

北京国枫律师事务所

关于普蕊斯（上海）医药科技开发股份有限公司

申请首次公开发行股票并在创业板上市的

补充法律意见书之四

国枫律证字[2020]AN285-21 号



GRANDWAY

北京国枫律师事务所

**Grandway Law Offices**

北京市东城区建国门内大街 26 号新闻大厦 7 层 邮编：100005

电话 (Tel) : 010-88004488/66090088 传真 (Fax) : 010-66090016

**北京国枫律师事务所**  
**关于普蕊斯（上海）医药科技开发股份有限公司**  
**申请首次公开发行股票并在创业板上市的**  
**补充法律意见书之四**

国枫律证字[2020]AN285-21号

**致：普蕊斯（上海）医药科技开发股份有限公司（发行人）**

根据本所与发行人签订的《律师服务协议》，本所接受发行人的委托，担任发行人本次发行上市的特聘专项法律顾问。

本所律师已根据《公司法》《证券法》《注册管理办法》《证券法律业务管理办法》《证券法律业务执业规则》等相关法律、法规、规章和规范性文件的规定并按照律师行业公认的业务标准、道德规范和勤勉尽责精神，对发行人提供的文件和有关事实进行了查验，并就发行人本次发行上市事宜出具了《北京国枫律师事务所关于普蕊斯（上海）医药科技开发股份有限公司申请首次公开发行股票并在创业板上市的法律意见书》（以下称“法律意见书”）、《北京国枫律师事务所关于普蕊斯（上海）医药科技开发股份有限公司申请首次公开发行股票并在创业板上市的律师工作报告》（以下称“律师工作报告”）、《北京国枫律师事务所关于普蕊斯（上海）医药科技开发股份有限公司申请首次公开发行股票并在创业板上市的补充法律意见书之一》（以下称“补充法律意见书之一”）、《北京国枫律师事务所关于普蕊斯（上海）医药科技开发股份有限公司申请首次公开发行股票并在创业板上市的补充法律意见书之二》（以下称“补充法律意见书之二”）、《北京国枫律师事务所关于普蕊斯（上海）医药科技开发股份有限公司申请首次公开发行股票并在创业板上市的补充法律意见书之三》（以下称“补充法律意见书之三”）等。

根据“审核函[2021]010720号”《关于普蕊斯（上海）医药科技开发股份有限公司首次公开发行股票并在创业板上市申请文件的第三轮审核问询函》（以下简称“《问询函》”）及发行人的要求，本所律师在对发行人与本次发行上市相关情况进行进一步查验的基础上，就深圳证券交易所《问询函》中需发行人律师核查和说明的有关问题出具本补充法律意见书。

本所律师同意将本补充法律意见书作为发行人本次发行上市所必备的法定文件随其他材料一起上报，并依法对本补充法律意见书承担相应责任；本补充法律意见书仅供发行人本次发行上市的目的使用，不得用作任何其他用途。

本所律师在法律意见书、补充法律意见书之一、补充法律意见书之二、补充法律意见书之三和律师工作报告中的声明事项亦适用于本补充法律意见书。如无特别说明，本补充法律意见书中有关用语的含义与法律意见书、补充法律意见书之一、补充法律意见书之二、补充法律意见书之三和律师工作报告中相同用语的含义一致。

本所律师根据《公司法》《证券法》《注册管理办法》《证券法律业务管理办法》《证券法律业务执业规则》等相关法律、行政法规、规章及规范性文件的要求和中国证监会、证券交易所的相关规定，并按照律师行业公认的业务标准、道德规范和勤勉尽责精神，现出具补充法律意见如下：

**一、关于临床试验相关方。根据申报材料和审核问询回复：**

**(1) 临床 CRO 服务涵盖临床 I-IV 期技术服务、临床数据管理和统计分析、新药注册申报等；(2) CRA 一般由申办方或 CRO 委派，负责督促临床试验的进行，以保证临床试验按方案执行；(3) CRC 的主要工作内容包括临床试验的准备；与伦理委员会和申办方、CRA 之间的联络；协助研究者实施试验的各项工作，如试验文件收集及整理、受试者管理、数据收集、EDC 录入与试验药物或器械管理等；接受监管机构的视察，申办方和 CRA 的监查与稽查等；(4) 根据日本 JPMA 发布的《临床试验中医疗机构费用测算报告》，SMO 费用占临床试验全流程的费用比例在 23%至 31%之间。根据《药物临床试验质量管理规范》，监查员的职责包括：监查员核对病例报告表录入的准确性和完整性，并与源文件比对。监查员对病例报告表的填写错误、遗漏或者字迹不清楚应当通知研究者；应当确保所作的更正、添加或者删除是由研究者或者被授权人操作，并且有修改人签名、注明日期，必要时说明修改理由。申办者为评估临床试验的实施和对法律法规的依从性，可以在常规监查之外开展稽查。**

