证券代码：300122　　证券简称：智飞生物　　公告编号：2018-61 号

重庆智飞生物制品股份有限公司

2017 年度创业板非公开发行 A 股股票

募集资金使用的可行性分析报告（修订稿）

二〇一八年七月

目 录

目 录 2
释 义 3
一、本次募集资金的使用计划 5
二、本次募投项目可行性分析 5
三、本次募集资金投资项目基本情况 6
（一）智飞绿竹新型联合疫苗产业化项目（第一期） 6
（二）智飞龙科马人用狂犬病疫苗（二倍体细胞）产业化项目 29
（三）智飞龙科马生物制药产业园（A 区）项目之研发中心项目 33
四、本次发行对公司经营管理、财务状况的影响 37
（一）对经营管理的影响 37
（二）对财务状况的影响 38

释　义

除非文义另有所指，下列简称具有如下含义：

智飞生物、发行人、上市公司、本公司、公司	指	重庆智飞生物制品股份有限公司
控股股东、实际控制人	指	蒋仁生
本次发行/本次非公开发行	指	重庆智飞生物制品股份有限公司 2017 年度创业板非公开发行 A 股股票的行为
本报告	指	重庆智飞生物制品股份有限公司 2017 年度创业板非公开发行 A 股股票募集资金使用的可行性分析报告（修订稿）
募投项目	指	募集资金投资项目
智飞绿竹	指	北京智飞绿竹生物制药有限公司
智飞龙科马	指	安徽智飞龙科马生物制药有限公司
重庆智仁	指	重庆智仁生物技术有限公司
智飞香港	指	智飞生物（香港）有限公司
智飞空港	指	智飞空港（北京）国际贸易有限公司
一类疫苗	指	政府免费向公民提供，公民应当依照政府的规定受种的疫苗，包括国家免疫规划确定的疫苗，省、自治区、直辖市人民政府在执行国家免疫规划时增加的疫苗，以及县级以上人民政府或者卫生主管部门组织的应急接种或者群体性预防接种所使用的疫苗
二类疫苗	指	由公民自费并且自愿受种的除第一类疫苗外的其他疫苗
多糖疫苗	指	从细菌或细菌培养物中，通过化学或物理方法提取纯化其有效特异性多糖成分制成的疫苗
多糖结合疫苗	指	采用化学方法将多糖共价结合在蛋白载体上所制成的多糖-蛋白结合疫苗
异常反应	指	合格的疫苗在实施规范接种过程中或者实施规范接种后造成受种者机体组织器官、功能损害，相关各方均无过错的药品不良反应
药品不良反应	指	国家食药监局定义：药品不良反应，是指合格产品在正常用法用量下出现的与用药目的无关的有害反应；WHO 的定义：药品不良反应是为了预防、诊断、治疗疾病或改变人体的生理功能，人在正常用法用量下使用药品所出现的非预期的有害效应
冷链	指	为保证疫苗从生产企业到接种单位运转过程中的质量而装备的储存、运输的冷藏设施、设备
批签发	指	生物制品批签发制度，是指国家对疫苗类制品、血液制品、用于血源筛查的体外诊断试剂以及国家食药监局规定的其他生物制品，每批制品出厂上市或者进口时强行进行强制性检查、审核的制度。检验不合格或者审核不被批准者，不得上市或者进口
临床前研究	指	临床试验以前的一个研究阶段，在此期间，重要的安全

		性评价等数据将被收集
Ⅰ期临床试验	指	初步的临床药理学及人体安全性评价试验。观察人体对于新药的耐受程度和药代动力学，为制定给药方案提供依据
Ⅱ期临床试验	指	治疗作用初步评价阶段。其目的是初步评价药物对目标适应症患者的治疗作用和安全性，也包括为Ⅲ期临床试验研究设计和给药剂量方案的确定提供依据。此阶段的研究设计可以根据具体的研究目的，采用多种形式，包括随机盲法对照临床试验
Ⅲ期临床试验	指	治疗作用确证阶段。其目的是进一步验证药物对目标适应症患者的治疗作用和安全性，评价利益与风险关系，最终为药物注册申请的审查提供充分的依据。试验一般应为具有足够样本量的随机盲法对照试验
金标准人用狂犬病疫苗	指	世界卫生组织推荐使用的人二倍体细胞人用狂犬疫苗HDCV。由于此疫苗接种后产生可靠的免疫应答，产生高滴度的中和抗体，无严重不良反应，故被国际公认为是人用狂犬病疫苗的黄金标准（Golden Standard）
GMP	指	《药品生产质量管理规范》（Good Manufacture Practice），是对企业生产过程的合理性、生产设备的适用性和生产操作的精确性、规范性提出强制性要求。是指导药品生产和质量管理的法规，是药品生产和质量管理的基本准则
GSP	指	《药品经营质量管理规范》（Good Supply Practice），是药品经营管理和质量控制的基本准则。在药品流通过程中针对计划采购、验收储存销售运输及售后服务等环节采取的有效质量控制措施，其核心是通过严格的管理制度来约束企业行为，对药品经营全过程进质量控制，保证向用户提供优质的产品
默沙东公司	指	Merck & Co., Inc.，总部位于美国的跨国制药公司
赛诺菲公司	指	Sanofi-Aventis SA，总部位于法国的跨国制药公司
辉瑞公司	指	Pfizer Inc.，总部位于美国的跨国制药公司
诺华公司	指	Novartis AG，总部位于瑞士的跨国制药公司
葛兰素史克	指	GlaxoSmithKline PLC，总部位于英国的跨国制药公司
兰州所	指	兰州生物制品研究所有限责任公司
普康生物	指	浙江普康生物技术股份有限公司
国家食药监总局	指	中华人民共和国国家食品药品监督管理总局（CFDA）
发改委	指	中华人民共和国国家发展和改革委员会
WHO	指	世界卫生组织（World Health Organization）
疾控中心	指	中国疾病预防控制中心（CDC）
中国证监会	指	中国证券监督管理委员会
深交所	指	深圳证券交易所
最近三年及一期、报告期	指	2015 年、2016 年、2017 年和 2018 年 1~3 月
元/万元/亿元	指	人民币元/万元/亿元

注：若出现总数与各分项数值之和尾数不符的情况，均为四舍五入原因造成。

一、本次募集资金的使用计划

本次发行拟募集资金总额不超过 210,000 万元。募集资金扣除发行费用后的净额全部用于“智飞绿竹新型联合疫苗产业化项目（第一期）”、“智飞龙科马人用狂犬病疫苗（二倍体细胞）产业化项目”和“智飞龙科马生物制药产业园（A 区）项目之研发中心项目”，具体如下：

序号	项目名称	项目投资总额（万元）	本次募集资金使用金额（万元）
1	智飞绿竹新型联合疫苗产业化项目（第一期）	163,299.17	130,600.00
2	智飞龙科马人用狂犬病疫苗（二倍体细胞）产业化项目	20,274.80	16,500.00
3	智飞龙科马生物制药产业园（A 区）项目之研发中心项目	67,862.53	62,900.00
合计		251,436.50	210,000.00

在本次发行募集资金到位之前，发行人将根据项目进度的实际情况以自筹资金先行投入，并在募集资金到位之后按照相关法规规定的程序予以置换（不含在发行人第三届董事会第十七次会议决议公告日前实际已发生的投资额部分）。

若本次发行实际募集资金净额低于拟投入募集资金额，发行人将根据实际募集资金净额，按照项目的轻重缓急等情况，调整并最终决定募集资金的具体投资项目、优先顺序及各项目的具体投资额，不足部分由发行人自筹资金解决。

二、本次募投项目可行性分析

第一，发行人董事长蒋仁生拥有丰富的疾病控制行业从业经验，自身对疫苗行业有着非常深厚的理解和把握；核心研发平台的杜琳、杨世龙、蒲江、朱卫华、邹强、张立杰、苏桂民、姚雷、陶立峰、黄恩启、谭小东、徐文龙等核心人员均拥有丰富的疫苗研发经验，研发团队的其他核心人员也有 10 年左右的研发实践；核心生产转化平台的王志军、刘刚、康鸿宇、郑佳、苏晓叶、石献华、朱向国、倪兰芳、张凯、沈煜、蒋攀、周可好等核心人员具备丰富的生产和质量管理经验，实现过多个疫苗产品的产业化。总体而言，发行人研发团队具有国内一流的疫苗研发能力和生产能力。

第二，长期以来，发行人一直坚持以市场化导向的研发策略，多维论证，谨慎立项，并合理搭配长、中、短期的产品梯队；同时，发行人管理层能够前瞻性的把握市场方向，从疾病的流行趋势，国家的免疫规划以及接种人员的需求等方面充分考究论证，慎重的选取疫苗品种进行研发，逐步实现产业化。

第三，发行人作为国内疫苗领域最强的推广服务公司之一，凭借多年来良好的口碑和搭建的平台以及完善的推广队伍、冷链系统与营销模式，具备较强的新产品推广能力。此外，发行人集疫苗研发、生产、销售及配送一体，一直以来主要采用自建直销团队销售疫苗，拥有覆盖全国的直销队伍和良好的经营管理团队，并已基本完成重点区域直销及配送模式的建设。

三、本次募集资金投资项目基本情况

（一）智飞绿竹新型联合疫苗产业化项目（第一期）

1、项目实施背景

疫苗是防控传染病发生和流行最经济、有效的措施之一，从控制传染病、预防癌症到治疗疾病，疫苗对于公共卫生健康的意义重大。

联合疫苗是指由厂家将不同的抗原进行物理或化学混合后制成的一种混合制剂，包括多联疫苗和多价疫苗。联合疫苗开发的目的是在减少疫苗注射次数的同时预防更多种类的疾病。其意义不仅可以提高疫苗覆盖率和接种率、减少多次注射给婴儿和父母所带来身体和心理的痛苦、减少疫苗管理上的困难、降低接种和管理费用；还可减少疫苗生产中必含的防腐剂及佐剂的剂量，减低疫苗的不良反应等。发展联合疫苗符合《国务院办公厅关于进一步加强疫苗流通和预防接种管理工作的意见》（国办发〔2017〕5 号）中提出的“支持新型疫苗特别是多联多价疫苗的研发和产业化”要求。

发行人作为中国本土综合实力最强的民营生物疫苗供应和服务商之一，坚持以市场化导向的研发策略，多维论证，谨慎立项，并合理搭配长、中、短期的产品梯队，特别是新研发的联合疫苗，如“$ACYW_{135}$群脑膜炎球菌多糖结合疫苗”、“15 价肺炎球菌结合疫苗”、“福氏宋内氏痢疾双价结合疫苗”等产品具有明显的技术优势及竞争优势，将有利于发行人进一步丰富产品结构，完善产业链，充

分发挥产品差异化的特点，满足不同的市场需求，同时，前述疫苗的研制还可为发行人将来多联多价结合疫苗的研究开发提供可靠的药学和临床基础。

本报告公告前，发行人通过首次公开发行股票募集资金以及超募资金投资建设了“北京绿竹生物制药有限公司产业化基地项目”和“AC-Hib 三联结合疫苗产业化项目”，完成了当时已获生产批件产品 $ACYW_{135}$ 群脑膜炎球菌多糖疫苗、A 群 C 群脑膜炎球菌多糖结合疫苗、A 群 C 群脑膜炎球菌多糖疫苗、b 型流感嗜血杆菌结合疫苗、AC 群脑膜炎球菌（结合）b 型流感嗜血杆菌（结合）联合疫苗的产业化布局。在此基础上，本项目主要推动新研发联合疫苗的开发，主要建设 $ACYW_{135}$ 群脑膜炎球菌多糖结合疫苗、23 价肺炎球菌多糖疫苗、福氏宋内氏痢疾双价结合疫苗的III期临床样品试制生产车间，并同时完成园区土建和配套设施，为后续的 15 价肺炎球菌结合疫苗、吸附无细胞百白破（组份）联合疫苗产业化建设打好基础。本项目完成后，发行人还将择机实施本项目的第二期，在第一期的基础上，完成 $ACYW_{135}$ 群脑膜炎球菌多糖结合疫苗、23 价肺炎球菌多糖疫苗、福氏宋内氏痢疾双价结合疫苗、15 价肺炎球菌结合疫苗、吸附无细胞百白破（组份）联合疫苗的最终产业化建设。本项目与前期项目、后续项目的关系表示如下：

内容	前期项目	本项目	后续项目
涉及产品	1.$ACYW_{135}$ 群脑膜炎球菌多糖疫苗； 2.A 群 C 群脑膜炎球菌多糖结合疫苗； 3.A 群 C 群脑膜炎球菌多糖疫苗； 4.b 型流感嗜血杆菌结合疫苗； 5.AC 群脑膜炎球菌（结合）b 型流感嗜血杆菌（结合）联合疫苗	1.$ACYW_{135}$ 群脑膜炎球菌多糖结合疫苗； 2.23 价肺炎球菌多糖疫苗； 3.福氏宋内氏痢疾双价结合疫苗； 4.15 价肺炎球菌结合疫苗； 5.吸附无细胞百白破（组份）联合疫苗	1.$ACYW_{135}$ 群脑膜炎球菌多糖结合疫苗； 2.23 价肺炎球菌多糖疫苗； 3.福氏宋内氏痢疾双价结合疫苗； 4.15 价肺炎球菌结合疫苗； 5.吸附无细胞百白破（组份）联合疫苗
建设目标	1~5 项产品的产业化建设	1~3 项产品的III期临床样品试制生产；4~5 项产品的前期配套基础建设	1~5 项产品的产业化建设

