
北海银河生物产业投资股份有限公司
非公开发行股票募集资金使用的可行性
分析报告
(四次修订)

北海银河生物产业投资股份有限公司

二〇一七年二月

释义

除非文中另有所指，下列简称具有如下含义：

本公司、公司、发行人、银河生物	指	北海银河生物产业投资股份有限公司
本次非公开发行/本次发行	指	北海银河生物产业投资股份有限公司非公开发行股票的行为
本可行性分析报告	指	北海银河生物产业投资股份有限公司非公开发行股票募集资金使用的可行性分析报告（四次修订）
银河医药	指	南京银河生物医药有限公司
得康生物	指	江苏得康生物科技有限公司
银河技术	指	南京银河生物技术有限公司
四川大学国家重点实验室	指	四川大学生物治疗国家重点实验室
元、万元、亿元	指	除特别注明外，均指人民币元、万元、亿元

注：本可行性分析报告中部分合计数与各加数直接相加之和在尾数上存在差异，这些差异是因四舍五入造成的。

目 录

释义.....	2
第一节 本次发行募集资金使用计划.....	4
第二节 本次非公开发行的背景和目的.....	5
一、本次非公开发行背景.....	5
二、本次非公开发行目的.....	13
第三节 本次募集资金投资项目情况.....	16
一、肿瘤与非肿瘤重大疾病药物研发与生产平台.....	17
二、干细胞与 CAR-T 治疗药物研发平台.....	26
第四节 本次非公开发行对公司经营管理、财务状况的影响.....	34
一、本次发行对公司经营管理的影响.....	34
二、本次发行对公司财务状况的影响.....	34
第五节 可行性分析结论.....	36

为增强北海银河生物产业投资股份有限公司在生物医药行业的市场竞争力及持续盈利能力，进一步夯实公司生物医药业务发展的产业基础，公司拟向特定对象非公开发行股票，本次非公开发行股票募集资金使用的可行性分析如下：

第一节 本次发行募集资金使用计划

公司本次非公开发行募集资金总额不超过人民币 186,140.00 万元，扣除发行费用后拟全部用于创新药物研发与生产平台的建设（包括肿瘤与非肿瘤重大疾病药物研发与生产平台和干细胞与 CAR-T 治疗药物研发平台建设），具体如下：

序号	项目名称	投资金额 (万元)	拟投入募集资金 (万元)
	创新药物研发与生产平台	186,140.00	186,140.00
1	肿瘤与非肿瘤重大疾病药物研发与生产平台	150,132.00	150,132.00
2	干细胞与 CAR-T 治疗药物研发平台 (含与四川大学国家重点实验室合作开发细胞药物费用)	36,008.00	36,008.00

在本次发行募集资金到位之前，公司可根据投资项目实施的进度情况以自筹资金先行投入，并在募集资金到位后，按照相关法规规定的程序以募集资金置换自筹资金。募集资金到位后，如实际募集资金净额少于上述项目募集资金投入额，不足部分由公司自筹解决。公司董事会可根据项目的实际需求，对上述项目的募集资金投入顺序和金额进行适当调整。

第二节 本次非公开发行的背景和目的

一、本次非公开发行背景

（一）政策背景：国家简政放权、鼓励创新，激发生物医药行业新活力

受人口老龄化、患病率的上升、全民医疗保险制度的建立和完善以及消费者健康意识的提升的影响，国内民众日益增长的医药需求与相对落后的供给之间的矛盾愈加突出。为提升国内医药（特别是科技含量较高的生物医药）供给水平，近年来国家对生物医药产业采取鼓励扶持的政策，不管是国家长远性规划或国家级大型基金，都将发展生物医药产业列为优先考虑项目，生物医药成为国家实施创新发展战略和实施智能制造工程的重要内容。

2015年2月，科技部发布《国家重点研发计划干细胞与转化医学重点专项实施方案（征求意见稿）》。

2015年5月，国家卫计委发布了《关于重大新药创制科技重大专项拟推荐优先审评的药物品种公示》，拟推荐17个专项支持的药物品种为优先审评品种，其中抗肿瘤药为最大的受益领域。

2015年8月，国务院《关于改革药品医疗器械审评审批制度的意见》提出，优化创新药的审评审批程序，对临床急需的创新药加快审评。2015年11月，食品药品监管总局起草公布《药品上市许可持有人制度试点方案（征求意见稿）》、《化学药品注册分类改革工作方案（征求意见稿）》、《化学仿制药生物等效性试验备案管理规定（征求意见稿）》。

2016年3月，“十三五”规划纲要在医药方面，实施创新发展战略和实施智能制造工程中，要实现在生物医药方面的技术突破，提高国产药品质量，取代高价的原研药，保证国内用药。

2016年3月，国务院办公厅发布《关于促进医药产业健康发展的指导意见》，强调了医药产业是支撑发展医疗卫生事业和健康服务业的重要基础，是具有较强成长性、关联性和带动性的朝阳产业，在惠民生、稳增长方面发挥了积极作用。

由上可知，随着国家鼓励和支持生物医药行业的政策逐步落实和推广，我国

生物医药行业正迎来前所未有的发展机遇。

(二) 市场背景：重大疾病的患者增多，有效药物缺乏，创造巨大刚性市场需求

2011 年，癌症超过心脏病，成为全球第一大死亡原因。WHO 在 2013 年 12 月公布，全球每年新增癌症患者数已经超过 1400 万名，同期癌症患者的死亡人数增加到 820 万人。我国癌症情况同样严峻，根据 2013 年全国肿瘤登记结果分析，我国癌症发病率为 235/10 万，即每年新发癌症人数约为 330 万人，每分钟约有 6 人确诊为癌症；癌症死亡率为 144.3/10 万，即每年癌症死亡人数约 196 万人（约占全球 1/4），每分钟约有 4 人死于癌症，且由于环境污染、不良生活方式等因素的影响，国内癌症发病率呈现持续增长、年轻化等趋势。巨大的需求孕育着巨大的市场空间，国内抗肿瘤药物的销售规模近几年来一直稳步增长，根据 Wind 数据，2003 年至 2014 年间，抗肿瘤药物销售额复合增长率达 19.23%。2014 年达到了 837.65 亿元，同比增长了 17.94%。值得注意的是，国内癌症发病率高企，抗癌药物市场火热，但是国内有效抗癌药物供给却十分缺乏，目前国内抗癌类创新药物有贝达药业的盐酸埃克替尼和恒瑞医药的甲磺酸阿帕替尼等，其他的大多均为国外已经“过期”的仿制药或辅助用药，患者只能支付高昂的费用使用国外抗癌药物，且很多的国外畅销药物尚不能在国内上市。

丙肝也是国内高发的重大传染病，据 2014 年 WHO 统计数据，全球范围内约有 1.6 亿人感染丙肝（HCV）病毒，其中中国有 4500 万丙肝病毒携带者，约占全球 1/4。根据 Alberti、Seef、Fan 等研究，HCV 病毒携带者有 1%~23% 的几率患上肝癌，丙肝导致的死亡率可达到 4%~15%。2009 年丙肝治疗的全球市场规模约为 44 亿美元，到 2016 年将增长到 80~100 亿美元。国际市场上虽已有多个丙型肝炎的治疗药物，但这些治疗方案普遍存在副作用大、费用昂贵等不足，且在国内没有上市。例如，目前疗效最好的美国吉利德科学公司新研发的抗丙肝专利药物索非布韦，在美国 12 周的治疗费用约合为 51 万元人民币，在英国约合 35 万人民币，高额的治疗费用只有较少的丙肝病毒患者能够承担，且国内尚无该药物进口。国内的丙型肝炎的治疗主要还依赖于干扰素和利巴韦林，干扰素副作用较多，会引起流感样症状、血细胞减少、精神异常、自身免疫性疾病、肾脏损害等。

（三）技术背景：基于新靶点、新机制和突破性技术的靶向药不断涌现，肿瘤免疫治疗、干细胞治疗等新型高效的治疗技术转化步伐加快

靶向药物，特别是单克隆抗体药物具有特异性强、疗效显著以及毒性低等特点，已成为肿瘤治疗药物发展的趋势。根据 EvaluatePharma 的数据，2015 年全球销量排名前 10 位的药物中，有 6 款是单抗或重组蛋白药物。全球在售单抗药物在生物药中的占比超过 30%，在研单抗药物在生物药中的占比是 70%。现有 55 个上市抗体药物产品，2015 年全球销售总额达到 916 亿美元，近 10 年年均复合增长率达到 31.65%。

