

深圳微芯生物科技股份有限公司

(深圳市南山区高新中一道十号深圳生物孵化基地 2 号楼 601-606 室)



关于深圳微芯生物科技股份有限公司 首次公开发行股票并在科创板上市的 发行注册环节反馈意见落实函的回复

保荐机构（主承销商）



(深圳市福田区金田路 4018 号安联大厦 35 层、28 层 A02 单元)

中国证券监督管理委员会、上海证券交易所：

根据《关于深圳微芯生物科技股份有限公司首次公开发行股票并在科创板上市发行注册环节反馈意见落实函》的要求，安信证券股份有限公司（以下简称“安信证券”或“保荐机构”）作为深圳微芯生物科技股份有限公司（以下简称“微芯生物”、“发行人”或“公司”）首次公开发行股票并在科创板上市的保荐机构（主承销商），会同发行人和申报会计师毕马威华振会计师事务所（特殊普通合伙）（以下简称“毕马威华振”）本着勤勉尽责、诚实守信的原则，就相关问题逐项进行认真讨论、核查与落实，并逐项进行了回复说明。具体回复内容附后。

说明：

1、如无特殊说明，本回复中使用的简称或名词释义与《深圳微芯生物科技股份有限公司首次公开发行股票并在科创板上市招股说明书》（以下简称“《招股说明书》”）一致。

2、本回复中若出现总计数尾数与所列数值总和尾数不符的情况，均为四舍五入所致。

目录

目录.....	3
问题一.....	4

问题一

截至 2018 年末，发行人开发支出余额为 1.46 亿元，主要为西达本胺（乳腺癌）、西达本胺（非小细胞肺癌）、西格列他钠等三个研发项目费用资本化；上述三个项目资本化时点分别为 2014 年 10 月开始 III 期临床试验、2010 年 7 月开始 II/III 期临床试验、2012 年 12 月开始 III 期临床试验，至今尚未完成，资本化时间跨度普遍很长，资本化开始时点也存在差异。请发行人补充：（1）结合公司产品经营特点、研发项目实际风险状况等，说明确定研发费用资本化时点是否已充分考虑公司产品研发、市场开拓等存在高风险的特点，技术上的不可行性、不确定性是否已消除；通过对比分析公司研发项目与同行业公司研发项目在研发基础、路径、难度、可行性、对应产品的领域、效用、市场竞争状况等方面的差异，说明发行人与同行业公司关于资本化时点、资本化时间跨度等会计政策及费用资本化实际状况是否存在重大差异及其合理性。（2）说明三个研发项目目前试验开展情况，包括但不限于资本化以来的各年的试验成本、人数、试验效果等，是否有充足内外部证据说明研发项目能够实现预期效果；研发项目是否已作可行性研究及其主要内容，如技术路径、财务预算、预计时间、具体方案等，可行性研究依据是否充分，如无可行性研究请说明原因，如有请说明目前试验结果与可行性研究是否存在重大差异。（3）西达本胺（非小细胞肺癌）的资本化起始时点为开始 II/III 期临床试验，请说明 II 与 III 期临床试验能否客观划分，并合理确定研发支出资本化时点；报告期内投入金额相对较小且逐年降低的原因，是否说明试验进入困境，无法继续实施；预计 2022 年完成 II/III 期临床试验的依据，是否存在较大不确定性。（4）结合目前已完成研发项目，说明研发支出资本化后何时具备何种条件转入无形资产、形成何种权利证明，其摊销年限如何确定等后续处理过程，并模拟测试已资本化的研发费用对未来经营成果的影响。（5）结合具体在研项目试验开展情况及公司实际情况，逐项说明三个研发项目开发支出资本化是否满足企业会计准则规定的确认为无形资产的条件，是否存在减值迹象，需计提减值准备；若三个研发项目开发支出资本化不符合确认为无形资产的条件，是否将导致公司不符合科创板发行及上市条件。（6）针对研发项目失败或新药上市推广不顺的风险，量化说明已资本化的研发支出对未来经营成果的影响，是否可能影响公司持续经

营能力，并作重大风险提示。请保荐机构、会计师对上述问题进行核查，说明核查过程、依据，并发表明确核查意见。

回复：

一、结合公司产品经营特点、研发项目实际风险状况等，说明确定研发费用资本化时点是否已充分考虑公司产品研发、市场开拓等存在高风险的特点，技术上的不可行性、不确定性是否已消除；通过对比分析公司研发项目与同行业公司研发项目在研发基础、路径、难度、可行性、对应产品的领域、效用、市场竞争状况等方面的差异，说明发行人与同行业公司关于资本化时点、资本化时间跨度等会计政策及费用资本化实际状况是否存在重大差异及其合理性。

（一）公司确定研发支出资本化时点已充分考虑公司产品研发、市场开拓等存在高风险的特点，技术上的不可行性、不确定性已消除

1、国内创新药研发的现状、特点及必要性

我国医药产业在改革开放四十年中取得了突飞猛进的发展，满足了患者基本的医疗需求。但是，医药行业仍以仿制药为主、以价格竞争为手段，缺乏原创新药的研发能力。在恶性肿瘤、代谢性疾病、精神疾病、老年疾病及自身免疫性疾病等治疗领域的新颖治疗手段仍依靠跨国药企开发的进口药品，国内患者治疗所需新药的紧迫性、可及性和价格可承受性等临床需求无法得到满足。在“863”计划、“重大新药创制”科技重大专项等政策实施以后，国内医药企业开始进行转型，研发能力有了一定的提升。从 2002 年至 2018 年，由国内企业自主研发的化学 1 类创新药共 18 个，典型案例如下：

1、西达本胺，公司于 2014 年获批产品，是中国首个以单臂 II 期临床试验结果获批上市的药物。全球第一个获批的亚型选择性组蛋白去乙酰化酶抑制剂，也是全球首个治疗外周 T 细胞淋巴瘤（PTCL）的口服药物，改变了该领域中国患者没有新药的局面，解决了患者用药的紧迫性、可及性及价格可承受性的临床需求。同时，西达本胺也是中国首个授权美国等发达国家使用境外发明专利以实现全球同步开发与商业化、并获得技术授权许可收入的原创新药，开创了中国创新药对欧美进行专利授权（License-out）的先河。

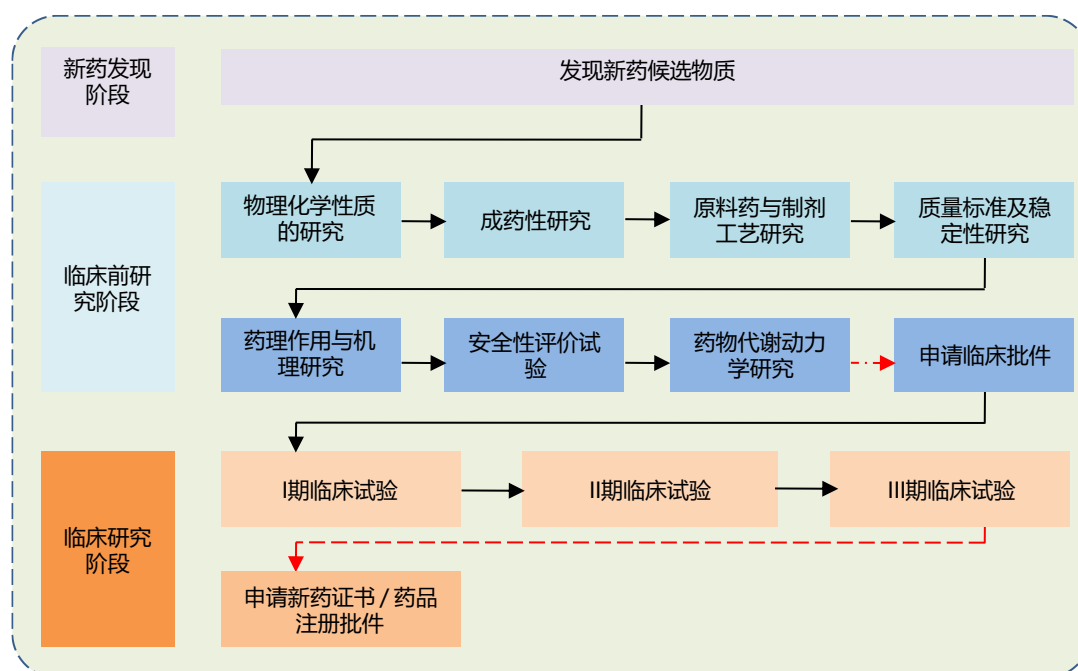
2、阿帕替尼，恒瑞医药于 2014 年获批产品。全球第一个在晚期胃癌被证实安全有效的小分子抗血管生成靶向药物。

3、埃克替尼，贝达药业于 2011 年获批产品。埃克替尼是 EGFR 抑制剂，适应症为非小细胞肺癌。埃克替尼每天治疗费用比进口药低 30%-40%，带动了进口药降价。

虽然国内医药企业的研发能力得到了一定的提升，解决了在其治疗领域新药的价格可承受性，但多数药物在其治疗领域上没有突破跨国药企开发的、已在中国上市的相似药品的临床治疗效果。整体来看，国内医药企业原始创新能力较弱，医药行业仍以仿制药为主、以价格竞争为手段，新药研发也是以 Me-too、Me-better 类药物为主，缺乏原创新药的研发能力。因此，国内医药企业仍需进一步加大研发投入，将研发方向由这类创新层次较低的 Me-too、Me-better 药物转向创新层次较高的 First in class 和 Best in class 药物，从而在国际规范市场取得上市许可参与全球竞争。

2、创新药研发的流程及阶段说明

创新药从研发到上市主要经过候选药物发现、临床前研究、临床研究（临床 I 期、II 期和 III 期）和药物批准上市阶段，主要流程图示如下：



就临床研究而言，基于国际上对于药物临床开发的认识和临床试验的科学设计理念，一般认为 I 期临床试验是初步的临床药理学及人体安全性评价试验，观察人体对药物的耐受程度和药代动力学；II 期临床试验是治疗作用初步评价阶段，初步评价药物对目标适应症患者的治疗作用和安全性；III 期临床试验是治

疗作用确证阶段,通过足够的样本量进一步验证药物对目标适应症患者的治疗作用和安全性。进入 21 世纪后,我国的国家药监局在创新药物临床试验审批中遵循了根据药物特点、适应症以及已有的支持信息,采用灵活的方式开展适用的试验的理念,即无缝试验(Seamless Trial)理念。在完成 I 期临床试验后,国家药监局根据创新药物的具体情况颁发 II 期临床批件或 II/III 期临床联合批件,申请人取得 II/III 期联合批件后可以视临床试验数据及现有治疗手段,或灵活设计进一步的试验方案或根据已开展的临床试验提交上市申请。例如,部分创新药物可在进行 II 期临床试验后提交上市申请,部分创新药物跳过 II 期临床试验直接进入 III 期临床试验,部分创新药物可遵循无缝试验理念,通过小样本 II 期临床试验直接扩展进入大样本 III 期临床试验,均无需再取得国家药监局的临床试验批件。创新药在完成临床试验后可申请新药证书和生产批件(具体包括药品注册批件或药品补充申请批件)¹,获批后相关药品可上市销售。

根据上述无缝试验的理念,国家药监局视公司创新药物的具体情况给公司颁发了西达本胺的 I 期临床批件、II/III 期临床联合批件(淋巴瘤、实体瘤),以及西格列他钠的 I/II 期临床批件、III 期临床试验批件,公司在取得 II/III 期临床联合批件或 III 期临床批件后,无需再取得国家药监局的进一步临床试验批件,相关试验完成后即可提交新药上市申请,故称之为“药品上市前的最后一次临床试验批件”。

3、公司结合创新药研发企业的产品经营特点以及《企业会计准则》规定,合理制定了公司研发支出资本化的会计政策,具有合理性

公司将临床试验和药品生产申报的阶段作为开发阶段,开发阶段的起点为“取得药品上市前最后一次临床试验批件”,终点为“研发项目达到预定用途如取得新药证书或生产批件等”。公司开发阶段的支出,同时满足下列条件的才予以资本化:①完成该无形资产以使其能够使用或出售在技术上具有可行性;②具有完成该无形资产并使用或出售的意图;③无形资产产生经济利益的方式,包括能够证明运用该无形资产生产的产品存在市场或无形资产自身存在市场,无形资产将在内部使用的,能证明其有用性;④有足够的技术、财务资源和其他资源支

¹ 西达本胺(外周 T 细胞淋巴瘤)已取得新药证书和药品注册批件,并上市销售;西达本胺新增适应症的申请(如乳腺癌和非小细胞肺癌),获批后仅取得药品补充申请批件,不再颁发新药证书;西格列他钠获批后将取得新药证书和药品注册批件。因此严谨起见,公司将研发项目达到预定用途界定为取得国家药监局颁发的新药证书、生产批件等,其中生产批件具体包括药品注册批件或药品补充申请批件。