**请发行人：**

**(1) 结合实际场景，以案例的形式补充说明 CRO、SMO、CRA、CRC、申办者、研究者等各类主体在临床试验过程中的具体分工、职责和相互关系，是否存在工作交叉重叠、利益冲突的情形及其解决措施，发行人是否存在相关的纠纷或潜在纠纷；(2) 补充说明发行人实施的 SMO 服务中，是否存在由申办者提起稽查的情形，提起的具体原因和稽查结果情况，相关稽查结果对发行人工作成果的判定情况，是否存在因不符合合同要求而整改的情形；(3) 结合临床试验全流程的费用比例情况以及《药物临床试验质量管理规范》的相关规定，补充说明临床 CRO 和 SMO 在临床试验全流程的地位和作用，发行人 SMO 服务是否存在被**

CRO 取代的趋势和风险；（4）结合上述说明内容，对招股说明书相关信息披露进行补充完善与修改。

请保荐人、发行人律师发表明确意见。（《问询函》问题一）

（一）结合实际场景，以案例的形式补充说明 CRO、SMO、CRA、CRC、申办者、研究者等各类主体在临床试验过程中的具体分工、职责和相互关系，是否存在工作交叉重叠、利益冲突的情形及其解决措施，发行人是否存在相关的纠纷或潜在纠纷。

1. 结合实际场景，以案例的形式补充说明 CRO、SMO、CRA、CRC、申办者、研究者等各类主体在临床试验过程中的具体分工、职责和相互关系。

根据发行人陈述、业务合同并经访谈发行人总经理确认，临床试验是一个涉及申办方/CRO（委派 CRA）、研究者、SMO（委派 CRC）、患者、药监局等多个角色参与的项目管理过程。整体而言，申办方或 CRO 负责发起、组织一项临床试验，主要通过监查及稽查来确认临床试验的执行是否符合临床试验方案相关法律法规及要求，确保患者利益得到保护及数据的真实性、科学性、完整性；研究者和 SMO 负责在临床试验机构具体实施临床试验操作，具体工作包括：筛选患者，按照方案给患者实施相关治疗和随访，并收集相关数据，确保执行过程中的患者安全和数据的产生过程符合临床试验的相关法律法规及要求；药监局主要从法规角度来监管临床试验的实施，以保障患者权益并确保临床试验的执行完全符合法规要求。CRO 与 CRA 之间、SMO 与 CRC 之间是组织和组织内个人的关系。申办方、CRO、CRA、SMO、CRC、研究者等各类主体针对临床试验项目管理生命周期中的具体任务各有职能分工。