肿瘤免疫治疗被称为继手术、放疗、化疗后第四种疗法。其起源于非特异性免疫，但是这种方法低效、副作用大，而相反，新的免疫治疗是激活特异性、重要的免疫细胞，直接靶向性攻击癌症细胞，提高了疗效和安全性，是目前全球研究的热点。以 PD-1 抗体为代表的免疫治疗药物已经在市场崭露头角，根据 ClinicalTrials.gov 统计数据显示，登记在册的 PD-1/L1 相关临床试验超过 400 个，据 EvaluatePharma 预测，2020 年全球免疫检查点抑制剂市场规模为 350 亿美元。以 CAR-T 为代表的细胞免疫疗法在治疗血液肿瘤中展现出了突出的效果，目前已经在开发的第四代 CAR-T 技术，包括整合表达免疫因子、整合共刺激因子配体等，能够使 CAR-T 治疗效果更为持久。

干细胞技术在生命科学、新药试验和疾病研究这三大领域中具有巨大研究和应用价值，现已广泛应用于医药再生细胞替代治疗和药物筛选等领域，成为世界关注和研究的焦点。根据美国国立卫生研究院管理的临床研究登记系统（ClinicalTrials.gov）数据显示，截止至 2016 年 5 月，全球登记的干细胞临床研究项目共 5496 项，涉及血液病、肿瘤、神经系统疾病、心脏疾病、免疫系统疾病等领域。

（四）公司背景：聚集顶尖人才，显现研发实力

为落实公司未来五年产业发展规划，2015 年公司在生物医药产业平台搭建、专业团队组建以及研发资源整合等方面开展了大量工作。2015 年 4 月公司发起设立注册资本为 3 亿元人民币的南京银河生物技术有限公司，收购以免疫细胞治疗为主营业务的得康生物 60% 股权，2015 年 5 月增资控股了掌握免疫药物筛选检测技术和人源化抗体平台的银河医药 90% 股权，同时聘任国内院士、业内权威

专家组建高规格专家委员会，与中科院上海巴斯德研究所等知名科研机构和国际药企建立研发合作关系，以及组建具有国际药企（如默沙东、阿斯利康）从业经历的专家型运营团队和技术研发队伍，为夯实公司生物医药与医疗服务奠定坚实基础。

1. 国际知名专家委员会团队

序号	姓名	职务及荣誉
1	杨胜利教授	中国工程院院士 中科院生物技术专家委员会主任委员
2	邱贵兴教授	中国工程院院士 国家药典委员会执行委员
3	张素春教授	长江学者 美国威斯康辛大学教授 美国国会干细胞领域首席咨询专家
4	高翔教授	长江学者、杰出青年科学家 南京大学-南京生物医药研究院院长 国际小鼠表型分析联盟指导委员会委员 中国细胞生物学学会监事长 Asian Mouse Mutagenesis and Resource Association 理事长
5	孙兵教授	中科院“百人”计划，美国免疫学家学会会员 中国免疫学会副理事长，中国细胞学会常务理事 中科院上海生命科学院中法巴斯德研究所主任
6	Myron Spector Ph.D.（迈伦·斯佩克特博士）	哈佛医学院生物材料学教授 弗吉尼亚州波士顿卫生系统组织工程学和再生医学 研究所主任

7	Mark Moore (马克·摩尔博士)	国际小鼠表型分析联盟主席 美国国家人类基因组研究所资深顾问
---	--------------------------------	----------------------------------

2. 具有国际药企研发经验的技术团队

A、刘杰博士：银河生物董事、总裁，银河医药总经理

美国纽约州大学博士、美国国立卫生研究院博士后

个人简介：药理学博士，先后就读于南京大学、中科院上海药物所、美国加州大学、纽约州立大学、美国国立卫生研究院。在医药工业界从事新药研发和管理工作近 20 年，曾供职于美国药典、默沙东、阿斯利康等知名医药企业。他领导和参与了十余个创新药物的研发，作为新药项目总监他成功地将 5 个新药推进临床试验阶段。此外，发表了 30 余篇学术论文、申报了 8 项国际发明专利。2010 年刘杰博士回国创建了诺健生物技术研发（上海）有限公司、瑞健生物医药（苏州）有限公司，并担任首席科技官、总经理和法人代表等职务。2015 年起担任银河医药总经理。

B、时宏珍博士：银河生物副总裁、得康生物创始人兼首席技术官

苏州大学免疫学博士、美国贝勒大学博士后

个人简介：师从世界一流免疫学家 Jacques Banchereau 博士从事高效“树突状细胞肿瘤疫苗”的开发。2005 年应省市政府的邀请回国创业。通过十年不懈努力带领团队成功构建了具有自主知识产权的体外规模化、产业化的“免疫细胞技术平台。核心技术已获得六项国家发明专利，研究成果已发表于国际知名专业学术期刊上（J Immunol、J Immunotherapy）。因业绩突出，时宏珍博士先后被选拔为“江苏省高层次创新创业人才”、“江苏省首批科技型企业企业家培育工程”、南京市“首批科技创业家”培育对象。2012 年当选为南京市妇联兼职副主席，2015 年当选全国“三八红旗手”。

C、宋海峰博士：银河生物总裁助理

中国协和医科大学博士、中山大学博士后

个人简介：先后就读于山东医科大学、中国协和医科大学，并于 2005-2007 年在中山大学肿瘤医院华南肿瘤学国家重点实验室做临床医学博士后研究。大学毕业后 1996-2000 年在中国医学科学院血液病医院担任住院医师，2007-2015 年担任北京英默生物科技有限公司/北京益诺勤生物技术有限公司副总经理/技术总监，2009 年起兼任山东省医药生物技术研究中心研究员、山东省医学科学院微生物与生化药学硕士指导教师。此外，还担任教育部学位中心通讯评议专家、科技部重大专项评审专家等职务。宋海峰博士先后承担国家“重大新药创制”科技重大专项、国家高技术研究发展计划（863 计划）等 10 余项国家和省市级科研基金项目，发表近 20 篇研究论文，具有丰富的项目管理经验与研发团队管理、培养经验，熟悉生物免疫治疗和基因治疗国内外最新研究进展。

D、董欣博士：银河医药副总经理，首席科技官

德国慕尼黑大学博士、匹兹堡大学肿瘤所博士后

个人简介：先后在匹兹堡大学肿瘤所、霍华德休斯医学研究所从事博士后研究。拥有近 20 年的生物医药研究开发经验，曾任职于 UCLA、PaxVax、Neostasis、Biogen Idec 等公司，主要从事抗体大分子药物、细胞免疫治疗的研究开发。在美国和中国参与了多家生物制药公司的创建、项目管理和临床试验申报及商务开发。先后在世界一流的专业期刊发表 20 多篇专业论文。

E、周宏林博士：银河医药副总经理，首席医学官

宾夕法尼亚大学博士、斯坦福大学博士后

中央“千人计划”国家特聘专家

个人简介：12 年大分子药物研发、临床试验和管理经验。曾任职于 UPenn、Genentech（基因泰克）、Merck（默克）等公司，在中国申报了 3 个临床批件。拥有丰富的基础研究和转化医学研究经验，领导和负责多种重大疾病治疗领域的新药靶点发现、靶点验证、高通量细胞活性筛选技术的开发和研究工作。作为技术骨干承担国家“十二五”“重大新药创制”科技重大专项和“重大传染病防治”重大科技专项中的多个课题。在 Nature、Cell、JEM、JCB、JBC 等杂志发表多篇论文，合计影响因子超过 200，他引超过 5000 次，拥有专利技术 3 项。

F、陈罡博士：银河医药研发总监

中国科学院神经生物研究所博士、哈佛大学博士后

个人简介：哈佛大学医学院博士后。回国后就职于瑞健生物医药（苏州）有限公司，任资深科学家，从事中枢神经系统新药自主研发的工作。带领团队构建了自主研发过程中关键的动物体内药理检测平台，使用国际领先的实验技术承担一系列重要的麻醉药，自闭症治疗药以及强迫症治疗药的药理研究和新药筛选工作，并申请多项国际专利。两次获中国科学院院长奖学金，两次获工业园区高层次紧缺人才薪酬补贴，入选苏州市姑苏重点产业紧缺人才资助计划。在 Nature、Journal of Neuroscience、PNAS 等期刊发表多篇专业论文。

G、蔡斌博士：银河医药研发副总监

复旦大学理学博士，哈佛大学医学院博士后

个人简介：哈佛大学医学院博士后。回国后，曾担任瑞健生物医药（苏州）有限公司资深科学家。带领团队进行化合物筛选，相关体外药理学实验，以及综合数据分析，指导技术人员有关分子生物学、细胞生物学、电生理方面实验。深度参与了有关中枢神经系统药物的研发项目，并取得了良好的进展。入选 2013 年度江苏省博士聚集计划，先后在世界一流的专业期刊发表 20 多篇专业论文，拥有专利技术 1 项。

