

武汉禾元生物科技股份有限公司

Wuhan Healthgen Biotechnology Corp.

(武汉东湖新技术开发区神墩五路 268 号)



关于武汉禾元生物科技股份有限公司  
首次公开发行股票并在科创板上市  
申请文件的第二轮审核问询函  
的回复报告

保荐人（主承销商）



上海市广东路 689 号

上海证券交易所：

贵所于 2023 年 7 月 13 日印发的上证科审（审核）[2023]457 号《关于武汉禾元生物科技股份有限公司首次公开发行股票并在科创板上市申请文件的第二轮审核问询函》（以下简称“问询函”）已收悉。按照贵所要求，武汉禾元生物科技股份有限公司与海通证券股份有限公司、北京德恒律师事务所、立信会计师事务所（特殊普通合伙）等相关方已就问询函中提到的问题进行了逐项落实并回复，对申请文件进行了相应的补充。本问询函回复中所使用的术语、名称、缩略语，除特别说明之外，与其在招股说明书中的含义相同。

类别	字体
问询函所列问题	黑体（加粗）
问询函问题回复、中介机构核查意见	宋体（不加粗）
招股说明书补充、修订披露内容	楷体（加粗）

## 目录

1.关于药用工业用基因水稻的监管 .....	3
2.关于核心产品 HY1001 的研发进展和市场空间 .....	22
3.关于 HY1001 产业化和募投项目 .....	52
4.关于 HY1002 临床 II 期患者入组进展和市场空间 .....	70
5.关于诉讼进展 .....	82

## 1.关于药用工业用基因水稻的监管

根据首轮回复，（1）药用工业用基因水稻有别于农业转基因生物。发行人参照农业转基因生物安全相关规定，在农业行政主管部门对药用工业用基因水稻进行了备案等程序；（2）发行人预计药用工业用基因水稻的种植规模将由目前的数百亩拓展至未来的八万多亩。

请发行人说明：（1）目前我国相关法律法规是否明确了药用工业用基因水稻就是参照农业转基因生物、并由农业行政主管部门进行管理，公司参照农业转基因生物相关规定在农业行政主管部门进行了备案等程序，是否就满足了药用工业用基因水稻在包括但不限于试验研究等各环节的规定，是否还需满足其他监管法规或主管部门的监管要求，并请提供具体依据。目前除公司外，其他药用工业用转基因工程生物的研发上市及其监管情况；（2）公司在扩大药用工业用基因水稻种植面积后，确保其能够持续符合药品监管部门、转基因工程生物相关主管部门对于药品原料、生产以及转基因生物相关规定的具体措施。

请保荐机构、发行人律师核查上述事项，说明核查过程和依据，并发表明确意见。

### 【回复】

一、目前我国相关法律法规是否明确了药用工业用基因水稻就是参照农业转基因生物、并由农业行政主管部门进行管理，公司参照农业转基因生物相关规定在农业行政主管部门进行了备案等程序，是否就满足了药用工业用基因水稻在包括但不限于试验研究等各环节的规定，是否还需满足其他监管法规或主管部门的监管要求，并请提供具体依据

（一）目前我国相关法律法规是否明确了药用工业用基因水稻就是参照农业转基因生物、并由农业行政主管部门进行管理

基因工程技术（又称转基因技术）应用于生物医药领域在我国已成熟，并具备完备的监管体系。发行人业务主要涉及两个环节：（1）基因工程水稻的种植；（2）利用基因工程水稻作为原料进行药品的研发、生产、销售等。发行人的药用工业用基因工程水稻在原料生产环节涉及在开放自然环境状态下的种植，适用《农业转基因生物安全管理条例》，在种植环节受各级农业行政部门监管，

需经国家农业农村部的安全评价审批或备案；发行人药用工业用基因工程水稻作为生物医药的原料属于《农业转基因生物安全管理条例》中无需取得安全证书的情形。发行人基因工程水稻用于人用药品研发、生产、销售，与其他基因工程药物一样，受国家药品监督管理局等部门对人用药品的监管，发行人已满足相关适用监管法规或主管部门的监管要求，具体如下：

## 1、我国转基因生物的法律法规及监管体系

### （1）法规体系形成过程

1993年12月，国家科学技术委员会颁布的《基因工程安全管理办法》（已失效）为我国第一个关于基因工程工作监管的部门规章。随后农业部于1996年7月颁布《农业生物基因工程安全管理实施办法》（已废止），对农业生物基因工程领域的研发与开发进行安全管理。2001年5月，国务院颁布《农业转基因生物安全管理条例》后，相关部委相继出台配套规章及规范性文件。2020年10月，全国人民代表大会常务委员会（以下简称“全国人大常委会”）通过《中华人民共和国生物安全法》，至此，我国基因工程生物监管法律体系基本形成。

国务院制定的《农业转基因生物安全管理条例》涵盖了农业转基因生物研究与试验、生产与加工、经营、进口与出口等农业转基因生物研发、生产、销售的全产业链。以此为基础，农村农业部制定了《农业转基因生物安全评价管理办法》《农业转基因生物进口安全管理办法》《农业转基因生物标识管理办法》《农业转基因生物加工审批办法》4个配套规章及相关公告、技术指南、标准和规范性文件等，建立了我国农业转基因生物监管体系。

除上述监管体系外，其他政府部门未就农业转基因生物的研究与试验、生产与加工、经营、进口与出口另行设置全套的监管体系。

### （2）行政监管体系情况

我国农业转基因生物的行政监管体系是由国务院到地方政府、上下一体，同时还横跨多个政府部门的纵横结合的体系，包括由10个行政部门组成的农业转基因生物安全管理的部际联席会议制度，负责研究和协调农业转基因生物安全管理工作中的重大政策或事项。

我国转基因植物的安全管理工作由农业农村部负责全国农业转基因生物安全的

监督管理工作；农业农村部下设农业转基因生物安全管理办公室，负责全国农业转基因生物安全的安全评价管理工作；县级以上地方各级人民政府农业行政主管部门负责本行政区域内的农业转基因生物安全的监督管理工作。

## 2、我国法律法规明确药用工业用基因工程水稻适用农业转基因生物监管体系

(1)《转基因植物试验安全控制措施（第 2 部分药用工业用转基因植物）》是农业农村部依据《农业转基因生物安全管理条例》审定通过并实施的国家标准

2015 年 5 月，我国农业部（现农业农村部）发布第 2259 号公告，根据《农业转基因生物安全管理条例》规定，《转基因植物试验安全控制措施第 2 部分：药用工业用转基因植物》等 19 项标准业经专家审定通过，批准发布为中华人民共和国国家标准，自 2015 年 8 月 1 日起实施。

《农业转基因生物安全管理条例》是国务院制定的行政法规，《转基因植物试验安全控制措施（第 2 部分药用工业用转基因植物）》是农业农村部依据该行政法规审定通过并实施的国家标准。因此，药用工业用基因工程植物适用《农业转基因生物安全管理条例》，其生物安全控制措施的具体标准由《转基因植物试验安全控制措施（第 2 部分药用工业用转基因植物）》规定。

(2) 发行人药用工业用基因工程水稻种植环节适用《农业转基因生物安全管理条例》

发行人同行业可比公司已上市的药物均为通过 CHO 细胞或昆虫细胞为生物反应器，采用基因工程技术（或转基因技术）生产的重组蛋白药物，而发行人在研产品为通过植物细胞作为生物反应器生产的重组蛋白药物，生物药物最终产品是一致的，主要在原料生产环节存在一定差别。

以大肠杆菌、CHO 细胞作为生物反应器为代表的微生物表达体系、动物细胞表达体系主要在封闭的生物反应系统中进行大规模细胞培养及微生物发酵，转基因生物外泄风险相对可控。发行人的药用工业用基因工程水稻的原料生产环节在开放的自然条件下进行种植，该种植行为属于农业生产活动，属于《农业转基因生物安全管理条例》第二条、第三条规定的监管范畴，因此适用该条

例。

### 3、药用工业用基因工程水稻无需取得安全证书

根据《农业转基因生物安全管理条例》第十七条、《农业转基因生物安全评价管理办法》第八条规定，转基因植物种子、种畜禽、水产苗种，利用农业转基因生物生产的或者含有农业转基因生物成份的种子、种畜禽、水产苗种、农药、兽药、肥料和添加剂等，在依照有关法律、行政法规的规定进行审定、登记或者评价、审批前，应当取得农业转基因生物安全证书。发行人药用工业用基因工程水稻作为重组蛋白药物的原材料不属于应取得农业转基因生物安全证书的情形。

### 4、发行人基因工程水稻用于人用药品，还需满足国家药品监督管理局等部门的相关监管要求

如前所述，重组蛋白药物的研发、生产、销售的监管体系与传统生物制品并无差异，监管体系完备，主要监管部门包括国家药品监督管理局、国家医疗保障局、国家卫生健康委员会等。其中，临床试验阶段主要由国家药品监督管理局进行监管及管理。具体参见本题回复“(二)/2、发行人已满足基因工程水稻用于人用药品的其他适用监管法规或主管部门的监管要求”。

### 5、主管部门出具说明

湖北省农业农村厅农业转基因生物安全管理办公室经与农业农村部科技教育司农业转基因生物安全管理处沟通后就禾元生物基因工程水稻种植监管问题出具说明：禾元生物基因工程水稻是利用自然环境条件种植获得，种植过程属于农业生产活动，适用《农业转基因生物安全管理条例》，属农业农村行政部门管辖范围。湖北省各级农业农村行政主管部门按照《农业转基因生物安全管理条例》《转基因植物试验安全控制措施（第2部分药用工业用转基因植物）》（农业部2259号公告-14-2015）等规定对禾元生物基因工程水稻种植过程开展监管工作，明确材料运输、贮存、收获、销毁等环节安全控制措施，保证试验材料不进入食物链、饲料链和环境。农业农村部依照《农业转基因生物安全管理条例》《农业转基因生物安全评价管理办法》等法规，对禾元生物进行基因工程水稻安全评价，主要是明确转基因中间试验、环境释放和生产性试验的申报资料

要求，不发放安全证书。根据相关记录，禾元生物多次配合湖北省农业农村厅开展日常检查监管，未发现违规问题，不存在被主管部门查处或处罚的情形，也不存在基因工程水稻发生外泄的情形，亦未发现违法违规行为及问题线索。

新疆维吾尔自治区农业农村厅出具说明：禾元生物及其子公司进行药用工业用基因工程水稻研究及种植工作。根据《农业转基因生物安全管理条例》《农业转基因生物安全评价管理办法》以及《药用工业转基因植物安全管理》要求，药用工业用转基因植物的安全评价进行中间试验、环境释放和生产性试验阶段备案或审批，其基因工程水稻不属于进入食品或饲料链条的农业转基因生物，原则上不发放安全证书。同时遵照《中华人民共和国国家标准：转基因植物试验安全控制措施（第 2 部分药用工业用转基因植物）》（农业部 2259 号公告—14-2015）等国家标准进行种植，由各级农业农村行政主管部门按属地原则进行种植监管。公司于新疆昌吉回族自治州昌吉市种植药用工业用基因工程水稻的行为未改变土地用途，没有造成原耕地生态利用条件难以恢复的情况，没有违反国家关于基本农田、划拨地及耕地保护相关的法律、法规、规章和其他规范性文件的情形。

（二）公司参照农业转基因生物相关规定在农业行政主管部门进行了备案等程序，是否就满足了药用工业用基因水稻在包括但不限于试验研究各环节的规定，是否还需满足其他监管法规或主管部门的监管要求，并请提供具体依据

发行人药用工业用基因工程水稻适用农业转基因生物相关规定在农业行政主管部门进行了备案或审批等程序，已满足药用工业用基因工程水稻在包括但不限于试验研究各环节的规定。同时，发行人已满足了国家药品监督管理局等部门对药品研发、生产、销售的相关监管要求，发行人无需满足其他监管法规或主管部门的监管要求，具体如下：

1、发行人已满足药用工业用基因工程水稻在包括但不限于试验研究各环节的规定

（1）基因工程生物监管相关的法律、法规情况

保荐机构及发行人律师查阅了基因工程生物监管相关的法律、法规及规范



性文件，并参考国务院办公厅公布的《法律、行政法规、国务院决定设定的行政许可事项清单》，目前我国关于基因工程生物的法律监管详情及发行人适用相关监管要求情况如下：

法律法规或规范性文件	相关监管规定	监管部门	相关行政许可/审批
《中华人民共和国生物安全法》	<p>1.国家对生物技术研究、开发活动实行分类管理。根据对公众健康、工业农业、生态环境等造成危害的风险程度，将生物技术研究、开发活动分为高风险、中风险、低风险三类。生物技术研究、开发活动风险分类标准及名录由国务院科学技术、卫生健康、农业农村等主管部门根据职责分工，会同国务院其他有关部门制定、调整并公布。</p> <p>2.对生物技术应用活动进行跟踪评估，发现存在生物安全风险的，应当及时采取有效补救和管控措施。</p> <p>3.从事高风险、中风险生物技术研究、开发活动，应当由在我国境内依法成立的法人组织进行，并依法取得批准或者进行备案。从事高风险、中风险生物技术研究、开发活动，应当进行风险评估，制定风险防控计划和生物安全事件应急预案，降低研究、开发活动实施的风险。</p> <p>4.从事生物医学新技术临床研究，应当通过伦理审查，并在具备相应条件的医疗机构内进行；进行人体临床研究操作的，应当由符合相应条件的卫生专业技术人员执行。</p>	国务院科学技术、卫生健康、农业农村、科学技术、外交等主管部门	有
《生物技术研究开发安全管理办法》	<p>1.制（修）订生物技术研究开发安全管理规范；</p> <p>2.研究确定生物技术研究开发活动风险等级，制（修）订风险等级清单；</p> <p>3.开展生物技术研究开发活动检查和指导。</p>	科学技术部、国务院有关主管部门、省级有关主管部门	无
《农业转基因生物安全管理条例》	<p>1.在中华人民共和国境内从事农业转基因生物的研究、试验、生产、加工、经营和进口、出口活动，必须遵守本条例。</p> <p>2.国务院农业行政主管部门负责全国农业转基因生物安全的监督管理工作。</p> <p>3.国务院建立农业转基因生物安全管理部际联席会议制度。</p> <p>4.国家对农业转基因生物安全实行分级管理评价制度。</p> <p>5.国家建立农业转基因生物安全评价制度。</p> <p>6.国家对农业转基因生物实行标识制度。</p>	农业农村部、各级农业行政主管部门	有
《农业转基因生物安全评价管理办法》	<p>1.在中华人民共和国境内从事农业转基因生物的研究、试验、生产、加工、经营和进口、出口活动，依照《农业转基因生物安全管理条例》规定需要进行安全评价的，应当遵守本办法。</p> <p>2.在农业转基因生物中间试验结束后拟转入环境释放的，或者在环境释放结束后拟转入生产性试验的，试验单位应当向农业转基因生物安全管理办公室提出申请，经国家农业转基因生物安全委员会安全评价合格并由农业农村部批准后，方可根据农业转基因生物安</p>	农业农村部、各级农业行政主管部门	有

法律法规或规范性文件	相关监管规定	监管部门	相关行政许可/审批
	全审批书的要求进行相应的试验。		
《农业转基因生物标识管理办法》	在中华人民共和国境内销售列入农业转基因生物标识目录的农业转基因生物，必须遵守本办法。凡是列入标识管理目录并用于销售的农业转基因生物，应当进行标识；未标识和不按规定标识的，不得进口或销售。	农业农村部、国家市场监督管理总局	无
《农业转基因生物加工审批办法》	1.本办法所称农业转基因生物加工，是指以具有活性的农业转基因生物为原料，生产农业转基因生物产品的活动。 2.在中华人民共和国境内从事农业转基因生物加工的单位和个人，应当取得加工所在地省级人民政府农业行政主管部门颁发的《农业转基因生物加工许可证》	农业农村部、各级农业行政主管部门	有
《农业转基因生物进口安全管理办法》	1.在中华人民共和国境内从事农业转基因生物进口活动的安全管理。适用本办法。 2.对于进口的农业转基因生物，按照用于研究和试验的，应由农业部颁发农业转基因生物进口批准文件或生物安全审批书；用于生产的以及用作加工原料，应取得农业转基因生物安全证书。	农业农村部、海关总署	有
《进出境转基因产品检验检疫管理办法》	1.通过各种方式（包括贸易、来料加工、邮寄、携带、生产、代繁、科研、交换、展览、援助、赠送以及其他方式）进出境的转基因产品的检验检疫适用本办法。 2.本办法所称“转基因产品”是指《农业转基因生物安全管理条例》规定的农业转基因生物及其他法律法规规定的转基因生物与产品。 3.海关根据法律法规规定的主管部门发布的批准转基因技术应用于商业化生产的信息，按规定抽样送转基因检测实验室作转基因项目检测，依据出具的检测报告，确认为转基因产品并符合输入国家或者地区转基因产品进境要求的，出具相关检验检疫单证；确认为非转基因产品的，出具非转基因产品证明。	海关总署	有
《转基因植物安全评价指南》	《农业转基因生物安全管理条例》规定的农业转基因植物，即利用基因工程技术改变基因组构成，用于农业生产或者农产品加工的植物及其产品，适用本指南进行安全评价。	农业农村部	无
《转基因植物试验安全控制措施第2部分：药用工业用转基因植物》	1.药用工业用转基因植物的安全控制措施应与安全等级相适应。 2.应采取严格的措施将试验控制在限定的范围内。 3.应对试验人员进行培训,培训内容应包括岗位职责和安全控制措施要求。试验单位每年都应制订培训方案,保存培训记录,并在申请下一次试验时报告农业部。 4.试验单位应有明确的管理规定,确定各部门和人员的职责与工作流程。药用工业用转基因植物材料运输、材料贮存、材料销毁和处理、收获、试验点的管理和采后期监控应有专门的责任人。 5.应建立药用工业用转基因植物试验的操作规程保证试验材料不进入自然环境食物链和饲料链。 6.应定期检查试验安全控制措施并保存检查记录,每年至少检查3次,包括播种期开花前和收获期等。	农业农村部科技教育司（农业转基因生物安全管理办公室）、县级以上地方各级人民政府农业行政主管部门	无

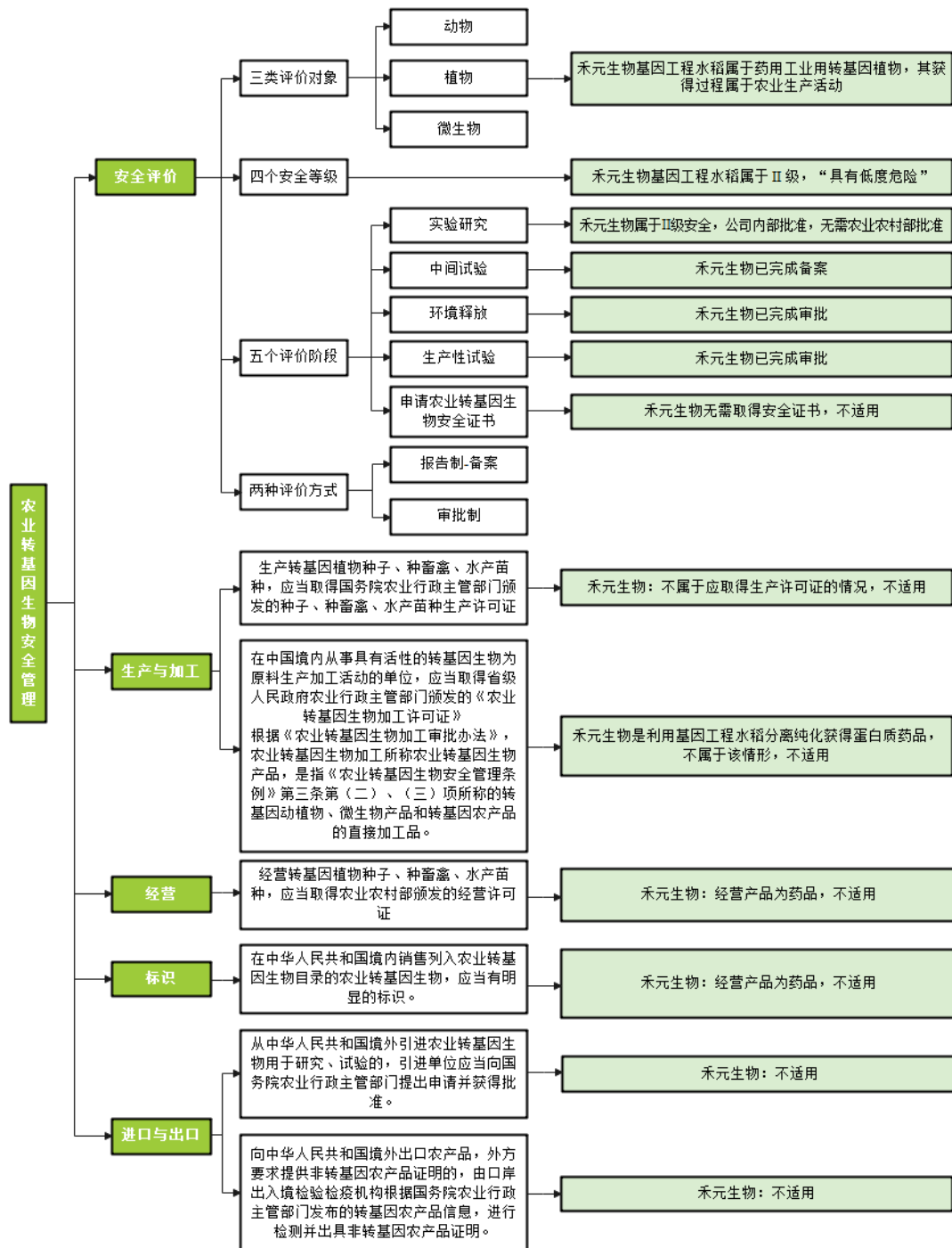
法律法规或规范性文件	相关监管规定	监管部门	相关行政许可/审批
	7.应建立试验的应急预案,制定药用工业用转基因植物意外释放的补救措施。 8.药用工业用转基因植物应有专用、隔离的加工提纯场所。		

(2) 发行人基因工程水稻种植适用《农业转基因生物安全管理条例》监管

发行人植物源重组蛋白药物的原料系药用工业用基因工程水稻，根据前述法律法规原料生产环节主要由农业农村部根据《农业转基因生物安全管理条例》进行种植监管并取得相应行政审批/备案，具体情况如下：

