

东方花旗证券有限公司就深圳证券交易所 《关于对杭州泰格医药科技股份有限公司的问询函》的核查意见

杭州泰格医药科技股份有限公司（以下简称“泰格医药”或“公司”）于2015年12月10日收到深圳证券交易所《关于对杭州泰格医药科技股份有限公司的问询函》（创业板问询函【2015】第 276 号，以下简称“问询函”），问询函中要求公司就业务相关问题进行说明。东方花旗证券有限公司（以下简称“东方花旗”或“本保荐机构”）作为泰格医药持续督导的保荐机构，根据问询函的要求，对公司业务相关问题进行了核查，并发表意见如下：

问题1：请结合公司整体业务开展情况、各类具体业务模式，分类别详细说明公司主营业务在药物研发产业链中所起的作用和承担的责任，尤其是临床研究服务中公司与其他主体间的关系和职责划分情况。

公司答复：

1、目前公司整体业务开展情况良好，根据公司已披露的2015年三季度报告显示，公司2015年1-9月实现主营业务收入65,655.54万元，归属于上市公司普通股股东的净利润11,050.77万元，比去年同期分别增长56.73%和30.29%。

公司业务属于临床试验合同研究组织范畴。合同研究组织(CRO, Contract Research Organization)是一种学术性或商业性的科学机构和个人，负责实施药物研究开发过程所涉及的全部或部分活动，基本目的在于代表客户进行全部或部分的科学或医学试验，以获取商业性的报酬。

公司主要为医药产品研发提供专业临床研究服务，可以分为临床试验技术服务和临床研究相关咨询服务两大业务。具体业务内容和公司及子公司承接情况：

(1) 临床试验技术服务, 主要包括 I-IV 期临床试验技术服务, 具体服务内容如下:

服务项目	服务内容 (作用和责任)	承接业务主体
I 期临床试验服务	为国内外客户提供 I 期临床试验相关服务。具体涵盖临床试验项目策划、管理与实施, 包括但不限于临床试验方案的准备工作; 研究者和研究中心选择、研究者会议召集、申报伦理、与研究中心签署协议等试验启动工作; 临床试验监查管理; 临床试验稽查; 临床试验药品管理、I 期数据管理统计、撰写统计报告和临床试验总结报告等工作。	子公司湖南泰格湘雅药物研究有限公司; 子公司美国方达医药有限公司及其子公司方达医药技术(上海)有限公司;
II-IV 期临床试验服务	为国内外客户提供 II-IV 期临床试验技术服务, 具体涵盖临床试验项目策划、管理与实施, 包括但不限于临床试验方案的准备工作; 研究者和研究中心选择、研究者会议召集、申报伦理、与研究中心签署协议等试验启动工作; 临床试验监查管理; 临床试验稽查; 临床试验药品管理和撰写临床试验总结报告等工作。	杭州泰格医药科技股份有限公司

(2) 临床研究相关咨询服务, 主要包括临床试验数据管理与统计分析服务、生物分析、CMC (医药产品研发) 服务、SMO 服务、中心实验室服务、中心影像服务、医学咨询服务、EDC 服务、注册申报和医学翻译服务、冷链运输服务、稽查培训服务等。

服务项目	服务内容 (公司在临床试验中起到的作用和承担的工作责任)	承接业务主体
数据管理服务 和统计分析服务	包括符合 ICH-GCP 和美国 FDA 要求的临床试验数据库建立、数据双份录入、程序化数据核查、医学编码、盲态核查等临床试验数据管理工作。 统计专家参与临床试验方案制定和样本量的估计, 盲底产生和药物编盲, 制定统计分析计划书, 编写 SAS 分析程序、完成统计分析报告等。	杭州泰格医药科技股份有限公司; 子公司嘉兴泰格数据管理有限公司; 子公司美斯达(上海)医药开发有限公司
生物分析	主要包括: (1) 临床前研究服务: 主要提供动物药代动力学研究、毒理学 (GLP/non-GLP) 研究、体外毒物动力学 ADME 研究和	子公司湖南泰格湘雅药物研究有限公司;