持，以完成该无形资产的开发，并有能力使用或出售该无形资产；⑤归属于该无形资产开发阶段的支出能够可靠地计量。

在具体判断研发支出资本化时，公司取得 III 期注册性临床试验批件（最后一期）；或取得 II/III 期联合批件且有足够外部证据证明实质开展 II 期注册性临床试验（最后一期）；或取得 II/III 期联合批件且有足够外部证据证明实质开展 III 期注册性临床试验（最后一期）的，在同时满足确认为无形资产的五个条件情况下进行资本化。对于不符合上述条件的（如取得 II/III 期联合批件并拟开展 II/III 期临床试验）则全部费用化。公司研发项目研发支出资本化的具体情况如下：

研发项目	所获最后一期 临床试验批件	资本化时点	资本化依据	截至回复日 研发进展情况
西达本胺(外周 T 细胞淋巴瘤)	II/III 期	2009 年 2 月	开始 II 期临床试验	已于 2014 年 12 月以临床 II 期试验结果获批上市，并结转无形资产
西达本胺（乳腺癌）	II/III 期	2015 年 7 月	开始临床 III 期试验	已于 2018 年 11 月申报增加新适应症的上市申请
西格列他钠(2 型糖尿病)	III 期	2012 年 12 月	开始临床 III 期试验	已完成临床 III 期试验

根据《企业会计准则第 6 号-无形资产》的规定，企业内部研究开发项目的支出，应当区分研究阶段支出与开发阶段支出。对于企业内部研究开发项目，开发阶段的支出同时满足了下列五个条件的予以资本化。上述研发项目符合资本化条件的具体情况说明如下：

(1) 完成该无形资产以使其能够使用或出售在技术上具有可行性

公司通过构建早期评价平台技术体系，对新合成化合物的分子药理和毒理进行分析、评价和预测，并通过与已知药物/化合物进行比较，挑选出综合评价指标最好的化合物进入后期研发阶段，有效降低了后期研发的风险；由董事会对项目立项批准后向国家药监局提交申请以进行临床试验。并且，公司取得药品上市前最后一次临床试验批件，意味着相关新药的有效性及其安全性已得到初步验证，公司完成该等新药项目在技术上具有可行性。具体说明如下：

①西达本胺（外周 T 细胞淋巴瘤）项目、西达本胺（乳腺癌）项目

西达本胺属于表观遗传调控剂药物，表观遗传（Epigenetic）是指在基因序列未发生改变的情况下对生物体进行可遗传的功能和表型调控，主要通过 DNA

甲基化修饰、组蛋白乙酰化修饰、染色质重塑、以及非编码 RNA 等调控方式。近十年来表观基因组学 (epigenomics) 的研究揭示出越来越多与人类生理病理过程特别是肿瘤发生发展密切相关的表观遗传变化, 表观遗传药物 (epidrugs) 已成为当前药物研发领域的一个重要热点。西达本胺作用于表观遗传相关靶点: 组蛋白去乙酰化酶 (第 I 类的 1、2、3 亚型和第 IIb 类的 10 亚型)。组蛋白去乙酰化酶 (HDAC) 是一类对染色体的结构修饰和基因表达调控发挥重要作用的蛋白酶, 西达本胺作为 HDAC 抑制剂, 通过抑制 HDAC 的生物学活性产生作用, 调节或逆转表观遗传改变, 增加细胞内组蛋白的乙酰化程度, 从而诱导癌细胞的细胞周期停滞、分化和死亡, 并改变肿瘤免疫抑制微环境和异质性。由于几乎所有的肿瘤类型中都存在 HDAC 等修饰酶类基因的突变或变异, 同时, 表观遗传的变异同样发生在肿瘤进展过程中, 越是肿瘤的后期或进展阶段, 表观遗传变异发生率越高。因此, 西达本胺的作用机理意味着其可以广泛适用于各类型肿瘤细胞的治疗。

公司在西达本胺的 I 期临床试验中, 除验证了西达本胺初步的临床药理学及人体安全性外, 还观察到了西达本胺对血液肿瘤具有良好的疗效和对实体肿瘤可能的适应症开拓潜力。基于此, 公司分别申请并成功获得了淋巴瘤和实体瘤相关适应症的 II/III 期临床联合批件。取得 II/III 期临床联合批件也意味着西达本胺的临床试验具有更高的灵活性和自主权, 可以视临床试验数据及现有治疗手段灵活设计进一步的试验方案或根据已开展的临床试验提交上市申请而无需对后续开展的试验再取得国家药监局的临床试验批件。

对于西达本胺在淋巴瘤中的相关适应症, 公司突破性地采用了单臂研究方案作为注册性临床试验申报新药上市。临床研究中, 常用的是为试验组或病例组设计一个参比的对照组 (如安慰剂对照和阳性药物对照等), 如果为安慰剂对照, 试验组的疗效评价指标需要比对照组更优且差异具有统计学显著意义, 如果为阳性药物对照, 试验组的疗效评价指标需要相比对照组为非劣效, 即不比对照组差。而单臂临床试验, 就是仅有一个组的研究, 没有为试验组设计相对应的对照组, 通常采用外部对照, 即采用他人或过去的研究结果, 与试验组进行对照比较, 对于疗效是否达标需要进行主观判断。采用单臂研究作为验证性 II 期临床试验而获得批准上市的门槛非常高, 必须是疗效相当显著的药物。

综上, 公司采用了单臂研究方案作为注册性临床试验申报新药上市, 验证了

西达本胺单药用于淋巴瘤具有显著疗效，且西达本胺作为国内唯一针对外周 T 细胞淋巴瘤的适应症用药，其技术上的突破性贡献和市场价值巨大。由于西达本胺的表观遗传调控机制在淋巴瘤和实体瘤中具有相同的作用机理，西达本胺（外周 T 细胞淋巴瘤）在取得 II/III 期临床联合批件后进行了注册性临床 II 期试验并成功获批上市，西达本胺（乳腺癌）在取得 II/III 期临床联合批件后直接进入临床 III 期试验并已正式递交增加新适应症的上市申请。因此，西达本胺符合能够使用或出售在技术上具有可行性的条件。

②西格列他钠（2 型糖尿病）项目

西格列他钠是临床进展紧随西达本胺之后的又一公司独家发现的新分子实体，为新型胰岛素增敏剂，机制新颖地针对 2 型糖尿病的治疗药物，属于国家 1 类原创新药，其不但可以控制血糖，还可以治疗糖尿病患者的脂代谢紊乱，并在已完成的 I/II 期临床试验中体现出了有效性，且安全性和耐受性良好。因此，2012 年 12 月，西格列他钠取得 III 期临床试验批件，其符合能够使用或出售在技术上具有可行性的条件。

西格列他钠现已完成针对 2 型糖尿病适应症的 III 期临床试验，是全球最早完成 III 期临床试验的 PPAR 全激动剂，相关临床试验结果良好并已于 2019 年度美国糖尿病协会（ADA）年会公开发布。公司预计西格列他钠将于 2019 年 7 月申报上市并成为一新型且更为综合的 2 型糖尿病治疗药物。

（2）具有完成该无形资产并使用或出售的意图

公司为创新药研发、生产和销售为一体的高新技术企业。董事会及科学委员会在审批科研项目时，通过审查项目立项计划书，研究科研项目在技术及经济上的可行性，综合考虑社会效益以降低药物研发风险，并以最终实现包括候选药物的上市及对外专利授权许可可以产生经济利益为目标。具体说明如下：

①西达本胺（外周 T 细胞淋巴瘤）项目、西达本胺（乳腺癌）项目

2006 年，公司将西达本胺在美国、日本、欧盟等国家或地区的专利权独占许可给沪亚生物，双方通过协议约定沪亚生物将向公司支付许可使用费、里程碑付款及特许使用费，公司当年已向沪亚生物收取许可使用费。2010 年，沪亚生物正式向美国 FDA 递交西达本胺的临床试验申请并获通过，在美国开展包括淋巴瘤和实体瘤的临床研究，沪亚生物因此向公司支付了相应的里程碑费用。西达本胺是我国最早在美国获准进入临床研究的创新药物。此外，西达本胺的坪山生

产基地于 2009 年开工建设，并于 2015 年 2 月通过 GMP 认证后投产。公司具有完成西达本胺并使用或出售的意图。

②西格列他钠（2 型糖尿病）项目

公司于西格列他钠取得临床 III 期试验批件时，就开始探讨并寻找新的用于西格列他钠生产的基地并于 2014 年 4 月设立成都微芯，通过购买土地自建厂房及生产线的方式，在成都投资建设符合美国、欧盟 cGMP 标准和中国 GMP 标准的创新药生产基地。截至 2018 年末，成都微芯创新药生产基地在建工程余额 20,959.54 万元，完工进度达到 74.86%，设计产能为年产西格列他钠 10,500 万片和年生产西奥罗尼 2,000 万粒。因此，公司具有完成西格列他钠并使用或出售的意图。

(3) 无形资产产生经济利益的方式，包括能够证明运用该无形资产生产的产品存在市场或无形资产自身存在市场，无形资产将在内部使用的，应当证明其有用性

①西达本胺（外周 T 细胞淋巴瘤）项目、西达本胺（乳腺癌）项目

2006 年，公司将西达本胺在美国、日本、欧盟等国家或地区的专利权独占许可给沪亚生物，双方通过协议约定沪亚生物将向公司支付许可使用费、里程碑付款及特许使用费，公司当年已向沪亚生物收取许可使用费。2010 年，沪亚生物正式向美国 FDA 递交西达本胺的临床试验申请并获通过，在美国开展包括淋巴瘤和实体瘤的临床研究，沪亚生物因此向公司支付了相应的里程碑费用。这是我国最早在美国获准进入临床研究的创新药物。此外，西达本胺的表观遗传调控机制在淋巴瘤和实体瘤中具有相同的作用机理，而抗肿瘤药物有着广阔的市场前景，可为公司带来收入和利润的增长。因此，西达本胺的专利技术和西达本胺产品自身均存在市场，可以为公司创造经济利益。

②西格列他钠（2 型糖尿病）项目

西格列他钠是临床进展紧随西达本胺之后的又一公司独家发现的新分子实体，为新型胰岛素增敏剂，机制新颖地针对 2 型糖尿病的治疗药物，属于国家 1 类原创新药，其不但可以控制血糖，还可以治疗糖尿病患者的脂代谢紊乱，并在当时已完成的 I/II 期临床试验中体现出了有效性，且安全性和耐受性良好。而糖尿病是全球最普遍的流行疾病之一，患病人数众多，中国又是全球糖尿病患者数量最多的国家。因此，运用西格列他钠专利技术生产的产品存在市场，可以为公

司创造经济利益。

(4) 有足够的技术、财务资源和其他资源支持，以完成该无形资产的开发，并有能力使用或出售该无形资产

公司自成立以来，已获得 59 项国内外发明专利授权，累计获得 8 项国家“重大新药创制”重大科技专项、7 项国家高技术研究发展（863）计划、1 项国家科技型中小企业技术创新基金、1 项中国科学院战略性先导科技专项、5 项广东省科技计划和 17 项深圳市科技计划资金资助；针对研发项目组建了专门的临床试验团队、工艺研究团队，并在微芯药业及成都微芯建设符合 GMP 要求的生产线；截至 2018 年 12 月 31 日，公司共有员工 371 人，其中：研发人员 104 人，生产及销售人员分别为 117 人和 95 人，拥有相应的研发、生产及产品推广能力；此外，公司自成立以来通过股权融资和银行贷款等方式筹集资金以支持公司研发投入活动及业务发展。

①西达本胺（外周 T 细胞淋巴瘤）项目、西达本胺（乳腺癌）项目

公司自成立以来，已获得西达本胺相关专利数量 20 项，承担西达本胺相关的国家“重大新药创制”重大科技专项 3 项。公司西达本胺生产基地已于 2015 年 2 月通过 GMP 认证并投产，西达本胺（外周 T 细胞淋巴瘤）已于 2015 年 3 月正式上市销售，为公司带来了收入和利润的增长。西达本胺（乳腺癌）已正式递交增加新适应症的上市申请。

②西格列他钠（2 型糖尿病）项目

公司自成立以来，已获得西格列他钠相关专利数量 10 项，承担西格列他钠相关的国家“重大新药创制”重大科技专项 2 项。公司已在成都投资建设了符合美国、欧盟 cGMP 标准和中国 GMP 标准的创新药生产基地，西格列他钠已完成临床 III 期试验并预计将于 2019 年 7 月提交新药上市申请。