阶段	《农业转基因生物安全管理条例》	发行人执行情况	是否适用
研究与试验	农业转基因生物安全实行分级管理评价制度；农业转基因生物按照其对人类、动植物、微生物和生态环境的危险程度，分为I、II、III、IV四个等级；从事III、IV级农业转基因生物研究的，应当在研究开始前向国务院农业行政主管部门报告。	发行人基因工程水稻不属于III、IV级农业转基因生物，研究开始前无需向相关部门报告。	适用
	农业转基因生物试验，一般应当经过中间试验、环境释放和生产性试验三个阶段。农业转基因生物在实验室研究结束后，需要转入中间试验的，试验单位应当向国务院农业行政主管部门报告。农业转基因生物试验需要从上一试验阶段转入下一试验阶段的，试验单位应当向国务院农业行政主管部门提出申请；经农业转基因生物安全委员会进行安全评价合格的，由国务院农业行政主管部门批准转入下一试验阶段。	发行人先后获得中间试验、环境释放和生产性试验的备案和审批。	适用
	转基因植物种子、种畜禽、水产苗种，利用农业转基因生物生产的或者含有农业转基因生物成份的种子、种畜禽、水产苗种、农药、兽药、肥料和添加剂等，在依照有关法律、行政法规的规定进行审定、登记或者评价、审批前，应当依照本条例第十六条的规定取得农业转基因生物安全证书。	药用工业用基因工程水稻不属于应取得农业转基因生物安全证书的情形。	不适用
生产与加工	生产转基因植物种子、种畜禽、水产苗种，应当取得国务院农业行政主管部门颁发的种子、种畜禽、水产苗种生产许可证。	药用工业用基因工程水稻不属于应取得生产许可证的情形	不适用
经营	经营转基因植物种子、种畜禽、水产苗种的单位和个人，应当取得国务院农业行政主管部门颁发的种子、种畜禽、水产苗种经营许可证。	药用工业用基因工程水稻不属于应取得经营许可证的情形	不适用
进口与出口	从中华人民共和国境外引进农业转基因生物用于研究、试验的，引进单位应当向国务院农业行政主管部门提出申请；向中华人民共和国境外出口农产品，外方要求提供非转基因	发行人不涉及进口农业转基因生物的情形，不涉及向境外出口农产品的情形。	不适用

	因农产品证明的，由口岸出入境检验检疫机构根据国务院农业行政主管部门发布的转基因农产品信息，进行检测并出具非转基因农产品证明。		
--	--	--	--



### (3) 发行人符合农业转基因生物安全管理要求

综上，我国建立了严格的农业转基因生物安全监管制度，发行人严格按照

我国农业转基因生物安全监管制度的要求开展药用工业用基因工程水稻研究、试验等相关活动，并在农业行政主管部门进行了备案或审批等程序，符合药用工业用基因工程水稻在包括但不限于试验研究等各环节的规定，已满足了农业行政主管部门的相关监管要求。

## 2、发行人已满足基因工程水稻用于人用药品的其他适用监管法规或主管部门的监管要求

发行人基因工程水稻用于人用药品制造，同时受国家药品监督管理局等部门对人用药品研发、生产、销售的监管。就基因工程水稻而言，国家药品监督管理局对其监管与同样用于人用药品制造的转基因生物（如大肠杆菌、酵母、CHO 细胞等）是一致的。发行人已经与国家药品监督管理局药品审评中心（以下简称“CDE”）以 Pre-NDA 会议的方式，就 HY1001 产品上市前的药学研究计划和非临床研究计划达成一致，以 EOP2 会议的方式就 HY1001 的 III 期临床方案达成一致。发行人已建立原料生产环境与工艺控制、药品生产质量管理规范（GMP）以确保药品生产过程中的一致性、安全性和可溯源，并持续符合监管规定和要求，已于 2023 年 12 月获得 HY1001 的《药品生产许可证》。发行人药用工业用基因工程水稻用于人用药品还需满足的其他适用监管法规或监管要求具体如下：

### （1）药品的生产

在药品生产环节，发行人植物源重组蛋白药物主要受国家药品监督管理局的监管，相关部门要求发行人建立原料生产环境与工艺控制、药品生产质量管理规范（GMP）以确保药品生产过程中的一致性、安全性和可溯源，并持续符合监管规定和要求，具体如下：

环节	主要法律依据	监管机构	对应具体监管规定	是否涉及行政许可
生产	《中华人民共和国药品管理法》（2019 修订）	国家药品监督管理局	1.从事药品生产活动，应当经企业所在地省、自治区、直辖市人民政府药品监督管理部门批准，取得药品生产许可证； 2.从事药品生产活动，应当遵守药品生产质量管理规范，建立健全药品生产质量管理体系（GMP），保证药品生产全过程持续符合法定要	是

环节	主要法律依据	监管机构	对应具体监管规定	是否涉及行政许可
			求。	
	《药品管理法实施条例》(2019修订)	国家药品监督管理局	药品生产及经营企业,应按规定办理药品生产及经营许可;应进行药品生产及经营质量管理规范认证	是
	《药品生产质量管理规范》(2010修订)	国家药品监督管理局	对企业从事药品生产活动应当具备的条件及满足的标准提出了明确要求	否
	《药品生产监督管理办法》(2020实施)	国家药品监督管理局	省、自治区、直辖市药品监督管理部门根据监管需要,对持有药品生产许可证的药品上市许可申请人及其受托生产企业,按法定要求进行上市前的药品生产质量管理规范符合性检查	否

### (2) 药品注册及上市

在药品注册及上市环节,对发行人植物源重组蛋白药物的监管体系与其他生物制品相同,具体如下:

环节	主要法律依据	监管机构	对应具体监管规定	是否涉及行政许可
注册及上市	《中华人民共和国药品管理法》(2019修订)	国家药品监督管理局	国家对药品管理实行药品上市许可持有人制度。药品上市许可持有人依法对药品研制、生产、经营、使用全过程中药品的安全性、有效性和质量可控性负责。	是
	《药品注册管理办法》(2020实施)	国家药品监督管理局	对药物临床试验、药品上市许可、再注册等申请以及补充申请等活动进行监督管理。	是

### (3) 药品的流通及销售

在药品流通及销售环节,对发行人植物源重组蛋白药物的监管体系与其他生物制品相同,具体如下:

环节	主要法律依据	监管机构	对应具体监管规定	是否涉及行政许可
流通及销售	《中华人民共和国药品管理法》(2019修订)	国务院及其有关部门	对短缺药品,国务院可以限制或者禁止出口。必要时,国务院有关部门可以采取组织生产、价格干预和扩大进口等措施,保障药品供应。药品上市许可持有人、药品生产企业、药品经营企业应	是

环节	主要法律依据	监管机构	对应具体监管规定	是否涉及行政许可
			当按照规定保障药品的生产和供应。	
	《药品经营许可证管理办法》(2017修正)	国家药品监督管理局	规范《药品经营许可证》发证、换证、变更及监督管理活动。	是
	《药品经营质量管理规范》(2016年修正)	国家药品监督管理局	规范药品采购、储存、销售、运输等环节的质量控制,确保药品质量。	否
	《药品出口销售证明管理规定》	药品监督管理部门	1.《药品出口销售证明》适用于中华人民共和国境内的药品上市许可持有人、药品生产企业已批准上市药品的出口,国务院有关部门限制或者禁止出口的药品除外。对于与已批准上市药品的未注册规格(单位剂量),药品上市许可持有人、药品生产企业按照药品生产质量管理规范要求生产的,也可适用本规定。 2.对于未在我国注册的药品,药品上市许可持有人、药品生产企业按照药品生产质量管理规范要求生产的,且符合与我国有相关协议的国际组织要求的,也可适用本规定。 3.出具《药品出口销售证明》是根据企业申请,为其药品出口提供便利的服务事项。	是
上市后监控	《药物警戒质量管理规范》(2021实施)	国家药品监督管理局	规范和指导药品上市许可持有人和药品注册申请人的药物警戒活动。	否
	《药物警戒体系主文件撰写指南》	国家药品监督管理局国家药品评价中心、国家药品不良反应检测中心	落实药品上市许可持有人药物警戒主体责任,指导药品上市许可持有人创建和维护药物警戒体系主文件。	否

#### (4) 其他生物安全监管

环节	主要法律依据	监管机构	对应具体监管规定	是否涉及行政许可
其他生物安全监管	《人类遗传资源管理条例》(2019实施)	科学技术部、省级科学技术行政部门	规范采集、保藏、利用、对外提供我国人类遗传资源行为。	是
	《人类遗传资源管理条例实施细则》(2023)	科学技术部、省级科学技术行政部门	1.规范采集、保藏、利用、对外提供我国人类遗传资源行为; 2.各部门在人类遗传资源调查、	是



	实施)		行政许可、监督检查、行政处罚等管理权限和实行政程序。	
	《外商投资准入特别管理措施(负面清单)(2021年版)》	国家发展和改革委员会、商务部	禁止投资农作物、种畜禽、水产苗种转基因品种选育及其转基因种子(苗)生产	否

从上表可以看出，国家药品监督管理局及其他主管部门并未对基因工程生物用于人用药品的生产、注册及上市、流通及销售等环节做出特别规定，与其他基因工程生物（如大肠杆菌、酵母、CHO 细胞等）用于人用药品的生产、注册及上市、流通及销售等环节的监管不存在区别。发行人基因工程水稻用于人用药品的研发、生产和销售符合上述监管规定，不存在还需满足其他监管法规和主管部门的监管要求的情形。

### （三）目前除公司外，其他药用工业用转基因工程生物的研发上市及其监管情况；

转基因生物也称为基因工程生物，包括基因工程植物（含植物细胞系）、基因工程动物（含动物细胞系）和基因工程微生物。

#### 1、国内药用工业用基因工程植物的研发、上市及监管情况

目前，除发行人外，国内未检索到药用工业用基因工程植物（含植物细胞系）用于人用药品研究并进入临床阶段的信息，未检索到药用工业用基因工程植物（含植物细胞系）用于工业品生产及上市的信息。

国内对自然条件下药用工业用基因工程植物种植的监管适用《农业转基因生物安全管理条例》，需取得中间试验、环境释放和生产性试验的安全评价备案或审批。由于药用工业用基因工程植物不作为转基因植物种子、种畜禽、水产苗种使用，也不用于农业转基因生物生产的或者含有农业转基因生物成分的种子、种畜禽、水产苗种、农药、兽药、肥料和添加剂等的生产，其无需取得农业转基因生物安全证书。

#### 2、国内基因工程动物（含动物细胞系）、微生物的研发、上市及监管情况

目前，国内尚未检索到基因工程动物用于人用药物进入临床研究或者上市的信息，尚未检索到基因工程动物用于工业品生产及上市的信息。

基因工程动物细胞系主要包括哺乳动物细胞、昆虫细胞等。基因工程微生物



物一般包括基因工程大肠杆菌、基因工程酵母等。

根据《农业转基因生物安全管理条例》第四条<sup>1</sup>的规定：（1）采用基因工程动物细胞系、基因工程微生物等表达体系生产兽用药物适用《农业转基因生物安全管理条例》，属于农业农村部的监管范围，必须通过生物安全评价，取得安全证书；（2）采用基因工程动物细胞系、基因工程微生物等表达体系生产人用药物不适用《农业转基因生物安全管理条例》，不属于农业农村部的监管范围，无需获得相关审批或备案。

目前，国内有兽用药品企业采用基因工程动物细胞系、基因工程微生物等表达生产干扰素和兽用疫苗产品上市的情况<sup>2</sup>。根据《兽药注册办法》（中华人民共和国农业部令第 44 号）第七条规定，经基因工程技术获得的灭活疫苗、诊断制品之外的兽药必须通过生物安全评价，取得安全证书。因此，基因工程动物细胞系、基因工程微生物用于兽用药品领域的监管机关为农业农村部，根据前述举例如下：

审评编号	申报单位	项目名称	表达体系分类	有效期
农基安证字（2022）第 033 号（续申请）	北京世纪元亨动物防疫技术有限公司	重组大肠杆菌 JM109（pBV220-clFN $\alpha$ ）表达的犬 $\alpha$ -干扰素生产应用的安全证书	基因工程微生物	2022 年 4 月 22 日至 2027 年 4 月 21 日
农基安证字（2021）第 354 号（续申请）	德国勃林格殷格翰动物保健有限公司	重组杆状病毒 AcMNPV（pVL1392-ORF2）表达的猪圆环病毒 II 型 ORF2 蛋白基因工程亚单位疫苗生产应用的安全证书	基因工程动物细胞	2021 年 12 月 17 日至 2026 年 12 月 16 日

二、公司在扩大药用工业用基因水稻种植面积后，确保其能够持续符合药品监管部门、转基因工程生物相关主管部门对于药品原料、生产以及转基因生物相关规定的具体措施。

如前文所述，发行人除药品原料种植环节受农业行政主管部门监管之外，在药品生产、流通及销售等环节，与其他重组蛋白药物的监管不存在区别，发

<sup>1</sup> 《农业转基因生物安全管理条例》第四条对农业转基因生物的界定范围为“本条例所称农业转基因生物，是指利用基因工程技术改变基因组构成，用于农业生产或者农产品加工的动植物、微生物及其产品，主要包括：（一）转基因动植物（含种子、种畜禽、水产苗种）和微生物；（二）转基因动植物、微生物产品；（三）转基因农产品的直接加工品；（四）含有转基因动植物、微生物或者其产品成份的种子、种畜禽、水产苗种、农药、兽药、肥料和添加剂等产品。本条例所称农业转基因生物安全，是指防范农业转基因生物对人类、动植物、微生物和生态环境构成的危险或者潜在风险。”

<sup>2</sup> 转基因生物用于兽药等领域的安全证书获批情况详见农业农村部官网 <http://www.moa.gov.cn/ztzl/zjyqwgz/spxx/>；

行人扩大药用工业用基因工程水稻种植面积后其药品在注册、生产及销售等环节按照药品监管相关规定或要求，采取发行人现有的相关措施，与其他重组蛋白药物的注册、生产及销售履行相同监管及审批程序即可。

在保障药品原料安全性和生物安全性方面，发行人慎重选择种植基地，建立了完备的规章制度及完善的内部监管体系；发行人针对基因工程水稻种植组建了专门的工作小组、成立了全资子公司负责种植和管理，组建专业团队，确保在扩大药用工业用基因工程水稻种植面积后种植制度、措施可有效执行，具体如下：

### 1、选择种植基地环节

发行人将综合考虑是否能建立有效隔离距离、周边隔离植物种类、是否便于采用其他隔离措施等各项问题，慎重选择种植基地，从源头上确保基因工程水稻的安全隔离距离能满足监管规定的要求。

发行人生产性试验种植基地位于新疆维吾尔自治区，该区域以种植棉花等经济作物为主，未种植常规水稻或杂交水稻，发行人种植基地隔离距离符合相关监管规定。同时，在种植试验点周围均建立 2 米高围栏并 24 小时实时监控，有效防止无关人员进入。综上，发行人基因工程水稻发生基因飘逸的可能性极低。

### 2、种植用地环节

发行人已与新疆昌吉国家农业高新技术产业示范区（即新疆昌吉国家农业科技园区管委会，以下简称“昌吉农高区”）达成战略合作协议，约定于 2027 年可以获得 3.5 万亩标准农田用于基因工程水稻种植。

同时昌吉农高区出具了说明文件，若发行人未来因自身发展而需进一步扩大种植面积，其将优先协调分配相关土地资源，满足发行人的种植规划需求，全力支持发行人基因工程水稻种植基地和医药产品的产业化，保障商业化产能的原料供应，确保发行人不会因种植面积不达预期而限制其产业化进程。

### 3、种植用水环节

根据前述战略合作协议，昌吉农高区将协助发行人保证水资源优先分配等。

具体而言，昌吉农高区负责落实种植相关政策的支持，包括：（1）保证灌溉用水，水价按照当地水稻农田用水平价结算，给予生态用水指标用于农田的秋冬翻耕与保水整田；（2）负责农田的标准化田埂建设和灌溉用水基础设施建设（修建引水泵站及到田间的灌溉水渠等）。

#### 4、种植管理环节

##### （1）设立全资子公司负责基因工程水稻的种植管理

发行人于新疆维吾尔自治区成立了全资子公司（新疆禾元生物农业科技有限公司）负责基因工程水稻的种植管理，确保在扩大基因水稻种植面积后，安全控制制度和相关措施可有效执行，满足有关部门对基因工程水稻的相关监管要求。

##### （2）组建专业的种植管理团队

为了提高种植效率，扩大种植面积后发行人将组建专业的种植管理团队。具体而言，**发行人已取得农业农村部颁布的生产性试验审批文件共计 5,180 亩，截至本回复出具日已在新疆实际种植 3,700 亩**，发行人计划招募 20-30 人的种植管理团队来具体负责基因工程水稻的育秧、田间管理、农药及施肥等，将使用无人机对其进行病虫害防治和施肥等作业。土地耕整、插秧、收割等农事活动，将由当地农机专业服务公司或合作社完成。

若未来发行人的基因工程水稻种植面积拓展至 3.5 万亩，发行人将复制前述种植管理模式，以约 200 亩一人的田间管理标准并结合农机合作社的专业服务进行基因工程水稻种植活动。

##### （3）建立完善的内部监管体系，制定完备规章制度并有效执行

发行人主要依照《转基因植物试验安全控制措施第 2 部分：药用工业用转基因植物》等相关规范性文件制定了完善的基因工程水稻种植有关的标准操作规程和内部管理制度。具体而言：

① 发行人制定了《生产栽种管理制度》《基因工程水稻种植规程》等规范，用于基因工程水稻的栽种和田间管理工作；

② 在播种及插秧管理方面，发行人于播种前，调查种植田块近年的种植情

况；基因工程水稻播种、插秧和收割完成后，及时清洗所使用的设备，填写机器清洁记录；未使用完的种子或秧苗通过喷药致死后焚烧方式彻底销毁，并填写销毁记录；

此外，由发行人质量管理中心对原料种植的生产环境控制进行全过程监管，对种子、原料稻谷进行检定和质量控制，对种植安全进行监督。在内部规范制度有效执行的前提下，发行人按照要求向农业农村部科技教育司（农业转基因生物安全管理办公室）申请备案或审批，确保基因工程水稻的种植符合监管规定的要求。

#### 5、收获及贮存环节

发行人制定了《基因工程水稻收获管理制度》，适用于相关的采收过程管理工作，对采收时间、采收方法、稻谷脱壳和记录进行了规定，严格按照基因工程水稻安全控制规范开展。

发行人采后监控设有专门的责任人，其中种子库采取双人双锁。发行人对每袋稻谷采用二维码标记，建立完善的台账记录，确保其全程可溯源并不进入食物链。

#### 6、运输环节

发行人在运输前后将做好基因工程水稻的包装、签发和收货的记录。基因工程水稻经双层包装，并在包装上标识有“非食用稻谷”的字样、责任人及联系电话，采用专车运输，确保基因工程水稻不会进入食物链。

#### 7、初加工及废料处理

发行人基因工程水稻的初加工包括烘干、脱壳和抛光等三个步骤，均在完全封闭环境下进行。发行人购置了专门的加工设备，对加工的稻谷和加工后的稻米履行出入库手续，保证物料平衡。米糠和废米渣用于沼气发酵综合利用。

#### 8、安全生产管理

发行人所有从事基因工程水稻种植、生产、加工、储藏的人员均经培训合格后方可上岗。培训内容包括：基因工程水稻种植、生产、加工、储藏等过程中需注意事项和异常情况的应急响应。

此外，发行人建立了应急预案。一旦有事故发生，将立即报告所在地农业主管部门，并根据实际情况采取封锁现场、清理残留物和销毁等措施。

综上所述，发行人扩大药用工业用基因工程水稻种植面积后其药品在注册、生产及销售等环节按照药品监管相关规定或要求，采取发行人现有的相关措施，与其他重组蛋白药物的注册、生产及销售履行相同监管及审批程序即可。在药品原料安全性和生物安全性方面，发行人采取了积极、有效的措施以保证其能够持续符合基因工程生物相关主管部门对基因工程生物的相关规定。

### **三、请保荐机构、发行人律师对上述问题进行核查并发表意见**

#### **（一）核查程序**

保荐机构、发行人律师核查程序如下：

1、检索了农业农村部等相关网站，使用基因工程生物等关键词在主要门户网站进行了信息搜索；

2、查阅了基因工程生物用于生物制药的相关案例；

3、查阅农业转基因、转基因植物相关法律法规及国家标准文件；

4、检索并查阅了国务院办公厅公布的《法律、行政法规、国务院决定设定的行政许可事项清单》；

5、取得并查阅湖北省农业农村厅、湖北省自然资源厅、昌吉州自然资源局农业园区分局、新疆维吾尔自治区农业农村厅出具的相关说明或合规证明；

6、取得并查阅新疆昌吉国家农业高新技术产业示范区出具的说明文件；

7、取得并查阅发行人基因工程水稻安全审批文件及禾元生物基因工程水稻种植相关内控文件和标准操作规程文件，并复核了其执行情况。

#### **（二）核查结论**

经核查，保荐机构、发行人律师认为：

1、我国相关法律法规明确了药用工业用基因工程水稻适用《农业转基因生物安全管理条例》，并由农业行政主管部门进行监管，发行人履行了相应的安全评价审批、备案等程序，符合药用工业用基因工程水稻在包括但不限于试验研

究等各环节的规定，已满足了农业行政主管部门的相关监管要求；发行人已满足了国家药品监督管理局等部门对药品研发、生产、销售的相关监管要求，发行人无需满足其他监管法规或主管部门的监管要求；

2、除发行人外，其他药用工业用基因工程生物应用主要有基因工程动物细胞系和基因工程微生物，其在人用药品方面的应用不适用《农业转基因生物安全管理条例》；在兽用药品方面的应用适用《农业转基因生物安全管理条例》，由农业行政主管部门监管，需取得安全证书；

3、在扩大药用工业用基因工程水稻种植面积后，发行人已采取了积极、有效的措施来确保其能够持续符合药品监管部门、转基因工程生物相关主管部门对于药品原料、生产以及转基因生物的相关规定。

