



石家庄以岭药业股份有限公司  
非公开发行股票申请文件  
二次反馈意见回复

保荐机构（主承销商）



（北京市朝阳区建国门外大街1号国贸大厦2座27层及28层）

二〇一六年九月

**中国证券监督管理委员会：**

贵会于 2016 年 8 月 25 日签发的《中国证监会行政许可项目审查二次反馈意见通知书》（160617 号）（简称“《二次反馈意见》”）收悉。石家庄以岭药业股份有限公司（简称“以岭药业”、“公司”、“本公司”、“申请人”、“发行人”）与保荐机构中国国际金融股份有限公司（简称“保荐机构”或“中金公司”）、发行人审计机构中勤万信会计师事务所（特殊普通合伙）（简称“审计机构”或“中勤万信”）等相关各方，根据《二次反馈意见》要求对所列问题进行了逐项落实、核查，具体回复如下（除另有说明外，本回复中各项词语和简称与中国国际金融股份有限公司《关于石家庄以岭药业股份有限公司非公开发行 A 股股票之尽职调查报告》中各项词语和简称的含义相同）：

本回复中的字体代表以下含义：

<b>黑体</b>	<b>二次反馈意见所列问题</b>
宋体	对二次反馈意见所列问题的回复

# 目 录

重点问题.....	4
问题 1.....	4
问题 2.....	24
问题 3.....	30

## 重点问题

### 问题 1

申请人本次拟以募集资金 80,000 万元人民币建设化学制剂国际化产业项目。本项目计划通过研发、生产自主产品及贴牌生产的方式，向美国、欧盟等海外市场销售化学仿制药。

(1) 说明上述项目与公司现有业务之间的关系：①如本次募投项目涉及现有业务的延伸，请结合现有业务经营现状、行业环境、同行业可比公司的情况说明本次募投项目实施的战略考虑，说明其必要性、合理性。②如本次募投项目涉及开展新业务，请说明开展新业务的考虑及其具体商业模式、盈利模式，是否具备开展相关业务所必要的人员、技术和资源储备；③针对上述事项，相关风险是否揭示充分并履行了相应的信息披露义务；本次募投项目是否经过充分地分析论证，有关效益预测（如有）是否充分考虑有关风险，是否足够谨慎。请保荐机构针对上述事项进行核查并发表明确意见。

(2) 根据申报材料，该项目将由公司的全资子公司以岭万洲国际制药有限公司（以下简称“以岭万洲国际”）承办建设，而以岭万洲国际尚需取得向欧洲和美国市场销售仿制药的资质。请申请人说明该资质申请进展及预计完成时间，是否会对募投项目效益实现造成不利影响。请保荐机构及申请人律师发表意见。

回复：

### 一、化学制剂国际化产业项目与公司现有业务之间的关系

#### （一）化学制剂国际化产业项目是公司现有业务的延伸

##### 1、仿制药市场的行业环境

###### （1）全球仿制药行业发展概况

仿制药是指与原研药在剂量、安全性和效力、质量、作用以及适应症上相同的一种仿制品。仿制药起源于美国，根据 TheWaxman-Hatch 法案，仿制药企业只需向美国 FDA 证明自己的产品与原药生物活性相当即可仿制，仿制药概念由此出现，后被欧洲、日本等采用。仿制药能够降低医疗支出，提高药品普及率，提升医疗服务水平等重要经济和社会效益。

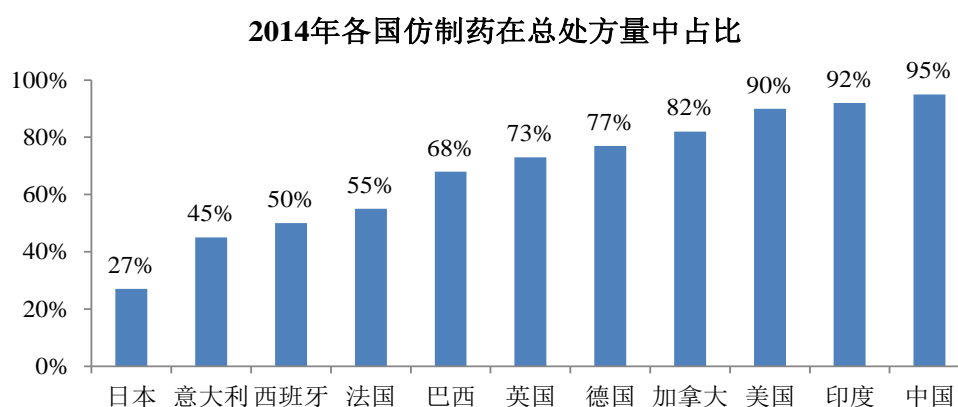
近年来全球发达国家普遍面临医保支付压力不断增加的问题，对于质优价廉的仿制药需求增长明显。而全球重磅创新药专利悬崖期的到来则为大量仿制药的上市提供了契机。根据 TrendForce 统计，2015 年全球仿制药市场规模达到 2,933 亿美元，预计 2016 年可达 3,149 亿美元，2019 年可达约 4,099 亿美元，2015 年至 2019 年复合增长率达到 8.7%。



资料来源：TrendForce

从仿制药的生产来看，美国拥有全球最大规模的仿制药工业。根据 IMS Health 预计，2015 年美国仿制药市场将占全球仿制药市场的 31%。

从仿制药的消费来看，各国仿制药在总处方量中的使用数量占比不一。其中，美国，印度和中国的仿制药使用量超过总处方量的 90%，欧盟主要国家仿制药使用量占比也超过 50%。



数据来源：天拓咨询

从仿制药的价格来看，尽管使用仿制药是降低医药支出的良方，但仿制药也面临着价格上涨压力，主要原因包括<sup>1</sup>：

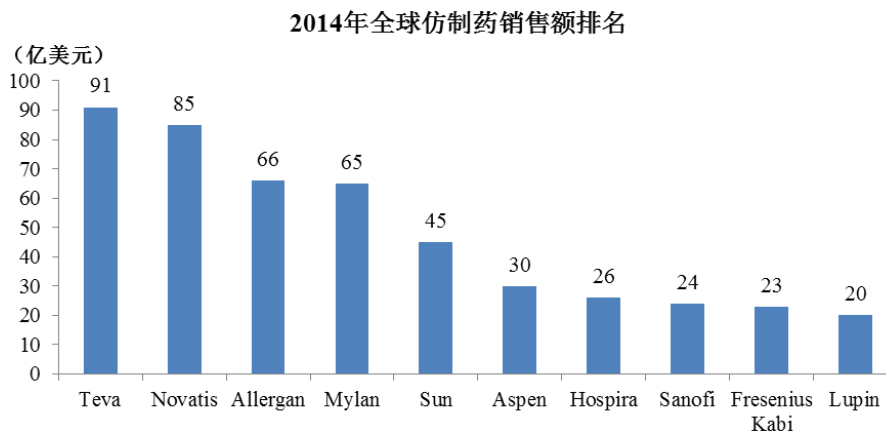
①法规监管加强和质量标准的提高：随着美国 FDA 对药品审查的力度日益加强，仿制药厂商需要对质量系统做更多的投入。

②仿制药厂商：随着客户购买力的增加，仿制药厂商有增加产品附加值的动力。

③上市新药的减少：仿制药厂商通过上市新药、并购活动以及提高价格获取商业利润；由于近年来上市新药的减少，现有产品组合必将承受更多涨价的压力。

### （2）行业竞争格局

从全球市场来看，仿制药行业市场集中度较高。根据 FiercePharma 数据统计，2014 年全球前 20 名仿制药企业销售额占全球仿制药市场规模的 80% 以上，大型仿制药企业如梯瓦（Teva）、诺华（Novartis）等市场份额超过 10%，形成一个多寡头竞争的市场。