根据发行人陈述、业务合同并经访谈发行人总经理确认，临床试验过程中，上述各方之间存在的主要合同关系如下：

申办方（及/或 CRO）与发行人（SMO）的合同关系					
序号	甲方	乙方	丙方	丁方	主要责任权利

1	申办方或CRO	发行人(SMO)	-	-	<p>甲方：①向乙方提供工作质量和进度要求；②按合同约定的时间和方式向乙方支付费用；③向乙方提供必要的试验文件及项目信息支持；④若认为乙方CRC不能胜任工作的，可要求乙方另行指派合格的CRC</p> <p>乙方：①接受甲方委托提供SMO服务，并按照相应临床试验机构（即医院）要求指派有资质（学历、英文能力、CRC从业经验等资质能力）的CRC提供SMO现场管理服务；②确保按照合同约定保质保量完成相应工作；③负责CRC的管理（包括薪资和福利发放）和培训，保证CRC熟悉临床试验方案及相关资料，并严格按照临床试验方案、GCP及项目要求开展工作；④乙方及其CRC应与甲方签署保密协议，遵守保密义务（包括试验信息、病患信息等）；⑤对因CRC故意或过失造成甲方项目不能有效进行或者延期及其他损失的，乙方承担相应的赔偿责任；⑥因SMO或SMO的CRC在向研究机构提供服务时的故意、过失、过错或违约（包括但不限于未遵守适用法律、本协议、试验方案、申办方/CRO或研究机构或研究者提出的指示或规定，没有严格按照试验方案进行或违反了常规操作等）对第三方（例如：受试者）造成或引起的伤害、损失、主张及费用将由SMO承担</p>
2	申办方或CRO	临床试验机构	发行人(SMO)	-	<p>甲方：①向丙方提供工作质量和进度要求；②按合同约定的时间和方式向乙方和丙方支付费用；③若认为丙方CRC不能胜任工作的，可建议乙方更换丙方服务人员</p> <p>乙方：①乙方以及主要研究者（医生）负责对丙方CRC进行面试、培训和管理；②乙方有权要求丙方更换CRC；③乙方应向丙方提供开展服务所必须的研究资料、材料和相关信息，以推进协议的顺利履行；④因为CRC自身行为或过失导致的损害，乙方有权追究丙方及当事人的责任，由丙方负责赔偿</p> <p>丙方：同本表格序号1合同关系中对于乙方的责任权利约定</p>
3	申办方	CRO	发行人(SMO)	临床试验机构	<p>甲方、乙方：同本表格序号2合同关系中对于甲方的责任权利约定</p> <p>丙方：同本表格序号1合同关系中对于乙方的责任权利约定</p> <p>丁方：同本表格序号2合同关系中对于乙方的责任权利约定</p>
<b>发行人(SMO)与CRC的合同关系</b>					
<b>序号</b>	<b>甲方</b>	<b>乙方</b>		<b>主要责任权利</b>	
1	发行人(SMO)	CRC		甲方与乙方之间是组织和组织内个人的关系，双方签署劳动合同，甲方承担用人单位对劳动者的义务，乙方承担劳动者对用人单位的义务	
<b>申办方与CRO的合同关系</b>					
<b>序号</b>	<b>甲方</b>	<b>乙方</b>		<b>主要合同内容</b>	
1	申办方	CRO		申办方与CRO之间是委托代理法律关系，申办方作为委托人，CRO作为代理人，申办方委托CRO执行部分临床试验相关工作	
<b>申办方(及CRO)与临床试验机构及研究者的合同关系</b>					
<b>序号</b>	<b>甲方</b>	<b>乙方</b>	<b>丙方</b>	<b>主要合同内容</b>	
1	申办方	临床试验机构	-	<p>申办方/CRO主要负责：①申请、组织临床试验；②负责建立临床试验质量保障体系；③与研究者共同应对不良事件及严重不良事件；④按合同要求承担相关费用</p> <p>临床试验机构主要负责：①指派研究人员实施临床试验；②执行临床研究方案，并接受申办方/CRO的协调和定期访视</p>	
2	CRO	临床试验机构	-		
3	申办方	CRO	临床试验机构		

CRO 与 CRA 与临床试验机构及研究者的合同关系			
序号	甲方	乙方	主要合同内容
1	CRO	CRA	CRO 与 CRA 之间是组织和组织内个人的关系，双方签署劳动合同，CRO 承担用人单位对劳动者的义务，CRA 承担劳动者对用人单位的义务

根据发行人的陈述，以某肿瘤项目 III 期临床试验（覆盖 20 家临床试验机构）为例，CRO、SMO、CRA、CRC、申办方、研究者等各类主体在临床试验过程中的具体分工、职责和相互关系主要如下（由于 CRO 是经申办方授权行使部分或全部申办方职责的合同研究组织，在临床试验中实际承担的责任和工作内容与申办方接近，故与申办方合并列示工作职责）：

编号	任务	申办方 /CRO	CRA	SMO	CRC	研究者
0	项目申报	1.负责新药临床试验注册申报	--	--	--	--
1	<b>前期准备计划</b>					
1.1	项目启动会	1.组织项目启动会并提供项目所有资料 2.建立项目管理计划书 3.制定项目预算 4.介绍项目管理计划 5.介绍沟通合作渠道	1.参加项目启动会 2.接受项目相关培训	1.建立项目执行计划书 2.制定 SMO 项目预算 3.参加启动会 4.介绍 SMO 的项目管理执行计划 5.介绍沟通合作渠道 6.接受项目相关培训	1.参加项目启动会 2.接受项目相关培训	--
2	<b>项目启动</b>					

