

股票代码：300255

股票简称：常山药业



河北常山生化药业股份有限公司
非公开发行股票募集资金使用
可行性分析报告

二〇一五年十月

目录

一、本次募集资金的使用计划.....	3
二、本次募集资金投资项目的背景.....	3
三、多糖及蛋白质多肽系列产品产业化项目.....	4
（一）项目概况.....	4
（二）项目实施的必要性.....	4
（三）项目实施的可行性.....	6
（四）项目市场前景.....	7
（五）产能消化分析.....	8
（六）小容量注射剂制剂车间扩产项目建设情况.....	9
（七）低分子量肝素原料药生产线建设项目具体情况.....	10
四、研发中心设备采购.....	11
（一）项目概况.....	11
（二）项目实施的必要性.....	11
（三）项目实施的可行性.....	12
（四）研发规划.....	13
（五）项目建设具体情况.....	14
五、本次募集资金投资项目涉及的报批事项.....	14
六、结论.....	14

河北常山生化药业股份有限公司（以下简称“常山药业”或“公司”）为实现达肝素钠首仿药批量化生产、完善低分子肝素产品梯队、提升市场占有率、增强持续发展能力，根据《中华人民共和国公司法》、《中华人民共和国证券法》、《公司章程》和中国证监会颁发的《创业板上市公司证券发行管理暂行办法》（以下简称《暂行办法》）等有关法律、法规和规范性文件的规定，公司拟通过非公开发行股票募集资金不超过 80,000 万元，现将本次非公开发行股票募集资金投资项目的可行性分析说明如下：

一、本次募集资金的使用计划

本次非公开发行股票募集资金总额不超过 80,000.00 万元，扣除发行费用后，计划投资于以下项目：

	项目名称	项目内容	项目投资总额	拟使用募集资金
1	多糖及蛋白质多肽系列产品产业化项目	小容量注射剂制剂车间扩产项目	58,262.28	58,262.28
		低分子量肝素原料药生产线建设项目	16,520.67	16,520.67
2	研发中心设备采购		6,636.58	5,217.05
	合 计		81,419.52	80,000.00

为了保证募集资金投资项目的顺利进行，并保障公司全体股东的利益，在本次募集资金到位之前，公司将以自筹资金先行投入以上项目，待募集资金到位后再予以置换；如实际募集资金净额低于项目需要量，不足部分将由公司通过银行贷款或其他途径解决。

二、本次募集资金投资项目的背景

医药行业与人类生活质量密切相关，随着经济发展、生活环境变化、人口老龄化进程加快，全球医药行业近年来一直保持了持续增长态势。根据国际医药咨询机构 IMS Health 数据，2014 年全球药品市场规模达到 10,142 亿美元，同比增长 5.44%，预计到 2016 年全球药品市场规模将达到 11,750 亿美元。

中国医药行业发展迅速，是近年来中国增长较快的产业之一，根据工信部数据，2014 年医药工业规模以上企业实现主营业务收入 24,553.16 亿元，同比增长

13.05%，高于全国工业整体增速 6.05 个百分点。未来一段时间，由于人口老龄化、居民收入增长、消费结构加快升级、政府对医药行业大力扶持等原因，我国医药产业仍将保持快速增长。根据 IMS Health 预测，中国药品市场在未来将继续快速增长，可望在 2020 年成为仅次于美国的全球第二大市场，成为全球医药行业增长的主要推动力量之一。

作为临床应用最广泛和最有效的抗凝血、抗血栓药物之一，肝素类药物在国际医药市场上占据重要地位，其市场需求十分强劲。由于疗效显著且应用广泛，肝素及衍生药物市场增长十分迅速，经欧美发达国家药政监管当局批准的临床适应症也不断增加。低分子肝素（依诺肝素、达肝素、那屈肝素等）原料药及制剂作为肝素类药物的高端产品，由于其比普通肝素具有对 IIa 因子的抑制作用强、对血小板的影响小、抗凝作用强以及半衰期长等优点而成为主要使用的抗凝血药物。