H、杨永坤博士：银河医药高级科学家

康涅狄格大学博士、康涅狄格大学博士后

个人简介：2002 年在南京大学生物系获学士学位，2005 年从长春应用化学所获高分子化学与物理硕士学位，2010 年在康涅狄格大学获高分子科学博士学位。回国后就职于金斯瑞生物科技有限公司，任高级科学家，从事亲和层析填料（耐碱性 Protein A Resin, Protein G Resin）和离子交换层析填料的产品研发；细胞因子类蛋白产品的开发，例如：类胰岛素样生长因子 Long R3 IGF-1、白介素 IL-1ra 等；用于 SDS-PAGE 和 Western Blot 的蛋白标准品的产品开发。后在南京博斯金

生物负责开发治疗性抗体的体外细胞功能实验方法。2016年4月至今在本公司担任高级科学家，负责哺乳动物细胞蛋白表达，为公司内部项目提供蛋白。杨永坤博士在各类核心期刊发表论文近二十篇，拥有一项专利申请。

I、刘斌博士：银河医药高级科学家

军事医学科学院硕士、第二军医大学免疫学博士

个人简介：1995年获第三军医大学医学学士学位，2000年于军事医学科学院生物化学与分子生物学获理学硕士学位，2015年在第二军医大学获免疫学医学博士学位。2009年起加入罗氏中国研发中心抗体药物研发部，负责课题计划、实验设计以及组织实施，包括噬菌体抗体库的构建、筛选、抗体先导物的活性与特性鉴定。负责该领域新进展、新概念及新技术的引进。指导组员开展课题研究，负责课题进度及总结并及时与瑞士和德国的相应同事进行沟通与交流。刘斌博士在《The Journal of Biological Chemistry》、《Clinical Cancer Research》等期刊发表多篇论文，并参与《Cells: A Laboratory Manual》、《Short Protocols in Immunology》部分章节的中文翻译，已由中国科学出版社出版。

3. 战略合作伙伴

A、南京大学医药生物技术国家重点实验室

合作内容：双方共同开展抗肿瘤、感染、炎症及自身免疫疾病等项目研究合作，积极开发诊断和治疗的生物医药产品，为靶向、精准化诊断和治疗等临床应用服务。

B、中国科学院上海巴斯德研究所

合作内容：公司控股子公司银河医药与上海巴斯德研究所签订委托开发丙型肝炎全人抗体药物和丙型肝炎疫苗合同。

C、四川大学生物治疗国家重点实验室

合作内容：（1）靶向人 VEGFR-1 和人 CD19 的抗肿瘤 CAR-T 细胞 I 类新药 SKLB083017、SKLB083019 研发，包括 SKLB083017、SKLB083019 的制备、质量控制及 I、II 期临床试验；（2）开展以人脐带间充质干细胞项目（新药研发，

适应症为炎症性肛瘘、糖尿病足、肝硬化、抗宿主免疫排斥（GVHD）、肢端缺血）以及靶向血管微环境调控肺干细胞及肺再生项目（主要治疗肺部疾病如急性肺损伤，肺纤维化和慢性阻塞性肺病）。

D、中美冠科生物技术有限公司

合作内容：双方共同开展与癌症及心血管、糖尿病相关的小鼠模型建立及其在转化医学领域应用开发，为临床肿瘤免疫治疗、肿瘤靶向治疗、个性化治疗提供理论和技术支持。

二、本次非公开发行的目的

1. 利用生物技术突破契机，依托创新药物服务支撑平台优势，定位全球药物研发领域最前沿，构建以靶向小分子药、生物大分子药和细胞活性药物为主的创新药物研发生产体系，提升公司核心竞争能力

（1）缩短与国外的药物研发差距，致力于解决国内肿瘤患者有效治疗药物匮乏的局面

国家癌症中心研究发现，我国年龄标准化后的全部癌症患者 5 年相对生存率为 30.9%，其中农村癌症患者为 21.8%，城市癌症患者为 39.5%，美国全部癌症患者 5 年相对生存率已达 66%，而这组数据背后揭示出近年来国外生物医药技术获得突飞猛进发展。国外新兴的免疫治疗药物、靶向治疗药物大大延长癌症患者的生存时间，而国内市场由于进口审批、创新药物研发能力弱，导致相应新型治疗药物缺乏。巨大差距中孕育着巨大机会。公司瞄准国际上肿瘤等药物研发的最前沿，凝聚一批从国外知名药企、研究机构（如默克、阿斯利康、中美冠科等）归国的业内专家，凭借其丰富行业经验打造出独有的单克隆抗体药物开发技术平台，其中人源化小鼠、单细胞分离与测序技术、酵母展示人类抗体库、羊驼纳米抗体库、多功能抗体开发及提纯技术等具有国际先进水平，能有效降低新药研发风险，并且围绕非小细胞肺癌、胃癌、丙肝等重大疾病，完善相关产品的实施方案，同时与四川大学等高校合作拓展干细胞和 CAR-T 等方面的研究，为公司未来生物医药产业的发展奠定良好的技术储备和人才储备，这就确保公司生物医药产业具有强劲的核心竞争力和发展后劲。

(2) 利用生物技术的突破契机，探索重大疾病的新疗法，掌握先进的生物前沿技术

干细胞治疗是继药物治疗、手术治疗后的另一种疾病治疗手段。干细胞被医学界称为“万用细胞”，其自我更新、多向分化、良好组织相容性等特点可修复损伤的组织细胞、替代损伤细胞的功能，通过分泌蛋白因子刺激机体自身细胞的再生功能，可用于治疗多种疾病包括血液免疫系统疾病、神经系统疾病、心脑血管疾病、肿瘤等，未来市场前景广阔，世界医药巨头纷纷布局干细胞产业。

CAR-T，即嵌合抗原受体修饰的 T 细胞，是肿瘤细胞免疫疗法的最前沿，在治疗血液型肿瘤展现了惊人的疗效，美国血液学会年会（ASH2014）上公布的数据显示，CTL019 治疗儿科复发/难治急性淋巴细胞白血病（ALL）的缓解率高达 92%（n=36/39）。目前国外生物医药巨头诺华、Juno、Kite 的相关 CAR-T 治疗方案已获得 FDA 突破性疗法的认定。

四川大学生物治疗国家重点实验室是我国唯一的生物治疗国家重点实验室，研发团队逾千人，拥有多年干细胞与 CAR-T 的研究经验，该实验室主任为魏于全院士。通过与四川大学生物治疗国家重点实验室的合作，开展人脐带间充质干细胞项目（适应症为炎症性肛瘘、糖尿病足、肝硬化、抗宿主免疫排斥（GVHD）、肢端缺血）以及靶向血管微环境调控肺干细胞及肺再生项目（适应症为肺部疾病如急性肺损伤、肺纤维化和慢性阻塞性肺病）、CAR-T 血液系统肿瘤和实体瘤项目（靶点 CD19 用于血液系统肿瘤、VEGFR-1 用于实体肿瘤）研发，有助于确立公司在干细胞与 CAR-T 领域的领先优势。

2. 增强公司在生物医药领域的持续发展能力

投资生物医药行业具有较高的资金门槛，无论是从硬件搭建（重点实验室、GMP 生产车间、高端设备等），还是软件建设（技术研发、临床试验、人员工资等）都需要巨额的长期资金投入。自从 2015 年公司正式进入生物医药产业，短期内通过并购、自建、合资、战略合作等多种方式加快在生物医药领域的布局，所需投入资金较多，公司依靠现有主营业务的内生式增长积累已无法满足公司外延式扩张的资金需求。因此，通过非公开发行将会筹集足额的长期资金，有利于公司按照既定战略进一步夯实公司生物医药产业架构，并能在较短时间内聚集顶尖技术团队、推进高端资源整合、构建完善产业生态圈，研发出具有自主知识产

权的重磅单克隆药物，缩短国内外在研发水平的差距，从而将公司打造成在国际生物医药领域具有重要影响力和持续发展能力的高端生物医药企业。

第三节 本次募集资金投资项目情况

公司本次非公开发行募集资金总额不超过人民币 186,140.00 万元，扣除发行费用后拟全部用于创新药物研发与生产平台的建设（包括肿瘤与非肿瘤重大疾病药物研发与生产平台和干细胞与 CAR-T 治疗药物研发平台建设）。相比传统化药，靶向性药物和细胞活性药物在治疗肿瘤等重大疾病方面具有明显优势，已成为药物研发大势所趋，而国内药企大多数从事低端的仿制化药生产，并不具备在此领域研发能力，这就造成该市场主要被外国跨国药企所垄断。公司在进入生物医药领域时就将目光定位在全球研发前沿领域，旨在通过整合全球顶尖研发资源和技术团队，围绕靶向小分子药、生物大分子药物以及细胞活性药物，构建具备国际竞争力的创新药物研发生产体系。

