

北京市通商律师事务所  
关于成都康弘药业集团股份有限公司  
公开发行可转换公司债券的  
补充法律意见书（二）

二〇一九年八月十六日

## 目录

目录.....	2
一、 重点问题 4 .....	5
二、 重点问题 6 .....	9

# 通商律師事務所

## Commerce & Finance Law Offices

中国北京市朝阳区建国门外大街甲12号新华保险大厦6层 邮编: 100022

电话: (8610) 65693399 传真: (8610) 65693838

网址: www.tongshang.com

### 北京市通商律师事务所

#### 关于成都康弘药业集团股份有限公司

#### 公开发行可转换公司债券的补充法律意见书（二）

致：成都康弘药业集团股份有限公司

我们接受发行人委托，作为发行人本次发行可转债的专项法律顾问，根据《证券法》、《公司法》、《证券法律业务管理办法》、《证券法律业务执业规则》、《12号规则》等有关法律、法规和证券监管机构的有关规定，按照律师行业公认的业务标准、道德规范和勤勉尽责精神，出具本补充法律意见书。

本所及经办律师已依据上述规定以及本补充法律意见书出具日以前已经发生或者存在的事实，严格履行了法定职责，遵循了勤勉尽责和诚实信用原则，对发行人本次发行上市相关事项进行了充分的核查验证，并于2019年5月22日就发行人本次发行可转债事宜出具了《北京市通商律师事务所关于成都康弘药业集团股份有限公司公开发行可转换公司债券的法律意见书》（以下简称“《法律意见书》”）和《北京市通商律师事务所关于成都康弘药业集团股份有限公司公开发行可转换公司债券的律师工作报告》（以下简称“《律师工作报告》”），于2019年7月19日出具了《北京市通商律师事务所关于成都康弘药业集团股份有限公司公开发行可转换债券的补充法律意见书》（以下简称“《补充法律意见书（一）》”）。

根据中国证券监督管理委员会的要求，本所特出具本补充法律意见书，对本所已经出具的《法律意见书》、《律师工作报告》、《补充法律意见书（一）》的相关内容进行修改补充或者作进一步的说明。

为出具本补充法律意见书，本所律师按照中国有关法律、法规和规范性文件的要求，在《法律意见书》、《律师工作报告》、《补充法律意见书（一）》所依据的事实的基础上，就出具本补充法律意见书所涉事实进行了补充调查，并就有关事项向发行人的股东、董事、监事、高级管理人员以及相关的当事人作了询问并进行了必要的访谈，取得了由发行人的股东、董事、监事、高级管理人员以及相

关方提供的证明和文件。本所律师已经对与出具本补充法律意见书有关的文件、资料及陈述进行审查判断，并据此出具法律意见。本补充法律意见书是对《法律意见书》的补充，并构成《法律意见书》不可分割的一部分。除非本补充法律意见书中另有说明，《法律意见书》、《律师工作报告》、《补充法律意见书（一）》中使用的定义、术语和简称及做出的确认、承诺、声明及保留适用于本补充法律意见书。

本所根据《证券法》的要求，按照中国证监会《12号规则》的相关规定，按照中国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及有关事实进行了审查和验证，现出具法律意见如下：

一、**重点问题 4：根据申报材料，KH 系列生物新药产业化建设项目主要用于提升康柏西普眼用注射液制剂生产能力，同时辅助用于重组人血管内皮生成因子受体-抗体融合蛋白注射液(KH903)的临床样品和少部分上市产品供应。本项目建成后将形成新增 KH 系列生物新药制剂约 56 万支/年的生产能力。根据成都市金牛区环保局于 2017 年 9 月出具的环评批复(金牛环建[2017]138 号)，“该项目仅涉及扩大康柏西普眼用注射液(KH902)制剂生产规模(新增 80 万支)，原液生产规模及工艺均不发生变化。项目建设完成后康柏西普眼用注射液(KH902)制剂达到年产 140 万支的生产能力。”“项目性质、规模、地点、工艺....发生重大变更的，必须重新报批。”**请申请人补充说明募集说明书中披露内容与环评批复中内容不一致的原因，是否存在需重新报批的情形。请保荐机构及申请人律师核查并发表意见。

(一) 募集说明书中披露内容与环评批复中内容不一致的原因

根据发行人说明，本次募投项目 KH 系列生物新药产业化建设项目系康弘生物通过新建制剂生产车间及其动力等配套的公用系统及辅助设施，扩大康柏西普眼用注射液（KH902）制剂生产规模；目前该项目正按报批建设方案施工建设，车间主体已经封顶，正在进行净化机电工程安装。

1. 公司管理层原计划在该项目建成后主要用于 KH902 生产，辅助用于少量 KH903 生产

根据发行人说明，KH902 治疗 wAMD、pmCNV、DME 适应症产品已经在国内获批上市，随着其销量不断增加，KH902 生产需求在逐步扩大。该项目建设目的是扩大 KH902 制剂生产能力，主要产品为 KH902 制剂。同时，由于 KH902 与 KH903（目前正处于临床 II 期试验阶段）均属公司 KH 系列生物新药，就该项目涉及的制剂生产而言，KH902 与 KH903 制剂生产的主要原料相同、主要辅料成分相同，主要工艺设备、主要工艺流程基本一致，该项目按报批方案建设完成后可同时用于 KH902 与 KH903 制剂的生产。就环保而言，制剂生产过程中生产同样批量的 KH902 与 KH903 所产生的污染物种类基本一致，经过环保设施处理后均符合排放限值要求，该项目少量生产的 KH903 制剂不会新增污染物，也不会导致污染物排放量超过项目报批排放量。