### （3）进入壁垒

仿制药的进入壁垒在不同地区和细分行业有所差异。全球各国对仿制药的准入要求不同，通常在仿制药利润率较高的欧美市场监管标准也较高，包括获得监管部门的生产线认证和产品认证等，为仿制药企业带来一定的进入壁垒。

此外，复杂或难以合成的仿制药品拥有较高的进入壁垒，例如注射剂、鼻喷剂、眼药、贴剂和膜剂等，这些仿制药一般能够保持有竞争力的定价、较高的利润率，以及更长的产品生命周期，但同时也面临较高的技术要求和原料药获取难度，为仿制药带来一定的技术壁垒和原料药壁垒。

<sup>1</sup> IMS Health

#### （4）影响行业发展的因素

##### ①人口老龄化刺激药品需求

根据美国人口普查局报告显示,2015 年全球有 6.17 亿人口年龄在 65 岁以上,占全球总人口数的 8.5%。2050 年,全球预计将有 16 亿老年人,复合增长率达到 20.99%。老年人口为医药产品的主要消费者,人口增长无疑将促进仿制药的使用。此外,消费者、医生及药剂师对仿制药接受度持续提高,也给仿制药市场带来了积极的影响。

##### ②专利到期原研药数量增加

原研药专利陆续到期将推动仿制药的增长。根据前瞻产业研究院数据统计,2014 年,全球医药企业因原研药专利过期损失超过 340 亿美元。根据美国 FDA 预计,这一数字在 2015 年将达到 600- 700 亿美元。随着到期专利的增多,仿制药在替代原研药的过程中将获益匪浅,特别是在高壁垒、高利润及更长生命周期的产品领域,仿制药也将迎来更多的增长机会。

##### ③医疗支出成本控制

仿制药市场增长的主要驱动因素是政府及医疗领域的利益相关者通过鼓励消费者使用仿制药而减缓医疗支出的增长。以美国为例,根据 IMS Health 的数据,2014 年仿制药的使用为美国政府节省 2,540 亿美元,2005 至 2014 年共节省 1.68 万亿美元。此外,日本政府积极核准仿制药上市,计划到 2020 年仿制药用量市场份额达 80%,; 法国推行医疗支出成本控管计划,拟透过降低药价与增加仿制药的使用,在 2017 年达到仿制药占药品总支出 25%的目标。仿制药作为原研药的廉价替代品将成为政府部门管控医疗支出,降低财政压力的重要手段,对仿制药市场的发展产生极大的推动作用。

#### （5）影响仿制药企业盈利能力的主要因素

##### ①仿制药品上市时间

仿制药上市时间是影响药企盈利能力的重要因素。首仿药通常能以原研药价格的 70%-80%上市,而后续进入的仿制药物上市价格通常为原研药的 30%-50%。随着进入者增多,一些仿制药价格跌至原研药价格的 10%以下。

##### ②仿制药品种的选择

仿制药企业有选择地实施仿制战略是提高盈利能力的重要方式。通常来说，发病率较高的重点治疗领域对仿制药物需求旺盛，如肿瘤和心脑血管疾病的仿制药市场潜力巨大。此外，由于“重磅炸弹药物”（通常指年销售额超过 10 亿美元的 药物）的治疗效果较好，市场环境相对成熟，品牌附加值较高，仿制“重磅炸弹药物”的利润率较高。

### ③仿制药企的成本控制

仿制药企业的成本包括制造成本、建厂成本、人力成本、环保成本、研发成本、管理成本、营销成本等。由于仿制药没有专利保护，药企的议价能力较弱，成本控制是影响仿制药企业盈利能力的重要因素。中国和印度的药品成本优势是跨国公司向中国和印度进行产业转移的重要因素。

## 2、公司现有业务的经营状况良好

### （1）公司对国际制剂业务的布局情况

公司在国际制剂方面已进行了多年的投资，化学制剂国际化产业项目是公司现有业务的延伸。

早在 2008 年 3 月，公司化学药制剂车间取得中国国内 GMP 认证，具备了化学制剂的生产条件；2009 年 4 月，通过新西兰 GMP 认证，是国内的化学制剂行业较早取得国际 GMP 认证的企业之一。2010 年 2 月，公司化学药制剂车间已取得英国药监机构“药品和健康产品管理局”（Medicines and Healthcare Products Regulatory Agency, MHRA）的认证，是国内制剂工厂最早通过欧美认证的企业之一，为打开欧洲市场奠定了良好基础，其后，公司又于 2011 年 4 月、2012 年 3 月、2015 年 2 月连续三次通过 MHRA 复审。2013 年 12 月，公司化学制剂车间通过美国 FDA 现场检查，成为公司化学制剂国际接轨的重要里程碑。

此外，公司于 2010 年获得了中国医药企业管理协会和中国医药保健品进出口商会联合发布的“中国医药企业制剂国际化先导企业”称号。

在 2012 年度经营计划中，公司将“加大一类新药研发力度，开发化学药新制剂品种”作为公司长期发展的战略之一。

2013 年度，公司的国际制剂业务已建立了以欧美专家为基础的管理团队，在英国和美国分别设立了子公司，并拟将在海外建立营销团队，逐步实现三个国际化目标，即产品国际化、营销国际化、资本国际化。2013 年度，公司国际制剂



订单有较大幅度增加，为进入国际市场奠定了基础。同时，公司开始使用自有资金建设面向欧美市场的化药国际制剂车间。

公司在 2014 年正式提出国际制剂“转移加工—国际注册—专利新药”的“三步走”发展战略，即“由化药的国际制剂业务起步，从海外加工到非专利药注册，再到专利药的国际化市场销售”。

截至 2015 年末，公司已在北京、石家庄建立了普通口服固体制剂、非细胞毒性口服固体制剂和性激素口服固体制剂两个研发生产基地，建立了激素类、抗肿瘤药物、控缓释剂的研发平台，掌握了多项控缓释技术，完成了数十个技术转移项目和专利药、非专利药的国际注册。生产车间由国际化生物工程设计公司按照欧盟 GMP 和美国 FDA 标准进行概念设计和车间布局，多次通过美国、英国、加拿大、澳大利亚、新西兰等国家的 GMP 认证，成为我国同时通过欧美 GMP 认证的企业之一，产品已出口至英国、加拿大、新西兰、德国等多个国家和地区，是目前国内向欧美规范市场出口制剂最多的企业之一。

## (2) 公司仿制药产品销售情况

报告期内，发行人仿制药产品销售情况如下表：

项目	2016 年 1-6 月		2015 年度		2014 年度		2013 年度	
	金额 (万元)	占收入 的比例 (%)	金额 (万元)	占收入 的比例 (%)	金额 (万元)	占收入 的比例 (%)	金额 (万元)	占收入 的比例 (%)
仿制药收入	4,048.44	100.00	11,652.42	100.00	8,358.87	100.00	3,917.24	100.00
仿制药成本	3,581.61	88.47	10,082.83	86.53	8,083.72	96.71	4,358.67	111.27
仿制药毛利	466.82	11.53	1,569.59	13.47	275.15	3.29	-441.43	-11.27

报告期内，公司仿制药产品收入保持快速增长，毛利率逐步提升。

## (3) 公司仿制药产品研发情况

截至目前，公司已有 22 个仿制药品种正在研发过程中，均为公司自研产品。其中，已有 5 个产品已报送美国 FDA 审查，预计将在 2017 年第四季度取得生产许可；另外 17 个产品正在研发过程中，预计 2017 年末之前陆续全部报送美国 FDA 审查。具体情况如下表：

