



# 技术服务合同

(WuXi 项目号: SIAT-20240115A)

甲方: 中国科学院深圳先进技术研究院

项目负责人: 郦婉琳

项目联系人: 李扬

通讯地址: 深圳市南山区西丽深圳大学城学苑大道 1068 号

电话: 18933868997

Email: yang.li2@siat.ac.cn

合同寄送人及电话: 李扬 18933868997

合同寄送地址: 深圳市南山区西丽深圳大学城学苑大道 1068 号

乙方: 上海药明康德新药开发有限公司

项目负责人: 张志翔

项目联系人: 王栋

Email: wang\_dong0104@wuxiapptec.com

合同寄送人: 彭宝琦

通讯及合同寄送地址: 上海市外高桥保税区德林路 90 号 13-302 室

电话: 021-3870 4378

Email: peng\_baoqi@wuxiapptec.com

开户银行: 浦发银行上海分行宝山支行

收款账户名: 上海药明康德新药开发有限公司

账号: 98460155300000807





甲方委托乙方实施非临床实验项目（项目号 SIAT-20240115A），并支付相应的技术服务经费，乙方接受甲方委托并按照本合同约定提供相应技术服务。双方经过平等协商，在真实、充分地表达各自意愿的基础上，根据《中华人民共和国民法典》等法律、法规的规定，达成本合同，并由双方共同恪守。

## 1 项目的技术内容、形式和要求以及应达到的技术指标和参数

1.1 甲方委托乙方实施本合同及附件一所约定的项目，具体的项目内容、技术服务成果、技术指标、交付期限、验收标准等，以本合同附件一约定或双方以书面形式另行约定为准。

1.2 双方一致确认并同意：

1.2.1 乙方向甲方交付的技术服务成果（“技术服务成果”），包括但不限于相关实验报告及数据，应当符合本合同及附件一的约定或双方以书面形式另行约定的标准，乙方保证数据真实、准确。

1.2.2 本项目仅按照乙方内部研究质量标准开展，本项目的开展及乙方所提供的技术服务成果不保证符合《药物非临床研究质量管理规范》（“GLP 规范”）或相关的其他外部标准及规范，不保证符合 U.S. Food & Drug Administration（“FDA”）/国家药品监督管理局（“NMPA”）或其他监管部门有关新药临床研究或药品注册的标准或规范。

1.2.3 乙方向甲方交付技术服务成果后，乙方不对甲方后续利用技术服务成果的行为（包括但不限于向相关监管部门提交技术服务成果或授权第三方使用技术服务成果）承担任何责任，且乙方无义务因此向甲方提供协助。如果甲方后续利用技术服务成果的行为导致乙方产生任何损失的，甲方应赔偿乙方因此产生的损失。

## 2 技术服务经费的数额及其支付、结算方式

2.1 本合同项下技术服务经费总额共计叁拾玖万叁仟伍佰贰拾伍元（人民币：¥393,525，含税）。上述技术服务经费仅包含本合同附件一约定的技术服务。



CONFIDENTIALVER.1.0

2.2 如因项目需要产生额外的费用经甲方确认后由甲方承担。本合同附件一对技术服务经费另有约定的，按本合同附件一约定执行。

2.3 技术服务经费的支付方式如下：

2.3.1 预付款：本合同生效且乙方按照本合同约定开具发票之日起【三十（30）】日内，甲方应当向乙方支付技术服务经费总额的 50%的预付款，即拾玖万陆仟柒佰陆拾贰元伍角（人民币：¥196762.5，含税），除因乙方原因提前解除本合同或乙方违约致使本合同解除以外，预付款不以任何方式返还。乙方收到甲方支付的预付款之后开展项目。

2.3.2 其余费用：自甲方收到乙方交付的技术服务成果且验收合格，且乙方按照本合同约定开具发票之日起【三十（30）】日内，甲方应当向乙方支付其余费用，即拾玖万陆仟柒佰陆拾贰元伍角（人民币：¥196762.5，含税）。甲方应当自收到乙方交付的技术服务成果之日起【十（10）】个工作日内完成验收，逾期未验收的，视作已验收合格。

### 3 发票信息

3.1 税率：增值税税率 VAT 6%。

3.2 发票类型：乙方应当开具第 1 种类型的发票：

（1）增值税专用发票（一般纳税人）

（2）增值税普通发票

3.3 甲方开票信息如下：

甲方名称：中国科学院深圳先进技术研究院

纳税人识别号：121000007178261921

企业注册地址及电话：广东省深圳市南山区西丽深圳大学城学苑大道 1068 号  
0755-86392018

开户银行及账号： 中国银行股份有限公司前海蛇口分行 741957931239

发票描述：技术服务费





CONFIDENTIALVER.1.0

3.4 乙方将开具数电发票，并将数电发票发送至甲方指定的发票联系人，不另行提供纸质发票。

3.5 发票联系人：李扬

发票联系人电子邮箱地址（用于接收电子发票）：yang.li2@siat.ac.cn

发票联系人电话：18933868997

3.6 发票特殊要求：

3.7 保密及反引诱

3.8 本合同任何一方（“接收方”）对于其从对方（“披露方”）获取或知悉的任何可被合理认为具有保密性的信息（以下统称“保密信息”），包括但不限于技术资料、研究报告、产品信息等，均需予以严格保密。本合同的存在以及其条款（特别是合同金额及技术指标等信息）亦属于保密信息。“保密信息”不包含以下信息：（1）接收方有证据证明在披露方向其披露信息之前已获得或知晓的信息；（2）公开发布的信息，除非该信息发布违背了本合同；（3）接收方以正当合理途径从其他无保密义务的第三方处得知的信息；和（4）接收方可以证明属于其独立开发的信息。

