



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

保荐机构（主承销商）



(住所:山东省济南市经七路 86 号)

二〇二二年二月

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

北京证券交易所：

贵所于 2022 年 1 月 13 日出具的《关于北京诺思兰德生物技术股份有限公司向特定对象发行股票申请文件的审核问询函》（以下简称“问询函”）已收悉，中泰证券股份有限公司（以下简称“保荐机构”）作为北京诺思兰德生物技术股份有限公司（以下简称“诺思兰德”、“发行人”或“公司”）向特定对象发行股票的保荐机构（主承销商），会同发行人及发行人律师北京声驰律师事务所（以下简称“发行人律师”）和申报会计师中审亚太会计师事务所（特殊普通合伙）（以下简称“申报会计师”）等相关各方，本着勤勉尽责、诚实守信的原则，就问询函所提问题逐项进行认真讨论、核查与落实，并逐项进行了回复说明。

如无特别说明，本回复中使用的简称或名词释义与《北京诺思兰德生物技术股份有限公司 2021 年度向特定对象发行股票募集说明书（申报稿）》（以下简称“募集说明书”）一致。本回复中若出现总计数尾数与所列数值总和尾数不符的情况，均为四舍五入所致。

本回复报告中的字体代表以下含义：

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

目录

问题 1	1
问题 2	12
问题 3	41
问题 4	74
问题 5	87

问题 1. 发行人研发项目进度不及预期的原因

根据申报文件，受新冠疫情影响，发行人 NL003 临床 III 期、NL005 临床 II 期、NL002 项目临床 III 期研发进度不及预期。发行人计划于 2022 年递交 NL003 新药上市申请。

请发行人：（1）结合原计划在各临床试验医院开展入组的情况、当地新冠疫情发展情况、防疫政策以及实际入组情况、治疗、复诊等情况说明新冠疫情对上述项目临床试验开展的具体影响，以及上述在研项目的竞品研发进度，说明竞品是否也存在受新冠疫情影响而导致研发进度不达预期的情形，如果不存在，说明发行人在研项目与竞品研发进度存在差异的原因；（2）补充说明除新冠疫情影响外，是否存在临床试验效果不及预期、患者缺乏临床反应或者出现不良反应、临床方案调整或变更、监管机构政策或要求变化、与临床试验机构合作不顺、数据获取与分析存在困难等其他因素导致上述项目研发进度不达预期，如存在，补充说明具体情况、产生上述问题的原因以及对于研发进度的具体影响，是否可能导致研发失败；（3）结合当前国内疫情依然反复的形势及其他影响研发进度的因素对发行人影响、发行人拟采取的应对措施、措施的有效性、在研项目当前试验进展、后续开展入组、治疗、数据清理、数据库锁定、统计分析、总结等各项新药申请前的工作所需时间，分析说明 2022 年进行 NL003 新药上市申请的依据是否充分。

请保荐机构核查上述事项并发表明确意见。

回复：

一、结合原计划在各临床试验医院开展入组的情况、当地新冠疫情发展情况、防疫政策以及实际入组情况、治疗、复诊等情况说明新冠疫情对上述项目临床试验开展的具体影响，以及上述在研项目的竞品研发进度，说明竞品是否也存在受新冠疫情影响而导致研发进度不达预期的情形，如果不存在，说明发行人在研项目与竞品研发进度存在差异的原因

截至本回复出具日，发行人共有三个项目处于临床试验阶段。其中，NL003 项目处于 III 期临床阶段，尚未完成入组；NL005 项目 IIa 期试验已基本结束，正在进行总结报告的撰写；NL002 项目处于 III 期临床阶段，正在制定 IIIb 试验

方案，尚未启动临床试验入组。上述在研项目临床试验医院开展受疫情影响情况及其与竞品研发进度对比如下：

（一）关于 NL003 项目

NL003 是公司研发的处于临床 III 期研究阶段的裸质粒基因治疗产品，主要开发适应症为严重下肢缺血性疾病（Critical limb ischemia, CLI），包括下肢缺血性静息痛和溃疡。该项目原计划于 2020 年上半年启动 20 个临床试验医院，2021 年下半年完成全部 540 例入组。2019 年 12 月底新冠疫情开始被发现并蔓延，2020 年正逢疫情爆发期且疫情在全国反复发生。虽然在举国体制的抗疫行动下，疫情得到了有效控制，但在病毒的不断变异和海外持续流入的情况下，直到 2021 年仍有地区性的疫情不断出现，严重影响了临床试验启动工作及入组进度。该项目实际于 2021 年底累计启动了 22 个临床试验医院，累计完成入组比例约 1/3，试验进度不及预期。

目前 NL003 临床试验已陆续启动 24 家医院，遍布全国 14 个省的 18 个城市，几乎所有临床中心所在地区都经历过甚至多次出现过疫情的反复，2019 年底至今各地疫情发展及受影响的临床试验医院情况如下：

疫情阶段	期间	病例省份分布	受影响的临床试验医院
第一轮疫情	2019.12 - 2020.03	国内各省、自治区、直辖市均有分布	北京协和医院、赤峰市医院、福建省漳州市医院、山西省人民医院、上海市第七人民医院、西安交通大学第一附属医院、中南大学湘雅三医院、徐州矿务集团总医院、青岛大学附属医院
其他散发病例	2020.04 - 2020.05	湖北、广东、北京、上海、山东、山西、四川	北京协和医院、上海市第七人民医院
北京聚集性疫情	2020.06 - 2020.07	北京、河北、辽宁、天津、四川、浙江	北京协和医院
大连聚集性疫情	2020.07 - 2020.08	辽宁、北京、吉林	北京协和医院、大连大学附属中山医院
其他散发病例	2020.06 - 2020.08	吉林、黑龙江、上海、海南、广东	上海市第七人民医院
青岛聚集性疫情	2020.10	山东	青岛大学附属医院
第二轮疫情	2020.11 - 2021.02	河北、黑龙江、吉林、北京、辽宁、四川、天津、上海、内蒙古等 14 省、自治区、直辖市	北京协和医院、上海市第七人民医院、大连大学附属中山医院、上海浦东医院

疫情阶段	期间	病例省份分布	受影响的临床试验医院
其他散发病例	2021.03	江西、陕西	西安交通大学第一附属医院
南京·张家界聚集性疫情	2021.07 - 2021.09	江苏、湖南、湖北、北京、山东、重庆、广东、辽宁、安徽、四川、澳门、宁夏、海南、内蒙古	北京协和医院、中南大学湘雅三医院、重庆医科大学附属第二医院、中南大学湘雅二医院、首都医科大学附属北京潞河医院
郑州聚集性疫情	2021.07 - 2021.08	河南	郑州大学第一附属医院（启动阶段受到影响）
仙游县聚集性疫情	2021.09 - 2021.10	福建	福建省漳州市医院、厦门大学附属中山医院（启动阶段受到影响）
额济纳旗聚集性疫情	2021.10 - 2021.11	内蒙古、陕西、甘肃、宁夏、北京、河北、山东、湖北、湖南、贵州、青海、四川、重庆、江苏、浙江、吉林	北京协和医院、徐州矿务集团总医院、重庆医科大学附属第二医院、首都医科大学附属北京潞河医院、西安交通大学第一附属医院、中南大学湘雅三医院、中南大学湘雅二医院
郑州疫情	2021.11	河南	郑州大学第一附属医院
大连疫情	2021.11 - 2021.12	辽宁	大连大学附属中山医院
西安聚集性疫情	2021.12 - 2022.01	陕西、广东、北京、河南、山西	西安交通大学第一附属医院、北京协和医院、首都医科大学附属北京潞河医院
郑州疫情	2022.01	河南	郑州大学第一附属医院
天津奥密克戎聚集性疫情	2022.01 -	天津、河南、辽宁	大连大学附属中山医院
北京奥密克戎、德尔塔疫情	2022.01 -	北京、山东、山西、辽宁	北京协和医院、首都医科大学附属北京潞河医院、山东省中医院
杭州疫情	2022.01 -	浙江	浙江大学医学院附属第一医院

在疫情防控方面，各地政府根据中央防疫政策均制定了严格管控措施，主要包括限制中高风险疫情地区人员流动、要求 24/48 小时核酸检测及绿色通行码、7 天/14 天集中隔离或居家观察等。自疫情爆发以来大部分医院均采取携带 24/48 小时核酸检测结果及绿码通行进入医院住院部、临床试验工作人员办理通行证入院、暂缓中高风险地区人员入院等日常防控措施。疫情爆发时部分医院采取暂停门诊服务、患者随访、监查人员入院等措施应对疫情。上述防控政策均对患者入组、治疗及复诊等临床试验顺利开展产生不利影响。具体而言：

1、对受试者入组及治疗的影响

本试验的受试者人群主要为下肢动脉硬化闭塞症导致的严重下肢缺血性疾病患者，在高血压、高血脂、糖尿病及吸烟等风险因素控制不佳时会持续进展和反复，属于长年累月缓慢形成的慢性进展性疾病。而受试者通过一系列检查从完成筛选到符合标准成功进入试验以及后续的治疗与复诊等随访工作都需要在医院内严格按照试验方案并在遵守药物临床试验管理规范（GCP）等法规要求下开展。

本试验参研中心主要为一二线城市的知名三甲医院，疫情管控措施严格，很多患者来自周边地区或者跨省就医，在疫情反复爆发和常态化的情况下，对于患者就诊意愿度的影响具体体现在以下几个方面：（1）本试验入组的受试者大部分都需要在医院住院部科室内进行注射，医院病房提出的防疫要求相比一般防疫政策更加严格，经常提出需要外地受试者长时间本地隔离监测后才能入院的要求，且需要提供多次核酸检测结果甚至胸片检查结果，审核流程繁琐，导致门诊量和住院量大幅降低。（2）本试验入组的严重下肢缺血性疾病的患者多数腿脚不便，无法独立来院，严格的防疫要求导致陪同家属为完成一次来院诊治也需进行长时间的隔离和其他诸多限制，严重影响家属正常生活及工作安排，并且由于下肢缺血性疾病是老年患者居多的慢性疾病，很多患者在疫情期间会选择在当地进行保守治疗，也使得很多患者因此病程加重，等到来院治疗时发现已不符合试验入组标准而错过了参加试验的机会。（3）下肢缺血性疾病一般会在秋冬季节降温时发病率升高，症状加重明显，很多农村地区患者也会因为农忙耕作等客观问题选择在秋收结束后来院就诊，但本试验自启动至今，每一年的冬季都遇到疫情反复爆发的问题，在本应提速的季节无法达到原计划的入组速度。

2、对试验工作人员的影响

参研医院会根据疫情管控要求，阶段性提出暂停临床试验相关工作等一级响应措施，致使项目立项、伦理审批、合同签署等临床医院启动前工作，长时间被搁置，无法按期启动试验，另外对于受试者筛选及随访也会要求暂停，导致计划筛选和入组的患者日程安排推迟，长期等待后部分患者退出试验。同时提出对于参与试验的申办方、CRO、SMO等一线工作人员停止来院现场工作的要求，待疫情控制稳定后，试验工作人员才能逐渐恢复试验相关正常工作，导致试验招募、预筛、监查、质控等都会受到影响，使人员到岗，工作条件等也无法得到保障；

另一方面，由于本试验药物及给受试者提供的基础治疗药物均有温度保存要求，必须由第三方冷链公司运输，疫情期间，医院药房经常不同意物流入院，导致药物供应受到影响，受试者无法按期入组用药。以上均不同程度的影响临床试验进展。

3、对临床试验医院的影响

参研医院均为教学和治疗经验丰富的三甲医院，在疫情较为严重时期，本试验参研单位也曾被指定为新冠患者收治定点医院，病房全部腾空作为新冠病例的救治场所和隔离病房，全力抗击疫情，也有过负责试验工作的医生援助到疫情地区进行相关抗疫工作，或是配合防疫政策完成其他大型活动期间的防疫工作，如全运会、冬奥会等种种因素的影响，导致医生对科研项目的开展精力有限，也加大了正常开展临床试验的难度。

综上所述，NL003 作为一款全新机理的在世界范围内尚无正式获批上市的创新药，试验方案设计无可借鉴的案例及文献资料，且作为一种基因治疗创新药，其试验方案设计更为严谨，实际操作难度较大。2019 年下半年组长单位启动后，在全国范围内开始启动研究中心开展试验入组之际受到了新冠疫情的影响，且疫情的强度和持续时间也大大超出了预期，导致研发进度不及预期。

竞品研发进度分析：

公司	人福医药	Anges	发行人	
竞品名称	PUDK-HGF（重组质粒—肝细胞生长因子）	Bepnerminogeneperplasmid 或 Collategene®	NL003（重组人肝细胞生长因子裸质粒）	
适应症	严重下肢缺血性疾病导致的肢体静息痛	用于在标准药物治疗不足且难以进行血运重建的慢性动脉闭塞（下肢动脉硬化闭塞症（ASO）、血栓闭塞性脉管炎（TAO））	严重下肢缺血性疾病（溃疡）	严重下肢缺血性疾病（静息痛）
目标入组人数	480	40	240	300
参研医院数量	39	未知	24	
首例入组时间	2019年3月	2019年10月	2019年8月	2019年8月
试验状态	进行中（招募中）	2021年12月完成入组	进行中（招募中）	进行中（招募中）

注：日本 Anges 公司数据来源于该公司官方公告，其他数据来源于“药物临床试验登记与信息公示平台”

在新药的研发过程中，通常在达到研发里程碑节点后才会主动公布阶段性成果，试验过程中的数据属于对外保密的信息。根据国家药监局临床试验登记平台

的公示信息（登记号：CTR20181274），中国人民解放军军事医学科学院放射与辐射医学研究所、武汉光谷人福生物医药有限公司、人福医药集团股份有限公司共同申办的 PUDK-HGF 项目同样处于临床 III 期受试者招募阶段，于 2019 年 3 月签署了第一例受试者的知情同意书，目标总例数为 480 例，参研机构数量 39 家，目前尚未披露入组完成信息。推测作为在国内多中心开展的相同疾病的临床试验，同样会面临疫情影响。通过公开渠道查询的信息显示，目前竞品 PUDK-HGF 项目与 NL003 项目同处于临床 III 期受试者招募阶段，研发进度不存在较大差异。

此外，日本 Anges 公司开发的 Collategene[®]在 2019 年 3 月获得日本监管当局的有条件批准，其适应症为用于改善无其它治疗手段的缺血性溃疡。该药品及相关试验均在日本注册，与发行人 NL003 不存在直接竞争关系，但与 NL003 项目为类似适应症的同类药物。为了获得正式批准，也是作为附带条件，该公司正在日本开展一项 120 例规模的缺血性溃疡临床试验，据该公司 2021 年 12 月 28 日发布的公告，为扩展该药品的适应症，公司从 2019 年 10 月开始在日本开展的缺血性静息痛的 III 期临床试验已完成所有受试者的给药，该试验总例数为 40 例，完成入组时间超过了 2 年。在全球疫情起伏反复的背景下，推测 Anges 公司试验进度也受到疫情的不利影响。

综上所述，虽然 NL003 项目受疫情影响导致研发进度不及预期，但其与竞品研发进度不存在较大差异。

（二）关于 NL005 项目

NL005 是发行人研发的处于临床 II 期研究阶段的重组蛋白药物，主要用于治疗急性心肌梗死缺血再灌注损伤（MIRI）。该项目原计划于 2020 年下半年启动 II 期临床试验，于 2021 年上半年完成 IIa 期临床试验总结，目前该项目 IIa 期试验已基本结束，正在进行总结报告的撰写，较原计划有所延迟。因该项目为国内外尚无同类批准上市的生物创新药，试验方案设计无可借鉴的案例及文献资料，发行人在试验开始后发现存在试验入组标准过于严格导致招募困难的问题，后经临床专家论证后，在不额外增加受试者的风险和遵守科学伦理的基础上调整了试验方案，在科学严谨性与可操作性上进行了适当的平衡，修改试验方案后招募速度明显提升。该项目在北京、天津与太原的 6 家医院开展试验，实际入组时间为 2020 年 11 月至 2021 年 8 月，入组人数 62 例。

该项目 2020 年上半年在寻找合适的组长单位及主要研究者、制定试验方案、初步筛选有意向参与的临床研究中心等启动阶段工作受疫情影响较大，但由于试验涉及医院较少、入组时间较短，并且受试者招募对象为急性心肌梗塞的患者，相对于慢性病而言招募工作受新冠疫情影响较小。

竞品方面，根据国家药监局临床试验登记平台的公示信息（登记号：CTR20160764），北京泰德制药股份有限公司申办的注射用磷脂化重组人铜锌超氧化物歧化酶（PC-SOD）IIa 期临床研究属于相同适应症。截至本回复出具日，公开信息显示该项目尚未披露入组完成信息。目前 NL005 项目 IIa 期试验已基本结束，与竞品研发进度不存在较大差异。

（三）关于 NL002 项目

NL002 是发行人研发的处于临床 IIIb 试验前期筹备阶段的重组蛋白药物，原计划 2021 年下半年启动入组工作，目前主要开展的工作包括寻找合适的组长单位及主要研究者、制定研究试验方案、初步筛选有意向参与的临床研究医院等。受国内新冠疫情反复的影响，上述各项工作进展缓慢，尤其是影响对有意向的临床医院的实地访问和现场交流、临床研究试验方案制定等。此外，IIIb 期临床试验所需要的样品需要进一步放大制备规模以达到产业化需求，由于公司尚未建成自己的产业化基地，需委托第三方完成样品制备，受托方目前正在进行技术改造，其采购的发酵系统控制器组件由国外进口，因新冠疫情导致发酵系统尚未到货，以致后续的设备安装、调试、设备验证等工作不能如期开展，对该项目进度也有一定影响，目前该问题已得到解决，预计 2022 年 6 月能够完成试验用药的制备工作，2022 年上半年启动 IIIb 期临床试验。

本品作为改良型新药，目前国内无在研的同类竞品。

二、补充说明除新冠疫情影响外，是否存在临床试验效果不及预期、患者缺乏临床反应或者出现不良反应、临床方案调整或变更、监管机构政策或要求变化、与临床试验机构合作不顺、数据获取与分析存在困难等其他因素导致上述项目研发进度不达预期，如存在，补充说明具体情况、产生上述问题的原因以及对于研发进度的具体影响，是否可能导致研发失败

（一）关于 NL003 项目

NL003 项目 III 期临床试验采用随机、双盲、安慰剂对照的设计，只有到所

有病例完成试验规定的随访和数据采集后进行揭盲才可以分析出试验药与对照组的疗效差异，因目前处于试验进行中，无法评价药物的有效性，但根据 II 期试验结果表明，本品对静息痛和溃疡有明显的治疗作用，仍需要 III 期临床试验进一步验证其安全性和有效性，尚不存在因效果不及预期影响试验进展的情况，也不存在患者缺乏临床反应或者出现影响试验进展的不良反应，临床方案调整或变更、监管机构政策或要求变化、与临床试验机构合作不顺、数据获取与分析存在困难等对临床试验进度产生重大不利影响的事项。

除新冠疫情影响外，导致试验进度不达预期的最大因素为试验方案自身高标准要求。目前该适应症领域在全球范围都无正式获批的治疗药物，尚无大规模的 III 期试验成功的案例。作为一类生物创新药，为了确证其药效，本项目试验方案制定了较为严格的入选及排除标准，在目标适应症的严重程度、合并疾病的控制要求、既往病史以及可使用的合并用药等方面都有严格限制，还需要高质量完成方案规定的随访工作，其科研难度是疫情以外的最大挑战。

（二）关于 NL005 项目

NL005 项目为首次用于目标适应症患者的试验，国内外都没有同类药品在该适应症领域研发成功并获批的经验可借鉴，在试验开始后发现存在试验入组标准过于严格导致招募困难的问题，后经临床专家论证后，在不额外增加受试者的风险和遵守科学伦理的基础上调整了试验方案，在科学严谨性与可操作性上进行了适当的平衡，修改试验方案后招募速度明显提升。

该项目 IIa 期试验已完成所有受试者的随访与数据采集工作，，正在进行总结报告的撰写。根据初步结果，在心肌缺血时间设置的亚组分析中，通过 CMR（心脏磁共振检查）观察的心肌梗死面积变化数据上，中剂量组显著优于安慰剂组。在安全性方面，各剂量组的不良事件发生率无统计学差异，未观察到严重不良反应，安全性良好。该项目作为首次以目标适应症患者为观察对象的研究，达到了初步探索给药安全性、有效剂量范围、评价指标选定等目的。

综上，NL005 项目不存在临床试验效果不及预期、患者缺乏临床反应或者出现影响试验进展的不良反应、临床方案调整或变更、监管机构政策或要求变化、与临床试验机构合作不顺、数据获取与分析存在困难等其他因素可能导致项目研发进度不达预期情形。

（三）关于 NL002 项目

NL002 项目 IIIb 期试验尚未正式开展试验入组，目前除新冠疫情以外，尚不存在临床试验效果不及预期、患者缺乏临床反应或者出现影响试验进展的不良反应、临床方案调整或变更、监管机构政策或要求变化、与临床试验机构合作不顺、数据获取与分析存在困难等其他因素可能导致项目研发进度不达预期情形。

三、结合当前国内疫情依然反复的形势及其他影响研发进度的因素对发行人影响、发行人拟采取的应对措施、措施的有效性、在研项目当前试验进展、后续开展入组、治疗、数据清理、数据库锁定、统计分析、总结等各项新药申请前的工作所需时间，分析说明 2022 年进行 NL003 新药上市申请的依据是否充分

如上所述，因国内疫情反复等对研发进度产生了较大影响，公司为最大限度加快试验进度，在本次向特定对象发行股票启动前制定了如下措施：

扩充临床试验医院数量：公司持续在全国范围内筛选具有相关科室临床试验资质的医院，通过实地调研了解目标患者人群数量并与院方进行合作洽谈，将临床试验医院扩充至 24 家。临床试验医院扩充可有效提高整体入组速度。

建立协作医院模式：公司研发项目已选定医院多为全国或地区性知名三甲医院，公司通过参研医院的学术影响力，联系周边地区兄弟科室或医生，开展学术活动宣传药物机理和参与试验给受试者带来的潜在获益，以增强临床试验医院与外院医生对公司产品临床试验的了解程度，共同建立外院患者推荐协作体系，将目前无可用治疗手段或治疗效果不佳的患者推荐至参研医院，给急需治疗的患者提供更多选择的同时增加试验受试者来源。

合作单位人力资源投入：提高公司与 CRO 一线工作人员拜访临床试验医院频度，并在过程中及时了解试验工作的具体困难，积极协同解决；并确保驻院临床研究协调员（CRC）充足的现场工作时间，在加强与研究者沟通的同时保证各方能有足够的工时投入到项目中，协助开展招募工作与试验质量管理。

导入第三方招募公司：公司已与 2 家国内知名的第三方招募公司建立合作，通过其全国丰富的招募专员资源，将受试者招募渠道从大型的三甲医院下沉至首诊患者更多的二级医院甚至社区医院，从而增加受试者来源；公司将继续扩大与第三方招募公司合作，进一步增加受试者来源，提前开展患者储备。

加强内部激励和考核机制：为确保公司发展战略和经营目标的实现，2021年初公司制定了股权激励计划，将完成 NL003 项目至少一个适应症提交上市申请作为实施股权激励计划业绩条件。除一线工作人员以外，公司高管也对现有试验医院按地区分片分工管理，落实责任，定期拜访所管地区试验医院，在保持与主要研究者良好沟通的同时，监督指导项目组现场工作，公司各部门各层面保证临床试验各个环节的高质量、高效率管理，增加对于临床试验关键环节的把控度，全力推进试验进度。

进一步优化开发策略：静息痛和溃疡属于严重下肢缺血性疾病，但溃疡病情更加严重。在新冠疫情反复的大环境下，病情更为严重的溃疡患者就医意愿和治疗需求更强。此外，考虑到溃疡适应症入组目标数量更少，公司在同时推进两个临床试验方案前提下，优先集中资源完成溃疡适应症的 III 期临床试验。

根据公司本次发行启动前制定的措施及计划，按已启动的 24 个临床试验医院，入组速度以平均 1~1.5 例/中心/月计算，自 2021 年 12 月起算约 5~7 个月可以完成剩余受试者入组，完成受试者治疗及访视工作需约 6 个月，完成数据清理、数据库锁定、统计分析、总结等工作共需约 1~3 个月（部分工作可提前开展），以此推算 2022 年底有望递交 NDA。原计划进度安排如下：

时间	事项
2022 年 1 月	完成 III 期临床中心启动（24 家）
2022 年 1-5 月	完成 III 期试验受试者入组（溃疡适应症 240 例）
2022 年 6-11 月	完成 III 期试验受试者访视
2022 年 10-12 月	完成数据清理、数据库锁定、统计分析、总结报告
2022 年 12 月	递交 NDA

近期国内疫情仍然持续且多点散发，最近两个月（2021 年 12 月、2022 年 1 月）公司重点推进的溃疡适应症实际开展入组的临床试验医院平均入组速度为 0.6 例/中心/月，试验入组进度仍未达预期。若新冠疫情未来仍然持续影响试验进展，结合最近两个月的实际入组情况以及目前已开展临床试验医院的数量，计划可能推迟至 2023 年下半年递交 NDA。具体进度计划详见下表：

时间	事项
2022 年 1 月	完成 III 期临床中心启动（24 家）
2022 年 1-12 月	完成 III 期试验受试者入组（溃疡适应症 240 例）
2023 年 1-6 月	完成 III 期试验受试者访视
2023 年 6-8 月	完成数据清理、数据库锁定、统计分析、总结报告
2023 年 8-9 月	递交 NDA

注：静息痛适应症试验入组进度稍慢于溃疡适应症试验，预估完成试验周期晚于溃疡适应症约 3-6 个月。

综上所述，虽然公司已制定较为可行的措施应对新冠疫情等因素对试验带来的不利影响，但国内疫情的反复及临床试验本身的难度均对公司 2022 年底递交 NDA 带来较大的不确定性。出于谨慎性考虑，公司已在募集说明书中将 NL003 开发计划调整为“计划 2022-2023 年完成一个适应症的临床试验并递交 NDA”，同时在“第五节 关于本次发行对公司影响”之“七、本次定向发行相关特有风险的说明”中补充风险揭示如下：