截至目前，本项目涉及产品的临床试验进度情况如下所示：

序号	疫苗名称	申请临床	Ⅰ期临床	Ⅱ期临床	Ⅲ期临床
1	$ACYW_{135}$ 群脑膜炎球菌多糖结	已获临床批件	√	预计 2018 年完成	预计 2019 年完成

	合疫苗				
2	23 价肺炎球菌多糖疫苗	已获临床批件	不适用	不适用	预计 2018 年完成
3	15 价肺炎球菌结合疫苗	已获临床批件	预计 2019 年完成	不适用	预计 2020 年完成
4	福氏宋内氏痢疾双价结合疫苗	已获临床批件	预计 2018 年完成	预计 2019 年完成	预计 2020 年完成
5	吸附无细胞百白破（组份）联合疫苗	预计 2018 年获取临床批件	不适用	不适用	预计 2020 年完成

注 1：“23 价肺炎球菌多糖疫苗”申报临床时分类为预防用生物制品 9 类新药，但由于在国内已有相同产品上市，产品的安全性、免疫程序和剂量已明确，故不单独开展 I 期和 II 期临床研究，仅开展 III 期临床研究，确证其安全性和免疫原性。

注 2：“15 价肺炎球菌结合疫苗”申报临床时分类为预防用生物制品 7 类新药，但由于在国内已有同类产品上市，产品的免疫程序和剂量已明确，故不单独开展 II 期临床研究，在 I 期初步评价疫苗的安全性后，开展 III 期临床研究，确证其安全性和免疫原性。

注 3：“吸附无细胞百白破（组份）联合疫苗”申报临床时分类为预防用生物制品 15 类，按现行《药品注册管理办法》要求，该类疫苗只需进行 III 期临床研究。

2、项目产品市场前景

本项目为智飞绿竹新型联合疫苗产业化项目，具体产品包括 $ACYW_{135}$ 群脑膜炎球菌多糖结合疫苗、23 价肺炎球菌多糖疫苗、15 价肺炎球菌结合疫苗、福氏宋内氏痢疾双价结合疫苗和吸附无细胞百白破（组份）联合疫苗等产品。

（1）$ACYW_{135}$ 群脑膜炎球菌多糖结合疫苗

脑膜炎奈瑟菌是导致脑膜炎和爆发性败血症的首要原因。侵袭性脑膜炎球菌病通常由 A、B、C、X、W_{135} 或 Y 群血清群引发，其相关流行情况因时因地而异。

地方性流行脑膜炎球菌病主要发病人群为儿童和青少年，发病率以 3 至 12 月龄婴儿最高；而一旦发生脑膜炎球菌病流行，大龄儿童和年轻成人的发病率也会上升。侵袭性脑膜炎球菌病假如不予治疗，常可致死；即便给予适宜的治疗，病死率仍可高达 10%，存活者亦常有永久的后遗症。

目前国内已上市的流脑类疫苗有多糖疫苗和多糖结合疫苗，前者包括 A 群脑膜炎球菌多糖疫苗、A 群 C 群脑膜炎球菌多糖疫苗、$ACYW_{135}$ 群脑膜炎球菌多糖疫苗，后者包括 A 群 C 群脑膜炎球菌多糖结合疫苗（AC 结合疫苗），AC 群脑膜炎球菌（结合）b 型流感嗜血杆菌结合疫苗（AC-Hib 结合疫苗）。但多糖类疫苗只适用于 2 周岁以上的人群，对于 2 岁以下特别是 1 岁半以下的婴幼儿基本无效，目前国内市场上适用于 2 岁以下婴幼儿的流脑疫苗仅有前述提到的 AC

结合疫苗以及 AC-Hib 结合疫苗，上述疫苗分别用于预防 A 群、C 群脑膜炎球菌球菌引起的疾病和 A 群、C 群脑膜炎球菌以及 b 型流感嗜血杆菌引起的疾病，并未覆盖国内已发现可能导致疾病的 Y 群和 W_{135} 群血清群所引起疾病的预防。

国际市场上已上市的 $ACYW_{135}$ 群脑膜炎球菌多糖结合疫苗主要有 3 种，即赛诺菲公司的 Menactra、诺华公司的 Menveo 和葛兰素史克的 Nimenrix，其中 Menactra 在 2012 年的全球销售额即已达到 7.35 亿美元。

截至目前，国内尚无 $ACYW_{135}$ 群脑膜炎球菌多糖结合疫苗上市，已批准且进入临床研究阶段的企业有智飞绿竹、兰州所、北京民海生物科技有限公司和天津康希诺生物技术有限公司。

发行人研制的 $ACYW_{135}$ 群脑膜炎球菌多糖结合疫苗的接种对象为 3 月龄以上的婴幼儿及儿童，基础免疫 3 针，1 岁以后加强 1 针，按每年 2,000 万新生儿计算，该疫苗的理论市场容量为 8,000 万剂。多价结合疫苗由于其免疫效果明显优于多糖疫苗，免疫保护范围明显广于低价次结合疫苗，所以未来四价结合疫苗上市后将逐渐取代现有多糖疫苗及低价次结合疫苗，市场前景良好。此外，本疫苗的研制还可为发行人将来更高价次新型疫苗的研究开发提供可靠的药学和临床基础。

（2）23 价肺炎球菌多糖疫苗和 15 价肺炎球菌结合疫苗

肺炎链球菌，又称肺炎双球菌，是引起婴幼儿和老年人急性呼吸道感染的主要病原菌，是发病率最高的细菌性呼吸道传染病。肺炎球菌不仅引起肺炎，还能导致气管炎、中耳炎、鼻窦炎、败血症和脑膜炎。婴幼儿和老年人由于免疫系统不够强健，是肺炎球菌感染的高危人群。肺炎球菌脑膜炎的死亡率可达到 50%，即使幸存也很可能遗留耳聋、瘫痪、智力低下等后遗症。

据 WHO 估计，全球每年有 160 万人死于肺炎球菌感染，其中 46 万是婴幼儿；我国每年大约有 174 万名儿童发生严重的肺炎球菌感染，其中 3 万儿童夭折（相当于每 17 分钟就有 1 名儿童因此死亡）。由于抗生素不当使用导致病原体确定困难，这个发病与死亡数据仍可能被低估。鉴于其所导致的严重公共健康问题，WHO 已将在全球接种肺炎疫苗预防肺炎球菌疾病列为优先任务。

目前，国内外用于预防肺炎链球菌导致疾病的疫苗主要有 23 价肺炎多糖疫

苗和 13 价肺炎球菌结合疫苗。23 价肺炎多糖疫苗对于健康成年人的免疫效果最为明显，已得到世界公认，但该疫苗对婴幼儿无效，且免疫力不持久。而肺炎球菌结合疫苗能够为婴幼儿提供有效的保护，其免疫力更持久，甚至有可能维持终生。成人和老年人接种肺炎球菌结合疫苗，其效果也远优于多糖疫苗。肺炎球菌结合疫苗的上述优点使其成为了肺炎疫苗研制的重点方向。

①截至目前，国内已上市的 23 价肺炎球菌多糖疫苗有成都生物制品研究所有限责任公司的惠益康以及赛诺菲公司的优博 23 和默沙东公司的纽莫法。

②截至目前，国内已上市的肺炎类结合疫苗仅有辉瑞公司的沛儿 13（13 价肺炎结合疫苗），另有 3 家企业研制的 13 价肺炎结合疫苗进入了临床阶段。发行人研制的 15 价肺炎球菌结合疫苗用于 2 月龄以上人群的主动免疫，以预防包括 15 种血清型肺炎球菌引起的侵袭性疾病，已覆盖了引起国内肺炎球菌感染的最主要血清型。

（3）福氏宋内氏痢疾双价结合疫苗

细菌性痢疾是由志贺氏菌属感染引起的传染性疾病，通过粪口途径传播，食物水源污染是引起疾病爆发的主要原因。志贺氏菌属以人为唯一宿主，极小剂量就可导致发病，是引起人类最常见的传染病，人群普遍易感，各个年龄段都有病例报告，尤以 2 岁以下儿童为众。细菌性痢疾主要症状表现为腹痛、腹泻、发烧和里急后重，罕见菌血症。急性中毒性痢疾可在出现腹泻症状前，出现休克、昏迷等症状，常常误诊，救治不及时会危及生命。

根据 WHO 公报，全球每年细菌性痢疾病例达到 1.647 亿，其中 1.632 亿在发展中国家，导致 110 万人死亡，发达国家每年也有 150 万病例。中国的细菌性痢疾发病率极高，一直位于法定甲乙类传染病发病率的前五位。

截至目前，国内外都没有痢疾结合类的疫苗产品上市。发行人研制的福氏宋内氏痢疾双价结合疫苗用于预防福氏志贺氏菌 2a 血清型和宋内氏志贺氏菌感染引起的细菌性痢疾，适用人群为 5 岁以下儿童，全程免疫暂定为 4 针，按国内每年 2,000 万新生儿计算，该疫苗的理论市场容量约 8,000 万剂。该疫苗的上市不仅可满足国内对同类疫苗的需求，还可填补国际空白，满足国际市场的需求。

（4）吸附无细胞百白破（组份）联合疫苗

百日咳是由百日咳杆菌引起的一种传染性极强的急性呼吸系统疾病。百日咳在我国一年四季均可发病，春夏季发病较多，农村发病率高于城市，在全国普遍低发的情况下有少数县存在着高度流行状况。

白喉是由白喉杆菌所引起的一种急性呼吸道传染病，以发热，气憋，声音嘶哑，咳嗽，咽、扁桃体及其周围组织出现白色伪膜为特征，发病无明显的季节性。实施免疫规划后，我国白喉得到了很好的控制，发病率和死亡率显著下降，但目前病死率相对较高，且成人白喉发病增多。

破伤风通常是致死性的感染性疾病，由产毒的破伤风梭状芽孢杆菌引起。在我国偏远及医疗卫生条件欠发达地区破伤风的发病及死亡率依然很高。

百白破联合疫苗是百日咳、白喉、破伤风三合一疫苗，由百日咳疫苗、精制白喉和破伤风类毒素按适量比例配制而成，是预防百日咳、白喉、破伤风三种疾病的有效措施。百白破疫苗分为全细胞百白破（DTwP）和无细胞百白破（DTaP），两种疫苗有效抗原（PT、FHA、DT、TT）相同，但全细胞百白破疫苗（DTwP）由百日咳全菌体疫苗配制，除含有有效成份外还含有多种引起副反应的有害成份如脂多糖等，预防接种后副反应较多、较严重，而无细胞百白破疫苗（DTaP）配制时去除百日咳全菌体疫苗中的有害成份，保持免疫效果的同时，降低其严重的反应。

截至目前，在国内上市以无细胞百白破疫苗为基础的高附加值疫苗产品有赛诺菲公司的吸附无细胞百白破灭活脊髓灰质炎和 b 型流感嗜血杆菌（结合）联合疫苗和北京民海生物科技有限公司的无细胞百白破 b 型流感嗜血杆菌联合疫苗。

发行人研制的吸附无细胞百白破（组份）联合疫苗是新一代的无细胞百白破疫苗，可替代目前免疫规划一类疫苗中的百白破疫苗，该疫苗国家招标采购价约 3~4 元/剂，每名儿童需接种 4 剂，按国内每年 2,000 万新生儿计算，该疫苗的理论市场容量约 8,000 万剂，发行人的吸附无细胞百白破（组份）联合疫苗研制成功后，更能为后续研制以无细胞百白破疫苗为基础的高附加值疫苗产品打下良好基础。

3、项目实施方案

（1）工程设计方案

本项目分两期建设，全部建成后产品方案及市场推广期产能如下：

序号	疫苗名称	市场推广期产能
1	$ACYW_{135}$群脑膜炎球菌多糖结合疫苗	300 万剂
2	23 价肺炎球菌多糖疫苗	300 万剂
3	15 价肺炎球菌结合疫苗	500 万剂
4	福氏宋内氏痢疾双价结合疫苗	500 万剂
5	吸附无细胞百白破（组份）联合疫苗	300 万剂

第一期，主要完成各疫苗临床前基础研究和疫苗临床试验，以及相应的车间建设；车间建设主要满足已获得临床批件的 $ACYW_{135}$群脑膜炎球菌多糖结合疫苗、23 价肺炎球菌多糖疫苗、福氏宋内氏痢疾双价结合疫苗的 III 期临床样品生产及 15 价肺炎球菌结合疫苗、吸附无细胞百白破（组份）联合疫苗的前期配套基础建设，车间符合 GMP 要求，建设规模与生产规模尽可能一致。具体建设内容如下：

