

香港交易及結算所有限公司及香港聯合交易所有限公司對本公告的內容概不負責，對其準確性或完整性亦不發表任何聲明，並明確表示，概不就因本公告全部或任何部分內容所產生或因依賴該等內容而引致的任何損失承擔任何責任。

CanSino Biologics Inc.

康希諾生物股份公司

(於中華人民共和國註冊成立的股份有限公司)

(股份代號：6185)

海外監管公告

本公告乃康希諾生物股份公司（「本公司」）根據香港聯合交易所有限公司證券上市規則第13.10B條而發表。

茲載列本公司於上海證券交易所網站刊發的《關於康希諾生物股份公司首次公開發行股票並在科创板上市申請文件的審核問詢函的回復》，僅供參閱。

承董事會命
康希諾生物股份公司
Xuefeng YU
董事長

香港，2020年4月14日

於本公告日期，董事會包括執行董事Xuefeng YU博士、Shou Bai CHAO博士、朱濤博士及Dongxu QIU博士；非執行董事許強先生、林亮先生、梁穎宇女士及肖治先生，以及獨立非執行董事韋少琨先生、辛珠女士、桂水發先生及劉建忠先生。

康希诺生物股份公司
首次公开发行股票并在科创板上市
申请文件第二轮审核问询函之回复报告

保荐机构（主承销商）



中信证券股份有限公司
CITIC Securities Company Limited

深圳市福田区中心三路8号卓越时代广场（二期）北座

二零二零年四月

上海证券交易所：

贵所于 2020 年 3 月 24 日出具的上证科审（审核）【2020】88 号《关于康希诺生物股份公司首次公开发行股票并在科创板上市申请文件的审核问询函》（简称“问询函”）已收悉，中信证券股份有限公司作为保荐人（主承销商），与发行人、发行人律师及申报会计师对问询函所列问题认真进行了逐项落实，现回复如下，请予审核。

保荐机构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）进行了逐项核查，确认并保证其真实、完整、准确。

如无特别说明，本回复报告中的简称或名词的释义与招股说明书（申报稿）中的相同。

本回复报告的字体：

黑体：	问询函所列问题
宋体：	对问询函所列问题的回复
楷体：	对招股说明书的引用
楷体加粗：	对招股说明书的修改

目录

问题 1. 关于技术来源.....	4
问题 2. 关于腺病毒载体疫苗技术.....	16
问题 3. 关于发行人产品管线面临的风险和竞争格局.....	32
问题 4. 关于员工持股平台及股份支付.....	65
问题 5. 关于研发支出资本化.....	92
问题 6. 关于其他问题.....	98

问题 1. 关于技术来源

根据首轮问询回复,关于技术出资及公司核心技术来源合法性问题,保荐机构、发行人律师核查结论意见为“存在纠纷或潜在纠纷的可能性极小”。

请保荐机构、发行人律师重新核查,并就出资技术、对外授权技术、公司核心技术、使用及对外提供菌种的来源是否合法合规,是否存在纠纷或潜在纠纷,逐项重新发表明确意见,说明依据和理由。

回复:

保荐机构、发行人律师核查了 XUEFENG YU (字学峰)、朱涛、DONGXU QIU (邱东旭)、HELEN HUIHUA MAO (毛慧华) 的学历证书,核查了发行人实际控制人签署的调查表,取得了实际控制人出具的确认函及承诺函,取得了 DONGXU QIU (邱东旭) 配偶 DANZHU XU 与其工作单位签署的《保密协议》,对 XUEFENG YU (字学峰) 和朱涛在赛诺菲巴斯德任职期间赛诺菲巴斯德外部研发部高级研发经理杜珩进行了访谈,核查了加拿大律师事务所 Blaney McMurtry LLP 于 2020 年 1 月 3 日、2020 年 3 月 14 日和 2020 年 4 月 6 日出具的加拿大法律意见,核查了天元律师知识产权团队于 2019 年 12 月 9 日、2020 年 4 月 7 日出具的《关于康希诺生物股份公司疫苗产品专利侵权风险分析报告》,网络查询了第三届中国疫苗聚焦峰会 2013 的相关情况,核查了发行人与科兴控股签署的《关于 PCV 项目的技术转让协议》、《技术转让协议之补充协议》、《关于 PCV 项目技术转让变更协议书》等协议,核查了发行人与北京华安签署的《关于肺炎多糖疫苗项目的技术转让协议》、《关于 23 价肺炎多糖疫苗项目的技术转让协议之补充协议》,对科兴控股和北京华安进行了访谈,核查了发行人与 McMaster University 签署的《许可协议》及补充协议,对 McMaster University 进行了访谈,抽查了发行人购买菌种的合同、发票,核查了中国食品药品检定研究院出具的检验报告,核查了发行人目前持有的《对外贸易经营者备案登记表》、《中华人民共和国海关报关单位注册登记证书》、发行人入境菌种的《出/入境特殊物品卫生检疫审批单》,核查了天津仲裁委员会、天津市第三中级人民法院出具的证明,对天津市第三中级人民法院、天津市滨海新区人民法院进行了走访,通过登录中国执行信息公开网 (<http://zxgk.court.gov.cn/>)、中国裁判文书网 (<http://wenshu.court.gov.cn/>)、无讼网站 (<https://www.itslaw.com/>) 等公开网站查询

实际控制人、发行人关于技术出资、专利和核心技术出资事项的纠纷情况以及发行人使用或对外提供菌种的纠纷情况。经核查，相关情况如下：

一、出资技术的来源是否合法合规，是否存在纠纷或潜在纠纷

2010 年 12 月 31 日，经康希诺有限董事会决议，XUEFENG YU（宇学峰）、朱涛、DONGXU QIU（邱东旭）、HELEN HUIHUA MAO（毛慧华）将用以出资的专有技术替换为“肺炎多糖疫苗制备技术”。

发行人成立之初，实际控制人就将出资技术“肺炎多糖疫苗制备技术”以及实际控制人拥有的其他技术“肺炎球菌表面蛋白 PspA 片段衍生抗原作为疫苗的方法”、“多糖蛋白结合技术及其在肺炎多糖结合疫苗，HIB 疫苗和流脑结合疫苗开发生产中的应用”、“新型铝佐剂的制备及其应用”全部转移至发行人使用。

（一）四位实际控制人确认出资技术及其他投入发行人的技术来源合法合规、不存在纠纷或潜在纠纷

根据实际控制人 XUEFENG YU（宇学峰）的确认，XUEFENG YU（宇学峰）为南开大学微生物学硕士、麦吉尔大学微生物学专业博士，在 1998 年至 2009 年期间历任赛诺菲巴斯德产品开发部科学家、细菌疫苗开发全球总监、加拿大发酵开发总监，其工作职责为疫苗产品的上游开发，主要包括 HSV 疫苗、HIV 疫苗、肺结核、中耳炎、沙眼衣原体。根据实际控制人朱涛的确认，朱涛为清华大学生物化工专业硕士、美国匹兹堡大学化学工程专业博士，美国卡内基梅隆大学博士后，在 2006 年至 2008 年期间历任赛诺菲巴斯德科学家、高级科学家，其工作职责为肺结核、中耳炎、沙眼衣原体疫苗研发。根据实际控制人 XUEFENG YU（宇学峰）、朱涛的确认，XUEFENG YU（宇学峰）于 1998 年入职赛诺菲巴斯德（当时公司名称为 Pasteur Merieu Connaught, Rhone Poulenc Group, 后被 Aventis 收购，后重组为赛诺菲巴斯德）、于 2009 年离职，自入职距今已有二十多年，朱涛于 2006 年入职赛诺菲巴斯德、于 2008 年离职，自入职距今已有十多年，因时间久远其二人不记得与赛诺菲巴斯德签署过任何协议对知识产权的归属进行了约定，但上次反馈答复中其二人了解到 DONGXU QIU（邱东旭）配偶与赛诺菲巴斯德签署了《保密协议》，该协议的内容是要求员工不向任何人泄露或者授权他人泄露赛诺菲巴斯德的业务相关的保密信息或商业秘密，并且在工作期间接触到与赛诺菲巴斯德业务相关的发现、方法、产品、

改进、配方等的相关知识产权归属于赛诺菲巴斯德，如果其二人签署了同样的《保密协议》，也不存在泄露《保密协议》约定的保密信息等违反该协议的情形。根据实际控制人 XUEFENG YU（宇学峰）、朱涛确认，其二人投入发行人的共有技术“肺炎球菌表面蛋白 PspA 片段衍生抗原作为疫苗的方法”、四人共有技术“肺炎多糖疫苗制备技术”应用领域为肺炎疫苗领域，主要对应产品为肺炎多糖和肺炎多糖结合两类疫苗，其二人在赛诺菲巴斯德任职期间，未曾参与肺炎疫苗研发方面的相关工作，也未曾作为发明人申请与肺炎疫苗有关的专利。

根据实际控制人 DONGXU QIU（邱东旭）的确认，DONGXU QIU（邱东旭）为北京医科大学（现北京大学医学部）药学专业博士，德国 Konstanz 大学化学工程专业博士后，加拿大蒙特利尔大学博士后，在其专有技术“多糖蛋白结合技术及其在肺炎多糖结合疫苗，HIB 疫苗和流脑结合疫苗开发生产中的应用”和四人共有技术“肺炎多糖疫苗制备技术”投入发行人前近二十多年，其未在疫苗企业工作，主要工作职责为融资相关，不涉及疫苗类产品的相关研究工作，其亦未与前工作单位签署竞业禁止或保密等协议或条款。

根据实际控制人 HELEN HUIHUA MAO（毛慧华）的确认，HELEN HUIHUA MAO（毛慧华）为中国科学院化学工程专业博士，加拿大滑铁卢大学博士后。2001 年至 2005 年，任美国惠氏制药公司质量管理总监，主要负责小分子药物研发质量控制；2006 年至 2011 年，任 Endo Pharmaceuticals Inc. 全球质量管理总监，主要负责小分子药物研发质量控制，在其专有技术“新型铝佐剂的制备及其应用”和四人共有技术“肺炎多糖疫苗制备技术”投入发行人前，其主要工作职责为小分子药物研发质量控制，不涉及疫苗类产品的相关研究工作，其亦未与前工作单位签署竞业禁止或保密等协议或条款。

根据实际控制人 XUEFENG YU（宇学峰）、朱涛、DONGXU QIU（邱东旭）、HELEN HUIHUA MAO（毛慧华）的确认，其投入发行人的专有技术来源于其自身长期学习与研究积累，自主研发，不属于执行其他单位的任务或者主要是利用其他单位的物质技术条件所完成的技术创造，该等非专利技术不属于职务发明创造，拥有相关技术的完整且无负担的所有权，该等非专利技术不存在来源、授权、许可等方面的权属纠纷或潜在权属纠纷。

（二）XUEFENG YU（宇学峰）、朱涛在赛诺菲巴斯德的前同事确认其与赛诺菲巴斯德应不存在纠纷或潜在纠纷

根据保荐机构、发行人律师对 XUEFENG YU（宇学峰）和朱涛在赛诺菲巴斯德任职期间，赛诺菲巴斯德外部研发部的高级研发经理杜珩（杜珩在赛诺菲巴斯德的工作期间为：2005 年 10 月至 2017 年 3 月）的访谈，其确认：（1）XUEFENG YU（宇学峰）和朱涛在赛诺菲巴斯德工作期间，XUEFENG YU（宇学峰）和朱涛未参与过肺炎疫苗研发方面的工作，且截至目前赛诺菲巴斯德未有任何肺炎结合疫苗上市；（2）其在赛诺菲巴斯德主要负责研发的外部合作，在赛诺菲巴斯德工作期间其和其上级曾经代表赛诺菲巴斯德多次与发行人洽谈合作事宜，赛诺菲巴斯德知悉 XUEFENG YU（宇学峰）和朱涛创办康希诺有限的情况，亦知悉发行人疫苗管线情况，包括 MCV2、MCV4、DTcP、PBPV 和 PCV13i；（3）赛诺菲巴斯德没有对 XUEFENG YU（宇学峰）、朱涛或发行人提出过任何异议或者主张；（4）据其所知，发行人、XUEFENG YU（宇学峰）和朱涛与赛诺菲巴斯德没有纠纷或潜在纠纷。

（三）赛诺菲巴斯德此前知道或者应当知道发行人的产品管线情况，发行人、实际控制人未收到赛诺菲巴斯德的任何异议或主张

根据四位实际控制人和发行人的确认：自 2010 年起发行人董事长、总经理及实际控制人 XUEFENG YU（宇学峰）即与赛诺菲巴斯德有过沟通，赛诺菲巴斯德知悉 XUEFENG YU（宇学峰）创立公司；2013 年，XUEFENG YU（宇学峰）代表发行人与赛诺菲巴斯德的医学总监（Medical Director）、亚太区临床研发总监（Regional Director Clinical Development）共同出席了第三届中国疫苗聚焦峰会 2013，在该峰会上，XUEFENG YU（宇学峰）作为发言嘉宾介绍了发行人的产品管线等情况；发行人于 2019 年 3 月 28 日在香港联交所上市，公告披露的相关申请文件中披露了发行人的产品管线等情况；截至目前，实际控制人和发行人均未收到赛诺菲巴斯德对实际控制人出资或投入到公司的技术以及公司拥有的技术、专利等提出任何关于知识产权方面的质疑、警告、异议、反对、要求、诉讼、索赔等，亦未收到赛诺菲巴斯德的律师对其提出任何的主张或其他权利要求。

（四）加拿大律师关于实际控制人投入发行人的技术不存在纠纷或潜在纠纷的意见

加拿大律师事务所 Blaney McMurtry LLP 于 2020 年 4 月 6 日就实际控制人投入发行人的技术出具如下法律意见：

(1) 加拿大专利法并没有关于职务发明专利权归属的法律规定，依据加拿大司法判例，职务发明的专利权一般归雇员享有，除非雇员与雇主间明确约定该发明归雇主享有或雇员为该发明而受到聘用。由于 DONGXU QIU（邱东旭）和 HELEN HUIHUA MAO（毛慧华）在相关技术投入发行人前的工作不涉及疫苗类产品的相关研究工作，且确认没有与雇主签署相关协议，其投入发行人的技术在加拿大不涉及职务发明的问题；如果 XUEFENG YU（宇学峰）和朱涛签署了《保密协议》，约定在工作期间接触到与赛诺菲巴斯德业务相关的发现、方法、产品、改进、配方等的相关知识产权归属于赛诺菲巴斯德，由于其二人投入发行人的技术与赛诺菲巴斯德的技术之间存在差异，赛诺菲巴斯德对该等技术没有法律主张，YUEFENG YU（宇学峰）和朱涛投入发行人的技术不涉及职务发明的问题，该等技术不存在纠纷或潜在纠纷，赛诺菲巴斯德没有理由对 YUEFENG YU（宇学峰）、朱涛或发行人提出任何权利要求。

(2) 由于加拿大法律规定的合同诉讼时效为两年，如果 XUEFENG YU（宇学峰）、朱涛与其雇主签署过相关《保密协议》，自其离职之日起算诉讼时效已经届满，赛诺菲巴斯德因 XUEFENG YU（宇学峰）、朱涛违约而提起的诉讼会因诉讼时效已届满而被法院禁止。

(3) 对于专利申请人为赛诺菲巴斯德、关键词“pneumonia（肺炎）”作为检索条件检索得到的 5 项专利家族，四名实际控制人均不是这些专利的发明人，实际控制人投入到发行人的技术与前述发明无关；赛诺菲巴斯德于 2017 年提出关于肺炎多糖结合技术产品（公开号：WO2019152921A1）的申请，当时 XUEFENG YU（宇学峰）、朱涛已从赛诺菲巴斯德离职约 8 年；其他 4 项专利家族与发行人技术存在差异且仅有一项专利（公开号：WO2010071986A1）在加拿大被授权；因此赛诺菲巴斯德如以专利侵权为由对发行人、XUEFENG YU（宇学峰）或朱涛提起诉讼，赛诺菲巴斯德不会胜诉（prevail）。

根据加拿大律师事务所 Blaney McMurtry LLP 出具的法律意见，发行人、XUEFENG YU（宇学峰）、朱涛、DONGXU QIU（邱东旭）和 HELEN HUIHUA MAO

（毛慧华）在加拿大联邦法院及大多伦多地区（约克市、杜伦市、皮尔市、荷顿市、多伦多市，依据惯例，诉讼通常发生于当事人一方住所地，XUEFENG YU（宇学峰）、DONGXU QIU（邱东旭）、HELEN HUIHUA MAO（毛慧华）三人在加拿大的住所均位于此）没有任何涉诉情况。

（五）发行人律师关于出资技术及及其他投入发行人的技术在中国境内不存在纠纷或潜在纠纷的核查情况

根据天元知识产权团队于 2020 年 4 月 7 日出具的《关于康希诺生物股份公司疫苗产品专利侵权风险分析报告》：（1）天元知识产权律师通过国家知识产权局专利检索系统以专利申请人赛诺菲巴斯德/Sanofi Pasteur、专利申请说明书中具有关键词“pneumonia（肺炎）”检索条件进行检索，共检索出 5 个专利家族，其中赛诺菲巴斯德于 2017 年 8 月 4 日申请名为“Multivalent Pneumococcal Polysaccharide-protein Conjugate composition（多价肺炎球菌多糖-蛋白结合物）”专利家族，2017 年 8 月 4 日之前未见与 PCV 相关的专利申请；其他四个专利家族显示赛诺菲巴斯德的肺炎研究方向为选用免疫原性多肽，例如 PhtD、PhtE、PcpA、LytB，与发行人的肺炎疫苗技术方案存在差异；（2）四名实际控制人均不是前述五个专利家族的发明人，实际控制人投入到发行人的四项专有技术与前述五个专利家族无关；（3）尚未发现发行人提供的 Ad5-EBOV、MCV2、MCV4、DTcP、Ad5Ag85A（TB）、PCV13i、PBPV 产品信息侵犯中国大陆地区专利权的风险，在中国大陆地区为生产经营目的的制造、销售、许诺销售、使用、进口前述产品，不存在专利侵权风险。因此赛诺菲巴斯德如以 XUEFENG YU（宇学峰）、朱涛利用其在赛诺菲巴斯德工作期间完成的职务发明在发行人提出专利申请侵犯其专利申请权为由对发行人、XUEFENG YU（宇学峰）或朱涛提起诉讼，无胜诉可能性。

根据天津仲裁委员会出具的文件，自 2016 年 1 月 1 日起至 2019 年 12 月 31 日，发行人、XUEFENG YU（宇学峰）、朱涛、DONGXU QIU（邱东旭）、HELEN HUIHUA MAO（毛慧华）在该会不存在尚未了结仲裁案件的情形。

根据对天津市第三中级人民法院的走访及该院出具的证明，自 2019 年 4 月 1 日至 2019 年 12 月 31 日，发行人、XUEFENG YU（宇学峰）、朱涛、DONGXU QIU（邱东旭）、HELEN HUIHUA MAO（毛慧华）在该院未有诉讼及执行案件情况记载。

经发行人律师对天津市滨海新区人民法院的走访，并根据发行人律师对中国执行信息公开网(<http://zxgk.court.gov.cn/>)、中国裁判文书网(<http://wenshu.court.gov.cn/>)、无讼网站(<https://www.itslaw.com/>)等公开网站的查询，发行人、XUEFENG YU（宇学峰）、朱涛、DONGXU QIU（邱东旭）、HELEN HUIHUA MAO（毛慧华）均不存在相关专有技术的诉讼。

综上，四项专有技术不存在也没有即将发生或预测可能发生的相关争议、诉讼或仲裁程序。

（六）实际控制人已出具承诺连带承担全部法律纠纷风险

四位实际控制人已于 2020 年 4 月 7 日出具承诺函，承诺如因其出资或投入至公司的“肺炎多糖疫苗制备技术”、“肺炎球菌表面蛋白 PspA 片段衍生抗原作为疫苗的方法”、“多糖蛋白结合技术及其在肺炎多糖结合疫苗，HIB 疫苗和流脑结合疫苗开发生产中的应用”与“新型铝佐剂的制备及其应用”存在知识产权归属等法律问题/瑕疵而发生诉讼、仲裁或纠纷等法律风险而给发行人造成任何损失、损害，该等损失、损害等风险全部由实际控制人连带承担。

综上，保荐机构、发行人律师认为，四位实际控制人所出资的技术“肺炎多糖疫苗制备技术”来源合法合规，不存在纠纷或潜在纠纷。

二、对外授权技术的来源是否合法合规，是否存在纠纷或潜在纠纷

（一）对外授权技术的来源

2009 年 3 月、2009 年 11 月、2011 年 12 月，康希诺有限与科兴控股签署相关协议，约定康希诺有限转让给科兴控股肺炎球菌结合疫苗（载体为白喉 CRM197 蛋白）的相关技术。2015 年 1 月，发行人与科兴控股签署《关于 PCV 项目技术转让变更协议书》，约定双方将关于 PCV 项目合作方式由技术转让变更为技术许可，双方均有权使用 PCV 项目技术自行研发肺炎球菌结合疫苗产品。

2009 年 11 月，康希诺有限与北京华安签订《关于肺炎多糖疫苗项目的技术转让协议》，约定由康希诺转让给北京华安肺炎球菌多糖疫苗相关的技术。

公司将肺炎球菌结合疫苗（载体为白喉 CRM197 蛋白）的生产技术许可科兴控股、将肺炎多糖疫苗的生产技术转让给北京华安，前述两项技术均来源于实际控制

人 XUEFENG YU(宇学峰)、朱涛、DONGXU QIU(邱东旭)、HELEN HUIHUA MAO(毛慧华)出资的专有技术“肺炎多糖疫苗制备技术”。

(二) 对外授权技术的来源是否合法合规、是否存在纠纷或潜在纠纷

如本回复报告“一、《问询函》审核问询问题 1”之“(一) 出资技术是否合法合规，是否存在纠纷或潜在纠纷”部分所述，保荐机构、发行人律师认为，对外授权技术的来源合法合规，不存在纠纷或潜在纠纷。

三、核心技术的来源是否合法合规，是否存在纠纷或潜在纠纷

(一) 核心技术的来源

公司的核心技术主要包括多糖蛋白结合技术平台、蛋白结构设计和重组技术平台、制剂技术平台和腺病毒载体疫苗技术平台，公司的核心技术系公司实际控制人及研发团队逐步建立而成的，包括在通用技术或底层技术基础上进行创新从而形成的专有技术、专业知识及多年积累的工作经验以及行业通用技术、研究报告及文献等资料。

公司的核心技术平台中的多糖蛋白结合技术平台、蛋白结构设计和重组平台、制剂技术平台来源于实际控制人于公司成立之初投入的四项专有技术“肺炎球菌表面蛋白 PspA 片段衍生抗原作为疫苗的方法”、“多糖蛋白结合技术及其在肺炎多糖结合疫苗，HIB 疫苗和流脑结合疫苗开发生产中的应用”、“肺炎多糖疫苗制备技术”与“新型铝佐剂的制备及其应用”。发行人在前述四项专有技术的基础上，经过十余年钻研，不断进行技术优化、改造而形成了目前的核心技术平台中的多糖蛋白结合技术平台、蛋白结构设计和重组平台、制剂技术平台。

公司的腺病毒载体疫苗技术平台主要涵盖了腺病毒毒种库建立技术、腺病毒载体发酵技术、载体纯化技术以及相应的分析检测技术。发行人基于广泛且公开的腺病毒载体技术知识的积累，结合发行人的现有技术以及疫苗开发经验，建立起了发行人自主拥有的专有技术腺病毒载体疫苗技术。在对腺病毒载体相关知识持续不断进行学习钻研的基础之上，发行人于 2011 年 7 月和 2019 年 11 月与 McMaster University 签署了关于结核病加强疫苗(Ad5Ag85A)的独家许可协议及补充协议，在该产品的研发过程中，发行人进一步充实了自有的腺病毒载体疫苗技术平台。

（二）核心技术的来源是否合法合规，是否存在纠纷或潜在纠纷

如本回复报告“一、《问询函》审核问询问题 1”之“（一）出资技术是否合法合规，是否存在纠纷或潜在纠纷”部分所述，四位实际控制人投入发行人四项专有技术来源合法合规，不存在纠纷或潜在纠纷。

根据发行人的确认并经保荐机构、发行人律师对 McMaster University 的访谈，在相关协议约定的期限内，发行人可以稳定行使相关协议项下的相关权利，康希诺与 McMaster University 不存在纠纷或潜在纠纷。

综上，发行人核心技术的来源合法合规，不存在纠纷或潜在纠纷。

四、使用和对外提供菌种的来源是否合法合规，是否存在纠纷或潜在纠纷

（一）发行人使用菌种的来源是否合法合规，是否存在纠纷或潜在纠纷

根据发行人的确认并经保荐机构、发行人律师核查，发行人使用的菌种来源于自行研发或对境内外采购，境内采购来源于中国食品药品检定研究院，境外采购来源于美国模式培养物寄存库（ATCC）。

根据国家药品监督管理局官网介绍，中国食品药品检定研究院为国家药品监督管理局的直属单位，其负责生产用菌毒种、细胞株的检定工作，并承担医用标准菌毒种、细胞株的分发和管理工作。因此，发行人从中国食品药品检定研究院购买菌种符合要求。

根据《出入境特殊物品卫生检疫管理规定》的相关规定，入境微生物需要取得直属海关签发的《出/入境特殊物品卫生检疫审批单》，受理报检的海关应对入境微生物的名称、成分、批号、规格、数量、有效期、运输储存条件、输入国和生产厂家等项目是否与《出/入境特殊物品卫生检疫审批单》的内容相符实施现场查验。

根据保荐机构、发行人律师核查，发行人目前持有备案登记表编号为 02592287 的《对外贸易经营者备案登记表》及海关注册编码为 1207230147 的《中华人民共和国海关报关单位注册登记证书》，企业经营类别为进出口货物收发货人。根据发行人提供的资料并经发行人确认，发行人入境菌种均取得了海关主管部门出具的《出/入境特殊物品卫生检疫审批单》。因此，发行人从美国模式培养物集存库（ATCC）购买菌种履行了相关手续，取得了主管部门的批准。

根据发行人提供的检验报告并经发行人确认，发行人在境内进入临床试验阶段疫苗中涉及检定菌种的疫苗产品为 MCV2、MCV4、DTcP、PCV13i、PBPV，该等疫苗的种子批系统已经由中国食品药品检定研究院出具了符合规定的检验报告，验证了原始种子的来源。

根据中华人民共和国天津海关出具的证明，2016 年 1 月 1 日至 2019 年 12 月 31 日期间，未发现发行人存在因违反海关法律、法规而被该关行政处罚的记录。

根据天津市滨海新区市场和质量技术监督局开发区分局于 2018 年 8 月 1 日出具的证明，发行人自 2015 年 1 月 1 日至该证明出具之日止，严格遵守国家药品生产管理相关的法律、法规及规范性文件要求，不存在在日常生产经营过程中违反国家和地方相关的药品监督管理法律法规而受到该局行政处罚的情形。根据天津市药品监督管理局¹出具的证明，发行人自 2016 年 10 月获得《药品生产许可证》至 2020 年 3 月 6 日未因违反药品监管有关规定受到行政处罚。

根据天津仲裁委员会出具的文件，自 2016 年 1 月 1 日起至 2019 年 12 月 31 日，发行人在该会不存在尚未了结仲裁案件的情形。

根据对天津市第三中级人民法院的走访及该院出具的证明，自 2019 年 4 月 1 日至 2019 年 12 月 31 日，发行人在该院未有诉讼及执行案件情况记载。

经保荐机构及发行人律师对天津市滨海新区人民法院的走访，并根据中国执行信息公开网(<http://zxgk.court.gov.cn/>)、中国裁判文书网(<http://wenshu.court.gov.cn/>)、无讼网站(<https://www.itslaw.com/>)等公开网站的查询，发行人不存在关于其所使用菌种的来源方面的纠纷。

综上，保荐机构、发行人律师认为，公司使用菌种的来源合法合规，不存在相关的纠纷或潜在纠纷。

（二）发行人对外提供菌种的来源是否合法合规，是否存在纠纷或潜在纠纷

根据发行人的确认及保荐机构、发行人律师核查，发行人不存在对外提供菌种的情形，具体如下：

根据康希诺有限公司 2009 年 11 月 6 日与北京华安签署的《关于肺炎多糖疫苗项

¹根据 2018 年 3 月《深化党和国家机构改革方案》，组建国家药品监督管理局，由国家市场监督管理总局管理，主要职责是负责药品、化妆品、医疗器械的注册并实施监督管理。

目的技术转让协议》，北京华安应提供所有的肺炎球菌多糖研究与生产用菌株，并提供文件证明上述菌株的来源。根据发行人的确认，北京华安按照协议的约定自行对外采购相关菌株，发行人没有向北京华安提供相关菌种。

根据康希诺有限公司 2009 年 3 月 12 日与科兴控股签署的《关于 PCV 项目的技术转让协议》，科兴控股应提供所有的肺炎球菌多糖研究与生产用菌株，康希诺有限应提供符合相关要求的用于载体蛋白生产的菌株来源，科兴控股基于康希诺提供的菌株来源取得菌株后按照协议约定向康希诺支付首期费用。根据前述约定及发行人的确认，发行人在前述协议项下的义务为向科兴控股提供载体菌株的获取来源，科兴控股根据发行人提供的来源自行取得相关菌株，发行人并没有向科兴控股提供相关菌种。

北京华安的肺炎球菌多糖疫苗于 2017 年 11 月获得临床试验批件，经保荐机构、发行人律师对北京华安的访谈，北京华安确认发行人与北京华安之间签署的相关协议真实、有效且会继续执行，不存在纠纷。

发行人已向科兴控股提供了载体菌株的获取来源，科兴控股按照协议约定分别于 2010 年 1 月、2010 年 11 月向康希诺支付完成第一笔、第二笔款项，科兴控股为纳斯达克上市公司，其 2010 年度至 2018 年度报告中均披露了与发行人之间的技术许可相关内容，科兴控股肺炎多糖结合疫苗于 2015 年 2 月获得临床试验批件，经保荐机构、发行人律师对科兴控股的访谈，科兴控股确认发行人与科兴控股之间签署的相关协议有效且在执行，未发现重大法律风险。

根据天津仲裁委员会出具的文件，自 2016 年 1 月 1 日起至 2019 年 12 月 31 日，发行人在该会不存在尚未了结仲裁案件的情形。

根据对天津市第三中级人民法院的走访及该院出具的证明，自 2019 年 4 月 1 日至 2019 年 12 月 31 日，发行人在该院未有诉讼及执行案件情况记载。

经保荐机构、发行人律师对天津市滨海新区人民法院的走访，并根据保荐机构、发行人律师对中国执行信息公开网（<http://zxgk.court.gov.cn/>）、中国裁判文书网（<http://wenshu.court.gov.cn/>）、无讼网站（<https://www.itslaw.com/>）等公开网站的查询，发行人不存在关于对外提供菌种的来源方面的纠纷。

综上，保荐机构、发行人律师认为，公司不存在对外提供菌种的情形，不存在

相关的纠纷或潜在纠纷。

问题 2. 关于腺病毒载体疫苗技术

招股书披露，基于腺病毒载体疫苗技术是发行人核心技术平台之一，公司运用此技术开发了埃博拉病毒病疫苗。公司的腺病毒载体技术亦适用于结核病加强疫苗、重组新型冠状病毒疫苗（腺病毒载体）和其他在研疫苗。

请发行人说明并择要披露：（1）目前疫苗开发存在不同的技术，包括灭活疫苗、重组蛋白疫苗、病毒载体疫苗、DNA 疫苗和 mRNA 疫苗等，请说明目前主流技术分别对于哪类疫苗有比较优势；发行人拥有的病毒载体疫苗技术的相对优势和劣势是什么；国内外疫苗行业的技术发展趋势是什么；（2）公司的病毒载体疫苗采用的是腺病毒作为载体，并基于该技术开发了埃博拉病毒病疫苗 Ad5-EBOV；默沙东的 VSV-EBOV 疫苗已在欧盟和 FDA 获批，采用的是 VSV 水疱性口炎病毒，请说明使用不同病毒载体开发同一种疫苗，对疫苗的有效性、安全性、接种次数、保护期限等方面的影响；发行人拥有的腺病毒载体的核心优势和劣势是什么；（3）不同重组新型冠状病毒疫苗的研发也采用了不同的技术，包括公司的腺病毒载体疫苗技术，也包括 mRNA 技术等。请说明不同的技术方式对于开发新型冠状病毒疫苗的差异比较；（4）发行人与加拿大 McMaster University 分别于 2011 年 7 月和 2019 年 11 月签订了合作协议。加拿大 McMaster University 授权公司开发结核病加强疫苗（Ad5Ag85A）的技术中，包括腺病毒载体疫苗的生产技术。请说明上述加拿大授权的技术仅适用于结核病加强疫苗，或是也可用于其他疫苗开发的腺病毒载体技术；该腺病毒载体技术与发行人自身的腺病毒载体疫苗技术的关系。

回复：

一、请发行人说明并择要披露：

（一）目前疫苗开发存在不同的技术，包括灭活疫苗、重组蛋白疫苗、病毒载体疫苗、DNA 疫苗和 mRNA 疫苗等，请说明目前主流技术分别对于哪类疫苗有比较优势；发行人拥有的病毒载体疫苗技术的相对优势和劣势是什么；国内外疫苗行业的技术发展趋势是什么；

回复：

1、不同疫苗技术的介绍和优势比较

目前疫苗开发的不同技术主要包括：灭活疫苗、减毒疫苗、重组蛋白疫苗、病毒载体疫苗、DNA疫苗和mRNA疫苗。

不同疫苗的介绍、优劣势和主要产品发行人已在招股说明书“第六节业务和技术”之“二、发行人所处行业基本情况”之“（三）公司所处行业基本情况及发展概况”补充披露如下：

“

目前疫苗开发的不同技术主要包括：灭活疫苗、减毒疫苗、重组蛋白疫苗、病毒载体疫苗、DNA疫苗和mRNA疫苗。不同疫苗的介绍、优劣势和主要产品如下表所示：

疫苗种类	技术简介	优势	劣势	主要疫苗代表
灭活疫苗	用物理化学方法将具有感染性的完整的病原体灭活,使其失去传染性,但保留抗原性;由完整病毒组成,其致病性丧失仍然保持病毒的全部或部分免疫原性,接种后病毒抗原可以刺激机体产生免疫应答,达到保护作用	疫苗研发的最直接方式,已经用于多种批准的人用疫苗;生产工艺成熟;稳定性高,抗原性强	灭活全病毒含有所有的抗原组分,部分组分可能会产生副反应;部分活病毒培养要求在P3级生物安全条件下进行,产能会受到限制;灭活工艺的要求高,需要完全避免活毒的致病性;抗原组分多,抗原/表位完整性确认和表征的难度高	流感灭活疫苗(IIV)、脊髓灰质炎灭活疫苗
减毒疫苗	是指病原体经过各种处理后,发生变异,毒性减弱,但仍保留其免疫原性。将其接种到身体内,不会引起疾病的发生,但病原体可在机体内生长繁殖,引发机体免疫反应,起到获得长期或终生保护的作用	诱导体液免疫和细胞免疫;弱毒性的病原体可在机体内繁殖,因此减毒疫苗可在机体内长时间起作用、诱导较强的免疫反应;无需添加佐剂;可能引起水平传播,免疫效果好;成本较低	具有一定残余毒力,毒性逆转可能诱发疾病;减毒株的改造或者筛选,时间长,工作量大;活生物制剂,可能造成环境污染、从而引发交叉感染;储存和运输要求高	麻疹减毒活疫苗、腮腺炎减毒活疫苗、风疹减毒活疫苗、水痘减毒活疫苗、轮状病毒减毒活疫苗
重组蛋白疫苗 (组分疫苗)	将保护性抗原基因在真核细胞或者原核细胞体系中表达,并将其产生的蛋白抗原纯化后制成疫苗	无需操作具有感染性的病毒,安全性高,产量高,稳定性好;可利用佐剂提高免疫原性	免疫原性较弱,需使用佐剂,或者构建多蛋白的融合抗原;部分抗原的表达量低,生产工艺复杂	重组乙型肝炎疫苗、重组HPV疫苗、重组戊型肝炎疫苗、组分百白破疫苗
病毒载体疫苗	将目标抗原基因重组插入至病毒载体中,目标基因可随病毒载体进入人体进行表达,进而诱发免疫保护作用	无需操作具有感染性的病毒;可诱发细胞免疫,载体可发挥佐剂效应增强免疫效果	体内可能存在预存免疫,预存免疫会对接种效果产生一定影响	重组埃博拉病毒病疫苗(军事科学院军事医学研究院生物工程研究所与康希诺共同研发的Ad5-EB0V,默沙东VSV-EB0V)
DNA疫苗	将目标抗原基因克隆到质粒上,再将重组质粒直接注入到体内,在宿主细胞内表达目标蛋白,激发机体产生免疫反应	生产周期短;没有感染性,不需要操作具有感染性的病毒,只将编码目标蛋白质的基因插入表达载体,纯化质粒即可;易	DNA进入细胞的效率低,需要通过细胞膜和核膜才能发挥作用,有潜在的基因重组可能性;有效性待验证,即这种疫苗进入体内有没有足够的诱导保护免疫的能力	无上市产品