“1、与 NL003 有关的风险

公司正在开发的注射用重组人肝细胞生长因子裸质粒（NL003）目前处于缺血性溃疡、静息痛的 III 期临床试验阶段，因新冠疫情反复等因素影响项目研发进度不及预期。虽然公司已制定较为可行的措施，但国内疫情的反复以及临床试验本身存在的难度均可能对公司如期完成计划带来较大的不确定性；由于药品存在固有的研发风险及审批风险，如因公司的临床进度或产品疗效不及预期无法如期获批上市，可能存在较长时间内难以实现产业化的风险；由于目前国内尚无同类产品上市，首批上市产品可能需要经历较长时间的市场教育过程，上市初期的销售收入可能增长缓慢。同时，已有其他公司类似竞争药物正在同步开展临床试验，竞争对手可能先于公司向市场推出同类产品，也可能损害或延迟公司产品成功商业化的进度。综上所述，NL003 项目存在研发进度滞后、研发失败及产业化不及预期等风险。”

四、保荐机构核查意见

（一）核查方式

保荐机构实施了以下核查程序：

1、获取发行人主要在研项目研发计划、临床批件、研发费用明细账，核查发行人在研项目及执行情况；获取并查阅了 NL003、NL005、NL002 项目临床试验相关资料；

2、通过国家药品监督管理局药品审评中心（以下简称药审中心）、公开报道及公司公告等查询公司临床试验及竞品的公开资料，了解公司临床试验与竞品的进度情况；

3、查看发行人临床试验数据库，对目前临床试验进度进行核实；

4、访谈发行人临床试验项目负责人，了解临床试验不及预期的原因、受疫情影响的情况及应对措施、实施计划等；

5、访谈临床试验合作机构，了解其与发行人合作情况及临床试验实施进展不及预期的原因等。

（二）核查意见

经核查，保荐机构认为：

1、（1）关于 NL003 项目：公司原计划 2020 年上半年启动 20 个临床试验医院，2021 年下半年完成受试者入组，受新冠疫情影响，各临床试验医院启动及受试者招募进展不及预期，截至 2021 年底累计启动了 22 个临床试验医院，累计完成入组比例约 1/3，试验进度不及预期。根据国家药监局临床试验登记平台公示的信息判断，NL003 与竞品研发具体进度不存在较大差异。（2）关于 NL005 项目：公司原计划于 2020 年下半年启动 II 期临床试验，于 2021 年上半年完成 IIa 期临床试验总结。受新冠疫情的影响，截至目前该项目 IIa 期试验已基本结束，正在进行总结报告的撰写，较原计划有所延迟。根据国家药监局临床试验登记平台公示的信息判断，NL005 与竞品研发具体进度不存在较大差异。（3）关于 NL002 项目：该项目原计划 2021 年下半年启动 IIIb 期临床试验入组工作，受国内新冠疫情反复的影响，该项目各项工作进展缓慢，预计 2022 年 6 月能够完成试验用药的制备工作，2022 年上半年启动 IIIb 期临床试验。本品作为改良型新药，目前国内无在研的同类竞品。

2、（1）除新冠疫情影响外，NL003 试验方案本身存在难度也是临床进度不达预期的主要原因。截至目前该项目尚不存在因效果不及预期影响试验进展的情况，不存在患者缺乏临床反应或者出现影响试验进展的不良反应，临床方案调整或变更、监管机构政策或要求变化、与临床试验机构合作不顺、数据获取与分析存在困难等对临床试验进度产生重大不利影响的事项，也不存在可能导致研发失败的重大不利因素。（2）NL005 项目因原试验入组标准过于严格导致招募困难，因此对试验方案进行了调整修改试验方案后招募速度明显提升。NL005 项目 IIa 期试验已基本结束，正在进行总结报告的撰写，除新冠疫情的影响和公司调整试验方案之外，截至目前不存在临床试验效果不及预期、患者缺乏临床反应或者出

现影响试验进展的不良反应、临床方案调整或变更、监管机构政策或要求变化、与临床试验机构合作不顺、数据获取与分析存在困难等其他因素可能导致项目研发进度不达预期情形，也不存在可能导致研发失败的重大不利因素。（3）NL002 项目 IIIb 期试验尚未正式开展试验入组，尚不存在临床试验效果不及预期、患者缺乏临床反应或者出现影响试验进展的不良反应、临床方案调整或变更、监管机构政策或要求变化、与临床试验机构合作不顺、数据获取与分析存在困难等其他因素可能导致项目研发进度不达预期情形，未出现可能导致研发失败的情形。

3、虽然发行人已制定行之有效的应对措施，但国内疫情的反复及临床试验本身的难度均对公司 2022 年进行 NL003 递交 NDA 带来较大的不确定性。出于谨慎性考虑，公司已将 NL003 开发计划调整为“计划 2022-2023 年完成一个适应症临床试验并递交 NDA”并已针对该事项进行了风险揭示。

问题 2. 药物研发项目实施的必要性与合理性

根据申报文件及公开信息, (1)前次发行募集资金时, 公司在研项目为 9 个, 其中基因治疗药物 3 个 (NL003 处于临床 III 期, 另 2 个处于临床前)、重组蛋白药物 6 个 (NL005 处于临床 II 期、NL002 处于临床 III 期, 另 4 个处于临床前); 目前, 公司在研项目增至 13 个, 新增了 4 个均处于临床前的基因治疗项目, 包括 Y003 (预防 2019 新型冠状病毒感染)、Y004 (预防带状疱疹感染)、Y005 (预防发热伴血小板减少综合征) 和 NL006 (适用于结直肠癌)。(2) 本次拟募投研发项目 NL005 为前次募投项目之一, 已完成 IIa 期临床试验入组, 另两个 NL201、NL006 尚处于临床前阶段, 其中 NL006 尚未在定期报告中披露。前次发行募投研发项目进展均落后于预期进度。(3) 公司 2020 年研发费用较 2019 年减少 887.92 万元, 降幅 26.89%。

(1) 募投研发项目情况。请发行人: ①补充披露前次募投新药研发项目的实施环境是否发生了重大不利变化, 是否对本次募投项目的实施存在重大不利影响, 前次尚未使用的新药研发项目募集资金的后续使用计划; 补充披露本次与前次募投研发项目的具体差异、关联度, 各研发项目的研发团队情况, 本次募投研发项目选择的主要考虑及可行性。②分别披露报告期内增加 Y003、Y004、Y005 和 NL006 等 4 个基因治疗项目的原因、相应进展, 与既有项目的联系、后续发展安排; 说明增加研发梯度, 未再投资于处于临床三期的 NL002 的原因、该项目是否存在较大不确定性风险。③说明每款新药的具体投资金额明细、拟使用募集资金金额的测算依据, 结合报告期内各新药研发项目的资金投入情况, 说明新药研发项目中每款新药投资金额的合理性。④结合前次募投落后于预计的影响因素、本次募投研发情况等, 说明本次募投各药物研发项目的预计实施进度是否谨慎。

(2) NL005、NL201 与 NL006 研发项目风险。请发行人: ①补充披露本次与前次募投研发项目均包括 NL005 的原因, NL005 项目进展情况、截至目前可披露的临床研究结果, 研发进展未及预期的主要原因, 是否存在实施难以达到预期的风险。②结合 NL201、NL006 研发对资金、技术和人才的需求情况, 发行人相应资源储备情况, 以及前期临床前研发项目成功率情况, 说明 NL201、NL006 项目是否存在终止研发的风险。③补充披露前述产品的竞品情况; 结合

前述产品的研发进展、市场规模、竞争格局、目标用户、发展前景等因素，分析临床试验及后续商业化的风险，进一步说明选择该产品作为本次募投项目的必要性与合理性，是否存在较大不确定性。请充分揭示相关风险。

请保荐机构核查前述事项并发表意见。

回复：

一、募投研发项目情况

（一）补充披露前次募投新药研发项目的实施环境是否发生了重大不利变化，是否对本次募投项目的实施存在重大不利影响，前次尚未使用的新药研发项目募集资金的后续使用计划；补充披露本次与前次募投研发项目的具体差异、关联度，各研发项目的研发团队情况，本次募投研发项目选择的主要考虑及可行性

1、补充披露前次募投新药研发项目的实施环境是否发生了重大不利变化，是否对本次募投项目的实施存在重大不利影响，前次尚未使用的新药研发项目募集资金的后续使用计划

发行人前次募投新药研发项目实施期为3-4年，实施主体为诺思兰德。实施内容主要为NL003项目III期临床试验、NL005项目II期临床试验、NL002项目III期临床试验以及其他新药研发项目的开发。项目实施的宏观环境、市场及竞争环境、内部环境等均未发生重大变化，具体分析如下：

（1）项目实施的宏观环境未发生重大变化

前次募投新药研发项目主要在研药物均为生物创新药，生物医药产业作为国家战略性新兴产业，具有知识密集型、高附加值的特点，对于提升我国产业发展水平，优化产业结构有着不可低估的作用。公司多个生物工程创新药研发项目曾入选国家“重大新药创制”科技重大专项支持，项目的实施符合国家促进新药创制的鼓励政策。同时，随着药品审评审批速度加快、《中华人民共和国专利法》层面对专利补偿制度的探索、药品上市许可持有人制度（MAH）的出台、医保目录的动态调整及国家层面的创新药医保谈判等政策的出台，创新药从研发、生产到最终上市销售均享有全方位的政策红利，创新药的发展迎来前所未有的发展机遇。因此，前次募投新药研发项目实施的宏观环境未发生重大变化。

（2）项目实施的市场及竞争环境未发生重大变化

NL003 是公司研发的处于临床 III 期研究阶段的裸质粒基因治疗产品，主要开发适应症为严重下肢缺血性疾病（Critical limb ischemia, CLI）。据 Sage Group 分析，2017 年我国 4,200-6,000 万 PAD 患者中，560-630 万人患有 CLI。由此推测，2021 年我国 CLI 患者人数可达 883 万人。目前国内尚无同类药上市，仅人福医药的重组质粒-肝细胞生长因子注射液与 NL003 同处临床 III 期试验阶段。

NL005 是发行人处于临床 II 期研究阶段的重组蛋白药物，主要用于治疗急性心肌梗死缺血再灌注损伤（MIRI）。2018 年，我国有 92 万例冠心病患者的 PCI 手术，预计 2025 年将会增长到 243 万例，其中 AMI 患者占比 36%，即 2025 年有 87.6 万例 AMI 患者接受 PCI。MIRI 目前无有效治疗药物获批上市，国内临床需求亟待满足。该适应症国内仅北京泰德制药股份有限公司的磷脂化重组人铜锌超氧化物歧化酶与 NL005 同处于 II 期临床阶段。

NL002 是发行人处于临床 IIIb 期研究阶段的重组蛋白药物，NL002 适应症为肿瘤化疗所致血小板减少症（CIT）。2018 年中国新发 2 级以上 CIT 患者达到 31.4 万人，预计到 2030 年中国每年新发 2 级以上 CIT 患者人群为 42 万人。目前国内虽然已有多个该适应症药物上市，NL002 使用剂量较低，具有改良为长效制剂的可行性，安全性更好、不良反应更少，可将给药方法由每日一次连续给药 7-10 天，改为每周给药一次，明显提高临床使用的方便性，预计上市后具有一定市场竞争优势。

因此，前次募投新药研发项目的市场及竞争环境未发生重大变化。

（3）项目实施的内部环境及实施能力未发生重大不利变化

公司作为专注于生物工程药物研发的高新技术企业，深耕生物医药行业近二十载，积累了丰富的生物工程新药研发经验，拥有一支药物研发全产业链高素质研发及管理团队，具备独立承担药物筛选、药学研究、临床研究与生产工艺放大等药物研发和产业化的技术体系及能力。公司拥有裸质粒基因治疗药物的研发平台等六大技术平台，可以为项目实施的临床研发提供持续的技术支持。目前，公司依托裸质粒基因治疗药物的研发平台研究的 NL003 产品正在进行 III 期临床试验，微生物表达重组蛋白质药物研发平台开发的 NL005、NL002 产品分别进入 II 期、III 期临床试验。上述项目因试验方案要求较高、疫情影响或样品制备尚

未完成等原因导致项目实施进度不及预期,但是未出现导致项目实施存在重大影响的情形。因此,发行人前次募投新药研发项目的内部环境及实施能力未发生重大变化。

综上所述,发行人前次募投新药研发项目的实施环境未发生重大不利变化,不会对本次募投项目的实施产生重大不利影响。针对前次尚未使用的新药研发项目募集资金,公司计划按照募集资金既定用途继续用于新药研发项目。

发行人已在募集说明书“第三节 本次证券发行概要”之“八、报告期内募集资金的使用情况”之“(二)前次公开发行股票实际募集资金使用情况”对补充披露了剩余资金的使用计划,具体如下:

“受新冠疫情等因素影响,前次公开发行募投新药研发项目进度不及预期,但实施环境及实施能力均未发生重大不利变化。公司已采取各项积极措施确保各项研发活动正常有序开展,尽可能降低新冠疫情等因素对研发进度的负面影响。此外,前次公开发行募投产业化项目因尚未正式开工,报告期内使用金额较少,但该项目已取得建设工程规划许可,预计2022年资金投入将大幅增加。因此,对于尚未使用的募集资金,公司计划继续按照募集资金既定用途使用,以保障已进入临床阶段的研发项目资金需求,同时加快推进产业化项目建设,具体使用计划如下:

单位:万元

研发项目	研发项目	前次募集资金净额	截至2021年9月末已投入资金	后续拟投入募集资金金额
药物研发项目	NL003 III 期	7,021.00	2,021.91	4,999.09
	NL005 II a 期	1,835.00	1,133.68	701.32
	NL002 III b 期	2,000.00	230.85	1,769.15
	其他项目	1,000.00	686.41	313.59
生物工程新药产业化项目		8,044.76	309.60	7,735.16
补充流动资金		3,000.00	1,546.73	1,453.27

注:NL005 I I a 期项目首发募集资金1,835.00万元,该项目已基本完成,预计结余资金362.43万元”

2、补充披露本次与前次募投研发项目的具体差异、关联度,各研发项目的研发团队情况,本次募投研发项目选择的主要考虑及可行性

发行人已在募集说明书“第三节 本次证券发行概要”之“九、本次募集资金用途及募集资金的必要性、合理性、可行性”之“(一)本次募集资金的使用计划”与“(二)本次募集资金投资项目的必要性、合理性、可行性分析”对本

次与前次募投研发项目的具体差异、关联度，各研发项目的研发团队情况，本次募投研发项目选择的主要考虑及可行性进行了补充披露：

“公司前次公开发行计划募集资金 3.10 亿，实际募集资金净额为 2.29 亿元，存在资金缺口 8,131.63 万元。公司根据实际募集资金到账情况及经营计划安排对项目资金进行了合理分配，并结合前次募集资金缺口制定了本次募集资金的使用计划，具体如下：

单位：万元

项目		前次公开发行				本次发行		
		拟募集资金金额	实际到账金额	截至 2021 年 9 月 30 日已使用金额	截至 2021 年 9 月 30 日尚未使用金额	前次募集资金缺口	新增资金需求	合计
生物工程创新药研发项目	临床项目	NL003III 期	7,021.00	7,021.00	2,021.91	4,999.09		
		NL005IIa 期	1,835.00	1,835.00	1,133.68	701.32		
		NL005IIb 期	3,670.00				3,670.00	3,670.00
		NL002IIIb 期	2,000.00	2,000.00	230.85	1,769.15		
	其他项目	NL201			10.23		2,037.00	2,037.00
		NL006	1,000.00	1,000.00	1.29	313.59	1,010.00	1,010.00
		其他			674.89		1,500.00	1,500.00
小计		15,526.00	11,856.00	4,072.86	7,783.14	3,670.00	4,547.00	8,217.00
生物工程新药产业化项目		12,506.39	8,044.76	309.6	7,735.16	4,461.63	14,467.27	18,928.90
补充流动资金		3,000.00	3,000.00	1,546.73	1,453.27		2,854.10	2,854.10
总计		31,032.39	22,900.76	5,929.19	16,971.57	8,131.63	21,868.37	30,000.00

公司前次公开发行募集资金拟投入 15,526.00 万元用于生物工程创新药研发项目，包括 NL003 临床 III 期项目、NL005 临床 II 期项目、NL002 临床 III 期项目以及其他新药研发项目。由于前次公开发行资金未募足，公司根据轻重缓急原则，未安排 NL005 项目 IIb 期临床试验的开发资金，导致其存在资金缺口。同时前次募集资金中用于其他研发项目的资金无法满足未来 2-3 年其他研发管线的资金需求。结合上述情况，本次发行“药物研发项目”将补足 NL005 项目临床 IIb 期试验资金缺口。此外，公司为加快临床前项目的开发进度，本次募投项目还包括 NL201 项目、NL006 项目以及其他项目。”

.....

本次募投主要研发项目研发团队情况如下：

序号	研发项目	研发阶段	研发团队情况
1	NL005	临床 II 期	项目牵头人：韩成权 项目组成员：刘金灿、李帅、张彦兴

2	NL201	临床前	项目牵头人：马素永 项目组成员：梁明征、韩昭、侯慧丽、王艺诺、张波
3	NL006	临床前	项目牵头人：马杉姗 项目组成员：贾小飞、梁明征、张彦兴、侯慧丽、王艺诺、张波

.....

本次及与前次募投研发项目的差异、关联度及其可行性具体如下：

NL005 项目为发行人前次公开发行业募投项目之一，是依托公司微生物表达重组蛋白质药物研发平台研发的产品。公司前次公开发行业“生物工程创新药研发项目”拟募集资金 15,526.00 万元，实际到账资金 11,856.00 万元，存在资金缺口 3,670.00 万元。本次发行“药物研发项目”中 NL005 临床 IIb 期试验拟投入募集资金为前次公开发行业未募足部分。选择该项目作为本次募投项目具有合理性与可行性。

NL201 项目主要用于治疗血友病患者的出血发作及预防，除诺和诺德研发的重组人凝血因子 VIIa 产品外，国内尚无其他同类产品获批上市。NL201 项目依托公司现有哺乳动物细胞表达平台研发，工艺开发路线已相对成熟。选择该项目作为本次募投项目具有合理性与可行性。

NL006 项目是以细菌为载体的基因治疗项目，通过该项目建立以细菌为载体的基因治疗核心技术平台，并进一步扩充公司的基因治疗药物研发管线。NL006 项目同 NL003 项目均属于基因治疗药物。两者的差异在于 NL006 以细菌为载体，可以实现口服给药，而 NL003 以裸质粒为载体，通过局部肌肉注射发挥作用。但细菌载体与裸质粒载体均属于非病毒载体，均具有免疫原性低、安全性高的优点，另外二者均采用原核表达系统，生产成本较低；因此这两个项目均依托公司的微生物表达平台进行开发，所需专业技术基本一致。选择该项目作为本次募投项目具有合理性与可行性。”

(二) 分别披露报告期内增加 Y003、Y004、Y005 和 NL006 等 4 个基因治疗项目的原由、相应进展，与既有项目的联系、后续发展安排；说明增加研发梯度，未再投资于处于临床三期的 NL002 的原由、该项目是否存在较大不确定性风险

1、分别披露报告期内增加 Y003、Y004、Y005 和 NL006 等 4 个基因治疗项

目的原因、相应进展，与既有项目的联系、后续发展安排

发行人已在募集说明书“第二节 发行人基本情况”之“三、主要业务模式、产品或服务的主要内容”之“（一）公司产品或服务的主要内容”之“1、生物工程新药”中补充披露了报告期内增加 Y003、Y004、Y005 和 NL006 等 4 个基因治疗项目的原因、相应进展，与既有项目的联系、后续发展安排等，具体如下：

“报告期内，公司新增 Y003、Y004、Y005 和 NL006 等 4 个基因治疗研发项目，其中，Y003 用于预防 2019 新型冠状病毒感染，Y004 用于预防带状疱疹感染，Y005 项目用于预防发热伴血小板减少综合征（SFTS），NL006 项目主要用于治疗结直肠癌。

Y003、Y004 和 Y005 项目均属于以裸质粒为载体的基因治疗药物，同 NL003 项目一样，均依托公司的“裸质粒基因治疗药物研发平台”开发。在新冠疫苗的开发中，核酸疫苗（包括 mRNA 疫苗和 DNA 疫苗）是其中一个重要的开发路线，DNA 疫苗所具有的安全性好、工艺简单、成本低等优点已逐步被业内认可。

上述三个项目均属于预研项目，尚处于研发阶段早期，其中 Y003 项目已于 2020 年 9 月申请专利，专利名称为“一种新型冠状病毒疫苗及其应用”，目前处于实质审查阶段；Y004 项目已完成工程菌构建和筛选；Y005 项目于 2021 年 3 月申请专利，专利名称为“一种截短的发热伴血小板减少综合征病毒 Gn 蛋白及其应用”，目前已获得专利授权。预研项目计划通过初步的体内外实验判定其表达量及有效性后确定是否正式开发。

NL006 项目是以细菌为载体的基因治疗项目。细菌载体同 NL003 等项目使用的裸质粒载体均属于非病毒载体，均具有免疫原性低、安全性高的优点。另外二者均采用原核表达系统，可依托公司的微生物表达平台进行开发，所需专业技术基本一致，生产成本较低，通过该项目公司将建立以细菌为载体的基因治疗核心技术平台，并进一步扩充公司的基因治疗药物研发管线。NL006 可实现口服给药，提高患者的依从性，且与已上市抗体类药物相比，能大幅降低生产成本，减轻患者的用药负担。

NL006 项目从中国科学院动物研究所引进，具有自主知识产权（专利名称：一种组成型乳酸菌启动子、重组载体及其重组菌和应用，CN 111518801 A），其有效性已经动物试验初步证明，预期可治疗目前总体疗效不佳的晚期结直肠癌，

为癌症患者带来更好、更有效的治疗产品。该项目尚处于临床前研究阶段，计划 2022-2023 年开展临床前研究，2024 年申请临床试验。

公司新增项目的开发主要考虑依托现有的技术平台，以未被满足的临床需求为出发点，在考虑项目成熟度的前提下，不断完善技术平台并开发和推进新项目的研发，以扩充公司的研发管线。”

2、说明增加研发梯度，未再投资于处于临床三期的 NL002 的原因、该项目是否存在较大不确定性风险

由于 NL002 项目处于临床 IIIb 试验前期筹备阶段，尚未正式开展试验入组，因此报告期内该项目研发支出相对较少。前期筹备主要工作包括寻找合适的组长单位及主要研究者、制定研究试验方案、初步筛选有意向参与的临床研究中心等。受国内新冠疫情反复的影响，上述各项工作进展缓慢，尤其是影响对有意向的临床中心的实地访问和现场交流工作及结合疫情反复的现实情况制定临床研究方案等。此外，IIIb 期临床试验所需要的样品需要进一步放大制备规模以达到产业化需求，由于公司尚未建成自己的产业化基地，需委托第三方完成样品制备，受托方目前正在进行技术改造，其采购的发酵系统控制器组件由国外进口，因新冠疫情导致发酵系统尚未到货，以致后续的设备安装、调试、设备验证等工作不能如期开展，对该项目进度也有一定影响。该问题目前已得到解决，预计 2022 年 6 月能够完成试验用药的制备工作。综上，公司在增加研发梯度的同时也在积极推进 NL002 项目的 IIIb 期临床试验。

截至本回复出具日，NL002 临床 IIIb 试验的组长单位及主要研究者已基本确定，经和十余家医院开展研讨会，已初步制定了临床试验的方案，预计 2022 年上半年启动 IIIb 临床试验。针对 NL002 项目的相关风险发行人已在募集说明书“第五节 关于本次发行对公司影响”之“七、本次定向发行相关特有风险的说明”中补充披露如下：

“3、与 NL002 有关的风险

公司正在开发的注射用重组人改造白介素-11 是重组蛋白质药物，目前已完成 IIIa 期临床试验，正在制定 IIIb 试验方案。受新冠疫情等因素影响项目进度未达预期。NL002 为新一代的治疗化疗所致血小板减少症药物，其已上市竞品较多，且部分已纳入国家医保，可能会影响 NL002 进入市场时的定价和市场接

受程度；虽然 NL002 已完成的 I/II/IIIa 期临床试验结果显示该产品具有更好的安全性和有效性，但其结果未必能完全预示 IIIb 期临床试验结果。另外，由于国内治疗癌症的技术的不断提高和新药的使用，副作用相对较大的化疗药物使用预计未来不会出现较大幅度的增长，治疗化疗所致血小板减少症药物的市场规模相对稳定，由此可能导致该产品未来临床应用可能少于公司所估计的人数，从而导致商业潜力不及预期。因此，NL002 的后续临床试验进度及商业化存在不及预期的风险。”

(三) 说明每款新药的具体投资金额明细、拟使用募集资金金额的测算依据，结合报告期内各新药研发项目的资金投入情况，说明新药研发项目中每款新药投资金额的合理性

1、本次募投每款新药投资金额及拟使用募集资金金额如下表所示

单位：万元

序号	研发项目	研发阶段	投资金额	拟投入募集资金金额
1	NL005	临床 IIb 期	3,670.00	3,670.00
2	NL201	临床前	2,037.00	2,037.00
3	NL006	临床前	1,010.00	1,010.00
4	其他新药	临床前	1,500.00	1,500.00
合计			8,217.00	8,217.00

注：公司前次公开发行“生物工程创新药研发项目”拟募集资金 15,526.00 万元，实际到账资金 11,856.00 万元，存在资金缺口 3,670.00 万元。本次发行“药物研发项目”中 NL005 临床 II 期试验拟投入募集资金为前次公开发行未募足部分。

