不违反章程规定
2016.04	健赞生物	1,000.00		
2016.08	健赞生物	500.00		
2016.08	健赞生物	200.00		
2016.08	健赞生物	50.00		
2016.08	健赞生物	1,000.00		
2016.09	健赞生物	25.00		
2016.10	健赞生物	100.00		
2016.12	健赞生物	100.00	当时有效的公司章程为2016年11月16日签署的版本。公司章程中明确列举了须经合资公司董事会审议的事项，其中包括“任何关联交易”。盛诺基有限向北京恒诺基和健赞生物提供借款应构成关联交易，故属于应提交董事会审议的事项	未实际履行董事会审议程序，不符合章程规定
2017.06	健赞生物	200.00		
2017.07	健赞生物	300.00	当时有效的公司章程分别为 2017年7月31日和2019年3月14日签署的版本。公司章程中均明确列举了须经合资公司董事会审议的事项，且内容基本相同。关联交易不是必须提交董事会审议的事项，盛诺基有限向北京恒诺基和健赞生物提供借款也不属于必须提交董事会审议的其他事项	未履行董事会审议程序，不违反章程规定
2017.09	健赞生物	200.00		
2017.12	健赞生物	200.00		
2018.04	健赞生物	200.00		
2018.10	健赞生物	1,000.00		
		500.00		
2018.10	健赞生物	400.00		
2018.11	健赞生物	43.90		

时间	借款对象	借款金额（万元）	公司章程规定	内部决策程序履行情况
2018.11	北京恒诺基	5.00		
2018.11	健赞生物	15.00		
2018.12	健赞生物	100.00		
2019.01	健赞生物	25.00		
2019.01	健赞生物	20.00		
2019.02	健赞生物	30.00		
2019.03	北京恒诺基	2.00		
2019.04	健赞生物	5.00		
2019.04	北京恒诺基	1.00		
2019.04	健赞生物	9.09		
2019.04	健赞生物	7.00		
2019.05	健赞生物	13.00		
2019.05	健赞生物	74.00		
2019.05	北京恒诺基	5.00		
2019.06	健赞生物	124.95		

据此，除盛诺基有限 2016 年 12 月以及 2017 年 6 月向健赞生物提供贷款时未履行董事会审议程序，不符合当时有效的公司章程的规定外，其他盛诺基有限向北京恒诺基或健赞生物提供借款未履行董事会审议程序不违反当时有效的公司章程。

2、将应收账款抵作租金时的内部决策程序

根据发行人、北京珅诺基与北京恒诺基、健赞生物于 2019 年 11 月签署的《关于房屋租赁协议中抵租金金额的约定》，健赞生物截至 2019 年 6 月 30 日累计应向发行人支付借款本金 5,257.89 万元、利息 387.32 万元。根据发行人与健赞生物于 2019 年 12 月 31 日签署的《房屋租用补充协议》，发行人自 2019 年 7 月 1 日至 2019 年 12 月 31 日向健赞生物提供的借款 62.48 万元及对应利息与上述截至 2019 年 6 月 30 日的借款本息，均抵做发行人租赁健赞大楼的前期租金。

根据发行人的《公司章程》、《关联交易管理制度》的有关规定，发行人与关联法人之间发生的成交金额占公司最近一期经审计总资产或市值 0.10%以上的，

且超过 300 万元的关联交易事项应当提交董事会审议；与关联人发生的交易金额在 3,000 万元以上，且占公司最近一期经审计总资产绝对值或市值的 1%以上的关联交易应当提交股东大会审议。

据此，发行人在将上述应收账款抵作房屋租金时未及时履行董事会、股东大会审议程序，不符合当时有效的公司章程和《关联交易管理制度》的规定。

3、发行人董事会、股东大会已对报告期内关联交易进行补充审议

根据发行人 2020 年 3 月 30 日召开的第一届董事会第三次会议及 2020 年 4 月 17 日召开的 2020 年第一次临时股东大会审议通过的《关于审议北京盛诺基医药科技股份有限公司 2017 年度、2018 年度、2019 年度关联交易情况的议案》，发行人已对上述在报告期内发生的资金拆借及应收账款抵租金等关联交易事项进行补充审议。独立董事就上述关联交易发表了独立意见，认为发行人与关联方之间的上述关联交易符合相关法律法规和公司章程的规定，不存在损害发行人及其他股东利益的情况。

综上所述，发行人就上述事项存在未及时履行内部决策程序的情形，不符合公司章程约定；但发行人董事会、股东大会已对报告期内的关联交易事项进行补充审议，确认上述关联交易不存在损害发行人及其他股东利益的情况；上述程序瑕疵不会导致相关应收账款的形成以及将应收账款转变为租金无效，不会对发行人本次发行及上市造成重大不利影响。

二、合营企业北京恒诺基的设立背景，合营股东刘伟的基本情况及简历，刘伟及其控制的企业与实际控制人是否存在关联关系

1、合营企业北京恒诺基的设立背景

根据北京恒诺基的工商档案、盛诺基有限与相关方就北京恒诺基签署的《合作协议》，北京恒诺基原系自然人侯维凤、王璐二人合资设立的有限责任公司。

根据盛诺基有限与原合营股东于 2015 年 9 月签署的《合作协议》，约定：（1）原合营股东于 2014 年 5 月 5 日成立北京恒诺基，盛诺基有限于 2015 年 1 月 22 日受让原合营股东持有的北京恒诺基 51%股权，各方实缴出资款项将用于支付收购健赞生物的对价款；（2）北京恒诺基收购健赞生物后，各方将按照协议安排继续进行研发实验楼的后续建设工程；（3）研发实验楼竣工验收后，盛诺基有限与

原合营股东各享有约 9,000 平方米的使用权。

2018 年 5 月 25 日，侯维凤和王璐将所持北京恒诺基全部股权转让给现合营股东刘伟。该次转让完成后，北京恒诺基股东变更为盛诺基有限和刘伟，持股比例分别为 51%和 49%。

2、合营股东刘伟的基本情况及简历

刘伟系中国公民，无境外永久居留权，身份证号码为 11010219820621****，住址为北京市西城区鼓楼西大街 47 号，简历如下：

姓名	刘伟	**性别**	男	**出生年月**	1982.06
身份证号码	11010219820621****	**国籍**	中国	**学历**	本科
现工作单位	北京健赞物业管理有限公司	**现从事行业**	物业管理	**担任职务**	总经理
主要简历	**起止年月**	**任职单位**		**任职职务**	
	1998.09-2001.07	北京市工艺美术学校		学生	
	2001.09-2004.07	加拿大 British Columbia Montessori language Academy 大学		学生	
	2004.09-2017.12	自主创业		—	
	2018.01 至今	北京恒诺基		董事长、法定代表人	
		健赞生物		董事	
		北京健赞物业管理有限公司		经理，执行董事，法定代表人	
		北京健赞康体科技发展有限公司		经理，执行董事，法定代表人	

3、合营股东刘伟及其控制的企业与实际控制人是否存在关联关系

截至目前，合营股东刘伟控制的企业相关情况如下：

序号	**公司名称**	**股东**	**主要人员及任职情况**
1	北京健赞物业管理有限公司	刘伟：89% 王璐：11%	刘伟：经理，执行董事，法定代表人 王璐：监事
2	北京健赞康体科技发展有限公司	刘伟：80% 侯维凤：20%	刘伟：经理，执行董事，法定代表人 侯维凤：监事

根据孟坤出具的确认文件，以及对合营股东刘伟的访谈，合营股东刘伟及其控制的企业与发行人实际控制人孟坤不存在关联关系。

三、结合发行人对北京恒诺基持股比例、公司章程及派驻董事情况、北京恒诺基实际生产经营决策过程及结果，说明报告期内发行人是否已实质上形成对北京恒诺基的控制及其原因

1、发行人在北京恒诺基的持股比例

根据《北京恒诺基医药科技有限公司章程》以及北京市工商局昌平分局于核发的《备案通知书》，截至目前，发行人持有北京恒诺基 51%股权。根据《北京恒诺基医药科技有限公司章程》，北京恒诺基股东会由全体股东组成，股东会对审议事项作出任何决议均应由代表 2/3 上表决权的股东表决通过。据此，发行人无法通过在股东会上行使股东投票权对北京恒诺基实施控制。

2、发行人在北京恒诺基派驻董事情况

根据《北京恒诺基医药科技有限公司章程》以及北京市工商局昌平分局于核发的《备案通知书》，截至目前，北京恒诺基董事会成员 3 人，发行人有权委派 1 名董事（即孟坤），刘伟有权委派 1 名董事（即刘伟），余下 1 名由发行人和刘伟共同委派（即刘增玉，系发行人股东及刘伟之父），其中刘伟担任董事长。据此，发行人无法通过提名的董事在董事会上行使董事投票权对北京恒诺基实施控制。

3、北京恒诺基实际生产经营决策过程及结果

根据对合营股东刘伟的访谈、北京恒诺基报告期内的董事会/股东会会议文件，截至目前，北京恒诺基生产经营相关的重大决策事项均按照公司章程的约定由合营双方一致同意后作出。

综上所述，北京恒诺基实际生产经营相关的重大决策系由合营双方共同作出；报告期内，发行人不存在对北京恒诺基实质控制的情形。

四、将其他应收关联方款项转为预付租金的决策过程，发行人独立董事及其他股东是否发表不同意见，是否存在向关联方或实际控制人输送利益的情形

如本回复“问题 15.1”之“（1）针对上述事项，发行人履行的内部决策程序，是否符合公司章程规定。”所述，盛诺基有限未就上述将其他应收关联方款项转为预付租金履行内部决策程序，但发行人第一届董事会第三次会议及 2020 年第

一次临时股东大会审议通过的《关于审议北京盛诺基医药科技股份有限公司2017年度、2018年度、2019年度关联交易情况的议案》，发行人董事会及股东大会对发行人报告期内发生的关联交易（包括其他应收款转租金）进行了补充审议并通过。

发行人董事会和股东大会在审议上述议案时，关联董事和关联股东回避表决；发行人独立董事对报告期内的关联交易发表了独立意见，认为公司2017年度、2018年度、2019年度与关联方发生的关联交易履行了相关决策程序，交易价格公平合理，不存在损害发行人及非关联股东利益的情形。

根据发行人与健赞生物等相关方于2019年11月5日签署的《关于房屋租赁协议中抵租金金额的约定》以及2019年12月31日签署的《房屋租用补充协议》，北京恒诺基、健赞生物历史上自盛诺基有限、北京珅诺基拆借的资金应当按照同期一年期银行贷款基础利率计算利息，盛诺基有限有权将其对健赞生物的债权（本金及相关利息）优先抵作其对健赞生物的租金。

考虑以往各笔拆借资金已计算利息，且本金和利息金额折算为对健赞生物的预付租金，并且租金单价与研发楼附近办公楼的市场租赁价格进行比较参考，发行人不存在向关联方输送利益的情况；上述协议的签署方分别为发行人、北京恒诺基以及健赞生物，实际控制人未作为一方，且实际控制人并不控制北京恒诺基，因此将其他应收关联方款项转为租金不存在向实际控制人输送利益的情形。

综上所述，发行人历史上未及时就将其他应收关联方款项转为预付租金的关联交易事项履行内部决策程序，但发行人董事会及股东大会已就报告期内的关联交易事项进行补充审议，发行人独立董事亦对发表了不存在损害发行人及其他非关联股东利益的独立意见，上述将其他应收关联方款项转为预付租金不存在向关联方或实际控制人输送利益的情形。

五、发行人向健赞生物提供资金用于研发楼建设的依据，是否有明确约定；上述研发楼的建设时间及建造成本，是否已建设完成

根据盛诺基有限与原合营股东于2015年9月签署的《合作协议》，各方约定研发实验楼的工程建设过程中产生的费用由各方按照其在北京恒诺基的股权比例分配，前述费用包括但不限于工程款、相关贷款及其利息成本等与研发实验楼

工程建设相关的款项；前述款项由各方根据项目进程和工程进展需要向北京恒诺基出资（如需）。据此，发行人向健赞生物提供资金用于研发楼建设的主要依据为上述《合作协议》，各方对相关费用承担有原则性的约定。

研发实验楼自 2010 年 10 月开始建设，合计建造成本约为 9,043 万元，目前已建设完成，健赞生物已取得编号为京（2018）昌不动产权第 0040112 号的《不动产权证》。

六、发行人向健赞生物提供资金建设研发楼而不自行建造的背景及原因，是否在建设早期已规划用途

健赞生物拥有北京市昌平区回龙观镇中关村生命科学园 2 号地块（国有土地使用证编号为京昌国用（2010 出）第 019 号），土地规划用途为研发；盛诺基有限与原合营股东于 2015 年 9 月签署的《合作协议》时，该研发实验楼已完成地基工程及地下一层的建设。根据盛诺基有限与原合营股东签署的《合作协议》，在研发实验楼竣工验收后，盛诺基有限与原合营股东各享有约 9,000 平方米的使用权。

发行人作为一家创新药研发企业，不具备自行建设办公场所的专业人才储备和管理经验。考虑到健赞生物已对其自有土地及房产进行前期投入，以及研发实验楼的建设进度，且双方对未来使用研发实验楼已有明确约定，发行人与合营股东共同向健赞生物提供资金建设研发楼相较于独立负担成本建造研发楼，能够节省大量的建设时间和资金，且有利于发行人尽快入驻新建研发楼。据此，从节省建设时间及资金并尽快入驻新建研发楼考虑，发行人选择与合营股东共同向健赞生物提供资金建设研发楼而非自行建造研发楼。如上所述，研发楼在建设早期的规划用途即为研发楼及实验室。

七、结合发行人的业务开展情况以及自持房产或已租赁房产的使用情况，说明发行人租用上述研发楼的必要性，租用上述研发楼是否已投入使用及主要用途；租金与市场价的比较情况

1、租用研发楼的必要性

发行人作为一家以自主研发中药创新药、化学创新药及大分子生物创新药等产品为核心竞争力的创新型医药研发企业，其主营业务主要依赖于自身的核心技

术进行新药研发（新药研发具有风险高、研发周期长、资金投入大等特点），需要相对固定的研发场所。

发行人目前在北京通州拥有自有房产，主要用途为厂房，非办公或研发。在租赁健赞生物研发楼前，发行人在北京租赁研发办公场所的面积较大，约 3,000 平方米，租赁成本较高且租赁期限多为 6 个月至 2 年不等，缺乏稳定性。发行人在健赞生物研发楼内租赁面积较大，租赁价格较为优惠，且租期较长，上述期间内租赁价格稳定，该租赁有利于节约租赁成本，增强研发办公场所的稳定性，具备必要性。

据此，考虑到发行人对办公、研发用途的房产的长期需求，与原出租方相比，向作为关联方的健赞生物租用上述研发楼，可使发行人的生产经营场所更具稳定性，有利于发行人的研发工作及长期业务发展，具备必要性。

2、研发楼的使用和租金

上述租用的研发楼主要用于办公及实验用途，目前用于办公用途的租赁部分已投入使用（面积约 3,000 平方米），用于实验用途的租赁部分尚未开始装修，预计在 2020 年底装修完毕后方可投入使用。

发行人租赁研发楼的租金价格约为 3.88 元/㎡/天；经与研发楼附近办公楼的市场租赁价格进行比对，发行人租赁研发实验楼的租金较为优惠，具体情况如下：

坐落	租赁面积（㎡）	市场价格（元/㎡/天）	出租房屋用途
北京市昌平区科学园路 31 号	630	4.50	办公（可改实验室）
	600	3.50	办公（可做实验）
	3,600	5.00	办公
	500	4.00	办公、实验室
	1,470	4.50	办公、实验室
北京市昌平区科学园路 29 号	300	4.50	办公、实验室

注：以上租赁房屋信息来源于 58 同城网站查询

此外，鉴于双方在租赁协议中约定了租赁期限内价格固定，不会发生变更调整，因此长期看租金较市场价的优势更为显著。

八、上述租赁付款安排，前期租金的时间跨度，发行人是否已承担租赁付款义务、是否已确认未确认融资收益，对健赞生物其他应收款及利息金额与转为预付租金的金额存在差异的原因，其他应收款转销金额与租金确认金额、预付房屋租赁款余额之间的勾稽关系

1、租赁付款安排

根据盛诺基有限/发行人与健赞生物于 2019 年 7 月 1 日、2019 年 12 月 31 日签署的《房屋租用协议》、《房屋租用补充协议》，健赞大楼的租赁期限自 2019 年 7 月 1 日至 2030 年 12 月 31 日，免租期至 2020 年 12 月 31 日，到期后发行人有权继续按照约定标准继续使用租赁房屋。

在上述租赁期限内，双方约定的每年租金约为 1,421 万元，发行人前期对健赞生物合计形成应收款项约 5,700 万元可抵做前期租金，即发行人在免租期到期后约 4 年的时间内无需实际向健赞生物支付租金。

2、租赁付款义务的承担

发行人租赁的上述研发实验楼目前处于免租期，尚无需承担租赁付款义务。

3、是否已确认未确认融资收益、对健赞生物其他应收款及利息金额与转为预付租金的金额存在差异的原因

根据《企业会计准则第 22 号-金融工具确认和计量》（财会[2017]7 号）的规定，企业应当按照本准则规定，以预期信用损失为基础，对下列项目进行减值会计处理并确认损失准备：

（1）按照本准则第十七条分类为以摊余成本计量的金融资产和按照本准则第十八条分类为以公允价值计量且其变动计入其他综合收益的金融资产。

（2）租赁应收款。

（3）合同资产。合同资产是指《企业会计准则第 14 号——收入》定义的合同资产。

（4）企业发行的分类为以公允价值计量且其变动计入当期损益的金融负债以外的贷款承诺和适用本准则第二十一条（三）规定的财务担保合同。

预期信用损失，是指以发生违约的风险为权重的金融工具信用损失的加权平

均值。

信用损失，是指企业按照原实际利率折现的、根据合同应收的所有合同现金流量与预期收取的所有现金流量之间的差额，即全部现金短缺的现值。其中，对于企业购买或源生的已发生信用减值的金融资产，应按照该金融资产经信用调整的实际利率折现。由于预期信用损失考虑付款的金额和时间分布，因此即使企业预计可以全额收款但收款时间晚于合同规定的到期期限，也会产生信用损失。

针对健赞生物的债权及健赞生物应支付的利息，发行人在报告期内对其计提坏账准备。2019 年 1 月 1 日起，发行人执行新金融工具准则。在转为预付房屋租赁款的时候，按预期信用损失率对其计提的坏账准备为人民币 5,787,5210.29 元，没有确认未确认融资收益，并将相关其他应收款和其他应收款坏账准备转销并转为预付房屋租赁款。

4、其他应收款转销金额与租金确认金额、预付房屋租赁款余额之间的勾稽关系

单位：元

项目		2019 年
其他应收款-本年转销	A	53,203,621.73
其他应收款坏账准备-本年转销	B	5,787,510.29
预付房屋租赁款余额	C=A-B	47,416,111.44
每季度确认租金费用	D	2,257,910.07
截至 2019 年 12 月 31 日的预付房屋租赁款余额	E=C-D*2	42,900,291.30
其中：截至 2019 年 12 月 31 日一年内到期的非流动资产-预付房屋租赁款	F=D*4	9,031,640.28
截至 2019 年 12 月 31 日其他非流动资产-预付房屋租赁款	G=E-F	33,868,651.02

九、发行人律师核查程序和核查意见

1、核查过程

就上述事项，发行人律师履行了以下核查程序：

（1）查阅盛诺基有限/发行人报告期内的公司章程、关联交易制度，以及历次董事会、股东大会会议文件；

（2）查阅盛诺基有限/发行人分别与健赞生物签署的《房屋租用协议》、《房

屋租用补充协议》，与北京珅诺基、北京恒诺基、健赞生物签署的《关于房屋租赁协议中抵租金金额的约定》；

（3）就资金拆借、债权债务主体变更以及相关应收账款抵作房屋租金等事项的内部决策程序情况及执行情况与发行人进行沟通，取得历史上资金拆借相关协议及资金凭证；

（4）查阅北京恒诺基、健赞生物自设立至今的工商档案文件及公司章程，并登录国家企业信用信息公示系统网站，核查北京恒诺基、健赞生物的基本信息、股权结构以及历次变更情况；

（5）查阅盛诺基有限与侯维凤、王璐签署就合作成立北京恒诺基及收购健赞生物事宜签署的《合作协议》，就北京恒诺基设立背景情况与发行人进行沟通确认；

（6）查阅合营股东刘伟的身份证明文件及个人简历，并就其基本信息、控股公司以及与发行人实际控制人的关联关系等事项对其进行访谈；

（7）登录国家企业信用信息公示系统网站核查刘伟控制企业的公开信息，取得孟坤出具的关联方调查函等文件；

（8）查阅北京恒诺基、健赞生物报告期内的会议文件，就北京恒诺基实际生产经营决策过程及结果与发行人进行沟通，并对合营股东进行访谈；

（9）查阅研发实验楼相关的不动产权证明，就选择合作建设研发楼的背景原因、建造成本及承担等相关情况向发行人进行了解；

（10）查阅发行人自有房产证明，报告期内租赁房产相关的协议、租金支付凭证等文件；检索关于健赞生物研发实验楼相同区域可比的房屋租赁价格；

（11）就健赞生物和发行人之间的资金拆借、发行人对健赞生物的债权及健赞生物应支付的利息抵做前期租金的安排，对健赞生物进行实地走访，询问发行人的管理层，了解相关交易的形成过程、背景和原因。

2、核查意见

经发行人律师核查：

（1）发行人就资金拆借、应收款项转为预付租金等事项存在未及时履行内

部决策程序的情形，不符合公司章程约定；但考虑到发行人董事会、股东大会已对报告期内的关联交易事项进行补充审议，确认上述关联交易不存在损害发行人及其他股东利益的情况，故上述程序瑕疵不会对发行人本次发行及上市造成重大不利影响；

（2）北京恒诺基系盛诺基有限与侯维凤、王璐为收购健赞生物而共同合资经营的企业，合营股东刘伟及其控制的企业与发行人实际控制人不存在关联关系；

（3）发行人报告期内不存在对北京恒诺基实质控制的情形；

（4）盛诺基有限历史上未就将其他应收关联方款项转为预付租金的关联交易事项履行内部决策程序，但发行人董事会及股东大会已进行补充审议，发行人独立董事亦发表了不存在损害发行人及其他非关联股东利益的独立意见；发行人将其他应收关联方款项转为预付租金不存在向关联方或实际控制人输送利益的情形；

（5）发行人向健赞生物提供资金用于研发楼建设有明确的协议条款约定；研发实验楼已建设完成，并已取得编号为京（2018）昌不动产权第 0040112 号的《不动产权证》；

（6）从节省建设时间及资金并尽快入驻新建研发楼考虑，发行人选择与合营股东共同向健赞生物提供资金建设研发楼；研发楼在建设早期已规划用途为研发楼及实验室；

（7）发行人向健赞生物租用上述研发楼具备必要性；上述研发楼目前已部分投入使用，主要用途为实验及办公；发行人租赁研发实验楼的租金与市场价相比较为优惠；

（8）发行人租赁的上述研发实验楼目前处于免租期，尚无需承担租赁付款义务；发行人在免租期到期后约 4 年的时间内无需实际向健赞生物支付租金。

15.2 根据招股说明书，2020 年 4 月，发行人拟受让香港欣诺康持有的加拿大 Angiochem Inc.公司 5.4%的股权，对价为 300 万美元，发行人曾于 2018 年 5 月放弃认购 Angiochem Inc.公司 5.4%股权的机会，并让予香港欣诺康。

请发行人说明：发行人受让加拿大公司股权的原因及背景，股权转让进度及

完成情况。

回复：

一、发行人受让加拿大公司股权的原因及背景

发行人认同 Angiochem Inc.在研产品及企业价值，在 2017 年引进 SNG1005 过程中曾就参与 Angiochem Inc. C 轮增资扩股与对方进行沟通协商。考虑到境外投资涉及的核准/备案能否完成以及完成时间均存在较大不确定性，可能无法满足 Angiochem Inc.关于迅速完成融资的相关要求，盛诺基有限将投资机会推荐给香港欣诺康。香港欣诺康于 2018 年 5 月在境外自筹资金 300 万美元认购并获得 Angiochem Inc.的 2,228,571 股股份。2019 年，香港欣诺康根据自身需要决定对外出售所持 Angiochem Inc.股份。

基于对 Angiochem Inc.企业价值的认可，为进一步加强与 Angiochem Inc.的合作关系，发行人经董事会、股东大会审议批准后，决定在依法履行境外投资相关核准/备案程序后向关联方香港欣诺康收购 Angiochem Inc. 2,228,571 股股份，作价 300 万美元。

二、发行人受让加拿大公司股权的股权转让进度及完成情况

发行人聘请中京民信（北京）资产评估有限公司于 2020 年 4 月 16 日出具《估值报告》，以 2020 年 2 月 29 日为估值基准日，Angiochem Inc.5.40%股权的估值为 303.31 万美元。

发行人于 2020 年 3 月 30 日召开第一届董事会第三次会议，于 2020 年 4 月 17 日召开 2020 年第一次临时股东大会，审议通过《关于收购 Angiochem 股权暨关联交易的议案》，关联董事王兆一及关联股东 Double Thrive 已回避表决；独立董事就该交易发表了独立意见，认为交易价格公平合理，不存在损害发行人及其他非关联股东利益的情形。

2020 年 4 月 18 日，发行人与香港欣诺康签署《Angiochem 股份转让框架协议》，收购价格为 300 万美元。

截至目前，Angiochem Inc.已就发行人受让股权事宜作出董事会决议，发行人已就本次交易向北京市发展和改革委员会、北京市商务局申请办理境外投资备

案手续。

三、发行人律师核查程序和核查意见

1、核查过程

就上述事项，发行人律师履行了以下核查程序：

（1）就发行人受让加拿大公司股权的原因及背景向发行人进行了解；

（2）查阅发行人审议关于本次股权收购的董事会及股东大会会议文件；

（3）查阅中京民信（北京）资产评估有限公司出具的《估值报告》；

（4）查阅发行人与香港欣诺康签署的股份转让框架协议；

（5）取得 Angiochem 就发行人受让股权事宜作出的董事会决议；

（6）取得发行人向北京市发展和改革委员会、北京市商务局递交申请文件的证明。

2、核查意见

经发行人律师核查：

（1）发行人系基于对 Angiochem 企业价值的认可，为进一步加强与 Angiochem 的合作关系，而对加拿大公司股权进行收购。

（2）发行人已履行完毕内部决策程序，Angiochem 已就发行人受让香港欣诺康股权事宜作出董事会决议；发行人已向北京市发展和改革委员会、北京市商务局申请办理境外投资备案手续，本次交易将在境外投资审批手续完成后实施。

15.3 根据招股说明书，报告期内发行人与关联方进行多次资金拆借。

请发行人补充披露：各笔资金拆借是否计提、支付或收取相关利息费用，截至报告期末尚未偿还或收到的拆借款项余额。

请发行人律师、申报会计师核查以上 15.1-15.3 事项，并就报告期关联方资金占用的清理情况及以上事项发表明确核查意见。

回复：

一、各笔资金拆借是否计提、支付或收取相关利息费用，截至报告期末尚未偿还或收到的拆借款项余额。

发行人已在招股说明书“第七节 公司治理与独立性”之“十、关联方、关联关系和关联交易”之“（二）关联交易”之“3、偶发性关联交易”中补充披露如下：

报告期内，发行人与关联方资金拆借相应的利息费用如下表所示：

单位：万元

关联方名称	交易内容	2019 年	2018 年	2017 年
北京恒诺基	资金拆出	14.54	-	-
健赞生物	资金拆出	373.34	-	-
合计		387.88	-	-

注：发行人与北京恒诺基、健赞生物资金拆借按照同期一年期银行贷款基础利率在 2019 年一次性计提利息并抵做发行人租用上述研发楼的前期租金。除此之外，发行人与其他关联方资金拆借均不计提利息。

截至报告期末，发行人尚未收到的拆借款项余额为人民币29.99元，系2017年青岛盛诺基从发行人子公司青岛珅奥基拆出资金人民币29.99元，2018年3月31日，青岛盛诺基纳入发行人合并报表范围；健赞生物与发行人之间的资金拆借已通过租金抵扣方案进行清理，目前双方正在执行中。

二、请发行人律师、申报会计师核查以上 15.1-15.3 事项，并就报告期关联方资金占用的清理情况及以上事项发表明确核查意见。

1、核查程序

就上述事项，发行人律师履行了以下核查程序：

（1）梳理关联方及关联交易清单，就关联方及关联交易的完整性向发行人进行确认；

（2）查阅报告期内关联方资金拆借相关协议、银行转账凭证、银行流水等；

（3）查阅《审计报告》；

（4）就报告期内的重大关联交易向发行人了解商业背景及原因；

（5）向关联方函证重要交易金额与往来余额。

就上述事项，申报会计师履行了以下核查程序：

（1）了解、评价有关关联方及其交易的内部控制，并对相关控制是否有效运行进行测试；

（2）获取关联方关系与关联方交易清单，询问并检查关联方关系、关联交易条款和其商业目的；

（3）就关联方的基本情况查询全国企业信用信息公示系统，了解该等企业的登记状态；

（4）获取股东（大）会、董事会会议纪要等资料，检查是否存在未识别的关联方；

（5）关注和识别重大交易，并对重大交易的性质进行询问，检查交易的商业理由、交易的条款和条件；

（6）向关联方函证重要交易金额与往来余额；

（7）收集并审阅了发行人关联交易的合同、凭证、发票等；

（8）检查发行人与关联方资金拆借的银行流水；

（9）获取研发楼相关的不动产权证明，检查研发楼的工程结算报告和凭证等支持性资料；

（10）进行实地走访查看研发楼和发行人的租用情况，获取与健赞生物研发楼相同区域可比的房屋租赁价格并进行相比；

（11）分析发行人对健赞生物的债权及健赞生物应支付的利息抵做前期租金的交易价格及其确定方法，对健赞生物应支付的利息执行实质性分析程序，复核计提坏账准备的合理性，复核其相关会计处理；

（12）了解并询问发行人受让加拿大公司股权的原因及背景，询问发行人股权转让进度及完成情况，对 Angiochem Inc.的 CEO 进行访谈了解香港欣诺康认购 Angiochem Inc. 5.4%股权的情况，查看董事会会议纪要和估值报告等资料。

2、核查意见

就上述事项，经核查发行人律师认为，发行人对报告期内关联方资金占用进行了清理，截至报告期末尚未收到的拆借款项余额系 2017 年青岛盛诺基从发行

人拆出资金人民币 29.99 元，青岛盛诺基已于 2018 年 3 月纳入发行人合并报表范围；健赞生物与发行人之间的资金拆借已通过租金抵扣方案进行清理，目前双方正在执行中。

就上述事项，经核查申报会计师认为：

（1）发行人报告期内对健赞生物其他应收款及利息金额转为预付租金的的事项进行了恰当的会计处理；

（2）截至报告期末，发行人受让加拿大公司股权的事项尚未完成，发行人将其作为资产负债表日后事项进行披露是合理的；

（3）发行人对报告期内关联方资金占用进行了清理，截至报告期末尚未收到的拆借款项余额系 2017 年青岛盛诺基从发行人拆出资金人民币 29.99 元，青岛盛诺基已于 2018 年 3 月纳入发行人合并报表范围；健赞生物与发行人之间的资金拆借已通过租金抵扣方案进行清理，目前双方正在执行中。

16、关于资产完整性

根据招股说明书，香港欣诺基曾为盛诺基 BVI 的境外子公司，香港欣诺康目前为王兆一实际控制的企业。发行人核心在研产品之一 SNG1005 为授权引进自 AngiochemInc.，由香港欣诺康与 Angiochem Inc.签署《独家许可协议》，香港欣诺康再与发行人签署《技术转让协议》。根据保荐工作报告，SNG1005 上市申请的申请人为香港欣诺康，权利人为 Angiochem Inc。

根据保荐工作报告，香港欣诺康与 Angiochem Inc.签署的《独家许可协议》、北京盛诺基与香港欣诺康签署的《独家许可协议之补充协议》中里程碑总金额一致。报告期内发行人计入研发费用的里程碑费用金额分别为 0.00 万元、2,871.48 万元和 6,051.56 万元。

发行人仅取得了 SNG1005 技术在中国（含台湾、香港、澳门）独家许可权，但尚未取得 SNG1005 相关全部权益。香港欣诺康仍保留部分相关权益未全部转移至发行人体内。

请发行人说明：（1）发行人引进 SNG1005 时由香港欣诺康与加拿大 Angiochem Inc.签署许可协议而非直接与加拿大 Angiochem Inc.签署许可协议的

背景及原因；（2）两份《独家许可协议》中除里程碑总金额外，各里程碑付款时间及金额、先期费用或其他各项费用条款是否存在差异，是否存在向发行人或关联方输送利益的情形；（3）技术授权费的定价依据，是否公允，报告期内香港欣诺康技术许可费用大幅变动的原因；（4）香港欣诺康保留权益的具体内容，未全部转移至发行人体内的原因；（5）在香港欣诺康保留部分权益的背景下，两份《独家许可协议》中约定的里程碑总金额一致的原因及合理性。（6）拆除红筹 VIE 架构过程中盛诺基有限未收购香港欣诺康的原因，后续又设立盛诺基香港的原因；（7）结合上述情况说明发行人未将香港欣诺康并入上市主体，是否影响发行人的资产完整性，是否对发行人的生产经营带来重大不利影响，是否构成本次发行上市的法律障碍。

请保荐机构、发行人律师对上述事项进行核查，并对未将香港欣诺康并入上市主体是否影响发行人资产完整性，构成本次发行上市的法律障碍发表明确意见；请申报会计师对问题（2）-（5）进行核查并发表明确意见。

回复：

一、发行人引进 SNG1005 时由香港欣诺康与加拿大 Angiochem Inc.签署许可协议而非直接与加拿大 Angiochem Inc.签署许可协议的背景及原因

1、SNG1005 临床试验药品为进口药，短期内无法实现国产替代

SNG1005 临床试验药品系由 Angiochem 委托境外厂商进行生产，为进口药品。若盛诺基有限拟直接作为境内申请人进行 SNG1005 的新药申请，则需按照相关生产工艺在境内选择适格的生产厂商进行临床试验药品生产；考虑到上述过程将耗费大量的时间及成本，不符合公司关于尽快推进境内临床试验的商业诉求，经管理层审慎考虑，决定将 SNG1005 作为进口药品引进。

2、盛诺基有限在药品引进时无境外子公司，新设或收购境外主体程序复杂

根据当时有效的《药品注册管理办法》的规定，药品注册申请包括新药申请、仿制药申请、进口药品申请及其补充申请和再注册申请；境内申请人申请药品注册按照新药申请、仿制药申请的程序和要求办理，境外申请人申请进口药品注册按照进口药品申请的程序和要求办理。据此，进口药品的申请注册应当由境外主体作为申请人。

盛诺基有限自 2016 年 12 月开始与 Angiochem 进行接洽，并于 2017 年 9 月批准引进 SNG1005，当时盛诺基有限在境外并未设立任何控股或参股公司；若新设境外子公司或收购香港欣诺康等境外主体，则将涉及境外投资核准/备案手续，程序复杂且耗时较长，同样不符合公司当时关于尽快推进境内临床试验的商业诉求。因此，管理层考虑直接与境外主体进行 SNG1005 的合作引进。

