



上海熙华检测技术服务股份有限公司

首次公开发行股票并在创业板上市申请文件的 第二轮审核问询函之回复报告

保荐人（主承销商）



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

广东省深圳市福田区中心三路8号卓越时代广场（二期）北座

深圳证券交易所：

贵所于 2023 年 11 月 2 日出具的审核函〔2023〕010372 号《关于上海熙华检测技术服务股份有限公司首次公开发行股票并在创业板上市申请文件的第二轮审核问询函》（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、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。

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和对回复报告的修改

目录

目录.....	2
问题 1. 关于发行人核心竞争力	3
问题 2. 关于境外子公司经营	97
问题 3. 关于关联交易及实控人亲属任职	112
问题 4. 关于收入确认方法的合规性	123
问题 5. 关于境外销售的核查情况	141
问题 6. 关于与主要客户交易情况	150
问题 7. 关于采购公允性情况	158
问题 8. 关于销售佣金情况	165
问题 9. 关于研发费用核算准确性	169
问题 10. 关于应收账款坏账准备计提充分性	181
问题 11. 关于预付实验动物采购款的合理性	191
保荐人总体意见	199

问题 1. 关于发行人核心竞争力

申报文件及审核问询回复显示：

（1）CRO 市场龙头药明康德、康龙化成等公司规模较大且实现一体化产业链布局，行业整体竞争较为激烈。发行人在生物分析及药物分析领域，2021 年规模位列第六和位列第十三。发行人各细分业务间主要客户存在显著差异，报告期主要收入增速来源于药物分析业务。

（2）发行人主要以创新药为主，仿制药为辅，在 AAV 基因药物、HPV 等创新药领域分析上存在领先优势；发行人同行业竞争对手诺思格、思睦瑞科等亦可提供生物分析、数据统计分析等业务，与发行人存在重叠客户情况。

（3）发行人拥有 69 项专利以及 27 项软件著作权，其中发明专利 3 项，发行人研发成果主要为各类研究方法学。

公开资料显示，目前生物医药市场整体投融资景气度较低，需求端压力较大，行业集中度将进一步提升。

请发行人：

（1）结合发行人在细分领域的竞争优劣势、在手订单情况、市场地位以及同行业可比公司业务竞争力、主要客户需求变化情况等因素，说明发行人报告期内收入主要来源于药物分析的合理性，境内市场需求下降是否对公司境内业务产生影响；结合前述情况进一步说明发行人业务的成长性。

（2）结合药物研发阶段投入情况，说明生物分析、药物分析业务需求及订单金额占同一药物全流程投入的比例情况及该业务重要性水平，发行人罗列的代表性药物研发案例中发行人所起的作用及重要程度，是否容易被替代。

（3）说明客户采购模式是按研发阶段采购还是按检测样本数量采购，客户在同一药物上的委托服务是否存在连续性，客户选取发行人作为供应商的考量因素，不同细分业务间是否存在差异。

（4）说明发行人各业务间协同配合情况，细分领域客户差异较大的原因及合理性，不同细分业务的境内外布局是否对公司业务协同性产生影响，报告期内是否存在承接一体化订单情况及其金额，发行人对未来业务布局的安排及计划。

（5）结合发行人拥有专利成果、主要服务药物方法学开发情况、同行业可比公司对相关药物的检测分析能力，说明生物分析、药物分析及数据统计分析的研发技术门槛、发行人相关研发能力、技术储备、研发成果与业务的关联度，相关方法学研究成果保护措施，是否对核心技术人员存在依赖；结合前述情况进一步说明发行人的技术优势。

（6）结合下游创新药、仿制药发展趋势、相关药物开发难点及技术门槛、发行人研发方向、研发技术储备情况，说明发行人提供生物分析、药物分析、数据统计分析及 DMPK 业务对不同类型药物研发的差异及技术创新性体现；目前发行人在基因药物、HPV 等创新药上形成的开发优势能否持续，相关开发优势给发行人报告期带来的业务增速是否与其他药物存在显著差异。

（7）结合在手订单来源、订单执行周期、下游客户主要药物研发方向及财务情况等因素，说明发行人在手项目是否存在终止风险，相关客户的回款情况，对发行人未来业绩是否产生不利影响。

（8）根据《招股说明书格式准则》要求，披露截至 2022 年最新医药外包领域及发行人相关细分领域的市场数据，相关数据与现有数据比较是否存在重大变化及差异，发行人关于本次申报所获得的市场数据收集过程，是否存在相关市场报告为定制化撰写情况。

请保荐人、申报会计师发表明确意见。

回复：

一、发行人说明

（一）结合发行人在细分领域的竞争优劣势、在手订单情况、市场地位以及同行业可比公司业务竞争力、主要客户需求变化情况等因素，说明发行人报告期内收入主要来源于药物分析的合理性，境内市场需求下降是否对公司境内业务产生影响；结合前述情况进一步说明发行人业务的成长性

1、发行人报告期内收入增长主要来源于药物分析的合理性

报告期内，公司的主营业务收入来源包括生物分析、药物分析、数据统计分析、临床前 DMPK、原料药与制剂业务等，其中生物分析、药物分析和数据统

计分析三块业务的收入占比超过 85%，是主要的构成项目，且均在最近三年持续增长。具体情况如下表所示：

单位：万元

业务板块	2023 年 1-6 月	2022 年度	2021 年度	2020 年度
生命科学业务板块：				
生物分析	10,486.99	18,257.75	13,549.01	12,328.09
数据统计分析	3,255.58	4,810.01	3,038.53	1,597.33
DMPK	1,204.21	3,002.50	591.07	-
其他	104.42	119.54	-	-
CMC 业务板块：				
药物分析	8,565.60	17,091.92	15,105.45	6,422.95
原料药与制剂	993.93	3,162.17	2,930.60	703.05
主营业务收入合计	24,610.74	46,443.89	35,214.67	21,051.42

公司药物分析收入为境外子公司 Primera 提供药物分析服务所产生的收入，是公司境外收入的主要来源。2021 年公司药物分析收入较 2020 年增长 135.18%，主要系公司于 2020 年 5 月完成对 Primera 的收购，2020 年末包含 Primera 完整会计年度收入所致；2022 年，公司药物分析业务收入较 2021 年增长 13.14%。

从 Primera 单体层面来看，2020 年、2021 年和 2022 年，Primera 营业收入分别为 1,705.09 万美元、2,392.30 万美元和 2,579.64 万美元，复合增长率为 23.00%，保持稳定的增长趋势。

Primera 在美国运营近 20 年，在药物分析领域积累了丰富的经验，所提供的服务包括长期稳定性测试、放行测试、样本检测等，特别是能够为客户提供技术壁垒较高的精麻类药物分析业务。Primera 服务客户基本为美国当地企业及跨国制药企业，积累了众多优质的客户群体，包括 United States Pharmacopeia（美国药典）、Pfizer, Inc.（辉瑞）、Abbvie Inc.（艾伯维）、Boehringer Ingelheim Pharmaceuticals, Inc.（勃林格殷格翰）、Bayer Healthcare Pharmaceuticals Inc.（拜耳）、Fresenius Kabi USA, LLC（费森尤斯）等大型知名跨国药企。

（1）公司在药物分析所处的 CMC 细分领域的竞争优势及同行业可比公司业务竞争力

公司的药物分析业务涉及大、小分子及基因治疗产品的药物检验与质量控制，

包括方法开发和验证、质量研究、长期稳定性测试、产品放行、包材相容性及杂质/基毒杂质研究等，系公司 CMC 板块业务的主要组成部分，除此之外，公司 CMC 业务板块还包括原料药与制剂业务，为客户提供原料药与制剂处方的开发与研究。

公司 CMC 业务的竞争优势主要体现在国际化程度高、创新药占比高、技术平台丰富三个方面；竞争劣势主要体现在公司目前境内 CMC 业务起步较晚、规模尚小，仍需要不断积累实验经验，实现增长。竞争优势具体如下：

A、国际化程度高

截至 2023 年 6 月末，公司 CMC 业务已拥有 200 余家海外客户，2023 年 1-6 月 CMC 业务板块境外收入占比达 87.79%。除药明康德、康龙化成等大型龙头企业外，开展 CMC 业务的同行业竞争对手多数仅在国内开展业务，未进行国际化业务布局或国际化程度较低。根据公开查询，A 股已上市/在审的主要 CRO 企业中，可以开展 CMC 业务的主要企业境外业务开展情况如下：

企业名称	CMC 境外业务情况 2023 年 1-6 月
药明康德	化学业务境外收入占比为 91.20%
康龙化成	境外收入占比为 82.78%（未披露分业务口径）
美迪西	药物发现药学研究境外收入占比为 40.40%
阳光诺和	未开展境外业务
百诚医药	未开展境外业务
万邦医药	未开展境外业务
发行人	CMC 业务板块境外收入占比达 87.79%

数据来源：上市公司定期报告及招股说明书

注：药明康德的 CMC 业务分布在化学业务中

B、创新药收入比例高

公司拥有丰富、先进的核心技术平台，可以胜任客户创新药项目的检测、研究需求，2023 年 1-6 月，CMC 业务板块中创新药合计收入占比为 54.79%，相较于如阳光诺和、百诚医药、万邦医药等以仿制药一致性评价见长的 CRO 公司具有一定优势。

C、技术平台丰富

公司在原料药、制剂研发的分析支持基础上，致力于提供独立的大、小分子及基因药物分析服务，以满足国内外客户不断增长的定制化业务需求。同时，公司紧跟技术发展和行业趋势，着眼于大、小分子及基因药物分析研发中重点、难点技术的开发与应用，为行业发展与高端技术推广提供长期而有力的支持。

公司 CMC 业务技术平台如下：

技术平台	主要关键技术的先进水平
药物分析平台	公司在原料药、制剂研发的分析支持基础上，致力于提供独立的大、小分子及基因药物分析服务，以满足国内外客户不断增长的定制化业务需求。同时，公司紧跟技术发展和行业趋势，着眼于大、小分子及基因药物分析研发中重点、难点技术的开发与应用，为行业发展与高端技术推广提供长期而有力的支持。目前拥有精麻类药物分析平台、细胞基因药物分析平台、基因毒性杂质平台、蛋白/多肽类药物分析平台等。
制剂工艺研发平台	公司结合国内外创新趋势，针对创新药、创新制剂、高端仿制制剂的客户群体，利用多平台和经验优势，提供专业、高效的处方前研究，处方工艺开发，处方工艺优化，助力全球新药的临床研究和快速上市。目前拥有处方前筛选平台、半固体研发平台、缓控释制剂研发平台、吸入剂平台、注射剂及滴眼剂研发平台等。
原料药工艺研发平台	公司致力于打造一个高水平、高效率的创新药、高端仿制药原料药的研平台，紧密结合法规要求，为客户提供从工艺开发、放大生产到注册申报的一体化服务。原料药工艺研发部重视新技术的开发和应用，目前拥有流体加氢、不对称催化氢化、高活/高毒产品等技术平台，同时积极开发合规、绿色、高效的工艺路线来替代传统工艺中存在的问题。面对药物开发过程中要求越来越严格的质量研究，公司从路线设计和开发做起，力争从源头上控制原料药的质量满足各国法规的要求。

（2）在手订单情况

报告期内，公司 CMC 业务收入分别为 7,126.00 万元、18,036.05 万元、20,254.09 万元和 9,559.53 万元，呈增长趋势。由于 CMC 业务板块主要收入来源药物分析的实施主体 Primera 与客户之间的合同通常仅约定单位报价，无合同总额，因此无法统计在手订单；但该部分业务报告期内占主营业务收入比重在 35%-40%左右，与公司其他业务保持同步增长。截至 2023 年 6 月 30 日，CMC 业务板块中的原料药与制剂业务在手订单金额为 10,427.74 万元。

（3）市场地位

根据弗若斯特沙利文数据及预测，中国 CMC 外包服务市场规模从 2018 年的 52.1 亿人民币以约 38.8%的复合年增长率增至 2022 年的 193.6 亿人民币，预计中国 CMC 外包服务市场将分别以 25.4%和 15.5%的复合年增长率增长至 2025 年的 381.4 亿人民币及 2030 年的 782.3 亿人民币。

根据弗若斯特沙利文数据，2022 年中国 CMC 市场收入为 193.6 亿人民币，其中熙华检测 CMC 收入为 2.0 亿人民币，约占中国 CMC 市场份额的 1.0%，位列第十四（按医药研发外包服务商的收入统计，包括海外基地产生的收入，也包括国内基地接到的海外订单）。公司 CMC 业务收入未来仍具有平稳的增长空间。

（4）主要客户需求变化情况

报告期内，公司 CMC 业务主要客户报告期内始终保持着较高的研发投入水平，体现了其对于药物研发的稳定需求。CMC 业务报告期各期前十大客户中的上市公司最近三年一期的研发投入情况如下所示：

单位：百万美元

公司名称	2023 年 1-6 月	2022 年	2021 年	2020 年
Alvogen Inc	9.42	13.64	13.49	13.67
Selecta Biosciences, Inc.	未披露	72.38	68.74	54.51
Agios Pharmaceuticals, Inc.	未披露	279.91	256.97	220.81
IGM Biosciences, Inc.	未披露	25.62	12.26	4.16
Fresenius Kabi USA, LLC	未披露	926.58	915.50	918.65
Foghorn Therapeutics Inc.	59.23	105.62	80.33	80.33
I-Mab Biopharma Co., Ltd.	61.56	131.20	190.94	150.83
Eagle Pharmaceuticals, Inc.	19.11	34.09	51.28	30.79
Bayer Healthcare Pharmaceuticals Inc.	未披露	6,591.86	6,057.09	5,974.31
ANI Pharmaceuticals, Inc	13.29	22.32	11.37	16.00
Karyopharm Therapeutics Inc.	未披露	148.66	160.84	150.81
迪哲（江苏）医药股份有限公司	34,343.79 万人民币	66,452.18 万人民币	58,759.68 万人民币	43,949.48 万人民币
浙江诚意药业股份有限公司	2,306.16 万人民币	4,430.44 万人民币	3,971.52 万人民币	3,179.35 万人民币
上海上药信谊药厂有限公司	102,630.99 万人民币	280,023.39 万人民币	250,310.74 万人民币	197,193.94 万人民币

注：Alvogen Inc 数据为子公司 Lotus Pharmaceutical Co., Ltd.数据；Fresenius Kabi USA, LLC 数据为母公司 Fresenius SE & Co. KGaA 数据；Bayer Healthcare Pharmaceuticals Inc.数据为母公司 Bayer Aktiengesellschaft 数据；上海上药信谊药厂有限公司为母公司上海医药集团股份有限公司数据

从全球市场来看，医药研发投入不断增长，全球化创新持续加码。根据英国医疗健康领域的调研咨询机构（Evaluate Pharma）发布最新年度全球生物医药行

业发展趋势报告显示,全球生物医药研发支出在 2020 年首次超过 2,000 亿美元, 2021 年达到 2,241 亿美元。预计后续研发支出将继续保持稳健的增长态势, 2022-2025 年总研发支出年均复合增长率为 7.6%, 到 2025 年预计可达 3,000 亿美元。受益于研发投入的稳健增长, 2022 年成为全球创新药丰收的一年。根据 Fiercebiotech 公布的全球药企研发投入排名,榜单的 TOP10 医药企业分别是罗氏、强生、默沙东、辉瑞、诺华、阿斯利康、百时美施贵宝、礼来、赛诺菲和艾伯维, 前十大药企 2022 年研发投入总额已达到 1,043.2 亿美元, 仍然保持较高水平。

综上, 公司 CMC 业务板块的核心组成部分药物分析作为公司报告期内收入增长的重要来源具有合理性。

2、境内市场需求下降是否对公司境内业务产生影响

公司境内收入的主要来源为生物分析业务, 报告期内占公司境内收入七成左右, 剩余三成为 DMPK 及原料药与制剂业务。

从国内市场来看, 医疗产业整体融资驱动趋缓, 但大中型企业研发投入依旧稳定。根据《2022 年度中国生物医药投融资蓝皮书》, 2017-2021 年, 中国医药上市企业研发投入持续上升, 整体增长趋势明显。2022 年, 受宏观经济、医药政策、集采常态化和中美对抗等多种因素影响, 资本市场对生物医药行业的投融资趋于谨慎, 投融资有所降温。但 2022 年研发投入 TOP100 企业研发投入保持相对稳定, 融资紧缩尚未明显影响到大型企业的研发投入水平。

根据弗若斯特沙利文数据, 中国 CRO 市场规模在过去 5 年及未来 5 年内均以约 20%的增速保持稳定增长; 此外, 2018 年至 2022 年, 中国医药企业研发支出分别为 1,154.20 万元、1,457.70 万元、1,703.10 万元、1,872.20 万元和 2,196.90 万元, 以约 17.0%的年复合增长率保持一定增长, 体现了境内市场对药物研发需求的持续增长; 根据弗若斯特沙利文预测, 2022 年至 2030 年, 中国医药企业研发支出仍将以约 10%的年复合增长率增长。

报告期内, 生物分析主要客户报告期内始终保持着较高的研发投入水平, 体现了其对于药物研发的稳定需求。生物分析业务报告期各期前十大客户里的上市公司最近三年一期的研发投入情况如下所示:

单位：万元

公司名称	2023 年 1-6 月	2022 年	2021 年	2020 年
上海华奥泰生物药业股份有限公司	42,744.66	120,190.73	110,564.19	71,812.24
江苏恒瑞医药股份有限公司	233,128.05	634,556.14	620,328.83	498,895.82
石药集团百克（山东）生物制药股份有限公司	230,361.10	401,773.90	344,301.30	289,581.90
江苏先声药业有限公司	77,589.20	172,826.90	141,672.10	114,199.60
天境生物科技（上海）有限公司	44,643.60	90,490.10	121,295.80	98,468.90
上海方达生物技术有限公司	2,266.73	2,705.05	1,551.85	1,201.23
四川科伦药业股份有限公司	107,585.67	181,489.48	179,953.47	151,629.35
三生国健药业（上海）股份有限公司	16,512.20	32,963.12	47,327.71	37,538.87
再鼎医药（上海）有限公司	90,443.05	199,471.72	365,522.71	145,316.70
神州细胞工程有限公司	54,762.02	97,345.08	73,266.21	61,030.68
海思科医药集团股份有限公司	20,947.50	96,085.54	85,414.87	75,503.69

注 1：上海华奥泰生物药业股份有限公司数据为母公司浙江华海药业股份有限公司数据；石药集团百克（山东）生物制药股份有限公司数据为石药集团有限公司数据；江苏先声药业有限公司数据为母公司先声药业集团有限公司数据；上海方达生物技术有限公司数据为 Frontage Holdings Corporation 数据；神州细胞工程有限公司数据为母公司北京神州细胞生物技术集团股份公司数据；

注 2：部分公司未披露 2023 年上半年资本化研发支出情况

因此，尽管中国医药企业研发支出增速有所放缓，但绝对投入金额仍处于较高水平，境内市场需求并未下降，因此对公司境内业务不会产生不利影响。

3、结合前述情况进一步说明发行人业务的成长性

报告期内，发行人境内业务收入增长主要来源于生物分析业务的持续稳定增长，以及 2021 年新开展的 DMPK 业务的快速上量。2022 年，发行人生物分析业务收入较上年增长 34.75%，DMPK 业务收入增长 407.98%。发行人境外收入增长主要来源于药物分析和数据统计分析业务的增长，2022 年，药物分析和数据统计分析业务收入较上年分别增长了 13.14%和 58.30%。2023 年 1-9 月，公司实现营业收入 37,359.08 万元（未经审计），较去年同期增长 11.39%。

如前所述，无论是全球医药市场还是国内医药市场，医药企业对药物研发的需求始终保持着一定热度。尽管医药行业的投融资市场存在行业周期，但并未对医药企业实际研发投入的金额有显著影响，国家对于医药行业的药物研发也一直

保持着十分鼓励的态度，中国 CRO 市场及各细分赛道未来亦将保持着一定规模的稳定增长。

CRO 行业属于竞争较为充分的成熟市场，具有市场空间大、参与者众多且分散的特点。根据弗若斯特沙利文数据，从临床阶段生物分析市场来看，2022 年中国临床阶段生物分析市场收入为 18.9 亿人民币，其中熙华检测的临床阶段生物分析市场份额为 9.7%，位列第二，较 2021 年排名上升一位，超过了徕博科（原科文斯）；2022 年中国 CMC 市场收入为 193.6 亿人民币，其中熙华检测 CMC 收入约占中国 CMC 市场份额的 1.0%，位列第十四。尽管在细分领域发行人市场地位较为领先，从整体业务规模来看，最近三年，尽管发行人营业收入在中国 CRO 市场份额逐年提升，但份额比例处于较低水平，距离药明康德、康龙化成等企业具有一定距离，仍有较广阔的提升空间。

因此，未来在国内外医药行业健康发展的大背景下，公司将继续保持在细分赛道的领先优势，保持生物分析、药物分析核心业务板块未来收入的稳定增长；同时，公司将通过自身技术实力不断开拓新客户并维持老客户黏性，加大对 DMPK、临床实验运营等新业务板块的研发投入，带动该等业务收入的快速放量。此外，公司将继续坚持国际化、一体化战略，做好各业务板块协同，争取到更多的大包合同，为客户提供更高效、更便捷、更少成本、更高质量的一站式 CRO 服务。

综上，发行人业务具有成长性。

（二）结合药物研发阶段投入情况，说明生物分析、药物分析业务需求及订单金额占同一药物全流程投入的比例情况及该业务重要性水平，发行人罗列的代表性药物研发案例中发行人所起的作用及重要程度，是否容易被替代

1、结合药物研发阶段投入情况，说明生物分析、药物分析业务需求及订单金额占同一药物全流程投入的比例情况及该业务重要性水平

最近 5 年生物分析、CMC、数据统计分析业务外包服务市场规模及占中国医药研发支出的具体情况如下表所示（其中，中国医药研发支出既包括医药企业自己的研发投入，亦包括其委托 CRO 企业的外包服务支出；细分市场规模仅包括医药企业的外包服务投入，不包括医药企业自己该等业务板块的研发投入）：

研发支出及市场规模	2022 年	2021 年	2020 年	2019 年	2018 年
中国医药研发支出（亿元）	2,196.90	1,872.20	1,703.10	1,457.70	1,154.20
生物分析市场规模（亿元）	49.90	40.20	33.10	30.10	26.90
CMC 市场规模（亿元）	193.60	123.70	88.80	68.70	52.10
数据统计分析市场规模（亿元）	70.80	58.30	43.80	33.50	27.70
增速					
中国医药研发支出	17.34%	9.93%	16.83%	26.30%	-
生物分析市场规模	24.13%	21.45%	9.97%	11.90%	-
CMC 市场规模	56.51%	39.30%	29.26%	31.86%	-
数据统计分析市场规模	21.44%	33.11%	30.75%	20.94%	-
占比	2022 年	2021 年	2020 年	2019 年	2018 年
生物分析市场规模占比	2.27%	2.15%	1.94%	2.06%	2.33%
CMC 市场规模占比	8.81%	6.61%	5.21%	4.71%	4.51%
数据统计分析市场规模占比	3.22%	3.11%	2.57%	2.30%	2.40%
三个细分市场规模占比合计	14.31%	11.87%	9.73%	9.08%	9.24%

数据来源：弗若斯特沙利文数据

注：各细分市场占比=各细分市场规模/中国医药研发支出

由上表可知，从绝对值及增速来看，2018 年至 2022 年中国医药研发支出及三个细分市场规模始终保持加快增速，呈现逐年上升趋势。中国医药企业的药物研发需求不断增加，对于生物分析、CMC 及数据统计分析的外包需求亦在不断增加。在不考虑医药企业自行投入支出药物研发费用的前提下，生物分析、CMC 及数据统计分析 CRO 投入金额占中国医药研发总支出的比例合计由 2018 年的 9.24%提升至 2022 年 14.31%。

根据弗若斯特沙利文数据，中国医药研发投入外包比例将由 2022 年的 42.6% 提升至 2026 年的 52.2%。在其他条件不变的情况下，按照 50%的外包比例粗略估算，生物分析、CMC 及数据统计分析外包及自行投入费用占药物研发全流程投入比例约为 20%至 30%。

生物分析、CMC 及数据统计分析业务的重要性水平不仅体现在药物研发全流程的投入占比。具体如下：

生物分析是药物研究过程中评价药物效果的重要环节，是科学家们的“眼睛”。生物分析作为临床前及临床过程中的重要部分，方法学验证及生物样品分

析报告是药品申请注册阶段提交申报资料的必要组成。对于一款药物来讲，生物分析中提供的分析结果是检验药物临床疗效是否有效的基础。

CMC 是药物研发流程中的另一个重要维度，即研究药品本身的质量。药物分析是 CMC 的基础，原料药与制剂的工艺开发与优化均以药物分析为基础，在未来药品上市后，亦离不开上市后如放行检测等业务的持续监管。在向药监部门提交的药品申请注册文件中，药品“质量部分”章节与“非临床研究报告”章节、“临床研究报告”章节地位同等，属于三大最重要的部分之一。

数据管理业务能够及时、有效地提供精确、正确的临床试验数据，对该部分信息进行储存、锁库，以防止试验数据被篡改或丢失，以便进行下一步统计工作。统计分析报告是临床试验结果的重要呈现手段，是撰写临床研究报告的重要依据，并与统计分析计划一起作为药物注册上市的申请材料提交给监管部门用于对临床试验结果的评价。

综上，中国医药企业的药物研发需求不断增加，对于生物分析、CMC 及数据统计分析的外包需求亦在不断增加。根据测算，生物分析、CMC 及数据统计分析业务占药物全流程投入的比例在 20%-30%左右，该等业务在药物研发流程中具有较高的重要性水平。

2、发行人罗列的代表性药物研发案例中发行人所起的作用及重要程度，是否容易被替代

在首轮审核问询函的回复报告中“问题 1、一、（四）、3”中，公司选取了部分协助客户完成的具有“首创”性质创新药的案例进行列示。如前所述，从药物研发流程的环节上来讲，公司所提供的服务环节均为药品上市重要且不可或缺的；从药物的技术难度来讲，发行人在该等案例中起到的作用均为提供或突破了技术壁垒较高的研发服务。

（1）生物分析

生物分析业务所列示的“首药”属于技术上的突破创新。生物分析业务的开展以方法学为基础，且方法学的运用在临床阶段具有连续性，加之成立以来公司在生物分析领域的不断深耕，目前已基本掌握行业内几乎所有种类药物的方法学，特别是针对技术壁垒较高的大分子及基因类药物，在灵敏度、靶点干扰、药物耐受、细胞实验等方面的技术难点，公司均能提供相对应的解决方案。目前，行业内能够提供具有该等技术壁垒服务的生物分析 CRO 企业有限。项目进行中替换供应商不但会增加重复建立方法学的资金和时间成本，还存在着不同供应商产生的数据不一致的风险。因此一旦客户前期选择在公司进行药物的方法学开发，后续基本均会选择继续委托发行人进行该药物每一临床阶段的样本检测，可替代性较低。

药物类型	项目编号	适应症	该药物/技术的创新性	应用的技术方法	技术难点	解决方案	重要程度
大分子	项目 A	肿瘤	该药物是国内获批的首个贝伐珠单抗（bevacizumab）生物类似药，主要用于晚期、转移性或复发性非小细胞肺癌、转移性结直肠癌患	ECL（电化学发光法）检测中和抗体	三期临床试验的免疫原性数据（包括抗药抗体和中和抗体数据）是生物类似药上市申请时，监管机构重点审阅的指标之一。检测方法如果不符合要求，会影响药物的上市申请，或者会被监管机构	在方法学开发中，公司通过以下方式，解决了相关的技术难点： 1. 灵敏度：通过优化包被的靶点浓度，检测的药物浓度，酸化的浓度，酸碱的比例等条件，平衡方	非常重要

药物类型	项目编号	适应症	该药物/技术的创新性	应用的技术方法	技术难点	解决方案	重要程度
			者的治疗		要求进行上市后的研究。原支持该项目一期临床试验中和抗体的检测方法，其灵敏度和药物耐受不能满足三期临床试验的要求，申办方决定重新优化方法，并将该项目委托给公司。 方法开发时重点解决如下技术难题： 1、灵敏度：原方法的灵敏度约 $1 \mu\text{g/mL}$。对于竞争性配体结合实验，该灵敏度偏低，容易产生假阴性结果。 2、靶点干扰：生物样本中存在较高浓度的药物靶点 VEGF，会对中和抗体的检测产生影响，产生假阳性结果。 3、药物耐受：该药物给药浓度高，三期药物的谷浓度将会达到 $100 \mu\text{g/mL}$ 左右。原方法药物耐受远远达不到临床试验的要求，容易产生假阴性结果。 4、以上三个难点是相互关联的，不能只解决单一难点，需要统筹解决。	法灵敏度和药物耐受的关系，最终优化后的方法，其灵敏度可以达到 $0.2\sim 0.3 \mu\text{g/mL}$，比原方法的灵敏度提高了约 5 倍； 2. 药物耐受：通过以上方法的优化，$2 \mu\text{g/mL}$ 的阳性对照抗体，可以耐受 $60\sim 70 \mu\text{g/mL}$ 的药物干扰，相较于原方法得到近 100 倍的提高。 3. 靶点干扰：通过在关键步骤加入 VEGF 的结合蛋白，去除靶点干扰。优化后的方法，在上述灵敏度和药物耐受都提高的情况下，对于靶点干扰也能达到原方法的水平。 公司优化后方法成功地运用于该项目三期临床试验的样本检测工作。该药物于 2019 年成功获批上市，成为中国上市的首个贝伐单抗生物类似药。	

药物类型	项目编号	适应症	该药物/技术的创新性	应用的技术方法	技术难点	解决方案	重要程度
	项目 B	肿瘤	该药物是全球第一个进入临床的四特异性抗体	ECL（电化学发光法）检测药物浓度以及其它指标	该四抗药物,由于其中一个靶点是 CD3,在第一次人体临床试验中,出于安全性考虑,为了避免免疫系统过度激活,起始剂量设计得非常低 ($<0.02 \mu\text{g/kg}$)。该临床方案的设计对于 PK 检测方法的灵敏度要求非常高。PK 检测方法开发时,需要克服以下难点: 1、检测“试剂对”的选择及方法的灵敏度:根据给药剂量推算,理想的灵敏度(定量下限)需要达到 $0.1\sim 0.2 \text{ ng/mL}$ 左右。对于分子量很大的药物来说,采用一般的配体结合实验很难达到该灵敏度要求。另外,此药物结构复杂,含有 4 个不同的结构域,采用哪两个结构域的抗体进行配对,可以达到最优的灵敏度,也需要逐一进行探索。 2、选择性:由于本项目对检测灵敏度要求高,样本不能进行很高倍数稀释,在低倍数稀释的情况下,基质干扰更大。既能排除基质干扰,又能使药物浓度在很低浓度地情况下被准确检测出是该项目的另一个难点。	公司在方法开发过程中,主要采用如下方式,对方法的关键参数进行优化: 1. 灵敏度:按照排列组合筛选针对不同片段的抗体对,采用 MSD (Meso Scale Discovery) 平台的电化学发光法,开发出灵敏度为 $0.1\sim 0.2 \text{ ng/mL}$ 的 PK 检测方法,满足临床试验的检测要求。 2. 选择性:由于考虑到灵敏度的要求,样本最终采用 2 倍的稀释条件。为了避免基质对于检测的影响,在方法开发的时候,筛选了多种反应缓冲液,最终选择了公司自制的缓冲液,既能降低成本,又能降低非特异性反应,消除基质效应。 尽管除了 MSD 平台,还有其它灵敏度更高的检测平台可供选择,但这将会大大提升检测成本,使得申办方需要负担昂贵的检测费用。公司通过技术优势,既提高了方法的灵敏度,又节省了检测费用,高效地达到了检测需求。	非常重要

药物类型	项目编号	适应症	该药物/技术的创新性	应用的技术方法	技术难点	解决方案	重要程度
	项目 C	宫颈癌、尖锐湿疣	该药物是全球首个 14 价 HPV 疫苗，该款疫苗覆盖 WHO 公布的全部 12 个高危致癌 HPV 病毒型和 2 个最主要导致尖锐湿疣的 HPV 病毒型，比进口 9 价疫苗增加 5 个病毒亚型保护，将用于预防因感染 HPV 引起的宫颈癌、尖锐湿疣等	Luminex 检测结合抗体和中和抗体	在早期临床试验中，HPV 疫苗项目需要采用配体结合的实验方法，检测疫苗的结合抗体和中和抗体。如果针对每种亚型，分别开发检测方法，则需要开发 14 个结合抗体和 14 个中和抗体的检测方法。届时方法开发和样本检测的工作量都是巨大的，检测成本非常高。故申办方要求开发两个 14 合 1 的检测方法，每个方法同时检测 14 种血清型的结合抗体和中和抗体。 1、该检测要求，在国际上尚未有先例。目前，国际上已发表的文献中，仅有同时检测 9 价疫苗的检测方法。 2、在一个 96 孔内同时定量检测 14 种血清型的结合抗体和中和抗体，难度非常大。方法开发的时候，需要考虑各种血清型的定量范围，平行性，基质干扰等问题，疫苗价次越高，需要兼顾的问题就越多，方法开发难度将会成倍的升高。	公司通过以下途径，逐步解决了方法开发中碰到的各种难题： 1、针对结合抗体和中和抗体不同的预存抗体的发生率，采用不同的方式配制标准品，以实现标曲和样品之间的匹配； 2、基质效应和灵敏度：优化反应缓冲液的成份，以及样品稀释倍数，以降低基质效应，同时兼顾灵敏度的要求； 3、各亚型灵敏度的兼顾：对于中和抗体，由于各亚型的阳性对照抗体的结合力不同，需要优化反应条件和反应顺序，兼顾各个亚型的灵敏度。 4、数据处理方式：结合抗体和中和抗体的反应形式不同，需要采用不同的原始数据转换方式，才能对标曲进行拟合，对样品浓度进行回算。 通过在方法开发阶段，对以上各反应条件进行逐步的调整和优化，经过半年的努力，最终成功建立了 14 价 HPV 疫苗的 14 合 1 结合抗体和中和抗体的检测方法，并顺利支持了一期，二期临床试验的样本检测。	非常重要

药物类型	项目编号	适应症	该药物/技术的创新性	应用的技术方法	技术难点	解决方案	重要程度
小分子	项目 D	未披露	该药物为以 GalNac 为递送系统的小干扰双链 RNA 药物	LC-MS/MS	1、分子量大且负电性强对于 LC-MS 检测平台的挑战： 分子量较大的化合物对于 LC-MS 检测平台而言检测的难度非常大。该药物是由碱基组成的短链核苷酸化合物，分子量较大（长度通常在 10-30 个碱基对）同时该药物负电性强（磷酸基团带负电）、极容易产生非特异性吸附现象，影响检测结果。 2、AS 链与 SS 链的解链温度高： siRNA 分子需同时检测 AS 链与 SS 链，但 AS 链与 SS 链的解链温度较高，进入色谱柱前保持解链状态的难度很大，方法整体影响因素很多、重现性差。	1、公司采用离子对试剂 LC-MS/MS 法对生物样品中的寡核苷酸分子浓度进行定量，电喷雾质谱可使寡核苷酸分子带上多个电荷，以减少其质荷比从而达到串联质谱可定量的质荷比范围，满足人体临床试验检测寡核苷酸分子的需求。 2、LC 流动相采用了离子对试剂法，同时解决了该类分子无法在反相色谱柱上保留与非特异性吸附的问题。高柱温采用对 siRNA 的双链进行柱上在线分离，并直接进入串联质谱离子源检测，可同时定量检测 AS 链与 SS 链，方法特异性好，亦可区分原型药物与“n-1”链等代谢产物。	非常重要
细胞基因治疗	项目 E	肿瘤	全球第一个选择 II 型单纯疱疹病毒（HSV2）作为载体且进入临床研究的溶瘤病毒候选药物，也是中国第一个具有完全自主知识产权的新型溶瘤病毒株	qPCR 方法检测病毒拷贝数等	溶瘤病毒的生物分析需要采用 qPCR 方法，而该方法在业内尚无明确的指导原则，可借鉴的文献也比较少。 申办方在既往的项目中，发现原有检测机构开发的方法的灵敏度不满足要求，无法检测该溶瘤病毒药物在体内的分布和脱落，监管机构建议更换分析方法。因此，申办方委托公司重新进行方法开发。 该项目需要重点解决方法的灵敏度、特	公司在方法开发时，从以下方面解决了申办方既往未解决的问题： 1. 引物设计：公司根据病毒的序列重新设计了多对引物，并从中筛选了特异性好，扩增效率高的引物对； 2. 提取试剂盒的筛选和优化：对于 qPCR，需要重点考察提取回收率，尤其对于某些特殊基质，如粪便，尿液，采用常规方法，提	非常重要

药物类型	项目编号	适应症	该药物/技术的创新性	应用的技术方法	技术难点	解决方案	重要程度
					异性、提取回收率等问题，以避免溶瘤病毒检测不出，影响临床试验结果的判断，以及低估脱落的病毒对环境的生物安全影响。	取回收率无法满足要求，导致样品中的病毒无法检测。公司通过对提取试剂盒进行筛选，最终使各个基质的提取回收率均能满足业内的要求； 3. 灵敏度的优化：通过对 qPCR 试剂的筛选和优化，以及实验环境的控制，防止气溶胶污染，使方法的灵敏度得到很大提升，最终建立了符合法规要求的 qPCR 的检测方法 目前该方法，已支持了 6 个临床试验的样本检测。	
	项目 F	肿瘤	全球首款表达细胞因子的自复制 mRNA，用于晚期实体肿瘤治疗，也是国内 mRNA 生物技术公司首次获得美国 FDA 的 IND 批件	采用 qRT-PCR 方法检测药物拷贝数，采用 LC-MS/MS, ECL, ELISA 方法检测多个指标	mRNA 药物体内代谢检测可以借鉴的参考文献比较少，mRNA 样品在生物基质中稳定性差。如何开发高灵敏、高特异、操作简便的方法具有一定挑战	1、对样品的保存方法进行探索优化，获得稳定的样品保存方式，减少频繁的样品检测引起的批间差异，为申办方节省大量运营费用。 2、优化提取方法获得较高的、稳定的提取回收提取方式，对分析结果的准确性以及一致性有极大的提高。 3、对分析方法的优化反应条件，采用一步法进行定量检测，减少了实验过程中的操作，以达到减少气溶胶污染的目的以及减少 RNA 酶污染的目的	非常重要

药物类型	项目编号	适应症	该药物/技术的创新性	应用的技术方法	技术难点	解决方案	重要程度
						的,有效的避免由此引起的样品假阳性、假阴性结果。提高样品分析结果准确性。	
	项目 G	血友病 B	国内第一个获批进入注册临床试验的血友病 B 型的腺相关病毒 (AAV) 基因治疗药物,也是国内第一个获批进入注册临床的全身性给药 AAV 基因治疗药物,并已获得美国食品药品监督管理局 (FDA) 的孤儿药认定 (ODD)	LBA (配体结合试验方法) 检测 AAV 结合抗体, 细胞法检测 AAV 中和抗体, qPCR 检测病毒分布脱落, ELISpot 检测细胞免疫	AAV 相对与常规生物药物分子量大, 结构复杂, 需要评估和检测的指标多, 对检测单位的检测技术的全面性、创新性、专业性有着非常高的要求。 1、预存抗体的检测方法学灵敏度选择: 全身性 AAV 给药需要检测患者是否存在 AAV 抗体, 若患者在给药前存在 AAV 抗体, 则无法获得有效的疗效。故 AAV 预存抗体的检测的准确性与临床疗效息息相关。而 AAV 预存抗体的检测并非简单的抗体检测, 分析方法需要获得合适的灵敏度。分析方法灵敏度过高的会导致过高的临床筛败率, 严重影响临床入组速度以及未来产品的商业化; 分析方法灵敏度过低会导致假阴性结果, 影响药物疗效。分析方法灵敏度、入组阈值的制定由于缺乏统一的检测方法以及有效的历史数据, 需要大量的数据资料以及临床实验进行积累灵敏度、入组阈值与疗效的相关性。 2、qPCR 灵敏度要求及提取回收率: 病毒脱落分析方法 qPCR 对灵敏度要求极高, 提取回收率等考察要求高, 方法	1、通过前期的大量研发投入, 建立了多种 AAV 亚型 (AAV2、5、6、8、9) 抗体检测平台, 每一平台建立后均通过了大量正常人群的测试, 积累了相关人群的阈值数据。发行人自建平台可助力客户省去前期开发验证过程, 通过研发积累, 在灵敏度、入组阈值制定方面有丰富的历史相关数据, 可以帮助客户制定合适的入组滴度, 极大的加快临床实验速度和提高临床实验成功概率。 2、对 PCR 灵敏度进行了优化, 同时对于临床各种复杂生物样品 (如粪便、精液等) 在进行长期的优化探索, 灵敏度及提取回收率均达到了国际先进水平, 为客户提供准确可靠的检测结果。	非常重要
	项目 H	I 型 SMA (I 型脊髓性肌萎缩症)	国内第一个获批进入注册临床的婴儿 (<6 个月) AAV 基因治疗药物	LBA (配体结合试验方法) 检测 AAV 结合抗体, 细胞法检测 AAV 中和抗体, qPCR 检测病毒分布脱落, ELISpot 检测细胞免疫			非常重要

药物类型	项目编号	适应症	该药物/技术的创新性	应用的技术方法	技术难点	解决方案	重要程度
					灵敏度及提取回收率差会导致假阴性结果。同时需要注意气溶胶污染以免造成假阳性结果。病毒脱落数据的不准确会给环境生物安全造成危害，同时也会影响客户临床实验进度		

(2) CMC

CMC 业务所列示的“首药”亦属于技术上的突破创新，包括攻克国内细胞基因治疗产品转染剂残留精准定量分析的技术难关，大大降低了客户以往样本需要运输到国外进行分析检测的时间及资金成本；RC-4 为莫西沙星 USP 药典专属杂质，公司成功开发出 RC-4 杂质的大量制备方法（为国内首次，2023 年 3 月发明专利申请已公示）解决了长期以来由于其产生原因及制备条件不明给莫西沙星的质量研究工作及仿制药企业的注册申报工作带来的困难。该等技术壁垒的可替代性较低。

药物类型	项目编号	适应症	该药物/技术的创新性	应用的技术方法	技术难点	解决方案	重要程度
------	------	-----	------------	---------	------	------	------

药物类型	项目编号	适应症	该药物/技术的创新性	应用的技术方法	技术难点	解决方案	重要程度
大分子	项目 A	肿瘤	全球首个基于红细胞载药系统的创新药物	1、基于细胞的活性测定； 2、用于载体拷贝数和非目标基因的 qPCR 和 ddPCR 用于蛋白表达的流式细胞仪； 3、吸光度检测血液溶解； 4、基于细胞的 LVV 转导滴度； 5、HPLC 的杂质检测	1、目前没有可商业获得的阳性对照； 2、红细胞的保存期限较短； 3、由于全球首创，用于方法开发的参考文献有限，且该药物比其他大分子药物如蛋白质药物等更复杂。各种细胞密度、培养基浓度等、孵育时间等因素都会导致四参数曲线出现高剂量干扰效应； 4、因红细胞中有核细胞比例较少，提取 DNA 回收率不稳定的问题会影响最终汇报的数据； 5、目标蛋白表达量为主要检测指标。因药物同时表达多种蛋白，需要研发四通道方法，且需要选择合适的荧光标记物； 6、慢病毒载体作为生产红细胞药物的最重要原料之一，它的滴度影响药物生产的产率和药物的安全性，但滴度检测难度大。	1、根据每个特定测试属性精选阳性对照；进行可行性研究以寻找适合目的的阳性对照。阳性对照包括质粒、提取的 DNA、样本的裂解物、液氮中的冷冻未经处理细胞。 2、根据红细胞保存期，所有相关工作的时间安排都经过特殊加急处理。超过 200 个临床批次都在 3-5 天内释放。 3、通过多参数反复试验获得了合适的表达受体细胞的铺板密度，红细胞药物加药浓度，孵育时间等数据，解决了表达受体细胞和药物细胞竞争和板内细胞密度过高等问题，避免出现高剂量干扰效应。 4、通过对多种对照基因的筛选，技术团队选择了白蛋白基因作为校正从而减少甚至去除 DNA 回收率对结果的影响； 5、技术团队通过反复试验，找到了合适的荧光标记物，成功开发了四通道目标蛋白检测方法； 6、公司研究过程涉及干细胞培养、转染及分化等流程，成功实现了在实验室重复药品生产流程来确定慢病毒载体的滴度。	非常重要

药物类型	项目编号	适应症	该药物/技术的创新性	应用的技术方法	技术难点	解决方案	重要程度
小分子	项目 B	抗感染	国内首个大量制备莫西沙星 RC-4 杂质的创新技术，为莫西沙星仿制药开发提供便利	工艺杂质研究	莫西沙星是第四代喹诺酮类抗菌药物，其独特化学结构提高了其对革兰氏阳性菌、革兰氏阴性菌、厌氧菌等常见病原菌的抗菌活性。该产品最早由拜耳公司研发，国内生产厂家包括正大天晴、齐鲁制药、海正药业、四药、信立泰等。2022 年，盐酸莫西沙星制剂全球销售额为 5.1 亿美元，其中中国销售额为 1.2 亿美元。原研厂家在制定产品质量标准时，将 RC-4 杂质含量定入放行标准并收录在美国药典中。 该杂质产生机理不明，制备方法尚无公开报道，给相应的一致性评价工作（一致性评价工作要求仿制药产品质量，尤其是杂质含量不高于原研产品）和仿制药质量研究工作带来极大困难，属于原研厂家有意或无意设置的重大技术壁垒。	公司的杂质研究团队通过查阅相关文献，结合已有项目经历和研究经验，开展了对 RC-4 杂质的产生机理和制备方法的系统性研究。通过对杂质降解条件和纯化分离条件的长期摸索、优化及放大，成功开发出 RC-4 杂质的批量制备方法，最大批产量可达十克级别（药物杂质研究通常只需要毫克级别的杂质对照品），为国内外首次。 该工作解决了国内仿制药企业长期以来，无此杂质对照品开展质量研究工作的尴尬局面，提高了国产药的国内外竞争力，解决了国外原研公司设置的“掐脖子”问题，并申请了相关专利。2023 年 3 月该发明专利申请已公示。	非常重要

药物类型	项目编号	适应症	该药物/技术的创新性	应用的技术方法	技术难点	解决方案	重要程度
基因 AAV	项目 C	血友病 A	获得 FDA 血友病 A 孤儿药认定的 AAV 基因药物	1、转染剂残留分析； 2、重金属杂质分析； 3、工艺杂质分析； 4、制剂辅料分析	1、由于 PEI 极性大（无法在常规反相体系保留）、无紫外吸收（无法使用紫外检测器检测），以及阳离子高聚物的特性（无固定质荷比）导致其无法适用于常规质谱及紫外检测法。 2、PEI 在 CGT 产品中可与核酸、蛋白组分发生难以逆转的结合，导致方法回收率差，检出结果呈“假阴性”，产生误判。	1、公司通过大量调研文献，尤其是对 PEI 聚合物的理化性质进行了深入研究，结合团队经验，成功地开发出基于电喷雾检测器（CAD）平台的聚乙烯亚胺类转染试剂检测方法。 2、公司还在 ICH 相关法规基础上，结合 PEI 的毒理学数据，为该项目制定了一套残留限度标准。上述项目临床申请已获得国内外监管机构（CDE 和 FDA）批准，认可了公司制定的残留限度标准。 3、此外，公司还利用自身检测平台的合规性优势，为大量国内 CGT 产品提供了临床批 PEI 残留检测放行服务，助力国内 CGT 产品的临床申报。	非常重要
	项目 D	血友病 B	国内第一个获批进入临床试验的血友病静脉给药 AAV 基因治疗药物，被 NMPA 授予突破性疗法，同时获得 FDA 血友病 B 孤儿药认定				非常重要
	项目 E	眼科	全国首款针对遗传性视网膜病变的基因治疗药物	新型转染试剂 FectoVIR®专属分析	FectoVIR®是法国 Polyplus 公司推出的新一代转染试剂产品，具有转染效率高、易于工业放大以及综合成本低等优点，使得 CGT 产品的放大生产及成本控制成为可能，因而被寄予厚望。 1、由于产品保护策略等综合原因，FectoVIR®转染试剂在上市销售后，未公开任何关于产品的结构和含量信息，给相关残留检测带来巨大困难，影响了产品的临床申报。 2、该转染试剂会与 CGT 产品中的核酸及蛋白成分发生难	公司在了解到 FectoVIR®转染试剂这一特殊情况后，提出了针对性的解决方案： 1、使用基质辅助激光解析电离飞行时间质谱（MALDI-TOF）技术对 FectoVIR®的结构进行分析，结合文献报道，推测其可能构成； 2、利用电喷雾检测器检测器（CAD）响应一致性的工作特性，对产品含量进行标定。通过以上方法，成功获取了 FectoVIR®的结构和试剂含量信息，开发验证了相应残留分析方法，解决了样品检测中的基质干扰问题。 公司成为国内首次开发出 FectoVIR®残留检测方法并将其运用于 CGT 产品临床样品检测放行的单位。相关工作得到了国内监管机构（CDE）的认可，并帮助客户顺利获得了临床批件。	非常重要

药物类型	项目编号	适应症	该药物/技术的创新性	应用的技术方法	技术难点	解决方案	重要程度
					以逆转的结合，会使方法回收率低，检测结果呈假阴性，导致误判。		

（3）数据统计分析

数据统计分析业务所列示的“首药”案例属于协助客户完成了具有突破性创新类药物的临床试验，主要体现在临床过程中对临床数据的分析、与申办方、临床医生及监管层设计并确认主要疗效终点，可替代性较低。