		于放大，生产成本低；热稳定性好		
mRNA 疫苗	体外合成编码目标抗原的 mRNA 序列，这些 mRNA 免疫机体后进入宿主细胞，并表达目标抗原，后者激发机体产生免疫反应；mRNA 疫苗不需要进入细胞核，而只要到达细胞质就可以直接进行蛋白合成，合成的蛋白质如果能刺激免疫应答就是有效的疫苗	生产工艺简单，速度快，没有感染性，不需要操作具有感染性的病毒，不会整合至宿主基因组内	mRNA 稳定性差，进入细胞的效率低；目前无已获批的该类型疫苗产品；转录合成 mRNA 的技术难度较大	无上市产品

”

2、公司拥有的病毒载体疫苗技术的相对优势和劣势

腺病毒载体疫苗生产技术平台是一种基于以极弱致病力的腺病毒做为疫苗呈递的载体，将特定抗原引入人体免疫系统，使引入的抗原在人体内表达，刺激免疫系统形成对特定疾病的免疫保护的技术。

病毒载体疫苗技术的相对优势如下：

1、技术体系完整：建立了关键生产工艺和分析技术，涵盖毒种库的建立和检测放行，腺病毒载体疫苗的发酵和纯化，腺病毒载体疫苗的质量标准以及分析方法等。

2、拥有易于放大的生产工艺：拥有高密度培养的生产技术，可高滴度表达。

3、拥有可于 2-8℃ 稳定保存的制剂技术：国内外腺病毒载体疫苗多在 -80℃ 保存，公司开发了可于 2-8℃ 稳定保存的制剂技术，该技术已经用于重组埃博拉病毒病疫苗的开发，该疫苗目前已经上市。

4、腺病毒可以容纳较长的外源基因，并能同时表达多个基因，是首个可在同一细胞株或组织中表达多个基因的表达系统；

腺病毒载体疫苗技术的相对劣势如下：

如果人体存在较高的抗 5 型腺病毒的抗体，预存免疫可能会影响疫苗的效果（即人体曾经已受到感染，当腺病毒再次进入人体内，身体内的腺病毒抗体会攻击载体，从而影响疫苗效果）；为了解决该劣势，公司通过调整剂量、改变免疫途径或增加接种次数等方式开发腺病毒载体疫苗，上述方法可有效的克服预存免疫对疫苗的影响。

3、国内外疫苗行业的技术发展趋势

疫苗技术代际的跨越需要多学科的发展和支持，一般需要 30-40 年的时间完成积累，一代技术从逐渐成熟到使用并推动疫苗上市或产品再次升级至少需要 10-15 年时间。且技术的升级和跨越，仅代表有更多新技术的疫苗产品出现，并不会全部替代其他的技术。

19 世纪 80 年代到 20 世纪 20 年代完成细菌灭活疫苗和病毒减毒疫苗的制备，

是灭活疫苗技术发展成熟期。20 世纪 30-60 年代完成了病毒从动物体内至体外细胞培养的技术积累，为减毒疫苗的开发打下了坚实的基础，实现了病毒疫苗的工业化生产；60-70 年代超速离心和色谱层析技术的发展为多糖和蛋白结合技术奠定了基础，多糖组分疫苗和蛋白组分疫苗相继上市。80 年代 DNA 重组技术出现，促使基因重组疫苗技术发展；90 年代多联疫苗上市；90 年末多糖蛋白结合疫苗陆续上市。虽然疫苗在百年的发展历程中经历了数次技术更新，疫苗行业一直朝着更安全、稳定、有效的方向发展，但由于各类疫苗产能产量的限制、疫苗的技术水平、疫苗企业研发前期各自的技术研发积累、不同疾病预防路径的不同等多种因素，目前全球创新疫苗品种中，灭活疫苗、减毒疫苗、组分疫苗、基因重组疫苗和结合疫苗等各类疫苗在全球发达国家和地区仍占有领先的市场份额。

（二）公司的病毒载体疫苗采用的是腺病毒作为载体，并基于该技术开发了埃博拉病毒病疫苗 Ad5-EBOV；默沙东的 VSV-EBOV 疫苗已在欧盟和 FDA 获批，采用的是 VSV 水疱性口炎病毒，请说明使用不同病毒载体开发同一种疫苗，对疫苗的有效性、安全性、接种次数、保护期限等方面的影响；发行人拥有的腺病毒载体的核心优势和劣势是什么；

回复：

同一疫苗产品采用不同的技术路径或不同的病毒载体进行开发是较为常见的做法，如 HPV 疫苗，目前上市的产品中有昆虫细胞表达系统，真核表达系统以及原核表达系统。目前常规使用的病毒载体有人 5 型腺病毒载体，黑猩猩腺病毒载体以及 VSV 水疱性口炎病毒载体等。一般情况，采用何种病毒载体主要取决于各产品厂商前期的技术积累，或者技术优势。

针对埃博拉疫苗，公司采用腺病毒载体，默沙东采用 VSV 水疱性口炎病毒。在有效性和安全性方面，通过公司 Ad5-EBOV 与默沙东 VSV-EBOV 的保护性比较研究，将 Ad5-EBOV 临床试验（Ia 期、Ib 期以及 II 期临床试验）血清抗体滴度与默沙东其中一个 VSV-EBOV I 期试验进行了比较分析，得出这两种病毒载体疫苗的有效性/和安全性相当，都可以提供足够好的保护作用。具体对比结果如下：

接种疫苗 28 天后 Ad5-EBOV 的 GP 抗体 EC90 GMT 及血清阳转率						
试验	场地	剂量	受试者数目	EC90GMT	血清阳转率 (EC90 ≥10)	疗效率 (EC90 ≥ 900)
随机、双盲、安慰剂对照、Ia 期试验	中国台州	安慰剂	40	5	0	0
		4.0*10 ¹⁰ 个病毒颗粒	40	683	95%	65%
		1.6*10 ¹¹ 个病毒颗粒	40	1,306	100%	95%
单中心, 开放标签, Ib 期临床试验	中国杭州	8.0*10 ¹⁰ 个病毒颗粒	31	1,919	100%	96.67%
		1.6*10 ¹¹ 个病毒颗粒	30	1,685	100%	96.77%
单中心, 随机, 双盲, 安慰剂对照, II 期试验	塞拉利昂	安慰剂	125	7	6%	3.20%
		8.0*10 ¹⁰ 个病毒颗粒	123	1,472	96%	89.43%
		1.6*10 ¹¹ 个病毒颗粒	249	2,043	98%	95.58%

资料来源: Ia 期、Ib 期及 II 期临床试验的临床试验数据

接种疫苗 28 天后 VSV-EBOV 的 GP 抗体 EC90		
组别	统计数据	EC90 (扎伊尔-梅菱噶株)
安慰剂	受试者人数	11
	GMT	4
	中位数	4
	最小至最大值	1-21
3*10 ⁶ 个病毒颗粒	受试者人数	20
	GMT	283
	中位数	381
	最小至最大值	1-12,351
3*10 ⁷ 个病毒颗粒	受试者人数	20
	GMT	1429
	中位数	1025
	最小至最大值	271-17,581

资料来源: A Recombinant Vesicular Stomatitis Virus Ebola Vaccine, the New England Journal of Medicine (2015)

Ad5-EBOV 疫苗接种 28 天后, 在 Ib 期临床试验及 II 期临床试验中, 8.0×10¹⁰

个病毒颗粒组（目标单人剂量）的抗体 GMT 水平分别为 1,919 和 1,472，统计平均值为 1,553，接近 VSV-EBOV 的结果 1,429（ 3×10^7 个病毒颗粒的高剂量组），表明这两种疫苗具有类似的保护性。同时公司 Ad5-EBOV 和默沙东 VSV-EBOV 在临床试验中均未出现疫苗相关严重不良事件报告（默沙东 VSV-EBOV 完成了 III 期临床试验，由于公司在塞拉利昂进行临床试验时，当地埃博拉疫情已经结束，不具备开展 III 期临床试验的条件，故公司产品未进行 III 期临床）。

在接种次数方面，两个产品的接种次数也一致，均为 1 针次。在保护期限方面，由于上述两个产品上市时间较短，均暂未开展针对保护期的上市后研究，早期数据在接种后需较长时间进行验证，故目前无法通过数据进行比较两者的保护期限。

针对埃博拉病毒病疫苗，公司病毒载体疫苗技术的核心优势为：

1、疫苗更易保存，可及性更好

公司的埃博拉病毒疫苗 Ad5-EBOV 属于冻干剂型，并且可于 2℃ 至 8℃ 之间稳定保存 12 个月，于 37℃ 保持稳定状态约三周。而默沙东的 VSV-EBOV 及大部分其他在研埃博拉病毒疫苗则通常需要在低于 -60℃ 的超低储存温度或难以在常温下储存较长时间，使其难以在非洲等热带地区运输及使用。

2、安全性风险较低

公司的埃博拉病毒疫苗 Ad5-EBOV 为非复制型病毒载体疫苗，安全性风险较低。Ad5-EBOV II 期临床试验的安全性数据显示，与默沙东 VSV-EBOV 临床相比，公司的 Ad5-EBOV 的严重不良事件发生率更低。

3、基于现时爆发的致死率较高的扎伊尔病毒株

国际上至今已发现五种不同类型的埃博拉病毒，其中以扎伊尔型所造成的死亡人数最多。Ad5-EBOV 的抗原是基于扎伊尔型埃博拉病毒的 2014 年 Makona 株，其导致了历史上最严重的埃博拉疫情爆发及 2014 年以来两次近期的疫情爆发。其他在研疫苗则基于 1976 年扎伊尔株或 1995 年扎伊尔株而设计，因此 Ad5-EBOV 的毒株对于预防埃博拉病毒病更具现实意义。

公司病毒载体疫苗技术的劣势为：

相较 VSV 水疱性口炎病毒，公司所运用的人 5 型腺病毒在人体内有更高的抗体阳性率，即更高的预存免疫水平。虽然以人 5 型腺病毒为载体的疫苗的确可以在机体诱导抗原特异性抗体反应以及 T 细胞反应，但这种免疫反应会由于预存免疫的存在，从而受到一定影响。

发行人在招股说明书“第六节业务和技术”之“三、发行人在行业中的竞争地位”之“（一）发行人及发行人产品的市场地位”之“1、埃博拉病毒病疫苗 Ad5-EBOV”补充披露如下：

“

公司应用腺病毒载体技术开发的埃博拉病毒疫苗 Ad5-EBOV 属于冻干剂型，疫苗更易保存及运输，可于 2° C 至 8° C 之间稳定保存 12 个月，于 37° C 保持稳定状态约三周；公司的埃博拉病毒疫苗 Ad5-EBOV 为非复制型病毒载体疫苗，安全性风险较低，Ad5-EBOV II 期临床试验的安全性数据显示，与默沙东 VSV-EBOV 临床相比，公司的 Ad5-EBOV 的严重不良事件发生率更低，而在接种次数上，Ad5-EBOV 与 VSV-EBOV 均为 1 次；此外，公司的埃博拉病毒疫苗 Ad5-EBOV 是基于现时爆发的致死率较高的扎伊尔病毒株所开发的，对于预防埃博拉病毒病更具现实意义。

相较 VSV 水疱性口炎病毒，虽然公司以人 5 型腺病毒为载体的疫苗的确可以在机体诱导抗原特异性抗体反应以及 T 细胞反应，但这种免疫反应会由于预存免疫的存在，从而受到一定影响。不过，公司在开发埃博拉病毒疫苗 Ad5-EBOV 时，已通过调整剂量等方式有效地克服了腺病毒预存免疫对疫苗的影响。

”

（三）不同重组新型冠状病毒疫苗的研发也采用了不同的技术，包括公司的腺病毒载体疫苗技术，也包括 mRNA 技术等。请说明不同的技术方式对于开发新型冠状病毒疫苗的差异比较：

回复：

根据目前最新公开消息，新型冠状病毒疫苗的研发共有五种技术路线，分别包括灭活疫苗、基因工程重组的亚单位疫苗、腺病毒载体疫苗、减毒流感病毒载体疫苗以及 mRNA 疫苗。

不同技术路线对于开发新型冠状病毒的差异比较如下表所示：

技术路径	原理	优点	缺点
灭活疫苗	将新型冠状病毒经体外培养，纯化后，利用物理或化学方法将其杀灭制成疫苗。此种疫苗失去繁殖能力，但保留免疫原性	1、生产工艺简单，理论基础成熟 2、保存方便，制剂工艺简单	1、含有病毒的全部组分，可能副反应比较高 2、新冠病毒需要P3级别的环境进行生产，对车间和生产工艺的要求高
基因工程重组亚单位疫苗	通过DNA重组技术，将编码新冠病毒保护性抗原的基因连接表达载体后转入受体菌或细胞，并在后者中高效表达保护性抗原基因，经发酵纯化制备目标抗原，免疫机体产生免疫反应	1、理论基础成熟 2、安全性可控 3、批次间的一致性和稳定性均较好	生产工艺较复杂，时间周期长，原核表达的抗原无表达后修饰
腺病毒载体疫苗	将新冠病毒的保护性抗原基因插入到5型腺病毒载体，腺病毒感染宿主细胞后，将目标抗原基因注入宿主细胞，并表达保护性抗原，从而激发机体产生免疫反应	1、可诱导细胞免疫和体液免疫 2、疫苗研发的周期短，生产工艺简单	预存抗体对免疫效果的影响
减毒流感病毒载体疫苗	和腺病毒载体疫苗一样，只是载体更换为减毒流感病毒	既可预防COVID-19新型冠状病毒感染，又可预防流感	对于流感病毒的免疫可能会对疫苗的有效性产生一定影响
核酸疫苗（mRNA疫苗或DNA疫苗）	合成新冠病毒保护性抗原的基因，并连接到表达载体制备DNA疫苗，或者反转录为mRNA，制备mRNA疫苗，免疫机	1、生产工艺简单 2、研发速度快	DNA以及mRNA进行宿主细胞的量有限，影响产品的效果 目前尚无产品获批上市，安全性和有效性待验证

	体后，在宿主细胞内表达目标抗原，从而激发机体产生免疫反应		
--	------------------------------	--	--

目前已进入临床阶段的新型冠状病毒疫苗有发行人与军事科学院军事医学研究院生物工程研究所共同研发的重组新型冠状病毒疫苗（腺病毒载体）和美国生物科技公司 Moderna 的 mRNA 疫苗。

发行人在招股说明书“第四节风险因素”之“三、公司商业化风险”之“（一）公司在研产品上市后，将面对已上市产品的激烈竞争”补充披露如下：

“

6、重组新型冠状病毒疫苗(腺病毒载体):该在研疫苗系全球创新疫苗产品。该疫苗于 2020 年 3 月开展 I 期临床试验，预计于近期开展 II 期临床试验。除公司外，目前国内外有多家生物技术公司、研究机构在开展新型冠状病毒肺炎病毒疫苗的研发，采用的技术路径存在差异。美国生物技术公司 Moderna 采用 mRNA 技术平台，其研发的新冠病毒疫苗 mRNA-1273 于 2020 年 3 月开始 I 期临床试验；德国生物科技公司 BioNTech 采用 mRNA 技术平台，其研发的新冠病毒疫苗预计于 2020 年 4 月开展 I 期临床试验。尽管目前 mRNA 疫苗尚无产品获批上市，安全性和有效性仍有待验证，但该方法相比腺病毒载体技术，具有生产工艺更为简化、研发速度更快的优势。因此，即使公司顺利完成重组新型冠状病毒疫苗（腺病毒载体）的研发工作，未来也将面临其他公司新冠病毒疫苗的市场竞争。

”

（四）发行人与加拿大 McMaster University 分别于 2011 年 7 月和 2019 年 11 月签订了合作协议。加拿大 McMaster University 授权公司开发结核病加强疫苗（Ad5Ag85A）的技术中，包括腺病毒载体疫苗的生产技术。请说明上述加拿大授权的技术仅适用于结核病加强疫苗，或是也可用于其他疫苗开发的腺病毒载体技术；该腺病毒载体技术与发行人自身的腺病毒载体疫苗技术的关系。

回复：

公司与加拿大 McMaster University 于 2011 年 7 月签订了基于结核病加强疫

苗（Ad5Ag85A）的独家许可协议。协议约定，McMaster University 授权康希诺可以开发、制造、使用和销售结核病加强疫苗（Ad5Ag85A），并可使用结核病加强疫苗（Ad5Ag85A）的 I 期人体临床试验数据。

此次授权仅涉及与结核病加强疫苗（Ad5Ag85A）相关的数据和材料，涉及的腺病毒载体技术仅为与结核病加强疫苗相关的技术。在技术方面，McMaster University 对公司的授权只包括基因重组后可以转染表达结核病抗原的人 5 型腺病毒的制备与生产；而在经济方面，公司与 McMaster University 的约定则是依照该结核病疫苗产品开发达到不同的发展阶段而分配相关的收益。尽管该协议中所约定开发的结核病加强疫苗属于腺病毒载体疫苗的类别之中，但该授权所涉及的技术实际仅适用于结核病加强疫苗，与其它疫苗的开发研究不直接相关。

如前所述，加拿大 McMaster University 的授权仅针对结核病加强疫苗（Ad5Ag85A），预防其他病原体的腺病毒载体疫苗均需要重组不同的基因序列从而获得具有各自抗原表达能力的腺病毒。因此，公司为了开发多种类型的腺病毒载体疫苗就需要形成具有较广适应性且通用的重组腺病毒载体的制备与生产技术。这些技术的基础知识可以通过各类公开渠道学习获取，并进一步通过公司特有的应用研发经验积累总结形成专有技术。公司以结核病加强疫苗（Ad5Ag85A）的合作开发为契机，在研究结核病加强疫苗（Ad5Ag85A）生产工艺的过程中，进一步丰富优化了自有的重组腺病毒载体疫苗生产技术平台，包括腺病毒载体疫苗的生产工艺、质量标准和分析方法等。

腺病毒载体疫苗技术开始于人们对于腺病毒的研究。1953 年，研究人员第一次从人腺体组织中分离得到了腺病毒；1973 年，研究人员第一次实现了人源腺病毒（人 5 型腺病毒）对人体细胞的高效转染；1977 年，研究人员构建了可以表达复制缺陷型人 5 型腺病毒的细胞系（HEK 293 细胞系）；1998 年，研究人员实现了通过转化腺病毒骨架质粒和穿梭质粒至大肠杆菌、再共转染 HEK 293 细胞从而获得重组腺病毒载体的简便方法；2002 年，默克公司根据恒河猴动物实验结果首次提出了复制缺陷型人 5 型腺病毒是人类免疫缺陷病毒 1 型（HIV-1）疫苗开发的潜在疫苗载体；2019 年，著名科技出版商 Springer Nature 出版了名为《Viral Vectors for Gene Therapy - Methods and Protocols》（《病毒载体用于基因治疗的方法与流程》）的图书，其中详细总结了各类病毒载体用于各类基因治疗

研究——包括腺病毒载体用于疫苗开发研究的手册式实验方法。以上关于腺病毒载体研究的具有代表性的文献如下表所示：

序号	文献类型	论文标题/书籍名称	作者/编辑	期刊名称/出版商	出版年份	被引用次数 ^注
1	期刊论文	Isolation of a Cytopathogenic Agent from Human Adenoids Undergoing Spontaneous Degeneration in Tissue Culture (通过人腺体组织培养中的自发降解实现的一种致细胞病变物质的分离)	Rowe, WP; Huebner, RJ; Gilmore, LK; <i>et al.</i>	Proceedings of the Society for Experimental Biology and Medicine (实验生物学与医学学会会刊)	1953	753
2	期刊论文	A New Technique for the Assay of Infectivity of Human Adenovirus 5 DNA (一种分析人 5 型腺病毒 DNA 感染性的新技术)	Graham, FL; Vandereb, AJ	Virology (病毒学)	1973	9,304
3	期刊论文	Characteristics of a Human Cell Line Transformed by DNA from Human Adenovirus Type 5 (被人 5 型腺病毒 DNA 转化的一种人细胞系的特性)	Graham, FL; Smiley, J; Russell, WC; <i>et al.</i>	Journal of General Virology (普通病毒学杂志)	1977	3,834
4	期刊论文	A Simplified System for Generating Recombinant Adenoviruses (一种产生重组腺病毒的简单体系)	He, TC; Zhou, SB; da Costa, LT; <i>et al.</i>	Proceedings of the National Academy of Sciences (美国科学院院报)	1998	3,431
5	期刊论文	Replication-Incompetent Adenoviral Vaccine Vector Elicits Effective Anti-Immunodeficiency-Virus Immunity (由复制缺陷型腺病毒疫苗载体引起的有效抗免疫缺陷病毒免疫)	Shiver, JW; Fu, TM; Chen, L; <i>et al.</i>	Nature (自然)	2002	1,024
6	书籍	Viral Vectors for Gene Therapy - Methods and Protocols (病毒载体用于基因治疗的方法与流程)	Manfredsson, FP; Benskey, MJ	Springer Nature (施普林格·自然)	2019	/

注：截至 2020 年 3 月 31 日，Web of Science 数据库统计结果

基于广泛且公开的腺病毒载体技术知识的积累，在康希诺的疫苗产品开始研发之前，一些商业制药企业就已经开始尝试将腺病毒技术应用在各类疫苗产品的开发上。尽管由默克公司开发的首个以重组腺病毒作为载体的 HIV 疫苗，在 2003 年-2006 年的大规模临床试验 (STEP) 中未能取得令人满意的结果，但在此之后，基于腺病毒载体技术而开发的多款疫苗却陆续开始在全球范围内进入了临床试验阶段。商业制药企业参与的重组腺病毒载体疫苗研发情况具体如下表（不含康希诺所开发的产品及全球范围内的新冠肺炎疫苗产品）所示：

序号	腺病毒载体	腺病毒基因	重组基因表达	适应症	临床阶段	研发企业
1	ChAd3-EBO-Z	E1 敲除	糖蛋白	埃博拉病毒病	I/II	GSK
2	Ad26-EBOV-Z/MVABN-Filo (Prime/Boost)	E1 和 E3 敲除	糖蛋白	埃博拉病毒病	III	Johnson & Johnson
3	HAd6-Nsmut/VhAd3NSmut 或 CHAd3NSmut/HAd6NSmut (Prime/Boost)	E1 敲除	非结构化蛋白	丙型肝炎	I	ReiThera
4	AdCh3NSmut/Ad6NSmut	E1 敲除	非结构化蛋白	丙型肝炎	I	ReiThera
5	HAd5-HA (VXA-1.1)	E1 敲除	血细胞凝集素和双链 RNA 佐剂	H1N1 流感	II	Vaxart
6	HAd5-HA	E1/E3 敲除	血细胞凝集素	H5N1 流感	I	Altimmune
7	HAd4-HA5-Vtn HA	E3 部分敲除	血细胞凝集素	H5N1 流感	I	Emergent BioSolutions
8	HAd35-CSP/HAd26-CSP Vectors (Prime/Boost)	E1 和 E3 敲除	环孢子抗原	疟疾	I/II	Johnson & Johnson
9	HAd35-TB Antigens/MVA85A (Prime/Boost) (AERAS-402, BCG)	E1 敲除和 HAd5 E4 orf6 替换	结核病抗原	结核病	I	Aeras; Johnson & Johnson; Emergent BioSolutions
10	HAd35-TB Antigens (AERAS-402)	E1 敲除和 HAd5 E4 orf6 替换	结核病抗原	结核病	II	Aeras; Johnson & Johnson
11	HAd4-mgag, HAd4-EnvC150 单独或组合	复制型	HIV Gag 和 Env	HIV 传染病	I	Emergent BioSolutions
12	Ad26.Mos.HIV (Ad26.Mos.1.Env	E3 或	HIV Gag、	HIV 传染	I/II	Johnson &

	+ Ad26.Mos1.Gag-Pol + Ad26.Mos2.Gag-Pol)/MVAMosaic (Prime/Boost)	E3/E4 敲 除	pol 和 Env	病		Johnson
--	--	--------------	-----------	---	--	---------

资料来源：ClinicalTrials.gov 网站

关于腺病毒载体技术研究的发展演变过程说明，与腺病毒载体相关的基础知识与研究成果数十年来都是在全球范围内共享的，是公开可获得的；而多家制药企业陆续应用腺病毒载体于各类疫苗产品的研发之上，则说明各个厂家均通过积累基础通识并辅以自身经验，各自形成了可用于开发疫苗的专有的腺病毒载体技术。康希诺正是采用与行业内公司相类似的方式，在学习腺病毒载体相关公开知识的基础上，结合公司的现有技术以及疫苗开发经验，建立起了公司自主拥有的专有技术——腺病毒载体疫苗技术。该技术作为可将腺病毒载体应用于各类疫苗开发的通用平台，核心体系包括腺病毒毒种库的建立和放行、腺病毒载体的转染表达、载体疫苗的制备纯化以及腺病毒载体疫苗的制剂技术等。

在对腺病毒载体相关知识持续不断进行学习钻研的基础之上，公司在获得 McMaster University 结核病加强疫苗（Ad5Ag85A）的开发权力后，快速建立起了关于该产品的生产工艺和质量标准。在该产品的研发过程中，公司完善了在腺病毒载体疫苗的开发中从抗原选择、载体构建、细胞培养，到中试生产、制剂制备等方面的全流程综合技术体系，进一步充实了公司自有知识产权的腺病毒载体疫苗技术平台。

综上所述，加拿大 McMaster University 授权公司开发结核病加强疫苗（Ad5Ag85A）的内容仅适用于该疫苗产品，其中所涉及的重组结核病腺病毒载体技术无法直接用于对其他疫苗产品的开发。而公司通过自身积累建立起的腺病毒载体疫苗技术，是适用于各类重组腺病毒载体疫苗开发的通用技术平台，是公司通过自身学习相关知识并依靠行业经验研究开发出的技术体系，与加拿大授权的结核病加强疫苗产品的相关技术并非相同范围内的概念。基于公司的腺病毒载体疫苗技术平台，公司已成功研发了埃博拉病毒病疫苗 Ad5-EBOV，并有重组新型冠状病毒疫苗（腺病毒载体）正在临床试验中。

发行人已在招股说明书“第六节业务和技术”之“九、发行人核心技术及研发情况”之“（五）授权许可或合作研发情况”之“1、与主要产品有关

的授权许可协议或合作研发协议”之“（1）公司被授权许可协议”之“1）与加拿大McMaster University签署的独家许可协议”补充披露如下：

“

加拿大 McMaster University 授权公司开发结核病加强疫苗（Ad5Ag85A）的内容仅适用于该疫苗产品，其中所涉及的重组结核病腺病毒载体技术无法直接用于对其他疫苗产品的开发。公司通过自身积累建立起的腺病毒载体疫苗技术体系，是适用于各类重组腺病毒载体疫苗开发的通用技术平台，与该协议授权的结核病加强疫苗产品的相关技术并非相同范围内的概念。

”

问题 3. 关于发行人产品管线面临的风险和竞争格局

3.1 根据问询回复，发行人产品管线除 Ad5-EBOV 外，目标市场均为非免疫规划市场。此类疫苗由公众自费购买。又根据问询回复，MCV4 未来产品上市销售，面临的主要风险来自中国流脑整体发病率不高，导致预防的需求被忽略。因此，在 MCV4 市场推广过程中，公司将开展大量的对于公众流脑预防的教育工作。

请发行人披露：（1）除 Ad5-EBOV 外的发行人其他核心产品，相关疾病的发病率、接种率等情况；（2）结合相关疾病的发病率、接种率等情况，补充分析各产品是否面临发病率较低、目标人群尚未大范围普及接种意识，愿意购买发行人产品较低等商业化风险，请发行人根据实际情况进行信息披露以及重大事项提示。

请发行人结合上述情况进一步补充说明发行人核心产品的市场空间预测是否客观、合理。

3.2 根据问询回复，从 2014 年至 2018 年度中国脑膜炎球菌疫苗批签发量来看，MCV2-hib 自 2016 年起快速上升。又根据问询回复，目前市面上唯一的 MCV2-Hib 产品为智飞绿竹生物的 MCV2-Hib 产品不予再注册，但同时成都欧林生物和智飞绿竹生物在研的 MCV2-Hib 疫苗未来可以成功注册上市，在预防领域上将与发行人的 MCV2 和 MCV4 有重叠，有可能成为发行人产品的潜在竞争对手。

请发行人完善招股说明书相关信息披露，如在现实商业环境中确为发行人各项在研产品竞争对手或潜在竞争对手的，应在招股说明书中进行披露，并明确披露竞争关系对发行人产品未来销售可能的影响。

3.3 请补充说明发行人研发管线各产品在接种次数、接种后获得的保护周期上与竞争对手的差异，并根据实际情况进行信息披露和风险提示。

3.4 从发行人问询回复中披露的 2018 年国内前十大疫苗销售测算数据来看，有 7 款产品属于并无任何免费疫苗覆盖的疾病预防，剩余 3 款有对应免费疫苗覆盖部分病种的均为联合疫苗。

请发行人补充说明：（1）对于发行人在研产品中也有免费疫苗覆盖的且不是联合疫苗的品种，如 MCV2、MCV4、DTcP 等，在国内目前的市场中，在商业化中是否面临着更高的与免费疫苗竞争的风险，如是，请进行相关风险提示及重大事项提示；（2）从接种对象需求和认知的角度，能够按更少的接种次数获得接种的需求是否远高于对技术稳定性和更好的技术数据的需求，请结合相关疫苗的销售数据进行评估，并进一步在招股说明书中充分揭示联合疫苗对于发行人产品，特别是即将进入商业化产品的市场空间拓展的不利影响。

3.5 根据问询回复及招股书披露，对于发行人的埃博拉疫苗，现暂时无法在除中国之外地区实现销售收入，后续公司将针对疫情爆发情况，与世界卫生组织、全球疫苗免疫联盟等国际组织以及其他国家的政府部门进行沟通和讨论，以探索未来该产品作为国际储备的可能性。

请发行人说明：（1）产品进入国际储备需要履行的程序和具备的条件是什么；（2）如进入国际储备的难度较大或可能性较低，请完善相应表述避免对投资者产生误导。

3.6 发行人产品管线中存在对于同种疾病预防布局了不同产品且面对同样消费人群的情况，如 MCV2 和 MCV4，又如 PCV13i 和 PBPV。

请发行人说明：上述产品是否面临彼此竞争风险，并根据实际情况进行风险提示。

回复：

3.1 根据问询回复，发行人产品管线除 Ad5-EBOV 外，目标市场均为非免疫规划市场。此类疫苗由公众自费购买。又根据问询回复，MCV4 未来产品上市销售，面临的主要风险来自中国流脑整体发病率不高，导致预防的需求被忽略。因此，在 MCV4 市场推广过程中，公司将开展大量的对于公众流脑预防的教育工作。

请发行人披露：（1）除 Ad5-EBOV 外的发行人其他核心产品，相关疾病的发病率、接种率等情况；（2）结合相关疾病的发病率、接种率等情况，补充分析各产品是否面临发病率较低、目标人群尚未大范围普及接种意识，愿意购买发行

人产品较低等商业化风险，请发行人根据实际情况进行信息披露以及重大事项提示。

请发行人结合上述情况进一步补充说明发行人核心产品的市场空间预测是否客观、合理。

（一）除 Ad5-EBOV 外的发行人其他核心产品，相关疾病的发病率、接种率等情况；

回复：

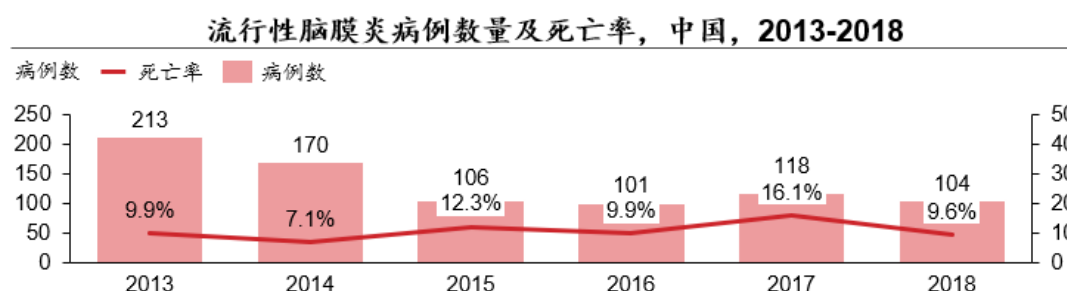
公司核心产品包括 MCV4、MCV2、婴幼儿用 DTcp、DTcP 加强疫苗、青少年及成人用 Tdcp、DTcP-Hib 联合疫苗、PBPV 和 PCV13i 等，聚焦于脑膜炎球菌、百白破和肺炎球菌三大疾病领域。

1、脑膜炎球菌的发病率和疫苗接种率情况

发行人在招股说明书“第六节业务与技术”之“二、发行人所处行业基本情况”之“（三）公司所处行业基本情况及发展概况”之“3、细分产品市场概况”之“（2）脑膜炎球菌疫苗”补充披露如下：

“

根据中国疾病预防控制中心数据，由于脑膜炎球菌疫苗长期被纳入国家免疫规划中，中国新生儿脑膜炎球菌疫苗的整体接种率在 99.7% 左右，其中根据批签发数据计算，2019 年中国一价和二价脑膜炎球菌疫苗的接种率约 89%，四价脑膜炎球菌疫苗的接种率约 11%。与疫苗高接种率相对应的是疾病的低发病率和死亡率，根据中国疾病预防控制中心统计，我国流行性脑膜炎年新发病例数长期保持在 100-200 人左右，并仍处下降趋势，具体情况如下：



数据来源：中国疾病预防控制中心，灼识咨询

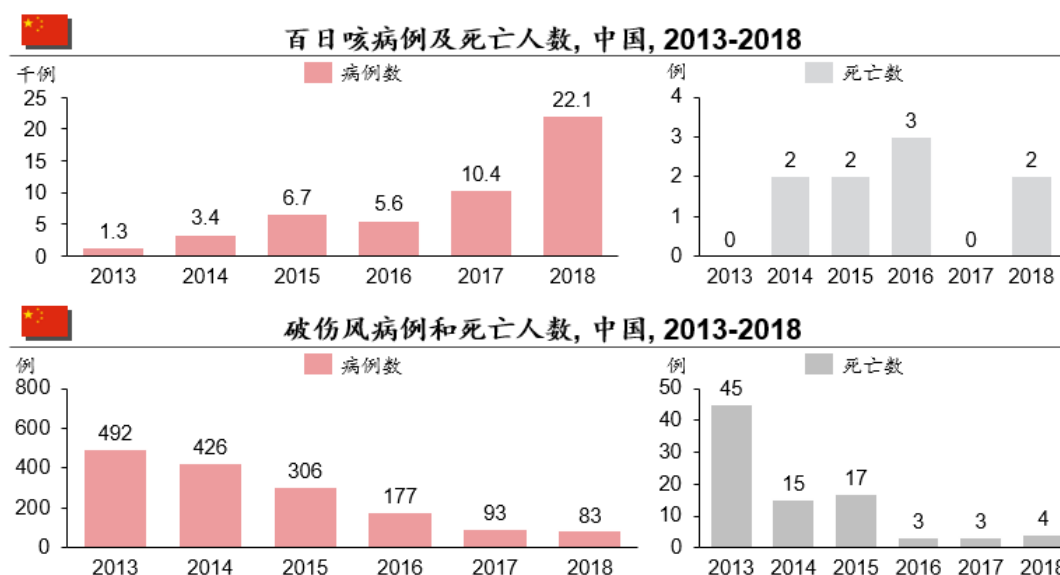
”

2、百日咳、白喉、破伤风的发病率和疫苗接种率情况

发行人在招股说明书“第六节业务与技术”之“二、发行人所处行业基本情况”之“（三）公司所处行业基本情况及发展概况”之“3、细分产品市场概况”之“（3）百日咳、白喉和破伤风疫苗”补充披露如下：

“

根据中国疾病预防控制中心数据，中国新生儿百白破疫苗的整体接种率在99.7%左右，其中根据批签发数据计算，2019年中国百白破DTaP疫苗的接种率约84%，百白破多联苗的接种率约16%。与疫苗高接种率相对应的是疾病的低发病率和死亡率，根据中国疾病预防控制中心统计，我国自2006年后已无白喉病例报告，而破伤风病例数也在逐年下降。2018年中国百日咳复发流行，病例数为22,057人，具体情况如下：



数据来源：中国疾病预防控制中心，灼识咨询

”