3、相较于直接与 Angiochem 合作，与香港欣诺康合作更能保护发行人利益

SNG1005 在作为进口药品引入的情况下，其申请人应为境外合法制药厂商，但盛诺基有限当时无境外子公司，且新设或收购境外主体程序复杂；在此情况下，盛诺基有限可选择：

（1）直接与 Angiochem 签署许可协议，约定由 Angiochem 作为 SNG1005 境外申请人，双方在许可协议中具体约定盛诺基有限未来享有基于 SNG1005 形成的授权区域内的相关权益；或者

（2）与香港欣诺康合作，由香港欣诺康与 Angiochem 签署许可协议后再向发行人进行转授权，此时由香港欣诺康作为 SNG1005 的境外申请人，双方在许可协议中约定未来基于 SNG1005 形成的授权区域内的权益全部归发行人所有。

考虑到香港欣诺康为盛诺基有限的创始人、董事兼副总经理王兆一控制的企业，其作为盛诺基有限的关联方，较 Angiochem 而言与盛诺基有限的关系更为紧密与牢固，违约风险更加可控。因此，与香港欣诺康进行合作能够更大程度地维护盛诺基有限自身利益。

综上所述，盛诺基有限选择与香港欣诺康进行合作系公司基于客观情况审慎考虑后的选择；选择关联方香港欣诺康合作能够更大程度地维护盛诺基有限的利益。因此，盛诺基有限在引进 SNG1005 时选择由香港欣诺康与 Angiochem 签署许可协议，而非直接与 Angiochem 签署许可协议。

二、两份《独家许可协议》中除里程碑总金额外，各里程碑付款时间及金额、先期费用或其他各项费用条款是否存在差异，是否存在向发行人或关联方输送利益的情形

1、除先期费用、付款程序存在差异外，里程碑总金额、各里程碑付款时间及金额或其他各项费用条款均不存在差异

（1）先期费用差异

根据境外许可协议，香港欣诺康应向 Angiochem 支付的先期费用为 200 万美元。根据境内许可协议，盛诺基有限应向香港欣诺康支付的先期费用为 220 万美元。

（2）付款程序差异

根据境外许可协议，香港欣诺康应在里程碑发生后 15 个工作日内书面通知 Angiochem，香港欣诺康应在收到发票后的 30 个工作日内支付相应的里程碑款项。根据境内许可协议，香港欣诺康有权在一定条件下提前发出要求付款的书面通知，香港欣诺康有权根据约定提前向盛诺基有限发出付款通知，盛诺基有限应在收到付款通知和发票后 120 日内支付里程碑款项，香港欣诺康在每个里程碑发生后 45 个工作日内向 Angiochem 支付。

2、先期费用差异已通过补充协议方式进行调整，不存在差异

香港欣诺康与盛诺基有限于 2019 年 10 月 25 日签署《独家许可协议之补充协议》，双方同意：境内许可协议与境外许可协议中的授权条件应相等，境内许可协议约定的先期费用由 220 万美元调整为 200 万美元，盛诺基有限已向香港欣诺康多支付的 20 万美元从盛诺基有限根据境内许可协议应向香港欣诺康将来的支付里程碑付款中抵扣，同意将境内许可协议中里程碑事项“区域内关键临床试验中第一名病人用药”的付款金额由 500 万美元相应修改为 480 万美元。据此，先期费用差异已通过补充协议方式进行调整，不存在向关联方输送利益的情形。

3、付款程序差异具备合理原因，不存在利益输送

根据发行人的说明，付款程序的差异主要是考虑到发行人按照境内许可协议向香港欣诺康支付里程碑款项时，办理外汇审批手续可能需要较长时间；为保证香港欣诺康能够按照境外许可协议约定的时间完成对 Angiochem 的里程碑款项支付，避免发生违约事件，双方同意香港欣诺康有权在符合约定条件的情况下提前向发行人发出付款通知；同时，境内许可协议亦约定了香港欣诺康应当在每个里程碑发生后 45 个工作日内向 Angiochem 支付。据此，付款程序差异系在考虑实际情况后为避免境外许可协议项下违约事件发生而作出的安排，不存在向发行人或关联方进行利益输送的情况。

综上所述，除先期费用、付款程序存在差异外，境外许可协议与境内许可协议在里程碑总金额、各里程碑付款时间及金额或其他各项费用条款均不存在差异，上述差异不存在向发行人或关联方输送利益的情形。

三、技术授权费的定价依据，是否公允，报告期内香港欣诺康技术许可费用大幅变动的原因；

1、技术授权费的定价依据及公允性

当前全球生物医药领域产品的区域授权合作非常活跃。近年来，随着我国创新药审评环境的变革以及国内药企新药研发的国际化发展，引进创新药项目交易也日益频繁。根据医药魔方数据库数据显示，2019 年国内共引进创新药项目 63 个，披露交易金额合计 82.32 亿美元，近五年复合增长率 76%；从引进方向上看，主要集中在肿瘤、血液疾病及免疫疾病领域，其中肿瘤领域占比最高，2019 年占比达 42.34%；从引进阶段上看，交易项目所处临床 I、II、III 期阶段占比分别为 19%、19%和 16%。交易价格方面，区间跨度较大，具体交易价格高低取决于该药物未来潜在市场空间、研发创新性、临床试验进展以及市场上同类型可比交易情况。同时，这也是合作双方进行商业化谈判的结果。

（1）创新药技术引进价格的定价依据

随着授权许可引进的创新药项目增多，创新药引进价格也愈趋于国际化和透明化。首先，交易价格受产品未来潜在市场空间影响，患者基数大以及适应症广泛的产品通常价格较高；其次，药品的创新性及稀缺性有较大影响，对于孤儿药以及竞品稀少的药品，市场会给予较高估值；最后，药品交易时的临床试验进展也至关重要，临床试验的推进意味着后续的研发成本及研发风险将显著下降。

（2）付款模式符合行业惯例，交易价格公允

国内医药企业从境外授权引入新药技术，行业内通行的付款模式为“首付款+里程碑费用+销售分成”的分阶段付款方式。香港欣诺康（发行人）与 Angiochem 之间的交易（以下简称“本交易”）与近两年国内医药企业授权引进治疗肿瘤相关交易案例整理如下表：

药物名称	被许可方	许可方	交易时间	适应症	协议付款信息
SNG1005	香港欣诺康	Angiochem	2017 年 12 月	乳腺癌脑实	首付款 200 万美元，

药物名称	被许可方	许可方	交易时间	适应症	协议付款信息
	（发行人）			质转移、乳腺癌软脑膜转移	里程碑款不超过6,800万美元；此外，香港欣诺康（发行人）将按产品在大中华区年度净销售额支付销售分成
Avapritinib	基石药业	Blueprint	2018 年 6 月	胃肠道间质瘤，实体瘤	首付款 4,000 万美元；里程碑款不超过 3.46 亿美元；此外，基石药业还将按不同产品在大中华区的年度销售额向支付销售分成
Pralsetinib				非小细胞肺癌	
Fisogatinib				肝细胞癌，胆管癌	
Duvelisib	石药集团	Verastem	2018 年 9 月	慢性淋巴细胞白血病，滤泡性淋巴瘤	首付款 1,500 万美元；里程碑款不超过3,000万美元
SurVaxM	复宏汉霖	MimiVax, LLC	2018 年 11 月	胃癌；乳腺癌	首付款 1,000 万美元；临床里程碑款不超过 2,800 万美元；销售里程碑款不超过 1.10 亿美元
HER2 靶向治疗候选药物 ZW-25、ZW-49	百济神州	Zymeworks	2018 年 11 月	输卵管癌，胆囊癌，胃癌，食道癌，乳腺癌，结肠直肠癌，卵巢癌，宫颈癌，胆道癌	首付款 4,000 万美元；里程碑款与潜在未来产品的版税
Margetuximab	再鼎医药	MacroGenics	2018 年 11 月	胃癌，HER2 阳性转移性乳腺癌	首付款 2,500 万美元；里程碑款不超过 1.40 亿美元；此外，再鼎医药还将根据产品在授权区域的年度销售额支付销售分成
Inebilizumab	江苏豪森	VielaBio	2019 年 5 月	弥漫大 B 细胞淋巴瘤，多发性硬化症，系统性硬化症，视神经脊髓炎	里程碑款合计超过 2.20 亿美元，以及未来基于产品净收入的分层销售分成
Ripretinib	再鼎医药	Deciphera	2019 年 6 月	胃肠道间质瘤，侵略性系统性肥大细胞增多症，恶性肿瘤	首付款 2,000 万美元；里程碑款及特许权使用费不超过 1.85 亿美元
Retifanlimab	再鼎医药	Incyte	2019 年 7 月	胃癌，食道	首付款 1,750 万美元；

药物名称	被许可方	许可方	交易时间	适应症	协议付款信息
				癌	里程碑款及销售分成不超过 6,000 万美元
Enoblituzumab	天镜生物	MacroGenics	2019 年 7 月	前列腺癌	首付款 1,500 万美元；里程碑款不超过 1.35 亿美元；此外，天境生物还将根据产品在授权区域内的年度净销售额支付梯度销售分成
C-REV	天士力	TakaraBioInc.	2020 年 5 月	胰腺癌、黑色素瘤	首付款 300 万美元；里程碑款不超过2,450 万美元；此外，天士力生物还须支付每年 20 万美元的维护费以及 5-10%的销售分成

通过本交易与国内同行业相关交易案例对比可知，本交易的模式符合行业惯例。由于交易价格受交易自身个性化因素影响较大，难以直接比较，具体来看：

1）首付款：金额主要受许可方前期已投入成本及被许可方资金实力影响。本交易中，首付款金额相较同类型交易略低，主要因为发行人资金实力受限，一次性支付大额首付款的现金流压力较大，属于双方商业谈判的结果；

2）里程碑费用：主要用于激励许可方尽快实现里程碑。本交易中，结合该产品在境外完成的 II 期临床试验，设置后续关键研发节点和销售额指标的里程碑，并随临床试验成功率及销售金额的上升相应提升里程碑金额，合理平衡药品研发过程中的风险、收益；

3）销售分成：本交易中，约定固定年限销售净额的 8%比例，与同类交易相比处于合理区间。

综合上述案例及分析，本交易支付较低比例的首付款、视条件达成情况支付的里程碑费用以及固定比例销售分成，一方面可以降低总交易金额过大带来对公司的资金压力，另一方面也规避了研发失败的风险损失。另外，SNG1005 是全球范围尚未上市的全新化合物实体，并分别于 2014 年和 2015 年获得 FDA 孤儿药资格认定，用于恶性脑胶质瘤和乳腺癌脑转移治疗，已在美国和加拿大完成 2 项 I 期和 4 项 II 期临床试验。发行人认可其创新性、潜在治疗优势及未来商业价值，为尽早锁定合适的交易价格，确保实现公司研发管线战略规划，双方达成一致协议。

综上所述，该交易商业背景清晰，交易模式符合行业惯例，交易价格合理公允。

2、报告期内技术许可费用大幅变动的原因

报告期内发行人计入研发费用的里程碑费用金额分别为 0 万元、2,871.48 万元和 6,051.56 万元，主要为发行人支付给香港欣诺康的技术许可费。支付按照境内许可协议及其补充协议约定，被许可方需在里程碑条件达到时或根据合理标准判断里程碑将在 180 日内到达并收到付款通知和相应发票时支付相应里程碑费用。

根据实际履行情况及公司收到的付款通知，公司 2018 年需支付首付款及第一笔里程碑款项合计 400 万美元，根据付款时点的汇率计算，计入研发费用的里程碑款以及相关代扣缴企业所得税合计 2,871.48 万元；公司 2019 年需支付第二、三笔里程碑款项合计 800 万美元，计入当年研发费用的里程碑款及相关代扣缴企业所得税合计 6,046.37 万元。由于里程碑完成时点的差异造成发行人报告期内技术许可费产生较大波动。

四、香港欣诺康保留权益的具体内容，未全部转移至发行人体内的原因；

有关境内许可协议与境外许可协议的差异情况详见本回复“问题 16”之“（2）两份《独家许可协议》中除里程碑总金额外，各里程碑付款时间及金额、先期费用或其他各项费用条款是否存在差异，是否存在向发行人或关联方输送利益的情形”。

SNG1005 临床试验药品是中国境外厂商进行生产，为进口药品。为尽快推进 SNG1005 中国境内临床试验，盛诺基有限与境外关联方香港欣诺康合作，将 SNG1005 按照进口药品向 CDE 提交临床试验注册申请，其中香港欣诺康为申请人，盛诺基有限为境内代理机构。香港欣诺康在与 Angiochem 签署许可协议后再向盛诺基有限进行转许可，香港欣诺康根据境外许可协议拥有的商业利益已全部转移至发行人，未保留商业利益。上述安排符合国家有关法律规定和行业惯例。

五、在香港欣诺康保留部分权益的背景下，两份《独家许可协议》中约定的里程碑总金额一致的原因及合理性。

香港欣诺康未保留商业利益，两份《独家许可协议》中约定的里程碑金额一

致具备合理性。

六、拆除红筹 VIE 架构过程中盛诺基有限未收购香港欣诺康的原因，后续又设立盛诺基香港的原因

1、拆除红筹 VIE 架构过程中盛诺基有限未收购香港欣诺康的原因

在红筹架构阶段，香港欣诺康作为盛诺基 BVI 子公司未实际开展经营业务活动；2016 年拆除红筹 VIE 架构阶段，考虑到香港欣诺康无实际业务或资产，对盛诺基有限无实际影响，且收购香港欣诺康需要履行境外投资审批手续，盛诺基有限未对其进行收购。

2、后续设立盛诺基香港的原因

盛诺基有限曾计划在香港联合证券交易所主板上市，而在香港设立联络机构有利于香港上市工作的筹备与开展，因此盛诺基有限于 2018 年 11 月 22 日在中国香港注册成立全资子公司盛诺基香港。

后盛诺基有限调整上市计划，改为在中国境内申请科创板上市，盛诺基香港无存续必要性，故发行人于 2019 年 10 月启动并于 2020 年 6 月完成盛诺基香港注销相关工作。

七、结合上述情况说明发行人未将香港欣诺康并入上市主体，是否影响发行人的资产完整性，是否对发行人的生产经营带来重大不利影响，是否构成本次发行上市法律障碍

1、香港欣诺康未并入上市主体的原因

（1）在红筹架构存续阶段，香港欣诺康作为盛诺基 BVI 子公司未实际开展经营业务活动。2016 年拆除红筹架构时，考虑到香港欣诺康无实际业务或资产，对盛诺基有限无实际影响，且收购香港欣诺康需要履行境外投资核准/备案手续，盛诺基有限未对其进行收购。

（2）在红筹架构拆除过程中，香港欣诺康变为由王兆一控制。2017 年 9 月，盛诺基有限决定引入 SNG1005 时，若收购香港欣诺康（此时香港欣诺康由王兆一间接控制），则同样需要消耗较长时间履行境外投资核准/备案手续且存在一定的不确定性，无法满足公司关于尽快推进境内临床试验的商业目的，因此公司在

引入 SNG1005 时亦未对香港欣诺康进行收购。

（3）截至目前，盛诺基有限已与香港欣诺康就 SNG1005 引入事宜签署《独家许可协议》，香港欣诺康承诺在任何时候基于 SNG1005 所形成的包括但不限于生产、销售、收益等权益均应归属于盛诺基有限，且后续将根据公司要求配合完成 SNG1005 相关产品的新药/进口药品注册证书转让/变更手续。此外，香港欣诺康作为申请人已于 2019 年先后获得 SNG1005 相关的两项临床试验通知。因此，发行人与香港欣诺康的合作安排已对公司拥有 SNG1005 相关权益进行有效保障，且临床试验通知也已顺利取得，发行人现阶段无收购香港欣诺康的必要。

2、发行人未将香港欣诺康并入上市主体，不影响发行人的资产完整性，未对发行人的生产经营带来重大不利影响，不构成本次发行上市法律障碍

拆除红筹架构时，经对盛诺基有限未来整体业务经营的考虑，盛诺基有限收购了各相关境内公司；因当时香港欣诺康无实际业务经营，盛诺基有限未收购香港欣诺康。在红筹架构拆除完成时，盛诺基有限已经整合了新药研发相关的所有相关资产，未将实际业务经营的香港欣诺康纳入上市体系，不影响发行人资产的完整性。

香港欣诺康在王兆一的实际控制之下，为发行人引进 SNG1005 缩短了交易时间并解决了降低交易违约风险的问题。就香港欣诺康作为 SNG1005 未来新药注册申请人和最终持证主体问题，为确保发行人资产完整性，双方已通过协议安排明确香港欣诺康在任何时候基于 SNG1005 所形成的包括但不限于生产、销售、收益等商业利益均应归属于发行人，且后续将根据发行人要求配合完成 SNG1005 相关产品的新药/进口药品注册证书转让/变更手续。上述安排不会影响发行人的资产完整性。

截至目前，发行人拥有完整的与生产经营相关的研发、生产系统和配套设施，合法拥有与生产经营相关的土地、房产、机器设备、专利以及商标等资产的使用权或所有权。

综上，发行人未将香港欣诺康并入上市主体，不影响发行人的资产完整性，未对发行人的生产经营带来重大不利影响，不构成本次发行上市法律障碍。

八、保荐机构、发行人律师核查过程及核查意见

1、核查过程

就上述事项，保荐机构、发行人律师履行了以下核查程序：

（1）查阅盛诺基有限董事会审议关于引进 SNG1005 的会议文件；

（2）就发行人与香港欣诺康交易的性质、商业理由、交易条款和条件、交易价格及其确定方法等向发行人进行了解；

（3）查阅相关法律法规关于进口药品向国家药品监督管理局提交临床试验注册申请的要求；

（4）就进口药品申请注册等相关事项向主管部门进行咨询；

（5）查阅香港欣诺康分别与 Angiochem、发行人签署的独家许可协议、补充协议、转许可等文件；

（6）查阅香港欣诺康与发行人之间与独家许可协议中先期费用、里程碑付款等事项相关的往来文件及银行转账支付凭证；

（7）查阅近两年国内医药企业授权引进治疗肿瘤相关交易案例；

（8）就公司在红筹结构拆除时未收购香港欣诺康及后续设立盛诺基香港的原因向发行人进行了解。

就上述（2）-（5）事项，申报会计师履行了以下主要核查程序：

（1）获取并审阅境外许可协议、原协议、补充协议、凭证和银行流水等；

（2）查阅近两年国内医药企业授权引进治疗肿瘤相关交易案例，评估交易价格的公允性，复核其相关会计处理；

（3）询问发行人交易的性质，分析交易的商业理由、交易的条款和条件，了解并分析前期费用和里程碑费用的达成情况，对 Angiochem Inc.的 CEO 和王兆一进行访谈并对香港欣诺康和 Angiochem Inc.发函。

2、核查意见

经核查，保荐机构、发行人律师认为，发行人未将香港欣诺康并入上市主体未影响发行人资产完整性，不构成本次发行上市的法律障碍。

经核查，申报会计师认为：

（1）除先期费用、付款程序存在差异外，境外许可协议与境内许可协议在里程碑总金额、各里程碑付款时间及金额或其他各项费用条款均不存在差异；

（2）发行人对相关技术许可费用作为研发支出费用化的事项进行了恰当的会计处理；

（3）发行人以上说明的香港欣诺康未保留商业利益的情况与申报会计师在审计及核查过程中了解的相关信息基本一致。

五、关于财务会计信息与管理层分析

17、关于研发费用及开发支出

根据招股说明书，发行人报告期研发投入金额分别为 10,017.54 万元、12,877.80 万元、15,975.74 万元，其中费用化金额分别为 4,581.68 万元、7,649.89 万元、12,838.64 万元，截至 2019 年 12 月 31 日的开发支出金额为 13,800.87 万元，为阿可拉定开展Ⅲ期注册性临床试验的开发支出，同时阿可拉定开展Ⅲ期注册性临床试验费用化金额分别为 2,392.23 万元、2,040.77 万元和 2,668.00 万元。

阿可拉定 2013 年 1 月获得国家药监局的 II/III 期临床试验《药物补充申请批件》，于 2017 年 7 月开展两项随机对照、多中心的 III 期临床试验研究。阿可拉定开发支出资本化的起点为 2017 年 5 月，实质开展Ⅲ期注册性临床试验。

请发行人补充披露：研发支出资本化具体会计政策，资本化起点与终点及其获取的内外部证据。

请发行人说明：（1）阿可拉定开展Ⅲ期注册性临床试验研发投入资本化和费用化的区分标准，资本化及费用化支出的具体构成，是否存在Ⅲ期注册性临床试验应费用化支出资本化的情形；（2）II/III 期临床试验批件是否能够准确划分 II 期临床和 III 期临床，结合与药监局的沟通情况说明上述 III 期临床试验研究是否为 II/III 期临床试验的延续，药监局是否认可发行人 II 期临床试验结果、是否同意发行人继续开展 III 期临床试验，发行人是否存在将原本 II/III 期临床试验费用化研发支出资本化的情形；（3）结合发行人阿可拉定研发进度及上市申请历程，谨慎评估阿可拉定研发上市可能性，分析上述 III 期临床试验开支是否满足《企业会计准则》无形资产资本化各项条件；（4）报告期专利技术费波动的原因，专利技术费的定价依据，结合 SNG1005 报告期的研发活动的开展情况，说明专利技术费费用化的依据；（5）研发投入的归集口径，研发投入与加计扣除认定数差异，并逐项分析说明存在差异的相关投入与研发活动的关系，作为研发投入进行归集是否准确；（6）对开发支出减值测试的具体方法、减值情形的具体指征，可收回金额的确定方法，结合开发项目的临床进展情况说明是否存在开发支出减值情形以及减值准备是否计提充分。

请保荐机构、申报会计师核查报告期内发行人的研发投入归集是否准确、相

关数据来源及计算是否合规、发行人研发相关内控制度是否健全且被有效执行、开发支出是否存在减值情形、研发支出资本化及相关会计处理，并发表明确核查意见。

回复：

一、请发行人补充披露：研发支出资本化具体会计政策，资本化起点与终点及其获取的内外部证据。

发行人已在招股说明书“第八节 财务会计信息与管理层分析”之“五、报告期采用的主要会计政策和会计估计”之“（十六）无形资产”中补充披露如下：

“公司内部研究开发项目的支出分为研究阶段支出和开发阶段支出。研究是指为获取并理解新的科学或技术知识而进行的独创性的有计划调查。开发是指在进行商业性生产或使用前，将研究成果或其他知识应用于一项或若干项计划或设计，以生产出新的或具有实质性改进的材料、装置、产品或获得新工序等。研究阶段的支出，于发生时计入当期损益。开发阶段的支出，同时满足下列条件的，予以资本化，其他开发费用则在其产生的期间内确认为费用：完成该无形资产以使其能够使用或出售在技术上具有可行性；具有完成该无形资产并使用或出售的意图；无形资产产生经济利益的方式，包括能够证明运用该无形资产生产的产品存在市场或无形资产自身存在市场，无形资产将在内部使用的，能够证明其有用性；有足够的技术、财务资源和其他资源支持，以完成该无形资产的开发，并有能力使用或出售该无形资产；归属于该无形资产开发阶段的支出能够可靠地计量。

公司划分内部研究开发项目研究阶段支出和开发阶段支出的具体标准如下：

研究阶段：公司项目可行性调查、立项及前期研究开发作为研究阶段。研究阶段起点为研发部门有研发意愿并开始探索阶段，终点为取得药品上市前最后一次临床试验批件。项目研究阶段的支出，在发生时计入当期损益。

开发阶段：公司临床试验和药品生产申报的阶段作为开发阶段。开发阶段的起点为在药品上市前取得最后一次临床试验批件，终点为研发项目达到预定用途如取得生产批件等。公司进入开发阶段的项目支出，满足资本化条件的，

先在“开发支出”科目按项目核算，在项目达到预定用途如取得生产批件形成无形资产时转入“无形资产”科目按项目进行明细核算并开始摊销。

在判断研发支出资本化时，具体如下：

1）针对药品的研发，公司取得III期注册性临床试验批件（最后一期）；或取得II/III期临床试验批件且有足够外部证据证明实质开展III期注册性临床试验（最后一期）的，在同时满足确认为无形资产的五个条件情况下进行资本化。对于不符合上述条件的研发支出全部费用化；

2）针对医疗器械的研发，其发生的研发支出全部费用化处理。”

二、阿可拉定开展 III 期注册性临床试验研发投入资本化和费用化的区分标准，资本化及费用化支出的具体构成，是否存在Ⅲ期注册性临床试验应费用化支出资本化的情形；

1、阿可拉定开展 III 期注册性临床试验研发投入资本化和费用化的区分标准

根据《药品注册管理办法》的相关要求，发行人已于 2012 年 2 月完成阿可拉定 I 期临床试验，并于当年 5 月递交了临床试验申请，于 2013 年 1 月获得国家药监局的 II、III 期临床试验《药物补充申请批件》（批件号：2013B00154）。

发行人在完成阿可拉定 II 期单臂临床试验后于 2015 年 9 月提出提前批准上市（后称有条件批准上市），但未获批准。鉴于阿可拉定 II 临床试验开展为单臂试验，不论是否获得快速上市批准，发行人均需要继续开展临床 III 试验。

2017 年 5 月发行人取得国家癌症中心/中国医学科学院北京协和医院肿瘤医院伦理委员会审批报告。根据国内审批流程和操作惯例，一般进入 III 期临床试验的依据是只有获得批件并经过伦理审批，才能实际开展临床试验，因此发行人于 2017 年 5 月开始阿可拉定 III 期临床试验，并以此作为阿可拉定开展 III 期注册性临床试验研发投入资本化和费用化的区分标准。

2、资本化及费用化支出的具体构成，是否存在 III 期注册性临床试验应费用化支出资本化的情形

报告期内，阿可拉定 III 期临床试验资本化支出的具体构成如下表所示：

单位：元

项目名称	资本化构成	2019 年	2018 年	2017 年
阿可拉定	委托外部研发开发费用	83,542,193	72,937,141	44,843,093
	职工薪酬	38,669,187	20,855,321	4,522,973
	其他	15,797,306	12,845,278	4,992,615
	合计	138,008,686	106,637,740	54,358,681

委托外部研发开发费用主要包括支付给医院（研究中心）和支付给合同研究组织（CRO）并与阿可拉定 III 期临床试验有关的的委托临床研究服务费用；职工薪酬核算直接参与阿可拉定 III 期临床试验员工的工资和社保等；材料费主要核算采购的对照药，包括索拉非尼和华蟾素，全部用于阿可拉定项目 III 期研发项目，不对外销售；其他项主要核算参与阿可拉定 III 期临床试验直接相关的差旅、交通费等。

报告期内，阿可拉定费用化支出的具体构成如下表所示：

单位：元

项目名称	费用化构成	2019 年	2018 年	2017 年
阿可拉定	委托外部研发开发费用	4,751,353	5,681,108	6,308,004
	职工薪酬	10,729,562	5,542,453	7,851,553
	材料费	4,122,714	4,030,909	6,932,151
	折旧费用	6,703,472	4,767,541	2,223,334
	其他	372,888	385,682	607,282
	合计	26,679,989	20,407,693	23,922,324

阿可拉定报告期内研究投入费用化金额分别为人民币 2,392.23 万元、人民币 2,040.77 万元和人民币 2,668.00 万元，主要为委托外部研发开发费用、职工薪酬、材料费和折旧费用等，主要的研发支出涉及到与阿可拉定相关的药理药效药代毒理学研究、临床前药剂学研究、生物标志物研究及阿可拉定 II 期临床后续费用。其中，药理药效药代毒理学研究、临床前药剂学研究、生物标志物研究贯穿整个阿可拉定的研究过程，与阿可拉定 III 期临床试验不直接相关；阿可拉定 II 期临

床后续费用主要是阿可拉定 II 期临床试验完成后，由于 II 期临床入组的部分患者仍在用药，因此仍需支付相应的医院研究费用。以上研发支出与阿可拉定临床 III 期临床试验无关，根据企业会计准则的规定全部费用化处理。

综上所述，不存在Ⅲ期注册性临床试验应费用化支出资本化的情形。

三、II/III 期临床试验批件是否能够准确划分 II 期临床和 III 期临床，结合与药监局的沟通情况说明上述 III 期临床试验研究是否为 II/III 期临床试验的延续，药监局是否认可发行人 II 期临床试验结果、是否同意发行人继续开展 III 期临床试验，发行人是否存在将原本 II/III 期临床试验费用化研发支出资本化的情形

1、II/III 期临床试验批件是否能够准确划分 II 期临床和 III 期临床，结合与药监局的沟通情况说明上述 III 期临床试验研究是否为 II/III 期临床试验的延续，药监局是否认可发行人 II 期临床试验结果、是否同意发行人继续开展 III 期临床试验

根据《药品注册管理办法》的相关要求，发行人已于 2012 年 2 月完成阿可拉定 I 期临床试验，并于当年 5 月递交了临床试验申请，于 2013 年 1 月获得国家药监局的 II、III 期临床试验《药物补充申请批件》（批件号：2013B00154）。

《药物补充申请批件》（批件号：2013B00154）的含义是指批准阿可拉定进行后续 II、III 期临床试验。“II、III 期临床试验”是药监管理部门允许发行人在进一步完成 II 期临床研究后无需再次递交 III 期临床试验的申请直接开展确证性 III 期临床试验，待前述临床试验完成后适时提交 NDA 注册申请。因此，《药物补充申请批件》（批件号：2013B00154）所指的 II 期和 III 期试验是分阶段的单独试验，不属于 II 期、III 期临床的联合试验，发行人可自行决定根据 II 还是 III 期临床试验结果向 CDE 提交 NDA 申请，在相关临床数据符合药品临床试验相关法规规定，发行人可以取得阿可拉定《新药证书》。

鉴于阿可拉定 II 临床试验开展为单臂试验，不论是否获得快速上市批准，发行人均需要继续开展临床 III 试验。

阿可拉定 2013 年 1 月获得国家药监局的 II、III 期临床试验《药物补充申请批件》，已顺利完成一线治疗晚期肝细胞癌的 II 期单臂临床试验，并取得确切的

临床疗效和显著的安全性。2017 年 4 月和国家药监局药品审评中心召开 III 期沟通会，2017 年 5 月取得国家癌症中心/中国医学科学院北京协和医院肿瘤医院伦理委员会审批报告。根据国内审批流程和操作惯例，一般进入 III 期临床试验的依据是只有获得批件并经过伦理审批，才能实际开展临床试验，因此发行人于 2017 年 5 月开始阿可拉定 III 期临床试验。具体详见“问题 7.1”之“（3）2013 年 1 月获得的 II/III 期临床试验批件的作用和含义，是否为 II 期、III 期临床的联合试验，完成该 II/III 期临床试验后即可申请 NDA，获得新药批件(是否附条件)。II/III 期临床试验的具体要求，发行人仅完成 II 期单臂临床试验的原因，是否符合要求，达到预期效果”。

综上所述，II、III 期临床试验批件能够准确划分 II 期临床和 III 期临床，II 期和 III 期试验是分阶段的单独试验，发行人在药审中心的指导和认可基础上，开展了 III 期临床试验。

2、发行人是否存在将原本 II/III 期临床试验费用化研发支出资本化的情形

阿可拉定项目取得 II、III 期临床批件拟开展 II 期临床试验时，在取得伦理审批并实质开展 III 期临床试验之前发生的前期支出（2013 年 1 月至 2017 年 5 月），发行人将其全部予以费用化；发行人于 2017 年 5 月开始阿可拉定 III 期临床试验，与阿可拉定 III 期临床直接相关的研发支出，发行人并将其资本化，不存在将原本 II、III 期临床试验费用化研发支出资本化的情形。

四、结合发行人阿可拉定研发进度及上市申请历程，谨慎评估阿可拉定研发上市可能性，分析上述 III 期临床试验开支是否满足《企业会计准则》无形资产资本化各项条件；

1、结合发行人阿可拉定研发进度及上市申请历程，谨慎评估阿可拉定研发上市可能性

根据现有的临床试验入组情况、死亡事件数情况和期中分析设置节点情况，发行人计划 2020 年 9 月份开始阿可拉定对比华蟾素临床试验的期中分析，此临床试验项目已经接近完成，且发行人计划 2021 年 3 月提交 NDA 申请，这一计划时间已经充分考虑了阿可拉定现有的研发进度和申请 NDA 所需的完成临床试验总结报告，pre-NDA 等所需花费时间。具体时间安排请参见“问题 7.3”之“（1）

发行人于 2017 年开始 III 期临床试验，但目前尚未完成患者入组的原因，存在的障碍，最新的入组进展，是否符合预期进度，发行人预计完成入组时间，结合上述情况，说明在 2021 年申请 NDA 的依据是否充分”。

由于阿可拉定对比华蟾素临床试验为盲态试验，期中分析节点尚未达到，此临床试验尚未揭盲，未有临床试验结果可供参考。发行人判断阿可拉定研发上市的可能性依据如下：

（1）在 II 期临床试验中，阿可拉定展示出较为优秀的有效性数据

虽然历史对照有一定的局限性，但由于阿可拉定 IIb 期临床试验入组人群的基线较差，其对比可能具有一定的参考意义。在阿可拉定 IIb 期临床试验中，遵循方案（PPS）人群中位总生存期（mOS）达 271 天，长于同期开展的索拉非尼 Oriental 试验中国亚组和 FOLFOX4 化疗方案临床 III 期 Each 试验中国区历史试验数据的中位总生存期（mOS），分别为 175 天和 171 天。

（2）在 II 期临床试验中，阿可拉定展示出较为优秀的安全性数据

IIa 和 IIb 合并安全性试验结果显示：在所有入组的遵循方案人群 70 例晚期肝细胞癌患者中，未观察到 III 级及 III 级以上的药物相关不良事件，安全性显著优于索拉非尼临床 III 期 Oriental 试验和 FOLFOX4 化疗方案的临床 III 期 Each 试验报道的相关数据（III 级及以上不良反应达 25-45%左右），阿可拉定显示出更好的临床用药安全性。

（3）阿可拉定对不适于现有化疗药物及靶向药物治疗的患者具有显著安全性和确切疗效,可填补此部分的临床需求。

阿可拉定计划使用对比华蟾素组临床试验结果提交 NDA 申请，临床试验的入选标准为：“不适合采用国家卫计委颁发的《原发性肝癌诊疗规范》推荐的晚期肝癌一线标准治疗（索拉非尼和 FOLFOX 4 方案系统化疗）的患者”。此部分患者无一线标准治疗手段，亦未形成有效的主流替代方案，考虑到此部分患者的临床需求的紧迫性，对阿可拉定成功上市较为有利。

2、分析上述 III 期临床试验开支是否满足《企业会计准则》无形资产资本化各项条件

发行人作为一家以自主研发中药创新药、化学药及大分子生物药等产品为核心竞争力的创新型医药研发企业，其主营业务主要依赖于自身的核心技术进行新药研发。

原创新药从研发到上市主要经过候选药物发现、临床前研究、临床研究（临床 I 期、II 期和 III 期）和药物批准上市阶段。就临床研究而言，基于国际上对于药物临床开发的认识和临床试验的科学设计理念，一般认为 I 期临床试验是初步的临床药理学及人体安全性评价试验，观察人体对药物的耐受程度和药代动力学；II 期临床试验是治疗作用初步评价阶段，初步评价药物对目标适应症患者的治疗作用和安全性；III 期临床试验是治疗作用确证阶段，通过足够的样本量进一步验证药物对目标适应症患者的治疗作用和安全性。2013 年 1 月获得国家药监局的 II、III 期临床试验《药物补充申请批件》，完成一线治疗晚期肝细胞癌的 II 期单臂临床试验，并表现出确切的临床疗效和显著的安全性，此外，鉴于阿可拉定 II 临床试验开展为单臂试验，II 期结束后发行人需要继续开展临床 III 试验。

