

# 申万宏源证券承销保荐有限责任公司

## 关于亿帆医药股份有限公司

### 变更部分募集资金投资项目的核查意见

申万宏源证券承销保荐有限责任公司（以下简称“保荐机构”）作为亿帆医药股份有限公司（以下简称“亿帆医药”、“公司”）2017年非公开发行股票保荐机构，根据《证券发行上市保荐业务管理办法》、《深圳证券交易所股票上市规则》、《深圳证券交易所中小企业板上市公司规范运作指引》和《深圳证券交易所上市公司保荐工作指引》等有关规定，对亿帆医药变更部分募集资金投资项目事项进行了专项核查，具体情况如下：

#### 一、变更募集资金投资项目的概述

##### （一）公司2017年非公开发行股票募集资金基本情况

经中国证券监督管理委员会《关于核准亿帆医药股份有限公司非公开发行股票的批复》（证监许可【2017】928号）核准，亿帆医药向特定对象非公开发行人民币普通股（A股）106,176,470股，发行价格为17.00元/股，募集资金总额1,804,999,990.00元，扣除保荐、承销费用人民币36,255,499.85元（含税），及会计师费、律师费、股份登记费等其它发行费用人民币5,908,676.47元（含税）后，实际募集资金净额为人民币1,762,835,813.68元。立信会计师事务所（特殊普通合伙）于2017年8月7日对发行募集资金到账情况进行了验证，并出具了信会师报字[2017]第ZB11855号《验资报告》。

##### （二）募集资金承诺投资情况和实际使用情况

截至2018年5月22日，公司2017年非公开发行股票募集资金承诺投资和实际使用情况如下：

单位：万元

序号	募集资金投资项目	募集资金 承诺投资总额	累计投入 募集资金金额	募集资金 投资进度
1	合肥亿帆生物制药有限公司高端药品制剂项目	60,000.00	13,307.88	22.18%
2	收购 DHY& CO.,LTD53.80%股权	70,068.00	70,068.00	100.00%
3	补充流动资金	46,215.58	46,215.58	100.00%

合计	176,283.58	129,591.46	-
----	------------	------------	---

截至 2018 年 5 月 22 日，公司累计已使用募集资金 129,591.46 万元，剩余募集资金余额为 48,152.75 万元（含募集资金利息和理财收益）。除尚未赎回的以募集资金购买的理财产品 44,000 万元外，其余募集资金均存放于募集资金专户中。

### （三）本次拟变更部分募集资金投资项目的情况

公司拟将原募集资金投资项目“收购 DHY&CO.,LTD53.80% 股权”项目变更为“亿帆医药股份有限公司胰岛素类似物项目”（以下简称“胰岛素类似物项目”）。截至本核查意见出具日，“收购 DHY&CO.,LTD53.80% 股权”项目累计使用募集资金 70,068.00 万元，占公司 2017 非公开发行股票募集资金净额的 39.75%，公司拟使用自有资金对上述募集资金全部进行置换，置换后上述募集资金 70,068.00 万元拟全部用于“胰岛素类似物项目”。

变更后的募集资金投资项目及投资金额如下：

单位：万元

序号	承诺募投项目名称	募集资金投资总额
1	合肥亿帆生物制药有限公司高端药品制剂项目	60,000.00
2	亿帆医药股份有限公司胰岛素类似物项目	70,068.00
3	补充流动资金	46,215.58
	合计	176,283.58

本次拟变更部分募集资金投资项目不构成关联交易，也不构成《上市公司重大资产重组管理办法》规定的重大资产重组。本事项已经公司第六届董事会第二十一一次（临时）会议、第六届监事会第十六次（临时）会议审议通过，尚需提交股东大会审议，公司独立董事出具了相关意见。

## 二、本次变更部分募集资金投资项目的原由

### （一）原募集资金投资项目实施情况

截至本核查意见出具日，“收购 DHY&CO.,LTD53.80% 股权”项目的募集资金使用情况如下表所示：

单位：万元

募集资金投资项目	投资总额	募集资金投资总额	累计投入募集资金金额	募集资金投资进度
收 购 DHY&CO.,LTD53.80% 股权	100,068.00	70,068.00	70,068.00	100.00%