经过前期不懈努力，在靶向性药物研发方面，公司预计将有三个原创单抗药物分别在 2017 年底、2018 年底具备申报临床试验的条件，其适应症分别为丙肝、肺癌和胃癌。在细胞治疗方面，干细胞、免疫细胞以治疗技术方式在国内进行临床应用行为已被国家卫计委全面叫停，干细胞、CAR-T 治疗未来发展预计将以药品形式进行临床应用，即需要通过规范的临床 I-III 试验才能上市。

为推动细胞治疗项目的进展，奠定领先技术优势，公司已与四川大学魏于全院士（国家干细胞临床研究专家委员之一）技术团队签约合作，以四川大学国家重点生物治疗实验室为依托，借助四川大学在干细胞、免疫细胞领域的技术积累和研发资源（四川大学华西医院是国家干细胞临床研究机构之一），总投资 11,000 万元，双方合作开发“人脐带间充质干细胞产品项目”（适应症为炎症性肛肠、糖尿病足、肝硬化、抗宿主免疫排斥（GVHD）、肢端缺血）和“靶向血管微环境调控肺干细胞及肺再生项目”（适应症为肺部疾病如急性肺损伤，肺纤维化和慢性阻塞性肺病），其中后一项目已被列为国家重点研发计划“干细胞及转化研究”试点专项 2016 年度拟立项项目（青年科学家项目组第一位）。经过上述工作和努力，公司多层次、多品种的创新药物的研发生产体系已初具规模，这将为公司未来在生物医药领域发展提供核心竞争能力。

一、肿瘤与非肿瘤重大疾病药物研发与生产平台

1. 项目概况

(1) 创新药物研发基础支撑服务平台

针对目前肿瘤与非肿瘤重大疾病“发病率高”、“患者人数增长快”、“国内药物治疗效果差”、“治疗费用高”等问题，公司拟建设 PDX 技术平台、抗体基因组人源化小鼠、抗原刺激技术、杂交瘤技术与抗体筛选平台，在更短的时间，获得更高质量的研究结果，有效缩短药物研发周期，提升了研发的有效率。通过 PDX 技术平台，构建以样品数据库为基础、药效检测为核心，集先导化合物的筛选、3D 模型体外筛选、生物标志物假说及验证等药物研发支撑体系。通过搭建**抗体基因组人源化小鼠平台**，克服原有鼠源单抗人源化技术历时过长、程序复杂、成功率较低的不足，大幅提高抗体药物研发效率。通过杂交瘤、抗原刺激、抗体筛选等平台，提升公司抗体药物的研发效率，严格控制成本支出、降低失败的风险。

(2) 新药研发与生产

公司此次拟将 YH101 药物、YH103 药物、YH104 药物、YH106 药物、YH201 药物纳入募集资金投资项目。

表：拟募集资金投资项目

类型	项目	适应症	种类	项目进展
新药 研发	YH101 药物	非小细胞肺癌等	单克隆抗体	抗体人源化阶段，预计 2018 年底申报临床
	YH103 药物	胃癌等	单克隆抗体	抗体人源化阶段，预计 2018 年底申报临床
	YH201 药物	丙型肝炎	单克隆抗体	已完成工程株的构建和药效学实验，预计 2017 年底申报临床
	YH104 药物	胃癌等	单克隆抗体	临床前研究阶段
	YH106 药物	乳腺癌等	靶向抗癌药 (小分子)	临床前研究阶段
	YH201 药物	丙型肝炎	疫苗	临床前研究阶段

2. 项目的必要性

(1) 国家政策大力支持肿瘤与非肿瘤重大疾病创新药物的研发

为解决目前肿瘤与非肿瘤重大疾病患病人数逐年增加,相关药物有效供给的不足,死亡率居高不下。2015 年以来,政府陆续出台了针对肿瘤与非肿瘤重大疾病药物研发支持政策。

2015 年 9 月,国家卫计委、食药监局、发改委、财政部等 16 部委共同印发的《中国癌症防治三年行动计划(2015-2017 年)》提出,“抗癌”刻不容缓,上升势头必须遏制。

2016 年 2 月,国务院总理李克强主持召开国务院常务会议,部署推动医药产业创新升级。会议明确指出,要加强原研药、首仿药等研发创新,加快肿瘤等多发病和罕见病重大药物产业化。

(2) 目前国内肿瘤与非肿瘤重大疾病药物的市场,尚未满足的市场需求巨大且不断增大,目前大部分药物严重依赖进口,国内自主研发药物十分匮乏,且国外药物价格普遍昂贵

抗肿瘤药物是全球第一大药物市场。IMS 数据显示,2014 年全球用于治疗肿瘤的药物开销为 1000 亿美元,远远高于其他疾病的用药开销,预计 2020 年将增长至 1500 亿美元。2010 年—2014 年,全球抗肿瘤药物市场复合增长率为 6.5%。相关资料显示,癌症的药物市场规模较大,但癌症药物的平均有效率仅达 25%,特别是国内市场,由于进口审批、创新药物研发能力较弱等原因,有效的癌症治疗药物十分缺乏。

表: 2015 年全球肿瘤销售 TOP10 (单位: 亿美元)

产品	适应症	公司	2015 销售额
Avastin	结直肠癌、肺癌、乳腺癌、肾癌等	罗氏	65.17
Herceptin	HER+乳腺癌	罗氏	64.00
Revlimid	多发性骨髓瘤	Celgene	58.01
MabThera/Rituxan	CLL, NHL	罗氏	55.22
Neulasta	肿瘤化疗	安进	47.15
Gleevec	CML, GIST	诺华	46.58

Velcade	多发性骨髓瘤	强生/Takeda	28.17
Alimta	肺癌	礼来	24.93
Zytiga	前列腺癌	强生	22.31
Lupron/Leuplin	前列腺癌、卵巢癌	AbbVie/Takeda	19.50

数据来源：医药魔方数据

根据中商情报网提供的数据，2014 年全球抗肿瘤药物销售排名 TOP20 的制药企业中，均为国外药企，国内无一家企业上榜。据前瞻产业研究院发布的《2014-2018 年中国抗肿瘤药物行业深度调研与投资战略规划分析预测报告》统计，在 2013 年全球市场上，前十大抗肿瘤药企占 72.2% 的市场份额，其中，罗氏抗肿瘤药物市场规模占全球抗肿瘤药市场总额的 27.7%。同时，目前国外药物价格普遍昂贵，患者往往无力承担，并且进口药物医保政策支持较少，开发国内自主肿瘤创新药市场潜在需求巨大。

据前瞻网数据显示，在丙肝治疗市场，2013 年全球丙型肝炎市场规模约为 47 亿美元，国际市场上虽已有多个丙型肝炎的治疗药物，但这些治疗方案普遍存在费用昂贵、耐药性风险高等不足。而欧美等国近几年连续批准了不少抗病毒药物，该类药物有效率较高，但是这些药无一在中国上市，且费用十分昂贵。例如，目前疗效最好的美国吉利德科学公司新研发的抗丙肝专利药物索非布韦，在美国 12 周的治疗费用约合为 51 万元人民币，在英国约合 35 万人民币，高额的治疗费用只有较少的丙肝病毒患者能够承担。

3. 项目建设的可行性

(1) 公司目前掌握了丰富的抗体药物研发技术，并完成了多项技术平台的建设，在靶点发现、靶点选择、抗原制备、单克隆抗体制备技术选择以及抗体功能鉴定、临床申报、工艺开发等抗体研发各环节，汇聚了一批国内外顶尖人才

公司目前基于基因编辑技术，搭建抗体基因组人源化小鼠平台，基于 NCG 免疫缺陷小鼠与肿瘤样品数据库搭建人源性肿瘤异种移植 PDX 技术平台。同时，通过建立杂交瘤鼠单抗平台、抗原刺激技术平台以及已掌握的高表达工程细胞株构建和抗体纯化技术、全人抗体文库、文库筛选技术、兔单抗文库平台、羊驼单

