

江苏诺泰澳赛诺生物制药股份有限公司

Sinopep-Allsino Bio Pharmaceutical Co.,Ltd.

（连云港经济技术开发区临浦路28号）



**关于江苏诺泰澳赛诺生物制药股份有限公司
首次公开发行股票并在科创板上市的
审核中心意见落实函的回复**

保荐人（主承销商）



南京证券股份有限公司

NANJING SECURITIES CO.,LTD.

（南京市江东中路389号）

2020年11月

上海证券交易所：

贵所于 2020 年 11 月 6 日出具的《关于江苏诺泰澳赛诺生物制药股份有限公司首次公开发行股票并在科创板上市的审核中心意见落实函》（上证科审（审核）[2020]888 号）（以下简称“审核中心意见落实函”）已收悉。按照贵所要求，江苏诺泰澳赛诺生物制药股份有限公司（以下简称“诺泰生物”、“发行人”、“公司”）与南京证券股份有限公司（以下简称“保荐机构”）等相关方对审核中心意见落实函所列问题进行了逐项核查并回复，对申请文件进行了相应的补充修改，请予审核。

本回复使用的简称与《江苏诺泰澳赛诺生物制药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（上会稿）》中的释义相同

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

目录

目录.....	2
一、请发行人按照《公开发行证券的公司信息披露内容与格式准则第 41 号——科创板公司招股说明书》的规定，全面梳理“重大事项提示”各项内容，突出重大性，增强针对性，强化风险导向，删除冗余表述，按重要性进行排序，并补充、完善以下内容：（1）报告期内公司以 CDMO 业务为主，自主选择产品业务规模较小；（2）自主选择产品制剂收入贡献较小，公司自主选择的仿制药制剂产品尚未通过一致性评价；（3）CDMO 业务客户集中度较高，受下游客户新药研发进度影响较大；（4）公司境外收入占比较高，存在贸易摩擦、汇率波动风险。.....	3
二、请发行人结合业务合同和收入来源等情况，在招股说明书进一步说明并披露公司 CDMO 业务所涉及的定制研发服务的具体内容与公司核心技术的具体体现。.....	6

一、请发行人按照《公开发行证券的公司信息披露内容与格式准则第 41 号——科创板公司招股说明书》的规定，全面梳理“重大事项提示”各项内容，突出重大性，增强针对性，强化风险导向，删除冗余表述，按重要性进行排序，并补充、完善以下内容：（1）报告期内公司以 CDMO 业务为主，自主选择产品业务规模较小；（2）自主选择产品制剂收入贡献较小，公司自主选择的仿制药制剂产品尚未通过一致性评价；（3）CDMO 业务客户集中度较高，受下游客户新药研发进度影响较大；（4）公司境外收入占比较高，存在贸易摩擦、汇率波动风险。

回复：

发行人已按照《公开发行证券的公司信息披露内容与格式准则第 41 号——科创板公司招股说明书》的规定，全面梳理了“重大事项提示”各项内容，并在招股说明书“重大事项提示”补充和完善披露了以下内容：

“一、报告期内公司以 CDMO 业务为主，自主选择产品业务规模较小

报告期，公司主营业务包括定制类产品业务和自主选择产品业务，其中定制类产品业务包括 CDMO 业务、CMO 业务和技术服务与转让业务，CDMO 业务是报告期内公司的主要收入来源，2017 年至 2020 年 1-6 月收入分别为 21,074.40 万元、21,983.89 万元、22,780.60 万元、14,051.16 万元，占公司主营业务收入的比重分别为 92.48%、86.35%、61.44%和 65.23%。报告期各期，公司自主选择产品业务收入分别为 1,577.82 万元、1,886.90 万元、7,736.50 万元和 6,236.72 万元，占公司主营业务收入的比重分别为 6.92%、7.41%、20.87%和 28.96%，业务规模和占比较小。公司 CDMO 业务主要由并购的子公司澳赛诺实施，其是公司报告期业绩贡献的主要来源。2017 年至 2020 年 1-6 月，公司合并报表净利润分别为 4,192.93 万元、4,468.12 万元、4,480.59 万元和 4,512.90 万元，其中澳赛诺实现净利润分别为 8,874.77 万元、8,191.16 万元、8,109.54 万元和 5,501.36 万元；母公司主要从事自主选择产品业务，在扣除澳赛诺分红形成的投资收益后母公司的净利润分别为-3,241.56 万元、-1,775.41 万元、1,014.38 万元和 745.17 万元，处于亏损或微利状态。