	<p>体内生物代谢分析等服务。临床前研究是指在实验室条件下，通过对化合物研究阶段获得的候选药物分别进行实验室研究和活体动物研究，以观察化合物对目标疾病的生物活性，并对其进行安全性评估。</p> <p>(2) 生物药分析服务：该项业务同样服务贯穿整个临床前和临床试验研究过程，服务内容包括对生物制品（BLA）进行 DMPK 测试/免疫原性 ADA 测试以及生物标记（Biomarker）服务。</p>	<p>子公司美国方达医药有限公司及其子公司方达医药技术(上海)有限公司；</p>
	<p>(3) 化药生物分析服务：该项业务可以服务贯穿于整个药物研发过程，包括临床前和临床试验研究过程，服务内容包括：</p> <p>① 液相色谱及光分析测试服务（LC/MS/MS）；</p> <p>② 小分子大分子生物测试开发服务。</p>	<p>子公司美国方达医药有限公司及其子公司方达医药技术(上海)有限公司</p>
<p>CMC（医药产品研发）</p>	<p>在此阶段，公司帮助制药企业致力于药化分析和处方研究并确定生产工艺和技术，生产出临床试验所需的大量药品，这一部分服务包括原料药（API）的合成工艺、提取方法、理化性质及纯度；剂型选择、处方筛选、制备工艺、检验方法的建立与验证等内容，主要服务内容包括：</p> <p>(1) 原料药的合成开发服务；</p> <p>(2) 原料药的分析测试服务（稳定性测试）；</p> <p>(3) 制剂生产工艺的开发服务和临床试验用药生产，包括固体制剂，针剂和软膏等；</p> <p>(4) 制剂的分析测试服务（包括理化分析和稳定性测试）；</p> <p>(5) CMC 管理咨询服务：主要提供为原料药的合成、制剂开发和生产控制、稳定性研究等提供相关技术文件、撰写 CMC 相关的注册申报文件、工艺流程和法规咨询，以及代表制药企业就化学生产控制的有关问题和 FDA 沟通。</p> <p>(6) cGMP 咨询服务：主要提供厂房设计及质量体系的建立；根据欧美市场的产品质量体系要求进行药品的开发和工艺产能放大；模拟现场核查，以确保 FDA 检查前的充分准备。</p>	<p>子公司美国方达医药有限公司及其子公司方达医药技术(上海)有限公司</p>
<p>SMO 服务</p>	<p>SMO 的主要业务是通过派遣临床研究协调员 CRC（Clinical Research Coordinator）协助研究者执行临床试验中非医学判断</p>	<p>子公司杭州思默医药科技有限公司</p>

	性质的具体事务性工作，以确保临床研究过程符合 GCP 和研究方案的规定。	
中心影像服务	为抗肿瘤药物、心血管疾病、中枢神经系统疾病、风湿免疫系统疾病、血液系统疾病、肌肉骨骼系统疾病、皮肤疾病、耳鼻喉眼科疾病等临床试验 I-IV 期全程中的医学影像问题提供完整的全套运作和方案，具体包括影像咨询，影像方案咨询和设计，基地图像采集能力评价和培训，收集影像并提供影像质量控制及存储，第三方独立放射学评估方法学文件的制作，影像 EDC/eCRF 设计和编程，影像数据管理计划，第三方影像管理运作和疗效读片分析，以及全面的文件支持。	子公司杭州英放生物科技有限公司
医学咨询服务	与学会、医生及制药企业合作，专注于非干预性研究（NIS 研究）和临床专家管理服务。	子公司上海泰格医药咨询有限公司
EDC 服务	为临床试验数据管理提供模 EDC 服务。	子公司嘉兴易迪希计算机技术有限公司
注册申报和医学翻译服务	为国内外医药客户在国内注册提供咨询服务及为国内医药客户在美国 FDA 注册提供服务。同时为注册项目提供注册资料翻译服务。	杭州泰格医药科技股份有限公司
冷链运输服务	为临床试验的药品及样本提供冷链运输服务。	子公司上海晟通医药供应链管理有限公司
稽查培训服务	对临床试验风险管理和质量进行管理，专注于医药领域的第三方的稽查，培训等服务。	子公司杭州泰兰医药科技有限公司