根据《企业会计准则第 6 号—无形资产》的规定，企业内部研究开发项目的支出，应当区分研究阶段支出与开发阶段支出。对于企业内部研究开发项目，开发阶段的支出同时满足了下列条件的才能资本化：

（1）完成该无形资产以使其能够使用或出售在技术上具有可行性

发行人取得 III 期临床试验批件，意味着项目有效性及安全性具有一定保障，发行人完成该新药项目在技术上具有可行性。

阿可拉定是发行人的核心产品，是使用现代生物技术从传统中药淫羊藿提取的有效药物成分，属于中药创新药。发行人对其拥有自主知识产权，主要用于晚期肝细胞癌的一线治疗。阿可拉定 2013 年 1 月获得国家药监局的 II、III 期临床试验《药物补充申请批件》，已顺利完成一线治疗晚期肝细胞癌的 II 期单臂临床试验，并取得确切的临床疗效和显著的安全性。2017 年 4 月和国家药监局药品审评中心召开 III 期沟通会，2017 年 5 月取得国家癌症中心/中国医学科学院北京协和医院肿瘤医院伦理委员会审批报告，发行人于 2017 年 5 月开始阿可拉定 III 期临床试验，其符合能够使用或出售在技术上具有可行性的条件。

阿可拉定是我国第一个进入 III 期临床试验具有抗肿瘤作用的小分子免疫调节药物，预计将于 2021 年 3 月份提交 DNA 申请，阿可拉定获批上市后，有望成为以青蒿素、三氧化二砷为代表的采用现代制药技术从传统中药材提取的天然小分子新药，成为基于中药现代化和转化医学的新范例。

（2）具有完成该无形资产并使用或出售的意图

发行人于 2013 年 1 月 9 日设立山东珅诺基，根据发行人在研产品的研发进度，山东珅诺基已建成阿可拉定原料药生产工厂。该工厂具备以箭叶淫羊藿提取物为原材料，生产阿可拉定原料药的完整生产线。该生产线现阶段生产能力可以满足发行人临床试验阶段的阿可拉定原料药生产及新药上市后规模化量产的需求。

为提升阿可拉定原料淫羊藿供应的稳定性，发行人在湖南省邵阳市新宁县、湖北省丹江口市等地建立了箭叶淫羊藿种苗培育基地，拥有箭叶淫羊藿种苗田、种子田 389.19 亩，能够满足淫羊藿商业种植需求，进而保障公司对淫羊藿药材的需求。

因此，发行人具有完成阿可拉定并使用的意图。

（3）运用该无形资产生产的产品存在市场或无形资产自身存在市场

阿可拉定是源于中药的小分子免疫调节创新药（First-in-class），在治疗晚期肝细胞癌且对不适于现有化疗药物及靶向药物治疗的患者具有显著安全性和确切疗效。国际癌症研究所最新发布的全球恶性肿瘤疾病负担（GLOBOCAN 2018）公布了 185 个国家 36 种癌症的发病率和死亡率估计值，肝癌是世界第六大常见肿瘤和第四大致死肿瘤，据国家癌症中心最新发布的 2015 年中国恶性肿瘤流行情况分析，肝癌成为我国恶性肿瘤按死亡人数顺位排序的第二大病种。

阿可拉定可适用于所有晚期肝细胞癌症患者，尤其是填补了不适用索拉非尼、仑伐替尼及 FOLFOX4 的患者的用药空白，该类患者占每年新发病例数量比例约为 30%-40%，约 12-16 万人。

因此，运用阿可拉定专利技术生产的产品存在市场，可以为发行人创造经济利益。

（4）有足够的技术、财务资源和其他资源支持，以完成该无形资产的开发，并有能力使用或出售该无形资产

发行人自成立以来，截至 2019 年 12 月 31 日，发行人已取得 57 项发明专利授权，包括中国大陆授权 26 项和境外授权 31 项。其中，阿可拉定已经获得用途专利、晶型专利、剂型专利等专利保护 26 项，同时发行人对其他在研产品的化合物结构、药物用途、制备剂等方面也申请了专利保护，形成了较高的技术壁垒。针对研发项目组建了专门的临床试验团队、工艺研究团队，并在山东珅诺基建设符合 GMP 要求的生产线；截至 2019 年 12 月 31 日，公司共有员工 186 人，其中：研发人员 93 人，生产人员为 27 人，拥有相应的研发和生产能力；此外，发行人自成立以来通过股权融资和银行贷款等方式筹集资金以支持发行人研发投入活动及业务发展。

阿可拉定属于中药创新药，其新药基础和临床开发相关研发课题先后获得国家“十一五”、“十二五”、“十三五”等 5 项“重大新药创制”科技重大专项的支持。截至 2019 年 12 月 31 日，围绕阿可拉定的用途、晶型、制药、前药、制备工艺、制剂、药材种植等方面共获得了 12 项境内专利授权，14 项境外专利授权，其中晶型专利在中国保护期至 2034 年，用途专利在中国保护期至 2033 年。阿可拉定已进入临床 III 期试验，截至 2020 年 6 月 30 日，阿可拉定对照华蟾素试验已入组 255 例受试者，计划的 280 例病人入组预计 2020 年 9 月完成，发行人预计于 2021 年 3 月向 CDE 递交 NDA 申请。

因此，发行人拥有足够的技术、财务资源以及其他资源支持完成该等新药研发项目。

（5）归属于该无形资产开发阶段的支出能够可靠地计量

发行人严格遵守《企业会计准则》规定，开发支出按具体项目准确核算，阿可拉定项目研发支出主要为研发人员的薪酬、委托研发费用等，可以进行可靠计量和独立核算。发行人设制较为完善的研发费用内部控制制度，明确区分和归集属于阿可拉定研发项目开发阶段的支出和其他研发支出。为确保进行可靠计量和独立核算，发行人根据研发项目的不同情况，在研发项目立项后按照项目分别设置辅助明细账，分别记录各个项目的研发支出，并按各类研发项目开发阶段的支

出类别归类。

综上所述，阿可拉定 III 期临床试验开支满足《企业会计准则》无形资产资本化各项条件。

五、报告期专利技术费波动的原因，专利技术费的定价依据，结合 SNG1005 报告期的研发活动的开展情况，说明专利技术费费用化的依据

1、报告期专利技术费波动的原因，专利技术费的定价依据

报告期内，发行人专利技术费分别为人民币零元、人民币 2,871.48 万元和人民币 6,051.56 万元，主要为发行人引进全新肿瘤脑转移治疗药物 SNG1005 支付的里程碑费用，报告期专利技术费波动的原因，专利技术费的定价依据，详见本回复“问题 16”之“（3）技术授权费的定价依据，是否公允，报告期内香港欣诺康技术许可费大幅变动的原因”。

2、结合 SNG1005 报告期的研发活动的开展情况，说明专利技术费费用化的依据

2017 年 12 月 25 日香港欣诺康和 Angiochem 签订《独家许可协议》，2018 年 2 月 8 日，香港欣诺康与发行人签订《独家许可协议》、《独家许可协议之补充协议》，香港欣诺康和 Angiochem 分别作为两份《独家许可协议》中的许可方，其履约义务为：1）授权发行人使用 SNG1005 技术并在此基础上进行再开发及商业化；2）SNG1005 美国二期临床数据转交；3）专有技术转让，包括有关专有技术相关问题回答、提供澄清和其他合理协助。

上述具体履约义务的执行情况如下：1）合同签订时，即 2018 年已经完成；2）SNG1005 美国二期临床数据转交在 2018 年也已经完成交付；3）基于 SNG1005 美国二期临床数据，发行人于 2019 年 5 月取得 SNG1005-BCBM（乳腺癌脑实质转移肿瘤）的 II/III 期临床批件并于 2019 年 8 月取得 SNG1005-BCLC（乳腺癌软脑膜转移肿瘤）III 期临床批件，后续国内临床试验由发行人独立负责，因此，相关资料补充和澄清问题、协助获取国内临床批件的履约义务已于 2019 年完成。此外，双方也都有义务采取商业上合理的努力继续开发，直至完成中国和美国的三期临床。

根据香港欣诺康与发行人签订的《独家许可协议》、《独家许可协议之补充协

议》，先期费用及里程碑款项安排如下所示（含税金额包含代扣代缴的所得税费用，税率为 10%。）：

单位：万美元

里程碑	入账时间	金额	金额（含税）	对应人民币金额（万元）
先期费用（注 1）	2018 年	200	222	2,871.48
在区域外和 Angiochem 控制的区域内 Angiochem 对许可产品进行关键性研究的第一名患者给药，或 FDA 接受 Angiochem 以 II 期临床试验结果提交加速批准新药上市的申请（注 2）		160	178	
		40	44	
区域内 II 期临床试验第一名病人用药（注 3）	2019 年	300	334	6,046.37
区域内关键临床试验中第一名病人用药（注 4）		20	22	
		270	300	
		210	233	
Angiochem 成功完成许可产品在区域外的关键研究，或 FDA 根据 II 期临床试验结果给予 Angiochem 加速上市的批准	不适用	600	667	-
剩余 5 个里程碑： 1、在区域内针对首个适应症进行许可产品首次商业销售 2、在区域内针对第二个适应症进行许可产品首次商业销售 3、在区域内针对第三个适应症进行许可产品首次商业销售 4、被许可方在区域内完成许可产品第一个 100,000,000 美金年度净销售额 5、被许可方在区域内完成许可产品第一个 200,000,000 美金年度净销售额	不适用	共计 5,000	共计 5,556	-

注 1：先期费用为 200 万美元，合同约定签约后 60 天内向许可方一次性支付，没有附加任何合同条件和义务。发行人于 2018 年 6 月支付并确认研发费用 200 万美元；

注 2：第一个里程碑事项为 Angiochem 在 III 期临床试验开始对第一位病人用药，该事件并不影响对发行人的专利技术许可以及相关技术数据的转移，也不影响国内批件的申请，仅作为约束对方合理继续开发的付款条件。Angiochem 于 2018 年 7 月获取美国 III 期临床批件，符合商业上合理的努力继续开发的约定。Angiochem 取得美国 III 期临床批件后，尚未开始对第一位病人用药，是受限于临床药物的提供。根据香港欣诺康和 Angiochem《药物供应协议》：“Angiochem 将尽合理的努力促使 CMO 公司按照所列的交货时间表交付订购的产品，但 Angiochem 对因 CMO 公司或任何第三方供应商的失败而导致的任何交付产品的失败不承担责任”，因此 Angiochem 针对临床药物的延迟提供不承担任何责任。根据对 Angiochem 的 CEO 访谈以及相关函证，对方也确认相关合同里程碑义务在 2018 年已经满足。发行人于 2018 年确认研发费用 200 万美元。

注 3：第二个里程碑付款时间为发行人开始 II 期临床试验的第一位病人用药，发行人认为该里程碑的重要前提条件是获取国内 II 期临床批件。于 2019 年 1 月申请相关临床批件，发行人于 2019 年 8 月取得 SNG1005-BCLC（乳腺癌软脑膜转移肿瘤）III 期临床批件，已经满足获取国内 II 期临床批件的重要前提条件，因此触发该里程碑付款义务。此外，合同约定如果相关批件获取时间预计延迟，发行人亦需不晚于 2019 年 4 月末支付该笔款项。因此

相关合同履约义务在 2019 年已经满足，并于 2019 年确认研发费用 300 万美元。

注 4、第三个里程碑付款时间为发行人开始 III 期临床的第一名病人用药，由于该里程碑下香港欣诺康和 Angiochem 并无需要履行的合同履约义务，并发行人于 2019 年 5 月取得 SNG1005-BCBM（乳腺癌脑实质转移肿瘤）的 II/III 期临床批件并于 2019 年 8 月取得 SNG1005-BCLC（乳腺癌软脑膜转移肿瘤）III 期临床批件，开展 III 期临床用药并不存在实质性障碍，因此，第三个发行人认为里程碑付款条件已经满足，在 2019 年确认研发费用 500 万美元。

综上所述，由于报告期内上述药品开发成功上市销售存在不确定性，前期费用和上述里程碑费用不满足资本化的条件，全部费用化处理。此外，相关协议约定后续里程碑款项支付条件满足尚未达到，没有进一步支持性证据证明相关经济利益很可能流出企业，因此截至报告期末，剩余里程碑款项金额 5,600 万美元未确认。

六、研发投入的归集口径，研发投入与加计扣除认定数差异，并逐项分析说明存在差异的相关投入与研发活动的关系，作为研发投入进行归集是否准确

报告期内公司研发投入的归集口径主要包括职工薪酬、专利技术费、委托外部研究开发费用、股权激励成本、折旧费用与长期待摊费用、直接投入和其他相关费用。

发行人对研发费用按研发项目作为归集对象，按各研发项目设置辅助明细账，直接归属于项目的费用开支直接记入该研发项目支出。

税务机关对研发费用的认定金额一般指符合税务机关备案的研发费用加计扣除金额，即是根据《国家税务总局关于发布修订后的<企业所得税优惠政策事项办理办法>的公告》（国家税务总局公告 2018 年第 23 号）、《财政部、税务总局、科技部关于提高研究开发费用税前加计扣除比例的通知》（财税[2018]99 号）、《财政部、国家税务总局、科技部关于完善研究开发费用税前加计扣除政策的通知》（财税〔2015〕119 号）、《国家税务总局关于企业研究开发费用税前加计扣除政策有关问题的公告》（税务总局公告 2015 年第 97 号）及《国家税务总局关于研发费用税前加计扣除归集范围有关问题的公告》（国家税务总局公告 2017 年第 40 号）等文件的规定进行，上述文件明确规定了研发费用可以加计扣除的范围和比例限制，对于上述文件中没有列举的研发费用项目，纳税人不可以享受研发费用加计扣除优惠。

公司申报报表中列式的研发费用金额，是根据《企业会计准则》、《财政部关

于企业加强研发费用财务管理的若干意见》（财企[2007]194 号）和公司研发项目的实际情况的判断，对研发过程中发生的各项费用按照研发项目进行归集核算。

报告期内，研发投入与加计扣除认定差异情况如下：

单位：元

项目	2019 年度	2018 年度	2017 年度
研发投入金额	128,386,436.90	76,498,942.82	45,816,753.78
符合税务机关备案的研发费用加计扣除金额	20,542,789.39	14,448,517.37	16,361,035.44
差异金额	**107,843,647.51**	**62,050,425.45**	**29,455,718.34**

报告期内，研发投入与加计扣除认定差异原因分析如下：

1、根据《国家税务总局关于发布修订后的<企业所得税优惠政策事项办理办法>的公告》（国家税务总局公告 2018 年第 23 号）中第四条规定：企业享受优惠事项采取“自行判别、申报享受、相关资料留存备查”的办理方式。企业应当根据经营情况以及相关税收规定自行判断是否符合优惠事项规定的条件，符合条件的可以按照《目录》列示的时间自行计算减免税额，并通过填报企业所得税纳税申报表享受税收优惠。同时，按照本办法的规定归集和留存相关资料备查。

报告期内，北京盛诺基，湖南珅诺基未进行研发费用加计扣除申请，2017 年度青岛珅奥基未进行研发费用加计扣除申请，具体金额如下表所示：

单位：元

公司名称	2019 年度	2018 年度	2017 年度
北京盛诺基	67,340,407.95	30,913,558.35	2,858,574.92
湖南珅诺基	3,464,285.12	2,580,503.02	1,583,012.92
青岛珅奥基	-	-	1,470,202.12
合计	**70,804,693.07**	**33,494,061.37**	**5,911,789.96**

注：根据《关于提高科技型中小企业研究开发费用税前加计扣除比例的通知》（财税[2017]34 号），科技型中小企业享受研发费用税前加计扣除政策的其他政策口径按照财税[2015]119 号规定执行。符合条件的科技型中小企业则可以根据上述规定选择自行申报享受研发费加计扣除优惠。青岛珅奥基于 2018 年被认定为科技型中小企业资格，青岛珅奥基于 2018 年和 2019 年自行申报研发费用加计扣除。

2、根据税务总局公告 2015 年第 97 号中第六条第（三）项的规定，享受研发费用加计扣除优惠政策的研发项目应为取得立项文件的研发项目，此类项目应取得自主、委托、合作研究开发项目计划书和企业有权部门关于自主、委托、合

作研究开发项目立项的决议文件作为留存备查资料之一。

下列项目处于初期探索阶段，待研发药物可行性明确之后，发行人将准备项目文件，因此未进行研发费用加计扣除申请：

单位：元

项目名称	2019 年度	2018 年度	2017 年度
化学类药物研发	12,979,852.52	5,919,743.62	1,323,131.02
生物类药物研发	9,332,126.24	9,215,082.44	2,273,214.65
其他	3,374,930.74	3,213,742.06	3,264,529.19
合计	**25,686,909.50**	**18,348,568.12**	**6,860,874.86**

3、根据国家税务总局公告 2015 年第 97 号第六条第（三）项的规定，经科技行政主管部门登记的委托、合作研究开发项目的合同应留存备查。

以下研发项目的委托外部研发合同未经科技行政主管部门登记，因此未进行研发费用加计扣除申请：

单位：元

项目名称	2019 年度	2018 年度	2017 年度
阿可拉定(SNG162)	4,240,700.52	5,799,574.52	6,256,057.57
氟可拉定（SNG1153）	409,532.90	1,102,420.11	6,289,117.29
其他	1,048,133.73	80,751.66	567,960.49
合计	**5,698,367.15**	**6,982,746.29**	**13,113,135.35**

4、根据财税〔2015〕119 号中第一条第（一）项的规定，允许加计扣除的研发费用包括用于研发活动的仪器、设备的折旧费。

车间厂房等其他折旧费不属于税法规定的用于研发活动的仪器、设备的折旧费，不适用研发费用加计扣除政策，具体列示如下：

单位：元

项目名称	2019 年度	2018 年度	2017 年度
阿可拉定(SNG162)	5,543,439.33	3,147,570.84	3,569,918.17
其他	110,238.46	-	-
合计	**5,653,677.79**	**3,147,570.84**	**3,569,918.17**

5、根据国家税务总局公告 2017 年第 40 号中第一条第 6 项规定，允许加计扣除的其他费用范围为“与研发活动直接相关的其他费用，如技术图书资料费、资料翻译费、专家咨询费、高新科技研发保险费，研发成果的检索、分析、评议、

论证、鉴定、评审、评估、验收费用，知识产权的申请费、注册费、代理费，差旅费、会议费，职工福利费、补充养老保险费、补充医疗保险费。此项费用总额不得超过可加计扣除研发费用的 10%。

单位：元

项目名称	2019 年度	2018 年度	2017 年度
超过加计扣除标准	-	77,478.83	-

综上所述，报告期内公司税务加计扣除金额和研发费用金额存在差异的原因主要为税务机关规定的研发费用可以加计扣除的范围与公司按照《企业会计准则》等文件归集的研发费用口径存在差异所致。

七、对开发支出减值测试的具体方法、减值情形的具体指征，可收回金额的确定方法，结合开发项目的临床进展情况说明是否存在开发支出减值情形以及减值准备是否计提充分。

1、对开发支出减值测试的具体方法、减值情形的具体指征，可收回金额的确定方法

《企业会计准则第 8 号--资产减值》规定，企业应当在资产负债表日判断资产是否存在可能发生减值的迹象。因企业合并所形成的商誉和使用寿命不确定的无形资产，无论是否存在减值迹象，每年都应当进行减值测试。资产存在减值迹象的，应当估计其可收回金额。可收回金额应当根据资产的公允价值减去处置费用后的净额与资产预计未来现金流量的现值两者之间较高者确定。资产的公允价值减去处置费用后的净额与资产预计未来现金流量的现值，只要有一项超过了资产的账面价值，就表明资产没有发生减值，不需再估计另一项金额。

阿可拉定属于使用寿命不确定的无形资产，发行人每年都进行减值测试。发行人对开发支出减值测试采用资产预计未来现金流量的现值来估计其可回收金额。

《企业会计准则第 8 号—资产减值》规定，存在下列迹象的，表明资产可能发生了减值：资产的市价当期大幅度下跌，其跌幅明显高于因时间的推移或者正常使用而预计的下跌；企业经营所处的经济、技术或者法律等环境以及资产所处的市场在当期或者将在近期发生重大变化，从而对企业产生不利影响；市场利率或者其他市场投资报酬率在当期已经提高，从而影响企业计算资产预计未来现金

流量现值的折现率，导致资产可收回金额大幅度降低；有证据表明资产已经陈旧过时或者其实体已经损坏；资产已经或者将被闲置、终止使用或者计划提前处置；企业内部报告的证据表明资产的经济绩效已经低于或者将低于预期，如资产所创造的净现金流量或者实现的营业利润（或者亏损）远远低于（或者高于）预计金额等；其他表明资产可能已经发生减值的迹象。

2、结合开发项目的临床进展情况说明是否存在开发支出减值情形以及减值准备是否计提充分

（1）创新药是化学结构新颖或有新的治疗用途的新型药物，在上市前不存在活跃市场的公允价值。阿可拉定是源于传统中药材淫羊藿采取现代生物技术研制的小分子免疫调节创新药（First-in-class），在治疗晚期肝细胞癌且对不适于现有化疗药物及靶向药物治疗的患者具有显著安全性和确切疗效。阿可拉定已进入临床 III 期试验，截至 2020 年 6 月 30 日，阿可拉定对照华蟾素试验已入组 255 例受试者，计划的 280 例病人入组预计 2020 年 9 月完成，距离 280 例中期分析入组例数还差 25 例，发行人预计于 2021 年 3 月向 CDE 递交 NDA 申请。不存在当期可回收金额大幅下跌的情形。

（2）近年来，我国发布一系列鼓励创新药物研发的支持政策，如化药注册分类改革，上市许可持有人制度试点，创新药获得优先审评、专利补偿、药品试验数据保护等，加快了创新药研发的速度。

国际癌症研究所最新发布的全球恶性肿瘤疾病负担（GLOBOCAN 2018）公布了 185 个国家 36 种癌症的发病率和死亡率估计值，肝癌是世界第六大常见肿瘤和第四大致死肿瘤，据国家癌症中心最新发布的 2015 年中国恶性肿瘤流行情况分析，肝癌成为我国恶性肿瘤按死亡人数顺位排序的第二大病种。

阿可拉定属于中药创新药，其新药基础和临床开发相关研发课题先后获得国家“十一五”、“十二五”、“十三五”等 5 项“重大新药创制”科技重大专项的支持。截至 2019 年 12 月 31 日，围绕阿可拉定的用途、晶型、制药、前药、制备工艺、制剂、药材种植等方面共获得了 12 项境内专利授权，14 项境外专利授权，其中晶型专利在中国保护期至 2034 年，用途专利在中国保护期至 2033 年。

（3）根据国债利率、医药工业净资产收益率等数据显示，不存在市场利率

或者其他市场投资报酬率在当期提高，从而影响企业计算资产预计未来现金流量现值的折现率，导致资产可收回金额大幅度降低的情况。

（4）阿可拉定是我国第一个进入 III 期临床试验具有抗肿瘤作用的小分子免疫调节药物。此外，阿可拉定临床前研究数据还显示，在黑色素瘤，大肠癌，肝细胞癌等多种临床前肿瘤试验模型中，阿可拉定与其他免疫治疗药物、靶向药和化疗药联合作用，能够有效提高抗肿瘤疗效，因此，阿可拉定未来在联合用药方面有较为广阔的应用前景。因此，阿可拉定不存在已经陈旧过时或者已经、未来将被闲置、终止使用或者计划提前处置的情形。

（5）根据公司的内部测算说明，阿可拉定不存在经济绩效已经低于或者将低于预期的情形，并且不存在其他表明资产可能已经发生减值的迹象。发行人采用资产预计未来现金流量的现值来估计其可回收金额，发行人获取可比公司和外部市场的数据，评估采用的方法和假设以及折现率和增长率等参数的合理性，发行人根据患者人数、销售价格、临床使用率等因素预测未来阿可拉定的销售量情况以及对应的收入金额。经过测算，开发支出的可收回金额均高于其账面价值。

综上所述，发行人于各报告期末对阿可拉定研发支出形成的开发支出进行了减值测试，不存在减值情况，无需计提开发支出减值准备。

八、请保荐机构、申报会计师核查报告期内发行人的研发投入归集是否准确、相关数据来源及计算是否合规、发行人研发相关内控制度是否健全且被有效执行、开发支出是否存在减值情形、研发支出资本化及相关会计处理，并发表明确核查意见。

1、核查程序

本保荐机构、申报会计师核查具体履行了以下核查程序：

（1）了解、评价有关研发支出的内部控制，并对其是否有效运行进行测试；

（2）访谈发行人财务负责人，了解发行人研发投入归集和核算方法，检查各项目研发投入的归集明细，评估其适当性，关注是否存在将研发不相关的支出计入研发投入的情况；

（3）对研发投入中的职工薪酬、折旧与摊销等进行实质性分析程序，检查

了发行人员工名册、工资薪酬计算表、薪酬发放凭证、折旧与摊销计算表等资料；

（4）对于除人工成本、折旧与摊销之外的其他研发投入，在抽样基础上，检查研发相关的合同、发票、付款单据等支持性文件，函证合同及付款金额、研发进度等，检查研究费用的准确性，是否严格区分其用途、性质据实列支，是否存在将研发无关的费用在研发支出中核算的情形；

（5）针对大额的费用发生，核查对方单位的背景资料并选取一定的样本进行函证或访谈；检查对方单位提交的成果资料等，检查费用发生是否真实；执行截止性测试，分析是否存在未按照权责发生制计提研发费用的情况；

（6）重新计算与医院、临床及临床前研究服务机构之间的进度款，复核账面研发支出的准确性；重新计算研发设备折旧，检查折旧计提的准确性；

（7）访谈发行人相关高级管理人员和研发部门负责人，询问研发支出于报告期各期的波动原因及其合理性，关注是否存在将研发不相关的支出计入研发投入的情况；

（8）参考可获得的同行业可比信息，分析管理层对开发支出符合企业会计准则规定的资本化条件的评估，并检查管理层内部对应的立项通过的董事会决议以及外部的审批通过临床批件，了解其研究阶段和开发阶段的划分是否合理，并能一贯运用；

（9）获取与研发项目相关的批文或证书，结合阿可拉定研发进度及上市申请历程，评估阿可拉定研发上市的可能性；

（10）询问管理层对相关开发项目商业可行性，并通过查阅与相关开发项目相关的药物市场研究报告和其他披露信息，评价管理层对开发支出是否存在减值的判断过程是否恰当；

（11）查阅发行人每年的汇算清缴报告，获取并查看其报送给主管税务机关的《研发费用加计扣除优惠明细表》，与账面研发投入进行核对分析，并利用本所内部税务专家的工作，对税务机关认可的企业所得税汇算清缴中的可加计扣除研发费用进行复核，分析其归集口径是否符合相关法规的要求；

（12）通过对比管理层预测、可获得的可比公司和外部市场的数据，评价管

理层在开发支出减值测试中采用的关键假设和判断的合理性；

（13）评价在财务报表中有关开发支出的披露是否符合企业会计准则的要求。

2、核查意见

经核查，本保荐机构、申报会计师认为：

（1）发行人在报告期内的研发投入归集准确，相关数据来源及计算符合《企业会计准则》和其他准则要求；

（2）于 2019 年 12 月 31 日，发行人研发相关内部控制健全，且有效执行；

（3）发行人在报告期内开发支出不存在减值情形；

（4）发行人报告期内对研发支出资本化和费用化的事项进行了恰当的会计处理。

18、关于股权激励

根据招股说明书，发行人已经实施的股权激励计划（含境外红筹架构期间）包含 2011RS、2011ESOP 和 2017ESOP，其中 2011RS、2011ESOP 系境外红筹架构期间以盛诺基 BVI 为实施主体制定的限制性股权激励计划，部分在盛诺基 BVI 层面已行权的被激励人员在红筹架构拆除过程中，转换为直接或间接持有盛诺基有限的股份，另一部分被激励人员于红筹架构拆除过程中在盛诺基有限层面行权。2017ESOP 系以盛诺基有限为实施主体制定的股权激励计划，被激励人员通过诺基健赞、赤壁欣诺康、赤壁欣合诺诚、Ever Prime 等平台行权。发行人的员工持股平台仅赤壁欣合诺诚，为发行人股东赤壁欣诺康的合伙人。

2017-2019 年，赤壁欣诺康、赤壁欣诺康、诺基健赞等实际控制人存在非等比例增资及低价受让股份的情形。

报告期，发行人股份支付费用分别为 45.64 万元、0、12,570.91 万元。

请发行人说明：（1）诺基健赞、赤壁欣诺康、Double Thrive、Ever Prime 平台中是否存在非发行人员工，非发行人员工与发行人的关系，是否为发行人提供服务；受让发行人股份的价格，与员工入股及第三方 PE 入股的比较，是否显著低于第三方 PE 入股价格及原因，是否涉及股份支付；（2）盛诺基 BVI 层面已行权的被激励人员在红筹架构拆除过程中转换为持有盛诺基有限的股份的转换比

例，是否发生变动，是否属于新的股权激励，是否涉及股份支付；（3）盛诺基 BVI 层面未行权的被激励人员红筹架构拆除过程中在盛诺基有限层面行权股份比例与原股权激励的授予的股份比例是否发生变动，是否属于新的股权激励，是否涉及股份支付；（4）实际控制人控制的企业非等比例出资、低价受让股份是否涉及股份支付，股份支付的会计处理；（5）报告期内股份支付的会计处理，授予股份公允价值的确定，是否约定服务期或等待期，是否符合《企业会计准则》的规定；（6）报告期内赤壁欣诺康、赤壁诺基康泰向发行人出借资金的资金来源，赤壁欣诺康、赤壁诺基康泰是否无实际经营业务。

请保荐机构、申报会计师核查以上情况，并发表明确意见。

回复：

一、诺基健赞、赤壁欣诺康、Double Thrive、Ever Prime 平台中是否存在非发行人员工，非发行人员工与发行人的关系，是否为发行人提供服务；受让发行人股份的价格，与员工入股及第三方 PE 入股的比较，是否显著低于第三方 PE 入股价格及原因，是否涉及股份支付

截至报告日末，诺基健赞、赤壁欣诺康、Ever Prime 平台中存在非发行人员工，Double Thrive 不存在非发行人员工，转让价格为非发行人员工从发行人其他股东购买发行人股份时支付的价格，入股价格为非发行人员工通过拆除红筹回归境内或通过平台间接购买发行人股份时支付的价格，具体列示如下：

1、诺基健赞

合伙人	非发行人员工	与发行人的关系	是否提供服务	入股价格（美元/注册资本）	转让价格（美元/注册资本）	员工入股价格（美元/注册资本）	第三方 PE 入股价格（美元/注册资本）
刘洋	是	无关联	否	1.00	不适用	不适用	1.00
陈贵才	是	无关联	否	1.00	不适用	不适用	1.00
李前进	是	无关联	否	1.00	不适用	不适用	1.00
汪永平	是	无关联	否	1.00	不适用	不适用	1.00
张玲	是	无关联	否	1.00	不适用	不适用	1.00
何玉玲	是	无关联	否	1.00	不适用	不适用	1.00
宋淑玲	是	无关联	否	1.00	不适用	不适用	1.00
何超	是	无关联	否	1.00	不适用	不适用	1.00

合伙人	非发行人员工	与发行人的关系	是否提供服务	入股价格（美元/注册资本）	转让价格（美元/注册资本）	员工入股价格（美元/注册资本）	第三方 PE 入股价格（美元/注册资本）
朱华	是	无关联	否	1.00	不适用	不适用	1.00
兰金初	是	无关联	否	1.00	不适用	不适用	1.00
刘珺	是	无关联	否	1.00	不适用	不适用	1.00
纪永昌	是	无关联	否	不适用	15.40	不适用	E1 轮发行价格为 15.40 美元/注册资本
洪瑜	是	无关联	否	1.00	不适用	不适用	1.00
潘维平	是	无关联	否	1.00	不适用	不适用	1.00
曹玉芝	是	无关联	否	1.00	不适用	不适用	1.00

除纪永昌外，红筹 VIE 架构拆除前，平台诺基健赞中上述非发行人员工持有的盛诺基 BVI 股份存在委托他人代持的情况，在回归境内过程中，上述股份代持已经解除，代持股份全部还原至平台诺基健赞，具体详见回复“问题 3.1”之“六、境外股东将其持有的相应权益平移至境内的过程，平移后相关股权的一一对应关系，所持股权比例的变动情况，如存在差异，请说明原因”，不涉及股份支付。

2、赤壁欣诺康

合伙人	非发行人员工	与发行人的关系	是否提供服务	入股价格（美元/注册资本）	转让价格（美元/注册资本）	员工入股价格（美元/注册资本）	第三方 PE 入股价格（美元/注册资本）
张铁	是	无关联	否	15.40	不适用	不适用	E1 轮发行价格为 15.40 美元/注册资本
邢晓玲	是	无关联	否	15.40	不适用	不适用	E1 轮发行价格为 15.40 美元/注册资本
刘志宏	是	无关联	否	15.40	不适用	不适用	E1 轮发行价格为 15.40 美元/注册资本
				17.38	不适用	不适用	E2 轮发行价格为 17.38 美元/注册资本
				不适用	15.40	不适用	E1 轮发行价格为 15.40 美元/注册资本
				不适用	17.38	不适用	E2 轮发行价格为 17.38 美元/注册资本
王建平	是	无关联	否	15.40	不适用	不适用	E1 轮发行价格为 15.40 美元/注册资本
纪永昌	是	无关联	否	不适用	15.40	不适用	E1 轮发行价格为 15.40 美元/注册资本

合伙人	非发行人员工	与发行人的关系	是否提供服务	入股价格（美元/注册资本）	转让价格（美元/注册资本）	员工入股价格（美元/注册资本）	第三方 PE 入股价格（美元/注册资本）
刘湛	是	无关联	否	15.40	不适用	不适用	E1 轮发行价格为 15.40 美元/注册资本
李前进	是	无关联	否	15.40	不适用	不适用	E1 轮发行价格为 15.40 美元/注册资本
赵玉亭	是	无关联	否	15.40	不适用	不适用	E1 轮发行价格为 15.40 美元/注册资本
刘勇	是	无关联	否	15.40	不适用	不适用	E1 轮发行价格为 15.40 美元/注册资本
洪涛	是	无关联	否	15.40	不适用	不适用	E1 轮发行价格为 15.40 美元/注册资本
陈晔光	是	无关联	否	不适用	17.38	不适用	E2 轮发行价格为 17.38 美元/注册资本
代忠旭	是	无关联	否	15.40	不适用	不适用	E1 轮发行价格为 15.40 美元/注册资本
张奕南	是	无关联	否	15.40	不适用	不适用	E1 轮发行价格为 15.40 美元/注册资本
林少平	是	无关联	否	15.40	不适用	不适用	E1 轮发行价格为 15.40 美元/注册资本
王俊文	是	无关联	否	15.40	不适用	不适用	E1 轮发行价格为 15.40 美元/注册资本
李英	是	无关联	否	不适用	17.38	不适用	E2 轮发行价格为 17.38 美元/注册资本
林兴弟	是	无关联	否	不适用	17.38	不适用	E2 轮发行价格为 17.38 美元/注册资本
方梦琪	是	无关联	否	不适用	17.38	不适用	E2 轮发行价格为 17.38 美元/注册资本
王桂森	是	无关联	否	不适用	17.38	不适用	E2 轮发行价格为 17.38 美元/注册资本
邱乐心	是	无关联	否	不适用	17.38	不适用	E2 轮发行价格为 17.38 美元/注册资本
郭京太	是	无关联	否	不适用	17.38	不适用	E2 轮发行价格为 17.38 美元/注册资本
潘维平	是	无关联	否	不适用	17.38	不适用	E2 轮发行价格为 17.38 美元/注册资本