根据发行人说明，鉴于上述原因，考虑到 KH903 的研发和上市后前期生产的可能需要，公司管理层原计划该项目建成后除主要用于 KH902 制剂生产外，还辅助用于 KH903 的临床样品和少部分上市产品生产，

但其计划产量及占比均较低。

2. 公司已经调整该项目产品计划，将仅用于生产 KH902 制剂

根据成都市金牛区环保局于 2017 年 9 月出具的环评批复（金牛环建[2017]138 号），“该项目仅涉及扩大康柏西普眼用注射液（KH902）制剂生产规模。

根据发行人说明，为严格按照该环评批复执行，公司调整了项目建成后的产品计划，将仅用于生产 KH902 制剂，扩大 KH902 制剂生产规模；项目投资总额、拟投入募集资金金额、项目建设规模、建设方案、建设内容等方面均保持不变。

该调整事项已经发行人第六届董事会第二十三次会议审议的《关于<公开发行可转换公司债券募集资金运用可行性分析报告（修订稿）>的议案》审议通过。根据发行人 2018 年度股东大会审议通过的《关于提请股东大会授权董事会及董事会授权人士全权办理本次公开发行可转换公司债券具体事宜的议案》，上述事项无需提交公司股东大会审议。

3. 该项目报批建设的新增产能上限为年产 80 万支 KH902，预计项目建成并完全达产后实际每年将生产 KH902 约 56 万支

根据该项目环评批复（金牛环建[2017]138 号），新增 80 万支 KH902 生产规模系该项目报批建设的新增生产能力的上限。

根据发行人说明，结合公司现有产能及在建产能布局，并根据谨慎性原则，公司管理层预计该项目建成并完全达产后实际每年将生产 KH902 制剂约 56 万支，即新增约 56 万支/年的实际生产能力（实际生产能力剔除了节假日、生产线检修等因素对生产时间的影响以及临床样品生产所占用产能）。

（二）是否存在需重新报批的情形

根据《中华人民共和国环境影响评价法》第二十四条第一款及《建设项目环境保护管理条例》第十二条第一款规定，建设项目的环评评价文件经批准后，建设项目的性质、规模、地点、采用的生产工艺或者防治污染、防止生态破坏的措施发生重大变动的，建设单位应当重新报批建设项目的环评评价文件。

根据环境保护部办公厅于 2015 年 6 月 4 日发布的《关于印发环评管理中部分行业建设项目重大变动清单的通知》（环办[2015]52 号），“建设

项目的性质、规模、地点、生产工艺和环境保护措施五个因素中的一项或一项以上发生重大变动，且可能导致环境影响显著变化（特别是不利环境影响加重）的，界定为重大变动”。

根据环境保护部办公厅于 2018 年 1 月 29 日发布的《关于印发制浆造纸等十四个行业建设项目重大变动清单的通知》之附件 2《制药建设项目重大变动清单（试行）》，生物工程类制药建设项目的规模、建设地点、生产工艺、环境保护措施四个因素是否构成重大变动的判断标准及发行人确认的该项目实际对比情况如下：

#### 1. 项目规模是否构成重大变动

根据《制药项目重大变动清单》，就项目规模而言，“生物工程类药品生产能力增加 30% 及以上”则构成重大变动。

根据发行人说明，该项目完全达产后预计实际每年将生产 KH902 制剂约 56 万支，低于报批建设的生产能力 80 万支，项目生产能力未增加，项目规模不构成重大变动。

#### 2. 项目工艺是否构成重大变动

根据《制药项目重大变动清单》，就项目工艺而言，“新增主要产品品种，或主要原辅材料变化导致新增污染物或污染物排放量增加”则构成重大变动。

根据发行人说明，该项目正按报批方案施工建设，公司原计划项目建成后主要生产的产品品种为 KH902 制剂；KH903 制剂为原计划的辅助产品，其产量及占比均较低；且生产同样批量的 KH902 与 KH903 所产生的污染物种类也基本一致，不会新增污染物，也不会导致污染物排放量超过项目报批排放量。因此，该项目原计划辅助生产少量 KH903 不构成项目工艺发生重大变动。

同时，为严格按照该项目环评批复执行，公司已经调整该项目产品计划，仅用于生产 KH902 制剂，项目产品品种和主要原辅材料均不发生变化，该项目工艺也不发生重大变动。

#### 3. 项目其他方面也未发生重大变动

《制药项目重大变动清单》规定的重大变动判断标准一共包含 9 项，除前述 2 项标准外，还包括建设地点、生产工艺、环境保护措施等三个方面的其他 7 项标准。经逐一比对，该项目在其他 7 项标准上也均

未发生重大变动。

此外，该项目建设性质为扩建，项目性质也未发生变化。

因素	重大变动标准	该项目实际情况	是否构成重大变动
规模	1、生物工程类药品生产能力增加30%及以上	1、该项目完全达产后预计实际生产约56万支/年，低于报批的生产能力80万支/年，生产能力未增加	否
建设地点	2、项目重新选址；在原厂址附近调整（包括总平面布置变化）导致防护距离内新增敏感点	2、该项目建设地点未调整	否
生产工艺	3、生物工程类制药的工程菌扩大化、分离、纯化工艺变化，导致新增污染物或污染物排放量增加 4、新增主要产品品种，或主要原辅材料变化导致新增污染物或污染物排放量增加	3、该项目生产工艺未变化 4、该项目将仅用于生产KH902，产品品种和主要原辅料均未发生变化	否
环境保护措施	5、废水、废气处理工艺变化，导致新增污染物或污染物排放量增加（废气无组织排放改为有组织排放除外） 6、排气筒高度降低10%及以上 7、新增废水排放口；废水排放去向由间接排放改为直接排放；直接排放口位置变化导致不利环境影响加重 8、风险防范措施变化导致环境风险增大 9、危险废物处置方式由外委改为自行处置或处置方式变化导致不利环境影响加重	5、废水、废气处理工艺未变化 6、排气筒高度未变化 7、未新增水排放口；废水排放去向未发生变化；直接排放口位置未变化 8、风险防范措施未变化 9、危险废物处置方式未变化	否

