

证券代码：430047

证券简称：诺思兰德



北京诺思兰德生物技术股份有限公司

(北京市海淀区上地开拓路5号A406室)

2021年度向特定对象发行股票 募集说明书（修订稿）

保荐机构（主承销商）



(山东省济南市市中区经七路86号)

二〇二二年二月

声 明

本公司及控股股东、实际控制人、全体董事、监事、高级管理人员承诺募集说明书不存在虚假记载、误导性陈述或重大遗漏，并对其真实性、准确性、完整性承担连带责任。

本公司负责人和主管会计工作的负责人、会计机构负责人保证募集说明书中财务会计资料真实、准确、完整。

对本公司发行证券申请予以注册，不表明中国证监会和北京证券交易所对该证券的投资价值或者投资者的收益作出实质性判断或者保证。任何与之相反的声明均属虚假不实陈述。

根据《证券法》的规定，本公司经营与收益的变化，由本公司自行负责，由此变化引致的投资风险，由投资者自行负责。

重大事项提示

本公司提请投资者仔细阅读本募集说明书中有关风险因素的章节，并特别注意以下风险：

一、产业化盈利不及预期拖累业绩的风险

发行人生物工程新药产业化项目的必要性和可行性分析是基于当前生物工程新药产业化需要、产业政策、技术背景、市场环境及公司发展战略目标等因素，预期能产生良好的经济效益。募集资金投资项目实施后，公司将新增固定资产折旧及摊销，在募集资金投资项目建成投产达到预期收益水平前，项目的新增折旧及摊销将会对公司盈利能力产生不利影响。公司未来产业化盈利情况取决于公司药品研发进度、药品上市获批情况、产业化实施进度、药品生产、市场推广及销售、市场空间、竞争对手及竞品等多方面因素。此外，随着新药研发进度的推进，后续研发、临床、注册等活动的展开，研发费用将随之增加，对公司经营业绩也会在一定期间内产生不利影响。若上市后收入无法按计划增长可能导致公司较长时间难以实现盈利，进而可能对公司未来经营业绩产生重大不利影响。

二、生物工程新药产业化项目实施风险

本次募投项目的产业化项目为生物工程新药产业化项目。生物工程新药产业化项目能否顺利完成竣工验收，设备安装、调试能否按预计时间完成以及药品商业化生产前能否符合GMP标准将对公司产业化进度产生直接影响。若项目建设进度不及预期或未能按计划取得相关药品生产许可，可能导致本次募投项目实施进度不及预期。尽管发行人在制定募集资金投资项目时基于当前的国家政策、经济形势、市场环境、建设成本进行了详细的可行性分析和论证，但是相关项目在实施过程中仍然存在因宏观经济形势发生重大变化，相关产品市场需求、产品价格变动、项目管理不善、项目实施进度、项目投资成本与预期存在差异的可能性。因此，发行人产业化项目存在项目实施进度不及预期、实施方案或资金用途发生变更、项目实施失败等风险。

三、与 NL003 有关的风险

公司正在开发的注射用重组人肝细胞生长因子裸质粒 (NL003) 目前处于缺血性溃疡、静息痛的III期临床试验阶段,因新冠疫情反复等因素影响项目研发进度不及预期。虽然公司已制定较为可行的措施,但国内疫情的反复以及临床试验本身存在的难度均可能对公司如期完成计划带来较大的不确定性;由于药品存在固有的研发风险及审批风险,如因公司的临床进度或产品疗效不及预期无法如期获批上市,可能存在较长时间内难以实现产业化的风险;由于目前国内尚无同类产品上市,首批上市产品可能需要经历较长时间的市场教育过程,上市初期的销售收入可能增长缓慢。同时,已有其他公司类似竞争药物正在同步开展临床试验,竞争对手可能先于公司向市场推出同类产品,也可能损害或延迟公司产品成功商业化的进度。综上所述,NL003项目存在研发进度滞后、研发失败及产业化不及预期等风险。

四、与 NL005 有关的风险

本次发行部分募集资金将用于NL005项目II期临床研究,公司正在开发的NL005是重组蛋白质药物,用于治疗急性心肌梗死缺血再灌注损伤适应症,目前IIa期试验已基本结束,正在进行总结报告的撰写。尽管重组人胸腺素 β 4在急性心肌梗死缺血再灌注损伤的早期临床试验及IIa临床试验中表现出良好的药物安全性、有效性及人体的耐受性,但IIa临床试验研究结果无法完全预示后续临床试验中的有效性及安全性结果。此外,临床试验的完成进度取决于主管部门审批、与临床试验机构等第三方的合作、临床试验中心的启动、试验所需资金筹集情况、患者招募、研究过程中方案执行、药物供应、数据处理及统计分析以及过程中与监管机构沟通等各阶段的进度,任何政策变动、临床方案调整或变更、监管机构沟通时间延长、临床试验效果不及预期或失败等,都可能对临床试验的如期完成和在研药物开发的顺利推进造成不利影响。因此,NL005项目存在后续临床试验进度及结果不及预期的风险。

五、与临床前阶段在研药物 NL006、NL201 有关的风险

本次募集资金将主要推进的临床前阶段项目包括用于治疗结直肠癌的NL006与用于治疗血友病的NL201,并计划于2024年申请临床。公司制定了较高的临床前研发目标,并通过在人员、费用、时间方面进行较多的投入来实现上

述目标，但仍存在因临床前研究结果不足以支持进行新药临床试验申请或相关申请未能获得监管机构审批通过，从而无法获得临床试验批件，无法进入临床研究阶段并最终上市的风险。若出现上述情况，发行人可能无法收回临床前研发成本，可能对发行人的经营情况和财务状况产生较大不利影响。NL006项目属于非病毒载体基因治疗药物，与NL003所需关键技术基本一致但作为生物创新药完成开发并获批上市仍存在较大不确定性，并且虽然其口服给药方式具有独特优势，但仍可能面临较大市场竞争风险；NL201为生物类似药，虽然完成开发并获批上市的可能性远高于生物创新药，但仍存在一定的失败风险，同时其上市后可能面临较大市场竞争风险。因此，NL006、NL201的药品研发进度及结果均存在不及预期的风险。

六、新冠疫情对公司募投项目进度影响的风险

2020年以来，国内疫情发生及反复对公司研发进度产生了较大不利影响，尤其是处于临床阶段的研发项目需要委托医院进行，新冠疫情的形势及防控政策与措施直接影响到各地医院就诊及人员进出等，从而使医院接受相关临床试验患者的诊治病例大幅减少，相关临床研究工作受到不同程度的影响，导致目前临床试验入组进度不及预期。如新冠疫情发生反复及持续，可能对公司本次募投项目的研发进度及新药产业化建设进度产生较大负面影响。

七、其他重大提示

公司注射用重组人肝细胞生长因子裸质粒（NL003）项目与韩国 Helixmith 公司合作研发，待其研发成功，产品上市销售后，从初始销售年开始，公司需向 Helixmith 连续支付 7 年销售收入或利润的提成，数额以发行人销售产品所产生的净收入的 7%或总收入的 4%中的较大者为准。

目 录

声 明.....	2
重大事项提示.....	3
第一节 释义.....	7
第二节 发行人基本情况.....	10
第三节 本次证券发行概要.....	44
第四节 报告期内的主要财务数据和指标.....	74
第五节 关于本次发行对公司影响.....	81
第六节 中介机构信息.....	88
第七节 声明.....	89
备查文件.....	97

第一节 释义

一、一般名词释义

发行人、公司、本公司、诺思兰德	指	北京诺思兰德生物技术股份有限公司
本募集说明书	指	北京诺思兰德生物技术股份有限公司2021年度向特定对象发行股票募集说明书
本次发行、本次向特定对象发行、本次向特定对象发行股票	指	北京诺思兰德生物技术股份有限公司2021年度向特定对象发行人民币普通股（A股）股票的行为
前次公开发行	指	股票向不特定合格投资者公开发行并在精选层挂牌
诺思兰德生物制药	指	北京诺思兰德生物制药有限公司，系发行人控股子公司（曾用名：北京诺思兰德医药科技有限公司，简称：医药科技）
汇恩兰德	指	北京汇恩兰德制药有限公司，系发行人控股子公司
欧康维视	指	欧康维视生物（1477.HK）以及控制的企业
人福医药	指	人福医药集团有限公司，本文中指代中国人民解放军军事医学科学院放射与辐射医学研究所/武汉光谷人福生物医药有限公司/人福医药集团股份公司
实际控制人	指	许松山、许日山，两人系兄弟关系、一致行动人
国务院	指	中华人民共和国国务院
国家药监局	指	国家药品监督管理局
全国股转公司	指	全国中小企业股份转让系统有限责任公司
股东大会	指	北京诺思兰德生物技术股份有限公司股东大会
董事会	指	北京诺思兰德生物技术股份有限公司董事会
监事会	指	北京诺思兰德生物技术股份有限公司监事会
中国证监会	指	中国证券监督管理委员会
北交所	指	北京证券交易所
中泰证券、保荐机构	指	中泰证券股份有限公司
报告期	指	2019年度、2020年度、2021年1-9月
报告期各期末	指	2019年12月31日、2020年12月31日、2021年9月30日
元、万元	指	人民币元、人民币万元
《公司章程》	指	《北京诺思兰德生物技术股份有限公司章程》
《公司法》	指	《中华人民共和国公司法》
《证券法》	指	《中华人民共和国证券法》

二、专业名词释义

临床研究/临床试验	指	指任何在人体（病人或健康志愿者）进行药物的系统性研究，以证实或揭示试验药物的作用、不良反应及/或试验药物的吸收、分布、代谢和排泄，目的是确定试验药物的疗效与安全性
CRO	指	Contract Research Organization 的缩写，即医药行业合同研究组织，为医药研发提供合同外包服务，外包服务内容主要包括临床试验方案和病例报告表的设计和咨询，临床试验监查工作，数据管理，统计分析等药品研发相关的专业外包服务
NL002	指	注射用重组人改构白介素-11
NL003	指	重组人肝细胞生长因子裸质粒注射液
NL005	指	注射用重组人胸腺素 β4
NL006	指	重组 PD-L1 抑制剂活菌胶囊
NL201	指	注射用重组人凝血因子 VIIa
CGT	指	细胞和基因治疗
CMO	指	Contract Manufacture Organization 的缩写，即全球生物制药合同生产，主要是接受制药公司的委托，提供产品生产时所需要的工艺开发、配方开发、临床试验用药、化学或生物合成的原料药生产、中间体制造、制剂生产（如粉剂、针剂）以及包装等服务
NDA	指	New Drug Application, 新药上市申请
MAH	指	Marketing Authorization Holder 的缩写，即药品上市许可持有人
严重下肢缺血性疾病/CLI	指	Critical limb ischemia, 属于外周缺血性疾病，指持续突然急剧发生的肢体血流灌注不足而产生的一系列临床症候群，病因主要是动脉粥样硬化、动脉炎、血栓闭塞性脉管炎等。CLI 在临床症状上主要以腿部和脚部静息痛、溃疡及坏疽为主，随疾病的进展，感染、溃疡和坏疽逐渐恶化，严重者需要进行截肢
外周动脉疾病/PAD	指	Peripheral artery diseases, PAD 是因肢体动脉狭窄或闭塞而引起的外周血管常见的、严重威胁健康的一类疾病，主要包括动脉硬化性闭塞症(简称 ASO)和血栓闭塞性脉管炎(简称 TAO)等由各种原因导致的下肢动脉狭窄或闭塞、血流灌注不足，从而导致下肢间歇性跛行、疼痛、溃疡或坏疽等缺血表现的一类疾病
肝细胞生长因子/HGF	指	Hepatocyte growth factor, 是一种具有多生物学功能的蛋白类生长因子，具有促血管生成、促肝再生、抗肝纤维化等多种生物学功能
急性心肌梗死/AMI	指	Acute myocardial infarction, 是在冠状动脉病变的基础上，发生冠状动脉供血急剧减少或中断，使相应的心肌严重而持久地急性缺血所致的部分心肌急性坏死。临床表现为胸痛，急

		性循环功能障碍，反映心肌急性缺血、损伤和坏死一系列特征性心电图演变以及血清心肌酶和心肌结构蛋白的变化
心肌梗死所致缺血再灌注损伤/MIRI	指	Myocardial ischemia reperfusion injury, 心肌梗死患者接受再灌注治疗能有效减少心肌梗死面积，但恢复血流供应后还会因氧化过激、钙离子超载、炎症反应等原因导致心肌细胞的二次损伤
经皮冠状动脉介入治疗/PCI	指	Percutaneous coronary intervention, 是指经心导管技术疏通狭窄甚至闭塞的冠状动脉管腔，从而改善心肌的血流灌注的治疗方法
STEMI	指	ST segment elevation myocardial infarction, 是指 ST 段抬高型心肌梗死，具有典型的缺血性胸痛，持续超过 20 分钟，血清心肌坏死标记物浓度升高并有动态演变，心电图具有典型的 ST 段抬高的一类急性心肌梗死
NSTEMI	指	Non ST segment elevation myocardial infarction, 是指非 ST 段抬高型心肌梗死，大多是由于不稳定的冠状动脉粥样硬化斑块破裂，随后局部血栓形成，或者存在斑块病变部位的冠脉血管痉挛，引起冠脉血流量突然严重下降导致的临床后果
肿瘤化疗所致血小板减少症/CIT	指	Chemotherapy induced thrombocytopenia, 是指抗肿瘤化疗药物对骨髓产生抑制，导致外周血中血小板计数低于正常值的一种常见的肿瘤治疗并发症，是临床常见的血液毒性反应
创新药	指	含有新的结构、具有明确药理作用且具有临床价值的药品
生物药	指	也被称为生物制品 (biologics), 是指应用普通的或以基因工程、细胞工程、蛋白质工程、发酵工程等生物技术获得的微生物、细胞及各种动物和人源组织和液体等生物材料制备的用于人类疾病预防、治疗和诊断的药品
药品批准文号	指	国家药监局批准某药品生产企业能够生产某品种药物而颁发的法定文件中列示的批准文号
药品注册批件	指	国家药监局批准某药品生产企业生产某品种药物而颁发的法定文件

注：本募集说明书中部分合计数与各加数直接相加之和在尾数上如有差异，均系四舍五入原因造成。

第二节 发行人基本情况

一、发行人概况

中文名称	北京诺思兰德生物技术股份有限公司
英文名称	Beijing Northland Biotech Co.,Ltd.
成立日期	2004年6月3日（有限责任公司成立）
	2008年6月16日（股份有限公司设立）
股本总额	257,250,203 元
法定代表人	许松山
股票简称和代码	诺思兰德； 430047
股票上市地	北京证券交易所
住所	北京市海淀区上地开拓路5号A406室
联系电话	010-82890893
传真号码	010-82890892
网址	www.northland-bio.com
电子信箱	gaojie@northland-bio.com
经营范围	技术开发、技术转让、技术服务、技术咨询、技术推广；投资及资产管理；组织文化艺术交流活动（不含演出）；销售生物制品；技术进出口、货物进出口、代理进出口；委托生产药品、食品；零售药品；批发药品；销售食品。（市场主体依法自主选择经营项目，开展经营活动；销售食品、批发药品、零售药品以及依法须经批准的项目，经相关部门批准后依批准的内容开展经营活动；不得从事国家和本市产业政策禁止和限制类项目的经营活动。）

二、股权结构、控股股东及实际控制人情况

（一）公司股本结构

截至2021年9月30日，公司总股本为257,250,203股，股本结构如下：

股份性质	股份数量（股）	比例（%）
一、有限售条件股份	120,963,394	47.02
其中：境内自然人持股	120,963,394	47.02
二、无限售条件股份	136,286,809	52.98
其中：国有法人	2,671,336	1.04
境内非国有法人	32,516,673	12.64
境内自然人	87,238,367	33.91

股份性质	股份数量（股）	比例（%）
境外自然人	198,792	0.08
基金、理财产品	13,661,641	5.31
三、股份总数	257,250,203	100.00

注：有限售条件股份包括公司第一期股权激励计划向激励对象授予的301万股限制性股票。

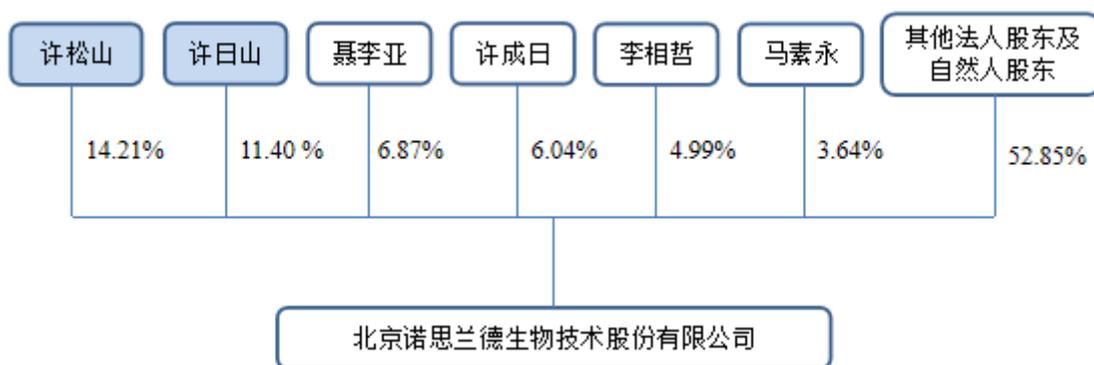
（二）前十大股东持股情况

截至2021年9月30日，公司前十大股东情况如下：

序号	股东名称	股东性质	持股比例（%）	持股数（股）	限售股份数量（股）
1	许松山	境内自然人	14.2145	36,566,730	36,566,730
2	许日山	境内自然人	11.3998	29,325,957	29,325,957
3	聂李亚	境内自然人	6.8711	17,675,951	17,675,951
4	许成日	境内自然人	6.0377	15,532,008	15,532,008
5	李相哲	境内自然人	4.9923	12,842,708	11,244,531
6	马素永	境内自然人	3.6438	9,373,650	7,030,238
7	中国银行股份有限公司—富国积极成长一年定期开放混合型证券投资基金	基金、理财产品	2.4237	6,234,861	-
8	武汉启迪东湖创业投资有限公司	境内非国有法人	2.2157	5,700,000	-
9	沈超英	境内自然人	2.1628	5,563,795	-
10	北京启迪明德创业投资有限公司	境内非国有法人	1.5296	3,935,000	-
合计			55.4910	142,750,660	117,375,415

（三）发行人控股股东及实际控制人基本情况

截至本募集说明书出具日，公司控股股东、实际控制人对公司持有股权及控制关系如下图所示：



截至本募集说明书出具日，公司控股股东、实际控制人为自然人许松山、许日山；许松山为公司董事长、总经理，持有公司 36,566,730 股股份，占公司总股本的 14.21%；许日山为公司董事，持有公司 29,325,957 股股份，占公司总股本的 11.40%；许松山和许日山为兄弟关系并于 2020 年 3 月签署了《一致行动协议》，为一致行动人，两者共持有公司 65,892,687 股股份，占公司总股本的 25.61%，为公司共同控股股东及实际控制人。

三、产品或服务的主要内容、主要业务模式

（一）公司产品或服务的主要内容

发行人定位于创新型生物制药企业，主要产品为生物工程新药（基因治疗药物、重组蛋白质类药物）和眼科药物，并依托自身技术平台提供技术转让和技术服务。生物工程新药为发行人重点开发的产品，但因其开发周期长、投入大，发行人同步开发了滴眼液化学仿制药。该类药物资金投入小、周期短、资金回笼快，可为生物工程新药的开发和公司持续运营提供资金支持。此外，发行人充分利用现有滴眼液生产技术和产能优势提供受托加工服务，以增加造血功能、缓解资金压力。

截至本募集说明书出具日，发行人正在研发 13 个生物工程新药对应 15 个适应症，其中基因治疗药物 7 个、重组蛋白质类药物 6 个；2 项 III 期临床研究、1 项 II 期临床研究、其余多个创新项目处于临床前研究阶段。发行人在研产品功能覆盖下肢缺血性疾病、急性心肌梗死所致缺血再灌注损伤、急性肺损伤和急性呼吸窘迫综合征、肿瘤化疗导致的血小板减少症、2 型糖尿病、绝经后妇女骨质

疏松症、甲型血友病、干眼症等多个治疗领域。发行人研发梯度合理，具有较高的成熟度；其中多个药品在心血管疾病等治疗领域取得了重要的突破。

1、生物工程新药

截至募集说明书出具日，生物工程新药产品处于研发阶段，其管线整体进展情况如下：

类型	在研产品	注册分类	适应症	临床前	I 期	II 期	III 期	
基因治疗	重组人肝细胞生长因子裸质粒注射液 (NL003)	1 类	下肢缺血性疾病	缺血性溃疡				
				静息痛				
				间歇性跛行				
		注射用重组人甲状旁腺激素裸质粒 (Y001)	1 类	绝经后妇女骨质疏松症				
		注射用重组人胰高血糖素样肽-1 裸质粒 (Y002)	1 类	2 型糖尿病				
		重组 2019 新型冠状病毒 DNA 疫苗注射液 (Y003)	1 类	预防 2019 新型冠状病毒感染				
		重组带状疱疹病毒 DNA 疫苗注射液 (Y004)	1 类	预防带状疱疹感染				
		重组发热伴血小板减少综合征布尼亚病毒 DNA 疫苗注射液 (Y005)	1 类	预防发热伴血小板减少综合征 (SFTS)				
	重组 PD-L1 抑制剂活菌胶囊 (NL006)	1 类	结直肠癌					
重组蛋白	注射用重组人胸腺素 β4 (NL005)	1 类	急性心肌梗死所致缺血再灌注损伤					
	重组人胸腺素 β4 滴眼液 (NL005-1)		干眼症					
	注射用重组人胸腺素 β4 (NL005-2)		急性肺损伤和急性呼吸窘迫综合征					
	注射用重组人改构白介素-11 (NL002)	2 类	肿瘤化疗导致的小血小板减少症					

类型	在研产品	注册分类	适应症	临床前	I 期	II 期	III 期
	注射用重组人凝血因子 VIII (NL202)	3 类	血友病 A 患者出血的控制和预防				
	注射用重组人凝血因子 VIIa (NL201)	3 类	血友病患者的出血发作及预防				

注：NL003 适应症间歇性跛行可直接开展 II 期临床；NL201、NL202 适应症为罕见病，可直接开展 III 期临床。

报告期内，公司新增 Y003、Y004、Y005 和 NL006 等 4 个基因治疗研发项目，其中，Y003 用于预防 2019 新型冠状病毒感染，Y004 用于预防带状疱疹感染，Y005 项目用于预防发热伴血小板减少综合征（SFTS），NL006 项目主要用于治疗结直肠癌。

Y003、Y004 和 Y005 项目均属于以裸质粒为载体的基因治疗药物，同 NL003 项目一样，均依托公司的“裸质粒基因治疗药物研发平台”开发。在新冠疫苗的开发中，核酸疫苗（包括 mRNA 疫苗和 DNA 疫苗）是其中一个重要的开发路线，DNA 疫苗所具有的安全性好、工艺简单、成本低等优点已逐步被业内认可。

上述三个项目均属于预研项目，尚处于研发阶段早期，其中 Y003 项目已于 2020 年 9 月申请专利，专利名称为“一种新型冠状病毒疫苗及其应用”，目前处于实质审查阶段；Y004 项目已完成工程菌构建和筛选；Y005 项目于 2021 年 3 月申请专利，专利名称为“一种截短的发热伴血小板减少综合征病毒 Gn 蛋白及其应用”，目前已获得专利授权。预研项目计划通过初步的体内外实验判定其表达量及有效性后确定是否正式开发。

