

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 第二轮审核问询函之回复报告

保荐机构（主承销商）



(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 8 月 14 日出具的关于《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第二轮审核问询函》（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.....	2
1、关于香港欣诺康和 Angiochem	3
2、关于健赞生物占用发行人资金	49
3、关于阿可拉定	97
4、关于市场空间	119
5、关于开发支出与研发费用	143
6、关于股份支付	155
7、关于许可合同与合作研发合同	167
8、关于公司治理及内控制度	180
9、关于其他问题	188
10、关于重大事项提示	212
11、关于信息披露.....	214
12、关于前次问询问题	227
保荐机构总体意见:	240
发行人董事长声明	242
保荐机构（主承销商）董事长声明	244

1、关于香港欣诺康和 Angiochem

1.1 根据首轮问询回复，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。发行人列示了相关案例。

请发行人补充药品申请人为引进方大股东（非实际控制人）所控制的企业或具有类似关联关系的案例，而非目前列表中引进方和药品申请人为母子公司关系的案例，并结合案例进一步论证发行人目前的交易模式是否符合行业惯例。

请保荐机构督促发行人按照要求补充类似案例，并对发行人目前采用的交易模式是否符合行业惯例发表明确意见。

回复：

（一）市场案例情况

目前，在引进境外新药品种的实践中，引进方通过境外子公司、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的情况较多。现有相关案例显示，引进方和药品申请人多为母、子公司关系。

就现有公开资料而言，发行人尚未查询到通过大股东（非实际控制人）所控制的企业或类似关联关系引进新药的案例。

（二）核查程序

就上述事项，保荐机构履行了以下核查程序：

- 1、对市场案例进行查询，并对发行人查询的市场案例进行复核；
- 2、取得了发行人关于设立境外子公司、签署相关补充协议的董事会会议议案及决议；
- 3、查阅并了解国家关于境外设立子公司的相关法律法规规定及所需履行的程序；
- 4、取得了设立香港坤奥基的《企业境外投资证书》、《项目备案通知书》、《户口开立确认函》、《公司注册证明书》等材料。

（三）核查结论

经核查，保荐机构认为：

1、目前，在引进境外新药品种的实践中，引进方通过境外子公司、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的情况较多。现有相关案例显示，引进方和药品申请人多为母、子公司关系，未见与发行人类似的通过大股东（非实际控制人）所控制的企业或类似关联关系引进新药品种的同行业案例。

2、发行人于 2020 年 9 月在香港设立全资子公司香港坤奥基。香港坤奥基已于 2020 年 9 月 15 日与香港欣诺康、Angiochem 签订《境外独家许可协议补充协议》，受让香港欣诺康关于引进 SNG1005 的相关资产、权利及义务，并负责该新药品种在境内临床开发及新药上市申请。据此，发行人通过境外子公司作为新药上市许可的申请人引进境外新药品种，该交易模式符合行业惯例。

1.2 根据首轮问询回复，在直接引进方式下，如果协议履行过程中 AngiochemInc 发生违约或其他纠纷，会给发行人 SNG1005 的商业利益带来较大不确定性，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。

请发行人说明：在最终许可方均为 AngiochemInc 的情形下，通过香港欣诺康转授权比从最终许可方取得原始授权的违约风险更低的依据，并据此进一步论证当前交易模式的必要性。

回复：

一、通过香港欣诺康转授权比从最终许可方取得原始授权的违约风险更低的依据，当前交易模式具有必要性

鉴于 SNG1005 的新药注册申请人和权利人必须为境外主体，发行人与 Angiochem 协商引进 SNG1005 时无合适的境外子公司承担此角色。在这种情况下，若通过与 Angiochem 直接签订协议方式引入 SNG1005，申请人和药品上市许可持有人为 Angiochem，发行人 SNG1005 未来权益的保障取决于 Angiochem 的履约情况。在此情况下，发行人将会面临包括但不限于如下风险：

1、境内临床试验过程中存在需要申请人配合的流程（例如临床试验结果报告需要申请人签字），Angiochem 存在不予配合的可能性。

2、如 SNG1005 在中国临床试验研究中出现未预期的临床试验的情况，Angiochem 可能出于保护其在美国开展的临床试验不受中国境内临床试验影响

的目的，中止发行人开展的临床试验。

王兆一作为发行人的创始人股东之一，间接持有发行人 5.0533% 的股份，同时实际控制香港欣诺康。王兆一与发行人的利益具有一致性，以香港欣诺康作为 SNG1005 新药注册的申请人和药品上市许可持有人，发行人 SNG1005 未来权益的保障取决于香港欣诺康的履约情况。

考虑到王兆一与发行人利益的一致性，相比于通过 Angiochem 取得原始授权直接引进，通过香港欣诺康转授权引进的违约风险更低。因此，在当时的环境下，该等交易模式具有必要性。

二、发行人成立境外全资子公司香港坤奥基受让 SNG1005 权利义务

为进一步保障发行人利益，发行人于 2020 年 9 月成立香港坤奥基，香港坤奥基与香港欣诺康、Angiochem 达成一致并签署三方补充协议，香港欣诺康原在境外许可协议项下关于 SNG1005 的相关资产、权利及义务全部转移至香港坤奥基（Angiochem 股权投资除外）。香港坤奥基作为权利/责任主体负责 SNG1005 在大中华区的临床开发及上市注册申请，香港坤奥基成为 SNG1005 产品的最终权利人。

1.3 根据首轮问询回复，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。

请发行人进一步说明：后续完成 SNG1005 相关产品的新药/进口药品注册证书转让/变更相关手续需履行的程序，是否存在障碍。

请发行人结合前次相关问询，以及上述问题 1.1-1.3,进一步论证发行人资产的完整性。

请发行人律师核查并对发行人资产的完整性发表明确意见。

回复：

一、后续完成 SNG1005 相关产品的新药/进口药品注册证书转让/变更相关手续需履行的程序，是否存在障碍

根据《中华人民共和国药品管理法》的规定，经国务院药品监督管理部门批

准,药品上市许可持有人可以转让药品上市许可。根据《药品注册管理办法》(2020年7月1日起施行)的规定,药品上市后的变更,按照其对药品安全性、有效性和质量可控性的风险和产生影响的程度,实行分类管理,分为审批类变更、备案类变更和报告类变更。持有人转让药品上市许可的,应当以补充申请方式申报,经批准后实施。

经查询国家药品监督管理局网站公开的《(港、澳、台)医药产品补充申请审核办事指南》,办理(港、澳、台)医药产品补充申请审核的,自提交相关材料并受理后,审核部门应在20日作出审批决定,20日内不能作出决定的,经批准可以延长10日,但需要进行技术审评的补充申请时限为40日。

据此,就发行人与香港欣诺康合作引进SNG1005的方案,在发行人与香港欣诺康遵守境内许可协议约定,并根据主管部门要求配合履行药品上市许可转让审批程序的前提下,后续变更药品上市许可持有人不存在障碍。

二、结合前次相关问询以及上述问题,进一步论证发行人资产的完整性

(一)发行人通过香港欣诺康引进SNG1005的模式未实质性影响发行人资产完整性

发行人通过香港欣诺康引进SNG1005,缩短了交易时间,降低了交易违约风险。就香港欣诺康作为SNG1005药品注册申请人等相关问题,发行人已与香港欣诺康通过协议安排,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/变更至发行人名下的手续。上述协议安排合法、有效,后续执行预计不存在障碍。据此,发行人通过香港欣诺康引进SNG1005,不会实质性影响发行人的资产完整性。

(二)基于谨慎性考虑,发行人设立境外全资子公司香港坤奥基引进SNG1005,进一步保障资产完整性

1、设立境外全资子公司

为进一步保障发行人的资产完整性,经发行人第一届董事会第七次会议审议通过,由北京坤奥基在香港新设一家境外子公司Shenogen Biomedical (Hong Kong) Co., Limited(香港坤奥基医药科技有限公司,以下简称“香港坤奥基”)。

北京坤奥基已就投资香港坤奥基取得北京市商务局下发的《企业境外投资证书》（境外投资证第 N1100202000517 号）及北京市发展和改革委员会下发的《项目备案通知书》（京发改（备）[2020]386 号），并完成境外银行账户的开立。

2、香港坤奥基已签署境内外许可协议补充协议，并将成为 SNG1005 新药注册申请人及新药证书持有人

香港坤奥基已于 2020 年 9 月与 Angiochem、香港欣诺康签署《境外独家许可协议补充协议》，约定由香港坤奥基承接香港欣诺康原在境外许可协议项下关于 SNG1005 产品许可的权利义务，香港坤奥基与 Angiochem 直接建立合同关系；同时，香港坤奥基已于 2020 年 9 月与发行人、香港欣诺康签署《境内独家许可协议补充协议》，约定由香港坤奥基承接香港欣诺康原在境内许可协议项下的权利义务，并在临床试验完成后作为 SNG1005 的新药注册申请人。上述境内外许可协议补充协议已经发行人董事会及股东大会会议审议通过，境外律师已就《境外独家许可协议补充协议》的有效性出具备忘录，上述协议安排合法有效。

3、发行人已就 SNG1005 权利/责任主体变更情况在药物临床试验登记与信息公示平台内进行补充说明

发行人已在药物临床试验登记与信息公示平台中进行补充说明：“香港欣诺康医药科技有限公司将 SNG1005 的所有权益和权利义务转让给香港坤奥基医药科技有限公司，后者作为权利/责任主体负责 SNG1005 在大中华区的临床开发及上市注册申请。根据签署的转让协议约定北京坤奥基医药科技有限公司全资子公司香港坤奥基医药科技有限公司为 SNG1005 产品的最终权利人。”上述信息可通过登录发行人平台账号查询。

4、发行人已就 SNG1005 临床试验批件申请人变更等事项向 CDE 进行咨询，并取得药品监管相关部门的书面回复及说明

（1）CDE 的咨询结果

根据《药品注册管理办法》的规定，药物临床试验期间，发生药物临床试验方案变更、非临床或者药学的变化或者有新发现的，申办者应当按照规定，参照相关技术指导原则，充分评估对受试者安全的影响。申办者评估认为不影响受试者安全的，可以直接实施并在研发期间安全性更新报告中报告。可能增加受试者

安全性风险的，应当提出补充申请。据此，在药物临床试验期间，如发生不影响受试者安全的变化，则申办者可以直接实施并进行报告；如发生可能增加受试者安全性风险的变化，申办者则应当提出补充申请。

为明确对上述规定的理解，发行人就 SNG1005 临床试验阶段申请人变更等事项对国家药品监督管理局药品评审中心（以下简称“CDE”）进行咨询，相关工作人员表示：《药品注册管理办法》未就临床试验批件/通知的转让或变更程序进行明确规定；根据该办法第 29 条的规定，在临床试验期间，仅就影响受试者安全的情况才可以向 CDE 提出补充申请，其他不影响受试者安全的变更内容可以直接实施；受限于上述规定，实践中就临床试验批件转让的申请不会被 CDE 受理；在临床试验完成后、向 CDE 递交新药注册申请时，可根据商业安排由具有实际商业权利的主体提出申请。

（2）药品监管相关部门的回复及说明

发行人于 2020 年 9 月就香港坤奥基与香港欣诺康协议安排相关问题向国家药品监督管理局发函询问：（1）上述转让协议签署后，临床试验的申办者是否可以办理相关变更手续；（2）若无法办理上述变更手续，是否按照双方协议约定，不会影响香港坤奥基在新药注册阶段直接作为新药注册申请人，并成为 SNG1005 新药的最终权利人。国家药品监督管理局反馈的回函中回复：（1）新《药品注册管理办法》仅对临床试验过程中的责任主体提出要求，尚未有法律或者法规设定临床试验转让的许可；（2）根据现行《药品注册管理办法》规定和工作实际，提出上市许可申请的为申请人，申请人在药品注册申请批准获得药品注册证书后，即成为药品上市许可持有人。

此外，发行人还就上述问题取得了北京市药品监管相关部门出具的书面说明，截至该说明出具日，SNG1005 产品的相关权益由香港欣诺康转让给香港坤奥基，相关权益转让事项可在“药物临床试验登记与信息公示平台”备注栏中查询，香港坤奥基将依据协议承担药物临床试验的相关责任和义务；在现行药品监管体系内，SNG1005 产品的临床试验完成后，香港坤奥基即可作为申请人办理 SNG1005 产品注册及上市事宜。根据签署转让协议约定，香港坤奥基为 SNG1005 产品的最终权利人。

5、同类型市场案例

经查询，在新药注册实践中，存在新药上市申请人与临床试验批件申请人不一致的情形。

相关案例如下表所示：

序号	产品名称	适应症	临床试验申请人 A	上市申请人 B	备注
1	本维莫德乳膏	银屑病	深圳天济药业有限公司 ¹ (受理号 CXHL0700550)	广东中昊药业有限公司 (受理号 CXHS1600008)	本维莫德曾用名：苯烯莫德，为同一药品
2	布地格福吸入气雾剂 (代号 PT010)	慢性阻塞性肺病 (COPD)	Pearl Therapeutics, Inc (受理号 JXHL1500153)	AstraZeneca AB (“阿斯利康”) (受理号 JXHS1800035)	布地格福为上市注册药品名称。临床注册时药品名称为：PT010。为同一药品
3	达拉非尼胶囊 (Dabrafenib)	黑色素瘤	GlaxoSmithKline Trading Services Limited (“GSK”) (受理号 JXHL1400008, JXHL1400009)	Novartis Europharm Limited (“诺华”) (受理号 JXHS1800081)	达拉非尼(Dabrafenib)胶囊为上市注册药品名称。
4	曲美替尼片 (Trametinib)	黑色素瘤	GSK (受理号 JXHL1400010, JXHL1400011) GlaxoSmithKline LLC (受理号 JXHL1200152, JXHL1200153,)	Novartis Europharm Limited (“诺华”) (受理号 JXHS1800083, JXHS1800084)	曲美替尼 (Trametinib) 片为上市注册药品名称。临床注册时名称为：GSK1120212。为同一药品
5	培集成干扰素 α-2 注射液 (派益生)	慢性丙型肝炎	重庆富进生物医药有限公司 (下称“重庆富进”) (受理号 CXSL0600026, CXSB1000014; 登记号 CTR20130081, CTR20130196)	北京凯因科技股份有限公司 (下称“凯因科技”) 或子公司拥有药品注册批件 (受理号 CXSS1500020; 国药准字 S20180008)	派益生的通用名为培集成干扰素 α-2 注射液，曾用名通用名为聚乙二醇化重组集成干扰素变异体注射液。 ²

资料来源：国家药品监督管理局药品审评中心网站，药物临床试验登记与信息公示平台，巨潮资讯网，上海证券交易所网站，相关公开报道

根据凯因科技相关披露文件，凯因科技（受让方）与重庆富进（让与方）于 2011 年 1 月 12 日签署技术转让相关协议，约定转让聚乙二醇化重组集成干扰素

¹ 深圳天济药业有限公司于受理临床试验时名称为“天济药业（深圳）有限公司”。

² 据凯因科技 2016 年 6 月 24 日披露的创业板招股说明书，派益生的通用名为聚乙二醇化重组集成干扰素变异体注射液。据凯因科技 2020 年 9 月 15 日披露的科创板招股说明书（上会稿），派益生通用名为培集成干扰素 α-2 注射液。两个通用名对应一种药品。

变异体注射液技术，该技术包括临床批件、相关专利权、专利申请权及技术秘密（包括但不限于生产工艺、质量标准、检验及验证方法以及新药申报资料）。

根据 CDE 网站查询，重庆富进分别于 2006 年 6 月和 2010 年 5 月提出聚乙二醇化重组集成干扰素变异体注射液的临床试验批件申请，以及临床试验批件补充申请（临床试验登记号为 CTR20130196、CTR20130081），申请人均登记为重庆富进。2011 年凯因科技受让前述聚乙二醇化重组集成干扰素变异体注射液技术，未办理临床试验批件申请人变更手续，后作为该新药的上市申请人直接提出新药申请，并取得新药注册批件。

6、取得香港欣诺康等相关方出具的书面承诺

香港欣诺康、Zhaoyi Wang（王兆一）及 Tammy Wang 已于 2020 年 12 月出具《关于 SNG1005 相关事项的承诺函》，承诺：1）香港欣诺康原申请取得的 SNG1005 相关临床试验批件（《临床试验通知书》（JXHL1900058）及《临床试验通知书》（JXHL1900119））及相关权利义务，自《境内许可协议补充协议》生效之日起即转让至香港坤奥基所有，香港欣诺康不再作为上述临床试验批件的权利人；香港欣诺康将根据北京盛诺基及香港坤奥基的合理要求，或者药品监督管理部门的意见/要求（如有），就香港坤奥基 SNG1005 临床试验及后续新药上市申请等工作提供一切必要的配合与协助；2）将严格遵守《境内许可协议补充协议》《境外许可协议补充协议》的一切约定，不得单方终止或者变更上述协议，或未经发行人事先书面同意与其他方就 SNG1005 许可协议或临床试验相关事项达成其他协议约定或安排；3）因违反上述承诺而给发行人或香港坤奥基造成任何损失，承诺就该等损失予以全额赔偿。

7、整改方案前后各方相关权利义务的变动情况及法律依据

（1）新药研发的路径及对应法规依据

常规新药研发路径及 SNG1005 新药研发执行情况如下表所示：

步骤	新药研发常规路径	相应法规及其他依据	SNG1005 临床试验项目实际/计划开展情况（以 BCBM 适应症为例）	支撑依据
1	沟通交流会申请人向 CDE 提交新药临床试验前沟通交流会申请，并与 CDE 举行沟通交流会	法规依据：《药物研发与技术审评沟通交流管理办法》 第六条“（二）II 类会议，系指为药物在研发关键阶段而召开的会议，主要包括下列情形……1. 新药临床试验申请前会议。” 第九条“符合上述沟通交流条件的，申请人应通过药审中心网站“申请人之窗”提交《沟通交流会议申请表》，申请时应注明沟通交流的形式。”	2018 年 7 月 2 日，盛诺基有限向 CDE 提交了 SNG1005 针对 BCBM 治疗的临床试验前沟通交流会申请； 2018 年 10 月 24 日，盛诺基有限与 CDE 召开了沟通交流会	《预约咨询申请表》、 《注射用 SNG1005 冻干粉新药临床试验申请沟通交流会议申请表》
2	沟通交流会申请人获得临床试验前沟通交流会会议纪要	法规依据：《药物研发与技术审评沟通交流管理办法》 第十七条“会议纪要应按照《沟通交流会议纪要模板》（附 3）要求撰写……并作为重要文档存档” 第十八条“会议纪要由项目管理人员在定稿后 2 日内上传至沟通交流系统，申请人可通过申请人之窗查阅。”	2019 年 1 月 24 日，盛诺基有限获得了 CDE 签字的沟通交流会会议纪要	《沟通交流会议纪要》
3	临床试验注册申请人向 CDE 提交临床试验申请	法规依据：《药品注册管理办法》(2007) 第十条“药品注册申请人（以下简称申请人），……，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。” 其他依据：《港澳台医药产品注册-（临床试验、上市）申请表》格式要求：申请人及委托研究机构栏第 27 项为机构 1（境外制药厂商）、第 28 项为机构 2（进口药品生产厂）、第 29 项为机构 3（进口药品国外包装厂）、第 30 项为机构 4（进口药品注册代理机构）、第 31 项委托研究机构。	2019 年 1 月 28 日，香港欣诺康作为境外申请人向 CDE 提交了临床试验申请，盛诺基有限为境内代理机构。 《港澳台医药产品注册-（临床试验、上市）申请表》的申请人及委托研究机构栏，第 27 项机构 1（境外制药厂商）为香港欣诺康、第 28 项机构 2（进口药品生产厂）为比利时 Cenexi 公司、第 29 项机构 3（进口药品国外包装厂）为空、第 30 项机构 4（进口药品注册代理机构）为盛诺基有限（负责缴费）、第 31 项委托研究机构为空。	《港澳台医药产品注册-（临床试验、上市）申请表》

步骤	新药研发常规路径	相应法规及其他依据	SNG1005 临床试验项目实际/计划开展情况（以 BCBM 适应症为例）	支撑依据
4	临床试验注册 申请人 ， 境内代理机构 获得临床试验通知书	《药品注册管理办法》（2020） 第二十三条“……对药物临床试验申请应当自受理之日起六十日内决定是否同意开展，并通过药品审评中心网站通知申请人审批结果；逾期未通知的，视为同意，申请人可以按照提交的方案开展药物临床试验。”	2019年5月28日，香港欣诺康、盛诺基有限获得了 SNG1005 临床试验通知书	《临床试验通知书》 (JXHL1900058)
5	申办者获得伦理委员会批准函	1.《药品注册管理办法》（国家市场监督管理总局 27 号令） 第二十五条 开展药物临床试验，应当经伦理委员会审查同意。 2.《药物临床试验质量管理规范》 第十一条“申办者，指负责临床试验的发起、管理和提供临床试验经费的个人、组织或者机构。”	2019年8月2日， 盛诺基有限作为申办者 ，获得复旦大学附属肿瘤医院（牵头医院）医学伦理委员会批准函	《复旦大学附属肿瘤医院医学伦理委员会批准函》
6	申办者开展临床试验	1.《药品注册管理办法》（国家市场监督管理总局 27 号令） 第二十五条 开展药物临床试验，应当经伦理委员会审查同意。 2.《药物临床试验质量管理规范》 第十一条“申办者，指负责临床试验的发起、管理和提供临床试验经费的个人、组织或者机构。”	北京盛诺基将作为申办者开展临床试验	-
7	沟通交流会申请人向 CDE 提交药品上市申请前沟通交流会申请，召开沟通交流会	《药物研发与技术审评沟通交流管理办法》 第六条“（二）II 类会议，系指为药物在研发关键阶段而召开的会议，主要包括下列情形……3. 新药上市许可申请前会议。”	沟通交流会申请人北京盛诺基将向 CDE 提交药品上市申请前沟通交流会申请，召开沟通交流会	-
8	沟通交流会申请人获得上市申请前沟通交流会会议纪要	《药物研发与技术审评沟通交流管理办法》 第十七条“会议纪要应按照《沟通交流会议纪要模板》（附 3）要求撰写……并作为重要文档存档”	沟通交流会申请人北京盛诺基将获得上市申请前沟通交流会会议纪要	-

步骤	新药研发常规路径	相应法规及其他依据	SNG1005 临床试验项目实际/计划开展情况（以 BCBM 适应症为例）	支撑依据
9	药品上市注册申请人向 CDE 提交药品上市许可申请	《药品注册管理办法》（2020） 第三十四条 申请人在完成支持药品上市注册的药学、药理毒理学和药物临床试验等研究，确定质量标准，完成商业规模生产工艺验证，并做好接受药品注册核查检验的准备后，提出药品上市许可申请，按照申报资料要求提交相关研究资料。经对申报资料进行形式审查，符合要求的，予以受理。	药品上市注册申请人香港坤奥基将向 CDE 提交药品上市许可申请	-
10	药品上市注册申请人获得药品注册证书	《药品注册管理办法》（2020） 第三十九条 综合审评结论通过的，批准药品上市，发给药品注册证书。综合审评结论不通过的，作出不予批准决定。药品注册证书载明药品批准文号、持有人、生产企业等信息。非处方药的药品注册证书还应当注明非处方药类别。	如综合审评结论通过，药品上市注册申请人香港坤奥基将获得 BCBM 的药品注册证书	-

（2）整改方案实施前后各主体承担的权利义务变化及依据

整改方案实施前后，SNG1005 临床试验及新药注册相关角色的变化情况如下表所示：

序号	角色	整改前	整改后	权利与义务	法律法规规定或案例依据
1	临床试验批件申请人	香港欣诺康	香港欣诺康	<p>整改方案实施前后，SNG1005 临床试验批件境外申请人为香港欣诺康，未发生变化。</p> <p>整改方案实施后，SNG1005 临床试验批件的权利人明确为发行人全资子公司香港坤奥基。</p>	<p>CDE 不关注临床试验批件的商业安排，CDE 行政职能如下：</p> <p>1、负责药物临床试验、药品上市许可申请的受理和技术审评；2、负责仿制药质量和疗效一致性评价的技术审评；3、承担再生医学与组织工程等新兴医疗产品涉及药品的技术审评；4、参与拟订药品注册管理相关法律法规和规范性文件，组织拟订药品审评规范和技术指导原则并组织实施；5、协调药品审评相关检查、检验等工作；6、开展药品审评相关理论、技术、发展趋势及法律问题研究；7、组织开展相关业务咨询服务及学术交流，开展药品审评相关的国际（地区）交流与合作；8、承担国家局国际人用药品注册技术协调会议（ICH）相关技术工作；9、承办国家局交办的其他事项。</p> <p>结合 CDE 的中心职能及新药研发实际，CDE 给出的临床试验批件是临床试验方案获得批准的一种行政许可，是临床方案达到技术审评要求的证明。对于临床试验批件在商业上的转让，没有明确规定及限制条件。</p>
2	临床试验申办者	北京盛诺基	北京盛诺基	<p>整改方案实施前后，SNG1005 临床试验申办者均为北京盛诺基，未发生变化。</p> <p>北京盛诺基作为临床试验申办者，承担药物临床试验的相关责任和义务，负责临床试验的发起、管理和提供临床试验经费；在临床试验完成后可获取临床试验数据。</p>	<p>法规依据：《药物临床试验质量管理规范》“申办者，指负责临床试验的发起、管理和提供临床试验经费的个人、组织或者机构。”</p> <p>案例依据：非临床试验批件申请人的主体可实施临床试验，案例请见凯因科技的派益生¹、再鼎医药的 FPA144²与阿斯利康的布地格福吸入气雾剂（代号 PT010）³。</p>
3	药品上市注册申请人	香港欣诺康	香港坤奥基	<p>北京盛诺基作为临床试验的申办方，拥有临床试验数据及相关专业资料（香港欣诺康无临床试验数据），实际上可决定药品注册证书的申请人。</p> <p>整改方案实施前，香港欣诺康将作为药品注册证书的申请人。</p>	<p>相关法律法规未明确规定新药证书申请人主体必须为临床试验批件申请人或临床试验申办方。实务当中通过商业安排合理拥有临床试验数据、药学等其他专业资料的公司都可以申请新药证书。</p> <p>《药品注册管理办法》第三十四条“申请人在完成支持药</p>

序号	角色	整改前	整改后	权利与义务	法律法规规定或案例依据
				整改方案实施后，香港坤奥基将作为药品注册证书的申请人。	品上市注册的药学、药理毒理学和药物临床试验等研究，确定质量标准，完成商业规模生产工艺验证，并做好接受药品注册核查检验的准备后，提出药品上市许可申请，按照申报资料要求提交相关研究资料。经对申报资料进行形式审查，符合要求的，予以受理。” 主管部门回复及案例：结合国家药品监督管理局对发行人回函、公司及中介机构对 CDE 的咨询情况、较多的市场案例情况，SNG1005 临床试验顺利结束后，发行人全资子公司香港坤奥基可作为新药注册申请人进行新药注册申请。
4	相关协议项下里程碑费用、销售分成等合同责任主体	北京盛诺基、香港欣诺康	北京盛诺基、香港坤奥基	对于 SNG1005 独家许可权利对应的里程碑费用、销售分成等付款责任，整改方案实施前，北京盛诺基需支付里程碑费用、销售分成给香港欣诺康，香港欣诺康再支付给加拿大 Angiochem 公司；整改方案实施后，北京盛诺基通过全资子公司香港坤奥基直接支付里程碑费用、销售分成给加拿大 Angiochem 公司。	合同依据：境内许可协议、境内许可协议补充协议、境外许可协议、境外许可协议补充协议
5	商业权利主体	北京盛诺基	北京盛诺基	根据相关协议安排，被许可方有权在使用领域内的任何国家或地区开发（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化、进口和使用许可产品，以及被许可方有权将获得的前述许可进行再许可。整改方案实施前后，上述商业权利主体都为北京盛诺基。 整改方案实施前后，香港欣诺康均不拥有 SNG1005 相关的任何商业权利。	合同依据：境内许可协议、境内许可协议补充协议、境外许可协议、境外许可协议补充协议

¹根据 CDE 收审情况查询，重庆富进为临床试验批件的申请人。2011 年，凯因科技（受让方）与重庆富进（让与方）签署派益生的技术转让相关协议。之后进行的临床试验登记号为 CTR20130196、CTR20130081 的两项临床试验，第一例受试者入组日期分别为 2012 年 10 月、2013 年 8 月。

²根据 CDE 收审情况查询，Five Prime Therapeutics 为临床试验批件的境外申请人。根据再鼎医药官网，再鼎医药正在开展评价 FPA144 联合 FOLFOX6 治疗晚期胃癌的 I/III 期随机对照研究；临床试验公示平台显示，此临床试验联系人地址显示为上海市自由贸易区金科路 4560 号金创大厦 1 号楼 4 层再鼎医药。

³根据 CDE 收审情况查询，Pearl Therapeutics, Inc 为临床试验批件的境外申请人。临床试验公示平台显示，PT010 的登记号为 CTR20170092 的临床试验联系人地址显示为中国广东省广州市天河区天河路 230 号万菱国际中心 42 楼 阿斯利康。

综上所述，整改方案实施前后，SNG1005 临床试验批件申请人未发生变化，均为香港欣诺康；临床试验申办者及商业权利主体未发生变化，均为北京盛诺基；合同责任主体从北京盛诺基、香港欣诺康变为北京盛诺基、香港坤奥基；未来药品注册证书申请人从香港欣诺康变为香港坤奥基。

8、临床试验批件转让无需履行审批程序

（一）临床试验批件转让无需履行审批程序

根据 CDE 网站公示，CDE 行政职能如下：

1、负责药物临床试验、药品上市许可申请的受理和技术审评；2、负责仿制药质量和疗效一致性评价的技术审评；3、承担再生医学与组织工程等新兴医疗产品涉及药品的技术审评；4、参与拟订药品注册管理相关法律法规和规范性文件，组织拟订药品审评规范和技术指导原则并组织实施；5、协调药品审评相关检查、检验等工作；6、开展药品审评相关理论、技术、发展趋势及法律问题研究；7、组织开展相关业务咨询服务及学术交流，开展药品审评相关的国际（地区）交流与合作；8、承担国家局国际人用药品注册技术协调会议（ICH）相关技术工作；9、承办国家局交办的其他事项。

结合 CDE 的中心职能及新药研发实际，CDE 给出的临床试验批件是临床试验方案获得批准的一种行政许可，是临床方案达到技术审评要求的证明。相关法律法规未明确限制临床试验批件商业转让，也尚未有法律或者法规设定临床试验批件转让的许可。CDE 不关注临床试验批件转让的商业安排，亦不会对商业转让后的临床试验批件进行申请人变更的审批。

在实务中，临床试验批件可以进行商业转让，不需要履行审批或公示程序。

（二）临床试验批件商业转让的相关案例

根据 CDE 收审情况查询，临床试验批件转让后，批件受让方未在 CDE 履行审批程序。相关案例如下：

序号	授权方/申请人 (乙方)	被授权方 (甲方)	转让标的	合同/公告内容	CDE 收审情况查询
1	北京绿竹生物技术股份有限公司	北京赛升药业股份有限公司 (上市公司)	人源化抗 VEGF 单抗注射液 (K11)	“合同中约定乙方向甲方转让涉及人用单克隆抗体 K3、K11 临床前研究的试验结果和研究资料、与 K3、K11 中试制造和检定有关的专有技术及相关的检定技术、 临床研究批件 和 K3 药物的 I 期临床研究结果及资料，所有涉及人用单克隆抗体 K3、K11 的知识产权、相关专利和技术秘密”	未见临床试验补充申请、被授权方的临床试验申请
2	中国中医科学院中药研究所	贵州百灵企业集团制药股份有限公司 (上市公司)	黄连解毒丸	第一条 乙方转让甲方的技术内容如下： 1、技术的范围：(1) 中药六类 (6.1.2) 新药黄连解毒丸申报新药的全部临床前研究资料，该资料内容包括但不限于制备工艺方法、工艺条件和工艺参数、产品质量标准、检测方法、药理等内容；(2) 国家食品药品监督管理局 (以下简称：CFDA) 的 临床研究批件原件 (批件号：2016L10263，以下简称临床批件)；(3) 现有的该产品已取得的或已申报的相关专利材料；(4) 包括但不限于其它研究资料，以及与后续技术开发实施相关的其它文件。	未见临床试验补充申请、被授权方的临床试验申请
3	泰州迈博太科药业有限公司	金宇生物技术股份有限公司 (上市公司)	抗 IL-6R 单克隆抗体药物托株单抗生物类似药新药 CMAB806	“1、合同标的 抗 IL-6R 单克隆抗体药物托株单抗 (Tocilizumab) (以下简称“托株单抗 (Tocilizumab)”) 生物类似药新药 临床批件产权转让 ，临床批件号为 2016L09587。”	未见临床试验补充申请、被授权方的临床试验申请

《药品管理法》、《药品注册管理办法》等相关法律法规并未规定临床试验批件的转让需要履行审批或公示程序。结合上述公开案例，临床研究批件的转让并未在 CDE 进行审批；CDE、国家药监局等网站亦未见临床试验批件转让的公示信息。综上所述，临床试验批件的转让无需履行审批、公示等程序。

根据《药品注册管理办法》的相关规定、与 CDE 受理中心电话咨询的结果、相关主管部门的回复意见、市场案例情况及香港欣诺康、Zhaoyi Wang（王兆一）及 Tammy Wang 出具的承诺函，发行人认为：

（1）就发行人与香港欣诺康合作引进 SNG1005 的方案，在发行人与香港欣诺康遵守境内许可协议约定，并根据主管部门要求配合履行药品上市许可转让审批程序的前提下，后续变更药品上市许可持有人不存在障碍；

（2）发行人已设立香港坤奥基自主引进 SNG1005，香港坤奥基可在完成 SNG1005 临床试验研究及相关准备工作后，根据与香港欣诺康等相关方之间的协议安排直接提出 SNG1005 的上市许可申请，并最终成为新药证书持有人及权利人；

（3）香港坤奥基无需就临床试验批件转让事宜办理变更手续；在现有政策规定下，SNG1005 临床试验批件的申请人信息无法变更；但实际上 SNG1005 临床试验批件权利人已变更为香港坤奥基；香港坤奥基根据与香港欣诺康等相关方之间的协议安排提出 SNG1005 的药品上市许可申请具备案例支撑；

（4）香港欣诺康等其他第三方无权就 SNG1005 提出上市许可申请，香港坤奥基将拥有 SNG1005 新药证书并成为最终权利人，上述安排能够保障发行人的资产完整性。

三、核查程序及和核查意见

（一）核查程序

就上述事项，发行人律师履行了以下核查程序：

1、研究分析相关法律法规关于药品上市许可持有人变更、药物临床试验阶段注册申请人变更的相关规定，就具体程序及流程向发行人及 CDE 进行沟通咨询；

2、查阅发行人第一届董事会第七次会议、第一届董事会第八次会议及 2020 年第二次临时股东大会会文件；

3、取得北京坤奥基就投资设立香港坤奥基取得的北京市商务局下发的《企业境外投资证书》及北京市发展和改革委员会下发的《项目备案通知书》及境外

银行账户开立文件；

4、取得香港坤奥基与 Angiochem、香港欣诺康签署的《境外独家许可协议补充协议》、以及香港坤奥基与发行人、香港欣诺康签署的《境内独家许可协议补充协议》，以及境外律师就《境外独家许可协议补充协议》出具的法律备忘录；

5、就 SNG1005 临床试验批件申请人变更等事项向 CDE 进行咨询，取得药品监管相关部门关于香港坤奥基与香港欣诺康协议安排相关问题的回复及说明；

6、通过公开信息查询临床试验申请人与上市申请人不一致的市场案例；

7、取得香港欣诺康、Zhaoyi Wang 及 Tammy Wang 出具的《关于 SNG1005 相关事项的承诺函》。

（二）核查意见

鉴于上述，发行人律师认为：

1、就发行人与香港欣诺康合作引进 SNG1005 的方案，在发行人与香港欣诺康遵守境内许可协议约定，并根据主管部门要求配合履行药品上市许可转让审批程序的前提下，后续变更药品上市许可持有人不存在障碍；

2、发行人已设立香港坤奥基自主引进 SNG1005，香港坤奥基可在完成 SNG1005 药物临床试验研究及相关准备工作后，根据与香港欣诺康等相关方之间的协议安排提出 SNG1005 的药品上市许可申请，并最终成为新药证书持有人及权利人；香港坤奥基无需就临床试验批件转让事宜办理变更手续；在现有政策规定下，SNG1005 临床试验批件的申请人信息无法变更；但实际上 SNG1005 临床试验批件权利人已变更为香港坤奥基；香港坤奥基根据与香港欣诺康等相关方之间的协议安排提出 SNG1005 的药品上市许可申请具备案例支撑；香港欣诺康等其他第三方无权就 SNG1005 提出上市许可申请。上述安排更加有利于保障发行人的资产完整性。

1.4 根据发行人与香港欣诺康签署的《独家许可协议》、《独家许可协议之补充协议》，发行人已确认里程碑费用的事项有：1) Angiochem 在 III 期临床试验开始对第一位病人用药，而受限于临床药物的提供，Angiochem 取得美国 III 期临床批件后尚未开始对第一位病人用药，发行人及保荐机构认为根据香港欣诺康和 Angiochem 签署的《药物供应协议》，Angiochem 针对临床药物的延迟提供不承担任何责任，相关合同里程碑义务在 2018 年已经满足；2) 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，且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，因此相关合同履行义务在 2019 年已经满足；3) 发行人开始 III 期临床的第一名病人用药，发行人于 2019 年 5 月、2019 年 8 月分别取得乳腺癌脑实质转移肿瘤的 II/III 期临床批件、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，发行人认为第三个里程碑付款条件已经满足。

根据发行人与香港欣诺康签署的《独家许可协议》之条款 6.3，如果被许可方未能在 2019 年 3 月 31 日或之前实现第 4.4 条规定的许可产品里程碑（第二个里程碑），如果被许可方未能按照本协议的规定尽商业上合理的努力开发许可产品，使许可方有权根据第 11.4 条终止本协议，则该等违约行为应被视为严重违反被许可方的协议，但被许可方补救该等违约行为的唯一机会应为支付 3,000,000 美元与该里程碑相关的第二阶段里程碑付款……

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，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）Angiochem 针对临床药物的延迟提供不承担任何责任是否与达到该里程碑事件存在直接关系，相关协议中是否明确约定由于临床药物的延迟提供导致未达到里程碑事件，发行人也应承担里程碑付款义务；（2）针对第二个里程碑事件，发行人在已获取临床批件、因相关药物延迟供应而导致临床试验推迟的前提下，是否已履行许可协议 6.3 条款中勤勉地将许可产品商业化的义务，药物延迟供应是否为发行人的责任，进一步说明发行人支付并确认相关里程碑费用的原因、合理性；（3）结合临床药物延迟提供导致发行人临床试验推迟的时间，进一步说明发行人认为开展 II、III 期临床用药并不存在实质性障碍的原

因、合理性；(4)在上述里程碑事件均未实质达成的情况下，发行人将相关里程碑费用支付给香港欣诺康的原因、合理性，香港欣诺康是否已将相关款项支付给Angiochem，是否存在关联方资金占用的情形。

请发行人律师核查上述事项，并发表明确意见。

回复：

一、Angiochem 针对临床药物的延迟提供不承担任何责任是否与达到该里程碑事件存在直接关系，相关协议中是否明确约定由于临床药物的延迟提供导致未达到里程碑事件，发行人也应承担里程碑付款义务

就第一个里程碑事件，根据境内外许可协议的约定，Angiochem 针对临床药物的延迟提供不承担任何责任，与达到该里程碑事件不存在直接关系。相关协议中亦未明确约定由于临床药物的延迟提供导致未达到里程碑事件，发行人也应承担里程碑付款义务。

基于 Angiochem 已在美国取得 SNG1005 的 III 期临床批件，在 CMO 可提供临床药物的情况下，Angiochem 达到该里程碑事件不存在障碍；考虑到临床药物提供非 Angiochem 的责任，且 Angiochem 需要履行的里程碑事件相关的义务已完成，发行人认为该里程碑事件可视为已经实质性达到，发行人同意承担该里程碑事件的付款义务，并根据权责发生制原则对该里程碑付款采取费用化的会计处理。

二、针对第二个里程碑事件，发行人在已获取临床批件、因相关药物延迟供应而导致临床试验推迟的前提下，是否已履行许可协议 6.3 条款中勤勉地将许可产品商业化的义务，药物延迟供应是否为发行人的责任，进一步说明发行人支付并确认相关里程碑费用的原因、合理性

在与 Angiochem 就境外许可协议谈判时，香港欣诺康拟就许可产品 SNG1005 在境内开展两项适应症相关的临床试验，即“BCLC”（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）、“BCBM”（既往全脑放疗后脑实质进展的 HER2 阴性乳腺癌脑转移患者）；香港欣诺康计划利用 Angiochem 的境外 II 期临床试验数据以及与 Angiochem 境外 III 期临床试验基本一致的方案，向国家药监局申请直接开展 III 期临床试验。鉴于双方在协议谈判阶段无法判断

不开展 II 期临床试验的申请能否获得境内主管部门批准，考虑里程碑总价既定不变的原则，双方最终将“在境内开展 II 期临床试验第一位病人用药”确定为第二个里程碑事件。

（一）许可协议第 6.3 条关于勤勉地将许可产品商业化的约定

根据许可协议第 6.3 条的约定：（1）如果发行人未能在 2019 年 3 月 31 日或之前实现第二个或第三个里程碑事件，则应被视为严重违反发行人关于采取商业上合理的努力开发许可产品的约定，许可方有权终止本协议；（2）发行人补救该等违约行为的唯一机会是在 2019 年 4 月 15 日或之前支付与该里程碑相关的 300 万美元里程碑款项；（3）发行人上述被视为违约和付款义务的前提是许可方按照协议约定履行其转让数据、专有技术的义务，并完整、及时地提供被许可方合理需要的其他协助。

据此，在判断发行人是否履行勤勉地将许可产品商业化的义务方面，许可协议系以发行人能否在 2019 年 3 月 31 日或之前实现里程碑事件作为认定标准，除外情形仅限于许可方未按照协议约定履行义务或提供协助，并不包括第三方延迟提供临床试验用药的情形。

（二）关于第一个里程碑

1、协议约定及付款流程

Angiochem 与香港欣诺康与签署的《独家许可协议》（“境外许可协议”）中，第一个里程碑为“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用药，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”，该项里程碑的付款金额为 200 万美元。香港欣诺康与发行人签署的《独家许可协议》（“境内许可协议”）中约定，香港欣诺康未得到发行人签署的确认里程碑付款确认函之前不得向 Angiochem 支付里程碑款项。

2018 年 5 月，Angiochem 向香港欣诺康发出付款通知，并注明事项为“根据第 4.4 条，里程碑付款：区域外进行关键性研究的第一名患者用药”（即第一个里程碑事项），金额为 200 万美元。2018 年 5 月，香港欣诺康向发行人发出付款通知，说明第一项里程碑支付条件已经满足，请发行人支付第一个里程碑款项

200 万美元。

2、第一个里程碑未向 Angiochem 支付款项的原因

由于 Angiochem 已在美国取得 III 期临床批件，在 CMO 可提供临床药物的情况下，Angiochem 达到该里程碑事件不存在障碍。考虑到临床药物提供非 Angiochem 的责任，且 Angiochem 需要履行的里程碑事件相关的义务已完成，发行人认为该里程碑事件可视为已经实质性达到，基于谨慎性原则，随即支付并确认里程碑费用；从商业角度出发，考虑到药物供应延迟导致 Angiochem 未能进行第一名患者用药，第一个里程碑事件形式上未完全达到，因此发行人向香港欣诺康支付第一个里程碑款项后，未向香港欣诺康发出里程碑付款确认函，因此香港欣诺康尚未向 Angiochem 支付，待 Angiochem 进行第一名患者用药并得到发行人确认后支付。

（三）关于第二个里程碑付款

1、协议约定及付款流程

境外许可协议中，第二个里程碑事件为“区域内二期临床试验第一名病人用药”，金额为 300 万美元。

2018 年 10 月国家药监局表示同意发行人就 BCLC 直接开展一项 III 期临床试验。2018 年 12 月，Angiochem 向香港欣诺康发出付款通知，事项为“里程碑付款”，金额为 300 万美元。2018 年 12 月，香港欣诺康向发行人发出付款通知，说明第二项里程碑“区域内二期临床试验第一名病人用药”支付条件已满足，请其支付第二个里程碑款项 300 万美元。2019 年 1 月，发行人向香港欣诺康完成该笔款项的支付；2019 年 4 月及 7 月，香港欣诺康向 Angiochem 支付合计 300 万美元。上述支付凭证上并未说明对应的里程碑事件。

结合付款通知的金额、发行人对 Angiochem 支付里程碑费用的规划以及勤勉条款下的违约风险，可知香港欣诺康支付给 Angiochem 的 300 万美元为第二个里程碑付款，而非第一个里程碑付款（200 万美元）。

2、发行人支付第二个里程碑费用的原因、合理性

发行人向香港欣诺康支付第二个里程碑款项主要是由于适应症 BCLC 相关

的第二个里程碑事件已实质性达到，并综合考虑了适应症 BCBM 临床试验申请的进展情况，以及许可协议第 6.3 条关于违约行为的相关约定。

就 BCLC 的境内临床试验，根据发行人 2018 年 10 月与国家药监局的沟通，国家药监局表示同意就 BCLC 直接开展一项 III 期临床试验，适应症 BCLC 的第二个里程碑事件已经实质性达到。

就 BCBM 的境内临床试验，发行人于 2019 年 1 月正式提交 II/III 期境内临床试验申请，预计在 2019 年 3 月前无法获得临床试验通知书，且在 2019 年 3 月前亦未与供应商签署关于临床试验用药的供应协议，因此发行人判断客观上无法在 2019 年 3 月 31 日前实现适应症 BCBM 的第二个里程碑事件，许可协议系以发行人能否在 2019 年 3 月 31 日或之前实现里程碑事件作为认定标准，除外情形仅限于许可方未按照协议约定履行义务或提供协助，并不包括第三方延迟提供临床试验用药的情形。鉴于 Angiochem 已履行提供 II 期临床数据等里程碑事件项下的义务，根据许可协议第 6.3 条的约定，发行人未就 BCBM 履行勤勉地将许可产品商业化的义务，应当采取相应的补救措施，否则许可协议存在被许可方终止的风险。

据此，就适应症 BCLC，其第二个里程碑事件已经实质性达到；就适应症 BCBM，发行人预计无法在 2019 年 3 月 31 日前实现其第二个里程碑事件，属于协议项下未能履行勤勉地将许可产品商业化义务的情形，客观上违反了许可协议项下关于努力开发许可产品的约定；综合考虑上述两种适应症的临床试验申请进展，以及许可协议第 6.3 条关于违约行为的相关约定，为与香港欣诺康及 Angiochem 继续保持良好的合作关系，发行人向香港欣诺康支付第二个里程碑款项并由其完成向 Angiochem 的支付，具有商业合理性。

（四）第一个里程碑事项与第二个里程碑事项的关系

综上所述，第一个里程碑事项应由 Angiochem 于境外实施；第二个里程碑事项应由发行人于境内实施。上述两个里程碑事项为独立事件，无时间先后关系。虽然相应支付凭证上并未说明对应的里程碑事件，但 Angiochem 及香港欣诺康出具的相关付款通知表明香港欣诺康支付给 Angiochem 的 300 万美元为第二个里程碑付款，而非第一个里程碑付款（200 万美元）。

(五) 里程碑款项确认费用及对 Angiochem 支付情况

付款项	金额	香港欣诺康付至 Angiochem	发行人付至香港欣诺康	研发费用确认情况 (不含税)
首付款	200	200	200	200
在区域外和 AngioChem 控制的区域内 AngioChem 对许可产品进行 III 期试验第一名患者用药	200	未支付	200	200
境内 II 期临床试验第一名病人用药	300	300	300	300
境内 III 期临床试验第一名病人用药	500	未支付	已支付 290 万美元, 210 万应付账款	500
合计		500	990	1200

1、研发费用的确认依据

由于 Angiochem 和发行人均已先后取得 SNG1005 的 III 期临床批件且 Angiochem 已向发行人方提供合同约定的义务（供药非 Angiochem 义务），Angiochem 向香港欣诺康分别发出前三笔里程碑费用的付款通知。

从财务会计的角度出发，发行人管理层以当时时点判断 SNG1005 供药不属于授权方责任且生产厂供药不存在实质性障碍的前提下，从合同义务的实际履行情况看，认为约定的里程碑条款已经实质性达成。故出于谨慎性原则将第一、二、三个里程碑均采用费用化处理。

综上，发行人确认研发费用依据主要考虑里程碑条款实际达成情况和合同义务履行情况，与是否实际支付款项无直接联系。

2、对 Angiochem 支付情况

从药品研发角度出发，虽然药物供应延迟不属于 Angiochem 的责任，但发行人、Angiochem 在与生产商生产安排等方面的沟通客观上导致了临床试验的延迟。实际操作过程中，发行人受独家许可协议中勤勉义务的限制，必须在规定时间支付第二个或第三个里程碑款项，故发行人在防止承担合同违约责任的前提下，向 Angiochem 支付第二个里程碑款 300 万元。发行人暂未将第一、三个里程碑款的对外支付，既不违反合同义务，同时具备商业合理性，有利于尽快沟通解决药品供应问题。

目前 SNG1005 供药延迟的原因详见本回复之 1.4 题之“三、结合临床药物

延迟提供导致发行人临床试验推迟的时间”之“(三)药品延迟供应的具体原因”。考虑到目前 Piramal 已经在实验室生产出合格药品，且发行人已与 Angiochem 及 Piramal 沟通解决药品生产计划问题并确定详细时间表，合理预计药品能够在临床批件到期前恢复供应，药品供应不存在实质性障碍。

三、结合临床药物延迟提供导致发行人临床试验推迟的时间，进一步说明发行人认为开展 II、III 期临床用药并不存在实质性障碍的原因、合理性

(一) 临床药物延迟提供导致发行人临床试验推迟的时间

自 2019 年 6 月起，发行人即与 Angiochem 就临床药物提供进展情况进行每月电话会议或非固定电邮和电话等沟通，根据前期沟通，双方原计划在 2019 年底开展境内外的 II/III 及 III 期临床试验用药。

2019 年 10 月，SNG1005 制剂生产商 Cenexi 生产的 SNG1005 产品未达到质量标准，由于 Cenexi 已多次（2018 年 6 月和 2018 年 9 月 Cenexi 生产药品亦未达质量标准）未生产出合格药品，Angiochem 考虑寻找并更换药品生产厂。

2020 年 1 月，Angiochem 开始与美国公司 Piramal Pharma Solutions（下称“Piramal”）沟通 SNG1005 药品生产事宜。2020 年 5 月，Angiochem 正式通知发行人将更换临床试验药物境外生产厂为 Piramal，预计 GMP 批次药物放行时间为 2020 年年底；考虑到境外生产厂变更需获得国家药监局的批准，发行人将 SNG1005 临床 III 期试验计划安排至 2021 年 6 月开始。

2020 年 7 月 Angiochem 与 Piramal 签署了药品生产 1 期合同，合同约定了规模化生产的验证工作；2020 年 9 月，Angiochem 通知发行人，原定药品的生产计划推迟；2020 年 9 月，Angiochem 与 Piramal 签署了药品生产 2 期合同，合同约定了试生产批次的生产；2020 年 11 月，Angiochem 与 Piramal 签署了药品生产 3 期合同，合同约定了 GMP 批次的生产。依据药品生产 2 期合同与药品生产 3 期合同已载明的时间表，GMP 批次药品放行时间延迟至 2021 年 5 月 7 日。

2021 年 3 月 26 日，Angiochem 的试生产批次药品放行，药品生产 2 期合同工作已完成。依据试生产批相关数据和参数，Piramal 于 2021 年 3 月 26 日开始了 Angiochem 的 GMP 批次的生产。Angiochem 于美国时间 2021 年 4 月 5 日通知发行人，在 4 月 1 日进行制剂（compounding）步骤时，出现了原料药加入溶液后变

为不溶解状态，生产因此终止。需要到实验室进行根本原因分析之后，才进行下一个 GMP 批生产。Angiochem、发行人和 Piramal 于 2021 年 5 月 13 日三方会议讨论得出的生产终止的原因如下：由于 ANG1005 不溶于水，当溶解在有机溶剂中的 SNG1005 加入缓冲液中进行制剂步骤时，原料药与水相接触时，立即从溶液中析出，变为不溶解状态。Piramal 认为排除这个问题之后，生产工艺将没有问题。

2021 年 1 月 7 日，北京盛诺基与 Piramal 签署药品生产协议，约定了 SNG1005 的 GMP 批次的生产工作。本批次 2021 年 5 月底开始生产，在生产步骤未出现溶解问题，但在检测放行过程中，Piramal 生产 GMP 杂质含量为 11.0%-11.6%，超过药品杂质含量合格标准 10%，致使此药品未达到合格标准。

经综合考虑，Angiochem 与发行人决定后续药品生产在 Cenexi 进行。Cenexi 生产的 GMP 批次 SNG1005 药品于 2021 年 12 月 9 日开始进行生产，生产过程无溶解问题发生，使用加急放行流程进行质量检测分析时，发现需要对未知总杂和 DMSO 两项指标进行进一步分析，其他指标符合标准，正式的质检报告预计于 2022 年 4 月取得。

发行人初步评估此批次药品可以用于临床试验。发行人已与专业的药品运输公司签署协议，药品运输相关工作正在积极开展，故开展 II、III 期临床用药不存在实质性障碍。

（二）SNG1005 药品延迟供应的历史总体情况

SNG1005 延迟供应导致发行人研发计划推迟的历史情况如下表所示：

序号	事件发生时间	重要事件	事件发生后下一步研发计划	备注
1	2017.12	香港欣诺康与 Angiochem 签署境外许可协议	-	-
2	2018.2	北京盛诺基与香港欣诺康签订境内许可协议	生产计划：2018.6 Cenexi 的 GMP 批次放行（此批次仅为 Angiochem 使用） 发行人研发计划：从 Angiochem 取得 SNG1005 相关资料并整理和翻译后，申请临床试验	由于发行人尚未取得临床试验批件，研发计划重点为临床试验申请。
3	2018.6	原 SNG1005 制剂生产商 Cenexi 生产第一批药品不合格（此	生产计划：2018.9 Cenexi 的 GMP 批次放行（此批次仅为 Angiochem 使用）	由于发行人尚未取得临床试验批件，研发

序号	事件发生时间	重要事件	事件发生后下一步研发计划	备注
		批 次 仅 为 Angiochem 使用)	发 行 人 研 发 计 划：从 Angiochem 取得 SNG1005 相 关资料并整理和翻译后，申 请临床试验	计划重点为临 床试验申请
4	2018.9	原 SNG1005 制剂生 产商 Cenexi 生产第 二批药品不合格（此 批 次 仅 为 Angiochem 使用)	生 产 计 划：药物生产两个批 次不合格，寻找实验室分析 与解决药物生产中的问题 发 行 人 研 发 计 划：从 Angiochem 取得 SNG1005 相 关资料并整理和翻译后，申 请临床试验	由于发行人尚 未取得临床试 验批件，研发 计划重点为临 床试验申请
5	2018.10-2019.10	Angiochem 与 Piramal 合作，分析 解决 Cenexi 生产过 程中的问题。 2019 年 10 月 11 日 Piramal 实验室规模 生产出符合质量标 准的 SNG1005 产 品，将相关参数发送 给 Cenexi 用于生产。	生 产 计 划：2019.10.16 Cenexi 的 GMP 批次开始生产，计划 产品 2019.11 底放行（发行人 临床试验药物原计划使用此 批次的部分药物） 发 行 人 研 发 计 划：2019.5 和 2019.8 已经取得两项临床试 验批件，发行人计划在 2019 年底前取得药品后尽快进行 临床试验	
6	2019.10	原 SNG1005 制剂生 产商 Cenexi 生产第 三批药品不合格（发 行人临床试验药物 原计划使用此批次 的部分药物)	生 产 计 划：由于 Cenexi 多次 无法生产出合格药品， Angiochem 考虑寻找并更换 药品生产厂 发 行 人 研 发 计 划：自新生产 厂 GMP 批次放行至临床试 验开始需约 6 个月时间	由于此批次药 物不合格，发 行 人 的 SNG1005 研 发第一次延迟。
7	2020.1-2020.7	Angiochem 与 Piramal 开始沟通更 换药品生产厂家事 宜，最终签署药品生 产 1 期合同。	生 产 计 划：2020.12 Piramal 的 GMP 批次放行 发 行 人 研 发 计 划：2021.6 开 始临床试验	由于更换药品 生产厂商，履 行 CDE 监管 规定的生产工 厂变更手续， 自 GMP 批次 放行至临床试 验开始需约 6 个月时间。
8	2020.9	发 行 人 收 到 Angiochem 通知，由 于本题“（三）药品 延迟供应的具体原 因”所述原因，药品 生产进一步推迟	生 产 计 划：2021. 6 Piramal 的 GMP 批次放行 发 行 人 研 发 计 划：2021.11 开 始临床试验	发 行 人 的 SNG1005 研 发第二次延迟。
9	2021.3	发 行 人 收 到 Angiochem 方邮件 确认，试生产批次已 于 2021.3.26 放行。	生 产 计 划：2021.6 Piramal 的 GMP 批次放行 发 行 人 研 发 计 划：2021.11 开 始临床试验	-
10	2021 年 8 月	发 行 人 GMP 批次放	生 产 计 划：2022 年 Cenexi 的	发 行 人 的

序号	事件发生时间	重要事件	事件发生后下一步研发计划	备注
		行检测发现杂质超标	GMP 批次放行 发行人研发计划：2022 年 5 月开始临床试验	SNG1005 研发第三次延迟。

如上表所示，发行人的 SNG1005 的研发计划总共有**三次延迟**。原生产厂商 Cenexi 在 2018 年 6 月和 2018 年 9 月的两次 SNG1005 生产批次不合格,由于发行人当时正处在准备材料申请临床试验批件阶段,并未对发行人 SNG1005 的研发计划造成延迟; 2019 年 10 月第三批药品生产不合格导致了 Angiochem 更换药品生产厂,使发行人的计划临床试验开始时间从 2019 年底推迟到 2021 年 6 月; 2020 年 9 月由于生产计划时间表变化使发行人的计划临床试验开始时间从 2021 年 6 月推迟到 2021 年 11 月; **发行人 GMP 批次放行检测发现杂质超标导致临床试验开始时间推迟到 2022 年 5 月。**

