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
申请文件的审核问询函
的回复报告

保荐人（主承销商）

海通证券股份有限公司
HAITONG SECURITIES CO., LTD.

上海市广东路 689 号

上海证券交易所：

贵所于 2023 年 1 月 19 日印发的上证科审（审核）[2023]32 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.关于主要产品管线 3
2.关于市场空间 43
3.关于产业化 92
4.关于药用工业用基因水稻种植的合规性 123
5.关于核心技术与重大新药创制专项 145
6.关于技术来源与纠纷 163
7.关于控制权 212
8.关于自然人股东和代持 229
9.关于药用辅料和科研试剂 241
10.关于收入和客户 255
11.关于固定资产和在建工程 271
12.关于研发费用和研发活动 287
13.关于货币资金和长期借款 295
14.关于股份支付 299
15.关于尚未盈利 306
16.关于信息披露 316

1.关于主要产品管线

1.1 根据招股说明书，1）HY1001 为植物源重组人血清白蛋白注射液（OsrHSA），于 2022 年 12 月完成 II 期临床试验并达到主要临床研究终点，目前处于 III 期临床试验，发行人预计 2024 年一季度完成入组及随访，2024 年四季度申请 NDA，2025 年四季度可获批上市；2）发行人 III 期临床试验适应症为肝硬化低白蛋白血症，与 II 期临床试验的失代偿性肝硬化腹水存在差异，III 期拟入组 328 例受试者，药物组与对照组为 1:1 设计，与 II 期临床试验的受试者结构存在差异；3）HY1001 在中国开展的首次 I 期临床观测到一例严重不良事件（SAE），发行人按照要求向 CDE 进行了报告并主动暂停了临床试验，在 2019 年与 CDE 沟通后变更了 I 期临床试验方案；但后续由于发行人在美国开展的 I 期临床研究显示 OsrHSA 具有良好的安全性和耐受性，发行人决定不再重新启动国内 I 期临床试验并使用境外临床试验结果申请开展 II 期临床试验；4）除发行人外，另有两家境内企业分别于 2021 年 3 月和 9 月申请低白蛋白血症的重组人血清白蛋白临床试验，目前处于 I 期和 II/III 期；5）日本田边三菱制药株式会社通过毕赤酵母表达系统生产的重组人血清白蛋白 Medway 于 2007 年作为注射剂获得 PMDA 批准上市，但是由于该药物试验数据涉嫌造假，已于 2009 年撤市。

请发行人说明：（1）III 期与 II 期临床试验方案差异的比较情况，适应症、受试者结构等设计方案变化原因及对临床试验结果的影响，是否符合行业惯例，临床试验研究终点的评价方法和依据，III 期与 II 期主要研究终点“基本相同”的含义；（2）公司在 II 期临床试验完成后与药品监管部门沟通情况，药品监管部门对于前期临床试验结果及 III 期临床试验方案的主要意见；（3）III 期临床试验受试者入组及试验开展情况，预计 2024 年申请 NDA 的依据；（4）HY1001 在中国所开展 I 期临床存在严重不良事件（SAE）及主动暂停临床试验的具体情况，美国 I 期临床试验方案相较于中国 I 期临床试验的调整情况，相关方案对比 2019 年发行人与 CDE 沟通确定的调整后 I 期临床试验方案是否存在差异，公司与 CDE 关于使用境外 I 期临床试验结果申请开展 II 期临床试验的沟通确认情况；（5）水稻、酵母等不同表达体系制备重组人血清白蛋白的差异及优劣势比较，国内同类在研产品均属于酵母作为表达体系的原因。

请发行人提交与药品监管部门的沟通纪要等作为监管备查文件。

请保荐机构对上述问题进行核查并发表意见。

【回复】

HY1001 于 2020 年 7 月完成了在美国的 I 期临床试验，评估了单剂量静脉输注 HY1001 的安全性、耐受性、药代动力学特征和免疫原性，并于 2022 年 12 月完成了 II 期临床试验，评估了 HY1001 在肝硬化腹水低白蛋白血症患者中提升血清白蛋白浓度的有效性、安全性、药代动力学特征和免疫原性。在 I 期和 II 期临床试验的基础上，经与国家药品监督管理局药品审评中心（CDE）沟通会议达成一致，目前已开展国内 III 期临床研究，截止本回复出具日，已完成**全部 328** 例受试者入组**和随访**。根据国际人用药品注册技术要求协调会（ICH）指导原则《临床研究的一般考虑 E8（R1）》：“药物临床研发理论上是一个合乎逻辑、循序渐进的过程，在临床研究过程中，来自早期研究的信息可用来支持和计划随后的研究”。HY1001 的 I、II、III 期临床试验相互循序渐进，具有承继性，是通过临床研究逐步证明 HY1001 有效性、安全性和免疫原性的过程。虽然 III 期临床试验与 II 期临床试验在适应症名称、入排标准、非劣效界值、受试者结构等方面略有调整，但主要受试者人群、临床研究目的和终点等未有实质性改变，III 期临床试验方案根据 II 期研究的设计和研究实施的真实世界情况做适当的调整，更符合研究药物真实世界的临床适应症，该等调整符合临床试验设计的科学性和行业惯例，不会对 HY1001 的临床研究造成不利影响，具体情况详见本题回复之“二、/（一）III 期与 II 期临床试验方案差异的比较情况及相关设计方案变化的原因及对临床试验结果的影响，III 期与 II 期临床试验方案差异符合行业惯例”。

HY1001 在中国的 I 期临床试验发生了 1 例严重不良事件（SAE），独立数据委员会（DSMB）判定该 SAE 极可能与梗阻性胆石症有关，但不排除与 OsrHSA 的相关性，该 SAE 的具体情况详见本题回复之“五、/（一）HY1001 在中国所开展 I 期临床存在严重不良事件（SAE）及主动暂停临床试验的具体情况”。鉴于上述 SAE 情况，公司调整了中国 I 期临床试验方案，并取得了 CDE 临床试验通知书，但未实际开展该临床研究。公司根据相关法规和指导原则，以美国 I 期临床试验结果为基础，开展中美双报的国际多中心 II 期临床试

验，并在 2022 年完成了 II 期临床研究。

HY1001 美国 I 期临床试验方案与中国 I 期临床试验方案在起始给药剂量、哨兵组、剂量递增终止要求设计等临床试验细节方面虽略有调整，但其评价 HY1001 的安全性、耐受性和免疫原性的试验目的和结论一致，美国 I 期临床试验结果初步证明了 HY1001 良好的安全性和耐受性，且试验结果已得到 FDA 的书面回复意见的认可，同意开展 II 期临床研究。中美 I 期临床试验的具体调整情况详见本题回复之“五、/（二）美国 I 期临床试验方案、中国 I 期临床试验以及变更后的中国 I 期临床试验方案的差异和调整情况”。

HY1001 的 II 期临床试验为中美双报的国际多中心 II 期临床试验，FDA 同意在中国入组全部 II 期临床试验受试者，CDE 沟通过程中未对 HY1001 依据境外 I 期临床数据在国内开展国际多中心 II 期临床试验提出异议，公司依据境外 I 期临床数据在国内开展国际多中心 II 期临床试验研究已与 CDE 和 FDA 进行了充分的沟通确认，具体情况详见本题回复之“五、/（三）公司与 CDE 关于使用境外 I 期临床试验结果申请开展 II 期临床试验的沟通确认情况”。

HY1001 的 III 期临床试验分为在中国申报的国内 III 期临床试验以及在美国申报的国际多中心 III 期临床试验：（1）公司已优先开展国内 III 期临床试验，并已于 2023 年 11 月完成国内 III 期临床试验全部受试者入组**和随访，预计**于 2024 年 **5** 月取得临床研究报告（CSR）。公司按照 IND 批件要求以及 CDE 书面回复确认的上市前研究计划，已经完成了 HY1001 主要的药学、非临床研究，剩余少部分研究工作以及 NDA 申报资料的准备工作计划将于 2024 年第二季度前完成。公司计划于 2024 年第三季度向 CDE 递交 NDA 申请，预计 2025 年第**三**季度在国内获批上市，具体内容详见本题回复之“四、III 期临床试验受试者入组及试验开展情况，预计 2024 年申请 NDA 的依据”；（2）HY1001 的国际多中心 III 期临床试验已完成与 FDA 的 II 期临床试验结束/III 期临床试验启动前会议（即 End of Phase 2 Meeting，EOP2）沟通，公司计划于 202**4** 年与 FDA 确认最终的国际多中心 III 期临床试验的试验方案。

一、HY1001 的药物特性、临床试验方案设计、临床试验结果及意义

（一）HY1001 的药物特性及适应症情况

1、人血清白蛋白药物特性

人血清白蛋白（HSA）由人体肝脏内合成，是人体血浆中最丰富的蛋白质，占血浆总蛋白的 60%左右，HSA 贡献了人体内 80%的血浆胶体渗透压。人血清白蛋白除存在于血浆中外，还存在于组织、身体的分泌液、皮肤和淋巴腔中。HSA 除具有增加循环血容量、维持胶体渗透压、保持血管内外液体平衡等物理特性外，还具有运输与结合疏水性物质、维持微循环功能的完整性、对抗活性氧和活性氮类物质的毒性、清除自由基以及调节免疫和炎症反应等生物学特性。

临床上当患者出现因失血、烧伤、烫伤、外科手术等引起的血容量不足，肝硬化、肾病综合征等导致的低白蛋白血症时，需要使用 HSA 药物补充或提高血液中的血清白蛋白水平。

2、人血清白蛋白用于治疗肝硬化低白蛋白血症的药理作用

肝硬化是在肝细胞广泛坏死基础上产生的肝脏纤维组织弥漫性增生，形成结节、假小叶，进而使肝脏正常结构和血供遭到破坏。部分肝硬化患者由于下述原因引发肝硬化低白蛋白血症：（1）HSA 在人体肝脏内合成，肝硬化患者肝细胞减少造成合成白蛋白减少；（2）肾脏水钠潴留引起的血浆容量扩张稀释了细胞外液中的蛋白含量；（3）白蛋白跨毛细血管逃逸率增加导致了白蛋白向血管外丢失[1]。

肝硬化低白蛋白血症是引起腹水、感染、低钠血症、肝肾综合征、肝功能损害进一步加重，甚至器官功能障碍等的重要因素，严重影响患者的远期生存率。针对肝硬化低白蛋白血症的治疗，根据《人血白蛋白用于肝硬化治疗的快速建议指南》（以下简称“《快速建议指南》”），人血清白蛋白用于治疗肝硬化及其并发症的总体适应症为：①无腹水患者血浆白蛋白浓度低于 25g/L，有腹水患者的血浆白蛋白浓度低于 30g/L；②出现了低白蛋白血症造成的功能障碍；③出现了相应的病理生理异常。三条满足其一，即可以考虑使用人血清白蛋白进行治疗。

[1]张弋. 人血白蛋白在肝脏疾病中的应用[J]. 临床药物治疗杂志, 2018, 16(12): 74-77.

（二）HY1001 的临床试验整体设计、已获得的研究结果及意义

根据 ICH 指导原则《临床研究的一般考虑 E8（R1）》以及 CDE 颁布的《药物临床试验的一般考虑指导原则》，药物的临床试验设计分期及其研究目的如下：

研究分期	研究类型	研究目的
I 期	人体药理学（临床药理学研究）	• 评估耐受性和安全性 • 阐明/描述临床 PK 和 PD（药代动力学和药效学） • 探索药物代谢和药物相互作用 • 评价活性，评估免疫原性 • 评估肾/肝耐受性 • 评估心脏毒性
II 期	探索性临床试验	• 探索用于目标适应症 • 评估后续研究的剂量/给药方案 • 探索剂量-效应/暴露量-效应关系 • 提供确证性研究设计的依据（例如：目标人群、临床终点、患者报告结局指标、影响治疗效果的因素）
III 期	确证性临床试验	• 证明/确证有效性 • 在更大、更具代表性的患者人群中确定安全性特征 • 为评估获益/风险关系提供足够依据以支持上市许可 • 确定剂量-效应/暴露量-效应关系 • 确定安全性特征并确认在特殊人群（如儿童，老年人）中的有效性
IV 期	上市后研究	• 扩展对药物在普通人群、特殊人群和/或环境中的获益/风险关系的认识 • 识别较少见的不良反应 • 优化给药建议

结合 HY1001 上述的药物特性及适应症情况并结合药物临床试验设计的指导原则，HY1001 的临床试验分期、研究目的、研究评价指标以及试验结果和意义情况如下：

试验分期	研究目的	研究评价指标	研究结果及意义
I 期	安全性和耐受性	不良事件、安全性评价参数的变化（体格检查、实验室检查、心电图检查等）。	共入组 41 例受试者，无不良反应发生，有 6 例受试者发生了 6 例次的 TEAE，其中 1 例发生在安慰剂组，5 例发生在研究药物组（受试者接受研究药物和安慰剂的比例为 6:2），所有 TEAE 均为轻度，均与治疗无关，没有 SAE。
	临床 PK 和 PD（药代动力学和药效学）	药代动力学参数包括从 0 到无穷大的浓度-时间曲线下面积（$AUC_{0-\infty}$）、从 0 到 t 的浓度-时间曲线下面积（AUC_{0-t}）、最大血浆浓度（C_{max}）、半衰期（$t_{1/2}$）、清除率（CL）和表观分布容积（V_d）。	• 血清白蛋白浓度-时间曲线平坦，给药前浓度与给药后浓度相似； • OsrHSA 药代动力学参数在不同剂量下以及亚裔和非亚裔之间均具有可比性； • 无法确定基于 OsrHSA 暴露的剂量比例相关性。没有证据表明剂量比例相关性或线性。