因此，公司拥有足够的技术、财务资源以及其他资源支持完成该等新药研发项目。

(5) 归属于该无形资产开发阶段的支出能够可靠地计量

公司严格遵守《企业会计准则》规定，开发支出按具体项目准确核算，该等项目研发主要为研发人员的薪酬、试验检测费等，按照公司研发控制体系和会计核算体系，可以进行可靠计量和独立核算，归属于该等新药研发项目开发阶段的支出能够可靠计量。为确保进行可靠计量和独立核算，公司根据研发项目的形式，

在研发项目立项后按照项目分别设置辅助账，分别记录各个项目的研发支出，并按各类研发项目开发阶段的支出类别归类。

综上所述，公司研发项目资本化符合企业会计准则的规定，具有合理性。

4、公司上述研发项目在技术上的不可行性、不确定性已消除

公司上述研发项目在技术上的不可行性、不确定性已消除，具体说明如下：

（1）西达本胺（外周 T 细胞淋巴瘤）项目

西达本胺属于表观遗传调控剂药物，作用于表观遗传相关靶点：组蛋白去乙酰化酶（第 I 类的 1、2、3 亚型和第 IIb 类的 10 亚型），组蛋白修饰乙酰化和去乙酰化等都属于表观遗传学范畴，它们是基因转录调控、基因复制修饰的重要途径和调控信号。组蛋白去乙酰化酶（HDAC）是一类对染色体的结构修饰和基因表达调控发挥重要作用的蛋白酶，西达本胺作为 HDAC 抑制剂，通过抑制 HDAC 的生物学活性产生作用，调节或逆转表观遗传改变，增加细胞内组蛋白的乙酰化程度，从而诱导癌细胞的细胞周期停滞、分化和死亡，并改变肿瘤免疫抑制微环境和异质性，改变肿瘤的生长，达到治疗肿瘤的目的。尽管各种新型靶向抗肿瘤药物的应用使肿瘤治疗有效率得到提升，疾病进展时间得到延长，但是肿瘤的耐药性产生、转移和复发仍是难以逾越的障碍，肿瘤患者的长期生存率并没有得到有效的改善，超过 90% 的肿瘤患者最终死于肿瘤的转移和复发。西达本胺通过表观遗传调控机制，具有诱导肿瘤干细胞分化、逆转肿瘤细胞的上皮间充质表型转化（EMT）等功能，进而恢复耐药肿瘤细胞对治疗药物的敏感性。

西达本胺于 2006 年获得 I 期临床试验批件，2009 年 2 月获得淋巴瘤 II/III 期临床联合批件。西达本胺的 I 期临床试验结果验证了西达本胺初步的临床药理学及人体安全性外，还观察到了西达本胺对血液肿瘤具有良好的疗效。西达本胺 I 期临床试验共计入组晚期复发或难治性恶性淋巴瘤和多种实体瘤病例 31 人，均为入组前已接受过常规治疗失败者，试验结果表明可疗效评价的 T 细胞淋巴瘤病例的部分缓解（PR）率达到 80%，显示出西达本胺对 T 细胞淋巴瘤明显的疗效。公司根据西达本胺的作用机理、适应症为罕见病、国际研究趋势和自身前期研究等情况并与相关监管部门沟通后制定了单臂 II 期临床试验方案作为注册性临床试验申报新药上市。而一般的临床研究常用的是为试验组或病例组设计一个参比的对照组（安慰剂对照、空白对照、剂量对照、阳性药物对照和外部对照）。

而单臂临床试验，就是仅有一个组的研究，没有为试验组设计相对应的对照组。因此采用单臂研究作为验证性 II 期临床试验而获得批准上市的门槛非常高，必须是疗效相当显著的药物。西达本胺作为首个以 PTCL 为适应症的原创新药，其单臂临床试验结果达到预定的终点指标即可被支持尽早获批上市，给患者带来更多的生存获益。

外周 T 细胞淋巴瘤属于罕见的恶性肿瘤，在西达本胺上市前国内缺乏有效治疗药物，属于临床价值高、临床急需的药物，所在国家对于此类药物的研发与审评审批支持力度较大，非常可能通过一个患者人数较少的单臂临床试验获批上市。由于没有竞争对手，在产品上市后将通过学术推广占领周 T 细胞淋巴瘤适应症的用药市场。

另外，2006 年 10 月，公司通过“许可费+里程碑收入+收益分成”的技术授权许可方式将西达本胺在美国、日本、欧盟等国家或地区的权利授权给沪亚生物国际有限责任公司（美国企业）；由其在美国、日本、欧盟等地进行海外开发与商业化，实现中国原创新药的全球同步开发、参与全球市场竞争的目标。公司与沪亚之间的合作，使西达本胺成为中国首个授权美国等发达国家使用境外发明专利以实现全球同步开发与商业化、并获得技术授权许可收入的原创新药，开创了我国创新药对欧美进行专利授权（License-out）的先河。在 2006 年至 2009 年期间公司已向沪亚生物收取许可使用费和里程碑付款合计 105 万美元。

目前西达本胺在海外的临床进展情况如下表所示：

国家/地区	适应症	目前进展	开发对象/开发方式
美国	肺癌、黑色素瘤、肾癌 (PD-1+西达本胺)	已完成 II 期临床试验	沪亚生物/专利技术授权许可方式
日本	外周 T 细胞淋巴瘤+成人 T 细胞白血病 (PTCL+ATL)	2016 年已获得孤儿药批件,注册期临床试验入组完成,预计 2019 年申请上市	沪亚生物和日本 Eisai/专利技术再授权,公司按照 20%收取后续收益
中国台湾 地区	外周 T 细胞淋巴瘤 (PTCL)	上市申请中	华上生技/专利技术授权许可方式
	乳腺癌	III 期临床试验进行中	

基于上述情况，公司认为西达本胺（外周 T 细胞淋巴瘤）项目完成 II 期注册性临床试验后获批上市的可能性很大，技术上的不可行性、不确定性已消除。因此就该项目以开始 II 期临床试验作为研发支出资本化的时点。

（2）西达本胺（乳腺癌）项目

由于几乎所有的肿瘤类型中都存在 HDAC 等修饰酶类基因的突变或变异，同时，表观遗传的变异同样发生在肿瘤进展过程中，越是肿瘤的后期或进展阶段，表观遗传变异发生率越高。因此，西达本胺的作用机理意味着其可以广泛适用于各类型肿瘤的治疗。公司在西达本胺的 I 期临床试验中，同样也观察到了西达本胺对实体肿瘤可能的适应症开拓潜力。西达本胺于 2010 年 7 月获得国家药监局颁发的实体瘤 II/III 期临床联合批件。

考虑到西达本胺的作用机理、乳腺癌患者人数等因素、国际研究趋势和进展等因素，2014 年 10 月起，公司与领域专家进行了慎重的探讨，设计了西达本胺联合依西美坦治疗激素受体阳性绝经后晚期乳腺癌的临床试验方案。西达本胺（乳腺癌）项目在 2015 年 7 月正式开展临床 III 期试验之前，西达本胺（外周 T 细胞淋巴瘤）项目已获批新药上市，进一步证明了西达本胺疗效的显著性。

乳腺癌适应症的市场规模较大，相较已上市药品，西达本胺作用机制新颖，在联合治疗中，除具备 HDAC 抑制剂特有的表观遗传调控特征外，还可通过调控乳腺癌细胞激素受体依赖和非依赖通路，发挥乳腺癌治疗作用，上市后将通过学术推广等方式及良好的疗效争取获得更多医生和患者的接受和认可。

基于上述情况，公司认为西达本胺（乳腺癌）项目作用机制明确，通过 III 期临床试验后获批上市的可能性很大，技术上的不可行性、不确定性已消除。因此就该项目以开始 III 期临床试验作为研发支出资本化的时点。

（3）西格列他钠（2 型糖尿病）项目

西格列他钠是临床进展紧随西达本胺之后的又一公司独家发现的新分子实体，为新型胰岛素增敏剂，机制新颖地针对 2 型糖尿病的治疗药物，属于国家 1 类原创新药。西格列他钠于 2012 年 12 月获得国家药监局颁发的 III 期临床批件，已完成的以吡格列酮为对照的西格列他钠治疗 2 型糖尿病的 II 期临床试验结果表明，与吡格列酮比较，西格列他钠降低 2 型糖尿病患者的糖化血红蛋白（HbA1c）和血糖水平呈非劣效，且安全性和耐受性良好。因此，公司进一步设计了西格列他钠针对 2 型糖尿病的 III 期临床试验方案。

糖尿病是全球最普遍的流行疾病之一，患病人数众多，中国又是全球糖尿病患者数量最多的国家。西格列他钠属于 PPAR 全激动剂药物，相较已上市的糖尿病治疗药物，其作用机制独特，可适度且平衡地激活 PPAR 三个受体亚型，其不

但可以控制血糖，还可以治疗糖尿病患者的脂代谢紊乱，同时，可能还会减少 PPAR γ 相关的副作用，带来更好的疗效和安全性，上市后将通过学术推广方式及良好的疗效获得更多医生和患者的接受和认可。

基于上述情况，公司认为西格列他钠（2 型糖尿病）项目作用机制明确，通过 III 期临床试验后获批上市的可能性很大，技术上的不可行性、不确定性已消除。因此就该项目以开始 III 期临床试验作为研发支出资本化的时点。

目前，西达本胺（外周 T 细胞淋巴瘤）项目、西达本胺（乳腺癌）项目和西格列他钠（2 型糖尿病）项目均已完成临床试验，其中西达本胺（外周 T 细胞淋巴瘤）已获批上市，西达本胺（乳腺癌）已申请新适应症上市并被纳入优先审评名单，西格列他钠（2 型糖尿病）临床试验结果良好，预计将于 2019 年 7 月申请上市。该等研发项目的试验进展情况也进一步验证了公司之前对于研发项目符合资本化条件的判断依据充分、合理。

（二）通过对比分析公司研发项目与同行业公司研发项目在研发基础、路径、难度、可行性、对应产品的领域、效用、市场竞争状况等方面的差异，说明发行人与同行业公司关于资本化时点、资本化时间跨度等会计政策及费用资本化实际状况是否存在重大差异及其合理性

1、公司上述研发项目与同行业公司研发项目在研发基础、路径、难度、可行性、对应产品的领域、效用、市场竞争状况等方面的差异说明

目前，国内医药企业原始创新能力较弱，医药行业仍以仿制药为主、以价格竞争为手段，新药研发也是以 Me-too、Me-better 类药物为主，缺乏原创新药的研发能力。

从研发基础、路径、难度、可行性来看，公司从 18 年前创立之初就定位于中国本土的以满足尚未满足之临床需求为宗旨的原创新药研发企业，并建立了“基于化学基因组学的集成式药物发现及早期评价平台”作为原创新药研究的早期预测手段，有效降低了新药的后期开发风险。化学基因组学的集成式药物发现与早期评价平台的主要作用就是在新药研究阶段，通过实验手段发现我们设计的候选分子在分子药理和分子毒理机制上的优缺点，或作用机制上的差异性，这些结果使得公司在研先导药物可以明显区别于已有治疗药物，为未来的成功市场推广奠定差异化基础，显著提高市场竞争能力；同时，在研发早期通过实验手段对

先导药物分子的分子药理和分子毒理机制进行预测，极大增加了后期开发的成功概率。基于上述核心技术，公司成功发现与开发了包括西达本胺、西格列他钠与西奥罗尼等一系列新分子实体且作用机制新颖的原创新药，以及 CS12192、CS17919、CS24123、CS17938、CS27186 等一系列新分子实体候选药物，产品链覆盖从已上市销售到早期探索性研究的不同阶段、不同疾病领域。在研发能力和创新药产品管线方面处于行业内领先地位。

从对应产品的领域、效用、市场竞争状况来看，公司专注于对人类生命健康造成严重威胁的恶性肿瘤、糖尿病等代谢性疾病及自身免疫性疾病，该类市场规模大、临床价值高，且由于公司产品均为作用机制新颖的原创新药，能够享受国家对于招标和定价等方面的政策支持，具有较强的市场竞争力。

此外，公司在创新药行业具有较好的声誉和社会影响力。公司目前在研产品全部为新分子实体。2006 年，公司将西达本胺在美国、日本、欧盟等国家或地区的专利权许可给沪亚生物，成为中国医药行业历史上将原创新药向发达国家进行海外专利许可授权的经典案例，开创了医药行业“中国制造”向“中国创造”的先河。2010 年 1 月，公司专利受许可方沪亚生物正式向美国 FDA 递交西达本胺的临床试验申请并获通过，在美国开展临床研究，这是我国最早在美国获准进入临床研究的创新药物。2017 年 10 月路透社的评论《China biotech's “coming out party” masks long road ahead》中指出：“尽管已有中国医药研发企业在美国资本市场成功上市、表现良好，但中国生物技术公司在原创药品研发方面与跨国药企的差距仍然很大，道路依然漫长。”“仅有深圳微芯生物在本土首次成功开发了第一个、用于罕见病淋巴瘤治疗的现代肿瘤药物并于 2015 年获批上市销售。”因此，公司产品在研发基础、路径、难度、可行性、对应产品的领域、效用、市场竞争状况等方面，因其原创新药所具有新颖独特的作用机理、多样化的适应症及依据不同作用机理和不同适应症而进行的临床试验方案设计，与同行业公司的产品存在较大差异。公司的西达本胺是中国首个以单臂 II 期临床试验方案作为注册性临床试验申报新药上市的原创新药，同时也是中国首个授权美国等发达国家使用境外发明专利以实现全球同步开发与商业化、并获得技术授权许可收入的原创新药。目前，国内其他上市公司并不存在类似的情形，不具备可比性。