药物类型	项目编号	适应症	该药物/技术的创新性	技术难点	解决方案	重要程度
小分子	项目 A	阵发性室上性心动过速（PSVT）	全球首个可以居家自主治疗 PSVT 的药物	1、临床终点混杂因素太多，之前其他 CRO 公司帮助设计的一个三期临床试验未达到主要疗效终点。 2、疗效评估需要基于 CMS (Cardiovascular Monitoring System, 心血管监测系统) 记录，且病人需要自主在病人日记和用药治疗满意度问卷填写报告，数据的质量控制难度大。 3、作为全球首个可以居家自主治疗 PSVT 的药物，由于其特殊性，无其他项目参考，结合数据找到最适合该药物的临床终点，突出说明临床获益，难度很大	1、通过公司的统计建模平台，深度分析数据，找到影响上一个试验失败的重要混杂因素； 2、帮助客户与监管机构（FDA）及临床医生深度沟通，更新临床试验设计，确认新的更为合理的临床终点来突出该药物的临床获益； 3、统计师和统计程序员通过动态实时监控和分析数据，及时发现和处理任何潜在的风险和问题，较大提高了数据质量； 4、通过以上措施，帮助客户顺利地在 2022 的另一 III 期临床试验（一项随机、双盲、安慰剂对照的 III 期临床试验）中，达到主要疗效终点目标	非常重要

药物类型	项目编号	适应症	该药物/技术的创新性	技术难点	解决方案	重要程度
	项目 B	Menkes 综合症 (门克氏综合症)	该药物是用于治疗 Menkes 综合症的创新药物，被 FDA 授予治疗 Menkes 快速通道地位及孤儿药资格认定	1、Menkes 综合征是一种罕见而致命的儿科疾病，经典型 Menkes 病患者目前还没有获批的治疗方案。临床终点也一直没有标准。该适应症的临床试验设计属于“首”份，监管层沟通难度大； 2、因为该适应症属于罕见儿科疾病，数据收集困难，且数据质量控制难度很大	1. 帮助客户利用历史临床数据进行统计分析，与监管机构（FDA）沟通，被 FDA 授予 Menkes 快速通道及孤儿药资格； 2. 基于数据统计分析团队罕见病领域丰富的经验，及深度分析数据，帮助客户与监管机构（FDA）经过多次沟通，确认主要疗效终点，重新设计临床试验； 3. 通过完善的风险管理平台，数据统计分析团队紧密配合，在试验过程中，对数据进行实时监控，发现和处理了潜在的风险和问题，较大提高了数据质量，帮助客户降低临床试验的风险； 通过以上措施，帮助客户在最近的临床试验获得阳性结果，与未治疗的自然病程对照队列相比，接受该药物早期治疗的 Menkes 病受试者的总体生存率具有统计学意义的提高，死亡风险降低了近 80%。	非常重要

（三）说明客户采购模式是按研发阶段采购还是按检测样本数量采购，客户在同一药物上的委托服务是否存在连续性，客户选取发行人作为供应商的考量因素，不同细分业务间是否存在差异

1、说明客户采购模式是按研发阶段采购还是按检测样本数量采购，客户在同一药物上的委托服务是否存在连续性

（1）生物分析

生物分析业务的客户采购模式为按研发阶段采购。为节约研发时间、保证药品进入临床后的时间推进，客户在药品进入临床阶段前一般会提前要求公司进行该等药物方法学开发与验证的研究。由于生物分析的方法学运用具有连贯性，同一种药物的检测方法在形成并验证后通常可以连续运用在临床每一阶段。

因此，对于同一临床试验中的相同药物，客户通常仅委托一家生物分析机构进行研究试验。在每一临床阶段，患者需要按照一定时间、一定批次入组，因此样本检测数量会根据实际情况在原有合同基础上进行增加或减少。

综上，生物分析业务的客户在同一药物上的委托服务通常具有连续性。

（2）药物分析

药物分析业务的客户采购模式为按检测数量采购。该业务与客户签订的合同通常仅约定单位报价，客户以订单形式按照每批检测的样本数量采购。药物分析业务所提供的服务主要包括放行检测、长期稳定性测试、样本检测。与生物分析业务类似，该等业务在检测前需要方法学的建立与验证，因此一般具有连续性。其中，根据 FDA 相关规定，一款药物的放行机构每年需在 FDA 进行注册登记，因此除特殊情况外，客户一般不会更换放行机构，成本较高。长期稳定性测试是指在连续时间内对药品在不同温度、湿度、pH 值等储存条件下分别进行测试分析以检验其保质期及储存条件。其中，连续时间通常包含 1 个月、3 个月、6 个月、9 个月、12 个月、36 个月等节点，因此该项服务通常具有连续性。样本检测指对一款药物进行杂质、API 含量、含量均匀度测定等指标的检验，已建立的方法学能够在同一种药物重复使用，具有重复性。

综上，药物分析客户在同一药物上的委托服务通常具有连续性。

（3）数据管理与统计分析

数据管理与统计分析业务的客户采购模式为按研发阶段采购。数据管理业务中，公司均使用客户指定的 EDC 系统；统计分析业务中，公司使用的统计编程软件为采购的第三方软件。由于数据统计分析业务中，公司所使用的数据库及软件均来源于第三方，客户在临床不同阶段更换供应商的成本相对较低，因此对供应商的依赖度较低，存在于不同阶段临床更换数据管理分析供应商的情况。

综上，相较于生物分析、药物分析业务，数据管理与统计分析业务的客户在同一药物上委托服务连续性相对较低。

2、客户选取发行人作为供应商的考量因素，不同细分业务间是否存在差异

客户选取发行人作为供应商的考量因素核心是对于其委托的药物是否拥有精准分析检测的能力及交付质量。除此外，还会综合考虑包括质量管理体系、行业口碑、交付速度等，以保证药物申请的顺利推进；对于中美双申报的项目，客户还需要考虑供应商是否具备相关能力。不同细分行业不存在显著差异。

对于生物分析，发行人的主要客户以制药企业为主，亦包含少量 CRO 客户。该等 CRO 客户主要委托发行人进行抗肿瘤、心脑血管疾病等领域药物。发生这类情况的主要原因，一方面系 CRO 客户的申办方指定 CRO 客户向发行人采购生物分析服务；另一方面系 CRO 客户自身不具备开展生物分析业务或不具备开展技术难度较高生物分析业务的能力，因此向发行人采购生物分析服务。发行人拥有业界最为丰富的技术平台、在诸多门槛高及前沿领域的技术积累、作为常年与 NMPA 生物分析行业培训的合作方及主办方，质量体系得到业界的普遍认可，以上考量因素是客户选择发行人的主要原因。

对于 CMC 业务及数据统计分析业务，除药明康德、康龙化成等大型龙头企业外，开展该等业务的同行业竞争对手多数仅在国内开展业务，未进行国际化业务布局或国际化程度较低。此外，公司拥有丰富、先进的核心技术平台，可以胜任客户创新药项目的检测、研究需求，2023 年 1-6 月，CMC 业务板块中创新药合计收入占比为 54.79%，相较于如阳光诺和、百诚医药、万邦医药等以仿制药一致性评价见长的 CRO 公司具有一定优势。2023 年 1-6 月，公司数据统计分析业务创新药收入占比达 99.42%。

（四）说明发行人各业务间协同配合情况，细分领域客户差异较大的原因及合理性，不同细分业务的境内外布局是否对公司业务协同性产生影响，报告期内是否存在承接一体化订单情况及其金额，发行人对未来业务布局的安排及计划

1、说明发行人各业务间协同配合情况，细分领域客户差异较大的原因及合理性，不同细分业务的境内外布局是否对公司业务协同性产生影响

（1）发行人各业务间协同配合情况

A、公司业务发展脉络与协同性

公司以药物研发后期阶段为切入点，起家于生物分析，并逐步横向拓展至数据统计分析、DMPK、临床运营服务等业务；纵向延伸至药物分析、原料药与制剂的 CMC 业务。

公司目前已形成以生物分析、药物分析业务为核心，按照生命科学、CMC 两大业务板块维度分别拓宽服务范围，形成协同发展的业务布局。生物分析、药物分析的开展能够使公司抓住药物研发流程中药物与机体间的相互作用、药物本身两个维度的最核心、含金量最高的核心环节之一，形成良好的协同效应。其协同性主要体现在两业务的开展均基于检测技术，在技术平台的应用上具有共通性，在 GLP、GMP 监管体系的理念具有一致性。

生命科学板块方面，公司成立于 2015 年，抓住了当时国家仿制药一致性评价政策背景下的市场机遇，大力拓展国内化学仿制药 BE 服务，在生物分析细分领域积累了一定优质客户资源、树立了良好的口碑。2019 年底，公司开始介入数据统计分析业务，该业务作为生物分析业务的后一阶段，与生物分析业务形成了良好的承接与协同关系。同时，作为两业务板块研究结果呈现的相关报告均属于药品上市申请材料中的重要组成部分。2021 年起，公司由临床阶段向上游延伸至临床前 DMPK 业务，能够于药物研发更早期阶段接触到客户，从而为公司带来更多的业务机会。2022 年起，作为生物分析、数据统计分析的良好补充，公司逐步开展临床运营服务，一方面为临床阶段全流程服务做好准备；另一方面，能够更全面的配合临床前 DMPK 业务。

CMC 板块方面，为了更好的配合当时市场需求度较高的仿制药 BE 业务，

公司于 2018 年开展了制剂业务板块，使客户能够将药物维度的研发打包交由公司完成，实现了生物分析业务与制剂业务板块良好的协同关系。制剂业务的开展为公司全面开展 CMC 业务奠定了坚实的基础。2019 年年初起，公司逐步开展药物分析业务，主要系药物分析业务贯穿整个 CMC 研发过程，是 CMC 业务的重要组成部分。2021 年初，考虑到原料药的需求贯穿于整个药物研发流程，具有较为广阔的市场空间，公司原料药业务起步，并与制剂业务、药物分析业务形成良好的协同关系，形成了 CMC 业务的全覆盖。

B、目前境内境外业务协同性存在的问题与现状

生命科学板块方面，报告期内生物分析业务主要在境内开展，境外客户较少，主要系报告期内生物分析实验室仅在境内设立。公司成立以来，一直在寻找在海外搭建生物分析平台的时机，特别是在收购 Primera 后。然而境外生物分析实验室的建设需要综合考虑境外市场情况、团队建设、跨境技术支持的便捷性、运营成本等多方面因素，并在具备一定客户资源积累的前提下开展才能最大化协同效益，减少沉没成本。同时，最近三年，受市场宏观因素影响，境内生物分析团队与境外 Primera 子公司跨境实地交流、人员互动受阻，导致境外生物分析实验室建设有所延迟，报告期内尚未建立起完备的生物分析实验室。目前，市场宏观经济因素已基本消除，境内外人员来往交流通畅，Primera 的生物分析实验室已基本完成建设，并通过了客户 GSK 的初步现场审计，辉瑞公司（Pfizer Inc.）的现场审计工作亦在洽谈中。未来，除 Primera 上述生物分析实验室外，公司将在海外扩展规模更大的生物分析实验场地，形成中美两地生物分析实验室的协同布局。同时，公司亦计划对 Primera 前期所积累的药物分析客户进行外包服务需求调研，争取获得其生物分析业务的委托。

数据统计分析业务目前境内已逐步形成协同布局，2023 年 1-6 月，数据统计分析业务境内与境外收入占比分别为 14.21%和 85.79%，已打破报告期初全部为境外客户的收入结构。在团队方面，境外团队可以充分利用境内团队的执行人员和产能，提升运作效率，有效降低成本，并开拓了数据统计分析领域里更多的细分业务；境内团队亦得到了境外团队在统计分析整体设计以及与 FDA 沟通等方面的技术支持，形成了较好的协同关系。

CMC 板块方面，报告期内药物分析业务在境内外均有开展，以 Primera 开展

的境外业务为主，境内的药物分析业务属于原料药与制剂业务板块的一部分。受益于 Primera 在药物分析领域多年的客户和经验积累，境外药物分析业务的开展为境内原料药与制剂业务的发展奠定了良好的基础。此外，收购前 Primera 主要以小分子药物分析为主，在收购后，基于 Primera 原有的技术平台，境内团队协助其搭建了大分子药物分析的技术平台，形成了良好的协同关系。近三年，同样受市场宏观因素影响，境内外团队实地交流受阻，技术相互支持相对有限。未来，公司将加大 CMC 业务境内外实地业务交流，实现境内外 CMC 业务的技术、客户资源以及服务能力的优势互补，形成良好的境内外协同。

（2）细分领域客户差异较大的原因及合理性，不同细分业务的境内外布局是否对公司业务协同性产生影响

报告期内，生物分析及药物分析业务板块各自业务板块的主要客户基本稳定，始终与发行人保持着良好的合作关系，并为公司其他业务板块积累了大量潜在优质客户；2020 年，发行人数据统计分析业务客户仅为境外客户 TCM；2021 年，发行人逐步承接除 TCM 外客户的数据统计分析业务；2022 年 6 月起，发行人完成对 TCM 的收购，TCM 的下游境外客户成为发行人的客户，数据统计分析业务亦逐步向境内客户开展业务。

生物分析与药物分析、数据统计分析主要客户差异较大的原因系细分行业面向客户群体不同，生物分析业务目前主要面对国内市场，药物分析与数据统计分析业务目前主要面对国外市场，因此生物分析主要为境内客户、药物分析与数据统计分析客户主要为美国本土公司或跨国制药企业。

随着收购完成，各业务板块协同效应增强，逐渐形成国内外客户互补及技术互补的协同发展局面，给同一客户提供单一服务逐渐演变到提供多重服务的情形，如 Axsome Therapeutics, Inc 最早为数据统计分析业务的客户，后又将部分药物分析业务委托给发行人。如正大天晴药业、天境生物、齐鲁制药、长春金赛药业有限责任公司等原生物分析业务的客户目前已委托公司提供数据统计分析、药物分析、DMPK 等多种业务，体现了各业务板块的协同效应逐步显现。

综上，细分领域客户差异较大具有合理性，不同细分业务的境内外布局不会对公司业务协同性产生影响。

2、报告期内一体化订单的承接情况及其金额

公司一体化服务进程随着业务板块布局的丰富而有序推动、逐步积累。报告期初，公司开展业务的种类及时间相对有限，因此公司所承接的一体化订单数量较少。随着公司横向与纵向业务的延伸拓展，逐渐形成生物分析与药物分析/DMPK/原料药与制剂/数据统计分析/临床运营服务，DMPK 与生物分析/原料药与制剂/数据统计分析，数据统计分析与生物分析/DMPK/药物分析等多方协同，其中，生物分析业务已与公司所有板块业务全部打通。

一体化服务是公司的重要发展战略，公司已具备一体化服务的能力，客户可根据其自身需求选择就同种药物或不同药物的各类业务进行委托研发，如长春金赛药业有限责任公司报告期内共委托公司进行生物分析、DMPK、数据统计分析和原料药与制剂四类业务；恒瑞医药共委托公司进行生物分析、DMPK 与数据统计分析三类业务；辉瑞公司（Pfizer Inc.）共委托公司进行生物分析与药物分析两类业务。

报告期内，公司为同一客户提供一体化服务合同金额（涉及两个及以上业务板块提供服务，后同）共计约 5.5 亿元，各期实现收入金额分别为 7,168.12 万元、9,275.40 万元、15,313.32 万元和 8,160.38 万元，占各期主营业务收入比例约为三成左右，是公司具备提供一体化服务能力的有力体现。

报告期内，公司为同一客户就同一种药物所承接的一体化订单合同金额（含税）共计约 1.1 亿元，各期实现收入金额分别为 254.72 万元、1,918.00 万元、3,013.52 万元和 1,465.96 万元，逐年显著上升，最近三年复合增长率 243.96%，是公司一体化服务成长性的有力体现。具体情况如下：

单位：万元

客户名称	药物名称/ 代号	业务类型	合同/订单金额 (含税)	收入（不含税）			
				2023 年 1-6 月	2022 年	2021 年	2020 年
AXSOME Therapeutics, Inc.	项目 1	数据统计分析、药物分析	1,161.96	35.40	49.44	681.44	52.77
	项目 2	数据统计分析、药物分析	896.51	57.83	192.63	43.52	0.00
	项目 3	数据统计分析、药物分析	184.61	0.00	0.00	0.00	0.00
		小计	2,243.09	93.23	242.07	724.96	52.77
北京福元医药股份有限公司	项目 4	生物分析、临床运营服务	146.16	3.11	25.92	0.00	2.98
北京鑫康合生物医药科技有限公司	项目 5	生物分析、数据统计分析	245.93	71.90	0.00	0.00	0.00
北京亦度正康健康科技有限公司	项目 6	生物分析、临床运营服务	32.21	0.00	29.87	0.00	0.00
杭州嘉因生物科技有限公司	项目 7	生物分析、原料药与制剂	609.11	1.51	369.81	306.20	0.00
杭州梧桐树药业有限公司	项目 8	生物分析、原料药与制剂	96.50	13.03	0.92	0.00	0.00
湖州依诺唯新药物制剂有限公司	项目 9	DMPK、原料药与制剂	254.17	0.00	0.00	0.00	0.00
江苏恒瑞医药股份有限公司	项目 10	生物分析、数据统计分析	193.01	7.53	0.00	0.00	0.00
江西惠宠科技有限公司	项目 11	DMPK、原料药与制剂	196.45	5.88	2.90	0.00	0.00
江西青峰药业有限公司	项目 12	生物分析、数据统计分析、 临床运营服务	600.14	0.00	511.92	50.92	0.00

客户名称	药物名称/ 代号	业务类型	合同/订单金额 (含税)	收入(不含税)			
				2023 年 1-6 月	2022 年	2021 年	2020 年
旷宇博捷医药科技 (上海)有限公司	项目 13	DMPK、生物分析	9.38	2.31	6.55	0.00	0.00
齐鲁制药有限公司	项目 14	DMPK、生物分析	198.90	38.49	125.38	100.79	0.00
	项目 15	DMPK、生物分析	140.96	8.27	6.43	55.05	35.30
	项目 16	DMPK、生物分析	478.77	166.13	52.05	30.53	0.00
	项目 17	DMPK、生物分析	52.13	49.18	0.00	0.00	0.00
	项目 18	DMPK、生物分析	37.96	-3.98	16.79	0.00	0.00
		小计	908.73	258.09	200.65	186.36	35.30
上海弼领生物技术 有限公司	项目 19	DMPK、生物分析	206.95	19.47	106.81	0.00	0.00
上海迪赛诺生物医 药有限公司	项目 20	生物分析、原料药与制剂	141.06	0.00	0.00	116.32	15.16
上海复旦张江生物 医药股份有限公司	项目 21	生物分析、原料药与制剂	114.55	0.00	17.50	91.39	0.00
上海朗昇生物科技 有限公司	项目 22	生物分析、原料药与制剂	128.79	-51.03	77.80	91.17	0.00
上海信致医药科技 有限公司	项目 23	生物分析、原料药与制剂	681.54	172.17	335.74	93.98	0.00
四川至善唯新生物 科技有限公司	项目 24	生物分析、原料药与制剂	14.29	32.23	0.00	10.57	0.00
天辰生物医药(苏 州)有限公司	项目 25	DMPK、生物分析	151.59	-11.78	22.71	0.00	0.00

客户名称	药物名称/ 代号	业务类型	合同/订单金额 (含税)	收入(不含税)			
				2023 年 1-6 月	2022 年	2021 年	2020 年
天境生物科技(上海)有限公司/I-Mab Biopharma Co.,Ltd.	项目 26	生物分析、药物分析	0.73	0.00	0.00	0.00	0.00
	项目 27	生物分析、药物分析	843.79	321.22	240.43	95.18	36.14
		小计	844.52	321.22	240.43	95.18	36.14
长春金赛药业有限责任公司	项目 28	DMPK、数据统计分析	68.86	22.72	42.25	0.00	0.00
	项目 29	DMPK、生物分析	98.64	2.83	0.00	0.00	0.00
	项目 30	生物分析、数据统计分析	626.47	80.41	264.95	81.15	62.55
	项目 31	DMPK、生物分析	462.17	172.43	171.76	0.00	0.00
		小计	1,256.14	278.38	478.95	81.15	62.55
浙江诚意药业股份有限公司	项目 32	DMPK、原料药与制剂	497.00	0.00	6.82	9.22	0.00
	项目 33	生物分析、原料药与制剂	95.05	-37.74	13.23	60.58	49.81
		小计	592.05	-37.74	20.05	69.81	49.81
浙江智达药业有限公司	项目 34	DMPK、生物分析	497.27	115.21	43.91	0.00	0.00
正大天晴药业集团股份有限公司	项目 35	生物分析、数据统计分析	188.94	0.00	33.01	0.00	0.00
	项目 36	生物分析、数据统计分析	52.49	0.00	49.52	0.00	0.00
		小计	241.43	0.00	82.53	0.00	0.00
正大天晴药业集团 南京顺欣制药有限	项目 37	生物分析、数据统计分析	317.58	110.66	0.00	0.00	0.00
	项目 38	生物分析、数据统计分析	320.16	22.14	196.48	0.00	0.00

客户名称	药物名称/ 代号	业务类型	合同/订单金额 (含税)	收入（不含税）			
				2023 年 1-6 月	2022 年	2021 年	2020 年
公司		小计	637.74	132.79	196.48	0.00	0.00
西藏海思科制药有限公司	项目 39	生物分析、数据统计分析	40.73	38.43	0.00	0.00	0.00
合计			11,083.54	1,465.96	3,013.52	1,918.00	254.72

注：部分生物分析业务收入金额大于合同金额，主要系样本实际检测数量大于合同约定数量所致

3、发行人对未来业务布局的安排及计划

未来三年，在全球医药行业快速发展和药物需求快速增长的大趋势下，公司将牢牢抓住医药外包服务行业的发展机遇，通过内生增长和外延扩张的方式，以医药外包服务一体化、国际化为核心，持续优化业务结构，继续拓展完善 CRO 产业链上下游，达到公司业务可持续发展的目标。具体如下：

（1）对于生命科学板块，公司将继续保持在临床生物分析的领先优势，积极布局基因治疗、ADC 等行业前沿治疗药物以及业界服务产能不足的疫苗领域，加大研发投入，有效形成高门槛、高含金量的生物样本检测技术。针对数据统计分析业务，公司仍将通过自创的软件开发平台技术，进一步提升统计分析服务能力，为客户提供高效的解决方案。对于新开展的 DMPK 业务，公司将提高在药理、药效动物模型的服务能力；对于新开展的临床运营服务业务，公司将继续加大对该部分新领域的投入，能够为客户真正实现自临床前至临床阶段的打包式服务，节约资金、沟通成本的同时提高药物研发成功率。

（2）对于 CMC 板块，公司将继续发挥在药物分析领域的先发优势，坚持仿创结合，加大 API 及制剂技术平台的研发投入，包括创新剂型的平台建设以及建设 CDMO 能力，以实现自临床前研发至商业化生产的整体打包服务。

（3）加强国内外业务的协同发展，进一步提升国际化业务能力。收购美国 Primera 与 TCM 两家子公司后，公司海外业务及客户群体与国内高度互补，具有较大的协同发展空间。Primera 在药物分析领域优势显著，提供包括大小分子、细胞及基因治疗药物的全方位的分析服务，而国内子公司该板块业务相对起步较晚，公司计划未来通过中美两地的人员及技术交流，Primera 将帮助国内子公司迅速弥补相应业务板块的不足。同时，国内技术领先的生物分析领域 Primera 尚未深入开展，公司计划帮助 Primera 在生物分析领域迅速提高技术能力与市场竞争力。TCM 与国内的数据统计分析团队在技术细分领域同业互补，公司计划采取同样措施加强中美两地的技术力量。Primera 与 TCM 的 200 多家客户群体多为欧美客户，客户粘性强，与国内业务的客户群交叉较少，国内业务部门未来将加强与美国子公司的客户商务交流，以期国内的 CMC、DMPK 和生物分析业务更快更强地渗透国际市场。

(4) 在内生式扩张的基础上，公司亦考虑外延式扩张，适时并购具有高水平技术、良好而悠久的国际化客户基础的国际优质轻资产公司。

(五) 结合发行人拥有专利成果、主要服务药物方法学开发情况、同行业可比公司对相关药物的检测分析能力，说明生物分析、药物分析及数据统计分析的研发技术门槛、发行人相关研发能力、技术储备、研发成果与业务的关联度，相关方法学研究成果保护措施，是否对核心技术人员存在依赖；结合前述情况进一步说明发行人的技术优势

1、发行人拥有专利成果、主要服务药物方法学开发情况、同行业可比公司对相关药物的检测分析能力

(1) 发行人专利成果情况

发行人自成立以来，始终将技术发展与创新作为公司发展的重要驱动力，并注重研发能力的不断提升。专利方面，截至 2023 年 6 月 30 日，发行人及其子公司共拥有 69 项境内授权专利，其中发明专利 3 项，实用新型专利 66 项，境内专利主要用于生物分析、DMPK、原料药与制剂业务；公司及其子公司不拥有境外专利。

截至本问询回复函签署日，发行人共有 24 项专利正在申请，包含 2 项发明专利，其中发明专利“一种莫西沙星杂质 RC-4 的制备及纯化方法”（2023 年 3 月发明专利申请已公示）为公司成功开发出的 RC-4 杂质（莫西沙星 USP 药典专属杂质）的大量制备方法，为国内首次，该专利应用了发行人所开发的以药物降解以及固相萃取为核心技术的药物杂质制备流程，解决了长期以来由于其产生原因及制备条件不明给莫西沙星的质量研究及仿制药注册申报工作带来的困难。

发行人所处的 CRO 行业自带研发属性，核心技术主要为应用类技术，专利数量与公司技术水平并无直接关联。公司核心业务生物分析与药物分析的重要知识产权成果为业务开展过程开发的生物分析与药物分析方法，分析方法的好坏决定了检测结果的可靠性和研发周期，而研发团队的项目经验积累、仪器设备的灵敏度和质量管理体系的完善程度等，综合决定了一个检测平台方法开发的能力，体现了公司的综合竞争能力。因此，除专利外，发行人在为客户提供全方位药物研发服务的过程中，依托其成熟的研发体系、较强的研发能力在研发实践中积累

了大量的经验及方法论（“技术诀窍-know-how”）。

（2）主要服务药物方法学开发情况

发行人各业务板块中，药物方法学主要涉及生物分析与药物分析业务。在上述业务领域，发行人具有较强的药物方法学开发水平与客户服务能力。经过多年的发展与创新，发行人积累了丰富的实践经验，掌握了一系列方法论与技术诀窍。

生物分析方法学开发方面，发行人已经拥有了包含 LC-MS/MS 液质联用平台、配体结合试验平台、中和抗体细胞实验平台、酶联免疫平台、流式细胞平台、q-PCR 平台在内的多个领先的技术平台，业务重心从创立初期以小分子、仿制药为主，已逐渐转型成为小分子、大分子及基因药物全覆盖，可服务各类药物的方法学开发，药物类型涵盖单抗/双抗/多抗、ADC、多肽类药物、PROTAC、寡聚核苷酸、基因治疗、细胞治疗、溶瘤病毒药物及血液制品等，同时囊括口服片剂、舌下片、吸入剂、注射剂、混悬液等多种剂型，可应用于肿瘤、免疫系统、心血管、神经系统、消化系统、呼吸系统、泌尿系统等多个适应证领域。

药物分析方法学开发方面，发行人拥有精麻类药物分析平台、细胞基因药物分析平台、基因毒性杂质平台、蛋白/多肽类药物分析平台等全面的药物分析平台，覆盖小分子、大分子、细胞、基因药物等多种药物类型，具有丰富的方法学开发经验与国际化服务能力。

截至 2023 年 6 月 30 日，公司生物分析业务已累计完成 130 余项生物创新药及生物类似药、170 余项化学创新药、840 余项仿制药一致性评价临床样本分析，累计建立近 1,000 种生物分析方法，其中 400 余项具有独立自主知识产权；药物分析业务已累计建立 400 余项分析方法。上述研究成果也为公司积累长期稳定的客户、赢得市场认可奠定了良好的基础，亦是公司能够在行业内具有差异化竞争优势的重要保证。

（3）同行业可比公司对相关药物的检测分析能力

同行业可比公司均未在公开渠道披露其对于上述药物的具体检测能力，仅披露药物服务能力及药物研发投入方向，具体情况如下：

公司名称	药物服务能力	药物研发投入方向
药明康德	服务范围涵盖化学药研发和生产、生	进一步加强对于靶向蛋白降解技术

公司名称	药物服务能力	药物研发投入方向
	物学研究、临床前测试和临床试验研发、细胞及基因疗法研发、测试和生产等领域	(PROTAC)、寡核苷酸药、多肽药、偶联药物、双抗、细胞和基因等新分子类型的服务能力
康龙化成	可服务药物类型涵盖小分子化学药、大分子生物药、细胞和基因治疗产品等	在原来以小分子药物为主的研发服务平台之上，全力拓展大分子药物及细胞与基因治疗等研发服务能力的建设
美迪西	建立的系统分析方法包括小分子（化学药物、PROTAC、天然产物、中药、小分子生物标志物）生物分析平台、大分子和新生物技术药物（重组蛋白、多肽、单克隆抗体、ADC、核酸及疫苗、细胞治疗、细胞因子、免疫原性）生物分析平台	进一步完善晶型研究服务平台，同时加强小核酸药物，多肽药物制剂领域技术平台建设；加快小核酸药物临床前药代动力学及安全性评价研究；强化肿瘤免疫药效评价、吸入及眼科药物评价、核酸药物评价、细胞基因治疗产品及抗体等生物技术药物的临床前研究整合评价等技术平台建设
阳光诺和	着重于抗体药物、细胞及基因治疗产品、血液制品、核酸类药物、疫苗等的 PK/PD 大分子生物分析；行业经验涉及肿瘤、呼吸、消化、内分泌、心脑血管等常见疾病领域	在创新药方面，在研产品主要应用在镇痛、肾病与透析、肿瘤辅助、心脑血管、抗菌用药等适应症领域；在改良型新药方面，在药物传递系统上开展技术研发及产业转化研究，以长效微球制剂、缓控释制剂等为研发重点；在仿制药方面，在研产品重点包括复杂注射剂、多肽制剂、局部递送与透皮吸收药物、儿童用药、罕见病用药及其他特殊制剂等。

数据来源：可比公司定期报告、募集书等公开资料

2、生物分析、药物分析及数据统计分析的研发技术门槛、发行人相关研发能力、技术储备、研发成果与业务的关联度

（1）生物分析、药物分析及数据统计分析的研发技术门槛、发行人相关研发能力、技术储备情况

发行人所从事的生物分析、药物分析及数据统计分析业务通常需要对于公司研发技术能力、技术平台水平、研发技术人员经验、对于各类药物的理解等方面有较高要求，具有较高的研发技术门槛。发行人经过多年的发展与创新，积累了丰富的实践经验，掌握了大量领先的实验方法，研发能力能够满足各类药物的检测分析需求，并具备了丰富的技术储备。具体情况如下：

业务类型	技术门槛	研发能力与技术储备
生物分析	➤ PK 检测：在进行 PK 分析时，通常需要考虑到药物剂量、给药途径、药物类型、药物稳定性等多个方面，因此公司需要对于各类药物，尤其是复杂药物的特性有较为成熟的理解，从而能够选择合适的平台、条件进行分析研究，并能够在问题发生后提出合理的解决和优化方案，保证 PK 检测的顺利开展； ➤ ADA 检测：ADA 检测具有一定技术难点，如：①需要提前判断可能造成干扰的靶点，以及如何去除靶点干扰；②根据不同的药物结构，解决基质效应以及预存抗体的问题，并针对预存抗体阳性率比较高的药物建立阈值；③根据药物给药剂量，选择合适的方法提高药物耐受；④如何对药物进行标记，并保证标记的稳定性等。上述技术难点对于企业的综合能力提出了较高要求，形成了一定的技术门槛； ➤ Nab 检测：公司需要根据药物作用机制，选择合适的平台及实验条件进行 Nab 检测，从而兼顾信号窗和灵敏度，使方法更为稳健；同时，Nab 检测亦需考虑靶点干扰和药物干扰的问题； ➤ 生物标志物检测：大分子药物需要检测的生物标志物的种类通常很多，比如需要检测免疫细胞表型、受体占位、总靶点或者游离靶点浓度、多因子检测、酶活等。检测单位需根据不同的要求、靶点不同的浓度选择合适的平台和方法结构来进行标志物的检测。对于流式实验，还需要考虑运营和检测成本，采用不同的样本保存方式； ➤ 细胞基因治疗药物：细胞基因治疗药物在生物分析领域较为新兴，具有一定的技术难度，具体如下： ✓ 对于细胞基因治疗药物，一般都需要采用 qPCR 方法定性或者定量检测药物的分布和脱落，如何使方法灵敏度能达到 5 copies/ul 或者 50 copies/ug 基因组 DNA，使各个基质，如血液、尿液、粪便等各种基质的回收率满足要求，是 qPCR 实验过程中需要解决的难题。另外，由于业内对于 qPCR 方法如何进行验证并无明确的指南，只能综合白皮书或者文献确定验证方式； ✓ 对于 AAV 以及溶瘤病毒药物，一般都有比较高比例的预存抗体，如何建立适合于研究药物的抗病毒抗体以及抗病毒中和抗体检测方法，具有一定技术难度； ✓ AAV 药物通常需要采用 ELISpot 方法检测个体对于病毒的免疫反应，但对于 ELISpot 实验如何进行验证，现无明确的指南，只能综合白皮书或者文献确定验证方式	➤ 发行人具有成熟的大分子和小分子生物分析平台，能够对于不同类型的药物选择合理、适用、先进的实验方法进行 PK、ADA、Nab、生物标志物检测等，满足各类药物的生物分析需求； ➤ 目前发行人已累计完成 130 余项生物创新药及生物类似药、170 余项化学创新药、840 余项仿制药一致性评价临床样本分析，累计建立近 1,000 种生物分析方法，其中 400 余项具有自主知识产权，积累了丰富的实践经验和技術诀窍。特别在基因治疗领域，截至 2023 年 6 月底，国内共有 22 款 AAV 基因药物 IND 申请获批，公司承接了其中 10 款基因药物的生物分析业务，具有明显的先发优势

业务类型	技术门槛	研发能力与技术储备
药物分析	➤ 由于药物产品的结构复杂,定性及定量分析需要多种手段,分析过程通常会遇到较大挑战,因此药物的分析研发对企业的技术平台与质量控制体系水平、核心研发人员的综合研发能力和背景等有一定要求; ➤ 在进行药物分析时可能会遇到辅料干扰吸附、稳定性问题等,需要先进的液相色谱、质谱、蛋白酶切技术、电泳技术、ELISA 技术、细胞等技术平台的支持,从而保证分析过程的顺利进行	➤ 发行人具有适用于多类药物的反相色谱、离子交换色谱、体积排阻色谱、质谱等多种分析方法的开发、验证能力,以及色谱分析平台、理化分析平台、质谱分析平台、制剂分析平台、杂质制备平台等领先的技术平台; ➤ 发行人能够以专业、高效以及科学的技术能力为客户提供药物申报工作中,与分析和质量相关的各项研究工作;已累计建立 400 余项分析方法与技术诀窍
数据统计分析	➤ 在进行临床试验中的数据统计分析时,通常需要相关人员具备扎实的统计学技能外,还要了解药学、医学、生物学等领域的知识,对各类疾病有较深的理解,以便对数据进行合理的整理和分析; ➤ 统计分析模型的水平和方案独立设计能力也是决定数据统计分析效果的重要因素,需要合理结合生存分析、随机化试验设计、多重变量分析等统计分析方法和软件,同时需要熟知药物研发的过程和相关法规,以确保统计分析的合理性和合规性	➤ 发行人结合临床方案,设计了具有创造力的统计方案模型; ➤ 随着各药物领域的项目数量逐渐增加,公司对于药物的理解和统计模型的运用熟练程度亦随之增强,并可以基于项目积累不断优化自有模型

（2）研发成果与业务的关联度

报告期内，发行人主营业务收入均来自于核心技术服务的销售收入，核心技术已充分实现产业化，由核心技术相关的服务实现的营业收入比例较高且稳定。公司是一家医药研发外包服务提供商，主要为客户提供研发相关的高质量、高效率的临床前 DMPK、临床阶段生物分析、数据管理与统计分析及药学研究（CMC）等药物研发服务，业务性质与研发高度关联，因此发行人的研发成果也均与业务相关联。

具体研发上，公司会针对部分前沿、技术难度较大的领域进行研发，研发成果在产出后虽不一定能够立即应用于在手业务，但发行人可以在研发项目中积累大量的实践经验和技术诀窍，并在未来承接业务时，直接运用前述研发成果与技术经验，可以节省大量额外的精力、物力。因此，发行人研发成果、实践经验与方法均与业务高度关联。

3、相关方法学研究成果保护措施，是否对核心技术人员存在依赖

（1）相关方法学研究成果保护措施

发行人对于业务开展过程中产生的相关方法学研究成果采取了一系列保护措施，包括但不限于：

1）与核心技术人员签订《保密、知识产权协议》及《竞业禁止协议》，并在研发技术人员业务学习过程中进行保密教育；

2）采取一系列激励措施保障核心技术人员的稳定；

3）加强日常经营管理中保密制度建设，在公司保密制度中包括相关研究成果的保密管理制度，并严格落实保密制度，执行保密程序；

4）注重对于电子材料的管理，严格管理向外传输的资料，员工电脑设备若开通 USB 端口需逐级审批并定期回顾，避免重要材料被拷贝导出；

5）项目所涉及的各种实验记录、报告等检测资料，由相关人员集中管理，严格执行档案借阅制度，经审批后方可借阅。

（2）是否对核心技术人员存在依赖

发行人围绕生物分析、药物分析等领域发展的需求，通过自身多年积累的丰富经验形成了多个领先的核心技术平台及质量管理体系，具有系统化、模块化等特点，此外，CRO 行业对于法规的依从度较高，需要研发团队的长期合作、精密仪器设备的辅助、全面有效的内部质量控制体系以确保试验过程的合规性、质量和数据的准确性。因此，发行人对于个别研发技术人员的技术和经验依赖程度有限。

针对核心技术人员，发行人采用激励与保护措施并行的方法，通过工资奖金、员工持股的方式进行激励的同时，亦与核心技术人员签订了保密协议与竞业禁止协议，在保证核心技术人员稳定的同时，也对公司相关成果形成了有效保护。

综上，发行人已经形成了完善的平台运作体系和质量管理体系，建立了技术能力突出、实践经验丰富的研发团队，并且拥有成熟的研发技术人员培养体系。因此，发行人对于其核心技术人员不存在依赖。

4、结合前述情况进一步说明发行人的技术优势

（1）领先的技术平台

由于药物的结构、特性各异，在生物分析、药物分析、数据统计分析等业务开展时需要公司对于各类药物具有较深的了解，在技术平台、研发技术人员专业能力、质量管理体系等方面具有一定的研发技术门槛。

成立至今，发行人凭借着其专业且经验丰富的研发团队、符合多种国际质量标准的质量控制体系等，在生物分析、CMC 等业务领域形成了多个领先的核心技术平台及质量管理体系，针对技术难度高的领域具有丰富的经验，药物类型涵盖化学药、PROTAC、单抗/双抗/多抗、ADC、多肽类药物、寡核苷酸、基因药物、细胞治疗、溶瘤病毒药物及血液制品等，同时囊括口服片剂、舌下片、吸入剂、注射剂、混悬液等多种剂型，可应用于肿瘤、免疫系统、心血管、神经系统、消化系统、呼吸系统、泌尿系统等多个适应证领域。

（2）充足的行业实践经验

公司与 NMPA 高级研修学院自 2017 年起定期合作开办临床试验生物样本分析技术与质量管理培训班，截至报告期末已成功合作开展 10 期培训，为整个行业培养了近 480 名优秀人才，公司在为行业输送人才的同时，也能够通过交流拓

展视野，汲取经验。

报告期内，公司累计为包含全球药企巨头与知名生物技术企业创新型在内的 700 余家客户提供过研发外包服务，累计完成 130 余项生物创新药及生物类似药、170 余项化学创新药、840 余项仿制药一致性评价临床样本分析，积累近 1,000 种生物分析方法，其中 400 余项具有独立自主知识产权，具有丰富的行业经验和高质量的国际化服务能力。

（3）丰富的技术储备

发行人通过服务客户、药物种类的不断增加，建立健全了大量方法学与分析技术平台，具备了适用于各类药物的开发、检测、分析及验证能力，能够满足各类药物的检测需求。此外，通过研发项目的开展，发行人积累了大量的研究成果与实践经验，掌握了一系列技术诀窍，为未来的业务扩张积累了必要的技术储备，也为公司快速发展提供了技术支撑。

（4）创新药领域的先发优势

发行人凭借较强的技术水平，建立并验证了 ELISPOT、qPCR 及凝血因子检测等技术平台，并协助多个客户完成创新药的开发工作，在创新药领域建立了一定的先发优势。

截至 2023 年 6 月底，全球已有 6 款 AAV 基因疗法获批上市，国内尚无 AAV 基因疗法药物获批上市。截至 2023 年 6 月底，国内共有 22 款 AAV 基因药物 IND 申请获批，公司承接了其中 10 款基因药物的生物分析业务。

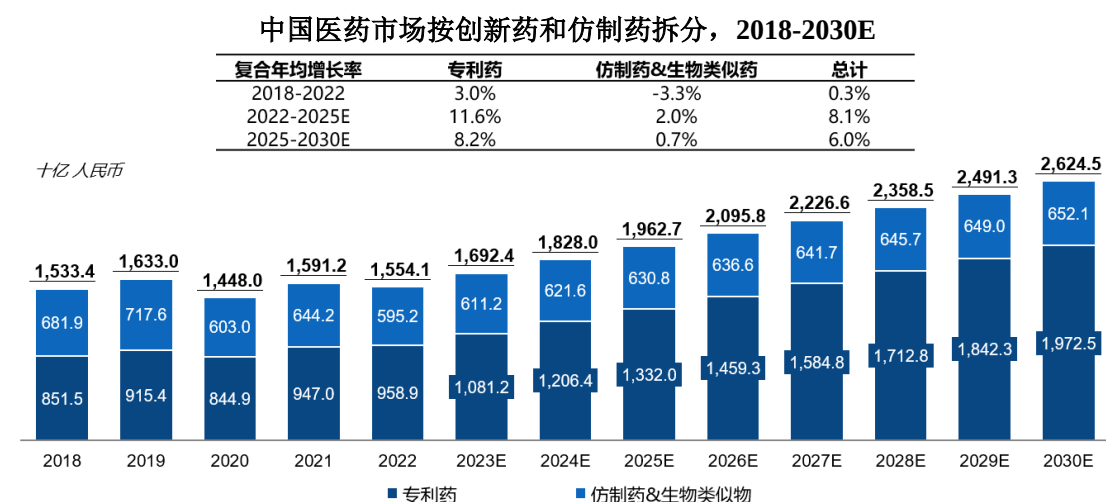
（5）专业人才优势

发行人的业务性质与研发高度相关，而人才是研发工作能够顺利进行的基础保障，专业能力过硬且稳定性高的研发团队能够助力公司的可持续经营与发展。公司自成立以来积累与培育了大量经验丰富的技术人才，公司管理团队及项目负责人均有丰富的 CRO 企业或药企工作经验，能够洞察行业技术趋势，预先精准布局，确保公司技术层面的领先性。截至 2023 年 6 月 30 日，发行人共有研发技术人员 542 人，占员工总人数的 80% 左右。近年来，发行人通过新设、收购符合公司发展战略的境内外子公司，也获得了在各个药物研发服务领域具备独特优势的技术人才和资源，建立了研发技术人才优势。

（六）结合下游创新药、仿制药发展趋势、相关药物开发难点及技术门槛、发行人研发方向、研发技术储备情况，说明发行人提供生物分析、药物分析、数据统计分析及 DMPK 业务对不同类型药物研发的差异及技术创新性体现；目前发行人在基因药物、HPV 等创新药上形成的开发优势能否持续，相关开发优势给发行人报告期带来的业务增速是否与其他药物存在显著差异

1、下游创新药、仿制药发展趋势

在目前的国内外医药市场中，创新药占据了相对主导的位置，医药企业更加关注研发产品的临床价值、创新性及其差异性。国内市场方面，得益于利好创新药物的行业政策、医疗保险的动态调整、研发开支增加等原因，有更多的企业将精力置于创新药开发，创新药市场规模也在快速增长。根据弗若斯特沙利文分析，2022 年中国创新药市场规模为 9,589 亿人民币，预计未来将分别以 11.6%和 8.2%的复合年增长率增长，到 2025 年和 2030 年分别可达 13,320 亿人民币和 19,725 亿人民币；而仿制药市场规模则从 2022 年的 5,952 亿人民币，预计未来将分别以 2.0%和 0.7%的复合年增长率增长，到 2025 年和 2030 年分别可达 6,308 亿人民币和 6,521 亿人民币。



资料来源：弗若斯特沙利文分析

国际市场方面，近年来不断有拥有竞争力的新药面世，其良好的销售表现一定程度上带动越来越多的知名制药企业及新兴生物技术公司加大研发投入，从而促进了创新药领域的持续发展。根据英国医疗健康领域的调研咨询机构(Evaluate Pharma)发布最新年度全球生物医药行业发展趋势报告显示，全球生物医药研发支出在 2020 年首次超过 2,000 亿美元，2021 年达到 2,241 亿美元，并且预计后

续研发支出将继续保持稳健的增长态势。

相比于创新药市场，仿制药市场整体增速预计会有所放缓，但更加高质量、高端化的仿制药开发是仿制药市场未来的发展趋势。

2、相关药物开发难点及技术门槛、发行人研发方向、研发技术储备情况说明发行人提供生物分析、药物分析、数据统计分析及 DMPK 业务对不同类型药物研发的差异及技术创新性体现

（1）生物分析业务

近年来，伴随着生物制药的发展，各种新型生物制药产品不断涌现，诸如多特异性抗体、ADC 药物、基因治疗药物、细胞治疗药物、多肽药物等。随着药物的创新程度越来越高，对临床样品生物分析带来的挑战越来越大，已有的分析及检测平台越来越难以满足临床生物分析的需求。不同于临床前动物实验，新型生物制药在临床上首次使用于人体时，由于缺乏既往的经验，对分析方法的准确性及科学性考量要求非常之高。如果检测实验设计缺乏科学专业的考量，则可能会带来检测结果的不准确或者无法真实反应药物在人体的情况，给临床实验以及药物受试者带来风险，同时也会给予研究人员错误的结论，从而影响药物的研究整体走向。

基于上述原因，新药研发过程中，临床生物分析机构在新药研发的过程中十分重要。需要拥有创新且经验丰富、专业的生物分析 CRO 公司参与。在 CRO 生物分析领域，发行人凭借强大的人才团队、丰富的项目经验、前瞻性的技术平台，进行了广泛而充分的核心技术研究布局，建立了较为全面的临床生物分析平台，为客户提供一站式解决方案、专业的生物分析建议、准确快速的分析结果，帮助客户降低新药研发的风险和成本，助力新药快速获得上市。截至目前，发行人已承接并出色完成了多个创新药的临床研究服务，获得客户的认可和好评。

药物在获批之前，需要开展临床试验，化学仿制药需要开展药物临床等效性试验（Bioequivalence, BE），临床受试者先后服用（或其他给药途径）原研药和仿制药，通过生物分析得到药物及其关键代谢物在体内的浓度，推算出各种 BE 核心指标，如果仿制药与原研药各种 BE 核心指标均一致，该仿制药符合获批条件，因此生物分析获得的数据是仿制药临床试验获得的核心数据，也是一款仿制

药是否获批的核心数据。我国是仿制药大国，目前处方药以仿制药为主，生物分析数据的可靠性具有关乎国计民生、人民药物安全有效的战略意义。

创新药大部分药物的临床试验需要开展 I 到 III 期 3 个阶段，I 期临床试验目的是考察药物的安全性，通过入组少量的受试者，根据临床前的试验数据推测，给受试者相对安全的较低的起始剂量，同时通过生物分析检测受试者体内的药物浓度，并观察受试者是否有药物产生的任何毒副作用，如果没有明显的毒副作用，将给下一组受试者加大药物剂量，直到观察到提高给药剂量后而体内药物浓度不再相应增加，或受试者出现了明显的与药物相关的毒副作用为止，这就是药物剂量爬坡试验。在药物爬坡试验阶段，生物分析产生的数据是临床试验医生决定是否开展下一个剂量组试验的核心根据。通过 I 期临床试验确定了药物的安全剂量，II 期临床试验则是初步考察药物的疗效并进一步考察药物的安全性，为 III 期临床试验的设计和给药剂量提供依据。在 II 期临床试验阶段，一般会设置 2 到 3 个剂量组，观察剂量与药效的关系（量效关系）及毒副作用，同时，生物分析检测到的人体内药物浓度用来确证临床观察到的量效关系。III 期临床试验根据 II 期临床试验产生的数据选择合适的剂量并开展大规模验证性临床试验，其取得的临床有效性和安全性数据经过统计学分析后，提供给国家药监部门，作为新药是否可以获批上市的核心依据。III 期临床试验多为双盲试验（病人和医生均不知病人所给的药物是实验药还是对照药），因此，为了确保临床试验质量，生物分析获得的病人体内药物浓度可以佐证病人是否接受了正确的药物及剂量。

因此，无论是仿制药还是创新药，在药物研发的早期直至药物批准上市，作为科学家的“眼睛”，生物分析为药物研发提供核心的药效和安全性数据，是药物研发必不可少的环节。

生物分析除了在药物研发过程中充当“眼睛”的重要角色，其牵涉的技术平台和技术难度也相当之高，这一点与 IVD 检测非常不同：IVD 检测方法是经过监管机构批准的标准方法，IVD 检测机构按国家批准的方法重复即可，通常使用自动化的设备自动完成样品分析，而不需要方法学的开发；但针对药物研发的生物分析，因药物的结构特殊性，每一种药物都需要独特的检测方法，而创新药的检测更是无先例可以参考，需要生物分析机构去逐个开发方法，开发方法的速度与开发出的方法的可靠性对药物研发产生极大影响，因此，生物分析机构的技术

能力决定了其市场竞争力。发行人成立于 2015 年，生物分析开展的时间远远晚于药明康德等一批国内外头部 CRO，经过几年的努力，发行人在临床生物分析领域在 2022 年已经上升至行业第二，充分体现了发行人的技术竞争力。发行人的技术领先性在小分子药物、生物药、生物标志物以及药物研发最前沿的基因治疗药物的生物分析都有出色的表现：