## 2.关于核心产品 HY1001 的研发进展和市场空间

根据首轮回复，（1）发行人计划于 2023 年 11 月完成 HY1001 国内 III 期临床试验患者入组，于 2024 年第二季度前完成药学、非临床研究工作，于 2024 年第三季度递交 NDA 申请；（2）发行人预计 HY1001 将于 2025 年第四季度在国内获批上市。HY1001 的同类竞品中，安睿特和普罗吉已分别启动 III 期和 II 期临床试验。发行人预计 2028 年前可与通化安睿特平分重组人血清白蛋白市场，2030 年市场份额下降至 39%；（3）人血清白蛋白已被纳入国家重点监控合理用药药品目录。纳入该目录管理的药品是临床使用不合理问题较多、使用金额异常偏高、对用药合理性影响较大的药品。相关部门将对纳入目录的药品加强合理用药监管；（4）发行人认为，我国人血清白蛋白市场长期处于供不应求的状态，部分用药需求因供给短缺而受到抑制，重组人血清白蛋白的获批将迅速扩大市场供给，因此预测 2026 年重组人血清白蛋白药物渗透率为 10%；（5）HY1001 临床试验方案采用 20g 剂量，每日一次，静脉滴注的方式。HY1001 的院外销售场景主要为 DTP 专业药房模式，院外销售为血液制品销售的重要渠道。

请发行人说明：（1）药品监管部门对 HY1001 药学、非临床研究等的具体要求，公司在上述方面的研发进展、成果和计划，预计 2024 年第二季度前能够完成的具体依据；（2）此前是否有与 HY1001 类似的转基因植物生产的药品获批上市，相关研发监管要求是否成熟稳定，对 HY1001 研发上市预期的影响，是否可能导致研发上市进度不及预期，对 HY1001 在重组人血清白蛋白药物市场份额的影响；（3）人血清白蛋白在临床实践中是否存在较多不合理使用的情形，目前的销售规模情况是否能准确反映其实际临床需求，纳入重点监控目录后是否面临临床使用量回归正常水平和市场规模大幅下降的风险，认为重组人血清白蛋白将满足此前未被满足的临床需求，并迅速达到 10%渗透率是否有充分依据；（4）HY1001 获批上市后的用法用量，临床中部分患者血清白蛋白水平较低、需要立即补充大量白蛋白，HY1001 是否能够满足这部分患者的需求；（5）HY1001 纳入 DTP 专业药房的准入门槛和流程；（6）结合上述问题，进一步分析说明 HY1001 预计获批上市、实现商业化的时间和市场前景，渗透率、市场占有率等的测算是否客观合理。

请保荐机构核查上述事项，说明核查结论，并对 HY1001 是否市场空间大

发表明确意见。

**【回复】**



**一、药品监管部门对 HY1001 药学、非临床研究等的具体要求，公司在上述方面的研发进展、成果和计划，预计 2024 年第二季度前能够完成的具体依据**

**(一) HY1001 上市前药学研究计划整体情况**

**1、上市前药学变更的本质、药学研究目标及可比性研究的要求情况**

根据 CDE 《临床试验期间生物制品药学研究和变更技术指导原则（征求意见稿）》，上市前药学变更的本质、药学研究目标及可比性研究的要求情况如下：

项目	内容
本质	临床试验期间药学变更实质上是生物制品药学信息不断充实、完善和修订的过程。
药学研究目标	不同于首次临床试验申请，也不同于上市后变更，生物制品临床期间药学研究和变更是以不增加临床受试者安全性风险为前提，使前期研发数据能够支持后期临床试验的开展，并为生物制品最终上市提供充分的支持性数据为目标。
可比性研究要求	所有影响临床阶段生物制品质量的药学变更都需要开展可比性研究予以确认。
可比性研究内容	可比性研究常从过程控制、放行检验、扩展的表征研究和稳定性等方面全面评估产品的质量属性。

**2、公司 HY1001 上市前药学研究计划**

公司 HY1001 上市前研究计划依照 ICH Q5E 《生物技术产品/生物制品在生产工艺变更前后的可比性》要求制定，主要包括两部分内容：1) HY1001 临床试验批件要求的 NDA 前需要完成的药学研究；2) Pre-NDA 沟通会上由 CDE 书面回复确认的上市前药学研究。

**(1) 公司 HY1001 上市前药学研究计划与药品监管部门的沟通情况**

公司 HY1001 的上市前药学研究计划涵盖公司 NDA 申报前已完成及计划完成的各项药学研究，其为按照 IND 临床试验批

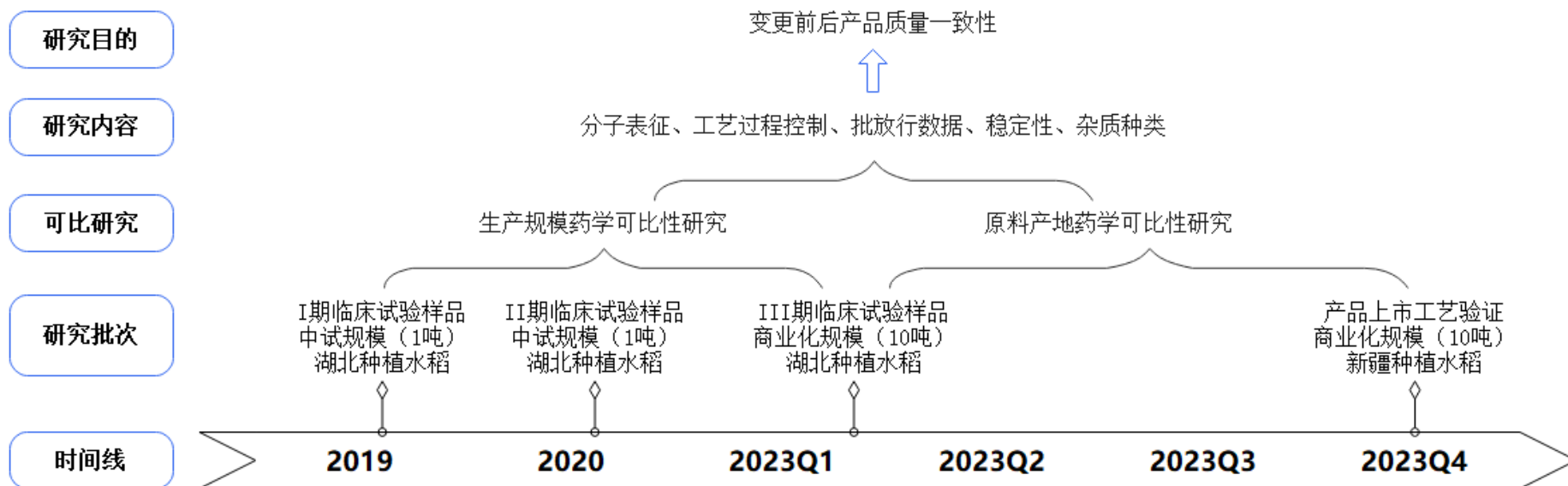
件的要求、ICH Q5E《生物技术产品/生物制品在生产工艺变更前后的可比性》要求进行设计且满足申报 NDA 的相关要求。目前 CDE 已书面回复同意公司拟定的上市前药学研究计划，且认同公司拟定的在扩大至商业化生产规模后稻谷原料、原液和成品的生产工艺、过程控制、放行标准、分析方法的控制策略。综上，目前 CDE 已认同 HY1001 的上市前全部药学研究计划，且未对公司需在 NDA 申报前药学研究提出其他额外要求。

此外，公司已于 2023 年 10 月与 CDE 就 HY1001 的商业化规模工艺验证的部分具体事项进一步的沟通确认，未新增研究内容，公司上市前药学研究将按照既定研究计划稳步推进。

**公司已于 2024 年 6 月完成了与 CDE 的 Pre-NDA 沟通会议，CDE 已反馈非临床研究已基本符合 NDA 申报要求且并未对药学、临床部分提出新的研究要求，同时，CDE 认为 HY1001 具有明显临床价值，符合优先审评审批纳入条件。目前公司正在按照优先审评审批要求准备注册资料。**

## (2) 公司 HY1001 上市前药学研究计划的具体情况

公司的上市前药学研究按照 CDE 同意的上市前药学可比研究计划进行，包括湖北种植和新疆种植的稻谷原料在商业化规模（10 吨）产线生产的 3 批原液及成品与中试规模（I、II 期样品）及商业化规模产线上生产的（III 期样品）原液及成品的历史各批次数据进行质量可比性研究，以支持产品上市的可比性评估，其中涉及的研究具体情况如下：



注：上图时间为验证批次的生产时间，即为开始药学可比性研究时间。

在上述可比性评估中，公司需要完成的主要研究内容包括：

项目	内容
批放行方面	商业化生产规模采用新疆种植的稻谷作为原料生产的 3 批原液和 3 批成品与湖北生产的稻谷原料的历史批次放行数据进行比对
“头对头”的特性研究方面	采用商业化规模生产的 3 批原液与历史研究数据进行“头对头”分子表征比对，包括一级结构、二级结构、高级结构、晶体结构、翻译后修饰，HCP 含量和种类等
稳定性方面	采用商业化规模的 3 批原液和 3 批成品的稳定性研究数据，与湖北生产的稻谷原料的历史数据比较，包括长期、加速和强制条件稳定性

公司上市前药学可比性研究中涉及的主要药学变更情况如下：

工艺	项目	主要变更情况	主要分类	验证情况
原液生产	原料大米	原料大米种植地点由湖北仙桃市变更为新疆昌吉市	原料产地药学可比性研究	已验证
	层析填料	增加部分供应商	生产规模药学可比性研究	已验证
	生产设备	层析柱直径由 1,000mm 放大 1,400mm (层析 A) 和 1,600mm (层析 B 和 C), 装柱高度由 24±2cm 变为 40±2cm		
		包括管罐以及其他设备的工艺放大与变更		
	原液储存容器	由高硼硅玻璃瓶变更为 316L 不锈钢储液罐		
	层析用纯化试剂	新增部分供应商		
	辅料	部分辅料由分析纯级升级为药用级		
制剂生产	灌装线	灌装批量放大, 批次规模提高至约 20,000 瓶		
自动化管理	全程自动化控制	由半自动变更为全自动化控制		

上述药学变更的可比性研究验证情况：（1）公司目前已完成湖北种植的稻谷原料在商业化规模产线（10 吨）上 2 个批次的原液生产和 3 个批次制剂用于国内 III 期临床试验，并完成部分批次的分子表征、批放行数据、HCP 种类等可比性研究，目前已验证了 HY1001 的商业生产规模药学可比；（2）公司已于 2023 年 12 月使用新疆种植的稻谷原料，在商业规模产线上完成 HY1001 的生产工艺验证批次生产并开展原料产地药学可比性研究工作。

### （3）HY1001 的上市前药学研究结果的药品监管部门沟通计划

公司目前正在按照书面回复同意的上市前药学研究计划有序开展相关药学可比性研究，并已完成了除长期稳定性试验研究之外的药学可比性研究，已完成的可比性研究结果支持变更前后产品的可比性。公司已于 2024 年 6 月完成了与 CDE 的 Pre-NDA 沟通会议，CDE 已反馈非临床研究已基本符合 NDA 申报要求且并未对药学、临床部分提出新的研究要求，NDA 前无需进一步开展非临床或临床桥接试验。公司预计于 2024 年 8 月获得全部上市前药学可比性研究结果及完成申报材料准备。同时，CDE

认为 HY1001 具有明显临床价值，符合优先审评审批纳入条件。目前公司正在按照优先审评审批要求准备注册资料。

## (二) 药品监管部门对 HY1001 药学、非临床研究等的具体要求

具体而言，药品监管部门对于 HY1001 药学、非临床研究等的要求主要源自：(1) HY1001 临床试验批件要求的 NDA 前需要完成的药学、非临床研究；(2) Pre-NDA 沟通会上由 CDE 书面回复确认的上市前药学研究和非临床研究。

### 1、临床试验批件中对于 NDA 前需完成的药学、非临床研究情况

HY1001 于 2017 年 4 月获得国家食品药品监督管理总局（现为国家药品监督管理局）颁发的《药物临床试验批件》，该临床试验批件中对于 NDA 前需完成的药学、非临床研究的要求情况和完成情况如下：

#### (1) 药学研究

序号	临床批件要求	具体研究项目	研究意义/结果	完成情况	预计完成时间
1	完善植物育种、培育和筛选研究植株种类的选择、植物的基因改造、培育种植、筛选、病虫害评估、种子库的建立与检定标准的研究，评估并采取措施降低可能存在的风险，提供相应的试验研究数据资料	完善育种、基因改造与植株筛选 种子库的建立和检定标准的研究 病虫害评估	完善基因工程水稻培育、种子库建立与检测及其他原材料控制环节	已完成	
2	生物、生态安全性方面：严格控制本品培养条件。如土壤、水、物理隔离等，建议保持转基因植物生长条件的相对“封闭状态”，有效期限限制花粉或种子的扩散，避免其与其他野生植物相互杂交、与非转基因水稻的杂交，以及转基因植物被其他动物食用后可能对生态环境造成的影响等	环境控制	完善基因工程水稻的种植与生长环节控制和检测	已完成	
	植物中使用了除草剂、化肥、杀虫剂，请对其使用的必要性和残留量的检测与标准的制定进	稻谷和大米农药残留检测标准			

序号	临床批件要求	具体研究项目	研究意义/结果	完成情况	预计完成时间
	行深入研究				
3	定期对土壤、水进行检定，制定检定标准和监控措施	定期土壤检测 定期灌溉用水检测	降低产品安全风险	已完成	
	继续完善稻谷和大米的放行检测标准	完善稻谷和大米的放行检测标准			
	优化原液中农药残留和重金属残留量的质控	优化原液农残检测和重金属残留的质控			
	工艺过程方面：稻谷在储存过程中应关注微生物的滋生问题（如霉菌等）	稻谷储存过程微生物滋生问题，制定了原料大米微生物限度质量标准 and 黄曲霉菌的监控			
	生产中如有混合批次的操作，请进行相关的验证	生产过程混合批次的验证		商业化工艺验证时没有批次混合操作，暂无需进行验证	
	大米进行收割和精细收获的步骤中，请采用合理的清洁步骤和清洁剂等，并避免清洁过程对生产的污染。	大米加工设备的清洁		已完成	
4	请进一步加强和完善病毒去除/灭活验证研究（如选用的指示病毒）	病毒清除验证	加强外源因子的安全性评价	已完成	
5	晶体结构分析方面，进一步深入的进行晶体分析和结构学分析，判断本品的结构情况和活性位点情况的合理性；加强对本品 N 端序列、糖化、脂肪酸、药物结合和结合脂肪酸研究、杂质蛋白的质量研究。对于产品中检测到（14:0）-lyso-PC 和（14:0）-lyso-PE，以及游离脂肪酸（辛酸、 $\alpha$ -亚麻酸、月桂酸、肉豆蔻酸、亚麻酸及油酸）、游离植物寡糖的情况，请进一步进行安全性分析，必要时进行质量控	结构确证	证明 HY1001 结构的正确性及植物生物反应器表达重组产品的特性	已完成	

序号	临床批件要求	具体研究项目	研究意义/结果	完成情况	预计完成时间
	制				
	质量研究中的批次应具有代表性	质量研究中的批次应具有代表性	证明不同批次间 HY1001 产品的可比性	已完成	
6	进一步加强对 HCP、宿主 DNA 残留和蛋白含量的检测方法的建立与验证	HCP 方法的建立与验证	完善 HY1001 提取和纯化过程中所用检测方法的可靠性及质量标准制定依据，同时加强参比品的管理	已完成	
		外源性 DNA 方法的建立与验证			
		蛋白含量方法的建立与验证			
	完善质量标准，如原液和成品质控中建议增加不同原理的纯度检测项目；蛋白含量和离子检测的含量应建立一个范围	原液和制剂增加不同原理的纯度检测			
	蛋白含量和离子应建立范围				
	成品质量标准中应纳入热稳定性试验	制剂标准纳入热稳定性试验			
提供质量标准制定依据（如，原液的检定标准的批次来源，内毒素的检定限度等）	制定标准的依据				
参比品方面，需明确其生产、检定、稳定性研究和赋值等的研究资料	参比品的管理		已完成，参比品稳定性根据接受标准每年进行复测		
7	建议开展原液影响因素稳定性研究和加速稳定性研究。完善监测项目，如纳入不同原理的纯度检测、等电点和外观等。	开展原液影响因素、加速稳定性研究	完善稳定性研究	已完成	
		完善原液稳定性检测项目		已完成	
	成品稳定性研究，应优化影响因素考察条件，了解产品的降解途径、敏感指标和降解速率等。完善稳定性研究的检测项目，如纳入不同原理的纯度检测项、装量等；完善研究的批次数量	优化稳定性影响因素考察		已完成	
		完善制剂稳定性检测项目			
		完善研究的批次数量			

序号	临床批件要求	具体研究项目	研究意义/结果	完成情况	预计完成时间
8	请开展质量研究和质量控制，确保用于药理毒理学研究、质量研究和临床研究用样品的质量的一致性	研究样品质量一致性		已完成	

## (2) 非临床研究

序号	临床批件要求	研究意义/结果	预计完成情况
1	大鼠 I 段生殖毒性试验	为临床使用特殊人群提供生殖毒性参考数据	已完成
2	家兔 II 段生殖毒性试验		
3	大鼠 III 段生殖毒性试验		
4	致癌试验或文献资料:已和 CDE 沟通，建议结合 HY1001 临床应用情况、拟用人群信息、同类产品信息、文献资料等，参考 ICH S1、S6 的相关建议，进行本品的致癌性风险评估。	评估 HY1001 的致癌风险	已完成 Ames 试验、染色体畸变试验、体内微核试验，试验结果都是阴性。在药品上市申请时，提供致癌性风险评估报告

## 2、Pre-NDA 沟通会上由 CDE 书面回复确认的上市前药学可比性研究和非临床研究

2023 年 3 月公司就 HY1001 上市前的药学可比性计划、已完成的非临床研究是否满足上市要求等事项与 CDE 提出沟通交流会议申请。截至本回复出具日，公司已收到 CDE 药学及非临床部门的反馈意见：①药学部分：CDE 同意按照拟定的上市前药学研究计划完成相关研究；此外，CDE 同意公司拟定的在扩大至商业化生产规模后 HY1001 的稻谷原料、原液和成品的生产工艺、过程控制、放行标准、分析方法的控制策略；建议增加对重组人血清白蛋白分子量相近的宿主蛋白研究（已增加该项目）；②非临床部分：CDE 建议按照 ICH M3，开展更长期限的重复给药毒性试验。拟开展的药学和非临床研究项目和进展如下：

### (1) 药学研究



序号	药学可比性	具体研究项目	研究意义/结果	预计完成情况
1	特性研究	采用商业化规模的 3 批原液（新疆稻谷 3 批、湖北稻谷 3 批）进行全面特性研究（包括分子结构表征，纯度和 HCP 定量和种类分析等）	从药学研究，如特性研究、稳定性等方面证明 HY1001 不同批次间具有可比性，证明商业化生产规模并不影响产品的安全性	已完成
2	原液稳定性比较	采用商业化规模的 3 批原液（新疆稻谷 3 批、湖北稻谷 3 批）进行稳定性比较		原液加速和影响因素稳定性研究已完成，长期稳定性研究预计 2024 年 7 月完成
3	制剂稳定性比较	稳定性比较研究拟采用商业化规模的 3 批成品（新疆稻谷 3 批、湖北稻谷 3 批）稳定性数据与中试规模历史批次稳定性数据进行比较。（注 2） 拟开展商业化规模的成品稳定性研究，包括长期（5±3℃）、加速（25±2℃）和高温条件（40±2℃）的稳定性研究。为了探索本品在常温下长期稳定性，若 OsrHSA 成品在 25±2℃加速条件下 6 个月稳定，继续考察 25±2℃条件下 48 个月的稳定性考察，为本品的常温保存提供科学数据。		制剂稳定性研究进行中，预计 2024 年 7 月获得 6 个月的稳定性研究数据（注 1）
4	制剂强制条件的稳定性研究	本品强制条件稳定性研究将用于评估中试规模与商业化规模的成品在强制条件下的稳定性数据的差异。 拟采用商业化规模的 3 批成品稳定性数据与中试规模的 3 批历史数据进行比较，若商业化规模样品降解趋势与中试规模的降解趋势高度一致，且无新的色谱峰出现，可判定中试规模与商业化规模成品稳定性可比。		预计 2024 年 7 月获得 6 个月的稳定性研究数据（注 1）

注 1：根据 ICH Q5C，长期稳定性申报上市时至少需要 6 个月，药品上市申请时其他如加速、高温稳定性、强制条件稳定性无要求，研究至产品出现不稳定为止；

注 2：湖北稻谷只需加速稳定性数据进行对比。

## (2) 非临床研究

序号	CDE 沟通建议	具体研究项目	研究意义/结果	预计完成情况
1	建议参考 ICH M3，开展更长期限的重复给药毒性	食蟹猴 4 周重复静脉注射给予植物源重组人血清白蛋白 6 周恢复期的毒理研究	为上市后的安全监测提供依据和提示	已于 2023 年 12 月完成试验，预计 2024 年 6 月取得报告

序号	CDE 沟通建议	具体研究项目	研究意义/结果	预计完成情况
	试验研究			
2	建议结合 HY1001 临床应用情况、拟用人群信息、同类产品信息、文献资料等，参考 ICH S1、S6 的相关建议，进行本品的致癌性风险评价。	在本品药品上市申请时，结合已完成的遗传毒试验数据及临床试验情况，对本品的致癌风险进行评价	评估 HY1001 的致癌风险	在产品申请上市申报资料中提供风险评估报告

### （三）预计 2024 年第二季度前能够完成药学、非临床研究的具体依据

#### 1、药学研究

根据临床试验批件和 Pre-NDA 沟通会议的回复意见和公司的研究进度，公司在药学研究部分尚未完成的研究主要为**长期稳定性试验研究**。

在药学研究方面：公司商业化规模的 10 吨产线已于 2023 年建成投产，**并已取得药品生产许可证**，公司已于 2023 年 12 月开始商业化规模工艺验证，同时启动全面的药学可比性研究，包括生产工艺、批放行质量、分子特性研究及稳定性研究的可比性研究。**进展如下**：①商业化规模工艺验证的全部药学研究**已完成**；②**长期稳定性试验**：根据 ICH Q5C《生物技术生物制品质量：生物技术/生物制品稳定性试验》4.3 条的要求“当贮藏期大于 6 个月时，NDA 申报时需至少提供 6 个月的稳定性试验资料”，计划于 2024 年 8 月完成。综上，HY1001 的全部药学研究可满足在 2024 年第三季度提交药品上市申请的要求。