(三) 药品延迟供应的具体原因

第一次药品延迟供应的原因详见《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 9.4 题相关回复。**第三次药品延迟原因**详见“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“(2) SNG1005”之“⑤SNG1005 药品生产延迟情况”第二次药品延迟供应的主要原因系药品生产企业 Piramal 生产计划、生产排期发生变动。具体原因如下:

1、Piramal 方提供给 Angiochem 的时间表发生调整

在 2020 年 1 月起至 2020 年 7 月, Piramal 方提供给 Angiochem 的时间表(从药品生产 1 期合同签署日开始,至药品放行结束)中,遗漏了数个关键的时间点(如遗漏的 API and Process (CPP) Experiments 约需要 8 周)。2020 年 9 月,双方沟通后确定了新的时间表,从原来的 172 天更改为 305 天。

2、Angiochem 与 Piramal 未在 2020 年 7 月签署的药品生产 1 期合同中约定整个时间表,影响了 SNG1005 的试生产和 GMP 生产批次排位的时间安排

Angiochem 于 2020 年初针对 SNG1005 III 期临床试验项目取得加拿大魁北克省投资局 (IQ) 197 万美元的政府资助 (贷款形式)。在 Angiochem 与 IQ 沟通

过程中, IQ 认为一次性发放所有 CMO 费用对应贷款有一定的风险。为减少该风险以取得政府贷款,Angiochem 与 Piramal 的药品生产合同分 3 期签署。Angiochem 考虑到 IQ 发放资金时间上的不确定性,药品生产 1 期合同中并未约定时间表。由于合同中未确定试生产和 GMP 生产批次时间, Piramal 未提前安排 SNG1005 的生产排位。

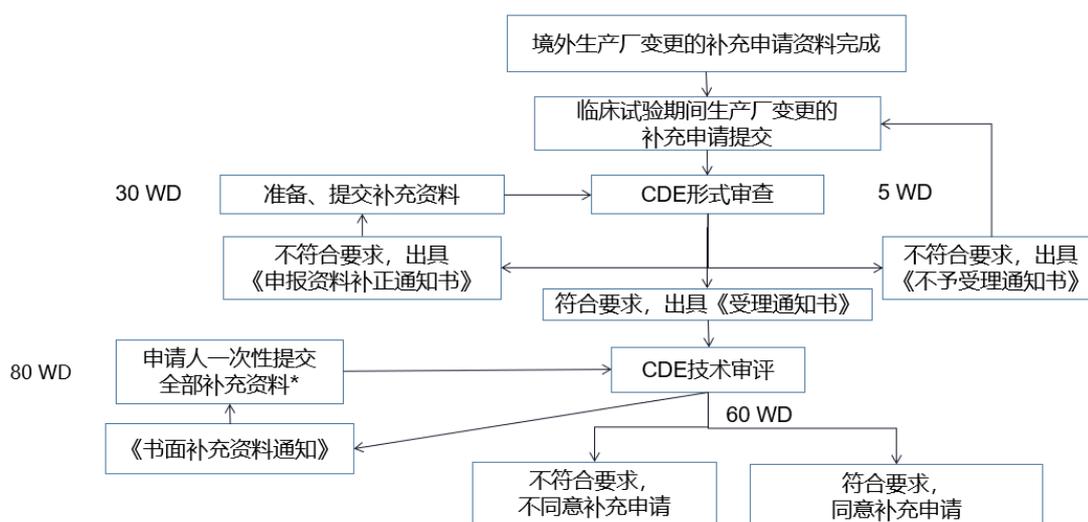
Piramal 客户众多,根据 Piramal 规定,客户委托其生产药品需预定药品生产排位,并提前三个月付款。2020 年 8 月,Angiochem 获知生产计划推迟后,立即与 Piramal 进行了有关 SNG1005 生产时间安排的沟通。2020 年 9 月初, Piramal 通知 Angiochem,在 2020 年 9 月 30 日前签署合同并付款,可将 SNG1005 试生产安排在 38 号位生产,时间安排在 2020 年 12 月 14 日; GMP 药品生产安排在 50 号位生产,时间安排在 2021 年 3 月 1 日。为了保证上述安排按计划落实,2020 年 9 月,Angiochem 与 Piramal 签署了药品生产 2 期合同并支付首付款。2020 年 11 月,Angiochem 与 Piramal 签署了药品生产 3 期合同。

综上,Angiochem 与 Piramal 已经签订相关药品生产合同,药品生产的延迟不会对发行人 SNG1005 研发计划执行造成重大不利影响。

(四) 药品延迟供应不影响在临床试验批件有效期内开展临床试验

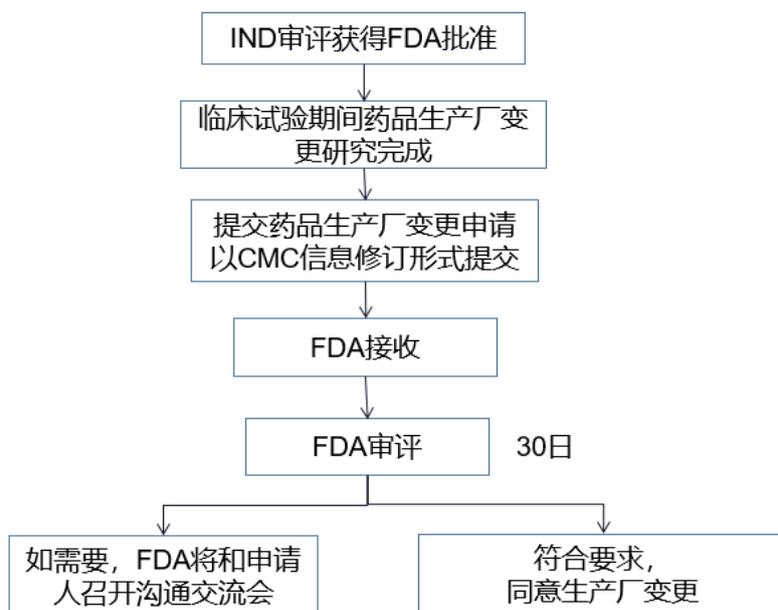
1、国内外进口药品生产厂商变更程序

国内进口药品生产厂商变更程序如下:



WD:工作日

2、美国 FDA 药品生产厂商变更程序



从中美的生产厂变更的相关政策来看，均需要提交审评资料，并经过 FDA 或 CDE 的审评。审评通过后，才可使用新药品生产厂生产的药品进行临床试验。

2、SNG1005 临床试验批件有效期

国家药监局分别于 2019 年 5 月和 2019 年 8 月批准开展 SNG1005 BCBM 的 II/III 期临床试验和 BCLC 的 III 期临床试验，有效期为批准之日起 3 年。发行人最晚需于 2022 年 5 月开展 BCBM 临床试验，于 2022 年 8 月开展 BCLC 临床试验。

Angiochem 于 2018 年 7 月取得临床 III 期试验批件，根据 FDA 相关政策，美国临床 III 期试验批件无有效期限限制。

3、发行人开展 SNG1005 临床试验的时间表

结合 Angiochem 与 Piramal 签署的相关药品生产合同载明的时间表及发行人向 CDE 临床试验补充申请（药品生产厂变更）工作所需的时间，使用 Piramal 阶段发行人计划开展 SNG1005 临床试验的时间表如下：

序号	节点	计划时间	备注
1	药品生产 1 期合同执行	2020.7-2020.11（已完成）	规模化生产的验证工作
2	药品生产 2 期合同执行	2020.9-2021.3（已完成）	SNG1005 试生产批次的生产工作

序号	节点	计划时间	备注
3	药品生产 3 期合同执行	2020.12-2021.6 (已完成)	SNG1005 GMP 生产批次的生产工作
4	稳定性试验	2021.6-2021.8	稳定性试验所需时间为 3 个月左右
5	申请生产厂变更的相关资料的整理	2021.8-2021.8	整理生产厂变更的相关资料, 包括对相关资料的翻译。
6	临床试验补充申请(药品生产厂变更)	2021.8	CDE 受理之后 60 日默示许可
7	临床试验补充申请获批并开始临床试验	2021.11	

发行人现计划使用Genexi作为药品生产厂，临床试验开始时间推迟到2022年5月，详见招股说明书之“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“(2) SNG1005”之“⑤SNG1005药品生产延迟情况”。

4、发行人临床试验补充申请情况

对于发行人在中国已取得的 BCBM 和 BCLC 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，预计 2021 年 8 月完成生产厂商变更的相关技术资料整理工作，以相关技术资料向 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。

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 BCBM 的 II/III 期临床试验和 BCLC 的 III 期临床试验。

(五) 发行人认为开展 II、III 期临床用药不存在实质性障碍的原因、合理性

基于目前的药品生产情况，Angiochem 与 Piramal 的药品生产 1 期、2 期、3 期合同均已签署，Piramal 的药品生产第一阶段已完成，药品生产第二阶段正在进行中，未来 Piramal 生产出 SNG1005 的合格药品不存在实质性障碍。

在 Piramal 生产出合格药品，取得生产厂商变更的质量对比、稳定性试验等相关技术资料后，发行人将向 CDE 提出变更生产厂的临床试验补充申请。基于主管部门对变更生产厂的相关政策，未来发行人取得临床试验补充批件不存在实

质性障碍。

从 Angiochem 与发行人获取的临床试验批件有效期来看：发行人已获取的两项临床试验批件有效期至 2022 年 5 月和 2022 年 8 月，需在 2022 年 5 月和 2022 年 8 月前开展相关临床试验，现发行人预计 2021 年 11 月开展国内临床试验，可以在临床试验批件有效期内开展临床试验；美国的临床试验批件无有效期限限制。故临床试验批件有效期对发行人与 Angiochem 开展相关临床试验不存在实质性障碍。

根据发行人与 Angiochem 的前期沟通，就 SNG1005 药品生产相关的 CMO 企业，除比利时厂商 Cenexi 外，其他厂商合作均比较稳定顺利；Angiochem 在 2018 年开始寻找未来商业化的生产厂商时，已与 Piramal 进行联系，并在 2019 年与 Piramal 合作对 Cenexi 在药品生产中出现问题的过滤步骤进行优化并获得了满意的结果。据此，根据 Piramal 及其 PKY 工厂的实力、经验，以及 Angiochem 与 Piramal 近两年交流与合作，Angiochem 认为 PKY 工厂能够生产出合格临床试验药品。

由于 2021 年 Piramal 生产的发行人 GMP 批次放行检测发现杂质超标，Angiochem 与发行人决定后续药品生产在 Cenexi 进行。后续开展计划详情请见“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“(2) SNG1005”之“⑤SNG1005 药品生产延迟情况”。

综上所述，发行人认为开展 II/III 期与 III 期临床临床用药不存在实质性障碍具有合理性。

四、在上述里程碑事件均未实质达成的情况下，发行人将相关里程碑费用支付给香港欣诺康的原因、合理性，香港欣诺康是否已将相关款项支付给 Angiochem，是否存在关联方资金占用情形

(一) 发行人在部分里程碑事件未实质达成的情况下，将相关里程碑费用支付给香港欣诺康的原因、合理性

根据境内许可协议的约定，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，且香港欣诺康已履行其对发行人针对里程碑的相关义务的

条件下，香港欣诺康有权提前发出要求付款的书面通知，发行人应在收到付款通知和发票后 120 日内支付里程碑款项；香港欣诺康应在每个里程碑发生后 45 个工作日内向 Angiochem 支付。香港欣诺康未得到发行人签署的里程碑付款确认函前不得向 Angiochem 支付里程碑付款，否则构成违约。

发行人在向香港欣诺康支付里程碑款项时主要系基于对里程碑事件可达到的合理预判，主要目的在于避免因我国外汇政策的变动，对香港欣诺康向 Angiochem 支付里程碑款项的进度产生不利影响，进而导致香港欣诺康在境外许可协议项下的违约；同时，为控制发行人提前向香港欣诺康支付里程碑款项可能产生的资金风险，发行人与香港欣诺康明确约定了香港欣诺康在对 Angiochem 付款时需得到发行人出具的付款确认函，上述确认函基于里程碑事件的从形式上亦需完全达到。从商业角度出发，考虑到药物供应延迟导致 Angiochem 未能进行第一名患者用药，部分里程碑事件形式上未完全达到，因此发行人向香港欣诺康支付相关里程碑款项后，未向香港欣诺康发出里程碑付款确认函，因此香港欣诺康尚未向 Angiochem 支付，待 Angiochem 进行第一名患者用药并得到发行人确认后支付。

据此，发行人在部分里程碑事件形式上未完全达到的情况下，将相关里程碑费用支付给香港欣诺康系基于我国外汇政策变动的考虑，其根据境内许可协议的约定预先支付至香港欣诺康，并约定香港欣诺康应在里程碑事件形式上完全达到后方能向 Angiochem 支付，上述安排符合境内许可协议的约定，具备商业合理性。

（二）香港欣诺康是否已将相关款项支付给 Angiochem，是否存在关联方资金占用的情形

截至目前，发行人累计已向香港欣诺康支付前期费用及各里程碑款项合计 990 万美元，其中：（1）就首期款项 200 万美元、第二个里程碑款项 300 万美元，在发行人向香港欣诺康支付后，已由香港欣诺康实际向 Angiochem 支付；（2）就第一个里程碑事件、第三个里程碑事件相关款项 490 万美元（“提前支付款项”），在发行人向香港欣诺康支付后，因里程碑事件形式上未完全达到，发行人未向香港欣诺康发出里程碑付款确认函，香港欣诺康尚未实际向 Angiochem 支付。

鉴于 Angiochem、香港欣诺康已取得第一个里程碑事件、第三个里程碑事件相关的临床试验批件，且 Angiochem 已履行上述里程碑事件相关的义务，上述里程碑事件在提供临床试验药物后即可实现，香港欣诺康可实际向 Angiochem 支付。目前发行人已设立境外子公司香港坤奥基，并与香港欣诺康、Angiochem 签署三方协议，香港坤奥基将受让香港欣诺康原在境外许可协议项下关于 SNG1005 的权利及义务，上述提前支付款项已由香港欣诺康同步转移至香港坤奥基账户。

据此，因部分里程碑事件形式上未完全到达，根据境内许可协议的约定，发行人预先支付给香港欣诺康的部分里程碑款项尚未实际支付给 Angiochem，上述款项已由香港欣诺康支付至发行人境外子公司香港坤奥基，不存在关联方资金占用的情形。

五、核查程序和核查意见

（一）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、《临床药物供应协议》；
- 2、就发行人向香港欣诺康支付里程碑款项的进度及原因向发行人进行了解，并取得付款通知、资金凭证及其书面说明；
- 3、就香港欣诺康向 Angiochem 支付里程碑款项的进度及原因向香港欣诺康进行了解，并取得付款通知、资金凭证及其书面说明；
- 4、查阅发行人向香港欣诺康以及香港欣诺康向 Angiochem 付款相关的书面通知及付款凭证；就相关付款安排与 Angiochem 首席执行官进行访谈确认；
- 5、查阅香港欣诺康的账户的资金余额情况及香港欣诺康向香港坤奥基支付提前支付款项的资金凭证；
- 6、查阅香港坤奥基设立及境外投资审批的相关文件；
- 7、查阅发行人与 Angiochem 关于临床试验药物的沟通相关文件资料，就临床药物延迟提供导致发行人临床试验推迟的时间，以及开展 II、III 期临床用药是否存在实质性障碍相关问题与发行人沟通，并取得其书面说明。

（二）核查意见

根据发行人的说明，基于发行人律师具备的专业知识所能作出的判断，发行人律师认为：

1、就第一个里程碑事件，根据相关协议约定，Angiochem 针对临床药物的延迟提供不承担任何责任与达到该里程碑事件不存在直接关系，相关协议中亦未明确约定由于临床药物的延迟提供导致未达到里程碑事件，发行人也应承担里程碑付款义务；

2、就适应症 BCLC，第二个里程碑事件已经实质性达到；就适应症 BCBM，发行人预计无法在 2019 年 3 月 31 日前实现第二个里程碑，属于协议项下未能履行勤勉地将许可产品商业化义务的情形，客观上违反了许可协议项下关于努力开发许可产品的约定；综合考虑上述两种适应症的临床试验申请进展，以及许可协议第 6.3 条关于违约行为的相关约定，为与香港欣诺康及 Angiochem 继续保持良好的合作关系，发行人向香港欣诺康支付第二个里程碑款项，具有商业合理性；

3、根据 Piramal 及其 PKY 工厂的实力、经验，以及 Angiochem 与 Piramal 近两年交流与合作，Angiochem 认为 PKY 工厂能够生产出合格药品，发行人据此认为开展 II、III 期临床用药不存在实质性障碍；

4、发行人在部分里程碑事件形式上未完全达到的情况下，将相关里程碑费用支付给香港欣诺康系基于我国外汇政策变动可能性的考虑，其根据境内许可协议的约定预先支付至香港欣诺康并约定香港欣诺康应在里程碑事件形式上完全达到后方能向 Angiochem 支付，上述安排符合境内许可协议的约定，具备商业合理性；因部分里程碑事件形式上未完全达到，根据境内许可协议的约定，发行人预先支付给香港欣诺康的部分里程碑款项尚未实际支付给 Angiochem，上述款项已由香港欣诺康划转至香港坤奥基，不存在关联方资金占用的情形。

1.5 根据问询回复附件，香港欣诺康与 Angiochem 签署的《独家许可协议》中明确约定了被许可方向许可方投资 300 万美元，购买许可方 C 系列优先股。而根据问询回复，发行人认同 AngiochemInc.在研产品及企业价值，在 2017 年引进 SNG1005 过程中曾就参与 AngiochemInc.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，盛诺基有限将投资机会让予香港欣诺康，并于 2020 年 4 月 18 日从香港欣诺康购买 Angiochem5.40%股权。发行人及保荐机构未在任何申报材料中披露前述《独家许可协议》中规定的投资条款。

请发行人说明：（1）发行人及香港欣诺康投资 Angiochem 的原因，投资《独家许可协议》中规定的投资条款与 SNG1005 及其知识产权的独家许可是否构成一揽子交易及其原因，并进一步说明协议签署时入股价格的公允性；（2）Angiochem 的股权结构及基本情况，其股东与发行人、控股股东及实控人之间是否存在关联关系或其他关系；（3）香港欣诺康投资 Angiochem 时的资金来源，是否来源于发行人、实际控制人及其关联方；（4）香港欣诺康与 Angiochem 签署的《独家许可协议》、发行人与香港欣诺康签署的《独家许可协议》及《独家许可协议补充协议》间是否存在其他实质性差异；（5）未在申报文件、首轮问询回复中披露上述事项的原因，是否构成误导性陈述、重大遗漏，并修改招股说明书中相应披露内容。

请申报会计师核查问题（1），并发表明确意见。请发行人律师核查问题（2）-（4），并发表明确意见。

请保荐机构说明申报文件及问询回复是否存在误导性陈述、重大遗漏，质控及内核是否勤勉尽责。

回复：

一、发行人及香港欣诺康投资 Angiochem 的原因，投资《独家许可协议》中规定的投资条款与 SNG1005 及其知识产权的独家许可是否构成一揽子交易及其原因，并进一步说明协议签署时入股价格的公允性；

（一）发行人及香港欣诺康投资 Angiochem 的原因

发行人与 Angiochem 讨论引进 SNG1005 的过程中，发行人认同 Angiochem

的在研产品及企业价值，此外，Angiochem 当时正在进行 C 轮增资扩股，因此发行人与对方同时协商认购 Angiochem 股权的事项。

在协商过程中，考虑到境外投资涉及的核准/备案手续以及完成时间均存在较大不确定性，可能无法满足 Angiochem C 轮增资扩股融资迅速完成的相关要求，发行人在当时将投资机会推荐给香港欣诺康。王兆一在认可 Angiochem 在研项目和企业价值的基础上，香港欣诺康认购了 Angiochem 的 5.40% 股权。

收购股权后至今，除 SNG1005 的合作业务外，香港欣诺康并未实际促成其他药物引进合作或开展其他经营活动。出于回笼资金的考虑，香港欣诺康决定对外出售所持 Angiochem 的股份。

基于发行人希望与 Angiochem 继续加强合作以及认可 Angiochem 企业价值的考虑，因此发行人向香港欣诺康购买 Angiochem 的股权。

（二）投资《独家许可协议》中规定的投资条款与 SNG1005 及其知识产权的独家许可是否构成一揽子交易及其原因

1、《企业会计准则》的相关规定

《企业会计准则第 33 号—合并财务报表》第五十一条规定：“各项交易的条款、条件以及经济影响符合下列一种或多种情况，通常表明应将多次交易事项作为一揽子交易进行会计处理：1）这些交易是同时或者在考虑了彼此影响的情况下订立的；2）这些交易整体才能达成一项完整的商业结果；3）一项交易的发生取决于其他至少一项交易的发生；4）一项交易单独考虑时是不经济的，但是和其他交易一并考虑时是经济的。”

2、是否构成一揽子交易及其原因

投资《独家许可协议》中规定的投资条款与 SNG1005 及其知识产权的独家许可属于两个独立性交易，不构成一揽子交易，具体原因如下：

（1）各项交易均具有独立的商业目的，并非是在考虑彼此影响的情况下订立的

发行人购买 SNG1005 及其知识产权的独家授权许可交易系为了引入全球首个成功采用受体方法将紫杉醇递送至脑部的 1 类新药进行开发，丰富发行人自身

的产品管线。发行人已经于 2019 年 5 月和 2019 年 8 月获得国家药监局审批，可以开展 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；此外，2019 年 7 月 29 日发行人与信达生物签署合作协议，在中国启动评估 SNG1005 和达伯舒联合用药的研发工作。

香港欣诺康购买 Angiochem 的股权系香港欣诺康自身发展的需要，并且王兆一了解并认可 Angiochem 的在研项目和企业价值。

综上所述，上述两项交易均具有各自独立的商业目的，并非是在考虑彼此影响的情况下订立的。

(2) 各项交易均具有独立的商业实质，并非整体才能达到一项完整的商业结果

发行人购买 SNG1005 及其知识产权的独家授权许可交易的商业实质为发行人向香港欣诺康支付现金及特许权使用费以取得 SNG1005 及其知识产权在中国（含台湾、香港、澳门）的独家许可权。

香港欣诺康购买 Angiochem 5.40% 股权的商业实质为香港欣诺康向 Angiochem 支付现金以取得 Angiochem 股权，是香港欣诺康决策的一次股权投资，并通过本次股权投资取得 Angiochem 5.40% 股权。

上述两个交易均履行商业谈判、单独作价、单独交易，均各自为独立交易，并非需要组合或整体才能达到一项完整的商业结果。

(3) 每项交易均有独立的商业安排，各项交易的发生并不取决于其他交易的发生

发行人购买 SNG1005 及其知识产权的独家授权许可交易是长期的使用授权许可安排，其中发行人应向香港欣诺康支付先期费用、里程碑费用和特许权使用费。

香港欣诺康在 2017 年 12 月与 Angiochem 签署《独家许可协议》时，就参与 Angiochem 的 C 轮股权投资事项与 Angiochem 达成意向性条款，且后续香港欣诺康、其他 C 轮投资者与 Angiochem 签署了《股权认购协议》，香港欣诺康自筹 300 万美元参与 Angiochem 的 C 轮融资。

上述两个交易之间并无直接的因果关系，均具有各自独立的商业安排，各项交易的发生并不取决于其他交易的发生。

(4) 各项交易均单独作价且价格公允，各项交易单独考虑时均是经济且合理的

发行人与香港欣诺康达成的 SNG1005 及其知识产权的许可交易费为先期费用 200 万美元、里程碑费用合计 6,600 万美元以及在每一日历年任何国家或地区内每种许可产品净销售额 8% 的特许权使用费。该等交易价格和付款安排，一方面可以降低总交易金额过大带来对公司的资金压力，另一方面也减轻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。

香港欣诺康购买 Angiochem 5.40% 股权是香港欣诺康做出的一个股权投资决策。香港欣诺康购买 Angiochem 5.40% 股权时，Angiochem 当时正在进行 C 轮增资扩股，基于 C 轮增资扩股的价格，每股价格约为 1.75 加拿大元，认购价格与其他 C 轮投资者一致。

上述两项交易均单独作价且价格公允，各项交易单独考虑时，交易价格均是经济且合理的。

(5) 发行人已取得加拿大 Angiochem 公司的邮件确认

根据发行人与加拿大 Angiochem 公司的 CEO John Huss 于 2020 年 10 月 29 日的邮件沟通和确认，对方回复：1) Angiochem 与香港欣诺康于 2017 年 12 月 25 日签署许可协议。在上述过程中，由于 Angiochem 正在准备融资，香港欣诺康有兴趣参与，故在许可协议中加入了股权投资的意向；2) ANG1005 授权给香港欣诺康并不依赖于股权投资，这是两项独立的商业交易，而非一揽子交易；3) ANG1005 的许可协议于 2017 年 12 月执行，遵循了类似许可协议的标准条款，包括预付款、里程碑付款和使用费。Angiochem 该轮融资于 2018 年 3 月 7 月结束，认购的每股价格一致。

综上所述，投资《独家许可协议》中规定的投资条款与 SNG1005 及其知识产权的独家许可属于两个独立性交易，不构成一揽子交易。

（三）进一步说明协议签署时入股价格的公允性

香港欣诺康购买 Angiochem 5.4% 股权时，Angiochem 当时正在进行 C 轮融资扩股，每股认购价格约为 1.75 加拿大元。此外，2018 年 7 月 27 日 Angiochem 和 C 轮投资者（包括香港欣诺康）签订《股权认购协议》，协议规定 C 轮投资者的认购价格统一为每股 1.75 加拿大元，具体列表如下：

投资者名称	认购股数	认购价格（每股）
BDC CAPITAL INC.	1,142,858 C 轮股份	1.75 加拿大元
Investissements DJFC, société en commandite	57,143 C 轮股份	1.75 加拿大元
PLACEMENTS GERMAIN INC.	115,859 C 轮股份	1.75 加拿大元
GROUPE TORYVEL INC.	140,505 C 轮股份	1.75 加拿大元
HODRAN CONSULTANTS INC.	25,715 C 轮股份	1.75 加拿大元
MANUIA HOLDING INC.	571,430 C 轮股份	1.75 加拿大元
Antony Acciarri	28,572 C 轮股份	1.75 加拿大元
Jean-François Grenon	34,286 C 轮股份	1.75 加拿大元
MIKE GARRETT	3,064 C 轮股份	1.75 加拿大元
John Huss	28,572 C 轮股份	1.75 加拿大元
Xinogen (Hong Kong) Pharma Co. Ltd.	2,228,571 C 轮股份	1.75 加拿大元

综上所述，协议签署时入股价格是公允的。

二、Angiochem 的股权结构及基本情况，其股东与发行人、控股股东及实际控制人之间是否存在关联关系或其他关系

根据 Angiochem 提供的文件，以及通过“信保通”查询的结果，Angiochem 为依据加拿大法律设立并有效存续的公司，公司编号为 416291-9，地址为 4150 Rue Sainte-Catherine Ouest, Suite 490 Westmount, Quebec H3Z 2Y5 Canada，Angiochem 最新的股权结构情况如下³：

³ 表格中的股权结构情况未考虑 Angiochem 预留用于股权激励的股份数。

序号	股东名称	持股数 (股)	持股比例
1.	BDC CAPITAL INC.	15,987,870	42.12%
2.	VIMAC MILESTONE MEDICA FUND, LP	7,886,032	20.78%
3.	MANUIA HOLDING INC.	2,653,824	6.99%
4.	Xinogen (Hong Kong) Pharma Co. Ltd.	2,228,571	5.87% ⁴
5.	Royal Bank of Canada	2,026,552	5.34%
6.	TRANSFERT PLUS, LIMITED PARTNERSHIP	1,006,094	2.65%
7.	Richard Béliveau	879,413	2.32%
8.	GROUPE TORYVEL INC.	734,206	1.93%
9.	Investissements DJFC, société en commandite	635,586	1.67%
10.	PLACEMENTS GERMAIN INC.	605,423	1.59%
11.	GDG PLACEMENTS PRIVÉS, SOCIÉTÉ EN COMMANDITE	538,579	1.42%
12.	Philippe Scelles	400,000	1.05%
13.	GESTION YVAN POITRAS INC.	300,456	0.79%
14.	John Huss	271,519	0.72%
15.	HODRAN CONSULTANTS INC.	229,836	0.61%
16.	9253-5335 QUÉBEC INC.	208,240	0.55%
17.	Robert Dugré	204,557	0.54%
18.	Jean-François Grenon	138,406	0.36%
19.	Antony Acciarri	132,692	0.35%
20.	Danielle Poupart	120,824	0.32%
21.	Geneviève Dugré	113,884	0.30%
22.	ALIGO INNOVATION, LIMITED PARTNERSHIP	104,120	0.27%
23.	Maria Garza Atayde	104,120	0.27%
24.	Centre Dentaire Michel Bédard Inc.	104,120	0.27%
25.	Jean Marie Christian Scelles	100,000	0.26%
26.	Reinhard Gabathuler	68,125	0.18%
27.	4371780 CANADA INC.	34,707	0.09%
28.	David Scheer	30,000	0.08%
29.	Michel Demeule	26,942	0.07%
30.	Rosemary Mazanet	18,048	0.05%

⁴ 考虑 Angiochem Inc 预留用于股权激励的股份数后，持股比例为 5.41%。

序号	股东名称	持股数（股）	持股比例
31.	Michael Garrett	16,444	0.04%
32.	Danielle Bouchard	10,000	0.03%
33.	Pamela Esposito	10,306	0.03%
34.	Albert Moghrabi	10,000	0.03%
35.	Kelly Elian	7,917	0.02%
36.	Wendy Churchill	5,000	0.01%
37.	Carine Thiot	860	0.01%
38.	Sasmita Tripathy	2,604	0.01%
39.	Gaoqiang Yang	3,000	0.01%
合计		37,958,877	100.00%

根据“信保通”查询的结果，发行人控股股东和实际控制人、Angiochem 及其部分股东出具的确认，除香港欣诺康外，Angiochem 的其他股东与发行人及其控股股东、实际控制人之间均不存在关联关系或其他利益关系。

三、香港欣诺康投资 Angiochem 时的资金来源，是否来源于发行人、实际控制人及其关联方

根据香港欣诺康提供的借款协议、资金凭证及确认，以及发行人及其实际控制人出具的书面说明，香港欣诺康投资 Angiochem 的 300 万美元系来源于独立第三方的借款，非来源于发行人、实际控制人及其关联方。

四、香港欣诺康与 Angiochem 签署的《独家许可协议》、发行人与香港欣诺康签署的《独家许可协议》及《独家许可协议补充协议》间是否存在其他实质性差异

经核对香港欣诺康与 Angiochem 签署的境外许可协议、发行人与香港欣诺康签署的境内许可协议及其补充协议，除已披露的付款程序差异以及境外许可协议中关于 C 轮优先股认购的条款外，两份协议间不存在其他实质性差异。

五、未在申报文件、首轮问询回复中披露上述事项的原因，是否构成误导性陈述、重大遗漏，并修改招股说明书中相应披露内容

香港欣诺康在 2017 年 12 月与 Angiochem 签署《独家许可协议》时，就参与 Angiochem 的 C 轮股权投资事项与 Angiochem 达成意向性条款，且后续香港

欣诺康与 Angiochem 单独签署了《股权认购协议》，自筹 300 万美元参与 Angiochem 的 C 轮融资。发行人在首次申报时，在招股说明书之“第七节 公司治理及独立性”之“十、关联方、关联关系和关联交易”之“(二) 关联交易”之“4、2020 年已经公司董事会、股东大会审议正在进行的关联交易”之“(1) Angiochem 5.4%股权转让的交易背景”处已披露香港欣诺康增资 Angiochem 取得 5.4%股权事项。

首次问询回复中，根据问询问题“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”，发行人理解该问题是针对引进 SNG1005 涉及的两份《独家许可协议》中里程碑总金额、各里程碑付款时间及金额、先期费用或其他各项费用条款的差异比较，并对问题回复进行了披露。

发行人未理解到上述问询包括香港欣诺康投资 Angiochem 5.4%股权事项，造成对两份《独家许可协议》中 Angiochem 股权投资意向性条款未作为差异进行披露。

综上所述，在首次问询回复时，由于发行人理解不到位，未将香港欣诺康投资 Angiochem 5.4%股权的意向性条款作为两份《独家许可协议》的差异进行披露。但发行人在两次申报文件均中对香港欣诺康投资 Angiochem 5.4%股权事项进行了披露。因此，未披露该差异不属于误导性陈述、重大遗漏的情形。

该事项属于两份《独家许可协议》的差异内容，发行人已于本回复及招股说明书之“第七节 公司治理及独立性”之“十、关联方、关联关系和关联交易”之“(二) 关联交易”之“4、2020 年已经公司董事会、股东大会审议正在进行的关联交易”之“(1) Angiochem 5.4%股权转让的交易背景”进行了补充披露。

六、申报会计师及律师核查程序和核查意见

(一) 核查程序

就上述事项，申报会计师履行了以下主要核查程序：

1、向加拿大 Angiochem 公司 CEO John Huss 访谈和邮件确认，并向香港欣诺康实际控制人王兆一和发行人了解购买 Angiochem 5.40%股权的情况，分析有关交易的商业目的和其他考虑因素；

2、查阅《股权认购协议》和《独家许可协议》，对比《股权收购协议》中 C 轮投资者的认购价格和《独家许可协议》中香港欣诺康的认购价格，分析入股价格的公允性。

就上述事项，发行人律师履行了以下核查程序：

1、查阅 Angiochem 及其股东的注册证书、股东名册，通过“信保通”就 Angiochem 及其股东的基本信息进行查询；

2、取得 Angiochem 及其部分股东就其与发行人及其控股股东、实际控制人的关联关系及其他利益关系出具的确认；取得发行人及其控股股东、实际控制人就与 Angiochem 及其股东是否存在关联关系及其他利益关系出具的确认；

3、查阅香港欣诺康向第三方借款的借款合同及资金凭证，以及香港欣诺康向 Angiochem 支付股权投资款的资金凭证；

4、取得发行人及其实际控制人及香港欣诺康债权人就香港欣诺康借款资金来源情况出具的书面说明；

5、进一步核对境外许可协议与境内许可协议及其补充协议在条款上的差异情况。

（二）核查意见

经核查，申报会计师认为：

1、投资《独家许可协议》中规定的投资条款与 SNG1005 及其知识产权的独家许可不构成一揽子交易；

2、协议签署时，香港欣诺康购买 Angiochem 股权的入股价格是公允的。

根据发行人的说明，基于发行人律师具备的专业知识所能作出的判断，发行人律师认为：

1、除香港欣诺康外，Angiochem 的其他股东与发行人及其控股股东、实际控制人之间均不存在关联关系或其他利益关系；

2、香港欣诺康投资 Angiochem 的 300 万美元系来源于独立第三方的借款，非来源于发行人、实际控制人及其关联方；

3、除已披露的付款程序差异以及境外许可协议中关于 C 轮优先股的认购条款外，两份协议间不存在其他实质性差异。

七、请保荐机构说明申报文件及问询回复是否存在误导性陈述、重大遗漏，质控及内核是否勤勉尽责。

(一) 保荐机构认为发行人已对香港欣诺康投资 Angiochem 5.4%股权事项进行了披露。未披露该差异不属于误导性陈述、重大遗漏的情形。

香港欣诺康在 2017 年 12 月与 Angiochem 签署《独家许可协议》时，就参与 Angiochem 的 C 轮股权投资事项与 Angiochem 达成意向性条款，且后续香港欣诺康与 Angiochem 单独签署了《股权认购协议》，自筹 300 万美元参与 Angiochem 的 C 轮融资。发行人在首次申报时，在招股说明书之“第七节 公司治理及独立性”之“十、关联方、关联关系和关联交易”之“(二) 关联交易”之“4、2020 年已经公司董事会、股东大会审议正在进行的关联交易”之“(1) Angiochem 5.4%股权转让的交易背景”处已披露香港欣诺康增资 Angiochem 取得 5.4%股权事项。

首次问询回复中，根据问询问题“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”，发行人理解该问题是针对引进 SNG1005 涉及的两份《独家许可协议》中里程碑总金额、各里程碑付款时间及金额、先期费用或其他各项费用条款的差异比较，并对问题回复进行了披露。

发行人未理解到上述问询包括香港欣诺康投资 Angiochem 5.4%股权事项，造成对两份《独家许可协议》中 Angiochem 股权投资意向性条款未作为差异进行披露。

综上所述，在首次问询回复时，由于发行人理解不到位，未将香港欣诺康投资 Angiochem 5.4%股权的意向性条款作为两份《独家许可协议》的差异进行披露。但发行人在两次申报文件均中对香港欣诺康投资 Angiochem 5.4%股权事项进行了披露。因此，未披露该差异不属于误导性陈述、重大遗漏的情形。

该事项属于两份《独家许可协议》的差异内容，发行人已于本回复及招股说明书之“第七节 公司治理及独立性”之“十、关联方、关联关系和关联交易”

之“（二）关联交易”之“4、2020年已经公司董事会、股东大会审议正在进行的关联交易”之“（1）Angiochem 5.4%股权转让的交易背景”进行了补充披露。

（二）保荐机构质控及内核已勤勉尽责

保荐机构质控及内核部门根据中国证监会、上海证券交易所等监管机构的相关规定及保荐机构的相关制度，查阅工作底稿，对该项目进行了现场检查，并对申报文件及问询回复文件进行了多轮审核，形成了审核反馈意见并督促项目组落实。项目组对质控及内核部门反馈的问题逐项研究，要求发行人在对应文件中进行了补充披露，并对文字错误、信息错误等内容进行修改。保荐机构履行上述内部控制程序后，项目组方可将材料对外报送。

综上，保荐机构质控及内核部门已严格执行了相应的质量控制和内核程序，勤勉尽责的履行了相关内部控制工作。

2、关于健赞生物占用发行人资金

2.1 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）。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，盛诺基有限与原合营股东各享有约 9,000 平方米的使用权。

根据招股说明书及问询回复，发行人持有北京恒诺基 2,040 万元注册资本份额，2019 年发行人对健赞生物 5,320.36 万元其他应收款计提坏账准备 578.75 万元，并将余额 4,741.61（不包含相关利息）转为预付租金。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（包含相关利息）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。发行人未对前述预付租金确认未实现融资收益。

根据问询回复，发行人仅对北京恒诺基、健赞生物资金拆出在 2019 年计算了利息费用，除此以外，发行人与其他关联方资金拆借均不计提利息。

请发行人说明：（1）发行人对健赞生物应收利息是否已抵做研发实验楼的租金，未在预付房屋租赁款余额中体现的原因，发行人未对 2017、2018 年北京恒诺基、健赞生物资金拆出计提利息的原因，相关利息费用是否入账；（2）对健赞生物 5,320.36 万元其他应收款坏账准备 578.75 万元的具体确定方法、标准，与发行人现有会计政策是否一致，对该笔其他应收款计提大额坏账的原因、合理性，是否构成关联方侵占发行人利益及其原因；（3）北京恒诺基的合营股东是否已履行相应的出资义务、是否提供健赞生物研发实验楼的工程建设款项，如有，具体说明合营股东提供款项的金额及其与合营方股权比例是否匹配、是否符合《合作协议》的约定；（4）发行人及其他合营股东对北京恒诺基出资额、对健赞生物拆借款项及其他各相关款项的具体用途、金额，与发行人及其他合营股东股权比例是否匹配，如不匹配，具体说明原因以及是否构成关联方资金占用；（5）健赞生物是否收取其他合营方的租赁款项，如有，具体说明金额，并对比双方租金是否一致；（6）对比发行人对健赞生物研发实验楼资金投入及各期发行人应付租金，进一步说明发行人未自行建造办公及研发场地、将相关款项出借给合营企业而非

子公司建造固定资产然后向其租赁的原因、合理性；(7) 结合上述问题，进一步说明健赞生物对发行人的欠款是否构成实际控制人及其关联方占用发行人资金，并结合发行人与健赞生物签订的租赁协议以及租赁付款义务的承担情况，说明通过未来付款义务抵偿对发行人的欠款的方式，实际控制人关联方占用发行人资金的情形是否已清理。

请保荐机构、申报会计师核查上述事项，具体说明对北京恒诺基、健赞生物相关款项具体用途的核查过程、获取的核查证据，并对上述事项发表明确核查意见。请发行人律师对上述事项是否构成实际控制人及其关联方侵占发行人利益、占用发行人资金及相应整改措施发表明确意见。

回复：

一、发行人对健赞生物应收利息是否已抵做研发实验楼的租金，未在预付房屋租赁款余额中体现的原因，发行人未对 2017、2018 年北京恒诺基、健赞生物资金拆出计提利息的原因，相关利息费用是否入账；

(一) 发行人对健赞生物应收利息是否已抵做研发实验楼的租金

根据发行人与健赞生物签署的《关于房屋租赁协议中抵租金金额的约定》和《房屋租用补充协议》的约定，发行人对健赞生物的债权（本金及相关利息）优先抵做对健赞生物的租金。截至 2019 年 6 月 30 日，累计借款本金为 52,578,871.73 元，对应的利息金额为 3,873,215.16 元。此外，自 2019 年 7 月 1 日至 2019 年 12 月 31 日的借款本金为 624,750.00 元，对应的利息金额为 5,608.98 元。上述债权金额（本金及相关利息）合计为 57,082,445.87 元，抵做对健赞生物的租金。

根据《房屋租用协议》和《房屋租用补充协议》的约定，发行人自 2019 年 7 月 1 日开始向健赞生物租赁房屋，免租期至 2020 年 12 月 31 日，自 2021 年 1 月 1 日起计算租金。双方约定，每季度租金为 3,552,421.95 元，上述债权（本金及相关利息）57,082,445.87 元可抵作 2021 年 1 月至 2024 年 12 月内的租金。

综上所述，发行人对健赞生物应收利息已抵做研发实验楼的租金。

(二) 未在预付房屋租赁款余额中体现的原因

2021 年 1 月 22 日，发行人对 2019 年度和截至 2020 年 6 月 30 日止六个月

期间的合并财务报表进行会计差错更正，2019 年度调整关联方借款坏账准备人民币 578.75 万元，并单独确认借款利息收入人民币 387.88 万元，2019 年相关关联方借款（本金及相关利息）人民币 5,708.24 万元转为预付租金并抵减租赁期间的相关房屋租金，因此将其他非流动资产-预付房屋租赁款和管理费用-租赁费一并调整，并将 2020 年关联方利息收入补偿单独确认利息收入，同时调增租金费用人民币 260.76 万元。

综上所述，发行人在计算借款抵作预付房屋租赁款时已经考虑利息金额的影响，并在预付房屋租赁款余额中体现，会计处理的方法、标准，与发行人现有会计政策一致，不构成关联方侵占发行人利益。

（三）发行人未对 2017、2018 年北京恒诺基、健赞生物资金拆出计提利息的原因，相关利息费用是否入账

在 2016 年至 2019 年期间，发行人、北京坤诺基与健赞生物、北京恒诺基陆续发生资金拆借的情况。根据《企业会计准则第 14 号——收入》的规定，让渡资产使用权收入同时满足下列条件的，才能予以确认：（一）相关的经济利益很可能流入企业；（二）收入的金额能够可靠地计量。截至 2018 年 12 月 31 日，涉及各方未明确规定借款利息，因此 2017 年和 2018 年的利息收入金额不能可靠的计量，不符合收入确认的原则，因此发行人未对 2017、2018 年北京恒诺基、健赞生物资金拆借计提利息。

根据 2019 年签订的《关于房屋租赁协议中抵租金金额的约定》，发行人从资金拆借的发生日开始计算利息，经计算，截至 2019 年 12 月 31 日相关资金拆借利息总额为人民币 3,878,824.14 元，并已抵做对健赞生物的房屋租金。

2021 年 1 月 22 日，发行人对 2019 年度和截至 2020 年 6 月 30 日止六个月期间的合并财务报表进行会计差错更正，2019 年度调整关联方借款坏账准备人民币 578.75 万元，并单独确认借款利息收入人民币 387.88 万元，相关关联方借款转为预付租金并抵减租赁期间的相关房屋租金，因此将其他非流动资产-预付房屋租赁款和管理费用-租赁费一并调整，并将 2020 年关联方利息收入补偿单独确认利息收入。

二、对健赞生物 5,320.36 万元其他应收款坏账准备 578.75 万元的具体确定方法、标准，与发行人现有会计政策是否一致，对该笔其他应收款计提大额坏账的原因、合理性，是否构成关联方侵占发行人利益及其原因；

(一)对健赞生物 5,320.36 万元其他应收款坏账准备 578.75 万元的具体确定方法、标准，与发行人现有会计政策一致，对该笔其他应收款计提大额坏账的原因、合理性

2021 年 1 月 22 日，发行人对 2019 年度和截至 2020 年 6 月 30 日止六个月期间的合并财务报表进行会计差错更正，2019 年度冲回关联方借款坏账准备人民币 578.75 万元，确认借款利息收入人民币 387.88 万元，调整 2019 年和截至 2020 年 6 月 30 日止六个月期间后续租金抵债的相关会计处理，并将 2020 年关联方利息收入补偿单独确认利息收入，同时调增租金费用人民币 222.12 万元。更正后，于 2019 年 12 月 31 日和 2020 年 6 月 30 日，发行人和健赞生物账面预付/收房屋租赁余额一致。

综上所述，经过上述会计差错更正，发行人现有会计处理与发行人现有会计政策保持一致。

(二) 是否构成关联方侵占发行人利益及其原因

根据《房屋租用协议》和《房屋租用补充协议》的约定，相关借款本金及利息抵作房屋租金，租赁期限为 2019 年 7 月至 2023 年 9 月，其中包含 2019 年 7 月 1 日至 2020 年 12 月 31 日的免租期，因此每季度合同租金为 3,552,421.95 元，考虑免租期后的平均每季度租金为 2,477,363.05 元。

发行人研发生产需要固定办公场地，发行人租赁研发楼的租金价格约为 3.88 元/m²/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 (m ²)	市场价格 (元/m ² /天)	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

坐落	租赁面积 (m ²)	市场价格 (元/m ² /天)	用途
	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。

相关债权（本金及相关利息）金额 57,082,445.87 元作为在 2019 年 7 月至 2024 年 12 月（包含 2019 年 7 月 1 日至 2020 年 12 月 31 日的免租期）租赁期限内的预付租金处理。考虑 6 个季度的免租期和每季度 3,552,421.95 元的租金后，整个租赁期的租金金额为 78,396,977.57 元（57,082,445.87+3,552,421.95*6=78,396,977.57），在租赁期限内按同期贷款利率上浮 20% 的利率 5.7% 进行折现，上述款项折现后现值为 68,010,578.75 元，大于 57,082,445.87 元的债权（本金及相关利息）。此外，与研发楼附近办公楼的市场租赁价格进行对比，发行人租赁研发实验楼的租金较为优惠。

综上所述，考虑免租期和租金优惠的因素，发行人对健赞生物 57,082,445.87 元其他应收款的会计处理未构成关联方侵占发行人利益。

三、北京恒诺基的合营股东是否已履行相应的出资义务、是否提供健赞生物研发实验楼的工程建设款项，如有，具体说明合营股东提供款项的金额及其与合营方股权比例是否匹配、是否符合《合作协议》的约定；

（一）合营双方股东对北京恒诺基的出资及配比情况

1、《合作协议》中的相关约定

2015 年发行人与合营方签署《合作协议》，协议中对“一、收购主体”部分约定：1、发行人受让侯维凤、王璐持有的北京恒诺基 51% 股权；2、各方对北京恒诺基的实缴出资款项将用来支付收购健赞生物的对价款。

《合作协议》中“二、收购安排”部分约定：1、各方同意北京恒诺基收购健赞生物 100% 股权的价款为 4,000 万元；2、健赞生物的收购、研发实验楼工程建设和日后运营中产生的费用，各方按照其在恒诺基的股权比例分配。费用包括但不限于：(1) 收购健赞生物 100% 股权的价款 4,000 万元；(2) 健赞生物收购交割后的日常运营费用；(3) 工程款、贷款等费用。

2、合营双方股东出资及股权转让情况

2014年5月，侯维凤、王璐（二人均为刘增玉的员工）成立合营公司北京恒诺基，持有其100%股权，注册资本为4,000万元。健赞生物于2015年4月被北京恒诺基收购后均为其全资子公司。2018年5月将侯维凤、王璐将持有的北京恒诺基股权转让给刘增玉之子刘伟（侯维凤、王璐及刘伟以下合称“合营方”）。

2015年10月，盛诺基有限向合营方支付收购北京恒诺基51%股权的价款。根据发行人与王璐、侯维凤签署的《购买股权协议》，发行人向合营方受让2,040万元注册资本（其中1,300万元为实缴资本，740万元为认缴资本）并支付股权转让款合计3,060万元，并后续补缴剩余740万元注册资本。综上，发行人取得北京恒诺基51%股权的总成本为3,800万元。

单位：万元

项目	合营方	盛诺基有限
转让前注册资本（A）	4,000.00	-
其中：实缴资本(B)	2,099.10	-
转让对价（C）	-3,060.00	3,060.00
转让后注册资本（D=E+F）	1,960.00	2,040.00
其中：实缴资本（E）	799.10	1,300.00
认缴资本（F）	1,160.90	740.00
后续补缴资本（G）	1,160.90	740.00
实际出资成本(H=B+C+G)	200.00	3,800.00

双方按持股比例完成剩余出资义务后，将4,000万元实缴注册资本全额用于支付健赞生物100%股权收购款。

实缴出资完成后，发行人持有北京恒诺基51%股权，王璐、侯维凤合计持有剩余49%股权。2018年5月，王璐、侯维凤将其持有的49%北京恒诺基股权转让至刘伟。

上述51%股权交易完成后，合营股东均按照所持股份数量完成相应实缴义务，与《合作协议》的约定相符。双方最终持有北京恒诺基股权的比例及交易过程与《合作协议》及《购买股权协议》的约定相符。发行人取得北京恒诺基股权符合双方商业谈判的结果及自身利益诉求。

3、溢价收购北京恒诺基股权的商业合理性

2009年，受益于北京市中关村生命科学园积极落实加快生物医药产业发展

相关政策，美国著名医药企业健赞（Genzyme）获批于园内设立亚太研发中心并成立子公司健赞生物，后由于自身战略规划调整项目中止。为此，发行人与合营方通过合营公司北京恒诺基收购健赞生物。

1) 合营方在以低价获取商业机会过程中发挥主要作用

考虑到该项目自身特殊属性，以及刘增玉在商业地产及建筑方面具有一定的经验和社会资源，合营方通过协调企业、当地政府及园区管委会等各方关系，最终争取到以较优惠的价格收购健赞生物的商业机会。发行人考虑自身发展的需求，经与合营方协商，发行人拟通过收购北京恒诺基部分股权的形式参与项目以取得健赞生物研发实验楼的部分使用权。

2) 合营方在研发楼建设施工阶段承担主要工作

由于发行人主营业务为医药研发，缺乏相应人力、物力参与合作建设，故双方协商约定，后续建设健赞研发大楼过程中，主要由合营方负责选聘工程建设的施工总包方及分包工程的施工单位。大楼的建设施工过程中，合营方承担主要组织协调工作。

3) 收购时点健赞生物资产价值较高

收购时点 2015 年 10 月健赞生物主要资产合计包括 2,967.04 万流动资产、4,050.47 万土地使用权、1,036.39 万元在建工程以及 109.36 万流动负债，根据其价值估算 51%股权约为 4,000 万元；另外，考虑该土地使用权宗地面积 2.2 万平方米的升值潜力，发行人当时以 3,800 万参与收购交易能产生较大商业利益。

4) 现时点健赞生物资产公允价值显著提升

通过中指数据房地产数据信息系统查询，目前试验楼周边 3km 范围内同类型在售办公楼，价格约为 4-4.5 万元/平方米，保守估计该试验楼目前市场价值约为 8 亿元。归属发行人的部分资产公允价值约 4 亿元，相比发行人累计投入收购款及后续建设资金约 9,120.36 万元（包含 3,800 万元收购款和 5,320.36 万元拆借资金）的成本，资产已实现较大幅度增值。

5) 交易以较低成本解决了发行人缺乏长期固定办公及实验场所的问题。

综合考虑合营方在获取商业机会中的作用、后续建设大楼规划分工情况、收

购时点健赞生物资产的商业利益、后续预期带来的资产价值提升以及对公司经营场所稳定性的帮助等因素，发行人以 3,800 万元成本取得北京恒诺基 51% 股权的交易具有商业合理性，价格公允。

6) 收购过程合法合规，不存在商业贿赂

根据 2020 年 12 月发行人、发行人实际控制人孟坤、刘增玉、王璐和侯维凤出具的确认函，各方确认：就通过北京恒诺基收购健赞生物 100% 股权事宜，该收购为各方的真实意思表示，相关收购款项已结清，股权已变更至北京恒诺基名下，不存在商业贿赂的情形，不存在相关违法违规情形。

北京恒诺基与健赞生物原股东 GENZYME GLOBAL S.A.R.L 签署股权转让协议，协议合法有效，自交易完成后至今，协议双方均未产生纠纷和异议。

根据发行人实际控制人孟坤取得的无犯罪记录证明，其不存在犯罪记录。

根据在信用中国、中国裁判文书网等途径公开网络查询，发行人实际控制人孟坤、刘增玉及其关联方均不存在因商业贿赂行为而被起诉、判决等情形，不存在商业贿赂不良记录。

综上所述，发行人及刘增玉方在通过北京恒诺基获取健赞大楼的过程合法合规，不存在商业贿赂的情形。

4、股权收购的内部决策程序及合营方确认

(1) 盛诺基 BVI (发行人当时的主体) 于 2015 年召开董事会会议，审议通过以 3,800 万元收购北京恒诺基 51% 股权并支付健赞生物收购款的议案，并与对方签署《购买股权协议》，程序合法有效。

(2) 根据 2020 年 12 月发行人、发行人实际控制人孟坤、刘增玉、刘伟、王璐和侯维凤出具的确认函，各方确认：1) 对于北京恒诺基股权转让价款无异议，实际履行情况符合各相关方真实意思表示；2) 《合作协议》中约定的“健赞北京的收购...的费用，各方按照其在恒诺基的股权比例分配”真实意思表示为各方按照持有北京恒诺基股权的比例，向北京恒诺基出资，并由北京恒诺基收购健赞生物的股权。北京盛诺基收购王璐、侯维凤股权所支付的收购价款与该等约定无关，符合《合作协议》的约定；3) 认可北京恒诺基及健赞生物的股权架构及

出资比例，就该等出资相关事宜确认不存在抽屉协议或借款协议。

5、发行人以 3,800 万元取得北京恒诺基 51% 股权符合《合作协议》约定

(1)《合作协议》中明确约定各方对北京恒诺基的实缴出资款项将用来支付收购健赞生物的对价款；

(2)《合作协议》中约定的“健赞生物的收购，各方按照其在恒诺基的股权比例分配”之真实意思表示为各方按照在北京恒诺基股权比例完成向北京恒诺基出资，并由北京恒诺基以其实缴出资 4,000 万元收购健赞生物的股权；

(3) 发行人对该股权收购履行了内部决策程序，决议合法有效。

综上，北京盛诺基以溢价收购北京恒诺基 51% 股权、交易各方按持股比例完成实缴义务、北京恒诺基以实缴资本支付健赞生物收购款等事项均为合作协议签署方的真实意思表示；交易各方均认可北京恒诺基的出资比例，认可北京恒诺基为合营企业，且在后续执行过程中，各方均未产生异议，符合《合作协议》约定。

(二) 合营双方股东对健赞生物拆借资金及配比情况，是否构成关联方资金占用

根据《合作协议》约定，健赞生物的研发实验楼建设费用及运营费用由合营双方按持股比例投入。考虑到合营方在工程建设领域积累的行业经验及资源，实验楼的工程建设施工及各方资源的协调主要由合营方实际负责安排，在实际操作过程中，合营双方向健赞生物提供资金拆借金额并未严格按照股权比例投入。各时点合营双方对健赞生物资金拆借的余额如下表所示：

单位：万元

各时点合营股东双方拆借资金余额情况				
时间	合营股东及其相关方	比例	北京盛诺基及其子公司	比例
2017.06.30	1,238.83	37.78%	2,040.42	62.22%
2017.12.31	2,568.83	48.38%	2,740.42	51.62%
2018.06.30	3,128.83	51.55%	2,940.42	48.45%
2018.12.31	2,249.63	31.01%	5,004.32	68.99%
2019.06.30	2,666.63	33.65%	5,257.89	66.35%
2019.12.31	3,270.14	38.07%	5,320.36	61.93%
2020.06.30	3,463.14	39.43%	5,320.36	60.57%

由于各方投入资金的金额和时点不统一，在考虑时间价值的情况下，对相关款项截至 2020 年 8 月 31 日的本息合计数进行测算，具体如下表所示：

单位：万元

合营股东双方投入资金及比例情况		
时间	合营股东及其相关方	北京盛诺基及其子公司
借款本金	3,463.14	5,320.36
利息 ⁵	387.61	648.64
本息合计	3,850.75	5,969.00
比例	39.21%	60.79%

截至 2020 年 8 月 31 日，发行人与其他合营股东方对健赞生物提供的资金拆借金额本息和比例为 60.79%，39.21%，未与合营股东在北京恒诺基持股比例完全匹配。主要原因如下：1）由于建设中资金需求陆续发生，并且受合营股东各方不同时点实际资金状况影响，难以保证各时点股东均按比例分配资金投入；2）合营股东方作为自然人，筹集大额资金需要较长时间周期。而发行人投资建设研发试验楼的主要商业目的是为了自身经营场所需求，发行人在一定时间段内超比例投入资金主要系支撑研发试验楼尽快建设完工，具有商业合理性。

2020 年 9 月、10 月，刘伟向健赞生物支付 960.93 万元作为对健赞生物的补充投入资金，健赞生物在收到上述款项后将该笔款项支付至发行人用于偿还部分拆借资金。至此，发行人及合营股东方对健赞生物拆借资金的本息合计金额分别为 5,008.07 万元，4,811.68 万元，与持股比例匹配，符合原协议关于按比例进行资金投入的约定，不构成关联方资金占用。

单位：万元

项目	北京盛诺基	合营方
截至 2020 年 6 月 30 日健赞生物累计拆借金额	5,320.36	3,463.14
截至 2020 年 8 月 31 日拆借金额产生的利息	648.64	387.61
合营方补充提供 960.93 万元并偿还至北京盛诺基	-960.93	960.93
累计投入	5,008.07	4,811.68
占比	51%	49%