二、自主选择产品制剂收入贡献较小，公司自主选择的仿制药制剂产品尚未通过一致性评价

2017年至2019年，公司自主选择产品仅有原料药和中间体实现销售，2019年11月，公司取得了注射用胸腺法新的药品注册批件，是公司自主研发并取得注册批件的首个制剂品种，2020年1-6月公司制剂产品实现销售收入711.48万元，占当期主营业务收入的比重仅为3.30%，收入贡献较小。注射用胸腺法新是公司报告期唯一实现销售的制剂品种，截至本招股说明书签署日，该仿制药制剂尚未通过一致性评价，其一致性评价申请正在CDE审评。除注射用胸腺法新外，公司于2020年9月底取得了苯甲酸阿格列汀片的注册批件(化学药品4类)，该品种是2016年化学药品新注册分类实施后申报和审批的品种，其取得注册批件视同通过一致性评价，目前公司正在进行前期市场推广工作，但尚未实现销售。

三、CDMO业务客户集中度较高，受下游客户新药研发进度影响较大

公司CDMO业务客户集中度较高，2017年至2020年1-6月，公司CDMO业务对前五大客户的销售收入分别为18,671.18万元、19,262.07万元、18,346.21万元和13,518.02万元，占公司主营业务收入的比重分别为81.93%、75.66%、49.48%和62.76%，如果未来公司主要客户出现流失，将对公司CDMO业务收入产生较大不利影响。

公司CDMO业务的主要产品为高级医药中间体，是下游创新药生产的重要原料，受下游客户新药研发进度和商业化情况的影响较大。如果下游创新药的研发进度不如预期、研发失败或者未能获批上市，获批上市后销售状况不佳，创新药企开发了其他供应商并主要向其他供应商进行采购等，都将对公司CDMO业务的经营业绩带来不利影响。

四、公司境外收入占比较高，存在贸易摩擦、汇率波动风险

2017年至2020年1-6月，公司主营业务收入中的境外收入分别为10,774.19万元、10,569.52万元、19,059.23万元和13,380.58万元，占当期主营业务收入的比重分别为47.28%、41.52%、51.40%和62.12%，占比较高。

公司境外收入主要以美元等外币定价和结算，人民币兑美元等外币的汇率

波动可能导致公司产生汇兑损失，报告期各期公司的汇兑收益分别为-45.65 万元、82.22 万元、163.92 万元和 0.001 万元，公司面临汇率波动风险。公司境外收入主要来自美国，报告期各期公司主营业务收入中对美国客户的收入占境外收入的比重分别为 96.88%、72.47%、62.08%和 69.09%，目前中美贸易摩擦未对公司产品的出口销售造成直接影响，未来，如果国际贸易摩擦进一步升级、公司出口产品被加征关税或被采取其他贸易限制措施，可能影响公司产品的出口销售，进而可能影响公司的盈利能力。”

二、请发行人结合业务合同和收入来源等情况，在招股说明书进一步说明并披露公司 CDMO 业务所涉及的定制研发服务的具体内容与公司核心技术的具体体现。

回复：

发行人在招股说明书“第六节业务与技术”之“一、发行人主营业务、主要产品及设立以来的变化情况”之“（一）主营业务、主要产品基本情况”之“3、主要产品和服务”之“（1）定制类产品及技术服务”之“1）公司的 CDMO 业务”补充说明和披露如下：

①公司 CDMO 业务所涉及的定制研发服务的具体内容

一款创新药的研发流程主要包括药物发现、临床前研究、临床研究、药品审批与药品上市等阶段。公司主要在创新药研发的临床 I 期或临床 II 期开始介入，凭借较强的研发实力和完备的技术体系，公司快速响应创新药企的需求，自主完成各种复杂高难度化合物的合成路线设计开发、工艺优化与中试放大、杂质分析、质量和稳定性等方面的研究，并利用公司生产能力，及时向创新药企提供其所需的中间体产品。公司在创新药研究的早期阶段介入创新药的研发，有助于公司充分享受创新药研发过程及获批上市后带来的订单量的持续放大。在下游创新药所处的不同阶段，客户的关注重点有所不同，对公司的研发要求和公司研发服务的具体内容也有所不同，具体而言：