据此，该项目完全达产后预计实际生产规模低于报批生产规模，不构成建设项目重大变动。该项目性质、规模、地点、采用的生产工艺或者防治污染、防止生态破坏的措施均未发生重大变动，不存在根据《中华人民共和国环境影响评价法》、《建设项目环境保护管理条例》等国家环保相关法律法规规定需重新报批的情形。

#### 4. 该项目环评批复目前仍然有效

根据《中华人民共和国环境影响评价法》第二十四条第二款及《建设项目环境保护管理条例》第十二条第二款规定，建设项目的环境影响评价文件自批准之日起超过五年，方决定该项目开工建设的，其环境影响评价文件应当报原审批部门重新审核。

该项目于2017年9月取得环评批复，并已于2018年3月开工建设，

该项目环评批复仍在有效期内。

(三) 因此,我们认为,“KH 系列生物新药产业化建设项目”取得的环评批复中,新增 80 万支生产规模系该项目报批建设的新增生产能力的上限。结合公司生产经营的实际情况和谨慎性原则,公司管理层预计该项目建成并完全达产后实际每年将生产 KH902 制剂约 56 万支。“KH 系列生物新药产业化建设项目”的性质、规模、地点、生产工艺和环境保护措施未发生重大变更,不存在根据国家环保相关法律法规规定需重新报批的情形。

二、**重点问题 6: 请申请人结合项目实施进展补充说明募投项目是否具备现阶段所需资质、许可,后续尚需按照药品监督管理部门取得那些资质、许可、认证证书等,取得是否存在法律障碍,相关风险是否充分披露。请保荐机构及申请人律师核查并发表意见。**

(一) 募投项目现阶段所需资质、许可及取得情况

根据发行人提供的资料及说明,发行人募投项目现阶段所需资质、许可及取得情况如下表所示:

项目	实施主体	备案	环评	土地使用权证	建设用地规划许可证	建设工程规划许可证	建筑工程施工许可证
KH 系列生物新药产业化建设项目	康弘生物	成都市金牛区发展和改革委员会备案(备案证号:川投资备【2017-510106-27-03-213693】FGQB-0196 号)	成都市金牛区环境保护局《关于成都康弘生物科技有限公司 KH 系列生物新药产业化建设项目环境影响报	成国用(2011)第 436 号、成国用(2015)第 218 号	地字第 510106201520141 号、地字第 510106201120157 号	建字第 510106201730359 号、建字第 510106201730360 号	510106201804100301、510106201803230301

项目	实施主体	备案	环评	土地使用权证	建设用地规划许可证	建设工程规划许可证	建筑工程施工许可证
			告表的审查批复》（金牛环建[2017]138号）				
康柏西普眼用注射液国际Ⅲ期临床试验及注册上市项目	康弘生物	不适用	不适用	不适用	不适用	不适用	不适用
康弘国际生产及研发中心建设	北京康弘	北京市经济技术开发区管理委员会备案（备案证号：京技管项备字[2018]154号）	北京市生态环境局《关于康弘国际生产及研发中心建设项目	已签订土地使用权出让合同	地字第110301201800011号2018规（开）地字0010号	建字第110301201800137号2018规（开）建字0074号、建字第110301201900022号2019规（开）建字0009号	[2019]施[经]建字0014号110230201903220101

项目	实施主体	备案	环评	土地使用权证	建设用地规划许可证	建设工程规划许可证	建筑工程施工许可证
项目（一期）			环境影响报告书的批复》（京环审[2018]164号）				
济生堂技改配套生产项目	济生堂	彭州市经济科技和信息化局备案（备案证号：彭经科信开[2017]2号）	彭州市环境保护局《关于四川济生堂药业有限公司技改配套生产项目环境影响报告表审查批复》（彭环审[2017]154号）	川（2018）彭州市不动产权第0003619号	510182201720004（工）	510182201830015	510126201809040101

截至本补充法律意见书出具之日，募投项目“KH系列生物新药产业化建设项目”、“济生堂技改配套生产项目”正处于建设施工阶段，已取得备案、环评、报建文件和土地使用权证。

截至本补充法律意见书出具之日，募投项目“康柏西普眼用注射液国际III期临床试验及注册上市项目”目前已在北美、南美、欧洲和亚太等地的28个国家及地区获得临床试验注册批准，与这些区域内的200多家研究中心签署了临床研究协议，该项目主要是在北美、欧洲等国际地

区开展康柏西普眼用注射液治疗 wAMD 的 III 期临床试验，并向美国 FDA 等有关监管机构申请注册上市许可。该项目不涉及固定资产投资，不属于《企业境外投资管理办法》所规定的境外投资事项，根据《企业境外投资管理办法》、《对外投资备案（核准）报告暂行办法》、《中华人民共和国环境影响评价法》的相关规定，该项目无需履行发改部门的核准或者备案程序及履行环评程序，亦无需取得土地使用权。

