

前沿生物药业（南京）股份有限公司

FRONTIER BIOTECHNOLOGIES INC.

（南京市江宁区科学园乾德路5号7号楼（紫金方山））



关于前沿生物药业（南京）股份有限公司

首次公开发行股票并在科创板上市 申请文件的

审核问询函之回复报告

保荐机构（主承销商）



北京市西城区金融大街7号英蓝国际金融中心12层、15层

上海证券交易所：

贵所于 2019 年 9 月 10 日出具的《关于前沿生物药业（南京）股份有限公司首次公开发行股票并在科创板上市申请文件的审核问询函》（以下简称“问询函”）收悉，瑞银证券有限责任公司（以下简称“保荐机构”）作为前沿生物药业（南京）股份有限公司（以下简称“前沿生物”、“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），会同前沿生物、国浩律师（南京）事务所（以下简称“发行人律师”）、毕马威华振会计师事务所（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词的释义与《前沿生物药业（南京）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

| | |
|-----------------------------------|------------|
| 一、关于发行人股权结构、董监高等基本情况 | 6 |
| 问题 1..... | 6 |
| 问题 2..... | 31 |
| 问题 3..... | 37 |
| 问题 4..... | 59 |
| 问题 5..... | 65 |
| 问题 6..... | 70 |
| 问题 7..... | 78 |
| 问题 8..... | 91 |
| 问题 9..... | 94 |
| 二、关于发行人核心技术 | 107 |
| 问题 10..... | 107 |
| 问题 11..... | 118 |
| 问题 12..... | 120 |
| 问题 13..... | 128 |
| 问题 14..... | 130 |
| 问题 15..... | 142 |
| 问题 16..... | 156 |
| 问题 17..... | 161 |
| 问题 18..... | 168 |
| 问题 19..... | 172 |
| 三、关于发行人业务 | 182 |
| 问题 20..... | 182 |
| 问题 21..... | 197 |
| 问题 22..... | 205 |
| 问题 23..... | 209 |
| 问题 24..... | 213 |
| 问题 25..... | 224 |

| | |
|-------------------------------|------------|
| 问题 26..... | 228 |
| 问题 27..... | 232 |
| 问题 28..... | 236 |
| 问题 29..... | 241 |
| 问题 30..... | 246 |
| 问题 31..... | 255 |
| 问题 32..... | 277 |
| 四、关于公司治理与独立性 | 281 |
| 问题 33..... | 281 |
| 问题 34..... | 287 |
| 问题 35..... | 290 |
| 五、关于财务会计信息与管理层分析 | 300 |
| 问题 36..... | 300 |
| 问题 37..... | 312 |
| 问题 38..... | 332 |
| 问题 39..... | 347 |
| 问题 40..... | 363 |
| 问题 41..... | 370 |
| 问题 42..... | 379 |
| 问题 43..... | 392 |
| 问题 44..... | 402 |
| 问题 45..... | 409 |
| 问题 46..... | 421 |
| 问题 47..... | 426 |
| 六、关于风险揭示 | 432 |
| 问题 48..... | 432 |
| 七、关于其他事项 | 436 |
| 问题 49..... | 436 |
| 问题 50..... | 448 |
| 问题 51..... | 452 |

| | |
|------------|-----|
| 问题 52..... | 460 |
| 问题 53..... | 463 |
| 问题 54..... | 465 |
| 问题 55..... | 470 |

一、关于发行人股权结构、董监高等基本情况

问题 1

招股说明书披露，2013 年 1 月前沿有限设立时重庆前沿及 DONG XIE（谢东）团队出资 10,500 万元，以“艾博卫泰”合成工艺、制药技术、中国及国际专利、临床数据以及产品的全球权益等对新公司出资。发行人子公司重庆前沿于 2018 年注销。

请发行人说明：（1）重庆前沿自设立以来的历史沿革情况和业务经营情况；（2）重庆前沿及 DONG XIE（谢东）团队研究和获取“艾博卫泰”合成工艺、制药技术、中国及国际专利、临床数据以及产品的全球权益等的过程，重庆前沿及 DONG XIE（谢东）团队掌握的与“艾博卫泰”相关的技术、专利等是否为自主研发，是否存在纠纷或潜在纠纷；（3）出资前后，重庆前沿研发和经营“艾博卫泰”的情况；重庆前沿放弃自主研发、经营该产品而用于前沿有限出资的原因，重庆前沿是否存在重大违法违规；（4）2012 年 11 月签署的《关于设立江苏前沿生物技术有限公司投资合作协议》约定江宁科创、重庆前沿、DONG XIE（谢东）团队三方共同出资设立新公司，而 2012 年 12 月由晟盛鸿昆、江宁科创共同设立前沿有限的原因，上述情况是否符合投资合作协议的约定，是否合法合规；（5）2013 年艾博卫泰产品技术专利由重庆前沿转让给晟盛鸿昆及香港建木，并出资至前沿有限，而非由重庆前沿直接以专利出资的原因；晟盛鸿昆与香港建木当时穿透至最终自然人的股东持股情况，与重庆前沿的股东存在差异情况；（6）艾博卫泰产品技术专利由重庆前沿转让给晟盛鸿昆及香港建木的交易作价情况和价款实际支付情况；2013 年 9 月晟盛鸿昆与香港建木签署《专利权益划分协议》，确认晟盛鸿昆拥有一项中国专利，香港建木拥有两项美国专利的划分依据；（7）香港建木自设立以来的历史沿革情况和业务经营情况；发行人搭建该境外架构的原因；（8）发行人境外架构搭建是否履行了相关的外部审批程序（如商务部门及发改部门的审批或备案等），是否符合境内外外汇、税务等法律法规的规定；（9）重庆前沿成为发行人子公司的过程，报告期内重庆前沿的业务经营情况，其于 2018 年注销的原因。

请保荐机构、发行人律师核查并发表意见。

回复：

一、重庆前沿自设立以来的历史沿革情况和业务经营情况

(一) 重庆前沿自设立以来的历史沿革情况

1、2002年8月，重庆前沿设立

2002年6月3日，美国医桥公司（英文名为“Medbridge,Inc”）与 HE JIANG（姜和）、邓伟共同签署《合资经营重庆前沿生物技术有限公司合同》、《合资经营重庆前沿生物技术有限公司章程》等文件，约定重庆前沿注册资本为74万美元，折合人民币612万元，各股东出资比例为：美国医桥公司以“抗艾滋病病毒融合新药技术”无形资产入股，作价人民币405万元，折合48.97万美元，占注册资本的66.2%；HE JIANG（姜和）以现金入股，出资7.62万美元，折合人民币63.02万元，占注册资本的10.3%；邓伟以现金入股，出资144万元人民币，折合美元17.41万元，占注册资本的23.5%。

2002年6月25日，重庆市渝科资产评估有限公司出具《资产评估报告书》（渝科评报字[2002]11号），以2002年5月31日为评估基准日，按照收益现值法确认“抗艾滋病病毒融合新药技术”现时公允价值为601万元。

2002年7月1日，重庆市人民政府高新技术产业开发区管理委员会出具了《关于中外合资经营“重庆前沿生物技术有限公司”的可行性研究报告、合同、章程的批复》（渝高技委外[2002]54号），同意设立重庆前沿。

2002年7月10日，重庆市人民政府核发了《中华人民共和国外商投资企业批准证书》。

2002年8月1日，重庆市科学技术委员会出具《技术成果出资入股认定书》（渝科发认字[2002]第21号），同意美国医桥公司以抗艾滋病病毒融合新药技术向重庆前沿出资入股，作价405万元，占注册资本的66.2%。

2002年8月19日，重庆前沿取得《企业法人营业执照》（企合渝总副字第80158号），详情如下：

| | |
|-------|----------------|
| 名称 | 重庆前沿生物技术有限公司 |
| 住所 | 石桥铺科园四街70号1座3楼 |
| 法定代表人 | DONG XIE（谢东） |
| 注册资本 | 74万美元 |
| 实收资本 | 0万美元 |
| 公司类型 | 中外合资企业 |

| | |
|------|---|
| 经营范围 | 研究、开发、生产和销售生物工程制品及相关产品，机器设备、原辅材料等产品（国家允许范围内）。 |
| 营业期限 | 2002年8月19日至2017年8月19日 |
| 成立日期 | 2002年8月19日 |

重庆前沿设立时的股权结构如下：

| 股东名称/姓名 | 出资额（万美元） | 占比（%） |
|--------------|--------------|---------------|
| 美国医桥公司 | 48.97 | 66.20 |
| HE JIANG（姜和） | 7.62 | 10.30 |
| 邓伟 | 17.41 | 23.50 |
| 合计 | 74.00 | 100.00 |

根据中共重庆市委、重庆市人民政府于2001年9月28日颁发的《关于印发〈重庆市实施西部大开发若干政策措施〉的通知》（渝委发〔2001〕26号），有条件的中方自然人可作为中外合资、合作的中方投资者。中国自然人邓伟系依据前述规定参与设立了重庆前沿。

当时适用的《公司法》第24条第2款规定，“以工业产权、非专利技术作价出资的金额不得超过有限责任公司注册资本的20%，国家对采用高新技术成果有特别规定的除外”。2000年1月10日，重庆市工商行政管理局、重庆市科学技术委员会颁发了《重庆市技术成果出资入股管理办法》，其中第四条规定：“对国际先进水平的高新技术成果，经当事各方约定，作价总金额超过企业注册资本35%的，本市科技成果报市科技行政管理部门审查认定。”重庆前沿的股东美国医桥公司以“抗艾滋病病毒融合新药技术”出资入股的行为已经重庆市科学技术委员会审查，并已取得重庆市科学技术委员会出具的《技术成果出资入股认定书》（渝科发认字[2002]第21号）。因此，美国医桥公司非专利技术作价出资的比例虽超过当时适用的《公司法》第24条第2款中规定的20%这一比例，但符合依据当时有效的《公司法》制定的《重庆市技术成果出资入股管理办法》的相关规定。

2、2003年1月，实收资本增加

2002年12月25日，重庆金汇会计师事务所有限责任公司出具《验资报告》（重汇外验[2002]012号），确认截至2002年12月19日，重庆前沿已收到股东共同缴纳的注册资本合计739,973.00美元。各股东以货币出资250,273.00美元、无形资产抗艾滋病病毒融合新药技术成果出资489,700.00美元（占注册资本的比例为66.2%）。

2003年1月，重庆市工商行政管理局颁发了此次实收资本变更后的《营业执照》。

3、2005年增资、股权转让及2006年增资

(1) 股权转让

为调整持股层级之目的，HE JIANG（姜和）及邓伟将其持有的重庆前沿全部股权转让给 Frontier Biotechnologies, Inc.¹：

2005年9月30日，转让方 HE JIANG(姜和)与受让方 Frontier Biotechnologies, Inc.签订《股权转让协议书》，约定 HE JIANG（姜和）将其持有的重庆前沿 10.3% 的股权（7.62 万美元）转让给 Frontier Biotechnologies, Inc.。

2005年9月30日，转让方邓伟与受让方 Frontier Biotechnologies, Inc.签订《股权转让协议书》，约定邓伟将其持有的重庆前沿 23.5% 的股权（17.41 万美元）转让给 Frontier Biotechnologies, Inc.。

(2) 增资

重庆市政府于2005年9月14日召开关于支持重大高新技术项目的专题会议（市政府专题会议纪要 2005-228），同意重庆开创高新技术创业投资有限公司（以下简称“重庆开创”）向重庆前沿投资 2,000 万元，以投资入股形式分阶段投入，2005 年投资 500 万元；在其他投资者进入时，重庆开创所持股权及时退出。重庆开创于 2005 年 10 月 20 日召开股东会，全体股东重庆高新技术产业开发区创新服务中心、重庆市开发投资有限公司一致同意向重庆前沿投资 2,000 万元，根据项目研发情况分阶段投入，2005 年投资 500 万元。

重庆市政府于 2006 年 9 月 8 日召开关于市高新技术产业创业投资资金管理的专题会议（市政府专题会议纪要 2006-207），同意重庆开创向重庆前沿的二期增资方案，投入 1,500 万元，拥有该公司增资后的 52% 股权。重庆开创于 2006 年 9 月 28 日召开股东会，其全体股东重庆高新技术产业开发区创新服务中心、重庆市开发投资有限公司一致同意按照市政府专题会议纪要决定事宜向重庆前沿增资 1,500 万元，拥有重庆前沿增资后的 52% 股权。

2005 年 10 月 27 日，重庆普华会计师事务所有限责任公司出具《验资报告》

¹根据重庆前沿的工商登记档案材料，2005 年 1 月 19 日，美国特拉华州政府秘书（Secretary of State）签署证明文件，确认 Medbridge, Inc. 于 2005 年 1 月 18 日被其全资子公司 Frontier Biotechnologies, Inc. 吸收合并，且合并后的存续主体名称为 Frontier Biotechnologies, Inc.。因相关翻译公司出具的上述证明文件的翻译稿将前述吸收合并事项写作“更名”，公司实际上系按照股东更名程序办理本次股东变动涉及的相关变更登记手续。

(普华[2005]验字第 074 号), 确认截至 2005 年 10 月 27 日, 重庆前沿已收到重庆开创缴纳的新增出资人民币 149.19 万元, 折合美元为 18.50 万美元, 出资方式为货币资金。2006 年 11 月 24 日, 重庆鑫凯源会计师事务所有限公司出具《验资报告》(重鑫验字[2006]第 11104 号), 确认截至 2006 年 11 月 24 日, 重庆前沿已收到重庆开创缴纳的增资款 61.67 万美元的等值人民币 488.27 万元, 以货币出资。

2005 年 10 月 30 日, 重庆前沿召开董事会, 全体董事一致决议: (1) 因股东美国医桥公司更名为 Frontier Biotechnologies, Inc, 同意重庆前沿针对该事项进行工商变更登记; (2) 同意股东 HE JIANG (姜和) 将其持有的重庆前沿 10.3% 的股份转让给 Frontier Biotechnologies, Inc.; (3) 同意股东邓伟将其持有的重庆前沿 23.5% 的股份转让给 Frontier Biotechnologies, Inc.; (4) 同意重庆开创投资人民币 500 万元, 其中 153 万元 (折合美元 18.5 万元) 增加注册资本, 增资后重庆前沿投资总额变更为 132 万美元, 注册资本变更为 92.5 万美元, 其余 347 万元 (折合美元 43.5 万元) 计入资本公积。

2006 年 9 月 20 日, 重庆前沿召开董事会, 全体董事一致决议: 同意重庆开创增加投资人民币 1,500 万元, 增资后重庆前沿注册资本为 154.17 万美元, 投资总额为 220.24 万美元。

Frontier Biotechnologies, Inc.与重庆开创于 2005 年 11 月 15 日签署《合资经营重庆前沿生物技术有限公司合同》及《合资经营重庆前沿生物技术有限公司章程》, 于 2006 年 10 月 10 日签署《重庆前沿生物技术有限公司章程》, 重庆前沿的投资总额为 220.24 万美元, 注册资本为 154.17 万美元, 其中, Frontier Biotechnologies, Inc.投入 74 万美元, 占 48% 股权; 重庆开创投入现金人民币 2000 万元, 其中折合 80.17 万美元的人民币增加注册资本, 其余折合 172.44 万美元的人民币进入资本公积, 获得 52% 股权。

2005 年 11 月 23 日、2006 年 11 月 20 日, 重庆市人民政府高新技术产业开发区管理委员会分别出具了渝高技委外[2005]82 号批复、渝高技委外[2006]75 号批复, 同意上述股权转让、增资。2005 年 11 月 24 日、2006 年 11 月 21 日, 重庆市人民政府向重庆前沿分别核发了《中华人民共和国外商投资企业批准证书》。

重庆前沿办理了上述股权转让及增资的工商变更登记手续, 该等股权转让及增资后重庆前沿的股权结构如下:

| 股东名称 | 出资额（万美元） | 占比（%） |
|--------------------------------|---------------|------------|
| Frontier Biotechnologies, Inc. | 74.00 | 48 |
| 重庆开创 | 80.17 | 52 |
| 合计 | 154.17 | 100 |

4、2013年6月，股权转让

根据发行人提供的评估备案文件，重庆勤业五联资产评估房地产土地估价有限公司对重庆前沿进行了资产评估，并出具了渝勤业五联评报字（2012）第064号资产评估报告，确认截至2012年6月30日，重庆前沿净资产评估值为479.45万元。

2012年11月2日，重庆北部新区管理委员会召开第26次全体会议，基于尽快完成重庆开创对外股权清理等原因，同意重庆开创将其持有的重庆前沿52%股权以250万元为挂牌基价在重庆联合产权交易所进行公开挂牌转让。

2012年11月12日，重庆北部新区国有资产监督管理办公室出具了《重庆北部新区国有资产管理办公室关于同意转让重庆前沿生物技术有限公司股权的批复》（渝新国资发[2012]100号），批复同意重庆开创将其持有的重庆前沿52%股权以250万元为挂牌基价在重庆联合产权交易所进行公开挂牌转让。

2013年5月7日，重庆联合产权交易所出具了《企业国有产权交易凭证》（No.20130507174158），经过2013年3月25日至2013年4月22日挂牌，确认重庆开创已于2013年4月28日将其持有的重庆前沿52%的股权以250万元的价格挂牌转让给晟盛鸿昆，转让价款一次付清。

2013年5月15日，重庆前沿召开董事会审议通过：（1）同意重庆开创将其持有的重庆前沿52%股权以250万元的价格转让给晟盛鸿昆；（2）同意通过《公司章程（2013年版）》。根据《重庆前沿生物技术有限公司章程》（2013年版），重庆前沿的注册资本为美元154.17万元。Frontier Biotechnologies, Inc.出资额为74万美元，持有48%的股权；晟盛鸿昆出资额为80.17万美元，持有52%的股权。

2013年5月15日，转让方重庆开创与受让方晟盛鸿昆签署《股权转让协议》，约定由重庆开创将其持有的重庆前沿52%的股权转让给晟盛鸿昆，转让价格为250万元。

2013年6月19日，重庆市人民政府高新技术产业开发区管理委员会出具了《重庆高新区管理委员会关于同意重庆前沿生物技术有限公司股权变更的批复》

(渝高新投外[2013]20号)，同意中方股东重庆开创将其在重庆前沿持有的52%的股权（出资额为80.17万美元）转让给晟盛鸿昆。

2013年6月20日，重庆市人民政府向重庆前沿核发了本次股权变动后的《中华人民共和国外商投资企业批准证书》。

2013年6月28日，重庆市工商行政管理局向重庆前沿核发了本次股权变动后的《企业法人营业执照》。

此次变更后，重庆前沿股权结构如下：

| 股东名称 | 出资额（万美元） | 占比（%） |
|--------------------------------|---------------|------------|
| Frontier Biotechnologies, Inc. | 74.00 | 48 |
| 晟盛鸿昆 | 80.17 | 52 |
| 合计 | 154.17 | 100 |

5、2013年12月，股权转让

2013年7月1日，重庆前沿召开董事会审议通过：（1）同意 Frontier Biotechnologies, Inc.将其持有的重庆前沿48%股权转让给晟盛鸿昆；（2）按照规定向政府部门办理审批及变更登记手续。

2013年7月3日，Frontier Biotechnologies, Inc.（转让方）与晟盛鸿昆（受让方）签订《股权转让协议》，约定 Frontier Biotechnologies, Inc.将其持有的重庆前沿48%的股权转让给晟盛鸿昆，股权转让价款为230万元。

2013年7月3日，重庆前沿股东晟盛鸿昆作出股东决定，公司注册资本变更为1,258.50万元，并通过公司章程。

2013年11月1日，重庆高新区管理委员会出具了《重庆高新区管理委员会关于同意重庆前沿生物技术有限公司变更股权的批复》（渝高新投外[2013]31号），同意外方股东 Frontier Biotechnologies, Inc.将其持有的重庆前沿48%的股权（出资额为74万美元）转让给晟盛鸿昆。

2013年12月16日，重庆市工商行政管理局向重庆前沿核发了本次股权变动后的《企业法人营业执照》。

此次变更后，重庆前沿股权结构如下：

| 股东名称 | 出资额（万元） | 占比（%） |
|------|-----------------|------------|
| 晟盛鸿昆 | 1,258.50 | 100 |
| 合计 | 1,258.50 | 100 |

6、2014年3月，股权转让

2014年1月20日，前沿有限董事会作出决议，同意收购晟盛鸿昆持有的重庆前沿100%股权，转让价格为480万元。

2014年3月，重庆前沿唯一股东晟盛鸿昆作出股东决定，同意晟盛鸿昆将其持有的重庆前沿100%的股权转让给前沿有限，转让价款为480万元，变更后，前沿有限出资额为1,258.50万元，持有重庆前沿100%的股权。

2014年3月10日，转让方晟盛鸿昆与受让方前沿有限签订《股权转让协议》，约定晟盛鸿昆将其持有的重庆前沿100%股权转让给前沿有限，转让价格为480万元。

根据2014年3月10日签署的《重庆前沿生物技术有限公司章程》，前沿有限对重庆前沿的出资额为1,258.50万元，持有重庆前沿100%的股权。

2014年3月14日，重庆市工商行政管理局向重庆前沿核发本次股权变动完成后的《营业执照》（注册号：500000400025684）。

此次变更后，重庆前沿股权结构如下：

| 股东名称 | 出资额（万元） | 占比（%） |
|------|-----------------|------------|
| 前沿有限 | 1,258.50 | 100 |
| 合计 | 1,258.50 | 100 |

7、2014年11月，增资

2014年11月16日，重庆前沿唯一股东前沿有限作出股东决定：（1）决定增加注册资本2,020万元，增加部分由前沿有限于2014年10月31日以债权转股权方式增加；（2）变更后的重庆前沿出资情况为：前沿有限出资3,278.50万元，持有重庆前沿100%股权；（3）同意修改公司章程相关内容。

2014年11月28日，重庆鑫凯源会计师事务所有限公司出具《验资报告》（重鑫验字（2014）第0270号），确认截至2014年10月31日，前沿有限对重庆前沿的债权转增注册资本2,020万元。

2014年12月26日，重庆市工商行政管理局核准了此次变更。

此次变更后，重庆前沿股权结构如下：

| 股东名称 | 出资额（万元） | 占比（%） |
|------|-----------------|------------|
| 前沿有限 | 3,278.50 | 100 |
| 合计 | 3,278.50 | 100 |

8、2018 年 4 月，重庆前沿注销

2018 年 2 月 28 日，重庆市高新技术产业开发区国家税务局出具《清税证明》，证明重庆前沿所有税务事项均已结清。同日，重庆市高新技术产业开发区国家税务局下发《税务事项通知书》（高新国税税通（2018）2334 号），通知内容如下：重庆前沿 2018 年 2 月 28 日申请的注销税务登记事项，符合注销税务登记的条件，予以注销，可凭此通知到其他部门办理相关手续。

2018 年 3 月 9 日，重庆市九龙坡区地方税务局出具《清税证明》，证明重庆前沿所有税务事项均已结清。同日，重庆市九龙坡区地方税务局下发《税务事项通知书》（九地税奥体税通（2018）383 号），通知内容如下：重庆前沿 2018 年 3 月 9 日申请的注销税务登记事项，符合注销税务登记的条件，予以注销，可凭此通知到其他部门办理相关手续。

2018 年 4 月 25 日，重庆市工商行政管理局下发《准予注销登记通知书》（（渝高）登记内销字[2018]第 024033 号），准予重庆前沿注销登记。

综上所述，重庆前沿依法设立，历次股权变更履行了内部决策、商务审批、工商登记备案程序，并已合法注销；重庆开创增资重庆前沿履行了其内部决策及国资审批程序，其转让所持重庆前沿股权亦已履行了评估及备案、内部决策、国资审批、公开挂牌交易等必要的程序。

（二）重庆前沿自设立以来的业务经营情况

重庆前沿自 2002 年设立至 2018 年注销期间的主要业务经营情况如下：

1、2002 年至 2008 年，主要开展艾博韦泰临床前研究。在前期研发基础上，重庆前沿研发团队对艾博韦泰的合成工艺和制药技术进行优化，并制备出一定量艾博韦泰开展临床前研究。

2、2008 年至 2012 年，主要开展艾博韦泰临床 I 期研究。2008 年 3 月，重庆前沿取得原国家食品药品监督管理局颁发的《药物临床试验批件》，开始对艾博韦泰进行 I 期临床试验；同时继续优化艾博韦泰的合成工艺和制药技术。

3、2012 年至 2014 年，主要开展艾博韦泰临床 II 期研究。2012 年 12 月，重庆前沿取得原国家食品药品监督管理局颁发的《药物临床试验批件》，开始对艾博韦泰进行 II 期临床试验；同时继续优化合成工艺和制药技术。

4、2014 年至 2018 年 4 月，由于前沿有限艾博韦泰 GMP 项目于 2014 年 2

月竣工验收完成后，艾博韦泰研发、临床工作从重庆前沿逐步转移到前沿有限，重庆前沿于 2014 年 3 月成为前沿有限全资子公司，重庆前沿除执行部分尚未履行完毕的临床试验等研发合同和研究项目外，无其他经营活动，并于 2018 年 4 月注销。

综上所述，报告期内，重庆前沿除执行部分尚未履行完毕的研发合同和研究项目外，无其他经营活动；重庆前沿在取得税务主管部门的清税证明后，2018 年 4 月工商部门已准予其合法注销。

二、重庆前沿及 DONG XIE（谢东）团队研究和获取“艾博韦泰”合成工艺、制药技术、中国及国际专利、临床数据以及产品的全球权益等的过程，重庆前沿及 DONG XIE（谢东）团队掌握的与“艾博韦泰”相关的技术、专利等是否为自主研发，是否存在纠纷或潜在纠纷

（一）重庆前沿及 DONG XIE（谢东）团队研究和获取“艾博韦泰”合成工艺、制药技术、中国及国际专利、临床数据以及产品的全球权益等的过程

1、研究和获取“艾博韦泰”合成工艺、制药技术的过程

“抗艾滋病病毒融合新药技术”（后作为无形资产投入重庆前沿）最初由 DONG XIE（谢东）独自研发。DONG XIE（谢东）于 2001 年 11 月底离开 Tibotec Inc.后形成了项目设想（研制长效 HIV 融合抑制剂）并着手药物分子设计。DONG XIE（谢东）于 2002 年 2 月成立美国医桥公司，随后委托 CRO 协助进行了一系列的药物候选分子合成和筛选，开展相关的临床前研究。

2002 年 8 月，美国医桥公司以“抗艾滋病病毒融合新药技术”无形资产出资成立重庆前沿，重庆前沿成立后，以 DONG XIE（谢东）为主的重庆前沿研发团队对艾博韦泰合成工艺和制药技术进行优化，制备出一定量艾博韦泰开展临床前研究。作为团队成员之一的 HE JIANG（姜和）参与了艾博韦泰的早期研发，对艾博韦泰的生物活性进行评价，整理相关资料数据，参与撰写关于艾博韦泰的专利文件，并参与临床 I-II 期研究的实施管理等工作。重庆前沿自 2008 年开展艾博韦泰 I 期临床试验，自 2012 年开展艾博韦泰 II 期临床试验，同时不断优化艾博韦泰的合成工艺和制药技术。

2013 年 1 月，前沿有限成立，根据《关于设立江苏前沿生物技术有限公司

投资合作协议》(以下简称“《投资合作协议》”)的约定,艾博韦泰相关合成工艺、制药技术、境内外专利、临床数据等均逐步转移至前沿有限,由前沿有限继续对艾博韦泰进行研发。

2、研究和获取中国及国际专利的过程、获取产品的全球权益的过程

美国医桥公司于 2002 年将与艾博韦泰相关的非专利技术出资入股到重庆前沿后,以 DONG XIE (谢东) 为主的重庆前沿研发团队对艾博韦泰做进一步的研发。

2003 年 9 月,以 DONG XIE (谢东) 和 HE JIANG (姜和) 作为发明人,重庆前沿作为权利人,向美国专利局提交了化合物(即具有增强溶解性和抗病毒活性的人体免疫缺陷病毒(HIV) GP41 肽衍生物)专利申请,并于 2009 年 8 月获得专利权;同时,根据国际《专利合作条约》(Patent Cooperation Treaty,“PCT”)递交了关于艾博韦泰化学结构的国际专利申请,最终在中国、日本、加拿大、西班牙、法国、德国等国家取得了相关专利权。

2009 年 9 月,重庆前沿向美国专利局提交了关于艾博韦泰的使用方法(即“使用具有增强药理学性质的修饰的 GP41 C34 肽衍生物以抑制 HIV-1 复制的方法”)的专利申请,并于 2013 年 6 月取得了相关专利权。

重庆前沿及 DONG XIE (谢东) 团队获取的目前有效的中国、国际专利以及相关国际权益的具体情况如下:

| 序号 | 专利名称 | 专利号 | 国家/地区 | 专利类型 | 初始权利人 | 发明人 | 申请日期 | 授权公告日 | 有效期至 | 取得方式 |
|----|---------------------------------------|--------------|-------|------|-------|-----------------------------|------------|------------|------------|------|
| 1 | HIV 感染的肽衍生物融合抑制剂 | ZL03816434.5 | 中国 | 发明 | 重庆前沿 | DONG XIE (谢东)、HE JIANG (姜和) | 2003.09.23 | 2007.07.25 | 2023.9.23 | 原始取得 |
| 2 | 具有增强溶解性和抗病毒活性的人体免疫缺陷病毒(HIV) GP41 肽衍生物 | 7575750 | 美国 | 发明 | 重庆前沿 | DONG XIE (谢东)、HE JIANG (姜和) | 2003.09.23 | 2009.08.18 | 2025.12.25 | 原始取得 |
| 3 | 使用具有 | 8470527 | 美国 | 发明 | 重庆前 | DONG XIE | 2009. | 2013. | 2024.1 | 原始取得 |

| 序号 | 专利名称 | 专利号 | 国家/地区 | 专利类型 | 初始权利人 | 发明人 | 申请日期 | 授权公告日 | 有效期至 | 取得方式 |
|----|--|----------------|-------|------|-----------------------------------|---------------------------------------|----------------|----------------|----------------|------|
| | 增强药理学性质的修饰的 GP41 C34 肽衍生物以抑制 HIV-1 复制的方法 | | | | 沿 | (谢东)、 HE JIANG (姜和) | 09.25 | 06.25 | 2.24 | |
| 4 | HIV 感染的肽衍生物融合抑制剂 | 2500248 | 加拿大 | 发明 | 重庆前沿 | DONG XIE (谢东)、 HE JIANG (姜和) | 2003. 09.23 | 2013. 03.19 | 2023.0 9.23 | 原始取得 |
| 5 | HIV 感染的肽衍生物融合抑制剂 | 1542718 | 西班牙 | 发明 | DONG XIE (谢东)、HE JIANG (姜和), 重庆前沿 | DONG XIE (谢东)、 HE JIANG (姜和) | 2003. 09.23 | 2015. 11.11 | 2023.0 9.23 | 原始取得 |
| 6 | HIV 感染的肽衍生物融合抑制剂 | 1542718 | 法国 | 发明 | 重庆前沿 | DONG XIE (谢东)、 HE JIANG (姜和) | 2003. 09.23 | 2015. 11.11 | 2023.0 9.23 | 原始取得 |
| 7 | HIV 感染的肽衍生物融合抑制剂 | 1542718 | 英国 | 发明 | DONG XIE (谢东)、HE JIANG (姜和), 重庆前沿 | DONG XIE (谢东)、 HE JIANG (姜和) | 2003. 09.23 | 2015. 11.11 | 2023.0 9.23 | 原始取得 |
| 8 | HIV 感染的肽衍生物融合抑制剂 | 6034824 6.5 | 德国 | 发明 | 重庆前沿 | DONG XIE (谢东)、 HE JIANG (姜和) | 2003. 09.23 | 2015. 11.11 | 2023.0 9.23 | 原始取得 |
| 9 | HIV 感染的肽衍生物融合抑制剂 | 5385497 | 日本 | 发明 | DONG XIE (谢东)、HE JIANG (姜和), 重庆前沿 | DONG XIE (谢东)、 HE JIANG (姜和) | 2003. 09.23 | 2013. 10.11 | 2023.0 9.23 | 原始取得 |

| 序号 | 专利名称 | 专利号 | 国家/地区 | 专利类型 | 初始权利人 | 发明人 | 申请日期 | 授权公告日 | 有效期至 | 取得方式 |
|----|------------------|--------|-------|------|-----------------------------------|-----------------------------|------------|------------|------------|------|
| 10 | HIV 感染的肽衍生物融合抑制剂 | 539539 | 新西兰 | 发明 | 重庆前沿 | DONG XIE (谢东)、HE JIANG (姜和) | 2003.09.23 | 2007.03.15 | 2019.09.23 | 原始取得 |
| 11 | HIV 感染的肽衍生物融合抑制剂 | 167527 | 以色列 | 发明 | DONG XIE (谢东)、HE JIANG (姜和), 重庆前沿 | DONG XIE (谢东)、HE JIANG (姜和) | 2003.09.23 | 2014.04.1 | 2023.09.23 | 原始取得 |

3、研究和获取临床数据的过程

2008 年 3 月，重庆前沿取得原国家食品药品监督管理局颁发的《药物临床试验批件》，开始对艾博韦泰进行 I 期临床试验。重庆前沿与首都医科大学附属北京佑安医院和北京地坛医院签订了临床试验协议，共同制定临床试验方案并经医院伦理委员会审核获得药物临床试验批件后开展临床试验。

2012 年 12 月，重庆前沿取得原国家食品药品监督管理局颁发的《药物临床试验批件》，开始对艾博韦泰进行 II 期临床试验。重庆前沿与首都医科大学附属北京佑安医院签订了临床试验协议，共同制定临床试验方案并经医院伦理委员会审核获得药物临床试验批件后开展临床试验。

2013 年 1 月，前沿有限成立，根据《投资合作协议》的约定，艾博韦泰相关合成工艺、制药技术、境内外专利、临床数据等均转移至前沿有限。

在完成艾博韦泰 I-II 期临床试验后，前沿有限向原国家食品药品监督管理总局药品审评中心递交了艾博韦泰 I-II 期临床试验数据和 III 期临床试验方案，药品审评中心于 2013 年 11 月召开艾博韦泰特殊审批沟通交流会议。药审中心审评专家、前沿有限团队、临床研究、临床统计和药事管理专家就艾博韦泰 I-II 期临床试验数据和 III 期临床试验方案进行了充分的交流，达成共识并形成会议纪要，药审中心同意前沿有限开展艾博韦泰 III 期临床试验。

自 2014 年 1 月，前沿有限开始对艾博韦泰进行 III 期临床试验。前沿有限委托首都医科大学附属北京佑安医院作为艾博韦泰 III 期临床试验的组长单位，全国共 12 家临床医院参加试验，包括：中国人民解放军第三〇二医院、首都医科

大学附属北京地坛医院、上海市公共卫生临床中心、广州市第八人民医院、浙江大学医学院附属第一医院、中南大学湘雅二医院、第四军医大学唐都医院、河南省传染病医院、长沙市第一医院、深圳市第三人民医院、杭州市西溪医院。临床试验方案经全部 12 家医院伦理委员会审核获得药物临床试验批件后开展临床试验。

为了保证临床试验的完整性和保护受试者的权利和健康，DONG XIE(谢东)于 2008 年按照国际惯例，在 I 期临床试验期间即组织成立独立的“数据与安全监察委员会”（Data and Safety Monitoring Board, DSMB），在 I-III 期临床试验期间全程指导和监察艾博韦泰临床试验的开展。在 I-III 期临床试验期间，重庆前沿/前沿有限还委托专业团队承担临床监查、数据管理和统计分析工作。参与临床试验的各方共同完成临床试验并形成统计分析报告和临床总结报告，提交原国家食品药品监督管理局药品审评中心。

（二）重庆前沿及 DONG XIE（谢东）团队掌握的与“艾博韦泰”相关的技术、专利等是否为自主研发，是否存在纠纷或潜在纠纷

结合上述研发及境内外专利获取过程，并根据 DONG XIE（谢东）和 HE JIANG（姜和）的确认，与“艾博韦泰”相关的境内外专利均系原始取得，该等专利技术系 DONG XIE（谢东）团队和重庆前沿自主研发。

根据艾博韦泰专利发明人 DONG XIE（谢东）、HE JIANG（姜和）的书面确认，杜厚芸（晟盛鸿昆时任法定代表人）、香港建木、CHANGJIN WANG（王昌进）、RONGJIAN LU（陆荣健）出具的说明，境外律师就境外专利出具的法律意见书，并经查询中国裁判文书网、中国执行信息公开网、信用中国公开查询系统，该等专利技术权属清晰确定，无任何权属纠纷或潜在权属纠纷。

三、出资前后，重庆前沿研发和经营“艾博卫泰”的情况；重庆前沿放弃自主研发、经营该产品而用于前沿有限出资的原因，重庆前沿是否存在重大违法违规

（一）出资前后，重庆前沿研发和经营“艾博卫泰”的情况

前沿有限于 2013 年 1 月成立，成立时晟盛鸿昆实缴人民币 100 万元；2013 年 11 月，江苏润华会计师事务所有限公司出具《验资报告》，确认前沿有限已收

到晟盛鸿昆、香港建木缴纳的注册资本合计 10,400 万元，以知识产权（专利权）出资。

重庆前沿于 2012 年 12 月取得了原国家食品药品监督管理局颁发的《药物临床试验批件》，开始对艾博韦泰进行 II 期临床试验。2014 年 1 月前沿有限开始对艾博韦泰进行 III 期临床试验，重庆前沿相关合成工艺、制药技术、境内外专利、临床数据等均开始向前沿有限转移，并于 2014 年 3 月成为前沿有限全资子公司。此后，重庆前沿除执行部分尚未履行完毕的研发合同和研究项目外，无其他经营活动。至 2018 年 4 月，重庆前沿依法办理完成注销登记程序。

（二）重庆前沿放弃自主研发、经营该产品而用于前沿有限出资的原因，重庆前沿是否存在重大违法违规

1、重庆前沿放弃自主研发、经营该产品而用于前沿有限出资的原因

2012 年 11 月，基于尽快完成重庆开创对外股权投资清理等原因，重庆前沿的股东重庆开创要求退出并取得了重庆北部新区管理委员会的同意，但艾博韦泰药物的研发工作，包括临床试验、生产设施认证、合成工艺和制药技术的进一步研发等，需要大量资金投入。在此期间，重庆前沿持续亏损，账面资金匮乏，无法在现有的股东结构下及时获得有效的外部融资，重庆前沿的正常运营及团队维持出现重大不利影响，艾博韦泰药物的研发工作及公司经营处于困境之中。为进一步推进艾博韦泰的后续研发，巩固前期研究成果，DONG XIE（谢东）团队开始寻找新的投资人。经多方洽谈后，最终和南京江宁高新技术产业园管理委员会商定，将艾博韦泰研发项目移至江苏南京继续推进。南京江宁高新技术产业园管理委员会同意以江宁科创作作为国有投资主体，对新设主体前沿有限进行投资，前提条件之一为 DONG XIE（谢东）团队承诺“其投入新公司的为其拥有或掌握的有关‘艾博卫泰’及抗艾滋病药物的全部技术，不存在任何保留。”

因此，为正常推进艾博韦泰药物后续的研发工作，DONG XIE（谢东）团队决定放弃由重庆前沿研发、经营艾博韦泰产品而将有关艾博卫泰及抗艾滋病药物的全部技术用于向前沿有限出资。

2、重庆前沿是否存在重大违法违规

根据重庆市九龙坡区地方税务局于 2016 年 9 月 6 日出具的《纳税证明》，在 2013 年 1 月至 2016 年 8 月期间，未发现重庆前沿有税收行政处罚；高新区国税

局于 2016 年 9 月出具的《纳税证明》，在 2013 年 1 月至 2016 年 8 月期间，未发现重庆前沿有税收行政处罚。根据重庆市工商行政管理局出具的《查询报告》，至查询日，重庆前沿无行政处罚记录。根据重庆市九龙坡区安全生产监督管理局于 2016 年 7 月 21 日出具的《证明》，在 2014 年 1 月至 2016 年 7 月 21 日期间没有因违反国家或地方安全生产方面的法律、法规、规范性文件而受到安全生产管理部门的行政处罚的情形。根据重庆市九龙坡质量技术监督局于 2016 年 7 月 21 日出具的《证明》，在 2014 年 1 月至 2016 年 7 月 21 日期间没有因违反产品质量、技术监督方面的法律、法规而受到质量技术监督部门的行政处罚。根据重庆市九龙坡区人力资源和社会保障局于 2016 年 9 月 9 日出具的《证明》，重庆前沿在 2013 年至 2016 年 9 月 9 日期间无举报投诉和劳动争议案件。

经查阅重庆前沿工商登记档案材料、重庆前沿报告期内财务报表等相关资料，自 2014 年 1 月始，艾博韦泰进入 III 期临床研究阶段，重庆前沿于 2014 年 3 月成为前沿有限全资子公司。此后，重庆前沿除执行部分尚未履行完毕的研发合同和研究项目外，无其他经营活动。

2018 年 2 月和 3 月，重庆前沿分别取得国税和地税的清税证明，并于 2018 年 4 月取得重庆市工商行政管理局下发的《准予注销登记通知书》。

经查询中国审判流程信息公开网、裁判文书网、中国执行信息公开网、信用中国、相关政府主管部门等网站，未发现重庆前沿存在重大违法违规行为。

综上所述，重庆前沿放弃自主研发、经营该产品而用于前沿有限出资具有合理的商业理由，重庆前沿不存在重大违法违规行为。

四、2012 年 11 月签署的《关于设立江苏前沿生物技术有限公司投资合作协议》约定江宁科创、重庆前沿、DONG XIE（谢东）团队三方共同出资设立新公司，而 2012 年 12 月由晟盛鸿昆、江宁科创共同设立前沿有限的原因，上述情况是否符合投资合作协议的约定，是否合法合规

根据《投资合作协议》2.2.3 款之约定，各方同意，为加快项目建设，江宁科创可以与重庆前沿或重庆前沿股东先行以现金出资方式（注册资本约 100 万元）在 2012 年 11 月-12 月内设立新公司，以便新公司及时购买项目研发生产所需仪器设备。

2012 年 11 月 2 日和 2012 年 11 月 12 日，重庆北部新区管理委员会和重庆

北部新区国有资产监督管理办公室分别作出批复，同意重庆开创将其持有的重庆前沿 52% 股权以 250 万元为挂牌基价在重庆联合产权交易所进行公开挂牌转让。晟盛鸿昆作为财务投资者，拟参与竞拍重庆前沿该部分股权，并作为投资主体参与前沿有限的投资，经与江宁科创协商，晟盛鸿昆与江宁科创于 2012 年 12 月 13 日签署《南京前沿生物技术有限公司章程》成立前沿有限，晟盛鸿昆先行出资 100 万元以便新公司及时购买项目研发生产所需仪器设备，上述情况具有商业合理性，基本符合《投资合作协议》的约定，不存在违法违规的情形，不存在争议或潜在纠纷。

五、2013 年艾博卫泰产品技术专利由重庆前沿转让给晟盛鸿昆及香港建木，并出资至前沿有限，而非由重庆前沿直接以专利出资的原因；晟盛鸿昆与香港建木当时穿透至最终自然人的股东持股情况，与重庆前沿的股东存在差异情况

（一）2013 年艾博卫泰产品技术专利由重庆前沿转让给晟盛鸿昆及香港建木，并出资至前沿有限，而非由重庆前沿直接以专利出资的原因

2012 年 11 月，重庆前沿的股东重庆开创要求退出，但艾博韦泰药物的后续研发工作需要大量资金支持，重庆前沿持续亏损，账面资金匮乏，无法在现有股东结构下及时获得有效的外部融资，艾博韦泰的研发和重庆前沿的经营处于困境之中。DONG XIE（谢东）团队和南京江宁高新技术产业园管理委员会商定，将艾博韦泰项目移至江苏南京继续推进，南京江宁高新技术产业园管理委员会同意以江宁科创作为国有投资主体，对新设主体前沿有限进行投资。

重庆前沿当时持续亏损，难以继续开展经营，存在破产清算风险，若由重庆前沿与江宁科创共同投资设立前沿有限，会导致前沿有限股权不稳定，不利于前沿有限后续融资和股权激励安排。

2013 年 6 月 15 日，重庆前沿与晟盛鸿昆、香港建木签署《协议》，约定将重庆前沿名下的艾博韦泰 1 项中国专利、2 项美国专利（其中一项在申请中）转让给晟盛鸿昆及香港建木。2013 年 11 月，晟盛鸿昆、香港建木分别以上述专利向前沿有限出资。通过上述专利权转让及专利出资，晟盛鸿昆得以将其在重庆前沿的投资权益间接转移至前沿有限；同时，DONG XIE（谢东）团队成员得以通过香港建木实现向前沿有限的出资入股，从而合理安排了艾博韦泰当时核心研发

团队人员权益。

综上，2013 年艾博卫泰产品技术专利由重庆前沿转让给晟盛鸿昆及香港建木，并出资至前沿有限，而非由重庆前沿直接以专利出资，具有商业合理性。

（二）晟盛鸿昆与香港建木当时穿透至最终自然人的股东持股情况，与重庆前沿的股东存在差异情况

2013 年 6 月，晟盛鸿昆与香港建木穿透至最终自然人的股东持股情况如下：

| 公司名称 | 自然人股东 |
|------|--------------------|
| 晟盛鸿昆 | 杜厚芸 |
| | 邓伟 |
| 香港建木 | DONG XIE（谢东） |
| | HE JIANG（姜和） |
| | CHANGJIN WANG（王昌进） |
| | RONGJIAN LU（陆荣健） |

注：晟盛鸿昆为财务投资人控制的平台，香港建木为核心技术团队控制的平台。

2013 年 6 月，重庆前沿穿透至最终自然人股东持股情况如下：

| 公司名称 | 第一层股东 | 第二层股东 |
|------|--------------------------------|--------------|
| 重庆前沿 | 晟盛鸿昆 | 杜厚芸 |
| | | 邓伟 |
| | Frontier Biotechnologies, Inc. | DONG XIE（谢东） |
| | | HE JIANG（姜和） |
| | | 邓伟 |
| | | 邓宏 |
| | | 杜厚堃 |
| | | 杜厚芸 |
| | | 杜厚冰 |
| | | 林雪松 |
| | | 石玉林 |
| | | 陈志明 |
| | | 丁德强 |
| | | 朱晓科 |
| 杨缙 | | |

| | | |
|--|--|-----|
| | | 单天锡 |
| | | 李政 |
| | | 胡英 |
| | | 谢华 |
| | | 程郁 |
| | | 唐志林 |
| | | 黄治义 |
| | | 刘岚 |
| | | 刘天兵 |
| | | 徐嘉红 |
| | | 曹华 |

注：DONG XIE（谢东）持有 Frontier Biotechnologies, Inc. 59.26% 股权。

晟盛鸿昆与香港建木穿透至最终自然人的股东持股情况与重庆前沿穿透至最终自然人的股东存在差异情况如下：

（1）香港建木的主要股东为 DONG XIE（谢东），持有香港建木 63.42% 股权；剩余 3 名自然人股东，除 HE JIANG（姜和）外，CHANGJIN WANG（王昌进）和 RONGJIAN LU（陆荣健）不是 Frontier Biotechnologies, Inc. 当时穿透至最终自然人的股东。

（2）Frontier Biotechnologies, Inc. 的主要股东为 DONG XIE（谢东），持有 Frontier Biotechnologies, Inc. 59.26% 股权；剩余 23 名自然人股东，除 HE JIANG（姜和）、邓伟、杜厚芸外，不是晟盛鸿昆与香港建木当时穿透至最终自然人的股东。

上述差异主要系股东持股层级的调整，存在差异的多数股东后续已通过发行人股东众诚鸿运间接持有发行人股份，利益已得到合理分配，对本次专利转让行为不存在异议，不存在纠纷或潜在纠纷。

六、艾博卫泰产品技术专利由重庆前沿转让给晟盛鸿昆及香港建木的交易作价情况和价款实际支付情况；2013年9月晟盛鸿昆与香港建木签署《专利权益划分协议》，确认晟盛鸿昆拥有一项中国专利，香港建木拥有两项美国专利的划分依据

（一）艾博卫泰产品技术专利由重庆前沿转让给晟盛鸿昆及香港建木的交易作价情况和价款实际支付情况

2013年6月15日，重庆前沿与晟盛鸿昆、香港建木签署《协议》，约定将重庆前沿名下的艾博韦泰1项中国专利、2项美国专利参照账面值按人民币2,075,625元转让给重庆前沿当时股东晟盛鸿昆及香港建木，其中艾博韦泰中国专利以人民币360,041元转让给晟盛鸿昆，2项艾博韦泰美国专利以人民币1,715,584元转让给香港建木，重庆前沿已经收到上述专利权转让对价。

（二）2013年9月晟盛鸿昆与香港建木签署《专利权益划分协议》，确认晟盛鸿昆拥有一项中国专利，香港建木拥有两项美国专利的划分依据

2013年6月15日，重庆前沿与晟盛鸿昆、香港建木签署《协议》，约定重庆前沿将其拥有的一项中国专利（专利号：ZL03816434.5）转让给晟盛鸿昆，转让价格为360,041元，将其拥有的一项美国专利（专利号：7575750）及一项正在申请的美国专利（专利申请号：12567250）转让给香港建木，转让价格为1,715,584元。

鉴于：（1）截至2013年6月，DONG XIE（谢东）团队为艾博韦泰相关核心技术前期研发作出了重要贡献，且其仍将在艾博韦泰的进一步研发和相关产品全球商业化中发挥重要作用；（2）香港建木系DONG XIE（谢东）团队设立的境外持股平台，由DONG XIE（谢东）团队通过香港建木在艾博韦泰相关专利技术中拥有较大比例的权益并以此作为后续对前沿有限的出资，有利于激励DONG XIE（谢东）团队继续推进艾博韦泰相关技术的进一步研发和未来产品全球商业化；（3）根据江宁科创、重庆前沿、DONG XIE（谢东）团队于2012年11月共同签署的《投资合作协议》第2.2.2条，各方拟安排重庆前沿或重庆前沿股东持有新公司12%股权、DONG XIE（谢东）团队持有新公司48%股权。

基于“苏五星评报字（2013）249号”评估报告书对艾博卫泰产品技术的总体评估（价值10,934万元），结合上述商业目的及《投资合作协议》中约定的持

股架构安排，并经香港建木与晟盛鸿昆协商确定，2013年9月16日，晟盛鸿昆与香港建木签署《专利权益划分协议》，确认截至2013年7月31日，“艾博卫泰”产品技术（一项中国专利与两项美国专利作为整体）的评估值为10,934万元，其中，晟盛鸿昆拥有的一项中国专利（专利号：ZL03816434.5）价值为18,966,285元，香港建木拥有的两项美国专利（专利号：7575750和8470527）的价值为90,373,715元。

七、香港建木自设立以来的历史沿革情况和业务经营情况；发行人搭建该境外架构的原因

（一）香港建木自设立以来的历史沿革情况和业务经营情况

1、香港建木自设立以来的历史沿革情况

根据香港施文律师行于2019年10月11日出具的法律意见书并经核查，香港建木自设立以来的历史沿革情况如下：

“（1）2013年设立

该公司于2013年5月14日在香港注册成为私人股份有限公司，其注册登记时的股份数目为50,000股普通股，注册股本总额为HK\$50,000，由创办成员认购的股本总额为HK\$50,000，DONG XIE（谢东）、HE JIANG（姜和）、CHANGJIN WANG（王昌进）及RONGJIAN LU（陆荣健）为其创办成员。

该公司注册成立时的股权结构如下：

| 股东姓名/名称 | 股份持有量 (股) | 已缴或视作已缴股本总 额 (HK\$) | 持股比例 |
|------------------------|---------------|------------------------|-------------|
| DONG XIE（谢东） | 31,710 | 31,710 | 63.42% |
| HE JIANG（姜和） | 6,745 | 6,745 | 13.49% |
| CHANGJIN WANG（王昌 进） | 6,045 | 6,045 | 12.09% |
| RONGJIAN LU（陆荣健） | 5,500 | 5,500 | 11.00% |
| 总计 | 50,000 | 50,000 | 100% |

（2）2016年股权转让

2016年11月10日，该公司股东HE JIANG（姜和）、CHANGJIN WANG（王昌进）及RONGJIAN LU（陆荣健）将其各自持有的该公司股份转让至DONG XIE（谢东），转让详情如下：

| 转让方姓名/名称 | 受让方姓名/名称 | 转让股份数目（股） |
|----------|----------|-----------|
|----------|----------|-----------|

| | | |
|---------------------|---------------|-------|
| HE JIANG (姜和) | DONG XIE (谢东) | 6,745 |
| CHANGJIN WANG (王昌进) | DONG XIE (谢东) | 6,045 |
| RONGJIAN LU (陆荣健) | DONG XIE (谢东) | 5,500 |

根据截至 2017 年 5 月 14 日为止的《周年申报表》，上述股权转让完成后，该公司的股权结构如下：

| 股东姓名/名称 | 股份持有量 (股) | 已缴或视作已缴股本总额 (HK\$) | 持股比例 |
|---------------|-----------|--------------------|------|
| DONG XIE (谢东) | 50,000 | 50,000 | 100% |
| 总计 | 50,000 | 50,000 | 100% |

(3) 2018 年增资

2018 年 8 月 2 日，该公司发行共 2,607 股普通股，以增加 HK\$4,834,676 注册股本，此次股份增发详情如下：

| 获配发新股份者姓名/名称 | 获配发新股份数目 (股) | 已缴或视作已缴的新增股本 (HK\$) |
|----------------------|--------------|---------------------|
| FAME EMINENT LIMITED | 2,607 | 4,834,676 |
| 总计 | 2,607 | 4,834,676 |

根据截至 2019 年 5 月 14 日为止的《周年申报表》，上述增资完成后，该公司的股权结构如下：

| 股东姓名/名称 | 股份持有量 (股) | 已缴或视作已缴股本总额 (HK\$) | 持股比例 |
|----------------------|-----------|--------------------|---------|
| DONG XIE (谢东) | 50,000 | 50,000 | 95.04% |
| FAME EMINENT LIMITED | 2,607 | 4,834,676 | 4.96% |
| 总计 | 52,607 | 4,884,676 | 100.00% |

截至本回复出具日，DONG XIE (谢东) 及 FAME EMINENT LIMITED 为该公司的股东，分别持有该公司 50,000 股及 2,607 股普通股，已缴或视作已缴的股本总额为 HK\$4,884,676。

2、香港建木业务经营情况

香港建木除持有发行人股份外，对外未开展实际经营活动。

(二) 发行人搭建该境外架构的原因

如前所述，由于重庆前沿不便于作为投资平台向前沿有限出资，需要搭建合适的投资持股平台以用于承接重庆前沿的专利并向前沿有限出资；同时，也可以通过搭建该等投资持股平台有效整合并合理安排 DONG XIE (谢东) 核心团队人

员的权益。

此外，DONG XIE（谢东）团队成员 DONG XIE（谢东）、CHANGJIN WANG（王昌进）、RONGJIAN LU（陆荣健）、HE JIANG（姜和）均为境外自然人，其设立境外主体无需履行境内商务、发改、外汇等行政审批或备案程序，法律程序较便捷；而设立境内平台在当时仍需经过商务、外汇等部门的审批或备案程序，耗时较长。

根据 DONG XIE（谢东）的说明，为尽快获得江宁科创的投资资金，完成核心技术团队对重庆前沿相关专利技术的承接并转而前沿有限的专利出资，DONG XIE（谢东）团队成员 DONG XIE（谢东）、CHANGJIN WANG（王昌进）、RONGJIAN LU（陆荣健）、HE JIANG（姜和）决定通过共同设立境外平台香港建木以用于投资入股前沿有限。

八、发行人境外架构搭建是否履行了相关的外部审批程序（如商务部门及发改部门的审批或备案等），是否符合境内外外汇、税务等法律法规的规定

DONG XIE（谢东）团队成员 DONG XIE（谢东）、CHANGJIN WANG（王昌进）、RONGJIAN LU（陆荣健）、HE JIANG（姜和）均为境外自然人，其设立境外主体，无需履行境内商务、发改部门的审批或备案程序，亦符合境内外汇、税务等法律法规的规定。

根据香港施文律师行于 2019 年 10 月 11 日出具的法律意见书：“香港建木是一家依据香港法律合法设立并存续的私人有限公司；该公司于香港并未涉及任何法律程序，亦无清盘呈请。”因此，香港建木符合境内外外汇、税务等法律法规的规定。

此外，香港建木投资入股前沿有限取得或办理了南京江宁经济技术开发区管理委员会的批复、南京市人民政府核发的《中华人民共和国台港澳侨投资企业批准证书》以及南京市江宁区工商行政管理局的工商登记，履行了相关的外部审批程序，符合相关法律法规的规定。

九、重庆前沿成为发行人子公司的过程，报告期内重庆前沿的业务经营情况，其于 2018 年注销的原因

（一）重庆前沿成为发行人子公司的过程

重庆前沿成为发行人子公司的过程详见本回复第一节之“第一部分 问询函问题 1”之“一、重庆前沿自设立以来的历史沿革情况和业务经营情况”之“（一）重庆前沿自设立以来的历史沿革情况”之“6、2014 年 3 月股权转让”。

（二）报告期内重庆前沿的业务经营情况

报告期内重庆前沿的业务经营情况详见本回复第一节之“第一部分 问询函问题 1”之“一、重庆前沿自设立以来的历史沿革情况和业务经营情况”之“（二）重庆前沿自设立以来的业务经营情况”。

（三）重庆前沿于 2018 年注销的原因

前沿有限成立后，为有效整合公司资产、人员并调整业务定位，履行 DONGXIE（谢东）团队对前沿有限国有股东江宁科创的承诺，艾博韦泰研发、临床工作从重庆前沿逐步转移到前沿有限。重庆前沿于 2014 年 3 月成为前沿有限全资子公司，其除执行部分尚未履行完毕的研发合同和研究项目外，无其他经营活动。重庆前沿营业期限于 2017 年 8 月 19 日到期，营业期限到期后，重庆前沿便启动注销程序，在研发合同和研究项目执行完毕后，重庆前沿于 2018 年 4 月完成注销。

十、保荐机构、发行人律师核查情况

（一）核查程序

就上述事项，保荐机构、发行人律师履行了以下核查程序：

- 1、查阅了重庆前沿从成立到注销的工商档案；
- 2、查阅了重庆前沿历次股权变动的相关验资报告、评估报告；
- 3、查阅了重庆市工商行政管理局、重庆市科学技术委员会颁发的《重庆市技术成果出资入股管理办法》；
- 4、取得了 DONG XIE（谢东）关于重庆前沿存续期间主要业务经营情况的说明；
- 5、查阅了重庆前沿和 DONG XIE（谢东）团队所获取的中国及国际专利证

书；

6、查阅了艾博韦泰《药物临床试验批件》；

7、取得了 DONG XIE（谢东）和 HE JIANG（姜和）关于“艾博韦泰”相关的技术、专利形成过程、不存在纠纷等的确认；

8、登录工商、税务等政府主管部门网站就重庆前沿是否存在违法违规行为进行网络核查；

9、取得了杜厚芸、香港建木、CHANGJIN WANG（王昌进）、RONGJIAN LU（陆荣健）出具的关于“艾博韦泰”相关的技术、专利权属清晰确定，无任何权属纠纷或潜在权属纠纷说明；

10、就“艾博韦泰”相关的技术、专利对相关主体在中国裁判文书网、中国执行信息公开网、信用中国公开查询系统等网站进行了公开网络查询；

11、查阅了重庆前沿报告期内的财务报表；

12、查阅了晟盛鸿昆与香港建木签署《专利权益划分协议》及艾博韦泰产品技术评估报告书；

13、查阅了境外律师出具的法律意见书；

14、取得了 DONG XIE（谢东）关于设立境外平台香港建木相关情况的说明。

（二）核查意见

经核查，保荐机构、发行人律师认为：

1、重庆前沿依法设立，历次股权变更履行了内部决策、商务审批、工商登记备案程序，并已合法注销；重庆开创增资重庆前沿履行了其内部决策及国资审批程序，其转让所持重庆前沿股权亦已履行了评估及备案、内部决策、国资审批、公开挂牌交易等必要的程序；报告期内，重庆前沿除执行部分尚未履行完毕的研发合同和研究项目外，无其他经营活动；重庆前沿在取得税务主管部门的清税证明后，2018年4月工商部门已准予其合法注销；

2、重庆前沿及 DONG XIE（谢东）团队掌握的与“艾博韦泰”相关的技术、专利等为自主研发，不存在纠纷或潜在纠纷；

3、为正常推进艾博韦泰药物后续的研发工作，重庆前沿放弃自主研发、经营艾博韦泰产品而用于前沿有限出资，重庆前沿不存在重大违法违规；

4、2012年11月签署的《投资合作协议》约定江宁科创、重庆前沿或重庆前沿股东、DONG XIE（谢东）团队三方共同出资设立新公司，而2012年12月由晟盛鸿昆、江宁科创共同设立前沿有限的情况基本符合《投资合作协议》的约定，不存在违法违规的情形，不存在争议或潜在纠纷；

5、2013年艾博韦泰产品技术专利由重庆前沿转让给晟盛鸿昆及香港建木，并出资至前沿有限，而非由重庆前沿直接以专利出资，具有商业合理性；

6、2013年艾博韦泰产品技术专利由重庆前沿转让给晟盛鸿昆及香港建木，并出资至前沿有限时，晟盛鸿昆与香港建木当时穿透至最终自然人的股东与重庆前沿的股东存在差异，上述差异主要系股东持股层级的调整，存在差异的多数股东后续已通过发行人股东众诚鸿运间接持有发行人股份，利益已得到合理分配，对本次专利转让行为不存在异议，不存在纠纷或潜在纠纷；

7、晟盛鸿昆与香港建木关于专利权益划分系协商确定，具有商业合理性；

8、发行人境外架构搭建的原因具有合理性；设立境外主体无须履行商务、发改程序，符合境内外汇、税务等法律法规的规定；香港建木投资入股前沿有限取得或办理了南京江宁经济技术开发区管理委员会的批复、南京市人民政府核发的《中华人民共和国台港澳侨投资企业批准证书》以及南京市江宁区工商行政管理局的工商登记，履行了相关的外部审批程序，符合相关法律法规的规定；

9、重庆前沿于2014年3月成为前沿有限全资子公司，其除执行部分尚未履行完毕的研发合同和研究项目外，无其他经营活动；重庆前沿营业期限于2017年8月19日到期，在研发合同和研究项目执行完毕后，于2018年4月注销的原因具有合理性。

问题 2

根据申报文件，2013年4月国有股东江宁科创参与前沿有限增资，而该次增资未进行资产评估；2013年11月江宁科创参与前沿有限增资，该次增资的资产评估报告未在国资主管部门备案；2015年8月江宁科创转让前沿有限30%股权给管理团队，未在产权交易所公开挂牌转让；2017年12月国有股权转让未履行招拍挂相关手续。2018年8月获得《南京市江宁区人民政府关于确认前沿生物药业(南京)股份有限公司历史沿革有关事项的批复》(江宁政复[2018]21号)，

确认前沿生物国有股权的形成及历次变更不存在国有资产流失的情况。

请发行人说明：（1）发行人历次股权变动中涉及国资股东的相关审批、备案程序是否均已履行；江宁科创作为国有股东历史上在增资、股权转让中未按规定履行相关程序的事项，是否合法合规，是否存在国有资产流失及相关依据；（2）南京市江宁区人民政府是否为有权就上述事项出具确认文件的主管机关，请取得有权主管部门的确认文件；（3）南京医桥的股权结构和实际控制人情况，2017年12月江宁科创将其持有的前沿生物1,750.00万股股份（对应持股占比7.37%）转让给南京医桥从而不再持有发行人股份的原因，股权交易作价是否公允。

请保荐机构、发行人律师核查并发表意见。

回复：

一、发行人历次股权变动中涉及国资股东的相关审批、备案程序是否均已履行；江宁科创作为国有股东历史上在增资、股权转让中未按规定履行相关程序的事项，是否合法合规，是否存在国有资产流失及相关依据

（一）发行人历次股权变动中涉及国资股东的相关审批、备案程序是否均已履行

发行人历次股权变动中涉及国资股东江宁科创的相关国资审批、评估和备案以及进场交易程序履行情况如下：

1、2013年4月、2013年11月，江宁科创向前沿有限增资

2012年12月，南京江宁高新技术产业园管理委员会出具《关于同意向江苏前沿生物技术有限公司投资的批复》（宁园管字[2012]384号），同意江宁科创向拟设立的前沿有限投资7,000万元。

2013年4月，前沿有限注册资本由500万元变更为2,340万元，江宁科创对前沿有限增资1,840万。2013年11月，前沿有限注册资本由2,340万元变更为17,500万元；其中，江宁科创对前沿有限增资4,960万。2013年10月31日，南京长城资产评估土地房地产估价事务所（普通合伙）出具《南京前沿生物技术有限公司拟增资扩股委评股东全部权益项目资产评估报告》（宁长城资评报字[2013]第195号），确认截至2013年9月30日，前沿有限净资产评估价值为2,100.01万元。上述两次增资完成之后，江宁科创持有前沿有限40%股权。

2019年10月18日，南京市江宁区人民政府出具江宁政复[2019]25号批复，

对江宁科创股权投资前沿有限事项进行追溯批复，同意江宁科创与重庆前沿以及谢东团队签署《投资合作协议》，共同出资成立前沿有限；注册资本为 17,500 万元，其中江宁科创出资 7,000 万元并持有新公司 40% 股权。

2、2015 年 8 月，江宁科创股权转让

2015 年 6 月 9 日，南京市江宁区人民政府国有资产监督管理委员会出具《关于同意转让南京前沿生物技术有限公司股权的批复》（江宁国资[2015]40 号），同意江宁科创转让前沿有限 30% 股权给管理团队。

2015 年 7 月 13 日，江苏东宇资产评估咨询有限公司出具《南京前沿生物技术有限公司拟股权转让所涉及的股东全部权益价值项目资产评估报告书》（苏东资评报字（2015）第 2005 号），确认截至 2015 年 6 月 30 日，前沿有限净资产评估价值为 21,108.33 万元；该评估报告于 2015 年 9 月在国资主管部门进行了备案。

2015 年 7 月 29 日，江宁科创与南京建木签订《股权转让协议》，江宁科创将其持有的前沿有限 30% 的股权转让给南京建木，以江苏东宇资产评估咨询有限公司作出的前沿有限截至 2015 年 6 月 30 日的净资产评估值为作价依据。

上述股权转让完成后，江宁科创持有前沿有限 10% 股权。

3、2016 年 4 月，倚锋太和等股东对前沿生物增资

2015 年 7 月 13 日，江苏东宇资产评估咨询有限公司出具了苏东资评报字（2015）第 2010 号《南京前沿生物技术有限公司增资扩股所涉及的资产及负债评估报告书》，经评估，前沿有限增资扩股所涉及的净资产评估值为 21,108.33 万元；该评估报告于 2016 年 4 月在国资主管部门进行了备案。

2016 年 3 月，南京晟功、倚锋太和、南京玉航与公司签订《股份发行认购协议》，公司向前述认购方合计发行 4,000 万股股份。

上述增资完成后，江宁科创持有前沿生物 8.14% 股权。

4、2016 年 12 月，深圳创投等股东对前沿生物增资

2016 年 12 月 6 日，中京民信（北京）资产评估有限公司出具《前沿生物药业（南京）股份有限公司拟增资扩股所涉及的前沿生物药业（南京）股份有限公司股东全部权益价值资产评估报告》（京信评报字（2016）第 388 号），经评估，截至 2016 年 5 月 31 日，前沿生物增资扩股所涉及的净资产评估值为 25,028.47 万元；该评估报告于 2016 年 12 月在国资主管部门进行了备案。

2016 年 11 月 25 日，前沿生物与鼎泽迅捷和倚锋睿意签订《股份发行认购

协议》，前沿生物向前述认购方合计发行 1,650 万股股份。2016 年 12 月 12 日，前沿生物与深圳创投签订《股份发行认购协议》，前沿生物向深圳创投发行 580 万股股份。

上述增资完成后，江宁科创持有前沿生物 7.3746% 股权。

5、2017 年 12 月，江宁科创退出

2017 年 8 月 31 日，江苏银信评估房地产估价有限公司出具《南京江宁（大学）科教创新园有限公司拟转让股权涉及的前沿生物医药（南京）股份有限公司 7.3746% 股权价值评估报告》（苏银信评报字（2017）第 085 号），确认以 2017 年 5 月 31 日为基准日的江宁科创拟转让的前沿生物 7.3746% 股权的评估值为 14,024.00 万元；该评估报告于 2017 年 12 月在国资主管部门进行了备案。

2017 年 12 月 22 日，经南京市江宁区人民政府国有资产监督管理委员会批准，江宁科创与南京医桥签订《股权转让协议》，将其持有的前沿生物 1,750.00 万股股份转让给南京医桥，以江苏银信评估房地产估价有限公司作出的前沿生物截至 2017 年 5 月 31 日的净资产评估值为作价依据，确认本次股权转让的价款为 14,024.00 万元。

上述股权转让完成后，江宁科创从前沿生物完全退出。

综上所述，2013 年 4 月江宁科创作作为国有股东向前沿有限增资没有履行资产评估及备案程序、2013 年 11 月增资涉及的资产评估报告未备案、2015 年 8 月及 2017 年 12 月国有股权转让未履行在产权交易所公开挂牌转让相关手续。除上述情况外，发行人历次股权变动中涉及国资股东的相关审批、备案程序均已履行。

（二）江宁科创作作为国有股东历史上在增资、股权转让中未按规定履行相关程序的事项，是否合法合规，是否存在国有资产流失及相关依据。

2013 年 4 月江宁科创作作为国有股东向前沿有限增资没有履行资产评估及备案程序、2013 年 11 月增资涉及的资产评估报告未备案、2015 年 8 月及 2017 年 12 月国有股权转让未履行在产权交易所公开挂牌转让相关手续，在程序上存在一定的瑕疵。

针对上述存在的问题，发行人正在征求有权部门的认定。

二、南京市江宁区人民政府是否为有权就上述事项出具确认文件的主管机关，请取得有权主管部门的确认文件

2018年8月，发行人已取得南京市江宁区人民政府出具的《南京市江宁区人民政府关于确认前沿生物药业(南京)股份有限公司历史沿革有关事项的批复》(江宁政复[2018]21号)，江宁区人民政府及江宁区国资委为该次投资的决策机构，因此对该投资行为的有权主管部门为江宁区的上级主管部门，为进一步确认前沿生物历史上国有股权变动的合法合规性，截至本回复出具日，发行人正在协调江宁区的上级主管部门就上述事项进一步出具确认文件。

三、南京医桥的股权结构和实际控制人情况，2017年12月江宁科创将其持有的前沿生物1,750.00万股股份(对应持股占比7.37%)转让给南京医桥从而不再持有发行人股份的原因，股权交易作价是否公允

(一) 南京医桥的股权结构和实际控制人情况

经核查，南京医桥是一家有限合伙企业，南京建木为其普通合伙人，出资比例为0.0001%，发行人财务总监邵奇为其有限合伙人，出资比例为99.9999%。根据南京医桥的合伙协议，合伙人对合伙企业有关事项作出决议，实行合伙人一人一票表决权；除法律、法规、规章和本协议另有规定以外，决议应经全体合伙人过半数表决通过并经执行事务合伙人南京建木同意。据此，南京建木实际控制南京医桥。

根据南京建木的章程，DONG XIE(谢东)持有南京建木100%股权。

综上，DONG XIE(谢东)是南京医桥的实际控制人。

(二) 2017年12月江宁科创将其持有的前沿生物1,750.00万股股份(对应持股占比7.37%)转让给南京医桥从而不再持有发行人股份的原因

江宁科创系根据科学技术部《科技企业孵化器认定和管理办法》等相关规定经认定的国家级科技企业孵化器，承担“科技企业孵化职能”(江宁政复[2018]21号)。根据《投资合作协议》的约定，江宁科创持有的前沿生物股权投资将视前沿生物资金充裕情况或上市前适时退出。

截至2017年12月，前沿生物通过增发股份的方式先后获得了南京晟功、倚锋太和、南京玉航、鼎泽迅捷、倚锋睿意、深圳创投等内外部机构的投资资金。

鉴于前沿生物已经获得了外部融资，达到了《投资合作协议》约定的江宁科创适时退出条件，同时考虑到公司后续生产经营仍存在一定风险，江宁科创与前沿生物及 DONG XIE（谢东）团队商定按照上述《投资合作协议》确定的退出路径，由 DONG XIE（谢东）团队指定主体以评估价格回购的方式实现江宁科创的转股退出。

经南京市江宁区人民政府国有资产监督管理办公室批准，2017 年 12 月 22 日，江宁科创与南京医桥签订《股权转让协议》，将其持有的前沿生物 1,750.00 万股股份转让给 DONG XIE（谢东）团队指定主体南京医桥。

（三）2017 年 12 月江宁科创将其持有的前沿生物 1,750.00 万股股份（对应持股占比 7.37%）转让给南京医桥，股权交易作价是否公允

2017 年 12 月，江宁科创将其持有的前沿生物剩余 1,750 万股股份全部转让给南京医桥，系按照《投资合作协议》确定的退出路径，由 DONG XIE（谢东）团队指定主体以评估价格回购的方式实现转股退出。该次股权转让已履行资产评估及其备案程序，转让价格不低于江苏银信评估房地产估价有限公司于 2017 年 8 月 31 日出具的“苏银信评报字（2017）第 085 号”评估报告确认的上述股权在 2017 年 5 月 31 日的市场价值，且已经国资主管部门批准。关于上述定价公允性，发行人正在进行有权部门的认定。

四、保荐机构、发行人律师核查情况

（一）核查程序

就上述事项，保荐机构、发行人律师履行了以下核查程序：

- 1、查阅发行人自成立至报告期末的工商档案；
- 2、查阅发行人历次股权变动涉及的相关商务审批、备案文件；
- 3、查阅发行人历次股权变动涉及的国资审批、评估和备案等文件；
- 4、取得并查验《南京市江宁区人民政府关于确认前沿生物药业（南京）股份有限公司历史沿革有关事项的批复》；
- 5、取得并查验南京市江宁区人民政府出具的《关于同意江宁高新区对南京前沿生物技术有限公司股权投资的批复》。

（二）核查意见

经核查，保荐机构、发行人律师认为：

1、2013年4月江宁科创作为国有股东向前沿有限增资没有履行资产评估及备案程序、2013年11月增资涉及的资产评估报告未备案、2015年8月及2017年12月国有股权转让未履行在产权交易所公开挂牌转让相关手续。除此之外，发行人历次股权变动中涉及国资股东的相关审批、备案程序均已履行；针对上述存在的问题，发行人正在征求有权部门的认定；

2、江宁区人民政府及江宁区国资委为该次投资的决策机构，因此对该投资行为的有权主管部门为江宁区的上级主管部门，为进一步确认前沿生物历史上国有股权变动的合法合规性，截至本回复出具日，发行人正在协调江宁区的上级主管部门就上述事项进一步出具确认文件；

3、江宁科创将股份转让给南京医桥的原因系江宁科创完成了科技企业孵化器职能，达到了《投资合作协议》约定的江宁科创适时退出条件，上述原因具有合理性；

4、江宁科创将其持有的前沿生物1,750.00万股股份转让给南京医桥股权交易作价不低于评估价格，关于上述定价公允性，发行人正在进行有权部门的认定。

问题3

招股说明书披露，香港建木持有公司26.18%的股份，是公司的第一大股东；DONG XIE（谢东）通过香港建木、南京建木、建木商务、南京玉航及南京建树间接持有公司31.10%的股份，同时通过前述企业间接控制了公司42.12%股份的表决权，DONG XIE（谢东）为公司的实际控制人。

请发行人补充披露：香港建木、南京建木、建木商务、南京玉航及南京建树穿透至自然人的最终持股情况；

请发行人：（1）结合各企业的合伙协议约定或公司章程规定、以及各企业报告期内内部决策情况（如合伙人会议、董事会、股东会召开和表决情况），说明DONG XIE（谢东）能对香港建木、南京建木、建木商务、南京玉航及南京建树进行控制的原因；（2）结合报告期内发行人董事的提名人或委派其任职的股东名称，说明DONG XIE（谢东）在董事会占有的席位情况、具有的表决权情况；（3）说明RONGJIAN LU（陆荣健）、CHANGJIN WANG（王昌进）自发行人设立以来对公司核心技术、业务开拓、业务演变的作用，以及对发行人控制权结

构和日常经营决策的影响，说明未将 RONGJIAN LU（陆荣健）、CHANGJIN WANG（王昌进）认定为实际控制人之一的原因；（4）说明南京晟功、众诚鸿运、鼎泽讯捷等重要股东对发行人控制权结构和日常经营决策的影响；（5）结合发行人报告期内股权变动情况、报告期内股东（大）会和董事会议事表决情况、公司日常经营决策情况，说明将 DONG XIE（谢东）认定为公司实际控制人的原因，并说明关于发行人实际控制人的认定和相关股东股份锁定承诺是否符合规定；（6）说明发行人是否符合《科创板首次公开发行股票注册管理办法（试行）》第十二条规定的“最近 2 年实际控制人没有发生变更”的发行条件；（7）说明发行人的控制权在首发后的可预期期限内是否稳定，以及可能对公司经营造成的影响；（8）说明未将香港建木认定为控股股东的原因。

请保荐机构和发行人律师对上述事项进行核查并发表意见。

回复：

一、请发行人补充披露：香港建木、南京建木、建木商务、南京玉航及南京建树穿透至自然人的最终持股情况

发行人已在招股说明书“第五节 公司基本情况”之“七、持有发行人 5% 以上股份主要股东及实际控制人的基本情况”之“（一）第一大股东、实际控制人”之“2、实际控制人”中进行补充披露如下：

截至本招股说明书签署日，香港建木、南京建木、建木商务、南京玉航及南京建树穿透至自然人的最终持股情况如下：

（1）香港建木穿透至自然人的最终持股情况

截至本招股说明书签署日，香港建木穿透至自然人的最终持股情况如下：

| 序号 | 一级出资人 | 二级出资人 | 穿透后持有香港建木 股权比例 |
|----|----------------------|-------|-------------------|
| 1 | DONG XIE（谢东） | — | 95.04% |
| 2 | FAME EMINENT LIMITED | 徐汀 | 4.96% |

（2）南京建木穿透至自然人的最终持股情况

截至本招股说明书签署日，南京建木穿透至自然人的最终持股情况如下：

| 序号 | 一级出资人 | 二级出资人 | 穿透后持有南京建木 股权比例 |
|----|--------------|-------|-------------------|
| 1 | DONG XIE（谢东） | — | 100.00% |

(3) 建木商务穿透至自然人的最终持股情况

截至本招股说明书签署日，建木商务穿透至自然人的最终持股情况如下：

| 序号 | 一级出资人 | 二级出资人 | 穿透后持有建木商务 份额比例 |
|----|----------------------|---------------|-------------------|
| 1 | 南京建木 | DONG XIE (谢东) | 0.000002% |
| 2 | DONG XIE (谢东) | —— | 16.63% |
| 3 | CHANGJIN WANG (王昌进) | —— | 15.99% |
| 4 | RONGJIAN LU (陆荣健) | —— | 13.43% |
| 5 | HUYI ZHANG (张虎翼) | —— | 11.63% |
| 6 | OH ISAMU (王勇) | —— | 8.72% |
| 7 | 邵奇 | —— | 6.98% |
| 8 | 吕航舟 | —— | 6.98% |
| 9 | 邓杰 | —— | 4.65% |
| 10 | 孙筱昱 | —— | 2.91% |
| 11 | XIAOHONG ZHENG (郑小红) | —— | 2.33% |
| 12 | 史燕京 | —— | 1.40% |
| 13 | 谭作国 | —— | 1.16% |
| 14 | 姚成 | —— | 0.70% |
| 15 | 胡建华 | —— | 0.58% |
| 16 | 谢勇 | —— | 0.58% |
| 17 | 柴宜君 | —— | 0.58% |
| 18 | 刘兄 | —— | 0.58% |
| 19 | 高千雅 | —— | 0.47% |
| 20 | 杨军娣 | —— | 0.46% |
| 21 | 李玉霞 | —— | 0.29% |
| 22 | 李佶辉 | —— | 0.29% |
| 23 | 朱玉婷 | —— | 0.29% |
| 24 | 周松元 | —— | 0.29% |
| 25 | 鲍丽娜 | —— | 0.29% |
| 26 | 王仁友 | —— | 0.29% |
| 27 | 闵文杰 | —— | 0.24% |
| 28 | 时臻 | —— | 0.23% |
| 29 | 杨光灿 | —— | 0.17% |

| 序号 | 一级出资人 | 二级出资人 | 穿透后持有建木商务 份额比例 |
|----|-------|-------|-------------------|
| 30 | 吴慧 | —— | 0.17% |
| 31 | 姜志忠 | —— | 0.12% |
| 32 | 吴秋娟 | —— | 0.12% |
| 33 | 安奉民 | —— | 0.06% |
| 34 | 栗道 | —— | 0.06% |
| 35 | 于磊 | —— | 0.06% |
| 36 | 曹爽 | —— | 0.06% |
| 37 | 王冬 | —— | 0.06% |
| 38 | 金洁 | —— | 0.06% |
| 39 | 李秀岭 | —— | 0.06% |
| 40 | 徐奕 | —— | 0.06% |

(4) 南京玉航穿透至自然人的最终持股情况

截至本招股说明书签署日，南京玉航穿透至自然人的最终持股情况如下：

| 序号 | 一级出资人 | 二级出资人 | 穿透后持有南京玉航 份额比例 |
|----|-----------------------|---------------|-------------------|
| 1 | 南京建木 | DONG XIE (谢东) | 0.000009% |
| 2 | 上海金长莲投资合伙企业(有限合 伙) | 林智利 | 36.16% |
| 3 | | 许建辉 | 1.51% |
| 4 | 何春华 | —— | 31.22% |
| 5 | 李国莲 | —— | 21.42% |
| 6 | 王佩 | —— | 6.46% |
| 7 | 唐柯 | —— | 3.23% |

(5) 南京建树穿透至自然人的最终持股情况

截至本招股说明书签署日，南京建树穿透至自然人的最终持股情况如下：

| 序号 | 一级出资人 | 二级出资人 | 穿透后持有南京建树 份额比例 |
|----|---------------|---------------|-------------------|
| 1 | 南京建木 | DONG XIE (谢东) | 0.000005% |
| 2 | 邵奇 | —— | 11.61% |
| 3 | OH ISAMU (王勇) | —— | 11.61% |
| 4 | 李国莲 | —— | 72.92% |

| 序号 | 一级出资人 | 二级出资人 | 穿透后持有南京建树 份额比例 |
|----|-------|-------|-------------------|
| 5 | 张军 | — | 3.87% |

二、结合各企业的合伙协议约定或公司章程规定、以及各企业报告期内内部决策情况（如合伙人会议、董事会、股东会召开和表决情况），说明 DONG XIE（谢东）能对香港建木、南京建木、建木商务、南京玉航及南京建树进行控制的原因

根据 DONG XIE（谢东）、香港建木、南京建木、建木商务、南京玉航及南京建树出具的说明并经核查，DONG XIE（谢东）能对香港建木、南京建木、建木商务、南京玉航及南京建树进行有效控制。

（一）香港建木

1、公司章程

根据香港建木现行公司章程，香港建木的决策分为股东会层面和董事层面。

报告期初至 2016 年 11 月，DONG XIE（谢东）持有香港建木 63.42% 股权；2016 年 11 月至 2018 年 8 月，DONG XIE（谢东）为香港建木的唯一股东；2018 年 8 月至今，DONG XIE（谢东）持有香港建木 95.04% 的股权，并担任香港建木唯一的董事。报告期内 DONG XIE（谢东）一直为香港建木的控股股东。

2、报告期内的内部决策情况

报告期内，香港建木作出过 1 次股东决定，系根据香港建木的公司章程作出，形成了香港建木的有效内部决议。

综上所述，DONG XIE（谢东）能够有效控制香港建木。

（二）南京建木

1、公司章程

根据南京建木现行公司章程的约定，公司系一人有限责任公司，不设董事会或股东会，设一名执行董事。2014 年 5 月至 2016 年 9 月，DONG XIE（谢东）的母亲石幼珊为南京建木的唯一股东（实际系代 DONG XIE（谢东）持有南京建木的 100% 股权）；2016 年 9 月至今，DONG XIE（谢东）为南京建木的唯一股东；同时，自南京建木成立至今，DONG XIE（谢东）一直担任南京建木执行董事。因此，报告期内，DONG XIE（谢东）拥有南京建木的控制权。

2、报告期内的内部决策情况

报告期内，南京建木作出过 2 次股东决定，系依据南京建木的公司章程作出，形成了南京建木的有效内部决议。

综上所述，DONG XIE（谢东）能够有效控制南京建木。

（三）建木商务

1、合伙协议

自建木商务设立以来，普通合伙人南京建木（系 DONG XIE（谢东）100% 持股的公司）一直担任建木商务的执行事务合伙人。根据建木商务现行之合伙协议的规定，南京建木作为建木商务的执行事务合伙人，对外代表建木商务执行合伙事务；就建木商务的日常运营、管理、决策、执行、新合伙人入伙、合伙人财产份额的转让，必须经执行事务合伙人同意。DONG XIE（谢东）作为南京建木的唯一股东，亦作为建木商务的执行事务合伙人委派代表直接行使前述权力。

建木商务现行有效的合伙协议关于合伙事务决议、执行等的规定主要如下：

（1）合伙人会议由合伙人按照认缴出资比例行使表决权，合伙协议另有约定的除外。如下事项应由合伙人会议审议，经合计持有合伙企业二分之一以上出资额的合伙人表决通过并经执行事务合伙人同意方可作出决议：

- 1) 改变合伙企业名称、经营范围、主要经营场所地点；
- 2) 处分合伙企业不动产；
- 3) 转让或者处分合伙企业财产权利；
- 4) 以合伙企业名义为他人提供担保；
- 5) 修改合伙协议内容，但根据规定可由执行事务合伙人自行决定的除外；
- 6) 以其在合伙企业中的财产份额出质；
- 7) 合伙企业的合并、分立、解散或组织形式的变更。

（2）被委托执行合伙事务的合伙人不按合伙协议或者全体合伙人的决定执行合伙事务的，需经全体合伙人一致同意方可决定撤销委托。

（3）被委托执行合伙事务的合伙人不按照合伙协议或者合伙人会议的决策执行事务的，经其他合伙人一致通过可以决定撤销委托，对执行事务合伙人除名或予以更换。

2、报告期内的内部决策情况

报告期内，建木商务召开过 3 次合伙人会议，南京建木作为普通合伙人暨执行事务合伙人，参加了前述 3 次会议并进行了表决，均依据建木商务的合伙协议进行投票表决，形成了建木商务的有效内部决议，其他合伙人在表决时均与南京建木的表决意见一致。

综上所述，DONG XIE（谢东）能够通过南京建木有效控制建木商务。

（四）南京玉航

1、合伙协议

自南京玉航设立以来，普通合伙人南京建木（系 DONG XIE（谢东）100% 持股的公司）一直担任南京玉航的执行事务合伙人。根据南京玉航现行之合伙协议的规定，南京建木作为南京玉航的执行事务合伙人，对外代表南京玉航执行合伙事务；就南京玉航的日常运营、管理、决策、执行、新合伙人入伙、合伙人财产份额的转让，必须经执行事务合伙人同意。DONG XIE（谢东）作为南京建木的唯一股东，亦作为南京玉航的执行事务合伙人委派代表直接行使前述权力。

南京玉航现行有效的合伙协议关于合伙事务决议、执行等的规定主要如下：

（1）合伙人中合伙企业有关事项作出决议，实行合伙人一人一票表决权；除法律、法规和本协议另有规定外，决议应经全体合伙人过半数表决通过并经执行事务合伙人同意：

- 1) 改变合伙企业名称、经营范围、主要经营场所地点；
- 2) 处分合伙企业不动产；
- 3) 转让或者处分合伙企业知识产权和其他财产权利；
- 4) 以合伙企业名义为他人提供担保；
- 5) 聘任合伙人以外的人担任合伙企业经营管理人员；
- 6) 修改合伙协议内容；
- 7) 以其在合伙企业中的财产份额出质。

（2）被委托执行合伙事务的合伙人不按合伙协议或者全体合伙人的决定执行合伙事务的，需经全体合伙人一致同意方可决定撤销委托。

（3）被委托执行合伙事务的合伙人不按照合伙协议或者合伙人会议的决策执行事务的，经其他合伙人一致通过可以决定撤销委托，对执行事务合伙人除名

或予以更换。

2、报告期内的内部决策情况

报告期内，南京玉航召开过 1 次合伙人会议，南京建木作为普通合伙人暨执行事务合伙人，参加了前述 1 次会议并依据南京玉航的合伙协议进行投票表决，形成了南京玉航的有效内部决议，其他合伙人在表决时均与南京建木的表决意见一致。

综上所述，DONG XIE（谢东）能够通过南京建木有效控制南京玉航。

（五）南京建树

1、合伙协议

自南京建树设立以来，普通合伙人南京建木（系 DONG XIE（谢东）100% 持股的公司）一直担任南京建树的执行事务合伙人。根据南京建树现行之合伙协议的规定，普通合伙人南京建木作为南京建树的执行事务合伙人，对外代表南京建树执行合伙事务；就南京建树的日常运营、管理、决策、执行、新合伙人入伙、合伙人财产份额的转让，必须经执行事务合伙人同意。DONG XIE（谢东）作为南京建木的唯一股东，亦作为普通合伙人南京建木的委派代表直接行使前述权力。

南京建树现行有效的合伙协议关于合伙事务决议、执行等的规定主要如下：

（1）合伙人中合伙企业有关事项作出决议，实行合伙人一人一票表决权；除法律、法规和本协议另有规定外，决议应经全体合伙人过半数表决通过并经执行事务合伙人同意：

- 1) 改变合伙企业名称、经营范围、主要经营场所地点；
- 2) 处分合伙企业不动产；
- 3) 转让或者处分合伙企业知识产权和其他财产权利；
- 4) 以合伙企业名义为他人提供担保；
- 5) 聘任合伙人以外的人担任合伙企业经营管理人员；
- 6) 修改合伙协议内容；
- 7) 以其在合伙企业中的财产份额出质。

（2）被委托执行合伙事务的合伙人不按合伙协议或者全体合伙人的决定执行合伙事务的，需经全体合伙人一致同意方可决定撤销委托。

（3）被委托执行合伙事务的合伙人不按照合伙协议或者合伙人会议的决策

执行事务的，经其他合伙人一致通过可以决定撤销委托，对执行事务合伙人除名或予以更换。

2、报告期内的内部决策情况

报告期内，南京建树召开过 2 次合伙人会议，南京建木作为普通合伙人暨执行事务合伙人，参加了前述 2 次会议并进行了表决，均依据南京建树的合伙协议进行投票表决，形成了南京建树的有效内部决议，其他合伙人在表决时均与南京建木的表决意见一致。

综上所述，DONG XIE（谢东）能够通过南京建木有效控制南京建树。

三、结合报告期内发行人董事的提名人或委派其任职的股东名称，说明 DONG XIE（谢东）在董事会占有的席位情况、具有的表决权情况

报告期内发行人董事的提名人或委派其任职的股东情况如下：

| 届次 | 时间 | 姓名 | 提名人/委派人 | 推荐人 |
|----------------|----------------------|------------------------|---------|-----|
| 前沿有限 董事会 | 2016.01-2 016.02 | DONG XIE（谢东） | 香港建木 | - |
| | | CHANGJIN WANG （王昌进） | 香港建木 | - |
| | | RONGJIAN LU （陆荣健） | 香港建木 | - |
| 前沿生物 第一届董事会 | 2016.02-2 016.04 | DONG XIE（谢东） | 香港建木 | - |
| | | CHANGJIN WANG （王昌进） | 香港建木 | - |
| | | RONGJIAN LU （陆荣健） | 香港建木 | - |
| | | OH ISAMU（王勇） | 香港建木 | - |
| | | 金荣华 | 香港建木 | - |
| | 2016.04.-2 018.05 | DONG XIE（谢东） | 香港建木 | - |
| | | CHANGJIN WANG （王昌进） | 香港建木 | - |
| | | RONGJIAN LU （陆荣健） | 香港建木 | - |
| | | 金荣华 | 香港建木 | - |
| | | 唐柯 | 香港建木 | - |
| | 2018.05-2 019.02 | DONG XIE（谢东） | 香港建木 | - |
| | | CHANGJIN WANG （王昌进） | 香港建木 | - |
| | | RONGJIAN LU （陆荣健） | 香港建木 | - |

| 届次 | 时间 | 姓名 | 提名人/委派人 | 推荐人 |
|----------------|----------------|------------------------|------------|------|
| | | 唐柯 | 香港建木 | - |
| | | 温洪海 | 香港建木 | - |
| 前沿生物 第二届董事会 | 2019.02- 至今 | DONG XIE (谢东) | 前沿生物第一届董事会 | 香港建木 |
| | | CHANGJIN WANG (王昌进) | 前沿生物第一届董事会 | 香港建木 |
| | | RONGJIAN LU (陆荣健) | 前沿生物第一届董事会 | 香港建木 |
| | | 温洪海 | 前沿生物第一届董事会 | 香港建木 |
| | | CHI KIT NG (吴智杰) | 前沿生物第一届董事会 | - |
| | | 王娴 | 前沿生物第一届董事会 | - |
| | | KAI CHEN (陈凯) | 前沿生物第一届董事会 | - |

根据上述，报告期内发行人非独立董事均由 DONG XIE（谢东）实际控制的香港建木委派、提名或推荐，占董事会全部或多数席位，因此，DONG XIE（谢东）能够有效控制发行人董事会。

四、说明 RONGJIAN LU（陆荣健）、CHANGJIN WANG（王昌进）自发行人设立以来对公司核心技术、业务开拓、业务演变的作用，以及对发行人控制权结构和日常经营决策的影响，说明未将 RONGJIAN LU（陆荣健）、CHANGJIN WANG（王昌进）认定为实际控制人之一的原因

（一）RONGJIAN LU（陆荣健）、CHANGJIN WANG（王昌进）自发行人设立以来对公司核心技术、业务开拓、业务演变的作用

报告期期初至今，发行人日常经营决策中，DONG XIE（谢东）一直在发行人日常经营决策中全面负责公司战略制定和研发工作。CHANGJIN WANG（王昌进）负责日常经营管理工作，RONGJIAN LU（陆荣健）负责研发、采购和生产方面的质量控制工作。

CHANGJIN WANG（王昌进）系专利 AB001 的发明人，主要负责公司日常经营管理工作，在艾可宁初步实现商业化后，CHANGJIN WANG（王昌进）在艾可宁的应用、医学推广等方面均发挥了重要作用。

RONGJIAN LU（陆荣健）对公司核心技术的研发，包括临床试验的开展，起到了关键作用；同时负责公司 GMP 认证、质量控制、物料采购等事项。此外，

RONGJIAN LU(陆荣健)在公司从研发向商业化转变过程中也发挥了重要作用。

(二) RONGJIAN LU (陆荣健)、CHANGJIN WANG (王昌进)对发行人控制权结构和日常经营决策的影响

1、对发行人控制权结构的影响

截至本回复出具日，DONG XIE（谢东）通过香港建木、南京建木、建木商务、南京玉航及南京建树间接持有公司 31.10%的股份，同时通过前述企业间接控制了公司 42.12%股份的表决权，为公司的实际控制人。

RONGJIAN LU（陆荣健）直接持有发行人 8.06%股份，并通过 DONG XIE（谢东）控制的建木商务间接持有发行人 0.86%股份，实际可支配发行人 8.06%股份的表决权。

CHANGJIN WANG(王昌进)直接持有发行人 7.81%股份，并通过 DONG XIE（谢东）控制的建木商务间接持有发行人 1.02%股份，实际可支配发行人 7.81%股份的表决权。

RONGJIAN LU（陆荣健）、CHANGJIN WANG（王昌进）两人之间且与其他股东无关联关系，亦未签署一致行动协议。

综上，RONGJIAN LU（陆荣健）、CHANGJIN WANG（王昌进）实际可行使的公司表决权比例均较低，两人之间且与其他股东无关联关系，亦未签署一致行动协议，与 DONG XIE（谢东）可行使的公司表决权比例相差较大，不会对发行人的控制权稳定造成不利影响。

2、对发行人日常经营决策的影响

截至本回复出具日，DONG XIE（谢东）任发行人董事长、首席科学家，并系发行人董事会战略委员会召集人，在发行人日常经营决策中全面负责公司战略制定和研发工作。CHANGJIN WANG（王昌进）任发行人董事、总经理，在发行人日常经营决策中负责公司日常经营管理工作。RONGJIAN LU（陆荣健）任发行人董事、高级副总经理，在发行人日常经营决策中主要负责研发、采购和生产方面的质量控制工作。

(三) 未将 RONGJIAN LU (陆荣健)、CHANGJIN WANG (王昌进) 认定为实际控制人之一的原因

1、DONG XIE (谢东) 可实际支配的表决权对公司构成控制

截至本回复出具日，DONG XIE (谢东) 通过香港建木、南京建木、建木商务、南京玉航及南京建树间接持有公司 31.10% 的股份，同时通过前述企业间接控制了公司 42.12% 股份的表决权。

报告期内，DONG XIE (谢东) 通过其控制的企业实际支配的发行人表决权比例变动情况如下：

| 期间 | 股东名称 | 可支配的表决权比例 |
|---------------------------------------|-------------------------------------|---------------|
| 报告期期初至 2016 年 4 月增资完成前 | 香港建木 | 40.37% |
| | 南京建木 | 9.67% |
| | 合计 | 50.04% |
| 2016 年 4 月增资完成后至 2016 年 12 月增资完成前 | 香港建木 | 32.85% |
| | 南京建木 | 7.87% |
| | 南京玉航 | 4.32% |
| | 合计 | 45.04% |
| 2016 年 12 月增资完成后至 2017 年 12 月股份转让完成前 | 香港建木 | 29.77% |
| | 南京建木 | 7.13% |
| | 南京玉航 | 3.91% |
| | 合计 | 40.81% |
| 2017 年 12 月股份转让完成后至 2018 年 5 月股份转让完成前 | 香港建木 | 29.77% |
| | 南京医桥 | 7.37% |
| | 南京建树 (2018 年 4 月, 南京医桥将部分股份转让给南京建树) | |
| | 南京建木 | 7.13% |
| | 南京玉航 | 3.91% |
| | 合计 | 48.18% |
| 2018 年 5 月股份转让完成后至 2018 年 8 月第一次增资完成前 | 香港建木 | 29.77% |
| | 南京建木 | 7.13% |
| | 南京玉航 | 3.91% |
| | 南京建树 | 1.09% |
| | 南京医桥 | 1.02% |

| 期间 | 股东名称 | 可支配的表决权比例 |
|---------------------------------|-----------|---------------|
| | 合计 | 42.92% |
| 2018年8月第一次增资完成后至2018年8月第二次增资完成前 | 香港建木 | 27.76% |
| | 建木商务 | 6.76% |
| | 南京建木 | 6.65% |
| | 南京玉航 | 3.65% |
| | 南京建树 | 1.02% |
| | 南京医桥 | 0.95% |
| | 合计 | 46.79% |
| 2018年8月第二次增资完成后至2018年12月股份转让完成前 | 香港建木 | 26.18% |
| | 建木商务 | 6.38% |
| | 南京建木 | 6.27% |
| | 南京玉航 | 3.44% |
| | 南京建树 | 0.96% |
| | 南京医桥 | 0.90% |
| | 合计 | 44.13% |
| 2018年12月股份转让完成后至2019年3月股份转让完成前 | 香港建木 | 26.18% |
| | 建木商务 | 6.38% |
| | 南京建木 | 6.27% |
| | 南京玉航 | 3.44% |
| | 恒昌商务 | 1.30% |
| | 南京建树 | 0.96% |
| | 南京医桥 | 0.90% |
| | 合计 | 45.43% |
| 2019年3月股份转让完成后至2019年4月股份转让完成前 | 香港建木 | 26.18% |
| | 建木商务 | 6.38% |
| | 南京建木 | 6.27% |
| | 南京玉航 | 3.44% |
| | 南京建树 | 0.96% |
| | 合计 | 43.23% |
| 2019年4月股份转让完成后至今 | 香港建木 | 26.18% |
| | 建木商务 | 6.38% |
| | 南京建木 | 5.16% |
| | 南京玉航 | 3.44% |

| 期间 | 股东名称 | 可支配的表决权比例 |
|----|------|-----------|
| | 南京建树 | 0.96% |
| | 合计 | 42.12% |

报告期内 DONG XIE（谢东）可实际支配的发行人表决权比例超过 40%，鉴于发行人股权结构分散，发行人其他股东亦不存在有关联关系的股东合计持有发行人的股权比例超过 DONG XIE（谢东）的情形，因此，报告期内 DONG XIE（谢东）可实际支配的发行人表决权比例对发行人实现控制。

2、DONG XIE（谢东）对公司经营管理具有重大影响

DONG XIE（谢东）系发行人的主要创始人，创建了公司的研发、生产、销售等经营管理体系，其自 2002 年 8 月至 2013 年 5 月任重庆前沿董事长、首席科学家，2013 年 5 月至 2018 年 4 月任重庆前沿执行董事，2013 年 1 月至 2016 年 3 月任前沿有限董事长、首席科学家，2016 年 3 月至今任前沿生物董事长、首席科学家，全面负责发行人战略制定和研发工作，对发行人的战略方针及重大经营管理事项等拥有重大影响。除了对发行人日常经营管理的重要影响外，考虑到发行人系创新药研发企业，DONG XIE（谢东）作为公司的核心技术人员，从发行人创立之初即主导核心技术研发，对核心技术的开发、核心产品的研发均具有重大影响。

此外，如本题“三、结合报告期内发行人董事的提名人或委派其任职的股东名称，说明 DONG XIE（谢东）在董事会占有的席位情况、具有的表决权情况”中所述，DONG XIE（谢东）能够有效控制发行人董事会。

3、DONG XIE（谢东）与 RONGJIAN LU（陆荣健）、CHANGJIN WANG（王昌进）不存在关联关系，亦未签署一致行动协议

综上所述，DONG XIE（谢东）可以对发行人形成控制，为发行人实际控制人。

五、说明南京晟功、众诚鸿运、鼎泽讯捷等重要股东对发行人控制权结构和日常经营决策的影响

南京晟功、众诚鸿运、鼎泽迅捷均为发行人外部股东，其对发行人的投资为财务性投资。截至本回复出具日，上述外部股东不存在关联关系且未签署一致行动协议，其持有发行人股份的比例分别为 7.35%、7.06%、5.30%，自上述机构成

为公司股东以来，均未向发行人董事会提名或推荐任何董事，因而不会对发行人控制权和日常经营决策产生重大影响。

六、结合发行人报告期内股权变动情况、报告期内股东（大）会和董事会议事表决情况、公司日常经营决策情况，说明将 DONG XIE（谢东）认定为公司实际控制人的原因，并说明关于发行人实际控制人的认定和相关股东股份锁定承诺是否符合规定

（一）结合发行人报告期内股权变动情况、报告期内股东（大）会和董事会议事表决情况、公司日常经营决策情况，说明将 DONG XIE（谢东）认定为公司实际控制人的原因

1、发行人报告期内股权变动情况

根据本题“四、说明 RONGJIAN LU（陆荣健）、CHANGJIN WANG（王昌进）自发行人设立以来对公司核心技术、业务开拓、业务演变的作用，以及对发行人控制权结构和日常经营决策的影响，说明未将 RONGJIAN LU（陆荣健）、CHANGJIN WANG（王昌进）认定为实际控制人之一的原因”之“（三）未将 RONGJIAN LU（陆荣健）、CHANGJIN WANG（王昌进）认定为实际控制人之一的原因”中关于报告期内 DONG XIE（谢东）通过其控制的企业实际支配的发行人表决权比例变动情况的答复，报告期内 DONG XIE（谢东）通过其控制的企业实际支配的发行人表决权比例未发生重大不利变化，均对公司构成控制。

2、报告期内股东（大）会和董事会议事表决情况

（1）报告期内股东（大）会表决情况

报告期内，DONG XIE（谢东）通过香港建木等主体间接控制发行人部分表决权。香港建木等受 DONG XIE（谢东）控制的主体于报告期内对股东大会审议议案的表决均与香港建木保持一致，并形成了有效决议。

（2）报告期内董事会表决情况

报告期内发行人历届董事会人员构成如下：

| 届次 | 时间 | 姓名 | 提名人/委派人 | 推荐人 |
|-------------|---------------------|------------------------|---------|-----|
| 前沿有限 董事会 | 2016.01-2 016.02 | DONG XIE（谢东） | 香港建木 | - |
| | | CHANGJIN WANG （王昌进） | 香港建木 | - |
| | | RONGJIAN LU （陆荣健） | 香港建木 | - |

| 届次 | 时间 | 姓名 | 提名人/委派人 | 推荐人 |
|----------------|---------------------|------------------------|------------|------|
| 前沿生物 第一届董事会 | 2016.02-2 016.04 | DONG XIE (谢东) | 香港建木 | - |
| | | CHANGJIN WANG (王昌进) | 香港建木 | - |
| | | RONGJIAN LU (陆荣健) | 香港建木 | - |
| | | OH ISAMU (王勇) | 香港建木 | - |
| | | 金荣华 | 香港建木 | - |
| | 2016.04-2 018.05 | DONG XIE (谢东) | 香港建木 | - |
| | | CHANGJIN WANG (王昌进) | 香港建木 | - |
| | | RONGJIAN LU (陆荣健) | 香港建木 | - |
| | | 金荣华 | 香港建木 | - |
| | | 唐柯 | 香港建木 | - |
| | 2018.05-2 019.02 | DONG XIE (谢东) | 香港建木 | - |
| | | CHANGJIN WANG (王昌进) | 香港建木 | - |
| | | RONGJIAN LU (陆荣健) | 香港建木 | - |
| | | 唐柯 | 香港建木 | - |
| | | 温洪海 | 香港建木 | - |
| 前沿生物 第二届董事会 | 2019.02- 至今 | DONG XIE (谢东) | 前沿生物第一届董事会 | 香港建木 |
| | | CHANGJIN WANG (王昌进) | 前沿生物第一届董事会 | 香港建木 |
| | | RONGJIAN LU (陆荣健) | 前沿生物第一届董事会 | 香港建木 |
| | | 温洪海 | 前沿生物第一届董事会 | 香港建木 |
| | | CHI KIT NG (吴智杰) | 前沿生物第一届董事会 | - |
| | | 王娴 | 前沿生物第一届董事会 | - |
| | | KAI CHEN (陈凯) | 前沿生物第一届董事会 | - |

报告期初，前沿有限董事会（3名董事组成）的董事均由发行人第一大股东香港建木委派；股份公司成立后，第一届董事会（由5名董事组成）和第二届董事会（由7名董事组成）之非独立董事的提名或推荐人均均为发行人第一大股东香港建木。因此，报告期内发行人非独立董事均由DONG XIE（谢东）实际控制的香港建木委派、提名或推荐，占董事会全部或多数席位。

报告期内，由DONG XIE（谢东）实际控制的香港建木委派、提名或推荐的

董事对董事会审议的议案表决保持一致，并形成了有效决议。

3、公司日常经营决策情况

2013年1月至2016年3月 DONG XIE（谢东）任前沿有限董事长、首席科学家，2016年3月至今任前沿生物董事长、首席科学家，并系发行人董事会战略委员会召集人，在发行人日常经营决策中全面负责公司战略制定和研发工作，对发行人的战略方针及重大经营管理事项等拥有重大影响。

综上，DONG XIE（谢东）为公司的实际控制人。

（二）说明关于发行人实际控制人的认定和相关股东股份锁定承诺是否符合规定。

1、发行人实际控制人的认定符合相关规定

《上海证券交易所科创板股票发行上市审核问答》（二）明确规定：“应通过对公司章程、协议或其他安排以及发行人股东大会（股东出席会议情况、表决过程、审议结果、董事提名和任命等）、董事会（重大决策的提议和表决过程等）、监事会及发行人经营管理的实际运作情况的核查对实际控制人的认定发表明确意见”。

根据《上海证券交易所科创板股票发行上市审核问答》（二）的规定：“发行人股权较为分散但存在单一股东控制比例达到30%的情形，若无相反的证据，原则上应将该股东认定为控股股东或实际控制人。” DONG XIE（谢东）间接控制了公司42.12%股份的表决权，发行人其他无单一股东控制表决权比例超过10%的情况，股权机构较为分散，因此DONG XIE（谢东）为公司实际控制人。

2、相关股东的股份锁定承诺是否符合规定

（1）公司实际控制人 DONG XIE（谢东）承诺：

- a. 主动向公司申报本人所持有的公司股份及其变动情况；
- b. 自公司股票上市之日起36个月内，不转让或者委托他人管理本人直接或间接持有的公司公开发行股票前已发行的股份（以下简称“首发前股份”），也不由公司回购该部分股份；
- c. 公司上市时未盈利的，在公司盈利前，自公司股票上市之日起3个完整会计年度内，不转让或者委托他人管理本人持有的首发前股份，也不由发行人回购该部分股份；自公司股票上市之日起第4个会计年度和第5个会计年度内，

每年减持的首发前股份不超过公司股份总数的 2%；

d. 在锁定期满后两年内减持所持首发前股份的，减持价格不低于发行价；公司上市后 6 个月内如公司股票连续 20 个交易日的收盘价（指复权价格，下同）均低于本次发行的发行价，或者上市后 6 个月期末收盘价低于本次发行的发行价，本人持有的公司股票将在上述锁定期限届满后自动延长 6 个月的锁定期；在延长锁定期内，不转让或者委托他人管理本人持有的首发前股份，也不由公司回购本人持有的首发前股份；

e. 本人在担任公司董事、监事或高级管理人员的任职期间，每年转让的股份不超过本人所持有公司股份总数的 25%；本人在任期届满前离职的，在本人就任时确定的任期内和任期届满后六个月内，每年转让的股份不超过本人所持有公司股份总数的 25%；在本人离职后半年内不转让本人所持有的公司股份；

f. 作为核心技术人员，所持首发前股份限售期满之日起 4 年内，每年转让的首发前股份不得超过上市时所持公司首发前股份总数的 25%，减持比例可以累积使用；

g. 所持首发前股份在锁定期满后减持的，本人将按照中国证券监督管理委员会和上海证券交易所的相关规定明确并披露公司的控制权安排，保证公司持续稳定经营；

h. 本人将遵守中国证券监督管理委员会《上市公司股东、董监高减持股份的若干规定》、《上海证券交易所科创板股票上市规则》、《上海证券交易所上市公司股东及董事、监事、高级管理人员减持股份实施细则》的相关规定，同时根据孰高孰长原则确定持股锁定期限；上述法律法规及政策规定未来发生变化的，本公司承诺将严格按照变化后的要求确定持股锁定期限。

i. 对于所持首发前股份，本人将严格遵守上述承诺，在锁定期内，不出售所持首发前股份。如未履行上述承诺出售股票，将该部分出售股票所取得的收益，上缴公司所有。

(2) 实际控制人控制的股东香港建木、南京建木、建木商务、南京建树、南京玉航承诺：

a. 自公司股票上市之日起 36 个月内，不转让或者委托他人管理本企业直接或间接持有的公司公开发行股票前已发行的股份（以下简称“首发前股份”），

也不由公司回购该部分股份；

b. 公司上市时未盈利的，在公司盈利前，自公司股票上市之日起 3 个完整会计年度内，不转让或者委托他人管理本企业直接和间接持有的首发前股份，也不由发行人回购该部分股份；自公司股票上市之日起第 4 个会计年度和第 5 个会计年度内，每年减持的首发前股份不超过公司股份总数的 2%；

c. 公司上市后 6 个月内如公司股票连续 20 个交易日的收盘价（指复权价格，下同）均低于本次发行的发行价，或者上市后 6 个月期末收盘价低于本次发行的发行价，本企业持有的公司股票将在上述锁定期限届满后自动延长 6 个月的锁定期；

d. 本企业所持股票在锁定期满后两年内减持的，减持价格不低于发行价；

e. 本企业将遵守中国证券监督管理委员会《上市公司股东、董监高减持股份的若干规定》、《上海证券交易所科创板股票上市规则》、《上海证券交易所上市公司股东及董事、监事、高级管理人员减持股份实施细则》的相关规定，同时根据孰高孰长原则确定持股锁定期限；上述法律法规及政策规定未来发生变化的，本企业承诺将严格按照变化后的要求确定持股锁定期限。

f. 对于所持首发前股份，本企业将严格遵守已做出的上述承诺，在锁定期内，不出售本次公开发行前持有的公司股份。如未履行上述承诺出售股票，将该部分出售股票所取得的收益，上缴公司所有。

经核查，上述锁定承诺符合《上市公司股东、董监高减持股份的若干规定》、《上海证券交易所科创板股票上市规则》、《上海证券交易所上市公司股东及董事、监事、高级管理人员减持股份实施细则》等相关规定。

七、说明发行人是否符合《科创板首次公开发行股票注册管理办法（试行）》第十二条规定的“最近 2 年实际控制人没有发生变更”的发行条件

根据本题“四、说明 RONGJIAN LU（陆荣健）、CHANGJIN WANG（王昌进）自发行人设立以来对公司核心技术、业务开拓、业务演变的作用，以及对发行人控制权结构和日常经营决策的影响，说明未将 RONGJIAN LU（陆荣健）、CHANGJIN WANG（王昌进）认定为实际控制人之一的原因”之“（三）未将 RONGJIAN LU（陆荣健）、CHANGJIN WANG（王昌进）认定为实际控制人之

一的原因”中关于报告期内 DONG XIE（谢东）通过其控制的企业实际支配的发行人表决权比例变动情况的答复，报告期内 DONG XIE（谢东）通过其控制的企业实际支配的发行人表决权比例未发生重大不利变化，均对公司构成控制。

2016年3月股份公司成立至今，第一届董事会（由5名董事组成）和第二届董事会（由7名董事组成）之非独立董事的提名或推荐人均均为发行人第一大股东香港建木，即报告期内发行人非独立董事均由 DONG XIE（谢东）实际控制的香港建木提名或推荐，占董事会全部或多数席位。

综上所述，最近2年发行人实际控制人未发生变更，符合《科创板首次公开发行股票注册管理办法（试行）》第十二条规定的“最近2年实际控制人没有发生变更”的发行条件。

八、说明发行人的控制权在首发后的可预期期限内是否稳定，以及可能对公司经营造成的影响

根据发行人2019年第三次临时股东大会审议通过的《关于公司首次公开发行人民币普通股股票并在科创板上市的议案》等议案，发行人本次公开发行股票的数量不超过8,996万股。若本次发行8,996万股，本次发行前后公司的股本结构如下表所示：

| 股东名称/姓名 | 发行前 | | 发行后 | |
|--------------------|------------|--------|------------|--------|
| | 股数 (万股) | 比例 | 股数 (万股) | 比例 |
| 香港建木 | 7,063.88 | 26.18% | 7,063.88 | 19.63% |
| RONGJIAN LU（陆荣健） | 2,174.38 | 8.06% | 2,174.37 | 6.04% |
| CHANGJIN WANG（王昌进） | 2,105.95 | 7.81% | 2,105.95 | 5.85% |
| 南京晟功 | 1,982.94 | 7.35% | 1,982.94 | 5.51% |
| 众诚鸿运 | 1,904.00 | 7.06% | 1,904.00 | 5.29% |
| 建木商务 | 1,720.00 | 6.38% | 1,720.00 | 4.78% |
| 鼎泽迅捷 | 1,430.00 | 5.30% | 1,430.00 | 3.97% |
| 南京建木 | 1,392.25 | 5.16% | 1,392.25 | 3.82% |
| 北京瑞丰 | 1,250.00 | 4.63% | 1,250.00 | 3.47% |
| 倚锋太和 | 977.00 | 3.62% | 977.00 | 2.72% |
| 南京玉航 | 929.00 | 3.44% | 929.00 | 2.58% |
| 辽宁三生 | 591.50 | 2.19% | 591.50 | 1.64% |

| 股东名称/姓名 | 发行前 | | 发行后 | |
|---------------|------------------|----------------|------------------|----------------|
| | 股数 (万股) | 比例 | 股数 (万股) | 比例 |
| 深圳创投 (“CS”) | 580.00 | 2.15% | 580.00 | 1.61% |
| Blue Ocean | 400.00 | 1.48% | 400.00 | 1.11% |
| Cocolo | 350.00 | 1.30% | 350.00 | 0.97% |
| HE JIANG (姜和) | 284.55 | 1.05% | 284.55 | 0.79% |
| 南京建树 | 258.50 | 0.96% | 258.50 | 0.72% |
| 华金创盈 | 250.00 | 0.93% | 250.00 | 0.69% |
| 倚锋睿意 | 220.00 | 0.82% | 220.00 | 0.61% |
| 齐河众鑫 | 150.00 | 0.56% | 150.00 | 0.42% |
| Fullgoal | 130.00 | 0.48% | 130.00 | 0.36% |
| 菏泽艾宁 | 111.06 | 0.41% | 111.06 | 0.31% |
| 深圳福林 | 100.00 | 0.37% | 100.00 | 0.28% |
| 倚锋创投 | 100.00 | 0.37% | 100.00 | 0.28% |
| 山东坤众 | 100.00 | 0.37% | 100.00 | 0.28% |
| Tayun | 100.00 | 0.37% | 100.00 | 0.28% |
| 苏州友财 | 100.00 | 0.37% | 100.00 | 0.28% |
| 享水曜泰 | 87.50 | 0.32% | 87.50 | 0.24% |
| 南京滨湖 | 87.50 | 0.32% | 87.50 | 0.24% |
| 北京仁华 | 50.00 | 0.19% | 50.00 | 0.14% |
| 小 计 | 26,980.00 | 100.00% | 26,980.00 | 74.99% |
| 社会公众股 | - | - | 8,996.00 | 25.01% |
| 合 计 | 26,980.00 | 100.00% | 35,976.00 | 100.00% |

本次发行完成后，DONG XIE（谢东）通过香港建木、南京建木、建木商务、南京玉航及南京建树间接合计持有发行人 23.27% 股份，同时通过前述企业间接控制发行人 31.53% 股份的表决权，超过发行人其他股东在本次发行完成后所持发行人股份的表决权比例。

同时，谢东及其控制的企业已于本次发行前作出承诺，自公司股票上市之日起 36 个月内，不转让或者委托他人管理本人或本企业直接或间接持有的公司公开发行的股票前已发行的股份，也不由公司回购该部分股份，从而保证了公司控制权的稳定。

综上所述，DONG XIE（谢东）的控制权在首发后的可预期期限内稳定，不会对公司经营造成不利影响。

九、说明未将香港建木认定为控股股东的原因

根据科创板《审核问答（二）》规定，发行人股权较为分散但存在单一股东控制比例达到30%的情形，若无相反的证据，原则上应将该股东认定为控股股东或实际控制人。本次发行前，香港建木持有发行人7,063.88万股股份，持股比例26.18%，未满足上述规定对于控股股东的认定条件；同时DONG XIE（谢东）通过香港建木、南京建木、建木商务、南京玉航及南京建树合计间接控制了公司42.12%股份的表决权，其拥有的实际支配的股份表决权对发行人股东大会的决议产生重大影响，已将DONG XIE（谢东）认定为实际控制人。香港建木不符合《审核问答（二）》规定的应当认定为控股股东的情形，因此未认定为控股股东。

十、保荐机构、发行人律师核查情况

（一）核查程序

就上述事项，保荐机构、发行人律师履行了以下核查程序：

- 1、查阅了发行人的各项专利证书、专利申请文件，对各项专利进行网络核查，并调取中华人民共和国国家知识产权局出具的证明；
- 2、查阅了发行人报告期内的各章程、章程修正案；
- 3、查阅了发行人报告期内的三会议事规则以及其他内部控制制度；
- 4、查阅了发行人报告期内的历次股东（大）会、董事会、监事会会议决议；
- 5、查阅了发行人现行有效的股东名册；
- 6、查阅了发行人各股东现行有效的营业执照、章程/合伙协议；
- 7、查阅了DONG XIE（谢东）、RONGJIAN LU（陆荣健）、CHANGJIN WANG（王昌进）以及其他股东填写的调查表；
- 8、对DONG XIE（谢东）、RONGJIAN LU（陆荣健）、CHANGJIN WANG（王昌进）以及其他股东进行了访谈；
- 9、取得了DONG XIE（谢东）、RONGJIAN LU（陆荣健）、CHANGJIN WANG（王昌进）关于未签订一致行动协议的确认函。

（二）核查意见

经核查，保荐机构、发行人律师认为：

1、DONG XIE（谢东）能对香港建木、南京建木、建木商务、南京玉航及南京建树进行有效控制；

2、RONGJIAN LU（陆荣健）、CHANGJIN WANG（王昌进）实际可行使的公司表决权比例均较低，两人之间且与其他股东无关联关系，亦未签署一致行动协议，与DONG XIE（谢东）可行使的公司表决权比例相差较大，不会对发行人的控制权稳定造成不利影响。发行人日常经营决策中，DONG XIE（谢东）一直全面负责公司战略制定和研发工作，CHANGJIN WANG（王昌进）负责日常经营管理工作，RONGJIAN LU（陆荣健）负责研发、采购和生产方面的质量控制工作；

3、DONG XIE（谢东）可实际支配的表决权对公司构成控制，对公司经营管理具有重大影响，并且DONG XIE（谢东）与RONGJIAN LU（陆荣健）、CHANGJIN WANG（王昌进）不存在关联关系，亦未签署一致行动协议，因此，DONG XIE（谢东）为发行人实际控制人；

4、南京晟功、众诚鸿运、鼎泽迅捷报告期内均未向发行人董事会提名或推荐任何董事，因此无法通过所提名或推荐董事对发行人董事会的表决结果产生重大影响；

5、关于发行人实际控制人的认定和相关股东股份锁定承诺符合规定；

6、最近2年发行人实际控制人未发生变更，符合《科创板首次公开发行股票注册管理办法（试行）》第十二条规定的“最近2年实际控制人没有发生变更”的发行条件；

7、DONG XIE（谢东）的控制权在首发后的可预期期限内稳定，不会对公司经营造成不利影响；

8、香港建木不符合《审核问答（二）》规定的应当认定为控股股东的情形，因此未认定为控股股东。

问题4

招股说明书披露，报告期内发行人存在增资、股份转让等多次股权变动。

请发行人说明：（1）报告期内历次股权变动的原因、股权变动的价格和价格存在差异的原因；（2）2018年、2019年的股权转让交易中均存在以0元对价转让未实缴出资的股份的情况，说明存在上述情况的原因，目前发行人的股东是否仍存在未实缴出资或出资不到位的情况。

请保荐机构、发行人律师核查并发表意见。

回复：

一、报告期内历次股权变动的原因、股权变动的价格和价格存在差异的原因

报告期内，除整体变更外发行人历次股权变动的基本信息如下：

| 时间 | 股权变更类型 | 受让方/增资方 | 转让方 | 转让/认购价格(元/股) | 价格差异较大情况 | 股权变动的原因 |
|----------|--------|---------|------|--------------|--|--|
| 2016年4月 | 增资 | 南京晟功 | --- | 1.21 | --- | 投资人看好发行人发展前景 |
| | | 倚锋太和 | | | | |
| | | 南京玉航 | | | | |
| 2016年12月 | 增资 | 鼎泽迅捷 | --- | 14.00 | 因2016年5月14日取得国家药监局《药品注册申请受理通知书》，增强投资者对企业未来发展的信心，估值大幅提升 | 投资人看好发行人发展前景 |
| | | 倚锋睿意 | | | | |
| | | 深圳创投 | | | | |
| 2017年8月 | 转让 | 众诚鸿运 | 晟盛鸿昆 | 0.07 | 因持股主体调整，以名义价格转让 | 持股主体调整 |
| 2017年12月 | 转让 | 南京医桥 | 江宁科创 | 8.01 | 经江苏银信评估房地产估价有限公司评估并报江宁区国有资产监督管理局办公室备案，转让价格为8.01元/股 | 江宁科创决定退出 |
| 2018年4月 | 转让 | 南京建树 | 南京医桥 | 8.01 | 对核心员工进行激励 | 对核心员工进行激励 |
| 2018年5月 | 转让 | 北京瑞丰 | 南京医桥 | 16.00 | --- | 北京瑞丰看好发行人发展前景，其他投资人不希望被稀释股权，因此管理团队转让部分股权 |
| 2018年8月 | 增资 | 建木商务 | --- | 3.00 | 实施员工持股 | 实施员工持股 |
| 2018年8月 | 增资 | 深圳福林 | --- | 20.00 | --- | 投资人看好发行人发展前景 |
| | | 倚锋创投 | | | | |

| 时间 | 股权变更类型 | 受让方/增资方 | 转让方 | 转让/认购价格 (元/股) | 价格差异较大情况 | 股权变动的原因 |
|----------|--------|------------|---------------|------------------|---------------|--|
| | | 山东坤众 | | | | |
| | | 华金创盈 | | | | |
| | | Blue Ocean | | | | |
| | | Fullgoal | | | | |
| | | Tayun | | | | |
| | | Efung | | | | |
| 2018年8月 | 转让 | 菏泽艾宁 | 南京晟功 | 19.65 | --- | 因南京晟功持股时间较长，希望实现部分投资退出，并且菏泽艾宁看好发行人发展前景 |
| 2018年12月 | 转让 | 恒昌商务 | Efung 华金创盈 | 0 | 该部分股份当时尚未实缴出资 | 因 Efung、华金创盈投资策略发生变化，决定退出 |
| 2019年3月 | 转让 | 菏泽艾宁 | 南京晟功 | 19.98 | --- | 因南京晟功持股时间较长，希望实现部分投资退出，并且菏泽艾宁看好发行人发展前景 |
| | | 辽宁三生 | 南京医桥 | 20.00 | --- | 辽宁三生看好发行人发展前景，其他投资人不希望被稀释股权，因此管理团队转让部分股权 |
| | | 辽宁三生 | 恒昌商务 | 0 | 该部分股份当时尚未实缴出资 | 辽宁三生看好发行人发展前景 |
| 2019年4月 | 转让 | 齐河众鑫 | 南京建木 | 20.00 | --- | 齐河众鑫、北京仁华、苏州友财看好发行人发展前景，其他投资 |
| | | 北京仁华 | | | | |

| 时间 | 股权变更类型 | 受让方/增资方 | 转让方 | 转让/认购价格 (元/股) | 价格差异较大情况 | 股权变动的原因 |
|----|--------|---------|-----|------------------|----------|------------------------|
| | | 苏州友财 | | | | 人不希望被稀释股权，因此管理团队转让部分股权 |

二、2018年、2019年的股权转让交易中均存在以0元对价转让未实缴出资的股份的情况，说明存在上述情况的原因，目前发行人的股东是否仍存在未实缴出资或出资不到位的情况

2018年12月25日，Efung及华金创盈分别与恒昌商务签订《股份转让协议》，约定分别将所持公司100万股、250万股股份转让给恒昌商务。因该部分标的股份均未实缴出资，因而转让对价均为0元。