抗文库等技术，建立起公司的抗体药物筛选测试技术平台。

单抗抗肿瘤药物研发的流程通常包括，靶点发现、靶点选择、抗原制备、单克隆抗体制备技术选择以及抗体功能鉴定 5 个部分，抗体产业化流程通常包括工艺开发、临床申报、GMP 生产等多个环节，公司目前已经在各研发生产环节储备了一批国内外顶尖人才，形成了覆盖各研发生产环节的多层次人才梯队。

刘杰博士，拥有近 20 年新药研发和管理经验，领导和参与了十余个创新药物的研发，作为新药项目总监他成功地将 5 个新药推进临床试验阶段，曾任职于 Merck、AstraZeneca 等，目前负责公司生物医药各项目的整体规划运营。

董欣博士拥有 15 年大分子药物研发和商务经验，曾任职于 UCLA、PaxVax、Neostasis、Biogen Idec 等公司，其带领的研发团队在药理研究、化合物筛选、蛋白表达载体构建、抗原和抗体纯化和筛选、噬菌体抗体库的构建筛选、抗体先导物的活性与特性鉴定以及抗体基因组人源化小鼠平台等临床前研究及工艺开发工作中具备深厚的研发实力。

周宏林博士负责工艺开发、临床申报、GMP 生产等工作，拥有 12 年大分子药物研发、临床试验和管理经验，千人计划专家，在中国申报了 3 个临床批件，曾任职于 Genentech（基因泰克）、Merck（默克）等单位。

蔡斌博士，在化合物筛选，相关体外药理学实验，以及综合数据分析上专业能力突出；陈罡博士在动物体内药理检测平台经验丰富，负责公司 PDX 平台开发运营；杨永坤博士，专长于细胞因子类蛋白产品的开发、抗体的体外细胞功能实验方法以及蛋白表达与蛋白制备领域；刘斌博士，擅长于噬菌体抗体库的构建、筛选、抗体先导物的活性与特性鉴定。

综上所述，公司在药物研发的各个环节已形成多层次的专业技术人才梯队，未来公司将根据项目的需要招纳更多优秀人才加盟。

（2）与国内外知名医药企业和研究机构建立的合作关系，可为项目的进行提供了良好的技术合作平台与市场切入口

通过与国际知名药企和研究机构建立战略合作关系，有利于及时掌握市场研发热点、技术趋势，提升公司的研发水平与实力，加快技术工艺的开发进度。同时，该项目主要为临床前研究，与国际知名药企和研究机构建立合作关系可为项目的顺利推进提供良好的客户基础。

公司以控股子公司银河医药为平台，已与中美冠科生物技术有限公司、苏州康宁杰瑞生物科技有限公司、中国科学院上海巴斯德研究所、北京义翘神州生物技术有限公司等建立了合作关系。中美冠科生物技术有限公司是知名的生物医药研发外包服务的高新技术企业；苏州康宁杰瑞生物科技有限公司立足抗体蛋白质工程的最前沿，专注于重组抗体人源化抗体药物的研发、中试、产业化及其它重组蛋白生物制药产品；北京义翘神州生物技术有限公司是全球单克隆抗体药物临床前生产技术服务的主流企业，是多个跨国制药企业在重组蛋白和单克隆抗体研究开发领域的全球首选技术服务供应商。

2015年7月，公司与上海巴斯德研究所签署《丙型肝炎病毒全人抗体药物委托开发合同》。根据合同规定：在丙肝单抗方面，上海巴斯德研究所帮助提供丙型肝炎病毒广谱中和性全人抗体、验证其体内体外抗病毒活性以及协助公司申报临床批件等相关工作。通过与国际病毒性疾病高水平的研究机构——上海巴斯德研究所，共同开展丙型肝炎病毒单抗药物的研究合作，可为项目提供技术支撑和保障。

(3) 巨大且日益增长的中国医药市场以及尚未满足的医学需求为创新药物提供了良好的市场机遇，开发具有特异性强、疗效显著以及安全性高的生物药是肿瘤等重大疾病治疗药物发展的趋势

①目前肿瘤靶向药物已逐渐在国内肿瘤药物市场上占据主导地位，市场份额已由2005年的5%，增长到2013年的23%，但产业基数仍然过低，国内靶向药物未来10年将迎来黄金发展机遇期

靶向药物，特别是单克隆抗体药物具有特异性强、疗效显著以及毒性低等特点，已成为肿瘤治疗药物发展的趋势。2012年全球抗肿瘤药物市场约为700亿美元，靶向药物市场销售430亿美元，占比已超60%¹。单克隆抗体药物已经成为生物制药中增长最快的细分领域。单克隆抗体在癌症、自身免疫性疾病等领域应用广泛，诞生了多个销售收入超过50亿美元的“超重磅级的药物”，如肿瘤药物市场中，2015年Avastin（贝伐珠单抗）、Herceptin（曲妥珠单抗）、Revlimid（来那度胺）销售额分别为65.17亿美元、64.00亿美元、58.01亿美元。目前中国靶向药物产业基数过低，是医药行业中少见的产品稀缺的子行业，激烈的竞争

¹数据来源：天拓咨询 <http://www.tianinfo.com/news/news6697.html>

局面在未来 5-10 内可能不会出现。靶向药物开始逐渐进入医保，2009 年医保调整后，有多个单抗药物进入多个省的医保目录。生物技术药物作为我国战略性新兴产业的一部分，受到国家高度重视。

②开发疗效显著、适应性广、安全性高、副作用小的丙肝治疗药物具有较大的市场空间

公司拟开发的 HCV 单抗药物是治疗丙型肝炎的单克隆抗体药物，丙肝单抗药物相对于已上市药物有以下几个优势：（1）属于全人抗体药物，对人的免疫排斥小，来源于自愈的病人体内自然产生的抗体；（2）针对丙型肝炎病毒适应亚型广，在药效上要优于市场上其他药品；（3）属于大分子药物，产生耐药性的几率小。

据前瞻网数据显示，在丙肝治疗市场，2013 年全球丙型肝炎市场规模约为 47 亿美元，丙肝药物市场空间巨大。但是目前国内治疗丙肝的药物为干扰素，副作用大，国际市场上虽然已有多个丙型肝炎的治疗药物，但也存在着治疗费用昂贵、适应亚型较少等不足。以索非布韦为例，索非布韦是针对丙型肝炎疗效最好的药物，是首个无需联合干扰素就能安全有效治疗某些类型丙肝的药物，索非布韦 sofosbuvir 在美国 12 周的治疗费用为 51 万人民币，在英国 12 周的治疗费用为 35 万人民币，价格异常昂贵，对于国内广大普通家庭来说这是很难承受的，且该药物国内尚无销售。

表：国际上疗效较好的丙肝治疗药物²

药物	研发机构	适应症	用法	治疗时间	治疗疗程费用	
					美国	英国
Sofosbuvir (索非布韦)	吉利德	1、2、3、4 型 丙肝	与利巴韦林联合 使用（根据基因分 型决定是否与干 扰素联用）	12/24 周	约 51 万 人民币	约 35 万 人民币

²来源于互联网：http://www.stluciabj.com/news_info.aspx?id=998.

Daclatasvir (达卡他韦)	百时美 施贵宝	1、2、3、4 型 丙肝	与其他抗丙肝药 物(包括索非布韦 联用)	12 周(无肝硬 化)或 24 周 (伴肝硬化)	未上市	约 29 万人 民币
Simeprevir (西甲匹韦)	强生	1b 型及无 Q80k 多态性 1a 型	与聚乙二醇干扰 素及利巴韦林联 用	24/48 周 (Simeprevir 仅需 12 周)	约 40 万 人民币	约 22 万人 民币
Boceprevir (博赛匹韦)	默克	1 型	与聚乙二醇干扰 素及利巴韦林联 用	24/48 周(前 4 周仅使用聚乙 二醇干扰素及 利巴韦林)	约 26 万 人民币	约 17 万人 民币
Telaprevir (特拉匹韦)	VERTE X	1 型	与聚乙二醇干扰 素及利巴韦林联 用	24/48 周 (Telaprevir 仅需 12 周)	约 43 万 人民币	约 22 万人 民币

4. 项目的实施内容

肿瘤与非肿瘤重大疾病药物研发与生产平台主要包括药物研发基础支撑服务平台的建设, 以及适应症为肿瘤与非肿瘤重大疾病创新药物的研发与生产。

(1) 创新药物研发基础支撑服务平台

①PDX 技术平台

PDX 模型(patient derived xenograft model) 又称人源肿瘤异种移植模型, 即以患者手术切除或活检的原代肿瘤组织在 NCG 免疫缺陷小鼠体内建立动物移植模型, 进而对不同的治疗药物或方案进行体内药效学测试。依托公司控股子公司银河医药在 PDX 模型的设计、建模、检测服务等领域拥有较强的技术实力和业界知名度, 公司拟构建以样品数据库为基础、药效检测为核心, 集先导化合物的筛选、3D 模型体外筛选、药物临床前研究、生物标志物假说及验证、分子靶向验证、标准治疗及耐药机制与临床试验等的创新药物研发支撑服务体系。