2、根据国家食品药品监督管理总局（以下简称“CFDA”）颁布的《药物临床试验质量管理规范》（以下简称“GCP”）的规定，临床试验中的主要参与方包括申办者（药品注册申请人）、药物临床试验机构、研究者、合同研究组织、受试者以及负责监管临床试验的监管部门。临床试验中参与试验各方的职责和责任如下表所示：

参与方	职责	承担责任
申办者 (药企、药	主要负责发起、申请、组织临床试验，提供试验经费。	申办者（药品注册申请人）必须保证注册申

物注册申请人)	例如：选择主要研究者，与研究者和研究者一起制定试验方案提供临床试验用药物；委托临床试验 CRO 公司执行临床试验部分工作；购买医学保险保护受试者权益等。 (具体内容详见附件 GCP 第六章 申办者的职责)	请中临床试验数据的真实、完整、规范，监督临床试验项目的实施，对所报申请资料及相关试验数据承担全部法律责任。
CRO	CRO 主要根据与申办者的合同约定内容，执行临床试验中的某些工作和任务。例如：协助申办者准备药物研究资料；向监管部门申请临床试验批件；协助申办者选择合适的研究者及研究机构；协助申办者和研究者设计试验方案；协助申办者准备伦理材料，并递交给伦理委员会审核；试验用药物包装与分发；临床试验的监查；临床试验的稽查；临床试验数据管理与核查；临床试验统计分析；撰写临床试验总结报告；协助申办者向 CFDA 申请新药生产注册许可。	CRO 受申请人委托组织临床试验，根据双方合同约定确认其法律责任。 对因自身提供的服务质量瑕疵导致临床试验延期或不符合技术要求向申办者承担责任。
研究者	研究者是实施临床试验并对临床试验的质量及受试者安全和权益的负责人。研究者必须经过资格审查，具有临床试验的专业特长、资格和能力。 (具体内容详见附件 GCP 第五章 研究者的职责)	研究者：临床试验项目承担者（研究者）是临床项目的具体实施者，须保证项目真实、完整、规范，所有数据可溯源，对所有临床数据承担直接责任。
临床试验机构	临床试验机构是临床试验的质量控制机构。	临床试验机构负责人是临床试验项目具体实施的管理者，对临床数据真实性、完整性、规范性负有管理监督责任。
食品药品监督管理局	审核申办者的临床试验申请。对申办者的临床试验进行监管。	各省食品药品监督管理局负责人或派出执行检查核查任务的人员是临床试验的检查者，对临床试验数据真实性、完整性、规范性负有监管责任。

3、公司与有关各方的法律关系是：

(1) 公司与申办者之间的法律关系：

根据《药物临床试验质量管理规范》的相关规定，申办者可以委托 CRO 执行部分临床试验相关工作。申办者委托公司执行临床试验研究服务，两者之间系委托代理法律关系。

(2) 公司与临床试验机构及研究者之间的法律关系：

基于申办者的委托，公司与临床试验机构及研究者签署临床试验协议，并在该等临床试验协议中披露申办者。根据《合同法》第四百零二条，受托人以自己的名义，

在委托人的授权范围内与第三人订立的合同，第三人在订立合同时知道受托人与委托人之间的代理关系的，该合同直接约束委托人和第三人，但有确切证据证明该合同只约束受托人和第三人的除外。因此，公司与临床试验机构及研究者签署的临床试验协议直接约束申办者与临床试验机构及研究者，公司仅作为申办者的代理人执行部分临床试验工作，公司执行临床试验工作代理行为的法律后果由申办者承担。

(3) 公司与受试者之间的法律关系：

受试者是在临床试验中接受药物治疗的健康人士或患者。受试者由研究者负责筛选，公司基于申办者的委托履行部分监管职责，因此，受试者与公司之间并无直接法律关系。如受试者遭受的不良事件确因由申办者提供的研究药物引起，而且该药物的应用方法完全符合研究方案，或者由研究方案所规定的诊断过程所引起，则对于受试者提起的赔偿诉求，公司并不对此承担法律责任。