在临床 I 期，客户对所需的化合物尚未有生产工艺或仅有适合于实验室规模的小试工艺，而为保证其创新药的研发进度，其对公司的供货速度要求极高。这一阶段，客户对产品质量的要求相对较为基础且不全面，对成本的关注程度较低，公司的研发活动侧重于合成路线的快速研发，在小试试验中会通过 HPLC、LCMS 等手段研究每一步反应的工艺过程和质量控制方法、获得有关产品收率和工艺参数控制的关键信息，并在满足客户基本质量要求的情况下，快速向客户提供相关产品。

在临床 II 期，客户拥有初步生产工艺，其关注重点也从供货速度转变为产品质量和工艺过程优化。由于前期对研发速度的要求较高，合成路线的研发相对仓促，相关生产工艺尚不成熟，公司需对客户提供的初步生产工艺进行深入

研究和试验，以进行改进和优化，部分需重新设计合成路线并彻底改变原有生产工艺方案，以减少高危反应和危险化合物的应用、提高工艺的绿色环保和安全性、控制生产过程中的杂质并提高质量和收率等，使生产工艺更加稳定可靠。此外，部分客户不会提供初步生产工艺，公司需自主设计合成路线。在完成合成路线的重新开发或改进优化后，公司需进行放大生产，详细记录并分析生产过程中原料、中间体的理化性质及质量指标，反应釜的温度、压力等各项参数，确定工艺过程和质量控制的关键点和关键要求，进行中控质量指标的分析测试和杂质研究，建立各步中间体及最终产品的分析方法，完成产品的稳定性研究和杂质研究，从而全面建立起工艺过程参数和各步反应产物及产品的质量标

准。

在临床 III 期及新药获批上市后，相关中间体产品的生产工艺通常已较为成熟，但随着需求量的不断增加，客户对成本的关注程度越来越高。公司侧重于通过原材料的选择、物料的回收套用、生产工艺参数的优化、合成收率的提高等，不断降低产品成本，并使生产过程更加绿色环保和适合于更大规模生产。此外，对于少量进入临床 III 期的项目，其生产工艺也可能因关键杂质难以控制、收率过低、成本过高等原因，需要重新进行合成路线的设计开发等相关研究。

在公司与客户签订的业务合同或订单中，客户通常会明确所需产品的具体分子结构，以及相关质量要求，公司需进行具体生产工艺的研发，以向客户交付相关产品。在项目研发过程中，公司会与客户就研发进展、试验结果、分析方法、杂质研究、质量标准等保持沟通。以公司部分 CDMO 项目为例，其相关订单中对公司服务内容的约定如下：

序号	产品名称	订单约定
1	APC137-1	2015 年 1 月吉利德对公司的订单中约定的工作内容为：工艺研发工作，1 公斤 GS-651133 (GS-9883 的新起始材料，注：APC137-1)，要求纯度>98%。
2	APC158	2017 年 4 月因赛特对公司的订单中约定的工作内容为：澳赛诺应按照 14 步非对称合成路线生产 100 千克目标产品（注：指 APC158），该合成路线应在单独的保密信息下提交给因赛特，该材料的最小可接受纯度以 HPLC 面积%计不小于 98.5%，ee>99%，并且脱氯杂质以 HPLC 面积%计小于 0.1%，澳赛诺应提供一份分析报告单 COA 和最终研究报告。

序号	产品名称	订单约定
3	APC214	2019 年 4 月因赛特对公司的订单中约定的工作内容为：按照澳赛诺开发的工艺，澳赛诺生产 40-60 公斤目标产品（注：APC214），其最低可接受纯度 $\geq 95.0\%$ （HPLC 面积%），环缩醛杂质不超过 5%（按 HPLC 计），其他单一杂质不超过 1.5%（按 HPLC 面积%计），澳赛诺应提供一份分析报告单和最终生产总结报告（注：生产总结报告包括了完整的生产工艺）。
4	APC172	2019 年 5 月因赛特对公司的订单中约定的工作内容为：澳赛诺按照从 L-苹果酸开始的一个包含十四步反应的生产工艺生产 200 千克目标产品（注：APC172），该生产工艺应在单独的保密信息下提供给因赛特，该材料的最小可接受纯度 $\geq 98.0\%$ （HPLC 面积%），无单一杂质 HPLC 面积%大于 0.5%，对映体纯度（HPLC, ee%）应 $\geq 99.0\%$ ，澳赛诺应提供一份分析报告单和最终生产总结报告（注：生产总结报告包括了完整的生产工艺）。
5	APC227	2020 年 3 月因赛特对公司的订单中约定的工作内容为：澳赛诺在公斤级实验室中开发并验证了生产目标产品（注：APC227）的一种新颖的工艺，该工艺涉及到从 2,4-二氯-7H 吡咯[2,3-D]嘧啶开始，对吡咯烷氮的保护、选择性铁促进甲基化、钯催化脱保护脱氯等过程。产品纯度要求 $\geq 98.0\%$ （HPLC 面积%），单一杂质不大于 1.0%，过还原杂质小于 0.5%（按 HPLC 面积%计），澳赛诺应提供一份分析报告单和最终研发报告。