3、肺炎球菌的发病率和疫苗接种率情况

发行人在招股说明书“第六节业务与技术”之“二、发行人所处行业基本情

况”之“(三)公司所处行业基本情况及发展概况”之“3、细分产品市场概况”之“(4)肺炎球菌疫苗”补充披露如下:

“

肺炎球菌疫苗不在我国的国家免疫规划中,因此其接种率相较被列入免疫规划的疫苗而言较低。肺炎有年龄相关的易感性,主要侵犯6月龄至2岁儿童。根据批签发数据计算,2019年中国肺炎球菌疫苗PCV13在新生儿中的接种率约为8.1%,而PPV23则不能用于2岁以下儿童。而在发病率统计方面,根据中国卫生统计年鉴中肺炎出院人数推算,2018年中国5岁以下儿童的肺炎发病率约为3%,病死率在0.5%左右。

”

(二)结合相关疾病的发病率、接种率等情况,补充分析各产品是否面临发病率较低、目标人群尚未大范围普及接种意识,愿意购买发行人产品较低等商业化风险,请发行人根据实际情况进行信息披露以及重大事项提示。

回复:

公司核心产品包括预防脑膜炎球菌的脑膜炎球菌结合疫苗、预防百白破的组分百白破联合疫苗以及预防肺炎球菌的肺炎球菌结合疫苗,针对相关疾病的发病率、接种率等情况,发行人未来在商业化过程中的风险分析如下:

1、脑膜炎球菌结合疫苗和组分百白破联合疫苗

根据中国疾病预防控制中心统计,我国脑膜炎球菌和百白破疾病的发病率和死亡人数近年来一直维持在较低水平。虽然低发病率存在让公众忽略相关预防需求的可能,但这些疾病的低发病率实际正是相关疫苗在我国接近100%接种率所带来的结果,低发病率的成果仍需要持续的高接种率来维持。以我国脊髓灰质炎的防治工作为例,自1994年后,我国再无本土野生脊灰病毒病例发现,即处于无脊髓灰质炎病症的状态,但根据中国疾病预防控制中心数据,我国脊髓灰质炎疫苗近年来接种率仍保持在99.5%以上。因此在疫苗行业之中,即便连续多年无病例报告,但基于疾病发病的严重程度与传染性,相关疫苗接种率仍然会维持在很高水平。

由于流行性脑膜炎具有起病快、致死致残率高的特点，而白喉、百日咳和破伤风则具有较强的人际传染能力，因此我国极为重视对这些疾病的防范与控制，国家通过将相关疫苗列入强制免疫规划，也有效地增强了公众对相关疫苗接种的意识培养。

我国目前市场上一直存在着非免疫规划疫苗对免疫规划疫苗的替代现象。对脑膜炎球菌疫苗来说，两价的结合疫苗（MCV-AC）、三联疫苗（MCV-AC-Hib）和四价的多糖疫苗（MPV-ACWY），均有替代多糖（MPV-A）疫苗和多糖疫苗（MPV-AC）的趋势，按 2019 年批签发数据计算，两价的结合疫苗（MCV-AC）、三联疫苗（MCV-AC-Hib）和四价的多糖疫苗（MPV-ACWY）的接种率已分别达到约 19%、10%和 10%；而百白破疫苗市场上也存在着五联苗、四联苗对免疫规划三联苗 DTaP 的替代现象，按 2019 年批签发数据统计，五联苗、四联苗的接种率均在 6%左右。统计数据表明公众有意愿选择非免疫规划疫苗替换免疫规划疫苗。

由于公司在脑膜炎球菌疫苗市场中的核心产品能够比当前主流接种的免疫规划疫苗（MenA 和 MPSV2）更有效地诱发小年龄组婴幼儿的免疫；而公司在百白破疫苗市场中的核心产品则能够比当前主流接种的免疫规划疫苗（共纯化 DTaP）更能保证各批次疫苗间的定量，因此公司产品将能为接种者提供更安全有效且稳定的免疫保护，上市后有望实现对较早代际产品的替代。随着居民消费水平的提高和对非免疫规划品种接种意识的增强，接种者对于疫苗品种的安全性和有效性会有更高的要求。在发达国家的成熟疫苗市场中，以 MCV4 疫苗为例，2005 年 MCV4 疫苗在美国上市之后，该疫苗一直都是美国 CDC 推荐的预防脑膜炎的首选接种方案。2019 年 Menactra 和 Menveo（MCV4 疫苗）在美国市场的销售额合计已超过 8 亿美元，是美国青少年最主要接种的预防脑膜炎的优质疫苗产品。

2、肺炎球菌结合疫苗

根据中国卫生统计年鉴中肺炎病例出院数推算，2018 年我国 5 岁以下儿童的肺炎发病率约为 3%，相对其它免疫规划疫苗所针对的疾病较高；而根据灼识咨询测算，我国新生儿对肺炎球菌疫苗 PCV13 的接种率仅为 8.1%，相对其它免

疫规划疫苗较低。和美国相比，美国 CDC 建议所有新生儿均接种 PCV13 疫苗，根据美国 CDC 针对 2015-2016 年出生的新生儿疫苗接种情况统计，美国两岁以下婴幼儿 3、4 剂次 PCV13 疫苗的接种率分别达到 92.0%和 81.0%。另根据 WHO 的统计，目前世界范围内，也仅有包括我国、印度、印尼、伊朗、土库曼斯坦、乌克兰等少数几个国家还未将 PCV13 纳入国家免疫规划的范围内。因此，对比发达国家的成熟疫苗市场，我国肺炎球菌结合疫苗的相关市场在未来还有着非常大的增长空间。

从我国目前肺炎球菌疫苗 PCV13 的接种率和销售数据变化趋势来看，PCV13 疫苗自 2016 年在我国开始商业化起，接种率已快速上升至 8.1%，根据批签发数据计算的销售额近年来也已在中国疫苗市场中排进前三。由以上数据均可以看出，我国居民对高质量、保护范围更广的肺炎球菌结合疫苗产品的接受度在逐年上升，接种意识较强，具有较强的支付意愿。

因此，综上所述，公司的脑膜炎球菌结合疫苗、组分百白破联合疫苗和肺炎球菌结合疫苗在商业化过程中，所面临的发病率较低、目标人群尚未大范围普及接种意识、愿意购买发行人产品意愿较低等相关风险较低。

发行人已在招股说明书“第四节风险因素”之“三、公司商业化风险”之“（八）部分核心产品对应疾病发病率低、接种率高，导致公众购买非免疫规划疫苗意愿低的风险”中补充披露如下：

“

公司部分核心产品所对应的疾病发病率相对较低，例如我国流行性脑膜炎年新发病例数长期保持在 100-200 人左右，并仍处下降趋势；我国自 2006 年后已无白喉病例报告，而破伤风病例数也在逐年下降；2018 年中国百日咳复发流行，病例数为 22,057 人。由于此类疾病或具有起病快致死致残率高的特点，或具有较强的人际传染能力，我国已严加重视对这些疾病的防范与控制。根据中国疾病预防控制中心数据，中国新生儿脑膜炎球菌疫苗的整体接种率在 99.7%左右，百白破疫苗的整体接种率在 99.7%左右，保持了较高的接种率。

我国非免疫规划疫苗的接种率较发达国家相比存在较大差距，肺炎球菌疫

苗不在我国的国家免疫规划中，2019 年中国肺炎球菌疫苗 PCV13 在新生儿中的接种率约为 8.1%。

由于脑膜炎、百白破疫苗的较高接种率和较低的死亡率，目标人群尚未大范围普及接种非免疫规划疫苗意识，存在现阶段购买发行人产品意愿较低等商业化风险。

”

（三）请发行人结合上述情况进一步补充说明发行人核心产品的市场空间预测是否客观、合理。

回复：

1、发行人对疫苗的整体市场空间预测客观、合理

中国居民对非免疫规划疫苗产品的接种意识正在逐渐提高。根据灼识咨询测算，2019 年脑膜炎球菌疫苗市场的非免疫规划疫苗的接种率已达 21.1%；百白破疫苗市场的非免疫规划多联苗的接种率已从 2017 年的 4.9%提升至 2019 年的 9.4%，其中五联苗潘太欣根据批签发数据计算的销售额在中国疫苗市场中已排进前十；辉瑞的 13 价肺炎多糖结合疫苗（PCV13）根据批签发数据计算的销售额在中国疫苗市场中已排进前三。且潘太欣和辉瑞 PCV13 近年来还持续出现产品供不应求的情况。中国非免疫规划疫苗市场当前仍远未达到饱和，未来有望持续快速发展。

同时，对于发行人核心产品所涉疾病，我国目前被列入国家免疫规划疫苗的产品在发达国家疫苗市场中均已实现了更优质产品的替代。在发达国家疫苗市场中，流脑多糖疫苗已被结合疫苗完全替代；百白破疫苗也已不再推荐和使用共纯化疫苗 DTaP。因此，从发达国家的发展经验来看，高品质疫苗的上市将形成对旧疫苗的优势替代趋势，随着我国随着居民对疫苗付费意愿的提高和优质疫苗供给的不断上升，优质疫苗将逐渐替代目前的传统疫苗。

此外，随着当前新冠疫情等重大突发公共卫生事件在全国以及世界范围内的蔓延，各地政府对公共卫生事业的投入有望进一步增强。受此次事件的影响，我国居民对公共卫生的预防意识也会得到相应的提升。因此，对于我国整体的疫苗

市场而言，各级政府和居民的消费可能将进一步加大，从而有利于公司核心产品的销售和推广。

2、发行人对核心产品在具体细分市场上的预测客观、合理

（1）MCV2 和 MCV4 的市场规模预测依据

发行人对 MCV2 和 MCV4 的未来市场规模预测，是由未来中国新生儿人口乘以 MCV2 和 MCV4 的渗透比例得出接种人数，考虑产品接种剂数，再乘以产品销售价格从而得出市场规模。其中新生儿人口数据来源于国家统计局及联合国的客观数据，并对未来进行谨慎性预测，MCV2 和 MCV4 的渗透比例则是基于历史接种数据加上未来中国非免疫规划疫苗市场预计将出现较大增长而做出的预测，产品接种剂数参照各产品说明书。

自 2017 年以来，多款全球顶级疫苗例如 PCV13、HPV 疫苗等在中国获批后，其销量在短时间内呈现爆发式上涨。从中可以看到中国消费者对于保护范围更广的高质量非免疫规划疫苗的需求极为旺盛，主观上对于相对昂贵的疫苗品种价格敏感度较低，支付意愿强；同时，根据灼识报告数据，当前中国人均疫苗支出仅约为美国人均疫苗支出的 1/20，客观上中国消费者在非免疫规划疫苗市场上的投入也存在较大上升空间。由于 MPSV2 及 MPSV4 产品无法有效诱导 2 岁以下儿童的免疫应答，故结合疫苗较多糖疫苗相比有较大优势。随着在研 MCV2 产品的陆续获批，产能的扩充，以及 MCV4 产品在国内市场的上市，预计流脑结合疫苗会逐渐取代流脑多糖疫苗。

中国脑膜炎球菌疫苗各产品类别的实际批签发量统计如下表所示：

单位：万支

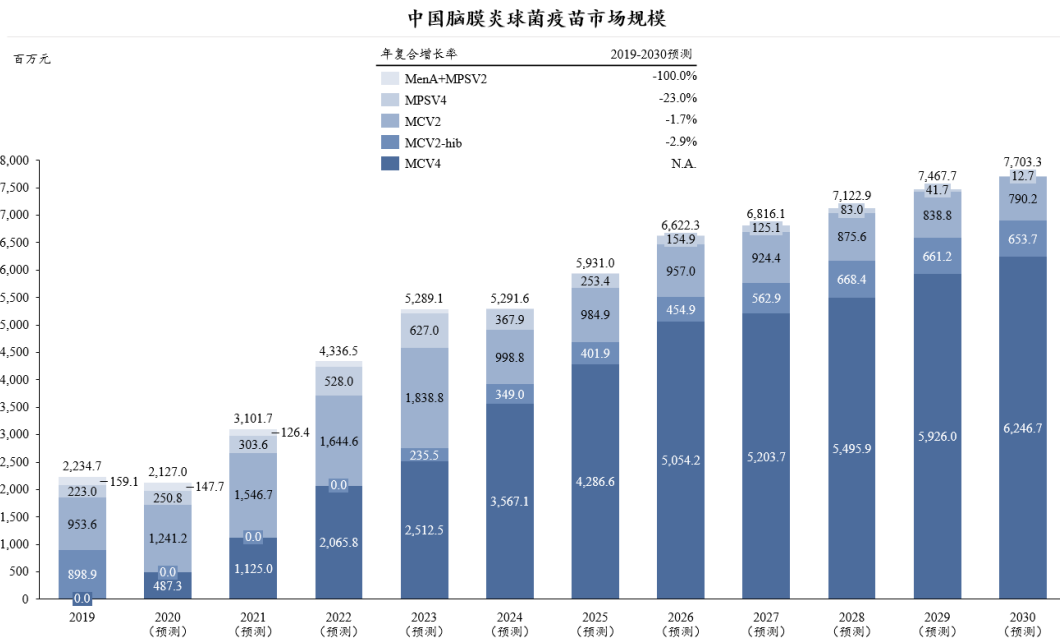
疫苗名称	2014 年度	2015 年度	2016 年度	2017 年度	2018 年度	2019 年度
MenA	996	1,109	1,320	1,429	1,450	401
MPSV2	2,804	2,834	2,028	3,402	4,259	4,145
MPSV4	1,018	659	446	396	496	338
MCV2	704	479	275	540	477	791
MCV2-Hib	34	489	22	470	644	428
总计	5,556	5,570	4,091	6,237	7,326	6,104

数据来源：中国食品药品检定研究院，灼识咨询

由于我国将部分脑膜炎球菌多糖疫苗纳入了国家免疫规划，故该类疫苗接种率较高，根据历史批签发数据，我国婴幼儿脑膜炎球菌疫苗接种率长期保持在99%以上，接种意识极高。近年非免疫规划疫苗（MCV2 及 MCV2-Hib）所占的比重逐年上升，按批签发量计算的市场份额占比已从2017年的16.2%上升至2019年的约20%。同时，由于智飞生物 MCV2-Hib 的注册批件被终止，在经工艺改进的在研 MCV2-Hib 被批准上市之前，MCV2-Hib 的市场份额将被其他疫苗所代替。由于，MCV2 结合疫苗能用于2岁以下儿童，且免疫效果经临床试验数据证实优于多糖疫苗，预计有被纳入国家免疫规划的趋势，同时多糖疫苗 MenA 及 MPSV2 可能逐渐被淘汰。

目前国内用于2岁以上加强接种的四价流脑多糖疫苗 MPSV4 由于其持续保护效果欠佳已在发达国家被 MCV4 产品取代，2019年国际上已批准的两款 MCV4 疫苗：Menactra 和 Menveo 在美国市场的销售额合计已超过8.3亿美元。随着发行人四价流脑结合疫苗 MCV4 的上市，预计会逐渐成为国内针对3月龄到6岁婴幼儿及儿童的更优选择。自2005年 MCV4 疫苗在美国上市之后，该疫苗一直都是美国 CDC 所推荐的预防脑膜炎的首选接种方案。根据美国传染病基金会的统计，自 MCV4 上市后，美国青少年 MCV4 接种率已从2006年的约10%快速提升至2010年的63%。另据美国 CDC 发布的关于青少年免疫覆盖的统计报告，2018年美国 MCV4 疫苗的免疫覆盖数据情况如下：大约86.6%的17岁青少年至少接种过一支 MCV4 疫苗；大约50.8%的17岁青少年至少接种过两支 MCV4 疫苗。考虑到支付能力的差距以及其他免疫规划疫苗的竞争影响，我国 MCV4 疫苗接种率预计在2030年会达到40%左右，接种人群规模将超过500万人。按照每人3-4支 MCV4 疫苗的标准免疫程序计算，预计我国 MCV4 疫苗市场规模在2030年可达到62.5亿元人民币。

基于以上逻辑假设，可得出未来10年我国 MCV2 和 MCV4 的市场规模预测如下图所示：



数据来源：中国食品药品检定研究院、NMPA、灼识咨询报告

(2) DTcP 产品市场规模预测依据

发行人对婴幼儿用 DTcP 和 DTcP 加强疫苗的未来市场规模预测，是由未来中国相应疫苗的适龄接种人口乘以疫苗的渗透比例得出接种人数，考虑产品接种剂数，再乘以产品预期销售价格从而得出市场规模。其中人口数据来源于国家统计局及联合国的客观数据，并对未来进行谨慎性预测，婴幼儿用 DTcP 和 DTcP 加强疫苗的渗透比例则是基于历史接种数据加上未来中国非免疫规划疫苗市场预计将出现较大增长而做出的预测，产品接种剂数参照各产品说明书。

中国目前在售及在研的有两类技术的百白破疫苗，即共纯化DTaP疫苗和组分DTcP疫苗。共纯化DTaP疫苗的生产过程涉及百日咳抗原的共纯化，其工艺特点可能会导致保护性抗原成分不确定。相对而言，DTcP疫苗的每种百日咳抗原会进行单独生产，之后按固定比例混合，从而确保保护性抗原明确且质量稳定。

按批签发量计，2019年国内百白破疫苗市场中96.4%为共纯化DTaP疫苗，而欧美大多数发达国家普遍使用DTcP疫苗，且免疫程序为2岁以内的4针基础免疫及4-6岁的加强免疫。目前国内的共纯化DTaP疫苗仅能用于2岁以下婴幼儿的4针基础免疫，不能用于4-6岁的加强免疫接种。国内市场对于抗原明确、

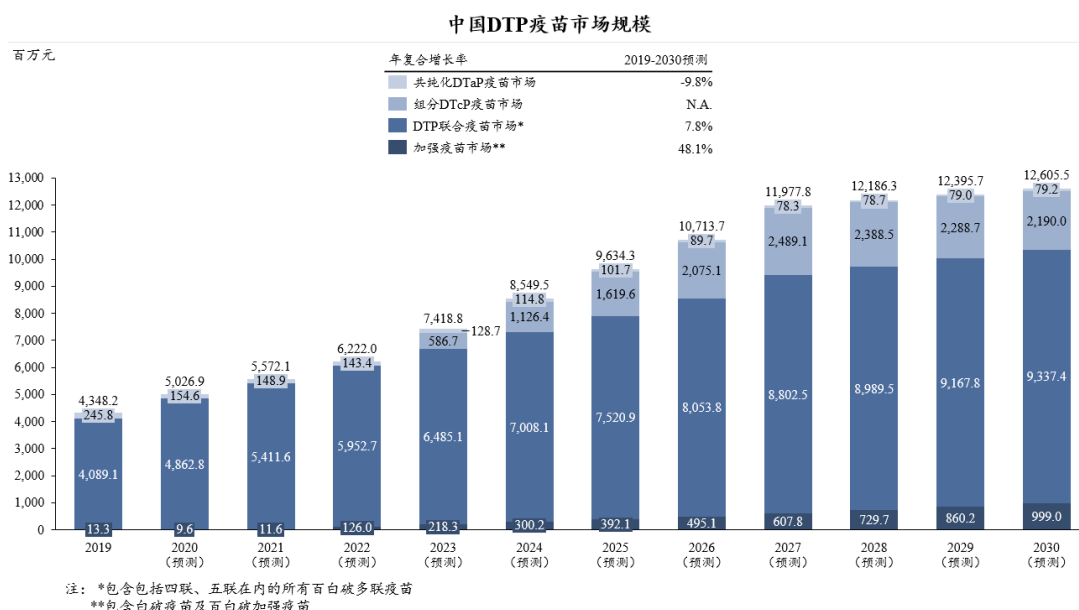
免疫保护效果更持久、质量更稳定的组分百白破疫苗的需求十分迫切，预计DTcP疫苗上市后在国内将逐步取代共纯化DTaP疫苗。

此外，DTcP疫苗也是多联疫苗开发与生产的基础。中国唯一拥有组分DTcP的疫苗是赛诺菲巴斯德的潘太欣，系DTcP-IPV-Hib联合疫苗，在国内获批准接种对象为2岁以下婴幼儿。除此之外尚无国内厂家获批生产组分百白破疫苗。公司旨在开发组分明确、安全性好，免疫原性强，产量高的DTcP疫苗产品组合，公司目前在百白破疫苗产品的布局中包括婴幼儿用DTcP、DTcP加强疫苗、青少年及成人用TdcP及DTcP-Hib联合疫苗。

预计我国组分DTcP疫苗在上市后将逐步替代现有的共纯化DTaP，随着我国以DTcP为基础的多联苗的陆续上市，（包括共纯化百白破多联疫苗、组分百白破多联疫苗），百白破联合疫苗的整体市场规模将达到93.4亿元人民币。

中国的百白破疫苗市场以往主要针对新生儿和婴幼儿人群，近年百日咳疾病有复发趋势，尤其是在儿童和成人群体发病率逐年上升，为DTcP加强疫苗带来新的需求，因此公司DTcP加强疫苗在未来将有较大市场空间。由于我国目前没有能在4-6岁儿童中使用的百白破疫苗，因此计免中使用的是白破疫苗（无百日咳抗原成分）。公司在研的用于4-6岁儿童的DTcP加强疫苗有望在上市后逐渐替代目前市场中的白破疫苗，为儿童带来更全面的免疫保护。预计到2030年，该疫苗市场规模将达到近10亿元人民币。

基于以上逻辑假设，可得出未来10年我国婴幼儿用DTcP疫苗和DTcP加强疫苗的市场规模预测如下图所示：



数据来源：中国食品药品检定研究院、NMPA、灼识咨询报告

(3) 肺炎领域产品市场规模预测依据

目前国内已上市的肺炎球菌疫苗有 PPV23 多糖疫苗和 PCV13 结合疫苗，PCV13 主要用于 5 岁以下儿童，PPV23 主要用于成年人。2016 年辉瑞生产的 PCV13 产品 Prevnar 13 在中国获得进口注册批准；2019 年 12 月，沃森生物生产的 PCV13 在中国获批上市。

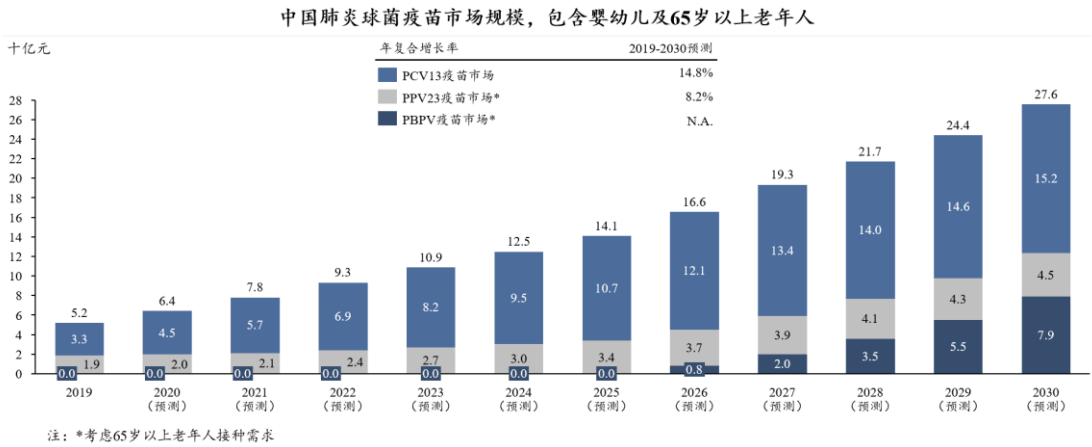
发行人在研的 PCV13i 与 PBPV 的未来市场规模预测，是由未来中国新生儿人口及老年人（65 岁以上）人口乘以目标产品的渗透比例得出接种人数，考虑产品接种剂数，再乘以产品预期销售价格从而得出市场规模。其中人口数据来源于国家统计局及联合国的客观数据，并对未来进行谨慎性预测，渗透比例则是基于历史接种数据加上未来中国非免疫规划疫苗市场预计将出现较大增长而做出的预测，产品接种剂数参照各产品说明书。

2019 年，辉瑞的 Prevnar 13 全球销售金额达 58.47 亿美元，占全球疫苗市场份额的 14.0%，是全球使用最为广泛的肺炎球菌多糖结合疫苗，也是唯一一款可用于全年龄组人群注射的肺炎疫苗，但该产品在中国仅获批适用于 2 岁以下儿童。公司正在研发的 PCV13i 与 Prevnar13 以及其他在研 PCV13 产品相比，在载体蛋白的选择与结合生产工艺方面进行了重大改进，在临床前研究中体现出了更好的保护性数据。

目前 PCV13 已经被全球 100 多个国家纳入免疫规划。美国 CDC 建议所有新生儿都接种 PCV13 疫苗，根据美国 CDC 针对 2015-2016 年出生的新生儿疫苗接种情况统计，美国两岁以下婴幼儿 3、4 剂次 PCV13 疫苗的接种率分别达到 92.0% 和 81.0%。随着接种意识的提高与疫苗的可及，预计我国在 2030 年约有 40% 左右的新生儿接种 PCV13 疫苗，根据每人 3-4 支的标准免疫程序计算，预计 2030 年中国 PCV13 疫苗市场规模将达到 152 亿元人民币。

目前多个发达国家 CDC 推荐 65 岁以上老年人接种肺炎疫苗，目前市场上针对 65 岁以上老年人的肺炎疫苗仅有一种 PPV23，是一种可以预防由 23 种肺炎链球菌血清型感染而引起的肺炎。然而肺炎链球菌有超过 90 种血清型，如果发行人研发的创新疫苗 PBPV 可以成功获批上市，其更高的血清型覆盖率（超过 98% 的肺炎球菌株覆盖率）及独特的保护作用机理，可预防 65 岁以上老年人的非侵入性肺炎及社区获得性肺炎。随着我国人口老龄化发展趋势及免疫保护意识的提高，预计更多 65 岁以上老年人将接种疫苗用于预防肺炎感染。预计到 2030 年中国成年人及老年人接种 PPV23 及 PBPV 的疫苗市场规模将达到 124 亿元人民币。

基于以上逻辑假设，未来 10 年我国肺炎疫苗的市场规模预测如下图所示：



数据来源：中国食品药品检定研究院、NMPA、灼识咨询报告

3.2 根据问询回复，从 2014 年至 2018 年度中国脑膜炎球菌疫苗批签发量来看，MCV2-hib 自 2016 年起快速上升。又根据问询回复，目前市面上唯一的 MCV2-Hib 产品为智飞绿竹生物的 MCV2-Hib 产品不予再注册，但同时成都欧林生物和智飞绿竹生物在研的 MCV2-Hib 疫苗未来可以成功注册上市，在预防

领域上将与发行人的 MCV2 和 MCV4 有重叠，有可能成为发行人产品的潜在竞争对手。

请发行人完善招股说明书相关信息披露，如在现实商业环境中确为发行人各项在研产品竞争对手或潜在竞争对手的，应在招股说明书中进行披露，并明确披露竞争关系对发行人产品未来销售可能的影响。

回复：

虽然市场上唯一的 MCV2-Hib 产品已于 2020 年 2 月接到药品监督管理部门出具的不予再注册审批意见通知单。但鉴于该产品在研企业正在按照符合现行的质量管理要求进行研发及工艺改进，在完成 III 期临床试验后有获批可能，且该产品在预防领域上和发行人的 MCV2、MCV4 一致，因此当前在研的 MCV2-Hib 产品仍为公司产品的潜在竞争对手。

目前中国以外没有 MCV2-Hib 的联苗组合产品。虽然在研的 MCV2-Hib 产品是公司 MCV2 和 MCV4 的潜在竞争对手，由于其为含有 Hib 的联苗产品，目前市场上 DTaP 四联苗、DTcP 五联苗亦均含有 Hib 成分，鉴于同类疫苗无法多次接种，公众对于上述联合疫苗较高的接种率将减少对 MCV2-Hib 的需求。而公司的 MCV2 和 MCV4 产品与相关的百白破联合疫苗彼此间则互不产生竞争，因此相较 MCV2-Hib，公司 MCV2 和 MCV4 会与百白破联合疫苗形成更为有效的组合竞争优势，有利于公司未来的产品销售。

此外，由于 MCV2-Hib 会与 MCV2、Hib 的单品疫苗都形成竞争关系，若而 MCV2 未来有替代 MPSV-A 被纳入国家免疫规划的趋势，并且 Hib 疫苗也有可能在未来被纳入国家免疫规划。因此，在未来两种单品疫苗都有望进入免疫规划疫苗范围的趋势下，MCV2-Hib 其销售也将受到一定程度的影响。

综上所述，发行人认为，在现实商业环境中，当前在研的 MCV2-Hib 产品确为公司 MCV2 和 MCV4 产品未来的潜在竞争对手，会对公司相关产品未来的上市销售产生一定影响，但其影响较为有限。

关于 MCV2-Hib 作为公司 MCV2 和 MCV4 潜在竞争对手的情况，发行人已在招股说明书“第六节业务与技术”之“三、发行人在行业中的竞争地位”之“（一）

发行人及发行人产品的市场地位”之“2、MCV4”和“3、MCV2”补充披露如下：

“

2、MCV4

.....

就2岁以下人群而言,公司 MCV4 现阶段将主要与国内已上市 MCV2 产品竞争。同时,公司 MCV4 与未来上市的 MCV2 疫苗、MCV2-Hib 联合疫苗也存在一定的潜在竞争关系。

.....

3、MCV2

.....

除已上市和在研的 MCV2 产品外,公司 MCV2 与未来上市的 MCV2 联合疫苗也存在一定的竞争关系。目前国内市场上存在的 MCV2 联合疫苗在研产品共有两款,分别为成都欧林生物和智飞绿竹生物在研的 MCV2-Hib 疫苗,若此联苗产品上市,将会对公司 MCV2 的未来销售产生一定影响,在研 MCV2-Hib 产品相关临床试验信息如下表所示:

厂商	疫苗	临床试验阶段	首次公示日期
成都欧林生物科技股份有限公司	A群C群脑膜炎球菌-b型流感嗜血杆菌(结合)联合疫苗	III期	2019/10/12
北京智飞绿竹生物制药有限公司	AC群脑膜炎球菌(结合)b型流感嗜血杆菌(结合)联合疫苗	III期	2019/5/14

资料来源:国家药品审评中心,灼识咨询

此前市场上获批的 MCV2-Hib 产品仅智飞绿竹生物一款疫苗,但其在 2020 年2月未取得再注册批准,MCV2-Hib 产品市场近年来的批签发数据如下表所示:

公司名称	批签发数(万支)						2019 年测算销售额(亿元) ^注
	2014	2015	2016	2017	2018	2019	
智飞绿竹	33.8	488.6	22.2	470.4	643.7	428.1	9.0
合计	33.8	488.6	22.2	470.4	643.7	428.1	9.0

数据来源：中国食品药品检定研究院，灼识咨询

注：2019 年测算销售额=2019 年批签发数量*该种疫苗中标价格

”

3.3 请补充说明发行人研发管线各产品在接种次数、接种后获得的保护周期上与竞争对手的差异，并根据实际情况进行信息披露和风险提示。

回复：

公司研发管线各产品在接种次数上与竞争对手间的差异情况如下表所示：

针对疾病	疫苗品种	研发企业	研发阶段	公开的免疫接种程序 ^注
埃博拉病毒病	Ad5-EBOV	康希诺	已获批	接种 1 次。
	VSV-EBOV	默沙东	已获批	接种 1 次。
	GamEvac	Gamaleya Research Institute	已获批	基础免疫 1 剂次，间隔 21 天加强 1 剂次。
脑膜炎球菌	MCV2	康希诺	注册 已受理	3 月龄婴儿：3 剂次免疫程序（0，1，2）； 6-23 月龄婴儿：2 剂次免疫程序（0，1）。
	MCV2	沃森生物	已上市	3~12 月龄婴儿：从 3 月龄开始，每隔 1 月接种 1 剂，共三剂； 13~24 月龄婴儿：暂按照 3~12 月龄免疫程序和剂量； 2-5 岁儿童：接种 1 剂。
	MCV2	罗益生物	已上市	初次免疫婴儿年龄从 6 月龄开始，基础免疫接种 2 针，每针间隔 1 月；年龄在 2 岁以上的儿童接种 1 针。 次年加强按各地的具体情况而定，通常为加强一次。
	MCV2	智飞绿竹	已上市	3~12 月龄婴儿：基础免疫 3 次，间隔一个月注射一次； 1~2 岁儿童：基础免疫 2 次，间隔一个月注射一次； 3 岁以上儿童或成人：基础免疫注射一次。
	MCV2	祥瑞生物	已上市	未披露。
	MCV2-Hib	欧林生物	III 期	2 月龄婴儿：共三剂； 3-5 月龄婴儿：共三剂； 6-11 月龄婴儿：共两剂； 1-5 周岁儿童：接种 1 剂。
	MCV2-Hib	智飞生物	III 期	3-5 月龄婴儿：基础免疫以 0，1，2 程序接种 3 剂； 6-11 月龄婴儿：以 0，1 月程序接种 2 剂； 12-71 月龄婴儿：接种 1 剂。

	MCV4	康希诺	注册 已受理	3月龄婴儿：3剂次免疫程序(0, 1, 2)； 6-23月龄婴儿：2剂次免疫程序(0, 1 或0, 3)； 2-6周岁健康儿童：1剂次免疫程序。
	MCV4	民海生物	III期	接种1次、2次或3次。
	MCV4	智飞生物	II期	3-5月龄婴儿：接种3剂疫苗； 6-11月龄婴儿：接种2剂疫苗； 1岁以上儿童：接种1剂。
	MCV4	兰州生物制品研 究所	II期	全程免疫3针。
	MCV4	沃森生物	I期	2-3月龄婴儿：共接种3剂； 7-23月龄婴儿：共接种2剂； 2岁以上儿童及成人：共接种1剂。
百日咳、白 喉、破伤风	DTcP	康希诺	I期	按2、3、4月龄或3、4、5月龄或2、4、 6月龄程序接种3剂；18-24月龄接种1 剂。
	DTcP	天坛生物	I期	按2、3、4月龄进行三剂基础免疫或按 3、4、5月龄进行三剂基础免疫；18-24 月龄时进行一次免疫。
	DTcP	武汉生物制品	I期	按2、3、4月龄或3、4、5月龄或2、4、 6月龄程序接种3剂；18-24月龄加强1 剂
	DTcP	民海生物	I期	未披露。
	DTaP-Hib	民海生物	已上市	按3、4、5月龄基础免疫接种3针；18 月龄加强接种1针。
	DTcP-IPV-Hib	赛诺菲巴斯德	已上市	2月龄起，间隔1或2个月连续接种3 剂；1至2岁期间加强1剂。
	DTcP 加强	康希诺	I期	4-6周岁进行1剂免疫。
	DTcP 加强	天坛生物	I期	4-6周岁进行1剂免疫。
肺炎球菌	PCV13i	康希诺	I期	2月龄（最小6周）婴儿：全程免疫4 剂，前3剂每剂间隔2个月，12~15月 龄接种第4剂； 3月龄婴儿：全程免疫4剂，前3剂每 剂间隔1个月，12~15月龄接种第4剂； 7~11月龄婴儿：全程免疫3剂，前两剂 间隔2个月，12~15月龄接种第3剂（第 3剂同第2剂至少间隔2个月）； 12月龄及以上儿童：免疫1剂。
	PCV13	辉瑞	已上市	2、4、6月龄婴儿进行基础免疫； 12~15月龄儿童进行加强免疫。
	PCV13	沃森生物	已上市	3针基础免疫和1针加强免疫的接种程 序； 6周龄至5岁的适龄儿童按照指导规范

				接种即可。
	PCV13	民海生物	III 期	2 月龄婴儿：0、2、4 月各接种 1 剂疫苗，12-15 月龄加强免疫 1 剂，共接种 4 剂；3 月龄婴儿：0、1、2 月各接种 1 剂疫苗，12-15 月龄加强免疫 1 剂，共接种 4 剂；7-11 月龄婴儿：0、2 月各接种 1 剂疫苗，12-15 月龄加强免疫 1 剂且与第 2 剂疫苗接种至少间隔 2 月，共接种 3 剂；12-23 月龄儿童：0、2 月各接种 1 剂疫苗，共接种 2 剂；24-71 月龄儿童：接种 1 剂疫苗。
	PCV13	兰州生物制品研究所	III 期	全程接种 4 剂：基础免疫 3 剂，加强免疫于 12~15 月龄接种 1 剂。
	PCV13	科兴控股	I 期	42~77 天龄婴儿：3 针次免疫程序；2~11 岁儿童、18 岁以上成人：1 针次免疫程序。
结核病	Ad5Ag85A	康希诺	Ib 期	目前仍处于临床进行中，最终的接种剂次会参照达到预期临床终点后的临床总结报告。
	AEC/BC02	安徽智飞龙科马生物	Ib 期	共注射 6 剂。
新型冠状病毒肺炎	重组新型冠状病毒疫苗（腺病毒载体）	康希诺	I 期	接种 1 次，最终的接种剂次会参照达到预期临床终点后的临床总结报告。
	mRNA-1273 (COVID-19)	Moderna	I 期	接种 2 次，间隔约 28 天注射一次。

信息来源：药物临床试验登记与信息公示平台以及相关公司官网和产品说明书

注：所有尚未获批的临床研究产品均为在国家药品审评中心（CDE）公开的临床方案

公司各产品在接种次数上与竞争产品之间的对比情况已在招股书说明书“第六节业务和技术”之“一、发行人主要业务情况”和“三、发行人在行业中的竞争地位”中分处进行了补充披露：

“

一、发行人主要业务情况

（一）发行人的主营业务、主要产品的基本情况及主营业务的收入构成

.....