编号	任务	申办方/CRO	CRA	SMO	CRC	研究者
2.1	可行性调研及临床试验机构确定	1.提供调研相关的资料和信息,如方案摘要,药物研究者手册等 2.批准最终20家临床试验机构名单	1.完成20家临床试验机构的筛选访视	1.与申办方确认可行性调研的流程,根据数据库推荐约30家潜在临床试验机构进行调研 2.制作可行性调研问卷,对CRC培训调研相关流程及注意事项 3.跟踪调研情况并确认问卷数据 4.汇总形成可行性调研报告 5.与申办方讨论最终临床试验机构名单	1.接受问卷相关培训 2.预约研究者(每家临床试验机构约3名研究者) 3.签署保密协议 4.问卷调研 5.问卷确认 6.完成问卷 7.问卷寄回存档	1.配合完成问卷
2.2	临床试验机构准备	1.生产和准备相关研究药物/文件/物资	1.准备临床试验文件	1.统筹管理20家临床试验机构研究药物/文件/物资的接收 2.收集20家临床试验机构相关实验所需文件	1.接收研究药物/文件/物资 2.收集研究人员简历及资质 3.督促研究者完成网站培训 4.本地检测的费用明细的收集 5.临床试验免费系统检查单开具 6.实验室证书/正常值范围收集	1.提供简历和药物临床试验管理规范(GCP)证书 2.完成项目相关培训
2.3	机构伦理委员会申请及审批	1.提供伦理相关申报资料,包括方案,知情同意书,保险协议,药物质检报告,申办方营业执照等	1.内部盖章、沟通协调 2.审核伦理汇报演示文稿(PPT) 3.监查申报全过程,并协调各方达	1.汇总以及分析伦理委员会的相关要求,做出可实施20家机构伦理申报执行计划 2.核查20家临床试验机构的立项和伦理要求表格填写情况 3.制定和跟踪临床试验机构的启动计划 4.20家临床试验机构的纸质文件资料递交及进度跟踪	1.跟踪伦理会议和相关要求 2.填写立项和伦理要求表格 3.资料准备、打印、整理 4.接收伦理资料并按照临床试验机构要求整理 5.伦理委员会资料的递交 6.跟进伦理委员会结果	1.伦理相关资料的审阅和签章 2.伦理委员会答辩



编号	任务	申办方/CRO	CRA	SMO	CRC	研究者
			成时间节点			
2.4	人类遗传办申请及备案	1.提供遗传办申请所需的相关原始资料	1.内部盖章、沟通协调 2.监查申报全过程	1.人类遗传办文件准备情况跟踪（包括各合作单位签章） 2.跟踪 20 家临床试验机构承诺书的签署情况 3.汇编人类遗传办申请书并上传，进行后续跟踪 4.网上申请文件收集和整理 5.纸质文件的准备和批件跟踪 6. 20 家临床试验机构备案	1.牵头临床试验机构文件收集和签字 2.跟踪其他 19 家临床试验机构承诺书的签署情况 3.其他 19 家临床试验机构备案	1.遗传办相关文件的审阅和签章
2.5	临床试验相关的合同签署	1.提供合同模板 2.提供预算 3.法务支持和审核 4.批准	1.合同谈判（若需）	1.审核草拟的合同 2.审核修改的合同及最后定稿 3.跟踪管理 20 家临床试验机构合同签署进展	1.合同草拟及合同谈判（若需） 2.跟踪申办方/机构审阅合同进展以及修改意见 3.合同修改定稿 4.跟踪 20 家临床试验机构合同签署结果	1.合同的审阅和签章
2.6	研究者会议	1.组织研究者会议 2.介绍试验相关内容 3.分享监查计划 4.与研究进行方案学习讨论	1.参加研究者会议	1.参加研究者会议（若需） 2.分享 SMO 工作内容（若需）	1.邀请并收集研究者参会信息，安排行程及接送工作 2.参加研究者会议（若需）	1.参加研究者会议 2.方案分享和讨论
2.7	临床试验机构启动	1.运输试验相关研究药物、设备、文件等	1.准备启动会 2.收集相关法规文件	1.参加临床试验机构的启动会 2.协助 CRC 梳理项目流程 3.与研究沟通合作流程	1.准备临床试验机构的启动会 2.参加临床试验机构的启动会 3.与研究人员确认临床试验机构流程 4.签署培训记录 5.被授权	1.参加临床试验机构的启动会