合计	100,068.00	70,068.00	70,068.00	100.00%
----	------------	-----------	-----------	---------

本次拟变更的募集资金投资项目“收购 DHY & CO.,LTD53.80%股权项目”是由公司全资子公司宁波保税区亿帆医药投资有限公司(以下简称“宁波亿帆”)实施的,项目投资总额为 100,068.00 万元,承诺募集资金投资金额为 70,068.00 万元。根据 2016 年 4 月、5 月公司与 DHY & CO.,LTD(以下简称“DHY 公司”)股权出让方签定的《现金购买资产协议》及《<现金购买资产协议>之补充协议》,宁波亿帆已于 2016 年 6 月至 2017 年 1 月向资产出让方支付了全部交易对价,2016 年 6 月 DHY 公司 53.80%股权登记到宁波亿帆名下。即,2017 年非公开发行股票募集资金到位前,公司已以自筹资金对“收购 DHY&CO.,LTD53.80%股权”项目进行了前期投入。

2017 年 8 月 28 日,经公司第六届董事会第十三次会议审议批准,公司使用部分募集资金对先期投入的 74,827.37 万元自筹资金予以置换,其中:置换自筹资金先期投入“合肥亿帆生物制药有限公司高端药品制剂项目”金额 4,759.37 万元,置换自筹资金先期投入“收购 DHY&CO.LTD53.80%股权”项目金额 70,068.00 万元。

## (二) 变更募集资金投资项目的原由

“收购 DHY & CO.,LTD53.80%股权”项目的标的公司 DHY 公司没有开展实体生产经营活动,目前主营业务为股权投资。其全资子公司健能隆医药技术(上海)有限公司于 2004 年创立,立足自主创新,面向全球医药市场,研发和生产创新型大分子生物药,该公司目前着力于新药研发和产品注册,产品尚未获得 FDA 新药批准,未实现对外销售。截至 2018 年 3 月 31 日,DHY 公司资产总额 119,159.52 万元,2018 年 1-3 月未实现营业收入,净利润-2,073.97 万元(未经审计的合并口径数据)。由于大分子创新型生物药的研发、临床试验、审批及进入市场的周期较长,其开发的相关生物药产品未来仍需投入大量资金进行研发工作,预计短期内 DHY 公司对公司仍无法产生投资收益。

“胰岛素类似物项目”主要是利用胰岛素平台技术(Insulin Analogues)开展门冬胰岛素、赖脯胰岛素和甘精胰岛素等三代胰岛素的研发,在包括欧洲、美国及中国在内的区域申报生产,并最终实现上市销售。

2016 年,全球糖尿病用药市场规模超过 650 亿美元,其中 50%以上为胰岛素产品,而在胰岛素产品中,三代胰岛素占据了全球胰岛素 80%以上的市场份额。

随着糖尿病胰岛素诊断率、治疗率的提升，未来三代胰岛素的市场空间将持续扩大。胰岛素类似物项目主要产品均为三代胰岛素，经初步预测，若本项目产品最终实现同步在欧洲、美国及中国等区域上市后，亿帆医药平均每年将新增 36.51 亿元营业收入、7.99 亿元利润总额，未来盈利空间有可能进一步扩大。

三代胰岛素产品及相关技术、工艺均较为成熟。胰岛素类似物项目产品从基因构建、发酵及纯化等上下游工艺整合到大规模工业生产所需的原辅料均为自主研发取得，本项目技术具有完备性高、适用性强、可扩张性好、高效、成本低等优势，项目成功概率较高。

综上，在考虑公司实际情况和发展战略、行业发展前景以及募集资金使用效率的基础上，亿帆医药经审慎研究决定，对“收购 DHY&CO.,LTD53.80% 股权”项目中募集资金投入的部分以自有资金进行置换，未来该项目的投入均变为以自有资金投入，置换后的募集资金全部投入胰岛素类似物项目。