②公司CDMO业务核心技术的具体体现

公司CDMO业务的核心技术包括基于精准控制的手性药物技术平台、基于本质安全的绿色工艺技术平台下的一系列高难度合成、纯化技术，这些技术可以广泛应用于多种复杂高难度化合物的生产。公司将合成、纯化等具体技术进行科学组合和灵活应用，从而为各种复杂高难度化合物自主研发生产工艺，并最终生产出符合客户要求的产品。

公司根据客户所需的复杂高难度化合物的分子结构，在综合考虑工艺路线的可行性、能否放大生产、产品质量是否符合要求的基础上，通过采用更易获取的起始原料、更高收率的工艺路径、更短的合成步骤、更少的高危反应和危险化合物的应用，设计稳定可靠的生产工艺，并尽量降低生产成本，提高生产效率，提高生产过程的绿色环保和安全性。在此基础上，利用公司的自有生产能力，提供从实验室级到吨级的定制生产服务，以帮助创新药企及时推进新药研发进程，并降低药品研发和生产的成本。

公司 CDMO 业务专注于高技术壁垒、高工艺难度的复杂小分子化合物的定制研发生产，报告期，公司每年向艾滋病、肿瘤、关节炎等多个重大疾病治疗领域，处于临床 I-III 期或商业化阶段的合计 30 余个新药研发项目，提供高级医

药中间体的定制研发生产服务，包括美国吉利德（Gilead）的重磅抗艾滋病新药 Biktarvy、美国因赛特（Incyte）的 Ruxolitinib 等重磅药品。报告期内，公司的 CDMO 项目中，有 16 个项目已处于商业化阶段，有 15 个项目处于临床 III 期，超过 35 个项目处于临床 II 期及以前阶段，形成了结构合理的产品梯队。

从公司 CDMO 业务的具体收入来源来看，报告期，公司累计销售收入前十名的 CDMO 产品占公司各期 CDMO 业务收入的比重分别为 80.94%、74.83%、64.96% 和 72.24%。在上述产品中，公司均利用自身核心技术，对相关生产工艺进行了技术创新，具体创新情况如下：

序号	公司产品	公司的技术创新	下游药品治疗领域	下游药品所处阶段	下游药品简介
1	APC137 系列	公司创造性的开发了合成路线，自主开发了关键原料廉价绿色合成工艺，攻克了避免脱氟杂质的产生的关键技术，并使其生产更具规模化、经济化	艾滋病	商业化	美国吉利德创新药 Biktarvy, GlobalData 预测到 2025 年其全球销售额将达到 100 亿美元
2	APC037	支持原研药鲁索替尼首次商业化生产，将其原先采用的难以规模化生产的碘化物前体改为溴化物，突破了商业化生产的技术瓶颈	骨髓瘤/关节炎	商业化	JAK-1/JAK-2 抑制剂，包括骨髓瘤药物鲁索替尼、风湿性关节炎药物巴瑞克替尼，特应性皮炎、红斑狼疮、斑秃、牛皮癣等适应症也正在临床试验
3	APC039				
4	APC158	规模化生产高手性纯度的手性内酰胺片段一直困扰原研药企临床试验的推进，公司通过手性金属催化平台筛选了一种适用于该特殊底物的高选择性手性镍催化剂，生产的手性内酰胺的手性及化学纯度远高于原研药企预期	癌症	临床 III 期	高选择性 PI3K 抑制剂，用于淋巴瘤治疗
5	APC202	设计了颠覆性的合成路线，通过天然氨基酸改造引进手性源，有效控制了手性中心的消旋，还避免了剧毒无机氟化物引入合成路线，使合成工艺高效、绿色，具有极高的技术难度	癌症	临床 II 期	肺癌最新靶点 KRAS 抑制剂，市场前景乐观，终端客户为该领域的全球领先企业
6	APC220	借助公司手性合成技术平台，开发了工艺独特的合成杂环手性羧酸衍生物，并以此为关键物料，通过简单步骤和巧妙的成盐分离提纯手段，较好的控制了手性纯度，并避免了昂贵试剂的使用和低效繁琐的分离过程	癌症	临床 I 期	肿瘤免疫治疗是当前肿瘤治疗领域中最具前景的研究方向，小分子肿瘤 PD-1 免疫抑制剂是研究的前沿，具有巨大的潜在应用价值
7	APC214	利用金属有机合成技术，直接在杂环分子中引入目标产物中的官能团，避免了既昂贵又剧毒的高价稀有金属氧化物的和剧毒氟化物的使用	癌症	临床 I 期	肿瘤免疫治疗是当前肿瘤治疗领域中最具前景的研究方向，小分子肿瘤 PD-1 免疫抑制剂是研究的前沿