NL006 项目是以细菌为载体的基因治疗项目。细菌载体同 NL003 等项目使用的裸质粒载体均属于非病毒载体，均具有免疫原性低、安全性高的优点。另外二者均采用原核表达系统，可依托公司的微生物表达平台进行开发，所需专业技术基本一致，生产成本较低，通过该项目公司将建立以细菌为载体的基因治疗核心技术平台，并进一步扩充公司的基因治疗药物研发管线。NL006 可实现口服给药，提高患者的依从性，且与已上市抗体类药物相比，能大幅降低生产成本，减轻患者的用药负担。

NL006 项目从中国科学院动物研究所引进，具有自主知识产权（专利名称：一种组成型乳酸菌启动子、重组载体及其重组菌和应用，CN 111518801 A），

其有效性已经动物试验初步证明，预期可治疗目前总体疗效不佳的晚期结直肠癌，为癌症患者带来更好、更有效的治疗产品。该项目尚处于临床前研究阶段，计划 2022-2023 年开展临床前研究，2024 年申请临床试验。

公司新增项目的开发主要考虑依托现有的技术平台，以未被满足的临床需求为出发点，在考虑项目成熟度的前提下，不断完善技术平台并开发和推进新项目的研发，以扩充公司的研发管线。

(1) 临床阶段产品

A.重组人肝细胞生长因子裸质粒注射液

药品名称	重组人肝细胞生长因子裸质粒注射液
项目代号	NL003
注册分类	治疗用生物制品 1 类
剂型	注射液
药物规格	2mg/1mL/瓶
知识产权	一类通过质粒载体介导的基因治疗重组载体 (ZL201810371281.X)；人肝细胞生长因子突变体及其应用 (ZL201910010091.X)
适应症	严重下肢缺血性疾病 (CLI)，包括缺血性溃疡和静息痛，可进一步开发间歇性跛行的下肢缺血性疾病适应症
政府支持	十一五、十三五“重大新药创制”科技重大专项、G20 后备企业培育项目、中关村国家自主创新示范区重大高精尖成果产业化项目
研发进展	2008 年：I 期临床批文；2011 年：II 期临床批文；2017 年：III 期临床批文，现正在开展 III 期临床试验
开发计划	计划 2022-2023 年完成一个适应症的临床试验并递交 NDA
作用机理	通过在缺血部位的局部肌肉注射 NL003，质粒转染横纹肌细胞并持续表达和分泌具有促进血管生长作用的肝细胞生长因子 HGF 蛋白，促进新生血管再生，在缺血部位形成侧支循环，建立“分子搭桥”机制，增加缺血部位的血流供应，以达到治疗缺血性疾病的目的
产品优势/成果	a) 从结构方面看，本品含有内含子序列，在高表达量的同时可表达两个异构体，具有协同效应，产生更高的生物学活性；b) 从安全性方面看，本品采用局部肌肉注射，由于 HGF 蛋白的半衰期较短，因此本品为局部表达，只能在给药部位表达 HGF，不影响其他组织细胞，安全性高，并且临床前药代动力学试验和毒理学试验，I 期和 II 期临床试验研究证明了本品的安全性；c) 从有效性方面看，II 期临床试验中，通过 CLI 的疼痛完全消失率以及溃疡完全愈合率两项有效性指标来看，治愈率较好；d) 从项目成熟度方面看，本项目已经建立 500L 生产规模工艺及完善的质量标准；且已进入 III 期临床试验研究，成熟度好；e) 与传统手术治疗比较，本品治疗方式简便，病人依从性高

B.注射用重组人胸腺素 β4

药品名称	注射用重组人胸腺素 β4
项目代号	NL005
注册分类	治疗用生物制品 1 类
剂型	冻干粉针
药物规格	0.1mg/支
知识产权	授权专利：携带人胸腺素 β4 基因的重组质粒(ZL200510105792.X)，胸腺素 β4 衍生物及其应用(ZL200510103293.7)，胸腺素 β4 衍生物及其应用(ZL200680025339.0)，胸腺素 β4 衍生物及其应用(韩国)(KR10-0984635)，胸腺素 β4 衍生物及其应用(美国)(US7816321 B2)，胸腺素 β4 衍生物及其应用(欧洲)(EP1908779)，胸腺素 β4 衍生物及其应用(日本)(JP5180074)
适应症	心肌梗死所致缺血再灌注损伤(MIRI)
政府支持	十一五、十二五、十三五国家“重大新药创制”科技重大专项、G20 工程创新研究项目、首都市民健康项目
研发进展	2015 年：I、II 期临床批文；2019 年：完成 I 期临床研究；2020 年 2 月：IIa 期临床伦理通过；已完成临床 IIa 期试验受试者入组
开发计划	计划 2022-2023 年开展并完成 IIb 期临床试验
作用机理	NL005 采用静脉注射方式给药，Tβ4 可通过血液循环到达心脏的再灌注损伤部位，通过调控炎症、阻止心肌细胞凋亡、缺血部位新生血管及组织修复功能，从而达到治疗疾病的目的
产品优势/成果	a) 本项目已进入 II 期临床研究阶段，较系统地完成了药学、药代动物试验等临床前研究，并完成人体 I 期临床试验，证明了药品的安全性和较高的人体耐受性；b) 已有研究表明，NL005 对 MIRI 动物模型有明显的治疗作用且治疗效果优于对照药，并且临床使用剂量较低；c) 项目已建立稳定的中试制备工艺和完善的质量标准，具备产业化的能力。目前批次生产规模为：发酵规模达到 100L，纯化每批次处理 2.5kg 菌体，纯化收率 > 1mg/g 湿菌体，收获 > 2g 目的蛋白，理论可制备成品约 20,000 支

C.注射用重组人改构白介素-11

药品名称	注射用重组人改构白介素-11
项目代号	NL002
注册分类	治疗用生物制品 2 类
剂型	冻干粉针
药物规格	1.5mg/支
知识产权	一种白细胞介素 11 类似物(ZL01110081.8)
适应症	肿瘤化疗所致血小板减少症
政府支持	十二五国家“重大新药创制”科技重大专项
研发进展	2003 年：完成 I 期临床研究；2009 年：完成 II 期临床研究；2017 年：完成 IIIa 期临床研究；现正在进行 IIIb 期临床研究筹备工作
开发计划	计划 2022-2023 年开展 IIIb 期临床研究，2024 年递交 NDA
作用机理	NL002 通过直接刺激造血干细胞和巨核系祖细胞的增殖，诱导巨核细胞分化成熟，促进高倍性巨核细胞生成，增加单个巨核细胞血小

	板的产量，从而促进血小板的生成
产品优势/成果	a) 本品为天然结构人白细胞介素 11 的改构体，在分子结构和生产工艺上具有多项创新性，临床有效剂量仅为同类产品的 1/3-1/5，而且不良反应明显减少，病人的耐受性良好，较天然结构白介素 11 有明显的优越性；b) 本品已建立了高效、稳定的生产工艺，并确定了完善的质量标准，生产成本低，具备产业化的条件；c) 因本品使用剂量较低，具有改良为长效制剂的可行性，可将给药方法由每日一次连续给药 7-10 天，改为每周给药一次，明显提高临床使用便利性

(2) 本次募集资金重点推进的临床前在研产品

A. 重组 PD-L1 抑制剂活菌胶囊

药品名称	重组 PD-L1 抑制剂活菌胶囊
项目代号	NL006
注册分类	治疗用生物制品 1 类
剂型	肠溶胶囊
药物规格	粪肠球菌活菌数 =1×10 ⁹ CFU/粒
知识产权	一种组成型乳酸菌启动子、重组载体及其重组菌和应用 (CN 111518801 A)
适应症	结直肠癌 (根据研发进展可扩展)
政府支持	-
研发阶段	临床前研究阶段
开发计划	计划 2022-2023 年开展临床前研究，2024 年申请临床试验
作用机理	口服“重组 PD-L1 抑制剂活菌胶囊”后，携带 PD-L1 抑制剂基因的活菌在一定时间内定植于人体肠道内，表达 PD-1 功能区蛋白激活人体免疫系统，发挥肿瘤免疫治疗作用
产品优势/成果	经过实验初步证明：一是通过刺激肠道免疫系统，进一步激活 T 淋巴细胞，发挥抗肿瘤效果；二是与 PD-1/PD-L1 抗体类药物的作用机制相类似，活化 CD8+ T 淋巴细胞，解除肿瘤细胞的逃逸；另外，同已上市抗体类药物相比，本品生产成本大幅降低，且口服给药，病人依从性更高

B. 注射用重组人凝血因子 VIIa

药品名称	注射用重组人凝血因子 VIIa
项目代号	NL201
注册分类	治疗用生物制品 3 类
剂型	冻干粉针
药物规格	1mg (50KIU) /支
知识产权	根据项目计划，将有步骤地开展知识产权申报
适应症	血友病患者的出血发作及预防
政府支持	-
研发阶段	临床前研究阶段
开发计划	计划 2022—2023 年开展工艺优化、中试研究及开展生产规模放大，2024 年申请临床试验

作用机理	FVIIa 是外源性凝血途径的重要分子，通过与组织因子结合，触发凝血酶原向凝血酶的转化，凝血酶将纤维蛋白原转化为纤维蛋白，形成不溶性凝块，从而发挥止血的作用
产品优势/成果	NL201 项目已完成工程菌的构建、筛选，并建立了规范的种子库，通过小试研究，解决了生产工艺的关键技术和参数，尤其是解决了 FVIIa 制品重组表达量低和氧化产物高的难题，并建立了质量标准

2、滴眼液产品（化学仿制药）

发行人现阶段主要研发和生产抗菌、抗过敏、干眼症和抗青光眼等适应症的滴眼液仿制药。截至本募集说明书出具日，发行人已通过2条滴眼液生产线GMP认证/检查；已上市销售药品有“酒石酸溴莫尼定滴眼液”、“玻璃酸钠滴眼液（国药准字H20193204）”、“盐酸奥洛他定滴眼液”3个品种；待批的药品有“平衡盐溶液（供灌注用）”、“盐酸莫西沙星滴眼液”、“玻璃酸钠滴眼液（0.1%，多剂量）”、“玻璃酸钠滴眼液（0.1%，单剂量）”、“地夸磷索钠滴眼液（3%）”。已上市药品具体情况如下：

A.酒石酸溴莫尼定滴眼液

药品名称	酒石酸溴莫尼定滴眼液
批准文号	国药准字 H20163241
注册分类	化学制品 4 类
剂型	滴眼液
药物规格	5ml:10mg
适应症	用于降低开角型青光眼及高眼压症患者的眼压
产品获批时间	2016 年 7 月
作用机制	酒石酸溴莫尼定是一种选择性的肾上腺素能 α_2 受体激动剂。本品具有双重作用机制，既能通过抑制局部去甲肾上腺素释放、减少房水生成同时又能促进房水经巩膜色素层吸收而实现降低眼内压的效果。同时，本品还具有独特的视网膜神经节细胞保护作用
产品特点	本品防腐剂含量较低，长期使用更安全；“吹灌封”三合一全自动无菌生产线生产，最大程度保证产品质量；独特的双重瓶盖开启系统，用药剂量精确；本品属国家医保目录（2019 版）乙类品种

B.玻璃酸钠滴眼液

药品名称	玻璃酸钠滴眼液 ¹
------	----------------------

¹2019 年 12 月 3 日，汇恩兰德与欧康维视签订《产品转让合作协议》，将玻璃酸钠滴眼液的药品注册证、技术资料转让给欧康维视，转让费用为 2,500.00 万元。在药品注册证书完成转让前，仍由汇恩兰德享有作为本产品药品上市许可持有人应享有和承担的法律法规规定的

批准文号	国药准字 H20193204
注册分类	化学制品 4 类
剂型	滴眼液（单剂量）
药物规格	0.8ml:2.4mg
适应症	用于干燥综合征、干眼综合征等内隐性疾病患者治疗
产品获批时间	2019 年 7 月
作用机制	玻璃酸钠可与纤维连接蛋白结合，通过该作用促进上皮细胞的连接和伸展。此外，由于其分子内可保有众多的水分子，因而具有保水性
产品特点	本品不含防腐剂，使用安全；无菌制剂，采用“吹灌封”一体化无菌自动生产线生产，最大程度保证产品质量，保证产品的无菌性；临床上使用的大部分产品浓度为 0.1%，而本品玻璃酸钠含量为 0.3%，经临床长期疗效观察，临床专家认为，高浓度的玻璃酸钠滴眼剂疗效更佳；本品采用日抛型包装，使用和携带方便；本品属国家医保目录（2019 版）乙类品种

C. 盐酸奥洛他定滴眼液

药品名称	盐酸奥洛他定滴眼液
批准文号	-
注册分类	化学制品 4 类
剂型	滴眼液
药物规格	0.1%（5ml: 5mg，以 C ₂₁ H ₂₃ NO ₃ 计）
适应症	用于治疗过敏性结膜炎的体征和症状
产品获批时间	2020 年 8 月
作用机制	奥洛他定是新型的组胺 H ₁ 受体选择性拮抗剂，具有稳定肥大细胞、抑制组胺释放的作用，属于双效抗过敏药物，能抑制 I 型速发型过敏反应。奥洛他定抑制肥大细胞炎症介质的释放，并减少花生四烯酸的释放，干扰磷脂酶 A ₂ 活性，能抑制人体结膜上皮细胞分泌的促炎因子活性，以减轻变态反应引起的血管通透性增加、炎性渗出和水肿，缓解炎症反应。另外，奥洛他定对 α-肾上腺素能受体，多巴胺受体，毒蕈碱 I 型和 II 型受体及 5-羟色胺受体亲和力较低，对中枢神经系统和心血管系统无明显不良反应
产品特点	本品疗效可靠、使用安全，临床上已经成为治疗过敏性结膜炎的首选药物；本品属国家医保目录（2019 版）乙类品种

（二）公司主要业务模式

1、研发模式

（1）研发策略

权利和义务；过渡期内，欧康维视作为本品在全国范围内的独家总代理商，全权负责本产品在全国范围内的销售、市场推广和准入等工作。

发行人根据医药产业国际发展趋势，把握国内疾病防治形势，以满足临床需求为导向，以创新科技为支撑，对行业热点领域产品进行创新性研究开发。发行人按照“生产一批、研发一批、构思一批”的研发思路，依托已建立并持续优化和提升了的六大核心技术平台和技术，以基因治疗药物和重组蛋白质类药物、眼科用药为研发重点，以药品疗效为根本，采取多个项目并进的策略，深耕心血管疾病、代谢性疾病、罕见病和眼科疾病等领域，旨在为疾病治疗提供安全、有效、质量可控的临床可及药物。

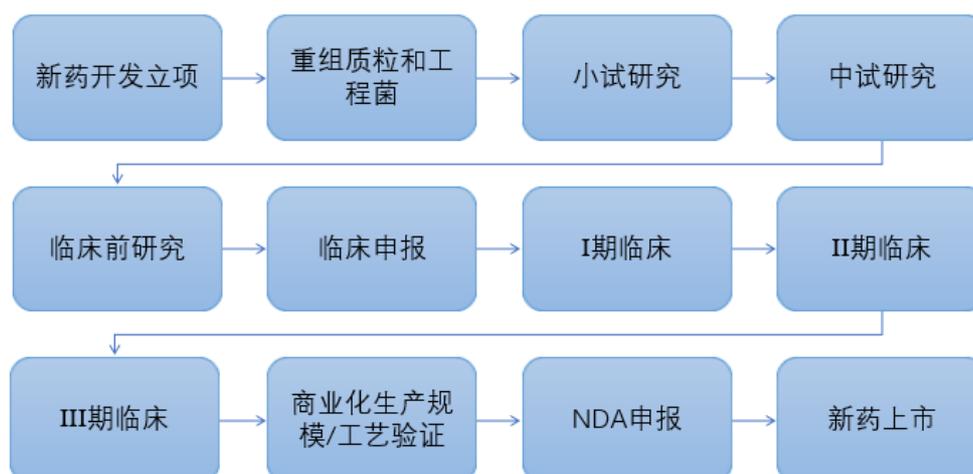
发行人在坚持自主研发的同时，通过共同研发、技术转让、股权投资、委托试验等多种方式，与国内外一流药物研发机构、高等院校和医疗机构建立了长期稳定的技术合作关系，通过积极整合内外部研发资源，完成新产品开发和技术成果的转化，达到开发成本、效率的优化。同时，发行人加强项目专利申报工作，尽早形成全面而有效的知识产权保护。

（2）研发机构

发行人重视研发和创新，构建了完整的药物研发体系、专业的研发技术团队，专门设立了研发中心对药物技术、质量、成药性、安全性、临床前与临床以及产业化等进行开发研究。

（3）研发流程

生物工程新药研发流程如图所示：



滴眼液产品（化学药）研发流程如图所示：



2、采购模式

为保障公司所需物资的正常供应，规范采购流程，降低采购成本，提高采购效率，发行人制定了《采购管理制度》《招标管理制度》《供应商管理制度》《合同管理制度》等，由经营管理部和总裁办公室负责采购执行。采购部门严格按照公司制度要求，依据各项试验研究计划、滴眼液销售计划和委托订单，结合生产计划、实际库存情况等作出采购原材料品种、规格、数量等安排。发行人从选择供应商开始严把质量关，由采购部门、生产部门、质量部门、研发部门等协商筛选供应商，对供应商进行综合考察和现场审计后，选择实力雄厚、资质较好的生产企业作为公司的长期供应商。公司采购的原材料，须经质量部门检测通过后方可入库。

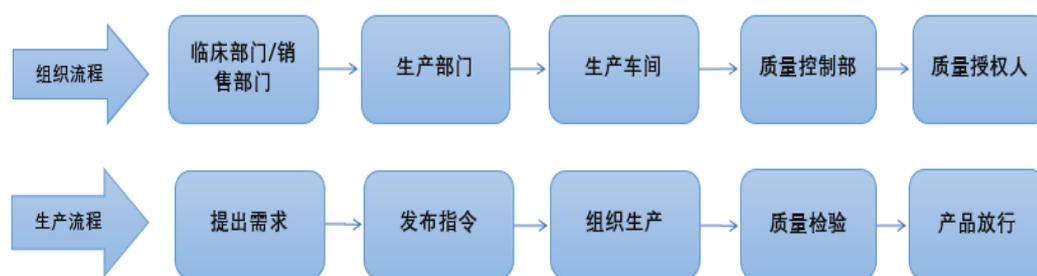


3、生产模式

发行人生物工程新药目前处于药物研发阶段，尚未开展商业化、规模化的生产业务，临床试验所用的样品采取委托方式生产。发行人综合考虑受托生产方资质、GMP认证、生产工艺、生产设备、生产环境、产品质量等因素确认受托生产方，并委派专人参与和指导生产制备过程，确保产品品质；待发行人生物工程新药产业化基地建成后，公司将逐步实现自产自销。

滴眼液及受托加工产品由汇恩兰德生产部门根据销售计划/CMO受托加工订

单，并综合安全库存制订生产计划、组织生产。目前汇恩兰德已建成“吹灌封”全自动无菌滴眼剂生产车间，获得药品生产许可证、GMP认证/检查；公司按照现行GMP要求，在原材料处理、药品生产到产品包装的整个产品制造周期中严格控制风险；在生产过程中遵循具体的操作规程、检验标准、过程控制以及相关管理要求，对每批次原料、产品进行严格的质量检验，在确保质量检验合格、生产过程合规，并完成所有记录和报告的审核批准后才能入库和对外销售。



4、销售模式

发行人自主研发的生物工程新药目前处于药物研发阶段，报告期未开展销售业务。针对即将商业化的生物工程新药，发行人拟设立生物药物销售部门提前开展商业化准备，积极开展药物经济学研究和市场调研工作，制定有效的药品营销策略和措施，适时组建专业化营销团队，开展市场准入、市场教育与学术推广活动，形成药品销售、配送、学术推广、信息反馈的“四位一体”的销售模式，以药品疗效为根本，积极开拓目标市场，最大限度地缩短药品商业化销售前的时间，尽早实现药品销售快速扩大市场占有率。同时，发行人将根据我国生物医药市场的特点、原研药物/同类药物及竞争对手的价格，综合考虑各品种的差异化竞争优势、患者可及性、支付手段、医保合作以及药物经济学原则等多重因素，制定具有竞争力的价格策略，在减轻患者的经济负担的同时，实现最优的投资回报和最大的社会效益，树立良好的企业形象，打造有竞争力及影响力的生物医药品牌。

发行人滴眼液产品为处方药，患者须凭执业医师的处方才可调配、购买和使用，公司通过参加全国各省市药品招标采购活动、学术推广活动等进行推广，并通过具备资质的药品流通商将产品销售至医院、药店等终端，从而最终销售给患者。鉴于公司现阶段可上市销售品种少、公司营销队伍尚未健全、对于市场的掌控能力较差等情况，公司授予欧康维视境内独家总代理权，负责玻璃酸钠滴眼液、

酒石酸溴莫尼定滴眼液的市场推广工作²，公司授予青松集团境内独家总代理权，负责玻盐酸奥洛他定滴眼液的市场推广工作；同时，公司积极组建销售管理团队，学习和研究先进的营销模式和成功经验，制定符合公司实际情况的销售策略和实施方案，逐步建立有效的药品销售体系，提高眼科用药品的销售业绩。

5、采用目前经营模式的原因、影响经营模式的关键因素及未来变化趋势

国家药品生产监管体制、医药流通管理体制、新药研发管理体制、药品招标投标采购管理制度、医药行业市场状况等是影响公司经营模式的关键因素。截至本募集说明书出具日，发行人已形成了独立、规范的符合生物医药产业特征的研发、采购、生产体系，并将建立健全符合医药行业特征的销售体系；未来也将随着相关制度、体制的变化而随之变化，确保公司经营模式严格遵循相关法律、法规的要求。

四、所处行业的主要特点及行业竞争情况

发行人是一家创新型生物制药企业，专业从事基因治疗药物、重组蛋白质类药物和眼科用药的研发、生产与销售，根据中国证监会颁布的《上市公司行业分类指引》（2012年修订），公司所处行业属于医药制造业（C27）。根据《国民经济行业分类》（GB/T4754-2017），公司属于医药制造业（C27）生物药品制品制造（C276）之生物药品制造（C2761）。

（一）发行人所处行业的主要特点

1、行业市场情况

医疗保健作为人类的基本需求，具有一定的刚性特征。随着全球经济发展、社会老龄化程度的加深，人们的保健意识逐渐提升，医疗保健需求持续增长，从而引领全球医药市场保持良好的增长态势。根据弗若斯特沙利文报告，在老龄化、

²2019年12月3日，汇恩兰德与欧康维视签订《产品转让合作协议》，将玻璃酸钠滴眼液的药品注册证、技术资料转让给欧康维视，转让费用为2,500.00万元。在药品注册证书完成转让前，仍由汇恩兰德享有作为本产品药品上市许可持有人应享有和承担的法律法规规定的权利和义务；过渡期内，欧康维视作为本品在全国范围内的独家总代理商，全权负责本产品在全国范围内的销售、市场推广和准入等工作。2020年2月26日，汇恩兰德与欧康维视签订《产品代理合同》，授予欧康维视酒石酸溴莫尼定滴眼液产品在中国（不含港澳台）地区的独家总代理商，从事本产品推广和准入等工作，代理期限5年，自2020年3月1日起至2025年2月28日止。