2、主要产品

.....

(6) 重组新型冠状病毒疫苗（腺病毒载体）

.....

公司的重组新型冠状病毒疫苗（腺病毒载体）目前在临床试验中仅接种一针，较 Moderna 的 mRNA 疫苗少一针，在疫情紧急爆发时，一剂就能产生免疫应答而不用多次接种，更具优势。

.....

三、发行人在行业中的竞争地位

（一）发行人及发行人产品的市场地位

1、埃博拉病毒病疫苗 Ad5-EB0V

.....

Ad5-EB0V II 期临床试验的安全性数据显示，与默沙东 VSV-EB0V 临床相比，公司的 Ad5-EB0V 的严重不良事件发生率更低，而在接种次数上，Ad5-EB0V 与 VSV-EB0V 均为 1 次；

.....

2、MCV4

.....

公司 MCV4 疫苗根据接种者年龄，可以分别进行一次加强和两次、三次基础免疫的接种程序，与主要竞品的接种次数相当。

.....

3、MCV2

.....

公司 MCV2 疫苗根据接种者年龄，可以进行两次免疫接种程序或三次免疫接种程序，与主要竞品的接种次数基本相同。

.....

4、婴幼儿用在研 DTcP

.....

在接种次数方面，公司婴幼儿用 DTcP 疫苗的免疫接种程序与目前免疫规划中所用百白破疫苗产品的程序完全相同。

.....

5、DTcP 加强疫苗

.....

在接种次数方面，公司 DTcP 加强疫苗与目前国内 4-6 岁的白破疫苗的接种程序一致。

.....

8、PCV13 i

.....

在接种次数方面，公司 PCV13i 产品的免疫接种程序与 Prevnar 13 基本没有区别。

”

总体而言，除个别产品外，公司研发管线各产品在接种次数上与竞争对手间无明显差异。

而由于疫苗临床试验的终点设置一般为接种后规定时间内的安全性和有效性数据，若想获取疫苗保护期数据，需要在疫苗上市后对大规模接种者进行上市后研究。目前国内企业对于保护期数据鲜有披露，故公司无法通过公开渠道查询到竞争对手产品的保护期数据，亦无法进行相关比较。为加强国内疫苗接种后的监管，现行《疫苗管理法》第七章“疫苗上市后管理”特对产品上市后的追踪管理进行了明文规定。公司产品上市后，将严格按照相关法律法规的规定，开展疫苗上市后研究，持续完善与公司产品保护期相关的研究工作。

尽管当前公司研发管线各产品在接种次数上与竞争产品无明显差异，且产品

间的保护期差异尚不可获得,但若在未来竞争对手有在接种次数和保护期上更具优势的产品研发上市,则公司相关产品会面临一定的商业化风险。发行人已在招股说明书“第四节风险因素”之“三、公司商业化风险”之“(一)公司在研产品上市后,将面对已上市产品的激烈竞争”中补充披露如下:

“

疫苗行业竞争激烈。根据公司在研疫苗产品管线,公司产品上市后,将会与大型跨国公司和国内疫苗企业进行竞争。大型跨国公司和国内疫苗企业具有更丰富的产品商业化经验,具有更强的资本实力、人力资源。虽然公司在研产品获得临床有效数据,但竞争对手及未来潜在的新进入者也会不断完善产品工艺、技术。未来,若其它疫苗企业有在接种次数和保护期上更具优势的产品研发上市,则公司相关竞品亦会面临一定的商业化受限的风险。

”

3.4 从发行人问询回复中披露的 2018 年国内前十大疫苗销售测算数据来看,有 7 款产品属于并无任何免费疫苗覆盖的疾病预防,剩余 3 款有对应免费疫苗覆盖部分病种的均为联合疫苗。

请发行人补充说明:(1)对于发行人在研产品中也有免费疫苗覆盖的且不是联合疫苗的品种,如 MCV2、MCV4、DTcP 等,在国内目前的市场中,在商业化中是否面临着更高的与免费疫苗竞争的风险,如是,请进行相关风险提示及重大事项提示;(2)从接种对象需求和认知的角度,能够按更少的接种次数获得接种的需求是否远高于对技术稳定性和更好的技术数据的需求,请结合相关疫苗的销售数据进行评估,并进一步在招股说明书中充分揭示联合疫苗对于发行人产品,特别是即将进入商业化产品的市场空间拓展的不利影响。

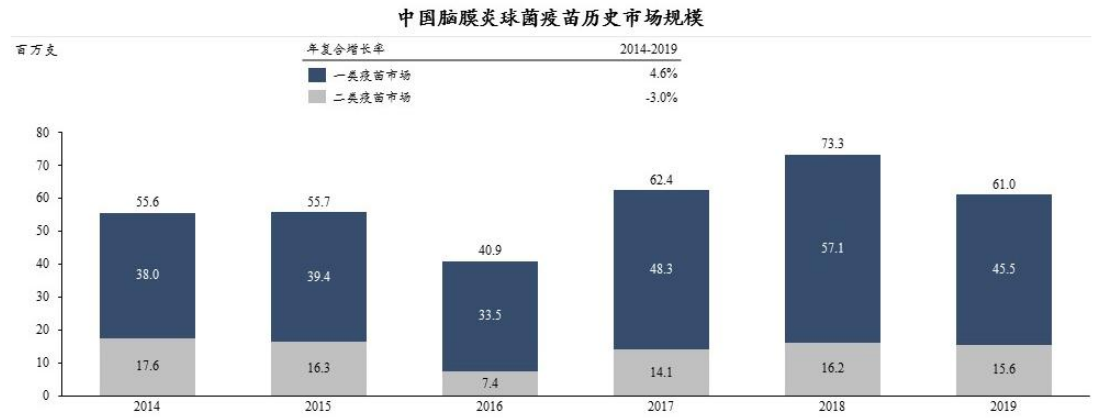
(一)对于发行人在研产品中也有免费疫苗覆盖的且不是联合疫苗的品种,如 MCV2、MCV4、DTcP 等,在国内目前的市场中,在商业化中是否面临着更高的与免费疫苗竞争的风险,如是,请进行相关风险提示及重大事项提示;

回复:

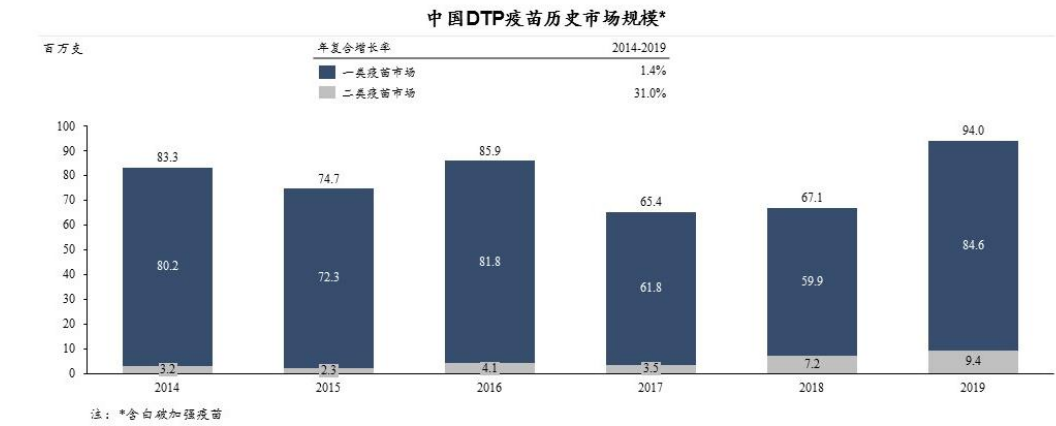
按照批签发量计算,我国目前疫苗市场以免疫规划疫苗为主。一方面,相较

于免疫规划疫苗产品，非免疫规划的疫苗产品价格通常更高，广大基层市场对疫苗产品的价格敏感性更高，一定程度限制了非免疫规划产品的推广。另一方面，公众对于自费的非免疫规划疫苗的临床优势的认识、消费理念和习惯尚处在逐步培养过程中，故总体上非免疫规划疫苗占比相对更低。

以脑膜炎球菌疫苗市场为例，2014 年至 2019 年，免疫规划脑膜炎球菌疫苗及非免疫规划脑膜炎球菌疫苗批签发量如下：



以百白破疫苗市场为例，2014 年至 2019 年，免疫规划百白破疫苗及非免疫规划百白破疫苗批签发量如下：



由上图可见，我国脑膜炎球菌疫苗及百白破疫苗市场中，免疫规划疫苗批签发量占比较高。但值得注意的是，虽然受 2016 年山东疫苗事件影响，非免疫规划疫苗产品接种量出现短暂下行，之后又迅速反弹，说明市场对于非免疫规划脑膜炎球菌疫苗及百白破疫苗的需求客观存在。

我国脑膜炎球菌疫苗、百白破疫苗接种者主要为婴幼儿，当前大部分家长尚未充分意识到非免疫规划疫苗在安全性、免疫原性的优势，故对自费购买非免疫规划疫苗意愿受限。但从欧美国家疫苗市场发展历程来看，随着公共卫生防疫知识的普及，公众对疫苗产品的理解越发深入。同时，公众收入水平不断提高，自费的非免疫规划疫苗市场占有率将逐渐上升。公司后续非免疫规划疫苗的市场推广中，需加大力度向广大不具备专业知识背景的公众进行学术推广和教育，普及免疫规划疫苗与非免疫规划疫苗的优劣势。该等推广工作预计需要一个逐步深入的过程，产品销售放量与公众对非免疫规划疫苗在安全性、免疫原性优势的认识和接受密切相关，存在不确定性。

除此之外，公司在研产品 MCV2、MCV4、DTcP 商业化后将面对已上市及在研的同类联合疫苗产品竞争，在我国市场主要竞争产品如下：

序号	公司产品	竞争产品名称	竞品生产厂家	竞争产品销售或研究状态
1	MCV2、 MCV4	A群C群脑膜炎球菌-b型流感嗜血杆菌（结合）联合疫苗（MCV2-Hib联合疫苗）	成都欧林生物科技股份有限公司	III 期临床
2		AC群脑膜炎球菌（结合）b型流感嗜血杆菌（结合）联合疫苗（MCV2-Hib联合疫苗）	北京智飞绿竹生物制药有限公司	III 期临床
3	婴幼儿用 DTcP、以及 公司后续上 市的 DTcP-Hib 联合疫苗	吸附无细胞百白破灭活脊髓灰质炎和 b 型流感嗜血杆菌（结合）联合疫苗（DTcP-IPV-Hib 联合疫苗）	赛诺菲巴斯德	已上市
4		吸附无细胞百白破 b 型流感嗜血杆菌联合疫苗（DTaP-Hib 联合疫苗）	北京民海生物科技有限公司	已上市
5		吸附无细胞百白破冻干 b 型流感嗜血杆菌联合疫苗（冻干剂型 DTaP-Hib 联合疫苗）	北京民海生物科技有限公司	III 期临床
6		吸附无细胞百白破/b 型流感嗜血杆菌联合疫苗（DTaP-Hib 联合疫苗）	武汉生物制品研究所有限责任公司	I 期临床

与竞品中的联合疫苗相比，公司 MCV2、MCV4、DTcP 预防疾病种类较少。受限于当前公众整体支付能力及对疾病预防意识，公众一般倾向于疾病覆盖种类更多的联合疫苗产品。已上市及在研的联合疫苗竞品，将会对公司产品形成市场竞争，对公司产品未来市场空间产生不利影响。

考虑疫苗市场长期发展趋势，公司在研产品未来存在一定的市场机会，主要如下：

1、公司产品相较免费疫苗有望具有更好的安全性、有效性和稳定性目前国内免费疫苗有升级换代的趋势

以脑膜炎球菌疫苗为例，目前在我国免疫规划中的多糖疫苗在发达国家中早已不再使用，MCV4作为质量最优的产品被WHO所推荐且在被广泛应用。公司的MCV2和MCV4对于目前国内免疫规划市场的多糖疫苗，亦有升级换代趋势。虽然MCV4并非联合疫苗产品，但在国际上同样获得了WHO以及发达国家市场的认可，可进一步说明是否为联合疫苗并非评价和推荐疫苗首选的标准。

以百白破疫苗为例，在发达国家市场上销售的百白破为组分百白破DTcP，而非共纯化DTaP。国内目前的免费疫苗无细胞百白破DTaP仅保护2岁以下婴幼儿，并不能作为加强疫苗有效提供持久的免疫保护，且存在有效抗原成分不能精确定量、不同批次之间存在差异、接种后局部反应和全身反应较强等缺点。因此，国内市场上对于以组分DTcP为基础开发的五联苗潘太欣，有着非常旺盛的需求，该产品在国内上市至今，存在长期供不应求的情况。因此，公司所研发的组分DTcP产品有望与当前产能受限的潘太欣一起，通过对接种者提供更好的免疫保护，在百白破疫苗领域实现对免费疫苗的有效替代。

2、突发公共卫生事件的爆发将提升公众对高质量疫苗的接种意识

伴随着此次新冠肺炎疫情影响的逐渐体现，政府及居民健康防护和免疫接种的意识都有可能得到进一步地提升。相对应地，我国对于优质高端疫苗（如HPV、PCV13和潘太欣等疫苗）本就强烈的市场需求，将进一步得到提升，公司核心产品将有更加广阔的市场前景。

综上所述，接种者或接种者家长在选择脑膜炎球菌疫苗和百白破疫苗时，如果以经济因素为优先考量，会倾向于选择免疫规划下的免费疫苗，如果以减少接种次数为优先考虑，会倾向于选择包含更多抗原的联苗。接种者或接种者家长在以下情况下会选择发行人的MCV和DTcP产品：

（1）选择公司MCV2和MCV4产品：认识到MCV疫苗优于免费脑膜炎多

糖疫苗；MCV-Hib 联合疫苗不可及或免疫程序不匹配，或已接种了流脑、Hib 疫苗中的一种；具有负担 MCV 疫苗的经济能力。

（2）选择公司 DTcP 产品：认识到 DTcP 疫苗优于免费百白破疫苗或其他 DTaP（非组分百白破疫苗）联合疫苗；DTcP-IPV-Hib 五联疫苗产能、供应受限或已接种 DTP、IPV、Hib 疫苗中的一种，或经济上不能负担五联疫苗；具有负担 DTcP 疫苗的经济能力。

发行人认为，公司的 MCV2、MCV4 和 DTcP 存在与免费疫苗之间的竞争，公司产品希望通过在产品安全性、有效性、稳定性上的优势，逐步实现对目前免费疫苗的替换，但这一过程受制于经济社会发展水平、人民群众接种优质疫苗的意识、行业政策和配套招标采购制度，需要较长的时间，且具有一定的不确定性。

关于公司产品与免费疫苗产品的竞争风险，发行人已在招股说明书“第四节 风险因素”之“三、公司商业化风险”之“（一）公司在研产品上市后，将面对已上市产品的激烈竞争”中进行补充披露风险如下：

“

发行人有1个产品已获得上市批准，2个产品已经提交NDA申请，6个产品处于临床研究阶段，但市场上有多个相同领域的治疗产品已销售或进入临床研究阶段，未来如果在研的竞争产品获批上市则可能加剧市场竞争。同时，公司产品所针对的适应症在市场中已有被纳入国家免疫规划的疫苗，相应产品在商业化时面临与免费疫苗竞争的风险。另外，境外已上市产品如果在境内完成注册申请则亦可在境内销售，发行人将面临与国外已注册产品的潜在竞争风险。发行人已获批上市产品及临床阶段在研产品的具体进展情况和境内外市场竞争情况如下：

”

（二）从接种对象需求和认知的角度，能够按更少的接种次数获得接种的需求是否远高于对技术稳定性和更好的技术数据的需求，请结合相关疫苗的销售数据进行评估，并进一步在招股说明书中充分揭示联合疫苗对于发行人产品，特别是即将进入商业化产品的市场空间拓展的不利影响。

回复：

1、安全性、有效性、稳定性为疫苗最重要的评价指标

疫苗直接用于健康人群，疫苗的安全性、有效性和稳定性永远是疫苗最重要的评价指标。疫苗临床试验的设计首先以上述指标是否达到要求作为最终目标，只有在上述指标相同的基础上，联合疫苗才会因其减少接种次数从而减少了接种带来的潜在安全风险、增加了接种的便利性而具有一定的市场优势。国内 MCV2-Hib 于 2020 年 2 月收到不予再注册的审批意见通知单，亦能体现监管机构对疫苗安全性和有效性的重视程度远超接种次数。但从接种对象需求和认知的角度，在安全性、有效性、稳定性能得到保障的前提下，减少接种次数能在一定程度上减少接种带来的安全性风险，增加市场需求。

2、优质的基础疫苗是发展联合疫苗的基础和根本

联合疫苗的开发并非任何疫苗的随意混合，需考虑联合后最终成品的稳定性、免疫程序的匹配性、各自部分的安全性等众多因素。针对公司产品所涉预防领域，发达国家的成熟疫苗市场中无脑膜炎球菌疫苗的联合疫苗以及 DTaP 的联合疫苗使用，百白破疫苗均以组分 DTcP 作为基础疫苗。故根据成熟疫苗市场经验，首先拥有安全、稳定、有效的疫苗产品是后续发展更多联合疫苗产品的基础与根本。公司目前在研的疫苗产品管线，均为该领域的优质疫苗，同时公司后续亦将在此基础上进行联合疫苗的开发。

3、全球畅销疫苗并非都以接种次数或是否为联合疫苗作为核心竞争力

在全球畅销的疫苗中，仍存在有许多需要进行多次接种的疫苗。例如，PCV13 的标准免疫程序为 2、4、6 月进行 3 剂基础免疫，12-15 月进行加强免疫；DTcP-Hib-IPV 的标准免疫程序为 2、3、4 月龄或 3、4、5 月龄进行 3 剂基础免疫，18 月 1 剂加强免疫。另外，全球前十大畅销疫苗中，PCV13、HPV、流感疫苗、带状疱疹疫苗、MCV4 疫苗等都不是联合疫苗产品，因此，接种次数以及是否为联合疫苗并不是评判疫苗质量和销售前景的主要依据。

4、国内优质联合疫苗供不应求，公司产品将填补市场需求空缺

与发行人产品构成竞争关系的联合疫苗在近年来的批签发数据及销售额测

算结果如下表所示：

联苗类型	生产厂家	批签发数（万支）						2019 年测算 销售额（亿 元） ^注
		2014	2015	2016	2017	2018	2019	
MCV2-Hib	智飞绿竹	33.8	488.6	22.2	470.4	643.7	428.1	9.0
DTaP-Hib	民海生物	21.1	119.6	132.1	142.6	515.1	477.3	13.4
DTcP-IPV-Hib	赛诺菲巴斯德	296.8	113.6	279.4	212.1	203.0	459.5	27.5

数据来源：中国食品药品检定研究院，灼识咨询

注：2019 年测算销售额=2019 年批签发数量*该种疫苗中标价格

从销售数据来看，对于 MCV2-Hib 产品，此前获批上市的仅智飞绿竹生物生产的一款疫苗，根据 2019 年批签发数据估算的年销售额在 9.0 亿元左右，但其在 2020 年 2 月未取得再注册批准，因此在新的在研 MCV2-Hib 产品获批前，市场上暂无与发行人 MCV2 和 MCV4 相关的竞品在售。

对百白破疫苗市场中的 DTaP-Hib 和 DTcP-IPV-Hib 产品而言，目前获批上市的产品分别为民海生物与赛诺菲巴斯德所生产，根据 2019 年批签发数据估算的年销售额在 13.4 亿元和 27.5 亿元左右，批签发数据逐年呈上升趋势。目前 DTcP-IPV-Hib 联合疫苗（潘太欣）在国内市场实际上供不应求的情况，公司的百白破产品上市销售，如果得到市场在安全、稳定、有效方面的认可，将形成对对包含 DTcP 联苗市场的有效补充，提高国内优质百白破疫苗的可及性。

综上所述，公司产品在与具有相同安全性、有效性、稳定性的联合疫苗竞争时会存在竞争劣势。另外，由于社会公众可能未能充分认识到产品质量的差异，而过于看重其他联合疫苗减少接种次数的优势，使得供公司在安全性、免疫原性等方面的优势无法获得市场认可，可能会存在一定的产品销售风险。

关于公司 MCV4 和 MCV2 产品与市场上 MCV2-Hib 联合疫苗之间的竞争关系，发行人已在招股说明书“第六节业务与技术”之“三、发行人在行业中的竞争地位”之“（一）发行人及发行人产品的市场地位”之“2、MCV4”和“3、MCV2”中进行披露如下：

“

2、MCV4

.....

就2岁以下人群而言,公司 MCV4 现阶段将主要与国内已上市 MCV2 产品竞争。同时,公司 MCV4 与未来上市的 MCV2 疫苗、MCV2-Hib 联合疫苗也存在一定的潜在竞争关系。

.....

3、MCV2

.....

除已上市和在研的 MCV2 产品外,公司 MCV2 与未来上市的 MCV2 联合疫苗也存在一定的竞争关系。目前国内市场上存在的 MCV2 联合疫苗在研产品共有两款,分别为成都欧林生物和智飞绿竹生物在研的 MCV2-Hib 疫苗,若此联苗产品上市,将会对公司 MCV2 的未来销售产生一定影响,在研 MCV2-Hib 产品相关临床试验信息如下表所示:

”

关于发行人婴幼儿用 DTcP 产品相对于市场上 DTaP-Hib 四联苗和 DTcP-IPV-Hib 五联苗的竞争关系及竞争劣势,发行人已在招股说明书“第六节 业务与技术”之“三、发行人在行业中的竞争地位”之“(一)发行人及发行人产品的市场地位”之“4、婴幼儿用在研 DTcP”中进行披露如下:

“

赛诺菲巴斯德销售的潘太欣是国内市场上唯一的DTcP疫苗。潘太欣为DTcP、IPV(脊髓灰质炎)和Hib的联合疫苗,并获批准用于2岁以下年龄组。公司在研DTcP与潘太欣相比,主要存在以下竞争劣势:一是发行人在研DTcP为三联苗,接种后仅可免疫百日咳、白喉和破伤风三种疾病,而潘太欣系DTcP-IPV-Hib联合疫苗,接种后可免疫五种疾病;二是相较于潘太欣,接种对象接种发行人DTcP后若要实现同潘太欣一样的免疫覆盖,需要再接种IPV与Hib疫苗,与接种潘太欣相比,接种次数更多;三是潘太欣较公司产品更早上市,在市场占有率、客户认知方面

更具有先发优势。

但同时,公司的婴幼儿用在研DTcP当中百日咳保护性抗原含有三种组分(PT、FHA、PRN),与潘太欣当中百日咳保护性抗原含有两种组分(PT、FHA)相比,额外增加了PRN,该抗原组分可抑制百日咳细菌黏附在上呼吸道,故公司的DTcP针对百日咳的预防会有更全面的保护效果。公司的DTcP的FHA、PT、DT及TT的免疫原性与潘太欣效果相当。

.....

目前国内仅民海生物拥有一款已上市的DTaP-Hib联合疫苗产品,虽然该DTaP-Hib联合疫苗中的百白破不是组分疫苗,为无细胞共纯化工艺的百白破,但预防领域与公司在研DTcP相同,故与公司在研DTcP产品仍构成竞争关系。近年来DTaP-Hib联合疫苗批签发量及销售额数据总体呈现上升趋势,具体数据如下表所示:

”

3.5 根据问询回复及招股书披露,对于发行人的埃博拉疫苗,现暂时无法在除中国之外地区实现销售收入,后续公司将针对疫情爆发情况,与世界卫生组织、全球疫苗免疫联盟等国际组织以及其他国家的政府部门进行沟通和讨论,以探索未来该产品作为国际储备的可能性。

请发行人说明:(1)产品进入国际储备需要履行的程序和具备的条件是什么;(2)如进入国际储备的难度较大或可能性较低,请完善相应表述避免对投资者产生误导。

(一)产品进入国际储备需要履行的程序和具备的条件是什么;

疫苗进入国际储备需要履行的程序有两个,第一个需要履行的程序是疫苗通过生产国国家监管当局(NRA)批准,且该生产国国家监管当局(NRA)通过世界卫生组织国家疫苗监管体系评估。2011年3月,世界卫生组织正式宣布中国疫苗国家监管当局(NRA)通过评估,使得我国的疫苗产品具备向WHO提出预认证申请的基础。公司重组埃博拉病毒病疫苗Ad5-EBOV已在中国获得上市批准,已满足进入国际储备需要履行的第一个程序。

疫苗进入国际储备第二个需要履行的程序是疫苗生产企业及相关疫苗通过世界卫生组织的预认证。世界卫生组织预认证条件要求疫苗生产企业符合世界卫生组织的 GMP 标准。此外，世界卫生组织将审阅针对联合国目标使用人群的疫苗临床试验数据，并对疫苗产品免疫程序、稳定性和有效期、包装等方面进行评价。公司重组埃博拉病毒病疫苗 Ad5-EBOV 尚未获得世界卫生组织预认证。

虽然公司重组埃博拉病毒病疫苗 Ad5-EBOV 尚未获得世界卫生组织预认证，但联合国儿童基金会（UNICEF）以及其他负责国际疫苗储备的联合国机构可能在紧急情况下采购未通过预认证的疫苗。公司将根据国内外市场情况，择机开展进一步的临床试验，为进入国际储备创造条件。

目前，公司重组埃博拉病毒病疫苗 Ad5-EBOV 的主要竞品为默沙东埃博拉疫苗 Ervebo 及美国强生公司（Johnson & Johnson）埃博拉疫苗 Ad26.ZEBOV。2019 年末，默沙东埃博拉疫苗 Ervebo 在欧盟、美国获批上市，并获得世卫组织预认证。2014-2016 年，Ervebo 在西非爆发的埃博拉疫情中开展了大规模的临床试验与预防接种。2018 年，刚果爆发（金）埃博拉疫情，Ervebo 为世界卫生组织为推荐使用的疫苗。美国强生公司埃博拉疫苗 Ad26.ZEBOV 处于临床研究阶段，尚未获得上市批准。公司重组埃博拉病毒病疫苗 Ad5-EBOV 已在中国获得上市批准，作为应急储备使用。

Ervebo 及 Ad26.ZEBOV 需在负 60 摄氏度以下的环境储存，公司重组埃博拉病毒病疫苗 Ad5-EBOV 可在 2-8 摄氏度的环境下长期保持稳定。与竞品相比，Ad5-EBOV 在产品储运成本方面具有显著优势。

（二）如进入国际储备的难度较大或可能性较低，请完善相应表述避免对投资者产生误导。

公司已在“重大事项提示”之“二、公司是一家从事疫苗研发及商业化的公司”之“重组埃博拉病毒病疫苗（Ad5-EBOV）预计不会成为公司未来业绩主要来源”及“第六节业务和技术”之“三、发行人在行业中的竞争地位”之“（一）发行人及发行人产品的市场地位”之“1、埃博拉病毒病疫苗 Ad5-EBOV”补充披露如下：

“

公司重组埃博拉病毒病疫苗 Ad5-EB0V 尚未通过世界卫生组织预认证，预计进入国际储备具有较大不确定性。

”

3.6 发行人产品管线中存在对于同种疾病预防布局了不同产品且面对同样消费人群的情况，如 MCV2 和 MCV4，又如 PCV13i 和 PBPV。

请发行人说明：上述产品是否面临彼此竞争风险，并根据实际情况进行风险提示。

回复：

（一）在 MCV2 进入国家免疫规划计划前，与 MCV4 存在彼此竞争

公司 MCV2 可覆盖 A、C 血清型，MCV4 可覆盖 A、C、Y 及 W135 群血清型，MCV4 可覆盖 MCV2 的血清型。公司 MCV2 拟申请使用的接种者年龄组为 3-23 月龄婴幼儿，MCV4 拟申请使用的接种者年龄组为 3 月龄-6 岁婴幼儿，公司 MCV4 接种者年龄组可覆盖 MCV2 接种者年龄组。

公司 MCV2 预计未来将进入国家免疫规划成为免疫规划疫苗。MCV2 预计未来有多家疫苗公司产品同时在市场销售，鉴于目前已被纳入免疫规划中的脑膜炎多糖疫苗的局限性，后续 MCV2 有望替代现有多糖疫苗进入国家免疫规划，现 MCV2 已进入安徽省免疫规划。

MCV4 预计上市后为非免疫规划疫苗，定位均为国内中高端市场。目前中国仅有的四价脑膜炎球菌疫苗为四价流脑多糖疫苗 MPSV4，但是 MPSV4 产品无法有效诱导 2 岁以下儿童的免疫应答，目前在发达国家 MPSV4 已被 MCV4 产品取代。公司在研 MCV4 对于脑膜炎球菌疾病发病率最高的 12 个月以下的婴幼儿能提供更长期、有效的免疫保护，MCV4 未来会逐渐成为国内市场婴幼儿的更优选择。

免疫规划疫苗为免费接种，非免疫规划疫苗需自费接种。免疫规划疫苗市场与非免疫规划疫苗市场针对的消费者群体不同。针对不同市场的疫苗品种，即使

预防的疾病、接种对象年龄组存在重叠，相互之间的竞争相对较小。

综上所述，如果公司 MCV2 未进入国家免疫规划，将于公司 MCV4 产生部分的市场竞争。如果 MCV2 进入国家免疫规划，将与 MCV4 面对不同的市场。

关于 MCV2 与 MCV4 彼此竞争的情形，公司已在招股说明书之“三、公司商业化风险”之“（一）公司在研产品上市后，将面对已上市产品的激烈竞争”补充披露如下：

“

公司 MCV4 可覆盖 MCV2 对应的血清型。MCV4 接种者年龄组可覆盖 MCV2 接种者年龄组。公司 MCV2 预计未来将进入国家免疫规划成为免疫规划疫苗，MCV4 预计上市后为非免疫规划疫苗。免疫规划疫苗市场与非免疫规划疫苗市场面对的消费者群体不同。如果公司 MCV2 未进入国家免疫规划，将与公司 MCV4 产生部分的市场竞争。如果 MCV2 进入国家免疫规划，将与 MCV4 面对不同的市场。

”

（二）PCV13i 与 PBPV

公司 PCV13i 目标竞争对手为辉瑞的进口疫苗 Prevnar 13 以及沃森生物的 13 价肺炎球菌多糖结合疫苗。PCV13i 预防 13 种血清型肺炎链球菌引起的侵袭性感染性疾病，但不能针对全部 90 多种血清型肺炎提供保护作用。PCV13i 拟申请使用的接种者年龄组为 2 岁以下婴幼儿。

公司 PBPV 是在研的全球创新肺炎疫苗产品，并非血清型特异型疫苗，其采用基于肺炎球菌表面蛋白 A（PspA，一种几乎所有肺炎球菌表达的高度保守蛋白）的抗原。PBPV 拟用于非侵入性的、社区获得性肺炎，临床研究拟针对保护 65 岁以上的老年人。

综上，公司 PCV13i 与 PBPV 预防适应症不同、接种者年龄不同，两款疫苗之前不会产生彼此竞争的情形。

问题 4. 关于员工持股平台及股份支付

4.1 根据问询回复，发行人将天津千益的股份支付费用在 2016 年至 2019 年进行了分摊，各年的股份支付费用分别为 996.96 万元、730.93 万元、532.58 万元、188.63 万元。协议约定，天津千益有限合伙人在公司上市或被收购前，不得向执行事务合伙人以外的人转让其持有的财产份额，如发生离职，由执行事务合伙人收回所持有的份额。

请发行人进一步说明：（1）发行人将股份支付费用分摊的依据，上市离职条款是否能作为服务期依据；（2）发行人原始报表中股份支付为一次性摊销，后调整为分期摊销的原因；（3）在香港上市时点之前的每个相关报告期内，如何合理估计服务期限，如何确定股份支付费用相关的金额，相关会计处理是否符合《企业会计准则》的规定；（4）上述各年股份支付金额不一致，逐年减少的原因；（5）模拟测算如视为授予后立即可行权的股份支付进行会计处理，对报告期各期相关财务数据的影响。

4.2 根据问询回复，股份支付费用在管理费用和研发费用中分配的依据是根据被激励对象的岗位性质。

请发行人进一步说明：（1）同一岗位性质的人员费用分配是否在报告期内遵循了一致性原则；（2）发行人董事、监事、高管人员股份支付费用的分配方式及依据。

4.3 根据问询回复，除员工持股平台的会计处理存在差异外，康希诺根据企业会计准则编制的财务报表与香港财务报告准则下编制的合并财务报表净亏损和净资产不存在重大差异。

请发行人补充说明：（1）员工持股平台根据企业会计准则编制的财务报表与香港财务报告准则下编制的合并财务报表的处理的具体差异；（2）财务报表各科目的详细差异对照表并解释差异。

4.4 请发行人在招股说明书中披露股份支付费用对报告期各期的财务影响及未来业绩的影响。

4.5 请保荐机构及申报会计师对 4.1-4.4 进行核查，并详细说明相关核查内

容和核查依据，发表明确的核查意见。

回复：

4.1 根据问询回复，发行人将天津千益的股份支付费用在 2016 年至 2019 年进行了分摊，各年的股份支付费用分别为 996.96 万元、730.93 万元、532.58 万元、188.63 万元。协议约定，天津千益有限合伙人在公司上市或被收购前，不得向执行事务合伙人以外的人转让其持有的财产份额，如发生离职，由执行事务合伙人收回所持有的份额。

请发行人进一步说明：（1）发行人将股份支付费用分摊的依据，上市离职条款是否能作为服务期依据；（2）发行人原始报表中股份支付为一次性摊销，后调整为分期摊销的原因；（3）在香港上市时点之前的每个相关报告期内，如何合理估计服务期限，如何确定股份支付费用相关的金额，相关会计处理是否符合《企业会计准则》的规定；（4）上述各年股份支付金额不一致，逐年减少的原因；（5）模拟测算如视为授予后立即可行权的股份支付进行会计处理，对报告期各期相关财务数据的影响。

（一）发行人将股份支付费用分摊的依据，上市离职条款是否能作为服务期依据；

1、识别可行权条件

根据《企业会计准则解释第 3 号》“五、在股份支付的确认和计量中，应当如何正确运用可行权条件和非可行权条件？”中提到“可行权条件是指能够确定企业是否得到职工或其他方提供的服务、且该服务使职工或其他方具有获取股份支付协议规定的权益工具或现金等权利的条件；反之，为非可行权条件。可行权条件包括服务期限条件或业绩条件。服务期限条件是指职工或其他方完成规定服务期限才可行权的条件。”

根据天津千益企业管理合伙企业（有限合伙）（以下简称“天津千益”）的合伙协议第三十五条规定：“在康希诺上市或被收购前，有限合伙人有下列情形之一，该有限合伙人持有的份额由执行事务合伙人收回；……4.在公司上市或者被收购前离职的。”

根据协议约定，公司对激励对象的离职必须退伙进行了约定，明确约定了可行权条件。从激励对象的角度看，激励对象需要根据合伙协议的约定在公司任职直至公司上市或者被收购，才能获得所授予的股份；如果激励对象在公司上市或者被收购之前主动离职，所授予的股份将会以原认购价退还给普通合伙人，激励对象无法享受激励所带来的潜在收益。激励对象为了获得授予的股份，必须在直至公司上市或者被收购的期限内为公司提供服务。所以该条款实质上属于对员工的服务期限条件的要求，即服务直至公司上市或者被收购是符合会计准则定义的可行权条件。

2、识别等待期

根据《企业会计准则第 11 号—股份支付》的第六条规定，“等待期，是指可行权条件得到满足的期间。对于可行权条件为规定服务期间的股份支付，等待期为授予日至可行权日的期间。”

《企业会计准则解释第 7 号》“五、对于授予限制性股票的股权激励计划，企业应如何处理？”中提到“上市公司应当综合考虑限制性股票锁定期和解锁期等相关条款，按照《企业会计准则第 11 号-股份支付》相关规定判断等待期，进行与股份支付相关的会计处理”，“后续信息表明不可解锁限制性股票的数量与以前估计不同的，应当作为会计估计变更处理，直到解锁日预计不可解锁限制性股票的数量与实际未解锁限制性股票的数量一致”。