3.9 双方同意，除非披露方书面同意，接收方：（1）不得将保密信息用于除履行本合同目的以外其他用途；且（2）不将任何保密信息披露给任何第三方，除非（A）为履行本合同的目的，向有必要获知保密信息并且已经妥为签署保密协议（至少与接收方承担同等严格的保密义务）的关联企业、雇员、关联企业雇员或者接收方的代理、代表、律师、顾问和其他有必要知道保密信息的咨询方；和（B）政府机构、司法程序、证券交易所或相关法律要求的检查、披露或其他活动；但上述披露的范围应控制在必要限度的范围内且在（B）的情形下应及时书面告知披露方。接收方同意采取任何可行的措施保护保密信息的保密性，程度不得低于其对自身保密内容或同样性质内容的保护，并避免泄露和非授权使用。

3.10 为本合同之目的，“关联企业”指任何直接或者间接地控制受托方、被受托方控制或者与受托方处于同一控制下的实体机构。“控制”指（1）直



接或者间接拥有一家实体机构 50%或者以上股权，或者（2）通过合约或者其他方式直接或者间接控制一家实体机构管理决策的权利。

3.11 此保密条款取代双方在合同生效之前就本合同下事项签署的任何保密合同。保密期限为在本合同有效期内及终止后二（2）年。但构成披露方的商业秘密的保密信息，双方应保守披露方的商业秘密直至有关商业秘密为公众所知悉之日止。

3.12 甲方同意本合同期间以及其后一年内，甲方不得，直接或间接，劝诱或诱使（或授权或协助第三方行使上述行为）因履行本合同所熟悉的乙方或其关联企业的雇员或顾问从乙方或其关联企业离职。甲方违反本条款，乙方有权立即解除本合同（及所有订单，不管是否是已经被接受的订单），并要求甲方支付 50 万元人民币违约金。未免疑义，本条款不限制甲方通过公开渠道正常进行的社会招聘，或求职人员主动应聘的情形。

## 4 甲方权利义务

### 4.1 甲方的义务

4.1.1 甲方应按照本合同附件一的约定，及时向乙方提供开展技术服务必要的信息和材料，包括但不限于向乙方提供供试品或其他根据本合同及附件一约定应当由甲方提供的试剂、药品或其他材料（“甲方信息和材料”）。甲方保证所提供的甲方信息和材料的合法性；如甲方所提供的材料应当采取特殊方式保管、使用的，甲方应当提前以书面形式告知乙方。

4.1.2 甲方保证本合同的目的及技术服务成果的合法性，不会侵犯任何第三方的合法权益，包括第三方的知识产权等。

4.1.3 甲方应当按本合同规定支付乙方相应的技术服务经费。

### 4.2 甲方的权利

4.2.1 甲方有权取得符合本合同及附件一约定的技术服务成果。

4.2.2 甲方有权就项目实施进度及项目中发现的问题与乙方进行沟通。



## 5 乙方权利义务

### 5.1 乙方的义务

5.1.1 乙方应保证交付给甲方的所有技术服务成果符合本合同及附件一的要求，保证所交付的技术服务成果相关数据真实、准确。

5.1.2 乙方应当按照本合同约定，仅为本合同目的使用甲方提供的甲方信息和材料。

### 5.2 乙方的权利

5.2.1 乙方有按照合同收取甲方支付的技术服务经费的权利。

5.2.2 乙方有权利根据项目需要使用乙方的关联企业实施本合同下的技术服务。

5.2.3 经甲方同意，乙方有权利根据项目需要使用具备相应资质的第三方实施本合同下的技术服务。

## 6 技术服务成果和知识产权

6.1 对于一方或其关联企业在本合同签订之前已拥有或有权使用的、或是独立于本合同所获取的，并且被用于本合同项目的任何知识产权，包括但不限于该方独立开发的工具、方法、开发过程或数据、技术诀窍、工艺、软件、模版、程序、操作指南或其他知识产权（“背景知识产权”），该方应保留对其背景知识产权享有的所有权利、所有权和利益。

6.1.1 本委托项目中所使用的甲方背景知识产权（“甲方背景知识产权”），仍为甲方所有，甲方对甲方背景知识产权应承担全部法律责任并保证使乙方免于遭受任何损失。

6.1.2 本委托项目中所使用的乙方背景知识产权（“乙方背景知识产权”）仍为乙方所有，乙方对乙方背景知识产权的使用承担全部法律责任并保证使甲方免于遭受任何损失。

6.2 本合同项下的技术服务成果的知识产权为甲方所有（与甲方背景知识产权合称为“甲方的知识产权”），甲方拥有技术服务成果的专利申请权。





- 6.3 乙方在提供研发服务或履行合同过程中开发或创造的衍生于乙方背景知识产权的技术或者乙方开发的通用实验方法（即非为甲方专属开发定制的技术或实验方法）为乙方所有的知识产权（与乙方背景知识产权合称为“乙方的知识产权”）。
- 6.4 甲方在此有限许可乙方仅为履行本合同之目的使用甲方的知识产权；乙方兹此授予甲方一项永久的、不可撤回的、全球范围内、无额外使用费、非专有的授权，以使甲方有权在利用技术服务成果所必须的范围内，为利用技术服务成果的目的使用包含于技术服务成果内的乙方的知识产权。