编号	任务	申办方/CRO	CRA	SMO	CRC	研究者
		物资到 临床试验机构 2.组织 每个临床试验机构启动会	3.培训 临床试验方案 4.撰写 20家启动随访报告		6.准备试验文件、患者随访日历计算、用药工具表、标本采集物资等等	2.签署 培训记录 3.临床试验分工授权
3	<b>项目执行</b>					
3.1	患者筛选及访视管理	1.医学支持 2.入排审核 3.数据审核和发出质疑	1.监查 入组患者是否符合临床试验方案及相关法律法规的要求 2.按照 监查计划进行 监查， 确保试 验执行 符合方 案、法 规要求 3.完成 监查报 告 4.临床 研究文 件的管 理 5.定期 就项目 进度、 项目计 划和质 量与研 究者进 行沟通	1.对临床试验方案进行解读 分析，制定患者筛选的方案 及流程，并与申办方确认患 者预筛表格及预筛计划 2.对 CRC 预筛患者的方式给 予指导 3.与申办方/CRO 定期开展项 目沟通会议 4.过程跟踪管理 5.对机构执行协同随访，对 CRC 进行持续培训，确保 CRC 的执行符合 SMO 的标 准操作程序（SOP）、临床 试验方案和相关法规	1.建立和更新患者库，预筛数据库，更新汇总患者预筛表格 2.与临床试验机构人员沟通，开展患者预筛工作 3.汇总患者库数据 4.陪同门诊，受试者检查引导。其他科室推荐 5.协助研究者进行受试者筛选访视、治疗期访视、结束治疗访视、生存期及项目结束访视 6.协助研究者进行受试者依从性管理	1.进行 受试者 筛选访 视、治 疗期访 视、结 束治疗 访视、 生存期 及项目 结束访 视 2.受试 者依从 性管理 3.用药 及救治
3.2	原始数据的产生与收集		1.受试者基础数据采集 a.由护士进行抽血后，被主要研究者（PI）授权后 CRC 按照实验室要求和临床试验规定进行血液的处理和离心分装，并保存在规定的温湿度冰箱中或寄送； b.被 PI 授权后 CRC 负责收集受试者所有检查结果数据，需对各类受试者检查数据进行初步整理和筛选，例如初步将东部合作肿瘤小组（ECOG，一种衡量癌症患者总体健康状况的量化指标）评估的数据汇总好，将不良反应按照不良事件通用术语标准（CTCAE）进行		1.原始 病历的 书写 2.研究 者文件 的审阅 和签章 3.医学 判断相 关工作 4.质疑 解答	

编号	任务	申办方/CRO	CRA	SMO	CRC	研究者
					<p>参考值标注，按照 RECIST（一种实体瘤疗效评估标准）对肿瘤进行分类评估进行，随后交与医生进行诊疗和确认、并按照 CRC 整理的病历信息按照临床试验要求进行病历书写；</p> <p>c.医生完成病历书写后，由 CRC 再次审核病历内容是否齐全完备，并配合医生计算患者发药剂量（基于体表面积测算或肌酐清除率测算），随后协调药师发药（先完成电子发药随机系统（IWRS/IVRS）的注册和登记，获取相关的药物信息后，交由药师进行药品的获取并核对发放给予受试者）</p> <p>2.受试者治疗相关数据采集</p> <p>a.被 PI 授权后 CRC 指导受试者在临床试验进行过程中将每日的身体变化和不良反应记录在日记卡中，并将以上所有收集的数据通过各类表格进行汇总；</p> <p>b.被 PI 授权后 CRC 对每位患者的每次随访都必须收集及更新相关数据表格，包括：试验样本管理表、血样离心处理时间表、受试者鉴证代码表、研究药物出入库表、研究药物发放表、研究药物回收表、研究药物销毁表、研究药物温湿度记录表、不良事件等</p> <p>3.研究者文件夹的管理</p> <p>4.院外原始数据的产生与收集</p> <p>5.审核研究者原始病历完成情况</p> <p>6.数据录入和质疑解答</p> <p>7.物资设备的定期校验安排</p> <p>8.协助研究者核对患者用药剂量及依据方案执行的剂量调整准确性</p>	
3.3	机构伦理	1.更新试验中	1.监查伦理资	1.跟踪 20 家临床试验机构伦理资料的按时递交存档	1.审核伦理资料	1.伦理相关资