中国证监会《2015 年度上市公司年报会计监管报告》第七条股份支付中提到：根据企业会计准则及相关规定，完成等待期内的服务或达到规定业绩条件才可行权的以权益结算的股份支付，在等待期内的每个资产负债表日，应当以可行权权益工具的最佳估计为基础，按照权益工具授予日的公允价值，将当期取得的服务计入相关成本或费用。

根据中国证监会发行监管部《首发业务若干问题解答（二）》问题 1：“确认股份支付费用时，……对设定服务期等限制条件的股份支付，股份支付费用可采用恰当的方法在服务期内进行分摊，并计入经常性损益。”

根据协议约定及如上规定，2015 年员工持股计划的等待期即服务期，为授

予日至公司上市或者被收购日。股权激励成本应当在等待期内分摊。

综上所述，天津千益股权激励方案中所述的“离职退伙”相关约定等同于对激励对象作出了强制性的服务期限约束，等同于实质约定的服务期限，以估计上市时点作为服务期确定摊销期限的会计处理，符合企业会计准则的规定。

（二）发行人原始报表中股份支付为一次性摊销，后调整为分期摊销的原因；

按照天津千益合伙协议中所述的“离职退伙”相关约定，发行人应当合理估计上市时点并在授予日至预计上市时点的服务期内分期摊销，但实际执行时发行人原始报表中将天津千益的股份支付费用于授予时进行了一次性摊销。2018 年发行人启动香港上市工作，在编制香港上市申报报表时，根据有关会计准则规定对于天津千益的股份支付费用的处理进行了追溯调整，将发行人原始报表的股份支付费用的处理从一次性摊销调整为分期摊销。调整的原因如上述（一）所述，天津千益合伙协议约定，激励对象为了获得授予的股份，必须为发行人提供服务直至发行人上市或者被收购，实质上属于服务期限条件，即服务直至发行人上市或者被收购是一个持股平台份额能够落地行权的可行权条件。对于天津千益的股份支付，由于具有服务期限限制（至少服务至康希诺上市或者被收购），其等待期为授予日至发行人上市或者被收购日。基于预计的上市时间确定等待期，以对可行权权益工具数量的最佳估计为基础，按照权益工具授予日的公允价值，将取得的服务在等待期内分摊计入相关成本或费用和资本公积。

（三）在香港上市时点之前的每个相关报告期内，如何合理估计服务期限，如何确定股份支付费用相关的金额，相关会计处理是否符合《企业会计准则》的规定；

公司于 2015 年末实施天津千益股权激励计划时，预计未来将适时启动资本市场上市计划。

如上述（二）所述，2018 年发行人启动香港上市工作，在编制香港上市申报报表时，根据有关会计准则规定对于天津千益股份支付费用一次性摊销的处理进行了追溯调整，即以计划上市时间表来合理估计股权激励计划的服务期并分期摊销股份支付费用。发行人于 2018 年 4 月启动香港上市计划，结合资本市场环

境合理预计将于 2018 年 10 月完成上市发行工作。因此对于该次股权激励服务期限的最佳会计估计为 2016 年 1 月至 2018 年 10 月共 34 个月，天津千益的股份支付费用在上述期间进行了分期摊销。2018 年下半年，发行人根据香港上市的实际进程变化以及与香港上市保荐人沟通，将上市的预计时间调整至 2019 年 3 月。因此对服务期的最佳会计估计进行了变更，由 2016 年 1 月至 2018 年 10 月共 34 个月调整为 2016 年 1 月至 2019 年 3 月共 39 个月，并在 2018 年下半年确认了该会计估计变更的影响。

2015 年员工持股计划将对应康希诺 3,474,600 出资额的有限合伙份额授予给 34 名合格员工及顾问，授予成本为 0.1265 元/出资额，于授予日员工及顾问支付认购款共计 439,560 元。在确定股份支付费用相关金额时，公允价格按最近外部股东入股价格 8.49 元/出资额确定，股份支付总金额按授予日股权公允价格和授予成本的差额确定，在香港上市时点之前的每个相关报告期内，根据上述预计的上市时点估计等待期以及预估的离职率，股份支付费用总金额在等待期内各年度分摊确认。

综上，股份支付的相关会计处理符合《企业会计准则》的规定。

（四）上述各年股份支付金额不一致，逐年减少的原因：

假设无其他因素影响，天津千益股权激励计划在等待期内平均摊销的股份支付费用与实际股份支付费用的差异如下：

单位：万元

项目	2019 年度	2018 年度	2017 年度	2016 年度
各年股份支付金额①	188.63	532.58	730.93	999.96
假设无其他因素影响应分摊金额②	-	854.69	1,025.63	1,025.63
差额③=①-②	188.63	-322.11	-294.70	-25.67

（1）2016 年度有 1 名员工离职，对应 8.7 万被授予股份按照合伙协议约定被收回，于年末根据离职员工调整预计可行权的权益工具数量，从而调整当年已确认股份支付费用共计 25.67 万元；

（2）2017 年度有 3 名员工离职，对应 45.57 万被授予股份按照合伙协议约定被收回，于 2017 年末调整 2016 年度已确认 3 名员工股份支付费用共计 134.515

万元，两年变动金额共计 $134.515 \times 2 + 25.67 = 294.70$ 万元；

(3) 2018 年下半年，公司的香港上市时间由于实际进程变化导致上市的最佳预计时间由 2018 年 10 月调整至 2019 年 3 月。剔除前述 4 名员工离职调整 2018 年度股份支付费用 $(134.515 + 25.67) \times 10/12 = 133.48$ 万元外，上市进程调整等待期对 2018 年度和 2019 年度股份支付费用的影响分别为 -188.63 万元和 188.63 万元。

(五) 模拟测算如视为授予后立即可行权的股份支付进行会计处理，对报告期各期相关财务数据的影响

假定天津千益的股份支付授予后立即可行权，对报告期各期相关财务数据的影响如下：

单位：万元

按照分期确认后①		一次性确认费用的影响数②	占比③=②/①
2017 年 1 月 1 日 净资产	21,447.89	累计亏损：-1,905.99	-
		资本公积：1,905.99	
		合计：-	
2017 年度 净亏损	-6,444.91	管理费用：-362.27	11.34%
		研发费用：-368.66	
		合计：-730.93	
2017 年 12 月 31 日 净资产	60,733.92	累计亏损：-1,175.06	-
		资本公积：1,175.06	
		合计：-	
2018 年度 净亏损	-13,827.17	管理费用：-222.93	3.85%
		研发费用：-309.65	
		合计：-532.58	
2018 年 12 月 31 日 净资产	50,233.36	累计亏损：-642.48	-
		资本公积：642.48	
		合计：-	
2019 年度 净亏损	-9,347.36	管理费用：-78.96	2.02%
		研发费用：-109.67	
		合计：-188.63	
2019 年 12 月 31 日 净资产	152,908.08	累计亏损：-453.85	-
		资本公积：453.85	
		合计：-	

(1) 如果天津千益的股权激励计划授予后立即可行权，一次性摊销进费用，对 2017 年 1 月 1 日累计亏损的影响为 -1,905.99 万元。

(2)在申报表中,按分期确认后对报告期各期的净亏损的影响分别为-730.93万元, -532.58万元及-188.63万元, 合计对净亏损的影响为-1,452.14万元, 当期影响数占各年净亏损的比例分别为 11.34%、3.85%及 2.02%。

(3)(1)与(2)两种处理方式下确认的股份支付费用总额的差异主要由于报告期内发生员工离职, 调整相应股份支付费用导致亏损减少。

由于天津千益的股权激励计划在 2019 年 3 月公司香港上市后满足了股份归属条件, 已执行完毕。以权益结算的股份支付计划, 无论是一次性确认费用还是分期摊销, 对公司于 2017 年 1 月 1 日、2017 年 12 月 31 日、2018 年 12 月 31 日及 2019 年 12 月 31 日的净资产均没有影响。

4.2 根据问询回复, 股份支付费用在管理费用和研发费用中分配的依据是根据被激励对象的岗位性质。

请发行人进一步说明: (1) 同一岗位性质的人员费用分配是否在报告期内遵循了一致性原则; (2) 发行人董事、监事、高管人员股份支付费用的分配方式及依据。

(一) 同一岗位性质的人员费用分配是否在报告期内遵循了一致性原则;

股份支付费用根据被激励对象的岗位性质, 分别计入管理费用和研发费用, 且同一岗位性质的人员费用分配在报告期内遵循了一致性原则。

天津千益、天津千智、天津千睿的股份支付费用在报告期内各费用科目分配情况如下:

天津千益:

岗位性质	费用科目	报告期	期末人数	股数 (万股)	股份支付 费用(万元)
管理人员	管理费用	2019 年度	4	122.73	78.96
		2018 年度	4	122.73	222.93
		2017 年度	4	122.73	362.27
		2016 年度	4	122.73	362.27
研发人员	研发费用	2019 年度	26	170.47	109.67
		2018 年度	26	170.47	309.65
		2017 年度	26	170.47	368.66
		2016 年度	29	216.04	637.69

注：2016 年度和 2017 年度分别有 1 名和 3 名研发人员离职，2018 年因上市时间推迟调整等待期。

天津千智：

岗位性质	费用科目	报告期	期末人数	股数 (万股)	股份支付 费用(万元)
研发人员	研发费用	2019 年度	3	120.72	607.07
		2018 年度	3	120.72	354.11
		2017 年度	——	——	——
		2016 年度	——	——	——

注：天津千智从2018年6月开始进行摊销。

天津千睿：

岗位性质	费用科目	报告期	期末人数	股数 (万股)	股份支付 费用(万元)
管理人员	管理费用	2019 年度	10	155.51	558.60
		2018 年度	10	155.51	325.86
		2017 年度	——	——	——
		2016 年度	——	——	——
研发人员	研发费用	2019 年度	30	169.43	797.43
		2018 年度	32	174.43	365.50
		2017 年度	——	——	——
		2016 年度	——	——	——

注：天津千睿从2018年6月开始进行摊销。2019年度有2名研发人员离职。

如上表所述，同一岗位性质的人员费用分配在报告期内遵循了一致性原则。

（二）发行人董事、监事、高管人员股份支付费用的分配方式及依据。

天津千益、天津千睿、天津千智员工持股平台被激励对象中有董事、监事、高管共三人，相关股份支付费用的分配方式及依据如下：

姓名	人员类型	分配方式	依据：岗位性质
朱涛	董事	根据岗位性质分配到研发费用	朱涛，联合创始人之一，执行董事及首席科学官，主要负责管理公司研发、注册、临床等相关工作。负责主持建立和完善公司研发和产品体系、技术支持体系、规划公司产品线，建设公司的研发技术平台，带领公司研发团队按期完成各个项目，负责公司引进项目的技术评估等工作
廖正芳	监事	根据岗位性质分配到研发费用	廖正芳，总裁办高级经理。主要从事研发辅助工作，协助支持项目负责人制定可行的项目计划及项目进度管理，对公司承担的国家及地方科技专项课题、子课题、项目任务等进行跟踪管理

王靖	高管	根据岗位性质分配到管理费用	王靖，财务及资本市场副总裁，董事会秘书。负责企业融资及财务管理，负责上市合规治理，负责管理股东价值及投资者关系，负责财政、税务、金融等相关政府部门的沟通协调等工作
----	----	---------------	---

4.3 根据问询回复，除员工持股平台的会计处理存在差异外，康希诺根据企业会计准则编制的财务报表与香港财务报告准则下编制的合并财务报表净亏损和净资产不存在重大差异。

请发行人补充说明：（1）员工持股平台根据企业会计准则编制的财务报表与香港财务报告准则下编制的合并财务报表的处理的具体差异；（2）财务报表各科目的详细差异对照表并解释差异。

（一）员工持股平台根据企业会计准则编制的财务报表与香港财务报告准则下编制的合并财务报表的处理的具体差异；

公司对员工持股平台在 A 股和 H 股于 2016 年至 2019 年的会计处理如下：

编制准则	编制报表	对员工持股平台的会计处理
《企业会计准则》	A 股申报财务报表（2016 年度、2017 年度、2018 年度及截至 2019 年 9 月 30 日止期间财务报表，以及 2019 年度）	不纳入合并范围
《香港财务报告准则》	H 股申报财务报表（2016 年度、2017 年度、2018 年度财务报表）	将天津千益、天津千智和天津千睿纳入合并范围
	H 股 2019 年半年度财务报表（截至 2019 年 6 月 30 日止期间）	将天津千智、天津千睿纳入合并范围
	H 股 2019 年年度财务报表（截至 2019 年 12 月 31 日止年度）	天津千智、天津千睿于 2019 年 12 月 31 日开始不纳入合并范围

1、H 股申报财务报表（2016-2018）合并员工持股平台会计处理的考虑

在编制 H 股申报财务报表（2016-2018）时，基于《香港财务报告准则第 10 号-合并财务报表》对“控制”关系进行评估，其分析不仅仅局限于法律关系范畴，同时还需考虑主体双方之间的关系。根据《香港财务报告准则第 10 号-合并财务报表》规定，控制的分析围绕三要素展开，即主体对相关活动的权力，可变回报，以及权力和回报之间的关系。

（1）设立目的。员工持股平台设立的唯一目的是为了激励公司的员工。

（2）主要相关活动。激励对象的选定、服务期限设定以及离职员工持股平

台份额的回购及后续再分配为该持股平台的相关活动。

(3) 权力。上述主要活动的决策有的是通过股权激励计划确定的，有的通过合伙企业协议赋予给普通合伙人，公司拟定股权激励计划并提交公司董事会或/及股东大会批准，在 H 股实务中通常会被认定为公司享有《香港财务报告准则第 10 号-合并财务报表》中所提及的权力。

(4) 参与相关活动并影响可变回报。

①股权激励的被激励对象是公司的员工，公司接受上述员工提供的服务。公司通过设定激励计划，包括激励对象的选定，股权激励的幅度等，从而影响公司享有的员工服务的质量，即通过决定有限合伙的相关行为影响其回报。

②如果在达到行权条件前员工离职，无法享有合伙份额对应的股票增值带来的经济利益，相关份额由普通合伙人收回并参照合伙协议执行。

③在员工持股平台设立后，后续运用权力的机会，主要是在达到行权条件前员工离职，其持有的合伙份额被回购，再次决定如何重新分配回购的份额时，这种权力才能被运用。员工对公司服务的好坏可能影响分配的结果，因此公司可以利用这种权力影响员工的服务的积极性及效率(可变回报)，因此，公司享有可变回报，并能够通过其活动改变可变回报。

经上述分析，员工持股平台满足《香港财务报告准则第 10 号-合并财务报表》控制的定义，员工持股平台应当根据准则要求纳入公司合并范围直至公司不再拥有权力。

2、自 2019 年 12 月 31 日起 H 股不再将天津千益、天津千智、天津千睿纳入合并范围的考虑

2019 年 3 月 28 日，康希诺在香港成功上市，满足 2015 年员工持股计划规定的股份归属条件，天津千益员工持股计划执行完毕，天津千睿和天津千智员工持股计划按照合伙协议约定将于 2023 年 5 月执行完毕。于 2019 年 6 月和 12 月分别对天津千益合伙协议、天津千睿和天津千智合伙协议中与权力认定有关的条款进行了修订，从而康希诺不再拥有对持股平台的主导权力，自 2019 年 12 月 31 日起，天津千益、天津千智和天津千睿都不再纳入 H 股报表合并范围。

因此，自 2019 年 12 月 31 日起，H 股财务报表对员工持股平台都不纳入合并范围，与 A 股处理一致。

（二）财务报表各科目的详细差异对照表并解释差异。

员工持股平台对 A 股和 H 股财务报表各科目的详细差异对照表及解释如下：

人民币千元

2019 年 12 月 31 日

企业会计准则 合并（经审计）	香港财务报告准则 合并（经审计）	差异合计 c=a+b	科目重分类 a	持股平台 b	注释		
资产负债表							
流动资产							
货币资金	643,267.00	现金及现金等价物	202,450.00	-	-	-	
		自取得日起到期时间超过三个月的定期存款	440,817.00	-	-	-	
交易性金融资产	111,526.00	以公允价值计量且其变动计入当期损益的金融资产	111,526.00	-	-	-	
预付款项	17,884.00	其他应收款及预付款项	23,114.00	-5,215.00	-5,215.00	-	1
其他应收款	15.00						
存货	16,339.00	存货	16,338.00	-	-	-	
其他流动资产	5,215.00			5,215.00	5,215.00	-	1
流动资产合计	794,245.00	流动资产合计	794,245.00	-	-	-	
非流动资产							
使用权资产	14,190.00	使用权资产	32,716.00	-18,526.00	-18,526.00	-	2
固定资产	81,659.00	不动产、工厂及设备	575,504.00	-	-	-	
长期待摊费用	14,806.00						
在建工程	479,039.00						
无形资产	19,806.00	无形资产	38,689.00	18,526.00	18,526.00	-	2
开发支出	37,409.00						
其他非流动资产	343,343.00	其他应收款及预付款项	36,476.00	-	-	-	
		自取得日起到期时间超过三个月的定期存款	306,868.00				
非流动资产合计	990,253.00	非流动资产合计	990,253.00	-	-	-	
资产总计	1,784,498.00	资产总计	1,784,498.00	-	-	-	

人民币千元

2019 年 12 月 31 日

企业会计准则 合并（经审计）		香港财务报告准则 合并（经审计）		差异合计 c=a+b	科目重分类 a	持股平台 b	注释
资产负债表							
流动负债							
合同负债	578.00	合同负债	578.00	-	-	-	
应付账款	6,171.00	应付账款	6,171.00	-	-	-	
应付职工薪酬	19,006.00	其他应付款及应计费用	80,638.00	-	-	-	
应交税费	490.00						
其他应付款	61,142.00						
一年内到期的非流动负债	29,042.00	租赁负债	8,802.00	-	-	-	
		借款	20,239.00				
		递延收益	7,867.00	-7,867.00	-7,867.00	-	3
流动负债合计	116,428.00	流动负债合计	124,295.00	-7,867.00	-7,867.00	-	3
非流动负债							
长期借款	130,000.00	借款	130,000.00	-	-	-	
递延收益	59,796.00	递延收益	51,929.00	7,867.00	7,867.00	-	3
租赁负债	7,758.00	租赁负债	7,758.00	-	-	-	
非流动负债合计	197,554.00	非流动负债合计	189,687.00	7,867.00	7,867.00	-	3
负债合计	313,982.00	负债合计	313,982.00	-	-	-	
所有者权益							
股本/实收资本	222,650.00	股本及股本溢价	1,792,933.00	-	-	-	
资本公积	1,615,920.00	资本储备	45,637.00				
未分配利润	-368,054.00	累计亏损	-368,054.00	-	-	-	
所有者权益合计	1,470,516.00	所有者权益合计	1,470,516.00	-	-	-	
负债及所有者权益总计	1,784,498.00	负债及所有者权益总计	1,784,498.00	-	-	-	
净资产合计				-			

人民币千元

2019 年 12 月 31 日

企业会计准则 合并（经审计）		香港财务报告准则 合并（经审计）		差异合计 c=a+b	科目重分类 a	持股平台 b	注释
利润表							
一、营业收入	2,283.00	收入	-	2,283.00	2,283.00	-	4
减：营业成本	-147.00	成本	-	-147.00	-147.00	-	4
税金及附加	-2,955.00	管理费用	-62,786.00	-	-	-	
管理费用	-59,832.00						
销售费用	-5,287.00	销售费用	-5,287.00	-	-	-	
研发费用	-151,746.00	研发费用	-151,747.00	-	-	-	
财务收入/(费用)-净额	43,479.00	财务收益	43,572.00	-	-	-	
其中：利息费用	-	财务成本	-93.00				
利息收入	21,847.00						
资产减值损失	-241.00	资产减值损失	-241.00	-	-	-	
加：其他收益	8,460.00	其他收益	19,000.00	-7,152.00	-7,136.00	-16.00	4&6
投资收益	3,388.00						
公允价值变动损益	526.00	其他利得/(损失) -净额	816.00	5,000.00	5,000.00	-	6
资产处置收益	-						
二、营业利润（亏损以“一”号填列）	-162,072.00						
加：营业外收入	5,309.00						
减：营业外支出	-19.00						
三、利润总额（亏损总额以“一”号填列）	-156,782.00	除所得税前亏损	-156,766.00	-16.00	-	-16.00	
减：所得税费用	-	所得税费用	-	-	-	-	
四、净利润（净亏损以“一”号填列）	-156,782.00	净亏损	-156,766.00	-16.00	-	-16.00	
净亏损合计				-16.00			

人民币千元

2018 年 12 月 31 日

企业会计准则 公司（经审计）	香港财务报告准则 合并（经审计）	差异合计 c=a+b	科目重分类 a	持股平台 b	注释		
资产负债表							
流动资产							
货币资金	57,374.00	现金及现金等价物	57,381.00	-7.00	-	-7.00	
		自取得日起到期时间超过三个月的定期存款	-				
应收账款	276.00	其他应收款及预付款项	15,129.00	-11,089.00	-11,089.00	-	1&8&9
预付款项	3,133.00						
其他应收款	631.00						
存货	8,494.00	存货	8,494.00	-	-	-	
其他流动资产	150,676.00	以摊余成本计量的金融资产	140,000.00	10,676.00	10,676.00	-	8
流动资产合计	220,584.00	流动资产合计	221,004.00	-420.00	-413.00	-7.00	
非流动资产							
固定资产	62,705.00	不动产、工厂及设备	507,449.00	-	-	-	
长期待摊费用	7,088.00						
在建工程	437,655.00						
无形资产	19,672.00	无形资产	32,320.00	-	-	-	
开发支出	31,585.00	土地使用权	18,936.00				
其他非流动资产	16,579.00	其他应收款及预付款项	16,166.00	413.00	413.00	-	9
		自取得日起到期时间超过三个月的定期存款	-				
非流动资产合计	575,284.00	非流动资产合计	574,871.00	413.00	413.00	-	
资产总计	795,868.00	资产总计	795,875.00	-7.00	-	-7.00	

人民币千元

2018 年 12 月 31 日

企业会计准则 公司（经审计）	香港财务报告准则 合并（经审计）	差异合计 c=a+b	科目重分类 a	持股平台 b	注释		
资产负债表							
流动负债							
应付账款	6,651.00	应付账款	6,651.00	-			
应付职工薪酬	12,816.00	其他应付款及应计费用	98,509.00	-262.00	-239.00	-23.00	8
应交税费	233.00						
应付利息	-						
其他应付款	85,198.00						
一年内到期的非流动负债	239.00	借款	-	239.00	239.00	-	8
		递延收益	1,525.00	-1,525.00	-1,525.00	-	3
流动负债合计	105,137.00	流动负债合计	106,685.00	-1,548.00	-1,525.00	-23.00	
非流动负债							
长期借款	150,000.00	借款	150,000.00	-	-	-	
递延收益	38,397.00	递延收益	36,873.00	1,525.00	1,525.00	-	3
非流动负债合计	188,397.00	非流动负债合计	186,873.00	1,525.00	1,525.00	-	
负债合计	293,535.00	负债合计	293,558.00	-23.00	-	-23.00	
所有者权益							
股本/实收资本	160,951.00	股本及股本溢价	689,486.00	-	-	-	
资本公积	552,655.00	资本储备	24,119.00				
未分配利润	-211,272.00	累计亏损	-211,288.00	16.00	-	16.00	
所有者权益合计	502,333.00	所有者权益合计	502,317.00	16.00	-	16.00	
负债及所有者权益总计	795,868.00	负债及所有者权益总计	795,875.00	-7.00	-	-7.00	
			净资产合计	16.00			

人民币千元

2018 年 12 月 31 日

企业会计准则 公司（经审计）	香港财务报告准则 合并（经审计）	差异合计 c=a+b	科目重分类 a	持股平台 b	注释		
利润表							
一、营业收入	2,812.00	收入	1,132.00	1,680.00	-	4	
减：营业成本	-274.00	成本	-	-274.00	-	5	
税金及附加	-2,171.00	管理费用	-46,231.00	81.00	72.00	9.00	5&7
管理费用	-43,977.00						
研发费用	-113,380.00	研发费用	-113,646.00	266.00	266.00	-	5
财务收入/(费用)-净额	240.00	财务收益	297.00	-57.00	-57.00	-	7
其中：利息费用	-	财务成本	-				
利息收入	205.00						
加：其他收益	5,842.00	其他收益	19,962.00	-1,680.00	-1,680.00	-	4
投资收益	13,074.00						
公允价值变动损益	-636.00						
资产处置收益	105.00	其他利得/(损失)-净额	205.00	-7.00	-7.00	-	7
二、营业利润（亏损以“—”号填列）	-138,365.00						
加：营业外收入	125.00						
减：营业外支出	-32.00						
三、利润总额（亏损总额以“—”号填列）	-138,272.00	除所得税前亏损	-138,281.00	-	-	-	
减：所得税费用	-	所得税费用	-	-	-	-	
四、净利润（净亏损以“—”号填列）	-138,272.00	净亏损	-138,281.00	9.00	-	9.00	
净亏损合计			9.00				

人民币千元

2017 年 12 月 31 日

企业会计准则 公司（经审计）	香港财务报告准则 合并（经审计）	差异合计 c=a+b	科目重分类 a	持股平台 b	注释
资产负债表					
流动资产					
货币资金	19,982.00	现金及现金等价物	18,247.00	-5.00	-
		受限制资金	1,740.00	-	-5.00
以公允价值计量且其变动计入当期损益的金融资产	132,636.00	以公允价值计量且其变动计入当期损益的金融资产	132,636.00	-	-
预付款项	240.00	其他应收款及预付款项	2,671.00	-1,430.00	-1,430.00
其他应收款	1,001.00				
存货	1,624.00	存货	1,624.00	-	-
其他流动资产	271,181.00	以摊余成本计量的金融资产	270,000.00	1,181.00	1,181.00
流动资产合计	426,665.00	流动资产合计	426,918.00	-254.00	-249.00
非流动资产					
固定资产	21,388.00	不动产、工厂及设备	396,894.00	-	-
在建工程	365,314.00				
长期待摊费用	10,193.00				
无形资产	19,454.00	无形资产	21,418.00	-	-
开发支出	21,310.00	土地使用权	19,346.00	-	-
其他非流动资产	2,037.00	其他应收款及预付款项	1,788.00	249.00	249.00
非流动资产合计	439,695.00	非流动资产合计	439,446.00	249.00	249.00
资产总计	866,360.00	资产总计	866,364.00	-5.00	-5.00

人民币千元

2017 年 12 月 31 日

企业会计准则 公司（经审计）	香港财务报告准则 合并（经审计）	差异合计 c=a+b	科目重分类 a	持股平台 b	注释
资产负债表					
流动负债					
应付账款	1,879.00	应付账款	1,879.00	-	-
应付职工薪酬	9,107.00	其他应付款及应计费用	109,296.00	-12.00	-12.00
应交税费	438.00				
其他应付款	99,569.00				
一年内到期的非流动负债	170.00				
		递延收益	1,752.00	-1,752.00	-
流动负债合计	111,164.00	流动负债合计	112,927.00	-1,764.00	-1,752.00
非流动负债					
长期借款	108,333.00	借款	108,333.00	-	-
递延收益	39,523.00	递延收益	37,772.00	1,752.00	1,752.00
非流动负债合计	147,856.00	非流动负债合计	146,105.00	1,752.00	1,752.00
负债合计	259,021.00	负债合计	259,032.00	-12.00	-12.00
所有者权益					
股本/实收资本	156,444.00	股本及股本溢价	672,000.00	-	-
资本公积	523,895.00	资本储备	8,339.00	-	-
未分配利润	-73,000.00	累计亏损	-73,007.00	7.00	7.00
所有者权益合计	607,339.00	所有者权益合计	607,332.00	7.00	7.00
负债及所有者权益总计	866,360.00	负债及所有者权益总计	866,364.00	-5.00	-5.00
		净资产合计	7.00		

人民币千元

2017 年 12 月 31 日

企业会计准则		香港财务报告准则		差异合计	科目重分类	持股平台	注释
公司（经审计）		合并（经审计）		c=a+b	a	b	
利润表							
一、营业收入	187.00	收入	-	187.00	187.00	-	4
减：营业成本	-						
税金及附加	-789.00	管理费用	-16,686.00	39.00	38.00	1.00	7
管理费用	-15,858.00						
研发费用	-68,100.00	研发费用	-68,100.00	-	-	-	
财务收入/(费用)-净额	-684.00	财务收益	228.00	-30.00	-30.00	-	7
其中：利息费用	-	财务成本	-882.00				
利息收入	228.00						
资产减值损失	-						
加：其他收益	8,995.00	其他收益	20,992.00	-187.00	-187.00	-	4
投资收益	11,174.00						
公允价值变动损益	636.00						
资产处置收益	-						
		其他利得/(损失)-净额	-2.00	-8.00	-8.00	-	7
二、营业利润（亏损以“－”号填列）	-64,439.00						
加：营业外收入	-						
减：营业外支出	-10.00						
三、利润总额（亏损总额以“－”号填列）	-64,449.00	除所得税前亏损	-64,450.00	1.00	-	1.00	
减：所得税费用	-	所得税费用	-	-	-	-	
四、净利润（净亏损以“－”号填列）	-64,449.00	净亏损	-64,450.00	1.00	-	1.00	
净亏损合计				1.00			

人民币千元

2016 年 12 月 31 日

企业会计准则 公司（经审计）	香港财务报告准则 合并（经审计）	差异合计 c=a+b	科目重分类 a	持股平台 b	注释	
资产负债表						
流动资产						
货币资金	52,543.00	现金及现金等价物 受限制资金	52,548.00 -	-5.00	- -5.00	
预付款项	73.00	其他应收款及预付款项	257.00	-105.00	-105.00	- 8
其他应收款	79.00					
存货	-	存货	-	-	-	-
其他流动资产	94,105.00	以摊余成本计量的金融资产	94,000.00	105.00	105.00	- 8
流动资产合计	146,800.00	流动资产合计	146,805.00	-5.00	-	-5.00
非流动资产						
固定资产	17,473.00	不动产、工厂及设备	158,179.00	-	-	- -
在建工程	128,733.00					
长期待摊费用	11,973.00					
无形资产	19,756.00	无形资产	-	-	-	-
开发支出	-	土地使用权	19,756.00	-	-	-
其他非流动资产	1,433.00	其他应收款及预付款项	1,433.00	-	-	-
非流动资产合计	179,368.00	非流动资产合计	179,368.00	-	-	-
资产总计	326,168.00	资产总计	326,173.00	-5.00	-	-5.00

人民币千元

2016 年 12 月 31 日

企业会计准则 公司（经审计）	香港财务报告准则 合并（经审计）	差异合计 c=a+b	科目重分类 a	持股平台 b	注释
资产负债表					
流动负债					
应付账款	734.00	应付账款	734.00	-	-
应付职工薪酬	4,860.00	其他应付款及应计费用	24,156.00	-11.00	-
应交税费	63.00				
应付利息	-				
其他应付款	19,122.00				
一年内到期的非流动负债	100.00	递延收益	2,466.00	-2,466.00	-2,466.00
流动负债合计	24,878.00	流动负债合计	27,356.00	-2,477.00	-2,466.00
非流动负债					
长期借款	69,329.00	借款	69,329.00	-	-
递延收益	17,481.00	递延收益	15,015.00	2,466.00	2,466.00
非流动负债合计	86,810.00	非流动负债合计	84,344.00	2,466.00	2,466.00
负债合计	111,689.00	负债合计	111,700.00	-11.00	-11.00
所有者权益					
股本/实收资本	129,878.00	股本及股本溢价	129,878.00	-	-
资本公积	220,680.00	资本储备	220,680.00	-	-
未分配利润	-136,080.00	累计亏损	-136,085.00	5.00	-1.00
所有者权益合计	214,479.00	所有者权益合计	214,473.00	5.00	-1.00
负债及所有者权益总计	326,168.00	负债及所有者权益总计	326,173.00	-6.00	-5.00
		净资产合计	5.00		

人民币千元

2016 年 12 月 31 日

企业会计准则		香港财务报告准则		差异合计	科目重分类	持股平台	注释
公司（经审计）		合并（经审计）		c=a+b	a	b	
利润表							
一、营业收入	155.00	收入	-	155.00	155.00	-	4
减：营业成本	-54.00	成本	-	-54.00	-54.00	-	5
税金及附加	-434.00	管理费用	-10,892.00	49.00	48.00	1.00	5&7
管理费用	-10,409.00						
研发费用	-51,633.00	研发费用	-51,667.00	34.00	34.00	-	5
财务收入/(费用)-净额	2,807.00	财务收益	2,835.00	-28.00	-28.00	-	7
其中：利息费用	-	财务成本	-				
利息收入	150.00						
资产减值损失	-						
加：其他收益	8.00	其他收益	9,873.00	-8,187.00	-8,187.00	-	4&6
投资收益	1,678.00						
公允价值变动损益	-						
资产处置收益	-						
		其他利得/(损失)-净额	-	8,032.00	8,032.00	-	6
二、营业利润（亏损以“－”号填列）	-57,882.00						
加：营业外收入	8,032.00						
减：营业外支出	-						
三、利润总额（亏损总额以“－”号填列）	-49,850.00	除所得税前亏损	-49,851.00	1.00	-	1.00	
减：所得税费用	-	所得税费用	-	-	-	-	
四、净利润（净亏损以“－”号填列）	-49,850.00	净亏损	-49,851.00	1.00	-	1.00	
净亏损合计				1.00			

- 注释 1 香港财务报告准则下将资本化上市费用在“其他应收款及预付款项”列示；企业会计准则下，将资本化上市费用在“其他流动资产”列示。
- 注释 2 香港财务报告准则下将“土地使用权”重分类至使用权资产；企业会计准则下在“无形资产”列示。
- 注释 3 香港财务报告准则下将“递延收益”按照流动性进行划分；企业会计准则下，不存在此要求。
- 注释 4 香港财务报告准则下将“其他收入和成本”在“其他收益”项下列示。
- 注释 5 香港财务报告准则下将“成本”、“研发费用”及“管理费用”重分类。
- 注释 6 香港财务报告准则下将“营业外收入”中与经营活动无关的政府补助重分类至“其他收益”列示。
- 注释 7 香港财务报告准则下将银行手续费等从财务费用调整至“管理费用”；将营业外收入/支出——存货报废损失及其他调整至“管理费用”。
- 注释 8 企业会计准则下，根据 2019 年 4 月 30 日颁布的财会〔2019〕6 号《关于修订印发 2019 年度一般企业财务报表格式的通知》要求，基于实际利率法计提的金融工具的利息应包含在相应的金融工具的账面中，公司编制 A 股申报报表时，采用同样披露要求编制 2016、2017 及 2018 年财务报表；香港财务报告准则下，从 2019 年开始采用此披露要求。
- 注释 9 编制企业会计准则报表时，根据款项性质（预付 ERP 款项）划分为非流动资产。
- 注释 10 调整尾差

综上，三个员工持股平台仅存在少量货币资金、其他应付款和管理费用，A 股和 H 股的报表科目差异具体为财务报表披露列式差异（不影响净资产和净利润）和由于持股平台导致的合并报表范围差异所致，是否合并持股平台对康希诺的总资产、总负债、股东权益和净亏损影响金额很小，影响比例极低。自 2019 年 12 月 31 日起，H 股财务报表对员工持股平台都不纳入合并范围，处理和 A 股保持了一致。

4.4 请发行人在招股说明书中披露股份支付费用对报告期各期的财务影响及未来业绩的影响。

回复：

发行人已在招股说明书“第八节财务会计信息与管理层分析”之“九、盈利能力分析”之“（五）期间费用”之“2、管理费用”补充披露如下：

“

一期股权激励计划（天津千益）及二期股权激励计划（天津千睿、天津千智）计提的股份支付费用对报告期 2017 年至 2019 年及未来业绩影响情况具体如下：

单位：万元

股权激励计划	2017 年度	2018 年度	2019 年度	2020 年度	2021 年度	2022 年度	2023 年度
天津千益	730.93	532.58	188.63	—	—	—	—
其中：管理费用	362.27	222.93	78.96	—	—	—	—
研发费用	368.66	309.65	109.67	—	—	—	—
天津千智	—	354.11	607.07	607.04	354.11	173.44	72.27
其中：管理费用	—	—	—	—	—	—	—
研发费用	—	354.11	607.07	607.04	354.11	173.44	72.27
天津千睿	—	691.36	1,356.03	1,144.01	1,144.01	1,144.01	476.67
其中：管理费用	—	325.86	558.60	558.60	558.60	558.60	232.75
研发费用	—	365.50	797.43	585.41	585.41	585.41	243.92
对当期损益影响合计	730.93	1,578.05	2,151.73	1,751.05	1,498.12	1,317.45	548.94

注：1、天津千益于2019年3月28日满足归属条件。

2、由于股权激励计划中等待期不同以及离职员工影响导致股份支付费用在各年度金额确认存在差异。

3、未来 2020 年及以后的股份支付测算金额根据假设预计无新增离职人员的条件下测算。

”