一、已报送美国 FDA 的产品			
序号	产品名称	实际报送 美国 FDA 时间	目前研发进度
1	ANDA#1 (1 种规格)	2014 年 6 月	已提交美国 FDA 审查
2	ANDA#2 (1 种规格)	2015 年 6 月	已提交美国 FDA 审查
3	ANDA#3 (1 种规格)	2015 年 9 月	已提交美国 FDA 审查
4	ANDA#4 (3 种规格)	2016 年 6 月	已提交美国 FDA 审查
5	ANDA#5 (2 种规格)	2016 年 6 月	已提交美国 FDA 审查
二、计划报送美国 FDA 的产品			
序号	产品名称	预计报送 美国 FDA 时间	目前研发进度
6	ANDA#6 (2 种规格)	2016 年 12 月	正式生物等效性 (BioEquivalency, 以下简称 BE) 检验合格, 正准备注册文件
7	ANDA#7 (1 种规格)	2016 年 12 月	完成三批验证批产品生产, 正在申请正式 BE 检验批文
8	ANDA#8 (2 种规格)	2017 年 1 月	进行预 BE 试验
9	ANDA#9 (2 种规格)	2017 年 2 月	完成验证批生产, 正在申请正式 BE 批文
10	ANDA#10 (3 种规格)	2017 年 4 月	进行预 BE 试验
11	ANDA#11 (3 种规格)	2017 年 5 月	进行产品中试
12	ANDA#12 (5 种规格)	2017 年 6 月	进行预 BE 试验
13	ANDA#13 (4 种规格)	2017 年 7 月	进行产品中试
14	ANDA#14 (6 种规格)	2017 年 7 月	申请预 BE 批文
15	ANDA#15 (4 种规格)	2017 年 8 月	进行产品中试
16	ANDA#16 (5 种规格)	2017 年 9 月	进行产品小试稳定性研究
17	ANDA#17 (1 种规格)	2017 年 9 月	进行生产放大试验
18	ANDA#18 (2 种规格)	2017 年 9 月	申请预 BE 批文
19	ANDA#19 (1 种规格)	2017 年 9 月	进行产品中试
20	ANDA#20 (3 种规格)	2017 年 12 月	进行产品小试转移
21	ANDA#21 (2 种规格)	2017 年 12 月	进行产品小试转移
22	ANDA#22 (3 种规格)	2017 年 12 月	进行处方研发

### 3、行业可比上市公司情况

以仿制药出口为主营业务的上市公司较少, 其中海药业 (600521.SH) 和恒瑞医药 (600276.SH)。根据海药业《2015 年年度报告》, 海药业主要从事

特色原料药、多剂型的制剂、生物药、创新药的研发、生产和销售，国外仿制药业务是华海药业的主要业务之一；根据恒瑞医药《2015年年度报告》，恒瑞医药主营业务涉及药品研发、生产和销售，主要产品涵盖抗肿瘤药、手术麻醉类用药、特色输液、造影剂、心血管药等众多领域，2015年度，以环磷酰胺为代表的出口制剂产品，在国外规范市场销售取得了较大突破，推动了恒瑞医药的营业收入和利润增长。

(1) 财务数据比较的总体情况

化学制剂国际化产业项目在计算期第8年全面达产后，其利润表主要指标与华海药业、恒瑞制药的对比情况如下表：

项目	华海药业		恒瑞医药		化学制剂国际化产业项目	
	金额 (万元)	占营业收入比例	金额 (万元)	占营业收入比例	金额 (万元)	占营业收入比例
营业收入	350,036.21	100.00%	931,596.02	100.00%	258,674.00	100.00%
毛利	172,287.22	49.22%	794,428.97	85.28%	147,904.00	57.18%
营业利润	49,309.95	14.09%	255,887.05	27.47%	81,167.00	31.38%
归属于母公司所有者的净利润	44,247.24	12.64%	217,157.15	23.31%	60,875.00	23.53%

注：华海药业、恒瑞医药相关数据摘自2015年度财务报告；化学制剂国际化产业项目相关数据为全面达产后的财务数据（计算期第8年）。

从上表可以看出，化学制剂国际化产业项目全面达产后，其收入规模、毛利金额、毛利率低于恒瑞制药2015年度的收入规模、毛利金额、毛利率，与华海药业2015年度的上述财务指标相近。

(2) 出口业务财务数据的比较

由于化学制剂国际化产业项目的产品主要向欧美国家出口，其财务指标与华海药业、恒瑞制药出口业务的对比情况如下表：

项目	华海药业		恒瑞医药		化学制剂国际化产业项目	
	金额 (万元)	占营业收入比例	金额 (万元)	占营业收入比例	金额 (万元)	占营业收入比例
营业收入	242,938.98	100.00%	35,557.72	100.00%	258,674.00	100.00%
营业成本	147,021.35	60.52%	4,475.18	12.59%	110,770.00	42.82%

毛利	95,917.63	39.48%	31,082.54	87.41%	147,904.00	57.18%
----	-----------	--------	-----------	--------	------------	--------

注：华海药业、恒瑞医药相关数据摘自 2015 年度财务报告；化学制剂国际化产业项目相关数据为全面达产后的财务数据（计算期第 8 年）。

从上表可以看出，化学制剂国际化产业项目毛利率高于华海药业出口业务毛利率，低于恒瑞医药出口业务毛利率，与两家上市公司毛利率的平均均值（63.45%）相当。

#### 4、项目的实施符合公司长期战略规划

医药工业主要包括化学药、生物药、中药等几个主要子行业。近年来，虽然生物药市场份额增长较快，中药在欧美规范市场上的认可度有所提高，但在目前的全球药品市场格局下，化学药仍然占据着医药工业的主导地位。为与国际接轨，保持公司未来长远发展，将公司业务进一步做大做强，公司较早地在化学药业务上进行了战略布局。

2012 年，基于市场需求、行业状况和企业自身发展需求，公司制定了“加大一类新药研发力度，开发化学药新制剂品种”的化学药长期发展战略，将化学药与专利中药、健康产业一起列为公司三大业务板块之一。

公司在 2014 年正式提出国际制剂“转移加工—国际注册—专利新药”的“三步走”发展战略，具体如下：

第一步：为欧美企业提供合同加工服务，建立符合欧美市场规范的生产体系。通过多年的运营，公司已建设了符合欧美规范的设备设施、软件体系，并熟悉了欧美市场的供应链规则、药监法规等。目前，公司已经多次通过欧洲 GMP 认证和美国 FDA 的现场检查；完成了 20 多个产品出口生产技术转移，年产量 20 多亿片，是中国出口欧美制剂最多的厂家之一；建立了高、中、基层管理团队，积累了丰富的生产和质量管理经验，为自有产品的投入打下良好基础。

第二步：研发自有知识产权的仿制药产品，利用公司已经成熟的生产平台进行生产，进而打开国际市场销售。目前，公司已经在目标市场建立了自营销售团队，将以美国市场为突破口，研发申报自有药品批文的 ANDA 产品。另外，在美国上市的 ANDA 产品，符合一定条件的也可以同时在中国注册，实现“一项投入，两个市场”的目的。

第三步：研发上市自主知识产权专利新药，利用已经成熟的研发、生产和销售平台，全力开拓国际市场，实现跨越式发展。专利新药研发是公司化学药板块发展战略的中远期目标。

公司预计，未来几年随着公司 ANDA 产品的逐步申报和批准、新的贴牌加工产品的转移、新市场的开发，公司现有的化学药产能将难以满足业务需求。本项目实施后，有效地扩张了产能，有利于满足公司战略布局和业务发展的需要。