②抗体基因组技术平台

(a) 抗体基因组人源化小鼠平台

小鼠抗体基因组人源化是通过基因编辑技术将小鼠免疫相关基因逐步替换为人源基因, 开发抗体基因组人源化小鼠, 使得小鼠抗体拥有与人抗体极其相似的结构, 从而逃避人免疫系统识别, 避免诱导 HAMA(人抗鼠抗体) 反应。国际上同类公司有 Regeneron(再生元制药)、Amgen(安进) 和 Xenomice(Abgenix

公司培育的人源化小鼠)。

公司拟通过与国内外知名科研单位以及在基因改造领域突出成绩的团队或个人开展合作,推动小鼠抗体基因组人源化改造项目开发利用。抗体基因组人源化小鼠平台可以克服原有鼠源单抗人源化技术历时过长、程序复杂、成功率较低等不足,大幅提高抗体药物研发效率。

(b) 抗体药物筛选测试技术平台

单克隆抗体在世界医药市场异军突起,已成为世界生物工程制药业的支柱产品之一。抗体药物筛选测试技术平台是单克隆抗体研发的必不可少的技术研发平台,公司将借助抗原刺激技术、杂交瘤技术和抗体筛选技术,构建公司国内外一流的单克隆抗体药物研发的平台,提升公司单克隆抗体治疗药物研发的效率。

(2) 肿瘤与非肿瘤药物的研发与生产

①YH101 药物

项目为生物单抗抗体药物,目前国内外尚无该药物上市,主要适应症为非小细胞肺癌、乳腺癌。YH101 的作用机制为 CTLA-4 抑制剂,通过抑制 CTLA-4 与 B7 分子结合后,解除 T 细胞免疫负向调节。例如国外同类药物 Yervoy 在 2011 年由美国 FDA 批准上市,根据药渡网数据统计,2015 年其销售总额为 11.26 亿美元,项目致力于开发出在疗效与毒性都将优于目前市场上的同类药物的新型 CTLA-4 药物。

表: YH101 同类药物 Yervoy (Ipilimumab) 销售收入(单位: 亿美元)

	2015-12-31	2014-12-31	2013-12-31	2012-12-31	2011-12-31
U.S.	--	--	5.77	5.03	3.23
非 U.S.	--	--	3.83	2.03	0.37
合计	11.26	13.08	9.60	7.06	3.60

②YH103 药物

项目为生物单克隆抗体药物,主要适应症为胃癌,目前国内外尚无该药物上市。YH103 的作用机理为抑制 TIM-3 过度激活,避免 TIM-3 引起 T 细胞衰竭而引起 T 细胞分泌 IFN- γ 的能力下降,从而达到抑制癌细胞生长目的。根据花旗银行研报,我国胃癌的发病率为 22.7/10 万,即每年新增胃癌人数约为 32 万人,胃癌的主要治疗药物为罗氏的曲妥珠单抗(2013 年全球销售额高达 65.57 亿美元)

及罗氏的希罗达（2013 年全球销售额 16.91 亿美元）等药物，总体来说胃癌药物市场前景巨大。

③YH104 药物

项目为生物单克隆抗体药物，目前国内外尚无该药物上市，主要适应症为胃癌。YH104 的作用机理为激活 GITR，促进 GITR 与其配体（GITRL）结合，通过分泌细胞因子、激活促分裂素原活化蛋白激酶（MAPKs）等途径，促进 T 细胞增殖，进而增强效应性 T 细胞功能，发挥抑制肿瘤作用。

表：适应症为胃癌的主要药物³

药物名称	商品名	种类	适应症	厂家	2013 年销售额 (亿美元)
曲妥珠单抗	赫赛汀	靶向抗癌药物 (大分子)	乳腺癌与胃癌	罗氏	65.57
卡培他滨	希罗达	靶向抗癌药物 (小分子)	乳腺癌、直肠癌、 结肠癌和胃癌	罗氏	16.91

④YH106 药物

该药物种类为靶向抗癌药（小分子药物），主要适应症为乳腺癌和胰腺癌等。YH106 作用机制为通过抑制 CDC7⁴在肿瘤中异常高活性表达，进一步达到抑制肿瘤细胞异常的 DNA 复制和细胞周期的进行。2012 年全球乳腺癌主要治疗市场规模为 200 亿美元，全球胰腺癌肿瘤治疗市场规模已达到 80 亿美元，目前尚无疗效较好的胰腺癌治疗药物上市，YH106 药物的市场前景广阔。

表：乳腺癌的主要治疗药物⁵

产品名称	药品名称	种类	主要适应症	厂家	2012年销售规模 (亿美元)
赫赛汀	曲妥珠单抗	靶向抗癌药 (大分子)	乳腺癌、胃癌	罗氏	60.2
泰素帝	多西他赛	植物来源的 抗肿瘤药	乳腺癌、卵巢癌、 非小细胞肺癌等	赛诺菲	7.4

⑤YH201 项目：丙肝单克隆抗体及疫苗，目前国内外尚无该药物上市，适

³数据从相关公司年报中整理得出。

⁴CDC7：丝氨酸/苏氨酸激酶。

⁵数据来源于：《贝达药业招股说明书》。

应症为丙型肝炎。目前公司已与世界知名病毒研究机构—中国科学院上海巴斯德研究所等建立了合作关系，推动广谱中和性全人抗体新型治疗丙型肝炎的药物研发，该药物来自于人的抗体，具有安全性极高、适应亚型广、且耐药性小等优点。同时，针对丙肝 RNA 病毒和病毒蛋白变异性程度高、丙肝患者易复发等特点，公司的人才团队已初步找出了丙肝病毒 RNA 和病毒蛋白变异性的共性通路，从而极大提高公司开发的预防型丙肝疫苗和治疗型的丙肝疫苗成功率。

5. 项目的投资概算及构成

本项目总投入 150,132.00 万元，具体的投资概算及构成如下：

序号	项目名称	金额（万元）	占比
1	研发投入	87,725.00	58.43%
1.1	药物研发投入	59,100.00	39.37%
1.1.1	临床前研究（生产工艺开发、中试生产、分析方法、质量检测报告；药理、药代、毒理；人员、设备投入等）	27,300.00	18.18%
1.1.2	临床研究（I 期、II 期、III 期）	31,800.00	21.18%
1.2	抗原刺激等技术研发投入	28,625.00	19.07%
2	土地购置、建筑安装工程及生产设备购置等建设投资	50,192.00	33.43%
3	数据库建设投入（含设备）	3,975.00	2.65%
4	基本预备费	1,397.00	0.93%
5	铺底流动资金	6,843.00	4.56%
合计		150,132.00	100.00%

6. 项目的经济效益分析

经测算，本项目静态投资回收期为 9.33 年（含建设期），稳定达产后年净利润为 116,514.98 万元，项目具有良好的经济效益。（不含未产业化的 YH104 药物、YH106 药物和 YH201 药物（丙肝疫苗））

二、干细胞与 CART-T 治疗药物研发平台

1. 项目概况

项目主要内容包括：与四川大学生物治疗国家重点实验室合作开展人脐带间

充质干细胞产品项目、靶向血管微环境调控肺干细胞及肺再生项目以及靶向人 VEGFR-1 和人 CD19 的 CAR-T 项目，总合作投资金额为 11000 万元。“人脐带间充质干细胞产品项目”主要内容为以人脐带间充质干细胞产品为基础进行新药研发，适应症为炎症性肛瘘、糖尿病足、肝硬化、抗宿主免疫排斥（GVHD）、肢端缺血等疾病。“靶向血管微环境调控肺干细胞及肺再生项目”主要内容为以靶向人肺干细胞的血管微环境进行技术和新药研发，适应症为肺部疾病如急性肺损伤、肺纤维化和慢性阻塞性肺病。CAR-T 项目主要内容为开发具有知识产权的 VEGFR-1 阳性的肿瘤和 CD19 阳性的血液系统肿瘤 CAR-T 治疗药物。

干细胞与 CAR-T 研究及临床转化是 21 世纪医学科学领域的前沿和热点。基于以上背景，公司将投入充分的人力、物力以及高效的管理手段，加快干细胞与 CAR-T 临床研究进展，在技术条件成熟时，拟按照《中华人民共和国药品管理法》、《药品注册管理办法》，并适时在国内外进行临床申报，推动用于癌症、肺损伤、糖尿病足等威胁人类生命或严重影响生存质量或尚无有效干预措施的疾病治疗药物的研究与开发，解决重大医疗卫生需求。

