

增资上海丰茂生物技术有限公司

可行性研究报告

云南沃森生物技术股份有限公司

2012 年 7 月

目 录

第一章 项目概况

- 一、 项目简介
- 二、 项目主体情况
 - （一） 收购方公司介绍
 - （二） 被收购方公司介绍

第二章 项目方案

- 一、 投资方案
- 二、 付款方式

第三章 项目实施的必要性与可行性

- 一、 项目背景
- 二、 项目实施的必要性
- 三、 项目实施的可行性

第四章 项目实施计划

- 一、 项目管理
- 二、 组织架构与制度建设
- 三、 人力资源计划

第五章 各方的承诺

第六章 项目风险及控制

- 一、 项目风险因素
 - （一） 不可抗力因素风险
 - （二） 技术风险
 - （三） 市场竞争风险
 - （四） 管理风险
 - （五） 人力资源不足的风险
- 二、 风险规避对策
 - （一） 不可抗力因素风险规避对策
 - （二） 技术风险的规避对策
 - （三） 市场竞争风险规避对策
 - （四） 管理风险规避对策
 - （五） 人力资源不足风险规避对策

第七章 项目结论

第一章 项目概况

一、项目简介

经过对上海丰茂生物技术有限公司（以下简称“丰茂生物”）及其原股东的尽职调查，云南沃森生物技术股份有限公司（以下简称“公司”、“沃森生物”）拟以10,200万元人民币增资上海丰茂生物技术有限公司。同时丰茂生物原股东（上海威陆工贸有限公司、王笑非、孔海燕）以共同拥有的单克隆抗体领域专有技术，包括单抗工程细胞株构建技术、大规模细胞培养及工艺放大技术、单抗药物生产设计技术，对应产品包括利妥昔单抗（rituximab）、贝伐珠单抗（bevacizumab）、阿达木单抗（adalimumab）、帕尼（panitumumab）、地诺（denosumab）和长效EPO（aranesp，促红细胞生成素）的无形资产对丰茂生物进行增资。根据上海立信资产评估有限公司出具的信资评报字（2012）第273号《评估报告》，上述单克隆抗体领域专有技术评估值合计为9,530万元，各方同意原股东将该等技术作价9,300万元对丰茂生物增资。增资完成后，丰茂生物注册资本为2亿元人民币，公司持有51%，丰茂生物原股东合计持有49%。

二、项目主体情况

（一）收购方公司介绍

沃森生物是一家主要从事疫苗的研发、生产、销售的国家高新技术企业，2011年沃森生物企业技术中心被评为国家认定企业技术中心。2010年11月12日，公司在深圳证券交易所成功挂牌上市（股票简称：沃森生物；股票代码：300142），成为云南省首家在中国创业板挂牌上市的企业。2011年，公司实现营业收入47381万元、净利润20753万元。

公司在疫苗领域内具有较强的研发和自主创新能力，现有11个疫苗品种处于药品注册的不同阶段，尚有20多个品种处于临床前研究的不同阶段，同时公司具有较强的生物制品大规模产业化实施能力和疫苗市场营销能力。截止2011年12月31日，公司共申请专利14项（其中发明专利8项，外观设计专利6项），已获专利授权9项，其中发明专利5项、外观设计专利4项。

公司先后独立承担国家科技部“863”重大攻关课题 3 项、国家发改委高新技术产业产业化项目 2 项，国家卫生部传染病防治重大项目 1 项，国家科技部支撑计划和国际合作项目各 1 项，云南省、昆明市科技攻关项目 10 余项。目前公司上市产品为 b 型流感嗜血杆菌结合疫苗、冻干 AC 群脑膜炎球菌多糖结合疫苗，还有 AC 群脑膜炎球菌多糖疫苗、ACYW135 群脑膜炎球菌多糖疫苗已获得生产批件，在 GMP 认证过程中。公司在昆明国家高新区拥有一个先进的新型疫苗研发中心和中试基地，在玉溪高新区与江苏泰州中国医药城建设了现代化的疫苗生产基地，构建了一个覆盖国内 30 个省区的 2000 多个县区的营销网络。

（二）被收购方公司介绍

1、丰茂生物公司概况

公司名称：上海丰茂生物技术有限公司

公司住所：上海市金山工业区月工路 888 号 1 幢 11 区

注册号：30116002468952

注册资本：500 万元

实收资本：500 万元

法定代表人：曹伟

公司类型：有限责任公司（中外合资）

成立日期：2011 年 8 月 26 日

2、丰茂生物简介

上海丰茂生物技术有限公司成立于 2011 年 8 月，目前系中外合资企业，是一家致力于单抗等生物药品的研究、生产、销售的生物技术公司，其主要研究和生产技术人员来自美国，技术团队均具有在单抗研发、生产领域的长期工作经验。丰茂生物原股东拥有快速高效的 CHO 工程细胞株构建技术和大规模细胞培养技术平台(表达量 2g/L)，且在国内已完成 300 升细胞罐规模的中试，技术成熟度高。

3、丰茂生物股权结构情况

丰茂生物现有股东名称、出资金额、出资比例如下：

股东名称	出资金额（万人民币）	出资比例
上海威陆工贸有限公司	170	34%
王笑非（WANG Xiaofei）	220	44%
孔海燕（KONG Haiyan）	110	22%

上海威陆工贸有限公司：

法定代表人：曹伟

注册地址：上海市奉贤区庄行镇庄胡公路 618 号-1112

王笑非（WANG Xiaofei）：美国护照号码：215166575

孔海燕（KONG Haiyan）：美国护照号码：307551662

4、丰茂生物核心技术人员简介

1）曹伟：男，项目主持人。中欧商学院工商管理硕士。负责总体策划和日常管理，负责临床前研究、临床研究及药物生产的报批及产品市场销售管理。曾在国内多家生物技术公司担任执行董事及总经理，成功报批 2 个一类新药，拥有二十年生物药品的生产和销售管理经验。

2）王笑非：男，教育经历：上海复旦大学生物系、生理学专业，获学士学位；中科院上海生理研究所神经生物学专业，获硕士学位；美国乔治亚州艾默里大学（Emory University）药理学专业，获博士学位；美国加利福尼亚州 Scripps 研究所免疫系作博士后研究。在生物制药领域工作多年，曾任美国 Avigen 公司科学家及项目负责人，负责基因治疗药物生产工艺开发；美国著名单抗公司科学家及项目负责人，负责单克隆抗体药物生产工艺开发；负责美国 Applied Viromics, LLC 公司的单克隆抗体的产业化开发业务和技术管理。负责生产工艺平台的建设和生产管理。

3）孔海燕：女，教育经历：复旦大学生命学院本科毕业，明尼苏达大学化学硕士，获得美国加州大学 Santa Cruz 分校生物学博士资格。在微生物学和哺乳动物细胞表达领域，拥有 14 年生物技术公司工作经验，曾任美国著名单抗公司资深科学助理，负责培养基的开发；美国 Applied Viromics LLC 公司创始人之一，领导 8