因此，就公司应承担的责任而言，公司在临床试验的过程中，对其因自身提供的服务质量瑕疵导致临床试验延期或不符合技术要求而向申办者承担责任。

保荐机构核查意见：

经核查，公司已按照问询函的要求，详细说明了公司主营业务在药物研发产业链中所起的作用和承担的责任，尤其是临床研究服务中公司与其他主体间的关系和职责划分情况。

问题2、除了国家药监局已公布的不予核准药品注册申请外，是否存在你公司（含控股子公司）作为合同研究组织的药品注册申请撤回的项目，以及目前在审的由你公司担任合同研究组织承接的项目，相关撤回和不予核准的项目对公司财务和经营方面的影响以及对在审项目的可能影响。

公司回复：

答复：1、公司控股子公司湖南泰格湘雅药物研究有限公司（以下简称“湖南泰格

湘雅”）在 CFDA2015 年 7 月 22 日公布的 1622 个临床试验数据自查项目中，作为生物等效性分析单位参与 35 个项目（含杭州泰格医药科技股份有限公司转包的 3 个生物等效性分析业务），除了 CFDA 已公布不予批准注册申请的 3 个品种以外，有 19 个品种注册申请已被申办方（药厂）撤回，还有 13 个品种注册申请将由中南大学湘雅三医院临床试验机构进行进一步的自查。按照 CFDA 的要求，该机构将于 2015 年 12 月 25 日前完成自查，届时再与药厂沟通，决定是否撤回注册申请。

在本次 CFDA 的核查中，湖南泰格湘雅涉及的三个项目主要存在的问题是：方法学验证过程及质控样本存有不规范操作之处。对此，公司已经完成了全面的自查，并进行了相应的整顿工作。目前已经升级了系统、安装了稽查软件、进行了 3Q 认证，并已联系安装实验室管理系统。等待湖南省食品药品监督管理局的调查完成后，将开始新的业务承接工作。

湖南泰格湘雅在 CFDA2015 年 7 月 22 日公布的 1622 个临床试验数据自查项目中，作为生物等效性分析单位参与 35 个项目，含杭州泰格医药科技股份有限公司转包的 3 个生物等效性分析业务，上述项目在 2008 年-2015 期间完成。合同金额共计 1,353.13 万元，含药厂委托公司支付给临床机构的费用。

公司目前正在与申办方逐个沟通，部分申办方已响应 CFDA 号召撤回品种，部分申办方考虑品种的市场等因素不再重新申报，另有部分申办方计划重新进行临床试验后继续申报。对于重新进行临床试验继续申报的项目，公司将在保证质量的前提下，优先优惠完成。公司目前暂未发生项目赔偿问题，但不排除后续会有个别申办方提出项目赔偿。公司预计该优惠价格及可能产生的赔偿金会对 2016 年及以后年度经营业绩产生一定的影响。

湖南泰格湘雅 2015 年 1-9 月销售收入和净利润，分别占公司合并报表销售收入和净利润 1.08% 和 0.9%（未经审计）。

2、杭州泰格医药科技股份有限公司和子公司上海泰格医药科技有限公司在

CFDA2015年7月22日公布的1622个临床试验数据自查项目中，作为合同研究组织参与19个项目，上述项目在2008年-2015年期间完成。单个合同平均金额为350万元，含药厂委托公司支付给临床机构的费用。目前公司作为合同研究组织参与的19个项目尚未发生未获批准通过的情况，如有项目在CFDA后续检查中未获批准通过，公司将在后续公告中持续披露详细情况。

通过本次事件，管理层深刻认识到公司在质量控制方面仍存在不足，除了湖南泰格湘雅将按照要求进行整改外，公司及其他子公司也在开展大规模自查活动，如发现存在问题的项目，公司也会积极与各方商量主动撤回问题项目，并严格按照GCP要求进行整改。

保荐机构核查意见：

经核查，作为合同研究组织，公司及其控股子公司参与的项目尚未发生未获通过的情况。控股子公司湖南湘雅作为生物等效性分析单位参与35个项目，除了CFDA已公布不予批准注册申请的3个品种以外，有19个品种注册申请已被申办方（药厂）撤回，还有13个品种注册申请将由中南大学湘雅三医院临床试验机构进行进一步的自查。公司预计重新申报项目的优惠价格及可能产生的赔偿金可能会对2016年及以后年度经营业绩产生一定的影响。