药物类别	研发难点及技术门槛	研发方向及服务能力	研发技术储备	差异及技术创新性
小分子特殊剂型	➤ 吸入制剂属于局部给药制剂,药物首先进入肺循环然后再进入全身循环,且吸入制剂具有给药剂量低的特点,因此血液中的药物浓度极低,检测仪器需至少应用 API6500+ 系统或 Triple Quad 7500 系统,且样品前处理需采用离子交换型的固相萃取 (Solid Phase Extraction, SPE)。因此,吸入制剂的生物样品分析过程中要特别注意防止污染的发生; ➤ 虽然脂质体药物制剂的稳定性总体较好,但经体内注射后,体循环中的脂质体稳定性变差,如采样后处理不当可造成脂质体包裹的药物在体外大量释放,致使无法同时准确测定血样中游离与脂质体包裹的药物,体内脂质体包裹的药物浓度可数百倍于游离药物浓度,即便脂质体在体外破裂造成的包裹药物微量释放,也可对游离药物的 PK 浓度测定造成巨大影响,比如对于包封率为 99%的脂质体药物,如脂质体包裹的药物释放 1%,则会对游离药物的 PK 测定造成近 100%的影响	➤ 针对特殊剂型,发行人可对各类吸入制剂(口腔吸入制剂与鼻喷制剂)及脂质体项目(如盐酸多柔比星、伊立替康、两性霉素 B)提供生物分析支持	➤ 发行人已完成了 40 余个吸入剂的临床生物样本检测项目,其中一个品种的检测灵敏度高达 0.075pg/mL; ➤ 对于脂质体项目,发行人已完成盐酸多柔比星、伊立替康、两性霉素 B 三个品种的方法学开发验证工作,并成功支持多项临床生物样本检测工作	➤ 发行人的吸入制剂生物分析平台自建立之时,已经将系统防止污染的措施考虑进去,包括实验室的通风系统设计、各个功能区块的合理隔离并按照一定的顺序划分,同时也开发了在样品前处理和检测过程中一整套防止污染的措施; ➤ 针对脂质体项目,发行人自行开发并配制了专属的稳定剂配方,在生物样品采集离体后立即加入,有效稳定了生物样本中脂质体的包裹形式,杜绝在样本处理和测定当中的“突释”现象,并利用 SPE 技术对生物样本中的脂质体包裹药物和游离药物进行了完全分离,同时此举也避免了在临床采样现场即时采样即时处理的情况,大大减少了临床运营的成本,降低在医院现场处理样品带来的不确定性与风险
抗体类药	大分子药物的生物分析在技术层面具有一定难	➤ 对于不同靶点、不同结构类型	➤ 发行人已经进行了	对于抗体药物,生物分析的

药物类别	研发难点及技术门槛	研发方向及服务能力	研发技术储备	差异及技术创新性
物	度，需要经验丰富的人员进行方法开发，从而适应不同的药物的检测需求。难点主要体现在以下方面： ➤ PK 检测：对于不同剂量，不同给药途径的药物，需要考虑选择什么平台检测；对于不同的药物，需要考虑检测哪种形式的药物；对于复杂的药物，还需要优化条件，使方法的特异性和选择性满足要求。 ➤ ADA 检测：需要提前判断药物是否有靶点干扰，以及如何去除靶点干扰；需要根据不同的药物结构，解决基质效应以及预存抗体的问题；对于预存抗体阳性率比较高的药物，怎么建立阈值；根据药物给药剂量，选择合适的方法提高药物耐受； ➤ Nab 检测：需要根据药物作用机制，选择合适的平台，进行 Nab 检测；Nab 检测中细胞实验比较挑战，需要选择合适的实验条件，才能兼顾信号窗和灵敏度，以及使方法稳健；Nab 同样需要考虑靶点干扰和药物干扰的问题； ➤ 生物标志物检测：大分子药物需要检测的生物标志物的种类通常很多，比如需要检测免疫细胞表型、受体占位、总靶点或者游离靶点浓度、多因子检测、酶活等。检测单位需根据不同的要求和靶点浓度，选择合适的平台及方法结构进行标志物的检测。对于流式实验，则需要考虑运营和检测成本，采用不同的样本保存方式。	的抗体药物，发行人均能进行 PK、ADA、Nab 以及生物标志物的检测。所需要的各种检测平台，发行人已经配备完全。 ➤ 对于抗体药物 PK 检测，发行人可以开发基于 LBA（配体结合实验）原理的各种灵敏度不同的检测方法，比如 ELISA、MSD、SMCxPro 等，检测游离的或者总的药物浓度，采用竞争法、双抗夹心法、桥接法等各种反应形式的方法。 ➤ 对于 ADA 检测，发行人采用酸化、ACE、SPEAD、PandA 等方法提高药物耐受；可以采用桥接法、直接法等结构形式的方法，实验过程可以采用均相反应法或者逐步反应法；对于靶点干扰，发行人可以通过加入特异性试剂，并采用各种反应形式进行去除。 ➤ 对于 Nab 检测，发行人采用细胞或者非细胞竞争法进行检测；对于基于细胞的 Nab 实验，可以采用报告基因、磷酸化蛋白、细胞增殖，细胞杀伤，ADCC，细胞因子释放等方法。 ➤ 对于生物标志物，发行人可以	近 100 个单抗/双抗/多特异抗体药物的生物分析，对于 PK、ADA、Nab 和生物标志物的生物分析方法的建立、验证、样本检测积累了丰富的经验； ➤ 对于特殊结构的药物，如纳米抗体、单链抗体、发行人也积累了丰富的经验	创新性主要在于分析方法的创新： ➤ 对于每个药物，其 PK、ADA、Nab 的检测，从早期检测抗体筛选，到检测平台和方法结构的选择，再到方法的建立，都需要根据药物自身的特点，以及关键试剂的特性，进行个性化的开发。即使是生物类似物项目，由于申办方提供的试剂的不同，每个方法都有不同程度的变化，需要逐一建立、优化； ➤ 对于生物标志物检测，每个药物都有不同的检测需求，商业化试剂盒的筛选，或者在商业化试剂盒基础上根据各个项目检测的需求进行的改进、优化，又或是自行建立的方法，都需要有针对性地进行探索研究，开发不同的检测方法

药物类别	研发难点及技术门槛	研发方向及服务能力	研发技术储备	差异及技术创新性
	➤ 其它方面: 大分子药物生物分析的检测指标种类很多, PK、免疫原性、各种生物标志物(如流式, PCR, 凝血因子等)都代表不同的研究方向, 需要对各个领域都较为精通。另外, 大分子的生物分析方法受到的影响因素比较多, 如果验证或者样本检测过程出现任何问题, 也需要有经验的人员及时分析并解决问题, 所以对人员的经验要求较高	采用 LBA (ELISA、MSD、SIMOA、Gyros、Luminex 等发方法), 流式, 细胞实验, 酶活, PCR 等平台进行检测		
ADC 药物	对于 ADC 类药物, 除了上述抗体类药物中提到的技术门槛外, 还有以下需要额外考虑的方面: ➤ 总抗和 ADC 药物的 PK 方法: 需要特别考虑两种方法检测的药物形式, 对于后续 PK 参数拟合的影响, 以及避免该影响的方式; ➤ 游离毒素 PK 方法: 采用 LC-MS/MS 检测需要更为关注药物的稳定性, 尤其是 ADC 分子存在条件下毒素的稳定性, 以最大程度的模拟真实临床样本中毒素分子的稳定性。因此, 需要建立易于临床操作的方法, 增加药物的稳定性, 同时方法的灵敏度需要满足 PK 分析需求; ➤ ADA 检测: 对于 DAR (药物-抗体比) 比较高的药物, 如何确保标记药物的稳定性; ➤ Nab 检测: 对于 ADC 药物, Nab 检测一般需要采用细胞毒性实验。这类方法通常实验周期比较长, 且信号窗较小, 如何避免污染以及边缘效应, 保持细胞状态, 具有一定技术难度	➤ 发行人同时拥有很成熟的大分子生物分析和小分子生物分析平台, 对于不同 Linker (连接子)、毒素、DAR (药物-抗体比) 的 ADC 药物, 发行人均可以进行 PK、ADA、Nab 检测, 满足 ADC 类药物的生物分析需求	➤ 发行人已经进行了 13 个 ADC 药物的生物分析, 其中毒素分子有 5 种, DAR (药物-抗体比) 为 2-8, 对于 ADC 药物的 PK、ADA、Nab 和生物标志物的生物分析, 已积累了丰富的经验; ➤ 发行人的大分子生物分析平台和小分子生物分析平台联合, 可以同时满足 ADC 类药物对于大、小分子检测的需求	以上抗体类药物中描述的创新性同样也适用于 ADC 药物, 另外: ➤ ADC 药物需要开发灵敏度高的游离毒素的检测方法, 而且需要根据不同的药物特性加入不同的稳定剂; ➤ 对于含有不同靶点浓度的 ADC 药物, 发行人选择了不同的结构的方法, 建立了适合各类药物的总抗和 ADC 浓度的检测方法; ➤ 对于细胞杀伤活性比较弱的毒素小分子, 在建立 Nab 检测方法时, 公司也已经克服信号窗小、实验周期久等困难, 成功建立了中和抗体检测方

药物类别	研发难点及技术门槛	研发方向及服务能力	研发技术储备	差异及技术创新性
				法
多肽类药物	➤ PK 检测：多肽的 PK 检测需要根据多肽类药物的特性进行个性化的条件探索及建立,比如多肽类药物具有分子量大、在电喷雾离子源中具备多电性的特征,质荷比下降的情况下,易带来灵敏度及基质效应问题,另外多肽易产生特异性吸附,且溶解度较差,均属于研发技术难点 ➤ ADA 检测：需要综合考虑多肽类药物的标记方法,以及具体采用的实验方法 ➤ Nab 检测：抗体类药物 Nab 检测的难点,同样适用于多肽类药物。另外,对于某些多肽类药物在阳性对照活性低的情况下,提高方法灵敏度难度较大	➤ 发行人采用 LC-MS/MS 方法检测分子量低于 10kDa 的多肽; ➤ 对于 ADA 和 Nab,发行人采用 LBA 和细胞平台进行检测	➤ 发行人已经进行了 20 余个多肽药物的生物分析,包括各种胰岛素类药物、GLP-1 类似物以及其它类型的多肽类药物,最小的多肽仅有 8 个氨基酸,另外对环肽类药物进行了分析; ➤ 发行人的大分子生物分析平台和小分子生物分析平台联合,可以满足多肽类药物对 PK、ADA、Nab 和生物标志物检测的需求	➤ PK 检测中,发行人通过在 LC 流动相中加入特殊的添加剂,使含有多肽分子的喷雾液滴在离子源中的表面张力发生变化,更快的促使其气化(由液相变为气相),从而大幅提高了多肽分子的检测灵敏度 ➤ 对于 ADA 检测,发行人解决了多肽类药物的标记问题,尤其是对于比较小的多肽。对于不同的多肽药物,发行人选择不同结构的方法; ➤ 对于作用靶点为 GPCR 的某些多肽,发行人建立阳性抗体活性筛选方法,筛选出公司自有产权的阳性对照抗体,建立了灵敏度好的中和抗体检测方法。
细胞基因治疗药物	细胞基因治疗药物相对于上述抗体,ADC 和多肽类药物,在生物分析领域比较新,其挑战主要在以下方面: ➤ qPCR: 对于 CGT 药物,一般都需要采用 qPCR 方法定性或者定量检测药物的分布和脱	➤ 发行人采用 qPCR、LBA、细胞免疫反应、酶活实验、流式实验和 LC-MS/MS 方法对各种 AAV 药物、溶瘤病毒、mRNA 药物, CAR-T、干细胞等细胞、基因治	➤ 发行人已进行了近 30 个细胞基因治疗药物的生物分析,其中包括了 17 个 AAV 类药物,4 个溶瘤病毒类药	➤ 对于细胞基因治疗药物,由于监管机构对生物分析领域还没有明确的指南,基因定量检测、细胞免疫、流式检测均只能

药物类别	研发难点及技术门槛	研发方向及服务能力	研发技术储备	差异及技术创新性
	落。如何使方法灵敏度能达到 5 copies/ul 或者 50 copies/ug 基因组 DNA，如何使各个基质，如血液、尿液、粪便等各种基质的回收率满足要求，是 qPCR 实验过程中需要解决的难题。另外，由于业内对于 qPCR 方法如何进行验证暂无明确的指南，只能综合白皮书或者文献确定验证方式； ➤ 对于 AAV 以及溶瘤病毒药物，一般都有比较高比例的预存抗体，如何建立适合于研究药物的抗病毒抗体以及抗病毒中和抗体检测方法具有一定难度； ➤ 细胞免疫反应：AAV 类药物通常需要采用 ELISpot 方法检测个体对于病毒的免疫反应，但对于 ELISpot 实验如何进行验证，业内也暂无明确的指南，需综合白皮书或者文献确定验证方式	疗药物提供生物分析支持	物； ➤ 检测指标包括基因定量检测（病毒分布和脱落）、体液免疫（结合抗体和中和抗体）、细胞免疫、生物标志物、细胞计数、活病毒检测。2 个临床前的研究已经顺利申报临床，其余研究也分别处在 IIT 或者 1-3 期临床研究阶段。	通过文献调研来确定研究标准。 ➤ 对于结合抗体检测，发行人采用新的检测平台和方法，避免传统的方法受不同的个体基质的影响，通过大量的方法探索研究建立的检测方法，结合抗体的阳性率与文献的研究结果一致。

1) 特殊制剂药物（吸入制剂与脂质体制剂）

吸入制剂属于局部给药制剂，药物首先进入肺循环然后再进入全身体循环，且吸入制剂具有给药剂量低的特点，因此血液中的药物浓度极低（pg 级别甚至达到亚 pg 级别），检测仪器需至少应用 API6500+系统或 Triple Quad 7500 系统，样品前处理需采用离子交换型的固相萃取（Solid Phase Extraction, SPE）。吸入制剂的生物样品分析过程中要特别注意防止污染的发生，公司的吸入制剂生物分析平台自建立之时，已经将系统防止污染的措施考虑进去，包括实验室的通风系统设计、各个功能区块的合理隔离并按照一定的顺序划分，同时也开发了在样品前处理和检测过程中一整套防止污染的措施。公司已完成了 40 余个吸入剂的临床生物样本检测项目，其中一个品种的检测灵敏度高达 0.075pg/mL。

虽然脂质体药物制剂的稳定性总体较好，但经体内注射后，体循环中的脂质体稳定性变差，如采样后处理不当，可造成脂质体包裹的药物在体外大量释放，致使无法同时准确测定血样中游离与脂质体包裹的药物，体内脂质体包裹的药物浓度可数百倍于游离药物浓度，即便脂质体在体外破裂造成的包裹药物微量释放，也可对游离药物的 PK 浓度测定造成巨大影响，比如对于包封率为 99%的脂质体药物，如脂质体包裹的药物释放 1%，则会对游离药物的 PK 测定造成近 100%的影响。

针对脂质体项目，公司自行开发并配制了专属的稳定剂配方，在生物样品采集离体后立即加入，有效稳定了生物样本中脂质体的包裹形式，杜绝在样本处理和测定当中的“突释”现象，并利用 SPE 技术对生物样本中的脂质体包裹药物和游离药物进行了完全分离，避免了在临床采样现场即时采样即时处理的情况，大大减少了临床运营的成本，降低在医院现场处理样品带来的不确定性与风险。对于脂质体项目，公司已完成盐酸多柔比星、伊立替康、两性霉素 B 三个品种的方法学开发验证工作，并成功支持多项临床生物样本检测工作。

2) 抗体类药物

不同于小分子化药，大分子生物药（蛋白和多肽类药物）进入生物机体后，特别是重复给药后，生物机体很可能会产生针对该药物的抗体，即抗药抗体（Anti-Drug Antibody, ADA）。ADA 会结合生物药，即药物的 ADA 阳性。ADA

如果结合药物的部位不影响药物与其靶点的相互作用，这种 ADA 阳性对药物疗效没有负面影响；但如果 ADA 结合药物的部位影响到药物与其靶点的相互作用，这种 ADA 可能会造成药物无效或低效，这种 ADA 被称之为中和抗体（Neutralizing Antibody, Nab）。机体内出现 ADA 阳性，特别是出现中和抗体，药物的疗效将受到不利影响，甚至危及病人生命，故 ADA 和 Nab 是大分子生物药临床试验过程中必须要监控的安全性指标。大分子生物药临床试验中，除了像小分子药物一样需要通过生物分析检测药物浓度，还需要通过生物分析检测病人体内是否出现 ADA 和 Nab。ADA 和 Nab 的检测往往具有较高的技术难度，特别是需要用细胞学平台检测 Nab 的方法学是大分子生物分析领域公认的技术壁垒，也是区分大分子生物分析 CRO 实验室技术水平的关键指标。

其他类型的创新药，特别是前沿性的治疗药物，如 ADC、核酸类药物、溶瘤病毒、细胞和基因治疗药物，药物在机体内分布的靶向性、特殊的代谢行为以及机体的免疫系统的相互作用是药物发挥疗效的关键，而药物的这些特异性行为也依赖于技术难度更大、技术门槛更高的生物分析检测。

在临床前和临床研究阶段，除了分析药物及其代谢物，还要分析显示药物与机体相互作用的各种生化指标，即生物标志物（Biomarker）。生物标志物的变化往往反映了药效和疾病的进展情况。许多药物的作用机理就是通过刺激或抑制这些与疾病相关的生物标志物从而达到治疗目的。这些生物标志物的变化是反映药效的关键指标，其临床数据也是药物是否获批的关键性数据。例如低密度胆固醇（坏胆固醇）高的病人有较高的心血管突发疾病的风险，抑制低密度胆固醇就是降胆固醇药物的目标，同时，低密度胆固醇本身也是药物研发需要检测的生物标志物。另外一类生物标志物不是药物本身需要刺激或抑制的生理指标，但与药物疗效的直接关联，例如糖化血红蛋白的高低与 2 型糖尿病直接相关，虽然治疗糖尿病的药物目的不是为了降低糖化血红蛋白，但糖化血红蛋白的变化则直接反映了药物的疗效。更多的生物标志物与疾病的进展高度相关，但不一定完全反映药效和疾病进展，例如肿瘤标志物的变化会比肿瘤体积的变化更早也更敏感，肿瘤指标物的上升往往预示着肿瘤正在进展，相反，肿瘤指标物的下降则预示着肿瘤体积将会缩小，因此在抗肿瘤药物的临床试验过程中，检测肿瘤指标物是通常的做法。为了确保多中心临床试验不同临床机构来源的病人样品的生物标志物的数

据可比性,所有这些生物标志物的检测都是由一个生物分析实验室完成而不是由多个医院的检验科来各自完成。为了能发现更多的与疗效和疾病相关的生物标志物,在临床试验的早期阶段(I期和II期),往往需要检测更多的探索性的生物标志物。探索性生物标志物的检测给生物分析科学家们提出了极高的挑战,这些标志物的检测通常没有先例可以参考,甚至连合适的标准品都难以获得。这些标志物种类繁多,可能是小分子化学物质、也可能是蛋白或多肽、或者某种基因、或者免疫因子或免疫细胞,因此检测需要的技术平台也会相应的非常复杂,普通的生物分析实验室无法完成,只有技术平台和技术积累丰富的综合性生物分析实验室才能胜任此类检测任务。

3) ADC 类药物

抗体偶联药物(ADC)由靶向特异性抗原的抗体和小分子毒素通过连接子连接而成,由于兼具抗体药物的高靶向性以及小分子毒素在肿瘤组织中高活性的双重优点,ADC 药物可高效杀伤肿瘤细胞,较化疗药物安全性更高,较传统抗体类肿瘤药物具有更好的疗效,被誉为能精准靶向肿瘤细胞的“魔法子弹”。

不同于常规抗体药物或化学药物,ADC 类药物为二者的结合体,其生物分析工作需要同时用到生物药检测技术及化学药检测技术。在进行体内浓度检测时,需要区分三种不同的药物形式,且由于三种药物形式存在转化,对其检测方法的选择至关重要。选择不合适的检测方法会导致各形式药物的浓度比例不准确,影响临床判断以及数据解读,也会由于药物半衰期参数等不准确,导致错误的给药间隔,严重影响临床实验。发行人根据不同 ADC 毒素分子的特性,如不同 DAR 值、毒素偶联方式、小分子毒素稳定性等,优化不同的检测形式以及样品保存方式,确保检测结果的准确性和科学性。

体内游离的小分子毒素是 ADC 药物毒性来源之一,小分子毒素的生物分析对 ADC 药物的毒性数据解释极为重要。ADC 药物可能在样品保存以及在分析的过程中脱落产生小分子毒素,样品在保存及分析时需要额外的处理,以免在保存及分析过程中带来小分子毒素的检测结果升高。临床实践中,样品的保存方式还需考虑临床操作的可行性以及便利性,在不给临床实验增加难度的情况下,顺利进行样品的采集和保存十分重要。此外,由于游离小分子毒素在体内浓度非常低,有些小分子毒素,如拓扑异构酶抑制剂类,在血浆中还容易出现不同构型的转换,

这对分析方法的灵敏度、pH 控制、光控制等均有较高的要求。

此外,ADC 药物的免疫原性中和抗体(Nab)分析需使用细胞平台进行检测。不同于常规细胞实验,临床生物样品分析细胞实验需面对诸多困难:如样品的细菌污染带来的假阳性、假阴性结果、不同人体血清成分的复杂性带来的基质效应、体内药物存在时对结果的干扰、细胞毒性杀伤信号窗较小等。这些问题都为免疫原性的考察带来了极大的困难,也是考验生物分析机构技术水平的重要分水岭。

发行人已经建立了 13 个品种的 ADC 药物生物分析经验,涉及了当下流行的 5 种毒素分子,以及不同的 DAR 值的产品,积累了丰富的经验并为客户解决了多项检测过程中的难题,且可提供一站式全面的检测服务(PK、ADA、Nab、Biomarker 等),同时满足客户的检测需求。发行人在细胞平台中和抗体方面经验丰富,是国内最早开始细胞平台中和抗体检测的单位之一,曾帮助多个客户解决在其他单位无法顺利开展的细胞平台中和抗体检测项目,并顺利的协助客户的药物进行上市。

4) 多肽类药物

多肽药物主要来源于内源性多肽或其他外源性多肽,如胰岛素、司美鲁肽等,其主要特点是选择性高、作用浓度低、免疫原性低、生产成本低。近几年来,多功能肽、约束肽、偶联肽、口服肽以及长效化、递送系统等新兴技术的出现,大大推动了多肽药物领域的发展。

多肽药物分子量一般在 1~6kd 之间。使用生物药检测手段检测时,由于相对于大分子药物,其分子量较小,检测无法区分内源性与外源性物质,故一般使用化学药检测手段 LC-MS/MS 进行检测。多肽的 PK 检测需要根据多肽药物的特性进行个性化的条件探索及建立,比如相对于小分子药物,多肽药物具有分子量大、在电喷雾离子源中具备多电性的特征,在质荷比下降的情况下,很容易带来灵敏度及基质效应的问题。同时,多肽也容易产生特异性吸附且溶解度较差,这些都是在样品前处理过程中需要解决的问题。此外,多肽类药物还需进行细胞平台免疫原性研究。在细胞平台的免疫原性研究中,内源性同源多肽的干扰,阳性对照活性低等问题均给分析方法带来较大挑战。

发行人已经进行了 20 多个多肽药物的生物分析,包括各种胰岛素类药物,

GLP-1 类似物以及其它类型的多肽药物。最小的多肽，仅有 8 个氨基酸，另外还有环肽类的药物。发行人的大分子生物分析平台和小分子生物分析平台联合，可以满足多肽类药物对 PK, ADA, Nab 和 Biomarker 检测的需求。

5) 寡核苷酸类药物

寡核苷酸药物是由碱基组成的短链核苷酸化合物，一般长度在 10-30 个碱基对，它是继传统小分子药物和蛋白药物之后的新一代药物分子，该类分子通过碱基互补配对作用于 mRNA，干扰基因的解旋、复制、转录、mRNA 的剪接加工乃至输出和翻译等各个环节，使编码异常的基因丧失功能，进而阻止问题蛋白质的表达，从而发挥基因水平上调控疾病基因转录翻译过程的独特机制。根据药物结构和作用机理的不同，寡核苷酸药物可以大体分为反义寡核苷酸（Anti-sense oligonucleotide, ASO），小干扰 RNA（small interfering RNA, siRNA），微小 RNA（micro-RNA, miRNA）和核酸适配体（Aptamer）等。

公司目前已开发了 5 个寡核苷酸药物的生物分析方法，包括 1 个 ASO 分子与 4 个 GalNAc-siRNA 分子，这些化合物分子量较大、负电性强、吸附性强，siRNA 分子还需同时检测 AS 链与 SS 链，方法重现性差且影响因素众多。公司建立的方法学在样品前处理过程中成功解决了寡核苷酸负电性强而带来的吸附问题并提高了提取回收率，采用离子对试剂进行双链的柱上在线分离，并使用 LC-MS/MS 检测 PK，结果显示方法特异性好，并可以区分原型与“n-1”链等代谢产物。

6) 基因治疗产品

基因治疗产品为通过病毒、细菌、质粒等将人类遗传物质转到人体内或离体细胞内，达到修正患者错误的基因或表达正确的基因、降低异常表达基因的水平等目的，达到治疗的效果。基因治疗是从基因水平进行根本性治疗，且通常可以获得持续时间很长的治疗效果，是一种极具潜力的治疗方式。

基因治疗产品不同于常规生物药物，其分子量巨大，结构复杂，需要评估和检测的指标多，需要运用的检测技术平台新颖、全面，且既往经验及参考资料缺乏，对检测单位的检测技术的全面性、创新性、专业性有着非常高的要求。以 AAV 基因治疗的生物分析为例，全身性 AAV 给药需要检测患者是否存在 AAV

抗体，若患者在给药前存在 AAV 抗体，则无法获得有效的疗效。故 AAV 预存抗体的检测的准确性与临床疗效息息相关，而 AAV 预存抗体的检测并非简单的抗体检测，分析方法需要获得合适的灵敏度。分析方法灵敏度过高会导致过高的临床筛败率，严重影响临床入组速度；分析方法灵敏度过低会导致假阴性结果，影响药物疗效。分析方法灵敏度、入组阈值的制定由于缺乏统一的检测方法以及有效的历史数据，需要通过大量的数据资料以及临床实验，积累灵敏度、入组阈值与疗效的相关性。

发行人通过前期的大量研发投入，建立了多种 AAV 亚型（AAV2、5、6、8、9）抗体检测平台。发行人自建平台可助力客户省去前期开发验证过程。发行人通过研发积累，在灵敏度、入组阈值制定方面积累了丰富的历史相关数据，可以帮助客户制定合适的入组滴度，极大的加快临床实验速度和提高临床实验成功概率。截至本回复出具日，发行人目前已经进行 22 个品种的 AAV 基因治疗药物临床生物分析项目研究，经验丰富，可有效的避免在生物分析过程中的潜在风险。

除此之外，基因治疗药物需要检测病毒脱离，而检测病毒脱落需要使用 qPCR 平台。qPCR 对方法灵敏度和提取回收率等要求高，方法灵敏度及提取回收率差会导致假阴性结果。同时检测也需要注意气溶胶污染以免造成假阳性结果。病毒脱落数据的不准确会给环境生物安全造成危害，同时也会影响客户临床实验进度。发行人已进行 40 余个 qPCR 项目，对 qPCR 灵敏度进行了多个项目的优化，同时对于临床各种复杂生物样品（如粪便、精液等）有着丰富的提取经验以及系统的解决方案，灵敏度及提取回收率均达到了国际先进水平。曾有两家申办方的 HSV 溶瘤病毒项目因其他 CRO 公司 qPCR 检测病毒脱落方法缺陷导致临床实验结果不准确，严重影响临床进度，后委托发行人顺利得到解决。

截至 2023 年 6 月底，国内共有 22 款 AAV 基因药物 IND 申请获批，发行人承接了其中 10 款基因药物的生物分析业务，占据近一半比例。同时国内首个全身给药 AAV 品种、国内首个婴儿 AAV 给药品种等的临床生物分析工作均委托发行人进行。

7) 特殊 PK/PD 指标检测

在药物研发的过程中，会存在较多特殊类型的药物如酶制剂、酶抑制剂等；

同时由于药物临床实验过程中会存在一些较为特殊的生物指标（如磷酸化），作为药效或药理指标。这些指标的检测在临床实验中较为少见，仅限于特定的药物种类，但是在临床实验过程中由于涉及到复杂的样品前处理过程或特殊的检测手段，对样品处理的设计、临床实验的运营、检测方法的开发等都有着极高的要求。能否顺利检测特殊复杂类型的 PK/PD 指标，代表着临床生物分析实验室的重要技术水平。

特殊 PK 指标检测如肝素类药物的 PK 检测，需要采用肝素的酶活性作为其 PK 指标。肝素的酶活性测定分为三步，每一步反应仅 2 分钟以内，且时间温度控制要求非常高。原始活性测定方法仅用于少量肝素制品的放行活性测定，非常短的反应时间导致各样品之间的均一性较差，而临床生物样品分析需要同时检测大量的样品，且保持不同分析批的均一性。分析方法不佳时会导致肝素药物的生物等效性实验失败，从而影响药物获批上市。发行人通过对该分析方法各步骤大量的分解研究，同时结合自动化系统检测，有效地解决了实验过程中的反应时间均一性问题，顺利帮助 8 个客户的肝素制品通过一致性评价。

特殊 PD 指标检测如在 JAK 抑制剂类型药物中，需要检测 JAK 下游通路的 STAT 的磷酸化抑制情况，来判断药物的给药剂量以及药效。磷酸化 STAT 的检测关系到药物后期的实验剂量选择、药物量效模型、药效的机理解释，在 JAK 抑制剂药物早期临床实验极为重要。由于 STAT 的磷酸化过程极为迅速，在十秒内即可完成，且极其不稳定，容易去磷酸化，磷酸化 STAT 的生物分析对临床样品前处理及样品保存要求非常高。多家客户在其他检测机构检测该指标结果不理想导致早期临床数据缺失或不理想。发行人通过对临床实验的深入理解，对实验过程中的各个关键环节的细致考察，制定了特定的处理方式，并通过各种保存方法对比优化，顺利地完成了该检测指标的临床生物分析。目前发行人已经进行了 14 个临床项目合计 22 个 STAT 指标的检测工作。

减重药物奥利司他作为一种小肠脂肪酶抑制剂，其阻止三酰甘油水解为游离脂肪酸和单酰基甘油酯，减少肠腔黏膜对膳食中脂肪（三酰甘油）的吸收，促使脂肪排除体外。由于奥利司他几乎不吸收入血，该药物的等效性评价无法通过奥利司他在人体内的 PK 行为来评价，故需通过 PD 指标评价等效性（即 24 小时内人体摄入与排出的脂肪酸比例）。公司在国内首次创新性的采用了傅里叶变换红外

光谱技术（FTIR）代替常规的 LC-MS 平台进行食物与粪便中的脂肪酸检测，利用稳定的红外光谱法成功对奥利司他的 PD 指标进行精确定量，目前已成功支持国内三个奥利司他品种的等效性临床试验检测工作。

（2）药物分析业务

正如中国化学会有机分析专业委员会主任委员/中国化学会质谱分析专业委员会副主任委员/浙江大学化学系求是特聘教授、博士生导师潘远江先生所讲，CMC 药物分析参与了创新药和仿制药全生命周期流程，是保证药物产品安全性、有效性及生产一致性的重要手段。以创新药研发为例，无论是先导化合物的发现阶段，还是药物开发注册的申报阶段、以及放大生产的商业化阶段，药物分析都对药物的质量控制起了至关重要的作用，不但是研发与生产科研人员的“眼睛”，更是政府监管机构的“眼睛”。从某种意义上来说，药物分析技术决定了原料药和制剂产品质量的上限和下限，因为任何药物的“质量”这一属性，都需要通过药物分析技术，将抽象意义上的“质量”，转化为可以定性或者定量的指标，从而形成有效的控制。原本疗效好的药物可能因为生产过程中的质量控制问题造成药物无效或产生毒副作用大的杂质。如果没有药物分析，对于这些严重的药品质量问题，生产厂家和监管机构都无从知道，从而给患者造成极大的风险。因此，药物分析是药品质量和人民生命安全的重要保障。

公司目前药物分析服务范围涵盖：大、小分子原料药及制剂分析（包含小分子化药、蛋白药、基因及细胞治疗产品、核酸药、多肽药等），药物固态化学分析、药物稳定性研究等，因设备平台全面、技术团队水平精干而处于行业领先地位。在质量体系方面，公司多次通过 FDA 和国家药监局核查，以及客户的质量审计，得到了监管机构和合作伙伴的认可。发行人上述业务主要优势及技术创新性体现如下：

1）化学药标准品测试标定平台

化学药标准品是药物研发的尺子。全球最高等级的化学标准品由美国药典（USP）提供，包括中国在内的主流制药国家的大部分制药企业的化学药标准品均来源于 USP。因标准品的质量关乎全球药物研发，USP 对其提供的标准品的质量控制要求极其严格，其标准品的标定工作大多由自己完成。公司药物分析业

务由于其出色的合规性体系、严格的内控体系及成熟全面的分析技术平台，长期承接 USP 标准品的标定工作，成为 USP 为数极少的质量控制合作实验室之一，为全球化学药研发做出了独特贡献。

2) 细胞基因治疗药物转染试剂检测平台

A、细胞基因治疗产品药物分析的重要性

伴随着中国老龄化进程的加剧，与人口年龄相关的神经退行性疾病、代谢性疾病、恶性肿瘤、心血管疾病等慢性疾病比例在不断上升，且由于中国是世界人口大国，遗传病和罕见病的总患者绝对数量惊人，严重影响病患家庭的生活质量。相较于传统药物，细胞基因治疗（Cell and Gene Therapy，简称 CGT）产品颠覆性地改变上述疾病的治疗理念和方式，具有巨大的市场潜力。虽然 CGT 产品的结构特点、作用机制与传统小分子药物、大分子蛋白类药物等有着显著的区别，但相关的药物分析仍然是其有效性和安全性的重要保障，同时也面临着更多技术和法规方面的挑战。

B、技术难点

聚乙烯亚胺类转染试剂（Polyethyleneimine, PEI）及其他类似结构的转染试剂是一种水溶性高分子聚合物，广泛应用于基因治疗、细胞治疗、疫苗及其他大分子治疗药物的研发及生产中。该高聚物在生物体内不易降解，且具有较高毒性，因此药物生产后期必须要清除，其在药物中的残留必须严格监测。能否准确、高灵敏度地检出 PEI 在相关产品中的含量对产品的安全性和质量控制意义重大。目前，PEI 的检测服务主要被德国和法国的少数机构垄断，主要因为其检测有以下难点：①紫外吸收弱，检测灵敏度低；②在普通反相色谱柱上没有保留；③基质干扰严重，方法准确度差。

以上问题为聚乙烯亚胺类转染试剂的残留检测带来了巨大困难。尤其在特殊期间，由于 CGT 类产品本身含有活性病毒成分，向国外寄送样品并进行残留检测受阻，大大影响了国内 CGT 产品的研发申报进度。

C、发行人的技术优势

发行人开发并建立了 PEI 的相关检测技术，为国内客户提供了相关方法验证及检测服务，具体包括：①初代产品 PEI-MAX 的残留检测方法；②后续改进产

品 PEI-Pro 的残留检测方法；③衍生产品-FectoVIR 残留检测方法；④全新结构的转染试剂-Lentiboost 残留检测方法；⑤根据国情，建立了转染试剂相关的毒理学评估及限度制定体系，该平台目前处于国际一流水平。

基于该平台技术，公司完成多项基因治疗、细胞治疗产品的转染试剂残留检测工作，从而也使得中国成为全球为数不多的不需要把产品寄到德国/法国进行该项检测的国家之一。此外，发行人还在 ICH 相关法规基础上，结合 PEI 的毒理学数据，制定了一套残留限度标准。相关项目临床申请已获得国内外监管机构（CDE 和 FDA）批准，发行人制定的残留限度标准得到监管机构的认可。

3) 大分子化学工艺杂质残留检测平台

A、大分子药物药物分析的重要性

抗体药、核酸药、基因及细胞治疗产品等大分子类治疗药物，在研发及商业化生产过程中，常常会引入多种化学类试剂，如细胞裂解液-Triton X100、消毒剂-度米芬、梯度离心试剂-碘克沙醇、消泡剂-二甲基硅油等。这些化学试剂通常都具有一定毒性，如不加控制而在终产品中残留，会影响产品的安全性。此外，因为大分子类药物通常采用注射或滴注方式给药，杂质如不加控制直接入血，还可能引起过敏反应，导致患者死亡等严重医疗事故。

B、技术难点

大分子药物的生产工艺通常包含菌种扩培、发酵、纯化和制剂等流程，每个流程都可能引入相应的化学试剂并导致残留污染。这些化学试剂品类复杂，结构各异，难以开发通用型的分析方法对其加以控制；此外，由于大分子化合物本身具有非常强的基质效应，严重影响了目标物的检出，易导致“假阴性”结果而使产品使用风险增加。因此，如何开发出具有一定普适性、抗基质干扰的残留分析方法，是大分子药物分析工作的最终目标。

C、发行人的技术优势

发行人开发并建立了上述一系列大分子药物中化学试剂残留检测的技术平台。该平台基于先进的限进介质色谱技术，即在色谱分析过程中，大分子快速流出，化学试剂残留被限制保留，从而达到分离检测的目的。上述色谱机制较好地解决了分离过程中的大分子基质干扰问题，避免了复杂的样品前处理过程，提高

了检测方法的灵敏度和检测便利性，大大提高了产品检测的效率和通量，减少了检测成本。

此外，发行人建立了化学试剂残留评估平台，为相关杂质限度制定提供了依据。该平台目前处于国内一流水平。

基于上述平台，公司帮助客户完成多项基因治疗、细胞治疗产品的化学试剂残留检测工作，并通过了相关药物的注册申报；同时，公司也树立了相关检测的行业标准，被国内监管机构（CDE）和美国监管机构（FDA）所接受。

4）药物未知杂质研究平台

A、杂质研究的重要性

小分子化学药物在生产和储存过程中，往往会引入产品相关的杂质，有些杂质是由试剂、中间体残留方式引入，有些是由副反应产生，有些是药物在储存过程中由于光、热、酸碱、湿度、辅料作用等因素降解产生。前者统称为工艺杂质，后者称为降解杂质。这些杂质往往不具有药物活性，有时会有毒副作用，严重的甚至具有致癌性和致突变性（如亚硝胺类基因毒性杂质）。

B、技术难点

药物质量控制的很多工作都是在研究工艺杂质和降解杂质，用多种技术手段检测其含量。有些杂质由于产生原因不明，结构信息不清楚，通常被称为未知杂质。对高于一定含量的未知杂质，往往需要对其结构信息、产生机理、清除办法进行研究，从而使产品质量真正源于设计。但这类工作通常难度极大，因为杂质含量一般比较低，常规定性手段，如核磁共振对样品量和纯度有要求，无法对其进行直接定性。

此外，无论是工艺杂质还是降解杂质的研究，都要求工作人员具有较高的分析研发能力和化学合成基础，这些都大大制约了未知杂质研究工作的效率。

C、发行人的技术优势

发行人建立了一套以高分辨质谱—强降解—多功能固相萃取—制备液相为基础的未知杂质研究平台。该体系以高分辨质谱为核心，快速采集未知杂质的一级和二级质谱数据，前者可以得到杂质精确分子量信息，相当于得到了化合物的

确切元素组成；后者可以得到化合物的碎片信息，通过简单碎片拼接，可以得到化合物的大致结构信息。通过质谱数据，结合工艺、降解机理，研究人员会设计一系列强降解实验大量富集杂质，再通过对杂质进行定向萃取后获得浓缩液，经快速制备液相分离即可获得大量杂质标准品。上述体系将杂质质谱定性、富集、制备有机融为一体，通过流程化的程序，将未知杂质研究工作分解为一个个具体步骤，提高了研究的效率，亦降低了对专业人员的依赖。目前，该平台技术处于国内先进水平。

基于上述平台，公司帮助众多企业完成多项仿制药、创新药的杂质研究工作以及申报发补工作。其中，一种莫西沙星杂质 RC-4 的制备及纯化方法，由于国内属于首创，发行人已申请了相关专利，并成功为逾 10 家客户完成相关药物分析服务。

5) 基因毒性杂质研究平台

A、基因毒性杂质研究的重要性

基因毒性杂质，又称遗传毒性杂质，直接或经代谢激活后有 DNA 反应活性，在低浓度水平即可诱导基因突变和染色体损伤，甚至可能引发致癌，具有重大的安全风险。2007 年 6 月，欧洲 EMA 发现部分批次的抗艾滋病药物-奈非那韦甲磺酸盐中含有高浓度的基因毒性杂质-甲磺酸乙酯，决定召回由罗氏制药生产的奈非那韦甲磺酸盐。此外，2018 年华海制药生产的高血压用药-缬沙坦，由于检测出基因毒性杂质-N,N-二甲基亚硝胺超标，导致其原料药及相关制剂被宣布从欧洲、美国和中国市场上召回。上述案例无一例外都对涉事厂家带来巨大的经济损失和声誉影响，故需要高度重视基因毒性杂质的研究。

B、技术难点

由于基因毒性杂质本身的特点，包括活性高、不稳定、限度低，给基因毒性杂质研究带来一定困难。首先，基因毒性杂质研究本身并不等于基因毒性杂质分析，前者至少包括：工艺路线或降解机理评估，杂质毒性预测与限度制定，分析方法开发、验证及检测等，需要研究人员有丰富的合成、分析以及毒理学背景，并能根据法规和实际情况制定合理的研究策略。基因毒性杂质分析方面，由于基因毒性杂质限度低，通常需要非常高的检出灵敏度，这就要求承接单位有先进的

检测设备，如串联质谱；同时，由于该类杂质活性高，稳定性差，在分析过程中受溶剂、温度、以及样品影响极大，需要在方法开发过程中充分考虑到以上因素，避免这些影响导致的“假阴性”结果。

C、发行人的技术优势

发行人建立了一套以工艺路线评估—软件预测及限度制定—方法开发验证及检测为核心的基因毒性杂质研究一体化平台。该平台有一支专业团队，能够根据客户工艺路线、产品降解机理等对产品潜在基因毒性杂质风险进行评估。同时，团队能够熟练使用各种数据库、文献信息，结合评估软件，确定需要研究的杂质对象并制定相应限度。此外，利用平台丰富的串联质谱、气相质谱、超高压液相色谱、高分辨质谱等先进分析设备，团队能够根据样品特点、杂质理化性质等有针对性的开发相应的分析检测方法，并在合规的环境下进行方法学验证和样品检测，满足客户的注册申报及样品放行需求。以上平台可以完成客户一体化及单项基因毒杂质研究需求，灵活且高效。

公司药物分析业务按照药物类型的研发难点、技术门槛、差异及技术创新性具体情况如下：

药物类别	研发难点及技术门槛	研发方向及服务能力	研发技术储备	差异及技术创新性
抗体类药物	➤ 对承接单位的综合研发能力要求较高，所需的分析平台复杂，包括常规液相色谱、质谱、蛋白酶切技术，以及电泳、ELISA 技术等等	➤ 着重开展各抗体类药物分析方法开发验证、稳定性研究	➤ 发行人已具备适用于抗体类药物的反相色谱、离子交换色谱、体积排阻色谱等多种分析方法的开发、验证能力	-
核酸类药物	➤ 产品的分析研发需要多种分析平台支持，包括液相色谱、电泳技术、PCR 等； ➤ 产品结构复杂，定性及定量分析需要多种手段，其制剂产品的分析过程通常会遇到较大挑战，包括辅料干扰吸附、稳定性问题等等	➤ 着重开展原料药及载体制剂分析方法开发验证、稳定性研究	➤ 发行人已具备适用于核酸药原料药的反相色谱、离子交换色谱、体积排阻色谱、质谱等多种分析方法的开发、验证能力； ➤ 具备核酸药制剂的分析方法开发、验证能力	➤ 开发了质谱友好的、使用常规可挥发性缓冲盐体系的液质分析方法，避免了使用传统三乙胺体系对质谱设备的损耗，减少了设备维护成本，该方法目前已用于核酸药的定量、定性分析中； ➤ 阳离子型载体是一类非常重要的核酸药载体，由于载体本身的物理化学性质，导致在相关核酸药制剂产品的分析过程中，产生严重的吸附和残留效应，直接影响检测结果。通过技术攻关及实验验证，发行人已经解决上述问题，相关方法已经通过 IND 申报，被法规机构接受
细胞基因治疗药物	➤ 细胞基因治疗药物包括基因治疗和细胞治疗产品，其分析研发平台囊括了：色谱平台、ELISA 平台、PCR 平台、凝胶电泳	➤ 着重研究细胞基因治疗药物定制方法开发验证、稳定性研究	➤ 发行人已具备适用于细胞基因治疗药物的工艺杂质研究平台，包含：转染	➤ 国内首家，开发了聚乙烯亚胺类转染试剂的残留分析方法，并结合法规要

药物类别	研发难点及技术门槛	研发方向及服务能力	研发技术储备	差异及技术创新性
	平台、电镜平台以及细胞平台等，技术跨度大，对研发部门的平台能力、技术广度、深度均有极高要求		试剂残留分析、表面活性剂分析、质粒构型分析、梯度离心试剂残留分析、可复制型腺相关病毒残留分析等等； ➤ 建立了含量-活性检测平台，包含：多聚体分析、细胞活性分析	求制定了该类转染试剂的行业残留标准，为药监机构接受，帮助多家企业通过 IND 申报； ➤ 使用新型检测方法，将 AAV 载体的多聚体分析方法检测灵敏度提高了 2 个数量级，完善了方法之前存在的灵敏度不足问题； ➤ 开创性地使用 ICP 质谱及三重四级杆质谱平台，为客户定制研发了多种梯度离心试剂残留分析方法，灵敏度到达国际一流水平
小分子化学药	➤ 小分子化学药对承接单位的技术平台、核心研发人员的综合研发能力和背景有一定要求，如从事原料药分析需有一定有机合成背景，从事制剂分析需有一定制剂背景； ➤ 对设备平台的广度、深度均有较高要求； ➤ 对承接单位的药事法规理解、质量控制体系有较高要求	➤ 原料药及制剂分析方法开发验证、稳定性研究； 工艺杂质、降解杂质定性分析、杂质机理研究、杂质制备，配合工艺生产部门进行技改； ➤ 药物质量标准制定，杂质基因毒性软件评估；	➤ 原料药-制剂相关的色谱分析平台、理化分析平台、质谱分析平台、制剂分析平台以及杂质制备平台等； ➤ 拥有国内一流的药物杂质研究能力，可为客户提供从杂质定性到定量以及杂质制备一条龙定制服务； ➤ 可提供药物申报工作中，与分析及质量相关的发补研究服务工作，以专	➤ 开发出一套以药物降解以及固相萃取为核心技术的药物杂质制备流程，能够高效地为客户提供各项高难度的杂质制备服务，经典案例：“一种莫西沙星杂质 RC-4 的制备及纯化方法”（发明专利申请中）； ➤ 使用算法技术和定制设备，建立了一套高效的分析方法开发系统，全程自动化筛选方法条件，将分析方法开发时间减少了

药物类别	研发难点及技术门槛	研发方向及服务能力	研发技术储备	差异及技术创新性
			业、高效以及科学的技术能力为客户解决各项补充研究工作	80%以上，大大提高了工作效率，且提高了开发工作的系统性和科学性； ➤ 将高分辨质谱技术、有机合成技术和药物强降解技术相结合，建立了药物未知杂质定性研究平台，可快速地对原料药、制剂产品中的未知杂质进行定性研究，并得到其产生原理信息，指导研发生产工作

（3）数据统计分析业务

公司紧跟法规与行业标准，不断开发和完善专有的各类应用平台，以帮助客户完成药物开发。凭借专业的团队和先进的应用平台，公司能够更高效、更快响应地帮助客户设计和执行数据统计分析业务的创新研究，以缩短药物开发时间，提高临床研究的成功率。

1) 统计方案优化平台

发行人拥有丰富的项目经验，通过多年积累逐步建立了统计方案优化平台。发行人可以根据 I 期、II 期或同类型已开展的临床试验结果，通过该平台的模拟计算优化入组群体，选择更为合适的入组群体让临床试验更具有靶向性，提高临床成功率。

根据模拟计算优化后的入组群体，申办方可以减少达到统计学意义所需的样本量。同时，根据特定试验的特点，发行人可以为客户选择合适的试验方案以达到高效地评估药物疗效和安全性的目标。

2) 临床终点优化平台

临床终点优化设计是指在临床试验中，通过对研究终点进行合理的选择和设计，以最大程度地提高研究的效率和效果，包括确定合适的疗效和安全性评估指标，以及制定科学的统计分析计划。发行人支持的临床终点优化服务可以在试验开始前提供，也可以在临床试验进行中完成。

临床终点的优化设计是临床试验中非常重要的一环，需要充分考虑研究目的、研究人群、疗效和安全性评估指标、统计分析计划、样本量和研究周期等因素。通过合理的选择和设计，可以提高研究的效率和效果，为临床决策提供可靠的依据。

经过多年的项目积累，发行人在中枢神经系统疾病类药物、罕见病类药物等领域具有丰富的项目经验，对该领域具有深刻的见解，基于发行人独创的临床终点优化平台，可以与临床医生、药物审批的监管层共同制定或更新该领域的临床终点，提高临床的成功率。

3) 统计分析风险管理平台

在试验过程中，需要对试验数据进行实时监控，及时发现和处理任何潜在的风险和问题。例如，如果发现不良反应或副作用，需要及时调整治疗方案。试验过程中的风险监控将有效提高临床资源的适用效率。发行人基于历史项目经验，建立了统计分析风险管理平台，帮助客户降低临床试验的风险。