试验分期	研究目的	研究评价指标	研究结果及意义
	免疫原性	抗药抗体（ADA）、抗宿主细胞蛋白（HCP）抗体发生率及滴度。	• 各剂量组输注后没有受试者产生临床意义的抗药抗体（ADA）。在 200mg/kg 组 1 例受试者发现具有滴度反应的阳性 IgG，从第 1 天的 1:40 增加到第 30 天/研究结束的 1:320，没有指数级升高，不具有临床意义； • OsrHSA 在人体内免疫原性较低。
	探索有效性	血清白蛋白水平、胶体渗透压、血压、24 小时液体输入量和尿量以及体重的变化。	• 血清白蛋白水平：治疗组之间没有明显的区别； • 胶体渗透压：随着 OsrHSA 浓度的增加，胶体渗透压显著增加，血浆胶体渗透压水平与血清白蛋白水平显著相关，与浓度增加相关的胶体渗透压增加具有统计学意义（$p<0.001$）； • 24 小时液体输入和尿量：大约三分之二的受试者尿量超过了液体摄入量（尿量增加是白蛋白的疗效表现）； • 体重：体重在研究期间无明显变化； • 血压：血压变化不明显，且与剂量无关。
II 期	有效性	• 主要疗效终点：经过最长 14 天的给药，血清白蛋白浓度达到 35g/L 的受试者百分比； • 次要疗效终点：14 天内血清白蛋白达到 35g/L 的时间；腹水严重程度（腹围和体重较基线的改善）；给药结束时血清白蛋白与基线相比的变化；血浆胶体渗透压的变化。	• OsrHSA 在 14 天内使血清白蛋白浓度达到 35g/L 或以上的受试者比例：20g 和 10g 剂量组均非劣于 pHSA； • 血清白蛋白达标时间、治疗结束时血清白蛋白较基线的变化、胶体渗透压较基线的变化、腹水减轻程度与 pHSA 无显著差异； • OsrHSA 可以作为 pHSA 的替代品，满足临床需要。
	安全性、耐受性	不良事件、安全性评价参数的变化（如生命体征、心电图、超声和实验室检查结果）。	OsrHSA 不良事件的发生率、与药物相关的不良事件的发生率与 pHSA 相当，没有药物相关的 SAE； OsrHSA 安全性和耐受性良好。
	药代动力学特征	药代动力学参数：$AUC_{0-\infty}$ 和 AUC_{0-t}、C_{max}、$t_{1/2}$、CL、Vss 等。	OsrHSA 和 pHSA 显示了相似的血清白蛋白暴露水平。
	免疫原性	抗药抗体（ADA）、抗宿主细胞蛋白（HCP）抗体发生率及滴度。	OsrHSA 免疫原性低。
	评估后续研究的剂量/给药方案	N/A	II 期研究结果显示 OsrHSA 每日 20g 静脉输注比每日 10g 更有效提升血清白蛋白水平，安全性良好，后续研究采取每日 20g 静脉输注。
III 期	确证有效性	主要疗效终点：治疗期间血清白蛋白浓度达到 35g/L 及以上的受试者比例 次要疗效终点包括： • 相比基线，治疗期间血浆胶体渗透压（COP）变化值； • 治疗期间血清白蛋白浓度达到 35g/L 及以上所需要的时间； • 相比基线，治疗期间血清白蛋白浓度变化值； • 相比基线，治疗结束后受试者（基线有腹水的受试者）体重的变化；	试验尚在进行中。

试验分期	研究目的	研究评价指标	研究结果及意义
		• 相比基线，治疗结束后受试者（基线有腹水的受试者）腹围的变化； • 相比基线，治疗结束后受试者超声腹水深度（基线有腹水的受试者）的变化。	
	安全性	不良事件、安全性评价参数的变化（如生命体征、心电图、超声和实验室检查结果）。	
	免疫原性	抗药抗体（ADA）/抗宿主细胞蛋白（HCP）抗体阳性的发生率及滴度。	

注：上述 HY1001 的 III 期临床试验指已开展的登记号为 CTR20230244 的国内 III 期临床试验；HY1001 在 FDA 申报的国际多中心 III 期临床试验已完成 EOP2 会议沟通，尚待进一步展开。若无特指，本回复中所提到的 III 期临床试验均指国内 III 期临床试验。

由于 HY1001 的药物特性及适应症情况，在研究其有效性、安全性、耐受性和免疫原性的主要临床试验目的上，HY1001 临床试验设计的特征如下：

目的	药物特性及适应症特征	临床试验设计
有效性	• 输注 OsrHSA 对人体血浆中血清白蛋白浓度起补充作用，在患者体内发挥与 pHSA 相同的生理功能和作用。	• 设置血清白蛋白恢复水平来评估有效性。即以血清白蛋白达到 35g/L 的受试者比例作为主要研究终点； • 在 II、III 期试验中，以 pHSA 为阳性对照药物，研究 HY1001 的有效性非劣效于 pHSA，并参照 CDE《药物临床试验非劣效设计指导原则》设计其具体的试验方案和对试验结果进行统计推断。
安全性、耐受性和免疫原性	• 临床使用量大，每日注射量可达 10g 至 40g 或以上； • OsrHSA 为重组蛋白，需评价 HY1001 是否存在免疫原性，是否产生抗宿主细胞蛋白（HCP）抗体和抗药物抗体（ADA）。	在 I、II、III 期试验中不断验证并持续评价 OsrHSA 的安全性、耐受性及免疫原性。

综上，HY1001 的 I 期临床试验结果显示：HY1001 具有良好的安全性和耐受性，没有产生有临床意义的 ADA 和抗 HCP 抗体，免疫原性低；HY1001 的 II 期临床试验结果显示：HY1001 非劣效于 pHSA，且有良好的安全性和耐受性。在 I 期及 II 期临床试验的基础上，开展的 III 期确证性临床试验需要进一步验证其有效性、安全性及免疫原性，为药品注册提供足够的临床试验数据。

二、III 期与 II 期临床试验方案差异的比较情况，适应症、受试者结构等设计方案变化原因及对临床试验结果的影响，是否符合行业惯例，临床试验研究终点的评价方法和依据，III 期与 II 期主要研究终点“基本相同”的含义

（一）III 期与 II 期临床试验方案差异的比较情况及相关设计方案变化的原因及对临床试验结果的影响，III 期与 II 期临床试验方案差异符合行业惯例

HY1001 的 III 期临床试验与 II 期临床试验在适应症名称、入排标准、非劣效界值、给药方案、试验组与对照组设置等方面略有差异，但主要受试者人群、临床研究目的和终点等未有实质性改变，III 期试验方案根据 II 期研究的设计和研究实施的真实世界情况做适当的调整，更符合研究药物真实世界的临床适应症，该等调整符合临床试验设计的科学性和行业惯例，不会对 HY1001 的临床研究造成不利影响，其中：

1、HY1001 国内 III 期临床试验与 II 期临床试验适应症调整情况

（1）III 期与 II 期临床试验适应症调整详情

III 期试验和 II 期试验的适应症和入排标准对比情况如下：

方案差异	III 期研究设计	II 期研究设计	变化的原因及对研究结果的影响
主要入组标准	临床诊断为肝硬化且血清白蛋白浓度≤30g/L	临床、实验室或影像学检查结果显示患有失代偿性肝硬化腹水且血清白蛋白≤30g/L	肝硬化低白蛋白血症的无腹水患者满足入组条件也可纳入研究，更符合临床用药指征，符合指南推荐用法； 纳入肝硬化低白蛋白血症的无腹水患者将使更多受试者临床受益，对研究结果无实质影响。
主要排除标准	排除所有要治疗性腹腔穿刺抽液患者	排除大容量腹穿刺放液（>5L 每次）的患者	排除潜在因抽腹水导致血清白蛋白水平变化而对试验研究结果的影响，增加疗效评估的准确性。
	排除首次给药前 6 个月内有上消化道出血史患者	排除上消化道活动性出血患者	消化道出血是肝硬化常见并发症之一，对既往消化道出血史进行了时间要求，可降低受试者在研究中发生出血而导致脱落的可能性，同时能够更好地保护受试者安全。
登记适应症	肝硬化低白蛋白血症	失代偿性肝硬化腹水	• 输注人血清白蛋白是治疗低白蛋白血症，故而进一步通过临床指征明确药物适应症；III 期试验方案采用的适应症将扩大受试者人群，上市后获益的患者人群更加广泛； • 根据与 CDE 沟通会议结果，进一步明确了 OsrHSA 的 III 期临床
受试人群	肝硬化低白蛋白血症患者	肝硬化腹水合并低白蛋白血症患者	

方案差异	III 期研究设计	II 期研究设计	变化的原因及对研究结果的影响
			试验适应症和受试人群，III 期试验方案采用的适应症具有更好的临床指征。
主要临床研究目的和终点	治疗期间血清白蛋白浓度达到 35g/L 及以上的受试者应答率		主要临床研究目的和终点相同。

由上表可知，III 期临床试验与 II 期相比，受试者人群范围由肝硬化腹水合并低白蛋白血症患者扩大至肝硬化低白蛋白血症患者，即进一步包括了无腹水表现的肝硬化低白蛋白血症患者。III 期适应症和受试人群的调整更符合药物真实世界的临床适应症情况。

（2）适应症调整的背景和原因

①适应症调整的背景

人血清白蛋白在国内上市多年，2018 年之前不同企业的人血清白蛋白说明书差别较大。为规范人血清白蛋白的临床使用，CDE 组织召开了专家专题会，对人血清白蛋白的说明书进行了完善，并于 2018 年对修订人血清白蛋白说明书公开征求意见，后未实施。上述修订中关于适应症的相关修订如下：

拟修订前适应症	拟修订后的适应症
1、失血创伤、烧伤引起的休克； 2、脑水肿及损伤引起的颅压升高； 3、肝硬化及肾病引起的水肿或腹水； 4、低蛋白血症的防治； 5、新生儿高胆红素血症； 6、用于心肺分流术、烧伤的辅助治疗、血液透析的辅助治疗和成人呼吸窘迫综合征。	1、血容量不足的紧急治疗，遵循相关临床治疗规范。经晶体扩容后仍不能维持有效血容量或伴有低蛋白血症的情况下使用； 2、显著的低白蛋白血症（≤30g/L）的治疗； 3、新生儿高胆红素血症的治疗； 4、急性呼吸窘迫综合征的治疗； 5、用于心肺分流术、特殊类型血液透析、血浆置换的辅助治疗。

注：拟修订前适应症为比例较高的血制品公司人血清白蛋白说明书内容，仍有部分血制品公司的人血清白蛋白说明书表述与之不同，但总体差异较小。

在上述适应症修订内容中，进一步明确了人血清白蛋白的适应症和临床使用定量指征，将“肝硬化及肾病引起的水肿或腹水”、“低蛋白血症的防治”等统一修订为“显著的低白蛋白血症（≤30g/L）的治疗”。在该等背景下，公司 III 期临床试验方案中进一步明确适应症，可以方便上市后的药物临床使用。

②肝硬化中低白蛋白血症和腹水之间的联系

低白蛋白血症是肝硬化的典型特征，导致低白蛋白血症的主要原因是肝细胞合成人血清白蛋白的减少，其他次要因素有肾脏水钠潴留引起的血浆容量扩

张稀释了细胞外液中的蛋白含量，以及白蛋白跨毛细血管逃逸率增加导致了白蛋白向血管外丢失[2]。肝硬化低白蛋白血症是引起腹水、感染、低钠血症、肝肾综合征、肝功能损害进一步加重，甚至器官功能障碍等的重要因素，严重影响患者的远期生存率，可以通过输注人血清白蛋白的方式提高血清白蛋白水平。

肝硬化腹水的形成通常是几个因素联合作用的结果，主要包括：（1）门静脉高压；（2）肾素-血管紧张素-醛固酮系统（RAAS）失衡；（3）低白蛋白血症；（4）淋巴回流受阻等，其详情如下：

病因	发生机制
门静脉高压	肝硬化导致肝内血管变形、阻塞，门静脉血回流受阻，门静脉系统血管内压增高，毛细血管静脉端静水压增高，水份漏入腹腔。
RAAS 活性增强	门静脉高压引起脾脏和全身循环改变致使 RAAS 活性增强，导致钠水潴留。
其他血管活性物质分泌增多或活性增强	肝硬化时，其他血管活性物质如心房肽、前列腺素、血管活性肽等分泌增多及活性增强，使脾脏小动脉广泛扩张，促使静脉流入量增加，同时引起小肠毛细血管压力增大和淋巴流量增加，可产生钠潴留效应。
低白蛋白血症	肝硬化时，白蛋白合成功能明显减低，引起血浆胶体渗透压降低，促使液体从血浆中漏入腹腔，形成腹水。
淋巴回流受阻	肝硬化时肝内血管阻塞，肝淋巴液生成增多，当回流的淋巴液超过胸导管的引流能力时，可引起腹水。如有乳糜管梗阻及破裂，形成乳糜性腹水。

信息来源：中华医学会肝病学分会《肝硬化腹水及相关并发症的诊疗指南》。

由上可知，肝硬化人群中低白蛋白血症是导致腹水产生的重要原因之一，但其并非唯一的影响因素；此外，肝硬化低白蛋白血症患者个体间由于血清白蛋白水平不同和病程发展快慢，在临床表现上亦不会绝对导致腹水形成。综上，低白蛋白血症和腹水在肝硬化人群中是高度关联的。

③适应症调整的原因

由于：（1）肝硬化腹水的发病原因除低白蛋白血症之外亦可由门静脉高压、RAAS 活性增强或淋巴回流受阻等因素导致，仅输注人血清白蛋白对于其他病因导致的腹水疗效有限；（2）输注人血清白蛋白最为直接的作用即是提高血清白蛋白水平，治疗低白蛋白血症，由于血清白蛋白水平的升高，血浆胶体渗透压增加，促进腹水的吸收，导致腹水症状的缓解。在药物作用机理和病理学原理方面，肝硬化低白蛋白血症更加适合作为人血清白蛋白药物的适应症。

[2]张弋. 人血白蛋白在肝脏疾病中的应用[J]. 临床药物治疗杂志, 2018, 16(12): 74-77.