序号	建设项目名称	用途
1	脑膜炎多糖生产线 1 条	$ACYW_{135}$群脑膜炎球菌多糖结合疫苗所需多糖生产车间
2	脑膜炎多糖-蛋白结合生产线 4 条	$ACYW_{135}$ 群脑膜炎球菌多糖结合疫苗所需结合物生产车间
3	肺炎多糖生产线 3 条	23 价肺炎球菌多糖疫苗所需多糖生产车间
4	痢疾多糖生产线 1 条	福氏宋内氏痢疾双价结合疫苗所需多糖生产车间
5	痢疾结合生产线 2 条	福氏宋内氏痢疾双价结合疫苗所需结合物生产车间
6	预充制剂分包装线 1 条	疫苗分包装车间
7	西林瓶分包装生产线 1 条	疫苗分包装车间
8	配套的污水处理站、冷水站、综合用房、办公控制区等	满足 $ACYW_{135}$群脑膜炎球菌多糖结合疫苗、23 价肺炎球菌多糖疫苗、福氏宋内氏痢疾双价结合疫苗 III 期临床样品制备及转产需求，完成园区配套设施建设
9	X53F2 地块（泰河三街 6 号）全部土建建设	根据厂区的整体规划，第一期需要完成本地块的全部土建建设，因此，项目第一期将完成本地块所有疫苗厂房（土建），并为第二期建设净化车间预留

第二期将在第一期的基础上，全面完成 $ACYW_{135}$群脑膜炎球菌多糖结合疫苗、23 价肺炎球菌多糖疫苗、福氏宋内氏痢疾双价结合疫苗、15 价肺炎球菌结

合疫苗、吸附无细胞百白破（组份）联合疫苗的产业化建设，主要完善园区各疫苗生产车间建设，满足市场推广期疫苗生产的需要。具体建设内容包括：

序号	建设项目名称	用途
1	肺炎多糖生产线 3 条	15 价肺炎球菌结合疫苗所需多糖生产车间
2	肺炎多糖-结合生产线 4 条	15 价肺炎球菌结合疫苗所需结合物生产车间
3	痢疾多糖生产线 1 条	扩产福氏宋内氏痢疾双价结合疫苗所需多糖生产车间
4	百日咳原液生产线 2 条	吸附无细胞百白破（组份）联合疫苗所需原液生产车间
5	白喉类毒素生产线 1 条	吸附无细胞百白破（组份）联合疫苗和 15 价肺炎球菌结合疫苗所需原液生产车间

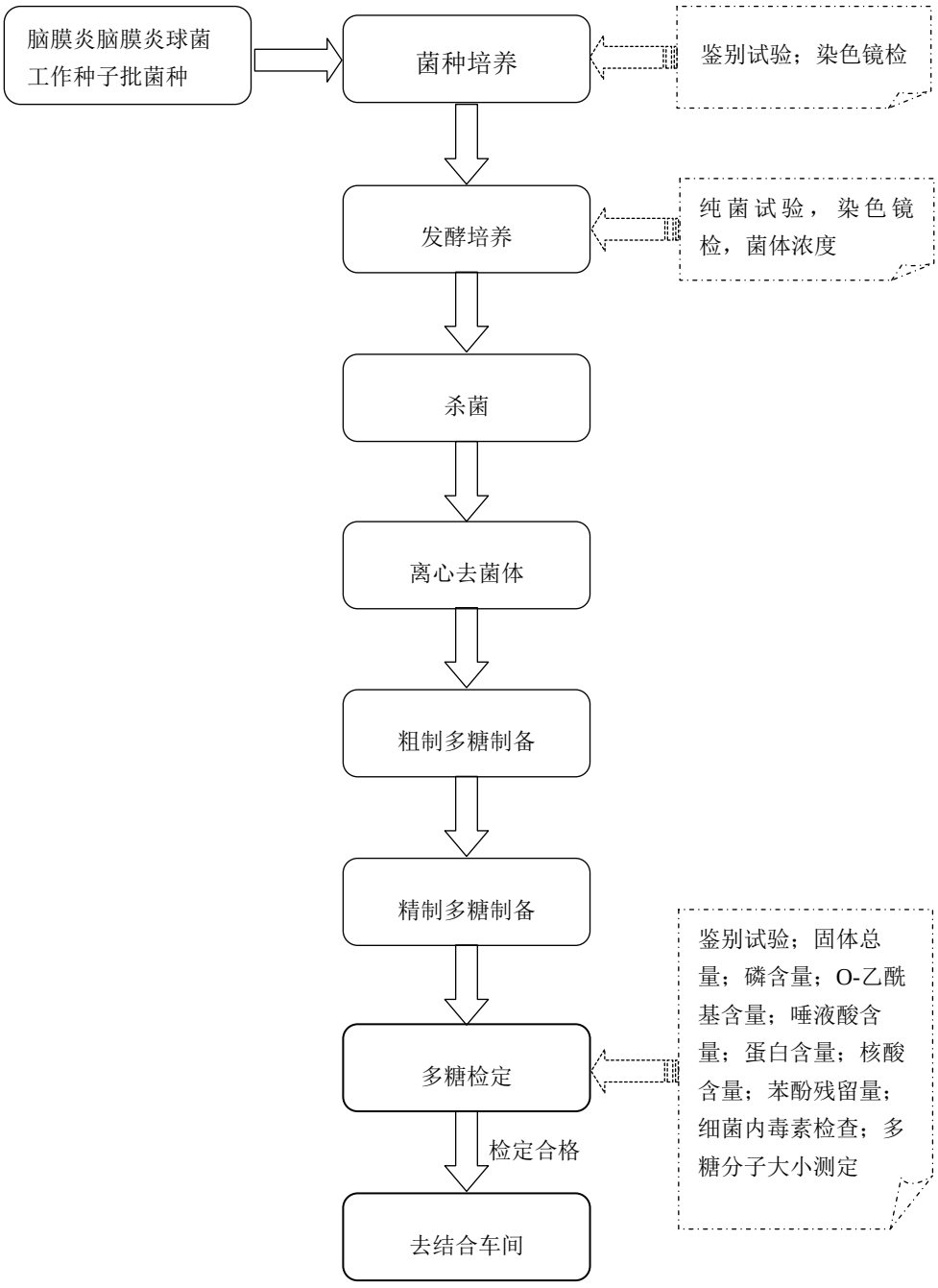
（2）工艺流程图

①ACYW$_{135}$群脑膜炎球菌多糖结合疫苗生产工艺流程图

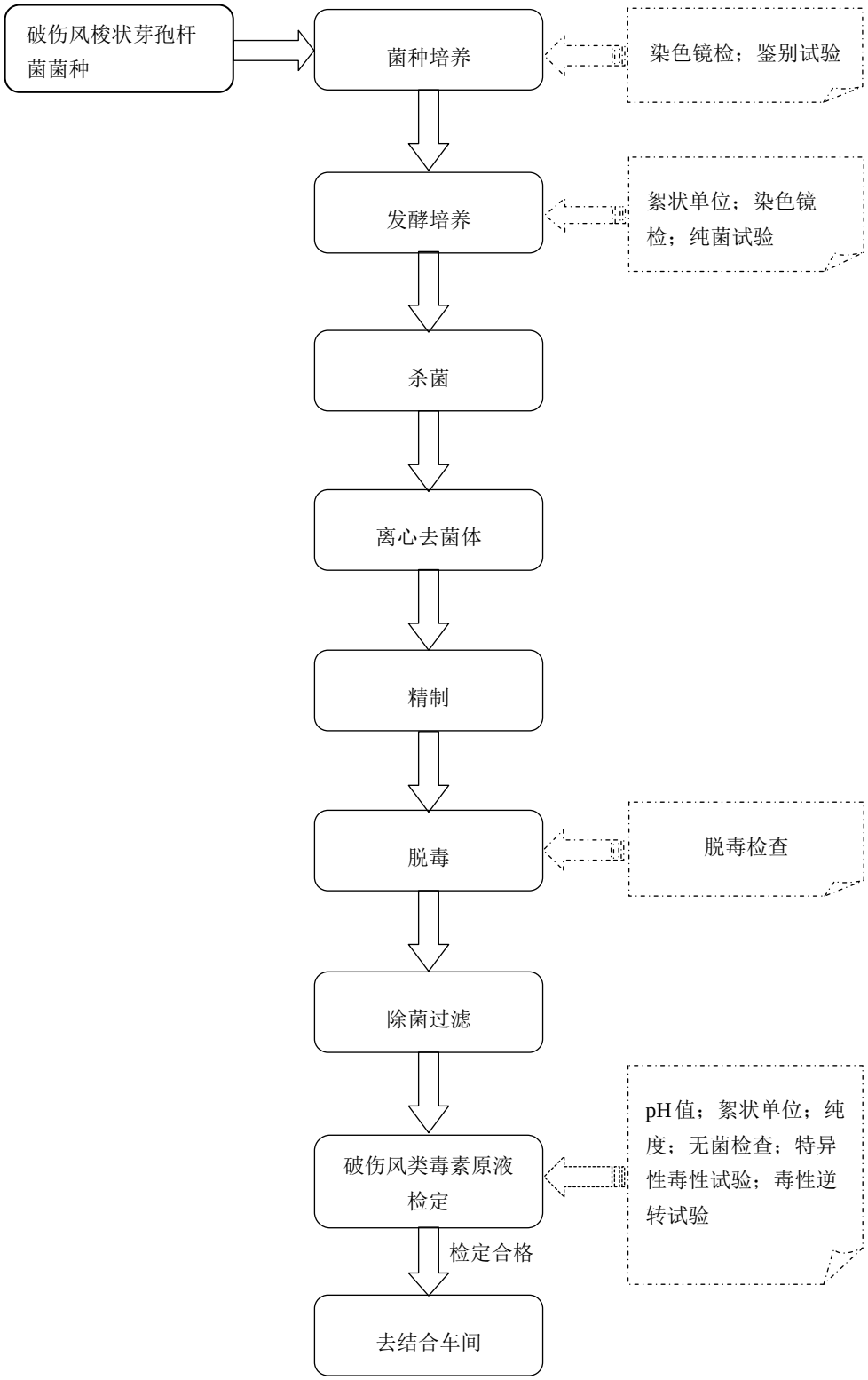
A 群、C 群、Y 群、W$_{135}$群脑膜炎球菌分别经发酵培养，收获富含荚膜多糖的培养液，经过杀菌、离心、粗提和精提等步骤，制备得到四个型别的荚膜多糖；破伤风杆菌经发酵培养，收获含破伤风毒素的培养液，经盐析脱毒等步骤，制备出破伤风类毒素。将 A 群、C 群、Y 群、W$_{135}$群脑膜炎球菌荚膜多糖进行活化，分别与破伤风类毒素进行偶联结合，经层析纯化，制备得到 4 种多糖-破伤风类毒素结合物原液，然后将结合物原液等量混合，添加赋形剂冻干，包装后为成品，经检定合格后，方为上市产品。