公司产品的作用机理和技术特点具体说明如下：

(1) 西达本胺的作用机理与技术特点

西达本胺是公司独家发现的新分子实体药物，机制新颖，是全球首个亚型选择性组蛋白去乙酰化酶（HDAC）抑制剂和全球首个获批治疗外周 T 细胞淋巴瘤的口服药物，属于表观遗传调控剂类药物。

在抗肿瘤治疗领域，尽管各类新型靶向抗肿瘤药物的应用使肿瘤治疗的有效率提升，无进展生存期（PFS）时间得到延长，但是肿瘤的耐药性产生、转移和复发仍是难以逾越的障碍。在多数肿瘤中，患者的长期生存率并没有得到特别显著的改善，超过 90% 的肿瘤患者最终死于肿瘤的转移和复发，这主要源于肿瘤的免疫逃逸、肿瘤的异质性、干细胞样和肿瘤耐药性。而近十年来，大量的科学研究发现表观遗传在克服肿瘤免疫逃逸，诱导与肿瘤复发相关的肿瘤干细胞的分化，逆转与肿瘤转移密切相关的上皮间充质细胞表型转化以及清除异质性肿瘤中的耐药性细胞等分子作用方面扮演了十分重要的角色。因此，表观遗传药物（Epidrugs）成为当前药物研发领域的一个重要热点。

西达本胺属于表观遗传调控剂药物，具有对肿瘤发生发展相关的表观遗传异常的重新调控作用。作用于表观遗传相关靶点——组蛋白去乙酰化酶（第 I 类的 1、2、3 亚型和第 IIb 类的 10 亚型）。组蛋白去乙酰化酶（HDAC）是一类对染色体的结构修饰和基因表达调控发挥重要作用的蛋白酶，西达本胺作为 HDAC 抑制剂，通过抑制 HDAC 的生物学活性产生作用，调节或逆转表观遗传改变，增加细胞内组蛋白的乙酰化程度，从而诱导癌细胞的细胞周期停滞、分化和死亡，并改变肿瘤免疫抑制微环境和异质性。由于几乎所有的肿瘤类型中都存在 HDAC 等修饰酶类基因的突变或变异，同时，表观遗传的变异同样发生在肿瘤进展过程中，越是肿瘤的后期或进展阶段，表观遗传变异发生率越高。因此西达本胺的作用机理意味着其可以广泛适用于各类型肿瘤细胞的治疗。西达本胺（外周 T 细胞淋巴瘤）以 II 期临床试验数据于 2014 年 12 月获得我国的新药证书和注册批件，并于 2015 年 3 月正式上市销售，是中国首个以单臂 II 期临床试验结果获批上市的药物。

（2）西格列他钠作用机理与技术特点

西格列他钠是公司自主设计、合成、筛选和开发的新一代胰岛素增敏剂类新分子实体，已完成 III 期临床试验，也是全球最早完成 III 期临床试验的 PPAR 全激动剂。西格列他钠作为机制新颖的针对 2 型糖尿病的治疗药物，不但可以控制血糖，还可以治疗糖尿病患者具有的脂代谢紊乱。

2 型糖尿病（T2DM）的核心发病机制为胰岛素抵抗及后继出现的胰岛功能失代偿，其重要特征为血糖、血脂和能量综合代谢紊乱，即患者除血糖升高外，还常常伴随高血压、高血脂等代谢综合征症状。T2DM 患者出现各种心血管事件的风险显著高于非糖尿病患者，其心血管并发症是患者死亡的最主要原因。

胰岛素抵抗是 T2DM 的始动因素，并贯穿全部病程。因此，针对胰岛素抵抗的治疗药物，在安全控糖的同时缓解胰岛素抵抗引起的高胰岛素状态，在 T2DM 药物治疗中具有重要的地位和价值。TZD 类药物（PPAR γ 激动剂，如罗格列酮和吡格列酮）是目前已知最为明确的针对胰岛素抵抗的口服降糖药物，临床治疗实践中显示出持续降糖效果，其中吡格列酮具有明确的心血管保护作用，但 PPAR γ 激动剂的一些安全性问题，例如体重增加、水肿等副作用，也限制了这类药物在部分患者中的使用。因此，在保持或提高已有 TZD 类药物的综合疗效、降低副作用的新一代胰岛素增敏剂的开发，具有明确的临床需求。

除 PPAR γ 外，PPAR 核激素受体家族还有另外两个成员，即 PPAR α 和 PPAR δ ，均为重要的脂代谢和能量代谢调节蛋白。贝特类药物以 PPAR α 为靶点，用于血脂异常治疗已有 30 多年的历史。目前尚无以 PPAR δ 为靶点的药物上市。如果能开发同时针对 PPAR 三个受体亚型的新药，则既能提高糖尿病患者对胰岛素的敏感性、调节血糖，又能改善其所并发的脂质代谢紊乱，潜在降低心血管并发症的发生及其危害程度，从而实现糖尿病及其并发症的综合治疗。西格列他钠属于 PPAR 全激动剂类型，可适度且平衡地激活 PPAR 三个受体亚型，在发挥胰岛素增敏、脂代谢调节作用的同时，可能还会减少 PPAR γ 相关的副作用，带来更好的疗效和安全性。

综上，公司的产品均为公司自主研究发现与开发的新分子实体且作用机制新颖、临床亟需的原创新药。公司致力于原创新药的研发，通过“基于化学基因组学的集成式药物发现与早期评价平台”核心技术成功发现与开发了包括西达本胺、西格列他钠与西奥罗尼等一系列新分子实体且作用机制新颖的原创新药，产品链覆盖从已上市销售到早期探索性研究的不同阶段、不同疾病领域。公司的核心技术平台有助于公司更为准确的发现具有新颖作用机制的药物先导化合物，并通过早期评价体系不断对其结构进行修饰和优化，以更大的提高新药研发后期的成功率。

2、同行业公司关于资本化时点、资本化时间跨度等会计政策及费用资本化

实际状况的说明

公司结合国内同行业公司化学1类新药申请情况及相关1类新药申请人所公开披露的信息（包括各年度年报、临时公告等），近年来国内A股上市公司和在审拟上市公司化学1类新药进展及资本化时点、时间跨度及研发费用资本化会计政策的具体情况如下：

药品名	注册分类	公司名称	上市获批时间	目前进展	资本化时点	资本化具体情况	研发支出资本化的会计政策
艾瑞昔布	化学1类	恒瑞医药 (600276.SH)	2011.6	已获批	全部费用化	-	根据研究与开发的实际情况，公司将研究开发项目区分为研究阶段与开发阶段。1.研究阶段是指为获取并理解新的科学或技术知识等而进行的独创性的有计划调查、研究活动的阶段。2.开发阶段是指在进行商业性生产或使用前，将研究成果或其他知识应用于某项计划或设计，以生产出新的或具有实质性改进的材料、装置、产品等活动的阶段。
甲磺酸阿帕替尼	化学1类	恒瑞医药 (600276.SH)	2014.10	已获批			
马来酸吡咯替尼	化学1类	恒瑞医药 (600276.SH)	2018.8	已获批			
盐酸埃克替尼	化学1类	贝达药业 (300558.SZ)	2011.6	已获批	临床III期试验	盐酸埃克替尼对应的无形资产为6,048.48万元	1、2类新药：开始开展实质性III期临床试验； 以II期临床试验支持上市申请的新药研发项目：开始开展实质性II期临床试验；
X-396 二线用药	化学1类	贝达药业 (300558.SZ)		临床II期	临床II期试验	截至2018年12月31日，X-396 二线用药开发支出余额为3,154.66万元	
苹果酸奈诺沙星	化学1类	浙江医药 (600216.SH)	2016.6	已获批	全部费用化	-	可以进入临床试验或者进入申报期（已有国家药品标准的原料药和制剂）
艾普拉唑	化学1类	丽珠集团 (000513.SZ)	2007.12	已获批	全部费用化 （注：2006年年报显示：公司发生的研究开发费用将由现行制度的全部费用化计入当期损益，变更为将符合条件的	-	结合医药行业研发流程以及公司自身研发的特点，在研发项目取得相关批文（如：根据国家食品药品监督管理局《药品注册管理办法》的规定所获得的“临床试验批件”、“药品注册批件”、或者获得国际药品管理机构的批准等）或达到中试条件时，自取得相关批文或开始中试之后发生的支出，经公司评估满足开发阶段的条件后，可以作为资本

					开发支出予以资本化)		化的研发支出；
三苯双脒	化学1类	新华制药 (000756.SZ)	2004.4	已获批	未披露	未披露	本集团内部研究开发项目支出根据其性质以及研发活动最终形成无形资产是否具有较大不确定性，分为研究阶段支出和开发阶段支出。
海姆泊芬	化学1类	复旦张江(科创板在审企业)	2016.10	已获批	获得新药证书年度起	2016年确认无形资产3,340.49万元	1类新药:自获得新药证书年度起将相关研发费用资本化
甲磺酸普依司他	化学1类	贵州百灵 (002424.SZ)	2018.10 临床试验申请获批	临床试验获批, 尚未开展临床	以取得临床批件且进入临床研究作为资本化开始的时点	0万元	公司内部研发项目取得临床批文前所处阶段均界定为研究阶段, 取得临床批文后至到获得生产批文为止所处的阶段均为开发阶段。公司将属于研究阶段所发生的支出予以费用化, 开发阶段所发生的支出在符合上述开发阶段资本化的条件时予以资本化, 否则其所发生的支出全部计入当期损益。 以取得临床批件且进入临床研究作为资本化开始的时点
替芬泰	化学1类	贵州百灵 (002424.SZ)	2013.12 临床试验申请获批	临床I期		截至2018年12月31日, 替芬泰开发支出余额为448.21万元	
海泽麦布 (HS-25)	化学1类	海正药业 (600267.SH)	2019.1 提交新药注册申请	新药注册申请阶段(NDA)	进入开发阶段并专业团队评估其开发成功可能性很大	2018年度资本化金额3,032.49万元	开发阶段: 公司临床试验和样品生产申报的阶段作为开发阶段。开发阶段的起点为项目可以进入临床试验或者进入申报期(已有国家药品标准的原料药和制剂), 终点为项目取得新药证书或生产批件。
AD-35	化学1类	海正药业 (600267.SH)	2015.6 临床试验申请获批	临床II期试验		2018年度资本化金额916.81万元	
人参皂苷C-K	化学1类	海正药业 (600267.SH)	2013.9 临床试验申请获批	临床I期		2018年度资本化金额470.90万元	

琥珀八氢氮吡啶片	化学 1 类	通化金马 (000766.SZ)	2007.11 获得 I 期临床试验批件 2015 年 8 月获得 III 期临床试验批件	临床 III 期	资本化开始时间为 2010 年。	截至 2018 年 12 月 31 日，琥珀八氢氮吡啶片开发支出余额为 11,125.45 万元。	<p>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。</p> <p>研究阶段：为获取并理解新的科学或技术知识等而进行的独创性的有计划调查、研究活动的阶段。</p> <p>开发阶段：在进行商业性生产或使用前，将研究成果或其他知识应用于某项计划或设计，以生产出新的或具有实质性改进的材料、装置、产品等活动的阶段。</p> <p>公司内部研究开发项目开发阶段系指公司多肽药品技术获取国家药品监督管理局核发临床批件后开始进行临床实验、获取生产批件前的阶段。</p>
拉洛他赛	化学 1 类	振东制药 (300158.SZ)	2015.12 临床试验申请获批	临床 I 期	取得临床批件	截至 2018 年 12 月 31 日，拉洛他赛开发支出余额为 2,246.61 万元。	<p>根据行业和公司内部研究开发项目特点，公司按规定照以下几条标准进行资本化和费用化的区分：</p> <p>(1) 外购药品开发技术受让项目以及公司继续在外购项目基础上进行药品开发的支出进行资本化，确认为开发支出；</p> <p>(2) 公司自行立项药品开发项目的，取得临床批件后的支出进行资本化，确认为开发支出；</p> <p>(3) 属于药品上市后再评价的增加新适应症、改变剂型、改变给药途径、其支出予以资本化，确认为开发支出；</p> <p>(4) 除上述情况外，其余研发支出全部计入当期损益</p>
CX3002	化学 1 类	亚太药业 (002370.SZ)	2016.11 临床试验申请	临床 I 期	取得临床批件	截至 2018 年 12 月 31 日，CX3002 开发支	公司将内部研究开发项目在取得临床批件前或进入实质性临床试验前所处阶段