个单抗和蛋白药物品种的高表达细胞株的构建及生产工艺的开发。拥有分子生物学基因克隆、哺乳动物细胞基因调控和表达等方面诸多专长。开发了多种新型蛋白表达载体，可有效提高蛋白表达水平。利用高通量技术，制备用于大规模生产的高表达细胞株，并优化细胞培养基而提高蛋白产率。负责生产工艺平台的建设和生产管理。

5、丰茂生物原股东共同持有的单抗领域无形资产 6 个品种目前的进度状态

品种名称	研发进度状态
利妥昔单抗 (rituximab)	已完成高表达工程细胞株构建，小试工艺研究已完成。中试研究进行中。
贝伐珠单抗 (bevacizumab)	已完成高表达工程细胞株构建，小试工艺研究已完成。
阿达木单抗 (adalimumab)	已完成高表达工程细胞株构建，小试工艺研究已完成。
帕尼 (panitumumab)	已完成高表达工程细胞株构建，小试工艺研究已完成。中试研究进行中。
地诺 (denosumab)	已完成高表达工程细胞株构建，小试工艺进行中。
长效 EPO (aranesp)	已完成高表达工程细胞株构建，小试工艺进行中。

6、丰茂生物财务状况

(1) 简要利润表(单位：元)

项目	2011 年 12 月 31 日	2012 年 3 月 31 日
营业收入	0	0
营业利润	-40	-55.5
利润总额	-40	-55.5
净利润	-40	-55.5

(2) 简要资产负债表（单位：元）

项目	2011 年 12 月 31 日	2011 年 3 月 31 日
流动资产合计	1,000,649.11	5,000,571.72
非流动资产合计	0	0
资产总计	1,000,649.11	5,000,571.72
流动负债合计	735.01	770.57
非流动负债合计	0	0
负债总计	735.01	770.57
所有者权益	999,914.1	4,999,801.15

第二章 项目方案

一、投资方案

（一）标的公司的资产情况

根据上海丰茂生物技术有限公司提供的财务报表，截止 2012 年 3 月 31 日，上海丰茂资产合计 5,000,571.72 元，负债合计 770.57 元，净资产为 4,999,801.15 元。

（二）项目方案

1、投资方案

上海丰茂生物技术有限公司（以下简称“丰茂生物”）注册资本由 500 万元人民币增加至 20000 万人民币，净增加 19500 万元人民币。新增加的注册资本由沃森生物以 10200 万元人民币现金认缴 10200 万元的注册资本；上海威陆工贸有限公司以其对经评估单克隆抗体领域专有技术所享有的份额作价 5010 万元认缴 5010 万元的注册资本；王笑非以其对经评估单克隆抗体领域专有技术所享有的份额作价 2860 万元认缴 2860 万元的注册资本；孔海燕以其对经评估单克隆抗体领域专有技术所享有的份额作价 1430 万元认缴 1430 万元的注册资本。

本次增资完成后，上海丰茂生物技术有限公司的股东、出资金额、出资比例情况如下：

股东名称	认缴出资金额（万人民币）	出资比例
云南沃森生物技术股份有限公司	10200	51%
上海威陆工贸有限公司	5180	25.9%
王笑非（WANG Xiaofei）	3080	15.4%
孔海燕（KONG Haiyan）	1540	7.7%
合计	20000	100%

2、主要建设内容和建设规模

本项目主要从事利妥昔单抗（rituximab）、贝伐珠单抗（bevacizumab）、阿

达木单抗(adalimumab)、帕尼(panitumumab)、地诺(denosumab)和长效EP0(aranesp) 6个仿制药物的研发、临床研究及产业化工艺放大研究,研发出的产品由沃森生物全资子公司上海沃森生物技术有限公司(暂定名,以工商登记为主)实施产业化。

3、单抗药物生产工艺流程简述

单抗类生物药的生产工艺流程见下图,包括上游细胞培养、下游纯化、培养基和缓冲液配制、质检、及原液冷冻保存等步骤。

种子细胞从液氮罐中取出后,经复苏后转入摇瓶培养。细胞经扩培转入更大的摇瓶中培养,直到获得足够细胞并接种30L细胞罐。种子扩培期间需取样测细胞密度和活力。

30L细胞罐经接种后须培养一定时间,以获得足够细胞接种100L细胞罐。细胞依次在100L、500L细胞罐中扩培,最后接种3000L细胞罐进行产品生产,最大限度地生产单抗药物分子。公司细胞培养工艺使用流加法,也可进行灌流。在罐培养期间,对细胞罐的搅拌速度、温度、溶氧、pH进行控制。细胞罐底部和顶部进行持续的空气通气。底部氧气通气率受溶氧控制,底部CO₂通气率受pH控制。另有碱泵接受pH控制,以保持pH值稳定。产品被细胞分泌到胞外,富集在细胞培养液中。

收获时,将3000L细胞罐温度降至室温或更低,然后经由碟片离心机将细胞胞体与含有产品的清液分开。产品收获液再经过深层过滤和除菌过滤,得到收获清液。经过滤后的产品清液储存在无菌收获罐内。

下游纯化将使用若干步骤的柱层析技术,使用大型(0.6米直径)层析柱对生物药产品进行提纯。纯化过程中还包括病毒低pH灭活和病毒过滤步骤。经上述纯化步骤获得的单抗经超滤进行浓缩。

纯化产品原液最后经分装和/或冷冻,置于冷库内保存。

在生产中所需要的培养基和缓冲液将使用注射用水配制。所用培养基配制罐和缓冲液配制罐器具须清洁无热原。配好的培养基和缓冲液均需0.22um除菌过滤,在指定温度下无菌保存。