A、C、Y、W$_{135}$群脑膜炎球菌多糖结合疫苗生产分四个阶段进行：多糖生产，纯化破伤风类毒素原液生产，多糖结合物制备，疫苗制剂生产。

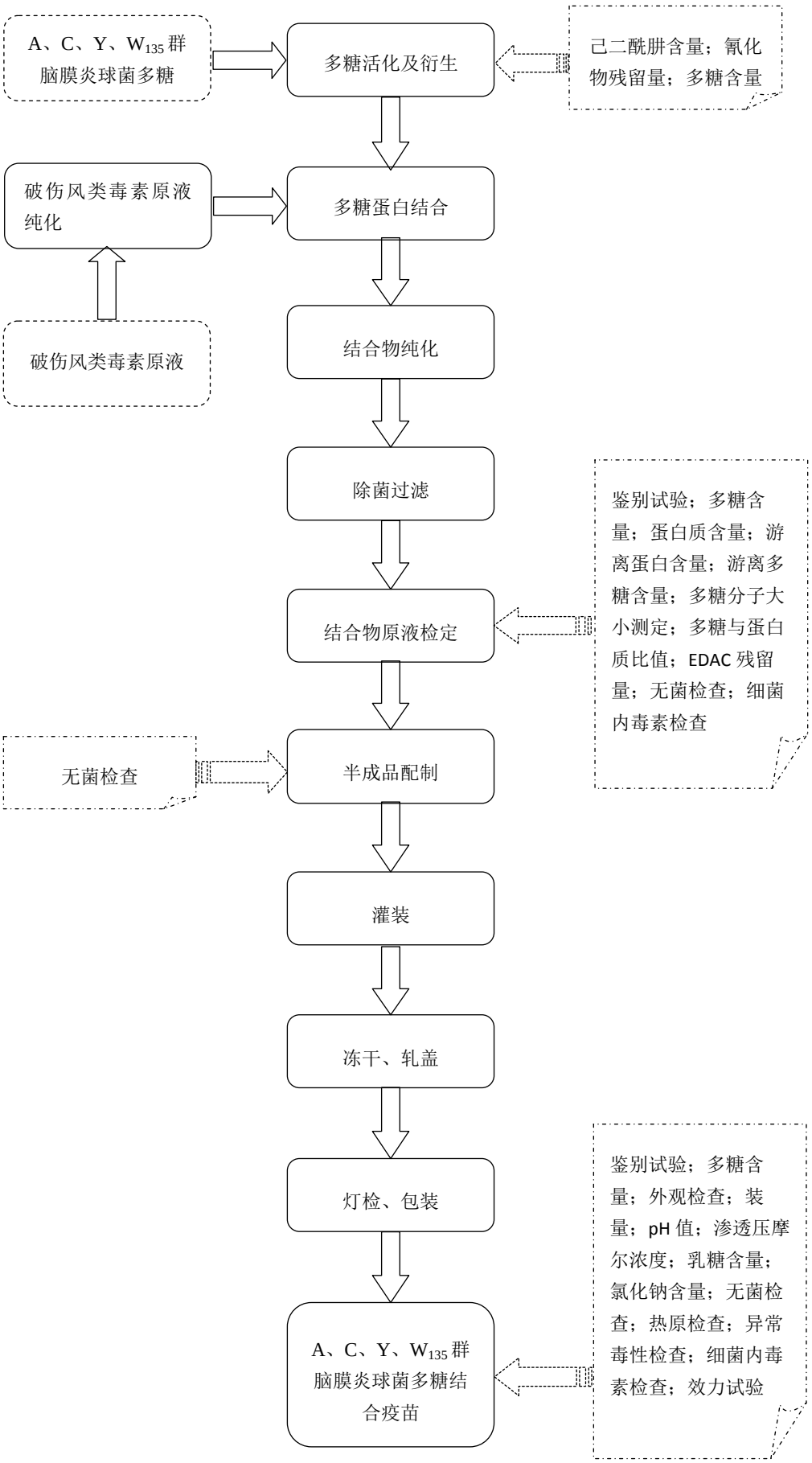
A.脑膜炎球菌多糖生产工艺流程图



B.精制破伤风类毒素原液生产工艺流程图

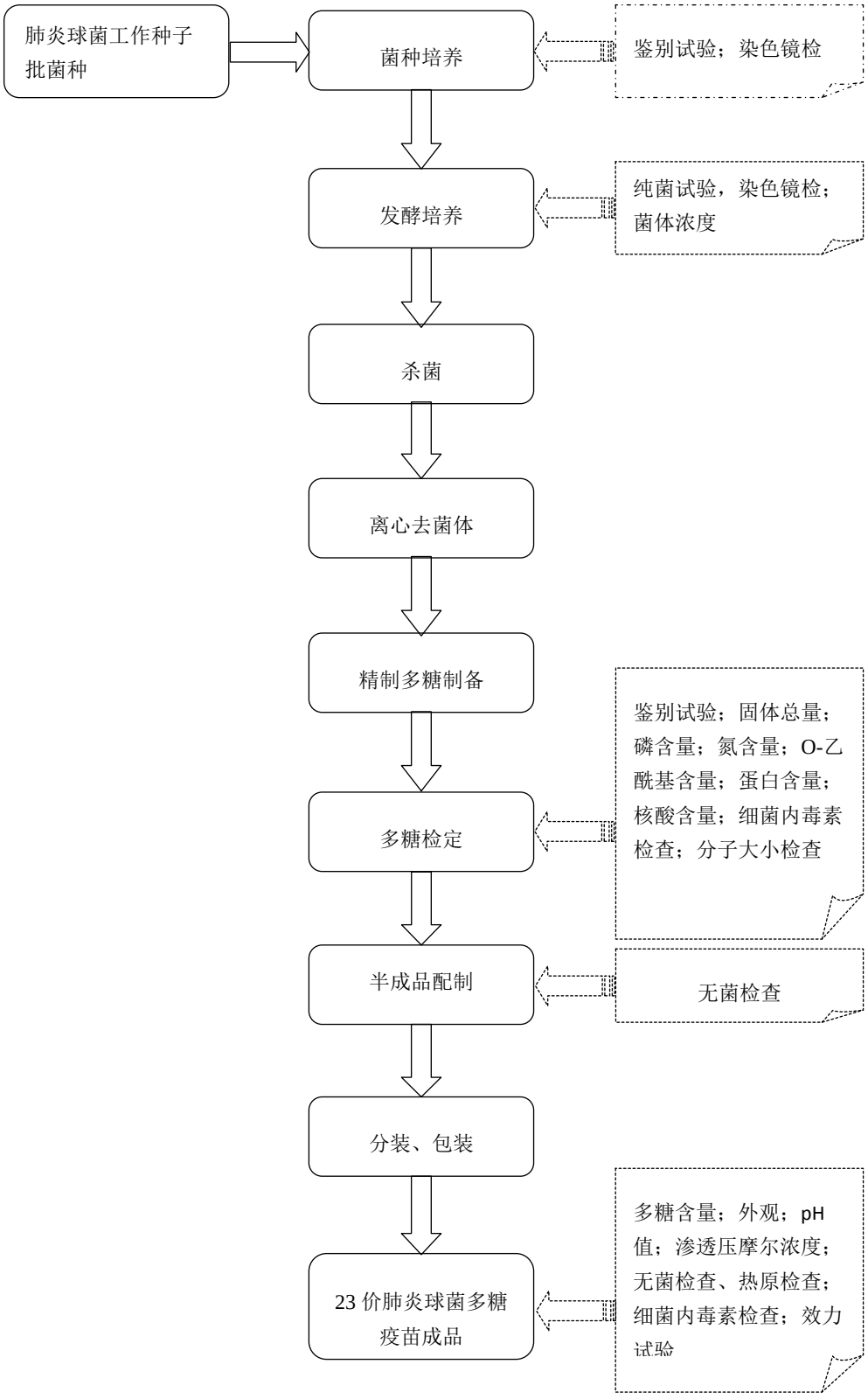


C.多糖蛋白结合物原液及疫苗制剂生产工艺流程图



②23 价肺炎球菌多糖疫苗工艺流程图

23 种血清型的肺炎球菌分别经发酵培养，收获富含荚膜多糖的培养液，经沉淀、离心、超滤、层析，纯化出 23 个型别的荚膜多糖。等量混合 23 个型别的单型多糖，溶解于磷酸盐缓冲液制成半成品，分装包装为成品，经检定合格后，方为上市产品。疫苗生产分两个阶段进行：多糖生产，疫苗制剂生产。

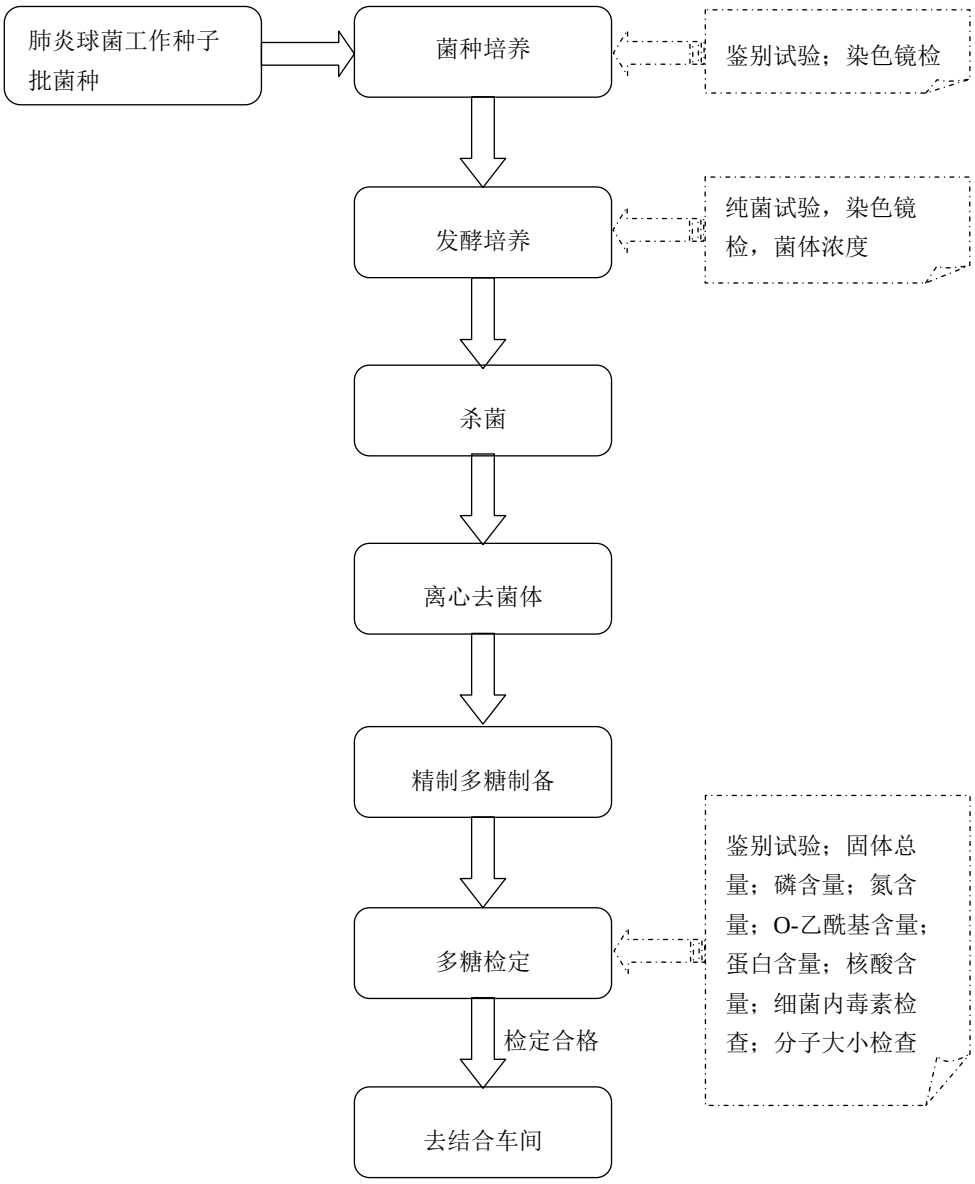


③15 价肺炎球菌结合疫苗生产工艺流程图

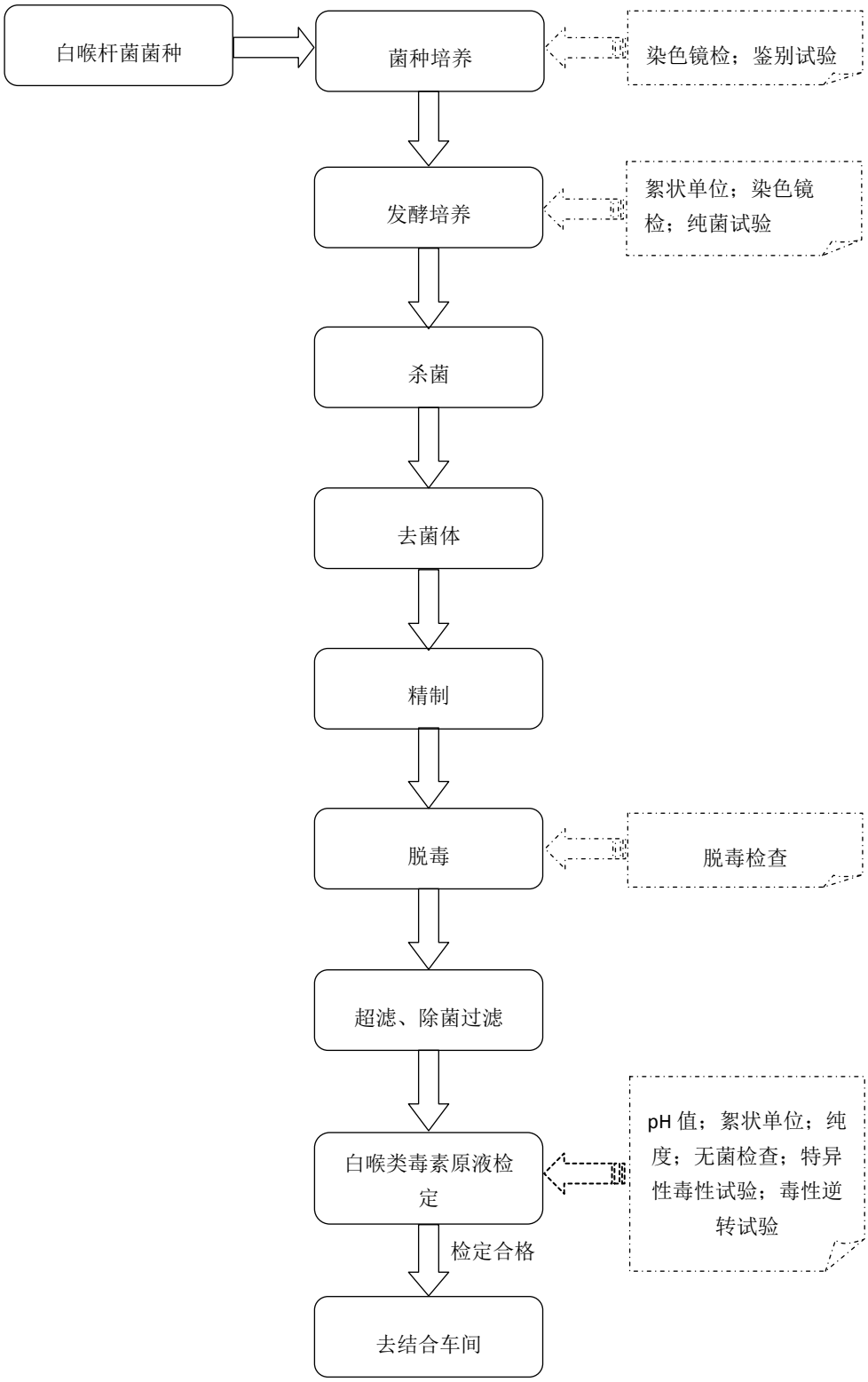
15 价肺炎球菌结合疫苗生产过程主要为：15 种血清型的肺炎球菌分别经发酵培养，收获富含荚膜多糖的培养液，经沉淀、离心、超滤、层析，纯化出 15 个型别的荚膜多糖。白喉杆菌经发酵培养，收获含白喉毒素的培养液，经盐析脱毒等步骤，制备出白喉类毒素。15 个型别的荚膜多糖经氧化及衍生后，分别与白喉类毒素结合，经过层析纯化，制备出结合物原液，按比例混匀后与磷酸铝吸附，分装包装为成品，经检定合格后，方为上市产品。