## 7 违约责任

- 7.1 甲方违反本合同第 2 条或本合同附件一约定未能及时将款项支付给乙方，自逾期之日起，每逾期一日，甲方应当按逾期金额的日万分之五(0.5%)向乙方支付违约金，乙方有权暂停本合同项目直到甲方履行付款义务；如逾期付款三十（30）日仍未支付的，乙方有权解除本合同。
- 7.2 若乙方未按照本合同附件一的约定或双方根据项目实际需求达成一致的时限交付技术服务成果，乙方应在期限届满前提前三（3）个工作日与甲方沟通，甲方应视项目情况给予乙方合理的时间进行继续研究(“宽限期”)，若因乙方违约导致在宽限期届满后仍无法按时交付技术服务成果的，则自宽限期届满之日起，每逾期一日，乙方按逾期未交付部分所对应之技术服务经费金额的万分之五(0.5%)向甲方支付违约金，如乙方在宽限期届满后三十（30）日仍不能提交逾期未交付部分的技术服务成果的，甲方有权解除本合同。
- 7.3 双方确认，以下情形不构成违约：
- 7.3.1 因政府命令、政府政策变动或其他不可抗力原因造成本合同无法履行时，乙方提交的阶段性成果归甲方所有，甲乙双方应按实际完成的工作结算费用。
- 7.3.2 在本合同履行中，因出现在现有技术水平和条件下难以克服的技术困难，导致技术服务失败或部分失败，不视为乙方违约，甲方应对乙方已经完成



的工作支付报酬。一方发现技术困难存在并有可能致使技术服务失败或部分失败的情形时，应当在十五（15）日内通知另一方并采取适当的措施减少损失；逾期未通知且未采取适当措施而致使损失扩大的，应当就扩大部分的损失承担赔偿责任。

7.3.3 经双方以书面形式同意调整研究方案，双方均不视为违约。

7.4 除一方因第三方索赔而承担的赔偿责任，或者因一方故意或者欺诈而引起的损害以外，本合同一方对任何特殊、偶然性、不可预见的、间接、惩罚性损失，或者类似性质的损失不承担责任，包括但不限于与本合同相关的预期收益损失、利润损失、产品滞销、机会丧失，无论该类损失是否已被事先告知。

7.5 在法律允许的范围内，无论何种情形，乙方在本合同下承担的全部责任最高额应仅限于乙方在本合同下已收取的全部费用，但因故意或者欺诈而引起的损害赔偿不受该限制。

## 8 项目联系人及沟通和通知

8.1 双方确定，在本合同有效期内，一方变更项目负责人或联系人的，应当及时以书面形式通知另一方。未及时通知对方并影响本合同履行或造成损失的，应承担赔偿给对方造成的经济损失。

## 9 合同终止

9.1 如果本合同任何一方违反合同的约定，且在另一方要求其对其违约行为进行补救的通知发出后超过三十(30)日未对其违约行为作出补救(如能够补救)为“重大违约”，则另一方有权立即书面通知该违约方终止本合同。

9.2 本合同任意一方可以提前六十(60)日以书面通知对方终止本合同。

9.3 如本合同提前终止，甲方应向乙方支付截止合同终止日时已开展的项目以及已履行的所有不可撤销的义务应收取的技术服务费用。

9.4 如乙方因甲方违约按照本合同第 9.1 条终止合同时，甲方还需支付未开展的项目对应的技术服务费用的 20%作为终止费，作为对乙方重新配置人员





和研发资源的部分损害赔偿。如果本合同附件一另行约定了终止费，则根据附件一约定执行。

## 10 适用法律和争议处理

10.1 本合同适用中华人民共和国法律并根据中华人民共和国法律解释。

10.2 凡因本合同引起的或与本合同有关的任何争议，由双方协商解决，如不能通过协商解决，任一方可将争议提交深圳国际仲裁院并依据其届时有效的仲裁规则进行仲裁。仲裁地在深圳，仲裁语言为中文。仲裁裁决为终局性的，对双方具有约束力。

## 11 出口管制及制裁

11.1 双方兹此陈述与保证，任一方及其关联方在履行本合同时，应当遵守所适用的所有有关出口管制及制裁的相关法律、法规。

11.2 任一方都不应因履行本合同而被强制要求从事任何可能违反适用的出口管制及制裁法律、法规，或使该方面面临出口管制及制裁法律、法规项下的惩罚性措施的风险的行为。

11.3 在本合同有效期内，如果任何政府机构颁布任何适用的法律、法规，施加任何要求或限制，或采取任何行动（“政府干预”），并导致一方有合理理由认为该政府干预将对本合同履行造成实质性的不利影响或给该方造成不必要的合规风险，则根据该方书面要求，双方应就减少上述不利影响或合规风险进行协商，以尽可能减少上述不利影响或合规风险。如果双方不能在协商开始后三十（30）日内达成一致意见，任何一方都有权书面通知另一方，单方面终止本合同。

## 12 不可抗力

12.1 任何一方对于因其不可预见、不可避免、无法控制的情况，包括但不限于自然灾害、火灾、疫情、战争、政府政策变动、政府指令等（合称“不可抗力”）所导致的迟延履行或履行不能等行为均不承担责任，也不应被视为违约，双方按照实际完成服务进行结算，但声称受此影响的一方应尽快



通知对方发生延误或无法履约的原因和可能延续的时间，并应减少由此所产生的影响。如果任何一方由于受不可抗力影响而导致不能或迟延履行其在合同下的义务连续或总计超过六十（60）日，则另一方有权以书面方式通知对方立即终止本合同。

### 13 其他

13.1 本合同的变更必须由双方协商一致，并以书面形式确定。本合同未尽事宜，依照有关法律、法规执行，法律、法规未作规定的，双方可以达成书面补充合同。本合同的附件和补充合同均为本合同不可分割的组成部分，与本合同具有同等的法律效力；如本合同附件与本合同正文条款存在冲突，以本合同附件约定为准。

13.2 本合同自双方签字并盖章之日起生效。

13.3 本合同有效期为自本合同生效日起一年，如果在合同有效期满，本合同第1条所约定的项目仍未完成，本合同期限自动顺延至项目完成之日。

13.4 如果本合同的任何条款根据适用法律被认定是无效的，非法的或无法执行的，则（a）该条款无效、非法或不可执行不应影响本合同其他条款的效力，本合同的其他条款仍保留完整的效力；（b）双方应友好协商修改该条款，以使该条款被最大限度满足双方意图的有效和可执行的条款所替代。