## 5、本项目实施的必要性、合理性

综上所述，公司已对化学制剂国际化产业项目进行了较为充分的可行性研究，相关论证考虑了行业市场环境、现有技术和现有业务经营情况、同行业可比公司情况等因素；本项目的实施有利于增强公司的长远发展，符合公司的长期战略发展规划，具有必要性和合理性。

### （二）关于化学制剂国际化产业项目的风险披露

对于化学制剂国际化产业项目的相关风险，发行人已在《2015 年非公开发行 A 股股票预案（二次修订稿）》中披露如下：

#### “（1）市场竞争风险

公司开发的产品在成本和技术成熟度上具有一定的优势。原料的国产化、原料的供货稳定性以及大规模配套产能是公司生产成本维持在较低水平的重要因素。但随着同行业企业生产技术升级和产品性能的提高，公司将可能在产品质量、性价比等方面的优势将不再明显；另外，其他生产厂商也可能进入相关产品市场，对具体药品原有的竞争格局造成较大冲击。若产品竞争激烈程度超出预期，则公司的产品消费市场、产品价格、产品销量将可能受到冲击，对公司的利润造成一定的负面影响。

#### （2）技术研发风险

化学制剂国际化产业项目中的部分产品为销往美国的仿制药，该类药品在美国市场上市销售前，需要取得美国 FDA 的批准。目前，公司已有多个仿制药产品已提交美国 FDA 审查，另有一批仿制药产品尚在研发过程中。

虽然从过往经验来看，仿制药产品在美国 FDA 审批过程中不被批准的情况较为少见，且公司已结合行业发展趋势、现有技术储备等因素，在公司的仿制药研发的品种布局、后续产品梯队等方面已经过了慎重、充分的可行性研究论证，

但公司的仿制药研发过程仍然存在一定风险。如果行业实际发展状况脱离公司预期，或者公司技术研发遭遇技术瓶颈甚至失败、产品性能不及预期，将对本次募投项目实施、公司竞争力提升、募投效益的实现带来不利影响。

### （3）价格和汇率波动风险

化学制剂国际化产业项目建成后，向国外销售药品的价格受到多方面因素的影响，如原材料成本的变动、上下游和同行业企业竞争格局的变化、行业生产技术的提升、行业产能的变化、替代性药品的出现等，都会引起公司产品销售价格的变动，从而导致公司面临产品价格波动的风险。

化学制剂国际化产业项目的产品主要销往美国和欧洲，项目投产后，公司的产品外销规模将进一步扩大。近年来，受到内外部政治经济环境的影响，人民币对美元、欧元、英镑等主要货币的波动幅度较大，从而导致公司面临较大的汇率波动风险。

### （4）人才流失风险

人力资源是公司未来发展的核心资源之一，公司的快速发展也得益于企业对于研发、生产、销售、管理等各方面人才培养和引进。公司通过加强企业文化建设、完善用人机制等多种措施，保证人才队伍的长期稳定。但随着行业的快速发展和市场竞争的加剧，人才的竞争和人才流动性加大，如果公司不能吸引、留住或培养出公司发展所需的优秀人才，或者发生核心业务人员流失，公司将面临人才流失的风险。

### （5）管理风险

公司通过多年的持续发展，已建立了较稳定的经营管理体系和内控制度。化学制剂国际化产业项目建成后，公司资产规模及经营规模将逐步扩大，组织结构和管理体系可能趋于复杂化，公司的经营决策、风险控制的难度增加，对公司管理团队的管理水平及驾驭经营风险的能力带来一定程度的挑战，对公司的内部控制、运营组织、营销服务等各方面都提出了更高的要求。若公司的技术管理、营销管理、质量控制等能力不能适应公司规模迅速扩张的要求，人才培养、组织模式和管理制度不能进一步健全和完善，将会导致相应的管理风险。

### （6）资金风险

化学制剂国际化产业项目规模较大，项目建设期较长，项目达产及实现预期效益也需要一定的时间周期，短期内经营活动产生的现金流入较少。若募集资金不能及时到位或发生其他不确定性情况，公司将使用自有资金或通过银行融资等渠道解决项目资金需求，另一方面公司为保障项目顺利实施和后续的产品研发，需要进行持续性资金投入，对于公司的资金安排提出了更高的要求。

若本次募集资金不能足额募集，或项目实施过程中实际投资规模超过计划金额，公司将使用自有资金或通过银行融资等渠道解决项目资金所需，将给公司带来较大的资金压力，可能在一定程度上影响项目的正常实施；同时，公司可能因银行借款导致财务费用增加，从而给公司业绩带来不利影响。

### （7）募投效益实现的风险

本次募投项目的可行性分析是基于当前市场环境及发展趋势等因素做出的，投资项目虽然经过了慎重、充分的可行性研究论证，但仍存在因市场环境发生较大变化、项目实施过程中发生不可预见因素等导致项目延期或无法实施，或者导致投资项目不能实现预期收益的可能性。”

## （三）化学制剂国际化产业项目的效益预测及其谨慎性

### 1、效益预测情况

化学制剂国际化产业项目的仿制药产品主要销往美国和欧洲，其中销往美国的产品为自研产品，项目完全达产后，相关产品的预测收入占该项目营业收入的比重为 63.10%；销往欧洲的产品为贴牌加工产品，项目完全达产后，相关产品的预测收入占该项目营业收入的比重为 36.90%。

该项目计算期为 15 年，设计投产期为 5 年，其中第 1-2 年为建设期，第 3 年主要为完成各项审核流程等，不安排生产任务，第 4 年开始生产，至第 8 年达产 100%。

该项目效益预测情况如下表：

单位：万元

项目	建设期		投产期和达到设计能力生产期					
	第 1 年	第 2 年	第 3 年	第 4 年	第 5 年	第 6 年	第 7 年	第 8 年
生产负荷	0%	0%	0%	10%	30%	50%	70%	100%
营业收入	-	-	-	25,867	77,602	129,337	181,072	258,674
营业税金及附加	-	-	-	466	1,397	2,328	3,259	4,656

项目	建设期		投产期和达到设计能力生产期					
	第1年	第2年	第3年	第4年	第5年	第6年	第7年	第8年
总成本费用	-	-	-	34,855	83,628	109,120	134,613	172,851
利润总额	-	-	-	-9,454	-7,423	17,889	43,200	81,167
所得税	-	-	-	-	-	253	10,800	20,292
净利润	-	-	-	-9,454	-7,423	17,636	32,400	60,875

单位：万元

项目	投产期和达到设计能力生产期						
	第9年	第10年	第11年	第12年	第13年	第14年	第15年
生产负荷	100%	100%	100%	100%	100%	100%	100%
营业收入	258,674	258,674	258,674	258,674	258,674	258,674	258,674
营业税金及附加	4,656	4,656	4,656	4,656	4,656	4,656	4,656
总成本费用	172,803	172,803	172,803	172,803	172,803	166,067	166,067
利润总额	81,215	81,215	81,215	81,215	81,215	87,951	87,951
所得税	20,304	20,304	20,304	20,304	20,304	21,988	21,988
净利润	60,911	60,911	60,911	60,911	60,911	65,963	65,963