15 价肺炎球菌结合疫苗生产分四个阶段进行：多糖生产，白喉类毒素原液生产，多糖结合物制备，疫苗制剂生产。

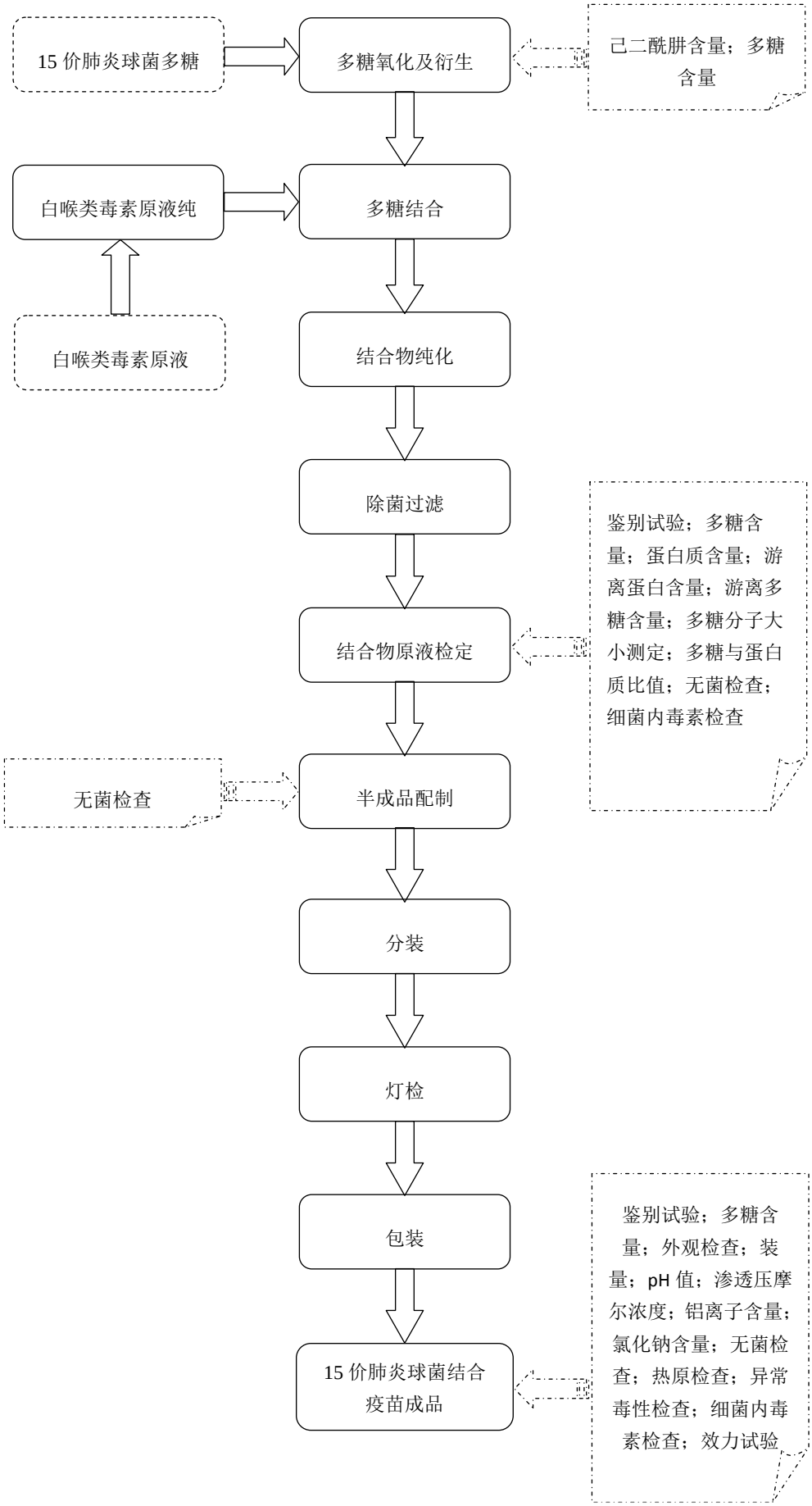
A.肺炎球菌多糖生产工艺流程图



B.白喉类毒素原液生产工艺流程图



C.多糖蛋白结合物原液及疫苗制剂生产工艺流程图

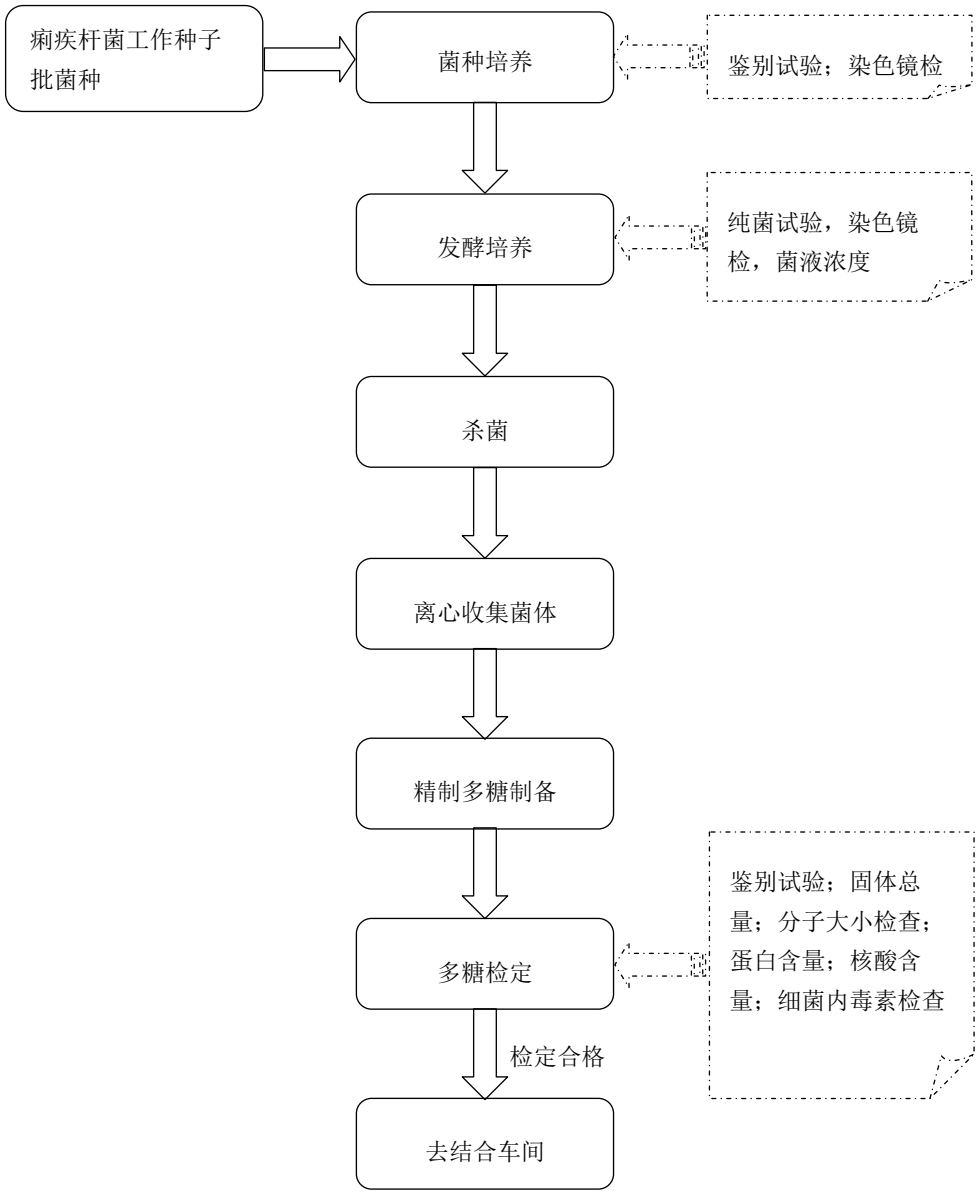


④福氏宋内氏痢疾双价结合疫苗

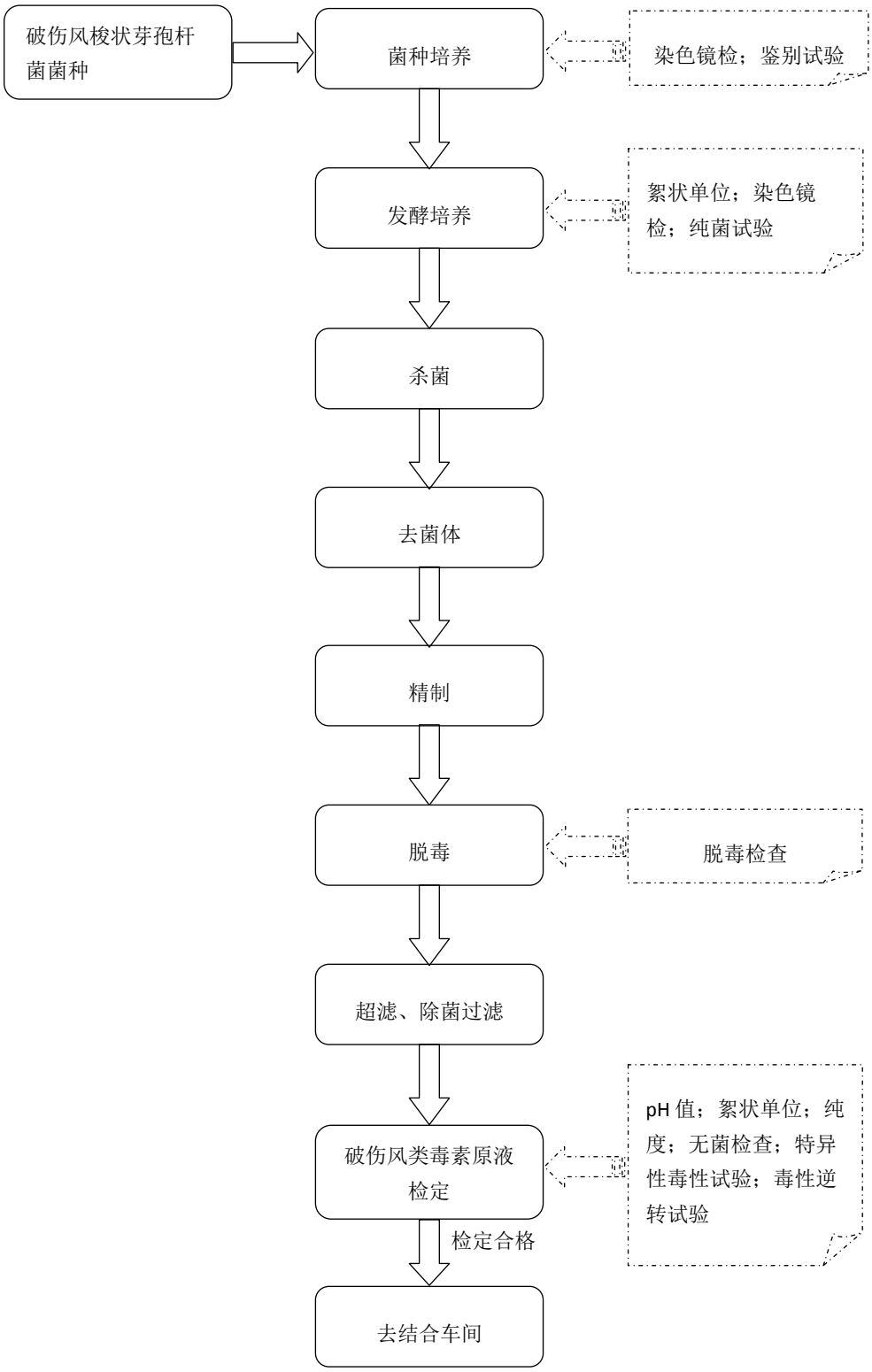
福氏宋内氏痢疾双价结合疫苗生产过程主要为：福氏 2a 志贺氏菌、类志贺氏邻单胞菌分别经发酵培养，收获细菌菌体，经酸水解，纯化出两个型别的多糖；破伤风杆菌经发酵培养，收获含破伤风毒素的培养液，经盐析脱毒等步骤，制备出破伤风类毒素；福氏 2a 志贺氏菌和类志贺氏邻单胞菌的多糖经氧化及衍生后，分别与破伤风类毒素结合，经过层析纯化，制备出结合物原液，与磷酸铝吸附后，分装包装成成品，经检定合格后，方为上市产品。

