



关于江苏硕世生物科技股份有限公司
首次公开发行股票并在科创板上市
申请文件第三轮审核问询函的回复报告

保荐机构



二零一九年九月

上海证券交易所：

贵所于 2019 年 9 月 2 日出具的《关于江苏硕世生物科技股份有限公司首次公开发行股票并在科创板上市申请文件的第三轮审核问询函》（上证科审（审核）[2019]511 号）已收悉，招商证券股份有限公司作为保荐机构，与发行人、发行人律师、会计师对审核问询函所列问题进行了落实，现回复如下，请予以审核。

为阅读方便，在以下答复中凡涉及招股说明书内容更新或者补充的，均用楷体加粗表示，在招股说明书中也用楷体加粗表示。如无特别说明，本回复中的简称或名词的释义与招股书中的相同。

目录

问题 1. 关于经销收入	4
问题 2. 关于员工持股或任职的经销商	37
问题 3. 关于直销收入	44
问题 4. 关于技术先进性	57
问题 5. 关于医疗器械带量采购政策推行对公司的影响	104
问题 6. 关于用于投放的外购仪器	111

问题1. 关于经销收入

根据二轮问询回复，发行人根据销售区域设置了 11 个销售大区、疾控直管和外贸部对经销商进行管理，报告期内新增经销商数量分别为 313 家、361 家、401 家、222 家。2017 年-2019 年 1-6 月，减少经销商数量分别为 210 家、232 家、316 家，对应采购金额分别为 1,265.93 万元、890.92 万元、1,221.66 万元，发行人回复认为减少的原因之一是部分经销商采购为试用性偶发采购。发行人回复认为第一季度受春节假期等影响，公司产品需求相对较低，而在第四季度检测需求量大，并且经销商一般在年末会进行备货，因此第四季度收入相对较高，报告期内，部分主要经销商（如浙江美一铭生物科技有限公司、山西得壹康盈科贸有限公司等）期末库存占当期采购的比例逐年提升。发行人与浙江美一铭的经销协议中约定了拿货指标，并约定“甲方未能完成该季度达标的部分则甲方必须用库存采购完成季度指标。发行人与国润医疗签订的销售合同附带退货条款。截止 2018 年底，发行人在浙江、上海省级经销商 2 家，分别为浙江美一铭生物科技有限公司和上海意满圆生物科技有限公司负责省级代理，但是发行人前五大经销商包括杭州纽因兰科技有限公司。

请发行人补充说明：（1）报告期内各销售渠道对应的前五大经销商销售情况，分析变化情况及原因，新增经销商、退出经销商与发行人实际控制人及其关联方是否具有关联关系，公司对经销商之间关联关系的管控措施；（2）退出经销商存货的处理方式，销售合同是否附有退货条款，试用性采购部分的退货情况及会计处理；（3）退出经销商销售部分的毛利率与其他经销业务毛利率的比较情况，实物流和现金流与收入确认的匹配情况，对于退出经销商，投放设备取回情况及相关的会计处理，退出直销商设备保证金的收到及退回情况；（4）公司收到客户订单至发货的周期，经销商在年末备货的原因及合理性，主要经销商各期末库存金额、品类、对应的应收账款余额，主要经销商库存逐年上升是否存在提前确认收入的情形；（5）公司与浙江美一铭约定拿货指标的商业合理性，相关条款是否公平有效，报告期内浙江美一铭为完成拿货指标的采购占比和期后销售情况，相关销售是否发生期后退回，是否发生第三方回款，其他经销商是否存在类似的条款约定；（6）国润医疗在报告期内的退货情况及相关

会计处理，公司与其他经销商是否存在类似条款，若存在类似条款，公司经销收入确认时点是否准确或是否应计提预计负债；（7）杭州纽因兰科技有限公司所负责的主要经销区域，是否与浙江省级经销商所覆盖的经销区域存在重叠。公司已有省级经销商的 5 个省份是否存在类似的情形，公司经销体系的具体执行情况。

请保荐机构、申报会计师补充说明：（1）针对退出经销商销售收入所履行的核查程序，重点关注实物流和回款情况；（2）针对发行人经销收入的最终实现情况，是否取得充分的证据足以佐证相关结论；（3）结合发行人报告期内各月销售收入情况进行截止性测试，重点关注各月销售收款情况、客户验收单、经销商期后销售时点等。

请保荐机构、申报会计师核查上述情况并发表意见。

【回复】

请发行人补充说明：（1）报告期内各销售渠道对应的前五大经销商销售情况，分析变化情况及原因，新增经销商、退出经销商与发行人实际控制人及其关联方是否具有关联关系，公司对经销商之间关联关系的管控措施；

一、报告期内各销售渠道对应的前五大经销商销售情况，分析变化情况及原因

报告期内，公司终端客户主要包括临床和疾控中心，两类终端客户对应的前五大经销商的销售情况如下：

1、临床类经销商

2019 年 1-6 月

单位：万元

序号	名称	销售的主要产品	临床终端销售收入
1	国润医疗供应链服务（上海）有限公司	HPV 诊断试剂	499.97
2	江西省欣绿康医疗器械有限公司及其关联方	HPV 类试剂等多种试剂	203.53

3	浙江美一铭生物科技有限公司	干化学诊断试剂	201.05
4	合肥沂顺医疗科技有限公司及其关联方	干化学诊断试剂、HPV 诊断试剂	187.95
5	重庆医药集团河南有限公司	HPV 诊断试剂	175.53
合计			1,268.02

注：合肥沂顺医疗科技有限公司及其关联方包括合肥沂顺医疗科技有限公司及上海彤朔医疗科技有限公司。

2018 年

单位：万元

序号	名称	销售的主要产品	临床终端销售收入
1	国润医疗供应链服务（上海）有限公司	HPV 诊断试剂	959.61
2	浙江美一铭生物科技有限公司	干化学诊断试剂	779.68
3	山西得壹康盈科贸有限公司	HPV 诊断试剂、干化学诊断试剂	435.03
4	合肥沂顺医疗科技有限公司及其关联方	干化学诊断试剂、HPV 诊断试剂	335.24
5	万孚（吉林）生物技术有限公司	干化学诊断试剂、HPV 诊断试剂	268.05
合计			2,777.61

2017 年

单位：万元

序号	名称	销售的主要产品	临床终端销售收入
1	浙江美一铭生物科技有限公司	干化学诊断试剂	665.03
2	山西得壹康盈科贸有限公司	干化学诊断试剂、HPV 诊断试剂	307.19
3	万孚（吉林）生物技术有限公司	干化学诊断试剂、HPV 诊断试剂	262.73
4	合肥沂顺医疗科技有限公司	干化学诊断试剂、HPV 诊断试剂	254.09
5	深圳市普力朗生物科技有限公司	干化学诊断试剂	154.67
合计			1,643.71

2016 年

单位：万元

序号	名称	销售的主要产品	临床终端销售收入
1	浙江美一铭生物科技有限公司	干化学诊断试剂	438.69
2	苏州市德康医疗器械有限公司	干化学诊断试剂	165.69
3	长春市圣利安医疗仪器有限公司	干化学诊断试剂	162.50
4	合肥沂顺医疗科技有限公司	干化学诊断试剂、HPV 诊断试剂	150.75
5	天地民生医药集团有限公司	干化学诊断试剂、HPV 诊断试剂	127.29
合计			1,044.92

报告期内，公司临床类前五大经销商中，除天地民生、万孚吉林、江西省欣绿康及其关联方、重庆医药集团河南有限公司系分别于 2016 年、2017 年、2017 年、2019 年与发行人建立合作外，其余经销商均为报告期以前已经开始合作的经销商。

公司向临床客户主要销售 HPV 诊断试剂和干化学诊断试剂。HPV 产品单价远高于干化学诊断试剂，报告期内从事 HPV 诊断试剂产品的经销商采购额快速增长，导致国润医疗、得壹康盈、江西省欣绿康、重庆医药集团河南有限公司等以销售 HPV 诊断试剂为主的经销商逐步成为发行人临床类前五大经销商。以国润医疗为例，2018 年，公司对国润医疗销售大幅增加。国润医疗系由国药控股股份有限公司控制的专注于提供医药配送服务的大型国企，是上海市卫生系统主要配送商之一，发行人主要向国润医疗销售 HPV 诊断试剂，并由国润医疗配送至复旦大学附属妇产科医院。发行人 HPV 系列产品于 2017 年年底在复旦大学附属妇产科医院实现销售，产品销售快速增加。

2、疾控类经销商

2019 年 1-6 月

单位：万元

序号	名称	销售的主要产品	疾控终端销售收入
1	广西南宁康硕生物科技	呼吸道病原体系列诊断试剂、疹类诊断试剂、	197.08

	有限公司	核酸纯化试剂、腹泻类诊断试剂	
2	杭州纽因兰科技有限公司	呼吸道病原体系列诊断试剂、疹类诊断试剂、腹泻类诊断试剂	186.41
3	珠海百瑞生物科技有限公司	呼吸道病原体系列诊断试剂、腹泻类诊断试剂、疹类诊断试剂、核酸纯化试剂	171.65
4	湖南省永康生物制品有限公司	呼吸道病原体系列诊断试剂、腹泻类诊断试剂、疹类诊断试剂、核酸纯化试剂	125.73
5	河北健硕商贸有限公司	呼吸道病原体系列诊断试剂、腹泻类诊断试剂、疹类诊断试剂、核酸纯化试剂	112.36
合计			793.22

2018年

单位：万元

序号	名称	销售的主要产品	疾控终端销售收入
1	广西南宁康硕生物科技有限公司	呼吸道病原体系列诊断试剂、疹类诊断试剂、核酸纯化试剂、腹泻类诊断试剂	443.19
2	合肥中虹电子科技有限公司及其关联方	呼吸道病原体系列诊断试剂、疹类诊断试剂、腹泻类诊断试剂	319.10
3	杭州纽因兰科技有限公司	呼吸道病原体系列诊断试剂、腹泻类诊断试剂、疹类诊断试剂、核酸纯化试剂	304.98
4	珠海百瑞生物科技有限公司	呼吸道病原体系列诊断试剂、腹泻类诊断试剂、疹类诊断试剂	303.23
5	河北健硕商贸有限公司	呼吸道病原体系列诊断试剂、腹泻类诊断试剂、疹类诊断试剂、核酸纯化试剂	275.60
合计			1,646.10

2017年

单位：万元

序号	名称	销售的主要产品	疾控终端销售收入
1	广西南宁康硕生物科技有限公司	呼吸道病原体系列诊断试剂、疹类诊断试剂、核酸纯化试剂、腹泻类诊断试剂	473.24
2	成都昭荣科技有限公司	呼吸道病原体系列诊断试剂、疹类诊断试剂	302.46
3	河北健硕商贸有限公司	呼吸道病原体系列诊断试剂、腹泻类诊断试剂、疹类诊断试剂、核酸纯化试剂	284.26
4	合肥贵康医疗设备有限公司	呼吸道病原体系列诊断试剂、疹类诊断试剂、腹泻类诊断试剂	274.59
5	上海益鸣生物技术有限公司	呼吸道病原体系列诊断试剂、腹泻类诊断试剂	245.05

合计	1,579.60
----	-----------------

2016 年

单位：万元

序号	名称	销售的主要产品	疾控终端销售收入
1	广西南宁康硕生物科技有限公司	呼吸道病原体系列诊断试剂、腹泻类诊断试剂、疹类诊断试剂、病毒核酸提取试剂	282.14
2	上海益鸣生物技术有限公司	呼吸道病原体系列诊断试剂、腹泻类诊断试剂、疹类诊断试剂	264.98
3	合肥贵康医疗设备有限公司	呼吸道病原体系列诊断试剂、腹泻类诊断试剂、疹类诊断试剂	233.30
4	昆明中知经贸有限公司	呼吸道病原体系列诊断试剂、腹泻类诊断试剂、疹类诊断试剂、病毒核酸提取试剂	206.22
5	杭州邦特生物科技有限公司	呼吸道病原体系列诊断试剂、腹泻类诊断试剂、疹类诊断试剂	180.17
合计			1,166.81

公司是国内疾病预防控制核酸类检测产品的主要供应商，产品覆盖全国大部分疾控中心及其主要检测项目，包括呼吸道类、腹泻类、疹类等检测项目。公司在国内率先倡导多重荧光定量 PCR 检测，依托涉及多重检测、熔解曲线、引物探针标记修饰、新型扩增体系、个性化样本预处理等多个技术领域的多重荧光定量 PCR 技术平台，在分子诊断领域处于技术领先地位。报告期各期，发行人与疾控类经销商合作较为稳定，疾控类前五大经销商中除珠海百瑞、杭州纽因兰系 2016 年新增经销商外，其余经销商均为报告期以前已经开始合作的经销商。

前五大疾控类经销商的变动主要与各区域疫情的发生、新疾控终端的开拓和原疾控终端的采购量变化有关。

2017 年，四川地区发生了较为严重的流感疫情，导致以四川地区疾控中心为主要终端客户的成都昭荣 2017 年采购额迅速上升，而 2018 年、2019 年 1-6 月四川地区未发生严重疫情，导致成都昭荣采购额有所下降。

珠海百瑞自 2016 年与发行人建立合作，报告期内逐步开拓了广东省省级疾控中心，随着终端客户采购额的增加，珠海百瑞在 2018 年、2019 年 1-6 月成为发行人疾控类前五大经销商。

二、新增经销商、退出经销商与发行人实际控制人及其关联方是否具有关联关系

上述新增经销商、退出经销商与发行人实际控制人及其关联方不存在关联关系。

三、公司对经销商之间关联关系的管控措施

报告期内，公司对经销商之间关联关系的管控措施如下：

1) 发行人与经销商首次合作时，要求经销商说明与其他经销商之间的关联关系；

2) 发行人制定了明确的考核政策，对于处于同一控制下的经销商合并进行考核，以鼓励经销商向发行人披露关联关系；

3) 销售人员对经销商进行拜访，对于拜访过程中发现的关联关系或潜在关联关系的经销商，要求经销商说明；

4) 对于终端客户经销商发生变化的情况，发行人重点关注新的经销商与原有经销商间的关联关系。

(2) 退出经销商存货的处理方式，销售合同是否附有退货条款，试用性采购部分的退货情况及会计处理；

发行人与经销商之间的合作模式为买断式销售，退出经销商的存货由退出经销商自行处理。

经销合同中关于换货、退货等相关条款一般约定如下：

甲方（经销商）收到货物后进行验收，如有数量问题需在 2 个工作日内以书面形式向乙方（硕世生物）提出。如遇到最终客户投诉产品的质量问题的，乙方和甲方应该共同查明情况，妥善处理。

公司临床类产品具有创新性，推广时间较短，需要进行较多的市场推广。产品推广过程中部分终端客户可能通过经销商少量订购产品试用。当终端客户发生试用需求时，向经销商下达订单，经销商在收到终端客户的订单后向发行人进行

采购。试用性采购时，经销商通常在终端客户存在实际需求后进行采购，采购金额较小，与发行人间的合作模式为买断式，不存在采购退回的情况。

(3) 退出经销商销售部分的毛利率与其他经销业务毛利率的比较情况，实物流和现金流与收入确认的匹配情况，对于退出经销商，投放设备取回情况及相关的会计处理，退出直销商设备保证金的收到及退回情况；

一、退出经销商销售部分的毛利率与其他经销业务毛利率的比较情况，实物流和现金流与收入确认的匹配情况

报告期内，公司退出经销商毛利率与其他经销商毛利率不存在重大差异，具体如下：

2019年1-6月（对应退出经销商2018年的销售）

项目	退出经销商毛利率	其他经销商毛利率
核酸分子诊断试剂	83.78%	86.35%
其中：呼吸道类	91.68%	93.09%
腹泻类	92.97%	93.71%
疹类	95.38%	96.52%
HPV类	65.67%	72.20%
其他	88.06%	91.00%
核酸纯化试剂	83.45%	83.14%
干化学诊断试剂	83.60%	82.90%

2018年（对应退出经销商2017年的销售）

项目	退出经销商毛利率	其他经销商毛利率
核酸分子诊断试剂	83.43%	87.24%
其中：呼吸道类	90.13%	90.65%
腹泻类	92.85%	92.87%
疹类	90.86%	92.70%
HPV类	67.05%	68.23%
其他	89.39%	89.16%
核酸纯化试剂	84.62%	85.78%
干化学诊断试剂	80.98%	80.65%

2017年（对应退出经销商2016年的销售）

项目	退出经销商毛利率	其他经销商毛利率
核酸分子诊断试剂	87.35%	87.97%
其中：呼吸道类	87.95%	90.07%
腹泻类	89.57%	92.82%
疹类	87.83%	90.94%
HPV类	64.76%	69.67%
其他	82.36%	89.02%
核酸纯化试剂	86.68%	85.78%
干化学诊断试剂	76.26%	75.79%

报告期内，公司退出经销商整体规模较小，公司对其执行的信用政策较为严格，一般为款到发货，期末应收账款余额较小。报告期内，退出经销商各月销售收入及回款基本匹配，不存在期末突击确认收入的情况，具体如下：

2019年1-6月（对应退出经销商2018年的销售）

单位：万元

月份	退出经销商收入	退出经销商回款
1	207.47	218.71
2	57.03	52.14
3	122.51	114.66
4	96.22	105.14
5	140.26	143.83
6	78.85	68.63
7	117.62	124.34
8	77.33	61.92
9	76.03	95.61
10	62.92	63.45
11	70.94	71.00
12	114.48	116.26
合计	1,221.66	1,235.68

2018年（对应退出经销商2017年的销售）

单位：万元

月份	退出经销商收入	退出经销商回款
1	84.14	77.14
2	77.63	83.07
3	108.67	105.62
4	78.70	93.36
5	72.69	77.24
6	89.79	81.36
7	69.11	71.09
8	69.15	75.49
9	43.35	42.38
10	41.65	45.85
11	93.28	86.99
12	62.74	46.76
合计	890.92	886.35

2017年（对应退出经销商2016年的销售）

单位：万元

月份	退出经销商收入	退出经销商回款
1	156.96	136.78
2	89.34	90.15
3	137.53	145.39
4	115.84	118.73
5	101.96	104.13
6	91.48	91.08
7	119.25	124.01
8	50.55	53.62
9	48.46	51.00
10	38.79	37.53
11	52.11	81.17
12	263.63	86.11
合计	1,265.93	1,119.70

二、对于退出经销商，投放设备取回情况及相关的会计处理，退出直销商设备保证金的收到及退回情况

1、与经销商签订协议的情况

公司与经销商分别签订设备投放协议与经销协议，通常设备首次投放时与经销商签订经销协议。两类协议的标的及权利义务、时限、标的权属等方面存在以下主要区别：

协议标的及权利义务不同，设备投放协议仅对投放的设备仪器作出约定，试剂经销协议仅对试剂销售做出约定；

协议时限不同，设备投放协议时限一般约定 5 年，试剂经销协议时限一般 1 年；试剂经销协议的解除，并不影响设备投放协议的继续履行；

协议标的权属不同，设备投放协议约定发行人拥有投放设备的所有权、处置权，终端客户仅拥有投放设备的使用权；发行人可在协议期限届满后收回设备、或对方违约情况下随时收回或处置设备；发行人通过对设备维护保养、盘点、定期进行台效评估对投放设备进行管理。试剂经销协议签订后，在经销商收货并签收后，试剂权属即转移至经销商。

2、经销商退出的投放设备取回情况、保证金相关情况

报告期内，公司按照上一年度发生试剂采购、下一年度未发生试剂采购统计减少经销商的数量。

截至 2019 年 6 月 30 日，减少经销商不再履行试剂采购协议，但投放协议依然有效的投放设备合计 143 台，尚未退回保证金 156.90 万元。发行人根据与终端客户、减少经销商的沟通，对投放设备后续跟进处理，原投放设备协议在约定的期限内继续执行，设备保证金在协议期满后按约定予以退回。

对上述投放设备后续跟进措施主要如下：（1）继续履行原设备投放协议，但更换试剂经销商；（2）投放设备转为销售；（3）投放设备退回公司，经公司检测后再投放至新的终端。从实际情况看，即使原经销商不再经销试剂，但原设备投放协议多数仍继续履行、所涉及的投放设备仍然在原终端客户处使用。

截至本报告回复日，发行人对上述投放设备后续跟进措施情况如下：（1）继续履行原设备投放协议，但已更换试剂经销商相关仪器共 106 台；（2）相关投放设备已销售共 2 台；（3）相关仪器已经退回公司共 3 台。

3、相关会计处理

上述跟进措施中如继续履行原设备投放协议，但更换试剂经销商，发行人不做会计处理，仅在投放设备台账中做相关登记；如投放设备转为销售的会计处理如下：

借：固定资产清理

 累计折旧

 贷：固定资产

借：应收账款

 贷：固定资产清理

 应交税费-应交增值税

借：固定资产清理

 贷：资产处置损益

（4）公司收到客户订单至发货的周期，经销商在年末备货的原因及合理性，主要经销商各期末库存金额、品类、对应的应收账款余额，主要经销商库存逐年上升是否存在提前确认收入的情形；

一、公司收到客户订单至发货的周期

发行人收到客户订单至发货一般按照下述原则执行：

1) 疾控类订单，15 点前收到订单及相关材料后，常规产品通常当日发货，小产品通常次日发货；

2) 临床类订单，15 点前收到订单及相关材料后，通常次日发货。

二、经销商在四季度备货的原因及合理性

经销商在四季度进行适量备货，主要原因系：1) 第四季度由于气候变化显著和年终体检等原因，疾病发病率较高，检查需求量增大，产品需求较高；2) 公司经销商终端用户主要为医院、疾控中心，受春节节假日放假因素等影响，春节公司一般放假半个月，顺丰等物流公司一般放假半个月，为保证一季度的产品供应，经销商一般在四季度进行一定量的备货。

三、主要经销商不存在提前确认收入的情形

报告期末，发行人主要经销商中面向疾控的经销商期末库存较少，甚至为零库存。报告期各期末，发行人主要经销商中面向临床终端的经销商库存约为其一个月的销量，处于合理水平。

2018年12月31日、2019年6月30日，公司对国润医疗应收账款余额较大。发行人HPV系列产品于2017年年底在复旦大学附属妇产科医院实现销售，产品销售快速增加。国润医疗系由国药控股股份有限公司控制的专注于提供医药配送服务的大型国企，是上海市卫生系统主要配送商之一，发行人主要向国润医疗销售HPV诊断试剂，并由国润医疗配送至复旦大学附属妇产科医院。2018年，公司对国润医疗销售大幅增加，基于国润医疗的业务规模、资金实力等，公司与国润医疗约定三个月的信用期。报告期内各期末，发行人对主要经销商的应收账款均在信用期内，期后均收回相关应收账款。

报告期各期末，公司主要经销商的库存、对应应收账款余额具体情况如下：

2019年6月末

单位：万元

序号	经销商名称	库存数量	占当期采购该类 产品总数比	期末应收账款余 额
1	国润医疗供应链服务 (上海)有限公司	HPV系列 12,000 人份	30.12%	316.05
2	江西省欣绿康医疗器械有限公司	HPV系列 5,664 人份	32.37%	-
3	浙江美一铭生物科技有限公司	干化学系列诊断试剂 128,350 人份	28.37%	-
4	广西南宁康硕生物科技有限公司	传染病类 0 人份	-	1.16

5	杭州纽因兰科技有限公司	传染病类 0 人份	-	-
---	-------------	-----------	---	---

2019 年 6 月末，主要经销商库存占当期采购比例按 2019 年 6 月末库存除以 2019 年 1-6 月采购数量进行计算，2016 年至 2018 年库存占当期采购比例按期末库存除以当年采购数量进行计算。

2018 年末

单位：万元

序号	经销商名称	库存数量	占当期采购该类 产品总数比	期末应收账款余 额
1	国润医疗供应链服务 (上海)有限公司	HPV 系列 7,680 人份	12.31%	298.37
2	浙江美一铭生物科技 有限公司	干化学系列诊断试剂 263,950 人份	15.54%	-
3	广西南宁康硕生物科 技有限公司	传染病类 0 人份	0.00%	24.53
4	山西得壹康盈科贸有 限公司	干化学系列诊断试剂 2,050 人份	2.48%	50.80
		HPV 系列诊断试剂 18,912 人份	36.41%	
5	合肥中虹电子科技有 限公司及关联方	干化学系列诊断试剂 3,500 人份 传染病类 0 人份	6.60%	48.49

浙江美一铭和得壹康盈 2018 年末库存较大的原因详见《发行人及保荐机构回复意见（二）2019 年半年报财务数据更新版》“问题 1.关于销售收入”中保荐机构、申报会计师详细说明部分第（4）问。2018 年末，南宁康硕、合肥中虹及其关联方期末存在小额应收账款主要系疾控终端突发需求导致的采购，发行人基于此给予一定信用期。采购后即发往疾控，期末库存为零。

2017 年末

单位：万元

序号	经销商名称	库存数量	占当期采购该产 品总数量比	期末应收账款余 额
1	浙江美一铭生物科技 有限公司	干化学系列诊断试剂 114,250 人份	7.70%	-
2	广西南宁康硕生物科 技有限公司	传染病类 0 人份	0.00%	1.75

3	山西得壹康盈科贸有限公司	干化学系列诊断试剂 1,100 人份	1.96%	-
		HPV 系列诊断试剂 3,480 人份	10.39%	
4	合肥中虹电子科技有限公司及关联方	干化学系列诊断试剂 3,300 人份	3.28%	-
5	成都昭荣科技有限公司	传染病类 0 人份	0.00%	-

2016 年末

单位：万元

序号	经销商名称	库存数量	占当期采购该产品总数量比	期末应收账款余额
1	浙江美一铭生物科技有限公司	干化学系列诊断试剂 16,000 人份	1.67%	-
2	广西南宁康硕生物科技有限公司	传染病类 0 人份	0.00%	-
3	上海益鸣生物技术有限公司	传染病类 0 人份	0.00%	0.73
4	合肥贵康医疗设备有限公司	传染病类 0 人份	0.00%	0.29
5	合肥中虹电子科技有限公司	传染病类 0 人份	0.00%	-

综上，报告期内主要经销商各期末库存、对应的应收账款水平合理，期后应收账款回款良好，不存在提前确认收入的情形。

(5) 公司与浙江美一铭约定拿货指标的商业合理性，相关条款是否公平有效，报告期内浙江美一铭为完成拿货指标的采购占比和期后销售情况，相关销售是否发生期后退回，是否发生第三方回款，其他经销商是否存在类似的条款约定；

一、公司与浙江美一铭约定销售任务的商业合理性，相关条款是否公平有效

浙江美一铭系发行人浙江省BV产品的省级经销商，长期服务于浙江地区，销售范围覆盖杭州、宁波、湖州等浙江省下属市、县级临床终端，主要客户包括浙江省人民医院等。发行人授权浙江美一铭在浙江省范围内独家经销公司BV产品，除浙江美一铭外，其余经销商不得直接向发行人采购并在浙江省范围内经销

发行人BV产品。发行人根据浙江美一铭所在地市场情况、综合实力及历年销售情况，与浙江美一铭协商确定年度销售任务，旨在鼓励经销商更好地在当地开拓市场，加强公司产品在当地的市场份额和市场影响力。根据2018年1月签订的经销协议，发行人与浙江美一铭初始约定的2018年总销售任务1000万元。由于美一铭新市场开拓未及预期，发行人与浙江美一铭共同协商确认参照2017年的销售任务，将2018年总销售任务调整为800万元。2016年、2017年、2018年，发行人与浙江美一铭约定的销售任务分别为500万元、800万元、800万元，对浙江美一铭实际实现的含税销售额分别为455.08万元、692.44万元、805.24万元。浙江美一铭采购公司产品销售情况良好，不存在大额产品积压的情形。发行人与浙江美一铭约定的年度销售任务系发行人根据浙江省市场的情况，与浙江美一铭在共同协商的基础上确认，并在合同中明确约定。因此，公司与浙江美一铭约定销售任务具有商业合理性，相关条款公平有效。