在临床试验前，基于该平台可以评估和管理临床试验中的潜在风险，包括统计学上的错误、偏差和不确定性等，并建立数据监控计划以确保数据的质量和完整性。在临床试验进行阶段，该平台可以实时监督各个临床试验单位的临床试验质量，通过及时找到临床试验出现的问题来提高整体临床研究的质量，避免了因部分临床机构质量问题而掩盖了药物本身的特性；此外，对于成功的临床试验，该平台可以帮助客户更好地识别有效数据；对失败的临床试验，该平台可以帮助客户评估究竟是药物疗效的原因还是临床方案设计的原因导致临床试验失败。

公司数据统计分析业务按照药物类型的研发难点、技术门槛、差异及技术创新性具体情况如下：

药物类别	研发难点及技术门槛	研发方向及服务能力	研发技术储备	差异及技术创新性
中枢神经系统疾病类药物	➤ 需要对该类疾病有深刻的理解，同时具备分析不同的统计模型下的结果，给予申报方最佳的统计方案	➤ 公司在中枢神经相关领域具有丰富的项目经验，特别在抑郁症、阿尔兹海默激越症等领域具备十分突出的服务能力	➤ 公司在该领域的项目越来越多，对于该类项目的理解和统计模型的运用越来越娴熟	➤ 公司结合临床方案，设计了创造性的统计方案模型
罕见病类药物	➤ 该类项目可借鉴的案例较少，部分项目没有可以借鉴的临床终点或者临床终点不清晰，需要有独立的设计能力	➤ 公司基于统计预测模型，在此类临床项目案例较少的情况下，能和药物审评机构、医生专家一起共同制定最有利于申办方的临床终点设计	➤ 公司具有独创的方案设计模型，并通过更多的项目积累不断优化自己的方案设计模型	➤ 公司深度解读项目，分析临床数据，与申办方、监管机构一起制定全新的临床终点或者第一次明确该类药物的临床终点

（4）DMPK 业务

公司 DMPK 业务按照药物类型的研发难点、技术门槛、差异及技术创新性具体情况如下：

药物类别	研发难点及技术门槛	研发方向及服务能力	研发技术储备	差异及技术创新性
ADC 药物	➤ 根据 ADC 的评价要求，需要同时对胞毒性分子、ADC 和 Tab 进行检测，以评价其 DMPK 类药性质，涉及各种检测平台的搭建和应用，检测要求较高	➤ 开发常规的细胞毒性药物效应分子如 MMAF、DM1、SN-38、Dxd 的快速检测方法	➤ 已开发常规的细胞毒性药物效应分子如 MMAF、DM1、SN-38、Dxd 的快速检测方法； ➤ 已有多项 ADC 的临床前 ADME/PK 分析及检测经验。	➤ 开发了快速的 ADC 药物 Payload 浓度的 LC-MS/MS 检测方法，以在药物开发早期获得候选 ADC 在不同基质如血浆、肝微粒体和溶酶体中的稳定性数据，为早期快速的 ADC 候选药的筛选提供指导； ➤ 临床前，结合 ADC 和 Tab 的检测平台，为筛选至申报类的 ADC 药物 DMPK

药物类别	研发难点及技术门槛	研发方向及服务能力	研发技术储备	差异及技术创新性
				评价提供支持
小分子特殊剂型	➤ 目前精确定量给药剂量的气管内给药装置普遍昂贵，开发通用、易用的装置对于提高药物研发效率有重要意义	➤ 通过和药械企业合作，开发满足特定制剂给药需求（如气管内给药）的给药装置	➤ 开发大小鼠气管内定量给药研究，可输送定量的气溶胶到啮齿类动物气管和肺内，为定量化给药提供了更好的方案	➤ 避免采用了繁琐和昂贵的口鼻暴露系统对气管内给药制剂的临床前评价，同时满足申报要求
	➤ 溶质转运体负责人体细胞大部分的离子转运，目前仅有极少的机构成功开发此类转运体的药物评价平台	➤ 体外 ADME 细胞试验团队，采用瞬转的方式，构建转运体 OATP1B1、OATP1B3、OAT1、OAT3、OCT2、MATE1、MATE2K 的评估	➤ 目前已验证的转运体包括：OATP1B1、OATP1B3、OAT1、OAT3、OCT2、MATE1、MATE2K	➤ 增强了转运体 DMPK 评价的可及性

3、目前发行人在基因药物、HPV 等创新药上形成的开发优势能否持续，相关开发优势给发行人报告期带来的业务增速是否与其他药物存在显著差异

(1) 发行人在基因药物、HPV 等创新药上形成的开发优势具有可持续发展的前景

自成立以来，发行人依靠其较强的研发水平，以及前瞻性、创新性能力，在技术平台的基础上攻克众多技术难点，协助多个客户完成创新药的开发工作，凭借着较高的项目完成质量在创新药领域建立了一定的先发优势。举例来说，截至 2022 年底，国内共有 16 款 AAV 基因药物 IND 申请获批，公司承接了其中 5 款基因药物的生物分析业务，占比为 31.25%；2023 年上半年，共有 6 款 AAV 基因药物 IND 申请获批，公司承接了其中 5 款基因药物的生物分析业务，占比为 83.33%，先发优势明显。HPV 方面，发行人已开发出 14 价 HPV 疫苗的总抗体和中和抗体检测方法，已支持临床 I -III 期的样本检测，并作为共同作者在 JOURNAL OF MEDICAL VIROLOGY 杂志发表了专业文献，大大提升了发行人在 HPV 领域知名度；此外，目前国内外上市的 HPV 疫苗最高价为 9 价，仍有多多个多价疫苗在研，目前该领域服务产能不足，仍具有持续发展的空间。

在先发优势建立后，客户出于可靠性及稳定性因素考虑，通常更倾向于选择技术成熟度相对更高的企业进行合作，这也有利于发行人提高客户粘性，拓展新的客户群体，并在更多创新化、差异化的服务内容中提升自身技术水平，从而进一步延续和增强在行业内的竞争优势。

(2) 得益于创新药领域的开发优势，发行人创新药业务增速优于其他药物

报告期内，发行人不同药物种类收入金额、占比及增长率情况如下：

单位：万元、%

项目	2023 年 1-6 月	2022 年度		2021 年度		2020 年度
	金额	金额	增长率	金额	增长率	金额
创新药	16,796.88	31,707.39	62.18	19,550.74	158.43	7,565.23
其中：细胞基因治疗	919.78	1,164.76	90.65	610.94	/	-
疫苗（HPV 等）	304.61	1,091.89	1,875.67	55.27	/	-
多肽类药物	564.01	648.58	9.48	592.42	1,279.60	42.94
仿制药	7,749.56	14,596.24	-4.49	15,282.15	17.61	12,993.61

项目	2023年1-6月	2022 年度		2021 年度		2020 年度
合计	24,546.44	46,303.64	32.93	34,832.89	69.43	20,558.84

由上表可知，随着全球创新药市场研发投入的不断提升，发行人凭借其在创新药领域，尤其是基因治疗领域的开发优势，快速抢占市场份额，扩大创新药业务规模，细胞基因治疗、HPV 等疫苗、多肽类药物等创新药业务发展速度显著高于其他药物。

（七）结合在手订单来源、订单执行周期、下游客户主要药物研发方向及财务情况等因素，说明发行人在手项目是否存在终止风险，相关客户的回款情况，对发行人未来业绩是否产生不利影响

1、公司在手订单来源、订单执行周期

报告期内，发行人经营规模快速增长，最近三年营业收入年复合增长率近50%，各细分业务板块亦保持较快增速。其中，最近三年，生物分析业务收入年复合增长率为21.70%、数据统计分析业务为73.53%；最近一年，CMC 业务收入实现了12.30%的增长、DMPK 实现了407.98%的增速。

报告期内，发行人订单主要系通过主动进行客户拜访、长期合作延续、学术会议及展会接洽、公司于细分领域具有领先技术优势吸引客户联系等方式自主获得。公司各业务板块中，生物分析、数据统计分析、原料药与制剂业务因其业务特性，使得合同周期跨度较大，各期项目可确认收入金额与各期项目合同金额存在较大差异；公司 DMPK、药物分析业务单次服务周期通常较短，但药物分析业务通常为订单式合同，订单内仅包含服务单价，无法准确衡量合同金额。截至2023年6月末，发行人在手订单约5.51亿元（在手订单金额不包含 Primera 主体，主要系 Primera 与客户之间的合同通常仅约定单位报价，无合同总额，因此无法统计在手订单；该部分业务报告期内占主营业务收入比重在35%-40%左右）。截至报告期末，公司在手订单于各业务板块的分布情况及其执行周期具体如下：

单位：万元、个

业务板块	截至 2023.6.30 在手订单情况			订单执行周期
	金额	占比	订单数量	
生命科学业务板块				
生物分析	31,966.55	57.98%	486.00	小分子仿制药 1-6 个月； 大分子生物类似药 12-18 个月；

业务板块	截至 2023.6.30 在手订单情况			订单执行周期
	金额	占比	订单数量	
				创新药 12-48 个月
数据统计分析	12,263.97	22.24%	59.00	1-5 年
DMPK	411.49	0.75%	13.00	1-3 月
其他	66.76	0.12%	11.00	-
小计	44,708.78	81.09%	569.00	
CMC 业务板块				
药物分析	/	/	/	7-30 天
原料药与制剂	10,427.74	18.91%	52.00	2-5 年
小计	10,427.74	18.91%	52.00	
合计	55,136.52	100.00%	621.00	

2、下游客户主要药物研发方向、财务情况及回款情况

截至报告期末，公司主要业务板块在手订单之主要客户之药物研发方向、财务情况及期后回款情况具体如下：

(1) 生物分析

客户名称	在手合同 金额 (万元)	占比	药物研发方向	财务情况（亿元）				财务数据主体	上市公司 /2022 年度 中国医药 工业百强 企业	融资情况	截至 2023.9.30 回款/报告 期末应收 账款余额
				2023 年 1-6 月		2022 年度					
				收入	净利润	收入	净利润				
恒瑞医药	4,230.23	13.23%	抗肿瘤药、免疫性疾病、 代谢性疾病、心血管疾病等	111.68	22.90	212.75	38.15	恒瑞医药 （600276.SH）	Y		54.13%
正大天晴	2,699.49	8.44%	肝病、抗肿瘤、呼吸、感 染、内分泌和心脑血管	-	-	143.28	45.20	正大天晴	Y		35.58%
齐鲁制药	1,685.97	5.27%	抗肿瘤药、心脑血管药、 抗感染药、呼吸系统药	-	-	375	-	齐鲁制药	Y		100.00%
石药集团	1,326.90	4.15%	心脑血管、肿瘤、内分泌、 神经和精神系统疾病创 新药物开发以及高端抗 生素	161.44	29.67	310.32	60.91	石药集团 （1093.HK）	Y		/
长春金赛药 业有限任 公司	956.06	2.99%	重组人生长激素、抗肿瘤 药	51.39	21.97	102.17	42.17	长春金赛	Y		70.06%
杭州先为达 生物科技有 限公司	890.68	2.79%	肥胖症、糖尿病和非酒精 性脂肪性肝炎	-	-	-	-	-		股权融资	100.00%
岸迈生物	599.94	1.88%	双特异性抗体研发	-	-	-	-	-		C 轮	0.00%
天境	582.13	1.82%	肿瘤免疫	0.20	-7.73	-2.22	-25.07	天境生物 （IMAB.O）	Y		0.00%
深圳市华药 康明生物药	566.47	1.77%	肿瘤免疫	-	-	-	-	-		战略融资	/

客户名称	在手合同 金额 (万元)	占比	药物研发方向	财务情况（亿元）				财务数据主体	上市公司 /2022 年度 中国医药 工业百强 企业	融资情况	截至 2023.9.30 回款/报告 期末应收 账款余额
				2023 年 1-6 月		2022 年度					
				收入	净利润	收入	净利润				
业有 限 责 任 公 司											
青峰医药	483.95	1.51%	抗感染、抗肿瘤、消化类、 CNS	-	-	-	-	-	Y		0.00%
合计	14,021.82	43.85%									

注：1、以上客户在手订单及期后回款情况以合并口径统计；
2、财务情况受限于公开信息可取得情况，其相关信息为“财务数据主体”披露情况；
3、期后回款列标注为“/”的客户系指截至 2023.6.30 发行人对该客户无应收款项；
4、2022 年度中国医药工业百强企业数据来自工业和信息化部 2022 年《中国医药统计年报》

(2) 药物分析

因药物分析业务主要由公司子公司 Primera 开展，其与客户之间的合同通常仅约定单位报价，无合同总额，因此无法统计在手订单。故主要列示药物分析业务报告期内前 10 大客户之药物研发方向、财务情况及回款情况，具体如下：

客户名称	报告期内累计收入金额 (万元)	占比	药物研发方向	财务情况（百万美元）				财务数据主体	上市公司 /2023 年 全球制药 企业 TOP50	融资情况/重要事件	截至 2023.9.30 回款/报 告期末 应收账 款余额
				2023 年 1-6 月		2022 年					
				收入	净利润	收入	净利润				
Alvogen Inc	8,474.64	17.96%	肿瘤、心脏病、肾脏病、女性健康、抗肥胖和中枢神经	8,974.28	2,459.76	14,840.82	3,020.76	Lotus Pharmaceutical （TWSE:1795,	Y		100.00%

客户名称	报告期内累计收入金额 (万元)	占比	药物研发方向	财务情况（百万美元）				财务数据主体	上市公司 /2023 年 全球制药 企业 TOP50	融资情况/重要事件	截至 2023.9.30 回款/报 告期末 应收账 款余额
				2023 年 1-6 月		2022 年					
				收入	净利润	收入	净利润				
			系统疾病领域的仿制药					单位：百万新台币)			
Fresenius Kabi USA, LLC	3,961.76	8.40%	肿瘤学、麻醉、镇痛、抗感染	20,584.00	426.00	40,840.00	1,372.00	FRE.DF（单位：百万欧元）	Y		100.00%
Long Grove Pharmaceuticals, LLC	3,199.77	6.78%	眼科、妇科	-	-	-	-	-			100.00%
Rubius Therapeutics	2,888.98	6.12%	癌症、自身免疫性疾病	-	-	-	-	RUBY.O	Y		/
Boehringer Ingelheim	2,470.20	5.24%	免疫及呼吸疾病、心血管及代谢疾病、中枢神经疾病、肿瘤等多类疾病	-	-	-	-	-	Y		100.00%
Selecta Biosciences, Inc.	1,738.79	3.68%	免疫疾病、基因治疗	11.19	-33.05	110.78	35.38	SELB.O	Y	2023 年 11 月，Selecta Bioscience 与 Cartesian Therapeutics 合并，交易结束时预计现金余额将超过 1.1 亿美元	100.00%
ANI Pharmaceuticals, Inc	1,592.34	3.37%	麻醉剂、肿瘤、缓释药物	223.33	7.68	316.39	-47.90	ANIP.O	Y	Cortropin(促肾上腺皮质激素注射凝胶)美国获批，辅助治疗急性痛风性关节炎	100.00%

客户名称	报告期内累计收入金额 （万元）	占比	药物研发方向	财务情况（百万美元）				财务数据主体	上市公司 /2023 年 全球制药 企业 TOP50	融资情况/重要事件	截至 2023.9.30 回款/报 告期末 应收账 款余额
				2023 年 1-6 月		2022 年					
				收入	净利润	收入	净利润				
										发作；2023 年上半 年实现扭亏为盈	
IGM Biosciences, Inc.	1,546.26	3.28%	治疗癌症的 IgM 抗 体治疗药物	0.97	-123.73	1.07	-221.10	IGMS.O	Y	与赛诺菲（Sanofi） 达成独家全球合作 协议，旨在发现、开 发、制造和商业化针 对三个肿瘤靶点和 三个免疫学靶点的 IgM 抗体激动剂	100.00%
Eagle Pharmaceuticals	1,392.66	2.95%	重症监护、儿童疾 病和肿瘤学	130.95	10.91	316.61	35.64	EGRX.O	Y		100.00%
Lannett Company Inc.	1,341.20	2.84%	炭疽病	155.97	-64.33	340.58	-231.62	LCINQ.O	Y	2023 年 8 月，宣泰 医药与 LANNETT COMPANY, INC.签 署了针对枸橼酸托 法替布缓释片 （11mg、22mg）产 品的《开发、分销及 供应协议》，授予 LANNETT 独家知 识产权许可	100.00%
合计	28,606.59	60.63%									

注：1、以上客户在手订单及期后回款情况以合并口径统计；

- 2、财务情况受限于公开信息可取得情况，其相关信息为“财务数据主体”披露情况；
- 3、期后回款列标注为“/”的客户系指截至 2023.6.30 发行人对该客户无应收款项
- 4、2023 年全球制药企业 TOP50 来自 PharmExec（美国制药经理人杂志）

(3) 数据统计分析

客户名称	在手合同金额 (万元)	占比	药物研发方向	财务情况（百万美元）				财务数据主体	上市公司	融资情况/ 重要事件	截至 2023.9.30 回款/ 报告期末应收 账款余额
				2023 年 1-6 月		2022 年					
				收入	净利润	收入	净利润				
Axsome	5,541.35	45.18%	中枢神经系统	141.28	-78.39	50.04	-187.13	AXSM.O	Y	截至 2023 年 9 月底 公司有现金和准现 金合计约 5 亿美元	52.48%
ITB-Med, LLC	1,611.51	13.14%	免疫系统	-	-	-	-	-			/
Relmada Therapeutics, Inc.	1,053.79	8.59%	中枢神经系统	-	-51.62	-	-157.04	RLMD.O	Y	2023 年 9 月， Relmada Therapeutics 宣布其 在研药品 REL-1017 治 疗 重 度 抑 郁 症 （MDD）患者的 3 期试验积极结果	/
爱德程医药	996.86	8.13%	小分子抗癌药物	-	-	-	-	-			18.82%
Milestone Pharmaceuticals Inc.	736.98	6.01%	心血管	1.00	-30.99	5.00	-58.39	MIST.O	Y	2023 年 10 月， Milestone Pharmaceuticals 向 美 国 FDA 提 交 Etripamil 新药申请	100.00%

客户名称	在手合同金额 （万元）	占比	药物研发方向	财务情况（百万美元）				财务数据主体	上市公司	融资情况/ 重要事件	截至 2023.9.30 回款/ 报告期末应收 账款余额
				2023 年 1-6 月		2022 年					
				收入	净利润	收入	净利润				
Alpha Cognition, Inc.	548.21	4.47%	神经退行性疾病	-	-4.66	-	-12.10	ACOG.CNSX	Y	2020 年已获得颗粒蛋白前体（progranulin）治疗神经退行性疾病的两项欧盟专利，此外，FDA 已授予其颗粒蛋白前体产品 Alpha-602 治疗肌萎缩侧索硬化 (ALS) 的孤儿药资格	/
ImmunoGen, Inc.	540.25	4.41%	抗体偶联药物-ADC	133.02	-45.26	108.78	-222.93	IMGN.O	Y	2023 年 5 月，Immunogen 的 Elaher III 期临床 MIRASOL 试验中获积极关键数据；2023 年 11 月，艾伯维宣布将以 101 亿美元收购 ImmunoGen	/
Transcend Therapeutics	513.89	4.19%	神经精神疾病	-	-	-	-	-		2023 年完成 4,000 万美元 A 轮融资	100.00%
Sapu Bioscience LLC	447.17	3.65%	免疫肿瘤学	-	-	-	-	-			/

客户名称	在手合同金额 （万元）	占比	药物研发方向	财务情况（百万美元）				财务数据主体	上市公司	融资情况/ 重要事件	截至 2023.9.30 回款/ 报告期 末应收 账款余 额
				2023 年 1-6 月		2022 年					
				收入	净利润	收入	净利润				
ES Therapeutics Australia Pty Ltd	102.76	0.84%	神经系统	-	-	-	-	-			/
合计	12,092.78	98.60%									

注：1、以上客户在手订单及期后回款情况以合并口径统计；
2、财务情况受限于公开信息可取得情况，其相关信息为“财务数据主体”披露情况；
3、期后回款列标注为“/”的客户系指截至 2023.6.30 发行人对该客户无应收款项

（4）原料药与制剂

客户名称	在手合同 金额 （万元）	占比	药物研发方向	财务情况（亿元）				财务数据主体	上市 公司	截至 2023.9.30 回 款/报告期末 应收账款余 额
				2023 年 1-6 月		2022 年				
				收入	净利 润	收入	净利 润			
深圳市华景生物医药有限公司	1,907.74	18.29%	眼科、抗肿瘤、心脑血管等领域	-	-	-	-	-		/
湖州依诺唯新药物制剂有限公司	1,209.02	11.59%	缓释和透皮/粘膜给药制剂	-	-	-	-	-		/
浙江诚意药业股份有限公司	1,163.50	11.16%	神经系统用药、关节炎、抗病毒	3.21	0.90	6.55	1.61	诚意药业 （603811.SH）	Y	/
浙江瑞邦药业股份有限公司	877.67	8.42%	抗生素、抗感染	0.65	0.12	1.51	0.16	瑞邦药业 （834672.NQ）	Y	/
人福药业	859.25	8.24%	麻醉科用药	123.83	16.91	223.38	30.71	人福医药 （600079.SH）	Y	0.00%

客户名称	在手合同 金额 （万元）	占比	药物研发方向	财务情况（亿元）				财务数据主体	上市 公司	截至 2023.9.30 回 款/报告期末 应收账款余 额
				2023 年 1-6 月		2022 年				
				收入	净利 润	收入	净利 润			
浙江坤宇医药科技有限公司	710.00	6.81%	心脑血管类	-	-	-	-	-		/
山西同达药业有限公司	646.80	6.20%	消化类	-	-	-	-	-		/
山东中健康桥制药有限公司	521.00	5.00%	心脑血管类	1.56	0.47	2.68	0.61	中健康桥 （874239.NQ）	Y	/
安域生物科技（杭州）有限公司	475.97	4.56%	神经精神疾病领域	-	-	-	-	-		/
上海青润医药科技有限公司	400.00	3.84%	抗感染、抗肿瘤、消化类、 CNS	-	-	-	-	-		/
合计	8,770.95	84.11%								

注：1、以上客户在手订单及期后回款情况以合并口径统计；
2、财务情况受限于公开信息可取得情况，其相关信息为“财务数据主体”披露情况；
3、期后回款列标注为“/”的客户系指截至 2023.6.30 发行人对该客户无应收款项

公司各业务板块在手订单主要客户多为仿创结合的大型制药企业、境外上市公司、上市创新药企业等，具有较好的资信及研发投入实力。其中，生物分析、药物分析业务板块主要客户多为境内外大型制药公司，生物分析前 10 大客户中共 7 家为上市公司、2022 年度中国医药工业百强企业，其他主要客户均已实现多轮融资；药物分析前 10 大客户中共 9 家为上市公司、2023 年全球制药企业 TOP50。数据统计分析业务板块主要客户多为境外创新药企业，前 10 大中 5 家已实现上市，主要客户研发管线多已取得良好进展。原料药与制剂业务板块主要客户多为境内仿制药公司，前 10 大客户中已有 4 家实现上市。

报告期内，公司与上述知名公司合作收入情况具体如下：

单位：万元

序号	主要服务业务板块	客户	2023 年 1-6 月	2022 年	2021 年	2020 年	CAGR
1	生物分析	恒瑞医药	809.88	1,404.52	631.56	515.74	65.02%
2		正大天晴	527.89	1,276.27	990.96	1,022.84	11.70%
3		齐鲁制药	942.66	1,742.37	1,691.82	1,195.28	20.74%
4		石药集团	176.17	572.41	309.92	-	84.69%
5		长春金赛药业有限责任公司	683.85	1,493.06	877.59	279.67	131.05%
6		天境	647.50	536.50	315.65	60.39	198.07%
7		青峰医药	136.91	664.46	193.28	87.04	176.29%
8	药物分析	AlvogenInc	1,400.86	2,592.76	3,221.47	1,259.55	43.47%
9		Fresenius Kabi USA, LLC	350.64	1,105.58	1,716.02	789.52	18.34%
10		Rubius Therapeutics	-	820.86	1,352.54	715.58	7.10%
11		Selecta Biosciences, Inc.	457.26	946.69	269.91	64.92	281.86%
12		ANI Pharmaceuticals, Inc	145.48	404.85	822.68	219.34	35.86%
13		IGM Biosciences, Inc.	371.96	1,006.60	167.71	-	500.19%
14		Eagle Pharmaceuticals	222.35	331.59	728.46	110.26	73.42%
15		Lannett Company Inc.	122.53	342.65	478.56	397.45	-7.15%
16	数据统计分析	AXSOME Therapeutics, Inc	1,432.67	812.05	1,137.77	780.38	2.01%
17		Relmada Therapeutics, Inc.	213.31	-	-	-	
18		爱德程医药	642.49	1,651.69	1,612.85	112.18	283.71%
19		Milestone Pharmaceuticals Inc.	563.21	285.91	-	-	

序号	主要服务业务板块	客户	2023 年 1-6 月	2022 年	2021 年	2020 年	CAGR
20		Alpha Cognition, Inc.	-	90.89	-	-	
21		ImmunoGen, Inc.	-	50.15	-	-	
22		浙江诚意药业股份有限公司	15.28	398.15	65.07	230.27	31.49%
23	原料药与制剂	浙江瑞邦药业股份有限公司	181.44	115.00	-	-	
24		人福药业	146.82	172.27	50.81	42.08	102.35%
25		山东中健康桥制药有限公司	-	-	-	-	
合 计			10,191.14	18,817.30	16,634.66	7,882.47	54.51%
占主营业务收入的比例			41.41%	40.52%	47.24%	37.44%	

注：1、表内复合增长率为公司对客户 2020 年度至 2022 年度收入的复合增长率，如 2020 年尚未合作，则为 2021 年至 2022 年对客户收入的变动情况；

2、2020 年-2021 年公司对 AXSOME Therapeutics, Inc、爱德程医药实现收入情况考虑公司收购 TCM 前通过 TCM 对其实现的收入

公司与主要知名客户均保持良好的长期合作关系，报告期内整体收入实现较显著增长。随着公司在数据统计分析业务、原料药与制剂业务领域的持续发展，近年内，公司于相关业务领域新增部分知名客户合作项目。

综上，公司主要业务板块客户多为具有良好盈利能力的境内外大型制药公司，报告期内，公司与主要知名客户保持持续深入的合作关系。主要未盈利客户多为创新药企业，与公司当前业务中创新药占比上升趋势相匹配，相关客户研发管线多已取得良好进展，部分客户亏损趋势已减小或已实现扭亏为盈，且拥有较强的融资能力。公司与主要客户在手订单执行状态正常，不存在显著终止风险。

3、发行人在手项目终止风险较低

报告期内，公司因客户或其他方原因导致的终止合同合计 28 个，合同总金额合计人民币 3,008.00 万元，对公司财务影响较小。终止原因包括政策法规或市场竞争环境发生变化，客户综合考虑项目整体商业价值、研发难度或资金安排等原因导致项目终止，上述合同在合同条款方面均能够满足合格收款权条件，且公司在合同终止后，均与客户按已完成的工作量进行了结算，并按结算金额收取了回款。公司报告期内项目终止风险较小。

针对采用时段法确认收入的生物分析业务、数据统计分析业务、DMPK 业务及原料药与制剂工艺开发及优化业务等，发行人与客户签订的合同中通常约定，

在由于客户或其他方原因终止合同的情况下，公司有权就已完成的履约部分收取能够补偿其已发生成本和合理利润的款项，并且根据合同的约定该权利具有法律约束力。

依据上述合同条款，并结合《企业会计准则第 14 号——收入》应用指南（2018）：“企业在整个合同期间内有权就累计至今已完成的履约部分收取款项。有权就累计至今已完成的履约部分收取款项，是指在由于客户或其他方原因终止合同的情况下，企业有权就累计至今已完成的履约部分收取能够补偿其已发生成本和合理利润的款项，并且该权利具有法律约束力。”

针对采用时点法确认收入的主要业务药物分析，因其单次执行周期较短，终止风险亦较低。

综上，公司报告期内项目终止风险较小；针对采用时段法确认收入的各类业务，若因客户或其他方原因终止合同，公司有权就已完成的履约部分收取能够补偿其已发生成本和合理利润的款项；采用时点法确认收入的主要业务药物分析因单次执行周期较短，通常项目终止风险亦较低。

4、对发行人未来业绩的影响

发行人在手订单主要通过自主获取。在手订单主要集中于生物分析、数据统计分析等主要业务板块，同时原料药与制剂分析业务亦有 10,427.74 万元在手订单布局，为公司业绩增长提供动力；公司各业务板块在手订单主要客户多为仿创结合的大型制药企业、境外上市公司、上市创新药企业等，具有较好的资信及研发投入实力；此外，公司报告期内终止合同数量较少，且根据合同约定及项目执行周期等，公司在手订单终止风险亦较低，预计对发行人未来业绩不会产生不利影响。

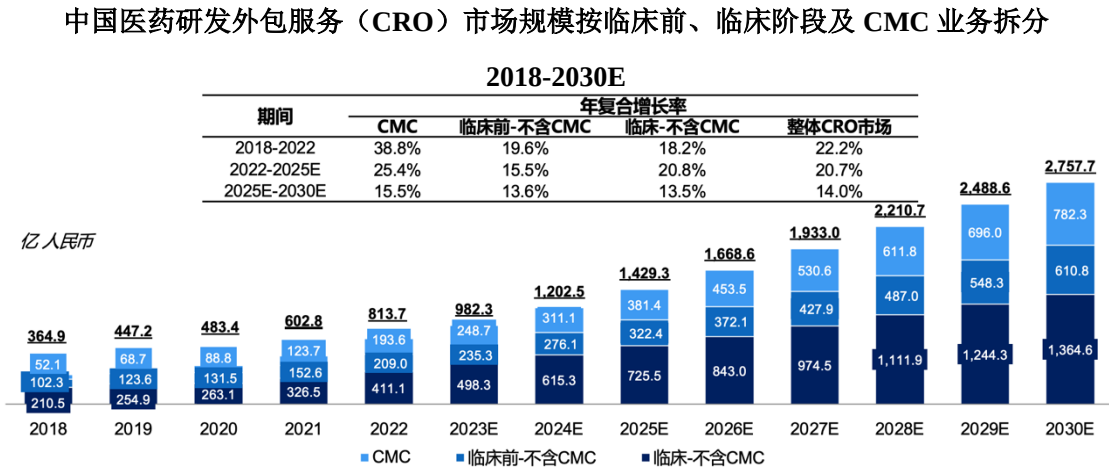
（八）根据《招股说明书格式准则》要求，披露截至 2022 年最新医药外包领域及发行人相关细分领域的市场数据，相关数据与现有数据比较是否存在重大变化及差异，发行人关于本次申报所获得的市场数据收集过程，是否存在相关市场报告为定制化撰写情况

1、根据《招股说明书格式准则》要求，披露截至 2022 年最新医药外包领域及发行人相关细分领域的市场数据，相关数据与现有数据比较是否存在重大变化及差异

针对 2022 年医药外包领域及发行人相关细分领域的最新市场规模及预测等市场数据，发行人已在招股说明书“第五节业务与技术”之“二、发行人所处行业基本情况及竞争情况”之“（二）行业发展概况”中补充披露。相关市场情况具体如下：

（1）中国医药研发外包服务（CRO）市场规模及预测

2018 年到 2022 年，中国医药研发外包服务（CRO）市场规模从 364.9 亿人民币以 22.2%的年复合增长率增长到 813.7 亿人民币。随着中国药物研发流程的标准化以及药物研发投入逐年增长，预计 2025 年起，中国医药研发外包服务（CRO）市场规模将会以 14.0%的年复合增长率于 2030 年达到 2,757.7 亿人民币。中国 CRO 服务市场未来预计增速将大幅高于全球 CRO 服务市场对应增速。



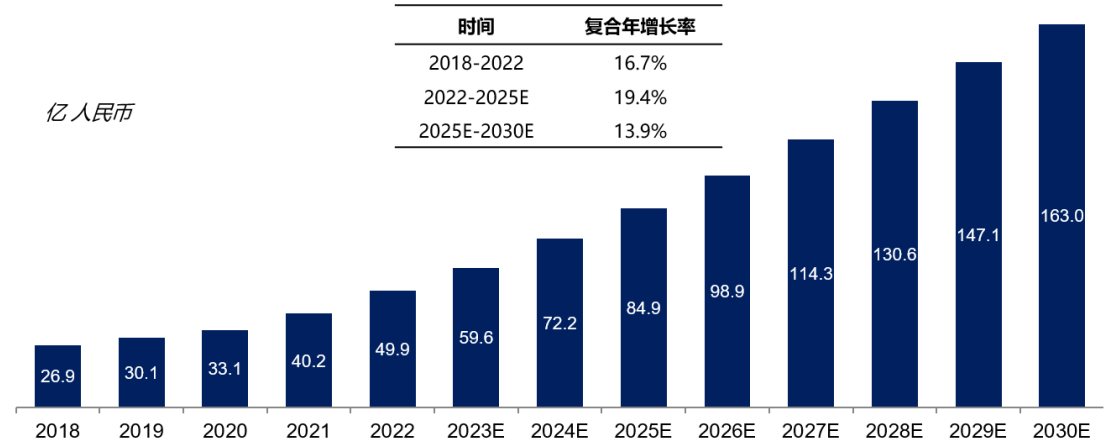
资料来源：弗若斯特沙利文分析
注：按医药研发外包服务商的收入统计，包括海外基地产生的收入，也包括国内基地接到的海外订单

（2）中国生物分析市场规模及预测

中国生物分析市场规模将从 2018 年的约 26.9 亿人民币，以约 16.7%的复合

年增长率增长到 2022 年的约 49.9 亿人民币，未来中国生物分析市场规模将分别以约为 19.4%和 13.9%的复合年增长率持续增长，预计到 2025 年和 2030 年将分别达到 84.9 亿人民币和 163.0 亿人民币左右。

中国生物分析市场规模及预测，2018-2030E

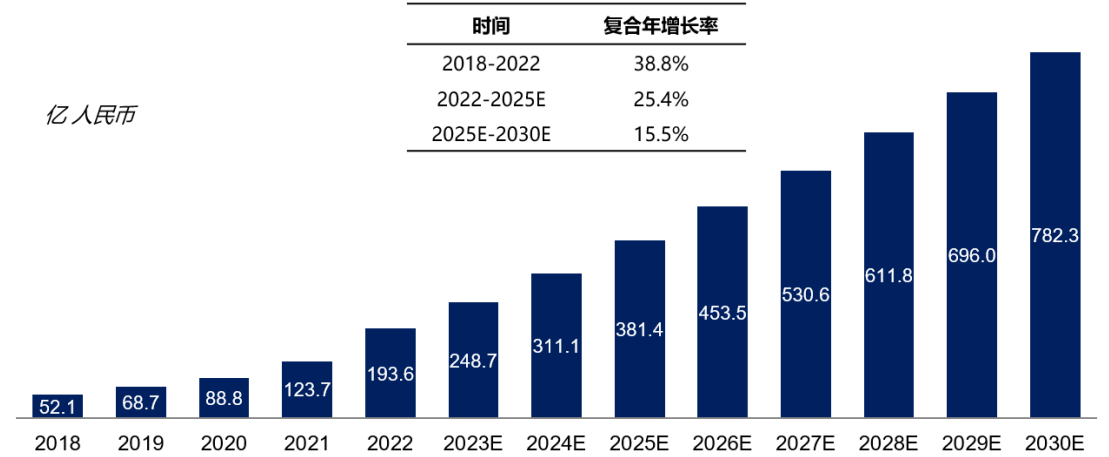


资料来源：弗若斯特沙利文分析
注：按医药研发外包服务商的收入统计，包括海外基地产生的收入，也包括国内基地接到的海外订单

(3) 中国 CMC 外包服务市场规模及预测

中国 CMC 外包服务市场尚处于起步阶段，但近年来发展较快。中国 CMC 外包服务市场规模从 2018 年的 52.1 亿人民币以约 38.8%的复合年增长率增至 2022 年的 193.6 亿人民币，预计中国 CMC 外包服务市场将分别以 25.4%和 15.5%的复合年增长率增长至 2025 年的 381.4 亿人民币及 2030 年的 782.3 亿人民币。

中国 CMC 外包服务市场规模及预测，2018-2030E

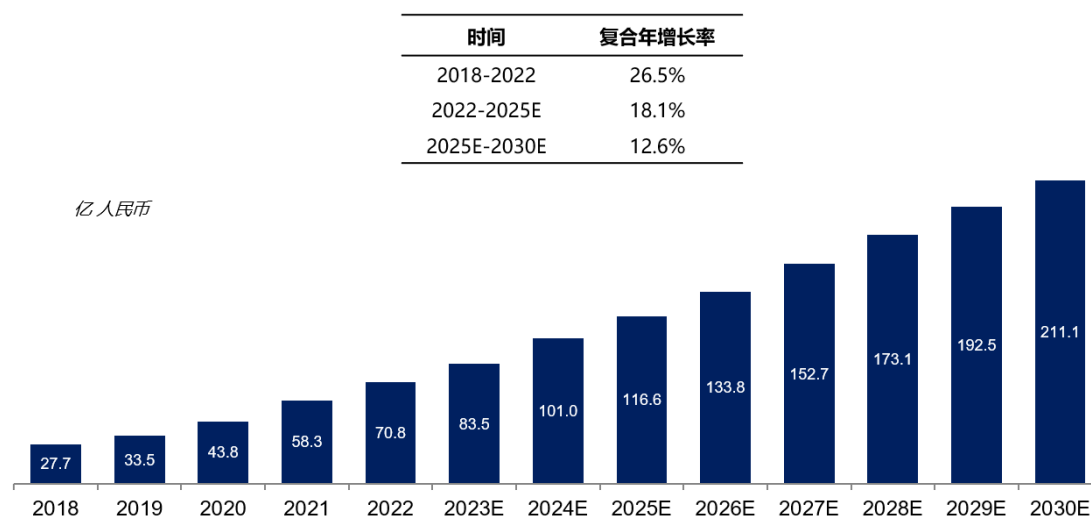


资料来源：弗若斯特沙利文分析
注：按医药研发外包服务商的收入统计，包括海外基地产生的收入，也包括国内基地接到的海外订单

（4）中国临床数据管理与统计市场规模及预测

中国临床数据管理与统计市场规模 2018 年约为 27.7 亿人民币，2022 年增长至 70.8 亿人民币，期间复合年增长率为 26.5%。预计未来中国市场将进一步增长，到 2025 年达到 116.6 亿人民币，到 2030 年达到 211.1 亿人民币，2025 到 2030 年的复合年增长率为 12.6%。

中国临床数据管理与统计市场规模及预测，2018-2030E



资料来源：弗若斯特沙利文分析

针对 2022 年发行人相关细分领域的最新行业地位数据，发行人已在招股说明书“第二节概览”之“四、发行人的主营业务经营情况”之“（四）行业竞争情况及发行人在行业中的竞争地位”、及“第五节业务与技术”之“二、发行人所处行业基本情况及竞争情况”之“（三）行业竞争格局”中补充披露如下：

“根据弗若斯特沙利文数据，中国生物分析市场集中度较低，2022 年中国生物分析市场收入约为 49.9 亿人民币。其中，药明康德是中国生物分析市场上最大的参与者，其 2022 年生物分析相关收入约为 8.2 亿人民币，占市场份额的 16.3%。熙华检测 2022 年生物分析相关收入约为 1.83 亿人民币，占市场份额的 3.7%，位列第六。从临床阶段生物分析市场来看，2022 年中国临床阶段生物分析市场收入为 18.9 亿人民币，其中熙华检测的临床阶段生物分析市场份额为 9.7%，位列第二。

根据弗若斯特沙利文数据，2022 年中国 CMC 市场收入为 193.6 亿人民币，其中熙华检测 CMC 收入为 2.0 亿人民币，约占中国 CMC 市场份额的 1.0%，位列

第十四。”

经比对，市场数据方面，2022 年最新医药外包服务市场规模及发行人相关细分领域的市场规模较 2021 年基本均有所增长，预计未来虽增速有所放缓，但仍将保持稳定地上升趋势，与招股说明书前次披露至 2021 年的相关数据不存在重大变化及差异。

行业地位数据方面，发行人国内生物分析市场的市场份额由 2021 年的 3.4% 上升至 2022 年的 3.7%，依旧位列第六；国内临床阶段生物分析市场的市场份额由 2021 年的 9.1% 上升至 2022 年的 9.7%，由第三上升至第二。CMC 板块占国内的市场份额由 2021 年的 1.5% 下降至 2022 年的 1.0%，由第十三变至第十四。综上，发行人相关细分领域的行业地位均只发生小幅变化，与招股说明书前次披露至 2021 年的相关数据不存在重大变化及差异。

2、发行人关于本次申报所获得的市场数据收集过程，是否存在相关市场报告为定制化撰写情况

（1）发行人关于本次申报所获得的市场数据收集过程

发行人招股说明书中所引用的医药外包领域及发行人相关细分领域的市场数据来源于弗若斯特沙利文发布的《医药研发外包服务市场行业研究报告》。

沙利文是全球最大的企业增长咨询公司，其在全球拥有近 50 个办公室，研究板块主要包括了化工与材料、医疗与生命科学、能源与电力系统、工业与机械、冶金矿产、建筑材料、测量与测试、信息和通讯技术、汽车与交通、航空航天、环保、食品与餐饮、服装服饰、奢侈品与收藏品、房地产、其他服务业等多个细分板块，先后为多家已上市或已申报的科创板/创业板医药医疗企业提供行业咨询服务，包括康龙化成(300759.SZ)、泽璟制药(688266.SH)、百奥泰(688177.SH)、华熙生物(688363.SH)、迈瑞医疗(300760.SH)、心脉医疗(688016.SH)、洁特生物(688026.SH)、神州细胞(688520.SH)、三生国健(688336.SH)、伟思医疗(688580.SH)、义翘神州(301047.SH)、诺唯赞(688105.SH)、百普赛斯(301080.SZ)、和元生物(688238.SH)等。行业知名度和市场认可度较高，数据来源具有真实性和权威性。

针对《医药研发外包服务市场行业研究报告》有关医药外包各细分领域的市

场数据、及发行人相关细分领域的行业地位数据的数据收集过程，沙利文出具证明：发行人在申报文件中引用的材料为沙利文发布的《医药研发外包服务市场行业研究报告》所述内容，并付费购买了此份报告。该报告中相关数据的来源和统计范围一方面包括公开信息，例如世界卫生组织、中国卫生健康统计年鉴、药品监督管理局、人力资源和社会保障部、国家统计局、海关总署、中国医药协会、中国医药生物技术协会、上市公司的年报等公开信息；另一方面来源于沙利文对行业内的专家访谈和市场调研数据。针对报告中涉及的市场占有率，测算方法为熙华检测当年细分领域的收入除以对应中国整体市场当年市场规模得出的数据。

（2）是否存在相关市场报告为定制化撰写情况

发行人已在招股说明书“第五节业务与技术”之“二、发行人所处行业基本情况及竞争情况”之“（二）行业发展概况”的脚注部分披露如下：

“弗若斯特沙利文咨询公司出具的研究报告主要基于独立调研形成的数据库中的相关行业研究积累，部分行业数据和分析内容已在其官方网站有公开披露，完整版报告可以通过公开渠道付费购买。”

因此，此行业报告并非专门为本次发行准备，发行人已为此报告支付相应的费用。除此之外，发行人不存在其他付费的行业报告；发行人不存在专门为本次发行上市定制报告的情形。发行人已经在招股说明书中注明了资料来源，引用的付费报告来源具有权威性、客观性和独立性并符合时效性要求。

二、保荐人、申报会计师核查意见

（一）核查程序

针对上述事项，保荐人、申报会计师执行了以下核查程序：

- 1、查阅弗若斯特沙利文出具的行业报告，了解发行人细分领域的市场地位、CRO 行业及各细分行业的市场空间；
- 2、查阅同行业公司招股说明书及定期报告的相关内容、业务提供服务的具体情况 & 财务数据，了解同行业公司的业务特点与药物检测能力；
- 3、获取发行人截至报告期末的在手订单，分析发行人在手订单来源及业务结构、主要客户情况、在手订单终止风险，分析发行人业务是否具备成长性、在

手订单终止风险及客户财务情况对公司未来业绩是否会产生不利影响；

4、查阅报告期各期前十大生物分析及药物分析客户中上市公司报告期内的研发投入情况，分析公司主要业务板块的业务需求是否下降；

5、根据弗若斯特沙利文提供的市场数据，计算生物分析、CMC、数据统计分析业务外包服务市场规模及占中国医药研发支出的具体情况；就 CMC 药物分析在药物研发流程中的重要性内容访谈了中国化学会有机分析专业委员会主任委员/中国化学会质谱分析专业委员会副主任委员/浙江大学化学系求是特聘教授、博士生导师潘远江；

6、分析发行人罗列的代表性药物研发案例中发行人所起的作用及重要程度，是否容易被替代；

7、查阅发行人不同业务的主要业务合同，分析其客户采购模式是按研发阶段采购还是按检测样本数量采购；

8、获取发行人不同业务类型中，同一药物不同临床阶段的委托情况，分析客户的委托服务是否存在连续性；

9、对主要客户进行访谈，了解客户选取发行人作为供应商的考量因素；向发行人了解主要客户选择发行人提供服务的原因；

10、获取报告期内发行人一体化订单合同及金额；

11、获取报告期内发行人收入明细表，分析不同业务主要客户构成不同的原因，以及各类药物收入构成情况；

12、访谈发行人董事长，了解发行人未来业务布局的安排及计划；

13、获取发行人已取得专利和在申请专利情况；

14、获取发行人方法学开发明细表，了解所涉及的服务药物情况；

15、查阅发行人与核心技术人员签订的《保密、知识产权协议》及《竞业禁止协议》，以及发行人文件资料保密相关制度；

16、通过公开资料，了解弗若斯特沙利文咨询公司的基本情况、市场评价；

17、查阅了弗若斯特沙利文咨询公司的官方网站，了解相关报告的公开披露

情况；

18、核查弗若斯特沙利文咨询公司出具的研究报告，对报告中披露的 2022 年最新医药外包领域及发行人相关细分领域的市场数据与招股说明书中的现有数据进行逐一比对；

19、取得弗若斯特沙利文关于市场数据收集过程的说明文件、与管理层了解相关市场报告是否存在定制化撰写情况。

（二）核查意见

经核查，保荐人及申报会计师认为：

1、发行人 CMC 业务板块的核心组成部分药物分析作为公司报告期内收入增长的重要来源具有合理性；尽管中国医药企业研发支出增速有所放缓，但绝对投入金额仍处于较高水平，境内市场需求并未下降，因此对公司境内业务不会产生不利影响；发行人业务具有成长性；

2、中国医药企业的药物研发需求不断增加，对于生物分析、CMC 及数据统计分析的外包需求亦在不断增加。根据测算，生物分析、CMC 及数据统计分析业务占药物全流程投入的比例在 20%-30%左右，该等业务在药物研发流程中具有较高的重要性水平。从药物研发流程的环节上来讲，发行人所提供的服务环节均为药品上市重要且不可或缺的；从药物的技术难度来讲，发行人在所罗列的案例中起到的作用均为提供或突破了技术壁垒较高的分析服务，可替代性较低；

3、生物分析、数据统计分析业务的客户采购模式为按研发阶段采购；药物分析业务的客户采购模式为按检测数量采购。生物分析及药物分析业务的客户在同一药物上的委托服务通常具有连续性；相较于生物分析、药物分析业务，数据管理与统计分析业务的客户在同一药物上委托服务连续性相对较低；客户选取发行人作为供应商的考量因素核心是对于其委托的药物是否拥有精准分析检测的能力及交付质量，不同细分行业不存在显著差异；

4、发行人目前已形成以生物分析、药物分析业务为核心，按照生命科学、CMC 两大业务板块维度分别拓宽服务范围，形成协同发展的业务布局；细分领域客户差异较大具有合理性，不同细分业务的境内外布局不会对发行人业务协同性产生影响；发行人已具备提供一体化服务的能力且一体化服务业务规模具有成

长性。

5、生物分析、药物分析及数据统计分析在技术层面具有一定的研发技术门槛，发行人经过多年的发展和创新，已经积累丰富的实践经验和技術诀窍，建立了领先的技术平台，并拥有充足的技术储备，具有较强的研发能力；发行人研发成果均与发行人业务高度关联；发行人对于方法学研究成果采取了一系列保护措施，对于核心技术人员亦不存在依赖；发行人具有平台技术领先、行业实践经验充足、技术储备丰富、创新药领域先发优势、专业人才优势等技术优势；

6、发行人结合不同药物结构特性、开发难点等，制定了差异化且明晰的研发方向，拥有丰富的研发技术储备，并在已有药物研发技术上做出了差异化创新，具有较强的药物研发能力；目前发行人在基因药物、HPV 等创新药上形成的开发优势具有可持续发展的前景，且业务增速优于其他药物；

7、发行人在手订单主要通过自主获取。在手订单主要集中于生物分析、数据统计分析、原料药与制剂分析业务等业务板块，各类业务执行周期差异较大；公司各业务板块在手订单主要客户多为仿创结合的大型制药企业、境外上市公司、上市创新药企业等，具有较好的资信及研发投入实力；公司报告期内终止合同数量较少，且根据合同约定及项目执行周期等，公司在手订单终止风险亦较低，预计对发行人未来业绩不会产生不利影响；

8、发行人已在招股书中补充披露截至 2022 年最新医药外包领域及发行人相关细分领域的市场数据，与招股说明书前次披露至 2021 年的相关数据不存在重大变化及差异。弗若斯特沙利文咨询公司出具的报告主要基于独立调研形成的数据库中的相关行业研究积累，非专门为本次发行准备，发行人已为此报告支付相应的费用，不存在相关市场报告为定制化撰写情况。

问题 2. 关于境外子公司经营

申报文件及审核问询回复显示：

（1）发行人境外子公司 TCM 实现收入为 2,792.95 万元，TCM 主要业务由熙华检测境内团队执行。

（2）发行人通过收购 Primera 拓展了药物分析业务，报告期内该业务前五大客户均为境外企业；发行人主要技术优势为针对基因药物开展药物分析及生物分析，目前两项业务分布在 Primera 和境内母公司两地。