3、Ever Prime

合伙人	非发行人员工	与发行人的关系	是否提供服务	入股价格（美元/注册资本）	转让价格（美元/注册资本）	员工入股价格（美元/注册资本）	第三方 PE 入股价格（美元/注册资本）
Chang Li-fei	是	无关联	否	1.00	不适用	不适用	1.00
Han I-Yu	是	无关联	否	1.00	不适用	不适用	1.00

合伙人	非发行人员工	与发行人的关系	是否提供服务	入股价格（美元/注册资本）	转让价格（美元/注册资本）	员工入股价格（美元/注册资本）	第三方 PE 入股价格（美元/注册资本）
James Chen	是	无关联	否	17.38	不适用	不适用	E2 轮发行价格为 17.38 美元/注册资本

红筹 VIE 架构拆除前，平台 Ever Prime 中非发行人员工 Chang Li-fei 和 Han I-Yu 直接持有盛诺基 BVI 股份，在回归境内过程中转换为直接持有发行人的股份，在 2019 年 6 月转为通过由平台 Ever Prime 间接持有，具体详见回复“问题 3.1”之“六、境外股东将其持有的相应权益平移至境内的过程，平移后相关股权的一一对应关系，所持股权比例的变动情况，如存在差异，请说明原因”，James Chen 为 2019 年入股的新股东，因盛诺基有限直接股东名额有限，选择通过 Ever Prime 间接持股，不涉及股份支付。

诺基健赞、赤壁欣诺康、Double Thrive、Ever Prime 平台中存在非发行人员工，非发行人员工与发行人无关联关系，受让发行人股份的价格，与员工入股及第三方 PE 入股的比较，没有显著低于第三方 PE 入股价格，不涉及股份支付。

二、盛诺基 BVI 层面已行权的被激励人员在红筹架构拆除过程中转换为持有盛诺基有限的股份的转换比例，是否发生变动，是否属于新的股权激励，是否涉及股份支付

红筹架构拆除前后，已行权的被激励人员在盛诺基 BVI 和盛诺基有限层面的持股主体及持股比例如下表所示（下表中盛诺基 BVI 层面的持股比例系考虑 2011ESOP 预留股份及境内投资人中投财富、龙磐创业通过协议安排可享有盛诺基 BVI 层面 992,799 股 C 类优先股、832,759 股 C 类优先股权益后的示意性持股比例，具体详见回复“问题 3.1”之“六、境外股东将其持有的相应权益平移至境内的过程，平移后相关股权的一一对应关系，所持股权比例的变动情况，如存在差异，请说明原因”）：

被激励人员	红筹架构拆除前（盛诺基BVI层面）		红筹架构拆除后（盛诺基有限层面）	
	股数（股）	持股比例（%）	注册资本（美元）	持股比例（%）
Jin Li	100,000	0.37	48,619	0.37
Xueming Qian	357,500	1.34	173,810	1.34
Xiao Shang	150,000	0.56	72,924	0.56

上述列表显示盛诺基 BVI 层面已行权的被激励人员在拆除红筹架构前后股权比例未发生变动。已行权的被激励人员的股权激励在授予时，发行人已经按照《企业会计准则第 11 号——股份支付》在报告期前进行了会计处理。

综上所述，盛诺基 BVI 层面已行权的被激励人员在红筹架构拆除过程中转换为持有盛诺基有限的股份的转换，不属于新的股权激励，不涉及股份支付。

三、盛诺基 BVI 层面未行权的被激励人员红筹架构拆除过程中在盛诺基有限层面行权股份比例与原股权激励的授予的股份比例是否发生变动，是否属于新的股权激励，是否涉及股份支付

红筹架构拆除前后，未行权的被激励人员在盛诺基 BVI 和盛诺基有限层面的持股主体及持股比例如下表所示（下表中盛诺基 BVI 层面的持股比例系考虑 2011ESOP 预留股份及境内投资人中投财富、龙磐创业通过协议安排可享有盛诺基 BVI 层面 992,799 股 C 类优先股、832,759 股 C 类优先股权益后的示意性持股比例，具体详见回复“问题 3.1”之“六、境外股东将其持有的相应权益平移至境内的过程，平移后相关股权的一一对应关系，所持股权比例的变动情况，如存在差异，请说明原因”）：

被激励人员	红筹架构拆除前（盛诺基BVI层面）		红筹架构拆除后（盛诺基有限层面）	
	股数（股）	持股比例（%）	注册资本（美元）	持股比例（%）
Qingcong Lin	33,000	0.12	16,042	0.12
王兆一	133,333	0.50	64,818	0.50
孟坤	151,000	0.56	73,411	0.56
郭玉明	55,000	0.21	26,741	0.21
陈凤	199,000	0.74	96,746	0.74
Jun Bao	130,000	0.49	63,202	0.49
Jiancun Zhang	100,000	0.37	48,624	0.37
柳永茂	20,000	0.07	9,724	0.07

上述列表显示盛诺基 BVI 层面未行权的被激励人员在红筹架构拆除过程中在盛诺基有限层面行权股份比例与原股权激励的授予的股份比例未发生变动。未行权的被激励人员的股权激励在授予时，发行人已经按照《企业会计准则第 11 号——股份支付》在报告期前进行了会计处理。

综上所述，盛诺基 BVI 层面未行权的被激励人员红筹架构拆除过程中在盛

诺基有限层面行权不属于新的股权激励，不涉及股份支付。

四、实际控制人控制的企业非等比例出资、低价受让股份是否涉及股份支付，股份支付的会计处理

实际控制人控制的企业为诺基健赞、赤壁欣诺康、赤壁诺基康泰和赤壁健赞达诚，具体详见招股书“第五节 发行人基本情况”之“八、持有发行人 5%以上股份的主要股东及实际控制人情况”之“（二）控股股东及实际控制人控制的其他主要企业的情况”，其非等比例出资、低价受让股份的交易列示如下：

1、发行人注册资本由 900 万美元增加至 1,300 万美元

增资方	实际控制人控制的企业	增资金额（万美元）	认缴注册资本（万美元）	每注册资本价格（美元）
诺基健赞	是	2.00	0.98	2.06

注：上述增资金额已剔除在诺基健赞平台中其他投资者当时出资金额。

红筹 VIE 架构拆除前，发行人员工授予股权激励，发行人已经按照《企业会计准则第 11 号——股份支付》在授予时进行了会计处理。在回归境内过程中，发行人员工行权并还原至平台诺基健赞，具体详见回复“问题 3.1”之“六、境外股东将其持有的相应权益平移至境内的过程，平移后相关股权的一一对应关系，所持股权比例的变动情况，如存在差异，请说明原因”，不涉及新的股份支付。

2、注册资本由 1,300 万美元增加至 1,869.05 万美元

增资方	实际控制人控制的企业	增资金额（万美元）	认缴注册资本（万美元）	每注册资本价格（美元）
诺基健赞	是	340.31	120.48	2.82
赤壁欣诺康	是	197.77	74.76	2.65

诺基健赞和赤壁欣诺康预留的股权激励池，当时尚未授予被激励人员。发行人于 2019 年授予时已经按照《企业会计准则第 11 号——股份支付》进行了会计处理。

3、注册资本由 1,869.05 万美元增加至 2,250.23 万美元

增资方	实际控制人控制的企业	增资金额（万美元）	认缴注册资本（万美元）	每注册资本价格（美元）
赤壁欣诺康	是	285.24	98.37	2.90

注：上述增资金额已剔除在赤壁欣诺康平台中其他投资者当时出资金额。

赤壁欣诺康预留的股权激励池，当时尚未授予被激励人员。发行人于 2019

年授予时已经按照《企业会计准则第 11 号——股份支付》进行了会计处理。

4、注册资本由 2,250.23 万美元增加至 2,511.48 万美元

增资方	实际控制人控制的企业	增资金额（万美元）	认缴注册资本（万美元）	每注册资本价格（美元）
赤壁欣诺康	**是**	**118.64**	**38.94**	**3.05**
Ever Prime	**否**	**242.15**	**79.49**	**3.05**

注：上述增资金额已剔除在赤壁欣诺康平台中其他投资者当时出资金额。

赤壁欣诺康健和 Ever Prime 预留的股权激励池，发行人于 2019 年授予时已经按照《企业会计准则第 11 号——股份支付》进行了会计处理。

除了以上情况，实际控制人控制的企业不涉及非等比例出资、低价受让股份，不涉及股份支付。

五、报告期内股份支付的会计处理，授予股份公允价值的确定，是否约定服务期或等待期，是否符合《企业会计准则》的规定

2017 年度

序号	股权激励平台	股权激励时间	授予注册资本数	对价（元/注册资本）	公允价值（元/注册资本）	公允价值确认依据	确认费用（元）	行权条件、服务期或等待期
1	Ever prime	2017 年 9 月 30 日	14,585	1.36	32.64	2017 年 9 月 30 日同类行业的估值水平	456,427	授予时即生效，股权激励协议规定在特定条件下发行人有权利但无义务拥有以不高于拟回购的激励股份届时公允价值的价格回购已行权的激励股权，股权激励协议未约定相关服务年限等其他条款。发行人和持股平台出具确认函，确认相关股权份额已归属员工，发行人和四个持股平台无意愿亦不会行使股权激励方案和协议中提及的所有回购权。因此视为立即行权的股权激励。

2019 年度

序号	股权激励平台	股权激励时间	授予注册资本数	对价（元/注册资本）	公允价值（元/注册资本）	公允价值确认依据	确认费用（元）	行权条件、服务期或等待期
1	Ever prime	2019 年 4 月 30 日	117,249	2.08	45.46	2019 年 4 月 30 日同类行业的估值水平	5,085,319	授予时即生效，股权激励协议规定在特定条件下发行人有权利但无义务拥有以不高于拟回购的激励股份届时公允价值的价格回购已行权的激励股权，股权激励协议未约定相关服务年限等其他条款。发行人和持股平台出具确认函，确认相关股权份额已归属员工，发行人和四个持股平台无意愿亦不会行使股权激励方案和协议中提及的所有回购权。因此视为立即行权的股权激励。
2	Ever prime	2019 年 4 月 16 日	794,894	20.53	45.46	2019 年 4 月 30 日同类行业的估值水平	19,825,341	
3	欣合诺诚	2019 年 4 月 16 日	182,860	17.73	45.46	2019 年 4 月 30 日同类行业的估值水平	5,070,830	
4	欣合诺诚	2019 年 4 月 16 日	33,965	20.53	45.46	2019 年 4 月 30 日同类行业的估值水平	847,118	授予时即生效，股权激励协议规定在特定条件下发行人有权利但无义务拥有以不高于拟回购的激励股份届时公允价值的
5	欣合诺诚	2019 年 4	76,320	19.54	45.46	2019 年 4 月 30 日同	1,978,663	

		月 16 日				类行业的估值水平		价格回购已行权的激励股权，股权激励协议未约定相关服务年限等其他条款。发行人和持股平台出具确认函，确认相关股权份额已归属员工，发行人和四个持股平台无意愿亦不会行使股权激励方案和协议中提及的所有回购权。因此视为立即行权的股权激励。
6	欣合诺诚	2019 年 4 月 16 日	58,196	18.61	45.46	2019 年 4 月 30 日同类行业的估值水平	1,562,669	
7	诺基健赞	2019 年 4 月 16 日	515,422	19.54	45.46	2019 年 4 月 30 日同类行业的估值水平	13,362,832	
8	诺基健赞	2019 年 4 月 16 日	689,428	18.61	45.46	2019 年 4 月 30 日同类行业的估值水平	18,512,553	
9	欣诺康	2019 年 4 月 16 日	1,021,989	17.73	45.46	2019 年 4 月 30 日同类行业的估值水平	28,340,409	
10	欣诺康	2019 年 4 月 16 日	355,481	20.53	45.46	2019 年 4 月 30 日同类行业的估值水平	8,866,002	
11	欣诺康	2019 年 4 月 16 日	391,973	19.54	45.46	2019 年 4 月 30 日同类行业的估值水平	10,162,309	授予时即生效，股权激励协议规定在特定条件下发行人有权利但无义务拥有以不高于拟回购的激励股份届时公允价值的价格回购已行权的激励股权，股权激励协议未约定相关服务年限等其他条款。发行人和持股平台出具确认函，确认相关股权份额已归属员工，发行人和四个持股平台无意愿亦不会行使股权激励方案和协议中提及的所有回购权。因此视为立即行权的股权激励。
12	诺基健赞	2019 年 10 月 15 日	97,235	19.4	47.76	2019 年 4 月 30 日同类行业的估值水平	2,758,371	
	合计		**4,335,012**				**116,372,416**	

根据上述被授予员工的工作岗位及职责范围将报告期内发生的股份支付费用分摊至管理费用和研发费用，分摊情况如下所示：

单位：元

项目	2019 年			2018 年			2017 年		
	金额	人数	授予注册资本数	金额	人数	授予注册资本数	金额	人数	授予注册资本数
管理费用	104,870,554	22	441,860	-	-	-	456,427	1	14,585
研发费用	11,501,862	23	3,893,152	-	-	-	-	-	-
合计	116,372,416	45	4,335,012	-	-	-	456,427	1	14,585

根据《企业会计准则第 11 号—股份支付》及其应用指南的规定，授予后立即可行权的换取职工服务的以权益结算的股份支付，应当在授予日按照权益工具的公允价值计入相关成本或费用，相应增加资本公积。授予日是指股份支付协议获得批准的日期，其中“获得批准”，是指企业与职工或其他方就股份支付的协议条款和条件已达成一致，该协议获得股东大会或类似机构的批准。

以权益结算的股份支付换取职工提供服务的，应当以授予职工权益土具的公允价值计量。权益工具的公允价值，应当按照《企业会计准则第 22 号—金融工具确认和计量》确定。参照《北京注册会计师协会专家委员会提示[20 16] 第 8 号一 IPO 企业股权激励工具关注的审计重点》中的相关表述，以相同或类似行业市盈率、市净率，作为衡量公允价值的校对依据。

综上，计算股份支付费用的公允价值均参考相同或类似行业的估值水平，并根据授予后立即可行权的情况，一次性确认股份支付费用的会计处理符合企业会计准则的相关规定。

六、报告期内赤壁欣诺康、赤壁诺基康泰向发行人出借资金的资金来源，赤壁欣诺康、赤壁诺基康泰是否无实际经营业务。

赤壁欣诺康为包含外部投资者与发行人员工的持股平台，赤壁诺基康泰为发行人实际控制人孟坤的个人独资企业，赤壁欣诺康、赤壁诺基康泰无实际经营业务，仅为投资发行人而设立。

报告期内赤壁欣诺康、赤壁诺基康泰存在向发行人出借资金的行为，其资金

来源如下：

1、赤壁欣诺康资金来源为其合伙人出资及赤壁欣诺康对外转让盛诺基有限股权的股权转让价款，即 2019 年 4 月盛诺基有限第四次股权转让，股权转让对价总计人民币 7,000 万元，盛诺基有限于 2019 年 4 月完成包含本次股权转让在内的工商变更登记。

2、赤壁诺基康泰资金来源为其转让其持有的赤壁欣诺康的股权份额所得款项，份额所得共计人民币 1,700 万元，赤壁欣诺康于 2019 年 11 月完成包含本次份额出售的工商变更登记。

七、请保荐机构、申报会计师核查以上情况，并发表明确意见。

1、核查程序

就上述事项，本保荐机构、申报会计师履行了以下核查程序：

（1）获取并审阅股东大会和董事会记录等，了解公司股权变动前后的估值情况，了解持股平台内部的出资变化情况，确定是否存在股份支付事项；

（2）获取持股平台合伙协议等文件，查阅了各协议的关键条款，以确定其是否满足股份支付的定义，并判断是否存在等待期或其他行权条件；

（3）询问管理层了解股权激励实施的背景和实施范围、价格及其确定方法；

（4）评价发行人股份支付类型的判断，核查股份支付的授予日，复核权益工具公允价值的确定方法，获取并检查股份支付的明细变动表，根据持股情况、公允价值、实际出资金额，重新计算股份支付金额的准确性；

（5）复核股份支付的相关会计处理是否符合《企业会计准则第 11 号—股份支付》及其他相关规定；

（6）查阅赤壁欣诺康和赤壁诺基康泰上述股份转让价款人民币 7,000 万元和人民币 1,700 万元的银行流水，询问赤壁欣诺康和赤壁诺基康泰是否存在实际经营业务。

2、核查意见

经核查，本保荐机构、申报会计师认为：

（1）发行人对上述股份支付交易的会计处理及相关股权激励费用的确定是合理的；

（2）赤壁欣诺康和赤壁诺基康泰向发行人出借资金的资金来源于合伙人出资和股份转让，赤壁欣诺康和赤壁诺基康泰无实际经营业务。

19、关于土地使用权出让及固定资产划拨

根据招股说明书，山东莱城工业区管理委员会与发行人于 2012 年 12 月 1 日同意向发行人提供工业用地不低于 200 亩，并给予拨付合计 10,000 万元的临床研发经费扶持资金的政策优惠，具体实施如下：（1）莱芜市国土资源局于 2014 年将位于莱城工业区面积为 147,057 平方米的土地使用权，作价 3,000 万，由济南市莱芜区口镇财政管理局的全资子公司莱芜格瑞公共资产运营有限公司代付；（2）山东莱城工业区管理委员会于 2018 年 3 月 12 日将价值 7,000 万元的固定资产无偿划拨至发行人；（3）发行人根据《生物医药科技产业园项目协议书》的约定，曾向政府租赁包括提取一车间、宿舍楼、丙类仓库、食堂在内的代建房屋及配套设施。2019 年 9 月 6 日，租赁合同解除，山东珅诺基不再租赁上述房屋及配套设施，并于同日签署《协议书》，约定发行人分三年向政府支付前述房屋代垫建设资金，合计 43,136,217.20 元。

上述提取二车间、提取一车间、宿舍楼、丙类仓库、食堂尚未取得产权证书，合计账面价值 63,133,961.16 元。

请发行人说明：（1）上述土地使用权出让及固定资产划拨是否合法合规，是否取得主管部门的批准，已取得产权的地上房屋建筑物是否存在权利瑕疵；（2）上述土地使用权出让后，地上房屋建筑物租赁是否合法合规，地上建筑物未取得产权证书的原因，产权证书取得是否存在障碍以及对发行人生产经营的影响；（3）发行人对上述土地、固定资产的使用情况，是否符合约定用途；（4）上述土地使用权、固定资产划拨、固定资产租赁、租赁解除支付房屋代垫建设资金及对应土地使用权、固定资产入账的会计处理，固定资产入账时间及入账成本是否准确；（5）上述政府补助的会计处理，结合政府补助协议说明与资产相关政府补助的认定依据以及递延收益摊销期限的确定依据，是否符合《企业会计准则》的规定。

请保荐机构、发行人律师核查（1）-（3）事项，并发表明确核查意见。

请保荐机构、申报会计师核查（4）、（5）事项，并发表明确核查意见。

回复：

一、上述土地使用权出让及固定资产划拨是否合法合规，是否取得主管部门的批准，已取得产权的地上房屋建筑物是否存在权利瑕疵

1、关于土地使用权出让

根据山东珅诺基提供的《国有建设用地使用权出让合同》（莱芜-2014-01-0152号）、土地出让金缴纳凭证、不动产权证书并经公开渠道信息核查，山东珅诺基已就上述土地使用权出让履行招拍挂程序并签署出让合同，土地出让金由莱芜格瑞公共资产运营有限公司（“莱芜格瑞”）代为支付完毕，并取得该项土地的不动产权证书。

根据山东莱城工业区管理委员会（以下简称“莱城工业区管委会”）出具的《确认函》，山东珅诺基根据《生物医药科技产业园项目协议书》（以下简称《产业园项目协议书》）约定的优惠政策拥有上述土地使用权不违反法律法规的规定，各方不存在任何争议或纠纷；莱芜格瑞代替山东珅诺基缴纳土地出让金为莱城工业区管委会履行《产业园项目协议书》的具体表现，不会要求山东珅诺基或其关联方返还土地出让金。

2、关于固定资产划拨

根据莱城工业区管理委员会于 2018 年 3 月 12 日下发的《关于划拨山东珅诺基药业有限公司国有资产的通知》（莱城工管发[2018]5 号），其同意向山东珅诺基无偿划拨价值 7000 万元的固定资产，作为 2012 年 12 月 1 日签订的《产业园项目协议书》项下约定拨付的临床研发扶持资金 10,000 万元的组成部分。

根据 2019 年 12 月 24 日对济南市莱芜区口镇人民政府的访谈，其确认上述无偿划拨为财政扶持，莱城工业区管理委员会已履行法定程序，划拨行为合法有效，不存在违反相关法律法规规定的情况。

3、已取得产权的地上房屋建筑物

根据山东珅诺基提供的已取得产权的地上房屋建筑物相关建设手续、《不动产权证书》以及济南市自然资源和规划局出具的《不动产产权情况表》，山东珅

诺基合法拥有位于莱城区口镇金安路 1 号，建筑面积 17,458.76 平方米的房屋，该等房屋不存在权利瑕疵。

综上所述，上述土地使用权出让及固定资产划拨合法合规，且已取得主管部门的批准及确认，山东珅诺基已取得产权的地上房屋建筑物不存在权利瑕疵。

二、上述土地使用权出让后，地上房屋建筑物租赁是否合法合规，地上建筑物未取得产权证书的原因，产权证书取得是否存在障碍以及对发行人生产经营的影响

1、地上建筑物的租赁情况

山东珅诺基在报告期内曾按照《产业园项目协议书》的约定先后与莱城工业区管委会、济南市莱芜区口镇人民政府签署《租赁合同》，向政府租赁包括提取一车间、宿舍楼、丙类仓库、食堂在内的代建房屋及配套设施。

鉴于上述地上建筑物的土地使用权人为山东珅诺基，政府仅为出资建设方，未取得地上建筑物的房屋所有权证书，相关房屋建设批复、许可等均在山东珅诺基名下，因此政府作为房屋出租方签订上述《租赁合同》并出租该等地上建筑物缺乏法律基础。

2019 年 9 月 6 日，山东珅诺基与山东济南莱芜经济开发区管理委员会签署《租赁合同解除协议》，上述房屋及配套设施的租赁终止。同日，双方就提取一车间、宿舍楼、丙类仓库及食堂的代垫建设款项事宜另行签署了《协议书》，约定山东珅诺基分三年向政府支付前述房屋代垫建设资金，合计 43,136,217.20 元；其中：自协议签订之日起第一年应支付 20%（协议签署后 20 个工作日支付 300 万元），第二年、第三年应分别支付 40%；若在上述款项支付完毕前，山东珅诺基取得新药准字号批件或发行人完成合格上市，则山东珅诺基应在 6 个月内提前完成届时剩余款项的支付；该协议目前正在履行中。

上述《租赁合同》实质为经双方协商后作出的对政府前期代垫资金成本的补偿安排，前述 2019 年 9 月 6 日签署的《协议书》进一步明确了该等法律关系。根据对济南市莱芜区口镇人民政府财政局相关人员的访谈，就该等固定资产的权属问题，其与山东珅诺基不存在任何争议或纠纷。

据此，上述土地使用权出让后，地上房屋建筑物的租赁系经双方协商后作出

的对政府前期代垫资金成本的补偿安排，其签订上述《租赁合同》并出租该等地上建筑物的行为缺乏法律基础，该等租赁关系已终止并已纠正为偿还房屋代垫建设资金的安排。

2、地上建筑物相关情况说明

截至目前，山东珅诺基尚未取得产权证书的地上建筑物及其他附属设施的使用情况、未办理房产证原因如下：

建筑物名称	使用情况	未办理房产证原因	备注
提取二车间	生产区及公斤级实验室已投入使用，其余部分未使用	总面积 9,402 ㎡，其中生产区（3,537 ㎡）及公斤级实验室（768 ㎡）已完成消防验收备案，但剩余未投入使用部分尚未办理消防验收，待全部完成竣工验收备案完成后申请办理	-
提取一车间	未使用	消防验收备案完成且代垫款项支付完毕后可申请办理	发行人已签署协议分期偿还建设代垫款项
宿舍楼	已使用	政府代垫款项支付完毕后可申请办理	
丙类仓库	未使用		
食堂	已使用		
研发中试三	已使用	政府建设供无偿使用，暂无计划办理	山东莱城工业区管理委员会根据《生物医药科技产业园项目协议书》出资建设，并无偿提供给山东珅诺基使用
南大门	已使用	政府建设供无偿使用的配套设施，不涉及办理	
消防水池	已使用		
污水处理厂	已使用		
罐区	未使用		

（1）关于提取二车间

提取二车间属于《关于划拨山东珅诺基药业有限公司国有资产的通知》（莱城工管发[2018]5 号）项下的划拨资产。根据山东珅诺基提供的文件及说明，该车间正在使用的公斤级实验室及生产区已完成消防验收备案，剩余未投入使用部分尚未完成消防验收，待该车间整体完成竣工验收备案后即可申请办理房屋产权证书，预计不存在实质性障碍。

（2）关于提取一车间、宿舍楼、丙类仓库、食堂

2019 年 9 月 6 日，山东珅诺基与山东济南莱芜经济开发区管理委员会就提取一车间、宿舍楼、丙类仓库及食堂的代垫建设款项事宜签署《协议书》，约定山东珅诺基分三年向政府支付前述房屋代垫建设资金，合计 43,136,217.20 元。

根据山东济南莱芜经济开发区管理委员会出具的《确认函》，就提取一车间、宿舍楼、丙类仓库及食堂，在山东珅诺基按照协议约定向其支付完毕全部款项后，其将协助山东珅诺基办理上述 4 项建筑物的房产证，预计不存在任何实质性障碍。

（3）关于研发中试三、南大门、消防水池、污水处理厂及罐区

根据山东济南莱芜经济开发区管理委员会出具的《确认函》，就研发中试三、污水处理厂等厂内配套设施，系其按照 2012 年 12 月 1 日签署的《产业园项目协议书》约定进行建设并无偿提供给山东珅诺基使用，山东珅诺基有权持续使用，且自始无需向其支付任何费用。在山东珅诺基支付完毕上述《协议书》项下的全部款项后，其同意协调并配合山东珅诺基办理研发中试三的房产证。

据此，上述未取得产权证书的房屋在完成竣工验收备案手续或支付完毕代建款项后可申请办理，预计不存在实质性障碍；发行人未取得产权证书对生产经营不存在重大不利影响。

三、发行人对上述土地、固定资产的使用情况，是否符合约定用途

发行人投入使用的固定资产已办理相关建设手续，符合土地规划用途，未办理房产证不影响使用；上述土地及固定资产为山东珅诺基原料药制造厂区及相关配套设施，其使用情况符合与政府部门签署的《产业园项目协议书》的约定用途。

根据莱芜区自然资源局出具的《证明》，山东珅诺基在报告期内遵守国家及地方有关土地管理方面的法律、法规及规范性文件的规定，不存在违反上述规定及因违反上述规定受到行政处罚的情形。

根据济南市莱芜区住房和城乡建设局出具的《证明》，山东珅诺基在报告期内遵守国家有关房屋管理方面的法律、法规及规范性文件的规定，不存在违反上述规定及因违反上述规定受到行政处罚的情形。

据此，发行人对上述土地及固定资产的使用情况符合约定用途。

四、上述土地使用权、固定资产划拨、固定资产租赁、租赁解除支付房屋代垫建设资金及对应土地使用权、固定资产入账的会计处理，固定资产入账时间及入账成本是否准确

根据《企业会计准则第 16 号-政府补助》（财会[2017]15 号）的规定，政府

补助具有下列特征：（一）来源于政府的经济资源。对于企业收到的来源于其他方的补助，有确凿证据表明政府是补助的实际拨付者，其他方只起到代收代付作用的，该项补助也属于来源于政府的经济资源。（二）无偿性。即企业取得来源于政府的经济资源，不需要向政府交付商品或服务等对价。政府补助分为与资产相关的政府补助和与收益相关的政府补助。与资产相关的政府补助，是指企业取得的、用于购建或以其他方式形成长期资产的政府补助。与收益相关的政府补助，是指除与资产相关的政府补助之外的政府补助。

1、2014 年 5 月 21 日，发行人子公司山东珅诺基与莱芜市国土资源局签署《国有建设用地使用权出让合同》（莱芜-2014-01-0152 号），规定土地出让金为人民币 3,000 万元，在 2014 年 5 月 21 日将出让土地交付山东珅诺基，出让年限为 50 年，并计入无形资产。发行人于 2014 年 9 月 20 日取得《国有土地使用证》，显示使用权类型为出让，终止日期为 2064 年 5 月 20 日。上述土地出让金系由莱城工业区财政局下属全资公司莱芜格瑞公共资产运营有限公司实际支付。

发行人认为，该土地使用权在签署《国有建设用地使用权出让合同》后，该土地使用权实际上为发行人所控制，且预期会给发行人带来经济利益的资源，符合长期资产的定义。莱芜格瑞公共资产运营有限公司系莱城工业区财政局下属全资公司，莱芜格瑞公共资产运营有限公司实际支付土地出让金，发行人无偿取得该土地使用权。符合《企业会计准则第 16 号—政府补助》（财会[2017]15 号）中政府补助的特征。发行人将该土地使用权认定为与资产相关的政府补助，并在该土地使用权年限 50 年内摊销。

2、2018 年 3 月 12 日莱城工业区管理委员会下发《关于划拨山东珅诺基药业有限公司国有资产的通知》（“通知”），无偿划拨人民币 7,000 万元的固定资产，包括动力车间、甲类库房、提取二车间、前处理车间和办公质检楼。其中，动力车间、甲类仓库、提取二车间、前处理车间和办公质检楼无偿划拨时主体工程已经完工并达到预定可使用状态，于 2018 年 3 月计入固定资产核算；办公质检楼无偿划拨时，内部装修尚未完工，计入在建工程核算，于 2018 年 11 月完工并由在建工程转为固定资产。通知中显示人民币 7,000 万元的固定资产中，办公质检楼的金额含办公质检楼建设、装修等以及其他费用预计数，发行人以建设资金评审情况说明和工程结算审核报告金额为准，包括办公质检楼主体结构金额人

民币 17,730,032 元和装修款人民币 4,378,891 元。上述固定资产合计金额为人民币 69,481,772 元。

发行人认为，上述固定资产在收到通知后，实际上为发行人所控制，且预期会给发行人带来经济利益的资源，符合长期资产的定义，并且发行人无偿取得该固定资产。符合《企业会计准则第 16 号—政府补助》（财会[2017]5 号）中政府补助的特征。发行人将上述固定资产认定为与资产相关的政府补助，并在上述固定资产的使用年限内摊销。

3、2018 山东莱城工业区管理委员会和山东珅诺基药业有限公司签订《租赁合同》，包括已用租赁物中试车间三和宿舍楼，未用租赁物提取一车间、灌区、丙类仓库、食堂、南大门、消防水池和污水处理厂。其中，已用租赁物租赁期限为 2017 年和 2018 年，租赁费为人民币 893,759.40 元/年，未用租赁物期限为 2018 年，租赁费为人民币 1,219,947.73 元（按租赁费标准的 80%实收）。《租赁合同》规定双方续签租赁合同时，租赁费根据市场价格据实调整。2019 年济南市莱芜区口镇人民政府和山东珅诺基药业有限公司签订《租赁合同》，租赁期限为 2019 年，已用租赁物的租赁费为人民币 893,759.40 元，未用租赁物期限为 2019 年，租赁费为人民币 1,219,947.73 元（按租赁费标准的 80%实收）。截至 2019 年 9 月 6 日，山东珅诺基药业有限公司已经全部支付上述租赁费用。

根据《企业会计准则第 21 号-租赁》的规定，对于经营租赁的租金，承租人应当在租赁期内各个期间按照直线法计入相关资产成本或当期损益；其他方法更为系统合理的，也可以采用其他方法。发行人在报告期内按照直线法计入当期损益。

4、2019 年 9 月 6 日，山东济南莱芜经济开发区管理委员会和山东珅诺基药业有限公司签署《协议书》，约定发行人分三年向政府支付建筑物的代垫款，包括提取一车间、倒班宿舍、丙类仓库和食堂，金额为人民币 43,136,217.20 元。考虑到支付的时间跨度，对应付的代垫款在基准利率上浮 20%的基础以 5.7%作为折现率进行折现，折现后的现值作为固定资产的入账金额。

根据 2019 年济南市莱芜区口镇人民政府和山东珅诺基药业有限公司签订的《租赁合同》，租赁费合计人民币 2,113,707.13 元。其中，中试车间三、灌区、

南大门、消防水池和污水处理厂的租赁费分别为人民币 198,369.00 元、人民币 48,272.80 元、人民币 7,747.20 元、人民币 18,655.33 元和人民币 56,959.60 元，合计为人民币 330,003.93 元。

《协议书》约定支付代垫款的建筑物与《租赁合同》约定的租赁物相比不包括中试车间三、灌区、南大门、消防水池和污水处理厂，系其按照 2012 年 12 月 1 日签署的《产业园项目协议书》约定进行建设并无偿提供给山东珅诺基使用，山东珅诺基有权持续使用，且自始无需向其支付任何费用。中试车间三、灌区、南大门、消防水池和污水处理厂属于无偿使用建筑物，账务处理上应同时确认租赁费和其他收益-政府补助。由于该会计处理不影响发行人亏损总额，并且金额相对较小，发行人未作账务处理。

五、上述政府补助的会计处理，结合政府补助协议说明与资产相关政府补助的认定依据以及递延收益摊销期限的确定依据，是否符合《企业会计准则》的规定。

根据《企业会计准则第 16 号-政府补助》（财会[2017]15 号）的规定，与资产相关的政府补助，应当冲减相关资产的账面价值或确认为递延收益。与资产相关的政府补助确认为递延收益的，应当在相关资产使用寿命内按照合理、系统的方法分期计入损益。详见本回复“问题 19”之“（4）上述土地使用权、固定资产划拨、固定资产租赁、租赁解除支付房屋代垫建设资金及对应土地使用权、固定资产入账的会计处理，固定资产入账时间及入账成本是否准确”。

六、请保荐机构、发行人律师核查（1）-（3）事项，并发表明确核查意见。

1、核查程序

就上述事项，保荐机构、发行人律师履行了以下核查程序：

（1）查阅《产业园项目协议书》、《协议书》、《租赁合同》、《租赁合同解除协议》、《关于划拨山东珅诺基药业有限公司国有资产的通知》等文件；

（2）查阅《国有建设用地使用权出让合同》、《不动产权证书》、土地出让金支付凭证以及固定资产相关建设手续并查询相关公开渠道信息；

（3）对山东济南莱芜经济开发区管理委员会、济南市莱芜区口镇人民政府

财政局等主管部门的现场访谈；

（4）对山东珅诺基进行实地走访；

（5）查阅地上房屋建筑物相关建设手续文件，就未办理房产证具体原因向发行人进行了解；

（6）取得山东莱城工业区管理委员会、山东济南莱芜经济开发区管理委员会就土地房屋相关事项出具的确认函；

（7）取得莱芜区自然资源局及济南市莱芜区住房和城乡建设局出具的合规证明，以及济南市自然资源和规划局就山东珅诺基自有土地房产出具的《不动产产权情况表》；

（8）就土地及固定资产使用情况向发行人进行了解并取得发行人出具的书面确认文件。

2、核查意见

经核查，保荐机构、发行人律师认为：

（1）上述土地使用权出让及固定资产划拨合法合规，且已取得主管部门的批准及确认，山东珅诺基已取得产权的地上房屋建筑物不存在权利瑕疵；

（2）上述土地使用权出让后，地上房屋建筑物的租赁系经双方协商后作出的对政府前期代垫资金成本的补偿安排，《租赁合同》已终止；

（3）上述未取得产权证书的房屋在完成竣工验收备案手续、支付完毕代建款项后申请办理房产证预计不存在实质性障碍；发行人未取得产权证书对发行人的经营不存在重大不利影响；