同时，根据《人血白蛋白用于肝硬化治疗的快速建议指南》，人血清白蛋白用于治疗肝硬化及其并发症的总体适应症为：①无腹水患者血浆白蛋白浓度低于 25g/L，有腹水患者的血浆白蛋白浓度低于 30g/L；②出现了低白蛋白血症造成的功能障碍；③出现了相应的病理生理异常。上述三条满足其一，即可以考虑使用人血清白蛋白进行治疗。以肝硬化低白蛋白血症为人血清白蛋白的适应症亦更加符合《快速建议指南》的要求，更加契合临床上药物运用场景，符合行业惯例和临床试验设计的科学性。

④适应症调整与药品监管机构的沟通情况

公司国内 III 期临床试验方案于 EOP2 会议期间，已与 CDE 进行了充分的沟通交流，公司与 CDE 对上述进一步明确适应症事项达成一致意见。此外，公司 III 期临床试验方案已得到 CDE 认可，完成了在 CDE 药物临床试验登记与信息公示平台的登记及公示，并按照公示的 III 期临床方案已开展临床试验。

（3）III 期与 II 期临床试验方案适应症调整的影响

1）对于 III 期临床试验成功率的影响

III 期临床试验与 II 期相比，受试者人群范围由肝硬化腹水合并低白蛋白血症患者扩大至包含无腹水表现的肝硬化低白蛋白血症患者。由于：（1）低白蛋白血症是引发肝硬化腹水的主要因素之一；（2）根据相关文献数据、公司临床筛查以及对临床医生访谈情况，肝硬化低白蛋白血症患者中约 86%[3]均伴有不同程度的腹水症状。故而调整前后的适应症的受试者人群重合度较高，主要的受试者人群没有实质性改变。

在临床试验的成功率上，HY1001 的 II 期临床试验已初步验证了其在肝硬化腹水合并低白蛋白血症患者中的有效性和安全性。针对 III 期临床范围扩大的无腹水表现的肝硬化低白蛋白血症患者试验人群中，由于输注 rHSA 主要作用为补充血清白蛋白水平，且临床试验研究考察的目的和终点为治疗期间血清白蛋白浓度达到 35g/L 及以上的受试者应答率，与患者基线状态是否存在腹水无

[3] 数据来源：根据《肝硬化腹水的诊断与治疗进展》，约有 75-85%的失代偿期肝硬化患者伴有腹水。根据公司临床试验筛查及临床医生访谈验证，腹水患者中有 80%表现出低白蛋白血症；其余不伴有腹水的失代偿期肝硬化患者中约有 50%表现出低白蛋白血症。由上述数据可以计算出失代偿期肝硬化低白蛋白血症患者中约 86.49%具有腹水并发症。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。

直接关联，故而上述适应症调整预计不会构成对 III 期临床试验成功率的重大不利影响，对于药品有效性和安全性评价亦无实质性影响，前期临床试验的结果仍具有参考意义。

2）未来药品注册上市后，用药人群和市场空间的影响

公司正在开展的 III 期临床试验适应症和受试者人群为肝硬化合并低白蛋白血症，由于 III 期确证性临床为未来药品上市提供坚实基础，故而未来上市批准的适应症很可能为“肝硬化合并低白蛋白血症”。因此，相较于 II 期适应症可能批准的“肝硬化腹水合并低白蛋白血症”适应症，未来临床用药人群进一步扩大。

2、HY1001 国内 III 期与 II 期临床试验方案其他主要调整情况

除上述适应症调整外，III 期与 II 期方案其他主要调整如下：

方案差异	III 期研究设计	II 期研究设计	调整的原因及对研究结果的影响
计划入组受试人数	328 例	220 例	非劣效界值提高，增加需入组的受试者数量，试验组与对照组采用 1:1 设计，消除统计偏差。
受试者结构	试验组:对照组=1:1	试验组:对照组=4:1	III 期试验组和对照组的受试者数量相同，增加了与阳性对照药物比较的统计检验效能。
给药方案	20g，每日一次，静脉滴注	两个队列：10g 和 20g，每日一次，静脉滴注	• 通过 II 期临床试验确定药物最佳剂量，符合 II 期临床研究的研究目的； • III 期临床试验每日注射 20g 可以使受试者更多获益。
研究随访期	末次给药后 30 天	末次给药后 14 天	III 期临床试验覆盖更长时间的随访期，更有效且长期的监测抗 HCP 抗体、ADA 的产生，为注册上市提供更加长期的安全性数据。
非劣效界值	-0.16	-0.20	III 期的非劣效界值更加科学严谨，是基于 II 期组间差异数据、临床可接受的疗效损失及相对于疗效损失的其他预期获益等，根据与 CDE 沟通会议结果并结合《药物临床试验非劣效设计指导原则》确定的非劣效界值。

上述调整均是基于 II 期临床试验结果的基础上，为进一步在大规模人群中科学确证药物有效性和安全性而进行的调整。HY1001 通过 II 期临床试验的治疗作用探索，已初步验证了其在患者体内的临床疗效以及显示了良好的安全性

和耐受性，并为 III 期临床试验确定了最佳的给药剂量和给药方案。HY1001 开展的 III 期确证性临床试验是在 II 期临床试验结果基础上，优化试验设计，进一步在更大的患者人群中积累临床试验数据，验证其有效性和安全性、免疫原性，为支持 HY1001 药品注册提供依据。

综上，HY1001 的 III 期与 II 期临床试验方案调整符合药物特征、适应症特点及药物临床试验设计的相关指导原则，符合行业惯例，且发行人已经与 CDE 就国内 III 期临床试验方案达成一致，已于 CDE 药物临床试验登记与信息公示平台完成试验登记及公示，目前国内 III 期临床试验正在进行中。

（二）III 期与 II 期临床试验研究终点的评价方法和依据，两者主要研究终点“基本相同”的含义

公司 II、III 期临床试验主要研究终点及评价方法对比及其依据如下：

项目	III 期研究设计	II 期研究设计	设置依据
主要研究终点	通过观察试验组和对照组血清白蛋白浓度达到 35g/L 及以上的受试者比例，评估 OsrHSA 是否非劣于 pHSA。	通过观察试验组和对照组血清白蛋白浓度达到 35g/L 及以上的受试者比例，评估 OsrHSA 是否非劣于 pHSA。	• OsrHSA 与 pHSA 均为治疗低白蛋白血症，通过补充人体血浆中的血清白蛋白达到治疗效果； • II、III 期主要研究终点设置相同。
评价方法	统计试验组和对照组人血清白蛋白应答率的差值，95%（双侧）分层置信区间（CI）。当 CI 的下限（即非劣效界值）>-0.16 可以证明试验组非劣效于对照组。采用分层 Newcombe-Wilson 置信区间方法进行分析。	统计试验组和对照组人血清白蛋白应答率的差值，95%（双侧）分层置信区间（CI）。当 CI 的下限（即非劣效界值）>-0.20 可以证明试验组非劣效于对照组。采用分层 Newcombe-Wilson 置信区间方法进行分析。	• 非劣效试验设计的统计推断中使用 Newcombe-Wilson 法计算两组率差置信区间估计可以给出更好的覆盖概率，试验分析方法更加科学合理，是非劣效设计研究主流的统计分析技术； • 非劣效界值为基于 II 期组间差异数据、临床可接受的疗效损失及相对于疗效损失的其他预期获益等，根据与 CDE 沟通结果并结合《药物临床试验非劣效设计指导原则》确定的非劣效界值。

注：Newcombe-Wilson 得分法是由 Newcombe 在 1998 年率先提出，其在比较 11 种率差的计算方法之后，从保守性和可行性方面推荐使用 Wilson 得分方法计算率差的置信区间。目前该方法已被 FDA 指南推荐使用，作为事件率可能为 0%或 100%率差置信区间计算方法的首选。其计算方法是通过 Wilson 得分单样本计算公式得到两单样本率的可信区间上下限。

公司 III 期临床试验和 II 期临床试验主要研究终点设置中除对非劣效界值即 95%（双侧）分层置信区间（CI）的下限设置具有差异外其他方面均相同，实

际考察的均为治疗期间血清白蛋白浓度达到 35g/L 及以上的受试者应答率。

三、公司在 II 期临床试验完成后与药品监管部门沟通情况，药品监管部门对于前期临床试验结果及 III 期临床试验方案的主要意见

（一）公司在 II 期临床试验完成后与药品监管部门沟通情况

1、与 CDE 的沟通情况

2022 年 8 月，公司向 CDE 提交 HY1001 的 EOP2 会议申请，就 HY1001 的 II 期临床试验初步结果和 III 期临床试验方案设计与 CDE 进行沟通交流。2022 年 11 月，CDE 与公司召开视频会议，CDE 未对公司 II 期临床试验结果提出异议且双方对 III 期临床试验方案设计进行了讨论并达成一致，CDE 同意发行人按照沟通会达成一致的研究方案开展 HY1001 的 III 期临床研究。

2022 年 12 月，公司完成 HY1001 的 II 期试验签署版临床研究报告（CSR），II 期临床试验研究达到主要临床研究终点，有效性上 OsrHSA 非劣于 pHSA，且表现出良好的安全性和耐受性。公司将上述 CSR 报告滚动提交于 CDE。

2023 年 1 月 31 日，公司 HY1001 的国内 III 期临床试验方案已于 CDE 药物临床试验登记与信息公示平台完成登记及公示。

2023 年 4 月 10 日，公司 HY1001 的国内 III 期临床试验已完成首例入组。

2、与 FDA 的沟通情况

公司已于 2023 年 3 月完成与 FDA 的 EOP2 会议，就 II 期临床试验结果、国际多中心的 III 期临床试验方案设计和上市前药学研究计划等进行了沟通交流，FDA 对公司前期的临床试验结果无异议，并与公司就国际多中心的 III 期临床试验方案设计达成初步一致。公司计划于 2024 年与 FDA 确认最终的国际多中心 III 期临床试验的试验方案。

（二）药品监管部门对于前期临床试验结果及 III 期临床试验方案的主要意见

II 期临床试验结束后与 CDE 的相关沟通中，CDE 对于公司 HY1001 的 II 期临床试验结果未提出异议。在 HY1001 的国内 III 期试验的 EOP2 会议上，公司与 CDE 就 III 期临床试验方案设计达成一致，并开展了国内 III 期临床试验，相

关沟通事项的详情如下：

项目	CDE 建议	结果
给药剂量选择	临床专家建议将 III 期临床试验给药方案调整为所有入组受试者均采用 20g/天的给药剂量。	公司与 CDE 达成一致。
主要研究终点设置合理性	临床上使用人血清白蛋白治疗低白蛋白血症的目的是提高患者的血清白蛋白水平，故以提高血清白蛋白水平达到 35g/L 的受试者比例为主要研究终点是科学合理的。	公司与 CDE 达成一致。
非劣效界值的设定和样本量计算合理性	基于 II 期组间差异数据、临床可接受的疗效损失及相对于疗效损失的其他预期获益等综合评估非劣效界值。建议申请人应充分评估患者的获益和风险，设置更为科学合理的非劣效界值，重新估算 III 期临床研究样本量。	公司接受 CDE 提出的建议，将非劣效界值从 II 期临床试验的-0.20，调整到-0.16，公司重新计算样本量。公司与 CDE 达成一致。
伴发事件的定义及处理策略	建议伴发事件“治疗期间接受血浆输注或治疗性放腹水”采用复合策略，并详细描述假想策略的数据预测和填补的方法。	• 公司接受 CDE 建议，将伴发事件“治疗期间接受血浆输注或治疗性放腹水”的处理策略修改为“复合策略”，将此类患者的主要疗效指标的结果视为阴性结果，后续的数据将不作为主估计目标的分析； • 对于“其他原因造成的提前终止给药”的伴发事件采用假想策略，此类患者后续的数据不再用于主估计目标的分析，转而通过假象策略中的多重填补（MI）的方法进行数据的预测和填补作为主要估计目标。

四、III 期临床试验受试者入组及试验开展情况，预计 2024 年申请 NDA 的依据

公司 HY1001 的临床试验进度和 NDA 申请取决于以下三个方面：

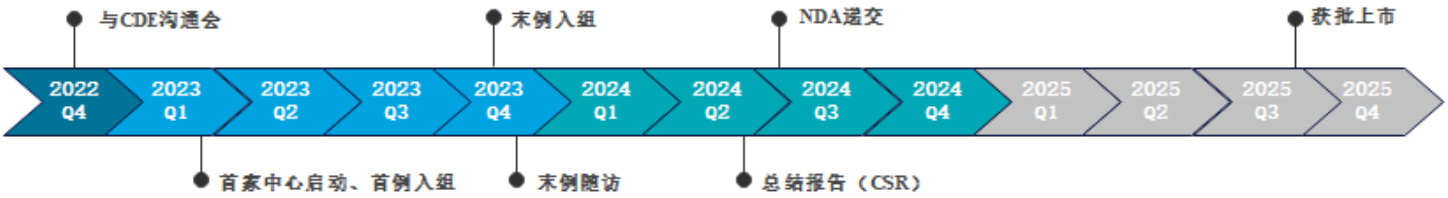
（1）临床研究中心的启动进度，国内 III 期临床试验计划在全国 40 家临床研究中心开展。截至本回复出具日，公司已完成全部 **41** 家临床研究中心的立项、伦理审批、合同签署和启动工作。

（2）试验入组进度方面，国内 III 期临床试验已于 2023 年 4 月 10 日首例入组。**已于 2023 年 11 月完成全部 328 例受试者入组和随访**。之后数据清理、锁库及报告撰写通常需 6 个月左右时间，预计 2024 年 **5** 月取得临床研究报告（CSR）。

（3）NDA 材料准备方面，公司已于 2022 年启动 NDA 的相关药学、非临床研究工作，已**分别**于 2023 年 3 月**及 10 月**向 CDE 提交 Pre-NDA 的药学和非临床研究的沟通会申请，**并**已收到 CDE 的书面回复，同意公司提交的上市前药学研究计划。公司已按照 IND 批件要求以及 CDE 书面回复确认的上市前研究计划，完成了大部分药学和非临床研究，剩余少部分研究工作（主要为药学可比性研究）以及 NDA 申报资料的准备工作计划将于 2024 年第二季度前完成。同时，公司**已**于 2023 年 **10 月申请**年产 10 吨 OsrHSA 原液及 100 万支制剂 cGMP 智能化生产线（以下简称“10 吨产线”）的《药品生产许可证》，**并已于 2023 年 12 月取得上述《药品生产许可证》**。

在上述药学、非临床申报材料准备完成并取得 III 期临床研究报告后，公司即可于 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。鉴于谨慎性原则，公司预计 HY1001 可于 2025 年第**三**季度获批上市。