二、报告期内浙江美一铭为完成销售任务的采购占比和期后销售情况，相关销售是否发生期后退回，是否发生第三方回款

2016年、2017年浙江美一铭未完成与发行人约定的销售任务，2018年完成了与发行人约定的销售任务。

浙江美一铭系公司阴道炎检测试剂在浙江省的省级经销商，下设二级经销商。随着销售规模扩大，覆盖的二级经销商增加，浙江美一铭为确保向二级经销商并最终向终端客户及时供货，库存上升。2016年至2018年，公司对其销售收入分别为440.80万元、671.57万元、780.51万元，规模逐年增加。2016年至2018年各年末，其库存数量占当期采购数量的比例分别为1.67%、7.70%、15.54%，期末库存占当期采购比例上升。2017年干化学试剂库存数量为1个月左右，系浙江美一铭为保证元旦、春节假期而进行的备货；2018年干化学试剂库存数量约为1-2个月的用量，一方面系浙江美一铭为保证元旦、春节假期而进行的备货，另一方面美一铭系公司的省级经销商，其完成公司的目标方能获得公司给予的优惠，导致其2018年期末库存略大。截至2019年6月末，浙江美一铭库存128,350人份，库存约为其一个月的销量，库存水平合理。

根据浙江美一铭的出入库记录，报告期内浙江美一铭向公司采购的产品销售

情况良好。浙江美一铭2018年末库存在2019年上半年已实现正常销售，相关销售未发生期后退回的情况，亦未发生第三方回款的情况。

三、其他经销商是否存在类似的条款约定

报告期内，发行人一般与区域独家经销商（即在合同约定的区域或终端范围内只有该经销商能销售指定的产品）存在约定销售任务的情况。报告期各期有约定销售任务的经销商数量分别为 10 家、14 家、11 家、20 家。

2016 年、2017 年、2018 年，发行人约定销售任务的经销商情况如下：

单位：家、万元

项目	2018 年	2017 年	2016 年
总体情况：			
约定销售任务的经销商家数	11	14	10
约定销售任务的经销商销售额（含税）	2,392.22	2,669.78	1,519.38
其中：			
约定销售任务的经销商完成家数	2	4	4
完成约定销售任务的经销商销售额	1,122.64	867.20	772.50
约定销售任务的经销商未完成家数	9	10	6
未完成约定销售任务的经销商销售额	1,269.58	1,802.58	746.88

注：2019 年暂未结束，此处未统计约定销售任务的经销商完成情况。

公司与经销商约定销售任务旨在鼓励经销商更好的在当地开拓市场，加强公司产品在当地的市场份额和市场影响力。

2016 年至 2018 年，前五大约定销售任务的经销商中分别有 3 家、3 家、2 家完成合同约定的采购额，大部分未达到约定销售任务的经销商离约定销售任务差距较小。上述其他有约定销售任务的主要经销商中，面向疾控的经销商库存较小，甚至为零；面向临床的经销商库存约为其一个月的销量，库存处于合理水平。报告期各期，有明确约定销售任务的前五大经销商的年度指标、含税销售额及执行情况如下：

2019年1-6月

单位：万元

序号	名称	约定销售任务 (年度)	含税销售额	是否完成
1	江西省欣绿康医疗器械有限公司	600	216.24	-
2	浙江美一铭生物科技有限公司	800	208.62	-
3	广西南宁康硕生物科技有限公司	300	203.33	-
4	杭州纽因兰科技有限公司	280	195.54	-
5	湖南省永康生物制品有限公司	240	151.22	-

2018年

单位：万元

序号	名称	约定销售任务	含税销售额	是否完成
1	浙江美一铭生物科技有限公司	800	805.24	是
2	杭州纽因兰科技有限公司	300	317.41	是
3	郑州阿克诺商贸有限公司	300	223.70	否
4	合肥贵康医疗设备有限公司	280	210.40	否
5	浙江隆凯生物科技有限公司	400	209.21	否

2017年

单位：万元

序号	名称	约定销售任务	含税销售额	是否完成
1	浙江美一铭生物科技有限公司	800	692.44	否
2	合肥贵康医疗设备有限公司	250	284.52	是
3	湖南省永康生物制品有限公司	200	255.04	是
4	上海益鸣生物技术有限公司	200	254.29	是
5	杭州纽因兰科技有限公司	250	220.21	否

2016年

单位：万元

序号	名称	约定销售任务	含税销售额	是否完成
1	浙江美一铭生物科技有限公司	500	455.08	否
2	上海益鸣生物技术有限公司	130	272.93	是
3	杭州邦特生物科技有限公司	200	212.73	是

4	湖南省永康生物制品有限公司	180	186.30	是
5	陕西九州通惠普医疗器械有限公司	170	125.64	否

(6) 国润医疗在报告期内的退货情况及相关会计处理，公司与其他经销商是否存在类似条款，若存在类似条款，公司经销收入确认时点是否准确或是否应计提预计负债；

报告期内，国润医疗不存在退货的情况。国润医疗系由国药控股股份有限公司控制的专注于提供医药配送服务的大型国企，是上海市卫生系统主要配送商之一，综合实力强。发行人与国润医疗的合同系根据国润医疗提供的模板签署确认。除国润医疗外，发行人其他经销商不存在类似条款。

公司按发货并由国润医疗签收作为确认国润医疗经销收入的具体时点。报告期内，国润医疗销售硕世生物产品的主要终端客户为复旦大学附属妇产科医院。国润医疗一般在收到复旦大学附属妇产科医院的订货需求后，向发行人下达订单，即只有当复旦大学附属妇产科医院发生需求时，国润医疗才会向发行人下达订单。因此，报告期内国润医疗不存在因终端客户需求变更导致产品未实现销售的情况，在报告期内未发生退货。因此，公司按发货并由国润医疗签收作为收入确认的时点准确，不计提预计负债具有合理性。

(7) 杭州纽因兰科技有限公司所负责的主要经销区域，是否与浙江省级经销商所覆盖的经销区域存在重叠。公司已有省级经销商的5个省份是否存在类似的情形，公司经销体系的具体执行情况。

公司按产品大类（主要包括传染病类核酸分子诊断试剂、HPV类诊断试剂、BV类诊断试剂、甲乙流胶体金试剂）授权经销商在指定区域进行销售。杭州纽因兰主要负责公司传染病核酸分子诊断试剂在浙江区域的销售，终端客户为浙江省及地区的疾控中心，浙江美一铭主要负责公司干化学诊断试剂在浙江区域的销售，终端客户为浙江省内医院，两家经销商经销公司不同的产品，不存在终端客户重叠的情形。

公司已有省级经销商的5个省份存在经销区域重叠的情形，均系经销公司不同的产品。

请保荐机构、申报会计师补充说明：**(1) 针对退出经销商销售收入所履行的核查程序，重点关注实物流和回款情况；**

保荐机构、申报会计师执行了以下核查程序：

1、对发行人销售负责人进行访谈，了解与经销商的合作模式、经销商退出的原因、退出经销商存货的处理方式及退货政策；

2、分析报告期内退出经销商月度收入及回款变动情况，核查是否存在期末大额确认收入的情况，分析其变化原因以核查发行人收入确认的真实、准确和完整性；

报告期内退出经销商各月销售收入及回款情况如下：

2019年1-6月（对应退出经销商2018年的销售）

单位：万元

月份	收入	回款
1	207.47	218.71
2	57.03	52.14
3	122.51	114.66
4	96.22	105.14
5	140.26	143.83
6	78.85	68.63
7	117.62	124.34
8	77.33	61.92
9	76.03	95.61
10	62.92	63.45
11	70.94	71.00
12	114.48	116.26
合计	1,221.66	1,235.68

2018年（对应退出经销商2017年的销售）

单位：万元

月份	收入	回款
1	84.14	77.14
2	77.63	83.07
3	108.67	105.62
4	78.70	93.36
5	72.69	77.24
6	89.79	81.36
7	69.11	71.09
8	69.15	75.49
9	43.35	42.38
10	41.65	45.85
11	93.28	86.99
12	62.74	46.76
合计	890.92	886.35

2017年（对应退出经销商2016年的销售）

单位：万元

月份	收入	回款
1	156.96	136.78
2	89.34	90.15
3	137.53	145.39
4	115.84	118.73
5	101.96	104.13
6	91.48	91.08
7	119.25	124.01
8	50.55	53.62
9	48.46	51.00
10	38.79	37.53
11	52.11	81.17
12	263.63	86.11
合计	1,265.93	1,119.70

3、对比报告期内退出经销商客户名单，分析报告期经销商数量变动及总体分布情况。2017年至2019年1-6月，退出经销商销售额大部分集中在5万元以下，

退出经销商销售额占上一年度经销收入的比例分别为13.18%、6.58%、6.84%，占比较小，退出经销商收入对发行人整体经销收入不存在重大影响；

单位：家、万元

年份	销售区间	经销商数量	占上一年度经销商数量的比例	经销商销售额	占上一年度经销商销售的比例
2019年1-6月 (对应退出经销商2018年销售额)	100万元以上	-	-	-	-
	50-100万元	-	-	-	-
	5-50万元	73	7.43%	909.62	5.10%
	5万元以下	243	24.72%	312.03	1.75%
	合计	316	32.15%	1,221.65	6.84%
2018年(对应退出经销商2017年销售额)	100万元以上	-	-	-	-
	50-100万元	1	0.12%	55.45	0.41%
	5-50万元	51	6.27%	599.61	4.43%
	5万元以下	180	22.11%	235.86	1.74%
	合计	232	28.50%	890.92	6.58%
2017年(对应退出经销商2016年销售额)	100万元以上	2	0.30%	309.10	3.22%
	50-100万元	3	0.45%	234.41	2.44%
	5-50万元	45	6.79%	488.09	5.08%
	5万元以下	160	24.13%	234.33	2.44%
	合计	210	31.67%	1,265.93	13.18%

4、对退出经销商的销售流程进行穿行测试，抽查了销售额5万元以上退出经销商的部分合同、订货单、发货通知单、出库单、发票、签收记录以及银行回款单等相关凭证；结合退出经销商的资金规模、销售规模，分析是否与向发行人的采购额相匹配，核查发行人退出经销商收入确认的真实性。具体抽查额占退出经销商上一年度销售额的比例情况如下：

年份	2019年1-6月	2018年	2017年
抽查比例	74.46%	73.53%	81.49%

5、对销售额5万元以上退出经销商进行背景调查，从网络公开信息搜索渠道获取经销商工商登记资料，并分析其合理性；

6、对比退出经销商与其他存续经销商报告期内毛利率，公司退出经销商毛

利率与其他经销商毛利率不存在重大差异；

7、分析报告期各期末退出经销商的应收账款余额，核查期后回款情况，2017年至2019年1-6月，退出经销商退出上一年度末应收账款余额较小，期后回款情况良好，具体情况如下：

单位：万元

退出期间	2019年1-6月	2018年	2017年
退出上一年度末应收账款余额	5.87	43.37	18.36
截至2019年6月30日应收账款余额	0.87	18.95	0.00

8、通过网络公开查询的方式查阅报告期内公司退出经销商的股东、主要管理人员的基本情况，核查经销商的股东、主要管理人员与发行人关联自然人之间是否存在关联关系，经销商之间是否存在股东、主要管理人员重合的情况。

通过上述核查，保荐机构、申报会计师认为发行人报告期内退出经销商收入真实、准确，不存在退出经销商退出后退回存货或拖欠货款的情况。

(2) 针对发行人经销收入的最终实现情况，是否取得充分的证据足以佐证相关结论；

保荐机构、申报会计师执行了以下核查程序：

1、对经销商进销存进行了核查

公司产品具有创新性，需要进行较多的市场推广，基于早期公司的规模较小、知名度不高的情况，公司对经销商的规模、实力等并无过高要求，因此经销商数量较多，较为分散。基于经销商较为分散的特点，保荐机构、申报会计师核查了2018年、2019年1-6月收入50万元以上经销商的进销存资料，并对收入低于50万元的经销商进行了抽查。

保荐机构、申报会计师进销存核查的原则如下：按照经销商销售额由大到小进行排序，同时考虑受同一实际控制人控制的要素，核查发行人2018年收入50万元以上、2019年1-6月收入50万元以上的经销商，并按公司大区划分随机抽取了发行人各大区50万元以下的经销商进行核查。保荐机构、申报会计师共计核查

了97家经销商的进销存资料，相关经销商收入占当年经销收入比例情况如下：

年份	2019年1-6月	2018年	2017年	2016年
占比	59.46%	63.63%	59.95%	51.06%

经核查，除期末发出商品未签收导致的双方出入库记录差异外，上述经销商入库记录与公司出库记录相符，大部分经销商期末库存较少或无库存，个别经销商因特殊原因期末存货金额较大，发行人经销商库存合理。

2、抽查了经销商销往终端的相关资料

抽查上述97家经销商2018年、2019年1-6月销售至终端的部分相关凭证，包括发票、银行回单等，核查销售的最终实现情况。

3、对收入低于50万元的经销商进行核查

基于经销商较为分散的特点，保荐机构、申报会计师未全面核查经销收入低于50万元的经销商的进销存记录，主要执行了以下核查程序：

1) 按公司大区划分随机抽取了发行人各大区50万元以下的经销商进销存记录进行了核查，除期末发出商品未签收导致的双方出入库记录差异外，上述经销商入库记录与公司出库记录相符，期末库存较少或无库存；

2) 走访，走访内容包括了解经销商的基本情况和经营状况（包括股权结构、实际管理人员、主要财务数据等），与公司之间的交易情况，包括主要销售区域、销售终端、合作时间、合作模式（买断或代理）、信用期、付款方式、退换货以及销售过程中的合法合规情况；取得了经销商与发行人不存在关联关系的声明；同时，对经销商的库存以及销往终端的情况进行了问询；

3) 函证，函证内容包括营业收入、应收账款、预收账款、保证金、固定资产-投放设备等科目；

4) 抽查部分收入较低的经销商的订货记录、发货单、签收记录以及付款记录，核查是否存在异常，结合各期末应收账款余额情况，分析判断其收入真实性与合理性。

报告期内，收入较低的经销商（2018、2019年1-6月收入在50万元以下的经

销商)收入、应收账款余额情况及具体核查情况如下:

单位:万元

项目	2019年1-6月		2018年		2017年		2016年	
	金额	占比	金额	占比	金额	占比	金额	占比
基本情况:								
经销收入	4,855.15	51.68%	7,349.56	41.18%	5,528.25	40.80%	4,447.90	46.30%
期末应收账款余额	130.45	2.69%	138.72	1.89%	77.61	7.03%	44.28	5.08%
核查情况:								
函证收入	2,989.25	61.57%	5,019.40	68.30%	3,157.95	57.12%	2,344.04	52.70%
函证应收账款	118.10	90.53%	133.24	96.05%	51.73	66.65%	8.93	20.17%
走访	1,552.16	31.97%	2,391.39	32.54%	2,162.85	39.12%	1,956.90	44.00%

注:基本情况中的占比指收入较低的经销商收入、期末应收账款余额占总体经销收入、期末应收账款余额的比例;核查情况中的比例指核查的收入较低经销商收入、期末应收账款余额占收入较低的经销商收入、期末应收账款余额的比例。

4、经销商走访

1) 主要经销商的走访

走访内容包括了解经销商的基本情况和经营状况(包括股权结构、实际管理人员、主要财务数据等),与公司之间的交易情况,包括主要销售区域、销售终端、合作时间、合作模式(买断或代理)、信用期、付款方式、退换货以及销售过程中的合法合规情况;取得了经销商与发行人不存在关联关系的声明;同时,对经销商的库存以及销往终端的情况进行了问询。

保荐机构、申报会计师走访方案遵循以下原则:走访2016年至2018年发行人主要直销、经销客户,具体根据发行人2018年度直销和经销客户销售明细表,按照年度销售金额从大到小进行排列,重点核查发行人2018年收入50万元以上的客户,并抽取50万元以下的部分客户进行访谈,访谈比例覆盖2016年、2017年、2018年直销、经销收入的比例为70%左右。针对补充2019年半年报事项,保荐机构、

申报会计师补充走访了发行人2019年1-6月收入50万元以上的经销客户，对新增3家省级经销商进行了走访，并对其下属二级经销商进行抽查走访。

2) 省级经销商下属二级经销商的走访及进销存核查

保荐机构、申报会计师对5家省级经销商下属二级经销商的销量分别进行排序，选取各自销售量最大的二级经销商，并在各自剩余的二级经销商中抽取部分进行核查，核查比例覆盖销售量的30%以上。具体核查程序如下：

①对二级经销商进行了实地走访，了解二级经销商的基本情况和经营状况（包括股权结构、实际管理人员、主要财务数据等），二级经销商与省级经销商之间的交易情况、主要销售区域、销售终端客户、合作模式、付款方式、退换货以及销售过程中的合法合规情况；取得了二级经销商与发行人不存在关联关系的声明；

②核查二级经销商报告期内的进销存资料，核查其入库记录与发行人的出库记录是否匹配、期末库存是否正常；

③抽查二级经销商销售至终端的相关凭证，包括发票、银行回单等；

5、对主要经销商进行了函证

保荐机构函证方案遵循以下原则：函证报告期内发行人主要客户的营业收入、应收账款、预收款、保证金、固定资产-投放设备等科目，具体根据发行人2018年/2018年末客户销售明细表、应收账款余额、预收账款余额、保证金余额、投放设备等明细表，按照金额从大到小进行排列，覆盖2018年/2018年末客户营业收入、应收账款余额、预收账款余额、保证金余额、固定资产-投放设备原值的80%以上，对上述客户2016年至2018年三年数据进行函证。针对补充2019年半年报事项，保荐机构对发行人2019年上半年主要客户的营业收入、应收账款、预收款、保证金、固定资产-投放设备等科目进行了函证，函证原则与2016年至2018年一致，覆盖2019年1-6月/2019年6月30日客户营业收入、应收账款余额、预收账款余额、保证金余额、固定资产-投放设备原值的80%以上。

申报会计师函证方案遵循以下原则：函证报告期内发行人主要客户的营业收

入、应收账款、预收款、保证金、固定资产-投放设备等科目，具体根据发行人2018年/2018年末客户销售明细表、应收账款余额、预收账款余额、保证金余额、投放设备等明细表，按照金额从大到小进行排列，覆盖2018年/2018年末客户营业收入、应收账款余额、预收账款余额、保证金余额、投放设备原值的80%以上，对上述客户2016年至2018年三年数据进行函证。针对补充2019年半年报事项，申报会计师对发行人2019年上半年主要客户的营业收入、应收账款、预收款、保证金、固定资产-投放设备等科目进行了函证，函证原则与2016年至2018年一致，覆盖2019年1-6月/2019年6月30日客户营业收入、应收账款余额、预收账款余额、保证金余额、固定资产-投放设备原值的80%以上。同时，申报会计师在2016、2017年审计过程中对营业收入、应收账款、预收款、保证金、固定资产-投放设备等科目亦执行了函证程序，相关金额扣除重合部分纳入函证比例的计算范围。

6、核查发行人设备终端维保、盘点记录、地理位置信息，并结合2018年、2019年半年报补充更新时投放设备的实地盘点情况，验证发行人终端客户的真实性

抽查发行人设备终端维保、盘点记录，比对投放设备地理位置信息系统显示的位置与投放设备台账及协议记录或约定的位置，抽查一定比例投放设备进行盘点。通过执行上述程序，验证投放设备是否投放于临床、疾控等终端客户，且是否处于正常使用状态，以验证终端客户的真实性。具体核查程序及核查比例如下：

1) 获取并检查发行人对投放设备盘点、维保的支持性文件，抽查数量占2018年期末投放设备总数的50%；2019年补充抽查发行人对投放设备盘点、维保的支持性文件，抽查数量占2019年6月末投放设备总数的50%；

2) 抽查投放设备地理位置信息，随机抽取679台设备，将地理位置信息与投放设备台账及协议进行匹配，抽查比例占2018年期末投放设备总数的35%；2019年补充抽查投放设备地理位置信息，随机抽取659台设备，抽查比例占2019年6月末投放设备总数的31%；

3) 通过实地走访方式对投放设备执行盘点程序，盘点数量占2018年期末投放设备总数的13.42%；对2019年1-6月新投放的设备执行盘点程序，盘点数量占

2019年1-6月新投放且截至2019年6月末仍处于投放状态的设备总数的9.52%。

7、对报告期内退出经销商进行专项核查

具体核查程序见本题保荐机构、申报会计师补充说明部分第（1）小问。通过核查，验证报告期内退出经销商收入的真实性、准确性，是否存在退出经销商退出后退回存货或拖欠货款的情况。

通过上述核查，保荐机构、申报会计师认为发行人经销收入已实现最终销售，取得的证据足以佐证相关结论：

1、保荐机构、申报会计师核查了发行人2018年收入50万元以上、2019年1-6月收入50万元以上的经销商、并按公司大区划分随机抽取了发行人各大区50万元以下的经销商的进销存记录进行核查，核查家数共计97家，核查比例达到发行人2018年经销收入的63.63%、2019年1-6月经销收入的59.46%，核查范围覆盖了发行人各个大区。除期末发出商品未签收导致的双方出入库记录差异外，上述经销商入库记录与公司出库记录相符，大部分经销商期末库存较少或无库存，个别经销商因特殊原因期末存货金额较大，发行人经销商库存合理。

2、抽查97家经销商销售终端的相关资料，核查比例达到发行人2018年经销收入的63.63%、2019年1-6月经销收入的59.46%，核查范围覆盖了发行人各个大区。同时，对5家省级经销商下属二级经销商的销量分别进行排序，选取各自销售量最大的二级经销商，并在各自剩余的二级经销商中抽取部分经销商销往终端的资料进行核查，核查比例覆盖销售量的30%以上。上述一级经销商及省级经销商下属二级经销商与终端之间的销售真实。

3、收入50万元以下的经销商整体应收账款余额较小，执行的信用政策较为严格，保荐机构对该部分经销商的收入函证比例达到2018年该部分经销商收入的68.30%、2019年1-6月该部分经销商收入的61.57%。

4、对主要经销商进行了走访、函证，走访、函证样本的选择兼顾了重要性、全面性原则，重点走访了50万元以上的经销商，走访范围覆盖发行人各个销售大区。保荐机构、申报会计师按照既定方案选择走访、函证客户，不存在刻意挑选客户进行访谈、函证的情形。经核查，主要经销商与发行人之间不存在关联关系，

采购规模与经销商规模相匹配，经销商在采购发行人产品后销往疾控、临床等终端客户。

5、经核查发行人设备终端维保、盘点记录、地理位置信息，并结合2018年、2019年半年报补充更新时投放设备的实地盘点情况，发行人投放设备投放于临床、疾控的终端客户，且处于正常使用状态，发行人的终端客户真实。

6、通过对退出经销商进行专项核查后认为，发行人报告期内退出经销商收入真实、准确，不存在退出经销商退出后退回存货或拖欠货款的情况。

(3) 结合发行人报告期内各月销售收入情况进行截止性测试，重点关注各月销售收款情况、客户验收单、经销商期后销售时点等。

保荐机构、申报会计师执行了以下核查程序：

1、取得并抽查了报告期各期的收入台账、发货记录、快递单号及报告期各期末快递签收记录。对发行人收入进行截止性测试，核查报告期各期最后5天发货记录，抽查相关出库单、快递签收记录并与收入确认时间进行匹配，未发现存在跨期的情况。

2、按月度统计了发行人收入、回款情况，分析各月收入、回款的变动情况，核查是否存在期末集中确认收入的情形。经核查，发行人除2月份因春节放假因素收入较小外，其余月份变动不存在异常情况，各月度收入和回款情况基本匹配。

报告期内各月份的收入、回款具体情况如下：

2019年1-6月

单位：万元

月份	收入	回款
1	2,137.48	2,100.09
2	697.56	794.30
3	2,490.96	2,082.64
4	1,856.26	2,098.71
5	2,388.49	2,063.14
6	2,645.87	2,718.45

合计	12,216.62	11,857.33
----	------------------	------------------

2018年

单位：万元

月份	收入	回款
1	2,001.06	1,815.23
2	629.54	495.88
3	1,517.59	1,508.20
4	1,381.65	1,357.39
5	2,065.75	1,767.35
6	2,102.86	2,092.90
7	1,918.25	1,841.45
8	2,009.45	2,022.94
9	2,055.26	1,951.17
10	1,927.11	1,918.12
11	2,411.37	2,453.17
12	3,050.14	3,800.71
合计	23,070.03	23,024.51

2017年

单位：万元

月份	收入	回款
1	1,134.89	1,048.62
2	1,136.60	1,029.16
3	1,564.96	1,496.39
4	1,348.51	1,690.46
5	1,633.21	1,649.90
6	1,678.36	1,878.81
7	1,531.39	1,376.39
8	1,538.48	1,670.91
9	1,849.43	1,870.95
10	1,416.30	1,441.99
11	1,610.28	1,942.31
12	2,286.22	2,840.85

合计	18,728.62	19,936.73
----	-----------	-----------

2016年

单位：万元

月份	收入	回款
1	1,077.47	906.31
2	421.35	433.36
3	1,055.54	1,017.75
4	898.97	933.77
5	1,081.31	973.18
6	973.61	1,020.45
7	1,187.68	1,142.58
8	1,114.68	1,066.22
9	1,078.77	1,120.90
10	959.56	1,059.76
11	1,055.99	1,201.02
12	2,009.27	1,871.43
合计	12,914.20	12,746.73

3、按照经销商销售额由大到小进行排序，同时考虑受同一实际控制人控制的因索，核查发行人2018年收入50万元以上、2019年1-6月收入50万元以上的经销商，并按公司大区划分随机抽取了发行人各大区50万元以下的经销商进行核查。保荐机构、申报会计师共计核查了97家经销商的进销存资料，相关经销商收入占当年经销收入比例情况如下：

年份	2019年1-6月	2018年	2017年	2016年
占比	59.46%	63.63%	59.95%	51.06%

经核查，保荐机构、申报会计师认为：

- 1、未发现发行人存在收入跨期的情况；
- 2、除2月份除因春节放假因素收入较小外，其余月份收入变动不存在异常情况，各月度收入和回款情况基本匹配；
- 3、除期末发出商品未签收导致的双方出入库记录差异外，上述经销商入库

记录与公司出库记录相符，大部分经销商期末库存较少或无库存，个别经销商因特殊原因期末存货金额较大，发行人经销商库存合理，期后实现了正常销售。

请保荐机构、申报会计师核查上述情况并发表意见。

保荐机构、申报会计师执行了以下核查程序：

1、对销售负责人进行了访谈，了解公司主要销售终端类别，各类别终端前五大经销商变动情况及原因；公司对存在关联关系的经销商的管控措施；退出经销商存货的处理方式，试用性采购经销商的退货情况；公司收到客户订单至发货的周期，经销商在四季度备货的原因及合理性，主要经销商库存上升的原因；公司与浙江美一铭签订销售任务的商业合理性及实际执行情况；与经销商约定销售任务的情况以及实际执行情况；公司经销商的授权原则；

2、通过网络公开查阅的方式，查阅各终端前五大经销商的工商资料，核查与发行人实际控制人及其关联方是否存在关联关系的情况；

3、查阅经销商管理相关制度，了解与经销商之间关联关系相关的管控措施；

4、抽查部分经销商的合同，了解与退出经销商之间的合作模式，相关退货条款；

5、分析比较减少经销商和其他存续经销商之间毛利率的差异，按月分析退出经销商收入及回款情况，分析其匹配性；

6、对发行人财务负责人进行访谈，了解减少经销商投放设备相关的会计处理；主要经销商库存上升是否存在提前确认收入的情况；

7、取得并抽查减少经销商投放设备投放、取回，保证金收到、退回相关的记录；

8、查阅了浙江美一铭的合同主要条款，核查浙江美一铭报告期各期的进销存资料；

9、对报告期内约定销售任务的经销商进行专项核查

1) 取得了主要约定销售任务的经销商的合同，查阅关于销售任务约定的相

关条款，对约定销售任务与实际销售情况进行比较分析；

2) 对销售负责人进行访谈，了解经销商在合作过程中约定销售任务的情况及实际执行情况；

3) 对大部分约定销售任务的经销商进行访谈，确认报告期内合作情况；

4) 函证大部分约定销售任务的经销商，确认报告期内实现的收入；

访谈、函证的经销商当期收入占约定销售任务的经销商当期收入情况如下：

项目	2019年1-6月	2018年	2017年	2016年
访谈	95.29%	99.37%	99.80%	94.81%
函证	98.85%	99.37%	99.80%	75.96%

