关于和元生物技术（上海）股份有限公司首次公开发行股票并在科创板上市申请文件的审核问询函的回复

保荐机构（主承销商）

海通证券股份有限公司
HAITONG SECURITIES CO., LTD.

（上海市广东路689号）

上海证券交易所：

贵所于 2021 年 7 月 5 日出具的上证科审（审核）[2021]373 号《关于和元生物技术（上海）股份有限公司首次公开发行股票并在科创板上市申请文件的审核问询函》（以下简称“问询函”）已收悉。和元生物技术（上海）股份有限公司（以下简称“和元生物”、“发行人”或“公司”）与海通证券股份有限公司（以下简称“保荐机构”）、上海市金茂律师事务所（以下简称“发行人律师”）、天健会计师事务所（特殊普通合伙）（以下简称“申报会计师”）等相关方已就问询函中提到的问题进行了逐项落实并回复，并对申请文件进行了相应的补充。

本问询函回复中所使用的术语、名称、缩略语，除特别说明者外，与其在招股说明书中的含义相同。

类别	字体
问询函所列问题	黑体（加粗）
问询函问题回复、中介机构核查意见	宋体（不加粗）
招股说明书内容的修改和补充；更新 2021 年半年度财务数据对回复内容的修改和补充	**楷体（加粗）**

目 录

目 录.....2
一、关于发行人股权结构、董监高等基本情况.....3
问题1：关于一致行动人.....3
二、关于发行人技术.....5
问题2：关于核心技术.....5
问题3：关于研发投入.....31
问题4：关于核心技术人员.....46
三、关于发行人业务.....52
问题5：关于主要产品及服务.....52
问题6：关于 IND-CMC 服务.....63
问题7：关于行业发展情况.....66
问题8：关于行业竞争格局.....80
问题9：关于发行人客户.....92
问题10：关于基因治疗和伦理问题.....104
问题11：关于销售模式.....113
问题12：关于采购模式.....115
问题13：关于生产设备.....139
四、关于公司治理与独立性.....143
问题14：关于转让艾迪斯股权.....143
五、关于财务会计信息与管理层分析.....172
问题15：关于营业收入.....173
问题16：关于营业成本和毛利率.....201
问题17：关于期间费用.....211
问题18：关于应收账款.....216
问题19：关于存货.....226
问题20：关于在建工程及长期待摊费用.....231
保荐机构总体核查意见.....239

一、关于发行人股权结构、董监高等基本情况

问题 1：关于一致行动人

根据申报材料，郭龙位于 2013 年入股发行人，目前仍持有发行人 1.81%的股权。2017 年6 月，潘讴东与公司核心团队成员签订一致行动协议，包含郭龙位。2020 年4 月8 日，郭龙位离任，退出一致行动人范围。

请发行人说明：（1）郭龙位在公司业务中发挥的作用，离职对公司的影响；（2）郭龙位虽离职但仍持有公司股权，退出一致行动的原因。

问题回复：

一、发行人说明：

（一）郭龙位在公司业务中发挥的作用，离职对公司的影响

1、郭龙位在公司业务发挥的作用及一致行动情况

郭龙位于 2013 年 6 月加入和元有限，系和元有限早期团队成员之一。加入和元有限前，郭龙位从事过医药公司的日常运营工作，具备相关管理经验，因此主要负责公司设立初期的投融资对接、经营团队引入等日常运营事务。

2013 年 11 月，郭龙位任和元有限董事；2014 年 8 月，郭龙位不再担任和元有限董事；2016 年 2 月，郭龙位从和元有限离职。

2014 年 1 月，潘讴东将其持有的和元有限 5%的股权作价 5 万元转让给郭龙位，郭龙位自此成为发行人股东；2015 年 9 月，和元有限着手筹划股份改制及新三板挂牌等事项。为巩固公司控制权，早期团队成员王富杰、夏清梅、殷珊、杨兴林、额日贺、祖勇、郭龙位与实际控制人潘讴东签署了一致行动协议，郭龙位自此成为潘讴东的一致行动人。

2020 年 4 月，鉴于郭龙位已从发行人离职多年，不再从事医药相关业务且无意继续参与公司经营决策，经潘讴东与郭龙位友好协商，郭龙位退出了实际控制人潘讴东的一致行动人范围。

2、郭龙位的离职对公司不构成重大不利影响

郭龙位在和元有限设立初期参与公司日常运营事务，并于 2016 年 2 月从和

元有限离职，其离职对发行人不构成重大不利影响。具体如下：

公司治理方面，自郭龙位于 2014 年 8 月起辞去公司董事后，和元有限在较短时间内即完成新董事的补选，和元有限董事会和公司运营未受到影响。报告期内，发行人不断完善公司治理，持续健全独立董事制度、董事会秘书制度等一系列公司治理制度，郭龙位离职未对发行人公司治理产生不利影响。

业务技术方面，郭龙位负责公司早期的日常运营，不参与技术研发工作，不参与战略布局和业务拓展；且在其于 2016 年 2 月离职后，发行人 CRO/CDMO 业务布局逐步成型并在报告期内快速发展。因此，郭龙位离职对发行人的业务经营、技术研发不构成重大不利影响。

业务潜在竞争方面，郭龙位自和元有限离职后主要从事环保及生态科技领域相关工作，与发行人主营业务差异显著，不构成潜在竞争关系。

综上所述，郭龙位离职对公司不构成重大不利影响。

（二）郭龙位虽离职但仍持有公司股权，退出一致行动的原因

1、郭龙位看好公司所处行业及业务发展前景，选择继续持有公司股权

郭龙位入职和元有限时系公司创立初期，实际控制人潘讴东本着激励早期团队的目的，转让部分股权予郭龙位。潘讴东未与郭龙位签署离职后强制回购股份等相关约定，其所持公司股份系完全由其个人自行处置。郭龙位从和元有限离职后，由于看好公司发展前景而持有公司股票至今，股份权属清晰稳定。

2、郭龙位离职多年且无意继续参与经营决策，故退出一致行动

2015 年 9 月，郭龙位与实际控制人潘讴东及其他团队成员共同签署了一致行动协议，成为潘讴东的一致行动人。

2016 年 2 月，郭龙位从公司离职；同时自愿继续持有公司股份，但仅以股东身份在股东大会上参与公司重大事项的决策，而不再参与公司的经营管理。出于个人对潘讴东的信任和支持，郭龙位自愿继续作为潘讴东的一致行动人，并在公司重大事项决策上与潘讴东保持一致。

2020 年 4 月，鉴于郭龙位已从发行人离职多年，不再从事医药相关业务且无意继续参与公司经营决策，经潘讴东与郭龙位友好协商，郭龙位退出了实际控

制人潘讴东的一致行动人范围。

二、关于发行人技术

问题 2：关于核心技术

2.1 根据招股说明书，公司核心技术分为两大类集群：基因治疗载体开发技术；基因治疗载体生产工艺及质控技术，均为自主研发形成。

请发行人说明：（1）结合与同行业公司的对比情况、公司核心技术在解决基因治疗载体开发、工艺、大规模生产等方面的瓶颈中发挥的作用，进一步说明公司核心技术的先进性；（2）除专利外，公司核心技术是否存在较多的技术诀窍（know-how），若存在请进一步说明公司采取的保护措施；（3）基因治疗载体开发是否受到第三方知识产权的限制，如常用的 AAV 载体相关知识产权（血清型）是否为少数公司掌握或垄断，对公司相关业务发展的影响。

问题回复：

一、发行人说明：

（一）结合与同行业公司的对比情况、公司核心技术在解决基因治疗载体开发、工艺、大规模生产等方面的瓶颈中发挥的作用，进一步说明公司核心技术的先进性

1、与同行业公司的核心技术或技术平台对比情况

发行人核心技术与同行业公司的比较情况如下：

核心技术		Lonza	Oxford BioMedica	Catalent	无锡生基	金斯瑞	博腾生物	发行人
载体开发技术	载体改造方面	未披露	慢病毒载体平台：第三代慢病毒载体	未披露	通过收购 OXGENE，优化病毒递送系统	未披露	AAV：针对 AAV3 的改造取得科研成果	慢病毒载体平台：第四代慢病毒载体；可控慢病毒包装系统； AAV：AAV 元件优化、VP 蛋白优化
	新载体发现方面	AAV： Anc-AAV 病毒载体筛选技术平台，完成 AAV 体内筛选	未披露	未披露	未披露	未披露	基于 AAV2 的新血清型分子进化和筛选	慢病毒：>8 种慢病毒胞膜蛋白改造 AAV：AAVneo 基于百亿丰度 AAV 库体内筛选 ADV：新型大容量腺病毒的研发 非病毒载体：外泌体载体开发
基因治疗载体生产工艺及质控技术	可大规模生产的基因治疗载体种类	≧5 种：质粒、腺相关病毒、慢病毒、腺病毒，溶瘤病毒（具体种类未披露）	≧4 种：质粒、腺相关病毒、慢病毒、腺病毒	≧6 种：质粒、腺相关病毒，慢病毒，腺病毒，溶瘤疱疹病毒，逆转录病毒	≧5 种：质粒、慢病毒、腺相关病毒、溶瘤单纯疱疹病毒、溶瘤腺病毒	≧3 种：质粒、慢病毒、腺相关病毒	≧6 种：质粒、慢病毒、腺相关病毒、溶瘤病毒、逆转录病毒和腺病毒等	≧8 种：质粒、慢病毒、腺相关病毒、腺病毒、溶瘤疱疹病毒、溶瘤腺病毒、溶瘤痘苗病毒、溶瘤水泡性口炎病毒
	质粒工艺方面	未披露	未披露	TSE-BSE free 工艺开发与优化；一次性生产技术，50L 发酵规模	为客户提供病毒载体质粒现货产品	未披露	研究级、GMP-like 质粒制备，工程批、GMP 质粒生产	质粒 75L 大规模制备；微环 DNA 质粒的大规模 GMP 生产；
	能够开展大规模培养的细胞	≧3 种：HEK293、HeLa、sf9 昆虫细胞	未披露	≧3 种：HEK293、sf9 昆虫细胞、BHK 细胞	≧2 种：HEK293 或昆虫细胞；	≧1 种：powerS-293T、HEK293	≧1 种：293T、293F；	≧3 种：多种 293 生产细胞株（293A、293T、HEK293）、Vero、Hela；

核心技术		Lonza	Oxford BioMedica	Catalent	无锡生基	金斯瑞	博腾生物	发行人
	细胞驯化	未披露	自主知识产权的可放大慢病毒培养细胞系	未披露	授权明确的 293 细胞及昆虫细胞	PowerSTM-293T	未披露	授权明确的 293 细胞及自主驯化的 293 细胞
	拥有的细胞培养工艺	常规贴壁和悬浮工艺；分别基于 HEK293、HeLa 细胞、sf9 昆虫细胞系的生产工艺	TRiP 系统：贴壁与悬浮培养；LentiStable 平台；SecNuc 系统：低残留宿主 DNA 培养系统	贴壁细胞工厂，固定床培养，悬浮培养；	贴壁培养（滚瓶、细胞工厂等），3D 培养（固定床，微载体，中空纤维等），悬浮细胞培养	悬浮和贴壁培养工艺的慢病毒生产；	悬浮培养、贴壁培养	贴壁细胞培养（细胞工厂、微载体、固定床、滚瓶）、无血清细胞悬浮培养
	悬浮细胞培养规模	最大可至 50L-2000L AAV 生产；HEK293 的悬浮工艺	200L 的无血清悬浮液生产工艺	200L、400L、800L 悬浮细胞培养能力	50-200L，**拥有 1000L 能力**	200 L 悬浮培养	200 L 悬浮培养	50L-200L，拥有 500L 能力
	大规模质粒转染工艺	用于瞬时转染的基于专有克隆的技术	未披露	悬浮系统中的三质粒瞬转技术	未披露	质粒瞬转技术	未披露	三质粒、四质粒瞬转技术
	下游纯化工艺	采用一次性技术，以节省成本，同时降低产品交叉污染的潜在风险	SecNuc 清除残留 DNA；TRiP System 适用于慢病毒、AAV 、ADV	柱层析与膜层析技术；切向流、中空纤维、深层过滤，低速、超速离心技术；	离子交换层析、亲和层析、分子筛、混合床等	采用封闭式半自动分装设备，确保无菌灌装	半自动无菌灌装系统	离子交换层析、亲和层析、分子筛等层析技术和切向流超滤技术，稳定实现多种病毒的下游纯化；
	质量控制	由 6 人组成的全球专业基因治疗监管团队，平均拥有 10 年以上的	采用监管机构认可的分析方法，确保批次合规放行	符合 FDA、EMA 要求的质量管理体系（ICH Q2 (R1), 欧洲与美国药典）	完善的质量控制体系，生产过程严格监控与放行，并提供完备、可追溯的 CMC	达到或超过慢病毒质量表征领域的行业标准；遵循中国药典 (ChP）技术指南	未披露	符合 FDA、NMPA 要求的质量管理体系；开发胰蛋白酶残留检测（TryplE 检测）、PEI 残留检测技术等，参

核心技术		Lonza	Oxford BioMedica	Catalent	无锡生基	金斯瑞	博腾生物	发行人
		行业经验			原始记录，符合中、美、欧 cGMP 生产管理体系要求	9101、ICH Q2 和美国药典 (USP）通则		与 WHO 国际质粒标准品检定工作；累计开发超过 230 个检测技术方法
	项目执行能力	超过 120 个工艺开发项目经验，250L 工艺开发规模；50-2000L cGMP 生产；；为 Kymriah、Yescarta 等提供细胞治疗 GMP 生产服务	7 个独立的洁净室；2 个细胞工厂和单用途 200L、1,000 升生物反应器；为已上市 CAR-T 产品 Kymriah 提供慢病毒载体的生产	拥有超过 90 个 cGMP 级别的 AAV 生产项目经验。累计超过 50,000L 的 HEK293 瞬转悬浮培养经验，累计超过 4000L 的 HEK293 悬浮培养经验，具有超过 50 个 iCELLis Bioreactor 500 的生产经验	无锡 GMP 生产基地 13,000 平方米；**截至 2021 年上半年，美国开展 22 个 I 期、16 个 II/III 期项目，中国开展 12 个临床前和 I 期、2 个 II/III 期项目**	两条独立生产线；提供 5L-150L 不同规模的质粒生产，满足研发、小试、中试等各个阶段的生产需求；多个不同应用质粒 CMC 和临床 GMP 生产经验；**截至 2021 年上半年，>50 个质粒 CMC 项目，>20 个病毒载体 CMC 项目**	基地建筑面积约 5000 平方米；**截至 2021 年上半年，已完成 7 个项目，新签 9 个订单，执行中项目 14 个**	7,000 平方米 GMP 生产平台，质粒生产线 1 条、病毒载体生产线 3 条、CAR-T 细胞生产线 2 条；截至 2021 年 **8 月 20** 日，完成 ≧ 200 批次病毒生产与放行，其中 IND-CMC 项目≧ 34 个，临床 I-II 期项目≧6 个；有中美双报经验。

注：同行业公司技术资料来源于其公司公告、官方网站等渠道。

2、公司核心技术在解决基因治疗载体开发、工艺、大规模生产等方面的瓶颈中发挥的作用

基因治疗载体开发、工艺、大规模生产方面的主要技术瓶颈包括：①开发更高效、更安全、更低剂量的基因治疗载体；②发掘或改造新的病毒或非病毒基因治疗载体；③基因治疗载体的大规模制备工艺和质量控制。针对基因治疗载体相关的技术瓶颈，公司核心技术发挥的作用如下：

（1）针对开发更高效、更安全、更低剂量的基因治疗载体

1）基因治疗载体效果的影响因素及难点

减少临床用量、降低应用成本、提高安全性与可及性是基因治疗药物开发的重要目标，其实现要求开发出载体靶向性、感染效率和基因表达能力更优的基因治疗载体，该等性能则主要取决于包括载体衣壳、胞膜、骨架蛋白和载体基因组等在内的载体结构优化以及大片段基因的递送系统设计。

现有基因治疗行业技术路线下，载体结构及递送系统的优化均为难点。

2）发行人相关核心技术及解决方案

发行人与基因治疗载体结构及容量相关的核心技术，已全面覆盖慢病毒、腺相关病毒等多种病毒的改造，能够有效提升基因载体的感染能力、安全性，提高基因表达能力，主要包括：

①慢病毒载体研发

目前，发行人拥有 8 种以上的新型慢病毒胞膜蛋白改造技术、新型可控慢病毒载体构建和包装技术等前沿技术，并针对慢病毒的产量、感染性、安全性、非整合属性开展多项先导研究。

A. 围绕提高慢病毒感染效率，发行人通过开发新的胞膜蛋白（如 Cocal virus Cocal G、Chandipura virus CNV-G、nCov-S）、研究膜蛋白对慢病毒感染的影响等方式，综合改造慢病毒以提升对靶细胞的感染能力。在临床级基因治疗载体的研发中，发行人放行的多批次慢病毒可实现对 T 细胞等免疫细胞的高效感染，感染 MOI 为 0.5-2，优于行业普遍的 0.5-10。

B. 围绕提高慢病毒基因表达能力，发行人开展了 WPRE 优化、启动子序列

优化、环状或非编码 RNA 表达优化等多种基因表达优化工作，提高以慢病毒为研究工具或基因治疗工具的应用效果。

C. 围绕提高慢病毒安全性，发行人针对慢病毒的随机整合特性研究和开发了非整合慢病毒系统，并通过开发“第四代”慢病毒系统，最大程度降低慢病毒的致病性，提升慢病毒的安全性。

②腺相关病毒载体研发

腺相关病毒是临床基因治疗的核心载体之一。目前，发行人已针对其开展超过 12 个技术方向的研究，旨在通过改变衣壳蛋白比例、定向改造 AAV 血清型等方式，提高 AAV 的感染能力、靶向性、基因表达能力，具体包括：

A. 围绕提高腺相关病毒感染能力，发行人通过 VP2 蛋白修饰、衣壳蛋白比例调整、结合外泌体的腺相关病毒嵌合体研发、AAV 血清型改造等开展工作，系统提升 AAV 对细胞的感染能力。

B. 围绕提高腺相关病毒靶向性，发行人主要借助针对 AAV 的定向改造或大规模文库筛选，寻找具有组织靶向感染能力的 AAV，目前已在心脏、肺、消化系统等多个器官中开发出多个突变的靶向性 AAV 载体并开展验证。

C. 围绕提高腺相关病毒基因表达能力和特异性，发行人通过测试、改造、优化载体元件，如 polyA、启动子、WPRE 等，提升基因在细胞内的表达水平。此外，发行人通过开发、优化特异性启动子，提升 AAV 在特定细胞内的表达能力。

D. 围绕提升腺相关病毒的基因承载容量，完成大片段 DNA 的体内递送，发行人通过 WPRE 缩短、启动子缩短等方式减少 AAV 自身基因长度，不断提高携带基因的能力；同时，发行人基于对双载体或多载体共同表达的理解，开发了 Split AAV 等病毒包装系统，为大基因片段的临床治疗打下基础。

③腺病毒载体的研发

A. 发行人通过启动子优化、转座子结合等多种方式，提升腺病毒的表达能力；通过改造腺病毒的纤突 Fiber，提升腺病毒的感染特异性；

B. 发行人通过改造腺病毒基因片段，致力于开发大容量的腺病毒包装系统，

有望获得基因承载容量超过 10kb 的新型基因治疗载体。

（2）针对发掘或改造新的病毒或非病毒基因治疗载体

1）新型病毒载体和非病毒载体的需求及难点

基因治疗临床应用的复杂性决定了对于病毒载体的多样化需求，主要的需求方向包括：①靶向性更好的新型病毒载体；②突破生理屏障如血脑屏障、血睾屏障的新型病毒载体；③更低免疫原性、低临床不良反应的新型载体；④更高感染效率的新型载体等。此外，非病毒基因载体也是基因治疗技术发展方向之一。

新型病毒和非病毒载体的发掘具有创新性和探索性，技术难度较大。

2）发行人相关核心技术及解决方法

发行人拥有多项载体筛选和改造技术，具备丰富的开发经验，可以有效支撑对新型载体的探索发掘。

①基于新型腺相关病毒载体文库的筛选和发现

发行人主要通过对腺相关病毒的衣壳蛋白进行突变和功能筛选，寻找新型腺相关病毒载体。基于多年病毒开发经验，发行人依托自主开发的病毒肽段文库、Shuffle 文库、随机突变文库等多条技术路线，建立了用于新型基因治疗腺相关病毒载体发现的 AAVneo 技术系统，获得了数个、丰度高达十亿-百亿级、随机突变血清型的新型腺相关病毒载体库，在细胞水平、啮齿类动物和非人灵长类动物水平开展新型腺相关病毒的筛选工作。

②其他病毒或非病毒基因治疗载体的开发

除腺相关病毒以外，发行人亦布局大容量腺病毒载体、逆转录病毒载体等的定向进化和开发，并借助已有开发经验自主开展病毒感染测试，选择新的病毒载体；在非病毒基因治疗载体方面，发行人布局外泌体的改造和药物递送研究、脂质体及类病毒颗粒的早期研究等，储备下一代载体开发技术。

（3）针对基因治疗载体的大规模制备工艺和质量控制

1）大规模制备工艺和质量控制的技术难点

基因治疗载体的大规模生产工艺是基因治疗技术最大难点之一，对于药物开

发成功有重要影响。与实验室级别基因治疗载体的生产制备相比，临床级工业化载体制备在质粒生产和纯化、生产细胞的大规模培养、质粒转染、病毒产品下游纯化等工艺和产品质量检测方法的开发等方面差异巨大，难度显著更高。

具体而言，基因治疗载体的生产和质量控制的技术难点主要体现在：①工艺方面，质粒、细胞、病毒的大规模转染、培养和纯化过程高度复杂，其工艺开发的考量要素繁多、难控、可参考经验少；②质量方面，由于病毒自身特性复杂，如空壳病毒的干扰、病毒感染效率差异大等，针对病毒的大规模质量检测方法开发难度大，而高稳定性、精确性的质量检测方法才能够确保工艺成功开发和 GMP 生产顺利进行；③工业化生产方面，从小试工艺、中试工艺到 GMP 生产工艺的放大过程中需要处理一系列基于微生物发酵、培养、反应、收获及纯化环节，带来了较高的复杂性和不确定性。

上述方面构成了基因治疗药物开发的重大技术瓶颈。

2）发行人相关核心技术及解决方案

大规模制备工艺和质量控制的技术难点涵盖工艺开发、GMP 生产、质量控制等基因治疗药物生产的各个环节，发行人依托已形成并不断深化的两大核心技术集群，从如下四个方向取得成效：

①结合基础研发的病毒产量提升技术

提高病毒产量是大规模生产的重要目标，其核心为病毒高产工艺的开发。发行人基于前述病毒载体结构改造、包装技术和优化等技术，已在慢病毒、腺相关病毒上提升产量。在慢病毒方面，发行人通过改造病毒包装使用的穿梭载体及辅助载体（慢病毒 5’LTR 的 U3 区域优化、VSVG 的优化等）、改造病毒包装所用的细胞，提升慢病毒产量；在腺相关病毒方面，发行人通过改造包装细胞、开发新的腺相关病毒包装系统、优化改造现有腺相关病毒的血清型质粒及目的基因质粒等方式，提升腺相关病毒产量。

②先进工艺开发理念提升基因治疗载体生产效率

工艺开发理念奠定工艺开发的整体性和全局性，涉及关键质量属性（CQA）和关键工艺参数（CPP）的开发、优化和配合，能够优化工艺开发的效率以及病毒大规模生产的稳定性和产率，属于技术诀窍 Know-how。

发行人整合了国际主流的高通量筛选技术（HTPD）和实验设计模型（DoE），基于制药生产所要求的“质量源于设计（QbD）理念”要求，实现生产工艺的稳定可靠。工艺开发过程中，发行人依据其在基因治疗载体方面的工艺开发经验和先验知识，首先通过风险评估方法识别工艺相关的 CQA，然后评估工艺参数对 CQA 影响的风险等级，根据风险评分标准对不同的工艺参数采用不同的开发和优化策略。对于 CPP，采用 DoE 的方法进行优化，并制定 CPP 的操作空间，确保放大生产的工艺稳健性。

先进的工艺开发理念，确保发行人在工艺设计的源头即融入质量控制设计，以快速、高效、灵活解决基因治疗载体生产中的各种问题。截至本回复出具之日，发行人根据工艺开发理念已完成超过 130 个工艺开发报告，运行超过 90 个项目，在工艺技术的复杂性、全面性和大规模生产适应性上均持续提升。

③关键工艺的开发和放大技术推动大规模生产

A. 质粒产品的 GMP 生产工艺

质粒是重要的重组病毒载体中间体，也是重要的非病毒基因治疗载体之一。虽然质粒的 GMP 生产工艺相对成熟，但其高密度大规模生产仍有挑战。发行人通过对溶氧、搅拌转数、补料、诱导重组等关键参数优化，实现了高密度大肠杆菌发酵，为质粒大规模生产工艺的优化提供了重要支撑。发行人目前已通过运行超过 50 批质粒 GMP 的放大生产，积累了大量 Know-how 经验，实现发酵规模最高达 75L，单批次纯化后产量最高达 7g 质粒，超螺旋比例＞90%，宿主 DNA 残留＜2 μg/mg，满足国内外质量标准。

B. 用于基因治疗载体生产的大规模细胞培养技术

基因治疗的核心在于载体制备，而载体制备的核心在于细胞培养，因此，大规模细胞培养技术是病毒载体大规模生产的核心，也是基因治疗 CDMO 服务的重要竞争力来源。但是，相比于抗体等传统药物，基因治疗由于病毒载体种类繁杂且所需的生产细胞类型迥异、产业经验稀缺，对于多样化大规模细胞培养技术提出了更高要求，为病毒载体 GMP 生产和质量管理带来较大挑战。针对此，发行人已开发出多种细胞的大规模培养工艺，能够为载体的生产提供细胞系的多种选择和培养经验。具体如下：

a. 多类型生产细胞培养能力

不同病毒适配的生产细胞不同，例如慢病毒使用 293T 细胞生产、腺相关病毒使用 HEK293 细胞生产、溶瘤痘苗病毒使用 Vero 或 Hela 细胞生产、溶瘤疱疹病毒使用 Vero 细胞生产等。发行人目前已拥有 293A、293T、HEK293 等多种 293 生产细胞株、Vero 生产细胞株、Hela 细胞株的培养能力，能够满足多种病毒的多样化生产需求。同时，发行人在高密度悬浮细胞培养工艺方面积极探索，使用灌流培养，悬浮 293 细胞密度最高可达 3E+07 cells/ml，远高于常规细胞培养的 5E+06 cells/ml 密度，从源头提升单位体积细胞培养的病毒产量。

b. 基于 HEK293 细胞的高产细胞驯化工艺

高产细胞株的驯化能够提高单位细胞的病毒产量。发行人基于 HEK293 细胞系，持续推进高产细胞驯化工作，已开发单克隆细胞筛选技术，同时推进培养方式与培养基的优化与适应，完成了 293 悬浮细胞的培养基驯化与筛选。基于该悬浮培养工艺，慢病毒载体平均产量达 1E+07TU/mL（最高可达 2E+07 TU/ml），腺病毒平均产量达 1E+11 VP/mL（最高可达 2E+11 VP/ml），多种腺相关病毒平均达 1~2E11 vg/mL（最高可达 3E+11 VP/ml），已达到与贴壁工艺的同等水平。驯化的多种 HEK293 细胞系产量均比常规生产细胞系提升产量超 30%，并在持续驯化改进中。

c. 多种细胞培养工艺能力

多种细胞培养工艺能力满足基因治疗所需的各种病毒载体制备，是开展大规模生产的关键。发行人目前已拥有多种细胞培养工艺，包括贴壁细胞工厂、贴壁微载体生产、基于固定床反应器的细胞培养、基于滚瓶的细胞培养以及多种细胞的悬浮细胞培养等工艺，满足多种产品的工艺开发和生产需求。

同时，在全面的细胞培养工艺基础上，发行人在贴壁细胞培养和悬浮细胞培养两大工艺方向不断深挖：在贴壁细胞培养工艺方面，发行人为突破传统贴壁细胞工厂或滚瓶工艺难以放大、染菌风险高的挑战，开展基于固定床生物反应器的贴壁培养工艺开发和优化工作，已经达到可封闭式培养、产量接近细胞工厂、可放大至 600 m2 的大规模培养的水平；在悬浮细胞培养工艺方面，发行人通过核心技术集群的攻关，已拥有了腺相关病毒、慢病毒、腺病毒的大规模悬浮培养工

艺，将单位产量提升至贴壁工艺的同等水平。

d. 无血清细胞培养工艺技术

传统细胞培养依赖血清培养基提供营养，但血清残留对下游工艺和以及病毒载体临床应用的安全性构成隐患，因此全球领先的病毒生产工艺逐步使用无血清细胞培养。发行人基于临床应用需要和高规格生产要求，不断致力于无外源杂质、成分清晰的无血清细胞培养工艺体系的开发和应用。目前，发行人超过 30%的基因治疗载体生产采用无血清悬浮/贴壁细胞培养工艺，溶瘤腺病毒和腺相关病毒生产均采用无血清细胞培养工艺技术。

C．用于大规模悬浮细胞生产病毒的质粒转染技术

主流重组病毒载体生产工艺路线下，病毒的产生取决于编码病毒元件的质粒在生产细胞中的表达情况，且病毒生产通常选用多种质粒共同转染，故而多种生产所需质粒对生产细胞的均匀转染决定了病毒生产的稳定性和得率，尤其在超过 200L 的大规模悬浮细胞培养中更为重要。发行人基于磷酸钙转染、阳离子聚合物转染等转染技术，优化了质粒转染过程中的关键工艺参数，并发明了用于实现磷酸钙转染和阳离子聚合物法转染的装置方法，用于大规模转染。目前已稳定实现 200L 以内的悬浮大规模细胞培养中的质粒转染，其稳定性和效率可满足腺相关病毒和慢病毒的生产。

D．全封闭、自动化下游纯化工艺

在病毒载体生产过程中，上游细胞培养工艺决定了病毒的原始产量，下游富集、浓缩、纯化等则决定病毒载体产品的得率、纯度、质量。发行人开发了灵活的自动化下游纯化工艺体系，结合全过程无菌保障体系，推动了多款产品的下游纯化工艺开发和 GMP 生产。

下游工艺主要包括层析纯化技术和超滤技术，是基因治疗载体生产的关键步骤。已上市的病毒载体产品多采用超速离心工艺完成纯化，该技术为小规模病毒生产的经典技术，但不利于工艺放大和大规模生产纯化。发行人使用离子交换层析、亲和层析、分子筛等层析技术和切向流超滤技术，形成了全面且符合 GMP 要求的下游纯化工艺，并获得若干专利。基于下游工艺，发行人已实现腺病毒、腺相关病毒、慢病毒等多种产品最高至 200L 规模的纯化生产。特别地，对于理

化性质差异较大的不同种类溶瘤病毒，发行人可以根据溶瘤病毒的性质开发对应的纯化工艺，目前已拥有单纯疱疹病毒、水泡性口炎病毒、痘苗病毒等多种溶瘤病毒的生产能力。

此外，全生产过程无菌保障是病毒载体产品生产的重点。发行人开发了全封闭、自动化的纯化工艺技术，其中，针对一次性生产设备开展的全程管道式密闭操作大幅提升了纯化效率和无菌生产工艺。此外，通过自动化技术，发行人实现了对基因治疗产品的高通量、高收率和高质量保障，可在 1-3 天内完成各类产品的单批次纯化工作。

④国际主流水平的质量检测技术体系

稳定、准确的质量检测技术是产品质量检定的关键，亦能为上下游工艺开发提供可靠的检验标准。发行人在质量检测技术开发和检测标准方面积极探索，已建立符合国际主流水平的质控技术体系，可配套各类基因治疗产品在多种方法下完成开发。

检测标准方面，发行人根据美国、中国等全球主流制药市场的法规要求和行业共识，建立了全面、高标准的检测体系，在多个检测项目中的执行标准均远高于行业要求，综合提升工艺开发和质量检测方法开发水平。

检测技术开发方面，发行人已为多种病毒产品累计开发超过 230 个检测技术方法，推动超过 90 个基因治疗开发项目的顺利实施。特别地，发行人成功开发了胰蛋白酶残留检测（TryplE 检测）、PEI 残留检测技术，正在推进病毒粒径分析、双温法无菌快速检测（可将传统 14 天的检测周期缩短至 7 天）、支原体快速检测（可将传统 28 天的检测周期缩短至 1 天）等前沿方法的落地应用。

在检测的稳定性方面，发行人不断追求更高稳定性的放行检测，多项标准已高于国家要求或上市产品水平，例如对于重组腺病毒类产品，感染滴度变异系数可控制在 15%以内，远优于药典规定的系数（50%）；对于溶瘤疱疹病毒类，选择性活性可以稳定做到高于质量标准范围的 10-100 倍。

3、公司核心技术的先进性

由上所述，公司核心技术在主要指标上整体与无锡生基医药持平，领先于金斯瑞生物科技、博腾生物等其他国内优秀的同行业公司；在部分指标上和项目执

行经验方面已达到或较为接近 Lonza、Oxford BioMedica、Catalent 等国际领先基因治疗 CDMO 公司。此外，公司基于自身的探索研究和工艺创新优化，针对性地突破了以基因治疗载体为核心的行业技术瓶颈。

综上，公司核心技术先进性显著。

（二）除专利外，公司核心技术是否存在较多的技术诀窍（know-how），若存在请进一步说明公司采取的保护措施

1、公司核心技术存在较多专利以外的技术诀窍

基因治疗药物是生产工艺高度复杂，同时对稳定性、安全性要求极为严格的一种生物制剂，其商业化开发需要处理成本控制、工艺效率、产能瓶颈、质量控制等一系列的难点，因此非常强调 CDMO 公司的技术诀窍能力。且由于缺乏统一行业标准，专有的技术诀窍通常是其技术竞争力的重要来源。

公司两大核心技术集群，即是由专利技术和大量技术诀窍 Know-how 共同构成的多层次技术体系。其中，技术诀窍 Know-how 是公司工艺方法和项目经验的体系化整合和积累，包含了关键的技术细节和工艺优化要点（工艺控制、参数设置、质量控制等），凝结了公司尖端的技术实力。公司若将技术诀窍申请专利，则由于需要公开技术内容而面临被竞争对手、行业上下游模仿的风险，一旦发生侵权纠纷，也将受制于技术诀窍的固有特点而难以维权。

基于此，公司大量核心技术系以专利以外的技术诀窍形式存在。该等技术诀窍系基于公司长期的技术研发、工艺探索和大量基因治疗 CDMO 项目的开发和运行交付经验所形成，在公司突破病毒载体大规模生产瓶颈，不断强化 CDMO 服务的竞争力上发挥了重要作用。

2、公司采取的保护措施

技术诀窍是公司基因治疗 CRO/CDMO 核心技术的重要组成，对于业务经营具有重要作用，其良好保护将依赖于专业、严格的内部控制。公司对其技术诀窍采取了如下保护措施：

（1）制定了严格的保密制度。从保密信息、保密范围、知识产权归属及保护等角度规范保密管理工作，明确了涉密人员清单、涉密设备清单、涉密信息等

级划分、涉密区域及保密职责，确定了商业秘密密级、保密期限以及具体保密工作内容及对应奖惩措施

（2）技术诀窍的体系化保护。鉴于技术诀窍的形成往往涉及不同部门的不同岗位人员，通过设定研发活动中的明细分工，由不同技术专家执行不同任务，同时建立相互之间的信息屏障系统，确保技术诀窍的具体构成由不同部门分散化掌握，从体系安排上对技术诀窍的安全提供隔离。

（3）信息技术手段保护。对每台电脑安装加密系统软件，对所有公司产生的文件进行加密保护，从技术层面对文件和核心机密进行保护，防止技术机密随意外泄；仅有少数的中高级管理人员才具备各自部门文件的解密权限。

（4）管理手段保护。发行人在跨部门之间或者同一部门跨组间的文件传递设有多层保护屏障。各部门文件统一由公司质量保证部文件管理组管理归档，任意部门和主管如需调取和阅读文件，均需向文件管理组申请，申请通过后方可调阅，每次申请均进行登记留档；相应的技术研发人员亦要求做好实验记录，一并交由质量保证部归档管理文件。

（5）人员行为管理保护。对于公司技术人员，公司会与之签订相关的技术保密协议后，再安排相关人员在相应的岗位上开展工作，通过相关协议和有效的人才激励政策，避免技术诀窍的泄露。

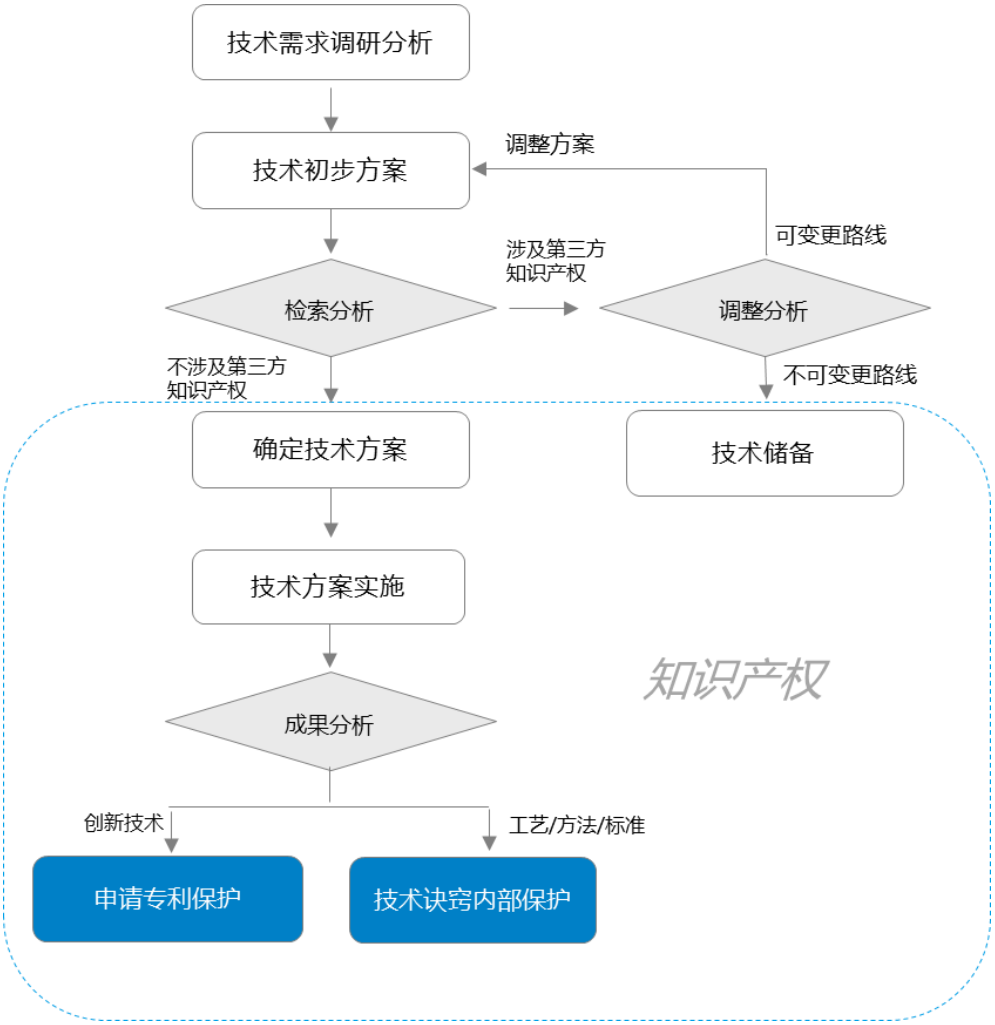
报告期内，公司严格执行技术诀窍的保护措施，保障了核心技术的良好运行。

（三）基因治疗载体开发是否受到第三方知识产权的限制，如常用的 AAV 载体相关知识产权（血清型）是否为少数公司掌握或垄断，对公司相关业务发展的影响

1、公司开发基因治疗载体未受到第三方知识产权的限制

（1）基因治疗载体开发主要涉及的知识产权过程

公司研究形成基因治疗载体开发技术，主要涉及的知识产权过程如下：



若不涉及使用第三方知识产权，公司将形成专利技术或技术诀窍；若涉及使用第三方知识产权，公司基于谨慎评估后，或可变更技术方案以不再使用第三方知识产权，或不可变更技术方案以形成技术储备。公司以 CRO/CDMO 核心技术集群的丰富、升级为目标进行研发；上述过程中，公司通过全程检索，确保技术研发各环节均不受到第三方限制。

（2）常用基因治疗载体的知识产权

常用基因治疗载体的主要专利情况如下：

载体类型	载体类型	载体来源	对应专利的保护期	权利人	载体受限情况
腺相关病毒系列	AAV1血清型	公开文献	US60107114P0 已过保护期	N.A.	无限制
	AAV2血清型	公开文献	US4797368A 已过保护期	N.A.	无限制
	AAV3血清型	公开文献	US6156303A 已过保护期	N.A.	无限制
	AAV4血清型	公开文献	US60025934P0 已过保护期	N.A.	无限制

载体类型	载体类型	载体来源	对应专利的保护期	权利人	载体受限情况
	AAV5血清型	公开文献	US60087029P0 已过保护期	N.A.	无限制
	AAV6血清型	公开文献	US6156303A 已过保护期	N.A.	无限制
	AAV7血清型	公开文献	PCT/US2002/033629 2022-11-12过期	THE TRUSTEES OF THE UNIVERSITY OF PENNSYLVANIA	CRO客户需自行获取科研授权 CDMO客户需自行获取商业授权 技术研发以技术储备方式使用
	AAV8血清型	公开文献	PCT/US2002/033630 2022-11-12过期	THE TRUSTEES OF THE UNIVERSITY OF PENNSYLVANIA	CRO客户需自行获取科研授权 CDMO客户需自行获取商业授权 技术研发以技术储备方式使用
	AAV9血清型	公开文献	PCT/US2002/033631 CN103589692A CN103589692B 2022-11-12过期	THE TRUSTEES OF THE UNIVERSITY OF PENNSYLVANIA	CRO客户需自行获取科研授权 CDMO客户需自行获取商业授权 技术研发以技术储备方式使用
	ITR	公开文献	PCT/US1993/005310 已过保护期	N.A.	无限制
慢病毒系列	cPPT/CTS	公开文献	PCT/FR1999/000974 已过保护期	N.A.	无限制
	VSVG	公开文献	US5817491A 已过保护期	N.A.	无限制
	HIV vectors	公开文献	PCT/GB1997/002858 已过保护期	N.A.	无限制
	SIN(自失活)	公开文献	US5994136A 已过保护期	N.A.	无限制
腺病毒系列	AdEasy	公开文献	PCT/US1999/004062 已过保护期	N.A.	无限制
	AdMax	公开文献	PCT/US2000/005844 已过保护期	N.A.	无限制
其它	WPRE	公开文献	US6136597A 已过保护期	N.A.	无限制
	IRES	公开文献	PCT/US1992/006572 已过保护期	N.A.	无限制
	CMV启动子	公开文献	1984年公开发表文献 doi:10.1073/pnas.81.3.659.	N.A.	无限制
	mCMV启动子	公开文献	1994年公开发表文献 doi:10.1099/0022-1317-75-7-1685	N.A.	无限制
	CAG启动子	公开文献	1995年公开发表文献. doi:10.1006/bbrc.1995.2789	N.A.	无限制
	EF1a启动子	公开文献	1996年公开发表文献. doi: 10.1292/jvms.58.731	N.A.	无限制

注：根据公开数据库检索分析

公司现阶段主要基于该等已过专利保护期的腺相关病毒、慢病毒、腺病毒以及其他启动子进行载体的开发改造，形成相应的专利技术和技术诀窍成果，并基于该等技术成果提供 CRO/CDMO 服务；同时，针对 AAV7 至 AAV9 等尚在专利保护期内的腺相关病毒血清型，公司仅做技术储备型研究。因此，公司研究载体

开发技术未受到第三方产权限制。

2、现阶段不存在对公司相关业务发展的限制性影响

公司为客户提供载体研制、载体工艺开发和 GMP 生产等服务。公司开展业务过程中，涉及使用的载体开发技术均不受到第三方知识产权的限制，因此相关业务发展不受影响。知识产权保护是产业长期发展的根基，对于新兴、前沿基因治疗领域的产业创新和规范化发展有重要作用。基于此，基因治疗载体产权的明晰和保护，能够保障基因治疗的先导研究和药物研发，有利于基因治疗产业的健康发展和整体繁荣。公司主要从事基因治疗 CRO/CDMO 业务，亦将从知识产权保护体系中受益。

综上，公司开发基因治疗载体未受到第三方知识产权限制，载体相关的专利保护体系不对公司业务发展构成限制性影响。

2.2 根据招股说明书，对于发酵系统等 GMP 设备和部分关键物料，公司系采购知名的国外品牌。发行人持续开展设备和材料相关的技术工艺创新，降低供应链“卡脖子”风险。目前，发行人已实现储液袋、血清等材料的国产化使用。

请发行人说明：（1）业务开展过程中，公司核心技术与生产设备、试剂耗材之间的关系，关键生产设备、试剂耗材是否构成公司核心技术发挥作用的基本条件，服务开展是否主要依靠相关设备、试剂耗材；（2）公司使用的关键生产设备和关键试剂耗材从境外采购的情况，是否存在对境外供应商的重大依赖，对公司业务发展的影响，公司持续开展设备和材料相关的技术工艺创新，降低供应链“卡脖子”风险的具体成果；（3）请结合上述问题，修改或完善相关表述和风险提示。

问题回复：

一、发行人说明：

（一）业务开展过程中，公司核心技术与生产设备、试剂耗材之间的关系，关键生产设备、试剂耗材是否构成公司核心技术发挥作用的基本条件，服务开展是否主要依靠相关设备、试剂耗材

1、业务开展过程中，公司核心技术与生产设备、试剂耗材之间的关系

（1）公司核心技术基于自行探索研究和丰富多元的项目经验形成

公司两大核心技术集群——基因治疗载体开发技术、基因治疗载体生产工艺及质控技术，系基于公司多年在病毒载体领域自行开展的技术工艺研发探索，以及执行丰富、多元的病毒载体 CRO/CDMO 项目形成，包含了较多专利技术和大量技术诀窍，其中，核心技术诀窍即包含了对试剂耗材的选型、配方的经验，以及与 GMP 设备特点相适应的工艺控制要点。

（2）设备和试剂耗材系开展 CRO/CDMO 业务的必要生产要素

公司开展 CRO/CDMO 业务，涉及对多种毒株、细胞系等微生物的处理、培养、纯化，需要使用多种化学试剂、细胞培养试剂、血清、细胞培养袋、一次性储液袋等试剂耗材，以及生物反应系统、超滤系统、纯化设备、配液罐、灌装设备等生产设备完成各种工艺开发、生产及检测等工序。因此，生产设备和试剂耗材均为开展 CRO/CDMO 业务的必要生产要素。

（3）公司通过核心技术的优化迭代，提高技术系统容错率，提升对设备和试剂耗材的容忍度

目前，受限于国内上游行业的行业发展阶段及技术水平，公司 CRO/CDMO 业务使用的关键生产设备、关键试剂耗材主要为境外采购的 Cytiva、Thermo 等欧美品牌，国产化率还不高。但公司通过核心技术的优化迭代，实现了技术系统的高容错率，持续提高对于设备和试剂耗材的容忍度，逐步引入国产设备和国产物料。截至本回复出具之日，公司已在储液袋、培养基等材料上引入了国产，加强了质量控制和成本管控。

2、关键生产设备、试剂耗材不构成核心技术发挥作用的基本条件，服务开展不主要依靠相关设备、试剂耗材

核心技术发挥作用的首要考虑因素为 CRO/CDMO 服务涉及的载体类型以及相应的技术、工艺路线，主要包括：确认客户需求、确定技术方案、按照方案工艺及分析方法的开发或转移、GMP 生产、全程的质量控制及放行等；在此基础上，通过执行项目，在生产及质控各个工艺环节应用其核心技术，并进一步积累技术诀窍。前述因素共同构成核心技术发挥作用的基本条件。

执行项目过程中，关键生产设备、试剂耗材仅为各工艺环节所需的硬件设备

和原材料，属于必要生产要素，不构成核心技术发挥作用的基本条件。但另一方面，设备和试剂耗材的品牌、型号及性能对于 CDMO 服务质量存在影响，同时核心技术的进步亦能够提升对于设备、试剂耗材的容忍度。

3、公司主要依靠核心技术开展服务

发行人主要依靠两大核心技术集群——基因治疗载体开发技术、基因治疗载体生产工艺及质控技术开展基因治疗 CRO/CDMO 服务，通过对核心技术持续开展研究创新、完善 Know-How 经验，协同先进的 GMP 生产平台和完善的质量控制体系，能够为多种主流基因药物提供载体构建、靶点及药效研究、工艺开发及测试、IND-CMC 药学研究、临床 I-III 期及商业化 GMP 生产等全生命周期先导性科学研究和定制开发服务，交付国际多中心临床试验样品。

报告期内，发行人主营业务以基因治疗 CRO/CDMO 为核心；主营业务收入占比分别达到 98.05%、99.89%、99.68%**及 99.77%**，占据绝对比重。

单位：万元

业务类别	2021 年 1-6 月		2020 年度		2019 年度		2018 年度	
	金额	占比	金额	占比	金额	占比	金额	占比
主营业务收入	**9,878.89**	**99.77%**	14,231.18	99.68%	6,284.28	99.89%	4,334.70	98.05%
其中：CRO/CDMO 服务	**9,611.00**	**97.06%**	13,839.97	96.94%	6,091.54	96.82%	4,226.02	95.59%
生物试剂、制剂及其他	**267.89**	**2.71%**	391.21	2.74%	192.74	3.06%	108.68	2.46%
其他业务收入	**22.84**	**0.23%**	45.73	0.32%	7.17	0.11%	86.27	1.95%
营业收入	**9,901.73**	**100.00%**	**14,276.91**	**100.00%**	**6,291.45**	**100.00%**	**4,420.97**	**100.00%**

2018 年-2020 年，发行人营业收入年复合增长率达 79.70%，主要系基因治疗 CDMO 业务快速发展驱动的高速增长。发行人依托于 GMP 生产平台及核心技术集群，从基因治疗载体开发和大规模生产及质控层面为基因治疗 CRO/CDMO 业务的持续成长提供坚实技术保障。

（二）公司使用的关键生产设备和关键试剂耗材从境外采购的情况，是否存在对境外供应商的重大依赖，对公司业务发展的影响，公司持续开展设备和材料相关的技术工艺创新，降低供应链“卡脖子”风险的具体成果

1、关键生产设备和关键试剂耗材从境外采购的情况

（1）关键生产设备

截至 2021 年 6 月 30 日，公司关键生产设备的采购情况如下：

单位：万元

关键生产设备	是否境外采购	品牌	数量	账面原值
200L 搅拌式生物反应器	是	Cytiva	2	360.29
25L 波浪式细胞反应器	是	Cytiva	1	61.54
50L 搅拌式生物反应器	是	Cytiva	1	109.42
15L 生物反应器	否	赛思柏欧	1	28.32
100L 不锈钢发酵罐	否	百仑	1	29.20
Q-PCR 仪	是	Thermo	2	80.37
超滤系统	否	默隆	2	301.72
超滤系统	是	瑞普利金	1	42.03
蛋白质印迹定量分析系统	是	ProteinSimple	1	66.28
多功能酶标仪	是	MD/Tecan	2	79.07
灌装轧盖一体机	否	楚天科技	1	530.26
超速离心机	是	日立	5	130.49
配液车	是	Cytiva	4	233.16
全自动层析系统	是	Cytiva	7	747.74
生化分析仪	是	Nova Biomedical	1	37.93
完整性测试仪	是	Merck	7	87.93
细胞分选仪	是	美天旎	1	84.07
荧光显微镜	是	Leica	1	23.50
细胞处理系统	是	Cytiva	1	107.79
控制器	是	瑞普利金	2	183.19
细胞单克隆成像系统	是	Solentim	1	79.65
手动灌装系统	是	AsepticTech	1	139.82
程序降温仪	是	Thermo	1	18.96
纳米粒度电位分析仪	是	Malvern Panalytical	1	47.66
境内采购比例/金额		24.64%	-	889.50
境外采购比例/金额		75.36%	-	2,720.89
关键生产设备合计		100%	-	3,610.39

注：境外采购是指设备系采购自境外，或虽采购自境内但生产地为境外；境内采购是指设备系采购自境内且生产地为境内。

截至 2021 年 6 月 30 日，关键生产设备的合计原值为 3,610.39 万元，其中境内、境外采购比例分别为 24.64%和 75.36%，境外采购的品牌包括 Cytiva、Thermo、Nova Biomedical、默克、美谷等。目前关键生产设备的境外采购比例较高，主要系由于该等设备符合现有 GMP 平台设计使用特点，且进口设备相对于国产设备在技术品质积淀和客户认可度上存在优势。但随着国产设备制造水平的逐步提高，公司建设中的临港产业基地在包含多种类别生产线且采用差异化设计布局的情况下，拟提高关键生产设备的国产化比例。

（2）关键试剂耗材

1）CRO 业务关键物料

报告期内，CRO 业务关键物料采购情况如下：

单位：万元

物料名称	品牌	2021 年 1-6 月	2020 年	2019 年	2018 年
		金额	金额	金额	金额
针头式过滤器	Millipore	16.20	16.79	14.48	10.65
培养皿及培养板	Corning	15.18	28.68	23.56	16.51
	NEST（国产）	2.35	0.82	-	-
培养基	GIBCO(国产）	2.81	4.61	3.63	2.51
	GIBCO	10.73	10.77	3.66	1.41
	Hyclone	0.13	0.21	0.08	0.04
	奥浦迈（国产）	7.43	7.92	10.15	9.99
PEIMAX 聚乙烯亚胺盐酸盐	polysciences	-	3.72	0.80	1.03
胎牛血清	李记（国产）	26.57	35.29	28.09	17.74
	GIBCO	9.40	16.06	11.77	19.82
离心管	Corning	9.33	12.60	10.11	7.23
	生工（国产）	0.05	-	-	-
	NEST（国产）	-	0.08	-	0.07
质粒大抽试剂盒	天根（国产）	21.94	36.35	27.26	24.23
	QIAGEN	0.39	3.34	1.59	1.42
合计					
境内采购金额	269.90	61.15	85.06	69.14	54.55
境外采购金额	277.65	61.35	92.16	66.04	58.10

国产化比例	**49.29%**	**49.92%**	**48.00%**	**51.14%**	**48.43%**
合计采购金额	**547.55**	**122.50**	**177.23**	**135.18**	**112.65**

注：境外采购是指材料系采购自境外，或虽采购自境内但生产地为境外；境内采购是指材料系采购自境内且生产地为境内。

报告期内，CRO 关键物料的合计采购金额分别为 112.65 万元、135.18 万元、177.23 万元**和 122.50 万元**，其中，国产物料的采购比例分别为 48.43%、51.14%、48.00%**和 49.92%**，总体稳定在较高水平。

2）CDMO 业务关键物料

报告期内，CDMO 关键物料采购情况如下：

单位：万元

名称	品牌	2021 年 1-6 月	2020 年	2019 年	2018 年
		金额	金额	金额	金额
中硼硅管制玻璃瓶	欧璧	**240.01**	51.37	66.33	0.51
胎牛血清	Hyclone	**55.84**	71.24	137.00	69.17
	吉泰（国产）	**27.88**	-	-	-
	Gibco	**74.59**	50.20	0.38	-
	BioInd	**1.95**	-	-	-
	BOVOGEN	**42.37**	77.19	23.27	-
细胞工厂	coring	**49.01**	54.75	30.89	8.06
胰酶	Hyclone	**-**	-	0.78	1.90
	Gibco	**22.43**	33.38	33.14	1.12
培养基	GIBCO	**214.66**	204.69	48.80	66.32
	GIBCO（国产）	**0.87**	**-**	**-**	**-**
	ATCC	**1.26**	**-**	**-**	**-**
	irvine scientific	**0.37**	**-**	**-**	**-**
	lonza	**1.99**	**-**	**-**	**-**
	sigma	**0.15**	**-**	**-**	**-**
	Hyclone	**4.58**	5.98	4.32	5.32
	奥浦迈（国产）	**5.89**	-	-	2.99
	沃美（国产）	**0.19**	1.96	-	-
	义翘（国产）	**-**	17.14	-	-
细胞培养袋	cytiva	**64.96**	84.65	41.50	-

名称	品牌	2021 年 1-6 月	2020 年	2019 年	2018 年
		金额	金额	金额	金额
一次性储液袋	奥星（国产）	**74.00**	87.38	40.27	-
	艾克（国产）	**20.17**	14.53	28.23	6.97
	乐纯（国产）	**86.83**	27.84	9.25	-
层析填料	cytiva	**118.71**	70.92	92.93	13.20
	Thermo	**65.39**	45.89	4.31	1.84
	Biotoolomics	**96.28**	35.04	0.34	-
	纳微（国产）	**28.76**	0.73	-	-
核酸酶	Merck	**185.84**	92.92	17.70	3.06
	翌圣（国产）	**12.49**	13.09	5.89	1.83
中空纤维过滤柱	瑞普利金	**49.45**	13.12	1.12	-
	cytiva	**1.70**	4.89	1.48	4.28
过滤器	Millipore	**150.24**	114.80	68.91	33.74
	科百特（国产）	**73.68**	23.61	1.49	0.34
检测试剂盒	cygnus	**50.39**	40.70	42.73	27.14
	湖州申科（国产）	**106.28**	84.18	55.52	44.63
	山西集创（国产）	**5.45**	**-**	**-**	**-**
	杭州俊丰（国产）	**11.15**	11.54	5.59	4.58
合计					
境内采购金额	**943.20**	**453.63**	**281.99**	**146.24**	**61.33**
境外采购金额	**3,395.54**	**1,492.19**	**1,051.75**	**615.94**	**235.67**
国产化比例	**21.74%**	**23.31%**	**21.14%**	**19.19%**	**20.65%**
合计采购金额	**4,338.74**	**1,945.82**	**1,333.74**	**762.18**	**296.99**

报告期内，CDMO 业务关键物料的合计采购金额分别为 296.99 万元、762.18 万元、1,333.74 万元和 **1,945.82 万元**，与基因治疗 CDMO 业务的快速增长趋势匹配。其中，国产采购比例分别为 20.65%、19.19%、21.14%、**23.31%**，占比不高。

CDMO 业务关键物料的国产化比例低于 CRO 业务，主要系由于：①载体工艺开发及 GMP 生产的过程控制极为严苛，要求使用具备高品质和高稳定性的试剂耗材，而国产试剂耗材限于技术水平和行业发展，与积累深厚的跨国公司旗下的知名品牌存在一定的品质差距；②就应用于申报国际多中心临床试验标准的工

艺开发和 GMP 生产服务而言，国外品牌具有更广泛的客户认可度和监管认可度。基于此，CDMO 业务关键物料的境外采购比例较高。

2、公司对于境外供应商不构成重大依赖

（1）关键生产设备方面

公司战略布局基因治疗 CDMO 业务之初，即致力于发展成为服务全球基因治疗新药研发的平台，因此基于当时 GMP 设备的全球供应格局，采用高规格、国际化的建设标准，打造主流“一次性工艺”的 GMP 生产平台。

报告期内，随着公司基因治疗 CDMO 业务快速发展，GMP 生产平台相应扩建，反应系统、发酵系统、纯化系统等 GMP 设备的供应日益多元，涉及国外品牌包括 Cytiva、Thermo、Merck、MD 等。同时，鉴于随着国内设备水平的提高，部分国产设备已具备较高品质并符合 GMP 生产要求，公司在超滤系统、灌装机上使用了国产化设备。而基于供应链稳定性、平台建设成本、GMP 生产标准的综合考虑，公司临港产业基地拟提高国产化设备的使用比例。

因此，公司不存在对境外供应商的重大依赖；同时随着国产设备水平的不断提高，公司在未来发展中将有更为灵活的设备选择空间。

（2）关键试剂耗材方面

基因治疗工艺开发及 GMP 生产的过程控制极为严苛，使用的试剂耗材要求具备高品质和高稳定性。公司在关键材料上主要使用 Thermo、Cytiva、Merck 等多个国外知名品牌，同时基于技术工艺的改进，逐步增加国产材料使用比率，并在部分工艺环节以国产试剂耗材为主。

综上，公司对于境外供应商不构成重大依赖。

3、使用国外知名品牌设备及试剂耗材对于公司业务发展的影响

（1）整体上对于公司业务发展有促进作用

1）保障生产效率和质量稳定性

基因治疗药物开发生产对于过程控制的要求极为严苛，特别在申请和开展国际多中心临床试验上，面临对工艺方法、质控方法、实验数据、使用材料稳定性和安全性的严格审查。考虑到欧美发达国家在设备制造、材料研究上的优势和深

厚的业务积累，公司使用知名国外品牌的设备、试剂耗材，保障了载体发酵、生产、纯化、灌装等生产环节的高效率和稳定性。

2）有利于客户拓展

GMP 生产平台是运行工艺、交付项目不可或缺的硬件载体，构成了基因治疗 CDMO 业务竞争力的重要来源之一。公司采用国际标准、使用国外设备打造的基于主流“一次性工艺”的大规模、高灵活性 GMP 平台，是公司与众多国内领先基因治疗公司合作的先决条件之一，并有利于未来海外市场拓展。

（2）目前整体供应链情况良好

报告期内，公司根据 GMP 产能需求相应采购生产设备，保持了正常的交货周期，未发生采购设备受限的情况；CRO/CDMO 业务所需的试剂耗材在报告期内正常供应，整体供应链情况良好。

4、公司持续开展设备和材料相关的技术工艺创新，降低供应链“卡脖子”风险的具体成果

（1）基因治疗 CDMO 产业存在潜在“卡脖子”风险的领域

严苛的基因治疗工艺开发及 GMP 生产标准，决定了对于使用生产设备和试剂耗材的品质同样要求严苛，但受限于国内上游行业的技术水平，关键生产设备和关键试剂耗材目前主要由欧美等发达国家供应，核心环节的国产化率较低，从而构成国内基因治疗 CDMO 产业潜在的“卡脖子”领域。

一方面，关键设备和关键试剂耗材需要长期的技术研究、工艺经验积累以及市场化过程中不断的验证、改进；另一方面，该等细分上游设备、材料的全球市场空间有限，而欧美在科学试剂及材料领域起步早，赛默飞世尔、丹纳赫、默克等几家跨国巨头具有广泛的影响力，长期占据全球高端市场的绝大多数份额。在两种因素作用的叠加下，国产厂商受限于起步晚，且缺乏足够大的市场空间供其积累技术经验、培育业务规模，尚不具备与国外巨头的充分竞争能力。因此，极端情况下，如果国际上的主流供应商由于市场层面以外的原因，限制或不再向中国境内销售高端设备和试剂耗材，国内包括基因治疗 CDMO 在内的整个生物制药及 CRO/CDMO 产业将被欧美“卡脖子”的风险。