综上，国内 III 期临床的整体计划见下图：



五、HY1001 在中国所开展 I 期临床存在严重不良事件（SAE）及主动暂停临床试验的具体情况，美国 I 期临床试验方案相较于中国 I 期临床试验的调整情况，相关方案对比 2019 年发行人与 CDE 沟通确定的调整后 I 期临床试验方案是否存在差异，公司与 CDE 关于使用境外 I 期临床试验结果申请开展 II 期临床试验的沟通确认情况

（一）HY1001 在中国所开展 I 期临床存在严重不良事件（SAE）及主动暂停临床试验的具体情况

HY1001 于 2017 年 4 月获得国家食品药品监督管理总局颁发的《药物临床试验批件》。2018 年 8 月获得南京大学医学院附属鼓楼医院（以下简称“鼓楼医院”）伦理审查批准，开展登记号为 CTR20181567 的 I 期临床试验。该临床试验在 2018 年 10 月哨兵入组 2 例，后经伦理委员会批准又入组 3 例，给药剂

量均为 2.5g 单次给药。

受试者 1003 用药后 3 天出现丙氨酸氨基转移酶（ALT）升高，用药 5 天后受试者诉晚间出现腹部疼痛，肝功能检查丙氨酸氨基转移酶（ALT）、天门冬氨酸氨基转移酶（AST）、谷氨酰转移酶（GGT）、总胆红素（TBiL）全部升高，行腹部 CT 检查显示患者胆总管及肝内胆管轻度扩张，胆总管下段小结石待排，左肾微小结石；经磁共振胰胆管成像和腹部超声进一步检查结果确认为胆囊炎并胆囊内结石，大小为 1.5×1.4cm。故而于 2018 年 12 月按照相关要求向 CDE 上报上述 SAE 情况，同时公司向鼓楼医院伦理委员会申报主动暂停试验。

在正常情况下，胆囊结石处于静止状态，胆道不发生梗阻，不会引起肝功能异常。但当胆囊结石脱落，结石进入胆管后，阻塞胆总管或使其通畅性受阻，胆汁无法正常流出，引起胆囊进一步收缩，胆囊内压力随之升高，且伴随结石反复刺激胆囊壁，引发肌肉痉挛，出现胆绞痛等腹部疼痛，伴随细菌感染后引发急性胆囊炎症状。同时，胆汁由肝脏生产并经胆管流出，胆管堵塞导致胆汁回流肝脏，会引发转氨酶升高且胆汁中的胆红素无法排除，吸收入血后引发总胆红素升高的临床症状。待结石排出后，胆汁正常流出，则相关肝脏转氨酶等指标迅速下降。受试者 1003 的胆结石较大，通常形成需要一段较长时间，可推测胆囊结石的形成是在给药之前，由于该临床试验方案的受试者筛选中，未进行腹部 B 超检查，未能排除预先存在胆结石受试者。受试者 1003 肝损伤指标达到最大后，次日 CT 检测显示总胆管下段结石影像学检测消失，胆石排出，相关肝脏转氨酶指标快速转归，符合梗阻性胆石症的一般病程发展和临床表现，初步判断该 SAE 是由于梗阻性胆石症引发，与试验药物相关性较小。

2019 年 1 月，由国内的感染科、消化科、免疫学、毒理学等权威专家组成的数据安全监查委员会（DSMB）对受试者 1003 出现的 SAE 进行研讨和安全性评估，查阅了 5 例相关受试者临床研究数据，对受试者 1003 的 SAE 特征进行回顾性分析和论证，认为该 SAE 极可能与梗阻性胆石症有关，但不排除与 OsrHSA 的相关性，会后相关专家意见和会议记录提交于 CDE。

2019 年 5 月，公司与 CDE 就是否重新启动临床试验召开沟通交流会，会上 CDE 要求公司以补充申请形式提交临床试验申请。公司于 2019 年 7 月根据沟通交流会要求提交了补充申请资料，并向 CDE 提交了变更后的 I 期临床试验方案

（方案编号：HY1001，版本：V2.0 draft）。同年 11 月获得 CDE 的《临床试验通知书》，同意按照变更后方案进行 I 期临床试验。

由于在收到 CDE 重新启动临床研究的《临床试验通知书》之前，公司已完成了 FDA 的 Pre-IND 会议所要求补充的数据，于 2019 年 7 月向 FDA 提交了 IND 申请，并在提交申请时，已将鼓楼医院的中国 I 期临床试验的 5 例受试者临床研究数据和 SAE 详情提交 FDA，审核期间，FDA 未对国内受试者情况和 SAE 提出异议，并将：（1）Pre-IND 会议要求的起始剂量从 0.5g/人（折合 6mg/Kg 体重）调整到 20mg/Kg 体重；（2）取消了哨兵法，每个剂量组受试者采取整体入组方式入组。公司于 2019 年 8 月收到 FDA 的药物临床默示许可通知书（Study May Proceed Letter）邮件，获准开展 I 期临床试验，并于 2019 年 11 月在美国启动了 I 期临床试验。

根据《接受药品境外临床试验数据的技术指导原则》的规定，公司决定不再重新启动国内 I 期临床试验，待境外 I 期临床试验完成后以境外 I 期临床试验结果申请开展 II 期临床试验。

（二）美国 I 期临床试验方案、中国 I 期临床试验以及变更后的中国 I 期临床试验方案的差异和调整情况

整体上美国 I 期临床试验方案、中国 I 期临床试验以及变更后的中国 I 期临床试验方案的试验目的整体上均为评价 HY1001 的安全性、耐受性和免疫原性；在方案设计上的差异主要在于：（1）美国 I 期方案和变更的中国 I 期方案中给药剂量改为按照体重计算；（2）经与 FDA 沟通，美国 I 期临床采用一次性入组方式，未设置哨兵组；（3）FDA 认为 30 天的随访期已足够，随访时间缩短；（4）设置了更为严格的剂量递增终止的要求；（5）扩大了对受试者安全性检测及入排标准的部分限制。上述调整是 FDA 基于 HY1001 的非临床实验结果以及当时已开展的中国 I 期临床试验安全性数据作出的，临床设计科学、合理，对于 I 期临床试验的临床研究目的和终点无影响，不影响美国 I 期临床试验结果的科学有效性，I 期临床试验数据结果已得到 FDA 的书面回复意见认可。

美国 I 期临床试验方案、中国 I 期临床试验以及变更后的中国 I 期临床试验方案的调整和差异情况如下：

项目	中国 I 期方案（CTR20181567）	变更的 I 期方案（版本：V2.0 draft）	美国 I 期方案（NCT04384523）	方案差异及调整情况
给药剂量	组号 1 2 3 4 5 剂量（g） 2.5 5.0 10.0 15.0 20.0 试验组例数 6 6 6 6 6 对照组例数 0 2 2 2 2	组号 1 2 3 4 5 剂量（mg/kg） 20 40 80 160 200 试验组例数 3-6 3-6 6 6 6 对照组例数 0 0 2 2 2	组号 1 2 3 4 5 剂量（mg/kg） 20 40 80 160 200 试验组例数 6 6 6 6 6 对照组例数 2 2 2 2 2	• 公司按照 CDE 沟通会建议将给药剂量改为按照体重计算，在美国 I 期方案和变更的 I 期方案中均采用体重计算给药剂量，以关注 PK 和受试者的安全性； • 变更的 I 期方案出于安全性考虑，20mg/kg 和 40mg/kg 采取逐例入组方式，每例受试者给药后进行为期最短 7 天的安全性观察，以确定下一例受试者是否入组。美国 I 期则采用常规入组方式，未设哨兵组，试验药：安慰剂=6:2。
研究流程	研究流程包括一个筛选期 D-14，基线期 D-1，给药日 D0，给药后住院观察期（至 D7），以及最长随访期（至 D85）。	经筛选期（D-14~D-3）筛选合格后于 D-2 入住 I 期病房，D0 进行单次给药，D3 完成相关的检查且经研究者评估后方可出院，D7、D14、D28、D42 回院随访。	筛选期最长为 28 天，符合条件的受试者在 D1 给药，D2 完成试验流程后出院，D3、D5、D8、D15、D22 以及 D30 回研究中心随访。	• 筛选期长度和治疗期留院时间与中美临床研究设计习惯和医疗体系差异有关； • 由于中国 I 期方案入组的 5 例受试者均未出现 ADA 和抗 HCP 抗体，药物的免疫原性低。FDA 认为 30 天的随访期已足够支撑免疫学数据，故在美国 I 期方案和变更的 I 期方案随访期缩短。
剂量递增终止原则	在本试验中使用 CTCAE v5.0 标准对试验药的受试者的安全事件进行分级，当 1/2 及以上出现任何一类的 II 级毒性或不超过 1/3 及以上出现任何一类的 III 级毒性，即 3 例受试者中 1 例，或者 6 例受试者中 3 例发生了 II 级毒性；3 例受试者中 1 例，或者 6 例受试者中 2 例发生了 III 级毒性时终止爬坡，停止爬坡的	在 DLT（Dose-limiting toxicity，剂量限制性毒性）观察期（DLT 观察期至少 14 天，即最后一例受试者给药开始后 14 天），如果某一剂量组有不少于 2 例受试者发生与试验药物相关的 DLT，则该剂量被定义为不耐受的并且将停止剂量爬坡。停止爬坡剂量组前一个剂量即为最大耐受剂量（MTD）。若研究剂量爬坡至 200mg/kg 剂量组，无论是否发生	如果满足以下任何条件，则停止剂量递增： • 同一个剂量组内出现 2 例及以上受试者发生相同或相似的药物不良反应，提示其他受试者也有发生这类不良反应的风险； • 除非和研究药物明显无关，否则接受研究药物的任何受试者发生本方案定	美国 I 期方案和变更的 I 期方案对于剂量递增终止的要求相比于中国 I 期方案均更为严苛，以更好的确保受试者的安全性。

项目	中国 I 期方案（CTR20181567）	变更的 I 期方案（版本：V2.0 draft）	美国 I 期方案（NCT04384523）	方案差异及调整情况
	剂量即为本品的 MTD（最大耐受量）。	DLT 均停止剂量爬坡。	义的任何 SAE，均停止剂量递增； • 在 8 名受试者中，有≥2 名受试者发生《FDA 预防性疫苗临床试验中健康成人和青少年志愿者行业毒性分级量表指南》所定义的 3 级及以上毒性反应。	
排除标准	• OsrHSA 为植物源重组人血清白蛋白，故会针对大米或白蛋白过敏受试者进行限制； • 其余排除标准基本为药物常规临床 I 期排除项目。	与中国 I 期方案相比，主要增加的排除标准： • 12 导联心电图检查异常，包括但不限于 QTcF 女性>470ms，男性>450ms； • 腹部 B 超检查（包括肝、胆、脾、胰、肾）异常者； • 烟碱筛查阳性者。	与中国 I 期方案相比，主要增加的排除标准： • QTcF>450ms； • B 超检查存在有肝、肾、脾、胆道阻塞性疾病； • 尿药筛查阳性者，包括可铁宁阳性者。	• 基于新药的安全性考虑，美国 I 期方案和变更的 I 期方案扩大了对受试者安全性检测及入排标准的部分限制； • 因中国 I 期方案 SAE 可能由梗阻性胆石症导致，故而增加了腹部 B 超检查。

2019 年 11 月在美国加州的 WCCT Global 临床研究中心启动 HY1001 的美国 I 期临床试验，于 2020 年 3 月完成所有受试者随访，2020 年 7 月 WCCT Global 临床研究中心完成 I 期临床研究报告（CSR）。美国 I 期临床试验结果显示，所有观察到的 6 例次 TEAE（接受药物治疗后出现的不良事件）均为轻度，且与治疗无关。没有受试者因 TEAE 退出研究。没有与异常的实验室检查结果相关的 TEAE。生命体征、心电图、体重或体格检查方面均无明显临床变化。受试者给药后没有产生 ADA 或抗 HCP 抗体。OsrHSA 具有良好的安全性和耐受性。

（三）公司与 CDE 关于使用境外 I 期临床试验结果申请开展 II 期临床试验的沟通确认情况

根据 2018 年 7 月颁布的《接受药品境外临床试验数据的技术指导原则》文件以及 2020 年 3 月颁布的《药品注册管理办法》第十条规定：“使用境外研究资料和数据支持药品注册的，其来源、研究机构或者实验室条件、质量体系要求及其他管理条件等应当符合国际人用药品注册技术要求协调会通行原则，并符合我国药品注册管理的相关要求”，公司 HY1001 相关境外临床试验符合国际人用药品注册技术要求协调会（ICH）临床试验质量管理规范（GCP）的相关要求，试验设计科学，试验质量管理体系符合要求，数据统计分析准确、完整，其 I 期临床试验数据结果得到 FDA 书面回复意见的认可，满足上述法规及指导原则要求，故而 HY1001 使用境外 I 期临床试验结果申请开展 II 期临床试验。

2020 年 9 月，公司就 II 期临床试验方案向 FDA 申请 EOP1 沟通交流会，同年 10 月，FDA 书面形式给出反馈意见同意公司 II 期临床试验方案，并同意开展国际多中心 II 期临床试验，此外，FDA 基于 HY1001 在不同受试者种群中的药代动力学（PK）数据无显著差异，同意在中国入组全部 II 期临床试验受试者。

2020 年 9 月，公司就“依据境外临床数据在国内开展国际多中心 II 期临床试验研究”向 CDE 提交沟通交流会议申请，CDE 于 2021 年 1 月书面回复对依据境外临床数据在国内开展国际多中心 II 期临床试验研究未提出异议。

2021 年 3 月，公司在中国启动国际多中心 II 期临床研究，即“植物源重组人血清白蛋白注射液在失代偿性肝硬化腹水患者中进行的多中心、随机、阳性对照的多队列 II 期研究”，目的是评估 OsrHSA 对失代偿性肝硬化腹水患者的有效性、安全性、耐受性和免疫原性。

六、水稻、酵母等不同表达体系制备重组人血清白蛋白的差异及优劣势比较，国内同类在研产品均属于酵母作为表达体系的原因

（一）水稻和酵母表达体系制备重组人血清白蛋白的差异及优劣势比较

目前国内外用于制备药品级别的重组人血清白蛋白的表达体系主要包括以禾元生物代表的水稻表达体系和以上海安睿特/通化安睿特、深圳普罗吉为代表的酵母表达体系。根据上海安睿特/通化安睿特和深圳普罗吉公开的专利说明书文件，结合表达体系研究的相关文献内容，水稻和酵母表达体系制备重组人血清白蛋白的比较情况如下：