根据上表测算，本项目完全达产后的营业收入为 25.87 亿元，税后财务内部收益率为 24.85%，税后投资回收期为 7.57 年（含建设期）。

## 2、产品价格预测情况

对于销往美国的产品，公司以 IMS Health Inc.（全球较领先的制药和保健行业市场情报资源提供商，以下简称 IMS）统计的相关药品价格为基础进行销售价格估算。对于目前尚处在专利期的产品，公司以相关产品 IMS 价格的 4.8%-7.5% 估算公司产品售价；对于有竞争厂家的产品，公司以 IMS 价格的 23.4%-79.8% 估算公司产品售价。

对于销往欧洲的产品，公司已在销售的品种以目前的正在执行的订单销售价格为测算基础，确定预计销售价格；目前尚未销售的品种，根据公司市场经验等预测的销售价格进行测算。

公司的产品价格预测情况如下表：

单位：美元/万片

序号	产品编号	规格	产品属性	预算售价	参考价格	预测售价折扣率
1	US#1	规格#1	销往美国的产品，有竞争厂家	114.20	370.80	30.80%
		规格#2		145.60	342.15	42.55%



序号	产品编号	规格	产品属性	预算售价	参考价格	预测售价折扣率
		规格#3		220.88	735.34	30.04%
		规格#4		336.77	762.11	44.19%
2	US#2	规格#1	销往美国的产品,有竞争厂家	33.05	141.04	23.43%
		规格#2		56.29	140.75	39.99%
		规格#3		70.84	174.76	40.54%
		规格#4		203.68	255.36	79.76%
		规格#5		441.65	574.69	76.85%
		规格#6		330.44	435.98	75.79%
3	US#3	规格#1	销往美国的产品,有竞争厂家	1,058.17	2,047.43	51.68%
		规格#2		1,122.81	2,298.07	48.86%
4	US#4	规格#1	销往美国的产品,有竞争厂家	4,153.55	6,962.38	59.66%
		规格#2		5,663.68	11,343.71	49.93%
5	US#5	规格#1	销往美国的产品,有竞争厂家	2,554.24	4,701.88	54.32%
		规格#2		2,179.12	4,216.11	51.69%
		规格#3		2,904.97	5,927.29	49.01%
6	US#6	规格#1	销往美国的产品,有竞争厂家	1,592.59	4,162.12	38.26%
		规格#2		2,513.69	5,444.98	46.17%
7	US#7	规格#1	销往美国的产品,按专利期价格预测	4,287.96	61,183.89	7.01%
		规格#2		8,422.94	112,293.60	7.50%
		规格#3		8,882.66	118,544.24	7.49%
		规格#4		9,591.78	127,455.58	7.53%
		规格#5		13,049.85	175,489.08	7.44%
		规格#6		14,220.81	190,894.80	7.45%
8	US#8	规格#1	销往美国的产品,按专利期价格预测	3,282.99	54,372.80	6.04%
		规格#2		3,043.76	62,020.61	4.91%
		规格#3		2,960.09	61,630.55	4.80%
9	US#9	规格#1	销往美国的产品,有竞争厂家	1,106.70	4,262.34	25.96%
		规格#2		1,157.93	4,290.19	26.99%
		规格#3		2,538.83	6,737.49	37.68%
		规格#4		4,496.45	11,512.18	39.06%
10	US#10	规格#1	销往美国的产品,按专利期价格预测	4,365.79	58,624.86	7.45%
		规格#2		7,849.23	105,565.78	7.44%
		规格#3		8,642.40	116,122.77	7.44%
		规格#4		11,402.11	153,309.66	7.44%
		规格#5		13,411.70	179,951.07	7.45%

序号	产品编号	规格	产品属性	预算售价	参考价格	预测售价折扣率
11	US#11	规格#1	销往美国的产品, 有竞争厂家	11,018.54	24,148.12	45.63%
		规格#2		11,042.94	18,867.71	58.53%
		规格#3		11,570.38	25,409.30	45.54%
12	EU#1	规格#1	销往欧洲的产品	114.20	114.20	100.00%
		规格#2		145.60	145.60	100.00%
		规格#3		220.88	220.88	100.00%
		规格#4		336.77	336.77	100.00%
13	EU#2	规格#1	销往欧洲的产品	220.93	220.93	100.00%
		规格#2		338.32	338.32	100.00%
		规格#3		614.48	614.48	100.00%
14	EU#3	规格#1	销往欧洲的产品	86.30	86.30	100.00%
		规格#2		109.32	109.32	100.00%
		规格#3		149.59	149.59	100.00%
15	EU#4	规格#1	销往欧洲的产品	57.54	57.54	100.00%
		规格#2		74.80	74.80	100.00%
		规格#3		92.06	92.06	100.00%
		规格#4		149.59	149.59	100.00%
16	EU#5	规格#1	销往欧洲的产品	37.40	37.40	100.00%
		规格#2		42.00	42.00	100.00%
		规格#3		61.70	61.70	100.00%
17	EU#6	规格#1	销往欧洲的产品	34.52	34.52	100.00%
18	EU#7	规格#1	销往欧洲的产品	103.94	103.94	100.00%
		规格#2		173.24	173.24	100.00%
19	EU#8	规格#1	销往欧洲的产品	35.67	35.67	100.00%
		规格#2		39.12	39.12	100.00%
20	EU#9	规格#1	销往欧洲的产品	60.49	60.49	100.00%
		规格#2		66.36	66.36	100.00%
		规格#3		75.41	75.41	100.00%
21	EU#10	规格#1	销往欧洲的产品	40.28	40.28	100.00%
		规格#2		80.55	80.55	100.00%
22	EU#11	规格#1	销往欧洲的产品	44.96	44.96	100.00%
23	EU#12	规格#1	销往欧洲的产品	191.24	191.24	100.00%
		规格#2		313.94	313.94	100.00%
24	EU#13	规格#1	销往欧洲的产品	48.86	48.86	100.00%
		规格#2		86.45	86.45	100.00%

序号	产品编号	规格	产品属性	预算售价	参考价格	预测售价折扣率
25	EU#14	规格#1	销往欧洲的产品	99.46	99.46	100.00%
		规格#2		274.03	274.03	100.00%
26	EU#15	规格#1	销往欧洲的产品	111.64	111.64	100.00%
27	EU#16	规格#1	销往欧洲的产品	121.79	121.79	100.00%
28	EU#17	规格#1	销往欧洲的产品	359.79	359.79	100.00%
29	EU#18	规格#1	销往欧洲的产品	59.37	59.37	100.00%
		规格#2		65.97	65.97	100.00%
30	EU#19	规格#1	销往欧洲的产品	210.49	210.49	100.00%
		规格#2		278.88	278.88	100.00%

注：上表中以 US 开头的产品销往美国，对于该部分产品，上表中的“参考价格”为 IMS 价格。以 EU 开头的产品销往欧洲，对于该部分产品，分两种情况，即已在销售的品种，以目前的正在执行的订单销售价格为“参考价格”；目前尚未销售的品种，以公司预测的销售价格为“参考价格”。

### 3、产品销量预测情况

对于销往美国的产品，由于美国仿制药销售渠道的行业集中度较高，Walgreens、CVS Pharmacy、Econodisc、Walmart 等少数几家药品零售商的份额占全美销售份额的 80% 以上，而由于上述药品零售商在供应链管理上倾向于向少数几家供应商采购，进入上述药品零售上的供应商名单后，即意味着占据了该品种较大的市场份额。考虑到公司在成本、技术、工艺稳定性等方面具备的优势，按 IMS 预计的市场容量计算，公司预计相关品种的销售量的市场份额约为 30%。