2019年3月27日，恒昌商务、香港建木与辽宁三生签订《股份转让协议》，约定恒昌商务将所持公司未实缴的350万股股份转让给辽宁三生，转让价款为0元，由辽宁三生履行实缴出资义务。2019年3月29日，恒昌商务与辽宁三生签订《股权转让补充协议》，约定恒昌商务于2019年3月29日前代辽宁三生实缴出资7,000万元至前沿生物。恒昌商务于2019年3月29日实缴出资7,000万元至前沿生物。2019年4月4日，辽宁三生已向恒昌商务偿还上述7,000万元。

上述0元转让未实缴出资的背景系因Efung、华金创盈投资策略发生变化，决定退出，实际控制人为配合其退出需求，决定以恒昌商务承接该部分发行人股份。因当时该部分股份尚未缴付出资，因而以0元对价转让。此后，辽宁三生因看好发行人发展前景，愿意受让该部分股份。经与恒昌商务协商一致，以0元对价受让该部分股份，并以20元/股的价格履行该部分股份的实缴出资义务。

申报会计师已于2019年6月28日出具《验资报告》（毕马威华振验字第1900325号）对发行人2018年8月的两次增资进行验资。截至本回复出具日，发行人的股东不存在未实缴出资或出资不到位的情况。

三、保荐机构、发行人律师核查情况

（一）核查程序

就上述事项，保荐机构、发行人律师履行了以下核查程序：

- 1、查阅了发行人的工商档案、现行有效的营业执照、股东名册；
- 2、查阅了发行人报告期内历次股权变更的三会文件；
- 3、查阅了报告期内发行人历次股权变动涉及的各项协议；
- 4、查阅了报告期内发行人历次股权变动涉及的审计报告、评估报告、评估备案表、国资监管部门的批复等材料；

- 5、查阅了发行人历次股权变动中各股东的付款凭证；
- 6、查阅了发行人历次股权变动的验资报告；
- 7、查阅了发行人的员工名册；
- 8、查阅了报告期内入股的各股东的工商档案、现行有效的营业执照、章程/合伙协议；
- 9、在中国证券投资基金业协会信息公示系统查询相关机构股东的备案登记情况；
- 10、取得了各相关股东填写的调查表；
- 11、就历次股权变动对各股东进行访谈；

（二）核查意见

经核查，保荐机构、发行人律师认为：

1、江宁科创 2017 年 12 月国有股权转让未履行在产权交易所公开挂牌转让相关手续，发行人正在进行有权部门的认定，除上述情况外，发行人报告期内历次股权变动及股权变动价格差异具有合理性；

2、发行人 2018 年、2019 年的股权转让交易中 0 元对价转让未实缴出资的股份具有合理性，截至本回复出具日，发行人的股东不存在未实缴出资或出资不到位的情况。

问题 5

招股说明书披露，2018 年 5 月 24 日，DONG XIE（谢东）向 FAME EMINET LIMITED 转让其持有的香港建木股份，FAME EMINET LIMITED 以人民币 4,235,000 元取得香港建木 4.96% 的股份。FAME EMINET LIMITED 由公司一名时任董事关系密切的家庭成员控制。该转让完成后，FAME EMINET LIMITED 间接持有公司 3,500,000 股股份。

请发行人说明：（1）2018 年 5 月发行人实际控制人 DONG XIE（谢东）向 FAME EMINET LIMITED 转让其持有的香港建木（发行人第一大股东）股份的原因；（2）FAME EMINET LIMITED 穿透至最终自然人的持股情况；（3）上述股权转让的交易价格和定价依据，交易价款实际支付情况，上述交易是否构成股份支付；（4）上述股权转让后对 DONG XIE（谢东）控制香港建木的影响。

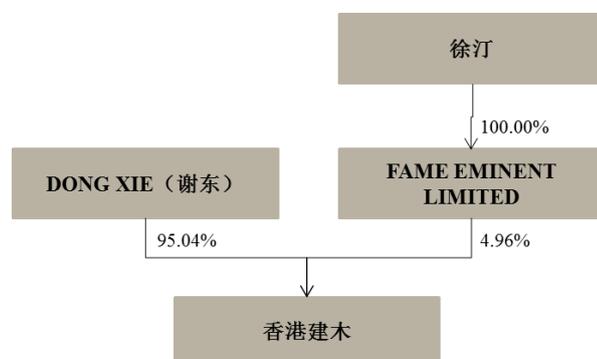
请保荐机构、发行人律师对上述事项进行核查并发表意见。请申报会计师对
(3) 进行核查并发表意见。

回复：

一、2018年5月发行人实际控制人 DONG XIE(谢东)向 FAME EMINENT LIMITED 转让其持有的香港建木（发行人第一大股东）股份的原因

2018年5月24日，FAME EMINENT LIMITED 以增资入股方式对香港建木进行投资，增资款项港币 4,834,676.00 元，增资完成后 FAME EMINENT LIMITED 取得香港建木 2,607 股股份，占增资后香港建木的股权比例为 4.96%。

上述交易完成后至今，香港建木股权结构未发生变化，其股权结构图如下所示：



经核查，徐汀为发行人原董事唐柯之配偶，持有 FAME EMINENT LIMITED 100% 股权。

发行人原董事唐柯的主要经历包括：2001年7月至2006年6月任德勤华永会计师事务所有限公司南京分所审计师；2006年9月至2008年6月在 Northwestern University（美国西北大学）攻读 MBA；2008年7月至2012年3月任高盛高华证券有限责任公司投资银行部执行董事；2012年4月至2013年6月任高盛集团直接投资部投资经理；2013年7月至今历任中信产业投资基金副总裁及执行总经理、Biosensors International 董事、BeiGene（百济神州）董事、北京长生众康医院管理有限公司董事长、Spectrum Dynamics Holding 董事长、威海吉威重症医疗制品有限公司董事长、蓝帆医疗董事、北京先瑞达医疗科技有限公司董事长、上海捍宇医疗科技有限公司董事。唐柯在担任中信产业投资基金副总裁及执行总经理期间，主要负责医疗健康行业股权投资，主导的投资项目包括柏盛国际、百济神州、长生医疗、Spectrum Dynamics、蓝帆医疗、先瑞达医疗、

捍宇医疗等。

考虑到唐柯在医疗健康行业投资领域具有深厚理解和丰富经验，引入唐柯将会对公司未来发展提供重要帮助，公司实际控制人 DONG XIE（谢东）于 2016 年初便计划邀请唐柯入股成为公司股东，经公司实际控制人 DONG XIE（谢东）与唐柯协商，唐柯通过增资方式持有香港建木股份。唐柯出于家庭资产规划考虑，决定由其配偶徐汀通过 FAME EMINENT LIMITED 完成了对香港建木的增资。

同时，发行人于 2016 年 4 月 7 日召开 2016 年第二次股东大会，同意选举唐柯担任公司第一届董事会董事。

唐柯在担任发行人董事期间对发行人的主要帮助包括：发行人正处于艾可宁 III 期临床关键阶段，艾可宁于 2018 年 5 月获国家药监局批准上市，在此期间艾可宁的临床研发及商业化准备需要大量的资本投入，发行人面临资本市场战略规划及未来商业化推广等难题。在资本运作规划方面，唐柯为公司股权融资、上市计划提供了重要的建设性意见，对现有股东价值最大化起到积极作用；在公司艾可宁商业化方面，唐柯协助公司制定了商业化方案并帮助公司进行商业化推广工作。

保荐机构已在招股说明书中修订关于 DONG XIE(谢东)向 FAME EMINENT LIMITED 转让其持有的香港建木股份的表述为：“2018 年 5 月 24 日，**FAME EMINENT LIMITED 向香港建木增资，以港币 4,834,676.00 元取得香港建木 4.96% 的股份。FAME EMINENT LIMITED 由公司一名时任董事关系密切的家庭成员控制。该增资完成后，FAME EMINENT LIMITED 间接持有公司 3,500,000 股股份。**” 发行人将在财务报表附注中修订相关表述，其中，截止 2019 年 6 月 30 日止半年度财务报表已经申报会计师审阅完成。

二、FAME EMINENT LIMITED 穿透至最终自然人的持股情况

FAME EMINENT LIMITED 成立于 2018 年 4 月 11 日，注册在英属维京群岛，保荐机构获取了 FAME EMINENT LIMITED 的注册信息，FAME EMINENT LIMITED 已发行股份数为 1 股，徐汀持有其 1 股并担任其董事，徐汀为发行人前董事唐柯之配偶。

三、上述股权转让的交易价格和定价依据，交易价款实际支付情况，上述交易是否构成股份支付

2018年5月24日，FAME EMINENT LIMITED与DONG XIE（谢东）约定以增资入股方式对香港建木进行投资，增资完成后FAME EMINENT LIMITED取得香港建木2,607股股票，占增资后香港建木的股权比例为4.96%。2018年12月11日，香港建木收到增资款项62万美元，折合人民币约423.50万元。香港建木直接持有发行人7,063.88万股股票，按比例穿透计算FAME EMINENT LIMITED增资间接取得发行人的股票价格为1.21元/股。考虑到唐柯对于公司在长远业务发展上的贡献，且邀请唐柯入股事宜从2016年初即开始与唐柯磋商，该增资价格主要参考2015年12月南京建木转让股份给公司核心技术人员CHANGJIN WANG（王昌进）和RONGJIAN LU（陆荣健）所定，也与2016年4月外部第三方南京晟功和倚锋太和增资入股价格一致。

以上交易系发行人为获取董事提供的服务而授予权益工具的交易，因此以上交易作为股份支付处理。该股份支付的计算是参考第三方投资者北京瑞丰于2018年5月29日受让南京医桥的股份转让价格，16元/股为公允价格，并将其与认股价格1.21元/股的差额，结合FAME EMINENT LIMITED所间接持有公司的股份数，一次性记入2018年度费用。

四、上述股权转让后对DONG XIE（谢东）控制香港建木的影响

上述增资完成后，DONG XIE（谢东）持有香港建木50,000股股份，占香港建木总股份数的95.04%，并担任香港建木唯一的董事，DONG XIE（谢东）为香港建木控股股东，上述增资不影响DONG XIE（谢东）对香港建木的控股地位。

五、保荐机构、发行人律师、申报会计师核查情况

（一）核查程序

就上述事项，保荐机构、发行人律师履行了以下核查程序：

1、对发行人实际控制人DONG XIE（谢东）、发行人原董事唐柯及FAME EMINENT LIMITED股东徐汀就上述增资的背景、原因、定价情况、增资付款情况、股权安排情况进行了尽职调查访谈；

2、查阅了发行人关于选举董事的三会资料、唐柯的简历情况、FAME EMINENT LIMITED 的注册资料及股东信息、增资缴款凭证、香港建木股东信息；

3、查阅了香港建木与 FAME EMINENT LIMITED 签订的增资意向协议、香港建木对 FAME EMINENT LIMITED 增发股份的董事会决议、股东会决议、认购新发行股份信件、股份配发申报书、股票证书等资料；

4、取得了发行人确认股份支付成本时所选取的公允价值依据，查阅了同期投资者增资或转让协议内容；

5、核查了发行人股份支付的会计处理，对确认的股份支付成本进行了重新计算，确定发行人股份支付的计算是否准确及完整；

6、分析并复核该股份支付安排于授予日公允价值的确定方法及合理性；

7、评价股份支付的相关会计处理是否符合《企业会计准则第 11 号——股份支付》的规定。

（二）核查意见

经核查，保荐机构、发行人律师认为：

1、FAME EMINENT LIMITED 通过增资取得香港建木(发行人第一大股东)股份并间接持有发行人股份，主要基于发行人原董事唐柯对于公司发展的重要帮助，具有合理商业原因。唐柯出于家庭资产规划考虑决定由其配偶徐汀通过 FAME EMINENT LIMITED 持有香港建木股份，FAME EMINENT LIMITED 为徐汀全资所有。上述交易不会对 DONG XIE（谢东）在香港建木的控制地位造成影响；

2、增资价格主要参考 2015 年 12 月南京建木转让股份给公司核心技术人员 CHANGJIN WANG（王昌进）和 RONGJIAN LU（陆荣健）所定，增资价款已实际支付，上述交易构成股份支付。

经核查，申报会计师认为：

发行人对于上述股权转让的交易价格和定价依据、交易价款实际支付情况的说明，与我们所了解的情况基本一致。同时，上述交易系发行人为获取董事提供的服务而授予权益工具的交易，因此以上交易作为股份支付处理，符合会计准则的规定。

问题 6

招股说明书披露，发行人于 2016 年 9 月 1 日起实行《股票期权激励计划》。2016 年 9 月 1 日，公司授予关键管理人员及核心员工股票期权 13,016,000 份，并预留股票期权 4,184,000 份供日后授予。授予的股票期权自授予日起第 12 个月、第 24 个月、第 36 个月和第 48 个月的 12 个月内，分四个批次行权以认购公司股份。公司于 2017 年 4 月 9 日从预留的股票期权中向员工新授予 720,000 份股票期权，于 2018 年 5 月 26 日向员工授予 3,680,000 份股票期权（包括此前已取消和失效而被重新授予的股票期权），于 2019 年 3 月 18 日将此前授予但已取消和失效的 770,000 份股份重新授予新的员工。

请发行人说明：（1）历次股权激励涉及的预留股票期权的情况、目前仍未授予的预留期权的情况和已授予仍未行权的期权情况；（2）上述事项对发行人股权结构的影响，是否影响发行人控制权稳定；（3）上述事项及相关信息披露是否符合《上海证券交易所科创板股票发行上市审核问答》的规定。

请保荐机构、发行人律师核查并发表意见。

回复：

一、历次股权激励涉及的预留股票期权的情况、目前仍未授予的预留期权的情况和已授予仍未行权的期权情况

（一）公司报告期内股权激励的具体情况

报告期内，公司曾先后采取股票期权和员工持股平台间接持股两种方式向公司员工实施股权激励，在 2019 年 3 月公司股票期权激励对象行权前，公司变更股权激励方式为员工持股平台间接持股。上述股权激励安排的具体变动情况如下：

1、2016 年 9 月，制定股票期权激励计划及首次授予股票期权

2016 年 9 月 1 日，公司 2016 第三次临时股东大会审议通过了《关于实施员工股票期权激励计划的议案》，制定了《前沿生物药业（南京）股份有限公司股票期权激励计划》（以下简称“《股票期权激励计划》”）。根据《股票期权激励计划》，本次股票期权激励计划的股票来源为公司向激励对象定向增发股份；激励计划的总额度不超过 1,720 万股股票，其中首次授予 1,301.6 万份股票期权，预留部分为 418.4 万份股票期权；激励对象为 DONG XIE（谢东）、CHANGJIN WANG（王昌进）等高级管理人员及核心员工，共计 53 人；授予的股票期权自

授予日起第 12 个月、第 24 个月、第 36 个月和第 48 个月后的 12 个月内，分别按 25%、25%、25% 和 25% 的比例分四个批次行权以认购公司股份。

2、2016 年 12 月，首次调整《股票期权激励计划》并取消部分股票期权

2016 年 12 月 15 日，公司 2016 年第四次临时股东大会审议通过了《关于修订员工股票期权激励计划的议案》，结合公司的实际情况，对部分核心员工及股票期权激励计划进行调整。根据《关于实施员工股票期权激励计划的议案（修订稿）》，首期授予的股票期权行权期限修改为自授予日起第 12 个月、第 24 个月、第 36 个月和第 48 个月后的 24 个月内，分别按 25%、25%、25% 和 25% 的比例分四个批次行权以认购公司股份。此外，公司取消了首期授予的股票期权中郑富林等 27 名员工的 126,000 份股票期权。本次取消授予后，公司总共授予了股票期权 1,289 万份，预留股票期权 431 万份；激励对象为 DONG XIE（谢东）、CHANGJIN WANG（王昌进）等高级管理人员及 26 名核心员工。

鉴于本次股票期权激励计划调整后，郑富林等 27 人不再作为激励对象，针对上述员工本次被取消授予的股票期权，公司向其进行了现金补偿，补偿金额为 20.32 万元。

3、2017 年 4 月，第二次授予股票期权

2017 年 4 月 9 日，公司 2017 年第一次临时股东大会审议通过了《关于公司股票期权激励计划预留股票授予相关事项的议案》，公司拟向盛国章、孙筱昱、姚成、刘兄四名激励对象授予共计 172 万份股票期权。因盛国章未实际入职，公司未实际向其授予股票期权，本次最终授予的股票期权为 72 万份。

本次授予后，公司已合计授予 1,361 万份股票期权，剩余 359 万份预留的股票期权。

4、2018 年 5 月，第二次调整《股票期权激励计划》，第三次授予股票期权

2018 年 5 月 26 日，经公司 2018 年第一次临时股东大会审议批准，公司决定发行 H 股股票并在香港联合交易所主板上市。为进一步明确 H 股上市前的股权结构并便于集中管理上市后的员工股票期权，公司在该次临时股东大会上批准通过了《员工激励计划调整方案》。公司决定调整员工股票期权的实施方式，即改为以向核心员工投资的持股平台建木商务定向增发股份的方式实施原员工股票期权激励计划。根据上述《员工激励计划调整方案》，公司决定向南京建木作

为普通合伙人、激励对象（含已授予期权激励对象 27 人（上述 29 人中已有 2 人离职）和本次授予的预留期权的激励对象 9 人）作为有限合伙人投资的持股平台建木商务定向增发 17,200,000 股股票（作价人民币 3 元/股，共计人民币 5,160 万元）。

当日，南京建木与全体 36 名激励对象签署了《激励计划实施协议》，约定了激励对象的服务期，认购建木商务财产份额及分期缴纳出资的时间等，激励对象认缴而未实缴部分出资对应的建木商务财产份额，不具有分红权、表决权，也不得转让给南京建木指定受让方之外的第三方，该部分认缴而未实缴出资对应的财产份额产生的分红收益及表决权，由南京建木享有。建木商务向南京建木借款 5,160 万元用于向公司实缴出资，激励对象按前述约定缴纳的出资款，由建木商务用于归还对南京建木的借款。

《激励计划实施协议》约定“本协议未尽事宜，由双方按照《前沿生物药业（南京）股份有限公司员工股票期权激励计划》（公司 2016 年第四次临时股东大会审议修订）及《前沿生物药业（南京）股份有限公司员工激励计划调整方案》（公司 2018 年第一次临时股东大会审议通过）的相关规定执行”。

5、员工持股平台间接持股

2019 年 3 月，公司已开始筹划科创板 IPO，为进一步激励公司核心员工并尽快推动公司 A 股上市工作，公司决定变更激励方式，由激励对象通过持股平台间接持股的方式实施股权激励。

2019 年 3 月 18 日，建木商务召开合伙人会议并作出《南京建木商务咨询合伙企业（有限合伙）变更决定书》，同意王仁友、XIAOHONG ZHENG、谭作国、高千雅、李佶辉、闵文杰受让 DONG XIE（谢东）、CHANGJIN WANG（王昌进）、RONGJIAN LU（陆荣健）、JING BAO（鲍靖）、徐奕等人转让的合计 231 万元财产份额；王仁友、XIAOHONG ZHENG（郑小红）、谭作国、高千雅等人入伙；全体合伙人签署新的《合伙协议》。同日，南京建木与全体 39 名激励对象签署新的《员工持股协议》，就本次股权激励事项进行约定。

根据上述《员工持股协议》、《合伙协议》的约定，各合伙人基于其自身情况承诺在特定期限内分期缴纳完毕其认缴的建木商务出资额，且各合伙人按其在合伙企业的实缴出资比例行使分红权，按其在合伙企业的认缴出资比例行使表决权。

上述《员工持股协议》约定“本协议与《南京建木商务咨询合伙企业（有限合伙）合伙协议》共同构成双方就本协议所述事项所达成的全部协议，并替代双方先前就本协议所述事项所达成的任何其他书面或口头协议。本协议与《南京建木商务咨询合伙企业（有限合伙）合伙协议》不一致的，以本协议为准”。

2019年6月，员工持股平台激励对象按照建木商务《合伙协议》及《员工持股协议》的约定向建木商务实缴出资 10,747,501.00 元人民币。2019年9月2日，毕马威出具《验资报告》（毕马威华振宁验字第 1900002 号），对上述出资事项予以确认。

综上所述，各激励对象通过持有建木商务财产份额的方式间接持有公司股权，从而实现股权激励。

（二）历次股权激励涉及的预留股票期权的情况、目前仍未授予的预留期权的情况和已授予仍未行权的期权情况

如前文所述，公司股票期权存在 2016 年 9 月 1 日至 2019 年 3 月 18 日之前，在此期间，公司实施股权激励涉及的股票期权及行权情况如下：

| 序号 | 时间 | 已授予数 (份) | 预留数 (份) | 行权情况 | 备注 |
|----|-------------|-------------|------------|------|--|
| 1 | 2016年9月1日 | 13,016,000 | 4,184,000 | 未行权 | 经 2016 年第三次临时股东大会批准，公司开始实行《股票期权激励计划》，拟授予的股票期权总数为 1,720 万份。 |
| 2 | 2016年12月15日 | 12,890,000 | 4,310,000 | 未行权 | 经 2016 年第四次临时股东大会批准，公司调整了部分核心员工，并取消了已授予的 126,000 份股票期权。 |
| 3 | 2017年4月9日 | 13,610,000 | 3,590,000 | 未行权 | 经 2017 年第一次临时股东大会批准，公司向激励对象授予 172 万份股票期权；由于一位激励对象未入职，实际授予股票期权 720,000 份。 |
| 4 | 2018年5月26日 | 17,200,000 | 0 | 未行权 | 《股票期权激励计划》中 17,200,000 份股票期权全部授予完毕 |

综上所述，公司目前系以员工持股平台间接持股的方式实施股权激励，公司目前不存在股票期权的股权激励形式，也不存在仍未授予的预留期权和已授予仍未行权的期权情况。此外，2019年3月18日，王仁友、XIAOHONG ZHENG（郑小红）、谭作国、高千雅、李佶辉、闵文杰 6 名激励对象通过受让持股平台合计 231 万元财产份额的方式间接取得发行人 77 万元股份。

二、上述事项对发行人股权结构的影响，是否影响发行人控制权稳定

如前文所述，公司目前不存在股票期权激励计划，相关核心员工通过建木商

务间接持有公司股权。截至目前，建木商务持有发行人1,720万股股份，约占发行人股份总数的6.38%，建木商务出资人的构成、出资比例及在发行人的任职情况如下：

| 序号 | 合伙人姓名/名称 | 认缴金额 (万元) | 所持合伙企业财 产份额 | 任职情况 |
|----|-------------------------|--------------|----------------|------------------|
| 1 | 南京建木 | 0.0001 | 0.00% | — |
| 2 | DONG XIE (谢东) | 858.00 | 16.63% | 董事长 |
| 3 | CHANGJIN WANG (王昌进) | 825.00 | 15.99% | 董事、总经理 |
| 4 | RONGJIAN LU (陆 荣健) | 693.00 | 13.43% | 董事、高级副总经理 |
| 5 | HUYI ZHANG (张 虎翼) | 600.00 | 11.63% | 药事法规副总经理 |
| 6 | OH ISAMU (王勇) | 450.00 | 8.72% | 副总经理、董事会秘书 |
| 7 | 邵奇 | 360.00 | 6.98% | 副总经理、财务总监 |
| 8 | 吕航舟 | 360.00 | 6.98% | 副总经理 |
| 9 | 邓杰 | 240.00 | 4.65% | 生产副总经理 |
| 10 | 孙筱昱 | 150.00 | 2.91% | 商务及海外业务副总经 理 |
| 11 | XIAOHONG ZHENG (郑小红) | 120.00 | 2.33% | 大分子生物药高级副总 经理 |
| 12 | 史燕京 | 72.00 | 1.40% | 市场准入总监 |
| 13 | 谭作国 | 60.00 | 1.16% | 人力资源副总经理 |
| 14 | 姚成 | 36.00 | 0.70% | 临床医学总监 |
| 15 | 胡建华 | 30.00 | 0.58% | 临床运营总监 |
| 16 | 谢勇 | 30.00 | 0.58% | 生产高级总监 |
| 17 | 柴宜君 | 30.00 | 0.58% | 医学信息沟通总监 |
| 18 | 刘兄 | 30.00 | 0.58% | 内审负责人 |
| 19 | 高千雅 | 24.00 | 0.47% | 董事会办公室主任 |
| 20 | 杨军娣 | 24.00 | 0.46% | 质量总监 |
| 21 | 李玉霞 | 15.00 | 0.29% | 市场准入经理 |
| 22 | 李佶辉 | 15.00 | 0.29% | 工艺技术总监 |
| 23 | 朱玉婷 | 15.00 | 0.29% | 行政副总监、监事 |
| 24 | 周松元 | 15.00 | 0.29% | 人事高级经理 |
| 25 | 鲍丽娜 | 15.00 | 0.29% | 证券事务代表 |
| 26 | 王仁友 | 15.00 | 0.29% | 研发总监 |
| 27 | 闵文杰 | 12.00 | 0.24% | 质量副总监 |

| 序号 | 合伙人姓名/名称 | 认缴金额 (万元) | 所持合伙企业财 产份额 | 任职情况 |
|----|----------|-----------------|----------------|------------------|
| 28 | 时臻 | 12.00 | 0.23% | 产品副总监 |
| 29 | 杨光灿 | 9.00 | 0.17% | 采购专员 |
| 30 | 吴慧 | 9.00 | 0.17% | 质量保证高级经理 |
| 31 | 姜志忠 | 6.00 | 0.12% | 采购经理、监事会主席 |
| 32 | 吴秋娟 | 6.00 | 0.12% | 质量研究员 |
| 33 | 安奉民 | 3.00 | 0.06% | 行政助理 |
| 34 | 粟道 | 3.00 | 0.06% | 质量管理员 |
| 35 | 于磊 | 3.00 | 0.06% | 验证主管 |
| 36 | 曹爽 | 3.00 | 0.06% | 医学信息推广代表 |
| 37 | 王冬 | 3.00 | 0.06% | 大区经理 |
| 38 | 金洁 | 3.00 | 0.06% | 项目申报副经理 |
| 39 | 李秀岭 | 3.00 | 0.06% | 注册经理 |
| 40 | 徐奕 | 3.00 | 0.06% | 原商务开发经理，现已 离职 |
| 合计 | | 5,160.00 | 100.00% | - |

经核查，建木商务已作出承诺，自发行人股票在上海证券交易所科创板上市之日起 36 个月内，不转让或者委托他人管理其在本次公开发行前直接或间接持有的发行人的股份，也不由发行人回购该部分股份。

根据建木商务全体合伙人约定，在前沿生物在上海证券交易所科创板上市前及上市后建木商务承诺的股份锁定期内，合伙人拟转让其持有的财产份额的，只能转让给普通合伙人南京建木指定的公司员工。

根据相关激励对象的书面说明，发行人核心员工通过建木商务间接持有发行人股权的方式实现股权激励，上述安排不存在委托持股、信托持股或其他代持安排，不会对发行人股权结构的稳定和清晰产生不利影响。

发行人员工持股平台建木商务系由发行人实际控制人控制的南京建木担任普通合伙人及执行事务合伙人，建木商务系发行人实际控制人控制的企业，因此不会对发行人控制权的稳定性产生不利影响。

三、上述事项及相关信息披露是否符合《上海证券交易所科创板股票发行上市审核问答》的规定

(一) 上述事项及相关信息披露是否符合《上海证券交易所科创板股票发行上市审核问答》(以下简称“《审核问答》”)第 11 问的要求

1、关于首发申报前实施员工持股计划是否符合《审核问答》的要求

经核查,公司实施的员工持股计划符合《审核问答》规定的相关要求,具体如下:

(1) 根据建木商务有限合伙人出具的说明,公司员工持股计划实施主体建木商务的设立、变更以及相关合伙人的组成,均已按照合伙协议及相关协议的约定,由执行事务合伙人决定或由全体合伙人履行决策程序。

(2) 根据建木商务有限合伙人出具的说明,发行人的股权激励系根据公司发展情况由公司自主决定,发行人员工遵循自愿参加的原则,不存在以摊派、强行分配等方式强制实施员工持股计划的情形。

(3) 根据建木商务签署的认购协议及建木商务出具的承诺,建木商务作为持股计划平台,与其他投资者同股同权,盈亏自负,风险自担,并无特殊或优先权利,也不存在侵害其他投资者合法权益的情形。

(4) 公司员工向持股平台出资方式为现金出资,合伙人认缴份额以自有资金出资,出资形式和资金来源符合适用法律规定及所签署的相关法律文件的要求,合伙人按期缴纳了出资。

(5) 发行人已通过建木商务《合伙协议》及相关《员工持股协议》约定建立健全了持股平台内部的流转、退出机制以及股权管理机制,参与持股计划的员工因离职、退休、死亡等原因离开公司的,其间接所持股份权益将按照员工持股计划的相关协议约定的方式处置。

2、员工持股计划遵循“闭环原则”

根据《员工持股协议》,建木商务全体有限合伙人在前沿生物在上海证券交易所科创板上市前及上市后建木商务承诺的股份锁定期内,合伙人拟转让其持有的财产份额的,只能转让给普通合伙人南京建木指定的公司员工,遵循了“闭环原则”。

3、关于员工持股的信息披露

经核查，发行人已在招股说明书“第五节 公司基本情况”之“七、持有发行人5%以上股份主要股东及实际控制人的基本情况”之“（三）其他持股5%以上主要股东的情况”中披露了建木商务的基本情况，并参照《上海证券交易所科创板发行上市审核问答》第11问要求，对发行人实施员工持股计划进行了核查及信息披露。

综上，上述事项及相关信息披露符合《上海证券交易所科创板股票发行上市审核问答》第11问的要求。

（二）上述事项及相关信息披露是否符合《上海证券交易所科创板股票发行上市审核问答》第12问的要求

如前所述，发行人不存在首发申报前制定并准备在上市后实施的期权激励计划，因此不适用于《上海证券交易所科创板发行上市审核问答》第12问的披露要求。

四、保荐机构、发行人律师核查情况

（一）核查程序

就上述事项，保荐机构、发行人律师履行了以下核查程序：

- 1、核查发行人实施期权激励计划的内部决策程序，包括但不限于股东大会、董事会决议、议案等；
- 2、查阅南京建木与员工签订的历次激励协议；
- 3、查阅建木商务的合伙协议、合伙人决议；
- 4、查阅建木商务有限合伙人份额转让协议；
- 5、查阅建木商务工商档案；
- 6、核查建木商务及其有限合伙人的实缴情况；
- 7、对建木商务的合伙人进行访谈。

（二）核查意见

经核查，保荐机构、发行人律师认为：

- 1、公司目前不存在股票期权激励计划，相关核心员工通过建木商务间接持有公司股权；
- 2、发行人核心员工通过建木商务间接持有发行人股权的方式实现股权激励，上述安排不存在委托持股、信托持股或其他代持安排，不会对发行人股权结构的

稳定和清晰产生不利影响。发行人员工持股平台建木商务系由发行人实际控制人控制的南京建木担任普通合伙人及执行事务合伙人，建木商务系发行人实际控制人控制的企业，因此不会对发行人控制权的稳定性产生不利影响；

3、发行人历次股权激励事项及相关信息披露符合《上海证券交易所科创板股票发行上市审核问答》的规定。

问题 7

请发行人说明：（1）发行人股东中是否存在私募股权基金，是否按照《私募投资基金监督管理暂行办法》及《私募投资基金管理人登记和基金备案办法（试行）》等规定履行登记备案程序；（2）发行人股东人数是否存在超过 200 人的情况；（3）发行人直接或间接股东中是否存在契约性基金、信托计划、资产管理计划等“三类股东”的情况，出资的资金来源是否合法合规；（4）发行人历次股权变动是否合法合规，是否存在股份代持或委托持股等情况；（5）发行人、控股股东、实际控制人与其他股东是否存在对赌协议；如存在，请说明对赌协议的内容及执行情况，是否存在触发对赌协议生效的情形，对赌各方是否存在纠纷或潜在纠纷，以及对赌协议是否符合审核问答的规定。

请保荐机构、发行人律师进行核查，并发表明确意见。

回复：

一、发行人股东中是否存在私募股权基金，是否按照《私募投资基金监督管理暂行办法》及《私募投资基金管理人登记和基金备案办法（试行）》等规定履行登记备案程序

经核查，截至本回复出具日，发行人共有股东 30 名，包括 3 名自然人股东、22 名境内非自然人股东、5 名境外非自然人股东。

根据《私募投资基金监督管理暂行办法》及《私募投资基金管理人登记和基金备案办法（试行）》的相关规定，上述 3 名自然人股东和 5 名境外非自然人股东无需在中国证券投资基金业协会办理私募基金备案程序。

上述 22 名境内非自然人股东中，深圳创投、倚锋太和、辽宁三生、华金创盈、倚锋睿意、菏泽艾宁、深圳福林、倚锋创投、苏州友财等 9 名境内非自然人股东均已根据《私募投资基金监督管理暂行办法》及《私募投资基金管理人登记和基金备案办法（试行）》的相关规定，完成了私募基金管理人登记和私募基金

备案手续，上述私募基金登记备案情况如下：

| 序号 | 股东名称 | 基金管理人名称 | 基金编号 | 基金管理人 登记编号 |
|----|------|------------------------------|--------|---------------|
| 1 | 倚锋太和 | 深圳市倚锋投资管理企业（有限合伙） | SD2274 | P1001124 |
| 2 | 辽宁三生 | 辽宁三生生物医药投资基金管理 合伙企业（有限合伙） | SGD681 | P1069455 |
| 3 | 华金创盈 | 珠海华金领创基金管理有限公司 | SY1043 | P1034045 |
| 4 | 倚锋睿意 | 深圳市倚锋投资管理企业（有限合伙） | SL3168 | P1001124 |
| 5 | 菏泽艾宁 | 新动能（杭州）投资管理有限公司 | SEG348 | P1066615 |
| 6 | 深圳创投 | 深圳市创新投资集团有限公司 | SD2401 | P1000284 |
| 7 | 倚锋创投 | 深圳市倚锋投资管理企业（有限合伙） | SX1552 | P1001124 |
| 8 | 苏州友财 | 北京友财投资管理有限公司 | SY9600 | P1011170 |
| 9 | 深圳福林 | 深圳市新恒利达资本管理有限公司 | SCP316 | P1003636 |

建木商务系发行人为实施股权激励而专门设立的员工持股平台，除持有发行人股权外，不存在其他对外投资的情况，不属于《私募投资基金监督管理暂行办法》及《私募投资基金管理人登记和基金备案办法（试行）》所规范的私募投资基金，无需按照相关规定履行基金管理人登记和私募投资基金备案程序。

南京建树等其余 12 名境内非自然人股东不存在以非公开方式向投资者募集设立投资基金的情形、未聘请管理人进行投资管理，不属于《私募投资基金监督管理暂行办法》及《私募投资基金管理人登记和基金备案办法（试行）》所规范的私募投资基金，无需按照相关规定履行基金管理人登记和私募投资基金备案程序。

二、发行人股东人数是否存在超过 200 人的情况

经发行人股东穿透计算后，最终出资总人数为 159 人，未超过 200 人。本次穿透计算股东人数的总体原则如下：（1）原则上股东逐层核查直至最终的自然人、国有控股主体或上市公司；（2）按照《私募投资基金监督管理暂行办法》的相关规定办理了私募基金备案的私募基金穿透计算股东人数时按一名股东计算，但专门为投资发行人而设立的主体需进行穿透计算股东数量；（3）符合《上海证券交易所科创板股票发行上市审核问答》规定的遵循“闭环原则”设立的员工持股计划，在计算公司股东人数时按一名股东计算。

本次穿透计算股东人数的具体核查情况如下：

| 序号 | 股东名称/姓名 | 股东性质 | 是否穿透计算 | 计算股东数量 |
|----|------------------------|---------------------------|--------|----------------|
| 1 | 建木药业 | 境外有限公司 | 是 | 2 |
| 2 | RONGJIAN LU (陆荣健) | 自然人 | 否 | 1 |
| 3 | CHANGJIN WANG (王昌进) | 自然人 | 否 | 1 |
| 4 | 南京晟功 | 境内有限合伙企业 | 是 | 38 |
| 5 | 众诚鸿运 | 境内有限合伙企业 | 是 | 28 |
| 6 | 建木商务 | 员工持股平台 | 是 | 1 |
| 7 | 南京建木 | 境内有限公司 | 是 | 0 (已减重复计算 1 人) |
| 8 | 鼎泽迅捷 | 境内有限公司 | 是 | 1 |
| 9 | 北京瑞丰 | 境内有限公司 | 是 | 5 |
| 10 | 倚锋太和 | 经备案的私募基金 | 否 | 1 |
| 11 | 南京玉航 | 境内有限合伙 | 是 | 5 (已减重复计算 2 人) |
| 12 | 辽宁三生 | 经备案的私募基金 | 否 | 1 |
| 13 | 深圳创投 | 经备案的私募基金 | 否 | 1 |
| 14 | Blue Ocean | 境外有限合伙企业 | 是 | 20 |
| 15 | Cocolo | 境外有限公司 | 是 | 1 |
| 16 | HE JIANG (姜和) | 自然人 | 否 | 1 |
| 17 | 南京建树 | 境内有限合伙 | 是 | 1 |
| 18 | 华金创盈 | 经备案的私募基金 | 否 | 1 |
| 19 | 倚锋睿意 | 经备案的私募基金 | 否 | 1 |
| 20 | 齐河众鑫 | 境内有限公司 | 是 | 2 |
| 21 | Fullgoal | 境外有限公司 | 是 | 1 |
| 22 | 菏泽艾宁 | 经备案的私募基金, 但专门 为投资发行人设立 | 是 | 36 |
| 23 | 深圳福林 | 经备案的私募基金 | 否 | 1 |
| 24 | 倚锋创投 | 经备案的私募基金 | 否 | 1 |
| 25 | 山东坤众 | 境内有限公司 | 是 | 1 |
| 26 | Tayun | 境外有限公司 | 是 | 1 |
| 27 | 苏州友财 | 经备案的私募基金 | 否 | 1 |
| 28 | 享水曜泰 | 境内有限公司 | 是 | 2 |
| 29 | 南京滨湖 | 境内有限公司 | 是 | 1 |
| 30 | 北京仁华 | 境内有限公司 | 是 | 2 |

| 序号 | 股东名称/姓名 | 股东性质 | 是否穿透计算 | 计算股东数量 |
|----|---------|------|--------|--------|
| 合计 | | | | 159 |

综上所述，发行人股东人数未超过 200 人。

三、发行人直接或间接股东中是否存在契约性基金、信托计划、资产管理计划等“三类股东”的情况，出资的资金来源是否合法合规

（一）发行人直接或间接股东中是否存在契约性基金、信托计划、资产管理计划等“三类股东”的情况

根据发行人股东提供的主体资格证明文件及其出具的书面说明文件，并经保荐机构和发行人律师通过登录国家企业信用信息公示系统（<http://www.gsxt.gov.cn/index.html>）及其他公开检索渠道查询验证，发行人登记在册的直接股东及其间接股东（包括有限合伙企业股东的合伙人）中不存在需纳入《关于规范金融机构资产管理业务的指导意见》（银发〔2018〕106 号）等监管范围的契约性基金、信托计划或资产管理计划等“三类股东”。

（二）出资的资金来源是否合法合规

根据对发行人股东的访谈确认以及 Haitong International New Energy I Limited 出具的确认函，Fullgoal 向发行人的出资全部来源于 Haitong International New Energy I Limited 自有资金；发行人除 Fullgoal 外的全体股东对发行人的出资均为自有资金且来源合法。

综上，发行人股东出资的资金来源合法合规。

四、发行人历次股权变动是否合法合规，是否存在股份代持或委托持股等情况

发行人历次股权变动的详细情况见招股说明书“第五节 公司基本情况”之“三、发行人报告期内的股本和股东变化情况”之“（一）发行人报告期内的股本和股东变化”。

经核查，2013 年 4 月江宁科创作作为国有股东向前沿有限增资没有履行资产评估及备案程序、2013 年 11 月增资涉及的资产评估报告未备案、2015 年 8 月及 2017 年 12 月国有股权转让未履行进场交易相关手续，程序上存在一定的瑕疵。

对于上述存在的问题，发行人正在征求有权部门的认定。

除前述情况外，发行人及其前身的设立及历次股本变动均履行了必要的政府主管部门审批、备案、登记程序，并履行了必要的验资程序，符合法律、法规以及规范性文件的规定，真实、有效。

根据对发行人股东的访谈并经核查，发行人股权结构清晰，不存在股份代持或委托持股等情况。此外，根据 Fullgoal 与 Haitong International New Energy I Limited 签订的《全权委托投资管理协议》，Fullgoal 受 Haitong International New Energy I Limited 的委托担任其投资管理人。

五、发行人、控股股东、实际控制人与其他股东是否存在对赌协议；如存在，请说明对赌协议的内容及执行情况，是否存在触发对赌协议生效的情形，对赌各方是否存在纠纷或潜在纠纷，以及对赌协议是否符合审核问答的规定

（一）发行人、控股股东、实际控制人与其他股东是否存在对赌协议

经核查，发行人第一大股东香港建木与其他股东曾签订包含对赌条款的协议，截至本回复出具日，该等对赌条款已经解除。

根据对发行人股东的访谈并经核查，除上述包含对赌条款的协议外，发行人、第一大股东、实际控制人与其他股东不存在对赌协议。

（二）请说明对赌协议的内容及执行情况，是否存在触发对赌协议生效的情形，对赌各方是否存在纠纷或潜在纠纷

1、恒昌商务、香港建木与辽宁三生曾签订的包含对赌条款的协议及该等条款解除情况

（1）协议基本信息及执行情况

| | |
|------|--------------------------|
| 协议名称 | 股份转让协议 |
| 签署时间 | 2019年3月27日 |
| 协议各方 | 恒昌商务（转让方）、辽宁三生（受让方）、香港建木 |
| 执行情况 | 协议约定的对赌条款未曾触发 |

（2）协议相关内容

| 对赌条款 | 条款内容 |
|-----------|------------------------------------|
| 6.1 共同出售权 | 6.1.1 自交割日起，如果建木药业或其关联方拟向本协议各方以外的任 |

| 对赌条款 | 条款内容 |
|-----------|---|
| | <p>何第三方（为本条之目的，不包括建木药业之关联方）直接或间接转让其持有的前沿药业全部或部分股份，建木药业应就其股份转让事项书面通知三生基金，列明希望转让的股份数、转让价格、转让的其他条款和条件以及拟定受让方身份（“转让通知”）。</p> <p>6.1.2 三生基金有权（“共同出售权”）但无义务要求拟定受让方以转让通知中载明的价格和其他条款和条件，向三生基金购买其在前沿药业的全部或部分共同出售份额。三生基金“共同出售份额”为转让通知中拟转让的股份数，乘以（A）三生基金届时所持有的股权数，除以（B）南京医桥所持有的股份数与三生基金届时所持有的股份数之和。</p> <p>6.1.3 如果三生基金选择行使共同出售权，建木药业应采取（或促使其关联方采取）包括相应缩减出售股份数等方式确保共同出售权实现。如果三生基金已按照本条行使共同出售权，而拟定受让方拒绝向三生基金购买相关股份，则建木药业（或促使其关联方）不得向拟定受让方出售前沿药业任何股份，除非建木药业（或其关联方）同时以相同的条款和条件向三生基金购买其原本拟通过共同出售权出让给拟定受让人的全部股份。如果建木药业（或其关联方）违反本条的规定出售前沿药业的股权，则三生基金有权以相同的价格和其他条款和条件向建木药业出售（建木药业有义务购买）其根据共同出售权本应出售给拟定受让方的股份。</p> |
| 6.2 反稀释权利 | <p>6.2.1 除非经三生基金同意，自交割日起，如果前沿药业发行任何新股（或可转换为股权的证券票据）或进行任何增资（“后续增资”），且该等新股的单价（“新股价格”）低于本次交易的每股价格（如发生公积金转增注册资本、送红股等导致公司股本变化的情形，则每股价格应相应调整）或该等后续增资中前沿药业的投资估值低于本次交易中前沿药业的投资估值，则三生基金有权按照下述“加权棘轮条款”调整确定的每股价格（“调整后价格”），以本次交易的购买价款为基数，计算其应获得的前沿药业股份数（“调整后股份数”）。建木药业应将调整后股份数与该等后续增资前三生基金持有的股份数（“调整前股份数”）的差额以人民币一元或其他届时法律允许的最低价格（以较低者为准）转让给三生基金。</p> <p>6.2.2 调整后价格 = 本次交易的每股价格 × (调整前股份数 + 触发加权棘轮条款的交易中的投资总额 / 本次交易的每股价格) / (调整前股</p> |

| 对赌条款 | 条款内容 |
|----------|---|
| | <p>份数 + 触发加权棘轮条款的交易中拟新增股份数)。</p> <p>6.2.3 但前沿药业以下情形发行股份或进行增资不受第错误!未找到引源。条约定的限制:</p> <p>(a)根据员工持股计划或股权激励计划发行股份;</p> <p>(b)前沿药业上市所需要公开发行业股份。</p> |
| 6.3 股份回购 | <p>6.3.1 若自交割日起满 36 个月前沿药业未能实现合格上市,则三生基金有权(但无义务)在前述 36 个月期限届满后的任何时间,选择将其届时持有的前沿药业股份全部或部分转让给建木药业或其指定的第三方。</p> <p>6.3.2 经三生基金提议,建木药业应由其自身或其安排的第三方对三生基金届时持有的前沿药业股份进行回购,且该等回购(包括全额支付回购价款)应自三生基金发出要求回购通知书之日起 30 天内完成。</p> <p>6.3.3 回购价款的计算公式为: $X_n = X_o \times (1+r)^n/365 - M$</p> <p>(其中: X_n 代表回购价款, X_o 为目标股份的转让价款, r 为所适用的年投资收益复利率=10%, n 代表投资期间的天数, M 为投资期间前沿药业历年累计已向三生基金派发的现金红利,投资期间指自交割日的次日起至三生基金不再成为前沿药业在册股东之日)。</p> <p>6.3.4 如果建木药业(或其指定方)未能于三生基金发出要求回购通知书之日起 30 天内支付回购价款,则三生基金有权按照前沿药业本次交易的估值以及发出要求回购通知书时的估值(以较低者为准),将未能支付的回购价款折算成相应的前沿药业股份,以此充抵未能支付的回购价款。建木药业应在三生基金发出要求回购通知书之日起 60 天内,完成该等股份向三生基金的转让,并促使将三生基金登记为该等股份的合法所有权人。</p> |
| 6.4 信息权 | <p>自交割日起,建木药业应(或促使前沿药业)向三生基金提供以下信息:</p> <p>6.4.1 在前沿药业每一会计年度结束后三个月内,向三生基金提供前沿药业该会计年度经审计的合并财务报表及其附注;</p> <p>6.4.2 在每一公历半年度结束后的30日内,向三生基金提供按照当期适用会计政策编制的前沿药业该期间未经审计的合并财务报表;</p> <p>6.4.3 在每一公历季度结束后的10日内,向三生基金提供按照当期适用</p> |

| 对赌条款 | 条款内容 |
|----------|---|
| | 会计政策编制的前沿药业该期间未经审计的合并财务报表； 6.4.4 经三生基金书面要求，三生基金合理要求的其他信息。 6.4.5 三生基金有权查阅、复制前沿药业章程、股东大会会议记录、董事会会议决议、监事会会议决议和财务会计报告，经说明正当目的后可查阅前沿药业会计账簿。 |
| 6.5 终止条款 | 为避免疑义，本第6.1-6.4条应在递交合格上市申请文件之前终止。无论本协议中有任何相反的规定，如果交割日后三十六(36)个月内合格上市未能完成或前沿药业宣告合格上市失败（以较早者为准），则本 错误！找到引用源。 应有追溯效力地整体恢复效力，如同上句中所述的终止从未发生。 |

注：前沿药业系发行人在该协议中的简称，建木药业系香港建木在该协议中的简称，三生基金系辽宁三生在该协议中的简称。

（3）对赌条款解除情况

2019年10月16日，恒昌商务、香港建木与辽宁三生签署《补充协议》，约定：

《股份转让协议》第6.1至6.5条自发行人向上海证券交易所提交科创板上市申请之日起终止，所有相关权利义务对各方不具有约束力；

自本补充协议生效日起，辽宁三生除享有发行人公司章程所载明的股东权益外，不存在以口头约定或者书面协议等任何方式另行与发行人或/及发行人第一大股东、实际控制人达成的股东权利分配或者影响发行人股权结构稳定性之任何协议（包括但不限于关于优先分红、优先清算、股东回购、随售权、共同出售权、反稀释权等安排）；

各方就《股份转让协议》第6.1至6.5条的签署及履行不存在任何争议或纠纷，各方亦不会基于该等条款于现在或将来任何时间以任何形式主张权利或追究任何责任或提出任何赔偿诉求；

各方均不会因为《股份转让协议》第6.1至6.5条的终止而承担相关交易文件项下与该等条款相关的违约责任或与该等条款相关的其他法律责任。

2、南京医桥、香港建木与辽宁三生曾签订的包含对赌条款的协议及该等条款解除情况

（1）协议基本信息及执行情况

| | |
|------|--------------------------|
| 协议名称 | 股份转让协议 |
| 签署时间 | 2019年3月27日 |
| 协议各方 | 南京医桥（转让方）、辽宁三生（受让方）、香港建木 |
| 执行情况 | 协议约定的对赌条款未曾触发 |

（2）协议的相关内容

| 对赌条款 | 条款内容 |
|-----------|---|
| 6.1 共同出售权 | <p>6.1.1 自交割日起，如果建木药业或其关联方拟向本协议各方以外的任何第三方（为本条之目的，不包括建木药业之关联方）直接或间接转让其持有的前沿药业全部或部分股份，建木药业应就其股份转让事项书面通知三生基金，列明希望转让的股份数、转让价格、转让的其他条款和条件以及拟定受让方身份（“转让通知”）。</p> <p>6.1.2 三生基金有权（“共同出售权”）但无义务要求拟定受让方以转让通知中载明的价格和其他条款和条件，向三生基金购买其在前沿药业的全部或部分共同出售份额。三生基金“共同出售份额”为转让通知中拟转让的股份数，乘以（A）三生基金届时所持有的股权数，除以（B）南京医桥所持有的股份数与三生基金届时所持有的股份数之和。</p> <p>6.1.3 如果三生基金选择行使共同出售权，建木药业应采取（或促使其关联方采取）包括相应缩减出售股份数等方式确保共同出售权实现。如果三生基金已按照本条行使共同出售权，而拟定受让方拒绝向三生基金购买相关股份，则建木药业（或促使其关联方）不得向拟定受让方出售前沿药业任何股份，除非建木药业（或其关联方）同时以相同的条款和条件向三生基金购买其原本拟通过共同出售权出让给拟定受让人的全部股份。如果建木药业（或其关联方）违反本条的规定出售前沿药业的股权，则三生基金有权以相同的价格和其他条款和条件向建木药业出售（建木药业有义务购买）其根据共同出售权本应出售给拟定受让方的股份。</p> |
| 6.2 反稀释权利 | <p>6.2.1 除非经三生基金同意，自交割日起，如果前沿药业发行任何新股（或可转换为股权的证券票据）或进行任何增资（“后续增资”），且该等新股的单价（“新股价格”）低于本次交易的每股价格（如发生公积金转增注册资本、送红股等导致公司股本变化的情形，则每股价格应相应调整）或该等后续增资中前沿药业的投资估值低于本次交易中前沿药业的投资估值，则三生基金有权按照下述“加权棘轮条款”调整确定的</p> |

| 对赌条款 | 条款内容 |
|----------|---|
| | <p>每股价格（“调整后价格”），以本次交易的购买价款为基数，计算其应获得的前沿药业股份数（“调整后股份数”）。建木药业应将调整后股份数与该等后续增资前三生基金持有的股份数（“调整前股份数”）的差额以人民币一元或其他届时法律允许的最低价格（以较低者为准）转让给三生基金。</p> <p>6.2.2 调整后价格 = 本次交易的每股价格 × (调整前股份数 + 触发加权棘轮条款的交易中的投资总额 / 本次交易的每股价格) / (调整前股份数 + 触发加权棘轮条款的交易中拟新增股份数)。</p> <p>6.2.3 但前沿药业以下情形发行股份或进行增资不受第错误!未找到引源。条约定的限制：</p> <p>(a)根据员工持股计划或股权激励计划发行股份；</p> <p>(b)前沿药业上市所需要公开发行的股份。</p> |
| 6.3 股份回购 | <p>6.3.1 若自交割日起满 36 个月前沿药业未能实现合格上市，则三生基金有权（但无义务）在前述 36 个月期限届满后的任何时间，选择将其届时持有的前沿药业股份全部或部分转让给建木药业或其指定的第三方。</p> <p>6.3.2 经三生基金提议，建木药业应由其自身或其安排的第三方对三生基金届时持有的前沿药业股份进行回购，且该等回购(包括全额支付回购价款)应自三生基金发出要求回购通知书之日起 30 天内完成。</p> <p>6.3.3 回购价款的计算公式为：$X_n = X_o \times (1 + r)^{n/365 - M}$</p> <p>(其中：$X_n$ 代表回购价款，X_o 为目标股份的转让价款，r 为所适用的年投资收益复利率=10%，n 代表投资期间的天数，M 为投资期间前沿药业历年累计已向三生基金派发的现金红利，投资期间指自交割日的次日起至三生基金不再成为前沿药业在册股东之日)。</p> <p>6.3.4 如果建木药业（或其指定方）未能于三生基金发出要求回购通知书之日起 30 天内支付回购价款，则三生基金有权按照前沿药业本次交易的估值以及发出要求回购通知书时的估值（以较低者为准），将未能支付的回购价款折算成相应的前沿药业股份，以此充抵未能支付的回购价款。建木药业应在三生基金发出要求回购通知书之日起 60 天内，完成该等股份向三生基金的转让，并促使将三生基金登记为该等股份</p> |

| 对赌条款 | 条款内容 |
|----------|--|
| | 的合法所有权人。 |
| 6.4 信息权 | <p>自交割日起，建木药业应（或促使前沿药业）向三生基金提供以下信息：</p> <p>6.4.1 在前沿药业每一会计年度结束后三个月内，向三生基金提供前沿药业该会计年度经审计的合并财务报表及其附注；</p> <p>6.4.2 在每一公历半年度结束后的30日内，向三生基金提供按照当期适用会计政策编制的前沿药业该期间未经审计的合并财务报表；</p> <p>6.4.3 在每一公历季度结束后的10日内，向三生基金提供按照当期适用会计政策编制的前沿药业该期间未经审计的合并财务报表；</p> <p>6.4.4 经三生基金书面要求，三生基金合理要求的其他信息。</p> <p>6.4.5 三生基金有权查阅、复制前沿药业章程、股东大会会议记录、董事会会议决议、监事会会议决议和财务会计报告，经说明正当目的后可查阅前沿药业会计账簿。</p> |
| 6.5 终止条款 | <p>为避免疑义，本第6.1-6.4条应在递交合格上市申请文件之前终止。无论本协议中有任何相反的规定，如果交割日后三十六(36)个月内合格上市未能完成或前沿药业宣告合格上市失败(以较早者为准)，则本第6.1-6.4条应有追溯效力地整体恢复效力，如同上句中所述的终止从未发生。</p> |

注：前沿药业系发行人在该协议中的简称，建木药业系香港建木在该协议中的简称，三生基金系辽宁三生在该协议中的简称。

(3) 对赌条款解除情况

2019年10月16日，南京医桥、香港建木与辽宁三生签署《补充协议》，约定：

《股份转让协议》第6.1至6.5条自发行人向上海证券交易所提交科创板上市申请之日起终止，所有相关权利义务对各方不具约束力；

自本补充协议生效日起，辽宁三生除享有发行人公司章程所载明的股东权益外，不存在以口头约定或者书面协议等任何方式另行与发行人或/及发行人第一大股东、实际控制人达成的股东权利分配或者影响发行人股权结构稳定性之任何协议（包括但不限于关于优先分红、优先清算、股东回购、随售权、共同出售权、反稀释权等安排）；

各方就《股份转让协议》第 6.1 至 6.5 条的签署及履行不存在任何争议或纠纷，各方亦不会基于该等条款于现在或将来任何时间以任何形式主张权利或追究任何责任或提出任何赔偿诉求；

各方均不会因为《股份转让协议》第 6.1 至 6.5 条的终止而承担相关交易文件项下与该等条款相关的违约责任或与该等条款相关的其他法律责任。

3、对赌参与各方是否存在纠纷或潜在纠纷

根据南京医桥、香港建木与辽宁三生签署的《补充协议》，对赌参与各方不存在纠纷或潜在纠纷；

根据恒昌商务、香港建木与辽宁三生签署的《补充协议》，对赌参与各方不存在纠纷或潜在纠纷。

综上所述，发行人第一大股东香港建木与其他股东曾签订包含对赌条款的协议，该等对赌条款已经解除，对赌参与各方不存在纠纷或潜在纠纷。

（二）对赌协议是否符合审核问答的规定。

经核查，香港建木、股份转让方（南京医桥、恒昌商务）与辽宁三生签署的协议中所包含的对赌条款于本回复出具日前已予清理，不存在触发对赌的情形，对赌参与各方不存在纠纷或潜在纠纷，不存在违反审核问答相关规定的情况。

六、保荐机构、发行人律师核查情况

（一）核查程序

就上述事项，保荐机构、发行人律师履行了以下核查程序：

- 1、对发行人股东进行访谈并制作访谈笔录；
- 2、查阅发行人法人股东的营业执照、公司章程；
- 3、查阅发行人非法人组织股东的营业执照、合伙协议；
- 4、查阅发行人存在私募股权基金之股东所提供的登记备案资料；
- 5、在中国证券投资基金业协会网站（<http://gs.amac.org.cn/>）就发行人股东是否存在私募股权基金以及登记备案情况的网络核查；
- 6、在企业信息查询网站对发行人股东及其上层股东构成进行网络核查；
- 7、查阅股东就其股权结构出具的确认函；
- 8、查阅 Haitong International New Energy I Limited 出具的确认函；

9、发行人的全部工商档案文件；

10、发行人创立大会全套会议文件、审计报告、评估报告；

11、股东之间股权转让的支付凭证等相关文件；

12、前沿有限及发行人设立及增资的《验资报告》。

13、查阅了发行人与股东签署的增资协议、股东间的股权转让协议及相关补充协议；

14、查阅了香港建木、股份出让方与辽宁三生签署的终止对赌条款的补充协议。

（二）核查意见

经核查，保荐机构、发行人律师认为：

1、发行人股东中的私募基金均已根据《私募投资基金监督管理暂行办法》及《私募投资基金管理人登记和基金备案办法（试行）》等相关规定履行备案登记程序；

2、发行人股东穿透计算后的股东人数未超过 200 人；

3、发行人直接或间接股东中不存在纳入《关于规范金融机构资产管理业务的指导意见》（银发〔2018〕106号）监管范围的契约性基金、信托计划、资产管理计划等“三类股东”的情况；Fullgoal 向发行人的出资全部来源于 Haitong International New Energy I Limited 自有资金；发行人除 Fullgoal 外的全体股东对发行人的出资均为自有资金且来源合法；发行人股东出资的资金来源合法合规；

4、江宁科创对发行人的投资及退出程序存在一定瑕疵，发行人正在征求有权部门的认定；除此以外，发行人及其前身的设立及历次股本变动均履行了必要的政府主管部门审批、备案、登记程序，并履行了必要的验资程序，符合法律、法规以及规范性文件的规定，真实、有效。

5、发行人股权结构清晰，不存在股份代持或委托持股等情况；

6、香港建木、股份出让方与辽宁三生签署的含有对赌条款的协议于本回复出具之日前已予清理，未存在触发对赌的情形，对赌参与各方不存在纠纷或潜在纠纷，不存在违反审核问答相关规定的情况。

问题 8

招股说明书披露，最近 2 年内发行人存在董事辞职情况。

请发行人补充披露：（1）金荣华辞去公司董事职务的具体原因；（2）报告期内发行人董事、高管及核心技术人员变动对公司生产经营的影响。

请发行人结合报告期内董事、高管及核心技术人员的变动情况，按照《上海证券交易所科创板股票发行上市审核问答》第六个问答的要求，说明发行人最近 2 年内董事、高管及核心技术人员是否发生重大不利变化。

请保荐机构、发行人律师进行核查，并发表明确意见。

回复：

一、招股说明书补充披露

（一）金荣华辞去公司董事职务的具体原因

发行人已在招股说明书“第五节 公司基本情况”之“九、发行人董事、监事、高级管理人员与核心技术人员”之“（三）董事、监事、高级管理人员及核心技术人员近二年变动情况”之“1、董事的变化”之“（1）董事的变化情况”中进行补充披露如下：

“2018 年 5 月，金荣华先生获悉将于 2018 年 7 月担任首都医科大学附属北京佑安医院党委副书记、院长，履新后将没有精力兼任公司董事，因而辞去公司董事职务。”

（二）报告期内发行人董事、高管及核心技术人员变动对公司生产经营的影响

发行人已在招股说明书“第五节 公司基本情况”之“九、发行人董事、监事、高级管理人员与核心技术人员”之“（三）董事、监事、高级管理人员及核心技术人员近二年变动情况”之“5、报告期内发行人董事、高管及核心技术人员变动对公司生产经营的影响”中进行补充披露如下：

“公司系原创新药研发型企业，报告期期初至今，公司日常经营决策中，DONG XIE（谢东）作为公司主要创始人及公司董事长，一直在公司日常经营决策中全面负责公司战略制定和研发工作。CHANGJIN WANG（王昌进）作为公司董事及总经理负责日常经营管理，RONGJIAN LU（陆荣健）作为公司董事及高级副总经理负责研发、采购和生产方面的质量控制工作。

报告期内，公司原董事 OH ISAMU（王勇）因个人原因辞去发行人董事职务，但继续担任公司副总经理及董事会秘书职务。原董事金荣华担任公司董事期间，未参与公司经营管理中的具体工作，2018年5月，金荣华先生获悉将于2018年7月担任首都医科大学附属北京佑安医院党委副书记、院长，履新后将没有精力兼任公司董事，因而辞去公司董事职务。原董事唐柯因个人原因，在改选新一届董事会时未继续连任，系正常换届。此外，公司为完善公司治理结构，于2019年2月增选了三名独立董事。

报告期内，公司高级管理人员及核心技术人员均未发生变化。

综上，虽然报告期内公司董事发生一定变动，但 DONG XIE（谢东）、CHANGJIN WANG（王昌进）和 RONGJIAN LU（陆荣健）等三名创始团队始人员终保持稳定，公司高级管理人员及核心技术人员未发生变化，报告期内公司部分董事人员发生的变化不会对公司的生产经营造成重大不利影响。”

二、请发行人结合报告期内董事、高管及核心技术人员的变动情况，按照《上海证券交易所科创板股票发行上市审核问答》第六个问答的要求，说明发行人最近2年内董事、高管及核心技术人员是否发生重大不利变化

最近2年，发行人董事任职变化情况如下表所示：

| 日期 | 董事会成员 | 新增董事 | 离任董事 | 变动原因 |
|---------|--|---------------------------------|------|---------------------------------------|
| 2017年1月 | DONG XIE(谢东)、CHANGJIN WANG(王昌进)、RONGJIAN LU(陆荣健)、唐柯、金荣华 | - | - | - |
| 2018年5月 | DONG XIE(谢东)、CHANGJIN WANG(王昌进)、RONGJIAN LU(陆荣健)、唐柯、温洪海 | 温洪海 | 金荣华 | 金荣华由于个人工作原因辞职 |
| 2019年2月 | DONG XIE(谢东)、CHANGJIN WANG(王昌进)、RONGJIAN LU(陆荣健)、温洪海、CHI KIT NG(吴智杰)、王娴、KAI CHEN(陈凯) | CHI KIT NG(吴智杰)、王娴、KAI CHEN(陈凯) | 唐柯 | 唐柯任期届满，因个人原因未再继续担任董事；为了满足监管要求增选3名独立董事 |

最近2年，发行人董事、高级管理人员、核心技术人员的总人数（包括离职及现任）为12人，发行人董事变动人数共计6人（包括新增、离职及增选独立董事的人员）。

上述董事人员变化中，离任的金荣华、唐柯及新增的温洪海、CHI KIT NG

(吴智杰)、王嫒、KAI CHEN (陈凯) 均为公司第一大股东香港建木推荐, 且相关人员均为外部董事或为满足监管要求完善公司治理结构增选的独立董事, 不涉及公司核心人员变动。

因此, 虽然发行人董事人员发生一定变动, 但是未导致重大不利变化。

最近 2 年, 发行人高级管理人员均为 DONG XIE(谢东)、CHANGJIN WANG (王昌进)、RONGJIAN LU (陆荣健)、OH ISAMU (王勇)、吕航舟、邵奇, 未发生变化。

最近 2 年, 发行人核心技术人员均为 DONG XIE(谢东)、CHANGJIN WANG (王昌进)、RONGJIAN LU (陆荣健), 未发生变化。

综上所述, 虽然报告期内发行人董事发生一定变动, 但 DONG XIE(谢东)、CHANGJIN WANG (王昌进) 和 RONGJIAN LU (陆荣健) 等三名创始团队始人员终保持稳定, 未发生变化, 发行人经营决策层保持稳定, 发行人最近 2 年内董事、高管及核心技术人员未发生重大不利变化。

三、保荐机构、发行人律师核查情况

(一) 核查程序

就上述事项, 保荐机构、发行人律师履行了以下核查程序:

- 1、查阅了发行人的工商档案;
- 2、查阅了发行人历次董事、高级管理人员变更的三会文件;
- 3、查阅了金荣华辞去发行人董事的辞职报告;
- 4、取得了金荣华出具的关于辞去发行人董事的说明。

(二) 核查意见

经核查, 保荐机构、发行人律师认为:

1、2018 年 5 月, 金荣华先生获悉将于 2018 年 7 月担任首都医科大学附属北京佑安医院党委副书记、院长, 履新后将没有精力兼任公司董事, 因而辞去公司董事职务;

2、报告期内发行人董事发生的变化不会对发行人的生产经营造成重大不利影响;

3、发行人最近 2 年内董事、高管及核心技术人员未发生重大不利变化。

问题 9

招股说明书披露，发行人最近一年存在新增股东的情况。

请保荐机构和发行人律师按照《上海证券交易所科创板股票发行上市审核问答（二）》的相关要求，对最近一年新增股东的情况和股份锁定承诺逐项进行核查，并发表明确意见。

回复：

一、发行人最近一年新增股东的情况

根据发行人提供的资料，并经核查，发行人最近一年新增股东共 15 名，具体情况如下：

| 序号 | 股东名称 | 入股时持股数量 (万股) | 取得股份时间 | 入股价格 (元/股) | 定价依据 | 入股以来持股变化情况 | 原因/背景 |
|----|------|-----------------|---------|---------------|----------------------------|---|------------------------|
| 1 | 建木商务 | 1,720.00 | 2018年8月 | 3.00 | 员工股权激励 | 未发生变化 | 公司实施股权激励计划，以及经营发展的需要 |
| 2 | 深圳福林 | 100.00 | 2018年8月 | 20.00 | 综合考虑了公司所处行业、成长性等因素，由各方协商确定 | 未发生变化 | 公司综合考虑未来发展战略及资金需求引入投资方 |
| 3 | 倚锋创投 | 100.00 | 2018年8月 | 20.00 | 综合考虑了公司所处行业、成长性等因素，由各方协商确定 | 未发生变化 | 公司综合考虑未来发展战略及资金需求引入投资方 |
| 4 | 山东坤众 | 100.00 | 2018年8月 | 20.00 | 综合考虑了公司所处行业、成长性等因素，由各方协商确定 | 未发生变化 | 公司综合考虑未来发展战略及资金需求引入投资方 |
| 5 | 华金创盈 | 500.00 | 2018年8月 | 20.00 | 综合考虑了公司所处行业、成长性等因素，由各方协商确定 | 2018年12月，华金创盈将尚未实缴的250万股股份转让给恒昌商务，此后未发生其他变化 | 公司综合考虑未来发展战略及资金需求引入投资方 |

| | | | | | | | |
|----|------------|--------|----------|-------|----------------------------|---|---------------------------------------|
| 6 | Blue Ocean | 400.00 | 2018年8月 | 20.00 | 综合考虑了公司所处行业、成长性等因素,由各方协商确定 | 未发生变化 | 公司综合考虑未来发展战略及资金需求引入投资方 |
| 7 | Fullgoal | 130.00 | 2018年8月 | 20.00 | 综合考虑了公司所处行业、成长性等因素,由各方协商确定 | 未发生变化 | 公司综合考虑未来发展战略及资金需求引入投资方 |
| 8 | Tayun | 100.00 | 2018年8月 | 20.00 | 综合考虑了公司所处行业、成长性等因素,由各方协商确定 | 未发生变化 | 公司综合考虑未来发展战略及资金需求引入投资方 |
| 9 | Efung | 100.00 | 2018年8月 | 20.00 | 综合考虑了公司所处行业、成长性等因素,由各方协商确定 | 2018年12月, Efung 将尚未实缴的100万股股份转让给恒昌商务, 现已不再持有发行人股份 | 公司综合考虑未来发展战略及资金需求引入投资方 |
| 10 | 菏泽艾宁 | 56.00 | 2018年8月 | 19.64 | 综合考虑了公司所处行业、成长性等因素,由各方协商确定 | 2019年3月, 菏泽艾宁以19.98元/股的价格自南京晟功处受让55.06万股股份, 除此之外持股未发生变化 | 公司综合考虑未来发展战略及资金需求引入投资方; 以股权转让方式引入新投资方 |
| 11 | 恒昌商务 | 350.00 | 2018年12月 | 0.00 | 因未实缴出资, 零对价转让 | 已于2019年3月将所持股份转让给辽宁三生, 现已不再持有发行人股份 | 投资方退出 |
| 12 | 辽宁三生 | 591.50 | 2019年3月 | 20.00 | 综合考虑了公司所处行业、成长性等因素,由各方协商确定 | 未发生变化 | 以股权转让方式引入新投资方 |
| 13 | 齐河众鑫 | 150.00 | 2019年4月 | 20.00 | 综合考虑了公司所处行 | 未发生变化 | 以股权转让方式引入新 |

| | | | | | | | |
|----|------|--------|---------|-------|----------------------------|-------|---------------|
| | | | | | 业、成长性等因素，由各方协商确定 | | 投资方 |
| 14 | 苏州友财 | 100.00 | 2019年4月 | 20.00 | 综合考虑了公司所处行业、成长性等因素，由各方协商确定 | 未发生变化 | 以股权转让方式引入新投资方 |
| 15 | 北京仁华 | 50.00 | 2019年4月 | 20.00 | 综合考虑了公司所处行业、成长性等因素，由各方协商确定 | 未发生变化 | 以股权转让方式引入新投资方 |

二、前述新增存续股东的基本信息

(一) 建木商务

建木商务的基本信息如下：

| | |
|---------|---------------------|
| 名称 | 南京建木商务咨询合伙企业（有限合伙） |
| 成立时间 | 2017年08月01日 |
| 执行事务合伙人 | 南京建木生物技术有限公司 |
| 认缴出资额 | 5,160万元 |
| 注册地址 | 南京市高淳经济开发区双高路168号9幢 |

建木商务的普通合伙人为南京建木，其基本信息如下：

| | |
|-------|--------------------|
| 名称 | 南京建木生物技术有限公司 |
| 成立时间 | 2014年5月27日 |
| 法定代表人 | DONG XIE（谢东） |
| 股权结构 | DONG XIE（谢东）持股100% |
| 注册资本 | 210万元 |
| 住所 | 南京市高淳区经济开发区花山路8号1幢 |

根据《南京建木商务咨询合伙企业（有限合伙）合伙协议》及发行人提供的资料，建木商务各合伙人及其出资和任职情况如下：

| 序号 | 合伙人姓名/名称 | 认缴金额（万元） | 占比 | 合伙人性质 | 在发行人任职情况 |
|----|--------------|----------|--------|-------|----------|
| 1 | 南京建木 | 0.0001 | 0.00% | 普通合伙人 | — |
| 2 | DONG XIE（谢东） | 858.00 | 16.63% | 有限合伙人 | 董事长 |

| 序号 | 合伙人姓名/名称 | 认缴金额(万元) | 占比 | 合伙人性质 | 在发行人任职情况 |
|----|---------------------|----------|--------|-------|----------------|
| 3 | CHANGJIN WANG(王昌进) | 825.00 | 15.99% | 有限合伙人 | 董事、总经理 |
| 4 | RONGJIAN LU(陆荣健) | 693.00 | 13.43% | 有限合伙人 | 董事、高级副总经理 |
| 5 | HUYI ZHANG(张虎翼) | 600.00 | 11.63% | 有限合伙人 | 药事法规副总经理 |
| 6 | OH ISAMU(王勇) | 450.00 | 8.72% | 有限合伙人 | 副总经理、 董事会秘书 |
| 7 | 邵奇 | 360.00 | 6.98% | 有限合伙人 | 副总经理、财务负责人 |
| 8 | 吕航舟 | 360.00 | 6.98% | 有限合伙人 | 副总经理 |
| 9 | 邓杰 | 240.00 | 4.65% | 有限合伙人 | 生产副总经理 |
| 10 | 孙筱昱 | 150.00 | 2.91% | 有限合伙人 | 商务及海外业务副总经理 |
| 11 | XIAOHONG ZHENG(郑小红) | 120.00 | 2.33% | 有限合伙人 | 大分子生物药高级副总经理 |
| 12 | 史燕京 | 72.00 | 1.40% | 有限合伙人 | 市场准入总监 |
| 13 | 谭作国 | 60.00 | 1.16% | 有限合伙人 | 人力资源副总经理 |
| 14 | 姚成 | 36.00 | 0.70% | 有限合伙人 | 临床医学总监 |
| 15 | 胡建华 | 30.00 | 0.58% | 有限合伙人 | 临床运营总监 |
| 16 | 谢勇 | 30.00 | 0.58% | 有限合伙人 | 生产高级总监 |
| 17 | 柴宜君 | 30.00 | 0.58% | 有限合伙人 | 医学信息沟通总监 |
| 18 | 刘兄 | 30.00 | 0.58% | 有限合伙人 | 内审负责人 |
| 19 | 高千雅 | 24.00 | 0.47% | 有限合伙人 | 董事会办公室主任 |
| 20 | 杨军娣 | 24.00 | 0.46% | 有限合伙人 | 质量总监 |
| 21 | 李玉霞 | 15.00 | 0.29% | 有限合伙人 | 市场准入经理 |
| 22 | 李佶辉 | 15.00 | 0.29% | 有限合伙人 | 工艺技术总监 |
| 23 | 朱玉婷 | 15.00 | 0.29% | 有限合伙人 | 行政副总监、监事 |
| 24 | 周松元 | 15.00 | 0.29% | 有限合伙人 | 人事高级经理 |
| 25 | 鲍丽娜 | 15.00 | 0.29% | 有限合伙人 | 证券事务代表 |
| 26 | 王仁友 | 15.00 | 0.29% | 有限合伙人 | 研发总监 |
| 27 | 闵文杰 | 12.00 | 0.24% | 有限合伙人 | 质量副总监 |
| 28 | 时臻 | 12.00 | 0.23% | 有限合伙人 | 产品副总监 |
| 29 | 杨光灿 | 9.00 | 0.17% | 有限合伙人 | 采购专员 |
| 30 | 吴慧 | 9.00 | 0.17% | 有限合伙人 | 质量保证高级经理 |

| 序号 | 合伙人姓名/名称 | 认缴金额(万元) | 占比 | 合伙人性质 | 在发行人任职情况 |
|----|----------|----------|---------|-------|-----------------|
| 31 | 姜志忠 | 6.00 | 0.12% | 有限合伙人 | 采购经理、监事会主席 |
| 32 | 吴秋娟 | 6.00 | 0.12% | 有限合伙人 | 质量研究员 |
| 33 | 安奉民 | 3.00 | 0.06% | 有限合伙人 | 行政助理 |
| 34 | 栗道 | 3.00 | 0.06% | 有限合伙人 | 质量管理员 |
| 35 | 于磊 | 3.00 | 0.06% | 有限合伙人 | 验证主管 |
| 36 | 曹爽 | 3.00 | 0.06% | 有限合伙人 | 医学信息推广代表 |
| 37 | 王冬 | 3.00 | 0.06% | 有限合伙人 | 大区经理 |
| 38 | 金洁 | 3.00 | 0.06% | 有限合伙人 | 项目申报副经理 |
| 39 | 李秀岭 | 3.00 | 0.06% | 有限合伙人 | 注册经理 |
| 40 | 徐奕 | 3.00 | 0.06% | 有限合伙人 | 原商务开发经理 现已离职 |
| 合计 | | 5,160.00 | 100.00% | - | - |

经核查，建木商务系发行人为激励核心员工而设立的持股平台，仅为持有发行人股份而设立，除持有发行人股份外未从事其他投资活动。

根据建木商务出具的书面承诺，自发行人股票上市之日起 36 个月内，建木商务不转让或者委托他人管理建木商务持有的发行人公开发行股票前已发行的股份。根据《南京建木商务咨询合伙企业（有限合伙）合伙协议》及各合伙人签署的《员工持股协议》，于公司股票在上海证券交易所科创板上市前及上市后建木商务承诺的股份锁定期内，建木商务有限合伙人只能向普通合伙人南京建木指定的公司员工转让其所持相关权益。

因此，建木商务不属于《证券投资基金法》、《私募投资基金监督管理暂行办法》和《私募投资基金管理人登记和基金备案办法（试行）》所规范的私募投资基金，无需按照相关规定履行基金管理人登记和私募投资基金备案程序。

（二）深圳福林

深圳福林的基本信息如下：

| | |
|---------|-------------------------------------|
| 企业名称 | 深圳市福林股权投资企业（有限合伙） |
| 成立时间 | 2016年1月4日 |
| 执行事务合伙人 | 深圳市新恒利达资本管理有限公司 |
| 认缴出资额 | 5,302 万元 |
| 注册地址 | 深圳市福田区莲花街道福中社区福中三路 1006 号诺德金融中心 29E |

深圳福林的普通合伙人为深圳市新恒利达资本管理有限公司，其基本信息如下：

| | |
|-------|---|
| 公司名称 | 深圳市新恒利达资本管理有限公司 |
| 成立时间 | 2013年9月30日 |
| 法定代表人 | 贾君新 |
| 股权结构 | 贾君新持股 47.50% |
| | 刘琪持股 30.00% |
| | 谷弦持股 22.50% |
| 注册资本 | 2,000 万元 |
| 注册地址 | 深圳市前海深港合作区前湾一路1号A栋201室(入驻深圳市前海商务秘书有限公司) |

深圳福林已取得中国证券投资基金业协会颁发的《私募投资基金证明》，其管理人深圳市新恒利达资本管理有限公司已取得中国证券投资基金业协会颁发的《私募投资基金管理人登记证明》。

(三) 倚锋创投

倚锋创投的基本信息如下：

| | |
|---------|-----------------------------|
| 企业名称 | 深圳市倚锋九期创业投资中心（有限合伙） |
| 成立时间 | 2017年7月21日 |
| 执行事务合伙人 | 深圳市倚锋投资管理企业（有限合伙） |
| 认缴出资额 | 20,300 万元 |
| 注册地址 | 深圳市福田区福田中心区福中三路诺德金融中心主楼 10A |

倚锋创投的普通合伙人为深圳市倚锋投资管理企业（有限合伙），其基本信息如下：

| | |
|---------|-----------------------------|
| 企业名称 | 深圳市倚锋投资管理企业（有限合伙） |
| 成立时间 | 2017年7月21日 |
| 执行事务合伙人 | 深圳市倚锋创业投资有限公司 |
| 认缴出资额 | 1,000 万元 |
| 注册地址 | 深圳市福田区福田中心区福中三路诺德金融中心主楼 10A |

倚锋创投已取得中国证券投资基金业协会颁发的《私募投资基金证明》，其管理人深圳市倚锋投资管理企业（有限合伙）已取得中国证券投资基金业协会颁发的《私募投资基金管理人登记证明》。

(四) 山东坤众

山东坤众的基本信息如下：

| | |
|-------|-----------------------------------|
| 公司名称 | 山东坤众企业管理咨询有限公司 |
| 成立时间 | 2017年9月14日 |
| 法定代表人 | 于志超 |
| 股权结构 | 于志超持股 100% |
| 注册资本 | 5,000 万元 |
| 注册地 | 山东省济南市历下区经十路 38 号舜山园二期 A 座 1-2303 |

根据山东坤众的说明，其实际控制人对于志超。

(五) 华金创盈

华金创盈的基本信息如下：

| | |
|---------|-----------------------------------|
| 企业名称 | 珠海华金创盈二号股权投资基金合伙企业（有限合伙） |
| 成立时间 | 2017年2月27日 |
| 执行事务合伙人 | 珠海华金领创基金管理有限公司 |
| 认缴出资额 | 5000 万元 |
| 注册地址 | 珠海市横琴新区宝华路 6 号 105 室-26875（集中办公区） |

华金创盈的普通合伙人为珠海华金领创基金管理有限公司，其基本信息如下：

| | |
|-------|----------------------------|
| 公司名称 | 珠海华金领创基金管理有限公司 |
| 成立时间 | 2016年3月28日 |
| 法定代表人 | 郭瑾 |
| 股权结构 | 珠海华金创新投资有限公司持股 100% |
| 注册资本 | 1,000 万元 |
| 注册地址 | 珠海市横琴新区宝华路 6 号 105 室-13855 |

华金创盈已经取得了中国证券投资基金业协会颁发的《私募投资基金证明》，其管理人珠海华金领创基金管理有限公司已经取得了中国证券投资基金业协会颁发的《私募投资基金管理人登记证明》。

(六) Blue Ocean

Blue Ocean 的基本信息如下：

| | |
|-------|--------------------------------|
| 企业名称 | Blue Ocean Private Equity I LP |
| 成立时间 | 2017年2月20日 |
| 普通合伙人 | Blue Ocean Global |

| | |
|-------|--|
| 认缴出资额 | 13,000,001 美元 |
| 注册地址 | Intertrust Corporate Services (Cayman) Limited, 190 Elgin Avenue, George Town, Grand Cayman KY1-9007, Cayman Islands |

Blue Ocean 的普通合伙人为 Blue Ocean Global，其基本信息如下：

| | |
|-------|---|
| 公司名称 | Blue Ocean Global |
| 成立时间 | 2017 年 2 月 13 日 |
| 董事 | 周全 |
| 股权结构 | 周全持股 100% |
| 已发行股份 | 1 股 |
| 注册地址 | The office of Elian Fiduciary Services (Cayman) Limited, 190 Elgin Avenue, George Town, Grand Cayman KY1-9007, Cayman Islands |

(七) Fullgoal

Fullgoal 的基本信息如下：

| | |
|------|--|
| 公司名称 | 富国资产管理（香港）有限公司 Fullgoal Asset Management(HK) Limited |
| 成立时间 | 2012 年 1 月 12 日 |
| 董事 | 张立新 |
| 股权结构 | 富国基金管理有限公司持股 100% |
| 注册资本 | 152,362,754.00 港币 |
| 注册地址 | ROOM 2404-5 MAN YEE BUILDING 68 DES VOEUX ROAD CENTRAL HK |

根据 Fullgoal 与 Haitong International New Energy I Limited 签订的《全权委托投资管理协议》，Fullgoal 受 Haitong International New Energy I Limited 的委托担任其投资管理人。

根据发行人提供的资料，Haitong International New Energy I Limited 系由 Haitong International Securities Group Limited（在香港联合交易所有限公司上市，股票代码为 665.HK）间接 100% 持股。根据 Haitong International Securities Group Limited 的公告，Haitong International Securities Group Limited 的控股股东为海通证券股份有限公司（在上海证券交易所上市，股票代码为 600837）。根据海通证券股份有限公司的公告，海通证券股份有限公司无实际控制人。

(八) Tayun

Tayun 的基本信息如下：

| | |
|------|-----------------|
| 公司名称 | Tayun Sieda LLC |
| 成立时间 | 2018 年 5 月 17 日 |

| | |
|------|--|
| 董事 | 张昭 |
| 股权结构 | 张昭持股 100% 股权 |
| 股本 | 500 美元 |
| 注册地址 | 8513 Alpine Vineyards Court, Las Vegas, NV 89139 |

根据 Tayun 的说明，其实际控制人为张昭。

（九）菏泽艾宁

菏泽艾宁的基本信息如下：

| | |
|---------|----------------------------|
| 名称 | 菏泽艾宁医药科技合伙企业（有限合伙） |
| 成立时间 | 2018 年 7 月 31 日 |
| 执行事务合伙人 | 南京新动能股权投资管理有限公司 |
| 认缴出资额 | 3,100 万元 |
| 注册地址 | 菏泽市牡丹区长城路会盟台 1 号楼 3 楼 83 号 |

菏泽艾宁的普通合伙人为南京新动能股权投资管理有限公司，其基本信息如下：

| | |
|-------|------------------------------------|
| 公司名称 | 南京新动能股权投资管理有限公司 |
| 成立时间 | 2017 年 9 月 7 日 |
| 法定代表人 | 周启方 |
| 股权结构 | 周启方持股 75% |
| | 张建毅持股 15% |
| | 朱晓东持股 10% |
| 注册资本 | 3,000 万元 |
| 注册地址 | 南京市浦口区江浦街道雨山路 48 号文创园东区 A 栋 1076 号 |

菏泽艾宁已取得中国证券投资基金业协会颁发的《私募投资基金证明》，其原基金管理人新动能（杭州）投资管理有限公司已取得中国证券投资基金业协会颁发的《私募投资基金管理人登记证明》，新动能（杭州）投资管理有限公司于 2019 年 8 月 1 日更名为南京新动能股权投资管理有限公司，目前正在中国证券投资基金业协会办理变更手续。

（十）辽宁三生

辽宁三生的基本信息如下：

| | |
|------|------------------------|
| 企业名称 | 辽宁三生医疗产业投资基金合伙企业（有限合伙） |
|------|------------------------|

| | |
|---------|--------------------------|
| 成立时间 | 2017年9月15日 |
| 执行事务合伙人 | 辽宁三生生物医药投资基金管理合伙企业（有限合伙） |
| 认缴出资额 | 151,500万元 |
| 注册地址 | 辽宁省大连普湾新区普湾广场一号 |

辽宁三生的普通合伙人为辽宁三生生物医药投资基金管理合伙企业（有限合伙），其基本信息如下：

| | |
|---------|--------------------------|
| 企业名称 | 辽宁三生生物医药投资基金管理合伙企业（有限合伙） |
| 成立时间 | 2017年2月27日 |
| 执行事务合伙人 | 德广（天津）投资合伙企业（有限合伙） |
| 认缴出资额 | 1,500万元 |
| 注册地址 | 辽宁省大连普湾新区普湾广场一号 |

辽宁三生已经取得了中国证券投资基金业协会颁发的《私募投资基金证明》，其基金管理人辽宁三生生物医药投资基金管理合伙企业（有限合伙）已经取得了中国证券投资基金业协会颁发的《私募投资基金管理人登记证明》。

（十一）齐河众鑫

齐河众鑫的基本信息如下：

| | |
|-------|--------------------------|
| 公司名称 | 齐河众鑫投资有限公司 |
| 成立时间 | 2004年11月12日 |
| 法定代表人 | 张光武 |
| 股权结构 | 刘锋持股 51.84% |
| | 林旭燕持股 48.16% |
| 注册资本 | 11,100万元 |
| 注册地址 | 山东省齐河经济开发区（山东莱钢永锋钢铁公司院内） |

根据齐河众鑫的说明，其实际控制人为刘锋。

（十二）苏州友财

苏州友财的基本信息如下：

| | |
|---------|-------------------------------|
| 名称 | 苏州友财汇赢投资中心（有限合伙） |
| 成立时间 | 2016年4月14日 |
| 执行事务合伙人 | 北京友财投资管理有限公司 |
| 认缴出资额 | 40,000万元 |
| 注册地址 | 苏州工业园区加城花园中新大道西128号幢9D室A08办公室 |

苏州友财的普通合伙人为北京友财投资管理有限公司，其基本信息如下：

| | |
|-------|-------------------------------------|
| 公司名称 | 北京友财投资管理有限公司 |
| 成立时间 | 2015年1月27日 |
| 法定代表人 | 谢海闻 |
| 股权结构 | 北京建赢投资管理有限公司持股 47.43% |
| | 新华联合冶金控股集团有限公司持股 29.40% |
| | 嘉兴天桐资产管理有限公司持股 9.80% |
| | 浙江汇华投资有限公司持股 9.80% |
| | 周建青持股 2.00% |
| | 王忠慧持股 1.57% |
| 注册资本 | 10,204 万元 |
| 注册地址 | 北京市朝阳区东三环中路 20 号楼 21 层 21 内 2102 单元 |

苏州友财已取得中国证券投资基金业协会颁发的《私募投资基金证明》，其基金管理人北京友财投资管理有限公司已取得中国证券投资基金业协会颁发的《私募投资基金管理人登记证明》。

（十三）北京仁华

北京仁华的基本信息如下：

| | |
|-------|------------------------|
| 公司名称 | 北京仁华工程技术有限公司 |
| 成立时间 | 2006年6月21日 |
| 法定代表人 | 陈华贤 |
| 股权结构 | 陈华贤持股 99.00% |
| | 戎立文持股 1.00% |
| 注册资本 | 1,000 万元 |
| 注册地址 | 北京市朝阳区曙光西里甲一号 A-1206 室 |

根据北京仁华的说明，其实际控制人为陈华贤。

发行人最近一年新增股东中不存在战略投资者。

三、有关股权变动是否是双方真实意思表示，是否存在争议或潜在纠纷

根据对上述股东的访谈并经核查，上述新增股东涉及的股份转让及增资均系相关方真实意思表示，不存在争议与潜在纠纷。

四、新股东与发行人其他股东、董事、监事、高级管理人员、本次发行中介机构负责人及其签字人员的关系

根据上述新增股东提供的资料并经核查，上述新增股东与发行人其他股东、董事、监事、高级管理人员、本次发行中介机构负责人及其签字人员的关系如下：

建木商务与股东南京建木、香港建木、南京玉航、南京建树受 DONG XIE（谢东）同一控制。南京建木是建木商务的执行事务合伙人。

发行人董事、监事、高级管理人员中的 DONG XIE（谢东）、CHANGJIN WANG（王昌进）、RONGAJIAN LU（陆荣健）、OH ISAMU（王勇）、吕航舟、邵奇、朱玉婷、姜志忠持有建木商务的财产份额。

Tayun 系由张昭全资持股，张昭同时间接持有亨水曜泰 99%的股权，因此，Tayun 与亨水曜泰均受张昭控制；倚锋创投、倚锋太和、倚锋睿意执行事务合伙人均为深圳市倚锋投资管理企业（有限合伙）。

除上述情形外，上述新增股东与发行人其他股东、董事、监事、高级管理人员、本次发行中介机构负责人及其签字人员不存在亲属关系（自然人之间）、关联关系、委托持股、信托持股或其他利益输送安排。

五、新股东是否具备法律、法规规定的股东资格

根据上述新增股东提供的资料并经核查，上述新增股东均依法设立并有效存续，不存在依据其注册地法律或章程或合伙协议需要终止的情形，具备法律、法规规定的股东资格。

六、新股东所持发行人股份的锁定期安排

根据上交所于 2019 年 3 月 3 日发布并施行的《上海证券交易所科创板股票发行上市审核问答（二）》（以下简称“《审核问答（二）》”），控股股东和实际控制人持有的股份上市后锁定 3 年；申报前 6 个月内进行增资扩股的，新增股份的持有人应当承诺：新增股份自发行人完成增资扩股工商变更登记手续之日起锁定 3 年；在申报前 6 个月内从控股股东或实际控制人处受让的股份，应比照控股股东或实际控制人所持股份进行锁定。控股股东和实际控制人的亲属所持股份应比照该股东本人进行锁定。

在发行人最近一年新增的股东中，建木商务为实际控制人控制的股东；辽宁三生、苏州友财、齐河众鑫、北京仁华为申报前 6 个月内从实际控制人处受让股份的股东；Blue Ocean、华金创盈、Fullgoal、菏泽艾宁、深圳福林、倚锋创投、山东坤众、Tayun 为申报前 12 个月内进行增资扩股的股东。

根据上述新增股东提供的资料并经核查，上述新增股东所持发行人股份的锁定期安排如下：

建木商务已出具《前沿生物药业（南京）股份有限公司股份锁定承诺书》，承诺：“本合伙企业自公司股票上市之日起 36 个月内，不转让或者委托他人管理本合伙企业直接或间接持有的公司公开发行股票前已发行的股份（以下简称“首发前股份”），也不由公司回购该部分股份……”上述股份锁定的承诺内容符合《审核问答（二）》关于控股股东和实际控制人持有的股份上市后锁定 3 年的规定。

辽宁三生、苏州友财、齐河众鑫、北京仁华已出具《前沿生物药业（南京）股份有限公司股份锁定承诺书》，承诺：“本企业自公司股票上市之日起 36 个月内，不转让或者委托他人管理本企业直接或间接持有的公司公开发行股票前已发行的股份（以下简称“首发前股份”），也不由公司回购该部分股份……”上述股份锁定的承诺内容符合《审核问答（二）》关于在申报前 6 个月内从控股股东或实际控制人处受让的股份，应比照控股股东或实际控制人所持股份进行锁定的规定。

Blue Ocean、华金创盈、Fullgoal、菏泽艾宁、深圳福林、倚锋创投、山东坤众、Tayun 已出具《前沿生物药业（南京）股份有限公司股份锁定承诺书》，承诺：“本企业于公司股票在证券交易所上市交易之日起 12 个月内，不转让或者委托他人管理本企业持有的公司首次公开发行前的股份，也不由公司回购该部分股份……”上述股份锁定的内容符合《公司法》、《证券法》、《审核问答（二）》等法律、法规的规定。

综上所述，发行人最近一年新增股东关于股份锁定的承诺符合《审核问答（二）》的要求。

七、保荐机构、发行人律师核查情况

（一）核查程序

就上述事项，保荐机构、发行人律师履行了以下核查程序：

- 1、查阅发行人近一年的增资协议、相关股东的股份转让协议；
- 2、查阅发行人股东访谈笔录；
- 3、查阅发行人近一年新增股东的营业执照、公司章程、合伙协议等文件；
- 4、取得了发行人近一年新增股东出具的相关承诺。

（二）核查意见

经核查，保荐机构、发行人律师认为：

1、上述新增股东涉及的股份转让及增资均系相关方真实意思表示，不存在争议与潜在纠纷。

2、除已披露情形外，上述新增股东与发行人其他股东、董事、监事、高级管理人员、本次发行中介机构负责人及其签字人员不存在亲属关系（自然人之间）、关联关系、委托持股、信托持股或其他利益输送安排。

3、上述新增股东均依法设立并有效存续，不存在依据其注册地法律或章程或合伙协议需要终止的情形，具备法律、法规规定的股东资格。

4、发行人最近一年新增股东关于股份锁定的承诺符合《上海证券交易所科创板发行上市审核问答（二）》的要求。

二、关于发行人核心技术

问题 10

请发行人说明：（1）核心技术及专利的形成过程，关联方拥有或使用与发行人业务相关的商标、专利等知识产权的情况，是否存在对核心技术人员的依赖，是否与其他机构或研发人员存在纠纷及潜在纠纷；（2）结合 CRO 的主要协议约定和实际执行情况、获得专利授权和合作开展临床试验等，说明发行人的核心技术对 CRO 和授权专利是否存在依赖，发行人持续经营能力是否依赖于 CRO 和授权专利或相关单位；CRO 和授权专利事项是否存在纠纷或潜在纠纷；（3）发行人核心技术是否存在被近年国际、国内市场上其他技术替代、淘汰的风险。

请保荐机构、发行人律师进行核查，并发表明确意见。

回复：

一、核心技术及专利的形成过程，关联方拥有或使用与发行人业务相关的商标、专利等知识产权的情况，是否存在对核心技术人员的依赖，是否与其他机构或研发人员存在纠纷及潜在纠纷

(一) 核心技术及专利的形成过程

核心技术及专利的形成过程参见本问询回复“问题1”之“二、重庆前沿及DONG XIE（谢东）团队研究和获取“艾博卫泰”合成工艺、制药技术、中国及国际专利、临床数据以及产品的全球权益等的过程，重庆前沿及DONG XIE（谢东）团队掌握的与“艾博卫泰”相关的技术、专利等是否为自主研发，是否存在纠纷或潜在纠纷”之“(一)重庆前沿及DONG XIE（谢东）团队研究和获取“艾博卫泰”合成工艺、制药技术、中国及国际专利、临床数据以及产品的全球权益等的过程”相关表述。

(二) 关联方拥有或使用与发行人业务相关的商标、专利等知识产权的情况

1、发行人拥有或使用的商标、专利等知识产权情况

发行人拥有的知识产权相关情况详见招股说明书“第六节 业务与技术”之“七、与发行人经营相关的主要无形资产”之“(二)商标”、“(三)专利”、“(四)域名”。

2、关联方拥有或使用与发行人业务相关的商标、专利等知识产权的情况

(1) 株式会社 ABsize、利基达、WANG & OH LIMITED

① 株式会社 ABsize

| 序号 | 专利名称 | 专利号 | 专利类型 | 国家/地区 | 申请日期 | 授权公告日 | 有效期 |
|----|------------------------------------|---------|------|-------|------------|------------|---------|
| 1 | 含有吡罗昔康的骨架型贴剂以及局部治疗急性和慢性疼痛及其相关炎症的方法 | 8563031 | 发明 | 美国 | 2011.05.25 | 2013.10.22 | 20年+44天 |
| 2 | 含有吡罗昔康的骨架型贴剂以及局部治疗急性和慢性疼痛及其相关炎症的方法 | 2575791 | 发明 | [注] | 2011.05.26 | 2018.08.08 | 20年 |

| | | | | | | | |
|---|------------------------------------|---------|----|----|------------|------------|-----|
| 3 | 含有吡罗昔康的骨架型贴剂以及局部治疗急性和慢性疼痛及其相关炎症的方法 | 5948322 | 发明 | 日本 | 2011.05.26 | 2016.07.06 | 20年 |
|---|------------------------------------|---------|----|----|------------|------------|-----|

注：上述第2项专利系一项欧洲专利，由欧洲专利局负责审查授予，可以根据申请人的指定请求在《欧洲专利公约》的缔约国、延伸国及生效国生效；目前，部分缔约国已不再要求履行国内程序即可自动生效。

根据株式会社 ABsize 出具的说明，除上述所列专利权外，株式会社 ABsize 未拥有或使用与发行人业务相关的商标、专利等知识产权。

② 利基达

根据株式会社 ABsize 和利基达于 2014 年 10 月 10 日出具的《证明书》，利基达独家拥有“含有吡罗昔康的骨架型贴剂以及局部治疗急性和慢性疼痛及其相关炎症的方法”专利（即 AB001 专利）和产品的全球开发、制造和商业权利。2014 年 10 月 29 日和 2015 年 4 月 17 日，前沿有限与利基达就 AB001 专利转让等事宜分别签署《转让协议》和《转让补充协议》。利基达转让给前沿有限有关 AB001 及其有关产品在大中华地区（中国、香港和台湾）的独占开发、商业和制造的权利，以及再授予权。

根据利基达出具的说明，除上述使用与发行人业务相关的知识产权情况外，利基达未拥有或使用与发行人业务相关的商标、专利等知识产权。

③ WANG & OH LIMITED

根据 WANG & OH LIMITED 出具的说明，WANG & OH LIMITED 持有利基达 100% 股权，除利基达使用与发行人业务相关的知识产权情况外，WANG & OH LIMITED 不存在拥有或使用与发行人业务相关的商标、专利等知识产权的情况。

(2) 其他关联方

根据公司主要持股 5% 以上股东的承诺，该企业直接或间接控制的法人或其他组织不存在拥有或使用与发行人业务相关的商标、专利等知识产权的情况。

根据公司董事、监事、高级管理人员以及间接持有发行人 5% 以上股份的关联自然人的承诺：本人及与本人关系密切的家庭成员（包括配偶、父母、配偶的父母、兄弟姐妹及其配偶、年满 18 周岁的子女及其配偶、配偶的兄弟姐妹和子女配偶的父母）不存在拥有或使用与发行人业务相关的商标、专利等知识产权的情况；除发行人及其子公司外，本人及与本人关系密切的家庭成员直接或间接控制或担任董事、高级管理人员的企业不存在拥有或使用与发行人业务相关的商标、

专利等知识产权的情况。

综上所述，除株式会社 ABsize、WANG & OH LIMITED 和利基达存在上述拥有或使用与发行人业务相关的商标、专利等知识产权的情况外，其他关联方不存在拥有或使用与发行人业务相关的商标、专利等知识产权的情况。

（三）是否存在对核心技术人员的依赖，是否与其他机构或研发人员存在纠纷及潜在纠纷

1、是否存在对核心技术人员的依赖

公司已建立了一支配置完整、专业互补、经验丰富的核心技术及研发团队。公司由三名国家特聘专家共同创立，截至 2019 年 6 月 30 日，公司的核心技术人员 3 人，均拥有博士及博士以上学位。研发人员合计 35 人，其中共有 5 名博士、12 名硕士。公司的研发团队在药物发现、医药研发、药物制造等方面均具备丰富经验，为公司的持续创新、稳定生产打造了坚实基础。

此外，发行人高度重视研发成果、知识产权保护及技术保密，公司与研发人员签订了相关的《保密协议》，对知识产权保护与商业秘密保护等义务进行了详细约定。经过多年积累，在研发过程中建立起了较为完善的知识产权管理体系及技术保密机制。

综上，发行人具有配置完整、专业互补、经验丰富研发团队，研发机构设置合理，且已建立较为完善的知识产权管理体系和技术保密机制，可以有效保护技术成果。因此，发行人不存在对个别核心技术人员的重大依赖。

2、是否与其他机构或研发人员存在纠纷及潜在纠纷

经与 DONG XIE（谢东）、HE JIANG（姜和）确认，查询裁判文书网、中国执行信息公开网、信用中国公开查询系统，发行人与其他机构或研发人员不存在纠纷及潜在纠纷。

二、结合 CRO 的主要协议约定和实际执行情况、获得专利授权和合作开展临床试验等，说明发行人的核心技术对 CRO 和授权专利是否存在依赖，发行人持续经营能力是否依赖于 CRO 和授权专利或相关单位；CRO 和授权专利事项是否存在纠纷或潜在纠纷

(一) 结合 CRO 的主要协议约定和实际执行情况、获得专利授权和合作开展临床试验等，说明发行人的核心技术对 CRO 和授权专利是否存在依赖

1、与 CRO 的主要协议约定和实际执行情况

报告期内，发行人与 CRO 公司签署的主要协议约定、研发主要项目、实际执行情况、费用承担与研发成果权利归属及合同执行情况如下：

| 序号 | CRO 公司名称 | 研发主要项目 | 主要协议约定 | 费用承担与研发成果权利归属 | 合同执行情况 |
|----|------------------|---------------------------|--|----------------------|-------------------------------|
| 1 | 北京考克瑞医药科技发展有限公司 | 艾可宁 | 北京考克瑞医药科技发展有限公司为艾可宁项目提供伦理审核材料撰写、受试者招募与初筛、临床检测、现场监察、数据稽查等事宜 | 发行人承担费用，研发成果权利归发行人所有 | 截止本回复意见出具日，双方协议约定的权利与义务均已履行完毕 |
| 2 | 成都华西海圻医药科技有限公司 | 艾可宁 | 成都华西海圻医药科技有限公司负责艾可宁项目临床前受试样品的检验等事宜 | 发行人承担费用，研发成果权利归发行人所有 | 截止本回复意见出具日，双方协议约定的权利与义务均已履行完毕 |
| 3 | 方恩（天津）医药发展有限公司 | 艾可宁 | 方恩（天津）医药发展有限公司负责艾可宁项目的项目管理、数据稽查、药品注册支持、安全性报告撰写等事宜 | 发行人承担费用，研发成果权利归发行人所有 | 截止本回复意见出具日，双方协议约定的权利与义务均已履行完毕 |
| 4 | 精鼎医药研究开发（上海）有限公司 | 艾可宁+3BNC117（“联合疗法”） | 精鼎医药研究开发（上海）有限公司负责“联合疗法”项目的临床研究物流等事宜 | 发行人承担费用，研发成果权利归发行人所有 | 截止本回复意见出具日，双方协议约定的权利与义务正在履行中 |
| 5 | 方恩（北京）医药科技发展有限公司 | 艾可宁+3BNC117（“联合疗法”）/AB001 | 方恩（北京）医药科技发展有限公司负责 3BNC117 抗体进口注册申报 IND 工作、收 | 发行人承担费用，研发成果权利归发行人所有 | 截止本回复意见出具日，双方协议约定的权利与义务均已 |

| 序号 | CRO 公司名称 | 研发主要项目 | 主要协议约定 | 费用承担与研发成果权利归属 | 合同执行情况 |
|----|---------------------------------------|-----------------------------|--|----------------------|-------------------------------|
| | | | 集与审核数据与资料、审阅并撰写相关申报材料；此外负责AB001 镇痛贴片的临床注册申报工作 | | 履行完毕 |
| 6 | AMAREX CLINICAL RESEARCH LLC | 艾可宁 +3BNC117 （“联合疗法”） | AMAREX CLINICAL RESEARCH LLC 负责“联合疗法”项目的项目管理、现场监测和审计、医学监测、生物统计、报告撰写等事宜 | 发行人承担费用，研发成果权利归发行人所有 | 截止本回复意见出具日，双方协议约定的权利与义务正在履行中 |
| 7 | TKL RESEARCH INC | AB001 | TKL RESEARCH INC 负责 AB001 项目的临床研究物流、安全性报告撰写等事宜 | 发行人承担费用，研发成果权利归发行人所有 | 截止本回复意见出具日，双方协议约定的权利与义务均已履行完毕 |

如上表所述，公司自主完成新药项目选题、候选药物的制备及筛选、临床前研究、临床开发路径及药事法规路径的确定、临床试验方案设计、药物监管部门申请与审批、临床试验的开展及数据分析、生产工艺及质量控制、向药物监管部门申报上市许可的全过程，新药研发及临床试验的核心环节均由公司主导，公司为临床试验的出资方及研发成果受益方。CRO 公司的新药研发过程中，主要的工作包括：提供受试者招募与初筛、临床检测、现场监察、数据稽查、病例报告表的设计与咨询、临床试验监查、临床数据管理与统计分析、临床报告总结及撰写等工作。CRO 公司不与发行人共享研发成果。

此外，在临床前研究和临床研发阶段，中国及美国均有多个经验丰富的 CRO 公司可供合作选择，且具体研发关键点及指标均发行人决定。委托 CRO 公司协助新药研发是医药行业的惯例，公司在研发过程中可以根据自身需要灵活选择 CRO 公司。

综上，公司的核心技术通过自主研发取得，发行人承担临床试验费用，主导临床试验各核心环节，研发成果权利归发行人所有。发行人的核心技术不存在对

CRO 公司的依赖。

2、获得专利授权和合作开展临床试验情况

(1) 专利授权

公司与美国洛克菲勒大学签署了如下专利授权许可协议：

| 许可方 | 被许可方 | 生效时间 | 被许可专利 | 许可范围 | 许可期限 |
|----------|------|------------|----------------|---|---|
| 美国洛克菲勒大学 | 前沿生物 | 2017年6月14日 | 3BNC117的部分相关专利 | 3BNC117的全球开发、制造及销售的权利，联合艾可宁或其他前沿生物产品用于艾滋病的预防和治疗 | 至以下日期为止（以最后到达日期为准）：（a）涉及该许可产品的最后一项被许可专利在所在国家的到期日；（b）监管机构在该等国家就许可产品授予的市场排他性期限到期之日；或（c）15年到期之日。 |

根据与美国洛克菲勒大学的授权协议，公司获得了 3BNC117 的全球开发、制造及销售的权利，联合艾可宁或其他前沿生物产品，用于艾滋病的预防和治疗。公司已经取得了美国洛克菲勒大学关于抗体 3BNC117 的生产工艺的技术转移。公司在取得 3BNC117 的专利授权后，已开展药学、生产工艺、质量控制各项研发工作，独立设计临床研究方案，联合疗法的中国及美国临床试验由公司独立开展。联合疗法的核心产品艾可宁为本公司自主研发药物，作为艾可宁的专利权人，公司已取得全球主要市场（包括中国、美国、欧洲、日本）关于该产品的专利。联合疗法的核心技术及研发成果权利归公司所有。

除此之外，公司不存在其他专利授权的情形。

(2) 合作研发

发行人与株式会社 ABsize 合作开展了 AB001 在美国的 II 期临床试验，公司已取得关于 AB001 的所有临床前及临床数据，并用于向国家药监局进行注册申报，AB001 的 II 期临床试验中，由发行人承担所有临床试验费用。同时，发行人牵头负责临床试验方案的设计及执行，并协调 CRO 公司开展具体的临床工作。发行人掌握了 AB001 药物活性成分、制剂配方及工艺技术，以及临床前、I 期、II 期临床数据，且拥有 AB001 的中国专利。

除此之外，公司不存在其他合作研发的情形。

综上，发行人在新药发现及研发的早期阶段，通过专利授权或合作研发的方

式，丰富产品管线，并避免了新药早期研发的不确定性。发行人在取得专利授权后，对在研药物独立开展临床方案设计及临床研究，并拥有研发成果及研发归属。发行人掌握药物的核心技术。发行人的核心技术对授权专利不存在重大依赖。

（二）发行人持续经营能力是否依赖于 CRO 和授权专利或相关单位

1、持续经营能力是否依赖 CRO 公司

如前文所述，公司的核心技术通过自主研发取得，发行人承担临床试验费用，主导临床试验各核心环节。临床研发的研发成果归发行人所有，发行人已围绕核心技术注册了相关专利，发行人的核心技术不存在对 CRO 公司的依赖。公司与 CRO 公司签订了严格的专利权协议及保密协议确保公司权益。公司的持续研发能力及持续经营能力不存在对 CRO 公司的依赖。

2、持续经营能力是否依赖授权专利或相关单位

根据发行人与美国洛克菲勒大学签署的专利授权协议，若发行人实质性违反协议约定内容（如拒绝支付开发里程碑款及年度许可维护费）或出现经营异常的情况，美国洛克菲勒大学有权终止对发行人关于 3BNC117 授权许可。除此之外，不存在其他导致专利授权中途终止的情形。根据该专利授权协议，因发行人实质性违反协议约定而导致无法继续取得美国洛克菲勒大学专利授权的可能性很低。

目前，发行人核心产品艾可宁已于 2018 年 8 月实现中国销售，且发行人正在积极拓展艾可宁的海外销售。发行人另一款在研产品新型透皮贴片 AB001 处于美国 II 期临床阶段，且已显示明确的用药安全性及疗效。艾可宁的销售及在研产品的有序推进均为发行人的持续经营能力提供了有利保障，公司的持续经营能力不存在对授权专利或相关单位的重大依赖。

3、持续经营能力是否依赖合作研发机构

发行人拥有 AB001 的中国专利及其专利有关产品在大中华地区（中国、香港和台湾）的独占开发、商业和制造的权利。公司在中国开展的 AB001 临床试验不存在合作研发的情况。发行人的持续经营能力不存在对合作研发机构的依赖。

（三）CRO 和授权专利事项是否存在纠纷或潜在纠纷

公司与 CRO 公司和授权专利机构的合作均签署了具体协议，就研发成果的归属、工作内容、保密要求、各阶段费用等进行了详细约定。目前，公司与 CRO 公司和授权专利机构不存在纠纷及潜在纠纷。

三、发行人核心技术是否存在被近年国际、国内市场上其他技术替代、淘汰的风险

公司核心产品，国家一类新药艾可宁在分子结构、多肽序列及化学修饰、作用靶点以及在人体内的分布与代谢上均实现了技术突破，是中国市场唯一获批上市的抗 HIV 病毒长效注射药，全球首例获批的长效 HIV 融合抑制剂。与美国、中西欧主流的抗 HIV 病毒药物相比，艾可宁在不同细分治疗领域具有如下优势：

1、针对耐药患者：艾可宁作用机制独特，对主要流行 HIV-1 病毒、包括耐药病毒均有效。对于已经接受过其他多种抗逆转录病毒药物治疗但仍有 HIV-1 病毒复制的 HIV-1 感染患者，艾可宁与其他抗逆转录病毒药物联合使用能够有效治疗出现耐药的患者；2、针对肝肾功能异常患者：艾可宁是目前国内唯一一个不需要每日服用的 HIV 病毒药物，通过注射方式每周给药一次。艾可宁的作用靶点是 HIV 病毒表面膜蛋白 gp41，与人体内的器官、组织和细胞不发生作用。同时，艾可宁是一个多肽药物，在体内经水解变成氨基酸和水，不经过肝脏代谢，因此副作用低，安全性高；3、针对住院及重症患者（包括 HIV 合并机会性感染、外科患者等）：艾可宁通过注射方式给药，解决了患者在住院或外科手术期间禁水禁食等特殊情况下抗病毒治疗中断的难题。艾可宁代谢路径独特，通过蛋白水解酶代谢，减少与其他同时使用、治疗重症（细菌感染、真菌感染、肿瘤等）的各种药物的相互作用，使其成为需要同时治疗多种并发症患者的选择。

目前，公司正在申请艾可宁反离子成分的国际专利，扩大艾可宁的知识产权保护范围，进一步保护艾可宁原料药的化学结构和核心制备工艺。同时，公司正在积极申请艾可宁产品相关的专利保护延期及数据保护，根据美国及欧洲关于延长专利保护的政策，申请专利到期后的药品临床数据保护。此外，艾可宁是一种多肽药物，从药物成分以及生产工艺角度均有较大仿制难度，预计艾可宁专利到期后，短时间内不会出现仿制药。

综上，艾可宁在抗 HIV 病毒的细分治疗领域具有临床优势，除恩夫韦肽及恩夫韦肽仿制药鑫诺福外，艾可宁是国内仅有的抗 HIV 病毒注射药物，是对目前国内治疗方案主要为口服药疗法的补充和提升，具有一定临床不可替代性，满足了公共卫生领域的部分重大临床需求。

此外，公司正加速新药产品线的全球开发，将艾可宁与广谱中和抗体

3BNC117 组成一个全注射、两药组合的联合疗法。联合疗法是公司基于艾可宁专利技术、药物机制和临床使用特点，结合广谱中和抗体 3BNC117 研发的抗艾滋病新药，丰富产品的梯次，面向全球抗 HIV 病毒市场，提升公司在艾滋病治疗领域的全球竞争力。将艾可宁与 3BNC117 联合使用，旨在利用两个分子的不同抗病毒机制，最大程度抑制不同流行的 HIV 病毒包括耐药病毒。联合疗法作为全球研发领先的长效全注射抗逆转录病毒疗法之一，面向全球抗 HIV 病毒市场，旨在替代现有口服疗法，具有改变目前全球艾滋病治疗模式的潜力。

从全球在研抗艾滋病长效注射疗法来看，全球范围内主要在研的抗 HIV 病毒长效注射疗法包括公司的联合疗法、ViiV 和 杨森 共同研发的 Cabotegravir+Rilpivirine 两药组合、CytoDyn 的 Pro 140 以及联生制药的 UB-421。另外，中裕新药的 TMB-355 已获批上市。与上述在研及已上市药物相比，联合疗法作为全球研发领先的长效全注射抗逆转录病毒疗法之一，具有较长的药物半衰期，拟每 2 周-4 周给药一次，拟探索 HIV 多重耐药疗法、维持疗法、免疫疗法及暴露预防四种适应症，涵盖更广的适应症及适用人群。联合疗法旨在替代现有口服疗法，并使患者在一定期间内不使用任何药物而免遭病毒伤害，探索功能性治愈，具有改变目前全球艾滋病治疗模式的潜力。

综上，公司在 HIV 长效治疗及免疫治疗细分领域具有全球竞争力，公司核心技术被近年国际、国内市场上其他技术替代、淘汰的风险较小。

四、保荐机构、发行人律师核查情况

（一）核查程序

就上述事项，保荐机构、发行人律师履行了以下核查程序：

1、走访了发行人及其子公司的研发场所，访谈了发行人研发部负责人以及核心技术人员，调查了核心专利形成过程、研发人员数量、研发团队构成、核心研发人员背景及报告期内研发支出情况；

2、查阅发行人专利、商标权利证书；

3、获取株式会社 ABsize 拥有的专利证书；

4、取得关联方关于拥有或使用与发行人业务相关的知识产权的说明；

5、登陆中国国家知识产权局商标局、欧洲专利局等网站以核查关联方拥有

的境内外专利、商标情况；

6、走访了发行人境内主要 CRO 合作机构，访谈了发行人境外主要 CRO 合作机构，查阅了发行人与 CRO 公司的合作协议，调查了 CRO 协议的执行情况及纠纷情况；

7、查阅了发行人与洛克菲勒大学签署的“洛克菲勒大学专利授权协议”、发行人与利基达订立的“利基达协议”，了解公司专利授权及合作研发情况；

8、对抗艾滋病药物、骨骼肌肉关节疼痛治疗领域药物的行业及技术水平进行了公开信息搜集，查阅了相关行业研究报告、相关企业年报与研究报告；

9、实地走访发行人主要经销商与终端药店或医院，了解主要客户对发行人核心技术与主要产品的评价；

10、查阅了发行人临床试验报告，了解公司主要产品的临床试验结果；

11、访谈了行业顾问及公司管理层，公开检索国内外主要上市及在研的同类产品，了解行业竞争格局、技术发展趋势、行业规模及公司主要产品的竞争优势；

12、检索国内外期刊文献与公开新闻，了解行业专家对发行人核心技术与主要产品的评价。

（二）核查意见

经核查，保荐机构、发行人律师认为：

1、除株式会社 ABsize、WANG & OH LIMITED 和利基达存在上述拥有或使用与发行人业务相关的商标、专利等知识产权的情况外，其他关联方不存在拥有或使用与发行人业务相关的商标、专利等知识产权的情况；

2、发行人不存在对个别核心技术人员的重大依赖，与其他机构或研发人员不存在纠纷及潜在纠纷；

3、发行人的核心技术与持续经营能力不存在对 CRO 公司的依赖；

4、发行人的核心技术与持续经营能力不存在对授权专利或相关单位的重大依赖；

5、发行人与 CRO 公司和授权专利事项不存在纠纷或潜在纠纷；

6、公司在 HIV 长效治疗及免疫治疗细分领域具有全球竞争力，公司核心技术被近年国际、国内市场上其他技术替代、淘汰的风险较小。

问题 11

发行人产品管线中共 3 款产品，自设立以来自主研发了一款产品艾可宁，在研的两个项目中艾可宁+3BNC117 联合疗法来自美国洛克菲勒大学的专利授权、新型透皮镇痛贴片 AB001 来自关联方的专利转让。

请发行人结合上述情况，说明发行人是否具有持续的新药研发能力，以及对发行人生产经营的影响。

请保荐机构核查并发表意见。

回复：

一、请发行人结合上述情况，说明发行人是否具有持续的新药研发能力，以及对发行人生产经营的影响

新药研发一般分为早期基础研究及候选药物发现、临床前研究、临床研究等几个阶段。早期基础研究及候选药物发现，一般风险高且不定因素多。公司采取自主研发与外部收购或授权方式丰富产品线，这是新药研发企业普遍采取的方式，也是公司降低研发风险的合理选择。公司通过外部收购或授权方式，规避了药物早期基础研究及候选药物阶段的不确定性，在药物研发的中后期阶段，发行人自主完成药物的适应症选择、临床方案设计及开发路径、生产工艺及质量控制等。对于联合疗法，公司在取得 3BNC117 的专利授权后，已开展药学、生产工艺、质量控制各项研发工作，独立设计临床研究方案，联合疗法的中国及美国临床试验由公司独立开展，联合疗法的核心产品艾可宁为本公司自主研发药物，作为艾可宁的专利权人，公司已取得全球主要市场（包括中国、美国、欧洲、日本）关于该产品的专利；对于 AB001 项目，发行人承担所有 II 期临床试验费用。同时，发行人牵头负责临床试验的开展及管理，并协调 CRO 公司开展具体的临床工作。发行人掌握了 AB001 药物活性成分、制剂配方及工艺技术，且拥有 AB001 的中国专利。未来，公司也会继续通过授权许可的方式，引入其他优秀的候选药物，并加以自主研发，持续优化产品管线。

研发实力方面，公司是国家“十三五”新药创制科技重大专项“艾滋病药物专项”的牵头单位，牵头承担了国家科技重大专项之治疗艾滋病创新药及临床急需药物的研发项目。此外，发行人组建了经验丰富、专业互补的技术团队，建立并主导总体开发策略和具体实施，同时聘请专业 CRO 公司承担部分具体工作。

据此，发行人具有覆盖新药发现、临床前研究、临床研发到新药上市全过程的成功经验和实力。

技术储备方面，基于自主创新模式，公司积累了大量长效多肽新药开发的经验，力求发现并开发其它长效多肽新药。公司在长效多肽新药开发领域的知识积累为公司在研产品管线的研发及产品竞争力提供了有力的保障。

人员配备方面，公司已建立了一支配置完整、专业互补、经验丰富的核心技术及研发团队。公司由三名国家特聘专家共同创立，截至 2019 年 3 月 31 日，公司的核心技术人员 3 人，均拥有博士及博士以上学位。研发人员合计 35 人，其中共有 5 名博士、12 名硕士。公司拥有多位具有海外背景的专家，该等人员拥有丰富的生物药研发和生物技术企业管理经验。

知识产权方面，公司围绕各项产品及研发管线建立了专利家族，在包括中国、美国、欧洲、日本等国家和地区持有多项发明专利。截至本回复出具日，公司已取得 12 项发明专利及 1 项专利家族授权许可。公司在上述国家和地区的知识产权涵盖产品的药物结构、使用范围、制剂配方及生产工艺等关键环节，为公司专利保护及持续产品研发提供技术支持及保障。

综上，公司具有覆盖新药发现、临床前研究、临床研发到新药上市全过程的成功经验和实力，同时公司在研发实力、技术储备、人员配备、知识产权等方面均能够保障公司具有持续的新药研发能力及生产经营能力。

二、保荐机构核查情况

（一）核查程序

就上述事项，保荐机构履行了以下核查程序：

1、查阅了发行人与洛克菲勒大学签署的“洛克菲勒大学专利授权协议”、发行人与利基达订立的“利基达协议”，并访谈了发行人研发部负责人以及核心技术人员，了解上述专利授权及专利转让的背景及原因；

2、访谈了公司管理层及核心技术人员，了解公司的研发实力情况；

3、走访了发行人及其子公司的研发场所，调查了发行人研发机构设置、研发团队构成、研发人员背景及报告期内研发支出情况；

4、查阅了发行人临床试验报告，了解公司主要产品的临床试验结果；

5、走访了国家知识产权局，调查了发行人知识产权情况，并查阅了发行人相关专利证书；

6、调查了发行人核心产品艾可宁上市后的销售情况。

（二）核查结论

经核查，保荐机构认为：

发行人具有覆盖新药发现、临床前研究、临床研发到新药上市全过程的成功经验和实力，同时公司在研发实力、技术储备、人员配备、知识产权等方面均能够保障公司具有持续的新药研发能力及生产经营能力。

问题 12

根据招股说明书，发行人核心技术产品“艾博卫泰”涉及三项发明专利：“HIV感染的肽衍生物融合抑制剂”、“具有增强溶解性和抗病毒活性的人体免疫缺陷病毒（HIV）GP41 肽衍生物”和“使用具有增强药理学性质的修饰的 GP41C34 肽衍生物以抑制 HIV-1 复制的方法”，其中，前两项专利的申请日期均为 2003 年 9 月。此外，根据公开信息，上述三项专利的发明人为 DONG XIE（谢东）、HE JIANG（姜和）：DONG XIE（谢东）于 2000 年 6 月至 2002 年 8 月任 Tibotec Inc. 研发总监、全球项目负责人，2002 年回国创业；HE JIANG（姜和）为“千人计划”专家，承担了国家科技部 863 重点攻关项目“艾滋病病毒融合抑制剂”，且为招股说明书中披露的与发行人业务相关的多篇论文的第一作者。

请发行人：（1）全面梳理“艾博卫泰”所依赖的三项核心专利的形成过程，并结合发行人及重庆前沿等的历史沿革，说明上述三项核心专利的申请、转让、用作出资等情况，相关专利权属是否清晰，是否存在纠纷或潜在纠纷；（2）说明 HE JIANG（姜和）的简历，HE JIANG（姜和）在发行人及重庆前沿的任职情况，任职期间的主要职责，离职原因，离职后所从事的业务状况，是否与发行人构成直接竞争；（3）补充披露 DONG XIE（谢东）、HE JIANG（姜和）姜和在“艾博卫泰”所涉及的三项核心专利研发过程中各自所起的作用；（4）结合发行人核心技术产品“艾博卫泰”的核心技术共同发明人之一已离职，另一种产品透皮镇痛贴片 AB001 专利为外部授权取得，且两种产品在适应症、技术上存在较大差异，以及发行人的研发管线、研发人员、研发体系等情况，说明发行人

是否具备独立、持续的研发能力，并就核心产品所依赖的核心专利共同发明人已离职这一情况作风险提示。

请保荐机构、发行人律师核查并发表意见。

回复：

一、全面梳理“艾博韦泰”所依赖的三项核心专利的形成过程，并结合发行人及重庆前沿等的历史沿革，说明上述三项核心专利的申请、转让、用作出资等情况，相关专利权属是否清晰，是否存在纠纷或潜在纠纷

（一）全面梳理“艾博韦泰”所依赖的三项核心专利的形成过程

“抗艾滋病病毒融合新药技术”（后作为无形资产投入重庆前沿）最初由 DONG XIE（谢东）独自研发。DONG XIE（谢东）于 2001 年 11 月底离开 Tibotec Inc.后形成了项目设想（研制长效 HIV 融合抑制剂）并着手药物分子设计。DONG XIE（谢东）于 2002 年 2 月成立美国医桥公司，随后委托 CRO 协助进行了一系列的药物候选分子合成和筛选，开展相关的临床前研究。

2002 年 8 月，美国医桥公司以“抗艾滋病病毒融合新药技术”无形资产出资成立重庆前沿，重庆前沿成立后，以 DONG XIE（谢东）为主的重庆前沿研发团队对艾博韦泰合成工艺和制药技术进行优化，制备出一定量艾博韦泰开展临床前研究。作为团队成员之一的 HE JIANG（姜和）参与了艾博韦泰的早期研发，对艾博韦泰的生物活性进行评价，整理相关资料数据，参与撰写关于艾博韦泰的专利文件，并参与临床 I-II 期研究的实施管理等工作。

2003 年 9 月，以 DONG XIE（谢东）和 HE JIANG（姜和）作为发明人，重庆前沿作为权利人，向美国专利局提交了化合物（即具有增强溶解性和抗病毒活性的人体免疫缺陷病毒（HIV）GP41 肽衍生物）专利申请，并于 2009 年 8 月获得专利权；同时，根据国际《专利合作条约》（Patent Cooperation Treaty, “PCT”），重庆前沿作为权利人，递交了关于艾博韦泰化学结构的国际专利申请，最终在中国取得了相关专利权。