三、多糖及蛋白质多肽系列产品产业化项目

（一）项目概况

本项目将建设小容量注射剂制剂车间预充式生产线和低分子量肝素原料药车间和生产线，项目达产后年产 8000 万支低分子肝素制剂和 5000 公斤低分子量肝素原料药。

低分子肝素类药物是主要的抗血栓药物，在抗血栓的同时，可以减少出血性并发症，并具有皮下注射吸收良好、生物利用度高、体内半衰期长、出血倾向小等优点。与普通肝素相比，低分子肝素具有如下优点：无须监测凝血酶时间参数；潜在的出血危险更小；长期使用骨质疏松症风险小；诱发血小板减少症风险小。不同品种的低分子肝素分子量和分子量分布不同，生物活性也不同，因此在临床上的适应症和使用方法也不同。

（二）项目实施的必要性

1、扩充产能，满足不断增长的低分子量肝素制剂市场需求

公司现有低分子量肝素钙制剂生产线年产能为 1200 万支，首次公开发行股票募集资金新建的 2000 万支低分子量肝素钙制剂车间目前已建成。新生产线投产后，公司现有的低分子量肝素注射液药品批件将转移到新车间生产，原有生产线将用于生产其他产品。

公司的低分子量肝素钙注射液领先于同行的产品标准，并获得了发改委单独定价，为市场广泛认可、市场份额不断增长。2010-2014 年低分子量肝素钙注射液销量复合增长率约为 40%。假设按照 30% 的增长率计算，2016 年低分子量肝素钙的需求将超过 2700 万支。因此，公司需要在 2000 万支产能的基础上，再次扩充小容量注射剂制剂车间产能，以满足市场需求。

2、增加低分子量肝素原料药生产能力，降低注射液产品成本，增强公司市场竞争力

2014 年公司首家获得达肝素钠原料药及制剂的药品注册批件，并同时获得达肝素钠原料药新药证书，为此公司需要新建低分子量原料药生产线，以满足达肝素原料药的业务布局。

另外，建设原料药生产线不仅能够增加原料药产能，保证制剂原料长期供给和产品质量，同时可以降低低分子量肝素制剂的生产成本，增加公司的市场竞争能力，为公司的业绩增长做出贡献。

3、首仿药规模化生产，将为公司带来新的收入来源

达肝素钠是一种低分子肝素，与普通低分子肝素钠比，达肝素钠具有更低的重均分子量，更长的半衰期，产品更为安全、有效。达肝素注射液的原研药是辉瑞公司的法安明（Fragmin），1985 年率先在德国上市，2012 年在中国上市。2014 年 5 月，公司收到国家食品药品监督管理总局下发的达肝素钠新药证书和注册批件、达肝素钠注射液注册批件，成为国内获得达肝素类产品注册批件的首家企业。本项目的建设，是公司达肝素制剂产品市场扩展的基础。

4、进一步完善公司肝素制剂产品梯队和业务布局，从而提升公司核心竞争力

公司将实施以肝素系列产品为核心，治疗糖尿病和肿瘤药物为两翼的战略发展布局。本次非公开发行募集资金投资项目是实践公司战略的重要举措。

在肝素类药品领域，公司的低分子肝素钙竞争厂家较多，公司的低钙并未覆盖所有医院。首仿达肝素获批并进行招标后预计能顺利进入医院，拓展公司产品的医院覆盖率。其次，由于临床推广及医生用药习惯等原因，达肝素为习惯于使用低分子肝素钠的医生提供了解决方案，将覆盖更大的医生群体，从而推动公司整体业绩增长。因此，达肝素和低分子肝素钙的组合策略有助于公司肝素制剂整体价格体系更为稳定，对公司具有重要的战略意义。

项目建成的制剂车间生产线未来也可用于生产艾本那肽注射液和透明质酸钠注射液等产品。其中艾本那肽是治疗 II 型糖尿病的 1.1 类药物，解决了 GLP-1 类药物半衰期短的问题，艾本那肽半衰期达到 7 天，可一周注射一次，极大地提高了患者的用药依从性。2015 年 4 月公司收到国家食品药品监督管理总局签发的药物临床试验批件及审批意见通知件，批准公司申报的艾本那肽原料药和艾本那肽注射液进行 I / II / III 期临床试验。