对于销往欧洲的产品，公司以 IMS 预计的市场容量为基础，预计公司各产品品种的市场份额为 10%-45% 不等。

公司的产品销量预测情况如下表：

单位：万片

序号	产品编号	规格	产品属性	预算销量	IMS 销售量	市场占有率
1	US#1	规格#1	销往美国的产品，有竞争厂家	8,446	28,153	30%
		规格#2		28,095	93,650	30%
		规格#3		24,941	83,137	30%

序号	产品编号	规格	产品属性	预算销量	IMS 销售量	市场占有率
		规格#4		2,819	9,397	30%
2	US#2	规格#1	销往美国的产品, 有竞争厂家	4,065	13,550	30%
		规格#2		11,954	39,847	30%
		规格#3		26,096	86,987	30%
		规格#4		25,409	84,697	30%
		规格#5		1,064	3,547	30%
		规格#6		17,577	58,590	30%
3	US#3	规格#1	销往美国的产品, 有竞争厂家	1,467	4,890	30%
		规格#2		6,152	20,507	30%
4	US#4	规格#1	销往美国的产品, 有竞争厂家	4,242	14,140	30%
		规格#2		2,555	8,517	30%
5	US#5	规格#1	销往美国的产品, 有竞争厂家	187	623	30%
		规格#2		790	2,633	30%
		规格#3		865	2,883	30%
6	US#6	规格#1	销往美国的产品, 有竞争厂家	16,248	54,160	30%
		规格#2		6,469	21,563	30%
7	US#7	规格#1	销往美国的产品, 按专利期价格预测	27	90	30%
		规格#2		72	240	30%
		规格#3		184	613	30%
		规格#4		226	753	30%
		规格#5		15	50	30%
		规格#6		47	157	30%
8	US#8	规格#1	销往美国的产品, 按专利期价格预测	997	3,323	30%
		规格#2		5,558	18,527	30%
		规格#3		10,825	36,083	30%
9	US#9	规格#1	销往美国的产品, 有竞争厂家	13,244	44,147	30%
		规格#2		16,988	56,627	30%
		规格#3		8,849	29,497	30%
		规格#4		1,537	5,123	30%
10	US#10	规格#1	销往美国的产品, 按专利期价格预测	432	1,440	30%
		规格#2		305	1,017	30%
		规格#3		249	830	30%
		规格#4		539	1,797	30%
		规格#5		393	1,310	30%
11	US#11	规格#1	销往美国的产品, 有竞争厂家	241	803	30%

序号	产品编号	规格	产品属性	预算销量	IMS 销售量	市场占有率
		规格#2		543	1,810	30%
		规格#3		207	690	30%
12	EU#1	规格#1	销往欧洲的产品	12,669	50,676	25%
		规格#2		42,140	168,560	25%
		规格#3		37,409	149,636	25%
		规格#4		4,229	16,916	25%
13	EU#2	规格#1	销往欧洲的产品	1,350	4,500	30%
		规格#2		2,700	9,000	30%
		规格#3		4,719	15,730	30%
14	EU#3	规格#1	销往欧洲的产品	2,250	9,000	25%
		规格#2		3,243	12,972	25%
		规格#3		5,406	21,624	25%
15	EU#4	规格#1	销往欧洲的产品	2,304	7,680	30%
		规格#2		7,560	25,200	30%
		规格#3		10,080	33,600	30%
		规格#4		20,160	67,200	30%
16	EU#5	规格#1	销往欧洲的产品	22,680	50,400	45%
		规格#2		55,440	123,200	45%
		规格#3		20,160	44,800	45%
17	EU#6	规格#1	销往欧洲的产品	86,400	216,000	40%
18	EU#7	规格#1	销往欧洲的产品	16,800	56,000	30%
		规格#2		8,400	28,000	30%
19	EU#8	规格#1	销往欧洲的产品	15,696	39,240	40%
		规格#2		52,143	130,358	40%
20	EU#9	规格#1	销往欧洲的产品	73,785	210,814	35%
		规格#2		23,580	67,371	35%
		规格#3		7,020	20,057	35%
21	EU#10	规格#1	销往欧洲的产品	1,435	3,588	40%
		规格#2		2,391	5,978	40%
22	EU#11	规格#1	销往欧洲的产品	14,880	37,200	40%
23	EU#12	规格#1	销往欧洲的产品	22,050	110,250	20%
		规格#2		37,800	189,000	20%
24	EU#13	规格#1	销往欧洲的产品	38,263	127,543	30%
		规格#2		949,287	3,164,290	30%
25	EU#14	规格#1	销往欧洲的产品	6,377	63,770	10%

序号	产品编号	规格	产品属性	预算销量	IMS 销售量	市场占有率
		规格#2		1,329	13,290	10%
26	EU#15	规格#1	销往欧洲的产品	1,063	10,630	10%
27	EU#16	规格#1	销往欧洲的产品	1,488	14,880	10%
28	EU#17	规格#1	销往欧洲的产品	6,377	21,257	30%
29	EU#18	规格#1	销往欧洲的产品	6,072	60,720	10%
		规格#2		4,464	44,640	10%
30	EU#19	规格#1	销往欧洲的产品	3,571	35,710	10%
		规格#2		3,189	31,890	10%

#### 4、其他项目预测情况

化学制剂国际化产业项目的其他效益预测情况，如成本、费用、利润预测情况详见公司于 2016 年 7 月 21 日披露的《非公开发行股票申请文件反馈意见回复（修订稿）》。

#### （四）保荐机构核查意见

经核查，保荐机构认为：化学制剂国际化产业项目的相关业务，是发行人现有业务的延伸，该项目的实施符合公司长期战略规划；该项目的经济效益指标已考虑了产品类型、销量、单价、成本、期间费用等多项因素，经济效益指标较为谨慎，具备合理性；发行人已充分揭示该项目实施的相关风险，并根据相关法律、法规履行了信息披露义务。

### 二、以岭万洲国际销售资质取得情况及其对募投项目效益的影响

#### （一）相关销售资质的申请进展及预计完成时间

根据 The Law Offices of Peter Darwin Chu 于 2016 年 5 月 19 日出具的《法律意见书》，以岭药业的美国子公司 Yiling Pharmaceutical, Inc.（以下简称“美国以岭”）在美国从事药品销售业务，需要取得美国所属的 50 个州药品批发商许可证。

根据美国各州的药品监督管理局的相关法律，美国以岭可使用 RxTPL 药品批发商许可证在 21 个州从事药品销售业务。另外，截至本回复出具日，美国以岭已经获得 16 个州的药品批发商许可证；美国以岭已递交剩余 13 个州的药品批发商许可证的全部申请手续，公司预计美国以岭将于相关产品获得美国 FDA 审

核通过之前（预计为 2017 年第四季度）取得剩余 13 个州的药品批发商许可证。届时，美国以岭将可以向美国 50 个州销售相关药品。

## （二）相关销售资质对募投项目效益的影响

公司预计美国以岭将于相关产品获得美国 FDA 审核通过之前（预计为 2017 年第四季度）取得剩余 13 个州的药品批发商许可证。在上述情况下，剩余 13 个州的销售资质尚未取得，对募投项目效益不构成实质影响。

如果公司在取得产品生产许可前，美国以岭仍未取得上述剩余 13 个州的批发商许可证，公司将通过与其他有资质的批发商合作模式进行配送药品。根据公司初步测算，在这种情况下，公司预计配送运输成本将从直接配送模式下公司产品销售价格的 2.0% 左右上升到 2.2% 左右，从而导致产品毛利率下降 0.2% 左右，对募投项目效益的影响较小。