（三）发行人及其他合营股东对北京恒诺基出资额、对健赞生物拆借款项及

⁵ 利息以每笔借款同期银行一年期贷款市场报价利率测算

其他各相关款项金额、具体用途

1、发行人及合营股东对北京恒诺基的出资金额及具体用途

发行人及合营方对北京恒诺基出资额合计 4,000 万元，全额用于支付对健赞生物的收购款。根据北京恒诺基与健赞生物原股东卢森堡健赞全球有限责任公司（Genzyme Global S.a.r.l.，下称“健赞全球”）签署的《股权转让协议》，北京恒诺基向健赞全球支付 4,000 万元人民币等值欧元用于收购健赞生物 100% 股权，上述款项已于 2015 年 10 月全额支付。

2、发行人及其他合营股东对健赞生物拆借款项及其他各相关款项的金额、具体用途

截至 2020 年 6 月 30 日，发行人、合营方对健赞生物累计拆借资金合计 8,783.50 万元。健赞生物在收购时点流动资产留存金额为 2,967.04 万元，主要为货币资金 2,566.76 万元。由于健赞生物无其他经营业务，其主要资金来源为留存资金及拆借资金，合计约 1.18 亿元。

单位：万元

健赞生物主要资金来源		主要用途
1、合营双方资金累计拆借		主要用于在建工程建设、维护修缮以及 2015-2019 年公司运营费用： 1、在建工程支出约 9,043 万元； 2、完工后修缮费用约 1,068 万元； 3、2015-2019 年运营费用支出约 1,663 万元； 累计支出合计约 1.18 亿元
北京盛诺基	5,320.36	
合营方	3,463.14	
合计	8,783.50	
2、收购时点流动资产		
货币资金	2,566.76	
其他应收款	400.03	
预付账款	0.25	
合计	2,967.04	

健赞生物 2015-2019 年的主要经营内容为建造研发试验楼，主要资金用途为在建工程施工建设、后续修缮费用及运营费用。

(1) 工程建设

根据北京中逸华税务师事务所于 2019 年 9 月出具的 2019[审]字第 (006) 号《健赞（北京）生物科技有限公司在建工程审核意见书》，经审核确认，健赞生

物 2015 年-2019 年建设期间，在建工程支出合计 90,433,215.01 元，已转入投资性房地产。

(2) 修缮费用

单位：万元

用途	2019 年	2020 年 1-6 月	合计
材料款	104.39	38.67	143.06
工程款	216.53	122.65	339.18
维护费	-	1.47	1.47
装修款	101.10	5.31	106.41
道路、绿化及其他支出	478.32	-	478.32
总计	900.34	168.10	1068.44

健赞生物的修缮费用主要为试验楼完工后发生的向第三方采购的材料、设备以及工程、维护、装修服务。健赞生物未与合营股东双方发生交易。

(3) 运营费用

单位：万元

项目	2020 年 1-6 月	2019 年度	2018 年度	2017 年度	2016 年度	2015 年 10-12 月	合计
工资	13.29	32.19	501.50	255.21	100.39	7.64	910.22
办公/差旅费	-	12.86	92.35	12.80	21.10	7.24	146.35
水电费	2.00	4.19	25.89	33.56	1.32	2.33	69.29
中介服务费	0.40	90.52	32.61	41.68	79.14	33.23	277.58
小车费	-	3.06	18.86	19.67	16.13	1.86	59.57
其他	23.04	46.41	70.14	26.20	29.32	5.83	200.94
运营费用	38.73	189.23	741.35	389.11	247.39	58.13	1,663.95

健赞生物运营费用主要包括人员工资、办公费用、中介服务等，其中，2017 年和 2018 年为了支持大楼建设，聘用较多管理建设人员，工资金额处于增长的趋势。2018 年试验楼竣工，2019 年员工减少，工资随之降低。支付给合营方的费用主要包括刘增玉、刘伟、王璐及侯维凤的工资薪金。具体如下表所示：

单位：万元

姓名	2020 年 1-6 月	2019 年度	2018 年度	2017 年度	2016 年度	2015 年度	备注
刘增玉	8.09	21.50	29.97	12.77	9.26	-	担任健赞生物董事长
王璐	-	-	16.11	9.73	6.65	-	

姓名	2020年1-6月	2019年度	2018年度	2017年度	2016年度	2015年度	备注
刘伟	5.10	10.20	7.10	-	-	-	
侯维凤	-	-	2.52	7.70	6.30	2.52	
合计	13.19	31.70	55.70	30.21	22.20	2.52	2018年工资上升系大楼主体完工发放奖金

根据健赞生物报告期内的财务报表、支出明细，并核查其报告期内大额支出的业务合同和资金用途，健赞生物对于合营双方提供拆借款项及其他相关款项具有合理用途，符合商业实质。

四、发行人及其他合营股东对北京恒诺基出资额、对健赞生物拆借款项及其他各相关款项的具体用途、金额，与发行人及其他合营股东股权比例是否匹配，如不匹配，具体说明原因以及是否构成关联方资金占用；

详见本回复 2.1 题之“三、北京恒诺基的合营股东是否已履行相应的出资义务、是否提供健赞生物研发实验楼的工程建设款项，如有，具体说明合营股东提供款项的金额及其与合营方股权比例是否匹配、是否符合《合作协议》的约定”。

五、健赞生物是否收取其他合营方的租赁款项，如有，具体说明金额，并对比双方租金是否一致；

根据盛诺基有限与王璐、侯维凤于 2015 年签署的《合作协议》，就健赞生物研发实验楼工程建设和运营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（工程款、贷款及其利息成本等与实验楼建设的款项由各方按照项目进度需要出资）；研发实验楼竣工后，合营双方各享有约 9,000 平方米的使用权，具体由各方协商确定。鉴于刘伟受让王璐、侯维凤股权，原协议项下的权利义务由刘伟承接。

1、研发实验楼建成后，健赞生物委托健赞物业负责物业管理、实验楼对外出租和收取租金等相关事宜。发行人于 2019 年 7 月就租赁使用研发实验楼并以借款本金与利息抵扣租金等事项与健赞生物签署租赁协议；研发实验楼剩余面积由健赞生物委托健赞物业负责与第三方签署房屋租赁合同并收取租金。

健赞生物自 2019 年 7 月起向发行人出租研发实验楼，每季度租金 355.24 万元，考虑到前期免租期的因素，两个季度合计确认租金收入 518.93 万元；健赞

生物 2019 年向健赞物业出租取得租金收入 1,846.33 万元。健赞生物出租给发行人的租金和委托健赞物业与第三方签署房屋租赁合同的租金不一致。

2、健赞生物自 2020 年 1 月 1 日与发行人和刘增玉方签订租赁协议补充协议，发行人每季度租金人民币 355.24 万元，刘增玉方每季度租金人民币 341.31 万元，单位面积租赁价格一致。

综合对比，签订补充协议后发行人租赁价格与合营方租赁价格一致。

六、对比发行人对健赞生物研发实验楼资金投入及各期发行人应付租金，进一步说明发行人未自行建造办公及研发场地、将相关款项出借给合营企业而非子公司建造固定资产然后向其租赁的原因、合理性；

截至 2019 年 12 月 31 日，发行人对健赞生物研发实验楼的建设资金投入为 5,320.36 万元（不含利息），考虑北京恒诺基收购款 3,800 万元，发行人投入资金约合 9,120.36 万元；目前，发行人与健赞生物签署的租赁合同约定每季度不含税租金为 355.24 万元，此租金在发行人合营公司中确认租金收入，同时合营公司对研发实验楼计提折旧，上述收入及折旧均会影响健赞生物的所有者权益，并在发行人对健赞生物的长期股权投资科目中体现，与自行建造研发实验楼对发行人财务状况的影响没有本质区别。

在发行人与合营方共同收购健赞生物时，健赞生物已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，符合发行人对于办公研发场地的需求，具备较好的投资建设基础。考虑到合营方在争取健赞生物的商业机会中发挥的主要作用，缺乏合营方的资源及支持，发行人较难获取该项目。发行人使用相同投入资金于同一园区获得合适地块并自行建造的可能性较小。故发行人选择合营方式通过收购健赞生物股权并建造研发实验楼具有合理性。

综上，发行人将相关款项出借给合营企业而非子公司建造研发实验楼后再向其租赁，而不自行建造办公及研发场地，此方式具有合理性。

七、结合上述问题，进一步说明健赞生物对发行人的欠款是否构成实际控制人及其关联方占用发行人资金，并结合发行人与健赞生物签订的租赁协议以及租赁付款义务的承担情况，说明通过未来付款义务抵偿对发行人的欠款的方式，实际控制人关联方占用发行人资金的情形是否已清理。

（一）健赞生物对发行人的欠款不构成实际控制人及其关联方占用发行人资金

发行人前期对健赞生物的建设资金支持与实际控制人无关，未流向实际控制人及其关联方，不构成实际控制人对发行人的资金占用。

发行人通过合营公司健赞生物投资建设研发大楼系发行人独立决策，具有商业合理性，与实际控制人及其控制的其他关联方不存在任何关系，健赞生物按照发行人与合营方签署的《合作协议》约定接受发行人的资金支持，该等资金的主要用途为研发实验楼的建设，且目前研发实验楼已建设完毕，形成发行人合营公司的资产，不构成实际控制人及其关联方对发行人的资金占用。

就发行人前期已投入未偿还的资金，发行人已与健赞生物签署协议，约定健赞生物就拆借资金按照同期一年期银行贷款基础利率计算利息，同时发行人将对健赞生物形成的应收账款账面余额抵作对健赞生物应付租金。

据此，健赞生物收到的资金支持系合营双方根据约定进行的等比例资金投入，健赞生物对发行人的欠款不构成实际控制人及其关联方对发行人的资金占用。

（二）对历史上未按比例投入资金的整改情况

为彻底解决合营双方未能按持股比例提供资金问题，发行人、健赞生物及健赞物业（合营方控制的主体）三方通过签署《合作协议之补充协议》解决。

1、整改方案

各方通过签署《合作协议之补充协议》确认，发行人、健赞物业向健赞生物提供的截至2020年8月31日拆借资金及利息金额（含各自归集的关联主体原向健赞生物或北京恒诺基提供的借款）分别为5,969.00万元、3,850.75万元。2020年9-10月刘伟向健赞生物账户支付960.93万元作为对健赞生物的补充投入资金，健赞生物在收到上述款项后将该笔款项支付至发行人指定账户用于提前偿还部

分拆借资金。

2、方案执行后的整改效果

2020年9月、10月，合营方补充提供960.93万元资金投入并由健赞生物偿还至发行人后，合营双方分别向健赞生物提供的拆借资金（含利息）为5,008.07万元、4,811.68万元，比例为51:49，符合原协议关于按比例进行资金投入的约定。截至《合作协议之补充协议》签署日，合营双方分别对健赞生物提供的拆借资金（含利息）的列表如下：

单位：万元

项目	北京盛诺基	合营方
截至2020年6月30日健赞生物累计拆借金额	5,320.36	3,463.14
截至2020年8月31日拆借金额产生的利息	648.64	387.61
合营方补充提供960.93万元并偿还至北京盛诺基	-960.93	960.93
累计投入	5,008.07	4,811.68
占比	51%	49%

（三）对历史上关联方账务往来的清理情况

1、合营双方与健赞生物间的拆借资金及账务情况的清理

（1）拆借资金抵租金约定

2020年11月，发行人、健赞物业与健赞生物签署《合作协议之补充协议》、健赞生物与健赞物业签署《房屋租用协议》、发行人与健赞生物签署《房屋租用协议补充协议之二》，以其各自对健赞生物的拆借资金及利息余额折抵自2020年1月1日至2023年9月30日的房屋租赁费用，其中前四个季度为免租期，租赁价格约合3.88元/平方米/天。（租金及免租期安排与发行人2019年7月签署的房屋租用协议保持一致）。

（2）健赞生物对合营方应收款项的处理

针对合营方出租的研发实验楼部分，合营方与健赞生物签署《授权书》，约定自大楼完工始，健赞物业经健赞生物授权对外签署房屋租赁合同并收取租金，健赞生物确认收入及对健赞物业的应收账款。截至2019年12月31日对合营方的应收款项余额为2,130.79万元。

由于历史上健赞生物对租户北京脑科学与类脑研究中心收取 116.34 万元租房押金尚未退还。考虑到后续需由合营方对外出租，三方约定健赞生物将上述押金支付至健赞物业，待租户租赁到期后由健赞物业退还押金。

各方同意，由合营方向健赞生物偿还应收账款 2,130.79 万元，健赞生物收到上述款项后偿还双方股东拆借资金并向健赞物业支付上述房屋押金。

(3) 健赞生物的账务处理

上述方案执行后，健赞生物对合营股东双方的账务处理情况具体如下：

单位：万元

项 目	北京盛诺基	合营方	备注
健赞生物累计向股东双方拆借资金金额 (A)	5,320.36	3,463.14	
调整股东拆借资金相关利息(计息至 2020 年 8 月 31 日) (B)	648.64 ⁶	387.61 ⁷	
2019 年 7-12 月折抵北京盛诺基房租(C)	-518.93		
合营方补充借款 960.93 万元并偿还北京盛诺基(D)	-960.93	960.93	
应收款收回，扣除房屋押金后偿还合营双方股东 (E)	-	-498.58	与发行人 2019 年 7-12 月抵租金相匹配
	-773.09	-742.78	匹配股权比例
方案执行后健赞生物预收租金余额(F=A+B+C+D+E)	3,716.05	3,570.32	匹配股权比例
2020 年 1-12 月折抵房租 (G)	-990.95	-952.09	按同等价格*
2020 年 12 月 31 日其他非流动负债-预收房屋租赁款 (H=F+G)	2,725.10	2,618.24	匹配股权比例

注*自 2020 年 1 月 1 日至 2023 年 9 月 30 日共 15 个季度，发行人实际租赁费用为 247.74 万元/季度 (=3,716.05/15)，全年房租费用为 990.95 万元 (=247.74*4)。

(4) 往来款抵租金结束后的安排

综合考虑上述偿还资金、解决合营方应收账款、租赁价格及免租期安排，发行人及合营方对健赞生物的拆借资金及利息余额可抵扣未来 15 个季度的租金，即至 2023 年 9 月 30 日，双方往来款项可全部抵完。自 2023 年 10 月 1 日起合营双方届时另行协商租赁价格并签署租赁合同。

⁶ 健赞生物对北京盛诺基截至 2019 年 12 月 31 日已计提 387.88 万元利息费用，由于其他应付款已调整为其他非流动负债-预收房屋租赁款，不作为金融负债核算，后续补充计算的 260.76 万元 (=648.64-387.88) 利息调增对北京盛诺基的其他非流动负债，同时计提利息费用。

⁷ 健赞生物对合营方截止 2020 年 8 月 31 日的借款计提人民币 387.61 元利息费用，于 2020 年调增其他非流动负债-合营方，同时计提利息费用。

(5) 发行人的账务处理

发行人 2019 年 12 月 31 日后未增加对健赞生物的资金拆借，已将截至 2019 年 12 月 31 日的其他应收款调整至非流动资产-预付房屋租赁款核算。根据清理方案中签署的《合作协议之补充协议》，2020 年发行人非流动资产-预付房屋租赁款的账务处理如下所示：

单位：万元

项目	金额
其他应收款（对健赞生物的拆借资金）	5,320.36
利息收入	387.88
预付房屋租赁款净额	5,708.24
已摊销 2019 年 7-12 月租金	-518.93
健赞生物偿还 960.93 万元	-960.93
健赞生物偿还 773.09 万元	-773.09
调整后非流动资产-预付房屋租赁款	3,455.29
利息收入	260.76
2020 年 1-12 月折抵房租费用*	-990.95
2020 年 12 月 31 日北京盛诺基预付房屋租赁款余额	2,725.10

注*自 2020 年 1 月 1 日至 2023 年 9 月 30 日共 15 个季度，实际租赁费用为 247.74 万元/季度（=3,716.04/15），全年房租费用为 990.95 万元（=247.74*4）。

注 1：2020 年 11 月发行人与健赞物业和健赞生物签署《合作协议之补充协议》就有关拆借资金利息计算金额和抵做房屋租金的期限进行调整。发行人在 2019 年将与健赞生物相关的借款调整为非流动资产-预付房屋租赁款，后续调整计算的人民币 260.76 万元（=648.64-387.88）利息调增其他非流动资产——健赞生物，同时计提利息收入。

截至 2020 年 12 月 31 日，健赞生物账面对北京盛诺基的其他非流动负债-预收房屋租赁款余额为 2,725.10 万元，北京盛诺基账面对健赞生物的其他非流动资产-预付房屋租赁款余额为 2,725.10 万元。两者之间无差异，详见下表所示：

单位：万元

项目	健赞生物账面 预收房租	北京盛诺基账 面预付房租	差异
健赞生物累计拆借金额	5,320.36	5,320.36	-
截至 2019 年 12 月 31 日拆借金额产生的利息支出/利息收入	387.88	387.88	-
2019 年 7-12 月折抵房租	-518.93	-518.93	-
调整股东拆借资金相关利息	260.76	260.76	-
健赞生物偿还 960.93 万元	-960.93	-960.93	-

项 目	健赞生物账面 预收房租	北京盛诺基账 面预付房租	差异
健赞生物偿还 773.09 万元	-773.09	-773.09	-
2020 年 1-12 月折抵房租	-990.95	-990.95	-
2020 年 12 月 31 日其他非流动负债-预收房屋租 赁款	2,725.10	2,725.10	-

因此，未来每季度健赞生物账面将确认发行人房屋租赁收入 247.74 万元，发行人账面结转租赁费用 247.74 万元，截至 2023 年 9 月 30 日，双方账面余额均抵扣至零，差异消失。

（四）合营双方与健赞生物就拆借资金解决方案调整的整改效果

1、健赞生物与合营双方预收租金同时抵消完毕

合营双方投入资金按持股比例匹配后，由健赞物业偿还其对健赞生物的应收款，健赞生物收到款项后偿还双方股东，偿还资金相应冲减健赞生物对合营双方的拆借资金余额。

根据各方签署《合作协议之补充协议》，合营双方均以拆借资金余额转作自 2020 年 1 月 1 日起的预付租金。方案执行后，截至 2020 年 12 月 31 日健赞生物对合营双方的预收租金余额分别为 2,725.10 万元，2,618.24 万元，与股权比例匹配。考虑到免租期，并且由于双方租赁单价一致，租赁面积成比例，健赞生物对合营股东双方预收租金均可在 2023 年第三季度抵完。

2、合营双方以租赁的方式取得研发实验楼使用权，不存在损害发行人利益的情形

上述方案执行后：1) 自 2020 年 1 月 1 日起合营双方在相同的时间周期、以相等的单价租赁使用研发实验楼相应部分面积，符合《合作协议》约定；2) 不存在关联方对发行人的资金占用，不存在损害发行人利益的情形，符合《合作协议》约定，对合营双方公平、合理。

（五）健赞生物对外出租研发实验楼符合商业逻辑，相关会计处理符合会计准则要求

1、健赞生物作为一个独立主体，将其持有的研发大楼分别出租给发行人及健赞物业，符合商业逻辑，属于企业正常经营行为。发行人、健赞物业分别向健

赞生物租赁使用研发大楼符合《合作协议》约定。

2、根据发行人与合营方及健赞生物签署的《合作协议》，合营股东双方共同出资建造研发实验楼，大楼整体不可分割。合营股东双方仅以其各自对健赞生物认缴的投资额为限对健赞生物承担相应的义务。

研发实验楼建成后，健赞生物尚未产生充足现金流以归还合营股东借款。为了尽快归还借款，健赞生物向合营股东双方出租研发实验楼。从商业实质角度考虑，由于在研发实验楼建设期间，合营股东双方都对健赞生物提供拆借资金，双方均以历史上对健赞生物的拆借资金形成的其他应收款抵作未来租金，健赞生物的相关会计处理为：

借：其他应付款-股东借款

贷：其他非流动负债-预收房屋租赁款

租赁开始后，健赞生物作为出租方，每期摊销对承租方的预收房租，并确认相关租金收入，健赞生物相关会计处理为：

借：其他非流动负债-预收房屋租赁款

贷：主营业务收入

综上，健赞生物与发行人的关联交易相关会计处理符合会计准则要求。

由于目前承租方均为健赞生物股东。未来租赁期结束，健赞生物作为独立法人可以通过经营决策决定研发实验楼的未来使用和处置方式，取得该资产带来的经济利益，并扣除相关经营费用后的净利润，将按照持股比例向双方股东分配。

八、请发行人律师对上述事项是否构成实际控制人及其关联方侵占发行人利益、占用发行人资金及相应整改措施发表明确意见

根据发行人的说明，基于本所律师具备的专业知识所能作出的判断，本所律师认为：发行人历史上对健赞生物的资金支持系根据合营双方的约定进行的资金投入，健赞生物对发行人的欠款不构成实际控制人及其关联方对发行人的资金占用；发行人、合营方已与健赞生物签署《合作协议之补充协议》，就合营双方之间历史上未按持股比例向健赞生物提供资金支持问题进行整改，并就健赞生物历史上与关联方之间的账务往来进行清理；同时，合营双方还就以拆借资金余额转

作预付租金向健赞生物租赁使用实验楼的安排达成一致，合营双方预收租金将同时抵消完毕；根据上述整改措施，合营方及健赞生物不存在侵占发行人利益或占用发行人资金的情况。

九、核查程序和核查意见

（一）核查程序

就上述事项，申报会计师履行了以下主要核查程序：

1、取得并复核《房屋租用协议》、《关于房屋租赁协议中抵租金金额的约定》和《房屋租用补充协议》等协议，分析发行人对健赞生物应收利息抵做研发实验楼租金的确定方法，对健赞生物应收利息金额执行测算；

2、复核对健赞生物其他应收款计提坏账准备的合理性，复核其相关会计处理；

3、取得并查看《合作协议》和北京恒诺基的公司章程，获取并查看北京恒诺基合营股东出资的银行回单；

4、核查合营方各关联企业的银行流水，了解并分析合营股东双方对北京恒诺基和健赞生物相关借款款项的具体用途，获取并查看记账凭证、银行回单、发票和合同等资料；

5、取得并复核《房屋租用协议》、《房屋租用协议补充协议之二》、《合作协议之补充协议》、《关于房屋租赁协议中抵租金金额的约定》和银行回单，分析截至目前合营股东对北京恒诺基和健赞生物资金投入的比例，复核其相关会计处理。

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/发行人与健赞生物签署的《房屋租用协议》《房屋租用补充协议》《房屋租用协议补充协议之二》，与北京坤诺基、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》；

2、查阅健赞物业与健赞生物签署的《房屋租用协议》；

3、查阅盛诺基有限原与侯维凤、王璐签署就合作收购健赞生物及建设研发试验楼相关事宜签署的《合作协议》；

4、查阅合营双方及其关联方向健赞生物提供建设资金支持的财务凭证，就合营双方对健赞生物研发实验楼的资金支持情况向发行人进行沟通确认；

5、查阅发行人与健赞生物、健赞物业签署的《合作协议之补充协议》，健赞生物对发行人偿还欠款的资金凭证；

就上述事项，保荐机构履行了以下核查程序：

1、查阅并取得《合作协议之补充协议》《房屋租用协议》和《房屋租用补充协议之二》等协议，分析合营双方股东对健赞生物应收款抵做研发实验楼租金的确定方法，复核计算合营双方股东对健赞生物的资金拆借款及利息；

2、查阅《审计报告》，复核对健赞生物其他应收款计提坏账准备，复核其相关会计处理；

3、查阅并取得《合作协议》和北京恒诺基工商资料、章程、《股权购买协议》，获取并查看北京恒诺基合营股东出资的银行回单；

4、查阅并复核合营双方及其关联方向健赞生物提供建设资金支持的财务凭证，就合营双方对健赞生物研发实验楼的资金支持情况向发行人进行沟通确认；

5、了解并分析北京恒诺基的合营股东对北京恒诺基、健赞生物相关款项的具体用途，获取并查看记账凭证、银行回单、发票和合同等资料；

6、取得合营方补充投入资金、健赞生物偿还拆借资金等资金往来的银行回单，分析截至目前合营股东对北京恒诺基和健赞生物资金投入的比例，复核其相关会计处理；

7、通过网络查询研发实验楼相近位置的市场情况对该建筑物市场价格进行复核；

8、对健赞生物和发行人关于折抵租金相关金额和会计处理进行计算和复核；

（二）核查意见

经核查，申报会计师认为：

1、发行人报告期内对健赞生物应收利息转为预付房屋租赁款和对健赞生物其他应收款计提坏账准备的事项进行了恰当的会计处理；

2、北京恒诺基的合营股东已履行相应的出资义务，北京恒诺基合营股东对北京恒诺基的出资额、对健赞生物拆借款项具体用途为在建工程施工建设、修缮费用和运营费用；

3、报告期内健赞生物未以货币资金的形式收取其他合营方的租赁款项；

4、发行人对北京恒诺基合营股东提供的款项的金额与合营方股权比例是否匹配、是否符合《合作协议》约定的分析与我们了解的情况基本一致；

5、发行人未自行建造办公及研发场地、将相关款项出借给合营企业而非子公司建造固定资产然后向其租赁的原因和合理性分析与我们了解的情况基本一致。

根据发行人的说明，基于本所律师具备的专业知识所能作出的判断，本所律师认为：

发行人历史上对健赞生物的资金支持系根据合营双方的约定进行的资金投入，健赞生物对发行人的欠款不构成实际控制人及其关联方对发行人的资金占用；发行人、合营方已与健赞生物签署《合作协议之补充协议》，就合营双方之间历史上未按持股比例向健赞生物提供资金支持问题进行整改，并就健赞生物历史上与关联方之间的账务往来进行清理；同时，合营双方还就以拆借资金余额转作预付租金向健赞生物租赁使用实验楼的安排达成一致，合营双方预收租金将同时抵消完毕；根据上述整改措施，合营方及健赞生物不存在侵占发行人利益或占用发行人资金的情况。

经核查，保荐机构认为：

1、发行人对健赞生物应收利息已抵做研发实验楼的租金；

2、发行人对健赞生物应收利息未入账，主要原因系发行人将其对健赞生物的借款本息折抵租金并考虑时间价值的情况下，产生坏账准备，相关利息收入的经济利益预期无法流入企业，故未计提利息收入；

3、报告期内发行人根据谨慎性原则未单独确认利息收入，各期利息收入金额对财务报表的影响不重大；

4、发行人报告期内对健赞生物其他应收款计提坏账准备的事项进行了恰当

的会计处理，考虑免租期和租金优惠的因素，上述关联交易不构成关联方侵占发行人利益；

5、合营双方股东均履行了对北京恒诺基的出资义务和对健赞生物的拆借资金支持，对健赞生物的出资款及拆借款项具体用途为在建工程施工建设、修缮费用和运营费用；

6、截至目前，合营双方股东已经按其对北京恒诺基的持股比例相应实缴出资，对健赞生物的资金拆借款项符合股权比例及《合作协议》约定，不构成关联方资金占用；

7、报告期内，发行人通过其他应收款折抵租金，合营方通过健赞生物对其授权向第三方签署房屋租赁合同并收取租金。上述两种不同的出租方式导致租金价格不一致；

8、综合考虑发行人不同处理方式下的成本以及商业机会的可得性，发行人将相关款项出借给合营企业而非子公司建造研发实验楼后再向其租赁，而不自行建造办公及研发场地，具有合理性；

9、2020年11月，发行人、健赞物业与健赞生物签署《合作协议之补充协议》、健赞生物与健赞物业签署《房屋租用协议》、发行人与健赞生物签署《房屋租用协议补充协议之二》，对历史上合营双方对健赞生物拆借资金及账务往来问题进行清理。至此，合营方及健赞生物不存在侵占发行人利益或占用发行人资金的情况，符合《合作协议》约定。

2.2 发行人及保荐机构未明确回答首轮问询问题 15.1（8）之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。

请发行人：（1）结合 2.1 之问题（1）（2）进一步具体说明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，现有会计处理是否符合《企业会计准则》的规定及对发行人报告期内财务数据的影响，发行人未在首轮问询回复中说明的原因；（2）结合 2.1 及 2.2 相关问询回复，将发行人与北京恒诺基合营方对健赞生物相关安排、发行人资金拆借及利息情况、其他应收款转为预付租金的具体安排及坏账准备计提过程补充披露至招股说明书中。

回复：

一、结合 2.1 之问题（1）（2）进一步具体说明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，现有会计处理是否符合《企业会计准则》的规定及对发行人报告期内财务数据的影响，发行人未在首轮问询回复中说明的原因；

（一）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主要情况如下所示，具体分析及原因见本回复之“问题 2.1 之问题（1）、（2）”

单位：万元

	预付租金	其他应收款	差异
原值金额	5,320.36	5,320.36	0.00
利息金额	387.88		387.88
其他应收款坏账准备		-578.75	578.75
折抵预付租金金额/ 其他应收款净额	5,708.24	4,741.61	966.63

（二）发行人折抵未来 22 个季度预付租金金额为 5,708.24 万元（即拆借资金的本息合计金额）；其他应收款净额为 4,741.61 万元（即其他应收款扣除坏账准备后的金额），并结转至其他非流动资产-预付房屋租赁款。两者的差异即未入账的利息收入与坏账准备的和

1、假设发行人计提 387.88 万元的利息收入，发行人考虑健赞生物的信用风险特征，结合双方约定的将借款本金和利息抵做 2019 年 7 月至 2024 年 12 月（包含 2019 年 7 月 1 日至 2020 年 12 月 31 日的免租期）房屋租金的安排，评估相关借款的预期信用损失，其他应收款减值准备会增加人民币 387.88 万元，因此，现有会计处理符合《企业会计准则》的相关规定，相关会计处理不影响发行人亏损总额。

2、各期利息收入金额较小且重要性水平，对财务报表的影响不重大，具体详见本回复“问题 2.1”之“问题（1）”。

（三）发行人已在首轮反馈问询回复“问题 15.1”之“（八）问之第 4 问处说明其他应收款与结转预付房租金额的勾稽关系，即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

二、结合 2.1 及 2.2 相关问询回复，将发行人与北京恒诺基合营方对健赞生物相关安排、发行人资金拆借及利息情况、其他应收款转为预付租金的具体安排及坏账准备计提过程补充披露至招股说明书中

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”处补充披露。

2.3 根据问询回复，北京恒诺基的合营股东为发行人和刘伟，北京恒诺基及健赞生物的董事为发行人刘伟、实际控制人孟坤、发行人第二大自然人股东刘增玉，同时刘增玉为刘伟父亲。另外根据公开资料，刘增玉担任发行人全资子公司北京坤诺基监事

请发行人说明：北京恒诺基、健赞生物报告期内的经营状况、主营业务、主要财务数据，结合实际控制人孟坤与刘增玉、刘伟的关系，进一步说明发行人是否能实质形成对北京恒诺基的控制，未将北京恒诺基、健赞生物纳入合并范围是否符合业务实质及《企业会计准则》的规定。

请申报会计师核查以上情况，并发表明确意见。

回复：

一、北京恒诺基、健赞生物报告期内的经营状况、主营业务、主要财务数据，结合实际控制人孟坤与刘增玉、刘伟的关系，进一步说明发行人是否能实质形成对北京恒诺基的控制，未将北京恒诺基、健赞生物纳入合并范围是否符合业务实质及《企业会计准则》的规定

(一) 北京恒诺基、健赞生物报告期内的经营状况、主营业务、主要财务数据

北京恒诺基的经营范围包括生物科技开发、技术转让和技术推广等，报告期内排除对健赞生物的长期股权投资外，北京恒诺基无实际经营业务，日常资金需求较少，报告期内日常资产来自于合营股东的借款。

健赞生物的经营范围包括生物技术材料及制品的研究与开发、实验室生产、提供售后服务、技术服务、管理费用及咨询服务等，报告期内健赞生物的主营业务为研发实验楼的建设和出租，日常经营资金需求来自于股东的借款。

1、北京中福华会计师事务所有限责任公司对健赞生物 2018 年的财务报表进行了审计，并于 2019 年 4 月 28 日出具了中福华审字[2019]第 153 号审计报告（“2018 年审计报告”）。除此以外，健赞生物未聘请会计师事务所对 2019 年、2020 年和 2021 年的财务报表进行审计或审阅并出具报告。

申报会计师安永华明会计师事务所（特殊普通合伙）（“安永”）对北京盛诺基 2019 年、2020 年和 2021 年的财务报表进行了审计，并于 2022 年 3 月 15 日出具了安永华明（2022）审字第 61410851_A01 号审计报告，健赞生物作为重要合营企业，安永已执行了必要的审计程序。

2、北京恒诺基的经营范围包括生物科技开发、技术转让和技术推广等，报告期内，除对健赞生物的长期股权投资外，北京恒诺基无实际经营业务。健赞生物的经营经营范围包括生物技术材料及制品的研究与开发、实验室生产、提供售后服务、技术服务、管理费用及咨询服务等，报告期内其主营业务为研发实验楼的建设 and 出租。

北京恒诺基作为发行人重要合营企业，在经审计申报期财务报表附注六、2，发行人已经披露北京恒诺基 2019 年至 2021 年 12 月 31 日合并财务报表数据。申报会计师在对北京盛诺基申报期内合并财务报表的审计过程中执行了以下的审计程序：

（1）获取股权转让协议、股东变更决议、公司章程、工商变更资料和银行回单，与管理层讨论并确定购买日、交易的背景和目的；

（2）与北京盛诺基管理层讨论购买北京恒诺基股权的会计处理，根据公司章程中相关条款、公司实际经营情况、并结合相关法律规定，评价其会计处理的合理性；

（3）获取北京恒诺基收购健赞生物的 2016 年 4 月出具的评估报告和研发试验楼在建工程的评估底稿，复核评估报告中使用的估值方法、假设及关键参数等，并与管理层讨论北京恒诺基收购健赞生物相关会计处理的合理性；

（4）获取发行人和北京恒诺基和健赞生物的关联方交易清单以及相关合同协议和其他支持性文件，评价发行人对北京恒诺基和健赞生物的关联方交易会计处理及相关披露是否符合企业会计准则要求；

(5) 对健赞生物 2019 年 12 月 31 日、2020 年 12 月 31 日和 2021 年 12 月 31 日的重大账户实施审计程序，主要程序包括：

1) 对银行存款余额、其他应收款和其他应付款余额，应收账款余额和收入进行函证，查看收入记账凭证；

2) 查看应收账款期后回款情况，复核应收款项的账龄；

3) 搜索未入账的负债或费用，执行截止性测试；

4) 对与北京盛诺基和刘增玉及其控制方的借款进行利息测算，取得并复核《房屋租用协议》、《关于房屋租赁协议中抵租金金额的约定》、《房屋租用补充协议》、《关于房屋租赁协议中抵租金金额的约定》、《合作协议之补充协议》和《房屋租用协议补充协议之二》等协议，分析发行人和合营股东对健赞生物债权（本金和利息）抵做研发实验楼租金的确定方法和会计处理，并检查在关联方交易和余额中的披露；

5) 询问健赞生物管理层对研发试验楼的持有目的，以确认是否满足投资性房地产的会计处理；对投资性房地产的累计成本和申报期内新增成本抽样实施查看记账凭证和发票等细节测试；对土地和研发实验楼进行现场查看，获取竣工结算报告，并对投资性房地产的累计折旧和当期折旧以及土地使用权的累计摊销和当期摊销进行测算。

3、发行人选取健赞生物 2019 年、2020 年和 2021 年未经审计报表（“调整前数”）和安永执行上述审计程序后健赞生物 2019 年、2020 年和 2021 年的财务报表（“调整后数”）中主要科目进行了对比，具体列表如下：

单位：元

科目	2019 年 12 月 31 日/2019 年		差异	备注
	调整后数	调整前数		
货币资金 A	2,176,038	2,176,038	-	
应收账款 B	21,307,934	21,307,934	-	
其他应收款 C	8,441,940	8,430,612	11,328	注 1
其他流动资产 D	256,830	256,830	-	
流动资产合计 E=A+B+C+D	32,182,742	32,171,414	11,328	

科目	2019年12月31日/2019年		差异	备注
	调整后数	调整前数		
固定资产 F	21,423	21,423	-	
投资性房地产 G	84,620,483	87,571,658	(2,951,175)	注 2
无形资产 H	39,220,959	39,220,959	-	
长期待摊费用 I	120,000	120,000	-	
非流动资产合计 J=F+G+H+I	123,982,865	126,934,040	(2,951,175)	
资产总计 K=E+J	156,165,607	159,105,454	(2,939,847)	
应付账款 L	18,525	18,525	-	
应付职工薪酬 M	64,990	64,990	-	
应交税费 N	2,367	2,367	-	
其他应付款 O	41,037,151	95,369,456	(54,332,305)	注 3
流 动 负 债 合 计 P=L+M+N+O	41,123,033	95,455,338	(54,332,305)	
其他非流动负债 Q	51,646,022	-	51,646,022	注 3/ 注 4/ 注 6
非流动负债合计 R=Q	51,646,022	-	51,646,022	
负债总计 S=P+R	92,769,055	95,455,338	(2,686,283)	
实收资本 T	222,500,443	222,500,443	-	
未弥补亏损 U	(159,103,890)	(158,850,326)	(253,564)	
所有者权益合计 V=T+U	63,396,553	63,650,117	(253,564)	
负债和所有者权益总计 W=S+V	156,165,608	159,105,455	(2,939,847)	
营业收入	23,899,757	18,463,333	5,436,424	注 4
营业成本	4,250,133	4,220,233	29,900	注 5
税金及附加	881,256	881,256	-	
管理费用	11,728,154	17,159,918	(5,431,764)	注 5

科目	2019年12月31日/2019年		差异	备注
	调整后数	调整前数		
资产减值损失	(126,872)	695,255	(822,127)	注1
财务费用	3,874,684	(3,466)	3,878,150	注6
营业外收入	89,958	89,958	-	
净(利润)/亏损 X	(3,382,360)	4,399,905	(7,782,265)	
期初未弥补亏损 Y	162,486,250	24,409,435	138,076,815	
以前年度损益调整 Z	-	130,040,986	(130,040,986)	
期末未弥补亏损 AA=X+Y+Z	159,103,890	158,850,326	253,564	

注1：差异的主要原因是：

(1) 滚调抵销以前年度同时挂账的往来款 2,000,000 元；(2) 调整健赞生物对北京恒诺基的往来，由此导致调增 871,317 元；(3) 按照坏账准备的估计结果调整其他应收款的坏账准备，由此导致调增 1,140,011 元，转回资产减值损失 822,127 元；

注2：差异的主要原因是调整研发实验楼的累计折旧 2,951,175 元；

注3：差异的主要原因是：

(1) 滚调抵销以前年度同时挂账的往来款 2,000,000 元；(2) 调整健赞生物对北京盛诺基的往来，由此导致其他应付款调增 871,317 元；(3) 将健赞生物对北京盛诺基的其他应付款转为其他非流动负债-预付房屋租金，由此导致其他应付款调减 53,203,622 元，其他非流动负债调增 53,203,622 元；

注4：差异的主要原因是将健赞生物对北京盛诺基的其他应付款转为其他非流动负债-预付房屋租金并确认租赁收入，由此导致营业收入调增 5,436,424 元；

注5：差异的主要原因：

(1) 调整健赞生物研发试验楼当期折旧，由此导致营业成本调增 1,388,575 元；(2) 营业成本和管理费用的重分类调整，由此导致营业成本调减 1,358,676 元，管理费用调增 1,358,676 元；(3) 调整投资性房地产累计折旧和期初未分类利润的重分类，由此导致管理费用调减 6,541,022 元；(4) 根据工资实际发放情况调整工资，由此导致管理费用调减 249,418 元。

注6：(1) 根据相关补充协议计提借款利息支出，由此导致财务费用调增 3,878,824 元；(2) 滚调 2018 年未达账项，由此导致财务费用调减 674 元。

单位：元

科目	2020年12月31日/2020年		差异	备注
	调整后数	调整前数		
货币资金 A	114,924	114,924	-	
应收账款 B	292,075	5,160,000	(4,867,925)	注1
其他应收款 C	1,771,941	3,230,758	(1,458,817)	注2
其他流动资产 D	57,255	57,255	-	
流动资产合计 E=A+B+C+D	2,236,195	8,562,937	(6,326,742)	
固定资产 F	9,430	9,430	-	
投资性房地产 G	80,268,518	83,219,693	(2,951,175)	注3
无形资产 H	38,191,623	38,191,623	-	

科目	2020年12月31日/2020年		差异	备注
	调整后数	调整前数		
长期待摊费用 I	80,000	80,000	-	
非流动资产合计 J=F+G+H+I	118,549,571	121,500,746	(2,951,175)	
资产总计 K=E+J	120,785,766	130,063,683	(9,277,917)	
应付账款 L	18,525	18,525	-	
应付职工薪酬 M	-	-	-	
应交税费 N	667	667	-	
其他应付款 O	732,479	70,882,448	(70,149,969)	注 4
一年内到期的非流动负债 P	19,430,320	-	19,430,320	注 5
流 动 负 债 合 计 Q=L+M+N+O+P	20,181,991	70,901,640	(50,719,649)	
其他非流动负债 R	34,003,061	-	34,003,061	注 1/ 注 4/ 注 5
非流动负债合计 R	34,003,061	-	34,003,061	
负债总计 S=P+R	54,185,052	70,901,640	(16,716,588)	
实收资本 T	222,500,443	222,500,443	-	
未弥补亏损 U	(155,899,729)	(163,338,401)	7,438,672	
所有者权益合计 V=T+U	66,600,714	59,162,042	7,438,672	
负债和所有者权益总计 W=S+V	120,785,766	130,063,682	(9,277,916)	
营业收入	19,183,210	4,883,925	14,299,285	注 1
营业成本	4,363,959	1,827,332	2,536,627	注 6
税金及附加	1,203,275	1,203,275	-	
管理费用	3,807,412	6,344,039	(2,536,627)	注 6
资产减值损失	139,399	-	139,399	注 2
财务费用	6,482,347	(1,304)	6,483,651	注 7

科目	2020年12月31日/2020年		差异	备注
	调整后数	调整前数		
其他收益	(1,342)	(1,342)	-	
营业外收入	16,001	-	16,001	注1
净(利润)/亏损 X	(3,204,161)	4,488,075	(7,692,236)	
期初未弥补亏损 Y	159,103,890	158,850,326	253,564	
期末未弥补亏损 Z=X+Y	(155,899,729)	(163,338,401)	7,438,672	

注1：差异的主要原因是：

(1) 根据《合作协议之补充协议》和《房屋租用协议补充协议之二》，调整健赞生物对健赞物业、北京盛诺基和刘增玉方的营业收入，由此导致应收账款调减 4,867,925 元，营业收入调增 14,315,285 元，其他非流动负债-预付房屋租金调减 19,183,210 元；(2) 营业收入和营业外收入的重分类调整，由此导致营业收入调减 16,001 元，营业外收入调增 16,0001 元。

注2：差异的主要原因是：

(1) 滚调抵销以前年度同时挂账的往来款 2,000,000 元；(2) 调整健赞生物对北京恒诺基的往来，由此导致调增 871,317 元；(3) 根据《关于房屋租赁协议中抵租金金额的约定》调整北京恒诺基、健赞生物和王璐、恒腾伟业、颜腾伟业、健赞物业、刘伟及刘增玉的往来，因此导致其他应收款调减 1,330,746 元；(4) 按照坏账准备的估计结果调整其他应收款的坏账准备，由此导致调增 1,000,612 元，转回资产减值损失 139,399 元。

注3：差异的主要原因是调整研发实验楼的累计折旧 2,951,175 元。

注4：差异的主要原因是：

(1) 滚调抵销以前年度同时挂账的往来款 2,000,000 元；(2) 调整健赞生物对北京盛诺基的往来，由此导致其他应付款调增 871,317 元；(3) 根据《合作协议之补充协议》调整北京恒诺基、健赞生物和王璐、恒腾伟业、颜腾伟业、健赞物业、刘伟及刘增玉的往来，因此其他应付款调减 1,330,746 元；(3) 将健赞生物对北京盛诺基和刘增玉方的其他应付款转为其他非流动负债-预付房屋租金并按季度摊销，由此导致其他应付款调减 67,690,540 元，其他非流动负债调增 53,433,381 元。

注5：差异的主要原因是将健赞生物对北京盛诺基和刘增玉方的其他非流动负债-预付房屋租金一年内到期的部分重分类，由此导致一年内到期的非流动负债调增 19,430,320 元。

注6：差异的主要原因是营业成本和管理费用的重分类调整，由此导致营业成本调增 2,536,627 元，管理费用调减 2,536,627 元。

注7：根据相关补充协议计提借款利息支出，由此导致财务费用调增 6,483,651 元。

单位：元

科目	2021年12月31日 /2021年		差异	备注
	调整后数	调整前数		
货币资金 A	494,690	494,390	300	注1
应收账款 B	292,075	5,160,000	(4,867,925)	注2
其他应收款 C	1,771,945	3,230,762	(1,458,817)	注3
其他流动资产 D	-	-	-	
流动资产合计 E=A+B+C+D	2,558,710	8,885,152	(6,326,442)	
固定资产 F	841	841	-	

科目	2021年12月31日 /2021年		差异	备注
	调整后数	调整前数		
投资性房地产 G	75,916,555	78,867,728	(2,951,173)	注 4
无形资产 H	37,162,286	37,162,286	-	
长期待摊费用 I	40,000	40,000	-	
非流动资产合计 J=F+G+H+I	113,119,682	116,070,855	(2,951,173)	
资产总计 K=E+J	115,678,392	124,956,007	(9,277,615)	
应付账款 L	18,525	18,525	-	
应付职工薪酬 M	-	-	-	
应交税费 N	1,747,841	383,959	1,363,882	注 5
其他应付款 O	5,953,342	48,231,192	(42,277,850)	注 6
一年内到期的非 流动负债 P	19,430,320	-	19,430,320	注 7
流动负债合计 Q=L+M+N+O+P	27,150,028	48,633,676	(21,483,648)	
其他非流动负债 R	14,572,740	-	14,572,740	注 2/注 6/注 7
非流动负债合计 R	14,572,740	-	14,572,740	
负债总计 S=P+R	41,722,768	48,633,676	(6,910,908)	
实收资本 T	222,500,443	222,500,443	-	
未弥补亏损 U	(148,544,819)	(146,178,112)	(2,366,707)	
所有者权益合计 V=T+U	73,955,624	76,322,331	(2,366,707)	
负债和所有者权 益总计 W=S+V	115,678,392	124,956,007	(9,277,615)	
营业收入	19,430,320	27,872,117	(8,441,797)	注 2
营业成本	4,351,965	229,171	4,122,794	注 8
税金及附加	3,629,617	3,629,617	-	

科目	2021年12月31日 /2021年		差异	备注
	调整后数	调整前数		
管理费用	1,621,223	5,744,017	(4,122,794)	注8
资产减值损失	-	-	-	
财务费用	264	36	228	注1
其他收益	(887)	(887)	-	
营业外支出	995	995	-	
所得税费用	2,472,762	1,108,880	1,363,882	注5
净(利润)/亏损 X	(7,354,910)	(17,160,289)	9,805,379	
期初未弥补亏损 Y	155,899,729	163,338,401	(7,438,672)	
期末未弥补亏损 Z=X+Y	148,544,819	146,178,112	2,366,707	

注1: 差异的原因是存在未达账项, 因此导致货币资金调增300元, 财务费用调减300元。

注2: 差异的主要原因是:

根据《合作协议之补充协议》和《房屋租用协议补充协议之二》, 调整健赞生物对健赞物业、北京盛诺基和刘增玉方的营业收入, 由此导致应收账款调减4,867,925元, 营业收入调减8,441,797元, 其他非流动负债-预付房屋租金调增人民币573,872元。

注3: 差异的主要原因是:

(1) 滚调抵销以前年度同时挂账的往来款2,000,000元; (2) 调整健赞生物对北京恒诺基的往来, 由此导致调增871,317元; (3) 根据《关于房屋租赁协议中抵租金金额的约定》调整北京恒诺基、健赞生物和王璐、恒腾伟业、颜腾伟业、健赞物业、刘伟及刘增玉的往来, 因此导致其他应收款调减1,330,746元; (4) 按照坏账准备的估计结果调整其他应收款的坏账准备, 由此导致调增1,000,612元。

注4: 差异的主要原因是调整研发实验楼的累计折旧2,951,173元。

注5: 差异的主要原因是根据第四季度纳税申报表调整所得税费用, 由此导致所得税费用调增人民币1,363,882元, 应交税费调增人民币1,363,882元。

注6: 差异的主要原因是:

(1) 滚调抵销以前年度同时挂账的往来款2,000,000元; (2) 调整健赞生物对北京盛诺基的往来, 由此导致其他应付款调增871,317元; (3) 根据《合作协议之补充协议》调整北京恒诺基、健赞生物和王璐、恒腾伟业、颜腾伟业、健赞物业、刘伟及刘增玉的往来, 因此其他应付款调减1,330,746元; (4) 将健赞生物对北京盛诺基和刘增玉方的其他应付款转为其他非流动负债-预付房屋租金并按季度摊销, 由此导致其他应付款调减39,818,421元, 其他非流动负债调增33,429,188元。

注7: 差异的主要原因是将健赞生物对北京盛诺基和刘增玉方的其他非流动负债-预付房屋租金一年内到期的部分重分类, 由此导致一年内到期的非流动负债调增19,430,320元。

注8: 差异的主要原因是营业成本和管理费用的重分类调整, 由此导致营业成本调增4,122,794元, 管理费用调减4,122,794元。

4、发行人对健赞生物长期股权投资的会计处理

(1) 收购时点的审计、评估情况

根据北京中诺宜华会计师事务所有限公司对收购时点出具的审计报告(中诺宜华审字[2016]NSA113号), 健赞生物在建工程账面价值1.47亿元, 无形资产土

地使用权账面价值 4,050.47 万元，净资产账面价值 2.16 亿元。根据国众联对收购时点出具的资产评估报告（国众联评报字 [2016]第 2-288 号），无形资产土地使用权的评估值为 1.87 亿元，在建工程的评估值为 0 元，净资产评估值 2.16 亿元，评估增值率 0.04%。

单位：万元

科目	账面值	评估值	增值率 (%)
流动资产	2,967.04	2,967.04	0.00
非流动资产	18,745.06	18,754.74	0.05
其中：在建工程	14,694.60	0.00	-100.00
无形资产	4,050.47	18,754.74	363.03
资产总计	21,712.10	21,721.78	0.04
负债合计	109.36	109.36	0.00
净资产	21,602.74	21,612.42	0.04

（2）对健赞生物长期股权投资的计量

根据《企业会计准则第 20 号——企业合并》第十三条，购买方在购买日应当对合并成本进行分配，按照本准则第十四条的规定确认所取得的被购买方各项可辨认资产、负债及或有负债。其中，购买方对合并成本小于合并中取得的被购买方可辨认净资产公允价值份额的差额，应当按照下列规定处理：1. 对取得的被购买方各项可辨认资产、负债及或有负债的公允价值以及合并成本的计量进行复核；2. 经复核后合并成本仍小于合并中取得的被购买方可辨认净资产公允价值份额的，其差额应当计入当期损益。

1) 对健赞生物公允价值（评估报告结果）的复核

①对在建工程评估结果的复核

健赞生物于 2009 年 9 月获得研发实验楼地块，并由原股东健赞全球投资下，于 2010-2012 年开工建设，后因自身原因施工暂停。由于前期设计、施工等成本会计资料未完整移交、大量缺失无法确认成本合理性、准确性。此外，由于工程停工多年，除土地价值延续外，其余在建工程存在明显减值迹象。

故发行人对评估报告中在建工程的评估值进行了复核，根据当时建设物料及建设成本估算，确定研发实验楼在建工程部分公允价值为 1,036.39 万元。

收购完成后，北京恒诺基重新启动项目建设。根据研发实验楼情况，发行人在报告期前对健赞生物单体报表在建工程计提 1.37 亿元的减值，并转入投资性房地产核算。后续由合营双方股东对健赞生物资金拆借进行建设，竣工后根据北京中逸华税务师事务所出具的审核意见书（2019[审]字第（006）号），审核确认投资性房地产价值为 9,043.32 万元。

②对无形资产评估结果的复核

针对健赞生物土地使用权的公允价值，发行人采用市场比较法进行复核，对中关村科技园区大兴生物医药产业基地三块在 2015 年交易的土地进行了分析，详见下表：

地块基本信息	本地块	可比地块 1	可比地块 2	可比地块 3
地址	北京市昌平区回龙观镇中关村生命科学园 2 号地块	中关村科技园区大兴生物医药产业基地	中关村科技园区大兴生物医药产业基地	中关村科技园区大兴生物医药产业基地
土地性质	工业用地	工业用地	工业用地	工业用地
土地级别	六级	八级	八级	八级
使用方	健赞（北京）生物科技有限公司	北京壹诺药业有限公司	百奥赛图（北京）生物工程有限公司	中钞设计制版有限公司
交易方式	协议出让	挂牌出让	挂牌出让	挂牌出让
交易日期	-	2015 年 10 月 21 日	2015 年 10 月 26 日	2015 年 10 月 23 日
土地使用权期限	2059 年 9 月 9 日	2065 年 10 月 8 日	2065 年 10 月 13 日	2065 年 10 月 10 日
交易价格(万元)	-	1,780	1,635	11,186
地块面积(平方米)	22,064	16,809	14,615	100,531
交易单价(元/平方米)	-	1,059	1,119	1,113
调整后交易单价(元/平方米)	-	1,821	1,924	2,216
调整后平均单价(元/平方米)	-			1,987

注：交易单价调整因素主要为：1）根据地块面积进行调整；2）根据土地的使用权年限进行调整；3）根据北京市人民政府发布的京政发[2014]26 号文件调整不同区域基准地价。

根据调整后平均单价上、下浮 10% 的价格区间，测算健赞生物土地使用权的市场价格区间约为 3,945 万元至 4,822 万元，健赞生物土地使用权的账面价值 4,050.47 万元在合理范围内，因此将其作为健赞生物购买日土地使用权的入账金额，未采用评估报告中无形资产的评估值入账。

③申报会计师执行的审计程序

针对收购日的无形资产土地使用权和研发实验楼投资性房地产在建部分，安永执行了如下的审计程序：获取北京恒诺基收购健赞生物的评估报告和研发试验楼在建工程的评估底稿，复核评估报告中使用的估值方法、假设及关键参数等，并与管理层讨论北京恒诺基收购健赞生物相关会计处理的合理性。

2) 长期股权投资的初始计量

于收购基准日 2015 年 10 月 31 日，发行人对健赞生物的可辨认净资产公允价值进行复核后确认为 7,944.54 万元，主要包括无形资产土地使用权 4,050.47 万元，研发实验楼投资性房地产在建部分 1,036.39 万元和货币资金 2,566.76 万元。

北京恒诺基层面，北京恒诺基支付购买对价（4,000.00 万元）小于购买日健赞生物可辨认净资产公允价值份额（7,944.54 万元），其差额 3,944.54 万元计入北京恒诺基当期的营业外收入。

发行人层面，北京恒诺基合并报表层面净资产为 7,851.29 万元，北京盛诺基支付的对价 3,800 万元小于应享有的被投资单位可辨认净资产公允价值份额（ $7,851.29 \times 51\% = 4,004.16$ ），其差额 204.16 万元计入发行人当期营业外收入，同时调整长期股权投资成本。于购买基准日，发行人持有北京恒诺基长期股权投资的初始入账价值为 4,004.16 万元。

3) 长期股权投资的后续计量

发行人持有北京恒诺基长期股权投资的后续计量按照权益法核算，根据各期北京恒诺基的合并净利润/亏损确认相应的投资损益，初始计量和后续计量的勾稽关系具体详见问题 4。

(3) 关于针对健赞生物的资产拆借和债权抵做研发实验楼租赁费的内部交易

根据发行人与健赞生物于 2019 年签署的《关于房屋租赁协议中抵租金金额的约定》和《房屋租用补充协议》的约定，发行人对健赞生物的债权（本金及相关利息）优先抵做对健赞生物的租金。

根据《房屋租用协议》和《房屋租用补充协议》的约定，发行人自 2019 年

7月1日开始向健赞生物租赁房屋，免租期至2020年12月31日，自2021年1月1日起计算租金。双方约定，每季度租金为3,552,421.95元，债权（本金及相关利息）57,082,445.87元可抵作2021年1月至2024年12月内的租金。

根据《企业会计准则第2号-长期股权投资》第十三条，投资方计算确认应享有或应分担被投资单位的净损益时，与联营企业、合营企业之间发生的未实现内部交易损益按照应享有的比例计算归属于投资方的部分，应当予以抵销，在此基础上确认投资收益。

根据《企业会计准则第2号-长期股权投资》应用指南，顺流交易是指投资方向其联营企业或合营企业投出或出售资产。逆流交易是指联营企业或合营企业向投资方出售资产。未实现内部交易损益体现在投资方或其联营企业、合营企业持有的资产账面价值中的，在计算确认投资损益时应予抵销。

针对发行人与健赞生物之间的资金拆借往来和债权抵做租赁费的交易，不属于健赞生物向发行人出售资产或发行人向健赞生物投出或出售资产，不涉及未实现内部交易损益的影响，因此不涉及内部交易的抵销。

5、健赞生物对于投资性房地产的计量方式，与发行人长投的账面价值的匹配关系

健赞生物对于该投资性房地产采用成本法计量。

当投资方对于被投资方拥有共同控制权或重大决策影响，即合营或联营公司时，应当使用权益法核算其长期股权投资，在投资持有期间根据投资方享有被投资方所有者权益份额的变动对投资的账面价值进行调整。

健赞生物作为发行人共同控制的合营公司，发行人采用权益法计量其长期股权投资。健赞生物对投资性房地产采用成本法计量，即投资性房地产的折旧计入业务成本，收取的租金计入营业收入，产生的利润扣除公司经营费用后净利润或净亏损，按发行人对健赞生物权益占比51%的比例相应调整发行人对健赞生物的长期股权投资的账面价值。

北京恒诺基的投资性房地产、净资产和北京盛诺基的长期股权投资、北京恒诺基的净利润/（净亏损）和北京盛诺基的投资收益/（损失）之间的勾稽关系如下：

单位：元

科目	2021年12月31日 /2021年	2020年12月31日 /2020年	2019年12月31日 /2019年
投资性房地产	75,916,555	80,268,518	84,620,483
净资产（健赞生物）	73,955,624	66,600,714	63,396,553
净资产 A（北京恒诺基合并）	77,552,545	64,897,978	61,676,872
调整事项 B	340,834	-	-
长期股权投资 C=A*51%+B（北京盛诺基）	39,892,632	33,097,969	31,455,204
净利润/（净亏损）D（北京恒诺基合并）	7,185,181	3,221,106	3,220,518
投资收益/（损失）E=D*51%（北京盛诺基）	3,664,442	1,642,764	1,642,464