### 三、胰岛素类似物项目的具体内容

#### （一）项目背景

糖尿病是一种由于胰岛素分泌不足或外周组织对胰岛素不敏感引起的代谢性疾病，以持续的高血糖状态为特征，并可能引起各种组织、脏器的长期损害、功能不全或衰竭。根据国际糖尿病联盟(IDF)发布的第 8 版《糖尿病概览》(IDF DIABETES ATALAS),2017 年全球 20-79 岁人群中大约有 4.5 亿人患有糖尿病(患病率 8.8%)。IDF 预测，如果不加干预，2045 年全球糖尿病患者可能达到 6.3 亿人。根据世界卫生组织 (WHO) 估计，高血糖将可能成为全球导致过早死亡的第三大危险因素。中国拥有全球 1/4 的糖尿病患者，数量超过 1 亿人，每年超过 100 万人死于糖尿病及其并发症。

庞大的糖尿病患者人群，意味着巨大的糖尿病药物市场需求。据 IMS 统计，2016 年全球糖尿病药物市场超过 650 亿美元，仅次于抗肿瘤药物，胰岛素产品约占糖尿病药物市场 56% 的份额。2011 至 2016 年，全球胰岛素及胰岛素类似物产品市场复合增长率约 15%。数据显示，美国地区胰岛素及胰岛素类似物市场规模在 2016 年达到 280 亿美元，占据全球约 77% 的市场份额。欧洲地区的胰岛素及胰岛素类似物的市场规模在 2016 年超过 40 亿美元，占据全球超过 11% 的市场份额。中国胰岛素及胰岛素类似物市场规模约 180 亿元人民币，占据全球不足

10%的市场份额，相较于中国巨大的糖尿病人群，未来增长空间巨大。

在临床应用方面，第一代胰岛素（动物源胰岛素）已经逐渐退出历史舞台，第二代（重组人胰岛素）和第三代胰岛素是临床治疗的主要品种。相较于第二代胰岛素，第三代胰岛素产品具有注射时间更灵活、起效更快，能显著降低低血糖风险的优势，给患者带来更大的便利性，提高了患者的依从性。IMS 数据显示，2016 年，第三代胰岛素已经占据全球胰岛素 80% 以上的市场份额，其中，甘精胰岛素、门冬胰岛素和赖脯胰岛素为主要产品，在全球第三代胰岛素中合计占据 80% 的市场份额，换言之，上述三个第三代胰岛素产品总计占据了全球胰岛素和胰岛素类似物约 65% 的市场份额。

美国作为全球最大的胰岛素及胰岛素类似物市场，第三代胰岛素比例已经超过 80%，并仍呈现增长趋势。三代胰岛素在欧洲胰岛素市场中，也同样占据了 80% 的市场份额，并仍呈现上升态势。在中国，第三代胰岛素的市场份额也已经从 2011 年的 40% 稳步提升到 2016 年的约 50%，未来仍具有很大的上升空间。首先，我国糖尿病患者整体治疗率偏低，大量糖尿病患者尚未接受有效的治疗；其次，胰岛素治疗普及率低。据 IDF 统计，2015 年国内仅有 2% 的糖尿病患者使用胰岛素类药物控制血糖，而这一比例在美国约为 30%；再次，国内糖尿病患者人均医疗费用和胰岛素使用量远低于发达国家水平。IDF 研究统计，2015 年中国糖尿病患者年人均医疗费用约为 465.33 美元；而以美国为例，糖尿病患者人均年医疗支出高达 10,921.50 美元，中国胰岛素市场未来的增长潜力巨大。2013 年，中国胰岛素市场容量仅占全球市场容量的 4.81%，预计这一比例将在 2030 年达到 20%。届时，国内胰岛素市场容量将近 120 亿美元。

## （二）项目基本情况

公司于 2018 年 4 月 9 日与 SUMMITBIOTECK CO., LIMITED（以下简称“SUMMITBIOTECK 公司”、“转让方”）签订了《专有技术转让协议》，受让其合法拥有的胰岛素类似物产品（Insulin Analogues）平台技术，转让价款为人民币 25,000 万元或等值的美元（含税）。