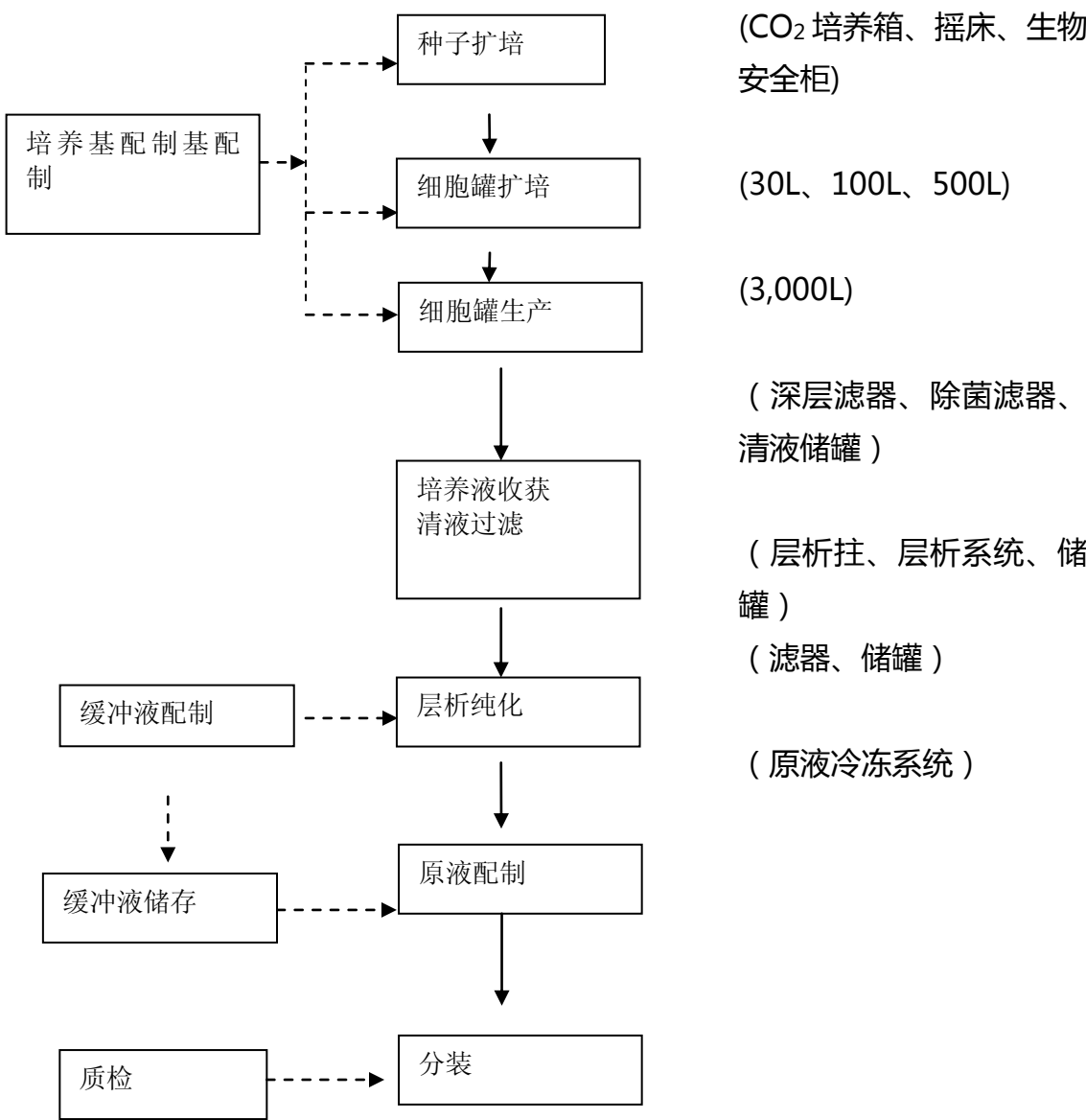
所有配制罐、储罐、产品储罐、滤器、下游纯化系统等均需在线清洗(CIP),有些需要在线消毒(SIP)。车间还设有零件清洗室,用于散件的清洗、消毒。

为适应大规模、高效、稳定生产，关键设备及工艺步骤均为自动化控制，减少人为误差的可能性，最大程度保证产品质量。

质检内容包括洁净公用工程的菌量、内毒素测定，原辅料的质量检测、生产工艺稳定性监测、及产品质量检测等。质检分析将在质检楼内进行。

生产车间相关区域为洁净区，满足GMP有关不同等级洁净级别的要求。操作人员经过更衣程序，经由若干气闸进入工艺操作区。原辅料和废物、产品、人员均有精心设计的人流、物流通道，有效保证没有交叉污染。

图 1 单抗药物生产工艺流程简图



（三）投资总额

本项目投资 12460 万元开展 6 个仿制药物的研发、临床研究及产业化研究。

单抗产业园区建设由沃森生物全资子公司上海沃森生物技术有限公司进行建设并负责单抗药物生产。

（四）项目建设目标

完成 6 个仿制药物的研发、临床研究和产业化研究。

（五）资金来源

公司认缴出资的 10200 万元使用超募资金。上海丰茂产品上市前，研发所需资金由丰茂生物自有资金解决，产品上市后，上海沃森支付丰茂生物技术许可费，支持后续项目的研发。

二、增资方式

（一）沃森生物以现金出资 10,200 万元增资，持有增资后 51%的股权；

（二）丰茂生物原股东以共同拥有的单克隆抗体领域专有技术，包括单抗工程细胞株构建技术、大规模细胞培养及工艺放大技术、单抗药物生产设计技术，对应产品包括利妥昔单抗（rituximab）、贝伐珠单抗（bevacizumab）、阿达木单抗（adalimumab）、帕尼（panitumumab）、地诺（denosumab）和长效 EPO（aranesp，促红细胞生成素）的无形资产对丰茂生物进行增资。根据上海立信资产评估有限公司出具的信资评报字（2012）第 273 号《评估报告》，上述单克隆抗体领域专有技术的评估价值为人民币 9530 万元，各方同意原股东将该等技术作价 9300 万元对丰茂生物增资。

第三章 项目实施的必要性和可行性

一、项目背景

单克隆抗体药物研究是 21 世纪生物学领域最为热门的研究方向之一，具有很高的壁垒性：单抗类药物具有靶向性、副作用小、疗效高、抗药性小等临床优势。单抗直接与抗原（这里指各种致病因子、肿瘤细胞等）发生特异性结合，达到准确给药的目的。而传统化学药属于广撒网式给药，治疗疾病的同时对正常生理系统也有一定破坏，表现为较大的副作用，并容易产生抗药性。单抗研发具有较高的壁垒：技术壁垒高、资金需求量大、国内产业配套基础较差。全球抗体药物市场增长迅猛，1997 年全球抗体药物市场仅 3.1 亿美元，1999 年销售额仅 12 亿美元，2004 年飙升到 105 亿美元，2008 年则超过 400 亿美元，2010 年已超过 480 亿美元，年均复合增长率超过 40%，是全球增长最快的药品类别。2007 年之前获批上市的治疗性单抗药物仅有 21 个，其中已有 9 个步入“重磅炸弹”行列。Genentech（基因泰克）是单抗行业中的巨无霸，2008 年总营业收入（包括销售收入、专利收入和合约收入）达到 136.18 亿美元，较 2000 年增长了 6.73 倍；2008 年净利润达到 34.27 亿美元，较 2001 年增长了 22 倍。单抗类药物主要应用于抗肿瘤和自身免疫系统领域，器官移植免疫抑制等领域的单抗产品普遍没有做大做强。但在抗肿瘤领域，单抗类药物也并没有处处开花，而仅仅是在结直肠癌、乳腺癌和淋巴瘤等领域有突出的表现。我国的单抗市场目前仍处于起步阶段，未来发展空间巨大。