			获批			出余额为 1,912.70 万元。	界定为研究阶段，研究阶段的支出，于发生时计入当期损益；将取得临床批件后或进入实质性临床试验后所处阶段界定为开发阶段。
--	--	--	----	--	--	-------------------	--

从上表可知，目前上市公司及拟上市公司常见的资本化会计政策主要有如下三种，一种是全部费用化，一种是取得临床批件并经专业判断后进行资本化，一种是以 III 期注册性临床试验（最后一期）进行资本化。公司产品具有独特性，西达本胺 PTCL 适应症 II 期临床试验即作为注册性临床试验，无需开展 III 期临床试验，而乳腺癌适应症又跳过了 II 期临床直接以 III 期临床试验作为注册性临床试验，因此公司结合产品经营特点、研发项目实际风险状况、公司经营情况等对研发项目的可行性及确定性进行综合判断，并根据企业会计准则的规定进行资本化的会计处理。在具体判断研发支出资本化时，公司取得 III 期注册性临床试验批件（最后一期）；或取得 II/III 期联合批件且有足够外部证据证明实质开展 II 期注册性临床试验（最后一期）；或取得 II/III 期联合批件且有足够外部证据证明实质开展 III 期注册性临床试验（最后一期）的，在同时满足确认为无形资产的五个条件情况下进行资本化。对于不符合上述条件的（如取得 II/III 期联合批件并拟开展 II/III 期临床试验）则全部费用化。公司关于研发支出资本化条件的处理原则与同行业公司一致，都是遵循企业会计准则进行判断和确定。

另外，国内部分医药企业对于仿制药的会计处理情况如下：

公司名称	仿制药资本化会计处理政策
贝达药业	对于 3 类仿制药，自开始至取得临床试验批件的期间为研究阶段，取得临床试验批件后至取得生产批件的期间为开发阶段；对于 4 类仿制药，整个研发阶段作为研究阶段，其所发生的支出均予以费用化；对于生物类仿制药（单抗药物），自开始至取得临床试验批件的期间为研究阶段，取得临床试验批件后至取得生产批件的期间为开发阶段。
康辰药业	对于仿制药研发项目，取得生产批件之前所发生的研发支出予以费用化处理
亚太药业	取得临床批件后或进入实质性临床试验后所处阶段界定为开发阶段
海正药业	公司临床试验和样品生产申报的阶段作为开发阶段。开发阶段的起点为项目可以进入临床试验或者进入申报期（已有国家药品标准的原料药和制剂），终点为项目取得新药证书或生产批件。公司进入开发阶段的项目支出，先在“开发支出”科目分项目进行明细核算，满足资本化条件的，在项目取得新药证书或生产批件形成无形资产时转入“无形资产”科目分项目进行明细核算。
丽珠集团	在研发项目取得相关批文（如：根据国家食品药品监督管理局《药品注册管理办法》的规定所获得的“临床试验批件”、“药品注册批件”、或者获得国际药品管理机构的批准等）或达到中试条件时，自取得相关批文或开始中试之后发生的支出，经公司评估满足开发阶段的条件后，可以作为资本化的研发支出。

同样，从上表可知，国内医药企业对于仿制药研发的资本化处理不尽相同，具体资本化时点由各公司遵照企业会计准则的规定，结合各公司产品经营特点、研发项目实际风险状况等对研发可行性及确定性的判断而确定。

综上所述，公司结合产品作用机理、临床试验方案、适应症市场规模等因素，并充分考虑产品研发、市场开拓等存在高风险的特点，从开发成功可行性和确定性角度出发，合理确定了公司研发支出资本化的时点，资本化研发项目技术上的不可行性、不确定性已消除。公司研发支出资本化会计政策符合《企业会计准则》的规定。

二、说明三个研发项目目前试验开展情况，包括但不限于资本化以来的各年的试验成本、人数、试验效果等，是否有充足内外部证据说明研发项目能够实现预期效果；研发项目是否已作可行性研究及其主要内容，如技术路径、财务预算、预计时间、具体方案等，可行性研究依据是否充分，如无可行性研究请说明原因，如有请说明目前试验结果与可行性研究是否存在重大差异。

（一）说明三个研发项目目前试验开展情况，包括但不限于资本化以来的各年的试验成本、人数、试验效果等，是否有充足内外部证据说明研发项目能够实现预期效果

1、新药有效性的评价体系说明

新药有效性的评价是新药开发者根据现有治疗领域的进展情况、其他竞争产品开发情况等进行分析判断的过程，往往在一段时间内通过设计和实施多个临床试验用以验证结论。这些临床试验结果中，部分结果可以用来与历史参照数据（例如相同治疗领域以前存在的公开数据如现有治疗手段的效果、不良反应等等）比较，基于这类比较结果可以判断正在开发的新药是否有足够的疗效和安全性，即技术的可行性的确定；另外部分结果可以帮助新药开发者解决临床试验结果是否与现有治疗方案的结果类似是或更好，即产品未来的市场竞争力。最后新药开发者将综合所有结果进行新药上市申请。

因此新药有效性的评价需要有系统地设计的临床研究方案。临床研究方案是研究者综合了候选药物的特性、适应症、病人群体等多方面因素而制定的完整、严谨的试验设计及科学的统计学方法，用以证明候选药物的有效性和安全性。临床研究一般情况下均会引入试验组和对照组两类受试者群体，对照组与试验组唯一的差别是试验组中受试者接受候选药物治疗，而对照组的受试者则接受对照药物的治疗。研究者根据对照组和试验组受试者的疗效指标差异进而判断候选药物是否有效、安全。不同的疾病领域和治疗药物都有自身的一套指标作为疗效评价的方法，现仅用肿瘤药和糖尿病药来具体说明：

（1）糖尿病药物和肿瘤药物存在不同的疗效评价指标，具体情况如下：

①糖尿病药物

糖尿病是一组由多病因引起的以慢性高血糖为特征的终身性代谢性疾病，以2型糖尿病为主，1型糖尿病及其他类型糖尿病少见。2型糖尿病是一种进展性

的疾病，随着病程的进展，血糖有逐渐升高的趋势，同时伴随着大血管、微血管不同程度损伤等多方面并发症。由于糖尿病药物属于长期甚至终身服用的药物，所以在临床实验中主要以疗效和安全性作为主要的评判依据，其中安全性主要评价指标有不良事件总体发生率和各不良事件的发生率、各类心血管不良事件的严重程度和发生率等，不良事件将以描述性统计为主。针对疗效评价，通常会设置主要疗效指标和次要疗效指标。一般情况下，糖尿病药物疗效评价指标包括糖化血红蛋白（HbA1c）相对基线期的改变、空腹血糖相对基线期的变化、血脂相对基线期的变化、空腹胰岛素相对基线期的变化等。以发行人西格列他钠研发项目为例，该药物适应症为 2 型糖尿病，主要疗效指标为糖化血红蛋白¹（HbA1c）相对基线期的改变。

②肿瘤药

服用肿瘤药后可能会达到以下几种效果：

临床结果	释义
PD、疾病进展	Disease Progression, 简称 PD, 指靶病灶最大径之和比最低值时至少增加 $\geq 20\%$ 且增加的绝对值至少为 5mm, 出现一个或多个新病灶也被认为是 PD
SD、疾病稳定	Stable Disease, 简称 SD, 指靶病灶最大径之和比最低值时的缩小未达 PR, 或增大未达 PD
PR、部分缓解	Partial Response, 简称 PR, 指靶病灶最大径之和比基线时减少 $\geq 30\%$, 以 ORR 为主要疗效指标时, 要求 PR 持续时间至少为 4 周, 以生存指标如 PFS 和 OS 为主要疗效指标时, 则不需要对 PR 的持续时间做出限定
CR、完全缓解	Complete Response, 简称 CR, 指所有靶病灶消失, 任何病理性淋巴结(无论是否为靶病灶)的短径必须缩小至 $< 10\text{mm}$, 以 ORR 为主要疗效指标时, 要求 PR 持续时间至少为 4 周, 以生存指标如 PFS 和 OS 为主要疗效指标时, 则不需要对 CR 的持续时间做出限定

肿瘤药的疗效评价指标主要包括 OS、PFS、ORR 等，具体说明如下：

评价指标	释义
OS、总生存期	从随机化分组开始至因任何原因引起死亡的时间, 该指标常常被认为是肿瘤临床试验中最可靠的疗效终点。根据不同肿瘤类型, 不同程度的总生存期延长可以认为是具有意义的临床受益证据。

¹ 糖化血红蛋白（HbA1c）是红细胞中的血红蛋白与血清中的糖类相结合的产物。它是通过缓慢、持续及不可逆的糖化反应形成，其含量的多少取决于血糖浓度以及血糖与血红蛋白接触时间，而与抽血时间、患者是否空腹、是否使用胰岛素等因素无关。因此糖化血红蛋白是衡量血糖控制的金标准，对评价血糖总体控制、发现治疗中存在的问题以及指导治疗方案具有重要的临床意义。

PFS、无进展生存期	从随机化分组开始到肿瘤出现进展或（因任何原因）死亡之间的时间。与总生存期相比，增加了“发生恶化”（出现进展）这一观察指标，而“发生恶化”往往早于死亡，所以 PFS 常常短于 OS，却也能在 OS 之前被评价，因而随访时间短一些。PFS 的改善包括了“未恶化”和“未死亡”，即间接和直接地反映了临床获益，它取决于新治疗与目前治疗的疗效/风险比。PFS 包括死亡，多数死亡情况可认为是肿瘤疾病进展导致，因此与 OS 有更好的相关性。然而，如果评估 PFS 的过程中，发现大部分患者不是死于肿瘤，而是其他疾病，这时 PFS 势必会有很大偏倚。
ORR、客观缓解率	肿瘤体积缩小达到预先规定值并能维持最低时限要求的患者比例，为完全缓解和部分缓解比例之和。ORR 是一种直接衡量药物抗肿瘤活性的指标，常作为肿瘤新药生存期替代终点在单臂试验中采用。ORR 的缓解标准应在试验开始前的方案中提前定义，评估内容包括缓解程度、缓解持续时间、部分以及完全缓解率（没有可测量到的肿瘤），ORR 不包括疾病稳定。

创新药研发企业会与临床领域专家根据药物适应症等情况共同制定合适的临床试验疗效指标。

（2）疗效指标的评价

临床研究中，常用的是为试验组或病例组设计一个参比的对照组（如安慰剂对照和阳性药物对照等），如果为安慰剂对照，试验组的疗效评价指标需要比对照组更优且差异具有统计学显著意义，如果为阳性药物对照，试验组的疗效评价指标需要相比对照组为非劣效，即不比对照组差。因此，在对照试验中，试验组的疗效指标本身并不能直接证明药物的有效性，还需要分析其与对照组疗效指标的统计学差异。除对照实验外，对于临床急需的罕见病用药等特殊情况，有可能采用单臂临床试验进行疗效评价，单臂试验是仅有一个试验组的研究，没有为试验组设计相对应的对照组，无法对疗效指标进行统计学差异比较，通常采用外部对照，即采用他人或过去的研究结果，与试验组的疗效指标进行对照比较，判断药物的有效性。

以公司的研发项目为例，西达本胺（PTCL）项目针对缺乏治疗手段的适应症，通过单臂临床试验直接评价试验组疗效指标，西达本胺（乳腺癌）、西达本胺（非小细胞肺癌）、西格列他钠（2型糖尿病）项目则采用对照试验，通过分析试验组和对照组疗效指标的统计学差异的显著性来进行药物的有效性评价。

2、公司研发项目资本化以来的试验开展情况

截至本回复签署日，公司研发项目资本化以来的研发进展情况如下：

项目名称	研发进展情况
------	--------

西达本胺（乳腺癌）	已完成 III 期临床试验并申报增加适应症的上市申请
西格列他钠（2 型糖尿病）	已完成 III 期临床试验，预计将于 2019 年 7 月提交上市申请