综上所述，公司预计部分州的销售资质尚未取得，对募投项目的效益不构成实质性影响。

## （三）相关中介机构意见

### 1、保荐机构意见

经核查，保荐机构认为：根据发行人在欧洲和美国市场销售仿制药的销售模式和销售渠道，万洲国际作为药品生产企业不需自行取得向欧洲和美国市场销售仿制药的资质；发行人及万洲国际的子公司美国以岭在欧洲市场和美国市场取得销售资质的前述情况对本次募投项目之一的化学制剂国际化产业项目的实施不存在实质性影响。

### 2、发行人律师意见

经核查，发行人律师认为：根据发行人在欧洲和美国市场销售仿制药的销售模式和销售渠道，万洲国际作为药品生产企业不需自行取得向欧洲和美国市场销售仿制药的资质；发行人及万洲国际的子公司美国以岭在欧洲市场和美国市场取得销售资质的前述情况对本次募投项目之一的化学制剂国际化产业项目的实施不存在实质性影响。

## 问题 2

请申请人补充说明是否有连花清瘟胶囊国际注册项目在美国 FDA 完成新药注册的预计时间。

回复：

### 一、连花清瘟胶囊国际注册项目 FDA 新药注册的流程

#### （一）药物从研发到完成新药注册的一般流程

药物从研发到完成新药注册的一般流程包括化合物研究、临床前研究、临床试验申请与批准、临床试验以及药品注册申请与审批等。具体流程如下图所示：



#### 1、化合物研究

化合物研究是新药研发的初始阶段。研究者通过早期研究了解疾病产生的原因和条件，确定与疾病具有相关性的靶标，随后选择大量的“先导化合物”作为药物候选者，并通过安全性测试以及化合物优化筛选出候选药物进入临床前研究阶段。

2004 年，美国 FDA 发布了《植物药生产指南》，放松了对植物药的申请要求，在满足安全性、有效性等一系列前提下，植物药不必将活性成分提纯也可以提出新药申请。

#### 2、临床前研究

临床前研究是指在实验室条件下，通过对化合物研究阶段获得的候选药物分别进行实验室研究和活体动物研究，以观察化合物对目标疾病的生物活性，并对其安全性评估，主要包括药物稳定性试验，毒性试验、毒代动力学试验等。

在美国 FDA 允许试验药物用于人体之前，药物申办者必须证明该药的研究对人体是安全的。如果药品申办者能从现有的研究数据、本国及他国的使用等数



据证明该药是安全的，并满足其他条件的情况下，可以豁免临床前研究，直接进入临床研究阶段，或者豁免部分临床前研究的内容。

### 3、临床试验申请与批准

根据美国 FDA 的要求，候选药物完成临床前研究后，必须向监管机构提交新药临床试验批件（Investigational New Drug, IND）的申请。临床研究计划要保证临床受试者不应受到不必要的危险以及有希望证明该药用于人体是安全、有效的。自美国 FDA 收到申请起 30 日内，申办者如未收到美国 FDA 异议通知，即可开展新药临床试验。

### 4、临床试验

临床研究的目的是通过对新药进行广泛的人体试验，评估其对疾病治疗的有效性以及对人体的安全影响。临床试验通常分为 I、II、III 期，其临床试验分期的目的如下表：

临床试验分期	主要目的	主要任务
I 期	初步临床药理学及人体安全性评价	观测药物对健康志愿者或患者的安全性 药代动力学 评价耐受性，确定最大耐受剂量
II 期	药物治疗作用的初步评价	观测药物对患者的有效性 确定最小耐受剂量
III 期	药物治疗作用的确证	对较大数量受试者的疗效进行比较，以进一步验证药物对目标适应症患者的治疗作用和安全性 观察较不常见或迟发的不良反应 评价药物的受益/风险比

I 期临床试验是药物的初步临床药理学及人体安全性评价试验，试验在少量的健康志愿者或患者身上进行，以观察人体对于新药的耐受程度和药代动力学，为 II 期的给药方案提供依据。如果该药物的人体安全性在之前的使用或临床研究中已被证实（如某些已经被长期广泛使用的药物）并满足其他规定条件，美国 FDA 可以允许申办者直接开展 II 期临床试验。

II 期临床试验是药物治疗作用的初步评价阶段，试验在小部分受试者身上进行，其目的是初步评价药物对目标适应症患者的治疗作用和安全性，也包括为 III 期临床试验设计和给药剂量方案的确定提供依据。

III 期临床试验是药物治疗作用的确证阶段，试验在较大量受试者身上进行，其目的是进一步验证药物对目标适应症患者的治疗作用和安全性，评价受益与风险关系，最终为药物注册申请的审查提供充分的依据。

临床试验阶段所需时间长短的差异较大，其中药物的适应症、发病率的高低、病例入组的难易程度、观察时间是决定临床试验所需时间的重要因素。

## 5、药品注册申请与审批

通过临床试验后，如果临床试验的数据能够证明药物的安全性和有效性，申办者可以向监管机构（如美国 FDA）提出新药注册申请（New Drug Application, NDA）。监管机构根据申办者提交的资料以及现场审查等方式，确定该新药是否具有上市资格，其主要的判断标准包括新药的对病患的治疗效果是否超过其潜在风险、新药上市后需提供哪些信息给医生以指导其用药、新药的生产工艺是否可行及其样品质量能否保证新药的各类生物活性等。新药申请获得审批后，药品生产企业即可生产并在市场推广该药物。

### （二）连花清瘟胶囊美国 FDA 新药注册的流程

2015 年 12 月，连花清瘟胶囊获得美国 FDA 同意在美国进行 II 期临床研究，这是全球第一个治疗感冒和流感的复方中药的 IND 申请正式获得美国 FDA 批准。

连花清瘟胶囊美国 FDA 新药注册的适应症为流行性感冒，流行性感冒具有集中爆发、发病率较高、病程较短等特点。因此，公司预计连花清瘟胶囊美国 FDA 新药注册的 II 期和 III 期临床试验时间较短。

目前，公司正按计划筹备 II 期临床试验。连花清瘟胶囊美国 FDA 新药注册的适应症流行性感冒具有集中爆发的特点，通常在每年冬春季节爆发，公司拟于 2016 年第四季度和 2017 年第一季度开展 II 期临床试验的病例入组和观察工作，2017 年第三季度完成 II 期临床试验数据的统计和 III 期临床试验的申请。

公司预计 III 期临床试验将于 2017 年第四季度开始，2018 年第四季度结束。

III 期临床试验结束后，公司将向美国 FDA 提交新药注册申请（NDA）。公司预计该申请的审批时间约为 12 个月。

## 二、连花清瘟胶囊作为美国 FDA 新药注册已具备较好的基础

### （一）连花清瘟胶囊研发的背景及其在国内注册情况

2003 年 SARS 期间，公司利用多年的经验积累和河北以岭研究院等子公司较强大的科研力量，紧急攻关，研发出以连翘、金银花等十多味中药材为主料，用于治疗流行性感属热毒袭肺证的连花清瘟胶囊。

2003 年 12 月至 2004 年 1 月期间，连花清瘟胶囊完成了 II 期、III 期临床试验。

临床试验由中国中医科学院广安门医院为临床试验机构组长单位，中国中医科学院西苑医院、北京中医药大学东直门医院、河北医科大学第二医院等三甲医院为参加单位，采用平行随机、阳性药对照、双盲双模拟、多中心临床试验设计方法，试验过程严格按照《药品注册管理办法》及 GCP 要求进行质量控制和规范。试验结果表明连花清瘟胶囊在缓解症状，降低体温方面的疗效优于阳性对照药物，试验组与对照组间存在显著统计学差异；对发热、畏寒、肌肉酸痛、咳嗽、咽干或痛单项症状改善及发热起效时间和体温复常率疗效试验组优于对照组。II 期、III 期试验组共 433 例均未出现与试验药物有关的不良反应和毒副作用，显示了较好的安全性。上述试验结果表明连花清瘟胶囊治疗流行性感属安全有效。