2009 年 9 月，重庆前沿向美国专利局提交了关于艾博韦泰的使用方法（即“使用具有增强药理学性质的修饰的 GP41 C34 肽衍生物以抑制 HIV-1 复制的方法”）的专利申请，并于 2013 年 6 月取得了相关专利权。

(二) 结合发行人及重庆前沿等的历史沿革，说明上述三项核心专利的申请、转让、用作出资等情况

1、三项核心专利的申请情况

| 序号 | 专利名称 | 专利号 | 国家/地区 | 专利类型 | 初始权利人 | 发明人 | 申请日期 | 授权公告日 | 有效期至 | 取得方式 |
|----|--|--------------|-------|------|-------|-----------------------------|------------|------------|------------|------|
| 1 | HIV 感染的肽衍生物融合抑制剂 | ZL03816434.5 | 中国 | 发明 | 重庆前沿 | DONG XIE (谢东)、HE JIANG (姜和) | 2003.09.23 | 2007.07.25 | 2023.9.23 | 原始取得 |
| 2 | 具有增强溶解性和抗病毒活性的人体免疫缺陷病毒 (HIV) GP41 肽衍生物 | 7575750 | 美国 | 发明 | 重庆前沿 | DONG XIE (谢东)、HE JIANG (姜和) | 2003.09.23 | 2009.08.18 | 2025.12.25 | 原始取得 |
| 3 | 使用具有增强药理学性质的修饰的 GP41 C34 肽衍生物以抑制 HIV-1 复制的方法 | 8470527 | 美国 | 发明 | 重庆前沿 | DONG XIE (谢东)、HE JIANG (姜和) | 2009.09.25 | 2013.06.25 | 2024.12.24 | 原始取得 |

2、三项核心专利的转让情况

2013 年 6 月，重庆前沿与晟盛鸿昆、香港建木订立协议，约定将重庆前沿名下的艾博韦泰 1 项中国专利、2 项美国专利参照账面值合计人民币 2,075,625 元转让给重庆前沿当时股东晟盛鸿昆及香港建木，其中艾博韦泰中国专利以人民币 360,041 元转让给晟盛鸿昆，2 项艾博韦泰美国专利以人民币 1,715,584 元转让给香港建木。该专利转让价款已结清。

2013 年 6 月，艾博韦泰中国专利的专利权人由重庆前沿变更为晟盛鸿昆、2 项艾博韦泰美国专利的专利权人由重庆前沿变更为香港建木；2013 年 10 月和 11 月，艾博韦泰的中国和美国专利的专利权人变更为前沿有限。

3、三项核心专利用作出资的情况

2013 年 9 月 10 日，江苏五星资产评估有限责任公司出具《南京前沿生物技术有限公司委托评估艾博卫泰 (Albuvirtide) 产品技术评估报告书》(苏五星评报字(2013)249 号)，经评估，截至 2013 年 7 月 31 日，艾博卫泰 (Albuvirtide) 产品技术 (包括一项中国专利 (专利号: ZL03816434.5) 及二项美国专利 (专利号: 7575750 和 8470527)) 的评估值为 10,934 万元。该等专利系为履行《投资合作协议》之目的由重庆前沿转让给晟盛鸿昆及香港建木，并出资至前沿有限。

2013年9月16日，晟盛鸿昆与香港建木签署《专利权益划分协议》，确认截至2013年7月31日，“艾博卫泰”产品技术的评估值为10,934万元，其中，晟盛鸿昆拥有的一项中国专利（专利号：ZL03816434.5）价值为18,966,285元，香港建木拥有的两项美国专利（专利号：7575750和8470527）的价值为90,373,715元。

2013年11月14日，江苏润华会计师事务所有限公司出具《验资报告》（苏润验[2013]B0055号），确认截至2013年11月14日，前沿有限已收到晟盛鸿昆、香港建木缴纳的注册资本合计10,400万元（无形资产作价出资为10,900万元，其中500万元计入公司资本公积），其中，晟盛鸿昆实际缴纳出资额为1,804万元，香港建木实际缴纳出资额为8,596.00万元。

（三）相关专利权属是否清晰，是否存在纠纷或潜在纠纷

根据艾博韦泰专利发明人DONG XIE（谢东）、HE JIANG（姜和）的书面确认，杜厚芸（晟盛鸿昆的原法定代表人）、香港建木出具的说明，该等专利技术权属清晰，无任何权属纠纷或潜在权属纠纷。

综上所述，公司三项核心专利的申请、转让、用作出资等过程符合当时的法律法规，该等专利技术权属清晰确定，无任何权属纠纷或潜在权属纠纷。

二、说明HE JIANG（姜和）的简历，HE JIANG（姜和）在发行人及重庆前沿的任职情况，任职期间的主要职责，离职原因，离职后所从事的业务状况，是否与发行人构成直接竞争

（一）说明HE JIANG（姜和）的简历

根据HE JIANG（姜和）出具的书面说明，其主要简历如下：

1978年3月至1981年2月，毕业于泸州医学院（现西南医科大学）医疗系，获得学士学位；

1981年3月至1984年7月，毕业于第三军医大学（陆军军医大学）病理生理系，获得硕士学位；

1990年9月至1994年6月，毕业于加拿大曼尼托巴大学（University of Manitoba）医学院生理系，获得博士学位；

1994年6月至1997年9月，于美国国立健康研究院（NIH）心肺血液研究

所进行博士后研究；

1997年10月至1999年12月，担任美国马里兰州蒙郡 Atlantic Biolabs 董事，从事开发基因芯片业务；

1999年3月至2002年6月，担任重庆瑞康生物科技有限公司董事、总经理，研发癌症、心脏病早期诊断产品；

2002年6月至2013年5月，担任重庆前沿董事；

2005年10月至2013年5月，担任重庆前沿总经理；

2013年5月至2015年6月，担任四川大学华西医院国家中药安全性评价中心顾问；

2015年7月至今，担任成都赋智健康科技有限公司（以下简称“成都赋智”）董事长、总经理；

2016年4月至今，担任湖北赋智健康科技有限公司执行董事兼总经理；

2017年12月至今，担任重庆赋智仲阳医疗科技有限公司的执行董事；

2017年5月至今，担任成都赋智未来科技有限公司的执行董事兼总经理；

2018年2月至今，担任四川赋智赛尔生物技术责任有限公司（以下简称“四川赋智”）董事长、总经理。

（二）HE JIANG（姜和）在发行人及重庆前沿的任职情况，任职期间的主要职责

2002年8月至2013年5月，HE JIANG（姜和）担任重庆前沿董事；2005年10月至2013年5月，担任重庆前沿总经理。

重庆前沿成立后，以 DONG XIE（谢东）为主的重庆前沿研发团队对艾博韦泰合成工艺和制药技术进行优化，制备出一定量艾博韦泰开展临床前研究。HE JIANG（姜和）作为团队成员之一参与了艾博韦泰的早期研发；担任重庆前沿总经理期间，HE JIANG（姜和）主要承担了重庆前沿日常经营管理、政府科技项目的申报与实施管理、艾可宁早期临床研究的实施管理等职责。

（三）离职原因、离职后所从事的业务状况，是否与发行人构成直接竞争

根据 HE JIANG（姜和）的书面确认，HE JIANG（姜和）离职原因及离职后所从事的主要业务如下：

HE JIANG（姜和）基于个人原因，于2013年辞去了重庆前沿总经理和董事

职务,于 2013 年 5 月至 2015 年 4 月在四川大学华西医院国家中药安全性评价中心担任顾问。

自 2015 年 7 月至今, HE JIANG (姜和) 于成都赋智担任董事长、总经理;自 2018 年 2 月至今, HE JIANG (姜和) 于四川赋智担任董事长、总经理。

根据 HE JIANG (姜和) 的书面确认并经网络核查,四川赋智的主营业务为干细胞治疗神经退行性病变和抗衰老业务;成都赋智主营业务为大健康业务,向客户提供干细胞保存及与美容、保健、教育等相关的服务。

经核查, HE JIANG (姜和) 目前还担任重庆赋智仲阳医疗科技有限公司的执行董事;担任湖北赋智健康科技有限公司、成都赋智未来科技有限公司的执行董事兼总经理。根据 HE JIANG (姜和) 的书面确认,上述三家公司主要从事干细胞保存与相关美容、保健、教育等服务。

综上所述, HE JIANG (姜和) 于 2013 年 5 月因个人原因从重庆前沿离职,离职后所从事的业务与发行人不构成直接竞争。

三、补充披露 DONG XIE (谢东)、HE JIANG (姜和) 在“艾博卫泰”所涉及的三项核心专利研发过程中各自所起的作用

发行人已在招股说明书“第六节 业务与技术”之“九、发行人核心技术及研发情况”之“(二) 公司核心技术的取得及技术保护措施”中补充披露如下:

“‘抗艾滋病病毒融合新药技术’(后作为无形资产投入重庆前沿)最初由 DONG XIE (谢东) 独自研发。DONG XIE (谢东) 于 2001 年 11 月底离开 Tibotec Inc. 后形成了项目设想(研制长效 HIV 融合抑制剂)并着手药物分子设计。DONG XIE (谢东) 于 2002 年 2 月成立美国医桥公司,随后委托 CRO 协助进行了一系列的药物候选分子合成和筛选,开展相关的临床前研究。

2002 年 8 月,美国医桥公司以‘抗艾滋病病毒融合新药技术’无形资产出资成立重庆前沿,重庆前沿成立后,以 DONG XIE (谢东) 为主的重庆前沿研发团队对艾博韦泰合成工艺和制药技术进行优化,制备出一定量艾博韦泰开展临床前研究。作为团队成员之一的 HE JIANG (姜和) 参与了艾博韦泰的早期研发,对艾博韦泰的生物活性进行评价,整理相关资料数据,参与撰写关于艾博韦泰的专利文件,并参与临床 I-II 期研究的实施管理等工作。重庆前沿自 2008 年

开展艾博韦泰 I 期临床试验，自 2012 年开展艾博韦泰 II 期临床试验，同时不断优化艾博韦泰的合成工艺和制药技术。

2003 年 9 月，以 DONG XIE（谢东）和 HE JIANG（姜和）作为发明人，重庆前沿作为权利人，向美国专利局提交了化合物（即具有增强溶解性和抗病毒活性的人体免疫缺陷病毒（HIV）GP41 肽衍生物）专利申请，并于 2009 年 8 月获得专利权；同时，根据国际《专利合作条约》（Patent Cooperation Treaty, “PCT”）递交了关于艾博韦泰化学结构的国际专利申请，最终在中国、日本、加拿大、西班牙、法国、德国等国家取得了相关专利权。

2009 年 9 月，重庆前沿向美国专利局提交了关于艾博韦泰的使用方法（即“使用具有增强药理学性质的修饰的 GP41 C34 肽衍生物以抑制 HIV-1 复制的方法”）的专利申请，并于 2013 年 6 月取得了相关专利权。

综上所述，在艾博韦泰所涉及的三项核心专利研发、申请过程中，DONG XIE（谢东）起核心、主导作用，HE JIANG（姜和）起协助、配合作用。”

四、结合发行人核心技术产品“艾博卫泰”的核心技术共同发明人之一已离职，另一种产品透皮镇痛贴片 AB001 专利为外部授权取得，且两种产品在适应症、技术上存在较大差异，以及发行人的研发管线、研发人员、研发体系等情况，说明发行人是否具备独立、持续的研发能力，并就核心产品所依赖的核心专利共同发明人已离职这一情况作风险提示

发行人拥有行业先进的长效多肽药物研发实力，具有覆盖新药发现、临床前研究、临床研发到新药上市全过程的成功经验和实力。公司在研发实力、技术储备、人员配备、知识产权等方面均能够保障公司具有持续的新药研发能力。发行人的持续研发能力参见本问询回复“问题 11”之“一、请发行人结合上述情况，说明发行人是否具有持续的新药研发能力，以及对发行人生产经营的影响”相关表述。

发行人自成立以来聚焦未满足的临床与患者需求，注重差异化产品开发战略。公司坚持自身核心竞争力，在抗病毒治疗领域之外选择进入疼痛治疗领域。公司围绕全球广大轻中度肌肉骨骼系统疼痛患者对安全有效、质量可控的优质镇痛贴

片的临床需要，尤其是针对不能耐受口服 NSAIDs 的副作用以及对现有外用镇痛剂不满意的差异化市场需求，开展 AB001 的设计及临床试验。

此外，公司自主完成新药项目选题、候选药物的制备及筛选、临床前研究、临床开发路径及药事法规路径的确定、临床试验方案设计、药物监管部门申请与审批、临床试验的开展及数据分析、生产工艺及质量控制、向药物监管部门申报上市许可的全过程，新药研发及临床试验的核心环节均由公司主导。

发行人已于招股说明书“第四节 风险因素”之“三、经营风险”中对公司核心技术产品“艾博卫泰”的核心技术共同发明人之一已离职的风险补充披露如下：

“(十四) 核心专利共同发明人已离职风险

公司核心技术产品“艾博卫泰”的核心技术共同发明人之一 HE JIANG（姜和）已于 2013 年从本公司离职。HE JIANG（姜和）为国家特聘专家，曾作为主要人员参与研发了“艾博卫泰”的核心技术。核心专利共同发明人的离职可能对公司研发能力产生不利影响，若核心专利共同发明人继续从事抗 HIV 病毒药物领域的新药研发，可能会与公司的已上市或在研的产品产生竞争。”

五、保荐机构、发行人律师核查情况

（一）核查程序

1、访谈了公司管理层及专利发明人，取得了艾博韦泰专利发明人 DONG XIE（谢东）、HE JIANG（姜和）的书面确认，杜厚芸（晟盛鸿昆注销前的法定代表人）、香港建木出具的说明，了解了公司核心专利的形成过程；

2、查阅了重庆前沿的历史沿革；

3、查阅了公司核心专利的申请文件及专利证书；

4、走访了发行人及其子公司的研发场所，访谈了发行人研发部负责人以及核心技术人员，调查了核心专利形成过程、研发人员数量、研发团队构成、核心研发人员背景及报告期内研发支出情况。

（二）核查意见

经核查，保荐机构、发行人律师认为：

1、公司三项核心专利的申请、转让、用作出资等过程符合当时的法律法规，

该等专利技术权属清晰确定，无任何权属纠纷或潜在权属纠纷；

2、HE JIANG（姜和）因个人发展原因于 2013 年 5 月离职，离职后所从事的业务与发行人不构成直接竞争；

3、艾博韦泰的非专利技术最早由 DONG XIE（谢东）发明，重庆前沿成立后，以 DONG XIE（谢东）为主的重庆前沿研发团队开始艾博韦泰项目的系统研发，包括合成工艺，制备出一定量艾博韦泰开展一系列临床前研究。作为团队成员之一的 HE JIANG（姜和）参与了艾博韦泰的早期研发，对艾博韦泰的生物活性进行评价，整理相关资料数据，并参与撰写关于艾博韦泰的专利文件。在艾博韦泰所涉及的三项核心专利研发、申请过程中，DONG XIE（谢东）起核心、主导作用，HE JIANG（姜和）起协助、配合作用；

4、发行人拥有行业先进的长效多肽药物研发实力，具有覆盖新药发现、临床前研究、临床研发到新药上市全过程的成功经验和实力。公司在研发实力、技术储备、人员配备、知识产权等方面均能够保障公司具有持续的新药研发能力；

5、发行人已于招股说明书“第四节 风险因素”之“一、技术风险”中对公司核心技术产品“艾博卫泰”的核心技术共同发明人之一已离职的风险进行补充披露。

问题 13

招股说明书披露，艾可宁是唯一被“指南”推荐为“与其他药物相互作用小”的抗病毒药物，使其成为需要同时治疗多种并发症患者的选择；同时，作为国内可及药物中唯一的 HIV 融合抑制剂，被“指南”推荐用于治疗失败患者方案选择中的活性药物。根据《中国艾滋病诊疗指南（2018 版）》，指南将艾可宁列示在国内现有主要抗反转录病毒（ARV）药物介绍的表格里，同时，指南中对于治疗失败患者方案原文为应包括至少一个具有完全抗病毒活性的增强 PIs 加用一种未曾使用过的药物（如 INSTs, FIs），根据指南还有洛匹那韦（rilpivirine）、达芦那韦/利托那韦（lopinavir/ritonavir）两种 PIs 进口药。

请发行人结合指南原文说明发行人在招股书中上述表述是否客观、准确，如具有误导性，请根据指南原文修改相应表述。并请根据艾可宁的说明书完整说明艾可宁的使用方法和局限性。

回复：

一、请发行人结合指南原文说明发行人在招股书中上述表述是否客观、准确，如具有误导性，请根据指南原文修改相应表述

根据中华医学会感染病学分会、中国疾病预防控制中心颁布的《中国艾滋病诊疗指南（2018 版）》（“指南”）显示，艾可宁为国内现有主要抗逆转录病毒药物之一，“指南”中有关艾可宁的原文表述如下：

| 药物名称 | 类别 | 用法与用量 | 主要不良反应 | 药物间相互作用与注意事项 | 备注 |
|-----------------------|--------|---|-------------------------|---|-----|
| 艾博韦泰 (albuvirtide) | 长效 FIs | 160mg/针,1 周静脉注射 1 次, 1 次两针 (320mg) | 血甘油三脂, 胆固醇升高, 腹泻等 | 由于不经细 胞色素 P450 酶代谢,与其 他药物相互 作用小 | 国产药 |

根据“指南”，目前国内现有主要的抗反转录病毒治疗药物有 NRTIs、NNRTIs、PIs、INSTIs 以及 FIs 的 5 类作用机制的 19 种药物。治疗失败患者方案的选择原则是更换至少 2 种，最好 3 种具有抗病毒活性的药物（可以是之前使用过的药物种类中具有抗病毒活性的药物）；任何治疗方案都应该包括至少一个具有完全抗病毒活性的增强 PIs 加用一种未曾使用过的药物（如 INSTIs, FIs）”。其中，PIs 为蛋白酶抑制剂，主要药物包括洛匹那韦（lopinavi）、达芦那韦/利托那韦（darunavir/ritonavir）；INSTIs 为整合酶抑制剂，主要药物包括拉替拉韦（raltegravir）、多替拉韦（dolutegravir）；FIs 为融合抑制剂，主要药物为艾博韦泰（albuvirtide）。艾博韦泰作为被“指南”列为国内现有主要抗反转录病毒治疗药物的融合抑制剂，被“指南”推荐用于治疗失败患者换药方案选择中的活性药物。同时“指南”将艾可宁标示为“由于不经细胞色素 P450 酶代谢，与其他药物相互作用小”的抗病毒药物，使其成为需要同时治疗多种并发症患者的用药选择之一。

发行人已根据指南原文表述，将招股说明书“第二节 概览”之“四、发行人的主营业务经营情况”、第六节 业务与技术 之“一、发行人主要业务情况”之“（一）、发行人主营业务、主要产品或服务及变化情况”之“1、主营业务”、第六节业务与技术之“三、发行人及发行人产品的市场定位”之“（一）、发行

人及发行人产品的市场地位”的相关表述进行了修改，修改后的表述如下：

“2018年10月，艾可宁被纳入由中华医学会感染病学分会、中国疾病预防控制中心颁布的最新版《中国艾滋病诊疗指南（2018版）》（“指南”）。艾可宁被“指南”列示为国内现有主要抗逆转录病毒药物之一。艾可宁作为融合抑制剂（FIs），被“指南”列示为用于HIV治疗失败患者方案的活性用药之一，与至少一个具有完全抗病毒活性的增强蛋白酶抑制剂（PIs）联合使用。同时，在上海市公共卫生领域及全国多位艾滋病领域专家的牵头下，共同制订了艾滋病抗病毒治疗换药策略专家共识，其中推荐的12个换药方案中7个方案推荐使用艾可宁。此外，“指南”将艾可宁标示为“由于不经细胞色素P450酶代谢，与其他药物相互作用小”的抗病毒药物，使其成为需要同时治疗多种并发症患者的用药选择之一。”

二、请根据艾可宁的说明书完整说明艾可宁的使用方法和使用局限性

根据艾可宁的用药说明书，其使用方法与使用局限性如下：

| | |
|-------|---|
| 使用方法 | 成人及16岁以上青少年患者：本品配制后静脉滴注，320 mg/次，第1、2、3、8天每天一次，此后每周一次 |
| 使用局限性 | 对艾可宁过敏者禁用； 由于无临床研究数据，不建议艾可宁用于孕妇，哺乳期妇女在接受艾可宁治疗时不应哺乳； 尚未确立艾可宁用于16岁以下未成年人的安全性和有效性； 临床研究未包括足够数量的65岁及以上的受试者，不能确认他们使用艾可宁的效应是否较年轻受试者有所不同。 |

问题 14

招股说明书披露，发行人上市药品艾可宁是HIV融合抑制剂，作用靶点为HIV膜蛋白gp41。目前国内及国际均有多款针对不同靶点和不同病毒发展环节的抗HIV药物。

请发行人用通俗易懂的表述及图示补充披露：（1）HIV的病原学特征，包括HIV病毒细胞结构、HIV进入宿主细胞并进行复制、影响人体免疫功能的基本过程和原理；（2）针对HIV病毒复制周期中的不同环节、针对不同靶点（包括但不限于核苷类逆转录酶抑制剂、非核苷类逆转录酶抑制剂、蛋白酶抑制剂、CCR5抑制剂、整合酶抑制剂、融合酶抑制剂等）的国内、美国上市药品的数量分布、市场规模分布，以及分布差异的原因；（3）gp41靶点药物是否仅对特定

患者有效；抗 HIV 药物是否存在人群差异；（4）国内外艾滋病治疗指南的一线、二线用药方案以及差异；（5）2018 年全球市场、北美及西欧市场、发展中国家、中国前五大抗 HIV 病毒药物名称对应的英文或中文通用药名、作用靶点和作用机制类型、是否为多合一药物、治疗费用、销售规模，是否包括免费用药的情况还是仅统计自费市场；（6）目前国内及国际未上市的进入临床 2 期以后的抗 HIV 病毒药物艾滋病药物，特别是复合制剂的情况。

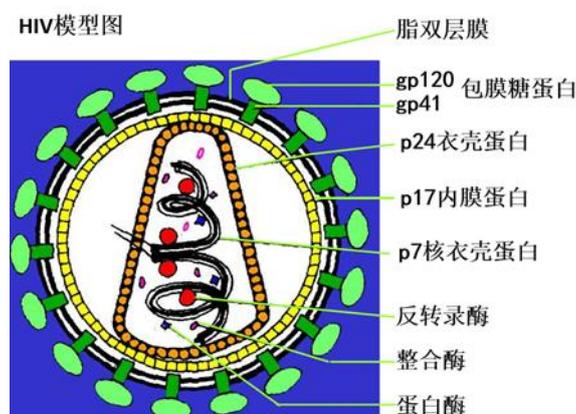
回复：

一、HIV 的病原学特征，包括 HIV 病毒细胞结构、HIV 进入宿主细胞并进行复制、影响人体免疫功能的基本过程和原理

发行人于招股说明书“第六节 业务与技术”之“二、发行人所处行业基本情况”之“公司所处行业基本情况及发展概况”之“1、艾滋病治疗市场基本情况及发展态势”之“（1）艾滋病基本情况概览”补充披露如下内容：

“1）HIV 病毒结构

HIV 病毒是一种传染性逆转录病毒，可感染人体免疫细胞，引起体内免疫细胞水平下降。HIV 病毒属于病毒科慢病毒属中的人类慢病毒组，HIV 病毒为直径 100-120 nm 的球形颗粒，由核心和包膜两部分组成。核心由衣壳蛋白（CA，p24）所组成，衣壳内包括两条完全一样的病毒单股正链 RNA、核衣壳蛋白（NC，p7）和病毒复制所必需的酶类，含有反转录酶（RT）、整合酶（IN）和蛋白酶（PR）。HIV 最外层为包膜，来源于宿主细胞膜的膜质结构，其中嵌有外膜糖蛋白 gp120 和跨膜糖蛋白 gp41。包膜结构之下的是基质内膜蛋白（MA，p17）。HIV 病毒结构图示如下：

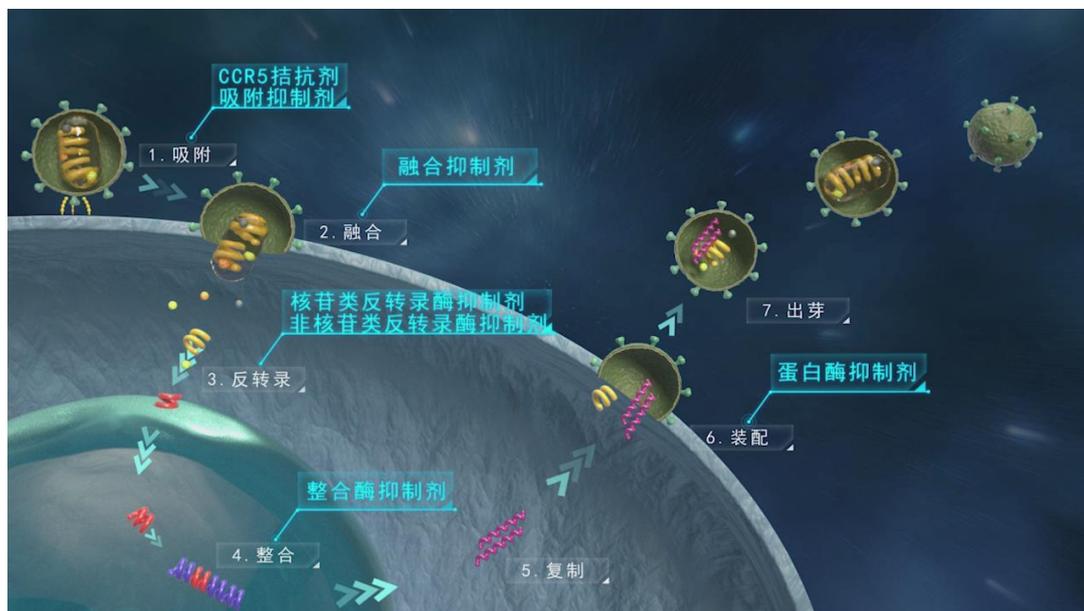


资料来源：《Areetha D'Souza: Structure of HIV Capsid protein in its native state

revealed》

2) HIV 进入宿主细胞并进行复制、影响人体免疫功能的基本过程和原理

(a) HIV 进入宿主细胞并进行复制的过程



资料来源：前沿生物

i) 吸附、膜融合及穿入：HIV-1 病毒感染人体后，主要选择性地吸附于靶细胞的 CD4 受体上，在辅助受体的帮助下进入宿主细胞；

ii) 反转录、入核及整合：胞质中病毒 RNA 在反转录酶作用下，形成互补 DNA (cDNA)，在 DNA 聚合酶作用下病毒双链线性 DNA 在胞质完成合成。进入细胞核内，在整合酶的作用下整合到宿主细胞的染色体 DNA 中。这种整合到宿主 DNA 后的病毒 DNA 即被称为“前病毒”；

iii) 转录及翻译：前病毒被活化而进行自身转录时，在细胞 RNA 聚合酶的催化下，病毒 DNA 转录形成 RNA，一些 RNA 经加帽加尾成为病毒的子代基因组 RNA；另一些 RNA 经拼接而成为病毒 mRNA，在细胞核蛋白体上转译成病毒的结构蛋白 (Gag、Gag-Pol 和 Env 前体蛋白) 和各种非结构蛋白，合成的病毒蛋白在内质网核糖体进行糖化和加工，在蛋白酶作用下裂解，产生子代病毒的蛋白和酶类；

iv) 装配、成熟及出芽：Gag 和 Gag-Pol 前体蛋白与病毒子代基因组 RNA 在

细胞膜的内面进行包装, gp120 和 gp41 转运到细胞膜的表面, 与正在出芽的 Gag 和 MA 相结合, 通过芽生从细胞膜上获得病毒体的包膜, 并形成独立的病毒颗粒。

(b) HIV 病毒影响人体免疫功能的基本过程和原理

HIV 病毒会感染免疫细胞, 如 CD4+T 细胞、巨噬细胞及树突状细胞, 主要表现为 CD4+T 淋巴细胞数量进行性减少, 最终导致人体细胞免疫功能缺陷。如患者未及时治疗, HIV 病毒会引发多种机会性感染和相关肿瘤, 并可能会导致获得性免疫缺陷综合症, 即艾滋病。艾滋病是 HIV 感染最严重的阶段, 艾滋病患者的免疫系统将受到严重损害, 因此其愈往后愈容易感染严重疾病, 即所谓的机会性感染, 从而使人体无法抵抗感染和其他疾病, 并最终导致死亡。”

二、针对 HIV 病毒复制周期中的不同环节、针对不同靶点（包括但不限于核苷类逆转录酶抑制剂、非核苷类逆转录酶抑制剂、蛋白酶抑制剂、CCR5 抑制剂、整合酶抑制剂、融合酶抑制剂等）的国内、美国上市药品的数量分布、市场规模分布, 以及分布差异的原因

发行人已于招股说明书“第六节 业务与技术”之“二、发行人所处行业基本情况”之“（四）、行业竞争格局和市场化程度”之“1、抗 HIV 病毒药物市场”之“（1）全球竞争格局”补充披露如下内容：

“1）中国及美国上市抗 HIV 病毒药品的数量分布与市场规模

针对 HIV 病毒复制周期中的不同环节与不同靶点, 国内及美国上市抗 HIV 病毒药品的数量分布与市场规模分布如下：

| 药品类型 | 中国政府采购药物数量 | 中国政府采购市场规模 (单位: 百万元) | 美国药物数量 | 美国市场规模 (单位: 百万美元) |
|------------------------------|------------|-------------------------|--------|----------------------|
| 核苷和核苷酸类 反转录酶抑制剂 (NRTI) | 4 | 329.61 | 13 | 4,895 |
| 非核苷类逆转录 酶抑制剂 (NNRTI) | 2 | 560.77 | 6 | 321 |
| 蛋白酶抑制剂 (PIs) | 1 | 527.54 | 11 | 1,934 |
| 整合酶抑制剂 (INSTI) | 0 | 未进入国家中标 名录 | 3 | 2,290 |
| 融合抑制剂 ¹ | 0 | 未进入国家中标 | 2 | 13 |

| 药品类型 | 中国政府采购药物数量 | 中国政府采购市场规模 (单位:百万元) | 美国药物数量 | 美国市场规模 (单位:百万美元) |
|----------|------------|------------------------|--------|---------------------|
| (FIs) | | 名录 | | |
| CCR5 拮抗剂 | 0 | 未进入国家中标名录 | 1 | 88 |
| 复合制剂 | 1 | 75.27 | 11 | 12,350 |
| 总计 | 8 | 1,492.75 | 47 | 21,891 |

注：1、融合抑制剂(FIs)即为融合酶抑制剂，下文同

上表统计口径按药物学术名进行统计。鉴于无法通过公开渠道取得中国自费市场中各类抗HIV药物的市场规模，中国市场规模与中国药物数量仅包括政府采购药物对应的采购数量与规模，美国市场规模统计口径以每款药物零售价格计算

资料来源：中国国家药监局，美国食品和药品管理局，中国政府公开采购招标网，公开信息整理

从上表可见，目前美国共有 47 款抗 HIV 病毒药物，对应零售规模约 218.91 亿美金。中国自费及免费抗 HIV 病毒药物市场，共有 30 款抗 HIV 药物获批上市，其中 8 款通过政府采购，对应的招标采购规模约 14.93 亿元。从已上市药物总数、已上市药物市场规模、各个机制药物的数量与市场规模比较来看，美国的抗 HIV 病毒药物选择数量与市场规模均高于中国。主要差异原因在于：1、美国医药企业的药物研发实力以及药物研发投入均高于中国，新药数量多，且具有较新的作用机制；2、中国市场以仿制药为主，于海外原研药专利期过后开始研发，因此上市时间晚于美国市场；3、中国以国家招标采购形式为主，药物定价较低，进口药物在中国的定价低于北美、西欧国家，因此市场规模存在较大差异。”

三、gp41 靶点药物是否仅对特定患者有效；抗 HIV 药物是否存在人群差异
 发行人已于招股说明书“第六节 业务与技术”之“一、发行人主营业务情况”之“（一）发行人的主营业务、主要产品的基本情况”及“主营业务的收入构成”之“2、主要产品”之“（1）已上市产品”之“4）药物作用机制”补充披露如下：

“艾可宁的作用靶点 gp41 存在于所有 HIV-1 病毒，没有病毒嗜性等选择性，因此艾可宁作用靶点并非仅针对特定患者。

艾可宁在 gp41 上的靶点属于高度保守区域²，公司委托美国 Southern Research 检测了 9 株世界主要流行毒株及耐药毒株³，委托协和医科大学病原生物所检测了 14 株世界广泛流行株和 28 株中国广泛流行株⁴，发现艾可宁都有强效抑制作用，因此不需要对患者感染的病毒进行特殊选择或筛查。综上，艾可宁的使用不存在人群差异。”

四、国内外艾滋病治疗指南的一线、二线用药方案以及差异

发行人已于招股说明书“第六节 业务与技术”之“二、发行人所处行业基本情况”之“（三）公司所处行业基本情况及发展概况”之“1、艾滋病治疗市场基本情况及发展态势”之“（1）艾滋病基本情况概览”补充披露如：

“3）国内外 HIV 病毒用药方案情况

世界卫生组织（WHO）和中国艾滋病诊疗指南均建议，一旦确诊 HIV 感染，无论 CD4+T 淋巴细胞水平高低，均应立即开始联合抗逆转录病毒治疗。

对比《中国艾滋病诊疗指南》与世界卫生组织（WHO）推荐的初治（一线）和经治（二线）用药方案，其具体用药方案无明显差异。世界卫生组织考虑了全球尤其是第三世界国家抗病毒药物的可及性，中国诊疗指南则结合了欧美发达国家艾滋病诊疗指南，推荐的治疗方案更具灵活性。

| 治疗 | 中国用药指南 | 世界卫生组织用药指南 |
|------------------|--|---|
| 成人和青少年 初治（一线） | <p>推荐方案：</p> <ol style="list-style-type: none"> 1、替诺福韦（阿巴卡韦）+ 拉米夫定（恩曲他滨）+ 依非韦伦 2、替诺福韦（阿巴卡韦）+ 拉米夫定（恩曲他滨）+ 利匹韦林 3、丙酚替诺福韦+恩曲他滨+洛匹那韦与利托那韦 4、丙酚替诺福韦+恩曲他滨+达芦那韦与考比司他 5、丙酚替诺福韦+恩曲他滨+多替拉韦 6、丙酚替诺福韦+恩曲他滨+拉替拉韦 <p>单片制剂方案：</p> | <p>成人首选方案：</p> <ol style="list-style-type: none"> 1、替诺福韦 + 拉米夫定（或恩曲他滨） + 依非韦伦 2、替诺福韦 + 拉米夫定（或恩曲他滨） + 多替拉韦 <p>成人替代方案：</p> <ol style="list-style-type: none"> 1、替诺福韦+拉米夫定（或恩曲他滨）+低剂量 400mg 一天的依非韦伦或低剂量 600mg 一天的依非韦伦 2、替诺福韦+拉米夫定（或恩曲他滨）+阿扎那韦与利托那韦 |

² Xie D, Xiao Y, Dierich MP, Chen YH. N- and C-domains of HIV-1 gp41: mutation, structure and functions. Immunol Lett. 2001 Jan 15; 75(3):215-20.

³ Xie D, Yao C, Wang L, et al. An albumin-conjugated peptide exhibits potent anti-HIV activity and long in vivo half-life. Antimicrob Agents Chemother. 2010, 54(1):191-6.

⁴ Chong H, Yao X, Zhang C, et al. Biophysical Property and Broad Anti-HIV Activity of Albuvirtide, a 3-Maleimimidopropionic Acid-Modified Peptide Fusion Inhibitor. PLoS ONE 2012, 7(3): e32599. doi:10.1371/journal.pone.0032599.

| 治疗 | 中国用药指南 | 世界卫生组织用药指南 |
|--------|---|--|
| | 1、丙酚替诺福韦与恩曲他滨与艾维雷韦与考比司他 2、阿巴卡韦与拉米夫定与多替拉韦 替代方案： 1、齐多夫定+拉米夫定 +依非韦伦 2、齐多夫定+拉米夫定 +奈韦拉平 3、齐多夫定+拉米夫定 +利匹韦林 4、齐多夫定+拉米夫定 +洛匹那韦与利托那韦 | 青少年首选方案： 1、替诺福韦 +拉米夫定（或恩曲他滨） + 依非韦伦 青少年替代方案： 1、替诺福韦（或 阿巴卡韦）+拉米夫定（或恩曲他滨）+低剂量 400mg 一天的依非韦伦 2、替诺福韦（或阿巴卡韦）+拉米夫定（或恩曲他滨）+阿扎那韦与利托那韦 |
| 经治（二线） | 原则是更换至少二种，最好三种具有抗病毒活性的药物（可以是之前使用的药物种类中具有抗病毒活性的药物）；任何治疗方案都应包括至少一个具有完全抗病毒活性的增强蛋白酶抑制剂加用一种未曾使用过的药物（如整合酶抑制剂、融合抑制剂）。 | 首选方案： 1、二种核苷类反转录酶抑制剂+依非韦伦 2、二种核苷类反转录酶抑制剂+多替拉韦 替代方案： 二种核苷类反转录酶抑制剂+阿扎那韦与利托那韦或洛匹那韦与利托那韦 |

资料来源：中国艾滋病诊疗指南（2018 年版），Consolidated guidelines on the use of antiretroviral drugs for treating and preventing HIV infection, WHO, 2016.”

五、2018 年全球市场、北美及西欧市场、发展中国家、中国前五大抗 HIV 病毒药物名称对应的英文或中文通用药名、作用靶点和作用机制类型、是否为多合一药物、治疗费用、销售规模，是否包括免费用药的情况还是仅统计自费市场

发行人就 2018 年全球市场、北美及西欧市场、发展中国家、中国前五大抗 HIV 病毒药物名称对应的英文或中文通用药名、作用靶点和作用机制类型、是否为多合一药物、治疗费用、销售规模等情况，于招股说明书“第六节 业务与技术”之“二、发行人所处行业基本情况”之“（四）、行业竞争格局和市场化程度”之“1、抗 HIV 病毒药物市场”补充披露如下内容。下表关于市场规模的统计包括免费用药及自费用药市场。

“

| 2018 年全球市场五大抗 HIV 病毒药物市场格局 | | | | | |
|----------------------------|--------|---------|---------------|--------------------|--------------|
| 药物商品名 | 捷扶康 | 绥美凯 | 特鲁瓦达 | Odefsey | 达可挥 |
| 通用名称 | 艾考恩丙替片 | 多替阿巴拉米片 | 恩曲他滨/富马酸替诺福韦片 | 利匹韦林/替诺福韦/艾拉酚胺及恩曲他 | 恩曲他滨/丙酚替诺福韦片 |

| | | | | | |
|------------------------------------|-------------------------------|-------------------------------|--|---------------------------------|---|
| | | | | 滨片 | |
| 获 FDA 批准年份 | 2015 年 | 2014 年 | 2004 年 | 2016 年 | 2015 年 |
| 作用靶点 | 整合酶 +CYP3A 酶 +逆转录酶 | 整合酶 +逆转录酶 | 逆转录酶 | 逆转录酶 | 逆转录酶 |
| 作用机制 | 整合酶抑制剂与核苷和核苷酸类反转录酶抑制剂相结合的复合制剂 | 整合酶抑制剂与核苷和核苷酸类反转录酶抑制剂相结合的复合制剂 | 核苷和核苷酸类反转录酶抑制剂 | 非核苷类逆转录酶抑制剂与核苷和核苷酸类反转录酶抑制剂的复合制剂 | 核苷和核苷酸类反转录酶抑制剂 |
| 是否属于多合一药物 | 是 | 是 | 是 | 是 | 是 |
| 常规联合用药方案 | 药品本身为 4 种机制的复合制剂，一般不与其他药物联合用药 | 药品本身为 3 种机制的复合制剂，一般不与其他药物联合用药 | 药品本身为 2 种相同机制的复合制剂，需要与 1 个药物联合用药 | 药品本身为 3 种机制的复合制剂，一般不与其他药物联合用药 | 药品本身为 2 种相同机制的复合制剂，需要与 1-2 个药物联合用药 |
| 属于一线或二线用药的具体情况 (WHO) | 暂未收录在一、二线治疗内 | 可以用于一线或二线治疗 | 可与多替拉韦/依非韦伦/阿扎那韦与利托那韦联用，作为一线治疗；可与阿扎那韦与/利托那韦联用，作为二线治疗 | 可用于二线治疗 | 与多替拉韦/依非韦伦/阿扎那韦联用，作为一线治疗；可与多替拉韦/阿扎那韦/洛匹那韦/利托那韦联用，作为二线治疗 |
| 月治疗费用 | 3,090 美金 | 2,890 美金 | 1,760 美金 | 2,820 美金 | 1,760 美金 |
| 年销售规模 (亿美金) | 70.6 | 55.0 | 40.2 | 27.1 | 26.8 |
| 制造商 | 吉利德 | 葛兰素史克 | 吉利德 | 吉利德 | 吉利德 |
| 市场份额(%) | 20.8% | 16.2% | 11.8% | 8.0% | 7.9% |
| 2018 年北美及西欧五大抗 HIV 病毒药物市场格局 | | | | | |
| 药物商品名 | 捷扶康 | 绥美凯 | 特鲁瓦达 | Odefsey | 达可挥 |
| 通用名称 | 艾考恩丙替片 | 多替阿巴拉米片 | 恩曲他滨/富马酸替诺福韦片 | 利匹韦林/替诺福韦/艾拉酚胺/恩曲他滨片 | 恩曲他滨/丙酚替诺福韦片 |
| 获 FDA 批准年份 | 2015 年 | 2014 年 | 2004 年 | 2016 年 | 2015 年 |

| | | | | | |
|------------------------------------|-------------------------------|-------------------------------|--|---------------------------------|---|
| 作用靶点 | 整合酶 +CYP3A 酶 +逆转录酶 | 整合酶 +逆转录酶 | 逆转录酶 | 逆转录酶 | 逆转录酶 |
| 作用机制 | 整合酶抑制剂与核苷和核苷酸类反转录酶抑制剂相结合的复合制剂 | 整合酶抑制剂与核苷和核苷酸类反转录酶抑制剂相结合的复合制剂 | 核苷和核苷酸类反转录酶抑制剂 | 非核苷类逆转录酶抑制剂与核苷和核苷酸类反转录酶抑制剂的复合制剂 | 核苷和核苷酸类反转录酶抑制剂 |
| 是否属于多合一药物 | 是 | 是 | 是 | 是 | 是 |
| 常规联合用药方案 | 药品本身为 4 种成分的复合制剂，一般不与其他药物联用 | 药品本身为 3 种成分为复合制剂，一般不与其他药物联用 | 药品本身为 2 种成分为复合制剂，需要与至少 1 个药物联合用药 | 药品本身为 3 种成分为复合制剂，一般不与其他药物联用 | 药品本身为 2 种成分为复合制剂，需要与至少 1 个药物联合用药 |
| 属于一线或二线用药的具体情况 | 暂未收录在一、二线治疗内 | 可以用于一线或二线治疗 | 可与多替拉韦/依非韦伦/阿扎那韦与利托那韦联用，作为一线治疗；可与阿扎那韦与/利托那韦联用，作为二线治疗 | 可用于二线治疗 | 与多替拉韦/依非韦伦/阿扎那韦联用，作为一线治疗；可与多替拉韦/阿扎那韦/洛匹那韦/利托那韦联用，作为二线治疗 |
| 月治疗费用 | 3,090 美金 | 2,890 美金 | 1,760 美金 | 2,820 美金 | 1,760 美金 |
| 年销售规模 (亿美金) | 67.5 | 53.2 | 38.4 | 26.7 | 25.9 |
| 制造商 | 吉利德 | 葛兰素史克 | 吉利德 | 吉利德 | 吉利德 |
| 市场份额(%) | 21.8% | 17.2% | 12.4% | 8.6% | 8.3% |
| 2018 年发展中国家五大抗 HIV 病毒药物市场格局 | | | | | |
| 药物商品名 | 克力芝 | 艾生特 | Atripla | 特鲁瓦达 | 锐艾妥 |
| 通用名称 | 洛匹那韦/利托那韦 | 拉替拉韦钾片 | 依非韦伦恩曲他滨和替诺福韦片 | 恩曲他滨/富马酸替诺福韦片 | 阿扎那韦片 |
| 获 FDA 批准年份 | 2000 年 | 2007 年 | 2006 年 | 2004 年 | 2003 年 |
| 作用靶点 | 蛋白酶 | 整合酶 | 逆转录酶 | 逆转录酶 | 蛋白酶 |
| 作用机制 | 蛋白酶抑制剂 | 整合酶抑制剂 | 核苷和核苷酸类反转录酶抑制剂 | 核苷和核苷酸类反转录酶抑制剂 | 蛋白酶抑制剂 |

| | | | | | |
|----------------------------|---------------------------------|--------------------------------|--------------------------------|--|---------------------------------|
| 是否属于多合一药物 | 否 | 否 | 是 | 是 | 否 |
| 常规联合用药方案 | 需要与至少1个药物联合用药 | 需要至少与两种药物联合用药 | 药品本身为3种成分为复合制剂，一般不与其他药物联合用药 | 药品本身为2种成分为复合制剂，需要与至少1个药物联合用药 | 需要至少与两种药物联合用药 |
| 属于一线或二线用药的具体情况 | 可与2种核苷和核苷酸类反转录酶抑制剂、阿扎那韦联用作为二线治疗 | 与丙酚替诺福韦、恩曲他滨联用，作为一线治疗 | 可以作为一线用药方案 | 可与多替拉韦/依非韦伦/阿扎那韦联用，作为一线治疗；可与多替拉韦/阿扎那韦/洛匹那韦/利托那韦联用，作为二线治疗 | 可与其它核苷和核苷酸类反转录酶抑制剂联用作为一线、二线治疗 |
| 月治疗费用(美金) ¹ | 20 | 50 | 10 | 5 | 20 |
| 年销售规模(亿美金) | 0.83 | 0.57 | 0.49 | 0.41 | 0.39 |
| 制造商 | 艾伯维 | 默沙东 | 吉利德 | 吉利德 | 百时美施贵宝 |
| 市场份额(%) | 5.9% | 4.1% | 3.5% | 2.9% | 2.8% |
| 2018年中国抗HIV病毒药物市场格局 | | | | | |
| 药物商品名 | 克力芝 | 施多宁 | 爱迪 | 倍信 | 纳信得 |
| 通用名称 | 洛匹那韦/利托那韦 | 依非韦伦片 | 依非韦伦片 | 富马酸替诺福韦二吡啶酯片 | 富马酸替诺福韦二吡啶酯片 |
| 中国上市日期 | 2011年 | 2007年 | 2016年 | 2016年 | 2017年 |
| 作用靶点 | 蛋白酶 | 逆转录酶 | 逆转录酶 | 逆转录酶 | 逆转录酶 |
| 作用机制 | 蛋白酶抑制剂 | 非核苷类逆转录酶抑制剂 | 非核苷类逆转录酶抑制剂 | 核苷和核苷酸类反转录酶抑制剂 | 核苷和核苷酸类反转录酶抑制剂 |
| 是否属于多合一药物 | 否 | 否 | 否 | 否 | 否 |
| 常规联合用药方案 | 需要与至少1个药物联合用药 | 需要至少与两种药物联合用药 | 需要至少与两种药物联合用药 | 需要至少与两种药物联合用药 | 需要至少与两种药物联合用药 |
| 属于一线或二线用药的具体情况 | 与丙酚替诺福韦/恩曲他滨联用，作为一线治疗；可与其它核苷和核 | 与替诺福韦/阿巴卡韦和拉米夫定/恩曲他滨联用，作为一线治疗； | 与替诺福韦/阿巴卡韦和拉米夫定/恩曲他滨联用，作为一线治疗； | 与拉米夫定、恩曲他滨和依非韦伦/奈韦拉平/洛匹那韦/利托那韦/ | 与拉米夫定、恩曲他滨和依非韦伦/奈韦拉平/洛匹那韦/利托那韦/ |

| | | | | | |
|--------------|---------------------|----------------------|----------------------|--|--|
| | 核苷酸类反转录酶抑制剂联用作为二线治疗 | 可与齐多夫定和拉米夫定联用，作为二线治疗 | 可与齐多夫定和拉米夫定联用，作为二线治疗 | 阿扎那韦联用，作为一线治疗；可与其他核苷与非核苷类逆转录酶抑制剂联用作为二线治疗 | 阿扎那韦联用，作为一线治疗；可与其他核苷与非核苷类逆转录酶抑制剂联用作为二线治疗 |
| 月治疗费用(元人民币) | 国家免费药物名单 | 592 | 国家免费药物名单 | 40 ² | 国家免费药物名单 |
| 年销售费用(亿元人民币) | 4.7 | 2.8 | 2.6 | 1.8 | 1.5 |
| 制造商 | 艾伯维 | 默沙东 | 迪赛诺 | 成都倍特药业 | 齐鲁制药 |
| 市场份额(%) | 23.3% | 13.9% | 12.9% | 8.9% | 7.4% |

注：上述市场份额根据产品患者端零售价测算所得，包括免费用药及自费用药市场

1、其他发展中国家抗 HIV 病毒药物主要通过国际援助计划的方式免费或低价提供，药物定价远低于北美及西欧水平

2、由患者自行承担 18 元的治疗费用，国家医保承担 22 元

资料来源：公开信息、灼识咨询报告

六、目前国内及国际未上市的进入临床 2 期以后的抗 HIV 病毒药物艾滋病药物，特别是复合制剂的情况

发行人已于招股说明书“第六节 业务与技术”之“三、发行人在行业中的竞争地位”之“（三）行业内的主要企业”之“6、国内及国际处于 II 期临床及以后的主要抗 HIV 病毒药物对比分析”补充披露如下内容：

“6、国内及国际处于 II 期临床及以后的主要抗 HIV 病毒药物对比分析

目前国内及国际处于 II 期临床及以后的主要抗 HIV 病毒药物情况如下：

| 药品名 | 研发企业 | 适应症 | 临床阶段 | 靶点 | 作用机制 | 是否为复合制剂 | 拟给药方式与频率 |
|-----|------|---|--------|------|-------|---------|----------|
| 艾可宁 | 前沿生物 | 已经接受过其他多种抗逆转录病毒药物治疗但仍有 HIV-1 病毒复制的 HIV-1 感染患者 | 已于中国上市 | gp41 | 融合抑制剂 | 否 | 注射，每周一次 |

| 药品名 | 研发企业 | 适应症 | 临床阶段 | 靶点 | 作用机制 | 是否为复合制剂 | 拟给药方式与频率 |
|--------------------------|---------------------------|--|----------------|------------|-------------------|---------|--------------|
| 艾可宁+3BNC117 | 前沿生物 | -HIV 多重耐药疗法 -HIV 维持疗法 -HIV 免疫疗法 -HIV 预防 | II 期美国临床试验 | gp41+gp120 | 融合抑制剂+抗体 | 是 | 注射，每两周-四周一次 |
| Cabotegravir+Rilpivirine | ViiV/杨森 | HIV 感染 | 已申报 NDA | 整合酶+逆转录酶 | 整合酶抑制剂与非核苷逆转录酶抑制剂 | 是 | 注射，每四周一次 |
| UB-421 | 联生制药 | HIV-1 感染 | III 期美国临床试验 | CD4 | 进入抑制剂 | 否 | 注射，每两周一次 |
| Ilatravir (MK-8591) | 默克 | HIV-1 感染 | II/III 期美国临床试验 | 逆转录酶 | 核苷类抗逆转录抑制剂 | 否 | 口服，每四周一次 |
| VRC01 | 美国国立卫生研究院 | HIV-1 感染 | II 期美国临床试验 | gp120 | 进入抑制剂 | 否 | 注射，一周一次 |
| GS-9131 | 吉利德 | HIV-1 感染 | II 期临床试验 | 逆转录酶 | 核苷类抗逆转录抑制剂 | 否 | 口服，一天一次 |
| Pro-140 | CytoDyn | HIV-1 感染 | II/III 期美国临床试验 | CCR5 | CCR5 拮抗剂 | 否 | 注射，每周一次 |
| Fostemsavir | ViiV | HIV 感染 | III 期美国临床试验 | gp120 | 进入抑制剂 | 否 | 口服，每天两次 |
| 雷腾舒片 | 上海医药集团股份有限公司/中国科学院上海药物研究所 | HIV 患者慢性异常免疫激活 | II 期中国临床试验 | 不适用 | 其他 | 否 | 口服，一天一次 |
| ACC007 | 江苏艾迪药业 | HIV 感染 | III 期中国临床试验 | 逆转录酶 | 非核苷类抗逆转录抑制剂 | 否 | 口服，一天一次，一次两片 |

| 药品名 | 研发企业 | 适应症 | 临床阶段 | 靶点 | 作用机制 | 是否为复合制剂 | 拟给药方式与频率 |
|-------|--------------|--------|------------|------|------------|---------|----------|
| 阿兹夫定片 | 河南真实生物科技有限公司 | HIV 感染 | II 期中国临床试验 | 逆转录酶 | 核苷类抗逆转录抑制剂 | 否 | 口服，一天一次 |

资料来源: clinicaltrials.gov、国家药品监督管理局药品审评中心

如上表所示，全球范围内目前处于 II 期临床及以后的主要抗 HIV 药物中，有两款药物为复合制剂，其中一款由发行人研发，目前处于中国、美国 II 期临床阶段，另外一款药物由世界领先大型药企研发。国内除发行人的联合疗法外，目前尚无其他复合制剂进入 II 期临床阶段。”

问题 15

招股说明书披露，HIV 治疗方法有初治与经治两类方案；艾可宁适用于与其他抗逆转录病毒药物联合使用，用于治疗已经接受过其他多种抗逆转录病毒药物治疗但仍有 HIV-1 病毒复制的 HIV-1 感染患者。

请发行人补充披露：（1）艾可宁需要与其他抗逆转录病毒药物联合使用，在抗逆转录病毒药物为口服药物的情况下，如何为口服药不耐受的患者提供新的用药选择；（2）对于已经接受过其他多种抗逆转录病毒药物治疗但仍有 HIV-1 病毒复制的 HIV-1 感染患者，伴有肿瘤或其他免疫疾病的概率，在联合艾可宁用药降低病毒载量的同时，是否有助于其延长生存期，提高使用艾可宁的意愿；（3）艾可宁是否适用于初治方案的联合用药；（4）艾可宁可能存在的不良反应、副作用及其潜在影响，艾滋病临床治疗中注射给药方式的限制及其是否会影响患者用药的依从性；（5）目前国际及国内进入临床 2 期及以后的融合抑制剂或包含融合抑制剂的多合一药物的名称、研发阶段、给药方式、与发行人产品的优劣势比较、生产厂家、是否进入医保、是否进入国家免费赠药的目录、销售情况（如有）；（6）我国免费抗 HIV 病毒治疗计划的主要内容，包括但不限于受众范围、发放人次、发放药品种类及数量；（7）全球范围内其他主要抗 HIV 病毒市场所在的国家或地区是否存在类似的免费发放或低价销售治疗计划，如有，请一并说明计划的主要内容；（8）结合以上情况说明产品局限性、国家政策、市场竞争等因素对发行人主要产品艾可宁在市场推广、商业化进程、患者适用等方面带来

的影响，请作针对性的风险提示；（9）抗 HIV 病毒市场竞争格局稳定，发行人作为新进入者，能否快速获得市场份额，如何实现差异化竞争、推进商业化进程。

请保荐机构核查以上情况并发表明确意见。

回复：

一、艾可宁需要与其他抗逆转录病毒药物联合使用，在抗逆转录病毒药物为口服药物的情况下，如何为口服药不耐受的患者提供新的用药选择

发行人已于招股说明书“第六节 业务与技术”之“九、发行人核心技术及研发情况”之“（一）发行人核心技术先进性、具体表征及技术来源”补充披露如下：

“目前的口服抗逆转录病毒药物可出现多种不良反应，例如含奈韦拉平的治疗方案可能出现中重度肝损、皮疹等不良反应；替诺福韦长期服用可能造成肾功能损伤和骨质疏松。大多数抗逆转录病毒药物都通过肝脏代谢，部分重症合并肝炎的 HIV 感染者由于不耐受必须更换新的治疗方案。艾可宁是中国唯一不需每日给药的注射抗 HIV 药物，与其他抗逆转录病毒的药物联合用药，将传统鸡尾酒疗法需要使用 3 种或 3 种以上的药物缩减为 2 种（即艾可宁+一种口服药），可以减少患者口服多种药物的负担，为因住院、手术或不良反应对口服药不耐受的患者提供了新的用药选择。

综上，除恩夫韦肽及恩夫韦肽仿制药鑫诺福外，艾可宁是国内仅有的抗 HIV 病毒注射药物，是对目前国内治疗方案主要为口服药疗法的补充和提升，具有一定临床不可替代性，满足了公共卫生领域的部分重大临床需求。同时，艾可宁也打破了国外药企对抗艾滋病新药的垄断，建立了中国在该领域的创新能力。”

二、对于已经接受过其他多种抗逆转录病毒药物治疗但仍有 HIV-1 病毒复制的 HIV-1 感染患者，伴有肿瘤或其他免疫疾病的概率，在联合艾可宁用药降低病毒载量的同时，是否有助于其延长生存期，提高使用艾可宁的意愿

发行人已于招股说明书“第六节 业务与技术”之“九、发行人核心技术及研发情况”之“（一）发行人核心技术先进性、具体表征及技术来源”补充披露如下：

“根据《AIDS 相关性淋巴瘤诊治专家共识》，艾滋病相关性肿瘤最常见类型为非霍奇金淋巴瘤（NHL），其中以弥漫性大 B 细胞淋巴瘤（DLBCL）和伯

基特淋巴瘤 (BL) 最为多见, 艾滋病患者并发 NHL 的风险较普通人群高 9.6-250 倍。在开展 HAART 治疗后, 艾滋病相关性 DLBCL 和 BL 的发病率较前有所降低, 分别为 0.12% 和 0.032%, 但对于已经接受过其他多种抗逆转录病毒药物治疗但仍有 HIV-1 病毒复制的 HIV-1 感染患者, 艾滋病相关性 DLBCL 发病率会显著升高, 高达 0.453%。

根据郑州市第六人民医院、新疆医科大学临床医学院、河南省艾滋病防治协会及中国生物技术股份有限公司的医师于 2016 年发布的《HIV/AIDS 病人合并 HBV 和 HCV 感染状况分析》, HIV 患者合并 HBV (乙型肝炎病毒) 感染率为 6.06%, 合并 HCV (丙型肝炎病毒) 感染率为 4.12%, 合并 HBV/HCV 双重感染率为 0.42%, 因此肝功能异常的 HIV 感染比率超过 10% 以上。此外, HIV 病毒标准治疗方案为采用具有 3 种或 3 种以上不同作用机制的抗逆转录病毒药物的联合用药, 长期口服抗 HIV 病毒药物容易对患者的身体造成伤害, 例如对病人肝肾等器官造成损伤。根据《HIV 感染合并慢性肾脏病患者管理专家共识》, 我国 HIV 感染者中 CKD (慢性肾脏病) 发生的比例达 16% 至 18%。

根据重庆市公共卫生医疗救治中心刘敏、陈耀凯 2019 年发布的《基于艾博韦泰的抗病毒治疗方案对 HIV 感染者疗效的回顾性分析》, 艾博韦泰的抗反转录病毒治疗方案短期治疗艾滋病病人具有良好的安全性, 可在一个月内快速降低 HIV RNA, 升高 CD4+ T 淋巴细胞计数, 改善免疫功能。另外, 根据成都市公共卫生临床医疗中心的医师于 2019 年发布的《长效融合抑制剂艾博韦泰用于初治重症 AIDS 病人的疗效及安全性分析》, 住院 AIDS 病人病情复杂、危重、住院时间长、合并用药多、治疗难度大, 使用含 ABT 的初始抗病毒治疗方案平均治疗 21 天, 可在短期内快速、有效降低 HIV RNA, 升高 CD4 细胞水平, 改善免疫功能, 且安全性良好。针对上述合并症患者, 患者需要同时服用其他药物以提高存活时间, 艾可宁代谢路径独特, 通过蛋白水解酶代谢, 与其他同时使用的治疗重症 (细菌感染、真菌感染、肿瘤等) 的各种药物的相互作用小, 选择含艾可宁的抗病毒治疗方案能够有效降低病毒载量, 提升免疫功能, 有助于提高艾滋病相关合并症患者的治疗应答率和延长生存期。”

三、艾可宁是否适用于初治方案的联合用药

发行人已于招股说明书“第六节 业务与技术”之“一、发行人主营业务情况”之“(一) 发行人的主营业务、主要产品的基本情况”及“主营业务的收入构成”之“2、主要产品”之“(1) 已上市产品”之“(6) 药物适用人群”补充披露如下：

“6) 药物适用人群

根据艾可宁的药物说明书，艾博韦泰是一种人类免疫缺陷病毒（HIV-1）融合抑制剂。艾可宁需与其它抗逆转录病毒药物联合使用，治疗经其它多种抗逆转录病毒药物治疗仍有 HIV-1 病毒复制的 HIV-1 感染患者。根据该说明书的描述，艾可宁为抗 HIV 病毒经治方案。

“指南”将艾可宁标示为“由于不经细胞色素 P450 酶代谢，与其他药物相互作用小”的抗病毒药物，使其成为需要同时治疗多种并发症患者的用药选择之一。

根据中国性病艾滋病防治协会学术委员会外科学组、中华医学会热带病与寄生虫学分会外科学组于 2019 年 3 月颁布的《中国人类免疫缺陷病毒感染者围手术期抗病毒治疗专家共识》，对因外科疾病需手术治疗时发现 HIV 感染者，在其选择初始抗病毒治疗方案时，在一线用药基础上，可根据患者疾病类型（如骨折、肿瘤患者需尽早手术治疗）、手术时限（急诊手术、限期手术、择期手术）及经济条件等考虑，拉替拉韦、多替拉韦或艾可宁可以作为治疗方案中的主要用药。

根据重庆市公共卫生医疗救治中心刘敏、陈耀凯 2019 年发布的《基于艾博韦泰的抗病毒治疗方案对 HIV 感染者疗效的回顾性分析》，艾博韦泰的抗反转录病毒治疗方案短期治疗艾滋病病人具有良好的安全性，可在一个月内快速降低 HIV RNA，升高 CD4+ T 淋巴细胞计数，改善免疫功能。另外，根据成都市公共卫生临床医疗中心的医师于 2019 年发布的《长效融合抑制剂艾博韦泰用于初治重症 AIDS 病人的疗效及安全性分析》，住院 AIDS 病人病情复杂、危重、住院时间长、合并用药多、治疗难度大，使用含 ABT 的初始抗病毒治疗方案平均治疗 21 天，可在短期内快速、有效降低 HIV RNA，升高 CD4 细胞水平，改善免疫功能，且安全性良好。

综上，对于住院及重症患者（包括 HIV 合并机会性感染、外科患者等），

在临床医生进行充分风险获益评估后，将艾可宁联合其他抗逆转录病毒药物作为初治方案，降低患者体内的 HIV 病毒载量并提升患者 CD4 水平。”

四、艾可宁可能存在的不良反应、副作用及其潜在影响，艾滋病临床治疗中注射给药方式的限制及其是否会影响患者用药的依从性

（一）艾可宁可能存在的不良反应、副作用及其潜在影响

发行人已于招股说明书“第六节 业务与技术”之“一、发行人主营业务情况”之“（一）发行人的主营业务、主要产品的基本情况”及“主营业务的收入构成”之“2、主要产品”之“（1）已上市产品”之“8）艾可宁可能存在的不良反应、副作用及其潜在影响”补充披露如下：

“8）艾可宁可能存在的不良反应、副作用及其潜在影响

艾博韦泰作为一种天然氨基酸缩合无药用辅料的多肽类药物，具有很高的用药安全性。根据艾可宁用药说明书显示，艾可宁联合洛匹那韦/利托那韦（“克力芝”）开展 III 期临床试验时，发生率 $\geq 2\%$ 的不良反应包括：1-2 级腹泻（发生概率 7.5%）、1-2 级头痛或头晕（发生概率 2.2%）。

从此组合治疗的实验室异常值发生率来看，发生率 $\geq 2\%$ 的不良反应包括：1-2 级血甘油三酯升高（发生概率 23.7%）和 3-4 级血甘油三酯升高（发生概率 6.5%）；1-2 级血胆固醇升高（发生概率 11.8%）和 3-4 级血胆固醇升高（发生概率 1.1%）；1-2 级高脂血症（发生概率 6.5%）、3-4 级高脂血症（发生概率 1.1%）；1-2 级肝脏功能异常（发生概率 3.2%）、3-4 级肝脏功能异常（发生概率 1.1%）；血胆红素升高（发生概率 2.2%）和 1-2 级血尿酸升高（发生概率 2.2%）等。

以上不良反应与副作用以轻、中度（1-2 级）为主，总体与洛匹那韦/利托那韦（“克力芝”）报道造成的不良反应及副作用类似，其中血总胆固醇升高的发生率试验组高于对照组，其他异常组间差异无统计学意义，因此潜在影响较小。”

（二）艾滋病临床治疗中注射给药方式的限制及其是否会影响患者用药的依从性

发行人已于招股说明书“第二节 概览”之“四、发行人的主营业务经营情

况”、“第六节 业务与技术”之“九、发行人核心技术及研发情况”之“（一）发行人核心技术先进性、具体表征及技术来源”补充披露如下：

“艾滋病是一种需要终身服药的疾病，根据现有疗法，一旦停药或是药效不达标，HIV病毒将可能无法被有效抑制而复制，重者导致免疫系统崩溃，故提高患者的用药依从性在艾滋病治疗中十分重要，长效注射药物是抗HIV病毒药物的重点发展方向。艾可宁仅需一周给药一次，与其他抗逆转录病毒的药物联合使用，长效且疗效与世界卫生组织推荐的疗法相当或更优，减少了每日口服多种抗HIV病毒药物给患者造成的药物负担及副作用，提高患者用药依从性。同时，一周一次的注射给药，让医生能够更好地随访患者。艾可宁临床III期试验中期分析数据显示，艾可宁每周注射给药一次联合克力芝每天口服两次，治疗一线治疗失败的患者48周，药效学全分析集试验组（艾可宁+克力芝）100%受试者依从性在90~110%范围内，对照组96.7%受试者依从性在90~110%范围内，组间比较差异无统计学意义（ $P>0.05$ ），艾可宁的依从性良好。有临床治疗需求的受试者能够接受每周一次艾博韦泰静脉给药及只需每日搭配服用一种口服药的简化治疗方案，保持良好的用药依从性。

同时，对于住院及重症（包括HIV合并机会性感染、外科患者等）的HIV患者，患者本身均需通过外科或手术方式接受治疗，艾可宁的注射给药方式不会带来不便。”

综上，艾可宁仅需一周通过注射方式给药一次，与其他抗逆转录病毒的药物联合使用，提高了患者用药依从性，也让医生能够更好的随访患者。艾可宁的III期临床数据显示药物依从性良好。艾可宁的注射给药方式不会给住院及重症的HIV患者带来不便。出于审慎原则，发行人已于招股说明书删除了关于艾可宁“开启了艾滋病治疗的长效疗法，提高了患者的生活质量”的相关表述。

五、目前国际及国内进入临床2期及以后的融合抑制剂或包含融合抑制剂的多合一药物的名称、研发阶段、给药方式、与发行人产品的优劣势比较、生产厂家、是否进入医保、是否进入国家免费赠药的目录、销售情况（如有）

发行人已于招股说明书“第六节业务与技术”之“三、发行人在行业中的竞争地位”之“（三）行业内的主要企业”之“5、全球融合抑制剂相关抗HIV药物的对比分析”中对目前国际及国内进入临床2期及以后的融合抑制剂、包含融

合抑制剂的多合一药物补充披露了如下：

“5、全球融合抑制剂相关抗 HIV 药物的对比分析

目前国际及国内进入 II 期临床试验及以后的融合抑制剂或包含融合抑制剂的多合一药物的基本情况如下：

| 药物名称 | 艾可宁 | 艾可宁+3BNC117 | 恩夫韦肽 (T20) | 鑫诺福 (注射用恩夫韦肽) | 西夫韦肽 |
|-------------------|---|--|--|--|----------------------|
| 公司 | 前沿生物 | 前沿生物 | 罗氏制药 | 成都圣诺 | 天津扶苏 |
| 公司所在地区 | 中国 | 中国 | 美国 | 中国 | 中国 |
| 获批上市的地区 | 中国 | 未上市 | 全球 | 中国 | 未上市 |
| 药物类别 | 原创新药 | 原创新药 | 原创新药 | 仿制药 | 原创新药 |
| 研发阶段 | 已获批上市 | II 期美国临床试验 | 已获批上市 | 已获批上市 | II 期中国临床试验 |
| 作用靶点 | gp41 | gp41/ gp120 | gp41 | gp41 | gp41 |
| 药物机制 ¹ | 融合抑制剂 | 融合抑制剂+抗体 | 融合抑制剂 | 融合抑制剂 | 融合抑制剂 |
| 适应症 | 已经接受过其他多种抗逆转录病毒药物治疗但仍有 HIV-1 病毒复制的 HIV-1 感染患者 | -HIV 多重耐药疗法 -HIV 维持疗法 -HIV 免疫疗法 -HIV 预防 | 正在接受其他抗逆转录病毒药物治疗但仍有 HIV-1 病毒复制的 HIV-1 感染患者 | 正在接受其他抗逆转录病毒药物治疗但仍有 HIV-1 病毒复制的 HIV-1 感染患者 | 针对 HIV-1 感染的抗病毒治疗 |
| 给药方式 | 静脉注射，每周一次 | 静脉注射，拟每 2-4 周一次 | 皮下注射，每天两次 | 皮下注射，每天两次 | 皮下注射，每天一次 |
| 是否需要与其他药物联合用药 | 需与其他抗逆转录病毒药物联合使用 | 无需联合用药 | 需要与其他抗逆转录病毒药物联合使用 | 需与其他抗逆转录病毒药物联合使用 | 需与其他抗逆转录病毒药物联合使用 |
| 是否进入医保 | 否 | 未上市 | 是 | 是 | 否 |
| 是否进入国家免费用药目录 | 否 | 未上市 | 否 | 否 | 否 |
| 销售情况 | 2019 年 1-3 月，实现销售收入 227.53 万元 | 未上市 | 未披露 | 未披露 | 未上市 |
| 疗效 | III 期临床试验报告显示，艾博韦泰联合 | II 期临床阶段，尚未公告临床数据 | III 期临床试验报告显示，恩夫韦肽联 | 未披露 | II 期临床试验 24 周后，西夫韦肽能 |

| 药物名称 | 艾可宁 | 艾可宁 +3BNC117 | 恩夫韦肽 (T20) | 鑫诺福(注射 用恩夫韦肽) | 西夫韦肽 |
|------|---|----------------------|--|------------------|---|
| | LPV/r 的二药组合, 治疗第 48 周, 主要疗效指标 HIV RNA < 50copies/ml 受试者百分率为 80.4% | | 含 3-5 种抗逆转录病毒的药物治疗组, 治疗第 48 周, HIV-1 RNA < 50copies/ml 受试者百分率为 23% | | 够显著提升抗病毒治疗效果, 与使用传统抗病毒药物治疗相比, 西夫韦肽可使艾滋病病毒载量降至 HIV-1 RNA < 50 copies/ml 的概率提升 59%, 并使 CD4 细胞计数的增加率提升 89% |
| 安全性 | 不良反应与副作用以轻、中度 (1-2 级) 为主, 其中血总胆固醇升高的发生率试验组高于对照组, 其他异常组间差异无统计学意义 | II 期临床研发阶段, 尚未公告临床数据 | 主要不良反应为注射部位的反应、腹泻、恶心、疲劳等 | 未披露 | 主要不良反应: 注射部位局部反应发生率 7%, 治疗中断患者比例 3%; 过敏反应; 细菌性肺炎 (4.68%); 其他同 T-20 |

数据来源: 美国国家药品监督管理局公开信息、临床试验报告

综上, 目前全球范围内共五款融合抑制剂或包含融合抑制剂的抗 HIV 病毒药物处于 II 期临床试验及以后阶段, 艾可宁是中国市场唯一获批上市的抗 HIV 病毒长效注射药, 全球首例获批的长效 HIV 融合抑制剂。同时, 联合疗法作为全球研发领先的长效全注射抗逆转录病毒疗法之一, 拟每 2 周-4 周给药一次。另外, 联合疗法拟探索 HIV 免疫疗法适应症, 使患者在一定期间内不使用任何药物而免遭病毒伤害, 探索功能性治愈。因此, 公司在 HIV 长效治疗及免疫治疗细分领域具有全球竞争力。”

六、我国免费抗 HIV 病毒治疗计划的主要内容，包括但不限于受众范围、发放人次、发放药品种类及数量

发行人已于招股说明书“第六节 业务与技术”之“二、发行人所处行业基本情况”之“（三）公司所处行业基本情况及发展概况”之“1、艾滋病治疗市场基本情况及发展态势”之“（1）艾滋病基本情况概览”之“4）全球抗 HIV 病毒免费用药及援助情况”补充披露如下：

“4）全球抗 HIV 病毒免费用药及援助情况

（a）中国抗 HIV 病毒免费用药情况

我国免费抗 HIV 病毒治疗计划内的药物由政府采购，根据中国疾控中心公告显示，2018 年政府免费药实际采购金额 14.93 亿元。根据 2018 年中国政府采购网中标信息显示，抗 HIV 免费用药的具体情况如下：

| 药品名称 | 药品类别 | 采购厂家 | 2018 年 政府采购金额 (万元) |
|-------------------|----------------|--------------------|--------------------------|
| 奈韦拉平 | 非核苷酸逆转录酶抑制剂 | 浙江华海药业股份有限公司 | 1,846.32 |
| 奈韦拉平 | 非核苷酸逆转录酶抑制剂 | 勃林格殷格翰国际贸易(上海)有限公司 | 100.22 |
| 齐多夫定 | 核苷和核苷酸类反转录酶抑制剂 | 葛兰素史克 | 153.94 |
| 齐多夫定 | 核苷和核苷酸类反转录酶抑制剂 | 东北制药集团沈阳第一制药有限公司 | 4,128.72 |
| 依非韦伦 | 非核苷酸逆转录酶抑制剂 | 上海迪赛诺生物医药有限公司 | 54,130.56 |
| 拉米夫定 | 核苷和核苷酸类反转录酶抑制剂 | 上海迪赛诺生物医药有限公司 | 7,349.21 |
| 拉米夫定 | 核苷和核苷酸类反转录酶抑制剂 | 东北制药集团供销有限公司 | 76.14 |
| 拉米夫定口服液 | 核苷和核苷酸类反转录酶抑制剂 | 中国医药健康产业股份有限公司 | 39.54 |
| 齐多夫定+拉米夫定 复合制剂 | 复合制剂 | 安徽贝克生物制药有限公司 | 7,527.16 |
| 洛匹那韦+利托那韦 | 蛋白酶抑制剂 | 艾伯维 | 52,754.02 |
| 阿巴卡韦 | 核苷和核苷酸类反转录酶抑制剂 | 葛兰素史克有限公司 | 739.80 |
| 替诺福韦 | 核苷和核苷酸类反转录酶抑制剂 | 齐鲁制药有限公司 | 20,428.96 |
| 总计 | | | 149,274.59 |

资料来源：2018 年中国政府采购网中标信息”

由于艾滋病治疗领域对终端患者严格的隐私保护，无法统计药物的具体发放人次。根据中国长三角艾滋病学术讨论大会资料显示，截至 2018 年 12 月 31 日，中国共有 711,533 名成人 HIV 感染者、6,966 名儿童 HIV 感染者正在接受抗 HIV 病毒药物治疗。

七、全球范围内其他主要抗 HIV 病毒市场所在的国家或地区是否存在类似的免费发放或低价销售治疗计划，如有，请一并说明计划的主要内容

发行人已于招股说明书“第六节 业务与技术”之“二、发行人所处行业基本情况”之“（三）公司所处行业基本情况及发展概况”之“1、艾滋病治疗市场基本情况及发展态势”之“（1）艾滋病基本情况概览”之“4）全球抗 HIV 病毒免费用药及援助情况”补充披露如下：

“（b）全球抗 HIV 病毒免费用药及援助计划

全球范围内其他地区也有抗 HIV 药物的免费发放和低价销售治疗计划，此处以美国以及南非为例，具体情况如下：

i) 美国瑞安·怀特艾滋病项目

该项目创立于 1990 年，2018 年获得 23.4 亿元美金资助。该项目旨在为低收入人群提供艾滋病的基本预防、检测和治疗服务。项目内容包括：

对各个州和地区提供资助以提高艾滋病相关服务的质量和药品供应量。该援助计划覆盖美国 50 个州，由各州指定相关政府部门实施相关药物援助计划。享受该药物援助计划的的患者准入条件由各州政府自行设定，同时还必须满足根据联邦贫困线所规定的条件。该计划必须涵盖所有艾滋病抗病毒药物种类，保证每种艾滋病抗病毒药物至少有一个以上能获取该计划内的优惠。

ii) 南非艾滋病综合防治管理实施计划

2003 年制定，并于 2004 年正式实施。该项目为艾滋病感染者以及需要艾滋病预防的人群提供免费的服务和药品。根据南非 2010 年 4 月之前的政策规定，所有 HIV 病毒检测呈阳性的怀孕女性，CD4 水平检测结果在 200 以下的患者可以纳入国家艾滋病防治管理项目。2010 年 4 月份的新政策规定怀孕女性不论 CD4 结果如何，只要存在艾滋病相关的症状都可直接纳入项目。”

八、结合以上情况说明产品局限性、国家政策、市场竞争等因素对发行人主要产品艾可宁在市场推广、商业化进程、患者适用等方面带来的影响，请作针对性的风险提示

艾可宁与其它抗逆转录病毒药物联合使用，治疗经其它多种抗逆转录病毒药物治疗仍有 HIV-1 病毒复制的 HIV-1 感染患者。在临床医生进行充分风险获益评估后，艾可宁联合其他抗逆转录病毒药物作为初治方案，可用于治疗肝肾功能异常患者、住院及重症患者（包括 HIV 合并机会性感染、外科患者等）。同时，艾可宁副作用小，安全性高，仅需一周通过注射方式给药一次，与其他抗逆转录病毒的药物联合使用，提高了患者用药依从性。

艾可宁的目标市场为中国及其他发展中国家，目前仍以免费用药或援助计划为主导，患者支付意愿有待提升，若目标市场的政策、采购及支付能力不及预期，可能对公司产品的市场推广及商业化进程造成不利影响。

发行人已于招股说明书进行了针对性的风险提示，具体如下：

发行人已于招股说明书“第四节 风险因素”之“三、经营风险”之“（五）境外销售风险”中对境外销售风险进行了补充披露如下：

“（五）境外销售风险

本公司是一家面向全球市场的新药研发企业，将逐步建立面向国内外市场的生产和商业化体系。截至 2019 年 3 月末，本公司的核心产品艾可宁已在多个发展中国家（包括非洲、东南亚、中欧和南美洲的国家）开始了注册及市场推广。在境外开展业务需要遵守所在国家和地区的法律法规，由于海外市场在法律环境、经济政策、市场形势以及文化、语言、习俗等方面与中国存在一定的差异，可能对公司的境外业务带来一定的难度和风险。同时，虽然艾可宁在中国的临床试验显示了良好的安全性，公司无法保证艾可宁用于不同人种时不会产生副作用。此外，国际卫生组织、UNAIDS 为主的一系列机构和组织以援助为目的，向 HIV 病毒病发严重的发展中国家低价或免费提供抗 HIV 病毒药物，若发展中国家对公司产品的支付能力不及预期，可能对公司的境外销售产生不利影响。

如境外业务所在国家和地区的法律法规、产业政策或者政治经济环境发生重大变化、或因国际关系紧张、战争、贸易制裁等无法预知的因素或其他不可抗力

而导致境外经营状况受到影响，将给公司境外业务的正常开展和持续发展带来不利影响。”

发行人已于招股说明书“第四节 风险因素”之“三、经营风险”之“（七）未被纳入医保目录的风险”中对艾可宁未被纳入医保目录的风险进行了补充披露如下：

“（七）未被纳入医保目录的风险

目前国内抗 HIV 治疗仍主要以国家免费药物为主，部分 HIV 感染者经济条件不佳。公司目前正积极推进艾可宁被纳入医保目录的进程，有计划地开展国家、各省级医保目录的增补工作及招投标等工作。若公司药物未能入选国家及各省（自治区、直辖市）的医保目录，可能对公司的销售造成不利影响。此外，国家医保目录会不定期根据治疗需要、药品使用频率、疗效及价格等因素进行调整。若公司已被纳入医药目录中的产品被调出，可能导致公司的销售出现波动。”

九、抗 HIV 病毒市场竞争格局稳定，发行人作为新进入者，能否快速获得市场份额，如何实现差异化竞争、推进商业化进程

发行人已于招股说明书“第六节 业务与技术”之“一、发行人主营业务情况”之“（一）发行人的主营业务、主要产品的基本情况”及“（二）发行人的收入构成”之“2、主要产品”之“（1）已上市产品”之“10）商业化进程”进行了补充披露：

“2018 年 10 月，艾可宁被纳入由中华医学会感染病学分会、中国疾病预防控制中心颁布的最新版《中国艾滋病诊疗指南（2018 版）》（“指南”）。艾可宁被“指南”列示为国内现有主要抗逆转录病毒药物之一。艾可宁作为融合抑制剂（FIs），被“指南”列示为用于 HIV 治疗失败患者方案的活性用药之一，与至少一个具有完全抗病毒活性的增强蛋白酶抑制剂（PIs）联合使用。同时，在上海市公共卫生领域及全国多位艾滋病领域专家的牵头下，共同制订了艾滋病抗病毒治疗换药策略专家共识，其中推荐的 12 个换药方案中 7 个方案推荐使用艾可宁。此外，“指南”将艾可宁标示为“由于不经细胞色素 P450 酶代谢，与其他药物相互作用小”的抗病毒药物，使其成为需要同时治疗多种并发症患者的用药选择之一。根据《中国人类免疫缺陷病毒感染患者围手术期抗病毒治疗

专家共识》，对因外科疾病需手术治疗时发现 HIV 感染者，在其选择初始抗病毒治疗方案时，在一线用药基础上，可根据患者疾病类型（如骨折、肿瘤患者需尽早手术治疗）、手术时限（急诊手术、限期手术、择期手术）及经济条件等考虑，拉替拉韦、多替拉韦或艾可宁可以作为治疗方案中的主要用药。综上，艾可宁作用机制独特，对主要流行 HIV-1 病毒、包括耐药病毒均有效。同时，艾可宁为肝肾功能异常患者、住院及重症患者（包括 HIV 合并机会性感染、外科患者等）提供了新的用药选择。艾可宁的适用人群不同于传统口服药物的适用人群，同时需要与口服药联合用药，避免了与口服药物的直接竞争。艾可宁获批上市后，公司积极推进艾可宁在各销售地区的学术推广、宣传、临床专家交流等活动，树立产品的口碑及知名度。在药物商业化方面，自 2018 年 8 月正式上市销售以来，公司已与大型的医药经销商国药控股、上药控股、广州医药等商业公司签订了艾可宁的商业分销、配送协议，覆盖了华东、华南、西南及东北的主要区域。

.....

海外市场销售方面，艾可宁的海外销售将主要聚焦发展中国家。公司通过与具备资质的当地或区域合作伙伴一起，开展药品注册、分销以及专业学术推广，目前已在非洲、东南亚、中欧和南美洲的国家和地区逾 10 个国家开始了艾可宁的药品注册。

艾可宁获批上市入选“2018 年度中国十大医学科技新闻”。2019 年 1 月 9 日，全国科技工作会议总结 2018 年全国重大科技创新成果，其中艾可宁作为新药创制领域的重大突破，与“嫦娥四号”月背登陆、港珠澳大桥开通等各项科技成果一同获得国家科技部肯定。

目前我国抗 HIV 病毒药物市场以国家免费药物为主导，未来随着 HIV 感染者的支付能力逐渐提升，国家医保目录逐渐扩大，国家免费药物将难以满足患者的差异化需求。同时，在抗 HIV 病毒治疗领域，我国医保、商业保险预计会成为国家免费药物计划之外重要支付手段。公司正积极推进艾可宁被纳入医保目录的进程，借助医政改革的时代机遇，并结合自身发展的实际需求，有计划地开展国家、各省级医保目录的增补工作及招投标等工作。未来伴随艾可宁从自费到被纳入医保目录，艾滋病患者使用艾可宁的经济负担将有效降低，用药可及性将

大幅提升，有助于艾可宁的市场推广，进一步促进产品销售收入增长。”

综上，艾可宁的适用人群不同于传统口服药物的适用人群，避免了与口服药物的直接竞争，实现了差异化竞争。发行人在艾可宁获批上市后有效推进了商业化进程，预计能以较快速度取得预期的市场份额。

十、保荐机构核查情况

（一）核查程序

就上述事项，保荐机构履行了以下核查程序：

- 1、访谈了发行人管理层、研发部负责人以及核心技术人员；
- 2、查阅艾可宁 II 期及 III 期临床试验报告、艾可宁药物使用说明书、《中国艾滋病诊疗指南（2018 版）》、《中国人类免疫缺陷病毒感染者围手术期抗病毒治疗专家共识》及其他国内外期刊文献与公开新闻；
- 3、通过实地走访发行人主要经销商与终端药店或医院，了解主要客户对发行人核心技术与主要产品的评价；
- 4、访谈了行业顾问及公司管理层，公开检索国内外主要上市及在研的同类产品，了解行业竞争格局、技术发展趋势、行业规模及公司主要产品的竞争优势；
- 5、查阅发行人的财务报表及审计报告，关注公司核心产品上市后的销售情况；
- 6、查阅政府公开采购招标网信息，了解我国免费抗 HIV 病毒治疗计划；
- 7、搜索公开新闻，查阅全球抗 HIV 药物资助计划；
- 8、访谈了公司销售部门负责人，了解公司的竞争策略及商业化进程。

（二）核查结论

经核查，保荐机构认为：

- 1、艾可宁是中国唯一不需每日给药的注射抗 HIV 药物，与其他抗逆转录病毒的药物联合用药，可以替换患者不耐受的口服药，将传统鸡尾酒疗法需要使用 3 种或 3 种以上的药物缩减为 2 种（即艾可宁+一种口服药），可以减少患者口服多种药物的负担，为因住院、手术或不良反应对口服药不耐受的患者提供了新的用药选择。发行人已于招股说明书补充披露了相关内容；
- 2、对于合并症患者，患者需要同时服用其他药物以提高存活时间，艾可宁

代谢路径独特，通过蛋白水解酶代谢，与其他同时使用的治疗重症（细菌感染、真菌感染、肿瘤等）的各种药物的相互作用小，选择含艾可宁的抗病毒治疗方案能够有效降低病毒载量，提升免疫功能，有助于提高艾滋病相关合并症患者的治疗应答率和延长生存期；

3、根据艾可宁的药物说明书，艾可宁为抗 HIV 病毒经治方案。对于住院及重症患者（包括 HIV 合并机会性感染、外科患者等），在临床医生进行充分风险获益评估后，将艾可宁联合其他抗逆转录病毒药物作为初治方案，降低患者体内的 HIV 病毒载量并提升患者 CD4 水平。发行人已于招股说明书补充披露了相关内容；

4、艾可宁的不良反应与副作用以轻、中度（1-2 级）为主。艾可宁仅需一周通过注射方式给药一次，与其他抗逆转录病毒的药物联合使用，提高了患者用药依从性，也让医生能够更好的随访患者。艾可宁的 III 期临床数据显示药物依从性良好。同时，艾可宁的注射给药方式不会给住院及重症的 HIV 患者带来不便。发行人已于招股说明书补充披露了相关内容；

5、与国际及国内进入临床 II 期及以后的融合抑制剂或包含融合抑制剂的多合一药物相比，公司在 HIV 长效治疗及免疫治疗细分领域具有全球竞争力；

6、艾可宁的适用人群不同于传统口服药物的适用人群，避免了与口服药物的直接竞争，实现了差异化竞争。发行人在艾可宁获批上市后有效推进了商业化进程，预计能以较快速度取得预期的市场份额。

问题 16

招股书披露，发行人的在研产品包括 3BNC117 与艾可宁的联合疗法，2018 年 11 月在美国开始 2 期临床试验，2019 年 5 月获得国家药监局的 2 期临床批文。

请发行人补充披露：（1）联合疗法在美国及国内的最新临床进展及可披露的临床结果，包括但不限于入组人数、临床方案设计、对照组设计、临床申请的适应症类型等。（2）美国及国内是否还有其他公司在进行 3BNC117 单药，或者联合疗法的研发，如有，请补充披露其适应症、研发进度等基本情况。

请发行人说明没有在海外开展艾可宁与其它药品的联合用药临床试验而开展与 3BNC117 联合用药临床试验的原因；

请保荐机构核查以上情况并发表明确意见。

回复：

一、联合疗法在美国及国内的最新临床进展及可披露的临床结果，包括但不限于入组人数、临床方案设计、对照组设计、临床申请的适应症类型等

发行人已于招股说明书“第六节 业务与技术”之“九、发行人核心技术及研发情况”之“（四）正在从事的主要研发项目”之“1、艾可宁+3BNC117 联合疗法”之“（2）研发阶段及进展情况”补充披露如下内容：

“（2）研发阶段及进展情况

公司于2018年末在美国开始联合疗法的II期临床试验。其中ABL试验是公司作为申办方在美国申请并开展的一项临床II期试验，临床适应症为已获得病毒学抑制的HIV-1感染者的维持治疗。联合疗法ABL试验的受试者为已获得病毒学抑制（入组时HIV RNA <50 copies/mL）的HIV-1感染者，评价3BNC117抗体联合艾博韦泰两药替代口服药维持治疗的药代动力学、有效性和安全性，探索3BNC117联合艾博韦泰四种不同给药剂量和/或频率的量效关系，并确定最佳剂量和给药频率。主要疗效指标为两药维持治疗24周后HIV-1 RNA<50 copies/mL的受试者百分率。联合疗法的ABL试验是一个多中心临床试验，共计7个临床中心参加试验。试验计划入组80例。

公司已委托合同研究组织 Amarex Clinical Research, LLC 进行美国临床研发的设计、样本量及试验产品剂量选择等工作。

公司于2019年5月取得国家药监局批准在中国开展II期临床试验。”

二、美国及国内是否还有其他公司在进行3BNC117单药，或者联合疗法的研发，如有，请补充披露其适应症、研发进度等基本情况

发行人已于招股说明书“第六节 业务与技术”之“九、发行人核心技术及研发情况”之“（四）正在从事的主要研发项目”之“1、艾可宁+3BNC117 联合疗法”之“（4）技术先进性及与行业技术水平的比较”之“2）艾可宁+3BNC117联合疗法技术先进性及与行业技术水平的比较”补充披露如下内容：

“美国及国内其他公司正在进行的关于3BNC117药物的研发情况如下：

| 序号 | 药物名称 | 适应症 | 研发进度 | 研发机构 |
|----|--|-----------|----------------------|--|
| 1 | 3BNC117+10-1074 | HIV-1 感染者 | 完成 美国 I 期临床 试验 | 美国默克公司、 美国宾夕法尼亚大学、 美国洛克菲勒大学 |
| 2 | 3BNC117+罗米地辛 | HIV 经治感染者 | 美国 II 期临床 试验中 | 奥胡斯大学医院等学术研 究机构 |
| 3 | 3BNC117 单药试验 | HIV 感染者 | 完成 美国 I 期临床 试验 | 美国洛克菲勒大学等学术研 究机构 |
| 4 | 3BNC117 与放射性 同位素 Copper-64 | HIV 感染者 | 美国 I 期临床 试验中 | Bayside Health、美国洛克 菲勒大学、蒙纳士大学等学 术研究机构 |
| 5 | 3BNC117+10-1074+ peg-IFN- α 2b | HIV 感染者 | 美国 I 期临床 试验中 | 美国默克公司、 美国宾夕法尼亚大学、 美国洛克菲勒大学等 |
| 6 | 3BNC117+10-1074+ lefitolimod | HIV-1 感染者 | 美国 II 期临床 试验中 | 奥胡斯大学医院等学术研 究机构 |

资料来源：美国食品药品监督管理局

根据美国食品药品监督管理局官网显示，目前正在进行的关于3BNC117药物临床试验共6个，大多以学校或学术科研机构主导，其中有企业加入的临床试验共2个，为美国默克公司、美国宾夕法尼亚大学、美国洛克菲勒大学联合开展的3BNC117与10-1074联合抗体疗法以及3BNC117抗体、10-1074抗体与peg-IFN- α 2b药物的联合疗法其处于I期美国临床试验阶段，用于治疗HIV-1感染者。

艾可宁+3BNC117联合疗法是广谱中和抗体3BNC117和已上市的融合抑制剂艾可宁两个长效药物的抗病毒组合。艾可宁作用机制清晰，靶点明确，已在临床试验和实际临床用药中证实安全性及有效性。艾可宁与抗体3BNC117在作用机制、病毒株覆盖、给药方式等方面均具有高度的匹配以及互补性。联合疗法适用于HIV治疗“多重耐药、维持疗法、免疫治疗和暴露预防”4种适应症。3BNC117+10-1074试验是两个同类抗体联合试验，其它在研项目中与3BNC117联合使用的药物均不是抗逆转录病毒药物。上述在研项目多处于早期探索性研究阶段，临床疗效、安全性和临床实用性均具有较大的不确定性。联合疗法与其他在研项目相比，在作用机制、适应症数量、研发进度及成功概率上具有领先优势。”

三、请发行人说明没有在海外开展艾可宁与其它药品的联合用药临床试验而开展与 3BNC117 联合用药临床试验的原因

基于如下原因，发行人选择将艾可宁与美国洛克菲勒大学的 3BNC117 形成联合疗法并开展临床试验。

（一）联合疗法的作用机制符合抗 HIV 病毒治疗领域的发展趋势，且有望探索艾滋病功能性治愈

近年来，全球抗 HIV 病毒药物的发展方向主要围绕抗 HIV 病毒的长效药物、免疫疗法及暴露预防的深入研发。

3BNC117 是目前世界范围内疗效领先的广谱中和抗体。3BNC117 的临床试验结果证明，3BNC117 单药治疗 HIV 病毒感染者显示出明确的抗病毒活性。3BNC117 抗体不仅能够和其他抗 HIV 病毒药物一样抑制 HIV 病毒复制，而且可以介导针对 HIV 病毒和被感染细胞的免疫应答，并具有预防 HIV 病毒感染的潜力。

公司旨在利用两个分子的不同抗病毒机制，组成一个全注射、长效的抗 HIV 病毒两药组合，最大程度抑制不同流行的 HIV 病毒包括耐药病毒。同时，通过联合疗法替代现有口服疗法，充分发挥长效机制（拟每 2-4 周给药一次），提升患者依从性，并探索艾滋病功能性治愈。目前全球范围内主要在研的抗 HIV 病毒完整配方包括公司的联合疗法、ViiV 和杨森共同研发的 Cabotegravir + Rilpivirine 两药组合，上述两种联合疗法均不需要搭配口服药，市场竞争力较强，符合抗 HIV 病毒治疗领域的发展趋势。

（二）艾可宁与抗体 3BNC117 在作用机制的高度匹配以及互补性

艾可宁与抗体 3BNC117 在作用机制、病毒株覆盖、给药方式等方面均具有高度的匹配以及互补性，具体分析如下：

1、多重耐药：艾可宁对目前主要流行 HIV-1 病毒均有效，3BNC117 同样具有较高的抗病毒广谱性，联合疗法可提供更广泛的病毒株覆盖；

2、均通过注射方式给药：艾可宁及抗体 3BNC117 均通过注射方式给药，两药组合可以形成全注射方案，替代口服疗法，提升患者依从性；

3、长效机制：3BNC117 的临床结果显示 3BNC117 可以显著延迟 HIV 病毒的反弹时间，抗体的半衰期长。艾可宁和 3BNC117 的长效机制使联合疗法有望

2-4 周给药一次，大幅减少患者的用药频率，并由此探索维持治疗；

4、通过免疫疗法，探索艾滋病功能性治愈：3BNC117 可以介导针对 HIV 病毒和被感染细胞的免疫应答，艾可宁可以帮助患者获得稳定的病毒学抑制并有助于免疫功能重建。联合疗法有望通过激活免疫系统，清除被 HIV 病毒感染的细胞（即“病毒库”），使患者在一定期间内不使用任何药物而免遭病毒伤害，实现功能性治愈；

5、预防 HIV 感染的潜力：由于艾可宁和 3BNC117 都可阻止 HIV 病毒进入 CD4+ T 细胞（HIV 病毒生命周期的第一阶段），也可以阻断细胞介导的感染，公司将探索联合疗法在预防 HIV 病毒感染方面的潜力。现有的 HIV 病毒暴露后预防方案需要在暴露后 72 小时内用药阻断且连续服用多种抗 HIV 病毒药物一个月。作为注射疗法，联合疗法与口服药相比起效更快且长效，且拟只需注射 1-2 次即可起到暴露后预防的效果。

综上，公司选择将艾可宁与 3BNC117 形成联合疗法并开展临床试验与行业高新技术发展趋势吻合。如果能够成功研发，将大幅提升公司在 HIV 长效治疗领域及免疫治疗领域的全球竞争力。

四、保荐机构核查情况

（一）核查程序

就上述事项，保荐机构履行了以下核查程序：

1、访谈了公司研发部门负责人及核心技术人员，了解公司联合疗法的临床进展情况；

2、查询国内外药品监管部门网站，了解其他公司在进行 3BNC117 单药，或者联合疗法研发的进展情况；

3、查阅了《洛克菲勒大学专利授权协议》，访谈了公司管理层，了解专利授权背景及公司选择与 3BNC117 联合用药临床试验的原因。

（二）核查结论

经核查，保荐机构认为：

1、发行人已于招股说明书对联合疗法在美国及国内的最新临床进展进行了补充披露；

2、目前正在进行的关于 3BNC117 药物临床试验共 6 个，大多以学校或学术科研机构主导，其中有企业加入的临床试验共 2 个，为美国默克公司、美国宾夕法尼亚大学、美国洛克菲勒大学等联合开展的 3BNC117 与 10-1074 联合抗体，以及 3BNC117、10-1074 联合抗体与 peg-IFN- α 2b 药物的联合疗法，其处于 I 期美国临床试验阶段，用于治疗 HIV-1 感染者。发行人已于招股说明书进行了补充披露；

3、公司选择将艾可宁与 3BNC117 形成联合疗法并开展临床试验与行业高新技术发展趋势吻合。如果能够成功研发，将大幅提升公司在 HIV 长效治疗领域及免疫治疗领域的全球竞争力。

问题 17

招股说明书披露，发行人正在从事的主要研发项目之一为艾可宁+3BNC117 联合疗法，3BNC117 的全球开发、制造及销售的权利来自美国洛克菲勒大学的授权。美国洛克菲勒大学保留了授权其他企业使用 3BNC117 的专利权及技术信息的权利，与其他企业产品联合使用用于艾滋病治疗及预防。

请发行人补充披露：（1）美国洛克菲勒大学拥有的与 3BNC117 相关的专利情况；（2）根据协议约定，美国洛克菲勒大学授权发行人使用的专利、专有技术等的情况，美国洛克菲勒大学为发行人提供技术支持的具体情况；（3）“美国洛克菲勒大学保留了授权其他企业使用 3BNC117 的专利权及技术信息的权利，与其他企业产品联合使用用于艾滋病治疗及预防”对发行人产品开发和商业化的影响，并就相关竞争风险按重要性原则进行风险揭示；（4）美国洛克菲勒大学对发行人专利授权的具体期限，结合终止对发行人授权的约定按重要性原则补充披露相关风险；（5）发行人是否掌握艾可宁+3BNC117 联合疗法的关键核心技术。

请保荐机构、发行人律师核查并发表意见。

回复：

一、美国洛克菲勒大学拥有的与 3BNC117 相关的专利情况

发行人已于招股说明书“第六节 业务与技术”之“七、与发行人经营相关的主要无形资产”之“（三）专利”之“3、专利授权许可”补充披露如下：

“根据在国家知识产权局网站、欧洲专利局网站的查询结果以及美国律师事务所 Hunton Andrews Kurth LLP 于 2019 年 10 月 16 日出具的法律意见书，美国洛克菲勒大学拥有的与 3BNC117 相关的专利情况如下：

| 序号 | 专利名称 | 专利号 | 专利类型 | 国家/地区 | 专利权人 | 申请日期 | 授权公告日 |
|----|--------------------|------------|------|-------|---------------|------------|------------|
| 1 | 人类免疫缺陷病毒中和抗体及其使用方法 | 103797029 | 发明 | 中国 | 洛克菲勒大学；加州理工学院 | 2012.05.17 | 2016.08.17 |
| 2 | 人类免疫缺陷病毒中和抗体及其使用方法 | 9783594 | 发明 | 美国 | 洛克菲勒大学；加州理工学院 | 2012.05.17 | 2017.10.10 |
| 3 | 人类免疫缺陷病毒中和抗体及其使用方法 | 358099 | 发明 | 墨西哥 | 洛克菲勒大学 | 2013.11.15 | 2018.08.06 |
| 4 | 人类免疫缺陷病毒中和抗体及其使用方法 | 2012255266 | 发明 | 澳大利亚 | 洛克菲勒大学；加州理工学院 | 2012.05.17 | 2017.05.25 |
| 5 | 人类免疫缺陷病毒中和抗体及其使用方法 | 2017204563 | 发明 | 澳大利亚 | 洛克菲勒大学；加州理工学院 | 2017.07.04 | 2018.11.22 |
| 6 | 人类免疫缺陷病毒中和抗体及其使用方法 | 6323718 | 发明 | 日本 | 洛克菲勒大学；加州理工学院 | 2012.05.17 | 2018.5.16 |
| 7 | 人类免疫缺陷病毒中和抗体及其使用方法 | 032929 | 发明 | [注] | 洛克菲勒大学；加州理工学院 | 2012.05.17 | 2019.08.30 |

注：上述第 7 项专利系一项向欧亚专利组织申请的专利

根据美国洛克菲勒大学和加州理工学院签署的《机构间协议》（“Interinstitutional Agreement”），双方同意美国洛克菲勒大学应具有权利和义务为人类免疫缺陷病毒中和抗体相关技术寻求商业被许可人并对相关技术许可协议条款进行谈判。”

二、根据协议约定，美国洛克菲勒大学授权发行人使用的专利、专有技术等情况，美国洛克菲勒大学为发行人提供技术支持的具体情况

发行人已于招股说明书“第十一节 其他重要事项”之“二、重大合同”之“（九）与美国洛克菲勒大学许可协议”补充披露如下：

1、美国洛克菲勒大学授权发行人使用的专利、专有技术等情况

根据《许可协议》，美国洛克菲勒大学向前沿生物授予以下许可：“（i）根据洛克菲勒专利权发现、开发、制造、委托他人制造、使用、进口、租赁、出售、要约出售许可产品的许可；和（ii）使用洛克菲勒技术信息和洛克菲勒实物样品发现、开发、制造、委托他人制造、使用、进口、租赁、出售、要约出售许可产品的许可。”

“洛克菲勒专利权”指仅涉及单克隆抗体 3BNC117（全部氨基酸序列按协议规定）及其生产和临床使用的所有专利权的权利主张，该等专利权主张基于以下各项：“(a) 附件 A 所列的美国专利申请；(b) 继续专利申请、部分继续专利申请、分案专利申请和再颁发专利申请（该等专利申请的权利要求有权享有前述(a)项申请优先权日的利益）；和(c) 任何外国同等专利申请以及前述(a)项和(b)项的延伸。”上述(a)项美国专利申请指：洛克菲勒大学于 2011 年 5 月 17 日提交的“provisional patent”；于 2012 年 5 月 17 日提交的“utility patent”；以及 2012 年 5 月 17 日提交的“2012/038400PCT”申请。

“洛克菲勒技术信息”是洛克菲勒或其指定人士向公司提供的，于《许可协议》生效日前在指定实验室研发产生的包括临床研究相关数据在内的专有技术、技术信息和数据，包括但不限于上述专利和专利申请中所含信息。“洛克菲勒实物样品”是洛克菲勒或其指定人士向公司交付的任何有形物质和相关具体信息。

2、美国洛克菲勒大学为发行人提供技术支持的具体情况

美国洛克菲勒大学根据《许可协议》向前沿生物提供了包括临床研究相关数据在内的专有技术、技术信息和数据，以及相关实物样品，即《许可协议》规定的“洛克菲勒技术信息”和“洛克菲勒实物样品”。美国洛克菲勒大学未向前沿生物提供《许可协议》约定之外的技术支持。”

三、“美国洛克菲勒大学保留了授权其他企业使用 3BNC117 的专利权及技术信息的权利，与其他企业产品联合使用用于艾滋病治疗及预防”对发行人产品开发和商业化的影响，并就相关竞争风险按重要性原则进行风险揭示

发行人将艾可宁与抗体 3BNC117 形成一个全注射、长效、两药组合的抗 HIV 病毒完整配方，探索艾滋病功能性治愈。发行人联合疗法拟探索四个适应症，目前处于美国 II 期临床阶段，即将开始中国 II 期临床试验，联合疗法的核心技术及研发成果权利归发行人所有。发行人认为，如果美国洛克菲勒大学将抗体 3BNC117 与其他企业产品联合使用用于艾滋病治疗及预防，预计不会对公司联合疗法的研发造成影响，但可能对联合疗法的商业化前景造成不利影响。

关于“美国洛克菲勒大学保留了授权其他企业使用 3BNC117 的专利权及技术信息的权利，与其他企业产品联合使用用于艾滋病治疗及预防”对发行人产品开发和商业化的影响，发行人已于招股说明书“重大事项提示”之“五、本公司特别提醒投资者注意“第四节 风险因素”中的下列风险”之“（二）专利风险”、“第四节 风险因素”之“二、专利风险”之“专利授权/转让风险”按重要性原则补充披露如下：

“根据与美国洛克菲勒大学的授权协议，公司获得了3BNC117的全球开发、制造及销售的权利，联合艾可宁或其他前沿生物产品，用于艾滋病的预防和治疗。美国洛克菲勒大学保留了3BNC117有关用于教育和研究的权利及允许其他非商业实体就非商业目的的行使权。美国洛克菲勒大学也保留了授权其他企业使用3BNC117的专利权及技术信息的权利，与其他企业产品联合使用用于艾滋病治疗及预防，目前，美国默克公司、美国宾夕法尼亚大学、美国洛克菲勒大学已联合开展3BNC117与10-1074以及3BNC117与10-1074+peg-IFN- α 2b的联合抗体疗法，用于治疗HIV-1感染者，其中3BNC117与10-1074联合抗体疗法已完成美国I期临床试验，3BNC117+10-1074+peg-IFN- α 2b的联合抗体疗法处于I期美国临床试验阶段。此外，美国洛克菲勒大学与其他学术研究机构正在开展将3BNC117用于抗HIV病毒药物联合用药或联合抗体的研发，寻求相关技术突破。公司无法保证此类保留和/或行使权利不会对公司联合疗法的商业化前景产生负面影响。此外，公司在美国开展涉及3BNC117的所有研发及商业化行为需遵守专利授权协议中的相关约定。若本公司无法履行合同约定，将会对公司在美国市场商业化联合疗法造成不利影响，或可能导致美国洛克菲勒大学终止对公司的专利授权。

根据AB001的转让协议，本公司享有在大中华区（包括中国大陆、香港、澳门及台湾地区）开发、制造及商业化的独家权利。如果AB001的许可方株式会社ABsize向其他第三方授予大中华区以外的相关专利，可能对公司进军国际市场造成不利影响。

上述情形可能对公司的竞争地位、业务前景及盈利能力产生不利影响。”

四、美国洛克菲勒大学对发行人专利授权的具体期限，结合终止对发行人授权的约定按重要性原则补充披露相关风险

发行人已于招股说明书“第十一节 其他重要事项”之“二、重大合同”之“（九）与美国洛克菲勒大学许可协议”对发行人专利授权的具体期限及终止事项补充披露如下：

“3、美国洛克菲勒大学对发行人专利授权的具体期限及终止事项

根据《许可协议》，洛克菲勒对发行人专利授权的具体期限从“生效日”（即2017年6月14日）起算，至任何“许可产品”的“许可使用费缴纳期限”之过期之日，除非根据《许可协议》的规定提前终止。其中，“许可使用费缴纳期限”指：如以许可产品和国家为确定基准，从许可产品在该国家的首次商业销售之日起算，至以下日期为止的期间，以最后到达日期为准：(a) 涉及该许可产品的最后一项洛克菲勒专利权在该等国家的到期日；(b) 监管机构在该等国家就许可产品授予的市场排他性期限到期之日；或(c) 十五年到期之日。

根据《许可协议》，许可产品在任何国家许可使用期限到期后，且在公司已就该等许可产品向洛克菲勒足额支付《许可协议》项下欠付款项时，则就该国家的该许可产品而言，前沿生物享有非排他性的、无需支付额外费用的许可。”

发行人已于招股说明书“第四节 风险因素”之“二、专利风险”中对美国洛克菲勒大学对发行人专利授权可能提前终止的风险补充披露如下：

“（三）专利授权提前终止风险

根据与美国洛克菲勒大学的授权协议，公司获得了3BNC117的全球开发、制造及销售的权利。该项授权可能由于以下事项被美国洛克菲勒大学提前终止：1、公司拖欠30日以上向美国洛克菲勒大学支付协议款项，且在美国洛克菲勒大学要求时没有立即向其足额支付该等款项；2、公司或公司关联方、被再许可人违反授权协议，且在收到美国洛克菲勒大学的书面违约通知后45日内没有采取补救措施的；3、公司或公司关联方、被再许可人对美国洛克菲勒大学专利权的有效性或可行使性提出专利挑战，或者协助、鼓励第三方提出该等挑战；4、公司或公司关联方、被再许可人实质违反授权协议或出现经营异常等情况。若公司或公司关联方、被再许可人出现上述情况，美国洛克菲勒大学可能提前终止授权协议，公司可能无法继续研发或商业化联合疗法，从而对公司的业务和

盈利能力产生不利影响。”

五、发行人是否掌握艾可宁+3BNC117 联合疗法的关键核心技术

发行人已于招股说明书“第六节 业务与技术”之“一、发行人主要业务情况”之“（一）发行人的主营业务、主要产品的基本情况”及“主营业务的收入构成”之“2、主要产品”之“（2）其他在研产品”之“艾可宁+广谱中和抗体 3BNC117 联合疗法”之“2）技术来源”补充披露如下：

“2017年6月，公司与美国洛克菲勒大学订立许可协议（“洛克菲勒协议”）。根据洛克菲勒协议，公司获得了 3BNC117 的全球开发、制造及销售的权利，联合艾可宁或其他前沿生物产品用于艾滋病预防和治疗。

公司已经取得了美国洛克菲勒大学关于抗体 3BNC117 的生产工艺的技术转移。公司在取得 3BNC117 的专利授权后，已开展药学、生产工艺、质量控制各项研发工作，独立设计临床研究方案，联合疗法的中国及美国临床试验由公司独立开展。联合疗法的核心产品艾可宁为本公司自主研发药物，作为艾可宁的专利权人，公司已取得全球主要市场（包括中国、美国、欧洲、日本）关于该产品的专利。联合疗法的核心技术及研发成果权利归公司所有。具体专利许可参见本章节之“九、发行人核心技术及研发情况”之“（四）正在从事的主要研发项目”之“1、艾可宁+3BNC117 联合疗法”之“（1）技术来源”。

发行人已于招股说明书“第六节 业务与技术”之“九、发行人核心技术及研发情况”之“（四）正在从事的主要研发项目”之“1、艾可宁+3BNC117 联合疗法”之“（1）技术来源”补充披露如下：

“2017年6月，公司与美国洛克菲勒大学订立许可协议（“洛克菲勒协议”）。根据洛克菲勒协议，公司获得了 3BNC117 的全球开发、制造及销售的权利，联合艾可宁或其他前沿生物产品用于艾滋病预防和治疗。

公司已经取得了美国洛克菲勒大学关于抗体 3BNC117 的生产工艺的技术转移。公司在取得 3BNC117 的专利授权后，已开展药学、生产工艺、质量控制各项研发工作，独立设计临床研究方案，联合疗法的中国及美国临床试验由公司独立开展。联合疗法的核心产品艾可宁为本公司自主研发药物，作为艾可宁的专利权人，公司已取得全球主要市场（包括中国、美国、欧洲、日本）关于该产品

的专利。**联合疗法的核心技术及研发成果权利归公司所有。**在商业化销售联合疗法之前，本公司须向美国洛克菲勒大学支付前期费、开发里程碑款及年度许可维护费。在商业化销售之后，公司须就 3BNC117 的净销售额按约定费率支付专利权费。”

六、保荐机构、发行人律师核查情况

（一）核查程序

1、在国家知识产权局网站、欧洲专利局网站进行专利查询；查阅了美国律师事务所 Hunton Andrews Kurth LLP 于 2019 年 10 月 16 日出具的法律意见书；

2、查阅了《洛克菲勒大学专利授权协议》，了解发行人授权使用的专利情况、授权使用的期限、终止授权等事项；

3、查询国内外药品监管部门网站，了解其他公司在进行 3BNC117 单药，或者联合疗法研发的进展情况；

4、访谈了发行人研发部负责人以及核心技术人员，了解公司联合疗法的临床试验开展情况及研发成果归属情况。

（二）核查结论

经核查，保荐机构、发行人律师认为：

1、发行人已于招股说明书中补充披露了美国洛克菲勒大学拥有的与 3BNC117 相关的专利情况、授权发行人使用的专利、专有技术以及为发行人提供技术支持的具体情况；美国洛克菲勒大学未向前沿生物提供《许可协议》约定之外的技术支持；

2、如果美国洛克菲勒大学将抗体 3BNC117 与其他企业产品联合使用用于艾滋病治疗及预防，预计不会对公司联合疗法的研发造成影响，但可能对联合疗法的商业化前景造成不利影响。发行人已就相关竞争风险按重要性原则进行补充披露；

3、发行人已于招股说明书补充披露了美国洛克菲勒大学对发行人专利授权的具体期限及专利授权提前终止风险；

4、公司已经取得了美国洛克菲勒大学关于抗体 3BNC117 的生产工艺的技术转移。公司在取得 3BNC117 的专利授权后，已开展药学、生产工艺、质量控制

各项研发工作，独立设计临床研究方案，联合疗法的中国及美国临床试验由公司独立开展。联合疗法的核心产品艾可宁为本公司自主研发药物，作为艾可宁的专利权人，公司已取得全球主要市场（包括中国、美国、欧洲、日本）关于该产品的专利。联合疗法的核心技术及研发成果权利归公司所有。发行人已于招股说明书补充披露了相关内容。

问题 18

招股书披露，发行人另一个在研产品为新型透皮镇痛贴片。

请发行人补充披露：（1）透皮镇痛贴申报临床所属药品分类；（2）在研产品新型透皮镇痛贴片与我国其他主要肌肉骨骼关节疼痛治疗药品的优劣势差异；（3）发行人在美国开展随机双盲、安慰剂对照的 II 期临床实验，如何得出“有潜力成为肌肉骨骼关节疼痛治疗领域同类最优”的结论；（4）美国及国内市场是否存在较多同类产品的竞争，如是，请进行风险提示。

回复：

一、透皮镇痛贴申报临床所属药品分类

发行人已于招股说明书“第六节 业务与技术”之“一、发行人主要业务情况”之“（一）发行人的主营业务、主要产品的基本情况”及“主营业务的收入构成”之“2、主要产品”之“（2）其他在研产品”之“AB001：新型透皮镇痛贴片”之“1）产品概览”中对透皮镇痛贴申报临床所属药品分类补充披露如下：

“新型透皮镇痛贴片AB001申报临床所属药品分类为化学药品2.2类新药，是采用新型专利制剂而研制的外用消炎镇痛透皮贴片，拟用于治疗肌肉、骨骼及关节疼痛。”

二、在研产品新型透皮镇痛贴片与我国其他主要肌肉骨骼关节疼痛治疗药品的优劣势差异

发行人已于招股说明书“第六节 业务与技术”之“三、发行人在行业中的竞争地位”之“（三）行业内的主要企业”之“7、肌肉骨骼关节疼痛治疗企业分析”中对在研产品新型透皮镇痛贴片与我国其他主要肌肉骨骼关节疼痛治疗药品的优劣势差异及 AB001 有潜力成为肌肉骨骼关节疼痛治疗领域同类最优的依

据补充披露如下：

“在肌肉骨骼关节疼痛治疗领域，目前中国的肌肉骨骼关节疼痛治疗药物的局限性主要包括：（1）口服非甾体抗炎药（NSAIDs）是最常用的消炎镇痛药，但因其严重胃肠道副作用及心血管风险，被各国包括中国药监机构黑框警告；

（2）目前中国市场的外用镇痛药多为中药贴膏，缺乏现代循证医学要求的随机、双盲、安慰剂对照的临床试验数据证明其安全性和有效性，不符合当前国际药监科学监管的要求。

公司围绕全球广大轻中度肌肉骨骼系统疼痛患者对安全有效、质量可控的优质镇痛贴片的临床需要，尤其是针对不能耐受口服NSAIDs的副作用以及对现有外用镇痛剂不满意的差异化市场需求，开展AB001的设计及临床试验。

目前中国市场的外用镇痛药多为中药贴膏，例如云南白药贴膏等，NSAIDs药物活性成分的贴片产品有泰德制药股份有限公司的“得百安”、日本尼普洛外用药品株式会社的“必艾得”以及SK制药的“特乐思特”等。发行人与上述同类肌肉骨骼疼痛治疗领域产品的对比分析如下：

| 药物商品名 | AB001 | 得百安 | 必艾得 | 特乐思特 | 云南白药 |
|--------|-------------------------------|---|---------------------------------------|------------------------------|-----------------------------------|
| 药物学术名 | 吡罗昔康贴片 | 氟比洛芬巴布膏 | 吲哚美辛巴布膏 | 吡罗昔康贴片 | 云南白药贴膏 |
| 适应症 | 骨骼肌肉疼痛等 | 用于骨关节炎、肩周炎、肌腱及腱鞘炎、腱鞘周围炎、肱骨外上髁炎（网球肘）、肌肉痛、外伤所致肿胀、疼痛 | 用于缓解局部软组织疼痛，如运动创伤、慢性软组织劳损、骨关节疾病等引起的疼痛 | 用于骨关节炎、腱鞘炎、骨关节疾病等引起的疼痛 | 活血散瘀，消肿止痛，祛风除湿。用于跌打损伤，瘀血肿痛，风湿疼痛等症 |
| 主要药物成分 | 吡罗昔康 | 氟比洛芬 | 吲哚美辛 | 吡罗昔康 | 樟脑，辣椒素和水杨酸甲酯等 |
| 药物活性成分 | 非甾体类镇痛药物 | 非甾体类镇痛药物 | 非甾体类镇痛药物 | 非甾体类镇痛药物 | 中药贴片 |
| 药物疗效 | II期临床数据显示，基线时，AB001治疗组的平均VAS疼 | 临床数据显示，基线时，氟比洛芬巴布膏治疗组的平均VAS | 未开展临床试验，无相关数据 | III期临床数据显示，基线时，特乐思特治疗组的平均VAS | 未开展临床试验，无相关数据 |

| | | | | | |
|--------|--|---|---------------------------|---|---|
| | 痛评分为74.4 ±12.56, 治疗第8天, AB001治疗组的平均VAS疼痛评分变化为-32.0 ±20.74 | 疼痛评分为57.2±1.1, 治疗第8天, 药物治疗组的平均VAS疼痛评分变化为-30.6±1.3 | | 疼痛评分为71.94±14.28, 治疗第8天, 特乐思特治疗组的平均VAS疼痛评分变化为-18.44 ± 3.11 | |
| 不良反应 | II期临床数据显示, AB001治疗组有10例受试者(13.7%)出现共16起治疗期不良事件, 安慰剂组有5例受试者(6.9%)出现共7起治疗期不良事件, 最常见的为用药部位皮肤反应。未出现任何重度与严重不良事件 | 严重不良反应: 诱发哮喘(阿司匹林哮喘) 其他不良反应: 皮肤搔痒(1.16%)、皮肤发红(1.12%)、皮疹为(0.1~不足5%); 斑疹、疼痛感等为0.1%以下 | 偶有局部皮肤瘙痒、发红 | III期临床数据显示18例受试者的不良反应如下: 皮肤灼烧感(55.5%)、皮肤瘙痒(11.1%)、皮肤红斑(5.6%), 罕见光敏性 | 敏性体质患者可能有胶布过敏反应或药物接触性瘙痒反应。偶见红肿、水泡等, 孕妇不可用 |
| 药物劣势分析 | 发行人贴片厚度仅约0.2毫米, 适用于各种皮肤类型, 可贴在包括关节在内的体表各部位。单位面积含有有效成分较多, 无异味 | 单位面积含有有效药物成分较少 | 单位面积含有有效药物成分较少, 且一般有较强烈气味 | 单位面积含有有效成分较多 | 体积较大, 厚度较厚, 且一般有较强烈气味 |

资料来源: AB001临床试验报告、公开信息整理

AB001在疗效、安全性和使用方便上都具有临床优势。AB001采用一种强效NSAIDs药物活性成分、全新的制剂配方和工艺技术, 药物活性成分分子量小, 具有适当的物理化学性质, 其油水分离系数处于恰当的范围, 易于经皮渗透到疼痛部位, 发挥消炎镇痛的疗效。AB001显著缓解慢性腰痛患者的疼痛, 同时大大降低全身药物暴露量, 避免胃肠吸收及肝脏“首过效应”, 提高安全性, 减少副作用。

此外，与同类镇痛贴片产品相比，AB001无异味，不含酒精，贴片基质厚度仅约0.2毫米，适合所有皮肤类型和包括关节在内的各个部位，每天使用一次，使用方便。

公司认为，一旦AB001在中国获批准进行商业化，其将主要与中国市场上当前流行的口服及外用肌肉骨骼镇痛药（包括如云南白药膏及气雾剂、消痛贴膏、麝香壮骨膏及布洛芬缓释胶囊）存在竞争。鉴于AB001的安全性与疗效已经得到了临床试验证实，AB001将有潜力成为肌肉骨骼关节疼痛治疗领域同类最优（best-in-class）的贴片。”

三、发行人在美国开展随机双盲、安慰剂对照的 II 期临床实验，如何得出“有潜力成为肌肉骨骼关节疼痛治疗领域同类最优”的结论

关于 AB001 有潜力成为肌肉骨骼关节疼痛治疗领域同类最优（即 Best-in-Class，指在同类药品中在疗效、安全性及给药途径方面均为同类领先的药物）的依据参见本问询回复之“问题 18”之“二、在研产品新型透皮镇痛贴片与我国其他主要肌肉骨骼关节疼痛治疗药品的优劣势差异”相关表述。

四、美国及国内市场是否存在较多同类产品的竞争，如是，请进行风险提示。

中国大陆地区肌肉骨骼关节疼痛管理市场集中度较低，根据灼识咨询统计，2018 年中国大陆地区肌肉骨骼痛治疗市场前 5 名药物的市场份额总和为 16.8%。中国大陆地区肌肉骨骼痛治疗市场主要由中药产品为主，例如云南白药贴膏等。中国市场 NSAIDs 药物活性成分的贴片产品有泰德制药股份有限公司的“得百安”、SK 制药的“特乐思特”，以及日本尼普洛外用药品株式会社的“必艾得”等。

目前美国市场 NSAIDs 药物活性成分的贴片产品包括 Flector、Salonpas、Licart 等，但美国市场不是公司 AB001 的目标销售市场。

整体来看，AB001 目标市场较为分散，存在一定竞争。

发行人已于招股说明书“重大事项提示”之“五、本公司特别提醒投资者注意“第四节 风险因素”中的下列风险”之“（四）行业风险”、“第四节 风险

因素”之“四、行业风险”中对未来潜在的同类产品竞争风险进行了补充披露如下：

“（二）市场竞争的风险

新药的研发和商业化竞争非常激烈，公司面临来自国际及国内大型制药和生物医药公司的竞争，且这些公司的核心产品或在研产品可能也涉及抗 HIV 病毒领域或肌肉骨骼关节疼痛治疗领域。本公司的潜在竞争对手还包括在上述两个治疗领域从事药品研发、生产和商业化的新药研发机构。未来市场上如果出现疗效好、安全性高且使用方便的抗 HIV 病毒药物，或有类似药品进入医保目录抢占市场，将进一步加剧公司的竞争环境。同时，中国骨骼肌肉疼痛贴片市场存在一定的竞争，且不排除中国市场会出现更多来自本土企业或海外企业的新型疼痛治疗方案，导致未来行业集中度会进一步分散。上述情况均可能公司经营业绩产生不利影响。未来，如果公司未能在保持其市场地位的同时有效控制成本费用，也可能对公司的发展经营造成不利影响。”

问题 19

招股说明书披露，发行人董事、高管、核心技术人员 CHANGJIN WANG（王昌进）通过 WANG & OHLIMITED 间接持有利基达 37.50% 股权；高管 OH ISAMU（王勇）通过株式会社 ABsize 和 WANG & OHLIMITED 间接持有利基达 47.48% 股权。2014 年和 2015 年，前沿有限与利基达分别签署了《转让协议》和《转让补充协议》，协议约定利基达转让给前沿有限有关 AB001 专利及其专利有关产品在大中华地区（中国、香港和台湾）的独占开发、商业和制造的权利，以及再授予权。根据协议，前沿有限已于 2014 年和 2015 年支付了专利转让费及合作项目费用。此外，协议约定在 AB001 获得新药证书后 7 日内，公司向利基达支付里程碑金 100 万美元，以及在 AB001 产生中国市场销售收入后支付销售提成。报告期内 AB001 尚未获得新药证书以及产生中国市场销售。株式会社 ABsize 已于美国完成 AB001 的 I 期临床试验，发行人已与 ABsize 在美国合作开发完成 AB001 的 II 期临床试验，本公司取得关于 AB001 的所有临床前及临床数据，并用于向国家药监局进行注册申报。

请发行人说明：（1）发行人向利基达购买 AB001 专利及相关权利的原因；

(2) 购买 AB001 专利及相关权利的交易价格确定依据、发行人与交易相关的内部决策程序，是否存在利益输送；(3) WANG & OH LIMITED、Cocolo、株式会社 ABsize、利基达的业务经营情况，与发行人业务是否存在竞争；发行人董事、高管、核心技术人员的对外投资是否与发行人存在利益冲突；(4) AB001 在美国开展临床试验的情况，ABsize 与发行人在临床试验中发挥的具体作用，发行人是否掌握 AB001 的关键核心技术；(5) 发行人仅取得了 AB001 专利及其专利有关产品在大中华地区（中国、香港和台湾）的独占开发、商业和制造的权利，而与 ABsize 在美国合作开发进行临床试验的原因。