编号	任务	申办方/CRO	CRA	SMO	CRC	研究者
	委员会跟踪	发生的AE和SAE数据,提供伦理相关资料(申办方层面)	1.料的按时递交存档 2.提交伦理委员会通讯		2.伦理委员会/机构审查委员会(EC/IRB)递交和跟踪 3.反馈信息给申办方 4.与申办方、研究者及机构伦理之间的协调工作	料的审阅和签章
3.4	实验室相关事物的协调	1.准备实验室各种试剂、包装、指南 2.确保实验室相关物资库存 3.确定实验室,提供实验室流程手册	1.监查实验室相关数据和流程 2.统筹所有物资更新回收 3.监查实施流程和报告	1.跟踪CRC实验室相关工作的完成情况 2.给CRC团队进行相关内容培训和疑问解答	1.实验室标本运送及报告接收、打印、整理 2.试剂盒管理 3.药物代谢动力学/抗药性抗体(PK/ADA)血样管理 4.血样存储管理 5.病理标本接收、储存、寄送管理 6.协助监查工作	1.血样处理 2.血样存储管理 3.报告评估
3.5	药物管理	1.生产和包装临床试验药物 2.提供药物质检报告 3.确保药物库存,运输药物到临床试验机构 4.回收和销毁	1.监查药物管理流程、数据和相关表格 2.统筹药物发放和回收	1.提供试验相关药物用量计算工具 2.制定CRC发药流程与核对流程 3.跟踪管理CRC药物相关工作的完成情况	1.协助研究者药物分发回收 2.药物表格管理 3.药物中央化随机系统(IVRS/IWRS)管理 4.药物温度管理 5.药物剂量的计算 6.临床试验机构药房取药还药运输 7.药品超温情况协助管理员进行上报	1.研究者药物分发回收 2.研究药物管理

编号	任务	申办方/CRO	CRA	SMO	CRC	研究者
		试验药物				
3.6	协助研究者报告严重不良事件及妊娠	1.审核严重不良事件报告表(SAE)/妊娠报告 2.药物安全警戒相关工作	1.监查严重不良事件的按时如实报告 2.跟踪严重不良事件报告表(SAE)的报告和转归过程	1.跟踪严重不良事件报告表(SAE)的报告和转归过程 2.管理整个试验所有SAE都符合法规申报规定	1.协助研究者判断是否属于严重不良事件(SAE)/妊娠报告 若发生SAE,需要在24小时内对其进行上报,其中CRC需要配合医生尽快完成SAE内容从中文到英文的翻译,并发送给申办方和其他部门。其中SAE内容包括患者从发生疾病到SAE发生时的全部病情描述,内容较多且复杂,包含较多医学术语,因此要求CRC需具备一定医学或药学基础 2.文件收集 3.协助进行严重不良事件报告表(SAE)翻译及传真 4.协助研究者上报严重不良事件给伦理和申办方 5.将严重不良事件录入临床试验电子数据采集系统(EDC系统)	1.判断是否是严重不良事件并且给予相应的处理 2.填写(并翻译)严重不良事件报告表(SAE)/妊娠报告
4	协助关闭研究中心					
4.1	数据锁库	1.数据部门锁库	1.监查相关数据和流程	1.跟踪CRC数据及时锁库	1.数据及时录入,包括中英文数据的互译 2.协助解答质疑表	1.数据答疑
4.2	关闭研究中心相关工作	1.进行自查(若需) 2.进行质控(若需) 3.参加关中心会议	1.参加关中心会议	1.跟踪CRC中心按时关闭	1.所有试验文件存档 2.临床研究报告(CSR)/研究结束告知函的递交和跟踪 3.物资返还 4.参加关中心会议(按需) 5.质控和申办方自查配合	1.进行质控(若需) 2.参加关中心会议
5	其他相关工作					
5.1	质量控制(QC)	1.进行稽查准备通知	1.按照监查计划进行监查	1.提前安排内部质控人员先做预稽查准备 2.跟踪监查/质控/视察的配合情况	1.全程参与监查/质控/视察 2.牵头问题在临床试验机构的解决	1.问题的解决

编号	任务	申办方/CRO	CRA	SMO	CRC	研究者
	内部QC稽查视察配合	2.执行稽查 3.稽查结果跟踪及整改计划实施	2.监查报告的完成 3.监查问题的跟踪	3.跟踪问题的完成		
6	申报上市					
6.1	申报上市	1.新药申报上市	--	--	--	--

2. 是否存在工作交叉重叠、利益冲突的情形及其解决措施，发行人是否存在相关的纠纷或潜在纠纷。

(1) 临床试验中各主体不存在工作交叉重叠的情形

根据发行人陈述、业务合同并经访谈发行人总经理确认，临床试验的各参与方根据其分工有明确的职责划分，不存在工作交叉重叠的情形。同时，临床试验中发行人的任务及其与其他主体间的职能分工均会在项目报价方案及合同条款中加以明确规定。

综上，在临床试验过程中，发行人与其他各类主体不存在工作交叉重叠的情形。

(2) 临床试验中各主体不存在利益冲突的情形，不存在相关的纠纷或潜在纠纷

根据发行人陈述、业务合同并经访谈发行人总经理确认，发行人作为 SMO 与临床试验中其他各主体分工明确，不存在工作交叉重叠的情形。同时，发行人签署的业务合同不涉及影响临床试验中其他各类主体报酬及利益的约定，亦未发生利益冲突的情形。