社会医疗卫生支出和研发投入等因素的共同影响下，全球医药市场在过去保持着稳定增长，全球医药市场规模由 2016 年的 1.15 万亿美元增长至 2020 年的 1.30 万亿美元。预计全球医药市场规模将会于 2025 年达到 1.71 万亿美元，于 2030 年进一步攀升至 2.11 万亿美元。全球医药市场由化学药和生物药两大板块组成，化学药市场规模占比较高，但生物药市场增速较快，预计生物药市场规模增速将超过整体医药市场增速，并于 2030 年达到 0.80 万亿美元。

图：2016-2030E 全球医药市场规模（单位：10 亿美元）



资料来源：弗若斯特沙利文

随着中国经济的快速发展及居民收入长足稳定的提高，中国已经成为仅次于美国的世界第二大药品消费市场。在过去几年，中国医药市场保持着超过全球医药市场的增速。根据弗若斯特沙利文报告，受人口出生率的降低和预期寿命的提高双重因素影响，我国老龄化速度远高于全球水平，从 2015 年到 2019 年，我国 65 岁以上人口从 1.4 亿人增长到 1.7 亿人，占总人口的 12.6%。从 2015 年到 2019 年，中国的医疗卫生总支出从 4.1 万亿元人民币增加到 6.5 万亿元人民币。我国医药研发投入也从 2015 年的 105 亿美元快速增长至 2019 年的 211 亿美元。人口老龄化、“三胎政策”开放等问题促进人民对医疗服务的需求不断增长，我国医药研发投入不断增加，医疗行业有望继续保持稳定发展。

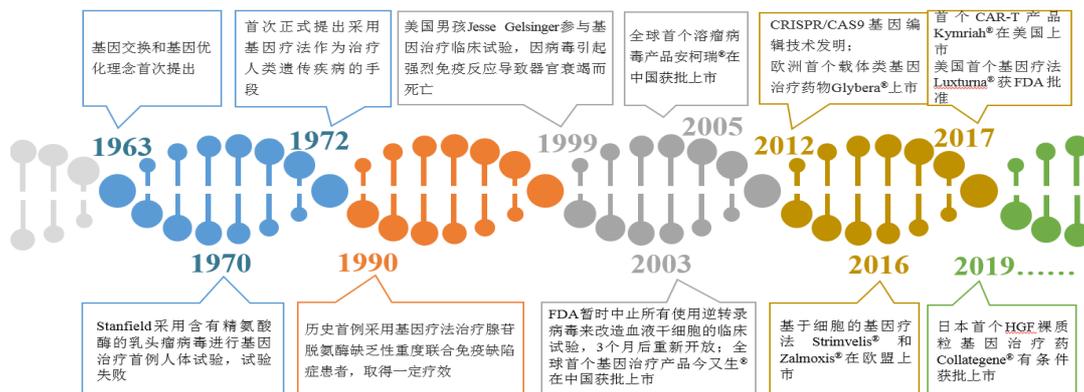
中国生物药市场仍处于发展初期，但具有强劲的增长潜力，增速领先于医药市场的整体情况。2018 年，中国生物药市场规模达 2,622 亿元人民币。随着可支付能力的提高、患者群体的增长以及医保覆盖范围的扩大，预计至 2023 年中国

生物药市场规模将进一步扩大至 6,412 亿元人民币，同期年复合增长率为 19.60%。而随着医药研发投入的增加，预计在 2030 年生物药市场将会达到 13,198 亿元人民币，2023 年至 2030 年的年复合增长率为 10.9%。

2、发行人所处细分领域概览

(1) 基因治疗药物

基因治疗（Gene therapy）是指将外源（正常或野生型）基因导入靶细胞，以纠正或补充因基因缺陷和异常所引起的疾病，从而达到治疗疾病目的的技术方法。基因治疗的概念存在狭义和广义，狭义上来说，是指采用具有正常功能的基因置换或增补患者体内具有缺陷的基因，从而实现疾病治疗的目的；广义上来说，是指将某些遗传物质转移至患者体内，使其在体内表达，从而达到疾病治疗的目的的新技术方法；此外，基因治疗还包括从 DNA 水平采取的治疗某些疾病的措施和新技术。

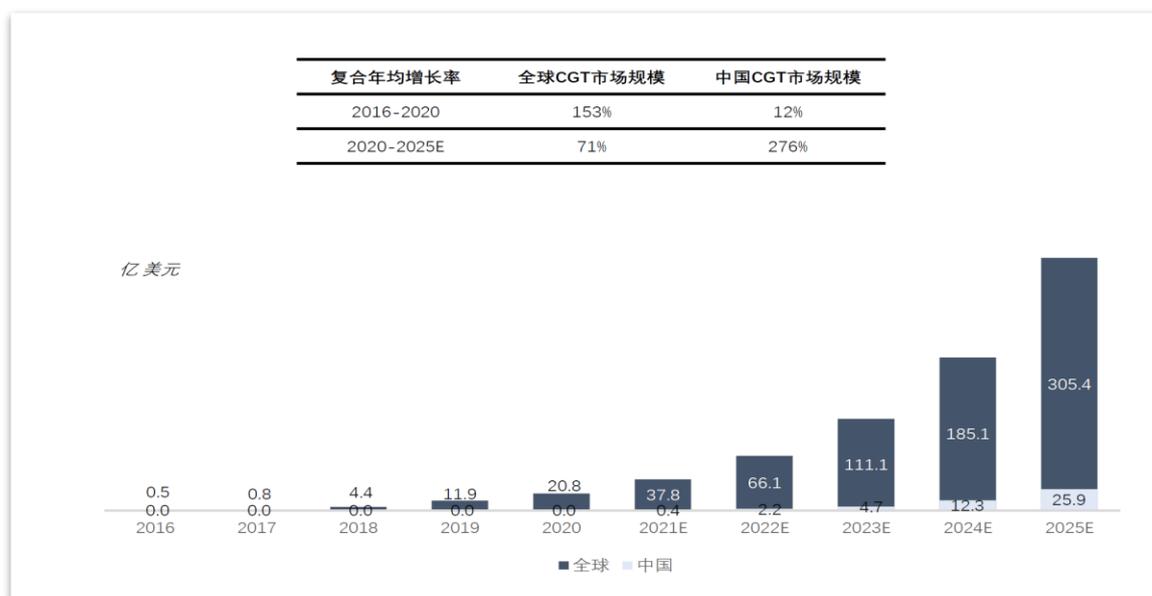


基因治疗发展历程

经过几十年的发展，基因疗法已开始改善癌症和各种遗传性疾病患者的生活。2012 年，欧洲首个载体类基因治疗药物 Glybera 获得批准，成为基因治疗领域的里程碑。根据弗若斯特沙利文报告，截至 2020 年 6 月欧美已批准 14 个基因治疗药物，2016 年至 2020 年，全球 CGT 市场从 0.5 亿美元增长到 20.8 亿美元，复合年增长率为 153%。预测未来 CGT 市场规模仍保持快速增长趋势，预计 2025 年全球整体市场规模为 305.4 亿美元，2020 到 2025 年（估计）全球 CGT 市场复合年增长率为 71%。

2016年至2020年，中国CGT市场从0.02亿美元增长到0.03亿美元，复合年增长率为12%。预测未来中国CGT市场规模仍保持快速增长趋势，于2025年整体市场规模达到25.9亿美元，2020到2025年（估计）中国CGT市场复合年增长率为276%。

全球及中国CGT市场规模2016-2025（估计）



资料来源：弗若斯特沙利文

（2）重组蛋白质类药物细分领域概览

重组蛋白质类药物指应用基因重组技术，获得连接有可以翻译成目的蛋白的基因片段的重组载体，之后将其转入可以表达目的蛋白的宿主，从而表达特定的重组蛋白分子，用于弥补机体由于先天基因缺陷或后天疾病等造成的体内相应功能蛋白的缺失。常用的表达体系包括大肠杆菌表达体系、酵母表达体系、哺乳动物细胞表达体系等。重组蛋白药物主要有肽类激素、细胞因子、血浆蛋白因子、重组酶及融合蛋白等类别。

19世纪基因工程技术的发展开启了重组蛋白药物光辉璀璨的发展历史，重组蛋白类药物是指利用基因工程技术，改造“工程菌”或“工程细胞”，使其批量表达出人体功能蛋白或其突变体，用于弥补机体由于先天基因缺陷或后天疾病等造成的体内相应功能蛋白的缺失。20世纪90年代是重组蛋白类药物的黄金年代，1982年第一个重组蛋白类药物——重组人胰岛素上市，随后又有重组人生

长激素以及各种重组人细胞因子类等重要药物相继上市,这些重组蛋白药物的研发上市推动了生物药高速发展。

2017年中国重组蛋白市场规模为398.77亿元,预计2021年市场规模将达到560.82亿元,年复合增长率8.9%。以此增速计算,2025年中国重组蛋白市场规模将达到788.72亿元。

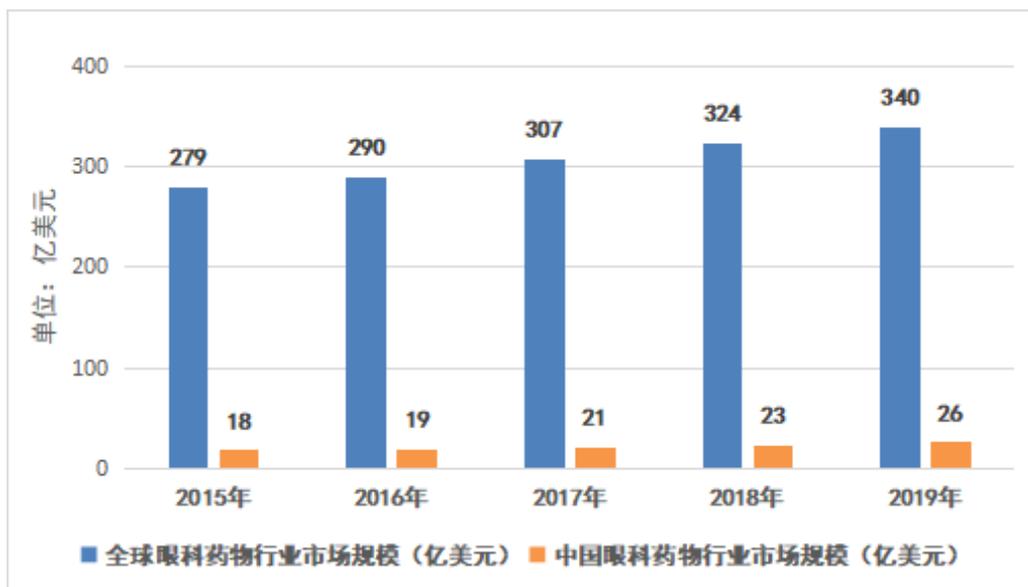


数据来源:药渡

(3) 眼科药物行业概览

中国眼科药物市场正处于起步阶段,现以快速且指数级的增长动力不断增长。中国眼科药物的市场规模由2015年的18亿美元增长至2019年的26亿美元,复合年增长率为9.3%。中国眼科药物市场的规模仅为美国的一小部分(约18%),表明中国眼科药物医疗需求存在巨大缺口。预计未来中国眼科药物市场规模增速将超过同期全球眼科药物市场的增长。

2015年-2019年全球及中国眼科药物行业市场规模对比情况



资料来源：前瞻产业研究院

3、行业发展趋势

(1) 行业监管体制趋于严格

随着我国药品监管部门成为 ICH（国际人用药品注册技术协调会）正式成员以及一系列药品注册、管理办法的修订实施，药品行业呈现出越来越严格的监管要求，对于药品生产企业在药品研发、药品生产及质量管控等方面的标准进一步提高，这将有利于提高药品质量安全水平，促进行业有序竞争和优胜劣汰，提高行业门槛。

(2) “原料药、制剂”一体化

原料药是用于生产各类制剂的原料药物，是制剂中的有效成分。原料药的生产除需要具备生产许可外，也需要具备产品批准文号。因此，制剂制造企业需要向具备对应原料药生产批文的企业进行原料药采购，一旦原料药供应商停止向其提供产品，将会对制剂制造企业的产品生产产生重大不利影响，尤其对于独家许可生产的原料药品种，制剂制造企业只能放弃该产品的生产。鉴于上述原因，以及随着医药行业竞争的逐步深化，各企业逐步开始积极部署“原料药、制剂”一体化生产，既保证了原料的稳定供应，也降低了企业的生产成本，成熟的一体化经营模式，可以为企业带来更高的利润回报。

(3) 医药产品研发创新化

新药产品研发投入较大、研发周期较长，因此多数企业选择生产仿制药，以快速实现经济效益，目前仿制药占我国药品生产的比重在 95% 以上。与仿制药相对应的是具有专利保护的创新性新药（即原研药）。随着国内部分企业资金实力的不断提升及研发创新能力的持续增强，其通过自主开发或与外部专业机构合作开发的方式，积极对创新性新药进行研究开发，部分产品通过临床试验得到广泛验证，产品上市后得到市场广泛认可。同时，“4+7 城市药品集中采购”中涉及的中标品种价格较原中标价平均降价 52%，降幅最高达到 90% 以上，仿制药盈利空间的压缩将迫使更多医药生产企业进行新药的研发。未来随着国内医药制造企业技术能力的持续提高，我国创新性新药的数量和种类将会进一步增加，行业将呈现产品研发创新化趋势。

（4）技术不断提升，生产工艺向集成化、简单化、自动化方向发展

生物药行业核心技术的发展趋势是将现代生物学技术，包括基因工程、发酵工程、细胞工程和蛋白质工程广泛地应用于生物医药行业，构建高效表达基因工程菌/工程细胞株，实现基因工程菌/工程细胞株的高密度、高表达、高活性发酵培养工艺，简化生产工艺，进行技术改造升级，提高技术标准。生产工艺向集成化、简单化、自动化方向发展，提高生产效率，降低生产成本。治疗效果向靶向、长效方向发展，逐步降低药物的副作用，提高疗效，提高患者的依从性。

（5）药品市场推广规范化

药店和医院是医药产品销售的终端，一定程度能够影响购买者的消费选择。因此，部分医药制造企业为扩大自有产品销量，抢占市场份额，往往通过销售提成的方式，提升药店及医院药房推广本企业产品的意愿，从而影响行业的正当竞争。随着国内部分企业新药研发水平的提升，消费者对医药产品知识的不断丰富，以及我国医疗保险覆盖药品及人群的逐步扩大，消费者能够一定程度根据自身症状对药品做出选择，减少药店及医院药房以销售提成为目的的产品销售。“两票制”的实施、药品带量采购以及 DRGs（按疾病诊断相关分组）逐步在国内的推广，将共同促进药品市场推广规范化。

4、行业主要特点

（1）行业的技术特点

药品研发上市需要经过临床前研究、临床试验、新药审批、试生产、大规模生产等环节，需要投入大量的资金和人力；由于事关人民生命安全，医药产品的生产需要符合严格的技术标准，对生产设备、工艺流程的要求都较高，任何一环节出现问题就会影响整个项目。因此，医药行业属于技术密集型、资金密集型、人才密集型行业。生物药从研发到成果转化有着很多环节，特别是基因治疗、重组蛋白质类治疗产品每个环节都有繁琐的审批程序，加上产品培养与市场开发难度较大，因此相对传统药物，其开发周期具有较高的不确定性。产品从研究阶段到投向市场期间面临着成本高、周期长、失败率大等诸多风险，这也导致其市场价格相对传统药物较高，对患者依从度造成较大影响。但伴随着我国医疗体系健全，基因治疗产品可以尽早的进入医保报销范围，这将保证更多的患者得到基因治疗产品针对性的治愈。

（2）行业的周期性、区域性和季节性特点

与整体医药行业相同，作为需求刚性特征最为明显的行业之一，基因治疗产品、重组蛋白质类治疗药物和眼科药物市场基本不存在明显的周期性和季节性。区域性方面，基因治疗产品、重组蛋白质类治疗药物使用患者在中国并没有明显的区域性分布特点，但对于价格较高的生物药来说，经济发达地区的居民健康意识更强、收入水平更高、对药品的需求更大、医保可负担范围更广，因此一般更集中于经济较发达的地区；由于数码产品长时间的使用会对眼部健康造成影响，对于经济较为发达的地区，数码产品覆盖率更高，因此眼科用药的销售更集中于经济较为发达的地区。

（3）行业特有的经营模式

1) 严格的生产和经营模式

由于药品涉及到公众的生命安全，其生产受到药品管理部门的严格监管。根据《中华人民共和国药品管理法》，药品生产企业须经药品监督管理部门批准并颁发《药品生产许可证》。在企业进行药品生产前，需经药品监督管理部门批准进行临床试验，临床试验完成后提交药品注册申请并经审批通过发给药品注册批件；符合国家新药证书核发许可条件的药品，发给《新药证书》。同时，药品生

产企业必须严格按照《药品生产质量管理规范》等组织实施生产。药品的流通与销售也受到严格的监管，需严格按照《药品流通监督管理办法》组织实施。

2) MAH 模式

药品上市许可持有人（MAH）制度是国际较为通行的药品上市、审批制度，是一项与世界接轨的制度，在一定程度上可以缓解“捆绑”管理模式下出现的问题，从源头上抑制药企低水平重复建设，提高新药研发的积极性，促进委托生产的发展，推进我国医药产业快速发展。MAH 制度的核心是将药品上市许可与药品生产许可分离，让医药市场各要素灵活流动，对医药研发外包的影响尤为显著。

3) 研发外包模式

随着技术革命和经济全球化的发展，医药企业的研发活动正在从研发全球化阶段向研发外包转变，医药外包组织已经贯穿到药品生命周期的全流程。从产业链上来看，CMO 上游为精细化工行业或生物试剂行业，主要将化学原料等生产成中间体或制剂及生物药原料，服务于下游制药公司。CRO 的工作可以覆盖新药研发及试验的各个环节，按照覆盖的药物研发环节的不同，CRO 又可以分为临床前 CRO 和临床 CRO。CRO 和 CMO 相对于企业内部完成研发生产等环节来说，其主要的优势在于可以节省研发成本，缩短研发周期，并充分利用资源，从而提高研发效率。

4) “两票制”下流通模式

我国“两票制”制度下，形成了药品生产企业到流通企业开一次发票，流通企业到医疗机构开一次发票的药品流通模式。该种模式能有效减少药品流通环节，提高流通效率，降低药品虚高价格；加强药品监管，实现质量、价格可追溯；减少药品流通环节，净化流通环境，打击非法挂靠、商业贿赂、偷逃税款等行为；并且促使相关企业转型升级，做大做强，提高行业集中度，促进产业发展。

5) “带量采购”模式

医院采购药品时，通常采用集中采购的方式，近几年更是采用了“带量采购”的采购模式。带量采购的核心是以量换价。在试点地区公立医疗机构报送的采购量基础上，按照试点地区所有公立医疗机构年度药品总用量的 60%-70% 估算采

购总量，进行带量采购，量价挂钩、以量换价，形成药品集中采购价格，试点城市公立医疗机构或其代表根据上述采购价格与生产企业签订带量购销合同。剩余用量，各公立医疗机构仍可采购省级药品集中采购的其他价格适宜的挂网品种。从宏观来说，一致性评价叠加带量采购政策，整个医药行业高定价、高毛利、高费用、高回扣，大量代表密集覆盖的推广模式即将终结。

（二）发行人主要竞争优势

1、深耕行业多年，积累了丰富的药物研发经验并掌握了多项核心技术

发行人自成立以来，一直致力于基因治疗药物、重组蛋白质类药物和眼科用药的开拓，积累了丰富的药物研发经验，自主建立了六大核心技术平台，掌握了基因载体构建、工程菌构建、微生物表达、哺乳动物细胞表达、生物制剂生产工艺及其规模化生产技术以及滴眼剂药物开发的核心技术。

（1）发行人构建的 PCK 基因载体属于非病毒性载体，可在真核细胞内有效表达目的基因，且在大肠杆菌中易于大量复制，具有表达率高、表达时间较长、制备容易、无过敏源等优点，免疫原性和毒性低、安全性高。（2）发行人裸质粒基因治疗药物制备培养规模达 500L，达到了规模化生产要求。（3）发行人利用重组融合蛋白技术，成功表达和纯化了不同类型的融合蛋白，最终获得目的蛋白，解决了目的蛋白低的生产技术难点。（4）发行人“高密度发酵-超滤-层析”的生物大分子生产技术，具有工艺简单、产率高、成本低、兼容性大等优点，已成功应用于公司开发的新药项目。（5）发行人通过对天然结构的胸腺素 $\beta 4$ 进行重构，创造性地发明了具有更高生物活性和使用价值的天然 $\beta 4$ 突变体，实验表明其心梗的使用剂量降低，可明显提高临床使用的方便性，具有较大的经济效益和社会效益。（6）发行人通过对工艺的提升和优化，建立了高效的发酵、纯化、制剂工艺，具有易控制、产量高、流程简单的特点；通过规模工艺放大，可实现产业化生产。（7）发行人掌握了“吹灌封”一体化无菌自动化生产工艺，并建成生产单剂量、多剂量滴眼液生产线，现已通过 GMP 认证/检查。此外，发行人建立了严格的制备规程和质量标准，生产质量可靠而稳定。

截至本募集说明书出具日，发行人已取得 21 项授权专利，其中境内授权发明专利 11 项、外观设计 1 项、实用新型 4 项，境外授权专利 5 项；发行人先后

承担国家重大新药创制专项课题 8 项、政府间国际科技创新合作重点专项课题 1 项以及多项省级和区级课题；“获得高效重组蛋白衍生物的方法和生产工艺”荣获中国商业联合会科学技术奖、全国商业科技进步奖一等奖；“重组人胸腺素 $\beta 4$ 衍生物及其应用”荣获中国专利优秀奖；发行人是国家高新技术企业，曾荣获国家火炬计划重点高新技术企业证书，具备科技创新能力和坚实的科研基础，被北京市科学技术委员会认定为“北京市科技研发机构”、“北京市裸质粒工程技术中心”和“北京市国际科技合作基地”。

2、在研管线丰富，实现多个疾病治疗领域的突破

发行人充分发挥在基因载体构建、工程菌构建、微生物表达、生物纯化等方面的技术优势以及“吹灌封”全自动无菌滴眼液生产线的技术和产能优势，在基因治疗药物、重组蛋白质类药物和眼科用药领域，形成了合理的产品结构和产品链。截至本募集说明书出具日，发行人在研 13 个生物工程新药对应 15 个适应症，其中基因治疗药物 7 个、重组蛋白质类药物 6 个。公司核心药物已进入商业化前期，预计 2023 年后可陆续实现新药的上市销售；公司多个药品在心血管疾病等领域取得了重要的突破，差异化的产品管线拥有独特的竞争力。

3、优秀的研发及管理团队，具有持续研究和创新的能力

发行人坚持“以人为本”的发展理念，注重多学科专业人员协同进行技术探索与创新，通过自主培养和引进人才，不断提升团队的竞争力和经营能力。经过 17 年的发展，发行人建立了一支高素质研发及管理团队，涵盖研发、临床、注册、生产、质量管理、知识产权、资本运营、企业管理等方面，具有坚实的专业知识和多样化的专业技能。发行人董事长、总经理许松山先生，毒理学硕士，正高级工程师，在医学、毒理学领域具有坚实的理论基础，具有超过 35 年医药科研及医药产业经营管理经验。副总经理、董事聂李亚先生，生物分子工程博士，教授级高级工程师，在大分子的设计、工程细胞株构建和表达、放射性肺损伤领域有较深的造诣，具有超过 20 年医药研发及管理经验。高级研究员马素永先生，制药工程博士，教授级高级工程师，具有超过 20 年医药研发及管理经验，对基因工程下游纯化技术有较为深入的研究，成功进行了多个基因工程药物的药学研究工作。副总经理韩成权先生，分子人体遗传学硕士，精通韩语、日语，具有超