（三）项目实施的可行性

1、产业政策支持为项目发展提供了良好的行业环境

公司所属生物制药行业，是我国着力发展的产业，面临良好的发展环境。《国家中长期科学技术发展规划》提出，重点研究开发心脑血管疾病、肿瘤等重大疾病早期预警和诊断、疾病危险因素早期干预等关键技术、研究规范化、个性化和综合治疗关键技术与方案。国家发改委发布的《生物产业发展“十二五”规划》对生物产业的发展也提出了发展目标和要求。

《中共中央国务院关于深化医药卫生体制改革的意见》、《加快医药行业结构调整的指导意见》、《“十二五”期间深化医药卫生体制改革规划暨实施方案》等文件，也从多方面推进医药卫生事业改革发展。

2、肝素类药品的不可替代性为项目建设提供了有利条件

肝素是世界上迄今为止已知的分子结构最复杂的抗血栓药物之一，短期内无法人工合成并产业化，目前主要来源于猪小肠黏膜的提取。虽然欧美研究机构 and 大型制药公司已经着手研究人工合成肝素以期取代现有肝素，但却因为工业化生产成本太高和安全性问题难以解决而迟迟未能投放市场。并且由于医药行业的特殊性，一种新药从研发试验、生产工艺完善、认证申请、试生产到推向公众需要相当长的时间。因此，短期内人工合成肝素还无法投放市场，目前的天然肝素在未来很长一段时间仍具有不可替代性，市场需求依然强劲。

3、公司在肝素行业丰富的积累为项目建设提供了坚实基础

公司自成立以来一直专注于肝素类药品的研发、生产和销售，积累了丰富的行业经验，聚集了一批国内顶尖的专业技术人才，技术水平和产品质量标准在国内同行业中具有显著的竞争优势。公司在研发领域秉承“突破技术、引领行业”的理念，坚持自主创新，拥有多名从事糖类药物研究和生产的专家。

（四）项目市场前景

1、肝素类药品市场需求情况

肝素类药物主要应用于心脑血管疾病和血液透析治疗，用药患者集中于老龄和肥胖人群。因此肝素类药品的主要消费市场集中分布在欧洲、美国和日本等发达国家。据 IMS 统计数据显示，2005-2010 年，全球肝素类药品市场规模从 45.55 亿美元增长至 79.3 亿美元，年均复合增长率达 11.73%，因全球心脑血管患病人口比例不断提高，未来几年全球肝素类药品市场仍将稳速增长，预计 2015 年市场规模将达 130 亿美元。

随着人们对肝素药理作用的深入研究，肝素类药物的临床适应症在不断扩大。经欧美发达国家药政监管当局批准的临床适应症也不断增加，预计未来会不断有新的适应症获得应用许可，这也为公司发展提供了机遇。

2、低分子量肝素制剂市场规模

低分子量肝素药品是肝素类药物的高端产品，低分子肝素制剂占据绝大部分

市场，销售总额占肝素类药物市场份额的 80%以上。普通肝素主要作为低分子肝素等肝素衍生药物的生产原料。若按照 130 亿美元肝素类药品市场规模计算，全球低分子量肝素药品规模在 100 亿美元以上。

低分子量肝素制剂主要包括低分子量肝素钠制剂和低分子量肝素钙制剂。低分子肝素在欧美发达国家的应用已非常成熟和广泛，低分子肝素制剂产业为市场化程度较高的产业，其市场销售价格由供需状况而决定。

随着我国抗血栓药物市场的持续增长、临床对术后静脉血栓预防和急性冠脉综合征使用肝素疗法的广泛接受，以及低分子肝素注射液对抗肿瘤辅助治疗的迅速推广，低分子肝素类药物的市场需求将持续增长。

3、肝素原料药市场规模

肝素原料药主要用于生产标准肝素制剂或低分子肝素原料药，全球约三分之一的肝素原料药用于制成标准肝素制剂，其余约三分之二作为原料用于生产低分子肝素原料药。根据环咨公司、IMS Health 数据，2010 年肝素原料药市场容量达到 30.9 万亿单位，预计 2015 年肝素原料药的需求约为 50.5 万亿单位。