截至本补充法律意见书出具之日，募投项目“康弘国际生产及研发中心建设项目（一期）”目前处于建设施工阶段，已取得备案、环评、报建文件。项目建设地点位于北京经济技术开发区 X55M1 地块，占地面积 73,230.3 平方米，北京康弘已与北京市国土资源局经济技术开发区分局签署了《国有建设用地使用权出让合同》。该项目用地已签订了土地使用权出让合同并已缴纳了土地出让款，该宗土地使用权登记手续正在办理中，募投项目用地取得已不存在实质性法律障碍，不存在导致项目无法实施的风险。

- (二) 后续尚需按照药品监督管理部门取得资质、许可、认证证书等，取得是否存在法律障碍，相关风险是否充分披露

发行人本次募投项目后续尚需按照药品监督管理部门取得资质、许可、认证证书等情况汇总如下：

项目名称	实施主体	主要产品	尚需按照药品监督管理部门规定取得资质、许可、认证证书
KH 系列生物新药产业化建设项目	康弘生物	境内销售的 KH902	1、康弘生物需变更申请《药品生产许可证》 2、康弘生物需重新申请《GMP 证书》
康柏西普眼用注射液国际 III 期临床试验及注册上市项目	康弘生物	境外销售的 KH916	1、KH916 需取得美国 BLA（生物新药上市许可）、欧盟 MAA（新药上市许可）等
康弘国际生产及研发中心建设项目（一期）	北京康弘	境外销售的 KH916	1、KH916 需取得美国 BLA（生物新药上市许可）、欧盟 MAA（新药上市许可）等
		境内销售的 KH903	2、北京康弘需新申请并取得《药品生产许可证》 3、北京康弘需新申请并取得《GMP 证书》 4、KH903 需取得药品批准文号
济生堂技改配套生产项目	济生堂	-	1、济生堂需变更申请《药品生产许可证》
			2、济生堂需重新申请《GMP 证书》

各募投项目后续尚需按照药品监督管理部门取得资质、许可、认证证书等情况具体说明如下：

#### 1 KH 系列生物新药产业化建设项目

本项目实施主体康弘生物已取得《药品生产许可证》（证书编号：川 20160305）、《GMP 证书》（证书编号：SC20180062）。

本项目拟新建制剂生产车间及其动力等配套公用系统及辅助设施。在项目建成投产前，实施主体康弘生物需要向原发证机关变更申请《药品生产许可证》和重新申请《GMP 证书》，新增上述生产地址。

##### (1) 康弘生物变更申请《药品生产许可证》

###### i. 法律法规依据

根据《药品生产监督管理办法》第十五条规定，“《药品生产许可证》变更分为许可事项变更和登记事项变更。许可事项变更是指企业负责人、生产范围、生产地址的变更。”

根据《药品生产监督管理办法》第十六条规定，“药品生产企业变更《药品生产许可证》许可事项的，应当在原许可事项发生变更 30 日前，向原发证机关提出《药品生产许可证》变更申请。原发证机关应当自收到企业变更申请之日起 15 个工作日内作出是否准予变更的决定。变更生产范围或者生产地址的，药品生产企业应当按照本办法第五条的规定提交涉及变更内容的有关材料，并报经所在地省、自治区、直辖市药品监督管理部门审查决定。”

根据上述规定，本项目建设完成并正式投产前，康弘生物需向原发证机关提出变更申请《药品生产许可证》。

###### ii. 康弘生物变更申请《药品生产许可证》不存在实质性法律障碍

根据四川政务服务网“《药品生产许可证》变更生产地址（增加）”办事指南，变更申请《药品生产许可证》主要需提供《药品生产许可证》正、副本原件，生产车间工艺布局平面图，拟生产的剂型、品种、质量标准及依据，拟生产剂型或品种的工艺流程图，空气净化系统、制水系统、主要设备验证概况，生产、检验仪器、仪表、衡器校验情况，主要生产设备及检验仪器目录等申请资料。

康弘生物目前已经拥有《药品生产许可证》（证书编号：川 20160305），本项目的建设实施方案也包含了上述变更申请资料的主要内容。

在本项目建成并正式投产前，康弘生物按规定准备并提交上述变更申请材料，变更申请《药品生产许可证》不存在实质性法律障碍。

(2) 康弘生物重新申请《GMP 证书》

i. 法律法规依据

根据《药品生产质量管理规范认证管理办法》第七条规定，“新开办药品生产企业或药品生产企业新增生产范围、新建车间的，应当按照《药品管理法实施条例》的规定申请药品 GMP 认证。”

通过本项目，康弘生物将新建制剂生产车间，根据上述规定康弘生物需重新申请《GMP 证书》。

ii. 康弘生物重新申请并取得《GMP 证书》不存在实质性法律障碍

根据《药品生产质量管理规范（2010 年修订）》规定，药品生产企业申请 GMP 认证需要满足质量管理、机构与人员、厂房与设施、设备、物料与产品、确认与验证、文件管理、生产管理、质量控制与质量保证、产品发运与召回、自检等十三方面的要求。

根据四川省药品监督管理局下发的《药品生产质量管理规范（GMP）认证服务指南》，申请 GMP 认证的主要流程如下：

序号	办理事项
1	企业将申请资料报省药品监督管理局
2	省药品监督管理局对申请资料进行形式审查
3	省药品评审认证中心对申请资料进行技术审查
4	省药品评审认证中心制定现场检查工作方案，并组织实施现场检查。
5	现场检查结束后，检查组向药品认证检查机构报送现场检查报告、检查员记录及相关资料
6	药品认证检查机构对现场检查报告进行综合评定
7	公示评定结果
8	发放《药品 GMP 证书》