过 15 年医药临床研究管理经验。董事会秘书、财务总监高洁女士，注册会计师、高级会计师，具有超过 20 年行业及资本运作经验。发行人创始人和核心业务骨干具有丰富的医药科研、生产管理和资本运作经验，且忠诚度较高，为公司研发和持续创新提供了重要保障。

4、集聚广泛的合作资源，为研发项目提供技术保障

发行人聚焦于生物工程新药的研发和产业化，建立了完善的技术合作机制和临床研发网络，与国内外一流药物研发机构、高等院校和医疗机构建立了长期稳定的技术合作关系，能及时跟踪生物技术的国际发展方向和动态，积极引进先进技术和标准，保证公司药物研发的技术水平并符合药物研发国际规范，同时借助合作机构较强的研究项目管理能力、先进的临床前试验基础设施以及临床试验的技术和经验等，为公司在研产品的高质量运行和技术成果的转化打下了坚实的基础。发行人有效地整合了内外部资源，降低了研发前期大量的固定投入，同时确保了研发项目的顺利开展和产业化，实现了新产品开发成本和开发效率的平衡，为公司持续创新提供技术支持。

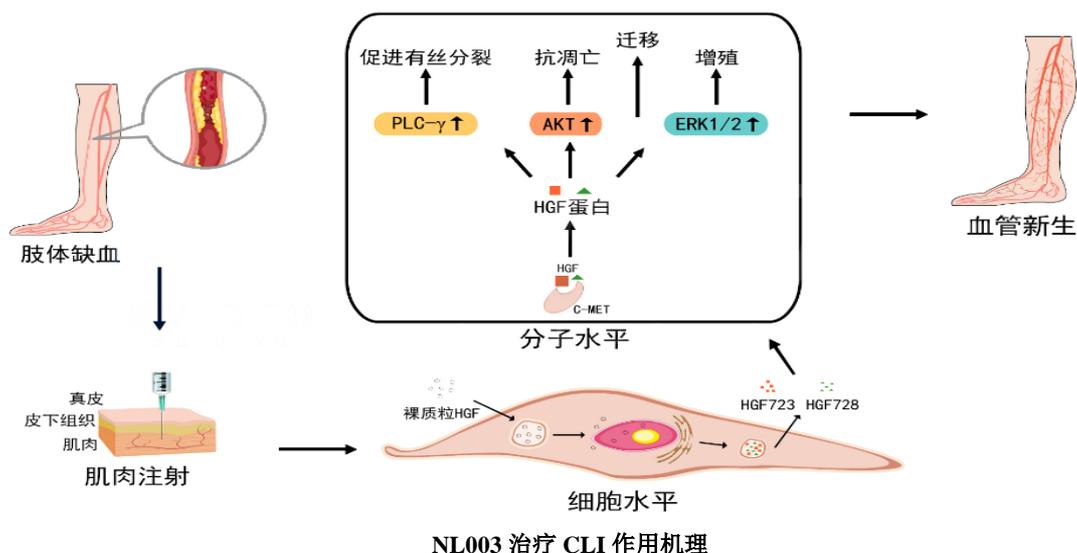
（三）发行人主要产品市场竞争情况

1、重组人肝细胞生长因子裸质粒注射液（NL003）

（1）主要产品简介

NL003 是公司研发的处于临床 III 期研究阶段的裸质粒基因治疗产品，主要开发适应症为严重下肢缺血性疾病（Critical limb ischemia, CLI），包括静息痛和溃疡，也可进一步开发间歇性跛行的下肢缺血性疾病适应症。通过在缺血部位的局部肌肉注射本品，质粒转染横纹肌细胞并持续表达和分泌具有血管生长作用的肝细胞生长因子 HGF 蛋白³，促进新生血管再生，在缺血部位形成侧支循环，建立“分子搭桥”机制，增加缺血部位的血流供应，以达到治疗缺血性疾病的目的。

³肝细胞生长因子(Hepatocyte growth factor, HGF)是一种具有多生物学功能的蛋白类生长因子，具有促血管生成、促肝再生、抗肝纤维化等多种生物学功能。



(2) 市场需求

在外周动脉疾病（Peripheral artery diseases, PAD）中，下肢缺血性疾病在临床上最为常见，是由各种原因导致的下肢动脉狭窄或闭塞、血流灌注不足，从而导致下肢间歇性跛行、疼痛、溃疡或坏疽等缺血表现的一类疾病。

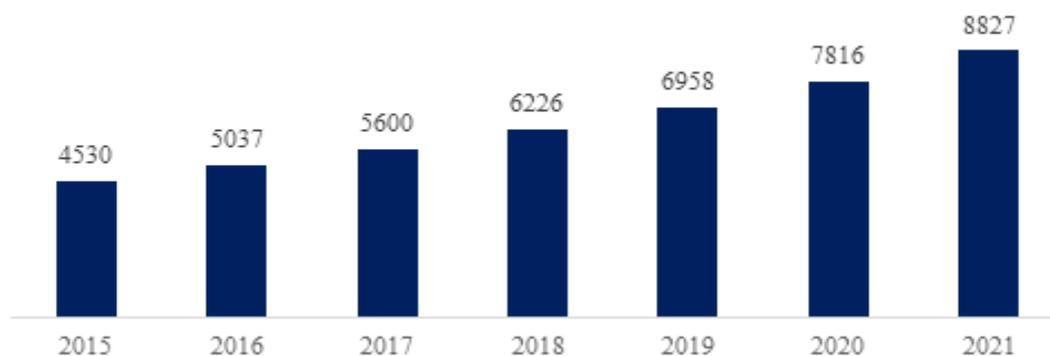
现阶段关于我国 PAD 患病人群，暂无权威统计数据。依据 2012-2015 年我国 31 个省范围内开展的高血压调查的人群数据，Wang ZW 等人分析了我国 PAD 的流行病学和风险因素，显示我国 35 岁及以上成年人中，6.6% 患有 PAD（约为 4,530 万人），75 岁以上人群的 PAD 患病率为 11.8%。据弗若斯特沙利文数据，2017 年，我国 PAD 患病人数已达 4,711.3 万人⁴。另据 The Sage Group 报道，2017 年我国共有 4,200-6,000 万人患有 PAD⁵。

根据上述文献统计数据，以 2015 年 PAD 患病人群 4,530 万人，2017 年 5,600 万（介于 4,200-6,000 万人之间）患病人群为假设前提（年增长率约为 11.1%），对我国未来 PAD 患病人群进行预测。同时，考虑到随着我国人口老龄化的加剧，PAD 患病风险持续增加，故年增长率应逐年提升。综上，预计 2021 年 PAD 患病人群达到 8,827 万人，年增长率达到 13.6%。

⁴ 弗若斯特沙利文公开报告：主动脉及周围血管介入器械行业独立市场研究 <http://www.frostchina.com/?p=12728>.

⁵ <https://vascularnews.com/new-analysis-suggests-peripheral-artery-disease-affects-42-60-million-chinese-citizens/>

中国PAD患病人群预测（万人）



中国 PAD 患者人群预测

数据来源：药渡

CLI 是下肢 PAD 进展至最为严重的缺血阶段，在临床症状上主要以腿部和脚部静息痛、溃疡及坏疽为主，随疾病的进展，感染、溃疡和坏疽逐渐恶化，严重者需要进行截肢，给患者和社会造成极大的负担。在 PAD 患者中，10%-20% 的患者可发展为 CLI⁶，美国、英国等地每年的 CLI 的预估发病率为每 100 万人中 220-3,500 人，成年人中患病率约为 1%⁷。我国 CLI 患病率尚无公开数据报道。据 Sage Group 分析，2017 年我国 4,200-6,000 万 PAD 患者中，560-630 万人患有 CLI⁸。由此推测，2021 年我国 CLI 患者人数可达 883 万人。

（3）竞争情况

目前，国内尚无针对 CLI 药物治疗市场相关数据，且我国尚无 CLI 的有效治愈药物，临床应用药物主要为控制疾病危险因素和疾病症状的药物，如抗血小板和抗凝药物、降压药、降糖药等，其临床应用药物中，针对 CLI 治疗的药物市场难以统计。

全球范围内，仅有一款同类型产品获批用于 CLI 的溃疡治疗，即为 AnGes 研发的 Bepermineperplasmid（商品名 Collatogene®）。该药物是 AnGes 研

⁶ Baocheng X , Houlong L , Yusheng Z , et al. Autologous Stem Cell Therapy in Critical Limb Ischemia: A Meta-Analysis of Randomized Controlled Trials[J]. Stem Cells International, 2018, 2018:1-12.

德国血管学协会. 周围动脉疾病诊断和治疗指南. 2011.

⁷Alik Farber, Robert T. Eberhardt. The Current State of Critical Limb Ischemia: A Systematic Review[J]. JAMA Surgery, 2016, 151(11):1070.

⁸ <https://vascularnews.com/new-analysis-suggests-peripheral-artery-disease-affects-42-60-million-chinese-citizens/>

发生产的全球第一个用于 CLI 治疗的基因治疗产品，于 2019 年 3 月获得日本医药品医疗器械综合机构（PMDA）有条件批准上市，用于在标准药物治疗不足且难以进行血运重建的慢性动脉闭塞患者的溃疡治疗。截至本募集说明书出具日，Collatogene®产品尚未在中国进行注册申报。人福医药正在研发的重组质粒-肝细胞生长因子注射液为 NL003 的主要竞品，目前与 NL003 同处于 III 期临床研究阶段。

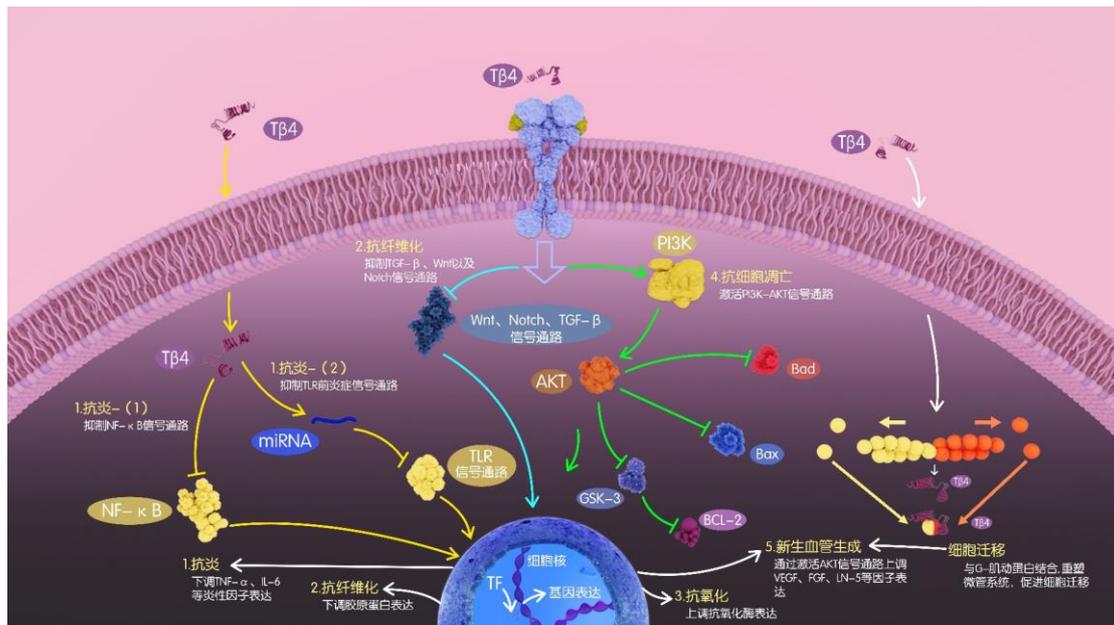
（4）上市计划

根据《药品注册管理办法》《药品注册核查工作程序（试行）》等规定，临床试验结束向国家药品监督管理局药品审评中心提出药品上市许可申请后，需经形式审查、材料补正（或有）、药品上市许可申请审评（药品注册核查、药品注册检验可同步开展并在审评时限届满四十日前完成）、相关行政许可证件颁发等步骤。根据药渡数据统计，2021 年获批上市销售的一类生物创新药审评批周期为 9-18 个月。如公司 NL003 项目在 2023 年前提交 NDA，有望 2024 年取得药品注册批件。根据现行规定，在进行药品注册核查时可同步开展 GMP 检查，减少了上市批准后再进行 GMP 检查的环节，药品取得注册批件后即可组织生产销售。

2、注射用重组人胸腺素 β4（NL005）

（1）产品简介

NL005 是发行人处于临床 II 期研究阶段的重组蛋白药物，主要用于治疗急性心肌梗死缺血再灌注损伤（MIRI）。NL005 采用静脉注射方式给药，Tβ4 可通过血液循环到达心脏的再灌注损伤部位，通过调控炎症、阻止心肌细胞凋亡、缺血部位新生血管及组织修复功能，从而达到治疗疾病的目的。



NL005 药物作用机理

(2) 市场需求

急性心肌梗死（Acute myocardial infarction, AMI）是在冠状动脉病变的基础上，发生冠状动脉血供急剧减少或中断，使相应的心肌严重而持久地急性缺血所致的部分心肌急性坏死。临床表现为胸痛，急性循环功能障碍，反映心肌急性缺血、损伤和坏死的一系列特征性心电图演变以及血清心肌酶和心肌结构蛋白的变化⁹。

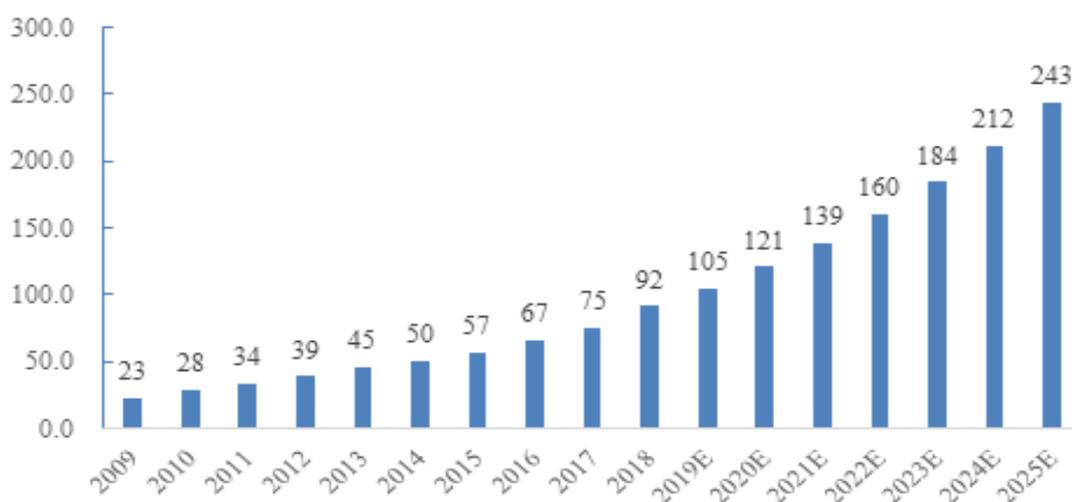
国内心肌梗死的主要措施有经皮冠状动脉介入治疗（PCI）、静脉溶栓治疗、冠状动脉旁路移植手术（CABG）等再灌注疗法。当 AMI 的心肌组织再次得到血液灌注后其结构和功能能够得到恢复，患者的病情可以得到缓解，但在临床中发现很多患者在恢复血液灌注后，其器官和组织的功能不但没有得到恢复，反而引起更加严重的损伤，包括出现严重的心律失常、原有的梗死面积扩大、心室功能低下加重等表现。这种在缺血基础上恢复血液灌注后组织损伤反而加重，甚至发生不可逆性损伤的现象称为急性心肌梗死缺血再灌注损伤（Myocardial ischemia reperfusion injury, MIRI）。

据国家心血管疾病医疗质量控制中心公布的数据统计，2009-2018 年冠心病患者接受 PCI 手术例数的年复合增长率为 16.68%，2014-2018 年的年复合增长率

⁹陈灏珠.实用内科学，第 12 版[M].人民卫生出版社，2005，1479.

为 16.26%。由于人口老龄化、冠心病患者数量增加。近年来，我国国民健康意识不断提高，人均可支配收入不断提升，医疗资源也日益丰富，医保报销比例逐步上升。此外，随着国内区县级医院 PCI 能力逐步提高，临床医生技术水平不断提高，我国主动脉疾病的检出率将不断提高，包括 STEMI 患者在内的急诊 PCI 比例将进一步提升，预期有关数量将会保持稳定增长，参考历史增长情况，假设 2019-2025 年我国冠心病患者接受 PCI 手术例数的年复合增长率为 15%，预计 2025 年我国有 243 万例冠心病患者的 PCI 手术¹⁰，MIRI 治疗具有较大的市场空间。

2009-2025E我国冠心病接受PCI例数（万例）



数据来源：《中国心血管病报告 2019》，国家心血管疾病医疗质量控制中心

2021 年 4 月 24 日上午，在第二十四届全国介入心脏病学论坛（CCIF 2021）上北京大学第一医院霍勇教授发布了 2020 年中国大陆冠心病介入治疗注册数据，2020 年接受 PCI 手术的冠心病患者中 STEMI 患者共 25.2 万例，占比为 26%，NSTEMI 患者共 12.6 万例，占比为 13%，即 2020 年接受 PCI 手术的冠心病患者中 AMI 患者占比共计 39%。据《中国心血管病报告 2019》，2018 年接受 PCI 手术的冠心病患者中 AMI 患者占比共计 36%。同时国家心血管疾病医疗质量控制中心还发布了我国 STEMI 患者直接 PCI 的比例由 2009 年的 29.76%增长到

¹⁰2018 年中国大陆地区冠心病介入治疗数据重磅发布
https://www.sohu.com/a/310630171_114731.

2020 年的 75.42%，其中近五年的增长速度较快，说明 PCI 手术在 AMI 患者，尤其是 STEMI 患者治疗中的地位愈加重要。

（3）竞争情况

MIRI 目前无有效治疗药物获批上市，临床上 MIRI 的评估与治疗是近年来的研究热点之一，如何充分和有效地利用已知的 MIRI 机制来预防或治疗缺血性心脑血管疾病，是国内亟待解决的临床问题。

截至 2021 年 9 月 30 日，尚无急性心肌梗死所致缺血再灌注损伤的有效治疗药物上市。国内处于临床阶段的项目仅有 1 个，如下表所示：

药物名称	研发厂家	临床阶段	适应症	试验登记号
磷脂化重组人铜锌超氧化物歧化酶	北京泰德制药股份有限公司	临床 IIa 期	减少心肌再灌注损伤	CTR20160764

数据来源：药物临床试验登记与信息公示平台

3、注射用重组人改构白介素-11（NL002）

（1）产品简介

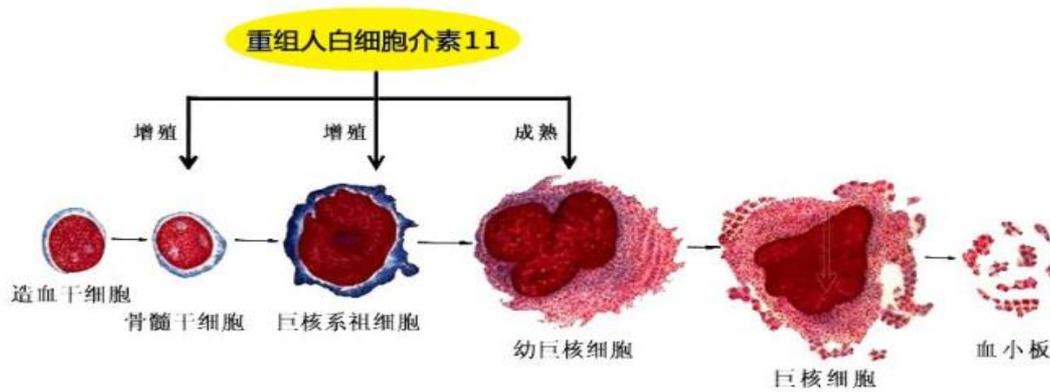
NL002 是发行人处于临床 IIIb 期研究阶段的重组蛋白药物，NL002 适应症为肿瘤化疗所致血小板减少症（CIT），CIT 是指抗肿瘤化疗药物对骨髓巨核细胞产生抑制作用，导致外周血中血小板计数低于 $100 \times 10^9/L$ 的一类疾病。

重组人白细胞介素 11 是一种多效细胞因子，具有促进巨核细胞和血小板生成、调控免疫、抗炎和保护黏膜上皮等多种功能¹¹。人白细胞介素 11 通过直接刺激造血干细胞和巨核系祖细胞的增殖，诱导巨核细胞分化成熟，促进高倍性巨核细胞生成，增加单个巨核细胞血小板的产量，从而促进血小板的生成¹²。

¹¹Schwertschlag US, Trepicchio WL, Dykstra KH, et al. Hematopoietic, immunomodulatory and epithelial effects of interleukin11 [J]. Leukemia, 1999, 13(9):1307-1315.

Turner KJ, Neben S, Weich N, et al. The role of recombinant interleukin 11 in megakaryocytopoiesis [J]. Stem Cells, 1996, 14 (Suppl 1):53-61.

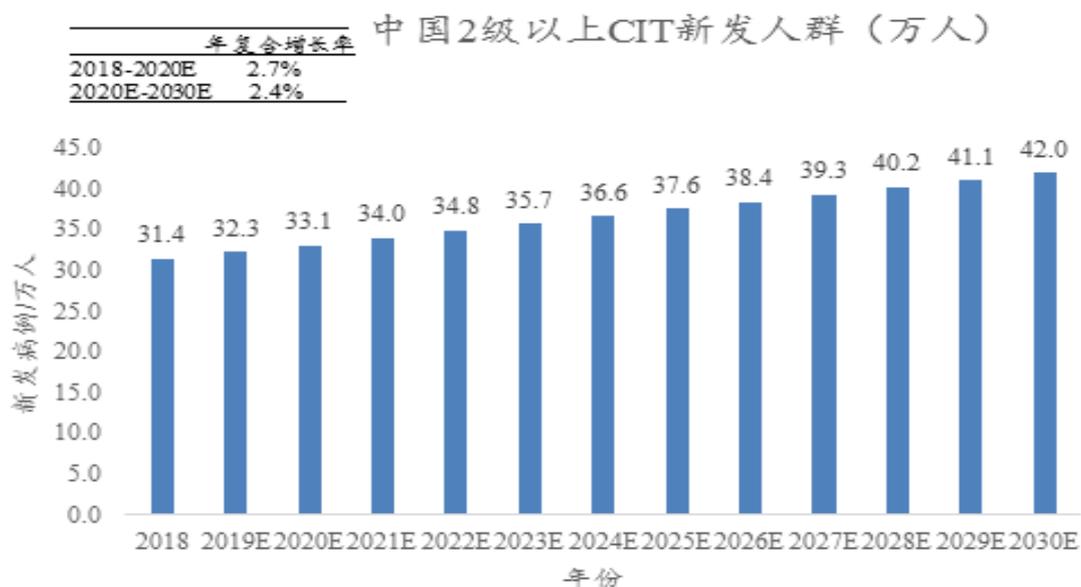
¹²马军,秦叔逵,候明,邵宗鸿.重组人白介素-11 治疗血小板减少症临床应用中国专家共识(2018 年版)[J].临床肿瘤学杂志,2018,23(03):260-266.