5) 取得部分约定销售任务的经销商的出入库记录，上述经销商入库记录与公司出库记录相符，大部分经销商期末无库存或库存较少，个别经销商因特殊原因期末存货金额较大，上述经销商库存合理；核查比例占相关经销商家数的比例分别为60.00%、78.57%、81.82%、65.00%；

6) 抽查上述经销商报告期内销售至终端的相关凭证，包括发票、银行回款单等；核查比例占相关经销商家数的比例分别为60.00%、78.57%、81.82%、65.00%。

经核查，保荐机构、申报会计师认为：

1、发行人主要终端客户包括临床和疾控中心，各类别终端前五大经销商报告期内变动情况合理；各终端前五大经销商与发行人实际控制人及其关联方不存在关联关系；截至本问询回复日，发行人已建立较为完善的针对经销商之间关联关系的管控措施；

2、公司与经销商之间的合作模式为买断式销售，退出经销商和试用性采购的经销商的存货由经销商自行处理，不存在将存货退回发行人的情况；

3、退出经销商的毛利率与其他经销商毛利率不存在重大差异；退出经销商各月的收入和回款情况基本匹配，不存在期末突击确认收入的情况；对于退出经销商，投放设备取回及保证金的退回按照合同约定执行；

4、经销商在四季度进行备货主要系四季度气温变化导致疾病高发、体检需求增加以及春节假期等因素；主要经销商期末库存合理，不存在提前确认收入的情形；

5、公司与浙江美一铭约定销售任务具备商业合理性，相关条款公平有效，2016年、2017年浙江美一铭未完成与发行人约定的销售任务，2018年完成了与发行人约定的销售任务。根据浙江美一铭的出入库记录，报告期内浙江美一铭向公司采购的产品销售情况良好。浙江美一铭2018年末库存在2019年上半年已实现正常销售，相关销售未发生期后退回的情况，亦未发生第三方回款的情况。

公司一般与区域性独家经销商存在约定销售任务的情况，2016年、2017年、2018年，完成约定销售任务的经销商数量分别为4家、4家、2家，相关经销商报告期内向公司采购产品销售情况良好，不存在大额库存不能实现最终销售的情形，相关销售未发生期后退回的情况，亦未发生第三方回款的情况。

6、国润医疗报告期内未发生退货，公司与其他经销商签订的合同条款中不存在类似条款；

7、杭州纽因兰和浙江美一铭经销公司不同的产品，不存在终端客户重叠的情形。已有省级经销商的5个省份存在经销区域重叠的情形，均系经销公司不同的产品。

问题2. 关于员工持股或任职的经销商

根据回复材料，报告期内，发行人通过员工曾持股或任职经销商的销售额分别为720.59万元、1,046.76万元、1,204.58万元、449.91万元，占当期营业收入的比例分别为5.58%、5.59%、5.23%、4.78%。部分员工在经销商处持股或任职的情形，发行人系2019年6月首次得知。

请发行人补充说明：（1）公司经销商准入管理的制度，对于经销商与公司员工、控股股东及实际控制人之间存在关联关系的，公司相关的控制措施，所需履行的决策程序；（2）报告期内，关联经销商的最终销售去向、销售回款及

销售回款的资金来源。

请保荐机构、申报会计师、发行人律师补充说明针对关联或类似关联经销商所履行的核查方法和核查程序，相关核查程序和核查方法是否能充分佐证发行人关于关联经销商信息披露的真实、准确、完整，核查上述问题并发表意见。

【回复】

请发行人补充说明：

(1) 公司经销商准入管理的制度，对于经销商与公司员工、控股股东及实际控制人之间存在关联关系的，公司相关的控制措施，所需履行的决策程序；

一、公司经销商准入管理的相关规定

公司经销商相关制度包括《经销商管理制度》、《经销商管理规范》、《人事管理制度》、《反商业贿赂管理办法》等，相关制度规范中关于经销商准入的规定如下：

I. 资信资料

具备合法的工商注册手续、独立法人资格，相关的经营资质；具有良好的资信能力和商业信誉（持续经营、合法合规）。经销商合作时需提供合法的营业执照、税务登记证、组织机构代码或三证合一的证件和开票信息；提供符合经营公司产品范围的医疗器械经营许可证和二类经营备案凭证等资料；上述文件提供副本的需要加盖经销商公章。

II. 运营能力

具有丰富的体外诊断、医疗器械或医药行业营销经验，具有品牌运作经验者更优。有专职的销售人员等团队，有一定的营销网络以及客户开发能力，售后服务能力强；与当地市场主导的客户有良好的商业合作关系。

III. 经营理念

与公司长期发展理念一致，认同公司经营理念。

IV. 遵守管理

遵守公司经销商管理规范，服从公司渠道管理。在销售过程中，不得有欺诈和违法行为（如经销商有违反国家法律法规的行为和商业贿赂行为等不正当行为）。发行人在重点环节实行预防商业贿赂承诺制，发行人主要客户必须与发行人签订《反商业贿赂承诺函/反商业贿赂承诺书》。

二、对于经销商与公司员工、控股股东及实际控制人之间存在关联关系的，公司相关的控制措施，所需履行的决策程序

公司的控制措施主要分为事前预防措施及事后处置措施，相关情况如下所示：

1、事前预防措施

公司针对不同的对象制定了不同的控制措施，具体情况如下：

（1）控股股东及实际控制人

1) 控股股东及实际控制人需要定期提供其对外投资或对外任职的情况调查表；

2) 公司相关部门定期通过网络方式复核控股股东及实际控制人对外投资或对外任职的情况；

3) 控股股东及实际控制人须签署与公司客户、供应商无关联关系的确认函及维护公司独立性的承诺函，并明确其违反前述承诺时将承担相应的法律责任；

4) 如拟发生关联交易，需根据公司章程及《关联交易管理制度》规定获得内部决策机构审议通过后方可实施。

（2）担任董事、监事、高级管理人员的员工

1) 担任董事、监事、高级管理人员的员工需要定期提供其对外投资或对外任职的情况调查表；

2) 公司相关部门定期通过网络方式复核担任董事、监事、高级管理人员的员工对外投资或对外任职的情况；

3) 担任董事、监事、高级管理人员的员工须签署与公司客户、供应商无关联关系的确认函及维护公司独立性的承诺函,并明确其违反前述承诺时将承担相应的法律责任;

4) 担任董事、监事、高级管理人员的员工须遵守公司章程等公司规章制度的要求,积极履行忠实义务;

5) 对担任董事、监事、高级管理人员的员工进行防范利益冲突的教育培训,明确告知其若于公司经销商处任职,一经发现后,公司有权依照员工管理制度对该等员工予以辞退;

6) 如拟发生关联交易,需根据公司章程及《关联交易管理制度》规定获得内部决策机构审议通过后方可实施。

(3) 核心技术人员

1) 核心技术人员需要定期提供其对外投资或对外任职的情况调查表;

2) 公司相关部门定期通过网络方式复核核心技术人员对外投资或对外任职的情况;

3) 核心技术人员须签署不会损害公司利益的承诺函,并明确其违反前述承诺时将承担相应的法律责任;

4) 对核心技术人员进行防范利益冲突的教育培训,明确告知其若于公司经销商处任职,一经发现后,发公司有权依照员工管理制度对该等员工予以辞退。

(4) 其他员工

1) 对公司员工进行防范利益冲突的教育培训,明确告知其若于公司经销商处任职,一经发现后,公司有权依照员工管理制度对该等员工予以辞退;

2) 自 2019 年 6 月起,公司进一步明确,未来每年将根据内审工作安排等,对一定比例的经销商的股东、主要人员信息进行网络查询,核查前述股东、主要人员姓名是否存在与公司姓名相同的情形。

(5) 经销商

公司相关部门对经销商的销售价格执行严格的审批程序,就经销商订单申请的产品价格出现显著高于或低于同类经销商的情形,及时上报予公司管理层,并开展对该经销商的背景调查,确认申请价格出现前述情形的原因。

2、事后处置措施

公司针对存在关联关系的员工制定了相应的事后处置措施:对在经销商任职或持股的员工,公司管理层结合经销商向公司的采购规模、是否存在对接公司投标的情形等具体情况,分别作出辞退该等员工、要求该等员工清理于经销商处的任职/将所持股权转让予无关联关系第三方、要求将经销商的业务转为由公司直销等处理方式。

根据《公司章程》及《关联交易管理制度》等相关文件,公司与关联方之间的交易如达到前述规定的金额标准的,均需获得内部决策机构审议通过后方可实施,发行人如与关联经销商之间发生交易的,亦需按照前述规定履行相关内部审议程序。

(2) 报告期内, 关联经销商的最终销售去向、销售回款及销售回款的资金来源。

报告期内,公司曾经存在员工在经销商任职或持股的情形,不存在经销商与公司控股股东、实际控制人、董事、监事、高级管理人员存在关联关系的情形。上述员工曾任职或持股经销商最终销售去向主要为临床、疾控等终端。

报告期各期末,除陕西越泰生物科技有限公司因2017年至今无合作未取得库存记录外,其余经销商中仅合肥中虹电子科技有限公司及关联方、河北坤达医疗科技有限公司、江西华悦泓实业有限公司存在少量库存。

相关经销商销售回款的资金均来源于相关经销商向终端客户销售试剂等产品取得的收入,期末应收账款余额较小,期后回款情况良好。

关联经销商的最终销售去向、销售回款及销售回款的资金来源的具体情况如下:

单位: 万元

序号	经销商名称	销售最终去向	期末应收账款余额			
			2019年6月30日	2018年12月31日	2017年12月31日	2016年12月31日
1	广西南宁康硕生物科技有限公司	省市级疾病预防控制中心	1.16	24.53	1.75	-
2	合肥中虹电子科技有限公司/江苏广德进生物科技有限公司	省市级疾病预防控制中心	-	48.49	-	-
3	河北坤达医疗科技有限公司	河北省人民医院等	-	-	-	-
4	江西华悦泓实业有限公司	江西省妇幼保健院等	-	-	-	-
5	陕西越泰生物科技有限公司	省市级疾病预防控制中心	-	-	-	-
6	深圳市美源医疗器械有限公司	河源市连平县妇幼保健院等	-	-	-	-

请保荐机构、申报会计师、发行人律师补充说明针对关联或类似关联经销商所履行的核查方法和核查程序，相关核查程序和核查方法是否能充分佐证发行人关于关联经销商信息披露的真实、准确、完整，核查上述问题并发表意见。

发行人经销商数量众多，且总体而言发行人经销商销售量较为分散（以 2018 年为例，根据发行人提供的全部经销商销售明细及发行人出具的确认，发行人年销售额在 30 万元以上经销商的销售额合计数占发行人当年全部经销商销售额合计数的比例超过 70%。该等报告期内发行人年销售额在 30 万元以上以及 2019 年 1-6 月销售额在 15 万元以上经销商以下简称“主要经销商”）。

保荐机构、申报会计师、发行人律师执行了以下核查程序：

1、取得报告期内发行人的经销商清单及销售明细，根据报告期各期发行人对经销商的销售情况，明确主要经销商范围；

2、通过国家企业信用信息公示系统（<http://www.gsxt.gov.cn/>）、天眼查（<http://www.tianyancha.com/>）、企查查（<http://www.qichacha.com/>）等第三方系

统查询报告期内经销商的股东、主要人员情况，将截至 2019 年 8 月底的在职员工名册、2016 年 1 月至 2019 年 8 月底已离职员工名册与前述经销商股东、主要人员进行比对，发行人存在部分在职/已离职员工姓名形式上与经销商部分股东、主要人员姓名相同的情形。取得涉及前述情形的在职员工签署的书面确认及相关视频见证材料、部分相关经销商出具之书面确认、发行人全体在职员工签署的《确认函》及相关视频见证材料；

3、通过国家企业信用信息公示系统、天眼查或企查查等第三方系统的查询记录核查发行人实际控制人、持股 5% 以上自然人股东、董事、监事、高级管理人员的对外投资及任职情况；核查发行人控股股东、实际控制人、5% 以上股东、董事、监事、高级管理人员填写并签署的调查问卷，经核查发行人实际控制人、持股 5% 以上自然人股东、董事、监事、高级管理人员未在发行人主要经销商处持股或任职；

4、对发行人业务、人事负责人进行访谈，了解是否存在员工对经销商投资或担任职务的情况；

5、对主要经销商进行访谈，并取得以下证据：①不存在关联关系的声明；②基本工商情况和经营状况，包括股权结构、实际管理人员、主要财务数据等；③与公司之间的交易情况，包括合作时间、合作模式（买断或代理）、信用期、付款方式、退换货、以及销售过程中的合法合规情况；④经销商的营业执照、医疗器械经营资质等资料；

6、取得员工曾任职或持股的经销商报告期内的进销存资料、报告期各年度与采购硕世生物产品相关的银行流水、销售至终端的部分相关凭证，包括发票、银行回单等，核查上述经销商的最终销售去向、销售回款及销售回款的资金来源、最终销售的实现情况；

7、对员工曾任职或持股经销商进行函证，函证内容包括报告期各期/各期末营业收入、应收账款余额、预收账款余额、保证金余额、固定资产-投放设备；

8、查阅员工曾任职或持股经销商的工商变更登记资料；登录国家企业信用信息公示系统（<http://www.gsxt.gov.cn/>）、天眼查（<http://www.tianyancha.com/>）、

企查查（<http://www.qichacha.com/>），查询上述经销商的基本工商信息，包括营业范围、成立时间、主要股东、董监高及工商变动信息；

9、对员工曾任职或持股经销商的相关员工进行了访谈，并取得了确认文件：
①涉及员工在上述经销商中的持股或任职情况；②经销商的客户资源转让、股权转让、涉及员工离职等情况的真实性；③涉及股权转让的，确认受让方与相关员工之间不存在关联关系；

10、将员工曾任职或持股经销商的销售价格与所在省份其余经销商同类产品的销售价格进行比较，分析判断价格是否公允；

11、取得并核查发行人与员工曾任职或持股经销商签订的合同，比较相关条款与其余经销商是否存在显著差异；

12、对员工曾任职或持股经销商进行穿行测试，抽查上述经销商的合同、订货单、发货通知单、出库单、发票、签收记录以及银行回款单等相关凭证；

13、核查员工曾任职或持股经销商报告期内月度收入变动情况，分析月度变动情况，核查是否存在期末收入异常的情况；结合上述经销商的资金规模、销售规模，分析是否与向发行人的采购规模相匹配。

经核查，保荐机构、申报会计师、发行人律师认为：上述核查程序和核查方法能充分佐证发行人关于关联经销商、存在类似关联关系的主要经销商的信息披露真实、准确、完整。

问题3. 关于直销收入

根据二轮问询回复，报告期内，发行人直销收入分别为3,308.19万元、5,178.56万元、5,222.50万元、2,822.02万元，占营业收入的比例分别为25.62%、27.65%、22.64%、23.10%。公司直销客户主要为各省市疾控中心，其信用期一般为6个月。

请发行人补充披露：（1）公司直销业务的获客方式，按获客方式的不同，列表分析直销收入情况；（2）部分客户采购公司产品是否需按相关要求履行相关招投标或竞争性谈判，该类合同的程序履行情况，若程序履行存在瑕疵，是

否存在款项无法收回的情形；（3）公司与直销客户签订合同中针对退换货条款的约定情况；（4）报告期内，公司直销收入前五大客户与应收账款前五大客户存在较大差异的原因及合理性，直销客户的平均回款周期，在信用期内回款的比例情况；（5）公司直销客户与经销最终客户是否存在重合情况，最终客户发生重合的原因及合理性。

请保荐机构、申报会计师针对问题（1）、（4）、（5）核查并发表意见；
请保荐机构、发行人律师针对问题（2）、（3）核查并发表意见。

【回复】

请发行人补充披露：

（1）公司直销业务的获客方式，按获客方式的不同，列表分析直销收入情况；

发行人对招股说明书“第六节 业务与技术”之“一、发行人主营业务、主要产品或服务及变化情况”之“（二）发行人主要经营模式、关键影响因素及未来变化趋势”之“5、营销及管理模式”之“（2）直销模式”进行了补充，补充后的内容如下：

“

1) 直销业务的获客方式

公司直销业务的获客方式主要包括：①全国及地区级医疗器械等展览会；②检验科、病理科、妇产科相关的学术会议参展；③区域终端客户重点项目的招投标信息；④行业内客户及资深人士推荐或引荐。报告期各期，直销收入获客方式按招投标与非招投标分类的具体情况如下：

单位：万元

项目	2019年1-6月		2018年		2017年		2016年	
	收入	占比	收入	占比	收入	占比	收入	占比
招投标	493.94	17.50%	928.85	17.79%	624.22	12.05%	327.20	9.89%
非招投标	2,328.08	82.50%	4,293.66	82.21%	4,554.34	87.95%	2,980.99	90.11%

”

(2) 部分客户采购公司产品是否需按相关要求履行相关招投标或竞争性谈判，该类合同的程序履行情况，若程序履行存在瑕疵，是否存在款项无法收回的情形；

发行人对招股说明书“第六节 业务与技术”之“一、发行人主营业务、主要产品或服务及变化情况”之“（二）发行人主要经营模式、关键影响因素及未来变化趋势”之“5、营销及管理模式”之“（2）直销模式”进行了补充，补充后的内容如下：

“

2) 招投标的合规性

发行人报告期内直销客户主要为疾控中心及医院，其采购活动属于政府采购范围，需符合《中华人民共和国政府采购法》、《中华人民共和国招标投标法》及当地相关法律法规的规定。疾控中心或医院的采购金额达到当地法规规定的政府采购公开招标数额标准时应履行招投标程序。报告期内发行人对销售给疾控中心、医院的产品金额达到当地关于需履行招投标程序的最低限额的，发行人均按照当地规定履行了相关招投标程序。发行人不存在通过商业贿赂等不正当手段规避应通过招投标、竞争性谈判等方式向疾控中心、医院等直销客户销售产品而未予履行的情形。通过招投标签订的合同均正常履行，2016年、2017年、2018年末应收账款余额较小，2019年6月末应收账款余额增长，主要系疾控中心客户年底付款较多。公司招投标客户不存在款项无法收回的情形。报告期各期末的应收账款余额具体如下：

单位：万元

项目	2019年6月30日	2018年12月31日	2017年12月31日	2016年12月31日
应收账款余额	366.33	152.68	101.75	122.28

”

报告期内，公司部分销往疾控中心的传染病类检测试剂产品存在无须取得医疗器械注册证/备案的情形，此类情形的合法合规性如下：

①发行人销往疾控中心的产品不属于《医疗器械监督管理条例》规定的需要注册/备案的医疗器械

《医疗器械监督管理条例》中，对医疗器械、医疗器械使用单位的定义及条例适用范围如下：

“ 第七十六条 本条例下列用语的含义：

医疗器械，是指直接或者间接用于人体的仪器、设备、器具、体外诊断试剂及校准物、材料以及其他类似或者相关的物品，包括所需要的计算机软件；其效用主要通过物理等方式获得，不是通过药理学、免疫学或者代谢的方式获得，或者虽然有这些方式参与但是只起辅助作用；其目的是：

- （一）疾病的诊断、预防、监护、治疗或者缓解；
- （二）损伤的诊断、监护、治疗、缓解或者功能补偿；
- （三）生理结构或者生理过程的检验、替代、调节或者支持；
- （四）生命的支持或者维持；
- （五）妊娠控制；
- （六）通过对来自人体的样本进行检查，为医疗或者诊断目的提供信息。

医疗器械使用单位，是指使用医疗器械为他人提供医疗等技术服务的机构，包括取得医疗机构执业许可证的医疗机构，取得计划生育技术服务机构执业许可证的计划生育技术服务机构，以及依法不需要取得医疗机构执业许可证的血站、单采血浆站、康复辅助器具适配机构等。

第七十八条 非营利的避孕医疗器械管理办法以及医疗卫生机构为应对突发公共卫生事件而研制的医疗器械的管理办法，由国务院食品药品监督管理部门会同国务院卫生计生主管部门制定。”

可见，《医疗器械监督管理条例》规定的需要注册/备案医疗器械（体外诊断试剂）系医疗器械使用单位（主要为医疗机构，包括医院、卫生院、疗养院、门诊部、诊所、卫生所（室）、急救站、医学检验实验室、病理诊断中心、医学

影像诊断中心等)使用的以为医疗或者诊断目的提供信息为目的的医疗器械(检测试剂)。

根据《医疗机构管理条例》，医疗机构是指从事疾病诊断、治疗活动的医院、卫生院、疗养院、门诊部、诊所、卫生所(室)以及急救站等医疗机构。

根据《医疗机构管理条例实施细则》，医疗机构包括：

(一)综合医院、中医医院、中西医结合医院、民族医医院、专科医院、康复医院；(二)妇幼保健院、妇幼保健计划生育服务中心；(三)社区卫生服务中心、社区卫生服务站；(四)中心卫生院、乡(镇)卫生院、街道卫生院；(五)疗养院；(六)综合门诊部、专科门诊部、中医门诊部、中西医结合门诊部、民族医门诊部；(七)诊所、中医诊所、民族医诊所、卫生所、医务室、卫生保健所、卫生站；(八)村卫生室(所)；(九)急救中心、急救站；(十)临床检验中心；(十一)专科疾病防治院、专科疾病防治所、专科疾病防治站；(十二)护理院、护理站；(十三)医学检验实验室、病理诊断中心、医学影像诊断中心、血液透析中心、安宁疗护中心；(十四)其他诊疗机构。

国家、省级疾病预防控制机构负责对传染病发生、流行以及分布进行监测，对重大传染病流行趋势进行预测，提出预防控制对策，参与并指导对暴发的疫情进行调查处理，开展传染病病原学鉴定，建立检测质量控制体系，开展应用性研究和卫生评价。设区的市和县级疾病预防控制机构负责传染病预防控制规划、方案的落实，组织实施免疫、消毒、控制病媒生物的危害，普及传染病防治知识，负责本地区疫情和突发公共卫生事件监测、报告，开展流行病学调查和常见病原微生物检测。

国家、省级、各设区的市和县级疾病预防控制机构系政府举办的实施疾病预防控制与公共卫生技术管理和服务的公益事业单位，不属于医疗机构，其采购公司传染病类检测试剂主要用于对传染病的预测、监测、鉴定及检测等研究性质的用途，不用于临床诊断。因此，发行人销往疾控中心的产品不属于《医疗器械监督管理条例》规定的医疗器械，不需要按照《医疗器械监督管理条例》、《体外诊断试剂注册管理办法》申请注册或办理备案。

②根据疾控中心传染病防控的职责,各级疾控中心要承担传染病的监测和检测任务,通过采用多种手段实现对传染病的判定,而不是临床诊断目的。对于一些新发、突发传染病,如 MERS、寨卡等输入性传染病,首次爆发时市场上没有取得注册证的产品;流感、手足口等发病率较高的传染病病原体属于 RNA 病毒,不断发生变异,检测产品也需要根据病原体变异情况不断进行调整;一部分传染病比较罕见,发病率很低,无法满足临床试验的要求,也无法取得注册证。基于前述因素的影响,应用于疾控中心的许多产品存在无须取得医疗器械注册证/备案的情形,终端客户包含疾控中心的同行业公司如达安基因等均存在此种情况。

对于疾控中心部分履行公开招投标程序的采购,公司此类传染病类检测试剂已成功通过疾控中心的审核。根据招标文件及中标后签署的《采购合同》,公司此类产品符合上述疾控中心资格审查、符合性审查、商务评审及技术评审等的要求,公司属于符合资格的供应商。

公司取得了泰州市卫生健康委员会及泰州市疾病预防控制中心确认的《情况说明》,确认疾病预防控制中心出于疾病预防控制的需求,在综合考虑疫情应急处置、防控、产品质量等因素的情况下,可以采购未取得注册证或备案凭证的科研试剂。公司取得了泰州市食品药品监督管理局确认的《情况说明》,确认公司部分销往疾控中心的产品因不用于临床诊断故未进行相关备案、注册,截至该文件出具之日,发行人不存在被泰州市食品药品监督管理局行政处罚的情形,亦不存在违反相关体外诊断试剂备案之法律法规及规范性文件的情形。根据泰州市市场监督管理局出具的确认,截至 2019 年 7 月 1 日,硕世生物的生产经营活动符合国家有关医疗器械生产及销售法律、法规的规定及各种医疗器械生产及销售资质标准,无相关违法不良记录,未受到过食品药品监督主管部门的处罚。

综上所述,公司部分销往疾控中心的传染病类检测试剂产品无须取得医疗器械注册证/备案符合相关规定,不存在违反《医疗器械监督管理条例》、《体外诊断试剂注册管理办法》的情形。

(3) 公司与直销客户签订合同中针对退换货条款的约定情况;

发行人对招股说明书“第六节 业务与技术”之“一、发行人主营业务、主要产品或服务及变化情况”之“(二) 发行人主要经营模式、关键影响因素及未来变化

趋势”之“5、营销及管理模式”之“（2）直销模式”进行了补充，补充后的内容如下：

“

3) 退换货条款

公司与直销客户签订的合同中针对退换货条款的约定一般如下：

甲方（直销客户）收到货物后需仔细检查，如有不一致、破损等情况需及时向乙方（硕世生物）提出，逾期视为产品符合质量要求。如遇产品质量不合格的情况，乙方免费负责更换合格的产品。

报告期各期，公司直销客户退换货金额分别为 0.68 万元、1.42 万元、2.54 万元、1.67 万元，金额较小，退换货主要原因系部分区域流感病毒核酸变异导致检测效果降低，发行人在对核酸序列检测进行优化后组织退换货。

”

（4）报告期内，公司直销收入前五大客户与应收账款前五大客户存在较大差异的原因及合理性，直销客户的平均回款周期，在信用期内回款的比例情况；

发行人对招股说明书“第六节 业务与技术”之“三、发行人销售和采购情况”之“（一）发行人主要产品的销售情况”之“4、发行人向前五名客户的销售情况”之“（1）直销模式下的前五大客户情况”进行了补充，补充后的内容如下：

“

报告期各期末，公司前五大直销客户主要为省市级疾控中心、医院、检验公司。应收账款前五大客户主要为重要经销商（收入 100 万元以上）、医院、检验公司等。直销收入前五大客户与应收账款前五大客户存在较大差异，主要系：

1) 公司直销客户中疾控中心客户采购资金来源为财政拨款，回款根据经费到账时间而定，通常年末应收账款余额较小，因此直销疾控中心客户较少出现在应收账款前五大客户。

2) 发行人对业务规模大、资金实力强的经销商给予一定的信用期。随着发行人销售规模的扩大，综合实力较强的经销商逐年增多，发行人对上述经销商给予一定的信用期，导致如国润医疗、重庆医药集团河南有限公司等大型公司成为应收账款前五大客户；

3) 公司“两癌筛查”相关收入逐年增长，而“两癌筛查”资金来源于政府拨款，一般在项目结束后进行结算，回款周期相对较长。与两癌筛查相关主要客户泰州市海陵区妇幼保健计划生育服务中心、泰州市海陵区卫生和计划生育委员会虽然销售金额相比其他直销客户较小，但进入应收账款前五大客户。

”

发行人对招股说明书“第六节 业务与技术”之“一、发行人主营业务、主要产品或服务及变化情况”之“（二）发行人主要经营模式、关键影响因素及未来变化趋势”之“5、营销及管理模式”之“（2）直销模式”进行了补充，补充后的内容如下：