胰岛素类似物项目主要是利用胰岛素平台技术（Insulin Analogues）开展门冬胰岛素、赖脯胰岛素和甘精胰岛素等三代胰岛素的研发，在包括欧洲、美国及中国在内的区域申报生产，并最终实现上市销售。项目总投资为 112,468.00 万元，其中 70,068.00 万元使用募集资金，剩余为自筹资金。

胰岛素类私募项目产品主要为甘精胰岛素、门冬胰岛素和赖脯胰岛素等三代胰岛素，均属于生物类似药。

甘精胰岛素为长效重组人胰岛素类似物。2016年甘精胰岛素全球销售额约125亿美元，占全球胰岛素市场份额的三分之一，是当今销售额最大的胰岛素品种；其中美国、欧洲和中国分别为97.4亿美元、13.7亿美元和22.6亿元人民币，合计占据了甘精胰岛素全球市场份额的92%。2011-2016年，全球甘精胰岛素销售额复合增长率17%。

门冬胰岛素是速效的重组人胰岛素类似物，餐前即刻注射，迅速起效、作用时间短。2016年，门冬胰岛素和预混门冬胰岛素全球销售额约81亿美元，约占全球胰岛素市场规模的20%，其中美国、欧洲及中国市场分别为58亿美元、10.6亿美元及40亿元人民币。2011-2016年，门冬胰岛素和预混门冬胰岛素全球市场销售额复合增长率12%。

赖脯胰岛素也属于速效重组人胰岛素类似物。2016年，赖脯胰岛素和预混赖脯胰岛素全球销售额70亿美元，约占全球胰岛素市场规模的19%，其中美国市场约58亿美元，欧洲市场约6.2亿美元，中国市场约6.6亿元人民币。2011-2016年，赖脯胰岛素和预混赖脯胰岛素全球市场销售额复合增长率19%。

胰岛素类似物项目实施主体为亿帆医药。亿帆医药将在完成项目产品临床前研究进入临床试验阶段后，将在欧洲、美国及中国等主要区域根据不同的监管规定制定相应的临床试验方案，最终顺利完成临床试验，申报生产。若成功上市，亿帆医药拟在全球范围内以CMO方式生产项目产品，同时公司还将借力目前已拥有的二代胰岛素产品的全球销售权益和全球化的销售渠道，进一步扩大与完善现有营销网络，实现项目产品上市后快速切入市场。

### （三）项目投资计划

胰岛素类似物项目拟投资内容主要包括：（A）购买项目产品平台技术与成果；（B）后续研发；（C）申报生产及产品注册。

项目总投资为112,468.00万元，包括项目产品平台技术购买费用25,000.00万元，后续研发费用83,400.00万元，申报生产及产品注册费用4,068.00万元。其中70,068万元使用募集资金，其他均为自筹方式取得。

单位：万元

序号	投资内容	具体说明	投入资金	其中：募集资金投入金额
1	技术购买	购买 SUMMITBIOTECK CO., LIMITED 胰岛素平台技术。	25,000.00	24,900.00
2	后续研发	门冬胰岛素、赖脯胰岛素和甘精胰岛素临床前及临床研究费用。	83,400.00	45,168.00
3	申报生产及产品注册	为获得药品进入目标销售区域发生的申报生产、注册费用。	4,068.00	-
		<b>合计</b>	<b>112,468.00</b>	<b>70,068.00</b>

注：1、2018年4月18日，亿帆医药已向技术转让方支付第一期技术转让费人民币100万等值美元。2、上表中项目产品的后续研发及申报生产等投入均为预估算，在实际研发及报产过程可能根据实际情况进行调整。