根据发行人陈述、业务合同、访谈主要客户、主要供应商并经查询中国执行信息公开网（查询网址：<http://zxgk.court.gov.cn>）、中国裁判文书网（查询网址：<http://wenshu.court.gov.cn>）、中国审判流程信息公开网（查询网址：<https://splcgk.court.gov.cn>）。

court.gov.cn/gzfwwww) 的公开披露信息 (查询日期: 2021 年 6 月 28 日), 报告期内, 发行人不存在因工作交叉重叠、利益冲突的情形造成的纠纷或潜在纠纷。

(二) 补充说明发行人实施的 SMO 服务中, 是否存在由申办者提起稽查的情形, 提起的具体原因和稽查结果情况, 相关稽查结果对发行人工作成果的判定情况, 是否存在因不符合合同要求而整改的情形。

1. 发行人实施的 SMO 服务中, 是否存在由申办者提起稽查的情形, 提起的具体原因。

根据《药物临床试验质量管理规范》第十一条规定, “(十三) 监查, 指监督临床试验的进展, 并保证临床试验按照试验方案、标准操作规程和相关法律法规要求实施、记录和报告的行动……(十六) 稽查, 指对临床试验相关活动和文件进行系统的、独立的检查, 以评估确定临床试验相关活动的实施、试验数据的记录、分析和报告是否符合试验方案、标准操作规程和相关法律法规的要求”。

根据《药物临床试验质量管理规范》, 监查员的职责包括: 监查员核对病例报告表录入的准确性和完整性, 并与源文件比对。监查员对病例报告表的填写错误、遗漏或者字迹不清楚应当通知研究者; 应当确保所作的更正、添加或者删除是由研究者或者被授权人操作, 并且有修改人签名、注明日期, 必要时说明修改理由。申办方为评估临床试验的实施和对法律法规的依从性, 可以在常规监查之外开展稽查。

根据发行人陈述、业务合同并经访谈发行人总经理确认, 一般情况下稽查属于申办方对于临床试验问题的预防措施。虽然稽查是申办方在临床试验过程中对监查的补充行为, 但是稽查的发生并不一定意味着临床试验机构的项目执行情况出现了严重问题。根据发行人陈述, 目前大部分申办方会在临床试验过程中抽选临床试验机构开展稽查以进一步完善临床试验的执行质量, 更好地跟踪临床试验项目的合规与有效执行。

根据发行人陈述、业务合同并经访谈发行人总经理确认, 监查是临床试验质量的第一道保障, 监查员应严格按照 GCP、临床试验方案、SOP 的相关要求, 定期监查临床试验过程中研究者操作是否按照方案进行、核对临床试验数据、确保

临床试验合规进行。稽查是临床试验质量的第二道保障，在临床试验进行的各个阶段，分类型对临床试验进行全面稽查，通过对所有发现问题的分析和归纳，从而识别出临床试验系统性问题，降低系统性风险，防范系统性错误的发生。因此，临床试验项目申办方发起稽查的原因通常是对项目执行过程的常规性考察，少部分稽查发起的原因是申办方对临床试验过程中特定专项事件的有因稽查。

根据《药物临床试验质量管理规范》及《药物临床试验数据现场核查要点》，临床试验稽查进一步强化了临床试验的质量管理，从而规范临床试验过程，确保临床试验数据真实、结果可靠，促进临床试验领域从业人员自律。申办方的稽查是针对临床试验项目而发生的行为，并非仅仅针对临床试验项目的某一参与方进行的程序。

根据发行人陈述、业务合同并经本所律师查验发行人提供的受稽查通知、访谈发行人总经理确认，发行人实施的 SMO 服务中，存在部分临床试验机构的临床项目由申办方提起稽查的情形。在受到稽查的项目中，因申办方及临床试验机构的处理方式不同，有部分申办方及临床试验机构会将稽查情况发送予发行人，亦有部分申办方及临床试验机构未将稽查情况发送予发行人而由相应责任方（如研究者或 CRA）自行整改。

经查验报告期内目前留存的相关稽查资料，发行人提供 SMO 服务过程中收到稽查的临床项目情况主要如下：

年度	当期受稽查项目数量	稽查原因	受稽查项目数量占比
2020 年	50	常规稽查	100%
		有因稽查	--
2019 年	22	常规稽查	100%
		有因稽查	--
2018 年	15	常规稽查	100%
		有因稽查	--