2、新药研发项目中每款新药拟使用募集资金金额的测算依据、报告期内各新药研发项目的资金投入情况及新药研发项目中每款新药投资金额的合理性分析

(1) NL005 项目

1) 公司 NL005 项目投资金额、拟使用募集资金金额的测算依据如下：

单位：万元

序号	费用类别	金额	主要服务内容	测算依据
1	CRO 服务费	1,200.00	项目管理，研究中心管理，临床运营，注册事务，数据管理，统计分析，医学支持	①项目管理包括项目的质量管控、项目实施，项目日常事务沟通，第三方供应商，项目文件管理，研究者会议，研究方案设计，病例报告表设计，项目管理计划，团队培训等，根据市场通行的单价标准聘用 PM\PD 等角色，并根据其在临床实施的总体质量控制、项目的全周期施行、评估等工作量进行测算；②研究中心管理主要包括研究中心筛选，合同票据管理，访视报告审核，严重不良事件管理，数据审核，日常沟通等，主要根据各项工作预估工作时长及市场通行工时单价进行测算；③临床运营管理主要负责立项、伦理、合同、中心启动、中心监查、中心关闭等，根据各项工作预估工作时长及市场通行工时单价进行测算；④注册事务主要负责临床试验备案，NDA 申报资料递交协助等，主要根据各项工作预估工作时长及市场通行工时单价进行测算；⑤数据管理、统计分析、医学支持也是临床研究中必备环节，该等 CRO 服务费用同样根据市场通行工时单价乘以预估工作小时进行测算。
2	医院费用	720.00	组长单位牵头费；观察费、检查费、受试者补助费；医院管理费、伦理费	①组长单位牵头费根据市场价格预估；②观察费、检查费和受试者补助费根据市场通行的单价乘以预估的入组人数（不超过 150 人，按 150 人）进行测算；③医院管理费和伦理费根据市场通行的单价乘以预计启动的研究中心数量（不超过 15 家）进行测算。
3	SMO 服务费	600.00	临床研究协调员（CRC）现场管理工作	CRC 服务涵盖协助研究者完成包括受试者管理、患者招募、筛选入组、定期随访、资料提交等一系列工作，系根据市场通行单价乘以预估工作时长进行测算。
4	人员及差旅费	418.50	人员费用、差旅费、会议费	①人员费用主要依据参与临床试验的人数、参与的时间及其工资进行测算；②差旅费根据 PM、CRA（临床监查员）出差的频次及预估单次出差费用进行测算；③会议费主要为临床研究需要召开的方案讨论会、项目启动会等会议费用，根据预估的开会次数与单场会议费用进行测算。
5	药品费用及中心实验室费用	400.00	药品费用、中心实验室影像费	①药品费用主要为临床试验需要的对照药、试验药的生产费用，根据预估的所需的药品费用的数量与采购单价进行测算；②中心实验室费用主要根据单次使用中心实验室的费用与预计使用的次数进行测算。
6	其他	331.50	数据统计、冷链运输、办公物资等	①数据统计主要根据数据管理、统计工作量进行测算；②冷链运输费主要根据单次运费、运输次数及预估研究中心家数进行测算；③办公物资的主要根据研究中心家数及每家研究中心所需的办公物资进行测算。
合计		3,670.00		

NL005 项目投资金额、拟使用募集资金金额为公司临床 IIb 期的研究费用，为公司预计的 2022 年和 2023 年发生的临床研究费，主要包括医院费用（受试者费用及医院管理费等）、CRO/SMO 服务费、人员及差旅费、药品费用及中心实验室费用等。

2) 报告期内，公司 NL005 项目 IIa 期临床试验研发投入金额具体情况如下：

项目	研发投入情况（万元）			研发进度
	2021 年 1-9 月	2020 年	合计	
NL005	519.71	613.97	1,133.68	IIa 期临床

公司 NL005 项目临床 IIa、IIb 期均采用多中心、随机、双盲、安慰剂平行对照的方式开展试验。报告期内，公司 NL005 项目 IIa 期临床试验研发投入金额为 1,113.68 万元，截至 2021 年末公司 NL005 项目 IIa 期临床试验研发投入金额为 1,315.49 万元，实际招募受试者 62 人，经测算每名受试者平均费用为 21.22 万元。IIb 期临床试验预计入组不超过 150 人，投资金额为 3,670.00 万元，经测算每名受试者平均费用为 24.47 万元，与 IIa 期每名受试者平均费用相差不大，投资金额具有合理性。

NL005 项目临床 IIb 期投资总额为 3,670.00 万元，拟全部使用募集资金，其测算系公司在综合考虑该项目特点、试验设计方案以及与临床试验相关合作方初步询价的基础上，并参考公司以往项目临床试验病例数规模、研发难易程度等因素合理估算的，具有合理性。

(2) NL201 项目

公司 NL201 项目投资金额、拟使用募集资金金额的测算依据如下：

单位：万元

项目		金额
人员费用		114.00
研发材料	试剂	673.00
	耗材	1,000.00
第三方委托服务	药效研究	50.00
	委托生产	200.00
合计		2,037.00

NL201 项目投资金额、拟使用募集资金金额为公司预计的 2022 年和 2023 年发生的临床前阶段的研究费，主要包括研究人员费用、研发材料费用及第三方委托服务费等。

NL201 项目处于临床前研究阶段，属于哺乳动物细胞表达的产品，主要研究内容包括药学研究和动物试验，与 NL002、NL003、NL005 等微生物表达的项目不同，生产用试剂耗材所需费用较高。本项目募投资金测算与公司报告期内其他研发项目不具有可比性。

公司 NL201 项目投资金额、拟使用募集资金金额测算依据如下：

1) 人员费用

公司根据 NL201 项目研发人员数量、参与研发项目的时间及研发人员费用支出进行测算研发人员费用。

2) 研发材料

公司 N201 项目临床前所需的试剂主要为培养基和培养基添加剂，所需要的耗材主要为层析介质。公司根据 NL201 项目临床前试验所需的试剂和耗材的数量及通过初步询价进行测算研发材料投入金额。NL201 项目为利用哺乳动物细胞表达的真核生产平台开发的产品。在培养工艺中使用的真核培养基，相比原核培养基，价格相对较高，导致 NL201 项目的试剂投入较大。NL201 项目开发工艺需经细胞构建、细胞培养工艺、纯化工艺、制剂工艺和检验等步骤，而 NL006 项目无需纯化工艺，NL201 项目纯化工艺使用的层析介质价格较高，导致 NL201 项目耗材投入较大。NL201 项目研发材料投入金额较大具有合理性。

3) 第三方委托服务

①药效研究：公司 NL201 项目预算中的药效研究内容主要为正常小鼠模型、HA 模型小鼠的药效学研究，经初步向第三方询价，预计将支付药效研究费用 50.00 万元。

②委托生产：公司 NL201 项目预算中，委托生产主要为公司委托第三方进行细胞株检测；进行工艺转移及确认、工艺优化及放大、制剂冻干工艺开发、分析方法开发、建立和验证；进行细胞库建立、检测及稳定性研究；进行 200L 工艺放大；进行分析方法验证、产品的质量表征以及稳定性研究及申报资料撰写。公司拟使用募集资金支付进行 200L 工艺放大及其之前阶段的首付款。根据公司与第三方初步达成的意向，公司预计将支付相关费用 200.00 万元。

综上，NL201 项目临床前阶段投资总额为 2,037.00 万元，拟全部使用募集资金，其测算系公司综合考虑该项目特点、预计需要的研发人员的数量、预计需要

使用耗材试剂数量、采购价格及与临床前试验相关合作方初步询价的基础上合理估算的，具有合理性。

(3) NL006 项目

公司 NL006 项目投资金额、拟使用募集资金金额的测算过程如下：

单位：万元

项目		金额
受让费		500.00
人员费用		67.00
研发材料	试剂	25.00
	耗材	8.00
	设备	50.00
第三方委托服务	药效研究	50.00
	药代研究	150.00
	药理毒理研究	160.00
合计		1,010.00

NL006 项目投资金额、拟使用募集资金金额为公司预计的 2022-2023 年发生的临床前阶段的研究费，主要包括技术受让费、研究人员费用、研发材料费用及第三方委托服务费等。报告期内未开展与 NL006 项目同类的临床前研究项目，与公司报告期内已开展研发投入的项目不具有可比性。

公司 NL006 项目投资金额、拟使用募集资金金额测算依据如下：

1) 技术受让费

公司 NL006 项目为公司受让取得，根据公司与中国科学院动物研究所签订的技术转让合同，NL006 项目的技术转让费为 5,000 万元，按照里程碑付款，其中，双方完成工程菌交接（以工程菌交接单为准）后 30 日内，公司支付首笔技术受让费 500 万元。公司拟使用募集资金 500 万元支付该笔技术受让费。

2) 人员费用

公司根据 NL006 项目所需投入的研发人员数量、参与研发项目的时间及研发人员费用支出进行测算研发人员费用。

3) 设备

公司 NL006 项目临床前的设备主要为公司为进行临床前研究需购买的中试型冻干机，经初步询价及查阅供应商官网公示的价格，公司预计购买该设备需要支付金额 50.00 万元。

4) 第三方委托服务

①药效研究费：公司 NL006 项目临床前的药效研究费主要为荷瘤小鼠模型的 2 株肿瘤细胞接种的研究经费，经初步向第三方询价，预计将支付相关费用 50.00 万元。

②药代研究费：公司 NL006 项目临床前的药代研究主要内容为荷瘤小鼠分布试验，包括检测方法学建立、预实验以及样品分析检测等内容，经初步向第三方询价，公司根据相应的研发进度预计将支付相关费用 150.00 万元。

③药理毒理研究费：公司 NL006 项目临床前的药理毒理研究主要内容为安全药理学、单次给药毒性、重复给药毒性，包括心血管和呼吸系统的安全药理研究等内容，经初步向第三方询价，公司根据相应的研发进度预计将支付相关费用 160.00 万元。

综上，NL006 项目临床前阶段投资总额为 1,010.00 万元，拟全部使用募集资金，其测算系公司综合考虑该项目特点、预计支付给转让方的里程碑费用、预计需要的研发人员数量、使用设备数量、采购价格及与临床前试验相关合作方初步询价的基础上合理估算的，具有合理性。

综上所述，本次募投每款新药研发项目的投资金额具有合理性。

（四）结合前次募投落后于预计的影响因素、本次募投研发情况等，说明本次募投各药物研发项目的预计实施进度是否谨慎

前次新药研发募投资金主要用于处于临床试验阶段的 NL003、NL005、NL002 三个项目，受新冠疫情等因素影响实施进度整体落后于预计。其中，NL005 项目还由于前期试验方案入选标准的个别规定过于严格，导致招募困难的问题，后经临床专家论证后，在不额外增加受试者的风险和遵守科学伦理的基础上调整了试验方案，在科学严谨性与可操作性上进行了适当的平衡，修改试验方案后招募速度明显提升。

本次药物研发项目募集资金主要用于 NL005 项目 IIb 临床试验、NL201 临床前研究以及 NL006 临床前研究。

NL005 项目 IIb 试验方案尚未最终确定，无法对受试者例数、随访周期及研究中心数量等影响项目实施进度的因素进行准确预估，但通过 IIa 试验积累的数据，可为后续试验的目标患者人群选定、入排标准的把握、试验流程的设计等提供客观的依据，同时结合实际入组速率，设定较为合理的研究中心数量以确保项

目实施进度。IIa 试验有 6 家研究中心参与，共完成了 62 例入组，从 2020 年 11 月首例入组到 2021 年 8 月完成最后一例入组，历时 10 个月，入组平均速率约为 1 例/月/中心，通过试验方案修改对入组标准调整后的阶段，入组速率达到 1.7 例/月/中心。预估 IIb 试验目标入组数量不超过 150 例，计划启动临床试验中心不超过 15 家，按 1~1.7 例/月/中心推算，6~10 个月完成入组，加上前期启动时间约 3 个月，治疗及访视时间 3 个月，后续数据清理、数据库锁定、统计分析及总结等约 3 个月，试验总时间预计为 15~19 个月。因此，IIb 临床试验计划总时间为 18 个月较为合理。但国内新冠疫情仍会出现反复，疫情防控仍存在较大挑战，并且临床试验的完成进度取决于主管部门审批、与临床试验机构等第三方的合作、临床试验中心的启动、患者招募、研究过程中方案执行、药物供应、数据处理及统计分析以及过程中与监管机构沟通等各阶段的进度，任何政策变动、临床方案调整或变更、监管机构沟通时间延长、临床试验效果不及预期或失败等，都可能对临床试验的如期完成和在研药物开发的顺利推进造成不利影响。

NL201、NL006 项目处于临床前研究阶段，主要研究内容包括药学研究以及动物试验，其中药学研究主要包括小试、中试生产工艺研究以及质量研究等工作内容，主要为公司自行研究或委托 CMO 公司开展，但均在实验室或车间内进行，受外部影响因素较小，可控性较大；动物试验主要包括药效、药代和安全性评价试验，试验设计及试验观察周期均参照相关指导原则要求进行。因此发行人在参考其他在研项目的临床前阶段的进度的基础上合理谨慎确定实施计划。

综上，虽然公司参照了前期临床入组速度、试验方案、研究中心数量、审批速度、其他在研项目的临床前阶段的进度等诸多因素合理谨慎地预计本次募投项目主要药物研发项目的实施进度，但受到新冠疫情、主管部门审批的速度、与第三方合作等因素的影响，仍存在研发进度不及预期的风险。发行人已在募集说明书“第五节 关于本次发行对公司影响”之“七、本次定向发行相关特有风险的说明”之“(二) 产品管线研发及商业化相关风险”中揭示了相关风险。

二、NL005、NL201 与 NL006 研发项目风险

(一) 补充披露本次与前次募投研发项目均包括 NL005 的原因，NL005 项目进展情况、截至目前可披露的临床研究结果，研发进展未及预期的主要原因，是否存在实施难以达到预期的风险

1、补充披露本次与前次募投研发项目均包括 NL005 的原因

发行人已在募集说明书“第三节 本次证券发行概要”之“九、本次募集资金用途及募集资金的必要性、合理性、可行性”之“(一) 本次募集资金的使用计划”中披露如下：

“(一) 本次募集资金的使用计划

.....

公司前次公开发行计划募集资金 3.10 亿,实际募集资金净额为 2.29 亿元,存在资金缺口 8,131.63 万元。公司根据实际募集资金到账情况及经营计划安排对项目资金进行了合理分配,并结合前次募集资金缺口制定了本次募集资金的使用计划,具体如下:

单位:万元

项目		前次公开发行				本次发行			
		拟募集资金金额	实际到账金额	截至 2021 年 9 月 30 日已使用金额	截至 2021 年 9 月 30 日尚未使用金额	前次募集资金缺口	新增资金需求	合计	
生物工程创新药研发项目	临床项目	NL003 III 期	7,021.00	7,021.00	2,021.91	4,999.09			
		NL005 IIa 期	1,835.00	1,835.00	1,133.68	701.32			
		NL005 IIb 期	3,670.00				3,670.00	3,670.00	
		NL002 IIIb 期	2,000.00	2,000.00	230.85	1,769.15			
	其他项目	NL201			10.23	313.59		2,037.00	2,037.00
		NL006	1,000.00	1,000.00	1.29			1,010.00	1,010.00
		其他			674.89			1,500.00	1,500.00
小计		15,526.00	11,856.00	4,072.86	7,783.14	3,670.00	4,547.00	8,217.00	
生物工程新药产业化项目		12,506.39	8,044.76	309.6	7,735.16	4,461.63	14,467.27	18,928.90	
补充流动资金		3,000.00	3,000.00	1,546.73	1,453.27		2,854.10	2,854.10	
总计		31,032.39	22,900.76	5,929.19	16,971.57	8,131.63	21,868.37	30,000.00	

公司前次公开发行募集资金拟投入 15,526.00 万元用于生物工程创新药研发项目,包括 NL003 临床 III 期项目、NL005 临床 II 期项目、NL002 临床 III 期项目以及其他新药研发项目。由于前次公开发行资金未募足,公司根据轻重缓急原则,未安排 NL005 项目 IIb 期临床试验的开发资金,导致其存在资金缺口。同时前次募集资金中用于其他研发项目的资金无法满足未来 2-3 年其他研发管线的资金需求。结合上述情况,本次发行“药物研发项目”将补足 NL005

项目临床 IIb 期试验资金缺口。此外，公司为加快临床前项目的开发进度，本次募投项目还包括 NL201 项目、NL006 项目以及其他项目。”

2、NL005 项目进展情况、截至目前可披露的临床研究结果，研发进展未及预期的主要原因，是否存在实施难以达到预期的风险

发行人已在募集说明书“第三节 本次证券发行概要”之“九、本次募集资金用途及募集资金的必要性、合理性、可行性”之“(二) 本次募集资金投资项目的必要性、合理性、可行性分析”之“1、药物研发项目”中披露如下：

“ (5) 项目实施计划

目前该项目 IIa 期试验已基本结束，正在进行总结报告的撰写，较原计划有所延迟。因该项目为国内外尚无同类批准上市的生物创新药，试验方案设计无可借鉴的案例及文献资料，发行人在试验开始后发现存在试验入组标准过于严格导致招募困难的问题，后经临床专家论证，调整了试验方案，调整后招募速度明显提升。此外，新冠疫情对项目启动、患者就诊以及工作人员筛选、监查等也产生了一定的负面影响。

截至本募集说明书出具日，该项目已经完成入组、随访及数据统计分析等工作，获得了初步研究结果。根据公司 2022 年 1 月 26 日披露的《重要临床试验项目取得阶段性成果的公告》（公告编号：2022-01），统计分析结果显示，根据心肌缺血时间设置的亚组分析中，通过 CMR(心脏磁共振检查)观察的心肌梗死面积变化数据上，中剂量组显著优于安慰剂组。安全性方面，各剂量组的不良事件发生率无统计学差异，未观察到严重不良反应，安全性良好。该项目作为首次以目标适应症患者为观察对象的研究，达到了初步探索给药安全性、有效剂量范围、评价指标选定等目的，为开展后续研究提供了依据。”

国内疫情目前仍然存在零星、局部散发和境外输入的情况，同时临床试验进度受主管部门审批、临床试验中心启动、患者招募、研究过程中方案执行等多种因素影响，因此 NL005 项目仍存在实施难以达到预期的风险。

发行人已在募集说明书“第五节 关于本次发行对公司影响”之“七、本次定向发行相关特有风险的说明”之“(二) 募集资金投资产品管线研发及商业化相关风险”中揭示了相关风险。

(二) 结合 NL201、NL006 研发对资金、技术和人才的需求情况，发行人相应资源储备情况，以及前期临床前研发项目成功率情况，说明 NL201、NL006 项目是否存在终止研发的风险

NL201 项目主要用于治疗血友病患者的出血发作及预防，除诺和诺德研发的重组人凝血因子VIIa（商品名为诺其）产品外，国内尚无其他同类产品获批上市。由于该药物制备工艺难度较大，目前已申报临床数量很少，若本产品研发成功，可为患者提供价格可以接受的高效血凝产品，挽救患者生命，提高患者生存质量。该项目尚处于临床前研究阶段，计划于 2024 年申请临床试验，根据公司测算未来两年资金需求为 2,037.00 万元。

NL006 项目主要用于治疗结直肠癌，可口服给药，预期可治疗目前总体疗效不佳的晚期的结直肠癌，为癌症患者带来更好、更有效的治疗产品。该项目尚处于临床前研究阶段，计划于 2024 年申请临床试验，根据公司测算未来两年资金需求为 1,010.00 万元。

公司具备实施 NL201、NL006 项目相关的资金、技术、人员等资源储备，具体如下：

1、多渠道融资为项目实施提供充足的资金支持

发行人研发及营运资金主要来源包括股权融资、银行贷款、政府补助以及技术转让与技术服务等。发行人具备良好的筹集资金能力和外部融资渠道，可以根据不同阶段的发展需要，拓宽融资渠道。报告期内，公司除通过股权融资外还获得银行授信3,000.00万元，可支持公司日常运营流动资金需求。此外，随着公司子公司汇恩兰德盈利能力逐渐增强，也可为公司业务发展提供一定资金支持。随着眼科仿制药产品管线进一步丰富，可为公司经营创收提供了持续稳定的动力，未来公司生物创新药获批上市后亦可为公司新药研发提供持续稳定的资金支持。

本次募投项目“药物研发项目”实施内容包括NL201与NL006项目临床前研究，经测算未来两年NL201与NL006资金需求合计3,047.00万元。通过本次向特定对象发行股票募集资金，能够满足NL201、NL006项目最近两年内临床前研究的资金需求。

2、丰富的研发经验和深厚的技术储备为研发项目提供技术保障

作为专注于生物工程药物研发的高新技术企业，公司深耕生物医药行业近二十载，一直致力于基因治疗药物、重组蛋白质类药物和眼科用药的开拓，积累了丰富的药物研发经验。拥有一支药物研发全产业链高素质研发及管理团队，开发了丰富并且具有特色的基因治疗药物产品管线，具有多个自主知识产权的生物工程新药，具备独立承担药物筛选、药学研究、临床研究与生产工艺放大等药物研发和产业化的技术体系及能力。公司拥有裸质粒基因治疗药物的研发平台、目的基因筛选及工程菌构建的研发平台、微生物表达重组蛋白质药物研发平台、生物技术药物工艺放大和规模化生产的研发平台等技术平台。

NL201属于公司哺乳动物细胞表达平台上的产品，由于该药物制备工艺难度较大，目前已申报临床数量很少。发行人已通过小试研究解决生产工艺的关键技术和参数，并初步建立了质量标准，预计NL201实现工艺放大成功的可能性较大。NL006为基因治疗药物，属于微生物表达平台上的产品。从核心技术角度，其与NL003项目相比，除载体不同外，开发项目所需的工程菌构建、生产工艺建立以及规模化生产等关键技术均基本一致，而该项目依托的载体技术已获国家发明专利授权，公司已具备本项目药学开发所需关键技术。

3、优秀的研发及管理团队具有持续研究和创新的能力

发行人坚持“以人为本”的发展理念，注重多学科专业人员协同进行技术探索与创新，通过自主培养和引进人才，不断提升团队的竞争力和经营能力。经过近20年的发展，发行人建立了一支高素质研发及管理团队，涵盖研发、临床、注册、生产、质量管理、知识产权、资本运营、企业管理等方面，具有坚实的专业知识和多样化的专业技能。NL201、NL006项目的研发团队情况详见本回复之“问题2. 药物研发项目实施的必要性与合理性”的回复。

截至本回复出具之日，发行人拥有研发人员38人，其中，博士4人，硕士及本科33人。公司的研发团队在方案设计、实验验证、技术实现及改进等方面拥有一体化的研发能力，为公司核心产品的自主研发提供了专业人才支持。发行人创始人和核心业务骨干具有扎实的专业知识背景和丰富的行业实践经验：发行人董事长、总经理许松山先生，毒理学硕士，正高级工程师，在医学、毒理学领域具有坚实的理论基础，具有超过35年医药科研及医药产业经营管理经验。副总经理、董事聂李亚先生，生物分子工程博士，教授级高级工程师，在大分子的设计、工

程细胞株构建和表达、放射性肺损伤领域有较深的造诣，具有超过20年医药研发及管理经验。高级研究员马素永先生，制药工程博士，教授级高级工程师，具有超过20年医药研发及管理经验，对基因工程下游纯化技术有较为深入的研究，成功进行了多个基因工程药物的药学研究工作。副总经理韩成权先生，分子人体遗传学硕士，精通韩语、日语，具有超过15年医药临床研究管理经验。副总经理马杉珊女士，制药工程博士，高级工程师，具有13年医药研发及管理经验。

公司在发挥原有研发人员的领头作用的同时重视中青年研发人员的培养，为中青年优秀人才脱颖而出创造条件，形成了结构良性发展的技术梯队，通过构建科学、有效的研发团队保障了公司持续研究和创新的能力。

4、前期临床前研发项目成功率

药物进入临床试验前需要进行大量的临床前研究，包括但不限于文献研究、药学研究和药理毒理研究等。发现拥有明确机理、解决重大问题的药物并不容易，需要不断地试错才能找出可以推进到临床阶段的药物。发行人自成立以来一直专注于创新药的研发，拥有业务能力强、技术水平高的研发团队。截至目前，发行人早期开发的项目共有5个（NL001、NL002、NL003、NL004和NL005），其中NL002、NL003和NL005项目目前已进入临床III期或II期，具有较高的持续研发成功率。

虽然公司在资金、技术、人员等方面具有相应储备且历史临床前研发项目成功率水平较高。但新药研发具有周期长、投入高，其成功与否取决于众多因素，如部分因素产生不利影响，均可能会导致研发进度被延迟或无法实现商业化等研发失败的风险。

发行人已在募集说明书“第五节 关于本次发行对公司影响”之“七、本次定向发行相关特有风险的说明”之“（二）产品管线研发及商业化相关风险”中揭示了NL201、NL006可能存在终止研发的风险。

（三）补充披露前述产品的竞品情况；结合前述产品的研发进展、市场规模、竞争格局、目标用户、发展前景等因素，分析临床试验及后续商业化的风险，进一步说明选择该产品作为本次募投项目的必要性与合理性，是否存在较大不确定性。请充分揭示相关风险。

1、补充披露前述产品的竞品情况

发行人已在募集说明书“第三节 本次证券发行概要”之“九、本次募集资金用途及募集资金的必要性、合理性、可行性”之“(二)本次募集资金投资项目的必要性、合理性、可行性分析”之“1、药物研发项目”中补充披露了 NL005、NL201、NL006 的竞品情况，具体如下：

“(5) 项目实施计划

1) 注射用重组人胸腺素 β 4 (NL005)

目前国内尚无急性心肌梗死所致缺血再灌注损伤的有效治疗药物上市。国内处于临床阶段的项目仅有 1 个，如下表所示：

药物名称	研发厂家	临床阶段	适应症	试验登记号
PC-SOD (磷脂化重组人铜锌超氧化物歧化酶)	北京泰德制药股份有限公司	临床 IIa 期进行中	减少心肌再灌注损伤	CTR20160764

数据来源：药物临床试验登记与信息公示平台

2) 注射用重组人凝血因子 VIIa (NL201)

除诺和诺德的产品诺其 (Novoseven) 外，尚无其他重组人凝血因子 VIIa 在国内获批上市。截至本募集说明书出具日，中国已有两家企业进行注射用重组人凝血因子 VIIa 的临床试验，如下表所示：