#### （四）项目可行性分析

##### 1、各地区的产业政策支持

中国方面，医药工业是关系国计民生的重要产业，是中国制造 2025 和战略性新兴产业的重点领域，是推进健康中国建设的重要保障。2017 年 5 月，科技部颁布了《“十三五”生物技术创新专项规划》（国科发社〔2017〕103 号），提出加快培育生物技术高新企业和新兴产业，支撑包括生物医药等重点领域发展，突出创新药物，抢占生物医药产业战略制高点。2017 年 10 月，CFDA 发布了《国家食品药品监督管理总局关于调整进口药品注册管理有关事项的决定》（第 35 号）。根据该决定，在中国进行国际多中心药物临床试验完成后，申请人可以直接提出药品上市注册申请。2018 年 4 月，国务院办公厅印发《关于改革完善仿制药供应保障及使用政策的意见》，提出制定鼓励仿制药的药品目录，加强推进仿制药质量和疗效一致性评价工作，加快制定医保药品支付标准，与原研药质量和疗效一致的仿制药、原研药按相同标准支付。

美国方面，美国是最早提出生物经济概念，并将概念转化为战略与政策，进而付诸实践的国家。早在 2000 年 12 月，美国政府就提出《促进生物经济革命：基于生物的产品和生物能源》战略性计划；2012 年 4 月美国白宫发布《国家生物经济蓝图》，重点描绘了美国联邦政府生物经济五大战略目标，其中生物经济是驱动美国经济成长的重要因素，具体涵盖健康医疗、生物能源、农业、环境保护及生物制造。2015 年 3 月，FDA 颁布了《ACA 法案》，其中 7002 章节建立了生物类似物的审评审批机制，规定对于把既往按 NDA 途径批准上市的生物制品

作为参比药品的生物类似物需按照 505 (b) (2) 途径申请，另外对于 2010 年 3 月 FDA 颁布的《BPCIA》法案前就获得了 NDA 批准的生物制品按照 505 (b) (2) 途径申请，直至 2020 年 3 月 23 日失效。且在此有效期间，通过 505 (b) (2) 申请上市的生物类似药可视为获得了 351 (k) 途径下批准的生物类似物。

欧洲方面，欧盟为了扭转医药工业与美国的竞争劣势地位，提升其战略地位，相继出台了一系列相关政策以促进其生物医药产业的发展，如 1998 年出台的《欧洲生命科学与生物技术战略》和 2014 年出台的《工业生物技术路线图》，其中《工业生物技术路线图》出台的主要目标是为欧洲不断增长的工业生物技术产业进行技术创新并奠定坚实基础，旨在研究解决阻碍欧洲工业生物技术发展创新问题，涉及市场潜力、研究与发展的优先领域、工业生物技术创新的非技术障碍的三大路线图草案。同时，欧洲药品管理局 (EMA) 是生物类似药监管的先行者，早在 2001 年的指令 2001/83/EC 中就有相关生物类似药的申报要求，随后于 2005 年第一次建立了生物类似药的注册途径，以区别于化药仿制药，并于 2006 年批准了第一个生物类似药。

## **2、平台技术的优势为本项目推进提供支持**

### **(1) 技术完备性高**

胰岛素类似物项目采用的平台技术涵盖大规模发酵直至纯化的全套工艺技术，特殊筛选的菌种，可以用于多种三代胰岛素产品的生产，并对噬菌体有很强的抵抗能力。通过特殊筛选的生产原料，可以达到较高的发酵密度。工业化生产三代胰岛素过程中全部工具酶均可利用平台技术自己生产。

### **(2) 技术适用性强，可线性扩大生产规模**

胰岛素类似物项目采用的平台技术适用性强，经过少量调整就可以适配到其他采用大肠杆菌发酵的生产系统上。本项目技术成熟度高，产品的发酵效率从 30L 至 10000L 的发酵体积内可以维持稳定，保证了产量的线性提高。

### **(3) 技术可扩张性好**

胰岛素类似物项目采用的平台技术工业化生产三种三代胰岛素产品所需使用的菌种、发酵系统均为自主研发，在同一个平台上还可以继续开发多种胰岛素类似物产品，技术平台的可扩张性好。