请保荐机构、发行人律师核查并发表意见。

回复：

一、发行人向利基达购买 AB001 专利及相关权利的原因

发行人自成立以来聚焦未满足的临床与患者需求，注重差异化产品开发战略。公司坚持自身核心竞争力，在抗病毒治疗领域之外选择进入疼痛治疗领域。AB001 是采用新型专利制剂研制的外用消炎镇痛透皮贴片，CHANGJIN WANG（王昌进）是 AB001 专利的发明人。AB001 在疗效、安全性和便利性上都具有明显的临床优势及广阔的市场前景。为整合资源并丰富产品管线，公司向利基达购买 AB001 的中国专利及相关商业化权利。

从市场规模及发展速度来看，根据灼识咨询统计，中国肌肉骨骼痛治疗市场从 2013 年的 238.3 亿人民币增长至 2018 年的 345.6 亿人民币，年均复合增长率 7.7%。在患者支付能力的提高和新型疼痛治疗方案的推动下，相关市场规模预计在 2023 年将达到 477.6 亿人民币。其中，从肌肉骨骼痛治疗市场分剂型来看，由于局部贴剂具备更精确的输送系统、更少的副作用和更低的成瘾风险，其细分市场实现了快速增长。局部贴剂的市场规模从 2013 年的 46.8 亿人民币增长到 2018 年的 87.9 亿人民币，年均复合增长率 13.44%，相关市场规模在 2023 年预计将达到 144.8 亿人民币。此外，目前中国大陆地区肌肉骨骼关节疼痛管理市场集中度较低，根据灼识咨询统计，2018 年中国大陆地区肌肉骨骼痛治疗市场前五名药物的市场份额总和为 16.8%。中国大陆地区肌肉骨骼痛治疗市场主要由中药产品为主，具有规范临床疗效的新型透皮镇痛贴片将有巨大市场机遇。

综上，公司希望通过 AB001 的产品优势及商业化前景，充分抓住中国肌肉

骨骼痛治疗市场快速发展的市场机遇，实现细分市场的差异化竞争。同时，公司希望通过 AB001，实现公司在中国疼痛治疗领域的布局，进一步丰富公司研发管线及收入来源，提升公司核心竞争力。

二、购买 AB001 专利及相关权利的交易价格确定依据、发行人与交易相关的内部决策程序，是否存在利益输送

（一）购买 AB001 专利及相关权利的交易价格确定依据

根据公司与利基达订立协议（“利基达协议”），公司须向利基达支付前期、里程碑、专利权费。其中，公司在收到国家药监局签发的 AB001 的新药证书后须支付里程碑付款。在商业化之后，公司须就 AB001 的净销售额按约定费率支付专利权费。公司向利基达支付前期、里程碑、专利权费及后续商业化专利权费的定价以及阶段性支付方式符合医药行业的商业惯例，具有合理性及公允性，相关论述如下：

1、发行人购买 AB001 专利及相关权利的交易价格具有公允性

2014 年，发行人向利基达购买 AB001 专利及相关权利时，参照了当时产品的技术创新性、商业化前景、潜在市场规模以及同类产品的定价等因素。

2006 年，泰德制药向日本三笠制药株式会社支付 4,500 万日元获取在中国境内生产、开发、商业化氟比洛芬巴布膏的权益以及相应的生产技术，后又追加 1.2 亿日元获取氟比洛芬镇痛消炎剂相关的商业化权益与相关技术，共首付 1.65 亿日元（约合人民币 891 万元）以获取氟比洛芬相关产品的中国商业化权益与相关技术。同时，泰德制药向日本三笠制药株式会社支付 378 万元人民币作为药物获批生产的里程碑款项以及 4% 的销售提成，具体情况如下：

| 协议签订日 | 付费 | 付费时点 | 获取权益 | 对应协议 |
|------------|--------------------------|---------------|--|-------------------------------|
| 2006年5月25日 | 4,500万日元 (约合人民币243万元) | 合同签订日起的30日内 | 泰德制药获取在中国境内生产、开发且商业化“Zepolas”制剂（即泰德制药产品氟比洛芬巴布膏）的权益，并且为泰德制药提供必要的生产技术、技术情报、资料及数据 | 《在中国境内“Zepolas”同类产品共同开发合同书》11 |
| | 1,000万日元 (约合人民币) | 获得生产批准文件之日起30 | 获得生产批准后的里程碑付费 | |

| | | | | |
|-----------------|-------------------------------|-------------------------|---|--|
| | 54万元) | 日内 | | |
| | 产品实际销售 额的4%作为技 术转让费 | 产品上市并获 取销售后 | 商业化氟比洛芬巴布膏 的权利 | |
| 2011年11月 11日 | 1.2亿日元 (约合人民币 约648万元) | 合同签订日起 的60日内 | 泰德制药获取中国境内 生产、开发且商业化 “Zepolas Tape制剂” (含有氟比洛芬经皮吸 收型镇痛消炎)的权益, 并且为泰德制药提供必 要的生产技术、技术情 报、资料及数据 | 《“Zepolas Tape剂”的技术 提供及技术指 导等合同书》 |
| | 6,000万日元 (约合人民币 约324万元) | 获得生产批准 文件之日起60 日内 | 获得生产批准后的里程 碑付费 | |
| | 产品实际销售 额的4%作为技 术转让费 | 产品上市并获 取销售后 | 商业化含有氟比洛芬经 皮吸收型镇痛消炎剂的 权利 | |

数据来源：泰德制药招股说明书

上述氟比洛芬镇痛产品与 AB001 同为治疗骨骼肌肉疼痛的贴片。发行人向利基达购买 AB001 专利及相关权利时，参照了氟比洛芬镇痛产品的定价，以充分论证交易价格的合理性及公允性。

2、发行人购买 AB001 专利及相关权利的交易价格经交易双方充分协商，具有商业合理性

参照医药行业的技术转让及授权许可的市场惯例，交易双方按照 AB001 的未来市场价值及技术先进性等因素，并在充分考虑及协商后确定了 AB001 的转让价格。交易价格符合基于交易双方利益最大化的原则，具有商业合理性。

3、发行人购买 AB001 专利及相关权利的分阶段付款方式符合市场惯例，且能够有效降低发行人的财务成本

医药行业专利相关的转让及商业化授权许可交易多以首付款+里程碑付款+销售提成费作为交易价款支付方式。发行人综合考虑可了自身资金实力、产品盈利前景、新药研发不确定性及风险把控等因素，与利基达协商确定符合双方利益最大化的交易方式，即选择前期、里程碑、专利权费及后续商业化专利权费的方式支付该等专利转让及商业化授权许可费用，分阶段的付款方式能够有效地降低

了发行人的财务成本，并有效降低新药研发不确定性的风险。

(二) 发行人与交易相关的内部决策程序，是否存在利益输送

发行人就 AB001 引进授权事宜履行了内部决策程序，包括项目立项、内部评估、外部调研、尽职调查、董事会决策等。2014 年 6 月 16 日，前沿有限召开第二届董事会第一次会议（公司最高权力机构），审议了关于购买 AB001 专利及相关权利事项。

综上，发行人购买 AB001 专利及相关权利的交易价格基于发行人对 AB001 的充分评估，且符合行业行情。同时，交易价格经交易双方充分协商，具有商业合理性，符合市场惯例，且能够有效降低发行人的财务成本。发行人已就本次交易履行了相关的内部决策程序，不存在利益输送的情况。

三、WANG & OH LIMITED、Cocolo、株式会社 ABsize、利基达的业务经营情况，与发行人业务是否存在竞争；发行人董事、高管、核心技术人员的对外投资是否与发行人存在利益冲突

(一) WANG & OH LIMITED、Cocolo、株式会社 ABsize、利基达的业务经营情况，与发行人业务是否存在竞争

1、Cocolo 的业务经营情况

Cocolo 是一家成立于英属维尔京群岛的有限责任公司，OH ISAMU（王勇）持有其 100% 股份并担任其董事，Cocolo 持有发行人 1.30% 股份。Cocolo 为 OH ISAMU（王勇）设立的一家持有发行人股份的持股平台，对外无实际经营活动。

2、株式会社 ABsize 的业务经营情况

株式会社 ABsize 是一家成立于日本的股份公司，OH ISAMU（王勇）持有其 45.88% 股份并担任其董事长。株式会社 ABsize 主营业务曾为从事有关纳米技术与药物新剂型的研发工作，系 AB001 在美国、欧洲和日本的专利所有权人，完成了 AB001 临床前研究和在美国的临床 I 期试验，并与发行人于 2015 年 8 月合作完成了 AB001 在美国的临床 II 期试验。

株式会社 ABsize 除拥有上述专利外，目前对外已无实际经营。

3、WANG & OH LIMITED 的业务经营情况

WANG & OH LIMITED 是一家成立于英属维尔京群岛的有限责任公司，株

式会社 ABsize、OH ISAMU（王勇）和 CHANGJIN WANG（王昌进）分别持有其 25.00%、37.50%和 37.50%的股权，OH ISAMU（王勇）和 CHANGJIN WANG（王昌进）分别担任其董事。WANG & OH LIMITED 为一家持股平台，对外无实际经营活动。

4、利基达的业务经营情况

利基达是一家成立于香港的有限责任公司，WANG & OH LIMITED 持有其 100%股权，CHANGJIN WANG（王昌进）和 OH ISAMU（王勇）担任其董事。2014 年 10 月 10 日，株式会社 ABsize 与利基达签署《证明书》，根据 2011 年 3 月 16 日株式会社 ABsize 董事会决议以及株式会社 ABsize、利基达和 WANG&OH LIMITED 之间的协议，证明利基达独家拥有 AB001 专利和产品的全球开发、制造和商业权利。利基达除了将有关 AB001 专利及其专利有关产品在大中华地区（中国、香港和台湾）的独占开发、商业和制造的权利，以及再授予权转让给发行人外，对外无实际经营活动。

5、与发行人业务是否存在竞争

Cocolo 为一家持有发行人股份的持股平台，对外无实际经营活动，与发行人业务不存在竞争。

株式会社 ABsize 拥有 AB001 境外专利，自与发行人合作完成了美国临床 II 期试验后，无实际经营活动。WANG & OH LIMITED 为全资持有利基达股份的持股平台，除投资利基达外，无其他经营活动。利基达目前拥有 AB001 大中华地区以外的开发、商业和制造的权利，但利基达并未开展相关区域的商业化推进及授权，无实际经营业务。发行人拥有 AB001 完整的中国专利，并独立开展中国临床试验，同时拥有 AB001 大中华地区独家开发、商业和制造的权利。株式会社 ABsize、WANG & OH LIMITED 和利基达与发行人对于 AB001 所拥有的权利系面向不同地区，鉴于药品的销售属于管制业务，因此上述 3 家公司与发行人不会在同一地区构成竞争关系。

CHANGJIN WANG（王昌进）和 OH ISAMU（王勇）均已与发行人签订了《劳动合同》，其工作重心和主要精力均为发行人的日常经营管理和决策工作。CHANGJIN WANG（王昌进）和 OH ISAMU（王勇）已在《前沿生物药业（南京）股份有限公司董事、监事及高级管理人员之调查表》中确认其及其关系密切

的家庭成员不存在自营或为他人经营与前沿生物同类或相竞争业务的情况。

(二) 发行人董事、高管、核心技术人员的对外投资是否与发行人存在利益冲突

截至本回复出具日,发行人董事、高管、核心技术人员的对外投资情况如下:

| 姓名 | 本单位职务 | 对外投资企业 | 主营业务 | 持股(出资比例) |
|---------------------|------------------|------------------------------------|----------------------|----------|
| DONG XIE (谢东) | 董事长、核心技术人员 | 香港建木 | 持有前沿生物股权 | 95.04% |
| | | 南京建木 | 持有前沿生物股权 | 100.00% |
| | | 建木商务 | 持有前沿生物股权 | 16.63% |
| | | Frontier Biotechnologies, Inc. | 曾为提供 CRO 服务,目前已无实际经营 | 59.26% |
| | | Frontier Biosciences, Inc. | 曾为提供 CRO 服务,目前已无实际经营 | 17.24% |
| | | Frontier Biosciences (Cayman) Inc. | 对外投资,目前已无实际经营 | 5.65% |
| CHANGJIN WANG (王昌进) | 董事、总经理、核心技术人员 | WANG & OH LIMITED | 对外投资,无其他实际经营 | 37.50% |
| | | 恒昌商务 | 对外投资,目前已无实际经营 | 25.00% |
| | | 建木商务 | 持有前沿生物股权 | 15.99% |
| RONGJIAN LU (陆荣健) | 董事、高级副总经理、核心技术人员 | 建木商务 | 持有前沿生物股权 | 13.43% |
| | | 恒昌商务 | 对外投资,目前已无实际经营 | 25.00% |
| 温洪海 | 董事 | 内蒙古中财金控新媒体投资中心(有限合伙) | 对外投资 | 4.59% |
| CHI KIT NG (吴智杰) | 独立董事 | 无 | 无 | 无 |
| 王娴 | 独立董事 | 海口清闲商务信息咨询服务有限公司 | 企业管理咨询 | 99.00% |
| KAI CHEN (陈凯) | 独立董事 | 无 | 无 | 无 |
| OH ISAMU (王勇) | 副总经理、董事会秘 | Cocolo | 持有前沿生物股权 | 100.00% |

| 姓名 | 本单位职务 | 对外投资企业 | 主营业务 | 持股（出资）比例 |
|-----|-----------|-------------------|------------------------------|----------|
| | 书 | 株式会社 ABsize | 从事有关纳米技术与药物新剂型的研发工作，目前已无实际经营 | 45.88% |
| | | WANG & OH LIMITED | 对外投资，无其他实际经营 | 37.50% |
| | | 南京建树 | 持有前沿生物股权 | 11.61% |
| | | 建木商务 | 持有前沿生物股权 | 8.72% |
| 邵奇 | 副总经理、财务总监 | 南京医桥 | 对外投资，目前已无实际经营 | 99.99% |
| | | 建木商务 | 持有前沿生物股权 | 6.98% |
| | | 南京建树 | 持有前沿生物股权 | 11.61% |
| 吕航舟 | 副总经理 | 建木商务 | 持有前沿生物股权 | 6.98% |

株式会社ABsize、WANG & OH LIMITED和利基达与发行人业务情况分析请详见本问题“（一）WANG & OH LIMITED、Cocolo、株式会社ABsize、利基达的业务经营情况，与发行人业务是否存在竞争”的相关回复。

发行人董事、高管、核心技术人员的其他对外投资的公司为持有发行人股份、已无实际经营或经营与发行人业务无关业务。

根据发行人全体董事、高管和核心技术人员的确认，其未自营或为他人经营与发行人同类或相竞争业务的情况，其对外投资与发行人不存在利益冲突。

综上，发行人董事、高管、核心技术人员的对外投资不存在与发行人有利益冲突的情况。

四、AB001 在美国开展临床试验的情况，ABsize 与发行人在临床试验中发挥的具体作用，发行人是否掌握 AB001 的关键核心技术

株式会社 ABsize 于 2012 年 5 月至 2012 年 6 月在美国开展了 AB001 的 I 期临床试验。AB001 的 I 期临床试验由株式会社 ABsize 完成。

发行人已与株式会社 ABsize 于 2015 年 5 月至 2016 年 8 月在美国合作开发完成 AB001 的 II 期临床试验。AB001 的 II 期临床试验中，由发行人承担所有临床试验费用。同时，发行人牵头负责临床试验方案的设计及执行，并协调 CRO 开展具体的临床工作。发行人掌握了 AB001 药物活性成分、制剂配方及工艺技术，以及临床前、I 期、II 期临床数据，且拥有 AB001 的中国专利。

综上，AB001 的美国 II 期临床试验由发行人牵头，发行人掌握 AB001 的关键核心技术。

五、发行人仅取得了 AB001 专利及其专利有关产品在大中华地区（中国、香港和台湾）的独占开发、商业和制造的权利，而与 ABsize 在美国合作开发进行临床试验的原因

根据“利基达协议”，公司通过向利基达支付前期、里程碑及专利权费，并与株式会社 ABsize 于美国合作开展 II 期临床试验，主要出于如下考虑：

1、专利权：公司获得 AB001 在中国的专利权；

2、商业化权利：公司获得 AB001 于大中华区（包括中国大陆、香港、澳门及台湾地区）开发、商业化和生产权；

3、加快美国临床研发进度：基于 ABsize 拥有 FDA 批准的临床试验批件以及临床样品委托生产商(CMO)，可以迅速在美国开展临床 II 期试验，验证 AB001 的疗效和安全性（proof-of-concept），发行人和 ABsize 约定合作开展美国临床 II 期试验；

4、加快中国临床研发进度：发行人取得株式会社 ABsize 关于 AB001 的所有临床前及临床数据，并用于发行人向国家药监局进行注册申报。国家药监局已于 2019 年 3 月 6 日批准公司于中国开展 I 期临床试验。基于 AB001 的美国临床 I 期及 II 期良好的临床数据，公司可在中国开展 AB001 的桥接 I 期临床试验，并有望在桥接 I 期临床试验完成后直接开展关键的 III 期临床试验。

此外，根据“利基达协议”，发行人除了取得了 AB001 专利及其专利有关产品在大中华地区（中国、香港和台湾）的独占开发、商业和制造的权利，在“利基达协议”生效之日起三年内有权选择将专利授权范围扩大到美国、日本、欧盟及全球范围，并向利基达支付支付：

- (1) 美国权利：1500 万美元
- (2) 日本权利：1000 万美元
- (3) 欧盟权利：500 万美元
- (4) 全球权利：3000 万美元

在前述期间内，发行人在充分考量不同地域市场同类产品竞争态势、不同人种用药习惯等因素后，未行使上述选择权。

综上，发行人与株式会社 ABsize 在美国合作开展 AB001 的 II 期临床试验系基于“利基达协议”中的约定，且合作研发能够使发行人取得株式会社 ABsize 关于 AB001 的所有临床前及 I 期临床数据，并迅速开展临床 II 期试验取得临床有效性和安全性的验证数据（proof-of-concept）。这使发行人能够加快 AB001 在中国的临床研发速度，有望在桥接 I 期临床试验完成后直接开展关键的 III 期临床试验，豁免 II 期临床试验。国家药监局已于 2019 年 3 月 6 日批准公司于中国开展 I 期临床试验。

六、保荐机构、发行人律师核查情况

（一）核查程序

就上述事项，保荐机构履行了以下的核查程序：

- 1、访谈了发行人全体董事、监事、高级管理人员和核心技术人员并取得其签字确认；
- 2、查阅了与 AB001 专利转让相关的董事会决议、转让协议、专利费缴纳凭证等；
- 3、查阅了发行人与利基达订立的“利基达协议”，并访谈了发行人研发部负责人以及核心技术人员，了解上述专利转让的背景及原因；
- 4、查阅了发行人全体董事、监事、高级管理人员和核心技术人员签署确认的调查表；
- 5、查阅了 WANG & OH LIMITED、Cocolo、株式会社 ABsize 和利基达出具的关于其业务经营状况的说明；
- 6、查阅 AB001 美国 I 期临床报告摘要及 II 期临床报告摘要，了解 AB001 在美国开展临床试验的情况；

7、查阅了发行人获批于中国开展 I 期临床试验的《临床试验通知书》；

8、查阅了全体董事、监事、高级管理人员和核心技术人员与发行人签署的《劳动合同》、《聘任协议》和《知识产权保护与商业秘密保护协议》。

（二）核查结论

经核查，保荐机构、发行人律师认为：

1、公司希望通过 AB001 的产品优势及商业化前景，实现公司在中国疼痛治疗领域的布局，实现细分市场的差异化竞争，进一步丰富公司研发管线及收入来源，提升公司核心竞争力；

2、发行人购买 AB001 专利及相关权利的交易价格基于发行人对 AB001 的充分评估，且符合行业行情。同时，交易价格经交易双方充分协商，具有商业合理性，符合市场惯例，且能够有效降低发行人的财务成本。发行人已就本次交易履行了相关的内部决策程序，不存在利益输送的情况；

3、Cocolo 为一家持有发行人股份的持股平台，对外无实际经营活动，与发行人业务不存在竞争；株式会社 ABsize、WANG & OH LIMITED 和利基达的业务经营情况与发行人业务不存在同一地区内的竞争；发行人董事、高管、核心技术人员的对外投资与发行人不存在利益冲突；

4、AB001 的美国 II 期临床试验由发行人牵头，发行人掌握 AB001 的关键核心技术；

5、发行人与株式会社 ABsize 在美国合作开展 AB001 的 II 期临床试验系基于“利基达协议”中的约定，且合作研发能够使发行人取得株式会社 ABsize 关于 AB001 的所有临床前及 I 期临床数据，并迅速开展临床 II 期试验取得临床有效性和安全性的验证数据（proof-of-concept）。这使发行人能够加快 AB001 在中国的临床研发速度，有望在桥接 I 期临床试验完成后直接开展关键的 III 期临床试验，豁免 II 期临床试验。

三、关于发行人业务

问题 20

招股说明书披露，中国的抗 HIV 病毒药物市场预计将从 2019 年的 25.1 亿元人民币增至 2023 年的 49.6 亿元，年复合增长率为 18.6%。公司抗艾产品发展前

景广阔。

请发行人：（1）说明上述关于中国市场规模及增长率的第三方数据具有权威性、客观性、独立性及时效性的依据；（2）中国市场年复合增长率为 18.6%，远高于发展中国家 3.1%的增长率的原因和依据；（3）中国目前抗 HIV 病毒药物市场以国家免费药物为主导，国家免费药物的市场规模约占据我国整体抗 HIV 病毒药物市场规模的 74%。政府免费用药包括的具体药品名称、治疗靶点、采购厂家，目前是否有扩大免费用药药品品种的趋势和政策；患者使用政府免费用药能达到的病情控制效果；（4）我国自费市场人均用药开支；（5）结合发行人艾可宁适应症人群“已经接受过其他多种抗逆转录病毒药物治疗但仍有 HIV-1 病毒复制的 HIV-1 感染患者”占总体使用抗 HIV 病毒药物的人群的比例、发行人药品价格与竞争药品价格的差异、该部分人群中具有支付能力、适合使用并且愿意使用艾可宁而不是竞争药物的患者比例等因素，客观分析并披露发行人在剩下的 26%的自费市场中预计的市场规模和市场空间。（6）说明并披露发行人符合选择的上市标准中“市场空间大”的理由和依据，逐项说明论证发行人符合第五套上市标准的客观依据。

请保荐机构对上述事项核查，并发表明确意见，并督促发行人修改完善招股说明书的披露内容。

回复：

一、说明上述关于中国市场规模及增长率的第三方数据具有权威性、客观性、独立性及时效性的依据

招股说明书引用的第三方数据及其来源如下：

| 序号 | 招股说明书引用的第三方数据 | 数据来源 |
|----|---|----------------------------------|
| 1 | 根据中国疾控中心数据显示，截至 2018 年末，中国 HIV 病毒携带人数约 125 万人，2013 年至 2018 年的年均复合增长率 9.1% | 中国疾控中心数据 |
| 2 | 2013-2018 年中国免费抗 HIV 药物市场规模 | 中国疾病预防控制中心公告 |
| 3 | 2013-2018 年中国自费抗 HIV 药物市场规模 | 灼识咨询公开报告及公开数据整理、中国医药健康产业股份有限公司公告 |
| 4 | 2019-2023 年自费抗 HIV 药物市场规模与免费抗 HIV 药物市场 | 灼识咨询公开报告及公开数据整理 |

| 序号 | 招股说明书引用的第三方数据 | 数据来源 |
|----|------------------------------|-------------|
| 3 | 定期发布全球 HIV/AIDS 报告及不定期公示援助信息 | UNAIDS、灼识咨询 |

中国疾控中心为国家卫生健康委直属事业单位，其主要职责包括开展传染病监测及国民健康状况监测与评价，为国家制定公共卫生法律法规、政策、规划、项目等提供技术支撑和咨询建议等，中国疾控中心定期对 HIV 病毒携带人数及免费抗 HIV 药物市场规模进行监测并公开发布。

UNAIDS 为联合国艾滋病规划署。其由世界卫生组织、联合国儿童基金会、联合国开发计划署、联合国人口基金、联合国教科文组织和世界银行六个联合国组织联合组成，UNAIDS 定期发布全球 HIV/AIDS 报告及不定期公示援助信息。

灼识咨询为独立的第三方行业研究与分析机构，其服务包括行业顾问咨询、商业尽职调查、战略咨询等。受本公司委托，灼识咨询对相关行业进行调研后提供了市场数据。灼识咨询利用各种资源进行了一手和二手研究。主要研究包括采访主要行业专家和行业主要参与者。二手研究涉及对取自可公开查阅的数据来源（如中国国家统计局、国际货币基金组织、行业协会等）的数据进行分析，灼识咨询提供的所有统计数字均为可靠及基于其可得之资料，在行业内具备较高的认可度。

中国医药健康产业股份有限公司（以下简称“中国医药”）为 A 股上市公司，股票代码为 600056.SH，中国医药是国内大型综合性医药集团，中国医药在预防和治疗传染病药品具有较强的竞争优势。

综上，发行人引用的关于市场规模及增长率的数据均为公开市场数据，数据来源为中国疾控中心、UNAIDS、上市公司公告及专业第三方咨询机构，相应数据具有权威性、客观性、独立性及时效性。

二、中国市场年复合增长率为 18.6%，远高于发展中国家 3.1% 的增长率的原因和依据

1、中国抗 HIV 病毒市场规模增速原因及依据

从我国艾滋病患者的知情率、治疗率、病毒控制率等方面来看，我国艾滋病防治情况相比全球艾滋病防控“90-90-90”目标还有一定距离，我国接受 HIV 治

疗的患者规模和药物市场具有很大的增长空间。

从支付体系来看，中国抗 HIV 病毒药物分为国家免费药物及自费药物，其中，国家免费药物由政府采购并免费提供给 HIV 患者；自费市场中有一部分药物被纳入医保范围。目前中国抗 HIV 病毒药物市场以国家免费药物为主导，2018 年国家免费药物的市场规模约占据我国整体抗 HIV 病毒药物市场规模的 74%。自费药物占比约为 26%。中国抗 HIV 病毒药物市场将保持快速增长的原因包括：

（1）免费药物市场规模的增长原因及依据

中国政府高度重视世界卫生组织提出的“90-90-90”目标，提倡感染者“早发现早治疗”。根据中国疾控中心中标公告与公开信息显示，2016 至 2018 年政府免费抗 HIV 病毒药物采购预算金额分别为 8.5 亿元、12.9 亿元、14.9 亿元，3 年复合增长率为 10.1%。2018 年是自 2003 年国家“四免一关怀”政策实施以来采购数量最多、金额最大的一年。为了给更多的患者提供基本的抗病毒用药保障，预计中国政府在未来将进一步加大采购金额，保障基本抗 HIV 病毒药物的用药可及性。

（2）自费药物市场规模的增长原因及依据

1) 医保目录范围扩大

随着中国医疗保险制度的不断发展，预计将有更多的药品被纳入国家医保目录，切实地提高患者的支付能力。国家免费药物之外，国内将有更多的抗 HIV 药物使用人群通过医保保障制度、结合部分费用自我支付，寻求更多优质、高价的创新药物进行治疗，提高治疗水平和患者的生活质量。这一治疗及消费变化趋势，将持续促进中国抗 HIV 药物市场规模快速增长。

2) 居民支付能力提升，对优质医疗服务的需求不断增长

在我国经济快速增长的大背景下，居民可支配收入的提升和居民卫生保健意识的增强驱动医疗支付能力不断提升。根据国家统计局统计数据，2018 年全年全国居民人均可支配收入 28,228 元，较 2017 年同比增长 8.68%。其中城镇居民人均可支配收入 39,251 元，较 2017 年同比增长 7.84%；农村居民人均可支配收入 14,617 元，较 2017 年同比增长 8.82%。随着我国经济的稳定增长，城市和农村居民人均可支配收入的进一步提高，对优质医疗服务的需求将不断增长，拉动医疗行业需求的长期稳定增长，公司的医药产品具有广阔的市场空间。

3) 差异化用药需求增加

国家免费抗 HIV 药物方案包括 3 种不同作用机制下的 8 种抗 HIV 药物，主要为 NRTI、NNRTI 和 PIs 类药物，以传统抗逆转录药物为主，作用机制相对较老，在药物使用便利性、药物相互作用等方面往往难以满足艾滋病患者日益增长的差异化需求。新型药物凭借新的靶点、新的作用机制，为患者提供了更佳的疗效和更安全的治疗方案，预计未来自费抗 HIV 病毒药物市场将迎来较快发展。

2、发展中国家抗 HIV 病毒市场规模增速原因及依据

近年来，发展中国家抗 HIV 病毒市场以国际援助的低价药为主导。以世界卫生组织、UNAIDS 为主的一系列机构和组织以援助为目的，向 HIV 病毒病发严重的发展中国家低价或免费提供抗 HIV 病毒药物。例如 2017 年 9 月，UNAIDS 联合南非政府、肯尼亚政府、克林顿健康组织、比尔及梅琳达·盖茨基金会及其他 4 所机构发表声明，以更低的价格提供替诺福韦、拉米夫定和多洛替格拉韦等抗 HIV 病毒药物。该等低价采购行为导致发展中国家抗 HIV 病毒药物价格较低、整体市场规模较小且增速较缓。

根据全球健康指标及评估研究所发布的《Financing Global Health》(2018)，近年来国际慈善基金会向发展中国家低价提供抗 HIV 病毒药物的数量逐年下降，使得近年来发展中国家抗 HIV 病毒药物市场规模有所下降。发展中国家将通过提升政府开支以保证抗病毒药物的可及性，逐渐减少对国际援助计划的依赖。未来随着发展中国家对艾滋病防治意识持续提高、越来越多抗 HIV 治疗方案的引入，以及逐渐扩大的疾病管控覆盖范围，预计发展中国家抗 HIV 病毒市场将有所增长。由于发展中国家的整体经济水平、人均医疗支付能力及医疗产业发展情况均相对落后，且发展中国家医疗费用支出及人均可支配收入增长速度较慢，预计未来抗 HIV 药物市场将保持相对平滑的增长。基于上述原因，中国抗 HIV 药物市场规模增速将高于其他发展中国家。

三、中国目前抗 HIV 病毒药物市场以国家免费药物为主导，国家免费药物的市场规模约占据我国整体抗 HIV 病毒药物市场规模的 74%。政府免费用药包括的具体药品名称、治疗靶点、采购厂家，目前是否有扩大免费用药药品品种的趋势和政策；患者使用政府免费用药能达到的病情控制效果

（一）政府免费用药包括的具体药品名称、治疗靶点、采购厂家

根据 2018 年中国政府采购网中标信息显示，目前中国抗 HIV 免费用药的具体情况如下：

| 药品通用名 | 治疗靶点（作用机制） | 采购厂家 |
|---------------|-----------------------|---|
| 齐多夫定 | 核苷和核苷酸类反转录酶抑制剂（NRTIs） | 葛兰素史克有限公司、东北制药集团沈阳第一制药有限公司 |
| 拉米夫定 | 核苷和核苷酸类反转录酶抑制剂（NRTIs） | 上海迪赛诺生物医药有限公司、东北制药集团供销有限公司、中国医药健康产业股份有限公司 |
| 替诺福韦 | 核苷和核苷酸类反转录酶抑制剂（NRTIs） | 齐鲁制药有限公司 |
| 阿巴卡韦 | 核苷和核苷酸类反转录酶抑制剂（NRTIs） | 葛兰素史克有限公司 |
| 依非韦伦 | 非核苷酸逆转录酶抑制剂（NNRTIs） | 上海迪赛诺生物医药有限公司 |
| 奈韦拉平 | 非核苷酸逆转录酶抑制剂（NNRTIs） | 浙江华海药业股份有限公司、勃林格殷格翰国际贸易(上海)有限公司 |
| 洛匹那韦+利托那韦 | 蛋白酶抑制剂（PIs） | 艾伯维. |
| 齐多夫定+拉米夫定复合制剂 | 复合制剂 | 安徽贝克生物制药有限公司 |

资料来源：2018 年中国政府采购网中标信息

（二）目前是否有扩大免费用药药品品种的趋势和政策

国家免费艾滋病抗病毒治疗药物目录正根据药品的疗效及安全性进行调整。根据中国疾病预防控制中心组织专家于 2016 年颁布的《国家免费艾滋病抗病毒药物治疗手册（第四版）》与 2012 年的《国家免费艾滋病抗病毒药物治疗手册（第三版）》，由国家免费提供的艾滋病抗病毒药物目录中，将司坦夫定（d4T）从治疗目录中剔除，增加了安全性更高、耐药率更低的齐多夫定+拉米夫定的复合制剂。具体情况如下：

| | |
|------------------------------------|------------------------------------|
| 《国家免费艾滋病抗病毒药物治疗手册》 （第三版，2012 年） | 《国家免费艾滋病抗病毒药物治疗手册》 （第四版，2016 年） |
|------------------------------------|------------------------------------|

| 《国家免费艾滋病抗毒药物治疗手册》 (第三版, 2012年) | | 《国家免费艾滋病抗毒药物治疗手册》 (第四版, 2016年) | |
|-----------------------------------|-----------|-----------------------------------|-----------|
| 类别(作用机制) | 药品通用名 | 类别(作用机制) | 药品通用名 |
| 核苷和核苷酸类反转录酶抑制剂(NRTIs) | 齐多夫定 | 核苷和核苷酸类反转录酶抑制剂(NRTIs) | 齐多夫定 |
| | 拉米夫定 | | 拉米夫定 |
| | 司坦夫定 | | - |
| | 替诺福韦 | | 替诺福韦 |
| | 阿巴卡韦 | | 阿巴卡韦 |
| 非核苷酸逆转录酶抑制剂(NNRTIs) | 依非韦伦 | 非核苷酸逆转录酶抑制剂(NNRTIs) | 依非韦伦 |
| | 奈韦拉平 | | 奈韦拉平 |
| 蛋白酶抑制剂(PIs) | 洛匹那韦/利托那韦 | 蛋白酶抑制剂(PIs) | 洛匹那韦/利托那韦 |
| 复合制剂 | - | 复合制剂 | 齐多夫定/拉米夫定 |

资料来源:《国家免费艾滋病抗毒药物治疗手册》

近年来国家有扩大免费抗 HIV 病毒药品品种的趋势。根据国务院办公厅 2017 年初发布的《中国遏制与防治艾滋病“十三五”行动计划的通知》，明确要求加大投入力度，保障防治经费和药品供应。根据中国疾控中心公告显示，2018 年政府免费药采购政府采购预算 16.35 亿元，实际采购金额 14.9 亿元，较 2017 年实际采购金额 12.9 亿元增长 16.4%，是自 2003 年“四免一关怀”政策实施以来采购数量最多、金额最大的一年。未来，预计国家将根据抗艾药物的安全性与疗效，进一步加大基本抗 HIV 病毒药物的采购金额，进而促进免费药物市场发展。

(三) 患者使用政府免费用药能达到的病情控制效果

根据国家疾控中心数据，2018 年全国 HIV 病毒检测比率为 89.3%，未参与检测的 10.7% 多为失访或治疗失败的患者。在随访人群中病毒学成功比例 94.2%，仍有 5.8% 的患者未治疗达标。整体来看，我国免费抗病毒治疗药物对 HIV 感染者的病情具有较好的控制效果。但是，中国患者体内 HIV 病毒载量可被控制至 400 copies/ml 以下即视为病毒学成功，与国际 50 copies/ml 的标准仍有一定差异，HIV 病毒治疗方案仍有技术提升空间。

四、我国自费市场人均用药开支

目前中国主流抗 HIV 病毒自费药的情况如下：

| 序号 | 通用名 | 商品名 | 给药方式与频率 | 零售价(元) | 需要与几种抗逆转录药物联合使用 | 年治疗费用(元/年) |
|----------------|--------------|------|--------------|--------|-----------------|---------------|
| 1 | 多替阿巴拉米片 | 绥美凯 | 口服，一天一次，一次一片 | 2,880 | 无需联用 | 34,560 |
| 2 | 艾考恩丙替片 | 捷扶康 | 口服，一天一次，一次一片 | 2,980 | 无需联用 | 35,760 |
| 3 | 多替拉韦钠片 | 特威凯 | 口服，一天一次，一次一片 | 1,980 | 1-2 | 23,760 |
| 4 | 拉替拉韦钾片 | 艾生特 | 口服，一天两次，一次一片 | 1,980 | 1-2 | 23,760 |
| 5 | 拉米夫定片 | 益平维 | 口服，一天两次，一次一片 | 1,000 | 1-2 | 12,000 |
| 6 | 阿巴卡韦/拉米夫定片 | 克韦滋 | 口服，一天一次，一次一片 | 1,200 | 1 | 14,400 |
| 7 | 齐多拉米双夫定片 | 双汰芝 | 口服，一天两次，一次一片 | 1,300 | 1 | 15,600 |
| 8 | 恩曲他滨/替诺福韦片 | 舒发泰 | 口服，一天一次，一次一片 | 1,980 | 1 | 23,760 |
| 9 | 洛匹那韦/利托那韦片 | 克力芝 | 口服，一天两次，一次两片 | 690 | 1-2 | 8,280 |
| 10 | 利托那韦 | 利托那韦 | 口服，一天两次，一次六片 | 1,800 | 2 | 21,600 |
| 11 | 恩曲他滨/丙酚替诺福韦片 | 达可挥 | 口服，一天一次，一次一片 | 2,980 | 1 | 35,760 |
| 12 | 利匹韦林片 | 恩临 | 口服，一天一次，一次一片 | 1,200 | 2 | 14,400 |
| 13 | 达芦那韦/考比司他片 | 普泽力 | 口服，一天一次，一次一片 | 1,500 | 2 | 18,000 |
| 平均年治疗费用 | | | | | | 21,665 |

资料来源：公开信息整理

上表所列示的我国主流抗 HIV 药物的平均年治疗费用约 21,665 元。由于上表列示药物中有较多药物需要与 1-2 款药物联合用药，实际每位患者的抗 HIV 病毒年治疗费用高于 21,665 元。

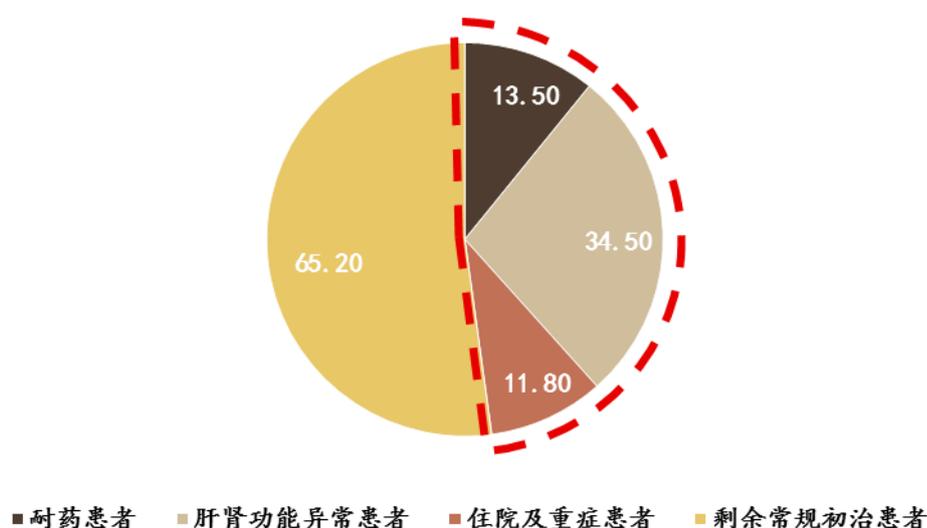
五、结合发行人艾可宁适应症人群“已经接受过其他多种抗逆转录病毒药物治疗但仍有 HIV-1 病毒复制的 HIV-1 感染患者”占总体使用抗 HIV 病毒药物的人群的比例、发行人药品价格与竞争药品价格的差异、该部分人群中具有支付能力、适合使用并且愿意使用艾可宁而不是竞争药物的患者比例等因素，客观分析并披露发行人在剩下的 26% 的自费市场中预计的市场规模和市场空间

发行人已于招股说明书“第六节 业务与技术”之“一、发行人主营业务情况”之“（一）发行人的主营业务、主要产品的基本情况”及“主营业务的收入构成”之“2、主要产品”之“（1）已上市产品”之“9）艾可宁的目标推广人群及潜在市场空间”补充披露了发行人的目标推广人群及潜在市场空间：

“9）艾可宁的目标推广人群及潜在市场空间：

艾可宁作用机制独特，起效快、安全性好、耐药屏障高，作为目前中国唯一不需每日给药的抗 HIV 药物，是对目前国内艾滋病治疗方案全部为口服药的重要补充和提升，是对耐药患者、肝肾功能异常患者、住院及重症患者临床缺乏可选用药方案的重要补充。

根据中国疾控中心报告，2018 年中国 HIV 病毒携带人数约为 125 万人，基于 2018 年中国 HIV 携带人数及下文相关文献中列示的不同特征患者的比例，艾可宁的目标推广人群及人数情况如下：



注：红框部分为艾可宁目标推广人群数量，单位万人

(a) 慢性治疗（包括耐药患者、肝肾功能异常患者等）

根据北京大学公共卫生学院流行病与卫生统计学系教授刘大锦、冯梦贤、刘民2015年发表的论文《中国未接受抗病毒治疗的人类免疫缺陷病毒/获得性免疫缺陷综合征(HIV/AIDS)人群HIV原发耐药的Meta分析》，中国未接受抗逆转录病毒治疗的HIV感染者原发整体耐药率、非核苷类逆转录酶抑制剂耐药率、核苷类逆转录酶抑制剂耐药率与蛋白酶抑制剂耐药率分别为4.7%、2.3%、1.8%、1.4%，累计达10.8%，且整体耐药率呈整体上升趋势。基于2018年中国HIV携带人数，我国2018年耐药的HIV患者人数约为13.50万人。

根据郑州市第六人民医院、新疆医科大学临床医学院、河南省艾滋病防治协会及中国生物技术股份有限公司的医师于2016年发布的《HIV/AIDS病人合并HBV和HCV感染状况分析》，HIV患者合并HBV（乙型肝炎病毒）感染率为6.06%，合并HCV（丙型肝炎病毒）感染率为4.12%，合并HBV/HCV双重感染率为0.42%，因此肝功能异常的HIV感染者的比率超过10%以上。此外，HIV病毒标准治疗方案为采用具有3种或3种以上不同作用机制的抗逆转录病毒药物的联合用药，长期口服抗HIV病毒药物容易对患者的身体造成伤害，例如对病人肝肾等器官造成损伤。根据《HIV感染合并慢性肾脏病患者管理专家共识》，我国HIV感染者中CKD（慢性肾脏病）发生的比例达16%至18%。基于2018年中国HIV携带人数，我国2018年肝肾功能障碍（包括HBV、HCV、合并HBV/HCV双重感染及CKD⁵）的HIV患者人数约为34.50万人。

艾可宁药物作用机制独特，对主要流行HIV-1病毒、包括耐药病毒均有效。因此，对于已经接受过其他多种抗逆转录病毒药物治疗但仍有HIV-1病毒复制的HIV-1感染患者，艾可宁与其他抗逆转录病毒药物联合使用能够有效治疗出现耐药的患者。同时，对于HIV病毒原发耐药患者，临床阶段可以在医生的判断及治疗下，将艾可宁作为初治方案用于HIV病毒治疗。

此外，艾可宁通过注射方式每周给药一次，是中国抗HIV药物中唯一不需每日给药的抗HIV药物，其作为多肽药物不经肝脏代谢，降低了患者的肝肾代谢负担。艾可宁将传统需要3种或3种以上的药物联合使用的鸡尾酒疗法降低为2种，大幅降低了患者的用药负担及药物副作用。艾可宁被“指南”列示为国内现有主要抗逆转录病毒药物之一。艾可宁作为融合抑制剂（FIs），被“指南”列示

⁵ HIV感染者中CKD（慢性肾脏病）发生的比例按17%计算

为用于HIV治疗失败患者方案的活性用药之一，与至少一个具有完全抗病毒活性的增强蛋白酶抑制剂（PIs）联合使用。

综上，艾可宁适用于慢性治疗（包括耐药患者、肝肾功能异常患者等）的目标推广人群约为48万人。

(b)住院及重症患者（包括HIV合并机会性感染、外科患者等）

因HIV病毒感染者免疫系统受损，罹患其他疾病或身体机能受损伤的概率大幅增加，HIV病毒感染者需要接受住院治疗、外科手术治疗或同时患有其他合并机会感染的概率随之大幅增加。

根据中国疾控中心报告，2018年新增HIV阳性病例约15万例，而我国HIV感染者晚发现晚治疗的比例约1/3，此部分患者通常都有合并重症。另外，我国2018年艾滋病死亡人数约1.8万人。2017年在治HIV患者免疫力低下（CD4<200/uI）的人数约为5万人，该类人群容易产生各种并发症，包括细菌感染和真菌感染（结核、白色念珠菌感染）及病毒感染（带状疱疹、乳头瘤病毒引起的宫颈癌）等。上述晚发现晚治疗、病危的HIV患者需要接受住院及手术治疗，同时患有其他合并机会感染。基于2018年中国HIV携带人数，上述需要接受住院治疗、外科手术治疗或同时患有其他合并机会性感染的HIV患者人数约为11.80万人。

艾可宁在临床上用于挽救HIV危重患者生命的治疗中已经表现出良好的效果。针对需要住院治疗及外科手术治疗的重症HIV病毒感染者，根据艾可宁的临床试验数据，艾可宁能有效控制100,000 copies/ml以上高病毒载量感染者和CD4细胞计数低于100个/ μ L的感染者的病毒复制。此外，艾可宁在患者体内起效迅速、72秒达最大血药浓度，半衰期长达12天。对于重症的HIV-1感染者，艾可宁是此类患者的较优的用药选择。同时，艾可宁通过注射方式给药，解决了患者在住院或外科手术期间禁水禁食等特殊情况下抗病毒治疗中断的难题。

针对合并机会感染的HIV病毒感染者，由于艾可宁不经细胞色素P450酶代谢，与其他药物相互作用小，因此在对合并结核、真菌感染、肿瘤的HIV病毒等治疗时，艾可宁可提供有效、安全、合理的抗病毒治疗方案。根据最新版《中国艾滋病诊疗指南（2018版）》，“指南”将艾可宁标示为“由于不经细胞色素P450酶代谢，与其他药物相互作用小”的抗病毒药物，使其成为需要同时治疗多种并发症患者的用药选择之一。根据《中国人类免疫缺陷病毒感染者围手术期抗

病毒治疗专家共识》，对因外科疾病需手术治疗时发现HIV感染者，在其选择初始抗病毒治疗方案时，在一线用药基础上，可根据患者疾病类型（如骨折、肿瘤患者需尽早手术治疗）、手术时限（急诊手术、限期手术、择期手术）及经济条件等考虑，拉替拉韦、多替拉韦或艾可宁可以作为治疗方案中的主要用药。

综上，艾可宁适用于住院及重症患者（包括HIV合并机会性感染、外科患者等）的目标推广人群约为11.80万人。

（c）暴露后预防

目前国内尚无暴露后预防的相关文献研究，中国采用暴露后预防的人数远不及发达国家。根据发行人对全国33家HIV定点治疗的目标医院调研，每年约有1万例左右问诊者进行暴露预防用药，另有同等数量的问诊者通过电话咨询自行购药，并呈逐年快速增加趋势。中国实际暴露后预防用药人数预计远高于上述数量。

公司正与国内临床专家一起积极开展艾可宁用于暴露后预防的临床试验，进一步挖掘艾可宁的临床价值，若进一步考虑暴露后预防的人群数量，艾可宁的目标患者数量将更为广泛。

综上，艾可宁目标患者人群中的慢性治疗患者（包括耐药患者、肝肾功能异常患者等）、住院及重症患者（包括 HIV 合并机会性感染、外科患者等）约为 59.80 万人。我国当前抗 HIV 病毒治疗细分领域中仍有较多临床需求未被满足。对于肝肾功能异常患者、住院及重症患者（包括 HIV 合并机会性感染、外科患者等），患者能够选择的可及药物少，艾可宁是对现有免费及自费治疗方案的补充及提升。公司将针对艾可宁实施差异化的竞争策略，重点开拓中国及发展中国家的抗 HIV 病毒药物市场，艾可宁在中国及发展中国家的目标推广人群合计超百万人。艾可宁虽然为自费药，但目标推广人群支付意愿较强。根据灼识咨询报告，中国自费药物市场占比预计从 2018 年的 25.74% 上升至 2023 年的 43.95%，2023 年预计抗 HIV 药物整体市场规模 49.6 亿元，对应自费药物市场规模 21.8 亿元，发行人产品潜在市场空间较大。”

六、说明并披露发行人符合选择的上市标准中“市场空间大”的理由和依据，逐项说明论证发行人符合第五套上市标准的客观依据。

发行人已在招股说明书“第二节 概览”之“六、发行人选择的具体上市标准”补充披露了发行人符合第五套上市标准的客观依据：

“根据《上海证券交易所科创板股票发行上市审核规则》第二十二条第二款第（五）项的规定，“（五）预计市值不低于人民币40亿元，主要业务或产品需经国家有关部门批准，市场空间大，目前已取得阶段性成果。医药行业企业需至少有一项核心产品获准开展二期临床试验，其他符合科创板定位的企业需具备明显的技术优势并满足相应条件”。

1、预计市值不低于人民币40亿元

截至本回复出具日，发行人已连续多轮获得多家机构投资者投资，发行人最近一次市场化融资后的估值约为人民币53.96亿元。

此外，根据可比公司法（市值/研发费用）以及收益法测算，公司预计首次公开发行并上市时估值不低于40亿元，符合《上海证券交易所科创板股票上市规则》第2.1.2条所规定的“预计市值不低于人民币40亿元”的条件。

2、主要业务或产品需经国家有关部门批准，市场空间大，目前已取得阶段性成果

公司是一家立足中国、面向全球，具有国际竞争力的创新型生物医药企业，致力于研究、开发、生产及销售针对未满足的重大临床需求的创新药。公司的主要产品上市需经国家药监督管理部门的批准。

公司自成立以来聚焦长效多肽领域的新药研发，针对未满足的临床与患者需求，注重差异化产品开发战略。公司的产品面向全球抗HIV病毒治疗市场以及中国的疼痛治疗市场，发展前景广阔。公司主要产品市场规模及前景分析详见招股说明书“第六节 业务与技术”之“一、发行人的主营业务及主要产品”章节。

公司拥有一个已上市且在全球主要市场获得专利的原创抗艾滋病国家一类新药—艾博韦泰（商品名“艾可宁”），于2018年5月获得国家药监局生产与上市销售批准，2018年8月起开始在中国销售；以及两个处于美国II期临床阶段、已获专利（或专利许可）的在研新药。发行人在研新药取得的药品临床试验批

件详见招股说明书“第六节业务与技术”之“八、发行人的生产经营资质证书”之“（五）药物临床试验批件”。

根据UNAIDS，截至2018年末，全球范围内HIV病毒携带者及艾滋病患者人数约3,790万人。根据中国疾控中心报告，截至2018年底，我国艾滋病感染者约125万人；2018年新增HIV阳性病例约15万例，每年新增超过10万的HIV携带者接受抗病毒药物治疗。基于HIV病毒感染人群庞大的人群基数和艾滋病患者存活率提高，全球范围内接受治疗的患者数量将持续增加，未来抗HIV病毒药物的市场规模将持续增长。根据灼识咨询，全球抗HIV病毒药物市场规模预计将从2019年的370.9亿美元增至2023年的467.5亿美元，年均复合增长率达6.0%。其中，中国的抗HIV病毒药物市场预计将从2019年的25.1亿元人民币增至2023年的49.6亿元人民币，年均复合增长率18.6%。公司的抗HIV病毒药物定位全球市场，发展前景广阔。

关于发行人主要业务或产品市场空间大的相关表述，请详见招股说明书“第二节概览”之“四、发行人的主营业务经营情况”。

3、医药行业企业需至少有一项核心产品获准开展二期临床试验

公司拥有一个已上市且在全球主要市场获得专利的原创抗艾滋病国家一类新药—艾博韦泰（商品名“艾可宁”）。在艾滋病治疗领域，发行人已于2018年末在美国开始联合疗法II期临床试验，并于2019年5月获得国家药监局批准在中国开展II期临床试验。在肌肉骨骼关节疼痛治疗领域，公司已与株式会社ABsize合作完成美国临床II期试验治疗腰背痛，并于2019年3月获得国家药监局临床试验批文，将在中国开始AB001的桥接I期临床试验，并计划开展关键的中国III期临床试验。

综上所述，发行人符合《上海证券交易所科创板股票发行上市审核规则》规定的第五套上市标准。”

七、保荐机构核查情况

（一）核查程序

就上述事项，保荐机构履行了以下的核查程序：

1、查询了中国疾控中心、UNAIDS、学术论坛、学术论文等公开信息，查

阅了行业顾问出具的公开报告，查阅了相关行业研究报告，了解了全球及各主要地区 HIV 携带者人数、抗 HIV 病毒药物市场规模及增长率等行业数据；

2、访谈了行业顾问及公司管理层，了解公司核心产品的应用领域及潜在推广人群，以及对应的市场规模及支付意愿；

3、查询了中国政府采购网中标信息，了解政府免费用药包括的具体药品名称、作用机制及采购厂家；

4、查阅了《国家免费艾滋病抗毒药物治疗手册》及《中国遏制与防治艾滋病“十三五”行动计划的通知》等，了解中国免费用药药品品种和政策的变化情况；

5、访谈了行业专家和医生，了解现有治疗方案的疗效及局限性，以及艾可宁的竞争优势及劣势；

6、查询了公开信息，了解中国主流自费药物零售价情况；

7、查阅了发行人已取得的药品生产许可证、药品注册批件、新药证书及药品临床试验批件。

（二）核查结论

经核查，保荐机构认为：

1、发行人引用的关于中国市场规模及增长率的第三方数据具有权威性、客观性、独立性及时效性；

2、中国抗 HIV 药物市场规模增速高于其他发展中国家具有合理性和客观性；

3、国家有扩大免费用药药品品种的趋势和政策，但与国际标准相比，HIV 病毒免费药物治疗方案仍有技术提升空间；

4、发行人已对我国主流抗 HIV 药物的平均年治疗费用进行统计及说明；

5、艾可宁具有较大的目标推广人群，目标推广人群支付意愿较强。中国自费药物市场增速较快，发行人产品潜在市场空间较大。发行人已对相关内容进行补充披露；

6、发行人本次发行上市选择的上市标准符合《上海证券交易所科创板股票上市规则》第 2.1.2 条第（五）项规定的“预计市值不低于人民币 40 亿元，主要业务或产品需经国家有关部门批准，市场空间大，目前已取得阶段性成果。医药行业企业需至少有一项核心产品获准开展二期临床试验，其他符合科创板定位的

企业需具备明显的技术优势并满足相应条件。

问题 21

招股说明书披露，发行人目前仅上市一款产品艾可宁，尚未纳入医保目录。艾可宁是对目前国内艾滋病治疗方案全部为口服药疗法的重要补充和提升，填补了我国艾滋病治疗方案中针对住院及重症患者的临床空白。艾可宁是国内可及药物中唯一的 HIV 融合抑制剂。但公开资料显示，已纳入医保目录的恩夫韦肽亦为注射剂，恩夫韦肽与其他抗逆转录病毒药物联合，用于治疗艾滋病病毒感染的患者，与艾可宁相似。

请发行人：（1）结合艾可宁与其他同类药品获批上市的时间，说明招股说明书关于“艾可宁是对目前国内艾滋病治疗方案全部为口服药疗法的重要补充和提升，填补了我国艾滋病治疗方案中针对住院及重症患者的临床空白”的信息披露的依据，相关表述是否与事实相符，若与事实不符，请修改相关信息披露内容；

（2）招股说明书关于“艾可宁是国内可及药物中唯一的 HIV 融合抑制剂”的信息披露的依据，相关表述是否与事实相符，若与事实不符，请修改相关信息披露内容；（3）根据 2019 年医保目录的调整情况，说明发行人产品是否已纳入医保目录，及医保目录调整对发行人产品的影响；（4）招股说明书列示了中国已经批准上市的抗 HIV 病毒新药艾可宁、普泽力、捷扶康、绥美凯的对比情况，其中发行人的艾可宁相较其他产品具有价格更高、需要在医院或诊所注射、需与其他抗逆转录病毒药物联合使用等特点，请发行人结合上述特点，从病人用药的便捷程度、综合考虑联合用药成本情况下的病人用药成本等说明发行人的艾可宁在国内抗 HIV 病毒药品销售竞争中是否具有竞争优势。

请发行人补充披露：发行人主要核心产品的同类产品情况（包括但不限于厂家名称、产品获批上市时间与地区、作用机理、剂型等），同类产品与发行人核心产品在价格、功效、是否纳入医保、市场占有率等方面的差异情况，发行人核心产品面临的市场竞争情况、是否存在被替代的风险。

请保荐机构核查并发表意见。

回复：

一、结合艾可宁与其他同类药品获批上市的时间，说明招股说明书关于“艾可宁是对目前国内艾滋病治疗方案全部为口服药疗法的重要补充和提升，填补了我国艾滋病治疗方案中针对住院及重症患者的临床空白”的信息披露的依据，相关表述是否与事实相符，若与事实不符，请修改相关信息披露内容

目前国内仅有 3 款上市的抗 HIV 病毒药物通过注射方式给药，分别为艾可宁、恩夫韦肽及恩夫韦肽仿制药鑫诺福。其中，恩夫韦肽于 2003 年经美国 FDA 批准上市，恩夫韦肽需要一天两次皮下注射，给患者造成较大的用药负担，且患者容易出现注射位点反应。恩夫韦肽售价高昂，月治疗费用约 68,220 元。

发行人对招股说明书关于“艾可宁是对目前国内艾滋病治疗方案全部为口服药疗法的重要补充和提升，填补了我国艾滋病治疗方案中针对住院及重症患者的临床空白”的修改如下：

“除恩夫韦肽及恩夫韦肽仿制药鑫诺福外，艾可宁是国内仅有的抗 HIV 病毒注射药物，是对目前国内治疗方案主要为口服药疗法的补充和提升。”

发行人已于招股说明书删除了关于“艾可宁是对目前国内艾滋病治疗方案全部为口服药疗法的重要补充和提升，填补了我国艾滋病治疗方案中针对住院及重症患者的临床空白”的相关表述。

二、招股说明书关于“艾可宁是国内可及药物中唯一的 HIV 融合抑制剂”的信息披露的依据，相关表述是否与事实相符，若与事实不符，请修改相关信息披露内容

目前国内仅有 3 款上市的抗 HIV 病毒药物通过注射方式给药，分别为艾可宁、恩夫韦肽及恩夫韦肽仿制药鑫诺福。发行人已删除招股说明书关于“艾可宁是国内可及药物中唯一的 HIV 融合抑制剂”的表述。

三、根据 2019 年医保目录的调整情况，说明发行人产品是否已纳入医保目录，及医保目录调整对发行人产品的影响

根据 2019 年 8 月 20 日由国家医保局、人力资源社会保障部印发的《国家基本医疗保险、工伤保险和生育保险药品目录》（下称“国家医保目录”）显示，发行人产品未被纳入国家医保目录。

此次医保目录调整范围为国家常规用药，艾可宁不属于国家常规用药目录。

目前，新的国家及省医保目录仍在谈判中，发行人正积极推进艾可宁被纳入医保目录的进程，有计划地开展国家、各省级医保目录的增补工作及招投标等工作。

四、招股说明书列示了中国已经批准上市的抗 HIV 病毒新药艾可宁、普泽力、捷扶康、绥美凯的对比情况，其中发行人的艾可宁相较其他产品具有价格更高、需要在医院或诊所注射、需与其他抗逆转录病毒药物联合使用等特点，请发行人结合上述特点，从病人用药的便捷程度、综合考虑联合用药成本情况下的病人用药成本等说明发行人的艾可宁在国内抗 HIV 病毒药品销售竞争中是否具有竞争优势

关于艾可宁在抗 HIV 病毒治疗领域的竞争优势参见本问询回复“问题 21”之“五、请发行人补充披露：发行人主要核心产品的同类产品情况（包括但不限于厂家名称、产品获批上市时间与地区、作用机理、剂型等），同类产品与发行人核心产品在价格、功效、是否纳入医保、市场占有率等方面的差异情况，发行人核心产品面临的市场竞争情况、是否存在被替代的风险”相关表述。

对于耐药患者，艾可宁作用机制独特，对主要流行 HIV-1 病毒、包括耐药病毒均有效。对于肝肾功能异常患者、住院及重症患者（包括 HIV 合并机会性感染、外科患者等），患者能够选择的可及药物少。艾可宁作为目前中国唯一不需每日给药的抗 HIV 药物，提供了新的用药选择，并且在临床上用于挽救 HIV 危重患者生命的治疗中已经表现出良好的效果，能够有效的区别于现有的小分子口服药物，满足了未被满足的临床需求。整体来看，艾可宁的目标推广人群，特别是住院及重症患者对价格敏感度较低。此外，住院及重症患者均需通过外科或手术方式接受治疗，艾可宁的注射给药方式不会带来不便。综上，艾可宁在抗 HIV 病毒的细分治疗领域中，拥有较大的临床用药优势，未来市场发展前景广阔。

五、请发行人补充披露：发行人主要核心产品的同类产品情况（包括但不限于厂家名称、产品获批上市时间与地区、作用机理、剂型等），同类产品与发行人核心产品在价格、功效、是否纳入医保、市场占有率等方面的差异情况，发行人核心产品面临的市场竞争情况、是否存在被替代的风险

发行人已在招股说明书“第六节 业务与技术”之“三、发行人在行业中的

竞争地位”之“（三）行业内的主要企业”之“2、全球市场主流的抗 HIV 病毒新药的对比分析”中补充披露如下：

关于发行人主要业务或产品市场空间大的相关表述，请详见招股说明书“第六节业务与技术”之“三、发行人在行业中的竞争地位”之“（三）行业内的主要企业”。

“2、全球市场主流的抗HIV病毒新药的对比分析

| 药物商品名 | 艾可宁 | 普泽力 | 捷扶康 | 绥美凯 | 特鲁瓦达 | Odefsey | 达可挥 |
|-------------|-------------------------------------|---|----------------------------|----------------------------|--|----------------------------|--|
| 中国国家药监局获批时间 | 2018年5月批准上市 | 2018年10月批准上市 | 2018年7月批准上市 | 2017年8月批准上市 | 2012年9月批准上市 | 未在中国上市 | 2018年12月批准上市 |
| 首次获批上市时间 | 2018年 | 2015年 | 2014年 | 2014年 | 2004年 | 2016年 | 2016年 |
| 公司名称 | 前沿生物 | 强生公司 | 吉利德 | 葛兰素史克 | 吉利德 | 吉利德 | 吉利德 |
| 在华公司名称 | 前沿生物 | “强生公司”在华制药子公司“西安杨森制药有限公司” | “吉利德”在华制药子公司“吉利德科学公司” | “葛兰素史克公司”下属合资公司“ViiV” | “吉利德”在华制药子公司“吉利德科学公司” | - | “吉利德”在华制药子公司“吉利德科学公司” |
| 是否纳入医保 | 否 | 否 | 否 | 否 | 是 | - | 否 |
| 应用情况 | 已接受过抗HIV病毒药物治疗但仍有HIV-1病毒复制的HIV-1感染者 | -用于抗逆转录病毒药物初治成年患者 -用于未出现达芦那韦耐药相关突变的既往接受抗 | -用于治疗感染HIV-1的成年和青少年（12岁以上） | -用于治疗感染HIV-1的成年和青少年（12岁以上） | -治疗成人和儿童（体重超过17公斤）感染HIV-1的患者 -与性行为结合使用，作为HIV感染的 | -用于治疗感染HIV-1的成年和青少年（12岁以上） | -用于治疗感染HIV-1的成年和青少年（12岁以上） -与性行为结合使用，作为HIV感染的暴露前预防用于替 |

| 药物商品名 | 艾可宁 | 普泽力 | 捷扶康 | 绥美凯 | 特鲁瓦达 | Odefsey | 达可挥 |
|-------|---|---|---|---|--|---|---|
| | | 逆转录病毒药物治疗的成年患者 | | | 暴露前预防,可降低成年人和青少年(12岁以上)在性行为中获得 HIV-1 的风险 | | 换患者目前的治疗方案(前提:目前正在接受其他稳定的抗逆转录病毒治疗患者;患者的病毒抑制期已稳定超过6个月;患者无任何有关本药有效成分的耐药和治疗失败历史) |
| 给药方式 | -每周 注射 一次 -需与其他抗逆转录病毒药物联合使用 | -每日服用 -需与其他抗逆转录病毒药物联合使用 | -每日服用 | -每日服用 | -每日服用 -需与其他抗逆转录病毒药物联合使用 | -每日服用 | -每日服用 |
| 优点 | -每周给药,用药频次低,长效 -对主要流行 HIV-1 病毒均有效 -与其他药物相互作用小 | -具有较高耐药基因屏障,有助于降低耐药发生风险 -服药剂量为每日一片,有助于减轻患者服药负担 | -同时包含四种药物成分的治疗方案 -艾滋病患者不需要采取任何其他抗 HIV 治疗 | -同时包含三种药物成分的治疗方案 -艾滋病患者不需要接受任何其他抗 HIV 治疗 | -可用作 HIV 暴露前预防 | -同时包含三种药物成分的治疗方案 -艾滋病患者不需要接受其他抗 HIV 治疗 | -同时包含三种药物成分的治疗方案 -可用作 HIV 暴露前预防 |

| 药物商品名 | 艾可宁 | 普泽力 | 捷扶康 | 绥美凯 | 特鲁瓦达 | Odefsey | 达可挥 |
|--------------------|-------------|---------------------------|---------------------------|------------------------------------|---------------------------|---------------------------|----------------------------|
| | -副作用小 | | | | | | |
| 缺点 | -需要在医院或诊所注射 | -需每日服用 -与其他药物相互作用有潜在影响 | -需每日服用 -与其他药物相互作用有潜在影响 | -需每日服用 -绥美凯和其他含有阿巴卡韦的药物可能会导致副作用 | -需每日服用 -与其他药物相互作用有潜在影响 | -需每日服用 -与其他药物相互作用有潜在影响 | -需每日服用 -对于有耐药情况的患者有使用限制 |
| 全球市场占有率 | 销售尚处于起步阶段 | - | 20.8% | 16.2% | 11.8% | 8.0% | 7.9% |
| 月治疗费用 ¹ | 7,936 元/月 | 1,500 元/月 | 2,980 元/月 | 2,880 元/月 | 1,980 元/月 | 2,820 美元/月 ² | 2,980 元/月 |

资料来源：公开信息

注：1、捷扶康、绥美凯、特鲁瓦达和达可挥在中国及北美、西欧国家的定价策略不同，因此月治疗费用存在较大差异

2、由于 Odefsey 未在中国上市，该治疗费用基于该药物在美国市场的定价而得”

与中国及发达国家主流的抗HIV病毒新药对比，艾可宁具有如下优势：

(1) 广谱抗HIV病毒活性：对主要流行HIV病毒包括耐药病毒都有效。

(2) 长效药物：艾可宁是中国唯一不需每日给药的抗HIV病毒药物，患者每周只需给药一次，与其他抗逆转录病毒的药物联合使用。

(3) 注射给药方式：艾可宁通过注射方式给药，且只需与其他一种抗逆转录病毒的药物联合用药，可以减少对人体的肝脏和肾脏代谢的副作用，且起效更快。

(4) 安全性：与人体内的器官、组织和细胞不发生作用；同时它是一个多肽药物，不经过肝脏代谢，副作用低，安全性高。

(5) 应用领域：除了日常用于抗HIV病毒经治疗法，对于肝肾功能异常患者、住院及重症患者（包括HIV合并机会性感染、外科患者等），艾可宁提供了新的用药选择，并且在临床上用于挽救HIV危重患者生命的治疗中已经表现出良好的效果。

(6) 药物相互作用小：代谢路径独特，通过蛋白水解酶代谢，减少与其他同时使用的治疗重症（细菌感染、真菌感染、肿瘤等）的各种药物的相互作用，使其成为需要同时治疗多种并发症患者的选择。

.....

综上，公司在抗HIV病毒领域的创新技术属于国际领先水平。艾可宁与中国及国际上市的抗HIV病毒药品对比，具有一定竞争优势，在抗HIV病毒细分治疗领域具有一定临床不可替代性。同时，艾可宁也打破了国外药企对抗艾滋病新药的垄断，建立了中国在该领域的创新能力。公司核心技术被近年国际、国内市场上其他技术替代、淘汰的风险较小。”

六、保荐机构核查情况

（一）核查程序

1、访谈了行业顾问及公司管理层，公开检索国内外主要上市及在研的同类产品及获批时间，了解行业竞争格局、技术发展趋势、行业规模及公司主要产品的竞争优势；

2、访谈了发行人研发部负责人以及核心技术人员；

3、查阅了国家最新医保目录情况。

4、通过实地走访发行人主要经销商与终端药店或医院，了解市场上的市场竞争情况，以及主要客户对发行人核心技术与主要产品的评价；

5、查阅艾可宁药物使用说明书、《中国艾滋病诊疗指南（2018 版）》、《中国人类免疫缺陷病毒感染者围手术期抗病毒治疗专家共识》及其他国内外期刊文献与公开新闻；

（二）核查结论

经核查，保荐机构认为：

1、发行人已对招股说明书关于“艾可宁是对目前国内艾滋病治疗方案全部为口服药疗法的重要补充和提升，填补了我国艾滋病治疗方案中针对住院及重症患者的临床空白”的表述修改为：“除恩夫韦肽及恩夫韦肽仿制药鑫诺福外，艾可宁是国内仅有的抗 HIV 病毒注射药物，是对目前国内治疗方案主要为口服药疗法的补充和提升”；

2、发行人已删除招股说明书关于“艾可宁是国内可及药物中唯一的 HIV 融合抑制剂”的表述；

3、发行人正积极推进艾可宁被纳入医保目录的进程，目前艾可宁尚未纳入医保目录；

4、艾可宁在抗 HIV 病毒的细分治疗领域中，拥有较大的临床用药优势，未来市场发展前景广阔；

5、公司在抗 HIV 病毒的创新技术属于国际领先水平。艾可宁与中国及国际上市的抗 HIV 病毒新药对比，具有一定竞争优势，在抗 HIV 病毒细分治疗领域具有一定临床不可替代性。同时，艾可宁也打破了国外药企对抗艾滋病新药的垄断，建立了中国在该领域的创新能力。公司核心技术被近年国际、国内市场上其他技术替代、淘汰的风险较小。

问题 22

招股说明书披露，发行人是一家创新型生物医药企业，报告期内存在大额 CMO 采购的情况下，截至 2019 年 3 月 31 日，发行人员工结构中生产人员和质量控制人员合计占比为 51%，研发人员占比 17%。

请发行人说明：（1）发行人存在大额 CMO 采购的情况下，生产型员工占比超过一半的原因；（2）发行人的研发人员数量和占比是否能支撑发行人在研产品管线的研发，发行人的在研产品是否具有创新性。

请保荐机构核查并发表意见。

回复：

一、发行人存在大额 CMO 采购的情况下，生产型员工占比超过一半的原因

2018 年 5 月，艾可宁获批上市，发行人利用乾德路的研发产线资源改造为艾可宁的小规模 GMP 生产线，以保障艾可宁上市后早期市场的供应。根据发行人的发展规划，发行人将采用自身生产和委托生产并行的方式，保证未来销售规模扩大后的药品供应。报告期内，发行人与 CMO 公司合作主要是完成艾可宁原料药的生产工艺转移，并开展试生产和工艺验证生产，以满足产品质量和 MAH 注册管理的要求。目前，注射用艾博韦泰（制剂）仍需自行生产，艾可宁上市早期的商业化生产仍由发行人乾德路生产基地完成。因此，发行人需要按照 GMP 规范及艾可宁生产工艺需求，配置多肽原料药合成、纯化生产，冻干制剂生产及质控、设备动力、物控等配套岗位满员员工。

（一）GMP 法规对于质量控制、质量保证人数的要求

根据 GMP 法规对于质量控制的要求，用于生产的起始物料、中间体（中间产品）、包装材料、成品、工艺用水、生产环境需要进行质量控制。另外，上市后产品仍需进行稳定性考察，确保上述所有生产过程均符合 GMP 法规要求，稳定性考察记录的数据符合完整性规定。这些工作匹配相应数量的质量控制（QC）人员完成。截至 2019 年 3 月 31 日，发行人共有质量控制人员 17 人，其中质量控制主管 1 人，理化检测组 6 人，仪器检测组 4 人，微生物和环境检测组 5 人，记录、样品管理 1 人。

根据 GMP 法规对于质量管理体系和产品质量保证的要求，发行人生产线需匹配相应的质量保证人员完成以下工作：验证管理、现场管理、偏差与变更管理、文件管理、供应商管理、质量投诉处理、CMO 的管理、质量体系提升等。截至 2019 年 3 月 31 日，发行人共有质量保证人员 12 人，质量负责人 1 人。

（二）艾博韦泰生产工艺对于生产线人数的要求

艾博韦泰原料药生产分三个工序：合成、裂解、纯化转盐冻干包装。报告期

内，乾德路生产基地原料药车间按照连续生产配备员工（7 天 24 小时排班），合成工序每班 3 人；裂解工序每班 3 人，机动 1-2 人；纯化转盐冻干包装工序：纯化转盐每班 8 人（含中控检测）。截至 2019 年 3 月 31 日，乾德路原料药车间生产员工合计 26 人。

注射用艾博韦泰（制剂）的生产计划根据原料药的产出量确定，按照工艺的要求员工在不同区域岗位工作，包括 D 级洁净区：洗瓶岗位；C 级洁净区：配液、胶塞和铝盖清洗灭菌；B 级洁净区：灌装、冻干出箱轧盖；一般区：灯检贴签包装。这些岗位人员的配置数量与设备自动化操作程度及工艺流程匹配。截至 2019 年 3 月 31 日，乾德路制剂车间生产员工合计 23 人。

截至 2019 年 3 月 31 日，发行人共有生产管理和物料管理人员 10 人，设备工程部人员 9 人，负责乾德路车间的生产管理、物料管理和设备维护工作。

综上，发行人生产部门员工数量与 GMP 法规要求、艾博韦泰生产工艺要求相匹配，不存在冗余人员。

二、发行人的研发人员数量和占比是否能支撑发行人在研产品管线的研发，发行人的在研产品是否具有创新性

（一）发行人的研发人员数量和占比是否能支撑发行人在研产品管线的研发

发行人始终以自主研发、开发具有自主知识产权的产品为核心，自主完成新药项目选题、候选药物的制备及筛选、临床前研究、临床开发路径及药事法规路径的确定、临床试验方案设计、药物监管部门申请与审批、临床试验的开展及数据分析、生产工艺及质量控制、向药物监管部门申报上市许可的全过程。同时，在新药研发过程中，由 CRO 公司协助提供部分研发服务，如临床前研究、临床试验开展、病例报告表的设计与咨询、临床试验监查、临床数据管理与统计分析、临床报告总结及撰写等。发行人对新药研发过程高度分工，在新药发现、药学研究、临床前研究、临床试验、药品生产和新药审核等方面均有相应的人才储备。新药研发过程由少数有丰富新药开发经验、专业互补人员主导。

发行人已建立了一支配置完整、专业互补、经验丰富的核心技术及研发团队。截至 2019 年 3 月 31 日，公司的核心技术人员 3 人，均拥有博士及博士学位。

研发人员合计 35 人，其中共有 5 名博士、12 名硕士。公司拥有多位具有海外背景的专家，该等人员拥有丰富的生物药研发和生物技术企业管理经验。

公司的新药研发项目进展顺利，临床研究均处于美国 II 期临床阶段，且艾可宁+3BNC117 联合疗法于 2019 年 5 月获得 NMPA 批准于中国开展 II 期临床试验，新型透皮镇痛贴片 AB001 于 2019 年 3 月获得 NMPA 批准于中国开展 I 期临床试验。

未来，发行人将在保证现有研发团队稳定的基础上，逐步扩大研发团队规模，继续引入一批国内外高技术人才，进一步强化研发团队的实力；通过有效的激励机制促进研发团队的积极性，确保在研项目的顺利推进。

（二）发行人的在研产品是否具有创新性

在抗 HIV 病毒治疗领域，公司在研产品艾可宁+3BNC117 联合疗法的拟定适应症包括：1、HIV 多重耐药治疗：为出现多重耐药性、缺乏活性药物选择的艾滋病患者提供有效抢救新药；2、HIV 维持治疗：HIV 病毒得到有效控制的 HIV 感染者的维持治疗，拟每 2 周-4 周用药一次，替代需每日服用的口服药；3、HIV 免疫治疗：即通过激活免疫系统清除被 HIV 病毒感染的细胞（即“病毒库”），使患者在一定期间内不使用任何药物而免遭病毒伤害，探索功能性治愈；4、HIV 预防：包括暴露接触前预防（PrEP）及暴露接触后预防（PEP）。基于艾可宁与抗体 3BNC117 在抗 HIV 病毒领域的临床优势，公司将艾可宁与 3BNC117 形成全注射、长效的两药组合，成为完整长效全注射配方，旨在替代口服药物，最大程度抑制不同流行的 HIV 病毒包括耐药病毒，并激发人体免疫反应，抑制、清除被 HIV 病毒感染细胞，在停药后延迟病毒反弹的时间，探索艾滋病功能性治愈。联合疗法在抗 HIV 病毒的创新技术属于国际领先水平，具有在艾滋病临床治疗细分领域的竞争力。

公司新型透皮镇痛贴片 AB001 采用一种强效 NSAIDs 药物活性成分、全新的制剂配方和工艺技术制备成新型透皮镇痛贴片，厚度仅约 0.2 毫米，可贴在包括关节在内的体表各部位，不含酒精适用于各种皮肤类型，且无异味。本公司已与 ABsize 在美国合作开发完成 AB001 的 II 期多中心、随机、双盲临床试验，临床试验结果显示 AB001 相对安慰剂，能够更有效地缓解腰背痛患者的疼痛，达到有统计学意义的终点指标；同时有效降低全身药物暴露量，避免口服镇痛药常

见的副作用，提高安全性。AB001 将有潜力成为肌肉骨骼关节疼痛治疗领域同类最优（best-in-class）的贴片。

综上，发行人的研发人员数量和占比能够支撑发行人在研产品管线的研发，发行人的在研产品具有创新性。

三、保荐机构核查情况

（一）核查程序

1、访谈发行人生产部门及人力资源部门高级管理人员，取得发行机构设置及人员名册，了解发行人生产部门组织结构、各车间人员配置情况及各机构职能情况；

2、访谈发行人生产部门高级管理人员，了解发行人艾博韦泰生产工艺以及GMP法规对生产员工人数的影响；

3、走访了发行人及其子公司的研发场所，访谈了发行人研发部负责人以及核心技术人员，调查了发行人研发人员数量、研发团队构成、工作情况及报告期内研发支出情况；

4、查阅公司在研产品的临床试验报告，了解公司在研产品进展及创新性；

5、查阅同类可比产品的产品特征及技术特点，验证公司在研产品的创新性及技术先进性。

（二）核查意见

经核查，保荐机构认为：

1、发行人生产型员工占比与发行人生产情况相匹配，具有合理性；

2、发行人的研发人员数量和占比能够支撑发行人在研产品管线的研发，发行人的在研产品具有创新性。

问题 23

招股说明书披露，发行人目前唯一上市一款产品艾博韦泰（商品名“艾可宁”），于2018年5月获得国家药监局生产与上市销售批准，2018年8月起开始在中国销售。

请发行人说明：（1）艾博韦泰获批上市后，发行人销售团队和销售渠道建

设的情况；（2）结合发行人艾博韦泰销售情况与同类药品销售情况的比较，说明发行人是否存在充分的产品商业化运作能力；（3）发行人报告期内是否存在商业贿赂等违法违规行为，是否有股东、董事、高级管理人员、公司员工等因商业贿赂等违法违规行为受到处罚或被立案调查。

请保荐机构、发行人律师核查并发表意见。

回复：

一、艾博韦泰获批上市后，发行人销售团队和销售渠道建设的情况

（一）发行人销售团队建设情况

发行人高度重视产品的商业化团队及渠道建设。中国市场方面，公司设立创新医疗事业部负责国内市场推广和品牌建设。创新医疗事业部下设医学信息沟通部、市场推广部、市场准入部、商务部进行药品信息的宣介和市场推广，其中医学信息沟通部主要负责向临床医生介绍产品信息并采集临床信息；市场推广部门主要负责产品的推广策划；市场准入部主要负责市场准入的相关手续办理与政府沟通；商务部主要负责建立国内市场分销渠道构建以及与经销商、DTP 药房的谈判。四大部门共同推动艾可宁的中国商业化运作。截至 2019 年 3 月 31 日，公司创新医疗事业部共有员工 30 人。

海外市场方面，公司建立了海外业务部负责海外市场的开拓。海外业务部负责艾可宁的海外业务开拓、合作伙伴的筛选、评估、合作模式的谈判、出口及合作推广协议的签署。公司的合作伙伴负责其当地市场的产品注册、进口、分销渠道的构建、市场推广及销售等。

（二）发行人销售渠道建设情况

在药物商业化方面，自 2018 年 8 月正式上市销售以来，公司已与大型的医药经销商国药控股、上药控股、广州医药等商业公司签订了艾可宁的商业分销、配送协议，覆盖了华东、华南、西南及东北的主要区域。截至 2019 年 3 月 31 日，艾可宁已在全国逾 20 个城市、逾 30 家 HIV 定点治疗医院销售。截至本回复出具日，艾可宁已在全国 23 个省、41 个城市、51 家 HIV 定点治疗医院及 47 个 DTP 药房销售。

海外市场销售方面，艾可宁的海外销售将主要聚焦发展中国家。公司通过与具备资质的当地或区域合作伙伴一起，开展药品注册、分销以及专业学术推广，

目前已在非洲、东南亚、中欧和南美洲的国家和地区逾 10 个国家开始了艾可宁的药品注册。

二、结合发行人艾博韦泰销售情况与同类药品销售情况的比较，说明发行人是否存在充分的产品商业化运作能力

基于公司处方药的产品属性，不得在大众传播媒介发布广告或者以其他方式以公众为对象的广告宣传。针对公司产品较新且专业性较强的特征，公司通过自建团队向临床医生进行产品推广，提高临床医生对公司产品相关理论及应用知识的认识，并不断地收集药品在临床过程中的使用反馈，促进临床合理用药。

艾可宁于 2018 年 5 月获得国家药监局批准上市，目前商业化仍处于起步阶段，销售收入规模较小，与同类药品商业化进展情况缺少可比性。

公司已建立了专业市场推广团队负责学术推广，通过参与学术会议与临床医生及业内专家交流艾可宁产品特点、基础理论、临床疗效、安全性、研究成果等达成营销推广的目的。针对海外市场，公司已与境外合作伙伴建立了合作关系，且已开始艾可宁在海外市场的药品注册，确保海外市场的顺利开拓。截至本回复出具日，艾可宁已在全国 23 个省、41 个城市、51 家 HIV 定点治疗医院及 47 个 DTP 药房销售。

三、发行人报告期内是否存在商业贿赂等违法违规行为，是否有股东、董事、高级管理人员、公司员工等因商业贿赂等违法违规行为受到处罚或被立案调查

（一）发行人报告期内是否存在商业贿赂等违法违规行为

根据对发行人股东、董事、高级管理人员、销售、采购部门核心人员的访谈，核查发行人费用明细并抽凭，发行人报告期内不存在商业贿赂等违法违规行为，发行人股东、董事、高级管理人员、公司员工在报告期内均不存在因商业贿赂等违法违规行为受到处罚或被立案调查的情形；

经核查，发行人在日常的经营过程中，高度重视反商业贿赂问题，采取了各项措施以杜绝员工在与相关利益群体合作过程中可能发生的商业贿赂等不正当竞争行为。该等措施包括：

1、制订并实施了《反舞弊与举报制度》，从员工行为准则、行为处罚、反贿赂反腐败监管等角度约束了发行人及其员工的商业贿赂行为，明确要求公司员工不得收受贿赂或支付回扣；

2、制定并实施了《财务报销管理制度》，通过对费用报销进行严格控制、对销售费用进行预算审批管理，发行人建立了资金管理、销售费用核算等财务内控制度。销售人员费用开支申请时要详细说明用途，发行人对于隐瞒或者编造虚假用途的行为进行严惩。财务部门对销售费用进行核算管理，严格审查销售人员的报销凭证，防止利用假发票骗取财物资金用于行贿，严禁与公司正常生产经营业务无关的费用报销。

（二）是否有股东、董事、高级管理人员、公司员工等因商业贿赂等违法违规行受到处罚或被立案调查

根据国家企业信用信息公示系统、中国执行信息公开网等网站及公开搜索引擎进行网上查询的结果，报告期内发行人及其股东、董事、高级管理人员、主要采购和销售人员的存在因商业贿赂行为受到主管行政部门行政处罚或被公安机关、检察机关立案侦查或审查起诉的记录。

综上所述，根据发行人的说明及上述核查，报告期内，发行人及其股东、董事、高级管理人员、公司员工等均不存在因商业贿赂等违法违规行为受到处罚或被立案调查的情形。报告期内发行人已建立并有效执行了有关预防商业贿赂的相关内控制度。

四、保荐机构、发行人律师核查情况

（一）核查程序

就上述事项，保荐机构及发行人律师履行了以下核查程序：

1、访谈了发行人管理层及销售部门负责人，了解发行人销售团队、销售渠道建设、商业化进程及未来销售渠道拓展计划情况；

2、实地走访发行人主要经销商与终端药店或医院，查阅了发行人与主要经销商的《购销协议》；

3、查阅了发行人的销售数据及销售终端客户情况，了解发行人销售覆盖情况；

4、对发行人股东、董事、高级管理人员、销售、采购部门核心人员进行访谈，核查发行人费用明细并抽凭；

5、登陆国家企业信用信息公示系统、中国执行信息公开网等网站，就报告期内发行人及其股东、董事、高级管理人员、主要采购和销售人员是否存在因商业贿赂行为受到主管行政部门行政处罚或被公安机关、检察机关立案侦查或审查起诉等情况进行网络检索；

6、查阅了发行人制定的《反舞弊与举报制度》、《财务报销管理制度》等预防和杜绝商业贿赂行为的相关制度。

（二）核查意见

经核查，保荐机构、发行人律师认为：

1、公司设立创新医疗事业部负责国内市场推广和品牌建设。自 2018 年 8 月正式上市销售以来，公司已与大型的医药经销商国药控股、上药控股、广州医药等商业公司签订了艾可宁的商业分销、配送协议，覆盖了华东、华南、西南及东北的主要区域；

2、公司已建立了专业市场推广团队负责学术推广，且未来将组建更全面及专业的推广团队，公司具备充分的产品商业化运作能力；

3、发行人报告期内不存在商业贿赂等违法违规行为，发行人股东、董事、高级管理人员、公司员工等不存在因商业贿赂等违法违规行为受到处罚或被立案调查的情况。

问题 24

招股说明书披露，美国和中西欧国家是全球抗 HIV 药物市场最大的地区，2013 年至 2018 年期间发展中国家抗 HIV 药物市场出现下降。发行人艾可宁的海外销售将主要聚焦发展中国家，目前已在非洲、东南亚、中欧和南美洲的国家和地区逾 10 个国家开始了艾可宁的药品注册。

请发行人说明：（1）艾可宁的境外销售策略，海外销售将主要聚焦近年来市场出现下降的发展中国家而非全球抗 HIV 药物市场最大地区的原因；（2）发行人的艾可宁与美国、中西欧市场主流的抗 HIV 药物相比的竞争优势对比情况。（3）发行人目前在非洲、东南亚、中欧和南美洲的国家和地区逾 10 个国家

开始了艾可宁的药品注册的具体进展,发行人在上述国家实现艾可宁的销售需要的条件以及预计时间,请发行人结合发展中国家与发达国家感染 HIV 病毒人数、市场竞争现状、技术水平、经济发展程度、医疗保健支出、文化差异等,说明采用该发展战略的原因。

招股说明书已用表格形式披露了全球市场、北美及西欧地区、发展中国家及中国的抗 HIV 病毒药物的市场份额与竞争格局情况,请发行人补充披露:(1)表格中所列药品按照作用机制分类在 CCR5 拮抗剂、融合抑制剂、逆转录酶抑制剂、整合酶抑制剂、蛋白酶抑制剂中的所属类别;(2)表格中所列药品常规的联合用药方案,以及属于一线用药或二线用药的具体情况。

请保荐机构核查并发表意见。

回复:

一、艾可宁的境外销售策略,海外销售将主要聚焦近年来市场出现下降的发展中国家而非全球抗 HIV 药物市场最大地区的原因

发行人面向全球市场,目前正在积极布局海外销售,国际市场是公司业务发展的重要组成部分。现阶段,艾可宁将主要在发展中国家开展销售。未来,公司将艾可宁与抗体 3BNC117 组成一个全注射、两药组合的联合疗法,丰富产品的梯次,面向全球抗 HIV 病毒市场,艾可宁将通过联合疗法进入发达国家市场。公司采用上述海外销售策略的原因如下:

1、公司整体战略发展考虑

艾可宁为中国本土医药企业自主研发的原研新药,在美国及中西欧国家的市场准入需要按美国 FDA 及欧洲 EMEA 的要求开展境外临床试验,同时要求公司的药品生产符合欧美的 cGMP 认证,耗时长且成本高。因此,艾可宁的境外销售策略聚焦于发展中国家市场。

同时,发行人在研药品艾可宁+ 3BNC117 联合疗法正处于美国 II 临床试验阶段,并即将开始中国 II 期临床试验。联合疗法是公司基于艾可宁专利技术、药物机制和临床使用特点,结合广谱中和抗体 3BNC117 研发的抗 HIV 病毒新药,丰富产品的梯次。联合疗法有望在当前艾滋病治疗模式上实现突破,并减少 HIV 病毒携带者的药物负担,具有广阔市场前景。联合疗法未来的治疗成本高于艾可宁,基于发达国家医疗支出水平高、商业医疗保险覆盖广,因此联合疗法的海外

销售将主要聚焦发达国家，形成不同产品面对不同目标市场的互补格局，提升公司在艾滋病治疗领域的全球竞争力。

2、迎合发展中国家抗 HIV 药物市场需求

发行人针对发展中国家抗 HIV 病毒药物缺乏长效药物的市场现状，以及市场准入的要求，制定了艾可宁海外销售策略。安全有效的药物可以预防和治疗重大疾病，但治疗效果常常受到低治疗完成率的影响。不良用药依从性会降低临床治疗效果，导致死亡率上升，病毒持续传播，以及抗菌药物和抗病毒药物的耐药率提升。目前，发展中国家除在激素避孕治疗领域外，在其他治疗领域都普遍缺乏长效治疗药物。艾可宁在发展中国家的目前推广人群与中国类似，特别是住院及重症患者（包括 HIV 合并机会性感染、外科患者等），患者能够选择的可及药物少，大部分援助药物或仿制药均无法满足该类患者的临床用药需求。

近年来，依靠各国家政府及国际卫生组织积极采取的抗艾举措，发展中国家接受抗 HIV 病毒治疗人群的覆盖面显著扩大。同时随着发展中国家经济水平及治疗支出的逐年提升、医保系统的完善以及患者对新型作用机制的抗艾药物需求不断增加，发行人希望能够抓住发展中国家抗 HIV 病毒药物市场的发展机遇。

综上，公司采用上述海外销售策略是基于公司整体发展战略，并综合考虑了艾可宁在发展中国家的市场需求及差异化竞争优势。未来，公司将通过艾可宁+3BNC117 联合疗法，布局全球市场，形成不同产品面对不同目标市场的互补格局。

二、发行人的艾可宁与美国、中西欧市场主流的抗 HIV 药物相比的竞争优劣势对比情况

艾可宁与美国、中西欧市场主流的抗 HIV 药物相比的竞争优劣势对比情况如下：

| 药物商品名 | 艾可宁 | 普泽力 | 捷扶康 | 绥美凯 | 特鲁瓦达 | Odefsey | 达可挥 |
|-------------|--|--|--------------------------------|--------------------------------|--|--------------------------------|--|
| 中国国家药监局获批时间 | 2018 年 5 月批准上市 | 2018 年 10 月批准上市 | 2018 年 7 月批准上市 | 2017 年 8 月批准上市 | 2012 年 9 月批准上市 | 未在中国上市 | 2018 年 12 月批准上市 |
| 首次获批上市时间 | 2018 年 | 2015 年 | 2014 年 | 2014 年 | 2004 年 | 2016 年 | 2016 年 |
| 公司名称 | 前沿生物 | 强生公司 | 吉利德 | 葛兰素史克 | 吉利德 | 吉利德 | 吉利德 |
| 在华公司名称 | 前沿生物 | “强生公司”在华制药子公司“西安杨森制药有限公司” | “吉利德”在华制药子公司“吉利德科学公司” | “葛兰素史克公司”下属合资公司“ViV” | “吉利德”在华制药子公司“吉利德科学公司” | - | “吉利德”在华制药子公司“吉利德科学公司” |
| 是否纳入医保 | 否 | 否 | 否 | 否 | 是 | - | 否 |
| 应用情况 | 已接受过抗 HIV 病毒药物治疗但仍然有 HIV-1 病毒复制的 HIV-1 感染者 | - 用于抗逆转录病毒药物初治成年患者 - 用于未出现达芦那韦耐药相关突 | - 用于治疗感染 HIV-1 的成年和青少年（12 岁以上） | - 用于治疗感染 HIV-1 的成年和青少年（12 岁以上） | - 治疗成人和儿童（体重超过 17 公斤）感染 HIV-1 的患者 - 与性行为结合使 | - 用于治疗感染 HIV-1 的成年和青少年（12 岁以上） | - 用于治疗感染 HIV-1 的成年和青少年（12 岁以上） - 与性行为结合使用，作为 HIV 感染 |

| 药物商品名 | 艾可宁 | 普泽力 | 捷扶康 | 绥美凯 | 特鲁瓦达 | Odefsey | 达可挥 |
|-------|---|---|---------------------------------------|---------------------------------------|---|--------------------------------------|--|
| | | 变的既往接受抗逆转录病毒药物治疗的成年患者 | | | 用，作为 HIV 感染的暴露前预防，可降低成年人和青少年（12 岁以上）在性行为中获得 HIV-1 的风险 | | 的暴露前预防用于替换患者目前的治疗方案（前提：目前正在接受其他稳定的抗逆转录病毒治疗患者；患者的病毒抑制期已稳定超过 6 个月；患者无任何有关本药有效成分的耐药和治疗失败历史） |
| 给药方式 | - 每周注射一次 - 需与其他抗逆转录病毒药物联合使用 | - 每日服用 - 需与其他抗逆转录病毒药物联合使用 | - 每日服用 | - 每日服用 | - 每日服用 - 需与其他抗逆转录病毒药物联合使用 | - 每日服用 | - 每日服用 |
| 优点 | - 每周给药，用药频次低，长效 - 对主要流行 HIV-1 病毒均有效 - 与其他药物相互 | - 具有较高耐药基因屏障，有助于降低耐药发生风险 - 服药剂量为每日一片，有助于减轻 | - 同时包含四种药物成分的治疗方案 - 艾滋病患者不需要采取任何其他 | - 同时包含三种药物成分的治疗方案 - 艾滋病患者不需要接受任何其他 | - 可用作 HIV 暴露前预防 | - 同时包含三种药物成分的治疗方案 - 艾滋病患者不需要接受其他抗 | - 同时包含三种药物成分的治疗方案 - 可用作 HIV 暴露前预防 |

| 药物商品名 | 艾可宁 | 普泽力 | 捷扶康 | 绥美凯 | 特鲁瓦达 | Odefsey | 达可挥 |
|--------------------|---------------|-----------------------------|-----------------------------|--------------------------------------|-----------------------------|---|------------------------------|
| | 作用小 - 副作用小 | 患者服药负担 | 抗 HIV 治疗 | 抗 HIV 治疗 | | HIV 治疗 | |
| 缺点 | - 需要在医院或诊所注射 | - 需每日服用 - 与其他药物相互作用有潜在影响 | - 需每日服用 - 与其他药物相互作用有潜在影响 | - 需每日服用 - 绥美凯和其他含有阿巴卡韦的药物可能会导致副作用 | - 需每日服用 - 与其他药物相互作用有潜在影响 | - 需每日服用 - 与其他药物相互作用有潜在影响 - 不适用于乙型肝炎患者 | - 需每日服用 - 对于有耐药情况的患者有使用限制 |
| 月治疗费用 ¹ | 7,936 元/月 | 1,500 元/月 | 2,980 元/月 | 2,880 元/月 | 1,980 元/月 | 2,820 美元/月 ² | 2,980 元/月 |

资料来源：公开信息

注：1、捷扶康、绥美凯、特鲁瓦达和达可挥在中国及北美、西欧国家的定价策略不同，因此月治疗费用存在较大差异

2、由于 Odefsey 未在中国上市，该治疗费用基于该药物在美国市场的定价而得

与美国、中西欧主流的抗 HIV 病毒药物相比，艾可宁在不同细分治疗领域有如下优势：

1、针对耐药患者：艾可宁作用机制独特，对主要流行 HIV-1 病毒、包括耐药病毒均有效。对于已经接受过其他多种抗逆转录病毒药物治疗但仍有 HIV-1 病毒复制的 HIV-1 感染患者，艾可宁与其他抗逆转录病毒药物联合使用能够有效治疗出现耐药的患者；

2、针对肝肾功能异常患者：与美国、中西欧市场主流的抗 HIV 药物相比，艾可宁是目前国内唯一一个不需要每日服用的 HIV 病毒药物，通过注射方式每周给药一次。艾可宁的作用靶点是 HIV 病毒表面膜蛋白 gp41，与人体内的器官、组织和细胞不发生作用；同时它是一个多肽药物，在体内经水解变成氨基酸和水，不经过肝脏代谢，因此副作用低，安全性高；

3、针对住院及重症患者（包括 HIV 合并机会性感染、外科患者等）：艾可宁通过注射方式给药，解决了患者在住院或外科手术期间禁水禁食等特殊情况下抗病毒治疗中断的难题。艾可宁代谢路径独特，通过蛋白水解酶代谢，减少与其他同时使用、治疗重症（细菌感染、真菌感染、肿瘤等）的各种药物的相互作用，使其成为需要同时治疗多种并发症患者的选择；

因此，艾可宁对主要流行 HIV-1 病毒、包括耐药病毒均有效，此外，在临床医生进行充分风险获益评估后，将艾可宁联合其他抗逆转录病毒药物作为初治方案，可用于治疗肝肾功能异常患者、住院及重症患者（包括 HIV 合并机会性感染、外科患者等）。艾可宁在抗 HIV 病毒治疗领域的各细分治疗领域具有临床优势。

就使用便利性而言，艾可宁需通过静脉注射方式给药，与口服药或肌肉注射药物相比，在日常使用中，艾可宁的注射给药方式可能给部分患者带来不便。但对于住院及重症患者而言，此类患者本身均需通过外科或手术方式接受治疗，艾可宁的注射给药方式不会带来不便。

综上，虽然艾可宁需要通过静脉注射方式给药，但一周仅需给药一次，与其他抗逆转录病毒的药物联合使用，提升了患者的用药依从性，除恩夫韦肽及恩夫韦肽仿制药鑫诺福外，艾可宁是国内仅有的抗 HIV 病毒注射药物，是对目前国内治疗方案主要为口服药疗法的补充和提升，具有一定临床不可替代性。

三、发行人目前在非洲、东南亚、中欧和南美洲的国家和地区逾 10 个国家开始了艾可宁的药品注册的具体进展，发行人在上述国家实现艾可宁的销售需要的条件以及预计时间，请发行人结合发展中国家与发达国家感染 HIV 病毒人数、市场竞争现状、技术水平、经济发展程度、医疗保健支出、文化差异等，说明采用该发展战略的原因。

(一) 发行人目前在非洲、东南亚、中欧和南美洲的国家和地区逾 10 个国家开始了艾可宁的药品注册的具体进展，发行人在上述国家实现艾可宁的销售需要的条件以及预计时间

发行人主要通过如下途径向海外销售艾可宁：

1、药物特殊进口：部分国家（例如俄罗斯，南非和巴西等）对有重大临床需求的未注册药品提出采购需求，则通过特殊进口的渠道向发行人采购艾可宁；

2、药物人种试验并注册后销售：对于与中国无临床试验相关的双边协议的国家（例如俄罗斯），在开展药物注册前需先完成人种试验，完成人种试验和药品注册可获得上市许可；

3、药物注册后销售：对于不需进行人种试验的国家（例如多米尼加、越南等），可以直接进入药品注册流程，注册完成获得上市许可即可销售。同时，对于有合作注册机制的国家（例如 ZAZIBONA（赞比亚、津巴布韦、博茨瓦纳、纳米比亚四国的药物联合报批）），只需通过一个成员国家申请药物合作注册，即可在其他合作注册成员国同时完成注册并获得上市药物许可。

目前，发行人正在积极开展艾可宁在目标发展中国家市场的药物注册报批程序，以尽快实现艾可宁在南美地区（不含加勒比地区）、东南亚地区（不含印度）部分国家的药物销售。

(二) 请发行人结合发展中国家与发达国家感染 HIV 病毒人数、市场竞争现状、技术水平、经济发展程度、医疗保健支出、文化差异等，说明采用该发展战略的原因

1、经济发展水平及医疗保健支出

北美及中西欧抗 HIV 药物市场占据了全球超过 90% 的市场份额。根据世界卫生组织相关数据显示，2018 年，北美及中西欧抗 HIV 病毒药物市场规模达到 309.7 亿美元。由于北美及中西欧地区医疗商业保险覆盖人群广，大多数患者抗

HIV 药物被医疗商业保险覆盖，北美及中西欧地区的 HIV 携带者有较强的支付能力及较多的药物选择。

根据灼识咨询统计，2018 年发展中国家的抗 HIV 病毒药物市场规模约 14 亿美金，主要以援助计划为主。世界卫生组织与国际慈善基金会以低价采购抗 HIV 病毒药物，再向 HIV 感染者免费或低价提供，因此整体市场规模较发达国家较低。

近年来，国际慈善基金会向发展中国家低价提供抗 HIV 病毒药物的数量逐年下降，发展中国家将通过提升政府开支以保证抗病毒药物的可及性，逐渐减少对国际援助计划的依赖。随着发展中国家经济的发展、政府医疗支出提升、部分国家逐步建立起更完善的医疗保健系统，以及市场对新型抗病毒药物需求的增加，预计未来发展中国家的抗 HIV 病毒药物市场将逐渐增加。

2、感染 HIV 病毒人数

2014 年联合国艾滋病规划署确定的“90-90-90”目标已成为全球艾滋病防治工作的核心目标。根据“90-90-90”计划，至 2020 年，全球 90% 的 HIV 携带者知晓自己的感染状况，90% 已确诊的携带者接受抗病毒治疗，90% 接受抗病毒治疗的携带者病毒得到抑制。根据 UNAIDS 数据，截至 2018 年末，发展中国家约有 3,562 万 HIV 病毒感染者，占全球感染者总数的 93.99%。其中知晓人数约为 2,750 万人，知晓率约为 79%，其中接受治疗人数约为 2,105 万人，治疗率（占总知晓人数）约为 77%。如果按 2018 年发展中国家 HIV 病毒感染人数推算，如果要完成“90-90-90”目标，还需要新增约 370 万患者知晓患病情况，且需要新增约 700 万患者开始抗病毒药物治疗。发展中国家 HIV 病毒市场增长空间较大。

3、市场竞争情况

发展中国家抗 HIV 药物市场集中度相对较低，前五大抗 HIV 药物市场份额为 19.2%。北美及西欧地区抗 HIV 药物市场较为集中，前五大市场份额约为 68.3%。基于发展中国家抗 HIV 药物市场较为分散，且普遍缺乏新型药物机制的抗 HIV 病毒药物，发行人希望通过艾可宁独特的药物机制及技术先进性，把握发展中国家抗 HIV 病药物的市场机遇。

4、技术水平

发展中国家抗 HIV 的治疗方案相对有限，与美国及西欧等发达市场仍然存

在较大差异，其市场份额占比高的药物均为 21 世纪初获 FDA 批准的药物。而发达国家市场的主流药物均为 2006 年-2015 年获批上市的药物。未来伴随发展中国家对新型靶点及药物机制的抗 HIV 病毒治疗药物的需求持续增加，抗 HIV 药物市场将实现更快的增长。

5、文化差异

由于发展中国家的 HIV 病毒防控意识较低，发展中国家 HIV 携带者的知情率、接受抗病毒治疗的比例、病毒得到抑制的比例较发达国家有较大差异。随着联合国艾滋病规划署持续推进该目标，预计发展中国家将逐渐重视 HIV 的防控工作，未来将引进更多有效的抗 HIV 病毒治疗方案填补临床需求，未来发展中国家的艾滋病治疗知情率、治疗率及病毒抑制率都将得到提升。

综上，结合发展中国家 HIV 感染人数基数大、治疗方案有限、HIV 药物市场集中度相对较低、新进入企业进入难度低、当地患者对新型抗 HIV 病毒药物的需求等，发行人希望通过艾可宁的产品优势，填补发展中国家抗 HIV 病毒药物的临床用药空缺，满足当地市场的用药差异化需求，抓住发展中国家抗 HIV 病毒药物市场的发展机遇。未来随着联合疗法的推出，则主要面对发达国家市场。

四、请发行人补充披露：（1）表格中所列药品按照作用机制分类在 CCR5 拮抗剂、融合抑制剂、逆转录酶抑制剂、整合酶抑制剂、蛋白酶抑制剂中的所属类别；（2）表格中所列药品常规的联合用药方案，以及属于一线用药或二线用药的具体情况

关于：（1）表格中所列药品按照作用机制分类在 CCR5 拮抗剂、融合抑制剂、逆转录酶抑制剂、整合酶抑制剂、蛋白酶抑制剂中的所属类别；及（2）表格中所列药品常规的联合用药方案，以及属于一线用药或二线用药的具体情况参见本问询回复之“问题 14”之“五、2018 年全球市场、北美及西欧市场、发展中国家、中国前五大抗 HIV 病毒药物名称对应的英文或中文通用药名、作用靶点和作用机制类型、是否为多合一药物、治疗费用、销售规模，是否包括免费用药的情况还是仅统计自费市场”相关表述。

五、保荐机构核查情况

（一）核查程序

就上述事项，保荐机构履行了以下核查程序：

1、访谈了公司管理层及销售部门负责人，了解了艾可宁的境外销售策略及海外销售进展情况；

2、查阅发行人核心产品的临床试验报告，访谈了行业顾问及公司管理层，公开检索国内外主要上市及在研的同类产品，了解行业竞争格局、技术发展趋势、行业规模及公司主要产品的竞争优势；

3、查阅了发行人与目标发展中国家经销商签署的合作协议，了解艾可宁在目标发展中国家销售的进展情况。

（二）核查结论

经核查，保荐机构认为：

1、公司的海外销售策略是基于公司整体发展战略，并综合考虑了艾可宁在发展中国家的市场需求及差异化竞争优势。未来，公司将通过艾可宁+3BNC117联合疗法，布局全球市场，形成不同产品面对不同目标市场的互补格局；

2、虽然艾可宁需要通过注射方式给药，但一周仅需给药一次，与其他抗逆转录病毒的药物联合使用，提升了患者的用药依从性，除恩夫韦肽及恩夫韦肽仿制药鑫诺福外，艾可宁是国内仅有的抗 HIV 病毒注射药物，是对目前国内治疗方案主要为口服药疗法的补充和提升，具有一定临床不可替代性；

3、发行人正在积极开展艾可宁在目标发展中国家市场的药物注册报批程序，以尽快实现艾可宁在南美地区（不含加勒比地区）、东南亚地区（不含印度）部分国家的药物销售；

4、结合发展中国家 HIV 感染人数基数大、治疗方案有限、HIV 药物市场集中度相对较低、新进入企业进入难度低、当地患者对新型抗 HIV 病毒药物的需求等，发行人希望通过艾可宁的产品优势，填补发展中国家抗 HIV 病毒药物的临床用药空缺，满足当地市场的用药差异化需求，抓住发展中国家抗 HIV 病毒药物市场的发展机遇。未来随着联合疗法的推出，则主要面对发达国家市场。

问题 25

招股说明书披露，“HIV 感染的肽衍生物融合抑制剂”的中国专利和境外 7 个国家的专利均将于 2023 年 9 月到期,另外“HIV 感染的肽衍生物融合抑制剂”的新西兰专利将于 2019 年 9 月 23 日到期。发行人的注射用艾博韦泰于 2018 年 5 月 23 日获得《新药证书》，《药品注册管理办法》对批准生产的新药设立最多 5 年的新药监测期。

请发行人说明：（1）目前唯一一款上市新药的核心专利即将于 2023 年到期及专利到期后对发行人生产经营的影响；（2）发行人产品核心专利到期的同时叠加产品的新药监测期也到期,发行人可能面临的产品竞争风险及对发行人生产经营的影响。

招股说明书目前仅披露了“中国专利到期风险”，请结合上述情况，完善相关风险揭示的信息披露。

请保荐机构、发行人律师核查并发表意见。

回复：

一、目前唯一一款上市新药的核心专利即将于 2023 年到期及专利到期后对发行人生产经营的影响

新药研发企业对于药品专利到期后出现的仿制药竞争风险的应对措施通常包括：1、寻求专利延期；2、积极推进药品进入医保目录，提升市场占有率；3、树立市场良好口碑；4、产品升级策略。

艾可宁的核心专利将于 2023 年 9 月 22 日到期。公司将采取扩大专利保护范围、专利保护延期、积极申请进入医保目录、建立药品口碑等方式应对仿制药的竞争风险，具体如下：

1、专利保护措施

公司正在申请艾可宁反离子成分的国际专利，进一步扩大艾可宁的知识产权保护范围。目前公司已根据国际《专利合作条约》（Patent Cooperation Treaty，“PCT”）递交了关于艾可宁反离子结构及其制备工艺的国际专利申请，并将在中国、美国等地实现相关专利保护，进一步保护艾可宁原料药的化学结构和核心制备工艺。

同时，公司正在积极申请艾可宁产品相关的专利保护延期及数据保护。根据

美国《药品价格竞争和专利期恢复法》（“Hatch-Waxman 法案”），创新药专利到期后，数据保护时间为 5 年；根据欧洲“2004/27/EC 法令”，创新药专利到期后，数据保护时间为 8 年。公司将在专利到期前，根据美国及欧洲关于延长专利保护的政策，申请专利到期后的药品临床数据保护。

此外，艾博韦泰是一种多肽药物，从药物成分以及生产工艺角度均有较大仿制难度。艾博韦泰是一个由 34 个氨基酸组成、侧链通过马来酰亚胺修饰的活性多肽药物，其合成工艺路线由 108 步反应组成，工艺过程复杂、过程控制精度要求非常高；特别是部分杂质的分析和控制，对设备、研发和质量控制人员的专业水平要求高，否则无法对工艺和产品质量进行有效控制，生产出合格的艾博韦泰。预计艾可宁专利到期后，短时间内较难出现仿制药。

2、推进纳入医保的进程

目前，公司正积极推进艾可宁被纳入医保目录的进程，借助医政改革的时代机遇，并结合自身发展的实际需求，有计划地开展国家、各省级医保目录的增补工作及招投标等工作。未来伴随艾可宁从自费到被纳入医保目录，艾滋病患者使用艾可宁的经济负担将有效降低，用药可及性将大幅提升，有助于艾可宁的市场推广，减少仿制药对艾可宁市场占有率的不利影响。

3、树立市场良好口碑

艾可宁独特的作用机制、显著的疗效和优秀的安全性，得到中华医学会感染病学分会艾滋病学组专家的认可和支持。2018 年 10 月，艾可宁被纳入由中华医学会感染病学分会、中国疾病预防控制中心颁布的最新版《中国艾滋病诊疗指南（2018 版）》（“指南”）。艾可宁被“指南”列示为国内现有主要抗逆转录病毒药物之一。艾可宁作为融合抑制剂（FIs），被“指南”列示为用于 HIV 治疗失败患者方案的活性用药之一，与至少一个具有完全抗病毒活性的增强蛋白酶抑制剂（PIs）联合使用。此外，在上海市公共卫生领域及全国多位艾滋病领域专家的牵头下，共同制订了艾滋病抗病毒治疗换药策略专家共识，其中推荐的 12 个换药方案中 7 个方案推荐使用艾可宁。同时“指南”将其标示为“由于不经细胞色素 P450 酶代谢，与其他药物相互作用小”的抗病毒药物，使其成为需要同时治疗多种并发症患者的用药选择之一；2019 年 3 月，艾可宁被纳入《中国人类免疫缺陷病毒感染患者围手术期抗病毒治疗专家共识》（“《专家共识》”），可用

于治疗术前病毒载量控制不佳的 HIV 手术患者，帮助患者获得稳定的病毒学抑制并有助于免疫功能重建。此外，该《专家共识》指出，面对手术期禁食禁水的 HIV 患者，可使用艾可宁暂时替代口服用药方案；面对因外科疾病需手术治疗时发现的 HIV 感染者，可以将艾可宁作为主要治疗药物之一。

4、产品升级策略

目前，公司正在积极开展艾可宁+3BNC117 联合疗法中国及美国的临床的临床试验。联合疗法是公司基于艾可宁专利技术、药物机制和临床使用特点，结合广谱中和抗体 3BNC117 研发的抗艾滋病新药，丰富产品的梯次，面向全球抗 HIV 病毒市场，提升公司在艾滋病治疗领域的全球竞争力。联合疗法适用于艾滋病“多重耐药、维持疗法、免疫治疗和预防”的 4 种适应症，拟每 2 周-4 周给药一次，旨在替代现有口服疗法，且有望探索艾滋病功能性治愈。联合疗法正处于 II 期临床阶段，若联合疗法能够被成功开发上市，将为公司进一步提升抗 HIV 病毒市场提供坚实的保障。

综上，公司已实施了一系列措施防应对专利到期后可能的仿制药竞争，预计艾可宁专利到期后不会对公司的整体经营以及销售造成较大影响。

二、发行人产品核心专利到期的同时叠加产品的新药监测期也到期，发行人可能面临的产品竞争风险及对发行人生产经营的影响

《药品注册管理办法（2007）》第六十六条规定“国家食品药品监督管理局根据保护公众健康的要求，可以对批准生产的新药品种设立监测期。监测期自新药批准生产之日起计算，最长不得超过 5 年”；第七十一条规定“新药进入监测期之日起，不再受理其他申请人的同品种注册申请。已经受理但尚未批准进行药物临床试验的其他申请人同品种申请予以退回；新药监测期满后，申请人可以提出仿制药申请或者进口药品申请。”因此，若发行人产品的新药监测期到期，其他申请人的同品种注册申请，包括仿制药申请或其他进口药申请被受理，可能导致发行人调低现有产品价格以应对加剧的市场竞争，如果有仿制药被批准上市，可能对发行人产品利润率产生不利影响。

三、招股说明书目前仅披露了“中国专利到期风险”，请结合上述情况，完善相关风险揭示的信息披露

发行人已于“重大事项提示”之“五、本公司特别提醒投资者注意“第四节风险因素”中的下列风险”之“（二）专利风险”“第四节 风险因素”之“二、专利风险”中专利到期风险修改、补充披露如下：

“（一）专利及药品监测期到期的风险

艾可宁的化合物结构的新西兰专利已于2019年9月23日到期，中国专利及于七个国家的境外专利将于2023年9月23日到期，另外公司艾可宁的药品监测期将于2023年5月22日到期。不排除艾可宁专利或药品监测期到期后市场上会出现艾可宁的仿制药。仿制药的上市将加剧市场竞争，或导致公司调低现有产品的价格。上述因素可能对公司的销量及销售价格产生不利影响。”

四、保荐机构、发行人律师核查情况

（一）核查程序

1、取得了发行人的新药证书、药品注册批件、专利证书，了解了发行人药品监测期及专利到期时间；

2、访谈了发行人管理层、核心技术人员以及行业顾问，了解了发行人专利到期后的保护措施，以及药品注册批件及专利到期后对发行人经营情况的影响；

3、通过实地走访发行人主要经销商与终端药店或医院，了解主要客户对发行人核心技术与主要产品的评价。

（二）核查结论

经核查，保荐机构、发行人律师认为：

1、公司已实施了一系列措施防应对专利到期后可能的仿制药竞争，预计艾可宁专利到期后不会对公司的整体经营以及销售造成较大影响。

2、若发行人产品的新药监测期到期，其他申请人的同品种注册申请，包括仿制药申请或其他进口药申请可能被受理，可能导致发行人调低现有产品价格以应对加剧的市场竞争，如果有仿制药被批准上市，可能对发行人产品利润率产生不利影响。

3、发行人已于招股说明书对专利到期风险进行了修改及补充披露。

问题 26

招股说明书披露，发行人生产经营中会产生一定环境污染物。

请发行人说明：（1）报告期内主要污染物的排放量、环保设施的实际运行情况、环保投入与排污量的匹配情况；（2）危险废物的处理情况，委托处理单位的资质情况。

请保荐机构和发行人律师就公司的生产经营和拟投资项目是否符合国家环境保护的有关规定进行核查，并发表明确意见。

回复：

一、报告期内主要污染物的排放量、环保设施的实际运行情况、环保投入与排污量的匹配情况

（一）发行人主要污染物排放量

报告期内，公司生产经营中主要环境污染物的排放量情况如下表所示：

| 主要污染物 | 单位 | 2019 年 1-3 月 | 2018 年度 | 2017 年度 | 2016 年度 |
|-------|------|--------------|---------|---------|---------|
| 废气 | 万立方米 | 472 | 1,200 | 480 | 480 |
| 废水 | 吨 | 75 | 160 | 100 | 100 |

注 1：公司生产经营中亦产生了危险废物，包括固体废物（主要为活性炭、沾染性废物、废瓶、废桶等）以及废液/高浓度废水（主要包括有机溶剂），具体情况参见本题回复“二、危险废物的处理情况，委托处理单位的资质情况”之“（一）危险废物的处理情况”。

注 2：上表中废水指低浓度的生产废水及生活废水。

（二）发行人环保设施的实际运行情况

公司生产过程中产生的主要污染物分为三个方面：废水、废气、固废。关于废气排放，公司定期更换活性炭、定期监测，保证大气排放达标。关于废水排放，针对高浓度废水公司统一收集，交由危废处置单位统一处理；对于低浓度废水及生活废水，公司排入园区内污水处理站统一处置。固体废物主要委托有危废处理资质的第三方公司定期进行处理。

报告期内，环保设施的处理能力与生产能力相匹配，公司境内生产经营中环境污染物的主要处理设施、处理能力情况如下表所示：

| 公司 | 主要污染物 | 主要处理设施 | 数量 | 处理能力 | 实际运行情况 |
|------|-------|---------|----|---------------|--------|
| 前沿生物 | 废气 | 活性炭处理装置 | 1 | 10,000 立方米/小时 | 正常 |
| | 废水 | 园区污水处理站 | 1 | 80,000 吨/年 | 正常 |

注：危险废物处理情况见本题回复“二、危险废物的处理情况，委托处理单位的资质情况”。

（三）发行人环保投入与排污量的匹配情况

报告期内，公司生产过程仅产生少量废水、废气、固废等污染物，对此，公司环保投入的具体情况如下：

单位：元

| 项目 | 2019年1-3月 | 2018年 | 2017年 | 2016年 |
|------------------|-------------------|-------------------|-------------------|------------------|
| 固体废物处理费 | - | 29,126.21 | - | - |
| 废液处理费 | 236,113.22 | 648,743.83 | 191,589.74 | - |
| 水、气、声检测费 | - | 4,716.98 | 5,660.38 | - |
| 环保设备/耗材购置费 | - | 253,448.28 | - | - |
| 突发环境事件应急预案技术服务费用 | 7,075.47 | 7,075.47 | - | 24,271.84 |
| 企业达标排放整治报告 | - | - | 18,867.92 | - |
| 安全现状评价 | - | 10,377.36 | 10,377.36 | - |
| 合计 | 243,188.70 | 953,488.13 | 226,495.40 | 24,271.84 |

关于废气处理，公司主要环保支出为更换活性炭，公司于2018年5月获得药品注册批件前未正式投产，故公司2016年、2017年无相关耗材购置费。

关于废水处理，对于低浓度废水及生活废水，公司排入园区污水处理站统一处理；关于废液/高浓度废水，公司统一收集并交由危废处置单位统一处理；公司将2016年尚未正式投产期间产生的少量废液存放于园区仓库，于2017年统一处理。公司将2016年、2017年未正式投产期间产生的少量固体废物存放于园区仓库，于2018年统一处理。

综上，报告期内，公司环保投入与公司排污量相匹配。

二、危险废物的处理情况，委托处理单位的资质情况

（一）危险废物的处理情况

公司根据《危险废物贮存污染控制标准》等相关规定，对危险废物进行妥善保存，并委托有资质的第三方进行合规化处置，公司内部建立规程对其进行分类处理，并严格规范环保记录、交接等系列流程。报告期内，公司生产经营中主要危险废物委托第三方公司进行处理的情况如下表所示：

| 主要污染物 | 单位 | 2019年1~3月 | 2018年度 | 2017年度 | 2016年度 |
|-------|----|-----------|--------|--------|--------|
| 危险废物 | 吨 | 66.612 | 192.53 | 49.3 | 0 |

注：危险废物包括固体废物（主要为活性炭、沾染性废物、废瓶、废桶等）以及废液/高浓度废水（主要包括有机溶剂）。

（二）危险废物委托处理单位的资质情况

截至本回复出具日，公司主要危险废物的委托处理单位的危险废物处理资质情况如下：

| 序号 | 单位名称 | 资质名称 | 证号 |
|----|---------------------|--------------|-------------------|
| 1 | 南京凯燕环保科技有限公司 | 江苏省危险废物经营许可证 | JSNJ0116OOD013-1 |
| 2 | 江苏盈天化学有限公司 | 江苏省危险废物经营许可证 | JSCZ0411OOD016-2 |
| 3 | 江阴市江南金属桶厂有限公司 | 江苏省危险废物经营许可证 | JSWX0281OOD054-10 |
| 4 | 常州鑫邦再生资源利用有限公司 | 江苏省危险废物经营许可证 | JSCZ0411OOD030-2 |
| 5 | 南京化学工业园天宇固体废物处置有限公司 | 江苏省危险废物经营许可证 | JS0116OOI521-5 |
| 6 | 扬州富齐化工有限公司 | 江苏省危险废物经营许可证 | JSYZ1012OOD013-2 |

注：根据发行人与南京淳创环保科技有限公司（以下简称“淳创公司”）签署的《危险废物处置合同》，发行人委托淳创公司处置危险废物，淳创公司委托具有危险废物处置资质的第三方处置，并向发行人提供处置单位的基本信息及危险废物经营许可证；上述第3-6项涉及的单位系淳创公司委托的第三方，该等第三方与发行人亦分别签订了危险废物处置合同。

三、公司生产经营和拟投资项目的环境保护

（一）发行人生产经营的环境保护

发行人的相关建设项目已经过有关环保部门的审批、验收，具体情况如下：

2013年12月，前沿有限委托江苏省环境科学研究院编制了《艾博卫泰GMP项目环境影响报告书》。

2014年3月10日，前沿有限取得南京市江宁区环境保护局核发的《关于对艾博卫泰GMP项目环境影响报告书的审批意见》（江宁环建字[2014]第10号），批复意见的主要内容为：“原则同意江苏省环境科学研究院的环评结论与专家意见。南京前沿生物技术有限公司在江宁区租用乾德路5号生命科学创新中心7号楼2楼，将占地面积约为4,436m²的现有厂房，改建为艾博卫泰中试间（中试产能为年产2公斤艾博卫泰）、冻干制剂中试间（中试产能为年产1.2万支注射用艾博卫泰冻干制剂）。项目总投资约为10,000万元，其中环保投资约为147万元。项目配备工作人员约50人。项目符合园区产业定位及园区准入条件。项目须严格执行环保‘三同时’制度。”

2014年6月23日，南京市江宁区环境保护局出具关于艾博卫泰GMP项目环境保护行政主管部门意见：经江宁区环境监测站监测，该项目产生的废水、噪声均达到了排放标准；固体废弃物基本按要求处置，原则同意该项目通过环保

验收。

2016年7月22日，前沿生物取得南京市江宁区环境保护局核发的《排污许可证》（证书编号：320115-2016-000657-B），排放重点污染物及特征污染物种类为COD、氨氮、总磷、总氮，有效期限自2016年7月23日至2019年7月22日。

根据《固定污染源排污许可分类管理名录（2017版）》（环保部令第45号）及对南京市江宁区生态环境局的访谈，发行人所属的医药制造业将于2020年发放排污许可证，发行人原持有的《排污许可证》到期后暂停办理新证，自2019年7月22日至按照相关规定按期取得有效《排污许可证》期间，前沿生物不存在因未持有有效《排污许可证》而被处以行政处罚的风险。

（二）发行人拟投资项目的环境保护

1、发行人本次发行募集资金投资项目的环境保护

发行人本次发行募集资金投资项目具体包括：（1）1,000万支注射用HIV融合抑制剂项目；（2）艾可宁+3BNC117联合疗法临床研发项目；（3）新型透皮镇痛贴片AB001临床研发项目；（4）营销网络建设项目。上述募投项目中，除1,000万支注射用HIV融合抑制剂项目外，其余项目不涉及环境保护事宜。

2019年6月20日，南京江宁经济技术开发区管理委员会行政审批局出具《关于前沿生物药业（南京）股份有限公司年产1000万支注射用HIV融合抑制剂项目环境影响报告表的审批意见》（宁经管委行审环许[2019]11号），同意公司按照《年产1000万支注射用HIV融合抑制剂项目环境影响报告表》所述进行建设。

2、齐河前沿及四川前沿的艾博韦泰（艾可宁）及高端多肽生物药生产基地建设项目

发行人子公司齐河前沿及四川前沿的上述拟投项目尚未开始建设。2019年8月12日，四川前沿取得了成都市金堂生态环境局出具的《关于四川前沿生物药业有限公司高端多肽生物药产业基地项目建设环境影响报告表的批复》（金环承诺环评审[2019]25号）。齐河前沿正在办理其拟投资项目的环评手续。

综上所述，发行人的生产经营和拟投资项目的环境保护符合相关法律法规的规定。

四、保荐机构、发行人律师核查情况

（一）核查程序

就上述事项，保荐机构、发行人律师履行了以下核查程序：

- 1、查阅了发行人与危险废物处置单位签订的合同；
- 2、检索了江苏省危险废物动态管理系统网站；
- 3、查阅了发行人支付的危险废物处置费用凭证及发票；
- 4、取得了危险废物处置单位的资质证书；
- 5、查阅了发行人排污统计表；
- 6、实地考察了环保设施运行情况；
- 7、查阅了发行人及子公司建设项目的环境影响评价文件、环评批复、环保验收材料；
- 8、取得了发行人的排污许可证；
- 9、查阅了江宁区环保局《关于报送 2019 年拟核发排污许可证企业清单的通知》；
- 10、取得了募投项目环境影响报告表及环评批复文件；
- 11、查阅了《固定污染源排污许可分类管理名录（2017 版）》。