但是，鉴于生物医药产业至今已高度全球化、分工化，中国作为全球最主要的生物医药市场和 CRO/CDMO 市场之一，产业规模快速增长，设备和试剂耗材的需求稳步提高，现有供应格局符合全球生物医药产业发展的共同利益，因此预计基因治疗上游供应端在短期内被“卡脖子”的风险较小。

（2）公司开展技术工艺创新降低“卡脖子”风险的具体成果

为控制并降低生产成本，提高项目交付的可控性，发行人持续开展设备和材料相关的技术工艺创新，通过经验的长期积累，实现了技术系统的高容错率，从而逐步允许关键物料和设备的国产化。目前已取得的具体成果如下：

1）原材料相关工艺方面

在原材料方面，发行人通过对比国内外同类产品和耗材对产毒工艺和纯化工艺的影响研究，在保持质量、工艺高标准要求的情况下，从而在储液袋、血清、检测试剂盒、层析填料、过滤器、培养基等材料上已逐步引入国产化品牌。

2）设备相关工艺方面

在 GMP 设备方面，发行人通过对发酵系统的参数控制研究、对配液和灭菌设备的性能考察、对层析柱装填介质后的柱效及分离效果考察、对产品灌装多规格、高精度，无菌的性能要求调研，在保持质量、工艺要求的前提下，在配液系统、全自动发酵系统以及灌装线上等引入了国产设备。

（三）请结合上述问题，修改或完善相关表述和风险提示

结合上述问题，对招股说明书风险相关内容作如下完善：

“

基因治疗新药开发技术难度大，工艺稳定性要求高，但受限于国内上游行业的技术发展水平，其所需的关键生产设备和关键试剂耗材目前主要由欧美等发达国家供应，**对于境外供应商存在一定依赖**，核心环节的国产化率较低。

公司从事的 IND-CMC 服务、临床 I&II 期生产服务均需在符合 GMP 标准的生产环境下进行，且需保证对生产过程的质量控制，因此对于生物反应器、层析系统、超滤系统等生产及纯化设备和细胞培养袋、培养基、层析填料、血清、核酸酶等关键物料，公司主要系采购知名的国外品牌。但由于关键设备和物料的总

体国产率不高，若该等材料和设备的采购价格快速上涨，而发行人无法相应提高自身服务定价，或该等国外品牌材料和设备由于贸易摩擦因素而对中国限制销售，则公司 CDMO 业务将可能受到不利影响。

”

上述内容已在招股说明书“重大事项提示”、“第四节 风险因素”补充披露。

问题 3：关于研发投入

招股说明书披露，报告期内，发行人研发投入金额分别为 2,026.77 万元、2,379.86 万元、2,198.26 万元。2020 年 5 月，发行人将艾迪斯 39.93%股权转让给上海和迪，丧失了对其的控制权。剔除艾迪斯、新药研发项目后，发行人的实际研发费用分别为 810.48 万元、984.50 万元和 1,254.78 万元，合计为 3,049.76 万元。报告期内，公司的研发活动主要包括新工艺、新技术先导性研究以及子公司艾迪斯抗体偶联药物。发行人认为，2018 年度、2019 年度，公司研发费用率高于同行业可比上市公司平均水平，2020 年度与同行业可比上市公司平均水平基本相当。

请发行人说明：（1）报告期内，公司研发投入在新工艺、新技术先导性研究和抗体偶联药物新药研发的分布情况；（2）报告期初，因丧失对艾迪斯控制权的备考合并报表营业收入和研发费用情况，研发投入规模及相关比例是否仍符合《科创属性评价指引》；（3）新工艺、新技术先导性研究各研究项目的具体内容，与公司所提供的 CRO/CDMO 服务和业务合同之间的关系， 服务提供和研发活动在人员、原材料、设备、场地等资源要素有效区分的方法及相关内部控制；（4）研发人员构成情况，研发人员人均薪酬与同行业公司比较情况；（5）公司研发投入绝对金额与同行业公司比较情况，投入规模与技术先进性水平的匹配情况，如何保证发行人核心技术的先进性和竞争优势。

请保荐机构、申报会计师说明：（1）针对研发投入归集的真实、准确、完整以及相关内部控制是否健全有效的核查结论及核查依据；（2）备考合并报表研发投入规模及相关比例是否仍符合《科创属性评价指引》的核查结论。

请保荐机构说明科创板定位等相关文件披露的研发投入情况是否能准确反映发行人基因治疗 CRO 和 CDMO 业务的实际研发投入情况，若否，请予以修

改。

问题回复：

一、发行人说明：

（一）报告期内，公司研发投入在新工艺、新技术先导性研究和抗体偶联药物新药研发的分布情况

报告期内，公司研发活动包括新工艺开发、新技术先导性研究、抗体偶联药物新药研发以及基因治疗新药研发。报告期内，公司研发投入按照上述四类分布情况如下：

单位：万元

研究内容	2021 年 1-6 月	2020 年度	2019 年度	2018 年度
新工艺方面研究	**331.84**	562.77	336.19	272.75
新技术方面研究	**512.22**	692.02	648.31	537.74
抗体偶联药物新药研发	**-**	943.48	1,395.36	1,091.54
基因治疗新药研发	**-**	-	-	124.75
小计	**844.05**	**2,198.26**	**2,379.86**	**2,026.77**

1、报告期内，公司工艺、技术方面的研发投入紧密围绕公司主营业务 CRO/CDMO 服务展开，随着公司经营规模的扩大而持续增加。

2、报告期初，抗体偶联药物新药研发项目由发行人母公司执行。2018 年 6 月，发行人设立艾迪斯，并由其承担后续执行。

3、2020 年度抗体偶联药物新药研发投入较 2019 年度有所下降，主要系 2020 年 5 月公司丧失艾迪斯控制权，该项目仅 2020 年 1-5 月的研发投入纳入公司 2020 年度合并报表范围所致。

4、2018 年度，公司研发投入少量涉足基因治疗新药研发领域。此后，鉴于聚焦于基因治疗 CRO/CDMO 服务的战略，公司主动终止了基因治疗新药研发项目，因此 2019 年度、2020 年度、**2021 年 1-6 月**无相关的研发投入。

（二）报告期初，因丧失对艾迪斯控制权的备考合并报表营业收入和研发费用情况，研发投入规模及相关比例是否仍符合《科创属性评价指引》

报告期内，艾迪斯未产生营业收入，仅涉及费用发生。以报告期初公司即丧失对艾迪斯控制权为假设前提编制备考合并报表，报告期内，公司备考合并报表营业收入和研发费用情况如下：

单位：万元

项目	最近三年累计情况	2021 年 1-6 月	2020 年度	2019 年度	2018 年度
营业收入	24,989.32	**9,901.73**	14,276.91	6,291.45	4,420.97
研发费用	3,339.34	**844.05**	1,254.77	984.49	1,100.07
占比	**13.36%**	**8.52%**	**8.79%**	**15.65%**	**24.88%**

报告期内，公司三年营业收入的年均复合增长率为 79.70%；三年累计研发投入金额为 3,339.34 万元，占累计营业收入的比重为 13.36%。上述相关指标仍符合《科创属性评价指引》关于营业收入复合增长率、研发投入比例的相关规定。

（三）新工艺、新技术先导性研究各研究项目的具体内容，与公司所提供的 CRO/CDMO 服务和业务合同之间的关系，服务提供和研发活动在人员、原材料、设备、场地等资源要素有效区分的方法及相关内部控制

1、新工艺、新技术先导性研究各研究项目的具体内容，与公司所提供的 CRO/CDMO 服务和业务合同之间的关系

（1）新工艺、新技术先导性研究各研究项目的具体内容

报告期内，公司新工艺开发、新技术先导性研究各研究项目的具体内容如下：

序号	项目名称	研究内容	类别
1	AAV（腺相关病毒）载体优化研究	1）通过随机突变等技术优化 AAV 病毒载体感染能力，提高 AAV 病毒表达强度，缩短 AAV 病毒载体在体内及体外的起始表达时间； 2）通过对外壳蛋白进行随机突变等方案，建立外壳蛋白文库、筛选新型外壳蛋白突变体，获得具有特异性侵染等能力的新型 AAV 血清型载体； 3）优化现有载体，开发新型载体，扩增 AAV 载体容量。	新技术
2	基因组编辑技术研究	1）对基因组编辑技术进行部分创新性研究； 2）建立并优化基因激活和抑制的基因组编辑全系列实验服务体系； 3）构建动物成体基因组编辑模型； 4）开发可调控基因编辑组系统及表观遗传学系统。	新技术
3	基因功能学研究新工具开发	1）构建超折叠系列荧光蛋白 GFP、CFP、YFP 和 BFP 及 split 等报告基因载体；	新技术

序号	项目名称	研究内容	类别
		2）研究亚细胞定位慢病毒，为蛋白质的定位研究提供工具； 3）筛选肿瘤细胞基因敲除单克隆稳定株筛选，为肿瘤相关基因的功能学研究提供细胞株； 4）构建转染增强型细胞株，提升难转染细胞转染效率； 5）建立质粒内毒素去除方案，提高转染细胞的存活率。	
4	动物自发性肿瘤模型建立研究	构建小鼠肝癌、肺原位、脑原位瘤模型，用于基因载体的体内验证。	新技术
5	慢病毒载体表达框元件优化研究	对慢病毒载体元件进行优化、筛选以提升慢病毒载体的安全性，表达能力及病毒产量。	新技术
6	报告基因系统病毒载体建立研究	1）开发并优化双萤光素酶报告基因检测（启动子活性检测，靶基因验证）实验方法、建立 SOP； 2）建立并优化 Cre/loxP 重组酶系统； 3）建立超低背景的可诱导系统。	新技术
7	分子及细胞学实验条件优化研究	1）探究外泌体的分离、鉴定、高通量分析、示踪、功能学研究等研究实验方法； 2）构建自噬单标及双标的慢病毒、腺相关病毒及腺病毒载体； 3）建立并优化基于 BIO-ID 的检测蛋白相互作用平台。	新技术
8	病毒工艺优化	1）优化 AAV、LV 病毒载体包装纯化工艺，提高单皿出毒率和纯化得率，降低生产成本； 2）优化腺病毒包装工艺、纯化工艺参数及步骤，建立了单克隆挑选平台。	新工艺
9	动物疾病模型验证	构建皮下成瘤、神经系统疾、代谢性疾病模型病等多种创新型动物模型，用于基因载体的体内验证。	新技术
10	AAV（腺相关病毒）中试工艺开发及质量标准体系	1）建立质粒的大肠杆菌发酵平台工艺，包括发酵培养基筛选、反应器参数优化； 2）建立质粒纯化平台工艺，包括裂解、澄清、超滤浓缩、层析填料筛选和优化； 3）开发 293T 细胞的微载体悬浮培养工艺和质粒转染包装 AAV2 的工艺； 4）开发 AAV2 病毒纯化工艺； 5）制定 AAV2 包装质粒、病毒产品的质量标准，开发并验证分析方法； 6）建立细胞大规模培养、质粒转染、病毒收获和分离纯化并符合 GMP 标准的中试工艺平台。	新工艺
11	溶瘤病毒（痘病毒载体）工艺开发	1）从 293A、HEK293 细胞、Hela 细胞、Vero 细胞中筛选痘病毒产毒量最高的细胞系，开发微载体的细胞培养工艺； 2）采用单因子实验筛选工艺参数，对感染 MOI、感染密度、收获时间、血清浓度等关键参数进行全因子 DoE 实验优化，探究最佳出毒工艺条件； 3）开发痘病毒纯化工艺，筛选适用于痘病毒纯化的层析填料，使用 DoE 的方法优化层析条件，并筛选制剂处方； 4）制定痘病毒滴度及纯度相关分析方法等。	新工艺
12	rAAV-HSV-tk 自杀基因系统用于	1）构建 Musashil、CD133、hTERT、Survivin 四种启动子驱动的 HSV-tk 基因序列的 AAV 病毒载体并包装纯化	新技术

序号	项目名称	研究内容	类别
	脑胶质细胞瘤治疗的可行性研究	获得重组病毒颗粒； 2）测试 virus-promoter-HSV-tk/GCV/VCV 体系在体外及体内对肿瘤细胞的抑制效果。	
13	BIA 慢病毒（GFP）样品制备	筛选新型慢病毒纯化填料，开发新的纯化工艺。	新工艺
14	慢病毒通用质粒 HY01 发酵及纯化工艺开发	1）在平台发酵工艺基础上，进一步优化慢病毒通用质粒发酵工艺，包括筛选大肠杆菌宿主细胞、优化种子培养工艺参数、高通量筛选发酵培养基配方、优化发酵罐培养参数（pH、温度、溶氧等）； 2）在平台纯化工艺基础上，使用 DoE 方法进一步研究大肠杆菌碱裂解和层析工艺参数，建立碱裂解的放大策略和工艺参数操作空间，并就去除宿主 DNA 残留的关键纯化步骤进行优化； 3）在 GMP 车间成功完成 50L 发酵规模的工艺放大。	新工艺
15	慢病毒通用质粒 HY02 发酵及纯化工艺开发		
16	慢病毒通用质粒 HY03 发酵及纯化工艺开发		
17	新型冠状病毒（2019-nCoV）DNA 疫苗工艺开发	1）确认并合成序列； 2）初步制备小量质粒用于评价与筛选； 3）基于平台工艺，快速开发和确认新型冠状病毒 DNA 疫苗的发酵和纯化工艺。	新工艺
18	新型冠状病毒（2019-nCoV）腺病毒疫苗工艺开发	1）构建、制备、纯化、鉴定重组新冠疫苗腺病毒； 2）开发重组腺病毒疫苗生产工艺：包括细胞库建立、毒种库建立，293 细胞无血清悬浮培养基驯化和筛选，病毒培养工艺优化和纯化工艺优化； 3）开发重组腺病毒分析方法，建立质量标准。	新工艺
19	293T 细胞库研究	1）引进国内外不同的细胞株（包括 293 细胞和 Vero 细胞）进行建库，然后进行单克隆筛选和培养基驯化，包括贴壁细胞的无血清贴壁驯化、贴壁细胞的无血清悬浮驯化、悬浮细胞的培养基驯化与筛选； 2）采用药典标准对细胞库进行检定，符合法规要求； 3）使用慢病毒、腺相关病毒、腺病毒等多个品种对筛选后的细胞库进行产毒的评价与比较。	新工艺
20	溶瘤腺病毒工艺开发	1）293 悬浮细胞系和培养基的筛选； 2）采用单因子实验筛选病毒培养工艺参数，然后对感染 MOI、细胞密度、收获时间、培养温度等关键参数进行全因子 DoE 实验优化，探究最佳出毒工艺条件； 3）开发腺病毒纯化工艺，筛选离子交换层析填料和分子筛层析填料，采用 DoE 的方法优化层析工艺参数； 4）制定腺病毒滴度及纯度相关分析方法等。	新工艺
21	溶瘤新城疫病毒工艺开发	1）筛选 Vero 细胞株、293A、Hela、MRC-5、HEK293、DF-1 细胞，确定适用于大规模培养且产毒量最高的细胞系，如贴壁细胞采用固定床或者微载体培养、悬浮细胞采用无血清悬浮工艺； 2）采用单因子实验筛选病毒培养工艺参数，然后对感染 MOI、细胞密度、收获时间、培养温度等关键参数进行全因子 DoE 实验优化，探究最佳出毒工艺条件； 3）开发溶瘤新城疫病毒纯化工艺，筛选离子交换层析填料、分子筛层析填料，摸索最佳工艺条件； 4）制定溶瘤新城疫病毒滴度及纯度相关分析方法等。	新工艺

序号	项目名称	研究内容	类别
22	腺相关病毒悬浮工艺开发	1）筛选 293 悬浮细胞株和培养基，确定适用于大规模培养且 AAV 产毒量最高的培养工艺，对转染试剂、转染密度、转染时间进行全面研究，特别是大规模质粒转染技术； 2）开发 AAV 的纯化工艺，筛选亲和层析填料、离子交换层析填料和疏水层析填料； 3）研究腺相关病毒滴度及纯度相关分析方法。	新工艺
23	CAR-T 细胞制备工艺开发	1）建立慢病毒载体转导的 CAR-T 的全工艺流程； 2）建立 CAR-T 细胞治疗的质量标准； 3）确立高活性、高浓度 CAR-T 细胞制剂； 4）根据 CQA，进行生产工艺的 CPP 确定及 DoE 优化 CPP 操作空间。	新工艺
24	AAV 血清型质粒改造	1）确定每一个血清型的 AAP 蛋白序列； 2）改造 AAP 起始密码子为 ATG，并单独插入 AAV 血清型质粒，转染后可单独表达 AAP 蛋白。	新技术
25	重组腺病毒毒株库建库工艺研究	1）考察纯化毒种和细胞裂解液毒种对腺病毒产毒的影响； 2）纯化工艺的开发。	新工艺
26	新型培养工艺在基因治疗病毒生产中的开发	1）固定床 Vero、HEK293 细胞培养工艺优化； 2）固定床包装 AAV、LV 转染型病毒工艺参数优化； 3）固定床 HSV 复制型病毒工艺参数优化； 4）ATF 灌流培养 293Max 工艺优化； 5）ATF 灌流工艺 LV 产毒工艺参数优化； 6）纯化工艺开发。	新工艺
27	悬浮 LV 工艺开发	1）293Max 细胞培养基筛选和驯化，单克隆筛选和建库； 2）293Max 悬浮细胞包装 LV 病毒工艺参数优化； 3）悬浮 LV 的纯化工艺开发。	新工艺
28	质粒 DNA 的生产工艺优化	1）发酵工艺优化； 2）菌体裂解工艺优化； 3）层析工艺优化； 4）制剂处方筛选。	新工艺
29	腺相关病毒悬浮工艺开发	1）病毒载体包装系统质粒的优化研究 ①包装辅助质粒的优化 根据文献报道和辅助质粒的实际序列差异，对辅助质粒进行改造优化，找到优化的辅助质粒； ②穿梭载体质粒的优化 A、优化穿梭质粒 ITR/LTR 的区域，找出影响出毒的关键位点； B、优化载体的荧光蛋白，提高荧光蛋白表达时间和荧光强度； 2）病毒载体包装工艺优化研究 ①包装质粒的质粒用量及辅助质粒与穿梭质粒的比例； ②培养基中血清用量对病毒出毒的影响； ③培养基的 pH 值等理化性质对病毒出毒的影响； 3）病毒载体纯化工艺优化研究； ①通过引进 AKTA 纯化仪建立新的大量病毒制备的纯化工艺； ②优化现有超离工艺，提高病毒的活力。	新工艺

序号	项目名称	研究内容	类别
30	新 AAV 血清型开发	1)以肽段插入构建 AAV 血清型突变文库,在体外各种细胞模型基础上筛选及鉴定，获得特异血清型； 2）以肽段插入构建 AAV 血清型突变文库，在体内各组织脏器进行筛选和鉴定，获得特异血清型; 3)以 DNA shuffling 构建 AAV 血清型突变文库，在体外各种细胞模型基础上筛选及鉴定，获得特异血清型; 4)以 DNA shuffling 构建 AAV 血清型突变文库，在体内各组织脏器进行筛选和鉴定，获得特异血清型。	新技术
31	病毒载体元件筛选及优化	1)三大病毒载体通用元件的筛选和优化; 2)慢病毒穿梭载体元件筛选和优化; 3)腺相关病毒穿梭载体元件筛选和优化; 4)腺病毒载体元件筛选和优化。	新技术
32	基因组编辑系统优化	1）对单碱基编辑系统病毒进行优化; 2）对 RNA 基因编辑系统病毒进行优化; 3）优化敲除细胞株构建技术。	新技术
33	病毒包装系统优化	1）测试和优化改造三大病毒穿梭载体相关元件; 2）测试和优化改造三大病毒包装辅助质粒，以配合优化的穿梭载体使用; 3）摸索和建立三大病毒包装系统和包装条件。	新技术
34	新型病毒载体开发	1)开发构建基于新型病毒载体; 2）开发和摸索基于新型病毒载体的包装条件; 3）开发和摸索基于新型病毒载体的纯化方式; 4）开发和摸索基于新型病毒载体的滴度、纯度等 QC 检测方法; 5）基于新型病毒载体方法技术转移平台。	新技术
35	病毒测试用工具小鼠构建	1)基于显微注射和ES细胞打靶技术构建特异cre小鼠; 2）基于显微注射和 ES 细胞打靶技术构建 Cas 小鼠; 3）构建心梗疾病模型和 STZ 诱导的 II 型糖尿病模型。	新技术
36	HDV 腺病毒系统优化	1)开发和建立装载大容量基因的 ADV 载体及摸索构建方法; 2）摸索和优化大容量基因的 ADV 载体的包装条件及参数; 3)大容量基因的 ADV 载体技术移交和市场反馈收集; 4）优化公司现有的 ADV 系统。	新技术
37	外泌体-AAV 技术开发	1)优化各种来源的外泌体分离纯化方法; 2 优化和开发各种外泌体的鉴定方法(电镜,冷冻电镜,WES-WB 检测方法等); 3)摸索建立外泌体对 AAV、microRNA、siRNA 及小分子化合物等装载方法。	新技术
38	杆状病毒-AAV 技术开发	1)构建基于昆虫细胞-杆状病毒表达载体相关所需载体; 2）摸索基于昆虫细胞-杆状病毒包装系统及条件参数; 3）构建基于昆虫细胞-杆状病毒表达载体为基础的 AAV 包装系统所需载体; 4)开发和摸索基于昆虫细胞-杆状病毒表达载体为基础的 AAV 包装系统的包装条件及参数; 5)开发和摸索基于昆虫细胞-杆状病毒表达载体为基础	新技术

序号	项目名称	研究内容	类别
		的 AAV 包装系统大规模可放大的生产、纯化工艺技术。	
39	**病毒启动子及体内测试研发**	**1）对启动子进行优化、体内、体外测试； 2）完成各种血清型等体内测试，补充公司内部体内注射方法及表达的相应数据。**	**新技术**

（2）与公司所提供的 CRO/CDMO 服务和业务合同之间的关系

报告期内，公司新工艺、新技术的研究紧密围绕两大基因治疗核心技术集群，从基因治疗载体的基础底层技术和大规模生产工艺层面，针对性突破基因疗法开发的关键技术瓶颈。公司新工艺、新技术的研究项目服务于基因治疗 CRO/CDMO 主业，间接应用于各项业务合同，但不属于针对某项业务合同开展专项研发的情况，具体关系如下：

1）技术先导性研究为公司基因治疗 CRO/CDMO 服务提供底层技术支撑

公司追踪基因治疗前沿及基础生物医学发展趋势，紧密围绕基因编辑技术、基因治疗载体等方面开展基础理论及方法的研究，为基因治疗 CRO/CDMO 提供基因治疗载体发现、改造、优化等方面的探索，强化公司核心技术集群实力。

通过技术方面的先导性研究，公司形成了多项发明专利以及非专利技术，为公司 CRO/CDMO 服务合同的执行提供底层技术支持。

2）基于基因治疗载体生产工艺及质控技术集群，不断开发探索新工艺和技术路线方案，应用于公司 CDMO 服务

报告期内，新工艺的研究紧密围绕基因治疗载体生产工艺及质控技术集群，一方面对慢病毒、腺相关病毒、质粒等基因治疗载体开展大规模生产工艺层面、质量体系建立等研究，积累工艺开发诀窍；另一方面，对特定基因治疗载体特定工艺开发环节难点进行专项研究和突破，如公司改进分离、纯化技术，提升基因治疗药物载体纯度和得率，降低成本、提升品质和性价比。

通过工艺方面的研究，公司不断积累工艺开发诀窍和经验，为 CDMO 服务提供良好产业化的开发、生产、测试服务方案，应用于后续执行的 CDMO 服务合同。

2、服务提供和研发活动在人员、原材料、设备、场地等资源要素有效区分

的方法及相关内部控制

公司研发活动由研发部门发起，经内部立项后确定研发项目编号，由研发部门下设的技术研发平台、工艺开发平台牵头开展研发项目。而公司生产活动由销售部门发起、生产部门编制生产任务计划，经内部审批后确定生产项目编号，由生产部门下设生产平台主导生产项目的开展。

公司制定了《技术研发部管理制度》、《财务管理制度》、生产流程 SOP 等，建立健全相关内部控制制度，生产活动与研发活动在人员、原材料、设备、场地等资源要素能够有效区分，具体情况如下：

项目	区分方法	相关内部控制
人员	（1）公司依据员工所属部门、承担职责区分研发人员与生产人员。 （2）公司每月统计平台的项目工时表，按照项目工时占比将薪酬分配至各项目，其中研发项目的薪酬计入研发费用。通过员工出勤记录、项目工时表等，可有效区分研发人员在研发活动投入与生产活动投入。	（1）每月平台统计项目工时，经部门负责人、人力资源部负责人审批后，由人力资源部按照各项目工时占比将薪酬分摊至各项目，同时交由财务部审核入账，其中研发项目发生的薪酬计入研发费用； （2）公司员工的工资、社保、公积金等薪酬严格遵守公司的相关制度规定，每月员工工资表由人力资源部根据薪酬制度及考勤记录进行编制，经总经理审批后交由财务部支付。
原材料	公司采购的原材料经验收、入库后，由仓库统一管理。 各个部门依据项目需求，凭领料审批单向仓库领取原材料。 其中： （1）专属材料 领料审批单具有明确的项目编号。通过项目编号对应的项目可区分生产投入与研发投入。 （2）通用原材料 领料审批单明确领料平台，月末将平台归集的通用原材料，按照项目工时占比分摊至各项目，其中研发项目发生的材料投入计于研发活动。 通过领料审批单、平台项目工时表等，可区分研发活动、生产活动的通用原材料投入情况。	（1）专属材料 研发人员根据研发项目需求，填写领料申请单，经内部审批后通过仓库领用原材料；月末财务部根据领料审批单的项目编号，将原材料成本计入对应项目投入； （2）通用原材料 月末，财务部门依据经审批的平台工时表，按照项目工时占比将平台归集的通用原材料成本分摊至各项目。
设备	公司根据固定资产归属部门，编制固定资产卡片，固定资产卡已明确使用部门，通过使用部门能够进行准确区分研发与生产的固定资产。	（1）固定资产由需求部门发起采购申请，经审批后，由采购部门统一对外采购； （2）采购完成后，经采购部门、需求部门验收通过后，交付需求部门； （3）财务部依据固定资产验收单相关信息编制固定资产卡片，明确相关资产使用部

项目	区分方法	相关内部控制
		门并入账核算； （4）月末，财务部门依据经审批的平台工时表，按照项目工时占比将平台归集的折旧费用分摊至各项目，研发项目发生的折旧费用计入研发费用。
场地	公司研发部门有独立的操作平台或实验室，通过平台、实验室归属，可明确区分生产活动与研发活动的场地。	（1）每月末行政部统计、核实各平台租赁面积，交由财务部审核； （2）财务部每月根据平台面积占比，将公司房屋租赁费用分摊至各平台，再根据平台项目工时占比，将平台租赁费用分摊至各项目，研发项目发生的租赁费用计入研发费用。

（四）研发人员构成情况，研发人员人均薪酬与同行业公司比较情况

1、研发人员构成情况

根据研发分工不同，公司研发人员又可分为研究人员、技术人员、辅助人员。其中，研究人员系主要从事技术研究、工艺开发的研究人员；技术人员系具有药学、生物化学等相关专业或具备该领域内相关技术知识、生产经验，在研究人员指导下，参与公司研发项目实验、分析方法验证或建立质量标准的技术人员；辅助人员是指为研究开发项目提供测试、检测分析的人员。**最近一年及一期末**，公司研发人员具体构成情况如下：

人员构成	2021 年 6 月末		2020 年末	
	人数	占比	人数	占比
研究人员	**44**	**55.70%**	35	51.47%
技术人员	**30**	**37.97%**	28	41.18%
辅助人员	**5**	**6.33%**	5	7.35%
小计	**79**	**100.00%**	**68**	**100.00%**

2、研发人员人均薪酬与同行业公司比较情况

2018 年-2020 年度，公司研发人员薪酬与同行业可比上市公司比较如下：

单位：万元/人

可比上市公司	2020 年度	2019 年度	2018 年度
博腾股份	20.20	21.80	18.54
凯莱英	15.94	16.39	15.57
药明康德	22.56	22.41	17.03

可比上市公司	2020 年度	2019 年度	2018 年度
药明生物	/	/	/
金斯瑞	/	/	/
平均水平	**19.57**	**20.20**	**17.05**
本公司	**21.79**	**21.99**	**20.85**

注 1：同行业可比上市公司研发人员平均薪酬=研发费用-职工薪酬/研发人员期初期末平均数；

注 2：凯莱英、药明康德披露的研发人员数量系其为客户、自身研发项目提供研究服务人员，因此，研发费用—职工薪酬/期初期末研发人员平均数计算的研发人员平均薪酬与博腾股份、公司不具有可比性。因凯莱英、药明康德主要人员为研发人员，因此研发人员平均薪酬以其公司整体平均薪酬替代。

注 3：药明生物、金斯瑞系港股上市公司，其年度报告未披露研发费用人员薪酬情况，因此无相关可比数据；

注 4：同行业可比上市公司 2021 年半年度报告未披露研发人员数量，因此无法计算其研发人员平均薪酬。

2018-2020 年度，公司研发人员平均薪酬与同行业可比上市公司平均水平基本相当，不存在显著差异。

（五）公司研发投入绝对金额与同行业公司比较情况，投入规模与技术先进性水平的匹配情况，如何保证发行人核心技术的先进性和竞争优势

1、基因治疗 CRO/CDMO 业务相关研发投入与同行业比较情况

报告期内，公司研发投入绝对金额与同行业可比上市公司比较情况如下：

单位：万元

项目	2021 年 1-6 月			2020 年度		
	研发费用	营业收入	占比	研发费用	营业收入	占比
博腾股份	**13,413.93**	**125,581.88**	**10.68%**	15,783.92	207,187.54	7.62%
凯莱英	**16,389.51**	**176,018.71**	**9.31%**	25,893.43	314,968.97	8.22%
药明康德	**40,443.13**	**1,053,655.79**	**3.84%**	69,325.96	1,653,543.15	4.19%
药明生物	**11,537.50**	**440,675.40**	**2.62%**	30,373.40	561,238.40	5.41%
金斯瑞（万美元）	**17,513.00**	**22,956.80**	**76.29%**	26,340.10	39,084.60	67.39%
本公司	**844.05**	**9,901.73**	**8.52%**	**2,198.26**	**14,276.91**	**15.40%**
项目	**2019 年度**			**2018 年度**		
	研发费用	营业收入	占比	研发费用	营业收入	占比
博腾股份	12,255.37	155,129.88	7.90%	7,619.57	118,486.33	6.43%
凯莱英	19,252.18	245,998.55	7.83%	15,517.77	183,487.76	8.46%

药明康德	59,038.87	1,287,220.64	4.59%	43,653.34	961,368.36	4.54%
药明生物	25,965.10	398,368.70	6.52%	16,928.70	253,445.30	6.68%
金斯瑞（万美元）	18,602.20	27,335.40	68.05%	7,407.60	23,101.70	32.07%
本公司	**2,379.86**	**6,291.45**	**37.83%**	**2,026.77**	**4,420.97**	**45.84%**

注 1：金斯瑞下属子公司传奇生物主要从事新药研发、生产，导致其研发费用高，且与 CDMO 服务研发内容差异大，因此，金斯瑞研发费用可比性较差，未给予比较分析。

注 2：公司研发费用系公司合并报表层面的研发费用。

同行业可比上市公司博腾股份、凯莱英、药明康德、药明生物的 CDMO 业务主要细分领域为小分子化学药、大分子生物药领域，该细分领域市场发展多年，相对成熟，可比上市公司营收规模显著高于公司，其整体的研发投入与公司不具有可比性。

而同行业可比上市公司博腾股份、凯莱英、药明康德等未单独披露其基因治疗 CDMO 服务的研发投入情况，但鉴于国内基因治疗行业处于发展初期，行业内企业基因治疗方面的研发投入预计不大。以博腾股份为例，其业务涵盖化学原料药 CDMO 服务、化学制剂 CDMO 服务、生物 CDMO 服务。博腾股份子公司苏州博腾生物制主要开展基因治疗和细胞治疗 CDMO 服务，根据博腾股份 2020 年度年度报告披露，苏州博腾生物制药有限公司 2019 年度、2020 年度、**2021 年 1-6 月**的营业收入分别为 0 万元、139.12 万元及 **626.25 万元**，净利润分别为 -1,626.67 万元、-3,779.72 万元及**-3,508.48 万元**，该亏损涵盖执行合同经营性损益、日常费用支出以及研发投入，预计其基因治疗方面的研发投入规模与公司不存在重大差异。

2、研发投入规模与技术先进性水平具有匹配性

（1）研发投入高度聚焦于核心技术的优化方向

报告期内，公司专注于基因治疗 CRO/CDMO 业务，围绕载体开发技术、基因治疗载体生产工艺和质控技术的优化、创新方向进行研发投入，方向高度聚焦，投入金额稳定增加，未进行较多分散化的研发投入。

（2）公司存在大量技术诀窍，系基于自行探索研究和项目执行经验形成

公司核心技术是由专利技术和大量技术诀窍（Know-how）共同构成的多层次技术体系，其中，技术诀窍作为核心技术的重要形式，基于公司长期的技术研

发、工艺探索和大量基因治疗载体、溶瘤病毒项目的运行交付经验而形成。因此，公司技术先进性水平除与研发投入相关外，还来源于项目运行经验积累。

（3）技术平台基础和商业模式保证了较高的研发效率

公司所完备的分子生物学平台、实验级病毒载体包装平台、细胞功能研究平台、SPF 级动物实验平台、临床级基因治疗载体和细胞工艺开发平台、质控技术研究平台等 CRO/CDMO 技术平台，构成了研发活动的良好基础；同时，公司通过“院校合作＋基因治疗先导研究＋基因治疗产业化”的商业模式，加强对基础科学、基因治疗先导研究发展趋势的追踪，深入把握基因治疗前沿技术工艺的发展方向，从而保证了较高的整体研发效率。

综合公司研发优势与技术特点，现有研发投入规模与技术先进性具有匹配性。

3、发行人保证核心技术的先进性和竞争优势的方式

（1）持续加强研发投入，进一步聚焦技术前沿，提升研发效率

发行人将继续围绕基因治疗 CRO/CDMO 业务，进一步聚焦基因治疗载体技术、生产工艺的前沿发展，持续加强研发投入，提高研发效率。

（2）推进现有项目交付，加强新业务拓展，增厚技术诀窍积累

技术诀窍是技术先进性和竞争优势的重要组成。基于此，发行人将通过继续推进现有 CDMO 项目交付、加强新 CDMO 业务的拓展等方式，持续增加多元化、全周期的新药 CDMO 项目运行经验，增厚技术诀窍积累。

（3）储备技术人才，激发创新积极性

公司将继续充实研发团队，引进高端优秀研发人才，加强对基因治疗载体的先导性研究、工艺开发和质控技术水平。此外，公司还通过设置员工持股平台、股票期权等方式建立了长效激励制度，进一步激发技术人才的创新性。

通过上述方式，公司将能够充分调动研发人员积极性，加强探索前沿技术工艺，继续积累技术诀窍 Know-how，从而确保核心技术的先进性和竞争优势。

二、保荐机构、申报会计师说明：

（一）针对研发投入归集的真实、准确、完整以及相关内部控制是否健全有

效的核查结论及核查依据

1、核查程序

保荐机构、申报会计师执行了以下核查程序：

（1）了解与研发费用相关的关键内部控制，评价这些控制的设计，确定其是否得到执行，并测试相关内部控制的运行有效性；

（2）访谈公司财务负责人，了解公司研发支出的归集及核算方法，获取并检查按项目归集的研发支出明细账，评估其适当性，核实公司有关研发费用的会计核算是否符合《企业会计准则》的相关规定；

（3）访谈公司管理层、相关研发部门负责人，对公司研发具体业务流程进行了解，包含项目立项、项目审批、项目过程管理等；取得并核查了主要研发项目的立项、结项等相关文件；

（4）了解研发支出中人工的归集内容，包含研发人员的工资、奖金、社保、公积金、福利费等薪酬；获取研发人员花名册，核对所属的部门及工作内容，以识别相关人员是否实际从事研发工作；获取公司各项目的研发立项书，查看研发人员是否均实际参与研发项目；获取研发人员工资表，对研发人员薪酬进行复核；对研发人员的职工薪酬进行分析，对人数和人均薪酬的合理性进行分析；查看研发项目工时统计表，对研发人员薪酬的分配情况进行分析；

（5）抽查大额委托研发费的合同、付款凭证、发票、研发成果的交接报告等，核查委托研发费用的真实性和完整性；对主要的委托研发供应商进行函证，核查业务背景、发生额以及是否存在关联关系；对委托研发费用进行分析，分析报告期内相关委外服务与研发支出相关的依据及合理性、委托研发费用波动的合理性；

（6）了解折旧与摊销的归集内容，折旧与摊销主要是研发部门使用的实验设备等固定资产折旧，以及研发用软件的摊销费；获取固定资产清单及无形资产清单，查看资产是否是研发部门在使用；对报告期各期的折旧与摊销进行重新计算；对固定资产进行抽盘，查看固定资产是否均在使用过程中；

（7）取得公司房租分摊表，按照研发平台使用的租赁面积占总面积的比例

分摊房租，复核计算过程是否准确；

（8）结合其他应收款、预付款项期末余额的检查，确定是否存在费用因未及时报账，导致虚增债权，少计费用的情况；

（9）获取重要研究项目立项书、进度表及经费预算等相关资料，检查研发费用的原始单据，包括合同、发票、领料单、付款单据等，判断研发费用的发生是否真实、有效；

（10）获取实际控制人、董监高等人员的个人银行卡交易流水，检查是否存在与公司业务相关的资金流水，是否存在异常资金往来，是否存在实际控制人、董监高等人员替公司承担费用的情形；

（11）对研发费用实施截止测试，评价研发费用是否在恰当期间确认；

（12）检查与研发费用相关的信息是否已在财务报表中作出恰当列报。

2、核查结论

经核查，保荐机构、申报会计师认为：

报告期内，公司已建立健全研发投入相关内部控制制度并能够得到有效执行，研发投入归集的真实、准确、完整。

（二）备考合并报表研发投入规模及相关比例是否仍符合《科创属性评价指引》的核查结论

1、核查程序

保荐机构、申报会计师执行了以下核查程序：

（1）取得发行人编制报告期初因丧失对艾迪斯控制权的备考合并报表，复核合并报表编制的准确性；

（2）根据备考报表重新计算公司研发投入规模及研发投入比例，对比《科创属性评价指引》关于营业收入、研发投入规模及相关比例的要求，复核公司营业收入年均复合增长率、研发投入规模及相关比例是否仍符合相关要求。

2、核查结论

经核查，保荐机构、申报会计师认为：

根据因丧失对艾迪斯控制权的备考合并报表，公司最近三年营业收入的年均复合增长率为 79.70%；最近三年累计研发投入金额为 3,339.34 万元，占累计营业收入的比重为 13.36%。上述相关指标仍符合《科创属性评价指引》关于营业收入复合增长率、研发投入比例的相关规定。

三、保荐机构说明：

（一）科创板定位等相关文件披露的研发投入情况是否能准确反映发行人基因治疗 CRO 和 CDMO 业务的实际研发投入情况，若否，请予以修改

报告期内，公司研发活动包括新工艺开发、新技术先导性研究、抗体偶联药物新药以及基因治疗新药的研发，其中，新工艺开发、新技术先导性研究紧密围绕公司主营业务基因治疗 CRO/CDMO 服务。为进一步准确反映公司基因治疗 CRO/CDMO 业务的实际研发投入情况，公司已对招股说明书、关于符合科创板定位说明等文件中进行完善，将扣除抗体偶联药物新药、基因治疗新药项目研发投入金额在相关文件进行说明，主要修改涉及内容如下：

科创属性评价标准一	是否符合	指标情况
最近三年累计研发投入占最近三年累计营业收入比例≥5%，或最近三年累计研发投入金额≥6,000 万元	☑ 是 □否	最近三年累计研发投入 6,604.88 万元，占累计营业收入的比例为 26.43%； 扣除抗体偶联药物新药、基因治疗新药项目研发投入后，最近三年累计研发投入 3,049.76 万元，占累计营业收入的比例为 12.20%。
研发人员占当年员工总数的比例≥10%	☑ 是 □否	2020 年末，研发人员占员工总数比例为 21.59%
形成主营业务收入的发明专利（含国防专利）≥5 项	☑ 是 □否	形成主营业务收入的产品涉及 11 项发明专利
最近三年营业收入复合增长率≥20%，或最近一年营业收入金额≥3 亿	☑ 是 □否	2018 年至 2020 年营业收入的复合增长率为 79.70%

综上所述，报告期内，公司新工艺开发、新技术先导性研究紧密围绕发行人主营业务基因治疗 CRO/CDMO 服务，扣除抗体偶联药物新药、基因治疗新药项目研发投入后的研发费用能够准确反映公司基因治疗 CRO/CDMO 业务的实际研发投入情况，公司已在相关文件中对涉及的研发费用进行说明。

问题 4：关于核心技术人员

根据招股说明书，发行人在 2013 年-2015 年期间，以基因治疗 CRO 业务为主；2016 年-2019 年期间，为基因治疗 CDMO 业务准备期。发行人的核心技术

主要是基因载体研发和生产工艺。杨兴林、由庆睿为发行人核心技术人员，分别于 2014 年和 2017 年入股、入职发行人。发行人目前的载体结构研发项目和工艺研发项目分别由杨兴林和由庆睿牵头参与。

发行人在股转系统挂牌时披露的核心技术人员包括郑德先、杨兴林、胡惠忠、陈国泽、彭娟，其中郑德先为首席科学家；核心业务人员主要包括：殷珊、朱哪、蒋艳琴。

请发行人说明：（1）杨兴林、由庆睿在公司载体结构研发和工艺研发中发挥的作用，相关业务是否对二人存在重大依赖，公司实际控制人是否在研发中实际发挥作用；（2）公转书与本次披露的核心技术人员差异较大的原因，上述核心技术人员和核心业务人员是否仍在公司就职，若已离职请进一步说明对公司业务的影响；（3）公司实际控制人、董监高和核心技术人员中有较多曾就职于上海生博、上海双金的原因，是否存在竞业限制。

一、发行人说明：

（一）杨兴林、由庆睿在公司载体结构研发和工艺研发中发挥的作用，相关业务是否对二人存在重大依赖，公司实际控制人是否在研发中实际发挥作用

1、杨兴林、由庆睿分别是载体开发技术和载体生产工艺的研发负责人

（1）载体开发技术方面

在载体开发技术的研发方面，杨兴林作为公司该研究方向的负责人，领导公司团队开展包括基于 AAV 突变文库的新型基因治疗载体筛选、新型基因治疗病毒载体开发、外泌体递送技术研发、基因治疗病毒载体元件筛选及优化、基因治疗病毒包装系统优化、基因组编辑技术优化、动物疾病模型构建和验证等细分技术方向的研发工作。

杨兴林博士在基因组编辑技术、功能基因组高通量筛选、病毒载体设计、病毒载体优化及高通量病毒载体突变文库构建和筛选等方向有着丰富的研究经验。精通慢病毒、腺病毒、腺相关病毒等病毒载体优化及改造。杨兴林负责了解载体结构研发方面的最新学术研究进展、技术方向选择、研发项目立项审核、领导研发团队执行具体载体结构研发项目、领导项目专利申请等方面的工作。

（2）载体生产工艺方面

在载体生产工艺的研发方面，由庆睿作为公司该工艺开发研究的负责人，带领公司研发团队开展慢病毒工艺开发、溶瘤病毒工艺开发、腺相关病毒载体的工艺开发、CAR-T 细胞制备工艺开发等技术方向的工艺研发工作。

由庆睿博士在重组蛋白/抗体/多肽类/血液制品，VLP 疫苗产品等方面有着丰富的工艺开发经验。在工艺研发领域，技术方向相对固定，由庆睿负责领导和组织团队执行具体在研项目。

2、相关业务对二人不存在重大依赖

发行人从事具有较高技术壁垒的 CRO/CDMO 业务，围绕两大核心技术集群开展研发，因此其研发架构设置、研发分工、技术研发成果的形成和保护均有较强的体系化特点，需要多个部门联动、全体研发人员协同，而不单独依赖于部分核心技术人员。

具体而言，在载体结构研发方面，除杨兴林外，公司核心技术人员杨佳丽同样组织并参与了大量研发项目；在工艺研发方面，公司核心技术人员贾国栋、韦厚良同样领导、组织并参与了大量研发项目。而在核心技术人员之外，公司建立了富有经验的研发团队具体执行上述研发工作。虽然杨兴林、由庆睿在研发项目中发挥了重要作用，但公司并不因此形成对二人的重大依赖。

3、公司实际控制人在研发中发挥的作用

公司实际控制人潘讴东并不参与研发项目的具体执行工作，但其仍然在公司研发方面起到重要的指引性和支持性作用。

第一、实际控制人潘讴东负责公司整体战略发展方向制定，在整体发展战略下确定研发规划及研发方向。在其领导下，公司准确把握了基因治疗 CDMO 业务的快速发展机遇，同时基因治疗 CRO 业务收入持续稳步增长，目前在研项目均围绕 CRO/CDMO 业务的核心技术集群开展。

第二、实际控制人潘讴东负责核心技术人员和研发团队的搭建。公司目前的核心技术人员均由潘讴东引进，核心研发团队亦由潘讴东主导搭建完成；同时，潘讴东设计了多种方式激发公司研发团队的创造性、积极性。

（二）公转书与本次披露的核心技术人员差异较大的原因，上述核心技术人员和核心业务人员是否仍在公司就职，若已离职请进一步说明对公司业务的影响

1、公转书与本次披露的核心技术人员差异较大的原因

公司公开转让说明书（以下简称“公转书”）系按照《全国中小企业股份转让系统公开转让说明书内容与格式指引（试行）》（2013 年修改）的规定，披露了公司当时的核心技术人员和核心业务人员。其中，核心技术人员包括郑德先、杨兴林、胡惠忠、陈国泽、彭娟，核心业务人员包括殷珊、朱哪、蒋艳琴。公转书与公司本次招股说明书中的信息披露差异情况如下：

人员分类	公转书认定情况	招股说明书认定情况	一致情况
核心技术人员	郑德先	贾国栋	不一致
	杨兴林	杨兴林	一致
	胡惠忠	由庆睿	不一致
	陈国泽	杨佳丽	不一致
	彭娟	韦厚良	不一致
核心业务人员	殷珊	未认定	不一致
	朱哪		
	蒋艳琴		

（1）核心技术人员认定

公司于 2016 年申请新三板挂牌，当时公司主营业务系提供基因治疗研究 CRO 服务的整体解决方案，同时还从事新药研发。因此，公转书认定的核心技术人员以基因治疗 CRO 业务的核心技术研发人员为主，其中郑德先主要从事公司 AAV-TRAIL 基因治疗药物和肿瘤靶向治疗药物的研发工作。

招股说明书认定的核心技术人员中，杨佳丽于 2016 年 4 月入职公司，贾国栋、由庆睿、韦厚良均于 2017 年入职公司。公司于 2016 年新三板挂牌时，杨佳丽入职时间尚短，贾国栋、由庆睿、韦厚良尚未入职公司，因而上述四人在公转书中均未被认定为核心技术人员。

总体上，核心技术人员的认定情况与公司主营业务结构的变化相匹配。公司经历了“2013 年-2015 年，以基因治疗 CRO 业务为主”、“2016 年-2019 年，基因治疗 CDMO 业务准备期”、“2020 年-至今，基因治疗 CDMO 业务成长期”的主

营业务发展过程，预计未来继续以CDMO业务为增长引擎，以CRO业务为基础。因此，公司现阶段将与CRO/CDMO核心技术研发及形成过程中起到重要作用的贾国栋、杨兴林、由庆睿、杨佳丽、韦厚良认定为核心技术人员，系具备合理性。

（2）核心业务人员认定

公转书认定的核心业务人员为公司销售及市场推广团队的核心成员，不涉及技术研发工作；而科创板相关准则规定未要求拟申报企业认定核心业务人员，故而公司在本次招股说明书中未进行相关认定。

综上所述，公司根据新三板挂牌以来的业务发展变化实际及相关信息披露准则要求，调整核心技术人员的认定，同时未认定核心业务人员；相关信息在公转书与本次招股说明书中的差异亦具有合理性。

2、公转书所列核心技术人员和核心业务人员在公司任职情况

截至本回复出具之日，公转书披露的核心技术人员和核心业务人员在公司的任职情况如下：

人员类型	姓名	是否从公司离职	在公司的任职情况
核心技术人员	杨兴林	否	公司副总经理、研发总监
	陈国泽	否	公司研发人员
	彭娟	否	公司研发人员
	郑德先	是	离职前负责公司AAV-TRAIL基因治疗药和肿瘤靶向治疗药的研发工作。艾迪斯设立后，郑德先从公司离职并在艾迪斯任职，现任艾迪斯总经理。2020年5月发行人不再控制艾迪斯，郑德先不再作为发行人合并报表范围内的人员
	胡惠忠	是	离职前为公司研发部病毒平台主管、项目经理
核心业务人员	殷珊	否	公司董事、副总经理
	朱哪	否	公司市场及销售人员
	蒋艳琴	否	公司市场及销售人员

3、公转书披露的部分核心技术人员的离职对公司业务不构成重大不利影响

截至本回复出具之日，公转书中披露的核心技术人员和核心业务人员中已从公司离职的人员仅为郑德先和胡惠忠，其离职对公司业务不会产生重大不利影响，具体情况如下：

（1）郑德先

郑德先在公司任职期间主要负责 AAV-TRAIL 基因治疗药和肿瘤靶向治疗药的研发工作，该研发工作主要用于基因治疗药物及新型广谱抗肿瘤抗体偶联药物的研发，与发行人目前专注从事的基因治疗 CRO/CDMO 业务领域的核心技术及研发方向存在显著区别。

2018 年，公司将 ADC 抗体偶联药物研发业务转移至艾迪斯独立运营，郑德先即转至艾迪斯担任艾迪斯的总经理，负责艾迪斯的经营管理并主持新型广谱抗肿瘤抗体偶联药物的业务及相关研发工作。艾迪斯在所涉及的生物医药细分领域、主营业务内容、相关的技术工艺及经营模式、下游市场等方面与发行人主要从事的基因治疗 CRO/CDMO 业务均有较大差异，未来亦不存在协同效应。2020 年 5 月，艾迪斯自发行人合并报表范围内剥离，郑德先不再作为发行人员工，其离职不对公司业务构成重大不利影响。

（2）胡惠忠

胡惠忠在公司任职期间系公司研发部病毒平台主管、项目经理，于 2019 年 3 月自公司离职，并完成了妥善的工作交接。公司在载体结构研发方面拥有成熟的研发团队和深厚的技术积累，并在核心技术人员杨兴林、杨佳丽带领下开展载体结构研发项目，其离职不对发行人业务造成重大不利影响。

（三）公司实际控制人、董监高和核心技术人员中有较多曾就职于上海生博、上海双金的原因，是否存在竞业限制

1、公司实际控制人、董监高和核心技术人员中有较多曾就职于上海生博、上海双金的原因

公司实际控制人、董事、监事、高级管理人员和核心技术人员中曾在上海生博、上海双金任职的人员情况如下：

职务	姓名	在上海生博任职经历	在上海双金任职经历
实际控制人、董事长	潘讵东	2006年5月至2012年12月，任上海生博医学生物工程科技有限公司执行董事兼总经理	无
董事、副总经理	殷珊	2009年8月至2013年5月，任上海生博医学生物工程科	无

职务	姓名	在上海生博任职经历	在上海双金任职经历
		技有限公司销售经理	
副总经理、核心技术人员	杨兴林	2011年4月至2013年6月，任上海生博生物医药科技有限公司技术总监	无
副总经理	夏清梅	2008年9月至2013年4月，任上海生博医学生物工程科技有限公司总经理助理	2006年8月至2008年9月，任上海双金生物科技有限公司研发部项目负责人
副总经理	额日贺	2012年3月至2013年3月，任上海生博生物医药科技有限公司行政主管、采购	2003年10月至2007年10月，任上海双金生物科技有限公司菌种工程师、质量部经理

在上述人员共同任职上海生博期间，殷珊、杨兴林、夏清梅和额日贺认可潘讴东的企业经营理念和管理能力，因此在潘讴东创办和元有限后，根据各自的个人职业规划选择加入和元有限。

2、潘讴东等人不存在受上海生博、上海双金竞业限制的情形

截至本回复出具之日，潘讴东、殷珊、杨兴林、夏清梅和额日贺自上海生博或上海双金离职均已超过两年，该等人员均未与上海生博或上海双金签订有关竞业限制的协议，亦未产生过任何纠纷或潜在纠纷。

综上，潘讴东等人不存在受上海生博、上海双金竞业限制的情形。

三、关于发行人业务

问题 5：关于主要产品及服务

招股说明书披露，发行人主要提供基因治疗 CRO 和 CDMO 服务，其中基因治疗 CRO 服务类型包括基因治疗载体研制服务和基因功能研究服务；基因治疗 CDMO 服务类型包括新药 Pre-IND 服务和新药 Post-IND 服务。报告期内，发行人基因治疗载体研制服务业务的营收规模较为稳定，2020 年较 2019 年略有下降。

请发行人说明：（1）公司业务开展过程中，CRO 和 CDMO 服务之间的关系，CRO 和 CDMO 服务前一环节的客户转化为后续环节客户的情况；（2）委托发行人提供 CDMO 服务的客户，是否同时需要发行人提供载体构建 CRO 服务，或其已完成载体构建，CDMO 客户是否主要来自 CRO 客户；（3）基因治

疗载体研制服务的客户类型，报告期内，院校科研类客户和商业化运用类客户的收入构成情况，公司是否以核心技术为商业化运用类客户提供构建基因治疗载体的服务，或局限于科研院所和科研用途，相关业务未来的发展空间是否受到限制；（4）基因治疗载体研制服务作为基因治疗 CRO 的基础核心业务，在公司报告期内营收规模增长较为缓慢的原因和合理性，“基础核心业务”营收增长缓慢对发行人后续业务和未来发展的影响；（5）“院校合作＋基因治疗先导研究＋基因治疗产业化”、“一站式基因治疗 CRO/CDMO 技术平台”、“整合科研及新药研发领域市场需求，提高 CRO/CDMO 业务的全面一体程度”等的具体含义，并结合前述问题，明确披露 CRO/CDMO 业务的相关情况，删除或修改模糊表述；（6）基因治疗载体研制服务交付成果的具体表现形式，是否存在相关载体的知识产权一并转移给客户的情形，若存在，是否会限制发行人在为其他客户提供服务时继续使用相关知识产权。

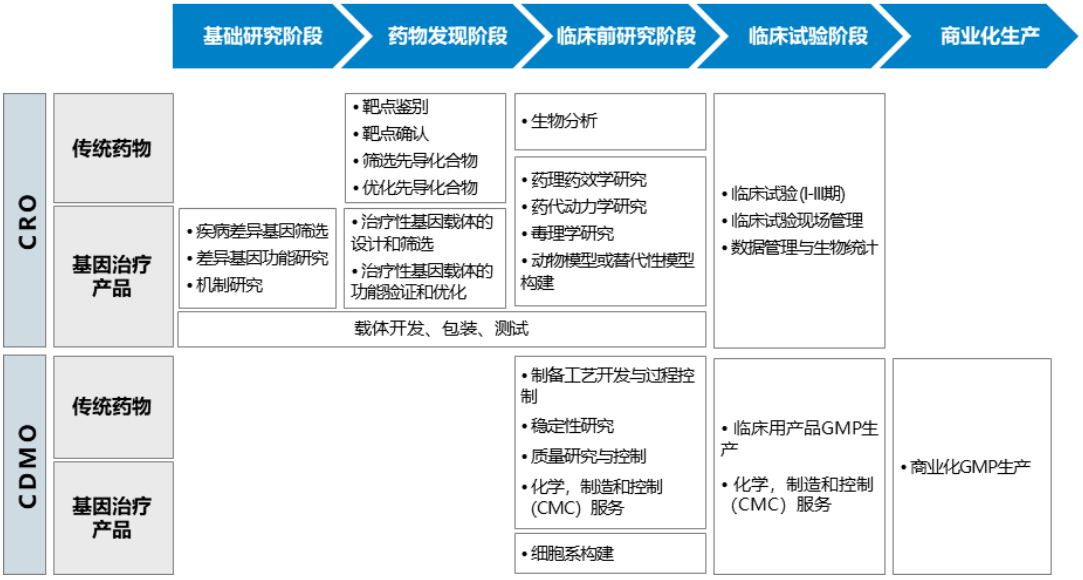
一、发行人说明：

（一）公司业务开展过程中，CRO 和 CDMO 服务之间的关系，CRO 和 CDMO 服务前一环节的客户转化为后续环节客户的情况

1、公司基因治疗 CRO 和 CDMO 服务的关系

（1）基因药物转化有别于传统药物，导致其 CRO 与传统 CRO 有所差异

基因治疗及传统药物的研发环节，以及 CRO/CDMO 服务内容如下：



基因治疗作为 DNA 分子层面的前沿治疗技术，以基因功能研究为基础，与

基因组学、病毒学、免疫学等基础生物医学联系紧密；基因治疗药物亦通常转化自实验室的研究成果。

此特点下，基因治疗先导研究的开展方多为科研机构，而在形成一定的研究成果后（如发现作用靶点、治疗性 DNA 序列），科研机构由于缺乏产业转化所需的资金、人员、经验条件，一般通过 license out 至新药研发企业、与医药创投资本合作成立公司继续孵化等方式，将实验室成果转化为基因治疗药物研发管线。相比之下，传统小分子、大分子药物研发模式相对成熟，药物先导研究和管线孵化通常由制药公司开展。

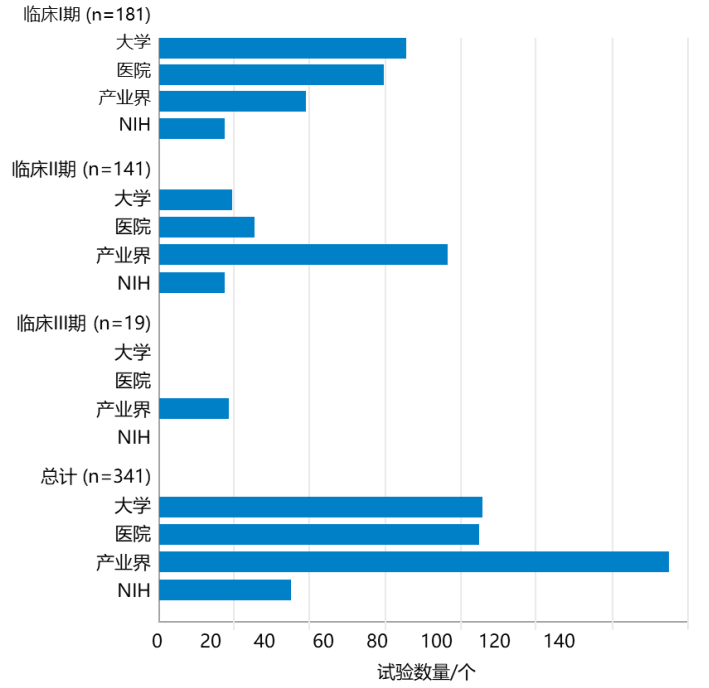
鉴于基因治疗与传统药物转化机制的差异，基因治疗 CRO 在传统 CRO 覆盖的环节之外，还覆盖基因治疗新药研发链条上更为前端、先导的生命科学基础研究。目前，基因治疗新药研发总体处于临床 I&II 期或之前阶段，因此基因治疗 CRO 服务阶段侧重覆盖临床前及更早期研究，发行人目前 CRO 主要服务于基因治疗基础研究及基因治疗新药研发领域。

（2）宏观层面存在产业转化，微观层面无必然业务转化

1）宏观、长期上存在产业层面的转化逻辑和必然性

由上，基因治疗药物管线主要来自于科研机构 license out，或由科研团队联合创投资本自行孵化；根据 JAMA 杂志 2020 年 3 月刊，在纳入统计的 341 项美国基因治疗临床试验中，接近 50%的临床 I 期与 II 期试验项目获得过来自学术界的资助，表明基因治疗药物研发较强依赖于基础研究转化。

图：ClinicalTrials.gov中按赞助者类型和临床试验阶段划分的美国基因治疗试验的数量统计



NIH（National Institutes of Health, NIH）代表美国国立卫生研究院

因此，从宏观、长期上，部分科研机构从事的先导性研究成果将会转化为基因治疗管线，即基因治疗 CRO 服务的研究项目转化为基因治疗 CDMO 服务的新药项目，系具备产业层面的转化逻辑和必然性。

2）微观、短期上无必然的业务转化

微观上，由于基础科学的实验研究具有较强的探索性、发散性，并非全然针对于成药研究或在短期内能够取得可用于临床转化的实验成果，因此，发行人服务的众多实验课题在转化为基因治疗药物研发管线上具有较大不确定性，即在具体业务层面，发行人 CRO 项目和 CDMO 项目无必然的业务转化关系。但鉴于部分技术的共通性以及基因治疗的转化特点，发行人 CRO 业务的开展对于 CDMO 业务的开展具有促进作用。

3）与 CRO/CDMO 业务特点相适应的市场拓展方式

发行人分别采取与基因治疗 CRO/CDMO 业务特点、发展逻辑相适应的方式拓展市场。报告期内，主要 CDMO 客户亦诺微、复诺健、江苏万戎等均系新拓展；发行人根据合作项目管线的推进，为该等客户提供从工艺开发、IND CMC

申报、临床样品生产服务，持续交付里程碑并确认收入，不断增厚在手订单，为CDMO 业务的高速增长奠定了坚实基础。此外，发行人亦关注 CRO 和 CDMO 的业务转化机会，并在报告期内实现了部分转化。

（3）CRO 业务对于 CDMO 业务存在促进作用

由于 CRO/CDMO 业务在技术上具有一定的共通性，在市场布局上存在一定的联动性，发行人开展 CRO 业务对于 CDMO 业务存在促进作用。

具体而言，发行人围绕基因治疗的临床转化特点，通过服务基础科学研究，追踪基因治疗先导性技术的发展趋势，例如发行人在 2016 年战略布局基因治疗 CDMO，开展相关技术研发和 GMP 车间建设工作，从而能够在 2018 年精确把握基因治疗 CDMO 市场爆发的机遇；此外，通过 CRO 业务和 CDMO 业务的同时拓展，加强对基因治疗整体产业动态的调研，拓宽对于基因治疗新药研发链条的服务覆盖，深挖细分市场需求，提高行业知名度和一体化服务能力。

2、CRO 和 CDMO 服务的客户转化情况

总体上，发行人 CRO 和 CDMO 客户相对独立。其中，CDMO 客户主要系发行人积极布局基因治疗 CDMO 业务，新开拓而来，如亦诺微、复诺健、康华生物、江苏万戎等。但随着基因治疗产业的加速发展，发行人 CRO/CDMO 业务的深入开展，目前 CRO 和 CDMO 业务存在一定的联动作用，主要方式包括业务促进和项目转化。具体如下：