药物名称	研发厂家	临床阶段	适用症	试验登记号
注射用重组人凝血因子 (VIIa)	正大天晴药业集团股份有限公司	2021 年 11 月 26 日完成 I 期临床试验	先天性血友病	CTR20202311
注射用重组人凝血因子 (VIIa)	成都蓉生药业有限责任公司	2021 年 12 月 22 日 I 期临床试验进行中，完成招募	伴有凝血因子 VIII 或 IX 抑制物的血友病 (FVIII 活性水平 \leq 1% 或 FIX 活性水平 \leq 2%) 患者	CTR20211447

3) 重组 PD-L1 抑制剂活菌胶囊 (NL006)

目前对于结直肠癌主要采用化疗和靶向治疗，其中化疗主要应用的药物包括 5-FU/LV、伊立替康、奥沙利铂、卡培他滨；靶向药物主要包括西妥昔单抗、贝伐珠单抗和瑞格非尼 (有基因突变情况下)，晚期结直肠癌主要治疗药物包括贝伐珠单抗、西妥昔单抗、呋喹替尼和瑞戈非尼。但是从已上市产品的数据来看，目前已有上市药物效果方面仍不理想。NL006 可实现口服给药，提高患者的依从

性，且与已上市抗体类药物相比，预计能大幅降低生产成本减轻患者的用药负担。”

2、结合前述产品的研发进展、市场规模、竞争格局、目标用户、发展前景等因素，分析临床试验及后续商业化的风险，进一步说明选择该产品作为本次募投项目的必要性与合理性，是否存在较大不确定性

(1) 关于 NL005 项目

NL005 是发行人处于临床 II 期研究阶段的重组蛋白药物，目前 IIa 期试验已完成所有受试者的随访与数据采集工作，正在进行总结报告的撰写，计划 2022 年开展 IIb 期临床试验。该药物用于治疗急性心肌梗死缺血再灌注损伤（MIRI）患者。目前国内尚无急性心肌梗死所致缺血再灌注损伤的有效治疗药物上市，国内处于临床 II 期阶段的项目仅有北京泰德制药股份有限公司的磷脂化重组人铜锌超氧化物歧化酶。根据《中国心血管病报告 2019》，预计 2025 年我国有 243 万例冠心病患者的 PCI 手术。MIRI 目前无有效治疗药物获批上市，临床上 MIRI 的评估与治疗是近年来的研究热点之一，如何充分和有效地利用已知的 MIRI 机制来预防或治疗缺血性心脑血管疾病，是国内亟待解决的临床问题，具有较好的发展前景。

虽然 I 期临床试验及 IIa 期临床试验初步验证了 NL005 的安全性、有效性和较高的人体耐受性，且已建立中试生产规模，确定生产工艺和产品质量标准，有望成为治疗心肌再灌注损伤的首选。但是药物研发具有不确定性，NL005 同样面临临床试验失败的风险以及市场竞争等原因导致的后续商业化风险。

目前 NL005 项目 IIa 期试验已完成所有受试者的随访与数据采集工作，正在进行总结报告的撰写，计划于 2022 年进入 IIb 期临床试验，由于前次发行未募足导致 NL005 项目 II 期临床研发仍存在较大资金缺口。如上所述，我国治疗 MIRI 的药物市场具有较大的需求与发展前景，发行人将本次募集资金用于 IIb 期临床试验，有助于尽快填补国内治疗 MIRI 上市药物的空白。因此，公司选择 NL005 项目作为本次募投项目具有必要性与合理性。

虽然目前 NL005 项目的研发活动正在有序开展，且临床试验中表现出良好的药物安全性及人体的耐受性，但是由于药品存在固有的研发风险及审批风险，发行人可能无法获得符合研发目标的临床研究结果，同时存在相关申请未能获得

监管机构审批通过的风险，公司无法保证未来所提交的药品上市注册申请能够顺利取得监管机构的批准，研究成果能否顺利实现产业化也存在不确定性。发行人已在募集说明书“第五节 关于本次发行对公司影响”之“七、本次定向发行相关特有风险的说明”之“(二) 产品管线研发及商业化相关风险”中揭示了相关风险。

(2) 关于 NL201 项目

NL201 是用于出血发作及预防的重组蛋白质类药物，目前该药品处于临床前研究阶段，计划 2022-2023 年开展工艺优化、中试研究及开展生产规模放大，2024 年申请临床试验。目前国内市场仅有诺和诺德的产品诺其（Novoseven）上市，其市场规模预计 2.5-3 亿元人民币。目前，国内已有两家企业进行注射用重组人凝血因子 VIIa 的临床试验。由于进口产品单价昂贵限制了其广泛使用，而且 rhFVIIa 良好的止血效果，可用于大手术中的出血预防和治疗，若国产产品本地化上市后，将具有很大的价格优势，其市场销售额将进一步增加，可为患者提供价格可以接受的高效血凝产品，挽救患者生命，提高患者生存质量，具有良好的市场规模和发展前景。

NL201 已有同类药上市，属于生物类似药，其完成临床试验并获批上市的可能性远高于生物创新药，但目前该项目尚处于临床前研究阶段，仍面临较大研发风险。同时因已有同类药物上市或进入临床阶段，其上市后可能面临较大市场竞争风险，增加商业化成功的难度。因此，公司临床前在研药的开发和商业化仍存在较高风险。

目前用于治疗血友病患者出血发作及预防的药物发展前景较好。尽管我国已有诺其获批上市，并有多项产品处于临床研究中，但公司的 NL201 产品在具备良好止血效果的同时具有很大的价格优势。公司将本次募集资金用于 NL201 项目，有助于加快完成该产品的临床前研究工作及推动该产品在国内尽快上市。因此，公司选择 NL201 项目作为本次募投项目具有必要性和合理性。

虽然目前 NL201 项目的研发活动正在有序开展，且完成临床试验并获批上市的可能性远高于生物创新药，但临床试验仍具有一定的失败风险，同时其上市后可能面临较大市场竞争风险，增加商业化成功的难度，因此该项目仍存在不确定性。发行人已在募集说明书“第五节 关于本次发行对公司影响”之“七、本

次定向发行相关特有风险的说明”之“(二)产品管线研发及商业化相关风险”中揭示了相关风险。

(3) 关于 NL006 项目

NL006 是以细菌为载体的用于治疗结直肠癌的基因治疗制品，目前该药品处于临床前研究阶段，计划 2022-2023 年开展临床前研究，2024 年申请临床试验。目前对于结直肠癌主要采用化疗和靶向治疗，其中化疗主要应用的药物包括 5-FU/LV、伊立替康、奥沙利铂、卡培他滨；靶向药物主要包括西妥昔单抗、贝伐珠单抗和瑞格非尼（有基因突变情况下），晚期结直肠癌主要治疗药物包括贝伐珠单抗、西妥昔单抗、呋喹替尼和瑞戈非尼。但是从已上市产品的数据来看，目前已上市药物效果方面仍不理想。NL006 可实现口服给药，提高患者的依从性，且与已上市抗体类药物相比，能大幅降低生产成本，减轻患者的用药负担。结直肠癌是人类主要恶性肿瘤之一，我国结直肠癌的发病率和死亡率均保持上升趋势。在中国 2020 年的恶性肿瘤发病率和死亡率排名中，结直肠癌分别位于第 2 和第 5 位，并且发病人群呈现年轻化趋势，且多数患者发现时已属于中晚期，晚期结直肠癌的 5 年生存率不到 20%，市场前景较高。

NL006 作为公司的新项目，在质量标准、药代动力学等方面需要进行临床前研究，仍面临较大研发风险。同时因已有同类疗效药物上市或进入临床阶段，其上市后可能面临较大市场竞争风险，增加商业化成功的难度。因此，公司临床前在研药的开发和商业化存在较高风险。

目前结直肠癌是我国发病率最高的癌症之一，其治疗药物市场需求较大。目前对于结直肠癌主要采用化疗和靶向治疗，但已上市药物效果方面仍不理想。NL006 具有可口服、成本低的特点，预期可因此获得更多的市场竞争优势。公司将本次募集资金用于 NL006 项目，有助于加快完成该产品的临床前研究工作及推动该产品在国内尽快上市。因此，公司选择 NL006 项目作为本次募投项目具有必要性和合理性。

虽然目前 NL006 项目的研发活动正在有序开展，但是由于药品存在固有的研发风险与审批风险，发行人临床前研究结果可能不足以支持进行新药临床试验申请或相关申请可能无法获得监管机构审批通过，并且虽然其口服给药方式具有独特优势，但仍可能面临较大市场竞争风险，因此该项目存在不确定性。发行人已

在募集说明书“第五节 关于本次发行对公司影响”之“七、本次定向发行相关特有风险的说明”之“(二) 产品管线研发及商业化相关风险”中揭示了相关风险。

3、请充分揭示相关风险

发行人已在募集说明书“第五节 关于本次发行对公司影响”之“七、本次定向发行相关特有风险的说明”之“(二) 产品管线研发及商业化相关风险”中补充披露如下：

“2、与 NL005 有关的风险

本次发行部分募集资金将用于 NL005 项目 II 期临床研究，公司正在开发的 NL005 是重组蛋白质药物，用于治疗急性心肌梗死缺血再灌注损伤适应症，目前 **IIa 期试验已基本结束，正在进行总结报告的撰写**。尽管重组人胸腺素 $\beta 4$ 在急性心肌梗死缺血再灌注损伤的早期临床试验及 **IIa 临床试验**中表现出良好的药物安全性、有效性及人体的耐受性，但 **IIa 临床试验**研究结果无法完全预示后续临床试验中的有效性及安全性结果。此外，临床试验的完成进度取决于主管部门审批、与临床试验机构等第三方的合作、临床试验中心的启动、试验所需资金筹集情况、患者招募、研究过程中方案执行、药物供应、数据处理及统计分析以及过程中与监管机构沟通等各阶段的进度，任何政策变动、临床方案调整或变更、监管机构沟通时间延长、临床试验效果不及预期或失败等，都可能对临床试验的如期完成和在研药物开发的顺利推进造成不利影响。因此，**NL005 项目存在后续临床试验进度及结果不及预期的风险。**

4、与临床前阶段在研药物 NL006、NL201 有关的风险

本次募集资金将主要推进的临床前阶段项目包括用于治疗结直肠癌的 NL006 与用于治疗血友病的 NL201，并计划于 2024 年申请临床。公司制定了较高的临床前研发目标，并通过在人员、费用、时间方面进行较多的投入来实现上述目标，但仍存在因临床前研究结果不足以支持进行新药临床试验申请或相关申请未能获得监管机构审批通过，从而无法获得临床试验批件，无法进入临床研究阶段并最终上市的风险。若出现上述情况，发行人可能无法收回临床前研发成本，可能对发行人的经营情况和财务状况产生较大不利影响。NL006 项目属于非病毒载体基因治疗药物，与 NL003 所需关键技术基本一致但作为生物创新药完成开

发并获批上市仍存在较大不确定性，并且虽然其口服给药方式具有独特优势，但仍可能面临较大市场竞争风险；NL201 为生物类似药，虽然完成开发并获批上市的可能性远高于生物创新药，但仍存在一定的失败风险，同时其上市后可能面临较大市场竞争风险。因此，NL006、NL201 的药品研发进度及结果均存在不及预期的风险。”

三、请保荐机构核查前述事项并发表意见

（一）核查方式

保荐机构实施了以下核查程序：

1、访谈发行人高管，了解公司前次募投新药研发项目的实施环境变化情况，及对本次募投项目的实施的影响；了解本次与前次募投研发项目的具体差异、关联度；取得本次募投各研发项目的研发团队情况、本次募投研发项目选择的主要考虑及可行性及发行人前次尚未使用的新药研发项目募集资金的后续使用计划；

2、访谈公司高管及研发人员，了解公司新增 Y003、Y004、Y005 和 NL006 等 4 个基因治疗项目的具体情况及 NL002 项目研发进度情况；取得引进 NL006 项目的技术转让合同；对 NL002 项目受托方进行访谈，了解其与发行人的合作情况及 NL002 样品制备计划；

3、取得并查阅了发行人本次发行募集资金投资项目的预算明细；取得并查阅了募投项目涉及的新药介绍资料和市场资料，针对募投项目进展、募投项目投资数额测算过程等情况与发行人相关负责人进行访谈；取得并结合报告期内公司资金投入情况测算 NL005 项目投资金额的合理性；

4、访谈发行人高管，了解前次募投落后于预计实施进度的影响因素、本次募投研发情况；了解发行人本次募投项目资金、技术、人员的储备情况，评估其是否存在终止研发的风险；

5、网络检索同行业可比公司类似项目的介绍资料、上市/研发信息以及与新药研发有关的文献资料。

（二）核查意见

经核查，保荐机构认为：

1、募投研发项目情况。（1）发行人前次募投新药研发项目的实施环境未发生重大不利变化，不会对本次募投项目的实施存在重大不利影响，前次尚未使用的新药研发项目募集资金将会按照募集资金用途继续用于前次募投项目，发行人已在募集说明书补充披露了上述事项；发行人已在募集说明书补充披露了本次与前次募投研发项目的具体差异、关联度，各研发项目的研发团队情况，本次募投研发项目选择的主要考虑及可行性。（2）发行人已在募集说明书中补充披露报告期内增加 Y003、Y004、Y005 和 NL006 等 4 个基因治疗项目的原因、相应进展，与既有项目的联系、后续发展安排；截至报告期末，NL002 项目 IIIb 临床试验尚未正式启动，导致报告期内资金投入较少，但发行人在增加研发梯度的同时仍在积极推进 NL002 项目的 IIIb 期临床试验；NL002 的开发及商业化成功仍存在不确定性，发行人已在募集说明书揭示了相关风险。（3）本次募投新药研发项目的投资金额具有合理性。（4）公司参照了前期临床入组速度、试验方案、研究中心数量、审批速度、其他在研项目的临床前阶段的进度等诸多因素合理谨慎地预计本次募投项目主要药物研发项目的实施进度，但受到新冠疫情、主管部门审批的速度、与第三方合作等因素的影响，仍存在研发进度不及预期的风险。

2、NL005、NL201 与 NL006 研发项目风险：（1）发行人已在募集说明书中补充披露了本次与前次募投研发项目均包括 NL005 的原因，NL005 项目进展情况、截至目前可披露的临床研究结果，研发进展未及预期的主要原因。该项目仍存在实施难以达到预期的风险，发行人已在募集说明书中揭示了相关风险。（2）NL201、NL006 两个项目均存在终止研发的风险，发行人已在募集说明书中揭示了相关风险。（3）发行人已在募集说明书补充披露了相关产品的竞品情况；发行人选择 NL005、NL201 和 NL006 作为本次募投项目具有必要性与合理性，上述募投项目研发活动正在有序开展但临床前研究、临床试验及后续商业化仍存在较大风险，发行人已在募集说明书中揭示了相关风险。

问题 3.募投项目的谨慎性、合理性

根据申报文件，截至 2021 年 9 月 30 日，公司前次公开发行募集资金剩余 17,309.41 万元，货币资金和交易性金融资产余额合计约为 2 亿元。本次发行拟募集资金不超过 3 亿元，使用方向与前次公开发行一致，用于药物研发项目（NL005、NL201、NL006、其他新药）、扩建生物工程新药产业化项目和补充流动资金，其中新药产业化项目和 NL005 项目为前次公开发行募投项目。对于产业化项目，此次拟增加总投资预算至 26,973.66 万元，而目前实际仅投入 309.6 万元；对于新药研发，发行人前次募投项目中 NL003、NL005、NL002 等项目目前进展均落后于公开发行说明书披露的预期进度。公司 2019 年至 2021 年 9 月各期研发费用别为 3,302.37 万元、2,414.44 万元、3,021.26 万元。

请发行人：（1）补充披露新药产业化项目自启动以来规划设计及变更、投资情况，是否均已履行了相应的报批报备手续，在前次公开发行中是否已充分披露了该募投项目的相关信息，是否存在隐瞒和误导性披露。（2）说明在目前研发项目均未取得新药许可的情况下扩建产业园项目的合理性，产业化能力是否是取得新药许可的必要条件，下一步公司商业模式是否将向药品生产转型。（3）目前研发管线的实施计划，包括但不限于关键阶段时间安排、已投入和预计将投入的研发力量和资金量、研发进度不及预期的原因和风险因素，其中对重点推进项目补充披露市场空间和同行业竞品情况；说明报告期内月度研发支出规模是否与研发项目的推进工作相匹配，在研发管线较多的情况下存在大额未使用募集资金的原因及合理性。（4）补充披露结构性存款明细，结合合同条款和投资期限约定分析计入交易性金融资产的准确性，并将结构性存款总额与公司净资产规模对比，是否为金额较大、期限较长的财务性投资。（5）补充披露产业化项目建设的具体分期规划，项目的具体投资构成明细、各项支出的必要性，各明细项目所需资金的测算假设及主要计算过程，测算的合理性，募集资金的预计使用进度，是否包含董事会前投入的资金；与同行业可比公司产业化支出水平进行比较，逐项分析说明产业化项目募集资金的合理性。（6）综合上述情况和同行业公司相关情况，补充披露本次募集资金使用计划的制定是否经过了科学谨慎地研究论证，是否存在较大可能的方案变更风险；必要时对重点项目研发失败或进度滞后、产业化盈利不及预期拖累业绩等风险进行重大事项提示。

请保荐机构、申报会计师核查并发表明确意见。请保荐机构说明对前次公开发行募集资金必要性、合理性发表意见时是否进行了审慎核查。

回复：

一、补充披露新药产业化项目自启动以来规划设计及变更、投资情况，是否均已履行了相应的报批报备手续，在前次公开发行人中是否已充分披露了该募投项目的相关信息，是否存在隐瞒和误导性披露

(一) 补充披露新药产业化项目自启动以来规划设计及变更、投资情况，是否均已履行了相应的报批报备手续

发行人已在募集说明书“第三节 本次证券发行概要”之“九、本次募集资金用途及募集资金的必要性、合理性、可行性”之“(二) 本次募集资金投资项目的必要性、合理性、可行性分析”之“2、生物工程新药产业化项目”中补充披露如下：

“生物工程新药产业化项目实施主体为诺思兰德生物制药(曾用名“医药科技”)，本项目已经北京市通州区经济和信息化局“京通经信局备【2020】045号”备案，且已取得北京市生态环境保护局出具的关于本项目的环境影响报告书的批复(京环审【2021】115号)，该项目将在公司位于北京市通州区经济开发区东区靓丽五街3号的自有土地实施。根据业务规划及资金安排等，公司采取“整体设计和分项建设”的方案，计划第一期建设优先满足重组人肝细胞生长因子裸质粒注射液(NL003)产品的生产需求，本次募投项目总投资规模为26,973.66万元，建设内容包括1#质检楼、3#仓库、4#自研药车间及其附属工程，其中4#自研药品车间中本次仅建设NL003项目生产线，后续将根据其他药物研发进展情况确定2#CMO车间及其他生产线的建设时间。

(2) 新药产业化项目自启动以来规划设计及变更、投资情况

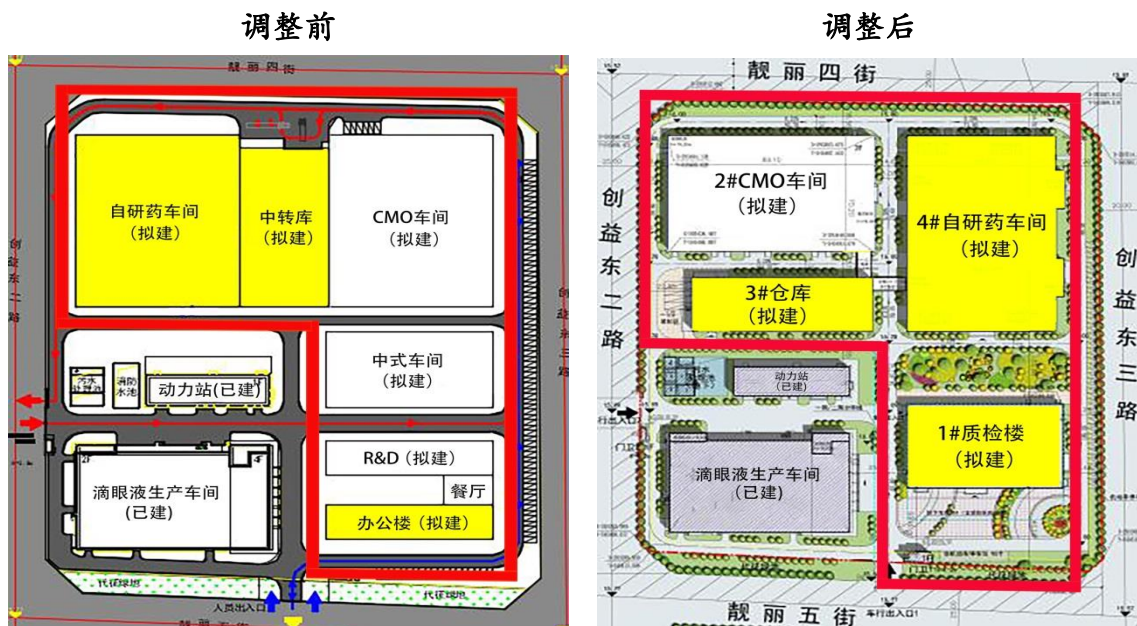
2019年12月，子公司诺思兰德生物制药(曾用名“医药科技”)委托韩国(株)绿十字EM公司为公司新药产业化项目制作项目总体规划设计方案，建设内容包括：联合生产厂房(自研药车间、CMO车间、中转库)、中试车间、研发中心、办公楼等。2020年5月，诺思兰德生物制药按照该规划设计方案向北京

市通州区经济和信息化局提交了生物药物产业化项目立项及申请文件并进行了备案。公司前次公开发行募投项目“生物工程新药产业化项目”为上述备案项目的一部分，拟建设内容包括自研药车间、中转库、办公楼及其他附属工程，暂未安排 CMO 车间、中试车间、研发中心等的建设。

在总体规划设计方案的基础上，公司委托中国医药集团联合工程有限公司开展项目详细规划和施工图设计。由于生产车间和中转库的建筑防火等级不同，而原规划设计对联合生产厂房建筑防火等级未做区分，导致原规划自研药车间、CMO 车间、中转库组成联合生产厂房的布局不符合国内建筑消防规定。此外，联合体建筑面积较大，按原募投计划先建设自研药车间、中转库，后期再建设 CMO 车间(非募投项目)，分期施工难度较大，因此公司对规划布局进行了优化调整。

调整前后的规划布局及“生物工程新药产业化项目”建设内容变化如下图所示：

调整前后规划布局及募投项目建设内容变化对比图



注 1：1#质检楼计划用于质检、研发及综合办公；2#CMO 车间计划未来用于对外提供生产、研发服务；3#仓库计划用于存货存储；4#自研药生产车间计划用于公司自研药的生产。

上图中红色边框内的部分为产业化项目整体规划的内容，调整前后黄色区域分别为前次及本次募投项目“生物工程新药产业化项目”拟建设的内容，非黄色区域不是募投项目拟建设内容。前次募投项目拟建设内容（如左图所示）

包括自研药车间、中转库、办公楼，本次募投项目拟建设内容（如右图所示）包括1#质检楼、3#仓库、4#自研药车间以及附属工程。

调整前（如左图所示）的自研药车间、中转库、CMO 车间组成联合生产厂房。调整后（如右图所示），将中转库从联合厂房中独立出来作为 3#仓库单独建设，将自研药车间与中试车间合并为 4#自研药车间进行建设，将办公楼、R&D 与餐厅合并为 1#质检楼进行建设，同时增加了地下停车场，提高了土地资源利用效率。

2021 年 8 月，公司将已完成的规划方案提交专家评审会，并按照专家评审会意见对规划方案进行调整和完善。2021 年 9 月，诺思兰德生物制药向北京市规划和自然资源委员会通州分局申请生物药物产业化项目纳入“多归合一”协同平台办理综合会商意见事项。2021 年 11 月，该项目取得北京市生态环境保护局出具的关于本项目的环境影响报告书的批复（京环审【2021】115 号）。2022 年 1 月，该项目取得北京市规划和自然资源委员会颁发的《建设工程规划许可证》。根据取得的规划许可，批准后的设计方案建设内容及本次拟投资情况与原设计方案对比如下：

工程名称	原设计方案				工程名称	批准后设计方案			
	规划建设内容		前募拟建设内容			规划建设内容		本次募投拟建设内容	
	建筑面积 (m ²)	建筑 层数	建筑面积 (m ²)	投资金额 (万元)		建筑面积 (m ²)	建筑 层数	建筑面积 (m ²)	投资金额 (万元)
自研药车间	10,742.00	2	10,742.00	3,222.60	自研药车间	13,281.00	2	13,281.00	7,186.87
中试车间	4,896.00	2	—	—	CMO 车间	10,410.00	2	—	—
CMO 车间	10,742.00	2	—	—	仓库	3,941.00	2	3,941.00	2,531.96
中转库	4,000.00	2	2,000.00	572.00	质检楼（综合楼）	16,909.00	4	16,909.00	8,210.95
办公楼	4,350.00	4	4,350.00	1,200.60					
R&D 中心	4,350.00	4	—	—					
餐厅	1,120.00	2	—	—	附属工程	—	—	—	1,073.70
附属工程	—	—	—	1,029.00	合计	44,541.00	—	34,131.00	19,003.48
合计	40,200.00	—	17,092.00	6,024.20					

注：除附属工程外上表中“—”不是募投项目拟建设内容。

如上表所示，为满足 NL003 项目产业化实施，本次募投拟建设内容包括质检楼、仓库、自研药车间及附属工程，较前次拟建设内容相比面积增加 17,039.00

平方米，投资总额增加 14,066.56 万元，主要为建筑工程费增加 12,979.28 万元所致。投资总额增加具体分析如下：

1) 单位建设成本上涨：公司原设计方案中，建筑物拟采用钢筋混凝土结构，但依据 2020 年 8 月北京市住建委印发的《北京市发展装配式建筑 2020 年工作要点》，新建工业项目装配式建筑的装配率需达到 50%。为达到上述要求，公司将项目的建筑结构形式变更为钢结构。与钢筋混凝土相比，钢结构的造价较高，使公司募投项目土建工程成本单价增加。与此同时，近两年来钢材价格也大幅上涨，根据查阅兰格钢铁网站钢材价格信息，2021 年末综合钢材价格指数较 2019 年末上涨幅度为 31.71%。此外，单位人工费用的上涨也进一步拉高了土建工程单位建设成本。