#### 2、非临床研究

HY1001 临床试验批件所要求的生殖毒性研究已于 2023 年 7 月完成。

HY1001 在 Pre-NDA 沟通中要求的更长期限的重复给药毒性试验，公司已按照 CDE 的反馈意见，结合已完成的植物源重

组人血清白蛋白非临床的 2 周重复给药毒理研究结果及人血清白蛋白的特点，根据 ICH M3 (R2)《支持药物进行临床试验和上市的非临床安全性研究指导原则》中关于“支持上市的重复给药毒性试验的推荐期限”的相关内容，完成食蟹猴 4 周重复给药 6 周恢复期的长期毒理研究可支持药品上市。上述研究项目已于 2023 年 8 月启动，试验周期共计 4 个月，该试验现已完成，显示安全性良好，正在进行数据整理，预计在 2024 年 6 月可获得研究报告。

公司已于 2024 年 6 月完成了与 CDE 的 Pre-NDA 沟通会议，CDE 已反馈非临床研究已基本符合 NDA 申报要求且并未对药学、临床部分提出新的研究要求，同时，CDE 认为 HY1001 具有明显临床价值，符合优先审评审批纳入条件。目前公司正在按照优先审评审批要求准备注册资料。

综上所述，公司能够在 2024 年 8 月完成 HY1001 的药学、非临床研究，目前相关研究项目进展符合公司预期，不存在重大困难或障碍，不存在重大延期风险。

#### **(四) 募投项目 120 吨产线不涉及工艺放大**

公司募投项目建设产线设计产能为 120 吨原液/年，全部以 10 吨产线的单条生产线规模进行复制，不再进行工艺放大，因此无工艺放大风险。

#### **(五) HY1001 上市前药学及非临床研究计划符合 NDA 要求**

根据 HY1001 的 Pre-NDA 沟通会议的书面回复意见，发行人已与 CDE 就 HY1001 上市前药学研究计划及非临床研究计划达成一致，HY1001 上市前药学及非临床研究计划符合 NDA 申报要求，CDE 未对 HY1001 上市前的药学研究计划及非临床研究计划提出额外要求。

公司已于 2024 年 6 月完成了与 CDE 的 Pre-NDA 沟通会议，CDE 已反馈非临床研究已基本符合 NDA 申报要求且并未对药学、

临床部分提出新的研究要求，同时，CDE 认为 HY1001 具有明显临床价值，符合优先审评审批纳入条件。目前公司正在按照优先审评审批要求准备注册资料。

保荐机构查阅了 HY1001 的 Pre-NDA 沟通纪要并访谈了禾元生物高级管理人员。

经核查，保荐机构认为：发行人已与 CDE 就 HY1001 上市前的药学研究计划及非临床研究计划达成一致，HY1001 上市前药学及非临床研究计划符合 NDA 申报要求，CDE 未对 HY1001 上市前的药学研究计划及非临床研究计划提出额外要求。同时，CDE 认为 HY1001 具有明显临床价值，符合优先审评审批纳入条件，预计 HY1001 的 NDA 申报不存在重大延期风险。

**二、此前是否有与 HY1001 类似的转基因植物生产的药品获批上市，相关研发监管要求是否成熟稳定，对 HY1001 研发上市预期的影响，是否可能导致研发上市进度不及预期，对 HY1001 在重组人血清白蛋白药物市场份额的影响**

截至本回复出具日，国内尚无与 HY1001 类似的植物基因工程药品获批上市。

国内重组蛋白药物在药品注册管理和生产质量管理上的监管要求是成熟的。目前国内虽暂未有植物源重组药品上市，但相较于其他来源（如哺乳动物细胞来源、酵母来源等）的重组蛋白药品而言，其主要差异体现在重组蛋白表达宿主不同。不同宿主的重组蛋白药物在药品注册管理和生产质量管理上的监管要求并无实质性区别，其均需遵守现行《中华人民共和国药品管理法》《药品注册管理办法》《药品生产监督管理办法》等相关法律法规体系，其主要的內容如下：

环节	主要法律法规内容
基本指导原则	根据《中华人民共和国药品管理法》规定，国家支持以临床价值为导向、对人的疾病具有明确或者特殊疗效的药物创新，鼓励具有新的治疗机理、治疗严重危及生命的疾病或者罕见病、对人体具有多靶向系统性调节干预功能等的新药研制，推动药品技术进步。根据《药品注册管理办法》规定，国家药品监督管理局建立药品加快上市注册制度，支持以临床价值为导向的药物创新。
非临床研究及其质量管理	根据《中华人民共和国药品管理法》规定，开展药物非临床研究，应当符合国家有关规定，有与研究项目相适应的人员、场地、设备、仪器和管理制度，保证有关数据、资料和样品的真实性。根据《药品注册管理办法》规定，药物非临床安全性评价研究应当在经过药物非临床研究质量管理规范认证的机构开展，并遵守药物非临床研究质量管理规范。
临床试验申请	根据《中华人民共和国药品管理法》规定，开展药物临床试验，应当经国务院药品监督管理部门批准。国务院药品监督管理部门应当自受理临床试验申请之日起六十个工作日内决定是否同意并通知临床试验申办者，逾期未通知的，视为同意。
临床试验及其质量管理	根据《中华人民共和国药品管理法》规定，从事药品研制活动，应当遵守药物临床试验质量管理规范。开展药物临床试验，应当在经备案的且具备相应条件的临床试验机构进行。
药品审评审批制度	根据《中华人民共和国药品管理法》规定，对申请注册的药品，国务院药品监督管理部门应当组织药学、医学和其他技术人员进行审评，对药品的安全性、有效性和质量可控性以及申请人的质量管理、风险防控和责任赔偿等能力进行审查；符合条件的，颁发药品注册证书。根据《药品注册管理办法》规定，对药品上市许可申请审评的工作由药品审评中心组织药学、医学和其他技术人员开展。国家药品监督管理局持续推进审评审批制度改革，优化审评审批程序，提高审评审批效率。支持以临床价值为导向的药物创新，设立突破性治疗药物、附条件批准、优先审评审批、特别审批四个加快上市注册程序，明确审评时限，提高药品注册效率和注册时限的预期性。
上市许可持有人制	根据《中华人民共和国药品管理法》规定，国家对药品管理实行药品上市许可持有人制度。药品上市许可持有人依法对药品研制、生产、经营、使用全

环节	主要法律法规内容
度	过程中药品的安全性、有效性和质量可控性负责。药品上市许可持有人是指取得药品注册证书的企业或者药品研制机构等。药品上市许可持有人应当依照法律规定，对药品的非临床研究、临床试验、生产经营、上市后研究、不良反应监测及报告与处理等承担责任。
药品生产许可制度	根据《中华人民共和国药品管理法》规定，从事药品生产活动应当经所在地省、自治区、直辖市人民政府药品监督管理部门批准，取得药品生产许可证。无药品生产许可证的，不得生产药品。药品生产许可证应当标明有效期和生产范围，到期重新审查发证。
药品生产及质量管理体系	根据《中华人民共和国药品管理法》，从事药品生产活动，应当遵守药品生产质量管理规范，建立健全药品生产质量管理体系，保证药品生产全过程持续符合法定要求。《中华人民共和国药品管理法》《药品生产监督管理办法》和《药品生产质量管理规范》对企业从事药品生产活动应当具备的条件及满足的标准提出了明确要求。
药品生产监督管理办法	根据《药品生产监督管理办法》规定，省、自治区、直辖市药品监督管理部门根据监管需要，对持有药品生产许可证的药品上市许可申请人及其受托生产企业，按法定要求进行上市前的药品生产质量管理规范符合性检查。省、自治区、直辖市药品监督管理部门应当坚持风险管理、全程管控原则，根据风险研判情况，制定年度检查计划并开展监督检查。

此外，发行人已就 HY1001 需在 NDA 前完成的药学、非临床、临床研究计划与 CDE 进行沟通交流，CDE 并未就 HY1001 作为植物源重组蛋白药物提出特别监管要求。

公司已于 2024 年 6 月完成了与 CDE 的 Pre-NDA 沟通会议，CDE 已反馈非临床研究已基本符合 NDA 申报要求且并未对药学、临床部分提出新的研究要求，同时，CDE 认为 HY1001 具有明显临床价值，符合优先审评审批纳入条件。目前公司正在按照优先审评审批要求准备注册资料。

综上，HY1001 适用于现行成熟的重组蛋白药物的监管要求，相关药品监管机构亦未提出特别监管要求，不会对 HY1001 的上市进度以及上市后市场份额产生重大不利影响。

三、人血清白蛋白在临床实践中是否存在较多不合理使用的情形，目前的销售规模情况是否能准确反映其实际临床需求，纳入重点监控目录后是否面临临床使用量回归正常水平和市场规模大幅下降的风险，认为重组人血清白蛋白将满足此前未被满足的临床需求，并迅速达到 10%渗透率是否有充分依据

(一) 人血清白蛋白在临床实践中是否存在较多不合理使用的情形，目前的销售规模情况是否能准确反映其实际临床需求，纳入重点监控目录后是否面临临床使用量回归正常水平和市场规模大幅下降的风险

血浆来源人血清白蛋白（pHSA）由于：（1）成药较早，早在二战战场上直接用于临床，临床上已有 80 多年使用历史；（2）目前缺少系统的人血清白蛋白针对各个适应症的临床使用指南或专家共识；（3）不同厂家药品说明书差异较大，无统一的用法用量、适应症范围、药品使用临床指征指标，故而整体上缺乏对于人血清白蛋白临床使用的明确指引。叠加人血清白蛋白适应症较广，临床应用广泛，故而目前临床实际应用中对人血清白蛋白的整体使用（包括用量、适应症等）在一定程度上依赖医生的临床经验，存在一定的超说明书用药（off-label use）<sup>3</sup>的情况。

总体而言，目前人血清白蛋白的临床使用上存在一定不合理用药问题，且为国内院内药品销售金额最大的产品<sup>4</sup>，故而人血清白蛋白于 2023 年 1 月 13 日被纳入第二批国家重点监控合理用药药品目录。

人血清白蛋白于 2023 年 1 月中旬被纳入第二批国家重点监控合理用药药品目录后，**2023 年各季度**的批签发量同比变化情况如下：

单位：批次

项目	Q1	Q2	Q3	Q4	合计
2022 年	981	959	1,141	1,227	4,308
2023 年	1,159	1,187	1,666	1,231	5,243

<sup>3</sup> 又名超适应症用药，指临床实际使用药品的用法、适应症、剂量、给药途径、使用对象等不在具有法律效力的说明书规定范围内。随着国内《药品管理法》和《医师法》的修订，超说明书用药已经具备合法性基础，不会仅因为存在超说明书用药而被要求承担责任，但相关法规同时提出了较高的判断标准，包括：（1）患者知情同意；（2）用药方案合理，有循证医学证据；（3）具有必要性和合理性，即尚无有效或更好治疗手段。

<sup>4</sup> 药融云全国医院销售数据库显示，2022 年人血清白蛋白为全国院内药品销售金额第一名，数据来源：《2022 年全国药品销售额排行榜、TOP50 药企名单出炉！》，访问时间 2023 年 6 月 8 日，访问网址为 [https://www.pharmexcloud.com/zixun/sd\\_6296](https://www.pharmexcloud.com/zixun/sd_6296)。

项目	Q1	Q2	Q3	Q4	合计
同比变动	18.14%	23.77%	46.01%	0.33%	21.70%

注：根据药融云全国医院销售（全终端）数据库，2023 年人血白蛋白药物销售金额增长 21.11%，与批签发数据无重大差异；

数据来源：中国食品药品检定研究院（中检院）公开数据整理，2021 年 4 月后中检院不再对外披露批签发具体数量，仅披露批次数据。

此外，人血清白蛋白药品 2023 年各季度全国样本医院销售同比变化情况如下：

单位：亿元

项目	Q1	Q2	Q3	Q4	合计
2022 年	19.05	18.54	21.83	19.84	79.26
2023 年	25.68	20.70	20.59	18.39	85.36
变动幅度	34.80%	11.65%	-5.68%	-7.31%	7.70%

数据来源：全国样本医院销售数据来自药融云数据库，主要源于其合作医院采购数据、合作药企发货数据、部分医药流通企业的合作数据等多种数据源，样本覆盖约 1,400 余家城市公立医院，覆盖全国 24 省份。

上述批签发和销售数据提示，人血清白蛋白纳入第二批国家重点监控合理用药药品目录后批签发批次和样本医院销售数据均暂未出现大幅下滑情况，一定程度上反映了人血清白蛋白临床价值较高、需求较大且供需持续紧张的状况。

更进一步，人血清白蛋白纳入第二批国家重点监控合理用药药品目录主要是对超说明书用药的部分市场进行规范和引导。公司 HY1001 的市场空间测算基于明确适应症和合理用药水平预测，故而不会对 HY1001 市场空间测算造成不利影响。

## （二）认为重组人血清白蛋白将满足此前未被满足的临床需求，并迅速达到 10%渗透率是否有充分依据

### 1、人血清白蛋白药品的供给端分析

血浆来源的人血清白蛋白属于血液制品，需由健康人血浆，经分离、病毒灭活后制备，其生产原料只能来自人群中健康个体有偿提供的血浆。

国产产能方面由于：（1）民众献浆意识欠佳，人均采浆量远低于美国水平，尚未达到人血清白蛋白自给自足的国际标准；（2）血浆站设置、供血浆者要求、血液制品检疫静置期等方面监管机制严格，导致国内血浆来源人血清白蛋白产量短时间内难以扩大，供给端上长期受限。



进口产品限制方面：鉴于血液制品的行业特殊性和安全性要求，我国对于血液制品进口采取严格的监管，不允许进口除人血清白蛋白外的各类血液制品。人血清白蛋白药品由于其巨大的临床需求缺口，是我国目前血液制品中唯一允许进口的品类，且约 60% 依赖进口，存在较大的进口替代需求。国内与血液制品和人血清白蛋白相关的进口限制政策详情如下：

序号	颁布日期	颁布主体	规定名称	规定要点
1	1985.08	海关总署、卫生部（现为卫健委）	《关于禁止 VIII 因子制剂等血液制品进口的通知》	为防止因国外血液制品的进口而将艾滋病传入我国，血液制品（除人血清白蛋白以外）列为国家禁止进口的药物品种。
2	2002.07	国家药品监督管理局	《关于进一步加强牛源性及其相关药品监督管理的公告》（国药监注[2002]238 号）	国家药品监督管理局暂停受理新的牛源性药品以及用已发生疯牛病疫情国家的人血浆为原料制备的血液制品《进口药品注册证》的申报。（即禁止从疯牛病疫情区域进口人血清白蛋白）

## 2、人血清白蛋白药品的需求端分析

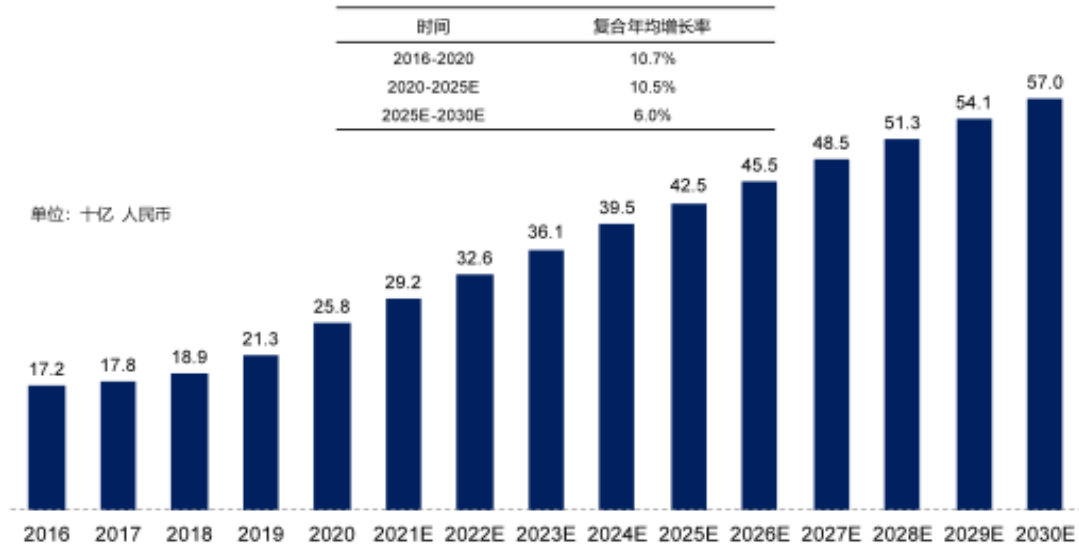
人血清白蛋白药品的临床需求量十分可观，自上世纪 80 年代因血浆短缺，开始大量进口人血清白蛋白后，其需求总量持续增长，进口比重也持续增加。2016 年至 2021 年，我国人血清白蛋白药品的批签发量逐年上升，其详情如下：

中国人血清白蛋白批签发量，2016-2021 年

历年批签发量（吨）	2016	2017	2018	2019	2020	2021
国产	167.1	177.4	190.8	212.4	217.1	239.2
国产占比	41.8%	42.2%	40.2%	40.2%	35.0%	37.1%
进口	232.8	242.5	283.8	316.1	402.7	406.0
进口占比	58.2%	57.8%	59.8%	59.8%	65.0%	62.9%
<b>总计</b>	<b>400.0</b>	<b>419.9</b>	<b>474.6</b>	<b>528.5</b>	<b>619.9</b>	<b>645.2</b>

资料来源：弗若斯特沙利文分析。

2020 年，中国人血清白蛋白治疗药物市场规模达到 258 亿元人民币，2025 年预计达到 425 亿元人民币，复合年均增长率 10.5%，2030 年市场规模预计 570 亿元人民币，2025 年至 2030 年复合年均增长率 6.0%。



资料来源：弗若斯特沙利文分析。

### 3、重组人血清白蛋白渗透率测算的依据

综合上述人血清白蛋白的供需情况分析：

①受限于原料来源、监管机制等问题，血浆来源人血清白蛋白的国内产量短时间内难以扩大，长期处于供不应求的状态，部分用药需求因人血清白蛋白的供给短缺而受到抑制；

②进口血液制品其主要原料来源于全球各地单采血浆站，血浆来源较为复杂，风险较大，血液制品的进口监管上极为谨慎，存在较大的进口替代需求；

③血浆来源的人血清白蛋白不能做到绝对安全，无法完全杜绝致病微生物特别是未知病毒的潜在威胁，而重组人血清白蛋白药品可杜绝传播动物血源性病原体的潜在风险，重组替代血浆提取是蛋白药物的发展趋势；

④除上述优势外，HY1001 产品的上市是通过严格的随机对照试验（Randomized Controlled Trial, RCT，评价药物安全性和有效性的金标准），在循证医学上证明了其良好的安全性和非劣于血浆来源人血清白蛋白的有效性，使临床医生在用药上有更明确的依据，医生和患者接受度更高。

截至本回复出具日，我国尚未有重组人血清白蛋白药品上市，市场上只有通过血浆提取的人血清白蛋白药品。随着重组人血清白蛋白药品的上市，重组人血清白蛋白药品将填补未被完全满足的临床需求缺口，改变我国长期依赖进口的局面，HY1001 凭借着坚实的循证医学证据和产品安全性优势，快速实现

对市场的占领和渗透率的提升。此外，HY1001 预计于 2025 年获批上市，公司将积极在上市前开展专业化的学术推广和临床教育，使临床医生充分了解产品特点和作用，提升 HY1001 在医生及患者中的知名度与认可度，从而提高 HY1001 的临床渗透率，故而假设重组人血清白蛋白在上市后次年即 2026 年的市场渗透率达到 10% 具备合理性。

#### **交叉验证方面：**

血液制品领域中（包括重组类产品），与公司 HY1001 情况相似的产品为重组人凝血因子 VIII：①在重组人凝血因子 VIII 上市之前，市场亦只有血浆来源人凝血因子 VIII 销售；②国内自 2007 年 11 月起允许进口重组人凝血因子 VIII，神州细胞（688520.SH）国产重组人凝血因子 VIII 产品上市前，国内已有 5 款上市的进口重组人凝血因子 VIII（分别为拜耳、百特、辉瑞、诺和诺德的产品）。

根据神州细胞（688520.SH）招股说明书，目前中国市场的重组人凝血因子 VIII 产品占全部人凝血因子 VIII 产品市场的比例（即市场渗透率）将由 2018 年的 58% 逐渐增长至 2030 年的 80%。此外，神州细胞的首款国产重组人凝血因子 VIII 于 2021 年 7 月在中国上市，在已有 5 款已上市进口重组人凝血因子 VIII 的竞争格局下，2022 年即实现超过 10 亿元的产品收入。按照神州细胞（688520.SH）招股说明书预测的 2022 年中国血友病用药市场规模为 41.5 亿元测算，上述产品上市后次年销售占全部血友病用药市场规模已达到约 24%，远高于 HY1001 预测的 10% 市场渗透率，故而预测 HY1001 上市后次年的市场渗透率达到 10% 较为谨慎、合理。

#### **四、HY1001 获批上市后的用法用量，临床中部分患者血清白蛋白水平较低、需要立即补充大量白蛋白，HY1001 是否能够满足这部分患者的需求**

##### **（一）HY1001 获批上市后的用法用量**

根据《化学药品、生物制品说明书指导原则》：“说明书内容尽可能以来源于药品人体应用的客观证据性数据为依据”，故而药品说明书的撰写一般是基于药品的临床试验数据，特别是关键性临床试验（确证性临床试验）的研究数据。

HY1001 已通过 II 期临床试验确定了药物最佳剂量，并在 III 期临床试验方案中应用了“20g，每日一次，静脉滴注”的给药方案。目前 III 期临床试验已

完成，结果符合预期，预计未来不会对 HY1001 的用法用量进行修改，故而 HY1001 获批上市后的用法用量为“20g，每日一次，静脉滴注”，产品规格为“10g/50ml”。

## （二）临床中部分患者血清白蛋白水平较低、需要立即补充大量白蛋白，HY1001 是否能够满足这部分患者的需求

已上市的部分人血清白蛋白说明书中，对于用法用量没有严格规定，标注“使用时应依据患者的疾病严重程度、有效循环状况和蛋白质损失情况，结合临床治疗需要由医生决定给予的浓度、剂量、输注速率等”，故而人血清白蛋白在临床使用上存在大剂量使用或快速输注的情况。但当大剂量使用时或快速输注时，可能发生高血容量，增加心脏负担，临床医生需要密切监测。

HY1001 目前研究的适应症是肝硬化低白蛋白血症。整体而言，肝硬化是慢性进行性病理变化过程，一般不需要快速大剂量补充白蛋白。在肝硬化人群中需要即时补充大量白蛋白的情况主要为放腹水后补充白蛋白，国内外指南建议<sup>56</sup>，每放 1,000mL 腹水，补充 6-8g 白蛋白，可以防治大量放腹水后循环功能障碍，提高生存率。临床实际放腹水一般控制在 3,000mL 左右（即补充 18-24g 白蛋白），大于 4,000mL（即补充 24-32g 白蛋白）的情况较少。

由于肝硬化人群临床上需要用到大剂量或快速输注的情况并不十分普遍，HY1001 临床研究设计时考虑到受试者接受研究药物的剂量及疗程均衡，并使临床试验具有可比性，给药方案设计为静脉滴注，20g/日，每日一次，最长 14 天。由于 HY1001 药物半衰期较长（pHSA 在体内半衰期约为 14 至 20 天），每日给药的累积效应类似于大剂量给药。同时，在 II 期临床试验结果中，PPS 分析集中 20g 剂量队列的 93.5% 的受试者在 14 天或之前血清白蛋白达到 35g/L，应答率高；III 期临床试验已完成，**研究结果表明：植物源重组人血清白蛋白注射液（OsrHSA）治疗肝硬化低白蛋白血症患者，给药剂量 20g/天，最长给药 14 天，其提升血清白蛋白水平的疗效不劣于人血浆来源的白蛋白（pHSA），且**

---

<sup>5</sup> European Association For The Study Of The Liver. EASL clinical practice guidelines on the management of ascites, spontaneous bacterial peritonitis, and hepatorenal syndrome in cirrhosis[J]. Journal of hepatology, 2010, 53 (3) : 397-417.