(1) 西达本胺（乳腺癌）

西达本胺于 2010 年 7 月获得国家药监局颁发的实体瘤 II/III 期临床联合批件。2014 年 10 月起，公司与领域专家就西达本胺（乳腺癌）后期临床试验方案进行慎重的探讨，考虑到西达本胺的作用机理、乳腺癌患者人数、国际研究趋势和进展等因素，直接设计了西达本胺联合依西美坦治疗激素受体阳性绝经后晚期乳腺癌的 III 期临床试验方案并于 2015 年 7 月正式开展。该 III 期临床试验现已完成，并于 2018 年 11 月申报增加新适应症的上市申请并获得优先评审资格。2019 年 4 月 26 日，全球权威的医学杂志《柳叶刀·肿瘤学》(The Lancet Oncology) 杂志在线发表了《西达本胺联合依西美坦治疗激素受体阳性绝经后晚期乳腺癌的 III 期临床研究 (ACE 研究)》。研究结果显示，西达本胺联合依西美坦组较安慰剂联合依西美坦组可显著改善患者的无进展生存期。该项研究结果发表后，《自然》(Nature) 及《柳叶刀》(The Lancet) 子刊都及时发表了同行业专家对此试验结果的评论，高度认可了这是表观遗传研究领域在克服肿瘤耐药复发中的首次突破，将为乳腺癌晚期病人的治疗提供新的方案和选择。

西达本胺（乳腺癌）项目自资本化以来的各年试验成本情况如下：

时间	2015 年度	2016 年度	2017 年度	2018 年度
试验成本（万元）	338.37	506.40	1,448.04	1,970.16

西达本胺（乳腺癌）项目自资本化以来开展了一项安慰剂对照的 III 期临床试验，共入组 365 例患者，其中，西达本胺组客观缓解率 (ORR) 为 18.4%，临床获益率 (CBR) 为 46.7%。基于研究者评估的中位无进展生存期在西达本胺组为 7.4 个月 (95%CI 5.5-9.2)，而安慰剂组为 3.8 个月 (95%CI 3.7-5.5)，西达本胺组更优 (HR 0.75, 95%CI 0.58-0.98, P=0.034)。试验结果表明，西达本胺联合内分泌治疗可以提高在既往内分泌治疗进展后的激素受体阳性晚期乳腺癌患者的无进展生存期，西达本胺联合依西美坦可以为这些患者提供一种新的治疗选择。另外，该项目因目前临床试验随访时间较短，目前还未获得可以有效统计总生存期的事件数，由于总生存期不是该项目的主要疗效评价指标，因此不影响西达本胺用于乳腺癌适应性的上市申请。

综上，公司认为西达本胺（乳腺癌）项目能够实现预期效果。

（2）西格列他钠（2 型糖尿病）

西格列他钠是临床进展紧随西达本胺之后的又一公司独家发现的新分子实体，为新型胰岛素增敏剂，机制新颖地针对 2 型糖尿病的治疗药物，属于国家 1 类原创新药。西格列他钠于 2012 年 12 月获得国家药监局颁发的 III 期临床批件，已完成的以吡格列酮为对照的西格列他钠治疗 2 型糖尿病的 II 期临床试验结果表明，与吡格列酮比较，西格列他钠降低 2 型糖尿病患者的糖化血红蛋白（HbA1c）和血糖水平呈非劣效，且安全性和耐受性良好。因此，公司进一步设计了西格列他钠针对 2 型糖尿病的 III 期临床试验方案。

西格列他钠（2 型糖尿病）项目自资本化以来的各年试验成本情况如下：

时间	2012 年 度	2013 年 度	2014 年 度	2015 年 度	2016 年 度	2017 年 度	2018 年 度
试验成本 (万元)	34.50	120.28	918.88	1,238.19	1,421.58	1,646.09	1,961.99

西格列他钠（2 型糖尿病）项目自资本化以来开展了 2 项 III 期临床试验，一项是与安慰剂对照的研究（CMAP），共纳入 535 例患者，结果显示西格列他钠与安慰剂相比，治疗 24 周时可显著降低 2 型糖尿病患者的糖化血红蛋白（HbA1c），且在 52 周时疗效持续，总体安全性良好；另一项是与活性药物对照的研究（CMAS），共入组 739 例患者，结果显示西格列他钠显著降低 2 型糖尿病患者的 HbA1c，非劣效于西格列汀，总体安全性良好。另外，西格列他钠为非肿瘤药，其疗效评价指标不包含总生存期。

上述临床试验结果已于 2019 年 6 月 7 日在 2019 年度美国糖尿病协会(ADA)年会上进行报告并公开发布。

综上，公司认为西格列他钠（2 型糖尿病）项目能够实现预期效果。

（二）研发项目是否已做可行性研究及其主要内容，如技术路径、财务预算、预计时间、具体方案等，可行性研究的依据是否充分，如无可行性研究请说明原因，如有请说明目前试验结果与可行性研究是否存在重大差异。

公司专注于对人类生命健康造成严重威胁的恶性肿瘤、糖尿病等代谢性疾病及自身免疫性疾病。公司董事会和科学委员会针对即将进入临床试验的研发项目，从技术路径及经济方面的可行性进行综合判断和决策。公司针对新药研发项

目会制定具体的临床试验方案，主要内容一般包括试验设计、试验人群、治疗计划、评价指标和方法、统计方法和数据分析等内容。此外，临床试验由于试验周期较长，容易受到诸如临床试验相关法律法规的调整、无法按期招募到足够的临床试验受试者、临床试验环节所需相关材料可能会不足或缺等不可预测因素的影响，因此一般在临床试验方案中不包含财务预算和预计时间相关的内容。公司会定期根据每个临床试验的开展情况，公司资金状况等，评估和调整财务预算及预计完成时间。

针对三个研发项目，公司与领域专家等共同制定了具体的临床试验方案，相关研发项目就目前试验情况与临床试验方案中设计的技术路径、具体方案和疗效指标进行对比如下：

(1) 西达本胺（乳腺癌）III 期临床试验

项目	临床试验方案	目前试验情况对比
技术路径	采用多中心、随机、双盲、安慰剂对照设计。将符合条件的患者按 2:1 随机分配至试验组（西达本胺片+依西美坦片）和对照组（西达本胺模拟片+依西美坦片）。评价西达本胺片联合依西美坦片治疗激素受体阳性晚期乳腺癌患者的疗效和安全性。	一致。
具体方案和疗效指标	计划共入选 328 例患者。疗效指标包含 PFS/OS/ORR 等。	入组 365 例患者。ORR 为 18.4%，西达本胺组 PFS 为 7.4 个月，而安慰剂组 PFS 为 3.8 个月，西达本胺组更优，目前尚未获得可以有效统计 OS 的事件数。

(2) 西达本胺（非小细胞肺癌）II/III 期临床试验

项目	临床试验方案	目前试验情况对比
技术路径	采用随机、双盲、安慰剂对照设计，在全国多家中心同时开展。试验设两组，试验组为西达本胺+紫杉醇+卡铂，对照组为安慰剂+紫杉醇+卡铂。总体分析西达本胺联合紫杉醇和卡铂治疗晚期非小细胞肺癌患者的疗效，同时关注患者 E-Cad 表达程度与疗效的关联性。	一致。
具体方案和疗效指标	计划共入选 120 例患者。疗效指标包含 PFS/OS/ORR 等。	入组 124 例患者。该研究尚处于临床数据统计阶段，尚未获得研究成果数据。

(3) 西格列他钠 III 期临床试验

西格列他钠（2 型糖尿病）项目开展了 2 项 III 期临床试验，一项是为与安

安慰剂对照的研究（CMAP），另一项是与活性药物对照的研究（CMAS）。

CMAP 试验	临床试验方案	目前试验情况对比
技术路径	采用多中心、随机、双盲、安慰剂平行对照的设计。 通过与安慰剂平行对照，评价西格列他钠片在 32mg/天或 48mg/天剂量下连续服药 24 周治疗 2 型糖尿病患者的有效性和安全性。	一致。
具体方案和疗效指标	计划入组 534 例患者。 主要疗效指标为第 24 周时 HbA1c 相对基线期的改变。	入组 535 例患者。 各剂量的西格列他钠优于安慰剂。
CMAS 试验	临床试验方案	目前试验情况对比
技术路径	采用多中心、随机、双盲、西格列汀平行对照的设计。 通过与西格列汀片 100mg/天平行对照，评价西格列他钠片在 32mg/天和 48mg/天剂量下，连续服药 24 周治疗 2 型糖尿病患者的有效性和安全性。	一致。
具体方案和疗效指标	计划入组 738 例患者。 主要疗效指标为第 24 周时 HbA1c 相对基线期的改变。	入组 739 例患者。 各剂量的西格列他钠非劣效于西格列汀。

综上所述，公司临床试验实施的技术路径、具体方案均按照前期制定的临床试验方案执行，已经取得的试验结果达到预期，试验结果与临床试验方案不存在重大差异。

三、西达本胺（非小细胞肺癌）的资本化起始时点为开始 II/III 期临床试验，请说明 II 与 III 期临床试验能否客观划分，并合理确定研发支出资本化时点；报告期内投入金额相对较小且逐年降低的原因，是否说明试验进入困境，无法继续实施；预计 2022 年完成 II/III 期临床试验的依据，是否存在较大不确定性。

（一）西达本胺（非小细胞肺癌）的临床试验方案设计，不存在明显的 II 期与 III 期临床试验的划分，无法客观划分 II 与 III 期临床试验

就临床研究而言，基于国际上对于药物临床开发的认识和临床试验的科学设计理念，一般认为 I 期临床试验是初步的临床药理学及人体安全性评价试验，观察人体对药物的耐受程度和药代动力学；II 期临床试验是治疗作用初步评价阶段，初步评价药物对目标适应症患者的治疗作用和安全性；III 期临床试验是治疗作用确证阶段，通过足够的样本量进一步验证药物对目标适应症患者的治疗作用和安全性。进入 21 世纪后，国家药监局在创新药物临床试验审批中遵循了根

据药物特点、适应症以及已有的支持信息，采用灵活的方式开展适用的试验的理念，即无缝试验（Seamless Trial）理念。在完成 I 期临床试验后，国家药监局根据创新药物的具体情况颁发 II 期临床批件或 II/III 期临床联合批件，申请人取得 II/III 期临床批件后可以视临床试验数据及现有治疗手段，或灵活设计进一步的试验方案或根据已开展的临床试验提交上市申请。因此，公司相关药品取得 II/III 期临床联合批件意味着该创新药物具有更高的临床试验灵活性和自主权。

基于上述无缝试验的理念，公司在取得国家药监局颁发的西达本胺（实体瘤）II/III 期临床联合批件后，经与临床领域专家探讨设计了西达本胺首次与一线抗肿瘤药物联用治疗非小细胞肺癌的 II/III 期临床试验方案，根据该临床试验方案的设计，西达本胺（非小细胞肺癌）试验方案从一个小样本的临床试验开始，总体分析西达本胺联合紫杉醇和卡铂治疗晚期非小细胞肺癌患者的疗效，同时关注患者 E-Cad 表达程度与疗效的关联性。若出现一些有意义的指证信息，即可自行决定是否调整方案或队列扩展，纳入更多患者，以期取得有统计学意义的临床数据递交给监管部门审批上市，而无需再取得国家药监局的临床试验批件。因此，不存在明显的 II 期与 III 期临床试验的划分，无法客观划分 II 与 III 期临床试验。

出于谨慎性考虑，公司已将西达本胺（非小细胞肺癌）项目发生的研发支出全部予以费用化处理。

（二）西达本胺（非小细胞肺癌）报告期内投入金额相对较小且逐年降低的原因，是否说明试验进入困境，无法继续实施，预计 2022 年完成 II/III 期临床试验的依据，是否存在较大不确定性

1、西达本胺（非小细胞肺癌）报告期内投入金额相对较小且逐年降低主要系该项目处于临床数据统计阶段所致，不存在试验进入困境或无法继续实施的情形

创新药研发具有周期长、投入高等特点，医药企业一般会根据国内外最新临床及药物研究进展、财务预算等情况统筹安排推进各个新药的临床试验。公司及其他部分医药企业新药研发临床试验阶段的进程如下：

序号	药品	药品类别	企业名称	临床试验进程
1	丁磺氨酸	化药 1 类	辽宁蓝天制药有限公司	1998 年获得临床批件，2014 年获得注册批件
2	重组人纽兰格林	治疗用生物	上海泽生制药有	2004 年获得临床批件，2019

		制品 1 类	限公司	年提交上市申请
3	海姆泊芬	化药 1 类	泰州复旦张江药业有限公司	2005 年获得临床批件, 2016 年获得注册批件
4	甲磺酸氟马替尼	化药 1 类	江苏豪森药业股份有限公司	2007 年获得临床批件, 2018 年提交上市申请
5	苹果酸法米替尼	化药 1 类	江苏恒瑞医药股份有限公司	2009 年获得临床批件, 正在进行 III 期临床试验
6	西达本胺	化药 1 类	深圳微芯生物科技股份有限公司	2006 年获得临床批件, 2014 年 PTCL 适应症获批, 2018 年提交乳腺癌适应症上市申请, 非小细胞肺癌 II/III 期临床试验进行中
7	西格列他钠	化药 1 类	深圳微芯生物科技股份有限公司	2005 年获得临床批件, 已完成 III 期临床试验