2) 建筑面积增加：①自研药车间：本次拟建设的自研药车间建筑面积为 13,281 平方米，较前募拟建设的自研药车间增加 2,539 平方米；②本次拟建设的质检楼建筑面积为 16,909 平方米，较前募拟建设的办公楼增加 12,559 平方米；上述两项合计增加建设面积 15,098 平方米。

3) 独立仓库的建设：仓库由原来一层的中转库调整为独立的高架立体库，货位较原设计增加 60%，同时建筑面积较中转库增加 1,941.00 平方米，优化后的仓库能较好地满足后期扩产和 CMO 服务的各种物料存放，独立仓库的建设使公司土建工程建设成本增加。

由于项目尚未正式开工建设，仍处于前期准备阶段，已投入资金较少，截至 2021 年 9 月 30 日，项目已投入金额 309.60 万元，主要为工程设计、勘察及其他支出等。2021 年 12 月公司已通过招标方式初步确定了该项目总承包商，开工建设后资金投入将大幅增加。

该项目于 2020 年 5 月取得了备案文件，于 2021 年 11 月取得了环境影响报告书的批复（京环审【2021】115 号），于 2022 年 1 月取得了《建设工程规划许可证》。综上，公司新药产业化项目自启动以来规划设计及变更均已履行了相应的报批报备手续。”

（二）在前次公开发行中是否已充分披露了该募投项目的相关信息，是否

存在隐瞒和误导性披露

公司在前次公开发行说明书中针对该募投项目披露的相关信息如下：

生物工程新药产业化项目实施主体为诺思兰德生物制药（曾用名“医药科技”），本项目已经北京市通州区经济和信息化局“京通经信备【2020】045号”备案，并将在北京市通州区经济开发区东区靓丽五街3号的自有土地实施。项目占地面积为10,000.00 m²，总建筑面积为18,192.00 m²（其中附属工程1,100.00 m²），将新建原液及制剂车间（即自研药生产车间）、综合办公楼、中转库及其他附属工程。本项目产品为重组人肝细胞生长因子裸质粒注射液（NL003），规划年产能120万支。项目规划建设期30个月，公司将在建设期内完成办公场地的建筑及装修工程、硬件设备的购置及安装、GMP认证、人员招聘及培训和试运营。其中披露内容中的备案文件也作为公开发行并在精选层挂牌的申报文件之一提交全国股转公司。

如上文所述，公司前次公开发行募投项目建设内容已履行了备案手续，符合项目备案要求。公司在前次公开发行时已对拟建设的具体内容、实施计划、项目投资概算进行了充分的披露，披露的相关信息与当时的设计方案、备案内容一致。随着详细规划和施工图设计的等工作开展，发现原规划对联合生产厂房建筑防火等级未做区分，导致自研药车间、CMO车间、中转库组成联合生产厂房的布局不符合国内建筑消防规定。此外，联合体建筑面积较大，按原募投计划先建设自研药车间、中转库，后期再建设CMO车间（非募投项目）分期施工难度较大，因此公司对规划布局进行了优化调整。调整后将原规划的自研药生产车间与中试车间合并为一个建筑单体，将原规划的办公楼、研发中心与餐厅合并为一个建筑单体，上述调整导致本期建设面积及投资总额大幅增加。以上调整为公司在前次公开发行后在原设计方案的基础上根据实际情况对建设内容进行的合理、必要的调整，变更前后公司均完成了相应的报批报备手续，并取得了建设工程规划许可证。

综上所述，公司在前次公开发行中已充分披露了新药产业化募投项目的相关信息，不存在隐瞒和误导性披露。

二、说明在目前研发项目均未取得新药许可的情况下扩建产业园项目的合

理性，产业化能力是否是取得新药许可的必要条件，下一步公司商业模式是否将向药品生产转型

根据上文所述，本次募投产业化项目投资总额较前募增加主要因规划设计方案变更导致本次募投建设内容建筑面积大幅增加及单位建设成本上涨所致。虽然投资总额较前募大幅增加，但本次与前次募投建设均为优先满足 NL003 产品的生产需求，自研药车间中仅建设 NL003 项目生产线。虽然目前公司研发的项目尚未获得上市许可，但进展最快的 NL003 项目已进入 III 期临床试验，计划 2022-2023 年完成一个适应症的临床试验并递交 NDA，有望于 2024 年取得药品注册批件。公司生物工程新药产业化项目规划建设期 30 个月，计划 2024 年建设完成。产业化项目建设周期较长，为尽快实现自主生产，产业化建设需结合研发进度提前筹备。因此在未取得新药许可的情况下建设产业化项目具有合理性。

《药品注册管理办法》第四十七条规定，对于创新药、改良型新药以及生物制品等，应当进行药品注册生产现场核查和上市前药品生产质量管理规范检查。

《药品管理法》第三十二条规定，药品上市许可持有人可以自行生产药品，也可以委托药品生产企业生产。

根据上述规定，新药许可前需进行药品注册生产现场核查和上市前药品生产质量管理规范检查，因此，产业化能力是取得新药许可的必要条件。产业化能力可以通过公司自行生产或委托药品生产企业生产实现，但是相对于委托第三方生产，公司拟尽快实现自行生产主要考虑以下几个方面：

1、降低商业秘密泄露风险

药品的技术路线、制剂配方、制备工艺是公司核心竞争力。由于公司尚未建成自己的产业化基地，目前公司试验样品均委托第三方生产。虽然关键的工艺环节由公司委派专人独立完成，也与受托方签订了保密协议，但受托方在合作过程中若未能依照保密及知识产权保护相关条款妥善保护相关知识产权，也可能对公司产品成功实现商业化的能力产生不利影响。为了更大程度上保护商业秘密，避免因委托第三方生产而造成的商业秘密泄露，NL003 产业化后需尽快实现自主生产。

2、有效把控产品质量

质量可靠的商业化产品是创新药物完成产业化的关键步骤，是创新药物能够

在市场上持续推广应用的物质基础。药品质量是药品的核心属性，药品质量很大程度上取决于质量控制及质量保证的有效性，这取决于多项因素，如生产场所的生产工序、所用设备的质量及可靠性、员工素质及相关培训课程以及公司确保员工遵守质量控制及质量保证规范的能力。公司自建生产线进行产品生产可有效对上述影响产品质量的关键因素进行有效管理和控制。

3、保障产品稳定市场供应

目前，公司 NL003 项目委托江苏耀海生物制药有限公司（以下简称“江苏耀海”）开展III期临床试验用样品制备。目前江苏耀海该产品年产能约 40 万支，无法满足药品上市后的市场需求。同时，江苏耀海生产线还受托生产其他产品，受制于其车间产能以及生产排期等各种因素，未来无法满足 NL003 市场需求或生产计划安排等。公司自建工厂设计年产能为 120 万支，保障产品稳定市场供应。此外，目前规划建设的自研药品车间包含两个原液车间和两个制剂车间，未来亦可满足多个自研产品的临床试验样品制备及药品上市后的生产。

4、有效把控产品成本

公司业务经营涉及采购研发技术服务（包括临床前、临床阶段等）以及委托第三方生产。若研发技术服务及受托生产方大幅提升价格，公司无法保证在商业化后通过提高药品价格从而弥补成本涨幅。公司自建工厂，自己组织生产，生产计划和生产时间可控，能够有效控制生产成本，形成价格优势和竞争力。

综上，产业化能力是取得新药许可的必要条件，产业化能力可以通过公司自行生产或委托药品生产企业生产实现，但根据上文所述，尽快实现自主生产具有必要性和紧迫性。

目前我国生物医药研发驱动型企业多处于研究开发阶段，已上市产品不多或尚无上市产品，商业化经验不足，待研发产品上市后逐步由研发阶段向集“研发、生产、销售”于一体的发展阶段转变，形成良性发展。公司的发展路径与该等企业发展路径一致，符合行业研发驱动型企业的发展特点和趋势，未来逐步发展成为药物研发、生产、销售一体化的创新型生物制药企业。

三、目前研发管线的实施计划，包括但不限于关键阶段时间安排、已投入和预计将投入的研发力量和资金量、研发进度不及预期的原因和风险因素，其中对重点推进项目补充披露市场空间和同行业竞品情况；说明报告期内月度研

发支出规模是否与研发项目的推进工作相匹配，在研发管线较多的情况下存在大额未使用募集资金的原因及合理性

（一）目前研发管线的实施计划，包括但不限于关键阶段时间安排、已投入和预计将投入的研发力量和资金量、研发进度不及预期的原因和风险因素，其中对重点推进项目补充披露市场空间和同行业竞品情况

1、目前主要推进的研发管线实施计划如下：

序号	在研产品	适应症	研发人员（人）	报告期内的研发投入情况（万元）	预计投入的资金（万元）	预计关键阶段时间安排
1	NL003 临床 III 期	缺血性溃疡、静息痛	21	2,021.91	4,999.09	计划 2022-2023 年完成一个适应症的临床试验并递交 NDA
2	NL005 临床 II 期	急性心肌梗死所致缺血再灌注损伤	3	1,133.68	4,008.89	计划 2023 年完成 IIb 期临床试验
3	NL002 临床 III 期	肿瘤化疗导致的血小板减少症	2	230.85	1,769.15	计划 2024 年完成 IIIb 期临床研究并递交 NDA
4	NL006 临床前研究	结直肠癌	6	1.29	1,010.00	计划 2024 年申请临床试验
5	NL201 临床前研究	血友病患者的出血发作及预防	5	10.23	2,037.00	计划 2024 年申请临床试验

注：NL006、NL201 临床前研究预计投入的资金为截至 2023 年底的预计金额。

报告期内，公司主要研发项目 NL003、NL005、NL002 项目研发进度不及预期的原因和风险因素详见本回复之“问题 1. 发行人研发项目进度不及预期的原因”的回复。

发行人已在募集说明书“第五节 关于本次发行对公司影响”之“七、本次定向发行相关特有风险的说明”中补充披露如下：

“（二）产品管线研发及商业化相关风险

截至本募集说明书出具日，公司在研药品均处于临床试验阶段或临床前研究阶段，现有产品管线中产品的开发成功及其他候选新药的研究均存在不确定性。如公司无法成功完成现有产品管线的临床开发、符合严格监管标准的药品生产、取得监管批准在研药物商业化或开发其他新候选药物或上述事项受到重大推迟，

公司产品管线的研发业务与新药产业化实施均将受到较大影响。

1、与 NL003 有关的风险

公司正在开发的注射用重组人肝细胞生长因子裸质粒 (NL003) 目前处于缺血性溃疡、静息痛的 III 期临床试验阶段, 因新冠疫情反复等因素影响项目研发进度不及预期。虽然公司已制定较为可行的措施, 但国内疫情的反复以及临床试验本身存在的难度均可能对公司如期完成计划带来较大的不确定性; 由于药品存在固有的研发风险及审批风险, 如因公司的临床进度或产品疗效不及预期无法如期获批上市, 可能存在较长时间内难以实现产业化的风险; 由于目前国内尚无同类产品上市, 首批上市产品可能需要经历较长时间的市场教育过程, 上市初期的销售收入可能增长缓慢。同时, 已有其他公司类似竞争药物正在同步开展临床试验, 竞争对手可能先于公司向市场推出同类产品, 也可能损害或延迟公司产品成功商业化的进度。综上所述, NL003 项目存在研发进度滞后、研发失败及产业化不及预期等风险。

2、与 NL005 有关的风险

本次发行部分募集资金将用于 NL005 项目 II 期临床研究, 公司正在开发的 NL005 是重组蛋白质药物, 用于治疗急性心肌梗死缺血再灌注损伤适应症, 目前 IIa 期试验已基本结束, 正在进行总结报告的撰写。尽管重组人胸腺素 β 4 在急性心肌梗死缺血再灌注损伤的早期临床试验及 IIa 临床试验中表现出良好的药物安全性、有效性及人体的耐受性, 但 IIa 临床试验研究结果无法完全预示后续临床试验中的有效性及安全性结果。此外, 临床试验的完成进度取决于主管部门审批、与临床试验机构等第三方的合作、临床试验中心的启动、试验所需资金筹集情况、患者招募、研究过程中方案执行、药物供应、数据处理及统计分析以及过程中与监管机构沟通等各阶段的进度, 任何政策变动、临床方案调整或变更、监管机构沟通时间延长、临床试验效果不及预期或失败等, 都可能对临床试验的如期完成和在研药物开发的顺利推进造成不利影响。因此, NL005 项目存在后续临床试验进度及结果不及预期的风险。

3、与 NL002 有关的风险

公司正在开发的注射用重组人改构白介素-11 是重组蛋白质药物, 目前已完成 IIIa 期临床试验, 正在制定 IIIb 试验方案。受新冠疫情等因素影响项目进

度未达预期。NL002 为新一代的治疗化疗所致血小板减少症药物，其已上市竞品较多，且部分已纳入国家医保，可能会影响 NL002 进入市场时的定价和市场接受程度；虽然 NL002 已完成的 I/II/IIIa 期临床试验结果显示该产品具有更好的安全性和有效性，但其结果未必能完全预示 IIIb 期临床试验结果。另外，由于国内治疗癌症的技术的不断提高和新药的使用，副作用相对较大的化疗药物使用预计未来不会出现较大幅度的增长，治疗化疗所致血小板减少症药物的市场规模相对稳定，由此可能导致该产品未来临床应用可能少于公司所估计的人数，从而导致商业潜力不及预期。因此，NL002 的后续临床试验进度及商业化存在不及预期的风险。”

发行人已在募集说明书“第二节 发行人基本情况”之“四、所处行业的主要特点及行业竞争情况”之“(三) 发行人主要产品市场竞争情况”与“第三节 本次证券发行概要”之“九、本次募集资金用途及募集资金的必要性、合理性、可行性”之“(二) 本次募集资金投资项目的必要性、合理性、可行性分析”中披露了重点推进项目的市场空间并补充披露了其同行业竞品，具体如下：

“1、重组人肝细胞生长因子裸质粒注射液（NL003）

(2) 市场需求

在外周动脉疾病（Peripheral artery diseases, PAD）中，下肢缺血性疾病在临床上最为常见，是由各种原因导致的下肢动脉狭窄或闭塞、血流灌注不足，从而导致下肢间歇性跛行、疼痛、溃疡或坏疽等缺血表现的一类疾病。

现阶段关于我国 PAD 患病人群，暂无权威统计数据。依据 2012-2015 年我国 31 个省范围内开展的高血压调查的人群数据，Wang ZW 等人分析了我国 PAD 的流行病学和风险因素，显示我国 35 岁及以上成年人中，6.6%患有 PAD（约为 4,530 万人），75 岁以上人群的 PAD 患病率为 11.8%。据弗若斯特沙利文数据，2017 年，我国 PAD 患病人数已达 4,711.3 万人¹。另据 The Sage Group 报道，2017 年我国共有 4,200-6,000 万人患有 PAD²。

¹ 弗若斯特沙利文公开报告：主动脉及周围血管介入器械行业独立市场研究 <http://www.frostchina.com/?p=12728>.

² <https://vascularnews.com/new-analysis-suggests-peripheral-artery-disease-affects-42-60-million-chinese-citizens/>

根据上述文献统计数据,以 2015 年 PAD 患病人群 4,530 万人,2017 年 5,600 万(介于 4,200-6,000 万人之间)患病人群为假设前提(年增长率约为 11.1%),对我国未来 PAD 患病人群进行预测。同时,考虑到随着我国人口老龄化的加剧,PAD 患病风险持续增加,故年增长率应逐年提升。综上,预计 2021 年 PAD 患病人群达到 8,827 万人,年增长率达到 13.6%。

中国 PAD 患病人群预测 (万人)



中国 PAD 患者人群预测

数据来源:药渡

CLI 是下肢 PAD 进展至最为严重的缺血阶段,在临床症状上主要以腿部和脚部静息痛、溃疡及坏疽为主,随疾病的进展,感染、溃疡和坏疽逐渐恶化,严重者需要进行截肢,给患者和社会造成极大的负担。在 PAD 患者中,10%-20%的患者可发展为 CLI,美国、英国等地每年的 CLI 的预估发病率为每 100 万人中 220-3,500 人,成年人中患病率约为 1%。我国 CLI 患病率尚无公开数据报道。据 Sage Group 分析,2017 年我国 4,200-6,000 万 PAD 患者中,560-630 万人患有 CLI。由此推测,2021 年我国 CLI 患者人数可达 883 万人。

(3) 竞争情况

目前,国内尚无针对 CLI 药物治疗市场相关数据,且我国尚无 CLI 的有效治愈药物,临床应用药物主要为控制疾病危险因素和疾病症状的药物,如抗血小板和抗凝药物、降压药、降糖药等,其临床应用药物中,针对 CLI 治疗的药物市场难以统计。

全球范围内,仅有一款同类型产品获批用于 CLI 的溃疡治疗,即为 AnGes 研发的 Beperninogeneperplasmid (商品名 Collategene®)。该药物是 AnGes 研发生产的全球第一个用于 CLI 治疗的基因治疗产品,于 2019 年 3 月获得日本医

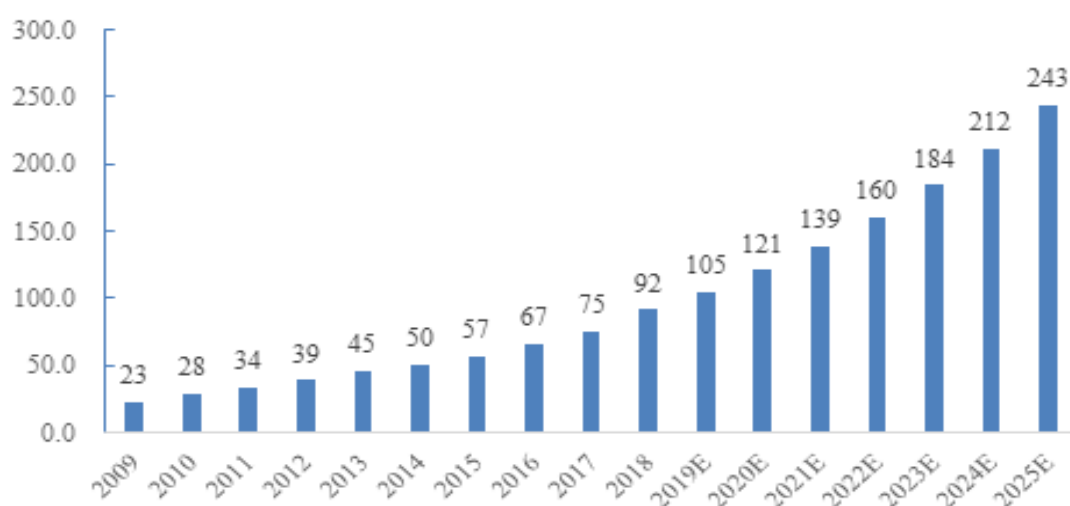
药品医疗器械综合机构（PMDA）有条件批准上市，用于在标准药物治疗不足且难以进行血运重建的慢性动脉闭塞患者的溃疡治疗。截至本募集说明书出具日，Collatogene®产品尚未在中国进行注册申报。人福医药正在研发的重组质粒-肝细胞生长因子注射液为 NL003 的主要竞品，目前与 NL003 同处于 III 期临床研究阶段。

2、注射用重组人胸腺素β4（NL005）

（2）市场需求

据国家心血管疾病医疗质量控制中心公布的数据统计，2009-2018 年冠心病患者接受 PCI 手术例数的年复合增长率为 16.68%，2014-2018 年的年复合增长率为 16.26%。由于人口老龄化、冠心病患者数量增加。近年来，我国国民健康意识不断提高，人均可支配收入不断提升，医疗资源也日益丰富，医保报销比例逐步上升。此外，随着国内区县级医院 PCI 能力逐步提高，临床医生技术水平不断提高，我国主动脉疾病的检出率将不断提高，包括 STEMI 患者在内的急诊 PCI 比例将进一步提升，预期有关数量将会保持稳定增长，参考历史增长情况，假设 2019-2025 年我国冠心病患者接受 PCI 手术例数的年复合增长率为 15%，预计 2025 年我国有 243 万例冠心病患者的 PCI 手术，MIRI 治疗具有较大的市场空间。

2009-2025E我国冠心病接受PCI例数（万例）



数据来源：《中国心血管病报告 2019》，国家心血管疾病医疗质量控制中心

2021 年 4 月 24 日上午，在第二十四届全国介入心脏病学论坛（CCIF 2021）上北京大学第一医院霍勇教授发布了 2020 年中国大陆冠心病介入治疗注册数据，

2020年接受PCI手术的冠心病患者中STEMI患者共25.2万例，占比为26%，NSTEMI患者共12.6万例，占比为13%，即2020年接受PCI手术的冠心病患者中AMI患者占比共计39%。据《中国心血管病报告2019》，2018年接受PCI手术的冠心病患者中AMI患者占比共计36%。同时国家心血管疾病医疗质量控制中心还发布了我国STEMI患者直接PCI的比例由2009年的29.76%增长到2020年的75.42%，其中近五年的增长速度较快，说明PCI手术在AMI患者，尤其是STEMI患者治疗中的地位愈加重要。

(3) 竞争情况

MIRI目前无有效治疗药物获批上市，临床上MIRI的评估与治疗是近年来的研究热点之一，如何充分和有效地利用已知的MIRI机制来预防或治疗缺血性心脏病，是国内亟待解决的临床问题。

截至2021年9月30日，尚无急性心肌梗死所致缺血再灌注损伤的有效治疗药物上市。国内处于临床阶段的项目仅有1个，如下表所示：

药物名称	研发厂家	临床阶段	适应症	试验登记号
磷脂化重组人铜锌超氧化物歧化酶	北京泰德制药股份有限公司	临床IIa期	减少心肌再灌注损伤	CTR20160764

数据来源：药物临床试验登记与信息公示平台

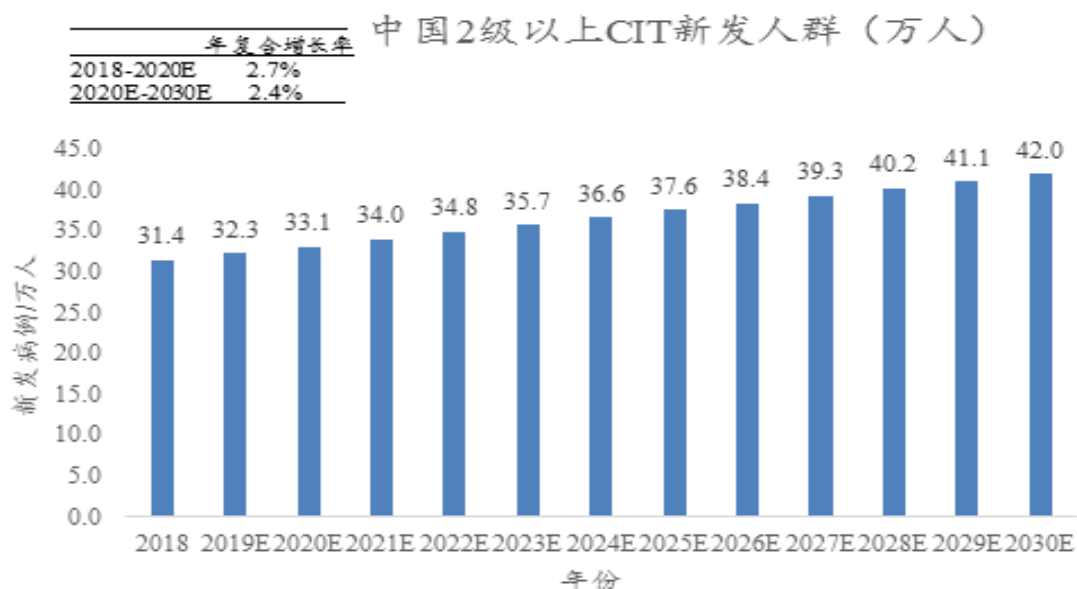
3、注射用重组人改造白介素-11 (NL002)

(2) 市场需求

世界卫生组织国际癌症研究机构(IARC)数据显示，2020年全球新发癌症病例1,929万例，其中中国新发癌症457万人，占全球23.7%。根据WHO预测³，2025年、2030年、2035年、2040年癌症新发病例分别为519.57万例、581.16万例、637.82万例、684.58万例。化疗是癌症的常规全身治疗方案，根据新思界产业研究中心发布的《2021-2025年化疗药物行业深度市场调研及投资策略建议报告》显示，癌症患者增多、国民医药支出增加、化疗药物研发与生产能力增强，这些因素共同推动我国化疗药物市场规模不断扩大。2015-2020年，我国化疗药物市场规模年均复合增长率为12.1%，2020年市场规模约为1,317.8亿元。化疗药物是抗癌药的一种，是现阶段治疗肿瘤的重要方法之一。我国癌症患者人

³ https://gco.iarc.fr/tomorrow/graphic-isotype?type=0&type_sex=0&mode=population&sex=0&populations=935_160&cancers=39&age_group=value&apc_male=0&apc_female=0&single_unit=500000&print=0#collapse-group-0-3.