13.5 本合同正本一式贰（2）份，甲方持有壹（1）份，乙方持有壹（1）份，每份文本具有同等法律效力。

-----（以下无正文）-----



(本页无正文，为《技术服务合同》之签署页)

甲方：中国科学院深圳先进技术研究院（盖章）

法定代表人/授权代表人：（签名）

项目负责人：（签名）

日期： 年 月 日

乙方：上海药明康德新药开发有限公司（盖章）

法定代表人/授权代表人： （签名）

项目负责人：（签名）

日期： 年 月 日

以下页面均为本合同附件，不属于合同正文





附件一：



## 上海药明康德新药开发有限公司对中国科学院深圳 先进技术研究院的待测物在小鼠膀胱癌细胞皮下瘤 小鼠中抗肿瘤药效项目的报价

项目编号: SIAT-20240115A

**客户联系人:** 中国科学院深圳先进技术研究院  
姓名: 李扬  
电子邮箱: yang.li2@siat.ac.cn  
电话: 18933868997  
地址: 深圳市南山区西丽深圳大学城学苑大道 1068 号

**报价提供方:** 上海药明康德新药开发有限公司

**技术联系人:** 栗东方, 主任  
电子邮箱: li\_dongfang@wuxiapptec.com  
电话: 02150464062  
王栋 博士  
电子邮箱: wang\_dong0104@wuxiapptec.com  
电话: 15921435107

**发布日期:** 2024 年 04 月 16 日  
**有效日期:** 2024 年 10 月 30 日  
**版本:** 03

本报价属机密, 如未获得上海药明康德新药开发有限公司书面批准, 同意不向第三方透露任何相关信息或用于其他目的。同时, 我们也维护此报价中贵方提供的相关信息的机密性。



<b>项目:</b>
本项目的研究目的是在小鼠膀胱癌细胞皮下瘤小鼠中测试待测物的抗肿瘤药效。
<b>合规条款:</b>
本项目仅限于研究使用。除非本报价另行做出明确说明，本项目将仅按照内部研发质量标准开展。本项目所产生的数据不保证符合 GLP 标准或者相关的其他外部标准。数据仅限用于研究目的。如您将数据用于 NMPA 申报或者其他监管申报，药明康德无义务向您提供协助工作。
<b>总价:</b>
此报价单总价为¥393,525 (已含税)。各项目的价格明细请参考后面的列表。
<b>付款方式及其他事项:</b>
<p><b>付款安排.</b> 项目开始前需预付合同价格 50%的预付款。另外 50%的款项在试验完成后，报告/样品/材料发送后支付。所有款项须以人民币形式进行支付，在发票日期 30 天以内通过电子转账方式汇入以下账户。</p> <p><b>税金.</b> 价格包含 6%的增值税。</p> <p><b>银行信息.</b> 请将付款信息/付款回执发送给 PM-OIU &lt;PM-OIU@wuxiapptec.com&gt;</p> <p><b>收款人姓名:</b> 上海药明康德新药开发有限公司</p> <p><b>收款人地址:</b> 中国 上海市 浦东新区 自贸试验区 富特中路 288 号, 200131</p> <p><b>银行名称:</b> 浦发银行上海分行</p> <p><b>分行名称:</b> 宝山支行</p> <p><b>银行账户:</b> 98460155300000807</p> <p><b>银行地址:</b> 上海市牡丹江路 1283 号</p>



价格清单&责任承担				
费用总计: 393,525 人民币 CNY*				
费用明细:				
1. MB49 tumor efficacy in mice (预实验)				
Item	Description	Unit Price (CNY)	Amount	Subtotal Price (CNY)
1	vehicle	1,500	5	7,500
2	positive control	1500	5	7,500
Total Price (CNY)				TBD
6%VAT (CNY)				TBD
Total Price (CNY, including 6%VAT)				TBD
2. MB49 tumor efficacy in mice (正式实验)				
Item	Description	Unit Price (CNY)	Amount	Subtotal Price (CNY)
1	vehicle	1,500	5	7,500
2	test article 1	1500	5	7,500
3	test article 2	1500	5	7,500
4	test article 3	1500	5	7,500
5	test article 4	1500	5	7,500
6	test article 5	1500	5	7,500
7	test article 6	1500	5	7,500
8	test article 7	1500	5	7,500
9	test article 8	1500	5	7,500
10	test article 9	1500	5	7,500
11	test article 10	1500	5	7,500
12	test article 11	1500	5	7,500
13	test article 12	1500	5	7,500
14	test article 13	1500	5	7,500
15	test article 14	1500	5	7,500
16	test article 15	1500	5	7,500
17	test article 16	1500	5	7,500
18	test article 17	1500	5	7,500
19	test article 18	1500	5	7,500
20	test article 19	1500	5	7,500
21	test article 20	1500	5	7,500
22	test article 21	1500	5	7,500
23	test article 22	1500	5	7,500
24	test article 23	1500	5	7,500
25	test article 24	1500	5	7,500
26	test article 25	1500	5	7,500
27	test article 26	1500	5	7,500
28	test article 27	1500	5	7,500
29	test article 28	1500	5	7,500