2011 年 11 月 28 日，科学技术部发布了《“十二五”生物技术发展规划》，“十二五”期间，我国生物技术发展的目标是：生物技术自主创新能力显著提升，生物技术整体水平进入世界先进行列，部分领域达到世界领先水平。生物医药、生物农业、生物制造、生物能源、生物环保等产业快速崛起，生物产业整体布局基本形成，推动生物产业成为国民经济支柱产业之一，使我国成为生物技术强国和生物产业大国。《规划》将建立疫苗和抗体的大规模和快速反应生产新技术、系统的疫苗效果及质量评价技术体系、人源化抗体构建及优化技术；对传统疫苗进行改造增效，针对新发、再发重大传染病和多发感染性疾病研制新疫苗和抗体药物；针对恶性肿瘤、

心脑血管疾病、代谢性疾病、自身免疫性疾病等重大非感染性疾病，研制治疗性疫苗和抗体药物。12 项核心关键生物技术将成为“十二五”期间突破重点。包括“组学”技术、合成生物学技术、生物信息技术、干细胞与再生医学技术、基因治疗与细胞治疗技术、分子分型与个体化诊疗技术、生物芯片与生物影像技术、生物过程工程技术、生物催化工程技术、药靶发现与药物分子设计技术、动植物品种设计技术和生物安全关键技术。这给我国瞄准国际生物药大品种开发生物仿制药提供了良好的政策环境。

本项目从规划、设计、施工、调试等阶段开始，将依照国家《“十二五”生物技术发展规划》，严格依照国家《药品质量管理规范（GMP）》（2010 年）、《医药工业洁净厂房设计规范》（GB20457-2008）等标准进行。

2012 年 4 月 25 日，云南沃森生物技术股份有限公司与上海丰茂生物技术有限公司签订了合作框架协议，沃森将增资入股上海丰茂，合作进行 6 个处于研发阶段的生物仿制药(Biosimilar)的研发和生产。上海丰茂生物技术有限公司成立于 2011 年 8 月，目前系中外合资企业，致力于单抗等生物药品的研究、生产、销售。丰茂生物主要研究和生产技术人员来自美国，丰茂生物原股东共同拥有单克隆抗体领域专有技术，包括单抗工程细胞株构建技术、大规模细胞培养及工艺放大技术、单抗药物生产设计技术，对应产品包括利妥昔单抗（rituximab）、贝伐珠单抗（bevacizumab）、阿达木单抗（adalimumab）、帕尼（panitumumab）、地诺（denosumab）和长效 EPO（aranesp）。

2012 年 7 月 6 日，经沃森生物总经理办公会批准后，沃森生物和丰茂生物及其原股东各方已签署增资协议。

二、项目内容

（一）增资协议主要内容：

沃森生物用现金 1.02 亿人民币对丰茂生物增资，丰茂生物原股东以共同拥有的单克隆抗体领域专有技术，包括单抗工程细胞株构建技术、大规模细胞培养及工艺放大技术、单抗药物生产设计技术，对应产品包括利妥昔单抗（rituximab）、贝伐珠单抗（bevacizumab）、阿达木单抗（adalimumab）、帕尼（panitumumab）、地诺（denosumab）和长效 EPO（aranesp）的无形资产对丰茂生物进行增资。根据上海

立信资产评估有限公司出具的信资评报字（2012）第 273 号《评估报告》，上述单克隆抗体领域专有技术的评估价值为人民币 9,530 万元，各方同意原股东将该等技术作价 9,300 万元对丰茂生物增资。增资完成后丰茂生物注册资本增加为 2 亿元人民币，其中沃森生物占 51%，原股东占 49%，

根据原股东的协议约定，原股东上海威陆工贸有限公司、王笑非、孔海燕对上述经评估单克隆抗体领域专有技术按照 53.87%:30.75%:15.38%的比例（对应享有的技术作价份额分别为 5,010 万元:2,860 万元:1,430 万元）共同享有权利，因此，原股东按照如下方案以上述经评估单克隆抗体领域专有技术对丰茂生物增资：

上海威陆工贸有限公司以其对上述经评估单克隆抗体领域专有技术所享有的份额作价 5,010 万元对丰茂生物增资，该出资全部计入丰茂生物实收资本；本次增资完成后，乙方合计持有丰茂生物 25.9%的股权；

王笑非以其对上述经评估单克隆抗体领域专有技术所享有的份额作价 2,860 万元对丰茂生物增资，该出资全部计入丰茂生物实收资本；本次增资完成后，丙方合计持有丰茂生物 15.4%的股权；

孔海燕以其对上述经评估单克隆抗体领域专有技术所享有的份额作价 1,430 万元对丰茂生物增资，该出资全部计入丰茂生物实收资本；本次增资完成后，丁方合计持有丰茂生物 7.7%的股权。

增资完成后丰茂生物具体股权结构如下：

股 东	出资额	出资比例
云南沃森生物技术股份有限公司	10,200 万元	51%
上海威陆工贸有限公司	5,180 万元	25.9%
王笑非	3,080 万元	15.4%
孔海燕	1,540 万元	7.7%
合 计	20,000 万元	100%

公司承诺在设立全资子公司，由该全资子公司进行用于本协议约定 5 个单抗及长效 EPO 生产的产业园建设。

各方同意，增资完成后，丰茂生物董事会由五名董事组成，其中沃森生物选派董事三名，原股东选派董事二名；监事会由三名监事组成，沃森生物选派监事二名，原股东选派监事一名。丰茂生物总理由董事会任命产生；丰茂生物财务负责人职位（财务总监或会计部经理或其他类似名称之职位），将由沃森生物派出的专业财务人员担任。

本次增资完成后，虽然沃森生物持有丰茂生物 51%的股权，但其在丰茂生物享有 81%的分红权，原股东享有 19%的分红权。自本协议所列六种单抗等仿制药物中的每一种药物获得 SFDA 颁发的药物临床试验批件，沃森生物同意无偿将每 5%的分红权按照届时原股东各自持股比例分别转让给原股东享有，即，六种药物全部获得 SFDA 颁发的药物临床试验批件后，沃森生物享有 51%的分红权，原股东按各自持股比例合计最高享有 49%的分红权；本条款将载入本次增资后的丰茂生物章程。

本协议所列六种单抗等仿制药物诸品种的研发过程中，每一种药物品种申请临床研究未获得 SFDA 批准（视为该种药物研发失败），沃森生物有权要求原股东提供沃森生物认可的与研发失败药物价值相当的新的药物品种作为替代品或要求原股东按各自在本次增资完成后的持股比例将合计 5%的丰茂生物股权无偿转让给沃森生物。

本次增资完成后，非经沃森生物书面同意，原股东持有的丰茂生物股权不得转让。

原股东承诺将不以任何形式从事除丰茂生物体系之外的，相同、相似和竞争的业务或投资。

在本协议有效期内，原股东承诺不将本次合作范围内的产品技术（上述经评估单克隆抗体领域专有技术）转移、转让给其他第三方，否则将合计持有的丰茂生物 35%的股权全部无偿转让给甲方所有，同时技术转移、转让所得归甲方所有；

在本协议签署后起至丰茂生物全部六种药物获得 SFDA 生产文号之日起五年内，原股东不得离职。

（二）增资完成后上海丰茂生物业务介绍

增资完成后，丰茂生物主要进行利妥昔单抗（rituximab）、贝伐珠单抗（bevacizumab）、阿达木单抗（adalimumab）、帕尼（panitumumab）、地诺（denosumab）