### **(4) 生产技术高效，成本低**



胰岛素类似物项目采用的平台技术工业化生产三种三代胰岛素产品得率高、成本低，可以在每批次生产中得到较高的得率；发酵用原料经过严格筛选，成本均较低；下游纯化工艺效率高，可以继续提高得率。

### **3、公司现有研发、资金及资源优势能够保障本项目后续研发、申报生产及上市销售顺利推进**

胰岛素类似物的全球开发具有资金需求量大的特点，公司自 2014 年以来营业收入大幅稳定增长，2017 年实现营业收入 43.73 亿元，归属于母公司所有者的净利润 13.05 亿元，2017 年末公司货币资金余额 19.88 亿元（含理财产品）。公司持续增长的营业收入和充足的资金储备，将为三代胰岛素产品的后续研发和商业化费用提供有力的支持。

截止 2017 年 12 月 31 日，公司拥有 668 名研发技术人员，其中博士 18 人、硕士 106 人；并设有中央研究院，拥有较丰富的项目临床前、临床试验、产品注册的经验；尤其是黄予良博士，曾担任美国俄亥俄州生物工程研究集团（OBRC）副主任，并完成过重组人胰岛素和重组人生长激素在中国的技术转移和产品注册。在技术方提供技术支持与服务的基础上，借助内部资源、外部专家及顾问资源，公司完全有能力与实力，在技术方平台技术的基础上，推动项目积极开展，保证本项目按预期完成。

2018 年 3 月，公司取得了已在全球近 30 个国家上市销售的二代胰岛素的全球独家代理权益，并形成战略合作关系；并于 2018 年 5 月 15 日与一家注册于新加坡在澳大利亚交易所上市的公司 SciGen Ltd. 的控股股东 Bioton S.A. 签订具有约束力的要约协议，协议约定公司下属全资子公司亿帆国际医药有限公司拟要约收购 SciGen Ltd. 不低于 90% 的股份，包括可能要约收购 100% 股份，使 SciGen Ltd. 退市且成为公司下属控股公司。SciGen Ltd. 在二代胰岛素已具有 10 年的亚太地区销售推广经验和稳定的销售渠道，现有直销及分销管理团队 120 余人，在多个国家均拥有战略分销合作伙伴，已构成了一个多地区、多地域的完善的从市场调研、商务拓展到法规注册以及各种形式进行市场销售和推广的完整体系。如 SciGen Ltd. 能顺利成为公司在胰岛素产品领域内推广平台，并在该平台上搭建新的全球销售队伍建设，将为公司未来三代胰岛素类似物产品实现快速上市奠定坚实的基础。

#### 4、项目产品的协同效应

胰岛素系列产品在糖尿病治疗中具有不可替代的作用，在全球胰岛素市场格局中，第三代胰岛素正在逐步占据主导地位。公司本次拟在平台技术下生产的胰岛素类似物产品包括长效和速效的第三代胰岛素产品，所需使用的菌种、发酵系统均为自主研发，可在同一平台上共同开发，具有良好的平台优势和协同效应，能有效降低成本，提高研发、生产效率；其次，本项目的三个胰岛素类似物可以更充分和灵活的满足个体化的临床治疗需求，覆盖更广泛的需接受胰岛素治疗的糖尿病患者人群；同时，公司目前已拥有的二代胰岛素产品的全球销售权益，及与之相配套的生产场地与设备、经验丰富的生产和管理团队、全球化的销售网络等战略合作资源，均可以与第三代胰岛素产品形成协同作用，助力第三代胰岛素产品的生产、全球上市和销售。本项目将使公司在中国和全球范围内迅速成为领先的具有完善糖尿病产品线的公司，长期来看将有利于提高公司研发创新能力，并有利于提高公司市场竞争力和持续盈利能力，对公司的战略布局起到积极作用。

##### （五）项目产品研发周期

本项目产品研发周期为5.25年，主要为：

（1）拟于2019年9月30日前，分别完成三个项目产品在欧洲、美国及中国的生产方法转移和检测方法的开发、验证，CMO生产方法验证，临床用药的供给及临床前研究；

（2）拟于2020年12月31日前，分别完成三个项目产品在欧洲及美国IND申报，启动并完成在欧洲、美国I期临床试验研究，并启动中国的I期临床试验；

（3）拟于2022年3月31日前，分别完成三个项目产品在欧洲及美国的I期临床试验总结，并根据I期临床试验的结果，启动并完成III期临床试验病人的入组；完成三个项目产品在中国的I期临床研究；