项目	水稻表达体系（禾元生物）	酵母表达体系（上海安睿特/通化安睿特以及深圳普罗吉）
株系/菌种构建	将介导目的基因表达的胚乳特异性表达盒构建到农杆菌 Ti 质粒中，将重组质粒转染农杆菌，通过农杆菌感染植物愈伤组织，并在含有选择压力的培养基上进行筛选，利用植物细胞全能型的特性，经过诱导、分化和再生获得完整植株，在植物开花成熟后，筛选胚乳细胞高表达目的蛋白的单株，经过 2-3 代选育，获得稳定遗传的纯合株系和品系。	在酵母的宿主细胞中，将人血清白蛋白基因以及一种或多种重组人血清白蛋白表达促进因子（如转录激活因子 HAC1、结合蛋白 KAR2、蛋白质二硫键异构酶 PDI、内质网氧化还原酶 ERO1 和脯氨酸顺反异构酶 PPI 等）进行聚合酶链式反应（PCR）克隆，限制性内切酶酶切后，插入质粒载体中经扩增提取后，酶切质粒使之线性化，依次电转化入酵母菌株中并进行抗生素富集筛选，获得共表达酵母菌株，并在其中筛选目标蛋白高表达菌株。（注 2）
重组蛋白合成能量来源	植物利用自身光合作用来合成目标重组蛋白，原料的生产过程成本低、原料生产过程中实现零排放。	酵母菌株在发酵过程中，使用培养基中添加的碳源、氮源、矿物质、水和生长因子等通过自身代谢合成目标重组蛋白
原料生产方式	通过田间种植方式获取重组蛋白生产原料稻谷，在适宜的自然环境中，只需相应扩大种植面积，即可获取足量的重组蛋白生产原料。	酵母体系的重组蛋白合成通过发酵工艺来实现，发酵工艺的温度、营养成分（如碳源供应）、溶氧度和 pH 值需要精确控制。 原料产能扩大需要固定资产投资用以扩大发酵罐或细胞培养规模以及相关车间建设，重组人血清白蛋白产品因为市场需求量巨大，需要极大容量和规模的发酵罐，目前上海安睿特/通化安睿特已在 100,000 升发酵规模上实施发酵。（注 3）
原料中重组蛋白保存	水稻胚乳体系生产的重组蛋白在胚乳细胞合成、加工折叠与修饰后储存在储藏囊泡（蛋白体）中，储存环境稳定，重组蛋白结构稳定性和均一性较高。	酵母表达属于分泌性体系，外源蛋白合成后在信号肽的牵引下进入内质网进行折叠，经高尔基体进行加工修饰后，分泌到胞外（注 4），即在发酵过程中生产的重组蛋白随着发酵过程的进行，不断分

项目	水稻表达体系（禾元生物）	酵母表达体系（上海安睿特/通化安睿特以及深圳普罗吉）
		泌至酵母细胞外的培养基上清中
蛋白表达量水平	约 9-10g/kg 糙米（注 1）	18.2g/L（注 2）
提取纯化工艺	水稻胚乳细胞主要仅含四种储藏蛋白，除极少量的水溶性白蛋白外，95%以上的谷蛋白、醇溶谷蛋白和球蛋白不溶于 PBS 溶液，绝大部分杂质蛋白可以在提取过程中去除，故而重组人血清白蛋白在提取步骤就可达到 65%以上的蛋白纯度。提取之后只需三个层析步骤，即可达到 99.9999%以上纯度，工艺相对简单。	酵母在发酵过程中会产生色素、内毒素、核酸、小分子物质等，人血清白蛋白具有结合这些小分子的特征，故而酵母的纯化工艺需包括去除杂蛋白、脱色、去除内毒素、核酸、小分子物质的工艺。（注 5） 提取纯化工艺主要包括固液分离、疏水纯化、加热沉淀脱色纯化、超滤、脱色、除内毒素、核酸、小分子物质和除盐、阴离子纯化等步骤环节。（注 5）
最终蛋白产物纯度	纯度可达到大于 99.9999%	纯度可达到大于 99.999999%（注 5）

注 1：上述蛋白表达量水平为公司采用的 $Oryz^{HiExp}$ 平台第二代技术种子品系在湖北种植的表达量；

注 2：数据及信息源自深圳普罗吉专利 ZL201780027907.9《高效表达重组人血清白蛋白工程菌的构建》专利说明书；

注 3：数据及信息源自通化安睿特专利 ZL202211301410.0《一种制备高纯度高稳定性蛋白质的方法》专利说明书；

注 4：数据及信息源自通化安睿特专利 ZL202010180079.6《一种提高重组人白蛋白表达质量减少降解的方法和用途》专利说明书；

注 5：数据及信息源自上海安睿特专利 ZL201010124935.2《一种纯化重组人血白蛋白的方法》专利说明书；

（二）国内同类在研产品均属于酵母作为表达体系的原因

1、重组人血清白蛋白药品实现商业化生产的特点及要求

HSA 是一种重要的药用蛋白质，应用场景广阔。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[4]；中检院统计数据显示，2021 年中国人血清白蛋白批签发 645.2 吨。此外，《人血白蛋白用于肝硬化治疗的快速建议指南》推荐，人血清白蛋白与利尿剂联合治疗血浆白蛋白＜30g/L 的肝硬化伴有 2-3 级腹水者，推荐剂量为 10-40g/天。综上，人血清白蛋白在临床上具有使用剂量高、且市场需求量大的特点，因此，临床对重组人血清白蛋白的安全性和成本要求极高。以重组人血清白蛋白、单克隆抗体药物和疫苗等药物对比为例，三者在用量、安全性和免疫原性、售价及市场需求等指标方面的对比情况如下：

项目	重组人血清白蛋白	单克隆抗体（以尼妥珠单抗注射液为例）	疫苗（以冻干人用狂犬病疫苗（Vero 细胞）为例）
适应症（接种对象）	肝硬化低白蛋白血症	用于与放疗联合治疗表皮生长因子受体（EGFR）表达阳性的 III/IV 期鼻咽癌	狂犬或其他疯动物咬伤、抓伤的暴露后免疫或接触狂犬病病毒危险人员的暴露前免疫
用法用量	20g/次	100mg/次（2 瓶，每瓶 50mg）	每瓶 0.5ml 或 1ml，含狂犬疫苗效价应不低于 2.5IU/剂
稳定剂含量	按每 1g 蛋白质加入 0.16mmol 辛酸钠	每 1g 尼妥珠单抗添加 90mg 磷酸二氢钠、360mg 磷酸氢二钠、1.72g 氯化钠、40mg 聚山梨酯 80（吐温 80）	人血清白蛋白或其他适宜的稳定剂
宿主细胞蛋白质残留量	不高于蛋白质总量的 0.0005%	不高于蛋白质总量的 0.01%	Vero 细胞蛋白质残留量应不高于 6.0μg/剂，折合约等于或不高于蛋白质总量的 7.50%
外源性 DNA 残留量	≤0.5ng/g	每 1 支/瓶应不高于 100pg，即不高于 2ng/g	不高于 3ng/剂，按照蛋白质量计算，即不高于 37.5μg/g
细菌内毒素检测	<0.0083EU/mg	小于 1EU/mg	不高于 25EU/剂，按照蛋白质量计算，即不高于 312.50EU/mg
稳定剂标准	每 1g 蛋白质中应为 0.140～0.180mmol 辛酸	0.1～0.3mg/ml 聚山梨酯 80（吐温 80）	-

[4]《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.pharnexcloud.com/zixun/sd_6296。

项目	重组人血清白蛋白	单克隆抗体（以尼妥珠单抗注射液为例）	疫苗（以冻干人用狂犬病疫苗（Vero 细胞）为例）
	钠		
售价	重组人血清白蛋白尚未上市，未确定售价。血浆来源的人血清白蛋白 pHSA 售价约 35-40 元/g 蛋白	1,435 元/支，即 28,700 元/g 蛋白	约 72-100 元/支，仅以蛋白质含量计算，即约 900,000 元/g 蛋白
中国市场销售量	重组人血清白蛋白尚未上市，未有销售。2021 年中国 pHSA 批签发共计 645.2 吨，其中约 63%依赖进口	2020 年尼妥珠单抗注射液销售额超过 10 亿元，估算蛋白质量约 34.84kg	2020 年国内狂犬病疫苗（Vero 细胞）共计批签发 6,355 万瓶，合计约 4,153.55 万毫升，按照蛋白质量计算不超过 6.65kg

注 1：尼妥珠单抗注射液和冻干人用狂犬病疫苗（Vero 细胞）的适应症、用法用量来自药品说明书；其稳定剂含量、宿主细胞蛋白质残留量、外源性 DNA 残留量、细菌内毒素含量、稳定剂标准等来自《中国药典（2020 年版）》；

注 2：重组人血清白蛋白的适应症、用法用量来自 III 期临床试验方案；其稳定剂含量、宿主细胞蛋白质残留量、外源性 DNA 残留量、细菌内毒素含量、稳定剂标准等来自公司质量标准；

注 3：尼妥珠单抗注射液和冻干人用狂犬病疫苗（Vero 细胞）售价来自政府平台挂网药品价格。中国市场销售额来自公开信息检索及中检院；

注 4：重组人血清白蛋白的售价来自阳光采购网挂网价格。中国市场销售量数据来自中检院。

药物单次使用剂量越高要求，对纯度等要求越高。以上述代表性品种为例，重组人血清白蛋白临床单次用量是单克隆抗体的 200 倍，是疫苗的 25 万倍；从中国药典标准和公司质量标准看，重组人血清白蛋白的宿主细胞蛋白质残留量约为单克隆抗体的百分之一，约为疫苗的十万分之一；外源性 DNA 残留量约为单克隆抗体的百分之二十五，约为疫苗的十万分之一；内毒素含量约为单克隆抗体的百分之一，约为疫苗的十万分之三；同时，在此极高技术难度的背景下，人血清白蛋白的单位售价仅为单克隆抗体的千分之一，仅为疫苗的十万分之五左右；销量为单克隆抗体的 1.85 万倍，为疫苗的十万倍左右。

基于 HSA 的上述特点，重组人血清白蛋白药品的表达体系要做到成功商业化和产业化，需要在保证表达的重组蛋白在其生理功能有效的前提下，满足以下 4 点要求：（1）人血清白蛋白药品临床使用剂量大，但单位售价较低，对于成本控制要求很高，故而需要表达体系的表达量很高，且工艺简单；（2）安全性高而免疫原性低，要求重组人血清白蛋白药物不仅纯度高（>99.9999%），且人体对宿主细胞杂质残留的耐受性好、免疫原性低；（3）患者使用量大且需要

相对较长时间内持续用药，基于患者的依从性和可及性，产品需要成本足够低，匹配患者的支付能力。（4）易于规模化生产，人血清白蛋白药品市场需求量极大，销量为单克隆抗体药物的 1.85 万倍，需要足够大的规模化产能满足市场需求。综上，重组人血清白蛋白药品在技术上挑战了重组蛋白表达体系表达量的极限、纯度的极限、生产成本的极限和生产规模的极限。自 1981 年以来，国际上一直试图采用基因工程技术来生产重组人血清白蛋白替代血浆提取，分别在大肠杆菌、CHO 细胞、酵母、基因工程植物、基因工程动物和各类动植物细胞系等表达体系进行尝试，但却一直未能获得药物商业化的成功。

2、现有主流重组药物制备表达系统的情况

目前，国内外重组蛋白药物制备表达系统的主要包括细菌、酵母、哺乳动物细胞、昆虫细胞、植物细胞等，其对比情况如下：

表达系统	细菌	酵母	哺乳动物细胞	昆虫细胞	植物细胞（高等）
生物学分类	原核	真核	真核	真核	真核
常用体系	大肠杆菌	毕赤酵母、酿酒酵母	CHO、HEK293	SF9、SF21、Hi-5	烟草、水稻、玉米
生产表达成本	低	较低	较高	中等	低
工艺复杂度	简单	较简单	较复杂	中等	较简单
常用表达产品	细菌类蛋白，抗原类蛋白，细胞因子，酶类	细胞因子，小分子量蛋白，酶类	分泌蛋白，跨膜蛋白胞外区，重组抗体，抗体片段	细胞质蛋白，毒性蛋白，跨膜蛋白，分泌蛋白，激酶	抗原类蛋白，多肽，抗体，酶类
技术广泛使用程度	较高	中等	高	较低	较低
优势	规模可扩展；低成本；培养条件简单	可实现大规模发酵；培养基要求简单	产量可达克/升级别；表达产物在分子结构、理化特性和生物学功能方面更接近天然蛋白	表达产物在分子结构、理化特性和生物学功能方面较为接近天然蛋白	成本低、安全性好，且表达产物具有与高等动物细胞相近的生物活性
劣势	翻译后加工修饰体系不完善；难以表达复杂结构蛋白	对目标蛋白的翻译后加工与高等真核生物有所不同，重组蛋白常发生超糖基化从而产生免疫原性问题	培养条件严苛；生产成本高	培养条件严苛；生产成本高；重组杆状病毒载体合成耗时	生物量表达体系的目标蛋白表达量低，纯化难度较大，规模化困难

资料来源：文献研究、弗若斯特沙利文分析。

人血清白蛋白是一个心型结构的单链非糖基化蛋白，有 585 个氨基酸，17 对二硫键，一个自由巯基，是一个复杂结构的蛋白质。上述表达体系中细菌表达体系、哺乳动物细胞表达体系以及昆虫细胞表达体系用于生产人血清白蛋白的情况如下：