(2) 市场需求

世界卫生组织国际癌症研究机构（IARC）数据显示，2020 年全球新发癌症病例 1,929 万例，其中中国新发癌症 457 万人，占全球 23.7%。根据 WHO 预测¹³，2025 年、2030 年、2035 年、2040 年癌症新发病例分别为 519.57 万例、581.16 万例、637.82 万例、684.58 万例。化疗是癌症的常规全身治疗方案，根据新思界产业研究中心发布的《2021-2025 年化疗药物行业深度市场调研及投资策略建议报告》显示，癌症患者增多、国民医药支出增加、化疗药物研发与生产能力增强，这些因素共同推动我国化疗药物市场规模不断扩大。2015-2020 年，我国化疗药物市场规模年均复合增长率为 12.1%，2020 年市场规模约为 1,317.8 亿元。化疗药物是抗癌药的一种，是现阶段治疗肿瘤的重要方法之一。我国癌症患者人数不断增多，随着国民消费能力提升，市场对化疗药物的需求持续增长。现阶段，临床使用的化疗药物均具有不同程度的毒副作用，杀伤癌细胞的同时，也会杀伤正常细胞，因此化疗药物技术研究还需不断深入，产品还需不断升级。

¹³https://gco.iarc.fr/tomorrow/graphic-isotype?type=0&type_sex=0&mode=population&sex=0&populations=935_160&cancers=39&age_group=value&apc_male=0&apc_female=0&single_unit=500000&print=0#collapse-group-0-3.



数据来源：药渡

2018年中国新发2级以上CIT患者达到31.4万人，预计到2030年中国每年新发2级以上CIT患者人群为42万人。

随着我国恶性肿瘤患者数量逐渐增多，我国血小板减少症患者数量将逐渐增多。至2025年，预计我国将有多个药物获批用于CIT的治疗，同时，市场教育的提高和支付能力的提升，将共同推动CIT市场稳定扩张。预计到2025年，CIT治疗市场规模将达到45.2亿元。



数据来源：药渡

（3）竞争情况

目前我国临床中用于肿瘤化疗相关血小板减少症的治疗药物包括注射用重组人白介素-11 及重组人血小板生成素注射液。目前国内主要有 6 个厂家的注射用重组人白介素-11 产品上市销售，商品名分别为迈格尔®、巨和粒®、吉巨芬®、特尔康®、依星®以及百杰依®等。已上市产品虽然对 CIT 具有较好的治疗作用，但在临床应用中出现不良反应也较多，如水肿、心动过速、心悸、房颤/房扑、结膜充血等，且用药剂量（25-50 μ g/kg）较大，使得临床广泛应用受到一定的限制。NL002 使用剂量较低，具有改良为长效制剂的可行性，安全性更好、不良反应更少，可将给药方法由每日一次连续给药 7-10 天，改为每周给药一次，明显提高临床使用的方便性。

第三节 本次证券发行概要

一、本次发行的目的

（一）加快新药研发进度，增加项目研发管线

公司自设立以来，持续进行生物创新药产品的研发，开发了丰富且具有行业特色的基因治疗和重组蛋白质类药物的产品管线。发行人正在研发13个生物工程新药对应15个适应症，其中正在开展2项III期临床研究、1项II期临床研究、其余多个创新项目处于临床前研究阶段；发行人已通过2条滴眼液生产线GMP认证/检查，已取得3个滴眼液产品注册批件，5个滴眼液产品正在注册审批，多个滴眼液相关的化学药正处于研发阶段。本次发行募集资金部分用于研发投入，将加快公司创新药的研发进程，拓展公司在研药的临床试验广度和深度，为公司实现更多可产业化的产品奠定基础。

（二）加快新药产业化落地，实现收入规模增长

为保证长远发展的需要，公司自成立以来持续进行研发投入，开展多项生物工程新品种的研发。其中，NL003项目目前处于临床III期研究阶段，如公司NL003项目在2023年前提交NDA，有望2024年取得药品注册批件。目前，NL003产品临床III期样品生产通过CMO的方式外协完成；质量可靠的商业化产品是创新药物完成产业化的关键步骤，是创新药物能够在市场上持续推广应用的物质基础。本项目建设将大幅提升公司生物工程药物的生产能力，保障公司实现创新药物NL003的产业化落地，将公司的创新优势充分转化为产品优势，提升药品生产环节的核心竞争力，拓展收入来源，实现收入规模增长。

（三）满足公司营运资金需求，提升公司抗风险能力

随着未来公司业务规模的进一步扩大，公司对营运资金的需求不断上升，因此需要有充足的流动资金来支持公司经营，进而为公司进一步扩大业务规模和提升盈利能力奠定基础。本次向特定对象发行股票计划将2,854.10万元募集资金用于补充流动资金，将使公司股本规模、总资产、净资产、每股净资产等财务指标均有一定程度的提高，进一步提升资本实力；同时降低资产负债率，改善资本结

构，财务风险下降；同时利用资本市场在资源配置中的作用，扩大业务规模，提高公司的抗风险能力和持续经营能力，推动公司持续稳定发展。

二、发行对象及公司现有股东优先认购安排

（一）发行对象

截至本募集说明书出具日，本次发行尚未确定具体发行对象，因而无法确定发行对象与公司的关系。具体发行对象与公司之间的关系将在本次发行结束后公告的发行情况报告书中予以披露。

1、发行对象的范围

本次发行对象的范围为符合中国证监会及北京证券交易所规定的特定投资者，包括符合规定条件的证券投资基金管理公司、证券公司、信托投资公司、财务公司、保险机构投资者、合格境外机构投资者以及其他符合法律法规规定的法人、自然人或其他机构投资者等。其中证券投资基金管理公司、证券公司、合格境外机构投资者、人民币合格境外机构投资者以其管理的二只以上产品认购的，视为一个发行对象；信托投资公司作为发行对象的，只能以自有资金认购。

本次发行的所有发行对象均以同一价格、以现金方式认购本次向特定对象发行的股票。

2、发行对象的确定方法

最终发行对象将在公司通过北京证券交易所审核，并取得中国证监会同意注册批复后，遵照中国证监会及北京证券交易所的相关规定，由公司董事会或董事会授权人士在股东大会的授权范围内，根据本次发行申购报价情况，以竞价方式遵照价格优先等原则与主承销商协商确定。若国家法律、法规对向特定对象发行股票的发行对象有新的规定，公司将按新的规定进行调整。

（二）公司现有股东优先认购安排

根据《公司章程》第十五条第三款规定：“公司发行新股票时，公司现有股东不享有发行股票的优先认购权。”因此，本次发行无优先认购安排。

三、发行价格或定价方式

(一) 发行股票的种类和面值

本次发行的股票为人民币普通股（A股），每股面值为人民币1.00元。

(二) 定价基准日、发行价格及定价原则

本次向特定对象发行股票的定价基准日为发行期首日，发行价格不低于定价基准日前20个交易日公司股票交易均价的80%。

定价基准日前20个交易日公司股票交易均价=定价基准日前20个交易日公司股票交易总额/定价基准日前20个交易日公司股票交易总量。

在定价基准日至发行日期间，上市公司若发生派息、送红股、资本公积金转增股本等除权、除息事项，本次发行底价将作相应调整。

假设调整前发行底价为 P_0 ，每股送股或转增股本数为 N ，每股派息/现金分红为 D ，调整后发行底价为 P_1 ，则：

(1) 派发现金股利： $P_1=P_0-D$

(2) 送红股或转增股本： $P_1=P_0/(1+N)$

(3) 两项同时进行： $P_1=(P_0-D)/(1+N)$

最终发行价格在取得北京证券交易所审核通过并获得中国证券监督管理委员会同意注册后，按照中国证券监督管理委员会和北京证券交易所的相关规定，由公司董事会或董事会授权人士在股东大会的授权范围内，根据本次发行申购报价情况，以竞价方式遵照价格优先等原则与主承销商协商确定，但不低于前述发行底价。

四、发行数量

本次向特定对象发行的股票数量将按照募集资金总额除以发行价格确定，且不超过 32,000,000 股（含本数），若按截至公司第五届董事会第十六次会议决议公告日公司股本总数 257,250,203 股测算，占比 12.44%，未超过发行前公司总股

本的 30%。在上述范围内，最终发行数量在本次发行申请通过北京证券交易所审核并获得中国证监会同意注册后，由董事会或董事会授权人士在股东大会的授权范围内，以竞价方式遵照价格优先等原则根据实际认购情况与本次发行的保荐机构（主承销商）协商确定。

在本次发行董事会决议公告日至发行日期间，若公司发生送红股、资本公积金转增股本、股权激励、股票回购注销等事项引起公司股份变动的，本次发行股份数量的上限将进行相应调整。

若国家法律、法规或其他规范性文件对向特定对象发行股票的发行股票数量有最新的规定或监管意见，公司将按最新规定或监管意见进行相应调整。

五、限售期安排

本次向特定对象发行股票，发行对象认购的股份自发行结束之日起6个月内不得转让。本次发行对象所取得本次发行的股份因公司分配股票股利、资本公积金转增等形式所衍生取得的股份亦应遵守上述股份锁定安排。限售期届满后发行对象减持认购的本次发行的股票按中国证监会及北京证券交易所的有关规定执行。

若相关法律法规和规范性文件对发行对象所认购股票的限售期及限售期届满后转让股票另有规定的，从其规定。

六、本次发行是否构成关联交易

截至本募集说明书出具日，公司尚未确定本次发行的发行对象，因而无法确定发行对象与公司是否存在关联关系，具体将在发行结束后公告的发行情况报告书中披露。

七、本次发行是否将导致公司控制权发生变化

截至本募集说明书出具日，公司控股股东、实际控制人为自然人许松山、许日山；许松山持有公司 36,566,730 股股份，占公司总股本的 14.21%；许日山持有公司 29,325,957 股股份，占公司总股本的 11.40%；许松山和许日山为兄弟关系，并于 2020 年 3 月签署了《一致行动协议》，为一致行动人，两者共持有公

司 65,892,687 股股份，占公司总股本的 25.61%，为公司共同控股股东及实际控制人。

根据发行方案中本次发行股票的数量上限 32,000,000 股（含本数）测算，本次发行完成后许松山、许日山合计控制本公司 22.78% 的股份，且公司股权结构比较分散，二人合计持有的发行人股份所享有的表决权足以对发行人股东大会决议产生重大影响，仍为公司的实际控制人。

因此，本次发行不会导致公司的控制权发生变化。

八、报告期内募集资金的使用情况

（一）2018 年第一次定向发行股票募集资金使用情况

1、募集资金到位情况

公司于 2018 年 12 月 7 日召开第四届董事会第六次会议审议通过了《关于北京诺思兰德生物技术股份有限公司股票发行方案》的议案，并于 2018 年 12 月 24 日经公司 2018 年第一次临时股东大会审议通过。公司发行人民币普通股 7,125,776 股，发行价格为人民币 11.23 元/股，实际募集资金总额 8,002.25 万元。该次发行募集资金已于 2019 年 1 月 2 日到位，出资情况已经中审亚太会计师事务所（特殊普通合伙）审验并出具了中审亚太验字（2018）010957 号《验资报告》。2019 年 1 月 16 日，全国中小企业股份转让系统有限责任公司出具了《关于北京诺思兰德生物技术股份有限公司股票发行股份登记的函》（股转系统函【2019】189 号），对公司本次股票发行的备案申请予以确认。

2、2018 年第一次定向发行股票募集资金使用情况及结余情况

截至 2021 年 9 月 30 日，2018 年第一次定向发行股票募集资金使用情况为：偿还银行贷款 2,672.50 万元，临床研究及样品生产等研发费用支出 2,944.75 万元，补充流动资金 2,082.34 元，用于向子公司汇恩兰德增资 384.96 万元。截至 2020 年 6 月 30 日上述募集资金已使用完毕。

截至 2021 年 9 月 30 日，募集资金实际使用情况如下：

单位：万元

募集资金明细	金额
2019年1月2日募集资金初始净额	8,002.25
加：银行利息收入扣除银行手续费净额	82.30
减：募集资金使用	8,084.55
其中：偿还银行借款	2,672.50
临床研究及样品生产研发费用支出	2,944.75
补充流动资金	2,082.34
用于控股子公司北京诺思兰德医药科技有限公司对外投资	384.96
2021年9月30日募集资金专户余额	0.00

3、2018年第一次定向发行股票募集资金用途变更情况

公司于2019年5月17日召开第四届董事会第八次会议审议通过了《关于变更募集资金用途的议案》，并经2019年6月3日第一次临时股东大会经审议通过。

由于公司资金使用计划以及实际经营情况需要，为提高资金使用效率，公司将募集资金原来用于偿还银行贷款2,672.50万元、临床研究及样品生产等研发费用支出3,329.75万元、补充流动资金2,000.00万元，变更为偿还银行贷款2,672.50万元、临床研究及样品生产等研发费用支出2,944.75万元、补充流动资金2,000.00万元和用于控股子公司北京诺思兰德医药科技有限公司对外投资385.00万元。

除上述募集资金用途变更外，无其他募集资金用途变更情况。

（二）前次公开发行股票实际募集资金使用情况

1、前次公开发行股票实际募集资金到位情况

经中国证券监督管理委员会《关于核准北京诺思兰德生物技术股份公司向不特定合格投资者公开发行股票的批复》（证监许可[2020]2473号）核准。首次发行采用战略投资者定向配售（以下简称“战略配售”）、网下向符合条件的投资者询价配售（以下简称“网下发行”）和网上向开通新三板精选层交易权限的合格投资者定价发行（以下简称“网上发行”）相结合的方式进行。该次发行初始发行募集资金与超额配售部分募集资金分别于2020年11月13日和2020年12月23日到位，出资情况已经中审亚太会计师事务所（特殊普通合伙）审验并出具了中审亚太验字（2020）010098F号《验资报告》和中审亚太验字（2020）010098G号验资报告。公司发行人民币普通股41,126,749股，发行价格为人民币6.02元/股，募集资

金总额24,758.30万元，扣除发行费用（不含税）1,857.54万元，实际募集资金净额为22,900.76万元。公司对募集资金采取了专户储存管理。该次发行未募足，实际募集资金到账及项目资金分配情况如下：

单位：万元

项目	拟募集资金金额	实际募集资金到账金额	资金缺口
生物工程创新药研发项目	15,526.00	11,856.00	3,670.00
生物工程新药产业化项目	12,506.39	8,044.76	4,461.63
补充流动资金	3,000.00	3,000.00	0.00
总计	31,032.39	22,900.76	8,131.63

2、前次公开发行股票募集资金使用情况及结余情况

截至2021年9月30日，本次募集资金使用情况为：直接投入募集资金项目5,929.19万元（含公司以募集资金置换预先已投入募集资金投资项目的自筹资金1,211.79万元），支付发行费用1,857.54万元（含公司以募集资金置换预先已支付发行费用的自筹资金72.17万元），银行利息收入扣除银行手续费净额337.84万元。2021年9月30日募集资金专户余额为17,309.41万元。

截至2021年9月30日，募集资金使用及结余情况如下：

单位：万元

募集资金明细	金额
2020年12月23日募集资金初始净额	22,900.76
减：募集资金项目投入	5,929.19
其中：生物工程创新药研发项目	4,072.86
生物工程新药产业化项目	309.60
补充流动资金	1,546.73
减：变更用途	0.00
加：银行利息收入扣除银行手续费净额	337.84
2021年9月30日募集资金专户余额	17,309.41
其中：结构性存款余额	12,400.00

注：2020年12月23日募集资金初始净额为扣除发行费用（不含税）1,857.54万元后的金额。

3、报告期内募集资金置换情况

公司2020年12月11日召开第五届董事会第七次会议和第五届监事会第五次会议，审议通过了《关于使用募集资金置换预先投入募投项目及已支付发行费

用的自筹资金的议案》，同意公司以 2020 年向不特定合格投资者公开发行股票
的募集资金置换预先投入募投项目及预先支付发行费用的自筹资金，置换资金总
额为人民币 1,283.96 万元，其中置换预先投入募投项目合计人民币 1,211.79 万元，
置换实际已支付的各项发行费用 72.17 万元。保荐机构中泰证券发表了关于使用
募集资金置换预先投入募投项目及已支付发行费用的自筹资金的核查意见，中审
亚太会计师事务所（特殊普通合伙）已对公司以自筹资金预先投入募集资金投资
项目及发行费用情况进行了鉴证，并出具中审亚太审字（2020）010787 号《北
京诺思兰德生物技术股份有限公司募集资金置换专项鉴证报告》，公司对于前次
募集资金置换情况履行了必要的法律程序，符合《非上市公司监督管理办法》
和《全国中小企业股份转让系统股票向不特定合规投资者公开发行并在精选层挂
牌规则（试行）》等相关规定，符合中国证监会《上市公司监管指引第 2 号——
上市公司募集资金管理和使用的监管要求》等相关法规的要求。

4、闲置募集资金使用情况说明

2020 年 12 月 11 日，公司召开第五届董事会第七次会议和第五届监事会第
五次会议审议通过了《关于公司使用部分闲置募集资金进行现金管理的议案》。
为了提高闲置募集资金使用效率，合理利用资金获取较好的投资回报，公司在保
证募集资金投资项目实施的资金需求及募集资金使用计划正常进行的前提下，拟
使用额度不超过人民币 2 亿元的暂时闲置募集资金进行现金管理，包括但不限于
向金融机构购买结构性存款产品等。现金管理期限自公司董事会审议通过之日起
12 个月内有效，如单笔产品的存续期超过董事会决议有效期，则决议的有效期
自动顺延至该笔交易终止之日止。在前述额度和期限内，资金可以循环滚动使用。

2021 年 9 月 30 日募资资金专户余额中，公司使用闲置募集资金购买结构性
存款产品余额为 12,400.00 万元。

受新冠疫情等因素影响，前次公开发行募投新药研发项目进度不及预期，
但实施环境及实施能力均未发生重大不利变化。公司已采取各项积极措施确保
各项研发活动正常有序开展，尽可能降低新冠疫情等因素对研发进度的负面影
响。此外，前次公开发行募投产业化项目因尚未正式开工，报告期内使用金额
较少，但该项目已取得建设工程规划许可，预计 2022 年资金投入将大幅增加。

因此，对于尚未使用的募集资金，公司计划继续按照募集资金既定用途使用，以保障已进入临床阶段的研发项目资金需求，同时加快推进产业化项目建设，具体使用计划如下：

单位：万元

研发项目	研发项目	前次募集资金净额	截至 2021 年 9 月末已投入资金	后续拟投入募集资金金额
药物研发项目	NL003 III 期	7,021.00	2,021.91	4,999.09
	NL005 II a 期	1,835.00	1,133.68	701.32
	NL002 III b 期	2,000.00	230.85	1,769.15
	其他项目	1,000.00	686.41	313.59
生物工程新药产业化项目		8,044.76	309.60	7,735.16
补充流动资金		3,000.00	1,546.73	1,453.27

注：NL005 II a 期项目首发募集资金 1,835.00 万元，该项目已基本完成，预计结余资金 362.43 万元。

九、本次募集资金用途及募集资金的必要性、合理性、可行性

（一）本次募集资金的使用计划

本次发行的募集资金总额不超过人民币 30,000.00 万元（含），扣除发行费用后，将投资于以下项目：

单位：万元

项目	项目投资总额	拟投入募集资金金额	实施主体
药物研发项目	8,217.00	8,217.00	发行人
生物工程新药产业化项目	26,973.66	18,928.90	诺思兰德生物制药
补充流动资金	2,854.10	2,854.10	发行人
总计	38,044.76	30,000.00	

注：生物工程新药产业化项目在前次公开发发行时已募集 8,044.76 万元。

生物工程新药产业化项目实施所涉及的土地使用权为诺思兰德生物制药所有，因此生物工程新药产业化项目的实施主体为发行人子公司诺思兰德生物制药。诺思兰德生物制药少数股东中关村发展集团系为配合中关村国家自主创新示范区探索政府资金使用新模式，根据《北京市重大科技成果转化和产业项目统筹资金股权投资管理暂行办法》入股诺思兰德生物制药。中关村发展集团所投入资金系政府统筹资金，并不以盈利为目的，中关村发展集团实际上并不参与诺思兰德生物制药经营成果的分配，中关村发展集团亦不参与本次发行的同比例增资或提供借款。

公司前次公开发行计划募集资金 3.10 亿，实际募集资金净额为 2.29 亿元，存在资金缺口 8,131.63 万元。公司根据实际募集资金到账情况及经营计划安排对项目资金进行了合理分配，并结合前次募集资金缺口制定了本次募集资金的使用计划，具体如下：

单位：万元

项目		前次公开发行				本次发行		
		拟募集资金金额	实际到账金额	截至 2021 年 9 月 30 日已使用金额	截至 2021 年 9 月 30 日尚未使用金额	前次募集资金缺口	新增资金需求	合计
生物工程创新药研发项目	临床项目	NL003III 期	7,021.00	7,021.00	2,021.91	4,999.09		
		NL005IIa 期	1,835.00	1,835.00	1,133.68	701.32		
		NL005IIb 期	3,670.00				3,670.00	3,670.00
		NL002IIIb 期	2,000.00	2,000.00	230.85	1,769.15		
	其他项目	NL201			10.23		2,037.00	2,037.00
		NL006	1,000.00	1,000.00	1.29	313.59	1,010.00	1,010.00
		其他			674.89		1,500.00	1,500.00
小计		15,526.00	11,856.00	4,072.86	7,783.14	3,670.00	4,547.00	8,217.00
生物工程新药产业化项目		12,506.39	8,044.76	309.6	7,735.16	4,461.63	14,467.27	18,928.90
补充流动资金		3,000.00	3,000.00	1,546.73	1,453.27		2,854.10	2,854.10
总计		31,032.39	22,900.76	5,929.19	16,971.57	8,131.63	21,868.37	30,000.00

公司前次公开发行募集资金拟投入 15,526.00 万元用于生物工程创新药研发项目，包括 NL003 临床 III 期项目、NL005 临床 II 期项目、NL002 临床 III 期项目以及其他新药研发项目。由于前次公开发行资金未募足，公司根据轻重缓急原则，未安排 NL005 项目 IIb 期临床试验的开发资金，导致其存在资金缺口。同时前次募集资金中用于其他研发项目的资金无法满足未来 2-3 年其他研发管线的资金需求。结合上述情况，本次发行“药物研发项目”将补足 NL005 项目临床 IIb 期试验资金缺口。此外，公司为加快临床前项目的开发进度，本次募投项目还包括 NL201 项目、NL006 项目以及其他项目。

“生物工程新药产业化项目”建设地点为北京市通州区，项目实施用地已取得国有土地使用证（京通国用（2012 出）第 00013 号），同时，该项目已完成项目信息备案（京通经信局备【2020】045 号），并取得了北京市生态环境保护局出具的关于本项目的环评报告书的批复（京环审【2021】115 号）。“药物研发项目”和“补充流动资金项目”不涉及固定资产投资及建设，不涉及用地情况，不属于《企业投资项目核准和备案管理条例》和《环境影响评价法》等相关

规定应履行项目备案及环评的范围，无需履行有关项目备案及环评程序。

在本次向特定对象发行股票募集资金到位之前，公司将根据项目进度的实际情况以自有资金先行投入，并在募集资金到位后予以置换。若本次募集资金净额少于上述项目拟投入募集资金总额，公司将根据实际募集资金数额，按照项目的轻重缓急等情况，调整并最终决定募集资金投入的优先顺序及各项目的具体投资额，募集资金不足部分由公司自有资金解决。

在上述募集资金投资项目范围内，公司董事会可根据项目的实际需求，按照相关法规规定的程序对上述项目的募集资金投入金额进行适当调整。

2021年12月3日公司召开第五届董事会第十六次会议，2021年12月20日公司召开2021年第三次临时股东大会，审议通过了本次向特定对象发行公司股票相关事项，本募投项目募集资金使用不包含董事会前投入。