“

4) 直销客户的平均回款周期，在信用期内回款的比例情况

报告期内，公司直销客户应收账款平均回款周期约为 60-100 天，周转情况良好。具体情况如下：

项目	2019 年 1-6 月		2018 年		2017 年		2016 年	
	周转率	周转天数(天)	周转率	周转天数(天)	周转率	周转天数(天)	周转率	周转天数(天)
直销客户	1.78	100.91	4.90	73.42	5.98	60.18	5.57	64.65

公司直销客户主要信用期为 6 个月，报告期内各期回款情况良好。2019 年 1-6 月，直销客户信用期内回款率相对较低主要系尚未包含 6 月 30 日以后回款，6 月 30 日应收账款余额信用期内比例为 76.40%。2018 年 12 月 31 日信用期内应收账款余额占比为 65.52%，主要系南方医科大学南方医院等临床终端尚未回款。报告期各期，信用期内回款情况及期末应收账款余额情况如下：

单位：万元

项目	营业收入	当期应收账款发生额	信用期内回款金额	信用期内回款比例	期末应收账款余额	信用期内应收账款余额	信用期内应收账款余额占比
2019年6月30日/2019年1-6月	2,822.02	2,906.85	1,366.72	47.02%	2,021.84	1,544.69	76.40%
2018年12月31日/2018年度	5,222.50	5,383.00	4,822.55	89.59%	1,142.21	748.32	65.52%
2017年12月31日/2017年度	5,178.56	5,351.78	5,147.06	96.17%	988.11	847.87	85.81%
2016年12月31日/2016年度	3,308.19	3,411.87	3,314.90	97.16%	743.11	618.50	83.23%

”

(5) 公司直销客户与经销最终客户是否存在重合情况，最终客户发生重合的原因及合理性。

发行人对招股说明书“第六节 业务与技术”之“一、发行人主营业务、主要产品或服务及变化情况”之“（二）发行人主要经营模式、关键影响因素及未来变化趋势”之“5、营销及管理模式”之“（2）直销模式”进行了补充，补充后的内容如下：

“

5) 直销客户与经销最终客户重合情况

发行人直销客户与经销商最终客户重合的情况较少，重合原因主要系购买产品类别不同、公司和经销商分别中标不同包、疾控突发疫情紧急直接向厂家采购等。报告期各期，直销客户和经销客户的终端客户相同且直销收入、经销收入均大于10万元的具体情况如下：

2019年1-6月

单位：万元

序号	终端客户	直销收入	经销商名称	经销收入	重叠原因
1	河南省人民医院	10.34	重庆医药集团河南有限公司	175.53	购买产品类别不同
2	郑州市第六人民医院	34.25	河南太新龙医药有限公司	99.17	购买产品类别不同

3	广州市疾病预防控制中心	76.11	珠海百瑞生物技术有限公司	39.12	购买产品类别不同
4	上海市嘉定区疾病预防控制中心	90.96	上海盈创生物技术有限公司	10.46	公司和经销商分别中标不同包
5	安康市中心医院	21.32	中山大学达安基因股份有限公司	11.94	购买产品类别不同
6	广东医科大学顺德妇女儿童医院（佛山市顺德区妇幼保健院）	14.56	广州市文晟贸易有限公司	11.07	购买产品类别不同

2018年

单位：万元

序号	终端客户	直销收入	经销商名称	经销收入	重叠原因
1	广州市疾病预防控制中心	181.62	珠海百瑞生物技术有限公司	104.74	购买产品类别不同
2	深圳市宝安区妇幼保健院	12.58	深圳市普力朗生物科技有限公司	173.89	购买产品类别不同
3	上海市嘉定区疾病预防控制中心	151.79	上海盈创生物技术有限公司	19.05	公司和经销商分别中标不同包
4	无锡市疾病预防控制中心	25.42	合肥中虹电子科技有限公司	27.49	购买产品类别不同
5	佛山市顺德区疾病预防控制中心	20.39	佛山华挺生物科技有限公司	15.02	公司和经销商分别中标不同包
6	核工业总医院（苏州大学附属第二医院）	18.95	江苏优博生物科技有限公司	11.37	经销改直销

2017年

单位：万元

序号	终端客户	直销收入	经销商名称	经销收入	重叠原因
1	北京市东城区疾病预防控制中心	84.90	北京和创科康生物科技有限公司	14.99	疾控突发疫情紧急直接向厂家采购
2	漳州市疾病预防控制中心	83.05	厦门一实生物科技有限公司	11.58	公司和经销商分别中标不同包

3	上海市静安区疾病预防控制中心	67.34	上海援业工贸有限公司	19.98	静安区与闸北区行政区划合并,随之疾控中心合并,由原分别采购改由向发行人直接采购
4	上海市嘉定区疾病预防控制中心	59.30	上海盈创生物技术有限公司	25.05	公司和经销商分别中标不同包
5	黑龙江省疾病预防控制中心	25.17	黑龙江海王康莱德生物科技有限公司	15.32	疾控突发疫情紧急直接向厂家采购
6	苏州市疾病预防控制中心	18.34	苏州臻美仪器设备有限公司	21.83	公司和经销商分别中标不同包
7	沧州市疾病预防控制中心	10.91	沧州阳光医药有限公司	10.33	直销改经销

2016年

单位:万元

序号	终端客户	直销收入	经销商名称	经销收入	重叠原因
1	北京市东城区疾病预防控制中心	11.46	北京和创科康生物科技有限公司	28.31	疾控突发疫情紧急直接向厂家采购
2	泉州市疾病预防控制中心	15.35	厦门一实生物科技有限公司	17.77	疾控突发疫情紧急直接向厂家采购
3	厦门市疾病预防控制中心	20.84	厦门一实生物科技有限公司	10.85	疾控突发疫情紧急直接向厂家采购
4	河南省疾病预防控制中心	13.38	北京祥龙环宇生物技术有限公司	12.11	公司和经销商分别中标不同包

”

请保荐机构、申报会计师针对问题（1）、（4）、（5）核查并发表意见；
请保荐机构、发行人律师针对问题（2）、（3）核查并发表意见。

保荐机构、申报会计师执行了以下核查程序：

1、对销售负责人、财务负责人进行访谈，①了解直销业务的获客方式，招投标和非招投标对应的收入；②直销收入前五大客户与应收账款前五大客户存在较大差异的原因；③直销客户与经销最终客户的重合情况，并了解发生重合的原因及合理性；

2、对财务负责人进行访谈，了解直销客户的平均回款周期，信用期内回款情况；

3、取得报告期各期应收账款余额表，核查应收账款信用期内/外的回款情况，抽查部分客户合同中关于信用期的约定条款。

经核查，保荐机构、申报会计师认为：

1、公司直销业务的获客方式包括：①全国及地区级医疗器械等展览会；②检验科、病理科、妇产科相关的学术会议参展；③区域终端客户重点项目的招投标信息；④行业内客户及资深人士推荐或引荐；

2、公司直销收入前五大客户与应收账款前五大客户存在较大差异，主要系疾控中心客户年底付款较多、综合实力较强的经销商增多、“两癌筛查”客户回款周期较长导致；

3、公司直销客户平均回款周期为60-100天左右，报告期各期信用期内回款情况良好；

4、直销客户与经销最终客户相同，重合原因主要系购买产品类别不同、公司和经销商分别中标不同包、疾控突发疫情紧急直接向厂家采购等。

保荐机构、发行人律师执行了以下核查程序：

1、访谈了发行人市场、销售部门相关人员了解发行人报告期履行招投标、竞争性谈判等政府采购程序的具体情况；

2、于公开网络检索了直销客户所在地区对报告期各期应采取招投标等政府采购措施的最低限额标准的相关规定，并与发行人报告期各期具体直销客户销售金额进行了对比，取得了发行人部分的招标文件或招标公告、投标文件及中标文件、部分销售合同及公司销售订单接收系统的主要直销客户的订单记录、取得了

发行人对报告期内履行招投标、竞争性谈判等政府采购措施的书面说明。

3、通过在国家企业信用信息公示系统 (<http://www.gsxt.gov.cn/>)、信用中国 (<https://www.creditchina.gov.cn/>)、中国裁判文书网 (<http://wenshu.court.gov.cn/>)、发行人及其主要直销客户所在地的卫生主管部门官网等网站查询, 核查发行人是否存在因未履行招投标、竞争性谈判程序而被有关部门行政处罚的情形或诉讼记录。

4、查询了卫健委、疾病预防控制局、中国疾病预防控制中心及各省市卫健委下属的省市疾病预防控制中心的官方网站及《医疗器械监督管理条例》、《中华人民共和国传染病防治法》等相关法律法规。

5、取得并核查了部分履行公开招标程序的疾控中心的招标文件及采购合同。

6、取得并查阅了泰州市卫生健康委员会及泰州市疾病预防控制中心出具的情况说明、泰州市食品药品监督管理局出具的《情况说明》、泰州市市场监督管理局出具的确认文件。

经核查, 保荐机构、发行人律师认为:

报告期内发行人对销售给疾控中心、医院的产品金额达到当地法规规定关于需履行招投标程序的最低限额的, 发行人均按照当地法规规定履行了相关招投标程序。发行人不存在通过商业贿赂等不正当手段规避应通过招投标、竞争性谈判等方式向疾控中心、医院等直销客户销售产品而未予履行的情形。通过招投标签订的合同均正常履行, 不存在款项无法收回的情形。

根据泰州市卫生健康委员会、泰州市疾病预防控制中心的确认, 疾控中心出于疾病预防控制的需求可以采购无须取得注册证或备案凭证的科研试剂, 报告期内发行人向疾控中心销售的传染病类检测试剂产品用于非临床用途; 对于疾控中心部分履行公开招标程序的采购, 发行人通过了疾控中心的资格审查, 系其符合资格的供应商; 报告期内发行人不存在因向疾控中心销售前述产品而被有关部门行政处罚的情形或诉讼记录。因此, 报告期内, 发行人部分销往疾控中心的传染病类检测试剂产品无须取得医疗器械注册证/备案的情形符合医疗器械生产及

销售相关法律法规。

问题 4. 关于技术先进性

(1) 根据二轮问询回复，国家药监局指导原则指出，HPV试剂由于样本采集方法不利于量值溯源，因而不建议用于定量或半定量HPV核酸检测试剂的注册，发行人21HPV分型定量检测系统中的分析软件通过经验公式进行再处理，计算感染单位，作为对于HPV亚型载量情况的一个参考值。

请发行人进一步说明论证该等参考值的科学性和准确性，HPV病毒载量与宫颈癌风险有无明确的相关性，并在招股说明书中如实披露国家药监局指导原则的主要内容，修改“公司产品是全球首个商业化实现同步HPV分型及标准化定量的检测产品，并完全覆盖国家药监局指导原则对HPV检测型别的要求，且能够实现定量”等表述，客观反映实际情况，避免对投资者造成误导。

请保荐机构对上述事项进行充分核查，说明本次申请前是否就该事项进行核查及其具体的核查方式，是否勤勉尽责，并对HPV病毒载量与宫颈癌风险相关问题进行全面的学术检索，就HPV检测应为定性而非定量检测是否为相关行业研究和专家主流意见发表明确的结论性意见，说明理由，并督促发行人完善招股说明书披露内容。

(2) 根据二轮问询回复，硕世21HPV分型定量检测系统包括一种检测人乳头瘤病毒21种亚型的荧光PCR试剂盒及分析软件。

请发行人：进一步说明该等试剂盒取得的注册号或备案号，是否为CFDA批文，如是CFDA批文，请说明该等批文的详细内容，是否明确定量；如不是CFDA批文，请说明是否系不符合国家药监局指导原则故无法取得CFDA批文；进一步说明相关分析软件注册或许可的具体情况，注册或许可批文的详细内容，是否明确只对HPV16亚型进行定量分析，如是，请说明与招股说明书披露不一致的原因，是否蓄意误导投资者；鉴于体外诊断试剂的校准品、质控品亦可单独申请注册，请逐项说明发行人对校准品、质控品进行注册的具体情况，是否存在将校准品、质控品注册为二类医疗器械的问题，如是，是否违反《体外诊断试

剂注册管理办法》《体外诊断试剂注册管理办法修正案》等相关法规规定。

请保荐机构、发行人律师对上述问题进行充分核查，说明本次申请前是否就该事项进行核查及其具体的核查方式，是否勤勉尽责，发表明确意见，并请保荐机构督促发行人完善招股说明书披露内容。

(3) 经查公开资料，多重荧光PCR定量技术十几年前就被应用于病原体检测和血筛检测，凯普生物HPV分型检测试剂盒及其基因芯片制备方法获得第十八届国家专利金奖，科蒂亚（新乡）生物技术有限公司的HPV E6/E7 mRNA 检测试剂盒（支链DNA信号扩增法）收录至《创新医疗器械产品目录（2018）》，国内首创。

请发行人：提供招股说明书披露其在国内率先倡导多重荧光定量 PCR 检测的依据；进一步说明首轮问询回复进行技术比较的凯普生物相同或相似产品具体型号及对应的注册证号，是否为凯普 23 荧光分型检测试剂，如不是，请用彼此平台与原理基本一致的相同相似产品进行客观比较，说明获得相应对比数据的方式，若采取 96 孔荧光 PCR 仪进行检测，凯普生物产品检测通量是否优于发行人，如是，请全面、充分说明公司产品的优劣势，临床使用量的差异等，避免对投资者造成误导；进一步说明 HPV 检测的未来方向，通过对 mRNA 水平（E6/E7）和表观遗传学中甲基化水平的检测，是否能够提高检测的特异性，是否能够用于临床辅助分流及诊断，如是，请说明发行人在此方向上是否掌握相关技术或有一定的技术积累。

请保荐机构对上述问题进行充分核查，说明本次申请前是否就该事项进行核查及其具体的核查方式，是否勤勉尽责，并结合发行人各产品适应症对应的国内注册情况、主流技术平台及未来技术方向，进一步提供客观证据，充分论证发行人是否符合科创板定位，说明理由和依据，请不要简单摘抄招股说明书（申报稿）披露内容。

(4) 根据二轮问询回复，发行人产品市场推广过程中与复旦大学附属妇产科医院展开合作研究。

请发行人进一步说明相关试验是否系该客户购买发行人产品的检验试验，

提供双方合作研究的协议及其具体内容，包括但不限于期限、目标、合作方式、双方权利义务等；发行人是否参与世界卫生组织HPV DNA检测，VALGENT-3对比验证或者其他国际标准验证，如无，请修改并完善招股说明书关于相关试验的披露内容，避免误导投资者。

请保荐机构对上述问题进行充分核查，说明本次申请前是否就该事项进行核查及其具体的核查方式，是否勤勉尽责，并督促发行人修改完善招股说明书披露内容。

(5) 请发行人进一步提供各注册证下报告期内试剂销售收入情况，说明变动原因。

请保荐机构对上述情况进行核查，发表明确意见；另请保荐机构、发行人律师核查各试剂注册证的全套申请文件，说明张旭的参与情况及发挥的具体作用，张旭不在参与公司的经营管理，是否对公司的科研实力构成重大不利影响，说明理由和依据。

【回复】

(1) 请发行人进一步说明论证该等参考值的科学性和准确性，HPV病毒载量与宫颈癌风险有无明确的相关性，并在招股说明书中如实披露国家药监局指导原则的主要内容，修改“公司产品是全球首个商业化实现同步HPV分型及标准化定量的检测产品，并完全覆盖国家药监局指导原则对HPV检测型别的要求，且能够实现定量”等表述，客观反映实际情况，避免对投资者造成误导。

一、论证病毒感染单位的科学性和准确性

宫颈癌早期筛查检测的样本为宫颈脱落细胞，由于样本采集过程中无法控制受检女性宫颈脱落细胞数获取时的差异，导致该样本类型不同于血清、血浆、尿液等均质样本中的病毒定量检测，如人类免疫缺陷病毒（HIV）、乙型肝炎病毒（HBV）、巨细胞病毒定量检测试剂盒等，HPV检测样本具有固有的不均一性。

“硕世21HPV分型定量检测系统”在分型检测的同时，首次通过看家基因Top3与待测细胞的线性关系及21种HPV型别扩增效率的大样本研究建立了数学

模型，通过软件获得21种HPV型别在单位细胞中的载量，从而对感染的病毒型别进行定量分析，因而解决了定量HPV核酸试剂中最大的技术难点。

基于“硕世21HPV分型定量检测系统”，公司申请了“检测人乳头状瘤病毒亚型的荧光PCR试剂盒”的专利和“人乳头状瘤病毒核酸分型定量分析软件”软件著作权。HPV核酸分型定量分析软件是一款医学数据处理、分析软件。核心是通过对病人宫颈脱落细胞内单拷贝参考基因CT值与已知细胞数量的参考品CT值的关系，确定某一次检测的脱落细胞数，将获得的反映宫颈脱落细胞数的CT值与同期的HPV亚型CT值，通过经验公式进行再处理，计算出对应亚型的病毒感染单位，从而实现HPV病毒在对应宫颈脱落细胞中的亚型及病毒载量的同步检测。

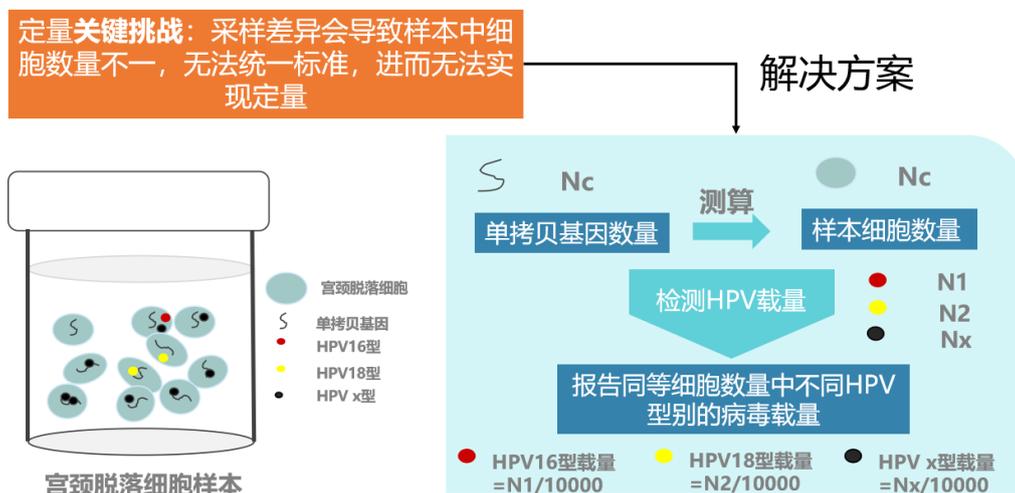


图4-1 “硕世21HPV分型定量检测系统”定量原理

软件涉及的核心技术指标为感染单位，该参数为硕世生物原创性指标。由于在宫颈脱落细胞HPV检测过程中无法控制同一个体不同时间或不同个体之间在检测取样过程中的细胞数量变化，而无法进行可靠的定量分析。感染单位作为对于HPV亚型载量情况的一个参考数值，通过对单拷贝参考基因提示的脱落细胞数的基础上获取了HPV病毒的载量（用CT值表示），从而建立起单位细胞内病毒平均载量的概念。其数学意思是指：单位量细胞（可以为1000，10000等）内某HPV亚型的病毒感染数量。

该系统的定量准确性通过中国食品药品检定研究院检定。由中国食品药品检定研究院对该产品三个批次试剂（20131201、20131202、20131203）进行定量系统的验证，检测指标如下：

①测量系统的线性

系统线性分为样本线性和参考基因定量线性，其中分为三个批次检验，结果均为样本线性1.0，参考基因定量线性1.0，均符合线性相关系数 r 应不小于0.980的要求。

②定量准确度

在参考基因背景下，检测HPV16型国际标准品，分别检测感染单位低值和中值浓度的参考品。感染单位为200的参考品三批检验偏差分别为-0.1、-0.1、-0.1；感染单位为100000的参考品三批检验偏差分别为：0.2、0.1、0.1，而量化的可接受标准为感染单位的绝对偏差不超过 ± 0.5 个对数数量级，以上结果均符合要求。

③定量重复性

三个批次试剂检测，HPV16型感染单位的定量重复性CV值分别0.3、1.2、1.1，均符合感染单位对数值的变异系数（CV，%）应不大于5.0的要求。

④HPV16定量限

在浓度不高于104copies/ mL 的参考基因背景下，检测终浓度不高于105copies/ mL的HPV16型国际标准品，感染单位的绝对偏差分别为0.2、0.1、0.1，符合不超过 ± 0.5 个对数数量级的要求。

硕世生物21HPV分型检测试剂盒、定量分析软件分别取得了CFDA、江苏省食药监局的批文。公司取得的注册号为苏械注准20152700105的HPV核酸分型定量分析软件V1.0注册证适用范围为配套公司生产的人乳头瘤病毒核酸分型检测试剂盒（荧光PCR法），对HPV16亚型进行病毒载量分析。

二、病毒载量与宫颈癌风险相关性的说明

大量研究提示，病毒载量是除型别和持续感染之外导致肿瘤发生发展的另一个关键的独立因素，即HPV的致癌性还与细胞内受感染病毒的数量相关。尤其是近年来的研究，已明确HPV16亚型及其为代表的alpha 9种属病毒载量与疾病进程具有相关性。如FDA关于评价高危人乳头瘤病毒核酸检测设备的新方法的执行概

要中明确提示：高危HPV病毒载量已被确认为与宫颈癌前病变相关的主要因素，尤其是alpha 9家族（A9组）的基因型，包括HPV16/31/33/52/58型。

在NCBI (National Center for Biotechnology Information) 美国国立生物技术信息中心 PubMed数据库进行关键词“Cervical cancer human papillomavirus viral load”、“Cervical cancer HPV viral load”检索，出现相关文章579篇。其中，2016年至2019年9月12日发布相关文章91篇。2016年至2019年9月12日发表的91篇文章中，40篇系研究HPV病毒载量与宫颈癌相关性，从而确定载量是否有临床诊断意义；32篇未直接进行HPV载量与宫颈疾病等级的相关性研究，而是围绕宫颈癌诊断的HPV定量相关研究，如HPV定量检测方法学的建立、载量作为病毒持续感染或清除的依据用于评价其他标志物或者诊疗措施的效果、HPV定量用于血液、尿液来预测宫颈癌相关疾病的发生等；8篇系以宫颈癌与载量的历史相关性数据作为参考依据，开展HPV载量与口咽癌、食管腺癌等相关性研究；11篇未涉及开展HPV定量研究。研究HPV病毒载量与宫颈癌相关性的40篇文章中，使用HC2方法的13篇，使用荧光定量PCR方法的24篇，其他方法学的2篇，另含1篇论述。可见，随着方法学的进步，载量研究从早期的HC2逐渐转变为以荧光定量PCR方法为主，从方法学角度来看病毒定量检测的准确性也越来越高。研究HPV病毒载量与宫颈癌相关性的40篇文章中，39篇提示HPV病毒载量在宫颈癌相关的检测中有显著临床诊断意义，而其中主要以致癌性最强的HPV16型为主，也包括以HPV31、HPV33、HPV52、HPV58为代表的A9组及HPV18型等；1篇认为在非16/18/45的HPV阳性病例中，高载量未体现出临床诊断意义。另外，39篇有临床诊断意义的文献中有5篇认为部分型别如HPV18型、HPV56、HPV45、HPV59为代表的A5和A7组型别的HPV病毒载量与宫颈癌不具明显相关性。

2018年至2019年9月12日发布相关文章47篇。2018年至2019年9月12日发表的相关文章中，23篇系研究HPV病毒载量与宫颈癌相关性，从而确定载量是否有临床诊断意义。其中，使用HC2方法的7篇，使用荧光定量PCR方法的14篇，其他方法学的1篇。23篇文章全部提示HPV病毒载量在宫颈癌相关的检测中有显著临床诊断意义，而其中主要以致癌性最强的HPV16型为主，也包括以HPV31、HPV33、HPV52、HPV58为代表的A9组及HPV18型等；但其中4篇认为部分型别如HPV18型、HPV45、HPV59为代表的A5和A7组型别的HPV病毒载量与宫颈癌不具明显

相关性。目前看来，HPV16为主的A9组型别载量在宫颈癌及癌前病变中的意义较为明确，但HPV18型的载量与宫颈癌之间的相关性尚存争议。23篇文章相关情况如下：

定量分析方法	年份	作者	地区	结论
HC2	2019	Luo H,c Belinson JL, Wu R	中国	初次 HPV 筛查，结合病毒载量和 HPV-16/18 基因分型对 HPV 阳性妇女进行分诊，在敏感性和特异性、所需检测的数量和转诊率之间提供了良好的平衡。
	2019	Zuo J, Huang Y, Wu L.	中国	低的 HPV 病毒载量是宫颈鳞癌预后不良的独立预后因素，也与其他临床病理因素有关。基于 HPV 病毒载量的生存诺模图可预测长期预后。
	2019	Zhao X, Zhao F.	中国山西	中/高度 HPV 载量可加速宫颈癌前病变的进程，潜在地可作为 hpv 阳性妇女的分诊指标。
	2019	Huang Y, He Q, Li F	中国四川	HPV DNA 可能是局部进展宫颈癌的一种有用生物标志物，HPV 低载量预示更差的存活率；结合 HPV DNA 和肿瘤大小的基于风险分层的病毒载量新标记物与局部晚期宫颈癌同步放化疗的总体生存率有更好的相关性。
	2018	李婷媛，陈汶	中国	不同种系 HR-HPV 单一或双重感染者的病毒载量随宫颈病变级别的增高呈现出不同的趋势，宫颈高级别病变中以 A9 组 HR-HPV 高病毒载量感染为主，低级别病变中 HR-HPV 多重感染病毒载量高于单一感染病毒载量。
	2018	Zhonghua Yu , Xue Za Zhi	中国	ASC-US 且 HPV 阳性妇女阴道镜正常时，HPV 载量对 CIN3+病变的风险分层效果较好。高病毒载量组 CIN3+检出率较高，可以考虑采集随机活检以明确病理诊断。
	2018	Dong L, Qiao YL, Zhao FH.	中国	结果：特定基因型分层的基线 hrHPV 病毒载量为与流行的细胞学病变正相关。CIN2 +的十年 CIR 与细胞学病变和病毒载量有关。结论：研究结果支持指南中提及所有 HPV16 / 18 阳性妇女进行阴道镜检查并建议细胞学资源有限地区使用病毒载量对非 16/18 hrHPV 阳性妇女的进行分流
荧光定量 PCR	2019	Shukla S, Jadli M, Bharti AC.	印度	累计 pSTAT3 的表达、病毒载量和物理状态（整合态）的累积分析表明，pSTAT3 的表达、病毒载量和 HPV 的物理状态直接相关。研究表明，STAT3 活性表达水平与 HPV 基因组拷贝数、病毒的整合状态之间存在较强的临床相关性，可能在促进/维持肿瘤表型中发挥关键作

			用。
2019	Kim J, Kim BK, Park SY.	韩国	在 HPV 16、18 和 58 感染病例中，型别特异性病毒载量可能是一个强有力的 HSIL+诊断指标；如果在所有其他高危 HPV 型中也得到证实，病毒载量检测可能导致可疑细胞学异常的诊断策略发生转变。
2019	Duan LF, Du H, Wu RF	中国	高致瘤亚型 HPV16 型病毒载量随着子宫颈病变严重程度的增高而升高，两者呈显著正相关关系。反映型别特异性 HR-HPV 亚型病毒载量的 Cobas 4800 检测中的 Ct 值有望作为 HR-HPV 筛查阳性者的分流与判断预后的指标。
2019	Álvarez-Paredes L, Paz-Zulueta M	西班牙	在 HPV16 感染的患者中，病毒载量与高级别上皮内病变或宫颈癌相关。这可以作为肿瘤进展和宫颈癌筛查的有效预测生物标志物。
2019	Xi LF, Schiffman M, Kiviat NB	美国	与基线病毒载量数据一致，HPV 不同亚组的 CIN2 / 3 病毒载量变化相关风险不同。这些发现强调了在未来 HPV DNA 载量临床相关性研究中区分物种群的重要性。
2019	Balmagambetov a SK, Urazayeva ST.	哈萨克 斯坦	发现癌症分期与病毒载量之间存在可靠的相关性。
2019	Chen P, cZhang W, Gao S.	中国	宫颈病变中 HPV16 DNA 和低 HPV16 病毒载量与疾病复发显著相关；原发病灶中 HPV16 DNA 的存在和低病毒载量可用于预测疾病复发。对于患有淋巴转移的宫颈癌患者，HPV DNA 是一种有利的预后指标。
2018	Dong B, Sun P, Pan D, Lin F	中国福 建	HPV-16、-31、-33、-52、-58 病毒载量与宫颈病变的严重程度呈显著正相关，≥HSIL 患者宫颈病变的严重程度显著升高，而 HPV-18、-45、-56、-59 及其他类型患者宫颈病变的严重程度无显著差异。当找到合适的临床 Cutoff 值时，硕世生物多重 qPCR 病毒载量可以提供一個可行的确定≥HSIL 的策略
2018	Wenbo Long, Xingwang Sun	中国	HPV-58、HPV-16、HPV-33 病毒载量与宫颈病变的严重程度呈正相关；研究发现 HPV-16 是中国西南地区最常见的致癌 HPV 亚型，其次是 HPV-58 和 HPV-33。这些亚型的病毒载量与宫颈癌前病变的严重程度有关。