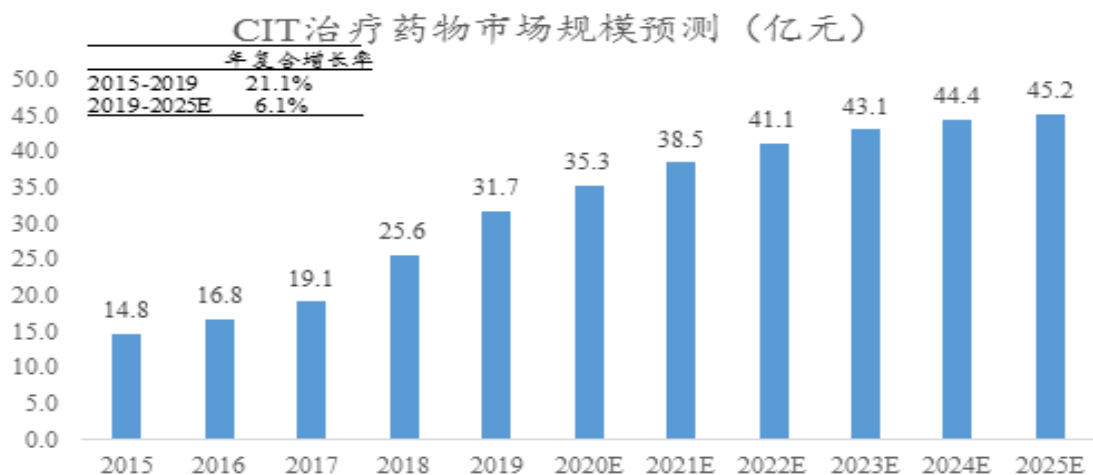
数不断增多,随着国民消费能力提升,市场对化疗药物的需求持续增长。现阶段,临床使用的化疗药物均具有不同程度的毒副作用,杀伤癌细胞的同时,也会杀伤正常细胞,因此化疗药物技术研究还需不断深入,产品还需不断升级。



数据来源: 药渡

2018年中国新发2级以上CIT患者达到31.4万人,预计到2030年中国每年新发2级以上CIT患者人群为42万人。

随着我国恶性肿瘤患者数量逐渐增多,我国血小板减少症患者数量将逐渐增多。至2025年,预计我国将有多个药物获批用于CIT的治疗,同时,市场教育的提高和支付能力的提升,将共同推动CIT市场稳定扩张。预计到2025年,CIT治疗市场规模将达到45.2亿元。



数据来源：药渡

(3) 竞争情况

目前在我国临床中用于肿瘤化疗相关血小板减少症的治疗药物包括注射用重组人白介素-11 及重组人血小板生成素注射液。目前国内主要有 6 个厂家的注射用重组人白介素-11 产品上市销售，商品名分别为迈格尔[®]、巨和粒[®]、吉巨芬[®]、特尔康[®]、依星[®]以及百杰依[®]等。已上市产品虽然对 CIT 具有较好的治疗作用，但在临床应用中出现不良反应也较多，如水肿、心动过速、心悸、房颤/房扑、结膜充血等，且用药剂量（25-50 μg/kg）较大，使得临床广泛应用受到一定的限制。NL002 使用剂量较低，具有改良为长效制剂的可行性，安全性更好、不良反应更少，可将给药方法由每日一次连续给药 7-10 天，改为每周给药一次，明显提高临床使用的方便性。

.....

2) 注射用重组人凝血因子 VIIa (NL201)

NL201 是用于血友病患者的出血发作及预防的重组蛋白质类药物。rhFVIIa 已被批准用于伴有抑制物的血友病患者、先天性 FVII 缺乏症患者和获得性血友病患者的血友病发作及预防在外科手术过程中或有创操作中的出血。目前国际市场在销售的 FVIIa 以诺和诺德的产品诺其 (Novoseven) 为主，2017 年诺其纳入我国医保谈判目录，医保支付价为 5,780 元 (1mg (50KIU) /支)，根据 PDB 披露，2018 年我国重点城市样本医院销售额约 0.58 亿元。按样本医院样本量放大 5-6 倍，诺其市场规模预计 2.5-3 亿元人民币。由于进口产品单价昂贵限制了其广泛使用，而且 rhFVIIa 良好的止血效果，可用于大手术中的出血预防和治疗，若国产产品本地化上市后，将具有很大的价格优势，其市场销售额将进一步增加。

除诺和诺德的产品诺其 (Novoseven) 外，尚无其他重组人凝血因子 VIIa 在国内获批上市。截至本募集说明书出具日，中国已有两家企业进行注射用重组人凝血因子 VIIa 的临床试验，如下表所示：

药物名称	研发厂家	临床阶段	适用症	试验登记号
注射用重组人凝血因子 (VIIa)	正大天晴药业集团股份有限公司	2021 年 11 月 26 日完成 I 期临床试验	先天性血友病	CTR20202311

注射用重组人凝血因子(VIIa)	成都蓉生药业有限责任公司	2021年12月22日 I 期临床试验进行中, 完成招募	伴有凝血因子VIII或IX抑制物的血友病(FVIII活性水平≤1%或FIX活性水平≤2%)患者	GTR20211447
------------------	--------------	------------------------------	---	-------------

.....

3) 重组 PD-L1 抑制剂活菌胶囊 (NL006)

NL006 是以细菌为载体的用于治疗结直肠癌的基因治疗制品。结直肠癌是人类主要恶性肿瘤之一, 我国结直肠癌 (Colorectal cancer, CRC) 的发病率和死亡率均保持上升趋势。中国 2020 年的恶性肿瘤发病率和死亡率排名中, 结直肠癌分别位于第 2 和 5 位, 并且发病人群呈现年轻化趋势, 且多数患者发现时已属于中晚期, 晚期结直肠癌的 5 年生存率不到 20%。

目前对于结直肠癌主要采用化疗和靶向治疗, 其中化疗主要应用的药物包括 5-FU/LV、伊立替康、奥沙利铂、卡培他滨; 靶向药物主要包括西妥昔单抗、贝伐珠单抗和瑞格非尼 (有基因突变情况下), 晚期结直肠癌主要治疗药物包括贝伐珠单抗、西妥昔单抗、呋喹替尼和瑞戈非尼。但是从已上市产品的数据来看, 目前已有上市药物效果方面仍不理想。NL006 可实现口服给药, 提高患者的依从性, 且与已上市抗体类药物相比, 预计能大幅降低生产成本减轻患者的用药负担。”

(二) 报告期内月度研发支出规模是否与研发项目的推进工作相匹配, 在研发管线较多的情况下存在大额未使用募集资金的原因及合理性

1、报告期内, 公司主要研发项目月度研发支出与项目推进工作匹配性

报告期内, 公司重点推进的三个处于临床研究阶段的研发项目研发支出及占比情况如下:

单位: 万元

序号	研发项目	2021年1-9月	2020年	2019年	合计
1	NL003 临床 III 期	1,826.28	1,202.71	2,303.08	5,332.07
2	NL005 临床 IIa 期	813.28	705.53	648.23	2,167.04
3	NL002 临床 IIIb 期	17.96	70.77	70.88	159.61
	合计	2,657.52	1,979.01	3,022.19	7,658.72
	研发支出总额	3,021.26	2,414.44	3,302.37	8,738.07
	主要研发项目研发支出占比	87.96%	81.97%	91.52%	87.65%

报告期内，公司研发支出主要为 NL003、NL005 项目发生的临床试验支出。发行人 2019 年、2020 年、2021 年 1-9 月研发支出金额分别为 3,302.37 万元、2,414.44 万元、3,021.26 万元，其中 2020 年的研发支出较 2019 年减少 887.93 万元，主要为受新冠疫情的影响，公司 NL003 项目进度不及预期，其研发支出较 2019 年减少 1,100.37 万元所致。

报告期内，公司月度研发支出情况如下：

单位：万元

月份	2021 年 1-9 月		2020 年		2019 年	
	金额	比重	金额	比重	金额	比重
1	153.14	5.07%	133.02	5.51%	154.77	4.69%
2	99.22	3.28%	132.04	5.47%	87.1	2.64%
3	195.31	6.46%	147.13	6.09%	136.17	4.12%
4	408.93	13.54%	238.20	9.87%	295.72	8.95%
5	385.79	12.77%	181.49	7.52%	523.33	15.85%
6	720.87	23.86%	254.75	10.55%	100.95	3.06%
7	380.72	12.60%	132.07	5.47%	236.73	7.17%
8	354.10	11.72%	211.78	8.77%	727.48	22.03%
9	323.18	10.70%	125.57	5.20%	242.17	7.33%
10			241.30	9.99%	226.5	6.86%
11			102.78	4.26%	98.21	2.97%
12			514.31	21.30%	473.22	14.33%
总计	3,021.26	100.00%	2,414.44	100.00%	3,302.37	100.00%

公司重点推进 NL003、NL005、NL002 三个临床研究阶段的项目，报告期内累计研发支出 7,658.72 万元，合计占报告期内研发支出总额的 87.65%。其中，受新冠疫情及试验样品制备尚未完成等因素影响，NL002 项目尚未正式开始试验入组，因此报告期内研发支出较少。

2019 年上半年 NL003 项目 III 期临床试验正式启动，CRO 及临床试验中心等试验费用使当年度研发支出水平整体较高，其中 5 月、8 月、12 月研发支出发生额较大，具体分析如下：1) 2019 年 5 月，发行人根据项目进度确认 NL003 项目 CRO 服务费 356.64 万元，使当月研发支出明显高于其他月份。2) 2019 年 8 月，发行人根据项目进度确认 NL003 项目 CRO 服务费 564.11 万元，使当月研发支出明显高于其他月份。3) 2019 年 12 月，发行人确认 NL003 项目医院临床试验费 64.39 万元、各类检测费 85.81 万元以及实验用药制备、试剂耗材等费用

42.72 万元,此外还确认了 2019 年度年终奖,使当月研发支出明显高于其他月份。

2020 年 NL003 项目 III 期临床试验入组工作、NL005 项目 IIa 临床试验的启动及入组工作均受新冠疫情影响较大,导致当年度研发支出较上年度有所下降。2020 年各月研发支出波动较小,其中 12 月研发支出发生额较大主要原因为发行人根据昆拓信诚医药研发(北京)有限公司的工作进度确认 NL003 项目 CRO 服务费 282.06 万元,并同时确认年终奖。

2020 年 11 月 NL005 项目 IIa 临床试验开始入组,但在试验开始后发现存在试验入组标准过于严格导致招募困难的问题,后经临床专家论证后,在不额外增加受试者的风险和遵守科学伦理的基础上调整了试验方案,在科学严谨性与可操作性上进行了适当的平衡。2021 年 3 月修改后试验方案陆续通过临床中心的伦理审查,修改试验方案后招募速度明显提升,并于 2021 年 8 月完成试验入组工作,使 2021 年 3 月起各月研发支出金额较大。此外,2021 年 6 月研发支出高于其他月份的主要原因为:发行人根据 NL003 项目 CRO 清单工作量确认临床试验服务费 192.85 万元,发行人根据 NL003、NL005 项目受试者入组比例确认临床试验费 234.03 万元,使当月研发支出明显高于其他月份。

综上所述,发行人月度研发支出规模及其波动情况与研发项目的推进工作相匹配。

2、在研发管线较多的情况下存在大额未使用募集资金的原因及合理性

截至 2021 年 9 月 30 日,前次募集资金使用情况为:直接投入募集资金项目 5,929.19 万元(含公司以募集资金置换预先已投入募集资金投资项目的自筹资金 1,211.79 万元),支付发行费用 1,857.54 万元(含公司以募集资金置换预先已支付发行费用的自筹资金 72.17 万元),银行利息收入扣除银行手续费净额 337.84 万元。2021 年 9 月 30 日募集资金专户余额为 17,309.41 万元。

截至 2021 年 9 月 30 日,募集资金使用及结余情况如下:

单位:万元

募集资金明细	募集资金金额	使用情况	使用进度
2020 年 12 月 23 日募集资金初始净额	22,900.76	-	
减:募集资金项目投入	22,900.76	5,929.19	25.89%
其中:生物工程创新药研发项目	11,856.00	4,072.86	34.35%

生物工程新药产业化项目	8,044.76	309.60	3.85%
补充流动资金	3,000.00	1,546.73	51.56%
加：银行利息收入扣除银行手续费净额		337.84	
2021年9月30日募集资金专户余额		17,309.41	

注：2020年12月23日募集资金初始净额为扣除发行费用（不含税）1,857.54万元后的金额。

公司前次募集资金及使用情况如下：

单位：万元

序号	研发项目	研发阶段	拟投资金额	实际到账金额	已使用金额	尚未使用金额
1	NL003	临床 III 期	7,021.00	7,021.00	2,021.91	4,999.09
2	NL005	临床 II 期	5,505.00	1,835.00	1,133.68	701.32
3	NL002	临床 III 期	2,000.00	2,000.00	230.85	1,769.15
4	其他新药研发项目	临床前	1,000.00	1,000.00	686.42	313.58
合计			15,526.00	11,856.00	4,072.86	7,783.14

虽然公司的研发管线较多，但报告期内，公司重点推进处于临床阶段的 NL003 项目、NL005 项目和 NL002 项目。报告期内，公司 NL003 项目正在实施 III 期临床研究，该项目原计划于 2020 年上半年完成全部 20 个临床试验医院的启动的工作，2021 年下半年完成入组工作，但受新冠疫情等因素的影响，试验进度不及预期，导致 NL003 项目募集资金结余较大。NL005 项目启动阶段受疫情影响较大，但由于试验涉及医院较少、入组时间较短，并且受试者招募对象为急性心肌梗塞的患者，相对于慢性病其招募工作受新冠疫情影响较小，截止报告期末，已完成全部受试者入组，募集资金剩余 701.32 万元，结余资金较少。NL002 项目处于临床 IIIb 试验，受新冠疫情及受托方样品制备未到位的影响，目前仍处于临床 IIIb 试验前期筹备阶段，募集资金使用较少。

为尽快实现生物工程新药产业化，实现药品商业化目标，提升公司营业收入水平，公司仍需优先保障处于临床阶段研发项目及产业化的稳步推进。因此，前次募集资金虽有结余但用途明确。报告期内，公司严格按照募集资金的用途使用募集资金，不存在改变募集资金用途的情形。公司计划继续按照募集资金既定用途使用募集资金，保障已进入临床阶段的研发项目。

综上所述，公司在研发管线较多的情况下存在大额未使用募集资金具有合理性。

四、补充披露结构性存款明细，结合合同条款和投资期限约定分析计入交

易性金融资产的准确性，并将结构性存款总额与公司净资产规模对比，是否为金额较大、期限较长的财务性投资

发行人已在募集说明书“第四节 报告期内的主要财务数据和指标”之“二、主要财务数据和指标变动分析说明”中对结构性存款明细进行了补充披露，具体如下：

“（三）公司结构性存款明细

截至2021年9月30日，公司交易性金融资产账面价值为13,805.93万元，为公司购买的银行理财产品（包括结构性存款本金13,690.00万元和公允价值变动损益115.93万元）。

截至2021年9月30日，公司持有的结构性存款产品具体情况如下表：

单位：万元

序号	银行名称	产品名称	产品类型	产品预期年化收益率	起止期限	期限(天)	金额
1	杭州银行	添利宝结构性存款(挂钩汇率“B”款)	保本型	浮动收益 1.75%-3.5%	2021.6.11- 2021.12.11	183	1,290.00
2	北京银行	单位结构性存款	保本型	浮动收益 1.55%-3.05%	2021.6.17- 2021.12.16	182	7,400.00
3	北京银行	单位结构性存款	保本型	浮动收益 1.35%-3.15%	2021.7.7-2 021.10.11	96	5,000.00

注：上述产品均为到期一次还本付息的保本浮动收益型产品。”

公司与杭州银行签订了《“添利宝”结构性存款（挂钩汇率 B 款）协议》的主要合同条款为“1.1“添利宝”结构性存款，是指在普通存款基础上嵌入某种金融衍生工具，通过与某种外汇汇率走势挂钩，收益根据观察期间挂钩的外汇汇率的表现来确定的保本浮动收益型存款产品。“添利宝”结构性存款的收益与 ERUUSD 即期汇率挂钩”。

公司与北京银行签订的《单位结构性存款协议》中约定：“结构性存款是指商业银行吸收的嵌入金融衍生产品的存款，通过与利率、汇率、指数等的波动挂钩或者与某实体的信用情况挂钩，使存款人在承担一定风险的基础上获得相应的收益。

单位结构性存款的收益与 ICE Benchmark Administration 发布的三个月 Libor 美元利率价格挂钩”。

2021年财政部、国资委、银保监会、证监会联合发布《关于严格执行企业会计准则切实加强企业2020年年报工作的通知》，规定：“企业持有的结构性存款，应当按照《企业会计准则第22号——金融工具确认和计量》（财会〔2017〕7号）中金融资产合同现金流量特征和管理金融资产的业务模式的规定确定其分类，并进行相应确认、计量和列报。

对于商业银行吸收的符合《中国银保监会办公厅关于进一步规范商业银行结构性存款业务的通知》（银保监办发〔2019〕204号）定义的结构性存款，即嵌入金融衍生产品的存款，通过与利率、汇率、指数等的波动挂钩或者与某实体的信用情况挂钩，使存款人在承担一定风险的基础上获得相应的收益，企业通常应当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，记入“交易性金融资产”科目，并在资产负债表中“交易性金融资产”项目列示。

综上，公司购买的结构性存款的收益与汇率等指数挂钩，不符合本金加利息的合同现金流量特征，结构性存款中嵌入衍生金融工具难以拆分单独计量，公司将其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，在交易性金融资产科目中列示。公司将结构性存款计入交易性金融资产准确，符合企业会计准则的规定。

公司持有结构性存款不属于金额较大、期限较长的财务性投资

根据中国证监会2020年发布的《再融资业务若干问题解答》的规定，“财务性投资主要为：类金融；投资产业基金、并购基金；拆借资金；委托贷款；以超过集团持股比例向集团财务公司出资或增资；购买收益波动大且风险较高的金融产品；非金融企业投资金融业务等。”

公司持有的交易性金融资产中的结构性存款是在不影响公司正常经营情况下，为提高资金管理效率而购买安全性高、流动性好的银行理财产品。公司所购买的结构性存款产品收益率较低且波动范围较窄，产品风险较低，评级均未达到较高或高评级，不属于“收益波动较大且风险较高的金融产品”，不属于财务性投资。

2020年12月11日，公司召开第五届董事会第七次会议和第五届监事会第五次会议审议通过了《关于公司使用部分闲置募集资金进行现金管理的议案》。为了提高闲置募集资金使用效率，合理利用资金获取较好的投资回报，公司在保证募

集资金投资项目实施的资金需求及募集资金使用计划正常进行的前提下，拟使用额度不超过人民币2亿元的暂时闲置募集资金进行现金管理，包括但不限于向金融机构购买结构性存款产品等。公司独立董事发表了同意意见。

截至2021年9月30日，公司持有结构性存款账面价值为13,805.93万元，占公司合并报表归属于母公司净资产的比重为55.22%，占比较大，但公司单个产品的投资期限不超过一年，收益及风险较低且期限较短，截止回复日，上述结构性存款已全部到期收回。上述结构性存款不属于期限较长、收益波动大且风险较高的金融产品，不属于财务性投资。

综上，公司持有的结构性存款不属于金额较大、期限较长的财务性投资。

五、补充披露产业化项目建设的具体分期规划，项目的具体投资构成明细、各项支出的必要性，各明细项目所需资金的测算假设及主要计算过程，测算的合理性，募集资金的预计使用进度，是否包含董事会前投入的资金；与同行业可比公司产业化支出水平进行比较，逐项分析说明产业化项目募集资金的合理性

（一）补充披露产业化项目建设的具体分期规划，项目的具体投资构成明细、各项支出的必要性，各明细项目所需资金的测算假设及主要计算过程，测算的合理性，募集资金的预计使用进度，是否包含董事会前投入的资金

发行人已在募集说明书“第三节 本次证券发行概要”之“九、本次募集资金用途及募集资金的必要性、合理性、可行性”之“（二）本次募集资金投资项目的必要性、合理性、可行性分析”之“2、生物工程新药产业化项目”中补充披露如下：

“（1）项目基本情况

生物工程新药产业化项目实施主体为诺思兰德生物制药（曾用名“医药科技”），本项目已经北京市通州区经济和信息化局“京通经信局备【2020】045号”备案，且已取得北京市生态环境保护局出具的关于本项目的环境影响报告书的批复（京环审【2021】115号），该项目将在公司位于北京市通州区经济开发区东区靓丽五街3号的自有土地实施。根据业务规划及资金安排等，公司采取“整体设计和分项建设”的方案，计划第一期建设优先满足重组人肝细胞生长因子裸

质粒注射液（NL003）产品的生产需求，本次募投项目总投资规模为 26,973.66 万元，建设内容包括 1#质检楼、3#仓库、4#自研药车间及其附属工程，其中 4#自研药品车间中本次仅建设 NL003 项目生产线，后续将根据其他药物研发进展情况确定 2#CMO 车间及其他生产线的建设时间。……

（5）项目投资测算

本项目总投资规模为 26,973.66 万元，主要包括设备购置费、安装工程费、建筑工程费及其他费用。根据北京安诚建工程造价咨询有限公司出具的投资估算书，本项目投资估算如下：

序号	项目	估算金额（万元）	占比
1	建筑及装修工程	19,003.48	70.45%
2	设备购置及安装	5,165.09	19.15%
3	其他费用	1,520.63	5.64%
4	工程预备费	1,284.46	4.76%
建设项目总投资		26,973.66	100.00%

本项目各项支出的必要性及所需资金的测算依据具体如下：

1) 建筑及装修工程

本项目建筑及装修工程费用为 19,003.48 万元，建设内容包括自研药车间、质检楼、仓库以及其他附属工程等。由于公司尚未有生物工程药生产销售，首次建设涉及较多的基础设施建设导致建筑及装修支出较大但具有必要性。建筑及装修工程部分的投资金额编制依据包括：①国家、行业和地方政府的有关规定；②工程勘察与设计文件，图示计量或有关专业提供的主要工程量和主要设备清单；③行业部门、项目所在地工程造价管理机构或行业协会等编制的投资估算指标、概算指标（定额）、工程建设其他费用定额（规定）、综合单价、价格指数和有关造价文件等；④类似工程的各种技术经济指标和参数；⑤工程所在地的同期的工、料、机市场价格，建筑、工艺及附属设备的市场价格和有关费用等；⑥北京造价信息和材料市场价等，具体投资明细及测算依据如下：

序号	工程名称	单位	工程量	单价（万元）	估算金额（万元）
1	质检楼	m ²	16,908.88	0.4856	8,210.95
2	自研药品生产车间	m ²	13,281.35	0.5411	7,186.87
3	仓库	m ²	3,941.13	0.6424	2,531.96
4	污水处理站	项	1	330.00	330.00
5	消防水池	项	1	43.70	43.70
6	其他配套工程				700.00

6.1	厂区电力工程	项	1	220.00	220.00
6.2	厂区道路	项	1	200.00	200.00
6.3	厂区景观绿化	项	1	100.00	100.00
6.4	其他				180.00
合计					19,003.48

2) 设备购置及安装

本项目的设备购置及安装费用为5,165.09万元，主要用于购买原液车间工艺设备、制剂车间工艺设备、QC实验仪器以及公用动力设备等，均为满足NL003生产要求必备设备，具有必要性。设备购置及安装费用主要依据相关厂商提供的报价资料，部分设备结合市场行情价格综合测算，具体投资明细及测算依据如下：

序号	设备名称	金额 (万元)	依据
1	原液车间工艺设备	1,568.69	原液车间工艺设备包括发酵系统 X1、前处理及配液系统 X1、层析系统 X3、超滤系统 X1、显微镜 X1 以及其他配套设备，根据预估的所需设备的数量与单价（厂商报价或市场行情）进行测算
2	制剂车间工艺设备	1,225.00	制剂车间工艺设备包括洗烘灌轧联动线 X1、冻干机 X1、包装线 X1 以及其他配套设备，根据预估的所需设备的数量与单价（厂商报价或市场行情）进行测算
3	QC 实验仪器	1,146.40	QC 实验仪器包括稳定性试验箱、恒温恒湿培养箱、HPLC（万向罩）、GC（万向罩）、湿热灭菌柜、电脑、冰柜、TOC 仪、电子天平、电泳仪、凝胶成像仪、通风橱、PCR 仪、VHP 传递窗、集菌仪、液氮罐、马弗炉、转膜仪、自动容器具清洗机、红外检测仪、紫外分光光度计、渗透压检测仪、荧光酶标仪、通风橱、自动洗板机、荧光定量 PCR 仪、卡尔费休水分测定仪、立式压力蒸汽灭菌锅、照度试验箱等，根据预估的所需设备的数量与单价（厂商报价或市场行情）进行测算
4	公用动力设备	1,225.00	公用动力设备包括锅炉及辅助系统、电梯、变配电系统、工艺管道系统、压缩空气制备、纯化水机组、注射水机组、水冷螺杆机、纯蒸汽机组、冷冻水、冷却水循环系统等，根据预估的所需设备的数量与单价（厂商报价或市场行情）进行测算

序号	设备名称	金额 (万元)	依据
	合计	5,165.09	

3) 其他费用

本项目的其他费用为1,520.63万元，主要包括项目设计费、建设单位管理费、工程造价咨询费、工程监理费、其他政府规费及其他等，具体投资明细及测算依据如下：

序号	费用类别	估算金额 (万元)	备注
1	项目设计费	280.00	签约合同价
2	建设单位管理费	225.35	依据《关于印发基本建设项目建设成本管理规定通知》(财建[2016]504号文八折测算
3	工程造价咨询费	160.91	施工期全过程造价咨询费用，依据《北京建设工程造价咨询服务参考费用》京价协(2015)011号文八折测算
4	工程监理费	120.00	依据甲方市场询价
5	其他政府规费(市政配套费)	650.00	住建类收费标准
6	其他	84.37	
	合计	1,520.63	

4) 工程预备费

本项目的工程预备费为1,284.46万元，主要为针对在项目实施过程中可能发生难以预料的支出，需要事先预留的费用，系按工程建设投资的5%估算。

综上所述，本项目各项支出具有必要性，投资金额测算具有合理性。

(6) 资金使用进度安排

项目规划建设期30个月，公司将在建设期内完成办公场地的建筑及装修工程、硬件设备的购置及安装、GMP体系建立、人员招聘及培训和试运行等。本项目旨在实现公司生物工程新药的产业化，使公司收入结构得到有效改善，进而提升公司营业收入水平。本项目预计建设进度安排如下：

生物工程新药产业化项目建设进度表										
项目实施阶段	2022年				2023年				2024年	
	Q1	Q2	Q3	Q4	Q1	Q2	Q3	Q4	Q1	Q2
前期准备										
建筑及装修工程										
设备购置及安装										
设施设备验证/GMP体系建立										
人员招聘及培训										
试运行										