<sup>6</sup> Runyon B A. Introduction to the revised American Association for the Study of Liver Diseases Practice Guideline management of adult patients with ascites due to cirrhosis 2012[J]. Hepatology, 2013, 57 (4) : 1651-1653.

能在随访期保持与 pHSA 相当的稳定疗效，且在不同程度的血清白蛋白水平及是否合并腹水的患者中，均可观察到上述疗效。同时，OsrHSA 可提高血浆胶体渗透压、促进腹水的吸收。OsrHSA 的安全性和耐受性良好，HY1001 能够满足患者临床上的使用需求。

## 五、HY1001 纳入 DTP 专业药房的准入门槛和流程

HY1001 上市后纳入 DTP 专业药房无特殊的准入门槛，纳入后会形成“药企-DTP 药房-患者”的流通链条。患者在医院开具处方后，药房根据处方以患者或家属指定的时间和地点送药上门，并且追踪患者的用药进展，提供用药咨询等专业服务。

药品纳入 DTP 药房的基本流程相对环节较少，流程简便，其大致可分为如下步骤：（1）药房联系药企销售进行实地考察；（2）药企评估授权经销；（3）药店进货与用药培训；（4）药品配送与后续服务。

**六、结合上述问题，进一步分析说明 HY1001 预计获批上市、实现商业化的时间和市场前景，渗透率、市场占有率等的测算是否客观合理。**

### （一）HY1001 的临床试验进度

HY1001 已在 2023 年 10 月完成全部 328 例的入组，并已在 11 月完成末例随访。之后经过数据清理、锁库、揭盲，已于 2024 年 5 月取得临床研究报告（CSR），III 期临床研究已完成。

### （二）HY1001 的 NDA 申报安排

公司能够在 2024 年 8 月完成 HY1001 的药学、非临床、临床研究工作。

此外，公司已于 2024 年 6 月完成了 Pre-NDA 沟通会议，预计于 7 月获得正式会议纪要，CDE 认为 HY1001 具有明显临床价值，符合《药品注册管理办法》和《国家药监局关于发布〈突破性治疗药物审评工作程序（试行）〉等三个文件的公告》相关要求，建议按优先审评审批程序适用范围“（一）临床急需的短缺药品、防治重大传染病和罕见病等疾病的创新药和改良型新药”纳入优先审评审批程序。

目前公司正在按照优先审评审批要求准备注册资料。公司预计 2024 年第三

季度向 CDE 递交 NDA 申请。根据《药品注册管理办法》第九十六条相关规定，NDA 审评时限为 200 个工作日（若纳入优先审评审批程序，审评时限为 130 个工作日），公司保守估计 HY1001 可于 2025 年第三季度获批上市。

### （三）HY1001 的上市进度和市场空间测算合理性

综合本题上述回复：

1、公司能够在 2024 年 8 月完成 HY1001 的药学、非临床和临床研究，目前相关研究项目进度符合公司预期，不存在重大困难或障碍，不存在重大延期风险；

2、HY1001 适用于现行成熟的研发监管要求，相关药物监管机构亦未提出特别监管要求，不会对 HY1001 的上市进度以及上市后市场份额产生重大不利影响；

3、重组人血清白蛋白上市后迅速达到 10% 渗透率较为合理、谨慎；

4、HY1001 能够满足肝硬化低白蛋白血症患者在临床上的使用需求；

5、HY1001 纳入 DTP 专业药房无特殊的准入门槛，流程相对简便；

目前 HY1001 的上市计划进度详情如下：

项目	2023 年				2024 年				2025 年			
	Q1	Q2	Q3	Q4	Q1	Q2	Q3	Q4	Q1	Q2	Q3	Q4
药学研究	■				■							
非临床研究	■				■							
临床研究	■				■							
Pre-NDA 沟通					■							
NDA 审核							■					
药品上市销售											■	

综上可知，HY1001 预计获批上市、实现商业化的时间和市场前景，渗透率、市场占有率等的测算审慎，HY1001 的市场空间测算合理，不存在重大不利影响，具体的市场空间测算情况如下：

项目	2021 年	2022 年	2023 年	2024 年	2025 年	2026 年	2027 年	2028 年	2029 年	2030 年
肝硬化低白蛋白血症患者人数（万人）	58.5	56.7	54.9	53.4	51.9	50.4	49.1	47.8	46.6	45.5
接受治疗率	70%	72%	74%	76%	78%	80%	82%	84%	86%	88%
重组人血清白蛋白药品渗透率	-	-	-	-	-	10%	18%	26%	32%	40%
HY1001 在重组人血清白蛋白药品市占率	-	-	-	-	-	50%	50%	50%	45%	39%
治疗次数（次）	24	25	26	27	28	29	30	31	32	33
平均单次使用量（g）	20	20	20	20	20	20	20	20	20	20
销量（吨）	-	-	-	-	-	11.69	21.74	32.36	36.93	41.23

项目	2021年	2022年	2023年	2024年	2025年	2026年	2027年	2028年	2029年	2030年
单价（元/g）	38	38	38	38	38	38	38	38	38	38
<b>HY1001 销售收入（亿元）</b>	-	-	-	-	-	<b>4.44</b>	<b>8.26</b>	<b>12.30</b>	<b>14.03</b>	<b>15.67</b>

注 1：上述市场空间测算过程中假设 HY1001 于 2026 年纳入医保；

注 2：血浆来源人血清白蛋白目前已纳入国家乙类医保，其医保适应症范围为“限抢救、重症或因肝硬化、癌症引起胸腹水的患者，且白蛋白低于 30g/L”，2022 年血浆来源人血清白蛋白集采中标价为 35-40 元/g。HY1001 预计于 2025 年第三季度获批上市，并于次年纳入医保，HY1001 定价略高于相同规格血浆来源的人血清白蛋白价格，故而谨慎起见 HY1001 单价假设为 38 元/g；

注 3：上述市场空间预测仅考虑国内肝硬化低白蛋白血症适应症的市场规模，考虑到 HY1001 的海外销售市场（已完成美国 FDA 的 II 期临床研究）以及国内上市后其他适应症拓展，其销量及销售收入有望进一步扩大。

如上表所示，2026 年 HY1001 销售收入将达到 4.44 亿元，2030 年 HY1001 销售收入将达到 15.67 亿元。HY1001 产品预计市场空间大。

此外，上述人血清白蛋白的市场空间测算仅考虑肝硬化低白蛋白血症适应症的市场，公司在该适应症的基础上，拟在 HY1001 上市后积极开展其他适应症拓展的研究，主要方向包括严重烧伤导致循环衰竭、重症脓毒血症休克、恶性肿瘤恶病质等。

上表各参数的数据来源及相关预测假设情况如下所示：

项目	数据假设	数据来源	交叉验证
患者人数	国内肝硬化低白蛋白血症患者的流行病学数据： <ul style="list-style-type: none"> <li>根据弗若斯特沙利文荟萃分析获取的肝硬化腹水患病率数据；</li> <li>根据相关文献显示，约有 75%-85% 的肝硬化失代偿期患者出现腹水症状；</li> <li>根据临床筛查数据和医生访谈，肝硬化失代偿期腹水患者约 80% 为低白蛋白血症，肝硬化失代偿期无腹水患者约 50% 为低白蛋白血症；</li> </ul>	相关文献、弗若斯特沙利文荟萃分析、医生访谈、公司临床筛查数据	根据公开报道，中国目前肝硬化患者约为 700 万人，根据数据测算，肝硬化低白蛋白血症主要为失代偿期肝硬化患者，占比不足 10%，符合实际情况。



项目	数据假设	数据来源	交叉验证
	以上述数据推算出肝硬化低白蛋白血症患者人数，代偿期肝硬化患者通常无明显临床症状，患者一般无需入院治疗，无相关统计数据。		
接受治疗率	根据医生访谈，2022 年肝硬化低白蛋白血症接受人血清白蛋白治疗的比例约为 72%，考虑到经济发展和医疗普及，2030 年治疗率上升到 88%。	医生访谈	根据访谈，三甲医院的接受人血清白蛋白治疗率超过 90%，其他大型医院接受人血清白蛋白的治疗率超过 80%，而基层卫生组织的接受治疗率可能较低，且同样地区间也存在差异，公司预计 2022 年总体接受治疗率为 72% 左右。
药品渗透率	重组产品取代血浆来源产品是产业趋势，公司预计重组人血清白蛋白上市后，2026 年渗透率 10%，2030 年渗透率上升到 40%。	市场供需格局分析	详见本题回复之“三、/（二）认为重组人血清白蛋白将满足此前未被满足的临床需求，并迅速达到 10% 渗透率是否有充分依据”。
市占率	上市早期占重组人血清白蛋白市场的 50% 份额，之后随着深圳普罗吉产品上市，销售占比下降到 2030 年的 39%。	竞争格局分析	根据麦肯锡的研究成果，首个上市的药物（131 个样本）在上市第十年的平均市场占有率约为 40%，考虑安睿特、深圳普罗吉及未来其他竞品的影响，假设在 2030 年（药品上市销售的第 5 年）发行人 HY1001 产品的市场占有率下降至 39% 是较为谨慎且合理的。
治疗次数	根据诊疗指南，推荐剂量为 10-40g/天。长期治疗应该按需使用，推荐剂量为每 1-2 周 25-100g；此外，随着患者支付能力的提高和重组人血清白蛋白药品上市带来的供给增加，需求缺口将被逐步填补，国内人血清白蛋白使用量预计将逐渐提升，预计肝硬化低白蛋白血症患者年输注次数从 2022 年的约 25 次提升到 2030 年的 33 次	诊疗指南	ANSWER 研究（一项由意大利 33 家医院参与的多中心、随机、平行、非盲、实况的研究）显示：研究者将肝硬化合并轻度腹水的患者随机分为两组，一组接受标准治疗（SMT，醛固酮受体拮抗剂（ $\geq 200\text{mg}/\text{日}$ ）和呋塞米（ $\geq 25\text{mg}/\text{日}$ ）；另一组接受 SMT 联合人血清白蛋白（前两周剂量：40g，2 次/周；此后：40g，1 次/周）治疗。两组疗程均为 18 个月以上。主要观察终点是两组患者 18 个月死亡率。研究结果显示：SMT 联合人血清白蛋白组 18 个月的总体生存率显著高于 SMT 组（77% vs 66%； $p=0.028$ ），相当于降低了 38% 的死亡风险（ $\text{HR}=0.62$ ，[95%CI: 0.40-0.95]）。考虑到长期高剂量输注人血清白蛋白的临床获益及中国国民经济水平的快速提高，交叉验证通过。

项目	数据假设	数据来源	交叉验证
单次使用量	HY1001 已通过 II 期临床试验确定了药物最佳剂量，并在 III 期临床试验方案中应用了“20g，每日一次，静脉滴注”的给药方案。故而 HY1001 获批上市后预计的用法用量为“20g，每日一次，静脉滴注”	临床试验方案确定的给药剂量	-
单价	2022 年血浆来源人血清白蛋白中标价为 35-40 元/g，HY1001 单价假设为 38 元/g	政府阳光采购平台及公司定价策略	神州细胞招股书披露，2018 年国内重组人凝血因子 VIII 单价约为 3.17-3.66 元/IU，同期血浆来源的人凝血因子 VIII 单价约为 1.80-2.10 元/IU，重组人凝血因子 VIII 销售单价高于血浆来源的人凝血因子 VIII 单价。发行人 HY1001 作为重组产品，具有临床优势，采用与血浆来源的人血清白蛋白相近的价格，定价合理

注：上述医生访谈数据为对来自全国三甲、三乙、二甲等医院并覆盖东北、华东、西南、华中等区域的 10 名科室主任及临床医生访谈得到。

## 七、请保荐机构核查上述事项，说明核查结论，并对 HY1001 是否市场空间大发表明确意见。

### （一）核查程序

保荐机构执行的核查程序如下：

1、查阅了 CDE 和 ICH 颁布的相关药学、非临床、临床研究设计指导原则；同时，获取并查阅发行人 HY1001 历次与药品监管机构 CDE 及 FDA 的沟通文件、临床试验方案、临床研究报告（CSR）、药学研究计划、非临床研究计划等文件，并访谈公司临床研究部负责人、生产负责人、质量控制负责人等，了解 HY1001 的临床、非临床、药学研究计划和进展情况；

2、查阅公开信息和相关数据库，了解国内转基因植物药品研发和获批上市情况，并查阅《中华人民共和国药品管理法》《药品注册管理办法》《药品生产监督管理办法》等法律法规，了解对其的研发监管情况；

3、查阅了《第二批国家重点监控合理用药药品目录》《国家重点监控合理用药药品目录调整工作规程》等相关文件，了解国家重点监控合理用药药品目录的实施目的和方式、制定方式、历史实施影响以及人血清白蛋白纳入国家重点监控合理用药药品目录的情况；

4、查阅了多家人血清白蛋白的说明书，并访谈临床医生了解人血清白蛋白临床用药现状，了解临床上对于人血清白蛋白的使用情况；

5、查询 2023 年人血清白蛋白批签发数据，了解纳入国家重点监控合理用药药品目录对于人血清白蛋白实际销售的影响；

6、查询了《关于禁止 VIII 因子制剂等血液制品进口的通知》等相关政策，了解国内对于血液制品进口的相关监管情况；

7、查阅了神州细胞（688520.SH）招股说明书等文件，了解其上市后商业化情况；

8、查阅 DTP 专业药房相关政策，并访谈了公司销售负责人，了解药物纳入 DTP 专业药房的准入门槛和流程；

9、进一步复核了 HY1001 未来市场空间估算模型的相关假设合理性和计算

过程。

## （二）核查结论

经核查，保荐机构认为：

1、公司能够在 2024 年 8 月完成 HY1001 的药学、非临床研究，相关研究项目进展符合预期，不存在重大困难或障碍，不存在重大延期风险；

2、截至本回复出具日，国内尚无与 HY1001 类似的植物基因工程药品获批上市，但植物源重组蛋白药物在药品注册管理和生产质量管理上的监管要求与其他重组蛋白药物无实质性区别，均需遵守现行的药品监管法规体系；药品监管机构在沟通过程中亦未提出特别监管要求，不会对 HY1001 的上市进度以及上市后市场份额产生重大不利影响；

3、人血清白蛋白总体上存在一定超说明书用药、不合理用药的情形。公司 HY1001 的市场空间测算是基于明确适应症和合理用药水平预测，故而不会对 HY1001 市场空间测算造成不利影响；

4、HY1001 上市后次年的市场渗透率预测较为审慎；

5、HY1001 能够满足肝硬化低白蛋白血症适应症下患者的临床使用需求；

6、HY1001 上市后纳入 DTP 专业药房无特殊的准入门槛，纳入流程相对简便；

7、发行人 HY1001 预计获批上市、实现商业化的时间和市场前景，渗透率、市场占有率等的测算客观、谨慎，HY1001 的市场空间测算合理，不存在重大不利影响；

8、根据测算，发行人 HY1001 上市次年即 2026 年销售收入预计将达到 4.44 亿元，2030 年 HY1001 销售收入将达到 15.67 亿元，HY1001 产品预计市场空间大。

### 3.关于 HY1001 产业化和募投项目

根据首轮回复，（1）发行人拟在 HY1001 申报 NDA 前将稻谷产地由湖北变更为新疆，并需要完成相关药学可比性研究；（2）发行人基于中试车间测算生产数据，但因商业规模产线工艺验证及药学研究工作尚在进行中，测算的得收率数据与最终商业规模产线的得收率可能存在差异；（3）发行人于 2023 年委托中国农业科学院西部农业研究中心（以下简称西部中心）于新疆昌吉国家农业高新技术产业示范区（以下简称昌吉农高区）内种植 200 亩基因工程水稻；（4）发行人于 2023 年 2 月与昌吉农高区、西部中心签署协议，约定 2023 年至 2027 年间在昌吉农高区分别种植约 1,000 亩、5000 亩、1.5 万亩、2 万亩、3.5 万亩田地；（5）未来基因工程水稻稻谷原料在新疆种植基地收获后，按照发行人稻谷运输相关规程运至公司湖北仓库存放；（6）发行人本次拟募集约 35 亿元，用于植物源重组人血清白蛋白产业化基地建设项目、新药研发项目和补充流动资金，已建成的 10 吨产线项目和募投拟建设的 120 吨产线项目，采用第二代技术种子品系种植分别需要 6,249.22 亩和 74,990.63 亩种植面积。

请发行人说明：（1）发行人将稻谷产地由湖北变更为新疆属于《已上市生物制品药学变更研究技术指导原则（试行）》中的哪一类变更，是否需要进一步开展非临床或临床桥接试验，相关药学可比性研究的具体内容及预计进展，是否影响 HY1001 申报上市进展，发行人拟就该事项与 CDE 的沟通情况；（2）药品、药用辅料、科研试剂在生产步骤、工艺方面的差异，最终商业规模产线得收率等生产数据的影响因素，相比中试车间规模下的生产数据是否可能出现大幅下降的风险；（3）发行人与西部中心签订委托种植协议、与西部中心、昌吉农高区前述框架协议的具体情况，包括但不限于签订背景，协议期限，对双方权利义务等方面的约定，发行人委托种植相关内控是否健全且有效执行，相关产出是否存在使用限制，委托种植和拟在昌吉农高区建立种植基地的相关田地面积是否已获得相关主管部门的批准，发行人未来获得的种植面积与回复中披露的田地面积是否可能出现较大差异，相关信息披露是否准确；（4）现有制度或规则对基因工程水稻运输的相关规定，是否存在运输距离或地点限制，发行人稻谷运输是否违反相关规定；（5）发行人将稻谷产地由湖北变更为新疆后对植物源重组人血清白蛋白成本的影响，结合下游需求、市场格局、需要的

种植面积等，分析本次募投项目拟投入金额和产能设计的合理性，10 吨产线和 120 吨产线项目实施的可行性。

请保荐机构核查上述事项，并发表明确意见。

### 【回复】

一、发行人将稻谷产地由湖北变更为新疆属于《已上市生物制品药学变更研究技术指导原则（试行）》中的哪一类变更，是否需要进一步开展非临床或临床桥接试验，相关药学可比性研究的具体内容及预计进展，是否影响 HY1001 申报上市进展，发行人拟就该事项与 CDE 的沟通情况；

（一）发行人将稻谷产地由湖北变更为新疆属于《已上市生物制品药学变更研究技术指导原则（试行）》中的哪一类变更，是否需要进一步开展非临床或临床桥接试验

发行人将稻谷产地由湖北变更为新疆发生于药品上市前，适用于《临床试验期间生物制品药学研究和变更技术指导原则（上网征求意见稿）》。

CDE 颁布的《临床试验期间生物制品药学研究和变更技术指导原则（上网征求意见稿）》中规定：“所有影响临床阶段生物制品质量的药学变更都需要开展可比性研究予以确认”。发行人将稻谷产地由湖北变更为新疆适用于上述指导原则，该准则并未规定重大、中等、微小变更。

该指导原则中进一步规定：“若可比性结果显示药学变更对临床试验的安全性或有效性可能产生影响（如变更改变了生物制品的作用方式或免疫原性、变更导致新杂质产生等），或当仅用药学分析数据无法排除变更对有效性和安全性的潜在影响时，可能需要包括 PK/PD 和毒理数据在内的非临床研究，甚至需要进行变更前后的临床桥接研究。

某些可能对临床试验产生重大影响的变更，如主种子库变更、特殊制剂辅料变更、延长减毒活疫苗生产用毒种代次、重新亚克隆筛选等，仅药学研究可能不足以评估变更带来影响，还应该考虑开展非临床和/或临床桥接研究”。

在变更的影响程度上，由于稻谷产地变更未改变生物制品的作用方式或免疫原性、未产生新杂质，也未发生主种子库变更、特殊制剂辅料变更等可能

对临床试验产生重大影响的变更，公司目前评估稻谷生产地的变更风险较小且可控，不会对临床试验安全性和有效性产生实质性影响，可以通过药学研究评估变更带来影响，不需要开展非临床或临床桥接试验。

公司已就上市前的拟开展的药学可比性研究计划与 CDE 进行了沟通并取得了 CDE 的书面回复同意，其中已包括了上述稻谷生产地点变更为新疆的药学可比性研究。公司目前正在按照书面回复同意的上市前药学研究计划有序开展相关药学可比性研究，并已完成了除长期稳定性试验研究之外的药学可比性研究，已完成的可比性研究结果支持变更前后产品的可比性。公司已于 2024 年 6 月完成了与 CDE 的 Pre-NDA 沟通会议，CDE 已反馈非临床研究已基本符合 NDA 申报要求且并未对药学、临床部分提出新的研究要求，NDA 前无需进一步开展非临床或临床桥接试验。公司预计于 2024 年 8 月获得全部上市前药学可比性研究结果及完成申报材料准备。同时，CDE 认为 HY1001 具有明显临床价值，符合优先审评审批纳入条件。目前公司正在按照优先审评审批要求准备注册资料。