	2018	Wei Wang, Hong-ping Liang	中国	相对于正常的女性/低级别鳞状上皮内病变 (LSIL) / CIN1 , HPV A9 组的病毒载量在女性宫颈上皮内瘤(CIN) 2 / CIN 3 组明显更高, 而与宫颈癌相比则显著降低。发展成 CIN 和宫颈癌的 HPV 病毒载量相关风险可能是型别依赖性的, 主要限于 A9 组(系统发育上接近 HPV16 的型别)。
	2018	Manawapat-Klo pfer A, Haedicke-Jarbo ui J	丹麦	病毒载量的增加和病毒基因组的整合与宫颈高级别鳞状上皮内病变(HSIL)的流行显著相关, 这表明病毒载量和整合状态可能是 hpv16 阳性妇女在宫颈筛查中有用的分诊指标。
	2018	Menon S, Luchters S, Rossi R	肯尼亚	CIN2+的女性 HPV 16 的病毒载量平均值明显高于 CIN 1 组。HPV 31 以及 HPV 16 病毒载量的升高是 CIN 2 + 的预测因子。
	2018	Segondy M, Ngou J, Didelot MN	法国	基线期高的 HPV16 病毒载量与终点 CIN2+进展及病毒的持续感染显著相关; 但 HPV18 没有观察到这样的结果。HPV16 病毒载量是非洲 HIV 同住女性中 CIN2 + 的有力标志物。HPV18 病毒载量在该群体中具有较低的诊断价值。
	2018	Mahantshetty U , Shrivastava SK	印度	尽管随访期病毒载量有明显下降, 但是 9 个月随访期病毒持续性感染 HPV16/18 的受试者的有局部或者整体复发比率明显高于病毒清除的受试者。9 个月治疗后 HPV 病毒载量也与总复发特别是局部复发的发生率相关。结论: 在采用放射治疗(化疗)治疗局部进展性宫颈癌, HPV 16/18 持续性感染明显与整体、局部复发相关。
数字 PCR	2019	Cheung TH, Yim SF, Yu MY	香港	病毒载量高的患者在 5 年复发和死亡的风险增加; 可以使用 cfDNA 定量检测 HPV DNA。这有可能为宫颈癌患者提供临床上有用的肿瘤标志物, 可以帮助进行治疗后监测并估计疾病复发的风险。
综述类	2018	Sanjose	西班牙	HPV 病毒载量和病毒类型是从感染进展到宫颈上皮内病变和癌症的主要因素。吸烟、激素失衡和艾滋病毒是宫颈癌进展风险的辅助因素。通过接种 HPV 疫苗和筛查在很大程度上可以控制不良健康影响导致的 HPV 感染。

三、国家药监局的相关指导原则

2015 年 11 月 26 日国家食品药品监督管理总局 (CFDA) 发布《人乳头瘤病毒 (HPV) 核酸检测及基因分型、试剂技术审查指导原则》(以下简称: 指导原

则)。指导原则与 HPV 定量检测相关内容如下：

“本指导原则旨在指导注册申请人对人乳头瘤病毒（HPV）核酸检测及基因分型试剂注册申报资料的准备及撰写，同时也为技术审评部门审评注册申报资料提供参考。

本指导原则是在现行法规、标准体系及当前认知水平下制定的，随着法规、标准的不断完善和科学技术的不断发展，本指导原则相关内容也将适时进行调整。

第四，鉴于此类试剂的样本采集方法不利于量值溯源，无法保证定量检测结果的准确性，因此建议检测试剂定位为定性检测，本指导原则不适用于进行定量或半定量 HPV 核酸检测试剂的注册；”

发行人在招股说明书“第六节 业务与技术”之“六、（一）核心技术及技术来源”中关于药监局指导原则中 HPV 定量试剂注册相关内容披露如下：

“
尽管诸多研究证实 HPV 的致癌性还与感染者的病毒载量相关，但由于样本采集过程中无法控制受检女性宫颈脱落细胞数获取时的差异，HPV 检测样本具有固有的不均一性，导致对病毒载量进行定量存在困难。基于此，国家药监局于 2015 年 11 月 26 日发布的《人乳头瘤病毒（HPV）核酸检测及基因分型试剂技术审查指导原则》指出“鉴于此类试剂的样本采集方法不利于量值溯源，无法保证定量检测结果的准确性，因此建议检测试剂定位为定性检测，本指导原则不适用于进行定量或半定量 HPV 核酸检测试剂的注册”。

”
由于无公开发表的权威依据，基于谨慎原则，发行人修改了招股说明书中“全球首个商业化实现同步 HPV 分型及标准化定量的检测产品”相关表述。

发行人在招股说明书“第六节 业务与技术”之“六、（二）发行人技术先进性及具体表征”对相关内容进行了修订，对招股说明书其他章节进行了统一，修订以楷体加粗列示：

“

(2) HPV 检测方面能够同步实现“分型+定量”

公司人乳头瘤病毒核酸分型检测试剂盒（荧光 PCR 法）与公司自主研发的全自动核酸提取分液工作站、HPV 分型定量报告软件与外购实时荧光定量 PCR 仪组成“硕世 21HPV 分型定量检测系统”。该系统中，病毒核酸分型检测试剂盒（荧光 PCR 法）系基于公司的多重荧光定量 PCR 技术平台开发，用于 HPV 分型检测，HPV 核酸分型定量分析软件与检测试剂盒配套用于病毒载量的定量分析。

公司人乳头瘤病毒核酸分型检测试剂盒（荧光 PCR 法）完全覆盖国家药监局《人乳头瘤病毒（HPV）核酸检测及基因分型试剂技术审查指导原则》对 HPV 检测型别的要求，在鉴定中国人群宫颈病变最常见的 HPV16、52、58 和 33 型分型上具有优势，能够更好地满足中国人群宫颈病变筛查的需求。

在满足临床分型检测需求的基础上，HPV 核酸分型定量分析软件能够对 HPV 进行病毒载量分析，便于临床上开展 HPV 病毒载量与宫颈癌相关性的进一步研究。截至本回复意见签署日，发行人 HPV 检测领域的收入来源为检测试剂盒的收入，HPV 核酸分型定量分析软件 V1.0 主要配套人乳头瘤病毒核酸分型检测试剂盒（荧光 PCR 法）应用于 HPV 病毒载量与宫颈癌相关性的科学研究，尚未实现收入。

”

请保荐机构对上述事项进行充分核查,说明本次申请前是否就该事项进行核查及其具体的核查方式,是否勤勉尽责,并对 HPV 病毒载量与宫颈癌风险相关性问题进行全面的学术检索,就 HPV 检测应为定性而非定量检测是否为相关行业研究和专家主流意见发表明确的结论性意见,说明理由,并督促发行人完善招股说明书披露内容。

本次申请前,保荐机构就相关事项进行了审慎核查,核查资料包括:

- 1、核查发行人相关产品注册证,就产品的科学性与原理与发行人研发人员进行访谈;
- 2、查阅相关研究文章,对发行人高级管理人员、研发人员进行访谈,核查 HPV 病毒载量与宫颈癌风险相关性;

- 3、查阅了国家药监局的指导原则；
- 4、查阅了发行人产品中国食品药品检定研究院的报告。

保荐机构在 NCBI (National Center for Biotechnology Information) 美国国立生物技术信息中心 PubMed 数据库进行关键词“Cervical cancer HPV viral load”、“Cervical cancer human papillomavirus viral load”检索，出现相关文章 579 篇。根据检索结果，大量研究同时提示除型别外，HPV 的致癌性还与感染者的病毒载量相关，如 2017 年美国知名的专家 Mark Schiffman 教授（美国国家癌症研究所流行病学专家）团队和中国知名专家乔友林教授（中国医学科学院肿瘤医院教授，中国癌症基金会副秘书长与国际合作部主任）团队分别在国际肿瘤期刊（IJC, International journal of cancer）和美国妇科肿瘤期刊（Gynecologic Oncology）发表文献，支持特异的 HPV 基因型的病毒载量与宫颈癌病变风险呈正相关，乔友林教授团队文献还建议细胞学资源有限地区使用载量对非 16/18 高危 HPV 阳性妇女进行分流。

临床专家使用硕世 21HPV 分型定量检测系统进行 HPV 病毒载量相关研究，相关研究证明除型别外，某些亚型的 HPV 的致癌性还与感染者的病毒载量相关：吴瑞芳（北京大学深圳医院妇产科知名教授）和 JL Belinson 教授（美国克里夫兰医学中心知名专家）共同于 2017 年发表《Evaluation of Viral Load as a Triage Strategy With Primary High-Risk Human Papillomavirus Cervical Cancer Screening》，结论为人乳头瘤病毒载量与宫颈病变等级呈正相关，大于等于 10 个相对光单位/对照做作为可行的病毒载量阈值立即进行阴道镜检查；于 2019 年发表《Evaluation of alternately combining HPV viral load and 16/18 genotyping in secondary screening algorithms》，结论为初次 HPV 筛查，结合病毒载量和 HPV-16/18 基因分型对 HPV 阳性妇女进行分诊，可以在敏感性和特异性、所需检测的数量和转诊率之间提供了良好的平衡；孙逢明（福建省妇幼保健院教授）于 2018 年发表《Type-specific high-risk human papillomavirus viral load as a viable triage indicator for high-grade squamous intraepithelial lesion: a nested case- control study》，结论为当找到合适的临床 Cutoff 值时，病毒载量可以提供一个可行的确定 \geq HSIL 的策略；阮强（中国医科大学附属盛京医院病毒实验室知名专家）于 2015 年发表《Development of

a fluorescence-based multiplex genotyping method for simultaneous determination of human papillomavirus infections and viral loads》，结论 HPV16 亚型病毒载量与宫颈上皮内瘤变（CIN）病理等级有相关性，BMRT 测试是 HR-HPV 检测的一种很好的可选方法，由于其监测自动化程度高，同时又能对 HPV-16、HPV-18 和其它 HR-HPV 型（HPV 高危型）进行病毒载量检测；WenxinZheng（美国德克萨斯大学西南医学中心妇科病理教授）和孔北华（山东大学齐鲁医院知名教授，中华医学会妇产科分会副主任委员）于 2017 年发表 HPV 定量检测的临床意义与研究进展，结论 HPV 载量是除型别和持续感染之外导致宫颈癌发生、发展的另 1 个关键因素，HPV 载量检测的临床应用有待于详实、可靠的大样本量临床试验的验证。

综上，保荐机构经核查后认为：大量研究同时提示除型别外，某些亚型的 HPV，如 HPV16 为主的 A9 组型别的致癌性还与感染者的病毒载量相关。

（2）请发行人：进一步说明该等试剂盒取得的注册号或备案号，是否为 CFDA 批文，如是 CFDA 批文，请说明该等批文的详细内容，是否明确定量；如不是 CFDA 批文，请说明是否系不符合国家药监局指导原则故无法取得 CFDA 批文；进一步说明相关分析软件注册或许可的具体情况，注册或许可批文的详细内容，是否明确只对 HPV16 亚型进行定量分析，如是，请说明与招股说明书披露不一致的原因，是否蓄意误导投资者；鉴于体外诊断试剂的校准品、质控品亦可单独申请注册，请逐项说明发行人对校准品、质控品进行注册的具体情况，是否存在将校准品、质控品注册为二类医疗器械的问题，如是，是否违反《体外诊断试剂注册管理办法》《体外诊断试剂注册管理办法修正案》等相关法规规定。

一、硕世生物 21HPV 分型定量检测试剂盒、定量分析软件的注册情况

硕世生物 21HPV 分型定量检测试剂盒、定量分析软件分别取得了 CFDA、江苏省食药监局的批文。HPV 核酸分型定量分析软件 V1.0 注册内容中，明确了定量。相应的批文详细内容如下：

名称	注册证编号	注册证主要内容
----	-------	---------

HPV 核酸分型定量分析软件 V1.0	苏械注准 20152700105	<p>结构及组成：“HPV 核酸分型定量分析软件 V1.0 由产品软件安装光盘和产品使用说明书组成。软件由系统基本参数设置功能模块、PCR 标准曲线设置功能模块、病人信息管理功能模块、原始数据导入功能模块组成”。</p> <p>适用范围：配套江苏生物科技有限公司生产的人乳头瘤病毒核酸分型检测试剂盒（荧光 PCR 法），对 HPV16 亚型进行病毒载量分析。</p> <p>批准日期：二〇一五年一月二十六日；有效期至：二〇二〇年一月二十五日。</p> <p>审批部门：江苏省食品药品监督管理局。</p>
人乳头瘤病毒核酸分型检测试剂盒（荧光 PCR 法）	国械注准 20153400364	<p>主要组成成分：“试剂盒 I：溶液 A、溶液 B、溶液 C；试剂盒 II：核酸扩增反应液、A 反应液、B 反应液、C 反应液、D 反应液、E 反应液、F 反应液、G 反应液、H 反应液、阳性对照（A-H 组）、去 RNA 酶水（空白对照）”。</p> <p>预期用途：本产品适用于分型定性检测妇女宫颈脱落细胞样本中 21 种人乳头瘤病毒亚型（具体包括 HPV16, 18, 31, 33, 35, 39, 45, 51, 52, 53, 56, 58, 59, 66, 68, 26, 82, 73 及 HPV6, 11 和 81 亚型）。</p> <p>批准日期：二〇一五年二月二十七日；有效期至：二〇二〇年二月二十六日。</p> <p>审批部门：国家食品药品监督管理总局。</p>

二、HPV 核酸分型定量分析软件 V1.0 注册为二类医疗器械注册证的原因

HPV 核酸分型定量分析软件 V1.0 为对实时荧光定量 PCR 仪检测的数据进行再处理分析软件。根据申请注册时有有效的《医疗器械分类目录》，其隶属于 6870-3 诊断数据处理软件，该类管理类别为第 II 类医疗器械。公司根据当时有效的法规将该软件注册为二类医疗器械注册证。同时根据现行《医疗器械分类目录》，其隶属于 21（医用软件）-05（体外诊断类软件），二级产品类别为 02 筛查、分析软件。医疗器械管理类别也为第 II 类。另外，HPV 核酸分型定量分析软件 V1.0 获得江苏省食品药品监督管理局批准的时间为 2015 年 1 月 26 日，而国家食品药品监督管理总局(CFDA)发布《人乳头瘤病毒(HPV)核酸检测及基因分型、试剂技术审查指导原则》（即国家药监局指导原则）的时间是 2015 年 11 月 26 日，因此，不存在系不符合国家药监局指导原则故无法取得 CFDA 批文的情形。

三、相关分析软件注册或许可的具体情况

由于在宫颈脱落细胞 HPV 检测过程中无法控制同一个体不同时间或不同个

体之间在检测取样过程中的细胞数量变化，而无法进行可靠的定量分析。硕世生物 21HPV 分型定量检测在分型检测的同时，首次通过看家基因 Top3 与待测细胞的线性关系及 21 种 HPV 型别扩增效率的大样本研究建立了数学模型，通过软件获得 21 种 HPV 型别在单位细胞中的载量，从而对感染的病毒型别进行定量分析，因而解决了定量 HPV 核酸试剂中最大的技术难点。该软件使用到的核心原理包括实时荧光 PCR 原理，HPV 病毒亚型 CT 值修正经验公式，感染单位计算经验公式等。用于分析人乳头瘤病毒核酸分型定量检测试剂盒检测所得到的数据，判断 HPV 亚型和载量。因此，硕世生物 21HPV 分型定量检测可以对 21 种 HPV 亚型进行定量分析。

已经公开发表的文献，可以说明该检测可实现 21 种 HPV 亚型的分型及定量检测。如 2015 年发表于《Bmc Cancer》期刊的研究论文《Development of a fluorescence-based multiplex genotyping method for simultaneous determination of human papillomavirus infections and viral loads》、2017 年发表于《中国妇产科临床杂志》期刊的研究论文《子宫颈上皮内病变组织中人乳头瘤病毒载量与病变程度的关系》、2018 年发表于《Cancer Management and Research》期刊的研究论文《Type-specific high-risk human papillomavirus viral load as a viable triage indicator for high-grade squamous intraepithelial lesion: a nested case-control study》等，相关研究均采用了硕世生物 21HPV 分型定量检测系统对多种 HPV 亚型进行分型及定量检测。

在 HPV 核酸分型定量分析软件 V1.0 进行注册申报的过程中，需依据《体外诊断试剂临床试验技术指导原则》进行临床试验。本项目中 HPV 分型和定量检测的高、中、低危型别共计 21 种，考虑 HPV16 型在众多型别中致癌性最强、感染率最高，基于其临床价值及完成试验设计的可行性，注册时优先选择了 HPV16 型进行载量的临床验证。通过 508 例受试者的细胞学和/或病理结果验证，随着病毒载量的升高，其宫颈病变程度也相应增高，率先获得 HPV16 亚型载量分析的批文。

根据注册批文，HPV 核酸分型定量分析软件 V1.0 由产品软件安装光盘和产品使用说明书组成。软件由系统基本参数设置功能模块、PCR 标准曲线设置功

能模块、病人信息管理功能模块、原始数据导入功能模块组成。适用范围：配套江苏生物科技有限公司生产的人乳头瘤病毒核酸分型检测试剂盒（荧光 PCR 法），对 HPV16 亚型进行病毒载量分析。

目前，硕世生物 21HPV 分型定量检测系统正在开展大型筛查临床试验（研究人群超过 1 万人），其中包括对除 HPV16 型以外的其他型别载量分析与病变关系进行研究。江苏省食品药品监管部医疗器械临床试验备案（备案号：苏械临备 20160205/20160206）方案中明确：“人乳头瘤病毒核酸分型检测试剂盒（荧光 PCR 法）配套采用《硕世 HPV 核酸分型定量分析软件 V1.0》，在分型检测的同时对 HPV 不同型别进行载量分析。”公司将基于此项临床研究，申请更新相关注册证的用途。

发行人在招股说明书及历次反馈意见回复中关于硕世生物 21HPV 分型定量检测系统的披露与发行人的技术能力相符，不存在蓄意误导投资者的情形。

四、发行人严格按照法律法规注册相关产品，不存在违反《体外诊断试剂注册管理办法》《体外诊断试剂注册管理办法修正案》等相关法规规定的情形

《GB/T 29791.1-2013 体外诊断医疗器械制造商提供的信息标示第 1 部分：术语定义和通用要求》中对校准物和质控物的定义如下：校准物是指用于体外诊断仪器或系统校准的测量标准；质控物是指被其制造商预期用于验证体外诊断医疗器械性能特征的物质、材料或物品。

根据《体外诊断试剂注册管理办法》的相关规定：“校准品、质控品可以与配合使用的体外诊断试剂合并申请注册，也可以单独申请注册。”“体外诊断试剂的命名应当遵循以下原则：体外诊断试剂的产品名称一般可以由三部分组成。第一部分：被测物质的名称；第二部分：用途，如诊断血清、测定试剂盒、质控品等；第三部分：方法或者原理，如酶联免疫吸附法、胶体金法等，本部分应当在括号中列出。”即提请将质控品予以申报注册的，需要在产品名称中标识该产品系质控品。

发行人已取得的医疗器械注册证、医疗器械备案凭证中涉及以质控品单独申请注册的仅有一项，系注册证号为苏械注准 20152400556 的医疗器械注册证（为

二类医疗器械），名称为“阴道炎联合检测质控品”，就其配合使用的体外诊断试剂，发行人分别取得了注册证号为苏械注准 20152401398 的医疗器械注册证（为二类医疗器械，名称为“细菌性阴道病检测试剂盒（干化学酶法）”）及注册证号为苏械注准 20152401397 的医疗器械注册证（为二类医疗器械，名称为“阴道炎联合检测试剂盒（干化学酶法）”）。发行人其他试剂产品中，存在质控品的，质控品与配合使用的体外诊断试剂合并申请注册为三类医疗器械。

根据体外诊断试剂分类要求：与第二类、第三类体外诊断试剂配合使用的校准品和质控品的类别，与试剂类别相同；与第一类体外诊断试剂配合使用的校准品和质控品，按第二类产品管理。前述阴道炎联合检测质控品类别为二类，其与“阴道炎联合检测试剂盒（干化学酶法）”、“细菌性阴道病检测试剂盒（干化学酶法）”的配套质控，这两款试剂类别也均为二类，医疗器械注册证号分别为：苏械注准 20152401397、苏械注准 20152401398。因此阴道炎联合检测质控品注册不存在违反《体外诊断试剂注册管理办法》、《体外诊断试剂注册管理办法修正案》等相关法规规定的情形。

发行人生产的人乳头瘤病毒核酸分型检测试剂盒（荧光 PCR 法）（国械注准 20153400364）的预期用途为分型定性检测妇女宫颈脱落细胞样本中 21 种人乳头瘤病毒亚型（具体包括 HPV16, 18, 31, 33, 35, 39, 45, 51, 52, 53, 56, 58, 59, 66, 68, 26, 82, 73 及 HPV6, 11 和 81 亚型），主要组成成分中已包含质控品---阳性对照和阴性对照，具有质量控制的功能。

硕世生物 HPV 核酸分型定量分析软件 V1.0（苏械注准 20152700105）作为独立的分析软件，其预期用途为对 HPV 16 亚型的病毒载量进行分析，并无质控或校准人乳头瘤病毒核酸分型检测试剂盒（荧光 PCR 法）的功能，不符合国家标准中关于校准品和质控品的定义，以及注册管理办法中关于校准品和质控品的命名规则及预期用途；因此，该产品不存在将校准品、质控品注册为二类医疗器械的问题。

综上，发行人不存在将校准品注册为二类医疗器械的情形，存在将一项质控品注册为二类医疗器械的情形，注册符合相关规定，不存在违反《体外诊断试剂注册管理办法》、《体外诊断试剂注册管理办法修正案》等相关法规规定的情形。

泰州市市场监督管理局出具确认，截至 2019 年 7 月 1 日，硕世生物的生产经营活动符合国家有关医疗器械生产及销售法律、法规的规定及各种医疗器械生产及销售资质标准，无相关违法不良记录，未受到过食品药品监督主管部门的处罚。

请保荐机构、发行人律师对上述问题进行充分核查，说明本次申请前是否就该事项进行核查及其具体的核查方式，是否勤勉尽责，发表明确意见，并请保荐机构督促发行人完善招股说明书披露内容。

本次申请前保荐机构就相关事项进行核查，核查了以下资料：

- 1、公司取得的注册证书；
- 2、与 HPV 检测相关的临床试验备案资料；
- 3、使用公司产品进行相关研究的资料；
- 4、国家食品药品监督管理总局(CFDA)发布的《人乳头瘤病毒(HPV)核酸检测及基因分型、试剂技术审查指导原则》（即国家药监局指导原则）；
- 5、《医疗器械分类目录》、《体外诊断试剂注册管理办法》、《体外诊断试剂注册管理办法修正案》；
- 6、统计了报告期内各注册证产品对应的收入；
- 7、泰州市市场监督管理局出具的确认文件。

保荐机构经核查后认为：

硕世生物 21HPV 分型定量检测试剂盒、定量分析软件分别取得了 CFDA、江苏省食药监局的批文。发行人就上述检测系统对应的试剂盒已取得的注册号批文中未明确定量，HPV 核酸分型定量分析软件 V1.0 注册内容中，明确了定量。

HPV 核酸分型定量分析软件 V1.0 注册为二类医疗器械符合相关规定，不存在系不符合国家药监局指导原则故无法取得 CFDA 批文的情形。

硕世生物 21HPV 分型定量检测系统中，病毒核酸分型检测试剂盒（荧光 PCR 法）用于 HPV 分型检测，HPV 核酸分型定量分析软件与检测试剂盒配套用于病毒载量的定量分析。发行人已具备招股说明书（申报稿）中披露的关于硕世

21HPV 分型定量检测系统相关的技术能力，不存在蓄意误导投资者的情形。公司取得的注册号为苏械注准 20152700105 的 HPV 核酸分型定量分析软件 V1.0 注册证适用范围为配套公司生产的人乳头瘤病毒核酸分型检测试剂盒（荧光 PCR 法），对 HPV16 亚型进行病毒载量分析；公司尚未取得对于其他亚型进行病毒载量分析的注册证。发行人 HPV 检测领域的收入来源为检测试剂盒的收入，HPV 核酸分型定量分析软件 V1.0 未实现收入。

发行人不存在将校准品注册为二类医疗器械的情形，存在将一项质控品注册为二类医疗器械的情形，注册符合相关规定，不存在违反《体外诊断试剂注册管理办法》、《体外诊断试剂注册管理办法修正案》等相关法规规定的情形。

本次申请前保荐机构就相关事项进行了充分核查，勤勉尽责。保荐机构已督促发行人完善招股说明书披露内容。

经核查，发行人律师认为：

发行人就上述检测系统对应的试剂盒已取得的注册号批文中未明确定量。发行人已具备招股说明书（申报稿）中披露的关于硕世 21HPV 分型定量检测系统相关的技术能力，不存在蓄意误导投资者的情形。发行人就校准品、质控品的注册未违反《体外诊断试剂注册管理办法》《体外诊断试剂注册管理办法修正案》等相关法规规定。

（3）请发行人：提供招股说明书披露其在国内率先倡导多重荧光定量 PCR 检测的依据；进一步说明首轮问询回复进行技术比较的凯普生物相同或相似产品具体型号及对应的注册证号，是否为凯普 23 荧光分型检测试剂，如不是，请用彼此平台与原理基本一致的相同相似产品进行客观比较，说明获得相应对比数据的方式，若采取 96 孔荧光 PCR 仪进行检测，凯普生物产品检测通量是否优于发行人，如是，请全面、充分说明公司产品的优劣势，临床使用量的差异等，避免对投资者造成误导；进一步说明 HPV 检测的未来方向，通过对 mRNA 水平（E6/E7）和表观遗传学中甲基化水平的检测，是否能够提高检测的特异性，是否能够用于临床辅助分流及诊断，如是，请说明发行人在此方向上是否掌握相关技术或有一定的技术积累。

一、硕世生物在国内率先倡导多重荧光定量PCR检测的依据

自 1985 年,美国 PE-Cetus 公司的 Mullis 等人发明了聚合酶链反应(PCR),随后纯化出耐高温的 Taq DNA 聚合酶以及推出第一台 PCR 自动化热循环仪后,PCR 反应在研究实验室中获得快速发展,不仅促进了分子生物学的发展,还使临床分子诊断发生了革命,病原体可直接实现核酸级别的检测。但由于 PCR 检测方法的灵敏度和气溶胶问题,容易在临床使用过程中出现假阳性,这种简单的 PCR 结合凝胶电泳法在临床上的使用迅速被荧光定量 PCR 技术所取代。