由于下游产品抗血栓药物及肝素类药物市场扩容，并保持较快增长趋势，国际市场对肝素原料药的需求旺盛。在肝素类药物市场需求的带动下，肝素原料药的全球需求仍将保持增长态势。

我国是肝素原料药的主产区，肝素粗品和肝素原料药供应量均位居全球首位，我国肝素类产品主要出口到欧美等发达国家，出口集中度较高。据中国海关数据统计，2014 年肝素及其盐出口总量 106,704 千克，较 2013 年上涨 9.2%，前五大出口市场为法国、德国、美国、意大利、印度，前五大市场占合计占出口总额的 59%。

（五）产能消化分析

低分子量肝素制剂用药需求的迅速增长是消化新增产能的基础。近年来我国的低分子量肝素类药物市场规模高速增长，2015 年约为 35 亿元，2009 年-2015

年年复合增长率为 25%。预计未来一段时期内低分子肝素制剂将继续保持较快增长。

公司于 2006 年提出了低分子量肝素钙注射液国家标准 YBHO2832006，并经国家食品药品监督管理局审核通过。公司生产的万脉舒牌低分子肝素钙注射液是享受国家发改委单独定价的国产低分子肝素注射液。该产品为市场广泛接受，销量自 2010 年的 421 万支增加到 2014 年的 1600 万支，预计 2015 年销量超过 2000 万支。本项目达产后将用于满足国内低分子肝素钙日益增长的市场需求。

国际上，达肝素钠制剂主要生产家美国辉瑞制药公司 2013 年达肝素钠全球销售额 3.59 亿美元，2014 年为 3.64 亿美元。达肝素的专利已经到期，本公司首仿达肝素钠获批将使本公司的产品具有价格优势，未来将使公司达肝素注射液的市场份额快速提升。本次募投项目新增的达肝素注射液除投向国内市场外，还将投向欧美等海外地区，通过与境外合作伙伴设立合资公司等多种方式，将公司的肝素钠注射液和达肝素钠注射液销往海外市场。

公司本次新增达肝素原料药 5000 公斤，约为 6500 亿单位，主要用于满足公司达肝素钠注射液生产需求，部分用于对外销售，主要销往印度、欧洲、美国、俄罗斯、日本等国家。

基于产品良好的市场前景、快速增长的市场需求、公司较强的市场竞争优势和市场营销策略，公司完全有能力消化新增产能，实现预计的销售和利润增长目标。

（六）小容量注射剂制剂车间扩产项目建设情况

1、项目投资概算

本项目建设内容包括低分子肝素钙制剂产能扩建和达肝素钠制剂产能新建。项目将利用现有场地、布置 4 条制剂生产线。项目建成后，将新增制剂年产能 8000 万支。项目投资概算如下：

单位：万元

序号	项目	2016 年	2017 年	合计
----	----	--------	--------	----

1	设计投入	780.00	-	780.00
2	设备投入	38,452.00	8,518.00	46,970.00
3	预备费	1,176.96	255.54	1,432.50
4	铺底流动资金	-	9,079.78	9,079.78
5	合计	40,408.96	17,853.32	58,262.28

2、项目实施方式、建设期及建设地点

本项目将由公司作为实施主体全面负责实施与运营管理工作。

公司拟在 2015 年已建成的制剂车间、尚未完全使用的区域布置 4 条低分子量肝素注射液生产线。

从前期设计报批准备、订制设备，到完成设备安装，预计周期 18 个月，完成 GMP 认证并做好投产准备，预计需要 6 个月，项目建设共需 24 个月。

3、项目效益及前景分析

本项目投资回收期（税后）5.48 年，财务内部收益（税后）为 30.72%，项目具有一定的抗风险能力，经济上可行。

（七）低分子量肝素原料药生产线建设项目具体情况

1、项目投资概算

本项目将建设 2 条低分子量肝素（达肝素）原料药生产线，年产能为 5000 公斤。项目需要新建车间，购置生产用设备、辅助设备、补充生产人员以保证生产顺利进行。项目投资概算如下：