30	test article 29	1500	5	7,500
31	test article 30	1500	5	7,500
32	test article 31	1500	5	7,500
33	test article 32	1500	5	7,500
34	test article 33	1500	5	7,500
35	test article 34	1500	5	7,500
36	test article 35	1500	5	7,500
37	test article 36	1500	5	7,500
38	test article 37	1500	5	7,500
39	test article 38	1500	5	7,500
40	test article 39	1500	5	7,500
41	test article 40	1500	5	7,500
42	test article 41	1500	5	7,500
43	test article 42	1500	5	7,500
44	test article 43	1500	5	7,500
45	test article 44	1500	5	7,500
46	test article 45	1500	5	7,500
47	test article 46	1500	5	7,500
48	test article 47	1500	5	7,500
49	positive control	1125	5*2	11,250
50	sample collection (blood, heart, kidney, liver, lung, spleen)	105	TBD	TBD
51	FFPE blocks	140	TBD	TBD
52	IHC staining	350	TBD	TBD
53	IHC score	350	TBD	TBD
54	IHC antibody	TBD	TBD	TBD
55	Study report (optional)	3500	1	0
56	Purchase of positive control	TBD	TBD	TBD
	Total Price (CNY)			371,250
	6%VAT (CNY)			22,275
	Total Price (CNY, including 6%VAT)			393,525

注:

可提供最长为 4 周的给药、观察时间。延长实验周期会产生额外的费用。210 元每只鼠每周。49 组分为 2 个实验进行，每个实验设置阳性对照，共用一个 vehicle 对照。乙方将定期的（每周 2 次）更新实验数据与甲方沟通。

乙方将提供受试物菌株制备服务，将严格按照甲方的方法学 protocol 要求培养菌株并做好质控。根据甲方要求，乙方需在实验过程中留存阶段性实验结果的相关图片和数据，用于样品制备流程的质检。

若预实验中阳性组未达到明显抑瘤效果（TGI < 80%），甲方可选择重新进行预实验或放弃开展正式实验。若甲方在预实验结束后放弃开展正式实验，则需支付预实验费用。若甲方继续推进至正式实验，则免除预实验费用。

若正式实验中任意阳性对照组与预实验中阳性组结果不一致（两组各自和 vehicle 组相比的 TGI 相差超过 30%），或两组阳性对照组结果不一致（两组各自的 TGI 低于 60%且两组各自和 vehicle 组相比的 TGI 相差超过 30%），甲方可选择重新开展实验。

**交付内容**



交付内容包括 Excel 格式的原始数据和 Word 格式的最终实验报告。其中最终实验报告使用上海药明康德新药开发有限公司的标准格式。如客户要求特殊报告格式，将可能产生额外费用。

### 实验时间

- 1) 小鼠订购、细胞复苏及传代培养：3-4 周
- 2) 肿瘤细胞潜伏期时间：2 周
- 3) 药物处理及观察时间：2 周
- 4) 原始数据、实验报告将于实验完成后 2 周提供

### 验收标准

#### 药明康德肿瘤和免疫部体内抗肿瘤药效学项目验收标准

药明康德肿瘤和免疫部秉承“客户至上，质量第一”的理念，十分重视规范化的实验质量标准。为了保证实验方案和合同得以忠实、准确、完美执行，我们实行同一实验小组对同一项目全程负责制，同一实验固定一人量瘤制（病假等突发状况和节假日除外），对于复苏细胞或肿瘤、接种肿瘤、称药、配药、给药、量瘤等操作实行双人操作制度（即一人主操作，另外一人协助操作并作为核查及见证者）。我们对数据记录和处理过程也均经由第二人进行核对及质控。我们尽量满足客户在实验进行过程中临时调整方案的要求，尽力帮助客户推进项目。

双方认同由于体内实验受到众多不可控因素的影响（包括但不限于：动物供应商/批次差异、动物免疫状态个体差异、药物供应商/批次差异、建模用 PDX 代数差异、建模用细胞代数差异、分组时起始瘤体积差异等），因此每一次体内实验结果可能不完全相同。适当范围内的实验结果偏差无法避免，不构成影响项目验收的依据。

情形 1:

**如果该体内实验无药明康德肿瘤和免疫部内部数据作参考，属于药明康德肿瘤和免疫部首次开展的实验：**

- 1) 药明康德肿瘤和免疫部保证实际开展实验的模型与合同所要求的模型一致。如果客户存在疑义，可通过 STR 比对进行鉴定，STR 比对相关测试费用由客户承担。如果比对结果证明该实验用模型与合同要求模型不一致，则药明康德肿瘤和免疫部将退还客户 STR 比对相关测试费用，并免费按照原实验方案为客户重复实验一次，但不承担超出该实验报价之外的任何额外赔偿。
- 2) 如果客户在正式体内实验前已委托药明康德肿瘤和免疫部完成模型建立，则药明康德肿瘤和免疫部保证正式体内实验过程中能够成功建立该模型并有足够数量荷瘤鼠能够入组。如果未达到预期的成瘤率或由于肿瘤体积差异过大导致未能选出足够荷





瘤鼠入组（分组后若肿瘤体积 SD 值不超过平均值的 1/3 即为满足要求），则可与客户协商减少实验组别和/或减少每组动物数量，并相应减少收费。基于 SD 和平均值比值小于三分之一的入组规则仅适用于皮下肿瘤体积的测量，并不适用于任何其他测量，如原位或转移模型中的生物发光的测量。如果成瘤率与预期相差过大（达不到分组要求的 50%），或减少实验组别和/或减少每组动物数量无法满足客户项目需要，则药明康德肿瘤和免疫部将免费按照原实验方案为客户重复实验一次，但不承担超出该实验报价之外的任何额外赔偿。如果客户事先未委托药明康德肿瘤和免疫部开展模型建立实验而直接开展药效试验，则药明康德肿瘤和免疫部不保证成瘤率和肿瘤生长速率。