（4）拟于2022年12月31日前，分别完成三个项目产品在欧洲及美国的III期临床试验的数据分析，并根据临床试验结果进行上市许可申报；启动并完成在中国的III期临床试验病人的入组；并做好FDA、EMA、CFDA等相关监管机构的现场核查准备；

（5）拟于2023年12月31日前，完成三个项目产品的FDA、EMA等相关监管机构的现场核查，并实现三个项目产品在欧洲及美国的上市许可，并于当年

实现销售；完成三个项目产品在中国的 III 期临床试验的数据分析，并根据临床试验结果进行上市许可申报；

(6)拟于 2024 年 12 月 31 日前，完成三个项目产品在中国的进口注册许可，并于当年实现上市销售。

## **(六) 项目经济效益分析**

根据公司对胰岛素类似物项目的技术转移及后续研究的安排，若项目产品能够如期研发成功，实现上市并达到销售预期，公司预计平均每年将新增 36.51 亿元营业收入、7.99 亿元利润总额，项目动态投资回报周期为 3.5 年（不含研发周期），项目经济效益较好。

## **(七) 本项目实施面临的风险及应对措施**

### **1、风险因素**

从组织和管理等方面的情况来看，胰岛素类似物项目存在的风险均相对较小，不会对项目的可行性产生较大不利影响，但仍不能排除以下潜在风险。

#### **(1) 政策风险**

药品是经监管部门批准后上市销售的商品，因此政策的变化对药物研发有较大的影响。我国现行《药品注册管理办法》规定，生物类似药不同于化学仿制药，需要按新药的标准进行审批。欧盟、美国等已经颁布了生物类似药的研发指南，而我国类似指南目前仅处于调研阶段，未来有一定的不确定性。另外，在国内医院招标定价的实践中，往往对不同类药品区别对待，如原研药、专利药和仿制药，甚至首仿药等有不同政策，中标机会和价格高低均有差异，影响未来的市场销售。

#### **(2) 技术风险**

生物类似药作为生物药物的一类，具有生物药物的技术复杂性、结构可变性特点，生产工艺对其质量有很大影响。胰岛素类似物项目产品作为生物类似药，存在与原研药生产工艺不一致的风险；对于生物药物来说，开发和稳定生产工艺需要做很多对比性研究工作，往往导致进度拖后；本项目研发的实验室规模生产工艺还存在生产批量放大的风险，可能会影响生产、销售进度和产品质量等。

#### **(3) 临床及申报风险**

胰岛素类似物项目的实施需符合欧洲、美国药品监管相关法规。在境外进行临床试验，相关技术标准和研发投入均显著高于国内，能否最终取得美国、欧洲

药品监管部门的认可存在一定不确定性。如果公司的产品注册申请进程不及预期，则可能出现前期投入落空或投资预算大幅增加的情况，进而对公司的经营产生不利影响。

胰岛素类似物项目产品作为生物类似药，在原研药品已上市的前提下，在国内需进行验证性临床试验，需在安全性和有效性方面与原研产品保持一致，具有一定难度，存在临床研究风险。国内由于同类产品制药企业数量逐渐增多，同行业间的竞争激烈，衡量药品上市的标准提高，导致本项目存在一定申报风险。

#### （4）市场风险

胰岛素类似物项目产品均为生物类似药，随着药品技术不断迭代升级，可能出现替代品；同时随着时间推移，上市的同类药品将逐步增加，市场竞争环境可能发生变化，市场容量可能不如预期。其次，医生和病人对新上市的生物类似药的接收度可能存在一定的不确定性。目前重组人胰岛素类似物原研药品已在我国上市多年，市场推广较为成熟，胰岛素类似物项目产品上市后可能会遭遇医生或病人不认同，而继续使用原研药物，从而影响项目产品的市场推广和使用。