(二) 本次募集资金投资项目的必要性、合理性、可行性分析

1、药物研发项目

(1) 项目基本情况

药物研发项目实施期为2-3年，实施主体为诺思兰德。实施内容主要为NL005项目II期临床试验（首发募集资金未募足部分）、NL201与NL006项目临床前研究以及其他新药研发项目的开发。本项目旨在提升公司生物工程新药的研发能力，加快研发项目的进展，产出研发成果。

(2) 项目实施的必要性

1) 加快新药研发进度，增加项目研发管线

相较于非专利药品，虽然具有自主知识产权的创新药在专利保护期内受到相应的保护，在药品招投标以及终端选用药等药品销售环节中拥有一定的优势，但创新药也具有高投入、高收益、高风险、长周期的特征，因此研发创新药对企业研发和资金实力都有着更高的要求，一定程度提高了准入门槛。

公司自设立以来，持续进行生物创新药产品的研发，开发了丰富且具有行业特色的基因治疗和重组蛋白质类药物的产品管线。截至本募集说明书出具日，发

行人正在研发 13 个生物工程新药对应 15 个适应症，其中基因治疗药物 7 个、重组蛋白质类药物 6 个；2 项 III 期临床研究、1 项 II 期临床研究、其余多个创新项目处于临床前研究阶段。发行人研发梯度合理，具有较高的成熟度；其中多个药品在心血管疾病、罕见病治疗领域取得了重要的突破。本项目使用募集资金投入到研发项目当中，将加快公司创新药的研发进程，拓展公司在研药的临床试验广度和深度，为公司实现更多可产业化的产品奠定基础。

2) 加强生物工程药研发能力，提高公司的竞争力

全球医药市场主要由化学药和生物药两大板块组成。化学药针对即时性病情具有良好的效果，但需要肝肾代谢，长期以往对肝肾的伤害极强，毒副作用较高；同时，患者服用次数较多后易产生耐药性，存在药性失效的可能。而生物药是源于人体内的活性物质，无需通过肝肾代谢，毒副作用小，进入人体内能迅速产生药理反应，具有更强的疗效。生物药的研发与大规模制备远比化学药复杂，研发成本和售价较高，因此早年的药物市场是化学药为主导。近年来，随着居民健康意识的提升和收入水平的提高以及国家政策的支持，生物药市场规模逐渐发展壮大。

公司是专业从事基因治疗药物、重组蛋白质类药物和眼科用药的研发、生产及销售的创新型生物制药企业。目前，公司生物药仍处于药品研发阶段，公司主要竞争力也来源于在研产品管线。随着生物药市场的竞争日渐激烈，公司需要不断投入研发费用，增加公司在生物工程药方面的研发能力。本项目的实施可确保处于临床阶段研发项目的稳步推进，同时推动公司主要临床前研究项目尽快达到临床试验条件，进一步丰富公司研发管线，从而提高公司竞争力，确保公司在未来的市场具有竞争优势。

3) 研发产品将为患者带来更佳的治疗方案

我国疾病谱由急性传染病转变为慢性非传染性疾病（慢性病），心脑血管疾病、恶性肿瘤、慢性呼吸系统疾病等成为主要死因。NL005 项目主要用于治疗心肌梗死所致缺血再灌注损伤，目前在全球范围内尚无有效治疗的上市药物或方法，公司目前已完成 IIa 期临床试验入组。NL201 项目主要用于治疗血友病患者的出血发作及预防，除诺和诺德研发的重组人凝血因子 VIIa（商品名为诺其）产品外，国内尚无其他同类产品获批上市。由于该药物制备工艺难度较大，目前已申报临床数量很少，若本产品研发成功，可为患者提供价格可以接受的高效血凝产品，

挽救患者生命，提高患者生存质量。NL006 项目主要用于治疗结直肠癌，可口服给药，预期可治疗目前总体疗效不佳的晚期的结直肠癌，为癌症患者带来更好、更有效的治疗产品。

(3) 项目实施的可行性

1) 行业相关鼓励发展政策为项目实施提供指引

公司所处的生物药市场增长迅速。根据 Frost & Sullivan 的预测，全球生物药市场预计将由 2020 年的 2,979 亿美元增至 2025 年的 5,301 亿美元，复合年增长率接近 9.8%。中国生物药市场仍处于发展初期，但具有强劲的增长潜力，增速领先于医药市场的整体情况。2018 年，中国生物药市场规模达 2,622 亿元人民币。随着可支付能力的提高、患者群体的增长以及医保覆盖范围的扩大，预计至 2023 年中国生物药市场规模将进一步扩大至 6,412 亿元人民币，同期年复合增长率为 19.60%。

同时，随着药品审评审批速度加快、《中华人民共和国专利法》层面对专利补偿制度的探索、药品上市许可持有人制度（MAH）的出台、医保目录的动态调整及国家层面的创新药医保谈判等政策的出台，创新药从研发、生产到最终上市销售均享有全方位的政策红利，创新药的发展迎来前所未有的发展机遇。基于此，本项目的实施拥有良好的市场环境 with 政策环境，具备可行性。

2) 公司丰富的研发经验为项目实施提供有力支持

作为专注于生物工程药物研发的高新技术企业，公司深耕生物医药行业十七载，积累了丰富的生物工程新药研发经验，拥有一支药物研发全产业链高素质研发及管理团队，开发了丰富并且具有特色的基因治疗药物产品管线，具有多个自主知识产权的生物工程新药，具备独立承担药物筛选、药学研究、临床研究与生产工艺放大等药物研发和产业化的技术体系及能力。本次募投主要研发项目研发团队情况如下：

序号	研发项目	研发阶段	研发团队情况
1	NL005	临床 II 期	项目牵头人：韩成权 项目组成员：刘金灿、李帅、张彦兴
2	NL201	临床前	项目牵头人：马素永 项目组成员：梁明征、韩昭、侯慧丽、王艺诺、张波
3	NL006	临床前	项目牵头人：马杉姗

			项目组成员：贾小飞、梁明征、张彦兴、侯慧丽、王艺诺、张波
--	--	--	------------------------------

3) 公司研发技术平台为项目实施提供技术保障

公司拥有裸质粒基因治疗药物的研发平台、目的基因筛选及工程菌构建的研发平台、微生物表达重组蛋白质药物研发平台、生物技术药物工艺放大和规模化生产的研发平台等技术平台。公司产品研发以满足公司业务发展为目的，结合公司掌握的六大核心技术平台开展研发活动，在生物工程新药研发方面输出研发成果。本次及与前次募投研发项目的差异、关联度及其可行性具体如下：

NL005 项目为发行人前次公开发行募投项目之一，是依托公司微生物表达重组蛋白质药物研发平台研发的产品。公司前次公开发行“生物工程创新药研发项目”拟募集资金 15,526.00 万元，实际到账资金 11,856.00 万元，存在资金缺口 3,670.00 万元。本次发行“药物研发项目”中 NL005 临床 IIb 期试验拟投入募集资金为前次公开发行未募足部分。选择该项目作为本次募投项目具有合理性与可行性。

NL201 项目主要用于治疗血友病患者的出血发作及预防，除诺和诺德研发的重组人凝血因子 VIIa 产品外，国内尚无其他同类产品获批上市。NL201 项目依托公司现有哺乳动物细胞表达平台研发，工艺开发路线已相对成熟。选择该项目作为本次募投项目具有合理性与可行性。

NL006 项目是以细菌为载体的基因治疗项目，通过该项目建立以细菌为载体的基因治疗核心技术平台，并进一步扩充公司的基因治疗药物研发管线。NL006 项目同 NL003 项目均属于基因治疗药物。两者的差异在于 NL006 以细菌为载体，可以实现口服给药，而 NL003 以裸质粒为载体，通过局部肌肉注射发挥作用。但细菌载体与裸质粒载体均属于非病毒载体，均具有免疫原性低、安全性高的优点，另外二者均采用原核表达系统，生产成本较低；因此这两个项目均依托公司的微生物表达平台进行开发，所需专业技术基本一致。选择该项目作为本次募投项目具有合理性与可行性。

(4) 项目投资测算

根据各项目研发进度的不同，总体资金安排如下表所示：

单位：万元

序号	研发项目	研发阶段	拟投入募集资金金额
1	NL005	临床 II 期	3,670.00
2	NL201	临床前	2,037.00
3	NL006	临床前	1,010.00
4	其他新药	临床前	1,500.00
合计			8,217.00

注：公司前次公开发行“生物工程创新药研发项目”拟募集资金 15,526.00 万元，实际到账资金 11,856.00 万元，存在资金缺口 3,670.00 万元。本次发行“药物研发项目”中 NL005 临床 II 期试验拟投入募集资金为前次公开发行未募足部分。

(5) 项目实施计划

1) 注射用重组人胸腺素 β4 (NL005)

NL005 是治疗急性心肌梗死缺血再灌注损伤 (MIRI) 治疗用生物制品 1 类新药，属于重组蛋白质类药物。根据《中国心血管病报告 2019》，预计 2025 年我国有 243 万例冠心病患者的 PCI 手术，MIRI 治疗具有较大的市场空间。

目前国内尚无急性心肌梗死所致缺血再灌注损伤的有效治疗药物上市。国内处于临床阶段的项目仅有 1 个，如下表所示：

药物名称	研发厂家	临床阶段	适应症	试验登记号
PC-SOD (磷脂化重组人铜锌超氧化物歧化酶)	北京泰德制药股份有限公司	临床 IIa 期进行中	减少心肌再灌注损伤	CTR20160764

数据来源：药物临床试验登记与信息公示平台

目前该项目 IIa 期试验已基本结束，正在进行总结报告的撰写，较原计划有所延迟。因该项目为国内外尚无同类批准上市的生物创新药，试验方案设计无可借鉴的案例及文献资料，发行人在试验开始后发现存在试验入组标准过于严格导致招募困难的问题，后经临床专家论证，调整了试验方案，调整后招募速度明显提升。此外，新冠疫情对项目启动、患者就诊以及工作人员筛选、监查等也产生了一定的负面影响。

截至本募集说明书出具日，该项目已经完成入组、随访及数据统计分析等工作，获得了初步研究结果。根据公司 2022 年 1 月 26 日披露的《重要临床试验项目取得阶段性成果的公告》(公告编号：2022-01)，统计分析结果显示，根据心肌缺血时间设置的亚组分析中，通过 CMR (心脏磁共振检查) 观察的心肌梗死面积变化数据上，中剂量组显著优于安慰剂组。安全性方面，各剂量组的不

良事件发生率无统计学差异，未观察到严重不良反应，安全性良好。该项目作为首次以目标适应症患者为观察对象的研究，达到了初步探索给药安全性、有效剂量范围、评价指标选定等目的，为开展后续研究提供了依据。

该项目计划于 2022-2023 年完成 IIb 期临床试验总结报告，预计实施进度如下：

NL005 项目实施进度表								
项目实施阶段	2022年				2023年			
	Q1	Q2	Q3	Q4	Q1	Q2	Q3	Q4
IIb期研究中心选定、伦理、合同、启动	■							
IIb期完成全部受试者入组及访视		■	■	■	■			
IIb期数据清理/数据库锁定/统计分析/总结报告					■	■		

注：Q1、Q2、Q3、Q4分别表示项目建设的第一季度、第二季度、第三季度、第四季度

2) 注射用重组人凝血因子 VIIa (NL201)

NL201 是用于血友病患者的出血发作及预防的重组蛋白质类药物。rhFVIIa 已被批准用于伴有抑制物的血友病患者、先天性 FVII 缺乏症患者和获得性血友病患者的血发作及预防在外科手术过程中或有创操作中的出血。目前国际市场在销售的 FVIIa 以诺和诺德的产品诺其 (Novoseven) 为主，2017 年诺其纳入我国医保谈判目录，医保支付价为 5,780 元 (1mg (50KIU)/支)，根据 PDB 披露，2018 年我国重点城市样本医院销售额约 0.58 亿元。按样本医院样本量放大 5~6 倍，诺其市场规模预计 2.5-3 亿元人民币。由于进口产品单价昂贵限制了其广泛使用，而且 rhFVIIa 良好的止血效果，可用于大手术中的出血预防和治疗，若国产产品本地化上市后，将具有很大的价格优势，其市场销售额将进一步增加。

除诺和诺德的产品诺其 (Novoseven) 外，尚无其他重组人凝血因子 VIIa 在国内获批上市。截至本募集说明书出具日，中国已有两家企业进行注射用重组人凝血因子 VIIa 的临床试验，如下表所示：

药物名称	研发厂家	临床阶段	适用症	试验登记号
注射用重组人凝血因子 (VIIa)	正大天晴药业集团股份有限公司	2021 年 11 月 26 日完成 I 期临床试验	先天性血友病	CTR20202311
注射用重组人凝血因子	成都蓉生药业有限责任	2021 年 12 月 22 日 I 期临床试验进行	伴有凝血因子 VIII 或 IX 抑制物的血友病	CTR20211447

(VIIa)	公司	中，完成招募	(FVIII活性水平 ≤1%或FIX活性水 平≤2%)患者
--------	----	--------	-------------------------------------

目前该项目尚处于临床前阶段，计划于 2023 年完成药效研究并于 2024 年申请临床研究，预计实施进度如下：

NL201项目实施进度表								
项目实施阶段	2022年				2023年			
	Q1	Q2	Q3	Q4	Q1	Q2	Q3	Q4
工艺规模预放大研究	■	■						
与CMO公司工艺转移			■					
工艺优化				■	■			
中试工艺研究						■	■	
生产规模放大							■	■
样品制备								■
质量研究			■	■	■	■	■	
药效研究								■

注：Q1、Q2、Q3、Q4分别表示项目建设的第一季度、第二季度、第三季度、第四季度

3) 重组 PD-L1 抑制剂活菌胶囊 (NL006)

NL006 是以细菌为载体的用于治疗结直肠癌的基因治疗制品。结直肠癌是人类主要恶性肿瘤之一，我国结直肠癌 (Colorectal cancer, CRC) 的发病率和死亡率均保持上升趋势。中国 2020 年的恶性肿瘤发病率和死亡率排名中，结直肠癌分别位于第 2 和 5 位，并且发病人群呈现年轻化趋势，且多数患者发现时已属于中晚期，晚期结直肠癌的 5 年生存率不到 20%。

目前对于结直肠癌主要采用化疗和靶向治疗，其中化疗主要应用的药物包括 5-FU/LV、伊立替康、奥沙利铂、卡培他滨；靶向药物主要包括西妥昔单抗、贝伐珠单抗和瑞格非尼 (有基因突变情况下)，晚期结直肠癌主要治疗药物包括贝伐珠单抗、西妥昔单抗、呋喹替尼和瑞戈非尼。但是从已上市产品的数据来看，目前已有上市药物效果方面仍不理想。NL006 可实现口服给药，提高患者的依从性，且与已上市抗体类药物相比，预计能大幅降低生产成本减轻患者的用药负担。

该项目尚处于临床前研究阶段，计划于 2024 年申请临床研究试验，预计实施进度如下：

NL006 项目实施进度表									
项目实施阶段	2021年	2022年				2023年			
	Q4	Q1	Q2	Q3	Q4	Q1	Q2	Q3	Q4
菌种建库									
小试研究									
中试研究									
质量研究									
临床样品制备									
稳定性研究									
药效研究									
药代研究									
药理毒理研究									

2、生物工程新药产业化项目

(1) 项目基本情况

生物工程新药产业化项目实施主体为诺思兰德生物制药（曾用名“医药科技”），本项目已经北京市通州区经济和信息化局“京通经信局备【2020】045号”备案，且已取得北京市生态环境保护局出具的关于本项目的环境影响报告书的批复（京环审【2021】115号），该项目将在公司位于北京市通州区经济开发区东区靓丽五街3号的自有土地实施。根据业务规划及资金安排等，公司采取“整体设计和分项建设”的方案，计划第一期建设优先满足重组人肝细胞生长因子裸质粒注射液（NL003）产品的生产需求，本次募投项目总投资规模为26,973.66万元，建设内容包括1#质检楼、3#仓库、4#自研药车间及其附属工程，其中4#自研药品车间中本次仅建设NL003项目生产线，后续将根据其他药物研发进展情况确定2#CMO车间及其他生产线的建设时间。

(2) 新药产业化项目自启动以来规划设计及变更、投资情况

2019年12月，子公司诺思兰德生物制药（曾用名“医药科技”）委托韩国（株）绿十字EM公司为公司新药产业化项目制作项目总体规划设计方案，建设内容包括：联合生产厂房（自研药车间、CMO车间、中转库）、中试车间、研发中心、办公楼等。2020年5月，诺思兰德生物制药按照该规划设计方案向北京市通州区经济和信息化局提交了生物药物产业化项目立项及申请文件并进行了备案。公司前次公开发行募投项目“生物工程新药产业化项目”为上述备案项目的一部分，拟建设内容包括自研药车间、中转库、办公楼及其他附属工程，暂未安排CMO车间、中试车间、研发中心等的建设。

在总体规划设计方案的基础上，公司委托中国医药集团联合工程有限公司开展项目详细规划和施工图设计。由于生产车间和中转库的建筑防火等级不同，而原规划设计对联合生产厂房建筑防火等级未做区分，导致原规划自研药车间、CMO 车间、中转库组成联合生产厂房的布局不符合国内建筑消防规定。此外，联合体建筑面积较大，按原募投计划先建设自研药车间、中转库，后期再建设 CMO 车间（非募投项目），分期施工难度较大，因此公司对规划布局进行了优化调整。

调整前后的规划布局及“生物工程新药产业化项目”建设内容变化如下图所示：

调整前后规划布局及募投项目建设内容变化对比图



注：1#质检楼计划用于质检、研发及综合办公；2#CMO 车间计划未来用于对外提供生产、研发服务；3#仓库计划用于存货存储；4#自研药生产车间计划用于公司自研药的生产。

上图中红色边框内的部分为产业化项目整体规划的内容，调整前后黄色区域分别为前次及本次募投项目“生物工程新药产业化项目”拟建设的内容，非黄色区域不是募投项目拟建设内容。前次募投项目拟建设内容（如左图所示）包括自研药车间、中转库、办公楼，本次募投项目拟建设内容（如右图所示）包括 1#质检楼、3#仓库、4#自研药车间以及附属工程。

调整前（如左图所示）的自研药车间、中转库、CMO 车间组成联合生产厂房。调整后（如右图所示），将中转库从联合厂房中独立出来作为 3#仓库单独建设，

将自研药车间与中试车间合并为 4#自研药车间进行建设，将办公楼、R&D 与餐厅合并为 1#质检楼进行建设，同时增加了地下停车场，提高了土地资源利用效率。

2021 年 8 月，公司将已完成的规划方案提交专家评审会，并按照专家评审会意见对规划方案进行调整和完善。2021 年 9 月，诺思兰德生物制药向北京市规划和自然资源委员会通州分局申请生物药物产业化项目纳入“多归合一”协同平台办理综合会商意见事项。2021 年 11 月，该项目取得北京市生态环境保护局出具的关于本项目的环境影响报告书的批复（京环审【2021】115 号）。2022 年 1 月，该项目取得北京市规划和自然资源委员会颁发的《建设工程规划许可证》。根据取得的规划许可，批准后的设计方案建设内容及本次拟投资情况与原设计方案对比如下：

工程名称	调整前方案				工程名称	调整后设计方案			
	规划建设内容		前募拟建设内容			规划建设内容		本次募投拟建设内容	
	建筑面积 (m ²)	建筑 层数	建筑面积 (m ²)	投资金额 (万元)		建筑面积 (m ²)	建筑 层数	建筑面积 (m ²)	投资金额 (万元)
自研药车间	10,742.00	2	10,742.00	3,222.60	自研药车间	13,281.00	2	13,281.00	7,186.87
中试车间	4,896.00	2	—	—					
CMO 车间	10,742.00	2	—	—	CMO 车间	10,410.00	2	—	—
中转库	4,000.00	2	2,000.00	572.00	仓库	3,941.00	2	3,941.00	2,531.96
办公楼	4,350.00	4	4,350.00	1,200.60	质检楼	16,909.00	4	16,909.00	8,210.95
R&D 中心	4,350.00	4	—	—					
餐厅	1,120.00	2	—	—					
附属工程	—	—	—	1,029.00	附属工程	—	—	—	1,073.70
合计	40,200.00		17,092.00	6,024.20		44,541.00		34,131.00	19,003.48

注：除附属设施外，上表中的“—”不是募投项目拟建设内容。

如上表所示，为满足 NL003 项目产业化实施，本次募投拟建设内容包括质检楼、仓库、自研药车间及附属工程，较前次拟建设内容相比面积增加 17,039.00 平方米，投资总额增加 14,066.56 万元，主要为建筑工程费增加 12,979.28 万元所致。投资总额增加具体分析如下：

1) 单位建设成本上涨：公司原设计方案中，建筑物拟采用钢筋混凝土结构，但依据 2020 年 8 月北京市住建委印发的《北京市发展装配式建筑 2020 年工作

要点》，新建工业项目装配式建筑的装配率需达到 50%。为达到上述要求，公司将项目的建筑结构形式变更为钢结构。与钢筋混凝土相比，钢结构的造价较高，使公司募投项目土建工程成本单价增加。与此同时，近两年来钢材价格也大幅上涨，根据查阅兰格钢铁网站钢材价格信息，2021 年末综合钢材价格指数较 2019 年末上涨幅度为 31.71%。此外，单位人工费用的上涨也进一步拉高了土建工程单位建设成本。

2) 建筑面积增加：①自研药车间：本次拟建设的自研药车间建筑面积为 13,281 平方米，较前募拟建设自研药车间增加 2,539 平方米；②本次拟建设的质检楼建筑面积为 16,909 平方米，较前募拟建设的办公楼增加 12,559 平方米；上述两项合计增加建设面积 15,098 平方米。

3) 独立仓库的建设：仓库由原来一层的中转库调整为独立的高架立体库，货位较原设计增加 60%，同时建筑面积较中转库增加 1,941.00 平方米，优化后的仓库能较好地满足后期扩产和 CMO 服务的各种物料存放，独立仓库的建设使公司土建工程建设成本增加。

由于项目尚未正式开工建设，仍处于前期准备阶段，已投入资金较少，截至 2021 年 9 月 30 日，项目已投入金额 309.60 万元，主要为工程设计、勘察及其他支出等。2021 年 12 月公司已通过招标方式初步确定了该项目总承包商，开工建设后资金投入将大幅增加。

该项目于 2020 年 5 月取得了备案文件，于 2021 年 11 月取得了环境影响报告书的批复（京环审【2021】115 号），于 2022 年 1 月取得了《建设工程规划许可证》。综上，公司新药产业化项目自启动以来规划设计及变更均已履行了相应的报批报备手续。

（3）项目实施的必要性

1) 满足生物工程新药产业化的需要

为保证长远发展的需要，公司自成立以来持续进行研发投入，开展多项生物工程新品种的研发。其中，NL003 项目目前处于临床 III 期研究阶段，如公司 NL003 项目在 2023 年前提交 NDA，有望 2024 年取得药品注册批件。。目前，NL003

产品临床 III 期样品生产通过 CMO 的方式外协完成；能够实现大批量稳定供应、质量可靠的商业化产品是创新药物完成产业化的关键步骤，是创新药物能够在市场上持续推广应用的物质基础。本项目建设将大幅提升公司生物工程药物的生产能力，保障公司实现创新药物 NL003 的产业化落地，将公司的创新优势充分转化为产品优势。

2) 满足战略发展的需要

公司定位为一家专注于基因治疗药物、重组蛋白质类药物和眼科用药物的研发、生产及销售的高新技术企业，制定了适合自身发展的产品研发和成果转化战略，从研发具有自主知识产权的新产品、新技术及具体成果产业化等方面展开部署。生物工程新药产业化项目的建设是公司开展持续经营的需要，同时也是公司实现国内业务战略布局的重要载体。本项目实施将加大公司生物工程新药生产配置的投入，升级公司现有布局，提升药品生产环节的核心竞争力，满足公司战略发展的需要。