福氏宋内氏痢疾双价结合疫苗生产分四个阶段进行：多糖生产，破伤风类毒素原液生产，多糖结合物制备，疫苗制剂生产。

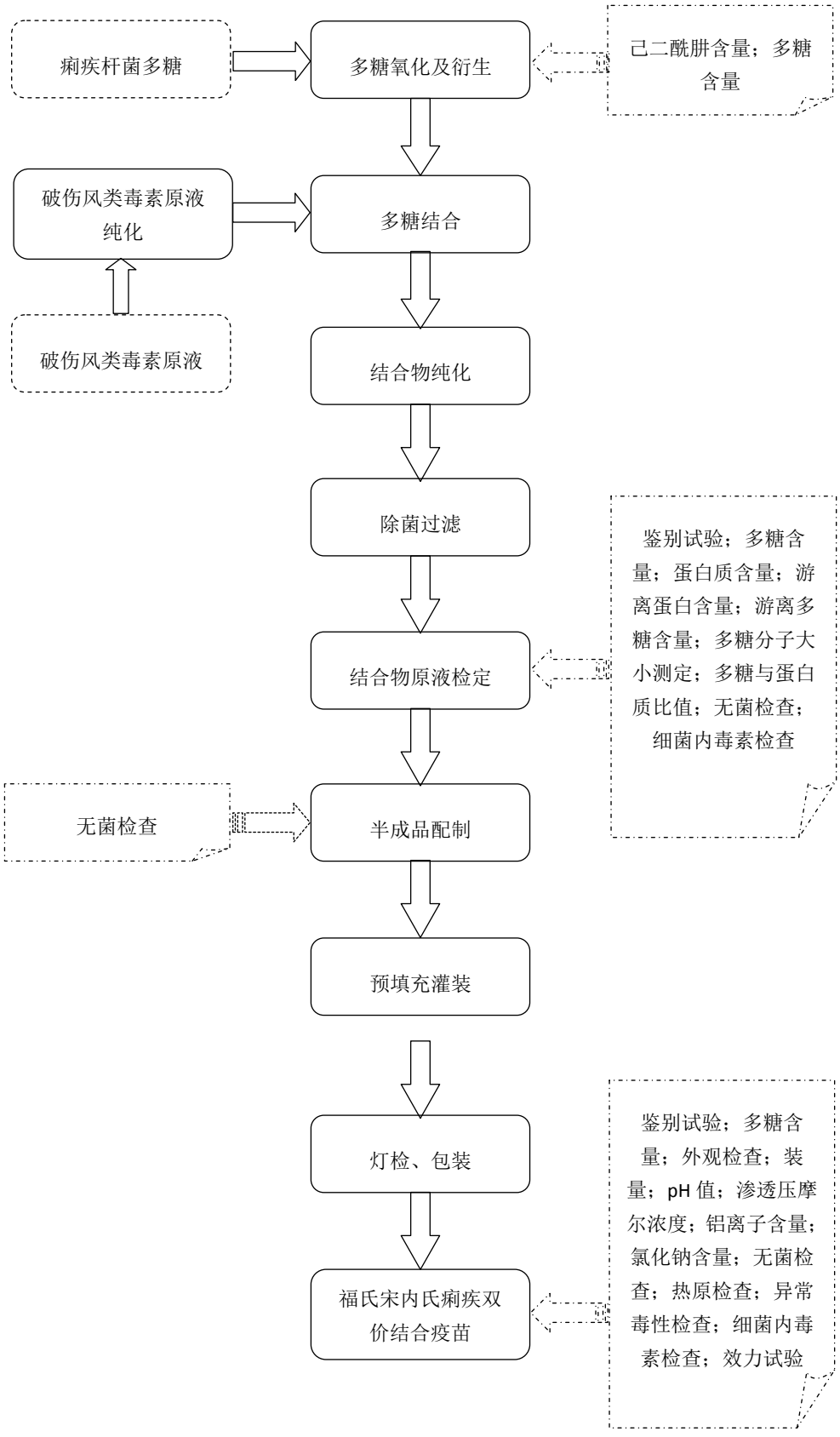
A.福氏宋内氏痢疾多糖生产工艺流程图



B.精制破伤风类毒素原液生产工艺流程图



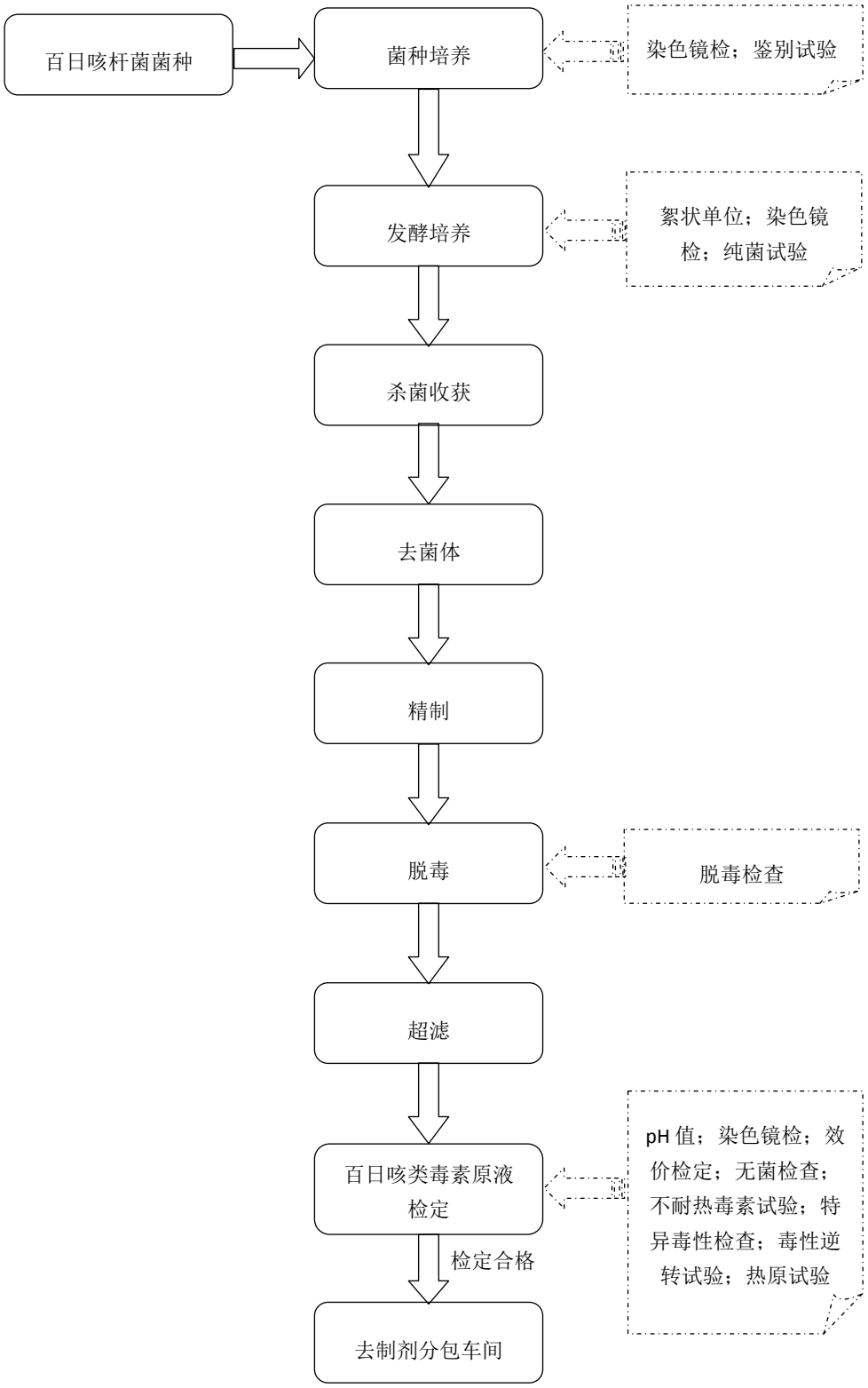
C.多糖结合物制备及疫苗制剂生产工艺流程图



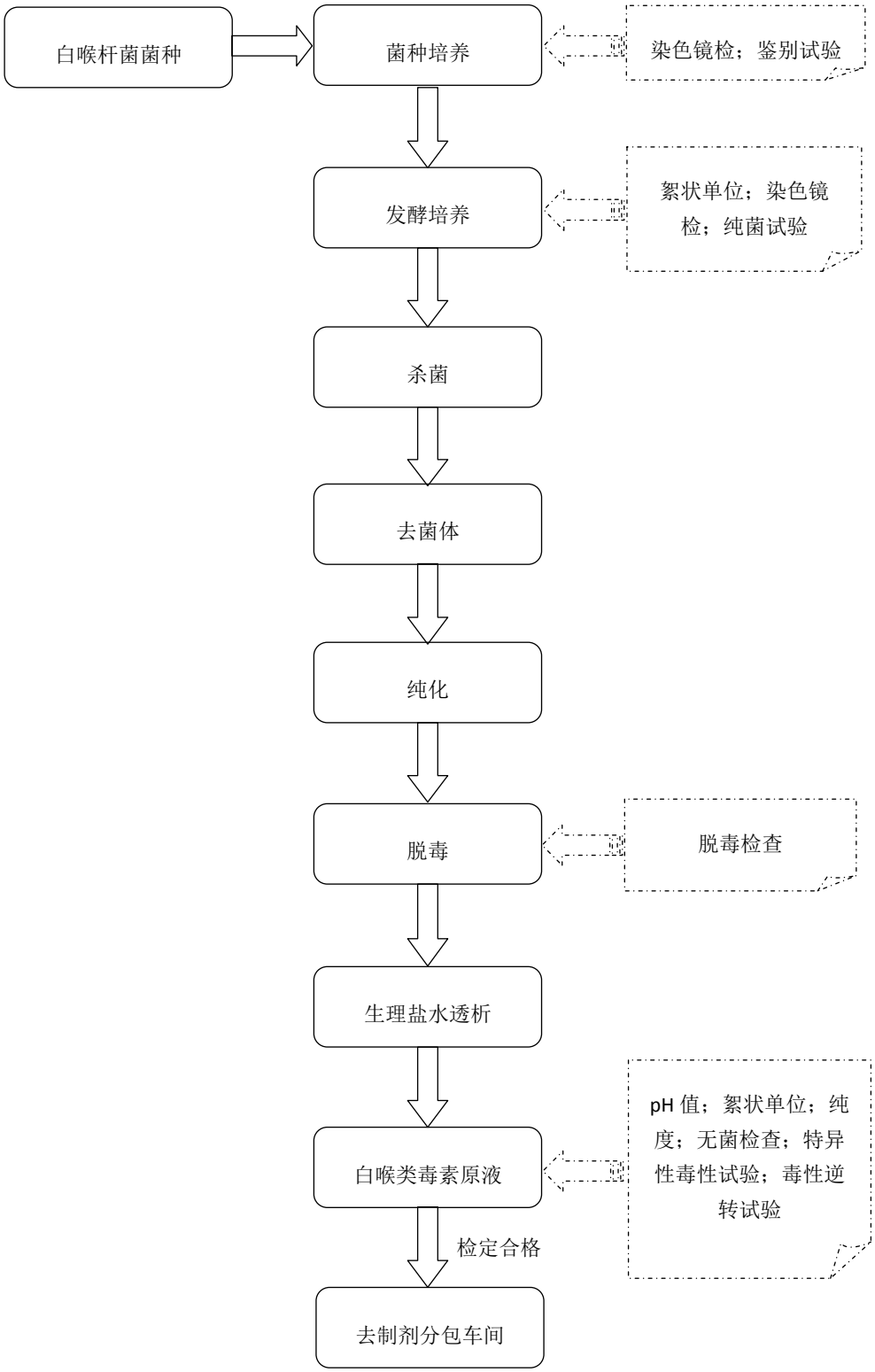
⑤吸附无细胞百白破（组份）联合疫苗生产工艺流程图

吸附无细胞百白破（组份）联合疫苗生产过程主要为：百日咳杆菌、白喉杆菌、破伤风杆菌分别经发酵培养，纯化出相应的类毒素，与氢氧化铝佐剂吸附后，分装包装成成品，经检定合格后，方为上市产品。