注：Q1、Q2、Q3、Q4分别表示项目建设的第一季度、第二季度、第三季度、第四季度

根据项目建设计划要求，资金使用安排具体如下表所示：

单位：万元

项目投资总额	截至2021年9月末 已投入资金	2021年第四季 度投入资金	2022年	2023年	2024年
26,973.66	309.60	147.18	16,708.60	8,579.84	1,228.44

本项目在公司前次公开发行人时已募集资金8,044.76万元，尚未使用完毕。因此，本次募集资金不包含董事会前投入的资金。”

(二) 与同行业可比公司产业化支出水平进行比较，逐项分析说明产业化项目募集资金的合理性

通过公开数据查询近期披露的与发行人产业化募投项目规模相当的同行业募投项目各项支出与发行人对比如下：

单位：万元

序号	项目名称	赛托生物(300583)		微芯生物(688321)		诺思兰德(430047)	
		拟投资额	占比(%)	拟投资额	占比(%)	拟投资额	占比(%)
1	建筑工程费	18,197.48	49.60	20,116.33	66.30	19,003.48	70.45
2	设备购置费	11,778.60	32.11	8,246.76	27.18	5,165.09	19.15
3	其他费用	959.54	2.62	976.6	3.22	1,520.63	5.64
4	基本预备费	1,546.78	4.22			1,284.46	4.76
5	铺底流动资金	4,204.64	11.46	1,000.00	3.30		
	合计	36,687.04	100.00	30,339.69	100.00	26,973.66	100.00

注：上述数据信息均来源于公开披露内容，项目投资剔除了土地使用权费用。

1、建筑工程费

公司本次募投项目“生物工程新药产业化项目”与同行业公司募投项目的单位面积工程建设投入情况如下：

公司名称	项目	面积 (m ²)	投资额 (万元)	单位面积投入 (万元/m ²)
赛托生物	高端制剂产业化项目	43,108.00	18,197.48	0.42
微芯生物	创新药生产基地 (三期)	32,488.37	21,092.93	0.65
诺思兰德	生物工程新药产业化项目	34,131.36	19,003.48	0.56

本项目的工程建设投资每平方米造价为 0.56 万元，与同行业公司募投项目的单位造价不存在重大差异，公司本次募投项目的工程建设投资金额具有合理性。

2、设备购置费

本项目列支设备购置费为 5,165.09 万元，占项目投资总额的比重为 19.15%。设备购置费及占比均低于赛托生物、微芯生物，主要原因为公司采取“整体设计和分项建设”的方案，整个厂房设计与布局综合考虑了公司各新药研发与生产需要，但本期建设仅为满足 NL003 项目生产基本需求，未包含已规划在内的其他生产线建设。因此，设备购置投资资金及占投资比例均低于同行业具有合理性。

3、其他费用

本项目列支其他费用 1,520.63 万元，占项目投资总额的比重为 5.64%，金额及占比均高于同行业。差异主要原因为公司根据《通州区城市基础设施建设费征收办法（暂行）》的规定计提了基础设施建设费 650 万元。扣除该部分影响，公司与赛托生物、微芯生物的产业化项目其他费用列支水平不存在较大差异。

4、基本预备费

本项目列支基本预备费 1,284.46 万元，占项目投资总额的比重为 4.76%。公司根据工程建设投资额（建筑工程费、设备购置费、其他费用）的 5% 计入基本预备费，与赛托生物计提比例一致。

综上所述，发行人产业化项目支出与同行业可比公司产业化支出水平相比不存在较大差异，具有合理性。

六、综合上述情况和同行业公司相关情况，补充披露本次募集资金使用计划的制定是否经过了科学谨慎地研究论证，是否存在较大可能的方案变更风险；必要时对重点项目研发失败或进度滞后、产业化盈利不及预期拖累业绩等风险进行重大事项提示

综上所述，公司新药产业化项目规划设计方案已经管理层和专业研究机构进行充分调研和反复论证，并经专家评审会通过，取得环评批复及规划许可等前期

报备报批程序。在此基础上，公司根据自身发展需要科学谨慎地制定了本次募集资金使用计划，该方案不存在较大的变更风险。

针对重点项目研发失败或进度滞后、产业化盈利不及预期拖累业绩等风险，发行人已在募集说明书中进行了重大事项提示，具体如下：

“一、产业化盈利不及预期拖累业绩的风险

发行人生物工程新药产业化项目的必要性和可行性分析是基于当前生物工程新药产业化需要、产业政策、技术背景、市场环境及公司发展战略目标等因素，预期能产生良好的经济效益。募集资金投资项目实施后，公司将新增固定资产折旧及摊销，在募集资金投资项目建成投产达到预期收益水平前，项目的新增折旧及摊销将会对公司盈利能力产生不利影响。公司未来产业化盈利情况取决于公司药品研发进度、药品上市获批情况、产业化实施进度、药品生产、市场推广及销售、市场空间、竞争对手及竞品等多方面因素。此外，随着新药研发进度的推进，后续研发、临床、注册等活动的展开，研发费用将随之增加，对公司经营业绩也会在一定期间内产生不利影响。若上市后收入无法按计划增长可能导致公司较长时间难以实现盈利，进而可能对公司未来经营业绩产生重大不利影响。

二、生物工程新药产业化项目实施风险

本次募投项目的产业化项目为生物工程新药产业化项目。生物工程新药产业化项目能否顺利完成竣工验收，设备安装、调试能否按预计时间完成以及药品商业化生产前能否符合 GMP 标准将对公司产业化进度产生直接影响。若项目建设进度不及预期或未能按计划取得相关药品生产许可，可能导致本次募投项目实施进度不及预期。尽管发行人在制定募集资金投资项目时基于当前的国家政策、经济形势、市场环境、建设成本进行了详细的可行性分析和论证，但是相关项目在实施过程中仍然存在因宏观经济形势发生重大变化，相关产品市场需求、产品价格变动、项目管理不善、项目实施进度、项目投资成本与预期存在差异的可能性。因此，发行人产业化项目存在项目实施进度不及预期、实施方案或资金用途发生变更、项目实施失败等风险。

三、与 NL003 有关的风险

公司正在开发的注射用重组人肝细胞生长因子裸质粒 (NL003) 目前处于缺血性溃疡、静息痛的III期临床试验阶段,因新冠疫情反复等因素影响项目研发进度不及预期。虽然公司已制定较为可行的措施,但国内疫情的反复以及临床试验本身存在的难度均可能对公司如期完成计划带来较大的不确定性;由于药品存在固有的研发风险及审批风险,如因公司的临床进度或产品疗效不及预期无法如期获批上市,可能存在较长时间内难以实现产业化的风险;由于目前国内尚无同类产品上市,首批上市产品可能需要经历较长时间的市场教育过程,上市初期的销售收入可能增长缓慢。同时,已有其他公司类似竞争药物正在同步开展临床试验,竞争对手可能先于公司向市场推出同类产品,也可能损害或延迟公司产品成功商业化的进度。综上所述,NL003项目存在研发进度滞后、研发失败及产业化不及预期等风险。

四、与 NL005 有关的风险

本次发行部分募集资金将用于NL005项目II期临床研究,公司正在开发的NL005是重组蛋白质药物,用于治疗急性心肌梗死缺血再灌注损伤适应症,目前IIa期试验已基本结束,正在进行总结报告的撰写。尽管重组人胸腺素 β 4在急性心肌梗死缺血再灌注损伤的早期临床试验及IIa临床试验中表现出良好的药物安全性、有效性及人体的耐受性,但IIa临床试验研究结果无法完全预示后续临床试验中的有效性及安全性结果。此外,临床试验的完成进度取决于主管部门审批、与临床试验机构等第三方的合作、临床试验中心的启动、试验所需资金筹集情况、患者招募、研究过程中方案执行、药物供应、数据处理及统计分析以及过程中与监管机构沟通等各阶段的进度,任何政策变动、临床方案调整或变更、监管机构沟通时间延长、临床试验效果不及预期或失败等,都可能对临床试验的如期完成和在研药物开发的顺利推进造成不利影响。因此,NL005项目存在后续临床试验进度及结果不及预期的风险。

五、与临床前阶段在研药物 NL006、NL201 有关的风险

本次募集资金将主要推进的临床前阶段项目包括用于治疗结直肠癌的NL006与用于治疗血友病的NL201,并计划于2024年申请临床。公司制定了较高的临床前研发目标,并通过在人员、费用、时间方面进行较多的投入来实现

上述目标，但仍存在因临床前研究结果不足以支持进行新药临床试验申请或相关申请未能获得监管机构审批通过，从而无法获得临床试验批件，无法进入临床研究阶段并最终上市的风险。若出现上述情况，发行人可能无法收回临床前研发成本，可能对发行人的经营情况和财务状况产生较大不利影响。NL006项目属于非病毒载体基因治疗药物，与NL003所需关键技术基本一致但作为生物创新药完成开发并获批上市仍存在较大不确定性，并且虽然其口服给药方式具有独特优势，但仍可能面临较大市场竞争风险；NL201为生物类似药，虽然完成开发并获批上市的可能性远高于生物创新药，但仍存在一定的失败风险，同时其上市后可能面临较大市场竞争风险。因此，NL006、NL201的药品研发进度及结果均存在不及预期的风险。”

七、请保荐机构、申报会计师核查并发表明确意见。请保荐机构说明对前次公开发行募集资金必要性、合理性发表意见时是否进行了审慎核查

（一）核查方式

保荐机构及申报会计师实施了以下核查程序：

1、获取并查阅产业化项目的备案申请文件及备案证明文件、环境影响报告书的批复、《建设工程规划许可证》等项目报备报批文件；获取并查阅公司公开发行的申报文件及与产业化项目相关的披露信息；获取并查阅发行人关于产业化项目规划与备案申请差异的说明性文件。

2、获取并查阅产业化项目资金使用的银行流水、主要合同及工作成果等资料；获取并查阅产业化项目方案设计规划文件、工程总包招投标文件等；获取并查阅产业化项目投资估算书及估算主要依据资料。

3、访谈发行人相关负责人，了解发行人扩建产业园项目的原因，并分析其合理性；了解发行人商业模式的变化；查阅相关法规，了解产业化能力与新药许可的关系。

4、获取发行人主要研发管线情况，访谈发行人高管，了解发行人的研发人力、资金实力及研发进度的影响因素、相关风险及预计完成临床试验、药品注册时间；查询NL003、NL005、NL002项目的竞品的公开资料。

5、获取并查阅报告期内研发费用明细表，分析研发支出与研发项目进度的

匹配性；获取并查阅发行人前次募集资金使用情况明细表；了解存在大额未使用募集资金的原因。

6、查阅《企业会计准则第 22 号——金融工具确认和计量》《关于严格执行企业会计准则切实加强企业 2020 年年报工作的通知》《再融资业务若干问题解答》，了解财务性投资的认定要求及结构性存款的会计处理；获取并查阅发行人的公告文件、年度审计报告、财务报表、定期报告、结构性存款的协议等文件；获取发行人最近一期资产明细表，检查交易性金融资产核算内容及依据，确认发行人最近一期是否持有金额较大、期限较长的财务性投资的情形。

7、查阅同行业赛托生物、微芯生物产业化募投项目的支出金额并与发行人进行比较。

（二）核查意见

经核查，保荐机构及申报会计师认为：

1、发行人已在募集说明书补充披露新药产业化项目自启动以来规划设计及变更、投资情况，均已履行了相应的报批报备手续，发行人在前次公开发行中已充分披露了该募投项目的相关信息，不存在隐瞒和误导性披露。

2、发行人自身的产业化能力不是取得新药许可的必要条件，但发行人在未取得新药许可的情况下建设产业化项目具有合理性与紧迫性；下一步发行人商业模式将向药品的研发、生产和销售一体化转型。

3、发行人已在募集说明书补充披露重点推进项目 NL003、NL005、NL002 市场空间和同行业竞品情况；报告期内，发行人月度研发支出规模与研发项目的推进工作相匹配；公司主要募投项目试验进度不及预期及公司严格按照募集资金用途使用募集资金导致发行人存在大额未使用募集资金，具有合理性。

4、发行人已在募集说明书补充披露结构性存款明细，公司将结构性存款计入交易性金融资产准确，符合企业会计准则的规定。公司持有的结构性存款均为到期一次还本付息的保本浮动收益型产品，不属于金额较大、期限较长的财务性投资。

5、发行人已在募集说明书中补充披露了产业化项目建设的具体分期规划，项目的具体投资构成明细及各项支出的必要性，各明细项目所需资金测算的合理性，以及募集资金的预计使用进度，本次募集资金不包含董事会前投入的资金；

产业化项目募集资金与同行业支出水平不存在较大差异，具有合理性。

6、发行人已在募集说明书补充披露了本次募集资金使用计划的制定经过了科学谨慎地研究论证，不存在较大可能的方案变更风险；发行人已在募集说明书中对重点项目研发失败或进度滞后、产业化盈利不及预期拖累业绩等风险进行重大事项提示。

（三）请保荐机构说明对前次公开发行募集资金必要性、合理性发表意见时是否进行了审慎核查

保荐机构对前次公开发行募集资金必要性、合理性进行了以下核查程序：

- 1、查阅发行人历年年度报告，了解申请人发展战略、经营计划、业绩状况、历年融资及新药研发情况；
- 2、访谈管理层，了解前次融资必要性和规模合理性等事项；
- 3、获取发行人前次募投项目可行性研究报告等，了解募投项目的背景、必要性及合理性；
- 4、获取并核查发行人关于募投项目资金预算。

经核查，保荐机构对前次公开发行募集资金必要性、合理性发表意见时进行了审慎核查。

问题 4.报告期内经营情况及经营相关风险

(1) 报告期内主要产品滴眼液销售情况。根据申请文件，2021 年 1-9 月公司实现滴眼液产品收入 3,215.04 万元，占同期营业收入的比重为 90.93%。请发行人说明：汇恩兰德玻璃酸钠滴眼液的药品注册证尚未转移至欧康维视的原因，过渡期内玻璃酸钠滴眼液的收益分配安排及具体收入确认方法；2021 年 1-9 月滴眼液产品收入构成、集采中标价格、产品销售单价及销售数量。

(2) 持续经营相关风险。请发行人：①补充披露 NL003 如提交申请，至取得上市批件、进行生产销售的主要阶段、相应需进行的工作及计划，结合相关规定、基因治疗药物或其他新药提交上市申请后至新药生产销售的周期等，说明 NL003 是否存在较长时间内难以实现产业化的风险。②说明我国 NL003 的适应症市场规模测算的过程及数据的准确性，并结合竞品 Collatogene®上市销售情况、人福医药竞品研发情况、产品定价策略、药品生产销售监管政策影响等，补充披露上市后向韩国 Helixmith 公司支付收入利润分成情况，分析说明如 NL003 上市后的市场空间，是否存在上市后较长时间难以实现盈利的风险。③结合前次募集资金使用进展、日常资金运营等资金支出情况、融资渠道、商业化安排等情况，预计产生收入的时间及达到盈亏平衡点的时间，说明发行人是否存在流动性风险、是否存在影响发行人持续经营能力的情形。请根据实际情况充分揭示风险。

请保荐机构及申报会计师核查上述事项并发表明确意见；请说明对收入真实性的具体核查方法、核查过程、核查比例和核查结论。

回复：

一、汇恩兰德玻璃酸钠滴眼液的药品注册证尚未转移至欧康维视的原因，过渡期内玻璃酸钠滴眼液的收益分配安排及具体收入确认方法；2021 年 1-9 月滴眼液产品收入构成、集采中标价格、产品销售单价及销售数量

(一) 汇恩兰德玻璃酸钠滴眼液的药品注册证尚未转移至欧康维视的原因，过渡期内玻璃酸钠滴眼液的收益分配安排及具体收入确认方法

2021 年 1 月 12 日，国家药监局发布了《药品上市后变更管理办法(试行)》。根据该办法规定，申请变更境内生产药品的持有人，受让方应当在取得相应生产范围的药品生产许可证后，向药审中心提出补充申请。目前，欧康维视已建立药

品生产质量管理规范要求的生产质量管理体系,但尚未取得玻璃酸钠滴眼液的药品生产许可证。

《药品上市后变更管理办法(试行)》刚刚实施,具体执行程序尚不明确,发行人子公司汇恩兰德与欧康维视正在积极就该事项向主管部门进行咨询与沟通,并在主管部门的指导下编制和完善相关申请资料。预计2022年内能够完成药品注册证转移工作。根据汇恩兰德与欧康维视签订的《产品转让合作协议》,过渡期内,欧康维视作为汇恩兰德全国总代理商以CSO⁴模式获取利益。

上述合作具体操作模式及利益分配安排如下:《产品转让合作协议》约定玻璃酸钠(0.3%; 0.8ml; 2.4mg)滴眼液总代理底价,欧康维视负责组建销售团队向全国推广该滴眼液产品,汇恩兰德与客户签订滴眼液购销合同,销售价格与协议约定的总代理底价的差额作为总代理费支付给欧康维视。

上述模式收入确认模式如下:汇恩兰德向客户发货并经对方验收后依据销售价格及销售数量确认主营业务收入,同时依据《产品转让合作协议》中约定的总代理底价与销售价格的差额计提总代理费用,在销售费用中核算。客户向汇恩兰德支付货款后,汇恩兰德向欧康维视支付代理费。

(二) 2021年1-9月滴眼液产品收入构成、集采中标价格、产品销售单价及销售数量

汇恩兰德2021年1-9月滴眼液销售明细见下表。

单位:元

产品分类	销售数量(支)	销售收入	平均单价
玻璃酸钠滴眼液	6,796,110.00	19,741,839.26	2.90
酒石酸溴莫尼定滴眼液	142,200.00	2,074,817.73	14.59
盐酸奥洛他定滴眼液(集采)	229,545.00	5,666,844.12	24.69
盐酸奥洛他定滴眼液(非集采)	200,715.00	4,666,818.25	23.25
合计		32,150,319.36	

汇恩兰德盐酸奥洛他定滴眼液,于2021年2月3日集采中标,中标单价为28.68元/支(含增值税及配送费),实际开票(含税)价格为27.68元-28.11元/支。

二、持续经营相关风险

⁴ CSO,既合同销售组织(Contract Sales Organization),其业务是根据与药品生产企业(或药品销售权所有人)签订药品销售合同取得销售权,并基于药品销售获得报酬的一种销售模式。

（一）补充披露 NL003 如提交申请，至取得上市批件、进行生产销售的主要阶段、相应需进行的工作及计划，结合相关规定、基因治疗药物或其他新药提交上市申请后至新药生产销售的周期等，说明 NL003 是否存在较长时间内难以实现产业化的风险

1、补充披露 NL003 如提交申请，至取得上市批件、进行生产销售的主要阶段、相应需进行的工作及计划

根据《药品注册管理办法》等相关规定，新药提交上市申请后至新药生产销售的时限如下：

各工作阶段	制度名称	制度规定
受理时限	《药品注册管理办法》（2020 年修订）	第九十五条 药品监督管理部门收到药品注册申请后进行形式审查，应当在五日内作出受理、补正或者不予受理决定。
药品上市许可申请审评时限	《药品注册管理办法》（2020 年修订）	第九十六条 药品上市许可申请审评时限为二百日，其中优先审评审批程序的审评时限为一百三十日。
药品注册核查与药品生产质量管理规范符合性检查（GMP 检查）时限	《药品注册管理办法》（2020 年修订）	第九十七条 药品注册核查时限，按照以下规定执行： （一）药品审评中心应当在药品注册申请受理后四十日内通知药品核查中心启动核查，并同时通知申请人；（二）药品核查中心原则上在审评时限届满四十日前完成药品注册生产现场核查，并将核查情况、核查结果等相关材料反馈至药品审评中心。
	《药品注册核查工作程序（试行）》	第十二条 对于省、自治区、直辖市药品监督管理部门确定需要在生产现场核查期间开展上市前药品生产质量管理规范符合性检查的，核查中心协调相关省、自治区、直辖市药品监督管理部门与生产现场核查同步实施。 第四十五条 药品审评中心在药品注册申请受理后 40 日内通知核查中心和申请人进行注册核查，核查中心原则上在审评时限届满 40 日前完成注册核查并反馈药品审评中心。注册核查工作时限原则上为 120 日。申请人应当在收到药品审评中心核查告知之日起 80 日内接受注册核查；进行生产现场核查的，申请人应当在收到药品审评中心生产现场核查相关告知之日

各工作阶段	制度名称	制度规定
		起 20 日内，向核查中心确认生产现场核查事项。
药品注册检验 时限	《药品注册管理办法》（2020 年修订）	第九十八条 药品注册检验时限，按照以下规定执行： （一）样品检验时限为六十日，样品检验和标准复核同时进行的时限为九十日； （二）药品注册检验过程中补充资料时限为三十日； （三）药品检验机构原则上在审评时限届满四十日前完成药品注册检验相关工作，并将药品标准复核意见和检验报告反馈至药品审评中心。
	《药品注册检验工作程序和技术要求规范（试行）》	2.1. 前置注册检验申请，申请人应当向其自身或生产企业所在地省级药品监督管理部门提出抽取样品申请。省级药品监督管理部门在收到申请后的 5 个工作日内按规定要求组织抽取样品并封签，同时出具抽样记录凭证。
行政审批时限	《药品注册管理办法》（2020 年修订）	第一百条 行政审批决定应当在二十日内作出。

根据上述各项法规，临床试验结束向药审中心提出药品上市许可申请后，需经药品上市许可申请审评、药品注册核查、GMP 检查、药品注册检验以及注册批件颁发等步骤。其中药品上市许可申请审评时限为 200 个工作日，为鼓励研究和创制新药，加快具有突出临床价值的临床急需药品上市，对于适用优先审评审批程序的药品，上市许可申请审评缩短至 130 个工作日。药品注册核查与药品注册检验可与药品上市许可申请评审同步开展，其中可在药品上市许可申请受理前申请前置注册检验，二者原则上在审评时限届满四十日前完成。同时，在进行药品注册核查时可同步开展 GMP 检查，从而减少了上市批准后再进行 GMP 检查的环节，加快了新药上市销售的时间。因此药品取得注册批件后即可组织生产进行上市销售。根据药渡数据统计，2021 年获批上市销售的一类生物创新药审批周期为 9-18 个月。

发行人已在募集说明书“第二节 发行人基本情况”之“四、所处行业的主要特点及行业竞争情况”之“（三）发行人主要产品市场竞争情况”之“1、重组人肝细胞生长因子裸质粒注射液（NL003）”中补充披露了 NL003 自提交申请，至取得上市批件、进行生产销售的主要阶段、相应需进行的工作及计划：

“(4) 上市计划

根据《药品注册管理办法》《药品注册核查工作程序（试行）》等规定，临床试验结束向国家药品监督管理局药品审评中心提出药品上市许可申请后，需经形式审查、材料补正（或有）、药品上市许可申请审评（药品注册核查、药品注册检验可同步开展并在审评时限届满四十日前完成）、相关行政许可证件颁发等步骤。根据药渡数据统计，2021 年获批上市销售的一类生物创新药审批周期为 9-18 个月。如公司 NL003 项目在 2023 年前提交 NDA，有望 2024 年取得药品注册批件。根据现行规定，在进行药品注册核查时可同步开展 GMP 检查，减少了上市批准后再进行 GMP 检查的环节，药品取得注册批件后即可组织生产销售。”

虽然目前 NL003 处于 III 临床研究且已完成工艺验证，根据现有法规及 NL003 目前的研发进展实现产业化不存在实质性障碍，但由于药品存在固有的研发风险及审批风险，发行人可能无法获得符合研发目标的临床研究结果，同时存在相关申请未能获得监管机构审批通过的风险，公司无法保证未来所提交的药品上市注册申请能够顺利取得监管机构的批准，研究成果能否顺利实现产业化也存在不确定性，因此，NL003 存在较长时间内难以实现产业化的风险。

发行人已在募集说明书“第五节 关于本次发行对公司影响”之“七、本次定向发行相关特有风险的说明”中补充披露如下：

“（二）产品管线研发及商业化相关风险

截至本募集说明书出具日，公司在研药品均处于临床试验阶段或临床前研究阶段，现有产品管线中产品的开发成功及其他候选新药的研究均存在不确定性。如公司无法成功完成现有产品管线的临床开发、符合严格监管标准的药品生产、取得监管批准在研药物商业化或开发其他新候选药物或上述事项受到重大推迟，公司产品管线的研发业务与新药产业化实施均将受到较大影响。

1、与 NL003 有关的风险

公司正在开发的注射用重组人肝细胞生长因子裸质粒（NL003）目前处于缺血性溃疡、静息痛的 III 期临床试验阶段，因新冠疫情反复等因素影响项目研发进度不及预期。虽然公司已制定较为可行的措施，但国内疫情的反复以及临床试验本身存在的难度均可能对公司如期完成计划带来较大的不确定性；由于药

品存在固有的研发风险及审批风险，如因公司的临床进度或产品疗效不及预期无法如期获批上市，可能存在较长时间内难以实现产业化的风险；由于目前国内尚无同类产品上市，首批上市产品可能需要经历较长时间的市场教育过程，上市初期的销售收入可能增长缓慢。同时，已有其他公司类似竞争药物正在同步开展临床试验，竞争对手可能先于公司向市场推出同类产品，也可能损害或延迟公司产品成功商业化的进度。综上所述，NL003项目存在研发进度滞后、研发失败及产业化不及预期等风险。”

（二）说明我国 NL003 的适应症市场规模测算的过程及数据的准确性，并结合竞品 Collatogene®上市销售情况、人福医药竞品研发情况、产品定价策略、药品生产销售监管政策影响等，补充披露上市后向韩国 Helixmith 公司支付收入利润分成情况，分析说明如 NL003 上市后的市场空间，是否存在上市后较长时间难以实现盈利的风险

1、说明我国 NL003 的适应症市场规模测算的过程及数据的准确性

目前，国内尚无针对 CLI 药物治疗市场相关数据，且我国尚无针对 CLI 的有效治愈药物，临床应用药物主要为控制疾病危险因素和疾病症状用药，如抗血小板和抗凝药物、降压药、降糖药等，其临床应用药物针对 CLI 治疗的药物市场难以统计。

目前，针对 CLI 的患病率尚无准确或权威数据报道。CLI 是下肢 PAD 进展至最为严重的缺血阶段，因此，通过国内 PAD 患病人群来预测 CLI 患者人数。

具体预测数据及依据：现阶段关于中国 PAD 患病人群，暂无权威统计数据。依据 2012-2015 年中国 31 个省范围内开展的高血压调查的人群数据，Wang ZW 等人分析了中国 PAD 的流行病学和风险因素，显示中国 35 岁及以上成年人中，6.6%患有 PAD（约为 4,530 万人），75 岁以上人群的 PAD 患病率为 11.8%⁵。据弗若斯特沙利文数据，2017 年，我国 PAD 患病人数已达 4,711.3 万人⁶。另据 The Sage Group 报道，2017 年中国共有 4,200-6,000 万人患有 PAD⁷。

综合上述文献统计数据，以 2015 年 PAD 患病人群 4,530 万，2017 年 5,600

⁵ Wang Z, Wang X, Hao G, et al. A national study of the prevalence and risk factors associated with peripheral arterial disease from China: The China Hypertension Survey, 2012–2015[J]. Int J Cardiol, 2019, 275: 165-170.