3) 拓展收入来源、增加收入规模的需要

报告期内，公司收入来源主要为技术转让及滴眼液产品的生产销售。由于产品尚在研发阶段，公司产品销售收入来源相对狭窄，对其他业务收入依赖性较大，NL003 上市销售将有效改变公司收入结构，打造自身的核心产品竞争力。

本项目的实施旨在实现 NL003 的产业化，衔接 NL003 完成研发和新药上市的产业化进程，进而迅速拓展收入来源，实现收入规模的增长。

(4) 项目实施的可行性

1) 政策可行性

近年来，我国政府主管部门出台了一系列政策，扶持和鼓励医药行业开展创新药品的研发和产业化。《关于药品注册审评审批若干政策的公告》《药品上市许可持有人制度试点方案》《“十三五”国家战略新兴产业规划》《关于深化审评审批制度改革鼓励药品医疗器械创新的意见》《关于解决药品注册申请积压实行优先审评审批的意见》《关于鼓励药品创新实行优先审评审批的意见》等政策中，都对具有明显临床价值、技术水平和国际接轨的创新药物的产业化提出了鼓励和扶持。

生物医药产业作为国家战略性新兴产业，具有知识密集型、高附加值的特点，对于提升我国产业发展水平，优化产业结构有着不可低估的作用。本项目为生物工程药产业化项目，完全符合国家促进生物医药行业发展的鼓励政策。

2) 技术可行性

公司专注于基因治疗药物、重组蛋白质类药物和眼科用药物的研发，依托六大研发平台和众多经验丰富的高层次研发人员，经过 17 年发展取得了较多的技术成果。NL003 是公司自主研发的治疗用生物制品 1 类药品、基因治疗药物，NL003 项目获得了国家“十一五”、“十三五”重大新药创制科技重大专项的专项荣誉。该项目目前处于临床 III 期，通过对产品的技术积累及开展中试生产，公司已经建立完善的 NL003 生产工艺流程及 16 项产品质量标准。公司的技术积累为本项目的实施奠定扎实的技术基础。

3) 市场可行性

根据 SageGroup 分析数据和 Collatogene®治疗费用测算，2021 年我国 CLI 患者人数可达 883 万。而基因治疗药除 Anges 在日本有条件批准上市外，全球尚无其他同类治疗药物上市。NL003 现已进入 III 期临床试验，成熟度好，有望成为国内首个可治愈 CLI 的药物，为 CLI 患者提供全新的安全有效的用药选择。

(5) 项目投资测算

本项目总投资规模为 26,973.66 万元，主要包括设备购置费、安装工程费、建筑工程费及其他费用。根据北京安诚建工程造价咨询有限公司出具的投资估算书，本项目投资估算如下：

序号	项目	估算金额 (万元)	占比
1	建筑及装修工程	19,003.48	70.45%
2	设备购置及安装	5,165.09	19.15%
3	其他费用	1,520.63	5.64%
4	工程预备费	1,284.46	4.76%
建设项目总投资		26,973.66	100.00%

本项目各项支出的必要性及所需资金的测算依据具体如下：

1) 建筑及装修工程

本项目建筑及装修工程费用为 19,003.48 万元，建设内容包括自研药车间、质检楼、仓库及其他附属工程等。由于公司尚未有生物工程药生产销售，首次

建设涉及较多基础设施的减少导致建筑及装修支出较大但具有必要性。建筑及装修工程部分的投资金额编制依据包括：①国家、行业和地方政府的有关规定；②工程勘察与设计文件，图示计量或有关专业提供的主要工程量和主要设备清单；③行业部门、项目所在地工程造价管理机构或行业协会等编制的投资估算指标、概算指标（定额）、工程建设其他费用定额（规定）、综合单价、价格指数和有关造价文件等；④类似工程的各种技术经济指标和参数；⑤工程所在地的同期的工、料、机市场价格，建筑、工艺及附属设备的市场价格和有关费用等；⑥北京造价信息和材料市场价等，具体投资明细及测算依据如下：

序号	工程名称	单位	工程量	单价(万元)	估算金额(万元)
1	质检楼	m ²	16,908.88	0.4856	8,210.95
2	自研药品生产车间	m ²	13,281.35	0.5411	7,186.87
3	仓库	m ²	3,941.13	0.6424	2,531.96
4	污水处理站	项	1	330.00	330.00
5	消防水池	项	1	43.70	43.70
6	其他配套工程				700.00
6.1	厂区电力工程	项	1	220.00	220.00
6.2	厂区道路	项	1	200.00	200.00
6.3	厂区景观绿化	项	1	100.00	100.00
6.4	其他				180.00
合计					19,003.48

2) 设备购置及安装

本项目的设备购置及安装费用为5,165.09万元，主要用于购买原液车间工艺设备、制剂车间工艺设备、QC实验仪器以及公用动力设备等，均为满足NL003生产要求必备设备，具有必要性。设备购置及安装费用主要依据相关厂商提供的报价资料，部分设备结合市场行情价格综合测算，具体投资明细及测算依据如下：

序号	设备名称	金额(万元)	依据
1	原液车间工艺设备	1,568.69	原液车间工艺设备包括发酵系统X1、前处理及配液系统X1、层析系统X3、超滤系统X1、显微镜X1以及其他配套设备，根据预估的所需设备的数量与单价(厂商报价或市场行情)进行测算

2	制剂车间工艺设备	1,225.00	制剂车间工艺设备包括洗烘灌装联动线 X1、冻干机 X1、包装线 X1 以及其他配套设备, 根据预估的所需设备的数量与单价 (厂商报价或市场行情) 进行测算
3	QC 实验仪器	1,146.40	QC 实验仪器包括稳定性试验箱、恒温恒湿培养箱、HPLC (万向罩)、GC (万向罩)、湿热灭菌柜、电脑、冰柜、TOC 仪、电子天平、电泳仪、凝胶成像仪、通风橱、PCR 仪、VHP 传递窗、集菌仪、液氮罐、马弗炉、转膜仪、自动容器具清洗机、红外检测仪、紫外分光光度计、渗透压检测仪、荧光酶标仪、通风橱、自动洗板机、荧光定量 PCR 仪、卡尔费休水分测定仪、立式压力蒸汽灭菌锅、照度试验箱等, 根据预估的所需设备的数量与单价 (厂商报价或市场行情) 进行测算
4	公用动力设备	1,225.00	公用动力设备包括锅炉及辅助系统、电梯、变配电系统、工艺管道系统、压缩空气制备、纯化水机组、注射水机组、水冷螺杆机、纯蒸汽机组、冷冻水、冷却水循环系统等, 根据预估的所需设备的数量与单价 (厂商报价或市场行情) 进行测算
合计		5,165.09	

3) 其他费用

本项目的其他费用为1,520.63万元, 主要包括项目设计费、建设单位管理费、工程造价咨询费、工程监理费、其他政府规费及其他等, 具体投资明细及测算依据如下:

序号	费用类别	估算金额(万元)	备注
1	项目设计费	280.00	签约合同价
2	建设单位管理费	225.35	依据《关于印发基本建设项目建设成本管理规定的通知》(财建[2016]504号文八折测算
3	工程造价咨询费	160.91	施工期全过程造价咨询费用, 依据《北京建设工程造价咨询服务参考费用》京价协(2015)011号文八折测算
4	工程监理费	120.00	依据甲方市场询价
5	其他政府规费 (市政配套费)	650.00	住建类收费标准
6	其他	84.37	
合计		1,520.63	

4) 工程预备费

本项目的工程预备费为1,284.46万元，主要为针对在项目实施过程中可能发生难以预料的支出，需要事先预留的费用，系按工程建设投资的5%估算。

综上所述，本项目各项支出具有必要性，投资金额测算具有合理性。

(6) 资金使用进度安排

项目规划建设期 30 个月，公司将在建设期内完成办公场地的建筑及装修工程、硬件设备的购置及安装、GMP 体系建立、人员招聘及培训和试运行等。本项目旨在实现公司生物工程新药的产业化，使公司收入结构得到有效改善，进而提升公司营业收入水平。本项目预计建设进度安排如下：

项目实施阶段	2022年				2023年				2024年	
	Q1	Q2	Q3	Q4	Q1	Q2	Q3	Q4	Q1	Q2
前期准备	■									
建筑及装修工程		■	■	■	■					
设备购置及安装					■	■	■			
设施设备验证/GMP体系建立							■	■	■	
人员招聘及培训							■	■	■	■
试运行										■

注：Q1、Q2、Q3、Q4分别表示项目建设的第一季度、第二季度、第三季度、第四季度

根据项目建设计划要求，资金使用安排具体如下表所示：

单位：万元

项目投资总额	截至2021年9月末已投入资金	2021年第四季度投入资金	2022年	2023年	2024年
26,973.66	309.60	147.18	16,708.60	8,579.84	1,228.44

本项目在公司前次公开发行人时已募集资金8,044.76万元，尚未使用完毕。因此，本次募集资金不包含董事会前投入的资金。

3、补充流动资金

(1) 项目基本情况

本次募集资金除用于上述“生物工程新药产业化项目”、“生物工程创新药研发项目”外，公司综合考虑了行业发展趋势、自身经营特点、财务状况以及未来规划等经营情况，拟使用募集资金2,854.10万元用于补充流动资金，以增强公司的资金实力，降低财务风险，满足公司日常经营需要。

(2) 补充流动资金的必要性

1) 公司经营规模扩大，经营性流动资金需求日益增加

报告期内，公司持续加大研发的投资以及人员的规模不断增长使公司对日常运营资金的需求不断增加，因此公司需要补充一定规模的流动资金以保障公司的正常运营和业务发展规划的顺利实施。

2) 满足公司发展战略，增强公司的综合竞争力的需要

充足的营运资金是公司业务发展的基础，是抵御市场竞争风险、应对市场变化、实现公司战略的需要。公司未来发展战略的实施，需要充足的资金作为支撑。营运资金到位后，公司的资金实力得到增强，可以保证生产经营的顺利开展，提升公司的整体实力和抗风险能力。

(3) 补充流动资金规模合理性

公司拟使用本次向特定对象发行募集资金 2,854.10 万元补充流动资金。补充流动资金金额测算依据和测算过程如下：

1) 基本假设

公司处于产品研发阶段，公司主要产品尚未实现销售收入，考虑到药物研发周期长以及药品研发成功后市场推广，公司目前及未来 2-3 年主要支出为研发费用、管理费用以及销售费用，据此预测未来流动资金需求。

2) 测算步骤与计算公式

A.确定未来两年的管理费用和销售费用支出。

管理费用付现支出预测增长率：扣除公司折旧或摊销等非付现费用后，公司 2019 年、2020 年、2021 年 1-9 月付现管理费用分别为 683.05 万元、854.18 万元、671.47 万元，预计 2021 年管理费用预计合计付现支出 1,004.39 万元。管理费用付现支出 2020 年较 2019 年增长 25.05%，2021 年较 2020 年增长 17.58%，两年平均增长率为 21.31%。

结合公司目前的管理费用实际支出及增长情况、未来的发展规划、人员规模的增长及人工等成本增加等因素，假设 2022-2023 年管理费用付现支出增长率均为 21.31%。

销售费用付现支出预计：根据公司目前新药研发进度以及公司未来市场开拓资金需求等，预计 2022-2023 年的销售费用付现支出合计为 750 万元，主要为职工薪酬及市场推广费支出。

B.确定需要的流动资金总量

流动资金缺口=需补充的流动资金总量=预测期流动资金需要 -（前次募集资金补充流动资金金额 - 截至 2021 年 9 月 30 日已使用募集资金补充流动资金金额）

3) 具体测算过程

根据管理费用及销售费用的增长情况，对未来两年的流动资金需求测算如下：

单位：万元

项目	实际发生			预算发生		
	2019年	2020年	2021年1-9月	2021年10-12月	2022年	2023年
管理费用	684.75	856.23	679.23	335.52	1,228.87	1,488.66
其中：累计折旧和摊销	1.70	2.05	7.76	2.59	10.35	10.35
管理费用付现支出	683.05	854.18	671.47	332.93	1,218.52	1,478.31
销售费用付现支出					250.00	500.00
合计				332.93	1,468.52	1,978.31
流动资金缺口=需补充的流动资金总量=预测期流动资金需要 3,779.76 万元—（前次募集资金补充流动资金金额 3,000 万元—已使用前次募集资金补充流动金额 1,545.73 万元）=2,325.49 万元						

注：上表中的管理费用不含股份支付金额。

经测算，公司 2021 年 10-12 月、2022 年度及 2023 年度所需流动资金缺口为 2,325.49 万元。诺思兰德为研发主体，无稳定收入来源，考虑本次募集资金需预留资金用于支付中介机构费用，因此公司拟通过本次向特定对象发行股票的方式募集资金 2,854.10 万元用于补充流动资金。公司在综合考虑流动资金需求缺口、市场融资环境及未来战略规划等因素来确定本次募集资金中用于补充流动资金的规模，整体规模适当。

十、本次发行募集资金专项账户的设立情况以及保证募集资金合理使用的措施

（一）本次发行募集资金专项账户的审议情况

公司于2021年12月3日召开第五届董事会第十六次会议、第五届监事会第十一次会议，于2021年12月20日召开2021年第三次临时股东大会，审议通过《关于设立募集资金专项存储账户并签署募集资金三方监管协议的议案》。

（二）保证募集资金合理使用的措施

发行人已根据中国证监会及北交所的相关规定制定《募集资金管理制度》，建立了募集资金存储、使用、监管和责任追究的内部控制制度，明确募集资金使用的分级审批权限、决策程序、风险控制措施及信息披露要求。

发行人本次发行募集资金将存放于董事会指定的募集资金专项账户中，该募集资金专项账户作为认购账户，不得存放非募集资金或用作其他用途，并在认购缴款结束后10个交易日内与保荐机构、存放募集资金的商业银行签订《募集资金三方监管协议》，由保荐机构、存放募集资金的商业银行、公司共同监管募集资金按照承诺用途和金额使用。

本次发行募集资金到账后，公司将根据《募集资金管理制度》等相关规定，保障募集资金用于承诺的募集资金投向，并定期对募集资金进行内部检查、配合保荐机构和存放募集资金的商业银行对募集资金使用的情况进行检查和监督，切实履行相关决策监督程序、风险控制措施及信息披露义务。

十一、本次发行前上市公司滚存未分配利润的安排

本次向特定对象发行完成后，本次发行前公司滚存的未分配利润由公司新老股东按照发行后的股份比例共享。

十二、本次发行需要履行的国资、外资等相关主管部门审批、核准或备案等程序的情况

公司不属于国有投资企业或外商投资企业，本次发行公司无需履行国资、外资等相关主管部门的审批、核准或备案程序。

截至本募集说明书出具日，本次发行尚未确定具体发行对象，如果最终确定的发行对象涉及国资、外资等相关主管部门的审批、核准或备案等程序，公司将要求投资者严格按照相关要求执行。

第四节 报告期内的主要财务数据和指标

一、公司近两年及一期主要财务数据和指标

项目	2021年9月30日	2020年12月31日	2019年12月31日
总资产(万元)	34,911.78	35,743.68	15,251.78
其中:应收账款(万元)	708.94	602.82	13.63
预付账款(万元)	505.20	493.37	328.11
存货(万元)	627.52	301.96	91.63
总负债(万元)	6,357.02	4,305.64	4,825.30
其中:应付账款(万元)	1,068.91	695.51	132.45
归属于母公司所有者的净资产(万元)	25,002.36	27,789.76	7,296.82
归属于母公司所有者的每股净资产(元/股)	0.97	1.09	0.34
资产负债率(%)	18.21%	12.05%	31.64%
资产负债率(母公司)(%)	7.48%	2.86%	9.11%
流动比率(倍)	6.55	16.28	1.07
速动比率(倍)	6.12	15.30	0.50
项目	2021年1-9月	2020年度	2019年度
营业收入(万元)	3,535.53	4,143.86	725.17
研发费用(万元)	3,021.26	2,414.44	3,302.37
归属母公司所有者的净利润(万元)	-3,786.46	-2,535.10	-3,700.03
毛利率(%)	75.58%	90.48%	65.34%
每股收益(元/股)	-0.15	-0.12	-0.17
加权平均净资产收益率(%) (依据归属于母公司所有者的净利润计算)	-14.30%	-32.73%	-42.68%
加权平均净资产收益率(%) (依据母公司所有者的扣除非经常性损益后的净利润计算)	-15.84%	-35.03%	-52.88%
经营活动产生的现金流量净额(万元)	-1,866.13	-1,038.03	-3,682.79
每股经营活动产生的现金流量净额(元/股)	-0.07	-0.04	-0.17
应收账款周转率(次)	5.26	13.10	50.40
存货周转率(次)	1.77	1.79	2.17

注:2019年、2020年的财务报表已经中审亚太会计师事务所(特殊普通合伙)审计并出具了标准无保留的审计意见;2021年1-9月财务报表未经审计。

二、主要财务数据和指标变动分析说明

（一）主要资产负债表项目分析

1、总资产、总负债、净资产、每股净资产

公司 2020 年末资产总额较 2019 年末增加 20,491.90 万元，增幅 134.36%，主要原因系公司 2020 年完成公开发行并在精选层挂牌，募集资金 22,900.76 万元，导致公司货币资金、交易性金融资产增加所致；公司 2021 年 9 月末资产总额较 2020 年末减少 831.90 万元，降幅 2.33%，主要原因系固定资产折旧、无形资产及长期待摊费用摊销分别导致固定资产减少 250.12 万元，无形资产减少 122.20 万元，长期待摊费用减少 113.32 万元。

公司 2020 年末总负债较 2019 年末减少 519.66 万元，降幅 10.77%，主要原因：公司归还北京首科集团公司借款本金和利息导致公司其他应付款减少 1,015.59 万元；公司偿还长期借款导致公司一年内到期的非流动负债减少 490.00 万元；公司 2020 年 2 月与深圳市瑞霖医药有限公司签订的左氧氟沙星滴眼液技术开发合同，根据合同约定的履约义务，该合同导致公司合同负债增加 160.00 万元；公司 NL005 项目完成临床 I 期总结报告，进入临床 II a 期等原因，公司计提项目奖金导致公司应付职工薪酬增加 163.67 万元。公司 2021 年 9 月末总负债较 2020 年末增加 2,051.38 万元，增幅 47.64%，主要原因：公司 2021 年实施了第一期股权激励计划。本激励计划向激励对象授予限制性股权总计 301 万份，收到员工限制性股票入资款 1,294.30 万元，针对此项股利支付计划设置解锁条件，如果估计不可能满足解锁条件，需要回购股票，在授予日确认回购义务根据会计政策，将收到款项在其他应付款列示，导致公司 2021 年 9 月末其他应付款较 2020 年末增加较多。

公司 2020 年末归属于母公司所有者的净资产较 2019 年末增加 20,492.94 万元，增幅 280.85%，归属于母公司所有者的每股净资产较 2019 年末增加 0.75 元，主要原因系公司 2020 年完成公开发行并在精选层挂牌，募集资金 22,900.76 万元，导致公司股本和资本公积增加所致。公司 2021 年 9 月末归属于母公司所有者的净资产较 2020 年末减少 2,787.40 万元，降幅 10.03%，归属于母公司所有者的每

股净资产较 2020 年末减少 0.12 元,主要原因系公司 2021 年 1-9 月份亏损较大所致。

2、应收账款

公司 2020 年末应收账款较 2019 年末增加 589.19 万元,主要原因系公司 2020 年营业收入较 2019 年增加 3,418.69 万元,处于信用期内的应收账款尚未收回所致。公司 2021 年 9 月末应收账款较 2020 年末增加 106.12 万元,增幅 17.60%,主要原因系公司 2021 年第三季度的实现营业收入金额较大,导致 2021 年 9 月末信用期内的应收账款尚未收回所致。

3、预付款项

公司 2020 年末预付款项较 2019 年末增加 165.26 万元,增幅 50.37%,主要原因系随着公司部分研发项目进入临床研究阶段,预付给医院和委托研发机构款项增多。公司 2021 年 9 月末预付款项较 2020 年末增加 11.82 万元,增幅 2.40%,变化不大。

4、存货

公司 2020 年末存货较 2019 年末增加 210.33 万元,增幅 229.55%,主要原因系随着订单增加,公司采购原材料金额增加,库存商品增加所致。公司 2021 年 9 月末存货较 2020 年末增加 325.57 万元,增幅 107.82%,主要原因系随着订单增加,公司采购用于生产原材料金额增加,处于生产过程中的在产品增加所致。

5、应付账款

公司 2020 年末应付账款较 2019 年末增加 563.06 万元,增幅 425.10%,主要原因系公司授权欧康维视(浙江)医药有限公司作为玻璃酸钠滴眼液和酒石酸溴莫尼定滴眼液全国独家总代理,对其成功向商业公司销售产品后支付市场推广费,根据欧康维视(浙江)医药有限公司向商业公司成功销售的销售额计提的应付市场推广费增加(2019 年度无此费用)所致。

2021年9月末应付账款较2020年末增加373.40万元，增幅53.69%，主要原因系2021年1-9月随着子公司汇恩兰德销售规模增加，生产所需要的原材料及辅料增加，公司采购原材料及辅料增加，尚未支付的原辅料款项增加所致。

（二）主要利润表项目分析

1、营业收入

公司2020年营业收入较2019年增加3,418.69万元，增幅471.44%，主要原因：1）公司2020年实现技术转让收入2,700.00万元，主要是子公司汇恩兰德向欧康维视转让玻璃酸钠滴眼液产品技术实现收入2,500.00万元和向深圳市瑞霖有限公司转让左氧氟沙星滴眼液产品技术实现收入200.00万元。公司2019年无技术转让收入；2）2020年玻璃酸钠滴眼液开始上市销售，当年实现销售收入1,053.17万元。

随着酒石酸溴莫尼定滴眼液、玻璃酸钠滴眼液、盐酸奥洛他定滴眼液产品上市销售及盐酸奥洛他定滴眼液在第四批国家药品带量集中采购中中标，2021年1-9月公司实现滴眼液产品收入3,215.04万元，占同期营业收入的比重为90.93%。

2、研发费用

公司2019年、2020年、2021年1-9月研发费用别为3,302.37万元、2,414.44万元、3,021.26万元，公司2020年研发费用较2019年减少887.92万元，降幅26.89%，主要原因系公司主要研发项目在临床试验实施过程中因入选标准设定较为严苛，加之国内疫情反复，导致实际项目进度与计划存在一定差异，研发费用有所下降；2021年1-9月公司研发费用较大，主要为NL003和NL005项目的推进、增加了研究中心数量等原因，研发投入随之增长；公司对部分研发人员实行股权激励，分摊研发费用增加。

3、归属于母公司所有者的净利润

公司2019年、2020年、2021年1-9月归属于母公司所有者的净利润分别为-3,700.03万元、-2,535.10万元、-3,786.46万元，报告期内，公司持续亏损，主要原因：1）报告期内，公司处于药物研发阶段，公司主要产品尚未实现销售收入，现阶段的营业收入主要来源于子公司销售滴眼液产品及技术转让、技术服务收

入。报告期内子公司滴眼液产品收入虽然逐期增长，但营业收入仍未能覆盖成本费用，同时随着滴眼液产品销售收入的增加，公司市场推广费等销售费用增加；2) 公司作为新药研发企业，随着公司在研项目数量增加及在研项目临床试验进程持续推进，公司不断加大研发投入，研发用材料投入、委托服务费及临床试验费等相关费用大幅上升，公司研发费用金额较大；3) 子公司土地及厂房等长期资产折旧摊销金额较大，导致公司固定成本费用金额较大。