（3）Primera 向关联股东租赁经营场地，租赁期限为 20 年。

请发行人：

（1）结合 TCM 业务性质、员工人数及从事工作、与境内业务协同情况，说明发行人收购 TCM 的必要性，价格公允性，发行人选择收购 TCM 而非在境外独立获取客户的原因，TCM 是否有足够能力进一步扩大境外数据管理与统计业务。

（2）结合发行人药物分析业务检测能力、境内外市场竞争情况，说明发行人药物分析业务是否仅向境外客户进行服务，发行人该业务技术能力与同行业公司比较情况，境内订单承接情况及竞争力，报告期内是否存在承接境内业务交由 Primera 开展情况。

（3）说明向 Primera Real Estate Holdings, LLC 进行长期租赁的合理性，租赁价格是否持续稳定，租赁该处物业与发行人收购 Primera 是否存在关联性，是否存在其用该处物业替换出资情况，是否存在向关联股东利益输送情况。

（4）说明针对基因药物提供服务是否涉及基因数据及样本出入境管理情况，发行人对基因药物提供服务的内控措施安排及履行有效性，是否存在合规风险；该业务是否受国际竞争形势影响，在境外客户开拓方面存在障碍。

请保荐人、发行人律师、申报会计师发表明确意见。

回复：

一、发行人说明

(一) 结合 TCM 业务性质、员工人数及从事工作、与境内业务协同情况，说明发行人收购 TCM 的必要性，价格公允性，发行人选择收购 TCM 而非在境外独立获取客户的原因，TCM 是否有足够能力进一步扩大境外数据管理与统计业务

1、结合 TCM 业务性质、员工人数及从事工作、与境内业务协同情况，说明发行人收购 TCM 的必要性，价格公允性

(1) TCM 业务性质、员工人数及从事工作

TCM 成立于 2003 年，主要为创新药客户提供数据管理与统计分析服务。通过近 20 年的业务积累，TCM 积累了充分的行业经验，擅长项目的整体设计以及与美国 FDA 的沟通，帮助众多客户创新药项目顺利获得了 FDA 的批准。在公司收购 TCM 之前的近十年间，TCM 已经成功服务 3 个创新药获批上市，适应症包括生长激素缺乏症、肾功能衰竭导致的高磷酸盐血症及与慢性肾功能衰竭相关的贫血、阿片类药物使用障碍。与此同时，TCM 亦积累了一批优质客户，包括 Axsome Therapeutics, Inc、Beyond Spring、爱德程医药等，形成了良好的行业声誉。

TCM 截至 2022 年底和 2023 年 6 月末员工数量均为 6 名，主要从事客户及项目开发、客户维护、监管沟通以及项目整体管理。同时，TCM 亦存在与全职人员数量相当的兼职员工参与项目的管理和执行。

由于境外人员扩张成本较高，而 TCM 基于核心团队的经验和多年的行业积累，擅长附加值较高的项目方案设计、管理与监管沟通，因此从控制风险和成本效益考虑出发，形成了与外部服务商合作的业务模式，即由 TCM 负责客户开发维护、监管沟通以及项目整体设计管理，由外部服务商具体执行。在该等模式下，TCM 可以以相对较少的员工完成多个客户的数据统计分析项目。该等业务模式系公司收购 TCM 前后 TCM 一贯的业务模式。除公司之外，TCM 亦与其他服务商，如泰格医药等进行合作。公司收购 TCM 前，TCM2021 年度收入为 532.53 万美元，已形成一定的业务规模。

虽然 TCM 规模不大，但是团队主要成员均具备丰富的行业经验，可以支持 TCM 获取并成功地完成诸多创新药客户交付的数据统计分析项目，其主要人员

包括：1) 创始人、总经理 Maiwei Chen 为纽约州立大学宾翰顿分校数学统计学博士，在创办 TCM 前曾任国际知名制药企业惠氏制药的生物统计和数据管理部门主管，拥有丰富的国际项目经验，曾服务多个美国创新药企业新药的临床试验；2) 统计副总裁 JIUZHOU WANG 为北卡罗来纳州立大学统计学博士，曾任美股制药上市公司 ImmunoGen, Inc. 的执行总监与生物统计和编程部门主管；3) 数据管理副总裁 Barbara Koumaras 为霍博肯史蒂文斯理工学院项目管理研究生，曾任国际知名药企诺华制药美国临床开发副主任和美股上市公司 Vaxxinity, Inc. 的临床科学家主管；4) 数据分析员 Yanmin Lu 为马里兰大学数据科学硕士。

如前所述，TCM 具有丰富的行业项目经验、良好的市场声誉和客户资源。公司看好数据管理与统计分析业务的前景和 TCM 的技术实力。虽然 TCM 采取轻资产模式运营且整体人员有限，但是 TCM 在创始人 Maiwei Chen 的带领下，通过近 20 年的发展，在行业内建立起良好的市场声誉并积累了丰富的客户项目成功经验。这些对于公司进一步建立数据统计分析业务的优势，通过境内外数据统计分析团队的配合扩大该业务的规模具有重要意义。此外，双方在常年合作过程中建立的良好合作关系，也为后续的并购整合打下了基础。

(2) TCM 与境内业务协同情况

TCM 从事的数据管理与统计分析业务为临床阶段 CRO 服务的重要组成部分，公司通过与 TCM 合作以及收购 TCM，可以进一步丰富公司临床服务的产业链，增强公司境内团队承接数据管理与统计分析业务的能力。与此同时，TCM 通过与合作，可以充分利用公司数据统计分析团队的执行人员和产能，提升运作效率，有效降低成本，增强其承接境外数据管理与统计分析业务的能力以及增加整体业务规模。TCM 与公司开展合作后，在报告期内增加了数据管理（DM）及药物警戒（PV）业务。同时，在公司完成收购 TCM 后，进一步丰富了 TCM 的数据管理与统计分析服务内容。随着原有客户的研发推动和业务的进一步拓展，TCM 业绩实现了进一步增长。

(3) 收购必要性

公司收购 TCM 的主要原因为公司看好临床数据统计分析业务的发展前景，认可 TCM 在该领域丰富的项目经验和服 务能力，同时鉴于 TCM 在收购前为公

司数据统计分析业务的第一大客户，收购 TCM 有利于降低对单一大客户的依赖。

具体而言，首先，数据统计分析业务是拥有良好前景的细分行业，特别是创新药临床研究的数据统计分析业务，盈利能力强，毛利率较高。为了在该领域实现长期发展，引进行业资深专家以及进一步丰富项目经验，公司决定通过并购实现在该领域的发展目标。同时，鉴于国际客户非常看重企业的历史以及客户服务经验，故选择并购美国当地拥有较长历史和项目经验的统计业务 CRO 对公司而言是最优的选择。如前所述，TCM 通过近 20 年的发展，积累了丰富的行业项目经验和客户资源，对公司进一步发展数据管理与统计分析服务具有重要意义。通过收购 TCM，公司数据管理与统计分析业务规模逐年增长，形成了新的业绩增长点。此外，TCM 在并购前的 3 年，几乎贡献了公司所有的统计业务收入，公司的数据统计分析业务对 TCM 的依赖度越来越强，存在单一大客户风险，收购 TCM 有利于公司降低对单一客户依赖性。

综上，公司收购 TCM 具有必要性。

（4）收购公允性

鉴于公司数据统计分析业务主要通过 TCM 与公司境内数据统计分析团队合作完成，且在该业务快速发展阶段，公司更看重 TCM 带来业务量的增加，因此在决定 TCM 的并购估值时，公司以 TCM 的收入作为主要考虑因素，故公司选择了市销率（PS），而非市盈率作为估值依据。根据 TCM 收购时财务顾问出具的财务尽调报告，TCM 在 2021 年年化收入约为 645 万美元，照此计算发行人收购 TCM 交易估值的 PS 倍数约为 4.81。作为参考，上市公司凯莱英（002821）全资子公司于 2021 年 10 月以 1.36 亿元人民币收购北京医普科诺科技有限公司，收购标的主要从事数据管理和生物统计业务，该交易 PS 倍数约为 5.34，与 TCM 的估值水平近似。由此可见，公司收购 TCM 的估值与市场类似公司的估值水平不存在显著差异。

综上，公司收购 TCM 价格公允。

2、发行人选择收购 TCM 而非在境外独立获取客户的原因，TCM 是否有足够能力进一步扩大境外数据管理与统计业务

公司选择收购 TCM 而非自建团队，主要原因包括：首先，在美国，临床 CRO

行业整体较为成熟，通常需要 CRO 长期、优秀的服务记录和口碑才能获得稳定的客户，并为其提供符合 GCP 标准的临床研究服务。TCM 成立于 2003 年，团队擅长项目临床试验方案的整体设计、优化临床试验终点以及与 FDA 的沟通，在创始人的带领下曾服务多个美国创新药企业新药的临床试验，并帮助多个创新药客户顺利获得了 FDA 的批准。公司通过收购 TCM 可以获得 TCM 优秀的统计人才，直接为海外创新药客户服务，大大降低了自建团队并自行开拓客户所需要的成本和不确定性，有利于公司快速切入海外临床数据统计分析市场，带动公司该业务整体的发展。此外，鉴于公司从 2019 年即与 TCM 开展合作，通过境内团队为 TCM 执行具体项目，逐步形成了公司境内团队与 TCM 境外团队的优势互补。公司收购 TCM 可以进一步发挥 TCM 与公司境内数据统计分析团队的优势，亦可以消除公司该项业务以 TCM 为单一客户的风险，相较于自建团队，可以迅速形成国内外统计分析业务承接能力和业务规模，降低整体业务风险。

TCM 通过与公司的合作以及成为公司的子公司，可以在保持境外项目承接、客户维护和项目管理人员相对稳定的基础上，充分利用公司境内数据统计分析业务的人力资源优势，迅速增加业务类型以及增加业务处理能力，从而进一步扩大境外数据管理与统计分析业务规模。

（二）结合发行人药物分析业务检测能力、境内外市场竞争情况，说明发行人药物分析业务是否仅向境外客户进行服务，发行人该业务技术能力与同行业公司比较情况，境内订单承接情况及竞争力，报告期内是否存在承接境内业务交由 Primera 开展情况

1、发行人药物分析业务检测能力、境内外市场竞争情况，

公司的药物分析业务系对原料药和制剂产品的含量、杂质、稳定性、包材相容性等指标进行检测，以确定其符合一定的质量标准。公司的药物分析业务涵盖大、小分子及基因治疗产品的药物分析服务，包括方法开发和验证、质量研究、长期稳定性测试、产品放行、包材相容性及杂质/基毒杂质研究。公司药物分析业务技术平台情况如下：

技术平台	主要关键技术的先进水平
药物分析平台	公司在原料药、制剂研发的分析支持基础上，致力于提供独立的大、小分子及基因药物分析服务，以满足国内外客户不断增长的定制化业务需求。同时，公司紧跟技术发展和行业趋势，着眼于大、小分子及基因药

技术平台	主要关键技术的先进水平
	物分析研发中重点、难点技术的开发与应用，为行业发展与高端技术推广提供长期而有力的支持。 目前拥有精麻类药物分析平台、细胞基因药物分析平台、基因毒性杂质平台、蛋白/多肽类药物分析平台等。

建立在上述技术平台基础上，公司攻克众多技术难点，协助客户完成多个国际、国内首个创新药/仿制药的 CMC 服务或首个 CMC 技术路线，包括全球首个基于红细胞载药系统的创新药物、国内首个大量制备莫西沙星 RC-4 杂质的创新技术、国内第一个获批进入临床试验的血友病静脉给药 AAV 基因治疗药物、全国首款针对遗传性视网膜病变的基因治疗药物等。公司具备为基因治疗药物提供如转染剂残留分析、重金属杂质分析、工艺杂质分析和制剂辅料分析等药物分析能力，特别是针对基因治疗药物 AAV 转染聚乙烯亚胺（Polyethylenimine, PEI）剂残留检测，公司开创性地使用电喷雾检测器（CAD）解决了转染试剂紫外响应差的问题，攻克了转染剂残留精准定量分析的技术难关。

报告期内，公司药物分析业务客户涵盖 United States Pharmacopeia（USP，美国药典）、Pfizer, Inc.（辉瑞）、Abbvie Inc.（艾伯维）、Boehringer Ingelheim Pharmaceuticals, Inc.（勃林格殷格翰）、Bayer Healthcare Pharmaceuticals Inc.（拜耳）、Fresenius Kabi USA, LLC（费森尤斯）等大型知名跨国药企。其中，USP 系为美国制药企业的小分子化学药标准品，属于行业内的最高标准，公司为美国药典提供其标准品的定性、定量的样本检测分析，亦体现了美国药典对公司服务质量的认可。

由于药物分析业务通常为 CMC 业务的一部分，目前未有公开单独针对药物分析的国内外市场规模统计，同行业可比公司也未单独披露其药物分析业务的收入规模。

根据弗若斯特沙利文数据，中国 CMC 外包服务市场规模从 2018 年的 52.1 亿人民币以约 38.8%的复合年增长率增至 2022 年的 193.6 亿人民币，预计中国 CMC 外包服务市场将分别以 25.4%和 15.5%的复合年增长率增长至 2025 年的 381.4 亿人民币及 2030 年的 782.3 亿人民币。2022 年，中国 CMC 市场收入为 193.6 亿人民币，其中熙华检测 CMC 收入为 2.0 亿人民币，约占中国 CMC 市场份额的 1.0%，位列第十四。同时，全球 CMC 市场外包服务增长迅速，市场规模从

2018 年的 88.4 亿美元增长到 2022 年的 146.7 亿美元,预计将于 2030 年达到 390.1 亿美元。据此计算,2022 年中国 CMC 市场约占全球 CMC 市场的 19.6%。

2、发行人药物分析业务是否仅向境外客户进行服务,发行人该业务技术能力与同行业公司比较情况

公司药物分析业务主要由境外子公司 Primera 向境外客户提供。除此之外,公司境内原料药和制剂业务也包括药物分析的工作,涉及公司境内原料药与制剂业务团队向境内客户提供与其原料药与制剂研究相关的药物分析服务,属于境内原料药和制剂业务板块的一部分。

公司境内原料药与制剂业务主要系从事药学研究工作,由熙华药业、熙华医药以及熙华药物研发承担,业务内容涵盖:小分子药物的原料药及中间体研究服务,包括制备工艺、结构确证、晶型选择;制剂研究服务,包括制剂的处方前研究、剂型选择、处方组成、处方工艺开发及优化。除此之外,该业务板块也包含与原料药与制剂业务相关的药物分析工作,如质量研究、包材相容性及杂质/基毒杂质研究等。由于该部分药物分析工作根据国内同行业公司分类的习惯包括在公司原料药与制剂业务板块中,因此属于原料药与制剂业务的一部分。

公司境外药物分析业务由 Primera 承担,业务内容包括大、小分子及基因治疗产品的药物分析服务,包括方法开发和验证、质量研究、长期稳定性测试、产品放行、包材相容性及杂质/基毒杂质研究。Primera 从事的药物分析业务与境内原料药与制剂业务中的药物分析工作在业务性质上无明显区别,均属于 CMC 业务的一部分,涉及应用物理、化学、物理化学、生物学及信息学等方法研究药物质量及其控制方法。境内原料药与制剂业务团队提供的药物分析服务一般归属于原料药与制剂业务,客户一般较少单独外包。境外 Primera 提供的药物分析业务种类较多,客户会单独外包 CRO 提供服务。

从境内外业务联系角度,由于 Primera 在美国具有常年为美国各大制药企业、生物科技公司提供符合 FDA 标准的药物分析服务,公司早期通过考察和投资 Primera,了解到药物分析服务的技术门槛、服务模式、监管要求等,结合国内生物分析业务延伸产业链的需求,使得公司考虑开始在国内组建 CMC 业务团队,为国内客户提供药物分析在内的原料药和制剂研究服务。相比较国内原料药与制剂业务团队,Primera 凭借其多年的服务经验,除传统小分子药物分析外,在包

括蛋白类药物、细胞和基因治疗药物、精麻类药物、透皮类等特殊剂型药物分析领域均具有一定的优势。鉴于 Primera 已经成为公司的子公司，公司会进一步推动上述 Primera 具有优势的检测分析技术的引进以及在国内原料药与制剂业务中的应用。与此同时，国内原料药与制剂业务团队近几年在如基因毒杂质、转染剂残留检测等领域形成了一定优势。公司也会逐步在 Primera 建立上述技术平台，充分发挥该项技术优势，为美国客户提供相关药物分析服务，从而实现公司整体 CMC 业务的协同和快速发展。

目前主营业务中包括 CMC 业务且披露药物分析业务内容或技术平台的同行业公司 CRO 包括万邦医药（301520.SZ）、阳光诺和（688621.SH）以及康龙化成（300759.SZ/3759.HK），具体情况如下：

可比公司	药物分析业务内容	药物分析平台	药物分析核心技术及先进性
万邦医药 （301520.SZ）	公司的药学研究服务主要为仿制药开发、一致性评价服务，包括：处方前研究、处方工艺研究、质量研究、稳定性研究、杂质研究和相容性研究。	痕量药物分析技术平台 基因毒性杂质检测平台	公司应用液相色谱 质谱联用技术、气相色谱 质谱联用技术、离子色谱仪等设备，对血浆等基质中痕量药物进行分析方法研究，检测灵敏度可以达到匹克级别。同时，公司对于磺酸酯类、硝基类、环氧类、卤代烯烃、肼类等基因毒性杂质进行检测和控制，充分保障药品的安全性和有效性，符合 ICH 国际通用技术指导原则。
阳光诺和 （688621.SH）	公司药学研究服务主要针对仿制药开发和一致性评价，由阳光诺和、诺和晟泰和弘生医药从事相关业务，上述公司接受客户委托后，为客户提供药学研究服务； 公司的药学研究工作包括原料药制备工艺及结构确证、剂型选择、处方组成、制剂工艺、质量研究和质量标准的制订、稳定性研究、直接接触药品的包装材料或容器的选择研究等。	痕量药物分析技术平台/ 基因毒性杂质检测平台	公司应用 HPLC-MS（液相色谱-质谱联用技术）、GC-MS（气相色谱-质谱联用技术）等设备，对骨化醇类化合物、维生素 D3 类衍生物等痕量药物进行分析方法研究，检测灵敏度可以达到 ng 级别。同时，公司对于磺酸酯类、硝基类、环氧类、卤代烯烃、肼类等基因毒性杂质进行检测和控制，充分保障药品的安全性和有效性，符合 ICH 国际通用技术指导原则。
康龙化成 （300759.SZ/3759.HK）	CMC 业务之分析开发：分析化学家就原料药及药品的工艺开发及制造提供全面的分析测试支持。分析	未披露	未披露

可比公司	药物分析业务内容	药物分析平台	药物分析核心技术及先进性
	能力包括药物原料、药品及杂质的分析方法开发及验证以及定量分析，用于获取以下所示关键信息以达到监管提交要求：（1）参考标准特征及资格；（2）对原料药及药品的 ICH 稳定性研究；（3）杂质鉴定、定性及分析；（4）基因毒性杂质方法开发及验证；（5）基因毒性杂质批次分析及出具分析证书（COA）；（6）痕量金属分析及方法开发；（7）对原料药、药品的 cGMP 批次释放测试及出具 COA；（8）工艺控制策略及分析 QC 制造支持；（9）工艺支持的 cGMP 核磁共振服务及原料药定量研究的定量核磁共振服务；（10）配方溶解性、溶出度、崩解性及渗透性的研究；及微生物限度检测及出具 COA。		

从药物分析涵盖药物种类看，万邦医药和阳光诺和招股说明书披露其均以仿制药药物分析为主。康龙化成港股上市招股说明书中披露其 CMC 业务中的分析开发服务主要针对小分子药物。公司药物分析涵盖了创新药和仿制药以及大小分子和基因药物，涵盖了几乎所有的药物类型。

从药物分析检测业务类型看，公司的药物分析业务覆盖质量研究、稳定性研究、杂质研究和相容性研究，同时也覆盖基因毒性杂质分析、痕量金属分析等。此外，公司药物分析还拥有精麻类药物分析平台、细胞基因药物分析平台、蛋白/多肽类药物分析平台等，可以检测精麻类药物、细胞基因药物和蛋白/多肽类药物，特别是擅长对基因治疗药物的残留、杂质等进行分析检测，整体与康龙化成相当，相比较万邦医药和阳光诺和，检测内容和技术平台更丰富。

3、境内订单承接情况及竞争力，报告期内是否存在承接境内业务交由 Primera 开展情况

报告期内，Primera 的订单均来源于境外客户，不存在 Primera 承接境内订单

的情况。公司原料药与制剂业务板块中，包含少部分境内药物分析业务，报告期内确认收入金额分别 135.23 万元、577.04 万元、439.13 万元和 148.51 万元，占公司主营业务收入的比例分别为 0.64%、1.64%、0.95%和 0.60%。由于境内客户单独将药物分析业务交由 CRO 进行方法学开发和检测的情况较少，仅涉及与相关原料药和制剂业务相关或较为特殊或难度较大的检测药物或项目，因此上述业务整体收入规模不大。虽然该类业务数量较少，但是待测物除一般的药物基因毒、杂质外，还涉及细胞基因治疗制剂样本的杂质、残留物检测等，所检测的药物均属于使用较为前沿的创新医疗技术的药物，体现出公司较强的药物分析的能力和水平。

报告期内，公司不存在承接境内药物分析业务交由 Primera 开展的情况。

（三）说明向 Primera Real Estate Holdings, LLC 进行长期租赁的合理性，租赁价格是否持续稳定，租赁该处物业与发行人收购 Primera 是否存在关联性，是否存在其用该处物业替换出资情况，是否存在向关联股东利益输送情况

1、说明向 Primera Real Estate Holdings, LLC 进行长期租赁的合理性，租赁价格是否持续稳定

截至报告期末，Primera 向 Primera Real Estate Holdings, LLC（下称“PREH”）租赁位于美国新泽西州 Cranbury 的 259 Prospect Plains Road 的 Unit E-1 及 Unit E-2（下称“Cranbury 物业”），相关租赁协议签署情况如下：

序号	协议名称	签署日期	主要内容
1	《办公室租赁协议》	2017 年 1 月 1 日	Primera 向 PREH 租赁 Unit E-1 房屋，具体如下： · 面积：约 25,000 平方英尺； · 租金：基础租金为每年 16.84 美元/平方英尺； · 租期：10 年+10 年（第一个 10 年按照上述租金，第二个 10 年租金另行协商）
2	《办公室租赁协议之补充协议一》	2020 年 5 月 19 日	自 2020 年 5 月 19 日起，Primera 向 PREH 额外租赁 Unit E-2 房屋（约 5,300 平方英尺），即租赁房屋调整为 Unit E-1 加上 Unit E-2，面积合计为 30,300 平方英尺，每单位面积基础租金保持不变
3	《办公室租赁协议之补充协议二》	2023 年 1 月 1 日	自 2023 年 1 月 1 日起，租金每年上涨 3%，即从 2023 年 17.35 美元/平方英尺逐步调整至 2037 年的 26.24 美元/平方英尺

Primera 从事药物分析业务，其位于 Cranbury 的分析实验室系 FDA 认证实验室，拥有 FDA 药品场地注册证（FDA Drug Establishment Registration）、管控

物质登记证（Controlled Substance Registration Certificate）、管控危险物质登记证（Controlled Dangerous Substances Registration）等重要经营资质。因业务资质与场地挂钩，为保证实验室的持续稳定性，防范搬迁带来的业务中断风险，故 Primera 与 PREH 签订长期租赁合同。因此，公司向 PREH 进行长期租赁具有合理性。

如上表所示，Cranbury 物业的租赁价格在 2017 年至 2022 年期间为每年 16.84 美元/平方英尺，自 2023 年起每年涨幅 3%。虽有涨幅但是涨幅较小，租赁价格较为稳定。

2、租赁该处物业与发行人收购 Primera 是否存在关联性，是否存在其用该处物业替换出资情况，是否存在向关联股东利益输送情况

公司于 2019 年 3 月、2020 年 5 月、2022 年 9 月分三次购买 Primera 股权并成为 Primera 的控股股东，收购价格参考 Primera 收购前一年 EBIT 定价，与 Cranbury 物业租赁没有关联性。

Primera 自 2017 年起即开始租赁 Cranbury 物业，该等租赁行为早于公司第一次收购 Primera 股权，公司并未参与 2017 年租赁协议的签署或谈判。公司于收购 Primera 前对 Primera 进行尽职调查后知晓该等租赁，为确保收购后标的公司业务经营的持续稳定性，公司同意也有意愿在收购后继续履行此前的租赁协议，符合股权收购交易的市场惯例。Cranbury 物业租赁行为与公司收购 Primera 不存在关联性。

Cranbury 物业系 PREH 名下资产，独立于 Primera 及公司，公司向 Bibo Xu 所支付的收购价款系为购买 Primera 股权，并未包含 Cranbury 物业的所有权。公司从资金使用效率的角度考虑亦不希望出资购买上述物业，故不存在通过支付租金代替股权收购价款的情形。

根据知名房地产顾问公司高力国际（Colliers）发布的市场调研报告，美国新泽西州工业租赁市场的平均租金（每年每平方英尺，下同）在 2020 年第一季度约为 9 美元，此后呈快速增长趋势，至 2023 年第一季度达到约 16.5 美元，平均每年租金涨幅约 22%；美国新泽西州办公室租赁市场的平均租金在 2020 年第一季度约为 27.5 美元，至 2023 年第一季度达到约 30 美元，平均每年涨幅约为

3%。

考虑到租赁 Cranbury 物业系用于建设分析实验室，其租赁价格通常介于普通工业厂房和办公室的租赁价格之间，因此 Cranbury 物业于报告期初的租赁价格 16.84 美元符合市场行情。因 2020 年至 2022 年期间美国工业租赁市场租金涨幅较大，Primera 与 PREH 经协商决定自 2023 年起按照每年 3% 的涨幅调整后续租金。因此，Cranbury 物业的租赁价格及其涨幅具有合理性，未偏离市场合理水平，公司不存在利用该处物业租金替换出资情况，不存在向关联股东利益输送情况。

综上所述，Primera 向 PREH 进行长期租赁具有合理性，租赁价格持续稳定，租赁该处物业与公司收购 Primera 不存在关联性，不存在用该处物业替换出资情况，不存在向关联股东利益输送情况。

（四）说明针对基因药物提供服务是否涉及基因数据及样本出入境管理情况，发行人对基因药物提供服务的内控措施安排及履行有效性，是否存在合规风险；该业务是否受国际竞争形势影响，在境外客户开拓方面存在障碍

1、说明针对基因药物提供服务是否涉及基因数据及样本出入境管理情况

（1）基因数据

公司的生物分析、药物分析及 DMPK 业务涉及基因治疗药物的 CRO 服务，虽然基因治疗药物本身可能含有人类基因，但公司的实验活动并不涉及人类基因层面的研究（例如基因解码、基因编辑、基因检测等），公司针对基因治疗药物提供服务过程中获取的数据类型与针对大、小分子药物所获得的数据类型并无实质性区别，均为临床数据、蛋白质数据和代谢数据等。根据《人类遗传资源管理条例实施细则》的规定，人类遗传资源信息包括利用人类遗传资源材料产生的人类基因、基因组数据等信息资料，不包括临床数据、影像数据、蛋白质数据和代谢数据。由此可见，公司所获得的数据类型不属于基因数据，公司研发过程中不获取基因数据，不涉及基因数据出入境管理。

（2）样本出入境管理

报告期内，公司不存在生物样本出境活动，但公司不定期从境外进口血清、血浆、泪液等生物样本用于开展分析检测业务。

根据《中华人民共和国国境卫生检疫法实施细则》的有关规定，入境、出境的微生物、人体组织、生物制品、血液及其制品等特殊物品的携带人、托运人或者邮递人，必须向卫生检疫机关申报并接受卫生检疫，凭卫生检疫机关签发的特殊物品审批单办理通关手续。公司报告期内进口血清、血浆、泪液等生物样本已取得海关部门签发的入/出境特殊物品卫生检疫审批单及进口货物报关单。根据海关部门出具的证明，公司报告期内不存在涉及海关进出口监管领域的违法犯罪记录。

因此，报告期内公司存在生物样本进口活动，公司已经取得进口生物样本所需的审批手续，不存在违反进出口管理规定的情形。

2、发行人对基因药物提供服务的内控措施安排及履行有效性，是否存在合规风险

因不涉及基因层面的研发活动，故公司不存在针对基因治疗药物的特殊内控措施。公司在境内从事基因治疗药物的生物分析、药物分析及 DMPK 业务，该业务与大、小分子药物相关业务适用统一内控体系，公司设置了独立的质量保证部门以监督各业务板块工作过程、确保公司质量体系的有效运行。经检索国家药品监督管理局、信用中国等网站，公司不存在因违反药品监管规定而受到国家药品监督管理局等行业主管部门行政处罚的情形。因此，公司对基因药物提供服务的内控措施安排有效运行，不存在合规风险。

3、该业务是否受国际竞争形势影响，在境外客户开拓方面存在障碍

报告期内，公司的美国子公司 Primera 在美国开展的药物分析服务的药物类型包括大、小分子及基因治疗药物，该等服务不涉及基因层面的研究，因此通常不视为基因相关研发活动。公司未来计划通过 Genotech 在美国本土为美国客户提供基因治疗药物的委托研发及生产服务，Genotech 作为美国当地企业在境外客户开拓方面不存在实质障碍，预计不会受国际竞争形势影响。

综上所述，公司不涉及基因数据出入境及生物样本出境情况；公司报告期内存在生物样本进口活动，且已经取得进口生物样本所需的审批手续，不存在违反进出口管理规定的情形；公司未来计划通过 Genotech 在美国本土为美国客户提供基因治疗药物的委托研发及生产服务，Genotech 作为美国当地企业在境外客户

开拓方面不存在实质障碍，预计不会受国际竞争形势影响。

二、保荐人、发行人律师、申报会计师核查意见

（一）核查程序

针对上述事项，保荐人、发行人律师和申报会计师执行了以下核查程序：

- 1、查阅收购 TCM 时财务顾问出具的财务尽调报告；
- 2、对 TCM 创始人进行访谈，了解其业务模式等情况，获取 TCM 主要人员简历；
- 3、获取公司境内药物分析业务明细和主要业务合同；
- 4、获取沙利文关于全球及中国 CMC 行业的研究报告和市场规模数据；
- 5、获取同行业可比公司披露的 CMC 及药物分析业务内容、技术平台及技术先进性；
- 6、查阅 Primera 与 PREH 签署的租赁合同及后续补充协议以及相关租金支付流水，查阅发行人收购 Primera 的协议；
- 7、访谈 Bibo Xu，向其了解 PREH 的股东情况及 Primera 的租金支付情况；
- 8、通过互联网检索近年来美国新泽西州的商业租赁价格及变动趋势，获取并查阅高力国际发布的市场分析报告；
- 9、查阅报告期内发行人特殊物品进出口文件及海关部门出具的合规证明；
- 10、基因数据及样本进出口情况、内控管理情况及境外相关业务情况等。

（二）核查意见

经核查，保荐人、发行人律师和申报会计师认为：

1、TCM 成立于 2003 年，主要为创新药客户提供数据管理与统计分析服务，并形成了良好的市场声誉及客户资源。截至 2022 年末和 2023 年 6 月末，人员数量均为 6 名；TCM 与客户签订数据管理与统计分析业务合同，并由公司境内数据管理与统计分析团队负责具体执行，具备合理性；发行人收购 TCM 具有必要性，价格公允，发行人选择收购 TCM 而非在境外独立获取客户的原因，主要是 TCM 具备丰富的项目经验和服务业绩，发行人通过收购 TCM 可以发挥各自优势，

迅速切入该行业，减少风险和不确定性。通过与发行人合作，TCM 有足够能力进一步扩大境外数据管理与统计业务。

2、报告期内，发行人向境内外客户提供药物分析服务，发行人该业务较可比公司具有一定优势；发行人境内药物分析业务订单收入金额相对较小，但是涉及前沿治疗技术的药物检测，体现出发行人境内该类业务的技术能力；报告期内不存在境内主体承接药物分析业务交由 Primera 开展的情况。

3、Primera 向 Primera Real Estate Holdings, LLC 进行长期租赁具有合理性，租赁价格持续稳定，租赁该处物业与发行人收购 Primera 不存在关联性，不存在用该处物业替换出资情况，不存在向关联股东利益输送情况。

4、发行人不涉及基因数据出入境及生物样本出境情况；发行人报告期内存在生物样本进口活动，且已经取得进口生物样本所需的审批手续，不存在违反进出口管理规定的情形；发行人对基因药物提供服务的内控措施安排有效运行，不存在合规风险；发行人未来计划通过 Genotech 在美国本土为美国客户提供基因治疗药物的委托研发及生产服务，Genotech 作为美国当地企业在境外客户开拓方面不存在实质障碍，预计不会受国际竞争形势影响。

问题 3. 关于关联交易及实控人亲属任职

申报文件及审核问询回复显示：

（1）发行人称，上海义逊夫主要提供生物样本采集临床研究服务，发行人不存在相关业务范围，市场较小且提供服务机构有限，因此采购该项服务具有合理性。

（2）实控人亲属存在较多在发行人处入股及任职情况，部门涉及采购、政府事务、DMPK 业务及生物分析业务。相关亲属入股丽水熙康资金为 2020 年取得分红款后进行实缴。

请发行人：

（1）结合上海义逊夫历史沿革、业务范围、资质获取、技术门槛等情况，说明发行人未来是否具备从事生物样本采集临床服务的能力及计划，未收购上海义逊夫的合理性，发行人采购服务占上海义逊夫业务的比重，发行人对于该项业务的依赖程度。

（2）结合相关人员学历、任职背景、持股份额，说明实控人相关亲属在发行人处任职与其经历匹配度及合理性，是否影响内部控制有效性，发行人亲属入股与在发行人处任职相关性，相关亲属入股资金来源。

（3）说明丽水熙康出资由合伙人取得分红款后进行实缴的合理合规性，与发行人所称亲朋好友支持创业目的是否存在矛盾，是否存在利益输送情况；丽水熙康创始合伙人与实控人关系及目前任职投资情况，与后续入股合伙人是否存在关联关系；发行人对关联关系、关联交易的披露是否真实、准确、完整。

请保荐人、发行人律师、申报会计师发表明确意见。

回复：

一、发行人说明

（一）结合上海义逊夫历史沿革、业务范围、资质获取、技术门槛等情况，说明发行人未来是否具备从事生物样本采集临床服务的能力及计划，未收购上海义逊夫的合理性，发行人采购服务占上海义逊夫业务的比重，发行人对于该项业务的依赖程度

1、结合上海义逊夫历史沿革、业务范围、资质获取、技术门槛等情况，说明发行人未来是否具备从事生物样本采集临床服务的能力及计划，未收购上海义逊夫的合理性

（1）2019 年 7 月，上海义逊夫设立

上海义逊夫医药科技中心（有限合伙）（“上海义逊夫”）成立于 2019 年 7 月，执行事务合伙人为张萍。成立时，上海义逊夫股权结构如下：

序号	合伙人姓名	认缴出资额（万元）	出资比例
1	张萍	50.00	50.00%
2	禹洋	50.00	50.00%
合计		100.00	100.00%

其中，禹洋系公司实际控制人邢金松的外甥，张萍系禹洋妹夫的母亲。

（2）2020 年 5 月，第一次转让

2020 年 5 月，因禹洋计划入职发行人，为了避免入职后在发行人供应商处持股，禹洋将其所持有的上海义逊夫合伙份额转予其表弟杨伟代为持有。转让后，上海义逊夫股权结构如下：

序号	合伙人姓名	认缴出资额（万元）	出资比例
1	张萍	50.00	50.00%
2	杨伟	50.00	50.00%
合计		100.00	100.00%

（3）2023 年 5 月，第二次转让

2023 年 5 月，为了还原代持，杨伟将其代持的上海义逊夫合伙份额转回给禹洋。转让后，上海义逊夫股权结构如下：

序号	合伙人姓名	认缴出资额（万元）	出资比例
1	张萍	50.00	50.00%
2	禹洋	50.00	50.00%
合计		100.00	100.00%

张萍、禹洋目前所持有的上海义逊夫的合伙份额系其实际持有，不存在代他人持股的情形；其中，张萍系上海义逊夫的实际控制人，负责上海义逊夫的运营管理；禹洋不参与上海义逊夫的日常经营。

上海义逊夫从成立时起，主营业务即为提供生物样本采集临床研究服务，用于制备生物分析服务使用的对照品。该业务模式为：上海义逊夫的客户（CRO机构）担任申办方/委托方，上海义逊夫担任合同研究组织/受托方，医院作为临床试验机构开展生物样本采集工作，采集的生物样本用于申办方生物分析业务中方法学验证及生物样本分析的对照品的制备。由于实际承担生物样本采集的主体是临床试验机构（医院）而非上海义逊夫，上海义逊夫作为临床服务 CRO 提供上述服务无需取得特别的资质或认证。虽然没有资质要求，上海义逊夫提供上述服务仍需要具备一定的临床研究方案制定能力，熟悉开展该类临床研究所需遵守的法律法规，并需要拥有一定的临床试验基地资源。

公司目前尚无开展上述业务的计划，但是公司通过常年提供生物分析服务，熟悉临床研究相关的法律法规，且通过在滁州与当地临床试验基地建立合作关系，可以逐步扩大临床试验服务的业务范围，公司具备未来开展生物样本采集临床研究的能力。

由于生物样本采集临床研究服务一般仅用于生物分析业务，市场规模较小，且可以通过向第三方采购获得，故并非公司主要布局的业务。此外，公司在滁州建有开展临床试验现场管理的子公司，未来随着逐步扩充临床试验服务范围，如公司具有相关意愿亦可以覆盖上述业务内容，因此公司未收购上海义逊夫。

2、发行人采购服务占上海义逊夫业务的比重，发行人对于该项业务的依赖程度

报告期内，公司向上海义逊夫采购付款合计金额为 2,043.85 万元，占上海义逊夫上述期间收款比例为 89.21%，除公司外，上海义逊夫客户还包括苏州方达生物技术有限公司、苏州圣临医药科技有限公司和苏州圣苏新药开发有限公司。

报告期内，公司采购占上海义逊夫业务比例较大，主要原因为公司生物分析业务需求大且较为稳定，上海义逊夫受制于其规模较小，服务能力有限，将为公司作为主要客户提供服务。

报告期内，虽然公司主要向上海义逊夫采购生物样本采集临床研究服务，但是由于该项业务属于临床试验服务的一种，市场上存在其他 CRO 提供上述服务。公司此类服务供应商除了上海义逊夫外，还包括上海迈塔医药科技有限公司和上海甜纹技术服务有限公司，市场中亦有其他供应商，可替代性较强。从 2023 年下半年开始，公司已经停止了向上海义逊夫采购上述服务，公司对上海义逊夫不存在依赖。

（二）结合相关人员学历、任职背景、持股份额，说明实控人相关亲属在发行人处任职与其经历匹配度及合理性，是否影响内部控制有效性，发行人亲属入股与在发行人处任职相关性，相关亲属入股资金来源

1、结合相关人员学历、任职背景、持股份额，说明实控人相关亲属在发行人处任职与其经历匹配度及合理性

发行人实际控制人邢金松的近亲属不存在在发行人处任职的情形，其旁系血亲及姻亲中共计八人任职于发行人，其学历、任职背景、持股情况如下：

姓名	在发行人任职情况	学历背景	入职发行人前的工作	间接持有发行人的股权比例	
				通过丽水熙康	通过员工持股平台
周可夫	于 2023 年 11 月逝世，生前曾任政府事务部负责人	历史专业本科	曾任全椒县委宣传部办公室主任、全椒县文学艺术界联合会主席、全椒县政协委员	0.1166%	0.0041%
禹敏	采购部员工	护理学专业本科	曾任医院护士、江苏瑞思坦生物科技有限公司商务部员工	0.0981%	0.0004%
周峰	DMPK 运营部负责人	生物技术专业本科	曾任上海药明康德新药开发有限公司生物分析部 PI、苏州药明康德新药开发有限公司生物分析部高级经理、苏州圣苏新药开发有限公司生物分析部副总监	0.0539%	0.0026%
周宇	生物分析小分子部 PI	药学专业本科	曾任上海药明康德新药开发有限公司药性评价部经理	/	0.0015%
吴海棠	生物分析大分子部 PI	药物分析专业硕士	曾任上海药明康德新药开发有限公司研究员	/	0.0864%

姓名	在发行人任职情况	学历背景	入职发行人前的工作	间接持有发行人的股权比例	
				通过丽水熙康	通过员工持股平台
齐迪	化学药生物分析研究员	应用化学专业本科	曾任上海药明康德新药开发有限公司生物分析部研究员、方达医药技术（上海）有限公司小分子生物分析 I 部高级研究员	/	/
禹洋	DMPK 项目管理负责人	药学专业本科	曾任上海药明康德新药开发有限公司测试事业部生物分析部组长	/	/
侯健萌	生物分析实验室运营部门负责人	英语专业本科	曾任上海药明康德新药开发有限公司生物分析部质量控制组负责人	/	/
合计	-	-	-	0.2686%	0.0950%

注：上述“员工持股平台”指苏州熙坤（及其有限合伙人上海熙良骥、上海熙顶盛）

由上表可知，上述人员在入职发行人前均有相关岗位的学历背景及/或从业经验。因此，前述人员在发行人处任职与其个人经历匹配，具有合理性。

2、是否影响内部控制有效性

发行人实际控制人亲属并未在发行人担任董事、监事或高级管理人员，不会对发行人的经营决策产生重大影响，且实际控制人亲属所任岗位均为非核心岗位，不具有所在部门的最终审批权限，不属于核心决策层，因此不影响内部控制有效性。

因此，发行人实际控制人的亲属在发行人处任职不影响发行人内部控制的有效性。

3、发行人亲属入股与在发行人处任职相关性

周可夫、禹敏、周峰、周宇入股丽水熙康系因其作为亲属支持邢金松创业，与其在公司的任职情况无关；周可夫、禹敏、周峰、周宇、吴海棠入股员工持股平台与其在公司处的任职具有相关性。

公司在向员工分配激励股权时会考虑员工的入职时间、职级、参与意愿等多个因素综合确定分配额度，因参与员工人数较多，每个员工所获比例并不高，员工持股比例在 0.0004%至 0.1824%之间。周可夫、禹敏、周峰、周宇、吴海棠通过员工持股平台持有发行人持股比例最高为 0.0864%（吴海棠），最高值亦处于上述范围的中间水平，不存在显著高于其他员工的情形。

4、相关亲属入股资金来源

相关亲属向丽水熙康出资的资金来源于其自有资金，系其取得分红款后进行出资。相关亲属入股员工持股平台的资金金额较小，均未超过其工资水平，其入股资金均来源于自有资金。

（三）说明丽水熙康出资由合伙人取得分红款后进行实缴的合理合规性，与发行人所称亲朋好友支持创业目的是否存在矛盾，是否存在利益输送情况；丽水熙康创始合伙人与实控人关系及目前任职投资情况，与后续入股合伙人是否存在关联关系；发行人对关联关系、关联交易的披露是否真实、准确、完整

1、丽水熙康出资由合伙人取得分红款后进行实缴的合理合规性，与发行人所称亲朋好友支持创业目的是否存在矛盾，是否存在利益输送情况

（1）丽水熙康出资由合伙人取得分红款后进行实缴的合理合规性

丽水熙康入股公司的投资款为 600 万元，其中 2018 年向公司缴付 15 万元、2020 年向公司缴付 585 万元，后者来源于其合伙人取得的合伙企业分红款，具体过程如下：根据丽水熙康全体合伙人于 2020 年 10 月作出的合伙人决定书，全体合伙人一致同意丽水熙康将其彼时持有的公司 0.4255% 的股权（对应注册资本 15.8453 万元）作价 1,000 万元转让给上海誉瀚，并就该等股权转让交易所得款项按照全体合伙人的认缴出资比例进行分配（相关税费由丽水熙康代扣代缴）；同月，公司召开股东会会议并作出决议，同意上述股权转让。随后，丽水熙康出售其持有的部分公司股权获得 1,000 万元投资收益并向全体合伙人按照认缴出资比例分红，全体合伙人扣除个人所得税后的净收益合计为 800 万元，该等收益为合伙人的个人投资收益（自有资金），合伙人有权自行支配。因此，尚未完成实缴的合伙人向丽水熙康实缴出资共计 585 万元，丽水熙康收到该等款项后又支付给公司以完成其对公司的投资款缴付义务。

因此，就商业合理性而言，丽水熙康出售公司股权的行为已经取得公司彼时全体股东的一致同意，出售价格与同期公司估值一致，并未侵犯公司或公司股东权益；就合法合规性而言，丽水熙康的全体合伙人以其自有资金向丽水熙康出资、丽水熙康以其自有资金向公司出资，符合《合伙企业法》《公司法》等法律法规。据此，丽水熙康出资由合伙人取得分红款后进行实缴的行为合理合规。

(2) 与发行人所称亲朋好友支持创业目的是否存在矛盾

丽水熙康出资由合伙人取得分红款后进行实缴与该等合伙人支持邢金松先生创业目的不存在矛盾，原因如下：

①丽水熙康的部分创始合伙人曾于 2015 年向邢金松提供资金支持

邢金松自药明康德离职后创立熙华检测等公司，而创业初期资金需求较大且尚缺乏融资渠道，故丽水熙康的部分创始合伙人作为邢金松的亲朋好友，于 2015 年下半年向邢金松提供合计约 350 万元的个人资金支持，主要用于采购实验设备及运营开支等。该等资金是亲朋好友向邢金松个人提供的资金支持，且彼时丽水熙康尚未设立，因此该等资金并非合伙人对丽水熙康的出资款。

丽水熙康的创始合伙人向邢金松提供资金支持及后续认缴丽水熙康合伙份额的情况如下：

序号	姓名	向邢金松提供资金支持情况			初始认购丽水熙康合伙份额	
		打款时间	金额 (万元)	资金来源	认缴时间	金额 (万元)
1	禹家义	2015 年 9 月	17.50	本人及向亲属筹措资金	2017 年 11 月	190.04
2	李浩	2015 年 8 月	14.00	本人及向亲属筹措资金	2017 年 11 月	14.70
3	田春玲	-	-	-	2017 年 11 月	14.70
4	涂传璞	2015 年 8 月	28.00	本人及向亲属筹措资金	2017 年 11 月	29.40
5	屈兰金	2015 年 8 月	7.00	本人	2017 年 11 月	7.35
6	田英展	2015 年 8 月	7.00	本人及向亲属筹措资金	2017 年 11 月	7.35
7	张威威	2015 年 8 月	3.50	本人及向亲属筹措资金	2017 年 11 月	3.68
8	张卓	2015 年 8 月	14.00	本人及向亲属筹措资金	2017 年 11 月	14.70
9	刘佳	2015 年 8 月	20.00	本人	2017 年 11 月	21.00
10	汪成	2015 年 8 月	28.00	本人及向亲属筹措资金	2017 年 11 月	29.40
11	周荣飞	2015 年 8 月	21.00	本人	2017 年 11 月	7.35
12	熊国保	2015 年 8 月	14.00	本人及向亲属筹措资金	2017 年 11 月	14.70
13	魏留梅	2015 年 8 月	28.00	本人及向亲属筹措资金	2017 年 11 月	29.40
14	周云	2015 年 9 月	7.00	本人	2017 年 11 月	8.82
15	周峰	2015 年 9 月	12.60	本人及向亲属筹措资金	2017 年 11 月	13.23

序号	姓名	向邢金松提供资金支持情况			初始认购丽水熙康合伙份额	
		打款时间	金额 (万元)	资金来源	认缴时间	金额 (万元)
16	周宇	2015 年 8 月	4.20	本人	2017 年 11 月	5.17
17	禹敏	2015 年 9 月	14.00	本人及向亲属筹措资金	2017 年 11 月	14.70
18	周可夫	2015 年 9 月	14.00	本人及向亲属筹措资金	2017 年 11 月	14.70
19	张蕾	-	-	-	2017 年 11 月	56.70
20	邢金竹	2015 年 9 月	4.66	本人	2017 年 11 月	37.36
21	褚丽	2015 年 8 月 及 9 月	91.00	本人及向亲属筹措资金	2017 年 11 月	95.55
合计			349.46	/	-	630.00

注：在丽水熙康全体合伙人用分红款向丽水熙康进行实缴前，张蕾已于 2018 年 3 月以自有资金向丽水熙康出资 54 万元。

截至目前，上述创始合伙人中，刘佳、李浩、屈兰金、周宇已通过份额转让退出在丽水熙康的投资，受让方为福州泰弘、珠海泰弘、博远资本及南京沣华。其中，刘佳获得转让款合计 675.24 万元；李浩获得转让款合计 472.668 万元；屈兰金获得转让款合计 236.334 万元；周宇获得转让款合计 217.0743 万元（均为税前价格）。

②丽水熙康的创始合伙人于 2017 年对公司进行股权投资

2017 年，公司业务发展初具规模、态势向好，丽水熙康创始合伙人看好公司的发展前景，决定以股权投资的方式入股公司，故成立丽水熙康作为持股平台拟向公司投资 600 万元。在丽水熙康入股公司前，公司从未进行融资，其股东仅包括创始股东及员工持股平台，因此公司亦希望获得来自第三方的投资以体现其股权价值。基于上述背景情况，2017 年 12 月，经公司全体股东一致同意，丽水熙康以 600 万元价格认购公司新增注册资本 15 万元，入股价格为 40 元/注册资本（对应公司投后估值 5,400 万元），高于公司其他股东 1 元/注册资本的入股价格，符合支持邢金松创业的目的。

（3）是否存在利益输送情况

丽水熙康合伙人对丽水熙康的出资款均来源于自有资金，不存在代持情形。此外，丽水熙康作为公司实际控制人邢金松的一致行动人，已经比照实际控制人承诺自公司股票上市之日起 36 个月内不转让或者委托他人管理其在本次发行及上市前已持有的公司股份。因此，丽水熙康合伙人以自有资金出资，且上市锁定