（4）发行人对上述土地及固定资产的使用情况符合约定用途。

七、请保荐机构、申报会计师核查（4）、（5）事项，并发表明确核查意见

1、核查程序

就上述事项，本保荐机构、申报会计师履行了以下核查程序：

（1）查看上述政府补助文件，检查补助金额、补助性质及补助对象等，关注发行人对政府补助分类的判断是否适当；

（2）查看上述政府补助的补助文件等支持性文件，关注政府补助资金来源的适当性、发行人是否满足政府补助所附条件；

（3）对于上述与资产相关的政府补助，评估相关资产使用寿命及摊销方法的合理性，重新计算转入损益的与资产相关政府补助的金额；

（4）检查非货币性资产形式的政府补助的相关合同，分析发行人会计处理是否符合企业会计准则相关规定。

2、核查意见

经核查，本保荐机构、申报会计师认为：

（1）发行人报告期内的上述政府补助的会计科目分类是合理的；

（2）发行人报告期内上述与资产相关的政府补助的会计核算是合理的；

（3）发行人报告期内对上述固定资产、土地使用权事项进行了恰当的会计处理，固定资产入账时间及入账成本准确。

20、关于产品商业化后的产能规划

根据招股说明书，报告期内发行人房屋及建筑物账面价值大幅增长，主要是北京通州生物医药产业基地的建设和莱城工业区生物医药科技产业园厂房的建设，但机器设备从2017年的2,397.66万元略微增长至2019年末的2,561.02万元。另外发行人租赁湖南新宁县万塘乡新伍村耕地种植中草药淫羊藿。发行人募集资金投向不包括阿可拉定生产建设项目。

请发行人补充披露:(1)机器设备的主要内容及主要用途；(2)阿可拉定商业化生产的法律法规及资质要求，发行人商业化大规模生产的合规性、可行性及目前所做的准备。

请发行人说明：(1)目前机器设备是否满足阿克拉定商业化后的产能需求，发行人在大规模购置或租赁土地、建设房屋建筑物的同时，但并未增加机器设备等生产线建设的原因；(2)发行人的核心产品阿可拉定在研项目是否以上市为目的，未来产品上市后的产能规划及资金安排；(3)结合募集资金投入后的资产情况及产能情况，说明发行人产品上市后盈亏平衡点的销售收入，并充分揭示产品商业化后产能不足及销售不及预期的风险。

请保荐机构核查，并发表明确意见。

回复：

一、机器设备的主要内容及主要用途

发行人已在招股说明书“第六节 业务与技术”之“六、与发行人经营相关的主要固定资产”之“（四）主要生产经营设备”补充披露，具体如下：

“（四）主要生产经营设备

截至2020年6月30日，发行人及其子公司拥有主要机器设备（原值≥20.00万元）及相关用途如下：

序号	机器设备名称	数量	原值	账面净值	购置时间	权属人	主要用途
1	高低压电气设备	1	394.33	325.65	2019.12.31	北京珅诺基	生产设备
2	阿可拉定车间净化系统	1	211.52	139.25	2017.03.21	山东珅诺基	生产设备
3	中试三车间空调及净化设施	1	200.17	90.02	2014.12.31	山东珅诺基	辅助生产
4	诊断试剂车间空调及净化设施	1	175.00	78.75	2014.12.31	山东珅诺基	辅助生产
5	污水处理设备	1	168.90	161.86	2020.06.01	山东珅诺基	环保处理设施
6	格力牌中央空调VRV多联机系统	1	140.37	84.81	2020.06.09	北京珅诺基	辅助生产
7	污水处理设备	1	109.51	104.95	2020.06.01	山东珅诺基	环保处理设施
8	气流粉碎机	1	100.00	66.25	2017.01.31	山东珅诺基	生产设备
	空调机组	1	98.29	64.71	2017.06.15	山东珅诺基	生产设备
9	阿可拉定车间电气系统	1	95.00	62.54	2017.03.21	山东珅诺基	生产设备
10	自动化控制设备	1	92.19	86.81	2019.12.12	山东珅诺基	生产设备
11	液相色谱仪	2	84.00	58.17	2017.05.31	山东珅诺基	技术开发部/质量管理部
12	污水处理设备	1	81.20	77.81	2020.06.01	山东珅诺基	环保处理设施
13	公斤级实验室装饰设施	1	72.29	48.19	2017.03.24	山东珅诺基	辅助生产
14	组合式空调机组	1	72.00	-	2020.06.09	北京珅诺基	质量部

序号	机器设备名称	数量	原值	账面净值	购置时间	权属人	主要用途
15	阿可拉定车间通风系统	1	65.00	42.79	2017.03.21	山东珅诺基	生产设备
16	空压机组（大/小）	2	64.62	41.46	2016.11.25	山东珅诺基	辅助生产
17	提取设备（操作平台、管道及安装费）	1	64.31	24.58	2014.04.10	山东珅诺基	生产设备
18	阿可拉定车间给排水系统	1	63.80	42.00	2017.03.21	山东珅诺基	生产设备
19	循环肿瘤细胞分离器	1	60.00	30.50	2015.07.31	盛诺基	抗体药物研发
20	离心机	1	53.28	49.29	2019.11.30	山东珅诺基	生产设备
21	阿可拉定车间不锈钢制品	1	50.00	32.92	2017.03.21	山东珅诺基	生产设备
22	气相色谱仪	1	49.00	26.95	2015.12.29	北京珅诺基	研发
23	干式变压器	2	48.78	29.18	2016.07.28	山东珅诺基	辅助设备
24	液相色谱仪	1	46.00	25.30	2015.12.25	北京珅诺基	研发
25	排风箱	5	42.74	28.13	2017.06.15	山东珅诺基	生产设备
26	蒸汽锅炉	1	42.44	28.29	2017.06.14	山东珅诺基	辅助设备
27	废气处理系统	1	42.05	39.60	2019.11.30	山东珅诺基	生产设备
28	反应釜	1	38.76	35.85	2019.11.30	山东珅诺基	生产设备
29	液相色谱仪	1	38.46	27.24	2017.07.26	盛诺基	药物研发
30	化学实验台	1	37.27	-	2014.08.26	盛诺基	药物研发
31	气相色谱仪	1	37.26	13.97	2014.03.31	山东珅诺基	药品生产检验
32	燃气管道工程	1	36.76	24.81	2017.03.29	山东珅诺基	辅助设备
33	冷冻水机组---螺杆式空调机组	1	36.73	24.94	2017.07.21	山东珅诺基	辅助设备
34	10KV 线路工程设施	1	36.63	23.50	2016.12.31	山东珅诺基	辅助设备
35	低压开关配电柜	16	34.39	20.57	2016.07.28	山东珅诺基	辅助设备
36	液相色谱仪	1	34.19	12.82	2014.03.31	山东珅诺基	药品生产检验
37	液相色谱仪	1	34.19	12.25	2013.12.31	北京珅奥基	药物研发
38	大屏幕	1	33.05	31.13	2019.12.19	山东珅诺基	生产附属设备
39	多功能酶标仪	1	30.94	11.86	2014.03.31	北京珅奥基	抗体药物研发部
40	高压开关配电柜	7	29.86	17.67	2016.07.27	山东珅诺基	辅助设备

序号	机器设备名称	数量	原值	账面净值	购置时间	权属人	主要用途
41	公斤级实验室家具	1	29.68	19.78	2017.03.24	山东珅诺基	技术开发
42	钢结构温室大棚	1	29.40	22.38	2018.01.10	湖南珅诺基	育苗种植
43	纯化水设备	1	29.40	18.55	2016.12.28	山东珅诺基	生产设备
44	纳米粒度电位仪	1	29.31	25.16	2018.12.18	北京珅奥基	制药生产
45	废气处理系统	1	29.03	27.33	2019.11.30	山东珅诺基	生产设备
46	二氧化碳培养箱	1	28.50	12.35	2014.10.31	盛诺基	抗体药物研发
47	高速落地离心机	1	24.00	10.40	2014.10.08	盛诺基	抗体药物研发
48	福特汽车	1	23.24	13.95	2018.07.31	北京珅诺基	日常办公
49	交流低压配电柜	10	21.49	12.86	2016.07.28	山东珅诺基	辅助设备
50	倒置显微镜	1	21.00	9.09	2014.06.30	北京珅奥基	抗体药物研发
51	纯化水系统	1	21.00	9.09	2014.06.30	北京珅奥基	抗体药物研发
52	生物实验台	1	20.07	-	2014.08.26	盛诺基	抗体药物研发
合计			3,551.38	2,328.32	-	-	-

二、阿可拉定商业化生产的法律法规及资质要求，发行人商业化大规模生产的合规性、可行性及目前所做的准备

1、阿可拉定商业化生产的法律法规及资质要求

发行人已在招股说明书“第六节 业务与技术”之“八、经营资质与特许经营权”补充披露，具体如下：

“（四）阿可拉定商业化生产的法律法规相关要求

发行人拟于2020年12月取得临床试验结果，确定阿可拉定质量标准，完成商业规模生产工艺验证，接受药品注册核查检验的准备后，拟提出药品上市许可申请。根据《药品生产监督管理办法（2020）》《药品生产质量管理规范（2010年修订）》《药品生产质量管理规范认证管理办法》等相关规定，发行人将在阿可拉定通过新药上市申请技术审评、生产现场核查和GMP检查等程序并获得上市批准后，进行商业化生产并上市销售。

发行人已在招股说明书“第六节 业务与技术”之“八、经营资质与特许经

营权”之“（一）经营资质”补充披露如下：

“6、阿可拉定商业化生产的资质要求

发行人报告期内开展的业务为中药创新药、化学新药及生物制品的研发和生产。发行人已取得从事生产经营所需取得的全部资质、许可、认证，包括《药品生产许可证》、药品临床试验批件、管制性化学品及药品购用许可等。发行人在报告期内持续符合拥有该等资质、许可、认证所需的条件。发行人报告期内实际开展的业务均在上述资质、许可、认证所登记的范围之内，不存在超越许可范围从事生产经营的情形。

根据北京市药品监督管理局药品注册管理处出具的合规证明，报告期内，发行人未受到北京市药品监督管理局处罚。

综上，除报告期内发行人曾因购买易制爆化学品未及时向所在地公安机关备案并积极整改外，发行人已取得从事生产经营所需取得的全部资质、许可、认证，报告期内持续有效并符合拥有该等资质、许可、认证所需的条件，不存在超越许可范围从事生产经营的情形，不存在受到行政处罚的法律风险。”

2、发行人商业化大规模生产的合规性、可行性及目前所做的准备

发行人在招股说明书“第六节 业务与技术”之“一、发行人的主营业务及主要产品”之“（二）发行人主要产品情况”之“2、核心临床在研产品”之“（1）阿可拉定”之“⑤商业化计划”补充披露，具体如下：

“发行人已经从原料药和制剂商业化生产准备、NDA注册申请和GMP认证、市场及销售等三方面进行了充分的准备。

（1）淫羊藿种植、原料药和制剂商业化生产准备

针对淫羊藿原材料的供应，发行人已建成种苗、种子田389.19亩，能够满足淫羊藿商业种植需求。

针对阿可拉定原料药生产，发行人已经建成2条规模化原料药生产线，该原料药生产线产能为5,970kg/年，用于阿可拉定上市后的商业化生产。发行人目前已完成阿可拉定的规模化试生产，并采用商业化规模生产线生产的样品用于开展临床研究，在阿可拉定申请上市时即可申请以商业化规模的生产线用于上

市产品的生产。

针对阿可拉定软胶囊制剂，在上市前期，发行人拟采用MAH模式，发行人已选定了合格的供应商，并已签订了相关协议。

根据产品管线的研发进度、在研产品试生产情况，发行人认为已建成和在建的生产线可以满足发行人在研产品的商业化生产需求，未来将根据市场需求决定是否需要扩产。

（2）NDA注册申请和GMP认证

公司已经完成了阿可拉定原料药的工艺验证、胶囊剂的工艺验证以及相关的药学研究，目前正在等待III期临床试验终点的到达。公司已经开始准备NDA申请的资料和文件、报告。

根据现行的药品管理法规的相关规定，阿可拉定原料生产线已完成了GMP体系建设，编写并批准了600余份GMP审核文件以规范原料药生产。发行人从原材料、生产人员、生产设施设备、生产流程、产品包装、物流运输、质量控制、风险控制、检验等方面符合法规要求，形成一套操作性强的生产制度。此外，发行人按GMP工艺验证的要求完成了提取和阿可拉定生产的工艺验证，并完成相应的产品稳定性的考察。公司预计将在阿可拉定通过新药上市技术审评、工艺现场核查和GMP检查等程序之后，符合阿可拉定原料药生产的GMP要求。

（3）市场及销售

在市场推广和销售方面，发行人在研药品种数目较多，但目前尚无产品获批上市，暂未建立销售团队。发行人的目标是建成一个具有研发、生产和销售能力的综合性生物医药企业，将坚持以自建销售团队为主，以商业化合作为补充的市场推广和销售策略。

针对中国市场，发行人计划以经销模式为主，针对特定品种考虑与第三方开展独家授权销售等商业化合作模式进行产品推广。发行人已与广州万正药业有限公司就阿可拉定商业化签订了国内市场的合作协议。”

三、目前机器设备是否满足阿可拉定商业化后的产能需求，发行人在大规模购置或租赁土地、建设房屋建筑物的同时，但并未增加机器设备等生产线建设的原因

1、阿可拉定商业化后产能情况及安排

发行人目前拥有两条阿可拉定原料药生产线，年产能为 5,940kg，可满足约 1.3 万肝癌病人的年需求量，按此测算阿可拉定满足上市商业化初期的产能需求。公司已在山东珅诺基厂房中预留位置，在阿可拉定上市后可根据需要进一步新建生产线，能够满足阿可拉定原料药增长的需求。

公司在阿可拉定软胶囊制剂生产环节尚未购置生产线。阿可拉定上市初期，阿可拉定软胶囊的制剂生产将委托北京康而福进行，北京康而福的生产线可以满足阿可拉定上市商业化初期的产能需求（6000 万粒以上）。随着阿可拉定销售规模的增长以及发行人资金状况的改善，发行人将在北京珅诺基已建成的厂房内建设阿可拉定制剂生产线，能够满足未来市场需求。

2、发行人在大规模购置或租赁土地、建设房屋建筑物的同时，但并未增加机器设备等生产线建设的原因

根据发行人规划，阿可拉定商业化成熟后，由发行人自行生产阿可拉定原料药及软降囊制剂。所以，发行人已购置土地并投资建设了阿可拉定原料药生产和软胶囊制剂生产厂房。

考虑到临床试验阶段和阿可拉定商业化初期药品需求较少，发行人为减少前期投入，前期通过委托北京康而福进行阿可拉定软胶囊制剂生产，发行人尚未购置阿可拉定软胶囊制剂生产环节相关机器设备。根据阿可拉定商业化后阿可拉定软胶囊需求增长，发行人将逐步规划投入相关机器设备。

四、发行人的核心产品阿可拉定在研项目是否以上市为目的，未来产品上市后的产能规划及资金安排

发行人的核心产品阿可拉定在研项目是以上市为目的中药创新药项目。根据对阿可拉定上市后五年内市场情况、原料药需求及新增生产线等情况进行测算，发行人核心产品阿可拉定的产能规划如下表所示：

项目	2022 年	2023 年	2024 年	2025 年	2026 年
市场覆盖人数（万人）	1.20	1.95	2.62	3.22	3.62
阿可拉定原料药（kg）	5,371	8,707	11,727	14,397	17,175
生产线数量（条）	2	3	4	5	6

注：1kg 原料药可生产 9,800 粒软胶囊（软胶囊工序收率为 98%）；每位患者每年消耗软胶囊数量计算如下：12 粒/天*365 天=4,380 粒，即每位患者每年消耗 4,380 粒软胶囊。

阿可拉定上市后将根据市场拓展计划进行资金投入。鉴于阿可拉定将于 2022 年上市销售，且预估上市后阿可拉定收入将覆盖阿可拉定后续对新增生产线资金需求。

五、结合募集资金投入后的资产情况及产能情况，说明发行人产品上市后盈亏平衡点的销售收入，并充分揭示产品商业化后产能不足及销售不及预期的风险

本次募集资金投向三个项目，包括肿瘤和糖尿病新药研发项目、化学合成原料药 SNG-1153 和 SNG-1005 生产建设项目、营运及发展储备资金等。其中涉及新增固定资产投资和产能提升的为化学合成原料药 SNG-1153 和 SNG-1005 生产建设项目，该项目主要为发行人核心在研项目 SNG1005 和 SNG1153 进行化学药生产线建设。鉴于阿可拉定将于明年申请 NDA，发行人已经通过自筹资金方式建设了阿可拉定原料药及制剂的生产厂房及两条阿可拉定原料药生产线，并计划通过自筹资金新建阿可拉定原料药及制剂生产线。因此，本次募投项目未涉及阿可拉定生产线固定资产投资项目。

根据相关测算，结合阿可拉定项目可预期未来的销售金额等情况，在公司所处行业发展政策及产业环境持续向好、在研管线顺利推进、产业化能力配套发展、销售团队建设不断加强的条件下，公司合理预计阿可拉定于 2021 年通过 CDE 审批并于 2022 年实现上市销售，预计于 2024 年营业收入达 9-10 亿元时，可实现公司整体盈亏平衡。

现阶段，公司主营业务成本中的原辅料耗材等变动成本占比较小，未产生销售收入前，研发费用较高。随着公司商业化进程和在研项目研发进度的不断推进，公司经营业绩将日趋稳定，销售费用、研发费用和其他管理费用占营业收入比例将趋于稳定，公司产品产量、销量的增加将使得产品单位成本下降，规模效应显现。

综合考虑上述因素，发行人预计实现公司整体盈亏平衡的时间为 2024 年。发行人已在招股说明书“重大事项提示”之“三、本公司特别提醒投资者注意的风险因素”之“（二）经营风险”和“第四节 风险因素”之“二、经营风险”补充披露，具体如下：

“1、公司**产品商业化后**生产能力无法满足市场需求的风险

公司核心产品阿可拉定提取自传统中药淫羊藿，从淫羊藿生产出阿可拉定软胶囊需要多道环节。公司已在北京、山东、湖南、湖北等地进行了阿可拉定生产布局，涵盖淫羊藿种苗培育，淫羊藿前提取，原料药生产，制剂生产等环节。未来阿可拉定上市后，如市场需求量大幅度增长，**而公司如果未能通过培育淫羊藿种苗获得较高产量淫羊藿，导致前提取物产量下降，进而影响原料药产能，或者因阿可拉定软胶囊制剂委托方生产线不能满足阿可拉定生产需求，导致阿可拉定的生产能力可能不及市场需求**，进而对公司的业绩产生不利影响。

2、新药市场销售未及预期**和公司实现盈利时间滞后**的风险

公司目前还未有新药上市流通，尚未建立市场销售团队。**阿可拉定在市场开拓过程中如公司产品不能较快被市场接受和认可，则可能在一段时间内不能达到预期。由于发行人生产、销售、研发等经营活动投入较高，相关成本、费用金额较大，发行人盈亏平衡点销售收入金额较高，发行人在预期时间内难以达到盈亏平衡。**

在公司所处行业发展政策及产业环境持续向好、在研管线顺利推进、产业化能力配套发展、销售团队建设不断加强的条件下，公司合理预计阿可拉定可通过审批并实现上市销售，在年营业收入达到9-10亿元时，可实现公司整体盈亏平衡。同时考虑公司成本性态和规模效应等因素，发行人预计实现公司整体盈亏平衡的时间为2024年左右。由于药品研发、上市审批及未来市场情况难以准确预计，公司上述预测存在不确定性，公司实现盈利的时间可能滞后。”

六、核查程序及核查意见

1、核查程序

保荐机构履行了如下核查程序：

（1）查阅发行人截至 2020 年 6 月 30 日的固定资产清单；

（2）访谈发行人相关负责人，了解发行人大规模购置或租赁土地、建设房屋建筑物，而未增加机器设备等生产线建设的原因；

（3）访谈发行人相关负责人，了解阿可拉定未来市场及产能规划情况；并取得阿可拉定产能测算表；

（4）访谈相关负责人了解阿可拉定未来资金计划与安排。

2、核查意见

经核查，保荐机构认为：

1、发行人的核心产品阿可拉定在研项目是以上市为目的中药创新药项目；未来产能规划将根据市场需求新增阿可拉定生产线，未来资金安排拟通过自筹方式建设新增生产线；

2、发行人阿可拉定原料药产能满足初期商业化需求，随着阿可拉定原料药生产线的增加和阿可拉定软胶囊制剂环节生产线的建设，发行人产能将满足阿可拉定商业化需求；

3、发行人在大规模购置或租赁土地、建设房屋建筑物的同时，但并未增加机器设备等生产线建设的原因具有合理性。

六、关于重大事项提示和风险因素

21、关于资金使用

21.1 发行人其他应收款余额显示，第三方河南景富农业科技有限公司向发行人借款 50 万元，2017-2019 年余额均为 50 万元，尚未清偿。2016 年 2 月投资 2,000 万元，参股持有武汉友芝友生物制药有限公司 3.64%的股权。2017-2018 年发行人对武汉友芝友股权按可供出售金融资产以成本计量，2019 年 1 月 1 日之后将其指定为以公允价值计量且其变动计入其他综合收益的金融资产，2019 年 1 月 1 日公允价值为 2,119.18 万元，报告期末公允价值为 2,552.46 万元。

请发行人补充披露：（1）河南景富农业科技有限公司的经营业务，与发行人是否存在关联关系，向发行人借款的用途；（2）武汉友芝友生物制药有限公司的经营业务，与发行人业务是否存在协同关系，发行人参股投资的目的。

请发行人说明：（1）发行人在经营性现金流紧张的情况下仍借出款项及参投武汉友芝友的原因，借款长期未清偿的原因，是否可收回；（2）报告期各期，发行人与非关联方（不包括银行借款）发生的借款情况及金额，借出资金及对外投资是否履行必要的决策程序，发行人关于资金使用的内控制度的建立及运行的有效性；（3）武汉友芝友股权公允价值的确定依据，2017-2018 以成本计量、2019 年以公允价值计量的原因，是否符合《企业会计准则》的规定。

回复：

发行人补充披露：

一、河南景富农业科技有限公司的经营业务，与发行人是否存在关联关系，向发行人借款的用途；

发行人已在招股说明书“第八节 财务会计信息与管理层分析”之“十一、财务状况分析”之“（一）资产结构分析”补充披露如下：

“1、河南景富农业科技有限公司的经营业务，是否存在关联关系

公司名称	河南帝社医药科技有限公司
曾用名	河南景富农业科技有限公司（2017 年 11 月 10 日名称变更）
成立时间	2014 年 11 月 10 日

法定代表人	夏子翔
股东信息	夏子翔（实际控制人）：持股 60%
	夏源：持股 40%
注册资本	300.00 万元
统一社会信用代码	91410100317679007K
注册地址	河南自贸试验区郑州片区(郑东)农业东路 112 附 1 号 9 号楼 1 单元 16 层 70 号
经营范围	医药技术开发、技术咨询、技术服务、技术转让；销售：中药材。（2017 年 11 月 10 日经营范围变更后） 农业技术开发、技术咨询、技术服务、技术转让、苗木种植及批发零售。（2017 年 11 月 10 日经营范围变更前）

河南帝社医药科技有限公司（原名：河南景富农业科技有限公司）原经营范围为农业技术开发、技术咨询、技术服务、技术转让、苗木种植及批发零售，基于上述工商信息、国家企业信用信息公示系统网站查询以及发行人出具的无关联关系说明，双方不存在关联关系。

2、双方合同的具体情况

2016年9月，盛诺基有限与河南景富农业科技有限公司签署《淫羊藿种植及提取物供应战略合作协议》，双方约定就淫羊藿提取物的供应基地项目展开合作，盛诺基有限自2016年9月15日后的四年里向河南景富借款200万元，每年支付50万元。2016年9月15日盛诺基有限支付50万元借款，后续每笔借款的借出需河南景富先提供合同约定标准的淫羊藿提取物作为先决条件。自发行人第一笔借款借出后，至今未收到河南景富交付的淫羊藿提取物，计为其他应收款。发行人经多次催账后未收回，故于2019年全额计提坏账。”

二、武汉友芝友生物制药有限公司的经营业务，与发行人业务是否存在协同关系，发行人参股投资的目的；

发行人已在招股说明书“第五节 发行人基本情况”之“七、发行人控股子公司、参股公司情况”之“（四）发行人其他参股公司的情况”补充披露如下：

“1、武汉友芝友生物制药有限公司的经营业务

公司名称	武汉友芝友生物制药有限公司
成立时间	2010 年 7 月 8 日
法定代表人	李春雷

注册资本	14,142.86 万元
统一社会信用代码	91420100558404872J
注册地址	湖北省武汉市东湖新技术开发区高新大道 666 号
经营范围	生物技术的研发、技术转让及技术咨询服务、生物类药品的批发和零售（国家专营专控商品除外）（不含人体干细胞、基因诊断与治疗技术的开发和应用）；货物进出口、技术进出口（不含国家禁止或限制进出口的货物或技术）。

武汉友芝友生物制药有限公司是一家专门从事以肿瘤免疫疗法为核心的生物制药公司，该公司基于自主创新的YBODY平台技术开发了多款双特异性抗体药物，其中2款用于治疗晚期实体癌和治疗恶性腹水的双抗产品M802、M701已获批在国内开展临床研究。

2、与发行人的业务协同性及参股投资的目的

武汉友芝友是国内领先的双特异性抗体药物研发企业，拥有从抗体发现到筛选及后续评估的全套研发平台，双特异性抗体能将效应细胞聚集于肿瘤部位并激活效应细胞发挥抗肿瘤作用，在肿瘤的免疫治疗方向上有广泛的应用前景。

发行人作为一家专注于恶性肿瘤治疗领域的研发企业，一直致力于构建自身的抗体研发平台以扩充研发管线，希望通过筛选符合要求的抗体，与自身管线形成协同效应。2016年2月，发行人与武汉友芝友股东签署《投资协议书》，双方约定北京盛诺基以现金方式完成增资入股。发行人参股投资主要目的在于构建与武汉友芝友的战略合作，借力其抗体研发平台的技术与经验，与自身在肿瘤领域的产品及研发优势协同发展，构建更完善的研发管线。”

发行人说明：

一、发行人在经营性现金流紧张的情况下仍借出款项及参投武汉友芝友的原因，借款长期未清偿的原因，是否可收回；

发行人 2016 年 9 月向非关联第三方河南景富借出款项主要系合作建设淫羊藿提取物的供应基地，以扩大阿可拉定原材料淫羊藿的种植规模，这是发行人为保障后续临床及商业化推进的战略规划。目前由于长期催款但尚未收回该款项，发行人全额计提坏账损失。

发行人 2016 年 2 月参股武汉友芝友，主要是为了构建与武汉友芝友之间的战略合作关系，双方整合资源，凭借各自在治疗肿瘤领域的优势和经验，寻求在

研发管线上的协同效益。目前，出于自身调整战略规划以及确保公司现金流充足的需要，发行人现拟对外出售该部分股权。截至本回复出具日，发行人已就该部分股权交易达成初步意向，但尚未签署正式股权转让协议。

二、报告期各期，发行人与非关联方（不包括银行借款）发生的借款情况及金额，借出资金及对外投资是否履行必要的决策程序，发行人关于资金使用的内控制度的建立及运行的有效性；

2016 年 9 月，发行人与河南景富农业科技有限公司签订《淫羊藿种植及提取物供应战略合作协议》，并向其借款人民币 50 万元用于建设供应基地，根据当时有效的 2015 年 12 月 25 日签署的公司章程，不涉及履行内部决策程序。

2016 年 1 月 28 日，盛诺基 BVI 召开董事会，审议通过以人民币 2,000 万元收购武汉友芝友生物制药有限公司 3.64%股权。该笔对外参股武汉友芝友的事项履行了必要的决策程序。

报告期内，发行人未发生对非关联方的借款及对外投资事项。发行人根据《企业内部控制基本规范-货币资金》的要求制订了《资金审批支付权限及流程管理支付》、《资金管理规定》等，建立了资金管理业务的岗位责任制，明确相关部门和岗位的职责权限，确保办理资金管理业务的不相容岗位相互分离、制约和监督。截至报告日期末，发行人的上述内部控制有效执行。

三、武汉友芝友股权公允价值的确定依据，2017-2018 以成本计量、2019 年以公允价值计量的原因，是否符合《企业会计准则》的规定。

1、武汉友芝友股权公允价值的确定依据

对于武汉友芝友股权公允价值的确认，发行人采用了市场法-可比公司乘数法进行估值。根据《国际私募股权与风险资本估值指引》的要求，该方法是合理的。

2、2017-2018 以成本计量、2019 年以公允价值计量的原因，是否符合《企业会计准则》的规定

根据《企业会计准则第 22 号——金融工具确认和计量》（“旧金融工具准则“）的规定，可供出售金融资产，是指初始确认时即被指定为可供出售的非衍生

金融资产，以及除下列各类资产以外的金融资产：（一）贷款和应收款项。（二）持有至到期投资。（三）以公允价值计量且其变动计入当期损益的金融资产。

武汉友芝友设立董事会，董事会是武汉友芝友的最高权力机关。武汉友芝友董事会由 7 位董事组成，2017 年和 2018 年发行人不派驻董事，发行人不能对武汉友芝友产生重大影响。基于长期持有的目的，并且相关协议未约定投资资金的回收期限和回收金额，因此不满足贷款和应收款项、持有至到期投资的确认条件。此外，相关投资为非上市公司权益性投资，无公开市场报价，因此在 2017 年和 2018 年归类为可供出售金融资产，以成本法核算，符合企业会计准则的相关规定。

2017 年，财政部颁布了修订的《企业会计准则第 22 号——金融工具确认和计量》、《企业会计准则第 23 号——金融资产转移》、《企业会计准则第 24 号——套期保值》以及《企业会计准则第 37 号——金融工具列报》（统称“新金融工具准则”）。发行人自 2019 年 1 月 1 日开始按照新金融工具准则进行会计处理，根据衔接规定，对可比期间信息不予调整，首日执行新准则与现行准则的差异追溯调整 2019 年年初未分配利润或其他综合收益。

基于长期持有的目的，发行人将此投资在 2019 年指定为其他权益工具核算，以公允价值计量且公允价值变动计入其他综合收益，符合企业会计准则的相关规定。

21.2 报告期内，发行人员工人数分别为 187 人、205 人、186 人，支付给职工以及为职工支付的现金分别为 33,681,008.91 元、48,404,434.64 元及 59,637,597.20 元，其中关键关键管理人员薪酬分别为 224.51 万元、674.54 万元和 1,098.81 万元。

请发行人补充披露：报告期管理费用及研发费用中职工薪酬变动原因，结合业务特点及经营模式分析人均薪酬与同行业可比公司的比较情况及差异原因。

请发行人说明：（1）2019 年员工人数减少的原因，是否存在关键技术人员离职的情形；关键管理人员薪酬报告期大幅增加的原因；（2）关于管理层薪酬的决策机制，报告期管理层薪酬发放是否履行必要的审批程序，公司治理是否健全。

请保荐机构、申报会计师核查，并发表明确核查意见。

回复：

发行人补充披露：

一、报告期管理费用及研发费用中职工薪酬变动原因，结合业务特点及经营模式分析人均薪酬与同行业可比公司的比较情况及差异原因。

发行人已在招股说明书“第八节 财务会计信息与管理层分析”之“十二、盈利能力分析”之“（三）期间费用分析”中补充披露如下：

“报告期内，发行人研发人员薪酬总额保持稳定增长，发行人持续引进高水平研发人员并适当调薪，以保持有市场有竞争力的薪酬水平；管理人员薪酬总额增幅较大，主要系2018年度发行人扩充中高层管理团队，提升管理水平，以加速实现战略规划。

报告期内发行人的平均薪酬情况如下：

单位：元

项目	2019 年度	2018 年度	2017 年度
年末人数	186	205	187
管理费用-职工薪酬	40,404,895	34,473,797	19,493,246
研发费用-职工薪酬	20,838,474	17,072,094	14,668,972
开发支出-职工薪酬	17,813,865	16,332,348	4,522,973
平均薪酬	425,039	331,113	206,873

同行业上市公司具体情况如下：

公司简称	证券代码	2019 年末人员数量（人）	2019 年平均薪酬（元/年）
贝达药业	300558.SZ	1,328	309,649
信达生物	1801.HK	1,982	401,914
基石药业	2616.HK	289	725,623
微芯生物	688321.SH	446	236,631
君实生物	688180.SH	1,421	340,350
泽璟制药	688266.SH	241	229,623
平均值		-	373,965
中位值		-	325,000
发行人人员平均薪酬		186	425,039

公司简称	证券代码	2018 年末人员数量（人）	2018 年平均薪酬（元/年）
贝达药业	300558.SZ	1,160	268,362
信达生物	1801.HK	959	387,090
基石药业	2616.HK	157	930,535
微芯生物	688321.SH	371	229,784
君实生物	688180.SH	600	251,728
泽璟制药	688266.SH	174	146,629
平均值		-	369,021
中位值		-	260,045
发行人人员平均薪酬		205	331,113

公司简称	证券代码	2017 年末人员数量（人）	2017 年平均薪酬（元/年）
贝达药业	300558.SZ	984	246,763
信达生物	1801.HK	-	-
基石药业	2616.HK	-	-
微芯生物	688321.SH	302	195,727
君实生物	688180.SH	311	213,876
泽璟制药	688266.SH	104	161,444
平均值		-	204,453
中位值		-	204,802
发行人人员平均薪酬		187	206,873

发行人报告期内平均薪酬逐年上升，与同行业A股可比公司相比整体趋势保持一致，此外，与同行业A股可比公司相比，发行人人员平均薪酬水平高于行业平均值和中位值，主要原因包括：

1）发行人处于医药研发企业的初期阶段，需要聘请行业内高学历、研究经验丰富的员工，以推动公司研发管线和吸引更多人才。核心研究团队均拥有海外留学和研究经历，该部分员工整体薪酬水平较高。

2）发行人员工人数相较同行业可比公司规模较小，公司目前未开展实际生产和销售，主要人员构成为研发人员和管理人员，从而导致平均薪酬相对较高。”