- 3) 鉴于体内模型具有众多变异因素，相同模型在不同实验室的生长和对药物的反应均可能存在不同，因此药明康德肿瘤和免疫部不保证体内模型的肿瘤生长速率与文献报道或客户内部数据一致，不保证体内模型对文献报道或客户内部数据中采用的对照药物的敏感性一致，仅对实验本身的质量负责。
- 4) 新研究、新方法的开发，例如通过药物诱导建立耐药模型：原则上由委托方确立实验方案并将对其负责。在确立实验方案的过程中，药明康德肿瘤和免疫部将与客户充分沟通，药明康德将积极调研并提供科学性的建议与协助。基于研究的性质，实验的验收应以实验过程为导向，不保证结果一定与预期或假设一致。双方应对合同所覆盖的研究内容与期限，超内容及超期限研究的额外收费标准进行明确定义。验收时应且仅应根据实际工作量及期限进行结算，其实验结果不作为影响验收的依据。

**情形 2:**

**如果该体内实验有药明康德肿瘤和免疫部内部数据作参考，且合同签订前药明康德与客户就相关内部数据进行过沟通：**

- 1) 药明康德肿瘤和免疫部保证实际开展实验的模型与合同中陈述的模型一致。如果客户存在疑义，处理方案参照情形 1 第 1) 款。
- 2) 药明康德肿瘤和免疫部保证正式体内实验过程中能够成功建立该肿瘤模型并有足够数量的荷瘤鼠能够入组。如果未达到预期的成瘤率或由于肿瘤体积差异过大未能选出足够数量的荷瘤鼠入组（分组后若肿瘤体积 SD 值不超过平均值的 1/3 即为满足要求），处理方案参照情形 1 第 2) 款。
- 3) 药明康德肿瘤和免疫部保证体内实验过程中对照药物的敏感性与之前分享给客户的内部数据基本相符，具体体现在相同对照药物（相同来源、货号/批号和药物性质）在相同实验条件下（相同剂量、给药方式、给药周期和溶媒）肿瘤生长抑制率（TGI）差异在 $\pm 30\%$ 之内。如果 TGI 差异超过 30%，则药明康德肿瘤和免疫部将免





费按照原实验方案为客户重复实验一次，但不承担超出该实验报价之外的任何额外赔偿。如果客户提供的对照药物与药明康德肿瘤和免疫部内部数据中的对照药物存在来源和货号/批号等差异，则药明康德肿瘤和免疫部对 TGI 一致性不予保证。

（注：以上关于对照药物 TGI 一致性（ $\pm 30\%$ ）的验收标准仅限于化疗药物和靶向药物在基于肿瘤细胞系异种移植瘤模型（CDX）和人源异种移植瘤模型（PDX）上的评测；对于肿瘤免疫（Immuno-Oncology）治疗药物的评测，相关验收标准依其所涉体内模型自身高变异度的生物学特性有所区别。例如：小鼠同源移植瘤模型

（syngeneic）的 TGI 验收标准应由双方根据具体模型情况另行商讨制定；PBMC 或 HSC 人源化小鼠移植瘤模型则应参考专门针对其另行制订的验收标准。）此外，上述 TGI 差异的标准（ $\pm 30\%$ ）仅适用于皮下肿瘤体积的测量，并不适用于任何其他测量，如原位或转移模型中的生物发光值的测量。

- 4) 鉴于体内肿瘤模型具有多变异因素，相同模型在不同实验室的生长和应答均可能存在不同：参照情形 1 第 3) 款。

#### 情形 3:

**如果在体内实验过程中发生 1) 动物体重下降，或 2) 动物死亡等现象，则视以下情况对项目进行验收：**

- 1) 双方认同体内实验由于众多不可控因素的影响，动物的体重下降及动物死亡等现象偶有发生。药明康德肿瘤和免疫部有义务及时向客户汇报实验动物的明显体重下降及动物的死亡，并在与客户协商的基础上采取措施避免进一步的损失（包括对体重明显下降的动物暂停给药，或使用营养胶等饮食补充措施）。但仍可能无法完全避免动物损失，包括动物体重过度下降（即个体体重下降水平超过个体实验起始体重的 20%）和动物死亡。在溶剂对照组的动物损失数量未超过整组动物数目 1/3 的前提下，一旦溶剂对照组的平均肿瘤体积达到 1,000 mm<sup>3</sup>，或开始给药后对实验动物的观察时间达到二至三周，则认为该实验达到目标，且将溶剂对照组中的动物损失定义为偶然的动物损失。偶然的动物损失不构成影响实验验收的依据。溶剂对照组以外其它处理组别中实验动物的体重及生存情况不构成影响实验验收的依据。
- 2) 部分皮下肿瘤模型由于肿瘤恶病质（如 MKN45, NCI-H2122, Hep3B, HepG2 等模型）或接种雌激素片的副作用（如 BT-474, MCF-7, MDA-MB-361 等模型）等因素，药明康德肿瘤和免疫部将对此类皮下肿瘤模型采取控制措施，但不保证其每一次体内实验完全达到情形 3 第 1) 款所规定之实验目标。如果该模型在药明康德肿瘤和免疫部有内部数据作为参考并发现以上所述之动物损失的风险，且合同签订前药明康德与客户就相关内部数据进行过沟通，则认为在客户对动物损失风险知情且坚持进行实验的前提下，该实验中由模型特性引起的动物损失不构成影响实验验收