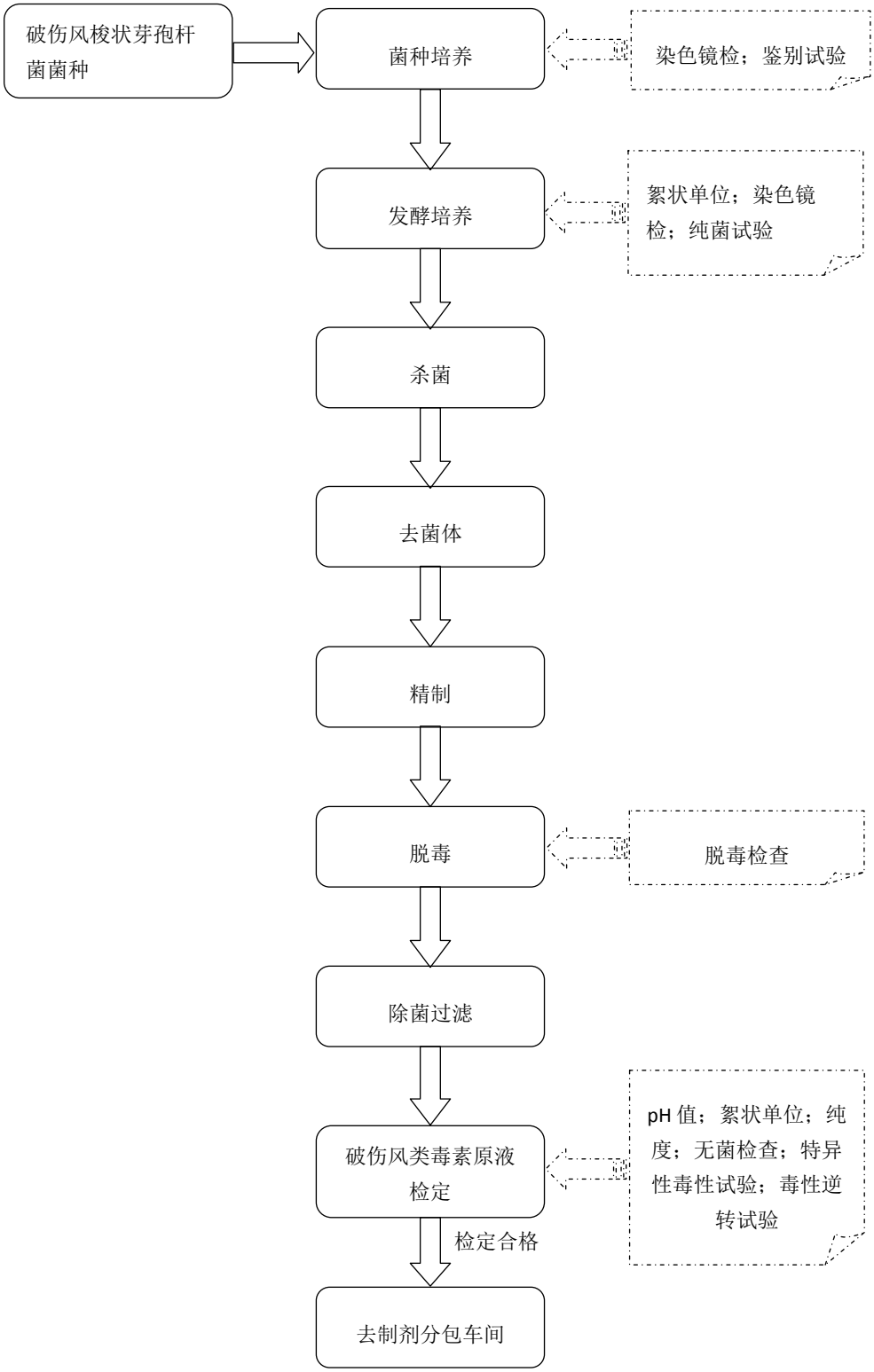
A.无细胞百日咳原液生产工艺流程图



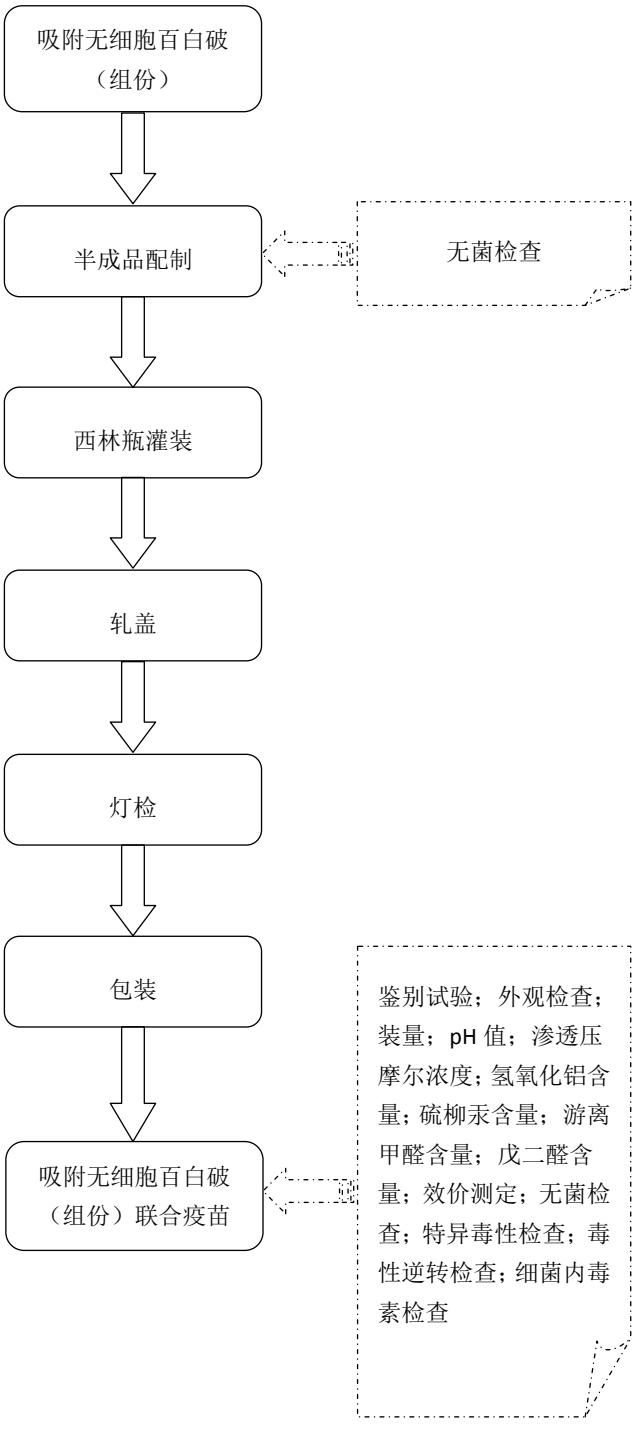
B.白喉类毒素原液生产流程图



C.精制破伤风类毒素原液生产流程图



D.疫苗制剂生产工艺流程图



（3）项目实施主体

本项目实施主体为全资子公司智飞绿竹。

（4）项目投资计划

智飞绿竹新型联合疫苗产业化项目报批固定资产投资总额 228,017.71 万元，其中，涉及本次募投项目智飞绿竹新型联合疫苗产业化项目（第一期）投资总额为 163,299.17 万元，本次拟投入募集资金 130,600.00 万元，具体投资构成如下：

序号	项目	项目投资总额（万元）	本次发行董事会决议日前已投资额（万元）	项目剩余投资额（万元）
1	技术研发费（含临床试验费）	58,618.01	8,681.21	49,936.80
2	建筑工程费	40,596.00	-	40,596.00
3	设备购置费	45,182.11	-	45,182.11
4	安装工程费	4,518.21	-	4,518.21
5	其他费用	14,384.84	-	14,384.84
合计		163,299.17	8,681.21	154,617.96

（5）项目实施周期

本项目于 2017 年上半年启动，项目总工期共计 59 个月，其中工程建设期 24 个月。发行人会根据实际需求情况，动态调整本项目实施进度。

4、项目报批事项

本项目已取得北京市经济技术开发区管理委员会出具的《关于北京智飞绿竹生物制药有限公司新型联合疫苗产业化项目备案的通知》（京技管项备字〔2017〕19 号）立项备案、《北京市环境保护局关于北京智飞绿竹生物制药有限公司新型联合疫苗产业化项目环境影响报告书的批复》（京环审〔2017〕161 号）。本项目将在智飞绿竹北京生产基地预留厂区内实施，不涉及新增土地。

5、项目经济效益评价

国家食药监总局公布的《预防用疫苗临床前研究技术指导原则》要求：

“八、临床研究用样品要求”之“I 期和 II 期临床试验后，可以根据结果对生产工艺、质量指标等进行调整；III 期临床试验用样品的生产工艺、质量指标及生产规模和场地，原则上应与疫苗批准上市后的一致”。

本项目募集资金投资主要用于前述产品的临床试验及 III 期临床样品生产基建建设，待通过 III 期临床试验并获得新药注册批件、申报 GMP 认证以及获得生产文号、通过现场核查后才可进行商业化生产。因此，本募投项目暂时无法直接计算经济效益。

（二）智飞龙科马人用狂犬病疫苗（二倍体细胞）产业化项目

1、项目实施背景

狂犬病是由狂犬病毒感染引起的一种急性传染病，通过暴露于传染性病毒的涎液或其他途径传播，疾病可以从动物传播给动物，或者从动物传播给人类。人或动物被咬伤后，涎液中的病毒会附着到周围神经末梢，然后运行至大脑。由于国内犬只饲养量逐年增多，狂犬病已成为法定传染病中仅次于艾滋病的“二号杀手”。

人用狂犬病疫苗（二倍体细胞）为已有同类产品国内外上市销售的疫苗，按国家食药监局下发的《药品注册管理办法》、《药物临床试验质量管理规范》的要求，申请进行不同阶段和目的的人体临床研究，本疫苗临床研究分为二期：Ⅰ期和Ⅲ期临床试验。

发行人已获得人用狂犬病疫苗（二倍体细胞）临床试验批件。

2、项目产品市场前景

据 WHO 估计，我国狂犬病发病率排全球第二，仅次于印度。国内狂犬病发病率呈逐年上升趋势，且狂犬病尚无治疗手段，而一旦发病，死亡率百分之百。

人用狂犬病疫苗属于二类疫苗，市场需求旺盛，刚性需求约为 1,500 万人份/年。目前国内人用狂犬病疫苗生产厂家的年产量合计供应约 1,000 万人份/年，产品处于供不应求的状态。

目前，国内人用狂犬病疫苗多以地鼠肾细胞或 Vero 细胞作为培养基质。随

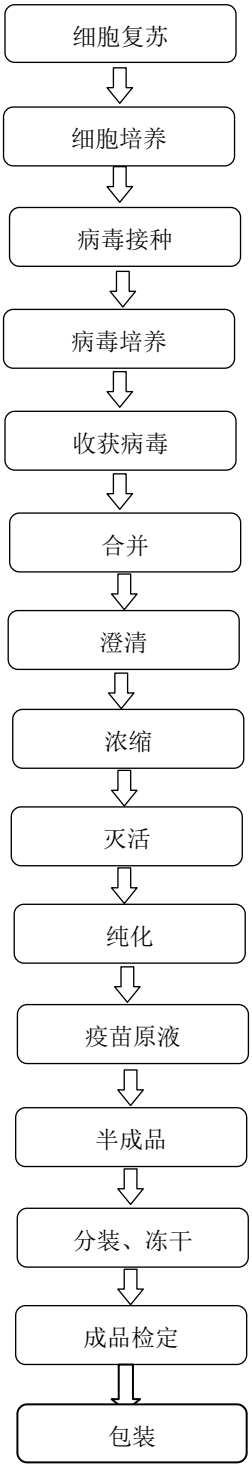
着经济的快速发展，人们对自身健康的关注度越来越高，国家对生产用哺乳动物细胞的要求越来越严格，使用“金标准”的人二倍体细胞人用狂犬病疫苗是大势所趋，而目前掌握人二倍体细胞人用狂犬疫苗生产工艺的企业数量较少，国外仅赛诺菲公司、印度血清研究所公司（Serum Institute of India Limited）生产，国内上市的只有成都康华生物制品有限公司，远不能满足国内日益增长的市场需求。

3、项目实施方案

（1）工程设计方案

在已建成的混凝土框架结构的生物制品厂房内，建设人用狂犬病疫苗（二倍体细胞）净化厂房和生产线，设计年产能为 100 万人份（500 万支）。该车间建设主要满足疫苗的III期临床用样品生产以及上市后的生产。

（2）工艺流程图



（3）项目实施主体

本项目实施主体为全资子公司智飞龙科马。

（4）项目投资计划

项目总投资 20,274.80 万元（其中，临床试验费 3,500.00 万元，项目报批固定资产投资 16,774.80 万元），本次拟投入募集资金 16,500.00 万元，具体投资构

成如下：

序号	项目	项目投资总额（万元）	本次发行董事会决议日前已投资额（万元）	项目剩余投资额（万元）
1	临床试验费	3,500.00	-	3,500.00
2	建筑工程费	801.00	85.00	716.00
3	设备购置费	9,018.50	1,353.02	7,665.48
4	安装工程费	3,141.00	-	3,141.00
5	其他费用	3,814.30	130.43	3,683.87
合计		**20,274.80**	**1,568.45**	**18,706.35**

（5）项目实施周期

本项目已于 2016 年上半年启动，项目总工期共计 42 个月，其中工程建设期 32 个月，预计在 2018 年末建设完成。发行人会根据实际需求情况，动态调整本项目实施进度。

4、项目报批事项

本项目已取得合肥市高新技术产业开发区经济贸易局出具的《关于生物制品生产及研发中心二期项目——狂犬病疫苗产业化项目备案的通知》（合高经贸〔2016〕48 号）、合肥市环境保护局高新技术产业开发区分局出具的《关于对安徽智飞龙科马生物制药有限公司生物制品生产及研发中心二期项目——狂犬病疫苗产业化项目环境影响报告书的审批意见》（环高审〔2016〕154 号）。本项目将在智飞龙科马现有厂区内实施，不涉及新增土地。

5、项目经济效益评价

国家食药监局公布的《预防用疫苗临床前研究技术指导原则》要求：“八、临床研究用样品要求”之“I 期和 II 期临床试验后，可以根据结果对生产工艺、质量指标等进行调整；III 期临床试验用样品的生产工艺、质量指标及生产规模和场地，原则上应与疫苗批准上市后的一致”。

本项目募集资金投资用于前述产品的临床试验及 III 期临床样品生产基建建设，待通过 III 期临床试验并获得新药注册批件、申报 GMP 认证以及获得生产

文号、通过现场核查后才进行可商业化生产。因此，本募投项目暂时无法直接计算经济效益。

（三）智飞龙科马生物制药产业园（A 区）项目之研发中心项目

1、项目实施背景

本项目拟投资建设高标准的疫苗研发中心，形成功能配套、装备先进、技术完善的技术平台，实现各类生物制品研究和中试功能，有利于发行人实现新技术、新产品从实验室向生产阶段的过渡，并提高研发能力和试验水平。