由上表可知, 公司产品西达本胺和西格列他钠的各项临床试验系公司根据自身情况的安排, 其进程符合新药研发的特点和行业惯例。报告期内, 鉴于西达本胺(乳腺癌)和西格列他钠项目的临床试验进展较快, 且 III 期临床需要的临床资源和资金投入较大, 公司根据国内外最新临床及药物研究进展、各临床试验的进展以及自身的财务资源等情况优先推进西达本胺(乳腺癌)项目以及西格列他钠项目的临床试验进程, 而报告期内西达本胺(非小细胞肺癌)项目处于患者总生存期随访及临床数据统计阶段, 因此, 报告期内的研发投入金额相对较小。公司将继续推进该项目的 II/III 期临床试验, 以申报新适应症上市。该研发项目不存在进入困境和无法继续实施的情形。

2、西达本胺(非小细胞肺癌)预计 2022 年完成 II/III 期临床试验的依据充分, 不存在较大不确定性

西达本胺(非小细胞肺癌)预计 2022 年完成 II/III 期临床试验主要原因如下:

(1) 西达本胺具有独特的表观遗传调控的作用机制, 其用于 PTCL 适应症已获批上市, 用于乳腺癌适应症已提交新适应症申报并获优先审评, 并已在中国开展了西达本胺联合化疗用于非小细胞肺癌适应症的 II/III 期临床试验, 临床试验不确定性不断降低。

(2) 公司技术授权许可方沪亚生物在美国进行了西达本胺联合 PD-1 单抗用于非小细胞肺癌、黑色素瘤和膀胱癌的二线治疗的临床试验, 在 44 人的联合用药试验中, 西达本胺联合 PD-1 在三种晚期肿瘤病人中显示了明显高于历史数

据的治疗结果，初步揭示在这三种晚期肿瘤病人中的有效性。其中，根据 2018 年在癌症免疫治疗协会年会（SITC）公开披露的 Ib/II 期临床试验结果，晚期非小细胞肺癌患者入组 13 例，其中完成评价 8 例，客观缓解率为 38%，疾病控制率 75%，作为二线用药高于历史数据。西达本胺联合免疫治疗在此类患者中显示出初步但比较明确的联合用药疗效，证实了西达本胺的作用机制对非小细胞肺癌有效。

结合当前非小细胞肺癌新药临床开发及已获批上市治疗手段的最新进展情况等综合考量，西达本胺（非小细胞肺癌）项目后续将继续推进西达本胺联合化疗的临床试验研究及探索西达本胺联合化疗及 PD-(L)1 单抗用于一线治疗失败后的非小细胞肺癌患者。上述试验预计在 2020 年至 2021 年期间完成试验入组工作；在 2022 年完成初步试验随访及分析总结工作，根据综合试验结果情况向国家申报新适应症获批申请，不存在重大不确定性。

上述楷体加粗部分的相关内容已在《招股说明书》“第六节 业务与技术”之“十、发行人技术储备情况（二）主要研发项目与行业技术水平的比较”中补充披露。

四、结合目前已完成研发项目，说明研发支出资本化后何时具备何种条件转入无形资产、形成何种权利证明，其摊销年限如何确定等后续处理过程，并模拟测试已资本化的研发费用对未来经营成果的影响。

（一）公司研发支出资本化后转入无形资产的条件及相关权利证明

现行的《药品注册管理办法》第六十五条规定：国家食品药品监督管理局药品审评中心依据技术审评意见、样品生产现场检查报告和样品检验结果，形成综合意见，连同有关资料报送国家食品药品监督管理局。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。改变剂型但不改变给药途径，以及增加新适应症的注册申请获得批准后不发给新药证书；靶向制剂、缓释、控释制剂等特殊剂型除外。

依据上述法规，西达本胺首个适应症外周 T 细胞淋巴瘤获批时取得了新药证书和药品注册批件（也就是通常所称的“生产批件”），而未来公司西达本胺用于乳腺癌适应症以及非小细胞肺癌适应症的上市申请获得批准将不再取得新药证书，而将获得《药品补充申请批件》。因此，公司研发项目达到预定用途时

将依据相关法规形成新药证书、药品注册批件或者药品补充申请批件（也就是通常所称的“生产批件”）等权利证明。公司在考虑上述因素后制定了无形资产的会计政策，即在项目达到预定用途如取得新药证书或生产批件形成无形资产时转入“无形资产”科目分项目进行明细核算并开始摊销。

（二）研发支出资本化后转无形资产摊销年限的确定

1、西达本胺（外周 T 细胞淋巴瘤）相关无形资产的摊销年限

由于西达本胺（外周 T 细胞淋巴瘤）于 2014 年 12 月取得了证书编号为“国药证字 H20140060”和证书编号为“国药证字 H20140061”的新药证书，因此公司在取得新药证书后将西达本胺（外周 T 细胞淋巴瘤）项目转入“无形资产—专利权”核算。公司根据原创新药的特点，在化合物通式、制备方法、晶型、剂型和用途等方面申请多项发明专利，以有效的延长西达本胺的专利保护期，公司预计西达本胺相关的发明专利的最长有效期至少至 2035 年。

截至本回复签署日，公司境内共拥有 4 项西达本胺相关发明专利，境外 16 项西达本胺相关发明专利，其中“E 构型苯甲酰胺类化合物及其药用制剂与应用（专利号：TWI577662）”的专利保护期至 2035 年 3 月 11 日，已超过 20 年。此外，公司在 2015 年至 2017 年期间仍陆续申请了西达本胺相关专利以继续延长西达本胺的专利保护期，具体如下：

序号	专利名称	专利申请号	申请日	专利类型	状态
1	西达本胺的晶型及其制备方法与应用	HK15111090.9	2015.11.11	发明	申请中
2	一种 E 构型苯甲酰胺类化合物的固体分散体	201610855106.9	2016.9.27	发明	申请中
3	一种 E 构型苯甲酰胺类化合物及其药用制剂与应用	201710244253.7	2017.4.4	发明	申请中

综上，公司按照发明专利的法定保护期限 20 年作为该项目的使用寿命进行摊销。

2、西达本胺（乳腺癌）项目、西格列他钠（2 型糖尿病）项目相关无形资产的摊销年限

由于西达本胺产品已上市销售，因此西达本胺（乳腺癌）项目系对于已上市药品新增适应症，获批后将取得国家药监局颁发的《药品补充申请批件》，并转入无形资产核算，摊销年限将按照转入无形资产时各项目获批取得相关专利的最

长保护期限确定（最长不超过 20 年）。

对于西格列他钠（2 型糖尿病）项目，获批后将取得国家药监局颁发的新药证书和药品注册批件，并转入无形资产核算，摊销年限将按照转入无形资产时获批的相关专利的最长保护期限确定（最长不超过 20 年）。

（三）模拟测试已资本化的研发费用对未来经营成果的影响

上述研发项目完成后，按公司既定的无形资产摊销政策，已资本化研发费用对公司未来三年经营成果的影响模拟测算如下：

单位：万元

项目	目前研发进度	截至 2018 年末资本化金额	（预计）完成时间	摊销年限	年度摊销金额	2019 年度利润总额影响金额	2020 年度利润总额影响金额	2021 年度利润总额影响金额
西达本胺（外周 T 细胞淋巴瘤）	已上市	1,201.85	已于 2015 年 3 月上市销售	20 年	60.09	60.09	60.09	60.09
西达本胺（乳腺癌）	已提交增加适应症的上市申请	4,366.01	预计 2019 年上市	20 年	218.30	109.15	218.30	218.30
西格列他钠（2 型糖尿病）	完成临床 III 期试验	7,341.51	预计 2020 年上市	20 年	367.08	-	183.54	367.08
合计					645.47	169.24	461.93	645.47

注 1：由于 III 期临床试验完成后至获得药品注册批件期间的相关研发投入金额较小，故在此处测算未予估算。

注 2：假设西达本胺（乳腺癌）预计 2019 年 7 月获批上市，摊销按照半年计提；西格列他钠预计 2020 年 7 月获批上市，当年度摊销按照半年计提。

由上表模拟测算可知，公司已资本化研发费用的摊销对未来三年经营成果的影响较小，不会对公司的经营业绩造成重大不利影响。

五、结合具体在研项目试验开展情况及公司实际情况，逐项说明三个研发项目开发支出资本化是否满足企业会计准则规定的确认为无形资产的条件，是否存在减值迹象，需计提减值准备；若三个研发项目开发支出资本化不符合确认为无形资产的条件，是否将导致公司不符合科创板发行及上市条件。

（一）结合具体在研项目试验开展情况及公司实际情况，逐项说明三个研发项目开发支出资本化是否满足企业会计准则规定的确认为无形资产的条件

公司研发支出资本化涉及的相关项目的具体情况如下：

药品名称	适应症	资本化具体情况
西达本胺	外周 T 细胞淋巴瘤	于 2009 年 2 月开始临床 II 期试验，计入开发支出，并于 2014 年 12 月以 II 期临床试验结果获得新药证书和药品注册批件，并转入无形资产核算
	乳腺癌	于 2015 年 7 月正式开始临床 III 期试验，计入开发支出，并于 2018 年 11 月申报增加适应症的上市申请
西格列他钠	2 型糖尿病	于 2012 年 12 月开始临床 III 期试验，计入开发支出

出于谨慎性考虑，公司已将原资本化的西达本胺（非小细胞肺癌）项目发生的研发支出全部予以费用化处理。因此，报告期内，公司研发支出资本化的项目共有 2 个，分别为西达本胺（乳腺癌）及西格列他钠（2 型糖尿病）。公司根据在研项目的实际情况对其满足确认为无形资产的五个条件进行了逐一说明，具体详见本题第一问的相关说明。公司研发项目开发支出的资本化满足企业会计准则规定的确认为无形资产的条件。

（二）公司研发项目是否存在减值迹象，是否需计提减值准备

截至本回复签署日，公司研发支出资本化的在研项目进展情况如下：

项目名称	研发进展情况
西达本胺（乳腺癌）	已完成 III 期临床试验并申报增加适应症的上市申请
西格列他钠（2 型糖尿病）	已完成 III 期临床试验，预计将于 2019 年 7 月提交上市申请

根据《企业会计准则第 8 号--资产减值》规定，存在下列迹象的，表明资产可能发生了减值：资产的市价当期大幅度下跌，其跌幅明显高于因时间的推移或者正常使用而预计的下跌；企业经营所处的经济、技术或者法律等环境以及资产所处的市场在当期或者将在近期发生重大变化，从而对企业产生不利影响；市场利率或者其他市场投资报酬率在当期已经提高，从而影响企业计算资产预计未

来现金流量现值的折现率，导致资产可收回金额大幅度降低；有证据表明资产已经陈旧过时或者其实体已经损坏；资产已经或者将被闲置、终止使用或者计划提前处置；企业内部报告的证据表明资产的经济绩效已经低于或者将低于预期，如资产所创造的净现金流量或者实现的营业利润（或者亏损）远远低于（或者高于）预计金额等；其他表明资产可能已经发生减值的迹象。

公司在各报告期末对开发支出进行逐项检查，具体如下：

序号	减值迹象	西达本胺-乳腺癌	西格列他钠-2型糖尿病
1	资产的市价当期大幅度下跌，其跌幅明显高于因时间的推移或者正常使用而预计的下跌	创新药是化学结构新颖或有新的治疗用途的新型药物，不存在活跃市场的公允价值。西达本胺作为中国首个授权美国等发达国家使用境外发明专利以实现全球同步开发与商业化、并获得技术授权许可收入的原创新药，不存在当期价值大幅下跌的情形。	创新药是化学结构新颖或有新的治疗用途的新型药物，不存在活跃市场的公允价值。西格列他钠是全球最早完成 III 期临床试验的 PPAR 全激动剂，与传统增敏剂相比具有血脂调节作用及更好的安全性，不存在当期价值大幅下跌的情形。
2	企业经营所处的经济、技术或者法律等环境以及资产所处的市场在当期或者将在近期发生重大变化，从而对企业产生不利影响	<p>(1) 根据《全球药品市场展望 2021》，2016 年-2021 年，肿瘤的治疗费用将会是全球医药市场增长最快的领域，年复合增长率将达到 9-12%，预计 2021 年将达到 1,200-1,300 亿美元；</p> <p>(2) 西达本胺是公司独家发现的新分子实体药物，机制新颖，是国际上首个亚型选择性组蛋白去乙酰化酶（HDAC）抑制剂，公司围绕西达本胺在中国、美国、欧洲、日本等国家获得了 20 项专利授权；</p> <p>(3) 近年来，我国发布一系列鼓励创新药物研发的支持政策，如化药注册分类改革，上市许可持有人制度试点，创新药获得优先审评、专利补偿、药品试验数据保护等，加快了创新药研发的速度。</p>	<p>(1) 根据《全球药品市场展望 2021》，2016 年-2021 年，糖尿病将居于全球医药市场第二大领域，年复合增长率将达到 8-11%，预计 2021 年将达到 950-1,100 亿美元规模；</p> <p>(2) 2 型糖尿病治疗药物近几年的主要进展集中在 GLP-1 类似物和 SGLT-2 抑制剂，公司的西格列他钠是全球最早完成 III 期临床试验的 PPAR 全激动剂药物，西格列他钠与传统增敏剂相比具有血脂调节作用及更好的安全性，公司已获得西格列他钠相关专利数量 10 个；</p> <p>(3) 近年来，我国发布一系列鼓励创新药物研发的支持政策，如化药注册分类改革，上市许可持有人制度试点，创新药获得优先审评、专利补偿、药品试验数据保护等，加</p>