序号	公司产品	公司的技术创新	下游药品治疗领域	下游药品所处阶段	下游药品简介
					沿，具有巨大的潜在应用价值
8	APC046	利用绿色硝化工艺技术，实现了低三废、高安全性的生产，同时，利用分子蒸馏/精馏技术平台，实现了对产品高效率的纯化	造影剂	商业化	造影剂是介入放射学操作中最常使用的药物之一，主要用于血管、体腔的显示，该系列产品为多个造影剂生产提供了的基本起始物料
9	APC050				
10	APC172	多手性中心复杂化合物，原合成路线达 27 步，公司重新设计合成路线，减少至 14 步，利用金属有机低温反应技术直接从天然产物引入手性，降低了生产成本和周期，收率大大提高	癌症	临床 III 期	精氨酸酶抑制剂，其在肿瘤微环境中恢复精氨酸水平，从而促进细胞毒性 T 细胞的杀肿瘤活性

除小分子化药外，依靠公司在多肽药物领域的技术积累，公司也接受客户委托提供多肽原料药的定制生产服务，以及少量客户定制肽的研发生产服务。报告期内，公司为前沿生物的国家1类多肽创新药艾博韦泰提供了原料药的定制生产服务。

保荐机构总体意见

对本回复材料中的发行人回复（包括补充披露和说明的事项），本保荐机构均已进行核查，确认并保证真实、完整、准确。

（以下无正文）

（本页无正文，为江苏诺泰澳赛诺生物制药股份有限公司《关于江苏诺泰澳赛诺生物制药股份有限公司首次公开发行股票并在科创板上市的审核中心意见落实函的回复》之盖章页）

江苏诺泰澳赛诺生物制药股份有限公司

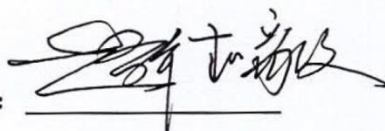
2020年 11月 4日



发行人董事长声明

本人已认真阅读《关于江苏诺泰澳赛诺生物制药股份有限公司首次公开发行股票并在科创板上市的审核中心意见落实函的回复》的全部内容，确认审核中心意见落实函回复内容真实、准确、完整，不存在虚假记载、误导性陈述或者重大遗漏，并对审核中心意见落实函回复内容的真实性、准确性、完整性承担相应法律责任。

发行人董事长（签名）：



赵德毅

江苏诺泰澳赛诺生物制药股份有限公司

2020 年 11 月 9 日



（本页无正文，为南京证券股份有限公司关于《关于江苏诺泰澳赛诺生物制药股份有限公司首次公开发行股票并在科创板上市的审核中心意见落实函的回复》之签章页）

保荐代表人：



肖爱东



崔传杨



保荐机构董事长声明

本人已认真阅读《关于江苏诺泰澳赛诺生物制药股份有限公司首次公开发行股票并在科创板上市的审核中心意见落实函的回复》的全部内容，了解本回复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，本回复中不存在虚假记载、误导性陈述或者重大遗漏，并对其真实性、准确性、完整性、及时性承担相应法律责任。

保荐机构董事长签名：



李剑锋

南京证券股份有限公司

2020年11月9日