项目建成后，发行人拟主要从事以下项目的研发工作：诺如病毒疫苗、手足口病疫苗、卡介苗中试工艺、轮状和诺如病毒联合疫苗、重组带状疱疹疫苗等。此外，未来该研发中心还可以作为结核杆菌及卡介苗等疫苗及相关制品、重组病毒类疫苗、细胞培养病毒类疫苗、新型疫苗佐剂等产品的研发平台。

2、项目实施方案

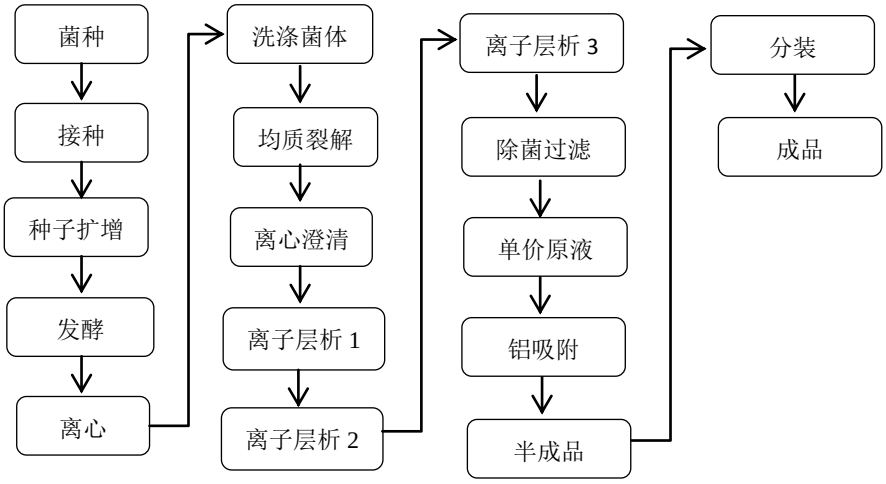
（1）生物制药产业园（A 区）项目之研发中心项目建设内容

序号	单体名称	功能	占地面积（㎡）	建筑面积（㎡）
1	研发大楼	生物制品研发	3,160	15,800
2	中试车间	研发项目的中试	2,530	12,650
3	培训及交流中心	辅助	2,100	7,440
4	质检大楼	质检	1,580	9,480
5	动力环保中心（一期）	废水、废料等污染品的处理及水电气的供应	4,200	4,200
6	试剂危险品库	研发相关试剂和危险试剂储存	450	450
7	垃圾站	辅助	450	450
8	动物试验中心	动物试验	1,950	1,950
9	门房 1,2	辅助	88	88

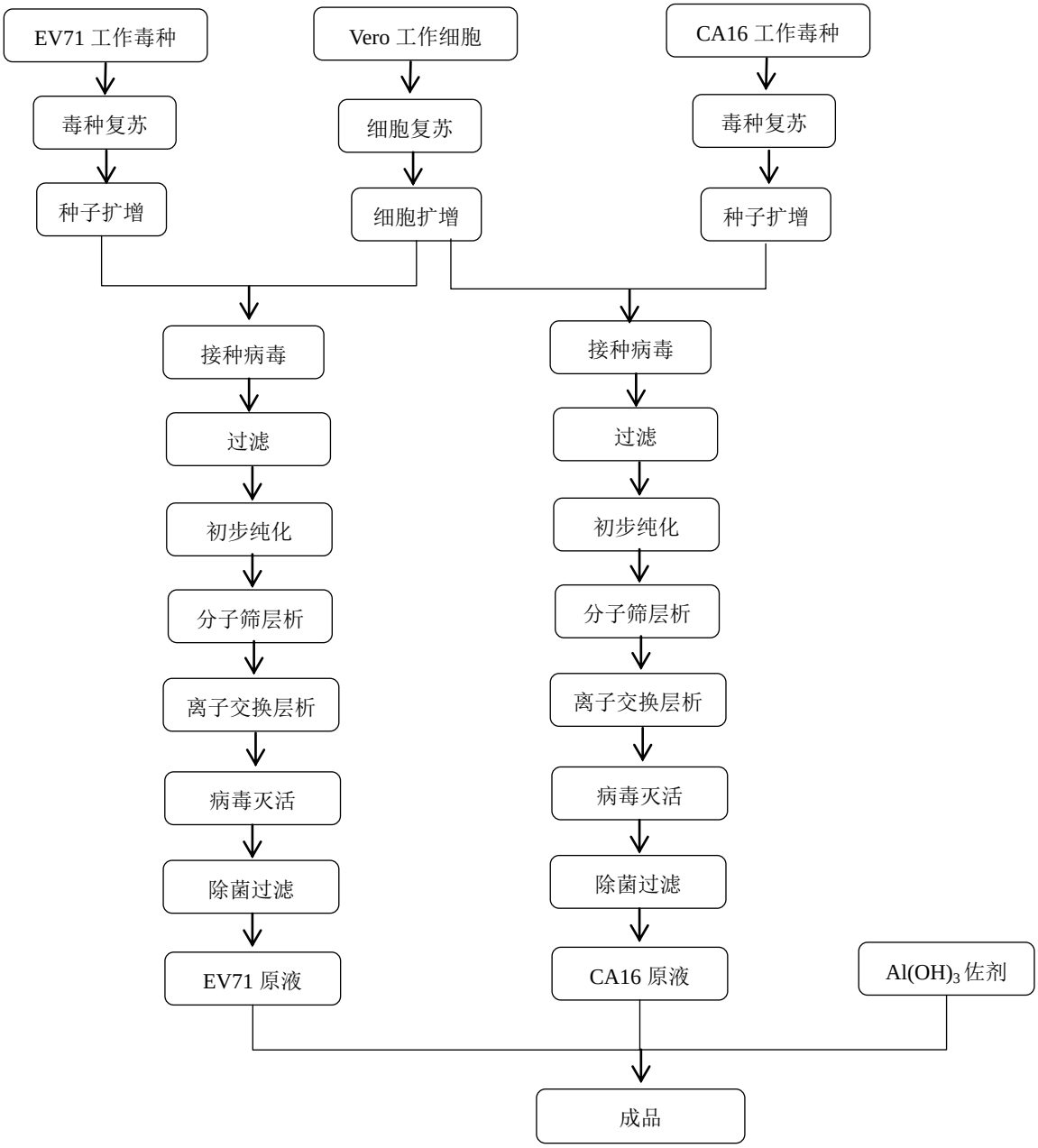
注 1：研发大楼将同时满足发行人 10~15 个生物制药项目的研发服务；
注 2：中试车间将同时满足发行人 10~15 个 200~500L 生物药物开发的中试服务。
注 3：质检大楼将同时满足发行人 10~15 个生物制药项目的质检服务；

（2）产品工艺流程

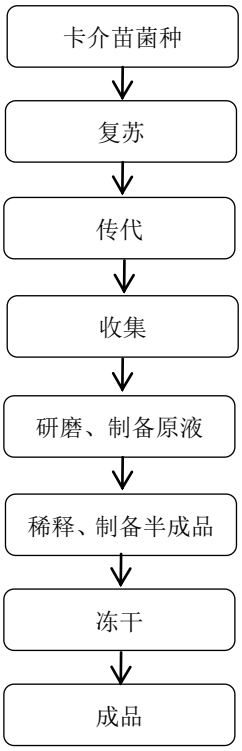
A. 诺如病毒疫苗生产工艺流程图



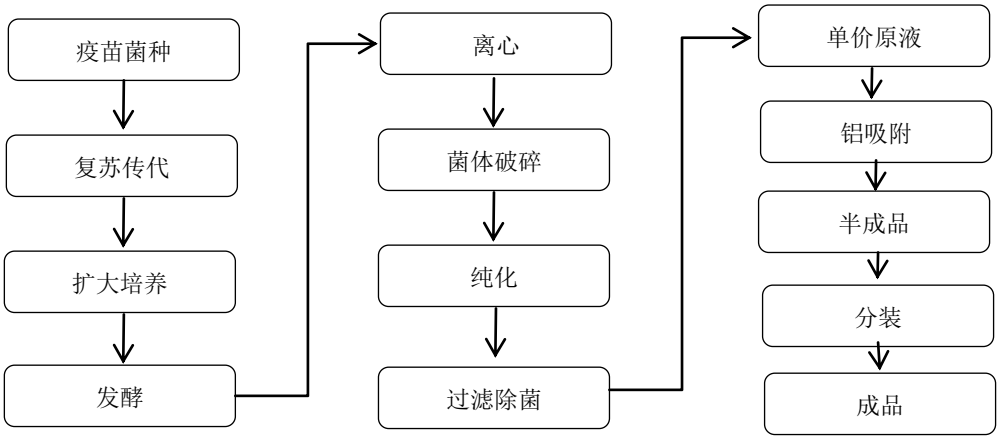
B. 手足口病疫苗生产工艺流程图



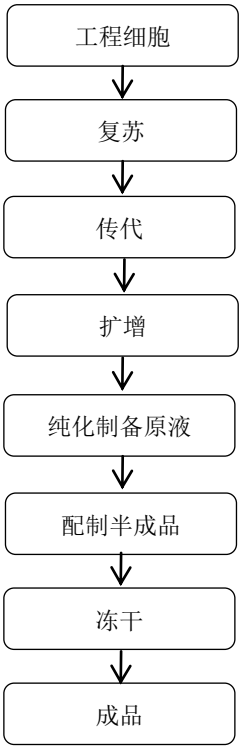
C. 卡介苗生产工艺流程图



D. 轮状和诺如病毒联合疫苗生产工艺流程图



E. 重组带状疱疹疫苗生产工艺流程图



（3）项目实施主体

本项目实施主体为全资子公司智飞龙科马。

（4）项目投资计划

生物制药产业园（A 区）项目报批规模总投资额 168,844.92 万元，其中涉及本次募投项目（生物制药产业园（A 区）项目之研发中心项目）投资总额 67,862.53 万元，本次拟投入募集资金 62,900.00 万元，具体构成如下：

序号	项目	项目投资总额（万元）	本次发行董事会决议日前已投资额（万元）	项目剩余投资额（万元）
1	土地购置费用	6,156.80	-	6,156.80
2	建筑工程费	9,184.18	-	9,184.18
3	设备购置费	24,801.38	-	24,801.38
4	安装工程费	17,959.47	-	17,959.47
5	其他费用	9,760.70	9.35	9,751.35
合计		**67,862.53**	**9.35**	**67,853.18**

（5）项目实施周期

本项目于 2017 年下半年启动，项目总工期共计 33 个月，其中工程建设期

26 个月。发行人会根据实际需求情况，动态调整本项目实施进度。

3、项目报批事项

本项目已取得合肥市高新技术产业开发区经济贸易局出具的《关于生物制药产业园（A 区）项目备案的通知》（合高经贸〔2016〕655 号）、合肥市环境保护局高新技术产业开发区分局出具的《关于对安徽智飞龙科马生物制药有限公司生物制药产业园（A 区）项目环境影响报告书的审批意见》（环高审〔2017〕068 号）。

本项目建设地址为合肥市高新技术产业开发区 TJ2 地块，占地面积 240.5 亩。

2018 年 5 月 30 日，合肥市国土资源局发布《合肥市工业国有建设用地使用权挂牌出让公告》（合国土资公告〔2018〕24 号），经合肥市土地管理委员会批准，合肥市国土资源局决定在安徽合肥公共资源交易中心采取挂牌方式出让“智飞龙科马生物制药产业园（A 区）项目”所涉宗地编号 TJ2 的国有建设用地使用权，挂牌日期为 2018 年 6 月 25 日至 2018 年 7 月 4 日；同时，公告明确要求：“竞买人在报名时，须持有项目所在地开发区（工业园区）管委会或县（区）、乡镇（街道）政府出具的该地块的《合肥市工业项目用地预审单》的复印件”。根据前述公告要求，智飞龙科马已取得 TJ2 地块的《合肥市工业项目用地预审单》，并已报名参加本次国有建设用地使用权竞买活动，竞买结束将后凭《成交确认书》与合肥市国土资源局签订《国有建设用地使用权出让合同》，并按规定缴纳土地出让金、契税等费用，申请办理建设用地批复和土地登记手续。

4、项目经济效益评价

本项目无法直接计算经济效益，但是，项目的实施有利于提升发行人研发能力和试验水平。

四、本次发行对公司经营管理、财务状况的影响

（一）对经营管理的影响

本次募投项目主要用于部分疫苗产品的研发试验和临床试验，待前述疫苗产品商业化和规模化投产后，将有利于发行人进一步丰富产品结构，完善产业

链，充分发挥产品差异化的特点，满足不同的市场需求，并将有利于进一步发挥公司技术、产品、客户、品牌和管理资源优势，切实增强公司核心竞争力和可持续发展能力。

（二）对财务状况的影响

本次募投项目实施后，发行人的资产总额与净额都将大幅度增加，资本实力进一步提升，营运资金更加充裕，资产结构将更加稳健，财务风险降低，偿债能力和后续融资能力增强。

重庆智飞生物制品股份有限公司董事会

2018 年 7 月 3 日