单位：万元

序号	公司名称	报告期内		业务关系	备注说明
		CRO	CDMO		
1	上海医药集团股份有限公司	91.01	62.22	CRO 促进 CDMO	CRO客户，2021年形成CDMO合同，执行中
2	普米斯生物技术（珠海）有限公司	0.75	4.17	CDMO 促进 CRO	2020年末新增CDMO客户，合同进行中，同时2021年产生CRO订单
3	广州百暨基因科技有限公司	1.82	513.43	CDMO 促进 CRO	CDMO客户，合同进行中，同时2020年产生CRO订单
4	上海精缮生物科技有限责任公司	10.71	229.22	CRO 促进 CDMO	CRO客户，2020年形成CDMO合同，执行中
5	深圳市亦诺微医药科技有限公司	18.22	5,399.51	CDMO 促进 CRO	CDMO客户，同时2020年产生CRO订单
6	苏州克睿基因生物科技有限公司	1.11	138.76	双向促进	报告期内CRO/CDMO业务同时进行
7	上海交通大学	88.22	16.98	同项目转化	CRO客户，2020年产生CDMO需求，

序号	公司名称	报告期内		业务关系	备注说明
		CRO	CDMO		
					2021年形成CDMO收入
8	深圳华大生命科学研究院	5.35	28.30	CRO 促进 CDMO	CRO客户，2019年开始CDMO业务
9	河南省人民医院	27.39	12.18	同项目转化	CRO客户，2021年项目产生CDMO需求，合同执行中

注：业务促进是指客户出于对发行人服务品质的认可，继续与发行人合作新业务，如 CRO 客户合作 CDMO 项目，或 CDMO 客户合作 CRO 项目，或同时开展 CRO 及 CDMO 项目；项目转化是指客户与发行人合作的 CRO 项目，继续委托发行人提供同一管线项目的 CDMO 服务。

（二）委托发行人提供 CDMO 服务的客户，是否同时需要发行人提供载体构建 CRO 服务，或其已完成载体构建，CDMO 客户是否主要来自 CRO 客户

1、CDMO 客户无需同时采购载体构建 CRO 服务

（1）载体研制服务不是 CDMO 服务的必需项和前置条件

载体研制服务提供实验室阶段使用的基因治疗载体设计和包装服务，以用于在细胞或动物体内开展基因表达的调控操作；相关病毒样品由于工艺、质量标准的限制，仅可用于科学实验用途。

基因治疗 CDMO 主要提供中试工艺放大、GMP 生产、申报 CMC 材料和临床样品生产服务；相关病毒载体样品符合较高的工艺、质量标准，可用于药物研发过程中的毒理药理实验、IND 申请和临床试验。

从新药研发流程来讲，新药研发企业首先需要构建基因载体，并开展基础成药性研究，之后一般才开展 Non-IND 或者 IND 项目。对于基因载体研究，企业可以自行完成载体研制工作，可以委托第三方，也可以委托发行人完成，因此对于发行人 CDMO 客户而言，其进行早期的新药研究工作无需同时采购发行人的载体研制服务 CRO 服务。因此，载体研制服务并非提供基因治疗 CDMO 服务的必需项和前置条件。

（2）CDMO 客户存在载体构建需求的情况下亦可能采购 CRO 服务

客户向发行人采购何种服务，主要取决于其具体研究需求。若 CDMO 客户在研究基因治疗新药过程中，需要进一步研究基因功能、药物靶点作用情况，除向采购常规的 CDMO 服务以外，亦可能向发行人采购载体研制服务。

2、现阶段公司主要 CDMO 客户系新拓展，非来自 CRO 客户

综上所述，公司主要的 CDMO 客户亦诺微、复诺健、康华生物、江苏万戎等均为报告期内新拓展，非来自 CRO 客户。

（三）基因治疗载体研制服务的客户类型，报告期内，院校科研类客户和商业化运用类客户的收入构成情况，公司是否以核心技术为商业化运用类客户提供构建基因治疗载体的服务，或局限于科研院所和科研用途，相关业务未来的发展空间是否受到限制

1、载体研制服务的客户类型及收入构成情况

报告期内，载体研制服务的客户类型主要为高校、研究所和综合性医院等科研院所类客户，以及新药研发类客户，其收入构成如下：

单位：万元

项目	2021 年 1-6 月	2020 年度	2019 年度	2018 年度
科研院所收入	**1,387.57**	2,301.63	2,428.85	2,336.39
公司类客户收入	**262.19**	323.94	212.32	140.94
科研院所收入占比	**84.11%**	87.66%	91.96%	94.31%
公司类客户收入占比	**15.89%**	12.34%	8.04%	5.69%

2、公司以核心技术提供基因治疗载体研制服务，局限于科研用途，但不限于科研类客户

公司主要依靠核心技术集群中的基因治疗载体开发技术，提供各种载体研制服务，且该等服务限定于客户的研究用途；报告期内，客户以科研院校为主，同时公司类客户收入占比分别为 5.69%、8.04%、12.34%和 **15.89%**，逐步提高。

3、载体研制业务发展空间较为广阔

（1）政策鼓励基础研究，投入经费逐年增加

近年来，国家高度重视基础科学研究，出台了《中华人民共和国国民经济和社会发展第十四个五年规划和 2035 年远景目标纲要》《国务院关于全面加强基础科学研究的若干意见》《加强“从 0 到 1”基础研究工作方案》《“十三五”国家战略性新兴产业发展规划》《“十三五”国家科技创新规划》《“十三五”生物产业发展规划》等政策，对基础研究进行鼓励和指导。

而随着国家对于生命科学和医学基础研究的不断重视，相关经费拨付逐年增长。2018 年，基础研究投入首次突破千亿元大关；2019 年，基础研究投入超过 1,300 亿元，占 R&D 经费比例首次突破 6%，且逐年快速增长。因此，在政策鼓励和经费支持的趋势下，预计生命科学基础研究活动将不断增加，从而持续带动客户对于载体研制外包服务的需求。

（2）基因治疗 CRO 市场需求不断上升

2019 年以来，国内基因治疗新药研发热度不断提升，临床试验数量持续增加，带动基因治疗 CRO 市场需求上升。载体研制服务主要应用于体内基因表达的调控操作、基因治疗药物靶点发现、基因治疗药物筛选和药效药理研究，而基因治疗与该等基础研究，特别是基因功能研究密不可分。因此，下游基因治疗新药研发投入的增加将带动上游载体研制服务需求上升。

综上，公司载体研制服务业务总体上具有较为广阔的发展空间。

（四）基因治疗载体研制服务作为基因治疗 CRO 的基础核心业务，在公司报告期内营收规模增长较为缓慢的原因和合理性，“基础核心业务”营收增长缓慢对发行人后续业务和未来发展的影响

1、载体研制服务营收规模增长较为缓慢的原因和合理性

报告期内，公司基因治疗载体研制服务收入分别为 2,477.33 万元、2,641.17 万元、2,625.57 万元和 **1,649.76 万元**，整体稳定。其在 2020 年的收入略微下降，主要系院校类客户受到 2020 年上半年新冠肺炎疫情影响，科研实验需求暂时性滞缓导致。

2、“基础核心业务”营收增长缓慢对发行人后续业务发展不构成重大影响

（1）“基因治疗 CRO 基础核心业务”的内涵

载体研制服务是 CRO 基础核心业务，其内涵为：1）载体研制服务占 CRO 业务比例高。报告期内，载体研制服务收入占 CRO 收入的比例分别为 84.41%、73.19%、71.57%和 **69.13%**，比重保持较高；2）现有 CRO 业务布局系基于载体研制服务发展而来。载体研制服务作为公司自设立起即从事的早期主营业务，为发行人拓展 CRO 业务提供了技术、市场和客户基础。

（2）后续业务发展以基因治疗 CDMO 为主，不依赖于载体研制服务，因此不构成重大影响

发行人目前以基因治疗 CDMO 业务为主，且预计随着 GMP 产能的提升和项目运行，CDMO 业务比重将进一步上升。由于发行人提供 CDMO 服务、拓展 CDMO 业务均不依赖于 CRO 业务，亦不以提供 CRO 服务为先决条件，因此载体研制服务增长缓慢不会对发行人未来业务发展构成重大影响。

（五）“院校合作＋基因治疗先导研究＋基因治疗产业化”、“一站式基因治疗 CRO/CDMO 技术平台”、“整合科研及新药研发领域市场需求，提高 CRO/CDMO 业务的全面一体程度”等的具体含义，并结合前述问题，明确披露 CRO/CDMO 业务的相关情况，删除或修改模糊表述

1、上述相关表述的具体含义

（1）“院校合作＋基因治疗先导研究＋基因治疗产业化”

本表述系发行人对其现有商业模式要素的概括，其含义为：1）通过服务科研院所，加强对基础科学、基因治疗先导研究发展趋势的追踪，保持自身技术的先进性；2）通过覆盖先导研究，从基因治疗的理论基础和转化源头出发，提升 CRO/CDMO 业务布局和技术研发、储备方向的精准性，同时关注市场动态和业务机会；3）通过提供载体大规模制备工艺开发和 GMP 生产服务，在助力基因治疗药物开发和产业化的同时，能够深入把握前沿技术工艺的发展方向，持续积累技术诀窍 Know-how，不断提高 CRO/CDMO 核心技术竞争力。

（2）“一站式基因治疗 CRO/CDMO 技术平台”

本表述系指发行人具备开展 CRO/CDMO 业务所需的全面的技术平台，且该等平台在支撑业务运营上具有技术的共通性。基因治疗 CRO 和基因治疗 CDMO 的基础均为基因治疗载体，因而在载体开发包装和质量控制的技术平台上具有共通性；此外，CDMO 业务涉及临床级载体的生产工艺开发、放大，CRO 业务在提供载体研制服务的基础上，拓展延伸至细胞实验、动物实验、外泌体研究等更为复杂、综合的基因功能研究服务，需要相应的技术平台。

针对此，发行人打造了分子生物学平台、实验级病毒载体包装平台、细胞功能研究平台、SPF 级动物实验平台、临床级基因治疗载体和细胞治疗工艺开发平

台、质控技术研究平台等基础技术平台，全面满足了 CRO/CDMO 需要。

（3）“整合科研及新药研发领域市场需求，提高 CRO/CDMO 业务的全面一体程度”

本表述的含义为：1）发行人根据基因治疗特点，通过实施“院校合作＋基因治疗先导研究＋基因治疗产业化”的商业模式，从基础科学研究的源头起对基因治疗的先导研究、临床前研究、临床试验、商业化生产形成尽量全面的覆盖；2）加强对基因治疗整体产业、技术动态把握，深挖细分市场需求，提高 CRO 业务和 CDMO 业务的联动性和市场渗透率；3）根据基因治疗前沿技术趋势，加强 CRO/CDMO 核心技术的研发和储备。因此，从技术、业务联动层面，发行人服务基因治疗新药研发链条的全面化、一体化程度不断提升。

2、关于 CRO/CDMO 业务相关表述的调整和完善

为进一步清晰阐述 CRO/CDMO 业务情况，现对招股说明书相关表述作如下调整和完善：

原“发行人采取了“院校合作＋基因治疗先导研究＋基因治疗产业化”的商业模式。一方面…强化基因治疗综合服务平台的定位”调整为“发行人采取了“院校合作＋基因治疗先导研究＋基因治疗产业化”的商业模式，从而：1）通过服务科研院所，加强对基础科学、基因治疗先导研究发展趋势的追踪，保持自身技术的先进性；2）通过覆盖先导研究，从基因治疗的理论基础和转化源头出发，提升 CRO/CDMO 业务布局和技术研发、储备方向的精准性，同时关注市场动态和业务机会；3）通过提供载体大规模制备工艺开发和 GMP 生产服务，在助力基因治疗药物开发和产业化的同时，能够深入把握前沿技术工艺的发展方向，持续积累技术诀窍 Know how，不断提高 CRO/CDMO 核心技术竞争力”。

原“发行人拥有…一站式基因治疗 CRO/CDMO 技术平台，为发行人从事多元化的 CRO/CDMO 服务提供了重要的技术研发支撑”调整为“发行人拥有…全面的基因治疗 CRO/CDMO 技术平台，为发行人从事多元化的 CRO/CDMO 服务提供了重要的技术研发支撑”。

原“整合科研及新药研发领域市场需求，提高 CRO/CDMO 业务的全面一体程度”调整为“整合科研及新药研发领域市场需求，促进 CRO/CDMO 业务的联

动性，进一步提升市场渗透率”。

上述内容已分别在招股说明书“第六节 业务与技术”之“（一）主营业务”、“（四）主要经营模式”披露。

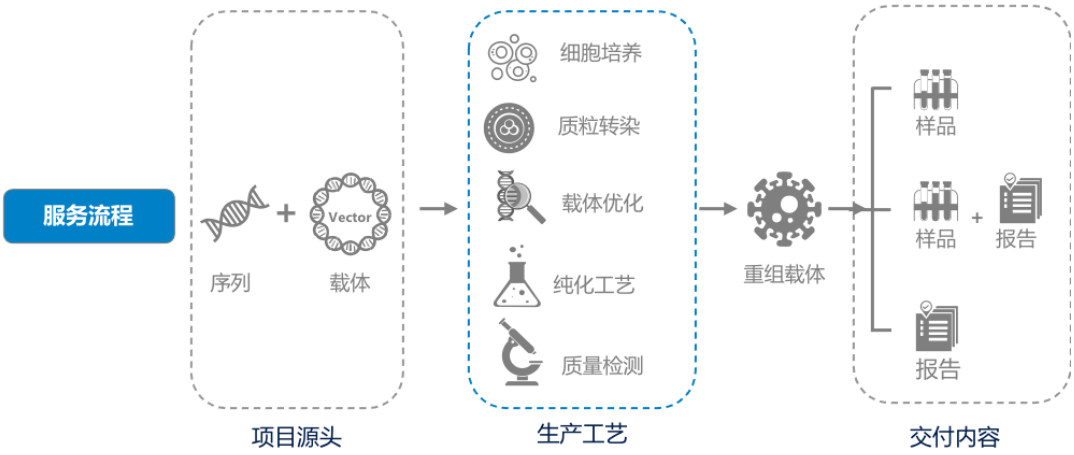
（六）基因治疗载体研制服务交付成果的具体表现形式，是否存在相关载体的知识产权一并转移给客户的情形，若存在，是否会限制发行人在为其他客户提供服务时继续使用相关知识产权

1、交付成果的具体表现形式

载体研制服务交付成果的具体表现形式为实验报告和重组基因治疗载体样品，均系基于客户的定制化需求而产生。

2、不存在相关载体的知识产权一并转移给客户的情形

基因治疗载体研制服务的过程一般如下：



服务过程中主要使用的知识产权为生产工艺，权属来源系公司自有、失效专利技术及公开文献等，此外，项目源头还会涉及基因治疗载体的知识产权，其权属来源为客户提供、科学发现、失效专利技术及公开文献等；服务交付成果（实验报告、重组载体样品等）的知识产权，系归属于客户。

载体研制服务涉及使用和形成的载体相关知识产权，其转移情况如下：

（1）对于使用的载体知识产权

若该载体系客户提供，其知识产权自始归属于客户，不涉及转移；若该载体系科学发现、失效专利技术等，则任何一方不拥有其知识产权，亦不涉及知识产

权的转移；若该载体为发行人自有，则在提供服务的过程中，该载体的知识产权始终属于发行人，不会发生转移。

（2）对于形成的载体知识产权

发行人提供服务过程中，基于客户需求改造、包装形成的重组载体样品以及实验报告，其作为交付成果的知识产权归属于客户；该交付不影响项目源头所使用载体知识产权的归属。

综上，发行人提供载体研制服务不会将自身所拥有的载体知识产权转移至客户；使用自有载体为其他客户提供服务亦不会受到限制。

问题 6：关于 IND-CMC 服务

招股说明书披露，发行人营收增长主要来源于 IND-CMC 服务的发展。发行人提供的 Post-IND 服务包括临床 I&II 期生产服务、临床 III 期生产服务、商业化生产服务及配套服务。报告期内，公司服务的药物管线尚无进入临床 III 期试验和取得新药证书并商业化的情况，因此报告期内未产生相关收入。

请发行人说明：（1）报告期内，公司 IND-CMC 服务和临床 I&II 期服务收入的主要客户及研发管线，相关研发管线委托公司开展 CDMO 服务的时间及后续研发进展的主要时间节点；（2）公司 IND-CMC 服务和临床 I&II 期服务的时间周期，与前述服务开始时间和后续进展的时点节点是否匹配，存在差异的原因及合理性；（3）I&II 期生产与 III 期、商业化生产是否存在差异，目前公司仅 2020 年度在临床 I&II 期生产服务产生营收，是否已经具备稳定提供 I&II 期、III 期和商业化生产的能力。

一、发行人说明：

（一）报告期内，公司 IND-CMC 服务和临床 I&II 期服务收入的主要客户及研发管线，相关研发管线委托公司开展 CDMO 服务的时间及后续研发进展的主要时间节点

本题回复参见本反馈回复之“问题 15.2”。

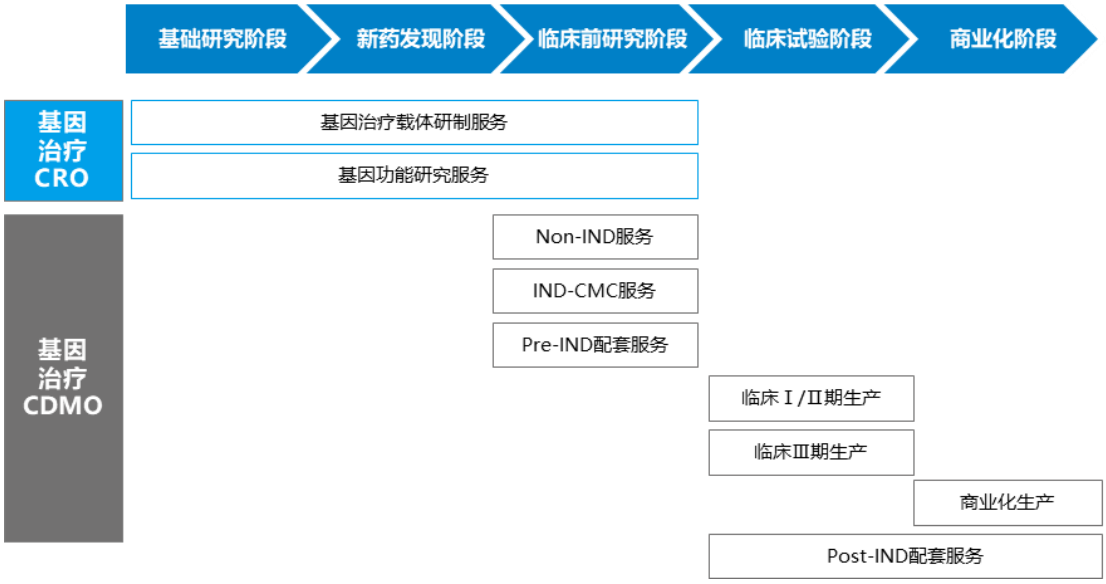
（二）公司 IND-CMC 服务和临床 I&II 期服务的时间周期，与前述服务开始时间和后续进展的时点节点是否匹配，存在差异的原因及合理性

公司 IND-CMC 服务项目的执行周期一般为 7-14 月，临床 I&II 期服务项目的执行周期根据客户临床方案以及生产批次确定，由双方合同具体约定。上表分析可见，前述服务启动时间与客户该等研发管线的后续进展时点情况总体匹配；存在少量差异，主要系受客户研发计划调整、研发工作进度、增加生产批次样品等因素影响所致，具有合理性。

（三）I&II 期生产与 III 期、商业化生产是否存在差异，目前公司仅 2020 年度在临床 I&II 期生产服务产生营收，是否已经具备稳定提供 I&II 期、III 期和商业化生产的能力

1、I&II 期生产与 III 期、商业化生产的差异情况

I&II 期生产与 III 期、商业化生产对应的药物研发阶段如下图。



临床 I&II 期生产与临床 III 期生产、商业化生产的主要差异如下：

差异化考量点	I/II期项目	III期及商业化生产项目
资质许可	GMP标准；无需《药品生产许可证》；偶尔接受GMP核查	需取得《药品生产许可证》；接受常规GMP核查和飞行检查
硬件	生产设备和公用设施符合GMP要求，并完成安装与运行确认	符合GMP要求，根据产品生产工艺特异要求，完成设备验证，且需保障持续稳定生产
工艺技术	具备工艺开发能力、工艺变更评估能力，规模为小试到中试的工艺放大和技术转移	具备工艺表征及持续的工艺验证能力，能解决商业化生产的工艺放大
质控技术	关注成品质量，分析方法相对简单	需同时关注中间品和成品质量，完成多中心或多设备分析方法验证，开展持续质量验证及上市产品的质量回顾研究

差异化考量点	I/II期项目	III期及商业化生产项目
质量管理	具有质量管理体系，关注短期、常规的质量保障	全面质量管理体系，关注长期运营稳定、合规、以及突发事件处置体系

2、公司具备稳定提供 I&II 期的生产能力，以及 III 期和商业化的技术能力；同时正在建设临港产业基地，建成后可满足 III 期和商业化需要

（1）具备先进的载体大规模生产工艺和质控技术

I&II 期、III 期和商业化生产服务无需新开发工艺，但对于 GMP 工艺的一致性、稳定性和质量控制要求更加严苛，且鉴于基因治疗 CDMO 服务较强的连续性，提供 Post-IND 服务通常始于 Pre-IND 阶段的工艺开发和药学研究，因此对于 CDMO 企业的大规模载体生产能力和质控技术要求极高。

公司依托先进的工艺开发理念，综合运用基因治疗病毒载体生产的大规模细胞培养技术、大规模悬浮细胞生产病毒的质粒转染技术、全封闭自动化下游纯化工艺、国际主流水平的质量检测技术体系等核心技术，不断提高载体大规模生产能力和质控水平，能够完成腺相关病毒、溶瘤病毒、CAR-T 等多种主流基因治疗产品大规模生产的工艺和质控技术开发，因此具备稳定提供基因治疗临床 I&II 期、III 期和商业化生产的能力。

（2）具备 GMP 生产工艺的转移及验证能力

公司具备 GMP 级别的生产工艺转移及验证能力，因此除能够为客户提供覆盖 Pre-IND 阶段到临床阶段的一体化 CDMO 服务外，还能够承接客户已取得 IND 批件的新药临床样品生产订单，通过对客户现有 GMP 生产工艺进行快速、高效的转移和验证，直接从 Post-IND 阶段起为客户提供临床生产。

（3）具备大规模、高灵活性 GMP 生产平台，同时正在建设临港产业基地

GMP 生产平台是稳定提供 I&II 期、III 期和商业化生产服务的先决条件，确保了产能基础和质控体系。

发行人拥有近 7,000 平方米的基因治疗产品 GMP 生产平台，GMP 产能规模已达国外同类企业水平。借助“一次性工艺”优势，发行人 GMP 生产平台可高灵活性地完成多种产品的共线生产；同时，发行人建立了全过程无菌操作体系和符合国际 GMP 要求的 QA 体系，确保生产过程的高质量。基于该平台，发行人

已具备稳定提供临床 I&II 期服务的能力。

临床 III 期及商业化一般在研发管线顺利通过较长时间的临床 II 期试验后开展，其对于样品量和商业化产量的需求规模、生产条件要求进一步提高，发行人目前 GMP 生产平台尚无法完全满足。对此，发行人正在上海临港建设近 80,000 平方米的精准医疗产业基地，设计 GMP 生产线 33 条，通过升级研发、生产和检测设备，配备数字化、信息化生产管理系统，进一步优化 GMP 生产质量管理体系、产能规模、生产条件，以满足 III 期及商业化生产需要。

综上，公司基于工艺开发和质控技术、工艺转移验证能力、大规模和高灵活性的 GMP 生产平台，已具备稳定提供 I&II 期生产的能力，以及 III 期和商业化的技术能力；同时正在建设临港产业基地，建成后将具备提供临床 III 期和商业化生产的能力。截至本回复出具之日，发行人临床 I&II 期 CDMO 项目共 6 个，覆盖溶瘤病毒、CAR-T，总体保持增加。

问题 7：关于行业发展情况

根据招股说明书，发行人是一家聚焦基因治疗领域的生物科技公司，为基因治疗提供 CRO 和 CDMO 服务。截至 2021 年 4 月，全球共上市 12 款基因治疗药物；中国仅一款经 NMPA 批准在售的基因治疗药物。基因治疗药物的开发及 GMP 生产难度大、壁垒高、质控严苛，而基因治疗新药公司以初创型为主，资金实力、工艺开发能力和技术经验有限，因此依赖于 CDMO 公司提供工艺开发及测试、IND-CMC 药学研究、临床样品生产等服务。同时，招股说明书又披露，领先的基因治疗新药企业本身多为创新药巨头，如诺华、百时美施贵宝、安进等。

请发行人披露：（1）公司及其所在行业发展高度依赖于下游基因治疗行业的发展，目前已上市的基因治疗产品较少，请结合基因治疗发展历史上曾出现的问题和未来发展的不确定性因素，如技术、价格、治疗领域、法规政策等，充分、有针对性地披露基因治疗行业发展不及预期的风险及其对公司造成的影响。

请发行人说明：（1）腺相关病毒载体、慢病毒载体近年逐步成为主流的病毒载体，公司在相关领域取得的研发成果，与同行业公司的比较情况，基因治疗载体未来的发展方向，公司的相关技术储备或研发进展情况；（2）公司认为“基因治疗新药公司以初创型为主”，因此更依赖 CDMO 公司的服务，请补充相关数

据，与后文“领先的基因治疗新药企业本身多为创新药巨头”的表述是否存在不一致；（3）生物科技公司等表述是否符合公司实际情况，请根据自身情况修改或删除。

一、发行人披露：

（一）公司及其所在行业发展高度依赖于下游基因治疗行业的发展，目前已上市的基因治疗产品较少，请结合基因治疗发展历史上曾出现的问题和未来发展的不确定性因素，如技术、价格、治疗领域、法规政策等，充分、有针对性地披露基因治疗行业发展不及预期的风险及其对公司造成的影响

1、基因治疗发展历史上曾出现的问题

在基因治疗发展的较早期，曾由于行业技术新、成熟经验少且缺乏有效监管而发生过安全问题，如 1999 年，在美国一项基因疗法的安全性临床研究中，一位名为 Jesse Gelsinger 的患者因为免疫过激反应而死亡，该事件引发了公众对基因疗法安全性的广泛讨论；又如 2016 年，“魏则西事件”让国家卫计委立即暂停了所有未经批准的第三类医疗技术的临床应用，并明确要求所有免疫治疗技术仅可用于临床研究，导致部分细胞治疗管线进展滞后。

安全性一直是困扰疗法开发的重要问题之一，也是待突破的重大领域。上述安全事件的发生，一方面引致了基因治疗行业发展的滞缓，另一方面也给予了市场和监管部门充足的时间，以对该新兴治疗技术的发展热潮进行冷静、反思和重新评价，进而寻求更为科学、严谨、可控的监管方式和操作指南。

虽然近年来由于技术进步和监管趋严，安全问题得到了良好控制，但基因治疗技术的安全性问题作为对 IND 申请、临床试验、新药上市及上市后研究进行监管时需重点考虑的因素，仍然是行业发展的整体性风险之一。

2、基因治疗行业未来发展的不确定性因素

（1）基因治疗行业新技术不断拓展

基因治疗作为新兴精准医疗领域，相关技术不断拓展。目前，基因治疗主要包括重组病毒载体、溶瘤病毒、细胞治疗等类别，主要技术包括治疗性 DNA 片段的发现及改造优化，基于慢病毒、腺相关病毒、腺病毒、溶瘤病毒的基因治疗

载体开发技术和生产工艺技术等。此外，随着基因治疗技术整体的进步，近年来非病毒载体技术如脂质体 LNP、外泌体等新的技术也在快速发展中，部分取得了较好的临床效果。

发行人目前在针对主流基因药物的治疗载体方面积累了较多开发技术、生产工艺和 GMP 生产经验，但随着基因治疗行业的快速发展，药物技术路线可能发生变化，非病毒载体系统可能得到广泛应用，从而将对现有的基因治疗技术机制、病毒载体生产工艺和质控技术均产生影响。

（2）基因治疗价格高昂，药物可及性可能在一段时期内不足

基因治疗药物本身在研发、制造工艺上的成本，决定了其价格在短期内将非常高昂，相比于小分子和大分子靶向药物，对患者支付能力提出了更高的挑战，从而导致药物可及性可能在一段时间内不足。截至 2021 年 7 月，获 FDA 批准上市的 8 款基因治疗药物，其上市价格如下：

FDA批准上市的基因治疗产品

上市时间	商品名	公司	药物分类	在售价格
2015	IMLYGIC	Amgen	溶瘤病毒	6.5万美元/次
2017	KYMRIAH	Novartis	CAR-T治疗	47.5万美元
2017	YESCARTA	Gilead/Kite	CAR-T治疗	37.3万美元
2017	LUXTURNA	Spark/Roche	AAV载体基因治疗	85万美元
2019	zolgensma	AveXis/Novartis	AAV载体基因治疗	212万美元
2020	TECARTUS	Gilead/Kite	CAR-T治疗	37.3万美元
2021	Breyanzi	Juno/BMS	CAR-T治疗	40.5万美元
2021	Abecma	BMS/Bluebird Bio	CAR-T治疗	41.95万美元

其中，AAV 载体基因治疗药物价格最高，两款上市产品的价格分别为 212 万美元和 85 万美元；CAR-T 治疗产品的价格在 37-48 万美元之间；目前上市的一款溶瘤病毒药物售价为 6.5 万美元。现阶段，已上市基因治疗产品采取的方式包括分期付款、延长付款、按疗效付费等付费方式，其中部分药物已纳入美国、英国、意大利、日本等国家的医保体系。

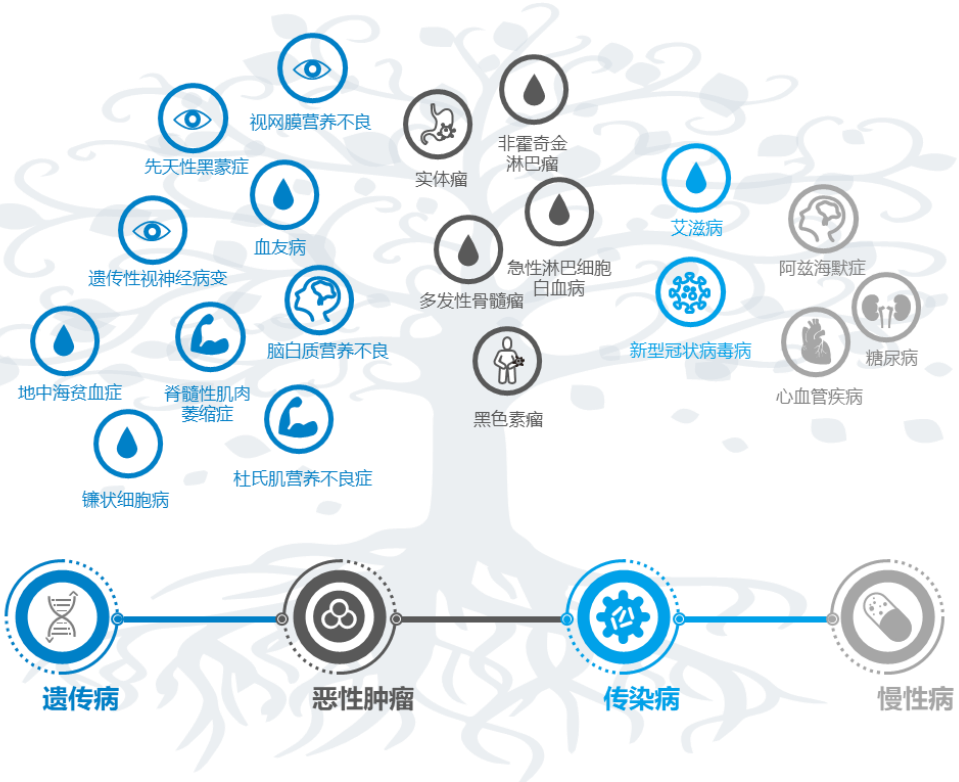


资料来源：弗若斯特沙利文《中国细胞与基因治疗产业发展白皮书》

但是，在基因治疗全面纳入主要经济体的医保体系之前，其高昂的价格仍可能导致临床实际应用不足；国内方面，截至 2021 年 7 月仅获批一款复星凯特的 CAR-T 产品。鉴于国内医保体系不完善，整体医疗支付能力相对发达国家还不强，基因治疗药物可及性短期内可能不足。

（3）基因治疗目前主要针对罕见性疾病和恶性肿瘤，应用范围相对狭窄

基因治疗最初主要应用于遗传性疾病治疗，后逐步广泛应用于恶性肿瘤、感染性疾病、心血管疾病以及自身免疫性疾病，具体图示如下：



资料来源：弗若斯特沙利文《中国细胞与基因治疗产业发展白皮书》

基因治疗在遗传病领域的潜力主要体现在对于数千种无有效药可用的罕见遗传病的治疗，较为突出的包括精髓性肌肉萎缩、地中海贫血症及先天性黑蒙症；在恶性肿瘤领域的应用主要包括 CAR-T 治疗和溶瘤病毒，分别在血液肿瘤和晚期黑色素瘤的治疗中取得了较大成效；传统慢病领域缺乏创新，以糖尿病和阿兹海默症为代表的慢性病大多以综合维持治疗为主且疗效不佳，患者长期依赖药物，造成大量医疗资源浪费；抗病毒领域长期依赖疫苗和抗病毒逆转录药物，疫苗通常对变异度高的病毒束手无策，尤其是艾滋病这类恶性传染病，且患者容易产生对抗病毒药物的耐药性，治疗效果欠佳，基因治疗优势明显。

目前，虽然基因治疗适应症已由最初的罕见性疾病，不断拓展至恶性肿瘤和其他疾病领域，但鉴于该等领域仍以传统治疗方式为主，致使基因治疗的适用广度相对于传统药物而言仍然较小。

（4）监管法规持续规范化、体系化

近年来，国家高度重视基因治疗行业，出台了一系列监管政策、指导原则对基因治疗行业发展予以指导和规范，据不完全统计如下：

发布日期	政策名称	发布部门
2021 年 6 月	《基因治疗产品长期随访临床研究技术指导原则（征求意见稿）》	CDE
2021 年 4 月	《溶瘤病毒产品药学研究与评价技术指导原则（征求意见稿）》	CDE
2021 年 2 月	《基因修饰细胞治疗产品非临床研究与评价技术指导原则》（试行）	CDE
2021 年 2 月	《溶瘤病毒类药物临床试验设计指导原则（试行）》	NMPA
2021 年 2 月	《基因治疗产品非临床研究与评价技术指导原则（征求意见稿）》	CDE
2020 年 9 月	《基因转导与修饰系统药学研究与评价技术指导原则（征求意见稿）》	CDE
2020 年 9 月	《基因治疗产品药学研究与评价技术指导原则（征求意见稿）》	CDE
2020 年 8 月	《溶瘤病毒类药物临床试验设计指导原则（征求意见稿）》	CDE

与传统药物和治疗方案相比，基因治疗尚属新兴的治疗技术，技术更迭速度较快，监管难度较大。出台的多项基因治疗相关政策与指导原则，针对不同类型的基因治疗产品，从药学研究与评价、临床试验等多方面对行业进行了技术规范。同时，随着 NMPA 加入国际人用药品注册技术协调会（ICH），国内对于基因治疗的技术要求逐步提升，相关监管标准逐渐与国际接轨。因此，随着监管政策逐渐完善、不断收紧，发行人下游基因治疗新药研发企业可能会面临更大的研发技

术挑战与更严格的审批标准，虽有利于基因治疗行业的长期发展，但短期内可能限制基因治疗产品上市和产业规模增长。

综上，结合历史上出现的安全性问题及引起的监管高度重视、总体趋严的监管力度，以及基因治疗未来在技术、价格、适应症上面临的不确定性，下游基因治疗行业一定程度上面临发展不及预期的风险。

3、基因治疗行业发展不及预期的风险及对公司造成的影响

结合基因治疗行业发展的历史问题以及未来发展的不确定性，进一步对招股说明书“重大事项提示”、“第四节 风险因素”章节关于下游基因治疗行业发展不及预期的风险以及可能对公司造成的影响，补充披露如下：

“

发行人及所处的基因治疗CDMO行业高度依赖于下游基因治疗行业的发展。全球和国内范围内，基因治疗行业在过去30年的发展过程中均经历过波折，出现过安全问题引致的发展停滞期；而近年来虽然基因治疗行业加速发展，在上市药物和临床试验持续增加的情况下良好控制了安全问题，但仍面临行业技术更新迭代快导致在研管线优势减弱、药物价格高昂可能导致市场有效需求不足、适应症治疗市场规模较小或面临传统药物较多竞争、监管趋严导致新药获批难度增加等一系列不确定因素，从而发展前景可能不及预期。

基因治疗CDMO行业与下游基因治疗行业高度联动，若基因治疗行业因为安全性、技术、价格、适应症、监管政策等因素发展不及预期，将对CDMO行业造成不利影响，发行人客户对于CDMO服务的需求将走弱。

”

二、发行人说明：

（一）腺相关病毒载体、慢病毒载体近年逐步成为主流的病毒载体，公司在相关领域取得的研发成果，与同行业公司的比较情况，基因治疗载体未来的发展方向，公司的相关技术储备或研发进展情况

1、公司在腺相关病毒载体、慢病毒载体领域取得的主要成果

公司在腺相关病毒载体、慢病毒载体领域取得的主要成果为发明专利、核心

技术以及技术储备，具体如下：

（1）发明专利

序号	专利名称	病毒载体	专利类型	专利号
1	一种慢病毒载体、构建方法及其应用	慢病毒	发明专利	ZL202011175991.9
2	腺相关病毒的分离纯化方法	AAV	发明专利	ZL202010957806.5
3	重组腺相关病毒颗粒及其应用	AAV	发明专利	ZL202010901859.5
4	能够与AAV1-13结合的抗体	AAV	发明专利	ZL202010881865.9

（2）相关核心技术

序号	技术类别	核心技术	病毒载体	技术说明
1	载体开发技术	慢病毒载体研发	慢病毒	1、发行人拥有8种以上的新型慢病毒胞膜蛋白改造技术、新型可诱导慢病毒载体构建和包装技术等前沿技术，并针对慢病毒的产量、感染性、安全性、非整合属性开展多项先导研究 2、围绕提升慢病毒基因表达，发行人开展了WPRE优化、启动子序列优化和开发、IRES序列优化、环状或非编码RNA表达优化等一系列工作，改进以慢病毒为研究工具或基因治疗工具的应用效果。 3、围绕提升慢病毒安全性，发行人在非整合慢病毒系统、慢病毒滴度检测等多个方面开展研发，提升了慢病毒的安全性和质量检测稳定性。
2		腺相关病毒载体研发	AAV	1、建立了用于新型基因治疗载体发现的AAVneo技术系统并成功构建了基于多种AAV载体的数个丰度高达十亿-百亿级、随机突变血清型的新型腺相关病毒载体库，并且完成了该载体库的筛选策略 2、围绕提高AAV感染能力，发行人通过VP2蛋白修饰、改变衣壳蛋白比例、结合外泌体的腺相关病毒嵌合体研发、血清型文库筛选系统AAVneo和定向改造AAV血清型、寻找组织特异靶向感染的AAV病毒、开发感染增强的系统，提升AAV病毒对细胞的感染能力。在AAV感染细胞实验中，通过对AAV载体结构的优化，发行人获得提升2倍以上感染能力的rAAV2/5载体。 3、围绕提高AAV基因表达能力，发行人通过测试并改造载体元件提升AAV表达水平，包括polyA的优化、启动子的优化、WPRE的优化；通过开发并测试特异性启动子，提升AAV在特定细胞内的表达能力。此外，发行人还通过优化、开发scAAV载体，将AAV的体内表达时间由常规的21天缩短至3天。 4、通过减少AAV自身基因元件的长度，如WPRE缩短、启动子缩短等，以达到扩大AAV基因组承载量的目的；
3		增强基因治疗载体效价的研究	AAV、慢病毒	1、发行人主要借助启动子优化、调整衣壳蛋白、优化病毒载体体内注射方案等方式提升病毒载体在细胞水平和动物水平的效价。在AAV感染细胞实验中，通过对AAV载体结构的优化，获得提升2倍以上感染能力的rAAV2/5载体；在腺相关病毒的体内感染实验中，发行人实现了超低浓度的组织感染； 2、在临床级基因治疗载体的实际应用中，发行人放行的多批次慢病毒可实现对T细胞等免疫细胞的高效感染，其感染MOI为0.5-2，而行业普遍水平为0.5-10

序号	技术类别	核心技术	病毒载体	技术说明
4	载体生产工艺	质粒的GMP生产工艺	AAV、慢病毒	主流的原料质粒生产能力和经验，质粒生产规模最大可75L，为AAV和慢病毒的生产提供高质量质粒原料
5		生产细胞系的驯化	AAV、慢病毒	针对AAV和慢病毒生产常用的293T、HEK293细胞系等开展全方位驯化、工作，驯化后的悬浮培养工艺产量大幅提升，慢病毒平均1E+07TU/mL（最高可达2E+07TU/ml），多种腺相关病毒1~2E11vg/mL（最高可达3E+11VP/ml），驯化的多种HEK293细胞系产量均比常规生产细胞系提升产量超30%；
6		细胞培养工艺的提升	AAV、慢病毒	拥有较为全面的细胞培养工艺技术和经验，可提供贴壁细胞工厂、贴壁微载体生产、基于固定床反应器的细胞培养、基于滚瓶的细胞培养、多种细胞的悬浮细胞培养等多种工艺的开发和生产，可为不同AAV、慢病毒的生产提供全方位工艺开发
7		大规模质粒转染工艺	AAV、慢病毒	基于磷酸钙转染、阳离子聚合物转染等转染技术，优化了质粒转染过程中的关键工艺参数，并发明了用于实现磷酸钙转染和阳离子聚合物法转染的装置（专利号：CN205115481U和CN208829676U），用于大规模转染。已稳定实现200L以内的悬浮大规模细胞培养中的质粒转染，其稳定性和效率可满足腺相关病毒和慢病毒的生产。
8		无血清细胞培养工艺技术	AAV	发行人超过30%的基因治疗载体生产采用无血清细胞培养工艺，腺病毒和腺相关病毒生产均采用无血清悬浮细胞培养工艺技术。针对无血清细胞培养工艺具有的产量下降问题，发行人已逐步实现高效能技术迭代
9		全过程无菌保障	AAV、慢病毒	开发了全封闭、自动化的纯化工艺技术，针对一次性生产设备开展的全程管道式密闭操作大幅提升了纯化效率和无菌生产工艺

（3）技术储备

公司在 AAV 和慢病毒领域的技术储备详见本题回复之“3、基因治疗载体未来的发展方向、公司的技术储备及研发进展情况”。

2、与同行业公司的比较情况

公司在腺相关病毒、慢病毒领域的研发与同行业比较情况如下：

企业	服务种类	工艺特点	生产规模
和元生物	质粒、慢病毒、腺相关病毒、腺病毒、溶瘤疱疹病毒、溶瘤腺病毒、溶瘤痘苗病毒、溶瘤水泡性口炎病毒、CAR-T细胞治疗产品的Non-IND服务、IND-CMC申报、临床I-III期及商业化GMP生产等	一次性大规模生产工艺，可采用微载体、细胞工厂、滚瓶、固定床等贴壁培养体系及全悬浮细胞培养技术进行规模化工业生产	公司现有中试车间近1,000平方米，GMP车间近7,000平方米，质粒生产线1条、病毒载体生产线3条、CAR-T生产线2条、建库生产线3条、灌装线1条；正在建设近80,000平方米的产业化基地，建成后将达到33条GMP生产线。
Lonza	异体细胞治疗产品（iPSC、NK细胞等）、自体细胞治疗产品（CAR-T）、质粒、腺相关病毒、慢病毒、腺病毒，溶瘤病毒（具体种类未披露）的工艺开发、临床前阶段与商业化的GMP生产，对应的组织提取与细胞建库，以及IND与BLA申报整体方案	一次性大规模生产工艺、Cocoon细胞治疗生产平台，贴壁与悬浮培养技术进行规模化工业生产	超过39,000平方米的GMP生产基地，最大250L工艺开发规模，50L至2,000L腺相关病毒载体生产规模

企业	服务种类	工艺特点	生产规模
Oxford BioMedica	质粒、腺相关病毒、慢病毒、腺病毒的工艺开发、IND与商业化阶段的GMP生产、与质量分析服务	无血清悬浮培养工艺，具有三个已注册商标的病毒包装技术与一个已注册商标的慢病毒生产平台	7,800平方米的慢病毒GMP生产基地，在建4,200平方米的GMP生产设施与配套的QC实验室，在建2,970平方米的研发中心
Catalent	质粒、腺相关病毒、慢病毒、腺病毒、溶瘤疱疹病毒、逆转录病毒、CAR-T以及包括TCR、NKTIL、MIL细胞治疗产品的工艺开发，临床和商业化阶段的GMP生产、质量分析与配套的产品灌装服务	HEK293悬浮培养，iCELLis固定床细胞培养工艺，200L、400L、800L的悬浮细胞培养体积	约37,000平方米的基因治疗生产基地，约2,300平方米的工艺开发基地，共计10条包括灌装设备在内GMP级别病毒生产线
无锡生基医药	质粒、慢病毒、腺相关病毒、溶瘤单纯疱疹病毒、溶瘤腺病毒的Non-IND、IND及GMP生产服务	全封闭，一次性的生产工艺；悬浮细胞培养工艺、微载体工艺细胞工厂工艺	无锡GMP生产基地13,000平方米
金斯瑞生物科技	质粒、慢病毒、腺相关病毒的Non-IND、IND及GMP生产服务，CAR-T细胞治疗	慢病毒悬浮细胞系powerS^{TM-} 293T	GMP车间5,000平方米：1,200平方米慢病毒
博腾生物	质粒、慢病毒、腺相关病毒、溶瘤病毒、逆转录病毒和腺病毒、细胞疗法产品等	慢病毒悬浮无血清工艺；细胞工厂工艺	约5,000平米研发中心，支持GMP工艺放大和中试生产、CAR-T细胞扩增

3、基因治疗载体未来的发展方向、公司的技术储备及研发进展情况

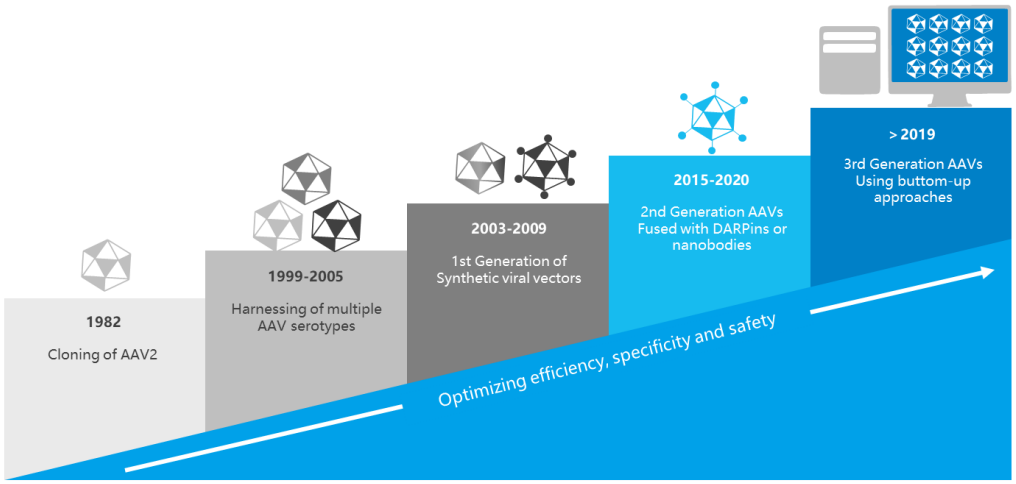
（1）基因治疗载体发展方向

病毒载体方面，随着基础研究的积累，以及对基因治疗药物临床试验的理解加深、标准提高，越来越多的基因药物需要更高效、更低毒性、更强靶向性的载体，相关载体改造的技术亦围绕此目标研发。

目前，应用最为广泛的载体仍为 AAV 载体、慢病毒载体等，其自野生型病毒的发现起，伴随不断迭代的开发技术已经过多年的改造和优化，病毒载体性能得到了良好的定向提升。以 AAV 载体为例，其发展经历了数个阶段，包括原始病毒的发现、多种病毒亚型的发现和鉴定、合成型病毒的改造、病毒表面修饰等阶段，目前发展方向为改造病毒衣壳蛋白以从底层发现新的 AAV。

Figure 1

Timeline of rAAV-based technology evolution.



资料来源：《Cell & Gene Therapy Insights》

溶瘤病毒作为基因治疗的主要分支，近年来也持续取得临床研究进展；溶瘤疱疹病毒、溶瘤痘病毒、溶瘤腺病毒是目前研究较多的溶瘤病毒。总体上，随着学界、业界对基因治疗研究的深入，病毒载体将呈更多样化的发展趋势，在导入效率、安全性、稳定性上不断提高。此外，随着基因治疗技术的创新，非病毒载体如质粒、纳米脂质体、外泌体等也有望凭借安全性高、大规模生产优势等特点成为重要发展方向。虽然基因治疗载体的发展逐渐多元化，但病毒载体基于其良好的生物学特性、优秀的基因递送效率，仍然是目前最合适的基因治疗载体，也是未来一段时间载体的主流发展方向。公司即主要围绕病毒载体开展技术和工艺研发。

（2）载体生产工艺发展方向

载体生产的重要工艺主要为细胞培养工艺、病毒纯化工艺、质量检测方法等，其发展方向即是载体生产工艺的的整体发展方向。

细胞培养方面，大规模、高产量的悬浮细胞培养以利于大规模放大是未来的重要发展方向，同时无血清培养技术也为病毒产品的大规模生产带来更好的安全性；病毒纯化方面，自动化、封闭性的高效层析纯化技术能够为大规模生产带来更高的通量和效率，与提升病毒得率的下游工艺均是重要的发展趋势；质量检测

方法方面，稳定的质量检测方法能够为工艺开发带来直接检验考量点，针对产品的更多前沿检测方法开发也将为保障产品安全性带来重要帮助。

此外，基于“一次性工艺”的灵活 GMP 生产平台仍将是主流发展趋势。同时，为适配不同产品的临床需求量差异，灵活开展 50L-2000L 的大规模、稳定病毒生产将成为未来基因治疗载体生产的重要发展方向。

（3）公司的相关技术储备或研发进展情况

1）基因治疗载体开发技术方面

未来，公司将继续在以下方面储备更多基因治疗载体开发技术：

①新型 AAV 基因治疗载体的发现

基于十余个百亿级 AAV 突变血清型库，公司将继续致力于新型 AAV 的发现、筛选和验证工作，寻找更好的基因治疗载体。

②大容量基因治疗载体开发

针对大基因片段难以通过基因治疗载体表达的技术难点，公司继续开发更多大容量载体技术，让更多基因相关疾病有可适用的基因治疗载体，提升药物治疗可及性。

③非病毒基因治疗载体开发

发行人通过积极跟进全球研发进展，结合自身研发条件和经验积累，寻找并开发更多非病毒载体的基因治疗载体。

④基因治疗适应症动物模型的开发

依托 SPF 级动物实验平台，基于已有的基因编辑、病毒载体包装、细胞培养等技术积累，开发适合基因治疗药物筛选的动物模型，用于基因治疗 CRO 服务，推动基因治疗药物开发进程。

2）基因治疗载体生产工艺及质控技术方面

基于丰富的多种病毒、非病毒载体大规模生产经验，发行人将持续提升上游和下游工艺技术，提升细胞培养产率，降低病毒空壳率。在下游工艺中，公司通过改进分离、纯化技术，提升基因治疗药物载体纯度和得率，降低成本、提升品

质和性价比。此外，公司不断开拓新的基因治疗载体生产工艺，如稳转细胞株生产工艺，提升生产稳定性、病毒得率等核心需求，并重点布局：

①贴壁细胞工厂全程管道式密闭操作无菌生产工艺

发行人将针对贴壁依赖型细胞的特性，结合一次性可焊接管道工艺技术，继续开发和改进基于细胞工厂的各类贴壁细胞的病毒生产。

②持续提升、迭代无血清悬浮培养生产技术

发行人将继续通过细胞驯化，开发适于无血清悬浮培养的细胞株，持续提高产品质量和安全性，更好地适配临床应用需求。

③大规模层析技术

发行人将基于过去的研发经验，整合离子交换层析、疏水层析、亲和层析、分子筛等多层析技术，实现大规模样品与杂质的分离，提升载体纯化效率。

④病毒制品检测研究

致力于将最先进的分析技术整合、应用于基因治疗载体的质量研究，如毛细管电泳、多角度光散射技术、双温法无菌快速检测、支原体快速检测等，以更好地保障产品安全有效。

⑤一次性无菌保障生产体系

继续基于一次性生产技术平台，深化开发基因治疗载体共线生产的无菌保障工艺，为基因治疗载体的样品生产提供最大安全和质量保障。

（二）公司认为“基因治疗新药公司以初创型为主”，因此更依赖 CDMO 公司的服务，请补充相关数据，与后文“领先的基因治疗新药企业本身多为创新药巨头”的表述是否存在不一致

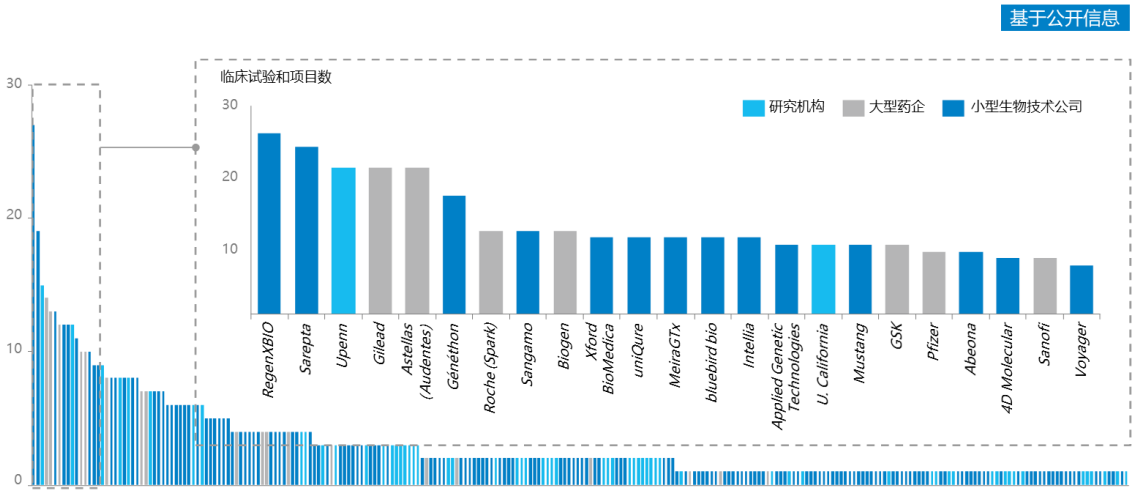
1、“基因治疗新药公司以初创型为主”的相关数据

（1）基因治疗药物研发格局

根据波士顿咨询，在基因治疗新药研发领域，全球参与者高度分散，大型药企、小型生物技术公司和研究机构均有参与。临床试验和项目数量排名的前 23 家参与者中，16 家为小型公司和研究机构，7 家为大型药企；中国参与者以小型

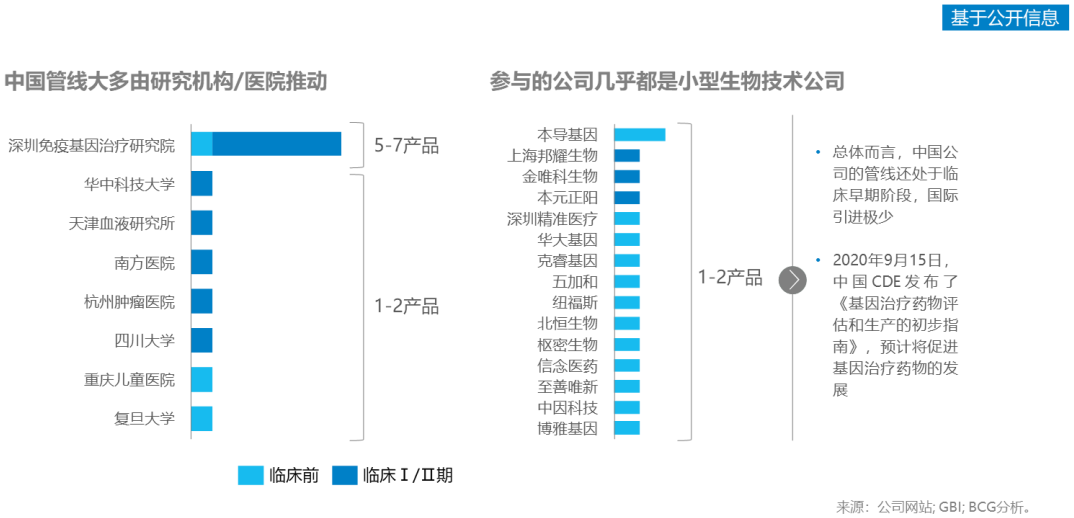
生物技术公司和研究机构/医院为主，且管线大多由研究机构/医院推动，并几乎均由小型公司孵化。

BCG观点：全球参与基因治疗领域的机构高度分散，大型药企、小型生物技术公司和研究机构均有参与



来源：2016-2019 BCG国际基因治疗项目经验；EvaluatePharma；PharmaProjects；BCG分析。
注：大型药企被定义为全球销售收入排名前25位的制药公司，不包括2009年或更早的所有CAR-T及未公开项目。

BCG观点：中国基因治疗参与者以小型生物技术公司和一些研究机构/医院为主，临床实验均在早期阶段



来源：公司网站; GBI; BCG分析。

注：上图内容系根据波士顿咨询《乘风破浪|基因治疗：开启“治愈时代”》整理。

（2）FDA 和 EMA 批准上市药物的原研方主要为初创公司

截至 2021 年 4 月，美国 FDA 已批准的在售基因治疗药物有 8 个，其中 5 个 CAR-T，2 个病毒载体疗法，1 个溶瘤病毒疗法。药物原研机构为科研院所的占比约 50%；欧洲药品管理局已批准的在售基因治疗药物有 9 个，其中 3 个是 CAR-T 疗法。药物原研机构为科研院所的占比约 55.56%。

综上，基因治疗新药研发公司以初创型为主。

2、与“领先的基因治疗新药企业本身多为创新药巨头”表述不存在不一致

“基因治疗新药公司以初创型为主”系描述全球和国内基因治疗新药研发公司的总体特点。基因治疗是全球范围内的新兴行业，在发展时间不长且具有区别于传统药物研发特点的情况下，目前仍以由实验室成果、初创型公司孵化为主，该等公司聚焦的技术和孵化的药物管线通常较为聚焦。

“领先的基因治疗新药企业本身多为创新药巨头”系对产品已获 FDA 和 EMA 批准上市的全球头部基因治疗新药企业的客观描述。获得 FDA 和 EMA 批准上市且已成功商业化的基因治疗产品如 Kymriah、Zolgensma、Yescarta，其所有方均为国际跨国创新药巨头，但原研方并非尽然如此。

创新药巨头普遍实施并购战略，以加快基因治疗产业布局，抢占市场商业机会，从而使得大量细分领域的尖端基因和细胞治疗新药研究公司进入国际创新药巨头体系。如 CAR-T 领域，吉利德科学收购 Kite，新基收购 Juno，BMS 再收购新基；AAV 基因治疗领域，诺华收购 AveXis 并快速上市销售 SMA 产品，罗氏制药收购 Spark 以将眼科 AAV 产品纳入自己管线；溶瘤病毒领域，默沙东收购 Viralytics，杨森收购 Benevir 等。因此，从基因治疗商业化和产业资本推动方面而言，领先的基因治疗新药企业大多为创新药巨头，但同时，行业内存在着大量初创型生物科技公司，构成了基因和细胞治疗创新发展的基石。

因此，两处表述适用语境不同，表述内容不存在不一致。

（三）生物科技公司的表述符合公司实际情况

生物科技公司的表述符合公司实际情况，具体如下：

1、基因治疗 CDMO 为前沿领域，技术门槛高

基因治疗是新一代精准疗法，通过将治疗性基因导入人体靶细胞等方式，纠正基因缺陷或直接发挥作用，为肿瘤、罕见病、慢病及其他难治性疾病提供了全新的治疗理念和手段，是最前沿的生物医药领域之一。

基因治疗及 CDMO 作为新兴生物医药领域，其载体开发、新载体发现等方面融合了大量前沿生命科学技术，需要基因工程、细胞工程、合成生物学、生物

化学等多学科的交叉理论和技术，科技门槛高。

基因治疗技术机制复杂，大规模生产和质量控制难度大，且面临严格的安全性审查，因此高度依赖于以 CDMO 为主的研发生产外包服务。基因治疗 CDMO 行业通过提供以病毒载体大规模制造为核心的，包含细胞驯化、细胞培养、菌株发酵在内的一系列工艺开发及测试、GMP 生产服务，满足各种基因治疗药物的个性化开发需求，从而具有极高的技术壁垒。

综上，发行人作为国内领先的基因治疗 CDMO 企业，为众多知名基因治疗新药公司提供研发和生产外包服务，充分表明了业务的科技含量。

2、公司依靠先进的载体开发与生产工艺核心技术，协同大规模、高灵活性 GMP 生产平台，提供覆盖主流基因治疗全周期的 CDMO 服务

发行人主要依靠两大核心技术集群——基因治疗载体开发技术、基因治疗载体生产工艺及质控技术，开展基因治疗 CRO/CDMO 业务。通过对核心技术持续研究创新、丰富 Know-How 经验，再与先进的 GMP 生产平台和完善的质量控制体系有效协同，为多种主流基因药物提供载体构建、靶点及药效研究、工艺开发及测试、IND-CMC 药学研究、临床阶段 GMP 生产等全生命周期先导性科学研究和定制开发服务，交付国际多中心临床试验样品。

3、生物科技公司目前无标准化、限定化的定义

发行人使用的“生物科技公司”概念虽常用于新兴领域的新药公司，但并无标准化、限定化的定义。鉴于发行人主营 CRO/CDMO 业务与分子生物学、基因组学、免疫学、病毒学等生命科学理论，并依靠复杂的基因治疗载体开发技术和载体大规模生产工艺等核心技术集群经营，所提供的服务在实质上具有非常高的技术门槛，因此认定发行人为“生物科技公司”是合理的。

综上，认定为“聚焦基因治疗领域的生物科技公司”，客观反映了基因治疗领域高技术门槛的整体特点，以及发行人依靠核心技术，为基因治疗新药研发提供具有高技术含量的 CRO/CDMO 服务的实质，符合实际情况。