（二）核查意见

经核查，保荐机构、发行人律师认为：

- 1、报告期内，公司环保投入与公司排污量相匹配；
- 2、发行人的生产经营和拟投资项目的环境保护符合相关法律法规的规定。

问题 27

招股说明书披露，药品质量为我国药品质量监管的重中之重。

请发行人说明：（1）公司与产品质量把控相关的控制制度与措施；（2）报告期内，发行人的产品是否曾导致医疗事故，是否存在医疗纠纷；（3）发行人是否依照相关规范开展临床试验，发行人在临床试验过程中，是否曾发生试验事故，是否存在纠纷。

请保荐机构、发行人律师核查并发表意见。

回复：

一、公司与产品质量把控相关的控制制度与措施

根据发行人提供的材料并经核查，发行人制定的与产品质量把控相关的控制制度与措施如下：

（一）质量控制标准

公司的原料药（艾博韦泰）和冻干粉针剂生产线已通过 GMP 认证并获得相应的药品 GMP 证书，公司严格按照 GMP 要求进行药品生产管理和质量控制。

（二）质量控制制度与措施

公司制定了《物料购货质量保证合同管理规程》、《检验流程管理规程》、《物料放行管理规程》、《中间产品放行管理规程》、《成品放行管理规程》、《QA 现场巡检管理规程》等相关制度对生产过程的各个环节进行质量监督和控制，确保公司产品质量的稳定性和合规性，具体内容如下：

| 序号 | 制度 | 适用范围 | 主要内容 | 主要责任人 |
|----|------------------|--------------------|---|-------------------------|
| 1 | 《物料购货质量保证合同管理规程》 | 适用于公司对物料购货质量保证合同管理 | 物料购货质量保证合同的编写流程，包括供应商选择、谈判内容、草案评审等 | 采购主管、质量总监、行政总监 |
| 2 | 《检验流程管理规程》 | 质量部样品检验 | 检验流程；仓库物料入厂、工艺用水、中间产品、成品、其他样品的检验 | 质量总监、质量部 QC、质量部 QA [注] |
| 3 | 《物料放行管理规程》 | 适用于原料、辅料、包装材料的放行管理 | 物料检验记录的审核放行；检验报告单、审核单及标识等发放；仓库管理员对放行物料相关信息的复核 | 质量总监、质量部 QC、质量部 QA |
| 4 | 《中间产品放行管理规程》 | 适用于公司所有中间产品放行的管理 | 制剂中间体与原料药中控点审核放行要求；原料药中间产品审核放行要求 | 质量总监、生产总监、质量部 QC、质量部 QA |

| 序号 | 制度 | 适用范围 | 主要内容 | 主要责任人 |
|----|---------------|---------------------------|---|-------------------------|
| 5 | 《成品放行管理规程》 | 适用于公司生产的所有制剂及原料药成品放行的管理 | 产品放行原则；产品放行流程（包括但不限于生产部审核、质量部 QC 审核、质量部 QA 审核、批准放行） | 质量总监、生产总监、质量部 QC、质量部 QA |
| 6 | 《QA 现场巡检管理规程》 | 适用于对生产车间、水系统、空调系统、仓库等监督检查 | 对人员、生产区域、公共系统、仓库等进行检查 | 质量总监、生产总监、质量部 QC、质量部 QA |

注：QC 指质量控制；QA 指质量保证。

综上，发行人制定了完善的与产品质量把控相关的制度与措施。

二、报告期内，发行人的产品是否曾导致医疗事故，是否存在医疗纠纷

根据发行人取得的南京市市场监督管理局（合并原南京市工商行政管理局、原南京市质量技术监督局、原南京市食品药品监督管理局）、原南京市质量技术监督局、原南京市食品药品监督管理局出具的证明文件，报告期内，前沿生物没有因违法、违规被南京市市场监督管理局处罚的记录；前沿生物没有因违反质量、计量、特种设备、标准化等质量技术监督相关法律、法规受到处罚的记录；前沿生物无因违法销售假劣药品被南京市食品药品监督管理局立案调查尚未结案或已作出行政处罚决定尚未履行的情形。

根据对主要客户进行的访谈，报告期内，发行人的产品未曾导致医疗事故，不存在医疗纠纷。根据对发行人、主要客户在百度、必应等搜索引擎以及裁判文书网、中国执行信息公开网等政府网站进行的公开检索，未发现与发行人及主要客户有关的医疗事故及相关纠纷。

综上，报告期内，发行人的产品未曾导致医疗事故，不存在医疗纠纷。

三、发行人是否依照相关规范开展临床试验，发行人在临床试验过程中，是否曾发生试验事故，是否存在纠纷

发行人与首都医科大学附属北京佑安医院、首都医科大学附属北京地坛医院、

上海市公共卫生临床中心、广州市第八人民医院等签署了临床试验协议书，进行临床试验的过程中能够依照相关规范开展临床试验，未曾发生过试验事故，不存在纠纷；

根据主要合作医院（首都医科大学附属北京佑安医院、广州市第八人民医院、郑州市第六人民医院）的书面确认，在与前沿生物合作的过程中，该等医院完全依照相关规范开展临床试验，未曾发生试验事故，不存在纠纷。

发行人与精鼎医药研究开发（上海）有限公司、AMAREX CLINICAL RESEARCH LLC、方恩医药发展有限公司、北京考克瑞医药科技发展有限公司、成都华西海圻医药科技有限公司等 CRO 不存在任何纠纷。

根据与精鼎医药研究开发（上海）有限公司、AMAREX CLINICAL RESEARCH LLC、方恩医药发展有限公司、北京考克瑞医药科技发展有限公司、成都华西海圻医药科技有限公司的访谈，报告期内，该等 CRO 与发行人不存在法律诉讼、仲裁或其他纠纷。

根据对发行人、各合作医院及 CRO 在百度、必应等搜索引擎以及裁判文书网、中国执行信息公开网等政府网站进行的公开检索，未发现与发行人、各合作医院及 CRO 有关的临床试验事故及相关纠纷。

综上所述，发行人依照相关规范开展临床试验，发行人在临床试验过程中未曾发生试验事故，不存在纠纷。

四、保荐机构、发行人律师核查情况

（一）核查程序

就上述事项，保荐机构、发行人律师履行了以下核查程序：

- 1、取得并查阅发行人制定的与产品质量把控相关的控制制度；
- 2、实地走访发行人的生产厂房；
- 3、对主要客户进行访谈并制作访谈笔录；
- 4、取得主要第三方医院的书面确认；
- 5、对发行人、主要客户、主要第三方临床试验医院进行网络核查；
- 6、查阅发行人的说明。

（二）核查意见

经核查，保荐机构、发行人律师认为：

- 1、发行人制定了完善的与产品质量把控相关的制度与措施；
- 2、报告期内，发行人的产品未曾导致医疗事故，不存在医疗纠纷；
- 3、发行人依照相关规范开展临床试验，发行人在临床试验过程中未曾发生试验事故，不存在纠纷。

问题 28

招股说明书披露，发行人的排污许可证有效期限为 2019 年 7 月 22 日。

请发行人说明：（1）发行人已到期的排污许可证的换发情况，以及证照到期对发行人生产经营的影响；（2）发行人是否具备开展生产经营所需的全部资质，相关资质取得过程是否合法合规。

请保荐机构、发行人律师核查并发表意见。

回复：

一、发行人已到期的排污许可证的换发情况，以及证照到期对发行人生产经营的影响

前沿生物持有南京市江宁区环境保护局核发的《排污许可证》（证书编号为 320115-2016-000657-B），有效期为 2016 年 7 月 22 日至 2019 年 7 月 22 日，目前有效期已过。

根据对南京市江宁区生态环境局的访谈，确认了以下内容：

1、依据南京市江宁区环境保护局（现更名为南京市江宁区生态环境局）发布的《关于报送 2019 年拟核发排污许可证企业清单的通知》（江宁环控字〔2019〕4 号），前沿生物需按照原环保部发布的《固定污染源排污许可分类管理名录（2017 年版）》（下称“《管理名录》”）的规定，在实施期限内申请排污许可证。前沿生物不在南京市江宁区环境保护局公布的《2019 年需申领排污许可证的行业明细表》中，需按照《管理名录》的规定，到 2020 年才能取得新的排污许可证。

2、自 2019 年 7 月 22 日至按照相关规定按期取得有效《排污许可证》期间，前沿生物不存在因未持有有效《排污许可证》而被处以行政处罚的风险；

3、前沿生物在 2020 年前申请取得《排污许可证》不存在实质性障碍。

因此,《排污许可证》到期不会对发行人生产经营产生重大不利影响。

二、发行人是否具备开展生产经营所需的全部资质,相关资质取得过程是否合法合规

根据发行人提供的材料并经核查,发行人现持有下列资质证书:

(一) 新药证书

经核查,发行人拥有的新药证书如下:

| | |
|---------|------------------|
| 证书编号 | 国药证字 H20180006 |
| 药品名称 | 注射用艾博韦泰 |
| 新药证书持有者 | 前沿生物药业(南京)股份有限公司 |
| 证书颁发机关 | 国家食品药品监督管理总局 |

(二) 药品注册批件

经核查,发行人拥有的药品注册批件如下:

| | |
|-----------|--|
| 批件号 | 2018S00201 |
| 药品名称 | 药品通用名称:注射用艾博韦泰 英文名/拉丁名: Albuvirtide for Injection 商品名称:艾可宁 |
| 药品标准编号 | YBH01082018 |
| 药品批准文号 | 国药准字 H20180006 |
| 药品批准文号有效期 | 至 2023 年 5 月 22 日 |
| 新药证书编号 | 国药证字 H20180006 |
| 药品生产企业 | 企业名称:前沿生物药业(南京)股份有限公司 生产地址:南京市江宁区科学园乾德路 5 号 7 号楼(紫金方山) |
| 新药证书持有者 | 前沿生物药业(南京)股份有限公司 |
| 批件颁发机关 | 国家食品药品监督管理总局 |

(三) 药品 GMP 证书

| | |
|------|-----------------------------|
| 证书编号 | JS20180761 |
| 企业名称 | 前沿生物药业(南京)股份有限公司 |
| 地址 | 南京市江宁区科学园乾德路 5 号 7 号楼(紫金方山) |
| 认证范围 | 冻干粉针剂、原料药(艾博韦泰) |
| 发证机关 | 江苏省食品药品监督管理局 |
| 发证时间 | 2018 年 6 月 4 日 |
| 有效期 | 至 2023 年 6 月 3 日 |

(四) 药品生产许可证

| | |
|------|------------------|
| 企业名称 | 前沿生物药业(南京)股份有限公司 |
|------|------------------|

| | |
|-----------|--|
| 证书编号 | 苏 20160010 |
| 注册地址 | 南京市江宁区科学园乾德路 5 号 7 号楼（紫金方山） |
| 社会信用代码 | 913201150579884270 |
| 法定代表人 | DONG XIE（谢东） |
| 企业负责人 | CHANGJIN WANG（王昌进） |
| 质量负责人 | 杨军娣 |
| 分类码 | Hab |
| 生产地址和生产范围 | 南京市江宁区科学园乾德路 5 号 7 号楼（紫金方山）：冻干粉针剂、原料药（艾博韦泰）*** |
| 日常监管机构 | 南京市食品药品监督管理局 |
| 发证机关 | 江苏省食品药品监督管理局 |
| 发证日期 | 2018 年 7 月 19 日 |
| 有效期至 | 2020 年 12 月 31 日 |

（五）药物临床试验批件

经核查，发行人及其子公司拥有的于境内开展的临床试验批件如下：

| 序号 | 药物名称 | 批件号 | 颁发机关 | 申请事项 | 批件类型 | 剂型 | 规格 | 注册分类 | 取得日期 | 有效期 |
|----|---------|------------|-------|------|---------------|-----|--------|-------------|------------|---|
| 1 | 注射用艾博卫泰 | 2008L00899 | 国家药监局 | 新药 | 临床 I 期 | 注射剂 | 20mg/瓶 | 化学药品第 1.1 类 | 2008.03.09 | 本项临床试验应当在批准之日起 3 年内实施。逾期未实施的，本批件自行废止 |
| 2 | 艾博卫泰 | 2008L00900 | 国家药监局 | 新药 | 临床 I 期 | 原料药 | —— | 化学药品第 1.1 类 | 2008.03.09 | 本项临床试验应当在批准之日起 3 年内实施。逾期未实施的，本批件自行废止 |
| 3 | 艾博卫泰 | 2012L02582 | 国家药监局 | 补充申请 | 临床 II 期、III 期 | 原料药 | —— | 化学药品 | 2012.11.29 | 本项临床试验应当在批准之日起 3 年内实施。逾期未实施的，本批件自行废止；仍需进行临床试验的，应当重新申请 |
| 4 | 注射用艾博卫泰 | 2012L02623 | 国家药监局 | 补充申请 | 临床 II 期、III 期 | 注射剂 | 20mg/瓶 | 化学药品 | 2012.12.03 | 本项临床试验应当在批准之日起 3 年内实施。逾期未实施的，本批件自行废止；仍需进行临床试验的，应当重新申请 |

（六）临床试验通知书

1、发行人在中国境内拥有如下临床试验通知书：

| 序 | 申请人 | 药物名称 | 批 | 受理号 | 颁发机关 | 适应症 |
|---|-----|------|---|-----|------|-----|
|---|-----|------|---|-----|------|-----|

| 号 | | | 件类型 | | | |
|---|-----------------------------------|---------|----------------|-------------|-------------------|---|
| 1 | 香港前沿； 方恩（北京） 医药科技发展 有限公司 | 3BNC117 | 临 床 II 期 | JXSL1900022 | 国家药品 监督管 理局 | 1、3BNC117 和艾博韦 泰组成全注射长效配 方、联合其它口服抗逆 转录病毒药物治疗 HIV-1 多重耐药感染者 2、3BNC117 和艾博韦 泰组成全注射长效配 方、替代每日服用的口 服抗逆转录病毒药物 维持治疗已获得病毒 学抑制的 HIV-1 感染 者，并探索停用口服药 物后抑制病毒反弹及 清除病毒储存库的潜 力 |
| 2 | 香港前沿； 方恩（北京） 医药科技发展 有限公司 | AB001 | 临 床 I 期 | JXHL1800051 | 国家药品 监督管 理局 | 用于治疗肌肉、骨骼及 关节疼痛 |

2、发行人在中国境外拥有如下临床试验许可通知书：

| 序号 | 申请人 | 药物名称 | 阶段 | 地点 | IND 编号 | NCT 编号 | 监管部门 |
|----|----------|----------------------|------------|----|--------|-------------|-----------------|
| 1 | 前沿 生物 | 3BNC117 及 艾博韦泰 | 临床 II 期 | 美国 | 137666 | NCT03719664 | 美国食品药品 监督管理局 |
| 2 | 前沿 生物 | AB001 | 临床 II 期 | 美国 | 108731 | NCT02436824 | 美国食品药品 监督管理局 |

经核查，并经发行人确认，发行人自设立以来，主营业务均为从事艾滋病治疗及骨骼肌肉关节疼痛治疗领域的创新药物研发、生产及销售企业，未发生过重大变更。发行人报告期内实际开展的业务均在上述资质所载的范围之内，不存在超越上述许可范围从事生产经营的情形。

2019年3月7日，南京市市场监督管理局（合并原南京市工商行政管理局、原南京市质量技术监督局、原南京市食品药品监督管理局）出具《证明》，确认在2017年1月1日至2018年12月31日期间，前沿生物没有因违法、违规被南京市市场监督管理局处罚的记录。

2019年5月23日，南京市市场监督管理局出具《证明》，确认在2019年1月1日至2019年4月23日期间，前沿生物没有因违法、违规被南京市市场监督管理局处罚的记录。

2018年5月11日，南京市质量技术监督局出具《证明》，确认在2015年3月30日至2018年3月31日期间，未发现前沿生物因违反质量、计量、特种设备、标准化等质量技术监督相关法律、法规受到处罚的记录。

2018年5月3日，南京市食品药品监督管理局出具《证明》，确认前沿生物从2015年至该证明出具日无因违法销售假劣药品被南京市食品药品监督管理局立案调查尚未结案或已作出行政处罚决定尚未履行的情形。

综上，根据《药品经营许可证管理办法》、《药品经营质量管理规范》、《药品管理法实施条例》、《药品生产质量管理规范》、《药品注册管理办法》等规定，发行人已具备在中国境内开展生产经营所需的全部资质，相关中国境内资质取得过程合法合规。

三、保荐机构、发行人律师核查情况

（一）核查程序

就上述事项，保荐机构、发行人律师履行了以下核查程序：

- 1、取得发行人的排污许可证；
- 2、取得相关政府部门出具的合规证明；
- 3、对主管环保部门进行访谈；
- 4、查阅发行人的新药证书、药品注册批件、GMP证书、药品生产证书等全部生产经营资质。

（二）核查意见

经核查，保荐机构、发行人律师认为：

- 1、《排污许可证》到期不会对发行人生产经营产生重大不利影响；
- 2、发行人已具备在中国境内开展生产经营所需的全部资质，相关中国境内资质取得过程合法合规。

问题 29

招股说明书披露, 发行人无自有房产, 发行人及其子公司向第三方承租房产, 部分房屋租赁存在的未办理登记备案或租赁房产未取得房屋所有权证的情形。

请发行人说明: (1) 所租赁的房屋权属是否存在纠纷, 租赁用房是否为合法建筑, 相关土地使用权的取得和使用是否合法; 发行人使用租赁用房是否合法, 是否存在不能续租的风险; 发行人如需更换租赁房产, 可能对发行人生产经营和业绩造成的影响; (2) 租赁房产的出租方与发行人股东、董监高及客户是否存在关联关系, 租赁价格是否公允、程序是否合法合规; (3) 租赁房产是否影响发行人资产完整性。

请保荐机构、发行人律师核查并发表明确意见。

回复:

一、所租赁的房屋权属是否存在纠纷, 租赁用房是否为合法建筑, 相关土地使用权的取得和使用是否合法; 发行人使用租赁用房是否合法, 是否存在不能续租的风险; 发行人如需更换租赁房产, 可能对发行人生产经营和业绩造成的影响

经核查, 发行人及控股子公司向第三方租赁房产的权属情况等信息如下:

| 序号 | 承租方 | 出租方 | 产权人/所有权人 | 位置 | 租赁期限 | 权属证书 | 租赁登记备案证明 |
|----|------|----------------|------------------|--------------------------------|-------------------------------|------------------------|-----------------------|
| 1 | 北京前沿 | 北京安贞大厦物业管理有限公司 | 北京三桥物业管理有限公司 | 北京市东城区安定门外大街 2 号安贞大厦第 18 层 8 号 | 2016.11.17 - 2019.11.16 | 京房权证东字第 D0226 号 | 未办理 |
| 2 | | | | 北京市东城区安定门外大街 2 号安贞大厦第 24 层 8 号 | 2018.10.22 - 2019.10.28 | | 未办理 |
| 3 | 前沿生物 | 江宁科创 | 南京江宁科学园发展有限公司[注] | 南京市江宁科学园乾德路 2 号第 7 号楼第 2 层 | 2019.1.10 - 2022.1.9 | 宁房权证江初字第 JN004863 70 号 | 宁房租(江)字第 20190315 2 号 |
| 4 | | | | 南京市江宁科学园乾德路 2 号 3 号楼 | 2018.6.1 - 2021.5.31 | 宁房权证江初字第 JN004863 68 号 | 宁房租(江)字第 20190322 2 号 |
| 5 | | | | 南京市江宁科学园乾德路 2 号 | 2018.5.1 - 2021.4.30 | 暂未办理房产证 | 未办理 |

| 序号 | 承租方 | 出租方 | 产权人/所有权人 | 位置 | 租赁期限 | 权属证书 | 租赁登记备案证明 |
|----|--------------------------------------|------|----------|--------------------------------------|-------------------------------|--------------------------------|------------------------|
| | | | | 的第7号厂房北侧两幢建筑 | | | |
| 6 | | 王曦 | 王曦 | 雨花台区南京南站路西片区绿地之窗商务广场 C-2 幢 617-620 室 | 2017.4.7 - 2020.6.10 | 出租方已签署《房屋预售合同》，并全额支付购房款，未办理房产证 | 宁房租（雨）字第 20199784 5 号 |
| 7 | 雨花台区南京南站路西片区绿地之窗商务广场 C-2 幢 607-616 室 | | | 2017.4.7 - 2020.6.10 | 宁房租（雨）字第 20199784 4 号 | | |
| 8 | 雨花台区南京南站路西片区绿地之窗商务广场 C-2 幢 603、604 室 | | | 2019.03.11 - 2020.06.10 | 宁房租（雨）字第 20190911 4 号 | | |
| 9 | | 广州大厦 | 广州大厦 | 广州市越秀区北京路 374 号 901 自编 911 室 | 2019.03.18 - 2020.03.17 | 粤房地权证穗字第 01500778 22 号 | 穗租备 2019B040 1201010 号 |

注：根据南京江宁高新区管委会、南京江宁科学园发展有限公司及江宁科创出具《证明》，上表序号 3、4、5 项房屋系由南京江宁科学园发展有限公司委托江宁科创运营管理、出租。

（一）所租赁的房屋权属是否存在纠纷，租赁用房是否为合法建筑，相关土地使用权的取得和使用是否合法

1、关于上述第 5 项房屋，取得了该处房屋的土地使用权证书，未办理房屋所有权证。

根据江宁科创于 2019 年 6 月出具的说明，南京江宁科学园发展有限公司委托江宁科创运营管理南京市江宁区乾德路生命科学加速带厂区；乾德路 2 号第 7 号厂房北侧 2 幢建筑位于该生命科学加速带厂区内；该 2 幢建筑的房产证正在办理过程中。

因此，虽然出租方未办理房屋所有权证，所租赁的房屋权属不存在纠纷。

2、上述第 6、7、8 项房屋未取得房屋所有权证。

经核查，开发商取得了上述第 6、7、8 项房屋的《商品房预售许可证》，出租人已与开发商（预售人，即绿地集团南京宝地置业有限公司）签署了《商品房预售合同》，并全额支付了购房款，且上述房屋均办理了租赁登记备案证明；因

此，该等房屋是合法建筑，属于出租人的财产。

因此，上述第 6、7、8 项房屋是合法建筑，所租赁的房屋权属不存在纠纷。

此外，发行人实际控制人已作出承诺：若公司和/或其控股子公司因房屋租赁未办理备案登记或存在其他瑕疵而受到行政处罚或影响公司和/或其控股子公司的实际经营，DONG XIE（谢东）将对公司和/或其控股子公司因此而遭受的各项损失，包括但不限于合法租赁或新建该等房产的替代性房产所支出的费用、合法租赁或新建期间对公司和/或其控股子公司生产经营造成的实际损失或额外费用等，予以全额补偿。

综上所述，所租赁的房屋权属不存在纠纷，租赁用房为合法建筑，相关土地使用权的取得和使用合法合规。

（二）发行人使用租赁用房是否合法，是否存在不能续租的风险

1、上表第 1、2 项房屋，系发行人子公司北京前沿用作办公使用，未办理租赁登记备案证明。

根据最高人民法院出具的《关于审理城镇房屋租赁合同纠纷案件司法解释的理解与适用》第四条规定，“当事人以房屋租赁合同未按照法律、行政法规规定办理登记备案手续为由，请求确认合同无效的，人民法院不予支持”。因此，该等租赁合同未办理租赁备案手续并不影响租赁合同的效力，发行人使用上述租赁房屋合法合规。

北京前沿已着手续租上表第 1、2 项房屋，续租该等房屋不存在障碍。

2、关于上述第 3、4 项房屋，系发行人用于生产的厂房，江宁科创取得了房屋所有权证和土地所有权证，当事人办理了租赁备案，发行人使用该等房屋合法合规。

上述两项房屋将分别于 2022 年 1 月和 2021 年 5 月到期，江宁科创与发行人在承租期间按照租赁合同的约定正常使用租赁房产并按期缴纳房租，不存在违约情形；出租方未要求终止续租，目前不存在续租风险。此外，“1,000 万支注射用 HIV 融合抑制剂项目”一期建设项目为发行人在南京市江宁区国家高新技术产业开发区生命科学创新中心新建的研发生产基地，将主要用于药品的生产、研发及中试，主要产品为艾可宁和其他在研产品。该研发生产基地的建成将有效降低若因不能续租而更换厂房的影响。

3、上述第 5 项房屋，系发行人用作仓库使用；如前所述，出租方未取得房

屋所有权证。根据江宁科创出具的说明，该 2 幢建筑的房产证正在办理过程中，不存在违章建筑；发行人使用房屋没有超出合同约定用途，合法合规。

经核查，该 2 幢房屋将于 2021 年 4 月到期。在租赁期间，江宁科创与发行人按照租赁合同的约定正常使用租赁房产并按期缴纳房租，不存在违约情形，江宁科创未要求终止续租，目前不存在续租风险。

4、上述第 6、7、8 项房屋，系发行人用作办公使用，出租方未取得房屋所有权证。出租人已与开发商（预售人，即绿地集团南京宝地置业有限公司）签署了《商品房预售合同》，并全额支付了购房款，且上述房屋均办理了租赁登记备案证明，因此，该出租人有权出租上述房产，其与前沿生物签订的《房屋租赁合同》合法、有效。

经核查，上述第 6、7、8 项房屋将于 2020 年 6 月到期。发行人按照租赁合同的约定正常使用租赁房产并按期缴纳房租，不存在违约的情形，出租方未要求终止续租，目前不存在续租风险。此外，发行人已与绿地集团南京峰创置业有限公司签署了房屋预售合同。该等房屋将用作发行人办公使用，将有效降低若因上述房屋不能续租而更换办公场所的影响。

5、上述第 9 项房屋，系发行人用作办公使用，出租方取得了房屋所有权证，当事人办理了租赁备案，发行人使用该房屋合法合规。经核查，该处房屋将于 2020 年 3 月到期。发行人按照租赁合同的约定正常使用租赁房产并按期缴纳房租，不存在违约的情形，出租方未要求终止续租，目前不存在续租风险。

综上所述，发行人使用租赁用房合法合规，目前不存在不能续租的风险。

（三）发行人如需更换租赁房产，可能对发行人生产经营和业绩造成的影响

如前所述，发行人上述 9 项租赁房产目前不存在续租风险，目前不存在需要更换租赁房产的情形，不会对发行人生产经营和业绩造成重大影响。

此外，“1,000 万支注射用 HIV 融合抑制剂项目”一期建设项目为发行人在南京市江宁区国家高新技术产业开发区生命科学创新中心新建的研发生产基地，将主要用于药品的生产、研发及中试，主要产品为艾可宁和其他在研产品。该研发生产基地的建成将有效降低若因不能续租第 3、4 项房屋而更换厂房的影响。经核查，发行人已与绿地集团南京峰创置业有限公司签署了房屋预售合同。该等房屋将用作发行人办公使用，将有效降低若因上述第 6、7、8 项房屋不能续租而

更换办公场所的影响。

综上所述，发行人无需更换租赁房产，不会对发行人生产经营和业绩造成重大影响。

二、租赁房产的出租方与发行人股东、董监高及客户是否存在关联关系，租赁价格是否公允、程序是否合法合规

根据出租方出具的说明，截至本回复出具日，除江宁科创外，上述租赁的出租方与发行人股东、董事、监事、高级管理人员及客户不存在关联关系。

关于江宁科创租赁给前沿生物上述第 3、4、5 项房屋，经查询公开网站发布的同区域、同类型的房产租赁价格，发行人租赁房屋的价格与租赁房屋所在地周边房屋租赁价格接近，价格合理、公允。

公司于 2019 年 5 月 10 日召开第二届董事会第三次会议，于 2019 年 6 月 2 日召开 2019 年第三次临时股东大会，通过了《关于确认公司 2016 年度至 2019 年 3 月关联交易情况的议案》，对公司报告期内的关联交易进行了确认，独立董事发表了独立意见。因此关于第 3、4、5 项房屋租赁程序合法合规。

综上所述，除江宁科创外，租赁房产的出租方与发行人股东、董监高及客户不存在关联关系，租赁价格公允、程序合法合规。

三、租赁房产是否影响发行人资产完整性

根据前述，前沿生物及其控股子公司租赁使用上述房屋合法合规，租赁房产不存在权属纠纷，出租方与承租方不存在纠纷。

发行人具备与生产经营有关的主要生产系统、辅助生产系统和配套设施，合法拥有与生产经营有关的主要土地、厂房、机器设备以及商标、专利、非专利技术的所有权或者使用权，具有独立的原料采购和产品销售系统。

综上，租赁房产不影响发行人资产完整性。

四、保荐机构、发行人律师核查情况

（一）核查程序

就上述事项，保荐机构、发行人律师履行了以下核查程序：

1、核查发行人租赁协议、租赁房屋土地使用权证、房屋所有权证、房屋预

售合同等权属证明文件；

- 2、查阅出租方、客户的工商信息；
- 3、查阅各出租方出具的书面说明等文件。

（二）核查意见

经核查，保荐机构、发行人律师认为：

1、发行人所租赁的房屋权属不存在纠纷，租赁用房为合法建筑，相关土地使用权的取得和使用合法；发行人使用租赁用房合法合规，不存在不能续租的风险；发行人目前不存在更换租赁房产的情形，不会对发行人生产经营和业绩造成不利影响；

2、除江宁科创外，租赁房产的出租方与发行人股东、董监高及客户不存在关联关系，租赁价格公允、租赁程序合法合规；

3、租赁房产不影响发行人资产完整性。

问题 30

发行人国内销售模式包含经销商模式，客户包括医药流通经销商及 DTP 药房。请发行人补充披露：（1）对 DTP 药房的销售属于直销模式还是经销模式；直销模式和经销模式的收入占比；（2）对经销商和 DTP 药房的定价模式、结算模式、信用政策、销售模式、日常管理制度、退货制度及报告期内的退货情况；发行人产品的保质期，经销商与发行人关于临近保质期产品的退换货约定；（3）发行人对经销商的折扣、折让、返利政策，相关会计处理是否符合《企业会计准则》的要求；（4）发行人产品的规格类型、不同规格（如有）平均销售价格以及患者购买单价；（5）抗 HIV 病毒药品的处方开具是否限于特定定点医院，国内主要地区销售自费抗 HIV 病毒药品的主要医院或药房名称。发行人是否已经开拓了上述终端使用机构的销售渠道。

请保荐机构、申报会计师对上述事项进行核查并发表核查意见，说明对报告期内销售客户的核查程序、核查证据及核查结论。

回复：

一、请发行人补充披露对 DTP 药房的销售属于直销模式还是经销模式；直销模式和经销模式的收入占比

发行人已于招股说明书“第八节 财务会计信息与管理层分析”之“十一、盈利能力分析”之“（一）营业收入的变化趋势、构成及原因分析”之“4、按销售模式划分”补充披露如下内容：

“报告期内，公司的销售模式包括经销模式以及直销模式两种。公司按销售模式划分的主营业务收入构成情况如下：

单位：万元

| 销售模式 | 2019年1-3月 | | 2018年度 | | 2017年度 | | 2016年度 | |
|------|-----------|---------|--------|---------|--------|----|--------|----|
| | 收入 | 占比 | 收入 | 占比 | 收入 | 占比 | 收入 | 占比 |
| 经销模式 | 207.17 | 91.05% | 181.03 | 94.73% | - | - | - | - |
| 直销模式 | 20.36 | 8.95% | 10.07 | 5.27% | - | - | - | - |
| 合计 | 227.53 | 100.00% | 191.11 | 100.00% | - | - | - | - |

报告期内，公司主要采用买断式经销商模式销售艾可宁，经销商购买艾可宁之后再向下游终端销售，下游终端主要为医院或药房。同时，公司也与DTP药房采用直销模式进行合作，将艾可宁销售给DTP药房，再由DTP药房直接销售给患者。公司以经销商或DTP药房签收确认收货作为收入确认的时点，按已收或者应收的合同或协议价款约定的公允价值确认销售商品收入金额。

目前公司通过经销模式销售占比较高，主要是经销商规模较大、销售网络覆盖更广，公司采取该等模式可以覆盖更多的市场。”

二、请发行人补充披露对经销商和 DTP 药房的定价模式、结算模式、信用政策、销售模式、日常管理制度、退货制度及报告期内的退货情况；发行人产品的保质期，经销商与发行人关于临近保质期产品的退换货约定

（一）补充披露经销商和 DTP 药房的定价模式、结算模式、信用政策、销售模式、日常管理制度

发行人已于招股说明书“第六节 业务与技术”之“四、发行人主要产品的销售情况和主要客户”之“（六）经销商和 DTP 药房情况”之“1、定价模式、结算模式、信用政策、销售模式、日常管理制度”补充披露如下内容：

“公司对经销商和 DTP 药房的定价模式、结算模式、信用政策、销售模式、日常管理制度如下表所示：

| 分类 | 经销商 | DTP 药房 |
|--------|---|--|
| 定价模式 | 公司根据艾可宁的研发投入及生产成本、临床价值以及主要竞争产品终端售价，采用自主定价的方式确定了全国统一终端售价（992 元/支），具体到公司的出厂价格，则以终端售价为上限，根据经销商的分销能力、分销资源投入情况等条件约定不同的销售价格 | 公司根据艾可宁的研发投入及生产成本、临床价值以及主要竞争产品终端售价，采用自主定价的方式确定了全国统一终端售价（992 元/支），具体到公司的出厂价格，则以终端售价为上限，根据 DTP 药房自身规模、覆盖区域等条件约定不同的销售价格 |
| 结算模式 | 部分“先货后款”方式，部分“先款后货”，均以银行转账方式结算 | 同左 |
| 信用政策 | 对于“先货后款”结算方式，主要给予 30-50 天信用期，给予 100 万-200 万不等的信用额度；对于“先款后货”结算方式，采用预收款的信用政策 | 同左 |
| 销售模式 | 公司与拥有 GSP 资质的经销商签订《购销协议》，公司进行专业学术推广，由经销商提供物流体系，将药品在授权区域内调拨、配送至医院或药店 | 公司与具有相关 GSP 资质的药房签订销售协议，将药品配送至 DTP 药房，相关学术推广工作仍由公司负责 |
| 日常管理制度 | 公司制定了《销售管理制度》，对新增商业客户的经营资质审核、新增客户开户，商业客户档案管理、日常销售管理、客户退换货、应收款与回款管理等作出了相应的规定 | |

”

（二）补充退货制度及报告期内的退货情况

1、公司销售产品退换货制度

发行人已于招股说明书“第六节 业务与技术”之“四、发行人主要产品的销售情况和主要客户”之“（六）经销商和 DTP 药房情况”之“2、退货制度及报告期退换货情况”补充披露如下内容：

“公司制定了《销售管理制度》，主要退换货制度如下：

- （1）对于退货产品，由商务人员提出申请，填写《产品退/换货申请表》；
- （2）经质量部门判定是否是质量原因，确认为质量问题的，由质量管理部门负责人批准同意后才能办理退货手续。仓库管理员把退货产品移动至不合格品库，根据质量部门出具的《退回药品处理表》进行处理。

(3) 非质量问题的退货，经销售副总、财务副总和总经理审批同意后才能办理药品退货手续。物控部门凭审批的《药品经营退货申请表》接收退货，核对产品名称、批号、数量及外观检查、运输温度记录等是否符合要求。若不符合要求拒收，若符合将其移至退货区域待处理。对于需要更换包装的产品，生产部安排车间更换包装。车间根据《退回药品处理表》和产品确认结果开具领料单领用包装材料，进行包装，并记录《退回药品更换包装分录》。文档由质量部存档。包装后的产品入库，由质量部出具《退回药品放行单》，进入正常销售。”

2、报告期内退换货情况

发行人已于招股说明书“第六节 业务与技术”之“四、发行人主要产品的销售情况和主要客户”之“（六）经销商和 DTP 药房情况”之“2、退货制度及报告期退换货情况”补充披露如下内容：

报告期内，公司不存在因产品质量问题产生的退换货情形。报告期内，公司仅存在非质量问题产生的换货，具体情况如下：

| 项目 | 2019 年 1-3 月 | 2018 年度 |
|---------|--------------|---------|
| 换货数量（支） | 5 | 2 |
| 销售数量（支） | 2,924 | 2,470 |
| 占比（%） | 0.17% | 0.08% |

（三）补充发行人产品的保质期，经销商与发行人关于临近保质期产品的退换货约定

发行人已于招股说明书“第六节 业务与技术”之“四、发行人主要产品的销售情况和主要客户”之“（六）经销商和 DTP 药房情况”之“2、退货制度及报告期退换货情况”补充披露如下内容：

“根据艾可宁（注射用艾博韦泰）药品说明书，艾可宁有效期为 24 个月。

报告期内，发行人与经销商签订的《购销协议》未约定临近保质期产品的退换货条款，仅约定发行人发货时需保证药品有效期大于一年。发行人仅与一家 DTP 药房（江苏德轩堂医药（集团）有限公司南京市第二医院药房）约定了临近保质期产品的退换货条款，具体约定如下：

（1）如因医院销售/市场发生变化原因致使江苏德轩堂医药（集团）有限公司南京市第二医院药房该品种库存滞销或因产品临近有效期无法销售，公司根据实际库存给予换货或退货处理，以票折形式处理退货。

(2) 鉴于该产品为冷冻药品，江苏德轩堂医药（集团）有限公司南京市第二医院药房有权就部分因有效期原因无法销售药品向公司提出退货/换货申请，如发生退货情况公司在 10 日内以票折方式按进货价支付到江苏德轩堂医药（集团）有限公司南京市第二医院药房指定账户。

报告期内，江苏德轩堂医药（集团）有限公司南京市第二医院药房于 2019 年 1-3 月自公司采购 96 支艾可宁产品，合计金额为 7.63 万元。截至本招股说明书签署日，该部分药品已全部消化完毕，未发生退货情况。此外，2019 年 9 月 1 日江苏德轩堂医药（集团）有限公司南京市第二医院药房与公司签订了更新版本的购销协议，约定自 2019 年 9 月 1 日起取消了上述临近保质期产品的退换货条款。”

三、请发行人补充披露发行人对经销商的折扣、折让、返利政策，相关会计处理是否符合《企业会计准则》的要求

发行人已于招股说明书“第八节 财务会计信息与管理层分析”之“十一、盈利能力分析”之“（一）营业收入的变化趋势、构成及原因分析”之“主要产品的价格和销售量分析”补充披露如下内容：

“报告期内，公司与部分经销商在《购销协议》中约定，公司将视经销商按时回款状况，每季度以销售折扣的形式给予经销商当季按期回款销售金额的一定比例奖励。根据《企业会计准则第 14 号—收入》第六条：“销售商品涉及现金折扣的，应当按照扣除现金折扣前的金额确定销售商品收入金额。现金折扣在实际发生时计入当期损益。现金折扣，是指债权人为鼓励债务人在规定的期限内付款而向债务人提供的债务扣除。”报告期内，公司与经销商约定的销售折扣属于现金折扣，公司以现金折扣前的金额确定销售商品收入金额，将现金折扣计入当期财务费用，符合企业会计准则的规定。2018 年度、2019 年 1-3 月现金折扣金额分别为 2.70 万元和 3.63 万元，该部分现金折扣在收到货款时计入当期财务费用。”

四、请发行人补充披露发行人产品的规格类型、不同规格（如有）平均销售价格以及患者购买单价

发行人销售的艾可宁为统一标准规格 160mg/支，不存在不同规格的情况。

发行人已于招股说明书“第八节 财务会计信息与管理层分析”之“十一、盈利能力分析”之“（一）营业收入的变化趋势、构成及原因分析”之“主要产品的价格和销售量分析”补充披露如下内容：

“2018年5月，艾可宁获得上市批准，公司于同年8月开始实现销售。由于2016年、2017年，艾可宁未获取上市批准，因此无主营业务收入。2018年、2019年1-3月公司收入、销量、单价变动如下表所示：

| 项目 | 2019年1-3月 | 2018年度 |
|--------------|-----------|---------|
| 销售收入（万元） | 227.53 | 191.11 |
| 销售收入变动率（%） | 19.06% | - |
| 销售量（支） | 2,924 | 2,470 |
| 销售量变动率（%） | 18.38% | - |
| 平均销售价格（元/支） | 778.15 | 773.71 |
| 平均销售价格变动率（%） | 0.57% | - |
| 患者购买单价（元/支） | | 992.00 |
| 产品规格 | | 160mg/支 |

”

五、抗 HIV 病毒药品的处方开具是否限于特定定点医院，国内主要地区销售自费抗 HIV 病毒药品的主要医院或药房名称。发行人是否已经开拓了上述终端使用机构的销售渠道

抗 HIV 病毒药品必须由 HIV 定点治疗医院的医生处方开具。发行人已于招股说明书“第六节 业务与技术”之“一、发行人主营业务情况”之“（一）发行人的主营业务、主要产品的基本情况”及“（二）主要产品的收入构成”之“2、主要产品”之“（1）已上市产品”之“10）商业化进程”对国内主要地区销售自费抗 HIV 病毒药品的主要医院名称，以及发行人的开拓情况补充披露如下：

“目前中国主要地区能够销售自费抗 HIV 病毒药品的主要医院共有 54 家，分布于 31 个省级行政区域中，具体如下：

| 序号 | 省份 | 医院 |
|----|----|----|
|----|----|----|

| 序号 | 省份 | 医院 |
|----|-----|--------------------|
| 1 | 四川 | 四川省人民医院 |
| 2 | | 成都公共卫生临床中心 |
| 3 | 云南 | 云南省传染病专科医院 |
| 4 | | 昆明市第三人民医院 |
| 5 | | 大理第二人民医院 |
| 6 | 山东 | 济南传染病医院 |
| 7 | | 青岛第六人民医院 |
| 8 | 河南 | 河南省传染病医院（郑州第六人民医院） |
| 9 | 北京 | 北京协和医院 |
| 10 | | 解放军总医院第五医学中心 |
| 11 | | 地坛医院 |
| 12 | | 佑安医院 |
| 13 | 天津 | 天津第二人民医院 |
| 14 | 山西 | 太原第四人民医院 |
| 15 | | 临汾市第三人民医院 |
| 16 | 河北 | 石家庄第五人民医院 |
| 17 | 辽宁 | 沈阳第六人民医院 |
| 18 | | 大连第六人民医院 |
| 19 | | 中国医科大学第一附属医院 |
| 20 | 吉林 | 长春市传染病医院 |
| 21 | 黑龙江 | 哈尔滨医科大学第四附属医院 |
| 22 | 湖南 | 湘雅二医院 |
| 23 | | 长沙第一医院 |
| 24 | 贵州 | 贵阳第五人民医院 |
| 25 | 重庆 | 重庆公共卫生医疗救治中心 |
| 26 | 福建 | 福州传染病医院（孟超肝胆医院） |
| 27 | | 厦门市第一人民医院杏林分院 |
| 28 | 浙江 | 浙江大学医学院第一附属医院 |
| 29 | | 杭州西溪医院 |
| 30 | | 温州市第六人民医院 |
| 31 | | 宁波第二人民医院 |
| 32 | 江西 | 江西省胸科医院 |
| 33 | | 南昌市第九医院 |

| 序号 | 省份 | 医院 |
|----|-----|----------------|
| 34 | 上海 | 上海公共卫生临床中心 |
| 35 | 江苏 | 苏州第五人民医院 |
| 36 | | 无锡第五人民医院 |
| 37 | | 南京市公共卫生医疗中心 |
| 38 | 广东 | 广州第八人民医院 |
| 39 | | 南方医科大学南方医院 |
| 40 | | 深圳第三人民医院 |
| 41 | 广西 | 南宁第四人民医院 |
| 42 | | 柳州龙潭医院 |
| 43 | 湖北 | 武汉市医疗救治中心 |
| 44 | | 武汉中南医院 |
| 45 | 安徽 | 合肥市传染病医院 |
| 46 | | 安徽医科大学第二附属医院 |
| 47 | 陕西 | 西安唐都医院 |
| 48 | 内蒙古 | 呼和浩特市第二医院 |
| 49 | 甘肃 | 兰州肺科医院 |
| 50 | 宁夏 | 宁夏医科大学总医院 |
| 51 | 青海 | 青海第四人民医院 |
| 52 | 西藏 | 西藏自治区人民医院 |
| 53 | 海南 | 海南省皮肤病医院 |
| 54 | 新疆 | 新疆维吾尔自治区第六人民医院 |

目前国内 HIV 定点防治医疗机构（含各级定点治疗医院及乡村卫生站）逾千家，其中发行人拟拓展的 HIV 定点治疗医院约 350 家，其中，截至本招股书出具日，艾可宁已在 51 家 HIV 定点治疗医院销售。此外，艾可宁已在 47 个 DTP 药房中销售。”

六、请保荐机构、申报会计师对上述事项进行核查并发表核查意见，说明对报告期内销售客户的核查程序、核查证据及核查结论

（一）核查程序

针对上述事项，保荐机构履行了如下核查程序：

1、访谈发行人销售管理人员，收取发行人与 DTP 药房签署的《购销协议》，访谈会计师，查阅行业可比销售模式的披露情况，核查 DTP 药房的销售模式；

2、获取了发行人与经销商、DTP 药房签订的《购销协议》，访谈了相关销售人员，核查了《购销协议》具体条款，查阅比对了《企业会计准则》确认销售收入确认依据，核查直销模式和经销模式收入占比；

3、获取了发行人的《销售管理制度》，核查了退换货具体条款；获取了发行人报告期内退换货明细表、退换货申请单、退换货处理邮件及退换货药品检测报告，核查了退换货的原因和对应会计处理方式，访谈了发生退换货的客户关于药品退换货的具体情况；

4、访谈发行人生产及销售管理人员，获取发行人产品说明书了解公司产品保质期规定及存货保质期情况；

5、针对发行人与经销商、DTP 药房签订的《购销协议》中的现金折扣条款，访谈财务人员、销售人员，了解现金折扣条款背后的商业逻辑、条款实际执行情况，并核查相关会计处理是否符合《企业会计准则》的规定；

6、访谈生产人员、经销商和 DTP 药房及收取《购销协议》了解公司产品销售规格情况和售价情况，获取发行人报告期内销量、销售收入统计表，核查了平均销售价格；

7、访谈了公司管理层、销售管理人员及行业顾问，并通过公开检索，了解国内主要地区销售自费抗 HIV 病毒药品的主要医院名称；

8、取得发行人关于销售覆盖情况的说明。

（二）核查证据

保荐机构、申报会计师获取的核查证据包括：对发行人的访谈纪要、发行人与经销商和 DTP 药房签订的购销协议、销售订单、销售收入对应的发票、客户签署的冷链运输交接单、药品随货同行单、客户回款银行水单、前十大客户访谈问卷、退换货明细表、退换货检测报告、经销商终端药品流向单、收回的客户应收账款函证、发行人覆盖医院及药房清单等。

（三）核查结论

经核查，保荐机构认为：

1、发行人对 DTP 药房的销售模式为直销模式，发行人经销商模式销售占比

较大，主要系发行人拟通过经销商模式覆盖更多市场；

2、发行人目前销售产品情况符合经销商和 DTP 药房签署的《购销协议》定价、结算、信用政策约定，符合日常管理制度约定；发行人报告期内退换货情况符合退换货制度约定；

3、发行人报告期内对营业收入及经销商现金折扣的会计处理符合《企业会计准则》的要求；

4、发行人目前销售艾可宁为单一规格，患者购买单价为统一 992 元/支，发行人已计算披露平均售价情况；

5、目前国内能够销售自费抗 HIV 病毒药品的主要医院共有 54 家，分布于 31 个省级行政区域中；

6、截至本回复出具日，艾可宁已在 51 家 HIV 定点治疗医院销售。此外，艾可宁已在 47 个 DTP 药房中销售。

经核查，申报会计师认为：

1、发行人所披露的经销商及 DTP 药房销售相关情况、产品相关信息及终端使用机构开拓情况，与我们在审计及核查过程中所获得的会计资料中所了解的情况基本一致；

2、发行人对于营业收入，经销商的折扣、折让、返利政策等的会计处理在所有重大方面符合企业会计准则的规定。

问题 31

招股说明书披露了报告期内主要原材料的采购情况、前五大原材料供应商和委外服务供应商。

请发行人补充披露：（1）上述供应商的基本情况，包括主营业务、注册资本、实际控制人、是否与发行人存在关联关系；（2）发行人向前五大原材料供应商采购的具体内容；（3）公司主要原材料采购的各项目在发行人产品生产中的作用；Fmoc-AEEAC-OH 和 Rink Amide-MBHA Resin 树脂单价较高的原因，Fmoc-AEEAC-OH 无需每年采购的原因；（4）截止 2019 年 3 月 31 日原料药供应商的名称、发行人对其的采购内容、采购单价与市场公开价格是否存在重大差异；原料药供应商是否为招股书中所述的 CMO，如否，请说明二者差异并披露

为发行人提供 CMO 服务的公司名称和服务内容。（5）发行人艾可宁的原料药的名称，发行人是否自主生产艾可宁及在研产品的原料药，相关的生产基地和产能情况，报告期内需要向多家供应商采购原料药的原因；（6）发行人采购艾可宁原料药后加工成制剂产品是否具有较大的技术壁垒，发行人是否存在因原料药需要向供应商采购而导致产品成本较高的情形，如是，请补充相关风险提示；（7）报告期各期临床前研究服务对应的研究项目；（8）选取 Celldex Therapeutics Inc 作为 3BNC117 生产服务单一供应商的原因，发行人对 Celldex Therapeutics Inc 生产的 3BNC117 是否存在依赖；结合艾可宁+3BNC117 联合疗法研发进度，说明报告期内 3BNC117 生产服务采购金额波动的原因及合理性。

请发行人说明报告期内委外服务部分是否属于生产、研发过程中的关键环节，委外服务中的技术保密措施及实际效果；发行人与委外服务供应商关于产品质量、临床试验纠纷责任分摊的具体安排。

请保荐机构对上述事项核查，并对主要供应商与发行人、发行人董事、监事、高管、其他核心人员是否存在关联关系的情形进行核查并发表核查意见；

回复：

一、上述供应商的基本情况，包括主营业务、注册资本、实际控制人、是否与发行人存在关联关系

发行人已于招股说明书“第六节 业务与技术”之“五、发行人主要产品的采购情况和主要供应商”之“（三）报告期内采购前五名供应商情况”补充披露如下：

报告期内，公司原材料前五大供应商基本情况具体如下：

| 供应商名称 | 主营业务 | 注册资本 | 实际控制人 | 是否存在关联关系 |
|--------------|--|----------|----------------------------|----------|
| 成都市科隆化学品有限公司 | 生产、加工、销售；精细化学品、化工原料、氨基酸及其衍生物、化学试剂、食品添加剂、药辅材料、清洗剂、消毒剂 | 2,111 万元 | 张松 | 否 |
| 安徽天地高纯溶剂有限公司 | 高纯溶剂研发、生产、销售及提供相关技术咨询和技术服务 | 1,222 万元 | Tedia Asia-Pacific Limited | 否 |
| 成都郑源生化科技有限公司 | 研发、生产、销售：氨基酸及其衍生物、多肽中间体、精细化学品、化工产品（不含危险化学品）、医药中间体 | 1,000 万元 | 郑思贵 | 否 |
| 南京科正化工有限公司 | 危险化学品经营，化工产品销售 | 1,080 万元 | 邵明海 | 否 |
| 天津南开和成科技有限公司 | 化工、化工轻工材料批发兼零售高分子树脂材料制造 | 1,300 万元 | 马玉新 | 否 |
| 南京晚晴化玻仪器有限公司 | 危险化学品批发、零售（按许可证所列项目经营），实验器材、仪器仪表、玻璃仪器销售 | 500 万元 | 游余华 | 否 |
| 江苏鹏程实验器材有限公司 | 危险化学品（按许可证所列范围经营）、仪器仪表、化学试剂、玻璃仪器、化工原料销售 | 1,000 万元 | 丁菲 | 否 |
| 成都普康生物科技有限公司 | 生产销售：化工产品（不含危险化学品）；货物进出口、技术进出口；技术推广服务。 | 300 万元 | 罗前东 | 否 |

注：成都市科龙化工试剂厂已更名为成都市科隆化学品有限公司

报告期内，公司委外服务前五大供应商情况具体如下：

| 供应商名称 | 主营业务 | 注册资本 | 实际控制人 | 是否存在关联关系 |
|-----------------------------|---|--------------|---------------------------------|----------|
| AMAREX CLINICAL RESEARCHLLC | 为临床试验各阶段提供研发、验证、审批相关技术服务（境外公司，通过官网公开信息查询） | 境外公司未公开披露 | 境外公司未公开披露 | 否 |
| 深圳市健元医药科技有限公司 | 生物工程产品、药品、保健品、化妆品、精细化工、医疗器械产品的技术开发、技术转让（法律、行政法规或国务院决定规定在登记前须经批准的项目除外）；精细化工产品、化工原料、化学试剂（不含危险品）、玻璃器皿、仪器仪表的销售，其它国内贸易；经营进出口业务。 | 8,950 万元 | 刘庭福 | 否 |
| 上海昂博生物技术有限公司 | 生产多肽生物产品，保护氨基酸及相关医药中间体，销售公司自产产品；多肽产品的技术开发及技术转让服务，多肽领域内技术咨询和药品生产管理咨询服务。 | 1,218 万美元 | 昂博生物制药有限公司 (Ambiopharm Inc.) | 否 |
| 江苏诺泰澳赛诺生物制药股份有限公司 | 冻干粉针剂、小容量注射剂（含非最终灭菌）、原料药、片剂、硬胶囊剂、保健品、医疗器械的生产（均按许可证核定内容经营）；制药技术、生物技术的研发；医药中间体、多肽中间体的生产（药品、保健品、食品、饲料等涉及专项审批的产品除外）；精细化工产品（危险化学品除外）的生产与销售 | 15,988.79 万元 | 赵德毅、赵德中 | 否 |

| 供应商名称 | 主营业务 | 注册资本 | 实际控制人 | 是否存在关联关系 |
|--------------------------|---|-------------------|-----------------|----------|
| 中国医学科学院医学实验动物研究所 | 病理学与遗传育种学研究；细胞分子生物学与分子遗传学研究；实验动物营养学研究；模型动物研究 微生物控制研究；无菌动物研究；比较医学研究；合格实验动物繁育； | 开办资金 1,239 万元 | 举办单位为国家卫生健康委员会 | 否 |
| Celldex Therapeutics Inc | 抗体研发、生产，抗体与药物协同、免疫系统调节剂以及蛋白质基础疗法的研发； (境外上市公司，通过官网公开信息查询) | 境外公司未公开披露 | 境外公司未公开披露 | 否 |
| 成都圣诺生物制药有限公司 | 原料药、注射剂、片剂、胶囊剂、颗粒剂的研究； 原料药、冻干粉针剂生产。 | 4,500 万元 | 文永均 | 否 |
| 方恩(北京)医药科技发展有限公司 | 技术开发、技术服务、技术咨询、技术推广；医学研究与试验发展；产品设计；医药信息咨询(须经审批的诊疗活动除外) | 100 万元 | 张丹 | 否 |
| 成都华西海圻医药科技有限公司 | 新药临床前安全性评价 | 3,260 万元 | 四川大学华西医院 | 否 |
| 北京考克瑞医药科技发展有限公司 | 医药技术开发推广、技术咨询服务、技术培训 | 10 万元 | 彭海燕、雷正一 | 否 |
| 首都医科大学附属北京佑安医院 | 为人民身体健康提供医疗与护理保健服务，以感染、传染及急、慢性相关性疾病群体为主要服务对象 | 开办资金 9,600 万元 | 举办单位为北京市医院管理中心 | 否 |
| 广州市第八人民医院 | 承担临床医疗、临床教学和传染病研究等任务；负责全省艾滋病诊断、治疗及提供相关技术指导；承担艾滋病临床专业省级师资及艾滋病高发地区业务骨干的培训任务，提高艾滋病的临床诊治能力；开展传染病防治知识的宣传和咨询服务。 | 开办资金 69,985.36 万元 | 举办单位为广州市卫生健康委员会 | 否 |

| 供应商名称 | 主营业务 | 注册资本 | 实际控制人 | 是否存在关联关系 |
|-----------|---|-------------------|-------------|----------|
| 郑州市第六人民医院 | 为人民身体健康提供医疗与护理保健服务,承担郑州市乃至全省传染病救治、结核病预防控制及项目管理、艾滋病救治及医务人员培训工作 | 开办资金 13,649.01 万元 | 举办单位为郑州市卫生局 | 否 |

二、发行人向前五大原材料供应商采购的具体内容

发行人已于招股说明书“第六节 业务与技术”之“五、发行人主要产品的采购情况和主要供应商”之“（三）报告期内采购前五名供应商情况”之”1、原材料供应商“补充披露如下内容：

| 时间 | 排名 | 供应商名称 | 采购金额（元） | 主要采购内容 | 占采购总额比重 |
|-----------|----|--------------|------------|---------------------|---------|
| 2019年1-3月 | 1 | 南京科正化工有限公司 | 222,218.53 | 二氯甲烷, N,N-二甲基甲酰胺 | 12.78% |
| | 2 | 成都市科隆化学品有限公司 | 213,726.80 | 三氟乙酸等 | 12.29% |
| | 3 | 成都郑源生化科技有限公司 | 161,751.25 | 氨基酸 | 9.30% |
| | 4 | 天津南开和成科技有限公司 | 145,474.14 | Rink Amide-MBHA 树脂等 | 8.36% |
| | 5 | 安徽天地高纯溶剂有限公司 | 102,103.45 | 乙腈 | 5.87% |
| | | 合计 | | 845,274.17 | |
| 2018年度 | 1 | 南京科正化工有限公司 | 570,806.36 | 二氯甲烷, N,N-二甲基甲酰胺 | 13.11% |
| | 2 | 南京晚晴化玻仪器有限公司 | 534,545.49 | 乙腈, 二氯甲烷等 | 12.28% |
| | 3 | 成都市科隆化学品有限公司 | 386,716.39 | 三氟乙酸等 | 8.88% |
| | 4 | 安徽天地高纯溶剂有限公司 | 293,275.86 | 乙腈 | 6.74% |
| | 5 | 江苏鹏程实验器材有限公司 | 251,304.41 | 三氟乙酸, 乙腈等 | 5.77% |
| | | 合计 | | 2,036,648.51 | |
| 2017年度 | 1 | 南京科正化工有限公司 | 448,988.03 | 二氯甲烷, N,N-二甲基甲酰胺 | 22.02% |
| | 2 | 南京晚晴化玻仪器有限公司 | 284,098.32 | 乙腈, 二氯甲烷等 | 13.93% |
| | 3 | 成都市科龙化工试剂厂 | 197,127.77 | 三氟乙酸等 | 9.67% |
| | 4 | 江苏鹏程实验器材有限公司 | 193,048.07 | 三氟乙酸, 乙腈等 | 9.47% |
| | 5 | 成都郑源生化科技有限公司 | 149,504.26 | 氨基酸 | 7.33% |
| | | 合计 | | 1,272,766.45 | |
| 2016年度 | 1 | 天津南开和成科技有限公司 | 632,307.69 | Rink Amide-MBHA 树脂等 | 20.84% |
| | 2 | 成都普康生物科技有限公司 | 582,516.06 | 氨基酸 | 19.20% |
| | 3 | 成都郑源生化科技有限公司 | 206,730.79 | 氨基酸 | 6.81% |
| | 4 | 成都市科龙化工试剂厂 | 165,925.62 | 三氟乙酸等 | 5.47% |
| | 5 | 江苏鹏程实验器材有限公司 | 159,040.42 | 三氟乙酸, 乙腈等 | 5.24% |
| | | 合计 | | 1,746,520.58 | |

三、公司主要原材料采购的各项目在发行人产品生产中的作用；
Fmoc-AEEAC-OH 和 **Rink Amide-MBHA Resin** 树脂单价较高的原因，
Fmoc-AEEAC-OH 无需每年采购的原因

发行人已于招股说明书“第六节 业务与技术”之“五、发行人主要产品的采购情况和主要供应商”之“（一）主要原材料及能源的采购情况”补充披露如下内容：

“公司主要原材料在生产过程中的作用如下：

| 原材料名称 | 生产过程中的作用 |
|---------------------------|-----------------|
| N,N-二甲基甲酰胺 (DMF) | 肽树脂合成洗涤、反应溶剂 |
| 乙腈 (制备级) | 粗品溶剂, 纯化转盐流动相溶剂 |
| 乙腈 (色谱级) | 转盐流动相溶剂 |
| 二氯甲烷 (DCM) | 肽树脂合成洗涤、反应溶剂 |
| Fmoc-AEEAC-OH | 侧链氨基酸 |
| 三氟乙酸 (分析级) | 粗品裂解试剂 |
| 三氟乙酸 (色谱级) | 纯化转盐流动相调 pH 试剂 |
| Rink Amide -MBHA Resin 树脂 | 肽树脂合成固相载体 |

”

发行人已于招股说明书“第六节 业务与技术”之“五、发行人主要产品的采购情况和主要供应商”之“（二）主要原材料、能源价格变动趋势”之“1、主要原材料的平均价格变动情况”补充披露如下内容：

“其中，与 N,N-二甲基甲酰胺 (DMF)、乙腈、二氯甲烷 (DCM) 和三氟乙酸等有机溶剂相比，Fmoc-AEEAC-OH 和 Rink Amide-MBHA Resin 树脂的生产技术难度较高，因此采购单价显著高于其他原材料。对于 Fmoc-AEEAC-OH，考虑到该原材料用量小，以及国内能够量产该原材料的供应商较少两方面因素，公司采取了适当提高库存以保证产品供应稳定性的采购策略，因此无需每年采购。”

四、截止 2019 年 3 月 31 日原料药供应商的名称、发行人对其的采购内容、采购单价与市场公开价格是否存在重大差异；原料药供应商是否为招股书中所述的 CMO，如否，请说明二者差异并披露为发行人提供 CMO 服务的公司名称和服务内容

发行人已于招股说明书“第六节 业务与技术”之“五、发行人主要产品的

采购情况和主要供应商”之“（三）报告期内采购前五名供应商情况”补充披露如下内容：

“截至 2019 年 3 月 31 日，公司选择深圳市健元医药科技有限公司、上海昂博生物技术有限公司、江苏诺泰澳赛诺生物制药股份有限公司三家 CMO 公司作为原料药供应商，向其采购艾博韦泰原料药生产服务。公司拥有艾博韦泰原料药和生产工艺的知识产权及相关权益，是艾可宁《药品注册批件》的唯一署名单位，艾博韦泰原料药不存在市场公开价格，采购单价系发行人与 CMO 公司分别协商确定。”

五、发行人艾可宁的原料药的名称，发行人是否自主生产艾可宁及在研产品的原料药，相关的生产基地和产能情况，报告期内需要向多家供应商采购原料药的原因

发行人已于招股说明书“第六节 业务与技术”之“五、发行人主要产品的采购情况和主要供应商”之“（三）报告期内采购前五名供应商情况”补充披露如下内容：

“公司根据自主研发出的艾可宁生产工艺（包含原料药核心生产工艺）和通过 GMP 认证的生产设施，能够自主生产艾可宁原料药（艾博韦泰原料药），公司乾德路生产基地原料药生产车间产能约为 18kg/年。公司与 CMO 公司进行合作主要原因为：1、创新药企业与 CMO 合作是行业惯例；2、与 CMO 公司合作是公司艾可宁原料药的有效补充，能够减少公司自身原料药生产由于发生不可控因素而导致产量供应不足的风险。考虑到申报 MAH 注册工作中的不确定性，公司委托多家 CMO 公司生产艾博韦泰原料药，以避免单一 CMO 公司出现原料药质量检测不合格、供货不足或者供货不及时的情况。未来，随着艾可宁销售规模逐渐扩大，原料药产能需求会增加，公司将采用自主生产和委托生产并行的方式，保证药品供应。”

六、发行人采购艾可宁原料药后加工成制剂产品是否具有较大的技术壁垒，发行人是否存在因原料药需要向供应商采购而导致产品成本较高的情形，如是，请补充相关风险提示

（一）发行人采购艾可宁原料药后加工成制剂产品是否具有较大的技术壁垒

艾可宁的合成需要严格的生产管理和质量控制。公司自主研发出艾可宁制剂的配方及生产工艺。艾可宁制剂的工艺流程包括溶配、无菌过滤、灌装及局部密封、冻干、加盖、灯检、包装等工序。其技术壁垒包括工艺配方、工艺过程控制和 B/A 高标准洁净区设施、设备和人员管理要求；特别是如何有效控制生产过程中的多肽产品自身的聚合。公司对药品生产的质量规格进行了技术规定，使药品能满足国内外市场销售的要求。综上，公司采购艾可宁原料药后加工成制剂产品具有较大的技术壁垒。

此外，本次发行的募集资金投资项目拟用于“1,000 万支注射用 HIV 融合抑制剂项目”一期建设项目，预计年产能 250 万支。项目将定位于国际先进水平，目标为建成后通过中国 GMP，美国 FDA cGMP、WHO、EMA 等国际认证。工厂将采用更先进的制药工艺装备与技术，按照配制、灌装、冻干、包装入库等注射用 HIV 融合抑制剂的工艺技术进行生产。

（二）发行人是否存在因原料药需要向供应商采购而导致产品成本较高的情形，如是，请补充相关风险提示

公司作为艾博韦泰药品证书持有人，正在进行 MAH 证书（生产许可持有人证书）的筹备与申请准备工作。在 MAH 证书的筹备与申请准备阶段，由 CMO 公司生产的原料药艾博韦泰成本相对较高。一旦取得 MAH 证书且 CMO 公司完成 GMP 认证，CMO 公司即可为艾博韦泰提供规模化和标准化生产服务，公司向 CMO 采购艾可宁原料药的成本也将随之降低。由于多肽药物合成难度相对较大，且公司尚未实现规模化生产导致无法批量下单等原因，目前 CMO 原料药采购成本高于公司自产成本。发行人已于《招股说明书》“第四节 风险因素”之“七、与第三方合作相关的风险”之“（二）与第三方 CMO 公司合作相关的风险”对上述事项修改、补充披露如下：

“（二）与第三方 CMO 公司合作相关的风险

报告期内，公司聘请第三方 CMO 公司制造艾可宁原料药及用于临床用途的 3BNC117 及 AB001 的药品。尽管公司设立了严格的内控制度对 CMO 公司能否制造出满足预期的产品进行了审慎的尽职调查，并对 CMO 公司的流程控制及风险管理计划进行了规范，但 CMO 公司仍可能无法满足该制造业务的需求。与第三方 CMO 公司合作可能使公司面临的风险包括但不限于：（1）无法满足公司的产品规格及质量要求；（2）无法或延迟交付产品；（3）未能满足国家药监局及 FDA 或其他主管监管机构关于药品生产的监管规定；（4）向 CMO 公司采购而导致产品成本较高，或高于自产的成本。若出现上述情况，可能对公司的利润水平及生产经营产生不利影响。

公司作为艾博韦泰药品证书持有人，正在进行 MAH 证书（生产许可持有人证书）的筹备与申请准备工作。一旦取得 MAH 证书且 CMO 公司完成 GMP 认证，CMO 公司即可为艾博韦泰提供商业化生产服务。公司无法保证相关内控措施能有效防止艾博韦泰制造过程出现的所有问题，若出现药物质量问题，公司作为药品持有人，将承担药品上市后相关的法律责任，对公司声誉及经营造成不利影响。”

七、报告期各期临床前研究服务对应的研究项目

发行人已于招股说明书“第六节 业务与技术”之“五、发行人主要产品的采购情况和主要供应商”之“（三）报告期内采购前五名供应商情况”补充披露如下内容：

“报告期各期，为公司提供临床前研究服务的供应商包括成都华西海圻医药科技有限公司和中国医学科学院医学实验动物研究所，分别为艾可宁提供临床前安全性评价服务，以及为联合疗法提供临床前研究服务。”

八、选取 **Celldex Therapeutics Inc** 作为 **3BNC117** 生产服务单一供应商的原因，发行人对 **Celldex Therapeutics Inc** 生产的 **3BNC117** 是否存在依赖；结合艾可宁+**3BNC117** 联合疗法研发进度，说明报告期内 **3BNC117** 生产服务采购金额波动的原因及合理性

（一）选取 **Celldex Therapeutics Inc** 作为 **3BNC117** 生产服务单一供应商的原因，发行人对 **Celldex Therapeutics Inc** 生产的 **3BNC117** 是否存在依赖

发行人已于招股说明书“第六节 业务与技术”之“五、发行人主要产品的采购情况和主要供应商”之“（三）报告期内采购前五名供应商情况”之“2、委外服务供应商”补充披露如下内容：

“公司选择 **Celldex Therapeutics Inc** 作为 **3BNC117** 生产服务供应商主要有以下原因：（1）**Celldex Therapeutics Inc** 为一家专注于抗体研发与生产的生物制药美国上市公司，具备丰富的抗体研发与生产经验，并且拥有相应的临床试验研发与生产资质，能够满足公司的研发方向、研发技术指导和研发管理的需求；（2）**3BNC117** 抗体授权方洛克菲勒大学与 **Celldex Therapeutics Inc** 有多年的合作历史，**Celldex Therapeutics Inc** 能够满足联合疗法临床阶段抗体 **3BNC117** 生产的质量要求。报告期内，公司选取 **Celldex Therapeutics Inc** 作为 **3BNC117** 生产服务单一供应商具有合理商业理由。

2019年9月25日，公司已与赛默飞世尔科技公司（**THERMO FISHER SCIENTIFIC INC.**，NYSE：**TMO**，以下简称“赛默飞”）签署了战略合作协议，赛默飞向公司提供联合疗法 III 期临床阶段抗体 **3BNC117** 的样品生产、工艺验证以及产品上市后的全球商业化供应。”

综上，公司与赛默飞的合作是对与 **Celldex** 合作的补充，公司对 **Celldex Therapeutics Inc** 生产的 **3BNC117** 不存在依赖。

（二）结合艾可宁+**3BNC117** 联合疗法研发进度，说明报告期内 **3BNC117** 生产服务采购金额波动的原因及合理性

发行人已于招股说明书“第六节 业务与技术”之“五、发行人主要产品的采购情况和主要供应商”之“（三）报告期内采购前五名供应商情况”补充披露如下内容：

“2017年9月，公司与 **Celldex Therapeutics Inc** 签订委托生产合同，约

定 Celldex Therapeutics Inc 为公司在美国开展联合疗法临床试验生产 3BNC117 抗体。根据合同约定，公司需在相应的里程碑事件达成后支付对应款项。其中，公司需在主服务订单签订后支付合同款的 40%，并在药品完成生产和检测放行之后付清剩余 60% 合同款。2017 年，公司根据协议约定支付了首笔 40% 合同款，金额为 655.27 万元；公司于 2018 年，支付了剩余 60% 合同款，金额为 980.55 万元。公司采购 3BNC117 的金额与联合疗法的研究进度紧密相关。2018 年 8 月，公司联合疗法获得美国 FDA 批准直接进入 II 期临床试验，并在试验所需的 3BNC117 抗体生产完成后，于 2018 年末开始了在美国的 II 期临床试验。”

九、请发行人说明报告期内委外服务部分是否属于生产、研发过程中的关键环节，委外服务中的技术保密措施及实际效果；发行人与委外服务供应商关于产品质量、临床试验纠纷责任分摊的具体安排

公司根据自主研发出的艾可宁生产工艺（包含原料药核心生产工艺）和通过 GMP 认证的生产设施，能够自主生产艾可宁原料药（艾博韦泰原料药）。报告期内，考虑到申报 MAH 注册工作中的不确定性，公司委托多家 CMO 公司生产艾博韦泰原料药，以避免单一 CMO 公司出现原料药质量检测不合格、供货不足或者供货不及时的情况。另一方面，公司与多家 CMO 公司进行合作也避免了单一 CMO 公司成为公司唯一的委托生产机构，公司委托 CMO 公司生产原料药部分不属于公司生产环节中的关键环节，主要系公司未来原料药生产的补充。

公司主要通过自有的临床医学团队进行研发，在研发过程中可以根据自身需要灵活选择 CRO 公司，整体研发过程仍由公司自身团队所主导。公司自主完成新药项目选题、候选药物的制备及筛选、临床前研究、临床开发路径及药事法规路径的确定、临床试验方案设计、药物监管部门申请与审批、临床试验的开展及数据分析、生产工艺及质量控制、向药物监管部门申报上市许可的全过程。CRO 公司主要提供受试者招募与初筛、临床检测、现场监察、数据稽查、病例报告表的设计与咨询、临床试验监查、临床数据管理与统计分析、临床报告总结及撰写等工作，CRO 公司提供的服务不属于研发过程中的关键环节，公司的核心技术不存在对 CRO 公司的依赖。

发行人委外服务中的技术保密措施及实际效果，以及与委外服务供应商关于

产品质量、临床试验纠纷责任分摊的具体安排情况如下表所示：

| 类型 | 序号 | 委外服务商名称 | 委外服务具体内容 | 技术保密措施 | 责任分摊具体安排 | 实际执行效果 |
|-----|----|--------------|--|---|--|--|
| CMO | 1 | 成都圣诺制药有限公司 | 发行人委托成都圣诺制药有限公司进行艾博韦泰原料药商业化生产前的试生产。 | 发行人拥有艾博韦泰原料药的全部权利，成都圣诺制药有限公司受托为发行人生产艾博韦泰原料药，不得直接或间接为自己或任何第三方从事与艾博韦泰相关的技术研发、生产或销售业务。双方应对通过工作接触得知的有关项目的一切资料严格保密，未经对方事先书面同意，不得向第三方披露，否则视作违约。保密条款有效期为十年 | 发行人与成都圣诺制药有限公司的合作不涉及临床试验；与产品质量相关的问题视实际过失方分摊具体责任。 | 截止本回复意见出具日，发行人与成都圣诺制药有限公司之间不存在任何与技术保密措施相关的纠纷或争议。 |
| | 2 | 上海昂博生物技术有限公司 | 发行人委托上海昂博生物技术有限公司进行艾博韦泰原料药商业化生产前的试生产和工艺验证生产。 | 发行人拥有艾博韦泰原料药的全部权利，上海昂博生物技术有限公司不得直接或间接为自己或任何第三方从事与艾博韦泰相关的技术研发、生产或销售业务。双方应对通过工作接触得知的有关项目的一切资料严格保密，未经对方事先书面同意，不得向第三方披露，否则视作违约。保密条款有效期为十年 | 发行人与上海昂博生物技术有限公司的合作不涉及临床试验；与产品质量相关的问题视实际过失方分摊具体责任。 | 截止本回复意见出具日，发行人与上海昂博生物技术有限公司之间不存在任何与技术保密措施相关的纠纷或争议。 |

| 类型 | 序号 | 委外服务商名称 | 委外服务具体内容 | 技术保密措施 | 责任分摊具体安排 | 实际执行效果 |
|----|----|-------------------|---|---|---|---|
| | 3 | 深圳市健元医药科技有限公司 | 发行人委托深圳市健元医药科技有限公司进行艾博韦泰原料药商业化生产前的试生产和工艺验证生产。 | 发行人拥有艾博韦泰原料药的全部权利。未经发行人书面许可，深圳市健元医药科技有限公司不得直接或间接为自己或任何第三方从事与艾博韦泰原料药及制剂相关的仿制药技术研发、生产或销售业务，应有效保护发行人转移的相关技术和工艺资料，若因前述行为给发行人造成损失的，深圳市健元医药科技有限公司应当赔偿相关损失并承担违约责任。合同有效期为 20 年 | 发行人与深圳市健元医药科技有限公司的合作不涉及临床试验阶段；与产品质量相关的问题视实际过失方分摊具体责任。 | 截止本回复意见出具日，发行人与深圳市健元医药科技有限公司之间不存在任何与技术保密措施相关的纠纷或争议。 |
| | 4 | 江苏诺泰澳赛诺生物制药股份有限公司 | 发行人委托江苏诺泰澳赛诺生物制药股份有限公司进行艾博韦泰原料药商业化生产前的试生产和工艺验证生产。 | 发行人拥有艾博韦泰的全部权利。江苏诺泰澳赛诺生物制药股份有限公司未经发行人书面同意，不得直接或间接为自己或任何第三方从事与艾博韦泰原料药及制剂相关的仿制药技术研发、生产或销售业务，应有效保护发行人转移的相关技术和工艺资料，若因前述行为给发行人造成损失的，江苏诺泰澳赛诺生物制药股份有限公司应当赔偿相关损失并承担违约责任。合同有效期为 20 年 | 发行人与江苏诺泰澳赛诺生物制药股份有限公司的合作不涉及临床试验阶段；与产品质量相关的问题视实际过失方分摊具体责任。 | 截止本回复意见出具日，发行人与江苏诺泰澳赛诺生物制药股份有限公司之间不存在任何与技术保密措施相关的纠纷或争议。 |

| 类型 | 序号 | 委外服务商名称 | 委外服务具体内容 | 技术保密措施 | 责任分摊具体安排 | 实际执行效果 |
|-----|----|--------------------------------|---|--|--|--|
| | 5 | Celldex Therapeutics Inc | 发行人委托 Celldex Therapeutics Inc 进行 3BNC117 临床阶段的试验药品生产 | Celldex Therapeutics Inc 不会披露使用、披露或授权第三方使用本次研发过程中的结果、数据、材料等保密信息。发行人是所有知识产权的唯一所有者，不得将发行人的任何权利、许可、任何知识产权授权给任何第三方。保密条款在合作协议提前终止或到期后的 7 年内均有效。 | 发行人与 Celldex Therapeutics Inc 的合作的具体责任分摊视实际过失方而定。 | 截止本回复意见出具日，发行人与 Celldex Therapeutics Inc 之间不存在任何与技术保密措施相关的纠纷或争议。 |
| | 6 | Vanton Research Laboratory LLC | 发行人委托 Vanton Research Laboratory LLC 进行 AB001 临床阶段的试验药品生产 | Vanton Research Laboratory LLC 在履行服务时产生或衍生的所有知识产权（具体到服务中发行人产品的研发）均属于发行人的专有财产。保密协议在合作合同期间及其后 5 年内均有效。 | 发行人与 Vanton Research Laboratory LLC 的合作的具体责任分摊视实际过失方而定。 | 截止本回复意见出具日，发行人与 Vanton Research Laboratory LLC 之间不存在任何与技术保密措施相关的纠纷或争议。 |
| CRO | 1 | 精鼎医药研究开发（上海）有限公司 | 艾可宁+3BNC117（“联合疗法”）的临床研究物流等事宜 | 双方保证采取所有必要的方法对因履行合同而从对方获得的信息进行保密，保密信息指披露方以口头、书面、图象或其他媒介披露给另一方的所有信息。发行人拥有专利申请权、技术成果的使用权、转让权、研发成果与知识产权归属。保密义务不因委任协议终止而免除。 | 因药物本身质量或疗效原因导致临床研究结果不能通过技术审评，由发行人承担相应责任。若是由一方过错导致研究失败，则由过错方承担责任。 | 截止本回复意见出具日，发行人与精鼎医药研究开发（上海）有限公司之间不存在任何与技术保密措施相关的纠纷或争议。 |

| 类型 | 序号 | 委外服务商名称 | 委外服务具体内容 | 技术保密措施 | 责任分摊具体安排 | 实际执行效果 |
|----|----|---------------------------------------|---|--|--|--|
| | 2 | AMAREX CLINICAL RESEARCH LLC | 艾可宁+3BNC117（“联合疗法”）项目管理、现场监测和审计、医学监测、生物统计、报告撰写等事宜 | 双方保证采取所有必要的方法对因履行合同而从对方获得的信息进行保密，未经发行人书面同意，不得向除必须了解该信息的公司内部人员外的第三方披露。发行人拥有专利申请权、技术成果的使用权、转让权、研发成果与知识产权归属。保密期限为本协议终止后的七年内。 | 因药物本身质量或疗效原因导致临床研究结果不能通过技术审评，由发行人承担相应责任。若是由一方过错导致研究失败，则由过错方承担责任。 | 截止本回复意见出具日，发行人与AMAREX CLINICAL RESEARCH LLC之间不存在任何与技术保密措施相关的纠纷或争议。 |
| | 3 | TKL RESEARCH INC | AB001 项目的临床研究物流、安全性报告撰写等事宜 | 双方保证采取所有必要的方法对因履行合同而从对方获得的信息进行保密，信息包括样品、知识产权、技术、设计、成分等任何由本次合作所产生的信息。未经发行人书面同意，不得向除必须了解该信息的公司内部人员外的第三方披露。发行人拥有专利申请权、技术成果的使用权、转让权、研发成果与知识产权归属。 | 因药物本身质量或疗效原因导致临床研究结果不能通过技术审评，由发行人承担相应责任。若是由一方过错导致研究失败，则由过错方承担责任。 | 截止本回复意见出具日，发行人与TKL RESEARCH INC之间不存在任何与技术保密措施相关的纠纷或争议。 |

| 类型 | 序号 | 委外服务商名称 | 委外服务具体内容 | 技术保密措施 | 责任分摊具体安排 | 实际执行效果 |
|----|----|-----------------|--|---|--|---|
| | 4 | 方恩（天津）医药发展有限公司 | 艾可宁项目的临床试验管理、数据稽查、药品注册支持、安全性报告撰写等事宜/3BNC117 抗体项目进口注册申报服务 | 发行人拥有本项目技术成果所有权，包括专利申请权、技术成果的使用权和转让权。双方需严格保密如下信息：发行人提供的任何资料和信息，包括临床资料与资料数据、所有相关技术资料与文献、合作形式与合同内容等。不得将以上保密信息向任何第三方披露或允许其使用。保密义务不因委任协议终止而免除。 | 因药物本身质量或疗效原因导致临床研究结果不能通过技术审评，由发行人承担相应责任。若是由一方过错导致研究失败，则由过错方承担责任。 | 截止本回复意见出具日，发行人与方恩（天津）医药发展有限公司之间不存在任何与技术保密措施相关的纠纷或争议。 |
| | 5 | 北京考克瑞医药科技发展有限公司 | 艾可宁项目的伦理审核材料撰写、受试者招募与初筛、临床检测、现场监察、数据稽查等事宜 | 北京考克瑞医药科技发展有限公司对本研究项目获得的有关资料，包括立题依据、临床前研究综述、药理、药效、毒理、药代、临床研究方案，以及双方协议签署后可能递交的研究者手册负有保密责任。发行人享有本研发项目的所有知识产权，技术秘密的使用权、转让权及相关利益均归属于发行人所有。未经发行人允许，不得以本研究获得的数据、资料和研究成果发表文章或单独申报科技成果等侵权行为或向任何第三方披露或允许其使用。保密义务不因委任协议终止而免除。 | 因药物本身质量或疗效原因导致临床研究结果不能通过技术审评，由发行人承担相应责任。若是由一方过错导致研究失败，则由过错方承担责任。 | 截止本回复意见出具日，发行人与北京考克瑞医药科技发展有限公司之间不存在任何与技术保密措施相关的纠纷或争议。 |

| 类型 | 序号 | 委外服务商名称 | 委外服务具体内容 | 技术保密措施 | 责任分摊具体安排 | 实际执行效果 |
|---------|----|------------------|------------------------|--|--|--|
| 临床前服务机构 | 1 | 中国医学科学院医学实验动物研究所 | 3BNC117 抗体项目预防适应症的动物试验 | 中国医学科学院实验动物研究所对实验的所有数据、方案、实验方法等各种与实验有关的资料只对发行人提供，不可向发行人授权以外的其他任何人或组织提供，未经发行人同意，不得以任何书面或口头形式泄露实验相关资料。发行人享有研发过程中的知识产权。 | 试验开始后，若由双方一方过错而导致试验失败或终止，则由该方承担责任；因药物本身质量或疗效原因导致临床研究结果不能通过技术审评，由发行人承担相应责任。 | 截止本回复意见出具日，发行人与中国医学科学院医学实验动物研究所之间不存在任何与技术保密措施相关的纠纷或争议。 |
| | 2 | 成都华西海圻医药科技有限公司 | 艾可宁项目临床前受试样品的检验等事宜 | 双方保证采取所有必要的方法对因履行合同而从对方获得的信息进行保密，保密信息指因本次合作产生的任何商业、营销、技术、运营数据或其他性质资料，无论是以口头、书面、图象或其他媒介披露给另一方的所有信息。发行人拥有专利申请权、技术成果的使用权、转让权、研发成果与知识产权归属。保密义务不因委任协议终止而免除。 | 试验开始后，若由双方一方过错而导致试验失败或终止，则由该方承担责任；因药物本身质量或疗效原因导致临床研究结果不能通过技术审评，由发行人承担相应责任。 | 截止本回复意见出具日，发行人与成都华西海圻医药科技有限公司之间不存在任何与技术保密措施相关的纠纷或争议。 |

十、请保荐机构对上述事项核查，并对主要供应商与发行人、发行人董事、监事、高管、其他核心人员是否存在关联关系的情形进行核查并发表核查意见

（一）核查程序

针对上述事项，保荐机构履行了如下核查程序：

1、通过公开信息检索获取原材料前五大供应商、委外服务前五大供应商的基本信息情况，包括主营业务、注册资本、实际控制人等，并获得上述供应商的书面确认核查与发行人、发行人董事、监事、高管、核心技术人员的关联关系情况；

2、收取发行人前五大原材料供应商协议、会计凭证等了解发行人向前五大原材料供应商采购的具体内容；

3、访谈生产部门人员，了解主要原材料在生产过程中的作用以及 Fmoc-AEEAC-OH 和 Rink Amide-MBHA Resin 树脂单价较高的原因，和 Fmoc-AEEAC-OH 无需每年采购的原因；

4、访谈生产部门人员、收取 CMO 委托生产协议，了解发行人原料药采购情况、价格情况和服务内容；

5、访谈生产部门人员、走访发行人生产基地，了解发行人艾可宁原料药生产情况；

6、访谈研发及生产部门人员，了解发行人需要向多家供应商采购原料药的原因；

7、访谈研发及生产部门人员了解艾可宁原料药所需技术、生产设备及人员情况；计算 CMO 原料药单位价格及发行人生产原料药单位价格比较成本情况，并向研发及生产部门人员了解成本差异情况；

8、收取临床前研究服务机构合同，了解其对应研发项目情况；

9、查阅了发行人与 Celldex Therapeutics Inc 签署的相关协议，对发行人生产、研发人员进行访谈，核对付款凭证，对发行人对其依赖性及付款研发进度匹配性和服务采购金额波动情况进行核查；

10、访谈了公司管理层及核心研发人员，了解公司生产过程及主要技术壁垒；

11、查阅了发行人与 Celldex Therapeutics Inc 签署的相关协议，访谈了公司

采购部门负责人，了解公司报告期内仅向 Celldex Therapeutics Inc 采购 3BNC117 生产服务的商业理由；

12、查阅了发行人与赛默飞签署的战略合作协议，了解了公司与赛默飞战略合作的主要安排；

13、查阅了发行人与主要供应商及委外服务供应商的服务合同，了解了主要供应商及委外服务供应商提供的主要产品或服务内容，以及委外服务中的技术保密措施、产品质量、临床试验纠纷责任分摊的具体安排。

（二）核查意见

经核查，保荐机构认为：

1、发行人主要供应商与发行人、发行人董事、监事、高管、其他核心人员不存在关联关系；

2、已核查发行人前五大原材料供应商采购情况、原材料的发行人产品中的主要作用、Fmoc-AEEAC-OH 和 Rink Amide-MBHA Resin 树脂单价较高的原因和 Fmoc-AEEAC-OH 无需每年采购的原因，并在招股说明书中进行披露；

3、发行人原料药供应商即为 CMO，艾可宁原料药没有市场公开价格，发行人委托多家 CMO 公司生产艾可宁原料药符合商业逻辑，具有合理性；

4、发行人采购艾可宁原料药后加工成制剂产品具有较大的技术壁垒，发行人原料药采购成本较高，发行人已在招股说明书中补充相关风险；

5、报告期各期，为公司提供临床前研究服务的供应商包括成都华西海圻医药科技有限公司和中国医学科学院医学实验动物研究所，分别为艾可宁提供临床前安全性评价服务，以及为联合疗法提供临床前研究服务；

6、报告期内，发行人选取 Celldex Therapeutics Inc 作为 3BNC117 生产服务单一供应商具有合理商业理由。目前，发行人已与赛默飞签署了战略合作协议，赛默飞向发行人提供抗体 3BNC117 的 III 期临床样品生产、工艺验证以及产品上市后的全球商业化供应，公司与赛默飞的合作是对与 Celldex 合作的补充，公司对 Celldex Therapeutics Inc 生产的 3BNC117 不存在依赖；

7、发行人向 Celldex Therapeutics Inc 采购 3BNC117 的金额波动与联合疗法的研发进程相匹配，具有合理性；

8、发行人委托 CMO 公司生产原料药部分不属于发行人生产环节中的关键

环节，主要系发行人未来原料药生产的补充。发行人委托 CRO 公司提供的服务不属于研发过程中的关键环节，整体研发过程仍由公司自身团队所主导。发行人已与委外服务商签署保密协议和服务协议，并对产品质量、临床试验纠纷约定了责任分摊机制。截至本回复意见出具日，发行人与委外服务商之间不存在任何与技术保密措施相关的纠纷或争议。

问题 32

招股书披露，2018 年、2019 年 1-3 月艾可宁产量分别为 17,623 支、12,724 支，销量分别为 2,470 支和 2,924 支。

请发行人披露产量和销量之间差异的产品数量的最终用途分类及金额，包括但不限于赠药、慈善、内部用药等。

请发行人说明：（1）上述不同用途的产品去向对应的会计处理，与相关会计科目的数据勾稽关系；（2）说明产品各年度主要原材料的采购、生产成本、期间费用、开发支出、存货之间的匹配关系。

请保荐机构、申报会计师对上述事项进行核查并发表核查意见。

回复：

一、请发行人披露产量和销量之间差异的产品数量的最终用途分类及金额，包括但不限于赠药、慈善、内部用药等

发行人已于招股说明书“第六节 业务与技术”之“四、发行人主要产品的销售情况和主要客户”之“（一）报告期内主要产品的产量、销量”补充披露如下：

“公司产量和销量之间的差异主要用于内部质量检测以及库存结存，具体如下：

| 用途 | 2018 年 1 月 1 日结存 | | 本期生产 | | 本期销售 | | 质量部检测 | | 2018 年 12 月 31 日结存 | |
|--------|------------------|--------|--------|--------|-------|--------|-------|--------|--------------------|--------|
| | 数量(支) | 金额(万元) | 数量(支) | 金额(万元) | 数量(支) | 金额(万元) | 数量(支) | 金额(万元) | 数量(支) | 金额(万元) |
| 国内市场销售 | - | - | 17,623 | 830.72 | 2,470 | 156.13 | 3 | 0.19 | 15,150 | 674.40 |
| 合计 | - | - | 17,623 | 830.72 | 2,470 | 156.13 | 3 | 0.19 | 15,150 | 674.40 |

续上表：

| 用途 | 2019 年 1 月 1 日结存 | 本期生产 | 本期销售 | 质量部检测 | 2019 年 3 月 31 日结存 |
|----|------------------|------|------|-------|-------------------|
| | | | | | |

| | 数量(支) | 金额(万元) | 数量(支) | 金额(万元) | 数量(支) | 金额(万元) | 数量(支) | 金额(万元) | 数量(支) | 金额(万元) |
|--------|--------|--------|--------|--------|-------|--------|-------|--------|--------|----------|
| 国内市场销售 | 15,150 | 674.40 | 1,200 | 87.55 | 2,924 | 142.56 | - | - | 13,426 | 619.39 |
| 海外市场销售 | - | - | 11,524 | 722.92 | - | - | - | - | 11,524 | 722.92 |
| 合计 | 15,150 | 674.40 | 12,724 | 810.47 | 2,924 | 142.56 | - | - | 24,950 | 1,342.31 |

注：以上期末结存中包括产成品以及在产品-注射用艾博韦泰（已装瓶未放行的制剂）

2018年度，公司使用3支艾可宁进行内部质量检测，其余结存部分计划用于国内市场销售。2019年1-3月，对于公司自主生产的艾可宁，公司计划用于国内市场销售；使用CMO公司生产的原料药生产的验证批次产品，公司计划用于海外市场销售。”

二、请发行人说明上述不同用途的产品去向对应的会计处理，与相关会计科目的数据勾稽关系

公司于2018年5月获得艾可宁上市许可，同年8月开始中国市场销售，目前仍处于商业化初级阶段，公司产品主要用于销售及内部检测等用途，暂无赠药、慈善、内部用药等用途。对于使用CMO公司生产的原料药加工成的艾可宁，将用于海外市场销售。

报告期内，对于上述产品的会计处理主要如下：（1）对于实现销售的产品，会计分录为：

单位：万元

| 会计分录 | | 2019年1-3月 | 2018年度 |
|------|--------|-----------|--------|
| 借： | 主营业务成本 | 142.56 | 156.13 |
| 贷： | 存货 | 142.56 | 156.13 |

（2）用于质量部检测的产品，会计分录为：

单位：万元

| 会计分录 | | 2019年1-3月 | 2018年度 |
|------|------|-----------|--------|
| 借： | 制造费用 | - | 0.19 |
| 贷： | 存货 | - | 0.19 |

报告期内，公司产品去向与会计科目的数据勾稽关系如下：

单位：万元

| 项目 | 2019年1-3月/2019年3月31日 | 2018年度/2018年12月31日 |
|-------------------------|----------------------|--------------------|
| 销售结转成本 | 142.56 | 156.13 |
| 质量部检测 | - | 0.19 |
| 主营业务成本合计（不含股份支付和无形资产摊销） | 142.56 | 156.32 |

| 项目 | 2019年1-3月/2019年3月31日 | 2018年度/2018年12月31日 |
|----------------|----------------------|--------------------|
| 库存量 | | |
| 存货-产成品 | 540.38 | 500.86 |
| 存货-在产品-注射用艾博韦泰 | 801.93 | 173.55 |
| 库存合计 | 1,342.31 | 674.40 |

三、请发行人说明产品各年度主要原材料的采购、生产成本、期间费用、开发支出、存货之间的匹配关系

2018年度和2019年1-3月，发行人产品主要原材料的采购、生产成本、期间费用、开发支出、存货之间的匹配关系具体如下：

单位：元

| 项目 | 2019年1-3月 | 2018年度 |
|-------------------|--------------|--------------|
| 主要原材料采购金额（元） | 1,268,439.22 | 2,953,455.44 |
| 生产成本领用原材料金额（元） | 883,327.82 | 2,778,613.08 |
| 结转至营业成本金额（元） | 272,700.50 | 246,433.67 |
| 结转至研发费用金额（元） | 248,781.07 | 323,904.52 |
| 期末主要原材料金额（元） | 762,286.56 | 625,956.24 |
| 年度完工产量（支） | 12,724 | 17,623 |
| 年度销量（支） | 2,924 | 2,470 |
| 研发领用数量（支） | - | - |
| 销售费用（元） | 4,376,706.32 | 8,114,460.17 |
| 销售费用/销量（元/支） | 1,496.82 | 3,285.21 |
| 生产领用原材料金额/产量（元/支） | 69.42 | 157.67 |
| 结转营业成本金额/销量（元/支） | 93.26 | 99.77 |

注：2018年度结转至研发费用金额包含当期开发支出金额

公司对于使用目的明确用于研发的物料，在采购时将相应耗材费用直接计入开发支出或研发费用。因此存在研发部门根据临床研发项目的需要购入研发用耗材，直接计入当期开发支出、研发费用的情况。对于使用目的不明确的物料，发行人先计入存货科目，如后续用于研发活动，则在研发领用时转入研发费用或开发支出。故开发支出，研发费用与原材料采购并无直接、明确的匹配关系。

2019年1-3月，由于春节假期影响，公司市场推广活动开展较少，因此销售费用较2018年度减少较多。2019年1-3月艾可宁销量小幅上升，因此单位产品对应的销售费用较2018年度有所下降。

2018年度，公司完工的17,623支艾可宁均为自主生产，因此生产过程中单

位产品领用的原材料金额较高；2019年1-3月，公司完工的12,724支艾可宁中11,524支为使用CMO公司委托生产的原料药加工完成的验证批次产品，公司只需完成从原料药加工成制剂的环节，因此单位产品生产领用原材料金额下降。同时，由于2019年1-3月销售的产品主要为2018年四季度生产的产品，与开工初期时相比，公司生产效率有所提高，单位产品损耗降低，因此结转至营业成本中的原材料金额有所下降。

综上，2018年及2019年1-3月原材料的采购、期间费用、生产成本，存货之间具备匹配性。

四、请保荐机构、申报会计师对上述事项进行核查并发表核查意见

（一）核查程序

就上述事项，保荐机构具体履行了以下核查程序：

1、询问发行人生产部门、财务部门相关人员，获取产量、销量统计表和存货明细账，核查产量和销量之间差异数量的最终用途及相关会计处理，评估合理性以及是否符合《企业会计准则》相关规定；

2、复核成本倒轧表，了解成本构成，核查原材料采购、生产领用、成本结转、收入确认各环节相关会计科目的勾稽关系；

3、选取重要和配比关系稳定的主要原材料，对报告期内主要原材料领用在生产环节的投入产出进行分析，重点关注投入产出比是否存在较大波动，结合成本倒轧表和进销存明细账，评估原材料采购、生产成本、期间费用、开发支出和存货是否存在匹配关系。

（二）核查意见

经核查，保荐机构认为：

1、对于产量和销量之间差异的产品，发行人主要用于质量部检测和库存结存，不存在赠药、慈善、内部用药等用途；

2、发行人产品的最终用途包括：国内市场销售、质量部检测、海外市场销售。发行人对于上述不同用途的产品对应的会计处理，符合《企业会计准则》的规定，且相关会计科目存在勾稽关系；

3、发行人产品各年度主要原材料的采购、生产成本、期间费用、开发支出、存货之间存在匹配关系。

经核查，申报会计师认为：

1、发行人披露报告期产量和销量之间差异的产品情况，与我们所了解的情况基本一致；发行人对于上述不同用途的产品对应的会计处理在所有重大方面符合企业会计准则的规定；

2、发行人说明报告期产品主要原材料的采购、生产成本、期间费用、开发支出、存货之间存在匹配关系，与我们所了解的情况基本一致。

四、关于公司治理与独立性

问题 33

招股说明书披露，发行人实际控制人 DONG XIE（谢东）控制的 Frontier Biotechnologies, Inc.和 Frontier Biosciences, Inc.的主营业务为提供 CRO 服务，目前已无实际经营。根据在美国特拉华州州务卿官方网站公开查询以及公司提供的资料，Frontier Biotechnologies, Inc.已于 2014 年 3 月 1 日起处于失效状态。根据在美国马里兰州州务卿官方网站公开查询以及公司提供的资料，Frontier Biosciences, Inc.已于 2013 年 10 月 1 日起处于失效状态。DONG XIE（谢东）担任 Frontier Biosciences (Cayman) Inc.和 Frontier Biosciences Holding Limited 的董事，并持有 Frontier Biosciences (Cayman) Inc.5.65% 股权。

请发行人说明：（1）Frontier Biotechnologies, Inc.和 Frontier Biosciences, Inc.报告期内的具体业务经营情况；“处于失效状态”的具体含义，DONG XIE（谢东）持有的该两公司的股权是否仍有效，该两公司是否仍能开展业务经营；（2）Frontier Biosciences (Cayman) Inc.和 Frontier Biosciences Holding Limited 报告期内的业务经营情况、实际控制人情况，DONG XIE（谢东）是否能控制该两公司，该两公司是否与发行人存在竞争业务或利益冲突；（3）发行人实际控制人控制的其他企业的主营业务与发行人相比是否具有替代性、竞争性、是否有利益冲突，报告期内是否与发行人存在人员、技术、业务或资金往来，销售渠道、主要客户及供应商是否存在重叠。

请保荐机构和发行人律师对上述事项进行核查，并就发行人实际控制人控制的其他企业是否与发行人存在构成重大不利影响的同业竞争发表明确核查意见。

回复：

一、**Frontier Biotechnologies, Inc.** 和 **Frontier Biosciences, Inc.** 报告期内的具体业务经营情况；“处于失效状态”的具体含义，**DONG XIE**（谢东）持有的该两公司的股权是否仍有效，该两公司是否仍能开展业务经营；

（一）Frontier Biotechnologies, Inc.

1、“处于失效状态”的具体含义，**DONG XIE**（谢东）持有的该公司的股权是否仍有效

根据美国律师事务所 **Locke Lord LLP** 出具的法律备忘录，**Frontier Biotechnologies, Inc.**是一家根据美国特拉华州法律成立的有限责任公司，自 2014 年起处于失效状态（“Voided”）。

当一家注册于特拉华州的公司处于失效状态时，（1）特拉华州州务卿将不会向其出具任何证明，包括存续证明书；在特拉华州数据库里，该公司的名称可被其他公司选择使用，任何人可采用该公司名称成立一家新公司；（2）该公司仍可开展业务，其商业行为仍然有效；（3）股东持有的该公司的股份仍然有效。因此，**DONG XIE**（谢东）持有的 **Frontier Biotechnologies, Inc.** 59.26% 股权仍然有效。

2、报告期内的具体业务经营情况

根据美国律师事务所 **Locke Lord LLP** 出具的法律备忘录，**Frontier Biotechnologies, Inc.**在美国未取得注册专利、无未决专利申请及放弃的专利申请；**Frontier Biotechnologies, Inc.**在美国未取得注册商标，无未决商标申请及放弃的商标申请或注册。

DONG XIE（谢东）持有 **Frontier Biotechnologies, Inc.** 股份总数的 59.26%，持有的 **Frontier Biotechnologies, Inc.**的股权仍然有效。**DONG XIE**（谢东）作出以下书面确认与承诺：（1）**Frontier Biotechnologies, Inc.**的主营业务曾为提供 CRO（合同研究组织）服务；（2）在报告期内，该公司无实际经营业务，未雇佣任何员工，未通过自有或租赁场地进行实际经营，无任何业务收入；（3）本人将来不会通过 **Frontier Biotechnologies, Inc.**开展任何业务经营。

因此，基于美国律师事务所 **Locke Lord LLP** 出具的上述法律备忘录以及 **DONG XIE**（谢东）出具的相关书面确认和承诺，**Frontier Biotechnologies, Inc.**于报告期内无实际业务经营。

3、该公司是否仍能开展业务经营

根据美国律师事务所 Locke Lord LLP 出具的上述法律备忘录，Frontier Biotechnologies, Inc.处于失效状态时仍能开展业务；根据 DONG XIE（谢东）作出的书面确认与承诺，其将来不会通过 Frontier Biotechnologies, Inc.开展任何业务经营。

（二）Frontier Biosciences, Inc.

根据美国律师事务所 Locke Lord LLP 出具的法律备忘录，Frontier Biosciences, Inc.是一家根据美国马里兰州法律成立的有限责任公司，自 2013 年起处于失效状态（“forfeited”）；

当一家注册于马里兰州的公司处于失效状态时，该公司停止作为一个法律主体存在；任何由该公司作出的行为均无效；该公司亦不能通过法律程序执行自己的权利，比如向任何个人或主体提起诉讼；

DONG XIE（谢东）持有的 Frontier Biosciences, Inc.的股权在该公司处于失效状态时仍然可能有效，但是该公司在失效状态下不能签署有约束力的合同。

根据 DONG XIE（谢东）出具的书面确认与承诺：（1）该公司的主营业务曾为提供 CRO（合同研究组织）服务；（2）在报告期内，Frontier Biosciences Inc 无实际经营业务，未雇佣任何员工，未通过自有或租赁场地进行实际经营，无任何业务收入；（3）本人将来不会通过 Frontier Biosciences Inc.开展任何业务经营。

因此，基于美国律师事务所 Locke Lord LLP 出具的上述法律备忘录以及 DONG XIE（谢东）出具的相关书面确认和承诺，Frontier Biosciences Inc.于报告期内无实际业务经营。

综上，基于美国律师事务所 Locke Lord LLP 出具的上述法律备忘录以及 DONG XIE（谢东）出具的相关书面确认和承诺，Frontier Biosciences Inc.报告期内无实际业务经营；Frontier Biosciences Inc.自 2013 年处于失效状态后已停止作为一个法律主体存在，任何由该公司作出的行为均无效，包括签署有约束力的合同，该公司亦不能通过法律程序执行自己的权利；DONG XIE（谢东）持有的该公司股权仍可能有效，但该公司在失效状态下不能开展业务经营。

二、Frontier Biosciences (Cayman) Inc.和 Frontier Biosciences Holding Limited 报告期内的业务经营情况、实际控制人情况，DONG XIE（谢东）是否能控制该两公司，该两公司是否与发行人存在竞争业务或利益冲突；

（一）Frontier Biosciences (Cayman) Inc.

根据 Walkers 律师事务所出具的法律备忘录，Frontier Biosciences (Cayman) Inc.是一家依据开曼群岛法律设立的豁免公司（有限责任），于 2017 年 10 月 31 日从开曼群岛公司登记册上被撤销注册（“Strike-off”）。根据开曼群岛法律，当开曼群岛的公司注册员有合理理由相信一家公司未在经营业务或不在运营，注册员可将该公司撤销注册，并且该公司从此将视为解散。

根据 DONG XIE（谢东）出具的书面确认，Frontier Biosciences (Cayman) Inc. 报告期内无实际经营业务，未雇佣任何员工，未通过自有或租赁场地进行实际经营，无任何业务收入。

根据 Walkers 律师事务所出具的法律备忘录，包括 DONG XIE（谢东）在内的任何一个股东均不能单独控制 Frontier Biosciences (Cayman) Inc. 股东大会的决策，DONG XIE（谢东）不能单独控制董事层面的决策。

综上，基于 Walkers 律师事务所出具的上述法律备忘录以及 DONG XIE（谢东）出具的书面确认，Frontier Biosciences (Cayman) Inc. 报告期内无实际业务经营；DONG XIE（谢东）不能控制该公司；该公司与发行人不存在竞争业务或利益冲突。

（二）Frontier Biosciences Holding Limited

根据 Walkers 律师事务所出具的法律备忘录，Frontier Biosciences Holding Limited 是一家依据英属维尔金群岛法律设立的股份有限公司，于 2016 年 5 月 3 日从英属维尔金群岛公司登记册上被撤销注册（“Strike-off”）。根据英属维尔金群岛法律，当一家公司被撤销注册后，该公司、董事、股东不能进行商业经营或以任何方式处置该公司的资产，亦不能以任何方式对关于公司事务采取行动。

根据 DONG XIE（谢东）出具的书面确认，Frontier Biosciences Holding Limited 报告期内无实际经营业务，未雇佣任何员工，未通过自有或租赁场地进行实际经营，无任何业务收入。

根据 Walkers 律师事务所出具的法律备忘录，Frontier Biosciences (Cayman)

Inc.持有 Frontier Biosciences Holding Limited 100% 的股份。鉴于 DONG XIE（谢东）不能控制 Frontier Biosciences (Cayman) Inc.，因此，DONG XIE（谢东）不能控制 Frontier Biosciences Holding Limited。

综上，基于 Walkers 律师事务所出具的上述法律备忘录以及 DONG XIE（谢东）出具的书面确认，Frontier Biosciences Holding Limited 报告期内无实际业务经营；DONG XIE（谢东）不能控制该公司；该公司与发行人不存在竞争业务或利益冲突。

三、发行人实际控制人控制的其他企业的主营业务与发行人相比是否具有替代性、竞争性、是否有利益冲突，报告期内是否与发行人存在人员、技术、业务或资金往来，销售渠道、主要客户及供应商是否存在重叠

经核查并经 DONG XIE（谢东）确认，发行人实际控制人控制的其他企业为香港建木、南京建木、建木商务、南京建树、南京医桥、南京玉航、恒昌商务、Frontier Biotechnologies, Inc.和 Frontier Biosciences, Inc.，该企业报告期内对外无任何实际经营活动，与发行人相比不具有替代性、竞争性，不存在利益冲突；该企业报告期内与发行人不存在人员、技术、业务或资金往来，不存在销售渠道、主要客户及供应商与发行人重叠的情况，与发行人不存在构成重大不利影响的同业竞争。

此外，为避免今后出现同业竞争情形，公司实际控制人 DONG XIE（谢东）已出具《不同业竞争的承诺函》，承诺如下：

1、本人将尽职、勤勉地履行《公司法》、《上海证券交易所科创板股票上市规则》、《公司章程》所规定的董事、核心技术人员的职权，不利用在公司的董事、核心技术人员的地位或身份损害公司及公司股东、债权人的正当权益。

2、在本人作为公司实际控制人期间，本人承诺如下：

（1）本人及本人直接或间接控制的除前沿生物及其控股子公司以外的其他企业未从事或参与任何与前沿生物主营业务构成竞争的业务；

（2）本人及本人直接或间接控制的除前沿生物及其控股子公司以外的其他企业将不会从事或参与任何与前沿生物主营业务构成竞争或可能存在竞争的业务；

(3) 如前沿生物进一步拓展其主营业务范围，本人及本人直接或间接控制的除前沿生物及其控股子公司以外的其他企业将不与前沿生物拓展后的主营业务相竞争；若与前沿生物拓展后的主营业务产生竞争，本人及本人直接或间接控制的除前沿生物及其控股子公司以外的其他企业将以停止经营相竞争业务、或将相竞争业务纳入到前沿生物、或将相竞争业务转让给无关联关系第三方等方式避免同业竞争；

(4) 本人近亲属亦应遵守上述承诺。

四、保荐机构、发行人律师核查情况

(一) 核查程序

就上述事项，保荐机构、发行人律师履行了以下核查程序：

- 1、查阅境外律师出具的法律备忘录；
- 2、取得实际控制人 DONG XIE（谢东）出具的《不同业竞争的承诺函》以及书面确认；
- 3、检索马里兰州和特拉华州州务卿网站关于 2 家美国公司的公开信息。

(二) 核查意见

经核查，保荐机构、发行人律师认为：

1、基于美国律师事务所 Locke Lord LLP 出具的法律备忘录以及 DONG XIE（谢东）出具的书面确认，Frontier Biotechnologies, Inc.报告期内无实际业务经营；DONG XIE（谢东）持有的 Frontier Biotechnologies, Inc.股权仍有效；Frontier Biotechnologies, Inc.处于失效状态时仍能开展业务；

2、基于美国律师事务所 Locke Lord LLP 出具的法律备忘录以及 DONG XIE（谢东）出具的书面确认，Frontier Biosciences Inc.报告期内无实际业务经营；DONG XIE（谢东）持有的 Frontier Biosciences Inc.股权仍可能有效，但该公司在失效状态下不能开展业务经营；

3、基于 Walkers 律师事务所出具的法律备忘录以及 DONG XIE（谢东）出具的书面确认，DONG XIE（谢东）不能控制 Frontier Biosciences (Cayman) Inc. 和 Frontier Biosciences Holding Limited，这两家公司报告期内无实际业务经营，与发行人不存在竞争业务或利益冲突；

4、发行人实际控制人控制的其他企业报告期内对外无实际经营活动，与发行人相比不具有替代性、竞争性、无利益冲突，报告期内与发行人在人员、技术、业务或资金往来，销售渠道、主要客户及供应商不存在重叠，与发行人不存在构成重大不利影响的同业竞争。

问题 34

招股说明书披露，发行人子公司北京前沿和齐河前沿近三年内存在因未按照规定期限办理纳税申报和报送纳税资料而被罚款处罚。

请发行人：（1）结合《上海证券交易所科创板股票发行上市审核问答》第三个问答的相关规定，说明上述行政处罚事项是否属于重大违法违规行为及相关认定依据，以及对本次发行上市的影响；（2）上述事项的整改情况，整改是否到位；（3）结合上述事项，说明报告期内发行人的相关内部控制制度是否健全且得到有效执行。

请保荐机构、发行人律师核查并发表意见。

回复：

一、结合《上海证券交易所科创板股票发行上市审核问答》第三个问答的相关规定，说明上述行政处罚事项是否属于重大违法违规行为及相关认定依据，以及对本次发行上市的影响。

（一）税务处罚情况

1、齐河前沿

2019年7月18日，国家税务总局齐河县税务局因齐河前沿未按照规定期限办理纳税申报和报送纳税资料对其进行处罚，罚款金额为10元。齐河前沿已及时补办了纳税申报和报送纳税资料，并于2019年7月18日缴纳10元罚款。

2019年5月24日，国家税务总局齐河县税务局出具《证明》，证明自2019年1月起该证明出具日，齐河前沿在其经营活动中，能遵守有关税务方面的法律、法规；在该期间，齐河前沿均依法纳税，不存在偷漏逃等严重违反纳税相关法律法规的行为，亦未因上述行为而受到处罚。

2、北京前沿

2016年7月19日和2017年5月16日，北京市朝阳区国家税务局第三税务

所因北京前沿未按照规定期限办理纳税申报和报送纳税资料分别对其罚款 800 元和 100 元。北京前沿已及时补办了纳税申报和报送纳税资料，并及时缴纳了 800 元和 100 元罚款。

根据国家税务总局北京市朝阳区税务局第三税务所于 2019 年 5 月 30 日出具的《涉税信息查询结果告知书》，除上述税收处罚外，北京前沿未接受过其他行政处罚。

（二）相关规定

《上海证券交易所科创板股票发行上市审核问答》明确规定：“最近 3 年内，发行人及其控股股东、实际控制人在国家安全、公共安全、生态安全、生产安全、公众健康安全等领域，存在以下违法行为之一的，原则上视为重大违法行为：被处以罚款等处罚且情节严重……”“有以下情形之一且中介机构出具明确核查结论的，可以不认定为重大违法：违法行为显著轻微、罚款数额较小；相关规定或处罚决定未认定该行为属于情节严重；有权机关证明该行为不属于重大违法。”

由于前述罚款金额均低于 2,000 元，不属于《中华人民共和国税收征收管理法》第六十二条规定的情节严重情形，齐河前沿和北京前沿就前述税务违法行为已经整改完毕，且不该等违法行为不属于危害国家安全、公共安全、生态安全、生产安全、公众健康安全等领域的违法行为，亦未导致严重环境污染、重大人员伤亡、恶劣社会影响等其它严重后果，该违法行为显著轻微且罚款数额较小，不属于对本次发行上市构成实质障碍的“重大违法行为”。

二、上述事项的整改情况，整改是否到位

齐河前沿和北京前沿收到上述处罚后，均已及时补办了纳税申报和报送纳税资料，并已及时缴纳了罚款。基于此，发行人已整改到位。

三、结合上述事项，说明报告期内发行人的相关内部控制制度是否健全且得到有效执行

经查验发行人及其控股子公司相关内控制度、发行人出具的《内部控制自我评价报告》、毕马威出具的《内部控制审核报告》以及发行人的说明，发行人已经根据《企业内部控制基本规范》（财会[2008]7 号）及企业内部控制配套指引，

以及相关国家法律法规，并结合实际情况和管理需要，制定了较为完善、合理的内部控制制度。发行人已经建立的内部控制制度贯穿于公司经营活动的各层面和各环节。

发行人已建立了《控股子公司管理制度》，对控股子公司治理与运作、财务管理等方面进行了规定。发行人已形成了较为完善的内部控制体系。发行人的内部控制工作由董事会、监事会和高级管理人员共同参与。其中，董事会负责确保维持稳健有效的风险管理及内部监控系统，主要通过董事会下设的审计委员会实施内部监督。发行人监事会负责对董事、高级管理人员执行公司职务时有无违反法律、法规、公司章程及股东大会决议的行为进行监督，检查公司财务状况，查阅账簿等其他会计资料，对公司的计划、决策及执行进行监督；审计委员会在董事会的领导下负责审核公司的财务信息及其披露、审查内部控制制度，监督内部控制的有效实施和内部控制自我评价情况。

综上所述，发行人已经建立较为完整、合理的内部控制制度，并能够通过信息沟通与反馈，对内部控制体系进行不断完善，各项内部控制制度的执行情况总体较好，不存在重大内部控制缺陷。

四、保荐机构、发行人律师核查情况

（一）核查程序

就上述事项，保荐机构、发行人律师履行了以下核查程序：

- 1、查阅齐河前沿、北京前沿税务处罚通知书；
- 2、查阅齐河前沿、北京前沿税收处罚缴纳证明；
- 3、查阅发行人及其子公司报告期内的合规证明；
- 4、查阅发行人出具的《内部控制自我评价报告》；
- 5、查阅毕马威出具的《内部控制审核报告》；
- 6、查阅发行人提供的内部控制相关制度。

（二）核查意见

经核查，保荐机构、发行人律师认为：

- 1、前述不属于对本次发行上市构成实质障碍的“重大违法行为”。
- 2、齐河前沿和北京前沿收到上述处罚后，均已及时补办了纳税申报和报送

纳税资料，并已及时缴纳了罚款，发行人已整改到位。

3、发行人已经建立较为完整、合理的内部控制制度，并能够通过信息沟通与反馈，对内部控制体系进行不断完善，各项内部控制制度的执行情况总体较好，不存在重大内部控制缺陷。

问题 35

报告期内发行人与关联方存在资金拆借情况。

请发行人说明：（1）上述事项的整改情况，整改是否到位；上述事项对本次发行上市的影响；（2）结合上述事项，说明报告期内发行人的相关内部控制制度是否健全且得到有效执行；消除该财务内控缺陷的相关内部控制制度的具体建设与完善情况（3）资金拆借发生的具体原因、相关款项的来源及支付去向，是否对发行人财务独立性产生重大不利影响；

请保荐机构和发行人律师核查并发表意见。

请保荐机构、申报会计师按照《上海证券交易所科创板股票上市审核问答（二）》第 14 条要求对发行人报告期财务内控不规范情形及整改纠正、运行情况核查并对发行人的财务内控制度是否能够持续符合规范性要求、是否存在影响发行条件的情形发表明确意见。

回复：

一、上述事项的整改情况，整改是否到位；上述事项对本次发行上市的影响

（一）上述事项的整改情况，整改是否到位

报告期内，公司关联方资金拆借汇总情况如下：

单位：万元

| 项目 | 2019 年 1-3 月 | 2018 年度 | 2017 年度 | 2016 年度 |
|-------|--------------|---------|---------|---------|
| 资金拆入 | - | 0.95 | 22.14 | 46.96 |
| 资金拆出 | 13.45 | 211.94 | 0.04 | 734.12 |
| 提供备用金 | - | 23.10 | 136.46 | 6.51 |
| 收回备用金 | - | 23.30 | 136.46 | 53.32 |

上述关联方资金拆借行为的产生主要系发行人当时关于关联方资金拆借的内部控制制度不健全所致。发行人上市辅导备案申请于 2019 年 1 月 31 日获得中

国证券监督管理委员会江苏监管局受理，随后在保荐机构的辅导下，发行人逐步建立和完善了与关联方资金拆借相关的内部控制制度，并持续对关联方资金拆借情况进行清理。由于 2018 年 5 月签订的代江宁科创垫付款项的消防改造合同尚未履行完毕，因此 2019 年 1-3 月仍存在一笔关联方代垫情况，除上述情况外，发行人未再发生其他关联方资金拆借情况。

发行人报告期内的关联方资金拆借后续均已经股东大会和董事会审议确认，独立董事亦发表独立意见，认为上述关联方资金拆借未损害公司及其他非关联方的利益，此外，申报会计师已出具《内部控制审核报告》，认为发行人于 2019 年 3 月 31 日在所有重大方面保持了按照《企业内部控制基本规范》标准建立的与财务报表相关的有效的内部控制。综上所述，除 2019 年 1-3 月存在一笔因合同尚未履行完毕而代江宁科创垫付消防款项外，发行人上述关联方资金拆借已整改到位。

（二）上述事项对本次发行上市的影响

鉴于除 2019 年 1-3 月存在一笔因合同尚未履行完毕而代江宁科创垫付消防款项外，发行人上述关联方资金拆借已清理完毕，并且关联方资金拆借整体金额较小，后续已经股东大会和董事会审议确认，独立董事亦发表独立意见，认为上述关联方资金拆借未损害公司及其他非关联方的利益，申报会计师亦出具《内部控制审核报告》，认为发行人于 2019 年 3 月 31 日在所有重大方面保持了按照《企业内部控制基本规范》标准建立的与财务报表相关的有效的内部控制，因此，上述事项不会对发行人本次发行上市产生实质障碍。

二、结合上述事项，说明报告期内发行人的相关内部控制制度是否健全且得到有效执行；消除该财务内控缺陷的相关内部控制制度的具体建设与完善情况

为规范与关联方资金拆借行为，发行人逐渐建立和完善了《防范大股东及关联方资金占用管理制度》、《对外担保管理制度》、《关联交易管理制度》和《货币资金管理制度》。同时，在公司治理层面建立和完善了《股东大会议事规则》、《董事会议事规则》、《监事会议事规则》和《独立董事工作制度》。为减少和规范关联交易，发行人实际控制人 DONG XIE（谢东）和持股 5% 以上股东已出具《减

少和规范关联交易承诺函》。上述措施将进一步规范发行人与关联方的资金拆借行为，防范和杜绝关联方占用发行人资金等行为的发生，有效保护公司和全体股东的合法权益。发行人已召开董事会和股东大会审议确认上述关联方资金拆借情况，独立董事亦发表独立意见。除 2019 年 1-3 月存在一笔因合同尚未履行完毕而代江宁科创垫付消防款项外，发行人不存在与关联方其他资金拆借情况。综上所述，发行人的相关内部控制制度已经得到建立健全并且得到有效执行。

三、资金拆借发生的具体原因、相关款项的来源及支付去向，是否对发行人财务独立性产生重大不利影响

(一) 资金拆借发生的具体原因、相关款项的来源及支付去向

报告期内，发行人存在与关联方之间的资金拆借情况，具体情况如下：

1、关联方向发行人拆入资金

报告期内，关联方向发行人拆入资金情况如下：

单位：万元

| 关联方 | 关联交易内容 | 2019 年 1-3 月 | 2018 年度 | 2017 年度 | 2016 年度 |
|---------------------|-------------|-----------------|---------|---------|---------|
| 南京建木 | 关联方为本公司代垫款项 | - | - | - | 0.01 |
| 享水曜泰 | 关联方为本公司代垫款项 | - | 0.89 | 2.14 | 46.95 |
| 江宁科创 | 本公司为关联方代收款项 | - | 0.06 | - | - |
| OH ISAMU(王 勇) | 本公司为关联方代收款项 | - | - | 20.00 | - |

(1) 南京建木为发行人代垫款项

2016 年度，南京建木为发行人代垫 0.01 万元，主要系报告期外发行人为南京建木代垫 0.05 万元，南京建木于 2016 年度偿还代垫款项时多支付了 0.01 万元，发行人已于 2016 年 4 月将 0.01 万元偿还给南京建木，上述关联方资金拆借已结清。

(2) 享水曜泰为发行人代垫款项

2016 年度，享水曜泰与发行人之间的资金拆借主要包括：

1) 为发行人一名员工代缴社保，截至 2018 年末该关联方资金拆借已结清；

2) 发行人向享水曜泰借入款项用以艾博韦泰项目研究使用, 该款项于 2018 年已经偿还。

2017-2018 年, 享水曜泰主要为发行人一名员工代缴社保。2019 年起, 发行人已经不再接受享水曜泰为发行人员工代缴社保。截至 2018 年末, 发行人与享水曜泰之间的所有资金拆借均已结清。

(3) 发行人为江宁科创代收款项

2018 年度, 发行人替江宁科创处置了发生故障的水处理机, 代收处置款项 0.06 万元。

(4) 发行人为 OH ISAMU (王勇) 代收款项

2017 年度, 发行人为 OH ISAMU (王勇) 代收人才奖励奖项 20 万元, 已在 2018 年度支付给 OH ISAMU (王勇), 该关联方资金拆借已结清。

2、发行人向关联方拆出资金

报告期内, 发行人向关联方拆出资金情况如下:

单位: 万元

| 关联方 | 关联交易内容 | 2019 年 1-3 月 | 2018 年度 | 2017 年度 | 2016 年度 |
|------|----------|-----------------|---------|---------|---------|
| 南京建木 | 偿还关联方借款 | - | - | - | 700.00 |
| 南京建木 | 为关联方代垫款项 | - | - | - | 34.09 |
| 享水曜泰 | 为关联方代垫款项 | - | - | - | 0.03 |
| 江宁科创 | 为关联方代垫款项 | 13.45 | 202.94 | - | - |
| 江宁科创 | 支付房租押金 | - | 9.00 | - | - |
| 建木商务 | 为关联方代垫款项 | - | - | 0.04 | - |

(1) 发行人偿还南京建木借款

2015 年 6 月, 前沿有限与南京建木签订了《借款协议》, 协议约定南京建木向前沿有限提供借款人民币 700 万元, 用于“艾博韦泰”临床项目, 借款期限自 2015 年 7 月 1 日起至 2016 年 6 月 30 日止。该笔借款已于 2016 年 6 月 30 日归还, 该关联方资金拆借已结清。

(2) 发行人为南京建木代垫款项

2015 年 12 月, 香港建木分别将其持有的前沿有限 2.754% 股权、2.375% 股

权、2%股权和 1.626%股权转让给 CHANGJIN WANG (王昌进)、RONGJIAN LU (陆荣健)、Cocolo 和 HE JIANG (姜和), 转让价格为 1 元/出资额。2016 年, 南京市江宁区国家税务局要求境内发行人协助缴纳代扣代缴所得税。因南京建木与香港建木受同一控制人 DONG XIE (谢东) 控制, 因此发行人协助代扣代缴股权转让税款和滞纳金, 南京建木已于 2016 年偿还该款项, 上述关联方资金拆借已结清。

(3) 发行人为享水曜泰代垫款项

2016 年度, 发行人为享水曜泰代垫快递费用, 已在当年收回, 上述关联方资金拆借已结清。

(4) 发行人为江宁科创代垫款项

鉴于江宁生命科技小镇加速带消防设施工程尚不具备对外招标条件, 为及时消除江宁生命科技小镇加速带区域内的消防隐患, 经与发行人协商, 江宁科创委托发行人直接发包确定一家专业消防工程公司, 完善上述隐患设施后, 该项资产将无偿移交江宁高新区, 届时江宁科创以房租补贴形式给予发行人工程款补助。

因此发行人就江宁生命科技小镇加速带区域内消防改造事宜于 2018 年 5 月与南京联昇消防工程有限公司签署消防改造工程合同。根据约定, 发行人在合同履行过程中, 仅需要根据江宁科创提供的书面付款支付申请支付相应的工程款即可, 对其他任何事项不承担责任, 并且发行人代垫的消防款项与向江宁科创租赁的厂房租金进行抵消, 因此不存在关联方资金占用的情况。

(5) 发行人支付江宁科创房租押金

2018 年度, 发行人新租赁江宁科创园 3 号楼, 向江宁科创支付押金 (约为 3 个月租金)。该租赁合同尚在履行, 因此该款项尚未结清, 计入发行人其他应收款。