和长效 EPO（*aranesp*）的研发、临床研究及产业化研究。

本项目产业园区建设和单抗药物生产由沃森生物全资子公司上海沃森承担，丰茂生物将集中精力在研发、临床研究、产业化研究。

三、项目实施的必要性

（一）单克隆抗体市场广阔

单克隆抗体药物 2010 年在全世界的销售已达 480 亿美元，成为销售额最高的生物制剂，至今，共有 29 个单抗药物被 FDA 批准上市，单克隆抗体销售额占整个生物药物市场的 35%。单抗药物的两个主要适应症仍然是癌症及炎症性疾病，两者分别占单抗销售总额的 40%和 38%。2009 年美国批准 6 个生物技术药物上市销售，其中抗体占了 4 个，在临床研发阶段的生物技术类药品有 633 种，其中抗体药物占 1/3，有 200 多个抗体药物正在进行临床研究。中国已经上市的抗体只有 9 个，绝大多数在临床研究或已经上市的品种为完全仿制国外上市的产品，生产水平低、规模小，制约了单抗药物在中国的发展，中国政府和企业已经逐渐意识到抗体药物的安全性和有效性以及巨大的市场效益，在抗体新靶标发现、抗体大规模高表达等产业化等方面发展迅速，投入逐渐增加，有望在 5~10 年内达到国际先进水平。

从全球单抗药物 20 世纪末期到现在近 15 年的飞速发展来看，我国单抗药物市场启动比欧美晚近 10 年，预计未来 10 年-20 年是我国单抗药物市场快速增长时期，单抗仿制药物在我国面临巨大的发展机遇。

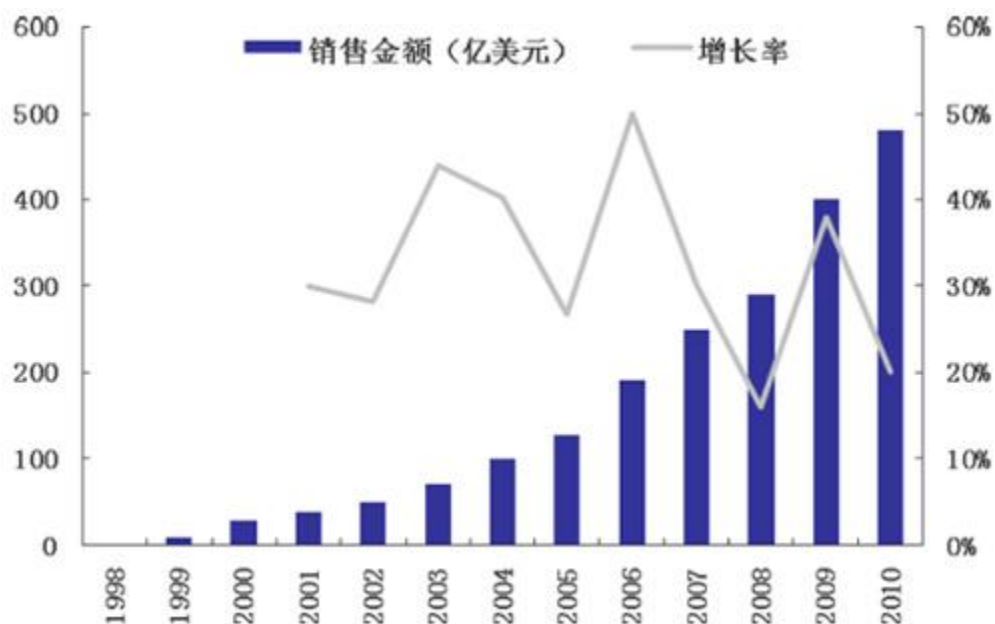


图1 全球单克隆抗体药物历年销售额及增长率

从图2可以看出，全球主要的重磅单抗药物近年来销售均呈现较快速增长，不少品种成为销售超过50亿美元的超级重磅炸弹品种。

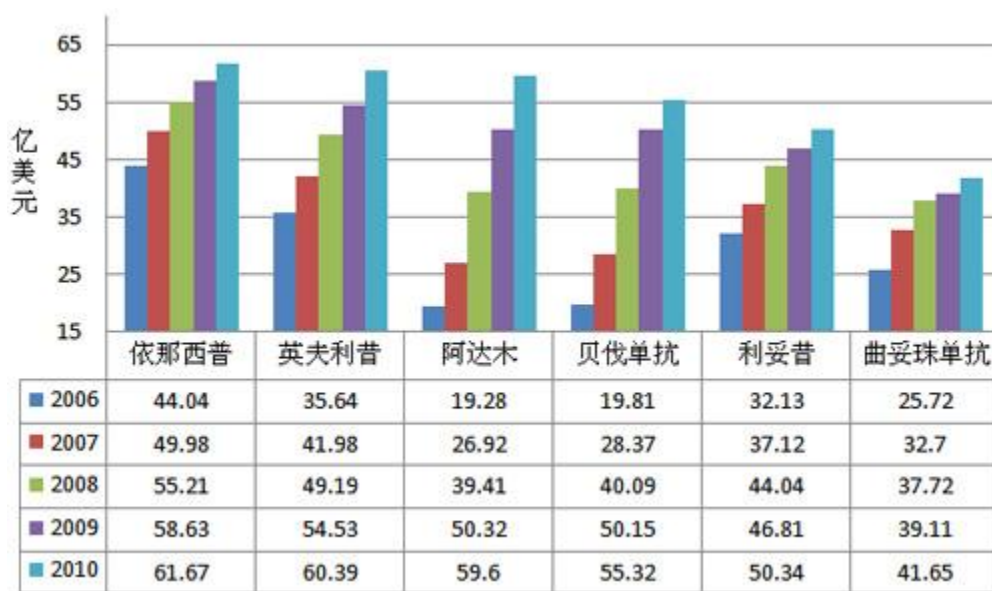


图2 全球重磅单抗药物历年销售额

重磅单抗药物在全球专利到期时间如表1所示，可以看出，从2012年起的六年之内，目前全球前六大单抗药物专利均将相继到期；作为目前全球第一大单抗药物的恩利，今年便会在美国专利到期。

通用名	商品名	公司	2010 年销售额 (亿美元)	美国专利到期时间	欧洲及其他国家专利到期时间
依那西普	恩利 (Enbrel)	安进	61.7	2012	2014
利妥昔单抗	美罗华 (Rituxan)	罗氏	50.4	2018	2015
曲妥珠单抗	赫赛汀 (Herceptin)	罗氏	41.7	2019	2014
英夫利昔单抗	类克 (Remicade)	强生	60.4	2013	2014
阿达木单抗	修美乐 (Humira)	雅培	59.8	2016	2018
贝伐珠单抗	阿瓦斯汀 (Avastin)	罗氏	55.4	2019	2018