单位：万元

序号	投资内容	2016 年	2017 年	合计
1	厂房建设	2,180.00	-	2,180.00
2	设备投入	4,324.50	7,289.50	11,614.00
3	预备费	195.14	218.69	413.82
4	铺底流动资金	-	2,312.85	2,312.85
5	合计	6,699.64	9,821.03	16,520.67

2、项目实施方式、建设期及建设地点

本项目将由公司作为实施主体全面负责该项目的实施与运营管理工作。

公司拟在现有厂区东侧新建 9000 平方米厂房，用于布置 2 条低分子量肝素原料药生产线。

从前期设计、订制设备，到完成土建工程和设备安装，预计周期 18 个月，完成 GMP 认证并做好投产准备，预计需要 6 个月，项目建设共需 24 个月。

3、项目效益分析

本项目投资回收期（税后）5.30 年，财务内部收益（税后）为 34.53%，项目具有一定的抗风险能力，经济上可行。

四、研发中心设备采购

（一）项目概况

研发中心以开发治疗糖尿病、肿瘤、心脑血管疾病以及慢性疑难杂症药物为主要目的，从药物性质来说既有化学药物也有生物技术药物。

本次研发中心拟购置糖尿病用多肽药艾本那肽的原料药实验、工艺设备，提升相应的基础实验室、小试实验室、中试实验室的技术能力；布置与化学合成药物研发相关的实验、工艺设备，形成更有效的研发能力。项目建成后，将围绕心脑血管疾病、肿瘤、内分泌失调三个领域进行针对性的基础研究、技术开发，重点针对长效胰岛素、药用透明质酸等产品开展研究工作，有助于公司新产品快速达到预期研究成果。

（二）项目实施的必要性

1、紧跟医药研究趋势，加快公司多肽类药物的产业化进度

采用生物工程技术进行多肽药物研发是目前生物技术领域和制药领域的交叉前沿，受到世界各国政府和制药企业的高度重视，并且已经取得非常多的基础研究成果。但是，中国制药企业在相关领域研发的进度上远远落后于跨国企业；同时，科研机构的大量研究成果停滞在实验室研究阶段。如何实现多肽药物的产业化、商品化已经成为国内制药企业乃至整个中国医药产业必须解决的现实问题。

公司已经获得 1.1 类新药艾本那肽制剂及原料药 I、II、III 期临床批文。艾本那肽是一种糖尿病用药，是已经进入临床用药的艾塞那肽经过修饰后，结合重组人白蛋白而成的新药，解决了 GLP-1 类药物半衰期短的问题，未来的市场空间广阔。公司以艾本那肽的研发为契机，全面进入了多肽类药物，特别是糖尿病领域用药的研究。及时配置必要的仪器、设备，有助于推动艾本那肽和公司未来新增产品快速实现产业化。

2、增强化学合成药物研发能力，抢占仿制药发展的历史机遇

未来几年，全球将有数百个化学合成专利药到期，这在医药领域被视为“专利悬崖”爆发期。专利药到期后，将为仿制药发展提供重大机遇。即将到期的专利药中，有数量众多与公司现有产品关系紧密的品种。提前做好与仿制药相关的化学合成研究，有利于公司在专利药到期时，及时申报仿制药，抢占市场份额。

（三）项目实施的可行性

1、项目研究方向受国家政策鼓励和支持

在《国家中长期科学和技术发展规划纲要（2006-2020 年）》中，“生物技术”被列为“前沿技术”中的第一位；“蛋白质研究”在“重大科学研究计划”中也是首要目标。

2012 年，国务院印发《生物产业发展规划》，“重点领域和主要任务”的第一点就提出“大力开展生物技术药物创制和产业化”，在“产业化示范”中，要求依托企业建设多功能、符合国际标准的生物技术药物生产基地，建设治疗性抗体药物、蛋白质和多肽类药物、新型疫苗产品的产业化示范工程等。“重点领域和主要任务”也提出“推动化学药物品质全面提升”，明确指出“围绕心脑血管疾病、代谢性疾病、恶性肿瘤、免疫性疾病、感染性疾病、神经和精神性疾病等重大疾病的防治需求，加速化学创新药物的产业化，高品质研发通用名药品，开展基本药物临床使用综合评价。”