荧光定量 PCR 技术最早在 1992 年由日本人 Higuchi 第一次报告提出,而真正市场化应用是美国应用生物系统公司(ABI 公司)自 1996 年推出荧光定量 PCR 仪后。其为利用实时荧光定量 PCR 的原理,对 DNA/RNA 靶分子的起始拷贝数进行定量的一种核酸检测系统。随着荧光定量 PCR 技术的发展成熟和完善,特别是 Taqman 方法的广泛使用,使得该检测技术得以在生命科学研究、临床检测和海关、食品卫生检疫的方面广泛使用,如基因的差异表达分析、SNP 检测、对病毒/病菌及其它致病微生物/致病基因的检测等。荧光定量 PCR 法在 2000 年前后得到广泛应用,尤其是在科研领域,仅 2000-2001 年,收录在 Medline 上的以 real-time PCR 为关键词的文章就达一千多篇,该方法准确性高、污染途径少,且检测结果重复性佳,是国际公认的核酸分子检测的标准方法,也同步大量应用到荧光定量 PCR 试剂盒的开发中。2000 年前后,单重荧光定量 PCR 技术的多个诊断产品推向市场后,该方法也迅速成为病原体快速诊断的重要手段之一,受到疾病控制领域和临床诊断领域病原体诊断的广泛认可。

于 2001 年前后,首台多通道荧光定量 PCR 仪在国外面市。受限于多重荧光定量试剂开发的一系列制约因素,主要为聚合酶性能、荧光素的标记及体系优化条件的探索等需要一定的研发过程,无法保证用于多重检测时的性能指标,因而该方法于 2004 年后才开始广泛应用于科学研究领域中对该方法学的探索和相关病原体及其表达的测试上。2000 年至 2010 年该段时期,病原体检测领域仍主要采用单重荧光定量 PCR 技术,即通过一次检测获得单一病原体信息,来实现病原体定性或者定量的测定。主要产品如:达安生物的乙型肝炎病毒核酸检测试剂盒、沙眼衣原体核酸检测试剂盒等。

硕世生物自 2010 年设立时即以多重荧光定量 PCR 技术为方向，在国内率先倡导多重荧光定量 PCR 检测，将该方法应用于传染病及临床领域多种商业化产品的研发中，在不影响灵敏度和特异性的情况下单一反应管中扩增 2 个及以上目的基因，大大提升了诊断的便捷性和时效性。为解决多重检测中常存在的干扰、竞争性抑制等问题，发行人进行了不断的技术探索，主要为独特地采用了三种研发策略来实现这一技术难点，分别是通过多种修饰探针的特定组合、针对不同病原体的个性化的扩增体系开发和个性化样本前处理环节。在多重荧光定量 PCR 技术平台上，硕世生物主要开发诊断试剂用于传染病的诊断，如流感、手足口病等传染病类检测试剂，人乳头瘤病毒（HPV）分型定量检测试剂，HBV 和 HCV 超敏检测试剂等。从 2010 年开始，硕世生物共计 100 个左右多重病原体检测产品在中国疾病预防控制领域广泛使用，迅速取代部分单重检测产品，经过了长期的市场检验，发行人也将其中部分产品在国家食品药品监督管理局进行注册申报，率先获得了该方法在相应病原体检测的首张国家药品监督管理局 III 类的注册证：甲型/乙型流感病毒核酸检测试剂盒（荧光 PCR 法）、麻疹病毒和风疹病毒核酸检测试剂盒(荧光 PCR 法)。

截止目前，发行人与同行业企业相比，更加侧重于解决病原体检测通量，注重多重荧光定量技术平台开发及多种病原体的联合检测。公司在国家药品监督管理局注册的多重荧光 PCR 产品占总产品数量 50% 以上。

综上，公司在国内率先倡导多重荧光定量 PCR 检测符合实际情况。

二、与凯普生物产品的比较情况

首轮问询回复进行技术比较的凯普生物的产品为人乳头瘤病毒（HPV）分型检测试剂盒（PCR+膜杂交法），注册号国械注准 20143402188。该产品为凯普生物收入占比最高的产品，核心专利获得第十八届国家专利金奖。

公司取得人乳头瘤病毒核酸分型检测试剂盒(荧光 PCR 法)注册证时间早于凯普生物取得 23 荧光分型检测产品的时间。凯普生物 23 荧光分型检测产品与硕世产品原理相同，对比 96 孔荧光 PCR 仪运行通量，凯普生物 23 荧光分型检测产品为 64 检测/天（8 小时），硕世生物产品为 60 检测/天（8 小时），凯普生物

略优于硕世生物。根据产品说明书，产品优劣对比如下：

厂商名称	凯普生物	硕世生物
产品名称	人乳头瘤病毒(23个型)核酸分型检测试剂盒(荧光PCR法)	人乳头瘤病毒核酸分型检测试剂盒(荧光PCR法)
注册号	国械注准 20153401700	国械注准 20153400364
技术原理	多重荧光PCR技术	多重荧光PCR技术
NMPA 批准日期	2015.09.01	2015.02.27
96孔荧光PCR仪运行时间	约110分钟	约90分钟
96孔荧光PCR仪运行通量	16检测/轮(6管/检测), 64检测/天(8小时)	12检测/轮(8管/检测), 60检测/天(8小时)
适用荧光PCR仪机型	LineGene9660、ABI7500(进口设备, 昂贵)	LineGene 9600、SLAN-96P(国产设备)
试剂盒效期	-20℃储存, 有效期6个月。避免反复冻融, 冻融次数应不超过5次	试剂盒II避光-20℃贮存, 有效期12个月。冰袋低温运输不能超过4天; 反复冻融次数不能超过5次
可检测与宫颈癌发生相关的病毒高中危型	17种(不含2015年药监局HPV指导原则推荐的HPV26型)	18种(与2015年药监局HPV指导原则推荐的18种一致)
检测与宫颈癌发生不相关型别(低危型)	6/11/42/43/44/81	6/11/81
是否可以精确分型	可以	可以
敏感度	20 copies/反应	20 copies/反应
特异性	对感染部位相同的其他病原体(沙眼衣原体、淋球菌、解脲脲原体、生殖支原体、人型支原体、梅毒螺旋体、白色链珠菌、阴道毛滴虫、单纯疱疹病毒2型、化脓性链球菌、阴道加德纳菌、巨细胞病毒)以及试剂盒检测范围外的HPV26、HPV61、HPV67、HPV69、HPV71无交叉反应	与人乳头瘤病毒感染部位相同、症状相似的病原体及于试剂盒检测范围之外的其它病原体(HPV40、42、43、44亚型、嗜酸乳杆菌、表皮葡萄球菌、金黄色葡萄球菌、粪链球菌、化脓链球菌、无乳链球菌、棒状杆菌、沙眼衣原体、淋病奈瑟球菌、大肠杆菌、肠道球菌、梭菌属、消化链球菌、克雷伯菌、肠杆菌属、变形杆菌、假单胞菌、拟杆菌、双歧杆菌属、梭菌、腺病毒、巨细胞病毒、EB病毒、单纯疱疹病毒1型和2型、白色念珠菌、阴道毛滴虫等)无交叉反应
精密度	批内精密度和批间精密度Ct值的变异系数不大于5%	产品变异系数CV值小于5%
抗干扰	1%血, 5%粘液, 5%白细胞, 1%咪康唑对本试剂盒的检测无明显影响; 0.5%噻康唑对试剂盒的	干扰物质(血液、子宫粘液、人体润滑剂、洁尔阴洗液、硝酸咪康唑、硝呋太尔制霉素)对检测没有影响

	检测有干扰	
准确率	检测试剂盒范围 HPV 不同型别国家参考品和经标化的企业参考品，结果准确	检测试剂盒范围 HPV 不同型别国家参考品和经标化的企业参考品，结果准确；检测临床样本，准确性为 99.6%

发行人在招股说明书中增加了与凯普生物 23 荧光分型检测产品的对比，以楷体加粗列示。

三、HPV 检测的未来方向及发行人的相关技术储备

HPV 检测在宫颈癌筛查中应用最重要的优势在于检测的高敏感性（漏检率低），HPV 检测为阳性，就已经尽可能地将筛查人群中宫颈病变及宫颈癌相关风险的患者筛选出来。正因为 HPV 检测相较于细胞学检查更高的敏感性，再结合其检测客观及可实现自动化和高通量等特点，HPV 检测近年来逐渐成为宫颈癌筛查的首选技术，如 2018 年美国 USPSTF（预防医学工作组）更新指南，将 HPV 初筛推荐级别调整至最高级，HPV 检测初筛成为宫颈癌筛查的首选。但 HPV 检测的劣势在于检测的特异性不足，HPV 检测为阳性的患者中，有相当一部分患者未发生病变或仅仅是 HPV 一过性感染者。因此，提升 HPV 检测的特异性是 HPV 检测的未来方向。

提升 HPV 检测特异性，一方面，可以通过从改善 HPV 检测自身技术着手，如结合 HPV 分型提升筛查的特异性，2012 年美国阴道镜及宫颈病理学会（ASCCP）发布宫颈癌前病变筛查指南，推荐 HPV 阳性患者如果为 HPV16/18 型阳性，则可以立即转诊阴道镜检查。随着 HPV 疫苗的接种，HPV16/18 型感染率显著下降，其他 HPV 亚型的分型临床价值相应提升。2018 年美国 FDA 批准 BD 公司的 onclarity HPV 检测，该产品通过多重荧光 PCR 技术在检测 14 种高危 HPV 亚型的同时，具体区分 HPV16、18、45、51、52 和 31 型。除了拓展分型外，还可以在 HPV 分型的基础上，进一步结合病毒载量提升除 HPV16 和 18 型外其他 HPV 亚型检测的特异性。

另一方面，可以采用 HPV 检测结合其他特异性更高的检测技术组合的形式来完善 HPV 检测特异性的不足。比如，最常用的组合技术就是细胞学检查。此外，根据 2017 年 EUROGIN（欧洲生殖系感染和肿瘤组织）公布的路线图，其

他用于提升 HPV 检测特异性的技术还包括：p16/ki67（细胞学双染，进一步提升细胞学检查的客观性）、宿主细胞或病毒甲基化（特别推荐跟 HPV 自采样结合）、宿主或病毒新一代测序基因组分析等。

根据相关研究及权威指南，通过对 mRNA 水平（E6/E7）和表观遗传学中甲基化水平的检测，能够不同程度地提高检测的特异性。对于表观遗传学中甲基化水平的检测（简称“甲基化检测”），目前还没有权威宫颈癌筛查及管理指南正式将该技术用于临床辅助分流及诊断中。

以 E6/E7mRNA 作为检测目标的 HPV 检测进口产品有 HOLOGIC 公司 2011 年获得 FDA 批准的 Aptima HR HPV（检测 14 种高危 HPV 亚型，不分型）和 2012 年 FDA 批准的 Aptima HPV16、18/45 分型检测（HPV16 分型、18/45 型组合报告）以及国产品科蒂亚 HPV E6/E7mRNA 检测试剂（国械注准 20163401261，检测 14 种高危 HPV 亚型，不分型）。以 HOLOGIC 的 Aptima 产品为例，根据 2015 年发表于《Journal of Clinical Virology》期刊题为《A review of the clinical performance of the Aptima HPV assay（Aptima HPV 试剂临床表现的评论）》的文献，Aptima 检测试剂与 HPV DNA 检测试剂有相似的敏感性，而特异性略高于 HPV DNA 检测。对于临床辅助分流及诊断而言，HPV E6/E7 mRNA 检测需要根据其对应审批的临床适应症使用。

公司在对 HPV 进行分型检测基础上，一方面结合前述 HPV 定量进一步提高 HPV 检测的特异性，另一方面，对于前景较好的 p16/ki67 检测及甲基化检测均已由研发部立项开发，其中 2015 年立项的 p16/ki67 检测已进入性能测试阶段，甲基化检测也于 2018 年立项。另外，由于细胞学筛查在临床管理中仍然是一种不可替代的基础方法，硕世生物将结合自身在分子探针设计和合成技术方面的优势，计划对细胞学检测技术进行相关创新，包括研发用于 RNA-ISH（RNA-原位杂交）平台的分子探针试剂，对宫颈脱落细胞是否感染 HPV 并表达相关基因进行原位分析，以进一步确定 HPV 感染情况的致癌性。

基于技术应用与新技术发展的不确定性，公司在招股说明书“风险因素”中增加了“一、（二）HPV 定量产品商业化不及预期风险”的风险提示。

请保荐机构对上述问题进行充分核查，说明本次申请前是否就该事项进行核查及其具体的核查方式，是否勤勉尽责，并结合发行人各产品适应症对应的国内注册情况、主流技术平台及未来技术方向，进一步提供客观证据，充分论证发行人是否符合科创板定位，说明理由和依据，请不要简单摘抄招股说明书（申报稿）披露内容。

本次申请前，保荐机构就相关事项进行了审慎核查，勤勉尽责。核查资料包括：

1、核查发行人相关产品注册证，就产品的科学性与原理与发行人研发人员进行访谈；

2、查阅相关研究文章，对发行人高级管理人员、研发人员进行访谈，核查 HPV 病毒载量与宫颈癌风险相关性；

3、查阅了国家药监局的指导原则；

4、查阅了发行人产品中国食品药品检定研究院的报告；

5、查阅了凯普生物等同行业公司的招股说明书、年报；

6、网上搜索了关于 HPV 分型、定量的相关信息等；

7、就公司核心技术来源与发展趋势对高级管理人员、核心技术人员进行访谈，并进行网上检索、查阅相关文献进行对比确认。

保荐机构结合发行人各产品适应症对应的国内注册情况、主流技术平台及未来技术方向，对发行人是否符合科创板定位进一步论证如下：

一、发行人产品适应症对应的注册情况及主流技术平台

报告期内，公司收入主要源于试剂类产品，包括核酸分子诊断试剂、干化学诊断试剂、核酸纯化试剂等。核酸分子诊断试剂系基于公司的多重荧光定量 PCR 技术平台开发，主要包括传染病类诊断试剂、HPV 检测试剂；干化学诊断试剂系基于公司的干化学技术平台开发，与公司自主研发的阴道炎自动检测工作站等组成女性生殖道医学图像分析诊断系统，对阴道微生态进行评估。报告期内，核

酸分子诊断试剂、干化学诊断试剂收入占公司主营业务收入的 85% 以上。

发行人产品于 2010 年进入疾病预防控制领域，目前已开发出依托多重荧光定量 PCR 技术平台的 400 多个传染病诊断试剂产品，覆盖全国各省区 300 多家地级市疾控中心，基本涵盖了国内已发或国外已发、国内未发的传染病。销往疾控领域的产品并不要求注册，公司对部分临床应用前景较好的产品进行了注册。

HPV 检测试剂盒主要应用于 HPV 检测，主要销往临床终端。干化学类试剂主要包括阴道炎联合检测试剂盒（干化学酶法）、细菌性阴道病检测试剂盒（干化学酶法），应用于妇科下生殖道检测，主要销往临床终端。公司该两类实现销售的产品均取得了注册证。

公司已取得 51 项国内医疗器械注册证书/备案凭证，其中第 II 类医疗器械注册证 10 项，第 III 类医疗器械注册证 20 项。其中，对应公司传染病检测、HPV 检测、妇科下生殖道检查的主要产品注册情况及主流技术平台情况如下：

主流技术平台	应用领域	主要产品注册情况			
		序号	产品名称	注册号/备案号	有效期
多重荧光定量 PCR 技术平台	传染病防控、临床检测	1	柯萨奇病毒 A16 型和肠道病毒 71 型核酸检测试剂盒（荧光 PCR 法）	国械注准 20163401199	2016-06-29 至 2021-06-28
		2	肠道病毒通用型核酸检测试剂盒（荧光 PCR 法）	国械注准 20163401200	2016-06-29 至 2021-06-28
		3	甲型/乙型流感病毒核酸检测试剂盒（荧光 PCR 法）	国械注准 20163401432	2016-08-31 至 2021-08-30
		4	沙门氏菌和志贺氏菌核酸检测试剂盒（荧光 PCR 法）	国械注准 20173404283	2017-08-14 至 2022-08-13
		5	肠道病毒通用型、柯萨奇病毒 A16 型和肠道病毒 71 型核酸检测试剂盒（荧光 PCR 法）	国械注准 20173404282	2017-08-14 至 2022-08-13
		6	麻疹病毒和风疹病毒核酸检测试剂盒（荧光 PCR 法）	国械注准 20143402135	2014-12-05 至 2019-12-04

		7	柯萨奇病毒 A6 型和 A10 型核酸检测试剂盒（荧光 PCR 法）	国械注准 20163400464	2016-03-01 至 2021-02-28
		8	人感染 H7N9 禽流感病毒 RNA 检测试剂盒（荧光 PCR 法）	国械注准 20163400798	2016-04-21 至 2021-04-20
		9	呼吸道合胞病毒 A 型和 B 型核酸检测试剂盒（荧光 PCR 法）	国械注准 20163400799	2016-04-21 至 2021-04-20
		10	B 族链球菌核酸检测试剂盒（荧光 PCR 法）	国械注准 20173403353	2017-11-06 至 2022-11-05
		11	淋球菌核酸检测试剂盒（荧光 PCR 法）	国械注准 20183400057	2018-02-12 至 2023-02-11
		12	解脲脲原体核酸检测试剂盒（荧光 PCR 法）	国械注准 20183400056	2018-02-12 至 2023-02-11
		13	沙眼衣原体核酸检测试剂盒（荧光 PCR 法）	国械注准 20183400058	2018-02-12 至 2023-02-11
		14	淋球菌/沙眼衣原体/解脲脲原体核酸检测试剂盒（荧光 PCR 法）	国械注准 20183400061	2018-02-12 至 2023-02-11
	临床上用于 HPV 检测	15	人乳头瘤病毒核酸分型检测试剂盒（荧光 PCR 法）	国械注准 20153400364	2015-02-27 至 2020-02-26
		16	人乳头瘤病毒核酸检测试剂盒（荧光 PCR 法）	国械注准 20183400059	2018-02-12 至 2023-02-11
		17	HPV 核酸分型定量分析软件 V1.0	苏械注准 20152700105	2015-01-26 至 2020-01-25
干化学技术平台、自动化控制及检测平台	临床上用于妇科生殖道疾病检查	18	阴道炎联合检测试剂盒（干化学酶法）	苏械注准 20152401397	2015-12-24 至 2020-12-23
		19	细菌性阴道病检测试剂盒（干化学酶法）	苏械注准 20152401398	2015-12-24 至 2020-12-23
		20	bPR-2014A 阴道炎自动检测工作站	苏械注准 20142400392	2014-12-03 至 2019-12-02

		21	阴道炎联合检测质控品	苏械注准 20152400556	2015-05-19 至 2020-05-18
		22	生殖道微生态显微图像处理软件	苏械注准 20162700389	2016-04-25 至 2021-04-24

二、PCR 技术方面

分子诊断是利用分子生物学方法检测患者体内遗传物质的结构或表达水平的变化而做出诊断的技术，广泛用于肝炎、性病、肺感染性疾病、优生优育、遗传病基因、肿瘤等领域。基因检测领域应用的技术主要有聚合酶链式反应(PCR)、荧光原位杂交(FISH)、基因芯片和基因测序。目前，在分子诊断领域 PCR 技术应用普及程度相对较高，占据 40% 的市场份额。

荧光定量 PCR 技术是通过在 PCR 反应体系中加入标记荧光基团的探针，利用荧光基团产生的荧光信号积累实现 PCR 扩增反应的动力学检测技术。多重荧光定量 PCR 是在同一反应条件下同时扩增多个靶基因，利用荧光信号积累实现检测整个 PCR 进程。多重荧光定量 PCR 反应体系的组成和反应条件需要经过优化以确保同时高效扩增多个片段。与常规 PCR 相比，多重荧光定量 PCR 除了具有特异性强、灵敏度高、线性关系好、检测限宽、安全、自动化程度高、防污染等特点外，还具有简便快捷的优势，在传染病病原体鉴别、肿瘤个体化诊断等领域具有广泛应用。

公司以多重荧光定量 PCR 技术为基础，同时融合 TaqMan™ 探针、AluI™ 探针、MGB™ 探针、LNA 修饰技术以及熔解曲线分析技术，实现对靶标的多重以及高通量检测。同时，公司将多重荧光定量 PCR 技术与熔解曲线分析技术相结合，开发了多通道熔解曲线分析技术。该技术根据靶基因序列设计一对新型探针，在完成 PCR 扩增后，由于不同探针具有不同的熔解温度(T_m 值)，通过熔解温度的差异可对基因进行分型或对病原体进行鉴定，从而实现对多个基因型或多种病原体的高通量检测。多通道熔解曲线分析技术有效提高了检测通量，降低了检测成本。

公司在荧光定量 PCR 技术平台上研发出了一系列核酸体外诊断试剂产品，

如肠道病毒 CoxA16 型/EV71 型/通用型核酸检测试剂盒、登革热病毒 I 型/II 型双重荧光 PCR 检测试剂盒、登革热病毒 III 型/IV 型双重荧光 PCR 检测试剂盒、沙门氏菌/志贺氏菌双重荧光 PCR 检测试剂盒、检测人乳头状瘤病毒亚型的荧光 PCR 试剂盒、呼吸道 24 种病原体核酸检测试剂盒、致泻性大肠杆菌核酸检测试剂盒等，且多项产品已获得发明专利。

在荧光定量 PCR 技术基础上，公司投入诊断试剂冻干技术的研发。与疫苗、单抗药物冻干配方相对简单，其组分组成相对单一、不含金属离子，或很低的金属离子不同，冻干 PCR 试剂盒包含 PCR 全部的组成成分，含有大量的盐离子，而这些盐离子都是亲水性的物质，因此难于借鉴疫苗和单抗药物的冻干来解决冻干 PCR 的问题。发行人研发筛选出适合 PCR 冻干的冷冻保护剂、稳定剂和赋形剂、适合的 PCR 试剂盒的冻干工艺，成功解决了 PCR 试剂盒的冻干技术与工艺难题。公司部分疾控领域产品已推出冻干剂型的实时荧光定量 PCR 产品。

该技术平台的基本情况如下：

主要应用技术	技术特点	技术优势	对应专利
多重检测	①多个靶目标实时同步检测 ②不同靶目标扩增相互不干扰	①灵敏度高 ②特异性强 ③节约时间	①肠道病毒 CoxA16 型/EV71 型/通用型核酸检测试剂盒 ②登革热病毒 I 型/II 型双重荧光 PCR 检测试剂盒 ③登革热病毒 III 型/IV 型双重荧光 PCR 检测试剂盒
熔解曲线分析	①单个通道可以同时多个靶目标的分型鉴定 ②检测靶目标数量大	①通量高 ②节约昂贵样本量 ③更经济便捷、成本低	④沙门氏菌/志贺氏菌双重荧光 PCR 检测试剂盒 ⑤检测人乳头状瘤病毒亚型的荧光 PCR 试剂盒
引物探针标记修饰技术	①融合 TaqMan TM 探针、AllGlo TM 探针、MGB TM 探针标记 ②锁核酸修饰技术	①提高探针结合的稳定性 ②降低引物、探针相互干扰 ③提高序列设计的选择性 ④同一反应体系不同靶目标扩增效率一致或相当	⑥一种淋球菌-解脲支原体-沙眼衣原体三重核酸检测试剂盒 ⑦一种用于丙型肝炎病毒核酸检测和基因分型的多重荧光 PCR 检测试剂盒及其应用 ⑧一种快速检测麻疹病毒/风疹病毒核酸检测试剂盒 ⑨一种 B 族链球菌荧光 PCR 检测试剂盒
新型扩增体系	①同一体系完成逆转录和扩增 ②独特添加剂和	①通用性高 ②扩增效率高 ③降低非特异性扩	⑩一种快速检测呼吸道合胞病毒 A 型 B 型的核酸检测试剂盒

	保护剂	增	及其应用
个性化的样本预处理	采用超强抗抑制的蛋白酶 K、新型表面活性剂和离液剂	有效的提高核酸提取试剂的裂解和结合能力	
实时 PCR 冻干技术	适合 PCR 冻干的冷冻保护剂、稳定剂和赋形剂，适合的 PCR 试剂盒的冻干工艺	无需冷链运输和低温储存，有效降低运输和储存成本；提升试剂在室温环境中的稳定性，使得试剂盒具有更高的稳定性。	-

基于多重荧光定量 PCR 技术平台，公司开发了 HPV 分型检测试剂盒，并在 HPV 分型检测基础上进行定量研究。近年来，围绕拓展 HPV 分型及标准化定量的多项临床研究均支撑 HPV 分型及定量的临床价值。2017 年美国知名的专家 Mark Schiffman 教授团队和中国知名专家乔友林教授团队分别在国际肿瘤期刊 (IJC, International journal of cancer) 和美国妇科肿瘤期刊 (Gynecologic Oncology) 发表文献，支持特异的 HPV 基因型的病毒载量与宫颈癌病变风险呈正相关，乔友林教授团队文献还建议细胞学资源有限地区使用载量对非 16/18 高危 HPV 阳性妇女进行分流。

尽管诸多研究证实 HPV 的致癌性还与感染者的病毒载量相关，但由于样本采集过程中无法控制受检女性宫颈脱落细胞数获取时的差异，导致对病毒载量进行定量存在困难。HPV 是一类嗜黏膜和皮肤等上皮组织的双链环状 DNA 病毒，其侵嗜宫颈上皮组织的鳞柱交界处会导致宫颈癌的发生，因此宫颈癌早期筛查检测的样本为宫颈脱落细胞。该样本类型不同于血清、血浆、尿液等均质样本中的病毒定量检测，如人类免疫缺陷病毒 (HIV)、乙型肝炎病毒 (HBV)、巨细胞病毒定量检测试剂盒等，HPV 检测样本具有固有的不均一性。基于此，国家药监局指导原则指出“鉴于此类试剂的样本采集方法不利于量值溯源，无法保证定量检测结果的准确性，因此建议检测试剂定位为定性检测，本指导原则不适用于进行定量或半定量 HPV 核酸检测试剂的注册”。

“硕世 21HPV 分型定量检测系统”除了完全覆盖国家药监局指导原则对 HPV 检测高/中危型别的要求外，在分型检测的同时，首次通过看家基因 Top3

与待测细胞的线性关系及 21 种 HPV 型别扩增效率的大样本研究建立了数学模型，通过软件获得 21 种 HPV 型别在单位细胞中的载量，从而对感染的病毒型别进行定量分析，因而解决了定量 HPV 核酸检测试剂中最大的技术难点。该系统的定量准确性通过中国食品药品检定研究院检定。

三、干化学试剂及检测技术方面

干化学是指将液体检测样品直接加到干燥试剂条上，以被测样品的液态组分作为溶剂引起特定的化学反应，从而进行化学分析的方法。该方法是以酶反应法为基础的一类分析方法，又称为干试剂化学或固相化学。公司目前主要的干化学诊断试剂，如阴道炎联合检测试剂盒（干化学酶法）、细菌性阴道病检测试剂盒（干化学酶法）即是基于此技术平台开发的。公司干化学技术平台的基本情况如下：

主要应用技术	技术特点	技术优势	对应专利
干化学技术	样本成分与固定在纤维素片上的试剂直接反应，通过肉眼或检测器测定其颜色的改变，从而计算待测成分的浓度。	样本用量少、无须预处理，由样品的液态组分作为溶剂参与反应。准确度高、灵敏度高、速度快、操作简单；无须贮备任何其他试剂或配制任何溶液	一种阴道炎检测试剂盒及其制备方法
RGB 比例测定算法优化技术	在检测不同项目时具有很强的通用性，无需更换参数；同时检测结果也由单一的光度结果、电信号结果扩展到了三维的多通道结果。	检测灵敏度高、特异性强	
试剂配方的优化技术	对试剂盒各指标反应体系的配方原料、配比比例及用量进行优化。	检测效果更好、精确度更高	
生产工艺的优化技术	对主要原材料显色底物、显色剂的选择以及质量控制；对试剂卡点样和干燥的生产流程、生产工艺和环境温度控制进行优化。	试剂良品率更高，稳定性更好	

公司干化学诊断试剂与自主生产的革兰氏染色仪、阴道炎自动检测工作站等组成女性生殖道医学图像分析诊断系统，对阴道微生态进行评估，可对常见阴道炎，如念珠菌性阴道炎、滴虫性阴道炎、细菌性阴道病、需氧性阴道炎等进行全面检测。