表 1 重磅单抗药物到期时间，数据来源：IMS、中投证券研究报告

我国单抗仿制药物具有良好的市场前景。本项目产品为 5 个单抗仿制药物和长效 EPO: [帕尼 (panitumumab)、利妥昔单抗 (rituximab)、贝伐珠单抗 (bevacizumab)、阿达木单抗 (Adalimumab)、地诺单抗 (denosumab) 和长效 EPO (aranesp)], 正是仿制国外疗效确切且市场巨大的药物，从而替代进口。

(二) 单克隆抗体药物开发是国家产业政策重点支持的领域

从 1996 年起，国家发改委连续 6 年组织实施生物技术产业化专项，重点组织实施了包括生物医药、现代中药、化学合成新药、生物医学工程、现代农业等高新技术产业重大专项，国家安排资金 28.7 亿元，吸引社会投资 328 亿元，支持了 387 项生物技术产业化项目，占全部产业化项目的 23.4%。

据统计，2009 年中国生物产业实现产值 4200 亿元，增加值 1200 亿元。其中，现代生物产业实现产值 470 亿元，增加值 120 亿元，从 2000 年到 2004 年，现代生物产业产值年均增长 30%。生物技术将为解决人类面临的重大问题如粮食、健康、环境、能源等开辟广阔的前景。

国家发改委有关负责人表示，到 2010 年，生物产业增加值将达到 5000 亿元人民币，占 GDP 比重达 3%。在此基础上，再通过 10 年的努力，使中国生物产业主要经济指标名列世界前三位，主要生物技术产品能够满足国人的基本需求。到 2020

年，全国生物产业增加值可望突破 2 万亿元，占 GDP 比重达 5% 以上。

单抗是具有高度靶向性的“生物导弹”，在肿瘤等多种疾病治疗中具有突出优势，已进入蓝海市场。单抗位于生物制药金字塔的顶端，具有最高的成长性、市场潜力、进入壁垒和“重磅炸弹”率，同类竞争少可保持高毛利率。国内单抗与发达国家差距较小，目前是发展的有利时机，研发高潮即将来临。

（三）进军单抗药物领域时机成熟

由于中国医药市场高增长的巨大诱惑力，当前已经有近 400 家外资医药企业的产品进入了中国，分享这块蛋糕。而外资企业在政府关系和销售模式等方面越来越本土化，能很好的适应中国国情；同时越来越多的仿制药外资企业开始关注中国，这也将给国内的仿制药企业带来竞争。跨国药企即将迎来 2012 年“专利悬崖”，重磅炸弹专利到期、新药研发陷入困境，为了降低成本、提高竞争力，业务外包的需求越来越迫切。中国制药企业正面临着全球仿制药市场大发展和国外药企生产外包、研发外包的历史机遇。

目前，我国单抗市场仍以进口单抗为主体，但国产单抗市场份额正在逐步提升。自抗体药物在我国被批准上市直至 2008 年，我国单抗市场 99% 以上份额一直为进口产品所占据，直至中信国健的益赛普和百泰生物的泰欣生先后上市，才打破进口单抗占据绝对市场份额的局面，国产单抗的市场份额逐渐提升。我国由于单抗市场起步较晚，目前临床用药仍以化学药为主导，单抗市场份额偏低，具有比国际市场更高的发展潜力。IMS 数据显示 2007 年全球单抗药物已占整个生物制药市场的 34.4%，而中国这一指标仅为 1.7%，远低于全球平均水平。这一数据更加说明我国单抗药物具有极广阔的市场增长空间。

综上所述，我国单抗药物市场预计是未来 10-20 年医药市场中增长最快的领域，而通过沃森生物与丰茂生物原股东共同增资上海丰茂生物技术有限公司，丰茂原股东的技术优势和沃森生物的资金优势、大规模产业化优势互补、强强联合，从而可使丰茂生物在单抗仿制药领域取得后发优势，实现跨越式发展。本项目实施，对

于沃森生物迅速切入单抗仿制药领域、提高公司赢利能力和抗风险能力意义重大，项目实施具有充分的必要性和紧迫性。

四、项目实施的可行性

（一）丰茂生物核心技术团队具有单抗领域技术优势

经过公司对丰茂生物及原股东的尽职调查确认，上海丰茂原股东拥有单克隆抗体领域专有技术，包括单抗工程细胞株构建技术、大规模细胞培养及工艺放大技术、单抗药物生产设计技术，对应产品包括利妥昔单抗（rituximab）、贝伐珠单抗（bevacizumab）、阿达木单抗（adalimumab）、帕尼（panitumumab）、地诺（denosumab）和长效 EPO（aranesp），丰茂核心技术团队具有在美国知名单抗公司长期从事研发和大规模产业化的经验，抗体表达水平高（达 2000mg/L 水平），目前国内已完成 300L 规模中试生产获得成功，工艺技术成熟，预期单抗药物生产成本较竞争者将大幅降低。

（二）沃森生物具有生物制品大规模产业化的优势

对于我国单抗仿制药物的研发和产业化来说，速度和产业化能力很重要，沃森生物拥有丰富的生物制品大规模产业化的经验，从厂房设计、设备选型、工程建设、设备安装、调试、验证方面均具有丰富经验，并具有良好的生产管理和质量管理体系。同时公司具有的资金优势可以支持本项目快速实施，快速实现产业化，从而在竞争中处于领先地位。

由沃森生物全资设立上海沃森进行单抗产业园建设和单抗生产，将大幅缩短厂房建设周期，加快产业化的进程，从而在我国单抗仿制药竞争领域取得速度优势。

（三）国家产业政策大力支持单抗药物开发

国家鼓励支持单抗药物开发的相关产业政策如下：

1) 国家发展改革委、科学技术部、商务部、国家知识产权局关于发布《当前优先发展的高技术产业化重点领域指南（2007 年度）》的公告中，第 25、基因工程药物：用于心脑血管疾病、肿瘤、艾滋病、血友病等重大疾病以及单基因遗传病治疗的基因工程药物、基因治疗药物、靶向药物，重组人血白蛋白制品。

2) 2006 年《国家中长期科学和技术发展规划纲要(2006-2020 年)》提出把生物技术作为未来高新技术产业迎头赶上。并把靶标发现技术和基因操作技术列为生物技术中的前沿技术,这两者正是单克隆抗体药物研制的关键技术。

2009 年国务院出台《促进生物产业加快发展的若干政策》,提出要积极研发对治疗常见病和重大疾病具有显著疗效的生物技术药物。

2010 年,国务院将生物产业确定为国家七大战略性新兴产业之一。

3) 2011 年 11 月 28 日科技部 28 日发布《“十二五”生物技术的发展规划》(以下简称《规划》),表示将建立多渠道投入机制,加大财税金融等政策扶持力度,推动“十二五”期间我国生物技术整体水平进入世界先进行列,推动生物医药、生物农业、生物制造、生物能源、生物环保等产业快速崛起。