4.5 请保荐机构及申报会计师对 4.1-4.4 进行核查，并详细说明相关核查内容和核查依据，发表明确的核查意见。

回复：

保荐机构及申报会计师就问题 4.1-4.4 履行了如下核查程序：

1、查阅股权激励计划相关的董事会决议、合伙协议章程、股权转让协议、合伙协议、工商资料以及相关的银行转账凭证等资料，并对相关员工及顾问进行访谈确认获得份额的真实性及准确性；

2、获取发行人的原始报表，了解发行人对于股份支付的财务处理。根据合伙协议主要内容，检查是否存在服务期相关的限制性条款，相关条款是否真实、可行，服务期的判断是否准确，评价追溯调整为分期摊销的做法是否符合相关会计准则的要求，并结合发行人港股上市进程评价等待期的确定及调整是否合理；

3、评价股份支付公允价格的选取与最近外部投资者入股价格是否存在重大差异，同时，获取股权激励平台员工离职情况，检查公司股份支付金额的计算过程，并对股份支付费用进行了重新计算，了解天津千益股份支付费用逐年减少的原因是否合理；

4、模拟计算如视为授予后立即可行权的股份支付进行会计处理，评价对报告期各期相关财务数据的影响；

5、获取激励计划平台的员工及顾问名单，比对人事岗位资料并访谈了解其岗位性质，并检查股份支付计算表和明细账，核查董事、监事、高管人员及其他受激励对象是否根据岗位性质遵循了一致性原则，分配方式及依据是否合理；

6、获取发行人根据企业会计准则编制的财务报表以及根据香港财务报告准则编制的合并财务报表，分析员工持股平台的处理差异以及其他科目的列示差异是否符合相关会计准则的要求，差异原因是否合理；

7、通过获取股份支付计算表、申报财务报表资料，复核股份支付费用对报告期各期财务影响及未来业绩的影响是否准确。

经核查，保荐机构及申报会计师认为：

1、报告期内股权激励存在“离职退伙”相关的限制性条件，公司已根据合伙协议的相关约定合理估计了服务期即等待期，符合企业会计准则的规定；

2、发行人将原始报表天津千益股份支付费用的处理从一次性摊销调整为分期摊销符合相关会计准则规定；

3、发行人结合资本市场环境及香港上市进程合理估计上市时点并作为股权激励服务期限的做法合理，计算股份支付费用的公允价值等其他参数选取准确、合理，相关会计处理符合《企业会计准则》的规定；天津千益股份支付金额逐年减少系由于员工离职、等待期估计调整形成，原因合理；

4、假定天津千益的股份支付授予后立即可行权，对 2016 年至 2019 年的各期末净资产无影响，对当期净亏损的影响比例分别为 20.06%、11.34%、3.85%及 2.02%，影响程度逐年下降；

5、股份支付费用同一岗位性质的人员费用分配在报告期内遵循了一致性原则，董事、监事、高管人员股份支付费用的分配方式及依据合理；

6、发行人根据企业会计准则编制的财务报表以及根据香港财务报告准则编制的合并财务报表差异原因合理，对净亏损和净资产的影响较小；

7、发行人股份支付费用对报告期各期损益产生影响，2017 年至 2019 年，对当期损益影响金额分别为 730.93 万元、1,578.05 万元及 2,151.73 万元，并影响未来 2020 年至 2023 年的经营业绩，影响金额逐年降低。

问题 5. 关于研发支出资本化

5.1 根据问询回复，对于一类生物制品，在获得药品监管机构的新药批准文件时作为进入开发阶段的时点，终点为获得药品监管机构的生产批准文件。

请发行人进一步说明：获得新药批准文件到获得生产批准文件的一般时间间隔，该期间通常会为研发所进行的开支内容。

5.2 根据问询回复，发行人资本化的开发支出包括临床试验研究与监查费、血清抗体检测费等直接与具体项目临床试验相关的外部机构费用；而职工薪酬及股权激励费用、耗用的原材料和周转材料、测试费、折旧和摊销费、租赁费、办公费及水电费、差旅费及交通费等，出于公司研发投入分项目的归集和核算的精细度的考虑，管理层基于谨慎性原则，将其进行了费用化处理。

请发行人进一步说明：该会计政策是否在不同研发产品之间保持一致，是否为发行人一贯的会计政策，请根据实际情况披露在招股说明书中。

回复：

5.1 根据问询回复，对于一类生物制品，在获得药品监管机构的新药批准文件时作为进入开发阶段的时点，终点为获得药品监管机构的生产批准文件。

请发行人进一步说明：获得新药批准文件到获得生产批准文件的一般时间间隔，该期间通常会为研发所进行的开支内容。

对于一类生物制品，开发阶段终点为获得药品监管机构的生产批准文件。生产批准文件是指实施生物制品生产前需达到的所有监管许可，在获得新药批准文件到获得生产批准文件的一般时间间隔和研发开支内容视相关法规政策颁布区分两个阶段如下：

1、疫苗管理法和新的药品管理法实施前

《中华人民共和国疫苗管理法》于 2019 年 6 月 29 日通过，自 2019 年 12 月 1 日起施行。《中华人民共和国药品管理法》于 2019 年 8 月 26 日修订通过，自 2019 年 12 月 1 日起施行。在疫苗管理法和新的药品管理法实施前，生产批准文件具体包括《药品生产许可证》、药品批准文号、《药品生产质量管理规范》认证（简称“GMP 认证”）等，相关法律法规规定如下：

法律法规名称	实施时间	相关内容
《中华人民共和国药品管理法（2015 年修订）》	2015 年 4 月 24 日	开办药品生产企业，须经企业所在地省、自治区、直辖市人民政府药品监督管理部门批准并发给《药品生产许可证》。药品监督管理部门按照规定对药品生产企业是否符合《药品生产质量管理规范》的要求进行认证；对认证合格的，发给认证证书。
《药品注册管理办法（2007 年修订）》	2007 年 10 月 1 日	国家食品药品监督管理局依据综合意见，作出审批决定。符合规定的，发给新药证书，申请人已持有《药品生产许可证》并具备生产条件的，同时发给药品批准文号。
《药品生产监督管理办法（2017 年修订）》	2017 年 11 月 17 日	新开办药品生产企业、药品生产企业新建药品生产车间或者新增生产剂型的，应当自取得药品生产证明文件或者经批准正式生产之日起 30 日内，按照国家食品药品监督管理局的规定向相应的食品药品监督管理局申请《药品生产质量管理规范》认证。

在疫苗管理法和新的药品管理法实施前，获得新药批准文件到获得生产批准文件的间隔时间视不同企业的生产计划所需有所不同，企业既可选择先行申请取得新药批准文件，后续开展为达到生产条件所需的相关工作并申请生产批准文件，该期间通常会为研发所进行的开支内容包括工艺改进研究、工艺性能确认(PPQ)、包材相容研究等支出。企业亦可在满足条件下同时申请新药批准文件和生产批准文件，从而导致获得新药批准文件和生产批准文件两个时点的重合，开发阶段无实际时间段。

2、疫苗管理法和新的药品管理法实施后

在 2019 年 12 月 1 日生效的药品管理法和新的疫苗管理法实施后，原有的新药证书和药品批准文号已统一称为药品注册证书，同时取消了 GMP 认证。相关法律法规及规范性文件规定如下：

法律法规及规范性文件名称	实施时间	相关内容
《中华人民共和国药品管理法（2019 年修订）》	2019 年 12 月 1 日	在中国境内上市的药品，应当经国务院药品监督管理部门批准，取得药品注册证书。

《关于贯彻实施<中华人民共和国药品管理法>有关事项的公告》	2019 年 11 月 29 日	自 2019 年 12 月 1 日起，取消药品 GMP、GSP 认证，不再受理 GMP、GSP 认证申请，不再发放药品 GMP、GSP 证书。
《中华人民共和国疫苗管理法》	2019 年 12 月 1 日	从事疫苗生产活动，应当经省级以上人民政府药品监督管理部门批准，取得药品生产许可证。 在中国境内上市的疫苗应当经国务院药品监督管理部门批准，取得药品注册证书。 疫苗上市许可持有人，是指依法取得疫苗药品注册证书和药品生产许可证的企业。
《药品注册管理办法（2020 年修订）》	2020 年 7 月 1 日	申请人取得药品注册证书后，为药品上市许可持有人。 申请药品上市许可时，申请人和生产企业应当已取得相应的药品生产许可证。
《药品生产监督管理办法（2020 年修订）》	2020 年 7 月 1 日	从事药品生产活动，应当经所在地省、自治区、直辖市药品监督管理部门批准，依法取得药品生产许可证，严格遵守药品生产质量管理规范，确保生产过程持续符合法定要求。 药品上市许可持有人应当建立药品质量保证体系，履行药品上市放行责任，对其取得药品注册证书的药品质量负责。

因此，疫苗管理法和新的药品管理法实施后，获得新药批准文件和生产批准文件两个时点实质上形成了重合，开发阶段无实际时间段，公司出于会计政策的一贯性及谨慎性考虑，未调整一类生物制品的资本化会计政策，即在当前的法规政策下，实质上不再对一类生物制品进行资本化处理，后续保持一致，未来对于目前研发管线中的其他一类生物制品项目PBPV、重组新型冠状病毒疫苗（腺病毒载体）均采用一致的会计处理。

5.2 根据问询回复，发行人资本化的开发支出包括临床试验研究与监查费、血清抗体检测费等直接与具体项目临床试验相关的外部机构费用；而职工薪酬及股权激励费用、耗用的原材料和周转材料、测试费、折旧和摊销费、租赁费、办公费及水电费、差旅费及交通费等，出于公司研发投入分项目的归集和核算的精细度的考虑，管理层基于谨慎性原则，将其进行了费用化处理。

请发行人进一步说明：该会计政策是否在不同研发产品之间保持一致，是否为发行人一贯的会计政策，请根据实际情况披露在招股说明书中。

公司根据《企业会计准则第6号—无形资产》相关规定，明确规定了划分研究阶段和开发阶段的具体标准以及满足资本化的条件，对于一类生物制品，在获得药品监管机构的新药批准文件时作为进入开发阶段的时点，满足准则规定的资本化五项条件时予以资本化，对于非一类生物制品，在实质开展临床试验时作为进入开发阶段的时点，满足准则规定的五项条件予以资本化。资本化的开发支出包括临床试验研究与监查费、血清抗体检测费等直接与具体项目临床试验相关的外部机构费用。上述会计政策于报告期内均一贯执行，未发生变更。

截至2019年12月31日，公司研发产品中，达到开发阶段起点的项目包括Ad5-EBOV、MCV2及MCV4。

(1) Ad5-EBOV 属于一类生物制品，开发阶段起点为2017年10月，即取得国家食品药品监督管理总局颁布的新药批准文件时间（2017年10月20日），开发阶段终点为2018年8月，即获得药品生产许可证（2016年10月19日）、药品批准文号（2017年10月20日）及GMP认证（2018年8月29日）孰晚的时点。由于Ad5-EBOV是目标仅供应急使用及国家储备的埃博拉病毒疫苗，应急用途市场有限，需要在监管机构指导下使用，未来能否出售、产生经济利益的方式以及产品存在商业化市场仍存在一定不确定性，未能满足资本化五项条件之一的“能够证明该项目将如何产生经济利益，包括能够证明该项目生产工艺所生产的疫苗产品具有市场推广能力”，因此该项目在进入开发阶段后的研发投入进行费用化处理。

(2) MCV2和MCV4属于非一类生物制品，均于2017年1月由河南省疾病预防控制中心组织举办临床试验启动会议，进入实质开展临床试验阶段，开发阶段起点为2017年1月，截至2019年12月31日，尚未达到开发阶段终点即取得生产批准文件。对开发阶段所发生的临床试验研究与监查费、血清抗体检测费、CDE受理费等费用进行了资本化处理。

截至2019年12月31日，公司研发项目中除了Ad5-EBOV、MCV2及MCV4以外，其它取得临床批件/临床试验通知书的在研产品包括婴幼儿用DTcP和DTcP加强疫苗、PCV13i、PBPV，分别于2018年1月、2019年4月、2018年10月获得临床批件/临床试验通知书。截至2019年12月31日，由于如上在研产品尚未进入实

质性临床阶段，根据公司会计政策尚未达到进入开发阶段时点，因此并未发生资本化研发费用。

综上，公司的会计政策在不同的研发产品之间保持了一致性原则，为公司一贯的会计政策。对于适用公司资本化会计政策，报告期内所有研发项目均一直保持一致。

发行人已在招股说明书“第八节财务会计信息与管理层分析”之“十、财务状况分析”之“3、非流动资产构成及其变化分析”之“(5) 开发支出”补充披露如下：

“

1) 公司研发支出资本化会计政策

①开发阶段支出资本化的具体条件

公司内部研究开发项目的支出分为研究阶段支出和开发阶段支出。研究阶段的支出，于发生时计入当期损益。开发阶段的支出，同时满足下列条件时应予以资本化：A. 完成该项目以使其能够使用或出售在技术上具有可行性；B. 管理层具有完成该项目并使用或出售疫苗产品的意图；C. 能够证明该项目将如何产生经济利益，包括能够证明该项目生产工艺所生产的疫苗产品具有市场推广能力；D. 有足够的技术、财务资源和其他资源支持，以完成该项目的开发，并有能力使用或出售该疫苗产品；E. 归属于该项目开发阶段的支出能够可靠地计量。

②划分研究阶段和开发阶段的具体标准

公司划分内部研究开发项目研究阶段支出和开发阶段支出的具体标准为：

A. 一类生物制品，在获得药品监管机构的新药批准文件时作为进入开发阶段的时点，满足上述五项条件时予以资本化；B. 非一类生物制品，在实质开展临床试验时作为进入开发阶段的时点，满足上述五项条件予以资本化。

一类生物制品与非一类生物制品项目在开发阶段达到预定用途之日的具体标准为获得药品监管机构的生产批准文件。对于一类生物制品而言，在 2019 年 12 月 1 日疫苗管理法和新的药品管理法实施前，获得新药批准文件到获得生产批

准文件的间隔时间视不同企业的生产计划所需有所不同，既可选择先行申请取得新药批准文件，后续开展为达到生产条件所需的相关工作并申请生产批准文件，该期间通常会为研发所进行的开支内容包括工艺改进研究、工艺性能确认（PPQ）、包材相容研究等支出。亦可在满足条件下同时申请新药批准文件和生产批准文件，从而导致获得新药批准文件和生产批准文件两个时点的重合，开发阶段无实际时间段；疫苗管理法和新的药品管理法实施后，获得新药批准文件和生产批准文件两个时点实质上形成了重合，开发阶段无实际时间段，公司出于会计政策的一贯性及谨慎性考虑，未调整一类生物制品的资本化会计政策，即在当前的法规政策下，实质上不再对一类生物制品进行资本化处理，后续保持一致，未来对于目前研发管线中的其他一类生物制品项目 PBPV、重组新型冠状病毒疫苗（腺病毒载体）均采用一致的会计处理。

资本化的开发支出包括临床试验研究与监查费、血清抗体检测费等直接与具体项目临床试验相关的外部机构费用。

上述会计政策于报告期内均一贯执行，未发生变更。对于适用公司资本化会计政策，报告期内所有研发项目均一直保持一致。

”

问题 6. 关于其他问题

6.1 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，增强针对性和条理性，强化风险导向，同时修改并完善“风险因素”等其他章节内容，具体事项包括但不限于：（1）适用第五套上市标准且持续亏损；（2）已获批埃博拉疫苗不构成公司未来收入来源；（3）MCV2、MCV4 获批进度可能不及预期及商业化可能存在不确定因素；（4）其他在研产品均在临床研究早期阶段；（5）对外授权技术虽约定销售分成但不构成公司未来收入来源等。请勿将上述内容直接作为标题，具体表述请根据公司情况予以客观陈述，并提高相关内容可读性。

6.2 请发行人就首轮问询回复关于公司曾经存在实际控制人与相关股东签署协议约定优先受让权、共同出售权、清算权、投票安排等特殊权益条款，目前，该等条款已经终止，对协议各方不具有约束力，发行人 A 股上市后不存在对赌条款或特殊权益的结论在招股说明书中补充披露。

6.3 请补充说明发行人国内上市费用的相关会计处理情况。

6.4 请将首轮问询中 22.5 题中相关回复披露至招股说明书正文，并在风险中提示投资者审慎使用。

回复：

6.1 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，增强针对性和条理性，强化风险导向，同时修改并完善“风险因素”等其他章节内容，具体事项包括但不限于：（1）适用第五套上市标准且持续亏损；（2）已获批埃博拉疫苗不构成公司未来收入来源；（3）MCV2、MCV4 获批进度可能不及预期及商业化可能存在不确定因素；（4）其他在研产品均在临床研究早期阶段；（5）对外授权技术虽约定销售分成但不构成公司未来收入来源等。请勿将上述内容直接作为标题，具体表述请根据公司情况予以客观陈述，并提高相关内容可读性。

公司已在招股说明书之“重大事项提示”中补充、修改披露内容如下：

“

一、发行人为采用第五套上市标准的生物医药行业企业

公司适用并符合《上海证券交易所科创板股票发行上市审核规则》第二十二
条第二款第（五）项规定的上市标准：预计市值不低于人民币 40 亿元，主要业
务或产品需经国家有关部门批准，市场空间大，目前已取得阶段性成果。医药行
业企业需至少有一项核心产品获准开展二期临床试验，其他符合科创板定位的企
业需具备明显的技术优势并满足相应条件。

（一）公司产品尚未上市销售，公司尚未盈利并预期持续亏损

截至本招股说明书签署日，公司疫苗产品尚未实现商业化销售，公司产品尚
未实现销售收入，并将持续投入研发、生产基地建设。公司尚未盈利且存在累计
未弥补亏损。报告期内，公司净利润分别为-6,444.91 万元、-13,827.17 万元及
-15,678.15 万元。截至 2019 年 12 月 31 日，公司累计未弥补亏损金额为
-36,805.36 万元，未来一段时间内，公司预期存在累积未弥补亏损并将持续亏
损。

公司首次公开发行股票并在科创板上市前存在未弥补亏损，拟由公司本次
发行及上市后的新老股东按照发行后的股份比例承担。

（二）公司产品布局于多种适应症，预期未来需持续较大规模研发投入

截至本招股说明书签署日，公司重组埃博拉病毒病疫苗 Ad5-EB0V 已取得新
药证书。公司疫苗研发管线中，脑膜炎球菌结合疫苗 MCV2 和 MCV4 目前已提交新
药申请并获受理；婴幼儿用 DTcP、DTcP 加强疫苗、PBPV、PCV13i、结核病加强
疫苗、重组新型冠状病毒疫苗（腺病毒载体）处于临床试验中。报告期内，公司
研发费用分别为 6,810.00 万元、11,337.98 万元及 15,174.59 万元。公司主要
研发项目在报告期内取得了实质性的进展，随着现有研发项目的陆续进入临床试
验阶段，公司在研发人员薪酬、耗用物料、仪器设备、检验测试等方面将进行持
续性的投入，预计未来三年（2020 年-2022 年）将要投入 9-12 亿元，研发投入

将使经营亏损持续增加。

（三）公司无法保证其提交的药物上市申请能够获得监管机构的批准

除应急储备产品埃博拉病毒病疫苗外，公司尚未有在研药品申请监管机构上市批准的经验，公司无法保证提交的新药上市申请能够取得监管机构的批准。如公司无法就其在研药品获得新药上市批准，或该等批准包含重大限制，则将对公司的业务经营造成重大不利影响。公司最为接近新药上市及商业化的在研药品脑膜炎球菌结合疫苗 MCV2 和 MCV4 虽已经提交新药上市申请，但是否能够按照预期时间顺利获得监管机构批准上市存在不确定性。如在研药品脑膜炎球菌结合疫苗 MCV2 和 MCV4 的新药上市进程受到较大程度的延迟，则将对公司未来的业务及经营业绩造成较大不利影响。

公司还有婴幼儿用 DTcP、DTcP 加强疫苗、PBPV、PCV13i、结核病加强疫苗、重组新型冠状病毒疫苗（腺病毒载体）6 个产品处于临床研究阶段。临床 I 期、II 期的试验结果可能不及预期，存在研发无法继续推进的可能。通过临床 I 期、II 期试验后，这些项目也还需要经过临床 III 期试验以及监管机构注册审批等多步流程才能实现获批上市，中间任意环节的结果不达要求或存在导致预期外变化的事件发生，都可能造成在研产品进度的终止或推迟。因此，公司在研产品的研发进度存在一定不确定性，可能出现较预期进度延后的风险。

此外，在产品获批上市进行商业化的过程中，公司还需要进行与产能相匹配的生产设施建设，并参与疾控中心的招标流程，在研产品存在短时间内无法实现商业化规模销售的可能。

（四）公司为在研管线配套的生产线尚需较大规模的资金投入，且生产线灵活性较低、维护成本较高，可能会对公司未来业绩产生不利影响

与大多数化药、中药及医疗器械公司相比，生物制药公司的生产流程涉及发酵、分离、纯化等生产步骤，工艺流程更复杂，生产设备、生产车间投入较大。公司生产设备均为特定疫苗生产线，产能灵活性较低，后续维护成本较高。根据《中华人民共和国疫苗管理法》，除非经国务院药品监督管理部门批准，疫苗企业需自建车间生产疫苗，无法向其他厂家进行 CMO（合同委托生产）外包生产。

公司已初步建成疫苗产业化基地（一期），计划投入 5.75 亿元用于生产基地二期建设。截至目前，公司 DTcP-Hib 联合疫苗、重组肺炎蛋白疫苗、结核疫苗、重组新型冠状病毒疫苗（腺病毒载体）、带状疱疹疫苗等在研管线中的疫苗尚未有产业化生产设施，脑膜炎适应症疫苗的产能有进一步扩大的需求，这些生产线的建设未来需要较大规模的持续资金投入。预计主要疫苗品种的生产线构建平均超过亿元，工艺复杂、产能需求大的疫苗可能需要数亿元。

（五）公司无法保证未来几年内实现盈利，公司上市后亦可能面临退市的风险

公司尚未实现盈利，公司未来在研管线配套的生产线及在研管线产品研发需保持金额较大的投入。如果公司研发项目进展或产品上市后销售情况不及预期，公司未盈利状态可能持续存在，累计未弥补亏损可能持续扩大，并无法进行现金分红。如果公司研发项目进展或产品上市后销售情况不及预期，公司未盈利状态可能持续存在或累计未弥补亏损持续扩大。若公司自上市之日起第 4 个完整会计年度触发《上海证券交易所科创板股票上市规则》第 12.4.2 条的财务状况，即经审计扣除非经常性损益前后的净利润（含被追溯重述）为负且营业收入（含被追溯重述）低于 1 亿元，或经审计的净资产（含被追溯重述）为负，则可能导致公司触发退市条件。若上市后公司的主要产品研发失败或者未能取得药品上市批准，且公司无其他业务或者产品符合《上海证券交易所科创板股票上市规则》第 2.1.2 条第五项规定要求，则亦可能导致公司触发退市条件。根据《科创板上市公司持续监管办法（试行）》，公司触及终止上市标准的，股票直接终止上市。

二、作为从事疫苗研发公司的具体产品情况及相关风险

（一）发行人疫苗产品研发进展情况

公司目前开展针对预防脑膜炎、埃博拉病毒病、百白破、肺炎、结核病、重组新型冠状病毒疫苗（腺病毒载体）、带状疱疹等 13 个适应症的 16 种创新疫苗产品的研发，除 MCV2 和 MCV4 外均在临床研究早期阶段。具体情况如下：

序号	疫苗产品	适应症	获取临床批件时间	进度
1	Ad5-EB0V	埃博拉病毒病	2015 年 2 月	已获得新药证书及生产文号

2	MCV4	脑膜炎球菌	2015 年 12 月	新药注册申请获受理
3	MCV2	脑膜炎球菌	2015 年 12 月	新药注册申请获受理
4	婴幼儿用 DTcP	百白破	2018 年 1 月	临床 I 期进行中
5	DTcP 加强疫苗	百白破	2018 年 1 月	临床 I 期进行中
6	青少年及成人用 Tdcp	百白破	-	申请临床
7	DTcP-Hib 联合疫苗	百白破和 b 型流感嗜血杆菌	-	临床前研究
8	PBPV	肺炎球菌	2018 年 10 月	临床 Ia 期进行中
9	PCV13 i	肺炎球菌	2019 年 4 月	临床 I 期进行中
10	结核病加强疫苗	结核病	-	在加拿大开展临床 Ib 期试验
11	重组新型冠状病毒疫苗(腺病毒载体)	重组新型冠状病毒	-	预计于近期开展 II 期临床试验
12	CSB012-腺病毒	腺病毒	-	临床前研究
13	CSB015-脑膜炎	脑膜炎球菌	-	临床前研究
14	CSB016-带状疱疹	带状疱疹	-	临床前研究
15	CSB017-脊髓灰质炎	脊髓灰质炎	-	临床前研究
16	CSB013-寨卡病毒	寨卡病毒	-	临床前研究

(二) 重组埃博拉病毒病疫苗 (Ad5-EBOV) 目前仅供应急使用及国家储备安排

重组埃博拉病毒病疫苗 (Ad5-EBOV) 于 2017 年 10 月在国内获有条件批准, 注册分类为 1 类预防用生物制品。目前公司的 Ad5-EBOV 产品仅供应急使用及未来国家储备安排, 仅在监管机构指导下使用。公司将根据国家特别需求安排生产, 预计不会成为未来业绩主要来源。公司重组埃博拉病毒病疫苗 Ad5-EBOV 尚未通过世界卫生组织预认证, 预计进入国际储备具有较大不确定性。

(三) MCV2、MCV4 产品的新药上市审批进度可能不及预期, 后续上市后面临多家公司产品的竞争

公司生产的 MCV4 及 MCV2 均已提交 NDA 申请。其中, MCV2 于 2019 年 2 月提交新药注册并受理; MCV4 于 2019 年 11 月提交新药注册并受理, 并被纳入优先审评。虽然 MCV4 及 MCV2 依照预期时间提交新药上市申请并获得受理, 能否在预期时间内顺利获得监管机构批准上市亦存在不确定性。如 MCV4 或 MCV2 的商

业化进程延迟，将对公司未来的业务及经营业绩造成不利影响。

中国已上市的脑膜炎球菌疫苗各产品包括 MenA、MPSV2 和 MPSV4 三种多糖疫苗，以及 MCV2 和 MCV2-Hib 两种结合疫苗，2019 年中国的脑膜炎球菌疫苗批签发数量合计为 6,104 万支。国内已上市的结合疫苗产品包括 MCV2 及 MCV2-Hib 联合疫苗，目前国内已有智飞生物、沃森生物及罗益生物三家公司 MCV2 脑膜炎球菌结合疫苗产品获批上市，同时还有武汉生物制品所、欧林生物、华兰生物、成都生物制品研究所、成大天和生物的 MCV2 在研，以及欧林生物、智飞绿竹的 MCV2-Hib 联苗在研。公司 MCV2 与目前已上市产品在预防领域相同或相似，但上市时间较晚，预计产品上市后，公司 MCV2 将面临较为激烈的竞争。

目前发达国家广泛使用以防范脑膜炎球菌的疫苗为 4 价脑膜炎结合疫苗产品，即 MCV4，具体包括葛兰素史克的“Menveo”、赛诺菲巴斯德的“Menactra”和辉瑞的“Nimenrix”，前述三款产品均未在国内申请注册。截至本招股说明书签署日，包括发行人在内，国内共有包括民海生物、智飞生物、兰州生物制品研究所、沃森生物的 MCV4 产品处于临床试验阶段，预计未来存在较大的竞争。

公司 MCV4 可覆盖 MCV2 对应的血清型。MCV4 接种者年龄组可覆盖 MCV2 接种者年龄组。公司 MCV2 预计未来将进入国家免疫规划成为免疫规划疫苗，MCV4 预计上市后为非免疫规划疫苗。免疫规划疫苗市场与非免疫规划疫苗市场面对的消费群体不同。如果公司 MCV2 未进入国家免疫规划，将与公司 MCV4 产生部分的市场竞争。如果 MCV2 进入国家免疫规划，将与 MCV4 面对不同的市场。

（四）婴幼儿用 DTcP、DTcP 加强疫苗存在研发进展不如预期的风险，且婴幼儿用 DTcP 存在已上市和在研竞品疫苗、DTcP 加强疫苗存在在研竞品疫苗

公司核心产品公司婴幼儿用 DTcP 和 DTcP 加强疫苗目前均处于临床 I 期临床试验，婴幼儿用 DTcP 预计于 2020 年完成 I 期临床试验，2022 年完成 III 期临床试验，DTcP 加强疫苗预计 2020 年完成 I 期临床试验，2021 年完成 III 期临床试验。由于中间任意环节的结果不达要求或存在导致预期外变化的事件发生，都可能造成在研产品进度的终止或推迟，因此存在研发进度不如预期的风险。

公司婴幼儿用 DTcP 主要竞品为 DTcP-IPV-Hib 联合疫苗潘太欣。2014-2019

年，潘太欣批签发数据及销售额测算结果如下：

公司名称	批签发数（万支）					
	2014	2015	2016	2017	2018	2019
赛诺菲巴斯德	296.8	113.6	279.4	212.1	203.0	459.5

数据来源：中国食品药品检定研究院，灼识咨询

除潘太欣以外，目前国内无在研的 DTcP-IPV-Hib 联合疫苗。国内其他获得临床试验申请批准的在研 DTcP 疫苗中，天坛生物、武汉生物制品在研 DTcP 疫苗处于临床 I 期，智飞生物、民海生物、长春高新在研 DTcP 疫苗临床试验申请获批准。

除组分百白破疫苗外，共纯化 DTaP 疫苗及其联合疫苗亦对公司 DTcP 构成竞争关系。国内 DTaP 疫苗近年来的批签发数据和销售额测算数据如下表所示：

公司名称	批签发数（万支）					
	2014	2015	2016	2017	2018	2019
成都生物制品	-	-	-	-	-	1,241.0
武汉生物制品	6,010.9	4,635.5	6,111.5	4,569.7	4,653.1	5,428.7
沃森生物	-	-	-	29.5	427.8	1,206.3
长春长生	1,238.9	1,751.1	1,433.7	900.5	-	-
合计	7,249.8	6,386.6	7,545.2	5,499.6	5,080.9	7,930.0

数据来源：中国食品药品检定研究院，灼识咨询

在国内进行临床试验的在研共纯化 DTaP 疫苗为艾美卫信生物，临床试验处于 III 期阶段。

目前国内仅民海生物拥有一款已上市的 DTaP-Hib 联合疫苗产品，虽然该 DTaP-Hib 联合疫苗中的百白破不是组分疫苗，为无细胞共纯化工艺的百白破，但预防领域与公司在研 DTcP 相同，故与公司在研 DTcP 产品仍构成竞争关系。近年来 DTaP-Hib 联合疫苗批签发量及销售额数据总体呈现上升趋势，具体数据如下表所示：

公司名称	批签发数（万支）					
	2014	2015	2016	2017	2018	2019
民海生物	21.07	119.60	132.12	142.63	515.14	477.29

数据来源：中国食品药品检定研究院，灼识咨询

国内在研的 DTaP-Hib 联合疫苗共有两款，分别为民海生物和武汉生物制品在研的 DTaP-Hib 疫苗。民海生物 DTaP-Hib 疫苗临床试验处于 III 期阶段，武汉生物制品 DTaP-Hib 疫苗临床试验处于 I 期阶段。

综上，公司婴幼儿用 DTcP 上市后将面临已上市产品及在研产品的市场竞争。

对于 DTcP 加强疫苗，目前国内无已上市产品，公司产品的潜在竞品为在研 DTcP 加强疫苗。截至本招股说明书签署日，除公司的在研 DTcP 加强疫苗外，国内仅有赛诺菲巴斯德的 DTcP 加强疫苗处于 III 期临床试验阶段，该产品进入临床 III 期的时间为 2014 年。

（五）PCV13*i* 疫苗、PBPV 疫苗存在研发进展不如预期的风险，且 PCV13*i* 疫苗存在已上市和在研竞品疫苗

公司核心产品 PCV13*i* 疫苗、PBPV 疫苗目前均处于 I 期临床试验阶段，PCV13*i* 预计 2020 年完成 I 期临床试验，2022 年完成 III 期临床试验，PBPV 预计 2020 年完成 Ia 期临床试验，和公司其他在研疫苗产品一样，存在研发进度不如预期的风险。

公司 PCV13*i* 已上市竞品为辉瑞、沃森生物的 PCV13。由于沃森生物的 PCV13 产品为 2019 年 12 月 30 日取得注册，历史年度中无相关批签发数据。PCV13 疫苗市场此前仅辉瑞一家生产厂家，相关批签发数据及销售额测算结果如下表所示：

公司名称	批签发数（万支）					
	2014	2015	2016	2017	2018	2019
辉瑞	-	-	-	71.5	384.8	475.5

数据来源：中国食品药品检定研究院，灼识咨询

国内在研 PCV13 竞品共有 4 款。民海生物、兰州生物制品研究所 PCV13 处于临床试验 III 期阶段，科兴控股 PCV13 处于临床试验 I 期阶段，成都安特金生物技术有限公司 PCV13 临床试验申请获批准。公司 PCV13*i* 上市后，将面临已上市产品及在研产品的市场竞争。

公司在研 PBPV 产品为全球创新疫苗，目前国内暂无相同概念的上市产品及在研产品。

(六) 监管政策、疫苗生产、流通的特殊管理要求给公司产品商业化带来的风险

除治疗性疫苗外,疫苗是接种于健康人群并关系人民群众生命健康和安全的特殊药品,疫苗产品受到国家及各级地方药品监督管理局和国家卫生健康委员会等监管部门的严格监管,相关监管部门在按照有关政策法规在各自的权限范围内对整个疫苗行业实施监管。随着疫苗行业监管不断完善、调整,疫苗行业政策环境可能面临重大变化。政策监管可能涉及疫苗生产、监管、流通等多方面因素,如果公司不能及时调整经营策略以适应疫苗监管政策的变化,将会对公司的经营产生不利影响。

《中华人民共和国疫苗管理法》于 2019 年 12 月 1 日起正式生效,对疫苗研制和注册、疫苗生产和签批发、疫苗流通、预防接种、异常反应监测和处理、疫苗上市后管理、保障措施、监督管理和法律责任都进行了详细的规定,进一步提高了发行人在调高生产工艺、投保疫苗责任强制保险、建立疫苗电子追溯系统等方面的经营成本。

(七) 疫苗上市后如出现不良事件、重大安全事件对公司持续经营带来的风险

2018 年 7 月国家药监局在飞行检查中发现长春长生在冻干人用狂犬病疫苗生产过程中存在记录造假等严重违反《药品生产质量管理规范》(药品 GMP)行为,长春长生子公司被罚没 91.04 亿元,相关责任人被依法批捕。2017 年,中检院在国家药品抽检中发现,武汉生物生产的批号为 201607050-2 的百白破疫苗百日咳效价指标不符合标准规定,相关责任人被处罚。2016 年 3 月,发生“山东疫苗事件”,涉案疫苗含 12 种二类疫苗,未经合格的冷藏储运销往 24 个省市。以上不良事件、重大安全事件的发生不仅对涉事企业产生造成沉重打击,也引发公众对疫苗质量和安全性的担忧,对行业整体发展造成不良影响。

公司在研疫苗在临床试验阶段及商业化销售阶段均可能发生不同程度的不良事件对公司经营带来不利后果。

公司在研疫苗可能在临床试验过程中发生不良事件。不良事件可能由多种因素引发,包括公司在研疫苗产品质量、冷链运输、受试者身体状况、医护人员操作及耦合反应等。不良事件可能会引致公司或监管机构中断、延迟或终止相关临

床试验，并有可能导致与公司相关的申请、批准被延迟或拒绝。

公司未来实现疫苗商业化销售后，公司或其他相关人员可能发现由疫苗引起的不良事件，则有可能引起被暂停销售相关疫苗、被撤销批准或撤销与该疫苗相关的许可资质、受到监管部门的处罚、损害公司声誉或其他对公司可能产生不利影响的后果。

（八）开发支出、无形资产减值风险

报告期内，公司对研发项目进入开发阶段并满足资本化条件的相关支出计入开发支出，在达到预定用途时计入无形资产。截至 2019 年 12 月 31 日，公司开发支出金额为 3,740.91 万元，无形资产金额为 1,980.64 万元，占总资产的比例分别为 2.10%及 1.11%。报告期内，公司研发资本化率分别为 23.83%、8.31%及 3.70%。未来随着后续更高预算的多个研发产品陆续进入实质性临床，公司开发支出金额及资本化率可能将有所提高。倘若出现宏观环境重大变化、产品市场格局改变等不利变化因素，则可能导致开发支出及无形资产减值的风险。公司执行开发支出减值评估时，管理层需要就以下事项作出预测：①商业化的时机、生产率及市场规模；②产品未来各年预计实现的销售收入金额；③成本及经营开支；④选择的折现率以反映所涉及风险。以上参数和假设均基于公司的主观判断，在客观环境不断变化的情况下，公司无法对未来产品上市销售收入、成本及经营开支进行准确估计。

