

昆药集团股份有限公司

关于修订血塞通注射剂相关事宜的补充说明公告

公告内容不存在任何虚假记载、误导性陈述或者重大遗漏，并对其内容的真实性、准确性和完整性承担个别及连带责任。

根据国家食品药品监督管理总局（以下简称“CFDA”）发布的《关于修订血塞通注射剂和血栓通注射剂说明书的公告》以及媒体相关报道，昆药集团股份有限公司（以下简称“昆药集团”、“公司”）分别2016年1月15日、22日发布了关于国家食品药品监督管理总局（以下简称“CFDA”）发布的《关于修订血塞通注射剂和血栓通注射剂说明书的公告》的说明公告及补充说明公告（详见公司在中国证券报、上海证券报、证券时报、证券日报及上海证券交易所网站 www.sse.com.cn 发布的临2016-009号、临2016-011号公告），为使广大投资者更清晰的了解该说明书修订事项，现补充说明如下：

一、公司血塞通注射剂的产销情况及主营业务收入、利润占比情况

本次修订所涉及的公司产品有络泰牌注射用血塞通（冻干）、络泰牌血塞通注射液两个品种产品（以下将两个品种统称为“血塞通注射剂”），其近期的生产、销售情况如下：

项目	2012年	2013年		2014年		2015年（未经审计）	
		金额/数量	较前期变化(%)	金额/数量	较前期变化(%)	金额/数量	较前期变化(%)
注射用血塞通（冻干） 生产数量（万支）	6,883	7,172	4%	7,982	11%	4,180	-48%
血塞通注射液生产数量（万支）	5,051	3,208	-36%	4,633	44%	3,463	-25%
注射用血塞通（冻干）	5,717	7,492	31%	6,720	-10%	6,607	-2%

销售数量（万支）							
血塞通注射液销售数量（万支）	4,262	3,718	-13%	4,293	15%	3,020	-30%
血塞通注射剂销售收入（万元）	47,538	58,132	22%	51,245	-12%	54,811	7%
用于血塞通注射剂的直接经营成本（万元）	16,746	27,560	65%	19,255	-30%	11,447	-41%
与血塞通注射剂直接相关的营业税金及附加（万元）	580	601	3%	631	5%	854	35%
用于血塞通注射剂的直接营销费用（万元）	13,329	12,985	-3%	13,510	4%	17,193	27%
与血塞通注射剂直接相关的主营业务利润（万元）	30,212	29,971	-1%	31,359	5%	42,511	36%
当期主营业务收入（万元）	301,602	358,429	19%	412,051	15%	491,917	19%
血塞通注射剂占公司当期主营业务收入比重（%）	16%	16%	3%	12%	-23%	11%	-10%
当期主营业务利润（万元）	93,546	102,183	9%	120,715	18%	165,975	37%
血塞通注射剂占公司当期主营业务利润比重（%）	32%	29%	-9%	26%	-11%	26%	-1%

（注：为便于对比，公司将注射用血塞通（冻干）400mg/支规格产量、销量统一折算为2支200mg/支规格统计，将血塞通注射液250mg含量规格产品，统一折算为2.5支100mg含量规格产品统计，生产、销售数量单位均统一为万支。另，公司于2015年4月11日在上海证券交易所网站披露的临2015-029号《昆药集团关于2014年年报事后审核意见回复的公告》中，2014年度公司注射用血塞通（冻干）生产量统计单位为盒，口径有所区别）

2015年，由于药品招标、医保控费等医药政策变化，以及部分省份在医药招标过程中对前期用量较大的部分药品实行限量、限价措施，导致包括昆药集团的血塞通注射剂在内的部分药品终端增速放缓，销量有所下滑。但因为产品疗效确切、不良反应比例低、深受终端渠道（医院及医生）以及终端消费者信赖，同时公司在2015年年内进行了缩短销售渠道、加大学术推广、增加基层学术及销售管理人员投入、做好终端服务、减少渠道存货等系列营销改革，2015年末，公司注射用血塞通渠道库存已大幅

减少。根据 IMS 抽样统计数据显示，2015 年公司注射用血塞通销售额增长 2.42%，销量增长 3.52%，终端市场销量依然保持增长态势。且公司已于 2015 年四季度对营销方案进行了具体部署，2016 年度的血塞通系列产品销售数量较 2015 年度增幅预计为 10-15%。