问题 8：关于行业竞争格局

根据招股说明书，2016 年至 2020 年，中国基因治疗 CRO 市场规模从 1.7 亿

元增长至 3.1 亿元，预计将于 2025 年增至 12.0 亿元；国内基因治疗 CDMO 行业经过近年的稳定增长，将迈入高速发展阶段。2018 年至 2022 年，CDMO 市场规模从 8.7 亿元增长到预计 32.6 亿元。报告期内，发行人基因治疗 CRO 和 CDMO 的营收分别约为 4200 万元、6000 万元和 1.4 亿元。同行业中， 全球基因治疗领先企业提供 CDMO 服务的公司如 Lonza、Catalent、Oxford BioMedica 等为国外知名新药外包服务机构。国内主要从事基因治疗 CDMO 业务的公司包括发行人、药明康德旗下无锡生基医药、金斯瑞生物科技、博腾生物等。

请发行人披露：（1）评价基因治疗 CRO 和 CDMO 企业竞争力的考虑因素或关键业务指标；（2）目前，相比于同行业企业，公司竞争优势的具体体现，在核心技术或哪个业务环节、产品、服务，或具体指标如纯度、成本、产能方面具有相对优势，请用浅白易懂的语言加以分析和说明，避免仅堆砌专业术语或数字的情形；（3）结合发行人在营收规模、市场占有率、产业链布局、核心技术、客户构成等方面与同行业公司的比较情况，说明公司的竞争优劣势、行业地位；（4）若公司在服务种类、生产工艺和生产规模等方面相比同行业企业不具备明显的竞争优势，请进一步阐述公司的竞争策略或未来的发展策略；（5）结合前述问题，进一步修改、完善信息披露和风险揭示的相关内容，避免仅有“融资渠道相对狭窄，资金实力有限”、“业务规模扩大对管理的挑战”等模糊陈述。

一、发行人披露：

（一）评价基因治疗 CRO/CDMO 企业竞争力的考虑因素或关键业务指标

基因治疗是技术含量高、产业化生产和质控难度大的新兴领域，高度依赖于研发和生产外包服务；CRO/CDMO 企业依靠核心技术能力和项目经验，为客户各类基因治疗管线提供以商业化为最终目标的全周期服务。因此，评价企业竞争力的考虑因素一般包括核心技术、GMP 平台实力、项目管理能力、知识产权保护、业务全面性以及市场布局能力等。

1、核心技术

（1）细胞培养

细胞培养是基因治疗载体生产的基础，不同基因治疗载体所依赖的生产细胞类型及相关工艺迥异，例如慢病毒通常使用 293T 细胞生产、腺相关病毒使用

HEK293 细胞生产、溶瘤痘苗病毒使用 Vero 或 Hela 细胞生产。因此，细胞培养工艺的全面性、不同细胞的培养工艺开发能力、对细胞的驯化能力是 CRO/CDMO 开展服务的基础。

在不同的工艺中，贴壁细胞培养工艺是病毒生产的经典工艺，被认为产量最高，但受限于放大瓶颈；而悬浮培养工艺适于放大，但是工艺开发难度较大。因此，不同病毒载体的大规模悬浮细胞培养技术水平是基因治疗 CRO/CDMO 的竞争力因素之一。

（2）载体纯化

在 CRO/CDMO 开展生产的过程中，质粒生产、细胞培养在内的上游生产工艺开发决定了病毒生产的原始产量，而随后的下游富集、浓缩、纯化工艺则决定基因治疗病毒载体产品的得率、纯度、质量等关键要素。因此，CRO/CDMO 的下游载体纯化通量水平、收率水平、产品纯度是竞争力因素之一。

（3）载体质控

稳定、准确的质量检测技术能够为生产工艺、纯化工艺的开发带来准确的指导，但由于病毒载体的复杂性，质量检测方法技术的先进性和准确性对基因治疗载体大规模生产工艺开发产生较大影响。因此，拥有前沿性、国际认可的质量检测技术是 CRO/CDMO 的核心竞争力之一。

此外，由于部分病毒产品的生产无法开展除菌过滤等其他制药生产的流程，因此全过程无菌保障是考验基因治疗 CRO/CDMO 企业的关键要素，该项保障的水平是 CRO/CDMO 的竞争力因素之一。

（4）工艺生产放大技术

良好的工艺开发解决了基因治疗载体生产的可行性，而后续工艺生产放大技术的先进性和稳定性则是确保基因治疗落地的关键，因此工艺开发中通常涉及的关键质量属性（CQA）和关键工艺参数（CPP）的配合、开发、优化能力，基因治疗载体大规模生产放大经验是 CRO/CDMO 公司的竞争力因素之一。

（5）载体研发能力

现有基因治疗行业发展水平下，基因递送工具高度依赖于病毒载体，但临床

应用的复杂性决定了对于病毒载体的多样化需求，在要求主流病毒载体关键性能持续优化的基础上，对于新型病毒和非病毒载体的需求亦日益提高，细分方向包括：①靶向性、特异性更好的新型病毒载体；②突破生理屏障如血脑屏障、血睾屏障、血胎屏障，适用于中枢神经系统疾病、遗传疾病治疗的新型病毒载体；③更低免疫原性，降低临床不良反应的新型载体；④更高感染效率的新型载体等。因此，基因治疗 CRO/CDMO 公司基于多元的载体技术研发能力和储备，以及不同规模下的丰富制备纯化经验，能够为基因治疗行业提供重要的附加价值，亦构成 CRO/CDMO 的竞争力因素之一。

2、GMP 平台水平

基因治疗是科学界和制药工业界发展数十年以来最为前沿的治疗技术之一，其技术难度大、不可控因素多、掌握核心技术的团队稀缺，生产工艺经验也不多。GMP 平台水平主要评价因素包括：单产线生产规模、生产线数量、生产线类型、硬件设备水平、设施合规性、供应链能力、质量管理能力、精益运营能力等，直接决定了项目交付的速度、质量和成本，因此，GMP 生产平台水平是形成并评价其核心竞争力的关键考量点。

3、项目管理能力

基因治疗领域的 CRO/CDMO 的业务主要来自于客户项目的推进和交付，因而，良好的项目管理能力对于生产效率的提升、客户需求的满足至关重要。

（1）CRO/CDMO 项目管理经验

CRO/CDMO 是一个基于核心技术和不断经验积累的服务型组织，足够的覆盖多种产品或需求的项目经验是企业竞争力的直接表征

（2）多项目并行管理

对于 CRO/CDMO 而言，多个项目的同时推进是企业运营的常态，在基因治疗领域，妥善处理并行项目的管理，与客户开展良好的顺畅沟通，保证多项目稳定、良好运行是企业核心竞争力。

（3）交付成本和周期控制

项目的成本管理决定了产品生产的成本及临床可及性，项目周期决定了产品

进入临床试验的节点以及上市重要里程碑。因而，基于技术迭代和项目管理实力提升带来的交付成本管理和周期管理能够为 CRO/CDMO 带来更多的竞争力。

4、知识产权保护

CRO/CDMO 公司立足于为客户提供药物研究及开发相关服务，而客户的药物靶点、基因序列等是基因药物开发的核心知识产权，由于在项目合作过程中，客户需要向 CRO/CDMO 公司提供大量技术秘密，因此知识产权保护体系是 CRO/CDMO 公司的核心竞争力之一。具体而言，主要从如下几个方面评价 CRO/CDMO 公司的知识产权管理水平：（1）CRO/CDMO 是否从事自主药物研发活动，是否与客户存在商业竞争的风险；（2）是否具备完整的知识产权管理体系，并经第三方审核认证；（3）保护措施应满足知识产权保护要求，如计算机系统防火墙，文件加密及追踪能力等。

5、业务全面性

药企选择 CRO/CDMO 开展新药开发服务的初衷普遍在于借助 CRO/CDMO 的专业技术和经验积累快速推进药物开发进程，提高药物开发成功率。因而全面的业务覆盖往往能够帮助药企降低多头沟通、上下游衔接等环节带来的成本上升，无疑是药企选择合作的考量点之一。

1）持续服务能力

在基因治疗领域，从药物靶点筛选、载体设计、药物有效性测试，到载体改造、药物生产均属难度较大、技术前沿的领域，且基因治疗企业以初创公司为主，因而药企往往需要借助 CRO/CDMO 完成临床前实验、IND 申报、临床 I-II 期生产、临床 III 期生产到商业化生产，故拥有持续服务能力，能够覆盖从药物研发到商业化生产全药物开发流程的企业往往具有突出的优势

2）主流药物覆盖

如前文所述，现有基因治疗疗法的适应症囊括各种肿瘤治疗、罕见遗传病、免疫系统疾病、退行性疾病等多个方向，所应用的载体也包括了质粒、慢病毒、腺相关病毒、腺病毒、溶瘤疱疹病毒、溶瘤腺病毒、溶瘤痘苗病毒、溶瘤水泡性口炎病毒等各种载体。因此，能够为客户提供各种基因治疗载体开发和生产服务的 CRO/CDMO 拥有客户选择的核心竞争力。

6、市场布局能力

基因治疗及其 CDMO 作为全球和国内快速发展的新兴行业，在技术研究、人才招募、GMP 产能建设、新药研发投入和临床 IND 申请等方面具有较强的全球化特点。目前，北美、欧洲发展阶段领先，是主要的基因治疗新药研发和上市地，以及最大的基因治疗市场。因此，全球化的 GMP 布局和订单获取能力是基因治疗 CRO/CDMO 企业的重要竞争力。

上述内容已在招股说明书“第六节 业务与技术”之“（七）竞争优势与劣势”补充披露。

（二）目前，相比于同行业企业，公司竞争优势的具体体现，在核心技术或哪个业务环节、产品、服务，或具体指标如纯度、成本、产能方面具有相对优势，请用浅白易懂的语言加以分析和说明，避免仅堆砌专业术语或数字的情形

公司竞争优势包括：①战略先发布局及优质客户资源；②CRO/CDMO 技术平台；③大规模、高灵活性 GMP 生产平台；④先进的核心技术集群；⑤全方位基因治疗综合服务；⑥丰富的项目执行经验。

结合前述企业竞争力的主要考虑因素，公司在技术层面的竞争优势具体参见本回复之“问题 2.1”之“（一）”。

发行人核心技术在载体开发技术、质量检测技术开发、下游纯化工艺技术等主要指标上，整体与无锡生基医药持平，并领先于金斯瑞生物科技、博腾生物等其他国内较为优秀的同行业公司，在大规模质粒转染、悬浮细胞培养规模指标上与国内同行业公司持平；在质粒大规模制备、细胞培养工艺全面性、可开展大规模培养的细胞类型丰富度、可大规模生产的基因治疗载体种类、项目执行能力方面已达到或较为接近 Lonza、Oxford BioMedica、Catalent 等国际领先基因治疗 CDMO 公司，达到国际水平。

因此，发行人核心技术具有竞争优势。

与同行业公司的业务优势比较详见本题第（三）问。

上述内容已在招股说明书“第六节 业务与技术”之“（六）发行人与同行业可比公司的比较情况”补充披露。

（三）结合发行人在营收规模、市场占有率、产业链布局、核心技术、客户构成等方面与同行业公司的比较情况，说明公司的竞争优劣势、行业地位

1、营收规模、市场占有率、产业链布局、客户构成同行业比较

公司名称	2020 年度营收规模[注 1]	市场占有率	产业链布局[注 2]	客户构成	项目情况
Lonza	3.63 亿美元	21.1%（全球）	在美国、日本、新加坡、荷兰均布局基因和细胞治疗的基地，超过 20 年的 GMP 经验；最高达 2000L 悬浮培养产能	诺华、吉利德等超过 160 个客户	2 个进入商业化阶段的项目，超过 120 个项目
Catalent	4.92 亿美元	28.6%（全球）	基因治疗 CDMO 领域：2019 年度收购领先的基因治疗病毒载体开发和制造公司 Paragon BioServices；2020 年度收购比利时细胞和基因疗法公司 MaSTherCell Global，2016 至 2020 年基因治疗领域并购投入超过 15 亿美元；全球工厂超过 45 家	未披露	2020 年度，首次实现 CDMO 服务的药物管线获得 FDA 批准商业化
Oxford BioMedica	0.48 亿美元	2.8%（全球）	作为慢病毒载体基因治疗的先驱，英国 Oxford BioMedica 公司是诺华的 CAR-T 产品 Kymriah 生产慢病毒载体的唯一供应商。此外，还与赛诺菲、GSK 等制药巨头保持着合作关系，为他们提供工艺开发和生物加工等服务。目前近 20 万平方英尺产能	诺华、BMS、阿斯利康	2020 年 CDMO 项目增长至 20 个，主要为与诺华、BMS 等合作的 CAR-T 项目
无锡生基医药	1.08 亿美元（含药明康德美国区业务，未单独披露无锡生基医药）	6.4%（全球），55.86%（国内）	2020 年完成中美两地腺相关病毒(AAV)一体化悬浮培养平台和 CAR-T 细胞治疗一体化封闭式生产平台建设；2021 年度收购英国基因治疗技术公司 OXGENE，大幅增强先进病毒载体平台的能力	未披露	2021 年一季度，药明康德美国区实验室为 36 个临床阶段细胞和基因治疗项目提供 CTDMO 服务，包括 22 个 I 期临床试验项目和 14 个 II/III 期临床试验项目；其国内公司无锡生基医药执行 2 个 CMC 项目
金斯瑞生物科技	620 万美元	3.21%（国内）	2020 年度成立金斯瑞蓬勃生物平台开展基因治疗 CDMO 业务，建设中美两地临床试验所用的 GMP 设施及设备 通过传奇生物布局 CAR-T 细胞治疗	隆耀生物、香雪生命等	2020 年度，新获得 14 个 CMC 阶段项目，14 个临床项目
博腾生物	-	-	已在苏州建立免疫细胞治疗的工艺平台和临床 1 期 GMP 生产平台，可满足质粒、病毒、细胞	截至 2021 年 3 月，服务 7 家	2020 年度共签订 5 个客户订单（订单金额约 5,600 万元），预计未来

公司名称	2020 年度营收规模[注 1]	市场占有率	产业链布局[注 2]	客户构成	项目情况
			产品从工艺开发到临床生产的需求	CDMO 客户	2-3 年仍为“建能力、树口碑、拓市场”
发行人	1.02 亿元	7.65%（国内）	拥有近 1,000 平方米的基因治疗产品中试平台，近 7,000 平方米的基因治疗产品 GMP 生产平台，包括质粒生产线 1 条、病毒载体生产线 3 条、CAR-T 细胞生产线 2 条、建库生产线 3 条、灌装线 1 条；此外，正在上海临港建设近 80,000 平方米的精准医疗产业基地，设计 GMP 生产线 33 条，反应器规模最大可达 2,000L	亦诺微、复诺健、康华生物、南京吉迈等超过 20 家 CDMO 客户	截至 2021 年 8 月，其中 IND-CMC 项目≧34 个，临床 I-II 期项目≧6 个

注 1：营收规模系指基因治疗 CDMO 业务收入，**并基于年度数据比较**。Lonza、Catalent、Oxford、无锡生基医药营收规模数据来源为弗若斯特沙利文，金斯瑞生物科技、博腾生物营收规模数据来源为其公开披露文件；

注 2：产业链布局、客户构成、业务情况系根据其年报、公告、官方网站等公开渠道整理

上述内容已在招股说明书“第六节 业务与技术”之“（六）发行人与同行业可比公司的比较情况”补充披露。

2、公司的竞争优劣势

（1）竞争优势

由上所述，公司在核心技术、GMP 平台实力、项目管理能力、业务全面性等方面领先国内同行业企业，并逐步追赶国外领先 CDMO 企业水平；公司通过专注于基因治疗 CRO/CDMO 业务，不从事基因治疗新药研发及未对外投资该等新药企业，在知识产权保护方面具备天然优势。

（2）竞争劣势

1）营收规模和国内市场占有率尚未形成较大的市场影响力

发行人 2020 年度的基因治疗 CDMO 业务收入为 10,171.35 万元，在中国 CDMO 公司中的市场占有率约为 7.65%，业务体量较小，市场占有率不高。虽然发行人基因治疗 CDMO 业务的综合竞争力处于国内领先地位，但发行人基于现有业务体量和市场占有率，尚未形成完全的市场影响力。与药明康德、金斯瑞生物科技、博腾股份等规模较大且在传统 CRO/CDMO 领域已具备较大市场影响力的上市公司相比，发行人面临一定的劣势。

2）发行人全球化程度相对不足

与 Lonza、Catalent、Oxford BioMedica 等服务于全球顶尖基因治疗新药公司且在全球均布局 GMP 生产基地的头部 CDMO 企业相比，发行人目前存在较大差距；与无锡生基医药、金斯瑞生物科技、博腾生物等国内同行业公司相比，发行人在全球化程度上亦存在不足，具体体现在：无锡生基医药母公司药明康德在美国区已有较大规模的基因治疗 CDMO 业务，且其母公司药明康德近年来通过收购 OXGENE、新建海外基地等，持续增强技术能力，扩大服务范围；金斯瑞生物科技在比利时、美国等地新建 GMP 生产设施以拓展其 CDMO 业务；博腾生物引入全球首个 FDA 批准上市的靶向 TNF 人鼠嵌合单克隆抗体药物和首个获批上市的基因疗法药物 Glybera 的主要开发人 Sander van Deventer。

与上述同行业公司相比，发行人由于现阶段的 CDMO 业务发展阶段、团队

人员结构及资金实力，尚未在客户来源和产能布局上充分发掘全球化的潜力，因此可能在未来布局全球 CDMO 业务时面临一定竞争劣势。

3、公司拥有国内领先的行业地位，同时在部分领域已达到国际水平

综上，在国内基因治疗 CDMO 市场，公司在核心技术体系的全面性、GMP 生产平台实力、项目运行经验、业务规模总体处于领先地位；全球范围内，公司虽然与已拥有较大规模 GMP 产能的国际企业存在差距，但在溶瘤病毒 CDMO 服务方面、部分质量检测技术方面已达到国际水平。

（四）若公司在服务种类、生产工艺和生产规模等方面相比同行业企业不具备明显的竞争优势，请进一步阐述公司的竞争策略或未来的发展策略

由上所述，公司在 CDMO 服务、生产工艺和 GMP 生产规模等方面，相比国内同行业企业具备显著的竞争优势；相比 Lonza、Catalent、Oxford 等国外领先的 CDMO 巨头，公司虽然在技术积累、CDMO 服务经验、现有产能规模方面尚存在差距，但鉴于国外巨头在中国基因治疗 CDMO 市场的布局尚未起步，且国内外市场在法规监管、IND 申报、临床规定、病种分布及受试人群等方面存在差异，因此公司在国内 CDMO 市场相对该等国外巨头亦具有明显竞争优势。

为进一步巩固国内市场竞争力，同时提高业务全球化程度，公司未来将通过建设临港产业基地，升级技术工艺，增加 GMP 生产线，提高 GMP 产能规模至国际领先水平；此外，拟通过新设公司、并购标的等方式进入海外基因治疗 CDMO 市场，持续发展为辐射全球的基因治疗综合服务平台。

上述内容已在招股说明书“第六节 业务与技术”之“（六）发行人与同行业可比公司的比较情况”补充披露。

（五）结合前述问题，进一步修改、完善信息披露和风险揭示的相关内容，避免仅有“融资渠道相对狭窄，资金实力有限”、“业务规模扩大对管理的挑战”等模糊陈述

结合前述问题，对发行人竞争劣势内容作如下针对性完善：

“

（1）发行人营收规模和市场占有率尚未形成较大的市场影响力

发行人2020年度的基因治疗CDMO业务收入为10,171.35万元，在中国CDMO公司中的市场占有率约为7.65%，业务体量较小，市场占有率不高。虽然发行人基因治疗CDMO业务的综合竞争力处于国内领先地位，但发行人基于现有业务体量和市场占有率，尚未形成完全的市场影响力。与药明康德、金斯瑞生物科技、博腾股份等规模较大且在传统CRO/CDMO领域已具备较大市场影响力的上市公司相比，发行人面临一定的劣势。

（2）相比同行业公司，发行人全球化程度尚不足

全球化主要包括业务的国际化和团队的国际化。与Lonza、Catalent、Oxford BioMedica等服务于全球顶尖基因治疗新药公司且在全球均布局GMP生产基地的头部CDMO企业相比，发行人目前存在较大差距；与无锡生基医药、金斯瑞生物科技、博腾生物等国内同行业公司相比，发行人在全球化程度上亦存在不足，具体体现在：无锡生基医药母公司药明康德在美国区已有较大规模的基因治疗CDMO业务，且其母公司药明康德近年来通过收购OXGENE、新建海外基地等，持续增强技术能力，扩大服务范围；金斯瑞生物科技在比利时、美国等地新建GMP生产设施以拓展其CDMO业务；博腾生物引入全球首个FDA批准上市的靶向TNF人鼠嵌合单克隆抗体药物和首个获批上市的基因疗法药物Glybera的主要开发人Sander van Deventer。

与上述同行业公司相比，发行人由于现阶段的CDMO业务发展阶段、团队人员结构及资金实力，尚未在客户来源和产能布局上充分发掘全球化的潜力，因此可能在未来布局CDMO业务时面临一定竞争劣势。

（3）融资渠道相对狭窄，资金实力有限

基因治疗CDMO业务的扩张对于GMP产能建设、工艺团队搭建的要求较高，需要大量资金。虽然公司近年来发展较快，但现阶段的规模仍然较小，资金主要来自外部股权融资，较难满足公司扩充基因治疗 CDMO 产能以及实施发展战略的资金需要，从而对 CDMO 业务发展构成制约。

发行人同行业公司中，金斯瑞生物科技为上市公司、无锡生基医药、博腾生物均为上市公司子公司，依托上市公司雄厚的业务积累和资金实力，该等公司的发展具有更加稳定的资金和资源保障。相比之下，发行人面临一定劣势。

（4）业务规模扩大对管理的挑战

公司业务规模的持续快速增长，对公司在战略规划、组织架构设置、企业文化建设、资源配置、运营管理，特别是资金管理、人才管理、内部控制等方面的管理水平提出更高的要求，同时也带来了一定的风险。公司虽然已形成了一定的行业竞争优势，但整体行业影响力尚未完全形成，因此面临一定挑战。

”

上述内容已在招股说明书“第六节 业务与技术”之“（七）竞争优势与劣势”补充披露。

问题 9：关于发行人客户

9.1 根据招股说明书，报告期内，发行人前五大客户总体变化较大。发行人 2020 年和 2019 年度的第一大客户均为亦诺微， 占比分别为 13.65%和 18.54%，且采购金额大幅度增加。复诺健（18 年成立）、康华生物、吉迈生物（20 年成立）和万戎生物（19 年成立）均为 2020 年度新增客户且为当年的前五大客户。发行人前五大客户占比逐年提高，2020 年度占比超过 50%。此外，根据保荐工作报告，功楚生物于 2018 年成立，当年起与发行人合作并成为前五大客户；中泽生物于 2017 年成立，2018 年起与发行人合作并成为前五大客户。保荐工作报告认为发行人报告期内不存在成立时间较短的主要客户。

请发行人说明：（1）前五大客户变化较大的原因，相关客户是否在报告期内持续采购公司服务；（2）亦诺微对公司采购大幅增加，复诺健、吉迈生物等公司成立时间较短即成为公司前五大客户的背景和原因。

请保荐机构说明：保荐工作报告发表“报告期内不存在成立时间较短的主要客户”意见的依据，是否谨慎。

一、发行人说明：

（一）前五大客户变化较大的原因

报告期内，公司前五大客户变化较大的原因为：随着下游基因治疗行业和公司经营的发展，基因治疗 CDMO 项目的执行持续推进和深入，其收入及占比逐年提高并在 2020 年度大幅增加。与 CRO 业务相比，CDMO 业务普遍具有单个

项目合同金额大的特点，因此 CDMO 客户逐渐成为公司前五大客户，而原前五大客户中的 CRO 客户逐步退出。具体情况如下：

单位：万元

序号	客户名称	主要服务	进入前五大客户年度	销售收入				变化具体原因
				2021 年半年度	2020 年度	2019 年度	2018 年度	
1	深圳市亦诺微医药科技有限公司	基因治疗 CDMO	**2021 年半年度、**2020 年度、2019 年度	**1,912.08**	2,646.94	858.70	-	2019 年，双方建立合作关系，并持续签订并执行 CDMO 服务合同；基于双方良好合作关系，2020 年度为其提供临床试验阶段的 CDMO 服务以及新的 IND-CMC 服务，2020 年收入金额增长较多。**2021 年上半年持续合作。**
2	上海复诺健生物科技有限公司	基因治疗 CDMO	**2021 年半年度、**2020 年度	**1,211.13**	1,751.39	21.72	-	2019 年末双方建立合作关系，2020 年度新签订 IND-CMC 服务合同，合同主要里程碑于当年完成。**2021 年上半年持续合作。**
3	**原启生物科技（上海）有限责任公司**	**基因治疗 CDMO**	**2021 年半年度**	**639.23**	**276.31**	**-**	**-**	**2020 年，双方建立合作关系，签订 IND-CMC 服务合同，随着合同里程碑推进，2021 年上半年收入金额增长较多。**
4	**北京中因科技有限公司**	**基因治疗 CDMO**	**2021 年半年度**	**520.19**	**12.82**	**-**	**-**	**2020 年末，双方建立合作关系，签订 IND-CMC 服务合同，随着合同里程碑推进，2021 年上半年收入金额增长较多。**
5	江苏万戎生物医药科技有限公司	基因治疗 CDMO	**2021 年半年度、**2020 年度	**851.29**	509.43	-	-	2020 年，双方建立合作关系，签订 IND-CMC 服务合同，当年按进度完成里程碑。**2021 年上半年持续合作。**
6	成都康华生物制品股份有限公司	基因治疗 CDMO	2020 年度	**188.68**	1,673.11	-	-	2020 年，双方建立合作关系，签订了 IND-CMC 服务合同，合同主要里程碑于当年完成。
7	南京吉迈生物技术有限公司	基因治疗 CDMO	2020 年度	**57.76**	733.02	-	-	2020 年，双方建立合作关系，签订了 IND-CMC 服务合同，当年按进度完成里

序号	客户名称	主要服务	进入前五大客户年度	销售收入				变化具体原因
				2021 年半年度	**2020 年度**	**2019 年度**	**2018 年度**	
								程碑，**2021 年上半年因项目调整，暂停，收入较少。**
8	杭州功楚生物科技有限公司	基因治疗 CDMO	2019 年度	-	213.11	647.85	12.53	2018 年度，双方建立合作关系，项目的主要里程碑于 2019 年度完成。
9	贵州中泽微环生物科技有限公司	基因治疗 CDMO	2019 年度	-	28.30	597.39	317.70	2018 年，双方建立合作关系，随着项目的持续推进，项目主要里程碑于 2018 年度、2019 年度完成，由于客户原因，该项目暂停，2020 年度收入少。
10	中国科学院上海营养与健康研究所	基因治疗 CRO	2019 年度	**21.64**	56.74	130.08	71.62	受客户的课题研究计划、进展等因素影响，其 CRO 服务需求存在一定的波动。随着 CDMO 服务收入持续增长，退出前五大客户。
11	陆军军医大学第一附属医院	基因治疗 CRO	2019 年度	**5.20**	19.56	91.76	24.49	受客户的课题研究计划、进展等因素影响，其 CRO 服务需求存在一定的波动。随着 CDMO 服务收入持续增长，退出前五大客户。
12	上海邦耀生物科技有限公司	基因治疗 CDMO	2018 年度	-	89.60	-	767.99	2018 年度，双方建立合作关系，项目主要里程碑于 2018 年度完成。
13	中国医科大学附属第一医院	基因治疗 CRO	2018 年度	**47.75**	143.60	75.75	193.15	受客户的课题研究计划、进展等因素影响，其 CRO 服务需求存在一定的波动。随着 CDMO 服务收入持续增长，退出前五大客户。
14	广州百暨基因科技有限公司	基因治疗 CDMO	2018 年度	**217.14**	118.55	75.48	104.08	报告期内，公司与客户保持稳定合作关系，2018 年度进入前五大客户，随着其他 CDMO 服务客户收入的增长，退出前五大客户

序号	客户名称	主要服务	进入前五大客户年度	销售收入				变化具体原因
				2021 年半年度	**2020 年度**	**2019 年度**	**2018 年度**	
15	中山大学附属肿瘤医院	基因治疗 CRO	2018 年度	**43.43**	42.01	48.40	93.82	受客户的课题研究计划、进展等因素影响，其 CRO 服务需求存在一定的波动。随着 CDMO 服务收入持续增长，退出前五大客户。

（二）亦诺微对公司采购大幅增加，复诺健、吉迈生物等公司成立时间较短即成为公司前五大客户的背景和原因

1、亦诺微对公司采购大幅增加的原因

报告期内，亦诺微对发行人的采购金额分别为 0 万元、858.70 万元和 2,646.94 万元和 **1,912.08 万元**，逐年大幅增加，主要系由于：①2019 年度合作项目对应的研发管线由 CMC 阶段推进至临床阶段，CDMO 服务需求持续深入、放大；②亦诺微新扩研发管线，于 2020 年度与发行人新合作 IND 申报项目。

（1）研发管线顺利推进，CDMO 服务需求持续深入、放大

2019 年度，亦诺微开始与发行人合作 T3011 溶瘤病毒的 IND 申报项目，并于当年完成该项目的等主要里程碑；2020 年度，该管线获得 FDA 临床批件，并于上半年开展中、美、澳临床 I 期试验。亦诺微针对该管线与发行人继续合作了临床样品生产项目，由发行人为其提供多中心临床样品。该管线的 CDMO 服务于 2019 年度、2020 年度、**2021 年 1-6 月**分别确认 747.58 万元、1,383.51 万元、**1,855.90 万元**（包括 IND-CMC 服务、临床 I&II 期生产服务）。

（2）新扩研发管线，于 2020 年度新增合作 IND 申报项目

亦诺微基于与发行人良好的合作情况，在 2020 年度针对其新扩的研发管线继续与发行人合作 IND 申报项目，并于当年完成了该项目，发行人相应确认收入 1,225.01 万元。

此外，亦诺微还与发行人合作少量 CDMO 配套服务。因此，亦诺微在报告期内的采购金额持续大幅增加。

2、复诺健、吉迈生物等公司成立时间较短即成为前五大客户的背景和原因

上海复诺健、吉迈生物、万戎生物、中泽生物、功楚生物设立时间较短即成为发行人前五大客户，主要系由于其集团公司通过新设主体与发行人交易，而其集团公司在基因治疗新药研发领域均具有较为深厚的业务基础。此外，国内基因治疗行业发展时间较短，从事基因新药研发的公司普遍由集团公司新设项目公司或技术团队与创投资本共同设立，因此相关公司设立时间较短。

前述客户在基因治疗新药研发领域的业务渊源如下：

（1）上海复诺健

上海复诺健系复诺健生物科技有限公司（以下简称“复诺健生物”）的控股子公司。复诺健生物于 2015 年创立于加拿大，是全球溶瘤病毒研发领域的领跑者。

复诺健生物依托其独创的 Synerlytic™技术平台，可构建携带多个免疫调节基因的溶瘤病毒，显著提高病毒溶瘤活性的同时进一步保证了病毒的安全性，并且突破了现有 HSV 溶瘤病毒只能瘤内注射的局限性，实现静脉注射，使治疗更加安全有效，大大提升了临床操作的灵活性和便利性。

为便于在中国开展抗肿瘤基因药物的新药申报，复诺健生物成立了上海复诺健。自 2019 年开始，公司与上海复诺健合作至今，助其完成了药物早期的工艺开发及测试，目前为其提供 IND-CMC 申报服务。

（2）吉迈生物

吉迈生物系港股上市公司绿叶制药集团有限公司（2186.HK）（以下简称“绿叶制药”）的控股子公司。绿叶制药多年来致力于抗肿瘤领域药物的研发、生产和销售，是拥有多项自主知识产权的国家级高新技术企业。为了更好地发展基因治疗业务，绿叶制药设立吉迈生物与公司合作 CDMO 项目。

（3）万戎生物

江苏万戎系上市公司上海复星医药（集团）股份有限公司（600196.SH）（以下简称“复星医药”）旗下公司。复星医药是中国领先、创新驱动的国际化医药健康产业集团，业务领域策略性布局医药健康业链，直接运营的业务包括制药、医疗器械与医学诊断、医疗服务。江苏万戎作为复星医药进军基因治疗领域的主体，自 2020 年初开始与公司合作，并在 2020 年度完成了主要的里程碑。

（4）功楚生物

杭州功楚生物科技有限公司，系由浙江理工大学科研团队（李恭楚团队）与创投资本合作成立的，专注于溶瘤病毒药物研发和产业转化的公司。李恭楚团队一直致力于“溶瘤痘苗病毒改造技术”的基础研究，并于 2018 年与广州功臣创业投资企业合作成立功楚生物项目公司，以进一步推动技术成果的产业化。因此，功楚生物具备基因治疗新药业务开展的基础。

（5）中泽生物

中泽生物系贵州圣大生物科技有限公司（以下简称“圣大生物”）和深圳新诺微环生物科技有限公司（以下简称“新诺微环”）为了进行微环 DNA 的新药研究而成立的公司。新诺微环成立于 2016 年，其核心团队由拥有国际声誉的微环（MC）DNA 基因载体与基因体内投递专利技术发明人、资深动物模型专家和生物药开发技术专家等组成。2018 年起，中泽生物与发行人合作，由发行人为中泽生物 ZM001 微环 DNA 药物提供完整的临床前 IND 申报服务。

综上，上述成立时间较短的客户均具有深厚的业务渊源。报告期内，随着合作 CDMO 项目推进的深入，该等客户与发行人按里程碑确认收入并成为相应期间的前五大客户，符合行业和业务特点，具备商业实质。

二、保荐机构说明：

（一）保荐工作报告发表“报告期内不存在成立时间较短的主要客户”意见的依据，是否谨慎

保荐工作报告所发表“报告期内不存在成立时间较短的主要客户”意见，其含义为：发行人主要合作的 CDMO 客户，其本身或所属的集团公司已从事较长一段时间的基因治疗新药研发活动，具备较为深厚的业务渊源和研发管线积累，发行人不存在不具备任何业务基础的新设公司与发行人开展 CDMO 合作并成为主要客户的情况。基于此，本意见是谨慎的。

但鉴于原有表述可能导致歧义，为进一步清晰化表述，现作如下完善：原“报告期内不存在成立时间较短的主要客户”改为“报告期内，发行人客户复诺健、吉迈生物、万戎生物、中泽生物、功楚生物设立时间较短，主要系由于其集团公司通过新设主体与发行人进行交易；该等交易主体的集团公司在基因治疗新药研发领域均具有较为深厚的业务基础，不存在不具备任何业务基础的新设公司成为发行人主要 CDMO 客户的情况。”

9.2 招股说明书披露，国内主要的基因治疗药物研发公司包括复星凯特、传奇生物、药明巨诺等 8 家。报告期内，发行人服务的药物管线尚无进行临床 III 期或取得新药证书并商业化的情况。

请发行人说明：（1）公司与基因治疗药物研发领域的客户合作情况，包括但

不限于客户名称、研发管线、研发进展、合同金额、报告期各期实现的收入等；（2）结合行业格局、公司客户结构、研发管线尚未商业化、在手订单等情况，分析公司相关业务高速增长的原因和可持续性，未来营业收入保持一定规模的商业合理性，并视情况作出有针对性的风险揭示。

一、发行人说明：

（一）公司与基因治疗药物研发领域的客户合作情况，包括但不限于客户名称、研发管线、研发进展、合同金额、报告期各期实现的收入等

公司与基因治疗药物研发领域的客户合作情况，包括但不限于客户名称、研发管线、研发进展、合同金额、报告期各期实现的收入参见本反馈回复之“问题15”之“15.2 的回复”。

（二）结合行业格局、公司客户结构、研发管线尚未商业化、在手订单等情况，分析公司相关业务高速增长的原因和可持续性，未来营业收入保持一定规模的商业合理性，并视情况作出有针对性的风险揭示

1、基因治疗 CDMO 业务高速增长的原因和可持续性

报告期内，公司基因治疗 CDMO 业务收入分别为 1,291.17 万元、2,483.02 万元、10,171.35 万元和 **7,224.53 万元**，持续快速增长并在 2020 年度大幅增加。在国内行业格局下，基于公司全面的 CDMO 服务能力、多元的客户结构、充裕的在手订单，预计未来 CDMO 业务将继续快速发展，并带动营收规模稳定上升。

（1）行业格局、客户结构、对应研发管线的商业化、在手订单情况

1）行业格局

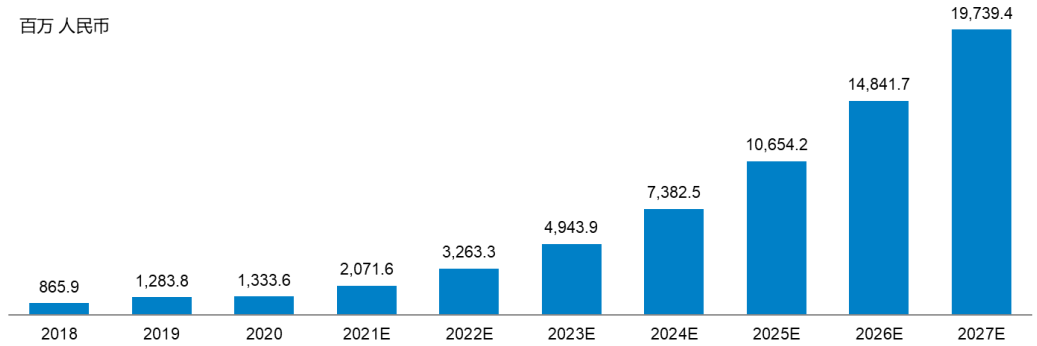
国内目前主要从事基因治疗 CDMO 业务的公司包括发行人、无锡生基医药、金斯瑞生物科技、博腾生物等。发行人现阶段以国内市场为主，并基于其较强的核心技术、GMP 平台、CDMO 项目执行、客户资源等综合竞争优势，在国内竞争格局中处于领先地位。

国内基因治疗 CDMO 行业经过近年的稳定增长，将迈入高速发展阶段。2018 年至 2022 年，CDMO 市场规模从 8.7 亿元增长到预计 32.6 亿元，年复合增长率达 39.3%；预计到 2027 年，市场规模将增长至 197.4 亿元，2022 年至 2027 年的

预期年复合增长率将高达 43.3%。

中国基因治疗CDMO市场，2018-2027E

Period	CAGR
2018-2022	39.3%
2022-2027E	43.3%



注：中国基因治疗CDMO市场指中国企业在全球范围实施CDMO外包服务产生的收入，业务订单来自全球

资料来源：弗若斯特沙利文分析

2）公司 CDMO 客户结构优质

公司客户结构多元，积聚了包括深圳亦诺微、上海复诺健、康华生物、万戎生物在内的一批知名基因治疗新药企业。该等优质客户在技术实力、研发管线布局及进展或资金实力上，相对国内基因治疗行业具有优势，总体上具有更为稳定的 CDMO 需求和更小的业务风险。

3）项目阶段主要为 CMC，部分项目为临床 I&II 期阶段

截至 2021 年 7 月，发行人执行中的 CDMO 项目超过 50 个，覆盖多种基因治疗载体、溶瘤病毒、CAR-T 等基因药物；项目阶段以 IND-CMC 为主，其中，亦诺微与发行人合作的溶瘤病毒项目已在中、美、澳同期开展临床 II 期试验。该项目是首个由中国团队研发并获得美国 IND 许可，以及首个在中、美、澳三地同期开展临床试验的溶瘤病毒药物，系国内基因治疗行业发展的重要里程碑之一。

国内基因治疗近年来发展加快，但在药物获批方面仍落后于更早起步的欧美国家。截至 2021 年 7 月，近十多年来仅获批一款复星凯特的 CAR-T 产品——阿基仑赛注射液，大量基因治疗药物管线处于临床试验以及 Pre-IND 阶段，因此发行人 CDMO 项目的阶段分布符合国内基因治疗整体发展阶段特点。

4）CDMO 在手订单充裕

报告期内，发行人各期新签订单金额如下。其中在 2020 年度，由于基因治

疗及 CDMO 市场加速发展，以及公司服务的亦诺微管线取得美国 FDA 临床批件使得公司市场知名度迅速上升，新签订单金额在 2020 年度大幅增长，超过 3 亿元。截至 2021 年 7 月底，发行人在手合同尚未执行金额超过 3 亿元。**2018-2020 年**，公司基因治疗 CDMO 服务合同新签订合同金额如下：

单位：万元

合同	2020 年度/2020 年 12 月 31 日	2019 年度/2019 年 12 月 31 日	2018 年度/2018 年 12 月 31 日
新签订订单	32,126.82	2,558.87	3,075.00

综上，发行人凭借业内领先的基因治疗 CDMO 服务能力，与国内知名的基因治疗新药客户开展 CDMO 合作，报告期内持续获取订单，推动项目里程碑的顺利交付，并在 2020 年度实现新签订单和交付项目的大幅增加，从而促进业务收入快速增长。同时，CDMO 在手订单不断增厚，为公司未来 CDMO 业务增长奠定良好的需求基础。

2、公司未来营业收入保持一定规模具备商业合理性

基于外部、内部两方面因素，未来营业收入保持一定规模具有商业合理性。

（1）外部因素

1）下游基因治疗研发需求持续扩大，外包渗透率高

自 2017 年全球首个由 FDA 批准的 CAR-T 产品 Kymriah 上市以来，基因药物的研发不断增速，FDA 预计到 2025 年将每年批准 10-20 个基因治疗产品。随着大量基因治疗临床试验申请、开展和商业化，基因治疗市场有望在未来 15-20 年高速增长，相应的药物研发投入持续增加。

而复杂的技术机制、高门槛的工艺开发和大规模生产、严苛的法规监管要求、有限的产业化经验、差异化的适应症药物用量，使得基因药物相比传统制药更加依赖 CRO/CDMO。据 J.P.Morgan 统计，基因治疗外包渗透率超过 65%，远超传统生物制剂的 35%。

在上述因素的作用下，基因治疗研发和生产外包服务需求和市场规模将加速增长，发行人作为国内第一梯队 CDMO 公司，具有广阔的业务成长空间。

2）业内地位领先，持续服务优质客户；合作黏性高，在手订单充裕

报告期内，发行人持续为亦诺微、复诺健、万戎生物等领先的基因治疗新药研发企业提供高品质 IND-CMC 服务或临床 I&II 期生产服务，在建立强业务合作黏性并深入推进项目里程碑的同时，亦在国内 CDMO 领域建立起较高的市场知名度和客户认可度，从而不断开拓更多新药研发客户的 CDMO 业务。截至本回复出具之日，发行人在手 CDMO 订单超过 3 亿元，构成了未来 CDMO 业务收入持续增长的坚实基础。

（2）内部因素

1）通过研发投入和项目运行，持续积累 Know-how，强化核心技术

发行人在报告期内保持了较高的研发投入，运行丰富、多元的 CDMO 项目并实现交付，积累了大量技术诀窍，形成了病毒载体改造、生产工艺和质量控制方面的核心技术，在国内市场保持了领先的技术水平。未来，发行人将继续加大生产工艺方向的研发投入，推进更多 CDMO 项目的并行管理和交付，进一步增厚技术诀窍积累，强化核心技术实力。

凭借已具备良好基础且将持续加强的 CDMO 业务技术支撑，发行人在工艺开发、质量控制、多项目并行管理上的能力和效率将不断提高，满足日益增加的订单启动、推进和交付要求。

2）大规模、高灵活性的 GMP 产能，为业务增长提供坚实支撑

GMP 生产平台是基因治疗 CDMO 公司寻求商业合作的重要竞争力。发行人近 7,000 平方米的 GMP 生产平台，可高灵活性地完成质粒、腺相关病毒、溶瘤病毒、慢病毒等多种产品的共线生产，在 GMP 产能规模、项目运行经验、产线饱和度的综合匹配情况上领先业内；此外，发行人正在上海临港建设近 80,000 平方米的精准医疗产业基地，设计 GMP 生产线 33 条，最大反应器规模达到 2,000L，以进一步强化大规模、高灵活性的 GMP 生产优势，从而为业务拓展、项目运行提供强大的生产过程支撑。

综合前述因素，公司未来营业收入保持一定规模具有商业合理性。

3、相关的针对性风险揭示

结合上述问题，对招股说明书“重大事项提示”、“第四节 风险因素”相关

内容作进一步的针对性完善：

“

（八）基因治疗CDMO业务增长趋势放缓的风险

报告期内，发行人基因治疗CDMO业务收入分别为1,291.17万元、2,483.02万元和10,171.35万元，年复合增长率达180.67%。

基因治疗CDMO收入规模逐年大幅增长，主要系由于发行人与亦诺微、复诺健等客户合作的CMC阶段项目，其执行数量的增加和项目里程碑的深入推进，以及与亦诺微合作的临床I&II期生产项目的执行。国内基因治疗发展时间短，该等新药研发客户总体初创，孵化的研发管线偏于前期。截至2021年7月，除服务亦诺微、复诺健等客户的部分项目处于临床阶段外，发行人为其他客户提供服务的项目主要处于CMC阶段。

截至2021年7月，当前全球主要市场批准的基因治疗新药还较少，特别是国内近十年来仅获批一款复星凯特的CAR-T产品——阿基仑赛注射液，大量基因治疗药物管线处于临床或临床前阶段。鉴于药物管线由CMC阶段推进至临床试验阶段，并最终获得新药上市批准具有诸多不确定性，发行人以CMC阶段为主的在执行项目，将面临客户未能取得IND批件、通过临床试验、商业化而导致的无法持续推进的风险，进而导致CDMO业务的增长态势放缓。

”

问题 10：关于基因治疗和伦理问题

10.1 招股说明书披露，中国基因治疗行业监管逐步向体系化、规范化发展。

请发行人说明：公司在技术开发和业务开展过程是否面临的政策、合规和伦理风险，公司是否有义务确保下游客户对基因治疗相关工具的使用符合政策、法规或伦理要求。

请发行人律师核查并发表明确意见。

一、发行人说明：

（一）公司在技术开发和业务开展过程是否面临政策、合规和伦理风险，公司是否有义务确保下游客户对基因治疗相关工具的使用符合政策、法规或伦理要

求

1、公司技术开发和业务开展所适用的政策及法律、法规和规范性文件

公司主要从事基因治疗CRO和CDMO业务，受基因治疗领域药品研发及注册相关的政策及法律、法规和规范性文件的指导和约束，主要包括：

（1）行业政策

序号	政策名称	发布时间	发布部门
1	《中华人民共和国国民经济和社会发展第十四个五年规划和2035年远景目标纲要》	2021	全国人民代表大会
2	《上海市人民政府办公厅关于促进本市生物医药产业高质量发展的若干意见》	2021	上海市人民政府
3	《产业结构调整指导目录（2019年本）》	2019	国家发展和改革委员会
4	《知识产权重点支持产业目录（2018年本）》	2018	国家知识产权局
5	《“十三五”卫生与健康科技创新专项规划》	2017	国家科学技术部、国家卫生健康委员会等
6	《战略性新兴产业重点产品和服务指导目录（2016版）》	2017	国家发展和改革委员会
7	《“十三五”生物产业发展规划》	2016	国家发展和改革委员会
8	《“十三五”国家科技创新规划》	2016	国务院

（2）法律、法规和规范性文件

序号	政策及法律、法规和规范性文件名称	发布时间	发布部门
1	**《人源性干细胞产品药学研究与评价技术指导原则（征求意见稿）》**	**2021**	**CDE**
2	**《基因治疗产品长期随访临床研究技术指导原则（征求意见稿）》**	**2021**	**CDE**
3	《溶瘤病毒产品药学研究与评价技术指导原则（征求意见稿）》	2021	CDE
4	《免疫细胞治疗产品临床试验技术指导原则（试行）》	2021	CDE
5	《溶瘤病毒类药物临床试验设计指导原则（试行）》	2021	CDE
6	《基因修饰细胞治疗产品非临床研究与评价技术指导原则（试行）（征求意见稿）》	2021	CDE
7	《基因转导与修饰系统药学研究与评价技术指导原则（征求意见稿）》	2020	CDE
8	《基因治疗产品药学研究与评价技术指导原则（征求意见稿）》	2020	CDE
9	《中华人民共和国生物安全法》	2020	全国人民代表大

序号	政策及法律、法规和规范性文件名称	发布时间	发布部门
			会常务委员会
10	《药物临床试验质量管理规范》	2020	NMPA，国家卫生健康委员会
11	《药品生产监督管理办法（2020）》	2020	国家市场监督管理总局
12	《药品注册管理办法（2020）》	2020	国家市场监督管理总局
13	《中华人民共和国药品管理法（2019 修订）》	2019	全国人民代表大会常务委员会
14	《关于人用基因治疗制品总论草案的公示》	2019	国家药典委员会
15	《中华人民共和国人类遗传资源管理条例》	2019	国务院
16	《全国人民代表大会常务委员会关于延长授权国务院在部分地方开展药品上市许可持有人制度试点期限的决定》	2018	全国人民代表大会常务委员会
17	《国务院关于<全国人民代表大会常务委员会关于授权国务院在部分地方开展药品上市许可持有人制度试点和有关问题的决定>实施情况的报告》	2018	国务院
18	《病原微生物实验室生物安全管理条例（2018 修订）》	2018	国务院
19	《细胞治疗产品研究与评价技术指导原则（试行）》	2017	NMPA
20	《国家食品药品监督管理总局关于推进药品上市许可持有人制度试点工作有关事项的通知》	2017	NMPA
21	《药物非临床研究质量管理规范（2017）》	2017	NMPA
22	《实验动物管理条例（2017 修订）》	2017	国务院
23	《国家食品药品监管总局关于做好药品上市许可持有人制度试点有关工作的通知》	2016	NMPA
24	《国务院办公厅关于印发药品上市许可持有人制度试点方案的通知》	2016	国务院办公厅
25	《全国人民代表大会常务委员会关于授权国务院在部分地方开展药品上市许可持有人制度试点和有关问题的决定》	2015	全国人民代表大会常务委员会
26	《药品生产质量管理规范（2010 年修订）》	2011	卫健委
27	《人基因治疗研究和制剂质量控制技术指导原则》	2003	NMPA
28	《人的体细胞治疗及基因治疗临床研究质控要点》	1993	卫健委

2、公司技术开发和业务开展面临的政策、合规和伦理风险

（1）公司合规情况及面临的合规风险

报告期内，公司的技术开发和业务开展合法合规，具体如下：

1）公司已具备以下生产经营必需且有效的资质证书

序号	资质名称	证书编号	发证机关	发证时间/有效期
1	**上海市病原微生物实验室备案凭证（BSL-2）**	**浦字第022021027号**	**上海市浦东新区卫生健康委员会**	**2021.6.22**
2	上海市病原微生物实验室备案凭证（BSL-2）	浦字第022019033号	上海市浦东新区卫生健康委员会	2019.5.31
3	上海市病原微生物实验室备案凭证（BSL-2）	浦字第022017004号	上海市浦东新区卫生和计划生育委员会	2017.4.6
4	上海市病原微生物实验室备案凭证（BSL-2）	浦字第022018067号	上海市浦东新区卫生和计划生育委员会	2018.12.19
5	实验动物使用许可证	SYXK（沪）2017-0003	上海市科学技术委员会	2017.6.15-2022.6.14
6	高新技术企业证书	GR201931004840	上海市科学技术委员会、上海市财政局、国家税务总局上海市税务局	2019.12.6-2022.12.5
7	对外贸易经营者备案登记表	02691195	上海浦东新区对外贸易经营者备案登记机关	2017.9.30
8	海关报关单位注册登记证书	3122260DVG	上海浦东海关	2017.7.26-长期

2）公司已根据《中华人民共和国生物安全法》《病原微生物实验室生物安全管理条例（2018修订）》等法律、法规和规范性文件的制定了《病原微生物实验室生物安全管理手册》等内部管理规范，并严格按照该等规范执行。

报告期内，公司技术开发及业务开展均合法合规，未受到过相关处罚。但鉴于基因治疗及CRO/CDMO行业仍在快速发展中，公司亦不排除因合规要求的变动而需要申请新的经营资质许可的情况。

（2）行业政策情况及公司技术开发和业务开展面临的政策风险

2016年起，国家陆续颁布了《医药工业发展规划指南》《“十三五”国家科技创新规划》《“十三五”生物产业发展规划》《战略性新兴产业重点产品和服务指导目录（2016版）》《“十三五”卫生与健康科技创新专项规划》《产业结构调整指导目录（2019年本）》《国务院关于印发6个新设自由贸易试验区总体方案的通知》《中华人民共和国国民经济和社会发展第十四个五年规划和2035年远景目标纲要》等产业政策，为基因治疗领域的发展创造了良好的政策支持环境。

2019年，国家药典委员会发布《关于人用基因治疗制品总论草案的公示》；2020年，《中华人民共和国生物安全法》出台；2020年起至今，国家陆续发布了《基因

治疗产品药学研究与评价技术指导原则（征求意见稿）》《基因转导与修饰系统药学研究与评价技术指导原则（征求意见稿）》《基因治疗产品非临床研究与评价技术指导原则（征求意见稿）》等规范性文件的征求意见稿，基因治疗行业的监管逐步向体系化、规范化发展。

总体上，公司技术开发和业务发展符合现阶段的国家产业政策，但有关基因治疗的生产标准和规范仍在不断完善，故不排除公司因日后新出台的法律法规或因现有法律法规的调整而被要求申请新的经营资质或许可、或者被要求修订或建立新的内部管理规范的情况。

（3）公司技术开发和业务开展面临的伦理风险

1）基因治疗领域主要面临的伦理风险

基因治疗与常规治疗方法不同：一般意义上疾病的治疗针对的是因基因异常而导致的各种症状，而基因治疗针对的是异常的基因本身。基于基因治疗的该特性，基因治疗较之常规治疗面临着更多的伦理风险，主要在于基因治疗的运用可能会威胁自然选择机制、侵犯个人隐私、引发基因歧视、基因重组会造成人类未来发展的不确定性并受到潜在威胁。

2）对于基因治疗领域的伦理风险管控

目前，各国学术界禁止或限制了可能会影响人类后代的生殖细胞基因治疗；我国制定《人类辅助生殖技术规范管理办法》《人胚胎干细胞研究伦理指导原则》等规范性文件限制人胚胎干细胞研究，同时，《关于取消第三类医疗技术临床应用准入审批有关工作的通知》第二条规定：“医疗机构禁止临床应用安全性、有效性存在重大问题的医疗技术（如脑下垂体酒精毁损术治疗顽固性疼痛），或者存在重大伦理问题（如克隆治疗技术、代孕技术）”。

我国亦对可使用的基因治疗技术在医学研究、临床试验等方面的伦理风险管控进行了规定，要求在进行基因治疗药物人体临床试验前，需先进行临床前的动物实验，得到动物实验验证后方可向监管部门提交临床前研究的审批、申报后续临床实验的申请，而且进行人体临床试验还需经过医疗机构伦理审查委员会的前置审查和受试者的知情同意。通过前述措施，基因治疗领域可能产生的伦理风险和安全问题将能够得到管控。

此外，全球和国内开展临床试验的基因治疗药物针对的适应症多为恶性肿瘤、罕见性遗传病、慢病等传统药物无法良好解决的疾病，其研发目的系通过利用更先进的治疗机制，探究疗效更好的治疗方法，以更好服务于人类疾病的治疗和治愈，从而增进人类健康福利，因此符合伦理考量。

综上，随着基因治疗行业和监管发展的不断成熟，新药研发相关伦理问题总体上已得到充分考虑和较好管控。

3）作为CRO和CDMO服务的提供方，公司的技术开发和业务发展不直接面临基因治疗领域的伦理风险

公司主要从事基因治疗CRO和CDMO业务，并围绕其开展技术开发，不从事基因治疗技术的研究和基因治疗药物的研发。公司仅负责所提供服务、临床样品及未来商业化后的质量保证和质量控制。

①CRO业务方面，公司向客户提供基础研究阶段、新药发现阶段、临床前研究的载体研制服务和基因功能研究服务，该等服务及样品仅用于非临床的科学研究，且公司提供给客户的样品不作为临床样品试用，不涉及任何人体实验，故不存在直接面临基因治疗伦理风险的情况。

②CDMO业务方面，公司现阶段为客户主要提供的是临床前工艺开发、GMP生产、CMC服务及临床试验样品制备服务，未来将根据客户的委托为其提供药品生产服务。临床试验阶段，客户负责办理临床试验申报、伦理审查和受试者知情同意等流程，公司仅负责所提供样品和服务的质量保证和质量控制；未来药品生产阶段，客户委托公司实施药品生产的前提是客户委托生产的药品已经经过了一系列动物实验、临床试验审批、伦理审查等程序，且客户作为药品上市许可持有人已履行相应报批并取得药品上市许可，公司仅负责所生产药品的质量保证和质量控制。

③技术开发方面，公司的核心技术集群为基因治疗载体开发技术、基因治疗载体生产工艺及质控技术，且公司以丰富、升级CRO/CDMO核心技术集群为目的进行技术开发，不涉及人体实验，不存在直接面临基因治疗伦理风险的情况。

综上所述，基于现有伦理风险监管体系以及法律法规，发行人作为基因治疗CRO/CDMO服务提供方不直接面临基因治疗领域的伦理风险；同时，为配合客户

履行伦理风险管控义务，公司根据监管部门对于伦理风险防范的要求配合有关客户办理相关备案手续。

3、公司没有法定义务确保下游客户对基因治疗相关工具的使用符合政策、法规或伦理要求

公司为基因治疗的先导研究和药物研发提供CRO和CDMO服务，下游客户主要包括基因治疗新药研发企业、科研院校、医疗机构，报告期内，发行人服务阶段主要为药品研发阶段，未来拟提供药品生产服务：

（1）在药品研发环节，公司下游客户属于基因治疗临床试验的申办者，公司属于合同研究组织。根据《药物临床试验质量管理规范》的规定，申办者可以将其临床试验的部分或者全部工作和任务委托给合同研究组织，但申办者仍然是临床试验数据质量和可靠性的最终责任人，应当监督合同研究组织承担的各项工作；合同研究组织应当实施质量保证和质量控制。

（2）在药品生产环节，公司下游客户属于基因治疗药品上市许可持有人，公司属于受托药品生产企业。根据《中华人民共和国药品管理法》规定，药品上市许可持有人对药品的非临床研究、临床试验、生产经营、上市后研究、不良反应监测及报告与处理等承担责任，受托药品生产企业对药品生产活动本身负责，生产应符合药品生产质量管理规范。

因此，公司不属于相关法律、法规和规范性文件规定的申办者或者药品上市许可持有人，不对药品的非临床研究、临床试验、生产经营、上市后研究、不良反应监测及报告与处理负责；公司作为CRO/CDMO服务提供方，仅需负责相关研究、生产工作本身的质量管理和质量控制。同时，公司在与客户建立合作关系前，会对潜在客户进行背景调查并对拟委托的服务内容进行甄别，确认是否存在违反法律或伦理原则的情况，以尽力避免相关风险。

综上，公司没有法定义务确保下游客户对基因治疗相关工具的使用符合政策、法规或伦理要求。

二、发行人律师核查：

（一）核查过程

发行人律师履行了以下核查程序：

1、查阅了基因治疗领域药品研发及生产相关的政策及法律、法规和规范性文件；

2、查阅了发行人就其技术开发、主营业务、业务开展模式、客户筛选等出具的书面说明及确认，并查阅了发行人与主要客户签订的业务合同及相关内部管理规范；

3、查阅了发行人截至本回复出具之日已经取得的资质证书，并查阅了发行人截至本回复出具之日已经制定的《病原微生物实验室生物安全管理手册》等内部管理规范；

4、对上海生物医药技术研究院相关人员进行了访谈，了解目前基因治疗领域主要面临的伦理风险及其管控措施等。

（二）核查意见

经核查，发行人律师认为：

（1）报告期内，公司的技术开发和业务开展合法合规。但鉴于基因治疗及CRO/CDMO 行业仍在快速发展中，有关基因治疗的生产标准和规范仍在不断完善，故不排除公司因日后新出台的法律法规或因现有法律法规的调整而被要求申请新的经营资质或许可、或者被要求修订或建立新的内部管理规范的情况；

（2）截至本回复出具之日，公司的技术开发和业务发展符合现阶段的国家政策，但不排除相关政策会根据未来基因治疗行业发展情况进行调整或修订，因此，公司的技术开发和业务开展存在因政策变化而受到影响的风险；

（3）作为 CRO 和 CDMO 服务的提供方，公司的技术开发和业务发展不直接面临基因治疗领域的伦理风险；同时，为配合客户履行伦理风险管控义务，公司根据监管部门对于伦理风险防范的要求配合有关客户办理相关备案手续；

（4）根据现行有效的政策及法律规定并经发行人书面确认，公司没有法定义务确保下游客户对基因治疗相关工具的使用符合政策、法规或伦理要求。

10.2 根据《战略性新兴产业分类（2018）》，生物医药相关服务仅部分活动属于战略性新兴产业。

请发行人结合国家相关行业政策的具体内容，进一步论证符合科创板定位的

充分依据和理由。

一、发行人论证：

1、公司主营业务概述

发行人专注于为基因治疗的先导研究和药物研发提供 CRO/CDMO 服务，基于其基因治疗载体开发技术、基因治疗载体生产工艺和质控技术，为基因治疗新药研发客户提供：①质粒、腺相关病毒、慢病毒等载体产品；②溶瘤疱疹病毒、溶瘤痘病毒等多种溶瘤病毒产品；③CAR-T 等细胞治疗产品的技术研究、工艺开发和 GMP 生产服务，交付国际多中心临床试验样品，全方位、定制化满足客户多种基因药物的研发各阶段需求。

2、公司符合科创板定位

（1）公司符合国家相关行业政策的要求

基因治疗研发和生产外包服务行业属于国家发改委颁布的《产业结构调整指导目录（2019 年本）》中规定的鼓励类产业；

《战略性新兴产业重点产品和服务指导目录（2016 年版）》提出建设集细胞治疗新技术开发、细胞治疗生产工艺研发、病毒载体生产工艺研发，病毒载体 GMP 生产、细胞治疗 cGMP 生产、细胞库构建等转化应用衔接平台于一体的免疫细胞治疗技术开发与制备平台；

国家科技部等多部门联合于 2017 年颁布《“十三五”卫生与健康科技创新专项规划》，提出加强干细胞和再生医学、免疫治疗、基因治疗、细胞治疗等关键技术研究；

《中华人民共和国国民经济和社会发展第十四个五年规划和 2035 年远景目标纲要》指出：要加强基因组学研究应用、生物药等技术创新；

《上海市人民政府办公厅关于促进本市生物医药产业高质量发展的若干意见》提出：支持基因治疗、细胞治疗等高端生物制品；鼓励通过合同生产组织（CMO）或合同研发生产组织（CDMO）方式，委托开展研发生产活动。

（2）公司符合科创板关于行业领域的要求

根据《上海证券交易所科创板企业发行上市申报及推荐暂行规定》第三条，

“申报科创板发行上市的发行人，应当属于下列行业领域的高新技术产业和战略性新兴产业：….（六）生物医药领域，主要包括生物制品、高端化学药、高端医疗设备与器械及相关服务等；….”