发行人说明：

一、2019 年员工人数减少的原因，是否存在关键技术人员离职的情形；关键管理人员薪酬报告期大幅增加的原因

2019 年员工人数减少主要是由于发行人山东子公司引进自动化生产设备，合理减少员工数量。

2019 年不存在关键技术人员离职的情形。

关键管理人员薪酬报告期内大幅增加，主要是由于 2018 年、2019 年引进高级管理人员，其平均薪酬较高所致。

二、关于管理层薪酬的决策机制，报告期管理层薪酬发放是否履行必要的审批程序，公司治理是否健全

根据发行人的确认，发行人针对有关董事、监事及高级管理人员的报酬事项未单独履行内部决策程序，存在与公司章程规定不一致的情形。

根据发行人第一届董事会第三次会议及 2020 年第一次临时股东大会审议通过的《关于审议北京盛诺基医药科技股份有限公司 2017 年度、2018 年度、2019 年度关联交易情况的议案》，发行人董事会及股东大会对发行人 2017 年度、2018 年度、2019 年度与关键管理人员发生支付薪酬交易履行了决策程序。此外，截至 2019 年 12 月 31 日，发行人制定了《集团公司招聘管理制度》《公司考勤及休假管理制度》、《集团公司薪酬管理制度》、《集团公司绩效考核管理制度》等配套的人事管理内控制度。

综上所述，发行人就管理层薪酬存在未及时履行内部决策程序的情形，不符合公司章程约定；发行人董事会、股东大会已对报告期内的管理层薪酬进行补充审议，上述程序瑕疵不会对发行人本次发行及上市造成重大不利影响。

三、核查程序及核查意见。

1、核查程序

就上述事项，本保荐机构履行了以下核查程序：

（1）询问发行人管理层报告期内职工薪酬变动的原因，包括关键技术人员和关键管理人员的人数和薪酬水平变动；

（2）查阅可获取的同行业可比公司信息，了解发行人行业状况、薪酬水平以及其他外部因素；

（3）了解、评价和测试有关职工薪酬的内部控制。

（4）了解发行人关于职工薪酬流程的内控安排，对于职工薪酬的审批、计提和发放流程进行了内部控制有效性测试；

（5）对管理费用和研发费用中的人工成本进行实质性分析程序，检查了发行人员工名册、工资薪酬计算表、薪酬发放凭证等资料。

2、核查意见

经核查，本保荐机构认为：

（1）发行人 2019 年员工人数小幅变动系公司日常经营正常变动，不存在关键技术人员离职的情形；

（2）上述内部决策程序瑕疵不会对发行人本次发行及上市造成重大不利影响。发行人已完善公司薪酬管理等内控制度，并且对管理层薪酬补充履行审批决策程序，完善公司治理制度。

21.3 根据招股说明书，报告期各期末发行人的流动比率分别为 3.48、0.60、2.45，速动比率分别为 3.47、0.60、2.44，低于同行业可比公司。经营活动产生的现金流量净额分别为-10,870.36 万元、-11,645.09 万元、-16,695.57 万元

请发行人说明：（1）在各大银行的具体授信额度、已借款金额、借款期限、剩余额度情况，是否足以覆盖发行人未来一年的日常运营资金；（2）发行人是否仍需持续对外融资，现有融资渠道、融资能力是否足以支持发行人开展研发活动及生产经营；（3）对资金管理等相关方面的内部控制措施及具体执行情况，发行人是否存在重大流动性风险，如有请进行重大事项提示。

请申报会计师核查以上 21.1-21.3 事项，并发表明确意见。

回复：

一、在各大银行的具体授信额度、已借款金额、借款期限、剩余额度情况，是否足以覆盖发行人未来一年的日常运营资金

截止目前，发行人尚未取得获批的授信额度。发行人目前正在向民生银行北京分行申请流动资金贷款，计划授信额度为人民币 4,000 万元左右，以通州生产基地的土地和房产进行抵押，由北京中关村科技融资担保有限公司（“中关村担保公司”）提供担保。中关村担保公司已于 2020 年 6 月底批准同意提供该项授信人民币 4,000 万元的保证担保，目前贷款方案已与民生银行北京分行基本沟通一致，正在进行审核。此外，发行人与北京银行和招商银行的流动资金贷款项目也在申请中。

综合考虑发行人自有资金、其他筹措资金方式和上述银行授信额度，发行人可以覆盖未来一年的日常运营资金。

二、发行人是否仍需持续对外融资，现有融资渠道、融资能力是否足以支持发行人开展研发活动及生产经营

为保证发行人正常运转且保持各研发项目的正常进行，发行人需持续对外融资，截至 2019 年 12 月 31 日，发行人持有武汉友芝友生物制药有限公司（“武汉友芝友”）2.83%的股权，发行人计划在 2020 年下半年出售武汉友芝友的股权。截至 2019 年 12 月 31 日，发行人货币资金为人民币 13,336 万元。综合考虑发行人自有资金、其他筹措资金方式和银行授信，现有融资渠道、融资能力可以支撑发行人开展研发活动及生产经营。

三、对资金管理等相关方面的内部控制措施及具体执行情况，发行人是否存在重大流动性风险，如有请进行重大事项提示。

发行人根据《企业内部控制基本规范-货币资金》的要求制订了《资金审批支付权限及流程管理制度》、《资金管理规定》，建立了资金管理业务的岗位责任制，明确相关部门和岗位的职责权限，确保办理资金管理业务的不相容岗位相互分离、制约和监督。截至报告期末，发行人的上述内部控制有效执行。发行人不存在重大流动性风险，但发行人已在招股说明书“重大事项提示”之“三、本公司特别提醒投资者注意的风险因素”之“（四）财务风险”及“第四节 风险因素”之“五、财务风险”进行提示，具体如下：

“1、营运资金不足及流动性的风险

发行人报告期内经营活动产生的现金流量净额分别为-10,870.36万元、-11,645.09万元、-16,695.57万元，截至2019年12月31日，发行人货币资金为人民币13,336.4万元，预计将取得4,000万元人民币的银行授信。

在研药品实现销售收入之前，公司需要完成临床前开发及临床试验、监管机构审批、市场化商业推广等经营活动，公司将在上述经营活动中持续投入大量资金，需要通过持续融资弥补资金需求。

公司的未来资金需求将取决于多项因素，包括但不限于：1、在研药品的数量及特征；2、公司临床试验的进度、范围及成本，包括已计划及未来临床试验能否及时招募到患者；3、在研药品监管审批的结果、时间及成本；4、在研药品经批准上市销售之后有关的销售及市场推广成本；5、未来合作、商业化或其他安排的协议条款及时间；6、公司员工人数的增长及相关运营成本。公司需要持续获得资金为公司的研发和营运提供保障，如果公司无法获得足够的营运资金，**将会存在营运资金不足和流动性风险**，可能导致公司将被迫推迟、削减或取消研发项目，也会影响药品的商业化进度，将对公司业务造成不利影响。”

四、请申报会计师核查以上 21.1-21.3 事项，并发表明确意见。

1、核查程序

就上述事项，申报会计师履行了以下核查程序：

（1）询问并检查发行人货币资金配置情况；

（2）对大额货币资金收付进行核查，查看相关银行回单，了解相关业务的交易背景；

（3）访谈了解报告期内发行人资金管理的内控制度，核查相关内控的执行情况；

（4）访谈了解河南景富农业科技有限公司对发行人借款和发行人参股武汉友芝友的原因，检查借款合同和河南景富农业科技有限公司信用情况，分析借款的可收回性和计提的坏账准备准确性；

（5）检查武汉友芝友的章程、投资协议等资料，分析参股武汉友芝友的会

计处理是否符合《企业会计准则》的规定，评估公允价值评估报告中使用的参数及假设的合理性；

（6）检查工商信息和国家企业信用信息公示系统等网站信息，分析河南景富农业科技有限公司与发行人是否存在关联关系；

（7）询问管理层是否存在对持续经营能力产生重大疑虑的事项或情况、假设不再合理的各种迹象，并在整个审计过程中保持关注；

（8）与发行人了解银行授信的安排，获取发行人银行借款台账并与账面记录核对，并获取银行借款对应的借款合同、银行授信协议等，查阅借款合同和授信协议中的关键条款，包括授信额度、授信期限、借款金额、借款利率、借款期间等；

（9）询问并分析发行人管理层报告期内职工薪酬变动的原因，包括关键技术人员和关键管理人员的人数和薪酬水平的变动情况；

（10）查阅可获取的同行业可比公司信息，分析发行人与同行业可比公司薪酬水平的差异原因；

（11）了解发行人关于职工薪酬流程的内控安排，对于职工薪酬的审批、计提和发放流程进行了内部控制有效性测试；

（12）对管理费用和研发费用中的人工成本进行实质性分析程序，检查了发行人员工名册、工资薪酬计算表、薪酬发放凭证等资料。

2、核查意见

经核查，申报会计师认为：

（1）发行人以上披露的内容与申报会计师在审计及核查过程中了解的相关信息基本一致；

（2）发行人对河南景富农业科技有限公司的借款全额计提坏账准备的事项进行了恰当的会计处理；

（3）发行人在报告期内借出资金及对外投资履行了必要的决策程序，于2019年12月31日，发行人资金使用的内控制度建立并有效执行；

（4）发行人对 2017 年-2018 年对武汉友芝友的股权以成本计量，2019 年对武汉友芝友的股权以公允价值计量的事项进行了恰当的会计处理；

（5）发行人报告期内通过各种融资方法所提供或能提供的资金能够支持发行人在未来一年内的日常经营活动，能够支持发行人开展研发活动及生产经营；

（6）2019 年发行人不存在关键技术人员离职的情形，关键管理人员薪酬薪酬报告期内大幅增加的原因与申报会计师审计申报财务报表及问询函回复过程中审核的会计资料及了解的信息相一致。

（7）2019 年发行人不存在关键技术人员离职的情形，关键管理人员薪酬薪酬报告期内大幅增加的原因与申报会计师审计申报财务报表及问询函回复过程中审核的会计资料及了解的信息相一致。

22、关于其他财务事项

22.1 **根据招股说明书，报告期发行人利息支出分别为 97.80 万元、21.80 万元、0，利息支出均已资本化。**

请发行人说明：报告期各期发行人取得借款情况及借款利率，借款费用资本化相关指标的确定依据及具体结算过程。

回复：

2015 年 4 月 22 日发行人子公司北京珅诺基医药科技有限公司与北京银行股份有限公司上地支行签订《借款合同》，借款金额为人民币 2,000 万元，借款期限为自首次提款日起 3 年，借款利率以提款日同期基准利率为基础上浮 20%，借款用途为发行人通州生物医药产业基地（一期）的建设。发行人分别于 2015 年 4 月 28 日、2015 年 5 月 7 日和 2016 年 11 月 11 日取得借款人民币 1,500 万元、人民币 192 万元和人民币 308 万元，利率分别为 6.9%、6.9%和 5.7%。2017 年 4 月 27 日和 2017 年 10 月 27 日发行人偿还借款人民币 1,000 万元，截至 2017 年 12 月 31 日，借款余额为人民币 1,000 万元；2018 年 4 月 28 日发行人偿还借款人民币 1,000 万元，截至 2018 年 12 月 31 日，借款余额为零。

	本金(万元)	资本化开始时间	资本化结束时间	资本化天数	借款利率	利息(万元)	贷款贴息(万元)	资本化利息支出(万元)
2018 年度								
	500	2018/1/1	2018/4/27	117	6.90%	12	-	12
	192	2018/1/1	2018/4/27	117	6.90%	4	-	4
	308	2018/1/1	2018/4/27	117	5.70%	6	-	6
合计	**1,000**	**-**	**-**	**-**	**-**	**22**	**-**	**22**
2017 年度								
	500	2017/1/1	2017/4/27	117	6.90%	11	8	98
	500	2017/1/1	2017/10/27	300	6.90%	29		
	500	2017/1/1	2017/12/31	365	6.90%	35		
	192	2017/1/1	2017/12/31	365	6.90%	14		
	308	2017/1/1	2017/12/31	365	5.70%	17		
合计	**2,000**	**-**	**-**	**-**	**-**	**106**	**8**	**98**

注：贷款贴息为北京科学技术委员会下发的生物医药小微企业贷款贴息，发行人将对应的贷款贴息冲减相关借款费用资本化金额。

报告期内，发行人利息支出资本化开始时点为贷款发放日，资本化停止时点为贷款还款日。

根据《企业会计准则 17 号——借款费用》，“企业发生的借款费用，可直接归属于符合资本化条件的资产的购建或者生产的，应当予以资本化，计入相关资产成本”。“符合资本化条件的资产，是指需要经过相当长时间的购建或者生产活动才能达到预定可使用或者可销售状态的固定资产、投资性房地产和存货等资产”。

“借款费用同时满足下列条件的，才能开始资本化：

1、资产支出已经发生，资产支出包括为购建或者生产符合资本化条件的资产而以支付现金、转移非现金资产或者承担带息债务形式发生的支出；

2、借款费用已经发生；

3、为使资产达到预定可使用或者可销售状态所必要的购建或者生产活动已经开始。”

“购建或者生产符合资本化条件的资产达到预定可使用或者可销售状态时，

借款费用应当停止资本化。”

发行人资本化相关条件的符合情况如下：

借款费用同时满足下列条件的，才能开始资本化：	公司实际情况	是否满足
资产支出已经发生，资产支出包括为购建或者生产符合资本化条件的资产而以支付现金、转移非现金资产或者承担带息债务形式发生的支出	通州生物医药产业基地一期项目从 2013 年 1 月起已开始筹备建设，并开始有相关的资产投入，主要为前期工程准备款等支出	满足
借款费用已经发生	2015 年 4 月，北京珅诺基医药科技有限公司向银行借入专门借款用于通州生物医药产业基地一期项目的建设，并开始发生借款费用	满足
为使资产达到预定可使用或者可销售状态所必要的购建或者生产活动已经开始	北京珅诺基医药科技有限公司已于 2013 年 1 月开始建设通州生物医药产业基地一期项目，相关借款专款专用于该建设目的	满足

因此，公司以贷款发放日作为利息支出资本化的开始时点，以贷款还款日作为资本化停止时点，符合上述准则的要求，依据充分。

综上所述，发行人利息支出资本化的计算金额准确。

22.2 根据申报材料，发行人根据《临床研究委托合同》的约定按照两组临床试验的入组人数支付委托外部研究开发费用。

请发行人说明：委托外部研究开发费用的会计确认方法，是否符合行业惯例及《企业会计准则》的规定。

回复：

一、委托外部研究开发费用的会计确认方法

1、委托外部研究开发费用确认原则为：

（1）委托临床前研究费用：通常合同期间较短（一般短于一年），考虑到签订合同后支付首付款时，对方尚未提供服务，先记入预付账款，待合同约定的第一个里程碑节点即第二笔款项支付时，一同转入研发费用。

（2）委托临床研究费用—支付给医院（研究中心）的费用：按各医院（研究中心）实际临床受试者入组进度为基础确认临床研究费用。

（3）委托临床研究费用—合同研究组织（CRO）临床研究服务费用：

1）按进度计量的 CRO 临床研究服务费用：

签订合同后预付的款项，因对方尚未提供服务，先记入预付账款，待第一例受试者入组时将其中的 CRO 前期准备费用转入研发费用或开发支出；正式入组以后，后续需要支付的合同款，按该 CRO 负责的临床受试者入组总体进度为基础计算临床研发费用或开发支出。项目委托服务结束时，根据项目委托服务期间实际发生的费用，在最后一期补差确认。

2）按工作量计量的 CRO 临床研究服务费用：

如医学影像评估、中心试验室检测、临床试验物流服务等，该类服务通常在合同中约定直接按工作量结算，则根据实际完成的工作量确认研发费用或开发支出。

2、发行人选择该项会计处理的原因

（1）委托临床前研究费用

此类费用的合同一般约定在合同签订后即支付首付款，后续付款节点为委托服务取得阶段性进展、以及最终提交委托服务成果并经发行人验收合格之后。即发行人在支付首付款时，尚未取得对方提供的任何服务，不应当对已支付款项确认相应的研发费用或开发支出；后续付款时，发行人已取得合同约定的对方公司在这一阶段应提供的服务，应当对取得的服务相应确认研发费用或开发支出。因此发行人采取上述“（1）委托临床前研究费用” 确认原则，对委托临床前试验服务进行会计处理。

（2）委托临床研究费用—支付给医院（研究中心）的费用此类费用签订的合同一般明确约定了需要入组观察的受试者例数，并约定在合同签订后即支付首付款；第二次付款节点一般为完成约定入组例数的一定比例之后；最终付款节点一般为临床试验结束、相关成果全部提交发行人之后，按照实际发生的总费用进行结算，并付清全款。即发行人在支付首付款时，尚未取得对方提供的任何服务，不应当对已支付款项确认相应的研发费用或开发支出；受临床试验持续期间较长（至少在一年以上）的影响，三个付款节点之间间隔时间较长，若按照付款时点确认相应阶段的研发费用或开发支出，很可能与根据实际受试者入组情况计算得归属当期的研发费用或开发支出差异较大。鉴于医院（研究中心）的工作进度与

受试者入组总体进度直接相关，因此发行人采取了上述“（2）委托临床研究费用—支付给医院（研究中心）的费用”确认原则，对委托临床研究费用—支付给医院（研究中心）的费用进行会计处理。

（3）委托临床研究费用—合同研究组织（CRO）临床研究服务费用

1）按进度计量的 CRO 临床研究服务费用

此类费用签订的合同约定情况与医院（研究中心）总体类似。按照付款时点确认相应阶段的研发费用或开发支出也同样可能导致确认费用的情况与 CRO 组织的工作进展存在较大差异。除 CRO 前期准备工作外，此类临床研究服务的工作量与临床受试者入组进度直接相关，因此发行人按照上述“（3）委托临床研究费用—合同研究组织（CRO）临床研究服务费用”之“1）按进度计量的 CRO 临床研究服务费用”确认原则，进行相应会计处理。

2）按工作量计量的 CRO 临床研究服务费用

此类服务能够按工作量计量，发行人按照上述“（3）委托临床研究费用—合同研究组织（CRO）临床研究服务费用”之“2）按工作量计量的 CRO 临床研究服务费用”确认原则，进行相应会计处理。

二、是否符合行业惯例及《企业会计准则》的规定

经查阅公开披露资料可获取的同行业公司委托外部研发费用的会计处理案例如下：

公司名称	股票代码	会计处理方式	是否与发行人一致
泽璟制药	688266.SH	（1）委托临床前研究费用：由于通常研究期间较短（一般短于一年），考虑到签订合同后支付首付款时，对方尚未提供服务，先记入预付账款，待合同约定的第一个里程碑节点即第二笔款项支付时，一同转入研发费用。 （2）委托临床研究费用—支付给医院（研究中心）的费用：按各医院（研究中心）实际临床受试者入组进度为基础计算临床研究费用。签订合同后支付的首付款，先记入预付账款，各期末根据各医院（研究中心）实际入组进度计算应确认费用并冲减预付账款，不足部分确认为应付账款。临床研究结束时，按实际发生的费用补差确认在最后一期。 （3）委托临床研究费用—合同研究组织（CRO）临床研究服务费用： 1）按进度计量的 CRO 临床研究服务费用：	是

公司名称	股票代码	会计处理方式	是否与发行人一致
		签订合同后预付的款项，因对方尚未提供服务，先记入预付账款，待第一例入组时将其中的 CRO 前期准备费用转入当期费用；正式入组以后，后续需要支付的合同款，暂按合同款扣除首付款后，按该 CRO 负责的临床受试者入组总体进度为基础确认临床研究费用。应确认费用冲减预付账款，不足部分确认为应付账款。项目委托服务结束时，按实际发生的服务结算补差确认在最后一期。 2）按件计量的 CRO 临床研究服务费用： 如医学影像评估、中心试验室检测、SMO 服务等，该类服务通常在合同中约定直接按工作量计件或工时结算，则根据计量进度按直线法确认费用	
百奥泰	688177.SH	临床试验费：临床试验费为支付给医院的临床研究费用，按各医院实际临床受试者入组进度为基础计算临床试验费用。	是
艾力斯	拟申请科创板上市	公司开展的临床试验严格遵循临床试验 GCP 操作规范，接受公司委托的临床研究 CRO 和临床试验中心遵循科学诚信、准确及时汇报入组进展的最基本要求。同时，为保证试验结果的客观准确，除个别情况外，临床研究都采用 EDC 临床研究数据管理系统，每月结束后，公司临床项目管理负责人会搜集 CRO 及各研究中心（医院）的入组数据，汇总上报临床研究部门总监和副总经理，依据临床研究入组进展，公司随时派出临床研究监查员（CRA）或委托第三方对研究中心（医院）的研究者和 CRO 的工作进行不定期的质量稽查。公司临床部门依据以上系统数据即质量稽查情况形成临床研究进展表，每月提供给公司财务部，财务部据此计算委托临床及临床前试验服务费用。 就临床前试验相关工作，公司与 CRO 签订协议，委托开展药效学、药代动力学、安全药理、毒理及 CMC 等临床前研究。项目执行过程中，由公司项目执行人员对项目进度和质量进行监测与跟踪。采用电话邮件沟通、现场查看等方式，将项目实际进度与合同约定计划进度进行对比分析，定期向研发总监汇报项目实际进展。每月，研发部门将汇总的临床前研究进度汇总并提供给公司财务部，财务部据此计算临床前试验服务费。	是

综上所述，发行人根据自身业务情况对委托外部研发费用进行了谨慎、恰当的会计处理，与同行业部分公司的会计处理保持一致，符合《企业会计准则》的相关规定。

22.3 根据招股说明书，2017 年末发行人其他应收款中保证金及押金为 1,706.64 万元，其中应收南昌中嘉立达保证金 1,588.31 万元。

请发行人说明：与原股东南昌中嘉立达产生保证金应收款 1,588.31 万元的时间及原因。

回复：

2017年11月30日发行人、南昌中嘉立达和北京华厦国能科技有限公司（“华厦国能”）签订《股权转让协议》，约定将南昌中嘉立达持有的发行人 1.13%的股份转让给华厦国能，转让对价为人民币 25,883,062.50 元。

由于受让方华厦国能的内部审批流程会比较长，为了尽快促成该笔股权转让，发行人于 2017 年 12 月 21 日代华厦国能垫付人民币 15,883,000 元的股权转让保证金，该款项已于 2018 年 4 月 17 日收回。上述股权转让于 2018 年 4 月 12 日完成工商变更手续。

22.4 请发行人说明报告期是否存在采购对照药的情形以及相应的会计处理，是否符合行业惯例及《企业会计准则》的规定。

回复：

1、采购对照药的情形以及相应的会计处理

发行人在报告期采购的对照药包括索拉非尼和华蟾素，全部用于阿克拉定项目 III 期研发项目，不对外销售，不满足存货确认的条件。另外，外购对照药专门用于三期临床试验用药所需，其成本能够可靠计量，因此发行人在对照药到货后计入开发支出核算。在对照药入库时，发行人的会计处理方式如下：

借：开发支出-材料费

借：应交税费-增值税-进项税额

贷：应付账款/预付账款

2、是否符合行业惯例及《企业会计准则》的规定

经查阅公开披露资料可获取的同行业公司相同业务临床对照用药的会计处理案例如下：

公司名称	股票代码	会计处理方式	是否与发行人一致
艾力斯	拟申请科创板上市	艾力斯严格按照《临床试验药物管理制度》等法规的要求，采购临床对照药仅用于研发活动，不对外销售。艾力斯外购的临床对照用药，在到货时不满足未来经济利益“很可能流入”的定义，不满足存货确认的条件。另外，外购临床对照用药会导致企业的经济利益流出，同时其成本能够可靠计量，因此艾力斯在临床对照用药到货后计入当期损益，即材料费。	是
百奥泰	688177.SH	在临床对照药到货时，一次性计入当期损益，即确认为研发费用。基于谨慎性的考虑，临床对照药到货后采取直接计入损益的账务处理方式，符合相关会计准则的要求。	是
神州细胞	688520.SH	神州细胞工程为 SCT200、SCT400、SCT800 等临床试验的试验药、样品药计入存货核算，在领用时结转至研发费用。外购的临床对照药与其他研发活动过程中领用的试剂和耗材类似，在研发活动过程中实际领用以支持研发活动，且预期其研发活动会给公司带来直接或间接的经济利益流入，即药品研发成果很可能会给公司带来直接或间接的经济利益，同时未来临床对照药实际领用时会减少公司未来现金的流出，外购临床对照药的成本能够可靠地计量，因此神州细胞将临床对照药确认为存货。	否
前沿生物	拟申请科创板上市	对于使用目的明确、用于研发的物料，在采购时将相应耗材费用直接计入开发支出或研发费用。因此根据临床研发项目的需要购入研发用耗材发生的费用，直接计入当期开发支出和研发费用。	是
微芯生物	688321.SH	研究者发起的临床试验（IITs）提供试验药、对照药，系临床研究者自发开展的不以药品注册上市为目的的临床试验，目的是为了探索新适应症研究，并未取得临床批件，属于研究阶段的范畴，在发生时计入研发费用。	是

综上所述，同行业公司对对照药的会计处理总体上存在两类模式，同行业公司根据各自经营情况进行会计处理，发行人根据自身业务情况对对照药的采购、耗用等进行了谨慎、恰当的会计处理，与同行业部分公司的会计处理保持一致，符合《企业会计准则》的相关规定。

22.5 请发行人补充披露：（1）重要性水平的具体判断标准；（2）自 2019 年 1 月 1 日起，以账龄组合为基础评估其他应收款预期信用损失的具体方法。

请申报会计师核查以上 22.1-22.5 事项，并发表明确意见。

回复：

一、重要性水平的具体判断标准

发行人已在招股说明书“第八节财务会计信息与管理层分析”之“六、与财务会计信息相关的重大事项或重要性水平的判断标准”中补充披露如下：

“在判断项目金额重要性时，基于对公司业务性质及规模的考虑，公司与财务会计信息相关重大事项标准为运营费用总额的2%，或者金额虽未达到运营费用总额的2%但公司认为较为重要的相关事项。运营费用包括管理费用和研发费用，并且考虑排除有重大影响但不经常发生的非经常项目（例如，股权激励费用）。”

二、自 2019 年 1 月 1 日起，以账龄组合为基础评估其他应收款预期信用损失的具体方法

发行人已在招股说明书“第八节财务会计信息与管理层分析”之“五、报告期采用的主要会计政策及会计估计”之“（十）应收款项”中补充披露如下：

4、信用减值损失

单位：元

项目	2019 年度	2018 年度	2017 年度
其他应收款坏账损失	5,232,163.28	-	-
合计	5,232,163.28	-	-

2017年度及2018年度，信用减值损失不适用；2019年度，公司信用减值损失为人民币5,232,163.28元，全部为计提的其他应收账款坏账准备。

（1）信用减值损失的会计政策

2019年1月1日起，公司执行新金融工具准则，对所有其他应收款项根据整个存续期内预期信用损失金额计提坏账准备。在以前年度其他应收款实际损失率、对未来回收风险的判断及信用风险特征分析的基础上，确定预期损失率并据此计提坏账准备。

公司在每个资产负债表日评估其信用风险自初始确认后是否已经显著增加，如果信用风险自初始确认后未显著增加，处于第一阶段，发行人按照相当于未来 12 个月内预期信用损失的金额计量损失准备，并按照账面余额和实际利率计算利息收入；如果信用风险自初始确认后已显著增加但尚未发生信用减

值的，处于第二阶段，发行人按照相当于整个存续期内预期信用损失的金额计量损失准备，并按照账面余额和实际利率计算利息收入；如果初始确认后发生信用减值的，处于第三阶段，发行人按照相当于整个存续期内预期信用损失的金额计量损失准备，并按照摊余成本和实际利率计算利息收入。对于资产负债表日只具有较低信用风险的金融工具，发行人假设其信用风险自初始确认后未显著增加。

（2）预期损失率的计算依据及计算方式

公司基于单项和组合评估金融工具的预期信用损失。考虑了不同客户的信用风险特征，以账龄组合为基础，结合公司当前及预计存续期内的经济状况，评估其他应收款的预期信用损失。

根据上述准则要求，公司预期信用损失率与账龄分析法下坏账准备计提比例一致，主要是因为：1）报告期内，公司其它应收款主要包括关联方往来款、备用金及押金及少量其他单位应收款，基于历史经验无法收回的风险较低；2）自 2019 年1 月1 日起执行新金融工具准则时，发行人的应收款结构及信用状况较前期未发生重大变化。

（3）以前年度是否严格按照账龄计提准备

于2017年度、2018年度，公司对单项金额重大的其他应收账款单独进行减值测试，对单项金额不重大的其他应收账款与经单独测试后未减值的单项金额重大的应收账款一起，按信用风险特征组合计提坏账准备，相应组合如下表所示：

项目	确定组合的依据	按组合计提坏账准备的计提方法
组合 1	保证金、押金及其他	账龄分析法
组合 2	往来款	单项计提

组合中，采用账龄分析法计提坏账准备的比例如下表所示：

账龄	其他应收款计提比例（%）
1 年以内	5.00
1 年至 2 年	10.00
2 年至 3 年	30.00
3 年以上	100.00

于2017年度、2018年度，发行人严格按照信用风险特征组合计提坏账准备，其中组合1 按账龄分析法进行计提。

（4）目前按照预期损失率计提的坏账损失与按照账龄计提的差异

2019年12月31日，按照预期损失率计提的坏账损失与按照账龄计提的坏账损失相同，计提坏账准备的比例如下表所示：

账龄	其他应收款计提比例（%）
1 年以内	5.00
1 年至 2 年	10.00
2 年至 3 年	30.00
3 年以上	100.00

三、请申报会计师核查以上 22.1-22.5 事项，并发表明确意见。

1、核查程序

就上述事项，申报会计师履行了以下核查程序：

（1）获取所有的借款合同，检查主要借款条款，并向所有银行寄发询证函，函证借款合同的条款，包括银行借款金额、借款期限及借款适用利率等；

（2）查阅所有提款及还款的银行对账单记录，并核对至发行人的账面记录金额；

（3）对于贷款利息支出金额和贷款利息资本化金额执行实质性分析程序；

（4）对于委托外部研究开发费用，在抽样基础上，检查研发相关的合同、发票、付款单据等支持性文件，函证合同及付款金额、研发进度等，检查研究费用和开发支出的准确性，是否严格区分其用途、性质据实列支，即研究阶段与开发阶段的划分依据是否完整、准确，是否存在将研发无关的费用在研发支出中核算的情形；

（5）针对大额的委托外部研究开发费用发生，核查对方单位的背景资料并选取一定的样本进行函证或访谈；检查对方单位提交的成果资料等，检查费用发生是否真实；

（6）重新计算与医院、临床研究服务机构之间的进度款，复核账面研发支

出的准确性；

（7）检查并核对对照药申请单、发货单、签收单等支持性文件，复核发行人对照药的采购、领用、结存情况；

（8）获取采购对照药的采购合同，将药品规格、价格和数量与药品签收记录对比；

（9）查阅同行业公司委托外部研究开发费用和对照药的会计处理案例，分析与发行人是否一致；

（10）复核发行人委托外部研究开发费用和对照药的会计处理方式，判断是否符合企业会计准则的规定；

（11）询问管理层了解应收南昌中嘉立达保证金的原因和时间，检查保证金相关的合同、付款单据等支持性文件；

（12）复核发行人用于计算预期信用损失率的关键数据，包括历史信用损失经验数据及前瞻性信息等，评估管理层对应收账款的预期信用损失计量的合理性和准确性；

（13）复核与财务会计信息相关的重大事项或重要性水平的判断标准，并与发行人管理层讨论财务会计信息相关的重大事项或重要性水平的判断标准的合理性。

2、核查意见

经核查，申报会计师认为：

（1）发行人对利息支出和应收南昌中嘉立达保证金的事项进行了恰当的会计处理；

（2）发行人在报告期的委托外部研发费用和采购对照药的会计政策与同行业不存在显著差异，对委托外部研发费用和采购对照药的事项进行了恰当的会计处理；

（3）发行人与财务会计信息相关的重大事项或者重要性水平的判断标准与发行人实际情况相符，能够满足信息披露的要求；

（4）发行人整个存续期内预期信用损失率与原准则账龄分析法下坏账准备计提比例保持一致，发行人整个存续期内预期信用损失率符合企业会计准则的规定。

23、关于重大事项提示及风险揭示

请发行人按照《公开发行证券的公司信息披露内容与格式准则第 41 号——科创板公司招股说明书》的规定，全面梳理“重大事项提示”各项内容，突出重大性，增强针对性，强化风险导向，删除冗余表述，按重要性进行排序，并在重大事项提示中补充、完善以下事项：(1)阿可拉定药物研发机制的可行性，目前研发进度及与药监局的沟通情况；(2)阿可拉定同类竞品(已上市及正在研发产品)情况以及相关竞品专利到期后仿制药上市，阿可拉定未来的市场前景以及所面临的竞争风险；(3)针对阿可拉定、SNG1005 两款在研产品，进一步说明其最新进展情况、当前进展是否与此前预期存在重大差异；(4)合作研发失败、临床疗效不及预期、合作研发项目商业化后合作方终止合作及发行人承担合作研发费用较高对发行人生产经营的影响等风险；(5)结合上市标准的选择，充分揭示现阶段公司主要核心产品尚处于研发阶段，尚未盈利、预期持续较大规模研发投入及商业成功不确定性的特点及风险；(6)结合自身营销团队建设情况，披露新药定价及医保报销情况对公司新药销售的影响，充分揭示新药上市的风险；(7)充分揭示与新药研发有关的在研药品筛选、临床进度及结果、委托第三方开展临床试验及新药审评审批等风险；(8)就发行人在研药品申请上市批准方面经验有限，无法保证在研药品的新药上市申请能按预期取得监管机构的批准的风险；(9)药物研发知识产权保护涉及多方面，若公司无法有效取得并维护其专利保护或者公司药品涉嫌侵犯第三方专利，则将对公司药品商业化产生不利影响的风险；(10)完善累计未弥补亏损及持续亏损的风险披露；(11)持续获得外部融资及政府补助，公司可能无法保证包括银行借款等外部融资、以及政府补助等相关外部支持的长期持续性的风险。另请发行人分别针对各主要在研产品的具体风险，进一步在风险因素章节完善相关风险揭示。

回复：

发行人按照《公开发行证券的公司信息披露内容与格式准则第 41 号——科创板公司招股说明书》的规定已对招股说明书“重大事项提示”各项内容进行全

面梳理，具体如下：

一、阿可拉定药物研发机制的可行性，目前研发进度及与药监局的沟通情况之补充披露

发行人已在招股说明书“重大事项提示”对阿可拉定药物研发机制的可行性，目前研发进度及与药监局的沟通情况进行补充披露，具体如下：

“五、阿可拉定药物研发机制的可行性，目前研发进度及与药监局的沟通情况

阿可拉定抗肿瘤药理机制复杂，区别于单一靶点药物的开发，阿可拉定抗肿瘤药理机制是多靶点的，以IL-6/JAK/STST3为主的多信号通路免疫调节，目前在肝细胞癌的研究中得以验证的靶点结合蛋白为MyD88和IKKα，同时抑制肿瘤细胞生长和调节肿瘤免疫微环境。阿可拉定是基于中药循证结合现代生物学免疫学和临床（临床前至临床）双向探索的开发路径，借鉴了天然药物来源的小分子药物（青蒿素，二甲双胍等）从疗效入手，寻找作用靶点和作用机理的开发路线。阿可拉定I/II期临床证明了药物的安全性优势，II期临床结果初步验证了临床疗效及生存获益，特别是对晚期肝细胞癌预后差、HBV病毒导致的炎症、肝功能损伤等高风险患者的临床优势，而III期临床试验设计是基于II期临床的研究结果。因此，发行人对于阿可拉定作用机制的研究，目前仅限晚期肝细胞癌，尚不排除MyD88和IKKα之外的其他作用或结合蛋白，在其他肿瘤的不同机制的可能。