期较长，丽水熙康入股公司不存在利益输送。

综上，丽水熙康出资由合伙人取得分红款后进行实缴的行为合理合规，与其支持实际控制人邢金松先生创业目的不存在矛盾，且不存在利益输送情况。

2、丽水熙康创始合伙人与实控人关系及目前任职投资情况，与后续入股合伙人是否存在关联关系

根据丽水熙康创始合伙人填写的调查表以及发行人的确认，丽水熙康创始合伙人与发行人实际控制人邢金松关系及其目前任职、投资情况如下：

序号	创始合伙人姓名	与实际控制人邢金松的关系	工作及任职情况	对外投资情况 ^注
1	禹家义	姐夫	已退休，曾经在上海真庐餐饮管理有限公司经营餐饮业务	无
2	李浩	前同事	发行人副总经理	苏州熙高
3	田春玲	前同事	徕博科医药研发（上海）有限公司 PI	无
4	涂传璞	朋友	复宏汉霖生物医药有限公司技术工程部高级验证经理	无
5	屈兰金	前同事	发行人运营副总裁	苏州熙高
6	田英展	朋友	中国大地财产保险股份有限公司上海分公司车险理赔、人伤理赔专员	无
7	张威威	朋友	能仕（上海）国际贸易有限公司财务科会计主管	无
8	张卓	前同事	勃林格殷格翰生物药业（中国）有限公司质量保证部部门经理	无
9	刘佳	前同事	发行人副总经理	苏州熙高
10	汪成	朋友	上海教育音像出版社有限责任公司终身教育事业部主任	无
11	周荣飞	朋友	展康医药咨询（上海）有限公司药品推广部门产品经理	南通儒通软件科技有限公司
12	熊国保	朋友	于 2013 年 5 月起退休	无
13	魏留梅	前同事	发行人数据统计负责人	苏州熙威、上海熙顶盛、镇江市闪量企业管理合伙企业（有限合伙）、深圳星火闪量企业管理合伙企业（有限合伙）
14	周云	外甥	苏州工业园区星海医院麻醉科副主任医师	无

序号	创始合伙人姓名	与实际控制人邢金松的关系	工作及任职情况	对外投资情况 ^注
15	周峰	外甥	发行人 DMPK 运营部负责人	上海熙顶盛
16	周宇	外甥	发行人生物分析小分子部 PI	无
17	禹敏	外甥女	发行人采购部员工	上海熙良骥
18	周可夫	外甥女（禹敏）配偶的父亲	已逝世，曾经担任发行人政府事务部负责人	上海熙良骥
19	张蕾	朋友	上海晶蕾电子科技有限公司销售部销售经理	上海晶蕾电子科技有限公司、上海咸诺企业管理中心（有限合伙）、井冈山圆融股权投资合伙企业（有限合伙）、上海置润环保科技有限公司、上海悦欣天厨食品有限公司、上海云旻坊贸易有限公司
20	邢金竹	妹妹	无业	无
21	褚丽	配偶的妹妹	于 2020 年 6 月起退休	无

注：对外投资情况不包括丽水熙康合伙人在丽水熙康的持股情况

根据上述丽水熙康创始合伙人的书面确认，该等人员与后续入股合伙人福州泰弘、珠海泰弘、博远资本、威意欣、南京沣华等合伙人不存在关联关系。

3、发行人对关联关系、关联交易的披露是否真实、准确、完整

经核查，发行人已在《招股说明书》“第八节 公司治理与独立性”之“七、关联方与关联关系”和“八、关联交易”中披露公司主要关联方、关联关系及关联交易情况，该等披露真实、准确、完整。

二、保荐人、发行人律师、申报会计师核查意见

（一）核查程序

针对上述事项，保荐人、发行人律师和申报会计师执行了以下核查程序：

- 1、获取并查询上海义逊夫的工商档案；
- 2、获取报告期内发行人采购上海义逊夫服务的明细以及上海义逊夫报告期内财务报表；访谈上海义逊夫的实际控制人张萍；取得张萍、禹洋出具的说明；
- 3、查阅丽水熙康的工商档案、合伙协议及全体合伙人的分红决议，获取丽水熙康的银行流水并核查合伙人的实缴情况，取得丽水熙康创始合伙人向邢金松

提供资金支持的银行流水；取得邢金松资金用途的证明。

4、查阅丽水熙康创始合伙人填写的调查表以及出具的情况说明，了解该等合伙人的工作、任职及对外投资情况；

5、取得相关亲属的简历、学历证书、劳动合同、离职证明等文件；获取相关人员对于员工持股平台的出资的确认。

（二）核查意见

经核查，保荐人、发行人律师和申报会计师认为：

1、发行人未来具备从事生物样本采集临床服务的能力但是目前暂无开展该业务的计划；发行人未收购上海义逊夫具有合理性；报告期内，发行人采购服务占上海义逊夫业务的比例为 89.21%；发行人对于上海义逊夫提供该服务不存在依赖。

2、实际控制人相关亲属在发行人处任职与其经历相匹配、具有合理性，不影响发行人内部控制有效性；前述人员通过丽水熙康入股发行人与其在发行人处任职无关，通过员工持股平台入股发行人系因其作为发行人员工参加员工持股计划；前述人员的出资资金来源均为自有资金；

3、丽水熙康出资由合伙人取得分红款后进行实缴具有合理性且符合相关法律法规，与其支持实际控制人邢金松先生创业目的不存在矛盾，且不存在利益输送情况；丽水熙康创始合伙人与后续入股合伙人福州泰弘、珠海泰弘、博远资本、戚意欣、南京沣华等合伙人不存在关联关系；发行人对关联关系、关联交易的披露真实、准确、完整。

问题 4. 关于收入确认方法的合规性

申报文件及审核问询回复显示：

（1）针对生物分析业务中的方法学分析与验证业务，发行人采用时段法进行收入确认，公司称与客户签订合同中约定“不管因何种原因解除，甲乙双方应按实际完成内容的对价结算费用”，且由于合同里已经明确约定了每项服务所对应的对价，其中已包含公司为完成此服务所预估将要发生的成本及获取的毛利，因此符合合格收款权要求。

（2）针对方法学分析与验证业务，公司按照投入法，根据已发生的工时占预计完成项目所需花费的工时的比例确定提供服务的履约进度，报告期各期，发行人方法学分析与验证履约义务总金额排名前五大的项目中存在较多大幅调整预计总工时的情形。

（3）针对 DMPK 业务中，发行人采用时段法进行收入确认，公司称，DMPK 业务项目执行周期通常较短，且实验结果通常为在完成后一次性向客户交付报告，实验过程中无明确的产出物，因此 DMPK 业务的履约进度不能合理确定。

请发行人：

（1）说明公司历史上是否存在或未来可能发生因自身技术限制导致研发失败无法完成客户所委托方法学分析与验证项目的情形，如是，请说明在该情形下公司与客户的费用结算方式，能否收取到满足成本及合理毛利的回报。

（2）说明在报告期内发行人方法学分析与验证履约义务总金额排名前五大的项目中存在较多调整预计总工时的情形下，公司是否具备对项目总工时进行准确预计的能力，采用投入工时法能否合理准确业务履约进度，是否满足企业会计准则要求。

（3）说明在 DMPK 业务项目执行周期通常较短、实验结果通常为在完成后一次性向客户交付报告且实验过程中无明确的产出物情形下公司采用时段法收入确认方式的合理性，是否符合企业会计准则规定。

请保荐人、申报会计师发表明确意见。

回复：

一、发行人说明

(一) 说明公司历史上是否存在或未来可能发生因自身技术限制导致研发失败无法完成客户所委托方法学分析与验证项目的情形，如是，请说明在该情形下公司与客户的费用结算方式，能否收取到满足成本及合理毛利的回报

1、公司历史上不存在因自身技术限制导致研发失败无法完成客户所委托方法学分析与验证项目的情形

公司是一家以生物分析、药物分析为核心的医药研发外包服务提供商。公司成立至今，已通过百余次国家或地方药监部门及 FDA 现场检查，连续 5 年通过卫生部室间质评，并获得上海市高新技术企业认定、上海市浦东新区研发机构认定、上海市科技小巨人企业认定、上海市“专精特新”企业认定；获得第八届中国创新创业大赛生物医药行业全国总决赛成长组优秀企业称号。

公司历史上不存在因自身技术限制导致研发失败无法完成客户所委托方法学分析与验证项目的情形。报告期内，因非公司方原因（客户或其他原因）导致的终止合同合计 28 个，合同总金额合计人民币 3,008.00 万元，对公司整体影响较小。终止原因包括政策法规或市场竞争环境发生变化，客户综合考虑项目整体商业价值、研发难度或资金安排等原因导致项目终止。上述合同在合同条款方面均能够满足合格收款权条件，且公司在合同终止后，均与客户按已完成的工作量进行了结算，并按结算金额收取了回款。

2、公司预计未来发生因自身技术限制导致研发失败无法完成客户所委托方法学分析与验证项目的情形概率较低

公司在生物分析业务方面积累了深厚的技术储备，公司创始团队均拥有国际知名 CRO 企业的研发经历，是国内较早一批深耕生物分析服务的专家。公司自成立之初便从事生物分析业务，截至 2023 年 6 月 30 日，公司已累计完成 130 余项生物创新药及生物类似药、170 余项化学创新药、840 余项仿制药一致性评价临床样本分析，累计建立近 1,000 种生物分析方法，其中 400 余项具有自主知识产权。截至报告期末，公司已完成生物分析项目中已有 74 项药物批准上市。市场地位方面，2022 年中国临床阶段生物分析市场收入为 18.9 亿人民币，其中熙华检测的临床阶段生物分析市场份额为 9.7%，位列第二。

此外，公司在承接生物分析业务前，会从如下方面对承接项目的难度进行预判：

（1）从技术角度评估公司是否具备承接项目所需的检测平台，评价是否满足项目的技术要求（比如灵敏度）。若基本技术要求可满足，技术部门会进一步通过文献查询、同类药物/检测指标的经验等，细化各个环节的技术关键点与难度，最终得出技术层面的评估结论；

（2）从合规层面评估公司的质量体系规范是否满足检测待测物指标的要求，部分待测物或检测指标是仅需探索性研究，还是需要在第三方临检实验室进行；

（3）根据项目的开展时限，综合考量内部检测资源，包括人员与仪器的项目排期等，评估项目是否可在要求时间内完成。

综上，公司在生物分析业务方面积累了深厚的技术储备，且在承接生物分析业务前会从技术角度、合规层面、内部资源等多方面进行综合评估，因此，未来发生因自身技术限制导致研发失败，无法完成客户所委托方法学分析与验证项目的情形概率较低。

3、合同条款支持公司在因现有技术水平和条件下难以克服的技术困难无法完成客户所委托方法学分析与验证项目的情形下，收取满足成本及合理毛利的回报

生物分析服务为向客户提供的专业服务，公司与客户签订的合同中通常约定，在由于客户或其他方原因终止合同、或因出现现有技术水平和条件下难以克服的技术困难导致无法完成客户所委托方法学分析与验证项目的情形下，公司有权就已完成的履约部分收取能够补偿其已发生成本和合理利润的款项，并且该权利具有法律约束力。以公司（乙方）与某客户（甲方）就某药品临床研究开发、验证及临床样品分析技术服务合同为例，合同约定如下：

“在合同履行中，因出现在现有技术水平和条件下难以克服的技术困难，导致研究开发失败或部分失败，不视为乙方违约，甲方应对乙方已经完成的工作支付报酬。一方发现技术风险存在并有可能致使研究开发失败或部分失败的情形时，应在 15 日内通知其他合作方并采取适当的措施减少损失，逾期未通知并未采取适当措施而致使损失扩大的，应当就扩大的损失承担赔偿责任。”

根据合同条款约定，即使在合同履行过程中，因出现在现有技术水平和条件下难以克服的技术困难，导致研究开发失败或部分失败，不视为公司违约，客户应对公司已经完成的工作支付报酬。因此，公司即使出现因现有技术限制导致研发失败无法完成客户所委托方法学分析与验证项目的情形，合同条款仍支持公司收取到满足成本及合理毛利的回报。

4、相关准则规定

依据《企业会计准则第 14 号——收入》应用指南（2018）：

“企业履约过程中所产出的商品具有不可替代用途，且该企业在整个合同期间内有权就累计至今已完成的履约部分收取款项。有权就累计至今已完成的履约部分收取款项，是指在由于客户或其他方原因终止合同的情况下，企业有权就累计至今已完成的履约部分收取能够补偿其已发生成本和合理利润的款项，并且该权利具有法律约束力。需要强调的是，合同终止必须是由于客户或其他方而非企业自身的原因所致，在整个合同期间内的任一时点，企业均应当拥有此项权利。”

结合《企业会计准则》相关规定，“有权就累计至今已完成的履约部分收取款项，是指在由于客户或其他方原因终止合同的情况”。因公司原因导致合同终止，公司在整个合同期间内是否满足有权就累计至今已完成的履约部分收取款项，不影响公司判断其是否满足在某一时段内履行履约义务。

综上，公司历史上不存在、且未来发生因自身技术限制导致研发失败无法完成客户所委托方法学分析与验证项目的情形可能性较低，合同条款支持公司在出现因现有技术限制导致研发失败，无法完成客户所委托方法学分析与验证项目的情形下，收取满足成本及合理毛利的回报。

（二）说明在报告期内发行人方法学分析与验证履约义务总金额排名前五大的项目中存在较多调整预计总工时的情形下，公司是否具备对项目总工时进行准确预计的能力，采用投入工时法能否合理准确业务履约进度，是否满足企业会计准则要求

1、公司具备对项目总工时进行合理预计的能力，采用投入工时法能够合理确定业务履约进度

公司是一家以生物分析、药物分析为核心的医药研发外包服务提供商，致力

于为全球制药企业提供高质量、高效率的临床阶段生物分析等研发服务。公司围绕生物分析等领域发展的需求,通过自身多年积累的丰富经验形成了多个领先的核心技术平台及质量管理体系。公司根据自身多年开展生物分析业务的经验累积,为方法学分析与验证项目制定了《工时操作规程》,方法学分析与验证项目所需投入的预计总工时能够合理预计;公司亦建立了完善的项目工时管理体系,实际发生的人工工时计量准确。

(1) 与预计总工时相关的内部控制

预计总工时的计算依据来源于对方法学分析与验证各环节工作所需人工成本的合理预计,公司对每个项目预计总工时的估算以与客户签署协议的委托服务范围为基础。

公司根据待测化合物的不同,结合具体方法学业务的特点,分别为方法学开发与验证过程所需要花费的预计总工时制定了具体的预计方法,主要根据方法学业务过程中需要使用到主要材料、单位工时、参与人数等内容,制定各部分工作内容预计总工时的方法。

公司对预计总工时的编制制定了严格的内部审批流程。项目经理是项目预算编制的主要责任人,项目承接后,由业务部门负责组建包括项目经理在内的项目团队,并由项目经理负责根据《工时操作规程》进行项目预算编制,编制完成的初稿项目预算文件,经公司生物分析业务负责人审核通过方可执行。

项目实际执行过程中,方法学分析与验证预期难度的差异、项目人员经验的丰富与提升、项目工作量的变化等均会导致预计总工时发生变化。公司对于正在实施的项目,要求项目团队至少每季度根据项目实际履约进度,对项目的预计总工时进行复核,项目负责人结合项目实际投入及项目难度进行评估,预计至项目完成时仍需发生的工时超过预算的,及时调增预计总工时,确保预计总工时的合理性;该环节工作实际完成时,根据实际工时调整预计总工时,以保证履约进度的准确性。公司对项目预计总工时的复核及调整执行严格的审批程序,预计总工时的变更由项目组负责人进行申请,公司生物分析业务负责人审批预计总工时的变更。

综上,公司建立了预算编制、审批、复核及调整的制度,能够对项目预计总

工时进行合理预估并执行。公司的内部控制系统保证了预计总工时的合理性和已发生工时的真实性、完整性、准确性，完工进度能够可靠计量。公司具备对项目总工时进行合理预计的能力，采用投入工时法能够合理确定反映业务履约进度。

(2) 预计总工时的计算依据

公司根据待测化合物的不同，结合具体方法学业务的特点，分别为方法学开发与验证过程所需要花费的预计总工时制定了具体的预计方法，主要根据方法学业务过程中需要使用到主要材料、单位工时、参与人数等内容，制定各部分工作内容预计总工时的方法。

1) 小分子药物方法学分析与验证的预计公式如下：

项目分类	分类	板数	单位工时 (h/板)	参与人数	预计总工时 (h)
方法学分析	已有方法的项目 (已有方法的项目)	a	a1	a2	$a*a1*a2$
	一般方法开发 (普通项目)	b	b1	b2	$b*b1*b2$
	特殊方法开发 (难度项目)	c	c1	c2	$c*c1*c2$
方法学验证	一致性评价项目	d	d1	d2	$d*d1*d2$
	新药	e	e1	e2	$e*e1*e2$

注 1：方法学分析中，依项目难度划分不同，所需的预计总工时也不同。特殊方法开发项目>一般方法开发项目>已有方法的项目；

注 2：新药项目临床周期比一致性评价项目长，因此方法学验证需要考察的样品稳定性时间点也会比一致性评价项目多，故而需要更多的投入。

2) 大分子药物方法学分析与验证的预计规则

项目分类	分类	分析批数	单位工时 (h/分析批)	参与人数	预计总工时 (h)
PK	方法学分析	f	f1	f2	$f*f1*f2$
	方法学验证	g	g1	g2	$g*g1*g2$
Biomarker	方法学分析	h	h1	h2	$h*h1*h2$
	方法学验证	i	i1	i2	$i*i1*i2$
ADA	方法学分析	j	j1	j2	$j*j1*j2$
	方法学验证	k	k1	k2	$k*k1*k2$
Nab (非细胞)	方法学分析	l	l1	l2	$l*l1*l2$
	方法学验证	m	m1	m2	$m*m1*m2$
Nab (细胞)	方法学分析	n	n1	n2	$n*n1*n2$
	方法学验证	o	o1	o2	$o*o1*o2$

注：方法学分析与验证中，依项目难度划分不同，所需的预计总工时也不同。Nab（细胞）项目>Nab（非细胞）项目>ADA>Biomarker>PK

（3）已发生工时的可靠性

公司建立了完善的《会计核算及会计档案保管制度》《工时操作规程》，建立了工时管理系统，以记录并统计项目的工时投入。研发技术人员每日根据实际参与项目情况、按照项目编号进行工时申报。

工作小组负责人结合提交人的实际工作情况及项目的整体工时预算，进行审核。

（4）已发生工时的可验证性

生物分析行业所开展的方法学开发与验证、临床样本分析工作，均有行业法规指南与内部的 SOP 指导文件，具有较为固定的流程。根据药物申报的要求，所有关键步骤均需形成实验记录，故通过实验记录便可重建整个方法学建立验证与样本检测的流程，具体的工作量与工作时间也可通过实验记录反映。综上，通过实验记录可如实反映工作量、进而反映工时数，通过实验记录判断工时的准确性是合理的，业务人员在工作过程中已发生的工时具有可验证性。

综上，公司制定了完善的预计总工时编制及调整规则，预计总工时具有合理性，与预计总工时编制、调整相关的制度完善。

2、发行人方法学分析与验证履约义务总金额排名前五大的项目中存在较多调整预计总工时的原因主要系方法学开发或验证完成后调整，发行人预计总工时整体调整幅度较小

公司对于正在实施的项目，要求项目团队至少每季度根据项目实际履约进度，对项目的预计总工时进行复核，项目负责人结合项目实际投入及项目难度进行评估，预计至项目完成时仍需发生的工时超过预算的，及时调增预计总工时，确保预计总工时的合理性；该环节工作实际完成时，根据实际工时调整预计总工时，以保证履约进度的准确性。导致对预算总工时进行调整的原因主要包括：方法学分析与验证预期难度的差异、项目人员经验的丰富与提升、合同约定的服务内容变更等。此外，方法学开发或验证工作实际完成时，公司根据实际工时调整预计总工时，以保证履约进度的准确性。

对于预计总工时的变动,公司及时进行了调整,保证履约进度能够合理确定。报告期内每期方法学分析与验证履约义务总金额排名前五大的项目的预计总工时主要调整原因为方法学开发或验证完成时,公司根据该阶段所实际耗费的工时进行调整,具体情况如下:

2023 年 1-6 月

单位：万元、小时

序号	项目编号	客户名称	方法学分析与 验证合同金额	2023 年 6 月 30 日预计总工时	2022 年末预计 总工时	初始预计 总工时	调整情况及原因
1	XHSK-22103	再鼎医药（上海）有限 公司	136.53	540.00	554.00	494.00	本期预计总工时变化较小。2022 年方法学开发完成，开发难度超过预期，实际工时超出预期，公司及时调增预计总工时
2	XHSK-22081	长春金赛药业有限责 任公司	130.64	528.00	840.00	720.00	本期方法学开发已完成。初始预计时综合考虑项目难度系数及使用新的平台（Single Molecular Array）进行检测，基于谨慎性确定预计总工时。试验过程中，发现研究人员对新平台的掌握好于预期，方法学建立比预计的顺利，因此在方法学开发完结后根据实际发生的总工时调整预计总工时
3	XHSK-21179	华博生物医药技术（上 海）有限公司	110.74	1,025.50	1,096.50	800.00	本期预计总工时变化较小；2022 年由于方法学开发难度高于预期导致预计总工时增加
4	XHSK-20171110-223	齐鲁制药有限公司	106.38	360.00	360.00	360.00	无变化
5	XHSK-21248	浙江养生堂生物科技 有限公司	93.47	681.00	621.00	720.00	本年方法学验证难度超过预期，调增预计总工时；2022 年由于方法学开发完成，调减了方法学开发阶段对应的预计总工时

2022 年

单位：万元、小时

序号	项目编号	客户名称	方法学分析与验证合同金额	2022 年末预计总工时	2021 年末预计总工时	初始预计总工时	调整情况及原因
1	XHSK-21080	杭州嘉因生物科技有限公司	119.31	267.50	161.00	170.00	本年项目执行过程中由于待测化合物稳定性较差，导致方法学开发难度高于预期，及时调增预计工时；以前年度调整较小
2	XHSK-22081	长春金赛药业有限责任公司	104.47	840.00	720.00	720.00	本年项目执行过程中发现方法学开发难度较高，预计工时调高
3	XHSK-21179	华博生物医药技术（上海）有限公司	110.74	1,096.50	800.00	800.00	本年由于待测化合物稳定性较差，导致方法学开发难度高于预期，导致预计总工时增加
4	XHSK-21030	上海朗昇生物科技有限公司	98.84	110.00	110.00	200.00	本年预计总工时无变化；2021 年方法学开发已完成，根据实际发生的总工时调整预计总工时。初始预计总工时中综合考虑项目难度系数，基于谨慎性确定预计总工时
5	XHSK-21280	凌科药业（杭州）有限公司	92.68	283.50	400.00	400.00	方法学开发在本年完成，根据实际发生的总工时调整预计总工时。由于申办方取消了对血浆中白介素 4(IL-4)和白介素 13(IL-13)指标的检测，无需进一步进行方法学验证，因此调低预计总工时。此变动属于合同变更，并非方法学预计总工时不准确。

2021 年

单位：万元、小时

序号	项目编号	客户名称	方法学分析与验证合同金额	2021 年末预计总工时	2020 年末预计总工时	初始预计总工时	调整情况及原因
1	XHSK-21080	杭州嘉因生物科技有限公司	119.31	161.00	161.00	170.00	本年预计总工时无变化，以前年度调整较小
2	XHSK-19204	应世生物科技（上海）有限公司	118.12	238.00	275.00	275.00	本年方法学完成，根据实际发生的总工时调整预计总工时
3	XHSK-20180716-115	齐鲁制药有限公司	102.70	1,108.00	1,108.00	1,100.00	本年预计总工时无变化，以前年度调整较小
4	XHSK-21179	华博生物医药技术（上海）有限公司	100.36	800.00	800.00	800.00	无变化
5	XHSK-21030	上海朗昇生物科技有限公司	98.84	110.00	200.00	200.00	本年完成部分方法学开发，根据实际发生的总工时调整预计总工时。初始预计时综合考虑项目难度系数，基于谨慎性确定预计总工时。由于申办方提供的试剂盒性能较好，实验进展顺利，方法学开发完结后根据实际发生的总工时，调低预计总工时

2020 年

单位：万元、小时

序号	项目编号	客户名称	方法学分析与验证合同金额	2020 年末预计总工时	2019 年末预计总工时	初始预计总工时	调整情况及原因
1	XHSK-19067	四川科伦博泰生物医药股份有限公司	142.81	704.00	1,000.00	1,000.00	本年方法学已完成，根据实际发生的总工时调整预计总工时。初始预计时综合考虑项目难度系数，基于谨慎性确定预

序号	项目编号	客户名称	方法学分析与验证合同金额	2020 年末预计总工时	2019 年末预计总工时	初始预计总工时	调整情况及原因
							计总工时，方法学完结后根据实际发生的总工时调整预计总工时
2	XHSK-19271	江苏恒瑞医药股份有限公司	77.78	748.50	1,440.00	1,440.00	本年方法学已完成，根据实际发生的总工时调整预计总工时。由于该项目为创新药项目，在承接时判断该创新药及其代谢物稳定性较差，初始预计时综合考虑项目难度系数，基于谨慎性确定预计总工时。在实际试验过程中，公司顺利解决了稳定性问题。根据实际发生的总工时调整预计总工时
3	XHSK-20146	长春金赛药业有限责任公司	71.09	400.00	400.00	400.00	无变化
4	XHSK-19215	正大天晴药业集团股份有限公司	69.74	307.50	307.50	307.50	无变化
5	XHSK-19070	北京双鹭药业股份有限公司	67.26	447.00	447.00	447.00	无变化

实际进行实验时，公司结合待测化合物自身的稳定性，色谱保留情况，质谱条件灵敏度要求，稳定剂与前处理条件的可获得性等内容，根据实验结果重估预计总工时的合理性；结合不同员工的熟练程度及经验水平不同，实际总工时与预计总工时会存在一定程度的波动性。部分项目由于当期方法学分析完结，公司根据实际发生工时调减预计总工时；部分项目当期末预计总工时较上期末无变化；部分项目由于难度较高导致预计工时超出预期，公司及时修改并调增预计总工时。公司报告期内每期方法学分析与验证履约义务总金额排名前五大的项目的预计总工时的主要调整原因为方法学开发或验证完成时，公司根据该阶段所实际耗费的工时进行调整。

报告期内每期，公司全部跨年/期在执行的方法学分析与验证项目预计总工时总体变动比例分别为-3.72%、5.81%及 3.16%，整体变动较小，具体如下：

项目	2023年6月30日及 2022年12月31日 均在执行项目	2022年12月31日及 2021年12月31日均 在执行项目	2021年12月31日及 2020年12月31日均 在执行项目
项目数量	280	463	274
本年/期末预计总工时	70,835.60	137,254.90	81,660.50
上年末预计总工时	68,599.10	129,286.10	84,705.20
变动比例	3.16%	5.81%	-3.72%

同时，若假设方法学项目在开展时即使用最终实际总工时作为预计总工时，整个履约期间无需对方法学预计总工时做出调整，对报告期各期方法学履约义务所确认的收入进行测算，结果如下：

单位：人民币万元

项目	2023年1-6月	2022年	2021年	2020年
模拟测算后收入	24,213.85	46,872.83	35,692.42	21,340.83
合并财务报表总收入	24,669.55	46,667.22	35,622.29	21,160.88
差异金额	-455.70	205.62	70.13	179.95
差异比例	-1.85%	0.44%	0.20%	0.85%

由上表可知，若所有方法学履约义务初始日预计总工时在整个报告期内无需调整，模拟测算对公司各期的收入影响不重大，公司不存在通过调整方法学预计总工时调节收入确认的情况。

3、相关准则规定

依据《企业会计准则第 14 号——收入》应用指南（2018）：

“投入法是根据企业履行履约义务的投入确定履约进度的方法，通常可采用投入的材料数量、花费的人工工时或机器工时、发生的成本和时间进度等投入指标确定履约进度。当企业从事的工作或发生的投入是在整个履约期间内平均发生时，企业也可以按照直线法确认收入。

每一资产负债表日，企业应当对履约进度进行重新估计。当客观环境发生变化时，企业也需要重新评估履约进度是否发生变化，以确保履约进度能够反映履约情况的变化，该变化应当作为会计估计变更进行会计处理。对于每一项履约义务，企业只能采用一种方法来确定其履约进度，并加以一贯运用。对于类似情况下的类似履约义务，企业应当采用相同的方法（例如，成本法）确定履约进度。

对于在某一时段内履行的履约义务，只有当其履约进度能够合理确定时，才应当按照履约进度确认收入。企业如果无法获得确定履约义务所需的可靠信息，则无法合理地确定其履行履约义务的进度。当履约义务不能合理确定时，企业已经发生的成本预计能够得到补偿的，应当按照已经发生的成本金额确认收入，直到履约进度能够合理确定为止。”

结合《企业会计准则》相关规定，对于方法学开发与验证履约义务，公司已在项目开始日根据自身多年开展生物分析业务的经验累积，以及内部的《工时操作规程》，对每一项方法学分析与验证履约义务所需投入的预计总工时进行了合理预计。项目执行过程中，公司根据每一项目的客观情况，在每一资产负债表日，对每一项方法学分析与验证履约义务的履约进度进行了重新估计，以确保履约进度能够反映履约情况的变化。对于每一项方法学分析与验证履约义务，公司均仅采用投入法这一种方法来确定其履约进度，并加以一贯运用。

公司自 2019 年起采用上述方法确定方法学开发与验证履约义务的完工进度，客观上存在根据项目进展变化调整预计总工时的情况，但这些调整并不影响其满足“履约进度能够合理确定”的条件。尽管企业会计准则没有对“履约进度能够合理确定”做出详细规范，但参考其要求每个资产负债表日应当重新估计履约进度，客观环境变化时应重新评估履约进度变化，相关变化按会计估计变更处理的

要求，可知企业会计准则对于“合理确定”的要求并未排斥后续调整 and 变化，也不否认履约进度的调整可能会对当期财务报表产生影响。而对于履约义务不能可靠确定的情况，主要指的是“无法获得确定履约进度所需的可靠信息”。公司凭借丰富的业务经验和翔实可靠的数据，加之有效的内部控制规范，能够为合理确定履约进度提供所需的可靠信息。

综上，公司有关方法学分析与验证履约义务的收入确认方法满足《企业会计准则》的要求。

（三）说明在 DMPK 业务项目执行周期通常较短、实验结果通常为在完成
后一次性向客户交付报告且实验过程中无明确的产出物情形下公司采用时段法
收入确认方式的合理性，是否符合企业会计准则规定

公司 DMPK 业务包括药物代谢与药代动力学研究业务。其中药物代谢（Drug Metabolism，DM）描述了药物在体内多种药物代谢酶的作用下，转化为其他相关化合物（代谢物）的过程。药代动力学（Pharmacokinetics，PK）是指定量研究药物在机体内的吸收（Absorption）、分布（Distribution）、代谢（Metabolism）和排泄（Excretion）的过程。

根据《企业会计准则第 14 号——收入》如下相关规定：

第九条 合同开始日，企业应当对合同进行评估，识别该合同所包含的各单项履约义务，并确定各单项履约义务是在某一时段内履行，还是在某一时点履行，然后，在履行了各单项履约义务时分别确认收入。

第十一条 满足下列条件之一的，属于在某一时段内履行履约义务；否则，属于在某一时点履行履约义务：

（一）客户在企业履约的同时即取得并消耗企业履约所带来的经济利益。

（二）客户能够控制企业履约过程中在建的商品。

（三）企业履约过程中所产出的商品具有不可替代用途，且该企业在整个合同期间内有权就累计至今已完成的履约部分收取款项。

DMPK 服务的合同中通常包含一个单项履约义务，公司在合同签署日对合同条款进行评估，按照企业会计准则，需先分析是否满足时段法收入确认的条件，

只有不满足时段法的情况才能采用时点法确认收入。

公司提供的临床前药物代谢和药代动力学服务，主要是通过动物实验，从数个成药的候选对象中选择生物利用度最高、安全性最好、治疗效果最佳的对象。公司为每个项目设计个性化的实验方案并开展测试，并根据相关法律法规要求如实、客观地记录实验过程及实验数据，最终汇总形成实验报告，公司并不对实验结果的优劣负责。

公司在上述服务的履约过程中,逐步产出和积累实验数据，最终形成实验报告。结合《企业会计准则第 14 号——收入》应用指南相关规定，DMPK 业务符合“（三）企业履约过程中所产出的商品具有不可替代用途，且该企业在整个合同期间内有权就累计至今已完成的履约部分收取款项。”

其中，企业履约过程中所产出的商品具有不可替代用途，是“基于最终转移给客户的商品的特征判断。当商品在生产的前若干个生产步骤是标准化的，只是从某一时点（或者某一流程）才进入定制化的生产时，企业应当根据最终转移给客户时该商品的特征来判断其是否满足‘具有不可替代用途的条件’”。因此，在考虑产品是否具有“不可替代用途”时，仅需考虑提交给客户的最终产品是否“具有不可替代用途”。公司在上述服务中向客户出具实验报告仅适用特定客户，符合不可替代用途的条件。因此，公司履约过程中所产出的商品具有不可替代用。此外，由于公司在整个合同期间内有权就累计至今已完成的履约部分收取款项，因此满足了准则所规定的在某一时段内履行履约义务的要求。

根据《企业会计准则第 14 号——收入》应用指南相关规定，“企业应当根据实际情况，首先应当按照本准则第十一条判断履约义务是否满足在某一时段内履行的条件，如不满足，则该履约义务属于在某一时点履行的履约义务”。结合《企业会计准则》有关规定，由于公司 DMPK 业务满足准则规定的在某一时段内履行的履约义务的条件，因此不应将其作为在某一时点履行的履约义务。该等处理方式符合企业会计准则约定，项目执行周期通常较短，在完成后一次性向客户交付报告，实验持续过程中无明确可反映公司履约进度的产出物等情形均不会对合同是否符合准则规定的时段法确认收入产生影响。

同时，假如将 DMPK 业务按在某一时点履行的履约义务进行收入确认进行

模拟，报告期内各年/期收入及利润情况如下：

单位：人民币万元

2023 年 1-6 月	DMPK 业务按时段法	DMPK 业务按时点法	差异	差异率
公司总收入	24,669.55	24,626.61	42.94	0.17%
归母净利润	3,209.72	3,209.72	-	-

单位：人民币万元

2022 年	DMPK 业务按时段法	DMPK 业务按时点法	差异	差异率
公司总收入	46,667.22	46,638.69	28.53	0.06%
归母净利润	7,283.19	7,283.19	-	-

单位：人民币万元

2021 年	DMPK 业务按时段法	DMPK 业务按时点法	差异	差异率
公司总收入	35,622.30	35,383.59	238.71	0.67%
归母净利润	4,921.54	4,921.54	-	-

由上表可知，假如将 DMPK 业务按在某一时点履行的履约义务进行收入确认进行模拟，对各期的收入影响不重大，且不影响归母净利润，不影响公司的发行条件。

二、保荐人、申报会计师核查意见

（一）核查程序

针对上述事项，保荐人、申报会计师执行了以下核查程序：

1、获取报告期内发行人的终止合同统计表，了解报告期内各期项目终止的原因，检查相关终止合同情况下，公司是否有权就已完成的履约部分收取能够补偿其已发生成本和合理利润的款项；

2、获取并查阅发行人与工时管理体系相关内部控制制度文件，了解评估并测试报告期内发行人的收入确认政策、财务核算流程以及工时管理体系及项目预算编制及修改相关的内部控制；

3、取得报告期内各期发行人的生物分析业务方法学开发与验证履约义务的预计总工时变动情况，复核报告期内发行人方法学分析与验证履约义务整体预计总工时调整情况。

（二）核查意见

经核查，保荐人、申报会计师认为：

- 1、报告期内，发行人历史上不存在、且未来发生因自身技术限制导致研发失败，无法完成客户所委托方法学分析与验证项目的情形的可能性较低；
- 2、公司具备对项目总工时进行合理预计的能力，公司采用投入工时法合理确定履约进度，并于资产负债表日对履约进度进行重新估计的处理符合企业会计准则要求；
- 3、报告期内，发行人对于 DMPK 业务按照时段法确认收入符合企业会计准则规定。

问题 5. 关于境外销售的核查情况

申报文件及审核问询回复显示：

（1）报告期各期，发行人来自境外的销售收入分比为 8,022.92 万元、17,523.44 万元、20,406.60 万元和 11,397.82 万元，占总收入的比例分别为 38.11%、49.76%、43.94%和 46.31%。

（2）外销收入核查中，报告期各期函证发函比例分别为 62.65%、64.99%、67.50%和 86.29%，函证回函确认金额占发函金额比例分别为 45.07%、56.21%、53.38%、70.67%，整体回函确认金额占比为 28.23%、36.53%、36.03%和 60.98%，实地走访和视频访谈客户收入金额占比分别为 58.98%、64.48%、50.92%和 55.32%。

请保荐人和申报会计师：

（1）说明 2020 至 2022 年度外销收入核查中发函和回函比例均较低的原因，未回函及回函不符的客户名称、差异金额、差异原因、期后回款情况，针对境外客户未回函及回函不符的情况采取的替代性程序及其充分性。

（2）分别说明各期实地走访、视频访谈客户收入比例，访谈的具体对象、内容以及是否涉及销售收入金额的确认，采取视频/电话访谈的形式是否符合相关规定、能否获取充分的核查证据、相关核查证据能否支持核查结论。

请保荐人、申报会计师发表明确意见。

回复：

一、中介机构说明

（一）说明 2020 至 2022 年度外销收入核查中发函和回函比例均较低的原因，未回函及回函不符的客户名称、差异金额、差异原因、期后回款情况，针对境外客户未回函及回函不符的情况采取的替代性程序及其充分性

1、2020 至 2022 年度外销收入核查中发函和回函比例均较低的原因

保荐人和申报会计师在针对境外销售收入核查中执行函证程序时，对函证样本选取的标准为：（1）各期境外销售收入中的前十大的客户；（2）各期境外销售收入前十大的客户，并额外随机选择部分客户作为补充；（3）确保各期发函的营

业收入占当期境外营业总收入的比例达到 70%以上。

TCM 在纳入合并范围之前，2020 年-2022 年，是公司数据统计分析业务主要客户之一，中介机构对其发送函证且均已收回。TCM 自 2022 年 6 月 1 日纳入合并报表范围，第一次审核问询回复采用了较为严格的统计口径，将 TCM 作为合并范围内公司，报告期内均未将公司对 TCM 的发函金额和回函金额统计在内。

此外，2020 至 2022 年度，存在部分被函证对象为国际知名药企，由于内部层级较多、函证需要法务部门审核、流程繁琐、配合回函的意愿较低等原因，函证回复速度较慢。中介机构对回函意愿较低的药企执行了替代程序，同时亦未放弃积极沟通回函。中介机构于 2020 至 2022 年度审计报告日后收到部分被函证对象回函。因收到回函日已过审计报告日，且已全部执行了替代程序，故亦采用了较为严格的统计口径，未将其纳入回函的统计范围，上述因素共同导致 2020 至 2022 年度回函比例偏低。

2020 至 2022 年，考虑 TCM 的发函和回函数据及报告日后回函情况后，保荐人及申报会计师对发行人境外销售发函及回函情况如下：

单位：万元

项目	2023 年 1-6 月	2022 年	2021 年	2020 年
来源于境外的收入 (a)	11,397.82	20,406.60	17,523.44	8,022.92
不含 TCM 发函金额 (b)	9,835.64	13,774.57	11,388.07	5,026.16
不含 TCM 发函比例 (c=b/a)	86.29%	67.50%	64.99%	62.65%
TCM 发函金额 (d)	不适用	743.16	2,393.69	1,597.33
发函合计金额 (e=b+d)	9,835.64	14,517.73	13,781.76	6,623.49
发函合计比例 (f=e/a)	86.29%	71.14%	78.65%	82.56%
报告期日前回函确认金额 (g)	6,950.70	7,352.95	6,400.91	2,265.14
TCM 回函确认金额 (h)	-	743.16	2,393.69	1,597.33
报告期日后回函确认金额 (i)	-	2,592.76	-	-
回函确认金额合计 (j=g+h+i)	6,950.70	10,688.87	8,794.60	3,862.47
回函确认比例合计 (k=j/e)	70.67%	73.62%	63.81%	58.31%
回函确认占境外收入比例 (l=j/a)	60.98%	52.38%	50.19%	48.14%

此外，上表中未回函的客户多为国际知名药企，虽然由于其内部审核流程较

为复杂、配合回函的意愿较低等原因，中介机构未取得其回函，但公司对该等客户当期末的应收账款期后均全额收回，从而佐证了公司境外收入的真实性。该等客户报告期各期境外收入比例分别为 33.19%、30.10%、18.97%和 15.89%。

2、2020 至 2022 年度收入核查中未回函及回函不符的客户名称、差异金额、差异原因、期后回款情况

（1）2022 年度

1）未回函

单位：人民币万元

序号	未回函客户	情况说明	年末应收账款金额	期后回款情况
1	Fresenius Kabi USA, LLC	上市公司	82.33	已全额收回
2	Boehringer Ingelheim	《财富》世界 500 强企业	136.60	
3	Rubius Therapeutics	上市公司	-	
4	Bayer Healthcare Pharmaceuticals Inc.	上市公司	23.28	
5	Antares Pharma	上市公司	142.59	

2）回函不符

单位：人民币万元

序号	回函不符客户	收入发函金额	收入回函金额	差异原因
1	IGM Biosciences	919.74	932.92	系 IGM Biosciences 将已于 2021 年完成业务对应的发票金额计入 2022 年，因时间性差异导致回函差异。

（2）2021 年度

1）未回函

单位：人民币万元

序号	未回函客户	情况说明	年末应收账款金额	期后回款情况
1	Fresenius Kabi USA, LLC	上市公司	208.94	已全额收回
2	Lotus Pharmaceutical	上市公司	191.78	
3	Boehringer Ingelheim	《财富》世界 500 强企业	105.95	
4	Lannett Company Inc.	上市公司	51.14	

序号	未回函客户	情况说明	年末应收账款金额	期后回款情况
5	ANI Pharmaceuticals, Inc	上市公司	36.03	
6	Lek Pharmaceutical D.D	上市公司	22.07	

2) 回函不符

单位：人民币万元

序号	回函不符客户	收入发函金额	收入回函金额	差异原因
1	ANI Pharmaceuticals Canada, Inc	404.69	409.47	ANI Pharmaceuticals Canada, Inc 错误地将付给其他单位的款项付给 Primera, 导致发生额多记

(3) 2020 年度

1) 未回函

单位：人民币万元

序号	未回函客户	情况说明	年末应收账款金额	期后回款情况
1	Fresenius Kabi USA, LLC	上市公司	396.67	已全额收回
2	Alvogen Malta Operations Ltd	上市公司	43.89	
3	Lannett Company Inc.	上市公司	31.96	
4	United States Pharmacopeia	NGO 组织 美国药典	28.62	
5	ANI Pharmaceuticals, Inc	上市公司	47.73	
6	Boehringer Ingelheim	上市公司	53.63	
7	Lotus Pharmaceutical	上市公司	70.40	
8	RB Health US LLC	上市公司	75.56	

2) 回函不符

单位：人民币万元

序号	回函不符客户	收入发函金额	收入回函金额	差异原因
1	Bayer Healthcare Pharmaceuticals Inc.	109.10	42.47	Bayer Healthcare Pharmaceuticals Inc 将属于 2020 年的账单计入 2021 年交易额, 因时间性差异导致回函差异。

3、回函不符的情况采取的替代性程序及其充分性

针对未回函的客户, 中介机构执行的替代程序主要包括: (1) 取得公司与客户签署的合同、补充协议、尾款结算协议等资料, 检查交易发生的真实性; (2)

取得发行人与客户的收入明细，取得报告期内发行人与客户所有服务交付材料、收入确认依据、发票等，核查收入金额的真实性，同时核查收入发生期间的准确性；（3）对发行人期末应收款项期后回款情况进行核查，检查银行回单等原始单据。发行人对未回函对象的应收账款期末余额期后均足额收回。

（二）分别说明各期实地走访、视频访谈客户收入比例，访谈的具体对象、内容以及是否涉及销售收入金额的确认，采取视频/电话访谈的形式是否符合相关规定、能否获取充分的核查证据、相关核查证据能否支持核查结论

1、分别说明各期实地走访、视频访谈客户收入比例，访谈的具体对象、内容以及是否涉及销售收入金额的确认

（1）各期实地走访、视频访谈客户收入比例

报告期各期，实地走访、视频访谈客户收入占境外收入比例情况如下：

项目	2023 年 1-6 月	2022 年度	2021 年度	2020 年度
境外收入（万元）	11,397.82	20,406.60	17,523.44	8,022.92
实地走访金额（万元）	3,676.58	7,289.60	7,566.78	3,069.65
视频访谈金额（万元）	2,629.07	3,101.57	3,732.50	1,662.23
走访/访谈金额合计（万元）	6,305.65	10,391.18	11,299.28	4,731.88
实地走访比例	32.26%	35.72%	43.18%	38.26%
视频访谈比例	23.07%	15.20%	21.30%	20.72%
走访/访谈比例合计	55.32%	50.92%	64.48%	58.98%

（2）访谈的具体对象

报告期内，境外客户走访的具体对象、职务情况具体如下：

序号	客户名称	访谈对象	职务
1	Advenchen Laboratories, LLC	Paul Chen	CEO
2	Catalyst Pharmaceuticals, Inc	Steven Miller	COO
3	Relmada Therapeutics, Inc	Cedric Cogorman	研发负责人
4	Axsome Therapeutics, Inc	Caroline Streicher	临床运营高级总监
5	Milestone Pharmaceuticals, Inc	Jeff Nelson	COO
6	I-Mab Biopharma Co., Ltd	陈婵	项目经理
7	TCM Groups Inc.	Michael Chen	总经理
8	Aceragen Inc.	Liang Ding	分析开发总监

序号	客户名称	访谈对象	职务
9	Alvogen Inc.	Ithti Toy Ulit	法务总监
10	BeyondSpring Inc.	贾林庆	联合创始人
11	Amring Pharmaceuticals Inc.	Steve Cowan	技术运营和开发副总裁
12	Lannett Company Inc.	Diane Guo	项目管理副总裁
13	ANI Pharmaceuticals Inc.	Kurt Stimpfl	高级质量控制经理
14	Eagle Pharmaceuticals Inc.	James Romito	分析开发副总裁
15	Long Grove Pharmaceuticals Inc.	Benjamin Oberts	产品开发经理
16	Product Safety Labs	Satish Patel	商务拓展总监
17	Rubius Therapeutics	Kapil Gupta	技术开发高级总监
18	Foghorn Therapeutics	Chonghui-Gu	CMC 供应链与 QA 负责人

(3) 访谈内容以及是否涉及销售收入金额的确认

在与客户访谈过程中，中介机构访谈内容主要包括：

序号	项目	具体内容
1	受访者信息	在对方公司任职情况、工作职责、工作年限
2	公司基本情况	- 对方公司成立时间、经营规模、员工人数、经营及生产地址； - 与发行人合作的业务类型
3	业务往来情况	- 双方建立业务合作的时间及方式； - 发行人向对方提供的产品或服务类型； - 发行人向对方销售的产品或服务金额； - 从发行人处采购的产品或服务占公司同类采购的比例； - 发行人的重要性； - 业务往来是否具有季节性特点； - 是否有意与发行人保持稳定合作关系； - 折扣政策及变动情况
4	合同和项目	- 是否涉及招投标； - 对方选择供应商的主要考虑因素； - 双方是否就业务往来签署合同； - 业务合作是否存在项目未完成、暂停或中止情况；如有，主要原因是什么，是否就未完成项目的费用结算情况进行协议约定； - 合同期内是否发行质量、知识产权或其他方面的争议或纠纷； - 对方对委托、分包或实际提供服务的第三方是否有任何限制，上述情况是否需要书面授权
5	质量控制、交付和退款	- 对方如何实行质量控制； - 具体交付成果； - 交付成果验收方式； - 对方是否因发行人提供的服务收到相关部门或机构的

序号	项目	具体内容
		调查； ➢ 是否发生过退款或质量问题；如有，双方是否就退款或质量问题达成一致； ➢ 是否存在延迟交付；
6	结算情况	➢ 具体结算方式、结算周期； ➢ 双方是否根据合同条款结算； ➢ 是否通过改变信用政策等方式给予优惠； ➢ 预付款项情况； ➢ 对是否存在通过第三方账户、个人账户或现金付款，或打入发行人指定的第三方账户的情况； ➢ 双方是否存在资金拆借或其他与业务无关的资金往来情况
7	交易价格	➢ 交易价格确定方式、价格波动情况； ➢ 双方交易价格是否显著异常于对方向其他供应商采购的同类服务价格
8	关联关系	➢ 对方及其主要股东、实际控制人、董监高与发行人是否存在股权、投资、特殊利益安排或者其他关联关系等

由上表可知，中介机构在与客户访谈过程中会就发行人向其销售收入金额进行确认。

2、采取视频/电话访谈的形式符合相关规定、能够获取充分的核查证据、相关核查证据能够支持核查结论

2020 年起，受公共卫生事件影响，境外客户实地访谈受到限制，部分境外客户也因公司或所在园区规定，拒绝接受实地访谈，因此中介机构参照证券业协会发布的中证协发〔2020〕27 号通知（以下简称“通知”）对境外客户进行核查工作。依据通知，保荐人如必须开展现场访谈等工作，建议考虑以视频访谈等有效的非现场核查手段替代现场核查，务必做好相关材料的复核、留档和记录工作，确保核查工作可回溯可检验，核查结论真实、准确、完整。

保荐人和申报会计师对境外客户进行视频访谈时，严格按照相关要求执行了核查程序，具体为：（1）在视频访谈过程中确认被访谈人基本信息，如姓名、在公司所任职务等，核验其可证明身份的证件或工牌；（2）访谈内容涉及公司基本信息、业务合作模式、交易往来情况、资金往来方式、双方是否存在关联关系等方面；（3）访谈结束后，将访谈记录交予被访谈人进行内容确认且签字；（4）视频访谈全程录音、录像，对访谈记录及其他材料作复核、留档处理，确保核查工作可回溯可检验。