《战略性新兴产业分类》（2018 年修订）之“4.1 生物医药产业”之“4.1.5 生物医药相关服务”之“7340*医学研究和试验发展”共列示了 31 项重点产品和服务，其中包括“生物药物规模化制备生产技术基础研究”、“细胞治疗相关技术基础研究”、“生物制品研究”等

因此，公司从事的基因治疗 CRO/CDMO 业务，系为重组病毒载体、溶瘤病毒、CAR-T 细胞治疗产品等生物制剂提供先导研究服务，以及工艺开发、大规模产业化制备服务，因此符合《战略性新兴产业分类》（2018 年修订）生物医药相关服务中的高新技术产业和战略性新兴产业规定。

综上所述，公司符合科创板定位。

问题 11：关于销售模式

招股说明书披露，报告期内，发行人主要采用直销模式，但随着业务规模持续增长，公司逐步将 CDMO 业务作为发展重点，为提高整体经营效率，CRO 业务适当引入了少量经销。

请发行人说明：（1）报告期内，经销模式下实现的收入情况；（2）公司合作的经销商及经销商管理模式，经销模式的最终客户及客户类型。

一、发行人说明：

（一）报告期内，经销模式下实现的收入情况

报告期内，公司主营业务收入按销售模式划分如下：

单位：万元

销售模式	2021 年 1-6 月		2020 年度		2019 年度		2018 年度	
	金额	比例	金额	比例	金额	比例	金额	比例
直销	**9,810.57**	**99.31%**	14,093.78	99.03%	6,213.53	98.87%	4,334.70	100.00%
经销	**68.32**	**0.69%**	137.40	0.97%	70.75	1.13%	-	-
合计	**9,878.89**	**100.00%**	**14,231.18**	**100.00%**	**6,284.28**	**100.00%**	**4,334.70**	**100.00%**

公司销售活动主要通过直销模式开展。自 2019 年度开始，公司在 CRO 业务

开展过程中引入经销模式作为补充，以拓宽销售渠道、维护客户关系。报告期内，经销收入金额小、占比低，2019、2020 年度、**2021 年 1-6 月**占营业收入的比重为 1%左右。

（二）公司合作的经销商及经销商管理模式，经销模式的最终客户及客户类型

1、公司合作的经销商及经销商管理模式

报告期内，公司在CRO业务领域，适当引入经销业务模式作为补充，涉及合作经销商一家，为上海诶斯生物科技有限公司。公司结合经销商合作情况，逐步完善经销商管理模式，未来适时引入新的合作方。

公司经销商管理模式具体内容如下：

项目	内容
经销商选取标准	公司综合考虑经销商的业务规模、资信状况、渠道资源等因素，选择资信状况良好、渠道资源多的的经销商开展合作。
日常管理	公司销售部日常与经销商进行不定期交流，了解经营及市场情况等。
定价机制	经销模式的销售定价略低于直销模式。
物流	基因治疗 CRO 服务开展过程中的售前方案设计、技术交流及咨询由公司、经销商与终端客户共同对接完成。相关技术成果由公司交付给经销商或其指定的终端客户，涉及物流运输费用由公司承担。
退换货机制	公司基因治疗 CRO 服务系为客户提供定制化的研究服务，技术成果经客户验收后确认收入，并由公司提供售后服务。

2、经销模式的客户类型及最终客户

报告期内，公司经销商模式的最终客户类型包括院校、医院、科研机构等，主要终端客户如下：

单位：万元

经销商	客户序号	终端客户	终端客户类型	累计销售金额	占比
上海诶斯生物科技有限公司	1	复旦大学附属中山医院	医院	36.47	13.19%
	2	上海交通大学	院校	20.81	7.53%
	3	上海交通大学医学院附属仁济医院	医院	18.46	6.68%
	4	中国医学科学院药物研究所	科研机构	16.43	5.94%
	5	中国人民解放军海军军医大学	院校	12.41	4.49%

经销商	客户序号	终端客户	终端客户类型	累计销售金额	占比
	小计			104.58	37.83%

注：累计销售金额系对应终端客户公司销售给上海诶斯生物科技有限公司报告期内累计经销金额。

问题 12：关于采购模式

12.1 招股说明书披露，发行人主要采购各类实验用试剂、细胞培养试剂、一次性实验耗材、其他耗材等原材料，以及基因的合成测序等技术服务，采购金额分别为 1,184.51 万元、1,961.84 万元、3,118.02 万元。

请发行人说明：（1）CRO 和 CDMO 服务在原材料和技术服务采购类别的差异；（2）合成测序服务采购量与 CRO 业务量之间的勾稽关系；（3）与 CDMO 业务相关的原材料（或主要原材料）的存货数量、采购数量与 CDMO 业务量、单位耗用量之间的勾稽关系，单位耗用量在报告期内波动的原因及合理性。

请保荐机构、申报会计师说明针对上述业务量和采购量的数量勾稽关系的核查结论及核查证据。

一、发行人说明：

（一）CRO 和 CDMO 服务在原材料和技术服务采购类别的差异

报告期内，公司主要原材料、技术服务的采购金额及占比如下所示：

单位：万元

采购项目	2021 年 1-6 月		2020 年		2019 年		2018 年	
	金额	占比	金额	占比	金额	占比	金额	占比
试剂	917.60	25.62%	835.27	26.79%	432.67	22.05%	297.74	25.14%
一次性实验耗材	1,032.74	28.83%	823.34	26.41%	516.04	26.30%	200.22	16.90%
细胞培养试剂	571.30	15.95%	602.45	19.32%	290.00	14.78%	225.21	19.01%
合成测序等服务	524.94	14.65%	509.27	16.33%	452.20	23.05%	269.08	22.72%
其他耗材	535.55	14.95%	347.69	11.15%	270.93	13.81%	192.25	16.23%
合计	3,582.13	100.00%	3,118.02	100.00%	1,961.84	100.00%	1,184.51	100.00%

从采购大类上，基因治疗 CRO 和 CDMO 业务均涉及各类实验用试剂、细胞培养试剂、基因合成测序服务、一次性实验耗材、其他耗材等的使用，不存在大类上的采购差异；从细分类别上，公司 CDMO 业务与 CRO 业务在法规要求、工

艺方法、质量和安全性标准上存在差异，因此在原材料、技术服务细分类别的采购要求上存在一定差异，主要如下：

1、主要原材料

部分原材料为基因治疗 CDMO 业务专用，如一次性反应袋（细胞袋、储液袋、配液袋）、滤器、填料、层析柱等耗材。部分原材料为基因治疗 CDMO 业务和基因治疗 CRO 业务均使用，如培养基、血清、核酸酶等，但在材料品质、规格、使用量上存在差异。

2、合成测序等技术服务

委外技术服务内容包括合成、测序、检测等，均在 CRO 和 CDMO 业务中应用，但存在一定差异：

①委外测序服务。基因治疗 CRO 业务仅需要使用 DNA 序列的测定结果，不要求测序过程可追溯，而基因治疗 CDMO 业务由于全过程的严格控制，需要保留各项数据的可追溯性；

②合成服务。基因治疗 CRO 业务主要采购已合成好的 DNA 序列，基因治疗 CDMO 业务则要求序列合成过程可追溯；

③检测服务。主要为基因治疗 CDMO 业务需求，如委托有资质的服务商对毒株、细胞、菌株库等进行检测，获取外源因子等杂质的检定报告等。基因治疗 CRO 业务由于对检测要求相对较低，一般由发行人自行完成。

（二）合成测序服务采购量与 CRO 业务量之间的勾稽关系

公司基因治疗 CRO 服务系为客户提供定制化的载体研制服务、功能研究服务。报告期内，公司根据客户定制化需求采购基因合成、测序及检测等服务，由于委外基因合成、测序等服务的具体内容存在较多差异，无法换算成统一业务数量口径来分析与 CRO 业务量的匹配性，但从业务金额占比分析，存在趋势的一致性。

报告期内，基因治疗 CRO 业务合成测序服务采购金额之间基因治疗 CRO 业务生产成本、收入匹配情况如下：

单位：万元

项目	2021 年 1-6 月	2020 年度	2019 年度	2018 年度
合成测序服务采购金额	**324.11**	356.90	367.25	246.45
CRO 业务发生额（生产成本）	**989.18**	1,352.05	1,331.58	1,216.27
CRO 业务收入金额	**2,386.47**	3,668.62	3,608.52	2,934.85
合成测序服务采购金额占比生产成本比重	**32.77%**	26.40%	27.58%	20.26%
合成测序服务采购金额占收入比重	**13.58%**	9.73%	10.18%	8.40%

报告期内，基因治疗 CRO 服务合成测序服务采购金额呈上升趋势，与基因治疗 CRO 服务收入、生产成本变动趋势一致。其中，2019 年度、2020 年度，基因治疗 CRO 业务的合成测序服务采购金额占比（占当期收入、生产成本）高于 2018 年度，主要系基于成本效益原则、交付周期的考虑，自 2019 年度起公司合成测序服务均交由外部第三方供应商提供，因此采购金额增加、采购占比上升。

2021 年 1-6 月，合成测序服务采购金额占比（占当期收入、生产成本）较 2020 年度有所提高，主要系基因功能研究服务所外购的基因二代测序、外泌体 NTA 检测、示踪检测等服务采购增加所致。随着肿瘤、代谢等疾病基础和临床研究的发展，客户对疾病分子诊断标志物、基因功能研究、疾病动物模型构建等的需求不断增加，基于市场需求，2021 年起发行人针对市场热点研究领域，进一步丰富基因功能研究服务内容,项目涉及委外检测、二代测序等采购额相应增加。

综上所述，公司合成测序服务采购金额与 CRO 业务生产成本、收入相互匹配，符合公司的实际经营情况，具有合理性。

（三）与 CDMO 业务相关的原材料（或主要原材料）的存货数量、采购数量与 CDMO 业务量、单位耗用量之间的勾稽关系，单位耗用量在报告期内波动的原因及合理性

1、CDMO 业务相关的原材料（或主要原材料）的存货数量、采购数量与 CDMO 业务量直接对应关系弱

公司基因治疗 CDMO 服务项目间差异性较大，因此原材料消耗数量与 CDMO 总体业务量匹配性较弱，具体原因包括：

（1）基因治疗 CDMO 服务涵盖定制化的 Non-IND 服务、IND-CMC 服务、

临床 I&II 期生产服务等，受服务内容、服务规模等差异，不同服务项目的原材料结构占比、细分品类存在较大差异；

（2）相同类型的 CDMO 服务，受基因治疗载体、工艺路线等差异，不同客户的项目对应耗用细分原材料种类、规格、数量亦存在较大差异；

（3）同一个项目不同里程碑具体耗用的原材料细分种类、数量亦存在差异。

2、CDMO 业务相关的原材料（或主要原材料）的存货金额、采购金额与 CDMO 产出金额具备可比性

相对而言，公司基因治疗 CDMO 服务存货金额、采购金额与 CDMO 产出金额具备可比性。

报告期内，公司基因治疗 CDMO 服务耗用的主要原材料为一次性实验耗材、试剂及细胞培养试剂等，主要原材料的期末结存余额、采购金额、耗用金额相互匹配，具体情况如下：

单位：万元

项目	2021 年 1-6 月/2021.6.30			2020 年度/2020.12.31		
	采购金额	耗用金额	结存金额	采购金额	耗用金额	结存金额
一次性实验耗材	**616.96**	**392.23**	**638.36**	660.49	402.05	413.63
试剂	**594.59**	**469.58**	**377.94**	573.39	402.08	252.94
细胞培养试剂	**353.59**	**308.72**	**198.20**	459.24	331.30	153.33
其他耗材	**432.51**	**161.52**	**377.90**	205.25	206.82	106.91
小计	**1,997.64**	**1,332.06**	**1,592.40**	**1,898.37**	**1,342.25**	**926.81**
项目	**2019 年度/2019.12.31**			**2018 年度/2018.12.31**		
	采购金额	耗用金额	结存金额	采购金额	耗用金额	结存金额
一次性实验耗材	406.22	307.69	155.19	123.23	70.58	56.66
试剂	286.11	214.44	81.63	154.79	145.78	9.96
细胞培养试剂	210.33	186.54	25.40	147.04	145.44	1.61
其他耗材	191.38	135.14	108.48	107.13	55.03	52.24
小计	**1,094.04**	**843.81**	**370.70**	**532.19**	**416.83**	**120.47**

注：部分原材料可用于基因治疗 CRO、CDMO 服务，通过领料进行区分用于 CRO、CDMO 服务的耗用情况，无法区分相关采购情况，因此该表统计仅包括专属于 CDMO 服务的主要原材料。

报告期内，公司基因治疗 CDMO 服务主要原材料采购金额、耗用金额、结

存金额呈上升趋势，与基因治疗 CDMO 服务规模不断扩大相互匹配。

报告期内，公司基因治疗 CDMO 服务耗用的主要原材料耗用金额对应 CDMO 产出金额，具体情况如下：

项目	2021 年 1-6 月/2021.6.30		2020 年度/2020.12.31	
	耗用金额（万元）	单位耗用原材料产出（元）	耗用金额（万元）	单位耗用原材料产出（元）
一次性实验耗材	**392.23**	**18.48**	402.05	26.07
试剂	**469.58**	**15.43**	402.08	26.07
细胞培养试剂	**308.72**	**23.47**	331.30	31.64
其他耗材	**161.52**	**44.86**	206.82	50.68
单位主要原材料产出	**1,332.06**	**5.44**	**1,342.25**	**7.81**
项目	**2019 年度/2019.12.31**		**2018 年度/2018.12.31**	
	耗用金额（万元）	**单位耗用原材料产出（元）**	**耗用金额（万元）**	**单位耗用原材料产出（元）**
一次性实验耗材	307.69	9.50	70.58	18.29
试剂	214.44	13.63	145.78	8.86
细胞培养试剂	186.54	15.67	145.44	8.88
其他耗材	135.14	21.63	55.03	23.46
单位主要原材料产出	**843.81**	**3.46**	**416.83**	**3.10**

注：与 CDMO 业务相关的主要材料除形成当期收入外，亦部分形成半成品（工业级质粒），单位耗用原材料产出=（基因治疗 CDMO 服务收入+半成品产出）/原材料金额

报告期内，公司主要原材料单位产出金额分别为 3.10 元、3.46 元、7.81 元及 **5.44 元**，其中 2020 年度主要原材料单位产出金额高，主要系：

（1）随着工艺水平的提高、项目经验的积累，公司知名度、客户认可度、市场竞争力逐步提升，2020 年度 CDMO 服务业务单个项目新签合同金额增加较多，提高了主要原材料单位产出。以 IND-CMC 为例，其 2020 年度项目平均创收较 2019 年度增幅达 28.97%，具体分析详见本回复“问题 15.2”之回复；

（2）随着工艺水平的提高、项目经验的积累，重复试验减少，一次性实验耗材、试剂等主要原材料的单位耗用原材料产出增加；此外，2020 年度随着服务项目的增加，客户对工艺需求多样化，公司在质粒生产环节较多采用不锈钢（可循环使用）发酵工艺等非一次性生产工艺，同时增加了细胞工厂、滚瓶等多种细

胞培养方式，降低单位耗用的一次性实验耗材，进一步提高了单位耗用原材料产出。

报告期内，除一次性实验耗材外，试剂、细胞培养试剂的单位耗用原材料产出金额变动趋势与 CDMO 主要原材料单位耗用产出变动趋势一致。

报告期内，一次性实验耗材单位原材料产出存在波动，其中 2019 年度一次性实验耗材单位产出低，主要系：（1）2019 年度新增的一次性实验耗材主要系 9 号楼基因治疗 CDMO 服务平台用于 GMP 生产服务使用的一次性反应袋、层析填料等价格较高的一次性实验耗材。受新建基因治疗 CDMO 服务平台投产初期设施磨合、商业进度等因素影响，GMP 生产服务的产能尚未能全部转化为收入贡献；（2）2020 年度随着服务项目的增加，客户对工艺需求多样化，公司在质粒生产环节较多采用不锈钢（可循环使用）发酵工艺等非一次性生产工艺，同时增加了细胞工厂、滚瓶（一次性实验耗材单价相对低）等多种细胞培养方式，降低单位耗用的一次性实验耗材。

综上所述，经分析公司 CDMO 业务主要原材料与 CDMO 业务产出间的勾稽关系，其比例存在一定幅度的变动，变动情况符合公司的实际经营状况，具有合理性。

二、保荐机构、申报会计师核查情况

（一）核查过程

保荐机构、申报会计师执行了以下核查程序：

1、访谈采购部门、财务部门负责人，了解采购模式、采购流程、主要原材料的采购情况；

2、对报告期各期的采购执行细节测试，检查采购合同、入库单、采购发票、银行付款单据等支持性文件；

3、对报告期内主要供应商的采购金额、应付账款余额执行函证；

4、报告期期末，实地参与发行人盘点工作，实施存货监盘程序；

5、取得公司采购明细表、生产成本明细表，统计分析各业务的采购金额、耗用金额、结存金额，对采购、耗用、结存金额的匹配关系执行分析性复核；

6、访谈公司财务总监，了解报告期内单位原材料耗用产出的波动的原因。

（二）核查意见

经核查，保荐机构、申报会计师认为：

1、报告期内，公司合成测序服务采购金额与 CRO 业务之间具有勾稽关系；

2、报告期内，公司 CDMO 业务主要原材料与 CDMO 业务产出间的勾稽关系，其比例存在一定幅度的变动，变动情况符合公司的实际经营状况，具有合理性。

12.2 招股说明书披露，报告期内，发行人原材料和技术服务前五大供应商采购金额分别为 420.45 万元、584.86 万元和 970.07 万元，占比分别为 35.50%、29.81%和 31.11%。

请发行人说明：（1）原材料和技术服务在报告期内的前五大供应商采购情况，主要供应商基本情况，包括供应商名称、采购内容、采购数量、采购单价、采购金额（不含税）及占比、采购方式、结算方式、付款周期等情况；说明供应商的成立时间、注册资本、主营业务、股权结构、发行人与之合作渊源或背景、控股股东及实际控制人、披露其与发行人及其股东、实际控制人、董事、监事、高级管理人员、其他核心人员及其他关联方之间是否存在关联关系和业务往来；（2）涉及贸易性质的供应商，向贸易性质供应商采购的原因、最终供应商名称，是否与发行人、主要客户存在关联关系；（3）供应商的遴选机制、询价过程，主要采购价格是否公允，重点说明服务采购价格的公允性；（4）主要供应商变化的原因，采购集中度在报告期内变化的原因。

一、发行人说明：

（一）原材料和技术服务在报告期内的前五大供应商采购情况，主要供应商基本情况，包括供应商名称、采购内容、采购数量、采购单价、采购金额（不含税）及占比、采购方式、结算方式、付款周期等情况；说明供应商的成立时间、注册资本、主营业务、股权结构、发行人与之合作渊源或背景、控股股东及实际控制人、披露其与发行人及其股东、实际控制人、董事、监事、高级管理人员、其他核心人员及其他关联方之间是否存在关联关系和业务往来

1、报告期内，前五大供应商的采购情况

报告期内，公司原材料和技术服务前五大供应商采购情况如下：

（1）2021 年 1-6 月

类别	排名	供应商名称	主要采购内容	采购金额（万元）	采购金额占比	采购方式	结算方式	付款周期
原材料	1	默隆（上海）实业有限公司	一次性实验耗材、试剂等	440.37	14.40%	直接采购	银行转账	60 天
	2	英潍捷基（上海）贸易有限公司	细胞培养试剂、试剂等	302.97	9.91%	直接采购	银行转账	60 天
	3	欧璧医药包装科技（中国）有限公司	其他耗材	240.01	7.85%	直接采购	银行转账	60 天
	4	格来赛生命科技（上海）有限公司	一次性实验耗材、其他耗材等	207.76	6.80%	直接采购	银行转账	预付货款
	5	上海韵飞生物科技有限公司	细胞培养试剂、试剂等	127.84	4.18%	直接采购	银行转账	60 天
	合计		-	1,318.94	43.14%			
技术服务	1	杭州联川生物技术股份有限公司	测序服务	81.31	15.49%	直接采购	银行转账	30 天
	2	BioReliance Ltd	测序服务	80.02	15.24%	直接采购	银行转账	预付货款
	3	苏州金唯智生物科技有限公司	合成测序服务	69.40	13.22%	直接采购	银行转账	90 天
	4	通用生物系统（安徽）有限公司	合成服务	64.98	12.38%	直接采购	银行转账	90 天
	5	生工生物工程（上海）股份有限公司	合成测序服务	25.63	4.88%	直接采购	银行转账	60 天
	合计		-	321.34	61.21%			

注：以上采购金额占比系该原材料或技术服务供应商采购金额占当期原材料或技术服务采购总额的比例。

（2）2020 年度

类别	排名	供应商名称	主要采购内容	采购金额（万元）	采购金额占比	采购方式	结算方式	付款周期
原材料	1	英潍捷基（上海）贸易有限公司	细胞培养试剂、试剂等	337.60	12.94%	直接采购	银行转账	60 天
	2	默隆（上海）实业有限公司	一次性实验耗材、试剂等	247.71	9.50%	直接采购	银行转账	60 天
	3	上海鑫邦贸易有限公司	试剂等	137.68	5.28%	直接采购	银行转账	30 天
	4	上海宇进生物科技有限公司	一次性实验耗材等	130.83	5.01%	直接采购	银行转账	90 天
	5	格来赛生命科技（上海）有限公司	一次性实验耗材等	114.95	4.41%	直接采购	银行转账	预付货款
	合计		-	**968.76**	**37.14%**	-	-	-
技术服务	1	生工生物工程（上海）股份有限公司	合成测序服务	105.16	20.65%	直接采购	银行转账	60 天
	2	通用生物系统（安徽）有限公司	合成服务	79.34	15.58%	直接采购	银行转账	90 天
	3	杭州联川生物技术股份有限公司	测序服务	63.08	12.39%	直接采购	银行转账	30 天
	4	苏州金唯智生物科技有限公司	合成测序服务	46.81	9.19%	直接采购	银行转账	90 天
	5	武汉珈创生物技术股份有限公司	检测服务	37.10	7.28%	直接采购	银行转账	预付货款
	合计		-	**331.49**	**65.09%**	-	-	-

注：以上采购金额占比系该原材料或技术服务供应商采购金额占当期原材料或技术服务采购总额的比例。

（3）2019 年度

类别	排名	供应商名称	主要采购内容	采购金额（万元）	采购金额占比	采购方式	结算方式	付款周期
原材料	1	通用电气医疗系统贸易发展（上海）有限公司	一次性实验耗材、其他耗材等	158.80	10.52%	直接采购	银行转账	预付货款
	2	英潍捷基（上海）贸易有限公司	细胞培养试剂、试剂等	113.78	7.54%	直接采购	银行转账	60 天

类别	排名	供应商名称	主要采购内容	采购金额（万元）	采购金额占比	采购方式	结算方式	付款周期
	3	江苏博美达生命科学有限公司	细胞培养试剂等	102.52	6.79%	直接采购	银行转账	60 天
	4	默隆（上海）实业有限公司	一次性实验耗材、试剂等	102.30	6.78%	直接采购	银行转账	60 天
	5	上海宇进生物科技有限公司	一次性实验耗材等	99.56	6.59%	直接采购	银行转账	90 天
	合计		-	**576.96**	**38.22%**	-	-	-
技术服务	1	通用生物系统（安徽）有限公司	合成服务	100.16	22.15%	直接采购	银行转账	90 天
	2	杭州联川生物技术股份有限公司	测序服务	68.98	15.25%	直接采购	银行转账	30 天
	3	生工生物工程（上海）股份有限公司	合成测序服务	64.09	14.17%	直接采购	银行转账	60 天
	4	南京金斯瑞生物科技有限公司	合成测序服务	51.15	11.31%	直接采购	银行转账	60 天
	5	青岛科创质量检测有限公司	检测服务	26.79	5.92%	直接采购	银行转账	预付货款
	合计		-	**311.18**	**68.81%**	-	-	-

注：以上采购金额占比系该原材料或技术服务供应商采购金额占当期原材料或技术服务采购总额的比例。

（4）2018 年度

类别	排名	供应商名称	主要采购内容	采购金额（万元）	采购金额占比	采购方式	结算方式	付款周期
原材料	1	通用电气医疗系统贸易发展（上海）有限公司	一次性实验耗材、其他耗材等	115.82	12.65%	直接采购	银行转账	预付货款
	2	英潍捷基（上海）贸易有限公司	细胞培养试剂、试剂等	84.54	9.23%	直接采购	银行转账	60 天
	3	上海世仪生物科技有限公司	细胞培养试剂等	62.04	6.78%	直接采购	银行转账	60 天
	4	上海宇进生物科技有限公司	一次性实验耗材等	48.45	5.29%	直接采购	银行转账	90 天

类别	排名	供应商名称	主要采购内容	采购金额（万元）	采购金额占比	采购方式	结算方式	付款周期
	5	默隆（上海）实业有限公司	一次性实验耗材、试剂等	45.01	4.92%	直接采购	银行转账	60 天
	合计		-	**355.85**	**38.87%**	-	-	-
技术服务	1	南京金斯瑞生物科技有限公司	合成服务	83.79	31.14%	直接采购	银行转账	60 天
	2	通用生物系统（安徽）有限公司	合成服务	73.01	27.13%	直接采购	银行转账	90 天
	3	生工生物工程（上海）股份有限公司	合成服务	25.90	9.62%	直接采购	银行转账	60 天
	4	苏州金唯智生物科技有限公司	合成测序服务等	13.61	5.06%	直接采购	银行转账	60 天
	5	上海捷瑞生物工程有限公司	合成测序服务等	8.96	3.33%	直接采购	银行转账	60 天
	合计		-	**205.26**	**76.28%**	-	-	-

注：以上采购金额占比系该原材料或技术服务供应商采购金额占当期原材料或技术服务采购总额的比例。

公司主要采购各类实验用试剂、细胞培养试剂、一次性实验耗材、其他耗材等原材料，以及基因的合成测序等技术服务。上述主要采购的各类实验用试剂、细胞培养试剂、一次性实验耗材、其他耗材等品种繁多，型号、规格及价格差异较大，采购金额分散；所采购的测序、检测等技术服务与具体项目方案设计匹配，具有高度定制化的特点。

各期向前五大原材料供应商采购的主要原材料包括培养基、血清、核酸酶、填料、细胞工厂、微生物培养袋、滤膜、培养皿、滤器等。

2、供应商的成立时间、注册资本、主营业务、股权结构、发行人与之合作渊源或背景、控股股东及实际控制人、披露其与发行人及其股东、实际控制人、董事、监事、高级管理人员、其他核心人员及其他关联方之间是否存在关联关系和业务往来

报告期内，公司原材料和技术服务前五大供应商的基本情况如下：

序号	类别	供应商名称	成立时间	注册资本	主营业务	股权结构	控股股东及实际控制人	合作背景	其他业务关系及关联关系
1	原材料	英潍捷基（上海）贸易有限公司	2006 年	382 万美元	生物化学产品、试剂及相关配套测试设备的批发、佣金代理及进出口	INVITROGEN HOLDINGS LLC 持股 100%	INVITROGEN HOLDINGS LLC	2016 年开始合作，系公司主动接洽	无
2		默隆（上海）实业有限公司	2013 年	1,000 万元	色谱柱、层析、试剂、耗材、仪器的销售	袁超持股 99%，潘永贞持股 1%	袁超	2017 年开始合作，系 Merck 厂家推荐代理商	无
3		上海鑫邦贸易有限公司	2008 年	500 万元	化学试剂、药典级辅料、医药中间体、药典标准品等产品的代理经销	杨峰持股 50%，王虹持股 50%	杨峰	2018 年开始合作，系 Merck 厂家推荐代理商	无
4		上海宇进生物科技有限公司	2012 年	500 万元	细胞培、细胞培养等生物科技实验仪器的生产和销售	邓洪斌持股 98%，刘波持股 2%	邓洪斌	2016 年开始合作，系公司主动接洽并经 Corning 厂家推荐	无
5		格来赛生命科技（上海）有限公司	2019 年	128,300 万人民币	生命科学领域设备耗材	贝克曼库尔特香港有限公司持股 100%	贝克曼库尔特香港有限公司	2020 年开始合作，系双方战略合作	无
6		通用电气医疗系统贸易发展（上海）有限公司	1995 年	8,810 万美元	耗材、试剂、细胞培养、蛋白样品、细胞培养袋等产品的生产和销售	通用电气（中国）有限公司持股 100%	通用电气（中国）有限公司	2017 年开始合作，系双方战略合作	无
7		江苏博美达生命科学有限公司	2007 年	1,000 万人民币	化学生物试剂、生物耗材、玻璃耗材、仪器设备	顾霖琳持股 50%，许建持股 50%	顾霖琳	2018 年开始合作，系 HyClone 厂家推荐代理商	无

序号	类别	供应商名称	成立时间	注册资本	主营业务	股权结构	控股股东及实际控制人	合作背景	其他业务关系及关联关系
8		上海世仪生物科技有限公司	2007 年	100 万人民币	分子生物学、细胞生物学、免疫学、蛋白组学等实验研究的相关试剂、耗材及仪器的销售	黄涛持股 60%，丁力持股 20%，张立锋持股 20%	黄涛	2016 年开始合作，系 HyClone 厂家推荐代理商	无
9		**欧璧医药包装科技（中国）有限公司**	**2012 年**	**4,600 万欧元**	**西林瓶、卡式瓶等医药包装材料的研发、生产**	**STEVANATO GROUP INTERNATIONAL A.S. 持股 100%**	**MARCO STEVANATO**	**2018 年开始合作，系公司主动接洽**	**无**
10		**上海韵飞生物科技有限公司**	**2013 年**	**200 万人民币**	**实验室耗材的销售和代理**	**陶飞龙持股 90%，陶小敏持股 10%**	**陶飞龙**	**2013 年开始合作，系公司主动接洽**	**无**
11	技术服务	生工生物工程（上海）股份有限公司	2003 年	18,000 万人民币	生化试剂、试剂盒、抗体、蛋白、细胞、DNA 合成、测序、基因合成和分子生物学实验技术服务	BBI Asia Limited 持股 62.14%，上海启松投资咨询有限公司持股 27.85%，BBI International Limited 持股 10%，生工健康科技（上海）有限公司持股 0.01%	BBI Asia Limited	2014 年开始合作，系公司主动接洽	无
12		通用生物系统（安徽）有限公司	2014 年	6,627.2728 万人民币	基因合成、工业引物、分析测试、蛋白表达、抗体制备	安徽天大企业（集团）有限公司持股 58.85%，滁州天驰企业管理合伙企业（有限合伙）持股 13.58%，滁州天凌企业管理合伙企业（有限合伙）持股 9.05%，雍金贵持股 5.88%，苏	安徽天大企业（集团）有限公司	2016 年开始合作，系公司主动接洽	无

序号	类别	供应商名称	成立时间	注册资本	主营业务	股权结构	控股股东及实际控制人	合作背景	其他业务关系及关联关系
						州济峰三号股权投资合伙企业（有限合伙）持股 3.50%			
13		杭州联川生物技术股份有限公司	2006 年	4,477.5 万人民币	基因科技服务与产品的提供	周小川持股 26.30%，郎秋蕾持股 21.32%，杭州联川投资管理合伙企业（有限合伙）持股 14.22%，杭州利海互联创业投资合伙企业（有限合伙）持股 7.99%，浙江华睿胡庆余堂健康产业投资基金合伙企业（有限合伙）持股 6.94%	郎秋蕾	2018 年开始合作，系双方战略合作	公司董事吴玉鼎担任董事的公司
14		苏州金唯智生物科技有限公司	2010 年	900 万美元	高通量测序、Sanger 测序、基因合成、引物合成、分子生物学服务及 GLP 标准规范服务	GENEWIZ, INC.持股 100%	GENEWIZ, INC.	2015 年开始合作，系公司主动接洽	无
15		武汉珈创生物技术股份有限公司	2011 年	4,000 万人民币	生物制品细胞质量检测及生物安全评估	郑从义持股 48.20%，伍晓雄持股 11.80%，陈向红持股 11.80%，达晨创通持股 11.47%，夏晓兵持股 8.86%	郑从义	2018 年开始合作，系公司主动接洽	无
16		南京金斯瑞生物科技有限公司	2009 年	8,802 万美元	生物药开发与生产 CDMO 业务	金斯康（香港）有限公司持股 100%	金斯康（香港）有限公司	2017 年开始合作，系公司主动接洽	无

序号	类别	供应商名称	成立时间	注册资本	主营业务	股权结构	控股股东及实际控制人	合作背景	其他业务关系及关联关系
17		青岛科创质量检测有限公司	2015 年	2,000 万人民币	检测、分析及研发服务的提供	青岛斯坦德检测股份有限公司持股 100%	青岛斯坦德检测股份有限公司	2019 年开始合作，系公司主动接洽	无
18		上海捷瑞生物工程有限公司	2002 年	3,000 万人民币	引物合成、基因合成、基因分型与 DNA 甲基化分析检测服务和分子生物学产品的生产和销售	周磊持股 48%，孙兰菊持股 26%，肖爱军持股 26%	周磊	2016 年开始合作，系公司主动接洽	无
19		**BioReliance Ltd**	**2017 年由 Merck 集团设立**	**未披露**	**生物制药领域工艺开发和服务的提供**	**归属于 Merck 集团**		**2019 年开始合作，系公司主动接洽**	**无**

注：数据截至 2021 年 8 月

上述供应商中，联川生物系公司董事吴玉鼎担任董事的公司，主要从事合成测序业务，其服务具有较好品质和较高市场认可度，公司基于业务需要和市场供应情况，向其采购基因测序服务等；同时，基于公司在基因治疗 CRO 的多年深耕，联川生物亦向公司采购基因功能研究服务，具体情况如下：

单位：万元

关联方	关联交易内容	2021年1-6月	2020年度	2019年度	2018年度
销售					
杭州联川生物技术股份有限公司	基因治疗CRO服务	**30.87**	47.38	9.80	9.06
占营业收入比例	-	**0.31%**	**0.33%**	**0.16%**	**0.20%**
采购					
杭州联川生物技术股份有限公司	基因测序服务	**81.31**	64.36	68.98	8.80
占营业成本的比例	-	**1.58%**	**1.08%**	**1.79%**	**0.39%**

吴玉鼎自 2017 年起担任联川生物董事，自 2019 年度起担任公司董事，在吴玉鼎担任公司董事前，公司与联川生物已建立合作关系，双方按照市场价格基于实际需求相互采购，价格不存在显失公允的情况。此外，上述采购、销售金额小，占公司营业收入、营业成本的比重低，未对公司生产经营产生重大影响。

除上述情况外，截至本回复出具之日，其他主要供应商除与公司存在业务往来外，与公司股东、实际控制人、董事、监事、高级管理人员、其他核心人员及其他关联方不存在关联关系及业务往来。

（二）涉及贸易性质的供应商，向贸易性质供应商采购的原因、最终供应商名称，是否与发行人、主要客户存在关联关系

报告期内，公司存在向贸易性质供应商采购的情形，基本情况如下：

序号	供应商名称	最终供应商		是否与公司、主要客户存在关联关系
		名称	销售产品	
1	英潍捷基（上海）贸易有限公司	Thermo Fisher	耗材、试剂等	否
2	默隆（上海）实业有限公司	Merck	过滤器	否
		TOSOH	色谱柱	否
		Biotoolomics	填料	否

序号	供应商名称	最终供应商		是否与公司、主要客户存在关联关系
		名称	销售产品	
		Sigma	试剂	否
3	上海鑫邦贸易有限公司	Merck	化学试剂	否
4	通用电气医疗系统贸易发展（上海）有限公司	通用电气医疗集团	实验室耗材、试剂等	否
5	格来赛生命科技（上海）有限公司	通用电气医疗集团	实验室耗材、试剂等	否
6	上海世仪生物科技有限公司	HyClone	血清、培养基	否
7	**欧璧医药包装科技（中国）有限公司**	**Stevanato Group**	**西林瓶**	**否**
8	**上海韵飞生物科技有限公司**	**Thermo Fisher**	**培养基、试剂盒**	**否**

公司向贸易性质供应商进行采购的主要原因系：1）部分贸易性质供应商为知名跨国厂商在中国设立的销售公司；2）部分境外厂商未提供直销渠道，公司需要通过其授权的境内代理商进行采购。

其中，英潍捷基（上海）贸易有限公司、通用电气医疗系统贸易发展（上海）有限公司、格来赛生命科技（上海）有限公司及**欧璧医药包装科技（中国）有限公司**主要代理与销售集团自有品牌，上海鑫邦贸易有限公司、上海世仪生物科技有限公司、默隆（上海）实业有限公司及**上海韵飞生物科技有限公司**主要从事代理经销业务，向公司销售的产品包括 Merck、HyClone、TOSOH、Biotoolomics、Sigma **及 Thermo Fisher** 等品牌。上述供应商及其最终供应商与公司、主要客户不存在关联关系。

（三）供应商的遴选机制、询价过程，主要采购价格是否公允，重点说明服务采购价格的公允性

1、供应商遴选机制及询价过程

（1）遴选机制

公司采用合格供应商制度，通常由采购人员先进行市场调查，对潜在供应商的基本概况、经营状况、质量管理体系等方面进行审查，鉴别其是否能够保证供应物品持续符合要求。采购人员拟定供应商候选名单后，经公司相应的管理人员审批最终确定合格供应商名单，所需物料均在合格供应商范围内采购。针对新开发的供应商，公司为其建立供应商资料档案并将其信息录入 OA 系统供应商信息

表及财务系统。公司每年对供应商进行审查，确保合格供应商持续符合公司要求。

（2）询价过程

对于新增物料，公司会根据物料的品牌、型号、参数、质量、技术、售后等因素向至少两家供应商询价、比价，综合考虑后选择合作供应商。根据采购内容属性及供需关系的不同，比价方式主要包括市场价格查询、向其他供应商询价、参考相似类型物料采购价格等。

对于长期采购物料，公司采购部门收到其他部门的采购需求后与现有供应商进行价格谈判。公司采购部门会根据采购预算、市场价格、产品质量、送货的及时性等情况形成预期采购单价，在此基础上与供应商开展商业化谈判。

2、主要采购价格是否公允，重点说明服务采购价格的公允性

（1）材料采购价格

报告期内，公司采购的原材料主要包括各类实验用试剂、细胞培养试剂、一次性实验耗材、其他耗材等。公司提供的基因治疗 CRO/CDMO 服务流程复杂，所需的原辅料种类繁多，且由于服务的多元化、定制化，不同项目所需的试剂耗材，品牌、型号、规格差异均较大。总体上，上游试剂耗材供应充分、渠道丰富，公司通过公开市场采购，采购价格随行就市。公司已建立健全采购相关管理内部控制制度，并能够得到有效执行，根据具体项目需求和策略性备料需求，经与多家供应商询价，比价、议价后选定供应商确定采购价格，采购价格公允。

（2）服务采购价格

报告期内，公司采购的服务包括基因合成、测序及检测服务（支原体、粒径、电镜、芯片等）等。基因合成、测序、检测服务具体细分业务类别多，与具体项目方案设计匹配，具有高度定制化的特点，该类服务属于成熟的基因技术应用服务，市场发展时间较长，市场供应充分、渠道丰富，采购价格随行就市。公司根据具体项目需求，经与多家供应商询价，比价、议价后确定价格，采购价格公允。

以报告期内公司服务最主要的采购细分类别普通基因合成业务为例，报告期内，公司普通基因合成业务主要供应商（主要供应商采购额占该类业务采购额的比重超过 90%）采购单价相近，价格公允。

报告期内，公司基因合成服务的不同供应商的采购单价情况如下：

年份	主要供应商	基因长度	采购单价（含税）
2018 年度	金斯瑞生物科技	最低价	260 元/条
		<3000p	0.75/bp
		3000-5000bp	0.90/bp
		5000-8000bp	1.10/bp
	通用生物系统（安徽）有限公司	350bp 以下	260 元/条
		351-3000bp	0.7/bp
		3000-8000bp	0.8/bp
	生工生物工程（上海）股份有限公司	<347bp	260 元/条
		347-3000bp	0.7/bp
		>3000bp	0.8/bp
2019 年度	通用生物系统（安徽）有限公司	<350bp	260 元/条
		351-3000bp	0.7/bp
		3000-8000bp	0.8/bp
	生工生物工程（上海）股份有限公司	<347bp	260 元/条
		347-3000bp	0.7/bp
		>3000bp	0.8/bp
	金斯瑞生物科技	最低价	260 元/条
		<3000p	0.75/bp
		3000-5000bp	0.90/bp
		5000-8000bp	1.10/bp
2020 年度	生工生物工程（上海）股份有限公司	<347bp	260 元/条
		347-3000bp	0.7/bp
		>3000bp	0.8/bp
	通用生物系统（安徽）有限公司	<350bp	260 元/条
		351-3000bp	0.7/bp
		3000-8000bp	0.8/bp
	苏州金唯智	最低收费	280 元/条
		1500-3000bp	0.7/bp
		3000-5000bp	0.8/bp
		500-6000bp	0.9/bp
2021 年 1-6 月	**生工生物工程（上海）**	**<347bp**	**260 元/条**

年份	主要供应商	基因长度	采购单价（含税）
	股份有限公司	347-3000bp	0.7/bp
		>3000bp	0.8/bp
	通用生物系统（安徽）有限公司	<350bp	260 元/条
		351-3000bp	0.6/bp
		3001-5000bp	0.7/bp
		5001-8000bp	0.8/bp

（四）主要供应商变化的原因，采购集中度在报告期内变化的原因

（1）原材料

报告期内，公司向前五大原材料供应商合计采购金额分别为 355.85 万元、576.96 万元、968.76 万元**及 1,318.94 万元**，逐年上升，与业务增长趋势保持一致；前五大原材料供应商合计采购占当期原材料采购总额的比例分别为 38.87%、38.22%、37.14%及 **43.14%**，原材料供应商构成较为稳定。

报告期内，公司主要原材料供应商变动情况如下：

序号	供应商名称	变化情况	变化原因
1	默隆（上海）实业有限公司	自 2019 年起成为前五大	CDMO 业务发展加快，相关试剂耗材采购大幅增加
2	上海鑫邦贸易有限公司	自 2020 年起成为前五大	CDMO 业务发展加快，相关试剂耗材采购大幅增加
3	上海宇进生物科技有限公司	自 2020 年起成为前五大	CDMO 业务发展加快，相关试剂耗材采购大幅增加
4	**欧璧医药包装科技（中国）有限公司**	**自 2021 年起成为前五大**	**CDMO 业务发展加快，相关包装耗材采购大幅增加**
5	**上海韵飞生物科技有限公司**	**自 2021 年起成为前五大**	**CDMO 业务发展加快，相关试剂耗材采购大幅增加**
6	通用电气医疗系统贸易发展（上海）有限公司	自 2020 年起不再是前五大	2020 年年中，通用电气将与公司交易的事业部出售至丹纳赫并以格莱赛公司为主体与公司继续交易，因此 2020 年度公司直接向通用电气采购的金额减少
7	江苏博美达生命科学有限公司	自 2020 年起不再是前五大	与 CDMO 业务相关的供应商交易金额增长较快，而博美达提供的原料主要用于 CRO 业务，采购金额保持稳定，故不再是前五大供应商
8	上海世仪生物科技有限公司	自 2019 年起不再是前五大	公司引进其他试剂供应商，逐年减少并停止向世仪生物采购，故不再是前五大供应商

报告期各年前五大原材料的供应商总体保持稳定，采购集中度不存在重大变

化。

（2）技术服务

报告期内，公司前五大技术服务合计采购金额分别为 205.26 万元、311.18 万元、331.49 万元**及 321.34 万元**，逐年上升，与业务增长趋势保持一致；前五大技术服务供应商合计采购占当期技术服务采购总额的比例分别为 76.28%、68.81%、65.09%**及 61.21%**，技术服务供应商构成较为稳定。

报告期内，公司主要技术服务供应商变动情况如下：

序号	供应商名称	变化情况	变化原因
1	生工生物工程（上海）股份有限公司	自 2020 年起成为前五大	CDMO 业务发展加快，相关技术服务采购大幅增加
2	**BioReliance Ltd**	**自 2021 年起成为前五大**	**CDMO 业务发展加快，相关技术服务采购大幅增加**
3	通用生物系统（安徽）有限公司	自 2020 年起不再是前五大	与 CDMO 业务相关的供应商交易金额增长较快，而通用生物提供合成测序主要用于 CRO 业务，采购金额保持稳定，故不再是前五大供应商
4	南京金斯瑞生物科技有限公司	自 2019 年起不再是前五大	2018 年以后，随着基因治疗 CDMO 业务发展加快，鉴于与金斯瑞在 CDMO 业务上的竞争关系，公司逐步停止向金斯瑞采购技术服务，因此金斯瑞不再是前五大供应商

报告期各年前五大技术服务的供应商总体保持稳定，采购集中度存在一定变动主要系由于基因治疗 CDMO 业务在报告期内快速发展，公司鉴于与 2018 年第一大技术服务供应商金斯瑞在 CDMO 业务上的竞争关系，逐步停止向其采购技术服务，导致公司技术服务供应商的结构发生了变化。

综上，公司主要供应商的变动情况与业务发展情况保持一致。

12.3 招股说明书披露，报告期各期末，生产实验设备原值分别为 2,078.57 万元、5,752.81 万元、7,101.14 万元。

请发行人说明：（1）报告期内，生产实验设备采购情况， 包括设备类型、设备数量、主要供应商；（2）生产实验设备逐年增加的原因，与产能变化的勾稽关系。

一、发行人说明：

（一）报告期内，生产实验设备采购情况，包括设备类型、设备数量、主要

供应商

报告期内，公司采购的生产实验设备主要系 9 号楼、8 号楼的基因治疗 CDMO 服务平台的生物反应器、超滤系统、层析系统、离心机等。报告期内，公司生产实验设备前五大供应商采购情况如下：

1、2021 年 1-6 月生产实验设备前五大供应商采购情况

单位：万元

序号	供应商	设备类型	设备数量（台/套）	采购金额（不含税）
1	格来赛生命科技（上海）有限公司	焊接机	3	40.57
		层析系统	3	228.34
	小计			268.92
2	乐布斯（上海）生物科技有限公司	超滤系统	1	42.04
		控制器	2	183.19
	小计			225.22
3	乐嘉文工业技术（上海）有限公司	手动灌装系统	1	139.82
4	通用电气医疗系统贸易发展(上海)有限公司	细胞处理系统	1	107.79
5	上海拓澳生物科技有限公司	细胞单克隆成像系统	1	79.65
合计				821.39

2、2020 年度生产实验设备前五大供应商采购情况

单位：万元

序号	供应商	设备类型	设备数量（台/套）	采购金额（不含税）
1	奥星衡迅生命科技（上海）有限公司	生物反应器	1.00	72.57
		低温冰箱	7.00	24.96
		风管机	6.00	83.15
		离心机	1.00	6.02
		生物安全柜	22.00	52.37
		温度监控记录仪	1.00	6.26
	小计			**245.33**
2	格来赛生命科技（上海）有限公司	焊接机	3	45.15
		层析系统	2	104.70
	小计			**149.85**

序号	供应商	设备类型	设备数量（台/套）	采购金额（不含税）
3	泰渡生物科技（苏州）有限公司	层析系统	2	144.25
4	通用电气医疗系统贸易发展（上海）有限公司	层析系统	1	129.83
5	上海新易恒进出口有限公司	细胞分选仪	1	84.07
合计				**753.33**

3、2019 年度生产实验设备前五大供应商采购情况

单位：万元

序号	供应商	设备类型	设备数量（台/套）	采购金额（不含税）
1	通用电气医疗系统贸易发展（上海）有限公司	生物反应器	4	531.26
		层析柱	10	134.09
		超滤系统	2	59.34
		储液车	32	60.80
		封管机	7	56.13
		焊接机	7	101.43
		配液车	13	405.23
		层析系统	2	293.53
		温度控制系统	7	68.80
		小计		**1,710.61**
2	楚天科技股份有限公司	灌装线系统	1	530.26
3	默隆（上海）实业有限公	超滤系统	2	301.72
		完整性测试仪	7	87.93
		多参数仪	1	2.14
		小计		**391.79**
4	苏州特诺尔实验室系统工程有限公司	实验室家具	1	133.88
5	上海纳锘实业有限公司	检测仪、光谱仪、色谱仪等	11	123.42
合计				**2,889.96**

4、2018 年度生产实验设备前五大供应商采购情况

单位：万元

序号	供应商	设备类型	设备数量（台/套）	采购金额（不含税）
1	通用电气医疗系统贸易发展（上	生物式反应器	1	114.05

序号	供应商	设备类型	设备数量（台/套）	采购金额（不含税）
	海）有限公司	超滤系统	1	29.97
		层析系统	2	113.72
	小计			**257.74**
2	天美（中国）科学仪器有限公司上海分公司	离心机	5	130.49
3	上海达迈生物科技有限公司	浪式细胞反应器	1	46.69
		焊接机与封管机	1	25.59
		全自动层析系统	1	52.84
	小计			**125.12**
4	上海珞雅实业有限公司	超低温冰箱、离心机等	39	88.75
5	易采（北京）网络科技有限公司	动物笼具及配套设备	12	71.05
合计				**673.15**

报告期内，同类别的生产实验设备受采购型号、设备功能等差异影响，采购价格存在一定的差异，公司已建立健全固定资产采购内部控制制度，并得到有效执行，相关固定资产采购价格公允，具有合理性。

（二）生产实验设备逐年增加的原因，与产能变化的勾稽关系

为抓住基因治疗 CDMO 行业发展的良好时机，报告期内公司相继建设 9 号楼、8 号楼（一期）、**8 号楼（二期）**基因治疗 CDMO 服务平台，并分别于 2019 年度、2020 年度、**2021 年上半年**投入运行，因此报告期内公司生产实验设备逐年增加。

报告期内，公司生产实验设备逐年增加与产能变化相互勾稽，具体详见本回复“问题 13”之“一、（一）2、报告期末，公司不同服务不同环节的生产实验设备分布情况”。

问题 13：关于生产设备

招股说明书披露，报告期末，发行人生产实验设备账面净值 5,425.77 万元，其中主要生产设备净值 2,396.40 万元，占比 44.17%。

请发行人说明：（1）报告期末，不同服务业务以及不同服务环节的生产设备

分布情况；（2）报告期内，不同服务环节生产设备变化情况，与产能变化是否匹配，投入产出与同行业公司是否可比。

一、发行人说明：

（一）报告期末，不同服务业务以及不同服务环节的生产设备分布情况

1、报告期末，公司不同服务生产实验设备分布情况

截至 2021 年 6 月末，公司生产实验设备主要分布于基因治疗 CDMO 服务，与公司营业收入主要来自于基因治疗 CDMO 服务相互匹配。报告期内，公司不同服务生产实验设备分布情况如下：

单位：万元

业务类别	设备原值	占比
基因治疗 CRO 服务	**935.97**	**11.79%**
基因治疗 CDMO 服务	**7,004.72**	**88.21%**
小计	**7,940.70**	**100.00%**

2、报告期末，公司不同服务不同环节的生产实验设备分布情况

（1）报告期内，公司基因治疗 CRO 服务生产设备分布变化与产能变化的匹配情况分析

报告期内，公司基因治疗 CRO 服务生产实验设备、收入变化情况如下：

单位：万元

环节	2021 年 6 月末	2020 年末		2019 年末		2018 年末
	设备原值	设备原值	同比	设备原值	同比	设备原值
载体构建	**147.84**	144.87	1.84%	142.25	2.55%	138.72
载体包装	**128.03**	127.52	6.94%	119.25	0.22%	118.98
动物及病理研究	**128.70**	127.19	1.91%	124.81	-	124.81
检测	**151.44**	136.12	-	136.12	-	136.12
辅助平台	**379.97**	373.65	0.52%	371.74	10.92%	335.15
小计	**935.97**	**909.36**	**1.70%**	**894.17**	**4.73%**	**853.78**
基因治疗 CRO 服务收入	**2,386.47**	**3,668.62**	**1.67%**	**3,608.52**	**22.95%**	**2,934.85**

注 1：基因载体研制服务主要涉及载体构建、包装、检测环节；基因功能研究服务主要涉及载体构建、动物及病理研究、检测环节；辅助平台服务于基因治疗载体研制服务、基因功能研究服务。

注 2：公司基因治疗 CRO 服务系为客户提供定制化的研究服务，无明确的产能概念，因此以收入变动替代产能变动的分析。

1）公司基因治疗 CRO 服务生产实验设备各环节分布情况

2017 年，公司基因治疗 CRO 服务平台的相关生产实验设备已基本完成配置，报告期内仅对少部分设备进行更新，因此，平台及各环节生产实验设备总体保持稳定。

2）基因治疗 CRO 服务收入变动与设备变化的匹配性分析

报告期内，随着下游基因治疗功能研究服务需求增加，公司通过丰富基因功能研究种类和内容等方式满足客户基因功能研究服务需求，平台的利用率不断提高，因此，在相关生产实验设备总体保持稳定的情况，基因治疗 CRO 服务收入保持稳定增长。

（2）报告期内，公司基因治疗 CDMO 服务生产实验设备分布变化与产能变化相互匹配

报告期内，公司基因治疗 CDMO 服务各环节生产实验设备分布及与产能变化匹配情况如下：

单位：万元

环节	2021 年 6 月末	2020 年末/2020 年度		2019 年末/2019 年度		2018 年末/2018 年度
	设备原值	设备原值	同比	设备原值	同比	设备原值
建库、工艺开发	**1,636.75**	1,134.23	46.31%	775.20	7.04%	724.22
GMP 生产	**4,043.02**	3,643.17	30.76%	2,786.18	/	/-
制剂灌装	**591.98**	591.62	6.03%	557.96	/	/-
辅助平台	**398.18**	329.54	38.26%	238.34	/	/-
T 细胞平台	**334.80**	/	/	/	/	/
小计	**7,004.72**	**5,698.55**	**30.77%**	**4,357.69**	**501.71%**	**724.22**
GMP 生产批次（次）	**36**	36	50%	24	/	/
T 细胞平台产能（人份/年）	**48**	/	/	/	/	/

注 1：目前，公司基因治疗 CDMO 服务瓶颈主要受 GMP 服务环节的生产批次影响，因此，公司基因治疗 CDMO 服务产能以 GMP 生产运行批次计量；

注 2：GMP 生产批次、**T 细胞平台产能**系设备年理论产能；

注 3：2021 年 6 月，8 号楼（二期）基因治疗 CDMO 服务平台投入使用，服务于 CRT 细胞 CDMO 服务。

1）基因治疗 CDMO 服务各环节生产设备分布情况

报告期内，公司基因治疗 CDMO 服务生产实验设备主要分布于建库、工艺开发、GMP 生产服务、制剂灌装等环节。报告期内，随着 9 号楼、8 号楼（一期）、**8 号楼（二期）**基因治疗 CDMO 服务平台陆续投入使用，基因治疗 CDMO 服务各环节生产实验设备呈增长趋势。

2）基因治疗 CDMO 服务设备变化与产能变化的匹配性分析

报告期内，公司基因治疗 CDMO 服务设备变化与基因治疗 CDMO 服务产能相互匹配。

其中，2018 年度，公司 9 号楼基因治疗 CDMO 服务平台尚未完成建设，尚无相关 GMP 生产服务、制剂灌装环节及生产辅助平台的设备，因此无 GMP 生产批次。

2020 年末、**2021 年 6 月末**，制剂灌装设备未随同其他环节设备同比例增长，主要系 2019 年度公司新建的制剂灌装平台可满足公司现有 GMP 生产批次的需求，因此未进行大幅增加设备。

（二）报告期内，不同服务环节生产设备变化情况，与产能变化是否匹配，投入产出与同行业公司是否可比

1、报告期内，不同服务环节生产设备变化情况，与产能变化是否匹配

报告期内，不同服务环节生产设备变化与产能变化相互匹配，具有合理性，详见本回复“问题 13”之“一（一）报告期末，不同服务业务以及不同服务环节的生产设备分布情况”。

2、报告期内，公司投入产出与同行业可比上市公司平均水平基本相当

报告期内，公司单位设备产出与同行业可比上市公司对比分析如下：

项目	2021 年 1-6 月	2020 年度	2019 年度	2018 年度
博腾股份	**0.81**	1.20	1.38	1.61
凯莱英	**1.34**	2.58	2.62	2.65
药明康德	**4.54**	6.54	7.72	8.63
药明生物	/	1.72	1.99	2.40

项目	2021 年 1-6 月	2020 年度	2019 年度	2018 年度
金斯瑞	/	3.69	2.56	2.31
平均水平	**2.23**	**3.15**	**3.25**	**3.52**
剔除药明康德、金斯瑞平均水平	**1.08**	**1.83**	**2.00**	**2.22**
本公司	**1.17**	**2.14**	**1.10**	**2.02**

注1：单位设备产出=当期营业收入/期末机器设备或生产设备原值；

注2：药明生物、金斯瑞系港股上市公司，单位设备产出=当期收益/期末机器设备或生产设备原值；

注3：药明生物、金斯瑞尚2021年半年度报告未披露相关机器设备原值，因此无相关可比指标。

与CRO服务相比，CDMO服务涉及在GMP车间提供样品生产服务，其涉及的机器、设备投资额相对高。因此，报告期内，以CRO服务为主营业务的药明康德、金斯瑞的单位设备产出高于同行业其他可比上市公司。

剔除药明康德、金斯瑞后，除2019年度外，报告期内，公司单位设备产出与以CDMO服务为主营业务的同行业可比上市公司平均水平较为相近。2019年度，公司单位设备产出相对低，主要系2019年公司9号楼基因治疗CDMO服务平台完成建设并投入使用，当期新增生产实验设备较多，但新增产能因设施磨合、项目规模及进度等因素尚未能全部释放转化为收入贡献，实现的收入少所致。

四、关于公司治理与独立性

问题 14：关于转让艾迪斯股权

14.1 招股说明书披露，2020 年 5 月，发行人将艾迪斯 39.93% 的股权以 4,600 万元价格转让给上海和迪，艾迪斯由控股子公司变更为参股公司。

请发行人说明：（1）上海和迪基本情况，主要股东与发行人股东之间的关系；（2）艾迪斯转让前后的股权结构、董事会、管理层变化情况；（3）艾迪斯在转让前后与公司母公司及其他子公司的交易情况；（4）结合前述情况，公司能否仍实质控制艾迪斯，相关会计核算是否符合经济实质和《企业会计准则》（5）艾迪斯股权评估具体情况及主要参数，相关参数的公允性；（6）转让艾迪斯控制权交易对公司资产负债和损益的具体影响及计算过程；（7）若艾迪斯仍纳入合并报表范围，报告期内经营状况是否符合上市标准。

一、发行人说明：

（一）上海和迪基本情况，主要股东与发行人股东之间的关系

1、上海和迪的基本情况

截至本回复出具之日，上海和迪的基本情况如下：

名称	上海和迪企业管理咨询中心（有限合伙）
统一社会信用代码	91310000MA1H327HXR
类型	有限合伙企业
住所	中国（上海）自由贸易试验区临港新片区云汉路 979 号 2 楼
执行事务合伙人	潘讴东
注册资本	6,100 万元
经营范围	一般项目：企业管理咨询；商务信息咨询；市场营销策划；企业形象策划；从事计算机科技领域内的技术开发、技术转让、技术咨询、技术服务。（除依法须经批准的项目外，凭营业执照依法自主开展经营活动）
成立日期	2020 年 5 月 21 日
经营期限	2020 年 5 月 21 日至 2040 年 5 月 20 日
登记机关	中国（上海）自由贸易试验区临港新片区市场监督管理局

2、上海和迪股东与发行人股东之间的关系

截至本回复出具之日，上海和迪的合伙人情况如下：

序号	合伙人身份	合伙人姓名	出资额（万元）	出资比例	与发行人股东之间的关系
1	普通合伙人	潘讴东	2,284.94	37.46%	系发行人股东
2	有限合伙人	任妙娣	1,000.00	16.39%	系发行人股东
3	有限合伙人	凌南华	817.65	13.40%	系发行人股东
4	有限合伙人	上海越州投资有限公司	752.00	12.33%	系发行人股东
5	有限合伙人	浙江华睿盛银创业投资有限公司	747.37	12.25%	系发行人股东
6	有限合伙人	孙博真	180.00	2.95%	系发行人股东
7	有限合伙人	朱展备	100.00	1.64%	系发行人股东
8	有限合伙人	王富杰	98.04	1.61%	系发行人股东
9	有限合伙人	陆铭	70.00	1.15%	系发行人股东
10	有限合伙人	曹菁	50.00	0.82%	系发行人股东
合计			**6,100.00**	**100.00%**	**-**

（二）艾迪斯转让前后的股权结构、董事会、管理层变化情况

1、艾迪斯转让前后的股权结构变化情况

2020年5月，发行人将其所持艾迪斯39.93%的股权（对应艾迪斯注册资本1,223.6万元）以4,600万元为转让对价转让给上海和迪，艾迪斯由发行人的控股子公司变更为发行人的参股子公司。本次股权转让前后艾迪斯的股权结构变化情况如下表所示：

序号	股东	转让前		转让后	
		出资额（万元）	出资比例	出资额（万元）	出资比例
1	上海和迪	0.00	0.00%	1,223.60	39.94%
2	发行人	1,750.00	57.12%	526.40	17.18%
3	迈百瑞	399.00	13.02%	399.00	13.02%
4	烟台业达国际生物医药创新孵化中心有限公司（以下简称“烟台业达）	266.00	8.68%	266.00	8.68%
5	荣昌生物	266.00	8.68%	266.00	8.68%
6	郑德先	250.00	8.16%	250.00	8.16%
7	上海立艾	133.00	4.34%	133.00	4.34%
合计		**3,064.00**	**100.00%**	**3,064.00**	**100.00%**

2、艾迪斯转让前后董事会、管理层变化情况

艾迪斯转让前后董事会、管理层的变化情况如下表所示：

2020年5月末，发行人转让完成艾迪斯控股权后，董事长仍为潘讴东，潘讴东提名人由发行人变更为上海和迪，董事仍为徐鲁媛、李元浩，其中，徐鲁媛由发行人提名。郑德先仍任艾迪斯总经理。

2020年12月，发行人提名的徐鲁媛不再担任艾迪斯董事，改由上海和迪委派的曹菁担任。除此之外，发行人转让艾迪斯控股权前后，艾迪斯的董事、高级管理人员构成未发生其他变化。

截至本回复出具之日，发行人未再向艾迪斯提名或委派董事和高级管理人员。

（三）艾迪斯在转让前后与公司母公司及其他子公司的交易情况

报告期内，艾迪斯在转让前后与公司母公司及其他子公司的交易情况如下：

1、转让 ADC 新药专利及非专利技术

受让方	转让方	时间	期间	金额（万元）
艾迪斯	和元生物	转让前	2018年度	2,000.00

报告期初，随着公司明确聚焦基因治疗领域，专注于提供全方位、一体化 CRO/CDMO 服务的业务战略定位，2018 年 5 月公司设立子公司艾迪斯，并将 ADC 新药研发业务的相关专利以及非专利技术以 2,000 万元的价格转让给艾迪斯，由其承担 ADC 新药的后续开发，实现基因治疗 CRO/CDMO 业务与 ADC 新药业务的独立、清晰运营。