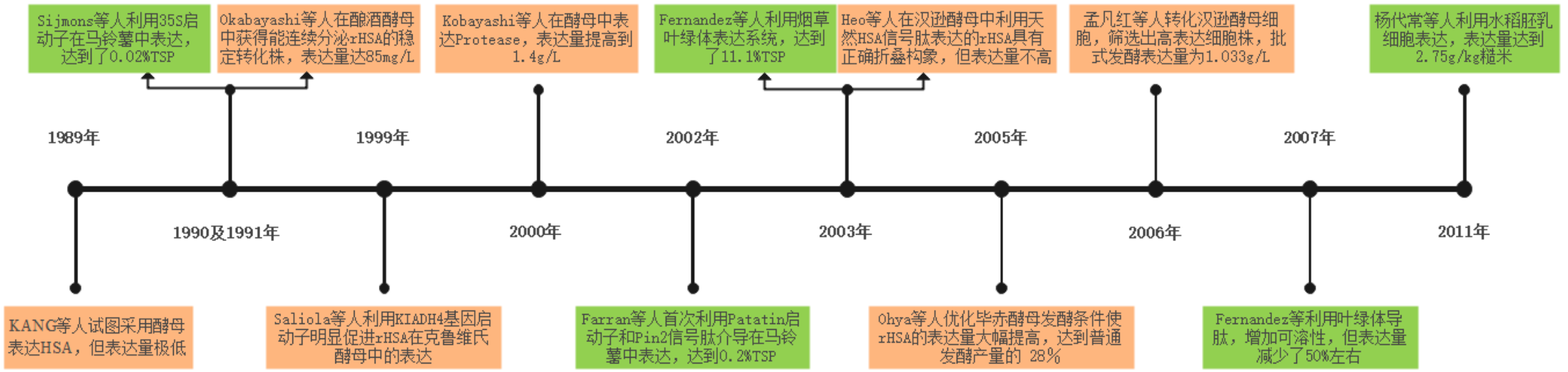
（1）以大肠杆菌为代表的细菌表达体系，虽然培养简单，蛋白表达量高，纯化成本低，但由于其为单细胞原核生物，缺乏复杂的真核生物蛋白加工和修饰体系，而蛋白结构决定了蛋白质的生物活性。当重组蛋白在大肠杆菌大量表达时，多以不溶的包涵体形式存在，包涵体内的重组蛋白虽然具有正确的氨基酸序列，但由于缺乏蛋白质折叠、修饰等机制，因此其表达的重组蛋白（尤其是复杂结构的蛋白质）没有正确的折叠，空间构象错误，无生物活性。1981 年 Lwan 等人首次尝试于大肠杆菌中成功表达人血清白蛋白，但表达的蛋白多形成包涵体，未得到有生物功能的重组人血清白蛋白，同时，细菌细胞壁脂多糖（内毒素）还会造成热反应[5]。随后 HSA 在枯草芽孢杆菌中表达，信号肽的切除效率与 HSA 的表达水平呈负相关[6]，导致在该系统中分泌困难。由于人血清白蛋白分子量较大，在原核生物中表达缺乏生物活性或表达量低，所以研究的重点转向 HSA 在真核细胞中的表达。

（2）诸如 CHO 细胞等哺乳动物细胞表达体系以及 SF9、Hi-5 等昆虫细胞表达体系，相对已经较为成熟，但表达量较低，适用于抗体药物生产等低剂量使用的临床药品，较难做到上百吨级别的大规模生产。同时，两者的细胞培养条件严苛、生产成本较高，由此生产的重组人血清白蛋白价格昂贵，存在患者可及性问题，均不适用于重组人血清白蛋白药物的商业化生产。

3、酵母表达体系和植物表达体系的发展历程

国内外酵母表达体系和植物表达体系用于生产人血清白蛋白的主要科学研究发展历程如下：

[5]Lawn R M, Adelman J, Bock S C, et al. The sequence of human serum albumin cDNA and its expression in E. coli[J]. Nucleic acids research, 1981, 9（22）: 6103-6114.
[6]Saunders C W, Schmidt B J, Mallonee R L, et al. Secretion of human serum albumin from Bacillus subtilis[J]. Journal of bacteriology, 1987, 169（7）: 2917-2925.



注：上图中橘色为酵母表达体系重组人血清白蛋白表达的研究进展，绿色为植物表达体系重组人血清白蛋白表达的研究进展，相关参考文献如下：

（1）KANG C Y. Vaccine Production by Recombinant DNA Technology[J]. Animal Biotechnology: Comprehensive Biotechnology, First Supplement, 1989（1）: 39.

（2）Okabayashi K, Nakagawa Y, Hayasuke N, et al. Secretory expression of the human serum albumin gene in the yeast, Saccharomyces cerevisiae[J]. The Journal of Biochemistry, 1991, 110（1）: 103-110.

（3）Sijmons P C, Dekker B M M, Schrammeijer B, et al. Production of correctly processed human serum albumin in transgenic plants[J]. Bio/technology, 1990, 8(3): 217-221.

（4）Saliola M, Mazzoni C, Solimando N, et al. Use of the KlADH4 promoter for ethanol-dependent production of recombinant human serum albumin in Kluyveromyces lactis[J]. Applied and environmental microbiology, 1999, 65（1）: 53-60.

（5）Kobayashi K, Kuwae S, Ohya T, et al. High-level expression of recombinant human serum albumin from the methylotrophic yeast Pichia pastoris with minimal protease production and activation[J]. Journal of bioscience and bioengineering, 2000, 89（1）: 55-61.

（6）Farran I, Sánchez-Serrano J J, Medina J F, et al. Targeted expression of human serum albumin to potato tubers[J]. Transgenic research, 2002, 11: 337-346.

（7）Fernández-San Millán A, Mingo-Castel A, Miller M, et al. A chloroplast transgenic approach to hyper-express and purify Human Serum Albumin, a protein highly susceptible to proteolytic degradation[J]. Plant Biotechnology Journal, 2003, 1（2）: 71-79.

（8）Heo J H, Hong W K, Cho E Y, et al. Properties of the Hansenula polymorpha-derived constitutive GAP promoter, assessed using an HSA reporter gene[J]. FEMS yeast research, 2003, 4（2）: 175-184.

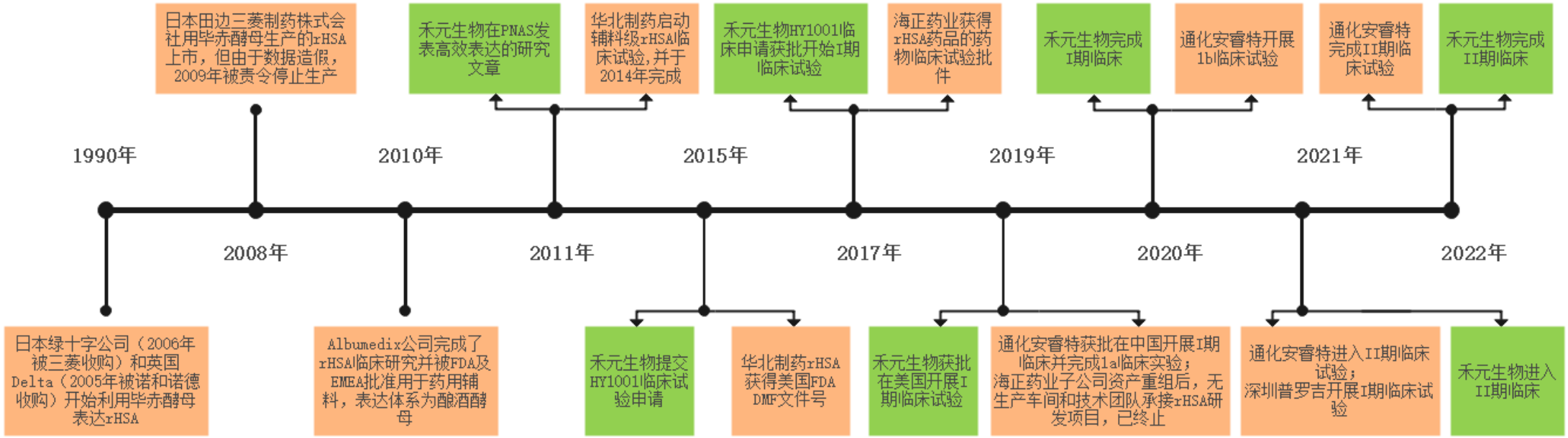
（9）Ohya T, Ohyama M, Kobayashi K. Optimization of human serum albumin production in methylotrophic yeast Pichia pastoris by repeated fed-batch fermentation[J]. Biotechnology and bioengineering, 2005, 90（7）: 876-887.

（10）孟凡红，金贞姬，张娟等.重组人血清白蛋白在汉逊酵母中的表达与纯化[J].中国生物工程杂志，2006,26（12）:11-17.

（11）Fernández-San Millán A, Farran I, Molina A, et al. Expression of recombinant proteins lacking methionine as N-terminal amino acid in plastids: human serum albumin as a case study[J]. Journal of biotechnology, 2007, 127（4）: 593-604.

（12）He Y, Ning T, Xie T, et al. Large-scale production of functional human serum albumin from transgenic rice seeds[J]. Proceedings of the National Academy of Sciences, 2011, 108（47）: 19078-19083.

相应的，国内外酵母表达体系和植物表达体系用于生产人血清白蛋白药物或药用辅料的产业化发展历程如下：



注：上图中橘色为酵母表达体系重组人血清白蛋白表达的商业化进展，绿色为植物表达体系重组人血清白蛋白表达的商业化进展，相关数据来源于各公司官网、公告信息、文献研究等。

由上述发展历程可知，人类对于酵母表达体系的研究和商业化均早于植物表达体系。同时在药物或药用辅料的商业化方面，酵母表达体系已有成功先例，如 Albumedix 公司采用酵母体系生产的重组人血清白蛋白产品获准作为药用辅料，已在默沙东的麻腮风疫苗 MMR 和麻腮风及水痘的四联疫苗的商业应用中得到验证；日本田边三菱制药株式会社通过毕赤酵母表达系统生产的重组人血清白蛋白药物 Medway 于 2007 年获得 PMDA 批准上市（2009 年撤市）等，故而国内在研药品如上海安睿特/通化安睿特和深圳普罗吉等均选择酵母表达体系生产。酵母表达体系和植物表达体系的研究和商业化情况的详细对比如下：

（1）酵母表达体系

酵母作为单细胞真核生物，既具有原核生物容易培养、生长繁殖快、相对易于进行基因工程操作等优点，同时又具有真核生物的蛋白质翻译后加工修饰的功能，有适于真核生物基因产物正确折叠的细胞内环境和糖基化加工系统，表达量较高，并能将外源蛋白质分泌到培养液中，适合人血清白蛋白及其他非糖基化血浆蛋白的大规模制备。在酵母表达系统通常采用毕赤醇母、酿酒酵母、汉逊酵母，克鲁维氏酵母等，其中以毕赤酵母最为常用。重组蛋白质在酵母细胞合成后，经过内质网和高尔基进行加工和正确折叠，以成熟蛋白分泌到培养基中。由于毕赤酵母自身分泌的蛋白量较少，因此重组蛋白在培养基中的比重就相对很高，为重组蛋白质纯化提供便利条件，但由于存在色素、内毒素和细胞碎片，导致纯化工艺相对复杂。毕赤酵母被认为是最有发展前景的商业蛋白质生产工具之一，非常适合人血清白蛋白等非糖基化血浆蛋白的大规模制备，成为目前重组人血清白蛋白的主要表达系统。但从日本田边三菱制药株式会社重组人血清白蛋白药物 Medway 撤市分析，酵母表达为分泌型表达系统，重组蛋白分泌在胞外时间不一，可能存在结构不均一性而导致重组蛋白稳定性较差的问题，需要添加适合的保护剂稳定结构，存在制剂环节由于额外添加蛋白保护剂或稳定剂带来的潜在免疫原性风险。

（2）植物表达体系

发行人历经 17 年的系统研究，从分子生物学基础科学研究出发，研发出了水稻胚乳细胞生物反应器，克服植物生物总量（叶片）生物反应器表达体系的

表达量低、纯化工艺复杂和规模化困难问题，建立了高效重组蛋白表达平台（Oryz^{HiExp}）和重组蛋白纯化技术平台（Oryz^{Pur}）。其优势具有：

①易规模化生产及成本较低：公司表达体系三代技术在表达量上达到了约15-20g/kg 糙米，在纯化工艺上仅 3 步层析、工艺稳定简单、得收率高，且扩大原料生产不通过发酵，只需扩大种植规模。另外，公司稻谷在常温条件下可保存 3 年或在阴凉条件下可保存 5 年，目标重组蛋白质的含量和生物活性降低极少。上述优势可以满足重组人血清白蛋白的规模化生产以应对庞大的市场需求，且能以较低的成本匹配患者支付能力；

②安全性好和免疫原性低：公司重组人血清白蛋白纯度达到 99.9999%以上。水稻作为人类主要食物具有几千年的食用历史，人类与水稻大米内源蛋白具有长期接触史，对稻米的杂质蛋白具有很高的耐受性和相容性，免疫原性较低，相对更为安全。最后，水稻表达体系可以完全杜绝因微生物或动物源病原污染的风险，同时内毒素极易控制，安全性良好。另一方面，水稻胚乳细胞体系生产的重组蛋白在合成后储存在蛋白体内，储存环境稳定；在提取过程中一次性释放和快速提取；在纯化过程中因储藏蛋白大多不溶，工艺简单，故而重组人血清白蛋白的提取纯化周期短，结构稳定。因此公司重组人血清白蛋白药物的制剂成分与血浆来源人血清白蛋白完全一致，不会存在制剂环节由于额外添加蛋白保护剂带来的潜在免疫原性风险。

③公司植物表达体系解决了重组人血清白蛋白在传统发酵生产过程中的高能耗和高排放等问题，原料生产通过植物光合作用合成，实现二氧化碳和污水零排放，达到原料生产绿色化，有利于碳中和目标实现。并可实现制造过程绿色环保，符合国家的绿色产业发展政策。

公司从基础研究出发，在核心技术平台上的实现了植物表达体系的关键技术突破，尤其是在重组人血清白蛋白生产技术上，实现了表达量的突破、纯度的突破、生产成本的突破和生产规模的突破，解决了重组人血清白蛋白表达技术上长期存在的表达量低、纯化工艺复杂、规模化困难、安全性和可及性的难题。