除访谈外，保荐人及申报会计师还对主要境外客户进行背景调查，包括查询其成立时间、股权结构、主要业务、董监高等基本情况，同时检查发行人与主要境外客户是否存在关联关系。

综上所述，中介机构采取视频访谈方式访谈境外客户的形式符合相关规定，核查程序能够保证获取核查证据的充分性，相关核查证据能够支持中介机构的核查结论。

二、保荐人、申报会计师核查意见

（一）核查程序

针对上述事项，保荐人、申报会计师执行了如下核查程序：

- 1、对报告期内主要境外客户实施函证程序，包括分析回函不符原因、对不符函证客户再次进行确认、查看未回函客户期后回款情况；
- 2、对报告期内主要客户执行访谈程序；
- 3、获取报告期内发行人境外销售的收入明细表，对收入执行细节测试，从报告期内各期间的收入交易中选取样本，获取并检查出具的业务报告、邮件往来记录、发票等支持性文件，确认交易和收入是否真实发生；
- 4、公开渠道查询主要境外客户基本信息。

（二）核查意见

经核查，保荐人、申报会计师认为：

- 1、2020 至 2022 年度因存在报告日后回函情况，以及发函金额及回函确认金额中均未包含发行人在收购 TCM 前与其产生的交易额导致发函和回函比例较低，若在统计口径中考虑了收购 TCM 前的发函及回函情况，则回函比例有所提升，不存在发函及回函比例均较低的情形；
- 2、针对不符回函，发行人均已进行了解释说明，保荐人、申报会计师已执行相应的核查程序，未发现重大异常；
- 3、针对未回函等情况，保荐人、申报会计师均已针对未回函的函证执行替代程序，未回函客户期后回款情况良好，核查具有充分性；

4、受公共卫生事件影响，保荐人、申报会计师对于部分境外客户采取视频访谈的方式，针对包含销售收入金额在内的相关内容进行确认。中介机构进行视频访谈时，严格按照相关要求执行了访谈程序，符合相关规定，且核查程序能够保证获取核查证据的充分性，相关核查证据能够支持中介机构的核查结论。

问题 6. 关于与主要客户交易情况

申报文件及审核问询回复显示：

（1）报告期内，发行人前五大客户中南京爱德程医药科技有限公司和 Axsome Therapeutics, Inc 为新增客户，发行人未充分说明对相关客户收入大幅增长的原因。

（2）发行人数据管理与统计业务主要面向境外客户，由境外子公司 TCM 获取客户，进行整体设计，具体业务执行由境内子公司熙华医药、熙华医学来实施，相关业务研发与技术人员主要在境内。

请发行人：

（1）说明南京爱德程医药科技有限公司和 Axsome Therapeutics, Inc 等新增主要客户的股东结构、注册资本、经营业绩等情况，公司与其合作的具体内容，报告期内交易金额大幅增长的原因及合理性。

（2）说明报告期内公司数据管理与统计业务实际开展是否需要境内研发技术人员在境外客户现场为其提供服务，由境内子公司为境外客户提供服务的原因及合理性。

请保荐人、申报会计师发表明确意见。

回复：

一、发行人说明

（一）说明南京爱德程医药科技有限公司和 Axsome Therapeutics, Inc 等新增主要客户的股东结构、注册资本、经营业绩等情况，公司与其合作的具体内容，报告期内交易金额大幅增长的原因及合理性

1、说明南京爱德程医药科技有限公司和 Axsome Therapeutics, Inc 等新增主要客户的股东结构、注册资本、经营业绩等情况

（1）爱德程医药

报告期内，公司前五大客户中南京爱德程医药科技有限公司（与 Advenchen Laboratories, LLC 实际控制人均系 CHEN GUOQING PAUL，统称爱德程医药）

和 Axsome Therapeutics, Inc 为新增客户。两客户均系原 TCM 客户，在 TCM 被收购后成为公司主要客户。

爱德程医药是一家专注于小分子癌症药物研发的医药公司，药物管线研发进展良好，其目前有两款已上市药物，均与国内知名药企合作，其中 YN-968D1 中国开发权由恒瑞医药持有，AL-3818 与正大天晴共同开发，另有三款产品正在临床 III 期阶段。

爱德程医药旗下南京爱德程医药科技有限公司的股东结构、注册资本等情况如下：

公司名称	南京爱德程医药科技有限公司
注册资本	100 万元
股东持股情况	CHEN GUOQING PAUL100%

根据公开信息，Advenchen Laboratories, LLC 成立于 2002 年，位于美国加利福尼亚州，其不适用境内法律关于注册资本的规定。

经营业绩方面，爱德程医药在中美均有运营主体（即南京爱德程医药科技有限公司与 Advenchen Laboratories, LLC），其每年与正大天晴药业在中国的合作收入超过亿元，此外其目前有超过 10 个正在执行或在计划中的研究项目，其委托 TCM 在内的众多 CRO 公司为其提供服务。

（2）Axsome Therapeutics, Inc

Axsome Therapeutics, Inc 成立于 2012 年，是一家从事创新药物研发的美国纳斯达克上市公司，截至 2023 年 11 月 16 日，其市值超 200 亿元人民币。其致力于开发神经系统相关的产品，药物管线研发进展良好，目前已经有 2 款上市产品，1 款产品申请 NDA，3 款产品正在临床 III 期阶段。根据公开信息，其股东结构、股本、经营业绩等情况如下：

公司名称	Axsome Therapeutics, Inc		
股本	0.47 万美元		
股东持股情况	持股 5%以上股东包括：Antecip Capital LLC 持股 15.77%、The Vanguard Group 持股 7.34%、RTW Investments, LP 持股 6.40%、BlackRock, Inc.持股 5.37%、Fairmount Funds Management LLC 持股 5.04%		
最近一年及一期主要	指标名称	2023 年 1-6 月	2022 年度

财务数据（人民币万元）	营业收入	102,083.21	34,848.84
	净利润	-56,641.60	-130,331.10

2、公司与其合作的具体内容，报告期内交易金额大幅增长的原因及合理性

如前所述，该等客户在报告期初即为 TCM 客户，在公司 2022 年 6 月收购 TCM 之前，该等客户属于公司间接客户。随着公司收购 TCM，该等客户成为公司前五大客户。若同时考虑公司收购 TCM 前，公司与该等终端客户的间接合作，则报告期内，公司与该等客户合作的具体情况 & 收入金额如下：

年度	终端客户情况	合并报表收入金额（万元）	以终端客户为口径的收入金额（万元）	合作内容	药物研发的具体领域
2023 年 1-6 月	Axsome Therapeutics, Inc	1,432.67	1,432.67	数据管理、统计分析、药物警戒、药物分析	神经系统、疼痛
	爱德程医药	642.49	642.49	数据管理、统计分析、药物警戒	抗肿瘤
2022 年度	Axsome Therapeutics, Inc	812.05	1,073.44	数据管理、统计分析	神经系统、精神系统、疼痛
	爱德程医药	1,651.69	1,855.76	数据管理、统计分析、药物警戒	抗肿瘤
2021 年度	Axsome Therapeutics, Inc	-	1,137.77	数据管理、统计分析	神经系统、精神系统、疼痛
	爱德程医药	641.07	971.78	数据管理、统计分析、药物警戒	抗肿瘤
2020 年度	Axsome Therapeutics, Inc	-	780.38	数据管理、统计分析	神经系统、精神系统
	爱德程医药	-	112.18	数据管理	抗肿瘤

注：合并报表收入指公司直接与该客户交易产生的收入；以终端客户为口径的收入包括公司与该客户直接及间接（通过 TCM）交易产生的收入。

由上表可知，若将公司收购 TCM 前公司对 TCM 的收入穿透至终端客户，以终端客户为口径计算收入，则报告期内公司对该等客户的收入增长趋势相对平稳。

（1）爱德程医药

爱德程医药是一家专注于小分子癌症药物研发的医药公司，其目前有两款已

上市药物，均与国内知名药企合作，另有三款产品正在临床 III 期阶段。公司与其主要合作产品包括 AL-3818 和 AL-8326。其中 AL-3818 系爱德程医药与正大天晴药业共同开发，中国地区由正大天晴药业开发，中国以外地区由爱德程医药开发，目前中国以外地区正在进行临床 III 期试验。AL-8326 正在临床阶段 II 期阶段，2023 年 3 月被 CDE 纳入突破性治疗。根据爱德程医药实际控制人确认，其每年与正大天晴药业在中国的合作收入超过亿元，此外其目前有超过 10 个正在执行或在计划中的研究项目，其委托 TCM 在内的众多 CRO 公司为其提供服务。

（2）Axxsome Therapeutics, Inc

公司与 Axxsome Therapeutics, Inc 主要合作产品包括 Axxsome Therapeutics, Inc 的 AXS-05、AXS-07、AXS-12 等管线。根据公开信息，其中 AXS-05 用于治疗成人重度抑郁症的适应症于 2022 年 8 月获 FDA 批准，用于治疗阿尔茨海默病（AD）激越的适应症于 2022 年 11 月主要终点和关键次要终点；AXS-07 用于偏头痛急性治疗的适应症预计在 2023 年下半年重新提交 NDA；AXS-12 用于治疗发作性睡病，已被 FDA 授予孤儿药称号，正在进行 III 期试验。此外，公司亦与 Axxsome Therapeutics, Inc 合作多款其他在研管线。

综上，爱德程医药和 Axxsome Therapeutics, Inc 在报告期内均有多个产品管线正在推进，随着报告期内爱德程医药和 Axxsome Therapeutics, Inc 各项产品研发的推进，其对外部研发服务保持着较高需求。而随着公司和 TCM 在报告期内的合作和整合，公司数据管理与统计业务服务内容进一步丰富，综合服务能力进一步加强，从而对该等客户实现了更高收入，具备合理性。

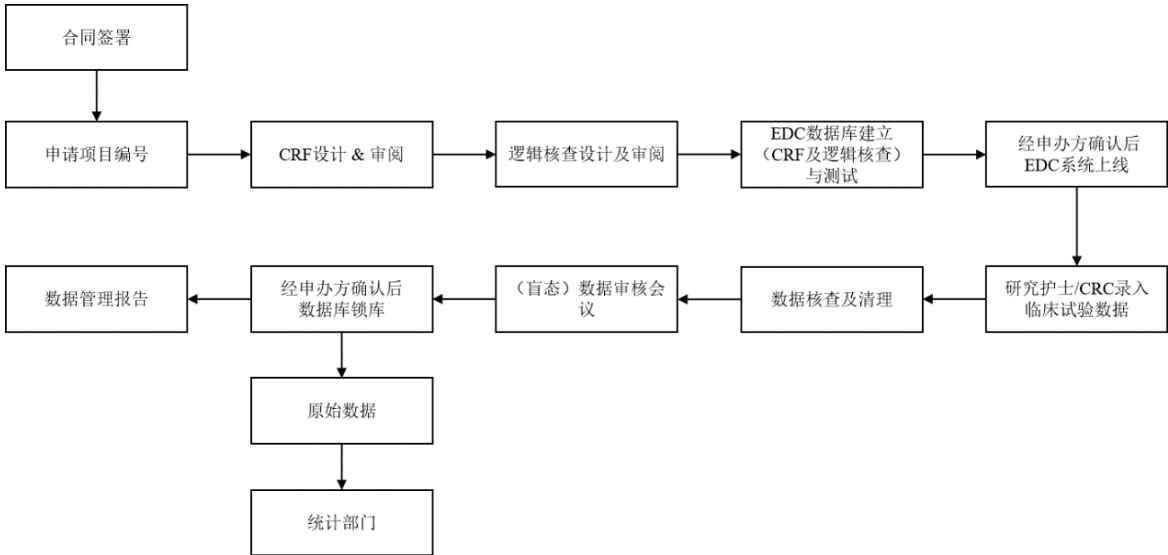
（二）说明报告期内公司数据管理与统计业务实际开展是否需要境内研发技术人员在境外客户现场为其提供服务，由境内子公司为境外客户提供服务的原因及合理性

1、报告期内公司数据管理与统计业务实际开展不需要境内研发技术人员在境外客户现场为其提供服务

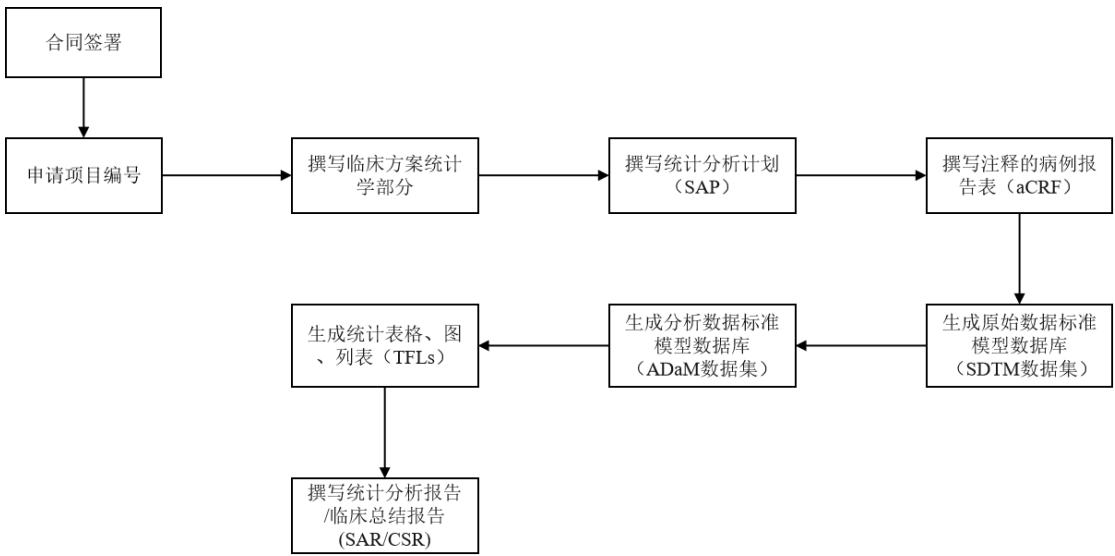
公司数据管理与统计业务开展模式为：TCM 负责客户的开发、维护以及整体项目管理及顶层设计，境内数据管理与统计分析团队负责执行具体工作。在开

展具体工作过程中，出于业务性质，公司境内研发技术人员不需要在境外客户现场为其提供服务。公司数据管理与统计业务具体工作的一般流程如下：

(1) 数据管理



(2) 统计分析



在整个临床试验过程中会产生一系列数据，将该等数据进行核查和清理、通过计算机辅助及人工审核进行校对、对数据盲态下的审核与锁定等全过程，即为发行人所从事的临床试验数据管理业务。数据管理业务能够及时、有效地为支持药物批准上市提供与预期结果一致、精确、正确的临床试验数据，对该部分信息的储存、锁库，以防止试验数据被篡改或丢失，以便进行下一步统计分析工作。统计分析业务第一步需要建立统计分析计划，基于统计分析计划，通过对临床数

数据库的统计编程，最终得出结果并以报告形式呈现，即为统计分析业务。

公司数据管理和统计分析业务主要采取远程化的工作方式。其中针对数据管理业务，报告期内，公司承接的项目均按照合同约定使用客户的或客户指定的第三方 EDC（Electronic Data Capture，电子数据采集）数据库。EDC 系统上线后，医务人员或 CRC（Clinical Research Coordinator，临床研究协调员）负责在 EDC 数据库中录入匿名化处理后的临床试验数据，公司的数据管理人员对数据进行核查、清理。此后，如申办方要求，将召开（盲态）数据审核会议对临床数据进行审阅等工作。在所有数据完成录入、核查且经申办方、研究者、数据管理员审核确认后，数据管理人员将实施数据库锁定操作。数据库锁定后，公司将锁定的数据库中的数据发送给统计分析部门进行分析，数据管理人员负责总结项目中与数据管理相关活动（例如数据录入、质疑等）并出具数据管理报告，并向申办方交付合同约定的相关材料。

针对统计分析业务，公司提供符合相关法规和指导原则要求的临床试验方案设计和方案中相关统计学部分撰写、统计分析计划书的制定。在此基础上，生成原始数据标准模型数据库和分析数据标准模型数据库，进行统计编程和分析。在此过程中需要使用统计软件，包括 SAS 软件等。通过统计分析，生成相关统计表格、图、列表（TFLs），并撰写统计分析报告和临床试验总结报告。在业务开展过程中，公司可能与客户开展项目沟通会，并通过邮件方式交付 TFLs、临床试验总结报告等成果。

上述主要工作流程均可通过远程方式开展，无需业务人员借助实验室等特殊条件进行，公司亦主要通过 EDC 系统或电子邮件方式向客户交付成果。因此公司境内业务人员无需在境外客户现场为其提供服务。

该等业务模式亦属于行业惯例。如在审企业思睦瑞科披露：“（数据管理和统计分析业务）关注临床试验产生的数据结果并对结果进行统计分析，一般采取远程化的工作方式。”

2、境内子公司为境外客户提供服务的原因及合理性

公司通过境内子公司为境外客户提供服务的原因主要系发挥集团协同优势。TCM 团队擅长项目的整体设计以及与 FDA 的沟通，众多客户创新药项目在 TCM

的帮助下顺利获得了 FDA 的批准。但出于成本效益原则和发挥比较优势的考虑，其通过与外部服务商合作的方式开展业务，由外部服务商具体负责执行工作。因此，公司收购 TCM 前，TCM 就与其他服务商合作开展业务，在此过程中与公司建立了深厚的合作关系，也为双方后续的并购整合打下了基础。

在公司收购 TCM 后，为进一步增强集团整体竞争能力，公司保持了该等业务模式，并进一步扩展了境内业务团队，通过 TCM 获取客户并进行项目管理，境内子公司具体执行业务。TCM 团队具备突出的客户开发、项目设计与监管沟通能力，而发行人境内子公司具备相关执行人员和产能，因此该等业务模式一方面发挥了境内外各主体的比较优势；另一方面，也更好地锻炼了境内数据管理和统计分析业务团队，从而巩固未来业务的增长基础。

报告期内，公司数据管理与统计分析业务服务内容不断丰富，收入亦有所增长。因此，公司通过境内子公司为境外客户提供服务具有充分合理性。且如前所述，鉴于数据管理与统计分析业务性质，公司境内子公司为境外客户提供服务具有可行性。

二、保荐人、申报会计师核查意见

（一）核查程序

针对上述事项，保荐人、申报会计师执行了以下核查程序：

- 1、对 TCM 创始人进行访谈，了解其业务模式等情况；
- 2、通过公开渠道及访谈、邮件等方式了解主要新增客户情况，获取其股东结构、注册资本、经营业绩等情况；获取公司与其合作的具体内容；
- 3、查询同行业公司信息。

（二）核查意见

经核查，保荐人、申报会计师认为：

- 1、发行人与南京爱德程医药科技有限公司和 Axsome Therapeutics, Inc 等新增主要客户报告期内交易金额增长具备合理性；
- 2、报告期内发行人数据管理与统计业务实际开展不需要境内研发技术人员在境外客户现场为其提供服务，由境内子公司为境外客户提供服务的原因主要系

发挥协同优势，具备合理性。

问题 7. 关于采购公允性情况

申报文件及审核问询回复显示：

（1）报告期内，公司主要采购支出分为原材料采购、技术服务采购以及能源采购，其中原材料和技术服务，各期合计采购占比约为 95%左右。

（2）发行人称，公司主要原材料供应商大多数为国内外知名实验室耗材提供商，如赛默飞、默克、沃特世、泰坦科技等，以及其他同行业上市公司的供应商，如上海安力特生物科技有限公司、广西雄森灵长类实验动物，公司在与其合作前均进行了询价比较，公司的技术服务采购主要为 CRO 服务采购，均为定制化采购，但公司未充分说明主要原材料和技术服务的采购内容、价格以及公允性。

请发行人补充说明报告期内公司采购的主要原材料和技术服务的具体内容、价格以及公允性情况，与市场价格变动趋势是否一致。

请保荐人、申报会计师发表明确意见。

回复：

一、发行人补充说明报告期内公司采购的主要原材料和技术服务的具体内容、价格以及公允性情况，与市场价格变动趋势是否一致

（一）主要原材料的具体内容、价格及公允性情况

1、采购原材料具体内容

报告期各期，发行人原材料采购金额分别为 2,557.86 万元、5,100.51 万元、6,810.51 万元及 3,055.22 万元，主要为原辅料、实验室试剂及耗材，色谱柱、SPE 板、空 MSD 板，实验动物，以及参比试剂及标准品四大类。其中，原辅料、实验室试剂及耗材为发行人采购的主要部分，报告期各期占比分别为 61.58%、63.71%、68.85%及 76.33%，该类原材料种类繁多，主要包含实验中所需的各类试剂、试剂盒、低值易耗品、细胞、酶、间接材料等；采购的实验动物主要为用于 DMPK 业务的猴、鼠、犬、兔。

报告期各期，采购原材料的具体构成情况如下：

单位：万元、%

项目名称	2023 年 1-6 月		2022 年度		2021 年度		2020 年度	
	金额	占比	金额	占比	金额	占比	金额	占比
原辅料、实验室试剂及耗材	2,332.04	76.33	4,688.77	68.85	3,249.53	63.71	1,575.20	61.58
色谱柱、SPE 板、空 MSD 板	467.79	15.31	933.99	13.71	921.51	18.07	743.42	29.06
实验动物	63.71	2.09	748.40	10.99	375.98	7.37	-	-
参比试剂及标准品	191.68	6.27	439.35	6.45	553.50	10.85	239.24	9.35
合计	3,055.22	100.00	6,810.51	100.00	5,100.51	100.00	2,557.86	100.00

2、主要原材料的价格及公允性情况，与市场价格变动趋势是否一致

报告期内，发行人原材料采购方式主要为：（1）与生产厂家谈判采购；（2）询价比较后采购。两种采购方式均能保证发行人采购的原材料价格公允，且与市场变动价格趋势一致。

报告期内，发行人采购的原材料种类达上千种，同种原材料亦对应有不同种类的规格型号，发行人报告期各期采购金额前十名且金额占比大于 1%的原材料型号的采购及价格比较情况如下：

型号规格	原材料种类	单位	采购金额（万元）	占当期原材料采购总额比例	平均单价	第三方报价或可查询价格	是否存在明显差异
2023 年 1-6 月							
MSD GOLD 96-well Streptavidin SECTOR Plate Pack, 510 块/箱	空 MSD 板	元/块	131.38	4.30%	644.00	753.42	否
Oasis MAX plate, 96 孔提取物 10mg 1/pkg	SPE 板	元/块	61.40	2.01%	1,955.32	2,320.29	否
Proinflammatory Panel (human), 5 盘/盒	试剂盒	万元/个	40.77	1.33%	2.04	/	/
抑制素 B 试剂盒	试剂盒	元/个	35.84	1.17%	3,982.30	5,568.00	多方询价后取最低价格采购
MSD-96 孔板 -MULTI-ARRAY, 100 块/箱	空 MSD 板	元/块	34.03	1.11%	680.53	/	/
合计			303.41	9.93%	-	-	-

型号规格	原材料种类	单位	采购金额 (万元)	占当期原材料采购 总额比例	平均 单价	第三方 报价或 可查询 价格	是否存在明 显差异
2022 年度							
MSD GOLD 96-well Streptavidin SECTOR Plate Pack, 510 块/箱	空 MSD 板	元/块	281.83	4.14%	690.76	/	/
Human IL-1 β /IL-1F2, IL-1ra/IL-1F3, IL-6 2nd gen, TNF- α 2nd gen	试剂盒	万元/个	169.14	2.48%	1.40	1.35	否
V-PLEX Proinflammatory Panel 1 Human Kit	试剂盒	万元/个	119.09	1.75%	39.70	/	/
MSD-96 孔板 -MULTI-ARRAY , 100 块/箱	空 MSD 板	元/块	98.08	1.44%	754.46	/	/
V-PLEX Custom Human Biomarkers	试剂盒	万元/个	89.04	1.31%	14.84	/	/
SMC™ IL-17A 高 灵敏度免疫测定 试剂盒	试剂盒	万元/个	85.88	1.26%	0.71	1.41	采购量较大, 供应商给予 较大优惠力 度, 单价较低
SMC™ IL-17F 高 灵敏度免疫测定 试剂盒	试剂盒	万元/个	81.68	1.20%	0.71	1.15	采购量较大, 供应商给予 较大优惠力 度, 单价较低
Strata-X-CW 33u,30mg,96 孔, 2 个/包	SPE 板	元/包	78.14	1.15%	1,691.44	1,833.09	否
合计			1,022.88	14.72%	-	-	-
2021 年度							
MSD GOLD 96-well Streptavidin SECTOR Plate Pack, 510 块/箱	空 MSD 板	元/块	305.56	5.99%	748.93	/	/
Human C-Peptide Quantikine ELISA Kit-R&D Systems	试剂盒	元/个	79.34	1.56%	4,068.60	4,309.11	否
5-氟-2-硝基吡啶	试剂	万元/千 克	66.37	1.30%	2.65	2.20	/
U-PLEX Human FSH Assay	试剂盒	万元/个	58.26	1.14%	9.71	/	/
合计			545.53	9.99%	-	-	-

型号规格	原材料种类	单位	采购金额 (万元)	占当期原材料采购 总额比例	平均 单价	第三方 报价或 可查询 价格	是否存在明 显差异
2020 年度							
MSD GOLD 96-well Streptavidin SECTOR Plate Pack, 510 块/箱	空 MSD 板	元/块	111.45	4.36%	728.45	/	/
Strata-X-CW 33u,30mg,96 孔, 2 个/包	SPE 板	元/包	96.46	3.77%	1,324.97	1,466.47	否
Oasis HLB Extraction 10mg (CTX-I) ELISA idsplc 96T	SPE 板	元/个	40.55	1.59%	1,718.40	1,840.05	否
Oasis MAX plate, 96 孔提取 物 10mg 1/pkg	试剂盒	元/盒	36.28	1.42%	3,628.32	/	/
Human C-Peptide Quantikine ELISA Kit, R&D	SPE 板	元/个	34.34	1.34%	1,743.00	/	/
InertSustain AQ-C18 HP 3μm, 2.1×50 mm	生物试剂	元/支	28.47	1.11%	4,067.47	4,240.38	否
1000ul LGI, ,96 个/包, 16 包/箱	色谱柱	元/个	26.55	1.04%	2,269.50	2,425.56	否
	枪头	元/个	25.77	1.01%	920.35	/	/
合计			399.88	15.63%	-	-	-

注 1：实验动物主要采购品种食蟹猴价格比较详见本回复“问题 11 之一、（二）、4”

注 2：平均单价均为不含税价格；

注 3：无市场价格为单独谈判价格且无公开可查询价格信息；

注 4：差异率小于 20%视为无明显差异

综上，报告期内，公司主要原材料的价格与可比价格偏差不大，与市场价格变动趋势一致。

（二）技术服务的具体内容、价格及公允性情况

报告期各期，发行人技术服务采购金额分别为主要为 1,001.55 万元、1,336.50 万元、1,580.41 万元及 917.73 万元，主要为临床试验服务、实验项目服务费、咨询费等。

在临床试验服务中，公司向上海义迅夫采购生物样本采集临床研究服务构成关联交易，报告期各期占采购总额的比例分别为 13.40%、9.80%、7.12%和 5.94%。

上述公司向上海义迅夫的采购主要用于公司生物分析业务。生物分析的研究

范围涵盖了药物人体临床试验，所分析的对象是人体各种生物基质中的药物或生物标志物。研究实验需要将同种类生物基质制备为对照品，并根据该对照品相关的指标来评价试验样本的药物含量等检测分析结果。具体而言，在进行方法学开发和验证的过程中，需要使用对照品作为标准曲线样本、质控样本以及各种验证项样品；在临床样品检测过程中，需要使用对照品进行检测样品的定量分析与分析过程中的质量监控。综上，凡是以人体生物基质为研究对象的药物人体临床试验，均需要按照临床试验的规范，采集生物样本以制备对照品，从而使得用于目标样本分析的标准曲线和质控样本在构成和性质上最大程度的与实际待测样品保持一致，保证了样品前处理和分析检测过程中所有样本的平行性，以及生物分析结果的准确性和可重复性。

报告期内，公司上述通过采购临床研究服务采集的生物样本金额如下：

单位：人民币万元

期间	期初余额	当期购入	当期消耗	期末余额
2023 年 1-6 月	1,000.98	289.03	309.86	980.15
2022 年度	881.44	662.58	543.04	1,000.98
2021 年度	675.32	710.08	503.96	881.44
2020 年度	527.05	554.38	406.11	675.32

报告期内，公司上述通过采购临床研究服务采集的生物样本量如下：

单位：毫升

期间	期初余额	当期购入	当期消耗	期末余额
2023 年 1-6 月	258,244	82,127	83,701	256,670
2022 年度	213,868	177,891	133,515	258,244
2021 年度	135,923	190,718	112,773	213,868
2020 年度	105,056	129,458	98,591	135,923

报告期内，公司生物分析业务收入及生物样本耗用对比如下：

期间	生物分析收入 (万元)	生物样本耗用量 (毫升)	单位生物样本耗用 量产生收入 (万元/毫升)	生物分析业务毛 利率
2023 年 1-6 月	10,486.99	83,701	0.1253	43.97%
2022 年度	18,257.75	133,515	0.1367	45.00%
2021 年度	13,549.01	112,773	0.1201	40.69%
2020 年度	12,328.09	98,591	0.1250	51.22%

报告期内，公司根据业务需求并考虑不同时期的安全库存等多种因素通过第三方提供生物样本采集临床研究服务进行生物样本的采够。自 2020 年全国开始遭受突发公共卫生事件以来，公司积极布局生物样本的储备工作，以保证对业务的持续稳定供应。2020-2022 年，公司逐步加大对生物样本的采购力度，以期形

成储备应对突发事件带来的不利影响，因此 2020-2022 年生物样本的采购速度超过耗用速度；2023 年 1-6 月，突发公共卫生事件的不利影响已消除，公司生物样本的库存规模保持稳定。

通过生物分析收入和生物样本耗用量对比分析可见，报告期内，公司单位生物样本耗用产生收入基本稳定。其中 2022 年单位生物样本耗用产生收入略高，主要由于 2022 年下半年，上海地区突发公共卫生事件的不利影响消除后，公司生物分析业务迅速反弹；同时，由于 2021 年开展的大分子项目在 2022 年进入到样本检测阶段，此阶段对生物样本的投入较稳定，毛利率相对较高，从而使得当年公司单位生物样本耗用产生的收入略高。

综上，报告期内，公司生物样本采集临床研究服务的采购、生物样本的耗用与生物分析服务收入匹配。

经过查阅同行业公司公开披露的信息，目前未有关于生物样本单例采集费用的价格信息。报告期内，上海义逊夫除公司外，其他客户包括苏州方达生物技术有限公司、苏州圣临医药科技有限公司和苏州圣苏新药开发有限公司，其主要类生物样本单例采购费用价格范围在 6,000 元-7,500 元。

公司向上海义逊夫采购该项服务，其主要类生物样本单例采集费用价格范围为 6,800 元-8,000 元，与义逊夫向除公司外其他客户提供同类生物样本单例采集服务价格近似，不存在明显差异。

除上海义逊夫外，公司此类业务的供应商还包括上海迈塔医药科技有限公司和上海甜纹技术服务有限公司。公司向上述两家供应商采购服务，同类样本单例采集费用价格范围为 6,000 元-12,000 元，公司向上海义逊夫采购价格处于该范围内。因此，公司报告期内向上海义逊夫采购服务定价具有公允性。

除上述情况外，发行人采购的技术服务通常定制化程度高，无法通过公开市场查询市场价格或第三方价格，采购价格主要根据实施难度、技术水平要求、服务成本等因素，由双方协商后确定，交易价格公允且具有商业合理性。

二、保荐人、申报会计师核查意见

（一）核查程序

针对上述事项，保荐人、申报会计师执行了以下核查程序：

- 1、获取发行人采购明细表，取得报告期各期采购原材料、技术服务的主要内容、采购数量、单价情况等；
- 2、获取并查阅发行人主要供应商采购合同或报价单；
- 3、访谈发行人采购负责人与财务负责人，了解发行人总体原材料与技术服务采购情况、采购方式、定价方式等；
- 4、对发行人报告期内主要供应商进行访谈，了解公司与主要供应商的交易情况、关联关系等；
- 5、公开渠道查询主要原材料市场价格情况；
- 6、获取公司采集生物样本的进销存明细表。

（二）核查意见

经核查，保荐人、申报会计师认为：

- 1、发行人采购的原材料主要为原辅料、实验室试剂及耗材，色谱柱、SPE板、空MSD板，实验动物，以及参比试剂及标准品四大类，采购方式为从厂家直购或询价后采购，采购价格均系双方协商后确定，价格公允且与市场价格变动趋势一致；
- 2、发行人采购的技术服务定制化程度较高，价格主要根据实施难度、技术水平要求、服务成本等因素，由双方协商后确定，交易价格公允且与市场价格变动趋势一致。

问题 8. 关于销售佣金情况

申报文件及审核问询回复显示，报告期内销售费用中的销售佣金分别为 142.47 万元、405.43 万元、312.50 万元和 125.28 万元，主要系境外子公司 Primera 通过中介服务商 Pharmaceutical Sourcing Partners, Inc.（以下简称“PSP”）获取客户支付的销售佣金，通过 PSP 获取客户的佣金比例为 15%。

请发行人：

（1）说明中介服务商 PSP 的基本情况、与发行人合作历史、是否专门为发行人服务，结合报告期内子公司 Primera 通过 PSP 所获客户收入占比情况说明其业务开展对 PSP 是否构成依赖。

（2）说明销售佣金率的确定依据及公允性，与同行业可比公司是否存在差异及合理性，是否存在通过中介服务商 PSP 进行商业贿赂或利益输送的情形。

请保荐人、申报会计师发表明确意见。

回复：

一、发行人说明

（一）说明中介服务商 **PSP** 的基本情况、与发行人合作历史、是否专门为发行人服务，结合报告期内子公司 **Primera** 通过 **PSP** 所获客户收入占比情况说明其业务开展对 **PSP** 是否构成依赖

1、中介服务商 **PSP** 的基本情况、与发行人合作历史、是否专门为发行人服务

中介服务商 PSP 的基本情况如下：

项目	基本情况
公司名称	Pharmaceutical Sourcing Partners, Inc.
公司员工人数	0-50 人
公司办公地址	美国新泽西州
公司成立时间	2003 年
主营业务	研究试验服务

从 2006 年开始，PSP 开始与发行人进行业务合作，2006-2019 年，PSP 将部

分研究试验外包至发行人处执行，在此阶段发行人为 PSP 的供应商；从 2016 年开始，PSP 开始成为发行人的中介服务商，由 PSP 进行商务拓展和获取订单，Primera 负责项目执行，PSP 按照已获取客户收入的一定比例向 Primera 收取佣金。

经与 PSP 访谈确认，PSP 不专门为发行人服务，亦存在其他服务的客户。

2、报告期内子公司 Primera 通过 PSP 所获客户收入占比情况及其业务开展是否对 PSP 构成依赖

报告期内，子公司 Primera 通过 PSP 所获客户收入及占 Primera 收入比例情况如下：

单位：万元

项目	2023 年 1-6 月	2022 年	2021 年	2020 年
通过 PSP 所获客户收入	889.90	2,273.32	2,811.49	994.37
占 Primera 收入比例	10.39%	13.30%	18.61%	15.48%

报告期内，通过 PSP 所获客户收入占比分别为 15.48%、18.61%、13.30%、10.39%。从 2021 年以来，Primera 持续拓展客户来源，业务量保持上升，通过 PSP 所获客户收入占比持续下降，因此 Primera 的业务开展对 PSP 不构成重大依赖。

Primera 为当地及跨国制药企业提供药物分析服务，通过主动拜访、老客户转介绍、学术会议或展会结识、中介服务商推荐等多种方式拓展客户，对单一获客方式的依赖较小，且随着未来 Primera 收入持续增长及客户收入来源的多元化，通过 PSP 所获客户收入占比有望进一步下降。

（二）说明销售佣金率的确定依据及公允性,与同行业可比公司是否存在差异及合理性，是否存在通过中介服务商 PSP 进行商业贿赂或利益输送的情形

根据 Primera 与 PSP 于 2015 年 9 月签订的合作协议，双方合作期限为 10 年，由 PSP 进行商务拓展和获取订单，Primera 负责项目执行，PSP 按照已获取客户收入的一定比例向 Primera 收取佣金，经测算，报告期内销售佣金率约为 15%。

销售佣金的确定基于双方的商业谈判，同时考虑了当时 Primera 的发展情况、目标市场的开拓难度、中介服务商的市场资源及同行业中介服务商收取的销售佣金率。合作协议签订时，Primera 正处于业务扩张期，亟需多渠道拓展客户来源，

而 PSP 则具有药企客户拓展的专长优势,双方通过协商谈判确定了销售佣金率,双方的业务合作具有真实的商业背景,销售佣金率的确定具有公允性。

通过中介服务商获取客户在生物医药行业较为常见,符合行业惯例,根据公开信息查询,同行业公司收取销售佣金的费率情况如下:

序号	公司简称和股票代码	主营业务	销售佣金费率情况
1	诺唯赞 (688105.SH)	围绕酶、抗原、抗体等功能性蛋白及高分子有机材料进行技术研发和产品开发	诺唯赞在试剂境外销售中亦存在居间商的情形,其 2020 年度平均佣金费率为 21.32%。
2	英诺特 (688253.SH)	POCT 快速诊断产品研发、生产和销售	英诺特为快速打开海外市场借助居间商的资源获取海外客户订单,2020 年英诺特通过居间商实现的销售收入共 34,603.88 万元,支付给居间商的佣金费用 3,446.96 万元,平均佣金费率为 9.96%,对不同客户的佣金费率区间为 3%-14%。
3	凯实生物 (A21695.SZ)	体外诊断仪器及生命科学耗材的定制化开发产品和服务	凯实生物与四家居间服务商签订了居间协议,明确了佣金计提比率在 10%-28.17%之间,不同居间商和不同产品类别佣金计提比率有所不同。 例如,对居间商 Augen Biotech Inc.和 1000 ul 带滤芯(导电)的一次性吸头,按照订单中确定的销售金额支付 10%的佣金费用;对于居间商 Sudnikovich Andrey Valentinovich 和磁棒套,按照订单中确定的销售金额支付 13.79%-28.17%的销售佣金。

经比较,PSP 向发行人收取的销售佣金率约为 15%,与同行业相比不存在显著差异,具有合理性。

根据与 PSP 访谈及书面确认:“Primera 与 PSP 之间的交易不存在不当利益输送、及其他任何不诚实的交易行为。PSP、PSP 的管理人员、经营人员未接受过 Primera 提供的任何形式的商业回扣或金钱或非金钱利益。”综上,不存在通过中介服务商 PSP 进行商业贿赂或利益输送的情形。

二、保荐人、申报会计师核查意见

(一) 核查程序

针对上述事项,保荐人、申报会计师执行了以下核查程序:

1、与 PSP 访谈,确认其基本情况、与发行人合作历史、是否专门为发行人

服务、是否存在商业贿赂或利益输送的情况；

2、获取并查阅 Primera 向 PSP 支付佣金的明细表，了解项目具体情况，测算通过 PSP 获取客户收入占 Primera 收入比例；

3、获取并查阅 Primera 与 PSP 签署的合作协议；

4、查阅同行业公司公开信息披露文件，了解同行业公司通过中介服务商获取客户的情况。

（二）核查意见

经核查，保荐人、申报会计师认为：

1、PSP 与发行人自 2006 年开始业务合作，2006-2019 年，PSP 将部分研究试验外包至发行人处执行，在此阶段发行人为 PSP 的供应商；从 2016 年开始，PSP 开始作为发行人的中介服务商开展合作，PSP 不专门为发行人服务。报告期内，通过 PSP 所获客户收入占比分别为 15.48%、18.61%、13.30%、10.39%，从 2021 年以来，通过 PSP 所获客户收入占比持续下降，因此 Primera 的业务开展对 PSP 不构成重大依赖；

2、销售佣金的确定基于双方的商业谈判，同时考虑了当时 Primera 的发展情况、目标市场的开拓难度、中介服务商的市场资源及同行业中介服务商收取的销售佣金率,与同行业可比公司相比不存在重大差异，具有合理性，不存在通过中介服务商 PSP 进行商业贿赂或利益输送的情形。

问题 9. 关于研发费用核算准确性

申报文件及审核问询回复显示：

（1）发行人以受托研发服务为主业，不设立专职研发部门，参与公司受托研发项目的人员也参与公司内部自研项目，公司按月统计受托研发项目和自研项目工时，月末根据自研项目工时/部门总工时×部门人工成本、制造费用计算出应归属于研发费用的职工薪酬、制造费用。

（2）报告期内，发行人累计研发投入为 5,200.94 万元，研发人员平均薪酬高于可比公司，公司高管邢金松、李浩、刘佳和 Xiaohang Shen 均有相关技术背景。

（3）报告期内，发行人研发项目中包含因客户委托而进行研发立项并开展方法学开发的项目，发行人称，客户委托合同方法学开发、验证部分报价仅为方法学使用费，此类合同均约定“方法学归属熙华”，发行人享有该方法学相关知识产权，方法学开发相关支出计入研发费用具有合理性。

请发行人：

（1）说明研发技术员工工时填报相关内控制度及执行有效性，报告期内公司研发技术人员参与研发、生产项目的工时比例分布情况，是否存在将生产项目工时填报为研发项目工时的情形，是否将主要高管薪酬计入研发费用。

（2）说明公司认为其享有受客户委托研发项目方法学相关知识产权的依据，公司是否为上述相关知识产权申请发明专利，相关研发成果是否具备通用性、后续能否在其他客户中应用以及是否存在实际案例，结合前述情况说明受客户委托研发项目相关支出计入研发费用的合理性。

请保荐人、申报会计师发表明确意见。

回复：

一、发行人说明

(一) 说明研发技术人工工时填报相关内控制度及执行有效性，报告期内公司研发技术人员参与研发、生产项目的工时比例分布情况，是否存在将生产项目工时填报为研发项目工时的情形，是否将主要高管薪酬计入研发费用

1、研发技术人工工时填报相关内控制度及执行有效性

(1) 研发技术人工工时填报相关内控制度

公司制定了《会计核算及会计档案保管制度》《工时操作规程》，且形成建立了完善的工时管理体系。研发与技术人员根据其实际参与的生产项目与自研项目情况填报工时，人员成本按照经审批后的工时在生产项目与自研项目之间进行分摊。

公司在受托研发项目承接及自研项目立项时为每个项目编制唯一识别编号，可在项目编号层面实现受托研发项目和自研项目的区分。研发技术人员每日根据实际参与项目情况、按照项目编号进行工时申报，填报内容包括：工时发生日期、项目类型、项目类别、项目编号、工时数、工作任务内容、备注等。

研发技术人员根据实际开展项目的情况在系统中填写的工时记录后，项目工作小组负责人结合提交人的实际工作情况及项目的整体工时预算，并每周进行审核。

综上所述，公司存在同一员工同时承担研发、生产工作的情况具有合理性，凭借工时管理体系能够将研发与生产工时、研发技术人员与其他岗位人员进行有效区分。

(2) 研发费用中人工成本归集准确性

公司根据《企业会计准则》和《高新技术企业认定管理工作指引》的有关规定，制定了《研发项目管理制度》，明确研发支出的核算范围，按研发项目进行归集和分配。公司根据研发项目及费用类型登记研发费用辅助明细，按项目分别核算各研发项目相关的职工薪酬以及与研发活动有关的设计及试验费、折旧及摊销费用、办公费、水电费、交通费及差旅费等。

研发费中的人工费用，指从事自研项目人员的工资薪金、基本养老保险费、

基本医疗保险费、失业保险费、工伤保险费、生育保险费和住房公积金。针对同时参与受托研发项目及自研项目的人员，财务部门根据经审批后的各项目工时，将其人工成本支出分摊至受托研发项目和自研项目。对于同时参与多个研发项目的人员，财务部门将其人工成本支出根据经审批后的工时表，分摊至多个研发项目中。

公司建立了工时管理体系，研发技术人员根据实际工作情况据实填报受托研发项目工时及自研项目工时。财务部门根据经审批的各受托研发项目和自研项目工时占比将人工成本分配至受托研发项目成本和研发费用。

某受托研发项目直接人工成本=Σ（某员工工资薪金+社保&公积金）*某员工填报的受托研发项目工时合计/（本月某员工申报的工时合计）；

某自研项目直接人工成本=Σ（某员工工资薪金+社保&公积金）*某员工填报的自研项目工时合计/（本月某员工申报的工时合计）

某受托研发项目间接人工成本=总间接人工成本*某受托研发项目申报的直接人工工时合计/Σ当月全部受托研发项目及自研项目直接人工工时合计

某自研项目间接人工成本=总间接人工成本*某自研项目申报的直接人工工时合计/Σ当月全部受托研发项目及自研项目直接人工工时合计

其中，总间接人工成本包括质量保证部、质量控制部、样品管理部、实验动物中心、课题管理部等部门员工的工资薪金及社保、公积金。

公司在项目执行过程中严格依据工时管理体系，将实际发生的人工成本在主营业务成本、研发费用中归集、分配。

（3）同行业可比公司情况

于 2023 年 6 月 30 日，公司与同行业可比公司研发技术人员数量对比情况如下：

单位：人

专业类别	药明康德	康龙化成	美迪西	阳光诺和	熙华检测
研发与技术人员	37,972	17,689	2,710	987	542
公司总人数	41,296	19,733	3,106	1,185	683
研发与技术人员占比	91.95%	89.64%	87.25%	83.29%	79.36%

注：同行业可比公司的生产人员也归入上述“研发与技术人员”。

截至 2023 年 6 月 30 日，公司研发与技术人员占比为 79.36%，略低于同行业可比公司，但差异不大。

公司与同行业可比公司研发费用归集方法对比情况如下：

公司名称	研发费用归集方式
药明康德	未披露
康龙化成	未披露
阳光诺和	根据《企业会计准则》的有关规定，明确研发支出的核算范围，研发费用核算内容主要包括参与项目研发的人员的工资支出、原材料、差旅费、设备调试费、委外研究开发费等与项目研发相关的费用。研发人员工资薪酬方面，按照项目工时比例分摊至研发费用；原材料成本按照月末一次加权平均法、按项目对成本核算对象进行归集、核算。其他费用在费用发生时可直接按项目归集的直接计入项目成本。无法直接归属于某个项目的，期末按照项目工时比例进行分摊。
美迪西	报告期内各期，公司未设立专门的研发部门，参与研发项目的人员并不专职于项目研发，公司根据各部门参与研发项目的人员耗费的研发项目工时计算分摊相关研发项目职工薪酬，公司按月统计受托研发项目和自主研发项目工时，月末根据自主研发项目工时 X 部门人工成本/部门总工时计算得出研发费用的职工薪酬，根据受托研发项目工时 X 部门人工成本/部门总工时计算得出计入成本的职工薪酬。
六合宁远	人工费用为参与研发项目实施的人员所发生的工资及社会保险、福利等支出。根据填报的当月具体负责的研发项目工时，由研发负责人审核确认；人力资源部根据审核后人员工时信息与实际出勤情况进行复核，并归集人员薪酬；财务部根据归集复核后的工时及人员薪酬将其分配进相应的研发项目。发行人对直接参与具体研发项目的人工费用按项目归集，财务人员根据人事部和项目负责人（或研发小组组长）确认的工时表中各项目工时的具体情况，计算分配各项目的人工成本，能够合理区分研发与生产经营的人工成本。

综上，公司建立了研发费用人工成本归集的内部控制制度以及较为完善的工时管理体系，并得到了一贯有效的执行。公司研发技术人员工时填报相关内控制度的设计及执行有效。公司研发费用归集方式与同行业可比公司不存在重大差异。

2、报告期内公司研发技术人员参与研发、生产项目的工时比例分布情况，是否存在将生产项目工时填报为研发项目工时的情形

（1）报告期内公司研发技术人员参与研发、生产项目的工时比例分布情况

年度/期间	研发项目工时占比	生产项目工时占比
2023 年 1-6 月	18.29%	81.71%
2022 年	15.06%	84.94%
2021 年	9.73%	90.27%

年度/期间	研发项目工时占比	生产项目工时占比
2020 年	11.27%	88.73%

根据公司工时制度，项目工时为研发技术人员在实验室中执行目标项目实验所耗用的时间，不包括就机器单纯运转的时间。其中，目标项目包含客户服务项目与内部研发项目。同时，工时操作流程适用的人员包括该公司的所有实验直接相关人员（不包括 QA、QC、实验支持部、行政管理部门等）。

公司的研发项目以提升为客户服务的能力和质量为目标，致力于提升研发成功率、降低客户的研发周期并全面提升服务客户的能力，并积极布局前沿技术，在业务的广度和精度均有所建树。

报告期内，公司研发投入规模及工时占比稳步提升，不断巩固公司在生物分析领域的优势地位；同时，公司亦不断加强原料药与制剂工艺平台、DMPK 平台及数据统计分析平台的建设工作，针对原料药与制剂工艺平台的研发投入持续增加。特别针对原料药与制剂工艺平台，由于近年来市场上制剂业务竞争激烈，公司对此投入较多研发费用。以该平台中的奥美拉唑、艾司奥美拉唑镁和雷贝拉唑钠肠溶片开发为例，目前该研发项目仍在进行中，若研发成功，该项目后续将产生较为可观且稳定的收入。

（2）报告期内公司参与研发项目的研发技术人员薪酬及分布情况

单位：万元

研发工时 区间	2023 年 1-6 月			2022 年度		
	结构占比	计入研发费用薪酬	薪酬占比	结构占比	计入研发费用薪酬	薪酬占比
0-20%	71.60%	178.33	4.05%	76.13%	356.15	4.98%
20%-50%	13.20%	257.76	30.99%	14.19%	371.31	32.84%
50%-100%	15.20%	350.22	82.70%	9.68%	211.73	70.20%
合计	100.00%	786.31	14.74%	100.00%	939.19	9.08%
研发工时 区间	2021 年度			2020 年度		
	结构占比	计入研发费用薪酬	薪酬占比	结构占比	计入研发费用薪酬	薪酬占比
0-20%	84.65%	310.54	4.39%	76.51%	232.22	4.83%
20%-50%	8.71%	253.99	26.87%	18.67%	402.34	29.06%
50%-100%	6.64%	237.98	68.50%	4.82%	93.52	54.76%
合计	100.00%	802.51	10.89%	100.00%	728.08	14.07%