阿可拉定注册分类为中药创新药，现阶段国家药品监督管理局（NMPA）对中药创新药的临床方案设计没有特殊要求。阿可拉定是从中药淫羊藿中提取的，纯度为98.5%以上的单一化合物，其药物特点与化药小分子药物一致。阿可拉定在临床试验方案设计过程中均参考化药要求，发行人选取的临床试验机构亦是主要承担化药临床研究的临床试验机构。CDE临床审评也是采取中药部和化药部联合审评的模式对阿可拉定注册申请资料进行临床技术评价。阿可拉定III期临床方案设计的具体情况及发就试验方案与主管部门沟通情况具体如下表所示：

发行人和 CDE 沟通交流时间	沟通内容	是否存在特殊要求
2016 年 12 月 16 日	阿可拉定原料药及制剂制备工艺变更后，讨论 III 期临床试验样品是否可以使用新工艺	无特殊要求

发行人和 CDE 沟通交流时间	沟通内容	是否存在特殊要求
	生产。	
2017 年 1 月 17 日	CDE 主动提出与发行人就阿可拉定关键临床研究数据暂不支持有条件批准上市的审评依据及政策依据进行讨论，并提供相关建议。	无特殊要求
2017 年 3 月 7 日	CDE 主动提出与发行人就临床试验研究数据进行深入交流，进一步分析阿可拉定早期临床试验有效性数据用于支持有条件批准和新药证书的可行性问题。	无特殊要求
2017 年 3 月 29 日	与 CDE 进行沟通交流阿可拉定的两个 III 期随机对照阳性药临床试验方案关键内容。	无特殊要求
2017 年 4 月 25 日	在前次会议沟通交流会的基础上，为迅速推进阿可拉定后续临床 III 期试验开展，发行人与 CDE 就两个 III 期随机对照临床试验设计相关的三个重要问题（期中分析具体统计学设计、华蟾素试验入组人群限定的理由以及进展后是否揭盲）进行深入交流。	无特殊要求
2019 年 8 月 19 日	就阿可拉定华蟾素对照试验临床 III 期研究进展和该试验期中分析中止条件及其有条件批准的相关问题与 CDE 进行沟通交流。	无特殊要求
2020 年 4 月 1 日	发行人计划对阿可拉定治疗晚期肝细胞癌(对比华蟾素)III 期临床试验方案进行复合标志物富集设计调整，就：1）复合标志物富集人群的合理性；2）复合生物标志物富集设计和统计学调整，包括样本量、死亡事件数及 HR 与药审中心进行沟通讨论。	无特殊要求

”

二、阿可拉定同类竞品(已上市及正在研发产品)情况以及相关竞品专利到期后仿制药上市，阿可拉定未来的市场前景以及所面临的竞争风险之补充披露

发行人已在招股说明书“第六节 业务与技术”之“三、发行人所处行业竞争及在行业的地位分析”之“（一）公司主要产品及市场竞争情况”之“1、阿可拉定及其相关产品”之“（2）主要竞争产品、企业及市场份额情况”披露同类竞品及仿制药情况

发行人已在招股说明书“重大事项提示”之“三、本公司特别提醒投资者注意的风险因素”进行补充披露，具体如下：

“3、阿可拉定未来的市场前景以及所面临的竞争风险

目前晚期肝癌一线治疗药物已有索拉菲尼、仑伐替尼两款药物上市，且索拉菲尼已过专利保护期，已有7家公司完成索拉非尼片仿制药人体生物等效性试

验。此外，还有10余个治疗晚期肝细胞癌临床在研产品处于III期临床试验或新药申请上市阶段。肝细胞癌一线治疗药物索拉非尼及仑伐替尼拥有先发优势，而仿制药较低的价格也会降低患者的支付期望。因此，肝细胞癌创新药及仿制药陆续上市将对公司核心产品阿可拉定的定价以及市场份额可能产生不利影响，进而可能会对公司的盈利水平产生不利影响。”

上述补充披露的风险因素内容亦同步在招股说明书“第四节 风险因素”部分补充披露。

三、针对阿可拉定、SNG1005 两款在研产品，进一步说明其最新进展情况、当前进展是否与此前预期存在重大差异之补充披露

发行人已在招股说明书“重大事项提示”对阿可拉定、SNG1005 两款在研产品，进一步说明其最新进展情况、当前进展是否与此前预期存在重大差异进行补充披露，具体如下：

“六、阿可拉定和SNG1005最新进展情况、当前进展与此前预期差异情况

（一）阿可拉定最新进展情况、当前进展与此前预期差异情况

发行人核心产品阿可拉定于2017年7月开展两项随机对照、多中心的III期临床试验研究，分别为《阿可拉定对比华蟾素一线治疗晚期肝细胞癌受试者的有效性与安全性的多中心、随机、双盲、双模拟III期临床试验》和《阿可拉定对比索拉非尼一线治疗PD-L1阳性晚期肝细胞癌受试者的有效性与安全性的多中心随机开放性III期临床试验》。

对比华蟾素临床试验计划入组280人，截至2020年6月30日，已入组255人。受期中分析节点和临床方案调整影响，公司在2019年4月至2020年6月对比华蟾素临床试验的患者入组速度受到影响，临床入组未符合预期进度。之后，发行人于6月下旬得到了CDE对两次沟通会的确认意见，导致2019年4月至2020年6月入组病人速度减缓的情形已经基本消除。根据历史数据推算，预计2020年9月可完成280例受试者入组，之后即可进行期中分析，发行人预计于2021年3月向CDE递交NDA申请。

对比索拉非尼临床试验研究对象为“PD-L1阳性的晚期肝细胞癌（HCC）受试者”，计划总计入组200人，截至2020年6月30日，受试者已入组88人。受同类

药品临床试验患者入组的竞争及需筛选PD-L1阳性人群的影响，入组较慢，临床试验入组进展符合公司预期。

综上，阿可拉定研发进展与此前预期不存在重大差异。

（二）SNG1005最新进展情况、当前进展与此前预期差异情况

公司的主要产品之一SNG1005为从Angiochem公司授权引进的小分子化学药，Angiochem所采用的临床试验用药生产厂商为比利时Cenexi公司，由于Cenexi公司未能生产出符合质量要求的SNG1005临床试验用药，Angiochem公司已经中止与比利时Cenexi公司的合作关系，并与美国PiramalPharmaSolutions公司签订了临床试验药品生产1期合同，后续国内的临床试验用药也将采用美国PiramalPharmaSolutions公司的生产药品。受此影响，公司在国内的两项临床试验与合作伙伴Angiochem公司的美国III期临床试验的时间计划均有一定程度的推迟，公司两项国内临床试验的计划开始的时间被调整至2021年6月。

SNG1005当前进展与此前预期存在一定差异，影响了SNG1005的研发进度。”

四、合作研发失败、临床疗效不及预期、合作研发项目商业化后合作方终止合作及发行人承担合作研发费用较高对发行人生产经营的影响等风险之补充披露

发行人已在招股说明书“重大事项提示”之“三、本公司特别提醒投资者注意的风险因素”之“（一）研发风险”之“7、合作研发相关风险”进行补充披露，具体如下：

“（1）合作研发失败、临床疗效不及预期、合作研发项目商业化后合作方终止合作及承担较高研发费用的风险

报告期内，公司与第三方开展多项合作研发，可能出现合作方对合作项目产生的知识产权归属、里程碑付款的条件或实际履行情况存在争议等情况，发行人与合作方之间可能因此产生争议或纠纷，从而导致发行人对该合作研发项目的研究、开发或商业化进度发生延迟甚至终止。该等第三方未能如期履行合同义务，也可能会导致公司的合作联合用药临床试验可能会延长、延迟或终止，临床疗效不及预期，从而使公司业务受到不利影响。

此外，发行人与合作方如果成功开发合作项目并进行商业化，合作方可能单方终止合作或者要求发行人承担较高合作研发费用，亦均可能对发行人生产经营产生不利影响。

综上，合作研发项目可能存在合作研发失败、临床疗效不及预期、合作研发项目商业化后合作方终止合作及承担较高研发费用的风险。”

上述补充披露的风险因素内容亦同步在招股说明书“第四节 风险因素”部分补充披露。

五、结合上市标准的选择，充分揭示现阶段公司主要核心产品尚处于研发阶段，尚未盈利、预期持续较大规模研发投入及商业成功不确定性的特点及风险之补充披露

发行人已在招股说明书“重大事项提示”之“四、发行人是一家拟采用第五套上市标准的生物医药行业公司”进行补充披露，具体如下：

“发行人本次发行上市拟采用的上市标准为《上海证券交易所科创板股票发行上市审核规则》第二十二条第二款第（五）项规定的“预计市值不低于人民币 40 亿元，主要业务或产品需经国家有关部门批准，市场空间大，目前已取得阶段性成果。医药行业企业需至少有一项核心产品获准开展二期临床试验，其他符合科创板定位的企业需具备明显的技术优势并满足相应条件。”

发行人是一家专注于抗肿瘤药物相关产品研发的生物制药企业，核心产品已处于 III 期临床试验阶段，具备明显的市场竞争潜力。公司自设立以来，已向各类投资者进行多轮融资，其中包括多家聚焦医药行业投资的机构投资者。结合发行人最近一次外部股权融资投后估值情况以及可比公司在境内外市场的估值情况，基于对发行人市值的预先评估，发行人的预计市值不低于 40 亿元，符合上述上市标准要求。**发行人提醒投资者，作为选择第五套上市标准的生物医药行业公司，存在以下特点：**

（一）公司主要核心产品尚处于研发阶段，尚未盈利并预期持续较大规模研发投入

截至本招股说明书签署日，公司所有产品均处于研发阶段，尚未开展商业化生产销售，公司产品尚未实现销售收入，公司尚未盈利且存在累计未弥补亏

损。2017年度、2018年度及2019年度，公司归属于母公司普通股股东的净利润分别为-8,458.14万元、-12,792.69万元和-31,215.59万元。报告期内，公司投入大量资金用于产品管线的临床前研究、临床试验及新药上市前准备。2017年度、2018年度及2019年度，公司研发费用分别为4,581.68万元、7,649.89万元及12,838.64万元。截至2020年6月30日，公司产品管线拥有13个主要在研药品的21项在研项目，同时储备多项处于早期临床前研究阶段的在研项目。公司未来仍需持续较大规模的研发投入用于在研项目完成临床试验、药学研究、临床前研究及新药上市前准备等产品管线研发业务，在可预见的未来将持续亏损。

（二）公司无法保证核心在研产品能够取得新药上市批准，商业化成功存在不确定性

公司尚未有在研药品获批，公司无法保证提交的新药上市申请能够取得监管机构的批准。如公司无法就其在研药品获得新药上市批准，或该等批准包含重大限制，则将对公司的业务经营造成重大不利影响。公司最为接近新药上市及商业化的核心在研药品阿可拉定可能存在无法按照预期时间提交新药上市申请的情形，或者即使按照预期提交新药上市申请，能否于预期时间内顺利获得监管机构批准上市亦存在不确定性。如核心在研药品阿可拉定的新药上市进程受到较大程度的延迟，则将对公司未来的业务及经营业绩造成较大不利影响。”

六、结合自身营销团队建设情况，披露新药定价及医保报销情况对公司新药销售的影响，充分揭示新药上市的风险之补充披露

发行人已在招股说明书“重大事项提示”之“三、本公司特别提醒投资者注意的风险因素”之“（三）市场风险”进行补充披露，具体如下：

“1、商业化准备风险

公司目前还未有新药上市流通，尚未建立市场销售团队。如果未来新药上市成功，公司需根据市场情况建立完善的销售体系。公司核心产品阿可拉定预计于2021年3月递交NDA申请，阿可拉定上市初期，公司拟委托第三方进行销售渠道整合。发行人后续能否及时跟进及满足阿可拉定商业化推广、销售、准入、安全及合规管理存在一定的风险。

随着我国医疗保障体系的不断完善和国家医保目录的大力推行，社区和农村

医疗卫生体系的建设不断加强，为了保障居民的药品使用需求，国家将具有临床治疗价值的药品纳入国家医保目录。国家医保目录亦会根据治疗需要、药品使用频率、疗效及价格等因素进行调整，因此，药品能否被纳入国家医保目录将对其市场销量构成一定影响。

公司目前在研药品未提交新药上市申请且尚未有确定的药品定价信息，虽然发行人核心产品阿可拉定的销售价格对于患者经济负担的影响因素目前尚无法确定，但是发行人拟采取肝细胞癌患者“可及性”的定价策略，同时将积极遵循国家政策以期纳入国家医保目录。然而，阿可拉定进入医保报销目录的时间存在较大不确定性，未来可能无法迅速进入国家医保报销目录。如果公司未来获批上市的新药未能成功纳入国家医保目录或者纳入后被调出，上述情况将可能对公司在研药品的未来销售产生不利影响。”

上述补充披露的风险因素内容亦同步在招股说明书“第四节 风险因素”部分补充披露。

七、充分揭示与新药研发有关的在研药品筛选、临床进度及结果、委托第三方开展临床试验及新药审评审批等风险之补充披露

发行人已在招股说明书“重大事项提示”之“三、本公司特别提醒投资者注意的风险因素”之“（一）研发风险”进行补充披露，具体如下：

“1、公司在研药品筛选结果存在不确定性的风险

公司研发团队对在研产品的筛选存在不确定性，公司计划持续研发探索新的在研药品，公司需要投入大量的技术、财力和人力资源来开展研究计划，以发现新的候选药物和发掘在研药品目标适应症。公司无法保证所使用的研究方法及流程能够筛选到新药物，且新药物可能因安全性、疗效表现不佳，无继续开发的潜力。如公司重点筛选并开发的新药物后续被证明无开发潜力，可能会对公司的业务状况、财务状况造成不利影响。

……

3、公司在研药品临床试验进度未及预期甚至失败的风险

原创新药的成功研发上市，必须经历临床试验以验证其安全性和有效性，周

期较长，过程中可能会出现各种因素导致进度不达预期。

公司目前多项产品均处于临床试验阶段，临床试验过程中可能影响进度的风险包括但不限于：1、是否能按期招募到足够数量符合临床试验标准的患者；2、是否能遴选到合适的临床试验机构开展临床试验；3、临床试验方案能否通过临床试验机构相关部门的审批；4、临床试验结果能否证明药物有效性或相比同类竞争品的优越性；**5、随着晚期肝癌治疗用药临床研究的不断增多，对临床研究资源造成一定竞争，发行人在临床研究按计划入组病人、临床申请获批速度和药品注册获批速度存在无法按预期达成计划的风险；6**、临床试验结果未达预期，被主管部门要求调整临床试验方案或者新增临床试验人群，将延长临床试验时间；**7**、临床试验结果未达预期，经方案调整后临床试验结果仍未能满足药品上市许可申请之要求。**8、公司在研药品临床试验结果可能不如预期，尽管在研药品的临床前研究及初期临床试验结果良好，但由于出现在研药品的功效不足或安全性不佳的情况，众多创新药公司在后期临床试验中均可能遭遇重大挫折。如公司在研药品的临床试验结果不如预期，将对公司业务造成不利影响。**

如上述因素存在不利影响，最终将导致公司在研产品进度不及预期甚至研发失败，影响公司实现商业利益，从而影响公司的预计市值和未来估值。

4、附条件上市的药品不被批准和批准后被撤销的风险

根据将于 2020 年 7 月 1 日生效的《药品注册管理办法》，对附条件批准的药品，持有人应当在药品上市后采取相应的风险管理措施，并在规定期限内按照要求完成药物临床试验等相关研究，以补充申请方式申报。且对附条件批准的药品，持有人逾期未按照要求完成研究或者不能证明其获益大于风险的，国家药品监督管理局应当依法处理，直至注销药品注册证书。

公司核心产品阿可拉定于2015年完成临床II期试验后申请附条件上市产品，后因试验数据尚未满足药品注册管理法律法规之要求，未能获得批准。未来发行人仍计划根据《药品注册管理办法》相关规定，申请临床急需药品附条件上市申请，发行人可能存在再次不被国家药监局批准的情形。若获得国家药监局批准，阿可拉定上市后公司可能仍需继续开展临床试验并提交临床研究进展报告等，如果公司不能满足国家药监局在批准上市时提出的有关要求，可能

存在药品监管机构撤销附条件上市许可的风险。

……

7、合作研发相关风险

……

此外，公司亦通过委托CRO机构开展临床前研究及临床试验。公司有责任确保每项研究均按照适用方案、法律、监管规定及科学标准进行，但公司无法控制其是否为公司正在进行的临床项目投入足够时间、资源及监督。如果第三方未能完整履行合同义务、履行合同未达预期或未能遵守监管规定等原因，公司临床前研究或临床试验可能会延长、延迟或终止，从而可能导致公司延迟或无法获得监管部门批准，将使公司业务受到不利影响。”

上述补充披露的风险因素内容亦同步在招股说明书“第四节 风险因素”部分补充披露。

八、就发行人在研药品申请上市批准方面经验有限，无法保证在研药品的新药上市申请能按预期取得监管机构的批准的风险之补充披露

发行人在招股说明书“重大事项提示”之“三、本公司特别提醒投资者注意的风险因素”之“（一）研发风险”补充披露，具体如下：

“9、在研药品新药审评审批进度及结果可能不及预期的风险

公司尚无申请成功的新药产品，研发团队在新药上市申请方面经验有限，而在研药品完成监管审评审批流程程序复杂，相当耗时且本身不可预测。公司在研药品可能因多种原因而导致其未获监管批准或者审批过程造成延迟等不可控情形，最终导致新药上市延迟或终止任何在研药品的临床试验，将直接影响公司的研发能力，损害公司的业务、财务状况及商业前景。

公司作为研发型公司，如上市后其主要在研药品研发失败，且公司无其他业务或产品符合《上海证券交易所科创板股票上市规则》相关规定要求的，将触发退市风险警示。”

上述补充披露的风险因素内容亦同步在招股说明书“第四节 风险因素”部分补充披露。

九、药物研发知识产权保护涉及多方面，若公司无法有效取得并维护其专利保护或者公司药品涉嫌侵犯第三方专利，则将对公司药品商业化产生不利影响的风险之补充披露

发行人已在招股说明书“重大事项提示”之“三、本公司特别提醒投资者注意的风险因素”之“（一）研发风险”进行补充披露，具体如下：

“8、知识产权保护风险

公司通过专利申请、商标注册等途径确保知识产权合法、有效，保护自身知识产权不受侵害。截至 2019 年 12 月 31 日，公司目前拥有 26 项境内注册商标，5 项境外注册商标，26 项境内发明专利，31 项境外发明专利，1 项外观设计专利等多项知识产权。**截至本招股说明书签署日，公司已通过在中国、美国、欧洲、台湾、香港等国家、地区提交专利申请来保护具有商业重要性的在研药品或相关技术，但不排除公司知识产权仍存在可能被侵害或保护不充分的风险。除已经获得授权的专利外，公司目前仍有部分知识产权已提交专利，但尚处于专利审查过程中。若相关专利申请未能获得授权，则可能对公司业务造成不利影响。**

公司处于医药创新药领域，其知识产权保护涉及多方面，若公司无法通过知识产权为其在研产品或相关技术提供专利保护，第三方则有可能开发与公司相似或相同的产品或技术并参与与公司的竞争，从而对公司产品成功实现商业化造成不利影响。

公司正在研发或未来拟研发的候选药物可能存在公司并不知悉的第三方专利或专利申请的情况，且随着发行人相关细分业务领域对新药发明专利保护的不断变化和发展，公司正在研发或未来拟研发的候选药物可能存在侵犯第三方专利权的风险，可能面临知识产权相关的申诉、追索，从而可能导致公司需为此付出高额成本、延迟公司研发、生产或销售相关药品。

若公司对侵犯知识产权的行为未能及时发现、制止，可能会对公司的在研药品研发、创新技术保护、后续商业化等方面产生不利影响。”

上述补充披露的风险因素内容亦同步在招股说明书“第四节 风险因素”部分补充披露。

十、完善累计未弥补亏损及持续亏损的风险披露

发行人在招股说明书“重大事项提示”之“三、本公司特别提醒投资者注意的风险因素”之“（四）财务风险”完善累计未弥补亏损及持续亏损的风险披露，具体如下：

“2、累计未弥补亏损、持续亏损导致短期无法进行分红甚至退市的风险

公司所有产品处于研发阶段，尚未有药品上市，无经常性营业收入产生。公司未来产生收入主要取决于公司主要产品的研发成功和商业化目标顺利实现。截至 2019 年 12 月 31 日，公司累计未弥补亏损金额 4.66 亿元。预计公司首次公开发行后，公司短期内仍无法盈利，无法进行现金分红。

公司未来几年将持续较高的研发投入，公司上市后未盈利状态可能持续存在或累计未弥补亏损可能继续扩大，进而可能导致触发《上海证券交易所科创板股票上市规则》规定的退市条件，根据《科创板上市公司持续监管办法（试行）》，公司触及退市标准的，股票将直接终止上市。”

上述补充披露的风险因素内容亦同步在招股说明书“第四节 风险因素”部分补充披露。

十一、持续获得外部融资及政府补助，公司可能无法保证包括银行借款等外部融资、以及政府补助等相关外部支持的长期持续性的风险。

发行人已在招股说明书“重大事项提示”之“三、本公司特别提醒投资者注意的风险因素”之“（四）财务风险”进行补充披露，具体如下：

“3、公司可能无法保证长期获得外部资金持续性支持的风险

2017年度、2018年度和2019年度公司计入当期损益的政府补助金额分别为681.35万元、1,356.40万元和1,149.95万元。政府补助可能会因政策变化而减少或取消。公司无法保证政府补助的持续性，若未来政府补助的相关政策有所调整或公司无法满足特定补助项目的条件，公司将面临政府补助减少的风险，从而将会对公司未来经营业绩产生不利影响。

此外，目前公司正在申请银行授信，尚未获批。公司也无法保证通过股权融资等其他外部融资方式获得资金，存在无法保证能够长期持续获得外部融资

的风险。”

上述补充披露的风险因素内容亦同步在招股说明书“第四节 风险因素”部分补充披露。

七、其他问题

24、关于募投项目

根据招股说明书，本次发行人拟募集资金超过 10 亿元，其中约 12 亿元用于多个肿瘤和糖尿病新药研发项目，约 3 亿元用于化学合成原料药 SNG-1153 和 SNG-1005 生产建设项目，5 亿元用于营运及发展储备资金。发行人目前的研发人员共计 90 人。

请发行人补充披露：(1)募投项目中，各项目预算的确定依据；(2)同时开展 20 项临床试验和临床前研究的必要性，发行人目前的研发人员和技术储备是否足以上述项目同时进行；(3)化学合成原料药 SNG-1153 的具体用途，是否用于氟可拉定的生产，若是，说明氟可拉定目前处于临床前研究阶段，建设化学合成原料药 SNG-1153 生产项目的必要性；(4)说明短期内本次募集资金未投向募投项目时，资金在运用和管理上的具体安排；(5)测算各类固定资产投资对发行人未来业绩的影响；(6)结合上述问题，进一步论证募集资金数额和投资项目是否与发行人现有人员情况、研发能力、财务状况和管理能力等相适应，发行人是否具备运用和管理大额资金的条件和能力。

回复：

一、募投项目中，各项目预算的确定依据

经公司第一届董事会第三次会议及 2020 年第一次临时股东大会审议通过，本次公开发行的实际募集资金扣除发行费用后的净额将用于以下项目：

单位：万元

序号	项目名称	投资总额	拟投入募集资金金额	建设期
1	肿瘤和糖尿病新药研发项目	123,918.45	121,610.45	—
2	化学合成原料药 SNG-1153 和 SNG-1005 生产建设项目	30,767.00	30,767.00	3 年
3	营运及发展储备资金	50,000.00	50,000.00	—
合计		**204,685.45**	**202,377.45**	**—**

发行人已在招股说明书“第九节 募集资金运用与未来发展规划”之“二、募集资金投资项目具体情况”之“（一）肿瘤和糖尿病新药研发项目”中补充及更新披露各项目预算的确定依据，具体如下：

“5、项目测算依据

临床阶段的研发费用测算参考公司在研产品阿可拉定临床III期试验已经发生的费用作为依据，结合每个项目临床阶段的难度，并考虑到物价上涨以及临床试验实施时间等因素进行测算。

临床前研究阶段研发费用测算依据参考公司在研产品阿可拉定临床前开发已经发生的费用，结合单个项目临床前阶段的特殊要求，并对临床前研究CRO提供的询价单进行对比，综合测算小分子药物临床前开发费用和大分子药物临床前开发费用。

根据各个研发阶段，在研产品未来募集资金安排如下表所示：

单位：万元

序号	在研项目	总投资金额	主要工作内容	各阶段金额
1	阿可拉定治疗晚期肝细胞癌的临床 III 期试验	2,308.00	临床 III 期试验	2,308.00
阿可拉定联合用药项目				
2	阿可拉定与溶瘤病毒序贯联合用药治疗 PD1 无效或者耐药晚期肝细胞癌	7,425.67	临床前研究阶段	78.75
			临床试验阶段	7,346.92
3	阿可拉定与抗 PD-L1 抗体联用治疗肿瘤的临床前研究及临床 I 期、II 期试验	4,651.52	临床前研究阶段	142.50
			临床试验阶段	4,509.02
4	阿可拉定与抗 CD137 抗体联用治疗肿瘤的临床前研究，IIT 研究及临床 I 期、II 期试验	4,694.29	临床前研究阶段、IIT 研究	258.00
			临床试验阶段	4,436.29
5	阿可拉定新制剂与抗 PD1 抗体联用治疗肿瘤的临床前研究及临床 I 期、II 期试验	2,439.89	临床前研究阶段	695.00
			临床试验阶段	1,744.88
SNG1005 及联合用药项目				
6	乳腺癌脑实质转移（BCBM）的临床 II/III 期试验	10,738.93	临床 II/III 试验阶段	10,738.93
7	乳腺癌软脑膜转移（BCLC）的临床 III 期试验	5,440.45	临床 III 期试验	5,440.45
8	SNG1005 与抗 PD-1 抗体联用治疗三阴性乳腺癌的临床前研究、临床 I 期、II 期试验和 III 期试验	8,726.14	临床前研究阶段	135.00
			临床试验阶段	8,591.14
9	SNG1005 与抗 PD-1 抗体联用治疗非小细胞肺癌的临床前研究及临床 I 期、II 期试验	3,464.84	临床前研究	93.33
			临床试验阶段	3,371.5
氟可拉定及联合用药研发项目				
10	氟可拉定临床 I 期、II 期试验和 III 期试验（美国）	5,077.65	临床试验阶段	5,077.65
11	氟可拉定新制剂与抗 CD137 抗体联合治疗肿瘤的临床前研究及临床	3,454.30	临床前研究	603.5

序号	在研项目	总投资金额	主要工作内容	各阶段金额
	Ⅰ期、Ⅱ期试验（美国）		临床试验阶段	2,850.8
ER-α36 靶点				
12	肿瘤新药伴随诊断试剂盒临床前研究及临床试验	2,190.87	临床前研究	710.04
			临床试验阶段	1,480.83
13	ER-α36 靶点 PROTAC 技术药物临床前研究及临床Ⅰ期、Ⅱ期试验	2,960.41	临床前研究	729.00
			临床试验阶段	2,231.41
小分子药物				
14	SHP2 抑制剂（SNG201）临床前研究及临床Ⅰ期、Ⅱ期试验	5,021.29	临床前研究	585.00
			临床试验阶段	4,436.29
15	GLP-1 受体激动剂（SNG202）临床前研究及临床Ⅰ期、Ⅱ期试验	5,449.90	临床前研究	603.25
			临床试验阶段	4,846.65
16	FGFR4 抑制剂（SNG203）临床前研究及临床Ⅰ期、Ⅱ期试验和Ⅲ期试验	15,606.64	临床前研究	380.41
			临床试验阶段	15,226.23
大分子药物				
17	白介素抗体（IL-x）（SNG2001）临床前研究及临床Ⅰ期、Ⅱ期试验	8,661.44	临床前研究	970.00
			临床试验阶段	7,691.43
18	Claudi18.2 双特异性抗体（SNG2002）临床前研究及临床Ⅰ期、Ⅱ期试验	5,193.47	临床前研究	1,233.33
			临床试验阶段	3,960.13
19	PD-L1/IL-y/TGFß 抗体（SNG2003）临床前研究及临床Ⅰ期、Ⅱ期试验	5,618.67	临床前研究	1,608.33
			临床试验阶段	4,010.34

序号	在研项目	总投资金额	主要工作内容	各阶段金额
20	Anti-EGFR-CDx 双特异性抗体（SNG2004）临床前研究及临床 I 期、II 期试验	7,754.06	临床前研究	1,278.00
			临床试验阶段	6,476.05
21	抗 CD20/IL-2 双功能抗体与 BTK 抑制剂联合用药（SNG2005-A）临床前研究及临床 I 期、II 期试验	7,040.00	临床前研究	687.76
			临床试验阶段	6,352.24
—	合计	123,918.45	—	123,918.45

”

2、化学合成原料药 SNG-1153 和 SNG-1005 生产建设项目测算依据

本项目总投资为 30,767.00 万元，其中，项目建设投资为 24,692.48 万元，铺底流动资金 6,074.52 万元，总投资构成详见下表：

单位：万元

序号	项目	投资金额	占项目总投资(%)
1	建设投资费用	24,692.48	80.26
	1.1 建筑工程费用	8,109.44	26.36
	1.2 安装工程费用	831.88	2.70
	1.3 工程建设其他费用	488.73	1.59
	1.4 设备购置费用	13,864.74	45.06
	1.5 预备费	1,397.69	4.54
2	铺底流动资金	6,074.52	19.74
总投资合计		**30,767.00**	**100.00**

发行人已在招股说明书“第九节 募集资金运用与未来发展规划”之“二、募集资金投资项目具体情况”之“（二）化学合成原料药 SNG-1153 和 SNG-1005 生产建设项目”中补充及更新披露各项目预算的确定依据，具体如下：

“5、项目测算依据

根据《化学合成原料药SNG-1153和SNG-1005生产建设项目可行性研究报告》，本项目测算参考《建设项目经济评价方法与参数》（第三版）、《投资项目可行性研究指南（试用版）》等相关文件，具体测算情况如下：

（1）建筑工程费用

本项目建筑工程费为8,109.44万元，参照山东省建设工程概算定额（2018年）建筑工程部分和当地同类结构建筑的单位造价估算。本项目建筑工程费主要为厂房装修，具体情况如下表所示：

序号	建筑物	建筑面积（m^2）	单位造价（元/m^2）	总价（万元）
1	回收车间	6,182.40	2,400	1,483.78
2	合成车间一	8,966.44	2,400	2,151.95
3	合成车间二	3,018.18	2,400	724.36
4	合成车间三	3,018.18	2,400	724.36
5	合成车间四	8,617.56	2,400	2,068.21

序号	建筑物	建筑面积（m^2）	单位造价（元/m^2）	总价（万元）
6	合成车间五	3,986.58	2,400	956.78
合计		33,789.34	-	8,109.44

（2）安装工程费用

本项目安装工程费用为831.88万元，参照《山东省建设工程概算定额（2018年）》安装工程进行测算。

（3）工程建设其他费用

本项目工程建设其他费用为488.73万元。各项目测算具体情况如下：

①建设管理费：主要包括建设单位管理费和工程质量监督费，项目参照国家财政部“关于印发《基本建设财务管理规定》的通知”（财建[2002]394号）以及项目的实际情况计取，以满足项目建设管理需要为前提确定，建设管理费估算为114.71万元。

②可行性研究费：参照原国家计委“关于印发建设项目前期工作咨询收费暂行规定的通知”（计价格[1999]1283号）计取，本项目可行性研究费估算为16.39万元。

③勘察设计费：参照原国家计委、建设部发布的《工程勘察设计收费管理规定》（计价格[2002]10号）计取，本项目勘察设计费估算为32.77万元。

④环境及安全卫生评价费：环境影响咨询费参照原国家计委、原国家环境保护总局《关于规范环境影响咨询收费有关问题的通知》（计价格[2002]125号）计取，职业安全卫生健康评价费依据同类项目计取，本项目环境和安全卫生评价费估算为26.22万元。

⑤工程保险费。项目参照国家发展改革委、原建设部“关于印发《建设工程监理与相关服务收费管理规定》的通知”以及项目的实际情况，本项目工程保险费估算为163.87万元。

⑥场地准备及临时设施费。本项目场地准备及临时设施费估算为6.73万元。

⑦联合试运转费。本项目联合试运转费估算为93.07万元。

⑧生产准备费。本项目生产准备费估算为116.00万元。

⑨办公及生活家具购置费：办公及生活家具购置费估算为80.00万元。

（4）设备购置费用

本项目生产设备购置费为13,864.74万元，拟采购设备价格参照生产厂家的报价和市场价计列，按照设备原值的5%考虑运杂费进行测算。

（5）预备费

本项目预备费估算1,397.69万元。预备费按照工程费用和工程建设其他费用合计的6%计取。”

3、营运及发展储备资金测算依据

发行人已在招股说明书“第九节 募集资金运用与未来发展规划”之“二、募集资金投资项目具体情况”之“（三）营运及发展储备资金”中补充及更新披露各项目预算的确定依据，具体如下：

“3、项目测算依据

营运及发展储备资金测算主要考虑发行人核心产品阿可拉定和诊断试剂盒上市后营销网络建设、日常研发资金需求等进行测算。

营销网络建设将有利于公司产品实现快速有效的市场覆盖。未来随着公司销售规模的持续扩大，将对公司的营销网络、服务能力及市场响应速度提出更高的要求。伴随未来公司销售规模及业务覆盖区域的持续扩大，公司需要提升并完善现有的营销网络，以及时应对高速增长的市场需求，促进公司业务的快速发展。公司将加大药品推广的资金和人力投入，不断提高公司的药品认知度，塑造公司形象，对阿可拉定提升市场份额以及顺利进入市场并实现快速增长都有着重要意义。

发行人属于新药研发企业，目前在研产品尚未实现收入。在不考虑外部融资的情况下，仅仅依靠自有资金难以支撑企业日常经营。另外，随着发行人业务规模的扩大，企业需要通过IPO补充流动资金来维持经营活动的资金占用压力。”

二、同时开展 20 项临床试验和临床前研究的必要性，发行人目前的研发人员和技术储备是否足以上述项目同时进行

发行人已在招股说明书“第九节 募集资金运用与未来发展规划”之“二、募集资金投资项目具体情况”之“（一）肿瘤和糖尿病新药研发项目”之“2、项目实施的背景及必要性分析”中补充披露同时开展 21 项临床试验和临床前研究的必要性，具体如下：

“（4）发行人各项在研项目持续研发具有必要性，研发人员和技术储备充分

发行人21项在研项目，其中，阿可拉定单药临床III期试验阶段和联合用药临床前研究项目共4项；阿可拉定新制剂与抗PD1抗体联合用药临床前研究项目1项；SNG1005单药临床试验阶段和抗PD-1抗体联合用药临床前研究项目共4项；氟可拉定（阿可拉定二代产品）临床试验研究项目1项；氟可拉定新制剂与抗CD137抗体联合用药临床前研究项目1项；上述11个在研项目都系为了保证阿可拉定和SNG1005在未来上市开拓新制剂、新适应症进行的衍生研究，以保证产品上市后延长产品生命周期以及产品技术更新迭代而做的研究安排。