目前康弘生物已经拥有《GMP 证书》（证书号：SC20180062），现有药品生产质量管理符合 GMP 要求，重新申请《GMP 证书》重点是认证本项目新建车间。

根据发行人说明，本项目根据国际国内 GMP（中国、美国、欧盟、日本等）质量管理规范要求设计，项目设计按照相关洁净厂房施工规

范并参考 ISPE（International Society for Pharmaceutical Engineering，国际制药工程协会）规范进行施工及安装、调试。工程建成后硬件设施将达到国内外 GMP 标准。同时，项目将依照国内外 GMP 标准，并参照 FDA 工艺验证指南、PDA TR42 蛋白质生产工艺验证指南，对建成后的生产设施设备、工艺管道和生产工艺进行验证。

本项目建成并正式投产前，康弘生物按照《药品生产质量管理规范（2010 年修订）》、《药品生产质量管理规范认证管理办法》的规定重新申请 GMP 认证，取得《GMP 证书》不存在实质性法律障碍。

- iii. 本项目目前正在建设过程中，暂不需变更申请《药品生产许可证》和重新申请《GMP 证书》

目前，该项目正处于建设过程中，车间主体已经封顶，正在进行净化机电工程安装。该项目生产系统及生产设备尚未到位，亦未进行生产活动。

康弘生物目前的药品生产活动仍然在其现有《药品生产许可证》、《GMP 证书》的认证范围下开展。根据《药品生产监督管理办法》、《药品生产质量管理规范认证管理办法》等有关规定，康弘生物目前暂不需要申请变更《药品生产许可证》和重新申请《GMP 证书》。

- (3) 本项目拟生产产品 KH902 已经获得药品批准文号

《中华人民共和国药品管理法》第三十一条规定，“生产新药或者已有国家标准的药品的，须经国务院药品监督管理部门批准，并发给药品批准文号；…药品生产企业在取得药品批准文号后，方可生产该药品”。

该项目产品为 KH902，面向国内市场销售。KH902 在国内已获得用于三个适应症治疗的药品批准文号，适应症分别是湿性年龄相关性黄斑变性（wAMD）、继发于病理性近视的脉络膜新生血管（pmCNV）引起的视力损伤、治疗糖尿病性黄斑水肿（DME）引起的视力损害。

- 2 康柏西普眼用注射液国际 III 期临床试验及注册上市项目

本项目实施主体为发行人全资子公司康弘生物。本项目系公司产品康柏西普眼用注射液（发行人对该产品的研发代码为“KH916”）在北美、欧洲等国际地区开展治疗湿性年龄相关性黄斑变性（wAMD）的 III 期临床试验，并向美国 FDA、欧洲 EMA 及其他国家的监管机构申请注册上市许可。

- (1) KH916 需取得美国 BLA（生物新药上市许可）、欧盟 MAA（新药上市

许可）等主要国际地区注册上市许可

i. 本项目国际 III 期临床试验实施进展顺利，风险可控

根据发行人说明，KH916 是公司历时近 10 年自主研发的全球新一代用于治疗 wAMD 的原创生物 1 类新药，于 2013 年 11 月获得国家食品药品监督管理总局颁发的治疗 wAMD 适应症新药证书和注册批件，其治疗 wAMD 适应症国内临床试验过程完整，在国内已累计使用超过六十万人次，安全性、有效性已经充分验证。截至 2018 年末，康柏西普眼用注射液已在国内市场累计销售超过 23 亿元。康弘生物已经聘请专业 CRO 公司 INC Research(于 2019 年 1 月 2 日更名为 Syneos Health, LLC)负责该项目国际 III 期临床试验，并已获得美国 FDA 准许直接在美国开展康柏西普眼用注射液治疗 wAMD 适应症 III 期临床试验，及美国 FDA 关于审核通过康柏西普眼用注射液在美国开展新生血管性年龄相关性黄斑变性临床试验特别方案评审（Special Protocol Assessment）的通知。目前该项目已在北美、南美、欧洲和亚太等地的 28 个国家及地区获得临床试验注册批准，与这些区域内的 200 多家研究中心签署了临床研究协议。因此，本项目国际 III 期临床试验实施进展顺利，风险可控。

ii. KH916 后续取得美国、欧盟等主要国际地区注册上市许可不存在实质性法律障碍

上述国际 III 期临床试验完成后，临床试验数据及研究总结可直接用于美国、欧盟等主要国际地区的注册上市申请。康弘生物需按规定向美国 FDA、欧洲 EMA 等主要国际地区监管机构申请产品上市许可，接受审核（包括生产场所现场检查），审核通过后将获得 BLA（美国生物新药上市许可）、MAA（欧盟新药上市许可），并完成注册上市。

康弘生物在国际 III 期临床试验完成之后严格按照美国 FDA、欧洲 EMA 等主要国际地区监管机构的规定及时提交注册申请材料，接受审核，取得该等主要国际地区注册上市许可不存在实质性法律障碍。

iii. 相关风险披露情况

由于国际 III 期临床试验结果及产品注册上市申请最终能否取得该等国家监管机构的批准、以及取得批准的时间仍存有一定的不确定性，为充分提示风险，发行人已在《募集说明书》“第三节 风险因素”之“五、募集资金投资项目有关风险”之“（三）国际临床试验及注册相关风险”中披露相关风险，具体如下：