2、生物工程技术的发展为本项目发展提供了契机

中国在上世纪 80 年代开始研制 IL-2、INF- α 、G-SCF、EPO、CH 等生物工程药物，在细菌基因工程制药方面已经形成较完善的研发和生产技术，美国等国家用原核系统生产的主要生物工程药物，在中国都实现了产业化生产。EGF、碱性成纤维细胞生长因子、TNF- α ，重组链激酶、重组血管内皮抑素等药物在中国批准上市的时间甚至要早于美国。中国生物医药产业正处于大规模产业化发展的起步阶段，在研发领域取得了众多进展。各种新型研究仪器、设备和技术条件，为深入开展生物工程药物研发提供了必要的支持。

3、公司具备较好的研发基础

公司树立了以技术进步为核心，市场为导向的研发理念。以研发中心为核心建立了研发创新体系，鼓励各层次的技术创新，特别是鼓励员工积极参与，形成了自上而下和自下而上相结合的创新环境和文化氛围。

4、公司与国内外研发机构建立了良好的合作关系

公司逐步确立了在国内普通肝素、低分子肝素原料药及制剂领域的领先地位，为国内外多家制药企业、大专院校及研究机构所关注。公司与美国有关研发机构的合作成立了合资公司进行研发合作，开发的项目已经取得重大成果，其中艾本那肽在美国完成了 I/II 期临床，取得良好效果，并已经获得国家食品药品监督管理总局批准的临床 I/II/III 期联合批件。公司与清华大学（计算机科学与技术系）签署了技术开发合同书，委托清华大学进行项目的技术开发。与国内外医药企业、研究机构的密切关系，将是公司研发中心长期稳定发展的重要保障。

（四）研发规划

研发中心将依据公司整体发展战略，建设成为糖药物化学提取研发、多肽药物研发、化学合成药物研发的工作源头，成为公司创新体系的核心。同时公司将进行艾本那肽的中试生产，加快艾本那肽临床试验的进度，为后续申请生产批件奠定基础。

在化学合成药物领域，公司将结合原研药专利到期情况，围绕口服抗血栓药物、糖尿病两个领域，合理安排仿制药研究项目。通过建立系统的研究工艺路线，

减少药物研发投资，提高仿制药研究成功效率。

（五）项目建设具体情况

1、项目投资概算

项目投资额为 6,636.58 万元，用于采购艾本那肽中试车间、化学合成实验室设备和仪器等。

2、项目实施方式、建设期及建设地点

本项目将由公司作为实施主体负责项目实施与运营管理工作。

公司在利用预留实验楼，布置艾本那肽中试车间，利用研发中心实验楼现有场地，布置化学合成药物研发实验室。

从前期设计准备、场地整理、购置和安装设备及仪器，预计时间为 6 个月。

3、项目效益及前景分析

本项目建成后，将加快公司新产品的研究进度，促进艾本那肽和其他药品顺利开展临床研究工作，并进一步健全了公司的技术基础，形成有利于公司长期发展的良好研发环境。

五、本次募集资金投资项目涉及的报批事项

《多糖及蛋白质多肽系列产品产业化项目》已经正定县发展改革局备案并核发了“正发改投资备字[2014]34 号”《河北省固定资产投资项目备案证》。

2014 年 12 月 31 日，正定县环境保护局出具批文（正环审[2014]第 185 号），同意“多糖及蛋白质多肽系列产品产业化项目”的建设。

六、结论

经审慎分析，董事会认为，本次非公开发行的募集资金投资项目符合国家产业政策和行业发展方向，有利于公司把握市场机遇，实现快速发展。募投项目实施后将进一步强化公司在肝素行业的市场地位，提高盈利水平，增

强研发实力和可持续发展能力。因此，本次非公开发行的募集资金运用是必要的且可行的，符合公司及全体股东的利益。

（本页无正文，为《河北常山生化药业股份有限公司非公开发行股票募集资金使用可行性分析报告》之盖章页）

河北常山生化药业股份有限公司董事会

二〇一五年十月九日