2. 项目的必要性

(1) 随着干细胞新政的出台，卫计委和 CFDA 采取严格措施来规范干细胞研究和临床应用，将大力促进干细胞研究规范和快速发展；免疫细胞药物相关政策法规不断完善，行业监管日趋规范，未来细胞研究与临床应用将有据可循，有效促进行业健康发展

2015 年 8 月，国家食品药品监督管理总局与国家卫生和计划生育委员会两部门联合发布了《干细胞临床研究管理办法（试行）》，对干细胞临床研究所遵循的原则、临床医疗机构应具备的条件、项目备案与公示、研究过程管理、受试者权益保护都作了相关规定。

2016 年 3 月，卫计委和 CFDA 发布《关于成立国家干细胞临床研究管理工作领导小组的通知》，国家卫生计生委与食品药品监管总局共同成立了国家干细胞临床研究管理工作领导小组，共同推进相关工作。各省（区、市）两委局可根据工作需要，参照成立干细胞临床研究管理工作领导小组。

2016 年 5 月，国家卫生计生委召开了关于规范医疗机构科室管理和医疗技

术管理工作的电视电话会议，会议重申，未在“限制临床应用的医疗技术（2015版）”名单内的《首批允许临床应用的第三类医疗技术目录》其他在列技术（主要指自体免疫细胞治疗技术等），按照临床研究的相关规定执行。这一新规意味着第三类医疗技术在临床应用前须得到严格审批，有利于结束目前国内免疫细胞治疗行业鱼龙混杂的局面，为优秀公司创造发展机会。从长期来看，这将为CAR-T研发企业的发展创造一个良性有序的健康环境，有利于行业的长远发展。

（2）我国糖尿病足、肺纤维化等疾病人群基数大、致残和致死率高，给患者造成严重的经济负担。传统的手术治疗、药物治疗疗效有限，而具备免疫抑制、组织修复与再生能力的干细胞技术显示出非常良好的临床应用前景

糖尿病足是糖尿病最为常见的并发症之一，以高发病率、高致残率、经济负担重、治疗时间长及高死亡率严重影响病人的生活质量甚至威胁生命。根据《中国居民营养与慢性病状况报告（2015年）》，2012年中国18岁及以上居民糖尿病患病率为9.7%，患者人数约1亿，而随着居民饮食结构变化与人口老龄化进程，我国糖尿病患者的数量也将呈现增长趋势。据2015“全国糖尿病足综合治疗学术研讨会”会议数据显示，“糖尿病足”患病率已经达到糖尿病总患病人数的4%，超过450万人。

肺纤维化是以大量的成纤维细胞聚集、细胞外基质沉积并伴有炎症和损伤而导致正常的肺组织结构改变和功能丧失为特点的一类疾病，急性肺损伤是其常见病因，患者平均存活期约2至5年，5年病死率甚至达到50%。针对肺纤维化的治疗，传统上会采取类固醇、化痰药、抗凝血剂及免疫抑制剂等方式，但效果有限，只能缓解症状，不能对抗病情，也无法延缓肺功能下降。干细胞具有自我更新、分化潜能、低免疫原性和良好的组织融合性等特点，被医学界称为“万用细胞”。干细胞作为再生医学最具活力的研究领域，在生命科学、新药试验和疾病研究中具有巨大研究和应用价值，已成为世界关注和研究的焦点。大量临床前研究发现干细胞在糖尿病足、肺纤维化等疾病拥有较好的疗效。

（3）CAR-T技术是肿瘤细胞免疫疗法的最前沿，其对特定的肿瘤具有较好的靶向杀伤力，已在治疗白血病、非霍奇金淋巴瘤等血液瘤中展现出了惊人的功效

CAR-T, 全称“嵌合抗原受体 T 细胞”, 是一种经过基因修饰并获得特异的靶向性效应 T 细胞, 其通过基因转导方法转染 T 淋巴细胞, 并在嵌合蛋白中引入多个共刺激分子, 使得 T 细胞的生存能力、增殖能力、记忆效应增强, 使其能特异性地识别和杀伤肿瘤细胞, 已经在临床试验中证实能够产生特异的抗肿瘤活性。以 CAR-T 为代表的肿瘤免疫疗法入选《科学》公布的 2013 年十大科学突破之首。目前, CAR-T 免疫疗法在血液瘤已取得了突出成效, 2014 年诺华 CAR-T 免疫疗法 CTL019 获得 FDA 突破性疗法认定。根据近日在美国血液学会年会 (ASH2014) 上公布的数据, CTL019 治疗儿科复发/难治急性淋巴细胞白血病 (ALL) 的缓解率高达 92% (n=36/39)。相较于化疗药物和靶向药物, CAR-T 的靶向性更强, 并且可以通过技术修饰达到多靶向的目的。目前, 我国白血病、非霍奇金淋巴瘤等血液瘤发病率高, 但是由于缺乏有效的治疗手段, 存活期普遍较短, 根据国家癌症登记中心和癌症防控办公室数据, 中国和美国癌症存活期最大的差异体现在白血病的治疗上, 美国白血病患者的五年生存率达 73%, 而中国仅有 19.6%。

3. 项目的可行性

(1) 公司合作伙伴四川大学生物治疗国家重点实验室在干细胞、CAR-T 研究领域处于国内领先地位

四川大学是国家“2011 高等学校创新能力提升计划”生物治疗协同创新中心的牵头高校、“生物治疗转化医学国家重大科技基础设施”项目的建设单位。四川大学生物治疗国家重点实验室是我国唯一的生物治疗国家重点实验室, 现有肿瘤生物治疗实验室、分子遗传实验室、组织工程和干细胞实验室、国家新药安全性评价中心(GLP 中心)、国家新药临床试验基地(GCP)等十余个实验室和研究中心, 研发团队逾千人, 实验室主任为魏于全院士。该实验室在 CAR-T 与干细胞研发领域有着领先的技术和多年的研发经验。

在干细胞方面, 魏于全院士研发团队已经申请了多个干细胞领域的发明专利, 并有多个项目在国家重点研发计划干细胞与转化医学重点专项名单中, 同时魏于全院士为国家干细胞临床研究专家委员会的主要成员之一, 该委员会成员由国内最顶级的干细胞等生物领域的专家组成。四川大学生物治疗国家重点实验室

已经建立了良好的干细胞研究平台，分离、培养、鉴定了人的脐带、脂肪、胎盘来源的间充质干细胞，开展了一系列的间充质干细胞诱导分化实验研究。建立了符合 GMP 标准的干细胞生产车间，可以实现干细胞的规模化、标准化制备，能够生产满足临床需求的干细胞产品要求，为实现间充质干细胞在难治性肝病、糖尿病、心血管疾病等方面的治疗奠定了基础。

在靶向血管微环境调控肺干细胞及肺再生项目领域，川大团队已发表于“Nature”，“Cell”，“Cancer Cell”，“Nature Cell Biology”的文章，系统建立了肺干细胞的分离和表征体系，并阐明了血管内皮细胞通过形成引导性微环境调控肺再生和纤维化，并在国家重点研发计划干细胞与转化医学重点专项 2016 年度拟立项项目（青年科学家项目）中，丁福森教授的“血管微环境对肺干细胞在再生中的调控”位于第一位。

在 CAR-T 方面，魏于全院士研发团队已进行了多个靶点抗肿瘤 CAR-T 细胞的研究，其中靶向人 CD19 的 CAR-T 细胞治疗血液肿瘤技术已经进入临床试验研究阶段（已完成多例急性淋巴白血病患者临床研究），靶向人 VEGFR-1 的 CAR-T 细胞治疗实体肿瘤技术即将完成临床前研究。

（2）干细胞与 CAR-T 作为最前沿和高效的生物技术之一，市场前景广阔

据《2016-2022 年中国干细胞医疗行业市场现状与行业前景调研分析报告》，2010 年全球干细胞市场规模大约为 215 亿美元，2014 年已经超过 500 亿美元，预计到 2018 年全球干细胞医疗的潜在市场规模将达到 1195 亿美元。CAR-T 作为有希望成为最有效和最常规的肿瘤治疗方式，未来市场潜力巨大，各大分析机构预计，基于 CAR-T 细胞的肿瘤治疗市场空间可能达到 350 亿到 1000 亿美金⁶。