4、每股收益

公司 2019 年、2020 年、2021 年 1-9 月，公司每股收益分别为-0.17 元、-0.12 元、-0.15 元。其中 2020 年每股收益较 2019 年亏损有所下降，主要原因系公司 2020 年较 2019 年营业收入增长，亏损下降所致；2021 年 1-9 月较 2020 年亏损有所上升，主要原因系 2021 年 1-9 月，随着国内新冠疫情得到控制，公司研发投入增加及公司实施股权激励导致研发费用、管理费用等期间费用增加，营业亏损所致。

(三) 公司结构性存款明细

截至2021年9月30日，公司交易性金融资产账面价值为13,805.93万元，为公司购买的银行理财产品（包括结构性存款本金13,690.00万元和公允价值变动损益115.93万元）。

截至2021年9月30日，公司持有的结构性存款产品具体情况如下表：

单位：万元

序号	银行名称	产品名称	产品类型	产品预期年化收益率	起止期限	期限(天)	金额
1	杭州银行	添利宝结构性存款(挂钩汇率“B”款)	保本型	浮动收益 1.75%-3.5%	2021.6.11- 2021.12.11	183	1,290.00
2	北京银行	单位结构性存款	保本型	浮动收益 1.55%-3.05%	2021.6.17- 2021.12.16	182	7,400.00
3	北京银行	单位结构性存款	保本型	浮动收益 1.35%-3.15%	2021.7.7-2 021.10.11	96	5,000.00

注：上述产品均为到期一次还本付息的保本浮动收益型产品。

(四) 经营活动产生的现金流量净额对比分析

公司 2019 年、2020 年、2021 年 1-9 月，公司经营活动产生的现金流量净额分别为-3,682.79 万元、-1,038.03 万元、-1,866.13 万元，均为经营活动现金净流出，主要原因系报告期内，公司处于药物研发阶段，公司主要产品尚未实现销售收入，现阶段的营业收入主要来源于子公司销售滴眼液产品及技术转让、技术服务收入。公司销售商品、提供劳务收到的现金远低于支付给职工的工资、支付研发费用等现金支出。

2020 年经营活动产生现金流量净额-1,038.03 万元，较 2019 年增加净流入 2,644.76 万元，主要原因系 2020 年公司营业收入增加，销售商品、提供劳务收到的现金流入较上年同期增加 3,244.55 万元。

公司 2019 年、2020 年、2021 年 1-9 月，公司每股经营活动产生的现金流量净额分别为-0.17 元、-0.04 元、-0.07 元，报告期内，公司每股经营活动产生的现金流量净额均为净流出，主要原因系公司报告期内经营活动产生的现金流均为净流出所致。

(五) 主要财务指标对比分析

1、盈利能力分析

公司 2020 年毛利率为 90.48%，较 2019 年上升 25.14 个百分点，主要原因系 2020 年公司毛利率较高的技术转让收入占比较大，整体拉升了公司的综合毛利率。公司 2021 年 1-9 月毛利率为 75.58%，较 2020 年下降 14.90 个百分点，主要原因系 2021 年 1-9 月公司未产生技术转让收入，公司营业收入主要为公司销售滴眼液取得收入，该类业务毛利率低于技术转让收入的毛利率。

公司 2019 年、2020 年、2021 年 1-9 月，公司加权平均净资产收益率分别为 -42.68%、-32.73%、-14.30%。其中 2020 年加权平均净资产收益率较 2019 年变化较大，主要原因系公司 2020 年较 2019 年营业收入增长，亏损下降以及 2020 年完成公开发行募集资金综合影响所致。2021 年 1-9 月加权平均净资产收益率为 -14.30%，较 2020 年变化较大，主要原因系 2021 年 11 月、12 月收到首发募集资金导致公司期初期末平均净资产增加较多所致。

2、偿债能力分析

公司 2019 年末、2020 年末、2021 年 9 月末的资产负债率分别为 31.64%、12.05%、18.21%，流动比率分别为 1.07 倍、16.28 倍、6.55 倍，速动比率分别为 0.50 倍、15.30 倍、6.12 倍，其中 2020 年末的资产负债率下降，流动比率、速动比率上升的原因系公司 2020 年完成公开发行并在精选层挂牌，实际募集资金 22,900.76 万元，导致公司股本和资本公积等净资产项目增加的同时，公司货币资金、交易性金融资产增加所致。2021 年 9 月末的资产负债率上升，流动比率、速动比率下降的原因系主要原因：1) 公司 2021 年 1-9 月亏损较大所致；2) 公司 2021 年实施了第一期股权激励计划。本激励计划向激励对象授予限制性股权总计 301 万份，收到员工入资款 1,294.30 万元，针对此项股利支付计划设置解锁条件，如果估计不可能满足解锁条件，需要回购股票，在授予日确认回购义务根据会计政策，将收到款项在其他应付款列示，导致公司 2021 年 9 月末其他应付款较 2020 年末增加较多。

3、营运能力分析

公司 2019 年、2020 年、2021 年 1-9 月，公司应收账款周转率分别为 50.40 次、13.10 次、5.26 次，其中 2020 年应收账款周转率较 2019 年有所下降，主要原因系随着 2020 年营业收入增加导致公司 2020 年末应收账款增加所致。

公司 2019 年、2020 年、2021 年 1-9 月，公司存货周转率分别为 2.17 次、1.79 次、1.77 次，其中 2020 年存货周转率较 2019 年有所下降，主要原因系随着公司销售订单的增多，公司采购用于原材料金额增加，处于生产过程中的在产品增加导致公司存货增加较多所致。

第五节 关于本次发行对公司影响

一、本次发行完成后对上市公司经营管理的影响，上市公司的业务及资产的变动或整合计划

本次发行的募集资金在扣除发行费用后计划用于“药物研发项目”、“生物工程新药产业化项目”以及补充流动资金，将有助于公司推进新产品研发进度，保障公司创新药研发资金需求。本次发行完成后，公司的货币资金、股本规模、总资产、净资产、每股净资产等财务指标均有一定程度的提高，公司的主营业务保持不变。因此，本次发行将完善公司资产负债结构，提升公司的盈利能力、偿债能力和抗风险能力，不涉及业务与资产整合计划。

二、本次发行完成后，上市公司财务状况、持续经营能力及现金流量的变动情况

本次定向发行后，公司的资本结构得到优化，现金流更加充裕，运营资金压力有所缓解。公司股本规模、总资产、净资产、每股净资产等财务指标均有一定程度的提高，资产负债率下降，资金实力进一步提升，财务风险下降，持续经营能力、偿债能力进一步增强。

三、本次发行完成后，上市公司与发行对象及发行对象的控股股东和实际控制人从事的业务存在同业竞争或潜在的同业竞争的情况

截至本募集说明书出具日，由于本次发行的对象尚未确定，因而无法确定公司与发行对象及发行对象的控股股东和实际控制人从事的业务是否存在同业竞争或潜在同业竞争。公司与发行对象及发行对象的控股股东和实际控制人从事的业务是否存在同业竞争或潜在同业竞争将在发行结束后公告的发行情况报告中予以披露。

四、本次发行完成后，上市公司与发行对象及发行对象的控股股东和实际控制人可能存在的关联交易的情况

截至本募集说明书出具日，本次发行尚未确定具体发行对象，最终是否存在因关联方认购公司本次向特定对象发行股票构成关联交易的情形，公司将在发行结束后公告的发行情况报告书中披露。

五、本次发行完成后，上市公司控制权结构的变化

截至本募集说明书出具日，公司控股股东、实际控制人为自然人许松山、许日山；许松山持有公司 36,566,730 股股份，占公司总股本的 14.21%；许日山持有公司 29,325,957 股股份，占公司总股本的 11.40%；许松山和许日山为兄弟关系，为一致行动人，两者共持有公司 65,892,687 股股份，占公司总股本的 25.61%，为公司共同控股股东及实际控制人。

根据发行方案中本次发行股票的数量上限测算，本次发行完成后，许松山、许日山合计控制本公司 22.78%的股份，因公司股权结构比较分散，二人合计持有的发行人股份所享有的表决权足以对发行人股东大会的决议产生重大影响，仍为公司的实际控制人。

本次发行不会导致公司控股股东及实际控制人发生变化。

六、本次定向发行对其他股东权益的影响

本次股票发行完成后，公司的总资产及净资产规模均有所提升，公司整体财务状况将得到进一步改善，财务实力增强，对其他股东权益或其他类别股东权益有积极的影响。

七、本次定向发行相关特有风险的说明

(一) 产业化项目投资风险

1、生物工程新药产业化项目实施风险

本次募投项目的产业化项目为生物工程新药产业化项目。生物工程新药产

业化项目能否顺利完成竣工验收，设备安装、调试能否按预计时间完成以及药品商业化生产前是否符合GMP标准将对公司产业化进度产生直接影响。若项目建设进度不及预期或未能按计划取得相关药品生产许可，可能导致本次募投项目实施进度不及预期。尽管发行人在制定募集资金投资项目时基于当前的国家政策、经济形势、市场环境、建设成本进行了详细的可行性分析和论证，但是相关项目在实施过程中仍然存在因宏观经济形势发生重大变化，相关产品市场需求、产品价格变动、项目管理不善、项目实施进度、项目投资成本与预期存在差异的可能性，因此，发行人产业化项目存在项目实施进度不及预期、实施方案或资金用途发生变更、项目实施失败等风险。

2、产业化盈利不及预期拖累业绩的风险

发行人生物工程新药产业化项目的必要性和可行性分析是基于当前生物工程新药产业化需要、产业政策、技术背景、市场环境及公司发展战略目标等因素，预期能产生良好的经济效益。募集资金投资项目实施后，公司将新增固定资产折旧及摊销，在募集资金投资项目建成投产达到预期收益水平前，项目的新增折旧及摊销将会对公司盈利能力产生不利影响。公司未来产业化盈利情况取决于公司药品研发进度、药品上市获批情况、产业化实施进度、药品生产、市场推广及销售、市场空间、竞争对手及竞品等多方面因素。此外，随着新药研发进度的推进，后续研发、临床、注册等活动的展开，研发费用将随之增加，对公司经营业绩也会在一定期间内产生不利影响。若上市后收入无法按计划增长可能导致公司较长时间难以实现盈利，进而可能对公司未来经营业绩产生重大不利影响。

（二）产品管线研发及商业化相关风险

截至本募集说明书出具日，公司在研药品均处于临床试验阶段或临床前研究阶段，现有产品管线中产品的开发成功及其他候选新药的研究均存在不确定性。如公司无法成功完成现有产品管线的临床开发、符合严格监管标准的药品生产、取得监管批准在研药物商业化或开发其他新候选药物或上述事项受到重大推迟，公司产品管线的研发业务与新药产业化实施均将受到较大影响。

1、与 NL003 有关的风险

公司正在开发的注射用重组人肝细胞生长因子裸质粒（NL003）目前处于缺血性溃疡、静息痛的III期临床试验阶段，因新冠疫情反复等因素影响项目研发进度不及预期。虽然公司已制定较为可行的措施，但国内疫情的反复以及临床试验本身存在的难度均可能对公司如期完成计划带来较大的不确定性；由于药品存在固有的研发风险及审批风险，如因公司的临床进度或产品疗效不及预期无法如期获准上市，可能存在较长时间内难以实现产业化的风险；由于目前国内尚无同类产品上市，首批上市产品可能需要经历较长时间的市场教育过程，上市初期的销售收入可能增长缓慢。同时，已有其他公司类似竞争药物正在同步开展临床试验，竞争对手可能先于公司向市场推出同类产品，也可能损害或延迟公司产品成功商业化的进度。综上所述，NL003项目存在研发进度滞后、研发失败及产业化不及预期等风险。

2、与 NL005 有关的风险

本次发行部分募集资金将用于NL005项目II期临床研究，公司正在开发的NL005是重组蛋白质药物，用于治疗急性心肌梗死缺血再灌注损伤适应症，目前IIa期试验已基本结束，正在进行总结报告的撰写。尽管重组人胸腺素β4在急性心肌梗死缺血再灌注损伤的早期临床试验及IIa临床试验中表现出良好的药物安全性、有效性及人体的耐受性，但IIa临床试验研究结果无法完全预示后续临床试验中的有效性及安全性结果。此外，临床试验的完成进度取决于主管部门审批、与临床试验机构等第三方的合作、临床试验中心的启动、试验所需资金筹集情况、患者招募、研究过程中方案执行、药物供应、数据处理及统计分析以及过程中与监管机构沟通等各阶段的进度，任何政策变动、临床方案调整或变更、监管机构沟通时间延长、临床试验效果不及预期或失败等，都可能对临床试验的如期完成和在研药物开发的顺利推进造成不利影响。因此，NL005项目存在后续临床试验进度及结果不及预期的风险。

3、与 NL002 有关的风险

公司正在开发的注射用重组人改造白介素-11是重组蛋白质药物，目前已完成IIIa期临床试验，正在制定IIIb试验方案。受新冠疫情等因素影响项目进度未达预期。NL002为新一代的治疗化疗所致血小板减少症药物，其已上市竞品较多，且部分已纳入国家医保，可能会影响NL002进入市场时的定价和市场接受程

度；虽然NL002已完成的I/II/IIIa期临床试验结果显示该产品具有更好的安全性和有效性，但其结果未必能完全预示IIIb期临床试验结果。另外，由于国内治疗癌症的技术的不断提高和新药的使用，副作用相对较大的化疗药物使用预计未来不会出现较大幅度的增长，治疗化疗所致血小板减少症药物的市场规模相对稳定，由此可能导致该产品未来临床应用可能少于公司所估计的人数，从而导致商业潜力不及预期。因此，NL002的后续临床试验进度及商业化存在不及预期的风险。

4、与临床前阶段在研药物NL006、NL201有关的风险

本次募集资金将主要推进的临床前阶段项目包括用于治疗结直肠癌的NL006与用于治疗血友病的NL201，并计划于2024年申请临床。公司制定了较高的临床前研发目标，并通过在人员、费用、时间方面进行较多的投入来实现上述目标，但仍存在因临床前研究结果不足以支持进行新药临床试验申请或相关申请未能获得监管机构审批通过，从而无法获得临床试验批件，无法进入临床研究阶段并最终上市的风险。若出现上述情况，发行人可能无法收回临床前研发成本，可能对发行人的经营情况和财务状况产生较大不利影响。NL006项目属于非病毒载体基因治疗药物，与NL003所需关键技术基本一致但作为生物创新药完成开发并获批上市仍存在较大不确定性，并且虽然其口服给药方式具有独特优势，但仍可能面临较大市场竞争风险；NL201为生物类似药，虽然完成开发并获批上市的可能性远高于生物创新药，但仍存在一定的失败风险，同时其上市后可能面临较大市场竞争风险。因此，NL006、NL201的药品研发进度及结果均存在不及预期的风险。

（三）新冠疫情对公司募投项目进度影响的风险

2020年以来，国内疫情发生及反复对公司研发进度产生了较大不利影响，尤其是处于临床阶段的研发项目需要委托医院进行，新冠疫情的形势及防控政策与措施直接影响到各地医院就诊及人员进出等，从而医院接受相关临床试验患者的诊治病例大幅减少，相关临床研究工作受到不同程度的影响，导致目前临床试验入组进度不及预期。如新冠疫情发生反复及持续，可能对公司本次募投项目的研发进度及新药产业化建设进度产生较大负面影响。

（四）存在累计未弥补亏损及持续亏损的风险

创新药研发资金投入大、周期长。2019 年度、2020 年度和 2021 年 1-9 月，公司归属于母公司普通股股东的净利润分别为-3,700.03 万元、-2,535.10 万元和-3,786.46 万元，扣除非经常性损益后归属于母公司普通股股东的净利润分别为-4,584.72 万元、-2,712.92 万元和-4,192.16 万元，截至 2021 年 9 月 30 日，公司累计未分配利润为-20,725.26 万元。截至本募集说明书出具日，公司尚未盈利且存在累计未弥补亏损，主要原因是公司仍处于产品研发阶段、研发支出较大。未来一段时间，公司仍将存在累计未弥补亏损及持续亏损。

（五）公司可能无法获得足够的营运资金

在研药品产生销售收入之前，公司需要完成临床开发、监管审批、市场推广等经营活动。自成立以来，公司的业务运营已耗费大量资金。2019 年度、2020 年度和 2021 年 1-9 月，公司经营活动所产生的现金流量净额分别为-3,682.79 万元、-1,038.03 万元和-1,866.13 万元。公司将在在研药物发现、推动在研药物的临床前研究、临床开发及商业化等诸多方面继续投入大量资金。公司新药成功上市前，公司营运资金主要依赖于外部融资，如经营发展所需开支超过可获得的外部融资，将可能对公司的资金状况造成压力。如公司无法在未来一定期间内取得盈利或筹措到足够资金维持公司正常经营，公司将被迫推迟、削减研发项目或未来的在研药品商业化进度，将可能公司业务造成重大不利影响。

（六）实际控制人控制的风险

截至 2021 年 9 月 30 日，公司实际控制人许松山、许日山通过直接方式合计控制公司 25.61%的股份。根据本次发行方案中发行股票的数量上限测算，本次发行完成后，许松山、许日山持股比例将进一步降低至 22.78%。实际控制人持股比例较低可能导致公司未来股权结构发生变化以及实际控制人调整，进而影响公司经营政策的稳定性、连续性。

（七）审批风险

本次发行方案已经公司第五届董事会第十六次会议、2021年第三次临时股东大会审议通过，尚需北交所的审核通过以及中国证监会的同意注册，本次发行能否获得北交所的审核通过以及中国证监会的同意注册，以及审核通过和同意注册

的时间等均存在不确定性。

（八）发行风险

公司本次向特定对象发行股票的发行结果将受到证券市场整体情况、公司股票价格走势、投资者对本次发行方案的认可程度等多种内外部因素的影响。因此，公司本次向特定对象发行股票存在发行募集资金不足甚至发行失败的风险。

第六节 中介机构信息

一、保荐机构

名称	中泰证券股份有限公司
住所	山东省济南市经七路 86 号
法定代表人	李峰
保荐代表人	丁邵楠、王作维
项目协办人	范丛杉
项目组成员（经办人）	王相伟、鲍伟珍、耿轶寒、杨桂英
联系电话	0531-81911938
传真	0531-68889222

二、律师事务所

名称	北京声驰律师事务所
住所	北京市朝阳区东四环中路 82 号金长安大厦 B2-1001,1002,1003,1006,1007
单位负责人	金颖
经办律师	金颖、易园园
联系电话	010-52088985
传真	010-52088985

三、会计师事务所

名称	中审亚太会计师事务所（特殊普通合伙）
住所	北京市海淀区复兴路 47 号天行健商务大厦 20 层 2206
执行合伙人	王增明
经办注册会计师	冯建江、王钰砥、袁振湘、龚爱华
联系电话	010-62166525
传真	010-62166525

四、股票登记机构

名称	中国证券登记结算有限责任公司北京分公司
住所	北京市西城区金融大街 26 号金阳大厦五层
法定代表人	周宁
经办人员姓名	-
联系电话	4008058058
传真	010-50939716

第七节 声明

一、发行人全体董事、监事、高级管理人员声明

本公司全体董事、监事、高级管理人员承诺本募集说明书不存在虚假记载、误导性陈述或重大遗漏，并对其真实性、准确性、完整性承担连带责任。

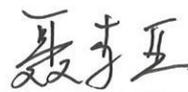
全体董事签名：



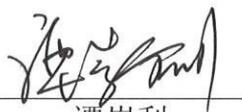
许松山



许日山



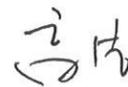
聂李亚



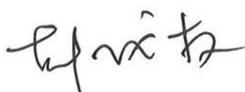
谭崇利



陈垒



高洁



韩成权



王英典



徐辉

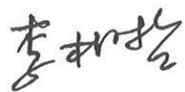


北京诺思兰德生物技术股份有限公司

2021年2月15日

本公司全体董事、监事、高级管理人员承诺本募集说明书不存在虚假记载、误导性陈述或重大遗漏，并对其真实性、准确性、完整性承担连带责任。

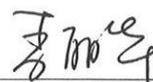
全体监事签名：



李相哲



马素永



李丽华

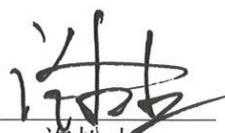
北京诺思兰德生物技术股份有限公司

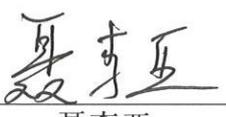
2022年 2月 15日



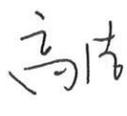
本公司全体董事、监事、高级管理人员承诺本募集说明书不存在虚假记载、误导性陈述或重大遗漏，并对其真实性、准确性、完整性承担连带责任。

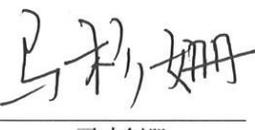
全体高级管理人员签名：


许松山


聂李亚


韩成权


高洁


马杉珊


李艳伟

北京诺思兰德生物技术股份有限公司



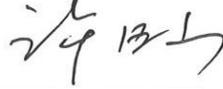
2022年 2月 15日

二、发行人全体控股股东、实际控制人声明

本人承诺本募集说明书不存在虚假记载、误导性陈述或重大遗漏，并对其真实性、准确性、完整性承担连带责任。

控股股东签名：


许松山


许日山

实际控制人签名：


许松山


许日山

北京诺思兰德生物技术股份有限公司

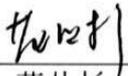


2022年5月13日

三、保荐机构声明

本公司已对募集说明书进行了核查，确认不存在虚假记载、误导性陈述或重大遗漏，并对其真实性、准确性、完整性承担连带责任。

项目协办人签名：


范丛杉

保荐代表人签名：


丁邵楠


王作维

保荐机构法定代表人签名：


李峰



四、保荐机构负责人声明

本人已认真阅读北京诺思兰德生物技术股份有限公司募集说明书的全部内容，确认募集说明书不存在虚假记载、误导性陈述或者重大遗漏，并对募集说明书真实性、准确性、完整性、及时性承担相应法律责任。

保荐机构总经理签名：



毕玉国

保荐机构董事长、法定代表人签名：



李峰

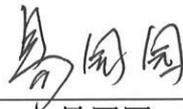


五、发行人律师事务所声明

本所及经办律师已阅读募集说明书，确认募集说明书与本所出具的法律意见书无矛盾之处。本所及经办律师对上市公司在募集说明书中引用的专业报告的内容无异议，确认募集说明书不致因上述内容而出现虚假记载、误导性陈述或重大遗漏，并对其真实性、准确性、完整性承担连带责任。

经办律师签名：


金颖


易园园

律师事务所负责人签名：


金颖



六、发行人会计师事务所声明

本所及签字注册会计师已阅读募集说明书，确认募集说明书与本所出具的审计报告无矛盾之处。本所及签字注册会计师对上市公司在募集说明书中引用的专业报告的内容无异议，确认募集说明书不致因上述内容而出现虚假记载、误导性陈述或重大遗漏，并对其真实性、准确性、完整性承担连带责任。

签字注册会计师签名：


冯建江


王钰砥


袁振湘


龚爱华

会计师事务所负责人签名：


王增明

中审亚太会计师事务所（特殊普通合伙）

2022年2月15日



备查文件

- (一) 第五届董事会第十六次会议决议；
- (二) 第五届监事会第十一次会议决议；
- (三) 2021 年第三次临时股东大会决议；
- (四) 发行保荐书、发行保荐工作报告；
- (五) 法律意见书和律师工作报告；
- (六) 其他与本次发行有关的重要文件。