2015 年，公司出于去库存考虑，减少了注射用血塞通的生产数量。血塞通注射液 2015 年度销量有所下滑，为避免库存积压，减少了生产数量。与血塞通有关的经营成本的下降、利润增长、营业税金及附加增长的主要因三七原材料价格的下降所致，而与血塞通相关的直接营销费用增长与公司 2015 年年内加大学术推广、增加基层学术及销售管理人员投入等营销改革措施有关。

二、公司血塞通注射剂的产能情况

目前，公司已建成的血塞通注射剂产能全部集中于昆药集团本部的制造中心内，产能分别为冻干粉针剂 7,000 万支/年、小容量注射液 24,000 万支/年（血塞通注射液与其他小容量注射液并线生产）。公司制造中心专属于血塞通注射剂产品的固定资产原值 27,189.81 万元，截至 2015 年 12 月 31 日的固定资产净值 19,002.82 万元（上述 2015 年年末固定资产原值、净值数据尚未经审计）。

目前公司无在建、扩产的血塞通注射剂生产线。

三、本次说明书修订事宜及其影响

(1) 公司是否需对血塞通注射剂说明书进行相应修订，以及修订的原因和目前修订情况

CFDA 发布的该修改说明书公告，明确要求血塞通注射剂和血栓通注射液所有生产企业应对产品说明书进行修订，明确要求【不良反应】、【禁

忌】和【注意事项】的具体类目。

公司现血塞通注射液说明书【不良反应】项下仅标示出个别患者出现咽干、头昏、心慌和皮疹，停药后均能恢复正常。偶见过敏性反应。血塞通注射液不良反应以皮肤及其附件损害（以皮疹及瘙痒为主）为主，其次中枢及外周神经系统损害（头痛及头晕为主）、呼吸系统损害（以咽干及胸闷为主）、心血管系统（以潮红为主）及全身性损害（以过敏反应、寒战为主）。公司的注射用血塞通（冻干）的不良反应同血塞通注射液相似。同时，公司也开展了一系列工作推动不良反应的监测和深入研究工作。

根据 CFDA 要求，公司需对说明书进行修订。我公司正在按照 CFDA 的要求进行新说明书拟定工作，公司将在原有说明书不良反应较为粗略的描述基础上进一步细化分类，按照要求明确 8 项需作说明的不良反应；在原有说明书“禁用于脑溢血急性期；禁用于既往对人参、三七对过敏的患者”用药禁忌的基础上增加“对本品过敏的患者”；同时按照要求新增对于联合用药的说明。公司将按时完成新说明书备案，并根据备案进程，对相关进展及时予以公告。

（2）本次 CFDA 有关血塞通注射剂的政策调整和要求，对公司的具体影响情况；在充分评估、分析的基础上，说明公司血塞通注射剂是否存在被替代的风险，公司已采取或拟采取的补救及应对措施。

近年来，中药注射剂的不良反应时有发生，而多数品种缺乏药物的相关研究，说明书中对不良反应的描述十分简略或者只注明“尚不清楚”。医生不了解使用药物的不良反应及处理方法反而增加医生用药的不确定性及对安全性的质疑。

2014 年 5 月公司完成了以北京中医药大学东方医院为组长单位的络

泰牌注射用血塞通（冻干）粉针的多中心共 724 例临床研究，结果显示络泰牌注射用血塞通（冻干）粉针在卒中恢复期、后遗症期、冠心病及视网膜中央静脉阻塞方面有明确疗效，试验前后静息心率、呼吸、血压及体温等生命体征指标无论试验组还是对照组，均在人体正常范围内，无实际意义的变化。试验前后进行的血、尿、便常规及心、肝、肾功能检测未发现明显异常，表明该药对心、肝、肾、胃肠及血液系统等无不良影响，证明试验药物具有较好的安全性。

2014 年 12 月，国家药品不良反应监测中心发文“征求血塞通和血栓通注射剂说明书修订建议通知”，提出修改说明书的建议内容，公司认为这是对中药注射剂应用进行规范明确积极信号，有利于中药注射剂的长远良性发展。2015 年 4 月《国家基本药物目录管理办法》正式下发，明确表示根据药品不良反应监测评价调整基药目录，同时，发生严重不良反应经评估不再作为国家基本药物使用。业内广泛认为，对于绝大部分中药注射剂品种而言，过去在作用机制方面不清晰以及不良反应、禁忌症“尚不明确”这样的表述，基药目录对此提出了更高、更严格的要求，而公司主动进行安全性评价研究工作，有利于血塞通注射剂的不良反应评估，完善不良反应内容，符合《国家基本药物目录管理办法》的指导方针。