七、请发行人提交与药品监管部门的沟通纪要等作为监管备查文件

发行人已于提交本问询函回复的同时提交了与主管部门历次沟通纪要。

八、请保荐机构对上述问题进行核查并发表意见

（一）核查程序

保荐机构执行的核查程序如下：

1、获取并查阅了人血清白蛋白用于肝硬化低白蛋白血症治疗的相关文献、诊疗指南、临床使用规范等文件，并访谈临床医生了解临床上肝硬化治疗中人血清白蛋白的使用情况和治疗效果；

2、查阅了 CDE 和 ICH 颁布的相关药物临床试验的设计指导原则；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）、入组情况等文件，并访谈公司临床研究部负责人，了解发行人在研药品临床试验设计情况、历次临床试验方案调整情况及变动原因和影响、与药品监管部门沟通情况和主要意见以及临床试验入组情况和试验计划进度安排；

3、查阅了《药品注册管理办法》等相关法律法规，了解药品注册上市相关流程和审评时间规定等相关内容；

4、获取并查询了 HY1001 中国 I 期临床试验出现的 SAE 的患者病程记录文件，DSMB 临床研究研讨会会议纪要文件等，了解 HY1001 的 I 期临床试验 SAE 详细情况；

5、查阅发行人的《药物临床试验批件》《药物临床试验通知书》《药物临床默示许可通知书（Study May Proceed Letter）》等，并检索 CDE 药物临床试验登记与信息公示平台网站，核查发行人在研药品登记公示和临床试验方案情况；

6、查阅发行人发明专利的专利说明书，并获取及查阅了上海安睿特/通化安睿特、深圳普罗吉以及华北制药等酵母表达体系的专利说明书，并访谈发行人研发负责人，了解公司各类重组蛋白表达体系的差异和优劣势情况；获取并查阅相关文献、公司官网、公告等文件，梳理水稻表达体系与酵母表达体系的研发和商业化历史进程；

7、查阅人血清白蛋白、尼妥珠单抗注射液、冻干人用狂犬病疫苗相关药品说明书、中国药典、政府平台挂网药品价格及中检院狂犬疫苗（Vero 细胞）批签发数据，对比重组人血清白蛋白与单克隆抗体、疫苗等药品在临床用量、安全性、纯度等方面的差异。

（二）核查结论

经核查，保荐机构认为：

1、III 期临床试验与 II 期临床试验在适应症名称、入排标准、非劣效界值、受试者结构等虽略有调整，但主要受试者人群、临床研究目的和终点等未有实质性改变，III 期临床试验方案根据 II 期研究的设计和研究实施的真实世界情况做适当的调整，更符合研究药物真实世界的临床适应症，该等调整符合临床试验设计的科学性和行业惯例，不会对 HY1001 的临床研究造成不利影响；

2、公司 III 期临床试验和 II 期临床试验主要研究终点设置中除对非劣效界值即 95%（双侧）分层置信区间（CI）的下限设置具有差异外其他方面均相同，实际考察的均为治疗期间血清白蛋白浓度达到 35g/L 及以上的受试者应答率，主要研究终点相同；

3、公司 II 期临床试验结束后，CDE 对于公司 HY1001 的 II 期临床试验结果未提出异议。在 HY1001 的国内 III 期试验的 EOP2 会议上，公司与 CDE 就 III 期临床试验方案达成一致，并已于 2023 年 4 月开展国内 III 期临床试验；此外，公司已完成与 FDA 的 EOP2 会议，FDA 对公司前期的临床试验结果无异议，并与公司就国际多中心的 III 期临床试验方案设计达成初步一致；

4、HY1001 的国内 III 期临床试验已于 2023 年 11 月完成 III 期临床试验全部入组和随访，预计于 2024 年 5 月取得临床研究报告（CSR）。公司按照 IND 批件要求以及 CDE 书面回复确认的上市前研究计划，已经完成了 HY1001 主要的药学、非临床研究，剩余少部分研究工作以及 NDA 申报资料的准备工作计划将于 2024 年第二季度前完成。公司计划于 2024 年第三季度向 CDE 递交 NDA 申请，预计 2025 年第三季度在国内获批上市。HY1001 的临床试验进度和注册上市进度预计合理，符合前期临床试验入组速度、临床试验开展行业惯例和相关法律法规要求；

5、HY1001 在中国的 I 期临床试验发生了 1 例严重不良事件 SAE，独立数据委员会（DSMB）判定该 SAE 极可能与梗阻性胆石症有关，但不排除与 OsrHSA 的相关性。在 I 期临床研究目的和终点不变的前提下，HY1001 美国 I 期临床试验方案与中国 I 期临床试验方案在起始给药剂量、哨兵组、剂量递增终止要求设计等临床试验细节方面略有调整，但相关调整不影响美国 I 期临床试验结果的科学有效性，I 期临床试验数据结果已得到 FDA 的书面回复意见的认可；

6、HY1001 开展的 II 期临床试验为国际多中心 II 期临床试验，FDA 同意在中国入组全部 II 期临床试验受试者，CDE 未对依据境外 I 期临床数据在国内开展国际多中心 II 期临床试验研究提出异议，发行人依据境外 I 期临床数据在国内开展国际多中心 II 期临床试验研究已与 CDE 和 FDA 进行了充分的沟通确认；

7、不同表达体系具有各自特点和适用的表达产物，其中细菌表达体系、哺乳动物细胞表达体系以及昆虫细胞表达体系不适用于重组人血清白蛋白药品的商业化生产。在酵母表达体系以及植物表达体系中，酵母表达重组人血清白蛋白技术是目前研究的最广泛、最成熟，在表达量、可溶性和生物活性方面相对于原核表达体系等具有较好优势，同时在商业化方面已有先例，故而国内同类在研产品均属于酵母表达体系。通过长期的基础科学研究，发行人的核心技术平台实现了植物表达体系的关键技术突破，故而能够在国内外率先使植物源人血清白蛋白药物商业化成为可能，发行人植物源人血清白蛋白产品具有易规模化生产、成本较低、安全性好、免疫原性低等优势。

1.2 根据招股说明书，1）发行人其他已进展临床试验的管线主要包括 HY1002、HY1003，其中 HY1002 为重组人乳铁蛋白溶菌酶口服液，用于治疗轮状病毒引起的儿童感染性腹泻，目前处于国内 II 期临床试验阶段；HY1003 为植物源重组人 α-1 抗胰蛋白酶，已经获得美国 FDA 孤儿药资格认定，正在美国开展 I 期临床试验；2）HY1002 的 I 期、II 期临床试验受试者人群分别为健康成年、儿童。

请发行人说明：（1）HY1002 的 I 期、II 期受试者人群存在差异的原因；（2）参照问题 1.1 说明 HY1002、HY1003 临床试验方案设计及与 CDE 沟通确

认情况，临床试验入组及开展情况。

请发行人提交 HY1002、HY1003 与药品监管部门的沟通纪要等作为监管备查文件。

【回复】

HY1002 属于儿童用药。根据《儿科人群药物临床试验技术指导原则》，出于对儿科受试者的保护，HY1002 的 I 期临床在成人健康受试者中进行。HY1002 的 I 期、II 期临床试验受试者差异满足 CDE 颁布的《儿科人群药物临床试验技术指导原则》，HY1002 的试验方案充分、合理的利用成年受试者的临床试验研究数据，设计科学、合理，临床试验方案获得 CDE 认可，详见本题回复之“一、HY1002 的 I 期、II 期受试者人群存在差异的原因”。截至 2023 年 11 月 30 日，HY1002 处于 II 期临床研究阶段，计划入组 90 人，已入组 52 人，预计 2024 年第一季度完成 II 期受试者入组及随访，详见本题回复之“二、/（一）HY1002 的临床试验方案设计及与 CDE 沟通确认情况，临床试验入组及开展情况”。

HY1003 为植物源重组人 α-1 抗胰蛋白酶，2020 年 2 月 HY1003 获得 FDA 的孤儿药资格认证，于 2022 年 1 月获得 FDA 许可开展临床研究，目前已完成在美国开展的 I 期临床试验研究。OsrhAAT 作为孤儿药，鉴于其适应症人 α-1 抗胰蛋白酶缺乏症（AATD）的低发病率，患者人数较少，其临床试验方案计划分为：（1）在健康志愿者中开展的验证 HY1003 安全性、耐受性、免疫原性和药代动力学特征的 I 期临床试验；（2）在 AATD 患者中开展的验证药物疗效和进一步评估安全性的 II/III 期适应性设计的临床试验。HY1003 研究遵循 ICH 相关指导原则，方案设计科学合理，临床试验方案获得美国 FDA 认可。截至 2023 年 11 月 30 日，HY1003 的 I 期临床试验受试者入组及随访已经全部完成，并已完成临床研究报告（CSR），具体内容详见本题回复之“二、/（二）HY1003 的临床试验方案设计及与 CDE 沟通确认情况，临床试验入组及开展情况”。

一、HY1002 的 I 期、II 期受试者人群存在差异的原因

HY1002 为重组人乳铁蛋白溶菌酶口服液，针对 6 个月至 5 岁儿童的轮状病

毒感染引起急性腹泻，属于儿童用药。

《儿科人群药物临床试验技术指导原则》中关于启动儿科人群药物临床试验的时间点的相关内容指出：“出于对儿科受试者的保护，通常首先应考虑利用成人临床试验资源的可能性。”及“拟用于儿科特有疾病或患者主要为儿科人群的疾病的药物，如果成人无法提供充分信息，则在获得了成人的初步安全性和药代动力学数据之后，即可在目标年龄段儿科人群中开展临床试验。”

HY1002 的 I 期临床试验受试人群选择为健康成年受试者，用以验证 HY1002 首次人体试验的安全性及耐受性，可以充分合理的利用成年受试者的临床试验研究数据，避免儿科人群不必要的暴露在尚未验证安全性、有效性的药物临床试验中。

HY1002 的 I 期临床试验结果显示其未出现任何药物相关不良反应，单次和多次给药后的安全性和耐受性均良好，故而在获取了成年受试者的初步安全性数据后，HY1002 的 II 期受试人群在目标年龄段人群中展开，即为临床诊断为轮状病毒感染导致急性腹泻（轮状病毒胃肠炎）的 6 月至 60 月龄儿童患者。此外，HY1002 的 II 期临床试验方案已于 2021 年 9 月通过 CDE 的问询沟通，于 CDE 药物临床试验登记与信息公示平台登记并公示。

二、参照问题 1.1 说明 HY1002、HY1003 临床试验方案设计及与 CDE 沟通确认情况，临床试验入组及开展情况

（一）HY1002 的临床试验方案设计及与 CDE 沟通确认情况，临床试验入组及开展情况

HY1002 为公司自主研发的抗腹泻剂，通过基因工程水稻生产的重组人乳铁蛋白（OsrhLF）和重组人溶菌酶（OsrhLYZ）制成的复方口服液，分别具有与人乳铁蛋白（Human lactoferrin，hLF）和人溶菌酶（Human lysozymeh，hLYZ）相同一级结构和高度一致的二级、三级和晶体结构。

人乳铁蛋白（hLF）具有和病毒颗粒结合、阻止病毒和靶细胞结合的能力，其抗病毒的作用是通过钝化病毒和靶细胞受体结合的核衣壳蛋白实现。人溶菌酶（hLYZ）主要通过破坏细胞壁中的 N-乙酰胞壁酸和 N-乙酰氨基葡萄糖之间的 β-1,4 糖苷键，使细胞壁不溶性肽聚糖分解成可溶性糖肽，导致细胞壁破裂，

内容物逸出而使细菌溶解。hLF 与 hLYZ 具有协同作用，可产生广谱的抗菌、抗病毒作用，同时具有提高肠道双糖酶活性和保护小肠粘膜的作用，是儿童轮状病毒性腹泻的对因治疗药物。

HY1002 适应症为轮状病毒引起的儿童感染性腹泻，轮状病毒感染是造成全世界范围内儿童发生严重急性腹泻的主要病因，全球 5 岁以下住院的腹泻患儿中，有 20%~50%是轮状病毒肠炎患儿。3 月龄儿童初次感染轮状病毒通常是中度或严重的腹泻，再次接触病毒导致中度腹泻或无症状的感染，故而轮状病毒感染性急性腹泻是主要发生在婴幼儿年龄段的疾病，成人的发病率极低，故而有效性的临床试验主要受试人群为临床诊断为轮状病毒感染导致急性腹泻（轮状病毒胃肠炎）的 6 月至 60 月儿童。

结合 HY1002 上述的药物特性及适应症情况并结合药物临床试验设计的指导原则，HY1002 的试验分期、研究目的、临床试验设计以及试验结果和意义情况如下：

试验分期	研究目的	研究评价指标	研究结果及意义
I 期	耐受性和安全性	不良事件、安全性评价参数较基线的变化（体格检查、心电图、实验室检查结果）。	• 单次给药：10mg/kg 剂量组 1 例受试者发生窦性心动过缓（可能有关）、低血糖（无关）；1 例受试者发生腹部压痛（可能无关）、大便隐血阳性（可能无关），程度均为 I 级且均转归为痊愈。无严重不良事件发生； • 多次给药：60mg/kg 剂量组 1 例受试者发生尿酸增高（可能无关）；80mg/kg 剂量组 1 例受试者发生肛裂（可能无关），1 例受试者大便隐血试验弱阳性（可能无关），程度均为 I 级； • 重组人乳铁蛋白溶菌酶口服液在中国健康成年受试者中单次/多次给药后的安全性和耐受性较好。
II 期	有效性	主要疗效指标（D1~D5）： 验证在患有轮状病毒感染急性腹泻的儿童中，连续 5 天的重组人乳铁蛋白溶菌酶口服液治疗是否有临床获益，通过 VSS 评分（Vesikari Clinical Severity Scoring System≧7）对临床获益进行量化。比较 VSS≧7 的治疗组与安慰剂组受试者数量。 次要疗效指标（D1~D14）： • 病毒载量（D5、D14）：与安慰剂组相比，重组人乳铁蛋白溶菌酶口服液治疗后粪便轮	研究正在进行中。