2、租赁

承租方	出租方	时间	期间	金额（万元）
艾迪斯	和元生物	转让前	2020年1-5月	18.35
			2019年度	43.94
			2018年度	18.18
		转让后	2020年6-12月	25.69
			2021年1-6月	**11.01**

2018 年度，公司与艾迪斯签订实验室租赁合同，将位于浦东新区紫萍路 908 弄 19 号楼三、四楼的部分实验室及实验设备租赁给艾迪斯，租赁期为 2018 年 8 月 1 日至 2021 年 3 月 31 日，其主要原因系艾迪斯处于设立初期且租赁时为公司的控股子公司，为支持艾迪斯的发展，为其提供实验室及实验设备的租赁以及常规实验耗材等附属服务，上述租赁价格定价公允。2021 年 4 月，上述租赁合同到期后，公司与艾迪斯的租赁关系已经停止。

3、资金拆借

单位：万元

2018年度					
拆入方	拆出方	期初余额	拆入金额	归还金额	余额
艾迪斯	和元生物	-	15.00	15.00	-
2019年度					
拆入方	拆出方	期初余额	拆入金额	归还金额	余额
艾迪斯	和元生物	-	1,000.00	1,000.00	-

和元生物	艾迪斯	-	302.08	302.08	-

2018 年度、2019 年度，公司、子公司艾迪斯各自因临时性资金周转，存在相互拆借资金的情形，相关资金周转时间较短并已及时收回或归还。自 2020 年度起，公司与艾迪斯未再发生资金拆借的情形。

（3）代收代付科研项目经费补助款

2018 年，公司参与荣昌生物作为牵头单位向国家卫健委医药卫生科技发展研究中心申请的“创新抗体-药物偶联（ADC）药物及关键技术”的新药创制重大专项项目，承担子课题“抗 DR5 抗体 ADC 药物的临床前研究”，并于 2019 年 12 月取得立项批复文。

2020 年 2 月，公司收到荣昌生物拨付的项目经费 262.94 万元，因该项目子课题已转至艾迪斯实际承担，公司将该经费转至艾迪斯，并向国家卫健委医药卫生科技发展研究中心申请该项目主体变更。

2020 年 6 月，艾迪斯与荣昌生物签订课题组织实施协议，并于 2020 年 8 月取得国家卫健委医药卫生科技发展研究中心变更申请的批复。

2020 年 9 月，按照《国家科技重大专项（民口）资金管理办法》的有关规定，艾迪斯按课题牵头单位荣昌生物的通知，将原收到课题经费 262.94 万元退还至公司，由公司将该款项退还至荣昌生物；再由课题牵头单位荣昌生物将课题经费 262.94 万元直接拨付至艾迪斯。

（四）结合前述情况，公司能否仍实质控制艾迪斯，相关会计核算是否符合经济实质和《企业会计准则》

1、企业会计准则关于控制、重大影响的定义

根据《企业会计准则第2号——长期股权投资》、《企业会计准则第33号——合并财务报表》的规定。

控制是指投资方拥有对被投资方的权力，通过参与被投资方的相关活动而享有可变回报，并且有能力运用对被投资方的权力影响其回报金额。投资方应当在综合考虑所有相关事实和情况的基础上对是否控制被投资方进行判断。

重大影响，是指投资方对被投资单位的财务和经营政策有参与决策的权力，

但并不能够控制或者与其他方一起共同控制这些政策的制定。在确定能否对被投资单位施加重大影响时，应当考虑投资方和其他方持有的被投资单位当期可转换公司债券、当期可执行认股权证等潜在表决权因素。投资方能够对被投资单位施加重大影响的，被投资单位为其联营企业。

2、公司无法实质控制艾迪斯，但对其具有重大影响

截至本回复出具之日，艾迪斯控股股东上海和迪企业管理咨询中心（有限合伙）持有艾迪斯股权 52.96%，公司持股 17.18%，其余股东持股相对分散。公司未向艾迪斯委派董事、监事、高级管理人员，且无法对艾迪斯控股股东上海和迪企业管理咨询中心（有限合伙）及其他股东实施控制或重大影响，因此，公司无法控制艾迪斯；但是公司作为艾迪斯第二大股东，且公司实际控制人在艾迪斯担任董事长，能够对艾迪斯实施重大影响。

综上所述，公司作为艾迪斯第二大股东，仅能够对艾迪斯实施重大影响，无法实质控制艾迪斯，因此公司在长期股权投资按照权益法核算所持有艾迪斯的股权符合经济实质、《企业会计准则》的相关规定。

（五）艾迪斯股权评估具体情况及主要参数，相关参数的公允性

1、艾迪斯股权评估概况

2020年5月，公司将所持艾迪斯39.93%股权（对应艾迪斯注册资本1,223.60万元）转让给上海和迪，转让价格为4,600.00万元。坤元资产评估有限公司对艾迪斯的股权价值进行评估并出具了《和元生物技术（上海）股份有限公司拟转让的烟台市和元艾迪斯生物医药科技有限公司部分股东权益价值评估项目资产评估报告》（坤元评报[2020]1-40号），以2020年3月31日为评估基准日，艾迪斯39.93%股权对应的评估值为4,812.13万元。

2、评估方法的选择

根据现行资产评估准则及有关规定，企业价值评估的基本方法有资产基础法、市场法和收益法，本次评估不适用资产基础法、收益法，采用市场法进行评估，主要系：

（1）艾迪斯主要开展ADC新药的研发，处于临床前研究阶段，未来ADC新

药研发尚需大额投入，临床试验结果存在较大不确定性，且艾迪斯尚未确定未来新药的生产、销售等具体经营模式，难以对艾迪斯未来收益进行合理预测，因此本次评估不宜采用收益法。

（2）艾迪斯财务报表中主要资产为无形资产，对于新药技术而言其投入与产出具有弱对应性，因此本次评估不宜采用资产基础法。

（3）艾迪斯已提供近几年股权变更相关资料，可收集到一定数量的可比交易案例，市场法具有较好的操作性，因此本次评估采用市场法进行评估。

3、股权评估具体情况及主要参数

（1）交易案例的选择

ADC新药系国内I类创新药研发，评估时国内尚无类似靶点、相似药物上市或可比类似药物的市场交易案例，因此，无法从外部寻找相关可比市场的交易案例。

本次评估前，艾迪斯已多次引进外部投资者，增资价格的确定系双方市场化商业谈判的结果，且相关投资者在成为艾迪斯股东之前与和元生物不存在关联关系，因此，艾迪斯相关增资案例具有较强的参考性。

因此，本次评估选择艾迪斯评估前近三年来外部投资者（不包括股权激励的增资）增资案例作为可比交易案例，具体情况如下：

序号	交易目的	买方企业	交易宣布时间	交易金额（万元）	股权比例	企业价值（万元）
1	增资	烟台业达国际生物医药创新孵化中心有限公司	2018年8月	1,000.00	10.5055%	9,520.00
2	增资	荣昌生物制药（烟台）有限公司	2018年8月	1,000.00	10.5055%	9,520.00
3	增资	烟台迈百瑞国际生物医药有限公司	2019年10月	1,500.00	13.0222%	11,520.00

（2）对可比交易案例进行修正

1）选取的主要评估参数

根据艾迪斯的主营业务、基本情况、交易目的等，本次评估选取以下交易修正因素：交易情况、交易期日、控制权、流动性、研发项目进度，交易案例各因

素条件说明情况如下：

项目	委估对象	案例 1	案例 2	案例 3
买方单位	--	烟台业达国际生物医药创新孵化中心有限公司	荣昌生物制药（烟台）烟台迈百瑞国际生物医药有限公司	烟台迈百瑞国际生物医药有限公司
标的公司	艾迪斯	艾迪斯	艾迪斯	艾迪斯
企业价值（万元）	--	9,520.00	9,520.00	11,520.00
交易情况	正常市场交易	正常市场交易	正常市场交易	正常市场交易
交易期日	拟定2020年3月	2018年9月	2018年9月	2019年12月
流动性	非上市公司股权	非上市公司股权	非上市公司股权	非上市公司股权
控制权	相对控股	少数股权	少数股权	少数股权
研发项目进度	（1）已完成三批GMP 样品的EOPCB和UPB双检定；（2）已完成ADC中试生产；（3）已完成三批IND注册样品生产、检定、除病毒工艺验证，整理中试工艺总结报告、IND注册资料撰写；（4）已完成（毒理批样品）大规模筛选肿瘤细胞细胞毒研究、体内药效学研究、抗体及小分子抗体研究、抗原制备及其标记研究，（毒理批样品）作用机理研究、动物安全评价开展后期；基本建立伴随诊断试剂盒的方法学，开展 SOP 探索；（5）非临床药效学、毒理学、药理学、药代动力学等总结报告、IND 注册资料、项目临床方案撰写中，整理申请 Pre-IND 的资料。	（1）已完成（单抗）RCB、MCB和WCB细胞库的构建和稳定性研究；（2）已完成ADC 项目小试工艺研发；（3）已获得数个ADC 药物筛选；（4）初步完成包括体外细胞毒活性、亲和力分析研究、细胞结合活性等项研究成药性研究。	（1）已完成（单抗）RCB、MCB和WCB细胞库的构建和稳定性研究；（2）已完成ADC项目小试工艺研发；（3）已获得数个ADC 药物筛选；（4）初步完成包括体外细胞毒活性、亲和力分析研究、细胞结合活性等项研究成药性研究。	（1）初步完成RCB、MCB 和WCB三个细胞库的检定；（2）已完成ADC中试工艺开发，并开展了三批 IND注册样品生产、检定、除病毒工艺验证；（3）已完成（小试、中试样品）体内外活性研究，已建立各类肿瘤细胞裸鼠皮下移植瘤模型开展体内临床前荷瘤动物药效学研究；（4）完成初步大鼠、食蟹猴毒理学研究，支持中试工艺的确定，同时开展（毒理批样品）非临床药效学、药理学研究、动物安全评价，以及伴随诊断试剂盒的方法学研究。

根据上述比较因素条件说明，以委估对象的各项因素条件状况为基准，相应指数为100，将比较案例相应因素条件与委估对象相比较。确定可比交易相应指数，列表如下：

项目	委估对象	可比交易案例1	可比交易案例2	可比交易案例3
交易情况	100	100	100	100
交易期日	100	100	100	100
流动性	100	100	100	100
控制权	100	90	90	90

项目	委估对象	可比交易案例1	可比交易案例2	可比交易案例3
研发项目进度	100	92	92	97

2）根据可比交易案例，计算本次评估的比较因素修正系数，计算艾迪斯评估值

在比较因素条件指数表的基础上，将委估对象的因素条件指数与可比交易案例的因素条件指数进行比较，得到比较因素修正系数，计算得到可比交易案例修正后的可比价格，具体情况如下：

项目	可比交易案例1	可比交易案例2	可比交易案例3
企业价值（万元）	9,520.00	9,520.00	11,520.00
交易情况	1.00	1.00	1.00
交易期日	1.00	1.00	1.00
流动性	1.00	1.00	1.00
控制权	1.11	1.11	1.11
项目研发进度	1.08	1.08	1.03
因素修正合计	1.21	1.21	1.14
可比评估值（万元）	11,497.58	11,497.58	13,195.88

上述可比评估值接近，本次评估以上述可比价格的算术平均值即12,060.00万元作为基准日企业价值。

因此，公司拟转让的艾迪斯公司39.93%股权的评估价值=基准日企业价值×拟转让的股权比例=12,060×39.93%=4,812.13万元。

综上所述，本次评估考虑艾迪斯的实际经营情况、控制权溢价、流动性折扣等因素，相关评估相关参数公允，评估值合理。

（六）转让艾迪斯控制权交易对公司资产负债和损益的具体影响及计算过程

1、本次交易导致公司丧失艾迪斯控制权，丧失控制权的会计处理的相关准则规定

（1）个别财务报表的相关规定

个别财务报表中，对于处置的股权，应结转与所售股权相对应的长期股权投资的账面价值，出售所得价款与处置长期股权投资账面价值之间的差，确认为投

资收益（损失）；同时，对于剩余股权，应当按其账面价值确认为长期股权投资或其他相关金融资产。

处置后的剩余股权能够对原有子公司实施共同控制或重大影响的，按有关成本法转为权益法的相关规定进行会计处理，具体如下：

因处置投资导致对被投资单位的影响能力由控制转为具有重大影响或者与其他方一起实施共同控制的情况下，首先应按处置或收回投资的比例结转应终止确认的长期股权投资成本。

在此基础上，应当比较剩余的长期股权投资成本与按照剩余持股比例计算原投资时应享有被投资单位可辨认净资产公允价值的份额，属于投资作价中体现的商誉部分，不调整长期股权投资的账面价值；属于投资成本小于原投资时应享有被投资单位可辨认净资产公允价值份额的，在调整长期股权投资成本的同时，应调整留存收益。对于原取得投资后至因处置投资导致转变为权益法核算之间被投资单位实现的净损益中应享有的份额，一方面应调整长期股权投资的账面价值，同时对于原取得投资时至处置投资当期期初被投资单位实现的净损益（扣除已发放及已宣告发放的现金股利及利润）中应享有的份额，调整留存收益，对于处置投资当期期初至处置投资之日被投资单位实现的净损益中享有的份额，调整当期损益；其他原因导致被投资单位所有者权益变动中应享有的份额，在调整长期股权投资账面价值的同时，应当计入“资本公积——其他资本公积”。

具体来说，采用权益法核算时，投资企业对于被投资单位除净损益、其他综合收益以及利润分配以外所有者权益的其他变动（主要包括被投资单位接受其他股东的资本性投入、被投资单位发行可分离交易的可转换公司债券中包含的权益成本、以权益结算的股份支付等），应按照持股比例与被投资单位所有者权益的其他变动计算的归属于本企业的部分，相应调整长期股权投资的账面价值，同时增加或减少资本公积（其他资本公积）。

（2）合并财务报表的相关规定

在合并财务报表中，对于剩余股权，应当按照其在丧失控制权日的公允价值进行重新计量。处置股权取得的对价与剩余股权公允价值之和，减去按原持股比例计算应享有原有子公司自购买日开始持续计算的净资产的份额之间的差额，计入丧失控制权当期的投资收益。如果存在相关的商誉，还应扣除商誉。与原有子

公司股权投资相关的其他综合收益，应当在丧失控制权时转为当期投资收益。企业应当在附注中披露处置后的剩余股权在丧失控制权日的公允价值、按照公允价值重新计量产生的相关利得或损失的金额。

需要注意的是：处置后的剩余股权，即使在个别报表层面和合并报表层面都分别采用权益法核算，或者都分别采用成本法核算，其成本基础也是不同的：个别报表层面的成本基础是原先最初的取得成本按比例延续下来的；合并报表层面的成本基础就是处置日该等剩余股权的公允价值，所以在编制合并报表时需要进行调整。

根据《企业会计准则第33号——合并财务报表（2014年修订）》第四十七条的规定，母公司购买子公司少数股权时，母公司在编制合并财务报表时，因购买少数股权新取得的长期股权投资与按照新增持股比例计算应享有子公司自购买日（或合并日）开始持续计算的净资产份额之间的差额，应当调整所有者权益（资本公积），资本公积不足冲减的，调整留存收益。该规定冲减的资本公积属于权益性交易性质，即本会计主体（合并集团）与权益持有者（少数股东）之间基于其作为权益持有者的身份而进行交易导致本主体的权益发生的增减变动。按照会计原理，对于此类由权益性交易形成的资本公积，一旦形成即与导致其形成的资产或交易相分离，将会永久性报留在合并报表层面的资本公积中。

2、对主要资产负债、损益的影响

1、本次交易基本概况

（1）艾迪斯由公司2018年出资设立，设立时持股100%，期间股权比例多次变动，至本次交易前，公司持有艾迪斯股权59.71%，母公司长期股权投资账面成本为1,750.00万元。2020年5月，公司处置艾迪斯41.75%的股权，交易价格为4,600万元。本次交易完成后，公司持有艾迪斯17.96%股权，处置后对艾迪斯由实施控制转为重大影响。

（2）2019年12月31日（处置日期初）、2020年5月31日（处置日）艾迪斯的主要财务状况如下：

单位：万元

项目	2019年12月31日/2019年度	2020年5月31日/2020年1-5月

项目	2019年12月31日/2019年度	2020年5月31日/2020年1-5月
实收资本	2,791.35	2,931.00
资本公积	2,873.50	3,258.85
未分配利润	-3,240.29	-4,023.14
净资产	2,424.56	2,166.71
净利润	-2,287.46	-782.84

2、本次交易对母公司资产负债和损益的具体影响及计算过程

（1）母公司财务报表中，对于处置的股权，应结转与所售股权相对应的长期股权投资的账面价值，出售所得价款与处置长期股权投资账面价值之间的差，确认为投资收益。

即：4,600.00-1,750.00*41.75%=3,376.40万元

（2）处置后，公司对艾迪斯具有重大影响。首先，应当比较剩余的长期股权投资成本与按照剩余持股比例计算原投资时应享有被投资单位可辨认净资产公允价值的份额，属于投资作价中体现的商誉部分，不调整长期股权投资的账面价值；属于投资成本小于原投资时应享有被投资单位可辨认净资产公允价值份额的，在调整长期股权投资成本的同时，应调整留存收益。

由于艾迪斯是公司出资设立，不涉及受让取得，因此不涉及商誉或留存收益调整。

（3）对于原取得投资后至因处置投资导致转变为权益法核算之间被投资单位实现的净损益中应享有的份额，一方面应调整长期股权投资的账面价值，同时对于原取得投资时至处置投资当期期初被投资单位实现的净损益（扣除已发放及已宣告发放的现金股利及利润，即2019年末艾迪斯未分配利润）中应享有的份额，调整留存收益。

即：-3,240.29*17.96%=-581.95万元

（4）对于处置投资当期期初至处置投资之日被投资单位实现的净损益（即艾迪斯2020年1-5月的净利润）中享有的份额，调整当期损益。

即：-782.84*17.96%=-140.60万元

（5）其他原因导致被投资单位所有者权益变动中应享有的份额（包括被投

资单位接受其他股东的资本性投入等，即2020年5月末艾迪斯资本公积余额），在调整长期股权投资账面价值的同时，应当计入“资本公积——其他资本公积”。

即：3258.85*17.96%=585.28万元

综上，母公司资产负债、损益的具体影响如下：

报表项目	影响金额（万元）
银行存款	4,600.00
长期股权投资	-1,360.87
年初未分配利润	-581.95
投资收益	3,235.80
资本公积	585.28

2、本次交易对合并资产负债和损益的具体影响及计算过程

（1）在合并财务报表中，对于剩余股权，应当按照其在丧失控制权日的公允价值进行重新计量。

即：（4600/41.75%）*17.96%=1,978.95万元

（2）处置股权取得的对价与剩余股权公允价值之和，减去按原持股比例计算应享有原有子公司自购买日开始持续计算的净资产的份额之间的差额，计入丧失控制权当期的投资收益。如果存在相关的商誉，还应扣除商誉。与原有子公司股权投资相关的其他综合收益或其他权益变动，应当在丧失控制权时转为当期投资收益。

即：（4600+1978.95）-2,166.71*59.71%+3,258.85*59.71%=7,231.03万元

综上，公司合并资产负债、损益的具体影响如下：

报表项目	影响金额（万元）
银行存款	4,600.00
长期股权投资	1,978.95
投资收益	7,231.03

注：由权益性交易形成的资本公积，一旦形成即与导致其形成的资产或交易相分离，将会永久性报留在合并报表层面的资本公积中，故无资本公积差异影响。

（七）若艾迪斯仍纳入合并报表范围，报告期内经营状况是否符合上市标准

1、若艾迪斯仍纳入合并报表范围，公司的财务状况

若2020年末艾迪斯仍纳入合并报表范围，报告期内，公司主要财务数据如下：

单位：万元

项目	2021 年 1-6 月/2021 年 6 月末	2020 年度/末	2019 年度/末	2018 年度/末
总资产	**98,851.86**	89,233.24	20,486.50	17,649.70
净资产	**79,601.99**	78,274.78	9,392.27	8,123.64
营业收入	**9,901.73**	14,251.22	6,291.45	4,420.97
研发费用	**1,329.59**	3,623.53	2,379.86	2,026.77
归属于母公司所有者的净利润	**1,359.64**	1,962.54	-3,652.33	-3,232.61
扣除非经常性损益后归属于母公司所有者的净利润	**869.00**	1,909.95	-3,486.26	-2,639.83

2、公司相关经营状况仍符合上市标准

（1）符合上市标准

若2020年末艾迪斯仍纳入公司合并报表范围，公司2020年度营业收入为14,251.22万元，扣除非经常性损益后净利润为1,909.95万元，相关财务状况仍符合公司选择的上市标准即《上海证券交易所科创板股票发行上市审核规则》第二十二条第（一）项规定：“预计市值不低于人民币10亿元，最近一年净利润为正且营业收入不低于人民币1亿元”。

（2）符合科创属性要求

科创属性评价标准一	是否符合	指标情况
最近三年累计研发投入占最近三年累计营业收入比例≥5%，或最近三年累计研发投入金额≥6,000 万元	☑ 是 □否	最近三年累计研发投入 8,030.16 万元，占累计营业收入的比例为 32.17%
研发人员占当年员工总数的比例≥10%	☑ 是 □否	2020 年末，研发人员占员工总数比例为 23.05%
形成主营业务收入的发明专利（含国防专利）≥5 项	☑ 是 □否	形成主营业务收入的产品涉及 11 项发明专利
最近三年营业收入复合增长率≥20%，或最近一年营业收入金额≥3 亿	☑ 是 □否	2018 年至 2020 年营业收入的复合增长率为 79.70%

综上所述，若艾迪斯仍纳入合并报表范围，报告期内经营状况仍符合公司选

择的上市标准。

14.2 根据招股说明书，发行人拥有的商标中包含数项“和元艾迪斯”商标；发行人披露的科研项目、核心期刊论文、研发投入中包含艾迪斯承担的项目、发表的论文和研发投入。

请发行人说明：（1）剥离艾迪斯过程中人员、资产等方面的划分情况，是否存在混同，发行人目前仍拥有艾迪斯相关商标的原因和合理性；（2）艾迪斯为发行人参股子公司，业务与公司存在较大差异，公司将艾迪斯承担的项目、发表的论文和相关研发费用披露在公司招股说明书和科创板定位相关数据中的原因和合理性，是否能实际反映发行人的研发能力和投入情况，请根据实际情况修改相关内容。

一、发行人说明：

（一）剥离艾迪斯过程中人员、资产等方面的划分情况，是否存在混同，发行人目前仍拥有艾迪斯相关商标的原因和合理性

1、剥离艾迪斯过程中人员、资产等方面的划分清晰，不存在混同

报告期初，随着公司明确其专注于提供 CRO/CDMO 服务的业务战略定位，公司设立子公司艾迪斯，将 ADC 新药研发业务从和元生物分离，自始即保持了基因治疗 CRO/CDMO 业务与 ADC 新药业务的独立、清晰运营及融资。

报告期内，随着公司基因治疗 CRO/CDMO 业务快速发展，艾迪斯 ADC 新药研发业务亦持续进展，公司适时完成了对艾迪斯的剥离，并将原集团内独立运营艾迪斯业务的人员及与艾迪斯相关的专利、非专利技术、研发项目、承担的科研课题等一并转让至艾迪斯。剥离过程中人员、资产划分清晰，不存在混同。

2、截至本回复出具之日，发行人已与艾迪斯签署商标转让协议

发行人于 2021 年 7 月 27 日召开了 2021 年第四次临时股东大会，审议决议将其持有的 6 项艾迪斯商标以零对价转让至艾迪斯，并于 2021 年 7 月 28 日与艾迪斯签署《商标转让协议》。鉴于公司主营业务与艾迪斯显著差异，未来亦不具协同性，且艾迪斯 ADC 新药管线尚未商业化，其商标对于发行人价值较小，因此发行人以零对价转让商标，具有合理性。

截至本回复出具之日，商标转让的登记手续尚在办理中。

（二）艾迪斯为发行人参股子公司，业务与公司存在较大差异，公司将艾迪斯承担的项目、发表的论文和相关研发费用披露在公司招股说明书和科创板定位相关数据中的原因和合理性，是否能实际反映发行人的研发能力和投入情况，请根据实际情况修改相关内容

1、艾迪斯相关情况披露在科创属性相关数据中的原因和合理性

（1）艾迪斯在报告期内的主要时间仍系发行人子公司

艾迪斯于2020年5月完成剥离，在报告期内的主要时间仍系发行人子公司。基于信息披露的真实、准确、完整原则，艾迪斯在作为发行人子公司期间的研发经营活动、相关人员研究成果等，应整体反映于发行人的业务和财务情况，具有合理性。

（2）科创板定位数据系根据格式准则计算披露，未选择性适用

科创属性评价指标系根据《科创属性评价指引（试行）》、《上海证券交易所科创板企业发行上市申报及推荐暂行规定（2021年4月修订）》的要求计算。鉴于该等文件规定的是通用、标准的计算方式，而未明确约定可以按照适用于发行人的实际情况进行计算项的调整，基于此，招股说明书科创属性相关内容及科创板定位专项意见未选择性按照剥离艾迪斯后的数据计算，具有合理性。

（3）招股说明书首次申报稿已按期初剥离艾迪斯模拟计算研发费用

为提高信息披露的可理解性，招股说明书首次申报稿于“第八节 财务会计信息与管理层分析”之“（四）期间费用分析”之“3、研发费用”，按照实际研发投入、模拟期初剥离艾迪斯后的研发投入两种情况，分别进行了相关指标的计算和披露。两种情况下的研发费用率均满足科创属性要求。

综上，艾迪斯相关情况披露在科创属性相关数据中，系具有合理性。

2、包含艾迪斯情况在内的信息披露能够实际反映发行人的研发情况

（1）披露报告期内合并范围的研发投入和研发成果

基于信息披露的真实、准确、完整原则，招股说明书及关于发行人符合科创板定位要求的相关文件，系对报告期内合并范围的研发投入及研发成果进行披露。

艾迪斯于 2020 年 5 月完成剥离，在报告期内的主要时间仍系发行人子公司，其在作为发行人子公司期间的研发经营活动、相关人员的研究成果亦属于发行人集团公司的实际研发情况，应予以整体反映。

（2）核心技术、在研项目、技术储备、发展规划均不包括艾迪斯

招股说明书及关于发行人符合科创板定位要求的文件，其对核心技术及先进性、主要在研项目及技术储备等研发情况、未来发展规划的披露，均系与主营的基因治疗 CRO/CDMO 业务相关，不包括艾迪斯抗体偶联新药业务相关的研发和技术情况在内，因此实际反映了基因治疗 CRO/CDMO 相关投入产生的成果。

（3）综合信息披露已对发行人与艾迪斯的主营业务进行了明确区分

前述文件已在多个部分的信息披露中，对于发行人与艾迪斯从事的业务、研发情况进行了明确区分。以招股说明书为例：

“第五节 发行人基本情况”之“四、发行人报告期内的重大资产重组情况”对发行人与艾迪斯的业务差异及剥离过程进行了说明；“第六节 业务与技术”之“五、公司核心技术情况”对原由艾迪斯承担并随艾迪斯一并剥离的政府科研课题进行了注明；“第八节 财务会计信息与管理层分析”之“十一、经营成果分析”对与艾迪斯 ADC 药物相关的研发项目已进行注明，并模拟测算剥离艾迪斯之后的研发费用、研发费用占比及同行业对比情况等。

综上，包含艾迪斯相关情况在内的综合信息披露，总体上实际反映了发行人的研发能力、研发投入和研发成果情况。

3、关于科创板定位相关信息披露的进一步完善

为进一步聚焦、突出发行人围绕基因治疗 CRO/CDMO 主营业务的研发投入情况，提高信息披露的可理解性，现将由艾迪斯承担的项目、与艾迪斯相关的论文等内容删除，并就科创板定位相关内容进行完善如下：

（1）《招股说明书》

原“第二节 概览”之“六、发行人选择的具体上市标准”之“2、公司符合科创属性要求”调整为：

“

2、公司符合科创属性要求

科创属性评价标准一	是否符合	指标情况
最近三年累计研发投入占最近三年累计营业收入比例≥5%，或最近三年累计研发投入金额≥6,000 万元	☑ 是 □否	最近三年累计研发投入 6,604.88 万元，占累计营业收入的比例为 26.43%； 扣除抗体偶联药物新药、基因治疗新药项目研发投入后，最近三年累计研发投入 3,049.76 万元，占累计营业收入的比例为 12.20%。
研发人员占当年员工总数的比例≥10%	☑ 是 □否	2020 年末，研发人员占员工总数比例为 21.59%
形成主营业务收入的发明专利（含国防专利）≥5 项	☑ 是 □否	形成主营业务收入的产品涉及 11 项发明专利
最近三年营业收入复合增长率≥20%，或最近一年营业收入金额≥3 亿	☑ 是 □否	2018 年至 2020 年营业收入的复合增长率为 79.70%

”。

（2）《和元生物技术（上海）股份有限公司关于符合科创板定位要求的专项说明》

原“二、公司科创属性符合科创板定位的说明”之“4、公司符合科创属性相关指标及其依据”调整为：

“

4、公司符合科创属性相关指标及其依据

发行人同时符合《上海证券交易所科创板企业发行上市申报及推荐暂行规定》第五条科创属性规定的 4 项指标，符合科创板定位，具体分析如下：

（1）研发投入和营业收入情况

报告期内，公司研发投入及其占营业收入比例情况如下：

项目	合计	2021 年 1-6 月	2020 年度	2019 年度	2018 年度
研发投入（万元）	6,604.88	**844.05**	2,198.26	2,379.86	2,026.77
研发投入（万元），扣除抗体偶联药物新药、基因治疗新药项目研发投入	3,049.76	**844.05**	1,254.78	984.50	810.48
营业收入（万元）	24,989.32	**9,901.73**	14,276.91	6,291.45	4,420.97
占比	26.43%	**8.52%**	15.40%	37.83%	45.84%
占比（扣除抗体偶联药	12.20%	**8.52%**	8.79%	15.65%	18.33%

物新药、基因治疗新药项目研发投入）					

发行人最近 3 年累计研发投入为 6,604.88 万元，累计占比为 26.43%；扣除抗体偶联药物新药、基因治疗新药项目研发投入后的累计研发投入 3,049.76 万元，累计占比为 12.20%。

”。

14.3 根据申报材料，上海立艾企业管理咨询中心（有限合伙）认缴增资款 500 万元以取得艾迪斯 133 万元注册资本，增资完成后持有艾迪斯 4.34%股权。艾迪斯于 2019 年 12 月 13 日完成了相应工商变更备案登记手续。潘讴东持有上海立艾企业管理咨询中心（有限合伙）的合伙份额作为艾迪斯层面员工持股计划的预留权益，且潘讴东并未实缴对上海立艾企业管理咨询中心（有限合伙）的出资，亦并不享受上海立艾企业管理咨询中心（有限合伙）投资入股艾迪斯带来的任何收益及潜在收益，故而上海立艾企业管理咨询中心（有限合伙）入股艾迪斯不构成发行人与董事长、控股股东、实际控制人潘讴东的共同投资，不存在违反《公司法》第一百四十八条之规定。

请发行人说明：（1）艾迪斯重组前一个会计年度末的资产总额、资产净额或前一个会计年度的营业收入或利润总额达到或超过重组前公司相应项目的具体占比，并分析艾迪斯剥离是否会对发行人的持续经营存在重大不利影响；（2）公司向上海立艾、上海和迪、转让艾迪斯股权时是否履行必要的决策程序，关联股东是否回避表决；（3）上海立艾已取得艾迪斯的股权，认为潘讴东未实缴对上海立艾的出资且不享受即相关收益，即不构成公司与潘讴东的共同投资，不存在违反《公司法》第一百四十八条的原因，上海立艾的股东构成情况，潘讴东是否为上海立艾的股东；（4）艾迪斯的历史沿革，相关股东入股或退出的原因。

请发行人律师核查问题（2）（3）并发表明确意见。

一、发行人说明：

（一）艾迪斯重组前一个会计年度末的资产总额、资产净额或前一个会计年度的营业收入或利润总额达到或超过重组前公司相应项目的具体占比，并分析艾迪斯剥离是否会对发行人的持续经营存在重大不利影响

艾迪斯重组前一个会计年度末（即2019年末）的资产总额、资产净额或前一个会计年度（即2019年度）的营业收入或利润总额在重组前公司相应项目的具体占比情况如下：

单位：万元

项目	资产总额	资产净额	营业收入	利润总额
艾迪斯	2,460.93	2,424.56	-	-2,287.46
发行人	20,486.50	9,392.27	6,291.45	-4,283.03
占比	12.01%	25.81%	0.00%	53.41%

艾迪斯从事创新药研发，2019年未产生营业收入，其2019年末资产总额、资产净额在公司相应项目占比分别为12.01%、25.81%，占比较低。2019年度，艾迪斯利润总额为-2,287.46万元；业务方面，剥离前艾迪斯系专业从事ADC抗体偶联药物研发业务的控股子公司，其在所涉及的生物医药细分领域、主营业务内容、相关的技术工艺及经营模式、下游市场等方面与发行人主要从事的基因治疗CRO/CDMO业务均有较大差异，未来亦不存在协同效应。

综上所述，艾迪斯剥离前为亏损状态，且其主营业务与发行人不同，故不会对发行人的持续经营造成重大不利影响。

（二）公司向上海立艾、上海和迪、转让艾迪斯股权时是否履行必要的决策程序，关联股东是否回避表决

1、发行人就上海立艾向艾迪斯增资之事宜履行的决策程序

（1）发行人已就上海立艾向艾迪斯增资之事宜履行了必要的决策程序

2019年3月25日，发行人召开第一届董事会第二十四次会议，审议通过了《关于拟设立子公司股权激励持股平台的议案》，同意艾迪斯设立员工股权激励持股平台上海立艾以及由上海立艾向子公司艾迪斯增资的相关事宜。

2019年9月26日，发行人召开第二届董事会第三次会议，审议通过了《关于子公司引入战略投资人及增资的议案》，同意上海立艾对艾迪斯进行增资并认购艾迪斯新增注册资本133万元。

根据发行人当时所适用的对外投资决策制度，上海立艾向艾迪斯增资事宜无需提交股东大会审议。因此，发行人已履行了必要的决策程序。

（2）发行人就上海立艾向艾迪斯增资之事宜无需按照关联交易的方式进行审议

上海立艾向艾迪斯增资事宜，系艾迪斯为实施股权激励计划通过增资的方式引入员工持股平台，属于挂牌公司的关联方向挂牌公司合并报表范围内的控股子公司进行增资的行为。

根据《全国中小企业股份转让系统挂牌公司信息披露细则》（全国中小企业股份转让系统有限责任公司于2017年12月22日发布）的规定，如挂牌公司及其关联方之间发生一方以现金认购另一方发行的股票、公司债券或企业债券、可转换公司债券或者其他证券品种的，可免予按照关联交易的方式进行审议和披露。

上海立艾向艾迪斯增资属于挂牌公司的关联方向挂牌公司的控股子公司进行增资的行为，因此发行人无需按照关联交易的方式审议。

（3）发行人已基于审慎性原则召开董事会和股东大会确认相关事项

鉴于发行人已从股转系统摘牌，基于审慎性原则的考虑，发行人分别于2021年7月12日、2021年7月27日召开了第二届董事会第二十次会议、2021年第四次临时股东大会，审议通过了《关于确认设立子公司员工股权激励持股平台及相关事宜的议案》，为进一步保护发行人及其他股东的权益，潘讴东、王富杰、殷珊、贾国栋在董事会审议该议案期间进行了回避表决；潘讴东、王富杰、夏清梅、殷珊、杨兴林、额日贺、贾国栋、上海讴立、上海讴创在股东大会审议该议案期间进行了回避表决。

综上所述，上海立艾向艾迪斯增资已履行必要的决策程序，关联董事、关联股东已经回避表决。

2、发行人就其向上海和迪转让艾迪斯股权之相关事宜履行的决策程序

（1）发行人已就其向上海和迪转让艾迪斯股权之相关事宜履行了必要的决策程序，且关联股东已进行了回避表决

2020年5月8日，发行人召开第二届董事会第九次会议，审议通过了《关于公司转让子公司和元艾迪斯部分股权暨关联交易的议案》，潘讴东作为关联董事与其一致行动人王富杰、殷珊在董事会审议前述议案时进行了回避表决，因非关联

董事少于三人，该议案直接提交至股东大会审议。

2020年5月25日，发行人召开2020年第三次临时股东大会，审议通过了《关于公司转让子公司和元艾迪斯部分股权暨关联交易的议案》，同意发行人向上海和迪转让其所持艾迪斯部分股权的相关事宜。潘讴东作为关联股东与其一致行动人王富杰、夏清梅、殷珊、杨兴林、额日贺、上海讴立、上海讴创进行了回避表决。

因此，发行人已就其向上海和迪转让艾迪斯股权之相关事宜履行了必要的决策程序，且关联股东已进行了回避表决。

（2）发行人已基于审慎性原则的考虑召开董事会和股东大会确认相关事宜

基于审慎性原则的考虑，发行人分别于 2021 年 7 月 12 日、2021 年 7 月 27 日召开了第二届董事会第二十次会议、2021 年第四次临时股东大会，审议通过了《关于确认公司向关联方上海和迪企业管理咨询中心（有限合伙）转让所持烟台市和元艾迪斯生物医药科技有限公司相关股权的议案》，其中潘讴东、王富杰、殷珊、贾国栋在董事会审议该议案期间进行了回避表决；潘讴东、王富杰、夏清梅、殷珊、杨兴林、额日贺、贾国栋、上海讴立、上海讴创在股东大会审议该议案期间进行了回避表决。同时，鉴于股东华睿盛银通过上海和迪间接受让了艾迪斯部分股权，且华睿盛银与其关联基金合计持有发行人 5%以上股份，为了进一步保护发行人及其他股东的权益，与华睿盛银有关联关系的董事吴玉鼎以及股东华睿盛银及其关联基金华睿火炬、富华产业、华睿胡庆余堂、华睿新锐、华睿嘉银分别在董事会和股东大会审议该议案时进行了回避表决。

（三）上海立艾已取得艾迪斯的股权，认为潘讴东未实缴对上海立艾的出资且不享受即相关收益，即不构成公司与潘讴东的共同投资，不存在违反《公司法》第一百四十八条的原因，上海立艾的股东构成情况，潘讴东是否为上海立艾的股东

1、上海立艾的合伙人情况

截至本回复出具之日，上海立艾的合伙人构成如下：

序号	合伙人身份	合伙人姓名	出资额（万元）	出资比例

序号	合伙人身份	合伙人姓名	出资额（万元）	出资比例
1	普通合伙人	潘讴东	197.50	39.50%
2	有限合伙人	张书永	197.50	39.50%
3	有限合伙人	李元浩	105.00	21.00%
合计			**500.00**	**100.00%**

潘讴东自上海立艾成立以来，一直系上海立艾的普通合伙人。

2、上海立艾取得艾迪斯的股权不构成公司与潘讴东共同投资艾迪斯且不存在违反《公司法》的原因

（1）不构成公司与潘讴东共同投资的原因

上海立艾系艾迪斯实施员工激励计划的员工持股平台，由艾迪斯实际控制人潘讴东作为普通合伙人、郑德先作为有限合伙人设立，其二人所持合伙份额均系用于艾迪斯员工股权激励的预留份额，不享有该等合伙份额对应的权益；潘讴东仅作为执行事务合伙人。

上海立艾所持艾迪斯的股权均属于该激励计划的股份来源，如自该计划经艾迪斯股东会审议通过之日起五年内尚未将预留的激励股权授予完毕的，上海立艾应将其所持艾迪斯股权中未授予部分对应的预留股权作减资处理。

根据艾迪斯公司章程，股东享有与其实缴出资比例相当的投票权、表决权、收益权等，资本公积金、盈余公积金和未分配利润由全体股东按照实缴出资比例共同享有；根据上海立艾的合伙协议，合伙企业的利润分配和亏损承担应按照合伙人实缴出资额的比例予以确认。截至本回复出具之日，潘讴东并未实缴对上海立艾的出资、亦未通过上海立艾向艾迪斯实缴出资，且已书面承诺其所持上海立艾的合伙份额均将用于实施艾迪斯的股权激励，不会向上海立艾实缴出资，不会参与上海立艾的利润分配。

因此，结合上述情况，潘讴东不存在通过上海立艾谋取艾迪斯的股东投资权益的行为；上海立艾取得艾迪斯的股权不构成与潘讴东共同投资艾迪斯。

（2）不违反《公司法》的原因

潘讴东前述行为不属于《公司法》第一百四十八条规定的“利用职务便利为自己或者他人谋取属于公司的商业机会，自营或者为他人经营与所任职公司同类

的业务”，潘讴东不存在违反其作为发行人实际控制人、董事的忠实义务的情形，故不存在违反《公司法》第一百四十八条规定的情形。

基于审慎性原则考虑并为进一步保护发行人及其他股东的权益，发行人于2021年7月27日召开2021年第四次临时股东大会，审议通过了关于确认设立子公司员工股权激励持股平台及相关事宜的议案，并确认了上海立艾对艾迪斯增资的相关事宜，潘讴东作为关联股东及其一致行动人王富杰、夏清梅、殷珊、杨兴林、额日贺、上海讴立、上海讴创进行了回避表决。

（四）艾迪斯的历史沿革，相关股东入股或退出的原因

1、艾迪斯历次股权变动

（1）2018年6月，艾迪斯设立

2018年4月24日，和元生物召开第一届董事会第十八次会议，审议通过了《关于投资设立子公司的议案》，同意设立艾迪斯。

2018年5月8日，烟台经济技术开发区市场监督管理局出具了《企业名称预先核准通知书》（（烟）登记私名预核字[2018]第009744号），预先核准公司名称为“烟台市和元艾迪斯生物医药科技有限公司”。

2018年5月30日，和元生物签署了《烟台市和元艾迪斯生物医药科技有限公司章程》，约定艾迪斯的注册资本为2,000万元，和元生物认缴出资2,000万元。

2018年6月6日，艾迪斯在烟台经济技术开发区市场监督管理局设立登记，烟台经济技术开发区市场监督管理局向艾迪斯核发了《营业执照》。

艾迪斯设立时的股东、出资额及出资比例情况如下：

序号	股东姓名/名称	出资额（万元）	出资比例
1	和元生物	2,000.00	100.00%
合计		**2,000.00**	**100.00%**

（2）2018年9月，艾迪斯增加注册资本至2,532万元

2018年8月31日，艾迪斯召开了股东会并作出决议，艾迪斯注册资本由2,000万元增至2,532万元，其中烟台业达认缴艾迪斯新增注册资本266万元、荣昌生物认缴艾迪斯新增注册资本266万元；通过艾迪斯新章程。

2018年9月18日，和元生物、艾迪斯与烟台业达、荣昌生物分别签署了《关

于烟台市和元艾迪斯生物医药科技有限公司之增资合同书》。

2018年9月25日，烟台经济技术开发区市场监督管理局核准了艾迪斯上述变更并向艾迪斯换发了《营业执照》。

上述变更完成后，艾迪斯的股东、出资额及出资比例情况如下：

序号	股东姓名/名称	出资额（万元）	出资比例
1	和元生物	2,000.00	79.00%
2	荣昌生物	266.00	10.50%
3	烟台业达	266.00	10.50%
合计		**2,532.00**	**100.00%**

（3）2019 年 5 月，和元生物转让艾迪斯股权至郑德先

2019年2月15日，和元生物与郑德先签署了《烟台市和元艾迪斯生物医药科技有限公司股权转让协议》，约定和元生物将其所持艾迪斯9.87%的股权（对应艾迪斯注册资本250万元）以250万元的转让价格转让给郑德先。

2019年2月18日，和元生物召开2019年第一次临时股东大会，审议通过了《关于公司向郑德先转让子公司和元艾迪斯部分股权暨关联交易的议案》。

2019年2月18日，艾迪斯召开了股东会并作出决议，同意和元生物将艾迪斯9.87%的股权转让给郑德先，其他股东放弃优先购买权；通过章程修正案。

2019年3月25日，烟台经济技术开发区市场监督管理局核准了艾迪斯上述变更。

上述变更完成后，艾迪斯的股东、出资额及出资比例情况如下：

序号	股东姓名/名称	出资额（万元）	出资比例
1	和元生物	1,750.00	69.11%
2	荣昌生物	266.00	10.51%
3	烟台业达	266.00	10.51%
4	郑德先	250.00	9.87%
合计		**2,532.00**	**100.00%**

（4）2019 年 12 月，艾迪斯增加注册资本至 3,061 万元

2019年3月25日，发行人召开第一届董事会第二十四次会议，审议通过了《关

于拟设立子公司股权激励持股平台的议案》，批准了艾迪斯设立员工股权激励持股平台上海立艾的相关事宜。

2019年9月26日，和元生物召开第二届董事会第三次会议，审议通过了《关于子公司引入战略投资人及增资的议案》，同意迈百瑞和上海立艾对艾迪斯进行增资。

2019年10月12日，艾迪斯召开了股东会并作出决议，公司注册资本由2,532万元增至3,061万元，其中迈百瑞认缴艾迪斯新增注册资本399万元、上海立艾认缴艾迪斯新增注册资本133万元；通过艾迪斯新章程。

2019年10月12日，和元生物和迈百瑞签署了《关于烟台市和元艾迪斯生物医药科技有限公司之增资合同书》。

2019年12月13日，烟台经济技术开发区行政审批服务局核准了艾迪斯上述变更并向艾迪斯换发了《营业执照》。

上述变更完成后，艾迪斯的股东、出资额及出资比例情况如下：

序号	股东姓名/名称	出资额（万元）	出资比例
1	和元生物	1,750.00	57.12%
2	荣昌生物	266.00	8.68%
3	烟台业达	266.00	8.68%
4	郑德先	250.00	8.16%
5	迈百瑞	399.00	13.02%
6	上海立艾	133.00	4.34%
合计		**3,064.00**	**100.00%**

（5）2020 年 5 月，和元生物转让艾迪斯股权至上海和迪

2020年5月25日，和元生物召开2020年第三次临时股东大会，审议通过了《关于公司转让子公司和元艾迪斯部分股权暨关联交易的议案》。

2020年5月26日，艾迪斯召开股东会并作出决议，同意和元生物将其所持艾迪斯39.94%的股权转让给上海和迪，其他股东放弃优先购买权；通过艾迪斯章程修正案。同日，和元生物与上海和迪签署了《烟台市和元艾迪斯生物医药科技有限公司股权转让协议》，约定和元生物将其所持艾迪斯39.94%的股权（对应艾迪

斯注册资本1223.6万元）以4,600万元的转让价格转让给上海和迪。

2020年6月30日，烟台经济技术开发区市场监督管理局核准了艾迪斯上述变更。

上述变更完成后，艾迪斯的股东、出资额及出资比例情况如下：

序号	股东姓名/名称	出资额（万元）	出资比例
1	上海和迪	1,223.60	39.94%
2	和元生物	526.40	17.18%
3	荣昌生物	266.00	8.68%
4	烟台业达	266.00	8.68%
5	郑德先	250.00	8.16%
6	迈百瑞	399.00	13.02%
7	上海立艾	133.00	4.34%
合计		**3,064.00**	**100.00%**

（6）2020 年 12 月，迈百瑞转让艾迪斯股权至上海和迪

2020年12月29日，艾迪斯召开了股东会并作出决议，同意迈百瑞将艾迪斯13.02%的股权转让给上海和迪，其他股东放弃优先购买权；通过艾迪斯章程修正案。

2020年12月29日，迈百瑞与上海和迪签署了《股权转让协议》，约定迈百瑞将其所持艾迪斯13.02%的股权（对应艾迪斯注册资本399万元）以1,530万元的转让价格转让给上海和迪。

2020年12月29日，烟台经济技术开发区市场监督管理局核准了艾迪斯上述变更。

上述变更完成后，艾迪斯的股东、出资额及出资比例情况如下：

序号	股东姓名/名称	出资额（万元）	出资比例
1	上海和迪	1,622.60	52.96%
2	和元生物	526.40	17.18%
3	荣昌生物	266.00	8.68%
4	烟台业达	266.00	8.68%
5	郑德先	250.00	8.16%

序号	股东姓名/名称	出资额（万元）	出资比例
6	上海立艾	133.00	4.34%
合计		**3,064.00**	**100.00%**

2、艾迪斯历史沿革中相关股东入股或退出的原因

截至本回复出具之日，艾迪斯历史沿革中相关股东入股或退出的原因如下表所示：

序号	时间	股权变动事项	股东入股/退出情况	股东变动原因
1	2018.9	艾迪斯增资至 2,532 万元	新增股东：荣昌生物、烟台业达	荣昌生物和烟台业达作为艾迪斯的战略投资方向艾迪斯进行增资
2	2019.5	发行人向郑德先转让艾迪斯 9.87%股权（对应艾迪斯注册资本 250 万元）	新增股东：郑德先	为稳定人才，发行人向郑德先转让艾迪斯股权作为股权激励
3	2019.12	艾迪斯增资至 3,061 万元	新增股东：上海立艾、迈百瑞	迈百瑞作为艾迪斯的战略投资方向艾迪斯进行增资 上海立艾作为艾迪斯员工持股平台认缴艾迪斯新增注册资本
4	2020.5	发行人向上海和迪转让艾迪斯 39.94%股权（对应艾迪斯注册资本 1,223.6 万元）	新增股东：上海和迪	发行人为专注从事基因治疗 CRO 和 CDMO 业务，实施 ADC 抗体偶联药物研发业务的独立运营计划，将其所持艾迪斯的控股权转移至上海和迪，上海和迪成为艾迪斯新股东
5	2020.12	迈百瑞向上海和迪转让艾迪斯 13.02%股权（对应艾迪斯注册资本 399 万元）	退出股东：迈百瑞	迈百瑞因其内部投资决策，退出对艾迪斯的投资

二、发行人律师核查：

（一）核查过程

就上述第（二）、（三）项事项，发行人律师执行了以下核查程序：

1、调阅艾迪斯自设立之日起至今的工商档案材料，核查上海立艾向艾迪斯增资、发行人向上海和迪转让艾迪斯股权的相关工商变更登记备案手续；

2、查阅艾迪斯的公司章程；

3、查阅发行人及艾迪斯审议上海立艾向艾迪斯增资之相关事宜的各自内部

决策文件，包括艾迪斯的董事会和股东会的会议资料、发行人的董事会和股东大会的会议资料；

4、查阅发行人及艾迪斯审议发行人向上海和迪转让艾迪斯股权之相关事宜的各自内部决策文件，包括艾迪斯的董事会和股东会的会议资料、发行人的董事会和股东大会的会议资料；

5、查阅上海立艾向艾迪斯增资时适用的《全国中小企业股份转让系统挂牌公司信息披露细则》（全国中小企业股份转让系统有限责任公司于2017年12月22日发布）、发行人对外投资决策制度；

6、调阅了上海立艾自设立之日起至今的工商档案材料，核查上海立艾的合伙人情况及潘讴东在上海立艾的实缴出资情况；

7、查阅了艾迪斯的股权激励计划及其出具的书面确认，并对潘讴东进行访谈，核查上海立艾的成立背景以及入股艾迪斯的原因。

（二）核查意见

经核查，发行人律师认为：

1、就上海立艾向艾迪斯增资之事宜，发行人已依据所适用的对外投资决策制度履行了必要的决策程序，根据《全国中小企业股份转让系统挂牌公司信息披露细则》（全国中小企业股份转让系统有限责任公司于2017年12月22日发布）的规定，发行人就前述事宜无需按照关联交易的方式进行审议和披露；

2、就发行人向上海和迪转让艾迪斯股权之事宜，发行人已履行了必要的决策程序，并且潘讴东作为关联股东及其一致行动人王富杰、夏清梅、殷珊、杨兴林、额日贺、上海讴立、上海讴创已进行了回避表决；

3、上海立艾取得艾迪斯的股权不构成公司与潘讴东共同投资艾迪斯；潘讴东前述行为不属于《公司法》第一百四十八条规定的“利用职务便利为自己或者他人谋取属于公司的商业机会，自营或者为他人经营与所任职公司同类的业务”，潘讴东不存在违反其作为发行人实际控制人、董事的忠实义务的情形，故不存在违反《公司法》第一百四十八条规定的情形；

4、发行人已分别于 2021 年 7 月 12 日、2021 年 7 月 27 日召开了第二届董事

会第二十次会议、2021 年第四次临时股东大会，对上海立艾对艾迪斯增资以及公司向上海和迪转让艾迪斯股权的相关事宜进行了确认；相关董事和股东在董事会、股东大会审议该等议案期间进行了回避表决，决策程序合法合规。

14.4 根据招股说明书，度元生物科技（上海）有限公司系发行人曾经的控股子公司，发行人于 2017 年 12 月转出其所持度元生物全部股权并于 2018 年 1 月完成工商变更备案手续。此外，上海度元企业投资管理中心系发行人股东。

请发行人说明：公司出售度元生物出售的原因，度元生物与上海度元之间的关系。

一、发行人说明：

（一）公司出售度元生物出售的原因，度元生物与上海度元之间的关系

1、公司出售度元生物的原因

度元生物系公司报告期前所控股的子公司。在公司出售度元生物前，度元生物主要从事生物医药试剂耗材、医疗设备等相关产品的销售业务，其经营效益不佳且持续亏损。鉴于度元生物的业务与公司当时的主营业务及业务发展方向存在较大差异，为更专注于从事基因治疗业务的CRO/CDMO服务，2017年12月，公司将其所持度元生物64%的股权（对应度元生物注册资本64万元）转让给度元生物其他股东雷霆、吕启旺，从而退出了对度元生物的投资。该次股权转让完成后，公司不再直接或间接持有度元生物任何股权。

2、度元生物与上海度元之间的关系

度元生物系发行人报告期外曾经的控股子公司。发行人已于2017年12月转出其所持度元生物全部股权。

上海度元系发行人法人股东。公司发展前期，为筹集业务发展所需资金，发行人向部分自然人股东发行股份。为加强对于该等自然人股东的管理，发行人协调前述股东设立上海度元，并通过其间接持有发行人股权至今。

综上，度元生物系发行人曾经控股子公司，上海度元为发行人法人股东，两者除名称相似之外，不存在其他股权关系或关联关系。

五、关于财务会计信息与管理层分析

问题 15：关于营业收入

15.1 招股说明书披露，报告期内，基因治疗 CRO 服务业务收入分别为 2,934.85 万元、3,608.52 万元、3,668.62 万元。基因治疗 CRO 服务业务包括基因治疗载体研制服务和基因功能研究服务。

请发行人说明：（1）报告期内，基因治疗载体研制服务、基因功能研究服务的前五大客户及销售收入实现情况；（2）报告期内，基因治疗载体研制服务合同完成数量，客单价在报告期内变化情况、原因及合理性；（3）报告期内，RNA 检测服务项目收入实现情况，RNA 检测服务的具体内容。

一、发行人说明：

（一）报告期内，基因治疗载体研制服务、基因功能研究服务的前五大客户及销售收入实现情况

报告期内，公司基因治疗载体研制服务、基因功能研究服务的前五大客户主要为院校、医院及科研机构，前五大客户销售占比对应业务的收入占比低，不存在对单一客户形成重大依赖的情形。受 CRO 客户的课题研究计划、进展、课题经费申请等因素影响，导致其对基因治疗 CRO 服务需求存在一定的波动，因此报告期内，公司基因治疗 CRO 服务前五大客户存在一定的变化。报告期内，基因治疗载体研制服务、基因治疗功能研究服务前五大客户具体情况如下：

1、报告期内，基因治疗载体研制服务前五大客户情况

单位：万元

年度	序号	客户名称	销售金额（不含税）	销售占比
2021 年 1-6 月	1	中国人民解放军空军军医大学	56.20	3.41%
	2	华中科技大学	51.28	3.11%
	3	上海诶斯生物科技有限公司	48.02	2.91%
	4	浙江大学	46.95	2.85%
	5	中山大学附属肿瘤医院	34.98	2.12%
	合计		237.43	14.39%
2020 年度	1	上海诶斯生物科技有限公司	102.27	3.90%
	2	中国科学院上海药物研究所	83.20	3.17%
	3	复旦大学	63.72	2.43%

年度	序号	客户名称	销售金额（不含税）	销售占比
2021年1-6月	1	中国人民解放军空军军医大学	56.20	3.41%
	2	华中科技大学	51.28	3.11%
	3	上海诺斯生物科技有限公司	48.02	2.91%
	4	浙江大学	46.95	2.85%
	5	中山大学附属肿瘤医院	34.98	2.12%
	合计		237.43	14.39%
	4	中国人民解放军第二军医大学	63.59	2.42%
	5	中国科学院上海营养与健康研究所	53.72	2.05%
	合计		366.50	13.96%
2019年度	1	中国科学院上海营养与健康研究所	83.26	3.15%
	2	复旦大学	78.76	2.98%
	3	上海东方肝胆外科医院	65.66	2.49%
	4	中山大学孙逸仙纪念医院	59.35	2.25%
	5	海军军医大学第一附属医院	56.27	2.13%
	合计		343.30	13.00%
2018年度	1	中国医科大学附属第一医院	171.82	6.94%
	2	中山大学附属肿瘤医院	88.11	3.56%
	3	华中科技大学	79.23	3.20%
	4	复旦大学	75.58	3.05%
	5	中国科学院上海营养与健康研究所	68.99	2.78%
	合计		483.73	19.53%

2、报告期内，基因功能研究服务前五大客户情况

单位：万元

年度	序号	客户名称	销售金额（不含税）	销售占比
2021年1-6月	1	江苏先声药业有限公司	34.88	4.74%
	2	杭州联川生物技术股份有限公司	28.19	3.83%
	3	广西医科大学	20.33	2.76%
	4	上海诺斯生物科技有限公司	20.30	2.76%
	5	上海医药集团股份有限公司	18.68	2.54%
	合计		122.39	16.61%
2020	1	江苏先声药业有限公司	62.61	6.00%

年度	序号	客户名称	销售金额（不含税）	销售占比
年度	2	上海医药集团股份有限公司	45.72	4.38%
	3	杭州联川生物技术股份有限公司	39.15	3.75%
	4	上海诶斯生物科技有限公司	35.13	3.37%
	5	深圳瀛晟生物医药有限公司	33.30	3.19%
	合计		**215.91**	**20.70%**
2019年度	1	陆军军医大学第一附属医院	66.96	6.92%
	2	中国科学院上海营养与健康研究所	46.82	4.84%
	3	德阳市人民医院	29.24	3.02%
	4	重庆医科大学	26.28	2.72%
	5	中日友好医院	26.15	2.70%
	合计		**195.44**	**20.20%**
2018年度	1	中国医科大学附属第一医院	21.33	4.66%
	2	武警总医院	17.92	3.92%
	3	中日友好医院	17.29	3.78%
	4	海军军医大学第一附属医院	13.97	3.05%
	5	中国医学科学院北京协和医院	13.43	2.94%
	合计		**83.95**	**18.35%**

（二）报告期内，基因治疗载体研制服务合同完成数量，客单价在报告期内变化情况、原因及合理性

报告期内，公司基因治疗载体研制服务完成合同数量、客单价变化情况如下：

项目	2021年1-6月	2020年度		2019年度		2018年度
	数量/金额	数量/金额	同比增幅	数量/金额	同比增幅	数量/金额
完成项目数量（个）	**2,338**	3,888	2.53%	3,792	22.56%	3,094
项目平均创收（万元）	**0.71**	0.68	-2.86%	0.70	-12.50%	0.80
客单价（万元/个）	**3.72**	5.37	-13.40%	6.20	-7.90%	6.73

注1：项目平均创收=收入/完成项目数量；
注2：客单价=基因治疗载体研制服务收入/客户数量。

报告期内，公司客单价变化趋势与项目平均创收变动趋势一致。

其中，2019年度客单价下降，主要系公司对于生产工艺、配方、操作流程等方面进行了优化和改进，自2019年起基因治疗载体研制服务项目成本有所下

降，在此前提下，公司适量主动下调服务定价以进一步拓展市场，项目平均创收下降，客单价亦随之下降。

2020 年度，公司客单价较 2019 年度下降 13.40%，主要系受新冠肺炎疫情影响，上半年各行各业开工时间推迟，导致客户全年总体研发进度放缓，平均单个客户完成项目数量减少，客单价亦随之下降。

2021 年 1-6 月，公司年化客单价约为 7.45 万元，较 2020 年度有所提高，主要系随着新冠疫情得到控制，科研院校、医院等客户的科研活动恢复正常，基因治疗载体研制服务需求增加所致。

（三）报告期内，RNA 检测服务项目收入实现情况，RNA 检测服务的具体内容

公司 RNA 检测服务主要包括：（1）基因表达的定量检测。借助数字 PCR 或者实时荧光定量 PCR，为基因功能研究者提供基因表达的绝对定量或相对定量检测，检测目的基因或上下游基因的表达情况，如 lncRNA、circRNA、microRNA、mRNA 等；（2）基因操作靶点的检测服务。通过合成 siRNA 小片段或构建 shRNA 质粒，将 siRNA 或质粒转染进细胞，采用实时荧光定量 PCR 或免疫印迹方法检测目的基因是否有干扰效果从而筛选出有效的靶点。

报告期内，公司RNA检测服务收入实现情况如下：

项目	2021 年 1-6 月	2020 年度	2019 年度	2018 年度
完成合同数量（个）	**100**	195	39	/
收入（万元）	**16.91**	31.04	5.53	/

RNA 检测服务系公司 2019 年度新拓展业务，因此，2018 年度未实现相关收入。

15.2 招股说明书披露，报告期内，基因治疗 CDMO 服务收入分别为 1,291.17 万元、2,483.02 万元、10,171.35 万元，主要为 IND-CMC 服务和临床 I&II 期生产服务收入在报告期内快速增加。

请发行人说明：（1）报告期内，IND-CMC 服务和临床 I&II 期生产服务收入对应的客户、项目及在手订单情况（包括但不限于客户名称、管线情况、合同金额、合同签订时间、服务提供周期等），相关研发管线在期后研发进展及与公

司合作情况；（2）IND-CMC 服务合同定价机制和方式，量化分析项目平均创收增加的原因；（3）IND-CMC 服务项目数量增加的原因，与公司 CRO 服务项目和行业申报数量变化趋势是否一致。

请发行人将 IND-CMC 服务、临床 I&II 期生产服务在报告期内确认收入的合同、收入确认计算表作为本次问询回复之附件提交。

一、发行人说明：

（一）报告期内，IND-CMC 服务和临床 I&II 期生产服务收入对应的客户、项目及在手订单情况（包括但不限于客户名称、管线情况、合同金额、合同签订时间、服务提供周期等），相关研发管线在期后研发进展及与公司合作情况