(6) 发行人为建木商务代垫款项

2017 年, 发行人替建木商务支付刻章费约 0.04 万元, 已于当年收回代垫款项, 上述关联方资金拆借已结清。

3、发行人向董监高提供备用金

报告期内, 发行人向董监高提供备用金情况如下:

单位：万元

| 关联方 | 关联交易内容 | 2019年 1-3月 | 2018年度 | 2017年度 | 2016年度 |
|------------------------|--------|---------------|--------|--------|--------|
| DONG XIE（谢东） | 提供备用金 | - | 6.20 | 19.76 | - |
| CHANGJIN WANG （王昌进） | 提供备用金 | - | - | 21.76 | - |
| RONGJIAN LU（陆荣 健） | 提供备用金 | - | 6.90 | 29.88 | 1.00 |
| OH ISAMU（王勇） | 提供备用金 | - | 10.00 | 34.41 | 4.01 |
| 吕航舟 | 提供备用金 | - | - | 12.35 | 0.50 |
| 邵奇 | 提供备用金 | - | - | 18.30 | 1.00 |

上述备用金主要用于董监高出差使用，发行人已分别在当年收回备用金，上述关联方资金拆借已结清。

4、发行人向董监高收回备用金

报告期内，发行人向董监高收回备用金情况如下：

单位：万元

| 关联方 | 关联交易内容 | 2019年 1-3月 | 2018年度 | 2017年度 | 2016年度 |
|------------------------|--------|---------------|--------|--------|--------|
| DONG XIE（谢东） | 收回备用金 | - | 6.20 | 19.76 | 9.12 |
| CHANGJIN WANG（王 昌进） | 收回备用金 | - | - | 21.76 | 2.99 |
| RONGJIAN LU（陆荣 健） | 收回备用金 | - | 6.90 | 29.88 | 22.56 |
| OH ISAMU（王勇） | 收回备用金 | - | 10.00 | 34.41 | 13.85 |
| 吕航舟 | 收回备用金 | - | - | 12.35 | 3.80 |
| 邵奇 | 收回备用金 | - | - | 18.30 | 1.00 |
| 姜志忠 | 收回备用金 | - | 0.20 | - | - |

发行人为董监高出差提供备用金，已分别在当年收回，上述关联方资金拆借已结清。

（二）是否对发行人财务独立性产生重大不利影响

鉴于上述关联方资金拆借情况未对发行人财务状况和经营成果产生重大影响，发行人持续对关联方资金拆借情况进行清理，除 2019 年 1-3 月存在一笔因合同尚未履行完毕而代江宁科创垫付消防款项外，未再发生其他资金拆借情况，并且发行人进一步建立和完善了关联方资金拆借的内部控制制度，同时上述关联

方资金拆借后续已由股东大会和董事会审议确认，独立董事已发表独立意见，申报会计师亦出具《内部控制审核报告》，认为发行人于 2019 年 3 月 31 日在所有重大方面保持了按照《企业内部控制基本规范》标准建立的与财务报表相关的有效的内部控制，综上所述，上述事项不会对发行人财务独立性产生重大不利影响。

四、保荐机构、发行人律师核查情况

（一）核查程序

就上述事项，保荐机构、发行人律师履行了以下核查程序：

- 1、查阅了关联方资金拆借的相关合同、缴款凭证、银行流水等；
- 2、查阅了发行人《关联交易管理制度》、《货币资金管理制度》等规范关联方资金拆借行为的相关制度；
- 3、查阅了发行人审议关联方资金拆借的三会决议；
- 4、查阅了申报会计师出具的《审计报告》和《内部控制审核报告》。

（二）核查意见

经核查，保荐机构、发行人律师认为：

1、除 2019 年 1-3 月存在一笔因合同尚未履行完毕而代江宁科创垫付消防款项外，发行人上述关联方资金拆借已整改到位，不会对发行人本次发行上市产生实质障碍；

、除 2019 年 1-3 月存在一笔因合同尚未履行完毕而代江宁科创垫付消防款项外，发行人不存在与关联方其他资金拆借情况，发行人的相关内部控制制度已经得到建立健全并且得到有效执行，3 上述关联方资金拆借不会对发行人财务独立性产生重大不利影响。

五、请保荐机构、申报会计师按照《上海证券交易所科创板股票上市审核问答（二）》第 14 条要求对发行人报告期财务内控不规范情形及整改纠正、运行情况进行核查并对发行人的财务内控制度是否能够持续符合规范性要求、是否存在影响发行条件的情形发表明确意见

（一）保荐机构和申报会计师按照《上海证券交易所科创板股票上市审核问答（二）》第 14 条要求，对发行人报告期财务内控不规范情形及整改纠正、

运行情况进行核查，核查情况如下：

1、发行人报告期财务内控不规范情形

经对照《审核问答（二）》问题 14，报告期内发行人存在的财务内控不规范情形为关联方资金拆借。

2、发行人整改纠正情况

（1）建立完善的公司治理架构

发行人根据《公司法》、《证券法》及《公司章程》的规定，建立了股东大会、董事会、监事会和在董事会领导下的管理层，并建立了独立董事工作制度，形成了较为合理的治理结构，并制定了《股东大会议事规则》、《董事会议事规则》、《监事会议事规则》、《总经理工作细则》等对股东大会、董事会、监事会的召开、议事程序等进行明确的规定。

发行人董事会下设审计委员会，按照《董事会审计委员会工作细则》、《董事会审计委员会年报工作规程》开展工作，负责对公司内部控制、财务信息和内部审计等进行监督、检查和评价，并向董事会报告。

发行人建立了内审部，按照《内部审计制度》在审计委员会指导下独立开展审计工作，对公司财务管理、内部控制制度建立和执行情况进行内部审计监督。

（2）建立完善的制度规范关联方资金占用

1) 《公司章程》的相关规定

第三十八条规定：“公司的控股股东、实际控制人员不得利用其关联关系损害公司利益。违反规定的，给公司造成损失的，应当承担赔偿责任。

公司控股股东及实际控制人对公司和公司其他股东负有诚信义务。控股股东应严格依法行使出资人的权利，控股股东不得利用利润分配、资产重组、对外投资、资金占用、借款担保等方式损害公司和其他股东的合法权益，不得利用其控制地位损害公司和其他股东的利益。

对于公司与控股股东或者实际控制人及关联方之间发生资金、商品、服务、担保或者其他资产的交易，公司应严格按照有关关联交易的决策制度履行董事会、股东大会审议程序，防止公司控股股东、实际控制人及关联方占用公司资产的情形发生。”

2) 《防范大股东及关联方资金占用管理制度》的相关规定

第四条规定：“公司与大股东及关联方发生的经营性资金往来中，应当严格限制占用公司资金。公司不得以垫支工资、福利、保险、广告等期间费用，预付投资款等方式将资金、资产和资源直接或间接地提供给大股东及其关联方使用，也不得互相代为承担成本和其他支出。”

第五条规定：“公司不得以下列方式将资金直接或间接地提供给大股东及关联方使用：

- （一）有偿或无偿地拆借公司的资金给大股东及关联方使用；
- （二）通过银行或非银行金融机构向关联方提供委托贷款；
- （三）委托大股东及关联方进行投资活动；
- （四）为大股东及关联方开具没有真实交易背景的商业承兑汇票；
- （五）代大股东及关联方偿还债务；
- （六）中国证监会认定的其他方式。”

3) 其他有关制度的规定

此外，发行人的《关联交易管理制度》、《货币资金管理制度》等有关制度，均对发行人规范关联交易、防范资金占用及加强内控等方面有所规定。

4) 相关责任主体出具的承诺函

发行人实际控制人 DONG XIE（谢东）和持股 5% 以上股东已出具《减少和规范关联交易承诺函》，承诺减少和规范关联交易行为。

5) 履行必要的审议程序

发行人已召开董事会和股东大会审议确认上述关联方资金拆借情况，独立董事亦发表独立意见，发行人的相关内部控制制度健全并且得到有效执行。

3、发行人的运行情况

为规范资金使用，加强内部控制，发行人持续对关联方资金拆借情况进行清理。由于代江宁科创垫付的消防改造款项合同尚未结束，因此 2019 年 1-3 月存在一笔关联方代垫情况。发行人代垫的消防款项与向江宁科创租赁的厂房租金进行抵消，因此不存在关联方资金占用的情况。上述有关资金拆借清理完毕后，2019 年 1-3 月未再发生其他资金拆借情况。

（二）发行人的财务内控制度是否能够持续符合规范性要求、是否存在影响发行条件的情形

1、核查程序

就上述事项，保荐机构、申报会计师履行了以下核查程序：

（1）核查报告期内发行人与关联方的资金往来明细，并抽查了相关的原始凭证、银行流水，核查了关联方资金拆借的真实性和准确性；

（2）对相关关联方进行函证，核实关联方资金拆借的真实性和准确性；

（3）核查报告期内回款明细，并抽查相关原始凭证、银行流水，核查是否存在第三方回款情况；

（4）获取发行人《关联交易管理制度》、《防范大股东及其他关联方资金占用制度》、《货币资金管理制度》等相关内控制度，访谈发行人内审部负责人，了解关联交易相关内控的执行情况，并结合报告期内关联方资金拆借的往来明细，核查上述关联交易是否经过了必要的审批和决策程序，并访谈相关人员了解上述资金拆借发生的背景，评估合理性，关注资金拆借的发生是否按照发行人相关制度执行。

2、核查意见

经核查，保荐机构认为：

发行人报告期内存在的关联方资金拆借情况未对发行人财务状况和经营成果产生重大影响。发行人持续对关联方资金拆借情况进行清理，自清理后未再发生其他关联方资金拆借情况。发行人已经建立了完善的关联方资金拆借的内部控制制度，有关关联方资金拆借情况整改完毕，防范资金拆借的内控制度得到有效执行。发行人的财务内控制度在审计基准日后能够持续符合规范性要求，不存在影响发行条件的情形。

经核查，申报会计师认为：

发行人报告期内内控制度不规范情形已经进行了整改纠正。发行人于 2019 年 3 月 31 日，与关联方资金拆借相关的内部控制在所有重大方面保持了按照《企业内部控制基本规范》标准建立的与财务报表相关的有效的内部控制。基于我们所执行的核查程序，发行人的内部控制能够支持发行人持续符合规范性要求。

五、关于财务会计信息与管理层分析

问题 36

招股说明书披露，发行人报告期内未实现盈利且存在累计未弥补亏损。

请发行人（1）根据《上海证券交易所科创板股票发行上市审核问答》第 2 问，充分披露相关原因分析、影响分析、趋势分析、风险因素、投资者保护措施及承诺等；相关分析应注意细化风险，定量与定性相结合；（2）修改“可能影响公司持续盈利能力的主要因素及保荐机构对公司是否具备持续盈利能力的核查意见”的子标题，明确是对发行人未实现盈利且最近一期存在累计未弥补亏损的相关因素的分析，充分披露上述情形对现金流、业务拓展、人才吸引、团队稳定性、研发投入等相关方面的不利影响而非优势宣传，提供客观的、量化的对未来可否实现盈利的前瞻性信息，并披露相关的假设基础，如结合公司已上市药品适应症的预计市场规模、在研产品预计研发时间和上市时间等因素，提供“随着艾可宁商业化进程的加快以及新产品的上市，公司的收入规模将进一步发展和扩大，公司有望在一定期限内弥补亏损。”“公司具有良好的成长性”的客观依据、“一定期限内”是什么期限、公司达到盈亏平衡状态时主要因素需要达到的水平预测；（3）在问询回复中以表格的形式明确说明招股书中针对上述各条披露的部分。

请保荐机构及会计师充分核查上述情况，对发行人最近一期存在累计未弥补亏损是否影响发行人持续经营能力明确发表结论性意见；

请发行人根据《上海证券交易所科创板股票发行上市审核问答》第十三个问答的要求进行信息披露，请保荐机构及发行人律师对相关事项进行核查并发表核查意见。

回复：

一、请发行人根据《上海证券交易所科创板股票发行上市审核问答》第 2 问，充分披露相关原因分析、影响分析、趋势分析、风险因素、投资者保护措施及承诺等；相关分析应注意细化风险，定量与定性相结合

（一）原因分析披露

发行人已在招股说明书“第八节 财务会计信息与管理层分析”之“（十一）盈利能力分析”之“（九）尚未盈利且最近一期存在累计未弥补亏损的原因、影

响和趋势分析”补充披露如下：

“2016年度、2017年度、2018年度及2019年1-3月，公司归属于母公司普通股股东的净利润分别为-2,347.67万元、-6,527.99万元、-24,706.52万元及-4,183.42万元，扣除非经常性损益后归属于母公司普通股股东的净利润分别为-3,102.02万元、-7,030.23万元、-16,735.53万元及-4,439.75万元，截至2019年3月31日，公司累计未分配利润为-42,796.85万元，公司报告期内尚未盈利，且存在累计未弥补亏损。

（1）形成原因分析

形成上述情况主要原因为：发行人成立于2013年，是一家立足中国、面向全球的创新型生物医药企业，致力于研究、开发、生产及销售针对未满足的重大临床需求的创新药，该定位决定了公司具有研发投入大、研发周期长、投资风险大等特点，2018年5月，公司首款药品艾可宁获批上市后，公司于2018年8月开始实现销售收入，但是目前新药的商业化尚处于起步阶段，无论国内市场还是国外市场对于艾可宁的认知度仍需要培育。因此公司营业收入较低，而研发费用依旧较大，此外由于对公司员工股权激励形成的股份支付金额也较大，综上所述导致公司亏损且存在较大的累计未弥补亏损。”

（二）影响分析披露

发行人已在招股说明书“第八节 财务会计信息与管理层分析”之“（十一）盈利能力分析”之“（九）尚未盈利且最近一期存在累计未弥补亏损的原因、影响和趋势分析”补充披露如下：

“（2）对发行人影响分析

公司未来将持续投入药品研发，并加强艾可宁市场推广力度。目前，虽然公司已开始艾可宁的商业化进程，但国内医生、患者对艾可宁的认知度仍需培育，国外市场的开拓也需要一定时间，因此艾可宁的销售规模较小，如果公司艾可宁商业化进展较慢，则公司可能难以实现收入大幅度增长并实现盈利；公司联合疗法处于美国临床II期试验及中国临床II期试验阶段，AB001处于中国临床I期试验阶段，如公司在研药品未能完成临床试验或未能取得监管部门批准，或未能获得市场认可及商业化，则可能对公司未来收入及盈利能力产生负面影响，并导致公司无法盈利。如公司无法盈利，将造成公司现金流紧张，对公司

资金状况、研发投入、业务拓展、市场拓展、人才引进、团队稳定、战略性投入、生产经营可持续性等方面造成影响。”

（三）趋势分析披露

发行人将原在招股说明书“第八节 财务会计信息与管理层分析”之“（十一）盈利能力分析”之“（十三）盈利趋势判断与分析”的相关披露内容，变更披露至招股说明书“第八节 财务会计信息与管理层分析”之“（十一）盈利能力分析”之“（九）尚未盈利且最近一期存在累计未弥补亏损的原因、影响和趋势分析”，相关修订后的披露内容如下：

“（3）盈利趋势分析

1) 未来实现盈利的假设条件

- ① 公司所遵循的国家和地方现行有关法律、法规和经济政策无重大改变；
- ② 国家宏观经济继续平稳发展；
- ③ 本次公司股票发行上市成功，募集资金顺利到位；
- ④ 艾可宁进入医保目录，并实现海外销售；
- ⑤ 2018 年中国 HIV 病毒携带人数约为 125 万人，艾可宁目标患者人群中的慢性治疗患者（包括耐药患者、肝肾功能异常患者等）、住院及重症患者（包括 HIV 合并机会性感染、外科患者等）约为 59.80 万人，公司将针对艾可宁实施差异化的竞争策略，重点开拓中国及发展中国家的抗 HIV 病毒药物市场，艾可宁的目标推广人群超百万人；
- ⑥ 预计发行人将于 2023 年初开始联合疗法多重耐药适应症于美国 FDA 的新药注册并开始美国市场销售，于 2023 年末开始多重耐药适应症于中国国家药监局的新药注册并于 2024 年开始中国市场销售；联合疗法拟探索的其他适应症预计于 2024 年开始美国 FDA 及中国国家药监局的新药注册；
- ⑦ 预计发行人将于 AB001 启动中国临床试验后三年内完成全部临床试验并开始新药注册申请，并于 2021 年开始中国市场销售；
- ⑧ 公司所处行业与市场环境不会发生重大变化；
- ⑨ 公司无重大经营决策失误和足以严重影响公司正常运转的重大人事变动；
- ⑩ 不会发生对公司正常经营造成重大不利影响的突发性事件或其它不可

抗力因素。

2) 趋势变化分析

目前，艾可宁已在中国市场销售，报告期内艾可宁的销量呈上升趋势。同时，公司也在积极拓展海外销售市场。全球的 HIV 病毒携带者逐年递增，艾滋病药物的市场规模正逐渐扩大。未来，公司将加大艾可宁推广的资金和人力投入，通过专业化学术团队开展学术推广，不断提高艾可宁在医生和患者中的认知度。预计未来艾可宁在中国和海外市场的销量将进一步增加。

公司在研产品艾可宁+3BNC117 联合疗法与 AB001 的临床研发进度与商业化进程将在较大程度上影响公司的收入规模。预计这两款新药上市后将为公司新的收入增长点。

总体来看，虽然短期内公司尚未实现盈利，但是公司已有一款产品获批上市，该产品将为公司带来收入与现金流。如果本次发行成功且募集资金到位，募集资金投资项目能够顺利实施，公司在研产品的研发进度以及已有产品的商业化进程都将得到有力保障的前提下，上述假设情况都能满足的情况下，公司预计于 2024 年可以实现盈利。

本公司前瞻性信息是建立在推测性假设的数据基础上的预测，具有重大不确定性，投资者进行投资决策时应谨慎使用。”

（四）风险因素披露

发行人已在招股说明书“第四节 风险因素”之“六、财务风险”披露了持续亏损及短期内无法现金分红风险、收入无法按计划增长的风险、资金状况、业务拓展、人才引进、团队稳定、研发投入受到限制或影响的风险、可能触发退市条件的风险，并在招股说明书“第四节 风险因素”之“一、技术风险”之“（一）新药研发风险”披露了研发失败的风险，在招股说明书“第四节 风险因素”之“一、技术风险”之“（三）新药上市风险”披露了产品或服务无法得到客户认同的风险。

（五）投资者保护措施及承诺披露

发行人已在招股说明书“第十节 投资者保护”中补充披露如下：

“五、依法落实保护投资者合法权益规定的各项措施

截至招股说明书签署日，公司尚未盈利且存在累计未弥补亏损。公司控股

股东、实际控制人、董事、监事、高级管理人员及核心技术人员等就减持股票做出了相关承诺，详见招股说明书“第十节 投资者保护”之“六、重要承诺、未能履行承诺的约束措施以及已触发履行条件的承诺事项的履行情况”之“(一) 本次发行前股东所持股份的限售安排、自愿锁定股份、延长锁定期限以及股东持股及减持意向等承诺。”

发行人已在招股说明书“第十节 投资者保护”之“三、本次发行前累计未弥补亏损的分配政策”披露了发行人本次股票发行日前累计未弥补亏损由本次发行完成后的新老股东共同承担的决策程序。

发行人已在招股说明书“第十节 投资者保护”之“六、重要承诺、未能履行承诺的约束措施以及已触发履行条件的承诺事项的履行情况”披露了针对尚未盈利企业控股股东、实际控制人和董事、监事、高级管理人员、核心技术人员按照相关规定作出的关于减持股份的特殊安排或承诺。

二、请发行人修改“可能影响公司持续盈利能力的主要因素及保荐机构对公司是否具备持续盈利能力的核查意见”的子标题，明确是对发行人未实现盈利且最近一期存在累计未弥补亏损的相关因素的分析，充分披露上述情形对现金流、业务拓展、人才吸引、团队稳定性、研发投入等相关方面的不利影响而非优势宣传，提供客观的、量化的对未来可否实现盈利的前瞻性信息，并披露相关的假设基础，如结合公司已上市药品适应症的预计市场规模、在研产品预计研发时间和上市时间等因素，提供“随着艾可宁商业化进程的加快以及新产品的上市，公司的收入规模将进一步发展和扩大，公司有望在一定期限内弥补亏损。”“公司具有良好的成长性”的客观依据、“一定期限内”是什么期限、公司达到盈亏平衡状态时主要因素需要达到的水平预测

发行人已修改相关子标题，已补充及修订了发行人未实现盈利且最近一期存在累计未弥补亏损的相关因素的分析，具体内容请参见本问询回复之“问题36”之“一、根据《上海证券交易所科创板股票发行上市审核问答》第2问，充分披露相关原因分析、影响分析、趋势分析、风险因素、投资者保护措施及承诺等；相关分析应注意细化风险，定量与定性相结合”相关表述。

发行人已在招股说明书“第八节 财务会计信息与管理层分析”之“（十一）盈利能力分析”之“（九）尚未盈利且最近一期存在累计未弥补亏损的原因、影响和趋势分析”中补充并修订了实现盈利的前瞻性信息，并披露了相关假设基础，具有良好成长性的依据，及基于假设前提下，公司达到盈亏平衡的预期时间。具体披露内容请参见本问询回复之“问题36”之“一、根据《上海证券交易所科创板股票发行上市审核问答》第2问，充分披露相关原因分析、影响分析、趋势分析、风险因素、投资者保护措施及承诺等；相关分析应注意细化风险，定量与定性相结合”相关表述。

三、请发行人在问询回复中以表格的形式明确说明招股书中针对上述各条披露的部分

发行人在招股书中针对上述各条内容的列表披露罗列如下：

| 序号 | 审核问答要求 | 招股书披露情况 |
|----|--|---|
| 1 | 1、原因分析：尚未盈利或最近一期存在累计未弥补亏损的发行人，应结合行业特点分析并披露该等情形的成因 | 发行人已在招股说明书“第八节 财务会计信息与管理层分析”之“（十一）盈利能力分析”之“（九）尚未盈利且最近一期存在累计未弥补亏损的原因、影响和趋势分析”进行披露。 |
| 2 | 2、影响分析：发行人应充分披露尚未盈利或最近一期存在累计未弥补亏损对公司现金流、业务拓展、人才吸引、团队稳定性、研发投入、战略性投入、生产经营可持续性等方面的影响。 | 发行人已在招股说明书“第八节 财务会计信息与管理层分析”之“（十一）盈利能力分析”之“（九）尚未盈利且最近一期存在累计未弥补亏损的原因、影响和趋势分析”进行披露。 |
| 3 | 3、趋势分析：尚未盈利的发行人应当披露未来是否可实现盈利的前瞻性信息，对其产品、服务或者业务的发展趋势、研发阶段以及达到盈亏平衡状态时主要经营要素需要达到的水平进行预测，并披露相关假设基础；存在累计未弥补亏损的发行人应当分析并披露在上市后的变动趋势。披露前瞻性信息时应当声明其假设的数据基础及相关预测具有重大不确定性，提醒投资者进行投资决策时应谨慎使用 | 发行人已在招股说明书“第八节 财务会计信息与管理层分析”之“（十一）盈利能力分析”之“（九）尚未盈利且最近一期存在累计未弥补亏损的原因、影响和趋势分析”进行披露。 |

| 序号 | 审核问答要求 | 招股书披露情况 |
|----|---|--|
| 4 | <p>4、风险因素：尚未盈利或最近一期存在累计未弥补亏损的发行人，应充分披露相关风险因素，包括但不限于：未来一定期间无法盈利或无法进行利润分配的风险，收入无法按计划增长的风险，研发失败的风险，产品或服务无法得到客户认同的风险，资金状况、业务拓展、人才引进、团队稳定、研发投入等方面受到限制或影响的风险等。未盈利状态持续存在或累计未弥补亏损继续扩大的，应分析触发退市条件的可能性，并充分披露相关风险。</p> | <p>发行人已在招股说明书“第四节 风险因素”之“六、财务风险”进行披露。</p> |
| 5 | <p>5、投资者保护措施及承诺：尚未盈利或最近一期存在累计未弥补亏损的发行人，应当披露依法落实保护投资者合法权益规定的各项措施；还应披露本次发行前累计未弥补亏损是否由新老股东共同承担以及已履行的决策程序。尚未盈利企业还应披露其控股股东、实际控制人和董事、监事、高级管理人员、核心技术人员按照相关规定作出的关于减持股份的特殊安排或承诺。</p> | <p>发行人已在招股说明书“第十节 投资者保护”中披露了依法落实保护投资者合法权益规定的各项措施；已在招股说明书“第十节 投资者保护”之“三、本次发行前累计未弥补亏损的分配政策”披露了发行人本次股票发行日前累计未弥补亏损由本次发行完成后的新老股东共同承担的决策程序；已在招股说明书“第十节 投资者保护”之“六、重要承诺、未能履行承诺的约束措施以及已触发履行条件的承诺事项的履行情况”披露了针对尚未盈利企业控股股东、实际控制人和董事、监事、高级管理人员、核心技术人员按照相关规定作出的关于减持股份的特殊安排或承诺。</p> |

四、请保荐机构及会计师充分核查上述情况，对发行人最近一期存在累计未弥补亏损是否影响发行人持续经营能力明确发表结论性意见

保荐机构通过对发行人管理层、各业务部门、财务部门针对技术先进性、行业前景、主要风险、经营情况及未来发展战略等内容进行访谈；对主要客户、供应商、监管单位进行走访；收取发行人研发及销售相关尽职调查材料；对发行人主要产品适用领域通过行业研究等方式对上述情况进行了核查。

经核查，保荐机构认为：发行人在最近一期末存在较大金额的未弥补亏损，符合公司所处的药物研发企业的行业特征；发行人目前主要从事药物研发，所处行业及其发展趋势与国家战略高度匹配，而且依靠发行人的关键核心技术及科技创新能力，发行人的生产经营具有可持续性。

经核查，会计师认为：发行人就未实现盈利且最近一期存在累计未弥补亏损有关的披露与我们了解的情况一致，发行人管理层已按照《企业会计准则》的有关规定利用所有可获得信息来评价发行人自报告期末起至少 12 个月的持续经营能力；基于我们所执行的审计和核查程序，发行人使用持续经营假设编制财务报表在所有重大方面符合企业会计准则的要求。

五、请发行人根据《上海证券交易所科创板股票发行上市审核问答》第十三个问答的要求进行信息披露，请保荐机构及发行人律师对相关事项进行核查并发表核查意见

（一）请发行人根据《上海证券交易所科创板股票发行上市审核问答》第十三个问答的要求进行信息披露

发行人已在招股说明书“第五节 公司基本情况”之“二、发行人的设立情况”之“（二）股份公司设立情况”修订并补充披露了信息如下：

“2、整体变更设立股份公司时存在累计未弥补亏损的相关情况分析

（1）公司由有限公司整体变更为股份有限公司的基准日未分配利润为负的形成原因

前沿有限整体变更设立股份公司时，存在累计未弥补亏损。根据大信会计师事务所（特殊普通合伙）出具的《南京前沿生物技术有限公司审计报告》（大信审字[2016]第 23-00002 号），经审验，截至 2015 年 10 月 31 日，前沿有限的未分配利润为-480.73 万元，主要系新药研发投入所致。

（2）该情形是否已消除，整体变更后的变化情况和发展趋势

公司核心产品艾可宁于 2018 年 5 月获得国家药监局生产与上市销售批准，2018 年 8 月起开始在中国销售，公司 2018 年度和 2019 年 1-3 月分别实现营业收入 191.11 万元和 227.53 万元。由于艾可宁尚处在市场拓展初期，尚未形成较大规模的销量，因此公司存在未弥补亏损情况尚未消除。公司在整体变更后持续投入大量资金进行新药研发，亏损状态进一步扩大。如果艾可宁商业化进程不及预期，公司亏损情况仍将持续。

（3）与报告期内盈利水平变动的匹配关系

发行人累计未弥补亏损与报告期内盈利水平变动相匹配。具体如下：

单位：万元

| 项目 | 2019年1-3月 | 2018年度 | 2017年度 | 2016年度 |
|-----------------|------------|------------|------------|-----------|
| 本年归属于母公司所有者的净利润 | -4,183.42 | -24,706.52 | -6,527.99 | -2,347.67 |
| 加：年初累计未弥补亏损余额 | -38,724.38 | -14,017.86 | -7,489.87 | -5,622.92 |
| 股改 | - | - | - | 480.73 |
| 新金融工具准则影响 | 110.95 | - | - | - |
| 期末累计未弥补亏损余额 | -42,796.85 | -38,724.38 | -14,017.86 | -7,489.87 |

公司由有限公司整体变更为股份公司时存在累计未弥补亏损。报告期内，由于公司对新药研发的持续投入，公司亏损金额持续扩大。截至报告期末，公司累计未弥补亏损余额为-42,796.85万元。

(4) 对未来盈利能力的影响分析

相关影响分析请参见招股说明书“第八节 财务会计信息与管理层分析”之“(十一) 盈利能力分析”之“(九) 尚未盈利且最近一期存在累计未弥补亏损的原因、影响和趋势分析”。

(5) 整体变更时的具体方案及相应会计处理

2016年2月26日，前沿生物召开创立大会暨第一次临时股东大会，全体股东一致同意，以发起方式将南京前沿生物技术有限公司变更为前沿生物药业（南京）股份有限公司，以截至2015年10月31日前沿有限经审计的净资产180,867,978.60元按1:0.9676的比例折合股份公司的股本17,500万股，每股面值为1元，均为人民币普通股，剩余净资产5,867,978.60元列入资本公积金。

公司整体变更时的会计处理具体如下：

单位：元

| | | |
|----|------------|----------------|
| 借： | 实收资本 | 175,000,000.00 |
| | 资本公积 | 10,675,264.69 |
| | 未分配利润 | -4,807,286.09 |
| 贷： | 股本 | 175,000,000.00 |
| | 资本公积——股本溢价 | 5,867,978.50 |

”

(二) 根据《上海证券交易所科创板股票发行上市审核问答》第十三个问答的要求,“保荐机构及发行人律师应对下述事项进行核查并发表核查意见:整体变更相关事项是否经董事会、股东会表决通过,相关程序是否合法合规,改制中是否存在侵害债权人合法权益情形,是否与债权人存在纠纷,是否已完成工商登记注册和税务登记相关程序,整体变更相关事项是否符合《中华人民共和国公司法》等法律法规规定。”

1、整体变更相关事项是否经董事会、股东会表决通过,相关程序是否合法合规

发行人是由前沿有限整体变更设立的股份有限公司。

2016年2月24日,南京市江宁区人民政府国有资产监督管理委员会出具《关于同意参与南京前沿生物技术有限公司股改的批复意见》(江宁国资[2016]19号),同意江宁科创按照持股10%不变的方式参与前沿有限股改工作。

2016年2月26日,前沿有限召开董事会,全体董事一致同意,以前沿有限10位股东作为发起人,将前沿有限整体变更为股份有限公司。以截至2015年10月31日前沿有限经审计的净资产180,867,978.60元按1:0.9676的比例折合股份公司的股本17,500万股,发起人按其对前沿有限的出资比例享有股份,除注册资本外的净资产余额5,867,978.60元列入资本公积金。

2016年2月26日,香港建木、江宁科创、晟盛鸿昆、南京建木、CHANGJIN WANG(王昌进)、RONGJIAN LU(陆荣健)、Cocolo、HE JIANG(姜和)、享水曜泰、南京滨湖共同签署《发起人协议》,同意以发起方式将南京前沿生物技术有限公司整体变更为前沿生物药业(南京)股份有限公司,并签署了《前沿生物药业(南京)股份有限公司章程》。

同日,前沿生物召开创立大会暨第一次临时股东大会,全体股东一致同意,以发起方式将南京前沿生物技术有限公司变更为前沿生物药业(南京)股份有限公司,以截至2015年10月31日前沿有限经审计的净资产180,867,978.60元按1:0.9676的比例折合股份公司的股本17,500万股,每股面值为1元,均为人民币普通股。

基于上述,保荐机构、发行人律师认为:发行人整体变更事项已经董事会、股东大会表决通过,相关程序合法合规。

2、改制中是否存在侵害债权人合法权益情形，是否与债权人存在纠纷

保荐机构及发行人律师通过访谈发行人、核查发行人债权债务合同、公开搜索等方式对发行人改制中是否存在侵害债权人合法权益情形，是否与债权人存在纠纷情况进行核查。

经核查，保荐机构及发行人律师认为：前沿有限整体变更为股份公司后，前沿有限的债权、债务均由股份公司承继，不存在侵害债权人合法权益及与债权人有纠纷的情况。

3、是否已完成工商登记注册和税务登记相关程序

2016年2月26日，南京江宁经济技术开发区管理委员会出具《关于同意南京前沿生物技术有限公司转制为外商投资股份有限公司的批复》（宁经管委外资批[2016]第041号），批复同意前沿有限转制为外商投资股份有限公司。2016年3月3日，南京市人民政府向前沿生物核发了《中华人民共和国外商投资企业批准证书》。2016年3月14日，南京市工商行政管理局核准了此次变更，并换发了《营业执照》

根据《江苏省政府办公厅关于实行“三证合一”登记制度的实施意见(试行)》（苏政办发[2014]102号）以及《江苏省人民政府办公厅关于加快推进“三证合一、一照一码”登记制度改革的实施意见》（苏政办发[2015]98号）的相关规定，工商、质监、国税、地税数据共享、并联审批，由工商行政管理部门核发加载法人和其他组织统一社会信用代码的营业执照，税务登记证不再发放。鉴于发行人于2016年3月14日取得了南京市工商行政管理局核发的“三证合一”的《营业执照》，发行人无须就整体变更再单独办理税务登记手续。

4、整体变更事项是否符合《公司法》等相关规定

（1）发起人符合法定人数

公司设立时共计10名发起人，其中江宁科创、晟盛鸿昆、南京建木、享水曜泰、南京滨湖5名发起人为境内发起人，CHANGJIN WANG（王昌进）、RONGJIAN LU（陆荣健）、HE JIANG（姜和）在中国境内有住所，符合《公司法》第七十八条规定。

（2）全体发起人认购的股本总额情况

全体发起人按照以下数额认购公司股本：

| 股东名称/姓名 | 股份数（万股） | 持股比例（%） |
|--------------------|-----------|---------|
| 香港建木 | 7,063.88 | 40.37 |
| RONGJIAN LU（陆荣健） | 2,174.38 | 12.43 |
| CHANGJIN WANG（王昌进） | 2,105.95 | 12.03 |
| 晟盛鸿昆 | 1,904.00 | 10.88 |
| 江宁科创 | 1,750.00 | 10.00 |
| 南京建木 | 1,692.25 | 9.67 |
| Cocolo | 350.00 | 2.00 |
| HE JIANG（姜和） | 284.55 | 1.63 |
| 享水曜泰 | 87.50 | 0.50 |
| 南京滨湖 | 87.50 | 0.50 |
| 合计 | 17,500.00 | 100.00 |

公司整体变更后的注册资本为 17,500 万元，与全体发起人认购的股本总额一致。公司整体变更后的实收资本为 17,500 万元，注册资本已足额缴纳，符合《公司法》第八十条、八十三条的规定。

《公司法》第九十五条要求“有限责任公司变更为股份有限公司时，折合的实收股本总额不得高于公司净资产额。”发行人股改基准日净资产经大信会计师事务所（特殊普通合伙）审计为 180,867,978.60 元，按 1:0.9676 的比例折合股份公司的股本 17,500 万股。报告期内，发行人研发支出资本化会计政策出现过变更，相关调整追溯至股改基准日的情况请参见本问询回复问题 37 之第 10 小问相关表述。

（3）筹办事项符合法律规定

发起人同意授权股份公司董事会全权办理股份公司设立登记申请事宜，同时在《发起人协议》中明确了各发起人在公司设立过程中的权利和义务，符合《公司法》第七十九条的规定。

（4）发起设立时的公司章程符合法律规定

公司设立时的《公司章程》载明了 1) 公司名称和住所；2) 公司经营范围；3) 公司设立方式；4) 公司股份总数、每股金额和注册资本；5) 发起人的姓名或者名称、认购的股份数、出资方式 and 出资时间；6) 董事会的组成、职权和议事规则；7) 公司法定代表人；8) 监事会的组成、职权和议事规则；9) 公司利润分配办法；10) 公司的解散事由与清算办法；11) 公司的通知和公告办法；以

及其他需要规定的事项，符合《公司法》第八十一条的规定。

(5) 公司发起时的组织机构符合法律规定

公司的名称已经工商主管部门核准，且公司成立后已依法建立了股东大会、董事会、监事会在内的组织机构，符合《公司法》第七十六条的规定。

综上，保荐机构及发行人律师认为：公司整体变更相关事项已经董事会、股东会表决通过，相关程序合法合规，改制中不存在侵害债权人合法权益情形，与债权人不存在纠纷，已完成工商登记注册和税务登记相关程序，整体变更程序符合《中华人民共和国公司法》等法律法规规定。

问题 37

招股说明书披露，发行人开发阶段的起点为开始临床 III 期研究之日，终点为研发项目达到预定用途如取得新药证书等。截至 2016 年末、2017 年末、2018 年末，公司开发支出余额分别为 11,154.59 万元、17,279.75 万元、0 万元。报告期内，艾博韦泰累计资本化金额为 12,465.95 万元。

请发行人披露发行人上市药品和研发管线各产品历史累计研发投入，各年研发投入资本化和费用化的金额。

请发行人：（1）提供艾博韦泰临床 II 期、III 期的临床批件、临床试验伦理批件、各期第一例入组受试者的知情同意书、向药审中心提交新药注册申请的时间及证明文件。向药审中心提交新药注册申请到获得新药批文期间内发行人艾博韦泰研发投入的主要内容和开支内容；发行人新药上市后是否需要进行临床持续监测以及相应的会计处理；（2）根据《企业会计准则》、《上海证券交易所科创板股票发行上市审核问答》第 14 问规定逐条分析发行人的研发支出资本化会计政策及在各产品中的具体应用是否符合准则要求、问答要求和会计谨慎性原则，并补充相应的信息披露，发行人所处的抗艾滋病领域药品研发规律、研发成功率是否与所选可比公司具有可比性；（3）说明开发支出中股份支付费用对应的所有人员的姓名、所担任的职务、在公司的主要职责，对其进行的股份支付计入开发支出的金额占全部对其的股份支付费用的比重以及合理性，如何区分该等人员对艾博韦泰的投入和其他管理职能的投入，相关会计处理是否符合会计谨慎性原则；（4）说明报告期各期开发支出中折旧摊销的具体内容，是否与固定资产折

旧及无形资产摊销等相匹配；（5）说明各期开发支出中人工费用的人员构成和核算方式的合规性，人工费用逐年降低的原因；（6）说明由开发支出形成的无形资产采用的摊销年限和摊销政策、原因及合理性；（7）结合艾博韦泰所面临的具体市场及其需求、产生经济利益的具体方式（如联合用药、单独用药）、竞争者的情况、专利到期情况及相应风险等，披露所形成的无形资产减值测试的方法，是否存在减值迹象需计提减值准备。（9）量化分析已资本化的研发支出对未来经营成果的影响，并作重大事项提示。（10）说明研发支出资本化及费用化的会计政策是否进行过会计政策变更，如是，请说明变更时间及变更调整过程；发行人研发支出资本化政策调整后是否会导致股改基准日净资产低于股改时股本，是否会导致股改出资不实。

请保荐机构、申报会计师对上述问题逐条核查并详细说明核查情况及核查结论，对相关会计处理是否符合《企业会计准则》的相关规定进行分析并发表明确意见。请发行人律师对第 10 小问进行核查并发表明确意见。

回复：

一、请发行人披露发行人上市药品和研发管线各产品历史累计研发投入，各年研发投入资本化和费用化的金额。

发行人已于招股说明书“第八节 财务会计信息与管理层分析”之“十一、盈利能力分析”之“（四）期间费用分析”之“4、研发费用”之“（5）关于研发投入的补充说明”补充披露如下：

“公司已上市药品和研发管线各产品历史累计研发投入，及各年研发投入资本化和费用化金额的情况具体如下：

单位：万元

| 期间 | 已上市药品 | | 研发管线 | | | |
|-----------|-----------|-----------|----------|----------|--------------|--------|
| | 艾可宁 | | AB001 | 联合疗法 | 艾博韦泰 皮下制剂 | 多肽新项目 |
| | 资本化金 额 | 费用化金 额 | 费用化金额 | | | |
| 2019年1-3月 | - | 598.18 | 63.35 | 1242.54 | - | 108.16 |
| 2018年度 | 1,238.56 | 2,356.36 | 330.04 | 5,355.92 | | 662.89 |
| 2017年度 | 6,125.17 | 64.96 | 1,119.73 | 988.20 | 57.38 | - |
| 2016年度 | 5,102.23 | - | 374.00 | - | - | - |

| 期间 | 已上市药品 | | 研发管线 | | | |
|----------|-----------|----------|----------|----------|----------|--------|
| | 艾可宁 | | AB001 | 联合疗法 | 艾博韦泰皮下制剂 | 多肽新项目 |
| | 资本化金额 | 费用化金额 | 费用化金额 | | | |
| 2015年及以前 | 6,052.36 | 4,845.00 | 1,619.53 | - | - | - |
| 合计 | 18,518.32 | 7,864.50 | 3,506.65 | 7,586.66 | 57.38 | 771.05 |

注：2017年度艾可宁费用化金额64.96万元系发行人委托CMO公司进行艾可宁原料药试生产支付的相关费用，与艾可宁III期临床试验无关，因此费用化处理。”

二、请发行人提供艾博韦泰临床II期、III期的临床批件、临床试验伦理批件、各期第一例入组受试者的知情同意书、向药审中心提交新药注册申请的时间及证明文件。向药审中心提交新药注册申请到获得新药批文期间内发行人艾博韦泰研发投入的主要内容和开支内容；发行人新药上市后是否需要临床持续监测以及相应的会计处理

（一）发行人补充提供文件情况

发行人已补充提交艾博韦泰II/III期临床批件、临床试验伦理批件、向药审中心提交新药注册申请的相关文件，具体请参见8-4其他文件。

根据《药物临床试验质量管理规范》，知情同意书不对授权以外的人进行查阅。出于对入组受试者隐私的保护，发行人本次已提供知情同意书模板，具体请参见8-4其他文件。

（二）新药注册至取得新药批文期间的研发投入情况

发行人于2016年5月向药审中心提交新药注册申请。该申请是基于艾博韦泰III期临床试验中期分析提前达到试验终点指标后，经临床研究单位、独立的数据和安全监察委员会及临床治疗专家联名推荐，参照国外新药审评机制，发行人向国家药品监督管理局药品审评中心递交新药审评申请。艾博韦泰III期临床试验是一个完整的48周治疗周期。参照国际惯例和药品审评中心的要求，仍然需要在获得加速审批上市后继续按照既定的试验设计完成全部研究内容，获得完整的试验数据。发行人向药审中心提交新药注册申请到获得新药批文期间，发行人艾博韦泰研发投入的主要内容是艾博韦泰已经入组的受试者继续进行剩余的临床访视直至出组，继续进行剩余例数的受试者筛选，入组，访视和出组工作。

（三）新药上市后的临床及会计处理情况

艾可宁上市后，根据《药品不良反应报告和监测管理办法》（卫生部令第 81 号）第四章药品重点监测中第四十一条规定“药品生产企业应当经常考察本企业生产药品的安全性，对新药监测期内的药品和首次进口 5 年内的药品，应当开展重点监测，并按要求对监测数据进行汇总、分析、评价和报告；”发行人将在 3300 例接受过注射用艾博韦泰的人群中开展重点监测。

对于常见的药物相关不良反应，发行人将制定详细并具有可操作性的《风险管理计划》，以指导医务人员及时有效的处理不良事件。此《风险管理计划》主要用于识别、描述、预防或最小化与药品相关的风险，包括对所采取的干预措施的有效性予以评价。《风险管理计划》中的干预措施为风险最小化处理措施，供研究者和相关人员参考。发行人已经开展了艾博韦泰与利福平在健康受试者中的药物相互作用研究。

根据《企业会计准则》，相关支出均进行费用化处理，计入研发费用。研发费用按照权责发生制计入各期损益。

三、请发行人根据《企业会计准则》、《上海证券交易所科创板股票发行上市审核问答》第 14 问规定逐条分析发行人的研发支出资本化会计政策及在各产品中的具体应用是否符合准则要求、问答要求和会计谨慎性原则，并补充相应的信息披露，发行人所处的抗艾滋病领域药品研发规律、研发成功率是否与所选可比公司具有可比性

（一）发行人研发支出资本化的会计政策及在各产品中的具体应用是否符合《企业会计准则》的要求和会计谨慎性原则

1、发行人研发支出资本化的会计政策

发行人结合创新药研发企业的特点，根据《企业会计准则》制定了研发支出资本化的会计政策。发行人划分内部研究开发项目研究阶段支出和开发阶段支出的具体标准如下：

研究阶段：公司项目可行性调查、立项及前期研究开发作为研究阶段。研究阶段起点为研发部门将项目立项资料提交公司审核通过，终点为开始 III 期临床研究之日。项目研究阶段的支出，在发生时计入当期损益。

开发阶段：公司临床试验和药品生产申报的阶段作为开发阶段。开发阶段的起点为开始 III 期临床研究之日，终点为研发项目达到预定用途，如取得新药证书时。公司进入开发阶段的项目支出，满足资本化条件的，先在“开发支出”科目分项目进行明细核算，在项目达到预定用途，如取得新药证书形成无形资产时转入“无形资产”科目分项目进行明细核算并开始摊销。

2、发行人研发支出资本化的会计政策在产品中的具体应用

报告期内，发行人研发项目资本化/费用化情况具体如下：

| 药品名称 | 适应症 | 资本化/费用化情况 |
|------------------|--|---------------------------------|
| 艾可宁（注射用艾博韦泰） | 用于治疗经其他多种抗逆转录病毒药物治疗仍有 HIV-1 病毒复制的 HIV-1 感染患者 | 自开始 III 期临床试验起至获得新药证书时止的研发支出资本化 |
| 艾可宁+3BNC117 联合疗法 | 适用于艾滋病“多重耐药、维持疗法、免疫治疗和预防”4 种适应症 | 费用化 |
| AB001 | 肌肉骨骼关节疼痛治疗 | 费用化 |

根据发行人研发支出资本化的会计政策，发行人将艾博韦泰自 III 期临床试验起至获得新药证书止的研发支出资本化处理，艾可宁+3BNC117 联合疗法和 AB001 由于尚未开展 III 期临床试验，因此相关研发支出费用化处理。

3、发行人研发支出资本化的会计政策及在各产品中的应用符合《企业会计准则的规定》和会计谨慎性原则

（1）符合《企业会计准则》的规定

根据《企业会计准则第 6 号—无形资产》，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：

| 序号 | 条件 | 发行人情况 | 是否满足条件 |
|----|----|-------|--------|
|----|----|-------|--------|

| 序号 | 条件 | 发行人情况 | 是否满足条件 |
|----|---|---|--------|
| 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 | 艾博韦泰 II 期临床试验的总结报告显示：药物组合具有良好的耐受性和安全性，抗 HIV-1 病毒活性明确。而在此基础上进行的 III 期临床试验，只是调整给药周期和样本量。 在进行 III 期临床开始前，发行人需要与药监局就 II 期临床结果以及 III 期临床试验方案进行沟通，得到确认后，才可进行 III 期临床试验。由此，艾博韦泰 III 期临床试验开始时，无论是从已获知的 II 期临床试验结果，还是从 III 期临床试验的方案内容上来看，均已经显示艾博韦泰在技术上的可行性。 | 满足 |
| 2 | 具有完成该无形资产并使用或出售的意图 | 发行人在项目立项阶段对相关药物的市场前景进行了研究，在能够证明拟研究药物存在明确的市场需求并能带来经济利益的情况下才会进行立项；经过发行人管理层审批的立项项目，均具有明确的形成无形资产的意图并制定了详细的开发计划。 | 满足 |
| 3 | 无形资产产生经济利益的方式，包括能够证明运用该无形资产生产的产品存在市场或无形资产自身存在市场 | 发行人通过项目立项计划书，对新药项目在技术及经济上的可行性进行研究，认为艾博韦泰具有良好的市场潜力，具有显著的竞争优势，能在相应的市场成功进行商业化运作。 | 满足 |
| 4 | 有足够的技术、财务资源和其他资源支持，以完成该无形资产的开发，并有能力使用或出售该无形资产 | 发行人有强大的研发团队，主要由生物医药相关专业的研究生和海外留学归国博士组成。此外，发行人自成立以来通过股权融资和银行贷款等方式筹集资金以支持发行人研发投入活动及业务发展，且拥有符合 GMP 要求的生产线。截至 2019 年 3 月 31 日，发行人共有员工 201 人，其中：研发人员 35 人，生产人员 73 人，市场及销售 30 人，拥有相应的研发、生产和推广能力。综上，发行人拥有足够的技术、财务资源以及其他资源支持完成新药研发项目，并有能力使用或出售该无形资产。 | 满足 |
| 5 | 归属于该无形资产开发阶段的支出能够可靠地计量 | 发行人严格按照《企业会计准则》规定，开发支出按具体项目准确核算，核算内容主要包括人工费用、股份支付、折旧摊销、第三方研发服务费等。按照发行人研发控制体系和会计核算体系，可以进行可靠计量和独立核算，归属于新药研发项目开发阶段的支出能够可靠计量。为确保进行可靠计量和独立核算，发行人根据研发项目的形式，在研发项目立项后按照项目分别设置辅助账，分别记录各个项目的研发支出，并按各类研发项目开发阶段的支出类别归类。 | 满足 |

综上，发行人研发支出资本化的会计政策，符合发行人创新药研发的实际情
况以及《企业会计准则》的相关规定。

(2) 符合会计谨慎性原则

发行人与同行业A股上市公司关于内部研发项目中研究阶段和开发阶段的
划分标准，具体如下：

| 公司名称 | 开发阶段的具体标准 |
|------|--|
| 前沿生物 | 开发阶段：开发阶段的起点为开始 III 期临床研究之日，终点为研发项目达到预定用途如取得新药证书等。 |
| 贝达药业 | 对于 1、2 类新药，自开始至开展实质性 III 期临床试验前为研究阶段，自开始开展实质性 III 期临床试验至取得生产批件的期间为开发阶段。……。对于以 II 期临床试验支持上市申请的新药研发项目，自开始至开展实质性 II 期临床试验前为研究阶段，自开始开展实质性 II 期临床试验至取得生产批件的期间为开发阶段。 |
| 康辰药业 | 开发阶段：公司在进行商业性生产或使用前，将研发成果或其他知识应用于某项计划或设计，以生产出新的或具有实质性改进的材料、装置、产品等活动的阶段。公司新药研发项目开发系指公司新药研发项目获取国家药品监督管理局核发临床试验批件后进行临床试验，到获取新药证书或生产批件前的阶段。 考虑到公司涉及不同类别药品研发项目，对于新药研发项目，进入 III 期临床试验之前所发生的研发支出均予以费用化处理；对于仿制药研发项目，取得生产批件之前所发生的研发支出予以费用化处理。 |
| 康弘药业 | 开发阶段：公司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某项计划或设计，以生产出新的或具有实质性改进的材料、装置、产品等活动的阶段。公司新药研发项目开发阶段系指公司新药研发项目获取国家药品监督管理局核发临床试验批件后开始进行临床试验，到获取新药证书或生产批件前的阶段。研究阶段的支出，于发生时计入当期损益。同时满足下列 6 项标准的，予以资本化，记入开发支出：（1）新药开发已进入 III 期临床试验；…… |
| 微芯生物 | 开发阶段：公司临床试验和药品生产申报的阶段作为开发阶段。开发阶段的起点为在药品上市前取得最后一次临床试验批件，终点为研发项目达到预定用途如取得新药证书或生产批件等。在具体判断研发支出资本化时，公司取得 III 期注册性临床试验批件（最后一期）；或取得 II/III 期联合批件且有足够外部证据证明实质开展 II 期注册性临床试验（最后一期）；或取得 II/III 期联合批件且有足够外部证据证明实质开展 III 期注册性临床试验（最后一期）的，在同时满足确认为无形资产的五个条件下进行资本化。对于不符合上述条件的（如取得 II/III 期联合批件并拟开展 II/III 期临床试验）则全部费用化。 |

由上表可知，公司与同行业A股上市公司均是根据自身药品开发的技术特征和开发经验等确定研发支出资本化的时点。公司根据自身实际情况以开始III期临床试验作为资本化时点，与同行业A股上市公司以取得临床试验批件或进入III期临床试验作为资本化时点相比，公司的会计处理相对谨慎，符合会计谨慎性原则。”

(二) 发行人研发支出资本化的会计政策及在各产品中的具体应用是否符合《上海证券交易所科创板股票发行上市审核问答》第 14 问的要求

根据《上海证券交易所科创板股票发行上市审核问答》第14问的要求，发行人研发支出资本化的会计政策及在各产品中的具体情况如下：

| 项目 | 审核问答要求 | 发行人情况 |
|--------|--|--|
| 会计处理要求 | <p>发行人内部研究开发项目的支出，应按照《企业会计准则——基本准则》《企业会计准则第 6 号——无形资产》等相关规定进行确认和计量。研究阶段的支出，应于发生时计入当期损益；开发阶段的支出，应按规定在同时满足会计准则列明的条件时，才能确认为无形资产。在初始确认和计量时，发行人应结合研发支出资本化相关内控制度的健全性和有效性，对照会计准则规定的相关条件，逐条具体分析进行资本化的开发支出是否同时满足上述条件。在后续计量时，相关无形资产的预计使用寿命和摊销方法应符合会计准则规定，按规定进行减值测试并足额计提减值准备。</p> | <p>发行人结合创新药研发企业的特点，根据《企业会计准则》制定了研发支出资本化的会计政策。发行人建立了较为完善的研发内控制度，从研发项目立项与审批、研发过程管理、结题验收到研发成果保护均有合理及有效的内部控制措施，并且在报告期内得到了有效执行。关于发行人研发支出会计政策满足《企业会计准则》相关规定的分析参见本题回复之“（一）发行人研发支出资本化的会计政策及在各产品中的具体应用是否符合《企业会计准则》的要求和会计谨慎性原则”相关表述。发行人对于研发支出资本化形成的相关无形资产合理评估使用寿命和摊销年限，并判断其是否存在减值迹象，决定是否进行减值测试，相关会计处理符合《企业会计准则》相关规定。</p> |
| 信息披露要求 | <p>发行人应在招股说明书中披露：1.与资本化相关研发项目的研究内容、进度、成果、完成时间（或预计完成时间）、经济利益产生方式（或预计产生方式）、当期和累计资本化金额、主要支出构成，以及资本化的起始时点和确定依据等内容；</p> | <p>发行人已在招股说明书”第八节 财务会计信息与管理层分析“之”十二、资产质量分析“之”11、开发支出“详细披露了与资本化相关研发项目的研究内容、进度、成果、完成时间、经济利益产生方式、当期和累计资本化金额、主要支出构成，以及资本化的起始时点和确定依据等内容。</p> |
| | <p>发行人应在招股说明书中披露：2.与研发支出资本化相关的无形资产的预计使用寿命、摊销方法、减值等情况，并说明是否符合相关规定。发行人还应结合研发项目推进和研究成果运用时可能发生的内外部不利变化、与研发支出资本化相关的无形资产规模等因素，充分披露相关无形资产的减值风险及其对公司未来业绩可能产生的不利影响。</p> | <p>发行人已在招股说明书”第八节 财务会计信息与管理层分析“之”六、主要会计政策和会计估计“之”（十）无形资产“和招股说明书“第四节 风险因素”之“（六）财务风险”之“（六）无形资产减值风险”充分披露相关内容。</p> |

综上，发行人研发支出资本化的会计政策及在各产品中的具体应用符合《上海证券交易所科创板股票发行上市审核问答》第 14 问关于发行人会计处理和信

息披露的要求。

（三）发行人所处的抗艾滋病领域药品研发规律、研发成功率是否与所选可比公司具有可比性

与同行业 A 股上市公司研发的药品相比，公司产品艾可宁的研发周期、研发规律与资本化时点情况具体如下：

| 公司 | 产品 | 研发开始时间 | 上市时间 | 研发周期 | 资本化时点 |
|------|------------|--------|--------|------|--|
| 贝达药业 | 盐酸埃克替尼 | 2001 年 | 2011 年 | 10 年 | 对于 1、2 类新药，自开始 III 期临床试验起，对于以 II 期临床试验支持上市申请的新药研发项目，自开始开展实质性 II 期临床试验至取得生产批件的期间为开发阶段 |
| 康辰药业 | 注射用尖吻蝥蛇血凝酶 | 1998 年 | 2009 年 | 11 年 | 开始 III 期临床试验起 |
| 康弘药业 | 康柏西普眼用注射液 | 2004 年 | 2014 年 | 10 年 | 开始 III 期临床试验起 |
| 微芯生物 | 西达本胺 | 2003 年 | 2015 年 | 12 年 | 药品上市前取得最后一次临床试验批件 |
| 前沿生物 | 注射用艾博韦泰 | 2002 年 | 2018 年 | 16 年 | 开始 III 期临床试验起 |

据上表，公司与贝达药业、康辰药业、康弘药业、微芯生物等同行可比上市公司均是根据自身药品开发的技术特征和开发经验确定研发支出资本化的时点。虽然公司与上述 A 股上市生物医药公司产品的应用领域不同，但同属于生物医药研发行业，其产品的研发周期、研发规律与研发成功率具有较强可比性。

四、说明开发支出中股份支付费用对应的所有人员的姓名、所担任的职务、在公司的主要职责，对其进行的股份支付计入开发支出的金额占全部对其的股份支付费用的比重以及合理性，如何区分该等人员对艾博韦泰的投入和其他管理职能的投入，相关会计处理是否符合会计谨慎性原则；

（一）说明开发支出中股份支付费用对应的所有人员的姓名、所担任的职务、在公司的主要职责，对其进行的股份支付计入开发支出的金额占全部对其的股份支付费用的比重以及合理性

发行人开发支出中股份支付费用对应人员情况具体如下：

| 姓名 | 职务 | 职责 | 计入开发支出比重 | | |
|---------------------|---------------|-----------------------|------------|--------|--------|
| | | | 2018年1月至5月 | 2017年 | 2016年 |
| DONG XIE (谢东) | 董事长 | 负责新药研发与临床指导 | 12% | 85% | 95% |
| CHANGJIN WANG (王昌进) | 董事、总经理 | 负责公司日常运营管理,并指导新药研发 | 2.5% | 21.25% | 23.75% |
| RONGJIAN LU (陆荣健) | 董事、高级副总经理 | 负责新药研发 | 12% | 85% | 100% |
| OH ISAMU (王勇) | 副总经理、董事会秘书 | 艾可宁上市前负责新药研发 | 10% | 55% | 84% |
| 胡建华 | 临床运营总监 | 负责临床研究项目的运营和管理 | 25% | 100% | 100% |
| 谢勇 | 生产高级总监 | 负责艾可宁样品的生产管理 | 100% | 100% | 100% |
| 杨军娣 | 质量总监 | 负责艾可宁样品的质量部管理工作 | 100% | 100% | 100% |
| 李佶辉 | 工艺技术总监 | 产品工艺研究与开发、生产技术支持 | - | 100% | 100% |
| 杨光灿 | 采购专员 | 负责艾可宁研发物料的供应 | 100% | 100% | 100% |
| 闵文杰 | 质量副总监 | 负责研发部重大或专项技术研究的组织和实施 | - | 100% | 100% |
| 栗道 | 质量管理员 | 负责艾可宁的药监系统及药监事务管理 | 100% | 100% | 100% |
| 于磊 | 验证主管 | 负责艾可宁验证体系的建立和维持 | 100% | 100% | 100% |
| 姚成 | 临床医学总监 | 负责临床医学部工作 | 25% | 100% | - |
| 姜志忠 | 采购经理 | 负责艾可宁研发物料供应渠道的开发和成本控制 | 100% | 100% | 100% |
| 郑丽娜 | 原临床运营主管, 现已离职 | 负责临床工作 | 25% | 100% | 100% |

注: 艾可宁于 2018 年 5 月获取新药证书后, 开发支出转入无形资产核算并开始摊销, 艾可宁后续研发投入费用化处理。为体现各年度数据的可比性, 发行人以 2018 年 1 月至 5 月股份支

付计入开发支出的金额占 2018 年 1 月至 5 月全部股份支付的比重列示

股份支付比照人工费用，按照相关人员在各项目耗用的工时在各个项目之间分摊。从整体趋势来看，发行人于 2018 年 5 月获得艾可宁新药证书，核心研发人员的股份支付费用计入开发支出的比例在 2018 年有所下降。同时，发行人于 2016 年、2017 年及 2018 年自产艾可宁用于 III 期临床试验，因而，负责研发物料采购、药品质量控制等的人员的股份支付也按其耗用时间分摊至开发支出。

综上，上述人员计入开发支出的股份支付费用占全部对其的股份支付费用的比重具有合理性。

（二）如何区分该等人员对艾博韦泰的投入和其他管理职能的投入，相关会计处理是否符合会计谨慎性原则

上述人员中，对于只从事艾博韦泰项目的人员，其股份支付费用全部计入艾博韦泰项目相关研发支出，会计科目计入开发支出或研发费用；对于承担多种职能（研发、管理）的管理人员，会根据其在各个研发项目中所耗用的工时计算对应的分摊比例。发行人根据工时占比来分摊上述管理人员在艾博韦泰项目、其他研发项目及其他管理职能的投入，相应将对其的股份支付费用在开发支出、研发费用、管理费用等科目进行分摊。上述会计处理符合会计谨慎性原则。

五、请发行人说明报告期各期开发支出中折旧摊销的具体内容，是否与固定资产折旧及无形资产摊销等相匹配

报告期各期，发行人开发支出中折旧摊销的具体内容如下：

单位：万元

| 项目 | 2019 年 1-3 月 | 2018 年度 | 2017 年度 | 2016 年度 |
|---------------|--------------|---------|----------|----------|
| 研发用固定资产折旧 | - | 56.98 | 136.59 | 139.56 |
| 无形资产-专利权摊销 | - | 441.77 | 1,117.95 | 1,117.95 |
| 无形资产-ERP 软件摊销 | - | 2.04 | 4.89 | 4.89 |
| 合计 | - | 500.79 | 1,259.44 | 1,262.40 |

据上表，开发支出中的折旧摊销包括研发用固定资产的折旧、艾博韦泰专利权摊销以及研发车间 ERP 软件摊销。上述内容与固定资产折旧及无形资产摊销的匹配关系如下：

单位：万元

| 项目 | 2018年1-5月/2018年5月31日 | 2017年度/2017年12月31日 | 2016年度/2016年12月31日 |
|------------------|----------------------|--------------------|--------------------|
| 研发用固定资产期末原值 | 1,148.52 | 1,138.69 | 1,205.18 |
| 计入开发支出的折旧 | 56.98 | 136.59 | 139.56 |
| 固定资产年折旧率 | 11.90% | 11.99% | 11.58% |
| 专利权期末原值 | 10,900.00 | 10,900.00 | 10,900.00 |
| 计入开发支出的摊销 | 441.77 | 1,117.95 | 1,117.95 |
| 专利权年摊销率 | 10.26% | 10.26% | 10.26% |
| ERP软件期末原值 | 24.66 | 24.66 | 24.66 |
| 计入开发支出的摊销 | 2.04 | 4.89 | 4.89 |
| ERP软件年摊销率 | 19.83% | 19.83% | 19.83% |

注：年折旧（摊销）率=各期计入开发支出的折旧（摊销）/固定资产（无形资产）期末原值，2018年由于上述资产只有5个月的折旧（摊销）计入了开发支出，故2018年年折旧（摊销）率=各期计入开发支出的折旧（摊销）/固定资产（无形资产）期末原值*12/5

据上表，发行人开发支出中的折旧摊销与研发用的固定资产及无形资产原值变动趋势基本保持一致，相互匹配。

六、说明各期开发支出中人工费用的人员构成和核算方式的合规性，人工费用逐年降低的原因；

（一）开发支出中人工费用的人员构成

公司对研发人员的界定，主要是依据员工所属部门及承担职责来进行认定，将直接或者间接从事研发活动的研发人员、技术人员等认定为研发人员。

开发支出中人工费用还包含了部分生产部、质量部员工，考虑到上述部门人员16年、17年及2018年1-5月期间，其主要职责是生产艾可宁样品用于III期临床试验，因此上述人员的薪酬、股份支付费用纳入资本化范围计入开发支出。

公司研发人员按部门分类如下：

| 部门 | 研发相关职责 |
|-----|--|
| 研发部 | 1.项目的调研及立项； 2.实施产品项目的工艺、质量、制剂的研究工作，对关键节点实施技术评审管理； 3.申报资料的撰写及申报； 4.MAH注册及CMO公司的技术转移； |

| 部门 | 研发相关职责 |
|-----|--|
| 临床部 | 1.负责公司临床研究项目的组织，实施，保证临床试验的进度和质量； 2.负责临床试验的研究中心筛选、主要研究者的选择；组织研究者会议； 3.跟踪学术前沿：了解国内外医学和新药研发进展、评价公司产品发展方向和市场应用前景、为研发提供建议； 4.新产品引进及立项调研：参与新产品引进和立项调研，负责临床和非临床信息调研； |
| 注册部 | 1.负责公司产品在国际国内的注册和申报工作； 2.项目注册计划； 3.申报资料撰写； 4.为公司药品注册提供注册法规依据； 5.项目的组织管理。 |

报告期各期，公司研发人员平均人数具体如下：

| 部门 | 2019年1-3月 | 2018年度 | 2017年度 | 2016年度 |
|-----|-----------|--------|--------|--------|
| 研发部 | 23 | 17 | 1 | 2 |
| 临床部 | 9 | 9 | 7 | 6 |
| 注册部 | 3 | 3 | 1 | 1 |
| 合计 | 35 | 29 | 9 | 9 |

此外，研发人员还包括公司关键管理人员中其职责同时包含企业日常运营管理及研发的人员（统称“跨部门人员”）。

公司研发活动主要是针对新技术、新产品的研发、工艺技术的优化和完善等。公司研发人员的认定标准符合研发人员的职能定义。

（二）核算方式的合规性

人工费用核算范围主要包括企业研发人员的工资、奖金、社会保险费、住房公积金、职工福利费等人工费用。从事研发活动的人员每周统计其在研发或日常运营管理职能中所实际耗用的工时，其中研发所耗用的工时会明细到各具体研发项目。每月末，各研发部门主管复核其部门内计入各研发项目的工时情况，人事主管复核跨部门人员的工时情况。

复核后的工时统计情况将会提供给财务部，财务人员据此进行人工费用的分摊，分别计入各期间费用及开发支出，并经财务经理审核。

（三）人工费用逐年降低的原因

开发支出中的人工费用核算的是艾博韦泰 III 期临床阶段至新药获批期间相关的研发人员费用。随着艾博韦泰 III 期临床试验的顺利进行，至 2018 年 5 月艾

可宁新药证书获批，III 期临床试验主要工作逐渐进入尾声，耗费的人工成本逐渐降低。同时，公司也将研发重点部分转移至其他在研项目，因此开发支出中人工成本逐年降低。

七、说明由开发支出形成的无形资产采用的摊销年限和摊销政策、原因及合理性

发行人开发支出相关会计政策如下：开发支出在项目达到预定用途如取得新药证书或生产批件形成无形资产时转入“无形资产”科目，并开始摊销，摊销政策为将无形资产的成本扣除预计净残值和累计减值准备后按直线法在预计使用寿命期内摊销，摊销年限为 10 年。

根据《企业会计准则第 6 号—无形资产》的应用指南：企业持有的无形资产，通常来源于合同性权利或其他法定权利，且合同规定或法律规定有明确的使用年限；来源于合同性权利或其他法定权利的无形资产，其使用寿命不应超过合同性权利或其他法定权利的期限；合同性权利或其他法定权利在到期时因续约等延续、且有证据表明企业续约不需要付出大额成本的，续约期应当计入使用寿命。合同或法律没有规定使用寿命的，企业应当综合各方面因素判断，以确定无形资产能为企业带来经济利益的期限。无形资产的摊销方法应能够反映与该项无形资产有关的经济利益的预期实现方式。

公司基于对该非专利技术使用寿命的判断，预计其在未来至少 10 年内可以持续为公司产生和贡献经济效益，故选择按照 10 年期限进行摊销。

同行业 A 股上市公司内部研发形成的无形资产摊销年限如下：

| 公司名称 | 无形资产摊销年限 |
|------|--------------|
| 康弘药业 | 新药技术：10 年 |
| 贝达药业 | 盐酸埃克替尼等：10 年 |
| 康辰药业 | 未披露 |
| 微芯生物 | 未披露 |
| 双鹭药业 | 专有技术：10 年 |
| 恒康医疗 | 专有技术：10 年 |

综上，公司开发支出形成的无形资产采取的摊销政策符合企业会计准则要求，摊销年限与同行业 A 股上市公司可比，具有合理性。

八、结合艾博韦泰所面临的具体市场及其需求、产生经济利益的具体方式（如联合用药、单独用药）、竞争者的情况、专利到期情况及相应风险等，披露所形成的无形资产减值测试的方法，是否存在减值迹象需计提减值准备。

发行人已于招股说明书“第八节 财务会计信息与管理层分析”之“十二、资产质量分析”之“（二）主要资产科目分析”之“10、无形资产”补充披露如下：

“公司结合艾博韦泰面临的具体市场及其需求、产生经济利益的方式、竞争者的情况、专利到期情况及相应风险等，对内部研发形成的艾博韦泰专有技术是否需要减值进行评估，具体情况如下：

| 项目 | 具体情况 |
|-------------|---|
| 市场需求 | <p>根据灼识咨询报告，全球抗 HIV 病毒药物市场的规模由 2013 年的 229 亿美元增加至 2018 年的 339.6 亿美元，年均复合增长率 8.2%。预计到 2023 年，全球抗 HIV 病毒市场将达到 467.5 亿美元，2019 年至 2023 年期间的年均复合增长率 6.0%。中国的抗 HIV 病毒药物市场从 2013 年的 7.9 亿元人民币增加到 2018 年的 20.2 亿元人民币，年均复合增长率 20.7%。预计至 2023 年，中国的抗 HIV 病毒药物市场将达 49.6 亿元人民币，2019 年至 2023 年年均复合增长率 18.6%。随着中国艾滋病治疗方案与药物数量增加，且国家医保目录范围逐步扩大，中国 HIV 病毒携带者接受治疗的比例不断增加，推动了我国抗 HIV 病毒药物市场规模的扩大。</p> <p>根据中国疾控中心报告，截至 2018 年末，我国艾滋病感染者约 125 万人；2018 年新增 HIV 阳性病例约 15 万例，每年新增超过 10 万的 HIV 携带者接受药物治疗。随着联合国“90-90-90”目标在全球的持续推进，国际及中国市场的抗 HIV 病毒药物市场将保持持续增长。本公司产品定位全球市场，发展前景广阔。</p> |
| 产生经济利益的具体方式 | 艾可宁需与其他一种抗逆转录病毒的药物联合用药。 |
| 竞争情况 | 艾可宁是首个国内自主开发并获准在中国商业化的原创抗 HIV 病毒药物，也是中国市场上唯一长效注射制剂。除恩夫韦肽及恩夫韦肽仿制药鑫诺福外，艾可宁是国内仅有的抗 HIV 病毒注射药物，是对目前国内治疗方案主要为口服药疗法的补充和提升，具有一定临床不可替代性，满足了公共卫生领域的部分重大临床需求。 |

| 项目 | 具体情况 |
|-------------|---|
| 专利到期情况及相应风险 | 艾可宁的化合物结构的中国专利将于 2023 年 9 月 22 日到期。虽然公司正在申请艾可宁反离子成分的国家专利 (PCT)，进一步扩大艾可宁的知识产权保护范围,且正在实施抗 HIV 病毒药物的产品升级策略,但不排除艾可宁专利到期后市场上会出现艾可宁的仿制药。仿制药的上市将加剧市场竞争,或导致公司调低现有产品的价格。上述因素可能对公司的销量及销售价格产生不利影响。公司准备在艾可宁专利到期时,一方面申请新的专利保护,另一方面通过推广艾可宁+3BNC117 联合疗法,建立合理的产品梯度,提高公司产品的市场占有率。 |

根据《企业会计准则第 8 号——资产减值》，企业应当在资产负债表日判断资产是否存在可能发生减值迹象。资产存在减值迹象的，应当进行减值测试，估计资产的可收回金额。

公司对艾博韦泰专有技术的减值迹象确定标准包括：

(1) 公司经营所处的经济、技术或者法律等环境以及资产所处的市场在当期或者将在近期发生重大变化，从而对公司产生不利影响；(2) 公司新药研发项目临床试验进度不达预期、结果未达预设终点指标导致研发失败或第三方做出公司估值出现大幅下滑；(3) 市场利率或者其他市场投资报酬率在当期已经显著提高；(4) 专有技术失效或被宣告无效；(5) 专有技术在公司开展业务和日常生产中已经或者将被闲置、终止使用或者计划提前处置；(6) 公司内部报告的证据表明专有技术的经济绩效已经低于或者将低于预期；(7) 专有技术对应特定的产品发生重大不利变化等。

2018 年末和 2019 年 3 月末，公司按照上述标准逐项检查，艾博韦泰专有技术不存在减值迹象，不需要专门进行减值测试或计提减值准备。”

九、请发行人量化分析已资本化的研发支出对未来经营成果的影响，并作重大事项提示

发行人已在招股说明书“重大事项提示”之“五、本公司特别提醒投资者注意“第四节 风险因素”中的下列风险”之“（五）财务风险”之“5、研发支出资本化对发行人业绩影响的风险”分析如下：

“公司结合原创新药研发企业的特点及公司的实际情况、A 股同行业上市公司的会计政策以及《企业会计准则》的规定，制定了研发支出资本化的会计政策，核心产品艾可宁在 2014 年 1 月进入 III 期临床研究阶段时，相关研发支出资本化。

公司在2018年5月获得艾可宁新药上市批件，相关研发支出转入无形资产核算，并按10年期限摊销。截至2018年5月，艾可宁相关研发支出为1.85亿元，对未来每年利润表的影响为增加成本1,851.83万元。特提请投资者关注该资本化时点对公司财务数据影响的风险。”

十、说明研发支出资本化及费用化的会计政策是否进行过会计政策变更，如是，请说明变更时间及变更调整过程；发行人研发支出资本化政策调整后是否会导致股改基准日净资产低于股改时股本，是否会导致股改出资不实

（一）说明研发支出资本化及费用化的会计政策是否进行过会计政策变更，如是，请说明变更时间及变更调整过程

公司研发支出资本化及费用化的会计政策进行过会计政策变更。

2016年以前，公司在研发进入II期临床试验后将开发阶段的支出进行资本化。

2016年12月，为更谨慎进行研发费用在不同阶段的归集，经参考部分生物制药上市公司研发支出的会计政策，并选取行业惯例中较为谨慎的标准，公司认为药品在开始III期临床试验后，在研药品的路线设计和技术工艺已定型，研发项目具备较高的技术可行性，更符合研发费用资本化条件。该项调整将II期临床期间的研发支出从资本化调整为当期费用，属于会计政策变更，变更后的财务信息可以提供更可靠、更相关的会计信息。该会计政策调整遵循了正常研发活动的周期及行业惯例，报告期内一贯运用。

（二）发行人研发支出资本化政策调整后是否会导致股改基准日净资产低于股改时股本，是否会导致股改出资不实

发行人股改基准日为2015年10月31日，为发行人本次科创板IPO申报报告期外，该基准日净资产已经大信会计师事务所（特殊普通合伙）审计并出具《南京前沿生物技术有限公司审计报告》（大信审字[2016]第23-00002号），经审验，截至2015年10月31日，前沿有限账面净资产审计值180,867,978.60元，高于发行人股改时股本175,000,000元。申报会计师毕马威对发行人报告期2016年度、2017年度、2018年度及2019年1-3月财务数据进行了审验，并出具了《审计报告》（毕马威华振审字第1902977号），发行人报告期艾可宁研发支出资本化时点

改为开始 III 期临床试验后，上述研发支出资本化政策调整如果追溯至股改基准日，将导致股改基准日净资产减少约 1,576 万元，导致低于股改时股本。

鉴于发行人股改基准日在申报报告期外，股改基准日净资产已经具有证券期货业务资格的会计师进行审验。基于大信会计师事务所（特殊普通合伙）出具的股改基准日审计报告，发行人股改基准日净资产大于股改时股本，发行人所有发起人在创立大会全体同意股改方案，大信会计师事务所（特殊普通合伙）出具《前沿生物药业（南京）股份有限公司（筹）验资报告》（大信验字[2016]第 23-00025 号）对发行人整体变更注册资本的实收情况进行了审验。

十一、请保荐机构、申报会计师对上述问题逐条核查并详细说明核查情况及核查结论，对相关会计处理是否符合《企业会计准则》的相关规定进行分析并发表明确意见。请发行人律师对第 10 小问进行核查并发表明确意见。

（一）核查程序

就上述事项，保荐机构具体履行了以下核查程序：

- 1、获取艾博韦泰 II 期临床、III 期临床的临床试验批件、临床试验伦理批件、向药审中心提交新药注册申请的证明文件、入组受试者知情同意书模板等资料；
- 2、访谈发行人研发人员，了解向药审中心提交新药注册申请到获得新药批文期间内发行人艾博韦泰研发投入的主要内容和开支内容、发行人新药上市后进行临床持续监测情况以及相应的会计处理，评估是否符合《企业会计准则》相关规定；
- 3、查阅比对《企业会计准则》、《上海证券交易所科创板股票发行上市审核问答》，核查发行人研发支出资本化的会计政策在各产品中的具体应用是否符合准则要求、问答要求和会计谨慎性原则，核查发行人是否补充相应的信息披露；
- 4、访谈发行人高级管理人员，查阅研发相关的制度文件，了解研究阶段与开发阶段的划分节点、研发活动的流程、研发活动的周期及行业惯例等，评估发行人所处的抗艾滋病领域药品研发规律、研发成功率等情况与同行业可比公司是否具有可比性；
- 5、参考可获得同行业可比信息，评估发行人对于研发费用资本化的会计处理与目前同行业上市公司的会计处理是否存在重大差异；
- 6、获取发行人开发支出中股份支付费用对应的人员名单，访谈发行人研发

部门、财务部门相关人员，了解上述人员在发行人担任的职务和主要职责，计算对其进行的股份支付金额占全部对其的股份支付费用的比重，评估合理性。访谈发行人财务人员，了解发行人如何划分该等人员对艾博韦泰的投入和其他管理职能的投入，评估发行人相关会计处理是否符合会计谨慎性原则；

7、了解开发支出中的折旧与摊销对应的具体内容，对其进行实质性分析程序，并评估与固定资产折旧、无形资产摊销的匹配性；

8、访谈发行人财务人员，了解各期开发支出中人工费用的人员构成，评估核算方式是否合规，了解人工费用逐年降低的原因并评估合理性；

9、根据企业会计准则的要求，参考可获得的同行业可比信息，了解发行人内部研发形成的无形资产摊销政策选取的原因，并评估其摊销年限的合理性；

10、访谈发行人，了解针对内部研发形成的无形资产减值测试的方法，获取测试结果并重新评估减值准备计提的充分性；

11、评估发行人已资本化的研发支出对未来经营成果的影响；

12、对发行人研发部门及财务部门就变更会计政策事项进行访谈，并对比同行业可比公司核查合理性；获取发行人股改基准日审计报告、设立文件、验资报告等文件核查发行人股改程序及股改出资情况。

就本问题之第 10 小问，发行人律师具体履行了以下核查程序：

对发行人研发部门及财务部门就变更会计政策事项进行访谈，并对比同行业可比公司核查合理性；获取发行人股改基准日审计报告、设立文件、验资报告等文件核查发行人股改程序及股改出资情况。

（二）核查意见

经核查，保荐机构认为：

1、发行人新药上市后需要进行临床持续检测，发行人对新药上市后的研发费用的会计处理在所有重大方面符合企业会计准则的规定；

2、发行人研发支出资本化的会计政策符合《企业会计准则》、《上海证券交易所科创板股票发行上市审核问答》第 14 问的要求以及会计谨慎性原则，发行人所处抗艾滋病药品研发规律、研发成功率与同行业可比公司具有可比性；

3、发行人对开发支出中股份支付的会计处理在所有重大方面符合企业会计准则的规定。对于开发支出中股份支付对应的人员，发行人对其进行的股份支付

占全部对其的股份支付费用的比重具有合理性，发行人对该等人员艾博韦泰研发项目和其他管理职能的划分符合发行人的实际情况，相关会计处理符合会计谨慎性原则；

4、发行人报告期各期开发支出中折旧摊销与固定资产折旧及无形资产摊销等相匹配；

5、发行人开发支出中人工费用逐年降低的原因具有合理性；

6、发行人开发支出形成的无形资产采用的摊销年限和摊销政策具有合理性，与同行业公司可比；

7、截至审计基准日，发行人开发支出形成的无形资产不存在减值迹象，无需计提减值准备；

8、发行人已对研发支出资本化对未来经营成果的影响作了量化分析以及相应的风险提示；

9、发行人于 2016 年 12 月进行了研发支出资本化的会计政策变更；

10、鉴于发行人股改基准日在申报报告期外，股改基准日净资产已经具有证券期货业务资格的会计师进行审验。基于大信会计师事务所（特殊普通合伙）出具的股改基准日审计报告，发行人股改基准日净资产大于股改时股本。

经核查，申报会计师认为：

1、发行人对新药上市后的研发费用的会计处理在所有重大方面符合企业会计准则的规定；

2、发行人对研发支出资本化的会计处理在所有重大方面符合《企业会计准则》的规定和《上海证券交易所科创板股票发行上市审核问答》的问答要求，符合会计谨慎性原则；

3、发行人对开发支出中股份支付的会计处理在所有重大方面符合企业会计准则的规定，并符合会计谨慎性原则；

4、发行人报告期各期开发支出中折旧摊销与固定资产折旧及无形资产摊销等相匹配；

5、发行人开发支出中人工费用逐年降低的原因具有合理性；

6、发行人开发支出形成的无形资产采用的摊销年限和摊销政策具有合理性，且与同行业公司可比；

7、截至审计基准日，发行人开发支出形成的无形资产不存在减值迹象，无需计提减值准备；

8、发行人所说明的会计政策变更的时间及过程，研发支出资本化政策调整后对股改基准日净资产影响金额，与我们所了解的情况基本一致。

经核查，发行人律师认为：

股份公司设立时符合《公司法》规定，发起人已足额缴纳出资，股份公司设立时的审计及评估基准日在报告期外；有限公司变更为股份公司是组织形式变更，不会损害债权人和公司的利益；会计处理变更对公司的业绩及公司估值未产生根本性影响。

问题 38

招股说明书披露，报告期各期，发行人研发费用的金额分别为 374 万元、2,230.26 万元、8,705.21 万元、2012.23 万元。

请发行人披露：（1）报告期内研发费用-第三方研发服务费逐年大幅上升的原因，按各产品分类的第三方研发服务费构成（CRO、CMO）以及各产品第三方服务的类型（包括但不限于临床前研究、临床研究）、与其对应时期所处的研发阶段是否匹配；与开发支出项目的第三方研发服务费相比，计入研发费用的第三方服务费显著较高的原因；（2）报告期各期研发人员的数量、平均薪酬、说明是否与同行业同地区公司存在显著差异；

请发行人说明：（1）专家咨询费的内容、支付对象以及合法合规性；（2）其他项目的具体内容。（3）报告期内税务机关对发行人研发费用加计扣除的认定金额，与发行人研发费用的差异并进行分析；（4）公司研发支出的内控制度，包括项目管理、财务核算和支出控制等，是否健全并有效运行；是否存在将应计入管理费用、销售费用的支出计入研发费用或开发支出，或者将应计入研发费用的支出计入开发支出的情形。

请保荐机构、申报会计师对上述事项进行核查发表核查意见，同时详细说明核查过程。

回复：

一、请发行人披露报告期内研发费用-第三方研发服务费逐年大幅上升的原因，按各产品分类的第三方研发服务费构成（CRO、CMO）以及各产品第三方服务的类型（包括但不限于临床前研究、临床研究）、与其对应时期所处的研发阶段是否匹配；与开发支出项目的第三方研发服务费相比，计入研发费用的第三方服务费显著较高的原因

（一）报告期内研发费用-第三方研发服务费逐年大幅上升的原因，按各产品分类的第三方研发服务费构成（CRO、CMO）以及各产品第三方服务的类型（包括但不限于临床前研究、临床研究）、与其对应时期所处的研发阶段是否匹配；

发行人已于招股说明书“第八节 财务会计信息与管理层分析”之“十一、盈利能力分析”之“（四）期间费用分析”之“4、研发费用”补充披露如下内容：

“报告期内，公司第三方研发服务费的具体构成情况如下：

单位：万元

| 供应商名称 | 供应商类型 | 服务内容 | 研发项目 | 2019年1-3月 | 2018年度 | 2017年度 | 2016年度 |
|--------------------------------|-------|---------------|-------|-----------|--------|--------|--------|
| 上海昂博生物技术有限公司 | CMO | 原料药生产 | 艾博韦泰 | - | 425.94 | - | - |
| 成都圣诺生物制药有限公司 | CMO | 原料药生产 | 艾博韦泰 | - | 179.49 | 64.96 | - |
| 江苏诺泰澳赛诺生物制药股份有限公司 | CMO | 原料药生产 | 艾博韦泰 | 87.45 | 116.45 | - | - |
| 深圳市健元医药科技有限公司 | CMO | 原料药生产 | 艾博韦泰 | 81.84 | - | - | - |
| 郑州市第六人民医院 | CRO | 临床技术服务 | 艾博韦泰 | - | 16.49 | - | - |
| 北京考克瑞医药科技发展有限公司 | CRO | 临床监查服务 | 艾博韦泰 | - | 9.43 | - | - |
| 缔脉生物医药科技(上海)有限公司 | CRO | 艾博韦泰上市后重点监测撰写 | 艾博韦泰 | - | 5.28 | - | - |
| 广东省药理学学会 | CRO | 药理监测 | 艾博韦泰 | - | 11.79 | - | - |
| 杭州市西溪医院 | CRO | 临床技术服务 | 艾博韦泰 | - | 1.89 | - | - |
| 其他零星供应商 | CRO | 临床技术服务 | 艾博韦泰 | 0.33 | 9.93 | - | - |
| 小计 | | | | 169.62 | 776.69 | 64.96 | - |
| Vanton Research Laboratory LLC | CMO | 临床试验生产 | AB001 | - | 61.69 | 7.58 | - |
| 方恩(北京)医药科技发展有限公司 | CRO | 进口注册 IND 申报服务 | AB001 | - | 46.05 | 57.57 | 3.77 |
| 上海博佳医药科技有限公司 | CRO | 临床技术服务 | AB001 | - | - | 3.77 | - |
| 上海谋思医药科技有限公司 | CRO | IND 申报 | AB001 | 4.00 | - | - | - |
| 其他零星供应商 | CRO | 临床技术服务 | AB001 | 0.06 | 9.67 | 1.25 | - |
| 小计 | | | | 4.06 | 117.41 | 70.17 | 3.77 |
| AMAREX CLINICAL RESEARCH LLC | CRO | 临床技术服务 | 联合疗法 | 288.80 | 899.13 | 77.00 | - |

| 供应商名称 | 供应商类型 | 服务内容 | 研发项目 | 2019年1-3月 | 2018年度 | 2017年度 | 2016年度 |
|-----------------------------|-------|----------------|------------------|-----------|----------|--------|--------|
| 精鼎医药研究开发(上海)有限公司 | CRO | 临床物流管理 | 联合疗法 | 62.59 | 22.93 | - | - |
| 中国医学科学院医学实验动物研究所 | CRO | 临床前研究服务 | 联合疗法 | 85.22 | - | - | - |
| 方恩(北京)医药科技发展有限公司 | CRO | 进口注册 IND 申报服务 | 联合疗法 | 62.60 | 25.51 | - | - |
| Celldex Therapeutics Inc | CMO | 3BNC117 临床试验生产 | 联合疗法 | 16.46 | 1,013.76 | 655.27 | - |
| Southern Research Institute | CRO | 临床技术服务 | 联合疗法 | 1.22 | 43.68 | - | - |
| 清华大学 | CRO | 药物检测 | 联合疗法 | - | - | 12.14 | - |
| Sherpa Clinical Packaging | CRO | 临床物流管理 | 联合疗法 | - | 2.77 | - | - |
| 安达保险有限公司 | CRO | 受试者保险 | 联合疗法 | - | 25.13 | - | - |
| 其他零星供应商 | CRO | 临床技术服务 | 联合疗法 | - | 7.20 | - | - |
| 小计 | | | | 516.89 | 2,040.11 | 744.41 | - |
| 成都华西海圻医药科技有限公司 | CRO | 临床前安全性评价 | 艾博韦泰皮下制剂研究 | - | - | 52.83 | - |
| 其他零星供应商 | CRO | 临床技术服务 | 多肽新项目/艾博韦泰皮下制剂研究 | - | 0.19 | 4.55 | - |
| 小计 | | | | - | 0.19 | 57.38 | - |
| 合计 | | | | 690.57 | 2,934.40 | 936.92 | 3.77 |

报告期内，公司研发费用中第三方研发服务费呈逐年上升趋势，与公司在研项目的研发进度相匹配，具体如下：

1) 艾博韦泰

2016 年度，艾博韦泰处于 III 期临床阶段，根据公司研发支出资本化会计政策，相关研发支出计入开发支出；2017 年度，公司开始布局艾博韦泰原料药的委托生产，委托成都圣诺生物制药有限公司进行艾博韦泰原料药的试生产，相关原料药用于研发部门工艺检测；2018 年 5 月，艾可宁成功获得国家药监局新药注册批件，考虑到乾德路车间产能无法满足艾可宁未来的市场需求，公司加快了委托 CMO 公司生产艾博韦泰原料药的进程，与多家 CMO 公司签订协议委托其进行艾博韦泰原料药的试生产，保证艾博韦泰生产工艺顺利完成技术转移，产出的原料药用于研发部门工艺检测。2018 年 5 月以后，CRO 公司继续协助公司进行艾博韦泰的 III 期临床试验，相关研发支出计入研发费用。

2) AB001

公司自 2016 年起委托方恩（北京）医药科技发展有限公司进行 AB001 的进口注册和 IND 申报工作；2018 年度，公司委托 Vanton Research Laboratory LLC 进行 AB001 的临床试验生产，用于即将开始的 AB001 的中国 I 期临床试验；2019 年 3 月，公司获得国家药监局临床试验批文，将在中国开始 AB001 的桥接 I 期临床试验，并计划开展关键的中国 III 期临床试验。

3) 艾可宁+3BNC117 联合疗法

2017 年起，公司委托 Celldex Therapeutics Inc 生产 3BNC117 抗体，用于即将开始的联合疗法美国 II 期临床试验。同时，公司委托 AMAREX CLINICAL RESEARCH LLC 代表公司与美国 FDA 进行沟通，协助公司与美国 FDA 开展临床试验会议和进行临床试验申请。2018 年度，联合疗法开始在美国进行 II 期临床试验，公司委托方恩（北京）医药科技发展有限公司进行 3BNC117 抗体的进口注册和 IND 申报工作，并委托 Southern Research Institute 对联合疗法临床试验结果进行评估。2019 年，公司委托中国医学科学院医学实验动物研究所进行联合疗法的临床前研究。同年 5 月，联合疗法获得国家药监局的 II 期临床批文。”

(二) 与开发支出项目的第三方研发服务费相比，计入研发费用的第三方服务费显著较高的原因

发行人已于招股说明书“第八节 财务会计信息与管理层分析”之“十一、盈利能力分析”之“（四）期间费用分析”之“4、研发费用”补充披露如下内容：

“报告期内，根据公司研发支出资本化的会计政策，艾博韦泰自开始 III 期临床试验起至获得新药上市批件止相关的研发支出资本化，计入开发支出科目。开发支出科目的第三方研发服务费主要为公司向 CRO 公司和临床医院支付的艾博韦泰临床研究费用。研发费用中的第三方研发服务费主要是公司为开展联合疗法临床试验支付给 CRO 公司的临床试验费用，以及支付给联合疗法 CMO 公司 Celldex Therapeutics Inc 的抗体生产费用。由于联合疗法 II 期临床试验在美国开展，且联合疗法针对 4 个适应症，研发成本较高，因此与开发支出项目的第三方研发服务费相比，计入研发费用的第三方服务费相对较高。”

二、请发行人披露报告期各期研发人员的数量、平均薪酬、说明是否与同行业同地区公司存在显著差异

发行人已于招股说明书“第八节 财务会计信息与管理层分析”之“十一、盈利能力分析”之“（四）期间费用分析”之“4、研发费用”补充披露如下内容：

“报告期内，公司研发人员平均薪酬与同地区平均工资水平对比情况如下：

单位：元

| 项目 | 2019 年 1-3 月 | 2018 年度 | 2017 年度 | 2016 年度 |
|----------------------|--------------|--------------|--------------|--------------|
| 研发人员平均人数 (注 1) | 35 | 29 | 9 | 9 |
| 研发人员薪酬总额 (不含股份支付) | 2,416,292.18 | 7,211,957.69 | 1,830,888.33 | 1,500,209.59 |
| 研发人员平均薪酬 | 276,147.68 | 248,688.20 | 203,432.04 | 166,689.95 |
| 江苏省平均工资(注 2) | - | 84,688.00 | 78,267.00 | 71,574.00 |
| 南京市平均工资(注 2) | - | 106,100.00 | 98,106.00 | 87,559.00 |

注 1：研发人员平均人数为各月员工人数汇总除以 12（2019 年 1-3 月为 1-3 月各月员工人数除以 3）。考虑到公司部分高管薪酬对平均工资影响较大，因此上表中研发人员人数、薪酬总额不

含公司高管人员

注 2：2019 年 1-3 月研发人员平均薪酬已年化披露

数据来源：江苏省统计局、南京市统计局

报告期内，公司持续引进高端研发人员，并保持具有市场竞争力的薪酬水平。研发人员平均薪酬持续增长，并显著高于同地区平均工资水平。

同行业上市公司具体情况如下：

| 公司简称 | 证券代码 | 2018 年末研发人员数量 (人) | 2018 年度研发人员平均薪酬 (元/年) |
|-----------|-----------------|-------------------|-----------------------|
| 贝达药业 | 300558. SZ | 359 | 222, 818. 24 |
| 微芯生物 | 688321. SH | 104 | 238, 145. 21 |
| 康弘药业 | 002773. SZ | 433 | 185, 076. 01 |
| 康辰药业 | 603590. SH | 66 | 308, 082. 07 |
| 歌礼制药 | 1672. HK | 35 | 1, 413, 542. 86 |
| 百济神州 | 6160. HK | 未披露 | 未披露 |
| 华领医药 | 2552. HK | 75 | 1, 024, 720. 00 |
| 信达生物 | 1801. HK | 342 | 451, 035. 00 |
| 君实生物 | 833330/1877. HK | 159 | 452, 085. 04 |
| 基石药业 | 2616. HK | 116 | 1, 529, 629. 00 |
| 复宏汉霖 | 2696. HK | 未披露 | 未披露 |
| 迈博药业 | 2181. HK | 未披露 | 未披露 |
| 平均值 (A 股) | | - | 238, 530. 38 |
| 中位值 (A 股) | | - | 230, 481. 72 |
| 平均值 (港股) | | - | 974, 202. 38 |
| 中位值 (港股) | | - | 1, 024, 720. 00 |
| 公司 | | 34 | 248, 688. 20 |

数据来源：上市公司年报、招股说明书

由于财务数据披露口径差异等原因，港股上市公司研发人员平均薪酬明显高于 A 股上市公司，不具有可比性。

与同行业 A 股上市公司相比，公司研发人员平均薪酬略高于行业平均值，与同行业平均水平不存在重大差异。

三、请发行人说明：专家咨询费的内容、支付对象以及合法合规性

报告期内，研发费用中专家咨询费构成情况如下：

单位：万元

| 支付对象 | 2019年1-3月 | 2018年度 | 2017年度 | 2016年度 |
|-----------------------------------|-----------|--------|--------|--------|
| Michel C. Nussenzweig | 16.83 | 78.15 | 33.15 | - |
| J Garefino Consulting LLC | 2.88 | 3.16 | 35.91 | - |
| Merry Meadow Consulting LLC | - | 25.03 | - | - |
| Global Submissions Consulting LLC | - | 6.85 | - | - |
| 叶慧 | - | 4.8 | - | - |
| 合计 | 19.72 | 117.99 | 69.06 | - |

其中，专家咨询费的具体内容如下：

| 支付对象 | 咨询或服务内容 |
|-----------------------------------|---|
| Michel C. Nussenzweig（美国洛克菲勒大学教授） | 就 3BNC117 的研发工作提供咨询和咨询服务，并每年出席一次前沿生物的科学顾问会议 |
| J Garefino Consulting LLC | CMO 工作计划制定及质量控制方面咨询 |
| Merry Meadow Consulting LLC | 生产工艺、质量控制咨询 |
| Global Submissions Consulting LLC | 提供生产过程的战略规划，产品特性描述和质量控制等方面的咨询 |
| 叶慧（中国药科大学教授） | 艾博韦泰原料及制剂的杂质序列结构鉴定的咨询 |

据上表，专家咨询费主要包括发行人向国内外咨询机构或学者就产品工艺、质量控制等方面的咨询所发生的费用，与日常研发活动密切相关。发行人聘请外部专家提供上述咨询服务不存在违反法律法规规定的情况。

报告期内，发行人与专家或咨询机构已签署相关聘用或服务协议，专家均已真实提供了协议约定的服务内容。发行人支付的专家咨询费均有相应的付款凭证，专家咨询活动真实发生。

发行人建立了反舞弊相关内控制度，并严格按照法律法规及自身的规章制度开展日常经营活动。发行人对研发人员开展防止商业贿赂的职业教育培训，指导、监督、规范员工在日常工作中的行为。在专家咨询活动中不存在舞弊或违反发行人规章制度的情形。

综上，发行人报告期内发生的专家咨询费符合自身日常研发活动的需要，与专家或相关咨询机构签订的合同真实、有效，不违反相关法律法规。

四、请发行人说明其他项目的具体内容

报告期内，研发费用中其他项目构成情况如下：

单位：万元

| 项目 | 2019年1-3月 | 2018年度 | 2017年度 | 2016年度 |
|-----------|--------------|---------------|--------------|-------------|
| 专利维护费 | 17.00 | 66.17 | 31.34 | - |
| 房租 | 9.82 | 90.77 | - | - |
| 翻译费 | 8.70 | 16.34 | 2.03 | - |
| 燃料动力费 | 6.16 | 43.41 | - | - |
| 研发部门办公费 | 1.61 | 26.81 | 0.40 | 0.14 |
| 维修费 | 0.72 | 22.01 | - | - |
| 知识产权费 | - | 0.24 | - | 0.17 |
| 加工费 | - | 154.91 | - | - |
| 环境保护费 | - | 9.85 | - | - |
| 会议费 | - | 9.58 | 1.60 | - |
| 设备费 | - | 5.77 | - | - |
| 其他 | 0.93 | 7.14 | 0.89 | - |
| 合计 | 44.93 | 453.02 | 36.26 | 0.31 |

报告期内，研发费用中其他项主要包括专利维护费、房租、知识产权费、燃料动力费、加工费等与研发活动相关的支出。其中，加工费是发行人为了提高工艺水平及熟练度，将其从 CMO 公司购入的原料药进行后续加工成制剂过程中所产生的费用。

五、请发行人说明报告期内税务机关对发行人研发费用加计扣除的认定金额，与发行人研发费用的差异并进行分析

税务机关对研发费用的认定金额一般指符合税务机关备案的研发费用加计扣除金额，即是根据《财政部、税务总局、科技部关于提高研究开发费用税前加计扣除比例的通知》（财税[2018]99号）、《财政部、国家税务总局、科技部关于完善研究开发费用税前加计扣除政策的通知》（财税[2015]119号）、《国家税务总局关于企业研究开发费用税前加计扣除政策有关问题的公告》（税务总局公告2015年第97号）及《国家税务总局关于研发费用税前加计扣除归集范围有关问题的公告》（国家税务总局公告2017年第40号）等文件的规定进行。上述

文件明确规定了研发费用可以加计扣除的范围和比例限制,对于上述文件中没有列举的研发费用项目,纳税人不可以享受研发费用加计扣除优惠。发行人申报报表中列式的研发费用金额,是根据《企业会计准则》和发行人研发项目的实际情况的判断,对研发过程中发生的各项费用按照研发项目进行归集核算。

报告期内,税务机关对发行人研发费用的备案金额与发行人申报报表中研发费用金额的差异情况如下:

单位:万元

| 项目 | 2019年1-3月 | 2018年度 | 2017年度 | 2016年度 |
|--------------------|-----------|----------|----------|--------|
| 发行人申报报表金额① | 2,012.22 | 8,705.21 | 2,230.26 | 374.00 |
| 税务机关认定的研发费用加计扣除金额② | 1,525.19 | 4,139.60 | 529.13 | 146.93 |
| 差异金额①-② | 487.03 | 4,565.61 | 1,701.13 | 227.07 |

上表中,税务机关对发行人研发费用的备案金额小于发行人申报报表中研发费用金额的主要原因系发行人在各年度申报可加计扣除的研发费用时根据税法相关规定进行了调减,具体情况如下:

1、根据财税[2017]40号文,工资薪金包括按规定可以在税前扣除的对研发人员股权激励的支出。根据国家税务总局公告2012年第18号《关于我国居民企业实行股权激励计划有关企业所得税处理问题的公告》,对股权激励计划实行后,需待一定服务年限或者达到规定业绩条件(以下简称等待期)方可行权的,上市公司等待期内会计上计算确认的相关成本费用,不得在对应年度计算缴纳企业所得税时扣除。

因此,发行人2016年度、2017年度、2018年度、2019年1-3月因股份支付而调减的金额分别约为227.07万元、795.82万元、2,919.89万元及401.97万元。

2、根据财税[2015]119号文,企业委托境外机构或个人进行研发活动所发生的费用,不得加计扣除。根据财税[2018]64号文,2018年起,委托境外进行研发活动所发生的费用,按照费用实际发生额的80%计入委托方的委托境外研发费用。委托境外研发费用不超过境内符合条件的研发费用三分之二的部分,可以按规定在企业所得税前加计扣除。

因此,发行人2017年度、2018年度、2019年1-3月因委托境外机构研发而调减的金额分别约为840.36万元、1,286.49万元及58.83万元。

3、根据财税[2017]第40号文,公司委托CMO公司进行艾可宁原料药试生

产的费用不属于“新产品设计费、新工艺规程制定费、新药研制的临床试验费、勘探开发技术的现场试验费”之列，故不在可加计扣除的范围内，2017 年度、2018 年度、2019 年 1-3 月因 CMO 公司委托生产相关支出而调减的金额分别约为 64.96 万元、721.88 万元及 169.62 万元。

4、根据财税[2017]第 40 号文，可以加计扣除的直接投入费用包括“以经营租赁方式租入的用于研发活动的仪器、设备”，而经营租赁方式租入的用于研发活动的房屋不在可加计扣除的范围内。

因此，发行人 2018 年度、2019 年 1-3 月因房租而调减金额分别约为 90.78 万元及 9.82 万元。

5、根据国家税务总局公告 2011 年第 34 号文，企业当年度实际发生的相关成本、费用，由于各种原因未能及时取得该成本、费用的有效凭证，企业在预缴季度所得税时，可暂按账面发生金额进行核算；但在汇算清缴时，应补充提供该成本、费用的有效凭证。

因此，出于谨慎性考虑，发行人 2019 年 1-3 月调减预提费用约为 16.83 万元。

6、企业开展研发活动中实际发生的研发费用，未形成无形资产计入当期损益的，在按规定据实扣除的基础上，在 2018 年 1 月 1 日至 2020 年 12 月 31 日期间，再按照实际发生额的 75%在税前加计扣除；形成无形资产的，在上述期间按照无形资产成本的 175%在税前摊销。

因此，发行人 2018 年度、2019 年 1-3 月因研发费用资本化形成的无形资产进行摊销所调增的金额分别为 453.42 万元、170.03 万元。

综上所述，报告期内发行人税务机关备案的研发费用加计扣除金额与申报报表中研发费用金额的差异不存在异常情况。

六、公司研发支出的内控制度，包括项目管理、财务核算和支出控制等，是否健全并有效运行；是否存在将应计入管理费用、销售费用的支出计入研发费用或开发支出，或者将应计入研发费用的支出计入开发支出的情形。

（一）公司研发支出的内控制度，包括项目管理、财务核算和支出控制等，是否健全并有效运行

公司研发支出相关的内控制度具体如下：

1、项目管理

公司制定了技术与开发方面的制度，对研发项目立项与审批、研发过程管理、研发项目结题验收、研发成果保护等过程进行全面控制。

研发项目的初步构想由自上而下或自下而上提出。相关人员提出初步的构想，由研发部进行初步调研，内部讨论是否可行，由研发高级副总、注册副总和研发总监共同决定是否初步立项。对通过初步立项的项目，由研发分管领导确定项目负责人，完成技术评估和初级技术方案的拟定，制定研发预算和整体研发计划等。由市场部、临床部、生产部、注册部等配合对拟立项项目进行详细调研，从开发基本情况、专利、市场价值、临床意义、商业模式等方面分析，撰写项目论证报告。随后组织开题报告会，由项目负责人汇报，临床部、市场部、注册部、生产部、财务部等部门参与会议。集体决策项目是否正式立项，通过后正式立项。

项目立项后，研发部每月向管理层汇报项目进度，持续评估研发项目技术上的可行性，涉及重大事项需上报至董事会。对于重要的研发里程碑事件，由研发部人员进行检查，并由管理层审核。同时由财务部每月进行统计研发部预决算数据，关注不同时间节点的项目开支和完成进度，与项目预算进行对比来进行对研发支出的管控。

2、财务核算

（1）研发费用的核算范围

报告期内公司根据《企业会计准则》的有关规定，明确研发费用支出的核算范围，主要包括人工费用、股份支付、折旧摊销、第三方研发服务费、材料费、燃料动力费、交通差旅费等费用和其他研发相关费用。

（2）会计核算与管理依据

报告期内，公司在研发项目立项后按照项目分别设置辅助明细，分别记录各个项目的研发支出，并将每笔研发支出按照性质进行归类。

研发部门及财务部门逐级对各项研发费用进行审核后，根据公司制定的审批程序，按照金额大小由相关人员进行审批。财务部门根据研发费用支出性质，判断是否可以将实际发生的支出列入研发费用。审核完成后，财务部门会更新研发项目台账。对于研发部门与其他部门共同使用的房屋、能源等情况，公司严格按照相关标准分摊相应的费用，避免将与研发无关的费用在研发投入中列支。

3、支出控制

公司的研发支出遵循以下规章制度：研发支出的报销需经财务部门的审核。财务人员重点审核报销单据来源是否合法，内容是否真实，金额是否准确，费用是否合规，是否符合预算，审批手续是否齐全。公司合理设置相关岗位，明确相关岗位的职责与权限，确保支出申请、业务审核、付款审批、付款执行和财务核算等不相容岗位相互分离。公司明确各个岗位、职级支出审批的权限、责任和程序，审批人应当在授权范围内进行审批，不得越权审批。

综上，公司研发支出相关的内部控制相对健全。根据公司管理层出具的内部控制自我评价报告，以及毕马威出具的“毕马威华振专字第 1900052 号”《内部控制审核报告》，公司于 2019 年 3 月 31 日在所有重大方面保持了按照《企业内部控制基本规范》标准建立的与财务报表相关的有效的内部控制。公司研发支出相关的内控制度得到了有效执行。

（二）是否存在将应计入管理费用、销售费用的支出计入研发费用或开发支出，或者将应计入研发费用的支出计入开发支出的情形

报告期内，公司在研发项目立项后按照项目分别设置辅助明细，分别记录各个项目的研发支出，对包括直接研究开发活动和可以计入的间接研究开发活动所发生的费用进行归集。

研发部门及财务部门逐级对各项研发费用进行审核，设立和更新研发项目台账，财务部门根据研发费用支出范围和标准，判断是否可以将实际发生的支出列入研发费用，在核定研发部门发生的费用时，根据公司制定的审批程序，按照金额大小由相关人员进行审批，并进行相应的账务处理。对于研发部门与其他部门共同使用的房屋、能源等情况，公司严格按照相关标准分摊相应的费用，避免将与研发无关的费用在研发投入中列支。此外，公司严格按照相关标准核算研发费用和开发支出，其中人工费用按照各研发项目人员耗用的工时在各个研发项目之间进行分摊；水电费、租赁费、物业费等费用按照各研发项目的研发活动场地所占面积进行分摊。

报告期内，公司严格按照上述流程在项目管理、财务核算和支出控制等方面进行内部控制，不存在应计入管理费用、销售费用的支出计入研发费用或开发支出，或者将应计入研发费用的支出计入开发支出的情形。

七、请保荐机构、申报会计师对上述事项进行核查发表核查意见，同时详细说明核查过程

（一）核查程序

就上述事项，保荐机构具体履行了以下核查程序：

1、对研发费用中第三方研发服务费进行分析，获取主要 CRO 公司、CMO 公司等委外机构与发行人签订的协议，核查协议条款，评估各期发生的第三方研发费用的合理性，与各研发项目对应的研发阶段是否匹配。询问发行人，了解计入研发费用的第三方服务费相比开发支出项目第三方服务费显著较高的原因；

2、查询同行业同地区公司研发人员薪酬的基本情况，与发行人研发人员薪酬水平进行比较，访谈相关人力部门负责人，了解并评估研发部门人员薪酬水平的合理性；

3、针对研发费用中专家咨询费抽查相关协议、合同、付款凭证，核查相关费用发生的真实性；

4、访谈发行人财务人员，了解研发费用中其他项目的具体构成；

5、查阅发行人所得税汇算清缴报告，获取并查看其报送给主管税务机关的《研发项目可加计扣除研究开发费用情况归集表》，与账面研发投入进行核对分析，并对税务机关认可的企业所得税汇算清缴中的可加计扣除研发费用进行复核，分析其归集口径是否符合相关法规的要求；

6、了解发行人研发支出相关的内控制度，针对控制有效性进行内控测试，包括项目管理、财务核算、支出控制等；

7、访谈发行人高级管理人员和研发部门负责人，询问研发支出于报告期各期的波动原因及其合理性，关注是否存在将研发不相关的支出计入研发投入的情况。

（二）核查意见

经核查，保荐机构认为：

1、发行人已按照要求披露第三方研发服务费的构成情况以及各产品第三方服务的类型，发行人第三方研发服务费的波动趋势与各在研项目相应的发展阶段相匹配，研发费用中第三方研发服务费相对较高的原因具有合理性；

2、发行人报告期各期研发人员的数量、平均薪酬略高于同行业同地区公司，

与同行业平均水平不存在显著差异，符合发行人创新药研发企业及所处研发阶段的情况；

3、发行人报告期内发生的专家咨询费合法合规；

4、发行人研发费用中其他项目主要包括专利维护费、房租、知识产权费、燃料动力费、加工费等与研发活动相关的支出；

5、报告期内发行人税务机关备案的研发费用加计扣除金额与申报报表中研发费用金额的差异不存在异常情况；

6、公司研发支出的内控制度健全并有效运行，不存在将应计入管理费用、销售费用的支出计入研发费用或开发支出，或者将应计入研发费用的支出计入开发支出的情形。

经核查，申报会计师认为：

1、发行人所披露的第三方研发服务费的波动原因，费用构成及类型以及研发费用中第三方服务费用较高的原因与我们在审计及核查过程中所获得的会计资料所了解的情况基本一致；第三方研发服务费与各在研项目相应的发展阶段相匹配，具有合理性；

2、发行人所披露的报告期各期研发人员的数量、平均薪酬高于同行业同地区公司，符合发行人创新药研发企业及所处研发阶段的情况，与我们在审计及核查过程中所获得的会计资料所了解的情况基本一致；

3、发行人报告期内发生的专家咨询费的合法合规性，与我们所获取的信息无矛盾之处；

4、研发项目中其他项目的具体内容与与我们在审计及核查过程中所获得的会计资料所了解的情况基本一致；

5、报告期内发行人税务机关备案的研发费用加计扣除金额与申报报表中研发费用金额的差异具有合理性；

6、发行人与研发支出相关的内部控制，在所有重大方面保持了按照《企业内部控制基本规范》标准建立的与财务报表相关的有效的内部控制。发行人说明中所述不存在将应计入管理费用、销售费用的支出计入研发费用或开发支出，或者将应计入研发费用的支出计入开发支出的情况，与我们在审计中所了解的信息基本一致。

问题 39

发行人在首发申报前存在期权激励计划。

请发行人：（1）逐条对照《上海证券交易所科创板发行上市审核问答》第 12 问的要求说明是否符合相关规则要求和披露要求。（2）说明期权价值的计算方法及计算过程；期权价值的计算过程中参考的股权价值的公允性，与前后增资或转让股份价格之间的差异情况及差异原因；（3）说明上述股份支付的授予日、可行权条件、等待期、考核目标等的具体情况，（4）说明报告期各期期权激励计划对应的股份支付费用的计算过程，在成本、开发支出、存货和期间费用等科目归集的情况及依据，以及报告期内与期权激励相关的会计处理，包括但不限于授予、取消、修改、行权时的会计处理；未来年度是否能有需要分摊的股份支付费用并说明是否符合《企业会计准则》的规定；（5）将期权激励方案、期权激励对象的姓名、职务、员工类别、股份数等相关资料与首轮问询回复等一并提交。

请保荐机构、申报会计师核查上述情况并发表意见，对相关会计处理是否符合《企业会计准则》的相关规定进行分析并发表明确意见。

回复：

一、请发行人逐条对照《上海证券交易所科创板发行上市审核问答》第 12 问的要求说明是否符合相关规则要求和披露要求

报告期内，发行人曾先后采取股票期权和员工持股平台间接持股两种方式向员工实施股权激励，在 2019 年 3 月发行人股票期权激励对象行权前，发行人变更股权激励方式为员工持股平台间接持股，具体变动情况详见本问询回复之“问题 6”相关表述。

鉴于发行人已在申报前终止员工股票期权激励计划，并将股权激励方案变更为员工持股平台间接持股，发行人不存在首发申报前制定并准备在上市后实施的期权激励计划，因此不适用于《上海证券交易所科创板发行上市审核问答》第 12 问的披露要求。

二、说明期权价值的计算方法及计算过程；期权价值的计算过程中参考的股权价值的公允性，与前后增资或转让股份价格之间的差异情况及差异原因

（一）期权及员工持股计划价值的计算方法及计算过程

根据《企业会计准则第 11 号—股份支付》，以权益结算的股份支付换取职工提供服务的，应当以授予职工权益工具的公允价值计量。对于授予的不存在活跃市场的期权等权益工具，应当采用期权定价模型等确定其公允价值，选用的期权定价模型至少应当考虑以下因素：（1）期权的行权价格；（2）期权的有效期；

（3）标的股份的现行价格；（4）股价预计波动率；（5）股份的预计股利；（6）期权有效期内的无风险利率。

发行人的股票期权的公允价值是根据二项式点阵模型进行估计。二项式点阵模型也包含提早行使期权的预测。发行人聘请艾华迪商务咨询（上海）有限公司（以下简称“艾华迪”）对期权授予日 2016 年 9 月 1 日和 2016 年 12 月 15 日的期权公允价值进行了评估并出具了 J18-2058 号《价值分析报告》，对期权授予日 2018 年 5 月 26 日的期权公允价值进行了评估并出具了 J18-2160 号《价值分析报告》。对于 2017 年 4 月 9 日授予员工的期权，由于发行人在 2016 年 12 月 15 日至 2017 年 4 月 9 日期间并未出现新药研发取得重大突破等对发行人企业价值有重大影响的里程碑事件，且在此期间新药研发成果没有实质性变化，因而发行人整体估值未有重大变化，所以沿用 2016 年 12 月 15 日经评估的期权公允价值。同时，发行人聘请北京中同华资产评估有限公司（以下简称“中同华”）对艾华迪出具的评估报告进行了复核并出具了中同华咨报字（2019）第 110259 号和中同华咨报字（2019）第 110260 号的《复核报告》，复核结论均为“分析方法选用适当、取价依据较充分，分析结论基本合理”。

此外，发行人聘请中同华对 2019 年 3 月 18 日授予的员工持股计划的公允价值进行评估，并出具了中同华咨报字（2019）第 110262 号的《估值报告》。

1、采用二项式点阵模型确定历次授予日期权及员工持股计划公允价值的关键参数及评估结果

在二项式点阵模型中，影响该等权益工具的公允价值的关键参数具体如下：

| 关键参数 | 2016 年 9 月 1 日授予的股票期权 | 2016 年 12 月 15 日经修改的股票期权 | 2018 年 5 月 26 日授予的股票期权 | 2019 年 3 月 18 日新增的权益工具 |
|------|-----------------------|--------------------------|------------------------|------------------------|
|------|-----------------------|--------------------------|------------------------|------------------------|

| 关键参数 | 2016年9月1日授予的股票期权 | 2016年12月15日经修改的股票期权 | 2018年5月26日授予的股票期权 | 2019年3月18日新增的权益工具 |
|-----------|------------------|---------------------|-------------------|-------------------|
| 现行股价 | 14.00元/股 | 14.00元/股 | 16.00元/股 | 20.00元/股 |
| 行权/认股价格 | 3.00元/股 | 3.00元/股 | 3.00元/股 | 3.00元/股 |
| 股价预计波动率 | 55.47%~56.75% | 55.52%~56.53% | 54.12%~55.04% | 54.12%~55.04% |
| 权益工具的有效期限 | 2年至5年 | 2.71年至5.71年 | 3年至6年 | 3年至6年 |
| 预计股利 | 0.00% | 0.00% | 0.00% | 0.00% |
| 无风险利率 | 2.30%~2.98% | 2.77%~3.04% | 3.27%~3.52% | 3.27%~3.52% |

报告期内，发行人历次授予的权益工具的公允价值评估结果如下表所示：

单位：元

| 评估基准日 | 2016年9月1日 | 2016年12月15日(条款变更前) | 2016年12月15日(条款变更后) | 2018年5月26日 | 2019年3月18日 |
|-------|-----------|--------------------|--------------------|------------|------------|
| 批次 | 每股公允价值 | 每股公允价值 | 每股公允价值 | 每股公允价值 | 每股公允价值 |
| 第一批次 | 11.1097 | 11.0851 | 11.1094 | 13.1415 | 17.1135 |
| 第二批次 | 11.2836 | 11.2363 | 11.2963 | 13.3266 | 17.2743 |
| 第三批次 | 11.4495 | 11.4006 | 11.4887 | 13.5040 | 17.4377 |
| 第四批次 | 11.6463 | 11.5770 | 11.6756 | 13.6857 | 17.6078 |

2、关键参数的选取依据

根据相关评估报告，上述关键参数具体选取依据如下：

- (1) 现行股价：根据发行人评估基准日最近一次股权转让价格来确定。
- (2) 行权/认股价格：取自发行人与员工签订的期权授予协议或者员工持股计划协议；
- (3) 股价预计波动率：发行人为非上市企业，选用可比上市公司的股价波动率作为替代，以可比公司平均年化股价波动率作为发行人预计股价波动率；
- (4) 权益工具的有效期限：取自发行人与员工签订的期权授予协议或者员工持股计划协议；
- (5) 预计股利：发行人是一家创新型生物医药制造企业，目前新药的商业化尚处于起步阶段并且产品管线联合疗法与 AB001 均处于研发阶段，导致在一

定期间内发行人没有发放股利的预期，因此预计股利为 0%；

(6) 无风险利率：根据与期权在评估基准日至到期日的年限相等之中国国债在评估基准日之收益率。

期权授予日 2016 年 9 月 1 日、2016 年 12 月 15 日和 2018 年 5 月 26 日对应的评估报告中涉及的上述关键参数确定依据系艾华迪依据其专业判断及公开数据的基础上确定的，并经过中同华复核；2019 年 3 月 18 日员工持股计划对应的评估报告中涉及的上述关键参数确定依据系中同华依据其专业判断及公开数据的基础上确定的。上述关键参数反映了各评估基准日公司对未来经营情况以及相关宏观经济、行业和自身风险因素的最佳估计。因此该等关键参数的选取标准符合行业惯例，具备合理性。

(二) 期权及员工持股计划价值的计算过程中参考的股权价值的公允性

依据企业会计准则的规定，发行人以各期股权激励的股东会或员工持股平台的合伙人会议决议日作为股份支付的授予日。

报告期内，发行人历次授予的股票期权或员工持股计划在评估过程中所参考的股权价值情况如下表所示：

| 评估基准日 | 授予日确定依据 | 评估报告使用的每股股价 | 最近一期增资或转让股份情况 | 最近一期增资或转让股份价格 | 是否存在差异 |
|------------------|------------|-------------|--|--|--------|
| 2016 年 9 月 1 日 | 股东会批准日 | 14 元/股 | 2016 年 11 月 25 日，发行人与鼎泽迅捷和倚锋睿意发行 1,650 万股股份。其中鼎泽迅捷出资 20,020 万元认购 1,430 万股股份；倚锋睿意出资 3,080 万元认购 220 万股股份。 | 14 元/股 | 否 |
| 2016 年 12 月 15 日 | 股东会批准日 | 14 元/股 | 2016 年 12 月 12 日，发行人向深圳创投发行 580 万股股份，深圳创投出资 8,120 万元。 | 14 元/股 | 否 |
| 2018 年 5 月 26 日 | 股东会批准日 | 16 元/股 | 2018 年 5 月 29 日，南京医桥与北京瑞丰投资管理有限公司签署《股份转让协议》，约定南京医桥将其持有的发行人 1,250 万股股份转让给北京瑞丰，转让价款为 20,000 万元。 | 16 元/股 | 否 |
| 2019 年 3 月 18 日 | 建木商务合伙人会议决 | 20 元/股 | 2019 年 3 月 7 日，南京晟功将所持发行人 550,612 股股份转让给菏泽艾宁，转让价款为 1,100 万元。 2019 年 3 月 27 日，南京医桥将所持发行人 241.50 万股股份转让给辽宁三生，转让价款 | 2019 年 3 月 7 日：19.98 元/股 2019 年 3 月 27 日：20 元 | 无显著差异 |

| 评估基准日 | 授予日确定依据 | 评估报告使用的每股股价 | 最近一期增资或转让股份情况 | 最近一期增资或转让股份价格 | 是否存在差异 |
|-------|---------|-------------|---------------|---------------|--------|
| | 议日 | | 为 4,830 万元。 | /股 | |

据中国证监会《首发业务若干问题解答（二）》之股份支付的相关解答，存在股份支付事项的，发行人及申报会计师应按照企业会计准则规定的原则确定权益工具的公允价值。在确定公允价值时，可合理考虑入股时间阶段、业绩基础与变动预期、市场环境变化、行业特点、同行业并购重组市盈率水平、股份支付实施或发生当年市盈率与市净率指标等因素的影响；也可优先参考熟悉情况并按公平原则自愿交易的各方最近达成的入股价格或相似股权价格确定公允价值，如近期合理的 PE 入股价。

由于历次期权及员工持股计划价值的评估基准日与上述私募投资机构增资或转让股份的时点间隔较短，且发行人新药研发情况在此期间未发生明显重大变化，发行人按照最近一期私募投资机构投资价格确认公允价格合理。

三、说明上述股份支付的授予日、可行权条件、等待期、考核目标等的具体情况

根据《企业会计准则第 11 号—股份支付》规定：“授予日是指股份支付协议获得批准的日期。其中“获得批准”，是指企业与职工或其他方就股份支付的协议条款和条件已达成一致，该协议获得股东大会或类似机构的批准。”

等待期，是指可行权条件得到满足的期间。对于可行权条件为规定服务期间的股份支付，等待期间为授予日至可行权日的期间。可行权日，是指可行权条件得到满足，职工和其他方具有从企业取得权益工具或现金的权利的日期。

报告期内，发行人 2016 年至 2018 年期间所授予员工的股票期权，均属于一次授予分期行权的安排，即在授予日一次授予职工若干股票期权，之后分四批达到可行权。每个批次是否可行权的结果是相对独立的，即每一批是否达到可行权条件并不会直接决定其他三批是否能够达到可行权条件，在会计处理时将其作为四个独立的股份支付计划处理。

同时，发行人要求职工在授予的权益工具可行权时仍然在职，即包含了服务期限条款—职工需服务至可行权日。

具体情况汇总如下：

| 授予日 | 等待期 | 可行权数量比 | 考核目标 | 可行权条件 |
|-------------|---------------|--------|--|--|
| 2016年9月1日 | 本次授予日开始 12 个月 | 25% | 根据公司考核办法，激励对象个人绩效考核评分在 60 分以上（含 60 分）方可行权。 | 1. 每年达到考核目标后，即可行权相应比例的股票期权 2. 服务至可行权日 |
| | 本次授予日开始 24 个月 | 25% | | |
| | 本次授予日开始 36 个月 | 25% | | |
| | 本次授予日开始 48 个月 | 25% | | |
| 2016年12月25日 | 本次授予日开始 12 个月 | 25% | 根据公司考核办法，激励对象个人绩效考核评分在 60 分以上（含 60 分）方可行权。 | 1. 每年达到考核目标后，即可行权相应比例的股票期权 2. 服务至可行权日 |
| | 本次授予日开始 24 个月 | 25% | | |
| | 本次授予日开始 36 个月 | 25% | | |
| | 本次授予日开始 48 个月 | 25% | | |
| 2017年4月9日 | 本次授予日开始 12 个月 | 25% | 根据公司考核办法，激励对象个人绩效考核评分在 60 分以上（含 60 分）方可行权。 | 1. 每年达到考核目标后，即可行权相应比例的股票期权 2. 服务至可行权日 |
| | 本次授予日开始 24 个月 | 25% | | |
| | 本次授予日开始 36 个月 | 25% | | |
| | 本次授予日开始 48 个月 | 25% | | |
| 2018年5月26日 | 本次授予日开始 12 个月 | 25% | 根据公司考核办法，激励对象个人绩效考核评分在 60 分以上（含 60 分）方可行权。 | 1. 每年达到考核目标后，即可行权相应比例的股票期权 2. 服务至可行权日 |
| | 本次授予日开始 24 个月 | 25% | | |
| | 本次授予日开始 36 个月 | 25% | | |
| | 本次授予日开始 48 个月 | 25% | | |

2019年3月18日《员工持股协议》签订后，股权激励计划的实施方式由授予激励对象公司股票期权的方式调整为激励对象通过员工持股平台建木商务间接持股公司方式。根据《员工持股协议》，激励对象作为建木商务的有限合伙人，对其认缴的股份享有表决权，也承诺其承担分期实缴认股款的义务，同时，当激励对象未达到《员工持股协议》中约定的服务期限及绩效考核条件，则其在建木商务中的权益将转让给南京建木指定的受让方。若未完成约定服务期限的员工将其拥有的合伙企业份额转让给发行人其他员工，则作为一项权益工具的失效及一项新权益工具的授予。