自动化控制及检测平台集合了机电一体化、图像采集和识别、计算机软件和传感控制等先进技术，是公司仪器研发的重要平台。公司自产的阴道炎自动检测工作站、多功能全自动革兰氏染色仪均在此基础上开发形成，且获得了发明专利。

主要应用技术	技术特点	技术优势	对应专利
机电一体化技术	在信息论、控制论和系统论的基础上建立起来的综合技术，此技术运用过程控制原理，将机械、电子与信息、传感器检测等多种先进技术进行有机组合，实现整体最佳化。该技术将微机技术引入到了医疗自动检测平台，给医疗器械在设计、制造和控制方面带来了深刻变化。	①使医疗自动化设备的机械结构大为简化； ②产品质量得到大幅提高； ③产品功能增多，赋予医疗设备自动监控、动态检测、报警等功能，并且使其可靠性大大提高； ④具有程序控制功能，操作简便，效益提高。	①一种阴道炎自动检测工作站 ②多功能全自动革兰氏染色仪 ③一种适合精确平稳运输的装置 ④微生物自动染色装置 ⑤载玻片横向移动装置 ⑥一种染色喷雾装置
图像采集和识别技术	图像识别技术是人工智能的一个重要领域。为了编制模拟人类图像识别活动的计算机程序，需要从大量信息和数据出发，在专家经验和已有认识的基础上，利用计算机和数学推理的方法对采集图像自动完成识别、评价，极大降低医生工作量，并能使检测结果更为客观和可靠，检测效率大幅提高。当前公司主要运用的图像识别方法是基于神经网络的图像识别方法。	①再现性好； ②处理精度高； ③适用面广； ④灵活性高； ⑤信息压缩的潜力大； ⑥引入人工智能医学阿尔法狗原理，基于深度学习多层神经网络的图像识别技术，通过不断学习不同目标图片，迅速提升识别能力，可使系统适应识别图像信息的不确定性以及识别环境的不断变化，为临床诊断提供准确、有效的检测依据。	
计算机软件技术	①软件渗透了大量的脑力劳动，人的逻辑思维、智能活动和技术水平是软件产品的关键； ②软件的开发和运行必须依赖于特定的计算机系统环境，对于硬件有依赖性，为了减少依赖，开发中提出了软件的可移植性； ③软件具有可复用性，软件开发出来很容易被复制，从而形成多个副	①可根据临床用户的业务流程，准确把握客户需求，以客户的实用性为原则，开发符合临床需求的软件； ②应用软件功能强大，扩展方便； ③优秀的软件及人机界面，使设备易学好用；	

	本； ④软件不会像硬件一样老化磨损，但存在技术更新和缺陷维护的问题。	④个性化定制，性能稳定，品质可靠。	
传感控制技术	①知识密集程度高； ②传感器能够获取被测物体的相关信息，并对系统进行传输，为系统的决策和控制效率的提升提供技术保障； ③传感器技术所涉及的范围非常广泛，主要是利用物理特性将非电量转换为电量，能够使机电一体化系统达到更高的自动化和智能化水平； ④传感器技术正向着微型化、多功能化、数字化、智能化、系统化和网络化发展。	传感器在自动化检测和控制中表现出非凡的能力，主要优点： ①用传感技术进行检测时，响应速度快，精度高，灵敏度高； ②能在特殊环境下连续进行检测，方便自动记录； ③可与计算机相连，进行数据的自动运算、分析和处理； ④功能优越、性能良好。	

公司医学图像分析诊断系统能快速准确的识别出视野内的菌群类别及位置，实现了直观便捷的形态学检查，并结合客观准确的自动化功能学检测结果，可快速诊断临床常见的各种阴道炎症，有效改善了传统手工检测依靠经验、漏检误判率高等状况，完成了阴道炎检测从手工到自动化、智能化的转变，更好地指导临床治疗、评估预后，避免表面治愈及过度治疗，有效提升了医护人员的诊断效率和使用者的诊疗体验。

中华医学会妇产科学分会感染性疾病协作组于2016年发表了《阴道微生态评价的临床应用专家共识》，公司自主研发的女性生殖道分析诊断系统，其检测指标与上述专家共识高度一致，两者对比详见下表：

临床检测指标	阴道微生态评价的临床应用专家共识	硕世生物女性生殖道分析诊断系统的检测指标	调整原因
形态学检测指标	菌群密集度	菌群密集度	-
	菌群多样性	菌群多样性	-
	优势菌	优势菌	-
	病原微生物	病原微生物	-
	疾病评分：Nugent评分、Donders评分	疾病评分：Nugent评分	目前尚无规范化、公认的需氧型阴道炎诊断标准，而Donders评分仅是推荐，但其本身操作较为复杂，临床现

			场实施难度较大。
功能学检测指标	pH值	pH值	-
	乳杆菌功能标志物： H_2O_2 、乳酸菌素、乳酸	乳杆菌功能标志物： H_2O_2	H_2O_2 、乳酸菌素、乳酸三者均为乳杆菌功能标志物，因此三者的检测意义重复，同时考虑到 H_2O_2 本身具有较好的杀菌抑菌作用，故公司采用 H_2O_2 作为检测指标，不再重复检测乳酸菌素、乳酸。
	其他微生物的代谢产物及酶的活性： 唾液酸苷酶、 β -葡萄糖醛酸酶、凝固酶、门冬酰胺蛋白酶、乙酰氨基葡萄糖苷酶、光胺酰蛋白酶、脯氨酸氨基肽酶	其他微生物的代谢产物及酶的活性： 唾液酸苷酶、 β -葡萄糖醛酸酶、乙酰氨基葡萄糖苷酶	1、凝固酶与 β -葡萄糖醛酸酶同为需氧菌检测指标； 2、乙酰氨基葡萄糖苷酶、门冬酰胺蛋白酶、光胺酰蛋白酶同为白假丝酵母菌或滴虫的功能标志物； 3、脯氨酸氨基肽酶是非特异性指标综合考虑重复性和特异性，公司采用唾液酸苷酶、 β -葡萄糖醛酸酶、乙酰氨基葡萄糖苷酶作为检测指标。
	机体炎症反应标志物：白细胞酯酶	机体炎症反应标志物：白细胞酯酶	-

硕世生物女性生殖道分析诊断系统的检测指标基本涵盖了《阴道微生态评价的临床应用专家共识》所提倡的形态学和功能学指标，在少数子项上未完全覆盖，主要系专家共识着眼于检测的全面性和前瞻性，所以部分指标存在检测意义重复或临床现场难于实现的情况。硕世生物女性生殖道分析诊断系统更加注重临床及应用的综合成本，故对相关指标进行了合理化调整。

四、核心技术产品产业化情况

基于拥有自主知识产权的多重荧光定量 PCR 现代生物学技术平台、干化学技术平台等，公司研发了覆盖传染病检测、肿瘤筛查的近 500 个产品。

1、基于 PCR 技术的产品方面

(1) 传染病检测产品

发行人产品于 2010 年进入疾病预防控制领域，目前已开发出依托多重荧光定量 PCR 技术平台的 400 多个传染病诊断试剂产品，覆盖全国各省区 300 多家地级市疾控中心，基本涵盖了国内已发或国外已发、国内未发的传染病。

2015年-2016年，公司参与了甲型流感病毒核酸测试剂盒的行业标准（标准号：YY/T1596-2017）从起草—讨论—定稿的全过程，是该标准起草单位之一。2018年，公司参与制定B族链球菌核酸测试剂盒行业标准制定，目前该标准已进入立项审批阶段。公司还参与了B族链球菌国家参考品的研制，具体工作包括标准菌株的选择、采购、培养冻干以及最终参考品的确认等方面，该国家参考品目前已在申报阶段。

2013年3月人感染禽流感疑似病例出现，发行人在四天时间内开发出H7N9禽流感病毒检测试剂盒，产品供给26个省市区。原卫生部临床检验中心对市场使用的H7N9 RNA检测试剂盒（荧光PCR法）进行室间评估并在美国JCM杂志发表文章，证实率先研发出相应产品的硕世生物产品性能表现最佳。2014年，西非爆发传染病疫情，公司推出埃博拉病毒核酸测试剂盒。2015年，公司手足口病病原体检测试剂盒的产业化项目入选科技部2015年度国家火炬计划项目。2017年，江苏省疾控中心使用发行人开发的流感H1-H16以及N1-N9检测试剂盒，确认了全球首例人感染H7N4禽流感，并经中国疾控中心复核确认。该病例相关内容发表在2018年7月的《Science Bulletin》杂志。

公司凭借可靠的产品质量和先进的技术水平，先后成为2015年九三大阅兵、2016年G20峰会、2017年“一带一路”国际高峰论坛、2018年“上合峰会”的疾病防控试剂供应商；麻疹、风疹、拉沙热、尼帕、SARS冠状病毒等病毒检测试剂被国家CDC以及军科院援助非洲专家组推荐用于疫情防控，并作为国家援助物资供往非洲。

（2）HPV检测产品

公司人乳头瘤病毒核酸分型检测试剂盒（荧光PCR法）完全覆盖国家药监局《人乳头瘤病毒（HPV）核酸检测及基因分型试剂技术审查指导原则》对HPV检测型别的要求，在鉴定中国人群宫颈病变最常见的HPV16、52、58和33型分型上具有优势，能够更好地满足中国人群宫颈病变筛查的需求。

在满足临床分型检测需求的基础上，HPV核酸分型定量分析软件能够对HPV进行病毒载量分析，便于临床上开展HPV病毒载量与宫颈癌相关性的进一步研

究。截至本回复意见签署日，发行人 HPV 检测领域的收入来源为检测试剂盒的收入，HPV 核酸分型定量分析软件 V1.0 主要配套人乳头瘤病毒核酸分型检测试剂盒（荧光 PCR 法）应用于 HPV 病毒载量与宫颈癌相关性的科学研究，尚未实现收入。

公司于 2015 年获得检测人乳头状瘤病毒亚型的荧光 PCR 试剂盒、人乳头状瘤病毒核酸分型定量分析软件的注册证，2017 年 EUROGIN（欧洲下生殖道感染肿瘤学会）建议未来 HPV 检测筛查宫颈病变的管理流程增加了拓展 HPV 分型和定量的应用，体现了公司技术与产品的世界先进性。

公司自 2016 年起成为江苏泰州、河南郑州、新疆、陕西西安、广东顺德、宁夏等多个地区“两癌筛查”项目 HPV 检测试剂的重要供应商，以稳定可靠的质量和高效的服务为我国“两癌筛查”项目作出了积极贡献，HPV 检测产品获得复旦大学附属妇产科医院等知名医院的认可。

2、女性生殖道微生态检测

在女性生殖道微生态检测领域，公司阴道炎检测试剂盒与自主生产的革兰氏染色仪、阴道炎自动检测工作站等组成女性生殖道医学图像分析诊断系统，对阴道微生态进行评估，可对常见阴道炎，如念珠菌性阴道炎、滴虫性阴道炎、细菌性阴道病、需氧性阴道炎等进行全面检测。

公司自主研发的医学图像分析诊断系统，有效改善了传统手工检测依靠经验、漏检误判率高等状况，完成了阴道炎检测从手工到自动化、智能化的转变，更好地指导临床治疗、评估预后，避免表面治愈及过度治疗，有效提升了医护人员的诊断效率和使用者的诊疗体验。该系统实现了统一的检测标准，将检测标准化，提升了医生资源缺乏地区的诊疗水平。

硕世生物阴道微生态评价系统从微生态角度树立以促菌和恢复健康为最终目标的妇科感染性疾病诊治新策略，符合中华医学会妇产科感染协作组关于“将阴道微生态恢复正常作为阴道炎治疗的终极目标”的推荐诊断方案。

基于拥有自主知识产权的多重荧光定量 PCR、干化学等现代生物学技术平台，公司研发了覆盖传染病检测、肿瘤筛查、女性生殖道微生态检测等多个领域

的系列产品，广泛应用于传染病防控、临床检测、大规模人口筛查和优生优育管理等领域。公司取得的科技成果与产业深度融合。

报告期内，发行人核酸分子诊断试剂、干化学诊断试剂收入情况如下：

单位：万元

项目	2019年1-6月		2018年		2017年		2016年	
	金额	占比	金额	占比	金额	占比	金额	占比
核酸分子诊断试剂	6,873.58	57.22%	13,269.19	58.58%	11,389.18	61.74%	7,800.85	60.94%
其中：传染病类	4,193.44	34.91%	8,573.24	37.85%	9,265.36	50.23%	6,887.86	53.81%
HPV类	2,680.14	22.31%	4,695.95	20.73%	2,123.82	11.51%	912.99	7.13%
干化学诊断试剂	3,343.58	27.84%	7,229.41	31.91%	5,735.61	31.09%	4,074.82	31.83%
小计	10,217.16	85.06%	20,498.60	90.49%	17,124.79	92.83%	11,875.67	92.77%
主营业务收入	12,011.49	100.00%	22,653.10	100.00%	18,446.68	100.00%	12,800.24	100.00%

五、报告期内研发投入与未来发展

公司设立以来持续保持较高的研发投入。报告期内，公司研发投入情况如下表所示：

单位：万元

项目	2019年1-6月	2018年	2017年	2016年
研发投入	1,576.64	2,638.40	2,141.06	1,431.28
营业收入	12,216.62	23,070.03	18,728.62	12,914.20
占比	12.91%	11.44%	11.43%	11.08%

2017年以来，在原有研发人员的基础上，公司引进了多位海外留学博士。截至本招股说明书签署之日，公司组织研发部人员在研40多个项目，涉及的领域如下：

序号	项目类别	所处阶段及进展情况	拟达到的目标
1	传染病诊断类试剂盒	持续研发	2019年至2020年获得5-8个三类医疗器械注册证，保持技术优势，即高的灵敏度、特异度和检测通量；在传染病领域对现有产品不断升级，优化产品体系，提高检测通量

2	药物代谢性疾病基因检测类试剂盒	持续研发	2019年至2020年获得3-5个三类医疗器械注册证，保持技术优势，即高的灵敏度、特异度和检测通量
3	人乳头瘤病毒核酸分型检测试剂盒（荧光PCR法）和人乳头瘤病毒核酸检测试剂盒（荧光PCR法）临床试验	大型筛查 临床试验 病例随访 阶段	更新注册证预期用途，进行不同病毒型别和病毒载量的临床研究
4	女性下生殖道微生态评价系统（硕世生物人工智能医学图像分析系统、检测试剂）	持续研发	基于人工智能的自动化女性下生殖道微生态评价、自动化细胞病理分析诊断等医学图像诊断创新产品的持续研究与改进；对检测试剂的持续优化
5	分子POCT技术平台及一次性测试盒	实验室研发	平台开发及测试盒注册、量产
6	分子诊断试剂粉剂的研发	测试	2019年至2020年完成
7	液体活检项目	实验室研发	搭建用于富集和检测循环肿瘤细胞的技术平台

公司在研产品主要包括临床传染病诊断类试剂盒、药物代谢性疾病基因检测类试剂盒、硕世生物人工智能医学图像分析系统、分子POCT技术平台及一次性测试盒、分子诊断试剂粉剂的研发、液体活检等多个项目。公司将以现有诊断试剂产品和业务为基础，不断增加核酸分子诊断试剂及相关领域产品品种，尤其是拓展临床应用的产品品种，优化产品结构，布局液体活检、高通量测序、新型肿瘤标志物检测等前沿领域；同时，切入即时诊断领域，布局POCT；公司POCT领域已经有甲型/乙型流感病毒抗原检测试剂盒（胶体金法）等产品推出并实现收入。基于人工智能、大数据等先进技术，对现有仪器产品进行改进，研发新的产品，推动诊断试剂、仪器的“一体集成化”、“床旁化”进程，实现“样本进、结果出”的全自动一体化检测。

公司购置了先进的冻干机投入诊断试剂冻干技术的研发，试剂粉末化以后具有较高的酶热稳定性以及扩增特异性，能有效简化试剂配制、移液等步骤，最大限度的减少操作错误或污染的风险；同时，试剂可以常温运输和保存，与冷链运输相比将有效减少运输成本、延长保质时效。公司部分疾控领域产品已推出冻干剂型的实时荧光定量PCR产品。

另外，公司也将加速上游酶、抗原、抗体等核心原材料的研发，形成上游原

材料，中游仪器+试剂，下游检验所的全产业链布局，形成“原材料+仪器+试剂+服务”的一体化经营模式。

结合《关于发行人符合科创板定位要求的专项意见》，保荐机构核查后认为：发行人面向世界科技前沿、国家重大需求，主营业务符合国家战略，拥有自主研发的关键核心技术，科技创新能力突出，主要依靠核心技术开展生产经营，具有稳定的商业模式，市场认可度高，社会形象良好，具有较强的成长性，符合科创板定位。

(4) 请发行人进一步说明相关试验是否系该客户购买发行人产品的检验试验，提供双方合作研究的协议及其具体内容，包括但不限于期限、目标、合作方式、双方权利义务等；发行人是否参与世界卫生组织HPV DNA检测，VALGENT-3对比验证或者其他国际标准验证，如无，请修改并完善招股说明书关于相关试验的披露内容，避免误导投资者。

一、公司与复旦大学附属妇产科医院展开合作研究的情况

1、合作研究的背景

公司于2017年1月设立医学部，从事产品上市后临床研究，与公司市场部、研发部形成协同。医学部一方面从事产品上市后临床研究，为产品的临床应用提供更多的数据；另一方面通过发表文章、参加学术会议提高公司产品知名度。

2017年2月至5月，公司医学部与复旦大学附属妇产科医院病理科开展了一项课题为《一组大样本宫颈癌组织HPV分型定量检测结果分析》科研合作，公司的主要目的为：1) 研究标本库病例的HPV型别分布情况，进一步了解特异性病毒载量与宫颈疾病进程的相关性；2) 产品上市后临床研究，研究分析不同HPV亚型致癌数据，为HPV亚型检测提供数据支撑，同时为宫颈癌防控策略改进和提升提供依据。

2、合作的内容与成果

本项研究完成对200例宫颈细胞学样本进行检测，评估硕世生物HPV分型定量检测与罗氏cobas 4800 HPV检测两种方法的一致性；并在此基础上对1000例宫颈癌手术样本，剔除肿瘤组织过少的样本后共计951例样本进行检测，了解HPV

基因型与宫颈癌病理类型之间的关系，并探索特异性病毒载量与宫颈癌的相关性。

在双方共同开展研究的工作中，复旦大学附属妇产科医院病理科承担了该课题的经费支出，负责研究方案的整体设计，执行和监督管理；公司依托产品优势，提供硕世生物HPV分型定量检测试剂盒，医学部相关人员参与研究方案设计，并在试验数据整理和分析上提供协助。

该项研究中，硕世生物发生试剂盒等成本30,458.66元，研究结果于2017年10月26日-29日，在厦门举办的中华医学会第十三次全国妇产科学学术会议中，以海报形式公开展示，硕世生物人员为文章作者之一，课题研究数据由双方共享共用。

合作研究的证明文件及发表的文章见附件。

3、相关试验不是客户购买发行人产品的检验试验

复旦大学附属妇产科医院应用FDA认证的进口HPV检测方法进行检测，硕世生物的产品此前未在复旦大学附属妇产科医院使用。基于此，“在进行试验前，对硕世生物21HPV分型定量检测方法（14种高危）与罗氏cobasHPV（14种高危）检测方法进行验证，一共200例标本，Kappa值0.9，一致性很好，证实硕世生物检测方法可信。”

在此基础上，双方合作使用硕世生物21HPV分型定量检测方法对1000例宫颈癌手术样本，剔除肿瘤组织过少的样本后共计951例样本进行检测，了解HPV基因型与宫颈癌病理类型之间的关系，并探索特异性病毒载量与宫颈癌的相关性。发行人该项合作研究开展期间为2017年2月至5月，相关研究已经于2017年10月在中华医学会第十三次全国妇产科学学术会议中，以海报形式公开展示。

综上，该项研究一定程度上促进了复旦大学附属妇产科医院对公司产品的认可，但就研究本身并非是客户购买发行人产品的检验试验。发行人进行合作研究的时间为2017年2月-5月，研究结果公开发布时间为2017年10月，发行人的HPV试剂盒首次向复旦大学附属妇产科医院销售发生在2017年年底，时间上存在较大差异。

二、发行人是否参与世界卫生组织 HPV DNA 检测，VALGENT-3 对比验证或者其他国际标准验证

世界卫生组织HPV DNA检测，即World Health Organization's Global Human Papillomavirus (HPV) Laboratory Network，世界卫生组织全球HPV实验室网络，简称WHO HPV labnet。根据WHO官方网站公布的信息，对其任务的表述如下，Mission of the HPV LabNet is:“To contribute to improving quality of laboratory services for effective surveillance and monitoring of HPV vaccination impact, through enhanced, state-of-the-art laboratory support”。即HPV LabNet任务是：“通过加强最先进的实验室支持，致力于为有效监测和追踪调查HPV疫苗的接种影响，提升实验室服务质量”。

VALGENT, The VALidation of HPV GENotyping Tests即HPV分型检测有效性验证框架，由Marc Arbyn、Jesper Bonde等发起组织的一项HPV分型有效性验证研究，旨在以正式及统一的方式评价各种HPV检测试剂相较于已经被验证及接受的对比HPV检测试剂的临床性能。VALGENT-3是第三期试验，采用1600例样本（其中300例为细胞学异常样本），开展研究的实验室位于斯洛文尼亚，大约有8个左右的HPV检测试剂参与了该研究。（The Validation of HPV Genotyping Tests (VALGENT) is a framework designed to evaluate the clinical performance of various HPV tests relative to that of the validated and accepted comparator test in a formalized and uniform manner）

硕世生物目前没有参与以上国际的实验室室间质评或临床评价，主要原因在于硕世生物HPV检测试剂相较于更多的其他HPV检测试剂进入市场的时间相对较晚（2015年获得CFDA批准后进入市场），对于该产品，公司采取的是先立足于国内市场，再走向国际市场的推广策略。因此，获得注册证后的这几年公司将主要的精力及资源聚焦于国内市场，参与的室间质评或临床评价都是按照国内的各项政策要求执行。例如，硕世生物HPV检测试剂每年都参与卫健委临床检验中心的HPV室间质评。该室间质评的目的和意义为：全国人乳头瘤病毒基因分型室间质量评价计划，是保证各临床实验室检测质量的重要手段。可以确定参评实验室人乳头瘤病毒基因分型定性检测的能力；发现在检测中存在的共性问题以及某

些实验室存在的特殊问题，促进实验室提高检测水平。根据2019年的室间质评报告结果，40个参与实验室，硕世生物HPV检测正确结果实验室比例为100%。

公司将根据自身发展规划，在必要时参与WHO HPV LabNet室间质评和VALGENT试验等其他国际标准验证。

根据重要性原则，公司删除了关于与复旦大学附属妇产科医院合作研究的相关内容。发行人在招股说明书“第六节 业务与技术”之“二、（四）、1、公司的市场地位”中补充披露了公司参与相关国际认证的情况，具体如下：

“

公司市场目前主要集中在国内，HPV检测试剂参与卫健委临床检验中心的HPV室间质评，目前没有参与世界卫生组织HPV DNA检测、VALGENT-3对比验证等国际的实验室室间质评或临床评价。公司将根据自身发展规划，在必要时参与WHO HPV LabNet室间质评、VALGENT试验等其他国际标准验证。

”

请保荐机构对上述问题进行充分核查，说明本次申请前是否就该事项进行核查及其具体的核查方式，是否勤勉尽责，并督促发行人修改完善招股说明书披露内容。

保荐机构就发行人与复旦大学附属妇产科医院病理科合作进行的研究进行了以下核查：

- 1、核查了医学部领用相关物料的申请单与审批记录；
- 2、核查了医学部领用相关物料的记账记录；
- 3、核查了合作双方署名发表的文章；
- 4、核查了公司与国润医疗（经销商，复旦大学附属妇产科医院为终端客户）的交易明细，确认了开展业务合作的时间；
- 5、核查了复旦大学附属妇产科医院病理科出具的确认。

本次申报前，保荐机构对相关事项进行了核查，核查方式包括除复旦大学附

属妇产科医院病理科出具的确认以外的其他方面。保荐机构经核查后认为，发行人与复旦大学附属妇产科医院病理科进行的合作研究系产品上市后临床研究，研究目的主要在于分析不同HPV亚型致癌数据，为HPV亚型检测提供数据支撑，进一步了解特异性病毒载量与宫颈疾病进程的相关性，同时为宫颈癌防控策略改进和提升提供依据；该项研究的预实验及研究结果表明公司产品具有良好的质量，一定程度上促进了复旦大学附属妇产科医院对公司产品的认可，但就研究本身并非是客户购买发行人产品的检验试验。

保荐机构查询了公司参与卫健委临床检验中心的HPV室间质评等情况，就是否参与相关国际认证访谈了公司的管理层，了解了公司的发展规划，经核查后认为：公司市场目前主要集中在国内，HPV检测试剂参与卫健委临床检验中心的HPV室间质评，目前没有参与世界卫生组织HPV DNA检测、VALGENT-3对比验证等国际的实验室室间质评或临床评价。公司根据自身发展规划，选择是否参与WHO HPV LabNet室间质评、VALGENT试验等验证具有合理性。保荐机构督促发行人完善招股说明书相关披露内容。

(5) 请发行人进一步提供各注册证下报告期内试剂销售收入情况，说明变动原因。

公司主要产品包括核酸分子诊断试剂、干化学诊断试剂等，核酸分子诊断试剂主要包括传染病类和HPV类，传染病类核酸分子诊断试剂主要包括呼吸道类、腹泻类和疹类等。传染病类核酸分子诊断试剂主要销往疾控中心，销往疾控中心的产品不要求按照《医疗器械监督管理条例》注册，公司对部分临床应用前景较好的产品进行了注册；HPV类诊断试剂、干化学诊断试剂主要销往医院等临床终端，均已取得注册证。

报告期内，发行人各注册证下销售收入情况如下：

单位：万元

产品名称	2019年 1-6月	2018年	2017年	2016年
一、试剂				
其中：（一）核酸分子诊断试剂				
1、传染病类				

(1)沙门氏菌和志贺氏菌核酸检测试剂盒(荧光 PCR 法)	58.21	117.37	139.53	22.63
(2)呼吸道合胞病毒 A 型和 B 型核酸检测试剂盒(荧光 PCR 法)	21.43	15.28	7.65	7.21
(3)甲型/乙型流感病毒核酸检测试剂盒(荧光 PCR 法)	368.23	449.93	298.12	21.72
(4)人感染 H7N9 禽流感病毒 RNA 检测试剂盒(荧光 PCR 法)	41.75	79.48	276.92	36.81
(5)肠道病毒通用型、柯萨奇病毒 A16 型和肠道病毒 71 型核酸检测试剂盒(荧光 PCR 法)	128.27	372.27	269.62	383.19
(6)肠道病毒通用型核酸检测试剂盒(荧光 PCR 法)	63.46	156.20	162.68	163.20
(7)柯萨奇病毒 A16 型和肠道病毒 71 型核酸检测试剂盒(荧光 PCR 法)	59.08	111.98	137.51	96.75
(8)柯萨奇病毒 A6 型和 A10 型核酸检测试剂盒(荧光 PCR 法)	149.19	243.87	138.59	95.40
(9)麻疹病毒和风疹病毒核酸检测试剂盒(荧光 PCR 法)	229.80	350.58	295.81	373.01
(10) B 族链球菌核酸检测试剂盒(荧光 PCR 法)	50.98	30.23	1.18	0.65
(11)解脲脲原体核酸检测试剂盒(荧光 PCR 法)	0.61	0.39	-	-
(12)淋球菌/沙眼衣原体/解脲脲原体核酸检测试剂盒(荧光 PCR 法)	25.34	20.82	-	-
(13)淋球菌核酸检测试剂盒(荧光 PCR 法)	0.56	0.39	-	-
(14)沙眼衣原体核酸检测试剂盒(荧光 PCR 法)	0.50	0.71	0.14	-
2、HPV 类				
(15)人乳头瘤病毒核酸分型检测试剂盒(荧光 PCR 法)	2,439.46	4,412.43	2,123.82	912.99
(16)人乳头瘤病毒核酸检测试剂盒(荧光 PCR 法)	240.68	281.48	-	-
(二)干化学试剂				
(17)细菌性阴道病检测试剂盒(干化学酶法)	262.37	750.21	657.66	515.34
(18)阴道炎联合检测试剂盒(干化学酶法)	3,076.87	6,471.79	5,072.74	3,555.87
(19)阴道炎联合检测质控品	4.34	7.41	5.22	3.61
(三)其他试剂				
(20)A 组轮状病毒抗原检测试剂盒(胶体金法)	-	-	-	-
(21)肠道病毒 71 型 IgM 抗体检测试剂盒(酶联免疫法)	-	-	-	-