（3）同步推动国内与国外的临床试验申报，降低政策风险，确立公司在国内干细胞与 CAR-T 等前沿技术领域的领先地位

根据国际先进国家的经验，干细胞与 CAR-T 按照药物的流程进行申报和审批是必然趋势。2011 年，韩国批准了第一个干细胞药物，用于治疗急性心梗。此后韩国相继批准了用于治疗退行性关节炎/膝关节软骨损伤、复杂性克隆氏病并发肛瘘的干细胞药物。2012 年加拿大批准用于治疗 aGVHD 的干细胞药物。

表：部分已批准的干细胞药物

⁶数据来源：20151111-方正证券-生物医药行业：CAR-T 疗法，癌症治愈的曙光

药品	国家	适应症	时间
Prochymal	加拿大	aGVHD	2012 年
Hearticellgram	韩国	急性心梗	2011 年
Cartistem	韩国	退行性关节炎/膝关 节软骨损伤	2012 年
Cupistem	韩国	复杂性克隆氏病并 发肛瘻	2012 年

资料来源：KFDA，加拿大卫生部等公开资料整理

干细胞技术在器官移植上也显示了广阔的应用前景。目前，科学家已经能够在体外鉴别、分离、纯化、扩增和培养人体胚胎干细胞，并以这样的干细胞为“种子”，培育出一些人的组织器官。干细胞及其衍生组织器官的广泛临床应用，将产生一种全新的医疗技术，从而使人能够用上自己或他人的干细胞或由干细胞所衍生出的新的组织器官，来替换自身病变的或衰老的组织器官。

在 CAR-T 临床进展上，诺华 CTL019 收获了 FDA 的突破性疗法认定，药物研发完毕后享受一切 FDA 审批的绿色通道，业内预计 CTL019 的第一个适应症急性淋巴细胞白血病将于 2017 年获批。JUNO 有三款以 CD19 为靶点的产品，JCAR015、JCAR017、JCAR014，目前都处于 I/II 期临床试验中。

（4）得康生物拥有多年的细胞研究与临床研究经验

公司子公司得康生物拥有多年的免疫细胞研究与临床的经验，细胞的质量控制与管理方面有很高的市场认可度。得康生物整体通过了中国 CQCISO9001-2008 质量体系认证，是国内最早从事免疫细胞治疗技术研发和技术服务的高新技术企业之一，是中国医药生物技术协会理事单位，参与了协会主持的“免疫细胞制剂质量管理规范”起草工作。

4. 项目的实施内容

从各国政府的监管实践来看，对于干细胞与 CAR-T 等相关产品的临床转化和产业化都有着严格的监管，基本的共识是对于干细胞制剂应被作为药物看待，必须严格遵循从临床前到临床各阶段（I、II、III期）的研发过程。对于 CAR-T 等细胞治疗技术按照药品进行监管，须严格进行 I、II、III期临床试验。近期国家食药监局（CFDA）和卫计委出台的一系列政策也体现了这一监管思路。

因此，公司研发干细胞与 CAR-T 治疗药物将严格遵照食药监局（CFDA）和卫计委出台的药物监管要求进行，拟在欧洲进行干细胞临床申报，在美国进

行 CAR-T 临床申报，在技术条件成熟时，在国内严格按照药物审批流程进行申报临床。具体实施内容如下：

(1) 人脐带间充质干细胞产品的项目

与四川大学生物治疗国家重点实验室合作开展人脐带间充质干细胞研发，研发目标：①按照国家食品药品监督管理局（CFDA）基因治疗、体细胞治疗及其制品的申报注册要求，开展规范化的药学、药理学、药效学、药代动力学、安全性评价等临床前研究，按照 2015 年 8 月颁发的国家新的干细胞临床试验相关要求，在国家正式备案的干细胞临床试验基地开展规范的 I-III 期临床试验研究，并完成向 CFDA 申报注册。②申报药物专利，获得中国国家知识产权局专利授权，同时根据市场需求提交 PCT（专利合作协定）申请。

(2) 靶向血管微环境调控肺干细胞及肺再生项目

与四川大学生物治疗国家重点实验室合作开展靶向血管微环境调控肺干细胞及肺再生研发，研发目标：①建立高效的人肺干细胞分离体系，并通过内皮细胞—人肺干细胞的共培养平台生产可供临床前和临床试验数量和规格的人源肺干细胞；②申报药物专利，获得中国国家知识产权局专利授权，同时根据市场需求提交 PCT（专利合作协定）申请；③完善建立高效检验肺干细胞促再生体内活力的临床前动物模型，并检验人源干细胞在动物模型中的促再生及抗纤维化活力；④按照国家食品药品监督管理局（CFDA）基因治疗、体细胞治疗及其制品的申报注册要求，开展规范化的药学、药理学、药效学、药代动力学、安全性评价等临床前研究，完成向 CFDA 申报注册，获得临床试验批件并开展 I、II 期临床试验。

(3) 靶向人 VEGFR-1 和人 CD19 的 CAR-T 项目

与四川大学生物治疗国家重点实验室合作开展应用于血液系统肿瘤和实体瘤的 CAR-T 技术（靶点 CD19 用于血液系统肿瘤、VEGFR-1 用于实体肿瘤）研发，研发目标：①按照国家食品药品监督管理局的申报注册要求，开展规范化的临床前研究，完成向 CFDA 申报注册，获得临床试验批件并开展 I、II 期临床试验；②申报药物专利，获得中国国家知识产权局专利授权，同时根据市场需求提交 PCT（专利合作协定）申请。

5. 项目的投资概算及构成

本项目总投入 36,008.00 万元，具体的投资概算及构成如下：

序号	项目名称	金额（万元）	占比
1	研发投入	33,725.00	93.66%
1.1	委托开发费	11,000.00	30.55%
1.2	设备购置	2,000.00	5.55%
1.3	人员、耗材等投入	2,725.00	7.57%
1.4	国外临床前研究投入	18,000.00	49.99%
2	土地购置、建筑安装工程等建设投资	1,801.00	5.00%
3	基本预备费	104.00	0.29%
4	铺底流动资金	378.00	1.05%
合计		36,008.00	100.00%

6. 项目的经济效益分析

本项目全部为干细胞与 CAR-T 治疗药物的临床前研究投入，未进行经济效益测算。

第四节 本次非公开发行对公司经营管理、财务状况的影响

一、本次发行对公司经营管理的影响

本次募集资金投资项目符合国家相关的产业政策以及公司未来整体战略发展方向，具有良好的市场发展前景和经济效益。非公开发行实施成功后，将进一步增强公司资金实力，为项目建设提供必要的资金支持，提升医药产品的研发水平，为未来公司在生物医药领域的产业化运营奠定良好基础，优化公司业务结构，增加公司的利润增长点，提高盈利水平，为公司可持续发展奠定坚实的基础。

二、本次发行对公司财务状况的影响

1. 本次发行对公司资本结构的影响

本次非公开发行完成后，公司的总资产规模大幅提高，净资产亦将显著提高，同时公司财务状况也将得到优化与改善，公司整体财务状况将得到进一步改善，有利于增强公司资产结构的稳定性和抗风险能力。

2. 本次发行对公司盈利能力的影响

本次非公开发行完成后，公司股本将较大幅度增加，且公司募集资金投资项目产生的经济收益需要一定的时间才能体现，因此不排除发行后公司净资产收益率和每股收益短期内被摊薄的可能。随着募集资金投资项目的完成，生物医药业务收入将成为公司新的盈利增长点，主营业务利润将得到有效提升，公司的竞争力将进一步增强，公司可持续发展能力和盈利能力均将得到较大幅度的改善，有利于公司未来经营规模的扩大及利润水平的增长。

3. 本次发行对公司现金流的影响

本次非公开发行完成后，由于特定对象以现金认购，公司的筹资活动现金流入将大幅增加，募集资金投资项目建设期间将增加公司的投资活动现金流出。随着募集资金投资项目逐渐产生效益，公司未来的经营活动现金流入将有所增加，整体盈利能力将得到进一步提升。同时，由于公司资产负债率、流动比率等偿债指标的改善，有利于公司未来借入资金，进一步改善公司的现金流状况。

第五节 可行性分析结论

综上所述，本次募集资金投资项目符合国家有关的产业政策以及公司整体战略发展方向，具有良好的市场发展前景和经济效益。本次募投项目的实施，将促进公司向高端生物医药领域迈进，有助于增强公司的整体竞争力，进一步提高盈利水平，从而实现公司的长久、稳定发展。公司具备项目运作经验和项目管理能力，具有承担上述项目的技术、人才和市场基础。因此本次非公开发行的募集资金用途合理、可行，符合公司及公司全体股东的利益。

北海银河生物产业投资股份有限公司

董事会

2017年2月24日