### “（三）国际临床试验及注册相关风险

本次募集资金投资项目包括康柏西普眼用注射液国际 III 期临床试验及注册上市项目，系公司产品康柏西普眼用注射液正在北美、欧洲等国际地区开展治疗湿性年龄相关性黄斑变性（wAMD）的 III 期临床试验，并向美国 FDA、欧洲 EMA 及其他国家的监管机构申请注册上市许可。该项目的实施需符合美国 FDA、欧洲 EMA 及其他国家监管机构的相关法规，临床试验结果及注册申请最终能否取得该等国家监管机构的认可、以及取得认可的时间均存在一定不确定性。

康柏西普眼用注射液治疗 wAMD 国内临床试验过程完整，在国内已累计使用超过六十万人次，安全性、有效性已经充分验证，公司已经聘请专业 CRO 公司负责本项目国际 III 期临床试验，已制定了全面、可行的临床试验方案，已在北美、南美、欧洲和亚太等 28 个国家及地区获得临床试验注册批准，与这些区域内的 200 多家研究中心签署了临床研究协议；但是国际临床试验开展过程中依然存在临床中心启动和受试者招募进度落后于预期、临床试验未能达到预期终点、未能如期取得上市许可等风险。”

### 3 康弘国际生产及研发中心建设项目（一期）

本项目实施主体为本公司全资子公司北京康弘。北京康弘系发行人于 2017 年 11 月新设立的子公司，其生产车间将通过本次募投项目新建。本项目目前正处于土建施工阶段，北京康弘目前尚无生产车间，尚未开展药品生产活动，因而也尚未取得《药品生产许可证》和《GMP 证书》。

本项目拟新建生产车间和研发中心，主要产品包括境外销售的 KH916 和境内销售的 KH903。其中，研发中心建成后无需取得药品监督管理部门取得资质、许可或认证证书。

本项目后续尚需按照药品监督管理部门规定取得资质、许可、认证证书等情况如下：

项目名称	实施主体	主要产品	尚需按照药品监督管理部门规定取得资质、许可、认证证书
康弘国际生产及研发中心建设项目（一期）	北京康弘	境外销售的 KH916	1、KH916 需取得美国 BLA（生物新药上市许可）、欧盟 MAA（新药上市许可）等
		境内销售的 KH903	2、北京康弘需新申请并取得《药品生产许可证》 3、北京康弘需新申请并取得《GMP 证书》 4、KH903 需取得药品批准文号

项目名称	实施主体	主要产品	尚需按照药品监督管理部门规定取得资质、许可、认证证书
			2、济生堂需重新申请《GMP证书》

上述许可、认证证书是否存在法律障碍的具体分析说明如下：

- (1) 生产境外销售的 KH916，需取得美国 BLA（生物新药上市许可）、欧盟 MAA（新药上市许可）等主要目标国家注册上市许可

如上文所述，KH916 取得美国 BLA（生物新药上市许可）、欧盟 MAA（欧盟新药上市许可）等主要国际地区注册上市许可不存在实质性法律障碍。

此外，KH916 不属于我国国家食品药品监督管理局发布的《出口药品和医疗器械监管品种目录》内的药品，出口前无需申请并取得我国国家食品药品监督管理局《药品销售证明书》等出口批准文件。

- (2) 生产境内销售的 KH903，北京康弘需新申请并取得《药品生产许可证》

i. 法律法规依据

根据《中华人民共和国药品管理法》第七条规定，“开办药品生产企业，须经企业所在地省、自治区、直辖市人民政府药品监督管理部门批准并发给《药品生产许可证》。无《药品生产许可证》的，不得生产药品。”

北京康弘属于新开办药品生产企业，本项目建成投产前，北京康弘需新申请并取得《药品生产许可证》。

- ii. 北京康弘新申请并取得《药品生产许可证》不存在实质性法律障碍

《药品生产监督管理办法》第二章对开办药品生产企业的申请与审批进行了明确规定，主要的申请流程如下：

序号	办理事项
1	向拟办企业所在地省、自治区、直辖市食品药品监督管理局提出申请
2	省、自治区、直辖市食品药品监督管理局受理申请材料，主要包括：申请人的基本情况及其相关证明文件；拟办企业的基本情况；拟办企业的场地、周边环境、基础设施等条件说明以及投资规模等情况说明；企业营业执照，生产地址及注册地址、企业类型、法定代表人或者企业负责人；拟办企业的组织机构图；拟办企业的法定代表人、企业负责人、部门负责人简历，学历和职称证书；拟办企业的周边环境图、总平面布置图、仓储平面布置图、质量检验场所平面布置图；拟办企业生产工艺布局平面图，空气净化系统的送风、回风、排风平面布置图，工艺设备平面布置图；拟生产的范围、剂型、品种、质量标准及依据；拟生产剂型及品种的工艺流程图；空气净化系统、制水系统、主要设备验证概况；

序号	办理事项
	主要生产设备及检验仪器目录；拟办企业生产管理、质量管理文件目录等。
3	省、自治区、直辖市食品药品监督管理局自收到申请 30 个工作日做出决定
4	核发《药品生产许可证》

本项目建设实施方案已经包含了上述申请资料的主要内容。该项目建成并正式投产前，北京康弘将按规定向所在地药品监督管理部门提交申请材料，北京康弘新申请并取得《药品生产许可证》不存在实质性法律障碍。

(3) 生产境内销售的 KH903，北京康弘需新申请并取得《GMP 证书》

i. 法律法规依据

根据《药品生产质量管理规范认证管理办法》第七条规定，“新开办药品生产企业或药品生产企业新增生产范围、新建车间的，应当按照《药品管理法实施条例》的规定申请药品 GMP 认证。”