此外，开发支出在达到预定用途时计入无形资产并进行摊销，在摊销期限内将持续影响当期经营业绩，如果已资本化的研发项目未能达到预定用途，则前期已资本化的开发支出将可能发生减值，亦对当期经营业绩产生不利影响。

（九）公司丧失授权技术对经营造成的风险

公司部分技术源于其他科研机构、公司的授权，具体如下：

1、2011 年 7 月和 2019 年 11 月，公司与加拿大 McMaster University 签订独家许可协议及修订协议，McMaster University 授权康希诺可以开发、生产、使用和销售结核病加强疫苗（Ad5Ag85A）；

2、2014 年 2 月，公司与 NRC 订立非独家许可协议，协议约定公司在全球范

国内可使用 293SF-3F6 细胞系主细胞库及与其相关的发明、专利、专有技术、技术资料等。

3、2018 年 9 月，公司与 Vaccitech Limited 订立一项主合作协议。根据 Vaccitech 主合作协议，双方可开展一项或多项潜在的合作项目。后续合作项目均需另行签订协议，并遵从主合作协议的条款。

4、2019 年 5 月，公司与奥地利生物技术公司 BIRD-C 签署一项“菌蜕”（bacterial ghosts, BGs）疫苗技术研发合作协议。通过合作，双方将致力于探索 BGs 作为康希诺生物在研疫苗的独立佐剂，以及作为在大肠杆菌载体中表达的新抗原。

如果公司与上述机构产生争议，导致技术授权状态发生变化，将会对公司合作研发项目进展、合作技术研发以及未来业务经营产生不利影响。

（十）公司对外授权肺炎疫苗产品相关技术，可能与公司 PCV13 i 形成竞争

2009 年 3 月、2009 年 11 月、2011 年 12 月，公司就肺炎球菌结合疫苗(PCV)的相关技术与科兴控股订立一系列协议，约定由康希诺转让给科兴控股与肺炎球菌结合疫苗（载体为 CRM197 蛋白）的相关技术。2015 年 1 月，公司与科兴控股签署技术转让变更协议，约定双方将关于 PCV 项目合作方式由技术转让变更为技术许可，双方均有权使用 PCV 项目技术自行研发肺炎球菌结合疫苗产品。

2009 年 11 月，公司与华安科创签订技术转让协议，约定由康希诺转让给华安科创与肺炎球菌多糖疫苗相关的技术。转让后，华安科创在中国境内享有独家生产并独家销售该疫苗的权利。

公司与科兴控股、华安科创协议中均约定销售分成条款。公司未来经营业绩以自产疫苗销售收入为主，科兴控股、华安科创销售收入分成不会构成公司未来收入主要来源。科兴控股肺炎多糖结合疫苗、华安科创肺炎球菌多糖疫苗未来上市后，将会与公司 PCV13 i 产生竞争。

三、发行人在研产品未来实现商业化销售的相关风险

疫苗行业竞争较为激烈。根据公司在研疫苗产品管线，公司产品上市后，将

会与大型跨国公司和国内疫苗企业进行竞争。大型跨国公司和国内疫苗企业具有更丰富的产品商业化经验，具有更强的资本实力、人力资源。虽然公司在研产品获得临床有效数据，但竞争对手及未来潜在的新进入者也会不断完善产品工艺、技术。如果未来产品竞争加剧，而公司不能持续优化产品结构、加强销售网络建设、保持技术研发优势，公司将面临较大的市场竞争压力，从而影响公司经营业绩。

（一）我国疫苗按照批签发量计算以免疫规划疫苗为主，公司面临来自于免疫规划疫苗的市场竞争，在研产品获得上市批准后亦可能无法达到销售预期

按照批签发量计算，我国目前疫苗市场以免疫规划疫苗为主。一方面，相较于免疫规划疫苗产品，非免疫规划的疫苗需要自费，且产品价格通常较高，广大基层市场对疫苗产品的价格较为敏感，一定程度限制了非免疫规划产品的推广。另一方面，公众对于自费的非免疫规划疫苗的临床优势的认识、消费理念和习惯尚处在逐步培养过程中，故总体上非免疫规划疫苗占比相对更低。

（二）公司部分疫苗预防疾病种类较少，与竞品中的联合疫苗相比竞争力较差

公司 MCV2、MCV4 的竞争疫苗包括在研 A 群 C 群脑膜炎球菌-b 型流感嗜血杆菌（结合）联合疫苗（MCV2-Hib 联合疫苗），DTcP 的竞争疫苗包括已上市或在研的吸附无细胞百白破灭活脊髓灰质炎和 b 型流感嗜血杆菌（结合）联合疫苗（DTcP-IPV-Hib 联合疫苗）、吸附无细胞百白破 b 型流感嗜血杆菌联合疫苗（DTaP-Hib 联合疫苗）。

与竞品中的联合疫苗相比，公司 MCV2、MCV4、DTcP 预防疾病种类较少，公众一般倾向于疾病覆盖种类更多的联合疫苗产品，以减少接种次数。如果公司产品未能通过产品质量或其他优势取得足够的市场认可，目前已上市及在研的联合疫苗竞品将会对公司的产品形成较大市场竞争，对公司产品未来市场空间产生不利影响。

（三）公司营销团队正在组建中，若团队招募及发展不达预期，则将影响公司未来进行商业化推广的能力

根据公司整体战略规划，公司正在搭建销售团队，初步组建了 20 多人的市

场营销团队，公司计划在 2020 年年末，将销售团队人员扩充至 100 人。公司销售团队将负责市场策略及营销活动规划，制定和执行销售策略、学术活动推广，建立及维护销售渠道等相关工作。公司可能无法招聘到足够的销售专业人才，或在营销团队成员的招募、聘用、培训等方面不达预期，则将对公司的商业化能力造成不利影响，进而导致公司销售团队可能无法满足未来疫苗产品商业化需要。

（四）公司在研疫苗所针对传染病减少、目标人群尚未普及接种意识，可能影响公司疫苗商业化进展

公司核心产品包括 MCV4、MCV2、婴幼儿用 DTcp、DTcP 加强疫苗、青少年及成人用 Tdcp、DTcP-Hib 联合疫苗、PBPV 和 PCV13i 等，聚焦于脑膜炎球菌、百白破和肺炎球菌三大疾病领域。因我国极为重视传染性疾病的防范与控制，上述三大疾病在我国发病率较低。国家已将预防上述疫病的相关疫苗列入强制免疫规划，目标人群有可能尚未清晰了解公司在研非免疫规划疫苗的优劣势，因而接种意愿较低。上述情形均可能导致公众未来购买公司疫苗减少，公司疫苗商业化进展未来受到不利影响。

（五）公司产品商业化后，客户将主要为各地疾病预防控制机构，将面临回款周期较长的风险

2016 年 4 月 23 日，国务院修订《疫苗流通和预防接种管理条例》，改革了非免疫规划疫苗流通方式，取消疫苗批发企业经营疫苗的环节，非免疫规划疫苗由省级疾病预防控制机构组织在平台上集中采购，由县级疾病预防控制机构向疫苗生产企业采购后供应给本行政区域的接种单位。公司实现商业化销售后，客户将主要为各地疾病预防控制机构。因疾病预防控制机构的内部审批较严格，预计公司将面临回款周期较长的风险。

（六）产品商业化需要投入销售费用较高的风险

药物研发成功后，需要经历市场开拓及学术推广等过程才能实现最终的产品上市销售。公司未来获准上市的疫苗，需要进行市场推广以取得接种点医生、接种者及其家属、疾病预防控制机构等各方的认可。产品获批上市初期，公司可能会在销售推广方面进行持续性的投入，在可预见的未来销售费用可能使经营亏

损持续增加。将对公司持续经营获得的经济效益造成不利影响。

(七) 产品商业化后期需要投入大量资金的风险

疫苗为敏感生物制品，为保持质量及有效性，疫苗须通过冷链物流在良好的条件下储存。发行人作为研发型疫苗企业，除了研发环节需要大量资金投入外，产品进入在生产环节后仍会需要大量的资金投入。符合标准的生产车间、配套设备及冷链物流换届均需要大量资金进一步投入。此部分投入在可预见的未来可能使经营亏损持续增加，将对公司的经济效益造成不利影响。

四、发行人对未来的预测性信息

公司管理层基于公司的研发进展、生产经营状况及对未来市场的判断，针对公司未来经营业绩提供了预测性信息：

1、公司结合目前在研药品的研发进展、预期临床开发进度和预期临床结果等信息对进入临床试验阶段的在研药品或项目的预计临床开发时间线、取得 NDA 的时间进行了预测；

2、公司对临床前阶段的在研药品或项目的预计进行 IND 申请的时间、临床开发时间线进行了预测；

3、公司对于临近商业化的产品 MCV2、MCV4 的获得批准上市销售的时间及商业化计划和准备进行了预测；

4、公司结合在研药品对适应症的流行病学特征、渗透率、用量及价格多方面因素对公司在研产品的市场空间、未来生产设备的产能产量、产品生产质量等方面进行了预测。

5、公司结合预期临床结果、监管部门的审评周期及市场情况等因素，预测了市场未来的主要销售区域、进入市场时间以及竞争策略；

6、公司根据在研管线推进计划、产品获得审批通过的可能性、产品上市销售计划以及产品上市后的预计市场认可度和市场占有率等多方面因素，对公司达到盈亏平衡的时间进行了预测。

以上预测性信息为公司管理层基于目前市场及公司的经营状况作出的预测，受到上述多重因素的影响，与未来的实际情况可能存在一定的偏差。本公司提示投资者注意，该等预测能否实现仍然存在较大不确定性，鉴于该等风险及不确定因素的存在，本招股说明书所刊载的任何前瞻性陈述不应视为本公司的承诺，投资者在投资决策中谨慎使用以上预测性信息。

五、公司为香港联交所主板上市公司，在信息披露方面存在差异

2018年11月，经中国证监会批准同意，公司在境外首次发行61,699,000股H股股票，并于2019年3月香港联交所主板上市交易。公司按照香港财务报告准则和当地监管要求披露有关数据和信息。由于境内和境外会计准则和监管要求存在差异，本招股说明书与公司已经在境外披露的首次发行H股招股书、年度报告、中期报告、财务数据等在内容和格式等方面存在若干差异，公司提请投资者关注。

六、重组新型冠状病毒疫苗（腺病毒载体）研发进展，及新冠病毒肺炎疫情对公司的影响

（一）重组新型冠状病毒疫苗（腺病毒载体）研发进展

公司与军事科学院军事医学研究院生物工程研究所联合开发重组新型冠状病毒疫苗（腺病毒载体），该疫苗采用基因工程方法构建，以复制缺陷型人5型腺病毒为载体，可表达新型冠状病毒S抗原，拟用于预防新型冠状病毒感染引起的疾病。目前该疫苗已获得临床批准，于2020年3月开始一期临床试验，预计于近期开展二期临床试验。

除公司外，目前国内外有多家生物技术公司、研究机构在开展新型冠状病毒肺炎疫苗的研发，采用的技术路径存在差异。美国生物技术公司Moderna采用mRNA技术平台，其研发的新冠病毒疫苗mRNA-1273于2020年3月开始I期临床试验；德国生物科技公司BioNTech采用mRNA技术平台，其研发的新冠病毒疫苗预计于2020年4月开展I期临床试验。尽管目前mRNA疫苗尚无产品获批上市，安全性和有效性仍有待验证，但该方法相比腺病毒载体技术，具有提

取方法简便、生产工艺更为简化、研发速度更快的优势。因此，即使公司顺利完成重组新型冠状病毒疫苗（腺病毒载体）的研发工作，未来也将面临其他公司新冠病毒疫苗的市场竞争。

（二）新冠病毒肺炎疫情将影响公司在研产品研发进度

受新冠病毒肺炎疫情疫情影响，公司在研产品研发进度预计将发生推迟。公司进行开展临床试验的产品婴幼儿用 DTcP、DTcP 加强疫苗、PCV13 i、PBPV 临床试验进度将推迟。预计研发项目完成时间节点如下：

研发项目名称	研发项目预计完成时间节点
DTcP	预计 2020 年启动 I 期临床试验入组。预计 2020 年完成 I 期临床试验，预计 2022 年完成 III 期临床试验。
DTcP 加强疫苗	预计 2020 年启动 I 期临床试验入组。预计 2020 年完成 I 期临床试验，预计 2021 年完成 III 期临床试验。
PCV13 i	预计 2020 年启动 I 期临床试验入组。预计 2020 年完成 I 期临床试验，预计 2022 年完成 III 期临床试验。
PBPV	预计 2020 年启动 Ia 期临床试验入组，年内完成 Ia 期临床试验。

受新冠病毒肺炎疫情疫情影响，公司部分产品上市进度将推迟，可能会推迟公司实现盈利的时间，影响公司业绩表现及估值。

”

根据前述对重大事项提示部分的修改，公司相应招股说明书之“第四章风险因素”中修改如下：

“

一、与疫苗研发相关的在研产品筛选、临床试验进度及结果、新药审批等风险

公司是一家专注于疫苗研发、生产与销售的创新型生物医药企业。由于新疫苗产品研发过程复杂，成本巨大，且可能受到不可预测因素的影响，疫苗研发的前期实验数据不能保证后期临床试验的结果，也不能预测疫苗是否能够成功上市销售。如果临床试验进度不达预期、结果未达预设终点指标，均将对疫苗产品获批上市产生不利影响，进而影响公司的经营业绩、财务状况及未来发展前景。

由于新疫苗产品研发过程复杂，成本高昂，研发过程中常伴随着较大失败风险，主要包括：

（一）无法通过临床前研究发现适合作为疫苗的抗原的风险

由于公司的研究方法可能无法确认新颖及合适的抗原或该抗原可能会出现有害副作用或其他特征，导致相应疫苗产品不能获得监管批准或无法实现商业化。即使公司投入大量人力和财务资源进行疫苗产品线研发，仍有可能无法发现新颖及合适的抗原，用于疫苗产品的继续开发。

（二）疫苗产品研发周期长、费用高昂，其结果具有不确定性

公司在研疫苗获得监管部门上市批准之前，公司需进行大规模临床试验以证明在研疫苗对人体的安全性及免疫原性。临床试验费用高昂、设计复杂且难于实施，需要耗时多年才能完成，且其结果具有不确定性。临床试验的失败可能发生于试验的任何阶段。临床前研究及早期临床试验的结果可能不能预测后续临床试验的结果，而临床试验的阶段性成功不一定能预测临床试验最终的成功。

1、公司在临床试验可能无法获得监管机构或伦理中心批准。公司在临床试验方案、临床前研究数据可能无法获得监管机构或伦理中心批准；因临床试验中心需要开展的临床试验数量较多，公司疫苗临床试验可能推迟甚至终止；受重大突发公共卫生事件影响，如新型冠状病毒肺炎疫情，监管机构可能会暂停全部疫苗的临床试验。上述情形可能会延迟或阻碍公司在研疫苗研发进度，影响公司在研疫苗商业化进程。

2、公司在研疫苗临床试验进度可能不及预期，影响公司在研疫苗商业化进程。公司临床试验可能会遇到各种事件，导致临床试验延期：（1）公司在研疫苗临床试验受试者入组可能会不足或慢于预期；（2）参与临床试验的 CRO、临床试验中心、数据分析机构等第三方机构可能无法按照公司预期完成工作；（3）因受试者缺乏临床反应，或出现不良反应，暂缓临床试验；（4）监管机构可能出于监管要求，要求公司暂缓临床研究；（5）公司在研疫苗，或进行临床试验所需的其他实验材料可能会出现供应不足的情形。

3、公司临床试验结果可能无法获得监管部门认可。公司可能无法证明在研

疫苗对其拟定适应症安全、有效，公司开展的临床试验结果可能无法达到批准所需的统计显著差异程度，公司可能无法证明在研疫苗的临床获益超过其安全风险。公司临床试验收集的数据可能不足以支持提交新药申请或其他申请或获得监管批准。

4、因新药审批政策发生变化，或者监管机构认为公司临床试验数据需要进一步补充，监管部门可能要求公司补充额外的临床前研究数据，或者临床试验数据，可能减少批准的适应症。上述影响均将影响公司在研疫苗商业化预期。

除应急储备产品埃博拉病毒病疫苗外，公司尚未有在研药品申请监管机构上市批准的经验，公司无法保证提交的新药上市申请能够取得监管机构的批准。如公司无法就其在研药品获得新药上市批准，或该等批准包含重大限制，则将对公司的业务经营造成重大不利影响。公司最为接近新药上市及商业化的在研药品脑膜炎球菌结合疫苗 MCV2 和 MCV4 虽已经提交新药上市申请，但是否能够按照预期时间顺利获得监管机构批准上市存在不确定性。如在研药品脑膜炎球菌结合疫苗 MCV2 和 MCV4 的新药上市进程受到较大程度的延迟，则将对公司未来的业务及经营业绩造成较大不利影响。

（三）公司产品布局于多种适应症，预期未来需持续较大规模研发投入

公司疫苗研发管线中，脑膜炎球菌结合疫苗 MCV2 和 MCV4 目前已提交新药申请并获受理；婴幼儿用 DTcP、DTcP 加强疫苗、PBPV、PCV13i、结核病加强疫苗、重组新型冠状病毒疫苗（腺病毒载体）处于临床试验中。报告期内，公司研发费用分别为 6,810.00 万元、11,337.98 万元及 15,174.59 万元。公司主要研发项目在报告期内取得了实质性的进展，随着现有研发项目的陆续进入临床试验阶段，公司在研发人员薪酬、耗用物料、仪器设备、检验检测等方面将进行持续性的投入，预计未来三年（2020 年-2022 年）将要投入 9-12 亿元，研发投入将使经营亏损持续增加。

（四）依赖第三方对在研疫苗进行监测、支持及开展临床试验，若公司委任的第三方不能满足预期，可能导致公司临床研发项目受到不利影响

公司可能依赖第三方学术机构、血清学分析组织、CRO、疾控中心对公司在

研疫苗监测、支持、进行临床前和临床研究。公司对试验质量、时间、成本以及招募试验受试者的能力的控制，低于完全由公司自主开展的临床试验。如果由第三方来开展的工作未能达到预期，未能及时向公司传递监管数据，未能遵守协议或未能按照监管规定，或第三方履行工作方式不合格，或第三方损害其获得的临床试验数据质量、准确性，将对供公司在研疫苗的研发进度造成不利影响。

（五）如果公司在招募临床试验受试者遇到困难，或受试者与公司发生纠纷，临床研究进展可能会延迟

公司在研疫苗临床试验方案能否顺利实施及完成，在一定程度上受到临床试验受试者能否顺利完成入组的影响。受多种因素影响，公司可能在招募临床试验受试者方面遇到相关困难，也可能会受到来自在研同类疫苗的生产厂商的竞争。即使公司能够在临床试验中招募足够患者，延迟患者招募可导致成本增加或可能影响临床试验计划的时间或结果，继而可能会阻碍临床试验的完成，并对公司在研疫苗进程产生不利影响。

在疫苗临床试验中，受试者往往直接暴露在安全性及免疫原性尚未得到充分、有效验证的在研疫苗面前。不管如何控制试验过程，受试者都将不可避免地面临各种未知的风险。虽然公司临床试验尚未出现受试者损害事件，但不排除未来可能出现严重不良反应的病例，受试者提起诉讼进而使得公司面临相应纠纷的风险。

（六）在研疫苗申请上市批准审评流程可能不及预期，公司无法保证其提交的药物上市申请能够获得监管机构的批准

公司业务在很大程度上取决于公司能否及时完成在研疫苗的开发、获得监管批准及成功商业化。在未获得监管部门对各疫苗推向市场的监管批准前，公司不得商业化公司的在研疫苗。获得监管部门批准所需的时间无法预知，但通常在临床前研究及临床试验开始后需要数年。时间长短取决于诸多因素，包括监管部门的重大酌情权。此外，批准政策、法规或获批准所需的临床数据的类型及数量于在研疫苗的临床开发过程中可能发生变化，并可能因司法管辖区的不同而存在差异。此外，在临床试验期间监管要求和指导出现变动，可能会导致临床试验方案

作出必要变更，从而增加公司的成本，并延迟在研疫苗获得监管批准的时间或降低获得监管批准的可能性。

除应急储备产品埃博拉病毒病疫苗外，公司尚未有在研药品申请监管机构上市批准的经验，公司无法保证提交的新药上市申请能够取得监管机构的批准。如公司无法就其在研药品获得新药上市批准，或该等批准包含重大限制，则将对公司的业务经营造成重大不利影响。公司最为接近新药上市及商业化的在研药品脑膜炎球菌结合疫苗 MCV2 和 MCV4 虽已经提交新药上市申请，但是否能够按照预期时间顺利获得监管机构批准上市存在不确定性。如在研药品脑膜炎球菌结合疫苗 MCV2 和 MCV4 的新药上市进程受到较大程度的延迟，则将对公司未来的业务及经营业绩造成较大不利影响。

二、技术和知识产权风险

（一）公司可能无法为在研疫苗获得或维持足够的知识产权保护

公司商业成功将在很大程度上取决于对知识产权保护的能力。公司大部分有关产品配方及生产的关键技术和工艺是以商业秘密和专有技术的形式研发的，公司无法就该技术和工艺寻求专利保护。公司的竞争对手可能就相同或相关的技术、工艺寻求专利保护，以防止公司使用该等技术和工艺或生产公司的产品。即使公司决定寻求专利保护，公司无法保证正在申请的专利一定会获通过，也无法保证已获通过的专利以后不会被视为无效或不可执行。

（二）公司在研疫苗研发和未来产品商业化可能侵犯第三方专利或其他知识产权

公司需在不侵犯第三方知识产权的情况下开发、生产及商业化在研疫苗，其中第三方知识产权包括现有知识产权及未来申请的知识产权。公司可能无法充分识别第三方所持有的涉及公司在研疫苗相关专利或专利申请。为避免潜在的侵犯第三方知识产权的行为，公司可能与第三方签署技术许可协议，并向第三方支付许可费或特许使用权费。该许可可能为非独家许可，竞争对手可能获得相同的知识产权。上述情形可能会对公司在研产品商业化进展产生不利影响，对公司未来经营业绩产生不利影响。

此外，公司为应对知识产权诉讼，可能需要花费大量的资金及时间。即使公司胜诉或和解，也可能会对公司业务开展产生不利影响。

（三）知识产权诉讼中的不利结果可能会限制公司的研发活动和将在研疫苗商业化的能力

如果第三方对公司知识产权诉讼成功，公司可能会被禁止使用相关知识产权，或被禁止开发及商业化在研疫苗。此外，若公司未能成功抗辩针对公司侵权、盗用或以其他方式侵犯他人专利或其他知识产权的指控，公司可能会被迫向原告支付重大损害赔偿金。

若诉讼产生对公司不利的结果，公司可能会被要求从知识产权所有者处获得许可，以继续公司的研发计划或商业化任何与该知识产权相关的产品。以上情形可能导致公司在研产品在技术上或商业上不可行，或者导致公司产品竞争力下降，延迟或阻止公司产品进入市场。前述任何一项都可能限制公司的在研疫苗研发进度、商业化进展。公司大部分竞争对手的规模均大于公司，并拥有远远多于公司的资源，能够承担知识产权诉讼的大额费用。此外，与诉讼相关的不确定因素，可能影响公司筹集进行临床试验所必需的资金、继续进行公司的内部研究计划、获得所需技术的许可或建立会帮助公司将在研疫苗投入市场的战略合作伙伴关系。

（四）知识产权诉讼或会导致损害公司的声誉并导致股价下跌

在任何知识产权诉讼过程中，可以公开听证会、动议裁决以及诉讼中其他临时程序的结果。若证券分析师或投资者认为该等公告属负面，公司的疫苗、项目或知识产权的估值可能会降低。因此，公司的股价可能下跌。该等公告亦可能损害公司的声誉或公司在研疫苗的市场，因而可能会对公司业务产生重大不利影响。

（五）与员工及第三方订立的保密协议可能无法阻止商业秘密及其他专有技术遭未经授权披露

日常业务开展中，公司员工及 CRO 等第三方机构可能会获悉公司技术秘密和商业秘密，公司需要员工及第三方机构配合保护公司知识产权。公司与 CRO 或潜在战略合作伙伴合作时，公司会使用保密协议。员工加入公司时须签署保

密协议及发明转让协议。

尽管如此，公司无法保证员工或第三方不会擅自披露公司的专有机密数据。公司将采取任何法律行动，以应对可能出现的技术泄漏情况，但竞争对手可能会利用该数据，使公司利益受损。向非法获得并使用公司商业机密的第三方诉讼花费昂贵且非常耗时，其结果难以预料。

公司有时会雇用个人或研究机构进行与公司业务相关的研究。公司与合作方签署的合同中，限制合作方公开披露其研究过程中产生的数据。上述合同条款可能不足以保护公司的机密数据。如果公司在合作方公开披露实验数据之前，未申请专利或其他有效措施保护机密数据，则竞争对手获得公开机密数据将对公司的业务产生不利影响。

（六）公司丧失授权技术对经营造成的风险

公司部分技术源于其他科研机构、公司的授权，具体如下：

1、2011年7月和2019年11月，公司与加拿大 McMaster University 签订独家许可协议及修订协议，McMaster University 授权康希诺可以开发、生产、使用和销售结核病加强疫苗（Ad5Ag85A）；

2、2014年2月，公司与 NRC 订立非独家许可协议，协议约定公司在全球范围内可使用 293SF-3F6 细胞系主细胞库及与其相关的发明、专利、专有技术、技术资料等。

3、2018年9月，公司与 Vaccitech Limited 订立一项主合作协议。根据 Vaccitech 主合作协议，双方可开展一项或多项潜在的合作项目。后续合作项目均需另行签订协议，并遵从主合作协议的条款。

4、2019年5月，公司与奥地利生物技术公司 BIRD-C 签署一项“菌蜕”（bacterial ghosts, BGs）疫苗技术研发合作协议。通过合作，双方将致力于探索 BGs 作为康希诺生物在研疫苗的独立佐剂，以及作为在大肠杆菌载体中表达的新抗原。

如果公司与上述机构产生争议，导致技术授权状态发生变化，将会对公司

合作研发项目进展、合作技术研发以及未来业务经营产生不利影响。

(七) 公司对外授权肺炎疫苗产品相关技术, 可能与公司 PCV13*i* 产品形成竞争

2009 年 3 月、2009 年 11 月、2011 年 12 月, 公司就肺炎球菌结合疫苗(PCV) 的相关技术与科兴控股订立一系列协议, 约定由康希诺转让给科兴控股与肺炎球菌结合疫苗(载体为 CRM197 蛋白) 的相关技术。2015 年 1 月, 公司与科兴控股签署技术转让变更协议, 约定双方将关于 PCV 项目合作方式由技术转让变更为技术许可, 双方均有权使用 PCV 项目技术自行研发肺炎球菌结合疫苗产品。

2009 年 11 月, 公司与华安科创签订技术转让协议, 约定由康希诺转让给华安科创与肺炎球菌多糖疫苗相关的技术。转让后, 华安科创在中国境内享有独家生产并独家销售该疫苗的权利。

公司与科兴控股、华安科创约定销售分成条款。公司未来经营业绩以自产疫苗销售收入为主, 科兴控股、华安科创销售收入分成不会对公司未来业绩产生重大影响。科兴控股肺炎多糖结合疫苗、华安科创肺炎球菌多糖疫苗上市后, 将会与公司 PCV13*i* 产生竞争。

(八) 技术人员流失可能对公司未来发展造成不利影响

公司疫苗研发管线储备丰富, 公司对技术人员的需求不断增加, 拥有稳定、高素质的技术人才队伍对公司的发展壮大至关重要。如果公司未来不能在发展前景、薪酬、福利、工作环境等方面持续提供具有竞争力的待遇和激励机制, 可能会无法吸引并留住优秀的研发人才, 造成技术人才队伍的不稳定, 可能造成部分在研项目进度推迟甚至停止, 从而对公司的业务及长远发展造成不利影响。

(九) 技术替代、技术迭代风险

公司是典型的研发驱动型企业。如果未来疫苗领域出现革命性的新技术, 如新的预防方法或者公司在研疫苗靶点、机制、覆盖血清型抗原数量等方面出现技术迭代, 且公司未能及时应对新技术的趋势, 公司产品存在被替代的风险, 从而对公司的市场竞争力产生不利影响。

三、公司商业化风险

(一) 公司在研管线产品新药上市审批进度可能不及预期，后续上市后面临多家公司产品的竞争

按照批签发量计算，我国目前疫苗市场以免疫规划疫苗为主。一方面，相较于免疫规划疫苗产品，非免疫规划的疫苗产品价格通常更高，广大基层市场对疫苗产品的价格敏感性更高，一定程度限制了非免疫规划产品的推广。另一方面，公众对于自费的非免疫规划疫苗的临床优势的认识、消费理念和习惯尚处在逐步培养过程中，故总体上非免疫规划疫苗占比相对更低。

发行人有 1 个产品已获得上市批准，2 个产品已经提交 NDA 申请，6 个产品处于临床研究阶段，但市场上有多个相同领域的治疗产品已销售或进入临床研究阶段，未来如果在研的竞争产品获批上市则可能加剧市场竞争。同时，公司部分产品所针对的适应症在市场中已有被纳入国家免疫规划的疫苗，相应产品在商业化时面临与免费疫苗竞争的风险。另外，境外已上市产品如果在境内完成注册申请则亦可在境内销售，发行人将面临与国外已注册产品的潜在竞争风险。发行人已获批上市产品及临床阶段在研产品的具体进展情况和境内外市场竞争情况如下：

1、重组埃博拉病毒病疫苗 (Ad5-EBOV)：于 2017 年 10 月在国内获有条件批准，注册分类为 1 类预防用生物制品。除公司产品外，全球范围仅有默沙东的埃博拉疫苗 Ervebo 通过欧盟和美国 FDA 审批，俄罗斯 Gamaleya Research Institute 的 GamEvac 通过俄罗斯审批。目前公司的 Ad5-EBOV 产品仅供应急使用及未来国家储备安排，仅在监管机构指导下使用，公司将根据国家特别需求安排生产，预计不会成为未来业绩主要来源。

2、公司生产的 MCV4 及 MCV2 均已提交 NDA 申请。其中，MCV2 于 2019 年 2 月提交新药注册并受理；MCV4 于 2019 年 11 月提交新药注册并受理，并被纳入优先审评。虽然 MCV4 及 MCV2 依照预期时间提交新药上市申请并获得受理，能否在预期时间内顺利获得监管机构批准上市亦存在不确定性。如 MCV4 或 MCV2 的商业化进程延迟，将对公司未来的业务及经营业绩造成不利影响。

中国已上市的脑膜炎球菌疫苗各产品包括 MenA、MPSV2 和 MPSV4 三种多糖疫苗，以及 MCV2 和 MCV2-Hib 两种结合疫苗，2019 年中国的脑膜炎球菌

疫苗批签发数量合计为 6,104 万支。国内已上市的结合疫苗产品包括 MCV2 及 MCV2-Hib 联合疫苗，目前国内已有智飞生物、沃森生物及罗益生物三家公司 MCV2 脑膜炎球菌结合疫苗产品获批上市，同时还有武汉生物制品所、欧林生物、华兰生物、成都生物制品研究所、成大天和生物的 MCV2 在研，以及欧林生物、智飞绿竹的 MCV2-Hib 联苗在研。公司 MCV2 与目前已上市产品在预防领域相同或相似，但上市时间较晚，预计产品上市后，公司 MCV2 将面临较为激烈的竞争。

目前发达国家广泛使用以防范脑膜炎球菌的疫苗为 4 价脑膜炎结合疫苗产品，即 MCV4，具体包括葛兰素史克的“Menveo”、赛诺菲巴斯德的“Menactra”和辉瑞的“Nimenrix”，前述三款产品均未在国内申请注册。截至本招股说明书签署日，包括发行人在内，国内共有包括民海生物、智飞生物、兰州生物制品研究所、沃森生物的 MCV4 产品处于临床试验阶段，预计未来存在较大的竞争。

公司 MCV4 可覆盖 MCV2 对应的血清型。MCV4 接种者年龄组可覆盖 MCV2 接种者年龄组。公司 MCV2 预计未来将进入国家免疫规划成为免疫规划疫苗，MCV4 预计上市后为非免疫规划疫苗。免疫规划疫苗市场与非免疫规划疫苗市场面对的消费者群体不同。如果公司 MCV2 未进入国家免疫规划，将与公司 MCV4 产生部分的市场竞争。如果 MCV2 进入国家免疫规划，将与 MCV4 面对不同的市场。

3、组分百白破疫苗产品（婴幼儿用 DTcP/DTcP 加强疫苗）：目前国内仅有赛诺菲巴斯德的“潘太欣”为组分 DTcP；且市场上还有其他在售 DTaP 疫苗以及民海生物的 DTaP-Hib 联合疫苗产品上市销售。公司的产品上市时间较目前市场上已有产品存在着时间劣势，且市场上还有其他在售 DTaP 疫苗和联合疫苗，预计未来存在较大的竞争。发行人的婴幼儿用 DTcP 及 DTcP 加强疫苗目前正在进行临床 I 期试验。

4、肺炎球菌疫苗（PBPV/PCV13i）：公司正在研发的 PCV13i 与国内已注册上市的辉瑞 Prevnar 13 和沃森生物 PCV13 为竞争产品。此外，民海生物的 PCV13 正在 NDA 审评中，还有较多家企业产品在研，且市场上还有其他在售肺炎多糖疫苗，预计未来存在较大的竞争。公司 PCV13i 产品目前正在进行临床 I 期试验。公司正在研发的 PBPV 是一款全球创新肺炎疫苗，目前正在进行临床 Ia 期试验。

5、结核病加强疫苗 (Ad5Ag85A): 该在研疫苗系全球创新疫苗产品, 尚不存在竞品。目前该疫苗正在加拿大开展 Ib 期临床试验。

6、重组新型冠状病毒疫苗(腺病毒载体): 该在研疫苗系全球创新疫苗产品。该疫苗于 2020 年 3 月开展 I 期临床试验, 预计于近期开展 II 期临床试验。除公司外, 目前国内外有多家生物技术公司、研究机构在开展新型冠状病毒肺炎病毒疫苗的研发, 采用的技术路径存在差异。美国生物技术公司 Moderna 采用 mRNA 技术平台, 其研发的新冠病毒疫苗 mRNA-1273 于 2020 年 3 月开始 I 期临床试验; 德国生物科技公司 BioNTech 采用 mRNA 技术平台, 其研发的新冠病毒疫苗预计于 2020 年 4 月开展 I 期临床试验。尽管目前 mRNA 疫苗尚无产品获批上市, 安全性和有效性仍有待验证, 但该方法相比腺病毒载体技术, 具有生产工艺更为简化、研发速度更快的优势。因此, 即使公司顺利完成重组新型冠状病毒疫苗(腺病毒载体) 研发工作, 未来也将面临其他公司新冠病毒疫苗的市场竞争。

公司上述核心产品中, 除 MCV2 和 MCV4 外均在临床研究早期阶段。以上项目的临床 I 期的试验结果可能不及预期, 存在研发无法继续推进的可能。并且若通过临床 I 期试验, 这些项目也还需要经过临床 II 期试验、临床 III 期试验以及监管机构注册审批等多步流程才能实现获批上市, 中间任意环节的结果不达要求或存在导致预期外变化的事件发生, 都可能造成在研产品进度的终止或推迟。此外, 在产品获批上市进行商业化的过程中, 公司还需要进行与产能相匹配的生产设施建设, 并参与疾控中心对相应产品的招标流程之中。因此, 公司在研产品的研发进度存在一定不确定性, 可能出现较预期进度延后的风险; 同时, 公司在研产品的商业化进程亦存在不确定性, 在研产品存在短时间内无法实现商业化规模销售的可能。

(二) 我国疫苗按照批签发量计算以免疫规划疫苗为主, 公司的核心产品主要面向非免疫规划市场, 面临来自于免疫规划疫苗的市场竞争

按照批签发量计算, 我国目前疫苗市场以免疫规划疫苗为主。一方面, 相较于免疫规划疫苗产品, 非免疫规划的疫苗产品价格通常更高, 广大基层市场对疫苗产品的价格敏感性更高, 一定程度限制了非免疫规划产品的推广。另一方面, 公众对于自费的非免疫规划疫苗的临床优势的认识、消费理念和习惯尚