健赞生物采用成本法计量投资性房地产，是其净资产的主要构成。发行人采用权益法计量对北京恒诺基的长期股权投资，长期股权投资按在北京恒诺基净资产中享有的比例进行调整。

健赞生物净资产和北京恒诺基合并层面净资产的差异主要是北京恒诺基单体层面的累计亏损所致，北京恒诺基报告期内排除对健赞生物的长期股权投资外，无实际经营业务，累计亏损主要来自于日常少量运营费用。

2021年北京恒诺基合并层面通过出租房屋产生**718.52万元**净利润。相应的，发行人按比例确认**366.44万元**投资收益，并调增长期股权投资账面价值**366.44万元**。

申报会计师已对健赞生物重大账户实施审计程序，其净资产价值能够客观反应的在发行人报表中，相关会计处理符合会计准则的规定。

（二）结合实际控制人孟坤与刘增玉、刘伟的关系，进一步说明发行人是否能实质形成对北京恒诺基的控制，未将北京恒诺基、健赞生物纳入合并范围是否符合业务实质及《企业会计准则》的规定

根据《企业会计准则第33号-合并财务报表》第七条，控制，是指投资方拥有对被投资方的权力，通过参与被投资方的相关活动而享有可变回报，并且有能力运用对被投资方的权力影响其回报金额。在判断投资方是否能够控制被投资方时，当且仅当投资方具备下述三要素时，才能表明投资方能够控制被投资方。

1、发行人不拥有主导北京恒诺基层面相关活动的权力，亦不拥有主导出租、

人事管理、融资和财务预算等相关活动的权力

(1) 根据北京恒诺基的章程，北京恒诺基股东会由全体股东组成，股东会是北京恒诺基的权力机关，股东会对审议事项作出任何决议均应由代表三分之二以上表决权的股东表决通过。发行人持有北京恒诺基 51% 股权，发行人不能主导北京恒诺基/健赞生物层面有关研发实验楼建设和出租、物业管理、融资和财务预算等相关活动。

(2) 2015 年发行人、王璐和侯维凤签署《合作协议》，协议约定：各方同意恒诺基的董事会应由 3 名董事组成，其中，北京盛诺基有权委派 1 名董事（即孟坤），王璐委派 1 名董事（即刘增玉），余下一名由北京盛诺基和王璐共同委派（许松山，时任北京诺思兰德生物技术股份有限公司（430047）董事长，与孟坤、刘增玉无其他关联关系），其中刘增玉担任董事长。该约定和北京恒诺基当时的章程条款保持一致。

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%。根据变更后的章程规定，公司设董事会，成员为 3 人，其中，北京盛诺基有权推荐 1 名董事（即孟坤），刘伟有权推荐 1 名董事（即刘伟），余下一名由北京盛诺基和刘伟共同推荐（即刘增玉），其中刘伟担任董事长。

2021 年 4 月，北京盛诺基和刘伟按照各持股比例分别向北京恒诺基增资 89.29 万元和 85.79 万元，北京盛诺基增资后持股比例不变，仍为 51%。此外北京恒诺基董事变更为刘伟、孟坤及 Hongjun Li（加拿大籍），其中北京盛诺基有权推荐 1 名董事（即孟坤），刘伟有权推荐 1 名董事（即刘伟），余下一名由北京盛诺基和刘伟共同推荐（即 Hongjun Li），其中刘伟担任董事长。

因此，从 2015 年北京盛诺基购买北京恒诺基 51% 的股权以来，北京盛诺基自始仅有权委派一名董事，北京盛诺基和另一合营股东共同委派一名董事，北京盛诺基无法通过提名的董事在董事会上行使投票权主导北京恒诺基层面的相关活动，亦无法通过北京恒诺基主导健赞生物层面有关研发实验楼建设和出租、融资、物业管理和预算运营等相关活动。

综上所述，发行人不拥有主导北京恒诺基层面相关活动的权力，亦不拥有主

导出租、人事管理、融资和财务预算等相关活动的权力。

2、发行人因参与北京恒诺基的相关活动而享有可变回报

自成立以来，北京恒诺基除了对健赞生物的股权投资外，无其他业务；健赞生物的主营业务为研发实验楼的建设和出租。同时，健赞生物在建设研发实验楼期间，建设资金主要来自北京盛诺基和刘增玉及其控制方的借款；在研发实验楼建成后，配套物业管理和预算运营也成为其相关活动重要组成部分。

(1) 根据北京恒诺基的章程，北京恒诺基股东会由全体股东组成，股东会是北京恒诺基的最高权力机关，行使下列职权：

1) 决定公司的经营方针和投资计划；2) 选举和更换董事，决定有关董事的薪酬事项；3) 选举和更换由股东代表出任的监事，决定有关监事的报酬事项；4) 审议批准董事会的报告；5) 审议批准监事的报告；6) 审议批准公司的年度财务预算方案和决算方案；7) 审议批准公司的利润分配方案和弥补亏损的方案；8) 对公司增加或减少注册资本做出决议；9) 对公司发行债权做出决议；10) 对股东向股东以外的人转让出资做出决议；11) 对公司合并、分立、变更公司形式、解散或清算等事项作出决议；12) 修改公司章程。

股东会对审议事项作出任何决议均应由代表三分之二以上表决权的股东表决通过。此外，股东会临时会议由代表四分之一以上表决权的股东，三分之一的董事，或者监事提议方可召开。发行人持有北京恒诺基 51% 股权，发行人可以提议召开并参与股东会的上述决议的表决。

(2) 根据北京恒诺基的章程，公司设董事会，董事会行使下列职权：

1) 召开股东会，并向股东会报告方案；2) 执行股东会决议；3) 执行公司的经营计划和投资方案；4) 执行公司的年度财务预算方案，结算方案；5) 制定公司的利润分配方案和弥补亏损方案；6) 制定公司增加或减少注册资本的方案；7) 拟定公司合并、分立、变更公司形式、解散的方案；8) 决定公司内部管理机构的设置；9) 根据经理的提名，聘任或解散公司副经理、财务负责人，决定其报酬事项；10) 制定公司的基本管理制度。

报告期内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)，发行人可以参与董事会的上述决议的表决。

(3) 根据北京恒诺基的章程，北京恒诺基利润分配按照《公司法》及有关法律、法规、国务院财政主管部门的规定执行。此外，北京恒诺基解散时，应根据《公司法》的规定成立清算组对北京恒诺基进行清算。

综上所述，发行人可以参与北京恒诺基的股东会和董事会，并且在股东会和董事会拥有表决权，发行人因参与北京恒诺基的相关活动而享有可变回报。

3、发行人没有能力运用对北京恒诺基的权力影响其回报金额

具体详见本回复 2.3 题之“一”之“(二)”之“1、发行人是否拥有对北京恒诺基的权力”和“2、发行人是否因参与北京恒诺基的相关活动而享有可变回报”。

股东会会议由股东按照出资比例行使表决权，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。发行人持有北京恒诺基 51% 股权，发行人可以召开股东会并参与北京恒诺基股东会决议的表决，但是发行人不能单方面通过北京恒诺基股东会的决议事项。

报告期内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)，此外，发行人和合营股东可以共同委派一名董事，发行人可以参与北京恒诺基董事会的上述决议，但是发行人不能单方面通过北京恒诺基董事会的决议事项。

综上所述，发行人无法主导恒诺基层面相关活动，亦无法通过北京恒诺基主导健赞生物层面有关研发实验楼建设和出租、人事管理、融资和财务预算等相关活动，发行人没有能力运用对北京恒诺基的权力决定其回报金额。

通过上述分析，结合实际控制人孟坤与刘增玉、刘伟的关系，发行人对北京恒诺基不具有控制权，不能将北京恒诺基纳入合并范围，相关会计处理符合业务实质及《企业会计准则》的规定。

(三) 发行人和合营股东对北京恒诺基实施共同控制

1、北京恒诺基董事会

根据《合作协议》及北京恒诺基章程，北京恒诺基董事会共 3 人，其中发行人有权推荐 1 名、合营方(王璐/刘伟)有权推荐 1 名，其余 1 名由合营双方共同推选。发行人收购北京恒诺基 51% 股权后至今，北京恒诺基的董事会及监事构

成及变动如下：

时间	董事构成及委派方	监事
2015年1月	刘增玉（董事，对方委派）、孟坤（发行人委派）、许松山（共同委派）	陈垒
2018年5月	刘伟（董事，对方委派）、孟坤（发行人委派）、刘增玉（共同委派）	陈垒
2021年1月	刘伟（董事，对方委派）、孟坤（发行人委派）、Hongjun Li（共同委派）	陈垒

2018年5月北京恒诺基股权转让完成后，公司董事会成员变更为刘伟、孟坤，刘增玉，其中刘伟为刘增玉之子。

自2016年6月北京盛诺基完成股权转让至今，刘增玉均为北京盛诺基的第二大自然人股东，目前持有北京盛诺基2.40%的股权。因此刘增玉与发行人的利益具有一致性。

2021年1月，北京恒诺基召开股东会，同意免去刘增玉董事职务，选举刘伟和北京盛诺基共同提名的 Hongjun Li 为公司新董事。

报告期内，除对健赞生物的长期股权投资外，北京恒诺基无实际经营业务。报告期内健赞生物主营业务为研发实验楼的建设和出租。

自发行人成为北京恒诺基股东并委派董事以来，北京恒诺基召开的董事会情况如下：

时间	会议	参会方	事项
2015年1月12日	董事会	刘增玉、孟坤、许松山	选举刘增玉为董事长
2018年5月3日	董事会	刘伟、孟坤、刘增玉	免去刘增玉董事长职务，选举刘伟为董事长

北京恒诺基历史上仅针对选举董事长召开过两次董事会。根据其公司章程，董事长除主持股东会和担任法定代表人外，无其他职能；另外在2018年5月由刘伟、孟坤和刘增玉组成新一届董事会后，未曾召开过董事会会议。

因此，从董事会的运行情况来看，刘伟和刘增玉并未通过担任董事实际控制北京恒诺基。

2、北京恒诺基股东会

根据北京恒诺基的章程，北京恒诺基股东会由全体股东组成，股东会是北京

恒诺基的最高权力机关，股东会对审议事项作出任何决议均应由代表三分之二以上表决权的股东表决通过。发行人持有北京恒诺基 51% 的股权，股东会会议由股东按照实缴出资比例行使表决权。

董事会是形成公司计划及方案，最终决策权在股东会，股东会所有事项均需三分之二以上表决权通过，双方股东均无法单独形成股东会决议，因而是共同控制。

自发行人成为北京恒诺基股东以来，北京恒诺基召开的股东会情况如下：

时间	会议	参会方	主要事项
2015 年 1 月 12 日	股东会	王璐、侯维凤	向北京盛诺基转让股权事项
2015 年 1 月 12 日	股东会	王璐、侯维凤、北京盛诺基	1、成立新股东会； 2、聘任孟坤为经理； 3、选举孟坤、刘增玉、许松山为董事
2018 年 4 月 10 日	股东会	王璐、侯维凤、北京盛诺基	免去许松山董事职务，选举刘伟成为董事
2018 年 5 月 3 日	股东会	王璐、侯维凤、北京盛诺基	王璐、侯维凤向刘伟转让股权事项
2018 年 5 月 3 日	股东会	北京盛诺基、刘伟	成立新股东会
2021 年 1 月 15 日	股东会	北京盛诺基、刘伟	免去刘增玉董事职务，选举刘伟和北京盛诺基共同提名的 Hongjun Li 为公司新董事
2021 年 3 月 24 日	股东会	北京盛诺基、刘伟	1、同意北京盛诺基以持有的 51% 股权提供质押担保； 2、同意北京盛诺基和刘伟按照各自出资比例进行增资
2021 年 4 月 22 日	股东会	北京盛诺基、刘伟	1、同意注册资本增加至 4,175.08 万元； 2、同意北京盛诺基和刘伟认缴出资额分别增加至 2,129.29 万元和 2,045.79 万元

发行人在北京恒诺基股东会的表决权比例为 51%，发行人相应享有实质性的参与决策权，可以参与北京恒诺基、健赞生物财务和经营政策的制定，且发行人和合营方一致同意后方可执行，因此发行人和合营股东刘伟对北京恒诺基实施共同控制，发行人对北京恒诺基不只是施加重大影响。

3、关于《合作协议》的执行情况

根据《合作协议》约定，北京恒诺基的董事会拥有决定内部管理机构设置；决定聘任或解聘经理；处理日常经营、财务管理；决定重大合同、对外投资、担保或借款；确定工程款、相关贷款及利息成本等以及工程合同签署。在实际运行

过程中,北京恒诺基的重要事项主要通过股东双方协商决定,决策过程未违背《合作协议》。包括但不限于:

(1)北京恒诺基通过2015年1月的股东会审议选举孟坤担任经理,并根据公司章程约定经理职权包括主持生产经营管理工作、实施公司年度经营计划和投资方案、拟定内部管理机构设置方案、制定公司章程等。

(2)北京恒诺基在建设研发实验楼过程中,向双方股东借款、利息成本的决策均以股东协商确定。

(3)研发实验楼建设完毕后,健赞生物对双方股东拆借资金的偿还及租赁期限、免租期、租赁价格等条件也均通过签署《合作协议之补充协议》的方式协商确定。

4、合营双方确认函

根据发行人、发行人实际控制人孟坤、刘增玉、刘伟、王璐和侯维凤出具的确认函,北京恒诺基董事会由3人组成,北京盛诺基委派1名,另一方委派1名,剩余1名为共同委派,北京盛诺基对北京恒诺基构成共同控制,认可北京恒诺基为作为北京盛诺基的合营企业。

综上,1)北京恒诺基的董事会构成及实际召开情况;2)北京恒诺基的股权结构和股东会决策所需表决权比例;3)北京恒诺基实际运营中对《合作协议》、公司章程和《合作协议之补充协议》执行情况;4)合营双方股东对北京恒诺基作为发行人合营企业并实施共同控制的事实的补充确认。结合上述因素,发行人和合营股东能够对北京恒诺基实施共同控制。

(四) 发行人将北京恒诺基作为合营企业核算符合《企业会计准则》的规定

1、发行人和合营股东刘伟对北京恒诺基实施共同控制,属于合营安排

根据北京恒诺基的章程,北京恒诺基股东会由全体股东组成,股东会是北京恒诺基的权力机关,股东会对审议事项作出任何决议均应由代表三分之二以上表决权的股东表决通过。发行人在北京恒诺基股东会的表决权比例为51%,股东会作出任何决议需要发行人和合营方刘伟一致同意后才能决策。

根据《企业会计准则第40号-合营安排》第二条 合营安排,是指一项由两

个或两个以上的参与方共同控制的安排。第五条 共同控制，是指按照相关约定对某项安排所共有的控制，并且该安排的相关活动必须经过分享控制权的参与方一致同意后才能决策。第七条 如果存在两个或两个以上的参与方组合能够集体控制某项安排的，不构成共同控制。

因此发行人和合营股东刘伟对北京恒诺基实施共同控制，属于合营安排。

2、北京恒诺基不属于共同经营，属于合营企业

(1) 北京恒诺基作为有限责任公司，是单独的法人主体。按照行政法规和相关主管部门的规定建立财务、会计制度，具有可单独辨认的资产、负债、收入和费用、财务安排和会计记录。

因此，当一项合营安排是按照《公司法》设立的有限责任公司或者股份有限公司时，其法律形式将合营安排对资产的权利和对负债的义务与该安排的参与方明显分割开来。北京恒诺基层面的合营安排是通过单独主体达成的合营安排，应当划分为合营企业。

(2) 根据 2010 年核发的《中华人民共和国国有土地使用证》（京昌国用（2010）第 019 号），座落在北京市昌平区回龙观镇中关村生命科学园 2 号地块（研发实验楼所在地）的土地使用权人为健赞生物，健赞生物是唯一合法产权方。

根据 2018 年核发的《中华人民共和国不动产权证书》（京（2018）昌不动产权第 0040112 号），研发实验楼的不动产权证书的权利人为健赞生物，为健赞生物单独所有。

在研发实验楼建设过程中，健赞生物作为独立的法人主体，签署与研发实验楼建设相关的施工合同及建筑材料采购合同等。

在研发实验楼完工后，健赞生物作为独立的法人主体，分别与发行人、健赞物业签署《房屋租用协议》及补充协议等。

根据《企业会计准则第 40 号-合营安排》，第九条 合营安排分为共同经营和合营企业。共同经营，是指合营方享有该安排相关资产且承担该安排相关负债的合营安排。合营企业，是指合营方仅对该安排的净资产享有权利的合营安排。第十一条 未通过单独主体达成的合营安排，应当划分为共同经营。单独主体，

是指具有单独可辨认的财务架构的主体，包括单独的法人主体和不具备法人主体资格但法律认可的主体。

健赞生物具备独立经营的法律主体资格。健赞生物是研发实验楼的唯一产权方。健赞生物以独立的法人主体名义开展经营，其采购、建设研发实验楼、出租研发实验楼均以健赞生物名义进行。

(3) 根据《企业会计准则第 40 号-合营安排》，第十二条 通过单独主体达成的合营安排，通常应当划分为合营企业。但有确凿证据表明满足下列任一条件并且符合相关法律法规规定的合营安排应当划分为共同经营：（一）合营安排的法律形式表明，合营方对该安排中的相关资产和负债分别享有权利和承担义务。

（二）合营安排的合同条款约定，合营方对该安排中的相关资产和负债分别享有权利和承担义务。（三）其他相关事实和情况表明，合营方对该安排中的相关资产和负债分别享有权利和承担义务，如合营方享有与合营安排相关的几乎所有产出，并且该安排中负债的清偿持续依赖于合营方的支持。

在《合作协议》、北京恒诺基和健赞生物的公司章程中，合营各方未约定按比例分享相关资产的全部利益或按约定比例分担相关成本、费用、债务和义务。

北京恒诺基和健赞生物在公司实际运营中，均对自身的债务或义务承担责任。合营各方仅以其各自对北京恒诺基认缴的投资额为限对北京恒诺基承担相应的义务。合营各方按照合营比例享有北京恒诺基产生的损益。

因此，北京恒诺基应当划分为合营企业。

(4) 历史上健赞生物的股东借款和股东债权抵租金的安排都是个别交易和特殊安排。股东借款仅是研发实验楼建造阶段健赞生物的现金流短缺问题。健赞生物与合营双方签订《房屋租用协议》及补充协议中所约定的租用期限至 2023 年 9 月 30 日。《房屋租用协议》及补充协议结束后，健赞生物可以根据市场价格和合营双方协商续租租赁价格，或者将研发实验楼出租给外部第三方，出租的资金来源可以作为健赞生物的正常经营使用。因此，《房屋租用协议》及补充协议是为偿还借款为目的，由健赞生物和合营各方达成一致的单独安排，合营各方没有权利或义务接受未来研发实验楼产生的几乎所有经济利益。租赁协议结束后，健赞生物作为研发实验楼的唯一合法产权方，可以选择出租或出售研发实验楼，

以获取该资产产生的所有经济利益，无需依赖合营各方为其清偿负债以维持正常运营。

综上所述，北京恒诺基不属于共同经营，属于合营企业，发行人按照《企业会计准则第2号——长期股权投资》的规定对合营企业的投资进行会计处理，按照权益法核算。

二、请申报会计师核查以上情况，并发表明确意见。

（一）核查程序

就上述事项，申报会计师履行了以下主要核查程序：

1、查看北京恒诺基公司章程和投资协议、董事会决议、股东会决议等相关文件；获取历届董事选举表决情况；

2、与合营双方和北京恒诺基及健赞生物管理层进行访谈，分析发行人未将北京恒诺基、健赞生物纳入合并范围的会计处理是否符合《企业会计准则》的规定。

（二）核查意见

经核查，申报会计师认为：

1、发行人不能实质形成对北京恒诺基的控制；

2、发行人未将北京恒诺基、健赞生物纳入合并范围符合业务实质及《企业会计准则》的规定。

3、关于阿可拉定

3.1 针对 II 期临床试验。根据首轮问询回复，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。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。

请发行人补充说明：（1）“II 期试验数据不稳健”的具体含义；（2）招股说明书（申报稿）151 页披露阿可拉定 II 期临床试验结果在中位总生存期（mOS）数据上“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”、“阿可拉定 II 期临床试验数据显示患者临床获益明显”，但 CDE 认为试验数据“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”的原因，与发行人招股说明书中的相关表述是否存在矛盾；（3）针对上述情形，发行人在 III 期临床试验中采取的解决方案；（4）“发行人需进一步完善阿可拉定对人体 PK/PD 研究”的原因，目前的进展情况，与 CDE 的沟通情况，是否构成后续申请上市的障碍。

请发行人注意招股说明书等申报文件中对临床试验数据进行评价的相关表述的准确性、客观性和全面性，请尽可能采用经主管部门认可的说法。

回复：

一、“II 期试验数据不稳健”的具体含义

II 期临床试验系治疗作用初步评价阶段,其目的是初步评价药物对目标适应证患者的治疗作用和安全性,也包括为 III 期临床试验研究设计和给药剂量方案的确定提供依据。阿可拉定 II 期临床试验分为 IIA 期临床试验和 IIB 期一线单臂临床试验,主要评价指标为疾病进展时间(TTP),次要指标为客观缓解率(ORR)。

根据《IIA 期临床试验临床研究总结报告》,研究对象共计 18 例肝癌受试者,受试者的中位疾病进展时间(TTP)为 163 天,客观缓解率(ORR)为 5.6%(1/18)。根据《IIB 期一线单臂临床试验临床研究总结报告》,研究对象共计 68 例肝癌受

试者，受试者的中位疾病进展时间（TTP）为 57 天，客观缓解率（ORR）为 1.7%。

结合 CDE 评审意见，评审专家认为 IIA 期临床试验和 IIB 期一线单臂临床试验的疾病进展时间（TTP）和客观缓解率（ORR）都差异较大，疗效数据可能存在较大变异，因此，上述两项临床试验数据不够稳健，不足以预测阿可拉定具有较高的客观缓解率。从批准阿可拉定有条件上市的角度看，上述试验结果难以合理预测或判断阿可拉定的临床获益；同时 CDE 认为这些早期临床数据显示阿可拉定治疗晚期肝癌值得进一步研究，建议公司尽快开展后续随机对照 III 期临床试验。

二、招股说明书（申报稿）151 页披露阿可拉定 II 期临床试验结果在中位总生存期（mOS）数据上“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”、“阿可拉定 II 期临床试验数据显示患者临床获益明显”，但 CDE 认为试验数据“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”的原因，与发行人招股说明书中的相关表述是否存在矛盾

阿可拉定 II 期临床试验结果在中位总生存期（mOS）数据上“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”的相关依据已于招股说明书之“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“E、II 期临床试验（分为 IIa 和 IIb 期）”进行了披露。

公司在招股说明书中披露“阿可拉定 II 期临床试验数据显示患者临床获益明显”，是基于以下多指标的疗效系统评价：

1、阿可拉定合并 II 期临床试验中，客观缓解率（ORR）为 2.9%（索拉非尼 OREITAL 临床试验客观缓解率为 3.3%），2 例客观缓解病例显示出绝大部分病灶消失、持续缓解、长期生存等特点，表明阿可拉定对一些患者具有可靠临床疗效；

2、合并 II 期临床试验中，ITT 人群的疾病控制率（DCR）为 32.9%，索拉非尼 ORIENTAL 临床试验索拉菲尼组疾病控制率（DCR）为 35.3%，此数据支

持了阿可拉定的疗效可靠性和总体人群疗效可预测性。

3、合并 II 期晚期肝细胞癌临床试验患者生存预后相关基线病情明显重于可靠历史对照，其中位总生存期（mOS）长于索拉非尼 ORIENTAL 临床试验；

根据公司与 CDE 沟通的相关会议纪要，CDE 认为发行人提交的 II 期临床数据“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”的原因：

1、II 期的 2 个研究均为单臂无对照试验设计，在没有同期平行对照的情况下，单臂试验获得的 OS 数据及其事后用其他研究的数据作为历史数据来进行比较，其结果不能合理预测本品可能的临床获益，仅可作为后续临床试验设计的参考。

2、从客观缓解率（ORR）结果看 II 期单臂试验结果的缓解率不高且不稳健。

综上，虽然发行人 II 期临床试验生存期数据和肿瘤缓解数据未充分满足 CDE 对药品有条件批准上市的疗效标准（比较高的客观缓解率），但阿可拉定 II 期临床试验结果显示了阿可拉定对于晚期肝癌具有一定的疗效和安全性，阿可拉定的“临床获益明显”有足够的临床数据客观支撑。所以 CDE 观点与发行人相关招股书表述不存在矛盾。

三、针对上述情形，发行人在 III 期临床试验中采取的解决方案

针对临床试验数据不稳健，主要原因为临床试验样本人数较少，公司需设计临床入组人数更高的试验。针对 OS 数据为单臂临床试验取得，其结果不能合理预测本品可能的临床获益，公司需设计对照临床试验。据此，为了提高 III 期临床试验的成功率并体现阿可拉定的特点，公司基于临床专家建议设计了两个 III 期对照临床试验：

1、入组因血液或生化指标异常等不适合或拒绝现有治疗的一线晚期肝癌患者，与中药华蟾素片双盲对照的 III 期临床试验，设计入组人数 280 人。

2、入组免疫细胞 PD-L1 表达阳性的一线晚期肝细胞癌患者，与索拉非尼阳性对照的 III 期临床试验，设计入组人数 200 人。

上述两项 III 期临床试验的方案设计均获得了 CDE 认可。

四、发行人需进一步完善阿可拉定对人体 PK/PD 研究”的原因，目前的进展情况，与 CDE 的沟通情况，是否构成后续申请上市的障碍

(一) 发行人需进一步完善阿可拉定对人体 PK/PD 研究的原因：

PK 为药代动力学，研究所给剂量下体内药物浓度的变化过程，包括药物在体内吸收、分布、代谢、排泄的动态变化过程。PD 为药效动力学，研究药物对机体产生的治疗作用。

药代动力学(PK)研究显示，阿可拉定吸收后在血浆中主要以代谢物形式存在。截至 2015 年 9 月，发行人申请阿可拉定有条件批准上市时，发行人已获取阿可拉定及其代谢物在动物体内的种类，活性，转化情况，人体 PK/PD 研究已经完成部分工作，仍需要视种属差异做进一步相关研究。CDE 要求发行人进一步完善 PK/PD 研究，以便在更深层次从 PK/PD 角度理解和支持已观察到的良好的临床抗癌疗效。

(二) PK/PD 研究目前的进展情况：

阿可拉定原形药快速代谢及组织富集导致阿可拉定血液暴露量较低，发行人对此增加了人体吸收、代谢、排泄（AME）研究加以验证。考虑到在晚期肝癌病人体内进行组织分布的 PK/PD 研究不现实（晚期肝细胞癌患者活体组织无法获得，不符合伦理），除健康人临床试验研究之外，还需要借助体外及动物肿瘤模型的 PK/PD 研究进行补充和论证。在前期动物及人体药代动力学研究基础上，从 2016 年开始，公司补充完成了：

1、发行人进行了 14C 标记-阿可拉定健康人 AME 研究。在排除了肝细胞癌等肿瘤负荷患者对具有独特黄酮类化合物代谢特征的本药（阿可拉定）影响条件下，充分解释了健康人体内阿可拉定吸收、代谢及排泄情况，获得了良好的物质平衡（100%回收率）信息；

2、完成了体外代谢酶的抑制和诱导研究、药物转运体研究，以期了解药物-药物相互作用。

3、人原位癌小鼠模型和体外实验中获得了有效的 PK/PD 相关数据，可作为人体内 PK/PD 的支持性数据。

4、使用动物模型进行阿可拉定代谢产物体内静脉给药后组织分布，转化实验和稳定性研究。这项研究已经获得有效相关数据，可作为体内药效的物质基础的依据。

依据已完成的上述 PK/PD 研究，发行人认为已经完成申请创新药所需的 PK/PD 研究。

（三）就 PK/PD 研究与 CDE 的沟通情况：

上述体外代谢酶的抑制和诱导研究、药物转运体研究，已经于 2018 年作为年度进展报告递交给 CDE。14C 标记-阿可拉定健康人 AME 研究和其他体内外实验结果的报告已于 NDA 申报时一并递交。

（四）PK/PD 研究不构成阿可拉定后续申请上市的障碍：

依据已完成的上述 PK/PD 研究，发行人认为已经完成申请创新药所需的 PK/PD 研究。

CDE 对药品的审评主要基于 III 期临床试验的疗效和安全性结果，PK/PD 研究不会成为阿可拉定申请上市的实质性障碍。综上，阿可拉定的 PK/PD 研究不会构成申请上市的障碍。

3.2 针对III期临床试验。根据首轮问询回复，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”。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。此外，发行人与 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）。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。

请发行人补充说明：（1）华蟾素试验入组人群限定的理由；（2）“复合标志物富集设计”的具体含义，发行人在III期临床试验正处于进行阶段时开展复合标志物富集设计的原因和目的，与阿可拉定在 II 期临床试验研究中表现出优势免

疫标志物亚组人群生存期显著延长的特点之间的关系，或因试验结果未及预期，该调整对III期临床试验以及阿可拉定后续可能获批适应症的影响；(3) 发行人将期中分析“调整为以生物标志物为参照的富集人群总事件数达到 60%”的原因以及该调整可能造成的影响；(4) 目前，发行人是否还有对III期临床试验方案进行调整的计划或被要求调整，若有，请说明原因及目的，对III期临床试验进展的影响；(5) “阿可拉定因肝癌患者 PD-L1 阳性率 (30%) 较低而影响患者入组进度”的具体含义，阿可拉定该临床试验入组人群的限定条件，是否限定于 PD-L1 阳性的患者，进行对比索拉非尼试验的目的；(6) 2019 年 8 月 19 日，发行人与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 进行沟通交流的具体事项、结果；(7) 阿可拉定对比华蟾素试验和对比索拉非尼试验之间的关系，若对比华蟾素组临床试验数据不及预期或出现未被 CDE 认可等其他负面情形，CDE 是否将拒绝发行人 NDA 申请或要求发行人继续完成对比索拉非尼临床试验再提交申请，发行人就上述事项与 CDE 的沟通情况。

回复：

一、华蟾素试验入组人群限定的理由；

该试验限定入组人群为：因部分血液检查指标或其他指标(包括轻度腹水等)不适于现有一线标准治疗；或者坚持拒绝接受现有一线标准治疗的一线晚期肝细胞癌患者。该限定人群身体情况相对偏差，使用标准一线治疗时因身体不耐受等原因用药中止的可能性较大，从而不适合一线标准治疗。这些患者在一线晚期肝癌中占 35%左右，临床上通常采用华蟾素等中药进行治疗。阿可拉定对比华蟾素临床试验入组人群限定的理由：

1、从安全性有明显优势的角度考虑，身体状况相对较差(血液学指标较差、轻度腹水)的入组人群因身体不耐受不适合一线标准治疗，是更适合使用阿可拉定治疗的一线晚期肝细胞癌人群。此限定综合了临床需求和临床专家的建议，突出了阿可拉定相比其他一线治疗方案的安全性差异化优势，并得到 CDE 的认可。

2、避免了与现有标准一线治疗药物的临床试验入组竞争，加快入组速度，降低入组难度，缩短临床试验的时间周期，提高临床试验成功率。

二、“复合标志物富集设计”的具体含义，发行人在III期临床试验正处于进行阶段时开展复合标志物富集设计的原因和目的，与阿可拉定在 II 期临床试验研究中表现出优势免疫标志物亚组人群生存期显著延长的特点之间的关系，或因试验结果未及预期，该调整对III期临床试验以及阿可拉定后续可能获批适应症的影响；

（一）关于“复合标志物富集设计”的具体含义，发行人在 III 期临床试验正处于进行阶段时开展复合标志物富集设计的原因和目的

富集设计（enrichment trial design）是国际临床试验的重要研究方法。富集是指在临床试验中根据受试者的某些特征（如人口学、病理生理学、组织学、基因组和蛋白质组学等）前瞻性地精准定义从试验药物中获益最大化的目标人群。

发行人设计的复合生物标志物包括 AFP 和 T 细胞相关因子，其与患者肝细胞癌和 HBV 相关的肝功能损伤、免疫异常密切相关。满足一定复合生物标志物指标评分的人群即为临床试验研究的富集人群。

发行人开展复合标志物富集设计的原因和目的：

- 1、富集设计可降低临床入组患者的异质性；
- 2、富集设计可鉴别患者的预后及疾病风险；
- 3、富集设计可提高药物的风险获益比，从而提高药物临床试验的精准性和成功概率并降低风险。

（二）富集设计与阿可拉定免疫标志物亚组人群生存期显著延长的关系

阿可拉定 II 期临床试验探索了不同类型免疫标志物与患者获益的相关性。第一类是优势免疫标志物人群如肿瘤突变负荷高，PD-L1 表达阳性，在此类免疫优势人群中，II 期临床试验显示阿可拉定可显著延长患者生存。第二类是 HBV 相关免疫异常、肝功能损伤相关的免疫标志物指标，III 期临床富集设计与第二类标志物相关。发行人在 II 期临床试验中发现阿可拉定对具有第二类免疫标志物特征的特殊晚期肝细胞癌患者（此类患者预后差，疾病风险较高）显著获益，为阿可拉定 III 期临床方案的富集设计提供了依据。

（三）富集设计调整与 III 期临床试验结果预期的关系

阿可拉定对比华蟾素临床试验尚处于盲态，发行人未获得华蟾素与阿可拉定对比疗效数据。发行人的临床试验方案调整与临床试验结果预期无关。

（四）该调整对 III 期临床试验以及阿可拉定后续可能获批适应症的影响

根据 2020 年 4 月 1 日 CDE 沟通会议纪要及 2020 年 6 月下旬临床方案调整获 CDE 认可的回复，为了进一步验证阿可拉定对预后差、疾病风险高的晚期肝癌患者的临床疗效及安全性，在不破坏原临床试验方案设计的同时增加富集设计：即在全人群临床方案 280 例入组完毕后，继续入组生物标志物富集患者（富集患者设计样本量约 130 例，其中包括 280 例盲态下入组的部分富集患者）。在富集人群期中分析时，揭盲 280 例全人群患者（其中包括富集标志物阳性患者，预计约 90-100 例患者），并对富集标志物阳性患者和全人群患者的阿可拉定临床疗效预设终点及安全性进行统计学分析检验。对入组的 280 例患者中的符合标志物富集人群的期中分析，并没有排除原方案的方案设计和全人群的最终统计分析（280 例）。在 280 例全人群临床患者入组完毕后，发行人将继续入组生物标志物富集人群患者。

对于临床试验增加富集设计的调整，可能的对 III 期临床试验的影响有以下方面：

1、临床方案调整后在不同情况下预期获批适应症详见本回复之 3.3 题之“一、结合药品适应症与其临床试验设计（包括入组人群限定、复合标志物富集设计）之间的关系，进一步分析并披露依据现有的证据，阿可拉定可能获批的适应症及所适用的患者人群。”

2、在完成 280 例全人群病人入组后，若在富集人群中尚未观察到 106 例的死亡事件数，则继续入组富集人群。本试验计划最终将纳入约 312 例受试者，并在纳入约 312 例受试者后，启动对富集人群的最终临床统计分析。

3、由于方案改变后，增加了依据富集人群分析审批上市的可能性，对比仅进行全人群分析，阿可拉定获批成功率会提高。

4、如阿可拉定通过全人群适应症获批，增加的富集人群临床方案证据可为临床医生在实践中对复合标志物富集人群的阿可拉定精准治疗提供理论依据。

三、发行人将期中分析“调整为以生物标志物为参照的富集人群总事件数达到60%”的原因以及该调整可能造成的影响；

“调整为以生物标志物为参照的富集人群总事件数达到60%”为期中分析节点的调整，期中分析节点的含义为达到某一条件时进行期中分析。发行人对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后，临床试验的期中分析节点亦需进行调整。期中分析节点的调整，主要影响期中分析的预期时间，发行人在阿可拉定相关时间计划中，已考虑此调整。方案调整影响请见本回复之“3.2 针对III期临床试验。”之“二、“复合标志物富集设计”的具体含义...”。

四、目前，发行人是否还有对III期临床试验方案进行调整的计划或被要求调整，若有，请说明原因及目的，对III期临床试验进展的影响；

截至本回复出具日，发行人没有对III期临床试验方案进行调整的计划或其他被要求进行的调整。

五、“阿可拉定因肝癌患者 PD-L1 阳性率(30%)较低而影响患者入组进度”的具体含义，阿可拉定该临床试验入组人群的限定条件，是否限定于 PD-L1 阳性的患者，进行对比索拉非尼试验的目的；

1、“阿可拉定因肝癌患者 PD-L1 阳性率（30%）较低而影响患者入组进度”的具体含义

1) 与大多数实体肿瘤不同，肝细胞癌患者一般不需要切片诊断，所以较多患者没有手术组织样本或组织切片很难获取，而 PD-L1 检测需要患者的切片；

2) 在获得手术组织样本或组织切片的患者中，大约仅有 30%患者 PD-L1 表达阳性；

3) 其他需入组 PD-L1 人群临床试验的竞争。

由于以上三个主要原因，对比索拉非尼组 III 期临床试验病人入组进度较慢。

2、阿可拉定该临床试验入组人群限定于 PD-L1 阳性的患者

依据阿可拉定对比索拉非尼 III 期临床试验方案中规定的入选标准“中心实验室必须先收到肿瘤组织标本（蜡块或白片），对肿瘤组织标本进行 PD-L1 等进行免疫组化检测，免疫细胞 PD-L1 表达阳性方可入组”，该项临床试验入组人群

限定为 PD-L1 阳性患者。

3、发行人进行对比索拉非尼试验的目的

进行对比索拉非尼临床试验的目的为：进一步探索和验证阿可拉定的免疫调节机理与临床疗效的关系；研究阿可拉定与靶向药物索拉非尼的差异，包括安全性及临床获益特征。从阿可拉定商业化角度，此临床试验可为 PD-L1 阳性肝细胞癌人群中阿可拉定与索拉非尼对比疗效提供临床试验证据，从而为 PD-L1 阳性肝细胞癌人群提供临床用药参考，进一步提高阿可拉定的渗透率。

六、2019 年 8 月 19 日，发行人与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 进行沟通交流的具体事项、结果；

根据 2019 年 8 月 19 日发行人与 CDE 沟通会会议纪要：

1、事项：阿可拉定对比华蟾素一线治疗晚期肝细胞癌 III 期临床试验当观察到 50% 的死亡事件数（97 例）时进行期中分析。97 例期中分析死亡事件将不包括 12 周内死亡的病例。

结果：CDE 建议发行人在统计分析时不剔除 12 周内死亡的病例，发行人同意将使用意向治疗人群(ITT)/全分析集作为主要分析集。

2、事项：根据对比华蟾素 III 期临床试验期中分析的结果，发行人将考虑在 2017 年 4 月 25 日咨询沟通交流会会议达成的有条件批准条件的基础上，增加阿可拉定治疗组 mOS \geq 10 月作为另一项有条件批准的条件。

结果：CDE 建议仍按照 2017 年 4 月 25 日沟通交流会议双方达成的共识作为有条件批准上市的前提。

3、事项：如果期中分析结果显示试验组及对照组中位生存期都较长（例如 \geq 10 个月），本试验优效设计不再适用。建议如果期中分析发现阿可拉定组有较长的中位生存期，则可以直接开展比较阿可拉定和索拉非尼 III 期临床试验以获得更强的阿可拉定有效性证据。

结果：CDE 建议待期中分析结果最终确定后，双方再针对此问题进行沟通交流。

4、除以上讨论事项外，CDE 建议申请人基于已有结果充分考虑按照原定期中分析时点（观察到 50% 的死亡事件数，97 例）可能存在的各方面风险；CDE 建议申请人可结合已有非临床研究结果，考虑采用适应性设计，进一步富集人群。发行人可就后续临床试验设计等问题再次与中心沟通交流。

七、阿可拉定对比华蟾素试验和对比索拉非尼试验之间的关系，若对比华蟾素组临床试验数据不及预期或出现未被 CDE 认可等其他负面情形，CDE 是否将拒绝发行人 NDA 申请或要求发行人继续完成对比索拉非尼临床试验再提交申请，发行人就上述事项与 CDE 的沟通情况。

根据 2017 年 4 月 25 日与药审中心沟通交流会的纪要，公司与药审中心达成一致是“两个 III 期试验任一个达到有条件上市标准，均同意批准有条件批准上市”，因此，两个 III 期试验从申报上市的角度考虑是可以独立处理的。

若对比华蟾素组临床试验数据不及预期或出现未被 CDE 认可等其他负面情形，CDE 不会拒绝发行人采用对比索拉非尼 III 期试验结果提交 NDA 申请，在 CDE 相关会议纪要中 CDE 也没有要求发行人 NDA 申请时继续完成对比索拉非尼临床试验再提交采用对比华蟾素 III 期试验结果。

3.3 针对阿可拉定的适应症。根据首轮问询回复，关于阿可拉定的适应症和适应的患者人群，回复中出现了多种表述，包括：1) 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；2) 阿可拉定可适用于所有晚期肝细胞癌患者，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。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，等等。

请发行人：结合药品适应症与其临床试验设计（包括入组人群限定、复合标志物富集设计）之间的关系，进一步分析并披露依据现有的证据，阿可拉定可能获批的适应症及所适用的患者人群，上述患者人群的治疗需求情况（即不适合使用或拒绝使用索拉非尼等的晚期肝癌患者，其继续使用药物治疗的意愿或需求，可结合治疗同类患者的药物，如华蟾素等的销售情况加以说明），明确阿可拉定在晚期肝细胞癌治疗中的位置，与索拉非尼/仑伐替尼、FOLFOX4 治疗和生物药等治疗方案之间关系。

回复：

一、结合药品适应症与其临床试验设计（包括入组人群限定、复合标志物富集设计）之间的关系，进一步分析并披露依据现有的证据，阿可拉定可能获批的适应症及所适用的患者人群。

公司计划依据阿可拉定对比华蟾素的 III 期临床试验结果申请新药上市。根据发行人于 2019 年 8 月与 2020 年 4 月与 CDE 沟通会会议纪要（两份会议纪要 CDE 已确认），阿可拉定的拟定适应症为：“无法手术和/或其他局部治疗，或者手术和/或其他局部治疗后复发进展的晚期或远处转移的肝细胞癌一线治疗（含不适合/不能耐受或拒绝接受索拉非尼或 FOLFOX4 的无其他治疗方法的患者）”，即一线治疗晚期肝细胞癌适应症，且突出了阿可拉定对于不适合现有一线治疗药物的患者仍可适用的优势。

根据发行人经验及相关行业惯例，阿可拉定可能的临床结果情况和对应的获批适应症如下：

序号	可能的临床结果	适应症预期
1	1、对比华蟾素组 III 期临床试验富集人群中分析达到预期终点； 2、全人群疗效达到预期终点； 3、整体临床试验数据如患者生存数据表现优异。	可能获批： 不可手术、复发或转移性的晚期肝细胞癌一线治疗
2	1、对比华蟾素组 III 期临床试验富集人群中分析达到预期终点； 2、全人群疗效达到预期终点。	可能获批： 不适合/不能耐受或拒绝接受索拉非尼或 FOLFOX4 的晚期肝细胞癌患者；富集相关的适应症即预后差、疾病风险高患者
3	1、对比华蟾素组 III 期临床试验富集人群中分析（最终分析）达到预期终点； 2、全人群疗效未达到预期终点。	可能获批： 富集相关的适应症即预后差、疾病风险高患者
4	1、PD-L1 阳性人群中对比索拉非尼组临床试验达到预期终点。	可能获批： PD-L1 阳性的不可手术、复发或转移性的晚期肝细胞癌一线治疗

阿可拉定已于 2021 年 3 月 23 日向 CDE 正式提交 NDA 申请，拟定的适应人群范围为富集人群。

二、上述患者人群的治疗需求情况

发行人计划依据阿可拉定对比华蟾素的 III 期临床试验结果申请新药上市，根据此临床试验分析结果不同，不同的适应症的患者人群治疗市场空间情况如下：

适应症及对应的可参考药品销售情况	序号	细分患者人群	对应可参考产品销售情况
1、不可手术、复发或转移性的晚期肝细胞癌一线治疗 对应可参考产品销售情况：A+B+C 2、不适合/不能耐受或拒绝接受索拉非尼或 FOLFOX4 的晚期肝细胞癌患者；富集相关的适应症即预后差、疾病风险高患者 对应可参考产品销售情况：B+C 3、富集相关的适应症即预后差、疾病风险高患者 对应可参考产品销售情况：C 4、PD-L1 阳性的不可手术、复发或转移性的晚期肝细胞癌一线治疗。 对应可参考产品销售情况：D	A	对于适合、耐受并接受索拉非尼或 FOLFOX4 的患者，此部分人群肝功能较好，对药物不良反应耐受性强。	2018 年索拉非尼在国内销售收入为 7.1 亿元。 2019 年仑伐替尼国内销售收入为 7.93 亿元。
	B	对于不适合/不能耐受或拒绝接受索拉非尼或 FOLFOX4 的无其他治疗方法的患者，此部分患者肝功能较差，使用标准一线治疗风险较高，对治疗方案的安全性要求较高。	2018 年华蟾素重点城市公立医院销售额为 2.42 亿元 ¹ 、2017 年华蟾素片（胶囊）国内销售额 15.31 亿元 2018 年槐耳颗粒重点城市公立医院销售额为 1.61 亿元 ² 2018 年康莱特注射液重点城市公立医院销售额为 6.70 亿元 ³ 2018 年康艾注射液重点城市公立医院销售额为 5.80 亿元 ⁴⁵
	C	晚期肝细胞癌患者具有显著的预后差及肝功能损伤及免疫异常高风险人群	无可参考产品销售情况
	D	PD-L1 阳性的不可手术、复发或转移性的晚期肝细胞癌一线治疗人群	已获批上市的晚期肝细胞癌一线治疗产品中未有针对 PD-L1 阳性患者的产品

销售额数据来源：米内网

注¹：华蟾素适应症：解毒，消肿，止痛。用于中、晚期肿瘤，慢性乙型肝炎等症。

注²：槐耳颗粒适应症：扶正固本，活血消癥。适用于正气虚弱，瘀血阻滞，原发性肝癌不宜手术和化疗者辅助治疗用药，有改善肝区疼痛，腹胀，乏力等症状的作用。在标准的化学药品抗癌治疗基础上，可用于肺癌、胃肠癌和乳腺癌所致的神疲乏力、少气懒言、脘腹疼痛或胀闷、纳谷少馨、大便干结或溏泄、或气促、咳嗽、多痰、面色晄白、胸痛、痰中带血、胸胁不适等症，改善患者生活质量。

注³：康莱特注射液适应症：适用于非小细胞肺癌和原发性肝癌的辅助治疗。

注⁴：康艾注射液适应症：益气扶正，增强机体免疫功能。用于原发性肝癌、肺癌、直肠癌、恶性淋巴瘤、妇科恶性肿瘤；各种原因引起的白细胞低下及减少症。慢性乙型肝炎的治疗。

注⁵：上述中药制剂的适应症中，除晚期肝癌适应症外，也有其他适应症用途，所列示患者人群销售额可能相对偏高。除上述中药制剂外，还有榄香烯、消癌平、肝复乐、金龙胶囊、艾迪注射液等中药制剂被 CSCO 原发性肝癌诊疗指南提及，另有复方斑蝥胶囊、复方万年青胶囊、参一胶囊、化癥回生口服液等被批准治疗肝细胞癌。

从患者需求角度对阿可拉定及其相关产品需求进行定性分析如下：

考虑角度	指标分析	阿可拉定	一线单药靶向治疗	其他中药制剂
疗效	一般而言，在医生判断病人可耐受和病人愿意采用的情况下，	II 期单臂临床试验数据体现了确切的临床疗效，III 期临床	有 III 期高质量临床试验证据，为目前最优治疗	未有高质量临床试验证据。

考虑角度	指标分析	阿可拉定	一线单药靶向治疗	其他中药制剂
	病人会选择疗效更好的治疗方案。	试验正在进行中。	方案。	
治疗特点	分为免疫治疗、靶向治疗和辨证治疗等。	免疫治疗，起效相对较慢，但部分病人可体现出高生存期，持续缓解等治疗特点，停药后不易反弹。	靶向治疗，起效较快，但服用一段时间后可能产生耐药性，且停药后容易反弹	辨证治疗
安全性	以下病人可能对安全性有较高要求： 1、身体状况差，临床医师明确提出不适合使用不良反应较高的治疗方法。 2、生活质量。 ⁸	安全性好，II 期临床试验未见 3 级及以上不良反应。	III 期临床试验的 3 级及以上不良反应普遍在 25%以上。	相关不良反应较少
用药便利性	分为口服和注射两种。口服相对便利。	口服	口服	根据药品不同，口服（如华蟾素）和注射液（如康艾注射液）
药品分类及其影响	多个研究发现，肝癌平均发病年龄有逐年提高的趋势。在高年龄患者中，对中药的接受度可能相对更高。	中药创新药。适合对中药接受度高的病人。	化学药。适合对化学药接受度高的病人。	中药改良型新药、古代经典名方中药复方制剂。适合对中药接受度高的病人。

三、明确阿可拉定在晚期肝细胞癌症治疗中的位置，与索拉非尼/仑伐替尼、FOLFOX4 治疗和生物药等治疗方案之间关系

现阶段发行人计划于 2021 年 1 月初揭盲并开始进行临床试验数据分析，可能的获批适应症、晚期肝细胞癌治疗中的位置和其他治疗方案关系如下：

⁸根据《常见不良事件评价标准 (CTCAE) 5.0 版》，

1 级不良事件：轻度；无症状或轻微；仅为临床或诊断所见；无需治疗。

2 级不良事件：中度；需要较小、局部或非侵入性治疗；与年龄相当的工具性日常生活活动（工具性日常生活活动指做饭、购买衣物、使用电话、理财等）受限。

3 级不良事件：严重或者具重要医学意义但不会立即危及生命；导致住院或者延长住院时间；致残；自理性日常生活活动（自理性日常生活活动指洗澡、穿脱衣、吃饭、盥洗、服药等，并未卧床不起。）受限。

4 级不良事件：危及生命；需要紧急治疗。

5 级不良事件：与 AE 相关的死亡。

分类	中药创新药	小分子靶向药物			化疗方案	生物药
药品名称	阿可拉定	索拉非尼	仑伐替尼	多纳非尼	FOLFOX4 化疗	阿替利珠单抗联合贝伐珠单抗
适应症/可能的适应症	1、不可手术、复发或转移性的晚期肝细胞癌一线治疗 2、不适合/不能耐受或拒绝接受索拉非尼或 FOLFOX4 的晚期肝细胞癌患者；富集相关的适应症即预后差、疾病风险高患者 3、富集相关的适应症即预后差、疾病风险高患者。 4、PD-L1 阳性的不可手术、复发或转移性的晚期肝细胞癌一线治疗	不可切除的晚期肝细胞癌一线治疗	不可切除的晚期肝细胞癌一线治疗	不可手术或者转移性的晚期肝细胞癌一线治疗	不适合手术切除或局部治疗的局部晚期和转移性肝癌	尚无公开资料
治疗线数	一线	一线	一线	一线	一线	一线
中国审批状态	已于 2021.3.23 递交上市申请	2008 年获批	2018 年获批	2021 年 6 月获批	2013 年获批	2020.2 递交上市申请，2020.10 已获批

相比于索拉非尼/仑伐替尼、FOLFOX4 治疗等其他已获批一线治疗方案，阿可拉定与其主要区别及阿可拉定所处位置分析如下：

1、阿可拉定可填补现有一线治疗的部分空白

据阿可拉定 II 期临床试验结果，药品安全性优异，II 期临床试验患者中未出现三级及以上不良反应。现有已获批一线治疗药物不良反应率较高⁹，部分患者身体状况较差难以耐受现有一线治疗的不良反应，故阿可拉定获批上市后，将填补部分现有已获批一线治疗药物的治疗空白。

2、阿可拉定的富集设计临床研究对比现有一线晚期肝细胞癌治疗方案具有开创性

阿可拉定富集临床试验设计根据受试者的复合生物标志物包括 AFP 和 T 细胞相关因子，定义从试验药物中获益最大化的目标人群。我国现有肝细胞癌一线治疗批准所采用的临床试验批准依据中，未有富集设计研究。如富集临床试验设计最终成功，将为晚期肝细胞癌患者一线治疗提供精准治疗的临床试验证据。

3.4 针对阿可拉定相关专利。招股说明书披露了发行人所取得的专利情况。首轮问询回复披露“孟坤博士将淫羊藿素（icaritin）命名为阿可拉定”。公开信息显示，浙江大学楼宜嘉等在 2003 年申请了淫羊藿素作为雌激素受体调节剂的用途专利，该专利对淫羊藿素的剂型做出了保护，如片剂、口嚼剂、胶囊剂、悬浮液剂、溶液剂都在其专利保护范围内。

请发行人说明：（1）淫羊藿素与阿可拉定间的关系；（2）分化合物、晶型、制剂（包括组合物、复方等）、方法/生产工艺、用途（包括适应症、用法用量等）等类型，说明发行人围绕阿可拉定所取得的专利情况，若存在未取得类型，请说明具体原因及对后续注册上市、生产销售的影响，发行人的应对措施；（3）目前是否有化学合成或其他方式生产、提取阿可拉定/淫羊藿素的方法，若发行人未取得阿可拉定化合物专利，发行人目前已取得的专利对药品的保护力度。

⁹ 在肝功能较差的患者人群中，使用现有一线标准治疗有一定的风险，根据 2020 年 ASCO 年会公布的 II/III 期多纳非尼对比索拉非尼临床试验数据，多纳非尼和索拉非尼分别有 25.2% 和 36.1% 的病人由于药物相关不良反应导致暂停用药，对于此类耐受能力差的患者，阿可拉定的优势较为明显。

请发行人择要披露对上述 3.1-3.4 问题的回复内容，并视实际情况进行重大事项提示和风险提示。

回复：

一、淫羊藿素与阿可拉定间的关系

发行人创始人孟坤发现淫羊藿中抑制肿瘤细胞生长的单体有效成分为淫羊藿素，根据其英文名 icaritin 音译命名为阿可拉定。发行人开发的阿可拉定产品为单体含量 98.5%的淫羊藿素。

二、分化合物、晶型、制剂（包括组合物、复方等）、方法/生产工艺、用途（包括适应症、用法用量等）等类型，说明发行人围绕阿可拉定所取得的专利情况，若存在未取得类型，请说明具体原因及对后续注册上市、生产销售的影响，发行人的应对措施

（一）分化合物、晶型、制剂（包括组合物、复方等）、方法/生产工艺、用途（包括适应症、用法用量等）等类型，说明发行人围绕阿可拉定所取得的专利情况

公司取得阿可拉定相关专利情况及其保护力度如下：

保护方面	专利名称	保护情况	专利保护截至时间
化合物	-	-	-
晶型	阿可拉定化合物的晶型、含有该晶型的药物及用途	保护发行人使用一种无水晶型。此无水晶型专利可在一定程度上限制他人利用阿可拉定其他含水晶型开发阿可拉定。目前阿可拉定软胶囊使用此晶型。	2034.5.05
	一种阿可拉定化合物晶型以及该化合物晶型的用途	保护发行人使用阿可拉定的两种水合晶型。	2035.9.16
用途	阿可拉定在制备用于治疗原发性肝癌的药物中的用途	保护发行人使用阿可拉定治疗适应症为乙型病毒性肝炎转化而成的原发性肝癌，且患者血清中甲胎蛋白值在 200 ng/ml 以上。	2033.4.24
	用于治疗与雌激素受体相关的疾病的化合物和方法	保护发行人使用阿可拉定用于调控与雌激素受体 ER α 36 的功能，预防和治疗与雌激素受体相关的疾病，预防和治疗诸如癌症的与细胞增殖的相关疾病。	2027.10.23
	羟基苯并吡喃酮类	保护发行人使用阿可拉定治疗慢性	2029.10.20

保护方面	专利名称	保护情况	专利保护截至时间
	化合物在制备治疗白血病药物中的应用	粒细胞白血病。	
用药方式	阿可拉定在制备治疗癌症药物组合物中的用途（美国，日本和欧洲）	在美国、日本和欧洲，保护发行人的阿可拉定用途和给药方式。保护发行人独家使用 400mg-2000mg/日口服剂型治疗肝癌的权利（已经覆盖发行人认为的所有合理剂量）。	2034.5.30
制剂	阿可拉定口服制剂及其制备方法	保护发行人的阿可拉定制剂，现有阿可拉定临床药品采用此制剂方法进行生产。	2033.10.31
方法/生产工艺	一种淫羊藿素的制备方法	保护发行人的现有阿可拉定生产工艺，在一定程度上限制其他厂商使用类似的高效办法制备阿可拉定。	2035.3.24
前药	一种黄酮化合物前药及其用途	可防止其他公司使用阿可拉定前药间接使用阿可拉定。	2035.5.22
种植	一种淫羊藿的种植方法	保护发行人通过此种专利技术以较高的产率种植淫羊藿。	2035.5.26
合成	一种淫羊藿素的合成方法	保护发行人以专利记载的方法合成阿可拉定，在一定程度上限制其他厂商使用类似的方法制备阿可拉定。	2037.7.12
	淫羊藿素的合成方法	保护发行人以专利记载的方法合成阿可拉定，在一定程度上限制其他厂商使用类似的方法制备阿可拉定。	2037.7.12

（二）阿可拉定未取得类型专利情况、具体原因及对后续注册上市、生产销售的影响，发行人的应对措施

发行人没有申请并取得阿可拉定的化合物专利。鉴于该化合物于 1935 年在文献上公开发表，属于公众知晓事项，不属于专利法保护范畴。公司及其他任何第三方无法申请阿可拉定化合物专利。

根据 2020 年 4 月 15 日北京市柳沈律师事务所针对阿可拉定软胶囊在中国大陆境内上市的侵权风险出具的《法律意见书》，阿可拉定上市不会侵犯已授权且有效的中国专利权。根据此法律意见书，阿可拉定可以在中国自由上市并生产销售，不会侵犯已授权且有效的专利。详见本题之“三、目前是否有化学合成或其他方式生产、提取阿可拉定/淫羊藿素的方法”之“（四）阿可拉定上市不会侵犯目前已授权且有效的中国专利权”。