			快了创新药研发的速度。
3	市场利率或者其他市场投资报酬率在当期已经提高, 从而影响企业计算资产预计未来现金流量现值的折现率, 导致资产可收回金额大幅度降低	根据国债利率、医药工业净资产收益率等数据显示, 不存在市场利率或者其他市场投资报酬率在当期提高, 从而影响企业计算资产预计未来现金流量现值的折现率, 导致资产可收回金额大幅度降低的情况。	根据国债利率、医药工业净资产收益率等数据显示, 不存在市场利率或者其他市场投资报酬率在当期提高, 从而影响企业计算资产预计未来现金流量现值的折现率, 导致资产可收回金额大幅度降低的情况。
4	有证据表明资产已经陈旧过时或者其实体已经损坏	2019年4月26日, 全球权威的医学杂志《柳叶刀·肿瘤学》(The Lancet Oncology)杂志在线发表了《西达本胺联合依西美坦治疗激素受体阳性绝经后晚期乳腺癌的 III 期临床研究 (ACE 研究)》。研究结果显示, 西达本胺联合依西美坦组较安慰剂联合依西美坦组可显著改善乳腺癌患者的无进展生存期。目前, 西达本胺-乳腺癌 III 期临床试验已完成并于 2018 年 11 月申请新适应症上市。因此, 西达本胺-乳腺癌不存在已经陈旧过时或者已经、未来将被闲置、终止使用或者计划提前处置的情形。	西格列他钠是公司自主研发的新分子实体药物, 独家发现, 机制新颖, 其不但可以控制血糖, 还可以治疗患者通常因糖尿病而伴发的脂代谢紊乱和血压异常。目前西格列他钠已完成 III 期临床试验, 结果显示西格列他钠可显著降低 2 型糖尿病患者的糖化血红蛋白 (HbA1c), 并非劣效于西格列汀。因此, 西格列他钠不存在已经陈旧过时或者已经、未来将被闲置、终止使用或者计划提前处置的情形。
5	资产已经或者将被闲置、终止使用或者计划提前处置		
6	企业内部报告的证据表明资产的经济绩效已经低于或者将低于预期, 如资产所创造的净现金流量或者实现的营业利润 (或者亏损) 远远低于 (或者高于) 预计金额等	根据公司的内部测算说明, 西达本胺-乳腺癌不存在经济绩效已经低于或者将低于预期的情形。	根据公司的内部测算说明, 西格列他钠不存在经济绩效已经低于或者将低于预期的情形。
7	其他表明资产可能已经发生减值的迹象	不存在。	不存在。

综上所述, 公司于报告期各期末对开发项目进行逐项检查, 公司的开发支出不存在减值迹象。另外, 公司于报告期各期末对开发支出进行减值测试, 开发项目可回收金额均高于账面价值, 因此无需计提开发支出减值准备。

（三）若研发项目开发支出资本化不符合确认为无形资产的条件，是否将导致公司不符合科创板发行及上市条件

根据上述回复内容，公司研发项目开发支出的资本化满足企业会计准则规定的确认为无形资产的条件。公司研发支出资本化会计政策符合《企业会计准则》的规定。考虑到公司产品为作用机制独特的原创新药，公司根据已取得的临床试验批件灵活设计进一步的试验方案并开展相应的临床试验，并将符合资本化条件的支出计入开发支出，符合公司产品特点及公司的实际情况。

公司报告期内研发支出资本化的 2 个项目分别为西达本胺（乳腺癌）III 期及西格列他钠（2 型糖尿病）III 期，其中西达本胺（乳腺癌）已申请新适应症上市并被纳入优先审评名单，西格列他钠（2 型糖尿病）已完成 III 期临床试验，试验结果良好，预计将于 2019 年 7 月申请上市。

假设公司将报告期内研发支出资本化的 2 个项目，分别为西达本胺（乳腺癌）III 期及西格列他钠（2 型糖尿病）III 期全部予以费用化。经模拟测算，在不考虑调整与该开发支出相关的政府补助的会计处理情况下，则公司 2018 年末的开发支出减少至 0 元，未分配利润减少 11,707.52 万元至-15,609.95 万元，2018 年度净利润减少 3,932.15 万元至-815.67 万元。公司模拟测算的 2018 年度净利润为负数，不满足公司选择的《上海证券交易所科创板股票上市规则》第 2.1.2 条第（一）项之上市标准：“预计市值不低于人民币 10 亿元，最近一年净利润为正且营业收入不低于人民币 1 亿元”。

六、针对研发项目失败或新药上市推广不顺的风险，量化说明已资本化的研发支出对未来经营成果的影响，是否可能影响公司持续经营能力，并作重大风险提示。

如若公司的研发项目开发失败或新药上市后市场推广不顺，则可能发生已资本化的研发支出计提减值的情形，极端情况下可能需要全额计提减值损失，公司已资本化的西达本胺（乳腺癌）项目和西格列他钠（2 型糖尿病）项目的减值损失可能对未来经营成果的最大影响金额分别为 4,366.01 万元和 7,341.51 万元，在此情况下公司可能面临业绩下滑甚至亏损的风险。

鉴于公司拥有实力雄厚的研发团队、成功的项目产业化经验和市场推广能

力，以及具有多种适应症拓展潜力的已上市品种和丰富的在研项目储备，且公司经营产生的现金流情况较好，公司融资能力较强，预计在研项目出现研发失败或新药上市推广不顺的情况，不会对公司的持续经营能力造成重大不利影响。

此外，公司已于《招股说明书》“第四节 风险因素”之“四、财务风险”和“重大事项提示”之“三、风险提示”中披露了经营业绩下滑甚至出现亏损的风险，具体内容如下：

“经营业绩下滑甚至出现亏损的风险”

公司原创新药西达本胺首个适应症为复发或难治的外周 T 细胞淋巴瘤，已于 2014 年底获得新药证书并于 2015 年 3 月上市，是目前国内唯一治疗外周 T 细胞淋巴瘤的药物，但国内有多个外周 T 细胞淋巴瘤（PTCL）的治疗药物已进入临床 II 期或以后的阶段，未来如果针对同一适应症的新药或者相关仿制药获批上市，则可能加剧市场竞争。此外，西达本胺用于乳腺癌适应症和西格列他钠获批上市后如市场开拓和学术推广等方面进展缓慢或未达预期导致无法快速放量或未能有效获得市场认可，则可能影响公司收入的增长和盈利能力的提升。

公司目前具有 14 个在研项目储备，其中 1 项已向国家药监局申报增加适应症的上市申请，1 项已完成 III 期临床试验，1 项处于 II/III 期临床试验阶段，1 项准备开展 III 期临床试验，4 项处于 II 期临床试验阶段，6 项处于临床前研究阶段。鉴于新药研发投入大、周期长，且容易受到不可预测因素影响，如果公司在研项目无法获得临床试验批件、临床试验结果未达预设目标、临床试验进度和获批上市时间未达预期等，可能影响到公司前期研发投入的回收和经济效益的实现。

截至 2018 年 12 月 31 日，公司开发支出、在建工程余额分别为 11,707.52 万元、26,875.03 万元，随着相关研发项目和在建工程项目建设完成，将分别转入无形资产和固定资产，如相关项目实现效益未达预期，新增无形资产摊销和固定资产折旧将在一定程度上影响公司利润水平。

此外，公司西达本胺的坪山生产基地所使用的房产系作为深圳国家生物产业基地生物医药企业加速器的先导工程由深圳市政府为公司先行代建。如公司参考深圳坪山区周边土地使用权挂牌成交价格及该处房产代建成本取得相关土地使用权和房产后，预计新增的固定资产折旧及土地使用权摊销将会对公司的利润造

成一定的影响。

综上所述，如果未来公司产品的市场竞争加剧、研发项目未达预期以及因研发项目、在建工程项目建设完成和取得西达本胺坪山生产基地土地使用权及房产后导致无形资产摊销和固定资产折旧大幅增加，将可能对公司的收入、净利润、经营现金流和财务状况带来不利影响，进而可能存在由此导致公司经营业绩下滑甚至出现亏损的风险。”

七、请保荐机构、会计师对上述问题进行核查，说明核查过程、依据，并发表明确核查意见。

保荐机构取得并核查了发行人的药品临床试验批件、注册批件等，查阅了发行人及同行业可比上市公司研发支出资本化会计政策以及《企业会计准则》的规定，访谈了发行人财务负责人和药政负责人，查询并获取资本化研发项目的立项资料、历年投入金额、临床试验方案和试验结果、目前的进展情况及相关资料，对报告期各期末开发支出的减值情形进行了核查，并复核了减值测试过程；取得了申报会计师出具的《审计报告》及《关于深圳微芯生物科技股份有限公司会计差错更正相关事项的说明》、发行人董事会决议及全体股东确认函等文件。

经核查，保荐机构认为：发行人结合产品作用机理、临床试验方案、适应症市场规模等因素，并充分考虑产品研发、市场开拓等存在高风险的特点，从开发成功可行性和确定性角度出发，合理确定了公司研发支出资本化的时点，资本化研发项目技术上的不可行性、不确定性已消除。发行人研发支出资本化会计政策符合《企业会计准则》的规定，具有合理性；发行人上述三个研发项目的可行性研究依据充分，预计能够实现预期效果；西达本胺（非小细胞肺癌）的临床试验方案不存在明显的 II 期与 III 期临床试验的划分，无法客观划分 II 与 III 期临床试验，该研发项目不存在试验进入困境或无法继续实施的情形，不存在重大不确定性；发行人已资本化研发费用的摊销对未来经营成果的影响较小，不会对发行人的经营业绩造成重大不利影响；发行人研发项目开发支出的资本化满足企业会计准则规定的确认为无形资产的条件，报告期各期末不存在减值迹象，无需计提减值准备。发行人已资本化研发支出在极端情况下可能需要全额计提减值损失，在此情况下发行人可能面临业绩下滑甚至亏损的风险，但不会对公司的持续经营能力造成重大不利影响，发行人已就业绩下滑甚至亏

损的风险做了重大事项提示。

申报会计师经核查后认为：就财务报表整体公允反映而言，发行人开发支出和无形资产的会计处理在所有重大方面符合企业会计准则的规定，与同行业可比公司相关政策在所有重大方面基本一致。发行人已结合产品作用机理、临床试验方案、适应症市场规模等因素，并充分考虑产品研发、市场开拓等存在高风险的特点，从开发成功可行性和确定性角度出发，合理确定了公司研发支出资本化的时点，资本化研发项目技术上具有可行性。发行人已结合在研项目试验开展情况及公司预计情况对公司持续经营能力的影响进行了合理估计，并在《招股说明书》中进行了风险提示。

（以下无正文）

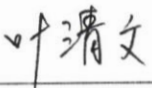
（本页无正文，为《关于深圳微芯生物科技股份有限公司首次公开发行股票并在科创板上市的发行注册环节反馈意见落实函的回复》之盖章页）

深圳微芯生物科技股份有限公司

2019年07月17日

（本页无正文，为安信证券股份有限公司《关于深圳微芯生物科技股份有限公司首次公开发行股票并在科创板上市的发行注册环节反馈意见落实函的回复》之签署页）

保荐代表人（签名）：


叶清文


濮宋涛

安信证券股份有限公司（盖章）



2019年7月17日

保荐机构总经理声明

本人已认真阅读《关于深圳微芯生物科技股份有限公司首次公开发行股票并在科创板上市的发行注册环节反馈意见落实函的回复》的全部内容，了解本回复涉及问题的核查过程、本公司的内核和风险控制流程，确认本公司按照勤勉尽责原则履行核查程序，本回复中不存在虚假记载、误导性陈述或重大遗漏，并对其真实性、准确性、完整性、及时性承担相应法律责任。

总经理（签名）：


王连志

安信证券股份有限公司（盖章）



2019年7月17日