北京康弘属于新开办药品生产企业，本项目建成投产前，根据上述规定康弘生物需新申请并取得《GMP 证书》。

ii. 北京康弘新申请并取得《GMP 证书》不存在实质性障碍

根据《药品生产质量管理规范（2010 年修订）》规定，药品生产企业申请 GMP 认证需要满足质量管理、机构与人员、厂房与设施、设备、物料与产品、确认与验证、文件管理、生产管理、质量控制与质量保证、产品发运与召回、自检等十三方面的要求。

根据《药品生产质量管理规范认证管理办法》规定，申请 GMP 认证的主要流程如下：

序号	办理事项
1	企业将申请资料报省、自治区、直辖市药品监督管理部门
2	省级以上药品监督管理部门对申请资料进行形式审查
3	药品认证检查机构对申请资料进行技术审查
4	药品认证检查机构制定现场检查工作方案，并组织实施现场检查。检查组一般一般由不少于 3 名药品 GMP 检查员组成，从药品 GMP 检查员库中随机选取
5	现场检查结束后，检查组向药品认证检查机构报送现场检查报告、检查员记录及相关资料
6	药品认证检查机构对现场检查报告进行综合评定

序号	办理事项
7	公示评定结果
8	发放《药品 GMP 证书》

本项目建成投产前，北京康弘按照《药品生产质量管理规范（2010 年修订）》、《药品生产质量管理规范认证管理办法》等规定申请 GMP 认证，取得《GMP 证书》不存在实质性法律障碍。

(4) 北京康弘需就 KH903 取得药品批准文号

i. 法律依据

根据《中华人民共和国药品管理法》第三十一条规定，“生产新药或者已有国家标准的药品的，须经国务院药品监督管理部门批准，并发给药品批准文号；…药品生产企业在取得药品批准文号后，方可生产该药品”。

根据上述规定，本项目建成并正式生产 KH903 之前，北京康弘需取得国家药品监督管理局签发的药品批准文号。

ii. 北京康弘就 KH903 取得药品批准文号不存在实质性法律障碍

根据公司说明，目前 KH903 已经完成实验室研究、临床前研究、I 期临床试验，I 期临床试验显示，在临床使用剂量下，KH903 安全可耐受，并未发现非预期的不良事件。KH903 目前正在进行 II 期临床研究，临床试验进展顺利，安全性和有效性符合预期。KH903 将严格按照相关法律法规和临床试验方案开展临床试验，在临床试验完成后将按照《药品注册管理办法》等有关规定提交药品注册申请，接受评审和生产现场检查，审批通过后将取得药品批准文号，上述过程不存在实质性法律障碍。

(5) 相关风险披露情况

由于 KH903 临床试验、审评和审批的结果以及完成审批的时间存在一定的不确定性，发行人已在《募集说明书》“第三节 风险因素”之“二、经营风险”之“（一）药品研发风险”中披露相关风险，具体如下：

“（一）药品研发风险

公司基于未来发展所需，每年都必须投入大量资金用于药品的研发。2018 年，公司在研项目共 57 个，包括康柏西普眼用注射液国际多中心 III 期临床研究、用于治疗外伤、化学烧伤、角膜移植术后诱发的新生

血管的 KH906 滴眼液临床试验、治疗结直肠及其他器官肿瘤的 KH903 临床 II 期、治疗性肿瘤疫苗 1 类生物新药 KH901 临床 II 期等。一种新药从实验研究、临床试验、获得新药证书到正式生产有多个环节，新药研发本身存在研发风险和不确定性，前期的资金、技术投入较大，周期较长，行业进入门槛高。随着国家监管法规、注册法规的日益严格，新药研发存在审批不确定性以及研发周期可能延长的风险。”

#### 4 济生堂技改配套生产项目

本项目实施主体为发行人全资子公司济生堂。目前济生堂现已取得《药品生产许可证》（证书编号：川 20160224）、《GMP 证书（证书号：SC20170028）。

本项目拟新建 4 个库房、1 间前处理车间及配套设施。在项目建成投产前，济生堂需要向原发证机关变更申请药品生产许可证和 GMP 证书，新增上述生产地址。

##### (1) 济生堂变更申请《药品生产许可证》

###### i. 法律法规依据

根据《药品生产监督管理办法》第十五条规定，“《药品生产许可证》变更分为许可事项变更和登记事项变更。许可事项变更是指企业负责人、生产范围、生产地址的变更。”

根据《药品生产监督管理办法》第十六条规定，“药品生产企业变更《药品生产许可证》许可事项的，应当在原许可事项发生变更 30 日前，向原发证机关提出《药品生产许可证》变更申请。原发证机关应当自收到企业变更申请之日起 15 个工作日内作出是否准予变更的决定。变更生产范围或者生产地址的，药品生产企业应当按照本办法第五条的规定提交涉及变更内容的有关材料，并报经所在地省、自治区、直辖市食品药品监督管理局审查决定。”

根据上述规定，本项目建设完成并正式投产前，济生堂需向原发证机关提出变更申请《药品生产许可证》。

###### ii. 济生堂变更申请《药品生产许可证》不存在实质性法律障碍

根据四川政务服务网“《药品生产许可证》变更生产地址（增加）”办事指南，变更申请《药品生产许可证》主要需提供《药品生产许可证》正、副本原件，生产车间工艺布局平面图，拟生产的剂型、品种、质量标准