**（二）相关药学可比性研究的具体内容及预计进展，是否影响 HY1001 申报上市进展，发行人拟就该事项与 CDE 的沟通情况；**

公司根据 CDE 颁布的《临床试验期间生物制品药学研究和变更技术指导原则（上网征求意见稿）》及国际人用药品注册技术要求协调会（ICH）三方协调指导原则的相关要求拟定上市前药学研究计划并开展药学可比性研究，相关药学可比性研究的具体内容及预计进展详见本回复之“2、/一、/（二）/2、/（1）药学研究”。

2023 年 3 月，公司就 HY1001 药学可比性研究计划是否满足上市要求等事项与 CDE 提出沟通交流会议申请。截至本回复出具日，公司已收到 CDE 药学及非临床部门的反馈意见：CDE 同意按照拟定的上市前药学研究计划完成相关研究；CDE 同意公司拟定的在扩大至商业化生产规模后 HY1001 的稻谷原料、原液和成品的生产工艺、过程控制、放行标准、分析方法的可比性研究策略，建议增加对重组人血清白蛋白分子量相近的水稻宿主蛋白研究（已增加该项目）。

在药学研究方面：公司商业化规模的 10 吨产线已于 2023 年建成投产，并已取得药品生产许可证，公司已于 2023 年 12 月开始商业化规模工艺验证，同

时启动全面的药学可比性研究，包括生产工艺、批放行质量、分子特性研究及稳定性研究的可比性研究。**进展如下：**①商业化规模工艺验证的全部药学研究已完成；②**长期稳定性试验：**根据 ICH Q5C《生物技术生物制品质量：生物技术/生物制品稳定性试验》4.3 条的要求“当贮藏期大于 6 个月时，NDA 申报时需至少提供 6 个月的稳定性试验资料”，计划于 2024 年 8 月完成。综上，HY1001 的全部药学研究可满足在 2024 年第三季度提交药品上市申请的要求。

公司已于 2024 年 6 月完成了与 CDE 的 Pre-NDA 沟通会议，CDE 已反馈非临床研究已基本符合 NDA 申报要求且并未对药学、临床部分提出新的研究要求。

在 HY1001 国内 III 期临床试验方面，已于 2023 年 11 月完成全部 328 例的入组和随访。之后经过数据清理、锁库、揭盲，已于 2024 年 5 月取得临床研究报告（CSR），III 期临床研究已完成。

公司能够在 2024 年 8 月完成 HY1001 的药学、非临床、临床研究工作。

此外，公司已于 2024 年 6 月完成了 Pre-NDA 沟通会议，预计于 7 月获得正式会议纪要，CDE 认为 HY1001 具有明显临床价值，符合《药品注册管理办法》和《国家药监局关于发布〈突破性治疗药物审评工作程序（试行）〉等三个文件的公告》相关要求，建议按优先审评审批程序适用范围“（一）临床急需的短缺药品、防治重大传染病和罕见病等疾病的创新药和改良型新药”纳入优先审评审批程序。

目前公司正在按照优先审评审批要求准备注册资料。公司预计 2024 年第三季度向 CDE 递交 NDA 申请。根据《药品注册管理办法》第九十六条相关规定，NDA 审评时限为 200 个工作日（若纳入优先审评审批程序，审评时限为 130 个工作日），公司保守估计 HY1001 可于 2025 年第三季度获批上市。

综上，药学可比性研究将不会影响 HY1001 申报上市进展。

**二、药品、药用辅料、科研试剂在生产步骤、工艺方面的差异，最终商业规模产线得收率等生产数据的影响因素，相比中试车间规模下的生产数据是否可能出现大幅下降的风险；**



### （一）药品、药用辅料、科研试剂在生产步骤、工艺方面的差异

公司药品、药用辅料、科研试剂在生产步骤、工艺方面的具体表现及差异如下：

类型	原液阶段			制剂阶段	回收率
	提取工艺	层析工艺	浓缩工艺	制剂工艺	
药品	相同	相同	相同	液体灌装	相同
药用辅料				液体灌装/冻干粉	
科研试剂				冻干粉	高于药品及药用辅料

如上表所示，药品、药用辅料、科研试剂在原液阶段的生产步骤均相同，仅科研试剂在层析工艺的相关参数存在一定差异，此外，三者的制剂工艺也存在差异，导致最终回收率略有不同。

### （二）最终商业规模产线得收率等生产数据的影响因素，相比中试车间规模下的生产数据是否可能出现大幅下降的风险；

最终商业化规模产线得收率主要影响因素包括：生产设备、工艺控制参数和质量标准。

商业化规模产线得收率等生产数据相比于中试车间规模下的生产数据不会有大幅下降的风险，因为商业化规模产线相较于中试车间各工序的设备为线性放大，各工序的工艺关键控制参数和关键质量标准与中试车间一致，故各步骤的收率与中试车间不会出现较大的波动。

将中试车间 2020 年生产的 16 批 II 期临床样品的平均数据、商业化规模产线生产的 4 批 III 期临床样品平均数据、商业化规模产线使用湖北种植的水稻原料进行连续 3 个批次工艺验证的平均数据以及商业化规模产线使用新疆种植的水稻原料进行连续 3 个批次工艺验证的平均数据进行对比，结果如下：

类型	中试车间规模	商业化规模产线 (III 期临床样品)	商业化规模产线 (工艺验证批-湖北水稻原料)	商业化规模产线 (工艺验证批-新疆水稻原料)
白蛋白得收率	32.62%	32.35%	35.31%	35.57%

综上，商业化规模产线得收率等生产数据相比于中试车间规模下的生产数据不会出现大幅下降的风险。

三、发行人与西部中心签订委托种植协议、与西部中心、昌吉农高区前述框架协议的具体情况，包括但不限于签订背景，协议期限，对双方权利义务等方面的约定，发行人委托种植相关内控是否健全且有效执行，相关产出是否存在使用限制，委托种植和拟在昌吉农高区建立种植基地的相关田地面积是否已获得相关主管部门的批准，发行人未来获得的种植面积与回复中披露的田地面积是否可能出现较大差异，相关信息披露是否准确；

（一）发行人与西部中心签订委托种植协议、与西部中心、昌吉农高区签署框架协议的具体情况，包括但不限于签订背景，协议期限，对双方权利义务等方面的约定

2023年2月，禾元生物与新疆昌吉国家农业高新技术产业示范区（以下简称昌吉农高区）和中国农业科学院西部农业研究中心（以下简称西部中心）签订战略合作协议，约定于新疆昌吉国家农业高新技术产业示范区建立种植基地。2023年6月，三方就上述战略合作协议签署补充协议，就协议相关内容进一步细化。

2023年4月，在战略合作协议下，禾元生物与西部中心签订委托种植协议。上述相关协议的具体情况如下：

类别	与西部中心签订委托种植协议	与西部中心、昌吉农高区签署框架协议
签订主体	发行人全资子公司仙桃禾元	禾元生物
签订对手方	西部中心全称为中国农业科学院西部农业研究中心，成立于2017年9月，位于昌吉农高区内，是中国农业科学院、新疆维吾尔自治区、新疆生产建设兵团共建的平台性、应用性、综合性农业科学研究机构。西部中心拥有试验基地2,000亩。	昌吉农高区于2022年4月获得国务院批复建立，总面积109.95平方公里。农高区内以棉花等为主要经济作物，无水稻种植，具备极好的基因工程水稻种植的自然隔离条件。
签订背景	根据2022年发行人在新疆人血清白蛋白基因工程水稻的试种试验结果，发行人基因工程水稻在新疆种植的产量、表达量和稻谷质量优于在湖北种植，在此基础上，发行人于2023年2月与昌吉农高区和西部中心签署战略合作框架协议，并于2023年6月与昌吉农高区和西部中心签订战略合作协议，就前述框架协议的相关内容进一步细化明确。2023年4月，在战略合作协议下，禾元生物与西部中心签订委托种植合同。	
协议期限	有效期至2023年12月31日	仅为框架协议，未明确协议期限
双方权利与义务	西部中心： 1、负责试验田位置、面积的落实；	西部中心、昌吉农高区： 1、西部中心和昌吉农高区协助禾元生

类别	与西部中心签订委托种植协议	与西部中心、昌吉农高区签署框架协议
	2、安排并组织在协议规定的种植区域内，按照相关法规及禾元生物的要求，开展基因工程水稻种植； 3、禾元生物提供的种子仅限于协议所指定种植区域内使用，西部中心不得私自留存、变卖或交于任何其他第三方； 4、对种植数据和结果严格保密，种植基地不允许非相关人员进入。	物统一进行农田流转协调与当地政府和关系和保证水资源优先分配等；昌吉农高区负责农田的选址、水利灌溉设施建设和协调在米东区的种植基地扩展； 2、昌吉农高区负责落实种植相关的政策支持，包括田租、灌溉用水、基础设施建设等； 3、昌吉农高区在产业科技园提供工业用地支持基础设施建设； 4、西部中心和昌吉农高区给予产业配套的人才引进方面的支持； 5、西部中心和昌吉农高区拟投资建设国家农业生物安全科学中心西北中心，负责硬件设施的建设，并布局农业生物安全领域的重大科技专项。
	仙桃禾元： 1、支付试验示范基本服务费； 2、提供足量试验示范用种； 3、未经西部中心书面许可不得在工作所在地、相关产品包装及产品营销宣传资料上进行带名宣传； 4、禾元生物派驻技术人员给予技术指导 and 培训； 5、试验示范田的收获物归禾元生物所有。	禾元生物： 1、成立科技公司进行统一种植和运营管理，负责农田的土地平整和所有基地的种植管理； 2、负责水稻种植基地的勘测与评估、报批和总体规划工作； 3、协助组建“基因工程水稻生物安全实验室”的科学家团队，引进优秀人才，共同推动“西北中心”的基因工程水稻生物安全实验室早日运营，为新疆乃至西北地区农业生物安全夯实“科技之基”和打造创新高地。

仙桃禾元与西部中心签署的委托种植协议已于 2023 年履行完毕。2024 年，发行人全资子公司新疆禾元与西部中心签订《土地租赁合同》，向其租赁 200 亩耕地用作药用基因工程水稻种植基地，由公司进行管理。

**(二) 发行人委托种植相关内控是否健全且有效执行，相关产出是否存在使用限制**

发行人全资子公司仙桃禾元于 2023 年 4 月与西部中心签订委托种植协议，委托其在位于昌吉农高区的试验基地内种植 200 亩基因工程水稻。该协议已于 2023 年履行完毕。

发行人取得了农业农村部农业转基因生物安全管理办公室出具的基因工程水稻生产性试验审批文件。具体内容如下：

证书编号	主要内容	发证日期	有效期
农基安审字	项目名称：转 hsa 基因人血清白蛋白水稻 4-	2023.04.21	2023.04.21-2025.04.20

证书编号	主要内容	发证日期	有效期
(2023)第028号	114-7 在新疆维吾尔自治区的生产性试验 安全等级: II 试验阶段: 生产性试验 试验地点与规模: 新疆维吾尔自治区, 800 亩		
农基安审字(2023)第183号	项目名称: 转 hLF 基因人乳铁蛋白水稻 Lac-3 在新疆维吾尔自治区的生产性试验 安全等级: II 试验阶段: 生产性试验 试验地点与规模: 新疆维吾尔自治区, 100 亩	2024.01.02	2024.03.01-2026.02.28
农基安审字(2023)第184号	项目名称: 转 hLYZ 基因人溶菌酶水稻 PMP630-029-22 在新疆维吾尔自治区的生产性试验 安全等级: II 试验阶段: 生产性试验 试验地点与规模: 新疆维吾尔自治区, 100 亩	2024.01.02	2024.03.01-2026.02.28
农基安审字(2023)第185号	项目名称: 转 hsa 基因人血清白蛋白水稻 4-114-7 在新疆维吾尔自治区的生产性试验 安全等级: II 试验阶段: 生产性试验 试验地点与规模: 新疆维吾尔自治区, 4,180 亩	2024.01.02	2024.03.01-2026.02.28

发行人依据上述审批证书,进一步考察基因工程水稻在昌吉生长的各项农艺性状,包括产量、稻谷品质、蛋白含量和适应性等。

依据委托种植协议,西部中心将按照国家相关法规和发行人种植要求,开展基因工程水稻种植。发行人按照农业农村部 2015 年颁发的《中华人民共和国国家标准:转基因植物试验安全控制措施(第 2 部分药用工业用转基因植物)》的安全管理要求和技术标准,结合自身生产经营情况,制定了完善的基因工程水稻种植有关的标准操作规程和内部管理制度,详见本回复之“1、/一、/(二)/1、发行人已满足药用工业用基因工程水稻在包括但不限于试验研究等各环节的规定”。

发行人依据上述规章,组建了基因工程生物安全小组(以下简称“生物安全小组”),由总经理担任组长,并聘用具有扎实栽培理论和专业技术人员为种植基地管理人员。发行人按照其相关操作规程和管理制度开展基因工程水稻育种、栽种、田间管理和安全控制等工作;使用专用的收获、加工机械,设立专用仓库并建立了完善的种子库管理制度,从水稻的种植、收获、储存、运输等

环节确保基因工程水稻稻谷不进入食物链；在储运、包装过程中，对基因工程水稻稻谷采用严格的包装、签发、运输和仓储流程，确保生物安全，具体包括：基因工程水稻安全监管规程、应急响应处理程序、试验人员出入管理规程、防盗管理规程、田间试验的隔离、收货、贮存及运输等标准操作规程，并制定二维码标识和可追溯性控制程序。

根据委托种植协议的约定，试验示范田的收获物全部归禾元生物所有，不存在使用限制。

综上，发行人委托种植相关内控制度健全并且得到有效执行，相关产出不存在使用限制。

**（三）委托种植和拟在昌吉农高区建立种植基地的相关田地面积是否已获得相关主管部门的批准，发行人未来获得的种植面积与回复中披露的田地面积是否可能出现较大差异，相关信息披露是否准确；**

**1、委托种植和拟在昌吉农高区建立种植基地的相关田地面积是否已获得相关主管部门的批准**

发行人全资子公司仙桃禾元于 2023 年 4 月与西部中心签订委托种植协议，委托西部中心在位于昌吉农高区的试验基地内种植 200 亩基因工程水稻，该土地为地方政府为支持西部中心的科学研究划拨所得，该协议已于 2023 年履行完毕。2024 年，发行人全资子公司新疆禾元租赁昌吉农高区内国有农业用地 3,700 亩，已履行了必要流程并与出租方签订《土地租赁合同》，发行人租赁国有农业用地的行为合法有效。

拟在新疆建立种植基地的 3,700 亩<sup>7</sup>相关田地面积已获得农业农村部农业转基因生物安全管理办公室出具的基因工程水稻生产性试验审批文件，该文件附件中载明试验地点和规模。

综上，委托种植和拟在昌吉农高区建立种植基地的相关田地面积已获得相关主管部门的批准。

---

<sup>7</sup>实际种植面积与获批面积的差异由于发行人依据实际原料需求确定种植面积所致。

**2、发行人未来获得的种植面积与回复中披露的田地面积是否可能出现较大差异，相关信息披露是否准确；**

发行人与西部中心、昌吉农高区签署的框架协议中约定：“基地面积初步规划为 2023 年种植约 800 亩；2024 年种植约 5,000 亩；2025 年种植约 1.5 万亩，2026 年种植约 2 万亩，2027 年种植约 3.5 万亩。昌吉农高区负责农田的选址、水利灌溉设施建设和协调在米东区的种植基地扩展。”

昌吉农高区总占地 109.95 平方公里，为经国务院批准成立的农业高新技术产业示范区，其下属子公司新疆昌吉农业科技园区农业科技开发有限公司负责（以下简称“昌吉农开”）土地流转和集约开发的管理，截至本回复出具日，昌吉农开承包经营合计约 25 万亩土地使用权，其中，合计约 6 万亩位于昌吉农高区内，土地承包总面积能够满足发行人与昌吉农高区战略合作协议中关于土地种植面积最高达 3.5 万亩的规划及约定。

发行人根据产业化进程和种植需求，可依据战略合作协议向昌吉农开提出用地需求，昌吉农开经履行内部决策程序后启动土地竞拍流程。发行人履行相应土地竞拍流程后，与昌吉农开签署具体土地租赁合同即可租用相应土地，无需经过其他政府部门或行政机构的许可或履行其他程序。**截止 2024 年 5 月 31 日，发行人在昌吉农高区实际种植面积已达 3,700 亩。**

此外，昌吉农高区出具说明：“昌吉农高区将依托自身资源，严格履行战略合作协议中关于土地种植面积规划的约定，若禾元生物未来因自身发展而需进一步扩大种植面积，昌吉农高区将优先协调分配相关土地资源，满足禾元生物的种植规划需求，全力支持禾元生物基因工程水稻种植基地和医药产品的产业化项目，保障商业化产能的原料供应，确保禾元生物不会因种植面积不达预期而限制其产业化进展。”

综上，发行人未来获得的种植面积与回复中披露的田地面积不会出现较大差异，相关信息披露准确。

**四、现有制度或规则对基因工程水稻运输的相关规定，是否存在运输距离或地点限制，发行人稻谷运输是否违反相关规定；**

农业农村部 2015 年颁发的《中华人民共和国国家标准：转基因植物试验安

全控制措施（第 2 部分药用工业用转基因植物）》对基因工程水稻运输进行了相关规定，详见本回复“1、/一、/（二）/1、发行人已满足药用工业用基因工程水稻在包括但不限于试验研究等各环节的规定”，上述规定并不存在运输距离或地点限制。

公司依据上述对基因工程水稻运输的相关规定，制定了《基因工程水稻的运输管理规程》《基因工程水稻包装管理规程》《基因工程水稻安全监管规程》等 19 套标准操作规程和内部管理制度，并严格遵照执行，其中对运输的具体规定如下：

1、对基因工程水稻稻谷包装进行严格操作，记录包括品名、产地、重量等在内的包装信息。

2、对储运过程中基因工程水稻稻谷实行双层包装，包装上印有“严禁食用”的标识和责任人及联系电话。

3、运输前对运送的基因工程稻谷数量、包装信息、目的地和押送人员信息进行签发记录；采用专人押运、专车运输；运输到达新疆昌吉或湖北目的地后，稻谷装卸完毕立即对车厢进行认真检查与清理，保证无一粒残留，同时检查基因工程水稻稻谷包装是否完好并核对数量是否符合，做好签收记录。

4、运输过程中保证联络通畅，做到整个过程严格监控。

综上，现有制度或规则对基因工程水稻运输的相关规定不存在运输距离或地点限制，发行人稻谷运输不违反相关规定。

**五、发行人将稻谷产地由湖北变更为新疆后对植物源重组人血清白蛋白成本的影响，结合下游需求、市场格局、需要的种植面积等，分析本次募投项目拟投入金额和产能设计的合理性，10 吨产线和 120 吨产线项目实施的可行性。**

**（一）发行人将稻谷产地由湖北变更为新疆后对植物源重组人血清白蛋白成本的影响**

**1、湖北种植稻米原料产量、原液以及最终产成品之间的量化配比关系**

在湖北种植的水稻种植面积、稻米原料产量、原液以及最终产成品之间的量化配比关系如下：

生产阶段	湖北种植	配比关系
稻谷原料生产	表达量 (g/kg 糙米)	10.00
	稻谷产量 (kg/亩)	460.00
	糙米产量 (kg/亩)	285.00
	每亩白蛋白总产量 (g)	2,850.00
原液生产	提取、纯化过程蛋白得收率	约 33%
	重组蛋白原液产量 (g/亩)	940.50
制剂生产	制剂环节得收率	约 98%
	最终产品的产量 (g/亩)	921.69

注 1：上述数据为公司基于中试车间规模生产的量化配比关系，与最终商业规模产线的得收率可能存在差异；

注 2：2023 年 3 月以来，公司已在 10 吨产能的商业化规模产线使用湖北种植的水稻原料生产 4 个批次 III 期临床样品，其平均得收率为 32.35%；同时，公司已在 10 吨产能的商业化规模产线使用湖北种植的水稻原料完成了连续 3 个批次的工艺验证，其平均得收率为 35.31%，上述得收率与中试车间规模下数据相近。

## 2、新疆种植稻米原料产量、原液以及最终产成品之间的量化配比关系

2022 年公司已在新疆完成了人血清白蛋白基因工程水稻的试种实验，实验结果显示，公司基因工程水稻在新疆种植的产量和蛋白表达量均高于在湖北种植，根据产量和表达量提高的技术参数，其量化配比关系如下：

生产阶段	新疆种植	配比关系
稻谷原料生产	表达量 (g/kg 糙米)	12.70
	稻谷产量 (kg/亩)	550.00
	糙米产量 (kg/亩)	360.00
	每亩白蛋白总产量 (g)	4,572.00
原液生产	提取、纯化过程蛋白得收率	约 35%
	重组蛋白原液产量 (g/亩)	1,600.20
制剂生产	制剂环节得收率	约 98%
	最终产品的产量 (g/亩)	1,568.20

注 1：制剂环节主要为过滤、罐装、冻干等工艺，稻谷原料种子品系或种植产地变更对其得收率基本无影响；

注 2：上述得收率数据为公司根据表达量情况初步预测数据，与实际商业化大规模生产得收率可能存在差异；

注 3：公司已于 2023 年 12 月在 10 吨产能的商业化规模产线使用新疆种植的水稻原料完成了连续 3 个批次的工艺验证，其平均得收率数据为 35.57%，不存在大幅下降的情况。



### 3、将稻谷生产地由湖北变更为新疆后对植物源重组人血清白蛋白成本的影响

将稻谷生产地由湖北变更为新疆对植物源重组人血清白蛋白成本的影响主要体现为种植及运输成本的变化，以及稻谷产量及蛋白表达量的改善，因此暂不考虑原液及制剂车间的基础设施建设投入。

具体成本测算情况如下：

项目	单位	新疆种植	湖北种植
<b>种植及运输总成本</b>	元/亩	<b>4,227.70</b>	<b>3,294.27</b>
其中：运输成本	元/kg	0.61	0.26
种植成本	元/kg	5.50	4.56
稻谷产量	kg/亩	550.00	460.00
糙米产量	kg/亩	360.00	285.00
表达量	g/kg 糙米	12.70	10.00
<b>白蛋白总产量</b>	<b>g/亩</b>	<b>4,572.00</b>	<b>2,850.00</b>
提取、纯化过程蛋白得收率	-	约 35%	约 33%
重组蛋白原液产量	g	1,600.20	940.50
制剂环节得收率	-	约 98%	约 98%
<b>最终产品的产量</b>	<b>g/亩</b>	<b>1,568.20</b>	<b>921.69</b>
<b>最终产品种植及运输成本单价</b>	<b>元/g</b>	<b>2.70</b>	<b>3.57</b>