2015 年 10 月，公司聘请第三方机构完成了 1 万例的络泰牌注射用血塞通（冻干）粉针安全性评价，结果显示不良反应事件发生率远低于中药注射剂不良反应事件发生率，且无严重不良事件发生，研究结果将于近日正式发布。2015 年 10 月 15 日公司七届四十八次董事会审议通过《关于实施注射用血塞通（冻干）粉针安全性评价（第二期）的议案》（详见公司于 2015 年 10 月 17 日在中国证券报、上海证券报、证券时报、证券日

报及上海证券交易所网站 www.sse.com.cn 发布的七届四十八次董事会决议公告), 公司再次启动 2 万例安全性评价工作, 继续进行监测。以上研究将为公司络泰牌血塞通注射剂说明书的修改提供有效的数据支撑。

2013 年及 2014 年国家药品不良反应监测系统反馈的公司生产的络泰牌血塞通注射液不良反应共 235 例(2013 年 119 例, 2014 年 116 例, 2015 年数据尚未公布), 累及系统-器官及临床表现如下表所示:

累及系统-器官	例次	临床表现
皮肤及其附件损害	122	颈部皮肤红疹伴瘙痒(1); 皮肤红瘙痒(1); 斑丘疹(2); 固定型皮疹(1); 皮疹(88); 瘙痒(25); 荨麻疹(1); 局部皮疹(1); 局部皮肤反应(1); 皮炎(1)
心血管系统损害	11	潮红(6); 心痛加重(1)
全身性损害	36	发热(3); 寒战(6); 过敏反应(11); 过敏样反应(8); 不适(1); 冷汗(1); 休克(1); 面色改变(1); 乏力(1); 周身略肿(1); 紫绀(1); 四肢冰冷(1)
中枢及外周神经系统损害	76	头昏(11); 头胀痛(2); 头胀(2); 晕厥(1); 头痛(22); 头晕(30); 颤抖(2); 麻木(1); 疼痛(3) 眩晕(1); 中枢系统反应(1)
消化系统损害	14	呃逆(1); 恶心(6); 呕吐(2); 胃不适(1) 口干(4)
呼吸系统损害	53	呼吸困难(4); 胸闷(11); 咳嗽(1); 喉痒(1); 呼吸急促(1); 咽干(29)
注射部位损害	4	肌肉红肿(1); 输液部位反应(1); 注射部位疼痛(1); 注射部位皮疹(1);
心率及心律紊乱	37	心慌(8); 心悸(29)
其他	3	肌肉挛缩(1); 牙龈出血(1); 自觉模糊(1)

根据以上两年不良反应监测数据测算, 络泰牌血塞通注射液不良反应的发生率如下所示:

年份	销售量(万支)	使用病例(万例)	不良反应病例	不良反应发生率
2013	7481.84	267.21	119	0.0045%
2014	6385.05	228.04	116	0.0051%

公司的络泰牌血塞通注射剂的不良反应以速发型不良反应为主, 常在静滴半小时内发生, 以皮疹、瘙痒为主要不良反应表现, 其他发生较多的

不良反应表现为皮疹、瘙痒、寒战、胸闷、恶心、头痛、头晕、心悸、潮红、发热。不良反应主要与患者过敏性体质有关，与产品质量无关，其2014年不良反应发生率初步估算为0.0051%，在万分之一以下，属于“十分罕见”范畴，且多皮疹为主，停药后恢复正常。

经公司组织市场营销、研发、质量等职能部门评估，公司的络泰牌血塞通注射剂自上市至今已经过长期、大量的临床使用，其疗效和安全性已得到广大临床医生、患者认可，长期的临床使用情况及相关临床研究均为公司络泰牌血塞通注射剂的安全性提供了有效证明，因说明书修订而造成产品被弃用或被竞品替代的可能性较小。本次说明书修订事项对公司重点产品——络泰牌血塞通注射剂的销售短期影响有限，长期无实质性影响。

公司将根据CFDA的要求，在按期完成相关说明书的修订备案的基础上，进一步开展对产品作用机制的深入研究，同时响应CFDA号召，积极采取有效措施做好对临床医师的安全性用药的宣传培训工作。