1、报告期，IND-CMC 服务收入情况

序号	客户名称	服务内容	项目进展
1	深圳市亦诺微医药科技有限公司	基因治疗 IND-CMC 服务	新药 1:客户已取得临床试验批件； 新药 2：客户正在开展临 II 期床试验
		基因治疗临床 I&II 期	
2	上海复诺健生物科技有限公司	基因治疗 IND-CMC 服务	项目正在执行
3	成都康华生物制品股份有限公司	基因治疗 IND-CMC 服务	项目正在执行
4	南京吉迈生物技术有限公司	基因治疗 IND-CMC 服务	客户调整研发管线，项目暂停
5	江苏万戎生物医药科技有限公司	基因治疗 IND-CMC 服务	项目正在执行
6	杭州功楚生物科技有限公司	基因治疗 IND-CMC 服务	项目正在执行
7	贵州中泽微环生物科技有限公司	基因治疗 IND-CMC 服务	客户调整研发管线，项目暂停
8	上海邦耀生物科技有限公司	基因治疗 IND-CMC 服务	客户调整研发管线，终止项目
9	南京北恒生物科技有限公司	基因治疗 IND-CMC 服务	公司 IND-CMC 已完成，客户准备 IND 申报
10	江苏康缘药业股份有限公司	基因治疗 IND-CMC 服务	项目正在执行
11	原启生物科技（上海）有限责任公司	基因治疗 IND-CMC 服务	项目正在执行
12	上海精缮生物科技有限责任公司	基因治疗 IND-CMC 服务	项目正在执行
13	上海元宋生物技术有限公司	基因治疗 IND-CMC 服务	项目正在执行

14	北京中因科技有限公司	基因治疗 IND-CMC 服务	项目正在执行
15	辉大（上海）生物科技有限公司	基因治疗 IND-CMC 服务	客户调整研发管线，终止项目
16	天士力创世杰（天津）生物制药有限公司	基因治疗 临床 I&II 期	项目正在执行
17	普米斯生物技术（珠海）有限公司	基因治疗 IND-CMC 服务	项目正在执行
18	广州百暨基因科技有限公司	基因治疗 IND-CMC 服务	项目正在执行
19	**上海隆耀生物科技有限公司**	**基因治疗 临床 I&II 期**	**项目正在执行**
20	**上海荣瑞医药科技有限公司**	**基因治疗 IND-CMC 服务**	**项目正在执行**
21	**苏州华毅亮健生物科技有限公司**	**基因治疗 IND-CMC 服务**	**项目正在执行**
22	**羿尊生物医药（浙江）有限公司**	**基因治疗 IND-CMC 服务**	**项目正在执行**

（二） IND-CMC 服务合同定价机制和方式，量化分析项目平均创收增加的原因

1、定价机制、方式及相关内部控制

（1）定价机制及方式

公司 IND-CMC 服务系根据服务内容、技术需求等采用里程碑定价方式，在综合考虑工艺开发难度、人员配置、研发周期、工作量、成本、研发风险、市场竞争等情况以及合理利润空间的基础上，由公司与客户共同协商确定。

（2）公司已建立健全合同定价相关内部流程及内部控制制度

根据市场、客户项目一般需求，公司生产部门制定 IND-CMC 服务各类服务项目的初步实施方案，并综合考虑工作量、成本及合理利润，由总经理、财务总监共同制定该类项目的合同指导价格（最低报价）。在此基础上，根据项目难度、竞争情况执行内部权限审批管理，具体流程和相关内控程序如下：

1）公司销售人员通过参加行业展会、技术交流会、主动拜访客户等方式，了解客户需求，并向其展示公司的服务内容、能力，以获取意向客户；

2）在获取意向客户后，销售人员、技术支持人员与意向客户进一步对接，了解其具体需求，为其制定项目技术方案；

3）根据项目技术方案，在考虑工艺开发难度、人员配置、研发周期、工作

量、研发风险、市场竞争等情况，并在公司合同指导价格和审批权限的基础上形成初步报价；公司销售人员根据初步方案及报价与客户进行合同洽谈；

4）销售人员与客户合同洽谈成功后，根据公司内部审批权限确定合同成交价格、签署合作协议。

2、量化分析项目平均创收增加的原因

报告期内，基因治疗 IND-CMC 服务项目平均创收如下：

项目	2021 年 1-6 月	2020 年度		2019 年度		2018 年度
	数量/金额	数量/金额	同比增幅	数量/金额	同比增幅	数量/金额
完成项目数量（个）	**3.48**	6.22	204.90%	2.04	60.63%	1.27
项目平均创收（万元）	**1,309.96**	1,268.07	28.97%	983.24	14.88%	855.87

注 1：项目当期履约完成度=执行项目当期确认收入金额/执行项目不含税合同金额。

注2：项目平均创收 = $\frac{\text{当期IND-CMC项目收入}}{\sum_{i=1}^{n}\frac{\text{执行i项目当期收入确认金额}}{\text{i项目不含税合同金额}}}$。

公司IND-CMC项目平均创收指标系以项目履约完成度为权重的执行项目平均合同金额，综合考虑了项目履约完成度、合同金额差异的影响。

其中，2019年度项目平均创收有所增加，主要系当期合同金额较小南京北恒生物科技有限公司履约完成度低，其他合同金额高的贵州中泽微环生物科技有限公司等当期履约完成高，从而带动当期项目平均创收的增加。

2020年度、**2021年1-6月**，随着工艺水平的提高、项目经验的积累，公司知名度、客户认可度、市场竞争力逐步提升，单个项目新签合同金额增加，当期正在执行IND-CMC服务项目平均合同金额增幅36.42%、**15.96%**，从而提高了项目平均创收。

（1）2018 年度、2019 年度，当期 IND-CMC 执行项目具体情况如下：

单位：万元

客户名称	合同金额（不含税）	2019 年度			2018 年度		
		履约完成度	履约完成度占比	项目平均创收贡献金额	履约完成度	履约完成度占比	项目平均创收贡献金额

客户名称	合同金额（不含税）	2019 年度			2018 年度		
		履约完成度	履约完成度占比	项目平均创收贡献金额	履约完成度	履约完成度占比	项目平均创收贡献金额
上海邦耀生物科技有限公司	811.32	-	-	-	0.93	73.38%	595.36
贵州中泽微环生物科技有限公司	981.13	0.61	29.84%	292.79	0.32	25.54%	250.62
杭州功楚生物科技有限公司	920.66	0.70	34.49%	317.52	0.01	1.07%	9.88
深圳市亦诺微医药科技有限公司	1,059.57	0.71	34.58%	366.40	-		
南京北恒生物科技有限公司	599.06	0.02	1.09%	6.53	-		
小计		**2.04**	**100.00%**	**983.24**	**1.27**	**100.00%**	**855.87**

注 1：履约完成度=当期确认收入/不含税合同金额；

注 2：履约完成度占比=项目当期履约完成度/当期所有项目履约完成度；

注 3：项目平均创收贡献金额=不含税合同金额*履约完成度占比。

注 4：深圳市亦诺微医药科技有限公司合同金额系 2020 年末签订金额，受合同金额变更影响，目前实际执行合同金额与 2020 年末金额存在小额差异。

（2）报告期内，当期执行项目平均合同金额变化情况如下：

单位：万元

项目	2021 年 1-6 月		2020 年度		2019 年度		2018 年度
	金额	同比增幅	金额	同比增幅	金额	同比增幅	金额
执行项目平均合同金额（不含税）	**1,408.10**	**15.96%**	1,214.29	36.42%	890.10	-1.58%	904.37

注1：执行项目平均合同金额系当期正在执行IND-CMC服务合同金额的算术平均值；

注2：2021年1-6月执行项目平均合同金额同比增幅系以2020年度为基数。

（三）IND-CMC 服务项目数量增加的原因，与公司 CRO 服务项目和行业申报数量变化趋势是否一致

1、IND-CMC 服务项目数量增加的原因

报告期内，公司 IND-CMC 服务项目数量增加主要系：（1）近年来，国内基因治疗领域步入快速发展阶段，基因治疗下游行业对 CDMO 服务需求持续增加，特别是 2020 年度迅速增长；（2）随着工艺水平的提高、项目经验的积累，公司知名度、客户认可度、市场竞争力逐步提升，承接的 IND-CMC 服务合同数量、金额增加；（3）报告期内，公司完成 9 号楼、8 号楼（一期）基因治疗 CDMO 服务平台的建设，进一步提高了公司 CDMO 服务能力，为 IND-CMC 服务提供产能支持。

2、与公司 CRO 服务项目和行业申报数量变化趋势是否一致

（1）公司 IND-CMC 服务项目数量与 CRO 服务项目数量无明显相关性

公司基因治疗 CRO 系为院校、科研机构提供实验室阶段的基因治疗载体研制服务、基因功能研究服务，助其开展基因治疗的先导性生命科学研究、药物靶点研究、药理药效研究等。

公司基因治疗 IND-CMC 系为基因治疗新药企业申请 IND 提供药学研究服务，具体包括载体工艺开发、放大及测试、多批次的 GMP 生产、稳定性研究等内容。

虽然基因治疗先导研究与生物医学基础研究关联紧密，且基因治疗药物早期发现、开发通常源于实验室阶段的研究。但是，鉴于新药研发的高度不确定性、周期长、研发投入高的特点，院校、科研院所和医疗机构主要的先导研究项目在最终转化为临床药物的过程中面临诸多不确定因素，包括技术层面的因素如药物靶点确证、成药性研究等，以及产业层面的因素如资金、技术或项目转移孵化的运作。

因此，从宏观来看，基因治疗 CRO 主要服务的基因治疗先导研究是基因治疗新药研发不可或缺的理论和技术基础，从长期上看亦是药物转化的来源，但从微观来看，公司基因治疗 CRO 服务的先导研究并不必然转化为公司现有客户 IND-CMC 服务的药物管线。

综上，基于基因治疗新药研发的特点以及两种业务在服务内容、客户结构、产业链环节上的差异等因素，从公司层面来说，现阶段提供的基因治疗 CRO 服务与基因治疗 IND-CMC 服务内容转化关联度较弱，项目数量亦无明显相关性。

（2）报告期内，公司 IND-CMC 服务项目数量与行业申报数量变化趋势一致

报告期内，公司 IND-CMC 服务项目数量呈上升趋势，与行业进入 I 期临床试验数量变化趋势一致。报告期内，公司 IND-CMC 服务项目数量增幅高于行业增幅，主要系随着近年来基因治疗行业的快速发展，公司承接的 IND-CMC 项目快速增加，因前期基数较低，导致报告期内增幅较高，但与行业变化趋势一致。

报告期内，公司 IND-CMC 执行项目数量与全球基因治疗新药进入临床 I 期

试验数量变化趋势如下：

单位：个

项目	2020 年度		2019 年度		2018 年度
	数量	同比增幅	数量	同比增幅	金额
IND-CMC 执行项目数量	19	280.00%	5	66.67%	3
全球基因治疗新药进入临床 I 期试验数量（每年新增）	424	10.70%	383	30.72%	293

注1：经查阅公开信息，未查询到基因治疗药物IND-CMC申报数量，以进入临床I期试验数量替代；

注2：全球基因治疗药物进入临床I期试验数量数据来自于clinicaltrials. gov，该数据以每年新增的临床I期试验首次披露时间进行统计。

（四）请发行人将 IND-CMC 服务、临床 I&II 期生产服务在报告期内确认收入的合同、收入确认计算表作为本次问询回复之附件提交。

公司已将 IND-CMC 服务、临床 I&II 期生产服务在报告期内确认收入的合同、收入确认计算表作为本次问询回复之附件提交。

15.3 招股书说明书披露，发行人基因治疗 CRO 服务、生物制剂、试剂及其他属于在某一时点履行的履约义务，公司在交付并经客户确认后确认收入；基因治疗 CDMO 业务属于在某一时段内履行的履约义务，按照履约进度确认收入，公司按照产出法即合同约定里程碑确认履约进度。

请发行人说明：（1）基因治疗 CRO 服务交付成果的表现形式、收入确认依据以及相关依据客户确认情况；（2）基因治疗 CDMO 合同关于里程碑的约定情况，里程碑约定与同行业公司是否可比，里程碑节点的确定是否具有相关的外部证据，报告期内的合同关于里程碑节点的确定是否具有一致性；（3）里程碑节点所确定的履约进度，履约进度与成本、合同约定收款节点、客户确认节点的匹配情况，关于履约进度的会计估计是否谨慎， 是否具有经济实质；（4）报告期内已完成交付的合同，公司按履约进度估计确认的收入、成本的准确性。

一、发行人说明：

（一）基因治疗 CRO 服务交付成果的表现形式、收入确认依据以及相关依据客户确认情况

公司基因治疗CRO服务交付的成果为根据合同约定交付的质粒、病毒等制剂

样品以及各类实验报告等。公司收入确认依据为交付确认单以及与技术成果交付相关的物流签收记录、实验报告邮件发送记录等。

报告期内，公司CRO服务收入确认依据的金额占比情况如下：

确认形式	2021 年 1-6 月	2020 年度	2019 年度	2018 年度
交付确认单	**98.73%**	95.10%	92.60%	88.35%
物流签收记录、邮件发送记录	**1.27%**	4.90%	7.40%	11.65%
小计	**100%**	**100%**	**100%**	**100%**

报告期内，公司基因治疗CRO服务收入确认依据以客户交付确认单为主，占比呈逐年上升趋势，**2021年1-6月**交付确认单收入确认比例已达**98.73%**。

报告期内，公司未取得客户交付确认单据收入占比低，且已建立健全收入确认相关内部控制制度，不存在销售相关内控缺失或管理混乱的情况。对于未取得客户交付确认单据，公司以物流签收记录、邮件发送记录作为收入确认依据，符合收入确认控制权转移的规定，具有合理性。

（1）公司基因治疗 CRO 服务系定制化研究服务，交付前就技术服务方案、重要实验数据及结果，持续与客户沟通、确认

公司基因治疗CRO服务系为客户提供定制化的基因治疗载体研制、功能研究服务。公司与客户的技术交流、沟通贯穿服务全过程，涵盖售前技术服务方案的设计、实验开展过程中的信息反馈以及交付客户之后的技术咨询、售后回访等。公司向客户交付技术成果前，相关实验方案、重要的实验数据等均已事先与客户沟通、确认，交付技术服务成果时虽未取得交付确认单，但是预期客户异议的可能性较低，相关经济利益很有可能流入。因此，公司在未取得客户交付确认单的情况下，通过快递、邮件发送向客户交付技术服务成果时，相关服务的控制权已实现转移。

（2）报告期内，公司不存在因未取得交付确认单与客户发生纠纷的情形

报告期内，公司不存在因未取得客户确认单而无法收回款项或者因此与客户发生纠纷的情形。

综上，报告期内，公司主要依据客户交付确认单确认收入。对于未取得客户交付确认单，结合公司基因治疗 CRO 服务的特点、业务开展流程、历史回款情

况等，公司以物流签收记录、邮件发送记录作为收入确认依据具有合理性，符合收入确认控制权转移的规定。

（二）基因治疗 CDMO 合同关于里程碑的约定情况，里程碑约定与同行业公司是否可比，里程碑节点的确定是否具有相关的外部证据，报告期内的合同关于里程碑节点的确定是否具有一致性

1、基因治疗 CDMO 合同关于里程碑的约定情况

公司根据服务内容、工序、预估成本等与客户协商确定工作里程碑，并在双方签订的合同中约定各个里程碑的服务内容及金额。报告期内，IND-CMC服务系公司基因治疗CDMO服务收入的最主要来源，以IND-CMC服务为例，该类业务里程碑通常包括建库、小试工艺开发、中试工艺开发、中试生产、GMP生产制备、稳定性研究、撰写申报材料等。不同客户会根据自身所需的服务内容、研究进度安排等，对上述里程碑进行拆分或合并。通常上述各个里程碑的服务内容如下：

里程碑	服务内容
建库	（1）细胞库 1）筛选最适细胞株；2）建立生产所需的细胞三级库：原代细胞库、主细胞库、工作细胞库；3）细胞库鉴定；4）细胞库传代稳定性研究。 （2）毒种库 1）建立生产所需的毒种三级库：原代毒种库、主毒种库、工作毒种库；3）毒株传代稳定性研究。
小试工艺开发	1）制定工艺开发策略和实施方案； 2）识别工艺关键操作参数，确定操作空间； 3）细胞培养技术确认和参数优化； 4）建立多步纯化工艺，满足质量要求，提高工艺纯化总收率； 5）工艺过程和产品相关杂质去除工艺开发； 6）筛选制剂处方； 7）制剂模拟稳定性实验； 8）完成质量检测方法工艺开发； 9）撰写小试工工艺开发报告，制定生产规模放大策略。
中试工艺开发及生产	1）中试工程批生产试运行，确认中试工艺； 2）制定中控样品质量标准； 3）制定终产品放行质量标准； 4）制定生产过程取样计划； 5）制备标定参比品； 6）完成生效工艺批记录。
GMP 生产制备	1）完成原材料、生产环境检检验并提供相关材料； 2）验证或者校验生产设备并提供相关材料； 3）根据合同约定，完成药品原液批次制备及灌装。

里程碑	服务内容
稳定性研究	1）根据合同、法规等要求，开展中间品、药品原液稳定性研究； 2）开展成品影响因素、加速稳定性和长期稳定性研究。
撰写申报材料	整理前期研究资料，按照注册申报要求撰写药学相关资料。

2、里程碑约定与同行业公司是否可比，里程碑节点的确定是否具有相关的外部证据，报告期内的合同关于里程碑节点的确定是否具有一致性

（1）公司里程碑的节点确定具有相关的外部证据

公司基因治疗CDMO里程碑节点系与客户协商确定。报告期内，公司基因治疗CDMO服务均与客户签订合同，并在合同中明确约定里程碑服务内容及金额，里程碑节点的确定具有对应的外部证据（双方签订的合同）。

（2）报告期内的合同关于里程碑节点的确定具有一致性

报告期内，公司里程碑节点系根据预估成本、工序等与客户协商确定，并在合同中明确约定，相关里程碑金额与预估成本相互匹配，里程碑的确定具有一致性。以基因治疗IND-CMC服务为例，报告期内公司相关合同的预估成本、里程碑约定进度相互匹配，具体情况如下：

阶段	预估成本	里程碑收入的确认进度
建库及工艺开发	20%~30%	10%~30%
中试生产	10%~20%	10%~20%
GMP 生产	40%~55%	30%~55%
注册申报资料撰写	5%~10%	10%~15%
稳定性研究	1%~5%	5%~10%

注：里程碑确认的收入进度系根据合同约定里程碑金额/合同金额测算所得，不同的合同约定有所差异，因此为区间数，下同。

（3）公司里程碑约定与同行业可比上市公司的可比性

经查阅公开信息，同行业可比上市公司博腾股份、凯莱英等未公开披露其与客户里程碑约定的相关节点及内容，因此无法进行比较分析。

经查阅近期上市或拟上市企业的公开信息披露，公司基因治疗CDMO服务的主要业务IND-CMC服务内容、流程与百诚医药、阳光诺和等公司仿制药临床前药学研究服务具有一定的相似性。

公司IND-CMC服务履约进度与其他可比公司百诚医药、阳光诺和类似业务

相关里程碑及履约进度比较分析如下：

基因治疗新药临床前药学研究（IND-CMC 服务）		仿制药临床前药学研究			
阶段	本公司（履约进度）	相似阶段	百诚医药	阳光诺和	美迪西
建库及工艺开发	10%~30%	实验室研究	35%	30%	62%
中试开发	10%~20%	中试放大	20%	20%	9%
GMP 生产	30%~55%	三批工艺验证	20%	20%	35%
注册申报资料撰写	10%~15%	注册申报取得受理通知书、生产批件	25%	30%	5%
稳定性研究	5%~10%				

注1：百诚医药、阳光诺和、美迪西按照固定节点、固定比例确定履约进度，并确认收入。

由上表对比分析，公司IND-CMC服务GMP生产服务里程碑履约进度高于仿制药临床前药学要研究的三批工艺验证，主要系公司GMP生产服务涉及在GMP车间进行多批次临床试验样品的生产，技术难度、材料、折旧摊销成本高，因此相应的里程碑金额、占比高。

综上所述，基因治疗IND-CMC服务与其他同行业其他上市或者拟上市公司类似业务里程碑节点的约定、履约进度相比不存在显著差异，具有合理性。

（三）里程碑节点所确定的履约进度，履约进度与成本、合同约定收款节点、客户确认节点的匹配情况，关于履约进度的会计估计是否谨慎， 是否具有经济实质

1、履约进度与成本、合同约定收款节点、客户确认节点相互匹配

报告期内，公司根据基因治疗CDMO服务内容、工序、预估成本等与客户协商确定里程碑，并在双方签订的合同明确里程碑服务内容及金额。

以公司基因治疗CDMO服务最主要的业务IND-CMC服务为例，报告期内以合同里程碑节点所确定的履约进度与预估成本、合同收款节点基本相互匹配，具体对比分析如下：

阶段	预估成本	收款占比	里程碑确认的收入进度
建库及工艺开发	20%~30%	20%~30%	10%~30%
中试生产	10%~20%	10%~20%	10%~20%

阶段	预估成本	收款占比	里程碑确认的收入进度
GMP 生产	40%~55%	30%~50%	30%~55%
注册申报资料撰写	5%~10%	5%~10%	10%~15%
稳定性研究	1%~5%	5%~10%	5%~10%

注：里程碑确认的收入进度系根据合同约定里程碑金额/合同金额测算所得。

2、公司履约进度的会计估计谨慎、具有经济实质

（1）合同约定里程碑作为履约进度会计估计的准确性

基因治疗CDMO服务合同所涉及的里程碑均系公司根据服务内容、工序、预估成本等因素后，通过商业谈判与客户协商确定，在签订的合同中明确各里程碑节点对应的服务内容及金额，该等里程碑的服务内容、交付要求等受合同条款约束，履约进度与预估成本、收款进度基本匹配，履约进度的会计估计准确。

（2）合同约定里程碑作为履约进度的合理性

公司依据CDMO服务合同约定里程碑向客户交付技术成果，并取得相应的确认文件，表明该里程碑的相关技术成果的控制权已转移至客户，故以合同约定里程碑作为履约进度客观、可验证，具有合理性。

综上所述，公司 CDMO 服务履约进度系公司与客户根据服务内容、预估成本、工序等因素双方协商确认，并在合同中进行明确约定，相关履约进度与预估成本、收款情况基本相互匹配，并取得客户的确认，履约进度的确认具有谨慎性、符合经济实质。

（四）报告期内已完成交付的合同，公司按履约进度估计确认的收入、成本的准确性

1、基因治疗 CDMO 服务项目按照履约进度估计确认收入、成本的相关内部控制制度

（1）收入核算的内部控制

1）项目经理管理、跟进服务项目进展，当项目进展达到合同约定程碑时，项目经理协调商务部将已完成相关成果资料或样品交付客户，在交付成果的同时，商务部复核里程碑的完成情况，制作交付确认单交由客户确认，并发起内部收入确认审批流程；

2）商务部收到客户交付确认单后，及时将交付确认单及内部收入确认审批单据交由财务部审核，财务部审核合同里程碑约定、客户交付确认单、发票、内部收入确认审批单据等，复核收入确认的准确性，审核无误后，及时登记入账；

3）月末，商务部、项目经理汇总项目计划执行进度情况提交财务部，财务部进一步核实和判断项目预计收入及成本情况，并对近期预计完成里程碑节点的项目进行重点关注。对于月末未达到里程碑节点的项目，财务部在按照项目对成本进行归集和核算后，对已经发生的成本预计能够得到补偿的，按照已经发生的成本金额确认收入。

（2）成本归集与分配相关的内部控制

公司已建立了完善的成本核算体系和健全的内部控制，以保证基础信息归集真实可靠、成本核算的准确完整，具体内控制度详见本回复“问题16.1”之“一、（三）结合服务流程，说明不同业务的合同成本核算方法及相关内部控制”。

综上，报告期内公司已建立健全基因治疗 CDMO 服务收入确认、成本核算相关内部控制度，并能够得到有效执行。

2、报告期内，已完成交付的前五大合同金额各期确认收入、成本情况

公司基因治疗CDMO服务按照合同约定里程碑确定履约进度，于交付技术成果时并取得客户确认后确认收入，当履约进度无法合理确定时，已发生成本预计能够得到补偿时，按照已发生成本确认收入；已经发生的成本预计不能得到补偿的，将已经发生的成本计入当期损益，不确认收入。报告期内，公司基因治疗CDMO服务严格按照收入确认政策执行，按照履约进度确认收入准确。

公司基因治疗CDMO服务系为客户定制化提供基因治疗新药的工艺开发、工艺放大、GMP生产制备等技术服务。虽然公司与客户协商确定各里程碑金额时已合理预估各里程碑的成本，但是在合同执行过程中仍受载体自身特点、工艺开发复杂度、物料及技术参数控制、交付周期等多种因素影响，各个工作里程碑实际发生成本发生与预估成本仍存在一定的差异，因此项目各个里程碑毛利率存在一定的波动，符合基因治疗CDMO服务定制化开发的特点以及项目的实际执行情况。

报告期期初，受前期工艺开发复杂、无可直接参考的开发经验等影响，公司

前期项目毛利率低、各里程碑毛利率亦存在波动。随着工艺方面研究投入、执行项目数量不断增加，公司积累了大量技术诀窍和开发经验，2020年度公司已完成交付合同毛利率高、各里程碑毛利率亦总体保持稳定，与公司实际发展状况相符。

报告期内，IND-CMC服务合同、临床I&II期生产服务已完成交付合同（即已完结）各期确认收入、成本情况如下：

单位：万元

客户	项目	项目总体毛利率	里程碑	里程碑金额（不含税）	2020 年度			2019 年度			2018 年度		
					收入	成本	毛利率	收入	成本	毛利率	收入	成本	毛利率
深圳市亦诺微医药科技有限公司	重组单纯疱疹病毒 IND 申报项目	43.77%	里程碑 1	94.34	94.34	59.62	36.81%	/	/	/	/	/	/
			里程碑 2	231.13	231.13	146.06	36.81%	/	/	/	/	/	/
			里程碑 3	235.85	235.85	124.12	47.38%	/	/	/	/	/	/
			里程碑 4	433.96	433.96	257.90	40.57%	/	/	/	/	/	/
			里程碑 5	136.79	136.79	56.71	58.54%	/	/	/	/	/	/
			里程碑 6	92.94	92.94	44.41	52.21%	/	/	/	/	/	/
		小计		**1,225.01**	**1,225.01**	**688.81**	**43.77%**	/	/	/	/	/	/
上海邦耀生物科技有限公司	IND 申报慢病毒制备	8.79%	里程碑 1	283.02	-	-	-	-	-	-	283.02	245.75	13.17%
			里程碑 2	235.85	-	-	-	-	-	-	235.85	185.08	21.53%
			里程碑 3	235.85				-			235.85	174.64	25.95%
			里程碑 4	56.60	56.60	2.36	95.83%	-	57.99	-	-	74.21	-
		小计		**811.32**	**56.60**	**2.36**	**95.83%**	**-**	**57.99**	**-**	**754.72**	**679.68**	**9.94%**

注 1：重组单纯疱疹病毒 IND 申报项目各里程碑毛利率高且总体保持稳定；

注 2：上海邦耀生物科技有限公司 IND 申报慢病毒制备项目于 2018 年度进入里程碑 4，但 2019 年度因客户项目调整而暂停推进，后经多次协商，双方于 2020 年 9 月签订补充协议，对公司已发生成本进行了部分补偿。2018 年末、2019 年末公司根据当时项目进展情况，预计该里程碑已发生成本无法收回，因此将已发生成本计入当期损益，不确认收入。

综上所述，结合公司基因治疗 CDMO 服务项目收入确认、成本核算相关内部控制、报告期已完成交付前五大合同按照履约进度收入确认、成本、毛利率情况，公司已完成交付合同按照履约进度确认收入、成本具有准确性，符合公司的实际经营状况。

15.4 招股书说明书披露，报告期内，发行人第四季度实现的销售收入占比约为 50%。请发行人说明：（1）报告期内，公司主要业务在第四季度各月及期后一季度各月的销售收入实现情况；（2）四季度各月确认的销售收入的回款周期，2020 年四季度实现的销售收入的期后回款情况；（3）公司销售收入的季节性分布是否符合行业惯例。

一、发行人说明：

（一）报告期内，公司主要业务在第四季度各月及期后一季度各月的销售收入实现情况

1、基因治疗 CRO 服务、生物制剂、试剂及其他

单位：万元

月份	2020 年度	2019 年度	2018 年度
第四季度收入实现情况			
10 月	372.68	446.87	432.65
11 月	670.10	492.13	524.54
12 月	568.54	453.28	322.81
小计	**1,611.33**	**1,392.29**	**1,280.00**
期后第一季实现收入情况			
1 月	362.13	270.25	244.63
2 月	268.00	134.34	120.76
3 月	438.31	154.40	290.77
小计	**1,068.43**	**558.99**	**656.15**

2、基因治疗 CDMO 服务

单位：万元

月份	2020 年度	2019 年度	2018 年度
第四季度收入实现情况			
10 月	1,001.95	452.25	61.93

月份	2020 年度	2019 年度	2018 年度
11 月	1,876.86	186.70	215.90
12 月	2,218.30	510.57	71.12
小计	**5,097.11**	**1,149.51**	**348.95**
期后第一季实现收入情况			
1 月	1,154.34	80.58	51.91
2 月	1,009.46	422.68	55.21
3 月	1,424.77	286.51	187.77
小计	**3,588.57**	**789.76**	**294.89**

（二）四季度各月确认的销售收入的回款周期，2020 年四季度实现的销售收入的期后回款情况

报告期内，公司第四季度实现的收入主要于6个月内回款，截至2021年6月30日回款状况均已达**99%**以上，总体回款状况良好。

2020年度第四季度实现的主营业务收入为6,708.43万元，截至**2021年8月20日**，回款金额为**6,649.12万元**，回款比例达**99.12%**，回款状况良好。

报告期内，公司主营业务收入四季度各月确认的销售收入回款周期情况如下：

单位：万元

项目	确认收入（不含税）	回款金额（不含税）			累计回款情况（不含税）	
		0-6 个月	6-12 个月	12 个月以上	累计回款金额	累计回款占比
2018 年度第四季度						
10 月	494.58	486.74	6.24	**1.18**	**494.16**	**99.91%**
11 月	740.45	721.19	17.02	**1.51**	**739.72**	**99.90%**
12 月	393.93	379.49	12.58	**1.79**	**393.86**	**99.98%**
小计	**1,628.95**	**1,587.42**	**35.84**	**4.48**	**1,627.74**	**99.93%**
2019 年度第四季度						
10 月	899.12	863.50	31.79	**1.10**	**896.39**	**99.70%**
11 月	678.82	660.80	14.63	**1.24**	**676.67**	**99.68%**
12 月	963.85	933.66	28.91	**0.91**	**963.48**	**99.96%**
小计	**2,541.80**	**2,457.96**	**75.33**	**3.25**	**2,536.54**	**99.79%**
2020 年度第四季度						
10 月	1,374.63	1,352.36	**13.53**	**-**	**1,365.89**	**99.36%**

项目	确认收入（不含税）	回款金额（不含税）			累计回款情况（不含税）	
		0-6 个月	6-12 个月	12 个月以上	累计回款金额	累计回款占比
11 月	2,546.97	2,509.69	14.28	-	2,523.97	99.10%
12 月	2,786.84	2,729.33	29.92	-	2,759.25	99.01%
小计	6,708.43	6,591.37	57.74	-	6,649.12	99.12%

注：12 个月以上的回款系截至 2021 年 8 月 20 日。

（三）公司销售收入的季节性分布是否符合行业惯例

1、公司 CRO 服务及其他业务季节性分布符合行业惯例

报告期内，公司基因治疗 CRO 服务及他业务各季度收入占比与同行业可比上市公司对比分析如下：

年度	时间	药明康德	金斯瑞	诺禾致源	泰坦科技	本公司
2021 年度	一季度	46.98%	100%	45.57%	44.42%	40.25%
	二季度	53.02%		54.43%	55.58%	59.75%
	三季度	/	/	/	/	/
	四季度	/	/	/	/	/
2020 年度	一季度	19.28%	42.49%	14.95%	14.58%	13.77%
	二季度	24.46%		24.33%	22.90%	19.53%
	三季度	27.72%	57.51%	24.76%	27.82%	27.01%
	四季度	28.55%		35.96%	34.70%	39.69%
2019 年度	一季度	21.52%	44.58%	13.82%	19.53%	17.26%
	二季度	24.28%		23.33%	25.99%	22.93%
	三季度	26.29%	55.42%	29.29%	23.97%	23.18%
	四季度	27.92%		33.57%	30.51%	36.63%
2018 年度	一季度	22.28%	48.57%	17.44%	19.19%	14.59%
	二季度	23.59%		20.87%	25.85%	20.91%
	三季度	26.13%	51.43%	24.35%	26.02%	22.45%
	四季度	28.01%		37.34%	28.95%	42.06%

注 1：金斯瑞系港股上市公司，收入主要来自于生命科学研究服务及产品（CRO），其未披露季度数据；

注 2：药明康德收入主要来自于 CRO 服务；

注 3：公司基因治疗 CRO 服务主要客户为院校、科研机构等，增加以院校、科研机构为主要客户的科创板上市公司诺禾致源、泰坦科技作为收入季节性波动分析的可比上市公司。

公司基因治疗 CRO 服务及其他主要客户为院校、科研机构等。受院校、科

研机构的需求习惯和付款制度影响，公司客户通常于上半年进行科研项目的设计及经费申请，其后进行项目实施，在下半年尤其是第四季度项目执行和结算较为密集，因此，公司下半年销售收入占比高，特别是第四季度。此外，第一季度叠加我国春季放假影响，客户研发进度放缓、服务需求下降，导致第一季度收入占比较低。

报告期内，公司基因治疗 CRO 服务及其他收入季节性波动明显于同行业可比上市公司药明康德、金斯瑞，主要系药明康德、金斯瑞 CRO 服务以企业客户为主，CRO 收入的实现受季节性影响相对较弱。

科创板上市公司诺禾致源、泰坦科技主要为院校、科研机构提等供测序服务、科研试剂等科研服务和耗材，与公司客户结构较为相近。报告期内，公司 CRO 及其他收入的季节性波动情况与客户结构相近的诺禾致源、泰坦科技基本一致，符合行业惯例。

2、报告期内，公司基因治疗 CDMO 服务季节性波动分析

报告期内，公司 CDMO 服务各季度收入占比与同行业可比上市公司对比分析如下：

年度	时间	博腾股份	凯莱英	药明生物	本公司
2021 年度	**一季度**	**43.23%**	**44.15%**	**100.00%**	**49.67%**
	二季度	**56.77%**	**55.85%**		**50.33%**
	三季度	**/**	**/**	**/**	**/**
	四季度	**/**	**/**	**/**	**/**
2020 年度	一季度	18.85%	15.10%	34.64%	7.76%
	二季度	25.81%	25.10%		20.58%
	三季度	27.16%	25.94%	65.36%	21.54%
	四季度	28.18%	33.87%		50.11%
2019 年度	一季度	16.28%	19.37%	40.34%	11.88%
	二季度	23.98%	25.06%		28.32%
	三季度	29.46%	26.40%	59.66%	13.51%
	四季度	30.28%	29.17%		46.29%
2018 年度	一季度	17.92%	19.82%	41.60%	7.53%
	二季度	25.12%	21.47%		38.65%

年度	时间	博腾股份	凯莱英	药明生物	本公司
	三季度	27.57%	24.38%	58.40%	26.79%
	四季度	29.39%	34.33%		27.03%

注：药明生物系港股上市公司，未披露季度数据。

报告期内，公司基因治疗 CDMO 服务收入季节性波动总体趋势与同行业可比上市公司博腾股份、凯莱英相似。

与同行业可比上市公司博腾股份、凯莱英相比，公司收入各季度波动更为明显主要系：

（1）受业务细分领域、收入结构差异所致

可比上市公司博腾股份、凯莱英 CDMO 服务细分领域为小分子化学药及原料药，所处细分行业已发展多年，市场相对成熟，其临床阶段及商业化阶段生产服务收入占比高。临床阶段及商业化阶段以多批次生产服务为主，受季节性的影响相对弱。

公司 CDMO 服务收入所处细分领域为基因治疗，系全球新兴领域，行业处于起步阶段。公司亦刚进入基因治疗 CDMO 服务行业，报告期内业务规模小，收入主要来自于按照里程碑确认收入的临床前药学研究服务，各个季度收入的实现受合同签订时间、合同执行周期、单个项目的研发进度及客户的确认等影响大。

报告期内，公司与同行业可比上市公司 CDMO 服务收入结构情况如下：

项目	2020 年度		2019 年度		2018 年度	
	临床前阶段收入占比	临床及商业化阶段收入占比	临床前阶段收入占比	临床及商业化阶段收入占比	临床前阶段收入占比	临床及商业化阶段收入占比
博腾股份	25.88%	74.12%	32.36%	67.64%	28.04%	71.96%
凯莱英	9.85%	90.15%	9.58%	90.42%	11.03%	88.97%
药明生物	50.68%	49.32%	45.66%	54.34%	57.25%	42.75%
和元生物	88.57%	11.43%	100.00%	-	100.00%	-

注：凯莱英未具体披露其临床前阶段收入情况，以其披露的技术服务替代。

（2）受公司基因治疗 CDMO 服务平台投入时间影响

报告期内，公司基因治疗 CDMO 服务收入主要来自于 IND-CMC 服务。GMP 生产服务系公司基因治疗 IND-CMC 服务合同的重要里程碑，该里程碑金额占合

同金额比重约 30%-50%。受 9 号楼、8 号楼（一期）基因治疗服务平台投入使用的时间、执行合同商业化进程等因素影响，2019 年度、2020 年度，第四季度 GMP 生产服务里程碑的交付数量、金额占比高，具体情况如下：

项目	2020 年度第四季	2019 年度第四季度	2018 年度第四季度
GMP 生产服务里程碑完成数量	13	5	-
完成 GMP 生产服务里程碑收入（万元）	2,622.10	839.62	-
占第四季度收入比重	50.44%	73.04%	-

注：GMP 生产服务里程碑通常涉及三批次临床试验样品生产，三批次临床试验样品的交付及里程碑制定根据双方商业谈判而定，因此 GMP 生产服务环节存在设定 1-3 个里程碑的情况。

2019 年上半年，公司 9 号楼基因治疗 CDMO 服务平台投入使用，投产初期服务平台因设施磨合、项目商业化进程等因素影响，产能尚未能完全释放，下半年随着项目的持续推进，进入 GMP 生产服务里程碑数量增加，导致第四季收入占比提高。

2020 年度下半年以来，基因治疗行业迎来快速增长，公司 CDMO 服务新签合同金额达 2.19 亿元，此外 8 号楼（一期）基因治疗服务平台于 7 月份投入使用增加 GMP 生产服务产能，因此，2020 年度第四季度完成 GMP 生产服务里程碑的数量、收入确认增加。

2019 年度、2020 年度公司虽然第四季度收入占比高，但不存在提前确认收入的情形。公司基因治疗 CDMO 服务按照合同约定里程碑向客户交付技术成果，并取得客户确认的文件。因此，公司收入确认的时点明确，且均有客观的外部证据，不存在提前确认收入的情形。

综上所述，报告期内，受业务细分领域、收入结构差异、公司基因治疗 CDMO 服务平台投入使用时间等因素影响，导致公司收入的季度性波动情况明显于同行业可比上市公司，但是公司收入的季节性波动符合公司实际经营状况，具有合理性。

15.5 请保荐机构、申报会计师说明针对报告期内销售收入真实、准确、完整，收入确认的截止性测试的核查结论、核查比例及核查证据。

请保荐机构、申报会计师针对 2020 年度所实现销售收入的回款情况进行专

项核查，对于回款异常的合同说明原因及核查结论。

请保荐机构结合下游行业在报告期内的变化情况对发行人销售收入快速增加的合理性进行验证，说明核查结论及核查依据。

一、保荐机构、申报会计师核查

（一）针对报告期内销售收入真实、准确、完整，收入确认的截止性测试的核查结论、核查比例及核查证据

1、核查过程

保荐机构、申报会计师执行了以下核查程序：

（1）了解与收入确认相关的关键内部控制，评价这些控制的设计，确定其是否得到执行，并测试相关内部控制的运行有效性；

（2）访谈公司财务负责人，了解公司各项业务模式、业务流程、主要合同条款，查阅新旧收入准则中有关收入确认的判断标准，分析公司具体收入确认政策的合理性；

（3）检查主要的销售合同，了解主要合同条款或条件，评价收入确认方法是否适当；

（4）对营业收入及毛利率按项目等实施分析程序，识别是否存在重大或异常波动，并查明波动原因；

（5）对公司主要客户进行实地走访和远程视频询问，了解客户与公司开展合作的过程、业务规模、采购服务的具体情况、与公司是否存在关联关系等，判断交易的真实性。现场访谈、远程视频询问的情况如下：

单位：万元

项 目	2021 年 1-6 月	2020 年度	2019 年度	2018 年度
现场访谈、远程视频询问覆盖营业收入金额	**6,866.52**	10,872.48	4,165.11	2,690.45
营业收入	**9,901.73**	14,276.91	6,291.45	4,420.97
占营业收入比（%）	**69.35**	76.15	66.20	60.86

报告期内，对主要客户通过现场走访、远程视频询问覆盖营业收入的比例分

别为60.86%、66.20%、76.15%及**69.35%**，访谈获取的核查结果与公司情况不存在重大差异；

（6）结合应收账款函证，以抽样方式向主要客户函证销售额。客户函证情况如下：

单位：万元

项目	2021 年 1-6 月	2020 年度	2019 年度	2018 年度
营业收入	**9,901.73**	14,276.91	6,291.45	4,420.97
发函金额	**7,529.41**	11,369.61	4,560.40	3,075.34
发函比例（%）	**76.04**	79.64	72.49	69.56
回函确认金额	**7,064.73**	11,046.94	3,467.61	2,340.39
回函确认比例（%）	**93.83**	97.16	76.04	76.10
回函确认金额占营业收入比例（%）	**71.35**	77.38	55.12	52.94
替代测试确认金额	**464.68**	322.67	1,092.79	734.95
回函、替代测试确认金额占发函金额比例（%）	**100.00**	100.00	100.00	100.00

报告期内，除个别客户因双方入账时间等差异导致回函不符外（经调节后相符），公司绝大部分回函相符，并对未回函部分执行了替代程序，通过查验相关合同或订单、发票、确认单以及期后回款等方式进行复核，公司收入金额可以确认；

（7）查询主要客户、特殊情形客户的工商信息，确认客户与公司是否存在关联关系，是否存在名称相似、工商登记资料异常、注册地址相近、成立时间较短的异常情况；了解客户的规模、主要经营情况等是否与公司的销售规模相匹配；取得公司主要客户出具的无关联关系确认函，确认与公司是否存在关联关系；

（8）获取公司销售明细，以抽样方式检查与收入确认相关的支持性文件，包括销售合同或订单、销售发票、确认单、回款情况等，以核查收入的真实性、完整性和准确性；

（9）针对收入确认的截止性测试，我们对2018年第四季度、2019年第一季度、2019年第四季度、2020年第一季度、2020年第四季度、2021年第一季度、**2021**

年7月、8月的所有收入凭证查验其销售发票开票日期、客户确认单日期，结合期后回款情况判断公司收入是否被记录于恰当的期间；

（10）获取公司、董事、监事、高级管理人员等银行流水并进行核对，关注其与主要客户是否存在异常资金往来；

（11）检查与营业收入相关的信息是否已在财务报表中作出恰当列报。

2、核查意见

经核查，保荐机构、申报会计师认为：

报告期内，公司已建立健全销售与收款相关内部控制制度，并能够得到有效执行，销售收入真实、准确、完整，收入确认的截止性准确。

（二）针对 2020 年度所实现销售收入的回款情况进行专项核查，对于回款异常的合同说明原因及核查结论

1、核查过程

保荐机构、申报会计师执行了以下核查程序：

（1）获取公司应收账款期后回款明细账，查验客户期后回款银行进账单，核对回款方与客户名称、记账金额与银行回款金额是否一致等；

（2）获取公司的销售合同和银行流水，了解公司与客户约定的收款条款，与回款明细表的回款情况进行核对，核实是否存在提前收款、滞后回款、期后退款至客户等异常情况，并就回款情况向客户发函询证，针对2020年度的核查情况具体如下；

项目	金额（万元）
2020 年度营业收入（含税）	15,133.53
回款核查确认金额	13,479.22
回款函证确认金额	12,678.32
核查金额确认占比	90.34%
函证金额确认占比	79.10%

（3）统计第三方回款明细表，获取并查阅与第三方回款相关的原始凭证，包括销售订单、发票、确认单、银行回款单等，核查涉及第三方回款交易的真实

性；

（4）核查客户出具的委托付款确认函、向主要第三方回款客户发放函证、访谈，了解委托第三方付款的原因与合理性，核查客户与公司交易活动的真实性；

（5）获取公司实际控制人、董监高等个人情况调查表，结合公司关联方清单，通过国家企业信用信息公示系统查询第三方回款的支付方工商信息，检查第三方回款的支付方与公司是否存在关联关系；

（6）获取公司、董事、监事、高级管理人员等银行流水并进行核对，关注其与主要客户是否存在异常资金往来。

2、核查意见

经核查，保荐机构、申报会计师认为：

（1）报告期内，公司存在业务人员代收货款再转账至公司的情形。公司的基因治疗 CRO 服务及生物制剂、试剂及其他业务存在少量客户出于付款的便捷性将货款直接支付给公司业务人员，再由业务人员转账、现金缴纳至公司或转账至个人卡的情形。2020 年度公司业务人员代收货款金额为 23.33 万元，占营业收入的比重为 0.16%，金额小、占比低。公司业务人员代收货款系为保证货款回收的及时性，不影响财务核算的真实、准确性。针对上述业务人员代收货款的不规范行为，公司已进行了积极整改，进一步完善销售收款相关的内部控制制度，禁止业务人员个人代收货款的行为；

（2）公司存在第三方回款的情形。2020 年度，公司第三方回款金额为 87.08 万元，占营业收入的比重为 0.61%，第三方回款金额较小、占比较低。公司第三方回款主要系少量客户出于业务的开展以及支付的便捷性考虑，存在科研者代为支付款项或者委托其关联方等代为支付款项的情形；

（3）除上述情形外，公司 2020 年度所实现销售收入的回款情况较好，不存在其他异常情形。

二、保荐机构核查

（一）结合下游行业在报告期内的变化情况对发行人销售收入快速增加的合理性进行验证，说明核查结论及核查依据

1、核查过程

保荐机构执行了以下核查程序：

（1）查阅报告期内基因治疗行业政策变化、市场规模的变化情况，结合公司基因治疗CDMO服务销售收入增长情况，复核销售收入快速增加的合理性；

（2）查阅报告期内基因治疗行业IND申报数量的变化情况，分析与公司收入增长是否匹配；

（3）访谈发行人总经理，了解公司销售收入快速增加的原因，是否符合行业发展趋势；

（4）结合应收账款函证，向主要客户函证销售额，复核收入确认的真实性、准确性；

（5）对主要客户进行实地走访、远程视频，了解双方交易背景、交易流程、货款结算等内容。

2、核查意见

经核查，保荐机构认为：

近年来，国内基因治疗领域步入快速发展阶段，基因治疗下游行业对CDMO服务需求持续增加；公司提前布局CDMO服务平台，充分发挥战略先发优势，市场竞争力不断提升，获取的基因治疗CDMO服务合同数量、金额不断增加，因此，销售收入不断增加，符合行业的变化趋势、公司的实际经营状况，具有合理性。

问题 16：关于营业成本和毛利率

16.1 招股说明书披露，报告期内，发行人主营业务成本分别为 2,228.43 万元、3,839.92 万元、5,953.80 万元。

请发行人说明：（1）报告期内，公司具体业务类别的成本中付现成本和非付现成本，其中设备折旧摊销费用占成本的比例；（2）报告期内，公司设备折旧摊销费用与固定资产投资的匹配情况；（3）结合服务流程，说明不同业务的合同成本核算方法及相关内部控制。

请保荐机构、申报会计师结合公司的服务流程说明针对营业成本核算的真实、

准确、完整的核查结论及核查依据。

一、发行人说明：

（一）报告期内，公司具体业务类别的成本中付现成本和非付现成本，其中设备折旧摊销费用占成本的比例

报告期内，公司主营业务成本的非付现成本均为设备折旧、长期待摊费用摊销，各业务类别付现成本及非付现成本构成情况如下：

单位：万元

项目	成本要素	2021 年 1-6 月		2020 年度		2019 年度		2018 年度	
		金额	占比	金额	占比	金额	占比	金额	占比
基因治疗 CRO 服务	付现成本	822.05	92.80%	1,234.67	91.69%	1,119.16	91.12%	1,072.87	91.17%
	非付现成本	63.74	7.20%	111.86	8.31%	109.10	8.88%	103.97	8.83%
	小计	885.79	100.00%	1,346.53	100.00%	1,228.26	100.00%	1,176.84	100.00%
基因治疗 CDMO 服务	付现成本	3,622.77	86.88%	3,595.45	80.26%	2,018.22	78.82%	893.77	88.29%
	非付现成本	547.26	13.12%	884.23	19.74%	542.31	21.18%	118.55	11.71%
	小计	4,170.04	100.00%	4,479.68	100.00%	2,560.53	100.00%	1,012.32	100.00%
生物制剂、试剂及其他	付现成本	88.61	97.91%	122.48	96.00%	47.04	91.98%	35.40	90.16%
	非付现成本	1.89	2.09%	5.10	4.00%	4.10	8.02%	3.87	9.84%
	小计	90.50	100.00%	127.58	100.00%	51.14	100.00%	39.27	100.00%

报告期内，公司基因治疗 CRO 服务非付现成本金额、占比总体保持稳定，主要系报告期初公司 CRO 服务平台已搭建完成，每年只有少部分生产实验设备更新，因此，总体非付现成本保持稳定。

报告期内，基因治疗 CDMO 服务非付现成本占比呈先上升后下降趋势，主要系：（1）2019 年度公司 9 号楼基因治疗 CDMO 服务平台完成建设并投入使用，相关设备、装修工程投入金额较大，同时新增产能由于设施磨合、项目规模及进度等因素尚未能全部转化为收入贡献，因此折旧摊销金额大、占比高；（2）2020 年度、2021 年 1-6 月随着产能的释放、在执行项目数量的增加，规模效益显现，因此折旧摊销占比下降。

（二）报告期内，公司设备折旧摊销费用与固定资产投资的匹配情况

报告期内，公司折旧摊销费用与固定资产投资相互匹配，具体情况如下：

单位：万元

项目	2021年1-6月/2021年6月末	2020年度/末	2019年度/末	2018年度/末
固定资产、长期待摊费用期末原值	**16,709.46**	14,957.19	12,818.44	4,487.98
当期新增固定资产、长期待摊费用原值	**1,778.10**	2,159.22	8,330.46	647.26
当期计提设备折旧摊销费用	**813.11**	1,431.95	1,069.49	499.23
其中：计入生产成本的折旧摊销	**623.33**	1,111.63	744.99	247.45
当期计提设备折旧摊销占比	**4.87%**	9.57%	8.34%	11.12%
计入生产成本折旧摊销占比	**76.66%**	77.63%	69.66%	49.57%

注1：计入生产成本的折旧摊销与主营业务成本的非付现成本存在差异，系期初期末在产品/合同履约成本、半成品结转差异所致；

注2：当期计提设备折旧摊销占比=当期计提设备折旧摊销费用/固定资产、长期待摊费用期末原值；

注3：计入生产成本折旧摊销占比=计入生产成本折旧摊销/当期计提设备折旧摊销费用；

注4：基于数据的可比性，上述折旧、摊销的测算以及原值未考虑新租赁准则确认的使用权资产及摊销。

报告期内，公司设备折旧摊销费用计提金额绝对值随长期资产原值增加而增加，设备折旧摊销费用与当期期末相关资产的原值比重基本保持稳定，其中2019年度、2020年度、**2021年1-6月（年化折旧摊销计提占比为9.74%）**当期计提设备折旧摊销占比较2018年度略低，主要系2019年4月、2020年7月、**2021年6月**公司新建的基因治疗CDMO服务平台投入使用，当年对应折旧摊销费用仅在达到预计可使用状态后计提，而非全年计提所致。

报告期内，公司计入生产成本的折旧摊销金额占比呈上升趋势，主要系报告期内公司新增的9号楼、8号楼基因治疗CDMO服务平台等固定资产、长期待摊费用，服务于公司基因治疗CDMO服务业务，相关折旧摊销计入生产成本。

综上所述，报告期内，公司设备折旧摊销计提金额、计入生产成本折旧摊销金额逐年上升，符合公司的实际情况，与固定资产、长期待摊费用的投资匹配。

（三）结合服务流程，说明不同业务的合同成本核算方法及相关内部控制

公司生产活动由销售部门发起、生产部门编制生产任务计划，经内部审批后确定生产项目编号，由生产部门主导生产项目的开展。公司生产部门主要包括

GMP 生产部、科研生产部等，分别服务于基因治疗 CDMO 服务、基因治疗 CRO 服务等，独立进行成本核算。此外，各生产部门依据业务环节下设多个生产平台及辅助平台，共同完成生产服务。具体平台情况如下：

业务类别	生产部门	平台	座落
基因治疗 CDMO 服务	GMP 生产部等	建库、GMP 质粒、GMP 病毒、灌装等生产平台及辅助平台	8 号楼、9 号楼
基因治疗 CRO 服务	科研生产部等	科研病毒、科研细胞、分子、检测等生产平台及辅助平台	19 号楼

报告期内，公司基因治疗 CRO 服务、CDMO 服务成本核算方法一致，均按平台归集、分项目独立核算。公司以项目为核算单位，月末按照平台归集各项成本，其中，直接归属于项目的成本直接计入项目成本，间接成本按照项目工时占比分摊至各项目。具体核算过程及相关内部控制如下：

项目	成本归集与分摊方法	具体计算过程	相关内部控制
直接材料	各平台依据需求填写领料单，根据实际领用量计入平台当月的生产领用数量，直接归属于项目的原材料，直接计入项目成本；对于通用原材料，月末依据项目工时占比分摊至各项目。	项目直接材料：直接计入相关项目； 项目通用原材料：平台当月领用的全部通用原材料*（该项目平台当月的工时/平台当月的全部工时）	（1）各平台依据需求填写领料单（直接归属项目材料注明项目编号），经部门负责人审批后，向仓库领用原材料。 （2）每月各平台统计项目工时，经部门负责人、人力资源部负责人审批后，传递至财务部审核。 （3）人力资源部根据公司薪酬制度及考勤记录按月编制工资表，经总经理审批后由财务部支付。 （4）行政部统计、核实各平台租赁面积，并传递至财务部审核。 （5）月末，财务部核实平台归集的各项人工、材料费用、制造费用，并按照项目工时占比分摊至各项目。
直接人工	报告期内，公司每月汇总统计平台员工的项目工时表，按照项目工时占比将平台当月的薪酬分摊至各项目。	项目直接人工=平台当月的薪酬发生额*（该项目平台当月的工时/平台当月的全部工时）	
制造费用	（1）平台房屋租赁、物业等费用 公司根据平台面积占比将生产部门的房屋租赁费、物业费、摊销等分摊至各平台。 （2）其他间接费用 平台发生的其他间接费用，如设备折旧、设备维修费用等，直接按照平台归集。 （3）辅助平台发生的费用 辅助平台系为生产平台提供辅助服务的工作平台。公司将辅助平台归集的各项费用包括辅助人员薪酬、辅助平台的折旧摊销等，按照辅助平台所服务的生产平台工时占比分摊至各生产平台。	（1）可直接归属于生产平台的制造费用归集与分配 1）房屋租赁、物业费、长期待摊费用摊销（A） 平台的房屋租赁费、物业、摊销费用=当月费用发生额、摊销额*（平台面积/总租赁面积） 2）其他可直接归属于平台的间接费用（B）于发生时直接计入各平台，如设备折旧等。 （2）辅助平台发生费用 辅助平台按照上述原则归集辅助平台的人工、材料、间接费用。 各生产平台应分摊的辅助平	

项目	成本归集与分摊方法	具体计算过程	相关内部控制
	月末，公司将各生产平台归集的各项制造费用，按照项目工时占比分摊至各项目。	台费用（C）=辅助平台当月成本费用发生额*（生产平台工时/各生产平台总工时） （3）将上述按照生产平台归集的各项制造费用（A+B+C）按照项目工时占比分摊至各项目。即：项目制造费用=平台当月的制造费用发生额*（项目平台当月的工时/平台当月的全部工时）	

综上所述，公司不同业务成本核算方法一致，均按照平台归集、分项目进行成本核算，核算方法符合公司的实际状况，并已建立健全相关内部控制制度。

二、保荐机构、申报会计师核查：

（一）结合公司的服务流程说明针对营业成本核算的真实、准确、完整的核查结论及核查依据

1、核查过程

保荐机构、申报会计师执行了以下核查程序：

（1）了解与存货管理相关的关键内部控制，评价这些控制的设计是否健全，并测试相关内部控制的运行有效性；

（2）了解成本归集、核算方法，检查成本核算内容和方法是否符合企业会计准则规定，是否符合实际经营情况，是否一贯执行；

（3）了解折旧及摊销成本所对应长期资产的应用场景，检查归集及分摊是否合理，对折旧摊销成本进行测算；

（4）检查工时记录表、人工费用分摊表，复核人工费用分摊的准确性；

（5）对报告期各期的采购执行细节测试，检查采购合同、入库单、采购发票、银行付款单据等支持性文件；

（6）抽查材料发出及领用的原始凭证，检查材料出库单的签发是否经过授权，是否正确及时入账；

（7）报告期期末，实地参与发行人盘点工作，实施存货监盘程序；

（8）结合应付职工薪酬的检查，抽查人工费用会计记录及会计处理是否正确；

（9）抽查报告期内成本中的费用凭证，进行截止性测试，以确定成本中的其他费用被记录在正确的会计期间。

2、核查意见

经核查，保荐机构、申报会计师认为：

（1）报告期内，公司的营业成本核算的真实、准确、完整，符合实际经营情况及会计准则的相关要求；

（2）报告期内，公司成本核算内部控制有效，能够保证公司成本核算真实、完整、准确。

16.2 招股说明书披露，报告期内，基因治疗 CRO 服务的毛利占比分别为 83.47%、97.38%、28.05%；基因治疗 CDMO 服务的毛利占比分别为 13.24%、-3.17%、68.76%。其中基因治疗 CRO 服务的毛利率分别为 59.90%、65.96%、63.30%；基因治疗 CDMO 服务的毛利率分别为 21.60%、-3.12%、55.96%。

请发行人说明：（1）报告期内，公司毛利贡献结构变化的原因，公司业务发展重心及未来毛利贡献是否将主要来自 CDMO 业务，CDMO 业务收入和毛利率保持在较高水平的业务基础；（2）基因治疗 CRO 业务毛利率水平与同行业公司比较情况，差异的原因及合理性；（3）报告期内，新药 Pre-IND 服务毛利率在报告期内波动的原因，量化分析主要因素的影响程度。

一、发行人说明：

（一）报告期内，公司毛利贡献结构变化的原因，公司业务发展重心及未来毛利贡献是否将主要来自 CDMO 业务，CDMO 业务收入和毛利率保持在较高水平的业务基础

1、报告期内，公司毛利贡献结构变化的原因，公司业务发展重心及未来毛利贡献是否将主要来自 CDMO 业务

报告期内，公司主营业务毛利构成情况如下：

单位：万元

业务类别	2021 年 1-6 月		2020 年度		2019 年度		2018 年度	
	金额	占比	金额	占比	金额	占比	金额	占比
基因治疗 CRO 服务	**1,500.68**	**31.71%**	2,322.09	28.05%	2,380.26	97.38%	1,758.00	83.47%
基因治疗 CDMO 服务	**3,054.50**	**64.54%**	5,691.66	68.76%	-77.50	-3.17%	278.85	13.24%
生物制剂、试剂及其他	**177.38**	**3.75%**	263.63	3.18%	141.60	5.79%	69.41	3.30%
合计	**4,732.56**	**100.00%**	**8,277.38**	**100.00%**	**2,444.36**	**100.00%**	**2,106.26**	**100.00%**

报告期内，基因治疗 CDMO 服务毛利金额及占比呈先下降后上升趋势，并在 2020 年度、**2021 年 1-6 月**构成公司毛利的主要来源，主要系：

（1）2019 年度基因治疗 CDMO 服务毛利下降且为负，主要系：2019 年公司 9 号楼基因治疗 CDMO 服务平台完成建设并投入使用，由于平台建设投入较大，当期折旧摊销、房屋租赁费用等固定成本增加较多，但新增产能由于设施磨合、商业进度等因素尚未能全部转化为收入贡献，导致当期亏损。

（2）2020 年度、**2021 年 1-6 月**基因治疗 CDMO 服务毛利金额及占比上升，主要系：2020 年度以来基因治疗行业需求增长显著，同时公司在技术、团队、设施、产能等方面优势逐步体现，合同金额、收入大幅增长，规模效应显现，毛利增加，毛利占比提高并成为公司主要毛利来源。

未来，公司业务发展重心及未来毛利贡献将主要来自于基因治疗 CDMO 业务。

2、公司 CDMO 业务收入和毛利率保持在较高水平的业务基础

（1）先进的核心技术集群

公司围绕基因治疗载体开发、改造、优化和大规模生产技术进行研发，持续强化基础底层技术水平及产业化基因治疗开发服务能力，形成了两大核心技术集群，从基因治疗载体的基础底层技术和大规模生产工艺层面，针对性突破基因疗法开发的关键技术瓶颈，并通过与先进的 GMP 平台和完善的质量控制体系有效协同，为公司 CDMO 服务收入增长、毛利率保持在较高水平提供重要的技术支撑。

（2）完善的基因治疗 CDMO 服务体系

服务团队、GMP 体系建设系基因治疗 CDMO 服务体系的重要组成部分。公司拥有一支研发能力强、技术水平高、项目经验丰富的人才队伍，核心团队具备丰富的基因治疗载体开发和创新改造、GMP 生产、申报法规的知识和经验。

公司搭建了采用国际主流设备工艺，且与自身技术工艺特点相适应的 GMP 硬件，并结合团队丰富的 GMP 生产运营经验，建立了完善的基因治疗药物质量管理体系，以此共同构成大规模、高灵活性 GMP 生产平台，为公司从事质粒、细胞、病毒载体的大规模生产提供了产能保障。完善的基因治疗 CDMO 服务体构成 CDMO 业务收入和毛利率保持在较高水平的重要基础。

（3）丰富的项目执行经验

公司凭借多种临床级病毒载体开发和工业化生产的技术能力、高水准的技术服务团队，在转化基础药物研发成果为中试生产、IND 申报、提供国际多中心临床试验样品方面具有丰富的项目经验。基于丰富的项目执行经验，公司积累了大量技术诀窍，从而能够为客户提供良好的产业化的开发、生产、测试服务方案，提高服务效率、降低服务成本。

（二）基因治疗 CRO 业务毛利率水平与同行业公司比较情况，差异的原因及合理性

报告期内，基因治疗 CRO 服务与同行业可比上市公司对比分析如下：

项目	2021 年 1-6 月	2020 年度	2019 年度	2018 年度
博腾股份	**47.62%**	44.33%	36.41%	32.01%
凯莱英	/	/	/	/
药明康德	**41.09%**	42.06%	42.93%	43.17%
药明生物	/	/	/	/
金斯瑞	**60.35%**	66.19%	64.89%	67.78%
本公司	**62.88%**	63.30%	65.96%	59.90%