发行人已通过除化合物外的其他方面专利，如晶型、用途对阿可拉定进行保护。

三、目前是否有化学合成或其他方式生产、提取阿可拉定/淫羊藿素的方法，若发行人未取得阿可拉定化合物专利，发行人目前已取得的专利对药品的保护力度

(一) 目前是否有化学合成或其他方式生产、提取阿可拉定/淫羊藿素的方法

经过公开途径可查询，除发行人自身专利技术开发合成、提取阿可拉定等方法之外，有其他的方式合成、提取阿可拉定。如中国专利 200610165354.7 公开了一种合成阿可拉定的方法，由于催化反应使用的是微波催化，所以不适合工业化大规模使用。2015 年 11 期的 JOURNAL OF ORGANIC CHEMISTRY 公开了一种合成阿可拉定的方法，与发行人合成方法的催化剂不同，催化效率不及发行人的催化剂。

(二) 若发行人未取得阿可拉定化合物专利，发行人目前已取得的专利对药品的保护力度

发行人未取得阿可拉定化合物专利，已通过其他方面的专利布局保护阿可拉定的工业化和商业化，主要是通过晶型专利、用途专利、给药专利、生产方法工艺四方面：

1、针对阿可拉定晶型：发行人在制备阿可拉定过程中共发现并申请了三种阿可拉定晶形的专利，一种是无水晶形，两种是含水晶形。发行人现有阿可拉定软胶囊中的晶型为无水晶型，此无水晶型专利已授权，保护期至 2034 年。故阿可拉定无水晶型专利可有效保护阿可拉定至 2034 年前不被仿制。

其中无水晶形是阿可拉定最重要的晶形，该晶形稳定性很高，可长期放置，可在极端天气下进行运输和储藏，不易发生转晶现象。在发行人长期研究基础上，发行人发现了阿可拉定的一种无水晶型和两种有水晶型并进行了保护，未发现其他无水或含水晶型。发行人保护范围内的两种阿可拉定含水晶型在长期放置或者温度升高后，含水晶型的一部分会不可避免地转化为此种无水晶型。如存在其他含水晶型，发行人推测其他含水晶型有一定概率会部分转化为发行人保护范围内的无水晶型，从而可以在一定程度上限制其他厂商通过非仿制途径开发阿可拉定。

2、针对阿可拉定用途：已申请保护阿可拉定的适应症为由乙型病毒性肝炎

转化而成的原发性肝癌，且患者血清中甲胎蛋白值在 200 ng/ml 以上。鉴于中国晚期肝细胞癌患者的高 HBV 乙肝感染特点，此用途专利有较强的针对性。

3、针对阿可拉定给药：保护发行人在美国，日本，欧洲使用 400mg-2000mg/日口服剂型治疗肝癌的权利。

4、针对阿可拉定生产方法：发行人在 2007~2015 年间开发并改进阿可拉定的制备方法，其中一种淫羊藿素的制备方法专利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。未见其他方法可以达到发行人的规模化淫羊藿素提取率。

综上所述，通过以上的专利保护，特别是晶型专利的保护，公司可以有效保护阿可拉定在专利保护期限前不被仿制，并在一定程度上阻止其他公司开发阿可拉定的相关衍生物治疗肝癌。

（三）关于浙江大学楼宜嘉申请的淫羊藿素专利情况

（1）由于权利人在 2017 年未缴纳年费已经放弃了专利权，该专利目前是无效状态，不存在侵权风险。

（2）这个专利保护了淫羊藿素或去甲基淫羊藿素对于雌激素受体调节的作用。从该专利摘要，阿可拉定具有植物雌激素样的作用（雌激素样即类似于雌激素）；该专利的实施例，淫羊藿素具有促进乳腺癌细胞增长的作用，抗骨质疏松，绝经期综合症，绝经后女性激素替代疗法、心血管保护剂等与雌激素相关的作用。但是该专利并没有公开淫羊藿素抑制肿瘤细胞生长、特别是抑制肝癌的作用，无法从用途方面限制阿可拉定软胶囊上市。发行人的阿可拉定软胶囊商业化不依赖于该专利，并且发行人的阿可拉定软胶囊具有创新性。

（四）阿可拉定上市不会侵犯目前已授权且有效的中国专利权

于 2020 年 4 月 15 日出具的《法律意见书》中，北京市柳沈律师事务所针对用于治疗原发性肝癌的阿可拉定软胶囊在中国大陆境内上市的侵权风险出具了分析意见：

“1.基于现有的证据,“阿可拉定软胶囊”在中国大陆境内的上市不会侵犯目前已授权且有效的中国专利权。

2.建议关注目前在审的专利申请 CN106380459A 的审查进程和分案情况,但是我方认为,由于阿可拉定公开在上述申请之前,所以该专利申请即使能授权,授权后的权利要求包括阿可拉定的可能性也很小。”

基于以上分析意见,阿可拉定上市不会侵犯目前已授权且有效的中国专利权。

(五) 公司未来的专利布局策略

发行人通过对于阿可拉定前药及类似化合物的研究,开发了氟可拉定,发行人已获得氟可拉定化合物专利。到目前为止,发行人在阿可拉定前药及类似化合物中未发现比阿可拉定和氟可拉定更好的候选药物。发行人将在未来长期时间内,不断开发阿可拉定/氟可拉定新产品及组合药物,并对以上产品进一步进行专利布局,力争确保发行人长期在使用阿可拉定及衍生产品治疗癌症等疾病上专利保护的领先地位,并在一定程度上限制第三方进入。

请发行人择要披露对上述 3.1-3.4 问题的回复内容,并视实际情况进行重大事项提示和风险提示。

一、发行人已针对于获批适应症具有多种可能性的风险对投资者进行重大事项提示

发行人已于招股说明书之“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)产品风险”之“2、阿可拉定商业化风险”处补充披露

“(1) 阿可拉定获批适应症范围导致的市场空间不及预期的风险

阿可拉定上市后药品说明书所述适应症与III期临床试验入组人群、III期临床试验结果和CDE最终审批有关,其适应症有多种可能。可能的临床结果情况和对应的获批适应症如下:

序号	可能的临床结果	适应症预期
1	1、对比华蟾素组 III 期临床试验富集人群期中分析达到预期终点; 2、全人群疗效达到预期终点; 3、整体临床试验数据如患者生存数据表现优异。	可能获批:不可手术、复发或转移性的晚期肝细胞癌一线治疗

序号	可能的临床结果	适应症预期
2	1、对比华蟾素组 III 期临床试验富集人群期中分析达到预期终点； 2、全人群疗效达到预期终点。	可能获批：不适合/不能耐受或拒绝接受索拉非尼或 FOLFOX4 的晚期肝细胞癌患者；富集相关的适应症即预后差、疾病风险高患者
3	1、对比华蟾素组 III 期临床试验富集人群期中分析（最终分析）达到预期终点； 2、全人群疗效未达到预期终点。	可能获批：富集相关的适应症即预后差、疾病风险高患者
4	1、PD-L1 阳性人群中对比索拉非尼组临床试验达到预期终点。	可能获批：PD-L1 阳性的不可手术、复发或转移性的晚期肝细胞癌一线治疗

综上，阿可拉定的最终获批适应症可能无法涵盖所有的晚期肝细胞癌一线治疗患者，从而导致阿可拉定商业化市场空间不及预期。”

二、发行人针对未取得阿可拉定化合物专利进行了风险的补充披露

发行人已在招股说明书之“第四节 风险因素”之“二、产品风险”之“(二)阿可拉定商业化风险”处补充披露：

“7、发行人无法获得阿可拉定化合物专利的风险

阿可拉定化合物的结构已于1935年在文献上公开发表，属于公众知晓事项，不属于专利法保护范畴。公司及其他任何第三方无法申请阿可拉定化合物专利。在此情况下，若其他企业在不涉及发行人已有专利的情况下，对阿可拉定进行商业开发，可能对发行人带来不利影响。”

4、关于市场空间

根据问询回复，发行人目前进入II期临床及以后阶段的产品包括阿可拉定、SNG1005 和 ER- α 36 诊断试剂盒。发行人预计在年营业收入达到 9-10 亿元时，可实现公司整体盈亏平衡。

请发行人说明：（1）阿可拉定对比华蟾素和对比索拉非尼的临床 III 期试验的用药患者是否存在区别，发行人是否可根据一项临床试验的结果取得注册证书；结合阿可拉定上述两类用药患者人数及接受治疗的人群渗透率、上市后的定价情况、竞品的销售情况，分别根据阿可拉定对比华蟾素临床试验的结果取得注册证书以及根据对比索拉非尼临床试验的结果取得注册证书测算其在可预期的未来的市场空间，并充分揭示可能无法根据对比索拉非尼临床试验取得注册证书的风险；（2）结合 SNG1005 和 ER- α 36 诊断试剂盒产品的适应症的患者人数、治疗人数的渗透率、与竞品的竞争优劣势和竞品（如有）的销售情况，分别对其在可预期的未来的市场空间进行测算；（3）在测算过程中，请同时说明测算所引用的参数、底层数据、所依据的假设以及使用的模型及其谨慎性和合理性，相关参数、数据的来源及其客观性和权威性；（4）结合市场空间和盈亏平衡点测算的具体情况，进一步说明发行人达到盈亏平衡所需的条件和时间，并在重大事项提示和风险因素中的相关部分予以明确提示。

请保荐机构就上述产品市场空间测算的数据、假设等来源的客观性和权威性，测算过程是否谨慎合理，测算结果是否存在明显夸大情形进行核查，并发表明确核查意见；并对发行人产品是否符合《上海证券交易所科创板股票上市规则》上市标准中“市场空间大”的上市条件发表明确核查意见。

回复：

一、阿可拉定对比华蟾素和对比索拉非尼的临床 III 期试验的用药患者是否存在区别，发行人是否可根据一项临床试验的结果取得注册证书；结合阿可拉定上述两类用药患者人数及接受治疗的人群渗透率、上市后的定价情况、竞品的销售情况，分别根据阿可拉定对比华蟾素临床试验的结果取得注册证书以及根据对比索拉非尼临床试验的结果取得注册证书测算其在可预期的未来的市场空间，并充分揭示可能无法根据对比索拉非尼临床试验取得注册证书的风险；

（一）两项试验的用药患者

根据两项试验的方案设计，两项试验的入组患者存在区别。阿可拉定对比华蟾素试验的入组患者为“不适合标准治疗的一线晚期肝细胞癌(HCC)受试者”，该标准针对部分身体状况较差的患者或主观拒绝索拉非尼等一线治疗的患者；阿可拉定对比索拉非尼试验的入组患者为“PD-L1 阳性的晚期肝细胞癌(HCC)受试者”，PD-L1 阳性是免疫治疗的生物标志物指标。两个试验的患者人群可以通过相应指标划分，两者间无明显相关性。

（二）发行人可根据任一项临床试验的结果取得注册证书

根据 2017 年 4 月 25 日与 CDE 沟通交流会的纪要，公司与 CDE 就阿可拉定的批准条件进行沟通。CDE 同意“两个 III 期试验任一个达到有条件上市标准，均同意批准有条件批准上市”，即发行人可根据阿可拉定任一项 III 期临床试验的结果取得注册证书。

（三）阿可拉定的未来市场空间预测

1、测算模型及不同情况下市场空间的预测

根据阿可拉定对比华蟾素的 III 期临床试验的设计，入组患者为“不适合标准治疗的一线晚期肝细胞癌(HCC)受试者”的晚期肝癌患者。阿可拉定适用于晚期肝细胞癌的一线治疗。其目标市场为无法使用（不适合/不耐受）或拒绝使用现有一线晚期肝细胞癌的患者。目前该项临床试验的 280 例患者已入组完毕，已于 2022 年 1 月获得附条件批准上市，拟于 2022 年进行商业化推广。

根据阿可拉定对比索拉非尼的 III 期临床试验的设计，主要的患者人群为“PD-L1 阳性的晚期肝细胞癌”患者。受其他相关临床试验患者入组的竞争及需筛选 PD-L1 阳性人群的影响，目前该试验入组较缓慢，保守估计该临床试验申

请适应人群扩展拟于 2023 年获批并进行商业化推广。

综合考虑阿可拉定两项试验的潜在适应症患者人群及上市时间，发行人对经过 4-6 年的市场导入，即 2026 年阿可拉定可以达到的市场空间及销售规模进行预测。具体测算模型如下：

(1) 确定目标推广人群：根据目前发行人针对阿可拉定所开展的 III 期临床试验及可能的试验结果，预测目标推广人群；(2) 计算适应症患者人数：根据晚期肝细胞癌患者人群总数×目标推广人群占晚期肝细胞癌患者人群的比例得出；(3)分析阿可拉定年治疗费用：进入医保后的年治疗费用约为 6-10 万元/人；(4) 分析阿可拉定在目标市场中的渗透率；(5) 确定阿可拉定的预计收入规模。综上所述，公司合理选择了以目标患者人群为起点逐步推测销售收入模型。

根据两项试验结果的不同情形分析如下：

1) 根据阿可拉定对比华蟾素试验结果获批情况下的市场空间预测

目标推广人群	适应症患者人数 (万人)	目标市场 渗透率	医保降价 幅度	治疗费用 (万元/人)	目标市场收入 规模 (亿元)
1、纳入医保，商业化较成功，实现较高市场渗透率					
不适用现有一线 治疗患者	10.98	35%	50%	10	38.43
			60%	8	30.74
			70%	6	23.06
2、纳入医保，商业化一般，实现中等市场渗透率					
不适用现有一线 治疗患者	10.98	30%	50%	10	32.94
			60%	8	26.35
			70%	6	19.76
3、纳入医保，商业化较缓慢，实现较低市场渗透率					
不适用现有一线 治疗患者	10.98	25%	50%	10	27.45
			60%	8	21.96
			70%	6	16.47
4、未纳入医保，商业化进展不顺利					
不适用现有一线 治疗患者	10.98	5%	-	20	10.98

2) 根据阿可拉定对比索拉非尼试验结果获批情况下的市场空间预测

目标推广人群	适应症患者人数 (万人)	目标市场 渗透率	医保降价 幅度	治疗费用 (万元/人)	目标市场收入 规模(亿元)
1、纳入医保，商业化较成功，实现较高市场渗透率					
PD-L1 阳性患者	9.41	12%	50%	10	11.29
			60%	8	9.03
			70%	6	6.78
2、纳入医保，商业化一般，实现中等市场渗透率					
PD-L1 阳性患者	9.41	8%	50%	10	7.53
			60%	8	6.02
			70%	6	4.52
3、纳入医保，商业化较缓慢，实现较低市场渗透率					
PD-L1 阳性患者	9.41	4%	50%	10	3.76
			60%	8	3.01
			70%	6	2.26
4、未纳入医保，商业化进展不顺利					
PD-L1 阳性患者	9.41	1%	-	20	1.88

3) 两项试验均成功获批情况下的市场空间预测

目标推广人群	适应症患者 人数(万人)	目标市场 渗透率	目标患者合 计(万人) ¹⁰	医保降价 幅度	治疗费用 (万元/人)	目标市场收入 规模(亿元)
1、商业化较成功，实现较高市场渗透率						
不适用现有一线 治疗患者	10.98	35%	4.58	50%	10	45.77
				60%	8	36.62
PD-L1 阳性患者	9.41	12%		70%	6	27.46
2、商业化一般，实现中等市场渗透率						
不适用现有一线 治疗患者	10.98	30%	3.84	50%	10	37.83
				60%	8	30.27
PD-L1 阳性患者	9.41	8%		70%	6	22.70
3、商业化较缓慢，实现较低市场渗透率						
不适用现有一线 治疗患者	10.98	25%	3.11	50%	10	29.90
				60%	8	23.92
PD-L1 阳性患者	9.41	4%		70%	6	17.94

¹⁰ 已剔除重叠患者人群

目标推广人群	适应症患者人数(万人)	目标市场渗透率	目标患者合计(万人) ¹⁰	医保降价幅度	治疗费用(万元/人)	目标市场收入规模(亿元)
4、未纳入医保，商业化进展不顺利						
不适用现有一线治疗患者	10.98	5%	0.61	-	20	12.20
PD-L1 阳性患者	9.41	1%				

2、测算过程及相关数据测算依据

根据发行人预计，到 2026 年阿可拉定已经进入医保目录，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。基于谨慎性原则，考虑到医保谈判的不确定性，以及阿可拉定作为中药创新药商业推广缺乏市场案例参考，发行人增加了对产品未纳入医保且推广不顺利情形的预测。

(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（弗若斯特沙利文咨询公司，为一家企业增长咨询公司）预测，2018-2023E 年复合增长率为 2.5%，2023E-2030E，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) 目标患者人数

a、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；

b、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¹¹，无法进行手术治疗；

c、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¹²，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¹³。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。考虑到部分人群拒绝使用索拉非尼及 FOLFOX4 方案，可能使用阿可拉定，以此推算，预计不适合接受标准一线治疗患者数量不少于 10.98 万人。

d、PD-L1 阳性指标主要是根据患者 PD-L1 的免疫组化检测结果判断。根据发行人临床 III 期的入组情况，肝癌患者 PD-L1 阳性率约为 30%。根据中国武警总医院肿瘤中心主任医师黎功教授发表的论文《肝细胞癌组织 PD-L1 表达特点及其临床病例特征》，对肝细胞癌病理标本的组化监测和统计学分析，PD-L1 阳性率约为 27.7%。综合考虑文献以及公司临床 III 期的入组数据，预计约 30% 的晚期肝细胞癌患者 PD-L1 的免疫组化检测呈阳性。以此推算，PD-L1 阳性患者数量约为 9.41 万人；

e、患者人群重叠情况

在阿可拉定两项试验均成功获批情况下，患者人群可能存在重叠情况。由于两项临床试验的入组人群指标无明显相关性。在测算过程中，假设两类指标完全独立，根据上述两类患者的比例分别为 35%、30%，在两因素独立的情况下，重叠人群约占 10.5%，估算重叠人群约为 3.29 万人。在计算相应患者人群时已做相应剔除。

（2）目标市场渗透率

1) 目标患者市场渗透率预测

¹¹ 中国肝癌蓝皮书. 医药魔方. 2018

¹² J Clin Oncol, 2013, 31(28): 3501-3508.

¹³ Donafenib vs. Sorafenib ASCO 2020

阿可拉定适用于晚期肝细胞癌的一线治疗，其目标市场为无法使用（不适合/不耐受）或拒绝使用现有一线晚期肝细胞癌的患者。“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约为 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。

a、目前针对不适用现有一线治疗的晚期肝细胞患者用药选择较少。在国内，由于中国晚期肝细胞癌患者多为乙肝病毒携带者，通常伴随一定程度的肝损伤、肝功能较差等情况，针对这类人群，现代中药制剂在临床中被广泛应用，并证实具有一定的疗效，能够改善患者生活质量和延长生存期¹⁴。目前在药监局已经批准包括华蟾素、康莱特、槐耳颗粒、艾迪注射液等多种现代中药制剂用于治疗肝癌。根据米内网公布的 2018 年全国重点城市公立医院药品销售数据¹⁵，华蟾素为 2.42 亿元，康莱特注射液为 6.70 亿元，槐耳颗粒为 1.61 亿元，艾迪注射液为 2.51 亿元。考虑到上述数据仅为北京、广州、南京等 9 大重点城市的统计样本数据，而 2017 年华蟾素片（胶囊）单一品种全国销售额已达 15.31 亿元，综上可以合理预计国内肝癌市场现代中药制剂存在更大市场。

b、晚期肝细胞癌的一线治疗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预期较高。因此，阿可拉定具有自身独特优势和市场需求。

综上，鉴于:i) 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的患者市场未满足的需求较大；ii)参考 2018 年在国内获批的肝细胞癌一线新药仑伐替尼经过 2 年导入期后市场份额约为 38%。发行人综合考虑阿可拉定的竞争优势，以及上述类似产品市场渗透情况，预计“中性”预期下，阿可拉定经

¹⁴ CSCO 原发性肝癌诊疗指南（2018.V1）

¹⁵ 统计口径中重点城市包括北京、广州、南京、重庆、成都、西安、哈尔滨、沈阳、郑州；公立医院包括城市公立医院、县级公立医院、城市社区中心及乡镇卫生院

4-6 年的市场导入，细分市场的市场渗透率可达 30%。

2) PD-L1 阳性患者市场渗透率预测

在“中性”预期下，发行人预计 2026 年阿可拉定在 PD-L1 阳性的晚期肝细胞癌患者的市场中的份额约 8%。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。

a、目前阿可拉定针对 PD-L1 阳性晚期肝细胞癌患者一线治疗市场主要竞品包括索拉非尼、仑伐替尼和 FOLFOX4 化疗方案等。根据 Frost&Sullivan 数据，索拉非尼 2019 年中国区销售额可达 12.8 亿元，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 亿元，较 2018 年 1.11 亿元增长 614.4%。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高，整体规模也将持续快速增长。

b、从阿可拉定在中国存在的市场竞争形势来看，第一，根据 2020 年《中国临床肿瘤学会(CSCO)原发性肝癌诊疗指南》，目前晚期肝细胞癌一线治疗推荐药物（1A 类证据）包括索拉非尼、仑伐替尼、多纳非尼、阿替利珠单抗联合贝伐珠单抗和 FOLFOX4 化疗方案。2020 年 5 月 15 日，多纳非尼的上市申请获得国家药品监督管理局（NMPA）受理，2021 年 6 月已获批。第二，多家企业已经提交关于索拉非尼仿制药的上市申请，目前江西山香药业有限公司的首仿药已于 2020 年 8 月 7 日获得 NMPA 批准上市。第三，2020 年 10 月 28 日，PD-L1 免疫抑制剂阿替利珠单抗联合贝伐珠单抗用于既往未接受过系统治疗的不可切除肝细胞癌患者的方案已在我国获批。基于上述市场竞争形势，阿可拉定上市后，将会面临与 5-6 个已上市药物抢占市场份额的竞争压力。

目前，阿可拉定若获批作为 PD-L1 阳性的晚期肝细胞癌一线治疗药物，在不考虑可选药物优势的前提下，阿可拉定上市时上述竞品药物的平均渗透率为 16.67%。综合考虑阿可拉定的竞争形势及潜在竞品，预计在“中性”预期下，阿可拉定在经 4-6 年的市场导入期后，在肝细胞癌 PD-L1 阳性患者市场的份额约为 8%。

(3) 治疗费用

根据发行人测算，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%。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) 阿可拉定系国产独家中药创新药，晶型专利保护期至 2034 年，尚处于专利保护期内。

3、预测过程中参数、底层数据的来源，相关参数、数据和所依据假设的来源及其客观性和权威性

阿可拉定的中国市场的预计收入规模测算模型中的参数、底层数据和所依据假设的来源、权威性、客观性如下表所示：

参数	底层数据	数据来源/依据	机构性质	权威性 & 客观性说明
目标患者人数	2018 年，中国肝癌新发病人达到了 40 万例，占全球肝癌新发病人数的 48%。	Frost&Sullivan	国际知名咨询公司	公司关于目标患者人数预测的底层数据主要来自政府部门、国际知名咨询公司、知名药品综合大数据平台、国际知名肿瘤协会学术报告以及学术论文等，具有权威性和客观性；基于上述数据做出的假设具有谨慎性和合理性
	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。			
	原发性肝癌主要包括肝细胞癌（HCC）、肝内胆管癌（ICC）和 HCC-ICC 混合型 3 种，其中 HCC 占 85%-90%。	中国卫生健康委员会医政医管局原发性肝癌诊疗规范（2019 年版）	政府部门	
	2019 年参加全国基本医疗保险参保率稳定在 95%以上	2019 年全国医疗保障事业发展统计公报	政府部门	
	约 80%的患者由于诊断较晚，无法进行手术治疗	中国肝癌蓝皮书（2018 版）	药品综合大数据平台	
	现有一线治疗方案 3-4 级不良反应发生率	ASCO 2020 学术报告	国际知名肿瘤协会会议	
	肝癌患者 PD-L1 阳性率约为 30%	发行人临床试验数据	-	
	肝细胞癌中，PD-L1 阳性率约为 27.7%	黎功，杨柳，朱曦龄. 肝细胞癌	学术论文	

参数	底层数据	数据来源/依据	机构性质	权威性 & 客观性说明
	27.7%	组织 PD-L1 表达特点及其临床病理特征[J]. 肝癌电子杂志, 2016(3).		
目标渗透率	目前晚期肝细胞癌一线治疗推荐药物（1A 类证据）包括索拉非尼、仑伐替尼、多纳非尼、阿替利珠单抗联合贝伐珠单抗和 FOLFOX4 化疗方案	中国临床肿瘤学会(CSCO)原发性肝癌诊疗指南	全球领先的肿瘤协会	公司关于目标渗透率预测的底层数据主要来自政府部门、上市公司财报、行业协会等的统计数据等，相应底层数据及数据来源具有权威性和客观性；根据上述数据做出假设判断，具有谨慎性和合理性
	仑伐替尼 2019 年中国市场规模销售额约合 7.93 亿人民币，较 2018 年 1.11 亿人民币增长 614.4%	国际知名医药企业年报	企业官网	
	免疫治疗方案 Tecentriq 获得美国 FDA 批准用于晚期肝细胞癌的一线治疗。	FDA	政府部门	
	2020 年 08 月 07 日药品批准证明文件待领取信息发布：CYHS1800243 国 甲苯磺酸索拉非尼片 江西山香药业有限公司 国药准字 H20203397 2020 年 8 月 5 日	国家药品监督管理局政务门户	政府部门	

综上，发行人关于阿可拉定市场空间测算所引用相关底层数据、参数来源具有客观性和权威性，基于上述数据做出的假设具有谨慎性和合理性，且已经综合考虑了发行人的产品优劣势及所处细分市场的竞争情况。因此，相关市场空间预测审慎、合理，没有夸大的情形。

（四）阿可拉定可能无法根据对比索拉非尼临床试验取得注册证书的风险

发行人已在招股说明书“第四节 风险因素”之“二、产品风险”之“（二）阿可拉定商业化风险”中披露如下：

“2、阿可拉定可能无法根据对比索拉非尼临床试验取得注册证书的风险

根据发行人与CDE就阿可拉定的批准条件的沟通结果，CDE同意阿可拉定两个III期试验任一个达到有条件上市标准，均同意批准有条件批准上市。其中，对于阿可拉定对比索拉非尼一线治疗PD-L1阳性晚期肝细胞癌的III期临床试验，由于目前针对一线肝癌治疗的临床试验较多，患者入组竞争激烈，入组速度较

慢，导致对比索拉非尼临床试验所需完成时间可能较长或失败，存在无法根据对比索拉非尼临床试验取得注册证书，从而无法拓展阿可拉定适应症的风险。”

二、结合 SNG1005 和 ER- α 36 诊断试剂盒产品的适应症的患者人数、治疗人数的渗透率、与竞品的竞争优劣势和竞品（如有）的销售情况，分别对其在可预期的未来的市场空间进行测算；在测算过程中，请同时说明测算所引用的参数、底层数据、所依据的假设以及使用的模型及其谨慎性和合理性，相关参数、数据的来源及其客观性和权威性；

（一）SNG1005 的未来市场空间预测

目前，公司 SNG1005 已取得国内一项临床 II/III 期、一项临床 III 期试验批件。根据现有研发计划及临床进展，公司计划于 2022 年 5 月开展 II/III 期临床试验，并于 2026 年进行商业化推广。

1、SNG1005 市场情况及预测模型

SNG1005 是由紫杉醇分子与化学合成的多肽结合形成的偶联物，能够穿越血脑屏障和血脑脊液屏障，进入颅内发挥抗肿瘤作用，是全球范围内尚未上市的全新化合物实体。根据目前临床试验设计及临床试验结果，SNG1005 拟用于治疗乳腺癌脑转移（含乳腺癌脑实质转移和软脑膜转移）。目前，中国针对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，尚未针对 HER2 阴性乳腺癌脑转移推荐疗法。目前，尚无完全可比的同类药物，针对其未来的销售预测也缺乏可直接对比的参照药物。鉴于此，针对 SNG1005 中国市场的销售收入预测，公司采取以目标人群为起点，逐步推测的测算模型：

（1）明确目标推广人群：依据 SNG1005 自身药物特点、技术优势以及现阶段 SNG1005 开展的临床试验及获批临床批件，SNG1005 在中国的目标推广人群，为既往全脑放疗后脑实质进展的 HER2 阴性乳腺癌脑转移患者和既往经过脑转移治疗并出现软脑膜转移的 HER2 阴性乳腺癌患者。鉴于乳腺癌脑转移中脑实质转移、脑实质转移后进展出现软脑膜转移的发生率尚无统计数据，公司参考既往全脑放疗后进展的 HER2 阴性乳腺癌脑转移患者人群，确定预测目标人群，即目标推广人群=乳腺癌患者人数×目标推广人群占乳腺癌患者人群的比例；

(2) 分析乳腺癌脑转移患者使用 SNG1005 年治疗费用;

(3) 分析 SNG1005 在目标推广人群中的渗透率: 依据目前乳腺癌脑转移临床治疗方案及治疗药物的竞争优劣势等因素判断;

(4) 确定 SNG1005 的预计收入规模。

2、市场空间测算

依据上述模型测算, 综合考虑未来乳腺癌药物市场规模、患者可选择的用药方案及支付能力等因素, 发行人对经过 4-6 年的市场导入, 即 **2031 年** SNG1005 可以达到的市场空间及销售规模进行预测, 具体如下表所示:

目标推广人群	乳腺癌患者人数 (万人)	适应症患者人数 (万人)	目标市场渗透率	年治疗费用 (万元/人)	目标市场收入规模 (亿元)
1、商业化较成功, 实现较高市场渗透率					
HER2 阴性乳腺癌脑转移患者	37.04-38.07	2.04-2.09	33%	28	18.85-19.31
2、商业化一般, 实现中等市场渗透率					
HER2 阴性乳腺癌脑转移患者	37.04-38.07	2.04-2.09	27%	28	15.42-15.80
3、商业化较缓慢, 实现较低市场渗透率					
HER2 阴性乳腺癌脑转移患者	37.04-38.07	2.04-2.09	20%	28	11.42-11.70

3、测算过程及相关数据测算依据

(1) 适应症患者人数

1) 乳腺癌患者人数

根据国家癌症中心 2019 年发布的《2015 年中国恶性肿瘤流行情况分析》, 2015 年我国乳腺癌新发病约 30.4 万人。根据国务院妇女儿童工作委员会官网 2018 年发布的《我国乳腺癌发病率激增, 定期筛查是最好的预防》, 中国乳腺癌发病率每年以 2.5% 的速度递增。此外, 上海市疾病预防控制中心肿瘤防治所 Ying Zheng 等人 2016 年发表的论文《乳腺癌的发病率和死亡率: 中国上海妇女 40 多年来的趋势》, 上海女性乳腺癌发病率预估年度变化百分数为 2.96%。

综合参考 Frost&sullivan 预测、相关报道及文献中对乳腺癌发病率增长趋势的判断, 预计我国 2030 年乳腺癌新发病例为 37.04-38.07 万人。

2) 乳腺癌脑转移患者人数

依据《Experimental Hematology & Oncology》2015 年刊登的《Breast cancer brain metastases: the last frontier》，乳腺癌是继肺癌之后第二大最常见的脑转移原因，乳腺癌脑转移发生率为 10-16%。此外，研究数据表明另有 10% 为无症状的乳腺癌脑转移。根据天津医科大学肿瘤医院脑系肿瘤科李文良等人 2015 年发表的《乳腺癌脑转移研究进展》和天津医科大学附属肿瘤医院研究所马勇杰等人 2009 年发表的《乳腺癌脑转移的影响因素及研究进展》，临床症状明显的乳腺癌脑转移的概率为 10%-15%，居于脑转移瘤的第 2 位，但加上无临床症状的乳腺癌脑转移患者，真正的发病率可高达 30%。根据上海健康医学院附属周浦医院肿瘤血液科罗娇等人 2020 年发表的论文《外泌体在乳腺癌脑转移诊断和治疗中的研究进展》，乳腺癌是中国女性发病率最高的恶性肿瘤，约 5%~20% 的乳腺癌患者可能发生脑转移。

随着乳腺癌综合治疗策略的改善，乳腺癌患者生存时间的明显延长和化疗药物对身体其他部位肿瘤复发的有效控制，乳腺癌脑转移发生率有增加趋势。同时随着核磁共振等精密检查手段的应用，脑转移灶的检出率也会逐渐提升。

综合上述文献及趋势分析，假设我国乳腺癌患者中脑转移患者发生率为 20%。

3) HER2 阴性乳腺癌脑转移患者人数

根据中国临床肿瘤学会发布的《乳腺癌诊疗指南（2018.V1）》，在乳腺癌脑转移患者中，HER2 阴性患者发生率 45%-70%，其中，三阴性乳腺癌约为 25%-46%。根据军事医学科学院附属医院放疗科吴世凯等人 2014 年发表的论文《不同分子亚型乳腺癌脑转移患者的临床特征和预后分析》和 JAMA 旗下子刊《JAMA Oncology》2017 年刊登的《Brain Metastases in Newly Diagnosed Breast Cancer A Population-Based Study》，在乳腺癌脑转移患者样本调查中，HER2 阴性乳腺癌患者占比 55%~57%。

综合上述文献及研究，假设乳腺癌脑转移患者中 HER2 阴性基因分型为 55%。

2020 年 6 月，由国家癌症基金会、国家肿瘤质控中心、北京乳腺病防治学会共同举办的《2020 中国肿瘤健康管理大会-晚期乳腺癌规范诊疗论坛》上，国家癌症中心、中国医学科学院肿瘤医院内科治疗中心主任马飞教授报道，中国晚

期乳腺癌患者一二线治疗率远低于发达国家，其中接受二线治疗的比例不足 1/2，三线更是不足 1/4。此外，由于乳腺癌患者中以 45 岁左右女性为主，年轻女性更加积极接受治疗。随着国家医疗水平提升和治疗药物上市，晚期乳腺癌患者接受治疗比例将升高。

综合上述统计数据 and 假设，基于审慎原则合理测算，假设我国乳腺癌患者中脑转移患者发生率为 20%，乳腺癌脑转移患者中 HER2 阴性基因分型 55%，乳腺癌脑转移脑放疗后接受药物“二线治疗”的比例为 50%，并基于 2030 年乳腺癌新发病例为 37.04-38.07 万人的预计数据，我国 2030 年既往接受脑放疗后进展的 HER2 阴性乳腺癌脑转移患者人数约为 2.04-2.09 万人。

(2) 目标市场渗透率

1) 现有乳腺癌脑转移患者治疗方案

根据中国临床肿瘤学会发布的《乳腺癌诊疗指南 2019》，乳腺癌脑转移患者的治疗，需参照患者的一般情况、颅外病灶的控制情况及脑转移灶的数目和部位，选择合理的局部治疗和支持治疗，并在此基础上，根据原发肿瘤的分子分型和既往抗肿瘤全身治疗情况，选择合理的全身治疗。主要治疗手段包括手术、放疗、药物治疗和对症支持治疗。放疗主要包括全脑放疗和立体定向放疗。治疗目的是治疗转移病灶、改善患者症状、提高生活质量，最大程度延长患者生存时间。中国临床肿瘤学会《乳腺癌诊疗指南 2019》推荐治疗方案如下：

分层	I 级推荐	II 级推荐
脑转移病灶数目 1-3 个	1. 颅外疾病控制好, 卡氏评分 (KPS) ≥ 60 分 1) 手术切除 (1A), 术后残腔部位进行立体定向放射手术 (SRS) 2) 因为缺乏生存获益数据, 且有神经认知障碍风险, 手术或 SRS 治疗后, 不常规推荐全脑放疗 2. 颅外疾病控制差, KPS 评分低, 考虑全脑放疗或支持治疗	1、直径 $\leq 3-3.5$ cm 病灶, 考虑立体定向放疗 (SRT) (1B) 2、不能手术病灶, 考虑 SRT (1B) 3、HER2 阳性患者, 可以考虑药物治疗 (2B)
>3 个脑转移病灶	全脑放疗或立体定向放疗	HER-2 阳性患者, 可以考虑药物治疗 (2B)
脑膜转移	放射治疗 (1A)	鞘内注射 (2B)

针对 HER2 阳性的乳腺癌脑转移患者，指南推荐药物治疗（II 级推荐）。药物治疗是乳腺癌脑转移重要的治疗手段之一。既往小样本研究显示，化疗药物包括卡培他滨、拓扑替康、替莫唑胺等对脑转移有一定疗效；HER2 阳性乳腺癌脑

转移还可考虑拉帕替尼联合卡培他滨、来那替尼。

由此可见，目前国内针对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 HER2 阳性乳腺癌脑实质转移患者推荐放疗或使用药物治疗；尚未针对 HER2 阴性乳腺癌脑转移推荐疗法。

2) SNG1005 目标渗透率预测

针对乳腺癌脑转移患者的治疗，目前主要治疗方案为放疗、化疗。由于化疗药物穿透血脑屏障能力的问题，大部分化疗药物难以在颅内富集起效，导致脑肿瘤治疗难度较大。SNG1005 是在受体介导下通过细胞内吞和胞移，透过血脑屏障转运至颅内发挥抗肿瘤的作用。

针对 HER2 阴性乳腺癌脑转移，指南尚无药物推荐疗法。经查询药物临床试验登记与信息公示平台，我国除 SNG1005 外尚未有适应症为乳腺癌脑转移的药物临床试验开展。经查询中国临床试验注册中心，仅阿帕替尼、替莫唑胺针对未限定癌种的脑转移开展临床 II 期干预性研究。其中，替莫唑胺已被指南推荐用于治疗 HER2 阳性乳腺癌脑转移；替莫唑胺联合大分割放疗治疗脑转移瘤的临床研究（ChiCTR1900027968）目前正在进行中。阿帕替尼联合全脑放射治疗与立体定向放射疗法治疗大于 4 个脑转移瘤的临床研究（ChiCTR1800019256）已完成，但尚无公开临床研究结果。综上所述，国内尚无针对 HER2 阴性乳腺癌脑实质转移或软脑膜转移的推荐疗法，处于临床试验阶段的同适应症竞品较少。

发行人综合考虑 SNG1005 的竞争优势、针对 HER2 阴性乳腺癌脑转移治疗药物的未满足临床需求及定价等因素，在“中性”预期下，估计 2030 年 SNG1005 针对目标市场可实现 27%的渗透率。

（3）治疗费用

发行人主要定价依据：a、SNG1005 已获得美国 FDA 孤儿药资格认定，境外预计售价较高；b、国内人口基数大，适应症患者群体相对较大；c、国内患者支付能力有限，且尚无同类药物选择，需求较为急迫。

综合上述因素及 SNG1005 自身特性，发行人预计患者使用 SNG1005 年治疗费用约 28 万元/人。

4、预测过程中参数、底层数据的来源，相关参数、数据和所依据假设的来源及其客观性和权威性

SNG1005 中国市场的预计收入规模测算模型中的参数或底层数据的来源、权威性、客观性总结如下：

参数	底层数据	数据来源	机构性质	权威性及客观性说明
目标患者人数	2015 年我国乳腺癌新发病约 30.4 万人	国家癌症中心统计数据	政府部门	公司关于目标患者人数预测的底层数据主要来自政府部门、国际知名咨询公司、公立医疗机构、行业协会指南以及学术论文等，具有权威性和客观性；基于上述数据做出的假设具有谨慎性和合理性
	2029-2031 年我国乳腺癌新发病例约为 37.04-38.07 万人	Frost&sullivan 预测数据；国务院妇女儿童工作委员会、全国肿瘤登记中心、上海市疾病预防控制中心发布学术文献以及中国医学科学院肿瘤医院临床医生访谈	国际知名咨询公司、政府部门、公立医疗机构	
	乳腺癌脑转移发生率 5%-30%	美国临床研究学会官方杂志、Experimental Hematology & Oncology 杂志刊登学术文献；天津医科大学肿瘤医院及其附属医院的医师、上海健康医学院附属周浦医院医师的学术文献	国际知名杂志、期刊、学术论文等	
	乳腺癌脑转移患者中 HER2 阴性患者发生率 45%-70%	中国临床肿瘤学会的诊疗指南、军事医学科学院附属医院医师的学术文献、JAMA Oncology	行业协会、国际知名杂志、学术论文等	
	晚期乳腺癌二线治疗比例不足 1/2	国家肿瘤质控中心、北京乳腺病防治学会等专家论坛	政府部门、行业协会	
目标渗透率	乳腺癌脑转移患者换药方案	中国临床肿瘤学会发布的《乳腺癌诊疗指南 2019》	行业协会指南	公司关于目标渗透率预测的底层数据主要来自政府部门、行业协会指南等的的数据，相应底层数据及数据来源具有权威性和客观性；根据上述数据做出假设判断，具有谨慎性和合理性
	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	药物临床试验登记与信息公示平台	政府部门	

综上，发行人关于 SNG1005 市场空间测算所引用相关底层数据、参数的来源具有客观性和权威性，基于上述数据做出的假设具有谨慎性、合理性，且已经综合考虑了发行人的产品优劣势及所处细分市场的竞争情况。因此，相关市场空间预测审慎、合理，没有夸大的情形。

（二）ER-α 36 诊断试剂盒的未来市场空间预测

目前，公司 ER-α 36 诊断试剂盒已完成临床试验，拟于 2022 年第二季度提

交上市申请。

1、整体市场发展情况

ER- α 36 诊断试剂盒属于伴随诊断产品，伴随诊断试剂盒能够提供患者针对具体药物的检验报告，有助于降低药物使用的风险并提高药物治疗有效率的诊断技术，有效解决肿瘤治疗中应答率低的普遍问题，是帮助靶向用药、实现精准治疗的关键技术。目前全球伴随诊断市场扩张较快，据 Markets and Markets 数据，2017 年全球伴随诊断市场规模为 26.1 亿美元，预计将从 2019 年的 35 亿美元增长到 2024 年的 73 亿美元，在 2019 年至 2024 年之间的复合年增长率为 15.7%。

国内伴随诊断产品市场虽然起步较晚，但近年保持了较高增速。自 2015 年以来，国内开始逐渐重视并提倡精准医疗。2015 年 3 月，科技部召开了国家首次“精准医学战略专家会议”；2015 年 7 月，国家卫计委制订了《肿瘤个体化治疗检测技术指南（试行）》，要求实现肿瘤精准医疗用药基因检测标准化和规范化。根据 Visiongain 的测算，2021 年我国伴随诊断市场将达到 7.41 亿美元，年复合增长率高达 28%。一方面受益于国家政策对于伴随诊断的支持，另一方面由于靶向药物纳入医保范围且降价明显，伴随诊断产品的市场渗透率有望进一步提升。

2、ER- α 36 诊断试剂盒的市场情况

ER- α 36 诊断试剂盒主要用于检测 ER- α 36 蛋白表达水平情况，临床上拟用于 ER 阳性且接受他莫昔芬内分泌治疗的未绝经女性的预后判断。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。在此基础上，据 Frost&sullivan 预测，预计 2026 年我国新发乳腺癌患者约为 36 万人。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，雌激素受体（ER）阳性的患者目前主要应用他莫昔芬或芳香酶抑制剂（AI）。他莫昔芬治疗目前依然是中国雌激素阳性乳腺癌患者治疗的主要选择之一，但是 ER- α 36 阳性病人中有部分病人使用他莫昔芬后往往预后较差，还容易造成肿瘤转移。由于他莫昔芬毒副作用较大，用药前指导可减少无获益病人无谓使用他莫昔芬身体伤害。

根据国家卫健委发布的乳腺癌诊疗规范，目前我国尚无可用于 ER- α 36 阳性的用于指导他莫昔芬治疗的诊断试剂，ER- α 36 诊断试剂盒的上市将填补他莫昔

芬治疗指导用药的空白。

3、市场空间预测

公司预计 ER- α 36 诊断试剂盒上市后经过 5-7 年的市场培育后，即 2027 年-2029 年，ER- α 36 诊断试剂盒的中国市场销售预测情况如下：

ER- α 36 诊断试剂盒作为用于辅助他莫昔芬药物治疗乳腺癌选择指导的伴随诊断产品，目前国内外均无已上市的检测同靶点的单克隆抗体诊断试剂，尚无完全可比的同类产品，难以通过同类产品的销售情况简单类比进行测算。此外，该产品使用场景与他莫昔芬存在较强的相关性。因此针对 ER- α 36 诊断试剂盒，公司采取以目标适应症人群为起点，在此基础上对市场渗透率做出合理假设，再根据公司对产品的定价考量，综合测算出该产品的未来市场空间。

乳腺癌患者 (万人)	目标患者人群 (万人)	目标渗透率	检测费用 (元/人次)	目标收入规模 (万元)
1、市场化效果较好，实现较高的市场渗透率				
35.59-36.38 万	11.98-12.25 万	30%	80	288-294 万
2、市场化效果一般，实现中等市场渗透率				
35.59-36.38 万	11.98-12.25 万	25%	80	240-245 万
3、市场化效果较差，实现较低的市场渗透率				
35.59-36.38 万	11.98-12.25 万	20%	80	192-196 万

4、测算过程及相关数据测算依据

(1) 目标患者人数

1) 乳腺癌患者人数

乳腺癌是一类因乳腺上皮细胞增殖失控而导致的恶性肿瘤，其发病率常年位居女性恶性肿瘤首位，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。根据相关文献研究¹⁶，我国城乡地区乳腺癌发病率逐年上升，增速为 1%-3%。综合上述数据和 Frost&sullivan 的预测，预计

¹⁶ Huang Z, Wen W, Zheng Y, et al. Breast cancer incidence and mortality: Trends over 40 years among women in Shanghai, China[J]. Annals of Oncology, 2016, 27(6).

李霓, 郑荣寿, 张思维, 等. 中国城乡女性乳腺癌发病趋势分析和预测[J]. 中华预防医学杂志, 2012, 046(008):703-707.

我国 2025 年-2027 年的乳腺癌新发患者数量约为 35.59-36.38 万人。

2) ER 阳性乳腺癌患者人数

目前临床中，雌激素受体阳性乳腺癌的治疗目前仍以内分泌治疗为主。其中他莫昔芬作为一种选择性雌激素调节剂，是治疗雌激素受体阳性乳腺癌应用时间最长的一线内分泌治疗首选药物。根据相关文献研究¹⁷显示，乳腺癌患者中 ER 阳性患者比例约为 60%-70%，取平均值 65%作为参数进行估计，约 23.13-23.65 万乳腺癌患者为 ER 阳性。另外，他莫昔芬通常被推荐用于绝经前患者。根据 2018 年复旦大学附属肿瘤医院发布的报告数据，乳腺癌绝经前患者占比约 51.8%。针对此部分患者，可以依据 ER- α 36 诊断试剂盒的检测结果，对其是否适合使用他莫昔芬进行治疗进行用药指导。由此确定检测试剂盒的目标患者人群约为 11.98-12.25 万。

(2) 目标市场渗透率

参考乳腺癌诊断试剂盒类似产品，根据广州安必平医药科技股份有限公司招股说明书，其乳腺癌 HER-2 检测试剂盒（荧光原位杂交法）在 2018 年 HER-2 室间质评医院用户覆盖比例占 31%，市场渗透率和客户认可度较高。

从发行人产品自身来看，一方面，目前国内外均无已批准上市的检测人体组织样本中 ER- α 36 表达水平的单克隆抗体诊断试剂，尚无同类竞品上市。同时考虑到检测费用较低、特异性高，对指导用药作用大并且操作便捷，ER- α 36 诊断试剂盒作为首个针对 ER- α 36 的试剂盒，率先开始抢占 ER- α 36 检测市场，具有一定的先发优势。

另一方面，国内正在积极推广肿瘤领域精准医疗理念，并且出于避免医保资金浪费的考虑，在使用医保支付靶向药前，利用伴随诊断手段检测靶点的比例越来越高，这些有望助推肿瘤精准治疗相关诊断产品渗透率进一步提升。公司通过 5-7 年的市场培育和推广，可以提高医生使用比例和患者接受度。因此，在“中性”预期下，审慎估计产品市场渗透率为 25%。

¹⁷ Xue M, Zhang K, Mu K, et al. Regulation of Estrogen Signaling and Breast Cancer Proliferation by a Ubiquitin Ligase TRIM56[J]. Social Science Electronic Publishing.

(3) 检测费用

ER- α 36 诊断试剂盒采用的是免疫组织化学法 (IHC)，参考 2018 年北京市医疗保障局印发《关于规范调整病理等医疗服务价格项目的通知》中附件一《病理等政府定价医疗服务项目价格表》，对 IHC 诊断项目的终端检测费用为 150 元/人次。

发行人综合考虑产品成本以及医院终端检测费用，预计 ER- α 36 诊断试剂盒的售价为 80 元。通常情况下，每位患者检测次数为 1 次，故检测费用预计 80 元/人。

5、预测过程中参数、底层数据的来源，相关参数、数据和所依据假设的来源及其客观性和权威性

ER- α 36 诊断试剂盒中国市场的预计收入规模测算模型中的参数或底层数据的来源、权威性、客观性总结如下：

参数	底层数据	数据来源	机构性质	权威性及客观性说明
目标患者人数	2015 年我国乳腺癌新发病约 30.4 万人	郑荣寿, 孙可欣, 张思维, et al. 2015 年中国恶性肿瘤流行情况分析[J]. 中华肿瘤杂志, 2019, 41(1):19-28.	国家癌症中心, 政府部门	公司关于目标患者人数预测的底层数据主要来自政府部门、国际知名咨询公司、公立医疗机构及学术文献等, 具有权威性和客观性; 基于上述数据做出的假设具有谨慎性和合理性
	2025-2027 年新发病例	Frost&sullivan 预测	国际知名咨询公司	
	雌激素受体阳性患者比例约为 60%-70%	Xue M, Zhang K, Mu K, et al. Regulation of Estrogen Signaling and Breast Cancer Proliferation by a Ubiquitin Ligase TRIM56[J]. Social Science Electronic Publishing.	学术文献	
	未绝经患者比例 51%	复旦大学附属肿瘤医院《8 年乳腺癌患者生存率报告》	公立医疗机构	
目标渗透率	乳腺癌 HER-2 检测试剂盒 (荧光原位杂交法) 在 2018 年 HER-2 室间质评医院用户覆盖比例占 31%	安必平医药科技股份有限公司招股说明书	招股说明书	公司关于目标渗透率和检测费用的预测的底层数据主要来自政府部门、同行业上市公司公告等的的数据, 相应底层数据及数据来源具有权威性和客观性; 根据上述数据做出假设判断, 具有谨慎性和合理性
检测费用	IHC 诊断项目的定价为 150 元/次	北京市医疗保障局印发《关于规范调整病理等医疗服务价格项目的通知》	政府部门	

综上, 发行人关于 ER- α 36 诊断试剂盒中国市场空间测算所引用相关底层数据、参数的来源具有客观性和权威性, 基于上述数据做出的假设具有谨慎性、合

理性，且已经综合考虑了发行人的产品优劣势及所处细分市场的竞争情况。预计 ER- α 36 诊断试剂盒上市后经过 5-7 年的市场培育后，即 2025-2027 年，ER- α 36 诊断试剂盒在中国的市场规模预计约为 240-245 万元。因此，相关市场空间预测审慎、合理，没有夸大的情形。

四、结合市场空间和盈亏平衡点测算的具体情况，进一步说明发行人达到盈亏平衡所需的条件和时间，并在重大事项提示和风险因素中的相关部分予以明确提示。

（一）公司实现盈亏平衡的条件和时间分析

公司正在积极推进阿可拉定、SNG1005 以及其他研发管线的研发进度，与此同时着手准备 ER- α 36 诊断试剂盒上市申请工作。如满足以下条件，公司预计于 2024 年营业收入达到 9-10 亿元时，可实现公司盈亏平衡。

1、本次公司股票发行上市成功，募集资金顺利到位；

2、公司核心产品阿可拉定对比华蟾素开展的 III 期临床试验，达到 CDE 有条件上市标准，阿可拉定顺利获批上市；

3、阿可拉定所处的行业和市场环境未发生重大不利变化，对整体市场及目标患者人群规模的预期基本合理；

4、阿可拉定上市后商业化正常开展，并顺利进入医保目录，医保降价幅度不超过 60%，能够实现预期市场份额，营业收入达到 9-10 亿元预设目标；

5、公司产品上市后，各项经营活动正常开展：

1) 现阶段公司尚无药品销售，以小规模生产供试验所需，单位生产成本较高。随着未来产品上市和销售规模的扩大，毛利率将会呈现上升趋势，预计 2024 年销售毛利率约为 75-85%；

2) 销售费用方面，目前发行人收入尚处于初期阶段，销售费用占营业收入比例较高。随着公司产品市场口碑、目标推广市场对公司产品的认可度逐渐提升，销售费用占营业收入的比例将逐渐下降至行业平均水平，预计销售费用率约为 30%；

3) 研发费用方面，公司将持续加大新药研发投入，伴随未来公司收入的提

升以及研发管线内的产品陆续上市，研发费用占营业收入的比例将逐渐下降至行业平均水平；根据公司的新药研发项目规划，公司的研发项目进展及费用投入按计划实施，预计 2024 年研发费用约 3.5-3.8 亿元；

4) 管理费用方面，公司保持核心研发及管理团队稳定并适当扩展公司规模以保证研发管线顺利推进。未来几年管理费用逐年稳定上升，预计 2024 年管理费用约为 1.6-1.8 亿；

5) 资本性支出方面，由于发行人已经基本完成核心产品管线的生产工厂及设备的购置，预计未来一定时间内资本性支出保持较低水平；

6、行业政策不会产生较大不利变动，产业环境保持良好发展。

综上所述，阿可拉定作为我国原创的中药创新药，如果能够顺利上市并稳步拓展市场，且上述假设条件及前瞻性信息均能实现或符合预期，公司预计最早可能在 2024 年实现 9-10 亿的销售收入，达到整体盈亏平衡。由于药品上市申请获批进程及未来市场变化存在较大不确定性，公司实际实现盈利的时间可能会存在滞后。

(二) 重大事项提示和风险因素

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“（三）经营风险”和“第四节 风险因素”之“三、经营风险”的“新药市场开拓未及预期和公司实现盈利时间滞后的风险”中披露如下：

“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。

公司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，公司实现盈利的时间存在不确定性，公司实现

盈利的時間可能滯後。”

五、請保薦機構就上述產品市場空間測算的數據、假設等來源的客觀性和權威性，測算過程是否謹慎合理，測算結果是否存在明顯夸大情形進行核查，並發表明確核查意見；並對發行人產品是否符合《上海證券交易所科创板股票上市規則》上市標準中“市場空間大”的上市條件發表明確核查意見

（一）產品市場空間測算的數據、假設等來源具有客觀性和權威性，測算過程謹慎合理，測算結果不存在明顯夸大

1、核查程序

就上述事項，保薦機構履行以下核查程序：

（1）詢問公司管理層及各產品主管負責人，了解產品的核心技術優勢及所處行業的發展趨勢；

（2）查閱政府部門、行業協會發布的相關政策文件；

（3）查閱行業內發布的治療指南、學術報告、研究文獻等資料，了解相關適應症治療方案及患者規模情況；

（4）查閱相關諮詢報告、行業研究報告、同行業可比公司招股說明書，了解同類產品銷售情況和市場空間情況；

（5）登錄藥物臨床試驗登記與信息公示平台，對產品適應症的潛在競品的臨床試驗進展進行查詢；

（6）查詢公開數據、上市公司年報，對參考數據來源進行復核。

2、核查意見

經核查，保薦機構認為：發行人相關產品市場空間測算的數據、假設等來源具有客觀性和權威性，測算過程謹慎合理，測算結果不存在明顯夸大。

（二）發行人產品符合《上海證券交易所科创板股票上市規則》上市標準中“市場空間大”的上市條件

1、核查程序

就上述事項，保薦機構履行以下核查程序：

(1) 询问公司管理层及各产品主管负责人，了解产品的核心技术优势及所处行业的发展趋势；

(2) 查阅政府部门、行业协会发布的相关政策文件；

(3) 查阅行业内发布的治疗指南、学术报告、研究文献等资料，了解相关适应症治疗方案及患者规模情况；

(4) 查阅相关咨询报告、行业研究报告、同行业可比公司招股说明书，了解同类产品销售情况和市场空间情况；

(5) 登录药物临床试验登记与信息公示平台，对产品适应症的潜在竞品的临床试验进展进行查询；

(6) 查询公开数据、上市公司年报，对参考数据来源进行复核。

2、核查意见

经核查，保荐机构认为：发行人产品符合《上海证券交易所科创板股票上市规则》上市标准中“市场空间大”的上市条件。

5、关于开发支出与研发费用

根据问询回复,阿可拉定开发支出项目中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。开发支出中不包括阿可拉定研究投入费用化支出,涉及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。发行人于 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》,并在完成阿可拉定 II 期单臂临床试验后于 2015 年 9 月提出有条件批准上市,但未获批准。

请发行人说明:(1)直接参与阿可拉定 III 期临床试验的员工是否参与其他研发项目或承担除研发以外的其他职能,如存在,如何划分其职工薪酬在阿可拉定 III 期临床试验、其他研发项目或其他职能的构成及占比;(2)结合阿可拉定作为中药创新药的 III 期临床试验通过率,中药创新药与其他化药、生物创新药研发过程的主要差异(包括各阶段研发支出、时间周期、试验群体范围和人数、试验方式、研发和工艺难度、临床试验的主要难点等),阿可拉定 II 期单臂临床试验未获有条件批准等情况,进一步说明将阿可拉定开展 III 期注册性临床试验的费用资本化是否符合中药创新药研发过程及《企业会计准则》的规定,是否具有谨慎性;(3)从职工薪酬、直接材料投入、折旧与摊销费等方面说明如何区分阿可拉定资本化研发支出与费用化研发支出。

请申报会计师核查以上情况,并发表明确意见。

回复:

一、直接参与阿可拉定 III 期临床试验的员工是否参与其他研发项目或承担除研发以外的其他职能,如存在,如何划分其职工薪酬在阿可拉定 III 期临床试验、其他研发项目或其他职能的构成及占比

(一)阿可拉定 III 期临床试验的团队构成

报告期内计入开发支出的职工薪酬的认定标准是在 2019 年 1 月 1 日至 2021 年 12 月 31 日参与阿可拉定 III 期临床试验研发活动直接相关的人员,具体包括临床运营和医学部、天然药、制剂和工艺研发部,注册申报部,转化医学部的研发人员,截至 2019 年 12 月 31 日、2020 年 12 月 31 日和 2021 年 12 月 31 日参与阿可拉定 III 期临床试验研发活动直接相关的人员人数分别为 39 人、34 人和

30人，在阿可拉定 III 期临床试验中承担的职责主要为：负责阿可拉定 III 期临床试验项目的统筹和运营管理、医学方面的支持（如临床方案的组织设计、撰写、沟通等）、数据管理、临床试验数据统计研究、质量控制等工作，保证临床试验的进度和质量。

（二）阿可拉定 III 期临床试验的薪酬归集方法

阿可拉定是发行人的核心产品，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，已于 2021 年 3 月 23 日提交 NDA 申请，于 2021 年 1 月 10 日获得附条件批准上市。