及依据，拟生产剂型或品种的工艺流程图，空气净化系统、制水系统、主要设备验证概况，生产、检验仪器、仪表、衡器校验情况，主要生产设备及检验仪器目录等申请资料。

济生堂目前已经拥有《药品生产许可证》（证书编号：川 20160224），本项目建设实施方案也包含了上述申请资料的主要内容。

在项目建成并正式投产前，济生堂按规定准备并提交上述变更申请材料，变更申请《药品生产许可证》不存在实质性法律障碍。

## (2) 济生堂重新申请《GMP 证书》

### i. 法律法规依据

根据《药品生产质量管理规范认证管理办法》第七条规定，“新开办药品生产企业或药品生产企业新增生产范围、新建车间的，应当按照《药品管理法实施条例》的规定申请药品 GMP 认证。”

通过本项目，济生堂将新建 1 间前处理车间，根据上述规定济生堂需重新申请《GMP 证书》。

### ii. 济生堂重新申请并取得《GMP 证书》不存在实质性法律障碍

根据《药品生产质量管理规范（2010 年修订）》规定，药品生产企业申请 GMP 认证需要满足质量管理、机构与人员、厂房与设施、设备、物料与产品、确认与验证、文件管理、生产管理、质量控制与质量保证、产品发运与召回、自检等十三方面的要求。

根据四川省药品监督管理局下发的《药品生产质量管理规范（GMP）认证服务指南》规定，申请 GMP 认证的主要流程如下：

序号	办理事项
1	企业将申请资料报省、自治区、直辖市药品监督管理部门
2	省级以上药品监督管理部门对申请资料进行形式审查
3	药品认证检查机构对申请资料进行技术审查
4	药品认证检查机构制定现场检查工作方案，并组织实施现场检查。检查组一般由不少于 3 名药品 GMP 检查员组成，从药品 GMP 检查员库中随机选取
5	现场检查结束后，检查组向药品认证检查机构报送现场检查报告、检查员记录及相关资料
6	药品认证检查机构对现场检查报告进行综合评定
7	公示评定结果

序号	办理事项
8	发放《药品 GMP 证书》

目前济生堂已经拥有《GMP 证书》（证书号：SC20170028），现有药品生产质量管理符合 GMP 要求，重新申请《GMP 证书》重点是认证本项目新建车间。

根据发行人说明，本项目的前处理车间拟通过购置自动化的先进生产设备，提高中成药产品生产的现代化水平，并能够适应不同产品的生产需求；同时项目依据“质量源于设计”的先进生产管理理念，首先对生产线进行概念设计，然后再进行施工设计和建设，严格按照国内 GMP 标准组织生产。

本项目建成并正式投产前，济生堂按照《药品生产质量管理规范（2010 年修订）》、《药品生产质量管理规范认证管理办法》的规定重新申请 GMP 认证，取得《GMP 证书》不存在实质性法律障碍。

### （三）相关风险披露情况

根据上述募投项目的实际情况，为充分提示风险，发行人在《募集说明书》“第三节 风险因素”之“五、募集资金投资项目有关风险”之“（二）募集资金投资项目取得药品生产许可证、GMP 证书的风险”中补充披露如下：

#### “（二）募集资金投资项目变更/取得药品生产许可证、GMP 证书的风险

根据我国《药品管理法》、《药品生产监督管理办法》、《药品生产质量管理规范认证管理办法》等规定，在募投项目投产前，KH 系列生物新药产业化建设项目实施主体康弘生物、济生堂技改配套生产项目实施主体济生堂需变更申请药品生产许可证、GMP 证书，康弘国际生产及研发中心建设项目（一期）实施主体北京康弘需办理药品生产许可证、GMP 证书。尽管发行人对项目进行了充分、详细的可行性论证，在项目设计、建设过程中将严格参照国内外最新 GMP 要求进行，公司也具备丰富申报工作经验，但该等认证的取得仍存在一定不确定性，如果项目投产前不能按时变更/取得相关认证或者最终未能取得认证，可能对该募投项目的效益及公司生产经营产生不利影响。”

综上，根据《药品管理法》、《药品生产监督管理办法》、《药品生产质量管理规范认证管理办法》、《药品注册管理办法》等规定及募投项目情况，

康弘生物、济生堂需办理药品生产许可证、GMP 证书变更申请，北京康弘需取得药品生产许可证、GMP 证书，KH903 尚需取得药品批准文号，康柏西普眼用注射液尚需取得 BLA（美国新药上市许可）、MAA（欧盟新药上市许可）。发行人已经掌握基于 VEGF 因子相关生物技术，拥有生物制品从研发到产业化的专业团队，具备新药研发及注册申报的丰富经验，并且对项目进行了深入、认真、细致的可行性论证，未来发行人将按照我国、美国、欧美等有关规定及时提交相关申请或注册文件，发行人取得上述资质、许可、认证证书预计不存在实质性法律障碍，相关风险已充分披露。

（四）因此，我们认为，公司及其下属子公司已取得从事其现有业务必须取得的相关资质、许可和认证证书；本次募投项目已取得部分资质和许可，其他尚未获取的资质、许可预计不存在实质性法律障碍，不影响募投项目顺利实施。

（此页以下无正文）

(本页无正文，为《北京市通商律师事务所关于成都康弘药业集团股份有限公司公开发行可转换公司债券的补充法律意见书（二）》之签章页)



经办律师： 喻丹  
喻丹

经办律师： 关骁  
关骁

项目负责人： 刘问  
刘问

负责人： 吴刚  
吴刚

2019年8月16日