注1：博腾股份CRO服务业务系其临床早期业务；

注2：根据凯莱英年度报告披露，凯莱英系一家全球领先的服务于新药研发和生产的CDMO一站式综合服务商，未披露CRO服务，因此无相关毛利率数据；

注3：药明康德CRO服务毛利率取其中国区实验室服务毛利率；

注4：药明生物系港股上市公司，未披露CRO服务，因此无相关毛利率数据；

注5：金斯瑞CRO服务系其科学研究服务及产品；

报告期内，受服务内容、业务细分领域差异，公司CRO服务毛利率与业务、

领域较为相似的金斯瑞基本相当，高于博腾股份、药明康德，主要系其CRO服务主要为小分子化学药/原料药领域，市场发展多年、相对成熟，竞争充分，因此，其毛利率亦相对低。

公司与同行业可比上市公司CRO服务内容、领域对比分析如下：

项目	CRO 服务内容	业务主要细分领域
博腾股份	原料药临床前和临床早期的研究开发业务	小分子化学药、原料药领域
药明康德	小分子化合物发现、药物分析及测试服务等	小分子化学药领域
金斯瑞	基因合成及分子克隆、寡核苷酸合成、蛋白工程、多肽合成、抗体开发、分子诊断工具及基因组编辑材料	基因治疗、大分子药物
本公司	基因治疗载体研制服务、基因功能研究服务	基因治疗

（三）报告期内，新药 Pre-IND 服务毛利率在报告期内波动的原因，量化分析主要因素的影响程度

报告期内，公司新药 Pre-IND 服务毛利率变动情况如下：

业务类别		2021 年 1-6 月			2020 年度		
		毛利率	收入占比	毛利率贡献	毛利率	收入占比	毛利率贡献
新药 Pre-IND 服务	Non-IND 服务	**36.76%**	**9.83%**	**3.61%**	35.23%	5.61%	1.98%
	IND-CMC 服务	**33.89%**	**85.77%**	**29.06%**	55.97%	87.61%	49.04%
	Pre-IND 配套服务	**53.94%**	**4.40%**	**2.37%**	58.70%	6.77%	3.98%
小计		**35.05%**	**100.00%**	**35.05%**	**54.99%**	**100.00%**	**54.99%**
业务类别		**2019 年度**			**2018 年度**		
		毛利率	**收入占比**	**毛利率贡献**	**毛利率**	**收入占比**	**毛利率贡献**
新药 Pre-IND 服务	Non-IND 服务	-49.46%	7.95%	-3.93%	4.76%	7.91%	0.38%
	IND-CMC 服务	-7.77%	80.79%	-6.28%	21.03%	84.03%	17.67%
	Pre-IND 配套服务	62.98%	11.26%	7.09%	44.08%	8.06%	3.55%
小计		**-3.12%**	**100.00%**	**-3.12%**	**21.60%**	**100.00%**	**21.60%**

注1：收入占比系各类业务占新药Pre-IND服务收入的比重；
注2：毛利率贡献=各业务类别毛利率*收入占比。

报告期内，新药 Pre-IND 服务的收入、毛利率贡献均主要来自于 IND-CMC 服务，毛利率波动主要受 IND-CMC 服务毛利率波动影响。

报告期内，公司基因治疗 IND-CMC 服务毛利率如下：

项目	2021 年 1-6 月	2020 年度	2019 年度	2018 年度
IND-CMC 服务	33.89%	55.97%	-7.77%	21.03%
IND-CMC 服务（扣除等额确认收入、成本影响）	51.79%	58.49%	-8.03%	21.98%

注：基因治疗 CDMO 服务属于某一时段内按照履约进度确认收入，履约进度无法合理确定时（即尚未达到合同约定里程碑），已发生成本预计能够得到补偿，公司按照已发生的成本等额确认收入，即该部分收入无毛利率。

报告期内，IND-CMC 服务毛利率波动分析如下：

1、2019 年度毛利率较 2018 年度下降且为负，主要系 2019 年 9 号楼基因治疗 CDMO 服务平台完成建设并投入使用，受在执行项目少、平台投入初期产能未能得到释放等因素影响，制造费用增加较多，项目平均制造费用较 2018 年度同比增加 348.03 万元，导致项目平均成本高于项目平均创收，毛利率为负。

2、2020 年度毛利率较 2019 年度提高，主要系项目平均创收增加以及规模效益凸显。受 2020 年度获取项目平均合同金额增加、客户新药开发的持续推进，项目平均创收较 2019 年度增幅 28.97%。此外，当期 CDMO 服务需求旺盛，执行项目数量增加较多，产能得到充分利用，规模效益逐步体现，项目平均成本较 2019 年度下降 47.31%。

3、2021 年 1-6 月，随着公司 CDMO 服务执行项目规模的扩大，项目平均成本随之增加，受项目处于里程碑之间已发生成本等额确认收入、成本的影响（即未确认毛利率），导致项目平均成本增幅高于项目平均创收，毛利率下降。

扣除该部分影响，2021 年 1-6 月，基因治疗 IND-CMC 服务毛利率为 51.79%，较 2020 年度略有所下降，主要受原材料价格上涨所带来材料成本增加所致。

报告期内，基因治疗 IND-CMC 服务项目平均创收、成本如下：

项目	2021 年 1-6 月	2020 年度		2019 年度		2018 年度
	数量/金额	数量/金额	同比增幅	数量/金额	同比增幅	数量/金额
完成项目数量（个）	3.48	6.22	204.90%	2.04	60.63%	1.27
项目平均创收（万元）	1,309.96	1,268.07	28.97%	983.24	14.88%	855.87
项目平均成本（万元）	837.30	558.39	-47.31%	1,059.67	56.77%	675.92

项目	2021 年 1-6 月	2020 年度		2019 年度		2018 年度
	数量/金额	数量/金额	同比增幅	数量/金额	同比增幅	数量/金额
其中：项目平均制造费用（万元）	**226.33**	195.35	-57.36%	458.12	298.23%	115.04
执行项目数量（个）	**18**	19	280.00%	5	66.67%	3

注 1：公司基因治疗 CDMO 服务项目按照履约进度确认收入；

注 2：完成项目数量=$\sum_{i=1}^{n}$（i 项目当期收入确认金额/i 项目不含税合同金额）；

注 3：项目平均创收 = $\frac{\text{当期 IND-CMC 项目收入}}{\sum_{i=1}^{n}\frac{\text{执行 i 项目当期收入确认金额}}{\text{i 项目不含税合同金额}}}$

注 4：执行项目数量系当期 IND-CMC 服务涉及的项目数量；

注 5：项目平均成本=IND-CMC 成本/完成项目数量；

注 6：项目平均制造费用=制造费用/完成项目数量；

注 7：2021 年 1-6 月随着项目规模的扩大，其对应的项目平均制造费用有所增加。

问题 17：关于期间费用

17.1 招股说明书披露，报告期内，发行人物流包装费分别为 35.77 万元、49.71 万元、64.56 万元，物流包装费主要系公司邮寄给客户产品、报告的包装、物流费用。

请发行人说明：公司各主要业务产品交付客户的方式，报告期内的物流单数与确认收入的合同数量的匹配情况。

一、发行人说明：

（一）公司各主要业务产品交付客户的方式，报告期内的物流单数与确认收入的合同数量的匹配情况

1、公司主要业务的交付方式

主要产品、服务	交付内容及具体方式
基因治疗 CRO 服务	（1）实验报告 公司以快递或电子邮件发送至客户指定邮箱送达客户，同时将交付确认单据交付至客户确认。（2）样品制剂等 根据温度要求，用干冰、冰袋或保温箱等包装后，随同相关实验报告（如有）、说明书及交付单据等资料，以快递、公司自行配送或客户上门取货方式交付客户。
基因治疗 CDMO 服务	（1）技术资料（含实验报告、COA、实验记录等） 公司以快递或电子邮件发送至客户指定邮箱送达客户，同时将交付确认单据交付至客户确认； （2）样品制剂等 ①小样样品，以用干冰、冰袋或保温箱等包装后，随同相关单据

主要产品、服务	交付内容及具体方式
	等资料，以快递、公司自行配送或客户上门取货方式交付客户；②批量 GMP 样品，采用委托冷链物流方式，随同相关单据等资料，配送至客户指定地址。

2、物流单数与收入确认合同数量匹配性分析

报告期内，公司物流单数与收入确认合同数量相互匹配，具体情况如下：

项目	2021 年 1-6 月	2020 年度		2019 年度		2018 年度
	数量	数量	增幅	数量	增幅	数量
收入确认合同数量（个）	**3,359**	5,463	10.88%	4,927	29.69%	3,799
物流单数（单）	**3,344**	5,041	13.38%	4,446	28.16%	3,469

注 1：公司物流单数少于收入确认合同数量主要系：（1）部分上海地区客户技术成果由公司直接向对方交付；（2）部分上海地区客户自行上门取货；（3）一个物流单存在为同个客户同时寄送多个合同的技术成果。

报告期内，公司物流单数逐年增加，与收入确认合同数量变动趋势一致。

17.2 招股说明书披露，报告期内，发行人股份支付费用分别为 893.25 万元、826.65 万元、848.00 万元，主要计入管理费用。

请发行人说明：报告期内历次股权激励的具体情况，主要参与人员，股份支付费用计算的过程及依据。

一、发行人说明：

（一）报告期内历次股权激励的具体情况，主要参与人员，股份支付费用计算的过程及依据

1、报告期内历次股权激励的具体情况

（1）2018年度股权激励具体情况

2018年7月，经公司第二次临时股东大会审议通过《和元生物技术（上海）股份有限公司2018年股权激励计划》，实际控制人潘讴东通过持股平台上海讴立以1.50元/股向符合条件的2名激励对象转让公司股份160万股，以3.00元/股向符合条件的5名激励对象转让公司股份41万股。

（2）2019年度股权激励

2019年12月，公司二届五次董事会审议通过的《关于实施<公司2018年股权

激励计划（第二批）>的议案》，实际控制人潘讴东通过持股平台上海讴立以3元/股向符合条件的6名激励对象转让公司股份36.00万股。

2019年2月，经股东大会决议通过，公司将持有艾迪斯9.87%的股权（对应的注册资本250万元）以250万元的价格转让给员工郑德先，因转让价格1元/注册资本低于同期市场价格3.7594元/注册资本，构成《企业会计准则第11号——股份支付》规定的股份支付情形。

（3）2020年度股权激励

2020年2月，经公司第一次临时股份大会审议通过《关于拟实施<公司2020年股权激励计划>的议案》，公司以1.50元/股向持股平台上海讴创发行股份160万股股份。

（4）2021年4月股权激励

2021 年 4 月，公司 2021 年第二次临时股东大会通过的《2021 年股票期权激励计划》，本公司向符合条件的 91 名激励对象授予 1,200 万份股票期权，授予日为 2021 年 4 月 2 日，公司授予每一份股票期权的行权价格为 3.00 元。公司分两批进行行权，当激励对象符合本激励计划约定的行权条件后，由公司选择行权日进行统一集中行权，具体为：第一批 50%将于自授予日满 24 个月后统一行权完毕，第二批 50%将于自授予日满 36 个月后统一行权完毕，即两个批次的对应预期期权期限分别为 2 年、3 年。

2、主要参与人员，股份支付费用计算的过程及依据

（1）股权激励主要参与人员及股份支付费用计算过程

2018-2020年度，公司股权激励计划、股权转让协议书未约定服务期，在相关股份/股权授予/转让后，参照同期股份/股权的外部增资价格，一次性确认股份支付费用；2021年4月，公司实施股票期权激励计划约定了相关服务期限，公司以可行权权益工具数量的最佳估计为基础，按期权授予日的公允价值计算股份支付费用，在服务期内进行分摊。主要参与人员及股份支付费用计算过程如下：

项目	持股平台	股权激励	出让方/激励方	受让方/受激励员工	现任职位	授予股份数（万）①	公允价值（元/股）②	授予价格（元/股）③	确认股份支付金额（万元）④=①*（②-③）
2018	上海讴	2018年7	潘讴	徐鲁媛	副总经理、财	80.00	6.25	1.50	380.00

年度	立	月，实际控制人潘讴东通过持股平台上海讴立向徐鲁媛等7名员工转让公司股份	东		务负责人、董事会秘				
				贾国栋	总经理	80.00	6.25	1.50	380.00
				由庆睿	副总经理	15.00	6.25	3.00	48.75
				韦厚良	核心技术人员	8.00	6.25	3.00	26.00
				党金玲	技术服务人员	8.00	6.25	3.00	26.00
				王 耀	市场及销售人员	5.00	6.25	3.00	16.25
				刁玉璞	市场及销售人员	5.00	6.25	3.00	16.25
	小计								**893.25**
2019年度	/	2019年2月，公司将持有艾迪斯9.87%的股权（对应的注册资本250万元）以250万元的价格转让给员工郑德先	和元生物	郑德先	原子公司艾迪斯总经理	250.00	3.76	1.00	689.85
	小计								**689.85**
	上海讴立	2019年12月，实际控制人潘讴东通过持股平台上海讴立向由庆睿等6名员工转让公司股份	潘讴东	由庆睿	副总经理	15.00	6.80	3.00	57.00
				党金玲	技术服务人员	4.00	6.80	3.00	15.20
				韦厚良	核心技术人员	4.00	6.80	3.00	15.20
				杨佳丽	核心技术人员	5.00	6.80	3.00	19.00
				张海洋	技术服务人员	5.00	6.80	3.00	19.00
				陈井波	管理及行政支持人员	3.00	6.80	3.00	11.40
	小计								**136.80**
	合计								**826.65**
2020年度	上海讴立	2020年2月，公司以1.50元/股向持股平台上海讴创发行股份160万股给徐鲁	和元生物	徐鲁媛	副总经理、财务负责人、董事会秘	80.00	6.80	1.50	424.00
				贾国栋	总经理	80.00	6.80	1.50	424.00

		媛等2名员工						
	小计							848.00
项目	股权激励方案	授予主体	被授予方	现任职务	授予份数（万份）	行权价格（元/股）	股份支付计算过程	
2021年4月	本公司向符合条件的91名激励对象授予1,200万份股票期权，授予日为2021年4月2日，每一份股票期权的行权价格为3.00元	和元生物	贾国栋	总经理	150.00	3.00	1）第一个、第二个行权期的期权公允价值分别为3.75元/股、3.87元/股，对应应确认的股份支付总额分别为2,247.22万元、2,321.09万元； 2）第一批50%将于自授予日满24个月后统一行权完毕，第二批50%将于自授予日满36个月后统一行权完毕； 3）2021年6月30日，根据现有情况，预计第一批、第二批期权将全部行权（最佳估计数），对应本期应分摊的股份支付费用：2,247.22*（88/（24*30））+2,321.09*(88/(36*30))= 463.79万元	
			徐鲁媛	副总经理、财务负责人、董事会秘书	100.00			
			由庆睿	副总经理	70.00			
			韦厚良	工艺开发副总监	40.00			
			杨佳丽	研发经理	12.00			
			其他86名员工		828.00			
			小计		1,200.00			

（2）股权激励相关股票或股权公允价值依据

报告期内，公司股份支付相关权益工具公允价值系参照同期外部投资者的增资价格、**Black-Scholes 期权定价模型**，计量方法合理，具体情况如下：

实施主体	事项	权益工具公允价值计量方法	权益工具公允价值
和元生物	2018 年 7 月股权激励	参照最近一期外部投资者增资价格	参照最近一期即 2017 年 10 月外部投资者入股价格 25 元/股，2017 年 12 月资本公积转增股本每 10 股送 30 股，对应 2018 年 7 月每股价格为 25 元/4=6.25 元
	2019 年 12 月股权激励		参照 2019 年 10 月外部投资者增资价格 6.80 元/股
	2020 年 2 月股权激励		参照 2020 年 2 月外部 PE 增资价格 6.80 元/股
艾迪斯	2019 年 2 月艾迪斯股份转让		参照 2018 年 9 月外部投资者增资价格 3.7594 元/注册资本

实施主体	事项	权益工具公允价值计量方法	权益工具公允价值
和元生物	2021 年 4 月实施股票期权激励	鉴于公司股票未公开交易且不存在条款和条件相似的交易期权，公司股票期权授予日的公允价值采用 Black-Scholes 期权定价模型计算确定	第一个、第二个行权期的期权公允价值分别为 3.75 元/股、3.87 元/股

2021 年 4 月股票期权公允价值确定采用的主要评估参数如下：

参数	参数值	说明
基准日	2021 年 4 月 2 日	基准日确定为期权授予日
标的股票市场价格	6.62 元/股	根据距 2021 年 3 月 31 日最近的公司外部投资者入股的公允价格确定，即 6.62 元/股。
期权的行权价格	3 元/股	公司为实现员工激励效果，将行权价格确定为 3 元/股
预期波动率	第一个行权期：22.60%；第二个行权期：23.90%	基于可公开获得的信息，采取公司所属行业，计算区间应与股票期权的预期期限相当
预期期权期限	两个批次分别为：2 年、3 年	每批次可行权日开始后即集中足额行权，因此管理层预计第一批 50%将于自授予日满 24 个月后统一行权完毕，第二批 50%将于自授予日满 36 个月后统一行权完毕，即两个批次的对应预期期权期限分别为 2 年、3 年。
无风险收益率	第一个行权期：2.10%；第二个行权期：2.75%	基准日当日的与行权期限年期一致的银行定期存款利率
预期股息率	第一个行权期：0%；第二个行权期：0%	公司历年无分红

综上所述，报告期内，公司股权支付费用会计处理符合会计准则的规定，股份支付费用准确、相关依据合理。

问题 18：关于应收账款

招股说明书披露，报告期内，发行人应收账款余额分别为 863.61 万元、1,005.82 万元、2,672.01 万元。

请发行人说明：（1）报告期各期末，应收账款在不同业务的分布情况；（2）主要客户的信用期标准、内部控制及执行情况，报告期内，前五大应收账款客户资信状况与公司标准的匹配情况，是否存在变相放宽信用政策以扩大销售的情形；（3）报告期各期末，信用期内和超过信用期应收账款的具体情况及期后回款情

况；（4）应收账款账龄确定方法，报告期各期末应收账款账龄分布与营业收入和回款的匹配情况，是否存在调节应收账款账龄的情形；（5）报告期末，长期未收回应收账款基本情况及坏账准备计提情况；（6）结合前述情况，报告期各期末的应收账款坏账准备计提是否充分。

请申报会计师核查并发表意见。

一、发行人说明：

（一）报告期各期末，应收账款在不同业务的分布情况

单位：万元

项目	2021.6.30		2020.12.31		2019.12.31		2018.12.31	
	金额	比例	金额	比例	金额	比例	金额	比例
基因治疗 CRO 服务	**521.02**	**33.76%**	390.56	14.62%	414.33	41.19%	482.04	55.82%
基因治疗 CDMO 服务	**883.25**	**57.24%**	2,178.20	81.52%	559.70	55.65%	345.36	39.99%
生物制剂、试剂及其他	**138.87**	**9.00%**	103.25	3.86%	31.79	3.16%	36.21	4.19%
合计	**1,543.15**	**100.00%**	**2,672.01**	**100.00%**	**1,005.82**	**100.00%**	**863.61**	**100.00%**

2018 年-2020 年末，公司基因治疗 CRO 服务应收账款金额、占比呈逐年下降趋势，基因治疗 CDMO 服务应收账款金额及占比呈逐年上升趋势，与报告期内主营业务收入由以基因治疗 CRO 服务为主，逐渐发展为以基因治疗 CDMO 服务为主的变动趋势一致。

2021 年 6 月末，受基因治疗 CDMO 服务未达里程碑项目数量、规模增加的影响，已发生成本预计能够得到补偿，公司按照已发生的成本等额确认收入，并计入合同资产，因此基因治疗 CDMO 服务应收账款金额、占比相对 2020 年末有所下降。

（二）主要客户的信用期标准、内部控制及执行情况，报告期内，前五大应收账款客户资信状况与公司标准的匹配情况，是否存在变相放宽信用政策以扩大销售的情形

1、主要客户的信用期标准、内部控制及执行情况

（1）主要客户的信用期标准

基因治疗CDMO服务的客户主要为基因治疗新药企业。公司根据客户的资质、

商业谈判等情况，在合同中约定启动里程碑或完成里程碑开具发票后的5-20日内支付款项。在实际执行中，考虑到客户内部资金管理、审批流程等因素，实际给予客户3个月以内的信用期。

公司基因治疗CRO服务主要客户为院校、医院、科研机构等。该类客户普遍存在内部审批流程复杂、回款进度差异化较大的特点。为督促客户及时付款、履行相关内部流程，通常公司与客户在合同中约定在交付技术成果、收到发票后5-30日内付款。实际中，客户取得技术成果、收到相应发票后启动内部请款流程，至实际回款时间一般在客户收入确认后2-6个月内，故从实际客户管理角度出发，公司对基因治疗CRO服务的客户统一以6个月进行信用期管理。

（2）相关内部控制执行情况良好

根据公司关于应收账款管理的内部控制制度要求，商务部负责建立客户档案，收集与客户还款信用相关的信息，制定信用政策及监控、催款及收款，对销售回款全面负责。

商务部首先根据合同约定的信用期限提示客户及时启动内部付款流程；日常管理中，商务部协同销售部门至少每月1次了解客户的回款能力及可能性，如发现异常应及时汇报分管领导、财务部门及总经理。对于超过实际执行管理信用期，公司将根据情况及时采取措施，如暂停与客户合作等形式督促客户回款。

报告期内，公司关于应收账款管理的内部控制制度得到有效执行，商务部、销售部门按照实际管理信用期向客户积极催款，对客户回款产生不利因素的异常情形及时汇报并采取必要措施。

2、报告期内，前五大应收账款客户资信状况与公司标准的匹配情况，不存在变相放宽信用政策以扩大销售的情形

（1）截至 2021 年 6 月 30 日，公司应收账款前五大客户情况如下：

单位：万元

客户名称	余额	信用期情况		期后回款金额
		信用期内	信用期外	
上海复诺健生物科技有限公司	570.29	570.29	-	570.29
贵州中泽微环生物科技有限公司	180.00	-	180.00	-

客户名称	余额	信用期情况		期后回款金额
		信用期内	信用期外	
北京中因科技有限公司	**98.11**	**98.11**	**-**	**-**
中国医科大学附属第一医院	**43.62**	**43.15**	**0.46**	**11.30**
复旦大学附属中山医院	**37.61**	**37.61**	**-**	**24.74**
合计	**929.62**	**749.16**	**180.46**	**606.32**

注：期后回款金额系截至 2021 年 8 月 20 日，下同。

（2）截至 2020 年 12 月 31 日，公司应收账款前五大客户情况如下：

单位：万元

客户名称	余额	信用期情况		期后回款金额
		信用期内	信用期外	
上海复诺健生物科技有限公司	1,742.73	1,651.50	91.23	1,742.73
南京北恒生物科技有限公司	190.50	190.50	-	190.50
贵州中泽微环生物科技有限公司	180.00	-	180.00	
中国人民解放军陆军特色医学中心	33.22	20.54	12.68	**24.55**
复旦大学附属中山医院	31.53	31.05	0.48	31.03
合计	**2,177.97**	**1,893.59**	**284.39**	**1,988.81**

（2）截至 2019 年 12 月 31 日，公司应收账款前五大客户情况如下：

单位：万元

客户名称	余额	信用期情况		期后回款金额
		信用期内	信用期外	
深圳市亦诺微医药科技有限公司	309.43	309.43	-	309.43
贵州中泽微环生物科技有限公司	200.00	-	200.00	50.00
中国人民解放军陆军特色医学中心	35.98	15.77	20.21	35.98
北京大学	23.06	22.35	0.71	23.06
上海益健医学服务中心	21.76	0.64	21.12	13.29
合计	**590.23**	**348.19**	**242.04**	**431.75**

（3）截至 2018 年 12 月 31 日，公司应收账款前五大客户情况如下：

客户名称	余额	信用期情况		期后回款金额
		信用期内	信用期外	
上海邦耀生物科技有限公司	262.58	250.00	12.58	262.58

客户名称	余额	信用期情况		期后回款金额
		信用期内	信用期外	
南京北恒生物科技有限公司	45.97	45.97	-	45.97
贵州中泽微环生物科技有限公司	36.77	36.77	-	36.77
上海益健医学服务中心	31.15	5.65	25.50	24.00
中国人民解放军陆军特色医学中心	30.24	3.40	26.84	30.24
合计	**406.70**	**341.79**	**64.92**	**399.56**

报告期各期末，公司应收账款前五大客户主要为基因治疗新药企业、院校、公立医院。

（1）基因治疗新药企业

除贵州中泽微环生物科技有限公司外，报告期各期末基因治疗新药企业的应收账款账龄普遍处于公司信用期限以内。基因治疗新药企业受内部资金管控、审批流程等影响，少部分应收账款账龄处于信用期限外，但是总体期后回款状况良好，客户的资信状况与公司标准、信用管理政策相互匹配，不存在变相放宽信用政策以扩大销售的情形。

2018年度，公司与贵州中泽微环生物科技有限公司建立合作关系，为其提供微环DNA基因治疗新药的IND-CMC服务，2018年度、2019年度公司按照合同约定提供服务，2020年度因贵州中泽微环生物科技有限公司发生财务困难，经公司多次催收无果，预计款项无法收回，已全额计提坏账准备。

（2）院校及公立医院

院校、公立医院资金主要来自于财政资金，资信状况良好。报告期内，应收账款前五大客户部分应收账款处于信用期限外，主要受科研经费预算审批、内部审批流程长等影响，公司已建立健全应收账款相关内部控制制度，回款状况良好，客户的资信状况与公司标准、信用管理政策相互匹配，不存在变相放宽信用政策以扩大销售的情形。

（三）报告期各期末，信用期内和超过信用期应收账款的具体情况及期后回款情况

1、报告期内，公司信用期和超过信用期应收账款的具体情况

报告期各期末，公司应收账款主要处于公司信用期限以内。超过信用期限外应收账款主要受客户内部资金管控、审批流程长等因素影响，除贵州中泽微环生物科技有限公司单项计提坏账外，其他客户的应收账款期后已基本实现回款，回款状况良好。

报告期各期末，公司信用期内和超过信用期应收账款的具体情况如下：

单位：万元

项目		2021.6.30	2020.12.31	2019.12.31	2018.12.31
信用期限内	应收账款余额	**1,199.56**	2,256.87	705.88	646.31
	占比	**77.73%**	84.46%	70.18%	74.84%
超过信用期	应收账款余额	**343.58**	415.15	299.94	217.30
	占比	**22.27%**	15.54%	29.82%	25.16%
小计		**1,543.15**	**2,672.01**	**1,005.82**	**863.61**

2、应收账款期后回款状况良好

单位：万元

项目	应收账款余额	期后回款情况		期后回款情况（剔除贵州中泽微环生物科技有限公司）
		回款金额	回款比例	回款比例
2018年末	863.61	**822.74**	**95.27%**	**95.06%**
2019年末	1,005.82	**813.85**	**80.91%**	**94.79%**
2020年末	2,672.01	**2,353.79**	**88.09%**	**94.45%**
2021年6月末	**1,543.15**	**817.35**	**52.97%**	**59.96%**

注1：期后回款情况系截至2021年8月20日；

注2：剔除贵州中泽微环生物科技有限公司的期后回款比例系剔除贵州中泽微环生物科技有限公司的应收账款以及期后回款金额后计算所得。

截至2021年6月30日，剔除单项计提坏账准备的贵州中泽微环生物科技有限公司应收账款影响，**2018-2020年末**应收账款回款比例均超过**94%**，总体回款情况良好；**2021年6月末应收账款期后回款统计至2021年8月20日，回款时间短，因此应收账款回款比例相对低。**

（四）应收账款账龄确定方法，报告期各期末应收账款账龄分布与营业收入和回款的匹配情况，是否存在调节应收账款账龄的情形

公司应收账款形成的时点与销售收入确认时点一致，根据销售收入确认的时

点开始计算应收账款账龄，按“先回款先冲减”的原则来统计应收账款账龄。

报告期内，公司应收账款账龄分布与营业收入、回款相互匹配，具体情况如下：

单位：万元

项目		2021.6.30	2020.12.31	2019.12.31	2018.12.31
应收账款余额	账龄1年以内	**1,295.80**	2,455.83	952.78	698.74
	账龄1年以上	**247.34**	216.18	53.04	164.87
	小计	**1,543.15**	2,672.01	1,005.82	863.61
营业收入		**9,901.73**	14,276.91	6,291.45	4,420.97
期后回款	期后1年以内回款	**817.35**	**2,353.79**	785.91	789.07
	回款金额占比	**52.97%**	**88.09%**	78.14%	91.37%
	截至2021年8月20日回款	**817.35**	**2,353.79**	**813.85**	**822.74**
	回款金额占比	**52.97%**	**88.09%**	**80.91%**	**95.27%**
账龄1年以内应收账款占营业收入的比重		**13.09%**	17.20%	15.14%	15.81%

报告期内，公司应收账款账龄主要集中在1年以内，与公司信用期限相互匹配，账龄1年以上应收账款主要系受科研经费预算审批、客户内部审批流程长等影响所致，但是总体金额较小、占比低。

报告期各期末，账龄1年以内应收账款占当期营业收入的比重总体保持稳定，且应收账款期后普遍在1年以内回款，因此，公司报告期各期末应收账款账龄分布与营业收入、回款相互匹配，不存在调节应收账款账龄的情形。

（五）报告期末，长期未收回应收账款基本情况及坏账准备计提情况

截至2021年6月末，公司应收账款余额为**1,543.15万元**，账龄1年以上应收账款为**247.34万元**，占比为**16.03%**，占比低。

截至2021年6月末，公司账龄1年以上应收账款前五大客户占比为**85.12%**，除贵州中泽微环生物科技有限公司外，其余客户主要为院校、公立医院等，资信状况良好，结合客户历史资信状况、回款情况等，按照账龄组合计提坏账准备充分。

贵州中泽微环生物科技有限公司因自身发生财务困难，经公司多次催收无果，

预计无法收回，2020 年末公司已对其应收账款已全额计提坏账准备，坏账准备计提充分。

截至 2021 年 6 月末，公司账龄 1 年以上应收账款前五大客户及坏账准备计提情况如下：

单位：万元

项目	1 年以上应收账款余额	占比	坏账准备余额
贵州中泽微环生物科技有限公司	180.00	**72.77%**	180.00
陆军军医大学第一附属医院	**13.12**	**5.31%**	**1.87**
上海益健医学服务中心	**9.28**	**3.75%**	**2.60**
复旦大学附属肿瘤医院	**4.09**	**1.65%**	**0.94**
温州医科大学附属第一医院	**4.04**	**1.63%**	**2.75**
小计	**210.53**	**85.12%**	**188.16**

注：截至 2020 年末、**2021 年 6 月末**，公司应收账款-贵州中泽微环生物科技有限公司余额 180 万元，已单项全额计提坏账准备。

（六）结合前述情况，报告期各期末的应收账款坏账准备计提是否充分

1、公司应收账款坏账准备计提比例与同行业可比上市公司相比不存在显著差异

报告期内，除2020年末、贵州中泽微环生物科技有限公司应收账款发生减值迹象单项计提坏账准备外，其余应收账款按照账龄组合计提坏账，预期信用损失率/坏账准备计提比例与同行业可比上市公司不存在显著差异。

报告期内，公司与同行业可比上市公司预期信用损失率/坏账准备计提比例对比分析如下：

可比上市公司	1 年以内	1-2 年	2-3 年	3-4 年	4-5 年	5 年以上
博腾股份	5%	10%	30%	50%	80%	100%
凯莱英	5%	20%	50%	100%	100%	100%
药明康德	/	/	/	/	/	/
药明生物	/	/	/	/	/	/
金斯瑞	/	/	/	/	/	/
本公司	5%	10%	30%	50%	80%	100%

注：药明康德、药明生物、金斯瑞未披露具体账龄组合预期信用损失的计提比例，下同。

报告期内，公司预期信用损失率/坏账准备计提比例与博腾股份、凯莱英相

比不存在显著差异，具有合理性。

2、公司应收账款坏账准备计提水平处于同行业可比上市公司合理水平

报告期内，公司应收账款坏账准备计提水平与同行业可比上市公司对比分析如下：

可比上市公司	2021 年 1-6 月/2021 年 6 月末	2020 年度/末	2019 年度/末	2018 年度/末
博腾股份	**6.00%**	5.82%	5.89%	6.36%
凯莱英	**5.42%**	5.60%	5.24%	5.07%
药明康德	**2.29%**	2.07%	2.25%	1.60%
药明生物	**9.59%**	7.07%	4.60%	6.87%
金斯瑞	**4.41%**	2.30%	5.99%	3.80%
本公司	**17.10%**	11.96%	6.06%	8.47%

注：坏账准备计提水平=坏账准备余额/应收账款余额；

2018年末、2019年末，公司应收账款坏账准备计提水平处于同行业可比上市公司合理水平；2020年末、2021年6月末应收账款坏账准备计提水平高于同行业可比上市公司，主要系2020年末贵州中泽微环生物科技有限公司发生财务困难，经多次催收无果，公司预计无法收回，进行单项全额计提坏账准备，坏账准备计提充分。

综上所述，结合公司与同行业可比上市公司应收账款组合坏账准备计提比例、坏账准备计提水平的对比分析，报告期各期末公司应收账款坏账准备计提充分。

二、申报会计师核查：

（一）核查过程

申报会计师执行了以下核查程序：

1、获取公司应收账款信用政策、核算方法，了解公司报告期内销售与收款流程的内部控制制度，并进行穿行测试，检查销售合同、服务成果交接确认文件、发票和收款凭证；

2、分析报告期各期末应收账款余额在不同业务的分布情况的合理性；

3、对报告期内主要客户的资信状况与公司标准进行对比，检查报告期内是否存在变化情况，是否存在变相放宽信用政策以扩大销售的情形；

4、实地访谈、远程视频询问报告期内主要客户，了解公司与客户的交易情况、实际经营状况等，结合其他公开信息、客户期后回款情况等，分析主要客户信用状况或财务状况是否出现大幅恶化；对公司与主要客户在报告期内的合同履约进度和收款情况等进行函证；

5、取得并检查报告期各期末在信用期内和信用期外的应收账款余额情况及占比情况明细，分析变动原因及合理性；检查各期末应收账款的期后回款情况；

6、结合应收账款坏账准备计提政策，复核应收账款组合的确定是否准确、复核坏账准备的计提金额是否准确；

7、取得公司应收账款账龄组合 1 年以上应收账款主要客户的具体清单，访谈公司财务负责人，了解未及时回款的原因，结合客户的历史信用状况、期后回款情况等，分析是否存在减值迹象、坏账准备计提是否充分；

8、查阅同行业可比上市公司的公开披露信息，对比公司与同行业可比上市公司应收账款账龄分布及坏账准备计提政策，分析坏账准备计提是否充分。

（二）核查意见

经核查，申报会计师认为：

1、报告期各期末，应收账款在不同业务的分布情况与公司的营业收入分布比重基本一致，不存在异常情形；

2、公司制定了针对客户的信用期标准及相关内部控制制度并予以有效执行，报告期内除 2020 年度公司基因治疗 CDMO 客户贵州中泽微环生物科技有限公司因发生财务困难，公司经多次催收无果，预计无法收回，已于 2020 年末针对其 180 万元应收账款予以全额计提坏账准备外，其他应收账款前五大客户未发生逾期的情况，应收账款收回的风险整体较小，不存在变相放宽信用政策以扩大销售的情形；

3、报告期各期末，公司应收账款主要处于公司信用管理期限以内。超过信用管理期限外应收账款主要受客户内部资金管控、审批流程长等因素影响，但是该部分应收账款期后已基本实现回款，回款状况良好；

4、公司应收账款形成的时点与销售收入确认时点一致，根据销售收入确认

的时点开始计算应收账款账龄，按“先回款先冲减”的原则来统计应收账款账龄。公司报告期各期末应收账款账龄分布与营业收入、回款相互匹配，不存在调节应收账款账龄的情形；

5、报告期各期末，公司账龄组合 1 年以上应收账款主要受科研经费预算审批、客户内部审批流程长等影响，部分客户未及时回款所致，但是总体金额较小、占比较低。结合客户历史信用状况、期后回款情况，坏账准备计提充分。其中，2020 年末、**2021 年 6 月末**账龄 1 年以上应收账款金额较大、回款率低主要系 2020 年度贵州中泽微环生物科技有限公司发生财务困难，公司经多次催收未果，已于 2020 年末针对贵州中泽微环生物科技有限公司 180 万元应收账款予以全额计提坏账准备；

6、结合前述情况及与同行业可比上市公司对比分析坏账计提比例、计提水平，报告期各期末的应收账款坏账准备计提充分。

问题 19：关于存货

招股说明书披露，报告期各期末，发行人存货余额分别为 486.20 万元、1,286.08 万元、2,220.74 万元。存货主要构成包括原材料、半成品、在产品（合同履约成本）等。

请发行人说明：（1）半成品、在产品、合同履约成本的具体构成；（2）结合公司不同业务在报告期内的毛利率变化情况，分析相关存货跌价准备计提是否充分；（3）报告期内，公司原材料具体构成，原材料库龄及近效期分布情况。

请保荐机构、申报会计师说明针对存货真实、准确、完整的核查结论及核查证据。

一、发行人说明：

（一）半成品、在产品、合同履约成本的具体构成

公司半成品为工业级质粒，系基因治疗病毒载体生产过程的中间体，应用于公司基因治疗CDMO服务。报告期内，考虑到潜在市场需求，公司提前制备工业级质粒，以便加快后续新签基因治疗CDMO服务合同的履约进度，因此，半成品随着公司基因治疗CDMO服务规模的扩大而增长。其中，2018年度，因公司基因

治疗载体CDMO服务平台尚未完成建设，因此年末无工业级质粒半成品。

在产品/合同履约成本系报告期各期末尚未执行完毕的基因治疗CRO服务项目，包括基因治疗载体研制服务、基因治疗功能研究服务。报告期各期末，在产品/合同履约成本构成结构保持稳定。

报告期内，半成品、在产品/合同履约成本的具体构成如下：

单位：万元

项目	2021年6月30日		2020年12月31日		2019年12月31日		2018年12月31日	
	余额	占比	余额	占比	余额	占比	余额	占比
半成品	773.51	100.00%	751.52	100.00%	440.32	100.00%	/	/
其中：工业级质粒	773.51	100.00%	751.52	100.00%	440.32	100.00%	/	/
在产品/合同履约成本	496.47	100.00%	393.08	100.00%	387.56	100.00%	284.24	100.00%
其中：基因载体研制服务	297.40	59.90%	220.09	55.99%	214.84	55.43%	167.18	58.82%
基因治疗功能研究服务	199.07	40.10%	172.99	44.01%	172.72	44.57%	117.06	41.18%

注 1：自 2020 年 1 月 1 日起，公司根据新收入准则将在产品列入合同履约成本核算。

（二）结合公司不同业务在报告期内的毛利率变化情况，分析相关存货跌价准备计提是否充分

报告期各期末，公司存货的构成明细情况如下：

单位：万元

项目	2021.6.30		2020.12.31		2019.12.31		2018.12.31	
	金额	比例	金额	比例	金额	比例	金额	比例
原材料	2,083.61	58.45%	995.04	44.81%	427.48	33.24%	168.12	34.58%
半成品	773.51	21.70%	751.52	33.84%	440.32	34.24%	-	-
在产品	/	/	/	/	387.56	30.13%	284.24	58.46%
库存商品	-	-	0.85	0.04%	1.16	0.09%	-	-
周转材料	211.18	5.92%	80.25	3.61%	29.56	2.30%	33.85	6.96%
合同履约成本	496.47	13.93%	393.08	17.70%	/	/	/	/
存货余额	**3,564.77**	**100.00%**	**2,220.74**	**100.00%**	**1,286.08**	**100.00%**	**486.20**	**100.00%**

报告期内，公司存货主要由原材料、在产品、半成品及合同履约成本构成，占存货的比重分别为93.04%、97.61%、96.35%及94.08%。

1、原材料

公司原材料主要包括一次性耗材、实验试剂等，主要用于基因治疗CDMO服务、CRO服务，与公司主营业务密切相关。报告期内，公司主营业务毛利率分别为48.59%、38.90%、58.16%及**47.91%**，总体毛利率保持在较高水平，原材料减值风险低。

2、半成品

2019年末、2020年末、**2021年6月末**半成品系考虑潜在市场需求而进行提前制备的工业级质粒，系基因治疗病毒载体生产过程的中间体，服务于公司后续基因治疗CDMO服务合同。

2019年度、2020年度、2021年1-6月公司基因治疗CDMO服务毛利率分别为-3.12%、55.96%及**42.28%**，其中，2019年度毛利率为负，主要系9号楼基因治疗CDMO服务平台投入较大，但是因设施磨合、商业进度等因素尚未能全部转化为收入贡献；2020年度以来，基因治疗行业需求增长显著，合同数量及金额、收入大幅增长，规模效应显现，毛利率水平显著提升。因此，2019年度毛利率为负主要系投产初期产能未能充分利用导致固定成本增加较多所致，结合期后2020年度在手订单、产能利用率、毛利率情况，2019年末、2020年末、**2021年6月末**半成品/合同履约成本减值风险低。

3、在产品/合同履约成本

在产品项目系报告期各期末尚未执行完毕的基因治疗CRO服务项目。公司基因治疗CRO服务系为客户提供定制化基因治疗提供载体研制服务及基因功能研究服务，均有在手合同或订单支持。报告期内，公司基因治疗CRO服务毛利率为59.90%、65.96%、63.30%及**62.88%**，毛利率水平稳定且较高，在产品/合同履约成本减值风险低。

报告期各期末，公司存货按照成本与可变现净值孰低的方式进行减值测试，经测试公司存货不存在跌价的情况，因此未计提存货跌价准备。

综上所述，结合报告期内公司各业务毛利率变化情况、报告期各期末存货跌价准备减值测试情况，公司存货不存在跌价的情况，因此未计提存货跌价准备。

（三）报告期内，公司原材料具体构成，原材料库龄及近效期分布情况

1、报告期内，公司原材料具体构成

报告期各期末，公司原材料主要由一次性实验耗材、各类实验用试剂、细胞培养试剂等构成。报告期内，公司各项原材料随着经营规模的持续扩大而持续增加，与公司实际经营状况相互匹配。

报告期各期末，公司原材料具体构成情况如下：

单位：万元

项目	2021.6.30		2020.12.31		2019.12.31		2018.12.31	
	金额	占比	金额	占比	金额	占比	金额	占比
一次性实验耗材	**926.95**	**44.49%**	432.37	43.45%	156.17	36.53%	58.66	34.90%
试剂	**500.13**	**24.00%**	284.99	28.64%	105.31	24.63%	19.72	11.73%
细胞培养试剂	**258.68**	**12.41%**	164.64	16.55%	42.04	9.83%	13.25	7.88%
其他耗材	**397.85**	**19.09%**	113.04	11.36%	123.96	29.00%	76.49	45.50%
小计	**2,083.61**	**100.00%**	**995.04**	**100.00%**	**427.48**	**100.00%**	**168.12**	**100.00%**

2021 年 6 月末其他耗材金额高，主要系考虑到后续连续多批次 GMP 样品的制备，公司提前备货中硼硅管制玻璃瓶及配件等制剂样品的包装材料所致。

2、原材料库龄及近效期分布情况

报告期各期末，原材料库龄 1 年以内的占比分别为 63.99%、89.96%、82.51%及 **93.09%**，原材料库龄主要集中在 1 年以内。其中 2020 年末库龄 1 年以内的原材料占比有所下降，主要系受 2019 年末公司根据在手合同和生产计划对一次性实验耗材等项目通用材料、备货周期较长的进口原材料增加备货所致。报告期，公司存货周转率在较高的水平，该类原材料减值风险较低。

报告期各期末，公司原材料近效期分布集中于 3 个月以上，3 个月以内近效期的原材料金额小、占比低，且期后均已用于公司主营业务，不存在超过有效期的情况。

报告期各期末，公司原材料库龄及近效期分布情况如下：

（1）报告期各期末，公司原材料库龄分布情况

单位：万元

项目	2021年6月30日	2020年12月31日	2019年12月31日	2018年12月31日

	金额	占比	金额	占比	金额	占比	金额	占比
1年以内	**1,939.54**	**93.09%**	821.02	82.51%	384.55	89.96%	107.57	63.99%
1年以上	**144.07**	**6.91%**	174.02	17.49%	42.92	10.04%	60.55	36.01%
小计	**2,083.61**	**100.00%**	**995.04**	**100.00%**	**427.48**	**100.00%**	**168.12**	**100.00%**

（2）报告期各期末，公司原材料近效期分布情况

单位：万元

项目	2021年6月30日		2020年12月31日		2019年12月31日		2018年12月31日	
	金额	占比	金额	占比	金额	占比	金额	占比
3个月以内	**0.50**	**0.02%**	12.67	1.27%	13.13	3.07%	20.32	12.09%
3个月以上	**2,083.11**	**99.98%**	982.38	98.73%	414.35	96.93%	147.79	87.91%
小计	**2,083.61**	**100.00%**	**995.04**	**100.00%**	**427.48**	**100.00%**	**168.12**	**100.00%**

注：近效期为距离原材料规定的有效期3个月以内的材料认定为近效期原材料。

二、保荐机构、申报会计师核查：

（一）核查过程

保荐机构、申报会计师执行了以下核查程序：

1、了解与生产与仓储相关的关键内部控制，评价这些控制的设计是否健全，并测试相关内部控制的运行有效性；

2、获取公司存货构成明细表，核查公司期末结存存货是否与公司主营业务相关；

3、对半成品、在产品、合同履约成本的具体构成与营业成本构成进行综合分析，检查是否有重大差异；

4、结合公司不同业务在报告期内的毛利率变化情况，公司存货是否存在减值迹象，存货跌价准备计提是否充分；

5、结合原材料结存库龄和近效期，分析是否存在接近有效期或过期原材料；

6、各报告期期末，实地参与公司盘点工作，实施存货监盘程序。存货监盘具体情况如下：

项目	2021年6月30日	2020年12月31日	2019年12月31日	2018年12月31日
监盘范围	公司仓库、生产平台，涵盖原材料、半成品、在产品/合同履约成本、库存商品			

项目	2021年6月30日	2020年12月31日	2019年12月31日	2018年12月31日
监盘时间	2021.6.30	2020.12.31	2019.12.31	2018.12.29
监盘地点	公司仓库、生产平台			
监盘人员	保荐机构、申报会计师、发行人财务和仓管人员	保荐机构、申报会计师、发行人财务和仓管人员	申报会计师、发行人财务和仓管人员	申报会计师、发行人财务和仓管人员
监盘金额（万元）	2,513.69	1,644.53	887.89	191.88
监盘比例	70.51%	74.05%	69.04%	39.47%
监盘结论	经监盘，公司期末存货盘点记录完整、期末存货数量真实准确，不存在重大毁损、陈旧、过时及残次的存货。			

注：2018 年末、2019 年末保荐机构尚未承接本项目，因此未实施监盘程序。

（二）核查意见

经核查，保荐机构、申报会计师认为：

1、报告期内，半成品、在产品、合同履约成本构成符合实际情况，不存在重大异常；

2、报告期各期末，公司存货不存在减值迹象，经减值测试无需计提存货跌价准备计提；

3、报告期各期末，公司原材料近效期分布集中于 3 个月以上，3 个月以内近效期的原材料金额小、占比低，且期后均已用于公司主营业务，不存在超过有效期的情况；

4、报告期内，公司存货真实存在、计价准确、完整。

问题 20：关于在建工程及长期待摊费用

20.1 招股说明书披露，报告期各期末发行人在建工程分别为 7,816.95 万元、181.58 万元、1,407.27 万元，主要为 8 号楼、9 号楼基因治疗 CDMO 服务平台建设项目

请发行人说明：（1）报告期末，在建工程主要项目的建造情况、总预算和预计完工时间，认定未达到预定可使用状态的依据是否充分，是否存在推迟转固情形；（2）在建工程相关资金的支付对象，是否均为工程相关供应商；（3）报告期内，在建工程支出入账依据，是否混入其他支出，是否涉及借款利息资本化（如有借款费用资本化，请补充说明相关指标的确定依据及具体结算过程）。

请保荐机构、申报会计师说明针对在建工程相关成本核算及资金支付的核查结论及核查证据。

一、发行人说明：

（一）报告期末，在建工程主要项目的建造情况、总预算和预计完工时间，认定未达到预定可使用状态的依据是否充分，是否存在推迟转固情形

1、在建工程主要项目的情况

截至**2021年6月末**，公司在建工程主要项目情况如下：

单位：万元

项目名称	在建工程余额	总预算	建造情况	预计完工时间
和元智造精准医疗项目主体工程	8,630.39	32,000.00	已开始土建施工	2023年初
41号楼基因治疗CDMO服务平台	415.37	3,440.00	在装修过程中	2021年10月

2、认定未达到预定可使用状态的依据充分，不存在推迟转固情形

据《企业会计准则第4号——固定资产》《企业会计准则第4号固定资产——应用指南》的相关规定，在建工程结转固定资产的主要判断依据为在建工程项目达到预定可使用状态。是否达到预定可使用状态具体主要从以下几个方面判断：（1）固定资产的实体建造包括安装工作已经全部完成或实质上已经全部完成；（2）已经试生产或试运行，并且其结果表明资产能够正常运行或能够稳定地生产出合格产品，或者试运行结果表明其能够正常运转或营业；（3）该项建造的固定资产上的支出金额很少或者几乎不再发生；（4）所购建的固定资产已经达到设计或合同要求，或与设计或合同要求基本相符。

截至**2021年6月末**，公司主要在建工程项目**41号楼基因治疗CDMO服务平台**、和元智造精准医疗项目主体工程仍处于建设中，且期后持续发生建造支出，截至报告期末尚未达到预定可使用状态认定充分，不存在推迟转固情形。

（二）在建工程相关资金的支付对象，是否均为工程相关供应商

报告期内，公司在建工程主要支出包括工程项目、设备设施、人工及其他支出，具体情况如下：

单位：万元

项目		内容	累计支付金额	占比
工程项目		建设工程、装修工程、机电工程、洁净工程等工程支出，以及设计费用、报批报建费用、环评费用、消防费用、监理费用等	14,285.88	67.39%
设备设施		生产设施、实验设备及安装	6,483.81	30.59%
人工及其他支出	人工薪酬	在建工程项目涉及工程人员薪酬支出	371.44	1.75%
	耗材	在建工程零星耗材支出	26.46	0.12%
	其他	差旅费、招标服务费用等	31.23	0.15%
	小计		429.13	2.02%
合计			21,198.82	100.00%

报告期内，公司在建工程主要由工程项目、设备设施支出构成，占比达97.98%。报告期内，公司在建工程的工程、设备设施支付对象涉及约100家供应商，均为在建工程相关供应商。报告期内，前二十家供应商累计支付金额为 17,868.01 万元，占工程、设备供应商累计支付金额为比86.03%，具体情况如下：

单位：万元

序号	供应商名称	报告期内累计支付金额（万元）	支出类别	是否为在建工程相关供应商
1	中国二十冶集团有限公司	7,961.75	工程支出	是
2	通用电气医疗系统贸易发展(上海)有限公司	2,015.16	设备支出	是
3	江苏启安建设集团有限公司	1,930.80	工程支出	是
4	上海凯贤流体科技有限公司	1,283.47	工程支出	是
5	楚天科技股份有限公司	595.80	设备支出	是
6	上海天迹洁净工程科技有限公司	536.71	工程支出	是
7	默隆（上海）实业有限公司	452.00	设备支出	是
8	上海业腾机电工程有限公司	385.68	工程支出	是
9	上海敬颂电力工程有限公司	326.14	工程支出	是
10	上海灏川建筑装饰工程有限公司	288.90	工程支出	是
11	格来赛生命科技（上海）有限公司	283.06	设备支出	是
12	上海厚普科技发展股份有限公司	283.00	工程支出	是
13	上海明佳能源技术有限公司	273.00	设备支出	是
14	泰渡生物科技（苏州）有限公司	205.00	设备支出	是
15	乐布斯（上海）生物科技有限公司	203.87	设备支出	是

序号	供应商名称	报告期内累计支付金额（万元）	支出类别	是否为在建工程相关供应商
16	奥星衡迅生命科技（上海）有限公司	196.67	设备支出	是
17	上海新易恒进出口有限公司	180.50	设备支出	是
18	天俱时工程科技集团有限公司	169.00	工程支出	是
19	苏州特诺尔实验室系统工程有限公司	155.30	设备支出	是
20	乐嘉文工业技术（上海）有限公司	142.20	设备支出	是
小计		17,868.01	/	/

（三）报告期内，在建工程支出入账依据，是否混入其他支出，是否涉及借款利息资本化 （如有借款费用资本化，请补充说明相关指标的确定依据及具体结算过程）

报告期内，公司在建工程支出入账依据如下：

在建工程支出内容	在建工程入账依据
工程支出	合同、工程结算单、发票、验收单、银行回单等
设备支出	合同、设备入库单、验收单、发票、银行回单等
利息支出	**借款合同及借据、利息测算表、审批单等**
人工及其他支出	薪酬审批单、领料审批单、差旅费用报销单等

注：截至 2021 年 6 月末，在建工程涉及的专项借款利息支出系期末计提金额，尚未支付。

报告期内，公司在建工程入账依据充分，未混入其他支出。

2018 年-2020 年度，公司不涉及借款费用资本化。

2021 年 6 月，公司向招商银行上海分行申请 2 亿元的固定资产长期贷款，贷款期限至2029年6月,专项用于和元智造精准医疗项目的厂房装修建设装修、生产设备购置等建设支出。

2021 年 6 月，公司向招行上海分行申请提款 1,250.31 万元，银行实际放款日为 2021 年 6 月 24 日，从该日开始计息，借款费用已经发生。当日，公司全额支付了和元智造精准医疗项目主体工程土建进度款 1,250.31 万元，借款利息满足开始资本化的条件。2021 年 1-6 月，资本化利息具体计算过程如下：

项目	序号	金额（万元）
借款本金	A	1,250.31 万元

项目	序号	金额（万元）
资本化率	B	4.15%
开始资本化时点	C	2021 年 6 月 24 日
开始资本化时点至 2021 年 6 月 30 日计息天数	D	6 天
尚未动用的借款资金产生的利息收益	E	-
利息资本化金额	F=A*B*D/360-E	0.86

综上，公司在建工程支出与在建工程相关，入账依据充分，不存在混入其他支出或涉及借款利息资本化的情形。2021 年 1-6 月，公司存在借款利息资本化的情形，入账依据充足，利息金额准确。

二、保荐机构、申报会计师核查：

（一）针对在建工程相关成本核算及资金支付的核查结论及核查证据

1、核查过程

保荐机构、申报会计师执行了以下核查程序：

（1）了解与固定资产、在建工程及长摊待摊费用的存在和准确性相关的关键内部控制，评价这些控制的设计，确定其是否得到执行，并测试相关内部控制的运行有效性；

（2）访谈公司工程部负责人，并实地查看在建工程建设情况，了解各子工程完成情况、结算验收情况、付款流程情况等；

（3）获取公司在建工程相关的全部采购合同，核对相关结算情况、付款进度与合同约定的匹配性；

（4）检查公司装修工程中各子工程的结算单据、发票、银行付款单据等是否与实际情况一致；

（5）检查公司设备设施工程各子合同的签收单据、验收单据、发票、银行付款单据是否与合同约定一致；

（6）对公司与在建工程相关的主要供应商的采购或者结算金额、期末余额进行函证；

（7）对在建工程实施监盘程序，关注在建工程的建造、使用情况；检查在

建工程是否存在已完工未转固情形；

报告期各期监盘情况如下：

项 目	时间	地点	监盘人	抽盘金额（万元）	抽盘比例
在建工程	2019年3月7日	上海市上海国际医学园区半夏路100弄9号、上海市浦东新区紫萍路908弄19号	公司财务人员、资产管理员、申报会计师	6,274.25	80.26%
在建工程	2020年3月27日	上海市上海国际医学园区半夏路100弄9号、上海市浦东新区紫萍路908弄19号	公司财务人员、资产管理员、保荐机构、申报会计师	175.94	96.89%
在建工程	2021年2月18日、2月19日	上海市上海国际医学园区半夏路100弄8-9号、上海市浦东新区紫萍路908弄19号、上海市奉贤区无锡农场6街坊（村）4/4宗地	公司财务人员、资产管理员、保荐机构、申报会计师	1,230.47	87.44%
在建工程	**2021年6月29日、6月30日**	**上海市上海国际医学园区半夏路100弄8-9、41号、上海市奉贤区无锡农场6街坊（村）4/4宗地**	**公司财务人员、资产管理员、保荐机构、申报会计师**	**8,752.69**	**83.59%**

注：2018年度保荐机构尚未承接本项目，因此未实施监盘。

（8）对在建工程相关的供应商检查相关工商资料，检查其主要经营范围，核实其是否为工程相关供应商；

（9）查阅借款合同，了解公司借款用途，核实公司借款利息资本化的满足条件并测算利息资本化金额。

2、核查意见

经核查，保荐机构、申报会计师认为：

（1）报告期末，在建工程主要项目的建造情况正常、总预算和预计完工时间合理，认定未达到预定可使用状态的依据充分，不存在推迟转固情形；

（2）报告期内，在建工程相关资金的支付对象均为工程相关供应商；

（3）报告期内，在建工程支出与在建工程相关，入账依据充分，不存在混入其他支出；**2021年6月，公司向招行上海分行申请和元智造精准医疗项目专项贷款，本期该专项借款计提的利息0.86万元，计入在建工程，涉及利息资本化，资本化的借款利息金额准确、入账依据充分。**

20.2 招股说明书披露，报告期各期末，发行人长期待摊费用金额分别为1,744.82万元、5,853.35万元和5,899.34万元，主要为生产车间装修工程费用。

请发行人说明：（1）装修工程费用计入长期摊销费用核算是否符合《企业会计准则》；（2）长期待摊费用摊销和固定资产折旧的会计政策和会计估计，装修

费用计入长期待摊费用与计入固定资产对损益的影响情况。

一、发行人说明：

（一）装修工程费用计入长期摊销费用核算是否符合《企业会计准则》

1、会计准则关于长期待摊费用的相关规定

根据《企业会计准则》的规定，长期待摊费用是指企业已经支出，但摊销期限在1年以上（不含1年）的各项费用，包括固定资产大修理支出、租入固定资产的改良支出等。长期待摊费用按实际发生额入账，在受益期或规定的期限内分期按照直线法平均摊销。如果长期待摊的费用项目不能使以后会计期间受益则将尚未摊销的摊余价值全部转入当期损益。

2、公司长期待摊费系租入房屋的改良支出，核算符合会计准则的规定

报告期内，公司长期待摊费用系租赁房产的改良支出，包括8号楼、9号楼、19号楼租赁房屋装修过程中的不可拆卸剥离的部分如装修工程、洁净工程以及嵌入房屋的新风系统、蒸汽系统等配套工程。因此，公司将租入房屋的改良支出计入长期待摊费用，符合会计准则关于长期待摊费用的核算要求。

3、公司长期待摊费用核算内容与其他上市公司相比，不存在差异

公司长期待摊费用核算内容与其他科创板上市公司相比，不存在差异，具体情况如下：

公司	房屋是否系租赁	长期待摊费用的构成
成都先导	是	装修设计费；环评；材料设备的购买款、安装费及税费；暖通工程、电气工程、给排水工程、通风控制柜及自控系统、弱点系统工程、智能化系统工程、装饰装修工程；消防工程、施工监理。
美迪西	是	租入厂房改造装修费

综上所述，公司租入固定资产的改良支出，计入长期待摊费用核算符合《企业会计准则》的规定，与其他上市公司相比，不存在差异。

（二）长期待摊费用摊销和固定资产折旧的会计政策和会计估计，装修费用计入长期待摊费用与计入固定资产对损益的影响情况

1、长期待摊费用摊销和固定资产折旧的会计政策和会计估计

（1）长期待摊费用摊销

对于长期待摊费用，公司根据企业会计准则的规定，按照合同约定的剩余租赁期限（不超过10年）与装修、洁净工程等尚可使用年限（10年）两者孰短的期限内平均摊销，即在剩余租赁期限（具体摊销年限公司在长期待摊费用初始确认时，根据各个楼宇的剩余租赁期限进行确认，不超过10年）按照直线法摊销。

（2）固定资产折旧方法

类别	折旧方法	折旧年限（年）	残值率（%）	年折旧率（%）
生产实验设备	年限平均法	5-10	5.00	19.00-9.50
办公设备及其他	年限平均法	3-5	5.00	31.67-19.00
运输工具	年限平均法	5	5.00	19.00

2、装修费用计入长期待摊费用与计入固定资产对损益的影响情况

假设装修费用计入固定资产，参照公司固定资产—生产实验设备中的10年折旧期限按照年限平均法计提折旧。报告期内，装修费用计入长期待摊费用与计入固定资产对损益的影响主要系：（1）摊销年限与固定资产折旧年限差异所致，即：计入长期待摊费用按照剩余租赁年限计提摊销；计入固定资产按照10年计提折旧；（2）残值差异影响，即：计入长期待摊费用未考虑残值；计入固定资产按照资产原值5%考虑残值。

上述具体影响测算如下：

单位：万元

项目	2021 年 1-6 月	2020 年度	2019 年度	2018 年度
对损益影响	**-28.77**	-50.97	-40.30	-22.32
利润总额	**1,744.92**	8,937.76	-4,283.03	-3,341.08
占比	**-1.65%**	**-0.57%**	**0.94%**	**0.67%**

注1：对损益影响额=计入固定资产的计提折旧金额-计入长期待摊费用摊销金额。

综上所述，装修费用计入长期待摊费用对损益的影响更为谨慎，且与计入固定资产对损益的差异对公司报告期内的损益影响较小，未对公司的利润总额造成重大影响。

保荐机构总体核查意见

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

（本页无正文，为和元生物技术（上海）股份有限公司《关于和元生物技术（上海）股份有限公司首次公开发行股票并在科创板上市申请文件的审核问询函的回复》之签章页）

董事长签字：

潘讴东

和元生物技术（上海）股份有限公司

2021年 8月 31日

声 明

本人已认真阅读和元生物技术（上海）股份有限公司本次问询函回复的全部内容，确认回复内容真实、准确、完整，不存在虚假记载、误导性陈述或者重大遗漏，并承担相应法律责任。

董事长签字：

潘讴东

和元生物技术（上海）股份有限公司

2021 年 8 月 31 日

（本页无正文，为海通证券股份有限公司《关于和元生物技术（上海）股份有限公司首次公开发行股票并在科创板上市申请文件的审核问询函的回复》之签章页）

保荐代表人：

陈恒瑞　　张子慧

保荐机构董事长签名：

周　杰

海通证券股份有限公司

2021年 8月 31日

声 明

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

保荐机构董事长签名：

周 杰

海通证券股份有限公司

2024年 8月 31日