由于医药政策的不确定性，敬请广大投资者注意投资风险。公司将根据相关研发进展及市场跟踪情况及时履行披露义务。

四、关于公司是否为产品原研企业的质疑

近日，有关机构对我公司是否为血塞通系列产品的原研企业提出了质疑，为此，公司重新梳理了血塞通的研发历史，对相关质疑说明如下：

血塞通注射剂是以云南名贵道地药材三七的有效成分三七总皂苷，经一系列制剂技术精制而成的中药注射剂。主要功能：活血祛瘀，通脉活络。临床用于用于中风偏瘫，淤血阻络证；动脉粥样硬化性血栓性脑梗塞、脑栓塞、视网膜中央静脉阻塞见淤血阻络证者。

上世纪八十年代初，昆药集团（原“昆明制药厂”）与云南省药检所、

昆明医学院等多家单位共同研制三七总皂苷及其制剂，1984 年通过技术鉴定，并于 1985 年 6 月 25 日申请商品名“血塞通注射液”，1985 年 06 月 28 日由云南省卫生厅下发了《关于同意生产三七总皂甙及血塞通注射液的批复》((85) 云卫药字第 248 号) 首次批准我公司生产，其中三七总皂甙(昔)批准文号为：滇卫药准字(85) 1-167；血塞通注射液批准文号为：滇卫药准字(85) 1-168。1996 年我公司的该品种首家被国家中药品种保护委员会批准为国家中药二级保护(保护证书号：(1996) 国药中保证字第 055 号)，于 1997 年被认定为云南省首批名牌产品。2001 年，我公司提出对血塞通注射液质量标准进行修订的申请，于 2001 年 02 月 01 日获得国家药品标准[WS3-B-3590-2001(Z)]，2002 年我公司该品种在“国家药品监督管理局公布第三批换发药品批准文号品种目录”中换发了新的批准文号：血塞通注射液(10ml:250mg) 为国药准字 Z53020662；血塞通注射液(5ml:250mg) 为国药准字 Z53020665；血塞通注射液(2ml:100mg) 为国药准字 Z53020664；血塞通注射液(2ml:200mg) 为国药准字 Z53020663。

在深入进行三七系列基础研究的基础上，上世纪 90 年代初我公司又研制出了三七系列的新一代制剂——络泰®注射用血塞通(冻干)(200mg, 400mg)，该品在研制过程中形成了系列自主知识产权保护，其中较早的 2 项发明专利是“三七皂甙粉针剂”[专利号：ZL96101652.3，于 1996 年 2 月申请，2001 年 4 月 19 日获授权]、“皂甙类粉针剂助溶剂”[专利号：ZL96107464.7，于 1996 年 5 月申请，2001 年 5 月 9 日获授权]，1 项注册商标(络泰®，商标注册证为第 1128746 号，2012 年 12 月被认定为“中国驰名商标”)。同时，公司是注射用血塞通(冻干)标准的制订者，云南省标准号为：滇 Q/WS1191-1998，2002 年 11 月 30 日获得国家药品标准

[WS-10986（ZD-0986）-2002]，药品批准文号：国药准字 Z20026438，2011年8月转为正式标准，药品标准号：WS-10986（ZD-0986）-2002-2011Z。

综上所述，我公司不仅是血塞通注射液、注射用血塞通（冻干）的始创者，也是该品种在原料、制剂和质量标准等技术方面的制订者和领导者。

五、风险提示

（一）随着医保制度改革不断推进，医保控费及招标限价已呈常态，相关的限价限量政策措施直接影响药品生产企业，医药产品受国家政策影响较大，具有一定的政策风险；

（二）血塞通注射剂存在因医药市场政策调整以及同类产品的销售竞争导致的产品销售风险；以注射用血塞通（冻干）为主的血塞通注射剂为公司重点产品，是公司目前主营业务收入和利润主要来源之一，存在因重点产品市场波动而引发经营业绩波动风险；

（三）因个体差异性，不排除血塞通注射剂在临床用药中出现不良反应比例变化及出现严重不良反应的产品风险；

（四）随着科学技术的进步和市场竞争的不断加剧，不排除血塞通注射剂被同类药品、新药以及用于治疗心脑血管疾病新方法、新治疗手段所替代的风险。

综上，公司提醒广大投资者注意相关风险。

特此公告。

昆药集团股份有限公司董事会

2016年01月27日