2004 年，经国内 10 多位中西医专家评审，连花清瘟胶囊率先获准进入药品快速审批绿色通道，并于 2004 年 5 月通过原国家食品药品监督管理局（现已更名为“国家食品药品监督管理局”，即 CFDA）审评，获得国家药品批准文号。

### （二）连花清瘟胶囊在国内的后续研发情况

2009 年 3 月，甲型 H1N1 流感疫情爆发并迅速在全球蔓延，我国政府高度重视。连花清瘟胶囊亦被卫生部发布的《甲型 H1N1 流感诊疗方案（第二版）》、《甲型 H1N1 流感诊疗方案（第三版）》列为推荐用药。

2009 年 10 月至 12 月，公司采用循证医学研究方法开展了连花清瘟胶囊治疗甲型 H1N1 流感的临床研究。临床试验采用随机双盲双模拟、西药磷酸奥司他韦（以下简称“对照药”）对照、多中心研究方法，以首都医科大学附属佑安医院为临床试验机构组长单位，湖南省疾控中心及河南、济南、成都、沈阳、长春、

石家庄、开封传染病医院共 9 家研究单位参与。同时，研究方案在 WHO 国际临床试验注册平台进行了注册。

临床试验表明，连花清瘟胶囊在病毒核酸转阴时间及流感症状缓解时间方面与对照药无差异，减少疾病严重程度和退热作用优于对照药，缓解咳嗽、头痛、乏力、肌肉酸痛等流感症状也优于对照药，且药物费用较对照药低廉。

### （三）连花清瘟在国内的使用情况

连花清瘟汇聚三朝名方，治疗感冒流感疗效较为确切，其安全性和有效性已经过多年检验。2013 年度、2014 年度、2015 年度和 2016 年 1-6 月，公司连花清瘟（含胶囊、颗粒、片剂）销售收入分别为 4.93 亿元、5.33 亿元、5.97 亿元和 3.88 亿元，销售额逐年上升。

2012 年 2 月，公司“中药连花清瘟治疗流行性感冒研究”项目获得 2011 年度国家科技进步二等奖，是我国唯一荣获国家科技进步二等奖的治感冒、抗流感的专利中药。目前，治疗感冒及流感的连花清瘟胶囊/颗粒已进入国家医保目录和《国家基本药物目录》（2012 年版）。另外，连花清瘟还先后十三次被国家卫计委、中医药管理局列入流行性感冒、乙型流感、人感染 H7N9 禽流感等诊疗方案推荐。

综上所述，连花清瘟在国内的研发和使用情况，较为充分地说明了其作为治疗流感等适应症的药物具有安全性和有效性，为连花清瘟胶囊作为美国 FDA 新药注册奠定了较好的基础。

### 三、连花清瘟胶囊国际注册项目 FDA 新药注册的预计时间表

连花清瘟胶囊国际注册项目 FDA 新药注册各研究任务的流程和预计时间情况如下表：

研究任务		2016 年				2017 年				2018 年				2019 年			
		Q1	Q2	Q3	Q4	Q1	Q2	Q3	Q4	Q1	Q2	Q3	Q4	Q1	Q2	Q3	Q4
药材基原及资源研究			■	■	■												
CMC 研究					■				■				■				
药理毒理学			■	■	■	■	■	■	■	■							
质量标准					■		■										
专利申请						■					■						
II 期临床	II 期临床试验筹备			■													
	患者的入选与观察				■	■											
	完成 II 期临床数据的统计分析， 提交 FDA 申请 III 临床试验						■	■									
III 期临床	III 期临床试验筹备							■	■								
	III 期临床试验研究								■	■	■	■	■				
药品注册申请与审批	提交新药注册申请												■				
	FDA 新药注册审批													■	■	■	■

### 问题 3

请申请人说明本次募集资金是否用于非资本性支出，如有，请保荐机构说明将股权融资用于非资本性支出的合理性。

回复：

#### 一、本次募集资金不存在用于非资本性支出的情形

##### （一）公司对本次非公开发行方案的修订

2016年9月29日，公司董事会根据股东大会授权，召开第五届董事会第三十二次会议，审议通过了《2015年非公开发行A股股票预案（二次修订稿）》（以下简称“《预案二次修订稿》”）。根据《预案二次修订稿》，本次非公开发行募集资金总额不超过130,610.88万元，公司拟将扣除发行费用后的募集资金用于以下项目：

序号	项目名称	项目投资总额 (万元)	募集资金投入金额 (万元)
1	化学制剂国际产业化项目	110,358.89	80,000.00
2	连花清瘟胶囊国际注册项目	22,972.00	20,610.88
3	补充流动资金	30,000.00	30,000.00
合计		<b>163,330.89</b>	<b>130,610.88</b>

公司拟用于化学制剂国际产业化项目、连花清瘟胶囊国际注册项目的募集资金不存在非资本性支出的情形。

若本次非公开发行实际募集资金净额少于上述项目拟投入募集资金金额，公司将根据实际募集资金净额，按照项目的轻重缓急等情况，调整并最终决定募集资金的具体投资项目、优先顺序及各项目的具体投资额，募集资金不足部分由公司自筹资金方式解决。

在本次非公开发行A股股票募集资金到位之前，公司将根据项目进度的实际需要以自筹资金先行投入，并在募集资金到位之后按照相关法规规定的程序予以置换。

##### （二）修订后的发行方案不存在用于非资本性支出的情形

《预案二次修订稿》中，按资本性支出、非资本性支出分类的化学制剂国际产业化项目、连花清瘟胶囊国际注册项目等两个项目的募集资金投入金额如下表：

序号	项目名称	非资本性支出 (万元)	资本性支出 (万元)	募集资金投入合计 (万元)
1	化学制剂国际产业化项目	-	80,000.00	80,000.00
2	连花清瘟胶囊国际注册项目	-	20,610.88	20,610.88

公司《预案二次修订稿》中的发行方案中，拟用于化学制剂国际产业化项目、连花清瘟胶囊国际注册项目的募集资金不存在非资本性支出的情形。

## 二、审计机构意见

2016年9月29日，发行人审计机构中勤万信会计师事务所（特殊普通合伙）出具了《中勤万信会计师事务所关于石家庄以岭药业股份有限公司非公开发行股票申请文件相关问题答复》，认为发行人对化学制剂国际化产业项目和连花清瘟胶囊国际注册项目投资的资本化、费用化处理符合《企业会计准则》的相关规定；根据公司《非公开发行A股股票预案（二次修订稿）》，上述两个募集资金投资项目不存在以募集资金用于非资本性支出的情形。

## 三、保荐机构核查意见

经核查，保荐机构认为：发行人拟用于化学制剂国际产业化项目、连花清瘟胶囊国际注册项目的募集资金不存在非资本性支出的情形。

（本页无正文，为石家庄以岭药业股份有限公司关于《石家庄以岭药业股份有限公司非公开发行股票申请文件二次反馈意见回复》之盖章页）

石家庄以岭药业股份有限公司

2016年9月29日



（本页无正文，为中国国际金融股份有限公司关于《石家庄以岭药业股份有限公司非公开发行股票申请文件二次反馈意见回复》之签字盖章页）

保荐代表人签名：

---

张磊

---

安垣

中国国际金融股份有限公司

2016年9月29日