⁶ 沙利文公开报告：主动脉及周围血管介入器械行业独立市场研究 <http://www.frostchina.com/?p=12728>.

⁷ <https://vascularnews.com/new-analysis-suggests-peripheral-artery-disease-affects-42-60-million-chinese-citizens/>

万（介于 4,200-6,000 万人之间）患病人群为假设前提（年增长率约为 11.1%），对未来 PAD 中国患病人群进行预测。同时，考虑到随着中国人口老龄化的加剧，PAD 患病风险持续增加，故年增长率应逐年提升。综上，预计 2021 年 PAD 患病人群达到 7,816 万人。

CLI 是下肢 PAD 进展至最为严重的缺血阶段，典型的临床表现为行走能力下降、静息痛（持续 2 周以上）、溃疡和坏疽，严重影响患者的生活质量。目前，CLI 的患病率尚无准确或权威数据报道。在 PAD 患者中，10%-20% 的患者可发展为 CLI⁸，美国、英国等地每年的 CLI 的预估发病率为每 100 万人中 220-3,500 人，成年人中患病率约为 1%⁹。中国 CLI 患病率尚无公开数据报道。据 Sage Group 分析，2017 年中国 4,200-6,000 万 PAD 患者中，560-630 万人患有 CLI。由此，保守按照 10% PAD 患者发展为 CLI 推测，2021 年，我国 CLI 患者人数可达 883 万。

综上，虽然国内尚无针对 CLI 药物治疗市场相关数据，但 NL003 市场规模测算的数据来源、测算过程具有合理性、可参考性。

2、竞品 Collatogene®上市销售情况、人福医药竞品研发情况、产品定价策略、药品生产销售监管政策影响

Collatogene®是 Angex 研发的用于治疗严重下肢缺血性疾病的基因治疗产品，于 2019 年 3 月获得日本医药品医疗器械综合机构（PMDA）有条件批准上市，仅用于在标准药物治疗不足且难以进行血运重建的慢性动脉闭塞患者的溃疡治疗。该药物与田边三菱制药株式会社合作开发，并已授权田边三菱制药株式会社独家销售，通过公开渠道未能查阅到田边三菱制药株式会社销售 Collatogene®的产品收入。PUDK-HGF（重组质粒—肝细胞生长因子）是人福医药研发用于治疗严重下肢缺血性疾病的基因治疗产品，目前处于 III 期临床研究阶段，尚未上市销售，无法从公开渠道获取该产品定价策略等信息。

虽然无法从公开渠道获取竞品定价策略，但根据中国药学会科技开发中心

⁸ Baocheng X, Houlong L, Yusheng Z, et al. Autologous Stem Cell Therapy in Critical Limb Ischemia: A Meta-Analysis of Randomized Controlled Trials[J]. Stem Cells International, 2018, 2018:1-12.

<https://villa-medica.com/critical-limb-ischemia/>

Nehler MR, Duval S, Diao LH, et al. Epidemiology of peripheral arterial disease and critical limb ischemia in an insured national population[J]. J Vasc Surg, 2014, 60(3): 686-695.

德国血管学协会. 周围动脉疾病诊断和治疗指南. 2011.

⁹ Alik Farber, Robert T. Eberhardt. The Current State of Critical Limb Ischemia: A Systematic Review[J]. JAMA Surgery, 2016, 151(11):1070.

2021年10月发布的《中国医保药品管理改革进展与成效蓝皮书》(下称“蓝皮书”),2016-2020年上市34个创新药,已有26个纳入医保,占比76.47%,其余8个品种多为2019-2020年上市品种,临床效果及安全性有待进一步观察。由此可见,创新药上市通过谈判进入医保目录的成功率较高。

创新药因其定价高,且市场准入时间过长,导致市场渗透率较低,而纳入医保后,创新药得以快速放量。虽然2018年以来我国已连续3年开展国家医保目录谈判,谈判药品年平均降幅超过50%,但进入医保目录后药品销售额及市场渗透率都将大幅提高,而药品销售推广费用支出也必将减少。总体而言,在医保局开始执行医保目录谈判后,创新药纳入医保的速度加快,对创新药领域释放出积极的信号,利好研发实力强、管线丰富的创新药企及产业链。

3、补充披露上市后向韩国 Helixmith 公司支付收入利润分成情况

发行人已在募集说明书“重大事项提示”中补充披露公司与 Helixmith 合作分成事项如下:

“七、其他重大提示

公司注射用重组人肝细胞生长因子裸质粒(NL003)项目与韩国 Helixmith 公司合作研发,待其研发成功,产品上市销售后,从初始销售年开始,公司需向 Helixmith 连续支付7年销售收入或利润的提成,数额以发行人销售产品所产生的净收入的7%或总收入的4%中的较大者为准。”

4、分析说明如 NL003 上市后的市场空间,是否存在上市后较长时间难以实现盈利的风险

综上所述,虽然国内尚无针对 CLI 药物治疗市场相关数据,但根据 Sage Group 分析数据和 Collatogene®治疗费用测算,2021年我国 CLI 患者人数可达883万,NL003 具有较大的市场空间。如果 NL003 能够证明有效治疗 CLI,今后的适应症领域也可以扩展到下肢缺血轻症的间歇性跛行患者,其潜在市场较外科手段范围更广。虽然如上所述,NL003 具有较大的市场空间,但上市后能否够快速实现盈利还受药品市场推广及销售、竞争对手及竞品等多方面因素影响,因此上市后仍可能存在较长时间难以实现盈利的风险较大不确定性。。

发行人已在募集说明书“第五节 关于本次发行对公司影响”之“七、本次定向发行相关特有风险的说明”之“(一) 产业化项目投资风险”中补充披露如下：

“2、产业化盈利不及预期拖累业绩的风险

发行人生物工程新药产业化项目的必要性和可行性分析是基于当前生物工程新药产业化需要、产业政策、技术背景、市场环境及公司发展战略目标等因素，预期能产生良好的经济效益。募集资金投资项目实施后，公司将新增固定资产折旧及摊销，在募集资金投资项目建成投产达到预期收益水平前，项目的新增折旧及摊销将会对公司盈利能力产生不利影响。公司未来产业化盈利情况取决于公司药品研发进度、药品上市获批情况、产业化实施进度、药品生产、市场推广及销售、市场空间、竞争对手及竞品等多方面因素。此外，随着新药研发进度的推进，后续研发、临床、注册等活动的展开，研发费用将随之增加，对公司经营业绩也会在一定期间内产生不利影响。若上市后收入无法按计划增长可能导致公司较长时间难以实现盈利，进而可能对公司未来经营业绩产生重大不利影响。”

(三) 结合前次募集资金使用进展、日常资金运营等资金支出情况、融资渠道、商业化安排等情况，预计产生收入的时间及达到盈亏平衡点的时间，说明发行人是否存在流动性风险、是否存在影响发行人持续经营能力的情形。请根据实际情况充分揭示风险

1、前次募集资金使用进展

截至 2021 年 9 月 30 日，募集资金使用及结余情况如下：

单位：万元

募集资金明细	金额
2020 年 12 月 23 日募集资金初始净额	22,900.76
减：募集资金项目投入	5,929.19
其中：生物工程创新药研发项目	4,072.86
生物工程新药产业化项目	309.60
补充流动资金	1,546.73
减：变更用途	0.00
加：银行利息收入扣除银行手续费净额	337.84
2021 年 9 月 30 日募集资金专户余额	17,309.41
其中：结构性存款余额	12,400.00

注：2020年12月23日募集资金初始净额为扣除发行费用（不含税）1,857.54万元后的金额。

2、日常资金运营等资金支出情况

公司预计2021年10月至2023年末流动资金需要3,779.76万元（不包括研发支出），扣除前次募集资金用于补充流动资金余额后资金需求为2,325.49万元，主要用于支付人工成本、租赁费用、办公运营、中介服务以及销售前期准备费用等。随着公司未来业务发展，研发和经营规模扩大，在研产品实现商业化销售，预计后续营运资金需求将进一步扩大。

3、公司融资渠道

发行人定位于创新型生物制药企业，并依托自身技术平台提供技术转让和技术服务。生物工程新药为发行人重点开发的产品，其开发周期长、投入大，目前仍处于研发阶段。发行人研发及营运资金主要来源包括股权融资、银行贷款、政府补助以及技术转让与技术服务等。发行人根据研发进度和资金需求合理安排融资计划，历史上不存在因现金周转困难导致企业面临资金断链的情形，发行人具备良好的筹集资金能力和外部融资渠道，可以根据不同阶段的发展需要，拓宽融资渠道。报告期内，公司除通过股权融资外还获得银行授信3,000.00万元，可用作公司日常运营流动资金。此外，随着公司子公司汇恩兰德盈利能力逐渐增强，也可为公司业务发展提供一定资金支持。

4、商业化安排情况

截至本回复出具日，公司正在研发13个生物工程新药对应15个适应症，其中2项III期临床研究、1项II期临床研究、其余多个创新项目处于临床前研究阶段。根据研发进度预计NL003有望成为公司第一个实现产业化的生物工程新药。NL003的有效性和安全性已得到初步证明，且同类药物Collatogene®已有条件获批上市，预计NL003商业化成功率相对较高。发行人已为NL003商业化进行必要的计划和安排，详见本问题回复之“问题4.报告期内经营情况及经营相关风险”之“二、持续经营相关风险”之“（一）补充披露NL003如提交申请，至取得上市批件、进行生产销售的主要阶段、相应需进行的工作及计划……”

5、预计产生收入的时间及达到盈亏平衡点的时间

截至本回复出具日，公司正在研发的生物工程新药NL003、NL002项目均处于III期临床研究阶段，计划于2024年陆续取得药品注册批件，有望于当年产生收入并于2025年达到盈亏平衡点。

6、说明发行人是否存在流动性风险，并根据实际情况就存在的风险进行充分提示

综上所述，发行人通过股权融资、银行贷款以及政府补助等途径，能够解决发展过程中的资金问题且已获得一定资金储备的能力，不存在重大流动性风险，但仍存在资金储备无法满足公司经营发展的可能性。

发行人已在募集说明书“第五节 关于本次发行对公司影响”之“七、本次定向发行相关特有风险的说明”中补充披露如下：

“（五）公司可能无法获得足够的营运资金

在研药品产生销售收入之前，公司需要完成临床开发、监管审批、市场推广等经营活动。自成立以来，公司的业务运营已耗费大量资金。2019 年度、2020 年度和 2021 年 1-9 月，公司经营活动所产生的现金流量净额分别为-3,682.79 万元、-1,038.03 万元和-1,866.13 万元。公司将在在研药物发现、推动在研药物的临床前研究、临床开发及商业化等诸多方面继续投入大量资金。公司新药成功上市前，公司营运资金主要依赖于外部融资，如经营发展所需开支超过可获得的外部融资，将可能对公司的资金状况造成压力。如公司无法在未来一定期间内取得盈利或筹措到足够资金维持公司正常经营，公司将被迫推迟、削减研发项目或未来的在研药品商业化进度，可能对公司业务造成重大不利影响。”

三、请保荐机构及申报会计师核查上述事项并发表明确意见；请说明对收入真实性的具体核查方法、核查过程、核查比例和核查结论

（一）核查方式

保荐机构及申报会计师实施了以下核查程序：

1、获取并查阅汇恩兰德签订的《产品转让合作协议》；访谈汇恩兰德管理人员、欧康维视相关负责人，了解玻璃酸钠滴眼液的药品注册证转移的最新进展；

2、获取发行人报告期内滴眼液产品的销售明细；

3、访谈公司研发人员，了解目前 NL003 研发进度、计划及实现产业化过程中的风险；获取并查阅《药品注册管理办法》等相关制度规定，了解新药提交上市至生产销售的具体时限；

4、获取并查阅公司与韩国 Helixmith 公司签订的合作协议，了解上市后向韩国 Helixmith 公司支付收入利润分成情况；

5、查阅公司披露的前次公开发行说明书及反馈回复，获取 NL003 市场规模测算的数据来源，对市场规模测算进行复核；通过公开查询、询问公司高管等方式了解 NL003 市场规模、竞品情况、监管政策及上市后的主要风险等。

（二）核查意见

经核查，保荐机构及申报会计师认为：

1、报告期内主要产品滴眼液销售情况：汇恩兰德玻璃酸钠滴眼液的药品注册证尚未转移主要因《药品上市后变更管理办法（试行）》刚刚实施，具体执行程序尚不明确，目前相关手续正在办理中，预计 2022 年内能够完成药品注册证转移工作；过渡期内玻璃酸钠滴眼液的收益分配安排及公司收入确认方法为欧康维视负责向客户销售推广该滴眼液产品，汇恩兰德发货并经客户验收后依据销售价格及销售数量确认主营业务收入，将销售价格与协议约定的总代理底价的差额作为总代理费支付给欧康维视，汇恩兰德收入确认方法符合企业会计准则的规定。

2、持续经营相关风险：（1）发行人已在募集说明书中补充披露 NL003 如提交申请，至取得上市批件、进行生产销售的主要阶段、相应需进行的工作及计划；由于药品存在固有的研发风险及审批风险，NL003 存在较长时间内难以实现产业化的风险，发行人已对该事项进行了风险揭示。（2）NL003 市场规模测算的数据来源、测算过程具有合理性、可参考性，根据上述测算，该项目上市后具有较大的市场空间，但仍存在上市后较长时间难以实现盈利的风险；发行人已在募集说明书中补充披露上市后向韩国 Helixmith 公司支付收入利润分成情况，并就可能存在上市后较长时间难以实现盈利的风险进行风险揭示。（3）发行人预计产生收入的时间为 2024 年，达到盈亏平衡点的时间为 2025 年；发行人不存在重大流动性风险，但仍存在资金储备无法满足公司经营发展的可能性，发行人已在募集说明书补充揭示了相关风险。

（三）请说明对收入真实性的具体核查方法、核查过程、核查比例和核查结论

针对收入真实性，保荐机构和申报会计师执行了以下核查方法：

1、查阅与销售相关的制度文件，了解、评价发行人与销售相关的控制流程、控制程序设计及执行的有效性；

2、了解发行人的经营模式，查阅发行人主要客户合同相关条款，判断发行人收入确认是否符合《企业会计准则》的规定；

3、执行细节测试：获取发行人报告期内收入明细账、出库台账；抽查销售对应发货货运单、出库单、发票，并检查出库单上客户验收签章（或签字），检查比例为销售收入的 80%；

4、对营业收入进行函证和执行替代测试：对 2019 年的营业收入进行函证，函证比例为收入金额的 70%；取得并复核了会计师 2020 年营业收入询证函，复核比例为收入金额 70%；对公司 2021 年 1-9 月的主要客户进行函证，对未回函金额进行替代测试，函证回函及替代测试的比例为营业收入的 80%；

5、对公司营业收入进行截止性测试：选取样本进行截止性测试，检查收入确认是否存在跨期现象，验证收入的真实性、准确性和完整性。

经核查，保荐机构和申报会计师认为，发行人收入具有真实性。

问题 5.其他问题

(1) 根据申请文件，发行人共同控股股东、实际控制人许松山、许日山持股比例合计为 25.61%。请发行人补充披露按发行股票上限计算的发行后实际控制人持股比例，说明发行人维持控制权稳定的相关措施。

(2) 请发行人在募投项目列表中补充披露各募投项目的实施主体。通过子公司实施的，请补充披露通过子公司实施的原因及合理性，其他股东是否同比例增资或提供贷款，相应增资价格或借款的主要条款。

(3) 请发行人按照主要产品或服务、业务模式、行业特点与竞争情况的顺序披露发行人的基本情况。

(4) 请发行人全面梳理本次定向发行相关特有风险的具体内容，重点提示本次募投项目的实施风险，突出重大性，强化风险导向，删除针对性不强的表述，按重要性进行排序。

请保荐机构、发行人律师核查并发表意见。

回复：

一、根据申请文件，发行人共同控股股东、实际控制人许松山、许日山持股比例合计为 25.61%。请发行人补充披露按发行股票上限计算的发行后实际控制人持股比例，说明发行人维持控制权稳定的相关措施

(一) 请发行人补充披露按发行股票上限计算的发行后实际控制人持股比例
发行人已在募集说明书“第三节 本次证券发行概要”之“七、本次发行是否将导致公司控制权发生变化”中披露了按发行股票上限计算的发行后实际控制人持股比例：

“根据发行方案中本次发行股票的数量上限 32,000,000 股(含本数)测算，本次发行完成后许松山、许日山合计控制本公司 22.78%的股份，且公司股权结构比较分散，二人合计持有的发行人股份所享有的表决权足以对发行人股东大会决议产生重大影响，仍为公司的实际控制人。

因此，本次发行不会导致公司的控制权发生变化。”

(二) 说明发行人维持控制权稳定的相关措施

截至 2021 年 9 月 30 日，发行人前十大股东情况如下：

序号	股东姓名/名称	持股数（股）	持股比例（%）	持有有限售条件股份数量（股）
1	许松山	36,566,730	14.21	36,566,730
2	许日山	29,325,957	11.40	29,325,957
3	聂李亚	17,675,951	6.87	17,675,951
4	许成日	15,532,008	6.04	15,532,008
5	李相哲	12,842,708	4.99	11,244,531
6	马素永	9,373,650	3.64	7,030,238
7	中国银行股份有限公司—富国积极成长一年定期开放混合型证券投资基金	6,234,861	2.42	0
8	武汉启迪东湖创业投资有限公司	5,700,000	2.22	0
9	沈超英	5,563,795	2.16	0
10	北京启迪明德创业投资有限公司	3,935,000	1.53	0
合计		142,750,660	55.49	117,375,415

许松山、许日山为发行人的共同实际控制人。

根据本次向特定对象发行股票方案，发行人总股本为 257,250,203 股，按照本次发行股票数量上限 32,000,000 股（含本数）进行测算，本次发行完成后，许松山、许日山持有发行人股权比例将由 25.61% 变更为 22.78%。

发行人为维持控制权采取了如下必要的措施：

1、发行人取得了前五大股东许松山、许日山、聂李亚、许成日、李相哲出具的声明，上述股东均不参与发行人本次发行，故本次发行完成后，前五大股东将同比例稀释所持有发行人的股份比例。

因公司股权结构比较分散，本次发行完成后，不会对许松山、许日山的控制权造成实质性影响。

2、股东许成日、李相哲出具了《不谋求控制权的承诺》，承诺“本人对诺思兰德的股权投资系以获取投资收益为目的，不参与公司的经营管理，从未谋求公司的控制权，在持有公司的股份期间，亦不会通过任何形式谋求对公司的实际控制。”

本次向特定对象发行完成后，若出现可能影响发行人控股股东、实际控制人地位的情形，发行人控股股东、实际控制人将根据资本市场情况与实际需要，通

过与发行人部分发起人股东、高级管理人员等签订一致行动协议等方式维护公司控制权稳定。综上，发行人股权结构比较分散且前五大股东均不参与本次认购，本次发行完成后，不会对许松山、许日山的控制权造成实质性影响。同时，发行人股东许成日、李相哲出具了《不谋求控制权的承诺》，以上措施能够有效的维持发行人实际控制人的控制权。

二、请发行人在募投项目列表中补充披露各募投项目的实施主体。通过子公司实施的，请补充披露通过子公司实施的原因及合理性，其他股东是否同比例增资或提供贷款，相应增资价格或借款的主要条款

发行人已在募集说明书“第三节 本次证券发行概要”之“九、本次募集资金用途及募集资金的必要性、合理性、可行性”中补充披露了各募投项目的实施主体，如下：

“本次发行的募集资金总额不超过人民币 30,000.00 万元（含），扣除发行费用后，将投资于以下项目：

单位：万元

项目	项目投资总额	拟投入募集资金金额	实施主体
药物研发项目	8,217.00	8,217.00	发行人
生物工程新药产业化项目	26,973.66	18,928.90	诺思兰德生物制药
补充流动资金	2,854.10	2,854.10	发行人
总计	38,044.76	30,000.00	

注：生物工程新药产业化项目在前次公开发发行时已募集 8,044.76 万元。

生物工程新药产业化项目实施所涉及的土地使用权为诺思兰德生物制药所有，因此生物工程新药产业化项目的实施主体为发行人子公司诺思兰德生物制药。诺思兰德生物制药少数股东中关村发展集团系为配合中关村国家自主创新示范区探索政府资金使用新模式，根据《北京市重大科技成果转化和产业项目统筹资金股权投资管理暂行办法》入股诺思兰德生物制药。中关村发展集团所投入资金系政府统筹资金，并不以盈利为目的，中关村发展集团实际上并不参与诺思兰德生物制药经营成果的分配，中关村发展集团亦不参与本次发行的同比例增资或提供借款。”

三、请发行人按照主要产品或服务、业务模式、行业特点与竞争情况的顺序披露发行人的基本情况

发行人已在募集说明书“第二节 发行人基本情况”之“三、产品或服务的主要内容、主要业务模式”与“四、所处行业的主要特点及行业竞争情况”中按照主要产品或服务、业务模式、行业特点与竞争情况的顺序对募集说明书的披露内容进行了调整。

四、请发行人全面梳理本次定向发行相关特有风险的具体内容，重点提示本次募投项目的实施风险，突出重大性，强化风险导向，删除针对性不强的表述，按重要性进行排序

发行人已经按照《公开发行证券的公司信息披露内容与格式准则第 51 号——北京证券交易所上市公司向特定对象发行优先股募集说明书和发行情况报告书》的规定，全面梳理本次定向发行相关特有风险的具体内容，重点提示本次募投项目的实施风险，突出重大性，强化风险导向，删除针对性不强的表述，并按重要性进行了排序。

五、请保荐机构、发行人律师核查并发表意见

（一）核查方式

保荐机构及发行人律师实施了以下核查程序：

- 1、取得并查阅发行人前五大股东许松山、许日山、聂李亚、许成日、李相哲出具的声明；
- 2、取得并查阅发行人股东许成日、李相哲出具了《不谋求控制权的承诺》；
- 3、取得并查阅发行人股东名册，按发行股票上限计算发行后实际控制人的持股比例；
- 4、取得并查阅发行人子公司诺思兰德生物制药营业执照及中关村发展集团投资诺思兰德生物制药的相关协议，查询诺思兰德生物制药的工商信息；
- 5、查阅《北京市重大科技成果转化和产业项目统筹资金股权投资管理暂行办法》。

（二）核查意见

经核查，保荐机构及发行人律师认为：

- 1、发行人已在募集说明中披露按发行股票上限计算的发行后实际控制人持

股比例，发行人股权结构比较分散并且股东许成日、李相哲出具了《不谋求控制权的承诺》的措施能够有效的维持发行人实际控制人控制权的稳定。

2、发行人已在募集说明书中补充披露了各募投项目的实施主体以及生物工程新药产业化项目通过子公司实施募投项目的原因及合理性，其他股东不存在同比例增资或提供贷款的情况。

3、发行人已按照主要产品或服务、业务模式、行业特点与竞争情况的顺序披露发行人的基本情况。

4、发行人已全面梳理本次定向发行相关特有风险的具体内容，重点提示本次募投项目的实施风险，突出重大性，强化风险导向，删除针对性不强的表述，并按重要性进行排序。

除上述问题外，请发行人、保荐机构、申报会计师、发行人律师对照《北京证券交易所上市公司证券发行注册管理办法（试行）》《公开发行证券的公司信息披露内容与格式准则第 49 号——北京证券交易所上市公司向特定对象发行股票募集说明书和发行情况报告书》《公开发行证券的公司信息披露内容与格式准则第 52 号——北京证券交易所上市公司发行证券申请文件》《北京证券交易所股票上市规则（试行）》等规定，如存在涉及发行、上市条件及信息披露要求，以及影响投资者判断决策的其他重要事项，请予以补充说明。

回复：

发行人、保荐机构、申报会计师、发行人律师已对照北京证券交易所相关审核要求与规定进行审慎核查，发行人不存在涉及发行、上市条件及信息披露要求，以及影响投资者判断决策的其他重要事项。

（以下无正文）

(此页无正文，为北京诺思兰德生物技术股份有限公司《关于北京诺思兰德生物技术股份有限公司向特定对象发行股票申请文件审核问询函的回复》之盖章页)

北京诺思兰德生物技术股份有限公司



(此页无正文，为中泰证券股份有限公司《关于北京诺思兰德生物技术股份有限公司向特定对象发行股票申请文件审核问询函的回复》之签章页)

保荐代表人：


丁邵楠


王作维



保荐机构（主承销商）董事长声明

本人已认真阅读《关于北京诺思兰德生物技术股份有限公司向特定对象发行股票申请文件审核问询函的回复》的全部内容，了解本审核问询函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，本审核问询函回复不存在虚假记载、误导性陈述或重大遗漏，并对本审核问询函回复的真实性、准确性、完整性承担相应的法律责任。

保荐机构董事长：



李 峰