发行人重视阿可拉定 III 期临床试验，项目人员构成基本稳定并且不与其他研发项目或承担研发以外的其他职能。项目归集职工薪酬时，如项目人员离职或外聘新员工时，研发经理会将该项目的团队成员变动情况报给发行人人力资源部，人力资源部据此在工资明细表上更新员工对应的研发项目，并且将标注研发项目的工资明细表报送至财务部，财务部根据工资明细表归集阿可拉定 III 期临床试验直接相关的人员工资并计入开发支出。

综上所述，发行人将参与阿可拉定 III 期临床试验直接相关的研发人员的薪酬计入开发支出，符合公司研发活动的实际情况，发行人能够准确区分薪酬计入开发支出中的研发人员的具体范围，直接参与阿可拉定 III 期临床试验的员工不存在参与其他研发项目或承担除研发以外的其他职能。

二、结合阿可拉定作为中药创新药的 III 期临床试验通过率，中药创新药与其他化药、生物创新药研发过程的主要差异（包括各阶段研发支出、时间周期、试验群体范围和人数、试验方式、研发和工艺难度、临床试验的主要难点等），阿可拉定 II 期单臂临床试验未获有条件批准等情况，进一步说明将阿可拉定开展 III 期注册性临床试验的费用资本化是否符合中药创新药研发过程及《企业会计准则》的规定，是否具有谨慎性

（一）阿可拉定作为中药创新药的 III 期临床试验通过率，中药创新药与其他化药、生物创新药研发过程的主要差异（包括各阶段研发支出、时间周期、试验群体范围和人数、试验方式、研发和工艺难度、临床试验的主要难点等）

1、中药创新药、化学创新药和生物创新药的相关规定

《药品注册管理办法》（2020年）明确规定了药品注册按照中药、化学药和生物制品等进行分类注册管理。其中，中药注册按照中药创新药、中药改良型新药、古代经典名方中药复方制剂、同名同方药等进行分类；化学药注册按照化学药创新药、化学药改良型新药、仿制药等进行分类；生物制品注册按照生物制品创新药、生物制品改良型新药、已上市生物制品（含生物类似药）等进行分类。

基于《药品注册管理办法》（国家市场监督管理总局令第27号，2020年）和《化学药品注册分类及申报资料要求（征求意见稿）2020年》、《生物药品注册分类及申报资料要求（征求意见稿）2020年》、《中药注册分类及申报资料要求（征求意见稿）2020年》等法规文件，对中药创新药、化学创新药和生物创新药的定义分析如下：

名称	相关规定
中药创新药	<p>中药创新药指含有未在国家药品标准及药品注册标准[处方]中记载的中药新处方，具有临床价值，且未在境外上市的制剂。一般包含以下情形：</p> <p>1.1 中药复方制剂，系指由多味饮片、提取物等在中医药理论指导下组方而成的制剂。</p> <p>1.2 从单一植物、动物、矿物等物质中提取得到的提取物及其制剂。</p> <p>1.3 新药材（含与濒危或资源紧缺药材药性及功能主治一致的新药材）及其制剂，即未被法定标准（指国家药品标准、药品注册标准以及省、自治区、直辖市药材标准）记载的药材及其制剂，以及具有法定标准药材的原动、植物新的药用部位及其制剂。</p>
化学创新药	1类： 境内外均未上市 的创新药。指含有新的结构明确的、具有药理作用的化合物，且具有临床价值的药品。
生物创新药（注1）	1类： 创新型生物制品：境内外均未上市 的治疗用生物制品。

注1：根据《生物药品注册分类及申报资料要求（征求意见稿）2020年》，为便于生物制品注册申报和管理，将生物制品分为预防用生物制品、治疗用生物制品和按生物制品管理的体外诊断试剂三类，这里的生物药指的是治疗用生物制品。

阿可拉定提取自传统中药淫羊藿，为单一成份制剂，发行人认为阿可拉定属于新版规定中的1.2类中药创新药，即“从单一植物、动物、矿物等物质中提取得到的提取物及其制剂”。

2、中药创新药、化学创新药和生物创新药的研发过程对比

（1）药物发现和制备工艺存在差异

中药创新药、化学创新药和生物创新药在药物发现、制备工艺等方面存在较大差异，该差异主要体现在临床前研究。

中药创新药是基于药材有效成分的提取物或者药用部位的制剂，因此在确定

提取物中药效物质或药用部位的过程是研发工艺难点，包括如何将药效物质基础结合动物实验，确定提取工艺路线或者筛选出效应部位；然后针对药效物质开展提取分离纯化研究，再结合动物实验，明确最终工艺；提取后的成分鉴定、质量控制及稳定性等。

化学创新药大部分是通过合成或者半合成的方法制得的原料药及其制剂。研发工艺难点集中在各个过程，包括从几万甚至几十万的化合物库中筛选得到药效、安全性均符合要求的目标化合物，对目标化合物的合成路线进行优化，并保证合成路线不存在知识产权问题、且生产成本能否接受；采取各种手段，确证化合物的化学结构；确定化合物的主要 CMC 参数。

生物创新药研发工艺难点包括：高效表达细胞株的构建；大规模、商业化的培养和纯化工艺；质量分析评价技术；合理的质量评价标准；稳定、可控的生产工艺。

（2）临床试验不存在差异

在《药品注册管理办法》（2020）中，药物临床试验是指以药品上市注册为目的，为确定药物安全性与有效性在人体开展的药物研究。药物上市注册应进行临床试验。药物临床试验分为 I 期临床试验、II 期临床试验、III 期临床试验、IV 期临床试验以及生物等效性试验。根据药物特点和研究目的，研究内容包括临床药理学研究（I 期）、探索性临床试验（II 期）、确证性临床试验（III 期）和上市后研究（IV 期）。

上述临床试验规定适用于各种药物类型，即中药创新药、化学创新药和生物创新药的临床试验的具体规定上没有差异。

1) 临床试验群体范围没有差异

试验群体范围和药物类型没有关系。其中，I 期临床试验一般招募健康志愿者，性别不限，年龄范围为 18 岁以上成人；II 期和 III 期临床试验招募适应症患者，性别不限，年龄范围为 18 岁以上成人。

2) 临床试验方式没有差异

在临床试验方式方面，中药创新药、化学创新药和生物创新药没有明显的区

别。

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 期临床试验是疗效初步评价阶段，初步评价药物对目标适应症患者的疗效和安全性；III 期临床试验是疗效确证阶段，通过足够的样本量进一步验证药物对目标适应症患者的疗效和安全性。

3) 临床试验的主要难点没有差异

创新药临床试验主要难点和药物分类没有关系。临床试验难点主要集中在药物有效性和安全性上。

根据 2018 年发表的《Estimation of clinical trial success rates and related parameters》的统计数据，I 期临床试验失败最多的原因是安全性，有效性的原因失败的比例不足 9%（14/157）；II 期临床试验失败最多的原因是有效性，比例达到 35%（31/89）；到了 III 期临床试验，有效性是最主要的失败原因，占比高达 55%。

4) 临床试验时间周期和人数要求

临床试验人数和试验周期与所研究药物的临床试验设计有关，包括试验设计的终点指标，统计学设计，预期的有效性程度，预期的安全性等（例如为了获得较明显的优效性结果，需要扩大招募人数、延长试验时间等），和药物类型（分属于中药创新药、化学创新药或生物创新药）没有关系。

此外，临床试验各阶段研发支出主要与入组样本量规模、原料成本、工艺难度等相关，与新药类型无关。

综上所述，中药创新药、化学创新药和生物创新药在药物发现、药物来源和制备工艺方面存在差异，上述差异主要存在于临床前阶段；在临床试验群体范围、方式、主要难点及实验时间周期和人数要求等方面不存在差异。

3、中药创新药的 III 期临床试验的通过率

中药创新药品种过少，目前国内没有基于中药研发成功率的数据统计。

根据 1991 年-2015 年美国 798 个新药项目的统计研究显示，美国开展临床研

究的药物成功上市的概率如下表所示：

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%

由此可见，中药创新药目前无成功率的统计。阿可拉定作为从淫羊藿中提取的纯度大于 98.5% 的单一小分子化合物，其 III 期临床试验的成功率可参照上表中小分子药物的数据。

4、同行业公司的案例

公司名称	研究开发支出会计政策	药物类型
微芯生物	开发阶段：公司临床试验和药品申报生产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新药证书或生产批件等。	化学创新药（西达本胺、西格列他钠）
特宝生物	划分内部研究开发项目的研究阶段和开发阶段具体标准： <ul style="list-style-type: none"> • 公司将为进一步开发活动进行的资料及相关方面的准备活动作为研究阶段，无形资产研究阶段的支出在发生时计入当期损益。 • 在公司已完成研究阶段的工作后再进行的开发活动作为开发阶段。 具体研发项目的资本化条件： 将药品研发进入 III 期临床试验阶段前的所有开发支出予以费用化；将药品研发进入 III 期临床试验阶段的时点作为资本化开始的时点，将可直接归属的开发支出予以资本化，进入 III 期临床试验以有关管理部门的批准文件为准；III 期临床结束后申请并获得药品注册批件与相应的 GMP 证书的时点作为停止资本化的时点。	生物创新药（Y 型聚乙二醇重组人粒细胞刺激因子注射液、注射用重组人白介素-11）
舒泰神	划分公司内部研究开发项目研究阶段和开发阶段的具体标准： 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。 根据药品注册的政策趋势，结合未来业务重点开展的创新生物制品注册分类的特点及研发注册流程。对于创新生物制品，取得 IIa 临床试验总结之后发生的研发支出，作为资本化的研发支出。	生物创新药

（二）阿可拉定根据 II 期临床试验结果有条件上市未获批准不影响资本化处理时点

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有条件上市申请，该申请通道为快速审评上市的通道，不是常规申请通道。阿可拉定 II 期有条件上市申请行为是快速上市注册策略的尝试。

阿可拉定 II 期单臂临床试验未获有条件上市批准，不影响阿可拉定 III 期临床试验的开展，对阿可拉定完成 III 期临床试验后申请中药创新药上市无不利影响。因此，在判断阿可拉定研发支出资本化时，发行人以阿可拉定项目实质开展 III 期临床试验为开发支出资本化的起点。

(三) 进一步说明将阿可拉定开展 III 期注册性临床试验的费用资本化是否符合中药创新药研发过程及《企业会计准则》的规定，是否具有谨慎性

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

阿可拉定是发行人的核心产品，属于中药创新药。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，该上市申请不影响阿可拉定 III 期临床试验的开展，对阿可拉定完成 III 期临床试验后申请中药创新药上市无不利影响。

中药创新药、化学创新药和生物创新药在药物发现、制备工艺等方面存在较大差异，上述差异主要存在于临床前阶段；在临床试验群体范围、方式、主要难点及实验时间周期和人数要求等方面不存在差异。

阿可拉定项目在进行 III 期临床试验，同时参考小分子药物进入 III 期研究阶段药物 52% 的成功上市概率，符合能够使用或出售在技术上具有可行性的条件。

2、具有完成该无形资产并使用或出售的意图

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，所以公司管理层具有完成该无形资产并使用或出售的意图。

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

阿可拉定可适用于所有晚期肝细胞癌患者，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

阿可拉定项目作为公司的核心产品，公司配备经验丰富的研发团队，拥有开展该项目所需基础技术和相关研发设施，此外，公司财务状况良好，公司有足够资源支持该项目完成研发。

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

具体详见回复“问题 5”之“(1) 直接参与阿可拉定 III 期临床试验的员工是否参与其他研发项目或承担除研发以外的其他职能，如存在，如何划分其职工薪酬在阿可拉定 III 期临床试验、其他研发项目或其他职能的构成及占比”和“(3) 从职工薪酬、直接材料投入、折旧与摊销费等方面说明如何区分阿可拉定资本化研发支出与费用化研发支出”，发行人严格遵守《企业会计准则》规定，并设制较为完善的研发费用内部控制制度，阿可拉定项目可以进行可靠计量和独立核算。

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，并且发行人与微芯生物、特宝生物和舒泰神等公司对于开发阶段支出资本化的具体条件和原则基本一致。因此将阿可拉定 III 期注册性临床试验的费用资本化并计入开发支出，符合中药创新药研发过程和企业会计准则的规定，发行人的研发支出资本化时点具有谨慎性。

三、从职工薪酬、直接材料投入、折旧与摊销费等方面说明如何区分阿可拉定资本化研发支出与费用化研发支出

(一) 发行人研发支出归集及内控情况

报告期内阿可拉定项目研发支出的归集口径主要包括委托外部研究开发费用、职工薪酬、材料费、折旧费和其他相关费用。

发行人研发相关的内部控制健全且被有效执行，并且已建立与研发项目相对应的人员、材料等管理制度，包括《研发项目管理标准操作规程》、《化合物（供试品）管理标准操作规程》等，明确研发支出范围和标准，并得到有效执行。发行人报告期内严格按照研发支出用途、性质据实列支各项目研发支出。研发项目立项后，发行人按照研发项目分别设置研发项目代码及辅助明细账，分别记录各个研发项目的研发支出；此外，针对每个研发项目，发行人设置三级辅助明细账，核算直接归属于该项目的研发支出明细。财务部门根据研发费用支出范围和标准，判断是否可以将发生的支出列入该项目的研发费用，在核定研发部门发生的费用时，根据公司制定的审批程序将直接归属于该项目的研发支出记入该研发项目的研发费用或开发支出。

发行人将与阿可拉定 III 期临床试验研发活动直接相关的研发支出资本化。阿可拉定报告期内费用化的研发支出主要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，前述研发支出与阿可拉定 III 期临床试验不直接相关，因此进行费用化处理。

针对阿可拉定项目，发行人分别设置资本化和费用化的项目代码，并设置三级辅助明细账，核算直接归属于该项目的研发支出明细，包括职工薪酬、委托外部研究开发费用、材料费和折旧费、差旅费以及交通费等其他费用。研发部门在报销支出时，填写项目代码，财务部门根据研发支出支出范围和标准，复核是否与阿可拉定 III 期临床试验研发活动直接相关，包括检查工资薪酬计算表、委外合同、采购合同、发票、折旧与摊销计算表和内部审批单，将归属于该项目的研发支出记入该研发项目的研发费用或开发支出。

（二）阿可拉定资本化研发支出和费用化研发支出情况

1、职工薪酬

具体详见“问题5”之“（1）直接参与阿可拉定 III 期临床试验的员工是否参与其他研发项目或承担除研发以外的其他职能，如存在，如何划分其职工薪酬在阿可拉定 III 期临床试验、其他研发项目或其他职能的构成及占比”，直接参与阿可拉定 III 期临床试验的员工不存在参与其他研发项目或承担除研发以外的其他职能，该部分员工的职工薪酬全部资本化并计入开发支出。

阿可拉定项目部分员工的工作与阿可拉定 III 期临床试验研发活动不直接相关，其职工薪酬全部费用化处理，具体包括大分子研发部，小分子研发部，天然药、制剂和工艺研发部和转化医学部的研发人员，承担的职责主要为：生物标志物研究、药理药效药代毒理学研究、淫羊藿提取及中试等。

发行人各项目人员构成基本稳定，项目归集职工薪酬时，如项目人员离职、调动或外聘新员工时，研发经理会将该项目的团队成员变动情况报给发行人人力资源部，人力资源部据此在工资明细表上更新员工对应的研发项目，并且将标注研发项目的工资明细表报送至财务部，财务部根据工资明细表归集不同项目人员工资并计入研发费用或开发支出。

2、委托外部研究开发费用

临床试验研究采用临床试验电子数据采集系统，每个月底，发行人临床项目管理负责人收集 CRO 及各医院（研究中心）的总体进度，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，发行人委派临床研究监查员、稽查经理或第三方对医院（研究中心）的研究者和 CRO 的工作进行不定期的监察和稽查。临床研究部门持续进行项目进度和质量的管理，依据临床试验的总体进度将临床试验支出申请提供给发行人财务部，发行人财务部据此进行会计处理。

发行人与阿可拉定 III 期临床试验研发活动直接相关并且资本化的委托外部研究开发费用，主要包括 CRO 临床研究服务费及支付给医院（研究中心）的费用。其中，阿可拉定项目正在进行两个 III 期临床试验方案，上述两个临床试验方案委托给 CRO 和医院（研究中心）。

发行人与阿可拉定 III 期临床试验研发活动不直接相关并且费用化的委托外

部研究开发费用，主要包括阿可拉定项目药理药效药代毒理学研究、临床前药剂学研究、生物标志物研究的费用以及阿可拉定 II 期临床后续费用。发行人根据委外合同和供应商提供服务内容的核算单据等资料，经研发部门主管和财务部门双重复核后入账，并在财务账簿按照三级辅助明细账归集。

3、材料费

发行人建立了完善的内控体系，对研发所需的材料领用进行管理和监督，确保领用材料与实际从事的研发活动匹配，对于多个研发项目均消耗的材料，其领用情况一般与研发活动具体工艺活动，所需的研发投入等因素高度相关。

发行人与阿可拉定 III 期临床试验研发活动直接相关并且资本化的材料费，主要包括对照药索拉非尼和华蟾素。阿可拉定项目正在进行两个 III 期临床试验方案，发行人采购的对照药索拉非尼和华蟾素全部用于上述两个 III 期临床试验方案，与阿可拉定 III 期临床试验研发活动直接相关。因此，发行人将采购的对照药进行资本化的会计处理。

发行人与阿可拉定 III 期临床试验研发活动不直接相关并且费用化的材料费，主要包括试剂、蛋白、细胞、淫羊藿提取物、丙酮、乙醇、糖苷酶、无水乙酸钠、冰醋酸以及药材种植所投入的研发物资。其中，试剂、蛋白、细胞、丙酮、乙醇、无水乙酸钠、冰醋酸等材料为药理药效药代毒理学研究而购入；淫羊藿提取物、丙酮、乙醇、糖苷酶、无水乙酸钠、冰醋酸为阿可拉定原料药生产工艺等方面的探索试验而购入；药材种植所投入的研发物资为淫羊藿种苗的培育和研究而购入。上述研发项目贯穿整个阿可拉定的研究过程，与阿可拉定 III 期临床试验研发活动不直接相关，因此发行人将其进行费用化的会计处理。

4、折旧费、差旅费和交通费等其他费用

发行人建立了《财务管理制度》、《资产管理制度》、《资金管理规定》、《差旅管理办法》和《资金审批支付权限及流程管理制度》等，研发费用发生时相关人员填写费用报销单、差旅报销单或银行转账付款申请表等。根据审批权限，由部门经理、副总裁审批，超过审批权限时由董事长最终审批，财务人员在审核和入账时确保信息准确和完整性，确认是否与阿可拉定 III 期临床试验研发活动直接相关，正确选择会计科目，保证阿可拉定资本化研发支出和费用化研发支出录入的准确性。

综上所述，报告期内发行人将职工薪酬、直接材料投入、折旧费等方面中与阿可拉定 III 期临床试验直接相关的支出进行资本化处理，其他采用费用化处理。

四、请申报会计师核查以上情况，并发表明确意见。

（一）核查程序

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，了解发行人研发支出归集和核算方法，检查阿可拉定项目研发投入的归集明细，评估其研发支出费用化和资本化的适当性；
- 3、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，了解阿可拉定项目研究阶段和开发阶段的划分是否合理，并能一贯运用；
- 4、了解报告期内各研发项目的人员组成和变动情况，对研发员工进行访谈了解其职责和工作内容，对阿可拉定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；
- 5、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，检查阿可拉定项目研发相关的合同、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；
- 6、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。

（二）核查意见

经核查，申报会计师认为：

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。

6、关于股份支付

根据招股说明书及问询回复，发行人已经实施的股权激励计划（含境外红筹架构期间）包含以盛诺基 BVI 为实施主体制定的限制性股权激励计划 2011RS、2011ESOP 和以盛诺基有限为实施主体制定的股权激励计划 2017ESOP，三项股权激励计划均包含预留权益，报告期内被激励人员通过诺基健赞、赤壁欣诺康、赤壁欣合诺诚、EverPrime 等平台行权。报告期内发行人股份支付公允价值确定依据为同时期同类行业的估值水平。

请发行人说明：（1）诺基健赞、赤壁欣诺康、DoubleThrive、EverPrime 等员工持股平台增资或受让发行人股份的资金来源，是否来源于持股平台中的员工或实际控制人，员工是否实际履行对持股平台的出资义务及其资金来源；（2）2011RS、2011ESOP、2017ESOP 约定的不同种类限制性股份转为盛诺基有限权益的转换比例，被激励人员通过持股平台持有的发行人权益是否存在限制；（3）截至报告期末，发行人及发行人股东层面是否存在未授予的预留权益；（4）具体说明同时期同类行业的估值水平的确定方法，与同时期发行人增资或股权转让价格的差异情况。

请申报会计师核查以上情况，并对以上事项及发行人股份支付的会计处理是否符合《企业会计准则》的规定发表明确意见。

回复：

一、诺基健赞、赤壁欣诺康、DoubleThrive、EverPrime 等员工持股平台增资或受让发行人股份的资金来源，是否来源于持股平台中的员工或实际控制人，员工是否实际履行对持股平台的出资义务及其资金来源

（一）Double Thrive

自 2013 年 1 月起，Double Thrive 为王兆一（Zhaoyi Wang）先生的个人持股公司，其增资或受让发行人股份的资金来源为王兆一（Zhaoyi Wang）先生自有资金，王兆一（Zhaoyi Wang）先生未被授予 2011ESOP 和 2017ESOP 下的激励股权。

（二）诺基健赞、赤壁欣诺康、Ever Prime

诺基健赞、赤壁欣诺康和 Ever Prime 平台的合伙人/股东包括发行人员工及外部投资者，上述平台增资或受让发行人股份的资金来源为其合伙人/股东的出资款。上述平台的合伙人/股东的出资款为其自有或自筹（含出售部分激励股权）资金，相关出资人均已实际履行对持股平台的出资义务。

诺基健赞、赤壁欣诺康和 Ever Prime 平台的具体出资情况如下：

1、赤壁欣诺康

赤壁欣诺康合伙人入伙及资金来源情况具体如下：

合伙人类型 (注 1)	入伙时间	注册资本数 (美元)	行权/增资金 额 (人民币)	对应发行人融资/转让轮次	资金来源	对应股权激励 计划	备注	
王运生	2019 年 8 月	21,148.98	413,259.50	2016 年 12 月第六次和 2017 年 8 月第七次增资预留的股权激励池	自有或自筹资金	2017ESOP	注 6	
诺基康泰	2019 年 8 月	1,327,880.34	24,214,982.72	2016 年 12 月第六次和 2017 年 8 月第七次增资预留的股权激励池	出售部分激励股 权的资金		注 2	
李抒	未入伙	64,928.31	1,151,201.00				2019 年 4 月第八次增资预留的股 权激励池	注 3
欣合诺诚	2019 年 8 月	317,374.25	5,816,767.07	2019 年 4 月第八次增资预留的股 权激励池				注 2
		33,964.97	697,222.76					注 2
诺基康泰	2019 年 8 月	355,479.93	7,297,186.38					注 2
欣合诺诚	2019 年 8 月	42,851.99	无	2019 年 4 月第四次股权转让		自有或自筹资金	2011ESOP 激励 股权代持还原	注 5
外部投资者	2016 年 6 月、2016 年 12 月、2018 年 2 月	663,929.51	67,500,000.00	2017 年 8 月第七次增资	自有或自筹资金	不适用	不适用	
	2019 年 8 月	4,202.87	500,000.00	2019 年 4 月第八次增资				
邢晓玲	2016 年 6 月	49,190.17	5,000,000.00	2017 年 8 月第二次股权转让	自有或自筹资金	不适用	注 7	
纪永昌	2018 年 2 月	39,514.15	4,000,000.00	2017 年 8 月第二次股权转让	自有或自筹资金	不适用	注 4	

注 1：诺基康泰为孟坤的个人独资企业，欣合诺诚为员工持股平台，诺基康泰和欣合诺诚为赤壁欣诺康的合伙人。

注 2：在 2016 年 12 月第六次、2017 年 8 月第七次和 2019 年 4 月第八次增资预留股权激励池时，并未明确预留的 2017ESOP 股权激励计划的具体分配情况，即参与分配的人员和每人的份额，2017ESOP 的授予名单及具体授予条件于 2019 年确定，相关份额正式授予给各个员工。

股权激励的行权资金来源分为两部分，具体描述如下：

1) 诺基康泰向赤壁欣诺康内的外部投资者合伙人转让赤壁欣诺康份额，即诺基康泰将其通过赤壁欣诺康平台间接持有的，对应发行人约 143,812.25 美元注册资本的激励股权转让给外部投资者。诺基康泰收取股权转让价款共计 1,700 万元；

2) 在发行人 2019 年 4 月第四次股权转让中，赤壁欣诺康将持有的对应发行人 596,383.96 美元注册资本的激励股权转让给莱芜和灵、厦门汇通和刘增玉，赤壁欣诺康收取股权转让价款共计 7,000 万元。

上述激励股权处置价款中，3,802.62 万元于 2019 年 4 月用于诺基康泰及欣合诺诚在赤壁欣诺康层面的股权激励行权资金，2,234.85 万元于 2019 年 4 月用于孟坤在诺基健赞层面的股权激励行权资金。

注 3、李抒将对应发行人 29,531.05 美元注册资本的激励股权转让给赤壁欣诺康合伙人刘志宏和纪永昌，李抒于 2016 年 11 月收到股权转让价款共计人民币 660 万元，李抒于 2019 年 4 月将对应的行权资金人民币 115.12 万元划转至赤壁欣诺康。

注 4、拆红筹前，李璐等 11 名员工被授予 2011ESOP 下激励股权，总计 72,437.96 美元注册资本，并委托陈凤代持。拆红筹后，陈凤作为直接股东持股并代持前述其他股东的股份。2017 年，陈凤将其持有的 9,928.18 美元注册资本、代持的 29,585.97 美元注册资本转让给赤壁欣诺康合伙人纪永昌。转让完成后，陈凤持股减少至 57,231.85 美元注册资本。

注 5：该股权转让系陈凤代持员工剩余 2011ESOP 股权激励还原。

注 6、员工王运生将已行权的全部激励股权对应发行人 21,148.98 美元注册资本，转让给赤壁欣诺康外部投资者合伙人李英。

注 7：该等股权转让系邢晓玲受让启迪中海和 Yu Fang 持有发行人的股份。

2、诺基健赞

诺基健赞合伙人入伙及资金来源情况具体如下：

合伙人类型 (注 1)	入伙时间	注册资本数 (美元)	行权/增资金额 (人民币)	对应盛诺基有限融资/转让轮次	资金来源	对应股权激励计划	备注
柳永茂	2016 年 1 月	9,724	131,287.60	2016 年 7 月第五次增资	自有或自筹资金	2011ESOP	不适用
	2016 年 1 月	19,448.00	133,014.00	2016 年 6 月第一次股权转让	自有或自筹资金	不适用	注 1
孟坤	2019 年 6 月	1,175,674.67	22,348,525.90	2016 年 12 月第六次增资预留的股权激励池	出售部分激励股权的资金	2017ESOP	注 2

合伙人类型 (注1)	入伙时间	注册资本数 (美元)	行权/增资金额 (人民币)	对应盛诺基有限融资/转让轮次	资金来源	对应股权激励计划	备注
申秀萍	2019年6月	29,170.33	556,500.00	2016年12月第六次增资预留的股权激励池	自有或自筹资金	2017ESOP	不适用
李前进	2019年6月	145,847.00	970,475.57	2019年4月第四次股权转让	自有或自筹资金	不适用	注3
外部投资者	2016年1月、 2016年3月	551,032.57	4,397,825.65	2016年7月第五次增资	自有或自筹资金	不适用	注1
	2016年3月	286,845.00	1,764,909.42	2016年6月第一次股权转让	自有或自筹资金	不适用	注1

注1、柳永茂及外部投资者所持股权系拆红筹前委托他人代持。拆红筹后，前述代持关系解除，该等股权还原至柳永茂及相应外部投资者的名下。

注2、孟坤行权资金来源具体详见回复“问题六”之“一、(二)”。

注3、该等股权转让系李前进由直接股东转为间接股东，通过诺基健赞持股。

3、Ever Prime

Ever Prime 股东入股及资金来源情况具体如下：

股东类型 (注1)	入股时间	注册资本数 (美元)	行权/增资金额 (美元)	对应盛诺基有限融资/转让轮次 (注1)	资金来源	对应股权激励计划	备注
被激励员工	2016年7月	111,826.00	111,826.00	2016年7月第五次增资	自有或自筹资金	2011ESOP	不适用
	2019年6月	794,890.62	2,412,840.52	2019年4月第八次增资预留的股权激励池	自有或自筹资金	2017ESOP	不适用
Qingcong Lin	2016年7月	16,042	16,042.00	2016年6月第一次股权转让	自有或自筹资金	2011RS	不适用
	2019年6月	32,573.50	10,050.00	2019年4月第四次股权转让	自有或自筹资金	2011RS	不适用
Sharon Wei	2016年7月	26,169.00	26,169.00	2016年6月第一次股权转让	自有或自筹资金	不适用	注1
	2016年7月	14,585.00	3,000.00	2018年4月第三次股权转让	自有或自筹资金	2011RS	不适用

股东类型 (注 1)	入股时间	注册资本数 (美元)	行权/增资金额 (美元)	对应盛诺基有限融资/转让轮次 (注 1)	资金来源	对应股权激励 计划	备注
Yunxiang Zhu	2019 年 6 月	16,610.54	5,125.00	2019 年 4 月第四次股权转让	自有或自筹资金	2011RS	不适用
Bin Ye	2019 年 6 月	19,446.87	6,000	2019 年 4 月第四次股权转让	自有或自筹资金	2011RS	不适用
Pegasos Co., Ltd. (Jun Bao)	2019 年 6 月	34,032.02	10,500.00	2019 年 4 月第四次股权转让	自有或自筹资金	2011RS	不适用
Guanping Ji (周骏马)	2019 年 6 月	14,585.15	4,500.00	2019 年 4 月第四次股权转让	自有或自筹资金	2011RS	不适用
外部投资者	2019 年 6 月	50,933	885,300.00	2019 年 4 月第八次增资	自有或自筹资金	不适用	不适用
	2019 年 6 月	38,896	38,896.00	2019 年 4 月第四次股权转让	自有或自筹资金	不适用	注 2

注 1、Sharon Wei 该等股权系拆红筹前委托他人代持。拆红筹后，前述代持关系解除，该等股权还原至 Sharon Wei。

注 2、该等股权转让系外部投资者由直接股东转为间接股东，通过 Ever Prime 平台持股。

综上所述，诺基健赞、赤壁欣诺康、DoubleThrive、Ever Prime 等持股平台增资或受让发行人股份的资金来源于合伙人/股东，合伙人/股东均已实际履行对持股平台的出资义务。

二、2011RS、2011ESOP、2017ESOP 约定的不同种类限制性股份转为盛诺基有限权益的转换比例，被激励人员通过持股平台持有的发行人权益是否存在限制

(一) 2011RS、2011ESOP、2017ESOP 约定的不同种类限制性股份转为盛诺基有限权益的转换比例

2011RS 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，总计发放限制性股权对应盛诺基 BVI 700,000 股普通股权益，在拆除红筹架构前已授予并行权的限制性股份总数为 428,833 股，剩余的 271,166 股在 2019 年被授予并行权（具体详见招股说明书“第五节 发行人基本情况”之“十六、本次公开发行前已经制定或实施的股权激励及相关安排”之“(一) 已实施的股权激励计划”之“1、2011RS”），转为盛诺基有限权益的转换比例为 1: 1。

2011ESOP 系境外红筹架构期间以盛诺基 BVI 为实施主体制定的股权激励计划，总计授予期权对应盛诺基 BVI 1,000,000 股普通股权益，部分被激励人员于红筹架构期间在盛诺基 BVI 层面行权，直接或间接持有盛诺基 BVI 股份，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（具体详见招股说明书“第五节 发行人基本情况”之“十六、本次公开发行前已经制定或实施的股权激励及相关安排”之“(一) 已实施的股权激励计划”之“2、2011ESOP”），转为盛诺基有限权益的转换比例为 1: 1，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，直接或间接持有盛诺基有限股份。

2017ESOP 系以盛诺基有限为实施主体制定的股权激励计划，不涉及转换权益事项。

综上，2011RS、2011ESOP、2017ESOP 激励股权转为盛诺基有限权益的转换比例均为 1: 1。

(二) 被激励人员通过持股平台持有的发行人权益是否存在限制

1、2011RS、2011ESOP 股权激励计划约定的限制条件如下：

条款	限制条件
6. 终止或变更持续服务	<p>在被授予人持续服务终止的情况下，除非有相反条款，被授予人同意，公司有权回购已经授予或者将被授予的股份，公司有权依照董事会自行决定的公允价值回购或者指示被授予人依照董事会自行决定的价格将股份转让给第三人。在公司选择不进行回购的情况下，仅在终止行权日之后的行使期间，被授予人在上述终止日（“终止日期”）可以行使等待期内的股份。终止行权日之后的行权期间开始于终止日。在被授予人持续服务终止的情况下，除非计划管理者另有约定外，被授予人行权的权利在被授予人与公司或其关联方的连续服务同时终止（也是“终止日期”）。但是，在任何情况下，均不得迟于通知中规定的终止日期行权。如果被授予人在雇员、董事或顾问的身份之间转变，该期权继续有效。如果被授予人从雇员变为董事或顾问，在期权计划管理者自行许可的情况下发放的期权继续有效，然而，改变身份后继续有效的激励股权，在这种变化之后的三个月零一天之后，应当不再被视为股权激励计划，而被视为不是有资格的股权激励。除非下述第七第八节所规定，在终止日期未被授予期权，或者如果被授予人未在终止行权之日后的行权期间内行权，则该期权终止。</p>
7. 被授予人能力丧失	<p>如果被授予人因为自身能力缺陷而终止服务，被授予人同意，公司有权回购已经授予或者将被授予的股份，公司有权依照董事会自行决定的公允价值回购或者指示被授予人依照董事会自行决定的价格将股份转让给第三人。在公司选择不进行回购的情况下，仅可以在自终止之日开始之后的 12 个月内（但是不晚于行权有效期），被授予人行使在终止日授予其的期权。但条件是，如果这种能力缺陷不是 1986 年经修订的《国内税收条例》（“条例”）第 22(e)（3）条所定义的“残疾”，在终止之后的三个月零一天，这种期权应当不再被视为股权激励计划，而被视为不是有资格的股权激励。。在终止之日未被授予期权，或者如果被授予人未在终止之后的行权期间内行权，则该期权终止。上述条例第 22(e)（3）条规定，如果个人因可能导致死亡或持续或预期持续不少于 12 个月的医学上可确定的身体或精神损害而不能从事任何实质性有酬活动，则被认为终身残疾。</p>
8. 被授予人死亡	<p>由于死亡、终止行权日之后的行使期间的死亡，或者被授予人由于残疾而终止服务之后的十二月之内所导致的服务终止，被授予人同意，公司有权回购已经授予的股份或者将被授予的股份，在董事自行决定之后依照公允价值回购或者指示第三人收购。在公司选择不进行回购的情况下，根据第九节获得的期权行权权利者仅可以在自死亡之后的 12 个月内选择行权（但是不晚于行权有效期），行使终止日授予其的期权。死亡之日未授予的期权，或者在行权期间内未行权的期权都应当终止。</p>
9. 期权的转让	<p>股权激励计划下的期权，不应该以由遗嘱或者遗产继承法律规定之外的方式转让，并且只能由被授予人在其一生中行使。期权，不具备资格的期权，不应该以由遗嘱或者遗产继承法律规定之外的方式转让，然而假如，在被授予人活着的时候的转让，得到了期权计划管理人的批准也是可以的。尽管有上述规定，在计划管理人提供的指定受益人表格上，如果被授予人死亡，其可填写一个或多个受益人。在被授予人死亡后，在第 8 节规定的范围内，选择权可由(a)根据已故被授予人的受益人行使，或(b)在没有指定有效的受益人的情况下，由被授予人的代理人或根据已故被授予人的意愿或根据当时有效的继承法规定的有权继承人行使。这些条款对于对被授予人的遗嘱执行人、管理人、继承人和受让人具有约束力。</p>

条款	限制条件
15. 回购权	公司有权以原始价格回购已发放的期权，如果（i）被授予人自愿辞职或者被公司及其关联公司解聘；（ii）在离职后两年内，被授予人直接或者间接被竞争对手聘用，或者从事与公司有竞争业务的工作，或者被授予人违反了与公司签署的劳动合同中的竞业禁止条款（“劳动合同”）；（iii）或者被授予人有严重犯罪行为，围着违反劳动合同、任何职业规范、职业操守，或者违法。
23. 转让限制	未经董事会事先书面同意，根据 2010 年 8 月 17 第三次修正的《首次否决与共同出售权》的条款，在合格的 IPO 之前（如公司章程中所定义的），被授予人不应该转让、认捐、捐赠、抵押或以其他方式处置受限制股份的任何利益。

注：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。此外，自 2016 年 6 月 23 日，股权激励方案或类似协议中的限制性条款失效，员工可以自由转让、质押、抵押、捐赠，也可以自由对股权的任何权益进行抵押或其他方式处置。

2、2017ESOP 股权激励计划约定的限制条件如下：

条款	条款内容
第三条 份额转让、调整及股权激励锁定期	1、在公司上市前，乙方非因本协议第六条激励股权的回购或第七条激励股权的收益实现规定原因或公司董事会的批准，不得从合伙企业退伙，不得向任何自然人或机构转让合伙出资份额或要求实现激励股权收益。
第五条 激励股权的限制	4、除普通合伙人实现书面同意外，乙方不得将其持有的合伙企业出资份额用于质押、担保、设置任何其他向权益或偿还债务，亦不得直接或间接由他人代为持有或为他人代持合伙企业出资份额。
第六条 激励股权的回购	2.虽然乙方已完成行权，但各方同意，为保证公司的长久发展及本次激励宗旨，如果在公司上市前，发生以下情况之一的，经公司董事会同意，合伙企业有权利但无义务回购乙方已行权的激励股权，回购价格将由各方以不高于拟回购的激励股权届时公允价值的价格作为定价依据予以确定：（1）乙方自公司主动离职的；（2）乙方达到退休年龄并依法退休的，且不再为公司工作的；（3）乙方非因在履行职务过程中故意或者重大过失行为导致死亡或者被依法宣告死亡，失踪或被依法宣告失踪，或者丧失劳动能力，或者被依法认定为限制民事行为能力或无民事行为能力的；（4）其他由公司董事会认定的可以回购的情况。

注：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。此外，股权激励方案或类似协议中的限制性条款失效，员工可以自由转让、质押、抵押、捐赠，也可以自由对股权的任何权益进行抵押或其他方式处置。

综上所述，发行人及持股平台通过签署确认函取消了被激励人员通过持股平台持有的发行人权益存在的限制。

三、截至报告期末，发行人及发行人股东层面是否存在未授予的预留权益

截至报告期末，发行人及发行人股东层面不存在未授予的预留权益。

四、具体说明同时期同类行业的估值水平的确定方法，与同时期发行人增资或股权转让价格的差异情况

（一）同时期同类行业的估值水平的确定方法

发行人通过股权分配模型计算各轮融资股东的股份（“优先股”）与普通股的价值，通过对每种情形发生概率的估计以加权平均的计算方式确定评估基准日（授予日）的普通股价值，然后发行人根据二叉树期权定价模型计算股份支付的公允价值，具体计算过程如下：

发行人采用自由现金流量折现法对评估基准日（授予日）的企业价值进行估算，以一个能同时反映当前市场要求的收益率和投资固有风险的折现率将未来年度的自由现金流折算为现值，以此得出估值结果。

此外，发行人也采用市场法，以可比公司市场倍数对企业价值进行了交叉验证。发行人目前处于亏损状态，故采用市净率作为参考指标，发行人的市净率在同行业可比公司市净率范围内。

在得出企业价值的基础上，对溢余现金、其他非经营性资产和其他非经营性负债进行调整，计算得出公司的未考虑缺乏流动性折扣的股权价值，考虑缺乏流动性折扣（DLOM）以及期权价值后，计算得出公司的股权价值，用于普通股和优先股的价值分配。

根据股东协议，在各个估值基准日，公司的股权结构包括优先股和普通股，优先股在公司发生清算和赎回时可以依照股东协议优先进行财产分配。公司的股权价值基于三种不同的方案被分配到优先股和普通股，这三种方案分别是：首次公开募股（IPO）方案、清算方案和赎回方案。

在 IPO 方案下，由于所有优先股会自动转换为普通股，所以发行人的资产将按照持股比例分配给各轮融资股东和普通股股东。

在清算方案下，资产将优先分配给优先股股东，支付完优先股股东后，公司如果有剩余资产可供分配，应按比例分配给普通股股东和优先股股东。该方案下的分配机制是通过期权定价方法，使得股权价值在优先股和普通股之间进行分配：把优先股和普通股作为看涨期权，以行权价为基础，优先股优先要求股权。

在赎回方案下，资产将优先分配给优先股股东，支付完优先股股东后，公司如果有剩余资产可供分配，应按比例分配给普通股股东。该方案下的分配机制是通过期权定价方法，使股权价值在优先股和普通股之间进行分配：把优先股和普通股作为看涨期权，以行权价为基础，优先股优先要求股权。

通过上述方式，可得出 IPO 方案、清算方案和赎回方案下的优先股及普通股价值，根据公司预估的三种方案发生的概率，对每个类别的股权价值按发生概率进行加权即可得出优先股和普通股的公允价值。

在得出普通股的公允价值后，发行人按照二叉树期权定价模型计算股份支付的公允价值。二叉树期权定价模型的主要参数和假设包括：授予日的普通股公允价值、期权行权价、到期期限、无风险利率、预期波动率、股息收益率、离职率、行权倍数、二叉树计算步骤数。根据上述输入参数，构建二叉树。对于树中的每个中间节点选项的值用逆向归纳法计算。具体而言，该选项在上层的值是使用基于股票价格的概率风险中性定价上下移动，无风险利率和时间在每个区间长度计算。股份支付的公允价值根据二叉树期权定价模型计算所得。

（二）与同时期发行人增资或股权转让价格的差异情况

报告期内发行人历次股份支付每注册资本的公允价值和同时期发行人增资或股权转让每注册资本的价格的对比如下：

序号	股权激励时间	公允价值 (元/注册资本)	增资或股权转让价格 (元/注册资本)	存在差异
1	2017年9月30日	32.64	第七次增资 101.66 元	是
2	2019年4月16日	45.46	第八次增资 118.21 元	是
3	2019年4月30日	45.46	第八次增资 118.21 元	是
4	2019年10月15日	45.46	第八次增资 118.21 元	是

报告期内发行人股份支付每注册资本的公允价值和同时期发行人增资或股权转让每注册资本的价格的差异主要是优先股拥有的清算条款和赎回条款的影响导致。

五、请申报会计师核查以上情况，并对以上事项及发行人股份支付的会计处理是否符合《企业会计准则》的规定发表明确意见

（一）核查程序

就上述事项，申报会计师履行了以下核查程序：

1、获取并检查诺基健赞、赤壁欣诺康、DoubleThrive、EverPrime 等平台增资或受让发行人股份的银行回单；

2、获取 2011RS、2011ESOP 和 2017ESOP 股权激励协议等文件，查阅协议的关键条款，判断被激励人员通过持股平台持有的发行人权益是否存在限制；

3、审阅股东大会和董事会记录等，并询问管理层截至报告期末发行人及发行人股东层面是否存在未授予的预留权益；

4、复核发行人股份支付公允价值的确定方法，与同时期发行人增资或股权转让价格进行对比。

（二）核查意见

经核查，申报会计师认为：

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符合《企业会计准则》的规定。

7、关于许可合同与合作研发合同

截至报告期末，发行人签署了 5 项许可合同和 4 项合作研发合同。

请发行人：（1）说明对许可费用和合作研发费用的会计处理方法，相关费用如何在各期分摊；（2）具体说明 Seranomic 与克赖顿大学签署的《独占许可协议》与 2020 年 5 月 18 日克赖顿大学和北京盛诺基签署的《修订和重申的独占许可协议》是否存在实质性差异，并将两份协议作为本问询回复附件一并提交；（3）如阿可拉定未按预期获取上市批件对发行人签署的合作研发合同的影响，合作研发合同是否存在继续执行的基础；（4）说明针对各项许可合同与合作研发合同，发行人是否已储备相应的技术基础、研发人员，发行人是否具备相应领域的研发经验、人力、物力、财力将相关技术转化成药品获批上市；（5）将报告期内以及未来三年已支付、将要支付的许可费用、合作研发费用以及阿可拉定未获取上市批件对合作研发合同的影响补充披露至招股说明书中，并进一步完善重大事项提示。

请申报会计师核查以上情况，并发表明确意见。

回复：

一、说明对许可费用和合作研发费用的会计处理方法，相关费用如何在各期分摊

2016 年 8 月 24 日至 2021 年 12 月 31 日期间，发行人签署了 5 项许可合同和 4 项合作研发合同，支付的费用主要包括先期费用、里程碑费用、特许权使用费和其他费用。发行人根据研发进度和实际履约义务的执行情况，根据权责发生制计提研发费用/开发支出：

借：研发费用/开发支出

贷：应付账款-许可方

支付相关费用：

借：应付账款-许可方

贷：银行存款

相关费用按照上述会计处理方法在各期确认为研发费用或开发支出，具体分析如下：

针对先期费用，发行人根据许可合同和合作研发合同中的条款，包括达成条件或支付期限等，按照权责发生制一次性计提先期费用；

针对里程碑费用，发行人根据许可合同和合作研发合同中的里程碑达成条款，根据发行人或许可方的实际执行情况判断里程碑事件是否已经实质性达到，发行人按合同规定的里程碑金额或规定的收费方法按照权责发生制在各期计提里程碑费用；

针对特许权使用费用，发行人根据许可合同和合作研发合同中的条款判断是否已经达到合同约定的阶段或成果。如果合同规定一次性收取特许权使用费，且许可方不提供后续额外服务的，发行人一次性计提特许权使用费用；如果合同规定分期收取使用费的，发行人按合同规定的收款金额或规定的收费方法按照权责发生制在各期计提特许权使用费用。

二、具体说明 Seranomic 与克赖顿大学签署的《独占许可协议》与 2020 年 5 月 18 日克赖顿大学和北京盛诺基签署的《修订和重申的独占许可协议》是否存在实质性差异，并将两份协议作为本问询回复附件一并提交

2007 年盛诺基 BVI 的美国子公司 Seranomic 与克赖顿大学签订了《独占许可协议》，约定将名为“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许可给 Seranomic。后因 Seranomic 公司注销及盛诺基 BVI 拆除红筹架构，为保障发行人利益，于 2020 年 5 月与克赖顿大学签订《修订和重申的独占许可协议》，两份协议的主要内容对比如下表所示，关键差异以加粗字体标示：

内容	克赖顿《独占许可协议》	《修改和重申的独占许可协议》	对比
专利许可	<p>2.1 克赖顿特此授予 Seranomic 一份全球独占、支付专利使用费的许可，以进行以下工作：(a) 制造、已经制造、使用、开发、销售、许诺出售、出口和进口许可产品，以及以其他方式商业利用克赖顿专利权，(b) 在法律允许的范围内实施许可方法，以及 (c) 根据第 3 条款将本段授予北京盛诺基的权利分许可给第三方。</p> <p>2.2 克赖顿明确保留将克赖顿专利权和相关技术仅用于克赖顿的研究和教育目的的权利。</p> <p>2.3 根据不时修订的《美国法典》第 35 编第 200-212 条和适用的政府实施条例，该许可受美国联邦政府《拜杜法</p>	<p>2.1 克赖顿特此授予北京盛诺基一份全球独占、支付专利使用费的许可，以进行以下工作：(a) 制造、已经制造、使用、开发、销售、许诺出售、出口和进口许可产品，以及以其他方式商业利用克赖顿专利权，(b) 在法律允许的范围内实施许可方法，以及 (c) 根据第 3 条款将本段授予北京盛诺基的权利分许可给第三方。</p> <p>2.2 克赖顿明确保留将克赖顿专利权和相关技术仅用于克赖顿的研究和教育目的的权利。</p> <p>2.3 根据不时修订的《美国法典》第 35 编第 200-212 条和适用的政府实</p>	一致

内容	克赖顿《独占许可协议》	《修改和重申的独占许可协议》	对比
	案》下的任何压倒一切的义务的约束。	施条例，该许可受美国联邦政府《拜杜法案》下的任何压倒一切的义务的约束。	
再许可	<p>3.1 Seranomic 可向第三方授予再许可，条件是：</p> <p>(a) 适用的再许可协议包括与本协议一致的条款和条件，包括《美国法典》第 35 编第 200-212 条规定的《拜杜法案》下对美国政府的任何义务；</p> <p>(b) Seranomic 将在签署任何再许可协议之前向克赖顿提供本协议的副本。</p> <p>3.2 若本协议因任何原因终止，Seranomic 将尽商业上的合理努力将所有未履行的再许可转让给克赖顿。若发生此类转让，再许可公司将根据本协议的条款和条件转换为克赖顿的直接许可，并受原始再许可条款的进一步约束和限制。</p>	<p>3.1 北京盛诺基可向第三方授予再许可，条件是：</p> <p>(a) 适用的再许可协议包括与本协议一致的条款和条件，包括《美国法典》第 35 编第 200-212 条规定的《拜杜法案》下对美国政府的任何义务；</p> <p>(b) 北京盛诺基将在签署任何再许可协议之前向克赖顿提供本协议的副本。</p> <p>3.2 若本协议因任何原因终止，北京盛诺基将尽商业上的合理努力将所有未履行的再许可转让给克赖顿。若发生此类转让，再许可公司将根据本协议的条款和条件转换为克赖顿的直接许可，并受原始再许可条款的进一步约束和限制。</p>	一致
改进	<p>4.1 克赖顿改进由克赖顿控制，Seranomic 改进由 Seranomic 控制，就本协议而言，所有由王兆一博士单独进行的改进均属于克赖顿。</p> <p>4.2 克赖顿和 Seranomic 或其再许可公司（视情况而定）将是任何联合改进中任何专利、版权和其他知识产权的共同所有人，每个共同所有人将对此类知识产权拥有平等的、不可分割的、免版税的权益。</p> <p>4.3 克赖顿特此授予 Seranomic 一项优先协商权，就在本协议有效期内又克赖顿人员单独制造或生产的克赖顿改进所涵盖的任何未来专利或专利申请，与克赖顿协商独占性许可。</p>	<p>4.1 克赖顿改进由克赖顿控制，北京盛诺基改进由北京盛诺基控制，就本协议而言，所有由王兆一博士单独进行的改进均属于克赖顿</p> <p>4.2 克赖顿和北京盛诺基或其再许可公司（视情况而定）将是任何联合改进中任何专利、版权和其他知识产权的共同所有人，每个共同所有人将对此类知识产权拥有平等的、不可分割的、免版税的权益。</p> <p>4.3 克赖顿特此授予北京盛诺基一项优先协商权，就在本协议有效期内又克赖顿人员单独制造或生产的克赖顿改进所涵盖的任何未来专利或专利申请，与克赖顿协商独占性许可。</p>	一致
里程碑付款与股权补偿	<p>5.1 对于每个许可产品，Seranomic 将在收到许可产品的最终监管批准后三十天内向克赖顿支付 25,000 美元，同一许可产品的不同类型或配方被视为一项产品。</p> <p>5.2 协议生效日之后六十天内，盛诺基 BVI（全资持有 Seranomic 的母公司）将向克赖顿发行 500,000 股盛诺基 BVI 普通股，占截至协议生效日已发行股份的 5%；协议生效日起六个月内盛诺基 BVI 不得改变其股权结构；克赖顿持有的股份可由后续盛诺基 BVI</p>	<p>5.1 对于每个许可产品，北京盛诺基将在收到许可产品的最终监管批准后三十天内向克赖顿支付 25,000 美元，同一许可产品的不同类型或配方被视为一项产品。</p> <p>5.2 独占许可协议规定原被许可人应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。上述支付已完成，因此被许可人现在已没有独占许可协议 5.2 条和独占许可协议第一补充</p>	注 1

内容	克赖顿《独占许可协议》	《修改和重申的独占许可协议》	对比
	投资者以当时的市场价格回购并按第六节内容再商谈专利使用费。	协议中所述的责任。	
专利使用费	<p>6.1 自授权产品首次商业销售后的第一个日历年开始，Seranomic 将向克赖顿支付授权产品净销售额的百分之四的持续使用费。</p> <p>6.2 Seranomic 将从许可产品首次商业销售后的第一个日历年开始，就克赖顿专利权向克赖顿支付最低每年 15,000 美元的专利使用费。</p> <p>6.5 任何外国法律要求 Seranomic 代扣的克赖顿账户的任何税款，必须由 Seranomic 代表克赖顿迅速支付给政府机构。</p>	<p>6.1 自授权产品首次商业销售后的第一个日历年开始，北京盛诺基将向克赖顿支付授权产品净销售额的百分之四的持续使用费。</p> <p>6.2 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，就克赖顿专利权向克赖顿支付最低每年 15,000 美元的专利使用费。</p> <p>6.5 任何外国法律要求北京盛诺基代扣的克赖顿账户的任何税款，必须由北京盛诺基代表克赖顿迅速支付给政府机构。</p>	一致
专利提交、维护和申请	<p>9.1 在协议期限内，北京盛诺基将提交、申请和维护包括克赖顿专利权在内的专利和专利申请。</p> <p>9.2 Seranomic 将支付协议生效日之前的专利审查费约 53,603.37 美元。公司将在协议生效后 30 天内支付 20,000 美元，协议生效后 6 个月内支付 20,000 美元，协议生效后 12 个月内支付 13,603.37 美元。</p>	<p>9.1 在协议期限内，北京盛诺基将提交、申请和维护包括克赖顿专利权在内的专利和专利申请。</p> <p>9.2 独占许可协议规定原被许可人应该支付之前的专利审查费约 53,603.37 美元。此项责任已经完成。</p>	注 2
期限和终止	<p>11.1 除非根据 11.2 条款的规定另有终止，本协议将于生效日期开始生效，并将一直有效至最后一个到期的克赖顿专利权。</p> <p>11.2 终止</p> <p>(a) 克赖顿一方。若 Seranomic 违反或未能履行本协议的任何重要条款或约定，克赖顿可向 Seranomic 发出书面通知。若 Seranomic 在该通知生效后九十天内未修复违约，则克赖顿有权通过向 Seranomic 发出书面通知终止本协议及本协议项下授予 Seranomic 的所有许可。若克赖顿向 Seranomic 发出终止通知，则本协议在该通知生效之日自动终止。终止并不解除 Seranomic 支付终止时所欠的任何专利费或费用的义务，也不损害任何一方的任何应计权利。</p> <p>(b) Seranomic 一方。Seranomic 有权在任何时候通过向克赖顿发出书面通知终止本协议的全部或任何与克赖顿专利权有关的任何部分。本终止通知自通知生效之日起九十天后生效。终止并不解除 Seranomic 支付终止时所欠的任何专利使用费或费用的义务，也不损害任何一方的任何应计权利。</p>	<p>11.1 除非根据 11.2 条款的规定另有终止，本协议将于生效日期开始生效，并将一直有效至最后一个到期的克赖顿专利权。</p> <p>11.2 终止</p> <p>(a) 克赖顿一方。若北京盛诺基违反或未能履行本协议的任何重要条款或约定，克赖顿可向北京盛诺基发出书面通知。若北京盛诺基在该通知生效后九十天内未修复违约，则克赖顿有权通过向北京盛诺基发出书面通知终止本协议及本协议项下授予北京盛诺基的所有许可。若克赖顿向北京盛诺基发出终止通知，则本协议在该通知生效之日自动终止。终止并不解除北京盛诺基支付终止时所欠的任何专利费或费用的义务，也不损害任何一方的任何应计权利。</p> <p>(b) 北京盛诺基一方。北京盛诺基有权在任何时候通过向克赖顿发出书面通知终止本协议的全部或任何与克赖顿专利权有关的任何部分。本终止通知自通知生效之日起九十天后生效。终止并不解除北京盛诺基支付终止时所欠的任何专利使用</p>	一致

内容	克赖顿《独占许可协议》	《修改和重申的独占许可协议》	对比
	11.3 终止效力。本协议终止后，本协议项下授予 Seranomic 的所有权利和许可将终止，但前提是本协议终止后六个月内，Seranomic 将有权处置所有先前制造或部分制造的许可产品，但不得是更多的许可产品。	费或费用的义务，也不损害任何一方的任何应计权利。 11.3 终止效力。本协议终止后，本协议项下授予北京盛诺基的所有权利和许可将终止，但前提是本协议终止后六个月内，北京盛诺基将有权处置所有先前制造或部分制造的许可产品，但不得是更多的许可产品。	

注 1：两份协议中条款 5.1 条的内容保持一致；条款 5.2 条的表述不一样，但没有实质性差异，主要原因是：Seranomic 与克莱顿大学于 2007 年 12 月 14 日签署了《独占许可协议补充协议》，将克赖顿《独占许可协议》5.2 条约定的关于盛诺基 BVI 向克赖顿大学发行 50 万股盛诺基 BVI 普通股的内容修改为向克赖顿大学支付 50 万美元，前述 50 万美元已经于 2011 年 1 月支付，故《修订和重申的独占许可协议》对前述履行情况予以确认。

注 2：两份协议中条款 9.1 条的内容保持一致；条款 9.2 条的措辞不一样，但没有实质性差异，主要原因是：鉴于克赖顿《独占许可协议》9.2 条约定的付款义务于 2011 年 1 月已履行完毕，因此，《修订和重申的独占许可协议》对前述履行情况进行确认。

如上表所示，在考虑 Seranomic 与克莱顿大学签署的《独占许可协议补充协议》的情况下，克赖顿《独占许可协议》和《修订和重申的独占许可协议》在专利授予、再授权、改进、里程碑付款、专利使用费等关键条款保持一致，差异仅在于《修订和重申的独占许可协议》对发行人历史上已经完成的克赖顿《独占许可协议》项下的义务进行了确认以及北京盛诺基取代 Seranomic 成为克莱顿专利技术的唯一被许可人。综上所述，两份协议的核心条款之间不存在实质性差异。

三、如阿可拉定未按预期获取上市批件对发行人签署的合作研发合同的影响，合作研发合同是否存在继续执行的基础

当前发行人签订的与阿可拉定相关的合作研发合同主要为 4 个联合用药项目，如下表所示：

序号	合作研发项目	目标适应症
1	阿可拉定与溶瘤病毒序贯联合用药 (SNG162-A)	PD1 无效或者耐药晚期肝细胞癌
2	阿可拉定与抗 PD-L1 抗体联用 (SNG162-B)	肿瘤
3	阿可拉定与抗 CD137 抗体联用 (SNG162-C)	肿瘤
4	阿可拉定新制剂与抗 PD1 抗体联用 (SNG166-A)	肿瘤