(22) 钙测定试剂盒（滴定法）	-	-	-	-
(23) 甲型/乙型流感病毒抗原检测试剂盒（胶体金法）	553.70	62.13	-	-
(24) 胎儿纤维连接蛋白检测试剂盒（胶体金法）	1.27	1.40	0.58	-
(25) 胰岛素样生长因子结合蛋白-1 检测试剂盒（胶体金法）	1.90	4.43	1.01	-
(26) 肺炎支原体 IgM 抗体检测试剂盒（胶体金法）	-	-	-	-
二、仪器				
(27) bPR-2014A 阴道炎自动检测工作站	49.93	56.96	41.03	43.76
(28) SS-AMIA 3 自动生物显微镜	11.22	0.65	-	-
三、软件				
(29) HPV 核酸分型定量分析软件 V1.0	-	-	-	-
(30) 生殖道微生态显微图像处理软件	0.88	1.12	1.97	14.10
合计	7,840.02	13,999.51	9,631.77	6,246.24

报告期内，公司取得注册证的传染病类核酸分子诊断试剂收入整体增长平稳。公司是国内疾病预防控制核酸类检测产品的主要供应商，产品覆盖全国大部分疾控中心及其主要检测项目，包括呼吸道类、腹泻类、疹类等检测项目。公司在国内率先倡导多重荧光定量PCR检测，依托涉及多重检测、熔解曲线、引物探针标记修饰、新型扩增体系、个性化样本预处理等多个技术领域的多重荧光定量PCR技术平台，在分子诊断领域处于技术领先地位。主要传染病类核酸分子诊断试剂产品中，2017年人感染H7N9禽流感病毒RNA检测试剂盒（荧光PCR法）收入大幅上升，主要系国内部分地区发生了严重的流感疫情，导致需求量上升。

报告期各期，公司销往临床的主要注册产品收入变化及原因如下：

人乳头瘤病毒核酸分型检测试剂盒（荧光PCR法）、人乳头瘤病毒核酸检测试剂盒（荧光PCR法）收入快速增长，主要系公司分别于2015年、2018年取得相关产品注册证书，两个产品均完全覆盖国家药监局《人乳头瘤病毒（HPV）核酸检测及基因分型试剂技术审查指导原则》对HPV检测型别的要求，能够更好地满足中国人群宫颈病变筛查的需求。公司自2016年起陆续成为江苏泰州、河南郑州等多个地区“两癌筛查”项目HPV检测试剂的重要供应商，产品受到复旦大学附属妇产科医院等知名客户的认可，实现了销售收入的快速增长。

阴道炎联合检测试剂盒（干化学酶法）、细菌性阴道病检测试剂盒（干化学酶法）于2012年首次取得相关注册证，报告期内收入增长较快。在女性生殖道微生物检测领域，公司重点从事基于人工智能的自动化女性下生殖道微生物评价、自动化细胞病理分析诊断等医学图像诊断创新产品的研究。基于机电一体化、人工智能、图像处理、传感控制、大数据、计算机软件等先进技术，公司自主研发的医学图像分析诊断系统，实现了直观便捷的形态学检查，并结合客观准确的自动化功能学检测结果，可快速诊断临床常见的各种阴道炎症，有效改善了传统手工检测依靠经验、漏检误判率高等状况，完成了阴道炎检测从手工到自动化、智能化的转变，还可与病人的“大数据”相结合、与“云”相结合，具有帮助医生远程进行图片分析等优势，更好地指导临床治疗、评估预后，避免表面治愈及过度治疗，有效提升了医护人员的诊断效率和使用者的诊疗体验。该系统实现了统一的检测标准，将检测标准化，提升了医生资源缺乏地区的诊疗水平。凭借领先的理念、先进的产品、良好的可操作性，公司阴道微生物评价系统获得了客户的认可，收入实现了快速增长。

甲型/乙型流感病毒抗原检测试剂盒（胶体金法）在2018年上市，该产品主要应用于临床流感检测，2019年公司开发了武汉德勤信、长沙菁禾等省级经销商，收入快速上升。

请保荐机构对上述情况进行核查，发表明确意见；另请保荐机构、发行人律师核查各试剂注册证的全套申请文件，说明张旭的参与情况及发挥的具体作用，张旭不在参与公司的经营管理，是否对公司的科研实力构成重大不利影响，说明理由和依据。

针对发行人各注册证产品收入情况，保荐机构执行了以下核查程序：

1、对销售负责人、财务负责人进行访谈，了解公司各注册证下收入的基本情况及其变动情况；

2、取得公司收入明细账，抽查公司收入较大的注册证的相关发货记录，了解主要注册证产品的使用终端。

经核查，保荐机构认为：

1、公司取得的注册证书中，人乳头瘤病毒核酸分型检测试剂盒（荧光PCR法）、人乳头瘤病毒核酸检测试剂盒（荧光PCR法）、甲型/乙型流感病毒抗原检测试剂盒（胶体金法）、生殖道微生态显微图像处理软件、阴道炎联合检测试剂盒（干化学酶法）、细菌性阴道病检测试剂盒（干化学酶法）主要销往临床终端，其他产品主要销往疾控终端。

2、公司取得注册证的产品中，传染病类核酸分子诊断试剂收入整体增长平稳，销往临床的产品整体增长较快，收入变化合理。

保荐机构取得并核查了截至本问询回复出具之日发行人获得的 20 项第三类医疗器械产品注册证书、10 项第二类医疗器械产品注册证书、21 项第一类医疗器械产品备案共 51 份申请文件。根据相关申请文件，张旭及发行人研发人员的参与情况和发挥的具体作用情况如下：

（1）以发行人法定代表人的身份在第一类医疗器械产品备案、第二类医疗器械产品注册证书的申请文件中署名。自 2016 年 12 月不再担任发行人法定代表人后，张旭不再在此类申请文件中署名。

（2）在部分第二类、第三类医疗器械产品注册证书申请文件中的临床试验协议中署名。2014 年 12 月起，张旭不再在临床试验协议中署名。

（3）与刘中华、王国强及其他研发人员一起作为起草人在部分第二类、第三类申请文件的产品注册标准中署名。

发行人的临床实验协议主要由刘中华及一名项目负责人签署，申请文件的临床试验总结报告中列示的研究单位主要负责人为刘中华。张旭未作为研究单位主要负责人或项目负责人署名。

保荐机构通过核查发行人的注册证的全套申请文件、访谈管理层及研发人员、查阅报告期内新增主要研发人员的简历等，经核查后认为：

作为公司联合创始人之一，张旭与团队核心人员王国强、刘中华等参与制定公司研究开发方向、原则，但不负责具体的研发项目的实施。公司产品研发由刘中华具体负责组织实施，针对不同研发项目设置具体项目负责人。张旭未作为研

发负责人参与发行人注册证书及备案项目的研发工作。张旭在担任硕世有限法定代表人期间在发行人注册证的全套申请文件中主要基于其法定代表人身份及管理层身份在相关文件署名或被列为部分产品注册标准的起草人之一。

张旭离职后，在技术团队方面，核心技术人员王国强、刘中华、沈海东均未发生变化，研发团队人员稳定，且在报告期内不断引进优秀的研发人员，布局液体活检、高通量测序、新型肿瘤标志物检测等前沿领域；在研发成果方面，报告期初至今，公司新取得了发明专利 2 项，实用新型专利 8 项，二类医疗器械注册证 4 个，三类医疗器械注册证 18 个。

综上，张旭不参与公司的经营管理不会对公司的科研实力构成重大不利影响。

经核查，发行人律师认为：

张旭在担任硕世有限法定代表人期间在发行人注册证的全套申请文件中主要基于其法定代表人身份及管理层身份在相关文件署名或被列为部分产品注册标准的起草人之一，张旭未具体参与发行人医疗器械产品的研发工作，张旭不再参与发行人的经营管理不会对发行人的科研实力构成重大不利影响。

问题5. 关于医疗器械带量采购政策推行对公司的影响

请发行人补充披露：（1）截至目前，各省市医疗器械带量采购政策在公司产品范围的推行情况；（2）医疗器械带量采购政策对公司的影响，公司相关的应对措施。

请保荐机构核查并就相关行业政策是否对发行人的生产经营产生重大不利影响发表明确意见。

【回复】

请发行人补充披露：

（1）截至目前，各省市医疗器械带量采购政策在公司产品范围的推行情况；

发行人已在招股说明书“第六节业务与技术”之“二、（二）行业主管部门、监管体制、主要法律法规及政策及影响”之“5、相关政策对发行人经营发展的影响”中补充披露了各省市医疗器械带量采购政策在公司产品范围的推行情况，并对招股说明书其他章节的相关表述进行了统一更新，补充披露的内容如下：

“自2009年《中共中央国务院关于深化医药卫生体制改革的意见》发布以来，医疗卫生行业改革不断深化，2016年以来陆续推出两票制、阳光采购与集中采购、带量采购等改革措施。相关政策情况及对公司的影响情况如下：

（1）两票制

2016年11月8日，中共中央办公厅、国务院办公厅转发了《国务院深化医药卫生体制改革领导小组关于进一步推广深化卫生体制改革经验的若干意见》，要求逐步推行公立医疗机构药品采购“两票制”，鼓励其他医疗机构推行“两票制”。2017年1月9日，国务院医改办《关于在公立医疗机构药品采购中推行“两票制”的实施意见（试行）》正式对外公布。“两票制”是指“生产企业到流通企业开一次发票，流通企业到医疗机构开一次发票”。“两票制”的推行旨在规范行业购销秩序，减少流通环节，缩减销售渠道，建立价格追溯机制，达到逐步降低医药价格的医改政策目标。2018年3月20日，国家卫计委、财政部、人社部、发改委、中医药管理局、国务院医改办联合下发《关于巩固破除以药补医成果持续深化公立医院综合改革的通知》（国卫体改发[2018]4号），提出持续深化药品耗材领域改革，2018年，各省份要将药品购销“两票制”方案落实落地，实行高值医用耗材分类集中采购，逐步推行高值医用耗材购销“两票制”。

随着“两票制”的推行，生产厂商将逐步加大直销的投入，直销收入占比将逐步提高。“两票制”实施以后，销售环节由过去的可能存在二级分销、三级分销的模式，转变为仅有一级经销商甚至直销的销售模式，销售渠道大量缩减，流通环节有效减少。此举将有助于建立价格追溯机制，规范流通环节秩序，从而实现降低医药价格的医改政策目标。公司将选择与具备较强综合实力的经销商合作，逐步加强经销商的管控与优化。随着“两票制”的推行，资金周转能力弱、企业运营能力差、终端服务能力较差的经销商将逐步被收购或者被淘汰。

汰；资金充裕、实力雄厚、渠道广布的经销商将不断兼并与整合中小型经销商，并逐步成为供应链与服务整体解决方案的提供商。

目前，“两票制”主要针对的是药品和高值耗材，诊断试剂企业只有在少数严格实施“两票制”的省份才被要求执行。但是，随着“两票制”在全国范围内的推广，诊断试剂企业将被逐步纳入“两票制”的范围。公司目前的经销商服务网络中，大部分直接面向医院、疾控中心等终端客户，部分经销商存在二级经销商的情形。根据公司经销商管理的相关制度，公司一般经销商、区域经销商主要直接和终端客户签订供货合同，此二类经销商基本符合国家两票制的要求。公司省级经销商下设二级经销商，目前浙江、上海、湖南、湖北、江西设有省级经销商，上述地区尚未实施两票制，因此目前两票制对公司营销模式还未有实质性的影响。

(2) 阳光采购与集中采购

2016年11月，国务院深化医药卫生体制改革领导小组发布了《关于进一步推广深化医药卫生体制改革经验的若干意见》，提出通过规范诊疗行为、降低药品和耗材费用等腾出空间，动态调整医疗服务价格；实行医用耗材阳光采购，开展高值医用耗材、检验检测试剂和大型医疗设备集中采购；全面推进支付方式改革，逐步将医保支付方式改革覆盖所有医疗机构和医疗服务；优化诊疗流程，健全检查检验结果互认机制。

全国医用耗材或检验试剂的集中采购、阳光采购政策主要情况如下：

地区	项目发布时间	项目名称	项目阶段
吉林省	2019/9/5	2019年吉林省医疗机构体外诊断试剂阳光挂网采购公告	申报
江苏省	2019/8/2	关于做好江苏省医用耗材阳光采购平台试运行相关准备工作的通知	申报
湖北省	2019/7/29	关于开展湖北省医用耗材阳光采购企业及产品补充申报的通知	申报
甘肃省	2019/1/24	2018-2019年甘肃省公立医疗机构体外诊断试剂阳光采购公告	采购
海南省	2018/12/29	2018年海南省公立医疗卫生机构体外诊断检验试剂集中挂网阳光采购公告	申报

北京市	2018/12/26	北京医耗联动综合改革实施方案	实施
陕西省	2018/11/2	陕西省卫生计生委关于印发《陕西省普通医用耗材阳光采购实施方案》的通知	正式公告未发布
内蒙古自治区	2018/8/6	关于开展2018年内蒙古自治区体外诊断试剂阳光挂网采购相关工作的通知	采购
西藏自治区	2018/6/26	西藏自治区公立医疗卫生机构医用耗材和体外诊断试剂集中采购企业领取网上操作用户名等事宜的通知	采购
安徽省	2017/8/25	关于开展2017年安徽省公立医疗机构临床检验试剂数据库申报工作的通知	采购
四川省	2016/9/13	关于开展2016年四川省体外诊断试剂集中挂网阳光采购第一轮挂网工作的通知	采购
浙江省	2015/12/29	2016年浙江省关于部分医用耗材开展阳光采购的通知	采购
河南省	2015/12/25	2016年河南省体外诊断试剂实行挂网采购的通知	采购
广东省	2015/12/18	关于开展2015年广东省医疗机构医用耗材报名工作的通知	采购
山西省	2015/11/30	2015年山西省卫生计生委关于在全省医疗机构推行体外诊断试剂网上阳光采购的通知	采购
重庆市	2012/12/21	2012年重庆药品交易所检验试剂会员注册及产品申报的公告	采购
广西壮族自治区	2012/4/19	2012年度广西壮族自治区医疗卫生机构医用耗材及检验试剂集中采购公告	采购

阳光采购与集中采购将产品价格透明，利于终端产品价格的下降。自相关政策实施以来，公司积极响应，在已经开始实施相关政策地区的销售情况良好，销售价格未发生较大变化。

(3) 带量采购

2019年6月4日，国务院办公厅发布《深化医药卫生体制改革2019年重点工作任务》，指出：制定医疗器械唯一标识系统规则。逐步统一全国医保高值医用耗材分类与编码。对单价和资源消耗占比相对较高的高值医用耗材开展重点治理。改革完善医用耗材采购政策。取消公立医疗机构医用耗材加成，完善对公立医疗机构的补偿政策，妥善解决公立医疗机构取消医用耗材加成减少的合理收入的补偿问题。

2019年6月21日，安徽省召开省属公立医疗机构高值医用耗材集中带量采购会，会上发布了《安徽省省属公立医疗机构高值医用耗材集中带量采购谈判议价（试点）实施方案》，明确第一批产品范围为：骨科植入（脊柱）类、眼科（人工晶体）类高值耗材。

2019年7月19日，江苏省医保局发布《江苏省医疗保障局关于推进医用耗材阳光采购的实施意见（试行）》，提出2019年底前，建成省级医用耗材阳光采购平台，实现公立医疗机构使用的血管介入、非血管介入、神经外科、起搏器、电生理、眼科等六大类高值医用耗材（以下简称“六大类”）和骨科、普外科、心胸外科、体外循环及血液净化、口腔科等五大类高值医用耗材（以下简称“五大类”）在省平台采购；开展重点品种组团联盟集中采购；制定相关医保配套政策。2020年底前，实现所有医用耗材网上应采尽采，做到网上议价、网上交易、网上监管。

2019年7月31日，国务院办公厅印发《治理高值医用耗材改革方案》。改革方案中关于“完善价格形成机制，降低高值医用耗材虚高价格方面”提出，统一编码体系和信息平台、实行医保准入和目录动态调整、完善分类集中采购办法、取消医用耗材加成、制定医保支付政策等措施。实行医保准入和目录动态调整。关于完善分类集中采购办法方面，改革方案提出：按照带量采购、量价挂钩、促进市场竞争等原则探索高值医用耗材分类集中采购。所有公立医疗机构采购高值医用耗材须在采购平台上公开交易、阳光采购。对于临床用量较大、采购金额较高、临床使用较成熟、多家企业生产的高值医用耗材，按类别探索集中采购，鼓励医疗机构联合开展带量谈判采购，积极探索跨省联盟采购。对已通过医保准入并明确医保支付标准、价格相对稳定的高值医用耗材，实行直接挂网采购。加强对医疗机构高值医用耗材实际采购量的监管。

带量采购是在集中采购的基础上提出的，指的是在集中采购过程中开展招投标或谈判议价时，要明确采购数量，让企业针对具体的产品数量报价。带量采购的主要措施包括：1、带量采购，以量换价。一般按照试点地区所有公立医疗机构年度相关产品总用量的60%-70%估算采购总量，进行带量采购，量价挂钩、以量换价，形成集中采购价格，签订带量购销合同。2、招采合一，保证使用。

试点地区公立医疗机构应优先使用中选产品，确保1年内完成合同用量。3、确保质量，保障供应。要严格执行质量入围标准和供应入围标准，建立对入围企业产品质量和供应能力的调查、评估、考核、监测体系。4、保证回款，降低交易成本。医疗机构作为药款结算第一责任人，应按合同规定与企业及时结算，降低企业交易成本。

在医疗器械领域“带量采购”目前只开始在高值医用耗材领域尝试实施，尚未在检测试剂、低值耗材领域实施。

”

(2) 医疗器械带量采购政策对公司的影响，公司相关的应对措施。

发行人已在招股说明书“第六节业务与技术”之“二、（二）行业主管部门、监管体制、主要法律法规及政策及影响”之“5、相关政策对发行人经营发展的影响”中补充披露了医疗器械带量采购政策对公司的影响，公司相关的应对措施，并对招股说明书其他章节的相关表述进行了统一更新，补充披露的内容如下：

“

综上，在医用耗材领域，两票制、阳光采购、集中采购等在部分地区实施；带量采购目前只在高值医用耗材领域实施，尚未在检测试剂、低值耗材领域实施。综合来看，目前医药卫生体制改革未对公司的生产经营产生重大不利影响。

医药卫生体制改革的实施将加快我国医疗保障体系的健全完善，提升我国医疗保健水平。短期来看，医疗保障体系覆盖面的扩大将有效提高城乡居民的就诊率，特别是在农村地区，新型农村合作医疗的推进将启动广阔的农村医疗市场，体外诊断产品的需求也将快速增加。长期来看，医药卫生体制改革将进一步理顺产业链关系、规范市场竞争环境，对相关产业产生深远的影响。

公司积极参与医改新政，密切跟踪政策变化，积极应对医改新政可能带来的影响：

(1) 公司已经多次和经销商伙伴探讨关于两票制的应对措施，未来拟采取以下应对措施：一、省级经销商模式不变，由省级经销商归拢整合二级经销商的渠道，由省级经销商统一直接向终端客户配送，部分二级经销商退出渠道转型，部分二级经销商转为配套的服务商。二、取消省级经销商模式，根据二级经销商实力及客户分布情况，择优选取有实力的二级经销商转为区域经销商，完成业务全覆盖，满足国家对两票制的医改要求。

(2) 公司拟募投项目已经开始实施，建成后将有效改变目前场地不足、产线分散、产能不足、产品生产频繁切换的现状，在生产能力与效率方面大大提升。

(3) 公司持续加大对关键原材料的自研自产投入，于 2018 年全资设立子公司“上海硕颖生物科技有限公司”，该子公司已研发成功并合格产出关键原材料一步法酶反应混合液，大大降低了生产成本，为未来的带量采购腾挪出盈利空间。

(4) 公司持续加大对研发创新的投入力度。公司已经攻克了 PCR 试剂的冻干技术与工艺难题，疾控领域已推出部分冻干剂型的实时荧光定量 PCR 产品。冻干检测试剂利于减少检测过程中的操作风险，解决了诊断试剂的运输与实效难题，随着运输问题的有效解决，公司将加大产品出口的拓展力度。公司不断增加核酸分子诊断试剂及相关领域产品品种，尤其是拓展临床应用的产品品种，优化产品结构，布局液体活检、高通量测序、新型肿瘤标志物检测等前沿领域；同时，切入即时诊断领域，布局 POCT。公司 POCT 领域已经有甲型/乙型流感病毒抗原检测试剂盒（胶体金法）等产品推出并实现收入。

(5) 公司遵循检测试剂行业的发展规律，立足现状、着眼变化，已经形成以试剂为核心，以原材料、仪器为两翼，以服务为辅助的“原材料+试剂+仪器+服务”的一体化经营模式，利于灵活应对未来政策变化。

公司预计随着医药卫生体制改革的推进，“两票制”、带量采购等措施将会逐步推广至体外诊断试剂领域。相关政策的推进，一方面有利于降低发行人进入医疗机构的推广难度，利于提升发行人生产经营的可预测性，利于发行人聚焦

研发、技术创新，另一方面带量采购可能导致发行人产品价格与毛利率呈现下降的趋势。如果公司不能顺应医疗改革的方向，及时制定相关应对措施，对经销商系统进行优化，持续保持研发投入与产品创新，可能会面临经营业绩下滑的风险。

”

请保荐机构核查并就相关行业政策是否对发行人的生产经营产生重大不利影响发表明确意见。

保荐机构执行了以下核查程序：

1、查阅了两票制、阳光采购、带量采购、集中采购相关行业政策，了解各省市医疗器械带量采购政策在公司产品范围的推行情况，分析对发行人生产经营的影响；

2、对销售负责人进行访谈，了解带量采购对发行人生产经营的影响。

经核查，保荐机构认为：

在医用耗材领域，两票制、阳光采购、集中采购等在部分地区实施；带量采购目前只在高值医用耗材领域实施，尚未在检测试剂、低值耗材领域实施。综合来看，目前医药卫生体制改革未对公司的生产经营产生重大不利影响。

问题6. 关于用于投放的外购仪器

发行人外购实时荧光定量 PCR 仪，作为固定资产投放于终端客户场所，与其试剂产品配套使用。根据招股说明书披露，发行人外购仪器计入库存商品。

请发行人补充披露：（1）外购仪器是否符合存货定义，外购仪器未投放之前确认为存货的原因及合理性，相关会计处理；（2）若外购仪器购入即计入固定资产，对财务报表的影响。

请保荐机构、申报会计师核查并发表意见。

【回复】

请发行人补充披露：**(1) 外购仪器是否符合存货定义，外购仪器未投放之前确认为存货的原因及合理性，相关会计处理；**

根据《企业会计准则》，存货，是指企业在日常活动中持有以备出售的产成品或商品、处在生产过程中的在产品、在生产过程或提供劳务过程中耗用的材料和物料等。

公司基于对外销售以及投放仪器的预期，同时考虑仪器设备供应商的供货周期，确定近期仪器库存数量，进而下达采购指令，以达到合理备货目的。

公司外购仪器主要为PCR仪。由于外购仪器在办理入库时尚未明确其最终用途，所以外购仪器在未明确用途前，公司会计处理统一按存货管理。当用于销售时，在客户签收后，确认相关收入并从存货转入成本；当用于投放时，在确认投放客户后，从存货转入固定资产并从次月起计提相关固定资产折旧。

公司的外购仪器从采购入库到实现销售或完成投放周期约为1个月，每月月末仪器结存数量一般为5-10台，报告期各期销售的数量分别为1台、6台、11台、6台，外购仪器保持低库存、高流转状态，将其列示为流动性较高的存货具有合理性。

外购仪器相关会计处理如下：

- 1) 外购时：借：库存商品
贷：应付账款
- 2) 销售时：借：应收账款
贷：其他业务收入
应交税费-应交增值税
借：其他业务成本
贷：库存商品
- 3) 投放时：借：固定资产
贷：库存商品

(2) 若外购仪器购入即计入固定资产，对财务报表的影响。

公司在购入仪器确认用途后，将其进行投放或直接对外销售并进行相应会计处理，结转固定资产或确认收入，留于公司账面存货的数量及金额较少。

报告期各期末，外购结存仪器具体情况如下：

单位：台

项目	2019年6月30日	2018年12月31日	2017年12月31日	2016年12月31日
期末外购仪器台数	2	1	5	8

若考虑将公司报告期内所有转为固定资产的实时荧光定量PCR仪在购入时即确认为固定资产，对财务报表相关影响较小。具体情况列示如下：

单位：台、万元

期间	转为固定资产的实时荧光定量PCR仪数量	转为固定资产合计金额	若考虑一开始即确认为固定资产形成的折旧差异对利润表影响
2016年	50	430.05	13.44
2017年	76	699.43	7.87
2018年	73	548.54	8.80
2019年1-6月	54	414.15	2.83

注：1) 公司上述相关实时荧光定量PCR仪按60个月计提折旧，预计净残值为5%；

2) 上述折旧差异对利润的影响，系根据实时荧光定量PCR仪自转入存货后到转为固定资产所间隔月份*对应月折旧额，并按受益期间分摊至各报告期。若相关设备采购后于当月直接转为固定资产，则对财务报表未产生影响；

请保荐机构、申报会计师核查并发表意见。

保荐机构、申报会计师执行了以下核查程序：

- 1、访谈企业财务负责人，了解外购仪器的相关情况及会计处理方法；
- 2、获取并查阅外购仪器清单及变动记录，检查相关仪器采购、销售、投放的实物流转情况是否与账面记录一致；
- 3、核查发行人对外购仪器的会计处理是否符合《企业会计准则》的规定。

经核查，保荐机构、申报会计师认为：公司的外购仪器从采购入库到实现销售或完成投放周期约为1个月，每月月末仪器结存数量一般为5-10台，报告期各

期销售的数量分别为1台、6台、11台、6台，外购仪器保持低库存、高流转状态，将其列示为流动性较高的存货具有合理性，相关会计处理符合《企业会计准则》有关规定。

（此页无正文，为江苏硕世生物科技股份有限公司关于《江苏硕世生物科技股份有限公司首次公开发行股票并在科创板上市申请文件第三轮审核问询函的回复报告》之盖章页）

江苏硕世生物科技股份有限公司



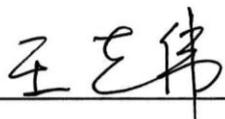
2019年9月18日

(本页无正文,为招商证券股份有限公司关于《江苏硕世生物科技股份有限公司首次公开发行股票并在科创板上市申请文件第三轮审核问询函的回复报告》之签章页)

保荐代表人:

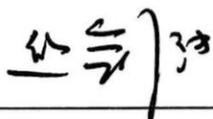


王炳全



王志伟

保荐机构总经理签字:



熊剑涛



2019年9月18日

保荐机构总经理的声明

“本人已认真阅读江苏硕世生物科技股份有限公司首次公开发行股票并在科创板上市申请文件第三轮审核问询函的回复报告全部内容，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过程，审核问询函的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。”

保荐机构总经理：_____



熊剑涛



2019年9月18日