注：1、结构占比=直接参与研发项目人员在该区间内的人员数量/上述人员总数量
2、薪酬占比=参与研发项目人员薪酬中计入研发费用的薪酬金额/上述人员总薪酬（剔除薪酬全部计入成本的主体）

公司研发技术人员存在同时参与多个客户服务项目与内部研发项目的情形。公司直接参与研发项目的研发技术人员薪酬根据员工申报的工时在各项目间进行分配，辅助研发部门的人员薪酬作为间接成本，按直接参与研发项目的研发技术人员在各项目上申报的工时作为基础进行分配。

公司直接参与研发项目的研发技术人员包括生物分析部、制剂与分析部、原料药工艺研发部、数据统计部等；辅助研发部门包括质量保证部、质量控制部、样品管理部、实验动物中心、课题管理部等部门。

报告期内，公司参与研发项目的研发技术人员薪酬占其薪酬总额比例较稳定；研发工时占比主要集中于 0-20%区间，各期人数占比分别为 76.51%、84.65%、76.13%及 71.60%。

研发工时占比位于 50%-100%区间的薪酬在报告期内呈递增趋势，主要系公司在保障生物分析等主要业务发展的基础上，着力推动境内原料药及制剂开发业务，相关研发活动增加所致。

（3）公司不存在将生产项目工时填报为研发项目工时的情形

公司通过独立项目进行成本归集、工时计量、收入确认等核算。公司在受托研发项目承接及自研项目立项时为每个项目编制唯一识别编号，可在项目编号层面实现受托研发项目和自研项目的区分。

研发技术人员每日根据实际参与项目情况、按照项目编号进行工时申报，填报内容包括：工时发生日期、项目类型、项目类别、项目编号、工时数、工作任务内容、备注等。研发技术人员根据实际开展项目的情况在系统中填写的工时记录后，项目工作小组负责人结合提交人的实际工作情况及项目的整体工时预算，并每周进行审核。

综上所述，虽然公司存在同一员工同时承担研发、生产工作的情况具有合理性，但依靠工时管理体系能够将研发与生产工时与研发工时进行有效区分。公司不存在将生产项目工时填报为研发项目工时的情形。

3、主要高管薪酬计入研发费用的情况

报告期内，公司主要高管中，因生物分析部门负责人刘佳（同时担任公司董事、副总经理）一人需要整体统筹公司生物分析业务，其薪酬根据各年/期参与生产项目及研发项目各自的工时比例计算分摊计入研发费用，但金额及占比均较低，明细如下表所示。除此之外，其他高管的薪酬均计入管理费用。

单位：万元

年度/期间	当年/期计入研发项目薪酬	当年/期研发费用总额	占比
2023 年 1-6 月	2.93	1,448.61	0.20%
2022 年	5.48	1,874.01	0.29%
2021 年	6.61	1,731.29	0.38%
2020 年	13.26	1,595.64	0.83%

（二）说明公司认为其享有受客户委托研发项目方法学相关知识产权的依据，公司是否为上述相关知识产权申请发明专利，相关研发成果是否具备通用性、后续能否在其他客户中应用以及是否存在实际案例，结合前述情况说明受客户委托研发项目相关支出计入研发费用的合理性

1、说明公司认为其享有受客户委托研发项目方法学相关知识产权的依据，公司是否为上述相关知识产权申请发明专利

发行人是一家以生物分析、药物分析为核心的医药研发外包服务提供商，致力于为全球制药企业提供高质量、高效率的临床阶段生物分析等研发服务。公司围绕生物分析等领域发展的需求，通过自身多年积累的丰富经验形成了多个领先的核心技术平台及质量管理体系。为应对未来业务发展的需要和当前市场需求，发行人通过自主研发和受托研发两种方式共同建立和完善自身技术体系。

报告期内，公司生物分析平台研发项目中存在可适用于客户研发服务项目的部分，该类项目根据合同约定方法学均归属于发行人，主要系：发行人在接受客户委托时尚未对相关研发活动进行立项并就此浓度的待测物建立方法学，因而需取得相关方法学归属，同时承担相关方法学开发成本，并享有其后其他客户委托同类待测物研发活动时使用该方法学产生的收益。报告期各期，公司因受客户委托研发项目而形成的研发支出分别为 72.83 万元、1.37 万元、7.10 万元及 45.17 万元。

针对发行人此前未建立方法学的受托项目，该类项目是发行人核心技术的重要来源和前端应用，是依托于委托方合同约定的具体药物所开展的个性化研发。由于委托方每一个药物均具有特异性，需要发行人进行个性化的案例研究，仅依靠自主研发形成的技术和方法往往无法完全覆盖各类浓度待测物的药代动力学研究服务需求。因此，发行人在开展受托研发项目的过程中，需要结合具体药物特点进行进一步的技术和方法开发、验证或完善，在解决委托方生物分析需求的同时实现自身技术体系的进一步完善。

同时，根据公司与客户合同约定，方法学归属权通常于报价单中备注写明“方法学归属熙华”、“归属熙华所有，申办方享有方法使用权”等，或明确相关方法学验证报价仅为“方法学使用费”。因而，此类合同执行过程，无需向客户转交方法学技术资料。综上，发行人享有受客户委托研发项目方法学相关知识产权具有合理性。

发行人核心技术主要系生物分析平台的各类适应症下待测物之药代方法学研究、原料药与制剂开发等方法学，包括药代动力学验证方法细节参数、药物工艺开发流程等，一旦申请专利公开，容易被竞争对手在内部研发中参考使用，维权困难，故核心知识产权主要通过专有技术（Know-how）的形式予以保护，因此发行人未为上述相关知识产权申请发明专利。公司上述核心知识产权保护方式符合其技术特点和行业通行做法。

2、相关研发成果是否具备通用性、后续能否在其他客户中应用以及是否存在实际案例

针对公司生物分析业务领域客户委托研发项目，若相关待测物一致、待测物于人体内浓度相近（主要受剂型、规格等影响），其方法学即可应用于后续其他客户项目中。公司所涉受客户委托开发项目研发成果后续产业化应用情况案例具体如下：

序号	在研项目名称	存在后续产业化应用的受客户委托开发项目待测物	委托客户	后续应用客户
1	伊布替尼等抗肿瘤药物临床药代方法学研究	待测物 A	南京先声东元制药有限公司	齐鲁制药有限公司、先声药业有限公司、江西青峰药业有限公司

序号	在研项目名称	存在后续产业化应用的受客户委托开发项目待测物	委托客户	后续应用客户
2	氯维地平等心血管疾病相关药物药代分析方法学研究	待测物 B	四川海思科制药有限公司	宁夏康亚药业股份有限公司
		待测物 C	河北常山生化药业股份有限公司	四川科伦药业股份有限公司、深圳海王医药科技研究院有限公司
3	德谷胰岛素等糖尿病相关药物药代分析方法学研究	待测物 D	通化东宝药业股份有限公司	广东东阳光药业有限公司、北京复星医药科技开发有限公司
4	恩替卡韦等抗病毒、抗菌、抗生素等药物药代分析方法学研究	待测物 E	广州白云山医药集团股份有限公司白云山制药总厂	四川科伦药业股份有限公司、北京格林意锐医药科技有限责任公司、宜昌东阳光长江药业股份有限公司、长春雷允上药业有限公司
5	丙泊酚等精麻类药物药代方法学研究	待测物 F	四川国瑞药业有限公司	海思科医药集团股份有限公司、北京爱康维健医药科技有限公司、四川海思科制药有限公司
		待测物 G	北京易启医药科技有限公司	亚宝药业集团股份有限公司、武汉易嘉技术服务有限公司

3、结合前述情况说明受客户委托研发项目相关支出计入研发费用的合理性

（1）发行人受客户委托研发项目相关支出计入研发费用符合企业会计准则规定

根据《企业会计准则第 6 号——无形资产》及应用指南，企业内部研究开发项目研究阶段的支出，应当于发生时计入当期损益。研究阶段是探索性的，为进一步开发活动进行资料及相关方面的准备，已进行的研究活动将来是否会转入开发、开发后是否会形成无形资产等均具有较大的不确定性。比如，意在获取知识而进行的活动，研究成果或其他知识的应用研究、评价和最终选择，材料、设备、产品、工序、系统或服务替代品的研究，新的或经改进的材料、设备、产品、工序、系统或服务的可能替代品的配制、设计、评价和最终选择等，均属于研究活动。

由上可见，“研发活动”是一项系统性活动，应用研究、评价和最终选择的

工作均属于研究活动。公司接受客户委托研发项目目的主要系开发相关待测物之临床药代动力学研究方法，并在项目完成后，取得对于方法学开发成果的权利，且用来服务于未来不同客户的同类型业务，符合企业会计准则对研发活动的定义，研究阶段支出计入研发费用具有合理性。

（2）发行人受客户委托研发项目相关支出计入研发费用符合“定制化产品相关研发支出的会计处理”相关解释

参考中国证监会《监管规则适用指引——会计类第2号》之“2-8 定制化产品相关研发支出的会计处理”，当设计、研发相关成果归属于企业所有，且按照行业惯例并存在充分证据表明相关成果不仅可用于该合同中的客户，还可用于其他客户，并且预期能够带来经济利益流入，则该部分符合条件的支出按照无形资产准则相关规定进行处理，即资本化计入无形资产或费用化计入研发费用。

公司承接的受客户委托研发项目中涉及新方法和新技术开发、验证或完善的环节形成的相应研发成果包括经过建立、验证和完善过程后确立的新技术和新方法，具体表现形式为研发实践中积累的经验和方法论（Know-how）。该等技术成果皆归属发行人，发行人能控制相关研发成果，且已运用该研发成果服务其他客户，并实际带来经济利益。故发行人受客户委托研发项目相关支出计入研发费用符合“定制化产品研发支出的会计处理”相关解释。

（3）发行人受客户委托研发项目相关支出计入研发费用具有合理性

综上，发行人依据合同及受客户委托研发项目性质享有相关知识产权具有合理性，相关研发成果具备通用性、且部分研发成果已于后续在其他客户中应用。发行人受客户委托研发项目相关支出计入研发费用符合企业会计准则对研发活动的定义、符合“定制化产品研发支出的会计处理”相关解释，研究阶段支出计入研发费用具有合理性。

二、保荐人、申报会计师核查意见

（一）核查程序

针对上述事项，保荐人、申报会计师执行了以下核查程序：

1、获取发行人《会计核算及会计档案保管制度》《工时操作规程》，与发行

人管理层访谈，了解、评价并测试管理层研发与生产工时划分的相关内部控制的设计及执行的有效性；

2、获取并查看发行人研发人员成本和费用归集和分配相关制度；

3、取得报告期各期发行人员工的工时填报明细，及人工成本在研发、生产项目之间进行分配的分摊表，执行重新计算程序与分摊明细情况比对是否一致以核查人工成本的分配过程；

4、查阅公司高管邢金松、李浩、刘佳和 Xiaohang Shen 薪酬成本费用归属，复核刘佳的薪酬计入研发费用是否真实、准确；

5、查阅同行业可比公司招股说明书、定期报告等公开信息，了解同行业可比公司研发费用归集方法，并与发行人的会计政策进行对比，分析是否具有重大或异常偏差；

6、查阅受客户委托研发项目的相关合同条款及相关研发活动实质，确认相关研发成果归属权，了解相关知识产权是否有专利保护；

7、查阅受客户委托研发项目研发内容明细，并与公司相关委托项目后其他客户对相关研发成果的应用情况进行比对确认；

8、查阅《企业会计准则第 6 号——无形资产》《监管规则适用指引——会计类第 2 号》等有关研发活动、研发费用计量相关规定及指引，分析发行人受客户委托研发项目相关支出计入研发费用的合理性。

（二）核查意见

经核查，保荐人、申报会计师认为：

1、发行人研发技术人员工时填报相关内控制度的设计及执行有效；发行人有关研发技术人员参与研发、生产项目的工时比例分布情况合理，不存在将生产项目工时填报为研发项目工时的情形；主要高管中刘佳的薪酬存在计入研发费用的情况，其薪酬于生产、研发之间的分配情况合理；

2、发行人生物分析业务存在受客户委托研发项目，自身依据合同约定及受客户委托研发项目性质享有相关知识产权具有合理性，相关研发成果具备通用性、且部分研发成果已于后续在其他客户中应用。发行人受客户委托研发项目相关支

出仅在公司能够取得方法学开发成果且可应用于其他客户服务时计入研发费用，相关会计处理符合《企业会计准则》对研发活动的定义、符合“定制化产品研发支出的会计处理”相关解释，研究阶段支出计入研发费用具有合理性。

问题 10. 关于应收账款坏账准备计提充分性

申报文件及审核问询回复显示：

（1）报告期各期末，发行人应收账款账龄 1 年以内占应收账款余额比分别为 77.1%、87.9%、77.8%、76.6%，明显低于可比药明康德、康龙化成和美迪西，且账龄 1 年以上的应收账款坏账准备计提比例要低于同行业可比公司平均水平。

（2）报告期内，发行人通常要求客户在发票开具后 1 个月以内回款，截至 2023 年 6 月末，公司账龄在一年以上的逾期应收账款为 2,013.41 万元，公司未对应收账款计提单项计提坏账准备。

请发行人：

（1）说明公司 1 年以上的长账龄应收账款金额占比高于同行业可比公司、坏账准备计提比例低于同行业可比公司的原因及合理性，相关坏账准备计提是否充分、谨慎。

（2）说明报告期内公司是否存在应收账款因长期无法收回核销的情形，报告期末长账龄应收账款长期未收回的原因，是否存在需单项计提坏账准备情形。

请保荐人、申报会计师发表明确意见。

回复：

一、发行人说明

（一）说明公司 1 年以上的长账龄应收账款金额占比高于同行业可比公司、坏账准备计提比例低于同行业可比公司的原因及合理性，相关坏账准备计提是否充分、谨慎。

1、公司应收账款账龄结构与同行业可比公司的比较情况

公司应收账款账龄结构与同行业可比公司的比较情况如下：

公司名称	账龄	2023 年 6 月 30 日	2022 年 12 月 31 日	2021 年 12 月 31 日	2020 年 12 月 31 日
药明康德	1 年以内	92.3%	93.9%	94.6%	94.6%
	1-2 年	5.1%	4.1%	4.1%	4.7%
	2-3 年	1.8%	1.5%	0.9%	0.3%

公司名称	账龄	2023 年 6 月 30 日	2022 年 12 月 31 日	2021 年 12 月 31 日	2020 年 12 月 31 日
	3-4 年	0.8%	0.5%	0.4%	0.4%
	4 年以上	-	-	-	-
康龙化成	1 年以内	95.6%	97.5%	96.2%	96.5%
	1-2 年	2.8%	1.1%	2.2%	2.0%
	2-3 年	0.7%	0.7%	0.9%	1.0%
	3-4 年	0.3%	0.3%	0.7%	0.4%
	4 年以上	0.5%	0.4%	0.04%	0.01%
阳光诺和	1 年以内	60.8%	55.0%	66.1%	82.6%
	1-2 年	19.0%	31.5%	28.3%	13.0%
	2-3 年	16.3%	11.7%	4.5%	1.3%
	3-4 年	2.8%	1.2%	0.3%	1.7%
	4 年以上	1.1%	0.6%	0.8%	1.4%
美迪西	1 年以内	92.9%	89.0%	84.4%	79.1%
	1-2 年	4.1%	6.0%	9.2%	14.2%
	2-3 年	1.6%	2.8%	4.2%	3.5%
	3-4 年	0.8%	1.4%	1.8%	0.7%
	4 年以上	0.5%	0.7%	0.3%	5.4%
平均值	1 年以内	85.4%	83.9%	85.3%	88.2%
	1-2 年	7.8%	10.7%	11.0%	8.5%
	2-3 年	5.1%	4.2%	2.6%	1.5%
	3-4 年	1.2%	0.9%	0.8%	0.8%
	4 年以上	0.7%	0.4%	0.3%	1.7%
熙华检测	1 年以内	76.6%	77.8%	87.9%	77.1%
	1-2 年	16.1%	14.7%	4.2%	16.3%
	2-3 年	3.5%	1.5%	6.6%	5.4%
	3-4 年	1.2%	4.8%	0.6%	1.2%
	4 年以上	2.7%	1.2%	0.9%	0.1%

由上表可知，公司应收账款账龄大部分分布在 1 年以内和 1-2 年，公司 1 年以上的应收账款金额占比高于药明康德、康龙化成和美迪西，但与阳光诺和相比，除 2020 年末相比较外，其余年度均低于阳光诺和。

报告期内，公司 1 年以上的长账龄应收账款金额占比高于同行业可比公司，

主要系公司各板块业务规模持续扩大，且由于部分创新药生物分析项目的持续周期较长，收款节点间隔亦较长。由于业务规模扩大速度较快，公司与部分客户结算不及时，导致公司收款亦有延迟，因此出现部分长账龄应收款项。公司现已对收款流程进行了优化，逐步加强对客户的款项催收管理。

报告期各期末，公司 1 年以上的长账龄应收账款的主要客户情况如下：

2023 年 6 月 30 日

序号	公司名称	1 年以上的长账龄应收账款金额	客户情况
1	杭州嘉因生物科技有限公司	5,187,167.72	基因治疗领域知名公司
2	长春金赛药业有限责任公司	1,894,092.92	上市公司
3	北京双鹭药业股份有限公司	1,106,912.31	上市公司
4	东莞市东阳光生物药研发有限公司	991,141.12	上市公司
5	天境生物科技（上海）有限公司	931,949.45	上市公司

2022 年 12 月 31 日

序号	公司名称	1 年以上的长账龄应收账款金额	客户情况
1	国信医药科技（北京）有限公司	2,411,284.97	CRO 领域知名公司
2	齐鲁制药有限公司	2,379,544.94	中国医药工业十强企业
3	杭州嘉因生物科技有限公司	1,410,415.50	基因治疗领域知名公司
4	北京双鹭药业股份有限公司	1,106,856.91	上市公司
5	长春金赛药业有限责任公司	755,973.54	上市公司

2021 年 12 月 31 日

序号	公司名称	1 年以上的长账龄应收账款金额	客户情况
1	齐鲁制药有限公司	2,221,534.88	上市公司
2	北京双鹭药业股份有限公司	975,211.34	上市公司
3	四川科伦博泰生物医药股份有限公司	830,288.40	上市公司
4	江苏康禾生物制药有限公司	684,740.47	抗肿瘤药领域知名公司
5	江苏恒瑞医药股份有限公司	611,471.11	上市公司

2020 年 12 月 31 日

序号	公司名称	1年以上的长账龄应收账款金额	客户情况
1	齐鲁制药有限公司	3,231,194.05	上市公司
2	正大天晴药业集团股份有限公司	1,444,925.37	上市公司
3	珠海市丽珠单抗生物技术有限公司	1,092,523.42	上市公司
4	北京双鹭药业股份有限公司	965,295.11	上市公司
5	江西青峰药业有限公司	807,395.98	中国医药工业百强企业

公司 1 年以上的长账龄应收账款的主要客户多为上市公司或知名非上市公司（如齐鲁制药等），公司目前未发现这些公司存在经营困难等情况。公司现已对收款流程进行了优化，逐步加强对客户的款项催收，预期因客户出现经营困难导致长账龄应收账款无法回收的风险较低。

2、公司应收账款坏账准备计提比例与同行业可比公司的比较情况

公司名称	账龄	2023 年 6 月 30 日	2022 年 12 月 31 日	2021 年 12 月 31 日	2020 年 12 月 31 日
康龙化成	1 年以内	0.76%	1.20%	0.79%	0.65%
	1-2 年	31.88%	37.88%	30.18%	48.64%
	2-3 年	100.00%	100.00%	100.00%	100.00%
	3-4 年	100.00%	100.00%	100.00%	100.00%
	4-5 年	100.00%	100.00%	100.00%	100.00%
	5 年以上	100.00%	100.00%	100.00%	100.00%
美迪西	1 年以内	5.00%	5.00%	5.00%	5.00%
	1-2 年	10.00%	10.00%	10.00%	10.00%
	2-3 年	20.00%	20.00%	20.00%	20.00%
	3-4 年	50.00%	50.00%	50.00%	50.00%
	4-5 年	80.00%	80.00%	80.00%	80.00%
	5 年以上	100.00%	100.00%	100.00%	100.00%
阳光诺和	1 年以内	5.00%	5.00%	5.00%	5.00%
	1-2 年	10.00%	10.00%	10.00%	10.00%
	2-3 年	30.00%	30.00%	30.00%	30.00%
	3-4 年	50.00%	50.00%	50.00%	50.00%
	4-5 年	80.00%	80.00%	80.00%	80.00%
	5 年以上	100.00%	100.00%	100.00%	100.00%

公司名称	账龄	2023 年 6 月 30 日	2022 年 12 月 31 日	2021 年 12 月 31 日	2020 年 12 月 31 日
熙华检测	1 年以内	2.80%	2.91%	2.84%	3.09%
	1-2 年	12.87%	11.72%	8.50%	11.08%
	2-3 年	20.80%	20.80%	23.10%	39.66%
	3-4 年	46.10%	46.10%	50.00%	50.00%
	4-5 年	100.00%	100.00%	100.00%	100.00%
	5 年以上	100.00%	100.00%	100.00%	100.00%
药明康德 (注)	综 合 预 期 信 用 损 失 率	3.17%	2.61%	2.17%	2.07%
康龙化成		3.23%	2.97%	3.04%	3.07%
阳光诺和		12.21%	10.59%	8.32%	7.83%
美迪西		6.21%	6.95%	7.21%	11.36%
平均值		6.21%	5.78%	5.18%	6.08%
熙华检测		8.16%	7.69%	5.52%	6.98%

注：药明康德未披露各账龄各自预期信用损失率的信息，因此仅使用应收账款综合预期信用损失率进行对比。

报告期内，公司基于每年末自身对整体经济形势及上游客户的预期情况，及时通过前瞻性考虑对预期信用损失率进行调整以反映当年的最新变化情况。若将公司对境内客户的应收账款按可比公司阳光诺和和美迪西的平均预期信用损失率计提，将公司对境外客户的应收账款按可比公司康龙化成的预期信用损失率计提后，模拟情况如下：

公司对境内客户的应收账款情况如下：

单位：人民币万元

账龄	2023 年 6 月 30 日	2022 年 12 月 31 日	2021 年 12 月 31 日	2020 年 12 月 31 日
1 年以内	3,122.71	3,436.04	3,599.59	2,312.84
1-2 年	1,228.21	1,260.10	318.18	943.56
2-3 年	298.65	134.42	503.73	251.54
3-4 年	98.87	419.46	42.55	67.84
4-5 年	129.67	35.91	67.84	4.97
5 年以上	101.27	67.84	-	-
预期信用 损失率	2023 年 6 月 30 日	2022 年 12 月 31 日	2021 年 12 月 31 日	2020 年 12 月 31 日
1 年以内	5.00%	5.00%	5.00%	5.00%
1-2 年	10.00%	10.00%	10.00%	10.00%

2-3 年	25.00%	25.00%	25.00%	25.00%
3-4 年	50.00%	50.00%	50.00%	50.00%
4-5 年	80.00%	80.00%	80.00%	80.00%
5 年以上	100.00%	100.00%	100.00%	100.00%
模拟后坏账准备合计	608.06	637.71	413.27	310.78

公司对境外客户的应收账款情况如下：

单位：人民币万元

账龄	2023 年 6 月 30 日	2022 年 12 月 31 日	2021 年 12 月 31 日	2020 年 12 月 31 日
1 年以内	3,453.31	3,401.22	3,143.44	2,227.23
1-2 年	156.74	30.57	-	17.79
2-3 年	-	-	-	64.02
预期信用损失率	2023 年 6 月 30 日	2022 年 12 月 31 日	2021 年 12 月 31 日	2020 年 12 月 31 日
1 年以内	0.76%	1.20%	0.79%	0.65%
1-2 年	31.88%	37.88%	30.18%	48.64%
2-3 年	100.00%	100.00%	100.00%	100.00%
模拟后坏账准备合计	76.21	52.39	24.83	87.15

若将公司对境内客户的应收账款按可比公司阳光诺和和美迪西的平均预期信用损失率计提，将公司对境外客户的应收账款按可比公司康龙化成的预期信用损失率计提后，报告期各期公司坏账准备金额分别为 397.93 万元、438.10 万元、690.10 万元及 684.27 万元，与公司目前各期已计提的坏账准备金额差异为-12.90 万元、14.40 万元、14.63 万元及-16.64 万元，整体差异较小。

综上，公司各年度各账龄段应收账款坏账准备计提水平均处于同行业可比公司中的适中水平，且综合预期信用损失率远高于药明康德、康龙化成，与美迪西、阳光诺和差异不大，亦高于行业平均水平。公司相关坏账准备计提充分、谨慎。

（二）说明报告期内公司是否存在应收账款因长期无法收回核销的情形，报告期末长账龄应收账款长期未收回的原因，是否存在需单项计提坏账准备情形。

1、报告期内公司存在应收账款因长期无法收回核销的情形

报告期内，公司 2023 年 1-6 月和 2021 年发生应收账款核销的情形，主要系子公司 Primera Analytical Solutions Corporation 的少量客户存在进入破产清算阶段，公司将对其应收账款进行了核销，具体如下：

2023 年 1-6 月

单位：万元

序号	公司名称	应收账款核销金额	已计提的坏账准备	主要情况
1	Ultra Tab Laboratories	21.47	20.76	客户进入破产清算阶段

2021 年

单位：万元

序号	公司名称	应收账款核销金额	已计提的坏账准备	主要情况
1	Alan Laboratories, Inc 等 17 家	86.79	86.79	客户进入破产清算阶段

2、报告期末长账龄应收账款长期未收回的原因

报告期内各期末，公司账龄 1 年以上的应收账款金额前五大的项目及其主要情况具体如下：

2023 年 6 月 30 日

单位：万元

序号	项目号	公司名称	账龄 1 年以上的应收账款余额合计	主要情况
1	XHSK-21080	杭州嘉因生物科技有限公司	518.72	项目已于 2023 年完成结算，付款事宜进行中
2	XHSK-20171110-223	齐鲁制药有限公司	219.66	客户之前漏付款项，已于 2023 年 7 月付款 96.28 万元，其余款项正在安排支付
3	XHSK-19070	北京双鹭药业股份有限公司	110.69	项目已于 2023 年完成结算，付款事宜进行中
4	XHSK-21044	东莞市东阳光生物药研发有限公司	99.11	款项已于 2023 年 9 月全额收回

序号	项目号	公司名称	账龄 1 年以上的 应收账款余额 合计	主要情况
5	XHSK-21122	长春金赛药业有限 责任公司	88.20	款项已于 2023 年 7 月全 额收回

注：应收账款期后回款统计截至 2023 年 9 月 30 日。

2022 年 12 月 31 日

单位：万元

序号	项目号	公司名称	账龄 1 年以上的 应收账款余额 合计	主要情况
1	XHSK-20004	国信医药科技（北 京）有限公司	241.13	款项已于 2023 年 1 月全 额收回
2	XHSK-20171110-2 23	齐鲁制药有限公司	219.66	客户之前漏付款项，已于 2023 年 7 月付款 96.28 万 元，其余款项正在安排支 付
3	XHSK-21080	杭州嘉因生物科技 有限公司	141.04	项目已于 2023 年完成结 算，付款事宜进行中
4	XHSK-19070	北京双鹭药业股份 有限公司	97.52	项目已于 2023 年完成结 算，付款事宜进行中
5	XHSK-20161114-0 52	江苏康禾生物制药 有限公司	68.47	该项目涉及客户的政府 补助，正在申请中

注：应收账款期后回款统计截至 2023 年 9 月 30 日。

2021 年 12 月 31 日

单位：万元

序号	项目号	公司名称	账龄 1 年以上的 应收账款余额 合计	主要情况
1	XHSK-20171110-22 3	齐鲁制药有限公 司	219.66	客户之前漏付款项，已于 2023 年 7 月付款 96.28 万 元，其余款项正在安排支 付
2	XHSK-19070	北京双鹭药业股 份有限公司	97.52	项目已于 2023 年完成结 算，付款事宜进行中
3	XHSK-19067	四川科伦博泰生 物医药股份有限 公司	83.03	款项已于 2022 年 8 月全 额收回
4	XHSK-20161114-05 2	江苏康禾生物制 药有限公司	68.47	该项目涉及客户的政府 补助，正在申请中
5	XHSK-19134	北京灵德医药科 技有限公司	51.36	未到收款节点，项目中间 有过暂停，现已恢复

注：应收账款期后回款统计截至 2023 年 9 月 30 日。

2020 年 12 月 31 日

单位：万元

序号	项目号	公司名称	账龄 1 年以上的应收账款余额合计	主要情况
1	XHSK-20171110-223	齐鲁制药有限公司	219.66	客户之前漏付款项，已于 2023 年 7 月付款 96.28 万元，其余款项正在安排支付
2	XHSK-19070	北京双鹭药业股份有限公司	96.53	项目已于 2023 年完成结算，付款事宜进行中
3	XHSK-20180925-163	正大天晴药业集团股份有限公司	95.70	款项已于 2021 年 10 月全额收回
4	XHSK-20171211-238	江西青峰药业有限公司	80.74	款项已于 2021 年 1 月全额收回
5	XHSK-20161114-052	江苏康禾生物制药有限公司	68.47	该项目涉及客户的政府补助，正在申请中

注：应收账款期后回款统计截至 2023 年 9 月 30 日。

3、是否存在需单项计提坏账准备情形

公司单项计提应收账款坏账准备的标准系对信用风险显著不同的应收款项单项评价信用风险，其中“信用风险显著不同”包含的情形包括与对方存在争议或涉及诉讼、仲裁的应收款项，已有明显迹象表明债务人很可能无法履行还款义务的应收款项等。

报告期各期末，公司对应收账款余额进行信用风险评估，考虑可能发生的违约风险，结合项目执行情况、客户情况、争议及诉讼情况等因素确认是否存在客观证据表明应收账款中存在信用风险显著不同需要单项计提坏账准备的情形，并根据评估结果对预计全部或部分无法收回的款项，单独计提坏账准备。

经评估，报告期各期末，公司不存在应该单项计提坏账准备的应收账款，该政策在报告期内执行具有一贯性。

二、保荐人、申报会计师核查意见

（一）核查程序

针对上述事项，保荐人、申报会计师执行了以下核查程序：

1、获取发行人应收款项管理台账，检查各期末逾期账款的金额、占比、期后回款情况，并追踪至相关具体项目；

2、了解发行人对应收账款单项计提坏账准备的标准。检查发行人披露的会计政策，判断发行人对应收账款单项计提坏账准备的标准在报告期内执行是否具

有一贯性，是否存在应当单项计提而未单项计提的情形；

3、了解发行人各期末不同账龄应收账款预期信用损失率的确定依据；

4、检查公司应收账款账龄结构的准确性；

5、根据公开信息查阅同行业可比公司的年报、半年报或招股说明书，比较发行人不同账龄组合坏账准备计提比例与同行业可比公司，是否存在较大差异，判断公司应收账款坏账准备计提政策是否谨慎。

（二）核查意见

经核查，保荐人、申报会计师认为：

1、发行人自身 1 年以上的长账龄应收账款金额占比高于同行业可比公司，主要系公司各板块业务规模持续扩大，且由于部分创新药生物分析项目的持续周期较长，收款节点间隔亦较长。由于业务规模扩大速度较快，公司与部分客户结算不及时，导致公司收款亦有延迟。坏账准备计提比例低于同行业可比公司的原因具有合理性，发行人相关坏账准备计提充分、谨慎；

2、报告期内发行人存在应收账款因长期无法收回核销的情形，报告期末长账龄应收账款长期未收回的原因具有合理性。发行人不存在需单项计提坏账准备情形。

问题 11. 关于预付实验动物采购款的合理性

申报文件及审核问询回复显示：

（1）发行人预付来宾市新桂生物科技有限公司实验动物采购金额 3,553.75 万元，计划采购 1,500 只食蟹猴，交付时间为 2023 年-2024 年，2021 至 2023 年上半年公司因 DMPK 业务需要实际领用食蟹猴数量分别为 49 只、71 只和 7 只。报告期内，食蟹猴价格波动较大。

（2）保荐人、申报会计师未充分说明针对公司预付款项至新桂生物后的资金流转的核查情况。

请发行人：

（1）说明公司预付大额资金超出实际业务需求大量采购食蟹猴的原因及合理性。

（2）说明采购并使用相关实验动物的合法合规性，发行人业务对试验动物采购渠道的依赖度，相关实验动物供应商资质取得、养殖情况，发行人采购食蟹猴价格的公允性，与市场价格的比较情况。

请保荐人、发行人律师、申报会计师发表明确意见，说明发行人预付款项至新桂生物后资金的具体流转情况，是否存在通过预付供应商款项进行体外资金循环的情形。

回复：

一、发行人说明

（一）说明公司预付大额资金超出实际业务需求大量采购食蟹猴的原因及合理性

近年来，生物医药研发项目的数量持续增加、研发节奏不断加快，同时药物研发的结构也发生较大的变化，大分子药物、基因药物占比不断提升。而大分子药物、基因药物的作用机制相较于小分子药物更加复杂，临床前研究会优先选用与人类具有相似分子靶标和信号转导途径的实验动物以降低实验风险。非人灵长类动物因与人类亲缘关系较近而获得青睐，尤其以食蟹猴为代表。食蟹猴与抗体

药物的组织交叉反应率远高于其他动物，对药物的反应性与人类更接近，市场对食蟹猴的需求快速提升。

另一方面，国内实验用猴的生产能力有限，加上实验用猴的繁育周期相较于其他动物而言较长，短期内难以显著增加供给量，因此呈现食蟹猴市场供应较为紧张的局面，且价格持续上涨。由于食蟹猴是从事临床前 CRO 企业的核心资源之一且近年价格持续上涨，大型 CRO 企业会通过收购猴场或者支付大额预付款等方式与猴场达成战略合作，以确保其业务经营过程中食蟹猴的长期稳定供应。

基于上述背景，为了保证供应体系的稳定以支持公司 DMPK 业务持续稳定开展，发行人向来宾市新桂生物科技有限公司（下称“新桂生物”）预付 3,553.75 万元用于采购 1,500 只食蟹猴。该等预付款对于发行人而言可以提前锁定食蟹猴价格及供应量，对于新桂生物而言可以提前获得货款用于猴场生产建设（猴场的建设周期长、初期投入大），是一种双赢的业务合作模式。发行人与新桂生物签署合同及相关背景情况如下：

（1）苏州熙华和新桂生物于 2021 年 7 月及 11 月分别签订食蟹猴采购合同，约定苏州熙华共计向新桂生物采购 1,500 只食蟹猴，并提前预付货款，合同约定的交货时间为 2022 年 6 月 30 日前交付 500 只、2023 年全年交付 1,000 只。因当时食蟹猴市场需求量快速增长但供给严重不足，市场价格波动较大，双方预期新桂生物将于合同签订后短时间内取得实验动物生产许可证，故发行人希望以大额预付的方式锁定采购数量和价格、为 DMPK 业务随后两年的快速发展提供充足保障；

（2）因新桂生物未能如期取得实验动物生产许可证、无法按期向苏州熙华交货，双方于 2022 年 11 月签署补充协议，将交货时间变更为 2023 年 12 月 31 日前交付 500 只、2023 年 1 月 1 日至 2024 年 12 月 31 日交付 1,000 只；

（3）新桂生物直至 2023 年 10 月方才取得实验动物生产许可证，随后双方于 2023 年 11 月另行签署补充协议，约定将 1,500 只食蟹猴的交货时间变更为 2023 年 10 月至 2033 年 10 月，在此期间新桂生物应按照苏州熙华的订单需求发货。此次双方将合同交付期限延长至取得实验动物生产许可证之日起后 10 年，系考虑到市场发展情况存在不确定性，发行人希望将合同期限延长以降低风险。

由此可见，发行人预付大额资金系为了保证 DMPK 业务持续稳定开展；发行人预付采购食蟹猴数量高于其实际用量有其历史原因，发行人预付大额资金采购食蟹猴具有合理性。

（二）说明采购并使用相关实验动物的合法合规性，发行人业务对试验动物采购渠道的依赖度，相关实验动物供应商资质取得、养殖情况，发行人采购食蟹猴价格的公允性，与市场价格比较情况

1、采购并使用相关实验动物的合法合规性

（1）采购实验动物的合法合规性

根据《中华人民共和国野生动物保护法》，因科学研究、人工繁育、公众展示展演、文物保护或者其他特殊情况，需要出售、购买、利用国家重点保护野生动物及其制品的，应当经省、自治区、直辖市人民政府野生动物保护主管部门批准，并按照规定取得和使用专用标识，保证可追溯，但国务院对批准机关另有规定的除外。

根据国家林业和草原局、农业农村部颁布的《国家重点保护野生动物名录》，食蟹猴属于国家重点保护的二级野生动物。报告期内，苏州熙华采购食蟹猴均已取得省级林业主管部门关于同意购买及出售野生动物的行政许可，发行人所使用的其他实验动物均不属于野生动物。

因此，发行人采购实验动物已取得必要的许可。

（2）使用实验动物的合法合规性

根据《实验动物管理条例》《实验动物许可证管理办法（试行）》等有关规定，实验动物使用许可证适用于使用实验动物及相关产品进行科学研究和实验的组织和个人；未取得实验动物使用许可证的单位，或者使用的实验动物及相关产品来自未取得生产许可证的单位或质量不合格的，所进行的动物实验结果不予承认。

经核查，苏州熙华已取得江苏省科学技术厅核发的《实验动物使用许可证》，许可证的适用范围包括犬、猴、小鼠、大鼠、豚鼠、兔，有效期限自 2021 年 3 月 26 日至 2026 年 3 月 25 日。

根据江苏省科学技术厅出具的《证明》、发行人的说明，报告期内，苏州熙

华不存在因违反实验动物相关规定而受到行政处罚的情形。

因此，发行人使用实验动物已取得必要的许可。

2、发行人业务对试验动物采购渠道的依赖度

报告期内，发行人按需定采，根据客户动物实验需求采购合适数量的动物用于实验，能够满足实验需求。发行人在选择实验动物供应商时，通常会综合考虑实验动物的价格、质量等级、种类等因素。此外，对于实验用猴而言，考虑到近年来实验用猴的市场需求持续紧张，发行人在遴选实验用猴供应商时亦会基于未来双方的合作长期性、供应商实验用猴的库存数量以及稳定性等因素，选择合适的供应商。

报告期内发行人除实验兔外的每种实验动物的供应商数量均不少于 3 家，而实验兔供应商可替代性较强且发行人采购需求不高，因此发行人不存在仅依赖单一采购渠道的情形。

3、相关实验动物供应商资质取得、养殖情况

根据《中华人民共和国野生动物保护法》《中华人民共和国陆生野生动物保护实施条例》《国家重点保护野生动物驯养繁殖许可证管理办法》的有关规定，人工繁育国家重点保护野生动物实行许可制度，人工繁育国家重点保护野生动物的，应当经省、自治区、直辖市人民政府野生动物保护主管部门批准，取得人工繁育许可证；从事驯养繁殖野生动物的单位和个人必须取得《国家重点保护野生动物驯养繁殖许可证》，没有取得《国家重点保护野生动物驯养繁殖许可证》的单位和个人，不得从事野生动物驯养繁殖活动。

根据《实验动物管理条例》《实验动物许可证管理办法（试行）》的有关规定，实验动物生产许可证，适用于从事实验动物及相关产品保种、繁育、生产、供应、运输及有关商业性经营的组织和个人，由各省、自治区、直辖市科技厅（科委）印制、发放和管理；未取得实验动物生产许可证的单位不得从事实验动物生产、经营活动。

报告期内，公司采购及领用消耗的实验用动物主要用于 DMPK 业务，实验动物品种包括食蟹猴、鼠、兔、比格犬等，实验动物供应商均已取得实验动物生产许可证，且食蟹猴供应商还持有国家重点保护野生动物驯养繁殖许可。发行人

实验动物供应商的资质取得及养殖情况具体如下：

序号	供应商名称	供应品种	养殖情况	实验动物生产许可证	国家重点保护野生动物驯养繁殖许可
1	来宾市新桂生物科技有限公司	食蟹猴	现养殖食蟹猴约 6,000 只	已取得	已取得
2	广西雄森灵长类实验动物养殖开发有限公司	食蟹猴	现养殖食蟹猴约 28,000 只	已取得	已取得
3	永福县康顺生物科技有限公司	食蟹猴	现养殖食蟹猴约 3,000 只	已取得	已取得
4	广西桂东灵长类开发实验有限公司	食蟹猴	现养殖食蟹猴约 8,000 只	已取得	已取得
5	广西河池德恒生物科技有限公司	食蟹猴	现养殖食蟹猴约 3,000 只	已取得	已取得
6	上海吉辉实验动物饲养有限公司	鼠	库存实验用大小鼠等动物约 10 万只	已取得	不适用
7	浙江维通利华实验动物技术有限公司	鼠	国际知名实验动物供应商 Charles River 的在华子公司	已取得	不适用
8	北京维通利华实验动物技术有限公司	鼠	同上	已取得	不适用
9	斯贝福（苏州）生物技术有限公司	鼠	常规保种和供应的实验动物常规大、小鼠品系达 50 余种	已取得	不适用
10	江苏集萃药康生物科技股份有限公司	鼠	科创板上市公司，2020 年小鼠模型销售数量约 60 万只	已取得	不适用
11	广州赛业百沐生物科技有限公司	鼠	大、小鼠种群规模超过 40 万只	已取得	不适用
12	邳州市东方养殖有限公司	兔	国内兔养殖基地和亚洲 SPF 级实验动物养殖基地	已取得	不适用
13	江苏玛斯生物技术有限公司	比格犬	知名实验比格犬生产商	已取得	不适用
14	北京玛斯生物技术有限公司	比格犬	同上	已取得	不适用
15	上海交大农生实验实习场有限公司	比格犬	养殖实验动物比格犬、新西兰兔及猪种（包括小型猪）等	已取得	不适用
16	扬州四方实验动物科技有限公司	比格犬	合格实验用犬年出栏量上千只	已取得	不适用

综上，发行人的实验动物供应商均已取得必要资质，其养殖情况足以覆盖公司业务需求。

4、发行人采购食蟹猴价格的公允性，与市场价格比较情况

发行人开展动物实验的主体为苏州熙华，其向各供应商采购实验用猴的价格主要受合同签订时间、实验用猴性别、实验用猴品质要求等因素影响。报告期内，苏州熙华采购食蟹猴的具体情况如下：

项目	2023 年 1-6 月	2022 年	2021 年
采购总金额（万元）	-	680.74	328.20
采购总数量（只）	-	131	80
采购平均单价（万元/只）	-	5.20	4.10

注 1：报告期内，发行人向来宾市新桂生物科技有限公司采购的食蟹猴尚未交货

注 2：发行人于 2023 年上半年未采购实验用猴

经查询同行业可比公司上海益诺思生物科技股份有限公司（下称“益诺思”）、澎立生物医药技术（上海）股份有限公司（下称“澎立生物”）申请首发上市相关文件的公开披露内容，该等公司采购实验用猴平均单价情况如下：

单位：万元/只

可比公司	2023 年 1-6 月平均单价	2022 年平均单价	2021 年平均单价
益诺思	12.21	10.78	5.53
澎立生物	-	13.85	5.51
发行人	-	5.20	4.10

注 1：益诺思实验用猴采购价格包含了食蟹猴、恒河猴等猴种

注 2：澎立生物于 2023 年上半年未采购实验用猴

发行人 2021 年食蟹猴的平均采购单价与可比公司益诺思及澎立生物无明显差异；2022 年，发行人采购食蟹猴平均单价大幅低于益诺思及澎立生物的主要原因如下：

从 2020 年底开始，公司开始筹划开展 DMPK 业务，并同步开始寻找和接洽食蟹猴供应商，最终于 2021 年 7 月与新桂生物确立了长期合作关系，并签订食蟹猴采购合同。新桂生物原计划于 2022 年上半年取得实验动物生产许可证后开始向公司供应食蟹猴，但随后因实验动物生产许可证的报批流程比预期更慢，故无法在合同约定的期限内进行交付。考虑到自 2021 年下半年开始食蟹猴供应价格逐步走高、供应量收紧，为避免因逾期交付给公司造成损失，新桂生物于 2021 年底介绍广西雄森灵长类实验动物养殖开发有限公司、永福县康顺生物科技有限公司向公司供应食蟹猴，以确保公司 2022 年的食蟹猴供应量及供应价格持续稳定，因此公司 2022 年向广西雄森灵长类实验动物养殖开发有限公司、永福县康

顺生物科技有限公司采购的食蟹猴价格系按照各方 2021 年商谈时的市场价格确定。据此，公司 2022 年食蟹猴的采购定价基础为上一年度的市场价格，采购价格合理、公允。

（三）说明发行人预付款项至新桂生物后资金的具体流转情况，是否存在通过预付供应商款项进行体外资金循环的情形

经核查，预付款项至新桂生物后的资金流转情况如下：

项目	类别	金额（万元）
资金流入	熙华检测预付账款	3,553.75
	其他资金流入	3,340.52
	预付款项后至 2023 年 6 月末资金流入合计	6,894.27
资金流出	建筑工程款	2,458.80
	猴舍材料费	918.95
	员工工资及社保	321.54
	购买猴款	276.89
	租金、押金和水电	189.80
	猴饲料款	140.78
	试剂费及检测费	97.86
	其他猴厂日常支出	50.49
	以上小计	4,455.12
	往来款	588.00
	投资款	450.00
	服务费	159.58
	其他资金流出	639.99
	预付款项后至 2023 年 6 月末资金流出合计	6,292.69

因此，公司的预付账款主要用于建筑工程款、猴舍材料费、购买猴款和员工工资和社保等日常生产经营事项，大额资金流转对象与公司的主要客户、供应商、员工、股东不存在关联关系。新桂生物已出具《关于与上海熙华检测技术服务股份有限公司不存在关联关系的声明》。经核查，公司不存在通过向新桂生物预付供应商款项进行体外资金循环的情况。

二、保荐人、发行人律师、申报会计师核查意见

（一）核查程序

针对上述事项，保荐人、发行人律师和申报会计师执行了以下核查程序：

- 1、查阅发行人与新桂生物签署的食蟹猴采购合同及相关补充协议，对新桂生物进行访谈并了解交易背景；
- 2、查阅苏州熙华的实验动物使用许可证以及报告期内省级林业主管部门关于同意购买及出售野生动物的行政许可批文，查阅江苏省科学技术厅出具的合规证明；
- 3、查阅苏州熙华与实验动物供应商签署的采购合同以及供应商的营业执照、实验动物生产许可、国家重点野生动物驯养繁殖许可等资质文件，向发行人了解相关供应商养殖情况并进行公开查询；取得食蟹猴供应商关于其养殖规模的说明；
- 4、公开渠道查询可比公司的食蟹猴采购价格，并与发行人的采购价格进行比较；
- 5、访谈广西雄森灵长类实验动物养殖开发有限公司、永福县康顺生物科技有限公司，了解该等供应商与发行人的合作情况；
- 6、获取并核查了新桂生物自发行人预付款项转入至 2023 年 6 月末的银行流水，并将其与发行人主要客户、供应商、员工、股东清单进行比对。

（二）核查意见

经核查，保荐人、发行人律师和申报会计师认为：

- 1、发行人预付大额资金系为了保证 DMPK 业务持续稳定开展；发行人预付采购食蟹猴数量高于其实际用量有其历史原因，发行人预付大额资金采购食蟹猴具有合理性；
- 2、发行人采购并使用相关实验动物已取得必要的资质许可，合法合规；发行人对实验动物采购渠道不存在单一依赖的情形；发行人实验动物供应商均具备其开展生产经营所需的资质，其养殖规模能够覆盖发行人的业务需求；发行人采购食蟹猴价格公允；
- 3、发行人不存在通过预付新桂生物款项进行体外资金循环的情形。

保荐人总体意见

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

（本页无正文，系《上海熙华检测技术服务股份有限公司首次公开发行股票并在创业板上市申请文件的第二轮审核问询函之回复报告》之盖章页）

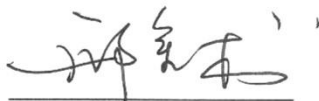


上海熙华检测技术服务股份有限公司

2023 年 12 月 7 日

发行人董事长声明

本人已认真阅读上海熙华检测技术服务股份有限公司首次公开发行股票并在创业板上市申请文件的第二轮审核问询函之回复报告的全部内容，确认审核问询函回复报告内容真实、准确、完整，不存在虚假记载、误导性陈述或重大遗漏。

法定代表人、董事长： 

邢金松



上海熙华检测技术服务股份有限公司

2023 年 12 月 7 日

（本页无正文，系《上海熙华检测技术服务股份有限公司首次公开发行股票并在创业板上市申请文件的第二轮审核问询函之回复报告》之签章页）

保荐代表人：



周 游



彭 博

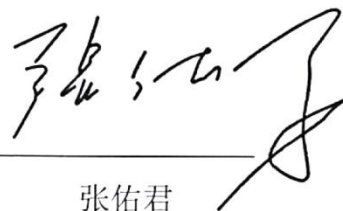


2023年 12 月 07 日

保荐机构（主承销商）董事长声明

本人已认真阅读上海熙华检测技术服务股份有限公司首次公开发行股票并在创业板上市申请文件的第二轮审核问询函之回复报告的全部内容，了解报告涉及问题的核查过程、本公司的内核和风险控制流程，确认本公司按照勤勉尽责原则履行核查程序，问询函回复报告不存在虚假记载、误导性陈述或者重大遗漏，并对上述文件的真实性、准确性、完整性、及时性承担相应法律责任。

保荐机构董事长：


张佑君