根据 CDE 于 2020 年 7 月 17 日发布的《抗肿瘤药联合治疗临床试验技术指

导原则（征求意见稿）、ICH《S9 抗肿瘤药物非临床评价》，FDA《Guidance for Industry Co-development of Two or More New Investigational Drugs for Use in Combination》，EMA《Guideline on the evaluation of anticancer medicinal products in man》等国内外关于联合用药的技术指导原则，药监机构对联合用药临床开发的通行要求是：

- 1) 满足未满足的临床需求；
- 2) 具有充分的生物学依据；
- 3) 单药至少完成 I 期临床试验；
- 4) 联合用药非临床研究提示联合用药的有效性和安全性。

当前国家药监局允许未上市药物开展联合用药的临床试验。即使阿可拉定未能如期获得药品注册证书，联合用药项目亦可开展。根据药渡数据库查询，2017 年至今 CDE 批准开展的肝癌、肺癌和乳腺癌相关联合用药临床试验共计 131 项，其中包括至少一种未上市药物的联合试验共计 88 项。如包含阿可拉定的联合用药临床试验达到主要终点指标，国家药监局将批准阿可拉定以联合用药方案上市，颁发药品注册证书。部分案例如下表所示：

序号	药品名称	上市情况	适应症/临床分期	试验首次公开时间
1	Margetuximab	未上市	HER2 阳性胃癌、 GEJ 癌患者/II,III 期	2020/9/27
	INCMGA00012	未上市		
	MGD013	未上市		
2	尼拉帕利	临床试验启动时已上市	既往治疗失败的晚期胃癌患者/Ib 期	2020/3/19
	MGD013	未上市		
3	卡瑞利珠单抗	临床试验启动时未上市	复发或转移性鼻咽癌/III 期	2018/10/22
	注射用盐酸吉西他滨	临床试验启动时已上市		
	顺铂注射液	临床试验启动时已上市		
4	IBI310	未上市	晚期宫颈癌/II 期	2020/10/23
	信迪利单抗	临床试验启动时已上市		
5	Polatuzumab Vedotin	未上市	复发难治性弥漫性大 B 细胞淋巴瘤患	2020/1/8
	苯达莫司汀	临床试验启动时已		

序号	药品名称	上市情况	适应症/临床分期	试验首次公开时间
		上市	者/III 期	
	利妥昔单抗	临床试验启动时已上市		
6	泽布替尼	临床试验启动时未上市	复发或难治型弥漫大 B 细胞淋巴瘤和复发或难治型惰性淋巴瘤/II 期	2017/10/20 已完成
	利妥昔单抗	临床试验启动时已上市		
7	阿替利珠单抗	临床试验启动时已上市	不可切除的局部晚期食管鳞状细胞癌患者/III 期	2020/10/9
	Tiragolumab	未上市		
8	纳武利尤单抗	已上市	既往未经系统抗癌治疗的晚期肝细胞癌	2020/4/29
	伊匹木单抗	已上市		

联合用药临床试验的开展中，即使单药的 III 期临床试验结果显示对某特定人群无显著获益，仍可对相同的人群进行联合用药临床试验，且阿可拉定的临床试验目标人群与其他联合用药的目标人群并不完全相同。因此即使阿可拉定针对晚期肝细胞癌一线治疗人群无显著疗效，亦可进行上表中联合用药项目的临床试验。如上表中案例 8 的纳武利尤单抗曾进行过旨在比较其与索拉非尼作为无法切除的肝细胞癌患者一线治疗方案的临床疗效和安全性的 III 期临床试验，但在 2019 年研究结果显示，患者总生存期（OS）虽有延长，却未达到统计学差异，未能证明其对索拉非尼的优越性。尽管如此，2020 年 4 月纳武利尤单抗仍然获药监局批准与伊匹木单抗联合用药治疗晚期肝细胞癌的临床试验。

综上所述，国家药监局允许联合用药方案的临床试验中包含未获批上市药物。即使阿可拉定单药 III 期临床试验未及预期，亦可对相同或不同患者群体开展联合用药临床试验。因此即使发行人未按预期获取上市批件，对签署的合作研发合同无重大不利影响，当前签订的合作研发合同具备继续执行的基础。

四、说明针对各项许可合同与合作研发合同，发行人是否已储备相应的技术基础、研发人员，发行人是否具备相应领域的研发经验、人力、物力、财力将相关技术转化成药品获批上市

发行人当前已签订在执行的各项许可合同与合作研发合同内容详见招股说明书“第十一节 其他重要事项”之“一、重大合同”之“（七）许可合同”和“（八）合作研发合同”，许可合同对应的研发项目如下表所示：

序号	项目代码	适应症/项目/技术
1	SNG1005-BCBM	乳腺癌脑实质转移肿瘤
	SNG1005-BCLC	乳腺癌软脑膜转移肿瘤
2	SNG-203	原发性肝癌和 FGFR4 突变/扩增的其它实体瘤治疗
3	SNG2005	复发难治弥漫性大 B 淋巴瘤；其他 B 细胞系淋巴瘤治疗
4	不适用	基于计算机辅助设计的针对特定靶点的 PD-L1 抗体设计流程及其抗体序列和核酸序列
5	SNG362	肿瘤新药伴随诊断试剂盒
	SNG363	ER- α 36 靶点 PROTAC 技术药物

其中与苏州泓迅生物签订的许可合同为许可方将其享有所有权的专有技术（基于计算机辅助设计的针对特定靶点的 PD-L1 抗体设计流程及其抗体序列和核酸序列）许可给发行人有偿使用。该技术应用于药物临床前研发的基础研究领域，未对应具体的药物研发项目。

合作研发合同对应的项目如下表所示：

序号	项目代码	药物治疗适应症
1	SNG162-A	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
2	SNG162-B	阿可拉定与抗 PD-L1 抗体联用治疗肿瘤
3	SNG1005-A	SNG1005 与抗 PD-1 抗体联用治疗三阴性乳腺癌（含脑转移）
4	SNG1005-B	SNG1005 与抗 PD-1 抗体联用治疗非小细胞肺癌
5	SNG162-C	阿可拉定与抗 CD137 抗体联用治疗肿瘤

预计未来三年内上述项目将以临床前研究、IND 和 I 期临床试验工作为主。

（一）发行人已搭建能够将药品推进至获批上市的研究团队，尚需视项目进展与工作量的增加补充研发人员。

公司经过多年的运营，已组建起结构相对完善、药物研究能力较为全面的研发团队。药物研究类型涵盖天然药物、小分子化学药、生物大分子药物；研发能力涵盖从靶点探索、药物开发、临床前研究，到临床研究和注册申报的全过程；研发职能部门包括小分子研发部、大分子研发部、天然药/制剂和工艺开发部、青岛研发中心和诊断试剂研发部、临床运营和医学部、转化医学部、注册申报部、项目管理部。部门的具体职能详见招股说明书之“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“(六)核心技术人员及研发人员”之“(2)研发人员职责范围”。公司现有核心技术人员 4 人，拥有海内外一流大学深造经历和大型跨国医药企业新药研发经验，具备带领团队将相关技术转化成药品获批上市的能力。公司核心技术人员的的情况如下：

序号	姓名	深造经历、学校	行业经验
1	孟坤	博士后，哈佛大学、华盛顿大学	曾任珠海健心药业有限公司首席技术官
2	Zhaoyi Wang (王兆一)	博士后，普林斯顿大学	曾任克赖顿大学医学院教授
3	Baoping Wang (王保平)	博士后、哈佛大学	曾任诺和诺德中国研发中心总裁
4	Yong Peng (彭勇)	博士、北京医科大学(现北京大学医学部)	曾任北京志健金瑞医药科技有限公司总经理

公司已建立了小分子研发部、大分子研发部等研发团队，并且具有一批拥有高学历的中坚研发力量，研发各项联合用药及新药所需的研发团队已初步建立。在发行人核心技术人员及公司高级管理人员的带领下，未来发行人将陆续扩充研发队伍，以保证公司研发人员数量达到同时将相关技术转化成药品获批上市的要求。

(二) 发行人具备开展临床前研究及临床研究必需的物质条件

对于临床前研究，公司目前租用实验室面积约 1,200 平方米。未来公司拟将租赁研发实验楼中约 2,330 平方米的面积作为公司的实验室场所，现处于装修状态，建成后预计可多容纳研发人员 140 余人，可同时开展 10 多项临床前研究。此外，针对临床前研究，发行人与若干专业机构已经建立了稳定的业务往来，与保诺科技（北京）有限公司、康龙化成（北京）新药技术有限公司和三优生物医药（上海）有限公司等较大规模的专业临床前实验服务提供商保持了良好的合作关系，未来如有超出发行人现有实验室能力的临床前研发需求，发行人可委托专业临床前实验服务提供商进行委托实验。

对于临床研究，公司已与若干专业且规模较大的 CRO 机构保持了友好的合作关系，如诺思格（长沙）医药科技有限公司、昆泰医药发展（上海）有限公司、润东医药研发（上海）有限公司等。公司的临床运营和医学部与第三方 CRO 机构保持密切沟通，保证临床试验的顺利进行。临床试验主要在各大医院展开，无需发行人自行准备实施场所。

临床试验所需的药品中，阿可拉定由发行人负责生产并提供。发行人已建立起涵盖阿可拉定淫羊藿培育、原料药生产、制剂生产（委托生产）等完整的生产体系，详情见招股说明书“第六节 业务与技术”之“一、发行人的主营业务及主要产品”之“（三）公司主营业务模式”。联合用药中的其他药品由合作方负责生产提供。

（三）发行人可通过股权融资等手段取得开展临床前研究及临床试验必需的财务资源

根据测算，在不考虑上市发行融资的前提下，其当前营运资金及银行授信至少可支持公司日常运营至 2021 年 6 月。2017 年至今，发行人累计进行三轮股权融资，融资额合计 7 亿元左右，在资本市场中体现出一定的融资能力。未来发行人将继续通过股权融资的手段，获取开发上述新药或联合用药所需的资金。此外，如阿可拉定如期取得上市批准，将尽快开展市场推广，尽早实现销售，产生资金流入以补充新药研发所需资金。

综上所述，视研发项目需求，公司有能力和扩充研发人员队伍、拥有足够的研发场所和相关合作方资源，且发行人具有一定的股权融资能力，故发行人有能力达到将相关技术转化成药品获批上市的人力、物力、财力要求。

五、将报告期内以及未来三年已支付、将要支付的许可费用、合作研发费用以及阿可拉定未获取上市批件对合作研发合同的影响补充披露至招股说明书中，并进一步完善重大事项提示

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”补充披露如下：

“报告期内已支付的许可费用及合作研发费用如下表所示：

单位：万美元

序号	许可方/合作方	项目代码	2019 年	2020 年	2021 年
许可合同：					
1	Angiochem	SNG1005-BCBM SNG1005-BCLC	630	-	-
2	美国 Bioardis 公司	SNG-203	-	120	-
3	美国 Alopexx 公司	SNG2005	-	50	-

序号	许可方/合作方	项目代码	2019年	2020年	2021年
许可合同:					
4	苏州泓迅生物科技股份有限公司	不适用	-	-	-
5	美国克赖顿大学	SNG362 SNG363	- -	- -	- -
合作研发合同:					
6	李氏大药房	SNG162-A SNG162-B	- -	- -	- -
7	信达生物	SNG1005-A	-	-	-
8	天演药业	SNG162-C	-	-	-

发行人预计 2021-2023 三年将支付的许可费用及合作研发费用如下表所示:

单位:万美元

序号	许可方/合作方	项目代码	2021年	2022年	2023年
许可合同:					
1	Angiochem	SNG1005-BCBM SNG1005-BCLC	-	210	-
2	美国 Bioardis 公司	SNG-203	-	200	300
3	美国 Alopexx 公司	SNG2005	-	100	-
4	苏州泓迅生物科技股份有限公司	不适用	-	100 (人民币)	330 (人民币)
5	美国克赖顿大学	SNG362 SNG363	-	2.5	联合发明的许可产品销售净销售额的 2%/授权产品净销售额 4%/最低每年 1.5 万美元的专利使用费
合作研发合同:					
1	李氏大药房	SNG162-A SNG162-B	-	100	-
2	信达生物	SNG1005-A	-	-	-
3	天演药业	SNG162-C	-	-	-

发行人已在本题“三、如阿可拉定未按预期获取上市批件对发行人签署的合作研发合同的影响，合作研发合同是否存在继续执行的基础”中说明即便发行人核心产品阿可拉定未按预期获取上市批件，对签署的合作研发合同无重大不利影

响。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”中补充披露其影响。发行人已于在招股说明书之“重大事项提示”之“本公司特别提醒投资者注意的风险因素”之“(三)经营风险”之“2、合作研发费用及许可费用较高的风险”处完善相关披露。

六、请申报会计师核查以上情况，并发表明确意见

(一) 核查程序

就上述事项，申报会计师履行了以下核查程序：

1、取得发行人报告期内 5 项许可合同和 4 项合作研发合同，判断许可费用和合作研发费用的研发进度和实际履约义务的执行情况，评价相关费用会计处理的合理性；

2、获取并分析 Seranomic 与克赖顿大学签署的《独占许可协议》与 2020 年 5 月 18 日克赖顿大学和北京盛诺基签署的《修订和重申的独占许可协议》的条款；

3、访谈发行人并分析如阿可拉定未按预期获取上市批件对发行人签署的合作研发合同的影响；

4、访谈发行人并了解发行人是否储备相应的技术基础和研发人员，分析发行人是否具备相应领域的研发经验、人力、物力、财力将相关技术转化成药品获批上市。

(二) 核查意见

经核查，申报会计师认为：

1、发行人报告期内对 5 项许可合同的许可费用和 4 项合作研发合同的合作研发费用进行了恰当的会计处理；

2、发行人对 Seranomic 与克赖顿大学签署的《独占许可协议》与 2020 年 5 月 18 日克赖顿大学和北京盛诺基签署的《修订和重申的独占许可协议》不存在重大实质性差异的判断与我们了解的情况基本一致；

3、发行人对如阿可拉定未按预期获取上市批件对发行人签署的合作研发合

同的影响、是否储备相应的技术基础和研发人员并是否具备相应领域的研发经验、人力、物力、财力将相关技术转化成药品获批上市的判断与我们了解的情况基本一致；

4、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。

8、关于公司治理及内控制度

根据问询回复，发行人在报告期内存在以下公司治理缺陷：（1）发行人关键管理人员薪酬报告期内大幅增加，发行人针对有关董事、监事及高级管理人员的报酬事项未按公司章程规定履行内部决策程序；（2）对健赞生物拆出资金以及2019年将应收健赞生物款项转为预付租金未按公司章程规定履行内部决策程序；（3）济南市莱芜区口镇人民政府租赁给发行人使用固定资产缺乏法律基础，部分租赁费用在报告期内未入账；（4）对健赞生物的借款计提的利息未入账，并对关联方拆出资金形成的应收款项计提坏账准备。

请发行人说明：（1）报告期内是否存在其他公司治理与内控制度方面的重大缺陷；（2）发行人公司治理是否完善及内控制度是否有效执行；（3）报告期内与财务报告相关的内控制度是否健全并有效实施。

请保荐机构、发行人律师就报告期内发行人公司治理是否完善发表明确核查意见；请保荐机构、申报会计师就报告期内与财务报告相关的内控制度是否有效运行发表明确核查意见，对财务报告的真实、准确、完整是否构成重大不利影响。

回复：

一、报告期内不存在其他公司治理与内控制度方面的重大缺陷

报告期内发行人不存在其他公司治理与内控制度方面的重大缺陷。根据盛诺基有限报告期内的《公司章程》及《合资经营合同》，发行人前身盛诺基有限已按照《中华人民共和国中外合资经营企业法》等相关规定，建立了董事会、监事会及经理层，董事会、监事会与管理层之间权责明确。报告期内，盛诺基有限共计召开 11 次董事会会议、2 次监事会会议。其中：盛诺基有限董事会就报告期内发生的历次股本变动、整体变更为股份有限公司、重大业务合同、员工股权激励及子公司设立等重大事项履行了决策程序。

自股份公司设立以来，发行人按照《公司法》《证券法》等相关规定建立了以股东大会为最高权力机构、董事会为决策机构、经理层为执行机构、监事会为监督机构的法人治理结构，制定了《公司章程》《股东大会议事规则》《董事会议事规则》《监事会议事规则》等一系列法人治理细则。发行人还建立了独立董事、董事会秘书、总经理、副总经理和财务负责人等健全的组织机构，各组织机构的

人员及职责明确，并具有规范的运行制度。发行人的权力机构、决策机构、监督机构和管理层之间权责明确，运作相互协调、相互制衡，形成了规范完善的治理结构。

自股份公司设立至今，发行人共召开 **7 次** 股东大会、**20 次** 董事会会议、**6 次** 监事会会议。其中：发行人董事会及股东大会就报告期内的增资、本次发行及上市、关联交易、重大合同（如申请银行授信、重大项目引进）签署、子公司股权转让及设立等重大事项履行了决策程序；发行人独立董事就本次发行及上市及报告期内的关联交易等事项发表了独立董事意见。据此，发行人的股东大会、董事会、监事会、独立董事等均按照《公司章程》及公司治理制度规范有效运行。

二、发行人公司治理完善及内控制度有效执行

（一）发行人报告期内的公司治理完善

根据盛诺基有限报告期内的《公司章程》及《合资经营合同》，发行人前身盛诺基有限已按照《中华人民共和国中外合资经营企业法》等相关规定，建立了董事会、监事会及经理层，董事会、监事会与管理层之间权责明确。报告期内，盛诺基有限共计召开 11 次董事会会议、2 次监事会会议。其中：盛诺基有限董事会就报告期内发生的历次股本变动、整体变更为股份有限公司、重大业务合同、员工股权激励及子公司设立等重大事项履行了决策程序。

自股份公司设立以来，发行人按照《公司法》、《证券法》等相关规定建立了以股东大会为最高权力机构、董事会为决策机构、经理层为执行机构、监事会为监督机构的法人治理结构，制定了《公司章程》、《股东大会议事规则》、《董事会议事规则》、《监事会议事规则》等一系列法人治理细则。发行人还建立了独立董事、董事会秘书、总经理、副总经理和财务负责人等健全的组织机构，各组织机构的人员及职责明确，并具有规范的运行制度。发行人的权力机构、决策机构、监督机构和管理层之间权责明确，运作相互协调、相互制衡，形成了规范完善的治理结构。

自股份公司设立至今，发行人共召开 **7 次** 股东大会、**20 次** 董事会会议、**6 次** 监事会会议。其中：发行人董事会及股东大会就报告期内的增资、本次发行及上市、关联交易、重大合同（如申请银行授信、重大项目引进）签署、子公司股

权转让及设立等重大事项履行了决策程序；发行人独立董事就本次发行及上市及报告期内的关联交易等事项发表了独立董事意见。据此，发行人的股东大会、董事会、监事会、独立董事等均按照《公司章程》及公司治理制度规范运行。

发行人报告期内对董事、监事及高级管理人员报酬事项、将对健赞生物应收款转为预付租金的关联交易等事项未按公司章程履行内部决策程序，存在公司治理缺陷。发行人于 2020 年 3 月 30 日召开第一届董事会第三次会议，并于 2020 年 4 月 17 日召开 2020 年第一次临时股东大会，审议通过了《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、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并履行了决策程序。独立董事就上述关联交易发表了独立意见。

除上述事项之外，发行人不存在其他公司治理与内部控制方面的重大缺陷。发行人已经建立健全了包括《关联交易管理制度》、《董事会议事规则》、《股东大会议事规则》在内的相关内部管理及控制制度并有效运行。

（二）发行人报告期内的内控制度有效执行

根据《企业内部控制基本规范》、《企业内部控制应用指引》等的要求，发行人结合自身经营、管理状态，不断强化内控制度建设。

在货币资金的收支和保管方面，公司建立了严格的授权批准程序，相关不相容岗位已做分离，相关机构和人员存在相互制约关系。公司按照《现金管理暂行条例》的规定，制定了《资金审批支付权限及流程管理制度》、《资金管理规定》，明确了现金的使用范围和办理现金收支业务时应遵守的规定，公司制定了银行存款的结算程序。公司不存在影响货币资金安全的情况。

在采购业务方面，公司已较合理地规划和落实采购制度，制定了《采购管理制度》和《招标和招标项目管理制度》，明确供应商的选择、评审、请购、审批、采购、验收程序；在货款付款方面，制定审批程序和权限，严格执行款项的稽核和审批。

在安全生产和质量控制方面，公司建立了一系列生产、质量、安全及环保相关管理制度的制定，保证生产的产品符合相关 GMP 及《药品管理法》的质量要

求；报告期内，公司生产人员能够严格按照以上制度规定进行生产活动，控制措施能被有效地执行。《安全管理规程》、《环境保护管理规程》、《生产计划管理规程》及《生产过程质量监控管理规程》等相关制度有效执行。

在研发项目方面，公司为确保各研发项目有序进行，规范公司研发项目管理，明确研发项目管理的流程和项目相关方职责，制定研发项目管理标准操作规程。

《研发项目管理标准操作规程》、《对外委托研究项目管理标准操作规程》等相关制度有效执行。

发行人内控制度涵盖资金活动、研发项目、采购业务、质量管理、安全生产等在内的多个方面。发行人报告期内已建立了合理完善的内控制度，并制定了相关制度和规范，各项业务活动均按照公司内控管理制度有效执行。

三、报告期内与财务报告相关的内控制度是否健全并有效实施

（一）济南市莱芜区口镇人民政府作为出租方向山东坤诺基出租中试车间三、罐区、南大门、消防水池和污水处理厂不具备法律基础，2019年9月6日，山东坤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》，该等租赁关系已终止。中试车间三、罐区、南大门、消防水池和污水处理厂应当归属于山东坤诺基，资产权属清晰，具体详见本回复“问题9.5”。

在2019年9月至2019年12月、2020年1月至2020年12月和**2021年1月至2021年12月**，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，不影响发行人亏损总额，并且2019年9月至12月和2020年1月至12月和**2021年1月至12月**期间的租赁费金额相对较小且低于重要性水平，发行人未作账务处理，该事项不影响财务报表列报的完整性，具体详见《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第二轮审核问询函之回复报告》第9.5题之“三、上述租赁资产发行人未作会计处理是否影响财务报表列报的完整性”相关回复。

（二）针对健赞生物人民币53,203,621.73元的其他应收款，2021年1月22日，发行人对2019年度和截至2020年6月30日止六个月期间的合并财务报表进行会计差错更正，2019年度冲回关联方借款坏账准备人民币578.75万，确认借款利息收入人民币387.88万，调整2019年和截至2020年6月30日止六个月

期间后续租金抵债的相关会计处理，并将 2020 年关联方利息收入补偿单独确认利息收入，同时调增租金费用人民币 222.12 万元。

根据《房屋租用协议》和《房屋租用补充协议》的约定，相关借款本金及利息抵作房屋租金，租赁期限为 2019 年 7 月至 2024 年 12 月，其中包含 2019 年 7 月 1 日至 2020 年 12 月 31 日的免租期，考虑免租期和发行人租赁研发实验楼的优惠租金，未构成关联方侵占发行人利益。具体详见本回复“问题 2.1”。

（三）为加强财务管理，规范财务工作，促进发行人经营业务的发展，提高发行人经济效益，发行人 2017 年已执行《财务管理制度》、《资产管理制度》、《差旅费与通信管理办法》、《资金管理办法》、《立项申报管理规定》、《公司印章管理规定》、《公司采购办法》、《公司招投标管理办法》、《合同管理制度》等，并在此基础上根据业务发展情况陆续更新了与财务报告相关的内控制度。报告期内，在实际工作中，发行人按照相关制度的规范要求开展各项工作。

（四）2019 年发行人对财务内控管理再次进行梳理，并重新修订了一系列包括《财务管理制度》、《资产管理制度》、《资金管理制度》、《差旅费管理办法》、《关于项目专项资金财务管理办法》、《资金审批支付权限及流程管理制度》、《用友系统管理规定》、《采购管理制度》、《招标和招标项目管理制度》、《合同管理制度》等与财务报告相关的内控制度，并在后续运行过程中进行了修订完善。在实际工作中，发行人按照相关制度的规范要求开展各项工作。

发行人上述相关制度中包括但不限于：

要求对每项业务的合法性、真实性、手续完整性及资料准确性进行审核。编制会计凭证、财务报表时应经专人复核，重大事项应由财务负责人复核；公司应设立财务总监、会计主管、会计、出纳等岗位，严格执行不相容职务相分离原则；人员变动及离职要求做好工作交接；制度中亦对会计电算化的管理进行规定，如账套的设置及权限设置等；以及会计核算、财务报告等相关规定。此外，发行人每年聘请独立第三方中介机构进行年度财务报表审计和税务审计，由独立第三方专业机构对发行人的财务报表是否满足《企业会计准则》、税法等规范性要求进行审计评价并发表意见。

发行人已于申报财务报表截止日时点建立完善的财务内控制度。根据发行人

出具的《北京盛诺基医药科技股份有限公司关于 2021 年 12 月 31 日与财务报告相关的内部控制的评估报告》，发行人“按照《企业内部控制基本规范》（[2008]7 号）和相关规定的要求，与财务报表相关的内部控制于 2021 年 12 月 31 日在所有重大方面是有效的，达到了内部控制的目标”。根据申报会计师出具的《北京盛诺基医药科技股份有限公司内部控制审核报告》（安永华明（2022）专字第 61410851_A01 号），申报会计师认为于 2021 年 12 月 31 日发行人在内部控制的评估报告中所述的与财务报表相关的内部控制在所有重大方面有效的保持了按照《企业内部控制基本规范》（[2008]7 号）建立的与财务报表相关的内部控制。

综上所述，发行人建立并执行有效的财务内控制度，在发行人报告期内的各项内控制度体系下，能够有效保证财务账务及财务报告的可靠性；发行人配备了专门的财务团队，根据内控制度进行核算及财务管理，发行人能够确保会计基础工作规范、财务报告的可靠性。

四、核查程序及核查意见

（一）核查程序

就上述事项，申报会计师履行了以下主要核查程序：

1、访谈发行人管理层关于财务报告流程相关的内控制度设计及执行情况，查阅管理层对内部控制的自我评价意见；

2、查阅发行人建立的与财务报告流程相关的内部控制制度，检查发行人建立的内部控制制度是否完善；

3、了解、评价与财务报告流程相关的内部制度，并测试财务报告流程相关的内控制度的关键控制点，检查发行人的内部控制制度是否得到了有效执行，并开展专项测试核查，包括但不限于：

1) 访谈发行人的管理层及财务人员，了解财务部门架构、人员职责分工以及因分立而导致的人员调整演变过程情况，查阅财务人员劳动合同，以确认发行人的财务人员独立性；

2) 抽查原始会计凭证、调账结账记录等，查阅发行人的财务报表签发记录。

就上述事项，发行人律师履行以下核查程序：

1、查阅了发行人前身盛诺基有限报告期内经修订或重述的公司章程及合资经营合同，以及整体变更为股份有限公司后现行有效的公司章程及本次发行上市后生效的《公司章程（草案）》；

2、查阅了发行人制定的《股东大会议事规则》、《董事会议事规则》、《监事会议事规则》、《对外投资制度》、《对外担保管理制度》、《关联交易管理制度》、《独立董事议事规则》等制度，并核查该等制度是否符合《公司法》、《证券法》、《上市公司治理准则》（2018年修订）、《科创板首发办法》、《科创板上市规则》等法律、法规、规范性文件要求；

3、查阅了发行人及其前身盛诺基有限在报告期内的历次股东大会、董事会、监事会会议文件；

4、查阅了发行人的组织架构图、发行人选举董事（包括独立董事）、董事会、监事（包括职工代表监事）的相关决议、发行人与其高级管理人员签订的劳动合同、董事会秘书取得的《董事会秘书培训合格证书》以及独立董事通过上交所独立董事培训的相关证明；

5、查阅了《上市保荐书》以及中介机构为发行人进行公司治理培训的相关材料；

6、取得了发行人就内部治理情况出具的书面确认。

就上述事项，保荐机构履行以下核查程序：

1、访谈发行人管理层关于内控制度设计及执行情况，查阅管理层对内部控制的自我评价意见以及申报会计师出具的内部控制审核报告；

2、查阅了发行人前身盛诺基有限报告期内经修订或重述的公司章程及合资经营合同，以及整体变更为股份有限公司后现行有效的公司章程及本次发行上市后生效的《公司章程（草案）》；

3、查阅了发行人制定的《股东大会议事规则》、《董事会议事规则》、《监事会议事规则》、《对外投资制度》、《对外担保管理制度》、《关联交易管理制度》、《独立董事议事规则》等制度，并核查该等制度是否符合《公司法》、《证券法》、《上市公司治理准则》（2018年修订）、《科创板首发办法》、《科创板上市规则》

等法律、法规、规范性文件要求；

4、查阅了发行人及其前身盛诺基有限在报告期内的历次股东大会、董事会、监事会会议文件；

5、查阅了发行人的组织架构图、发行人选举董事（包括独立董事）、董事会、监事（包括职工代表监事）的相关决议、发行人与其高级管理人员签订的劳动合同、董事会秘书取得的《董事会秘书培训合格证书》以及独立董事通过上交所独立董事培训的相关证明；

6、查阅中介机构为发行人进行公司治理培训的相关材料；

7、查阅了发行人制定的《资金审批支付权限及流程管理制度》、《资金管理规定》、《采购管理制度》和《研发项目管理标准操作规程》等制度，了解其内部控制制度的建立及运行情况。

8、取得了发行人就内部治理情况出具的书面确认。

（二）核查意见

根据发行人提供的文件及说明，保荐机构及发行人律师认为，发行人报告期内公司治理完善。

经核查，保荐机构及申报会计师认为，发行人于**2021年12月31日**按照《企业内部控制基本规范》在所有重大方面保持了有效的财务报告内部控制，合理保证财务报告的真实、准确、完整。

9、关于其他问题

9.1 根据问询回复，武汉友芝友是国内领先的双特异性抗体药物研发企业，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。基于长期持有的目的，发行人将此投资在 2019 年指定为以公允价值计量且公允价值变动计入其他综合收益的权益工具。2019 年采用了市场法-可比公司乘法进行公允价值估值。发行人计划在 2020 年下半年出售武汉友芝友的股权。

请发行人说明：（1）对武汉友芝友股权投资的业务模式是否发生变化，将其指定为以公允价值计量且公允价值变动计入其他综合收益的金融资产是否符合非交易性权益工具的特征；（2）市场法-可比公司乘法是否能准确计量武汉友芝友股权投资的公允价值，对武汉友芝友股权投资自 2019 年由成本计量变更为以公允价值计量的原因、合理性，是否符合《企业会计准则第 22 号——金融工具的确认和计量》第四十四条的规定；（3）计划在 2020 年下半年出售武汉友芝友股权投资的原因，发行人是否已实现借力其抗体研发平台技术与经验的投资目的；截至本问询回复之日，发行人是否询价，武汉友芝友股权投资是否出现减值迹象。

回复：

一、对武汉友芝友股权投资的业务模式未发生变化，将其指定为以公允价值计量且公允价值变动计入其他综合收益的金融资产符合非交易性权益工具的特征

（一）对武汉友芝友股权投资的业务模式是否发生变化

1、2019 年、2020 年和 2021 年武汉友芝友的业务模式

（1）2016 年发行人对武汉友芝友进行股权投资，发行人在考虑管理武汉友芝友的业务模式时，考虑了当时所有可获得的相关信息，发行人对武汉友芝友投资的目标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，并且预计不会在可预见的未来进行出售。

(2) 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《企业会计准则第 22 号——金融工具确认和计量》的规定，“企业管理金融资产的业务模式，是指企业如何管理其金融资产以产生现金流量。业务模式决定企业所管理金融资产现金流量的来源是收取合同现金流量、出售金融资产还是两者兼有。企业管理金融资产的业务模式，应当以企业关键管理人员决定的对金融资产进行管理的特定业务目标为基础确定。企业确定管理金融资产的业务模式，应当以客观事实为依据，不得以按照合理预期不会发生的情形为基础确定。”

综上所述，报告期内，发行人对武汉友芝友的业务模式未发生变化。

2、截至本回复之日武汉友芝友的业务模式

(1) 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，因此发行人在 2020 年下半年出售武汉友芝友的股权。发行人于 2020 年 8 月 7 日召开第一届董事会第六次会议，审议通过了武汉友芝友股权出售事项。2020 年 8 月 17 日和外部第三方签订《股权转让协议书》出售其持有的武汉友芝友的全部股权。

(2) 根据《企业会计准则第 22 号——金融工具确认和计量》应用指南的规定，“企业管理金融资产业务模式的变更是一种极其少见的情形。该变更源自外部或内部的变化，必须由企业的高级管理层进行决策，且其必须对企业的经营非常重要，并能够向外部各方证实。因此，只有当企业开始或终止某项对其经营影响重大的活动时（例如当企业收购、处置或终止某一业务线时），其管理金融资产的业务模式才会发生变更。”“以下情形不属于业务模式变更：1. 企业持有特定金融资产的意图改变。企业即使在市场状况发生重大变化的情况下改变对特定资产的持有意图，也不属于业务模式变更。”

截至本问询回复之日，发行人对武汉友芝友的业务模式未发生变化。

(二) 将其指定为以公允价值计量且公允价值变动计入其他综合收益的金融

资产是否符合非交易性权益工具的特征

1、2019年、2020年和**2021年**将其指定为以公允价值计量且公允价值变动计入其他综合收益的金融资产是否符合非交易性权益工具的特征

根据《企业会计准则第22号——金融工具确认和计量》的规定，在初始确认时，企业可以将非交易性权益工具投资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。该指定一经做出，不得撤销。

金融资产或金融负债满足下列条件之一的，表明企业持有该金融资产或承担该金融负债的目的是交易性的：

（一）取得相关金融资产或承担相关金融负债的目的，主要是为了近期出售或回购。

（二）相关金融资产或金融负债在初始确认时属于集中管理的可辨认金融工具组合的一部分，且有客观证据表明近期实际存在短期获利模式。

（三）相关金融资产或金融负债属于衍生工具。但符合财务担保合同定义的衍生工具以及被指定为有效套期工具的衍生工具除外。

根据本回复“问题9.1”之“一、对武汉友芝友股权投资的业务模式未发生变化，将其指定为以公允价值计量且公允价值变动计入其他综合收益的金融资产是否符合非交易性权益工具的特征”之“（一）对武汉友芝友股权投资的业务模式是否发生变化”，根据报告期内发行人对武汉友芝友的业务模式，发行人持有武汉友芝友的股权并非为了出售获取投资收益，非短期获利之目的，也不属于衍生工具，因此发行人对武汉友芝友的股权投资是不符合上述条件的非交易性权益工具投资，因此并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。此外，根据《企业会计准则第22号——金融工具确认和计量》的规定，该指定一经做出，不得撤销。

综上所述，报告期内对武汉友芝友股权投资指定为以公允价值计量且公允价值变动计入其他综合收益的金融资产符合非交易性权益工具的特征。

2、截至本回复之日将其指定为以公允价值计量且公允价值变动计入其他综合收益的金融资产是否符合非交易性权益工具的特征

(1) 根据股权转让协议,“在交割日后 36 个月内,如武汉友芝友(目标公司)未能向中国境内或境外的证券监管机构或证券交易所递交目标公司首次公开发行股票并上市的申报文件或未实现整体出售,在交割日 36 个月后的 2 年内,受让方有权向转让方发出书面通知,要求转让方回购其持有的目标公司股权(数额为本协议项下的标的股权),回购金额为本次股权转让价款与以本次股权转让价款为基数按照年利率百分之十(10%)(单利)(交割日至回购日的利息计算公式为“交割日至回购日实际天数/365*10%*股权转让价款”)计算的利息之和。前述回购义务由转让方承担”。

(2) 根据《企业会计准则第 23 号-金融资产转移》第七条,企业在发生金融资产转移时,应当评估其保留金融资产所有权上的风险和报酬的程度,并分别下列情形处理:

(一) 企业转移了金融资产所有权上几乎所有风险和报酬的,应当终止确认该金融资产,并将转移中产生或保留的权利和义务单独确认为资产或负债。

(二) 企业保留了金融资产所有权上几乎所有风险和报酬的,应当继续确认该金融资产。

(三) 企业既没有转移也没有保留金融资产所有权上几乎所有风险和报酬的(即除本条(一)、(二)之外的其他情形),应当根据其是否保留了对金融资产的控制,分别下列情形处理:

1、企业未保留对该金融资产控制的,应当终止确认该金融资产,并将转移中产生或保留的权利和义务单独确认为资产或负债。

2、企业保留了对该金融资产控制的,应当按照其继续涉入被转移金融资产的程度继续确认有关金融资产,并相应确认相关负债。

继续涉入被转移金融资产的程度,是指企业承担的被转移金融资产价值变动风险或报酬的程度。

根据《企业会计准则第 23 号-金融资产转移》第十三条,(二) 企业保留了金融资产所有权上几乎所有风险和报酬,应当继续确认被转移金融资产的常见情形有:

1、企业出售金融资产并与转入方签订回购协议，协议规定企业将回购原被转移金融资产，或者将予回购的金融资产与售出的金融资产相同或实质上相同、回购价格固定或原售价加上回报。

2、企业融出证券或进行证券出借。

3、企业出售金融资产并附有将市场风险敞口转回给企业的总回报互换。

4、企业出售短期应收款项或信贷资产，并且全额补偿转入方可能因被转移金融资产发生的信用损失。

5、企业出售金融资产，同时与转入方签订看跌期权合同或看涨期权合同，且根据合同条款判断，该看跌期权或看涨期权为一项重大价内期权（即期权合约的条款设计，使得金融资产的转入方或转出方很可能会行权）。

（3）针对武汉友芝友是否可以在交割日后 36 个月内向中国境内或境外的证券监管机构或证券交易所递交目标公司首次公开发行股票并上市的申报文件或未实现整体出售的事项，发行人认为具有很大的不确定性，此外，考虑到 36 个月，即使受让方向外部第三方转让，相比于融资价格，其可能有较大的折扣。因此，管理层认为回购金额考虑了 10% 的合理回报，受让方在 36 个月后让公司回购的可能性很大，因此出售武汉友芝友的股权不满足终止确认的条件，武汉友芝友的投资继续按照公允价值计量，收到的款项作为其他应付款核算。

根据《企业会计准则第 22 号——金融工具确认和计量》的规定，该指定一经做出，不得撤销。

综上所述，截至本回复之日对武汉友芝友股权投资指定为以公允价值计量且公允价值变动计入其他综合收益的金融资产符合非交易性权益工具的特征。

二、市场法-可比公司乘数法是否能准确计量武汉友芝友股权投资的公允价值，对武汉友芝友股权投资自 2019 年由成本计量变更为以公允价值计量的原因、合理性，是否符合《企业会计准则第 22 号——金融工具的确认和计量》第四十四条的规定

（一）市场法-可比公司乘数法是否能准确计量武汉友芝友股权投资的公允价值

资产评估基本方法包括资产基础法、收益法和市场法。

资产基础法是以资产负债表为基础，是指以被评估单位评估基准日的资产负债表为基础，合理评估企业表内及可识别的表外各项资产、负债价值，确定评估对象价值的评估方法。武汉友芝友处于药物研发阶段，研发费用较高且尚未形成技术成果，其研发费用形成的表外资产无法识别，资产基础法不能体现武汉友芝友的市场价值，因此发行人未采用资产基础法。

收益法，是指将预期收益资本化或者折现，确定评估对象价值的评估方法。武汉友芝友近几年一直处于亏损状态，目前经营状况与收益之间未形成较稳定的对应关系，其未来收益和风险不能够预测及可量化，因此发行人未采用收益法。

市场法，是指将评估对象与可比上市公司或者可比交易案例进行比较，确定评估对象价值的评估方法。由于目前市场上可以找到类似的上市公司进行参数对比，因此采用市场法-可比公司乘数法中的市值/研发费用进行测算。作为医药研发企业，武汉友芝友除研发活动外无稳定收入及利润，在同类行业中，研发投入为驱使企业成长的主要动力，随着企业研发费用的投入和研发进度的深入，企业商业价值不断增长。在无法使用收益法和资产基础法的前提下，根据和评估机构蓝策亚洲（北京）资产评估有限公司确认，市场法-可比公司乘数法能准确计量武汉友芝友的股权价值。蓝策亚洲（北京）资产评估有限公司对武汉友芝友于2019年1月1日、2019年12月31日、2020年12月31日和**2021年12月31日**的公允价值进行评估并出具京亚评咨字[2019]第008号、京亚评咨字[2019]第009号、蓝策评咨字【2021】第019号评估报告和**中锋咨报字（2022）第80003号**。

（二）对武汉友芝友股权投资自2019年由成本计量变更为以公允价值计量的原因、合理性，是否符合《企业会计准则第22号——金融工具的确认和计量》第四十四条的规定

1、2018年对武汉友芝友股权投资以成本计量的原因、合理性

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，2018 年发行人未派驻董事，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和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 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。

2、2019 年、2020 年和 2021 年对武汉友芝友股权投资以公允价值计量的原因、合理性

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。

3、是否符合《企业会计准则第 22 号——金融工具的确认和计量》第四十四条的规定

根据《企业会计准则第 22 号——金融工具的确认和计量》第四十四条的规定，企业对权益工具的投资和与此类投资相联系的合同应当以公允价值计量。但在有限情况下，如果用以确定公允价值的近期信息不足，或者公允价值的可能估计金额分布范围很广，而成本代表了该范围内对公允价值的最佳估计的，该成本可代表其在该分布范围内对公允价值的恰当估计。

企业应当利用初始确认日后可获得的关于被投资方业绩和经营的所有信息，判断成本能否代表公允价值。存在下列情形（包含但不限于）之一的，可能表明成本不代表相关金融资产的公允价值，企业应当对其公允价值进行估值：

- （1）与预算、计划或阶段性目标相比，被投资方业绩发生重大变化。
- （2）对被投资方技术产品实现阶段性目标的预期发生变化。

- (3) 被投资方的权益、产品或潜在产品的市场发生重大变化。
- (4) 全球经济或被投资方经营所处的经济环境发生重大变化。
- (5) 被投资方可比企业的业绩或整体市场所显示的估值结果发生重大变化。
- (6) 被投资方的内部问题，如欺诈、商业纠纷、诉讼、管理或战略变化。
- (7) 被投资方权益发生了外部交易并有客观证据，包括发行新股等被投资方发生的交易和第三方之间转让被投资方权益工具的交易等。

2016年2月，发行人与武汉友芝友股东签署《投资协议书》，以2,000万元收购武汉友芝友3.64%股权。2018年1月武汉友芝友进行新一轮增资，融资金额为15,720万元，融资价格为5.0018元/注册资本，投资方为石药集团恩必普药业有限公司、宁波梅山保税港区广瑞弘祥股权投资合伙企业（有限合伙）和石家庄市时代伟业文化发展有限公司。完成该项融资后，发行人的投资成本2,000万元不变，股权比例下降至2.83%。由于武汉友芝友在2018年有新的增资事项，表明成本不代表发行人持有的武汉友芝友股权的公允价值，发行人应该对其公允价值进行估值。

综上所述，武汉友芝友股权投资自2019年由成本计量变更为以公允价值计量是合理的，符合《企业会计准则第22号——金融工具的确认和计量》第四十四条的规定。

三、计划在2020年下半年出售武汉友芝友股权投资的原因，发行人是否已实现借力其抗体研发平台技术与经验的投资目的；截至本问询回复之日，发行人是否询价，武汉友芝友股权投资是否出现减值迹象

（一）计划在2020年下半年出售武汉友芝友股权投资的原因，发行人是否已实现借力其抗体研发平台技术与经验的投资目的

1、出售武汉友芝友股权的原因

武汉友芝友于2018年1月被增资，发行人持股比例降低为2.8283%，发行人对武汉友芝友无重大影响。为了回笼资金保证阿可拉定等核心产品的研发，发行人考虑出售友芝友股权，发行人董事会已批准出售友芝友股权的议案并已与受让方签署了协议，出售武汉友芝友的股权不满足终止确认的条件，武汉友芝友的

投资继续按照公允价值计量，在其他权益工具投资科目核算。协议约定金额为 3,300 万元，作为其他应付款核算，发行人已经收到 3,300 万元的款项。

2、发行人已实现借力其抗体研发平台技术与经验的投资目的

武汉友芝友以其专利技术 Y-body 双特异抗体药物技术平台，领先国内双特异抗体药物的研发。Y-body 技术以 Fab 加上 scFv 抗体形式并利用 Knob-in-hole 和附加盐桥的手段很好地解决了双特异抗体错配的问题，该技术平台已经产生一系列产品，其中 Her2XCD3 和 EpCamXCD3 两个抗体是国内最早进入临床的双特异抗体。

在发行人与武汉友芝友的战略合作期间，发行人在产品的设计理念上受到 Y-body 的启发并和武汉友芝友的技术专利不发生冲突，例如，发行人的 Claudin18.2 双抗，在实际的项目中也获得武汉友芝友的帮助；在另一个双抗研发过程中，武汉友芝友帮助发行人进行亲和力、生物学功能以及稳定性检测等，给予了发行人很大的帮助。随着发行人技术平台的研发以及研发队伍的建设和经验的积累，与武汉友芝友的战略合作已不是必须。截至本问询回复之日，发行人已实现借力其抗体研发平台技术与经验的投资目的，出售其股份对发行人的研发项目和研发进展没有影响。

（二）截至本问询回复之日，发行人是否询价，武汉友芝友股权投资是否出现减值迹象

2020 年 8 月 17 日，发行人与南宁中恒同德医药产业投资基金合伙企业（有限合伙）、自然人郭宏伟签订股权转让协议，以 3,000 万元向南宁中恒同德医药产业投资基金合伙企业（有限合伙）转让武汉友芝友 2.5712% 的股权，以 300 万元向郭宏伟转让武汉友芝友剩余 0.2571% 的股权，并于 2020 年 8 月 25 日完成工商变更登记。具体分析详见本回复“问题 9.1”之“一、对武汉友芝友股权投资的业务模式未发生变化，将其指定为以公允价值计量且公允价值变动计入其他综合收益的金融资产是否符合非交易性权益工具的特征”。

截至 2019 年 12 月 31 日、2020 年 12 月 31 日和 2021 年 12 月 31 日武汉友芝友股权的公允价分别为 2,553 万元、2,913 万元和人民币 3,078 万元，高于发行人对武汉友芝友的出资金额 2,000 万元，武汉友芝友股权投资没有出现减值迹

象。

四、请申报会计师核查上述 9.1-9.4 事项，并发表明确意见

（一）核查程序

就上述事项，申报会计师履行了以下主要核查程序：

1、访谈发行人管理层，询问并分析发行人对武汉友芝友的业务模式，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；

2、检查武汉友芝友的评估报告，复核评估方法和模型，复核公允价值评估报告中使用的参数及假设的合理性；

3、访谈发行人管理层 2020 年出售武汉友芝友股权投资的原因，获取出售武汉友芝友股权投资的股权转让协议，分析武汉友芝友股权投资是否出现减值迹象。

（二）核查意见

经核查，申报会计师认为：

1、发行人在 2018 年对武汉友芝友的股权投资以成本计量，在 2019 年、2020 年和 2021 年指定为以公允价值计量且公允价值变动计入其他综合收益的权益工具并以公允价值计量的事项进行了恰当的会计处理；

2、市场法-可比公司乘数法能准确计量武汉友芝友股权投资的公允价值；

3、发行人已实现借力其抗体研发平台技术与经验的投资目的判断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，截至本问询回复之日，武汉友芝友股权投资未出现减值迹象。

9.2 根据问询回复，截止回复之日，发行人尚未取得获批的授信额度，计划授信额度为人民币 4,000 万元左右。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。

请发行人进一步说明：未来一年日常运营资金的测算过程，发行人及保荐机构认为可以覆盖未来一年的日常运营资金的依据。

回复：

一、未来一年日常运营资金的测算过程，发行人及保荐机构认为可以覆盖未来一年的日常运营资金的依据

(一) 未来一年日常运营资金的测算过程

发行人的日常开支主要包括职工薪酬和研发投入等，日常开支主要按月结算，根据发行人报告期财务数据，未来一年的日常运营资金的具体测算过程如下：

单位：万元

项目	2022 年预测	2021 年	2020 年	2019 年
经营活动产生的现金流量净额	-12,488.15	817.30	-7,864.57	-16,695.57
投资活动产生的现金流量净额	-1,954.00	-3,611.24	-1,395.61	-5,457.75
筹资活动产生的现金流量净额	10,964.61	4,117.16	4,000.00	32,001.72
汇率变动对现金及现金等价物的影响	-	-86.04	-53.97	64.02
现金及现金等价物净增加额	-3,477.54	1,237.18	-5,314.15	9,912.42
期末现金及现金等价物余额	5,781.92	9,259.46	8,022.28	13,336.44

预计 2022 年发行人经营活动现金净流出为人民币 12,488.15 万元，主要为管理费用、研发费用和市场推广费的支出，扣除了固定资产折旧，无形资产摊销和长期待摊费用摊销等非付现成本。2022 年发行人子公司海南坤诺基医药科技有限公司（以下简称“海南坤诺基”）预计收到人民币 7,500 万元的阿可拉定产品销售现金流入，作为 2022 年销售商品、提供劳务收到的现金。海南坤诺基收取杭州中美华东制药有限公司市场保证金人民币 5,000 万元，作为 2022 年收到其他与经营活动有关的现金。发行人预计于 2022 年 8 月支付 Angiochem 里程碑款项 210 万美元，发行人子公司海南坤诺基预计 2022 年支付人民币 5,500 万市场推广费，作为 2022 年上半年支付其他与经营活动有关的现金。

预计 2022 年发行人投资活动现金净流出为人民币 1,954.00 万元，投资活动的现金流出主要包括发行人预计未来一年购买固定资产和阿可拉定四期临床试验的支出以及对北京恒诺基医药科技有限公司增资人民币 280 万元。

预计 2022 年发行人筹资活动现金净流入金额为人民币 10,964.61 万元，主要事项如下：

- 1) 发行人于 2020 年 9 月 23 日向北京银行中关村分行申请了流动资金贷款授信

额度人民币4,000万元，以通州生产基地的房产和土地进行抵押。于2021年1月20日，发行人取得北京银行中关村分行银行借款人民币2,500万元，借款期限为2年，预计于2022年上半年取得银行借款人民币1,500万元；

2) 发行人于2021年11月29日向北京银行中关村分行申请了流动资金贷款授信额度人民币2,000万元，于2022年1月份取得银行借款人民币1,000万元；

3) 发行人向杭州银行北京分行申请了流动资金贷款授信额度人民币4,000万元，于2021年5月26日发行人取得杭州银行北京分行银行借款人民币950万元，借款期限为1年，于2021年7月23日发行人取得杭州银行北京分行银行借款人民币980万元，借款期限为6个月，剩余授信额度为人民币2,070万元于2021年8月31日到期，发行人预计2022年上半年度重新申请授信并取得银行借款人民币1,000万元；

4) 发行人于2022年1月向民生银行北京分行申请了流动资金贷款授信额度人民币1亿元，预计于2022年取得银行借款人民币1亿元；

5) 发行人预计于2022年上半年度偿还发行人于2021年5月26日取得的杭州银行北京分行银行借款人民币950万元；

6) 发行人预计于2022年上半年度偿还发行人于2021年7月23日取得的杭州银行北京分行银行借款人民币980万元。

7) 预计偿付利息支付现金人民币558.39万元。

二、发行人及保荐机构认为可以覆盖未来一年的日常运营资金的依据

未来发行人将通过洽谈新的银行授信、股权融资等多种融资渠道筹集资金用于日常运营，并根据融资进度适当调整公司未来一年的经营计划及资金安排，考虑发行人的现有货币资金，通过未来一年日常运营资金的测算，截至2022年12月31日，发行人预计现金及现金等价物为人民币5,781.92万元，发行人及保荐机构认为可以覆盖未来一年的日常运营资金。

三、请申报会计师核查上述9.1-9.4事项，并发表明确意见

(一) 核查程序

就上述事项，申报会计师履行了以下主要核查程序：

1、访谈发行人董事长、财务负责人，询问了解发行人的发展规划及资金规划情况；

2、获取发行人未来一年日常运营资金的测算过程，分析其合理性并测算其准确性，了解其主要预测假设是否具有合理性，与最近一年的经审计财务数据对比进行分析性复核，分析重大波动原因；

3、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。

（二）核查意见

经核查，申报会计师认为：

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可以覆盖发行人未来一年内的日常经营资金。

9.3 根据问询回复，2019 年度发行人平均薪酬为 42.50 万元，高于行业平均值和中位值，主要原因包括：发行人处于医药研发企业的初期阶段；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。

请发行人：区分研发人员、管理人员具体说明报告期各期平均薪酬，并选取处于相近研发阶段的可比公司对比研发人员、管理人员平均薪酬差异，并说明差异的原因。

回复：

一、区分研发人员、管理人员具体说明报告期各期平均薪酬，并选取处于相近研发阶段的可比公司对比研发人员、管理人员平均薪酬差异，并说明差异的原因

发行人处于医药研发企业的初期阶段，公司总体规模较小，经筛选创新药研发上市公司及拟上市公司，选取标准包括：1) 相近研发阶段；2) 相近公司规模；3) 相近生命周期。2020 年度具体如下表所示：

证券代码	证券简称	成立日期	员工总数（人）	硕士以上比例
688177.SH	百奥泰-U	20030728	822	20.80%
688180.SH	君实生物	20121227	1448	32.25%
688185.SH	康希诺-U	20090113	726	28.24%
688266.SH	泽璟制药-U	20090318	330	34.55%
688578.SH	艾力斯	20040322	297	27.27%
-	泽生科技	20000420	NA	NA
-	仁会生物	19990112	NA	NA
平均值		-	-	28.62%
北京盛诺基		20080505	171	36.80%

1、报告期内研发人员平均薪酬情况如下：

单位：元

项目	2021年	2020年	2019年度
期/年末人数（人）	77	82	99
研发费用-职工薪酬	17,452,881	17,035,883	20,838,474
开发支出-职工薪酬	17,516,589	15,283,307	17,813,865
合计	34,969,470	32,319,190	38,652,339
平均薪酬	454,149	394,136	390,428

2021年研发人员年度薪酬前五名情况如下：

单位：元

姓名	职务	2021年
研发人员 A	副总裁	2,318,660
研发人员 B	副总裁	1,690,100
研发人员 C	副总经理	1,637,274
研发人员 D	副总裁	897,485
研发人员 E	副总裁	892,229
合计		7,999,926

2020年研发人员年度薪酬前五名情况如下：

单位：元

姓名	职务	2020年
研发人员 A	副总裁	2,193,880
研发人员 B	副总裁	1,762,647
研发人员 C	副总经理	1,471,676

研发人员 D	副总裁	1,386,060
研发人员 E	副总裁	1,185,663
合计		7,999,926

2019 年研发人员年度薪酬前五名情况如下：

单位：元

姓名	职务	2019 年
研发人员 A	副总裁	2,114,995
研发人员 B	副总裁	1,894,543
研发人员 C	副总裁	1,448,117
研发人员 D	副总裁	1,328,893
研发人员 E	副总裁	1,179,313
合计		7,965,861

可比公司研发人员平均薪酬具体情况如下：

证券代码	证券简称	2020 年		2019 年	
		研发人员数量	平均薪酬(万元)	研发人员数量	平均薪酬(万元)
688177.SH	百奥泰	268	23.04	243	23.18
688180.SH	君实生物	667	45.56	278	44.21
688185.SH	康希诺	219	22.70	377	19.18
688266.SH	泽璟制药	221	25.75	134	30.58
688578.SH	艾力斯	112	30.41	71	33.97
-	泽生科技	NA	NA	92	29.00
-	仁会生物	NA	NA	67	36.71
平均值		-	29.49	-	30.98
中位值		-	25.75	-	30.58
发行人		82	39.41	99	39.04
发行人扣除前五大研发人员薪酬		78	31.18	94	32.65

注：泽生科技及仁会生物未披露 2020 年年度报告，无 2020 年可比数据。

2、报告期内管理人员平均薪酬情况如下：

单位：元

项目	2021 年度	2020 年度	2019 年度
期/年末人数	95	89	87
管理费用-职工薪酬	41,470,802	36,060,165	40,404,895

平均薪酬	436,535	405,170	464,424
------	---------	---------	---------

2021年管理人员年度薪酬前五名情况如下：

单位：元

姓名	职务	2021 年薪酬
管理人员 A	高级管理人员	1,590,742
管理人员 B	高级管理人员	1,265,075
管理人员 C	高级管理人员	1,208,331
管理人员 D	高级管理人员	1,184,848
管理人员 E	高级管理人员	1,159,475
合计		6,408,470

2020 年管理人员年度薪酬前五名情况如下：

单位：元

姓名	职务	2020 年度薪酬
管理人员 A	高级管理人员	1,649,879
管理人员 B	高级管理人员	1,555,065
管理人员 C	高级管理人员	1,542,455
管理人员 D	高级管理人员	1,174,235
管理人员 E	高级管理人员	1,113,071
合计		7,034,705

2019 年管理人员年度薪酬前五名情况如下：

单位：元

姓名	职务	2019 年度薪酬
管理人员 A	高级管理人员	1,899,267
管理人员 B	高级管理人员	1,604,358
管理人员 C	高级管理人员	1,502,203
管理人员 D	高级管理人员	1,491,950
管理人员 E	高级管理人员	1,236,499
合计		7,734,277

可比公司管理人员平均薪酬具体情况如下：

证券代码	证券简称	2019 年	
		管理人员数量	平均薪酬（万元）
688177.SH	百奥泰	67	18.17

688180.SH	君实生物	183	43.50
688185.SH	康希诺	33	56.66
688266.SH	泽璟制药	98	7.64
688578.SH	艾力斯	56	21.87
-	泽生科技	93	36.11
-	仁会生物	42	31.60
平均值		-	30.79
中位值		-	31.60
发行人		87	46.44
发行人扣除前五大 管理人员薪酬		82	39.84

注：上述可比公司 2020 年年度报告均未披露管理人员相关数据，无 2020 年可比数据。

从上述表格对比可知，发行人研发人员和管理人员的平均薪酬相较经筛选的创新药研发上市公司及拟上市公司略高。主要原因包括：

1) 发行人聘请了高学历的研发及管理团队，其中硕士及以上学历员工占比 **32.58%**，显著高于同行业公司平均值，硕士及以上学历的员工平均薪酬较高；

2) 从研发人员情况看，部分研发人员专门从事阿可拉定及 SNG1005 等核心产品的研发及临床工作，其研发经验不可替代，部分员工薪酬较高，从而提升发行人整体平均薪酬。扣除研发人员年度薪酬前五名的薪酬后，发行人的平均薪酬与经筛选的创新药研发上市公司及拟上市公司的平均薪酬相近；