注 1：新疆种植运输成本为公司询价而来，若采用长途运输汽车从生产地直接运输至武汉，30 吨及以下收费为 2 万元。湖北种植运输成本为目前的实际运输费，5 吨及以下收费为 1,300 元；

注 2：种植成本包括但不限于农机费、劳务费、水费、农用物资费等。

注 3：上述成本为公司根据表达量情况初步预测数据，与实际商业化大规模生产成本可能存在差异。

由上表可知，将稻谷生产地由湖北变更为新疆，虽然种植及运输成本有所上涨，但由于在新疆种植的稻谷产量和蛋白表达量均高于在湖北种植，因此重组人血清白蛋白成本有所下降。

(二) 结合下游需求、市场格局、需要的种植面积等，分析本次募投项目拟投入金额和产能设计的合理性，10 吨产线和 120 吨产线项目实施的可行性

#### 1、本次募投项目拟投入金额和产能设计的合理性

##### 1) 中国人血清白蛋白的市场需求

### ①临床药品需求

人血清白蛋白药品的临床需求量十分可观且存在较大缺口。

2020 年，中国人血清白蛋白治疗药物市场规模达到 258 亿元人民币，2025 年预计达到 425 亿元人民币，复合年均增长率 10.5%，2030 年市场规模预计 570 亿元人民币，2025 年至 2030 年复合年均增长率 6.0%<sup>8</sup>。

目前，我国尚未有重组人血清白蛋白上市药品在售，市场上只有通过血浆提取得到的人血清白蛋白药品。在国内有 4 款重组人血清白蛋白药品处于临床试验阶段。未来随着重组人血清白蛋白药品的上市，重组人血清白蛋白药品凭借其不受原材料限制、产量大、疗效佳、安全性好、成本低等优势，我国人血清白蛋白治疗药物市场的临床需求缺口将得到填补，进口依赖的现象也将得到改善，故人血清白蛋白治疗药物市场的规模将相应快速增长。

### ②药用辅料、科研试剂需求

非药用白蛋白产品包括药用辅料、培养基级别等的人血清白蛋白产品。其中，人血清白蛋白作为药用辅料是理想的药物载体、保护剂，且可以作为药物长效化的有效手段，预计将随着蛋白药物、疫苗、细胞和基因治疗以及长效化药物产品等市场的快速发展而需求量上升，由此驱动，药用辅料的人血清白蛋白市场将稳步增长。在培养基应用方面，人血清白蛋白是许多无血清细胞培养系统的重要成分之一，由于其不含有动物源成分，可减少动物源病毒传播和污染的潜在风险，加之良好的产品均一性、批间一致性和规模效应带来的成本优势，预计培养基级别的人血清白蛋白需求量将稳步提升。

2020 年，中国非药用人血清白蛋白市场规模达 25 亿元人民币，预计 2025 年达到 56 亿元人民币，复合年均增长率为 17.8%，2030 年市场规模预计 90 亿元人民币，2025 年至 2030 年复合年均增长率为 10.0%<sup>9</sup>。

## 2) 重组人血清白蛋白的供给及市场竞争

### ①重组人血清白蛋白药品市场

---

<sup>8</sup>资料来源：弗若斯特沙利文分析。

<sup>9</sup>资料来源：弗若斯特沙利文分析。

全球市场仅安睿特的重组人血清白蛋白药品于 2024 年 4 月在俄罗斯实现注册上市。目前，全球市场上主要为通过血浆提取的人血清白蛋白药品。

②药用辅料、科研试剂的重组人血清白蛋白供给及市场竞争

目前，有 4 家企业的重组人血清白蛋白作为药用辅料完成了 NMPA 和/或 FDA 的登记。除了作为药品或者药用辅料，用于科研试剂及其他方面的植物源重组人血清白蛋白商业化市场中，全球较为成熟且有一定市场认可度的主要生产方包括禾元生物、Ventria Bioscience、赛多利斯集团（Albumedix 公司）等公司。

3) 募投项目拟投入金额和产能设计的合理性

募投项目拟新建的年产 120 吨 OsrHSA 原液 cGMP 智能化生产线预计总投资 190,866.57 万元，其中固定资产投资 181,596.10 万元，铺底流动资金 9,270.47 万元。

公司重组人血清白蛋白产品市场前景广阔，随着需求快速增长叠加血浆供给端增速较缓，缺口加速扩大，公司产品上市后将迅速填补需求缺口；国家及地方对医药产业化发展提供了强有力的政策支持，该政策将助力募投项目的顺利推进；公司良好的技术储备和研发实力将尽快完成种子品系的变更和技术平台的不断更新迭代，为募投项目的满产提供充足的原料来源。

综上，募投项目拟投入金额和产能设计具有合理性。

2、10 吨产线和 120 吨产线项目实施的可行性

公司目前不同水稻种系和种植地点的规划情况如下：

序号	种子品系	种植地点	研究进展情况	用途规划
1	Oryz <sup>HiExp</sup> 平台第二代技术种子品系	湖北	已用于生产国内 III 期临床试验样品、药用辅料和科研试剂产品。	目前所用种子品系，但未来不用于药品上市后的规模化生产
2	Oryz <sup>HiExp</sup> 平台第二代技术种子品系	新疆	已完成试种实验工作，已在商业化规模产线进行工艺验证，拟用于国际多中心 III 期临床试验样品生产。	药品上市注册时的种子品系，用于药品上市初期的商业规模生产
3	Oryz <sup>HiExp</sup> 平台第三代技术种子品系	新疆	尚在种子库构建过程中。	药品上市后拟变更的种子品系，用于后期商业化规模生产

公司 10 吨产线于 2023 年建成投产，已用于 HY1001 的国内 III 期临床试验样品生产和 NDA 工艺验证，并取得药品生产许可证。10 吨产线和募投项目拟建设产线未来均可用于药品的大规模商业化生产。上述产线原液设计产能合计达到年产 130 吨，其生产产能可满足药品上市后的市场需求。

结合现有和拟建设产线的设计产能以及稻谷原料情况，满产情况下需要约 8 万亩种植面积。公司目前与昌吉农高区以及西部中心签署的战略合作框架协议中初步约定于 2023 年至 2027 年间，分别种植约 800 亩、5,000 亩、1.5 万亩、2 万亩、3.5 万亩（具体面积以公司产业发展规划为准），并且依据昌吉农高区出具的说明：“昌吉农高区将依托自身资源，严格履行战略合作协议中关于土地种植面积规划的约定，若禾元生物未来因自身发展而需进一步扩大种植面积，昌吉农高区将优先协调分配相关土地资源，满足禾元生物的种植规划需求。”因此发行人能够获得与现有和拟建设产线的设计产能相配套的水稻种植用地面积。

此外，公司预计未来随着种子品系的变更和技术平台的不断更新迭代，对于水稻种植用地的需求将会大幅减少，预计能够初步满足公司大规模商业化生产需求。

综上，公司 10 吨产线和 120 吨产线项目实施具有可行性。

## **六、请保荐机构核查上述事项，并发表明确意见。**

### **（一）核查程序**

保荐机构执行的核查程序如下：

1、获取并查阅了《临床试验期间生物制品药学研究和变更技术指导原则（上网征求意见稿）》《已上市生物制品药学变更研究技术指导原则（试行）》等相关指导原则，了解公司药学变更的相关要求；

2、获取并查阅了 HY1001 的药物临床试验批件，了解 CDE 对于基因工程水稻种植方面的药学研究要求；

3、获取了 CDE 及 FDA 对公司上市前药学研究计划的回复意见；

4、获取并查阅了公司于新疆试种实验的实验总结报告，了解公司基因工程水稻于新疆的种植数据；

5、获取并查阅了报告期内公司中试车间和商业化产品原液和制剂生产的历史生产数据；

6、访谈了公司实际控制人、临床负责人、生产负责人、质量负责人，了解公司产业规划、产能分配计划等情况；

7、获取并查阅了公司与昌吉农高区以及西部中心签署战略合作框架协议，并获取了相关土地租赁协议、委托种植协议；

8、获取并查阅了昌吉农高区出具的关于未来用地的说明；

9、获取并查阅了公司于新疆的基因工程水稻中间试验备案以及生产性试验审批；

10、获取并查阅了《中华人民共和国国家标准：转基因植物试验安全控制措施（第2部分药用工业用转基因植物）》等相关指导原则，了解制度或规则对基因工程水稻运输的相关规定；

11、获取并查阅了公司GAP、GMP体系的相关规程和内控文件；

12、获取并查阅了募投项目拟建设产线的相关投资项目备案、环评批复以及土地使用权证，**并跟踪了解其变更进展情况**；

13、获取并查阅了募投项目的可行性研究报告，了解募投项目产线的投资构成，并取得10吨产线的投资金额情况，分析募投项目投入金额和产能设计的合理性。

## （二）核查结论

1、公司将稻谷生产地由湖北变更为新疆适用《临床试验期间生物制品药学研究和变更技术指导原则（上网征求意见稿）》，公司开展非临床或临床桥接试验取决于药学可比性研究最终结果。公司已完成的可比性研究结果**支持变更前产品可比性**。公司已于2024年6月完成了与CDE的Pre-NDA沟通会议，CDE已反馈非临床研究已基本符合NDA申报要求且并未对药学、临床部分提出新的研究要求，**NDA前无需进一步开展非临床或临床桥接试验**；

2、公司药学可比性研究的具体内容已与CDE沟通确认，该等研究不会影响HY1001的申报上市进展；

3、商业化规模产线相较于中试车间各工序的设备为线性放大，各工序的工艺关键控制参数和关键质量标准与中试车间一致，故各步骤的收率与中试车间不会出现较大的波动，商业化规模产线得收率等生产数据相比于中试车间规模不会有下降的风险；

4、发行人与西部中心签订的委托种植协议、与西部中心、昌吉农高区签署的框架协议中权利义务约定清晰，委托种植相关内控健全且有效执行，相关产出不存在使用限制；委托种植和拟在昌吉农高区建立种植基地的相关田地面积已获得相关主管部门的批准，发行人未来获得的种植面积与回复中披露的田地面积不会出现较大差异，相关信息披露准确；

5、现有制度或规则对基因工程水稻运输的相关规定不存在运输距离或地点限制，发行人稻谷运输不违反相关规定；

6、发行人将稻谷生产地由湖北变更为新疆后将降低植物源重组人血清白蛋白的成本；

7、公司本次募投项目拟投入金额和产能设计具有合理性，10吨产线和120吨产线项目实施具有可行性。

#### 4.关于 HY1002 临床 II 期患者入组进展和市场空间

根据首轮回复和公开信息，（1）HY1002 的 II 期临床试验在 2022 年 1 月完成首例患者入组，目前入组进度为 57.78%，预计在 2023 年第四季度完成全部入组，计划在 2024 年第三季度开展 III 期临床试验，在 2026 年第四季度获批上市；（2）目前国内已有 2 款轮状病毒疫苗，5 岁以下儿童疫苗接种率为 21.86%。国内还有 7 款在研轮状病毒疫苗，预计未来数年将陆续获批上市；（3）轮状病毒引起的儿童感染性腹泻自限性疾病。HY1002 是对因治疗药物，主要是因为其含有重组人乳铁蛋白和重组人溶菌酶。人体母乳中含有较为丰富的人乳铁蛋白和人溶菌酶。

请发行人说明：（1）HY1002 入组较为缓慢的原因，按照前期入组进度，预计 2023 年第四季度即可完成 II 期临床试验全部入组的具体依据；（2）结合轮状病毒疫苗的研发进展情况、母乳喂养等因素对于儿童轮状病毒性腹泻患者人数的影响，以及儿童轮状病毒性腹泻的严重程度、HY1002 相对于现有治疗手段的优劣势（如治疗效果、价格等），分析说明儿童轮状病毒性腹泻领域是否存在较大未被满足的临床需求，HY1002 未来的市场前景。

请保荐机构核查上述问题，说明核查结论，并对 HY1002 是否市场空间大发表明确意见。

#### 【回复】

一、HY1002 入组较为缓慢的原因，按照前期入组进度，预计 2023 年第四季度即可完成 II 期临床试验全部入组的具体依据

##### （一）HY1002 入组较为缓慢的原因

HY1002 的 II 期临床试验于 2022 年 1 月首例受试者知情入组，计划入组 90 人。2024 年 3 月，HY1002 的 II 期临床试验已完成全部受试者入组。前期入组相对较为缓慢的原因如下：

1、2022 年期间，研究中心（主要为感染科）经常被征用作为收治新冠患儿的病房，无法大规模筛选和收治轮状病毒（RV）感染阳性患儿；

2、戴口罩、消毒等生活习惯影响了病毒传播。根据《儿童轮状病毒胃肠炎

免疫预防专家共识（2020版）》，轮状病毒主要通过粪-口途径直接传播，也可通过接触被粪便（或呕吐物）及其飞沫污染的物品、手、用具等间接传播，进食被病毒污染的水和食物也可能引起感染。2020年至2022年间国内人员流动减少以及人们的生活习惯、卫生习惯、健康意识得以提升，减少了疾病传播。根据临床中心研究者的反馈，上述期间轮状病毒感染发病率大幅减少；

3、近年来随着疫苗接种的普及教育，RV疫苗接种率逐渐升高，亦造成轮状病毒胃肠炎（RVGE）发病率减少和重症率降低。

2023年随着人群社交活动逐步增加，易感人群感染传染病几率提升，将加快HY1002的入组进度。目前临床中心已观察到RV阳性就诊人数增加，根据HY1002有入组病例的临床中心筛查数据显示，2022年上半年报告RV阳性患儿97例，相比而言，2023年上半年报告RV阳性患儿176例，RV阳性患儿增幅约1.81倍。

## （二）预计2023年第四季度即可完成II期临床试验全部入组的具体依据

2023年秋季以来我国大部地区气温持续偏高，轮状病毒胃肠炎（RVGE）的流行季节有所推迟，根据近期的临床筛查和入组情况，公司预计将于2024年第一季度完成HY1002的II期临床试验全部受试者入组。

### 1、2023年受试者入组速率快速恢复，预计能够顺利完成入组

#### ①HY1002目前实际入组人数及未来入组计划

自2022年1月首例受试者知情入组，HY1002的实际入组人数情况和入组计划如下：

项目	2022年上半年	2022年下半年	2023年上半年	2023年下半年 (预测)	2024年第一季度 (预测)
实际入组患者例数(例)	21	1	30	6	32

由上可知，2022年全年入组22例，2023年上半年入组已恢复至30例，下半年及2024年第一季度随着国内经济的逐步复苏和流行季节的到来，人口流动的增加和社交活动频次逐渐恢复正常，在乘坐公共交通工具、进入环境密闭及人员密集的公共场所以及参加大型会议或活动时，不再强制要求佩戴口罩，RV病毒易感人群感染传染病几率提升，RV阳性患儿会逐渐增加，预计能够顺利完成



入组。

②从病源转化角度分析，报告患儿人数预计能够满足未来入组计划安排

自 2022 年 1 月首例受试者知情入组到 2023 年 7 月 12 日，HY1002 的 II 期临床试验中，目前有入组病例的中心转换率情况如下：

中心名称	RV 阳性报告例数（例）	入组例数（例）	入组转换率
昆明市儿童医院	138	32	23.19%
通化市中心医院	26	5	19.23%
洛阳妇幼保健院	81	6	7.41%
山西省儿童医院	20	2	10.00%
成都市妇女儿童中心医院	39	4	10.26%
十堰市太和医院	16	2	12.50%
陕西中医药大学第二附属医院	3	1	33.33%
<b>平均入组转换率</b>	<b>323</b>	<b>52</b>	<b>16.10%</b>

按照上述平均 16.10%的转化率，未来若要完成 38 例入组，预计还需要约 237 例 RV 阳性患儿病源。

根据 HY1002 有入组病例的临床中心筛查数据显示，2022 年上半年及 2023 年上半年报告 RV 阳性患儿分别为 97 例及 176 例，环比增幅约 1.81 倍。2022 年下半年及 2023 年第一季度分别报告 RV 阳性患儿 128 例及 168 例，若按照上述同等增幅计算，预计在 2023 年下半年及 2024 年第一季度报告 RV 阳性患儿分别约为 232 例及 305 例，合计约 537 例，远超过所需的 237 例 RV 阳性患儿人数，能够满足上述所需的 RV 阳性患儿人数。

2、下半年已增加新的临床研究中心，确保试验进度符合预期

公司已于下半年增加新的临床研究中心，新增启动 5 家临床研究中心机构，具体的临床中心的启动计划如下：

中心名称	启动状况
绵阳市中心医院	已启动
东莞市妇幼保健院	已启动
邢台市人民医院	已启动
佛山市第一人民医院	已启动

中心名称	启动状况
襄城县人民医院	已启动

2022年新增加的5家中心在2023年上半年合计入组9例，以此预计2023年新增加的5家中心可以顺利入组不少于10例（实际顺利入组19例）。

### 3、HY1002的II期临床入组计划测算

综合上述情况，HY1002的II期临床共计需入组90例受试者，其逐月入组计划测算如下：

单位：例

项目	2023年12月前入组	2023年12月计划入组	2024年1月计划入组	2024年2月计划入组	2024年3月计划入组
当月入组例数	52	6	15	12	5
累计入组例数	52	58	73	85	90
新增5家中心提供额外受试者，以备不足	N/A	2	4	4	2

注1：轮状病毒传染在国内具有明显的季节性<sup>10 11</sup>，夏季发病较少，其主要流行季节在10月至次年2月，2023年秋季以来气温持续偏高，故而预计入组人数集中在12月至次年3月；

由上可知，现有临床试验中心的入组安排已可以满足在2024年第一季度前完成全部剩余38例受试者入组。此外，在现有临床试验中心快速入组的基础上，公司新增5家中心提供额外受试者以备不足，保障临床试验进度符合预期。

### 4、HY1002的II期临床入组实际入组情况

公司已于2024年3月完成HY1002的II期临床试验全部受试者入组。

### 5、HY1002的上市进度情况

公司在取得HY1002的II期临床试验结果后，将积极与CDE沟通确认其III期临床试验设计及方案。目前公司预计于2024年第四季度启动III期临床试验，2026年第二季度申报NDA，并于2027年实现上市，具体情况如下：

<sup>10</sup> 根据《儿童轮状病毒胃肠炎免疫预防专家共识（2020版）》显示：“2008-2016年中国RV哨点监测显示，中国RV流行具有明显的季节性，RVGE发病人数一般从10-11月开始增多，12月至次年1月达高峰，高峰月份RV检出率为60%~70%；6-7月为RV流行低发季节，检出率为5%~10%；南方流行高峰可晚于北方1~2个月。”

<sup>11</sup> 根据《儿童轮状病毒胃肠炎预防诊疗专家共识（2020版）》，RVGE在我国呈明显的季节性发病特征，以冬季检出率最高（39.4%），其次为秋季（26.7%），10月到次年2月是主要流行季节，夏季的检出率相对较低，在全年发病中仅占9.9%的比例。

HY1002 关键节点	2021 年	2022 年	2023 年	2024 年	2025 年	2026 年	2027 年
II 期项目启动阶段	→						
II 期项目入组阶段		→					
II 期项目关闭阶段				→			
III 期 CDE 沟通会				→			
III 期准备阶段				→			
III 期启动阶段				→			
III 期入组阶段				→			
III 期数据清理阶段					→		
NDA 申请及批准						→	

注：HY1002 的 III 期临床试验拟在约 50 家研究中心同步展开，以确保试验进度符合预期。

**二、结合轮状病毒疫苗的研发进展情况、母乳喂养等因素对于儿童轮状病毒性腹泻患者人数的影响，以及儿童轮状病毒性腹泻的严重程度、HY1002 相对于现有治疗手段的优劣势（如治疗效果、价格等），分析说明儿童轮状病毒性腹泻领域是否存在较大未被满足的临床需求，HY1002 未来的市场前景。**

### （一）轮状病毒疫苗的研发进展情况及影响

截至 2024 年 5 月 31 日，国内已有 3 款上市口服轮状病毒（RV）疫苗，7 款在研 RV 疫苗，其中 1 家处于 NDA 阶段。

根据 2021 年国内轮状病毒疫苗批签发数据，结合当时已获批上市的两类轮状病毒疫苗的免疫程序以及国家统计局相关人口统计数据，初步测算得出 2021 年全国 5 岁以下儿童完成轮状疫苗接种率约为 21.86%。轮状病毒疫苗目前尚未纳入中国国家免疫规划，仍需个人自费自愿接种，但未来轮状病毒疫苗有纳入国家免疫规划的可能，故而预计到 2030 年 5 岁以下儿童接种率提高至 80%。

同时，结合《儿童轮状病毒胃肠炎诊疗预防路径》中目前国内获批的 2 种轮状病毒疫苗的综合保护效力试验数据（同时考虑到未来更高保护效力的新疫苗品种市占率提高带来的综合保护效力提升）以及疫苗接种率的提高，测算得出 5 岁以下儿童轮状病毒胃肠炎（RVGE）的全人群发病率由 2021 年的 5.47% 降至 2030 年的 3.31%，其详细情况如下表所示：

项目	2021 年	2022 年	2023 年	2024 年	2025 年	2026 年	2027 年	2028 年	2029 年	2030 年

轮状疫苗接种率 A	21.86%	22.86%	23.86%	24.86%	25.86%	35.86%	45.86%	55.86%	65.86%	80.00%
未接种人群发病率 B	6.12%	6.12%	6.12%	6.12%	6.12%	6.12%	6.12%	6.12%	6.12%	6.12%
疫苗平均保护效力 C	48.36%	49.36%	50.36%	51.36%	52.36%	53.36%	54.36%	55.36%	56.36%	57.36%
已接种人群发病率 D=B*(1-C)	3.16%	3.10%	3.04%	2.98%	2.92%	2.85%	2.79%	2.73%	2.67%	2.61%
全人群发病率 E=D*A+B*(1-A)	5.47%	5.43%	5.38%	5.34%	5.29%	4.95%	4.59%	4.23%	3.85%	3.31%

注 1：轮状疫苗接种率=5 岁以内接种过轮状病毒疫苗的儿童数量÷5 岁以内儿童数量；该数据根据 2021 年国内轮状病毒疫苗批签发数据，结合已获批上市的两类轮状病毒疫苗的免疫程序以及国家统计局相关人口统计数据进行测算，初步测算得出 2021 年全国 5 岁以下儿童完成轮状疫苗接种率约为 21.86%。轮状疫苗未纳入国家免疫规划前，（2022 年至 2025 年）预计每年接种率提升 1%，2026 年轮状病毒疫苗纳入国家免疫规划后，由于 RotaTeq 接种年龄为 6 周龄-32 周龄，Rotavirus 的接种年龄为 2 个月至 3 周岁，低龄儿童陆续全面接种表现对 5 岁以内儿童的接种率快速提高，预计到 2030 年的 80%；

注 2：根据美国 CDC 发布的《Principles of Epidemiology in Public Health Practice》，疫苗保护效力（或疫苗有效性）的计算方式为：疫苗有效性=（未接种人群发病率-已接种人群发病率）/未接种人群发病率；

注 3：疫苗保护效力数据来源《儿童轮状病毒胃肠炎诊疗预防路径》中目前国内获批的两种轮状病毒疫苗保护效力按照各自接种人数加权平均得出，选取保护效力时，由于 HY1002 产品可适用于任何程度的 RVGE 治疗，故而选取疫苗对任何程度 RVGE 的综合保护效力；2022 年至 2033 年后续预计由于新疫苗品种上市和市占率逐步提高，预计疫苗保护效力每年提升 1%；

注 4：全人群发病率为已接种人群与未接种人群加权平均的发病率，2021 年全人群发病率数据来自《儿童轮状病毒胃肠炎诊疗预防路径》，后续年份数据根据计算得出。

## （二）母乳喂养对于儿童轮状病毒性腹泻患者人数的影响

婴幼儿母乳喂养能够一定程度上降低儿童轮状病毒胃肠炎发病率。研究表明，母乳喂养对于婴儿 RVGE 的发生率有一定的影响，母乳喂养能够减少 RVGE 的发病率，这可能与母乳中含有特异性和非特异性免疫球蛋白有关。国内一项研究显示母乳、混合、人工 3 种不同喂养方式下腹泻婴儿 RV 检出率分别为 27.91%、52.00% 以及 50.00% ( $\chi^2=11.765$ ,  $P=0.003$ )<sup>12</sup>，母乳喂养能够显著减少 RV 检出率；国内亦有研究显示在 0-18 个月的急性腹泻患儿中，母乳喂养组的病毒检出率为 27.4%，显著低于人工喂养组病毒检出率 37.8% ( $P<0.05$ )

<sup>12</sup> 沈蕙, 李海, 张钧, 等. 母乳喂养对婴儿轮状病毒腹泻的影响[J]. 上海预防医学, 2003, 15 (4) : 175-176.