的依据。如果该模型在药明康德肿瘤和免疫部无内部数据作为参考，属于药明康德首次开展的模型，则该实验中与模型特性相关的动物损失不构成影响实验验收的依据。

- 3) 在该模型在药明康德肿瘤和免疫部有内部数据作为参考，但未曾发现由模型引起的动物损失之风险的前提下，如果预料之外的动物损失致使实验未能达到情形 3 第 1) 款所规定之实验目标，则药明康德肿瘤和免疫部将与客户进行沟通，共同寻找动物损失的原因。药明康德肿瘤和免疫部有义务尽可能地利用现有资源对动物损失的原因进行验证（例如：对意外死亡的动物进行简单的解剖与尸检；利用分组剩余动物或同批次额外动物，验证动物对该批次溶剂的耐受性，等）。如药明康德与客户双方已尽沟通并共同寻找原因的义务，则视以下情节对该项目进行验收：a) 如实验证实溶剂（如 Labrasol）可导致动物体重下降或动物死亡，或为客户所建议的非药明康德常用的溶剂，则该实验中的动物损失不构成影响实验验收的依据。B) 如证实动物损失由实验操作失误或由动物质量问题引起，药明康德肿瘤和免疫部将免费按照原实验方案为客户重复实验一次，但不承担超出该实验报价之外的任何额外赔偿。C) 如未确定原因或原因为其他，视具体情况而定。必要时，药明康德肿瘤和免疫部将在自身的责任范围内对该项目提供合理的折扣，但不承担超出该实验报价之外的任何额外赔偿。D) 报价单中药效相关费用为本项目下药效实验成功的一次性打包报价。1) 如果因现有技术水平和条件下难以克服的困难，导致实验失败或部分失败，甲方按工作完成度（百分比）付款，但是甲方在本项目下承担的所有实验相关的总费用（包含人工费用和试剂耗材费用）不得超过报价单中约定的药效实验相关费用的一半。一方发现技术风险存在并有可能致使研究开发失败或部分失败的情形时，应当在 15 日内通知其他合作方并采取适当的措施减少损失。逾期未通知并未采取适当措施而致使损失扩大的，应当就扩大的损失承担赔偿责任。2) 如果单纯由于乙方自身原因导致药效实验失败，费用由乙方承担。
- 4) 原位肿瘤模型等以动物生存为终点的体内实验中，与模型特性相关的动物损失不构成影响实验验收的依据。

情形 4:

如果在体内实验过程中发生 1) 配药、给药错误，或 2) 测量记录错误且无法追溯纠正，或 3) 其它重大操作失误，药明康德肿瘤和免疫部将免费按照原实验方案为客户重复实验一次，但不承担超出该实验报价之外的任何额外赔偿。

情形 5:

如果体内实验涉及多部门合作（如基于 LC/MS 或其它生物分析的体内 PD 实验）：对于





存在疑问的结果，各部门应进行充分且透明的讨论，以排查因素，明确责任。对于已明确属于药明康德肿瘤和免疫部的重大实验失误或其它本标准中规定的责任，将免费按照原实验方案对属于药明康德肿瘤和免疫部的内容为客户重复实验一次，但不承担超出该实验药明康德肿瘤和免疫部报价之外的任何额外赔偿。对于已明确责任属于其它部门或未明确责任的情况，药明康德肿瘤和免疫部不提供免费重复实验或其它赔偿。

情形 6:

1. 如果在实验开展过程中已发现药明康德肿瘤和免疫部实验操作和过程有误，但客户要求继续开展实验的，客户应付对应款。

附件 2

## 待测物在 MB49 细胞的皮下移植瘤模型中的药效研究

实验目的：评价受试药在 MB49 细胞的皮下移植瘤模型中的药效研究。

### 实验设计

- **细胞培养：**MB49 细胞体外单层培养，培养条件为 DMEM 培养基中加 10%胎牛血清，1%Anti-anti (Antibiotic-Antimycotic)，37° C 5% CO<sub>2</sub> 孵箱培养。一周两次用胰酶-EDTA 进行常规消化处理传代。当细胞饱和度和为 80%-90%，数量到达要求时，收取细胞，计数，接种。
- **动物：**C57BL6，雌性，6-8 周龄，体重 18-22 克。共需 460 只（入组 250 只）。由维通利华或其他有资质的供应商提供。
- **肿瘤接种：**将 1 million 的 MB49 细胞皮下接种于每只小鼠的右后背，肿瘤平均体积达到约 100-200 mm<sup>3</sup> 时开始分组给药。实验分组和给药方案见下表。
- **动物实验分组和给药方案：**

#### 1. 药效检测

Group	Treatment	Dose (mg/kg)	Dosing Route	Number of mice
1	vehicle			5
2	test article 1			5
3	test article 2			5





CONFIDENTIALVER.1.0

4	test article 3	5
5	test article 4	5
6	test article 5	5
7	test article 6	5
8	test article 7	5
9	test article 8	5
10	test article 9	5
11	test article 10	5
12	test article 11	5
13	test article 12	5
14	test article 13	5
15	test article 14	5
16	test article 15	5
17	test article 16	5
18	test article 17	5
19	test article 18	5
20	test article 19	5
21	test article 20	5
22	test article 21	5
23	test article 22	5
24	test article 23	5
25	test article 24	5
26	test article 25	5
27	test article 26	5
28	test article 27	5
29	test article 28	5
30	test article 29	5
31	test article 30	5
32	test article 31	5
33	test article 32	5
34	test article 33	5
35	test article 34	5
36	test article 35	5
37	test article 36	5
38	test article 37	5
39	test article 38	5
40	test article 39	5
41	test article 40	5
42	test article 41	5
43	test article 42	5
44	test article 43	5
45	test article 44	5
46	test article 45	5
47	test article 46	5
48	test article 47	5



CONFIDENTIALVER.1.0

49	positive control		5*2
----	------------------	--	-----

注:

1. N: 每组小鼠数目
2. 给药容积: 根据小鼠体重 10  $\mu$ l/g 或者按照其他标准。

**动物饲养:** 动物到达后在实验环境饲养 3—7 天后方能开始实验。动物在 SPF 级动物房以 IVC (独立送风系统) 笼具饲养 (每笼 4 只)。所有笼具、垫料及饮水在使用前均需灭菌。所有实验人员在动物房操作时应穿着防护服和乳胶手套。每笼动物信息卡应注明笼内动物数目, 性别, 品系, 接收日期, 给药方案, 实验编号, 组别以及实验开始日期。笼具、饲料及饮水每周更换两次。饲养环境及光照情况如下:

- ✓ 温度: 20~26 °C
- ✓ 湿度: 40~70%
- ✓ 光照周期: 12 小时光照, 12 小时无光照

- **饲料成分:** 饲料符合实验动物食物鉴定标准。污染物最高含量在可控范围内并由生产厂家负责例检。饮水采用高压灭菌的饮用水。
- **动物分组:** 给药前称重动物, 测量瘤体积。根据瘤体积随机分组 (随机区组设计)。
- **观察:** 本实验方案的拟定及任何修改将在上海药明康德实验动物伦理委员会 (IACUC) 进行评估核准后方可实行。实验动物的使用及福利将遵照国际实验动物评估和认可委员会 (AAALAC) 的规则执行。每天监测动物的健康状况及死亡情况, 例行检查包括观察肿瘤生长和药物治疗对动物日常行为表现的影响如行为活动, 摄食摄水量, 体重变化, 外观体征或其它不正常情况。基于各组动物数量记录组内动物死亡数和副作用。
- **实验指标:** 实验指标是考察肿瘤生长是否被抑制、延缓或治愈。开始给药后每两天用游标卡尺测量肿瘤直径及测量体重。肿瘤体积的计算公式为:  $V = 0.5a \times b^2$ ,  $a$  和  $b$  分别表示肿瘤的长径和短径。

化合物的抑瘤疗效用 TGI(%) 或相对肿瘤增殖率 T/C(%) 评价。TGI(%), 反映肿瘤生长抑制率。TGI(%) 的计算:  $TGI(\%) = [1 - (\text{某处理组给药结束时平均瘤体积} - \text{该处理组开始给药时平均瘤体积}) / (\text{溶剂对照组治疗结束时平均瘤体积} - \text{溶剂对照组开始治疗时平均瘤体积})] \times 100\%$ 。

相对肿瘤增殖率 T/C (%) : 计算公式如下:  $T/C \% = T_{RTV} / C_{RTV} \times 100 \%$  ( $T_{RTV}$ : 治疗组 RTV;  $C_{RTV}$ : 阴性对照组 RTV)。根据肿瘤测量的结果计算出相对肿瘤体积 (relative tumor volume, RTV), 计算公式为  $RTV = V_t$



$V_t/V_0$ ，其中  $V_0$  是分组给药时（即  $d_0$ ）测量所得平均肿瘤体积， $V_t$  为某一次测量时的平均肿瘤体积， $T_{RTV}$  与  $C_{RTV}$  取同一天数据。

在实验结束后将检测肿瘤重量，并计算  $T/C_{weight}$  百分比， $T_{weight}$  和  $C_{weight}$  分别表示给药组和溶媒对照组的瘤重。

- **实验终止：**若动物健康状况持续恶化，或瘤体积超过  $2,000\text{ mm}^3$ ，或有严重疾病，或疼痛，须处以安乐死。有以下情况者，通知兽医并处以安乐死（处死前先书面通知甲方并等甲方回复确认）：

- ✓ 明显消瘦，体重降低大于 20%；
- ✓ 不能自由取食和饮水；
- ✓ 瘤体积达到  $2,000\text{ mm}^3$ ，处以安乐死。
- ✓ 动物出现以下临床表现且持续恶化：
  - 立毛
  - 弓背
  - 耳、鼻、眼或足色发白
  - 呼吸仓促
  - 抽搐
  - 连续腹泻
  - 脱水
  - 行动迟缓
  - 发声

- **数据分析：**T 检验用于两组间比较。三组或多组间比较用 one-way ANOVA。如果 F 值有显著性差异，应在 ANOVA 分析之后再行多重比较。用 SPSS 17.0 进行所有数据分析。 $p < 0.05$  认为有显著性差异。

**待测及阳性化合物**

Test Articles	Name	Lot No.	Con.(mg/mL)	Purity	Total mg	Store at

**药物配制**

配制药物流率：      每天              每周              其他 现配现用

给药体积：

    根据动物体重调整给药体积 (给药体积 =  $10\text{ }\mu\text{L/g}$ )

    固定体积 ( $125\text{ }\mu\text{L/只动物}$ )

配制药物流详细方案：





CONFIDENTIALVER.1.0

测试物	包装	配制方法	浓度 (mg/mL)	储存 条件
溶媒 (Vehicle)	--		--	

注：在给动物给药前需要轻轻将药物充分混匀。

**样品采集 (TBD)**肿瘤组织采集：  是 否肿瘤重量：  是否肿瘤照片：  是否保存方法： 速冻      OCT       福尔马林      其他**实验结束后器官组织采集：**

不采集      或

肾上腺	主动脉	骨髓	脑
盲肠	结肠	十二指肠	食管
眼	股骨	胆囊	心脏
回肠	注射部位	空肠	肾
肝脏	肺	淋巴结	乳腺
卵巢	胰腺	垂体	前列腺
唾液腺	骨骼肌	腹部皮肤	颈部脊髓
脊髓	脾	胃	睾丸
胸腺	甲状腺	气管	膀胱
子宫	阴道	其他 _____	

保存方法： 速冻      OCT 包埋      福尔马林      其他

取血用于药动/药效分析： 是 否

抗凝剂： 无 (血清)      EDTA      肝素钠      其他 \_\_\_\_\_



CONFIDENTIALVER.1.0

保存： 冷冻(-80°C) 常温 其他 \_\_\_\_\_

血样将一直置于冰上。

---

### 其他服务

---

组织学：制备石蜡包埋切片 \_\_\_\_\_

H&E 染色 \_\_\_\_\_

免疫组化 \_\_\_\_\_

TUNEL 检测: \_\_\_\_\_

BrdU 标记检测: \_\_\_\_\_

Western blotting: \_\_\_\_\_

其他 \_\_\_\_\_