## 2、风险应对措施

生物药复杂的本质特性决定了生物仿制药的研发比化学仿制药复杂和困难，风险也较大。针对以上潜在风险，公司将根据项目在研产品所处阶段，按类型，分阶段，分重点逐步有序推进，并将通过以下各项措施，实现风险可控。

公司将按照欧盟、美国较为成熟和完善的法规体系的要求，严格按照相关指导原则和质量标准，将项目产品与原研药物进行充分的质量和临床研究，并在研发过程中，聘请高素质的科研人员和权威专家、引进先进的设备来严格监控产品质量，多渠道积极与监管部门沟通，以科学的高质量研究应对法规的变动。此外，拓宽信息渠道，及时了解各国政策动态，并进行深入解读，根据政策导向准确及时采取应对措施。提前充分认识市场的需要，准确定位市场，并采取适宜的营销和定价策略，提高医患的接受度；建立不良反应的监督管理机制，合理降低产品自身风险；高度关注国内外医药发展信息，及时掌握医药最新资讯，紧密追踪潜在竞争对手的发展动态，以便及时、准确地采取应对措施，防止风险的发生、蔓延和扩大。

## 四、本次变更部分募集资金投资项目的审议程序

公司第六届董事会第二十一一次（临时）会议、第六届监事会第十六次（临时会）会议审议通过了《关于变更部分募集资金投资项目的议案》，本次变更部分募集资金投资项目事项尚需提交公司股东大会审议通过后方可实施。

公司独立董事认为：本次变更部分募集资金投资项目，是根据行业发展特点、公司实际经营情况和未来发展规划作出的必要调整，变更后的项目发展方向仍属于公司主营业务范畴。本次变更部分募集资金投资项目，未违反公司有关募集资金投资项目的承诺，以及中国证监会、深圳证券交易所和公司关于募集资金使用的有关规定，符合公司的发展战略，有利于提高募集资金使用效率，不存在损害中小股东利益的情形。公司独立董事同意将原募集资金投资项目“收购 DHY&CO.,LTD53.80%股权”项目变更为“胰岛素类似物项目”，并同意将该事项提交公司股东大会进行审议。

公司监事会认为：本次变更部分募集资金投资项目，未违反公司有关募集资金投资项目的承诺，以及中国证监会、深圳证券交易所和公司关于募集资金使用的有关规定，符合公司的发展战略，有利于提高募集资金使用效率，不存在损害中小股东利益的情形。该事项的审议程序合法、合规，公司监事会同意将原募集资金投资项目“收购 DHY&CO.,LTD53.80%股权”项目变更为“胰岛素类似物项目”，并同意将该事项提交公司股东大会进行审议。

## 五、保荐机构的核查意见

保荐机构人员通过与公司相关人员交谈，查阅本次变更部分募集资金投资项目的相关协议、可行性研究报告、董事会、监事会相关决议、独立董事发表的独立意见，对公司变更部分募集资金投资项目进行了核查。

经核查，保荐机构认为：亿帆医药本次变更部分募集资金投资项目事项符合公司的发展战略，有利于提高募集资金使用效率，不存在损害中小股东利益的情形。亿帆医药本次变更部分募集资金投资项目事项已经公司董事会、监事会审议通过，公司独立董事发表了明确同意的独立意见，履行了必要的审批程序，符合中国证监会、深圳证券交易所和公司关于募集资金使用的有关规定。本次变更部分募集资金投资项目事项尚需提交亿帆医药股东大会审议。保荐机构同意亿帆医药变更部分募集资金投资项目。

（以下无正文）

（本页无正文，为《申万宏源证券承销保荐有限责任公司关于亿帆医药股份有限公司变更部分募集资金投资项目的核查意见》之签章页）

保荐代表人签名：

\_\_\_\_\_

沈敏明

\_\_\_\_\_

吴 薇

保荐机构（盖章）：申万宏源证券承销保荐有限责任公司

年 月 日