ER-α36靶点是发行人核心技术人员王兆一博士发现，发行人研发团队长期关注并持续研发的特色靶点，因此，采用PROTAC技术药物对ER-α36靶点进行临床前研究系对ER-α36靶点创新性研究，具有相关技术传承并持续创新。

随着肿瘤靶向药物、免疫治疗药物的陆续上市以及用药成本的下降，伴随诊断作为临床用药的必要诊断程序，市场前景广阔。肿瘤新药伴随诊断试剂盒临床前研究及临床试验项目系基于发行人现有在研产品ER-α36诊断试剂盒即将上市，为诊断试剂新产品线开发储备了诊断试剂研发技术经验、雌激素受体靶点研发平台和具备开发诊断试剂的专业人才。

临床前阶段的项目，其中3项化药新药项目和5项大分子新药项目，是基于发行人创建的合成小分子药物研发平台、生物大分子新药研发平台，能够通过完整的计算机辅助平台，能够进行计算机辅助药物设计和各种物化性质、ADMET性质的预测等，可以帮助发现先导化合物，指导化合物的结构优化，加速候选药物发现的进程；同时，公司生物大分子团队研发了专有的即插即用式

(Plug&Play)的双功能和多功能生物大分子前体药物技术平台(Shenobody)增强药物抗肿瘤的靶向性。

公司通过研发技术平台、研发管控体系、研发团队构成、技术人员培养与激励机制、技术储备及技术创新安排等多方面建立了完善的研发体系，形成了良好的技术创新机制，并为研发系统配置国际领先的仪器设备和各专业领域的高技术人才，为公司持续创新提供保障。通过不断的技术开发和优化，公司拥有天然小分子药物开发技术、合成小分子药物研发技术以及生物大分子新药研技术等一系列完整的创新药研发技术。公司已具备持续创新能力，并创立了技术持续创新的机制。

”

三、化学合成原料药 SNG-1153 的具体用途，是否用于氟可拉定的生产，若是，说明氟可拉定目前处于临床前研究阶段，建设化学合成原料药 SNG-1153 生产项目的必要性

发行人已在招股说明书“第九节 募集资金运用与未来发展规划”之“二、募集资金投资项目具体情况”之“（二）化学合成原料药 SNG-1153 和 SNG-1005 生产建设项目”之“2、项目实施的背景及必要性分析”中补充披露化学合成原料药 SNG-1153 生产建设的必要性，具体如下：

“化学合成原料药SNG-1153即为‘氟可拉定’，化学合成原料药SNG-1153和SNG-1005生产建设项目其中包括氟可拉定生产线建设。SNG-1153是基于阿可拉定结构为基础的第二代全新化学合成的的肿瘤免疫调节小分子药物，以阿可拉定作为母核结构改造优化而来的化学合成衍生物，为全新的分子结构，拥有自主知识产权，拟用于晚期癌症患者。

首先，发行人作为一家创新药企业，未来规划布局国际医药市场。发行人核心产品阿可拉定系天然小分子药物，适应症为晚期肝细胞癌患者。随着对阿可拉定抗肿瘤作用机制不断研究，发行人同步开发了新化学分子实体——SNG1153，其为化学药物，比天然小分子药物更加容易被欧美药监部门接受并同意开展临床研究。截至目前，氟可拉定已获国家药监局临床I期试验批准，同时亦获得美国临床试验批准。

其次，鉴于SNG-1153为阿可拉定二代衍生化学药品，在境内外申请临床试验时，国家药监局和FDA均参考了阿可拉定临床前试验数据，在一定程度上节约了IND申请的时间，因此，SNG-1153较快取得中国和美国临床试验批件。SNG-1153进入临床试验阶段后，发行人通过总结阿可拉定II、III期试验验证的临床安全性和疗效以及发现的独特小分子免疫调节机制等经验数据，使得SNG-1153临床试验方案更易被临床专家认可，进而推动中美临床试验的顺利进行。发行人合理预测SNG-1153生产线建设竣工后，将较快可以投入SNG-1153III期临床试验药物生产和准备以及SNG-1153新药上市申请及商业化生产。

综上，虽然SNG-1153处于临床I期试验阶段，发行人将其作为募投项目进行建设具有必要性。”

四、说明短期内本次募集资金未投向募投项目时，资金在运用和管理上的具体安排

发行人已在招股说明书“第九节 募集资金运用与未来发展规划”之“三、公司发展目标及战略规划”之“（三）未来规划采取的措施等”中补充披露本次募集资金未投向募投项目时，资金在运用和管理上的具体安排，具体如下：

“6、本次募集资金未投向募投项目时，资金在运用和管理上的具体安排

发行人按照中国证监会、上海证券交易所的相关法律法规制定了《北京盛诺基医药科技股份有限公司募集资金管理制度》（以下简称“募集资金管理制度”），该制度已经发行人第一届董事会第三次会议及2020年第一次临时股东大会审议通过。本次募集资金到位后，发行人将按照《募集资金管理制度》要求在1个月内开立募集资金专户并与银行、保荐机构签订三方监管协议，保证募集资金专户存储。

针对募集资金使用过程中尚未使用的募集资金，发行人将严格按照《募集资金管理制度》的相关要求进行管理使用，严格履行内部审批程序并获得独立董事、监事会、保荐机构等主体同意意见。一方面根据发行人流动资金需求，将一定额度的募集资金暂时用于补充流动资金；另一方面在考虑到暂时补充流动资金的额度及保证未来一年募投项目正常投入资金的前提下，发行人将对暂时闲置募集资金进行现金管理。

发行人对闲置募集资金的管理将严格按照《募集资金管理制度》的要求进行，保证投资的产品满足以下条件：（1）安全性高，满足保本要求，产品发行主体能够提供保本承诺；（2）流动性好，不得影响募集资金投资计划正常进行；（3）投资产品不得质押，产品专用结算账户（如适用）不得存放非募集资金或者用作其他用途，开立或者注销产品专用结算账户的，发行人应当及时报证券交易所备案并公告。”

五、测算各类固定资产投资对发行人未来业绩的影响

发行人已在招股说明书“第九节 募集资金运用与未来发展规划”之“二、募集资金投资项目具体情况”之“（二）化学合成原料药 SNG-1153 和 SNG-1005 生产建设项目”中补充披露各类固定资产投资对发行人未来业绩的影响，具体如下：

“6、本项目固定资产投资对经营业绩的影响

发行人本次募投项目包括：肿瘤和糖尿病新药研发项目、化学合成原料药SNG-1153和SNG-1005生产建设项目和营运及发展储备资金三个项目。其中，仅化学合成原料药SNG-1153和SNG-1005生产建设项目涉及固定资产投资，投资总额为30,767.00万元，其中建设投资为24,692.48万元，占投资总额的80.26%具体内容及用途如下表所示：

单位：万元

序号	费用名称	内容及用途	金额	占比
1	建筑工程费用	宿舍、仓库、食堂、提取车间、回收车间、办公质检楼、污水处理站等	8,109.44	32.84%
2	安装工程费用	设备安装、公用工程安装	831.88	3.37%
3	工程建设其他费用	建设管理费、可行性研究费、勘察设计费、环境及安全卫生评价费、工程保险费、场地准备及临时设施费用、联合试运转费、生产准备费及办公、生活家具购置费等费用	488.73	1.98%
4	设备购置费用	进口及国产生产设备(详见后表)	13,864.74	56.15%
5	预备费	基础预备金	1,397.69	5.66%
建设投资合计		—	24,692.48	100.00%

上表中主要进口及国产生产设备，如下表所示：

（1）SNG-1153 主要设备一览表

单位：万元

序号	设备名称	规格型号	进口/国产	设备数量	单价	总价
1	真空泵机组	—	国产	1	50	50
2	热水锅炉	—	国产	1	50	50
3	空压机组	—	国产	2	30	60
4	纯化水机组	—	进口	1	100	100
5	DCS 自动化系统	—	进口	1	1,000	1,000
6	热风烘干箱	—	国产	2	10	20
7	真空干燥箱	—	国产	5	10	50
8	粉碎机	—	进口	2	200	400
9	盐水冷却机组	—	国产	1	40	40
10	空调机组	—	国产	1	100	100
11	制氮机	—	进口	1	30	30
12	薄膜封口机	—	进口	5	5	25
13	水分测定仪	—	进口	5	5	25
14	高效液相色谱仪	—	进口	3	100	300
15	超声清洗装置	—	国产	5	20	100
16	电子天平	0.01mg	进口	5	10	50
17	磅秤	100kg	进口	5	1	5
18	排风装置	—	国产	1	10	10
19	1t 不锈钢储罐	带搅拌	国产	10	3	30
20	3t 不锈钢储罐	带搅拌	国产	15	5	75
21	8t 不锈钢储罐	带搅拌	国产	10	10	100
22	1t 滴加罐	—	国产	5	2	10
23	2t 滴加罐	—	国产	3	5	15
24	300kg 搪瓷反应釜	—	国产	2	5	10
25	2t 搪瓷反应釜	—	国产	2	8	16
26	3t 搪瓷反应釜	—	国产	4	10	40
27	5t 搪瓷反应釜	—	国产	10	15	150
28	10t 搪瓷反应釜	—	国产	5	20	100
29	双效浓缩器	—	国产	8	10	80
30	全自动离心机	—	国产	5	30	150
31	离心萃取机	—	国产	5	20	100

32	微孔过滤器	—	国产	5	5	25
33	板式换热器 300	—	国产	2	1	2
34	板式换热器 2	—	国产	2	3	6
35	板式换热器 3	—	国产	4	5	20
36	板式换热器 5	—	国产	10	10	100
37	板式换热器 10	—	国产	5	15	75
38	硅胶过滤柱	—	国产	2	2	4
39	尾气回收装置	—	—	1	—	183
40	蒸汽锅炉（多产品共用）	10T	—	1	—	60
合计		—	—	163	—	3,766

（2）SNG-1005 主要设备一览表

单位：万元/万美元

序号	设备名称	规格型号	数量	国产设备		进口设备	
				单价	总价	单价	总价
1	反应釜(加热套)	1,000L（反应）	6	5.00	30.00	—	—
2	微孔过滤器	—	6	5.00	30.00	—	—
3	反应釜（循环冷却管）	3000L	3	15.00	45.00	—	—
4	双效浓缩器	400L	2	10.00	20.00	—	—
5	真空机组	—	1	50.00	50.00	—	—
6	循环冷却系统	-20oC	1	50.00	50.00	—	—
7	热水锅炉	5-45oC	1	50.00	50.00	—	—
8	空调机组	—	1	300.00	300.00	—	—
9	DCS 自动化系统	—	1	1，215.48	1,215.48	170.00	170.00
10	天平	1,000g	4	1.00	4.00	—	—
11	天平	0.01g	2	10.00	20.00	—	—
12	萃取设备	1,000L	6	20.00	120.00	—	—
13	温度记录仪	Temperature chart record	2	4.00	8.00	—	—
14	真空干燥箱	—	2	10.00	20.00	—	—
15	布氏漏斗	—	2	1.00	2.00	—	—
16	pH 计	—	4	4.00	16.00	—	—
17	GE FineLINE350LP	—	4	71.50	286.00	10.00	40.00

	反相制备仪						
18	液相色谱仪	—	6	55.05	330.30	7.70	46.20
19	离心机	—	4	307.5	1,229.78	43.00	172.00
20	冻干机	—	4	21.45	85.80	3.00	12.00
21	超高效液相色谱（UPLC）	—	3	82.22	246.66	11.50	34.50
22	安捷伦 7890B 气相色谱	—	4	65.06	260.24	9.10	36.40
23	基质辅助激光解吸电离-飞行时间质谱（MALDI TOF MS）	—	3	428.99	1,286.97	60.00	180.00
24	核磁共振波谱仪	—	3	296.72	890.16	41.50	124.50
25	离子色谱仪（IC）	—	1	60.77	60.77	8.50	8.50
26	卡尔费休水分仪	—	1	15.01	15.01	2.10	2.10
27	电感耦合等离子体质谱仪（ICP-MS）	—	2	1,429.98	2,859.96	200.00	400.00
28	尾气回收装置	—	1	328.00	328.00	—	—
合计		—	—	—	9860.14	—	1,226.20

注：汇率：1 美元=7.1499 人民币

（3）回收车间主要设备一览表：

单位：万元

序号	设备名称	规格型号	进口/国产	数量（台/套）	单价	总价
1	有机溶剂回收塔	4,000L	国产	1	203.00	203.00
2	储罐	4,000L	国产	4	5.50	22.00
3	储罐	2,000L	国产	2	3.00	6.00
4	储罐	1,000L	国产	2	1.50	3.00
5	储罐	800L	国产	3	1.00	3.00
6	储罐	500L	国产	2	0.80	1.60
合计		—	—	14	—	238.60

2、分析募集资金投资项目新增固定资产折旧、费用等资产对发行人经营业绩的影响

化学合成原料药SNG-1153和SNG-1005生产建设项目计算周期定位13年，建

设期为3年，第4年投产，生产负荷按照80%计算，第五年及以后生产负荷按照100%计算。

根据《化学合成原料药SNG-1153和SNG-1005生产建设项目可行性研究报告》，本募投项目建成后，采用生产要素法估算各项成本费用，正常年总成本费用91,323.78万元，包括：原辅材料费、燃料及动力费、工资及福利费、修理费、其他费用、折旧费、摊销费等。

其中，各类固定资产折旧年限及残值确定为：房屋、建筑物折旧年限按照20年、固定资产残值按照5%计算；机器设备折旧年限按照10年、固定资产残值按照5%计算；属于固定资产的其他费用折旧年限按照10年计算，不计固定资产残值。

本项目募投达产后，年营业收入108,375.28万元，新增固定资产折旧20,658.55万元，新增总成本费用91,235.42万元，新增净利润12,459.10万元。综合建设投资、经营成本及营业收入等数据预测，本募投项目税前内部收益率为44.17%，税后内部收益率为33.41%。项目总投资收益率为35.68%，本募投项目较好的盈利能力，对发行人经营业绩具有良性影响。”

六、结合上述问题，进一步论证募集资金数额和投资项目是否与发行人现有人员情况、研发能力、财务状况和管理能力等相适应，发行人是否具备运用和管理大额资金的条件和能力。

发行人已在招股说明书“第九节 募集资金运用与未来发展规划”之“三、公司发展目标及战略规划”之“（四）发行人在人员情况、研发能力、财务状况和管理能力方面具备运用和管理大额资金的条件和能力”中补充披露如下：

“（四）发行人在人员情况、研发能力、财务状况和管理能力方面具备运用和管理大额资金的条件和能力

1、本次发行募集资金数额和投资项目与发行人现有人员情况规模相适应

根据公司的战略和研发目标，公司将通过多种渠道从国内外引进优秀的博士、硕士及中高级工程师，增强团队研发能力。对研究人员安排定期教育培训，以保证团队综合素质的持续提升。对于有能力和潜力的年轻人才破格进行提拔和重用，引入人才培育的竞争机制，营造发行人学习型和技术型组织的企业文

化。截至2020年3月31日，发行人研发人员共90人，研发人员占员工总数的比例为49.18%，其中，26人拥有博士学位。公司核心技术人员均拥有良好教育背景，专业的研发及管理经验，部分核心技术人员拥有超过20年的新药研发经验，具有主导或参与多个新药成功上市的经验。

2、本次发行募集资金数额和投资项目与发行人研发能力相适应

公司已具备独立研发创新药物的科研能力和成熟的研发技术。公司建立了涵盖蛋白药物从早期研发阶段到产业化阶段的整个过程的完整技术体系，包括天然小分子药物开发平台、合成小分子药物研发平台、生物大分子新药研发平台、雌激素受体新靶点研发平台等五个主要技术平台，各个技术平台分工明确，相互配合协作，共同提高药物研发效率。

公司对创新药的研发流程、研发难点、监管审核等具有丰富经验，具备较强的自主研发能力。通过持续的自主创新，公司形成了丰富的技术储备。公司目前拥有13个在研产品的21项在研项目，其中，1个在研药品阿可拉定正在进行两项III期临床试验；1个在研药品SNG1005的两个适应症已经分别获得II、III期和III期临床试验批准；1个在研药品氟可拉定已获I期临床试验批准，同时亦获得美国临床试验批准。其余9个在研药品均处于临床前研究阶段；此外，公司ER-α36（新型雌激素受体）临床诊断试剂盒已完成临床试验，拟于2020年第四季度提交上市申请。

整体来看，公司已拥有自主研发的技术创新平台，形成了丰富的技术储备，具备创新生物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，为本次募投项目的实施提供了技术支持。因此，本次募集资金数额和投资项目与公司现有技术水平相适应。

3、本次发行募集资金数额和投资项目与发行人现有财务状况相适应

公司自主研发，拥有自主知识产权的“阿可拉定”将于2021年申报CDE上市注册，随即正式进入商业化应用。随着公司在研管线的研发进度及商业化进程的加快，公司对于研发、生产基地建设及营运周转的资金需求将不断加大，现有的融资渠道获得的资金将无法满足公司未来快速发展的需求。本次募集资金有助于优化公司的财务结构，满足公司产品研发和运营的资金需求，为公司的

可持续发展提供资金保障，与公司现有的财务状况相适应。

4、本次发行募集资金数额和投资项目与发行人现有管理能力相适应

北京盛诺基是一家以中药现代化和生物科技相结合，专注于肝细胞癌、乳腺癌、非小细胞肺癌、淋巴瘤等具有临床迫切需求和良好市场前景的多个恶性肿瘤领域，以中药创新药为先导，并延伸布局化学创新药和生物大分子创新药的医药研发企业。公司具备完整的从创新药物的发现、在全球范围内的临床研究和开发、大规模生产到商业化的全产业链能力。

公司的高级管理团队成员都具有生物科技研究领域丰富的工作经验，包括全球知名研究机构、领先的国际制药公司等。管理团队拥有涵盖整个药品开发生命周期不同阶段的专业知识，包括创新药物发现、临床前研究、临床试验、监管审批、药物警戒、生产等环节。具有深厚行业知识的高级管理团队能够为募集资金投资项目的顺利实施提供有效支持。此外，为保证公司日常经营的持续高效运转和长远发展，公司已制订了相关管理制度，建立了健全的公司治理结构，形成了规范有效的内部控制体系。因此，本次募集资金数额和投资项目与公司现有管理能力相适应。

综上，本次发行募集资金数额和投资项目与发行人现有人员情况、研发能力、财务状况和管理能力等相适应，项目具有实施可行性及较好的市场前景。”

25、关于前瞻性信息

根据保荐工作报告，阿可拉定未来上市后，保守测算，如果国内三万肝癌患者选择阿可拉定进行临床治疗，阿可拉定一年的收入规模约为 20 亿元。

请发行人：结合目标患者数量、渗透率等具体说明上述前瞻性信息的测算过程及相关数据来源的客观性。

回复：

一、市场空间测算情况

公司目前正在顺利推进阿可拉定的研发进度，根据公司现有研发计划及临床进展预计，阿可拉定将于 2021 年 3 月进行 NDA 申请，拟于 2022 年进行商业化推广。

对阿可拉定产品收入规模及市场空间的估计，需要从药物的适应症与适应人群出发，首先考虑药物适用的疾病患者/每年新发病人数量，在此基础上对药物的市场占有率做出合理假设，包括参考现有药物数量、发行人药物的临床试验结果的优劣势、中国市场教育程度等，再根据公司对药物的定价考量，即可算出该药物的收入。即主要考虑的因素为目标人群数量、使用该药物人群数量、治疗费用等。

阿可拉定产品主要用于治疗晚期肝细胞癌，在治疗晚期肝细胞癌且对不适于现有化疗药物及靶向药物治疗的患者具有显著安全性和确切疗效。出于审慎预测考虑，在此计算阿可拉定市场空间时仅考虑无法使用（不适合/不耐受）或拒绝使用分子靶向药物（索拉非尼）和系统化疗（FOLFOX4）的一线晚期肝细胞癌患者作为适应症人群。综合考虑目前治疗晚期肝癌药物竞争情况、类似药物市场导入趋势、产品定价等情况，发行人预计产品经 4-6 年市场导入后即 2026 年的市场空间及销售规模如下所示：

序号	市场情景模拟	就诊接受治疗的目标患者（万人）	目标市场占有率	治疗费用（万元/人/年）	目标市场收入规模（亿元）
1	商业化较成功，医保谈判后降价 50%	10.98	35%	10.00	38.43
2	商业化较成功，医保谈判后降价 60%	10.98	35%	8.00	30.74
3	商业化较成功，医保谈判后降价 70%	10.98	35%	6.00	23.06
4	商业化一般，医保谈判后降价 50%	10.98	30%	10.00	32.94
5	商业化一般，医保谈判后降价 60%	10.98	30%	8.00	26.35
6	商业化一般，医保谈判后降价 70%	10.98	30%	6.00	19.76
7	商业化较缓慢，医保谈判后降价 50%	10.98	25%	10.00	27.45
8	商业化较缓慢，医保谈判后降价 60%	10.98	25%	8.00	21.96
9	商业化较缓慢，医保谈判后降价 70%	10.98	25%	6.00	16.47

根据发行人预计，到 2026 年阿可拉定能够进入医药目录，并且随着市场教育程度深入、国民支付能力上升以及医保支付支持，阿可拉定的商业化推广能够顺利开展，产品渗透率逐渐上升。根据对商业化效果“乐观”、“中性”和“悲观”的预测以及进入医保后续价格的调整幅度的不同情形下，对渗透率和治疗费用作

敏感性分析。

二、测算过程及相关数据测算依据

1、目标患者数量

（1）肝细胞癌患者人数：根据国家癌症登记中心与世界卫生组织的数据，中国肝细胞癌新发病人数占到世界总体肝细胞癌发病人数的 48%。2018 年，中国肝癌新发病人数达到 40 万例，根据《诊疗规范 2019》，肝细胞癌作为肝癌的主要亚型，大约占到所有肝癌病人的 90%。因此，2018 年我国肝细胞癌新发病约 36.02 万人。据 Frost&sullivan 预测，2018-2023E 年复合增长率为 2.5%，2023E-2030E，按年复合增长率为 2.2%。以此推算，2026 年肝细胞癌新发病例约为 43.57 万人。

（2）接受治疗的目标患者数量：1）根据国家医保局公布《2019 年全国医疗保障事业发展统计公报》显示，全国基本医疗保险覆盖率超过 95%，综合考虑国民支付能力提升和市场教育程度推进，预计约 90%的肝细胞癌患者会接受治疗；2）根据目前阿可拉定的临床试验设计，其目标人群为无法进行手术的晚期及终末期肝细胞癌患者。由于中国肝细胞癌病人大多数伴随病毒性肝炎或肝硬化等病史，疾病发展较为迅速，早期诊断难度大，约 80%的患者由于诊断较晚[2]，无法进行手术治疗；3）不适用采用目前晚期肝细胞癌一线标准治疗的依据主要考虑血液检查指标及其他临床指标（包括轻度腹水等），根据相关文献数据显示，FOLFOX4 方案治疗患者中约 52.5%-55.74%出现 3-4 级不良反应[3]，索拉非尼患者中这一比例约为 40%-49%，并且 36.1%的患者由于药物导致不良事件而暂停用药[4]。在此基础上，预计约 35%的晚期肝细胞癌患者不适合接受标准一线治疗方案。以此推算，阿可拉定的目标患者数量约为 10.98 万人。

注：
此处目标患者规模为保守估计：①非新发病人（历年病人成活患者）同样是目标市场，但是具体规模需要较多的流行病学数据来确定，此处未包含；②（不适合/不耐受）或拒绝使用分子靶向药物（索拉非尼）和系统化疗（FOLFOX4）方案的入组标准为临床 III 期 A 组试验的方案设计需求，适用目前一线治疗方案的患者也可能成为目标市场，具体适应症范围需待审批结果确定。

[2] 中国肝癌蓝皮书. 医药魔方. 2018

[3] J Clin Oncol, 2013, 31(28): 3501-3508.

[4] Donafenib vs. Sorafenib ASCO 2020

2、市场占有率

“中性”预期下，发行人预计 2026 年阿可拉定在无法使用（不适合/不耐受）或拒绝使用现有一线晚期肝细胞癌患者的市场中的份额为 30%。参考因素主要包括同大类药品销售情况以及肝癌治疗药物市场需求。

（1）目前阿可拉定所处的晚期肝细胞癌一线治疗市场包括索拉非尼、仑伐替尼和 FOLFOX4 化疗方案。根据 Frost&Sullivan 数据，索拉非尼 2019 年中国区销售额可达 12.8 亿人民币，较 2018 年增长 80.3%。根据仑伐替尼开发厂家日本卫材公司财报显示，仑伐替尼 2019 年中国市场销售额约合 7.93 亿人民币，较 2018 年 1.11 亿人民币增长 714.4%。根据 Frost&Sullivan 预测，2026 年国内肝细胞癌一线靶向药市场整体规模将达到 111.73 亿元。随着患者对肝癌药物认知的普及以及市场教育度的提升，晚期肝细胞癌市场一线治疗药物的渗透率会不断提升，整体规模也将持续快速增长。

（2）晚期肝细胞癌的一线治疗仍存在巨大的未满足的临床需求。目前靶向药选择少，难以适用所有患者人群；化疗方案通常会导致较强的不良反应，降低患者的生存质量；其次，由于我国肝癌患者通常伴随乙肝、肝硬化等基础疾病，肝功能基线情况较差，根据临床数据显示，阿可拉定对于这部分患者显示出更显著的临床疗效。最后，阿可拉定中药创新药的属性在国内患者群体中接受度普遍较高。因此，阿可拉定具有自身独特优势和市场需求。

目前，阿可拉定目标细分市场的一线治疗用药相对空白。参考仑伐替尼进入中国市场 2 年后在肝细胞癌一线靶向药市场份额约为 38%，综合考虑阿可拉定的竞争优势，预计在“中性”预期下，阿可拉定在经 4-6 年的市场导入期后，在细分市场的份额为 30%。

3、治疗费用

根据发行人预计，阿可拉定上市初期月治疗费用约为 3.6 万元/人，出于对患者支付能力及需求急迫性的考虑，公司将结合一定比例的赠药政策，综合计算患者的年治疗费用约 20 万元/人。

阿可拉定进入医保后，分别考虑降价 50%、60%、70%的可能性。在确定进入医保后价格以及降价幅度时，主要参考因素包括：（1）2019 年医保谈判成功

的药品平均降幅约 60%，其中肿瘤相关药品降价幅度更高；（2）阿可拉定系国产中药创新药，专利保护期至 2033 年，尚处于专利保护期内。

综合上述分析，若国内有三万肝癌患者选择阿可拉定进行治疗，保守预测阿可拉定的一年的收入规模约 20 亿元。上述发行人预测分析主要基于引用的相关数据和公司初步预计的假设，公司所引用的数据均系公开披露资料，具备客观性和权威性。上述预测不构成发行人的业绩承诺或盈利预测。由于产品商业化进程和市场情况难以准确预计，公司上述预测存在不确定性，特提醒投资者进行投资决策时应谨慎使用。

26、关于新冠疫情对生产经营的影响

请发行人说明：（1）疫情对发行人近期研发活动和财务状况的影响，包括但不限于具体临床进展、复工情况等；（2）如疫情对发行人有较大或重大影响，该影响是否为暂时性或阶段性，是否已采取必要的解决措施，未来期间是否能够逆转并恢复正常状态，是否会对全年经营业绩情况产生重大负面影响，对发行人持续经营能力及发行条件是否存在重大不利影响，如存在， 请在重大事项提示中补充披露上述重大信息。

请保荐机构、申报会计师、发行人律师核查上述事项，说明判断依据和结论，并发表明确意见。

回复：

一、疫情对发行人近期研发活动和财务状况的影响，包括但不限于具体临床进展、复工情况等

1、对发行人财务状况的影响

截至目前，发行人主要产品尚未上市销售，发行人尚未盈利并预期持续亏损，是一家拟采用第五套上市标准的生物医药公司。发行人已于 2019 年完成两轮股权融资，满足近期研发投入的资金需求，发行人研发活动有序推进，研发投入按计划发生，疫情对发行人近期财务状况不存在重大影响。

2、对发行人研发活动的影响

发行人目前主要经营活动为创新药研发，新冠疫情发生后，发行人积极研究

新形势下研发部署，按照发行人及其下属控股子公司所在地政策，发行人及其下属控股子公司已于 2020 年 2 月下旬开始陆续复工。发行人研发活动总体上未受到重大不利影响。

新冠疫情对发行人临床进展的影响如下：

（1）对新冠疫情对氟可拉定的临床试验启动时间的影响

截至目前，美国新冠肺炎确认人数已经突破 450 万，鉴于美国疫情较为严重且有逐渐上升趋势，美国医院普遍负荷量较大，如未来美国疫情未得到缓解，发行人于 2020 年底在美国开展的氟可拉定 I 期临床试验的计划可能因招募病人困难、严厉的隔离政策等原因被推迟，氟可拉定的临床试验启动时间可能推迟。

（2）新冠疫情对阿可拉定 III 期临床试验、SNG1005 临床试验的影响

①对阿可拉定 III 期临床试验的影响

受 2020 年新冠疫情影响，国内部分临床试验的开展存在困难，主要表现在：A.由于防疫需要而进行的交通管制，医院就诊限制导致患者招募困难、已经入组的患者可能不能回研究中心随访；B.因交通运输原因导致研究药物的发放与回收不及时；C.研究者没有充足的时间及资源保证研究的顺利实施；D.因防疫造成访视超窗、访视缺失、方案违背和脱落的情况、不能进行现场监查等。

上述情况在阿可拉定的临床试验中亦有一定的体现，但由于阿可拉定临床试验中心大部分在非高风险区域（华蟾素组 27 家临床试验中心，0 家位于湖北，5 家位于北京；索拉菲尼组 29 家临床试验中心，1 家位于湖北，7 家位于北京），所受影响较小。截至目前，湖北省、北京市已经恢复三级突发公共卫生事件应急响应级别，总体试验开展未受到较大或重大不利影响。

②对 SNG1005 两项临床试验的影响

发行人计划通过 Angiochem 购买从 PKY 工厂生产的 SNG1005 药品，预计 2020 年 12 月-2021 年第一季度将收到生产厂商变更的质量对比、稳定性试验等相关技术资料，在获得技术资料后向 CDE 提交更换生产厂商的补充申请。目前美国 PKY 工厂未因疫情影响停工，生产活动正常开展，发行人预计新冠疫情不会对 SNG1005 的临床试验启动造成较大或重大不利影响。

二、如疫情对发行人有较大或重大影响，该影响是否为暂时性或阶段性，是否已采取必要的解决措施，未来期间是否能够逆转并恢复正常状态，是否会对全年经营业绩情况产生重大负面影响，对发行人持续经营能力及发行条件是否存在重大不利影响，如存在，请在重大事项提示中补充披露上述重大信息。

截至目前，发行人核心产品尚未上市销售，发行人尚未盈利并预期持续亏损，疫情发生后发行人已于 2020 年 2 月下旬陆续复工，研发活动有序推进，发行人研发主体北京珅奥基的主要办公地位于北京市昌平区史各庄街道（未曾在北京二次疫情中被列为中高风险地区），疫情对发行人未产生较大或重大影响。北京市从 2020 年 7 月 20 日 0 时起，突发公共卫生事件应急响应级别由二级降为三级，预计疫情对发行人全年经营业绩情况不会产生重大负面影响，对发行人持续经营能力及发行条件没有重大不利影响。

发行人已在招股说明书“第四节风险因素”之“一、研发风险”中补充披露以下内容：

“（八）新冠疫情对氟可拉定的临床试验启动时间的风险

截至目前，美国新冠肺炎确认人数已经突破450万，鉴于美国疫情较为严重且有逐渐上升趋势，美国医院普遍负荷量较大，如未来美国疫情未得到缓解，发行人计划2020年底在美国开展的氟可拉定I期临床试验可能因招募病人困难、严厉的隔离政策等原因被推迟，氟可拉定的临床试验启动时间可能受到一定的影响。”

三、保荐机构、申报会计师、发行人律师核查意见

1、核查程序

就上述事项，本保荐机构履行了以下核查程序：

（1）取得发行人的阿可拉定两项临床试验的临床试验中心名单，查阅湖北、北京等地新冠疫情风险等级进行对比分析；

（2）获取发行人的阿可拉定两项 III 期临床试验月度入组病人数量表；

（3）查阅发行人主管部门出台的疫情时期政策；

（4）查阅相关新闻报道，核实发行人复工时间，并就复工情况进行现场走

访了解；

（5）查阅发行人与合作方关于 PKY 工厂复工情况的核实邮件；

（6）查阅公司报告期内的财务报表及 2020 年上半年财务报表。

就上述事项，申报会计师履行了以下核查程序：

（1）访谈发行人研发、采购业务负责人及管理层，了解并检查发行人各业务的复工情况、研发情况及财务情况等；

（2）获取发行人 2020 年上半年未经审计的财务数据，并与上年同期数相比，分析疫情对全年经营业绩情况产生的影响；

（3）查阅《科创板首次公开发行股票注册管理办法（试行）》、《上海证券交易审核问询函的回复所科创板股票发行上市审核问答（二）》等相关资料了解对持续经营及发行条件的相关规定，并将规定与公司的实际情况进行匹配分析，以确认疫情对公司持续经营及发行条件带来的影响。

就上述事项，发行人律师履行了以下核查程序：

（1）取得发行人的阿可拉定两项临床试验的临床试验中心名单，查阅湖北、北京等地新冠疫情风险等级进行对比分析；

（2）获取发行人的阿可拉定两项 III 期临床试验月度入组病人数量表；

（3）查阅发行人主管部门出台的疫情时期政策；

（4）查阅相关新闻报道，核实发行人复工时间，并就复工情况进行现场走访了解；

（5）查阅发行人与合作方关于 PKY 工厂复工情况的核实邮件；

（6）查阅公司报告期内的财务报表及 2020 年上半年财务报表。

2、核查意见

经核查，本保荐机构及发行人律师认为：疫情对发行人未产生较大或重大影响；发行人尚未盈利，疫情应不会对发行人本年度全年经营业绩情况产生重大负面影响，也不会对发行人持续经营能力及发行条件产生重大不利影响。

经核查，申报会计师认为：截止本审核问询函回复出具之日，疫情未对发行

人研发活动、财务状况及全年经营业绩产生重大不利影响，不存在影响发行人持续经营或其他发行条件的重大不利因素。

保荐机构总体意见：

对本回复材料中的发行人回复（包括补充披露和说明的事项），本保荐机构均已进行核查，确认并保证其真实、完整、准确。

（此页无正文，为北京盛诺基医药科技股份有限公司《关于北京盛诺基医药科技股份有限公司首次公开发行股票并在科创板上市申请文件的审核问询函之回复报告》之签字盖章页）

北京盛诺基医药科技股份有限公司

2020 年 8 月 3 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：

孟　坤

北京盛诺基医药科技股份有限公司

2020 年 8 月 3 日

（本页无正文，为华西证券股份有限公司《关于北京盛诺基医药科技股份有限公司首次公开发行股票并在科创板上市申请文件的审核问询函之回复报告》之签字盖章页》）

保荐代表人：

马 涛　　杨武斌

华西证券股份有限公司

2020 年 8 月 3 日

保荐机构（主承销商）董事长声明

本人已认真阅读北京盛诺基医药科技股份有限公司本次审核问询函的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，问询函回复报告不存在虚假记载、误导性陈述或重大遗漏，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：

蔡秋全

华西证券股份有限公司

2020 年 8 月 3 日