《规划》指出,至 2015 年,我国生物产业整体布局将基本形成,力争推动生物产业成为国民经济支柱产业之一,生物技术人力资源总量位居世界第一,生物产业年均增长率保持在 15%以上。

其中,生物医药技术及产品将针对艾滋病、病毒性肝炎、结核病等重大传染病,突破临床诊断、预测预警、疫苗研发和临床救治等关键技术,研制新型诊断试剂和新型疫苗,有效降低艾滋病、病毒性肝炎、结核病的新发感染率和病死率。《规划》表示,将建立疫苗和抗体的大规模和快速反应生产新技术、系统的疫苗效果及质量评价技术体系、人源化抗体构建及优化技术;对传统疫苗进行改造增效,针对新发、再发重大传染病和多发感染性疾病研制新疫苗和抗体药物;针对恶性肿瘤、心脑血管疾病、代谢性疾病、自身免疫性疾病等重大非感染性疾病,研制治疗性疫苗和抗体药物。此外,12 项核心关键生物技术将成为“十二五”期间突破重点。包括“组学”技术、合成生物学技术、生物信息技术、干细胞与再生医学技术、基因治疗与细胞治疗技术、分子分型与个体化诊疗技术、生物芯片与生物影像技术、生物过程工程技术、生物催化工程技术、药靶发现与药物分子设计技术、动植物品种设计技术和生物安全关键技术。

(四) 本项目具有良好的经济效益和社会效益

本项目通过提供技术许可给上海沃森生物技术有限公司和提供技术服务方式,

收取上海沃森的技术许可费及技术服务费，投资风险小，经济效益显著。本项目实施，将为我国恶性肿瘤患者、自身免疫疾病患者（如类风湿性关节炎）等提供质量可靠，价格可接受的生物医药产品，改善人民群众的健康，同时本项目预计可增加劳动就业机会，本项目也具有良好的社会效益。

综上所述，增资并控股上海丰茂生物技术有限公司符合公司发展战略，有利于沃森生物快速进入单抗药物领域，本项目具有充分的可行性。

第四章 项目实施计划

一、项目管理

本次增资完成后，上海丰茂生物技术有限公司名称不变。丰茂生物董事会由五名董事组成，其中沃森生物选派董事三名，原股东选派董事二名；监事会由三名监事组成，沃森生物选派监事二名，原股东选派监事一名。丰茂生物总理由董事会任命产生；丰茂生物财务负责人职位（财务总监或会计部经理或其他类似名称之职位），将由沃森生物派出的专业财务人员担任。丰茂生物在账户设立、资金划拨、财务人员管理等方面执行沃森生物财务管理制度及证监会、深交所关于募集资金使用的相关规定。

沃森生物在本项目完成公司审批程序后，即派员至丰茂生物办理资产及财务确认以及公司运作等相关工作；丰茂生物将在其董事会及管理团队领导下，对资源进行全面有效整合，确定丰茂生物的产业与产品定位、发展规划、运行模式，建立目标责任等，依据《云南沃森生物技术股份有限公司章程》、《云南沃森生物技术股份有限公司子公司管理制度》等基本制度建立各项管理制度，通过对目标责任完成情况的考核兑现实行有效激励。沃森生物将通过加强丰茂生物对制度执行情况的检查和监督，促进其在单抗药物研发、临床研究、产业化研究领域取得更加长足的发展。

二、组织架构和制度建设

（一）组织架构

项目增资完成后，丰茂生物名称不变，并保持原有核心管理团队的稳定，丰茂生物将在沃森生物指导下根据业务发展需要对其组织结构进行适应性调整，并经丰茂生物董事会批准后实施。

（二）制度建设

丰茂生物将应用沃森生物在制度建设上的成功经验到公司管理的各个方面，并根据自身实际建立有效的运行模式和管理机制包括科学的决策机制和激励机制、规范的财务管理机制等，做到有效控制风险，确保丰茂生物健康、高效运行。

三、人力资源计划

人才队伍建设上，丰茂生物将在董事会及管理团队领导下，参照沃森生物的相关管理制度并考虑丰茂生物的特点进一步加强人才队伍的管理与建设工作，建立人力资源发展规划，根据丰茂生物的业务发展需要引进研发、管理、市场等各方面的人才，以适应和推动丰茂生物的发展。丰茂生物将建立合理的薪酬体系；与在岗员工签署劳动合同，依法为其缴纳社会保险费，为员工提供完善的福利待遇；科学合理地评判员工业绩。同时，还将充分利用沃森生物作为上市公司的社会影响力聚集丰茂生物发展急需的高端人才，满足丰茂生物发展需要。

第五章 各方的承诺

一、沃森生物承诺：

沃森生物承诺设立全资子公司进行用于本协议约定 5 个单抗及长效 EPO 生产的产业园建设并实施单抗药物产业化。

沃森生物承诺以丰茂生物为公司单抗药物产业化的唯一平台。

沃森生物承诺在增资协议有效期内，沃森生物及其员工不得直接或间接从事本次增资所涉及的六种单抗等仿制药物诸品种的研究、生产和销售。

沃森生物承诺在任何情况下，丰茂生物原股东持有丰茂生物的股权比例不少于 35%，增资协议另有约定的除外；若出现增资协议约定事项导致原股东合计持有丰茂生物表决权少于三分之一的，沃森生物同意修改丰茂生物章程以确保原股东对原章程规定的需三分之二以上表决权通过的事项仍享有否决权；

二、丰茂生物原股东（上海威陆工贸有效公司、王笑非、孔海燕）承诺：

丰茂生物原股东承诺自增资协议签署之日起，原股东不会对持有的丰茂生物的股权进行再次出售（包括增资）、质押、托管或设置任何形式的权利负担或第三方权利（包括优先购买权或购股权等），亦不就注册资本的增加或减少、股权的转让、质押、托管或设置任何形式的权利负担或第三方权利等事宜与其它任何第三方进行交易性接触，签订备忘录、合同书、谅解备忘录，或与本次增资事项相冲突、或包含禁止或限制本次增资条款的合同或备忘录等各种形式的法律文件（本条款增资协议签署之日起生效）；

丰茂生物原股东承诺对本次增资投入丰茂生物的经营评估单克隆抗体领域专有技术拥有合法权利，现阶段利用该等生产技术对六种药物的研究不存在侵犯任何第三方合法享有的专利权的情形，在六种药物相关专利权失效前，不会制造、销售该等药物；

丰茂生物原股东承诺将不以任何形式从事除丰茂生物体系之外的，相同、相似和竞争的业务或投资；

丰茂生物原股东承诺，在本协议签署后起至丰茂生物产品获得 SFDA 生产文号之日起五年内，不得离职；

在增资协议有效期内，原股东承诺不将本次合作范围内的产品技术（经评估单克隆抗体领域专有技术）转移、转让给其他第三方，否则将合计持有的丰茂生物 35% 的股权全部无偿转让给沃森生物所有，同时技术转移、转让所得归沃森生物所有；