处在逐步培养过程中，故总体上非免疫规划疫苗占比相对更低。

（三） 公司部分在研疫苗预防疾病种类较少，与竞品中的联合疫苗相比存在一定劣势

公司 MCV2、MCV4 的竞争疫苗包括在研 A 群 C 群脑膜炎球菌-b 型流感嗜血杆菌（结合）联合疫苗（MCV2-Hib 联合疫苗），DTcP 的竞争疫苗包括已上市或在研的吸附无细胞百白破灭活脊髓灰质炎和 b 型流感嗜血杆菌（结合）联合疫苗（DTcP-IPV-Hib 联合疫苗）、吸附无细胞百白破 b 型流感嗜血杆菌联合疫苗（DTaP-Hib 联合疫苗）。

与竞品中的联合疫苗相比，公司 MCV2、MCV4、DTcP 预防疾病种类较少。受限于当前公众整体支付能力及对疾病预防意识，公众一般倾向于疾病覆盖种类更多的联合疫苗产品。已上市及在研的联合疫苗竞品，将会对公司产品形成市场竞争，对公司产品未来市场空间产生不利影响。

（四） 监管政策、疫苗生产、流通的特殊管理要求给公司产品商业化带来的风险

除治疗型疫苗外，疫苗是接种于健康人群并关系人民群众生命健康和安全的特殊药品，疫苗产品受到国家及各级地方药品监督管理局和国家卫生健康委员会等监管部门的严格监管，相关监管部门在按照有关政策法规在各自的权限范围内对整个疫苗行业实施监管。随着疫苗行业监管不断完善、调整，疫苗行业政策环境可能面临重大变化。政策监管可能涉及疫苗生产、监管、流通等多方面因素，如果公司不能及时调整经营策略以适应疫苗监管政策的变化，将会对公司的经营产生不利影响。

（五） 公司营销团队正在组建中，若团队招募及发展不达预期，则将影响公司未来进行商业化推广的能力

根据公司整体战略规划，公司正在搭建销售团队，初步组建了 20 多人的市场营销团队，公司计划在 2020 年年末，将销售团队人员扩充至 100 人。公司销售团队将负责市场策略及营销活动规划，制定和执行销售策略、学术活动推广，建立及维护销售渠道等相关工作。公司可能无法招聘到足够的销售专业人才，或

在营销团队成员的招募、聘用、培训等方面不达预期，则将对公司的商业化能力造成不利影响，进而导致公司未来销售团队可能无法满足未来疫苗产品商业化需要。

（六）公司疫苗无法通过省级招标或取得省级疾控中心的产品订单

国家免疫规划疫苗由国务院卫生健康主管部门会同国务院财政部门等组织集中招标或者统一谈判，形成并公布中标价格或者成交价格，各省、自治区、直辖市实行统一采购。对于非免疫规划疫苗，目前大部分省份为一年一次招标，个别省份为二年或三年一次招标。另外，对于新上市的疫苗，每年均有补标的机会。各省卫生健康委员会组织领导本省非免疫规划疫苗集中采购工作，负责对非免疫规划疫苗集中采购进行监督管理。公司 MCV2 上市后可能无法按照商业规划作为免疫规划疫苗通过集中招标并进入各省采购。公司其他产品上市后可能无法作为非免疫规划疫苗通过省级招标。如果公司产品不能通过主管机关采购流程，将会影响未来产品商业化进程，给公司业绩带来不利影响。

即使公司疫苗通过主管部门的招标流程，公司无法保证将能够获得地方疾控中心采购订单。如果省级疾控中心未采购公司的产品，或采购量低于预期，公司的业务、财务状况及经营业绩将会受到不利影响。

（七）公司对于在中国进行在研疫苗的商业化方面经验有限

公司尚未能证明公司有能力在中国进行任何在研疫苗的商业化。因此，公司缺乏在中国进行在研疫苗商业化的经验下，公司在研疫苗的商业化可能涉及更高风险、耗时更长、需要更高成本。公司已为在研疫苗建立一支商业化团队，公司需与其他疫苗公司争聘合格人才。此外，公司正就预期未来的销售制定市场营销及商业化策略。然而，公司无法保证未来疫苗销售取得成功。在实际销售公司的产品时，可能会出现公司在进行商业化前未曾预料的情况，并可能使公司调整销售及市场营销策略、增聘人员或产生无法预见的成本及开支，应对上述不利情形可能会影响公司的业务及经营业绩。

（八）疫苗所针对传染病减少及出生人口下降的风险

公司已投入大量资源研发大流行疾病的疫苗，并将继续投入资源研发疫苗应

对新出现的大流行疾病。然而在取得投资于疫苗研发的任何回报之前，流行性疾病可能已经衰退。此外，公司疫苗所针对的疾病可能会根除，这将消除市场对疫苗的需求。此外，传染病的爆发可能会导致疾控中心大幅度增加流行性疾病疫苗的采购量，并在短时间内减少其他疫苗的采购。疾控中心采购计划的变化可能会对公司的疫苗产品销售产生不利影响。

2019年中国新生儿人口为1,465万人，较2018年下降3.8%。同时根据预计，未来十年内中国新生儿人口数将继续维持小幅度下降态势，可能造成未来中国新生儿疫苗整体销量（批签发计）的缓慢降低。而公司主要产品针对的接种对象均包括婴幼儿，所以中国新生儿人口的下降可能会对公司未来上市的主要产品的销售业绩构成一定风险，产生不利影响。

（九）部分核心产品对应疾病发病率低、接种率高，导致公众购买非免疫规划疫苗意愿低的风险

公司部分核心产品所对应的疾病发病率相对较低，例如我国流行性脑膜炎年新发病例数长期保持在100-200人左右，并仍处下降趋势；我国自2006年后已无白喉病例报告，而破伤风病例数也在逐年下降；2018年中国百日咳复发流行，病例数为22,057人。由于此类疾病或具有起病快致死致残率高的特点，或具有较强的人际传染能力，我国已严加重视对这些疾病的防范与控制。国家已将预防上述疫病的相关疫苗列入强制免疫规划，根据中国疾病预防控制中心数据，中国新生儿脑膜炎球菌疫苗的整体接种率在99.7%左右，百白破疫苗的整体接种率在99.7%左右，保持了较高的接种率。

我国非免疫规划疫苗的接种率较发达国家相比存在较大差距，肺炎球菌疫苗不在我国的国家免疫规划中，2019年中国肺炎球菌疫苗PCV13在新生儿中的接种率约为8.1%。

由于脑膜炎、百白破疫苗的较高接种率和较低的死亡率，目标人群尚未大范围普及接种非免疫规划疫苗意识，存在现阶段购买发行人产品意愿较低等商业化风险。

（十）公司为在研管线配套的生产线尚需较大规模的资金投入，且生产线灵活

性较低、维护成本较高，可能会对公司未来业绩产生不利影响

与大多数化药、中药及医疗器械公司相比，生物制药公司的生产流程涉及发酵、分离、纯化等生产步骤，工艺流程更复杂，生产设备、生产车间投入较大。公司生产设备均为特定疫苗生产线，产能灵活性较低，后续维护成本较高。根据《中华人民共和国疫苗管理法》，除非经国务院药品监督管理部门批准，疫苗企业须内部生产疫苗，无法向其他厂家进行 CMO（合同委托生产）外包生产。

公司已初步建成疫苗产业化基地（一期），计划投入 5.75 亿元用于生产基地二期建设。截至目前，公司 DTcP-Hib 联合疫苗、重组肺炎蛋白疫苗、结核病疫苗、重组新型冠状病毒疫苗（腺病毒载体）、带状疱疹疫苗等在研管线中的疫苗尚未有产业化生产设施，脑膜炎适应症疫苗的产能有进一步扩大的需求，这些生产线的建设未来需要较大规模的持续资金投入。预计主要疫苗品种的生产线构建平均超过亿元，工艺复杂、产能需求大的疫苗可能需要数亿元。

（十一）疫苗批签发审批导致疫苗流通延迟风险

2002 年 12 月 13 日，国家药监局公布《生物制品批签发管理办法》。2017 年 12 月 29 日，国家药监局公布了修订后的《生物制品批签发管理办法》，自 2018 年 2 月 1 日起施行。根据该办法，对获得上市许可的疫苗类制品，在每批产品上市销售前，国家药监局委托中国食品药品检定研究院进行数据审核、现场核实、样品检验，通过生物制品批签发。未通过批签发的产品，不得上市销售。

如疫苗行业突发负面事件，中国食品药品检定研究院开展批签发工作流程时间可能会延长，可能导致公司面临疫苗流通延迟、停滞的风险。

（十二）回款周期长的风险

2016 年 4 月 23 日，国务院修订《疫苗流通和预防接种管理条例》，改革了非免疫规划疫苗流通方式，取消疫苗批发企业经营疫苗的环节，非免疫规划疫苗由省级疾病预防控制机构组织在平台上集中采购，由县级疾病预防控制机构向疫苗生产企业采购后供应给本行政区域的接种单位。

公司实现商业化销售后，客户将主要为各地疾病预防控制机构。因疾病预防控制机构的内部审批环节较多，预计公司将面临回款周期较长的风险。

四、经营相关风险

（一）行业政策变动风险

除治疗型疫苗外，疫苗是接种于健康人群并关系人民群众生命健康和安全的特殊药品，疫苗产品受到国家及各级地方药品监督管理局和国家卫生健康委员会等监管部门的严格监管，相关监管部门在按照有关政策法规在各自的权限范围内对整个疫苗行业实施监管。

《中华人民共和国疫苗管理法》于 2019 年 12 月 1 日起正式生效，对疫苗研制和注册、疫苗生产和签批发、疫苗流通、预防接种、异常反应监测和处理、疫苗上市后管理、保障措施、监督管理和法律责任都进行了详细的规定，进一步提高了发行人在提高生产工艺、投保疫苗责任强制保险、建立疫苗电子追溯系统等方面的经营成本。

（二）租赁经营场所所在土地正在办理转出让手续

报告期内，公司向出租方天津泰达科技发展集团有限公司租赁西区生物医药园共 11,793.96 平方米，用于研发、生产经营及办公用房。出租方天津泰达科技发展集团拥有的西区生物医药园所在土地性质为划拨，且未办理划拨土地使用权的出租登记手续，经与主管机关访谈确认，上述土地性质转让为出让方案已经天津经济技术开发区管委会通过，出租方正在办理相关手续。

出租方天津泰达科技发展集团与公司自从建立租赁关系以来，双方均严格履行协议约定，未发生违约情形，但租赁物业所在土地性质为划拨且出租方未办理划拨土地使用权的出租手续，发行人与天津泰达科技发展集团有限公司签署的房屋租赁合同可能被认定无效，从而导致发行人面临搬迁的风险；如出租方根据相关规定办理完成土地性质转为出让后，仍可能存在土地用途不完全匹配的情形，可能导致发行人不能继续使用租赁房产，给公司正常生产、研发、管理等经营活动带来不利影响。

（三）公司土地使用权及附属建筑物存在抵押的情形

公司于 2016 年 8 月与浦发银行签订总额为 1.5 亿元的《固定资产借款合同》，

贷款用途为公司疫苗产业化基地（一期）项目的建设，贷款期限为 2016 年 8 月至 2022 年 8 月，借款利率根据每笔贷款提款时确定，为人民银行同期贷款利率上浮 5%至 20%。

公司将持有的津（2019）开发区不动产权第 1003980 号土地使用权及地上在建工程抵押给浦发银行作为担保，并由天津坤健生物制药有限公司提供连带责任保证（该担保已于 2018 年 7 月解除）。

截至 2019 年 12 月 31 日，公司实际提取的借款金额为 1.5 亿元，抵押在建工程具体金额及计划使用用途情况如下：

单位：万元

工程项目名称	账面价值	计划使用用途
疫苗产业化基地（一期）	27,188.36	疫苗产业化基地（一期）项目生产厂房、生产设备及配套设施等

在上述借款期限届满，公司如果未能如期偿还借款，浦发银行可能会要求借款项下的抵押人承担相应的担保责任，相关的土地、建筑物及设备存在被处置的风险。

（四）公司部分原材料需要进口采购，部分原材料依赖有限的特性供应商，可能面临供应短缺的风险

发行人为一家疫苗研发及商业化公司，其在开展研发、生产相关业务时需向供应商采购原材料和研发、生产设备。公司未来产品所用部分重要原材料及耗材依赖从国外生产商的进口，如国际贸易环境或关税政策发生变化，公司产品采购可能面临供应短缺或成本上升的风险。同时，公司未来产品所用部分重要原材料及耗材为依赖有限的特定供应商供应，如未来相关供应商发生供货短缺或存在经营问题，公司原材料采购可能面临暂时的供应不足风险或更换供应商的风险。

（五）疫苗上市后如出现不良事件、重大安全事件对公司持续经营带来的风险

2018 年 7 月国家药监局在飞行检查中发现长春长生在冻干人用狂犬病疫苗生产过程中存在记录造假等严重违反《药品生产质量管理规范》(药品 GMP) 行为，长春长生子公司被罚没 91.04 亿元，相关责任人被依法批捕。2017 年，中检院

在国家药品抽检中发现，武汉生物生产的批号为 201607050-2 的百白破疫苗百日咳效价指标不符合标准规定，相关责任人被处罚。2016 年 3 月，发生“山东疫苗事件”，涉案疫苗含 12 种二类疫苗，未经合格的冷藏储运销往 24 个省市。以上不良事件、重大安全事件的发生不仅对涉事企业产生造成沉重打击，也引发公众对疫苗质量和安全性的担忧，对行业整体发展造成不良影响。

公司在研疫苗在临床试验阶段及商业化销售阶段均可能发生不同程度的不良事件对公司经营带来不利后果。

公司在研疫苗可能在临床试验过程中发生不良事件。不良事件可能由多种因素引发，包括公司在研疫苗产品质量、冷链运输、受试者身体状况、医护人员操作及耦合反应等。不良事件可能会引致公司或监管机构中断、延迟或终止相关临床试验，并有可能导致与公司相关的申请、批准被延迟或拒绝。

公司未来实现疫苗商业化销售后，公司或其他相关人员可能发现由疫苗引起的不良事件，则有可能引起被暂停销售相关疫苗、被撤销批准或撤销与该疫苗相关的许可资质、受到监管部门的处罚、损害公司声誉或其他对公司可能产生不利影响的后果。

(六)未能进行适当质量控制及质量保证将对公司的业务及财务业绩造成重大不利影响

生产疫苗产品需遵守适用法律法规。法规涉及疫苗生产过程及程序，包括记录保存和控制，以及确保试验用产品及获批销售产品质量管理体系的实施及运行。公司于各生产阶段采用严格的质量控制以遵循上述规定。公司在整个生产过程中进行广泛检测分析以确保公司疫苗的安全性及免疫原性。然而，公司可能发现未推出产品未遵守生产程序生产的情况，或用于生产的原材料未根据法律法规收集储存的情况，从而导致须作出销毁有关产品的决定。此外，如果公司未遵守法律法规有关质量控制规定，公司可能会被责令停止生产、销售、配送、使用或者召回疫苗，从而对公司的业务及财务业绩造成重大不利影响。

此外，公司业务活动规模扩大时可能出现质量隐患。如果公司无法成功地确保在大批量生产中保持疫苗的一贯高质量，疫苗销售可能无法进行推广，从而对

公司的业务及财务业绩造成不利影响。

（七）未良好遵守持续的监管要求的风险

公司计划在境内上市的疫苗产品获批后，需要遵循监管规定中关于制造、包装、存储、推广、抽样、记录保存、进行上市后研究等要求。同时，生产设备、生产程序等均需要满足现行 GMP 的标准，并持续检查确认符合要求。因此，公司必须持续在所有相关方面符合监管要求，包括制造、生产及质量控制上花费时间、金钱及精力。若未能持续良好的保持监管规定及标准而导致重大不良影响，国家药监局可能会撤回批准，并对公司经营造成重大不利影响。

（八）员工、合作伙伴及供应商不当行为风险

公司业务开展过程中涉及员工、学术机构、CRO、及医疗机构等第三方机构，而该等第三方在业务运营中可能会试图通过违反商业贿赂及其他相关法律的手段以提高公司产品的销量。若公司员工、合作伙伴或供应商进行不正当行为导致违反中国或其他司法辖区的适用反商业贿赂的法律，如果又无法对其进行有效的控制，公司的声誉可能会受损。此外公司可能需要为公司员工、合作伙伴或供应商的不正当行为承担责任，可能会使公司利益受到损害、从而对公司业务、财务状况产生不利影响。

（九）全球化经营风险

公司未来以中国市场为基础，逐步实现国际化经营。由于国际政治经济局势可能会发生变化、政策法规变动、知识产权保护等多项风险，公司在境外的研发活动以及未来在境外推进商业化可能受到不利影响，存在全球化经营风险。

五、公司财务前景存在较大的不确定性

（一）可能触发退市条件的风险

公司尚未实现盈利，公司未来仍将可能保持金额较大的固定资产投入及研发支出。如果公司研发项目进展或产品上市后销售情况不及预期，公司未盈利状态可能持续存在或累计未弥补亏损持续扩大。若公司自上市之日起第 4 个完整会计年度触发《上海证券交易所科创板股票上市规则》第 12.4.2 条的财务状况，即

经审计扣除非经常性损益前后的净利润（含被追溯重述）为负且营业收入（含被追溯重述）低于 1 亿元，或经审计的净资产（含被追溯重述）为负，则可能导致公司触发退市条件。若上市后公司的主要产品研发失败或者未能取得药品上市批准，且公司无其他业务或者产品符合《上海证券交易所科创板股票上市规则》第 2.1.2 条第五项规定要求，则亦可能导致公司触发退市条件。根据《科创板上市公司持续监管办法（试行）》，公司触及终止上市标准的，股票直接终止上市。

（二）公司持续亏损及短期内无法现金分红，累计未弥补亏损由本次发行上市后的新老股东按照发行后的股份比例承担

公司是一家创新型疫苗研发制造企业，生物医药行业具有研发投入大、研发周期长、投资风险大等特点。截至本招股说明书签署日，公司疫苗产品尚未实现商业化销售，公司产品尚未实现销售收入，并将持续投入研发、生产基地建设。公司尚未盈利且存在累计未弥补亏损。报告期内，公司净利润分别为-6,444.91 万元、-13,827.17 万元及-15,678.15 万元。截至 2019 年 12 月 31 日，公司累计未弥补亏损金额为-36,805.36 万元，未来一段时间内，公司预期存在累积未弥补亏损并将持续亏损。

公司未来需要大量的研发投入，产品未来商业化进程存在一定的不确定性。公司持续亏损可能会对公司未来上市后的股价产生不利影响，并导致投资者损失全部或部分投资。同时由于公司无法在短期内弥补累计亏损，因此存在一定期间内无法分红的风险，将在近期内对股东的投资收益产生一定程度的不利影响。

公司首次公开发行股票并在科创板上市前存在未弥补亏损，拟由公司本次发行及上市后的新老股东按照发行后的股份比例承担。

（三）公司固定资产研发投入较大，对公司未来业绩可能产生不利影响

与大多数化药、中药及医疗器械公司相比，生物制药公司的生产流程涉及发酵、分离、纯化等生产步骤，工艺流程更复杂，生产设备、生产车间投入较大。公司生产设备均为特定疫苗生产线，产能灵活性较低。根据《中华人民共和国疫苗管理法》，除非经国务院药品监督管理部门批准，疫苗企业须内部生产疫苗，无法向其他厂家进行 CMO（合同委托生产）外包生产。考虑到疫苗行业监管要求，

以及疫苗生产工艺特点，疫苗行业生产线在投入使用后对洁净度要求较高，动态质量控制体系付出的成本较高。疫苗生产线较大多数化药、中药、医疗器械生产企业，需付出更高的生产线维护成本，可能会对公司未来业绩产生不利影响。

（四）开发支出、无形资产减值风险

报告期内，公司对研发项目进入开发阶段并满足资本化条件的相关支出计入开发支出，在达到预定用途时计入无形资产。截至 2019 年 12 月 31 日，公司开发支出金额为 3,740.91 万元，无形资产金额为 1,980.64 万元，占总资产的比例分别为 2.10%及 1.11%。报告期内，公司研发资本化率分别为 23.83%、8.31%及 3.70%。未来随着后续更高预算的多个研发产品陆续进入实质性临床，公司开发支出金额及资本化率可能将有所提高，倘若出现宏观环境重大变化、产品市场格局改变等不利变化因素，则可能导致开发支出及无形资产减值的风险。公司执行开发支出减值评估时，管理层需要就以下事项作出预测：①商业化的时机、生产率及市场规模；②产品未来各年预计实现的销售收入金额；③成本及经营开支；④选择的折现率以反映所涉及风险。以上参数和假设均基于公司的主观判断，在客观环境不断变化的情况下，公司无法对未来产品上市销售收入、成本及经营开支进行准确估计。

此外，开发支出在达到预定用途时计入无形资产并进行摊销，在摊销期限内将持续影响当期经营业绩，如果已资本化的研发项目未能达到预定用途，则前期已资本化的开发支出将可能发生减值，亦对当期经营业绩产生不利影响。

（五）产品商业化需要投入销售费用较高的风险

药物研发成功后，需要经历市场开拓及学术推广等过程才能实现最终的产品上市销售。公司未来获准上市的疫苗，需要进行市场推广以取得接种点医生、接种者及其家属、疾病预防控制机构等各方的认可。产品获批上市初期，公司可能会在销售推广方面进行持续性的投入，在可预见的未来销售费用可能使经营亏损持续增加。将对公司持续经营获得的经济效益造成不利影响。

（六）产品商业化后期，生产、物流环节需要投入大量资金的风险

疫苗为敏感生物制品，为保持质量及有效性，疫苗须通过冷链物流在良好的

条件下储存。发行人作为研发型疫苗企业，除了研发环节需要大量资金投入外，产品进入在生产环节后仍会需要大量的资金投入。符合标准的生产车间、配套设备及对应物流环节均需要大量资金进一步投入。此部分投入在可预见的未来可能使经营亏损持续增加，将对公司的经济效益造成不利影响。

（七）公司未来政府补助可能无法持续获得

2017 年、2018 年及 2019 年，公司计入当期损益的政府补助分别为 897.89 万元、581.33 万元及 1,346.04 万元。公司存在未来不能持续获得政府补助，因未能如期完成相关课题研究或者发生其他相关违约行为而受到停止拨付、被追缴部分或全部经费的风险，可能对公司的业务、财务状况及经营业绩产生负面影响。

（八）股权激励对未来业绩可能产生不利影响

2017 年、2018 年及 2019 年，公司股权激励费用金额分别为 730.93 万元、1,578.05 万元及 2,151.73 万元。如不考虑参与股权激励员工未来离职的情形，截至 2019 年 12 月 31 日，未来尚需计提的股权激励费用为 5,115.56 万元，其中，2020 年度股权激励费用预计金额为 1,751.05 万元。该部分股权激励费用将对公司未来业绩产生不利影响。

”

6.2 请发行人就首轮问询回复关于公司曾经存在实际控制人与相关股东签署协议约定优先受让权、共同出售权、清算权、投票安排等特殊权益条款，目前，该等条款已经终止，对协议各方不具有约束力，发行人 A 股上市后不存在对赌条款或特殊权益的结论在招股说明书中补充披露。

发行人已于“第五节发行人情况”之“九、发行人股东情况”之“（八）发行人 A 股上市后不存在对赌条款或特殊权益”中补充披露，具体情况如下：

“（八）发行人 A 股上市后不存在对赌条款或特殊权益

1、第五轮融资及相应特殊条款的终止情况

2017 年 4 月，公司进行第五轮融资，21 名投资人股东包括胡杨林创投、上海诺千金、LAV Spring、上海礼安、上海励诚、天津和悦谷雨、QM29、苏州礼

泰、Lilly Asia、LAV Bio III、上海慧秋、嘉兴慧光、先进制造业基金、金石翊康、中证投资、中鑫创新、达晨创联、歌斐钥韧、歌斐鸿本、启明融信、启明融创与公司、公司实际控制人 XUEFENG YU（宇学峰）、朱涛、DONGXU QIU（邱东旭）、HELEN HUIHUA MAO（毛慧华）等签订了《康希诺生物股份公司之第五轮股份认购补充协议书》，约定了 21 名投资人股东的共同出售权、对发行人新增股本优先认购权、反稀释权利、回购权、清算优先权等特殊权益。

2018 年 5 月 31 日，为 H 股上市之目的，前述 21 名投资人股东与公司、公司实际控制人 XUEFENG YU（宇学峰）、朱涛、DONGXU QIU（邱东旭）、HELEN HUIHUA MAO（毛慧华）等签订了《康希诺生物股份公司之第五轮股份认购补充协议书之 2018 年补充协议》，对《康希诺生物股份公司之第五轮股份认购补充协议书》中约定的股份转让限制和优先受让权、反稀释权利、清算优先权、董事会及公司治理等特殊权益进行了修改，并删除了新增股本优先认购权、股份赎回等条款。

2019 年 12 月，前述 21 名投资人股东与公司、公司实际控制人 XUEFENG YU（宇学峰）、朱涛、DONGXU QIU（邱东旭）、HELEN HUIHUA MAO（毛慧华）等签订了《康希诺生物股份公司之第五轮股份认购补充协议书之 2019 年补充协议》。根据该补充协议，协议各方一致同意并确认，自公司为首次公开发行股票并在科创板上市之目的向上海证券交易所或中国证券监督管理委员会递交申请材料并被受理之日起，《康希诺生物股份公司之第五轮股份认购补充协议书》、《康希诺生物股份公司之第五轮股份认购补充协议之 2018 年补充协议》终止，关于该等协议约定的权利义务条款终止且自始无效，对各方不具有约束力。

2、H 股上市前部分股东签署特殊条款的终止情况

2018 年 5 月 31 日，XUEFENG YU（宇学峰）、朱涛、DONGXU QIU（邱东旭）、HELEN HUIHUA MAO（毛慧华）分别与胡杨林创投、上海诺千金、上海励诚、天津和悦谷雨、上海慧秋、嘉兴慧光、先进制造业基金、金石翊康、中证投资、中鑫恒祥、达晨创联、歌斐钥韧、歌斐鸿本 13 名投资人股东签署《股东协议》，约定若公司成功在香港联交所上市而在 2023 年 6 月 30 日之前未实现合条件流通（在公司首次公开发行且其股票在境外证券交易所实现外资股和内资股全流通或在中国证券交易所实现首次公开发行，为该协议之目的，前述首次公开发

行不包括公司在全国中小企业股份转让系统挂牌)，则投资人股东有权要求其持有的全部公司股份退出，且转让对价不低于投资最低收益，若转让对价不足投资最低收益的，转让对价与投资最低收益之间的差额由 XUEFENG YU（宇学峰）、朱涛、DONGXU QIU（邱东旭）、HELEN HUIHUA MAO（毛慧华）予以全额补偿。

2019 年 12 月，XUEFENG YU（宇学峰）、朱涛、DONGXU QIU（邱东旭）、HELEN HUIHUA MAO（毛慧华）分别与前述 13 名投资人股东签署《股东协议之补充协议》。根据该补充协议，各方一致同意并确认，自公司为首次公开发行股票并在科创板上市之目的向上海证券交易所或中国证券监督管理委员会递交申请材料并被受理之日起，前述《股东协议》终止，关于该协议约定的权利义务条款终止，不再对上述协议的签署各方具有任何的法律效力或约束力。

综上，公司曾经存在实际控制人与相关股东签署协议约定优先受让权、共同出售权、清算权、投票安排等特殊权益条款，目前，该等条款已经终止，对协议各方不具有约束力，发行人 A 股上市后不存在对赌条款或特殊权益。”

6.3 请补充说明发行人国内上市费用的相关会计处理情况。

国内 A 股上市费用会计处理情况：

《企业会计准则第 37 号——金融工具列报》第二十三条规定，企业发行自身权益工具时发生的交易费用（例如登记费，承销费，法律、会计、评估及其他专业服务费用，印刷成本和印花税等），可直接归属于权益性交易的，应当从权益中扣减。

《上市公司执行企业会计准则监管问题解答》中规定：上市公司为发行权益性证券发生的承销费、保荐费、上网发行费、招股说明书印刷费、申报会计师费、律师费、评估费等与发行权益性证券直接相关的新增外部费用，应自所发行权益性证券的发行收入中扣减，在权益性证券发行有溢价的情况下，自溢价收入中扣除，在权益性证券发行无溢价或溢价金额不足以扣减的情况下，应当冲减盈余公积和未分配利润；发行权益性证券过程中发行的广告费、路演及财经公关费、上市酒会费等其他费用应在发生时计入当期损益。

根据如上准则及监管要求，公司对 A 股上市费用进行如下会计处理：

费用性质	准则规定的会计处理 (资本化/费用化)	公司的会计处理	对 2019 年财务影响
------	------------------------	---------	--------------

承销费	资本化	100%资本化	无（暂未发生）
上市辅导费	资本化	100%资本化	其他流动资产 100 万元
招股说明书印刷费	资本化	100%资本化	其他流动资产 19.81 万元
申报会计师费	资本化	100%资本化	其他流动资产 205.59 万元
律师费	资本化	100%资本化	其他流动资产 114.41 万元
评估费	资本化	100%资本化	其他流动资产 9.43 万元
与发行权益性证券直接相关的验资费、咨询费等	资本化	100%资本化	其他流动资产 72.22 万元
广告费	费用化	100%费用化	无（暂未发生）
公关费	费用化	100%费用化	无（暂未发生）
路演费	费用化	100%费用化	无（暂未发生）
上市酒会费	费用化	100%费用化	无（暂未发生）

截至 2019 年 12 月 31 日止，A 股上市费用资本化金额合计为人民币 521.46 万元。费用化金额为 0 元。

公司对 A 股上市费用的处理符合《上市公司执行企业会计准则监管问题解答》及企业会计准则的相关规定。

6.4 请将首轮问询中 22.5 题中相关回复披露至招股说明书正文，并在风险中提示投资者审慎使用。

公司已在招股说明书“第八节 财务会计信息与管理层分析”之“十三、未来盈利能力分析”补充披露如下：

“

（一）预计未来发展趋势分析

公司现有管线中在研产品的未来研发费用和临床试验进展的预计情况分析如下：

序号	疫苗产品	适应症	预计完成临床试验的时间区间	未来三年研发费用（万元）
1	流脑结合疫苗	脑膜炎球菌	已完成	3,000-4,500
2	组分百白破疫苗及其联合疫苗	百日咳、白喉、破伤风及其它联苗适应症	DTcP 加强疫苗 预计 2021 年完成； 婴幼儿用 DTcP 疫苗 预计 2022 年完成； 其余疫苗暂无法确定	30,000-37,500
3	PBPV	肺炎球菌	预计 2024-2026 年	12,000-18,000
4	PCV13 i	肺炎球菌	预计 2022 年	22,500-30,000

5	其余现阶段为非核心产品的在研疫苗	新型冠状病毒肺炎或结核病或其它适应症	暂无法确定	22,500-30,000 ^注
合计				90,000-120,000

注：因不确定性较大，此处不包含重组新型冠状病毒疫苗（腺病毒载体）III期临床试验费用。

（二）达到盈亏平衡状态时主要经营要素分析

公司目前正在顺利推进产品管线的研发进展，公司根据现有的研发计划和项目研发预算合理预期未来研发投入，并根据现有在建项目计划和进度合理预测未来投入使用的时间，根据各核心产品市场容量、销售策略及规划分析合理预期未来销售收入，根据公司业务规划和行业平均水平合理预期各项成本费用等，预计当MCV2、MCV4等产品顺利上市、市场稳步拓展，全年销售收入实现10-12亿元时，可以实现盈亏平衡，该时间点预计可能会出现在2022-2023年之间。但由于疫苗上市申请获批进程及未来相关市场存在较大变化可能，公司上述预计的销售收入实现10-12亿元并实现盈亏平衡的具体时间仍有一定不确定性。

现就经营发展趋势、经营要素等前瞻性信息分析如下：

1、主营业务所在产业环境持续向好：预防性生物制品行业受到《“十三五”国家战略性新兴产业发展规划》《国家创新驱动发展战略纲要》等国家战略和政策的支持和鼓励。此外在当前突发传染性事件爆发、社会医疗卫生支出增长等因素的共同影响下，疫苗的需求也有望进一步出现快速增长。

2、产品管线布局丰富且将有商业化进展：截至本招股说明书签署日，公司有着丰富的在研疫苗储备，各项产品研发进展顺利推进。公司MCV2和MCV4疫苗的临床试验已全部完成，新药注册申请分别于2019年2月和2019年11月获得受理，其中MCV4产品已进入优先评审程序，预计两款流脑结合疫苗产品可以在2020年内获批上市。

3、疫苗研发继续保持较高投入：公司未来将持续加大研发投入，除本次募集资金项目中涉及的PCV13、PBPV、DTcP及DTcP-Hib疫苗的临床试验研究外，公司还将保持对青少年及成人用TdcP、结核病加强疫苗、重组新型冠状病毒疫苗（腺病毒载体）、腺病毒候选疫苗、脑膜炎候选疫苗、带状疱疹候选疫苗、脊髓灰质炎候选疫苗和寨卡病毒候选疫苗等尚不属于公司核心产品或尚未进入临

床试验阶段的疫苗的持续投入，继续开发更多的新候选疫苗，并评估研发合作及产品引入的可能性。但具体投入规模具有较大的灵活性，公司将根据业务发展需求、流动资金管理情况，以及未来产品销售可能产生的现金流预测等多方面因素，制定风险可控的研发投入策略。至公司能够实现盈利时，预计年研发费用为约3-4亿元（不含重组新型冠状病毒疫苗（腺病毒载体）III期临床试验费用）。

4、疫苗生产能力配套发展满足产品商业化需求：截至本招股说明书签署日，公司已建成了近38,000平方米的疫苗生产基地（一期），可以满足临近上市疫苗产品的商业化生产。未来公司将启动二期生产基地的建设，以满足DTcP-Hib、PBPV、PCV13/等核心产品的上市销售及产能扩大。根据公司未来可预见的重大资本性支出计划，生产基地二期建设项目预计投入金额为57,481.88万元，其中建设投资为55,111.73万元。公司生产基地二期预计将于2022年-2023年完工，公司的固定资产及完工后的在建工程折旧对公司未来各期的业绩将构成重大影响。假设后续不进行其它重大项目建设投入的情况下，公司预计未来5年内的固定资产折旧对各年利润总额的影响将维持在0.6-1亿元之间。

5、建设自有疫苗销售团队：鉴于目前公司流脑结合疫苗MCV2和MCV4临近商业化，公司已开始组建营销团队，目前相关人员已有约20人，未来还将持续扩张。公司将根据在研产品进度持续进行销售团队的建设，以不断满足后续产品的上市销售需要。至实现盈利时，公司预计将建成一支超过500人的销售团队，相关销售费用年支出在约3.5-4.5亿元之间。

综上所述，在良好产业环境的推动下，公司管线内各产品的研发进度预计可以顺利推进，并逐渐实现商业化。公司预计在MCV2和MCV4等产品上市并稳步拓展市场后，可在全年销售收入达10-12亿元时，实现盈亏平衡，该时间点预计可能会出现在2022-2023年之间。但由于疫苗上市申请获批进程及未来相关市场存在较大变化可能，公司上述预计的盈亏平衡实现的具体时间仍有一定不确定性。

上述盈亏平衡预计完成时间点预测及相关经营要素状态的预计为公司根据目前经营情况进行的合理预期，不构成业绩承诺。如上述假设基础发生变化，

或研发计划进展、效果未达预期，或在研项目、基建项目发生变化，或产品市场、生产经营要素发生变化等，公司前述预期的研发投入、销售收入及成本费用、利润等指标都将发生变化。

”

就未来预测性信息存在的不确定性风险，公司已在招股说明书重大事项提示之“四、发行人对未来的预测性信息”进行风险提示。

（此页无正文，为康希诺生物股份公司关于《康希诺生物股份公司首次公开发行股票并在科创板上市申请文件第二轮审核问询函之回复报告》之签字盖章页）



康希诺生物股份公司

2020 年 4 月 12 日

发行人董事长声明

本人承诺本回复报告不存在虚假记载、误导性陈述或重大遗漏，并对其真实性、准确性、完整性承担个别和连带的法律责任。

董事长：

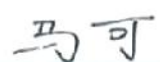

XUEFENG YU（字学峰）

2020 年 4 月 12 日

（本页无正文，为中信证券股份有限公司关于《康希诺生物股份公司首次公开发行股票并在科创板上市申请文件第二轮审核问询函之回复报告》之签字盖章页）

保荐代表人：


焦延延


马 可



保荐机构（主承销商）董事长声明

本人已认真阅读康希诺生物股份公司本次审核问询函的回复报告的全部内容，了解报告涉及问题的核查过程、本公司的内核和风险控制流程，确认本公司按照勤勉尽责原则履行核查程序，审核问询函回复报告不存在虚假记载、误导性陈述或者重大遗漏，并对上述文件的真实性、准确性、完整性、及时性承担相应法律责任。

董事长：


张佑君

中信证券股份有限公司

2020年4月12日