注：常规稽查系每个项目按照一定比例选择相应的研究单位开展常规稽查工作，如组长单位、入组例数较多或试验进度较快的研究单位等；有因稽查系试验过程中发现重大问题、特殊情况等，或接到相关人员举报后应及时开展有因稽查工作，如筛选入选比例与其他临床试验机构相差较大、AE/SAE 较多、偏离数据较多和方案违背较多等。

报告期内，发行人受到的稽查均为常规稽查，且随着发行人在执行项目数量的增加，其受稽查项目的数量亦同步增加。



## 2. 稽查结果情况，相关稽查结果对发行人工作成果的判定情况，是否存在因不符合合同要求而整改的情形。

根据发行人陈述、业务合同、发行人提供的稽查报告并经访谈发行人总经理确认，稽查方在完成项目稽查之后，一般会形成对应的稽查报告。稽查员通过稽查报告的形式，描述稽查发现并提供例证和判断依据，评估和判定被稽查过程符合规范的程度，以满足稽查的目的。稽查报告呈现的稽查发现具体包括：①严重问题（Critical Finding），即严重影响结果可靠性的问题；②主要问题（Major Finding），即需跟进以确定结果可靠性的问题；③次要问题（Minor Finding），即少许问题但不影响数据有效性和可靠性的问题；④没有问题。稽查报告反映的发现问题的情况，即对应于临床试验的稽查结果情况。而稽查报告中关于 SMO/CRC 发现问题的情况，即为相关稽查结果对发行人工作成果的判定。

根据发行人陈述、业务合同并经本所律师查验发行人提供的受稽查通知、访谈发行人总经理确认，其中，“严重问题”一般指发现的问题严重触犯/违背相应的法规、GCP、SOP 等要求，严重影响数据的真实完整、受试者的安全、隐私和权益，该问题的发生显示存在系统性的违规，可能影响试验产品的最后批准，这类问题需要立即采取措施；“主要问题”一般指发现的问题违反相应的法规、GCP、SOP 等要求，数据质量受到影响，但不影响数据的真实完整，问题不及时处理可能会发展成为“严重问题”，存在的问题可能会导致监管部门的质疑，这类问题需要及时采取措施；“次要问题”一般指发现的问题尚未对试验流程、临床数据造成影响，一般不会影响受试者安全、隐私和权益，这类问题需要引起关注，避免重复发生导致问题加重。

根据发行人陈述、业务合同并经本所律师查验发行人提供的受稽查通知、稽查报告、访谈发行人总经理确认，报告期内，对于发行人所参与临床试验项目稽查的稽查结果，对临床试验执行过程中的问题判定程度主要为“次要问题”或“没有问题”，包括数据记录不规范、研究者文件不全/未及时归档、报告单签署不规范、药物转运过程无温控、血样寄出超时、新版知情同意书未过伦理审查等。上述稽查结果涉及临床试验的一方或者多方角色，其原因包括试验初期各方对临床试验方案尚未充分熟悉、研究者的部分工作未按标准程序执行、个别 CRC 对于临床试验的复核工作未履行到位、CRA 监查工作未严格执行等，后续及时通过加强

对于研究者的培训、促进与研究者的配合、完善项目执行的 SOP 及加强日常管理等方式进行了整改。

因稽查在更多情况下属于申办方对于临床试验问题的预防措施，其主要目的系发现问题并为相关责任方提供改进机会，从而在及时纠正错误的同时避免其他临床试验机构/其他临床试验参与方在后续临床试验过程中出现类似问题，故上述相关责任方及时整改后，未对临床试验项目的流程和数据造成实质性不利影响。

根据发行人陈述并经本所律师访谈发行人总经理确认，上述问题均已得到妥善解决，未与其他方发生纠纷，发行人不存在直接因不符合合同要求而被要求整改的情形。

**二、关于股东核查。请保荐人、发行人律师按照《监管规则适用指引——发行类第 2 号》规定，对股东情况进行补充核查，并提交专项说明。（《问询函》问题二）**

本所已按照《监管规则适用指引--发行类第 2 号》的规定，对股东情况进行补充核查，具体详见《北京国枫律师事务所关于普蕊斯（上海）医药科技开发股份有限公司申请首次公开发行股票并在创业板上市之申请首发上市企业股东信息披露的专项核查意见之三》。

本补充法律意见书一式叁份。

[此页无正文，为《北京国枫律师事务所关于普蕊斯（上海）医药科技开发股份有限公司申请首次公开发行股票并在创业板上市的补充法律意见书之四》的签署页]

负责人



张利国

经办律师



朱锐



许文华

2021年7月6日