三、丰茂生物承诺：

丰茂生物承诺丰茂生物公司的各项财产权属清晰，不存在抵押、质押、冻结、司法查封等权利受到限制的情况，不存在尚未了结或可预见的重大诉讼、仲裁、行政处罚或索赔事项；

丰茂生物承诺在六种药物相关专利权失效前，不会制造、销售该等药物；

丰茂生物承诺丰茂生物核心技术人员已与丰茂生物签署保密协议，严格保守丰茂生物商业秘密，并不得直接或间接从事增资协议所涉及的六种单抗等仿制药物诸品种的研究、生产和销售；

丰茂生物承诺核心技术人员在增资协议签署后至丰茂生物产品获得 SFDA 生产文号之日起五年内，不得离职；

丰茂生物承诺，在增资协议有效期内，不将本次合作范围内的产品技术（经评估单克隆抗体领域专有技术）转移、转让给其他第三方，否则丰茂生物原股东同意将合计持有的丰茂生物 35% 的股权无偿转让给沃森生物所有，同时技术转移、转让所得归沃森生物所有；

丰茂生物承诺本次增资完成后，丰茂生物作为沃森生物控股子公司承诺遵守中国证监会、深交所的各项法规、规定（包括但不限于信息披露、募集资金使用等）及沃森生物管理制度；

丰茂生物承诺为沃森生物设立的用于本项目产业园建设的全资子公司提供协助和支持，确保尽快完成产业园区建设；

第六章 项目风险及控制

一、项目风险因素

（一）不可抗力风险因素

不可抗力是指不能预见、不能避免并且不能克服的客观情况，在本项目中，不可抗力主要指来自于自然界的重大变化所引发的危机，自然风险不以人的意志为转移，一旦在项目实施过程中出现人力不可抗拒的巨大自然灾害，本项目将难以达到预测水平，项目的进展和收益将受到影响。

（二）技术风险

技术风险是指技术开发方面的各种不确定因素，如技术难度、产业化能力，以及生产设备和专业技术人员的能力，很难保证将来不被超越。本项目的技术风险是：

1、大规模产业化实施能力；2、专业技术机密泄露等风险。

（三）市场竞争风险

目前国内单抗市场以国际医药巨头为主，国内单抗生产厂家较少，但随着不少国内医药企业相继进入单抗药物研发和生产领域，未来市场竞争将加剧。

（四）管理风险

丰茂生物目前处于初创期，管理机制不够健全，本项目建设期内，丰茂生物需要建立起一套较完善符合国家 SFDA 要求的药品研发管理体系及符合 GSP 要求的单抗药物营销体系。另外丰茂生物地处上海，由于地域文化的差异，丰茂生物与沃森企业文化的融合、整合也需要一段时间。

另一方面，本项目投资金额较大，从项目建设到产品上市有较长的时间，其间涉及临床前研究、安全性评价、药品注册、临床研究、产业化研究等环节，如果投资管理不善，突破预算，可能影响投资项目不能如期完成，或因出现一些不可抗力的意外事件或某个环节出现问题，也有可能影响投资项目的如期实现，这就势必影响整个项目的实施规划。

（五）人力资源不足的风险

丰茂生物目前的规模较小，若要实现增资后的做大做强的目标显然面临着人力资源不足的问题。丰茂生物不仅需要充实现有的技术团队，同时还要组建管理团队。而人才的选拔和培养需要一定的时间，如果丰茂生物发展过程中不能有效地做好人力资源的管理和储备工作，则会直接影响丰茂生物的效益和发展。

二、风险规避对策

针对上述风险，公司将采取以下对策加以规避：

（一）不可抗力风险因素规避对策

本项目针对自然灾害发生的风险，将采取如下相应的解决措施：公司将建设防备设施，并聘请各方面专家，积极做好评估预测，加强预防，并向保险公司投保相应的风险险种，确保降低企业风险。

（二）技术风险规避对策

丰茂生物将借鉴沃森生物进行生物制品大规模产业化的先进经验，用引进行业内优秀人才和内部培养人才两条腿走路，打造研发人才团队，降低风险。

丰茂生物将制订整套技术保密制度，包括：①核心技术人员承诺在丰茂产品获得 SFDA 批文之日起 5 年内不离职；②所有技术文件和档案按密级由专人保管；③所有技术人员及相关人员都与丰茂生物签署技术保密协议，从法律上保证技术秘密的安全性。

（三）市场竞争风险规避对策

1、加快丰茂生物药物研发、注册进度，争取早日上市，在仿制药竞争中取得先机。

2、加强丰茂生物研发质量体系和营销质量体系建设，通过产品的优良品质和竞争对手竞争；

3、利用沃森生物上市公司及沃森高品质疫苗的良好品牌向治疗领域延伸；

（四）管理风险规避对策

1、丰茂生物将按照沃森生物《子公司管理制度》等各项规范性文件以及证监会、深交所的相关要求，结合沃森生物成熟的管理模式和经验，使丰茂生物在管理上更加规范。

2、沃森生物将向丰茂生物委派董事、监事及部分高级管理人员，从而保证管理顺畅。

3、丰茂生物将通过建立起严格的资金管理制度、财务管理制度，加强成本控制；加强丰茂生物在研发、药品注册、临床试验、产业化研究、销售等环节加强与沃森生物的协作；建立有效的财务风险预警系统和财务监管机制来实现财务风险的预警与规避。

（五）人力资源不足的风险规避对策

为了避免人力资源不足带来的风险，人才队伍建设上，丰茂生物将参照沃森生物的人力资源管理制度进一步加强人才队伍的管理与建设工作，充分利用上海的人力资源优势，通过引进人才和内部培养相结合的方式，构建丰茂人才团队，以适应和推动公司的发展。

丰茂生物将根据沃森生物的薪酬体系和上海市行业内薪酬水平建立合理的薪酬体系；与在岗员工签署劳动合同，依法为其缴纳社会保险费，为员工提供完善的福利待遇；建立以人为本的企业文化、科学合理地评判员工业绩。同时，还将充分利用沃森生物作为上市公司的社会影响力聚集丰茂生物发展急需的高端人才，满足丰茂生物发展需要。通过科学管理、文化融合、多重激励和职业培训等方式来吸引人才、培养人才、留住人才，支持丰茂生物的发展。

第七章 项目结论

该项目符合国家大力发展生物医药的产业政策、符合公司中长期发展战略，丰茂生物拟开发的5个单抗药物及长效促红细胞生成素（EPO）均为国际上销售额很好、市场容量大、盈利能力强的药物品种，且丰茂生物原股东增资进入的无形资产技术先进，本项目经济效益显著。该项目在资金、市场、技术、经济效益、风险管控等方面已经具备了实施条件。

综上所述，本项目设计完整、合理，思路清晰，目标任务明确，方案合理可行。在规划设计、投资规模、建设方案等方面都比较科学合理，经费预算合理。项目建成后，其经济效益与社会效益可观。