四、说明报告期各期期权激励计划对应的股份支付费用的计算过程，在成本、开发支出、存货和期间费用等科目归集的情况及依据，以及报告期内与期权激励相关的会计处理，包括但不限于授予、取消、修改、行权时的会计处理；未来年度是否能有需要分摊的股份支付费用并说明是否符合《企业会计准则》的规定

报告期内，发行人授予的权益工具的具体情况如下：

| 项目 | 2019年1-3月 | 2018年 | 2017年 | 2016年 |
|-------------------|-----------|-------------|-----------|--------------|
| 公司本期 / 年授予的权益工具总额 | 770,000 股 | 3,680,000 股 | 720,000 股 | 13,016,000 股 |
| 公司本期 / 年失效的权益工具总额 | 530,000 股 | 50,000 股 | 无 | 无 |
| 公司本期 / 年取消的权益工具总额 | 240,000 股 | 40,000 股 | 无 | 126,000 股 |

（一）各期期权激励计划及员工持股计划对应的股份支付费用的计算过程

根据《企业会计准则讲解（2010）》关于股份支付确认和计量之规定：对于换取职工服务的股份支付：（1）企业应当以股份支付所授予的权益工具的公允价值计量；（2）企业应在等待期内的每个资产负债表日，以对可行权权益工具数量的最佳估计为基础，按照权益工具在授予日的公允价值，将当期取得的服务计入相关资产成本或当期费用，同时计入资本公积中的其他资本公积。

发行人所授予员工的权益工具均为以权益结算的股份支付，均存在等待期。

根据企业会计准则，发行人目前对于股份支付的历次会计处理具体如下。

1、2016年9月1日通过了《关于实施员工股票期权激励计划的议案》和2016年12月15日通过了《关于修订员工股票期权激励计划的议案》

根据发行人股东大会于2016年9月1日审议批准，发行人于2016年9月1日起实行《股票期权激励计划》，授予员工股票期权数量共1,301.6万份。其后，发行人股东大会于2016年12月15日审议批准，对2016年9月1日起实行的《股票期权激励计划》进行了调整，取消了于2016年9月1日所授予的12.6万份股票期权，由此，首次授予股票期权数量变更为1,289万份。

由于2016年9月1日的《股票期权激励计划》已获得股东大会批准，该议案已与员工沟通并达成一致，因此，2016年9月1日应确认为授予日。根据行权期安排，首次授予的1,289万股股票期权（剔除了取消的12.6万份股票期权影响）

根据以授予日为评估基准日所评估的股票期权公允价值，计入各年度的股份支付费用具体如下：

| 批次 | 股票期权数量(万股) | 每股公允价值(元) | 2016年应确认的费用(万元) | 2017年应确认的费用(万元) | 2018年应确认的费用(万元) | 2019年1-3月应确认的费用(万元) | 2019年4-12月应确认的费用(万元) | 2020年应确认的费用(万元) |
|-----------|-----------------|-----------|-----------------|-----------------|-----------------|---------------------|----------------------|-----------------|
| 第一批次 | 322.25 | 11.1097 | 1,193.37 | 2,386.73 | - | - | - | - |
| 第二批次 | 322.25 | 11.2836 | 606.02 | 1,818.07 | 1,212.05 | - | - | - |
| 第三批次 | 322.25 | 11.4495 | 409.96 | 1,229.87 | 1,229.87 | 307.47 | 512.44 | - |
| 第四批次 | 322.25 | 11.6463 | 312.75 | 938.26 | 938.26 | 234.56 | 703.70 | 625.50 |
| 合计 | 1,289.00 | | 2,522.10 | 6,372.93 | 3,380.17 | 542.03 | 1,216.14 | 625.50 |

根据《企业会计准则讲解（2010）》规定，如果修改增加了所授予的权益工具公允价值，企业应按照权益工具公允价值的增加相应地确认取得服务增加。权益工具公允价值的增加是指，在替代权益工具的授予日，修改前后的权益工具在修改日的公允价值之间的差额。

根据艾华迪所出具的评估报告以及中同华所出具的复核报告，以2016年12月15日为评估基准日评估的每股股票期权的公允价值因《股票期权激励计划》的调整而增加，因此，发行人将授予员工的1,289万份股票期权相应的公允价值的增加在剩余的等待期确认为股份支付费用，分别计入以下期间：

| 批次 | 股票期权数量(万股) | 每份期权公允价值的增加金额(元) | 2016年应确认的费用(万元) | 2017年应确认的费用(万元) | 2018年应确认的费用(万元) | 2019年1-3月应确认的费用(万元) | 2019年4-12月应确认的费用(万元) | 2020年应确认的费用(万元) |
|-----------|-----------------|------------------|-----------------|-----------------|-----------------|---------------------|----------------------|-----------------|
| 第一批次 | 322.25 | 0.0243 | 0.51 | 7.32 | - | - | - | - |
| 第二批次 | 322.25 | 0.0600 | 0.53 | 11.27 | 7.54 | - | - | - |
| 第三批次 | 322.25 | 0.0881 | 0.49 | 10.46 | 10.46 | 2.58 | 4.41 | - |
| 第四批次 | 322.25 | 0.0986 | 0.40 | 8.55 | 8.55 | 2.11 | 6.44 | 5.74 |
| 合计 | 1,289.00 | | 1.92 | 37.60 | 26.54 | 4.69 | 10.85 | 5.74 |

此外，发行人就取消的12.6万份股票期权向相关激励对象进行了现金补偿，且该现金补偿金额小于被取消股票期权在取消日的公允价值。发行人将在等待期内取消的12.6万份股票期权作为加速行权处理，于2016年立即确认了原本应在剩余等待期内确认的股份支付金额人民币143.29万元。发行人对取消股票期权支付给激励对象的款项人民币20.32万元作为权益的回购处理，记入资本公积。

2、2017年4月9日授予72万份股票期权

根据股东大会于2017年4月9日审议批准，发行人从预留的股票期权中向员工新授予72万份股票期权。

对于2017年4月9日股票期权的公允价值，由于发行人在2016年12月15日至2017年4月9日期间并未出现新药研发取得重大突破等对发行人价值有重大影响的里程碑事件，因此近似采用2016年12月15日经评估的四个批次的股票期权的平均每份公允价值人民币11.39元，作为2017年4月9日所授予的股票期权的公允价值。

2017年4月9日授予的72万份股票期权计入各年度的股份支付费用具体如下：

| 批次 | 股票期权数量(万股) | 每股公允价值(元) | 2017年应确认的费用(万元) | 2018年应确认的费用(万元) | 2019年1-3月应确认的费用(万元) | 2019年4-12月应确认的费用(万元) | 2020年应确认的费用(万元) | 2021年应确认的费用(万元) |
|------|------------|-----------|-----------------|-----------------|---------------------|----------------------|-----------------|-----------------|
| 第一批次 | 18.00 | 11.3925 | 149.60 | 55.47 | - | - | - | - |
| 第二批次 | 18.00 | 11.3925 | 74.90 | 102.39 | 25.25 | 2.52 | - | - |
| 第三批次 | 18.00 | 11.3925 | 49.91 | 68.23 | 16.82 | 51.41 | 18.69 | - |
| 第四批次 | 18.00 | 11.3925 | 37.45 | 51.20 | 12.62 | 38.58 | 51.20 | 14.03 |
| 合计 | 72.00 | | 311.86 | 277.29 | 54.70 | 92.50 | 69.89 | 14.03 |

3、2018年5月26日设立员工持股平台

发行人股东大会于2018年5月26日审议批准，以建木商务作为员工持股平台，认购并持有发行人1,720万股普通股，认购价格为人民币3元/股。由董事长DONG XIE（谢东）控制的南京建木为建木商务的普通合伙人，激励对象为有限合伙人。激励对象可通过与南京建木协议约定来认购建木商务的权益。在激励对象达到可认购条件前且将认购款项支付给建木商务前，激励对象不享有其股票份额相对应的在建木商务中的权益。当激励对象未达到行权条件或者放弃行权，其股票份额相对应的在建木商务中的权益将转让给南京建木指定的受让方。

该安排将原有权益等比例平移至建木商务层面，系取消原授予的权益工具，并在替换日授予新的用于替代被取消的权益工具，属于“替代权益工具”。

根据《企业会计准则讲解（2010）》， “如果向职工授予新的权益工具，并在新权益工具授予日认定所授予的新权益工具是用于替代被取消的权益工具的，

企业应以处理原权益工具条款和条件修改相同的方式，对所授予的替代权益工具进行处理。”

根据《企业会计准则讲解（2010）》，“企业应当分别以下情况，确认导致股份支付公允价值总额升高以及其他对职工有利的修改的影响：

1、如果修改增加了所授予的权益工具的公允价值，企业应按照权益工具公允价值的增加相应地确认取得服务的增加。权益工具公允价值的增加是指，修改前后的权益工具在修改日的公允价值之间的差额。

2、如果修改增加了所授予的权益工具的数量，企业应将增加的权益工具的公允价值相应地确认为取得服务的增加。如果修改发生在等待期内，在确认修改日至增加的权益工具可行权日之间取得服务的公允价值时，应当既包括在剩余原等待期内以原权益工具授予日公允价值为基础确定的服务金额，也包括增加的权益工具公允价值。

3、如果企业按照有利于职工的方式修改可行权条件，如缩短等待期、变更或取消业绩条件（而非市场条件），企业在处理可行权条件时，应当考虑修改后的可行权条件。”

而对于发行人实际情况而言，以上股份支付的修改未增加所授予的权益工具数量和公允价值，也未对可行权条件作出变更。因此，并没有对公司财务状况和经营成果产生重大影响。

4、2018年5月26日授予368万份股票期权

对于2018年5月26日新授予的368万股股票期权(包括此前已失效和取消而被重新授予股票期权)，根据以授予日为评估基准日所评估的股票期权公允价值，计入各年度的股份支付费用具体如下：

| 批次 | 股票期权数量(万股) | 每股公允价值(元) | 2018年应确认的费用(万元) | 2019年1-3月应确认的费用(万元) | 2019年4-12月应确认的费用(万元) | 2020年应确认的费用(万元) | 2021年应确认的费用(万元) | 2022年应确认的费用(万元) |
|------|------------|-----------|-----------------|---------------------|----------------------|-----------------|-----------------|-----------------|
| 第一批次 | 92.00 | 13.1415 | 726.73 | 297.30 | 184.99 | - | - | - |
| 第二批次 | 92.00 | 13.3266 | 368.48 | 150.74 | 460.61 | 246.21 | - | - |
| 第三批次 | 92.00 | 13.5040 | 249.15 | 101.93 | 311.44 | 413.37 | 166.48 | - |
| 第四批次 | 92.00 | 13.6857 | 189.47 | 77.51 | 236.83 | 314.34 | 314.34 | 126.60 |

| 批次 | 股票期权数量(万股) | 每股公允价值(元) | 2018年应确认的费用(万元) | 2019年1-3月应确认的费用(万元) | 2019年4-12月应确认的费用(万元) | 2020年应确认的费用(万元) | 2021年应确认的费用(万元) | 2022年应确认的费用(万元) |
|----|------------|-----------|-----------------|---------------------|----------------------|-----------------|-----------------|-----------------|
| 合计 | 368.00 | | 1,533.83 | 627.48 | 1,193.87 | 973.92 | 480.82 | 126.60 |

同时，因员工未满足服务期限条件而失效的股票期权合计 5 万股，2018 年度及 2019 年 1-3 月该部分影响金额分别为-33.95 万元及-2.12 万元。另取消授予员工的 4 万股股票期权，2018 年度及 2019 年 1-3 月该部分影响金额分别为 7.61 万元及-1.70 万元。

5、2019 年 3 月 18 日签订《员工持股协议》

2019 年 3 月 18 日，激励对象与南京建木签订了《员工持股协议》。协议约定，激励对象承诺其作为建木商务的有限合伙人，对其认缴的股份享有表决权，也承诺其分期实缴认股款的义务，同时，当激励对象未达到《员工持股协议》中约定的服务期限及绩效考核条件，则其在建木商务中的权益将转让给南京建木指定的受让方。

由此，股权激励由授予激励对象公司股票期权的方式调整为激励对象通过员工持股平台建木商务间接持股公司方式。以上股份支付安排的修改未增加所授予的权益工具数量和公允价值，因此，没有对公司财务状况和经营成果产生重大影响。

6、2019 年 3 月 18 日授予员工 77 万份股份

2019 年 3 月 18 日，建木商务召开合伙人会议并作出《南京建木商务咨询合伙企业（有限合伙）变更决定书》，同意部分员工受让合计 231 万元财产份额（对应发行人 77 万股股份，包括此前已取消和失效而被重新授予的权益工具）。在等待期内，上述 77 万股股份分批平均计入各年度的股份支付费用具体如下：

| 批次 | 股份数量(万股) | 每股公允价值(元) | 2019年1-3月应确认的费用(万元) | 2019年4-12月应确认的费用(万元) | 2020年应确认的费用(万元) | 2021年应确认的费用(万元) | 2022年应确认的费用(万元) | 2023年应确认的费用(万元) |
|------|----------|-----------|---------------------|----------------------|-----------------|-----------------|-----------------|-----------------|
| 第一批次 | 19.25 | 17.1135 | 12.57 | 246.85 | 70.02 | - | - | - |
| 第二批次 | 19.25 | 17.2743 | 6.36 | 124.93 | 165.81 | 35.43 | - | - |
| 第三批次 | 19.25 | 17.4377 | 4.28 | 84.15 | 111.69 | 111.69 | 23.87 | - |

| 批次 | 股份数量(万股) | 每股公允价值(元) | 2019年1-3月应确认的费用(万元) | 2019年4-12月应确认的费用(万元) | 2020年应确认的费用(万元) | 2021年应确认的费用(万元) | 2022年应确认的费用(万元) | 2023年应确认的费用(万元) |
|------|--------------|-----------|---------------------|----------------------|-----------------|-----------------|-----------------|-----------------|
| 第四批次 | 19.25 | 17.6078 | 3.25 | 63.75 | 84.62 | 84.62 | 84.62 | 18.08 |
| 合计 | 77.00 | | 26.46 | 519.68 | 432.14 | 231.74 | 108.49 | 18.08 |

同时，因员工未满足服务期限条件而失效的权益工具合计 53 万股，2019 年 1-3 月该部分影响金额为-304.01 万元。

(二) 在成本、开发支出、存货和期间费用等科目归集的情况及依据；

报告期内，股权激励计划和员工持股计划产生的股份支付费用计入不同科目的具体情况如下：

单位：万元

| 科目 | 2019年1-3月 | 2018年度 | 2017年度 | 2016年度 |
|------|---------------|-----------------|-----------------|-----------------|
| 营业成本 | 55.67 | 116.61 | - | - |
| 销售费用 | 64.76 | 146.43 | - | - |
| 管理费用 | 425.13 | 1,860.68 | 2,694.84 | 959.13 |
| 开发支出 | - | 147.88 | 3,231.72 | 1,481.11 |
| 研发费用 | 401.97 | 2,919.89 | 795.82 | 227.07 |
| 合计 | 947.52 | 5,191.49 | 6,722.38 | 2,667.31 |

发行人根据权益工具授予对象的实际工作范围和服务内容，将股份支付费用归集入不同的会计科目。具体流程为：人力资源部门每月收集员工工作时间表，汇总授予对象的实际服务内容及工作时间，从而计算出各授予对象的人工支出分摊至不同部门及研发项目的比例；财务部则根据人力资源部门所提供的比例，将对应的股份支付费用入账至相应的会计科目。

(三) 报告期内与期权激励相关的会计处理，包括但不限于授予、取消、修改、行权时的会计处理；

1、授予日

根据《企业会计准则第 11 号—股份支付》的应用指南，除了立即可行权的股份支付外，无论权益结算的股份支付或者现金结算的股份支付，企业在授予日都不进行会计处理。而 2016 年 9 月 1 日、2016 年 12 月 15 日、2017 年 4 月 9 日和 2018 年 5 月 26 日授予的股票期权和 2019 年 3 月 18 日的员工持股计划均存在等待期，因此不进行会计处理。

2、等待期内

在等待期内每个资产负债表日，发行人以对可行权情况的最佳估计为基础，按照权益工具在授予日的公允价值，将取得的职工服务计入损益。在此基础上，根据授予员工的职责类型及其取得的股份支付的公允价值分别计入营业成本、销售费用、管理费用、开发支出和研发费用，同时计入资本公积。具体会计处理如下：

借：营业成本/销售费用/管理费用/开发支出/研发费用

贷：资本公积

3、持股平台完成认购时

建木商务完成对发行人 1,720 万股股份的认购时，发行人按照实际收到的增资款确认为货币资金；同时确认新增注册资本，差额计入资本公积。具体会计处理如下：

借：货币资金

贷：股本

资本公积

4、取消时

1) 2016 年取消的 12.60 万股股票期权：

发行人对于 2016 年 12 月 15 日取消的 12.60 万股股票期权，进行加速行权处理，记入研发费用/管理费用。具体会计处理如下：

借：研发费用/管理费用

贷：资本公积

同时，发行人就取消的 12.60 万股股票期权向相关激励对象进行了现金补偿，且该现金补偿金额小于被取消股票期权在取消日的公允价值。公司就在等待期内取消的 12.60 万份股票期权作为加速行权处理，立即确认了原本应在剩余等待期内确认的股份支付金额人民币 143.29 万元。本公司对取消股票期权支付给激励对象的款项人民币 20.32 万元作为权益的回购处理，记入资本公积。具体会计处理如下：

借：资本公积

贷：银行存款

2) 2018 年取消的 4 万股股票期权:

2018 年 5 月 26 日, 发行人取消了 DONG XIE (谢东) 的 4 万份股权, 重新授予其他员工。因此 4 万份股权于调整当期加速行权, 确认剩余的股份支付费用。具体会计处理如下:

借: 管理费用/研发费用

贷: 资本公积

3) 2019 年取消的 24 万股股份:

2019 年 3 月 18 日, 发行人取消了 DONG XIE (谢东)、CHANGJIN WANG (王昌进) 和 RONGJIAN LU (陆荣健) 的 24 万份股份, 重新授予其他员工。因此 24 万份股份应于调整当期加速行权。同时由于该 24 万份股份已在前期全部确认费用, 因此对 2019 年当年会计处理无实际影响。

5、修改条款时

发行人于 2016 年 12 月 15 日通过《关于修订员工股票期权激励计划的议案》, 对 2016 年 9 月 1 日起实行的《股票期权激励计划》进行调整。对可行权期进行了如下调整: 授予的股票期权自授予日起第 12 个月、第 24 个月、第 36 个月和第 48 个月后的 24 个月内, 分别按 25%、25%、25% 和 25% 的比例分四个批次行权以认购本公司股份。

根据《企业会计准则第 11 号——股份支付》规定, 如果修改增加了所授予的权益工具公允价值, 企业应按照权益工具公允价值的增加相应地确认取得服务增加。权益工具公允价值的增加是指, 修改前后的权益工具在修改日的公允价值之间的差额。因此发行人根据 2016 年 12 月 15 日为评估基准日评估的每股股票期权的修订前和修订后的公允价值, 将授予的 1,289 万份股票期权相应的公允价值的增加应在剩余的等待期确认为股份支付费用。具体会计处理如下:

借: 营业成本/销售费用/管理费用/开发支出/研发费用

贷: 资本公积

6、失效时

2018 年和 2019 年 1-3 月分别有两名员工离职, 员工离职属于自愿放弃已获得股权, 已满足可行权条件的部分不再对已确认的成本费用和所有者权益总额进行调整。而其未达到可行权条件的部分不计算股份支付费用, 对前期已确认的费

用进行冲销。具体会计处理如下：

借：资本公积

贷：营业成本/销售费用/管理费用/开发支出/研发费用

（四）未来年度是否有需要分摊的股份支付费用并说明是否符合《企业会计准则》的规定

根据《企业会计准则第 11 号—股份支付》及相关规定：“完成等待期内的服务或达到规定业绩条件才可行权的换取职工服务的以权益结算的股份支付，在等待期内的每个资产负债表日，应当以对可行权权益工具的数量最佳估计为基础，按照权益工具授予日的公允价值，将当期取得的服务计入相关成本或费用和资本公积”。等待期是指可行权条件得到满足的期间。根据《企业会计准则解释第 3 号》的规定：可行权条件包括服务期限条件或业绩条件。服务期限条件是指职工或其他方完成规定服务期限才可行权的条件。

根据 2016 年 9 月 1 日、2016 年 12 月 15 日、2017 年 4 月 9 日和 2018 年 5 月 26 日授予的股票期权均包括服务期限条件。因此，未来年度存在需要分摊的股份支付费用。基于上述规定，在等待期内的每个资产负债表日，发行人对可行权权益工具数量的最佳估计为基础，按以权益计算股份支付安排的公允价值，在服务期内摊销确认。

根据 2019 年 3 月 18 日的《员工持股协议》，员工应达到协议中约定的服务期限，对于该服务期限条件，参照上述会计准则规定进行会计处理。

综上，发行人未来年度仍有需要分摊的股份支付费用。发行人在等待期内合理分摊股份支付费用符合《企业会计准则》的规定。

五、将期权激励方案、期权激励对象的姓名、职务、员工类别、股份数等相关资料与首轮问询回复等一并提交

鉴于发行人已将股权激励方案调整为员工持股计划，发行人及中介机构将提交设立员工持股平台股东大会议案及决议、《员工持股协议》、员工持股平台人员情况。具体请参见 8-4 其他文件。

六、请保荐机构、申报会计师核查上述情况并发表意见，对相关会计处理是否符合《企业会计准则》的相关规定进行分析并发表明确意见。

（一）核查程序

就上述事项，保荐机构具体履行了以下核查程序：

1、获取并检查报告期内历次股权激励相关的董事会决议、股东大会决议、《股权激励方案》、《员工股票期权激励计划》、《员工持股协议》、建木商务的合伙协议等文件，根据文件中相关条款，包括授予日、可行权条件、等待期、考核目标等等，复核历次股份支付的会计处理方法是否符合企业会计准则的规定，并检查了该股份支付费用计算的准确性；

2、获取并检查了报告期内评估机构出具的权益工具价值评估报告和复核报告，检查了评估师的估值结论，评价评估师所采用重要假设和方法的相关性和合理性；

3、获取历次权益工具授予的人员清单，并核对至发行人的员工花名册，检查其一致性，并根据员工所属部门及其职责类型，判断股份支付入账期间费用科目的合理性；

4、核查员工持股平台建木商务的工商档案、历次出资额变动的合伙人会议、合伙人出资的银行凭证、股权转让协议，获取实缴出资的银行回单并向银行进行函证。

（二）核查意见

经核查，保荐机构认为：

1、发行人曾先后采取股票期权和员工持股平台间接持股两种方式向员工实施股权激励，在 2019 年 3 月发行人股票期权激励对象行权前，发行人变更股权激励方式为员工持股平台间接持股；

2、股份支付价值的计算方法和计算过程准确、计算过程中参考的股权价值不存在显失公允的情形，与前后增资或转让股份价格之间不存在显著差异；

3、发行人报告期内股权激励计划对应的股份支付费用的计算过程准确、在不同会计科目的归集合理，未来存在需要分摊的股份支付费用的情况。发行人上述会计处理在所有重大方面符合《企业会计准则》的规定。

经核查，申报会计师认为：

1、发行人所说明的期权的形成及解除的情况，与我们在审计及核查过程中所获得的会计资料所了解的情况基本一致；

2、股份支付价值的计算方法和计算过程与我们所了解的情况基本一致；发行人计算过程中参考的股权价值不存在显失公允的情形，与前后增资或转让股份价格之间不存在显著差异；

3、上述股份支付的授予日、可行权条件、等待期、考核目标等的具体情况与我们所了解的情况基本一致；

4、发行人报告期内各期股权激励计划对应的股份支付费用的计算过程、在会计科目间归集的情况及依据，以及相关的会计处理与我们所了解的情况基本一致。未来年度存在需要分摊的股份支付费用，在所有重大方面符合《企业会计准则》的规定。

基于我们所执行的审计及核查程序，我们认为发行人对于股份支付的会计处理在所有重大方面符合企业会计准则的规定。

问题 40

报告期内，发行人除期权激励计划外还存在向关键管理人员关系密切的家庭成员转让股份换取服务的情形。请发行人说明：（1）以股份支付换取服务的情形下关键管理人员名单、职务，持股的家庭成员与其的关系，是否存在代持，未直接持股的原因，对应的股份支付费用的计算过程、公允价值的确定依据及合理性、股份支付在成本、开发支出、存货和期间费用等科目归集的详细情况及依据；

（2）实际控制人是否存在以低于股份公允价格增资入股的情形，如是，请说明其是否属于股份支付。

请保荐机构、申报会计师核查上述情况并发表意见，对相关会计处理是否符合《企业会计准则》的相关规定进行分析并发表明确意见。

回复：

一、请发行人说明以股份支付换取服务的情形下关键管理人员名单、职务，持股的家庭成员与他们的关系，是否存在代持，未直接持股的原因，对应的股份支付费用的计算过程、公允价值的确定依据及合理性、股份支付在成本、开发支出、存货和期间费用等科目归集的详细情况及依据

(一) 以股份支付换取服务的具体情况

报告期内，发行人以股份支付换取服务的情况具体如下：

1、南京医桥股份转让南京建树

2018年4月30日，南京医桥与南京建树签署《股份转让协议》，约定南京医桥将其持有的发行人258.5万股股份转让给南京建树，转让价款为2,071.55万元（8.01元/股）。发行人董事长DONG XIE（谢东）为南京医桥执行事务合伙人委派代表。

2018年5月24日，南京建树召开合伙人会议，同意南京建树增资人民币1,968万元，认缴出资额由100.00万元增加至2,068.00万元，并引进OH ISAMU（王勇）、李国莲和张军成为有限合伙人。南京建树变动前后的份额结构如下：

单位：元

| 合伙人名称/姓名 | 份额结构变动前 | 份额结构变动后 | |
|--------------|------------------|-------------------|-------------------|
| | 认缴出资额 | 认缴出资额 | 间接持有前沿生物的股数（单位：股） |
| 南京建木 | 1 | 1 | - |
| 邵奇 | 999,999 | 2,399,999 | 300,000 |
| OH ISAMU（王勇） | - | 2,400,000 | 300,000 |
| 李国莲 | - | 15,080,000 | 1,885,000 |
| 张军 | - | 800,000 | 100,000 |
| 合计 | 1,000,000 | 20,680,000 | 2,585,000 |

其中李国莲和张军系公司关键管理人员的关联人士，具体情况如下：

| 持股人员 | 关键管理人员 | 关键管理人员职务 | 持股人员与他们的关系 |
|------|--------------|----------|------------|
| 李国莲 | 吕航舟 | 副总经理 | 母亲 |
| 张军 | DONG XIE（谢东） | 董事长 | 外部咨询专家 |

由于南京建树增资后的合伙人中邵奇系公司副总经理及财务总监，OH ISAMU（王勇）系公司副总经理及董事会秘书，李国莲系副总经理吕航舟的母亲，实质均为公司员工或其关系密切的家庭成员。吕航舟出于家庭资产规划考虑，

决定由其母亲李国莲持有部分股份，上述股份不存在代持的情形。张军在医学领域具有丰富的经验，向发行人提供了外部咨询服务，发行人有聘任张军作为咨询专家的意向，因此，出于谨慎性考虑，将张军以相对较低的价格取得的发行人的股份作为以权益结算的股份支付换取其他方服务的方式进行处理。

上述股份支付费用计算过程如下：

| 项目 | 金额 |
|--------------------|---------------|
| 股份转让涉及股数（股）① | 2,585,000.00 |
| 转让价款（元）② | 20,715,451.43 |
| 每股单价（元/股）③=②/① | 8.01 |
| 每股公允价值（元/股）④ | 16.00 |
| 股份支付费用（元）⑤=（④-③）*① | 20,644,584.52 |

注：每股公允价值系参照 2018 年 5 月 29 日，南京医桥与北京瑞丰在《股份转让协议》中约定的每股 16 元的转让价格。考虑到北京瑞丰为独立第三方，且上述转股价格于 2018 年 5 月 29 日约定，与发行人上述股份授予的时点 2018 年 5 月 24 日接近，因此将其转让价格作为股份支付费用计算的公允价值依据。

考虑到上述股份授予交易的实质为获取关键管理人员及其关联人士的服务，为发行人的管理成本，因此，该交易确认的股份支付费用共 2,064.46 万元全部确认在当期管理费用，并列入非经常性损益。

2、南京玉航内部份额转让

2018 年 5 月 24 日，南京玉航的两名有限合伙人何春华、朱玉婷将其在南京玉航的份额分别转让给唐柯和李国莲。该转让完成后，唐柯和李国莲通过南京玉航间接持有公司 1,415,000 股股份，转让价格为每股人民币 1.22 元。南京玉航变动前后的份额结构明细如下：

单位：股

| 合伙人名称/姓名 | 份额结构变动前 | | 份额结构变动后 | | 间接持有前沿生物的股数变动 |
|-------------------|-----------|-------------|-----------|-------------|---------------|
| | 合伙份额 | 间接持有前沿生物的股数 | 合伙份额 | 间接持有前沿生物的股数 | |
| 南京建木 | 1 | 1 | 1 | 1 | - |
| 上海金长莲投资合伙企业（有限合伙） | 4,277,350 | 3,500,000 | 4,277,350 | 3,500,000 | - |
| 何春华 | 3,910,720 | 3,200,000 | 3,544,090 | 2,900,000 | -300,000 |
| 朱玉婷 | 1,362,642 | 1,115,000 | - | - | -1,115,000 |
| 李国莲 | 1,069,338 | 875,000 | 2,431,979 | 1,990,000 | 1,115,000 |

| 合伙人名称/姓名 | 份额结构变动前 | | 份额结构变动后 | | 间接持有前沿生物的股数变动 |
|----------|---------|-------------|---------|-------------|---------------|
| | 合伙份额 | 间接持有前沿生物的股数 | 合伙份额 | 间接持有前沿生物的股数 | |
| 唐柯 | - | - | 366,630 | 300,000 | 300,000 |
| 王佩 | 733,260 | 600,000 | 733,260 | 600,000 | - |

唐柯系公司时任董事，李国莲系公司副总经理吕航舟的母亲，吕航舟出于家庭资产规划考虑，决定由其母亲李国莲持有部分股份，上述股份不存在代持的情形。上述股份转让价格低于最近一次外部投资者（北京瑞丰于 2018 年 5 月 29 日以 16 元/股接受南京医桥的股份转让）的入股价格，考虑到上述交易系发行人为获取公司员工所提供的服务而授予权益工具的交易，因此作为股份支付处理。

上述股份支付费用计算过程如下：

| 项目 | 金额 |
|--------------------|---------------|
| 股份转让涉及股数（股）① | 1,415,000.00 |
| 转让价款（元）② | 1,729,271.53 |
| 每股单价（元/股）③=②/① | 1.22 |
| 每股公允价值（元/股）④ | 16.00 |
| 股份支付费用（元）⑤=（④-③）*① | 20,910,726.87 |

上述交易确认的股份支付费用为人民币 2,091.07 万元。考虑到上述股份授予交易的实质为获取关键管理人员的服务，因此，该交易确认的股份支付费用共 2,091.07 万元全部确认在当期管理费用，并列入非经常性损益。

3、香港建木内部股权变动

2018 年 5 月 24 日，FAME EMINENT LIMITED 与 DONG XIE（谢东）约定以增资入股方式对香港建木进行投资，增资完成后 FAME EMINENT LIMITED 取得香港建木 2,607 股股票，占增资后香港建木的股权比例为 4.96%。FAME EMINENT LIMITED 由发行人时任董事唐柯的妻子徐汀控制。该笔增资完成后，FAME EMINENT LIMITED 间接持有前沿生物 3,500,000 股股份。

FAME EMINENT LIMITED 的实际控制人徐汀系公司关键管理人员的关联人士，具体情况如下：

| 持股人员名称 | 关键管理人员名称 | 关键管理人员职务 | 持股人员与关键管理人员的关系 |
|--------|----------|----------|----------------|
| 徐汀 | 唐柯 | 时任董事 | 配偶 |

公司实际控制人考虑到唐柯对于公司发展有重要的帮助，因此计划邀请唐柯

入股成为公司股东。经公司实际控制人与唐柯协商，唐柯将通过增资方式持有香港建木股份。唐柯出于家庭资产规划考虑，决定由其配偶徐汀通过 FAME EMINENT LIMITED 完成了对香港建木的增资，上述股份不存在代持的情形。

该增资价格低于最近一次外部投资者（北京瑞丰于 2018 年 5 月 29 日以 16 元/股接受南京医桥的股份转让）的入股价格，由于上述交易系发行人为获取公司员工所提供的服务而授予权益工具的交易，因此作为股份支付处理。

上述股份支付费用计算过程如下：

| 项目 | 金额 |
|--------------------|---------------|
| 股权变动涉及股数（股）① | 3,500,000.00 |
| 转让价款（元）② | 4,235,000.00 |
| 每股单价（元/股）③=②/① | 1.21 |
| 每股公允价值（元/股）④ | 16.00 |
| 股份支付费用（元）⑤=（④-③）*① | 51,765,000.00 |

上述交易确认的股份支付费用为人民币 5,176.50 万元。考虑到上述股份授予交易的实质为获取关键管理人员的服务，因此，该交易确认的股份支付费用共 5,176.50 万元全部确认在当期管理费用，并列入非经常性损益。

（二）上述股份支付公允价值的确定依据及合理性

据中国证监会《首发业务若干问题解答（二）》之股份支付的相关解答，存在股份支付事项的，发行人及申报会计师应按照企业会计准则规定的原则确定权益工具的公允价值。在确定公允价值时，可合理考虑入股时间阶段、业绩基础与变动预期、市场环境变化、行业特点、同行业并购重组市盈率水平、股份支付实施或发生当年市盈率与市净率指标等因素的影响；也可优先参考熟悉情况并按公平原则自愿交易的各方最近达成的入股价格或相似股权价格确定公允价值，如近期合理的 PE 入股价。

发行人在考虑股份支付公允价值定价的依据时，主要参考：1）公司股份价值有活跃市场的，参考活跃市场价格；2）公司股份价值无活跃市场的，可参考最近一次外部投资者入股价格；3）无外部投资者入股价格的，应采取合理估值方法确定。由于发行人为非公众公司，不存在公开活跃的股份转让市场，无法取得活跃的股份市场价格，并且在报告期内发行人存在外部投资者入股情况，因此，发行人确认股份支付的价格选取参考近期外部投资者入股价格。

报告期内，发行人上述股份支付事项均发生在 2018 年 5 月，其参考的公允价值为 2018 年 5 月 29 日南京医桥与外部投资者北京瑞丰股权转让价格（16 元/股）。

考虑到上述股份支付发生时间与外部投资者增资入股时间接近，且发行人经营状况在此期间未发生明显重大变化，发行人按照最近一次外部投资者增资入股价格确认股份支付使用的每股公允价值具有合理性。

（三）股份支付在成本、开发支出、存货和期间费用等科目归集的详细情况及依据

发行人上述股份支付情况的受益对象均为发行人管理人员及其关系密切的家庭人员或关联人士，因此确认的股份支付费用均计入管理费用。

二、实际控制人是否存在以低于股份公允价值增资入股的情形，如是，请说明其是否属于股份支付

报告期内，实际控制人 DONG XIE（谢东）增资入股的情形包括 2016 年南京玉航增资入股及 2018 年建木商务增资入股。

（一）南京玉航增资入股

2016 年 4 月，南京玉航以每股 1.21 元获取发行人 929 万股股份，该增资价格与同期外部第三方南京晟功和倚锋太和增资入股价格一致，因而不构成股份支付。

（二）建木商务增资入股

建木商务于 2018 年 5 月 10 日与公司签署了《前沿生物药业（南京）股份有限公司定向发行股份认购协议》，认购了公司增发股份 1,720 万股，发行价 3 元/股，认购价款为 5,160 万元。2019 年 3 月，发行人收到建木商务实缴金额 5,160 万元。

建木商务系为实施发行人的员工持股计划而成立的合伙企业。如问题 39 中有关于设立员工持股平台所述，该安排是将原有股权激励计划的权益等比例平移至建木商务层面，系取消原授予的权益工具，并在替换日授予新的用于替代被取消的权益工具，属于“替代权益工具”。相关会计处理符合《企业会计准则》的规定。

综上，报告期内存在实际控制人以低于股份公允价值增资入股的情形，已按照股份支付进行相应会计处理，符合《企业会计准则》的规定。

三、请保荐机构、申报会计师核查上述情况并发表意见，对相关会计处理是否符合《企业会计准则》的相关规定进行分析并发表明确意见

（一）核查程序

就上述情况，保荐机构具体履行了以下核查程序：

1、获取并检查发行人报告期内股东层面历次股权变动的股东大会决议、董事会决议、工商资料、增资协议等相关文件，核查上述股权转让或增资的价格，对比至独立第三方入股价格，判断是否构成股份支付；

2、对发行人和有关人员就上述以股份支付换取服务的背景、原因、是否存在代持、未直接持股的原因等访谈当事人，并评估其合理性；

3、分析并复核股份支付安排于授予日公允价值的确定方法及合理性；

4、重新计算股份支付安排的费用，复核其在期间费用中的分摊，并评估其合理性；

5、查阅发行人员工持股平台合伙协议等文件，检查是否存在服务期等限制性约定；

6、评价发行人股东层面报告期内历次股权转让的相关会计处理是否符合《企业会计准则》的规定。

（二）核查意见

经核查，保荐机构认为：

1、报告期内，发行人股东上述股权变动，实质是以股份换取员工或其他方服务，构成股份支付，发行人相关会计处理符合《企业会计准则》的规定；

2、上述关键管理人员及其关联人士未直接持股具有商业合理性，不存在股份代持情形；

3、发行人股份支付费用的计算过程准确，在成本、开发支出、期间费用等科目归集合理，股份支付安排授予日公允价值的确定方法具有合理性；

4、发行人报告期内存在实际控制人以低于股份公允价值增资入股的情形，已按股份支付进行会计处理，符合《企业会计准则》的规定；

经核查，申报会计师认为：

1、发行人就股份支付换取服务的情形下关键管理人员名单、职务，持股的家庭成员与特的关系，与我们在审计及核查过程中所获得的会计资料所了解的情况基本一致；发行人就不存在代持，未直接持股原因的说明，与我们所获取的信息无矛盾之处。此外，发行人股份支付费用的计算过程准确、公允价值的确定依据及股份支付在会计科目间的归集具有合理性。因此，发行人就股份支付换取服务下股份支付的会计处理在所有重大方面符合企业会计准则的规定；

2、发行人存在实际控制人以低于股份公允价值增资入股的情况，已按股份支付进行会计处理，并且在所有重大方面符合企业会计准则的规定。

问题 41

招股说明书披露，2018 年、2019 年 1-3 月，发行人的销售收入分别为 191.11 万元、227.53 万元，营业成本为 1,198.85 万元、661.19 万元。

请发行人披露：（1）华东地区销售金额占比高、西南地区销售金额增长较快的原因；（2）报告期各期发行人产品对客户的平均销售单价，价格波动的原因；（3）扣除无形资产摊销影响和股份支付影响，发行人毛利率是否低于同行业公司，请拆分单位直接人工、单位直接材料及单位制造费用分析发行人产品成本较高的原因以及是否存在显著高于同行业可比公司的情形，如是，请同时进行相应风险提示；（4）2019 年 1-3 月艾可宁单位成本在产量下降的情况下，单位成本较 2018 年有显著下降的原因。招股书披露的原因为乾德路生产车间生产效率提高，但乾德路生产基地原料药车间和制剂车间进行扩产停工改造，公司向相关设备折旧、人员工资及房租以及能源费等闲置费用计入管理费用，金额共计 274.35 万元；如考虑该等影响，发行人 2018 年、2019 年 1-3 月份单位成本是否仍显著下降，请发行人修改相应表述，避免误导投资者。（5）发行人 2019 年 1-3 月扣除无形资产摊销和股份支付的产品销售毛利润率较 2019 年显著提高，主要原因为公司销售规模扩大，固定成本被显著摊薄所致。请说明发行人 2019 年 1-3 年艾可宁产量下降，固定成本如何被显著摊薄。

请保荐机构、申报会计师核查上述情况并发表意见，详细说明对收入、成本的核查过程和核查结论。

回复：

一、请发行人披露华东地区销售金额占比高、西南地区销售金额增长较快的原因

发行人已于招股说明书“第八节 财务会计信息与管理层分析”之“十一、盈利能力分析”之“（一）营业收入的变化趋势、构成及原因分析”之“3、主营业务收入区域分布情况”补充披露如下内容：

“华东地区收入占比较高，主要是由于公司主要客户国药控股分销中心有限公司总部位于上海，相关收入地区分布计入华东区域，公司通过上述经销商负责全国地区的配送业务；西南地区2019年1-3月销售金额增长较快，主要是西南地区属于重点拓展地区，市场开拓情况较好，公司通过重庆医药新特药品有限公司和重庆汉鑫德轩堂药房有限公司南坪店产生的收入增加较快所致。”

二、请发行人披露报告期各期发行人产品对客户的平均销售单价，价格波动的原因

发行人已于招股说明书“第八节 财务会计信息与管理层分析”之“十一、盈利能力分析”之“（一）营业收入的变化趋势、构成及原因分析”之“主要产品的价格和销售量分析”补充披露如下内容：

“2018年5月，艾可宁获得上市批准，公司于同年8月开始实现销售。由于2016年、2017年，艾可宁未获取上市批准，因此无主营业务收入。2018年、2019年1-3月公司收入、销量、单价变动如下表所示：

| 项目 | 2019年1-3月 | 2018年度 |
|--------------|-----------|---------|
| 销售收入（万元） | 227.53 | 191.11 |
| 销售收入变动率（%） | 19.06% | - |
| 销售量（支） | 2,924 | 2,470 |
| 销售量变动率（%） | 18.38% | - |
| 平均销售价格（元/支） | 778.15 | 773.71 |
| 平均销售价格变动率（%） | 0.57% | - |
| 患者购买单价（元/支） | | 992.00 |
| 产品规格 | | 160mg/支 |

2019年1-3月公司实现艾可宁销售收入227.53万元，较2018年度增加36.42万元，增幅为19.06%。主要是随着公司主要产品艾可宁商业化进程的推进，艾可宁销售数量逐步上升。

艾可宁售价方面，公司根据艾可宁的研发投入及生产成本、临床价值以及主要竞争产品终端售价，采用自主定价的方式确定了全国统一终端售价，并要求经销商及 DTP 药房执行该价格。具体到公司的出厂价格，则以终端售价为上限，根据经销商的分销能力、分销资源投入情况等约定不同的销售价格。

2019 年 1-3 月，艾可宁平均销售单价略有增长，增幅为 0.57%，主要系公司市场拓展情况良好，公司提高了对客户的议价能力，对新增客户的售价有所上升所致。”

三、请发行人披露扣除无形资产摊销影响和股份支付影响，发行人毛利率是否低于同行业公司，请拆分单位直接人工、单位直接材料及单位制造费用分析发行人产品成本较高的原因以及是否存在显著高于同行业可比公司的情形，如是，请同时进行相应风险提示

发行人已于招股说明书“第八节 财务会计信息与管理层分析”之“十一、盈利能力分析”之“（三）毛利及毛利率分析”补充披露如下：

“从毛利率角度，扣除无形资产摊销影响和股份支付影响后，虽然报告期内艾可宁的毛利率低于同行业公司，但从产品上看，本公司的核心产品艾可宁针对艾滋病治疗，与其他公司应用领域不同；从发展阶段看，公司产品艾可宁于 2018 年 5 月获得药监局上市许可，上市时间较短，目前公司仍处于艾可宁投产和商业化初期，销售收入规模较小。考虑到应用领域和发展阶段的显著差异，上述比较并不具备参考意义。”

发行人已于招股说明书“第八节 财务会计信息与管理层分析”之“十一、盈利能力分析”之“（二）营业成本分析”之“4、单位成本变动趋势分析”补充披露如下：

“报告期内，艾可宁单位销售成本（扣除无形资产摊销和股份支付）构成情况具体如下：

单位：元

| 项目 | 2019 年 1-3 月 | 占比 | 2018 年度 | 占比 |
|----------|--------------|---------|---------|---------|
| 单位直接材料 | 93.26 | 19.13% | 99.77 | 15.77% |
| 单位直接人工 | 198.11 | 40.63% | 284.31 | 44.92% |
| 单位制造费用 | 196.19 | 40.24% | 248.78 | 39.31% |
| 单位销售成本合计 | 487.56 | 100.00% | 632.86 | 100.00% |

扣除无形资产摊销和股份支付影响后，2018 年度，艾可宁单位销售成本中单位直接材料、单位直接人工、单位制造费用占比分别为 15.77%、44.92%和 39.31%。2019 年 1-3 月，艾可宁单位销售成本中单位直接材料、单位直接人工、单位制造费用占比分别为 19.13%、40.63%和 40.24%。

由于多肽类药物对于生产设备要求相对较高，公司建设了高标准的多肽原料药和冻干粉针剂生产设施，生产合成多肽的关键设备仪器主要为进口设备，因此计入制造费用中的折旧费用相对较高。另一方面，多肽药物的生产工艺、合成技术较为复杂，艾可宁的生产需要经过合成、纯化、冻干等多个关键环节，每道工序都需要有经验的生产员工严格按照公司制定的高质量标准完成，因此在未实现饱和和规模化生产的情况下，配备同样人员条件下单位人力成本较高。

目前，公司仍处于艾可宁商业化的初级阶段，生产规模较小。与 2018 年度相比，2019 年 1-3 月艾可宁的单位销售成本呈下降趋势。

报告期内，艾可宁单位销售成本变动情况如下：

单位：元

| 项目 | 2019 年 1-3 月 | 变动比率 | 2018 年度 |
|----------|--------------|---------|---------|
| 单位直接材料 | 93.26 | -6.52% | 99.77 |
| 单位直接人工 | 198.11 | -30.32% | 284.31 |
| 单位制造费用 | 196.19 | -21.14% | 248.78 |
| 单位销售成本合计 | 487.56 | -22.96% | 632.86 |

2018 年度和 2019 年 1-3 月，艾可宁的单位销售成本分别为 632.86 元/支和 487.56 元/支，2019 年 1-3 月艾可宁的单位销售成本较 2018 年度下降 22.96%。由于艾可宁上市时间较短，国内医生、患者对艾可宁的认知度仍需培育，艾可宁产销率仍处于相对较低的水平。2019 年 1-3 月，公司销售的艾可宁主要为 2018 年第四季度生产的批次，而 2018 年度销售的艾可宁主要为 2018 年 7 月、8 月生产的批次。与开工初期时相比，2018 年第四季度乾德路车间生产效率有了明显提高，投入产出比也有所上升，因此 2019 年 1-3 月艾可宁单位销售成本下降。

2018 年度和 2019 年 1-3 月，艾可宁单位销售成本和单位生产成本的变动情况如下：

| 项目 | 2019 年 1-3 月 | 2018 年度 | 变动率 |
|-------------|--------------|---------|---------|
| 单位销售成本（元/支） | 487.56 | 632.86 | -22.96% |

| | | | |
|-------------|--------|--------|--------|
| 单位生产成本（元/支） | 754.99 | 471.05 | 60.28% |
|-------------|--------|--------|--------|

注：2019年1-3月单位生产成本考虑扩产停工产生的闲置费用影响后模拟测算

如果公司产能利用率下降，则艾可宁单位生产成本将上升；如果公司销售不及预期导致产销率下降，则可能出现销售产品成本结转相对滞后的情况。

综上，艾可宁作为应用于艾滋病领域的多肽药物，其生产工艺、技术要求与国内专注于小分子药物研发的原创新药公司产品存在显著差异，公司仍处于艾可宁投产和商业化初期，目前单位产品成本高于其他小分子生物医药企业单位产品成本。”

四、请发行人披露2019年1-3月艾可宁单位成本在产量下降的情况下，单位成本较2018年有显著下降的原因。招股书披露的原因为乾德路生产车间生产效率提高，但乾德路生产基地原料药车间和制剂车间进行扩产停工改造，公司将相关设备折旧、人员工资及房租以及能源费等闲置费用计入管理费用，金额共计274.35万元；如考虑该等影响，发行人2018年、2019年1-3月份单位成本是否仍显著下降，请发行人修改相应表述，避免误导投资者。

公司自2018年7月正式开始艾可宁的商业化生产。2018年7月至8月，乾德路车间处于商业化生产初期，车间生产效率仍处于相对较低的阶段。公司根据国家食品药品监督管理局关于新药注册的规定，对商业化生产的前三批药品进行稳定性考察，放行入库的产品数量相对较少，因此2018年7-8月乾德路车间投入产出比较低。考虑到以上两个因素，2018年度艾可宁单位销售成本较高。

由于艾可宁上市时间较短，国内医生、患者对艾可宁的认知度仍需培育，艾可宁的产销率仍处于相对较低水平。公司2018年度销售的艾可宁主要为2018年7月至8月生产的批次，而2019年1-3月销售的艾可宁主要为2018年第四季度生产的批次。与开工初期相比，2018年第四季度乾德路车间生产效率已有了明显提高，投入产出比也随之上升，制剂车间单月产量明显提高。因此，剔除无形资产摊销和股份支付影响后，2019年1-3月艾可宁的单位销售成本下降了22.96%。2019年1-3月，虽然公司对乾德路生产基地的原料药车间和制剂车间进行扩产停工改造，但对艾可宁的销售并未造成实质影响。

发行人已于招股说明书“第八节 财务会计信息与管理层分析”之“十一、

盈利能力分析”之“（二）营业成本分析”之“4、单位成本变动趋势分析”补充披露如下内容：

“2018年度和2019年1-3月，艾可宁的单位销售成本分别为632.86元/支和487.56元/支，2019年1-3月艾可宁的单位销售成本较2018年度下降22.96%。由于艾可宁上市时间较短，国内医生、患者对艾可宁的认知度仍需培育，艾可宁产销率仍处于相对较低的水平。2019年1-3月，公司销售的艾可宁主要为2018年第四季度生产的批次，而2018年度销售的艾可宁主要为2018年7月、8月生产的批次。与开工初期时相比，2018年第四季度乾德路车间生产效率有了明显提高，投入产出比也有所上升，因此2019年1-3月艾可宁单位销售成本下降。如果公司产能利用率下降，则艾可宁单位生产成本将上升；如果公司销售不及预期导致产销率下降，则可能出现销售产品成本结转相对滞后的情况。”

五、发行人2019年1-3月扣除无形资产摊销和股份支付的产品销售毛利率较2018年显著提高，主要原因为公司销售规模扩大，固定成本被显著摊薄所致。请说明发行人2019年1-3年艾可宁产量下降，固定成本如何被显著摊薄。

公司乾德路车间的固定成本主要包括车间生产人员的月固定工资、生产设备的折旧以及消耗的能源、动力费用等。2019年1-3月，公司艾可宁销量为2,924支，较2018年度上升18.38%，销售规模有所扩大。2019年1-3月，公司销售的艾可宁主要为2018年第四季度生产的批次。与开工初期时相比，2018年第四季度乾德路车间的生产效率已有了显著提高，规模效应逐渐显现，投入产出比明显提升。因此，2018年第四季度生产的艾可宁单位固定成本包括固定生产人员薪酬及生产设备折旧较开工初期有所下降。在艾可宁单位售价波动不大的情况下，艾可宁销售毛利率较2018年度显著提高。2019年1-3月，公司对乾德路生产车间进行扩产停工改造，因此出现艾可宁产量下降的情况。由于艾可宁的商业化进程尚处于初级阶段，目前公司产销率较低，艾可宁销售成本结转相对滞后，但对公司当期销售收入的确认、营业成本结转并无实质影响。

六、请保荐机构、申报会计师核查上述情况并发表意见

（一）核查程序

就上述事项，保荐机构具体履行了以下核查程序：

1、访谈发行人高级管理人员，了解公司销售模式以及华东地区销售占比较高、2019年一季季度西南地区收入增幅较快的原因；

2、获取发行人销售收入明细表，计算对客户的平均销售单价，了解价格波动的原因；

3、关注艾可宁报告期毛利率的变化情况，以及扣除股份支付与无形资产摊销后的毛利率情况。获取已上市公司公开数据，与同行业上市公司毛利进行对比分析。关注发行人报告期内毛利率的波动与业务模式、工艺改进、原材料价格波动等是否匹配，是否存在重大变化；

4、结合发行人的单位销售成本按料、工、费的分摊情况，以及固定成本与可变成本的构成及报告期内变动情况，访谈发行人生产部门人员、财务人员，核查2019年1-3月艾可宁单位销售成本较2018年度下降的原因，重点关注2019年1-3月发行人扩产停工改造期间对单位销售成本、单位生产成本以及毛利率的影响，评估2019年1-3月艾可宁单位销售成本下降、毛利率上升的合理性。

（二）核查意见

经核查，保荐机构认为：

1、发行人报告期内华东地区销售占比较高、2019年一季季度西南地区收入增幅较快与发行人销售客户构成情况、市场开拓情况相符，具有合理性；

2、发行人2019年1-3月对客户的平均销售单价较2018年度有小幅上升，主要系发行人对新增客户议价能力提高所致，符合商业逻辑；

3、发行人处于艾可宁投产和商业化初期，目前产品成本较高符合发行人当前阶段实际情况。发行人单位产品成本也高于已上市小分子生物医药企业，扣除无形资产摊销和股份支付影响后的毛利率与已上市小分子生物医药企业也不可比，发行人已在招股书中披露相关风险；

4、发行人2019年1-3月艾可宁单位销售成本降低主要原因为发行人该期间销售批次为2018年四季度生产批次，该批次生产效率提高使得生产人员固定薪酬及生产设备折旧等固定成本被摊薄。

经核查，申报会计师认为：

1、发行人披露的华东地区销售金额占比高、西南地区销售金额增长较快的原因、产品对客户的平均销售单价，价格波动的原因，具有合理性；

2、发行人披露的 2019 年 1-3 月艾可宁单位成本在产量下降的情况下，单位成本较 2018 年有显著下降的原因，具有合理性；

3、发行人关于 2019 年 1-3 月艾可宁产量下降，固定成本如何被显著摊薄的说明，与我们在审计及核查过程中所获得的会计资料中所了解的情况基本一致。

七、请保荐机构、申报会计师详细说明对收入、成本的核查过程和核查结论

（一）核查程序

保荐机构对发行人收入、成本具体履行了以下核查程序：

1、访谈发行人高级管理人员，销售人员、财务人员，了解公司销售模式；
2、获取发行人与经销商、DTP 药房签订的《购销协议》，访谈了相关销售人员，核查了《购销协议》具体条款；

3、了解发行人收入确认的会计政策，核查收入确认时点是否准确，是否符合《企业会计准则》的规定，并与同行业公司进行比较，评估合理性；

4、对报告期发行人销售收入进行穿行测试，获取报告期内发行人所有销售收入对应的支持性文件，包括销售发票、客户签署的冷链运输交接单等单据，核对单据内容、金额的一致性，确认发行人销售收入的真实性，并寄送应收账款和销售收入询证函，对应收账款余额和当期收入发生额进行确认，并针对回函差异进行分析，对未收回的函证执行替代性测试；

5、对发行人销售流程进行内控测试，关注销售流程的各个环节是否有适当的审批、是否与不相容职务分离相关控制、各环节单据保留是否齐全，原始单据与会计凭证金额是否一致、记账时点是否准确；

6、抽取了各报告期期末前后多笔销售收入记录，执行收入的截止性测试，核查是否存在跨期确认收入的情形；

7、对发行人期后回款情况进行核查，查看相关回款凭证、银行流水，确认回款金额、回款单位与销售金额、销售客户一致；

8、获取发行人主要产品销量、售价、收入月度数据，分析发行人月度数据

同比变化情况，识别季节性因素以及非季节性因素对于业绩的影响；

9、获取发行人报告期产量、销量统计表，分析发行人存货数量与产销率是否匹配，存货结转成本是否及时、准确；

10、获取发行人生产管理、采购管理等内控制度，对发行人成本核算执行内控测试，核查相关内控是否得到了有效执行；

11、获取经销商客户终端销售流向单据，统计、汇总各期终端销售情况，并对经销商库存情况进行函证；

12、关注艾可宁报告期毛利率的变化情况，同时取得已上市公司公开数据，与同行业上市公司毛利进行对比分析。关注发行人报告期内毛利率的波动与业务模式、原材料价格波动等是否匹配，是否存在重大变化，核查变化原因及其合理性；

13、获取发行人报告期内成本明细表，分析成本的各项明细构成占比情况，核查直接人工、直接材料、制造费用的分摊比例是否合理，并结合对生产部门人员、财务人员的访谈评估报告期内单位成本变化的合理性。

（二）核查结论

经核查，保荐机构认为：

1、发行人销售模式符合生物医药行业的特点，收入相关会计政策、收入确认时点与同行业公司不存在显著差异，且符合《企业会计准则》要求；

2、发行人销售收入对应的原始凭证，包括发票、冷链运输交接单、记账凭证与销售收入确认金额一致，报告期内发行人销售收入均有对应的原始单据；

3、发行人应收账款与销售收入函证的回函金额与发函金额不存在重大差异；

4、发行人与收入、成本相关的内控流程执行有效；

5、发行人收入、成本相关的会计处理，在所有重大方面符合《企业会计准则》的相关规定。

经核查，申报会计师认为：

1、发行人与销售收入相关的内部控制在所有重大方面保持了按照《企业内部控制基本规范》标准建立的与财务报表相关的有效的内部控制；

2、发行人收入，成本相关会计处理在所有重大方面符合企业会计准则的规定，收入确认时点合理，与同行业公司不存在重大差异。

问题 42

招股说明书披露，报告期内，发行人销售费用为 811.45 万元、437.67 万元；管理费用为 2,583.7 万元、4,729.52 万元、15,615.53 万元、1,460.39 万元；财务费用为 139.66 万元、44.50 万元、-67.81 万元、134.18 万元。

请发行人：（1）披露 2019 年 1-3 月销售费用占营业收入的比重较 2018 年大幅下降的原因；（2）披露报告期各期销售人员、管理人员的数量、平均薪酬，说明是否与同行业同地区公司存在显著差异；报告期各期管理费用-人员费用大幅增长的原因，如为管理人员数量大幅增加，请说明增加的原因；如为管理人员薪酬大幅增加，请说明管理人员薪酬是否超过了其他类别的人员薪酬的增长幅度，如是，请说明具体原因；

请发行人说明：（1）说明市场推广费的主要构成，说明有关披露会务费支出的具体对象、对应的时间及金额，是否取得发票、是否税前列支及依据，公司对推广活动开展、报销、发票管理等的内部控制政策及执行情况、支出审批流程、风险防范措施；主要支付对象与发行人是否有关联关系和其他利益安排，相关交易价格的制定依据、是否公允，是否存在商业贿赂；（2）2018 年度管理费用-折旧及摊销大幅上升的原因；（3）2019 年一季度产生大额汇兑损失的原因及合理性，发行人是否建立相应的外汇管理制度应对汇率变动风险；（4）说明理财产品及结构性存款的明细，包括但不限于投资去向、期限、本金、投资收益、是否质押、是否存在违约、到期回收情况等；理财产品收益、利息收入与理财产品及结构性存款年末持有余额变动趋势的匹配性。

请保荐机构、申报会计师对上述事项进行核查并发表明确意见。

回复：

一、请发行人披露 2019 年 1-3 月销售费用占营业收入的比重较 2018 年大幅下降的原因

发行人已于招股说明书“第八节 财务会计信息与管理层分析”之“十一、盈利能力分析”之“（四）期间费用分析”之“2、销售费用”补充披露如下内容：

“2018 年度及 2019 年 1-3 月，公司销售费用占主营业务收入的比例分别为 424.61%和 192.36%，呈下降趋势，主要系：1) 受 2019 年春节假期影响，公司

2019年1-3月市场推广活动开展较少，2019年1-3月公司销售费用中差旅及交通费和市场推广费用分别较2018年度减少70.79万元和112.19万元；2) 2019年1-3月股份支付费用较2018年度减少81.67万元；3) 2019年1-3月，公司销售规模扩大，销售收入增加。”

二、请发行人披露报告期各期销售人员、管理人员的数量、平均薪酬，说明是否与同行业同地区公司存在显著差异；报告期各期管理费用-人员费用大幅增长的原因，如为管理人员数量大幅增加，请说明增加的原因；如为管理人员薪酬大幅增加，请说明管理人员薪酬是否超过了其他类别的人员薪酬的增长幅度，如是，请说明具体原因

(一) 披露报告期各期销售人员、管理人员的数量、平均薪酬，说明是否与同行业同地区公司存在显著差异

发行人已于招股说明书“第八节 财务会计信息与管理层分析”之“十一、盈利能力分析”之“(四) 期间费用分析”之“2、销售费用”补充披露如下内容：

“报告期内，公司销售人员平均薪酬与同地区平均工资水平对比情况如下：

单位：元

| 项目 | 2019年1-3月 | 2018年度 | 2017年度 | 2016年度 |
|------------------|--------------|--------------|-----------|-----------|
| 销售人员平均人数(注1) | 26 | 18 | - | - |
| 销售人员薪酬总额(不含股份支付) | 1,036,444.75 | 3,096,727.73 | - | - |
| 销售人员平均薪酬 | 159,453.04 | 172,040.43 | - | - |
| 江苏省平均工资(注2) | - | 84,688.00 | 78,267.00 | 71,574.00 |
| 南京市平均工资(注2) | - | 106,100.00 | 98,106.00 | 87,559.00 |

注1：销售人员平均人数为各月员工人数汇总除以12（2019年1-3月为1-3月各月员工人数除以3）考虑到公司部分高管薪酬对平均工资影响较大，因此上表中销售人员人数、薪酬总额不含公司高管人员

注2：2019年1-3月销售人员平均薪酬已年化披露，由于19年销售尚未完成，公司计提销售人员奖金尚未发放且可能存在变动，因此奖金未计算在内

数据来源：江苏省统计局、南京市统计局

报告期内，随着艾可宁商业化进程的推进，公司不断扩充专业化的学术推广团队，并保持具有竞争力的薪酬水平。

同行业上市公司具体情况如下：

| 公司简称 | 证券代码 | 2018 年末销售人员数量 (人) | 2018 年度销售人员平均薪酬 (元/年) |
|-----------|-----------------|-------------------|-----------------------|
| 贝达药业 | 300558. SZ | 448 | 298, 907. 23 |
| 微芯生物 | 688321. SH | 95 | 328, 094. 29 |
| 康弘药业 | 002773. SZ | 2, 615 | 179, 055. 56 |
| 康辰药业 | 603590. SH | 61 | 297, 080. 65 |
| 歌礼制药 | 1672. HK | 140 | 未披露 |
| 百济神州 | 6160. HK | 未披露 | 未披露 |
| 华领医药 | 2552. HK | 未披露 | 未披露 |
| 信达生物 | 1801. HK | 未披露 | 未披露 |
| 君实生物 | 833330/1877. HK | 106 | 108, 138. 15 |
| 基石药业 | 2616. HK | 未披露 | 未披露 |
| 复宏汉霖 | 2696. HK | 未披露 | 未披露 |
| 迈博药业 | 2181. HK | 未披露 | 未披露 |
| 平均值 (A 股) | | - | 275, 784. 43 |
| 中位值 (A 股) | | - | 297, 993. 94 |
| 平均值 (港股) | | - | 108, 138. 15 |
| 中位值 (港股) | | - | 108, 138. 15 |
| 公司 | | 18 | 172, 040. 43 |

数据来源:上市公司年报、招股说明书

注:君实生物于 2018 年 10 月份成立销售部门, 因此其 2018 年度销售人员薪酬较低

2018 年度, 公司销售人员平均工资低于同行业公司 (A 股) 平均水平, 主要系公司尚处于商业化初期, 对销售人员的薪酬激励主要为与销售业绩挂钩的绩效奖金。由于目前公司销售规模较小, 因此销售人员薪酬水平低于同行业平均水平。

发行人已于招股说明书“第八节 财务会计信息与管理层分析”之“十一、盈利能力分析”之“(四) 期间费用分析”之“3、管理费用”补充披露如下内容:

报告期内, 公司管理人员平均薪酬与同地区平均工资水平对比情况如下:

单位: 元

| 项目 | 2019 年 1-3 月 | 2018 年度 | 2017 年度 | 2016 年度 |
|---------------|--------------|---------|---------|---------|
| 管理人员平均人数(注 1) | 24 | 24 | 38 | 18 |

| 项目 | 2019年1-3月 | 2018年度 | 2017年度 | 2016年度 |
|------------------|--------------|--------------|--------------|--------------|
| 管理人员薪酬总额(不含股份支付) | 1,121,043.47 | 4,087,200.68 | 5,433,197.53 | 2,286,072.32 |
| 管理人员平均薪酬 | 186,840.58 | 170,300.03 | 142,978.88 | 127,004.02 |
| 江苏省平均工资(注2) | - | 84,688.00 | 78,267.00 | 71,574.00 |
| 南京市平均工资(注2) | - | 106,100.00 | 98,106.00 | 87,559.00 |

注1：管理人员平均人数为各月员工人数汇总除以12（2019年1-3月为1-3月各月员工人数除以3）。考虑到公司部分高管薪酬对平均工资影响较大，因此上表中管理人员人数、薪酬总额不含公司高管人员。

注2：2016年度、2017年度，公司未产生销售收入，因此市场部门人员薪酬纳入管理人员薪酬总额核算，财务报表计入管理费用科目。

注3：2019年1-3月管理人员平均薪酬已年化披露

数据来源：江苏省统计局、南京市统计局

报告期内，公司管理人员保持具有竞争力的薪酬水平，并显著高于同地区平均工资水平。

同行业上市公司具体情况如下：

| 公司简称 | 证券代码 | 2018年末管理人员数量(人) | 2018年度管理人员平均薪酬(元/年) |
|---------|----------------|-----------------|---------------------|
| 贝达药业 | 300558.SZ | 260 | 186,895.78 |
| 微芯生物 | 688321.SH | 55 | 249,541.55 |
| 康弘药业 | 002773.SZ | 665 | 207,091.00 |
| 康辰药业 | 603590.SH | 55 | 368,012.75 |
| 歌礼制药 | 1672.HK | 6 | 3,790,833.33 |
| 百济神州 | 6160.HK | 未披露 | 未披露 |
| 华领医药 | 2552.HK | 未披露 | 未披露 |
| 信达生物 | 1801.HK | 未披露 | 未披露 |
| 君实生物 | 833330/1877.HK | 131 | 403,695.55 |
| 基石药业 | 2616.HK | 未披露 | 未披露 |
| 复宏汉霖 | 2696.HK | 未披露 | 未披露 |
| 迈博药业 | 2181.HK | 未披露 | 未披露 |
| 平均值(A股) | | - | 252,885.27 |
| 中位值(A股) | | - | 228,316.28 |
| 平均值(港股) | | - | 2,097,264.44 |

| 公司简称 | 证券代码 | 2018 年末管理人员数量 (人) | 2018 年度管理人员平均薪酬 (元/年) |
|----------|------|-------------------|-----------------------|
| 中位值 (港股) | | - | 2,097,264.44 |
| 公司 | | 25 | 170,300.03 |

数据来源:上市公司年报、招股说明书

由于财务数据披露口径差异等原因, 港股上市公司管理人员平均薪酬明显高于 A 股上市公司, 不具有可比性。

与同行业 A 股上市公司相比, 公司管理人员平均工资低于于同行业平均水平, 主要系上表中管理人员薪酬不含高管薪酬, 且公司仍处于创业与发展初期, 因此管理部门普通员工薪酬水平低于同行业 A 股上市公司。

(二) 报告期各期管理费用-人员费用大幅增长的原因, 如为管理人员数量大幅增加, 请说明增加的原因; 如为管理人员薪酬大幅增加, 请说明管理人员薪酬是否超过了其他类别的人员薪酬的增长幅度, 如是, 请说明具体原因

发行人已于招股说明书“第八节 财务会计信息与管理层分析”之“十一、盈利能力分析”之“(四) 期间费用分析”之“3、管理费用”补充披露如下内容:

“报告期内, 公司管理费用中人工费用呈逐年上升趋势。2017 年度, 管理费用中人工费用较上年度增幅为 106.98%, 主要系: 1) 公司于 2016 年 5 月提交了艾可宁的新药注册申请, 预计未来 1-2 年内能够获得上市批件, 因此开始提前布局艾可宁的市场推广工作, 新增市场推广人员 9 人。2017 年度由于艾可宁尚未开始销售, 因此市场推广人员薪酬纳入管理费用核算; 2) 2017 年度公司处于快速发展期, 人员规模逐渐增加, 出于内部管理需要, 新增行政管理人员 4 人。2018 年度, 管理费用中人工费用较上年度增幅为 43.64%, 主要系: 1) 公司 2018 年管理人员平均人数增加 4 人; 2) 2018 年公司提高了部分高级管理人员人员福利费标准, 人工费用中福利费增加较多。管理人员薪酬增幅与销售人员、研发人员的比较情况如下:

| 平均薪酬增长幅度 | 2019 年 1-3 月 | 2018 年度 | 2017 年度 | 2016 年度 |
|----------|--------------|---------|---------|---------|
| 管理人员 | 9.71% | 19.11% | 12.58% | 不适用 |
| 研发人员 | 11.04% | 22.25% | 22.04% | 不适用 |
| 销售人员 | -7.32% | 不适用 | | |

报告期内, 公司管理人员 (不含高管) 平均薪酬涨幅低于研发人员平均薪

酬涨幅水平。2019年1-3月，由于2019年销售尚未完成，公司销售人员计提的奖金尚未发放且可能存在变动，销售人员平均薪酬（年化）不含奖金，因此较2018年度有所下降。”

三、请发行人说明：说明市场推广费的主要构成，说明有关披露会务费支出的具体对象、对应的时间及金额，是否取得发票、是否税前列支及依据，公司对推广活动开展、报销、发票管理等的内部控制政策及执行情况、支出审批流程、风险防范措施；主要支付对象与发行人是否有关联关系和其他利益安排，相关交易价格的制定依据、是否公允，是否存在商业贿赂

（一）市场推广费的主要构成

报告期内，发行人市场推广费包括会务费和业务宣传费。其中，会务费核算发行人组织或者参与的学术推广会、产品推广展会产生的会务费用；业务宣传费核算为辅助推广的耗材费用（比如笔记本、背包、易拉宝等）以及服务费（包括制作费，印刷费）等。

2018年度至2019年1-3月，发行人市场推广费的构成如下：

单位：万元

| 项目 | 2019年1-3月 | 2018年度 |
|-------|-----------|--------|
| 会务费 | - | 34.17 |
| 业务宣传费 | 16.92 | 94.94 |
| 合计 | 16.92 | 129.11 |

2018年度会务费及业务宣传费较高，主要是由于2018年度为新药上市开展了艾可宁上市会，并制作了较多产品学术资料、品牌提示物等。2019年1-3月由于春节期间，未参加相关展会。

（二）说明有关披露会务费支出的具体对象、对应的时间及金额，是否取得发票、是否税前列支及依据

会务费支出主要是公司通过会务服务公司组织或参与各项大型或专题会议活动所发生的费用，其中包括会场租赁搭建、展位费等相关支出。

报告期内，公司会务费中包含的会议情况如下：

| 序号 | 会议名称 | 支付对象 | 时间 | 金额（元） | 是否取得发票 | 是否税前列支 |
|----|--------------------|--------------|----------------|-----------|--------|--------|
| 1 | 2018年巴西化妆品与医药工业展览会 | 中国医药保健品进出口商会 | 2018年5月22日至24日 | 56,000.00 | 是 | 是 |

| 序号 | 会议名称 | 支付对象 | 时间 | 金额（元） | 是否取得发票 | 是否税前列支 |
|----|--------------------|-----------------|----------------|------------|------------------|--------|
| 2 | 2018年巴西国际制药技术展览会 | 浙江博越会展服务有限公司 | 2018年5月22日至24日 | 100,900.00 | 是 | 是 |
| 3 | 第十八届世界制药原料中国展 | 上海博华国际展览有限公司 | 2018年6月20日至22日 | 25,471.70 | 是 | 是 |
| 4 | CPhI & P-MEC India | UBMi BV | 2018年12月3日至6日 | 79,181.00 | 对外支付，服务发生在境外，不适用 | 是 |
| 5 | 第五届全国艾滋病学术大会 | 成都贝思特展览展示服务有限公司 | 2018年9月26日至29日 | 50,000.00 | 是 | 是 |
| 6 | 艾可宁上市全球发布会 | 南京黄实业有限公司紫金山庄 | 2018年9月2日 | 30,160.38 | 是 | 是 |

发行人报告期内的会务费均取得合理证明，如合同、账单等资料，并取得合规发票，因此发行人支付的上述会务费符合税前抵扣的要求。

（三）公司对推广活动开展、报销、发票管理等的内部控制政策及执行情况、支出审批流程、风险防范措施

公司制定了《财务报销管理制度》、《财务管理制度》、《反舞弊与举报制度》等政策，规范了市场推广活动的召开和推广费用的使用，贯穿市场推广活动的申请、审批、实际召开/参加、费用结算等多个流程。

每年初，创新医疗事业部按照管理层下达的初步预算目标，结合本部门实际情况，将下一年度本部门的预算方案及编制说明提交财务部。市场推广活动的预算、年度预算报董事会以及股东大会审议通过后执行。公司财务部编制每月及全年的预算决算分析，重要情况提交管理层集体讨论，向董事会提交年度结算报告，以此对预算执行监督。

市场推广费用报销时，相关负责人需提交报销申请和相关支持性附件，如合同，往来邮件，签到表，账单及发票等。公司根据内控制度规定的审批权限进行审批。财务部负责审核文件的完整性、合理性及合规性，并关注其发生时间，对不符合审批手续的报销单不予报销。

公司在推广活动中严格遵守公司内部对于相关活动的规定和标准，与之相关

的各种预算、审批与检查工作都得到了良好的维护与执行，以确保公司的推广活动真实、合规、有效。同时，公司内部审计部门对内部控制的有效性进行监督检查，不定期抽查各类费用真实性情况，有效进行风险防范。

（四）主要支付对象与发行人是否有关联关系和其他利益安排，相关交易价格的制定依据、是否公允，是否存在商业贿赂

公司会务费的主要支付对象与发行人不存在关联关系和其他利益安排，与发行人之间的合作系正常商业往来。相关交易价格的制定，依据参加活动的人数、活动时长等综合确定，价格公允。

公司制定了《反舞弊与举报制度》，该机制就商业贿赂与腐败以及其他相关不合规事件进行规范，其中包括对不合规事件的甄别、侦测、防范、汇报途径等做出了明确的规定，并规范了内外部人员对公司内部人员涉及违法违规、舞弊和其他有损公司形象的行为的举报渠道、信息收集、举报人保护、调查、跟踪、处理等。

对于推广活动会议的开展与核销，公司制定了严格内控制度，以控制并减少商业贿赂发生的风险。根据公司相关制度，只有经过相应的审批和完备的手续才能实际举行推广活动，从内部控制体系上避免推广活动召开及费用报销过程中可能存在的遗漏或商业贿赂风险，确保公司推广行为合法合规。

报告期内，公司不存在因商业贿赂等行为受到公安机关立案侦查、检察机关立案侦查或审查起诉以及受到法院判决处罚等情形。

四、请发行人说明：2018 年度管理费用-折旧及摊销大幅上升的原因

2018 年 5 月 23 日，发行人获取艾可宁（注射用艾博韦泰）新药证书，艾博韦泰药品相关开发支出 18,518.31 万元全部转入“无形资产”科目并开始摊销。由于发行人于 2018 年 7 月开始艾可宁的商业化生产，因此无形资产中的艾博韦泰专有技术于 2018 年 5 月及 6 月的摊销金额合计 308.63 万元计入管理费用，导致 2018 年度管理费用-折旧及摊销大幅上升。自 2018 年 7 月起，艾博韦泰专有技术摊销计入营业成本。

五、2019 年一季度产生大额汇兑损失的原因及合理性，发行人是否建立相应的外汇管理制度应对汇率变动风险

公司于 2018 年 8 月收到美元投资款项，2018 年 12 月 31 日余额为美元 1,855.40 万元，2019 年 3 月 31 日余额为美元 1,820.36 万元。由于美元汇率从 2018 年 12 月 31 日的 6.8632 下降至 2019 年 3 月 31 日的 6.7335，下降幅度约 2%，因此造成大额汇兑损失。

由于公司报告期内的外币主要为股东的投入资金，公司主要通过以下方式应对汇率变动风险：

- 1、公司每年初制定预算，财务人员根据预算，结合人民币资金的需求和汇率走势，选定心理价位，适时部分结汇。
- 2、考虑公司进口设备或无形资产的采购需求、与境外 CRO 公司的合作、境外营销展会的支出等因素、公司将会使用相应外币资金。
- 3、公司制定了《货币资金管理制度》，要求财务部对外汇资金收支，逐笔登记，妥善保管，并手续齐备。

六、说明理财产品及结构性存款的明细，包括但不限于投资去向、期限、本金、投资收益、是否质押、是否存在违约、到期回收情况等；理财产品收益、利息收入与理财产品及结构性存款年末持有余额变动趋势的匹配性

(一)说明理财产品及结构性存款的明细，包括但不限于投资去向、期限、本金、投资收益、是否质押、是否存在违约、到期回收情况等

报告期内，公司理财产品的投资去向主要为银行间和交易所市场信用级别较高、流动性较好的金融资产和金融工具，包括但不限于货币市场工具类资产、固定收益类资产、债权类资产及其他符合监管要求的资产及其组合。结构性存款的利率主要与银行间同业拆放利率或黄金价格水平等挂钩。报告期内，公司购买的理财产品及结构性存款不存在质押以及违约情况。

报告期内各期末，理财产品及结构性存款的明细如下：

单位：元

| 报告期 | 合作银行 | 产品名称 | 金额 | 购买日 | 到期日 | 产品类型 |
|-----------------|------|-------------------------|---------------|----------|----------|----------|
| 2019 年 3 月 31 日 | 招商银行 | 聚益生金系列公司 (91 天) A 款理财计划 | 27,000,000.00 | 1/3/2019 | 4/4/2019 | 非保本浮动收益类 |

| 报告期 | 合作银行 | 产品名称 | 金额 | 购买日 | 到期日 | 产品类型 | |
|--------------------|------------------|--------------------------------|-------------------------|-----------------------|------------|-----------|----------|
| | | 日益月鑫理财计划 B 款 | 13,000,000.00 | 3/28/2019 | 6/26/2019 | 非保本浮动收益类 | |
| | | | 12,000,000.00 | 3/27/2019 | 6/27/2019 | | |
| | 江苏银行 | 宝溢融 C3 机构 4 理财 | 60,000,000.00 | 1/30/2019 | 5/5/2019 | 保本浮动收益型 | |
| | | | 宝溢融 C3 机构 7 | 15,000,000.00 | 2/20/2019 | 5/22/2019 | 保本浮动收益型 |
| | | | 聚宝财富天添开鑫人民币开放式理财产品 | 2,000,000.00 | 2/14/2019 | 可随时赎回 | 保本浮动收益型 |
| | | | 聚宝财富天添开鑫人民币开放式理财产品 | 3,000,000.00 | 3/15/2019 | 可随时赎回 | 保本浮动收益型 |
| | 浦发银行 | 利多多对公结构性存款固定持有期 JG902 期 | 18,000,000.00 | 3/14/2019 | 6/12/2019 | 保证收益型 | |
| | 交通银行 | 蕴通财富定期型结构性存款 2 个月 | 10,000,000.00 | 1/31/2019 | 4/4/2019 | 期限结构性 | |
| | | | 10,000,000.00 | 3/22/2019 | 5/24/2019 | | |
| | 南京银行 | 单位结构性存款 2019 年第 13 期 02 号 90 天 | 12,000,000.00 | 3/26/2019 | 6/24/2019 | 利率挂钩型 | |
| | | | 合计 | 182,000,000.00 | | | |
| | 2018 年 12 月 31 日 | 招商银行 | 聚益生金系列公司 (91 天) A 款理财计划 | 25,000,000.00 | 12/26/2018 | 3/27/2019 | 非保本浮动收益类 |
| | | 江苏银行 | 宝溢融 B3 机构 45 | 20,000,000.00 | 11/14/2018 | 2/13/2019 | 保本浮动收益型 |
| 聚宝财富天添开鑫人民币开放式理财产品 | | | 5,000,000.00 | 6/30/2017 | 可随时赎回 | 保本浮动收益型 | |
| 三个月结构性存款 | | | 65,000,000.00 | 10/23/2018 | 1/23/2019 | 保本浮动收益型 | |
| 浦发银行 | | 利多多对公结构性存款固定持有期 JG902 期 | 24,000,000.00 | 12/12/2018 | 3/12/2019 | 保证收益型 | |
| 交通银行 | | 蕴通财富定期型 | 10,000,000.00 | 11/14/2018 | 1/16/2019 | 期限结 | |

| 报告期 | 合作银行 | 产品名称 | 金额 | 购买日 | 到期日 | 产品类型 |
|------------------------|------------------------|---------------------------|-----------------------|--------------|-----------|---------|
| | 行 | 结构性存款 2 个月 | | | | 结构性 |
| | | 蕴通财富定期型结构性存款 3 个月 | 10,000,000.00 | 12/12/2018 | 3/13/2019 | |
| | 南京银行 | 结构性存款三个月 | 25,000,000.00 | 12/25/2018 | 3/25/2019 | 利率挂钩型 |
| | | 合计 | 184,000,000.00 | | | |
| 2017 年 12 月 31 日 | 招商银行 | 挂钩黄金两层区间三个月结构性存款 H0001397 | 20,000,000.00 | 11/8/2017 | 2/6/2018 | 保本浮动收益型 |
| | | 挂钩黄金两层区间三个月结构性存款 H0001445 | 20,000,000.00 | 12/6/2017 | 3/6/2018 | |
| | 江苏银行 | 聚宝财富天添开鑫人民币开放式理财产品 | 15,000,000.00 | 12/30/2016 | 可随时赎回 | 保本浮动收益型 |
| | | | 50,000,000.00 | 1/4/2017 | | |
| | | | 5,000,000.00 | 6/30/2017 | | |
| | | 聚宝财富稳赢 3 号机构版本 1730 期 | 40,000,000.00 | 7/25/2017 | 1/24/2018 | 保本浮动收益型 |
| | 南京银行 | 天添聚金 1 号 | 35,000,000.00 | 7/4/2017 | 可随时赎回 | 保本浮动收益型 |
| | | | 35,000,000.00 | 7/28/2017 | 可随时赎回 | |
| | | 合计 | 220,000,000.00 | | | |
| | 2016 年 12 月 31 日 | 江苏银行 | 聚宝财富天添开鑫人民币开放式理财产品 | 7,000,000.00 | 2/1/2016 | 可随时赎回 |
| 50,000,000.00 | | | | 12/30/2016 | | |
| 浦发银行 | | 利多多现金管理 1 号 | 5,000,000.00 | 12/31/2015 | 可随时赎回 | 保证收益型 |
| 交通银行 | | 蕴通财富·日增利 S 款 | 5,000,000.00 | 3/21/2016 | 可随时赎回 | 保本浮动收益型 |
| | | | 5,000,000.00 | 4/27/2016 | 可随时赎回 | |
| | | | 50,000,000.00 | 12/30/2016 | 可随时赎回 | |
| | 合计 | 122,000,000.00 | | | | |

报告期内，公司投资收益中的理财产品投资收益情况如下：

单位：元

| 项目 | 2019年 1-3月 | 2018年度 | 2017年度 | 2016年度 |
|----------------|---------------|---------------|--------------|------------|
| 理财产品/结构性存款投资收益 | 982,153.66 | 11,248,411.91 | 5,152,828.56 | 338,475.37 |

（二）理财产品收益、利息收入与理财产品及结构性存款年末持有余额变动趋势的匹配性

报告期内，公司投资收益占理财产品及结构性存款规模的情况如下：

单位：元

| 项目 | 2019年1-3月 | 2018年 | 2017年 | 2016年 |
|------------------|----------------|----------------|----------------|----------------|
| 投资收益 | 982,153.66 | 11,248,411.91 | 5,152,828.56 | 338,475.37 |
| 理财产品及结构性存款年末余额 | 182,929,959.33 | 185,109,476.56 | 224,089,446.58 | 122,384,297.26 |
| 收益占理财产品及结构性存款的比例 | 0.5% | 6.1% | 2.3% | 0.3% |

2016年度，2017年度，2018年度和2019年1-3月，投资收益占理财产品及结构性存款余额的比例分别为0.3%，2.3%，6.1%，0.5%。投资收益主要与理财产品及结构性存款的购买量、持有时间、到期赎回日和收益率有关，与年末持有余额无明显匹配关系。2016年度比例较低，主要是由于公司刚开始购买理财产品及结构性存款，购买金额较小导致收益较小；2018年度比例较高，主要是由于公司2018年度到期赎回金额大幅上升，投资收益计入2018年度所致。

七、请保荐机构、申报会计师对上述事项进行核查并发表明确意见

（一）核查程序

就上述事项，保荐机构具体履行了以下核查程序：

1、了解发行人销售费用的具体构成，询问发行人财务部、销售管理人员了解2019年1-3月销售费用率下降的原因；

2、访谈人力资源部门人员、获取发行人销售人员、管理人员的薪酬统计表，员工数量统计表、计算报告期内销售人员、管理人员平均薪酬及其变化情况，了解平均薪酬波动原因；

3、对销售费用中市场推广费单独执行细节测试，获取市场推广费明细表，抽取报告期内所有市场推广费的支付凭证、发票、审批表等支持性文件，评估市场推广费发生的合理性，并结合内控测试情况评估相关资金支付流程是否获得必要的审批，是否符合发行人内部规章制度规定，通过公开信息检索核查发行人与支付对象是否存在关联关系，了解交易价格的制定依据，评估价格公允性、是否

存在商业贿赂；

4、了解 2018 年度管理费用-折旧摊销的具体内容，评估其 2018 年度大幅增加原因的合理性；

5、对财务费用中的汇兑损益、利息收入及支出、现金折扣及融资费用实施实质性分析程序，了解 2019 年 1-3 月汇兑损失较大的原因并评估其合理性，了解发行人防范外汇风险相关制度的执行情况；

6、了解发行人对外投资相关的内部控制流程，对对外投资有关的关键内部控制进行测试；

7、获取并检查发行人报告期内的对外投资清单，包括理财产品、结构性存款等，并核对至相关明细账、财务报表；

8、根据发行人各期的对外投资清单，检查理财产品、结构性存款的合同，关注其投资去向、期限、本金等情况，了解是否质押、是否存在违约以及到期回收情况；

9、检查发行人报告期内的投资损益的计算，关注理财产品收益、利息收入与理财产品及结构性存款年末持有余额变动趋势是否匹配。

（二）核查意见

经核查，保荐机构认为：

1、发行人 2019 年 1-3 月销售费用占营业收入的比重较 2018 年大幅下降的原因具有合理性；

2、发行人销售人员、管理人员（不含高管）平均薪酬高于同地区公司平均水平，但低于同行业 A 股上市公司水平，具有合理性；

3、发行人管理费用中人工费用呈逐年上升趋势，与管理人员数量、薪酬增幅相匹配，符合企业实际发展情况；

4、发行人市场推广费相关内控流程执行有效，费用支出合理，符合商业逻辑。发行人建立了有效的风险防范措施，报告期内未出现商业贿赂的情况；

5、发行人 2018 年度管理费用中折旧摊销费用大幅上升，与研发支出资本化形成的无形资产摊销时点相互匹配，具有合理性；

6、发行人 2019 年一季度产生的大额汇兑损失与美元汇率波动情况密切相关，原因合理；发行人建立了较为完善的外汇管理制度防范相关风险；

7、发行人购买理财产品和结构性存款产生的投资收益主要与理财产品及结构性存款的购买量、持有时间、到期赎回日和收益率有关，与年末持有余额无明显匹配关系。

经核查，申报会计师认为：

1、发行人披露的 2019 年 1-3 月销售费用占营业收入的比重较 2018 年大幅下降的原因具有合理性；发行人披露的报告期各期销售人员、管理人员的数量、平均薪酬的情况，与我们在审计及核查过程中所获得的会计资料所了解的情况基本一致；

2、发行人披露的管理费用中人工费用呈逐年上升趋势的原因，与我们在审计及核查过程中所获得的会计资料所了解的情况基本一致；

3、发行人市场推广费相关的内部控制在所有重大方面保持了按照《企业内部控制基本规范》标准建立的与财务报表相关的有效的内部控制；发行人关于“主要支付对象与发行人是否有关联关系和其他利益安排，相关交易价格的制定依据、是否公允，是否存在商业贿赂”的说明，与我们在审计及核查过程中所获得的会计资料所了解的情况基本一致。未发现发行人报告期内存在商业贿赂的情况；

4、发行人披露的 2018 年度管理费用中折旧摊销费用大幅上升的原因，与我们在审计及核查过程中所获得的会计资料所了解的情况基本一致；

5、发行人说明 2019 年一季度产生的大额汇兑损失与美元汇率波动情况密切相关原因具有合理性；

6、发行人说明中，购买理财产品和结构性存款产生的投资收益主要与理财产品及结构性存款的购买量、持有时间、到期赎回日和收益率有关，与年末持有余额无明显匹配关系，与我们在审计及核查过程中所获得的会计资料所了解的情况基本一致。

问题 43

招股说明书披露，报告期各期末发行人存货账面价值分别为 24.43 万元、77.50 万元、1,217.68 万元和 2,324.25 万元。

请发行人披露：（1）原材料、在产品、在产品验证批次、产成品中按艾可宁、3BNC117、AB001 及其他产品分类的构成；（2）存货中原材料、在产品、

在产品验证批次、产成品中股份支付及无形资产摊销的金额；

请发行人说明：（1）结合存货各明细分类的库龄、产品保质期、是否需要特殊存储方式、产品销售进度、研发进度等因素分析发行人计提存货跌价准备政策的合理性、存货跌价准备金额的充分性；（2）存货盘点制度、报告期内的盘点情况，包括但不限于存货的盘点范围、盘点结果等；（3）CMO生产的验证批次的含义。

请保荐机构、申报会计师对上述事项进行核查并发表核查意见。请申报会计师详细说明针对存货的核查程序、核查范围、核查证据及核查结论。

回复：

一、请发行人披露原材料、在产品、在产品验证批次、产成品中按艾可宁、3BNC117、AB001及其他产品分类的构成

发行人存货全部为艾可宁相关产品，发行人已于招股说明书“第八节 财务会计信息与管理层分析”之“十二、资产质量分析”之“（二）主要资产科目分析”之“5、存货”披露艾可宁存货分类构成。

二、请发行人披露存货中原材料、在产品、在产品验证批次、产成品中股份支付及无形资产摊销的金额

发行人已于招股说明书“第八节 财务会计信息与管理层分析”之“十二、资产质量分析”之“（二）主要资产科目分析”之“5、存货”补充披露如下内容：

“报告期内，公司存货中不包含股份支付的金额。除生产部门软件摊销计入制造费用并分摊至产品成本外，存货中不包含其他无形资产摊销的金额。”

发行人存货中不包含股份支付，且艾博韦泰专有技术摊销计入营业成本，不计入存货，具体情况如下：

（一）艾博韦泰专有技术摊销情况

2018年7月，发行人开始艾可宁的商业化生产。根据《企业会计准则讲解2010》的规定，无形资产的摊销一般应计入当期损益，但如果某项无形资产是专门用于生产某种产品的，其所包含的经济利益是通过转入到所生产的产品中体现的，无形资产的摊销费用应构成产品成本的一部分。由于2018年7月发行人正

式投产，2018年5月和6月的艾博韦泰专有技术摊销计入管理费用，2018年7月起（含7月）的艾博韦泰专有技术摊销计入营业成本。

根据《企业会计准则第1号—存货》第9条规定，下列费用应当在发生时确认为当期损益，不计入存货成本：1、非正常消耗的直接材料、直接人工和制造费用；2、仓储费用（不包括在生产过程中为达到下一个生产阶段所必需的费用）；3、不能归属于使存货达到目前场所和状态的其他支出。同时根据《企业产品成本核算制度（试行）》第三十四条规定，企业应当根据生产经营特点，以正常生产能力水平为基础，按照资源耗费方式确定合理的分配标准。企业应当按照权责发生制的原则，根据产品的生产特点和管理要求结转成本。

发行人乾德路车间2018年度实际产量为17,623支，2019年1-3月实际产量为12,724支。预计募投项目雍熙路生产基地投产后产能为250万支/年。发行人结合艾可宁商业化仍处于起步阶段，实际产量不到预计产能1%的实际情况，将艾博韦泰专有技术摊销金额中的99%作为非正常消耗，直接计入当期营业成本。剩余部分应计入生产成本在营业成本和存货之间分摊，考虑该部分金额微小，故不再进行分摊，全额计入当期成本。

（二）股份支付情况

2018年7月，发行人开始艾可宁的商业化生产。2018年度和2019年1-3月，发行人判断八名员工（包括生产部、质量部和采购部员工）的股份支付费用与生产活动相关，分别计入生产成本116.61万元、55.67万元。

发行人考虑到股份支付与当期成本相关，但是由于产量不足设计产能1%的实际情况，参照上述艾博韦泰专有技术摊销处理方式，将股份支付金额全额计入当期营业成本。

三、结合存货各明细分类的库龄、产品保质期、是否需要特殊存储方式、产品销售进度、研发进度等因素分析发行人计提存货跌价准备政策的合理性、存货跌价准备金额的充分性

（一）存货库龄情况

报告期各期末，发行人存货的库龄情况如下：

单位：万元

| 库存种类 | 报告期 | 库龄 | | 合计 |
|------|-----|------|------|----|
| | | 一年以内 | 一至两年 | |
| | | | | |

| 库存种类 | 报告期 | 库龄 | | 合计 |
|--------|------------|--------|-------|--------|
| | | 一年以内 | 一至两年 | |
| 原材料 | 31/03/2019 | 76.23 | - | 76.23 |
| | 31/12/2018 | 62.60 | - | 62.60 |
| | 31/12/2017 | 53.08 | 24.42 | 77.50 |
| | 31/12/2016 | 24.43 | - | 24.43 |
| 在产品 | 31/03/2019 | 922.09 | - | 922.09 |
| | 31/12/2018 | 500.38 | - | 500.38 |
| 在产品验证批 | 31/03/2019 | 785.79 | - | 785.79 |
| | 31/12/2018 | 153.94 | - | 153.94 |
| 产成品 | 31/03/2019 | 540.38 | - | 540.38 |
| | 31/12/2018 | 500.86 | - | 500.86 |

截至 2017 年末，库龄在一至两年的原材料金额为 24.42 万元，占 2017 年末存货余额的 31.51%。截至 2017 年末，该部分原材料尚在保质期内，可用于继续生产或研发。该部分原材料已于 2018 年正常领用。

(二) 产品保质期和存货存储要求

发行人存货储存条件和产品保质期情况如下：

| 库存类型 | 保质期 | 对存储方式的要求 |
|-------|-------------------------------|---------------------|
| 主要原材料 | 复验期：12 个月至 36 个月不等 | 10℃以下 2~8℃ 常温 |
| 在产品 | 原料药：12 个月 制剂（已装瓶未放行）：24 个月 | 低温-20℃±5℃ |
| 产成品 | 24 个月 | 低温-20℃±5℃ |

注：物料的复验期从物料生产之日计算，在复验期限到期前 1 个月由仓库填写请验单申请进行复验，复验合格后可延长复验期的 50%。除另有规定的物料外，连续两次复验到期后不可再重复进行复验。

发行人的主要原材料包括 N,N-二甲基甲酰胺(DMF)、乙腈、二氯甲烷(DCM)、Fmoc-AEEAC-OH、三氟乙酸和 Rink Amide -MBHA Resin 树脂等，其复验期主要是 12 个月至 36 个月之间。报告期内，未发生原材料过期无法使用的情况。

发行人的产成品有效期为 24 个月。在产品中原料药有效期为 12 个月，在产品中制剂（已装瓶未放行）有效期为 24 个月。报告期内，未发生在产品和产成品过期的情况。

（三）产品销售进度和研发进度情况

截至本回复出具日，发行人截至 2018 年 12 月 31 日和 2019 年 3 月 31 日的产成品均已实现销售。同时，艾可宁上市后仍处于 III 期临床试验阶段。

（四）发行人计提存货跌价准备政策的合理性、存货跌价准备金额的充分性

发行人存货跌价准备按单个存货项目计算的成本高于其可变现净值的差额，计提存货跌价准备，计入当期损益。可变现净值按照在日常活动中，存货的估计售价减去至完工时估计将要发生的成本、估计的销售费用以及相关税费后的金额。为生产而持有的原材料，其可变现净值根据其生产的产成品的可变现净值为基础确定。为执行销售合同或者劳务合同而持有的存货，其可变现净值以合同价格为基础计算。当持有存货的数量多于相关合同订购数量的，超出部分的存货的可变现净值以一般销售价格为基础计算。发行人按照成本与可变现净值孰低的方法对存货进行了减值测试，未见成本高于可变现净值的情况。

报告期各期末，发行人存货跌价准备情况如下：

单位：万元

| 项目 | 31/03/2019 | 31/12/2018 | 31/12/2017 | 31/12/2016 |
|--------|------------|------------|------------|------------|
| 存货余额 | 2,324.49 | 1,217.78 | 77.50 | 24.43 |
| 存货跌价准备 | 0.24 | 0.10 | - | - |
| 存货净值 | 2,324.25 | 1,217.68 | 77.50 | 24.43 |

2018 年末和 2019 年 3 月末，发行人计提跌价准备的存货为终端换货收回产品。发行人已对上述药品进行了换货处理，并对收回的药品全额计提跌价准备。

综上，报告期各期末，发行人存货库龄基本在一年以内，且均在保质期内，发行人预计期末存货能够在合理期限内销售完毕。发行人存货跌价准备政策合理，存货跌价准备金额计提充分。

对于使用 CMO 公司生产的原料药生产的验证批次产品，发行人计划用于海外市场销售。截至 2019 年 6 月末，存货中的在产品-验证批金额合计 1,200.52 万元，其中 728.27 万元的验证批存货，在 2020 年一季度末前有效期将不足一年。考虑到 2019 年二季度以来海外市场销售的实际开展进度，2020 年一季度末前海外销售情况暂无法预测。因此从会计谨慎性处理的角度，于 2019 年 6 月末，发行人对在产品-验证批存货计提跌价准备 728.27 万元。

四、存货盘点制度、报告期内的盘点情况，包括但不限于存货的盘点范围、盘点结果等

（一）存货盘点制度

根据公司的《财务管理制度》和《物料盘点管理规程》，对于盘点范围、盘点前准备、盘点方法、盘点结果的处理等的规定如下：

1、盘点方式：定期盘点、不定期盘点

定期盘点包括日盘点、月末盘点和年末盘点。日盘点要求原辅材料、包装材料及成品在每次入库、发放完成后，物料管理员进行盘点，并在相应“货位卡”上填写货物来源去向、发出数量、件数，发出时间、结存情况，做到日清月结；月末盘点要求每月月末由物控部组织盘点，财务部人员负责监督复核；年末盘点要求每年年底全面盘点，由物控部组织盘点，财务部人员负责监督复核。

不定期盘点由物控部及相关需要部门自行安排，对库存物料情况进行抽盘，检查各仓库帐、物、卡相符情况。

2、盘点计划：

月末盘点和年末盘点需提前制定盘点计划，做好相应工作安排。

3、盘点时间人员安排：

盘点时间安排在一天内完成，有异常情况立即查找原因并解决。人员安排则是由物料管理员负责盘点区域中物料的确认和点数、正确记录并填写《物料盘点记录》；物控部负责人及财务人员负责对盘点数量进行复核。

4、盘盈/盘亏处理：

对盘盈或盘亏的物料，必须查明原因，作出分析。盘点中若发现损坏或变质的物料及时通知质量人员分析原因按偏差处理，经质量人员确认不能使用的，按不合格物料处理，填写《不合格品处理记录》。

5、盘点资料归档：

完成盘点后，所有文件及记录在盘存结束后归档保存。

（二）报告期内的盘点情况

发行人每年组织定期和不定期全面盘点。报告期内，发行人存货盘点计划、盘点地点和时间、盘点执行人员等情况如下：

| 项目 | 2019年1-3月 | 2018年度 | 2017年度 | 2016年度 |
|----|-----------|--------|--------|--------|
|----|-----------|--------|--------|--------|

| 项目 | 2019年1-3月 | 2018年度 | 2017年度 | 2016年度 |
|--------|------------------|------------------|------------------|------------------|
| 盘点计划 | 物控部门制定盘点计划并编制盘点表 | 物控部门制定盘点计划并编制盘点表 | 物控部门制定盘点计划并编制盘点表 | 物控部门制定盘点计划并编制盘点表 |
| 盘点范围 | 原材料、在产品、产成品 | 原材料、在产品、产成品 | 原材料(盘点日无在产品、产成品) | 原材料(盘点日无在产品、产成品) |
| 盘点地点 | 南京市江宁区乾德路5号7号楼 | 南京市江宁区乾德路5号7号楼 | 南京市江宁区乾德路5号7号楼 | 南京市江宁区乾德路5号7号楼 |
| 盘点时间 | 2019年04月17日 | 2018年12月29日 | 2017年12月29日 | 2016年12月27日 |
| 盘点部门 | 物控部门、财务部门 | 物控部门、财务部门 | 物控部门、财务部门 | 物控部门、财务部门 |
| 抽/监盘人员 | 财务人员、保荐机构、申报会计师 | 财务人员、保荐机构、申报会计师 | 财务人员 | 财务人员 |
| 盘点结果 | 实盘结果与账面无重大差异 | 实盘结果与账面无重大差异 | 实盘结果与账面无重大差异 | 实盘结果与账面无重大差异 |

五、请发行人说明 CMO 生产的验证批次的含义

自艾可宁实现商业化以来，公司聘请了符合资格的 CMO 公司进行艾博韦泰原料药的委托生产。根据公司与 CMO 公司签订的委托生产协议，委托生产包括两个阶段，第一阶段是试生产和验证生产，第二阶段是商业生产。试生产的目的是保证工艺验证过程可控和质量可控，即通过试生产提高验证批的成功率，降低风险。工艺验证的目的是证实某一工艺过程确实能稳定生产出符合预定规格及质量标准的产品，证明被验证的产品工艺的每一个环节都能得到控制。公司委托 CMO 公司进行艾博韦泰原料药的试生产和验证生产是未来进行商业化生产的前提。

根据国家食品药品监督管理局制定的《药品委托生产监督管理规定》(2014 年第 36 号)，首次申请药品委托生产的企业需提交质量对比研究资料，对受托方 (CMO 公司) 生产的三批药品的质量进行研究，并与委托方生产的药品进行比较。同时，委托方应对受托方生产的连续三批药品进行抽样并送委托方或受托方所在地省级药品检验机构检验，提交检验报告书原件。

截至本回复出具日，公司正在对 CMO 公司生产出的三个批次的艾博韦泰原料药 (工艺验证批次) 进行质量研究和稳定性检测，逐步推进药品上市许可持有

人制度的注册申报进程。

六、请保荐机构、申报会计师对上述事项进行核查并发表核查意见。

（一）核查程序

就上述事项，保荐机构具体履行了以下核查程序：

1、了解发行人存货中按产品管线的分类情况，账面存货是否均为艾可宁相关产品；

2、访谈发行人财务人员，了解艾博韦泰专有技术摊销和股份支付费用影响的财务报表科目，评估上述项目不计入存货金额的合理性，核查是否符合《企业会计准则》相关规定；

3、获取公司收发存明细表及库龄划分明细表，抽样检查公司存货出入库单据，结合存货盘点监盘情况复核存货库龄划分的准确性，了解发行人产品的保质期情况，是否需要特殊存储方式，访谈发行人获取产品销售进度和研发进度情况，评估发行人存货跌价准备政策的合理性以及存货跌价准备金额的充分性；

4、获取并查阅发行人《财务管理制度》中存货相关部分及存货盘点计划，获取发行人的盘点表，访谈发行人生产部、采购部、销售部、物流部及财务部负责人及相关经办人员，了解公司存货盘点情况；

5、对发行人2018年末和2019年3月末存货盘点执行监盘并抽盘部分存货；比对盘点结果与公司账面存货数量，检查实际存货数量与账面存货数量是否存在重大差异；同时，在监盘过程中，观察是否存在损毁的存货，关注存货的库龄、批次等信息；

6、对年末存货是否存在可变现净值低于年末账面净值的情况进行测试，即将年末产成品的账面单位成本与可变现净值（存货的估计售价减去至完工时估计将要发生的成本、估计的销售费用以及相关税费后的金额）进行比较；

7、访谈发行人生产高级管理人员，了解CMO公司生产的验证批次的含义、必要性等。并查阅相关的法律法规等支持性文件。

（二）核查意见

经核查，保荐机构认为：

1、发行人存货构成均为艾可宁相关产品；

2、发行人存货中不含股份支付及无形资产摊销金额，相关会计处理符合《企

业会计准则》的规定；

3、发行人报告期内存货库龄均在一年以内和一至两年，且均在保质期内，发行人产成品保质期为 24 个月，发行人产品需要低温冷链储存，发行人产品销售进度、研发进度符合发行人的实际情况；

4、发行人存货跌价准备会计政策合理，且符合《企业会计准则》的规定，存货跌价准备金额计提充分；

5、发行人存货盘点情况良好，未发现残、次、冷、备的存货，存货盘点时有专人进行存货管理，未发现库存积压状况，发行人存货盘点结果与财务账面数未出现重大差异；

6、发行人存货中验证批次产品与发行人自主生产与委托生产并行的生产模式相符，具有合理性。

经核查，申报会计师认为：

1、发行人披露产品构成、存货中股份支付及无形资产摊销的情况与我们所了解的情况基本一致；发行人关于存货中股份支付及无形资产摊销的会计处理在所有重大方面符合企业会计准则的规定；

2、发行人对于存货跌价准备的会计处理在所有重大方面符合企业会计准则的规定；发行人存货跌价准备政策具有合理性，存货跌价准备金额计提充分；

3、发行人说明的存货盘点制度、报告期内的盘点情况，与我们在审计及核查过程中所获得的会计资料所了解的情况基本一致；

4、发行人所说明的 CMO 生产的验证批次的含义，与我们在审计及核查过程中所获得的会计资料所了解的情况基本一致。

七、请申报会计师详细说明针对存货的核查程序、核查范围、核查证据及核查结论。

（一）核查程序、核查范围、核查证据

申报会计师在财务报表审计以及此次为回复反馈意见执行核查工作的过程中，按照中国注册会计师审计准则的要求，设计和执行了相关审计程序，以有效识别、评估和应对由于存货及其跌价准备相关的重大错报风险。申报会计师执行的主要程序如下：

1、访谈发行人生产部、采购部、销售部、物流部及财务部负责人及相关经

办人员，了解公司采购、成本结转及销售环节的内部控制制度及会计处理，执行穿行测试；选取与财务报表相关的关键控制，进行运行有效性的测试；

2、取得报告期内各期末发行人存货明细表，结合发行人业务情况，分析发行人存货的变动是否存在异常情况；计算存货周转天数，检查该指标在报告期内是否存在异常波动；

3、获取并查阅发行人《财务管理制度》和《物料盘点管理规程》中存货相关部分及存货盘点计划，获取发行人的盘点表，访谈发行人生产部、采购部、销售部、物流部及财务部负责人及相关经办人员，了解发行人存货盘点情况；

4、对发行人2018年末和2019年3月末存货盘点执行监盘并抽盘部分存货，以2018年末盘点结果为基础执行前推程序以复核2016年末及2017年末库存盘点结果；比对盘点结果与发行人账面存货数量，检查实际存货数量与账面存货数量是否存在重大差异；同时，在监盘过程中，观察是否存在损毁的存货以及存货的库龄、批次等信息；

(1) 首先了解发行人的盘点计划，审核其完备性，获得完整的存货存放地点清单，并制作存货监盘计划；

(2) 在盘点人员盘点时进行观察：①确定发行人盘点人员是否遵守盘点计划；②确定盘点人员是否准确地记录存货的数量和状况；③关注所有应盘点的存货是否均已盘点；④关注需要特殊存储的存货是否按照相关要求适当存储；

(3) 在监盘过程中，关注存货的状况，发行人都已经恰当区分所有毁损、陈旧、过时及残次的存货；

(4) 编制存货监盘报告；

(5) 对于无法在报期末当天盘点的情况，执行盘点前推/后推程序。

5、获取发行人收发存明细表及库龄划分明细表，选取样本检查发行人存货出入库单据，结合存货盘点监盘情况复核存货库龄划分的准确性；

6、对比同行业上市公司存货跌价准备计提政策及计提比例，并结合发行人存货库龄分析表、产品有效期说明和存货管理情况复核存货跌价准备计提的合理性和充分性；

(1) 选取样本，将产品估计售价与接近资产负债表日或期后的实际售价进行比较，检查可变现净值计算过程中使用的相关估计的合理性；

(2) 选取样本，比较存货的期后销量和资产负债表日的存货余额，识别是否存在过时的存货，以评价发行人于资产负债表日对过时存货计提的存货跌价准备是否合理；

(3) 获取公司存货跌价准备政策及存货跌价准备测算表，访谈公司财务部负责人，了解公司计提存货跌价准备的合理性；对期末存货是否存在可变现净值低于账面成本的情况进行测试，即：将期末产成品的账面单位成本与可变现净值（存货的估计售价减去至完工时估计将要发生的成本、估计的销售费用以及相关税费后的金额）进行比较。

7、在抽样的基础上，检查存货采购合同、入库单、发票、付款凭证等支持性文件；

8、实施存货截止性测试，确定存货出入库被记录在正确的会计期间；

9、访谈发行人生产高级管理人员，了解 CMO 公司生产的验证批次的含义、必要性等。并查阅相关的法律法规等支持性文件。

(二) 核查结论

经核查，申报会计师认为：

1、发行人披露产品构成、存货中股份支付及无形资产摊销的情况与我们所了解的情况基本一致；发行人关于存货中股份支付及无形资产摊销的会计处理在所有重大方面符合企业会计准则的规定。

2、发行人对于存货跌价准备的会计处理在所有重大方面符合企业会计准则的规定；发行人存货跌价准备政策具有合理性，存货跌价准备金额计提充分。

3、发行人说明的存货盘点制度、报告期内的盘点情况，与我们在审计及核查过程中所获得的会计资料所了解的情况基本一致。

4、发行人所说明的 CMO 生产的验证批次的含义，与我们在审计及核查过程中所获得的会计资料所了解的情况基本一致。

基于我们所执行的审计及核查程序，我们认为发行人对于存货的会计处理在所有重大方面符合企业会计准则的规定。

问题 44

招股说明书披露，截止 2019 年 3 月 31 日，发行人无形资产的账面价值为

26,037.69 万元，包括专利权、专利许可、办公软件和专有技术。

请发行人披露：（1）截止 2019 年 3 月 31 日专利权、专利许可的主要构成项目，各项目对应的原值、累计摊销和账面价值、摊销年限。（2）无形资产减值测试的方法与结果；（3）2017 年公司无形资产余额增加主要是公司向美国洛克菲勒大学购买抗体 3BNC117 特许权 3,393.16 万元所致。请详细说明发行人向美国洛克菲勒大学购买抗体 3BNC117 特许权的具体约定，包括特许权使用范围及年限、是否具有排他性质、是否需要向美国洛克菲勒大学支付里程碑费用以及后续销售分成费用等。

请发行人详细说明上述明细项目形成的原因和背景，计入无形资产的依据和金额合理性，摊销年限合理性。

请保荐机构、申报会计师对上述问题逐条核查并详细说明核查情况及核查结论，对上述会计处理是否符合《企业会计准则》的相关规定进行分析并发表明确意见。

回复：

一、请发行人披露截至 2019 年 3 月 31 日专利权、专利许可的主要构成项目，各项目对应的原值、累计摊销和账面价值、摊销年限

（一）专利权

发行人已于招股说明书“第八节 财务会计信息与管理层分析”之“十二、资产质量分析”之“（二）主要资产科目分析”之“10、无形资产”补充披露如下：

“截至 2019 年 3 月末，无形资产中专利权构成情况如下：

单位：万元

| 项目 | 原值 | 累计摊销 | 账面价值 | 摊销期限（月） |
|-----------|-----------|----------|----------|---------|
| 艾博韦泰专利权 | 10,900.00 | 6,042.06 | 4,857.94 | 118 |
| AB001 专利权 | 613.25 | 161.87 | 451.38 | 197 |
| 合计 | 11,513.25 | 6,203.93 | 5,309.32 | |

（二）专利许可

发行人已于招股说明书“第八节 财务会计信息与管理层分析”之“十二、资产质量分析”之“（二）主要资产科目分析”之“10、无形资产”补充披露如下：

“截至 2019 年 3 月末，无形资产中专利许可构成情况如下：

单位：万元

| 项目名称 | 原值 | 累计摊销 | 账面价值 | 摊销期限 (月) |
|--------------------|----------|--------|----------|-------------|
| 3BNC117 专利许可启动费 | 3,024.67 | 371.75 | 2,652.92 | 179 |
| 3BNC117 专利许可第一个里程碑 | 368.49 | 37.90 | 330.59 | 175 |
| 3BNC117 专利许可第八个里程碑 | 378.99 | 9.42 | 369.58 | 161 |
| 3BNC117 专利许可第三个里程碑 | 372.03 | 4.68 | 367.35 | 159 |
| 合计 | 4,144.18 | 423.74 | 3,720.44 | |

二、请发行人披露无形资产减值测试的方法与结果

根据《企业会计准则》的规定，企业应当在资产负债表日判断资产是否存在可能发生减值迹象。资产存在减值迹象的，应当进行减值测试，估计资产的可收回金额。

公司对账载无形资产的减值迹象确定标准包括：

(1) 公司经营所处的经济、技术或者法律等环境以及资产所处的市场在当期或者将在近期发生重大变化，从而对公司产生不利影响；(2) 公司新药研发项目临床试验进度不达预期、结果未达预设终点指标导致研发失败或第三方做出公司估值出现大幅下滑；(3) 市场利率或者其他市场投资报酬率在当期已经显著提高；(4) 专利权和专有技术失效或被宣告无效；(5) 专利权、专利许可、办公软件和专有技术在公司开展业务和日常生产中已经或者将被闲置、终止使用或者计划提前处置；(6) 公司内部报告的证据表明专利权、专利许可、办公软件和专有技术的经济绩效已经低于或者将低于预期；(7) 专利权、专利许可和专有技术对应特定的产品发生重大不利变化等。

报告期各期末，公司按照上述标准逐项检查，无形资产不存在减值迹象，不需要专门进行减值测试或计提减值准备。

发行人已于招股说明书“第八节 财务会计信息与管理层分析”之“十二、资产质量分析”之“(二) 主要资产科目分析”之“10、无形资产”补充披露如下：

“报告期各期末，公司对无形资产进行逐项检查，未发现无形资产存在减

值迹象，无需专门进行减值测试或计提减值准备。”

三、2017 年公司无形资产余额增加主要是公司向美国洛克菲勒大学购买抗体 3BNC117 特许权 3,393.16 万元所致。请详细说明发行人向美国洛克菲勒大学购买抗体 3BNC117 特许权的具体约定，包括特许权使用范围及年限、是否具有排他性质、是否需要向美国洛克菲勒大学支付里程碑费用以及后续销售分成费用等

作为公司主要研发项目艾可宁+3BNC117 联合疗法的技术基础之一，公司与美国洛克菲勒大学于 2017 年 6 月 14 日签订了有关 3BNC117 的许可协议，公司被授予美国洛克菲勒大学拥有的关于 3BNC117 的专利权全球许可，该许可权具体约定如下：

（一）排他性

根据与美国洛克菲勒大学的授权协议，公司获得了 3BNC117 的全球开发、制造及销售的权利，联合艾可宁或其他前沿生物产品，用于艾滋病预防和治疗。美国洛克菲勒大学保留了 3BNC117 有关用于教育和研究的权利及允许其他非商业实体就非商业目的的行使权。美国洛克菲勒大学也保留了授权其他企业使用 3BNC117 的专利权及技术信息的权利，与其他企业产品联合使用用于艾滋病治疗及预防。

（二）许可范围

公司有权基于美国洛克菲勒大学关于 3BNC117 的专利权，或使用美国洛克菲勒大学的相关技术信息和实物样品，发现、开发、制造、委托他人制造、使用、进口、租赁、要约出售许可产品，除了将许可产品用于接受前沿产品治疗且不接受其他抗体类药物治疗的患者，上述许可不涉及许可产品的其他用途。

（三）许可年限

许可协议至以下日期为止（以最后到达日期为准）：（a）涉及该许可产品的最后一项被许可专利在所在国家的到期日；（b）监管机构在该等国家就许可产品授予的市场排他性期限到期之日；或（c）15 年到期之日。

里程碑费用以及后续销售分成费用等根据许可协议，公司为获得 3BNC117 专利权许可需要支付相关的对价和许可使用费，具体内容包括：

1、许可启动费

公司在协议生效后需向美国洛克菲勒大学支付 400 万美元，该费用不可退还，不可抵扣。

2、里程碑事件付款

| 序号 | 里程碑事件 | 付款额 | 实现里程碑事件的义务方 |
|----|--|---------|-------------|
| 1 | 获得 3BNC117 美国专利 | 50 万美元 | 美国洛克菲勒大学 |
| 2 | 获得 3BNC117 欧洲专利局专利 | 50 万美元 | 美国洛克菲勒大学 |
| 3 | 向中国食品药品监督管理总局（CFDA）提交艾博韦泰与 3BNC117 联合的临床试验申请 | 50 万美元 | 前沿生物 |
| 4 | 实施艾博韦泰与 3BNC117 联合的 II 期临床试验 | 75 万美元 | 前沿生物 |
| 5 | 实施艾博韦泰与 3BNC117 联合的 III 期临床试验 | 100 万美元 | 前沿生物 |
| 6 | 获得 CFDA 批准的艾博韦泰与 3BNC117 联合的上市许可 | 100 万美元 | 前沿生物 |
| 7 | 首次商业销售（艾博韦泰与 3BNC117 联合） | 100 万美元 | 前沿生物 |
| 8 | 在美国启动艾博韦泰与 3BNC117 联合的临床试验 | 50 万美元 | 前沿生物 |
| 9 | 向美国食品药品监督管理总局（FDA）批准的艾博韦泰与 3BNC117 联合的上市许可 | 150 万美元 | 前沿生物 |
| | 总计 | 725 万美元 | |

3、许可维护费

在第一个许可产品在主要市场实现首次商业销售前，公司在合同生效日的每一个周年日向美国洛克菲勒大学支付 10 万美元。

4、许可使用费

公司应在许可使用期限内向美国洛克菲勒大学支付许可使用费。就专利产品而言，许可使用费按专利产品净销售额的 8% 计算；就其他产品而言，许可使用费按其他产品净销售额的 5% 计算。

四、请发行人详细说明上述明细项目形成的原因和背景，计入无形资产的依据和金额合理性，摊销年限合理性

对于专利权和专利许可，发行人将专利权和专利许可的成本扣除预计净残值和累计减值准备后按直线法在预计使用寿命期内摊销。专利权从发行人取得专利日开始摊销，摊销期限为专利取得日至专利权到期日。专利许可从发行人取得专利许可日，以及里程碑事件达到日开始摊销，摊销期限为取得专利许可日或里程

碑事件到达日起至专利许可到期日止。

（一）艾博韦泰专利

2013年11月15日，南京江宁经济技术开发区管理委员会出具《关于同意南京前沿生物技术有限公司外资增资并购的批复》（宁经管委外资批[2013]第289号），同意晟盛鸿昆和香港建木以其经评估的“艾博卫泰”项目专利技术对前沿有限出资。该无形资产评估值为10,900万元（注：系实际作价值）。因此发行人以10,900万元计入无形资产，批准日2013年11月15日为开始摊销日。由于艾博韦泰中国专利有效期至2023年9月22日，因此摊销期限为118个月。

（二）AB001专利权

2014年10月，发行人与利基达订立协议（“利基达协议”）。利基达为发行人的关联方株式会社ABsize（开发AB001并于美国完成AB001的I期临床试验）的附属公司。根据利基达协议，利基达向发行人转让在中国备案的AB001相关专利。发行人获授独家许可，可于大中华区（包括中国大陆、香港、澳门及台湾地区）开发及商业化AB001。发行人于2014年12月2日付款，获得该项专利，以人民币613.25万元计入无形资产，付款日2014年12月2日为开始摊销日。由于AB001专利有效期至2031年5月25日，因此摊销期限为197个月。

（三）3BNC117专利许可

根据与美国洛克菲勒大学许可协议，发行人获得了开发、制造和销售3BNC117专利权产品的许可权利，即能够约束其他方获得相关的利益，使经济利益未来能够流入企业。同时，获得许可所需支付的费用已明确规定在许可协议中，获得该许可的成本能够可靠计量。因此，于2017年6月14日，发行人将许可启动费400万美元以及相关税费，合计人民币3,024.67万元确认为无形资产。

关于里程碑事件付款，相关的里程碑事件的实现均与具体的、可被验证的事项有关，如获得专利、FDA批准等。这些里程碑事件对发行人的研发、生产和销售活动能够带来未来经济利益流入，体现为专利许可本身的价值增加。因此在里程碑事件达到时，发行人根据实际支付的款项将其确认为无形资产成本。

2017年10月10日美国洛克菲勒大学获得3BNC117美国专利，第一个里程碑事件达到，发行人将里程碑付款50万美元加上支付的相关税费，折合人民币368.49万元确认为无形资产；

2018年12月17日，在美国的艾可宁+3BNC117联合疗法临床试验第一个病人入组，临床试验正式启动，第八个里程碑达到，发行人将里程碑付款50万美元加上应支付的相关税费，折合人民币约378.99万元确认为无形资产；

2019年2月19日发行人向中国食品药品监督管理总局（CFDA）提交艾博韦泰与3BNC117联合的临床试验申请，第三个里程碑达到，发行人将里程碑付款50万美元加上应支付的相关税费，折合人民币约372.03万元确认为无形资产。

根据许可协议中许可期限的规定，发行人将3BNC117专利许可的到期日，即2032年5月17日，作为摊销截止日期，上述里程碑事件付款从确认之日起至摊销期限止的期间内进行摊销，摊销期限分别为179个月，175个月，161个月及159个月。

综上，发行人将上述专利和专利许可作为无形资产核算符合《企业会计准则》相关规定。

五、请保荐机构、申报会计师对上述问题逐条核查并详细说明核查情况及核查结论，对上述会计处理是否符合《企业会计准则》的相关规定进行分析并发表明确意见。

（一）核查程序

就上述事项，保荐机构具体履行了以下核查程序：

1、访谈发行人，核查发行人截至2019年3月31日的专利权、专利许可的主要构成情况、对各项目对应的原值、累计摊销、账面价值进行重新计算，评估上述各项摊销年限的合理性；

2、访谈发行人，了解发行人无形资产减值测试的方法和测试结果，评估合理性以及是否符合《企业会计准则》相关规定；

3、获取向美国洛克菲勒大学购买3BNC117抗体特许权相关协议，核查协议的具体约定内容，包括特许权使用范围及年限、排他性条款、里程碑事件条款及后续分成费用条款，评估合理性和对应的商业逻辑；

4、访谈发行人，了解发行人上述无形资产形成的原因和背景，评估发行人计入无形资产的金额和摊销年限的合理性。

（二）核查意见

经核查，保荐机构认为：

1、发行人无形资产中专利权为艾博韦泰专利权和 AB001 专利权，专利许可为 3BNC117 专利许可；

2、发行人无形资产的减值测试方法符合《企业会计准则》相关规定，报告期内发行人无形资产未发生减值迹象，无需计提减值准备；

3、发行人与美国洛克菲勒大学购买 3BNC117 抗体特许权相关协议约定了特许权的使用范围和年限，美国洛克菲勒大学也保留了授权其他企业使用 3BNC117 的专利权及技术信息的权利，与其他企业产品联合使用用于艾滋病治疗及预防；

4、发行人上述无形资产形成的原因合理，无形资产的确认依据及摊销期限相关会计处理符合《企业会计准则》的规定。

经核查，申报会计师认为：

发行人与无形资产构成情况、减值方法及无形资产特许权的有关披露，与我们了解的情况基本一致。发行人对于无形资产的会计处理在所有重大方面符合企业会计准则的规定。

问题 45

招股说明书披露，2016-2018 年发行人确认 742 万元、3 万元、50 万元政府补助计入营业外收入，2017-2019 年一季度发行人确认政府补助 16.07 万元、189.98 万元、65.11 万元政府补助计入其他收益；报告期各期末发行人递延收益余额分别为 2,126.00 万元、3,124.37 万元、5,462.42 万元和 9,397.31 万元，占非流动负债的比例分别为 79.26%、90.79%、97.09%和 98.26%，呈逐年上升趋势。

请发行人说明：（1）如何划分与资产相关的政府补助和与收益相关的政府补助，逐项说明报告期内收到的政府补助被认定为与收益相关或与资产相关的依据，是否存在应划分为与资产相关的政府补助划分为与收益相关的政府补助的情形；（2）与资产相关的政府补助的原值、摊销方法、期限及其确定依据、摊销开始时点及其摊销的具体情况；（3）发行人对政府补助是否存在依赖。

请保荐机构、申报会计师核查以上情况并发表明确意见。

回复：

一、请发行人说明如何划分与资产相关的政府补助和与收益相关的政府补助，逐项说明报告期内收到的政府补助被认定为与收益相关或与资产相关的依据，是否存在应划分为与资产相关的政府补助划分为与收益相关的政府补助的情形

(一) 说明如何划分与资产相关的政府补助和与收益相关的政府补助

根据《企业会计准则第 16 号——政府补助》，与资产相关的政府补助，是指企业取得的、用于构建或以其他方式形成长期资产的政府补助。与收益相关的政府补助，是指除与资产相关的政府补助之外的政府补助。

发行人判断艾博韦泰研发项目、AB001 研发项目、艾博韦泰及抗体 3BNC117 的联合疗法研发项目、四川产业基地建设项目、齐河艾博韦泰及高端多肽生物药孵化生产基地项目未来能够形成长期资产，因此与上述项目相关的政府补助款确认为与资产相关的政府补助，其余政府补助款确认为与收益相关的政府补助。