<sup>13</sup>。同时，国内亦有报道 12 月龄以下母乳喂养儿 RV 阳性率为 21.20%，混合喂养儿为 75.70%，两者比较 ( $\chi^2=12.05$ ,  $P<0.01$ ) 差异有显著性<sup>14</sup>；此外，意大利一项对所有住院婴儿（腹泻和非腹泻患儿）的研究表明<sup>15</sup>，10.6%母乳喂养儿和 32.4%人工喂养儿曾感染 RV ( $P<0.005$ )。

另一方面，婴幼儿母乳喂养亦会干扰疫苗的有效性，从而降低疫苗保护作用。有相关研究证据显示，由于现有疫苗均为口服减毒活疫苗，母乳中所含抗体可能在肠道中抑制轮状病毒疫苗的复制从而降低其激起的免疫应答水平，从而降低疫苗的保护效力<sup>16</sup>。

最后，母乳喂养等饮食治疗在已患有 RVGE 儿童的治疗中仅起到补充营养摄入作用。有相关研究表明，RVGE 患儿在母乳、混合和人工喂养方式间出现脱水症状的差异无显著性 ( $P=0.58>0.05$ )，不同喂养方式间病程差异亦无显著性 ( $P=0.52>0.05$ )<sup>17</sup>；同时亦有研究表示，母乳喂养组和人工喂养组发热时间、脱水纠正时间、止泻时间和总病程均无显著差异 ( $P>0.05$ )，表明喂养方式不影响 RVGE 患儿的临床严重程度和病程<sup>18</sup>。

目前国内由于受国内经济水平提升、乳粉普及度提高以及生活节奏加快等多重因素刺激，我国母乳喂养比例持续偏低，提升难度较大。2013 年国家疾控中心发布的营养与慢病调查监测数据显示，中国 6 个月内纯母乳喂养率仅为 20.8%；而根据中国营养学会《中国居民膳食指南科学研究报告（2021）》，2021 年我国 6 月龄内婴儿纯母乳喂养率亦不足 30%，持续处于偏低状况。

综上分析，母乳喂养能够降低 RVGE 发病率，但国内母乳喂养比例持续偏低，提升较为困难，且通常 1.5 岁以上儿童断乳，因此母乳喂养比例小幅提高对于减少 RVGE 发病率的影响有限。此外，由于母乳喂养对于疫苗接种有效性

---

<sup>13</sup> 叶金花. 不同喂养方式对婴儿轮状病毒腹泻的影响[J]. 中国初级卫生保健, 2011, 25 (5) : 40-41.

<sup>14</sup> 蔡丽敏, 江维平. 轮状病毒性肠炎的临床分析[J]. 中华传染病杂志, 1998, 16 (1) : 49-50.

<sup>15</sup> Gianino P, Mastretta E, Longo P, et al. Incidence of nosocomial rotavirus infections, symptomatic and asymptomatic, in breast-fed and non-breast-fed infants[J]. Journal of hospital infection, 2002, 50 (1) : 13-17.

<sup>16</sup> 罗国兴, 李廷栋, 葛胜祥. 母源抗体对轮状病毒疫苗保护性的影响[J]. 中华微生物学和免疫学杂志, 2017, 37 (9) : 6. DOI:10.3760/cma.j.issn.0254-5101.2017.09.010.

<sup>17</sup> 沈蕙, 李海, 张钧, 等. 母乳喂养对婴儿轮状病毒腹泻的影响[J]. 上海预防医学, 2003, 15 (4) : 175-176.

<sup>18</sup> 莫武桂, 倪少娟, 杨广林. 母乳喂养对轮状病毒肠炎患婴病程的影响[J]. 广西医学, 2001, 23 (5) : 1029-1030.

存在影响，随着疫苗接种覆盖率的增加，对于疫苗保护作用存在影响。故而，综合分析母乳喂养对于 RVGE 发病率不构成重大影响。

### **（三）HY1002 相对于现有治疗手段的优劣势（如治疗效果、价格等），分析说明儿童轮状病毒性腹泻领域是否存在较大未被满足的临床需求，HY1002 未来的市场前景**

1、儿童轮状病毒性腹泻领域存在较大未被满足的临床需求，亟需开发安全、有效的治疗药物

轮状病毒胃肠炎（RVGE）虽然如同大多数病毒感染性疾病，具有自限性特性。然而轮状病毒感染引起的腹泻严重程度高于平均病毒感染水平，由轮状病毒引起的腹泻发作仅需要家庭护理比例为 5%-10%，而需要门诊护理（15-20%）或住院护理（30-50%）的患者比例更高<sup>19</sup>。严重脱水和多器官衰竭并发症是入院治疗和死亡的主要原因，此外，轮状病毒感染可导致抗原血症（与急性胃肠炎的更严重表现相关）和病毒血症等并发症。更进一步，根据《儿童轮状病毒胃肠炎免疫预防专家共识（2020 版）》，RVGE 住院患儿中重症患者占比相对较大，重度 RVGE 占腹泻住院患儿的 40%~60%，且严重者仍可出现休克、死亡。

鉴于 RVGE 的高住院和重症率，轮状病毒仍然是全球<5 岁儿童重度胃肠炎和死亡的主要病原，在全球每年导致 1,000 万重症 RVGE 病例和 11.8 万至 18.3 万死亡病例，其中约 41% 的死亡病例发生在亚洲地区。据世界卫生组织估算，中国 2013 年 5 岁以下儿童 23.6 万全死因病例中，有 9,072 例死于腹泻，其中 3,191 例死于 RVGE，占腹泻致死的 35%。基于中国 2009-2015 年连续 7 年国家监测项目报告，5 岁以下儿童腹泻病例中，30% 的病例 RV 阳性，RV 在腹泻住院病例中检出率为 39.5%，门诊腹泻病例检出率为 28.1%。

此外，中国是亚洲用于治疗 RVGE 支出成本最高的国家（3.65 亿美元/每年）。2011 年一项中国儿童 RVGE 经济负担研究显示，2006 年 10 月至 2007 年 12 月，五个城市（北京、上海、苏州、福州和广州）因 RV 感染导致每例门诊的平均社会成本约为 480 元人民币，其中直接医疗成本约为 320 元人民币。住院的平均社会成本为 5,100 元人民币，其中直接医疗成本为 4,600 元人民币。国

---

<sup>19</sup> Crawford S E, Ramani S, Tate J E, et al. Rotavirus infection[J]. Nature Reviews Disease Primers, 2017, 3 (1) : 1-16.

家用于 RV 疾病负担的年度总直接成本和年度总社会成本以及年度自费支出分别可高达 21.06 亿元和 28.86 亿元人民币。

根据《儿童轮状病毒胃肠炎免疫预防专家共识（2020 版）》《儿童轮状病毒胃肠炎预防诊疗专家共识（2020 年版）》《儿童轮状病毒胃肠炎诊疗预防路径》（2021 年发布）等专家共识和相关药物检索，目前尚无特效的抗 RV 治疗药物和治疗措施，现有的治疗方式均为支持性治疗，仅通过患儿自身机体免疫力对抗轮状病毒感染，对减轻感染症状、减少并发症的发生率、以及降低死亡率作用有限。

综上，无论在发达国家还是发展中国家，RVGE 都是一个严重的公共卫生问题，除了通过接种疫苗预防外，临床上亦亟需开发安全、有效的治疗药物。

## 2、HY1002 的未来市场前景分析

HY1002 为针对上述未被满足的临床需求而开发的 RVGE 对因治疗药物。HY1002 临床前体外药效学研究显示其具有良好的抗轮状病毒活性，临床前体内药效学研究对轮状病毒性腹泻具有良好的治疗效果，在腹泻治愈率、粪便病毒阳性检出率及保护小肠粘膜细胞方面，均优于妈咪爱对照。在小鼠轮状病毒与致病性大肠杆菌混合感染引起腹泻的药效研究中显示 HY1002 组相比于对照组能缩短腹泻天数 2 天。

此外，HY1002 在通过杀灭病毒、保护小肠粘膜上皮细胞达到缩短病程、治疗轮状病毒性腹泻作用的同时，可以降低粪便中轮状病毒检出率，从而减少轮状病毒的二次传播，对控制季节性轮状病毒腹泻的流行具有一定作用，可减少病毒传播源、减轻病人痛苦、减少看护成本，具有重要的经济和社会效益。

HY1002 已在 I 期临床试验中初步验证了其良好的安全性和耐受性，其目前处于 II 期临床试验阶段，**已完成数据揭盲，正在进行统计分析。**

如未来在人体临床试验研究中验证 HY1002 在 RVGE 患者病毒清除、临床症状减轻、住院时间的缩短等方面与辅助对症治疗（补充水及电解质等）相比具有优效性，将为该疾病提供有效的对因治疗手段，满足上述未被满足的临床需求，有效提高轮状病毒感染防治的经济和社会效益，未来市场前景较大，对其市场空间的详细测算如下：

项目	2021年	2022年	2023年	2024年	2025年	2026年	2027年	2028年	2029年	2030年
5岁龄以下人口总数(万人)	7,011	6,209	5,823	5,519	5,411	5,359	5,373	5,166	4,885	4,624
全人群发病率(%)	5.47	5.43	5.38	5.34	5.29	4.95	4.59	4.23	3.85	3.31
轮状病毒引起的感染性腹泻患者人数(万人)	383.71	337.11	313.55	294.64	286.31	265.21	246.85	218.39	187.99	153.13
HY1002药品渗透率(%)	-	-	-	-	-	-	10	20	30	40
HY1002药品市占率(%)	-	-	-	-	-	-	100	100	100	100
单个病患HY1002治疗费用(万/年)	-	-	-	-	-	-	0.05	0.05	0.05	0.05
预测HY1002收入(亿元)	-	-	-	-	-	-	1.23	2.18	2.82	3.06

预测 HY1002 于 2027 年第一季度获批上市，当年可实现收入 1.23 亿元，至 2030 年左右可实现收入 3.06 亿元，市场空间大。此外，在考虑到未来 HY1002 的适应症拓展情况以及转入非处方药进行销售的可能性，其收入规模可能进一步扩大。

上表各参数的数据来源及相关预测假设情况如下所示：

序号	参数	数据来源及假设
1	5岁龄以下人口总数	数据来源：2023-2026 年预测数据来源于申港证券研究所相关研报；2030 年预测数据来源于《中国人口预测报告 2023》；假设 2027 年-2029 年三年出生人口逐年下降趋势不变，每年下降幅度相当，但相较于 2023-2026 年有所放缓；2031-2033 年出生人口数量下降逐步见底，降速相较于 2027-2029 再度放缓。
2	全人群发病率	结合《儿童轮状病毒胃肠炎诊疗预防路径》中目前国内获批的 2 种轮状病毒疫苗的综合保护效力试验数据（同时考虑到未来更高保护效力的新疫苗品种市占率提高带来的综合保护效力提升）以及疫苗接种率的提高，测算得出 5 岁以下儿童轮状病毒胃肠炎（RVGE）的全人群发病率由 2021 年的 5.47% 降至 2030 年的 3.31%，测算过程参见本回复之“4、/二、/（一）轮状病毒疫苗的研发进展情况及影响”。
3	HY1002 药品渗透率	HY1002 为针对未被满足的临床需求而开发对因治疗药物，适用于任何程度的 RVGE，且其上市后预计作为 RVGE 的一线治疗药物，目前市场上并无相关对因治疗药品，且医生及患者对于乳铁蛋白相关产品较为熟悉，预计渗透率可在产品上市后快速提高。
4	HY1002 药品市占率	HY1002 目前并无同类在研产品，因此短时间内无相关竞品上市，市场占有率为 100%，预计 2031 年后市场出现相关竞品，但短时间内亦无法形成有效竞争力。
5	单个病患治疗费用	根据 HY1002 的临床试验方案，受试者需 5 天服用 HY1002 产品，每天 1 瓶，根据上述用药方案并按照初步的产品定价确定。



### 三、请保荐机构核查上述问题，说明核查结论，并对 HY1002 是否市场空间大发表明确意见。

#### （一）核查程序

保荐机构执行的核查程序如下：

1、访谈了公司临床试验负责人，并获取了 HY1002 的 II 期临床试验入组计划文件，了解 HY1002 入组进度缓慢的原因和未来计划；

2、获取并查阅了《儿童轮状病毒胃肠炎预防诊疗专家共识（2020 年版）》《儿童轮状病毒胃肠炎免疫预防专家共识（2020 版）》《儿童轮状病毒胃肠炎诊疗预防路径》（2021 年发布）以及《儿童急性感染性腹泻病诊疗规范（2020 年版）》等临床指南文件，了解轮状病毒流行病学、病程、诊疗方案和相关诊疗机制，疾病负担，疫苗保护作用等情况；

3、登录 CDE、相关公司官网、相关研究报告等了解国内轮状病毒疫苗的上市产品竞争格局和在研品种研发进度；

4、获取了上市轮状病毒疫苗的药品说明书，了解其接种对象、接种对象等相关信息；

5、查阅相关文献，了解母乳喂养对于儿童轮状病毒性腹泻患者人数的影响，并了解国内母乳喂养趋势；

6、查阅了 HY1002 研究者手册、非临床研究报告等文件，了解其对于 RVGE 患儿潜在的临床获益情况；

7、对 HY1002 的市场空间测算和相关假设执行复核程序。

#### （二）核查结论

经核查，保荐机构认为：

1、HY1002 入组缓慢的原因主要为：（1）2022 年期间研究中心无法大规模收治和筛选轮状病毒感染患儿；（2）戴口罩、消毒等生活习惯影响了病毒传播；（3）近年来 RV 疫苗接种的普及，发病率降低；

2、2023 年人群社交活动逐步增加，易感人群感染传染病几率提升，将加

快 HY1002 的入组进度，目前临床中心已观察到 RV 阳性就诊人数增加；此外，下半年发行人预计新增 5 家临床研究中心，故而预计 HY1002 可以在 2024 年第一季度完成全部入组。**发行人已于 2024 年 3 月完成全部受试者入组；**

3、轮状病毒胃肠炎仍然是全球<5 岁儿童重度胃肠炎和死亡的主要病原，存在巨大的社会负担，且目前尚无特效的抗 RV 治疗药物和治疗措施，除了通过接种疫苗预防外，临床上亦亟需开发安全、有效的治疗药物，HY1002 为针对上述未被满足的临床需求而开发的 RVGE 对因治疗药物，目前的非临床试验提示其对于 RVGE 患者具有较高临床获益，公司 HY1002 处于 II 期临床试验阶段，**已完成数据揭盲，正在进行统计分析**，尚未获得 HY1002 在儿童轮状病毒感染患者中的有效性临床数据；

4、综合考虑轮状病毒疫苗接种、母乳喂养等因素后，预测 HY1002 于 2027 年第一季度获批上市，当年可实现收入 1.23 亿元，至 2030 年可实现收入 3.06 亿元，HY1002 市场空间大。

## 5.关于诉讼进展

根据首轮回复，发行人与 Ventria Bioscience 存在知识产权纠纷。Ventria Bioscience 向美国国际贸易委员会提出对发行人的 337 调查申请，并在堪萨斯州地方法院提起相关诉讼，目前尚未结案。

请发行人说明：上述事项最新进展情况，对公司相关技术产品的影响。

请保荐机构、发行人律师核查上述问题，并发表明确意见。

### 【回复】

#### 一、上述事项最新进展情况，对公司相关技术产品的影响

##### （一）上述事项最新进展情况

2023 年 5 月，发行人就 337 调查终裁结果向美国联邦巡回上诉法院提交了上诉状。2023 年 6 月，美国联邦巡回上诉法院批准了美国国际贸易委员会（以下简称“ITC”）延期至 2023 年 7 月 31 日提交上诉答辩状的应用。截至本回复出具日，ITC 已向美国联邦巡回上诉法院递交了答辩状，Ventria Bioscience 作为诉讼参与者向美国联邦巡回上诉法院递交了其诉讼标的享有权利或利益的证明文件，该案件仍处于审理阶段。截至本回复出具日，堪萨斯州诉讼仍处于中止审理状态。

2024 年 3 月，发行人向美国特拉华州联邦地区法院提起诉讼，指控 Ventria Bioscience 开发、生产、销售植物源重组人血清白蛋白产品的行为侵犯发行人多项美国专利，并要求其支付利润损失、赔偿金、利息和维权支出等。

2024 年 5 月，Ventria Bioscience 对发行人的起诉进行应诉并提起反诉。同月，发行人提交反诉答复，特拉华州法院正式签发案件排期令（Scheduling Order）。截至本回复出具日，法院尚未作出判决。

##### （二）对公司相关技术产品的影响

自首轮回复出具日至本回复出具日，337 调查及堪萨斯州诉讼事项无实质性进展；发行人提起的特拉华州诉讼尚在进行中。

## 1、337 调查及堪萨斯州诉讼事项、特拉华州诉讼事项对公司相关技术的影响

337 调查及堪萨斯州诉讼事项仅涉及发行人在美销售的植物源重组人血清白蛋白产品，但并不涉及发行人核心技术专利和技术平台，对公司相关技术不存在不利影响。

发行人于 2024 年 3 月向美国特拉华州联邦地区法院提起诉讼，指控 Ventria Bioscience 开发、生产、销售植物源重组人血清白蛋白产品的行为侵犯发行人多项美国专利。2024 年 5 月，Ventria Bioscience 对发行人的起诉进行应诉并提起反诉；同月，发行人提交反诉答复，特拉华州法院正式签发案件排期令（Scheduling Order）。截至本回复出具日，法院尚未作出判决。发行人主要系通过自主研发不断积累并形成核心技术，合法拥有核心技术的相关知识产权，核心技术来源清晰，合法合规，发行人积极通过法律手段保护知识产权，该诉讼事项对公司相关技术不存在不利影响。

## 2、337 调查及堪萨斯州诉讼事项、特拉华州诉讼事项对公司相关产品的影响

337 调查及堪萨斯州诉讼事项无实质性进展，发行人提起的特拉华州诉讼尚在进行中。该等事项对公司相关产品 HY1001 的药学研究和临床试验进展无新增影响，目前 HY1001 的药学研究和临床试验进展顺利，具体情况参见本回复问题“2.关于核心产品 HY1001 的研发进展和市场空间”。

## 二、请保荐机构、发行人律师核查上述问题，并发表明确意见

### （一）核查程序

保荐机构、发行人律师核查程序如下：

1、获取并审阅了发行人重大诉讼相关的法律文书，了解案件受理情况和基本案情，诉讼或仲裁请求，判决、裁决结果，查阅了中国贸易救济信息网关于发行人涉诉案件的公开披露信息；

2、访谈了发行人相关人员及境外代理律师事务所，获得发行人目前尚未了结的诉讼情况及预计进展；

3、查阅金杜律师事务所出具的《关于禾元生物与 Ventria 公司专利侵权诉讼侵权损害赔偿金额等事项评估报告》。

## （二）核查结论

经核查，保荐机构、发行人律师认为：

自首轮回复出具日至本回复出具日，337 调查及堪萨斯州诉讼事项无实质性进展，**发行人提起的特拉华州诉讼尚在进行中**。该等事项对公司相关技术产品无新增影响。

（此页无正文，为武汉禾元生物科技股份有限公司《关于武汉禾元生物科技股份有限公司首次公开发行股票并在科创板上市申请文件的第二轮审核问询函的回复报告》之盖章页）

武汉禾元生物科技股份有限公司



## 发行人董事长声明

本人已认真阅读武汉禾元生物科技股份有限公司本次审核问询函回复报告的全部内容，确认审核问询函回复报告内容真实、准确、完整，不存在虚假记载、误导性陈述或者重大遗漏，并承担相应的法律责任。

董事长签名：

  
杨代常

武汉禾元生物科技股份有限公司







# 声 明

本人已认真阅读武汉禾元生物科技股份有限公司本次审核问询函回复报告的全部内容,了解报告涉及问题的核查过程、本公司的内核和风险控制流程,确认本公司按照勤勉尽责原则履行核查程序,本次审核问询函回复报告不存在虚假记载、误导性陈述或者重大遗漏,并对上述文件的真实性、准确性、完整性、及时性承担相应法律责任。

法定代表人签名:



周 杰