3) 从管理人员构成看，发行人处于医药研发企业的初期阶段，聘请了经验丰富的管理人员来加强发行人的日常经营和项目管理。扣除管理人员年度薪酬前五名的薪酬后，发行人管理人员 2018 年和 2019 年的平均薪酬高于经筛选的创新药研发上市公司及拟上市公司均值。2018 年和 2019 年年度薪酬超过 50 万元的管理人员分别为 5 人和 11 人（排除前 5 名后），主要是发行人管理团队普遍拥有海外留学背景或国际知名药企的从业经验，平均薪酬较高。

二、请申报会计师核查上述 9.1-9.4 事项，并发表明确意见

（一）核查程序

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；

2、对管理费用和研发费用中的职工薪酬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；

3、查阅可获取的相近研发阶段可比公司信息，分析发行人与相近研发阶段可比公司的管理人员和研发人员薪酬水平的差异原因。

（二）核查意见

经核查，申报会计师认为：

发行人报告期内研发人员和管理人员的平均薪酬高于相近研发阶段可比公司的研发人员和管理人员的平均薪酬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。

9.4 根据问询回复，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。请发行人说明：上述采购金额调整是否涉及会计差错更正，出现统计误差的原因。

请申报会计师核查上述 9.1-9.4 事项，并发表明确意见。

回复：

一、上述采购金额调整不涉及会计差错更正，系统统计误差所致

在招股说明书“第六节 业务与技术”之“五、发行人原材料、能源和主要供应商”之“（一）主要原材料、能源采购情况”之“1、主要原材料采购情况及价格变动”2018 年淫羊藿前提取物金额统计过程中，发行人笔误将其中一笔采购金额 30.78 万元错记为 3.08 万元，因此发行人将其金额调整为 30.78 万元。此外，2019 年淫羊藿前提取物金额统计过程中，发行人统计的部分采购金额包括增值税进项税，发行人统一口径，调整为不包括增值税进项税的采购金额。

上述事项所涉及的调整不属于会计差错更正，发行人的会计处理准确。

二、请申报会计师核查上述 9.1-9.4 事项，并发表明确意见

（一）核查程序

就上述事项，申报会计师履行了以下主要核查程序：

获取并检查采购订单、银行回单和记账凭证等资料，检查 2019 年和 2018 年淫羊藿前提取物采购金额进行核对。

（二）核查意见

经核查，申报会计师认为：

采购金额调整不属于会计差错更正，发行人的会计处理准确。

9.5 根据问询回复，中式车间三、灌区、南大门、消防水池和污水处理厂 2019 年签订租赁协议，仍由济南市莱芜区口镇人民政府租赁给发行人使用。上述租赁资产约定租赁费用，发行人未作账务处理。

请发行人说明：政府出租中式车间三、灌区、南大门、消防水池和污水处理厂是否具备法律基础，上述租赁资产权属是否清晰及相关的解决措施；上述租赁资产发行人未作会计处理是否影响财务报表列报的完整性。

请发行人律师就政府出租中式车间三、灌区、南大门、消防水池和污水处理厂是否具备法律基础，发行人资产权属是否清晰发表明确核查意见。

请申报会计师就相关租赁未作会计处理是否影响财务报表列报的完整性和准确性发表明确核查意见。

回复：

一、政府出租中式车间三、灌区、南大门、消防水池和污水处理厂是否具备法律基础

山东坤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》，山东坤诺基向政府租赁的建筑物及配套设施包含提取一车间、宿舍楼、丙类仓库、食堂、中试车间三、灌区、南大门、消防水池和污水处理厂（站）。

鉴于上述地上建筑物及配套设施所属土地使用权人为山东坤诺基，政府仅为出资建设方，无法取得地上建筑物及配套设施的权属证明，相关房屋的建设批复、许可等均在山东坤诺基名下，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。

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。2019年9月6日，山东坤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。

据此，政府作为出租方向山东坤诺基出租中试车间三、罐区、南大门、消防水池和污水处理厂（站）不具备法律基础，该等租赁关系已终止。

二、发行人资产权属是否清晰

2019年9月6日，山东坤诺基与山东济南莱芜经济开发区管理委员会就原《租赁合同》项下的提取一车间、宿舍楼、丙类仓库及食堂的代垫建设款项事宜另行签署《协议书》，约定山东坤诺基分三年向政府支付前述房屋代垫建设资金。鉴于政府已在《产业园项目协议书》中承诺，将投资建设供气、电力、供排水、污水处理厂（站）等配套设施及中试车间供山东坤诺基使用，因此双方在签署《协议书》时未将中试车间三、罐区、南大门、消防水池及污水处理厂（站）纳入应向政府支付代垫建设资金的范围，山东坤诺基可无偿使用，无需向政府支付代垫建设费用。

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（站）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坤诺基使用，山东坤诺基有权持续使用，且自始无需向其支付任何费用；在山东坤诺基支付完毕上述《协议书》项下的全部款项后，其同意协调并配合山东坤诺基办理中试车间三的房产证；双方就上述安排不存在任何争议纠纷。

根据《物权法》规定的“房地一体”原则，山东坤诺基持有的不动产权证书以及政府部门出具的上述确认，中试车间三、罐区、南大门、消防水池和污水处理厂（站）应归属于土地使用权人即山东坤诺基，资产权属清晰。就中试车间三，在山东坤诺基支付完毕上述《协议书》项下的全部款项后，政府已同意协调并配合山东坤诺基办理房产证；就罐区、南大门、消防水池及污水处理厂（站）为配套设施，不具备房产属性，经山东坤诺基与当地相关部门沟通，无需办理房产证。

据此，中试车间三、罐区、南大门、消防水池和污水处理厂（站）归属于山东坤诺基，资产权属清晰。

三、上述租赁资产发行人未作会计处理是否影响财务报表列报的完整性

1、2019 年济南市莱芜区口镇人民政府和山东坤诺基签订《租赁合同》，租赁期限为 2019 年 1 月至 12 月，租赁物包括已用租赁物和未用租赁物，其中，已用租赁物包括中试车间三和宿舍楼，已用租赁物的租赁费为 893,759.40 元；未用租赁物包括提取车间一、灌区、丙类仓库、食堂、南大门、消防水池和污水处理厂（站），未用租赁物租赁费为 1,524,934.66 元（按租赁费标准的 80%收取），2019 年合计租赁费用为人民币 2,113,707.13 元（893,759.40 + 1,524,934.66*80% = 2,113,707.13）。山东坤诺基于 2019 年 5 月 21 日全部支付上述租赁费用，具体的会计处理如下：

借：管理费用	1,159,808.53
借：研发费用	953,898.60
贷：银行存款	2,113,707.13

租赁费用具体明细表如下：

编号	名称	年租赁费（元）	备注
1	中试车间三	198,369.00	已用租赁物
2	宿舍楼	695,390.40	已用租赁物
合计		893,759.40	

编号	名称	年租赁费（元）	80%实收（元）	备注
1	提取车间一	944,412.00	755,529.60	未用租赁物
2	灌区	60,341.00	48,272.80	未用租赁物
3	丙类仓库	277,479.00	221,983.20	未用租赁物
4	食堂	138,500.00	110,800.00	未用租赁物
5	南大门	9,684.00	7,747.20	未用租赁物
6	消防水池	23,319.16	18,655.33	未用租赁物
7	污水处理厂（站）	71,199.50	56,959.60	未用租赁物
合计		1,524,934.66	1,219,947.73	

综上所述，针对中式车间三、灌区、南大门、消防水池和污水处理厂（站）在 2019 年签订的租赁协议中约定的 2019 年全年的租赁费用，发行人已经进行了

账务处理。

2、2019年9月6日，山东坤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《租赁合同》终止；同日，双方就提取车间一、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》。

《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（站），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坤诺基使用，山东坤诺基有权在2019年9月后持续使用，且自始无需向其支付任何费用。

针对解除租赁合同后，发行人在2019年9月至2019年12月、2020年1月至2020年12月和**2021年1月至2021年12月**分别无偿使用4个月、12个月和**12个月**期间，上述建筑物的租赁费用约为人民币110,001.31元（ $330,003.93 / 12 * 4 = 110,001.31$ ）、人民币330,003.93元（ $330,003.93 / 12 * 12 = 330,003.93$ ）和**人民币330,003.93元（ $330,003.93 / 12 * 12 = 330,003.93$ ）**，具体列示如下：

单位：元

名称	2019年9月至12月	2020年1月至12月	2021年1月至12月
中试车间三	198,369.00 / 12 * 4	198,369.00 / 12 * 12	198,369.00 / 12 * 12
灌区	48,272.80 / 12 * 4	48,272.80 / 12 * 12	48,272.80 / 12 * 12
南大门	7,747.20 / 12 * 4	7,747.20 / 12 * 12	7,747.20 / 12 * 12
消防水池	18,655.33 / 12 * 4	18,655.33 / 12 * 12	18,655.33 / 12 * 12
污水处理厂	56,959.60 / 12 * 4	56,959.60 / 12 * 12	56,959.60 / 12 * 12
合计	330,003.93 / 12 * 4	330,003.93 / 12 * 12	330,003.93 / 12 * 12

在2019年9月至2019年12月、2020年1月至2020年12月和**2021年1月至2021年12月**，中试车间三、灌区、南大门、消防水池和污水处理厂（站）属于无偿使用建筑物，该期间内涉及无偿使用的租赁金额低于重要性水平，且不影响发行人亏损总额，因此发行人未作账务处理，该事项不影响财务报表列报的完整性。

四、核查程序和核查意见

（一）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《产业园项目协议书》、《协议书》、《租赁合同》、《租赁合同解除协议》、《不动产权证书》等文件；
- 2、参加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；
- 3、参加山东珅诺基的实地走访；
- 4、查阅地上房屋建筑物相关建设手续文件，就中试车间三、罐区、南大门、消防水池及污水处理厂（站）的建设及未纳入《协议书》范围的原因、其后续办理房产证的计划等向发行人进行了解，并取得发行人出具的书面确认文件；
- 5、取得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。

就上述事项，申报会计师履行了以下主要核查程序：

- 1、获取并检查《租赁合同》、银行回单和记账凭证等资料，评价 2019 年租赁费用会计处理的合理性；
- 2、参加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；
- 3、取得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；
- 4、评价 2019 年 9 月至 12 月的 4 个月、2020 年 1 月至 12 月的 12 个月和 2021 年 1 月至 2021 年 12 月的无偿使用期间，中试车间三、灌区、南大门、消防水池和污水处理厂未作账务处理对财务报表列报的完整性和准确性的影响。

（二）核查意见

经核查，发行人律师认为，政府作为出租方向山东珅诺基出租中试车间三、罐区、南大门、消防水池和污水处理厂不具备法律基础，该等租赁关系已终止；中试车间三、罐区、南大门、消防水池和污水处理厂归属于山东珅诺基，其资产权属清晰。

经核查，申报会计师认为：

在 2019 年 9 月至 2019 年 12 月的 4 个月、2020 年 1 月至 12 月的 12 个月**和 2021 年 1 月至 2021 年 12 月**的无偿使用期间，中试车间三、灌区、南大门、消防水池和污水处理厂（站）未作账务处理对财务报表列报的完整性和准确性未产生重大影响。

10、关于重大事项提示

10.1 请发行人：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，并补充完善以下重大事项提示：（一）阿可拉定研发失败风险：（1）阿可拉定药物作用机制不明确导致药物临床疗效不及预期的风险；（2）针对肝癌适应症的 PK/PD 研究未完成，PK/PD 研究不及预期导致研发失败的风险；（3）Ia 期临床实验中乳腺癌治疗不及预期，II 期转为肝癌适应症；（4）曾因申请附条件上市未能获得批准，后续继续申请附条件上市的应用不被批准的风险；（5）临床试验进度及试验方案与药监局的沟通情况；（二）阿可拉定商业化风险：（1）不适合使用或拒绝使用索拉非尼的肝癌患者的治疗需求较少商业化后市场空间不及预期的风险；（2）可能无法根据对比索拉非尼临床试验结果取得注册证书，导致肝癌用药人群较少商业化不及预期的风险；（3）临床试验数据、治疗效果不及竞品或预期，导致商业化后销售业绩不及预期的风险；（4）索拉非尼化合物专利已到期，仿制药上市将加剧市场竞争的风险；（5）产品商业化后生产能力无法满足市场需求的风险；（三）SNG1005 研发失败风险：（1）原临床试验用药不符合质量要求导致临床进展不及预期；（2）更换生产厂商无法获取补充申请批件的风险；（3）SNG1005 临床试验数据不及预期导致上市申请不被批准的风险；（4）许可费用金额较大，无法支付许可费用或无法持续获得授权导致临床试验终止的风险；（四）SNG1005 申请上市由香港欣诺康持有注册证书，香港欣诺康不向发行人转让注册证书的风险。

回复：

由于发行人已设立境外全资子公司香港坤奥基引进 SNG1005，进一步保障资产完整性。相关方案详见本回复之“1、关于香港欣诺康和 Angiochem”之“1.3 根据首轮问询回复，发行人与香港欣诺康已通过协议约定...”之相关回复，发行人将来不会拥有“（四）SNG1005 申请上市由香港欣诺康持有注册证书，香港欣诺康不向发行人转让注册证书的风险。”的相关风险，故招股书中未补充披露此项内容。对于其他风险，发行人已根据相关要求对招股说明书“重大事项提示”部分进行了修改完善并进行了补充。

10.2 请发行人充分、客观、准确地描述相关风险因素，并将公司采取的规避风险的措施以及减少风险的有利因素从该节中删除。披露风险时应重在风险描述，不应披露其他相关正面、肯定的信息来弱化风险提示的效果。

回复：

发行人已在招股说明书“重大事项提示”中“本公司特别提醒投资者注意的风险因素及产品相关情况”及“第四节风险因素”中对相关风险因素的描述进行调整，将公司采取的规避风险的措施以及减少风险的有利因素、相关正面、肯定的信息从该节中删除。

11、关于信息披露

11.1 根据首轮问询回复，发行人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但未能获得批准，原因主要为临床 II 期试验数据不稳健。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及其原因，发行人及保荐机构认为该情形不涉及信息披露的遗漏或失实。请发行人和保荐机构：结合《科创板首次公开发行股票注册管理办法（试行）》第三十四条第二段的要求，进一步分析说明发行人作为新药研发企业，主要在研药物曾申请上市但因试验数据不稳健而未获批准是否属于“对投资者作出价值判断和投资决策有重大影响的信息”及合理性。

请保荐机构内核部门对上述问题发表意见。

回复：

一、结合《科创板首次公开发行股票注册管理办法（试行）》第三十四条第二段的要求，进一步分析说明发行人作为新药研发企业，主要在研药物曾申请上市但因试验数据不稳健而未获批准是否属于“对投资者作出价值判断和投资决策有重大影响的信息”及合理性。

发行人作为新药研发企业，主要在研药物曾申请附条件上市但因试验数据不稳健而未获批准不属于“对投资者作出价值判断和投资决策有重大影响的信息”，依据如下：

1、新药上市正常程序

根据《药品注册管理办法》（2007），申请新药注册，应当进行临床试验。临床试验分为 I、II、III、IV 期，其中最终为药物注册申请的审查提供充分依据的为 III 期临床试验。

2、附条件上市的性质

在《药品注册管理办法》（2007）中，未对新药附条件上市做出明确规定。根据《药品注册管理办法》（2020），药物临床试验期间，治疗严重危及生命且尚无有效治疗手段的疾病的药品，药物临床试验已有数据证实疗效并能预测其临床价值的，可以申请附条件上市。阿可拉定作为治疗肝细胞癌的药品，具备上述附

条件上市申请的前提条件。

3、2015 年 9 月阿可拉定提出附条件上市申请的背景和申请情况

发行人设计 II 期临床试验之初并未计划依据 II 期临床试验结果，申请附条件批准上市，发行人 II 期临床方案设计为单臂试验，原计划 II 期临床试验完成后，继续开展 III 期临床试验，并使用 III 期临床试验数据申报新药上市。

2015 年，国务院发布《关于改革药品医疗器械审评审批制度的意见》，“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”；同年，国家食品药品监督管理总局发布《关于药品注册审评审批若干政策的公告》，“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……”。

为响应国家政策和药监主管部门关于创新药相关规定的精神，发行人考虑到 2015 年临床 II 期数据有可能达到提前上市的相关要求，故在尚未实施 III 期临床试验前，提出了阿可拉定提前上市申请。

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，不论是否获得快速审评上市的批准，发行人均需要继续开展临床 III 期试验。

4、申请提前上市未获批的原因及影响

发行人于 2015 年申请阿可拉定提前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，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。

根据《药品注册管理办法》（2020）等法律法规，审评过程中纳入附条件批准程序的药品注册申请不能满足附条件批准条件的，申请人可按照正常程序研究申报。故阿可拉定上市申请属于提前进行药品上市申请，并非新药研发的必经程

序，且不影响发行人按照正常程序研究申报。

综上所述，临床 II 期试验后有条件上市不是必经程序，批准上市与否均需继续完成 III 期临床试验。对新药研发品种的价值判断和投资决策，依赖于 I、II、III 期全部临床试验的结果，最终取决于 III 期临床试验的统计结果是否达到预设目标，而不仅仅依赖于 II 期临床试验结果。同时，发行人在首次申报招股说明书中已经充分披露阿可拉定 III 期临床试验失败的相关风险，并作出重大事项提示。发行人在临床 II 期后，利用政策机遇，通过单臂试验结果申请提前上市，后因试验数据不稳健未获批的情形，不会对阿可拉定通过 III 期临床试验获批造成影响。据此，阿可拉定 II 期临床试验后申请提前上市未获批准不属于“对投资者作出价值判断和投资决策有重大影响的信息”。

实践中，尽管国家制定了药品附条件提前上市的鼓励政策，但是，截至目前，依据 II 期临床试验结果，实际获批为个别案例。2015 年，发行人提出提前上市申请时，仅有治疗罕见病 PTCL（复发或难治的外周 T 细胞淋巴瘤）的西达本胺一个药物依据 II 期临床试验结果获批。

出于为投资者全面了解阿可拉定研发历史及谨慎性考虑，发行人已按《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》的相关要求将阿可拉定 II 期临床试验后申请有条件上市未获批准的情况于招股说明书之“重大事项提示”部分对相关事项进行补充披露。

二、内核部门意见

保荐机构内核部门根据中国证监会、上海证券交易所等监管机构的相关规定及保荐机构的相关制度，严格履行了内核程序。内核部门针对本项目进行了初审与现场核查。内核部门在初审阶段及内核会议阶段已关注到该问题并询问了项目组相关情况，项目组就该问题对内核部门进行了详细解释。

项目组已督促发行人根据一轮问询函中相关要求，在招股说明书之“重大事项提示”部分对相关事项进行补充披露。内核部门进行了认真复核。保荐机构内核部门将继续督促项目组，严格按照中国证监会、上海证券交易所的相关要求制作申请材料，做好信息披露工作。

11.2 招股说明书之“九、发行人的核心技术与研究开发情况之（三）核心技术科研实力情况”披露了北京坤奥基作为责任单位，承担的 6 项“重大新药创制”的情况。

请发行人：（1）结合首轮问询回复 8-1-92 的表格，对招股说明书中“重大新药创制”的情况进行完善；（2）针对第 1 项和第 2 项重大新药创制项目，研究内容主要为雌激素受体 ER- α 36 阳性乳腺癌靶向治疗，如发行人所述，“阿可拉定对乳腺癌适应症的 Ia 期临床试验疗效不明显”，请发行人在表格中明确披露，阿可拉定治疗乳腺癌的研究是否已终止；（3）针对第 3 项和第 4 项重大新药创制项目，明确项目状态为“中止”还是“终止”，表格中 SNG-163 的表述为“中止”，但后文的表述为“决定终止 SNG-163 的研发”，前后存在矛盾。

回复：

一、结合首轮问询回复 8-1-92 的表格，对招股说明书中“重大新药创制”的情况进行完善；

发行人已经在招股说明书“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“（三）核心技术科研实力情况”中更新披露：“

1、公司成立以来，北京坤奥基作为责任单位，承担了“重大新药创制”重大科技专项6项，如下表所示：

序号	项目审批单位	项目名称	课题/子课题名称	承担单位	对应研发管线现状	课题状态	课题编号
1	国家科技部	“重大新药创制”重大科技专项	雌激素受体ER- α 36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	北京坤奥基	由于临床I期试验中，在24例晚期乳腺癌患者中未见到明显疗效，适应症为乳腺癌的阿可拉定研发已经终止； 阿可拉定适应症为晚期肝细胞癌的研发正在进行。将来仍有可能开展阿可拉定联合其他药物治疗乳腺癌的研发项目。	结题	2009ZX09102-148
2	国家科技部	“重大新药创制”重大科技专项	靶向雌激素受体ER- α 36治疗乳腺癌的中药1类新药阿可拉定软胶囊的临床研究	北京坤奥基	由于临床I期试验中，在24例晚期乳腺癌患者中未见到明显疗效，适应症为乳腺癌的阿可拉定研发已经终止； 阿可拉定适应症为晚期肝细胞癌的研发正在进行。将来仍有可能开展阿可拉定联合其他药物治疗乳腺癌的研发项目。	结题	2011ZX09101-001-05
3	国家科技部	“重大新药创制”重大科技专项	靶向雌激素受体ER- α 36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	北京坤奥基	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，该管线研发已经终止。	中止	2011ZX09102-001-17
4	国家科技部	“重大新药创制”重大科技专项	靶向雌激素受体ER- α 36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	北京坤奥基	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，研究终止； 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，研究终止； 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，故发行人未完成他莫西芬耐药乳腺癌的II期临床研究，研究终止；	结题	2012ZX09101215

序号	项目审批单位	项目名称	课题/子课题名称	承担单位	对应研发管线现状	课题状态	课题编号
					阿可拉定适应症为晚期肝细胞癌的研发正在进行。临床前动物实验显示阿可拉定联合达沙替尼对 CML 治疗作用比达沙替尼单独使用更好。将来仍有可能开展阿可拉定联合达沙替尼治疗 CML，以及阿可拉定联合其他药物治疗其他慢性粒细胞白血病，多发性骨髓瘤的研发项目。		
5	国家科技部	“重大新药创制”重大科技专项	建立针对膜雌激素受体 ER- α 36 作为靶标的新药筛选企业孵化基地	北京坤奥基	ER- α 36 诊断试剂盒临床试验已完成，结果分析及准备申报新型医疗器械上市的后期研发正在进行； ER- α 36 Protac 技术药物及一些早期研发项目正在进行中。	结题	2013ZX09401004
6	国家科技部	“重大新药创制”重大科技专项	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	北京坤奥基	阿可拉定适应症为晚期肝细胞癌的研发正在进行。	正在进行	2017ZX09309023

2、公司承担的其他省级及以上科研项目如下：

序号	项目审批单位	项目名称	课题/子课题名称	承担单位	课题编号
1	国家科技部	中小企业创新基金	靶向雌激素受体 ER- α 36 治疗乳腺癌的中药 1 类新药——SNG-162 及其制剂	北京坤奥基	09C06221102839
2	北京市科学技术委员会	首都市民健康项目培育	治疗乳腺癌人源化抗体靶向 1 类新药的临床前研究	北京坤奥基	Z111100067311042
3	北京市科学技术委员会	北京市统筹项目-2013 年重大专项配套项目	建立针对膜雌激素受体 ER- α 36 作为靶标的新药筛选企业孵化基地	北京坤奥基	Z131100006513004
4	北京市科学技术委员会	“十病十药”研发专项	中药 1 类新药阿可拉定软胶囊治疗肝细胞癌的 IIb 期临床研究	北京坤奥基	Z141100002214013
5	北京市科学技术委员会	创新临床前品种	靶向肿瘤干细胞化药 1.1 类新药 SNG-1153 的研制	北京盛诺基	Z161100000116021

3、公司核心技术人员发表与公司主营业务相关的论文情况如下：

...”

二、针对第 1 项和第 2 项重大新药创制项目，研究内容主要为雌激素受体 ER- α 36 阳性乳腺癌靶向治疗，如发行人所述，“阿可拉定对乳腺癌适应症的 Ia 期临床试验疗效不明显”，请发行人在表格中明确披露，阿可拉定治疗乳腺癌的研究是否已终止

发行人已在表格中明确披露，阿可拉定单药治疗乳腺癌的研究已经终止。

三、针对第 3 项和第 4 项重大新药创制项目，明确项目状态为“中止”还是“终止”，表格中 SNG-163 的表述为“中止”，但后文的表述为“决定终止 SNG-163 的研发”，前后存在矛盾。

根据国家卫生计生委医药卫生科技发展研究中心 2018 年 8 月 9 日向发行人出具的《关于“重大新药创制”科技重大专项课题（子课题）中止批复的函》，“对你单位李靖承担的课题“靶向雌激素受体 ER- α 36 治疗子宫内膜癌、乳腺癌的中药 1 类新药 SNG-163 临床前研究”（课题编号：2011ZX0910200117）予以“中止”结论。”从重大科技专项课题角度而言，课题状态为“中止”。对于发行人研发现状而言，发行人目前未有继续 SNG-163 相关研究的计划，SNG-163 的研究已经终止。

对于阿可拉定单药治疗慢性粒细胞白血病,多发性骨髓瘤及他莫西芬耐药乳腺癌的三个适应症研发,发行人的相关研究已经终止。

11.3 请发行人进一步修改、精简和完善招股说明书中相关信息披露内容,删除冗余表述,突出对投资者作出价值判断和投资决策有重大影响的信息。

回复:

发行人已经进一步修改、精简和完善招股说明书中相关信息披露内容,删除冗余表述,突出对投资者作出价值判断和投资决策有重大影响的信息。修改如下表所示:

序号	位置	修改情况
1	“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”	结构进行调整,合并、简化部分小节
2	“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“A、阿可拉定主要研究进展或临床试验阶段的时间节点”	删除部分不重要的表述
3	“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“B、III期临床试验(A组)”、“C、III期临床试验(B组)”	结构进行调整,合并、简化部分小节
4	“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”	内容简化,删除与其他内容重复的阿可拉定进展情况、合并部分小节
5	“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“E、II期临床试验(分为IIa和IIb期)”	修改完善,删除相对不重要的数据和论述
6	“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“1、项目概况”	简化总体资金安排的表格
7	“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“4、项目投资情况”	删除重复的资金披露。

11.4 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”中补充披露了“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”。

请发行人说明是否已终止乳腺癌的治疗，请进一步完善风险提示。

回复：

发行人已经终止阿可拉定单药治疗乳腺癌的相关研究，依据阿可拉定良好的安全性以及其治疗特点，未来发行人仍有可能开展阿可拉定联合其他药物治疗乳腺癌的研发项目。

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”中完善披露以下内容：

“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，**适应症为乳腺癌的阿可拉定研发已经终止**。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。”

11.5 请发行人更新阿可拉定、SNG1005、ER- α 36 诊断试剂盒和氟可拉定等产品的临床试验进度。

回复：

一、阿可拉定进展情况及近期计划

截至 2020 年 9 月 30 日，阿可拉定对比华蟾素 III 期临床试验完成 280 例患者入组，达到期中分析的入组人数条件；2020 年 11 月 9 日，发行人取得中国人类遗传资源管理办公室出具的审批决定书，批准申办方从探索性标志物检测转化

为注册性标志物检测方案。2020年11月13日，完成临床数据库清理；2020年11月27日，完成临床试验患者的生物标志物检测；2020年12月11日，完成临床试验数据正式锁定。

2020年12月30日，根据独立数据监查委员会（IDMC）数据审核会通报的结果，阿可拉定对比华蟾素 III 期临床试验的期中分析达到其预设目标，IDMC 给出富集试验有效提前终止临床试验的建议。IDMC 的统计分析显示富集人群中阿可拉定临床疗效显著优于对照药，达到与 CDE 沟通并达成共识的预设统计学指标。2021年3月12日，阿可拉定的 Pre-NDA 沟通交流会召开，2021年4月10日，CDE 正式受理阿可拉定 NDA 申请。2021年5月18日，阿可拉定被正式纳入优先审评审批程序。**2022年1月10日，阿可拉定正式获得附条件批准上市。后续的药品审评计划，详见“重大事项提示”之“一、核心产品阿可拉定的情况”。**

关于阿可拉定进展情况具体如下表所示：

	临床试验进展重要事件	计划时间(实际完成时间)	状态	参与方	主要工作
1	280 例受试者入组	2020.9.30 (2020.9.30)	已完成	申办方, CRO1, 临床试验医院	受试者入组
2	遗传办审批结果公示通过	2020.11.7 (11.9)	已完成	申办方, CRO1, 科技部遗传办	遗传办公室审批申办方从探索性标志物检测转化为注册性标志物检测方案的修订。
3	临床数据库清理完成	2020.11.13 (2020.11.13)	已完成	申办方, CRO1	CRO1 临床数据库清理
4	生物标志物检测完成	2020.12.1 (11.27)	已完成	申办方, 负责生物标志物检测的两家 CRO	生物标志物检测
5	数据正式锁定	2020.12.11 (12.11)	已完成	申办方, CRO1	1) 盲态数据审核会 (CRO1 负责); 2) 所有外部数据与 EDC 数据完成一致性核查 (Reconciliation), 包括: Central lab (富集生物标志物检测), SAE 和 IRC; 3) 计算盲态复合生物标志物的评分, 确定富集人群; 4) 基于盲态数据统计分析第二次空运行; 5) 统计分析计划定稿及转签; 6) 数据管理计划及其他锁库文档转签。 7) 期中分析数据正式锁定;
6	独立数据监察委员会 (IDMC) 数据审核会	2020.12.31 (2020.12.30)	已完成	申办方, CRO1, CRO2, IDMC	1) 申办方通知 CRO2 准备会议; 2) CRO1 向 CRO2 传输 EDC 数据和统计分析程序; 3) CRO2 在期中分析数据锁定后至 12 月 18 日间进行独立的统计分析, 完成数据分析报告, 提交给 IDMC 专家审核; 4) IDMC 专家在接到 CRO2 提交的统计分析结果, 对结果进行审核, 对有效性和安全性进行监查。 5) 12 月 31 日召开正式 IDMC 数据审核会, IDMC 专家按章程向申办方做出相应建议。

	临床试验进展重要事件	计划时间(实际完成时间)	状态	参与方	主要工作
7	整体揭盲	2021.1.7 (2021.1.5)	已完成	申办方, CRO1	1) 非盲统计师对 IDMC 主要结论进行验证确认验证确认 2) 若 IDMC 主要结论经确认无误, 非盲统计师向申办方提交整体揭盲申请。
8	临床试验总结报告	2021.3.26 (2021.3.9)	已完成	申办方, CRO1, 临床试验医院	进行临床试验期中分析 (如富集人群统计分析结果显著, 则分析包括全人群的最终统计分析) 报告的撰写和修订
9	NDA	2021.3.31 (2021.3.23)	已完成	申办方	申办方计划在 2021 年 1 月 7 日期中分析整体揭盲之后, 尽快就临床试验结果和产品上市各方面准备工作的情况与 CDE 进一步沟通 (Pre-NDA 会议), 获得 CDE 对于重要问题的指导之后, 拟于 3 月底前完成申请材料的定稿并提交上市申请。

注: 申办方: 发行人, 北京盛诺基医药科技股份有限公司

CRO1: (公司性质: 临床合同研究组织公司) 诺思格 (长沙) 医药科技有限公司

CRO2: (公司性质: 临床合同研究组织公司) 根据惯例及 ICH 相关章程, 独立数据监察委员会需要保持其中立和独立, 公司名称目前对外保密

IDMC: 独立数据监察委员会 (IDMC) 数据审核会, 由 CRO2 聘请, 名单对于申办方、CRO1、临床试验医院和研究人员是保密的。

发行人已在招股说明书之“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”处补充披露如下：

“依据发行人与相关各方的最新沟通情况，发行人关于阿可拉定对比华蟾素组的临床试验进展和现阶段计划如下：

序号	已完成/计划工作	完成/计划时间	完成情况
1	入组 280 例完成	2020 年 9 月底	已完成
2	整体揭盲	2021 年 1 月	已完成
3	递交 Pre-NDA 申请	2021 年 1 月 30 日	已完成
4	Pre-NDA 会议	2021 年 3 月 12 日	已完成
5	取得临床试验期中分析报告（终稿）、NDA 申请	2021 年 3 月 23 日	已完成

”

（二）SNG1005 进展情况及近期计划

最新的相关情况已在招股说明书之“重大事项提示”之“二、SNG1005 药品生产延迟情况及相关风险”披露。

（三）ER- α 36 诊断试剂盒与氟可拉定进展情况及近期计划

ER- α 36 诊断试剂盒已经完成临床试验，正在进行临床试验结果的整理。受新冠疫情影响，临床试验相关人员入科受到限制，临床试验机构质控及结题程序受到延迟影响，发行人原计划 2020 年第四季度递交上市申请，现计划推迟至 **2022 年第二季度** 递交上市申请。上述信息已于招股说明书之“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- α 36 诊断试剂盒”之“⑥商业化计划”处补充披露。

氟可拉定临床 I 期临床试验尚未开始入组，临床试验进度未有变化。受美国新冠疫情影响，原计划 2020 年启动 I 期临床试验（美国）现推迟至 2021 年，已于招股书招股说明书之“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“④临床试验及商业化计划”处补充披露。

12、关于前次问询问题

12.1 请发行人：根据科创板相关规则的要求，修改完善欺诈发行上市股票回购的相关表述。

回复：

一、发行人及其实际控制人、控股股东已就招股书中涉及欺诈发行上市的股份回购事宜修订了相关承诺

发行人及其实际控制人、控股股东已根据科创板相关规则的要求，就涉及欺诈发行上市出具的回购承诺进行了修改与完善。同时，发行人已在招股书“第十节投资者保护”之“六、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”进行了更新披露，具体情况如下：

“1、发行人承诺

本公司本次发行及上市的申请文件不存在任何虚假记载、误导性陈述或重大遗漏，亦不存在本公司不符合发行上市条件而以欺骗手段骗取发行注册的情形。若违反前述承诺，且本公司已经发行上市的，本公司将在中国证券监督管理委员会等有权部门确认后5个工作日内启动股份购回程序，购回本公司本次公开发行的全部新股。

2、发行人实际控制人、控股股东孟坤承诺

发行人本次发行及上市的申请文件不存在任何虚假记载、误导性陈述或重大遗漏，亦不存在发行人不符合发行上市条件而以欺骗手段骗取发行注册的情形。若违反前述承诺，且发行人已经发行上市的，本人将在中国证券监督管理委员会等有权部门确认后5个工作日内启动股份购回程序，购回本公司本次公开发行的全部新股。

3、发行人控股股东诺基健赞、赤壁欣诺康、Ever Prime、Double Thrive 承诺

发行人本次发行及上市的申请文件不存在任何虚假记载、误导性陈述或重大遗漏，亦不存在发行人不符合发行上市条件而以欺骗手段骗取发行注册的情形。若违反前述承诺，且发行人已经发行上市的，本企业将在中国证券监督管

理委员会等有权部门确认后5个工作日内启动股份购回程序，购回发行人本次公开发行的全部新股。”

12.2 请补充保荐机构对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的核查过程和核查意见。

回复：

一、核查过程

1、查阅了阿可拉定相关重大科技专项中课题负责人、研发牵头人等名单。

2、查阅了发行人获得的阿可拉定相关专利中发明人名单。

3、查阅王兆一的个人简历；

4、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》；

5、就阿可拉定的药物机理及 SNG1005 对 ER- α 36 靶点是否存在重大依赖向发行人进行了解；

6、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；

7、就王兆一在发行人的主要负责工作以及其对于 ER- α 36 的研究的影响等向发行人进行了解；

8、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。

二、核查意见

保荐机构认为，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。

12.3 根据首轮问询回复，发行人历次股权激励计划、认股权证等涉及发行人的核心技术人员或研发人员，上述人员中有多名已经离职，如 XuemingQian 等；在阿可拉定研发过程中的主要参与人员中，也有多名已经离职，如李靖等。

请发行人补充披露核心技术人员的认定依据。请发行人补充说明：（1）上述

人员在发行人研发、经营活动中所起的作用，其离职对发行人的影响；(2) 发行人认为“对发行人研发活动起重要作用”的人员离职“无重大不利影响”的原因；(3) 视实际情况做风险提示。

回复：

一、补充披露核心技术人员的认定依据

发行人已在招股说明书“第五节 发行人基本情况”之“十三、发行人董事、监事、高级管理人员及核心技术人员在最近两年内变动情况”之“(三) 核心技术人员变动情况”中补充披露：

“2、发行人核心技术人员的认定依据：

发行人核心技术人员须具备至少以下一项技能：

- (1) 对公司整体研发战略及产品定位提供指导、制定方向。
- (2) 对公司核心产品的研发及成功推向市场和相关产品线的整体规划布局起到关键的领导或指导作用。
- (3) 对新药研发价值链的一个或多个关键过程有丰富和成功的专业和/或管理经验。全体核心技术人员对新药研发全价值链有丰富和成功的专业和管理经验。
- (4) 能够对公司核心研发领域的新进展和发展方向及时跟踪、理解和跟进。
- (5) 核心技术人员拥有行业内先进水准，全体核心人员能持续完善公司研发体系，招聘、培养和使用研发人才，促进研发战略的实施及研发项目的顺利开展，并取得以获得发明专利和项目推进为标志的结果。”

二、上述人员在发行人研发、经营活动中所起的作用，其离职对发行人的影响；

姓名	在公司工作时期 (年月)	在公司研发、经营活动中所起的作用	离职对公司的影响	公司认为“对公司研发活动起重要作用”的人员离职“无重大不利影响”的原因
Jin Li	2007.5-2012.1	是公司早期核心研发人员并且负责公司运营方面的工作。在阿可拉定项目早期研发中，对于阿可拉定	其工作成果作为职务成果由发行人拥有,其工作由接替人继续进行，离职无重	Jin Li 离职后,阿可拉定等研发工作继续向前顺利开展。目前 Yong Peng (彭勇)、Xi Chen(陈曦)

姓名	在公司工作时期 (年月)	在公司研发、经营活动中所起的作用	离职对公司的影响	公司认为“对公司研发活动起重要作用”的人员离职“无重大不利影响”的原因
		抑制肿瘤细胞生长从而治疗癌症的作用的发现、阿可拉定早期提取工艺的开发、多项专利的撰写和知识产权的保护、国家重大新药创制项目的申请等工作，发挥了重要作用。	大不利影响。	等人带领团队成员正在开展类似 Jin Li 此前的研发工作； Baoping Wang（王保平）目前负责公司运营工作。
Xuemin g Qian	2010.6-2012.10	负责抗体及大分子药物研发业务，并在阿可拉定项目早期研发过程中，参与了对于作用机理的研究。	其工作成果作为职务成果由发行人拥有，其工作由接替人继续进行，离职无重大不利影响。	目前 Yong Peng（彭勇）带领团队成员正在开展类似 Xueming Qian 此前参与过的药物作用机理研究工作。截至 2020 年 9 月 10 日，Yunxiang Zhu（朱云祥）带领团队成员开展类似 Xueming Qian 此前负责的抗体及大分子药物研发工作。
Qingcong Lin	2014.1-2018.2	负责抗体及大分子药物研发业务。	其工作成果作为职务成果由发行人拥有，其工作由接替人继续进行，离职无重大不利影响。	截至 2020 年 9 月 10 日，Yunxiang Zhu（朱云祥）带领团队成员开展类似 Qingcong Lin 此前负责的研发工作。
郭玉明	2008.7-2019.2	参与了对于阿可拉定抗肿瘤机理的研究。对于发现阿可拉定通过调节IL-6/Jak2/Stat3信号通路来抑制肝细胞瘤生长发挥了重要作用。	其工作成果作为职务成果由发行人拥有，其工作由接替人继续进行，离职无重大不利影响。	目前 Yong Peng（彭勇）团队中的研发人员正在开展类似郭玉明此前所做的研发工作。
柳永茂	2011.9-2019.2 劳动合同 2019.3-2020.2 劳务合同	作为具有丰富经验的管理人才，对于公司的运营管理包括早期研发运营管理、山东坤诺基工厂和湖南坤诺基淫羊藿种植基地的建立和管理，发挥了重要作用。	其工作成果作为职务成果由发行人拥有，其工作由接替人继续进行，离职无重大不利影响。	目前 Baoping Wang（王保平）、Xi Chen（陈曦）带领团队正在开展柳永茂此前负责的运营管理工作。
Xiao Shang	2012.11-2020.1	负责公司天然药物研发和工艺开发，领导了阿可拉定生产工艺的开发（尤其是优化工作）和临床药品的生产工作。参与了阿可拉定和SNG1153合成工艺开发工作。	其工作成果作为职务成果由发行人拥有，其工作由接替人继续进行，离职无重大不利影响。	目前 Xi Chen（陈曦）带领团队正在开展 Xiao Shang 此前所做类似工作。
Yunxiang Zhu（朱云祥）	2018.7.-2020.9	负责抗体及大分子药物研发业务。	其工作成果作为职务成果由发行人拥有，其工作将由发行人招聘接替人继续	目前 Baoping Wang（王保平）暂时接替了 Yunxiang Zhu（朱云祥）的工作；发行人将招聘

姓名	在公司工作时期 (年月)	在公司研发、经营活动中所起的作用	离职对公司的影响	公司认为“对公司研发活动起重要作用”的人员离职“无重大不利影响”的原因
			进行，离职无重大不利影响。	合格的继任者带领团队继续开展抗体及大分子药物研发工作。

三、发行人认为“对发行人研发活动起重要作用”的人员离职“无重大不利影响”的原因

上表中离职（或退休）人员都曾经在阿可拉定和其他重要项目的研发或公司的发展过程中发挥重要的作用。虽然他们出于个人发展、年龄等因素不在公司继续任职，但是其研究成果、工作成就等皆作为职务成果由发行人拥有；公司注重对研发人才的储备和培养，任何一位离职人员均未带走不可复制的技术。随着公司的发展、产品线的丰富及新药研发的进展，公司对具有更高水准的人才的需求日益迫切，且公司实力的增强确保了公司能够及时从市场上吸引招聘到综合能力更强、经验更丰富的人才接替离职员工，使公司研发工作可以不断向前推进。因此，上述人员的离职对公司研发项目的推进和公司发展没有造成重大不利影响。

在发行人经过多年努力建立并持续完善公司研发体系的情况下，公司的研发运营和重要项目的进展将不会因为（除公司创始人之外）任何一位核心技术人员的离职而受到重大不利影响。例如，在 Jin Li 和 Xueming Qian 离职后，阿可拉定项目的研发工作继续进行，从临床前研究向临床阶段逐步推进，阿可拉定作用机理研究不断深入，生产工艺的开发不断完善。在此过程中，公司不断申请新的发明专利并在学术期刊上发表研究文章。因此，曾经参与过阿可拉定项目的员工的离职，并未影响阿可拉定项目的推进。目前，公司在研产品线中的项目，除阿可拉定、SNG1153 之外，大部分是公司现有研发人员在报告期内所启动立项和推进的，这展示了发行人现有研发团队，是具有创新精神和能力的研发团队，具有执行发行人新药创新战略并实现其目标的能力。

综上，发行人认为“对发行人研发活动起重要作用”的人员离职无重大不利影响。

发行人已在招股说明书“第四节 风险因素”之“三、经营风险”之“（三）人才流失风险”进行风险提示：

人才流失风险

核心技术人员是公司产品研发和技术创新的重要基础。生物医药行业快速增长的市场需求使得业内对高素质、专业能力强、经验丰富的技术人才的竞争日趋激烈。核心技术人员目前公司主要在研项目均由孟坤、王兆一、王保平、彭勇（原核心技术人员朱云祥、陈曦现已离职）四位核心技术人员带领现有研发团队选定方向、实际执行，并掌握研发过程中的关键信息。如果公司未来在发展前景、薪酬福利、工作环境等方面无法保持持续的竞争力，仍可能造成公司的人才流失并增加公司引进人才的难度，对公司在研项目的推进、后续新产品的开发及公司持续稳定发展带来不利影响。

12.4 请发行人：结合张泽源设立及运营 SunInvestment 的目的、张泽源用于认购 SunInvestment 的普通股及投资盛诺基 BVI 的资金均为境外所得等情况，以及 75 号文和 37 号文关于“特殊目的公司”的相关规定，进一步说明张泽源是否需办理外汇登记手续，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的依据，上述情形对发行人的影响，是否构成对发行人本次发行上市的障碍。

请发行人律师核查并发表明确意见。

回复：

一、进一步说明张泽源是否需办理外汇登记手续，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的依据，上述情形对发行人的影响，是否构成对发行人本次发行上市的障碍

Sun Investment 于 2012 年 8 月 7 日至 2016 年 6 月 29 日期间持有盛诺基 BVI 股份，于 2016 年 6 月至今持有盛诺基有限及发行人的股权/股份。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，张泽源主要通过 Sun Investment 进行投资，未进行任何股权融资活动，其投资盛诺基 BVI 或盛诺基有限/发行人的资金皆来源于其境外合法所得。

1、75 号文登记相关分析

国家外汇管理局于 2005 年 10 月 21 日发布《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》（汇发[2005]75号）（以下简称“75号文”）。根据75号文规定，“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。

根据上述规定，如境内居民自然人以股权融资为目的使用其持有的境内资产或权益直接设立或者间接控制境外企业、继而通过该境外企业进行返程投资的，需要根据75号文的规定向外汇主管部门办理外汇登记（包括变更登记）。

鉴于张泽源投资 Sun Investment 的资金来源于境外，投资目的非境外融资且事实上也不存在境外融资行为，根据75号文的规定，Sun Investment 不属于特殊目的公司，张泽源无需就2006年收购 Sun Investment 办理75号文登记手续。

2、37号文登记相关分析

国家外汇管理局于2014年7月4日发布《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”），37号文自发布之日起实施，75号文同时废止。根据37号文规定，“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。

根据对招商银行股份有限公司的咨询，相关工作人员答复如境内自然人设立的境外企业未在境外进行融资，则不满足办理37号文登记的要求。根据对发行人开户行厦门国际银行股份有限公司的咨询，具体经办人员回复：经与国家外汇管理局北京外汇管理部确认，针对张泽源的实际情况，由于张泽源系以境外合法所得投资且金额较小，不会触发37号文相关的处罚。

据此，张泽源根据37号文的规定可能需要办理外汇登记，但在实践中存在因不满足办理要求而无法办理的情形，其因未办理37号文登记受到主管部门行政处罚的风险较低。

3、张泽源外汇登记事项对发行人的影响有限，不会构成对发行人本次发行上市的障碍

根据《中华人民共和国外汇管理条例》第48条的规定，境内居民未按规定

办理相关外汇登记、未如实披露返程投资企业实际控制人信息、存在虚假承诺等行为，外汇局责令改正，给予警告，对机构可以处 30 万元以下的罚款，对个人可以处 5 万元以下的罚款。据此，若外汇主管部门认定张泽源属于应办理而未办理外汇登记的情形，则其可能被处以 5 万元以下罚款。

根据 Sun Investment 出具的确认函，若因相关外汇登记行为导致发行人面临外汇主管部门或其他有关部门所作出的行政处罚或承担任何诉讼、损失或遭受其他不利后果的，Sun Investment 将足额补偿发行人因前述各项不利后果所承受的任何直接或间接损失。

截至目前，Sun Investment 仅持有发行人不足 1% 的股份，且张泽源历史上未因外汇登记问题受到过任何行政处罚，前述张泽源的外汇登记事项对发行人可能产生的影响有限，不会构成对发行人本次发行上市的障碍。

二、核查程序及核查意见

（一）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 75 号文、37 号文及《中华人民共和国外汇管理条例》的相关规定；
- 2、取得并查阅 Sun Investment 出具的股东调查表、股东确认函；
- 3、取得并查阅 Sun Investment 在发行人历史上股权变动相关的协议及补充协议、决议、相关股东关于股权变动的书明确认等资料；
- 4、就外汇登记事宜安排向北京外汇管理部、招商银行股份有限公司、厦门国际银行股份有限公司等进行咨询；
- 5、取得了张泽源及 Sun Investment 关于外汇、境内外投资等事项出具的承诺函、确认函。

（二）核查意见

经核查，发行人律师认为：根据 75 号文的规定，Sun Investment 不属于“特殊目的公司”，张泽源无需办理 75 号文登记手续；根据 37 号文的规定，张泽源需要办理外汇登记，但在实践中存在因无法满足办理条件而无法办理的情形，其因未办理 37 号文登记受到行政处罚的风险较低；张泽源外汇登记事项对发行人

的影响有限，不会构成发行人本次发行上市的障碍。

12.5 在发行人红筹和 VIE 架构搭建和运行过程中，存在孟坤、王兆一、XuemingQian 和 JinLi 等未缴纳个人所得税的情形。

请发行人：（1）结合居民纳税人的相关规定明确说明王兆一、XuemingQian 和 JinLi 等人是否需缴纳个人所得税；（2）孟坤未缴纳个人所得税的原因；（3）上述人员是否存在应缴纳而未缴纳的情形，对发行人的影响，是否构成对发行人本次发行上市的障碍。

请发行人律师核查并发表明确意见。

回复：

一、王兆一等人是否需缴纳个人所得税及对发行人的影响

根据王兆一提供的文件及确认，其为美国国籍。根据王兆一的护照记载的出入境记录，王兆一在红筹和 VIE 架构搭建和运行过程中发生股份转让的相关纳税年度未在中国境内居住满 365 日，根据当时有效的《个人所得税法》、《个人所得税法实施条例》的相关规定，王兆一在上述期间属于非居民纳税人，仅需就来源于中国境内的所得缴纳个人所得税，但我国税法相关规定未明确规定非居民自然人需就其间接转让境内企业股权所得缴纳个人所得税。

根据 Xueming Qian 提供的文件及确认，其为美国国籍，根据 Xueming Qian 的护照记载的出入境记录，Xueming Qian 在红筹和 VIE 架构搭建和运行过程中发生股份转让的相关纳税年度（2012 年及 2013 年）不符合未在中国境内居住满 365 日的情形，根据当时有效的《个人所得税法》、《个人所得税法实施条例》的相关规定，Xueming Qian 在 2012 年及 2013 年为中国居民纳税人。

根据 Jin Li 提供的文件及确认，其为美国国籍，根据 Jin Li 的护照记载的出入境记录，Jin Li 在红筹和 VIE 架构搭建和运行过程中发生股份转让的相关纳税年度（2011 年和 2013 年）不符合未在中国境内居住满 365 日的情形，根据当时有效的《个人所得税法》、《个人所得税法实施条例》的相关规定，Jin Li 在 2011 年和 2013 年为中国居民纳税人。

综上，在发行人红筹和 VIE 架构搭建和运行过程中，王兆一就其在境外转

让盛诺基 BVI 股份所得缴纳个人所得税无明确依据，Xueming Qian 和 Jin Li 应在其符合中国纳税居民认定条件的相关年度就其在境外转让盛诺基 BVI 股份所得缴纳个人所得税。

根据《中华人民共和国税收征收管理法》（2001 修订）第 62 条规定，纳税人未按照规定的期限办理纳税申报和报送纳税资料的，或者扣缴义务人未按照规定的期限向税务机关报送代扣代缴、代收代缴税款报告表和有关资料的，由税务机关责令限期改正，可以处二千元以下的罚款；情节严重的，可以处二千元以上一万元以下的罚款。根据《中华人民共和国税收征收管理法》（2001 修订）第 86 条规定，违反税收法律、行政法规应当给予行政处罚的行为，在五年内未被发现的，不再给予行政处罚。根据《国家税务总局关于未申报税款追缴期限问题的批复》（国税函[2009]326 号）的规定，纳税人不进行纳税申报造成不缴或少缴应纳税款的情形不属于偷税、抗税、骗税，其追征期一般为三年，特殊情况可以延长至五年。

截至目前，王兆一、Xueming Qian 和 Jin Li 未曾被税务机关追缴前述境外股份转让的个人所得税，亦未受到税务机关行政处罚；在发行人红筹和 VIE 架构搭建和运行过程中，王兆一、Xueming Qian 和 Jin Li 未申报缴纳股份转让个人所得税的情形最晚发生于 2013 年，距今已有 5 年以上，已经超过相关法律法规规定的五年最长追征期限及处罚期限，其被追征或处罚的风险较低。

根据当时有效的《个人所得税法》的规定，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；因此，发行人就上述人员的境外股份转让所得无需承担代扣代缴义务。此外，王兆一、Xueming Qian 和 Jin Li 已出具确认，如因在境外转让盛诺基 BVI 股份事宜导致发行人面临中国税务主管部门或其他有关部门所作出的行政处罚或任何其他税务风险，其将自行承担由此产生的全部责任，并足额补偿由此给发行人造成的全部损失。

二、孟坤未缴纳个人所得税的原因及影响

在发行人红筹和 VIE 架构搭建和运行过程中，孟坤曾于 2007 年 5 月向 RCI 转让 300,000 股普通股，转让对价为 7 万美元。前述股权转让价格高于其成本价格，孟坤应就其转让所得缴纳个人所得税。孟坤因个人疏忽，未就前述股份转让

所得进行纳税申报。

根据《中华人民共和国税收征收管理法》（2001 修订）第 62 条规定，纳税人未按照规定的期限办理纳税申报和报送纳税资料的，或者扣缴义务人未按照规定的期限向税务机关报送代扣代缴、代收代缴税款报告表和有关资料的，由税务机关责令限期改正，可以处二千元以下的罚款；情节严重的，可以处二千元以上一万元以下的罚款。根据《中华人民共和国税收征收管理法》（2001 修订）第 86 条规定，违反税收法律、行政法规应当给予行政处罚的行为，在五年内未被发现的，不再给予行政处罚。根据《国家税务总局关于未申报税款追缴期限问题的批复》（国税函[2009]326 号）的规定，纳税人不进行纳税申报造成不缴或少缴应纳税款的情形不属于偷税、抗税、骗税，其追征期一般为三年，特殊情况可以延长至五年。

截至目前，孟坤未曾被税务机关追缴前述股权转让的个人所得税，亦未受到税务机关行政处罚；其所涉及的未申报缴纳股份转让个人所得税的情形发生于 2007 年，距今已有十年以上，已经超过相关法律法规规定的五年最长追征期限及处罚期限，其被追征或处罚的风险较低。

根据发行人就上述事项与主管税务部门的沟通，主管税务部门认为由于该未申报缴纳个人所得税事项已超过五年最长追征期限及处罚期限，不会要求补缴税款或进行处罚。此外，孟坤已出具承诺：如主管税务部门针对上述股份转让追缴个人所得税，其承诺将及时全额缴纳相关税费、滞纳金等费用；如未来因前述事项导致发行人面临中国税务主管部门或其他有关部门所作出的行政处罚或任何其他税务风险，其将自行承担由此产生的全部责任，并足额补偿由此给发行人造成的全部损失。

三、上述人员是否存在应缴纳而未缴纳的情形，对发行人的影响，是否构成对发行人本次发行上市的障碍

综上，在发行人红筹和 VIE 架构搭建和运行过程中，王兆一就其在境外转让盛诺基 BVI 股份所得缴纳个人所得税无明确依据，Xueming Qian 和 Jin Li 应在其符合中国纳税居民认定条件的相关年度就其在境外转让盛诺基 BVI 股份所得缴纳个人所得税。但鉴于王兆一、Xueming Qian 和 Jin Li 所涉及的未申报缴

纳股份转让个人所得税的情形发生时间较早，已超过相关法律法规规定的最长追征期限及处罚期限，被追征或处罚的风险较低；鉴于发行人无需承担代扣代缴义务，且上述人员已就潜在的税务风险出具相关确认，上述人员的个人所得税缴纳事宜不会对发行人产生重大不利影响，不构成发行人本次发行上市的障碍。

孟坤存在应缴纳而未缴纳个人所得税的情形，但鉴于其所涉及的未申报缴纳股份转让个人所得税的情形发生时间较早，已超过相关法律法规规定的最长追征期限及处罚期限，被追征或处罚的风险较低；此外，孟坤已取得无违法犯罪记录证明并就上述潜在的税务风险出具兜底承诺，发行人亦已取得注册地税务主管部门出具的无违规证明；因此，孟坤未申报缴纳个人所得税的情形不会对发行人产生重大不利影响，不构成发行人本次发行上市的障碍。

四、核查程序及核查意见

（一）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《个人所得税法》、《个人所得税法实施条例》、《中华人民共和国税收征收管理法》、《国家税务总局关于未申报税款追缴期限问题的批复》相关规定；

2、查阅王兆一、Xueming Qian、Jin Li 出入境记录及非中国居民纳税人相关的确认函；

3、查阅王兆一、Xueming Qian、Jin Li 和孟坤在红筹和 VIE 架构搭建和运行过程中签署的历次股份转让协议；

4、取得并查阅实际控制人孟坤的个人所得税申报文件；

5、取得孟坤的无违法犯罪记录证明及其就个人所得税缴纳事宜出具的承诺，取得发行人注册地税务主管部门出具的无违规证明。

（二）核查意见

经核查，发行人律师认为：

1、在发行人红筹和 VIE 架构搭建和运行过程中，王兆一为非居民纳税人，规则层面未明确规定其需就在境外转让盛诺基 BVI 股份所得缴纳个人所得税；Xueming Qian 和 Jin Li 应在其符合中国纳税居民认定条件的相关年度就其在境

外转让盛诺基 BVI 股份所得缴纳个人所得税；鉴于发行人无需承担代扣代缴义务，且上述人员已就潜在的税务风险出具相关确认，上述人员的个人所得税缴纳事宜不会对发行人产生重大不利影响，不构成发行人本次发行上市的障碍。

2、孟坤存在应缴纳而未缴纳个人所得税的情形，但鉴于其所涉及的未申报缴纳股份转让个人所得税的情形发生时间较早，已超过相关法律法规规定的最长追征期限及处罚期限，被追征或处罚的风险较低；孟坤已就上述潜在的税务风险出具兜底承诺；因此，孟坤未申报缴纳个人所得税的情形不会对发行人产生重大不利影响，不构成发行人本次发行上市的障碍。

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第二轮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



2022年3月30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



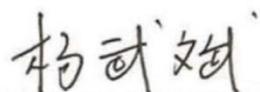
2022年3月30日

（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第二轮审核问询函之回复报告》之签字盖章页）

保荐代表人：



马涛



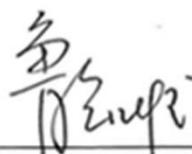
杨武斌



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：


鲁剑雄



2022年3月30日