(二) 逐项说明报告期内收到的政府补助被认定为与收益相关或与资产相关的依据，是否存在应划分为与资产相关的政府补助划分为与收益相关的政府补助的情形

发行人收到的政府补助具体情况如下：

1、计入递延收益的政府补助及相关判断依据

单位：万元

| 补助项目 | 报告期内收到补助金额 | 截至 2019 年 3 月 31 日递延收益余额 | 补助类型 | 认定为与资产/收益相关的依据 |
|---|------------|--------------------------|-------|--|
| 艾博韦泰-2014 年南京市新兴产业专项引导资金-国家一类抗艾药艾博韦泰 III 期临床试验 | - | 72.67 | 与资产相关 | 根据《关于下达 2014 年南京市新兴产业引导专项资金第一批项目及资金计划的通知》（宁经信投资[2014]339 号；宁财企[2014]777 号），该项政府补助用于艾博韦泰 III 期临床试验，因此被划分为与资产相关政府补助。 |
| 艾博韦泰-2015 年江宁区新兴产业专项资金-国家 I 类抗艾新药艾博韦泰 III 期临床研究及产业化 | - | 181.67 | 与资产相关 | 根据《关于南京前沿生物技术有限公司获得 2015 年江宁区新兴产业政策资金补助的情况说明》，该项政府补助用于艾博韦泰 III 期临床试验，因此被划分为与资产相关政府补助。 |

| 补助项目 | 报告期内收到补助金额 | 截至 2019 年 3 月 31 日递延收益余额 | 补助类型 | 认定为与资产/收益相关的依据 |
|---|------------|--------------------------|-------|---|
| 艾博韦泰-2015 年南京市引进国外技术、管理专家项目-抗 HIV 新药艾博韦泰研制 | - | 42.69 | 与资产相关 | 根据《南京市 2015 年度引进国外技术、管理专家项目专项经费划拨单》，该项政府补助用于艾博韦泰 III 期临床试验，因此被划分为与资产相关政府补助。 |
| 艾博韦泰-2016 年江宁区新兴产业项目补助资金-全球首个长效抗艾新药的产业化 | 200.00 | 181.67 | 与资产相关 | 根据《关于前沿获得 2016、2017 江宁区新兴产业政策资金补助的情况说明》，该项政府补助用于艾博韦泰 III 期临床试验，因此被划分为与资产相关政府补助。 |
| 艾博韦泰-2016 年南京市新兴产业引导专项资金-国家一类新药补助项目艾博韦泰 | 75.00 | 68.13 | 与资产相关 | 根据《关于下达 2016 年南京市新兴产业引导专项资金项目及资金计划的通知》（宁经信投资[2016]376 号；宁财企[2016]721 号），该项政府补助用于艾博韦泰 III 期临床试验，因此被划分为与资产相关政府补助。 |
| 艾博韦泰-2016 年南京市引进国外技术、管理人才项目计划-抗 HIV 新药艾博韦泰研制 | 72.00 | 65.40 | 与资产相关 | 根据《关于下达南京市 2016 年度引进国外技术、管理人才项目计划的通知》，该项政府补助用于艾博韦泰 III 期临床试验，因此被划分为与资产相关政府补助。 |
| 艾博韦泰-江苏省科技成果转化专项资金-原创长效抗艾滋病新药艾博韦泰 III 期临床试验及产业化 | 200.00 | 800.00 | 与资产相关 | 根据《江苏省科技成果转化专项资金项目合同》，发行人收到的政府补助款中 70 万元用于构建研发用固定资产，其余 730 万元是用于艾博韦泰 III 期临床试验，因此被划分为与资产相关政府补助。 |
| 艾博韦泰-2017 年南京市引进国外技术、管理专家项目-抗 HIV 新药艾博韦泰研制 | 60.80 | 55.23 | 与资产相关 | 根据《南京市 2017 年度引进国外技术、管理专家项目专项经费划拨单》，该项政府补助用于艾博韦泰 III 期临床试验，因此被划分为与资产相关政府补助。 |
| 艾博韦泰-科创园产业扶持资金-长效抗艾新药艾博韦泰 | 1,000.00 | 956.21 | 与资产相关 | 根据《（科创园项目扶持资金）项目资助协议》，该项政府补助用于艾博韦泰 III 期临床试验，因此被划分为与资产相关政府补助。 |

| 补助项目 | 报告期内收到补助金额 | 截至 2019 年 3 月 31 日递延收益余额 | 补助类型 | 认定为与资产/收益相关的依据 |
|---|------------|--------------------------|----------|---|
| 艾博韦泰-“创聚江宁”创新型企业家培育计划-原创长效抗艾滋病新药艾博韦泰 III 期临床试验及产业化 | 80.00 | 80.00 | 与资产相关 | 根据《“创聚江宁”创新型企业家培育计划项目资助资金拨付审批表》和《“创聚江宁”创新型企业家培育计划项目资助合同》，该项政府补助用于艾博韦泰 III 期临床试验，因此被划分为与资产相关政府补助。 |
| “重大新药创制”科技重大专项-长效 HIV 融合抑制剂艾博韦泰的临床试验研究 | - | 742.11 | 与资产及收益相关 | 根据《国家科技重大专项课题任务合同书-长效 HIV 融合抑制剂艾博韦泰的临床试验研究》和《关于“重大新药创制”科技重大专项“十二五”第三批课题立项的通知》（国卫科药专项管办[2013]30-101001 号），该款项系发行人承担的“重大新药创制”科技重大专项“十二五”课题收到的政府补助。根据各年度研究任务、考核指标及标志性成果，2013 年 9 月 30 日收到的补助款人民币 741 万元用于处于研究阶段的艾博韦泰 II 期临床试验，因此，认定为“与收益相关的政府补助”；2014 年 4 月 28 日、2015 年 6 月 26 日收到的补助款 764 万元、53 万元，用于处于开发阶段的艾博韦泰 III 期临床试验，认定为“与资产相关的政府补助”。 |
| 艾博韦泰及抗体 3BNC117 的联合疗法-国家科技重大专项课题一治疗艾滋病创新药及临床急需药物的研发 | 1,616.54 | 1,616.54 | 与资产相关 | 根据《国家科技重大专项课题任务合同书-治疗艾滋病创新药及临床急需药物的研发》和《关于下达江宁区 2018 年第六批科技发展计划及项目费用指标的通知》（江宁科字[2018]118 号），该款项系发行人承担的“重大新药创制”科技重大专项“十三五”课题收到的政府补助，用于艾可宁+3BNC117 联合疗法临床试验，考核指标为获得艾博韦泰新药证书和生产批件及获得 3BNC117 新药证书。因此划分为与资产相关政府补助。 |

| 补助项目 | 报告期内收到补助金额 | 截至 2019 年 3 月 31 日递延收益余额 | 补助类型 | 认定为与资产/收益相关的依据 |
|--|------------|--------------------------|-------|---|
| AB001-2017 年江宁区新兴产业专项资金补助-第三代强效消炎镇痛透皮贴片 AB001 国际临床三期试验及产业化 | 170.00 | 170.00 | 与资产相关 | 根据《关于前沿获得 2016、2017 江宁区新兴产业政策资金补助的情况说明》和《关于下达 2017 年南京市新兴产业引导专项资金项目及资金计划（第一批）的通知》（宁经信投资[2017]317 号；宁财企[2017]483 号），该项政府补助资金计划用于 AB001III 期临床试验，因此被划分为与资产相关政府补助。 |
| 四川产业项目扶持资金 | 2,000.00 | 2,000.00 | 与资产相关 | 根据《金堂县-前沿生物总部经济项目-投资协议书》、《金堂县-前沿生物产业基地项目-投资协议书》和《金堂县-前沿生物产业基地项目-投资补充协议书》，该款项系发行人收到的用于“多肽类原料药生产基地”建设的补助款，预期会形成长期资产，因此划分为与资产相关政府补助。 |
| 齐河产业项目扶持资金 | 2,000.00 | 2,000.00 | 与资产相关 | 根据《齐河县-前沿生物产业基地项目-投资协议书》和《齐河县-前沿生物产业基地项目-投资补充协议书》，该款项系发行人收到的用于“艾博韦泰（艾可宁）及高端多肽生物药孵化生产基地项目”建设的补助款，预期会形成长期资产，因此划分为与资产相关政府补助。 |
| 2014 年江苏省“双创人才”资助 | 30.00 | - | 与收益相关 | 根据《2014 年江苏省“双创人才”资助协议书》，该款项系发行人收到的用于补助“双创人才”所在企业人才引进款项，因此被划分为与收益相关政府补助。 |
| 2016 年江苏省“双创团队”人才经费资助 | 350.00 | 350.00 | 与收益相关 | 根据《关于确定 2016 年江苏省“双创计划”资助对象的通知》（苏人才办[2016]32 号）和《2016 年江苏省“双创团队”人才经费资助协议书》，该款项系发行人收到的用于补助双创团队所在企业的人才引进款项。该补助被划分为与收益相关政府补助。 |

| 补助项目 | 报告期内收到补助金额 | 截至 2019 年 3 月 31 日递延收益余额 | 补助类型 | 认定为与资产/收益相关的依据 |
|-------------------|------------|--------------------------|-------|--|
| 2016 年江苏省“双创计划”资助 | 15.00 | 15.00 | 与收益相关 | 根据《关于确定 2016 年江苏省“双创计划”资助对象的通知》（苏人才办[2016]32 号）和《2016 年江苏省“双创人才”资助协议书》，该款项系发行人收到的用于补助双创计划资助对象所在企业的人才引进款项。该补助被划分为与收益相关政府补助。 |

注：截至 2019 年 6 月 30 日，四川产业项目扶持资金和齐河产业项目扶持资金相关项目的实际进展发生变化，与投资协议相关事项尚存在不确定性。因此发行人将上述政府补助款合计 4,000 万元从递延收益重分类至长期应付款。上述事项已经毕马威审阅，并出具了《审阅报告》（毕马威华振专字第 1900991 号）。

2、直接计入当期损益的政府补助及相关判断依据

(1) 直接计入其他收益的政府补助：

单位：万元

| 项目 | 2019 年 1-3 月 | 2018 年 | 2017 年 | 2016 年 | 补助类型 | 认定为与资产/收益相关的依据 |
|---------------------|--------------|--------|--------|--------|-------|--|
| 科技局-苏南自主创新示范区建设专项资金 | - | - | 10.00 | - | 与收益相关 | 该项政府补助用于补偿为发行人过去发生的研发支出。因此被划分为与收益相关的政府补助， |
| 财政奖励金 | - | 7.66 | - | - | 与收益相关 | 根据《关于下达 2017 年度企业研究开发费用省级财政奖励资金的通知》（苏财教[2017]192 号），财政奖励金用于补偿发行人已发生的相关研发支出，因此被划分为与收益相关的政府补助。 |
| 三代手续费收入 | - | 11.39 | 6.07 | - | 与收益相关 | 三代手续费收入为发行人于报告期内收到的为公司员工代扣代缴、代收代缴和代征税款的手续费返还，用于补偿发行人已发生的相关成本费用。因此，被划分为与收益相关的政府补助。 |

(2) 直接计入营业外收入的政府补助：

单位：万元

| 项目 | 2019 年 1-3 月 | 2018 年 | 2017 年 | 2016 年 | 补助类型 | 认定为与资产/收益相关的依据 |
|----|--------------|--------|--------|--------|------|----------------|
|----|--------------|--------|--------|--------|------|----------------|

| 项目 | 2019年1-3月 | 2018年 | 2017年 | 2016年 | 补助类型 | 认定为与资产/收益相关的依据 |
|---------------|-----------|-------|-------|-------|-------|---|
| 创新创业大赛奖金及专项经费 | - | 50.00 | 3.00 | - | 与收益相关 | 根据《科技部关于拨付第六届中国创新创业大赛有关资金的通知》（国科发资[2018]105号）和《关于举办第五届江苏科技创业大赛的通知》（苏科高发[2017]96号），发行人于报告期内收到创新创业大赛奖金人民币3万元和专项经费人民币50万元。该类资金用于补助发行人参加第五届“创业江苏”科技创业大赛、第六届中国创新创业大赛，并获得江苏赛区荣获“成长企业组”二等奖的奖金，用于补偿发行人已发生的相关成本费用。因此，被划分为与收益相关的政府补助。 |
| 财政奖励金 | - | - | - | 1.00 | 与收益相关 | 根据《关于下达2017年度企业研究开发费用省级财政奖励资金的通知》（苏财教[2017]192号），财政奖励金用于补偿发行人已发生的相关研发支出，因此被划分为与收益相关的政府补助。 |

综上，发行人对政府补助的划分合理，且符合《企业会计准则》的规定，不存在将应划分为与资产相关的政府补助划分为与收益相关的政府补助的情形。

二、请发行人说明与资产相关的政府补助的原值、摊销方法、期限及其确定依据、摊销开始时点及其摊销的具体情况

根据《企业会计准则第16号——政府补助》的规定，对于政府文件明确规定补助对象的，能够形成长期资产的，与资产价值相对应的政府补助部分作为与资产相关的政府补助。

发行人与资产相关的政府补助的原值、摊销方法、期限及其确定依据、摊销开始时点及其摊销的具体情况如下：

单位：万元

| 补助项目 | 2019年3月31日原值 | 递延收益 2019年3月31日余额 | 摊销方法 | 期限及确定依据 | 摊销开始时点 | 计入各期损益的金额 | | | |
|--|--------------|----------------------|------|-------------------------------|---------|-----------|--------|--------|--------|
| | | | | | | 2019年1-3月 | 2018年度 | 2018年度 | 2016年度 |
| 艾博韦泰-2014年南京市新兴产业专项引导资金-国家一类抗艾药艾博韦泰III期临床试验 | 80.00 | 72.67 | 直线法 | 120个月； 在艾博韦泰专有技术的使用寿命内进行摊销 | 2018年5月 | 2.00 | 5.33 | - | - |
| 艾博韦泰-2015年江宁区新兴产业专项资金-国家I类抗艾新药艾博韦泰III期临床研究及产业化 | 200.00 | 181.67 | 直线法 | 120个月； 在艾博韦泰专有技术的使用寿命内进行摊销 | 2018年5月 | 5.00 | 13.33 | - | - |
| 艾博韦泰-2015年南京市引进国外技术、管理专家项目-抗HIV新药艾博韦泰研制 | 47.00 | 42.69 | 直线法 | 120个月； 在艾博韦泰专有技术的使用寿命内进行摊销 | 2018年5月 | 1.18 | 3.13 | - | - |
| 艾博韦泰-2016年江宁区新兴产业项目补助资金-全球首个长效抗艾新药的产业化 | 200.00 | 181.67 | 直线法 | 120个月； 在艾博韦泰专有技术的使用寿命内进行摊销 | 2018年5月 | 5.00 | 13.33 | - | - |

| 补助项目 | 2019年3月31日原值 | 递延收益 2019年3月31日余额 | 摊销方法 | 期限及确定依据 | 摊销开始时点 | 计入各期损益的金额 | | | |
|--|--------------|----------------------|------|-------------------------------|------------------|-----------|--------|--------|--------|
| | | | | | | 2019年1-3月 | 2018年度 | 2018年度 | 2016年度 |
| 艾博韦泰-2016年南京市新兴产业引导专项资金-国家一类新药补助项目艾博韦泰 | 75.00 | 68.13 | 直线法 | 120个月； 在艾博韦泰专有技术的使用寿命内进行摊销 | 2018年5月 | 1.88 | 5.00 | - | - |
| 艾博韦泰-2016年南京市引进国外技术、管理人才项目计划-抗HIV新药艾博韦泰研制 | 72.00 | 65.40 | 直线法 | 120个月； 在艾博韦泰专有技术的使用寿命内进行摊销 | 2018年5月 | 1.80 | 4.80 | - | - |
| 艾博韦泰-江苏省科技转化专项资金-原创长效抗艾滋病新药艾博韦泰 III期临床试验及产业化 | 800.00 | 800.00 | 直线法 | 至报告期截止日，该项目尚未通过验收，故未进行摊销 | 以项目验收通过为时点开始进行摊销 | - | - | - | - |
| 艾博韦泰-2017年南京市引进国外技术、管理专家项目-抗HIV新药艾博韦泰研制 | 60.80 | 55.23 | 直线法 | 120个月； 在艾博韦泰专有技术的使用寿命内进行摊销 | 2018年5月 | 1.52 | 4.05 | - | - |

| 补助项目 | 2019年3月31日原值 | 递延收益2019年3月31日余额 | 摊销方法 | 期限及确定依据 | 摊销开始时点 | 计入各期损益的金额 | | | |
|--|--------------|------------------|------|--|---|-----------|--------|--------|--------|
| | | | | | | 2019年1-3月 | 2018年度 | 2018年度 | 2016年度 |
| 艾博韦泰-科创园产业扶持资金-长效抗艾新药艾博韦泰 | 1,000.00 | 956.21 | 直线法 | 2018年10月收到的500万元在115个月内摊销，2018年12月收到的500万元在113个月内摊销；在艾博韦泰专有技术的剩余使用寿命内进行摊销 | 由于收到政府补助款晚于艾博韦泰专有技术形成时点，因此收到政府补助款项时开始摊销 | 26.32 | 17.47 | - | - |
| 艾博韦泰-“创聚江宁”创新型企业家培育计划-原创长效抗艾滋病新药艾博韦泰 III 期临床试验及产业化 | 80.00 | 80.00 | 直线法 | 至报告期截止日，该项目尚未通过验收，故未进行摊销 | 以项目验收通过为时点开始进行摊销 | - | - | - | - |
| 艾博韦泰-“重大新药创制”科技重大专项-长效HIV融合抑制剂艾博韦泰的临床试验研究 | 817.00 | 742.11 | 直线法 | 与资产相关的政府补助：120个月；在艾博韦泰专有技术的使用寿命内进行摊销； 与收益相关的政府补助：政府补助附有研究任务和验收条件，2016年该部分研究任务达到并验收，在2016年确认营业外收入。 | 2018年5月 | 20.43 | 54.47 | - | - |

| 补助项目 | 2019年3月31日原值 | 递延收益2019年3月31日余额 | 摊销方法 | 期限及确定依据 | 摊销开始时点 | 计入各期损益的金额 | | | |
|---|--------------|------------------|------|--------------------------|------------------|-----------|--------|--------|--------|
| | | | | | | 2019年1-3月 | 2018年度 | 2018年度 | 2016年度 |
| 艾博韦泰及抗体3BNC117的联合疗法-国家科技重大专项课题一治疗艾滋病创新药及临床急需药物的研发 | 1,616.64 | 1,616.54 | 直线法 | 至报告期截止日，该项目尚未通过验收，故未进行摊销 | 以项目验收通过为时点开始进行摊销 | - | - | - | - |
| AB001-2017年江宁区新兴产业专项资金补助-第三代强效消炎镇痛透皮贴片 AB001 国际临床三期试验及产业化 | 170.00 | 170.00 | 直线法 | 至报告期截止日，该项目尚未通过验收，故未进行摊销 | 以项目验收通过为时点开始进行摊销 | - | - | - | - |
| 四川产业项目扶持资金 | 2,000.00 | 2,000.00 | 直线法 | 至报告期截止日，该项目尚未通过验收，故未进行摊销 | 以项目验收通过为时点开始进行摊销 | - | - | - | - |
| 齐河产业项目扶持资金 | 2,000.00 | 2,000.00 | 直线法 | 至报告期截止日，该项目尚未通过验收，故未进行摊销 | 以项目验收通过为时点开始进行摊销 | - | - | - | - |

三、请发行人说明发行人对政府补助是否存在依赖

报告期内，发行人计入当期损益的政府补助对净利润的影响如下：

单位：万元

| 项目 | 2019年 1-3月 | 2018年度 | 2017年度 | 2016年度 |
|---------------|---------------|------------|-----------|-----------|
| 政府补助计入损益金额 | 65.11 | 239.97 | 19.07 | 742.00 |
| 净利润 | -4,228.18 | -24,724.61 | -6,527.99 | -2,347.67 |
| 政府补助占当期净利润的比例 | -1.54% | -0.97% | -0.29% | -31.61% |

报告期各期末，发行人递延收益（未结转的政府补助）占资产总额的比例情况如下：

单位：万元

| 项目 | 2019年 1-3月 | 2018年度 | 2017年度 | 2016年度 |
|--------------------|---------------|-----------|-----------|-----------|
| 递延收益余额（未结转的政府补助余额） | 9,397.31 | 5,462.42 | 3,124.37 | 2,126.00 |
| 资产总额 | 86,056.44 | 72,338.98 | 56,645.89 | 54,124.99 |
| 未结转的政府补助余额占资产总额的比例 | 10.92% | 7.55% | 5.52% | 3.93% |

据上表，除了2016年度计入当期损益的政府补助占当期净利润的比例偏高之外，2017年度至2019年1-3月，发行人于收到的政府补助对日常经营影响较小。整体而言，发行人对政府补助不存在依赖。

四、请保荐机构、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，保荐机构具体履行了以下核查程序：

- 1、访谈发行人高级管理人员，了解收到的政府补助及相关项目情况；
- 2、查看发行人政府补助文件及对应的收款凭证，检查补助金额、补助性质及补助对象等，关注发行人对政府补助分类的判断是否适当，评估发行人判断与资产相关和与收益相关政府补助的依据，是否符合《企业会计准则》规定，是否存在分类不当的情形；
- 3、对于与资产相关的政府补助，检查发行人计入政府补助的原值、摊销方法、期限、确定依据、摊销开始时点及其摊销的具体情况，重新计算摊销金额并评估对报告期各期当期损益的影响，以及递延收益（未结转政府补助）占资产比

例情况；

4、计算发行人计入当期损益的政府补助对净利润的影响，结合发行人递延收益（未结转的政府补助）占资产总额的比例情况，评估发行人对政府补助是否存在依赖。

（二）核查意见

经核查，保荐机构认为：

1、发行人对报告期内的各项政府补助的划分合理，不存在应划分为与资产相关的政府补助划分为与收益相关的政府补助的情形；

2、发行人与资产相关的政府补助，计入政府补助的原值、摊销方法、期限、确定依据、摊销开始时点及其摊销的具体情况具有合理性，符合《企业会计准则》规定；

3、发行人对政府补助不存在依赖的情形。

经核查，申报会计师认为：

发行人对政府补助的会计处理在所有重大方面符合企业会计准则的规定。此外，发行人对政府补助不存在依赖的说明，与我们所了解的情况基本一致。

问题 46

招股说明书披露，报告期内发行人存在代收十三五专项款的情形。

请发行人补充披露：（1）报告期内其他应付款的明细构成情况；（2）代收十三五专项款单位名称、代收原因及代收程序是否合规；（3）应付第三方顾问服务费、应退市场特许推广费产生的原因、支付单位名称，并结合市场价格说明其公允性。

请保荐机构、申报会计师核查以上情况并发表明确意见。

回复：

一、请发行人补充披露报告期内其他应付款的明细构成情况

发行人已于招股说明书“第八节 财务会计信息与管理层分析”之“十二、资产质量分析”之“（三）偿债能力、流动性与持续经营能力分析”之“2、流动负债构成与变化”之“（4）其他应付款”补充披露如下：

“报告期各期末，公司其他应付款的具体构成情况如下：

单位：万元

| 项目 | 2019年3月31日 | | 2018年12月31日 | | 2017年12月31日 | | 2016年12月31日 | |
|-------------|------------|---------|-------------|---------|-------------|---------|-------------|---------|
| | 金额 | 比例 | 金额 | 比例 | 金额 | 比例 | 金额 | 比例 |
| 应付关联方代垫款项 | - | - | - | - | 47.08 | 3.07% | 46.95 | 4.32% |
| 应付第三方十三五专项款 | - | - | - | - | 738.06 | 48.10% | - | - |
| 应付第三方顾问服务费 | 493.43 | 60.89% | 386.60 | 57.73% | 24.39 | 1.59% | 367.52 | 33.83% |
| 应付第三方房租 | - | - | - | - | 355.36 | 23.16% | 306.10 | 28.17% |
| 应退市场特许推广费 | - | - | - | - | 311.32 | 20.29% | 311.32 | 28.65% |
| 应付第三方设备款 | 103.67 | 12.79% | 90.90 | 13.57% | 5.74 | 0.37% | 1.58 | 0.15% |
| 应付员工报销款 | 51.33 | 6.33% | 90.62 | 13.53% | 32.41 | 2.11% | 18.54 | 1.71% |
| 应付其他 | 161.99 | 19.99% | 101.56 | 15.17% | 20.10 | 1.31% | 34.52 | 3.18% |
| 合计 | 810.42 | 100.00% | 669.68 | 100.00% | 1,534.46 | 100.00% | 1,086.53 | 100.00% |

截至2016年末、2017年末、2018年末及2019年3月末，公司其他应付款余额分别为1,086.53万元、1,534.46万元、669.68万元和810.42万元，占流动负债的比例分别为59.81%、53.16%、22.88%和21.23%。公司其他应付款主要包括应付第三方十三五专项款、应付第三方顾问服务费、应付第三方房租、应退市场特许推广费等。

2017年末，公司其他应付款余额较2016年末上升41.23%，主要系公司2017年应付代收十三五专项款未结清所致。2018年末，公司其他应付款余额较2017年末减少56.36%，主要是由于公司应付的代收十三五专项款、房租等费用已于年末之前结清。2019年3月末，公司其他应付款余额较2018年末增加21.02%，主要系公司部分中介机构服务费未结清所致。”

二、请发行人补充披露代收十三五专项款单位名称、代收原因及代收程序是否合规

发行人已于招股说明书“第八节 财务会计信息与管理层分析”之“十二、资产质量分析”之“（三）偿债能力、流动性与持续经营能力分析”之“2、流

动负债构成与变化”之“（4）其他应付款”补充披露如下：

“1）应付十三五专项款

报告期内，公司是十三五新药创制重大专项“艾滋病药物”专项的全国牵头单位。公司于2017年12月收到财政拨款1,090.63万元，其中738.06万元需要转拨给负责项目子课题的其他单位。

截至2017年末，公司代收的十三五专项款具体构成如下：

单位：万元

| 序号 | 子课题单位名称 | 子课题名称 | 截至2017年末 应付金额 |
|----|---------------|-------------------------------------|------------------|
| 1 | 歌礼药业（浙江）有限公司 | 子课题二-艾滋病抗病毒治疗新药 ASC09 临床开发和产业化 | 200.00 |
| 2 | 江苏艾迪药业有限公司 | 子课题三-抗艾滋病1类新药 ACC007 的临床研究 | 145.40 |
| 3 | 安徽贝克生物制药有限公司 | 子课题四-治疗艾滋病重大品种-恩曲他滨替诺福韦复方制剂研发及产业化项目 | 140.00 |
| 4 | 上海迪赛诺药业股份有限公司 | 子课题五-抗艾滋病药物临床亟需品种 TLE、TLD、EFV 的开发 | 252.66 |
| 合计 | | | 738.06 |

经卫计委批准，由公司牵头，联合歌礼药业（浙江）有限公司、江苏艾迪药业有限公司、安徽贝克生物制药有限公司、上海迪赛诺生物医药有限公司共同承担十三五“重大新药创制科技重大专项”中的“治疗艾滋病创新药及临床急需药物的研发”课题，并按项目合同书的约定共同承担该课题的研发工作。公司为课题责任单位，其他单位为课题承担单位，在公司收到财政部拨款后，拨款至其他课题承担单位。项目周期为2017年1月1日至2020年12月31日。

根据公司与上表中承担子课题的研发单位分别签订的《“重大新药创制”科技重大专项课题协作合同书》，公司在转拨经费前需收到子课题研究单位提交的研究进展报告和下一阶段的研究计划，并按照合同书内容和子课题研究单位获批准的预算进度，转拨相应的科研经费。

此外，公司转拨协作经费前必须收到子课题单位开具的具有财务专用章的合法有效财务凭据，在收到财务凭据后14天内付款给予课题单位。公司代收十三五专项款的程序与合同书约定一致，程序合规，并已在规定时间内与其他负责子课题的单位结清相关款项。”

三、请发行人补充披露应付第三方顾问服务费、应退市场特许推广费产生的原因、支付单位名称，并结合市场价格说明其公允性

发行人已于招股说明书“第八节 财务会计信息与管理层分析”之“十二、资产质量分析”之“（三）偿债能力、流动性与持续经营能力分析”之“2、流动负债构成与变化”之“（4）其他应付款”补充披露如下：

“2）应付第三方顾问服务费

报告期各期末，公司应付第三方顾问服务费的主要构成如下：

单位：万元

| 单位名称 | 费用性质 | 2019年3月31日 | 2018年12月31日 | 2017年12月31日 | 2016年12月31日 |
|---------------------|---------|------------|-------------|-------------|-------------|
| 美富律师事务所 | H股上市律师费 | 252.50 | 257.37 | - | - |
| 毕马威华振会计师事务所（特殊普通合伙） | 上市审计费 | 186.15 | 87.50 | 20.00 | 10.00 |
| 重庆钧汇商务咨询有限公司上海分公司 | 尽职调查服务费 | 20.82 | 20.82 | - | - |
| 灼识企业管理咨询（上海）有限公司 | 行业顾问费 | 10.00 | 10.00 | - | - |
| 上海慧嘉投资顾问有限公司 | 融资咨询费 | - | - | - | 327.52 |
| 兴业证券股份有限公司 | 新三板服务费 | - | - | - | 30.00 |
| 其他 | | 23.96 | 10.91 | 4.39 | - |
| 合计 | | 493.43 | 386.60 | 24.39 | 367.52 |

报告期内，公司曾聘请相关中介机构协助其在新三板挂牌以及H股上市，因此产生了应付中介机构费用。公司聘请的中介机构多为专业服务领域知名企业，品牌形象良好，且与公司不存在关联关系。公司采取比价、询价等方式，根据市场情况以及中介机构的服务质量、服务内容等商定服务费用，价格公允。

3）应退市场特许推广费

2015年6月22日，公司与大连西古医疗器械有限公司（以下简称“大连西古”）签订了《市场特许权授权使用协议》。双方约定在协议有效期间（2015年8月28日至2019年8月27日），大连西古可在辽宁省内使用公司产品艾博韦泰市场特许权开展市场推广活动。

根据协议，大连西古将为艾博韦泰提供市场推广支持服务，公司后续将根

据市场推广情况向大连西古支付服务费。协议约定，大连西古需先行支付公司艾博韦泰市场特许权授权使用费 330 万元（含 6% 增值税），上述价格由双方根据市场情况协商决定，相关款项已于 2015 年收取。

由于公司在 2014 年已完成艾博韦泰 II 期临床试验，原预期将在 2015 年底之前实现生产销售，因此大连西古与公司签订协议以取得产品的经销权。但由于公司完成艾博韦泰 III 期临床试验及开展生产销售的实际时间与预期相比延迟，导致大连西古无法从该市场特许权获取经济利益流入。根据协议，公司对大连西古还有未完成的履约义务。经双方协商，公司承诺退回此前已收取的款项。2018 年 5 月，该款项已退回结清。”

四、请保荐机构、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，保荐机构具体履行了以下核查程序：

- 1、获取发行人其他应付款的分供应商列示的明细表，核查其明细构成情况；
- 2、对于代收十三五专项款，访谈发行人财务部负责人及相关经办负责人员，了解代收的程序及流程，并核对至政府补助文件、资金流水、入账凭证等；
- 3、访谈发行人，了解应付第三方顾问服务费、应退市场特许推广费产生的原因，核查对应的支付单位情况，并查阅市场价格评估价格的公允性。

（二）核查意见

经核查，保荐机构认为：

- 1、发行人已补充披露其他应付款的明细构成情况；
- 2、发行人代收十三五专项款按照《国家科技重大专项课题任务合同书》和《“重大新药创制”科技重大专项课题协作合同书》执行，代收的原因具有合理性，相关代收程序合规；
- 3、应付第三方顾问服务费和应退市场特许推广费价格公允，相关费用产生的原因具有合理性。

经核查，申报会计师认为：

- 1、发行人补充披露的报告期内其他应付款的明细，与我们所了解的情况基本一致；
- 2、发行人补充披露代收十三五专项款单位名称及代收原因，与我们所了解

的情况基本一致；

3、发行人代收程序的合规性，与我们所获取的信息无矛盾之处；

4、发行人补充披露的应付第三方顾问服务费和应退市场特许推广费产生的原因及支付单位的名称，与我们所了解的情况基本一致；此外，基于我们所执行的审计及核查程序，我们认为发行人第三方顾问服务费和应退市场特许推广费的定价不存在显失公允的情形。

问题 47

2019 年，发行人执行了金融工具相关新准则，但在招股说明书“主要会计政策和会计估计”中未充分披露。

请发行人：（1）在“会计政策、会计估计变更及差错更正”中披露发行人首次执行新金融工具准则调整执行当年年初财务报表的相关情况、首次执行新金融工具准则追溯调整前期比较数据或报表数据的说明；（2）采用新金融工具准则后发行人根据预计违约损失率计提的坏账准备比例与原按账龄计提的比例是否存在差异，请披露前后相关政策；（3）披露报告期内与财务会计信息相关的重要性水平的具体数值；（4）披露研发费用与开发支出的会计政策，如在其他部分已有披露，请进行索引。

请保荐机构、申报会计师对上述事项进行核查并发表核查意见。

回复：

一、在“会计政策、会计估计变更及差错更正”中披露发行人首次执行新金融工具准则调整执行当年年初财务报表的相关情况、首次执行新金融工具准则追溯调整前期比较数据或报表数据的说明

发行人已在招股说明书“第八节 财务会计信息与管理层分析”之“（十六）会计政策、会计估计变更及差错更正”补充披露如下：

“财政部于 2017 年颁布了修订后的《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》及《企业会计准则第 37 号—金融工具列报》等（以下合称“新金融工具准则”），本公司在申报期间内，自 2016 年 1 月 1 日至 2018 年 12 月 31 日止执行原金融工具准则，自 2019 年 1 月 1 日起执行新金融工具准则。

本公司按照新金融工具准则的衔接规定，对本公司新金融工具准则施行日（即 2019 年 1 月 1 日）未终止确认的金融工具的分类和计量（含减值）进行追溯调整。本公司未调整比较财务报表数据，将金融工具的原账面价值和在本公司新金融工具准则施行日的新账面价值之间的差额计入 2019 年年初未弥补亏损。

1、以按照财会[2019]6号规定追溯调整后的 2018 年 12 月 31 日财务报表为基础，执行新金融工具准则对 2019 年 1 月 1 日合并资产负债表及母公司资产负债表各项目的影 响汇总如下：

单位：元

| 报表科目 | 2018 年 12 月 31 日 | 2019 年 1 月 1 日 | 调整数 |
|---------|------------------|-----------------|-----------------|
| 交易性金融资产 | - | 185,109,476.56 | 185,109,476.56 |
| 其他流动资产 | 186,867,735.61 | 1,758,259.05 | -185,109,476.56 |
| 其他综合收益 | 1,108,632.01 | -844.55 | -1,109,476.56 |
| 未分配利润 | -387,243,759.35 | -386,134,282.79 | 1,109,476.56 |
| 合计 | -199,267,391.73 | -199,267,391.73 | - |

2、以按照财会[2019]6号规定追溯调整后的 2018 年 12 月 31 日财务报表为基础，将金融资产按照原金融工具准则和新金融工具准则的规定进行分类和计量的结果对比如下：

单位：元

| 原金融工具准则 | | | 新金融工具准则 | | |
|--------------------|---------------------|----------------|------------------|-------------------|----------------|
| (2018 年 12 月 31 日) | | | (2019 年 1 月 1 日) | | |
| 项目 | 计量类别 | 账面价值 | 项目 | 计量类别 | 账面价值 |
| 货币资金 | 摊余成本 | 185,144,663.61 | 货币资金 | 摊余成本 | 185,144,663.61 |
| 应收账款 | 摊余成本 | 735,255.34 | 应收账款 | 摊余成本 | 735,255.34 |
| 其他应收款 | 摊余成本 | 384,061.93 | 其他应收款 | 摊余成本 | 384,061.93 |
| 其他流动资产-理财产品 | 以公允价值计量且其变动计入其他综合收益 | 185,109,476.56 | 交易性金融资产 | 以公允价值计量且其变动计入当期损益 | 185,109,476.56 |

3、以按照财会[2019]6号规定追溯调整后的 2018 年 12 月 31 日财务报表为基础，将原金融资产账面价值调整为按照新金融工具准则的规定进行分类和计量的新金融资产账面价值的调节如下：

单位：元

| 项目 | 金额 |
|---------------------------------------|----------------|
| 以公允价值计量且其变动计入当期损益 | |
| 交易性金融资产 | |
| 2018年12月31日 | - |
| 加：自其他流动资产(可供出售金融资产) 转入(原金融工具准则)(注) | 185,109,476.56 |
| 2019年1月1日 | 185,109,476.56 |
| 以公允价值计量且其变动计入当期损益的金融资产合计(新金融工具准则) | 185,109,476.56 |

单位：元

| 项目 | 金额 |
|---|-----------------|
| 以公允价值计量且其变动计入其他综合收益 | |
| 可供出售金融资产(其他流动资产) | |
| 2018年12月31日 | 185,109,476.56 |
| 减：转出至按照要求必须分类为以公允价值计量且其变动计入当期损益(新金融工具准则)(注) | -185,109,476.56 |
| 2019年1月1日 | - |
| 以公允价值计量且其变动计入其他综合收益的金融资产合计(新金融工具准则) | - |

注：于2018年12月31日，公司持有浮动收益的银行理财产品账面价值为18,510.94万元。公司执行新金融工具准则后，由于该理财产品的合同现金流量特征不符合基本借贷安排，故于2019年1月1日，公司将此银行理财产品从其他流动资产(可供出售金融资产)重分类为以公允价值计量且其变动计入当期损益的金融资产，列示为交易性金融资产。

4、以按照财会[2019]6号规定追溯调整后的2018年12月31日财务报表为基础，将原金融工具减值准备期末金额调整为按照新金融工具准则的规定进行分类和计量的新损失准备的调节如下：

单位：元

| 计量类别 | 按原金融工具准则计提损失准备(2018年12月31日) | 重分类 | 重新计量 | 按新金融工具准则计提损失准备(2019年1月1日) |
|--------------|-----------------------------|-----|------|---------------------------|
| 以摊余成本计量的金融资产 | | | | |
| 应收账款 | -2,936.32 | - | - | -2,936.32 |
| 其他应收款 | -105,286.80 | - | - | -105,286.80 |
| 总计 | -108,223.12 | - | - | -108,223.12 |

”

二、采用新金融工具准则后发行人根据预计违约损失率计提的坏账准备比例与原按账龄计提的比例是否存在差异，请披露前后相关政策

发行人已在招股说明书“第八节 财务会计信息与管理层分析”之“六、主要会计政策和会计估计”之“（七）金融工具”披露相关内容，具体如下：

“1、原金融工具准则

应收款项按下述原则运用个别方式和组合方式评估减值损失。

运用个别方式评估时，当应收款项的预计未来现金流量(不包括尚未发生的未来信用损失)按原实际利率折现的现值低于其账面价值时，本公司将该应收款项的账面价值减记至该现值，减记的金额确认为资产减值损失，计入当期损益。

当运用组合方式评估应收款项的减值损失时，减值损失金额是根据具有类似信用风险特征的应收款项(包括以个别方式评估未发生减值的应收款项)的以往损失经验，并根据反映当前经济状况的可观察数据进行调整确定的。

在应收款项确认减值损失后，如有客观证据表明该金融资产价值已恢复，且客观上与确认该损失后发生的事项有关，本公司将原确认的减值损失予以转回，计入当期损益。该转回后的账面价值不超过假定不计提减值准备情况下该金融资产在转回日的摊余成本。

1) 单项金额重大并单独计提坏账准备的应收款项

| | |
|----------------------|---|
| 单项金额重大的判断依据或金额标准 | 单项金额为应收款项余额前五名的款项视为重大。 |
| 单项金额重大并单独计提坏账准备的计提方法 | 当应收款项的预计未来现金流量(不包括尚未发生的未来信用损失)按原实际利率折现的现值低于其账面价值时，本公司对该部分差额确认减值损失，计提应收款项坏账准备。 |

2) 单项金额不重大但单独计提坏账准备的应收款项

| | |
|---------------------|---|
| 单项金额不重大但单独计提坏账准备的理由 | 应收账款的未来现金流量现值与以账龄为信用风险特征的应收账款组合的未来现金流量存在显著差异。 |
| 坏账准备的计提方法 | 当应收款项的预计未来现金流量(不包括尚未发生的未来信用损失)按原实际利率折现的现值低于其账面价值时，本公司对该部分差额确认减值损失，计提应收款项坏账准备。 |

3) 按信用风险特征组合计提坏账准备的应收款项

对于上述1)和2)中单项测试未发生减值的应收款项，本公司也会将其包括在具有类似信用风险特征的应收账款组合中再进行减值测试。

本公司就应收账款及其他应收款(不含本公司合并范围内应收款项)按信用风险特征组合计提坏账准备的方法为账龄分析法，计提坏账准备的比例如下：

| 账龄 | 应收账款计提比例% | 其他应收账款计提比例% |
|--------------|-----------|-------------|
| 30天以内(含30天) | - | - |
| 30-90天(含90天) | 5 | 5 |
| 90天-1年(含1年) | 5 | 5 |
| 1-2年(含2年) | 20 | 20 |
| 2-3年(含3年) | 70 | 70 |
| 3年以上 | 100 | 100 |

2、新金融工具准则

本公司以预期信用损失为基础，对下列项目进行减值会计处理并确认损失准备：

对于应收账款，本公司始终按照相当于整个存续期内预期信用损失的金额计量其损失准备，并以逾期天数与违约损失率对照表为基础计算其预期信用损失。根据本公司的历史经验，不同细分客户群体发生损失的情况没有显著差异，因此在根据逾期信息计算减值准备时未进一步区分不同的客户群体。本公司自2018年8月开始销售，故历史数据较少，因此每季度对违约损失率进行更新。2019年3月31日计提坏账准备的比例如下：

| 违约损失率 | 2019年3月31日 |
|--------|------------|
| 未逾期 | 0.1% |
| 逾期1年以内 | 4.0% |

本公司的其他应收款主要由备用金以及押金组成，较2016年至2018年末发生重大变化，因此预期损失率与账龄分析法下坏账准备计提比例一致。”

三、披露报告期内与财务会计信息相关的重要性水平的具体数值

发行人已在招股说明书“第八节 财务会计信息与管理层分析”之“七、报告期内与财务会计信息相关的重要性水平”补充披露如下：

“在判断项目金额大小的重要性时，公司主要考虑该项目金额占总资产、总负债等直接相关项目金额情况或报告期各期同比变动情况，具体为：超过报

告期各期末资产总额、负债总额 5%的资产、负债类科目，公司认为重要的损益表科目或报告期各期同比发生超过 30%重大变动的财务报表科目。”

四、披露研发费用与开发支出的会计政策，如在其他部分已有披露，请进行索引

发行人已在招股说明书“第八节 财务会计信息与管理层分析”之“六、主要会计政策和会计估计”之“（十）无形资产”披露研发费用与开发支出相关的会计政策。

五、请保荐机构、申报会计师对上述事项进行核查并发表核查意见

（一）核查程序

就上述事项，保荐机构具体履行了以下核查程序：

1、复核发行人针对新金融工具准则对分类、计量的影响的评估，复核发行人采取新金融工具准则后比较财务报表的追溯调整金额；

2、获得所有金融工具的合同，审阅合同条款，查看金融工具所对应的现金流特征，及金融工具相关合同的业务模式，评价金融工具的分类恰当性；

3、根据新金融工具准则，复核发行人计提坏账的会计处理是否合规；

4、查验发行人应收账款坏账计提比例变更相关的文件资料及所履行的程序；

5、获取发行人的预期信用损失模型，对应收账款迁徙率、历史损失率及预期损失率等数据的计算进行复核和评估，分析其合理性，并重新计算信用损失余额；

6、比较原金融工具准则与新金融工具准则下坏账计提比例的差异，评估差异情况，核查新金融工具准则下坏账计提比例是否充分；

7、评估发行人认定的与财务会计信息相关的重要性水平的量化标准，分析其合理性；

8、检查发行人招股书披露情况，是否对研发费用与开发支出的会计政策进行了披露。

（二）核查意见

经核查，保荐机构认为：

1、发行人报告期内的会计政策变更符合《企业会计准则》和财政部的相关法规；

- 2、发行人已补充披露新金融工具准则相关会计政策变更的情况；
 - 3、发行人已根据预计违约损失率计提的坏账准备比例与原按账龄计提的比例的差异情况披露前后相关政策；
 - 4、发行人已补充披露与财务会计信息相关的重要性水平的量化标准，具有合理性；
 - 5、发行人已对研发费用与开发支出的会计政策的披露情况进行了索引。
- 经核查，申报会计师认为：
- 1、发行人执行新金融工具准则的会计处理在所有重大方面符合企业会计准则的规定；
 - 2、发行人关于财务会计信息相关的重要性水平的具体数值的披露，与我们在审计及核查过程中所获得的会计资料所了解的情况基本一致。

六、关于风险揭示

问题 48

请发行人：（1）从发现新的在研药品或候选药物的难度、临床结果存在不确定性、招募合格临床试验患者的难度及成本、临床试验中可能发生不良事件而延迟获得监管批准等方面，充实、完善“重大事项提示”和“风险因素”两章节中，关于“新药研发风险”的披露，使投资者能更全面、清晰地了解发行人在新药研发过程中面临的风险。（2）首轮问询问题中相关风险因素提示；（3）艾滋病疫苗的研制情况和进展可能对发行人已上市产品的不利影响；（4）政府是否存在扩大免费抗艾滋病用药品种的计划 and 趋势，如是，对发行人产品销售的影响等。

请发行人结合公司实际情况作风险提示，提高风险因素披露的针对性、相关性和完整性，尽量对风险因素作定量分析，对导致风险的变动性因素作敏感性分析。无法进行定量分析的，应有针对性地作出定性描述。风险因素中不得包含风险对策、发行人竞争优势及类似表述。

请保荐机构督促发行人修改并完善招股说明书中与风险相关的披露内容。

回复：

一、从发现新的在研药品或候选药物的难度、临床结果存在不确定性、招募合格临床试验患者的难度及成本、临床试验中可能发生不良事件而延迟获得监管批准等方面，充实、完善“重大事项提示”和“风险因素”两章节中，关于“新药研发风险”的披露，使投资者能更全面、清晰地了解发行人在新药研发过程中面临的风险

发行人已于《招股说明书》“重大事项提示”之“五、本公司特别提醒投资者注意“第四节 风险因素”中的下列风险”之“（一）技术风险”之“1、新药研发风险”以及“第四节 风险因素”之“一、技术风险”之“（一）新药研发风险”中修改、补充披露如下：

“（一）新药研发风险

本公司是一家专注于新药研发、生产与销售的创新型生物医药企业，在新药研发上做了较大投入。新药研发风险高、周期长、投入大，新药研发过程包括候选药物发现、临床前研究、临床试验和药品审批等阶段，新药研发的风险主要体现在为候选药物筛选风险、临床结果不确定的风险、临床进度不如预期的风险及审批风险等，具体如下：

1、候选药物筛选风险

公司的持续研发能力依赖于公司对候选药物成药性的判断能力，该能力基于公司研发团队对疾病领域未被满足的临床需求、现有治疗手段和药物的局限、市场前景、药物作用机理及靶点、药物的成药性和安全性等方面的充分研究。公司无法保证成功识别及筛选潜在的在研药品和/或适应症，且潜在的在研药品可能因缺乏疗效或产生毒副作用等而无后续开发潜力。如公司将研发精力及资源集中于最终可能被证明无后续开发潜力的潜在在研药品、适应症或其他潜在项目，可能会对公司的业务、财务状况造成不利影响。

2、临床结果不确定的风险

对于新药研发项目，即使在研药品的临床前研究及初期临床试验结果良好，仍无法保证后期临床试验的结果能够达到预期。如果公司未来的临床试验结果未达预设终点指标，导致在研药品无法获批上市或获批上市时间不及预期，将对公司的经营业绩、财务状况及未来发展前景产生不利影响。

3、临床进度不如预期的风险

公司临床试验在招募患者和确定临床试验机构时可能因入组患者的人数、患者招募成本、试验计划界定患者的资格标准、竞争对手同时进行类似临床试验等因素而遇到困难，导致临床试验进度不达预期，对公司的经营业绩、财务状况及未来发展前景产生不利影响。

4、新药审批风险

本公司的在研药品能否实现商业化取决于在研药品能否按预期时间获得国家药监局或其他国家药品监管部门的批准。药品监管政策的变化也对新药临床开发、上市申请、生产制造等产生较大影响。如果公司在研项目未达预设终点指标，将导致公司延迟甚至无法就上述两款在研药物对应的适应症取得中国国家药监局、美国 FDA 或其他监管部门的批准上市，从而导致公司在研药物的临床开发等前期投入无法回收，对公司的未来发展前景产生不利影响。”

发行人已将“重大事项提示”之“五、本公司特别提醒投资者注意“第四节风险因素”中的下列风险”之“（一）技术风险”之“2、新药审批风险”以及“第四节 风险因素”之“一、技术风险”之“（二）新药审批风险、（四）研发项目筛选风险”整合进入“新药研发风险”部分中。

二、首轮问询问题中相关风险因素提示

发行人已结合公司实际情况对首轮问询问题中涉及的相关风险因素提示，于招股说明书“重大事项提示”以及“第四节 风险因素”进行了修订及补充披露。

三、艾滋病疫苗的研制情况和进展可能对发行人已上市产品的不利影响

发行人已于《招股说明书》“第四节 风险因素”之“三、经营风险”中对艾滋病疫苗的研制情况和进展可能对发行人已上市产品的不利影响补充披露如下：

“（十五）艾滋病疫苗对发行人已上市产品的竞争风险

2019年6月，中国疾控中心发布消息称，由我国自主研发，具有完全自主知识产权的艾滋病候选疫苗（DNA-rTV）在北京佑安医院和浙江大学医学院附属第一医院开展临床 II 试验，计划招募 160 名志愿者。另外，世界各类政府资助实验室及大型药企也在寻求艾滋病疫苗方面的技术突破。如果艾滋病疫苗最终

研发成功，可能会改变现有艾滋病的防治方案，对公司产品的未来市场前景造成不利影响，从而影响公司的核心竞争力、财务状况及未来发展前景。”

四、政府是否存在扩大免费抗艾滋病用药品种的计划和趋势，如是，对发行人产品销售的影响等

如前述，政府是存在扩大免费抗艾滋病用药品种的计划和趋势。发行人已于《招股说明书》“第四节 风险因素”之“三、经营风险”对免费抗艾滋病用药品种的扩大对发行人产品销售的风险补充披露如下：

“（十六）免费抗艾滋病用药品种扩大对发行人产品销售的风险

近年来，国家不断扩大对防治艾滋病的投入力度，包括降低免费接受艾滋病治疗的标准、扩大免费艾滋病用药品种、保障防治经费和药品供应等。政府不断扩大免费艾滋病用药品种，可能会影响患者购买发行人产品的意愿，从而对发行人的产品销售产生不利影响。”

五、请发行人结合公司实际情况作风险提示，提高风险因素披露的针对性、相关性和完整性，尽量对风险因素作定量分析，对导致风险的变动性因素作敏感性分析。无法进行定量分析的，应有针对性地作出定性描述。风险因素中不得包含风险对策、发行人竞争优势及类似表述。

发行人已于招股说明书“重大事项提示”之“五、本公司特别提醒投资者注意“第四节 风险因素”中的下列风险”之“（三）经营风险”、“第四节 风险因素”之“三、经营风险”对艾可宁需与其他抗逆转录病毒药物联合使用的风险补充披露如下：

“（一）艾可宁需与其他抗逆转录病毒药物联合使用的风险

与其他抗 HIV 病毒的“鸡尾酒疗法”类似，艾可宁需与其他抗逆转录病毒药物联合使用，无法作为抗 HIV 病毒的完整治疗方案。使用艾可宁期间，HIV 患者仍需每日服用其他抗逆转录病毒药物，若患者未能按时服用其他抗逆转录病毒药物，可能导致治疗效果不及预期。”

同时，发行人已于招股说明书补充披露了“艾可宁需与其他抗逆转录病毒药物联合使用”的相关表述。

发行人已结合公司实际情况于招股说明书“重大事项提示”以及“第四节 风险因素”对风险因素进行了修订及补充披露，对于可以进行定量分析的，发行人已对导致风险的变动性因素作敏感性分析，对于无法进行定量分析的，发行人已进行了有针对性地定性描述，风险因素披露具有针对性、相关性及完整性，未包含风险对策、发行人竞争优势及类似表述。

六、请保荐机构督促发行人修改并完善招股说明书中与风险相关的披露内容

保荐机构已督促发行人结合公司实际情况，就相关风险因素在招股说明书“重大事项提示”以及“第四节 风险因素”中对相关内容进行补充披露或完善。

七、关于其他事项

问题 49

招股说明书披露，发行人本次拟申请公开发行不超过 8,996 万股人民币普通股，拟用本次募集资金投入项目金额约 20 亿元。

请发行人：（1）结合目前产能利用率和产销率情况、研发管线的产品数量与当前投入金额和匹配的进展情况、未来营运资金规划等，说明建设年产能为 1,000 万支生产线及募集资金金额的融资必要性；（2）说明艾可宁+3BNC117 联合疗法临床研发项目在中美两国均已开始临床二期实验，但发行人依旧拟投资 1253 万元用于临床前研究的原因及合理性，并结合同行业可比公司新药临床研究费用说明发行人募投项目中临床研究费用概算的合理性；（3）对比艾可宁+3BNC117 联合疗法临床研发项目与新型透皮镇痛贴片 AB001 临床研发项目的试验方案差异，说明艾可宁+3BNC117 联合疗法临床研发项目注册费用与人工费用显著更高的原因；（4）补充披露营销网络建设项目的具体建设计划，包括但不限于地域选择、发展方式、拟达到的实质性成效等；（5）说明募投项目是否已履行相关的行政审批和备案程序，是否已取得募投实施所需的土地或房产。

请保荐机构核查并发表意见。

回复：

一、结合目前产能利用率和产销率情况、研发管线的产品数量与当前投入金额和匹配的进展情况、未来营运资金规划等，说明建设年产能为 1,000 万支生产线及募集资金金额的融资必要性

（一）“1,000 万支注射用 HIV 融合抑制剂项目”一期建设项目融资必要性

1、产销率情况

2018 年度及 2019 年 1-3 月，公司主要产品艾可宁的产销率分别为 14.02% 和 22.98%。由于艾可宁尚处于商业化的起步阶段，国内市场对于艾可宁的认知度仍需要培育，因此，2018 年度及 2019 年 1-3 月公司的艾可宁产销率较低。未来随着公司开拓海内外市场、进一步开展学术推广并拓展经销网络，艾可宁产销率预计将得以提高。

2、产能利用率情况

2018 年度及 2019 年 1-3 月，公司主要产品艾可宁的产能利用率分别为 19.58% 和 28.28%。由于乾德路生产基地尚处于生产初期，尚未实现规模化生产，因此产能利用率较低。未来随着生产规模的进一步扩大，产能利用率有望提高。

3、产能扩建项目的实施必要性

本项目设计年产能为 1,000 万支，项目总投资额为 40,000 万元。本次募投项目拟用于本项目的一期产能建设，项目总投资额为 16,287 万元，其中拟用本次募集资金投入金额 13,495 万元，投产后预计年产能为 250 万支。

2018 年中国 HIV 病毒携带人数约为 125 万人，艾可宁目标患者人群中的慢性治疗患者（包括耐药患者、肝肾功能异常患者等）、住院及重症患者（包括 HIV 合并机会性感染、外科患者等）约为 59.80 万人，若进一步考虑暴露后预防的人群数量，艾可宁的目标患者数量将更为广泛。我国当前抗 HIV 病毒治疗细分领域中仍有较多临床需求未被满足。公司将针对艾可宁实施差异化的竞争策略，重点开拓中国及发展中国家的抗 HIV 病毒药物市场，目标推广人群超百万人。随着公司持续开展国内市场的药物推广活动、扩大销售渠道，提升艾可宁在中国市场的渗透率，并开始发展中国家市场销售，预计未来艾可宁的销售将持续增长。

目前公司的艾可宁制剂产能为 18 万支，预计现有产能未来将无法满足市场需求。“1,000 万支注射用 HIV 融合抑制剂项目”一期建设项目的实施将较大程度上缓解艾可宁制剂的产能限制，满足逐渐增长的市场需求，为公司提升国内市

市场占有率及布局海外市场提供坚实基础。

(二)“艾可宁+3BNC117 联合疗法临床研发项目”及“新型透皮镇痛贴片 AB001 临床研发项目”融资必要性

全球主要医药龙头企业每年都进行大量研发费用投入，推动新产品开发，提高行业领导地位和产品竞争力。我国医药市场近年来虽增长迅速，但整体而言仍存在研发投入不足、规模小、缺乏核心竞争力、低水平重复建设等突出问题。公司正在加速新药产品线的全球开发，拥有两个美国 II 期临床开发阶段的新药。

在抗 HIV 病毒治疗领域，经过多年的研发投入及不懈努力，公司已经取得了该领域的多项专利，核心产品已经实现商业化。公司正加速新药产品线的全球开发，将艾可宁与广谱中和抗体 3BNC117 组成一个全注射、两药组合的联合疗法，适用于抗艾滋病领域“多重耐药、维持疗法、免疫治疗和预防”4 种适应症，进一步丰富公司的产品线，强化公司的竞争能力，持续提升公司在全球抗艾滋病领域的竞争地位。截至公司第二届董事会第三次会议决议日，本项目已累计投入 8,385 万元，主要用于该项目引进授权费用的首付款及相关税金，未包含临床试验阶段的相关费用。公司计划投入 116,150 万元用于艾可宁+3BNC117 联合疗法于中国及美开展的多种适应症的临床 II 期与 III 期临床用药生产费用、临床试验费用及相关人工费用。

在疼痛治疗领域，新型透皮镇痛贴片 AB001 已完成美国 II 期临床试验。公司相信，AB001 将有潜力成为肌肉骨骼关节疼痛治疗领域同类最优(best-in-class)的贴片，抓住局部贴剂市场未来快速增长的机遇，进一步提升公司收入水平。截至公司第二届董事会第三次会议决议日，AB001 临床研发项目已累计投入 85 万元，主要用于该项目的临床注册费用，公司计划投入 4,690 万元用于 AB001 于中国开展的 I 期及 III 期临床用药生产费用、临床试验费用及相关人工费用。

(三)“营销网络建设项目”的实施必要性

营销网络建设项目将有利于公司产品实现快速有效的市场覆盖。未来随着公司销售规模的持续扩大，将对公司的营销网络、服务能力及市场响应速度提出更高的要求。伴随未来公司销售规模及业务覆盖区域的持续扩大，公司需要提升并完善现有的营销网络，以及时应对高速增长的市场需求，促进公司业务的快速发展。此外，企业影响力是医药企业竞争力的重要组成部分。国际大型药企公司因

其企业品牌形象深入人心,帮助其在国内外赢得了较大的市场份额。通过本项目,公司将加大药品推广的资金和人力投入,不断提高公司的药品认知度,塑造公司形象,对艾可宁提升市场份额以及顺利进入市场并实现快速增长都有着重要意义。

(四)“补充流动资金项目”融资必要性

发行人属于新药研发企业,目前药物销售仍然处于起步阶段,销售收入规模较小。在不考虑外部融资的情况下,仅仅依靠自有资金难以支撑企业日常经营。另外,随着公司业务规模的扩大,企业需要通过 IPO 补充流动资金来维持经营活动的资金占用压力。

公司预计于 2024 年可以实现盈利,未来几年对流动资金需求较大。公司本次补充流动资金金额为 6 亿元,未超过拟募集资金总额的 30%,补充流动资金项目能够极大缓解公司流动资金压力,对公司未来创新药物的研发、生产和销售等方面提供持续资金支持,因此,本次补充流动资金项目具有必要性及规模合理性。自公司核心产品艾可宁 2018 年 8 月正式投入商业化生产以来,公司开始实现销售收入,随着艾可宁的进一步市场推广,预计产品销售收入将有所提升。营业规模的提升使得公司对流动资金的需求快速增长,公司未来存在较大流动资金缺口。流动资金到位后,公司的资金实力将得到增强,可以保证公司生产经营的顺利开展,提升公司的市场占有率及抗风险能力。

综上,发行人“1,000 万支注射用 HIV 融合抑制剂项目”一期建设项目、“艾可宁+3BNC117 联合疗法临床研发项目”、“新型透皮镇痛贴片 AB001 临床研发项目”、“营销网络建设项目”及“补充流动资金项目”具有融资必要性。

二、说明艾可宁+3BNC117 联合疗法临床研发项目在中美两国均已开始临床二期实验,但发行人依旧拟投资 1253 万元用于临床前研究的原因及合理性,并结合同行业可比公司新药临床研究费用说明发行人募投项目中临床研究费用概算的合理性

(一)投资 1253 万元用于临床前研究的原因及合理性

新药研发是一个包括动物和人的安全性和有效性评价的逐步推进的过程,临床前安全性评价可以贯穿在新药进入临床试验,上市申请乃至上市后研究的全部过程。根据不同品种及进入临床 I 至 III 试验和上市申请不同阶段的要求,研发

企业将针对性的开展必要的临床前期研究，以支持临床试验和上市申请。根据美国食品药品监督管理局和中国国家食品药品监督管理局的要求及相关研发指南，艾可宁+3BNC117 联合疗法在进行必要的临床试验之外，仍需进行相关的临床前研究，包括 GLP（Good laboratory practice of drug，药品非临床研究质量管理规范）条件下的安全评价试验等，以支持 III 期临床试验、新药申请(New Drug Application)和生物制品许可申请（Biologic License Application，以下简称“BLA”）。艾可宁+3BNC117 联合疗法临床研发项目中，发行人拟将 1,253 万元临床前研究用于支持新药申请以及生物制品许可申请需补充的临床前研究。具体分拆项目及对应金额如下：

| 项目 | 费用（万元人民币） |
|---------------------|-----------|
| 联合疗法 GLP 条件下的安全评价试验 | 1,000 |
| 用于药代动力学实验的试剂制备 | 10 |
| 两药联合体外抗病毒活性研究 | 123 |
| 猕猴实验 | 120 |
| 合计 | 1,253 |

（二）艾可宁+3BNC117 联合疗法临床研发项目研究费用概算的合理性

联合疗法临床研发项目的总投资为 124,535 万元，临床研究费用为 89,697 万元，临床药物生产费用 25,093 万元。发行人联合疗法具体的研发费用与对应的临床设计如下：

| 项目明细 | 内容 | 金额(万元) | 入组病人数 | 单病人研发成本(万元) |
|----------------|---|-----------|-----------------------------|-------------|
| 引进授权费用 | 首付款/维护费，里程碑金，税金，专利费，SAB 费用，保险费，辅助项目（SAB 会议） | 9,745.00 | 不适用 | 不适用 |
| 生产费用 | 支持 BLA 申报所需 CMC 及质量研究，临床样品委托生产，样品存储及进出口运输，细胞库建立，技术转移及放大生产，相互作用试验，辅助项目 | 25,093.00 | | |
| 临床研究费用： | | | | |
| 临床准备 | 临床前研究费用 | 1,253.00 | | |
| 美国临床试验费用 | 在美国与中国两地开展部分临床试验所产生的试验费用、数据管理、统计、分析检测费用 | 8,296.00 | 多重耐药适应症 II 期临床计划入组患者人数：25 人 | 80.00 |
| | | | 维持疗法适应症 II 期临床计划入组患者人数：80 人 | 78.70 |

| 项目明细 | 内容 | 金额(万元) | 入组病人数 | 单病人研发成本(万元) |
|------------|--|------------|----------------------------------|-------------|
| 中国临床试验费用 | | 25,988.00 | 维持疗法 II 临床试验入组患者人数: 24 人 | 26.17 |
| | | | 暴露前预防 I 期临床试验入组患者人数: 30 人 | 12.00 |
| | | | 暴露前预防 II 期临床试验入组患者人数: 200 人 | 25.00 |
| | | | 暴露前预防 III 期临床试验入组患者人数: 1,000 人 | 20.00 |
| 中美联合临床试验费用 | 在美国与中国两地开展联合疗法用于维持治疗适应症 III 期临床和多重耐药 III 期临床试验所产生的试验费用、CRO 聘用费用、数据管理、统计、分析检测费用、对照药物费用等 | 43,684.00 | 多重耐药适应症 III 期临床计划入组患者人数: 60 人 | 100.00 |
| | | | 维持疗法适应症 III 期临床计划入组患者人数: 1,000 人 | 37.68 |
| 注册费用 | 临床试验申报与注册费用 | 1,465.00 | 不适用 | 不适用 |
| 人工费用 | 临床人员工资以及差旅费用 | 9,011.00 | 不适用 | 不适用 |
| 合计 | | 124,535.00 | | |

注: 上述单病人研发成本为基于目前的病人入组成本估算, 未来实际临床单组人研发成本可能与目前估算情况存在一定差异。

1、单个入组患者费用的可比分析

中裕新药(股票代码: 4147.TWO)主要从事抗 HIV 病毒药物的研发、生产及销售, 其用于 HIV 多重耐药患者的抗体注射药物 TMB-355 的研究费用及单病人研发成本情况如下:

| 研发阶段 | 研发金额(亿元人民币) | 入组病人数(人) | 单病人研发成本(万元) | 内容 |
|-------------------|-------------|----------|-------------|---|
| 引进授权费用 | 0.79 | 不适用 | 不适用 | 向 Genentech 支付上市里程碑金, 向 Cability 支付上市里程碑金 |
| III 期临床试验及 BLA 申报 | 0.39 | 40 | 97.50 | 委托临床试验费用及查验登记送件相关费用, 不包括授权权利金支出、药品委托生产研发费用与公司内部研发支出 |
| IIIb 期临床试验 | 0.86 | 113 | 76.10 | |

| | | | | |
|------|---|-----|-----|---|
| 注册费用 | 0 | 不适用 | 不适用 | 美国药品监督管理局规定一般药物注册费用为 6,200 万元新台币，约合人民币 1,400 万元。但是由于 TMB-355 为孤儿药，该费用被全额减免。 |
|------|---|-----|-----|---|

数据来源：中裕新药公司年报及相关公告

由于各国政府对 HIV 病毒携带者均有严格的隐私保护措施，入组 HIV 病毒携带者并开展临床试验对难度大、成本高。

根据中裕新药（股票代码：4147.TWO）中裕新药（股票代码：4147.TWO）开发的抗 HIV 病毒药物 TMB-355 应用于多重耐药适应症。TMB-355 的 III 期临床试验及 BLA 申报阶段的单病人研发成本 97.50 万元，IIb 期临床试验阶段的单病人研发成本为 76.10 万元。根据发行人联合疗法具体的研发费用投入情况，多重耐药适应症 II 期临床试验的单病人研发成本为 80 万元，多重耐药 III 期临床试验的单病人研发成本为 100 万元。发行人联合疗法多重耐药临床试验的单病人研发成本与同类公司类似药物临床试验的单病人研发成本具有可比性。

此外，发行人维持疗法适应症美国和中国 II 期临床试验的单病人研发成本分别为 78.70 万元、26.17 万元，维持疗法中美联合 III 期临床试验的单病人研发成本为 37.68 万元；暴露前预防 I 期-III 期临床试验的单病人研发成本分别为 12 万元、25 万元和 20 万元，发行人维持疗法、暴露前预防单病人研发成本均低于多重耐药临床试验的单病人研发成本。

2、拟探索适应症患者入组数量的可比分析

（1）多重耐药适应症

根据美国食品药品监督管理局（clinicaltrials.gov）公开信息，中裕新药（股票代码：4147.TWO）开发的抗 HIV 病毒药物 TMB-355 应用于多重耐药适应症。TMB-355 的 IIb 期临床试验入组人数为 113 人，发行人多重耐药适应症 II 期及 III 期临床计划入组人数分别为 25 人和 60 人。

（2）维持疗法适应症

根据美国食品药品监督管理局（clinicaltrials.gov）公开信息，台湾联生制药（股票代码：6471.TWO）用于 HIV 病毒维持疗法的抗体 UB-421 的美国临床 III

期试验计划入组 520 人。发行人将于美国、中国两地开展该适应症的 II 期及 III 期临床试验，计划入组人数分别为 104 人和 1,000 人。

（3）暴露预防适应症

此外，根据美国食品药品监督管理局（clinicaltrials.gov）公开信息，美国大型制药企业吉利德正在研发的抗艾新药 Cabotegravir 拟用于 HIV 暴露前预防，其 III 期临床试验计划入组 3,200 名患者；国际知名药企葛兰素史克及其旗下专注 HIV 抗病毒药物开发的制药公司 ViiV 与吉利德正在共同研发的抗艾新药 Truvada 拟用于 HIV 暴露前预防，其 I 期临床试验计划入组 1,325 名患者。发行人暴露预防 I 期-III 期临床试验入组病人数 1,230 人具有合理性。

综上，发行人拟探索适应症的患者入组数量与同类公司类似药物的患者入组数量具有可比性。

3、生产费用

联合疗法临床试验相关的生产费用主要包括：（1）向 CMO 关于抗体技术转移及相关生产费用；（2）BLA 申报相关生产工艺验证及 CMC（化工质量控制）；（3）样品储存及运输。

联合疗法属于生物制品，在完成临床 III 期试验后，需向 FDA 提交 BLA 申请，BLA 申请及审评流程涉及的药物生产相关事项包括：药物活性成分及原材料控制、药物辅料及制剂质量控制、中间控制及检测、关键工艺参数的识别与控制、药物稳定性研究、容器密闭系统控制、放行和稳定性标准控制等。抗体原料药 CMO 协助发行人完成关于抗体生产工艺优化、临床样品生产以及准备新药申报材料等工作。抗体工艺优化包括建立工作细胞库，高浓度制剂开发，2000L 规模的生产工艺开发及优化。生物制品的生产工艺复杂，放行标准高。因此，联合疗法临床试验相关的技术转移、抗体生产及 BLA 申报涉及的工艺验证及质量控制费用相对较高。

4、人工费用

公司将于 2019 年至 2024 年开展联合疗法 4 个适应症在中国及美国的 II 期和 III 期临床试验及新药注册，并拟持续扩大研发团队规模投入到联合疗法的临床试验中，合计拟投入研发人员约 30 名，平均研发人员年均薪酬及差旅费用约 50 万元，与新药研发企业研发人员人均薪酬及差旅费用具有可比性。

综上，发行人用于艾可宁+3BNC117 联合疗法临床研发项目的研究费用具有合理性，符合行业可比公司普遍的研发投入情况。

（三）新型透皮镇痛贴片 AB001 研究费用概算的合理性

新型透皮镇痛贴片 AB001 临床研发项目总投资 4,775 万元，临床研究费用 2,180 万元。

截至本回复意见出具日，科创板已上市的新药研究企业的临床研发投入情况如下表所示：

| 公司名称 | 药品名称 | 适应症领域 | 适应症数量 | 临床区域 | 临床阶段 | 拟使用募集资金金额（万元） |
|------|-------|----------------------|-------|------|-----------------------|---------------|
| 微芯生物 | 西格列他钠 | 2 型糖尿病 | 1 | 中国 | 西格列他钠联合二甲双胍 III 期临床试验 | 4,440 |
| | | 非酒精性脂肪肝 | 1 | 中国 | 探索性临床试验 | 760 |
| | 西达本胺 | 弥漫性大 B 细胞淋巴瘤 | 1 | 中国 | III 期临床试验 | 2,420 |
| | | HIV 功能性治愈 | 1 | 中国 | II 期临床试验 | 2,059 |
| | 西奥罗尼 | 卵巢癌、肝癌、小细胞肺癌和非霍奇金淋巴瘤 | 4 | 中国 | 单药 II 期临床试验 | 5,607 |
| | | 肝癌 | 1 | 中国 | 联合西达本胺 II 期临床试验 | 1,973 |

注：根据微芯生物招股说明书，微芯生物临床试验费用仅包括开展临床的费用，不包括药物生产费、申报注册费及临床人员费用。

由于通过公开信息较难获取与新型透皮镇痛贴片 AB001 在适应症、临床设计、药物剂型、药物分类等完全相似的药物。与其他新药研发类项目相对，AB001 临床研发项目的研发费用具有可比及合理性。

三、对比艾可宁+3BNC117 联合疗法临床研发项目与新型透皮镇痛贴片 AB001 临床研发项目的试验方案差异，说明艾可宁+3BNC117 联合疗法临床研发项目注册费用与人工费用显著更高的原因

艾可宁+3BNC117 联合疗法项目总投资额 124,535 万元，其中注册费用 1,465

万元，人工费用约 9,011 万元。联合疗法的研发项目将针对四个适应症在中国和美国开展 II 期及 III 期临床试验。联合疗法的注册费用涉及多个适应症的 II 期及 III 期临床试验方案的撰写和申请，研发人员和美国 FDA 的沟通，临床申请的维护和年度进展报告撰写，以及新药申请注册等事项。联合疗法的人工费用涉及临床试验注册、方案设计、患者入组及开展试验等不同阶段大量的人员往来、差旅、工资等费用。

新型透皮镇痛贴片 AB001 临床研发项目总投资额 4,775 万元，其中注册费用 204 万元，人工费用约 254 万元。AB001 的研发项目只涉及一个桥接 I 期临床试验和确证性 III 期临床试验，注册费用及人工费用均发生在中国境内，且成本相对较低。

综上，联合疗法临床研发项目的注册费用与人工费用显著高于 AB001 项目。

四、补充披露营销网络建设项目的具体建设计划，包括但不限于地域选择、发展方式、拟达到的实质性成效等

发行人已于招股说明书“第九节 募集资金运用及未来发展计划”之“五、募集资金投资项目具体情况”之“（四）营销网络建设项目”之“1、项目概况”补充披露如下：

“公司将在现有的销售网络基础上，通过营销网络建设项目的实施，持续开拓市场，构建覆盖海内外的销售网络。本项目将建设一个覆盖全国主要销售片区的营销网络，负责公司的业务推广、技术支持以及销售服务。另外，公司也将建立面向海外重点市场国家的拓展和推广体系。通过营销网络建设项目，公司将大幅提升营销能力，提高营业收入和经营规模。

国内市场方面，公司现已建立符合市场推广需求的商业队伍，并将继续吸纳人才扩建推广队伍，预计 2-3 年内营销团队扩增至 200 人；加大营销中心建设，将在北京、成都、上海、广州、沈阳及西安成立市场推广办事处，并在各省级行政区域和重点城市部署推广人员，开展艾可宁医学推广工作，全面覆盖主要的地市市场和重点县级市。国内学术推广团队将继续参与中华医学会、中国性病艾滋病防治协会、各省医学会及定点治疗医院所开展的各项学术活动，

提高公司产品的品牌美誉度及市场渗透率。未来 3-5 年，公司目标将销售网络扩大至二、三、四线城市的 HIV 定点治疗医院及 DTP 药房，目标在 31 个省级行政区域、200 个城市、350 家医院、500 家 DTP 药房进行销售覆盖。

海外市场方面，公司将组建并扩大海外销售团队，率先实现在南美洲、东南亚等重点市场的覆盖，并逐渐拓展至其他海外目标市场国家，重点负责区域客户项目管理、市场准入及政策解读、市场信息收集、客户对接等工作。同时，海外经销团队将对接当地经销商，协助其进行药物进口、分销及推广工作。

同时，公司将进一步理顺和细化经销商制度，加强对于经销商的管理，实现分级管理、风险管理和目标管理相结合的分销模式，强化对于重点市场和艾滋病定点治疗医院的影响力。对于省级和重点培养的经销商，将会根据客户的需求和市场特点，在市场投入、价格、销售区域维护、合理的授信额度等方面制定行之有效的营销策略，有效推动相关产品顺利进入市场。公司将于国内主要市场设立办事处，并聘用营销人员，进行国内外市场营销、学术推广和销售服务支持，从而增强公司的营销能力，提升营业收入和经营规模。

为配合本项目的建设及实施，公司拟通过社会公开招聘和内部选调的方式，充分运用业已成型的培训体系和人力资源网络，建设一支专业性强、竞争力高的直销和专业化经销商管理队伍，为公司原有产品的市场营销管理和后续新产品的投放做好人才准备。”

五、说明募投项目是否已履行相关的行政审批和备案程序，是否已取得募投实施所需的土地或房产

截至目前，发行人募投项目已履行的行政审批和备案程序如下表所示：

| 序号 | 项目名称 | 项目备案文件 | 项目不动产权证 | 项目环评文件 |
|----|-------------------------|--------------------|--------------------------|-------------------|
| 1 | 1,000 万支注射用 HIV 融合抑制剂项目 | 宁经管委外资【2017】第 15 号 | 苏（2019）宁江不动产权第 0055961 号 | 宁经管行审环许【2019】11 号 |
| 2 | 艾可宁+3BNC117 联合疗法临床研发项目 | 宁经管委行审【2019】186 号 | 不适用 | 不适用 |
| 3 | 新型透皮镇痛贴片 AB001 临床研发项目 | 宁经管委行审【2019】186 号 | 不适用 | 不适用 |
| 4 | 营销网络建设项目 | 不适用 | 不适用 | 不适用 |

| 序号 | 项目名称 | 项目备案文件 | 项目不动产权证 | 项目环评文件 |
|----|--------|--------|---------|--------|
| 5 | 补充流动资金 | 不适用 | 不适用 | 不适用 |

综上，发行人目前已履行相关的行政审批和备案程序，取得了必要的项目备案文件、环评文件及土地。发行人已于《招股说明书》“第九节 募集资金运用及未来发展计划”之“五、募集资金投资项目具体情况”之“‘1,000 万支注射用 HIV 融合抑制剂项目’一期建设项目”之“8、项目选址及项目用地”修改、补充披露如下：

“（1）项目选址

项目拟建厂址位于南京江宁高新技术产业园内，雍熙路东侧，至道路南侧，占地 43,408.66 平方米（合 65.11 亩）。

（2）项目用地取得方式、进展情况及未能如期取得对募集资金的影响

根据《国有建设用地使用权出让合同》（合同编号 3201212017CR0029）等资料，发行人已就 1 宗位于江宁高新园至道路以南、雍熙路以东的土地（宗地编号：NO.宁 2017JN015）签署相关《国有建设用地使用权出让合同》，发行人已缴纳土地出让金 2,735 万元，并已取得南京市规划和自然资源局出具的“苏(2019)宁江不动产权第 0055961 号”不动产权证。”

六、保荐机构核查情况

（一）核查程序

1、访谈了公司管理层及生产部门负责人，查阅现有产能利用率和产销率情况；

2、访谈了行业顾问及公司管理层，了解公司核心产品的应用领域及潜在推广人群，以及对应的市场规模及支付意愿；

3、访谈研发部门负责人，了解联合疗法及 AB001 项目临床试验费用计划投入情况，查阅同行业可比公司临床试验费用投入情况；

4、访谈营销部门负责人，了解营销网络建设项目的具体建设计划；

5、查阅公司募投项目的备案文件、不动产权证及环评文件。

（二）核查结论

经核查，保荐机构认为：

1、发行人“1,000 万支注射用 HIV 融合抑制剂项目”一期建设项目、“艾可宁+3BNC117 联合疗法临床研发项目”、“新型透皮镇痛贴片 AB001 临床研发项目”、“营销网络建设项目”及“补充流动资金项目”具有融资必要性；

2、结合同行业可比公司新药临床研究费用情况，发行人募投项目中临床研究费用具有合理性；

3、联合疗法针对 4 个适应症，且在在中国及美国开展 II 期及 III 期临床试验，注册费用及人工费用较高；AB001 的注册费用及人工费用均发生在中国境内，且成本相对较低。联合疗法注册费用及人工费用高于 AB001 具有合理性；

4、发行人已制定了营销网络建设项目的具体建设计划，发行人已于招股说明书补充披露了相关内容；

5、发行人目前已履行相关的行政审批和备案程序，取得了必要的项目备案文件、环评文件及土地。

问题 50

招股说明书披露，2018 年发行人分别与金堂县人民政府、齐河县人民政府签署了《投资协议书》、《补充协议书》等文件。

请发行人说明：发行人与金堂县人民政府、齐河县人民政府签署的协议文件中发行人负有的主要义务、投资项目内容及与发行人主营业务的关系、投资金额及相关资金来源与发行人目前财务状况的匹配情况等。

请保荐机构、发行人律师核查并发表意见。

回复：

一、发行人与金堂县人民政府、齐河县人民政府签署的协议文件中发行人负有的主要义务

（一）发行人与金堂县人民政府签署的协议文件中发行人负有的主要义务

2018 年 12 月 13 日，前沿生物与金堂县人民政府签署《前沿生物药业（南京）股份有限公司前沿生物总部经济项目投资协议书》及《前沿生物药业（南京）股份有限公司前沿生物产业基地项目投资协议书》，约定双方就设立区域总部、产业基地等项目进行合作。同日，前沿生物与金堂县人民政府签署《前沿生物药业（南京）股份有限公司前沿生物产业基地项目投资补充协议书》，对项目用地、

资金支持等事项进行了具体约定。上述 3 份协议中发行人负有的义务主要包括：

1、发行人应向金堂县人民政府详细介绍项目情况并提供相关背景资料。发行人承诺提供的项目情况的信息及背景资料均真实、全面、合法有效；

2、发行人项目建设应当符合所在区域总体规划、环保、安全、消防等方面的规定，并按照有关部门审定的图纸进行建设；

3、发行人在项目用地上的一切活动，不得损害或者破坏周围环境和设施，不得使国家或他人遭受损失，否则责任由发行人自行承担；

4、发行人新设立的项目公司需遵守国家、省、市及金堂县有关规定，符合环境保护要求；

5、发行人承诺在金堂县设立西南地区总部并完成西南地区销售结算业务；

6、发行人应按照金堂县人民政府控制性详细规划和《成都市规划管理技术规定》等相关规定及该协议约定地块规划条件通知书的要求，实施该协议的项目建设。

此外，上述 3 份协议中还对项目的亩均投资强度及亩均税收等效益目标、投资进度、产业政策、保密、地块及附属建筑转让限制、土地用途改变限制、项目公司迁址限制、违约等事项进行了约定。

（二）发行人与齐河县人民政府签署的协议文件中发行人负有的主要义务

2018 年 10 月 24 日，前沿生物与齐河县人民政府签署《齐河县人民政府 前沿生物药业（南京）股份有限公司商务合作确认书》。2018 年 10 月 24 日，前沿生物与齐河县人民政府签署《齐河县人民政府 前沿生物药业（南京）股份有限公司投资协议书》，对投资项目、投资规模、资金扶持等事项进行了约定。同日，前沿生物与齐河县人民政府签署《补充协议书》，对项目用地、资金支持等事项进行了具体约定。该等协议文件中发行人负有的义务主要包括：

1、发行人确保在齐河境内建设生产艾博韦泰（艾可宁）及高端多肽生物药孵化生产基地项目。项目应当符合国家相关产业政策和环保要求，发行人应在齐河为本项目注册独立法人机构，对项目生产、销售和运营进行独立结算，做到依法经营，安全生产；

2、发行人及发行人在齐河成立的公司就该协议互相承担连带责任。发行人承诺齐河县人民政府所有奖励扶持资金全部用于在齐河县境内的投资（不限于本项目）。项目应当符合齐河县人民政府建设要求；

3、发行人积极配合齐河县人民政府参与土地出让、项目建设等工作，加快推进各项落地工作进度；

4、除艾博韦泰（艾可宁）及高端多肽生物药孵化生产基地项目以外，发行人止痛贴等项目在符合国家相关产业政策和环保要求的前提下优先落户齐河，在齐河研发的新产品在齐河生产。

此外，该等协议中还对项目的亩均税收要求、投资进度、会晤机制、日常交流机制、违约等事项进行了约定。

二、投资项目内容及与发行人主营业务的关系

根据投资协议约定，金堂县投资项目的主要内容为发行人在金堂县境内设立西南地区总部，投资 16 亿元在金堂县境内设立集研发孵化、中试车间、生产基地、展示中心于一体的多肽药生产基地，用于生产艾博韦泰原料药。根据投资协议约定，齐河县投资项目的主要内容为在齐河县境内投资 14 亿元设立艾博韦泰（艾可宁）及高端多肽生物药孵化生产基地，用于生产艾博韦泰原料药。

上述投资协议约定的投资规模为匡算的项目总体投入，发行人会根据艾可宁的实际推广进展，合理确定投资规模、分别分四期投入。齐河前沿和四川前沿第一期拟分别投资 4 亿元在齐河县和金堂县各建一条年产 125kg 原料药生产线，约可用于生产 100 万支制剂，为发行人 250 万支制剂募投项目提供原料药支持。

综上所述，为了满足未来日益增长的市场需求，保证充足的产能，发行人与山东齐河县和四川金堂县政府合作，共同投资建设艾博韦泰原料药生产基地。上述投资项目与发行人主营业务高度相关，符合发行人未来发展战略规划，将进一步提升发行人产能，有利于发行人现有业务发展，有效提升发行人的核心竞争力和行业地位。

三、投资金额及相关资金来源与发行人目前财务状况的匹配情况

（一）项目投资金额及资金来源情况

发行人将投资 16 亿元在金堂县境内设立集研发孵化、中试车间、生产基地、展示中心于一体的多肽药生产基地，用于生产艾博韦泰原料药，金堂县人民政府将主要从 5 个方面为发行人提供资金支持：（1）按中国人民银行当期基准贷款利率的利息金额贴息补助给予四川前沿；（2）给予四川前沿资金扶持；（3）按照固定资产实际投入给予四川前沿一定补助；（4）对购买拥有自主知识产权的国内外设备用于项目生产的，按实际交易额给予一定补助；（5）根据项目实际需要，金堂县人民政府积极配合发行人争取国家及省、市相关产业扶持政策。

根据投资协议约定，发行人将投资 14 亿元设立艾博韦泰（艾可宁）及高端多肽生物药孵化生产基地，用于生产艾博韦泰原料药。齐河县人民政府将主要从 4 个方面为发行人提供资金支持：（1）为投资项目的部分贷款提供贴息补助；（2）为部分投资金额提供综合扶持；（3）为发行人争取新兴产业引导扶持政策等相关支持。

（二）发行人目前财务状况的匹配情况

综上所述，金堂县和齐河县投资项目的资金来源主要为政府补助、银行贷款以及部分自有资金，具体投资进度将根据公司生产和商业化推进进程进一步安排，并分阶段投入。

当前上述两个项目为投资初期，资金投入量较少，未来公司商业化推进较为成熟后，产能产量也将提高，销售收入将会增加，不会对发行人资金状况产生不利影响，与发行人财务状况相匹配。

四、保荐机构、发行人律师核查情况

（一）核查程序

就上述事项，保荐机构、发行人律师履行了以下核查程序：

- 1、查阅发行人与金堂县人民政府、齐河县人民政府签署的协议文件；
- 2、查阅了该等项目的相关会议纪要；
- 3、查阅了该等投资项目的立项材料、环评材料；
- 4、查阅了前沿产业向四川前沿、齐河前沿出资的出资凭证；
- 5、查阅了发行人报告期内的审计报告；
- 6、就该等投资项目的基本情况对金堂县和齐河县政府相关部门主要负责人

进行了访谈。

（二）核查意见

经核查，保荐机构、发行人律师认为：

1、该等投资项目与发行人主营业务高度相关，符合发行人未来发展战略规划，将进一步提升发行人产能，有利于发行人现有业务发展，有效提升发行人的核心竞争力和行业地位；

2、金堂县和齐河县投资项目的资金来源主要为政府补助、银行贷款以及部分自有资金，相关项目会根据公司生产和商业化推进进程进一步安排，并分阶段投入，不会对发行人资金状况产生不利影响，与发行人财务状况相匹配。

问题 51

招股说明书披露，发行人在其他交易场所(申请)挂牌或上市的情况为“无”。根据公开信息，前沿生物曾申报在新三板挂牌，2016年9月披露了公开转让说明书、主办券商推荐报告、法律意见书、财务报表及审计报告；2016年11月出具了第一次反馈意见的答复。

请发行人说明：（1）前次新三板申报的简要过程，未最终挂牌上市的原因；（2）本次申报和前次申报的信息披露差异情况，会计调整事项是否符合《企业会计准则》的规定。

请保荐机构、发行人律师和申报会计师核查并发表意见。

回复：

一、前次新三板申报的简要过程，未最终挂牌上市的原因

发行人于2016年9月27日出具了《前沿生物药业（南京）股份有限公司公开转让说明书》并向全国中小企业股份转让系统有限责任公司（以下简称“股转公司”）申请进入全国中小企业股份转让系统挂牌，并于2016年9月29日获得受理。

前次申报中发行人聘请的保荐机构、会计师事务所、律师事务所分别为兴业证券股份有限公司、大信会计师事务所（特殊普通合伙）、国浩律师（南京）事务所。

2016年9月27日，兴业证券股份有限公司、大信会计师事务所（特殊普通

合伙)、国浩律师(南京)事务所分别就该次申报出具了《兴业证券股份有限公司关于推荐前沿生物药业(南京)股份有限公司进入全国中小企业股份转让系统挂牌的报告》、《前沿生物药业(南京)股份有限公司审计报告》(大信审字[2016]第 23-00076 号)和《国浩律师(南京)事务所关于前沿生物药业(南京)股份有限公司申请股票在全国中小企业股份转让系统挂牌并公开转让之法律意见书》。2016 年 11 月 9 日,发行人收到了股转公司下发的《关于前沿生物药业(南京)股份有限公司挂牌申请文件的第一次反馈意见》。发行人及相关中介就前述问题进行了回复。2016 年 12 月 20 日,股转公司向发行人下发了《关于前沿生物药业(南京)股份有限公司挂牌申请文件的第二次反馈意见》。

因发行人当时处于密集融资的窗口阶段,股权架构将会有较大调整,无法在挂牌审核期间完成融资及股权架构调整,发行人于 2016 年 12 月 21 日向股转系统提交了《前沿生物药业(南京)股份有限公司撤回向全国中小企业股份转让系统申报材料的情况说明》,终止了该次申报。

二、本次申报和前次申报的信息披露差异情况

(一) 非财务数据的差异情况

经核查发行人本次申报的招股说明书与前次申报的公开转让说明书,非财务数据主要差异及原因如下:

| 内容 | 前次申报信息披露情况 | 本次申报信息披露情况 | 差异原因 |
|-----------|--|--|-----------------|
| 控股股东 | 香港建木为相对控股 | 香港建木为第一大股东 | 报告期变更后发生股权结构变更 |
| 实际控制人信息披露 | 未披露实际控制人拥有中国永久居留权 | 披露实际控制人拥有中国永久居留权 | 本次申报基于完整性原则予以披露 |
| 前十大股东 | 前次申报的前十大股东为香港建木、RONGJIAN LU(陆荣健)、CHANGJIN WANG(王昌进)、南京晟功、晟盛鸿昆、江宁科创、南京建木、倚锋太和、南京玉航、Cocolo | 本次申报的前十大股东为香港建木、RONGJIAN LU(陆荣健)、CHANGJIN WANG(王昌进)、南京晟功、众诚鸿运、建木商务、鼎泽迅捷、南京建木、北京瑞丰、倚锋太和 | 报告期变更后发生股权结构变更 |
| 参股子公司 | 前次披露的子公司包括:重庆前沿、北京前沿 | 本次披露的子公司包括:重庆前沿、北京前沿、前沿产业、齐河前沿、四川前沿 | 报告期变更,新设子公司 |

| 内容 | 前次申报信息披露情况 | 本次申报信息披露情况 | 差异原因 |
|------|--|---|---|
| 董监高 | <p>前次申报的董监高包括： 董事：DONG XIE(谢东)、CHANGJIN WANG(王昌进)、RONGJIAN LU(陆荣健)、金荣华、唐柯 监事：姜志忠、程春根、黄维江 高级管理人员： CHANGJIN WANG(王昌进)、RONGJIAN LU(陆荣健)、OH ISAMU(王勇)、邵奇、吕航舟</p> | <p>本次申报的董监高包括： 董事：DONG XIE(谢东)、CHANGJIN WANG(王昌进)、RONGJIAN LU(陆荣健)、温洪海、CHI KIT NG(吴智杰)、王嫻、KAI CHEN(陈凯) 监事：姜志忠、曹元涛、朱玉婷 高级管理人员： CHANGJIN WANG(王昌进)、RONGJIAN LU(陆荣健)、OH ISAMU(王勇)、邵奇、吕航舟</p> | <p>报告期变更，发行人董事、监事发生变更</p> |
| | <p>董监高履历信息不同： CHANGJIN WANG(王昌进)：未披露2009年3月至2019年3月任株式会社ABsize董事兼总经理；2013年5月至2018年4月任重庆前沿总经理 吕航舟：1997年1月至1999年9月任博世西门子家电有限公司总经理助理</p> | <p>董监高履历信息不同： CHANGJIN WANG(王昌进)：披露了2009年3月至2019年3月任株式会社ABsize董事兼总经理；2013年5月至2018年4月任重庆前沿总经理 吕航舟：1997年1月至1999年9月任博世西门子家电有限公司山东分公司总经理助理</p> | <p>本次申报基于谨慎性原则予以披露</p> |
| 专利 | <p>前次申报披露了美国、加拿大、日本、澳大利亚、新西兰、欧洲独联体、非洲知识产权组织的8项境外专利</p> | <p>本次申报披露了美国、加拿大、西班牙、法国、英国、德国、日本、新西兰、以色列的10项境外专利</p> | <p>前次申报时披露的澳大利亚、欧洲独联体和非洲知识产权组织专利因未续费已失效，同时本次申报根据境外法律意见书补充披露了西班牙、法国、英国、德国、以色列的境外专利</p> |
| 同业竞争 | <p>前次申报披露的DONG XIE(谢东)控制的或能够施加重大影响的企业包括：香港建木、南京建木、Frontier Biotechnologies, Inc.、成都海圻生物科技有限公司</p> | <p>本次申报披露的DONG XIE(谢东)控制的或能够施加重大影响的企业包括：香港建木、南京建木、建木商务、南京建树、南京医桥、南京玉航、恒昌商务、Frontier Biotechnologies, Inc.、Frontier Biosciences, Inc.</p> | <p>报告期不同，DONG XIE(谢东)控制的或能够施加重大影响的企业发生了变化</p> |

（二）财务数据的差异情况

经核查发行人本次申报的招股说明书与前次申报的公开转让说明书，财务数据主要差异及原因如下：

1、研发费用资本化政策差异

发行人在全国中小企业股份转让系统挂牌期间，内部研发项目开发阶段为“开始开展实质性 II 期临床试验前为研究阶段，自开始开展实质性 II 期临床试验至取得生产批件的期间为开发阶段”。

本次申报，根据《企业会计准则第 6 号—无形资产》资本化条件，结合医药行业研发费用资本化案例，发行人认为药品在开始临床 III 期研究之日达到资本化条件，更为谨慎。

2、应收款项会计政策差异

（1）单项金额重大并单独计提坏账准备的应收款项

单项金额重大并单独计提坏账准备的应收款项没有发生变化。

（2）单项金额不重大但单独计提坏账准备的应收款项

单项金额虽不重大但单独计提坏账准备的应收款项坏账政策没有发生变化。

（3）按信用风险特征组合计提坏账准备的应收款项

发行人在全国中小企业股份转让系统挂牌期间，对账龄组合采用账龄分析法计提坏账准备，计提比例如下：

| 账 龄 | 应收账款计提比例（%） | 其他应收款计提比例（%） |
|--------------|-------------|--------------|
| 1 年以内（含 1 年） | 3 | 3 |
| 1 至 2 年 | 5 | 5 |
| 2 至 3 年 | 10 | 10 |
| 3 至 4 | 20 | 20 |
| 4 至 5 年 | 50 | 50 |
| 5 年以上 | 100 | 100 |

本次申报，发行人对账龄组合(不含公司合并范围内应收款项)采用账龄分析法，对账龄进行细化，并对比同行业情况，采用更合理的账龄计提比例，计提坏账准备的比例如下：

| 账龄 | 应收账款计提比例 | 其他应收款计提比例 |
|----------------|----------|-----------|
| 30 天以内（含 30 天） | 0% | 0% |

| | | |
|------------------|------|------|
| 30天 - 90天 (含90天) | 5% | 5% |
| 90天 - 1年(含1年) | 5% | 5% |
| 1 - 2年 (含2年) | 20% | 20% |
| 2 - 3年 (含3年) | 70% | 70% |
| 3年以上 | 100% | 100% |

3、财务数据差异

发行人在全国中小企业股份转让系统挂牌期间披露的2014年度、2015年度及2016年1-5月申报财务报告中,2015年期末数与本次申报2016年期初数差异情况如下:

单位: 万元

| 科目 | 新三板披露 2015/12/31 | IPO 申报 2016/1/1 | 差异合计 | 附注 |
|------------|---------------------|--------------------|------------|--------------------|
| 其他应收款-坏账准备 | 13.89 | 6.27 | (7.62) | 附注 1 |
| 固定资产净值 | 188.43 | 976.84 | 788.41 | 附注 2、3、8 |
| -固定资产原值 | 310.50 | 1,368.87 | 1,058.37 | |
| -固定资产累计折旧 | 122.07 | 392.03 | 269.96 | |
| 无形资产 | 11,513.25 | 9,081.89 | (2,431.36) | 附注 3、4 |
| -无形资产原值 | 11,513.25 | 11,536.20 | 22.95 | |
| -无形资产累计摊销 | - | 2,454.31 | 2,454.31 | |
| 开发支出 | 5,639.06 | 6,052.36 | 413.31 | 附注 2、3、4、 5、6、8 |
| 应付职工薪酬 | 252.61 | 206.84 | (45.77) | 附注 6 |
| 递延收益 | 4,613.68 | 2,505.00 | (2,108.68) | 附注 7 |
| 资本公积 | 1,196.13 | 1,223.78 | 27.64 | 附注 2 |
| 未弥补亏损 | 5,684.27 | 5,622.92 | (61.34) | 附注 1、2、5、 6、7、8 |

附注 1

如前述,其他应收款坏账政策调整,与发行人本次申报披露的会计科目产生差异如下:

单位: 万元

| 披露会计科目 | 金额影响 | |
|------------|------|--------|
| | 调增 | 调减 |
| 其他应收款-坏账准备 | - | (7.62) |
| 未弥补亏损 | - | (7.62) |

附注 2

对江宁科创之间交易的会计处理调整,发行人与江宁科创之间存在三笔交易:

- 1) 向江宁科创融资租赁机器设备：发行人与江宁科创于 2013 年签署租赁协议，融资租入“艾博韦泰”项目所需设备。
- 2) 江宁科创厂房车间改造：发行人与江宁科创于 2013 年签署艾博韦泰车间改造项目转让协议书，由发行人实施改造及设备采购，江宁科创支付改造费用，资产权属属于江宁科创。
- 3) 向江宁科创租赁厂房：如上所述，艾博韦泰车间改造完成后，江宁科创将其整体租赁予发行人，并给予四年免租期的优惠。

由于上述期间，江宁科创为发行人的股东，对与非控股股东之间发生的交易，经济实质表明属于非控股股东对企业的资本性投入，应当参考公允交易对价，将企业交易中获得的相关利得计入资本公积。新三板申报与本次申报会计处理上的差异如下：

| 交易会计处理 | 新三板申报 | 本次申报 |
|---------------|--------------------------------|-----------------------|
| 向江宁科创融资租赁机器设备 | 未做融资租赁处理，未记资产和负债 | 做融资租赁处理，并将相关利得做股东投入处理 |
| 江宁科创厂房车间改造 | 计入其他非流动资产并进行摊销，摊销分别计入开发支出及资本公积 | 改造款做代垫代付处理 |
| 向江宁科创租赁厂房 | 未将因免租期所获利得做股东投入处理 | 将免租期所获利得做股东投入处理 |

与发行人本次申报披露的会计科目产生差异如下：

单位：万元

| 披露会计科目 | 金额影响 | |
|---------|----------|---------|
| | 调增 | 调减 |
| 固定资产-原值 | 1,070.15 | - |
| 固定资产-折旧 | 276.59 | - |
| 开发支出 | - | (74.52) |
| 资本公积 | 27.64 | - |
| 未弥补亏损 | 75.54 | - |

附注 3

对固定资产中的 ERP 软件等重分类为无形资产，并因残值率不同产生差异，与发行人本次申报披露的会计科目产生差异如下：

单位：万元

| 披露会计科目 | 金额影响 |
|--------|------|
|--------|------|

| | 调增 | 调减 |
|---------|-------|---------|
| 固定资产-原值 | - | (22.95) |
| 固定资产-折旧 | - | (4.50) |
| 无形资产-原值 | 22.95 | - |
| 无形资产-摊销 | 5.11 | - |
| 开发支出 | 0.61 | - |

附注 4

艾博韦泰专利权的摊销会计处理调整，新三板披露中未对艾博韦泰专利权进行摊销，本次申报摊销方法的合理性参见本问询回复“问题 44”之“四、请发行人详细说明上述明细项目形成的原因和背景，计入无形资产的依据和金额合理性，摊销年限合理性”相关表述，并按照资本化时点将发生的摊销费用分别计入开发支出以及研发费用，与发行人本次申报披露的会计科目产生差异如下：

单位：万元

| 披露会计科目 | 金额影响 | |
|---------|----------|----|
| | 调增 | 调减 |
| 无形资产-摊销 | 2,449.20 | - |
| 开发支出 | 2,449.20 | - |

附注 5

药品开发项目资本化会计政策变更，将开始 III 期临床研究之日前发生的研发支出调整计入未弥补亏损，与发行人本次申报披露的会计科目产生差异如下：

单位：万元

| 披露会计科目 | 金额影响 | |
|--------|----------|------------|
| | 调增 | 调减 |
| 开发支出 | - | (1,770.47) |
| 未弥补亏损 | 1,770.47 | - |

附注 6

费用跨期产生的差异，与发行人本次申报披露的会计科目产生差异如下：

单位：万元

| 披露会计科目 | 金额影响 | |
|--------|--------|----------|
| | 调增 | 调减 |
| 开发支出 | - | (180.68) |
| 应付职工薪酬 | - | (45.77) |
| 未弥补亏损 | 211.42 | - |

附注 7

政府补助确认时点不一致，对与资产相关的政府补助，在收到时计入递延收

益，并在相关资产使用寿命内平均摊销；对与收益相关的政府补助，在相关费用发生时结转计入损益，与发行人本次申报披露的会计科目产生差异如下：

单位：万元

| 披露会计科目 | 金额影响 | |
|--------|------|------------|
| | 调增 | 调减 |
| 递延收益 | - | (2,108.68) |
| 未弥补亏损 | - | (2,108.68) |

附注 8

对重庆的办公设备的盘点差异以及折旧差异进行调整，与发行人本次申报披露的会计科目产生差异如下：

单位：万元

| 披露会计科目 | 金额影响 | |
|---------|-------|---------|
| | 调增 | 调减 |
| 固定资产-原值 | 11.17 | - |
| 固定资产-折旧 | - | (2.13) |
| 开发支出 | - | (10.84) |
| 未弥补亏损 | - | (2.46) |

综上，发行人前次申报文件和本次申报文件差异情况主要系如下原因导致：

(1)两次申报报告期不同：发行人前次申报文件的报告期为 2014 年度、2015 年度及 2016 年 1-5 月；发行人本次申报材料的报告期为 2016 年度、2017 年度、2018 年度及 2019 年 1-3 月；发行人两次申报的报告期仅 2016 年 1-5 月重叠，导致出现相关信息披露差异。

(2)信息披露规则要求不同：发行人在本次发行申报文件中按照《公开发行证券的公司信息披露内容与格式准则第 42 号——首次公开发行股票并在科创板上市申请文件》《公开发行证券的公司信息披露内容与格式准则第 41 号——科创板公司招股说明书》等的要求，全面、系统地对发行人进行了信息披露；发行人在前次申报文件中按照《非上市公众公司信息披露内容与格式准则第 2 号——公开转让股票申请文件》《非上市公众公司信息披露内容与格式准则第 1 号——公开转让说明书》等的要求，全面、系统地对发行人进行了信息披露；两次申报所依据的信息披露规则要求不同导致出现相关信息披露差异。

三、会计调整事项是否符合《企业会计准则》的规定

公司建立了财务管理制度，规范了公司的会计核算和财务管理工作。并建立

内部审计制度，对内部控制和风险管理的有效性、财务信息的真实性和完整性等进行监督检查。公司上述会计调整事项均有充分且适当的依据，能够保证财务信息的真实可靠，符合《企业会计准则》的规定。

四、保荐机构、申报会计师、发行人律师核查情况

（一）核查程序

就上述事项，保荐机构、发行人律师、申报会计师履行了以下核查程序：

1、查阅前次申报、答复反馈及撤回申请的相关文件，分析前次反馈问题的整改情况；

2、向发行人董事会秘书访谈了解前次新三板申报的简要过程，未最终上市的原因，了解前次申报的主要问题和落实情况；

3、了解公司的财务报告流程，以及针对会计调整已实施的控制；

4、获得新三板申报与本次申报材料会计调整清单与其依据，评价会计调整是否恰当。

（二）核查意见

经核查，保荐机构认为：本次 IPO 申报和前次新三板申报的信息披露主要系发行人报告期变化及披露要求不同所致。发行人在前次新三板披露与本次 IPO 申报调整事项的会计处理在所有重大方面符合《企业会计准则》的规定；

经核查，发行人律师认为：本次 IPO 申报和前次新三板申报的信息披露主要系发行人报告期变化及披露要求不同所致；

经核查，申报会计师认为：发行人在前次新三板申报与本次申报调整事项的会计处理在所有重大方面符合企业会计准则的规定。此外，发行人所披露的前次新三板申报的简要过程与未最终挂牌上市的原因，与我们了解的信息基本一致。

问题 52

招股说明书披露，DONG XIE（谢东）、CHANGJIN WANG（王昌进）为美国国籍，拥有中国永久居留权。

请发行人说明上述披露内容是否符合实际情况，是否符合相关规定。

请保荐机构、发行人律师核查并发表意见。

回复：

一、请发行人说明上述披露内容是否符合实际情况，是否符合相关规定

DONG XIE（谢东）现持有美国核发的护照（编号：422057168），其国籍为美国；2013年11月18日，DONG XIE（谢东）获得中华人民共和国公安部核发的《中华人民共和国外国人永久居留证》（编号：USA500066022108），载明其国籍为美国。

CHANGJIN WANG（王昌进）现持有美国核发的护照（编号：566127793），其国籍为美国；2017年9月14日，CHANGJIN WANG（王昌进）获得中华人民共和国公安部核发的《中华人民共和国外国人永久居留证》（编号：USA320158032109），载明其国籍为美国。

《外国人在中国永久居留审批管理办法》（公安部、外交部令第74号）第二条规定，外国人在中国永久居留是指外国人在中国居留期限不受限制。

第三条规定，《外国人永久居留证》是获得在中国永久居留资格的外国人在中国境内居留的合法身份证件，可以单独使用。

第六条规定，申请在中国永久居留的外国人应当遵守中国法律，身体健康，无犯罪记录，并符合下列条件之一：

（一）在中国直接投资、连续3年投资情况稳定且纳税记录良好的；

（二）在中国担任副总经理、副厂长等职务以上或者具有副教授、副研究员等副高级职称以上以及享受同等待遇，已连续任职满4年、4年内在中国居留累计不少于3年且纳税记录良好的；

（三）对中国有重大、突出贡献以及国家特别需要的；

（四）本款第一项、第二项、第三项所指人员的配偶及其未满18周岁的未婚子女；

（五）中国公民或者在中国获得永久居留资格的外国人的配偶，婚姻关系存续满5年、已在中国连续居留满5年、每年在中国居留不少于9个月且有稳定生活保障和住所的；

（六）未满18周岁未婚子女投靠父母的；

（七）在境外无直系亲属，投靠境内直系亲属，且年满60周岁、已在中国连续居留满5年、每年在中国居留不少于9个月并有稳定生活保障和住所的。

本条所指年限均指申请之日前连续的年限。

经核查，DONG XIE（谢东）自2002年8月起任重庆前沿董事长，至2013年11月获得《外国人永久居留证》之日止，在中国担任副总经理、副厂长等职务以上连续任职满4年，符合《外国人在中国永久居留审批管理办法》第六条第一款第二项、第八条第一款第四项的规定。

CHANGJIN WANG（王昌进）于2015年11月向前沿有限投资1,958.85万元人民币（通过受让南京建木持有的前沿有限的股权），在中国直接投资超过50万美元以上，且前沿有限属《外商投资产业指导目录》规定的鼓励类投资企业，符合《外国人在中国永久居留审批管理办法》第六条第一款第一项、第七条第一款第一项的规定。

综上所述，发行人招股说明书披露 DONG XIE（谢东）、CHANGJIN WANG（王昌进）为美国国籍、拥有中国永久居留权的披露内容符合实际情况；DONG XIE（谢东）、CHANGJIN WANG（王昌进）取得《中华人民共和国外国人永久居留证》符合《外国人在中国永久居留审批管理办法》的相关规定。

二、保荐机构、发行人律师核查情况

（一）核查程序

就上述事项，保荐机构、发行人律师履行了以下核查程序：

- 1、查阅 DONG XIE（谢东）、CHANGJIN WANG（王昌进）持有的护照及《中华人民共和国外国人永久居留证》；
- 2、查阅《外国人在中国永久居留审批管理办法》及《外商投资产业指导目录》；
- 3、查阅 DONG XIE（谢东）任重庆前沿董事长的文件；
- 4、查阅 CHANGJIN WANG（王昌进）受让南京建木持有的前沿有限 9.28% 股权的文件。

（二）核查意见

经核查，保荐机构、发行人律师认为：

- 1、发行人招股说明书披露 DONG XIE（谢东）、CHANGJIN WANG（王昌进）为美国国籍、拥有中国永久居留权的披露内容符合实际情况；

2、DONG XIE（谢东）、CHANGJIN WANG（王昌进）取得《中华人民共和国外国人永久居留证》符合《外国人在中国永久居留审批管理办法》的相关规定。

问题 53

招股说明书披露，发行人持有前沿产业 60% 股权，其主营业务为主要负责药品生产基地的投资工作；前沿产业的全资子公司齐河前沿、四川前沿的主营业务为负责药品生产基地的开发和建设。

请发行人说明：前沿产业、齐河前沿、四川前沿的主营业务具体情况，是否涉及房地产业务。

请保荐机构、发行人律师核查并发表意见。

回复：

一、前沿产业、齐河前沿、四川前沿的主营业务具体情况

截至本回复出具日，前沿产业、齐河前沿、四川前沿的主营业务开展情况如下：

（一）前沿产业

根据 2018 年 11 月 27 日南京市高淳区行政审批局向前沿产业核发《营业执照》，前沿产业的经营范围为生物工程项目管理、建设、运营；商务信息咨询（不含投资信息）。

经核查，前沿产业目前主要负责药品生产基地的投资工作。

（二）齐河前沿

根据 2019 年 1 月 4 日齐河县工商行政管理局向齐河前沿核发《营业执照》，齐河前沿的经营范围为生物药品制造，化学药品原料药制造，化学药品制剂制造，医学研究和试验发展。

经核查，齐河前沿系为前沿生物生产艾可宁提供原料药而设立；目前，齐河前沿主要负责药品生产基地的开发和建设。

（三）四川前沿

根据 2018 年 12 月 20 日金堂县市场和质量监督管理局向四川前沿核发《营业执照》，四川前沿的经营范围为生物医药产品生产、销售及检验技术的研发、

技术转让、技术咨询、技术服务；医药科技领域内的技术开发；冻干粉针剂、原料药的生产及销售；化工产品及其原料（除危险化学品、监控化学品、烟花爆竹、民用爆炸物品、易制毒化学品）的生产以及销售；商务咨询（不得从事金融类）；从事各类商品和技术的进出口业务。

经核查，四川前沿系为前沿生物生产艾可宁提供原料药而设立；目前，四川前沿主要负责药品生产基地的开发和建设工作。

二、是否涉及房地产业务

（一）前沿产业、齐河前沿、四川前沿经营范围不涉及房地产开发业务

如前文所述，前沿产业、齐河前沿、四川前沿经营范围不涉及房地产开发业务。

（二）相关土地用途不支持房地产开发业务

截至本回复出具日，前沿产业未拥有土地使用权。

齐河前沿和四川前沿拥有的土地使用权情况如下：

| 序号 | 权利人 | 不动产权证号 | 坐落 | 性质 | 用途 | 面积 | 使用期限 |
|----|------|-------------------------|------------------------------|----|------|---------------------------|-------------|
| 1 | 齐河前沿 | 鲁（2019）齐河县不动产权第0003120号 | 祝阿镇凤凰路以南 | 出让 | 工业用地 | 60,978 m ² | 至2069年5月6日 |
| 2 | 齐河前沿 | 鲁（2019）齐河县不动产权第0003121号 | 齐河县祝阿镇凤凰路以南 | 出让 | 工业用地 | 7,848 m ² | 至2069年5月6日 |
| 3 | 四川前沿 | 川（2019）金堂县不动产权第0026024号 | 金堂县淮口镇，东临吉林东路，北临项目用地，其余临鲤鱼溪路 | 出让 | 工业用地 | 111,309.28 m ² | 至2069年9月18日 |

根据齐河前沿、四川前沿与当地政府签署的投资协议书，齐河前沿、四川前沿在当地取得土地使用权均以公司主营业务相关投资项目为前提，土地用途为工业用地，土地用途未经当地政府同意，不得变更。

（三）经核查公司财务报表，发行人及齐河前沿、四川前沿、前沿产业报告期内无房地产开发及经营的相关收入。

（四）公司及其子公司均无房地产相关业务资质与团队，从未涉足房地产业务；公司及其子公司所拥有的土地使用权均用于主营业务。

综上，前沿产业、齐河前沿、四川前沿不涉及房地产业务。

三、保荐机构、发行人律师核查情况

（一）核查程序

就上述事项，保荐机构、发行人律师履行了以下核查程序：

1、查阅前沿产业、齐河前沿、四川前沿的营业执照、公司章程、财务报表等文件；

2、查阅前沿产业、齐河前沿、四川前沿历次股东决定或股东会决议；

3、查阅前沿生物与金堂县人民政府及齐河县人民政府签订的《投资协议书》及其补充协议；

4、查阅齐河前沿和四川前沿取得的土地权使用证书。

（二）核查意见

经核查，保荐机构、发行人律师认为：

前沿产业、齐河前沿、四川前沿的主营业务不涉及房地产业务。

问题 54

招股说明书披露，发行人本次上市选择的上市标准为发行人本次发行上市选择的上市标准为《上海证券交易所科创板股票上市规则》第 2.1.2 条第（五）项标准。

请保荐机构说明：（1）发行人仅能使用最近一期外部融资的公司投后估值进行市值预计的原因及合理性；（2）发行人最近一期外部融资对象的管理规模、主要股东是否与发行人及实际控制人、董事、高级管理人员、监事等存在关联关系。（3）请采用收益法以及可比公司的市值/研发费用进行估值，对预计市值报告进行修改和完善，连同本轮问询回复一并提交本所。

回复：

一、发行人仅能使用最近一期外部融资的公司投后估值进行市值预计的原因及合理性

发行人已于“关于发行人预计市值的分析报告”根据可比公司法（市值/研发费用倍数）及收益法的估值情况对发行人的市值预计情况进行补充。根据可比

公司法（市值/研发费用倍数）及收益法测算，公司预计首次公开发行并上市时估值不低于 40 亿元。

二、发行人最近一期外部融资对象的管理规模、主要股东是否与发行人及实际控制人、董事、高级管理人员、监事等存在关联关系

2018 年 6 月，前沿生物与深圳福林、倚锋创投、山东坤众、华金创盈、Blue Ocean、Fullgoal、Tayun、Efung 分别签署《股份认购协议》，约定前沿生物以 20 元/股的价格向前述认购方合计发行 1,530 万股股份。

本次增资完成后，菏泽艾宁、辽宁三生、齐河众鑫、北京仁华、苏州友财等通过受让发行人股份的方式成为发行人股东。该等新入股股东为取得发行人股份所支付的对价均约为 20 元/股。

截至本回复出具日，深圳福林、倚锋创投、山东坤众、华金创盈、Blue Ocean、Fullgoal、Tayun、菏泽艾宁、辽宁三生、齐河众鑫、北京仁华、苏州友财仍为发行人股东。

存续外部融资对象中，深圳福林、倚锋创投、华金创盈、菏泽艾宁、辽宁三生、苏州友财均已完成了私募基金备案手续，本身均未登记为私募基金管理人，不存在管理其他私募股权投资基金的情况，截至本回复出具日，其管理规模、主要股东（指持股比例超过 30% 的股东/普通合伙人及出资额占比超过 30% 的有限合伙人）及主要股东与发行人及实际控制人、董事、高级管理人员、监事等的关联关系信息如下：

| 序号 | 名称 | 管理规模（万元） | 主要股东 | 主要股东与发行人及实际控制人、董事、高级管理人员、监事等的关联关系 |
|----|------|--|--|-----------------------------------|
| 1 | 深圳福林 | 深圳福林拟募资 2 亿元，实缴出资额 5,302 万元，基金管理人为深圳市新恒利达资本管理有限公司 | 深圳市新恒利达资本管理有限公司为普通合伙人 崔志军持股 94.30% | 不存在关联关系 |
| 2 | 倚锋创投 | 倚锋创投的合伙协议生效时，全体合伙人的总出资额为 13,600 万元，普通合伙人可以独立决定以总认缴额 100,000 万元为上 | 深圳市倚锋投资管理企业（有限合伙）为普通合伙人 蔡明持股 51.47% | 不存在关联关系 |

| 序号 | 名称 | 管理规模（万元） | 主要股东 | 主要股东与发行人及实际控制人、董事、高级管理人员、监事等的关联关系 |
|----|------|---|--|-----------------------------------|
| | | 限进行后续募集工作。实缴出资额 27,220 万元，基金管理人为深圳市倚锋投资管理企业（有限合伙） | | |
| 3 | 华金创盈 | 总规模为 23,000 万元，实缴出资额 23,000 万元，基金管理人为珠海华金领创基金管理有限公司 | 珠海华金领创基金管理有限公司为普通合伙人 珠海华金阿尔法三号股权投资基金合伙企业（有限合伙）持股 83.70% | 不存在关联关系 |
| 4 | 菏泽艾宁 | 认缴出资额 3,100 万元，实缴出资额 2,250 万元，基金管理人为新动能（杭州）投资管理有限公司 | 新动能（杭州）投资管理有限公司为普通合伙人 孙建生持股 32.26% 北京明润广居投资有限责任公司持股 32.26% | 不存在关联关系 |
| 5 | 辽宁三生 | 认缴出资额 151,500 万元，实缴出资额 50,500 万元，基金管理人为辽宁三生生物医药投资基金管理合伙企业（有限合伙） | 辽宁三生生物医药投资基金管理合伙企业（有限合伙）为普通合伙人 沈阳三生制药有限责任公司持股 66.01% | 不存在关联关系 |
| 6 | 苏州友财 | 认缴出资额 40,000 万元，实缴出资额 14,500 万元，基金管理人为北京友财投资管理有限公司 | 北京友财投资管理有限公司为普通合伙人 新华联合冶金控股集团有限公司持股 50% | 不存在关联关系 |

除深圳福林、倚锋创投、华金创盈、菏泽艾宁、辽宁三生、苏州友财此外，Blue Ocean、Fullgoal、Tayun、山东坤众、齐河众鑫、北京仁华均不存在《中华人民共和国证券投资基金法》、《私募投资基金监督管理暂行办法》及《私募投资基金管理人登记和基金备案办法（试行）》所规定的管理情形。截至本回复出具日，该等股东的主要股东（指持股比例超过 30% 的股东/普通合伙人及出资额占比超过 30% 的有限合伙人）与发行人及实际控制人、董事、高级管理人员、监事等不存在关联关系。

三、请采用收益法以及可比公司的市值/研发费用进行估值，对预计市值报告进行修改和完善，连同本轮问询回复一并提交本所

（一）收益法估值情况

风险调整后的净现值法（r-NPV）是创新药估值最常用的方法之一。r-NPV法是以现金流折现法为基础，在对该药物的收入、利润以及现金流的预测的基础上，考虑该药物未来研发成功的概率，对该药物产生的现金流进行风险调整，再将调整后的现金流进行折现得到该药物的净现值。

$$r - NPV = \sum_{t=1}^n \frac{P_t * C_t}{(1+r)^t}$$

其中， C_t 是 t 年的净现金流，r 为折现率， P_t 为该药物可从现在起成功进入至 t 年的概率（主要是考虑研发过程中可能存在的研发失败概率），N 为假设该药物的生命周期有 N 年。

1、收入预测

对每一个药物进行收入预测时，需要从该药物的适应症与适应人群出发，首先计算出该药物适用的疾病患者/每年新发病人数，在此基础上对该药物的渗透率做出合理假设，包括参考现有药物数量、发行人药物的临床试验结果的优劣势、公司产品与竞品上市的先后顺序、中国市场教育程度，即可计算出使用该药物人群数量，再根据公司对该药物的定价考量和该药物的平均用量，即可算出该药物的收入。主要考虑因素：目标人群数量、使用该药物人群数量、使用频次、治疗费用。

2、现金流预测

在对收入预测的基础上，通过对成本、费用、税收、折旧摊销、资本支出以及营运资金的预测即可对该药物的现金流进行预测。具体成本、费用、营运资金的预测可参考市场可比公司的表现。公司通过未来业务发展的计划确定公司的资本支出以及相对应的折旧摊销。

3、风险调整

在上述计算单个药物的收入和现金流时，是在假设该药物能够成功上市的情形下计算的。实际创新药在研发过程中，有一定的失败概率，因此需要对上述现金流进行风险调整，将该阶段的收入乘以预计可以从当前阶段进入该阶段的概率。

4、净现值

得到经风险调整后的净现金流之后,对该现金流按照一定折现率进行折现即可得到对应的净现值。折现率可选择加权平均资本成本。

$$WACC = \left(k_e * \frac{E}{E + D} \right) + (1 - t) * k_d * \frac{D}{E + D}$$

其中, k_e 为权益成本, k_d 为债务成本, E 为权益价值, D 为债务价值, t 为所得税税率。 k_e 计算方法如下:

$$k_e = r_f + \beta * (r_m - r_f)$$

其中, r_f 为无风险利率,可参考美国 10 年期国债到期收益率, r_m 为股票市场平均收益率,可以参考 A 股市场的平均年化收益率, β 可参考医药企业的 β , 创新药风险较高,可以适当将 β 进行上调。

虽然 $r - NPV$ 法可以对每个药物的收入与现金流进行比较完整的预测,但该方法的预测基于较多假设并且较为主观,因此仅能作为一个估值的参考,并不构成发行人的业绩承诺。

根据收益法测算,公司预计首次公开发行并上市时估值不低于 40 亿元。

(二) 可比公司的市值/研发费用估值情况

发行人致力于创新药物的研发、生产和商业化,临床阶段与临床前阶段的产品均为创新药。因此,预计市值测算过程所选取的可比公司为贝达药业、微芯生物、歌礼制药、百济神州、华领医药、信达生物、君实生物、基石药业、迈博药业和复宏汉霖等 10 家以创新药研发和商业化为主营业务的境内外上市公司。由于发行人及可比公司均为创新驱动的生物科技企业,研发投入为该类企业价值增长的主要驱动因素。

发行人选择市值/研发费用倍数作为可比公司估值指标,通过计算可比公司截至 2019 年 9 月 30 日的市值与 2018 年度的总研发费用(包含费用化研发投入与资本化研发投入)的倍数,乘以发行人的 2018 年的研发费用,可计算出发行人预计市值。可比公司的市值/研发费用倍数情况如下表所示:

| 公司名称 | 上市地点 | 市值/研发费用(2018) |
|------|-------|---------------|
| 贝达药业 | 创业板 | 31.4x |
| 歌礼制药 | 香港联交所 | 24.0x |
| 华领医药 | 香港联交所 | 22.4x |

| 公司名称 | 上市地点 | 市值/研发费用（2018） |
|------|------------|---------------|
| 信达生物 | 香港联交所 | 18.3x |
| 百济神州 | 香港联交所/纳斯达克 | 11.5x |
| 君实生物 | 香港联交所/新三板 | 48.1x |
| 基石药业 | 香港联交所 | 13.5x |
| 迈博药业 | 香港联交所 | 40.7x |
| 微芯生物 | 科创板 | 277.5x |
| 复宏汉霖 | 香港联交所 | 62.9x |
| 平均值 | | 55.0x |

注：研发费用包含费用化研发投入与资本化研发投入；市值截至 2019 年 9 月 30 日
数据来源：公司年报

基于上述可比公司 2019 年 9 月 30 日的市值以及 2018 年的研发费用，可比公司的平均市值/研发费用为 55.0 倍。

发行人 2018 年研发费用（包含费用化研发投入与资本化研发投入）约为 9,943.77 万元，基于可比公司的平均市值/研发费用倍数，发行人对应预计市值约 54.70 亿元。综上，根据收益法及可比公司法（市值/研发费用倍数）测算，公司预计首次公开发行并上市时估值不低于 40 亿元。“关于发行人预计市值的分析报告”已根据具体收益法及可比公司法（市值/研发费用倍数）的估值情况做了补充。

问题 55

招股说明书披露，发行人财务报告截止日为 2019 年 3 月 31 日，截止首轮问询已超过 4 个月，财务报告有效期至 2019 年 9 月 30 日。

请提供经审阅的半年度的期间季度的财务报表，并在招股说明书中披露审计截止日后的主要财务信息；同时，发行人应当在招股说明书“重大事项提示”中补充披露下一报告期业绩预告信息，主要包括年初至下一报告期末营业收入、扣除非经常损益前后净利润的预计情况、同比变化趋势及原因等。若前述财务信息与财务报告审计截止日或上年同期相比发生较大变化的，应当披露变化情况、变化原因及由此可能产生的影响。

如发行人首轮回复时间超过 9 月 30 日的，请同时提交延长财务报告有效期

的申请文件，延期最长不超过一个月。

回复：

发行人已提供经审阅的 2019 年半年度的财务报表，具体请参见申报文件“3-2-2 发行人审计报告基准日至招股说明书签署日之间的相关财务报表及审阅报告”。

发行人已在招股说明书中相应补充披露了审计截止日后的主要财务信息，并在招股说明书“重大事项提示”补充披露下一报告期业绩预告信息。

发行人已提交延长财务报告有效期的申请文件，具体请参见申报文件“7-8-3 前沿生物药业（南京）股份有限公司关于延长财务报表有效期的申请”。

（本页无正文，为《前沿生物药业（南京）股份有限公司、瑞银证券有限责任公司关于前沿生物药业（南京）股份有限公司首次发行股票并在科创板上市申请文件的审核问询函之回复报告》之签署页）



（本页无正文，为《前沿生物药业（南京）股份有限公司、瑞银证券有限责任公司关于前沿生物药业（南京）股份有限公司首次发行股票并在科创板上市申请文件的审核问询函之回复报告》之签署页）

保荐代表人：



崔健民



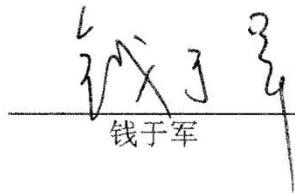
许宁



保荐机构管理层声明

本人已认真阅读前沿生物药业（南京）股份有限公司本次问询函回复报告的全部内容，了解报告涉及问题的核查过程、本公司的内核和风险控制流程，确认本公司按照勤勉尽责原则履行核查程序，问询函回复报告不存在虚假记载、误导性陈述或者重大遗漏，并对上述文件的真实性、准确性、完整性、及时性承担相应法律责任。

董事长：

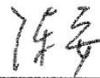

钱于军



保荐机构管理层声明

本人已认真阅读前沿生物药业（南京）股份有限公司本次问询函回复报告的全部内容，了解报告涉及问题的核查过程、本公司的内核和风险控制流程，确认本公司按照勤勉尽责原则履行核查程序，问询函回复报告不存在虚假记载、误导性陈述或者重大遗漏，并对上述文件的真实性、准确性、完整性、及时性承担相应法律责任。

总经理：



陈安