公司管理层深刻认识到公司在质量控制方面仍存在不足，除了湖南湘雅泰格将按照要求进行整改外，公司及其他子公司也在开展大规模自查活动，如发现存在问题的项目，公司也会积极与各方商量主动撤回问题项目，并严格按照GCP要求进行整改。

问题3、请结合行业监管政策、行业发展趋势等，说明上述事项对公司未来业务开展可能产生的影响。

公司回复：

- 1、本次核查的背景及行业发展趋势

此次药物临床试验数据自查、核查的主要原因是大量低水平重复申报占用了审评资源，导致审评批件大批积压。部分药品的质量与原研药差距较大，创新药品研发动力不足。为提高审评效率，解决注册申请积压，提高仿制药质量并鼓励研究和创制新药，由 CFDA 发起此次核查。本次核查采用了严格标准，要求对已申报生产或进口的待审药品注册申请药物临床试验情况开展全面自查，发现不真实、不完整、不规范的临床试验数据进行主动撤回，以确保今后批准的药物在安全性、有效性等方面有充分的临床数据支持，保障患者的生命安全。主动申请撤回的产品，原临床批件继续有效，申办方可以在重新完成规范的临床试验后进行申报注册。

公司充分认可此次临床试验数据自查、核查的必要性和严肃性。临床试验是检验药品安全性和疗效性唯一途径，只有把临床试验做好，中国的药品研发才能真正迎来新的发展机会，这个行业的参与者方能受益。因此，公司将全力配合并支持 CFDA 的本次整顿，也期待通过整顿可以净化整个行业，使行业树立良好的质量意识。公司也将加强行业自律、以科学严谨规范为基本要求，齐心协力共同努力创建一个有利于行业长期稳定发展的良好氛围。

2、本次核查对公司未来业务的影响

首先，CFDA 发布的 2015 年第 229 号公告和 2015 年第 260 号公告，涉及的不予批准药物均为仿制药。2015 年 12 月 1 日，CFDA 为加快仿制药审批速度，将生物等效性试验（BE）由审批制改为备案管理，使药厂省去等待试验批文的时间，排队中的项目备案即可推进生物等效性试验。

随着生物等效性试验备案制的开展，药厂急功近利和 CRO 低价竞争的局面将得到改善，具备高质量生物分析业务的 CRO 公司将迎来相关业务的大幅增长。公司子公司美国方达医药有限公司及其子公司方达医药技术（上海）有限公司将迎来该业务的订单高峰。

第二，经过本轮整顿，药厂、临床试验机构、CRO 责权更清晰，国内临床试验环

境将会透明、真实，这些改变将为新药研发企业带来新的发展契机，相信越来越多国内药厂将借此机会加大研发投入，进入到利润空间更大、市场前景更广的新药研发领域。国内药厂将会努力参与到整个全球医药研发体系中，从而推动中国医药研发能力上升到一个新台阶。公司作为创新型 CRO 公司也将因此获益。

第三，政策方面，国家将新药列入优先审评审批行列，优先审评的对象除了新药和临床急需药品，还包括儿童用药、老年用药、靶向制剂、缓控释制剂、新药进口注册等。上述利好将为公司及子公司美国方达医药有限公司等带来新的业务发展机会。

综上，公司认为，本次核查短期内将对公司造成一定影响。长期看来，规范的行业规则将更有助于公司和行业的发展，对公司未来业务发展将产生积极影响。

保荐机构核查意见：

经核查，公司充分认可此次临床试验数据自查、核查的必要性和严肃性。公司也将加强行业自律、以科学严谨规范为基本要求，齐心协力共同努力创建一个有利于行业长期稳定发展的行业氛围。本次核查短期内将对公司造成一定影响。长期看来，规范的行业规则将更有助于公司和行业的发展，对公司未来业务发展将产生积极影响。

（以下无正文）

（此页无正文，为《东方花旗证券有限公司就深圳证券交易所<关于对杭州泰格医药科技股份有限公司的问询函>的核查意见》之签字盖章页）

保荐代表人签名： _____

顾庄华

葛绍政

东方花旗证券有限公司

2015年12月15日