试验分期	研究目的	研究评价指标	研究结果及意义
		状病毒载量的降幅（与基线相比）； • 基线粪便病毒载量和基线 VSS 评分之间的关系；验证粪便病毒载量（log10 对数转换）与 VSS 评分的相关性（分两个时间段：D1~5 天和 D6~14 天）； • 腹泻持续时间中位值和均值（14 天内）； • 呕吐持续时间中位值和均值（14 天内）。	
	安全性、耐受性	不良事件、安全性评价参数较基线的变化（体格检查、心电图、实验室检查结果）。	
	评估后续研究的剂量/给药方案	N/A	
	探索目标适应症	N/A	

由于 HY1002 的药物特性及适应症情况，在研究其有效性、安全性和耐受性的主要临床试验目的上，HY1002 临床试验设计上的特征如下：

项目	药物特性	临床试验设计
有效性	• 临床前试验表明 HY1002 对轮状病毒具有显著的杀灭作用，可以缩短腹泻病程，同时其具有提高肠道双糖酶活性和保护小肠粘膜的作用； • HY1002 是儿童轮状病毒性腹泻对因治疗药物，目前尚无特效的针对儿童轮状病毒感染治疗药物。	• 在 II、III 期临床试验中，采取安慰剂对照的试验设计； • 以患有轮状病毒感染急性腹泻的儿童中，连续 5 天的治疗是否有临床获益，通过 VSS 评分对临床获益进行量化。比较 VSS≧7 的治疗组与安慰剂组受试者数量作为主要研究终点，以病毒载量、基线粪便病毒载量和基线 VSS 评分之间的关系、腹泻与呕吐持续时间作为次要研究终点。
安全性和耐受性	• HY1002 为儿童口服用药	• HY1002 的 I 期临床试验受试人群选择为健康成年人，用以验证 HY1002 首次人体试验的安全性及耐受性，可以充分合理的利用成年人临床试验研究数据，避免儿科人群不必要的暴露在尚未验证安全性、有效性的药物临床试验中，之后的 II 期临床试验受试人群在目标年龄段人群中展开； • II、III 期临床试验亦将持续关注受试患儿的安全性。

HY1002 的临床试验方案设计及与 CDE 沟通确认情况及临床试验入组及开展情况如下：

分期	研究设计	临床试验入组及开展情况	与 CDE 沟通情况
I 期	在中国健康成年受试者中评估重组人乳铁蛋白溶菌酶口服液单次给药、多次给药的安全性、耐受性的 I 期临床研	• 2020 年 8 月完成 I 期临床试验伦理审查，并于 2020 年 9 月完成首例受试者知情入组，2021 年 4 月完成 I 期临床试验 CSR；	• 2019 年 12 月公司与 CDE 召开现场新药临床试验申请前会议（Pre-IND 会议），会上 CDE 与公司达成一致意见，根据 HY1002 的非临床研究数据，满足开展 I 期临

分期	研究设计	临床试验入组及开展情况	与 CDE 沟通情况
	究	• I 期临床试验结果显示其未出现任何药物相关不良反应，单次（40 例受试者）和多次（12 例受试者）给药后的安全性和耐受性均良好。	床试验要求； • 2020 年 5 月获得国家药品监督管理局临床试验通知书，同意按照提交的方案开展 HY1002 的临床试验，并要求在完成 I 期、II 期临床试验后，开展 III 期临床试验之前向 CDE 提出沟通交流会议申请。
II 期	一项评价重组人乳铁蛋白溶菌酶口服液治疗轮状病毒感染导致儿童急性腹泻的有效性和安全性的多中心、随机、双盲、安慰剂对照 II 期临床研究	2021 年 9 月完成 II 期临床试验组长单位伦理审查，2022 年 1 月首例受试者知情入组； 截至 2023 年 11 月 30 日累计完成入组 57.78%，预计在 2024 年第一季度完成入组，计划在 2024 年第四季度开展 III 期临床试验。	根据临床试验通知书的相关要求，I 期研究顺利完成后，II 期开展之前无需与 CDE 进行沟通交流。待 II 期临床试验结束，将申请与 CDE 开展 EOP2 会议。

（二）HY1003 的临床试验方案设计及与 CDE 沟通确认情况，临床试验入组及开展情况

公司 HY1003 为植物源重组人 α-1 抗胰蛋白酶，2020 年 2 月 HY1003 获得 FDA 的孤儿药资格认证，于 2022 年 1 月获得美国 FDA 批准开展临床研究，目前**已完成** I 期临床试验研究。

HY1003 作为孤儿药的临床试验方案计划为：（1）在健康志愿者中开展 I 期临床试验，主要验证试验药物的安全性、耐受性、免疫原性和药代动力学特征；（2）在 AATD 患者中开展 II/III 期适应性设计的临床试验，以验证药物的疗效和进一步评估安全性。HY1003 的 I 期临床试验研究目的、临床试验设计以及试验结果和意义情况如下：

试验分期	研究目的	临床试验设计	研究结果及意义
I 期	耐受性和安全性	单次给药剂量递增研究：采用单中心、随机、双盲、安慰剂对照设计，设 1mg/kg、3mg/kg、10mg/kg、20mg/kg、40mg/kg、60mg/kg 共 6 个剂量组，每个剂量组计划入组 8 例受试者（6 例使用试验药物，2 例使用安慰剂）。观察受试者安全性指标。	**已完成的 I 期临床试验数据显示：HY1003 在健康成人中单剂量给药的安全性和耐受性良好，无 3 级及以上的不良事件（AE）发生，无严重不良事件（SAE）发**
	临床 PK（药代动力学）	探索 HY1003 在健康人体内的药代动力学特征，包括最大药物浓度、清除半衰期等。	

试验分期	研究目的	临床试验设计	研究结果及意义
	免疫原性	观察评估受试者接受 HY1003 后过敏反应的发生以及抗药抗体的产生情况。	**生，无输注部位反应发生，亦没有受试者因安全原因退出研究。**

HY1003 的临床试验方案设计及与 FDA 沟通确认情况及临床试验入组及开展情况如下：

分期	研究设计	临床试验入组及开展情况	与 FDA 沟通情况
I 期	OsrhAAT 在健康志愿者中的一项随机、双盲、安慰剂对照、单剂量递增的评估安全性、耐受性、药代动力学和免疫原性的 I 期临床研究	目前 OsrhAAT 临床 I 期研究正在美国开展； I 期试验于 2022 年 3 月完成首例受试者入组，于 2022 年 12 月完成受试者入组。截至本回复出具日，**已完成临床研究报告（CSR）**。	根据 HY1003 的 CMC、临床前动物实验的结果，公司于 2021 年 12 月正式向 FDA 提交 IND 申请，并于 2022 年 1 月获得 FDA 签发的药物临床默示许可通知书（Study May Proceed Letter），同意在美国开展 I 期临床试验。
II/III 期	在 AATD 受试者中开展一项随机、双盲、阳性对照、多中心的临床试验，评价 OsrhAAT 的有效性、安全性、耐受性和免疫原性	临床研究尚未开展。	公司**已**于 2023 年完成 OsrhAAT 临床 I 期临床研究，并**计划**在 202**4** 年与 FDA 开展 I 期临床结束会议（EOP1），就临床 I 期结果和临床 II/III 期的适应性设计的试验计划与 FDA 进行进一步沟通。若 FDA 评估 I 期临床研究结果支持进一步在 AATD 患者进行临床试验，则进行临床 II/III 期研究。

三、请发行人提交与药品监管部门的沟通纪要等作为监管备查文件

发行人已于提交本问询函回复同时提交与主管部门历次沟通纪要。

2.关于市场空间

2.1 根据招股说明书和保荐工作报告，1）Frost&Sullivan 数据显示，中国肝硬化腹水发病例数将由 2017 年的 71.3 万例逐年降低至 2030 年的 49.2 万例，发病例数下降主要系肝炎在我国得到较好控制；2）HY1001 拟开展的 III 期临床试验的适应症由失代偿性肝硬化腹水变更为肝硬化低白蛋白血症；（3）HY1001 目前有两个竞品在研，其中上海安睿特、通化安睿特的竞品已完成 II 期，深圳普罗吉的竞品处于 I 期；4）国产血液制品主要采用院外销售模式，院外市场销售占比在一半左右。

请发行人说明：（1）国内肝硬化低白蛋白血症患者人数，何种临床指标的患者在临床治疗中需要使用 HSA，占总患者人数的比例及其接受治疗率；（2）目标适应症患者平均治疗周期、平均治疗次数和单次使用量，各线治疗方案和 HSA 的应用情况及占比、是否纳入医保，量化说明 HSA 的市场规模；（3）结合在研重组人白蛋白注射液的相关临床数据，区分不同表达体系说明重组人白蛋白注射液同 pHSA 在安全性、疗效等方面的对比情况，重组人血清白蛋白药物渗透率的预测情况及依据；（4）说明 HY1001 同两个在研竞品在安全性、疗效等方面的对比情况，HY1001 是否存在优势，说明 HY1001 市场占有率的预测情况及依据；（5）公司未来可能采取的定价方式和商业策略；院外销售的具体场景，对 HY1001 未来的销售具有什么影响；（6）结合以上方面，量化分析 HY1001 的市场空间，并就重组人血清白蛋白药物渗透率、HY1001 市场占有率进行场景分析，说明是否符合“市场空间大”的要求。

【回复】

肝硬化是临床常见的慢性进行性肝病，由一种或多种病因长期或反复作用形成的弥漫性肝损害，主要由病毒感染和酒精性肝病等引起。肝硬化分为代偿期和失代偿期，据相关研究统计，每年约 11.8%的代偿期肝硬化患者进展至失代偿期[7]。肝硬化低白蛋白血症是肝硬化的一个临床病理状态，《人血白蛋白用于肝硬化治疗的快速建议指南》等相关指南均建议肝硬化低白蛋白血症需长期按需输注人血清白蛋白。根据文献检索、临床筛查、数据荟萃分析并结合医生

[7] Fleming K M, Aithal G P, Card T R, et al. The rate of decompensation and clinical progression of disease in people with cirrhosis: a cohort study[J]. Alimentary pharmacology & therapeutics, 2010, 32(11‐12): 1343-1350.

访谈验证，2022 年国内肝硬化低白蛋白血症患者约为 56.70 万人，人血清白蛋白用于治疗肝硬化低白蛋白血症的市场规模约为 77.57 亿元，公司预计 HY1001 在 2025 年上市，2026 年可实现收入 **4.44** 亿元，2030 年可实现收入 **15.67** 亿元，符合市场空间大的要求。

一、肝硬化的总体格局及治疗手段

1、肝硬化的定义和病因

根据 2019 年中华医学会肝病学分会制定的《肝硬化诊治指南》，肝硬化是各种慢性肝病进展至以肝脏弥漫性纤维化、假小叶形成、肝内外血管增殖为特征的病理阶段，代偿期无明显临床症状，失代偿期以门静脉高压和肝功能严重损伤为特征，患者常因并发腹水、消化道出血、脓毒症、肝性脑病、肝肾综合征和癌变等导致多脏器功能衰竭而死亡。

引起肝硬化的常见病因有：乙型肝炎（HBV）和丙型肝炎（HCV）感染、酒精性肝病、非酒精性脂肪性肝病、自身免疫性肝病、遗传/代谢性疾病、药物或化学毒物、寄生虫感染等。大多数肝硬化只有一个病因，也有多个病因同时作用的情况。

2、肝硬化的诊断和临床分期

综合考虑病因、病史、临床表现、并发症、治疗过程、检验、影像学及组织学等检查，肝硬化的病程发展在临床上可分为代偿期、失代偿期、再代偿期及肝硬化逆转，其分期情况如下：

分期	诊断依据
代偿期	符合下列四条之一，即可诊断为代偿期肝硬化： （1）组织学符合肝硬化诊断； （2）内镜显示食管胃静脉曲张或消化道异位静脉曲张，除外非肝硬化性门脉高压； （3）B 超、LSM 或 CT 等影像学检查提示肝硬化或门脉高压特征； （4）无组织学、内镜或影像学检查者，以下检查指标异常提示存在肝硬化（需符合 4 条中 2 条）：①PLT＜100 x 10^9/L，且无其他原因可以解释；②血清白蛋白小于 35g/L，排除营养不良或肾脏疾病等其他原因；③INR＞1.3 或 PT 延长（停用溶栓或抗凝药 7 天以上）；④AST/PLT 比率指数（APRI）：成人 APRI 评分＞2。
失代偿期	在肝硬化基础上，出现门脉高压并发症和/或肝功能减退： （1）具备肝硬化诊断依据； （2）出现门脉高压并发症：如腹水、食管胃静脉曲张破裂出血、脓毒症、

分期	诊断依据
	肝性脑病、肝肾综合征等。
再代偿和/或逆转	肝硬化患者出现失代偿后，由于病因有效控制、并发症有效治疗或预防等，可在较长时间内（至少 1 年）不再出现肝硬化失代偿事件（腹水、消化道出血、肝性脑病等），但仍可存在代偿期肝硬化的临床与实验室检查特点，被认为“再代偿”。 纤维化肝硬化逆转的标准： （1）Ishak 评分纤维化分期降低≥1 期；或 （2）通过治疗后 P-I-R 分类下降。

资料来源：中华医学会肝病学分会《肝硬化诊治指南》。

肝硬化起病常隐匿，早期可无特异性症状、体征。根据是否出现腹水、食管静脉曲张出血、肝性脑病等并发症，国外指南也有将肝硬化分为 5 期，代偿期（1、2 期）和失代偿期（3、4、5 期），其年病死率分别为 1.5%、2%、10%、21%和 87%[8]，其详细分期情况如下：

分期	代偿期肝硬化			失代偿期肝硬化		
	1a 期	**1b 期**	**2 期**	**3 期**	**4 期**	**5 期**
特征	临床无显著门静脉高压，无静脉曲张	临床有显著门静脉高压，但无消化道静脉曲张	消化道有静脉曲张，但无出血及腹水	有腹水，无消化道静脉曲张出血，伴或不伴消化道静脉曲张。	有消化道静脉曲张出血，伴或不伴腹水或肝性脑病	脓毒症，难控制消化道静脉曲张出血或顽固性腹水、急性肾损伤-肝肾综合征及肝性脑病等多器官功能损伤
注意要点	预防临床显著门静脉高压 预防肝功能失代偿	预防静脉曲张 预防肝功能失代偿	预防肝功能失代偿	预防失代偿期肝硬化肝功能进一步恶化降低病死率		降低病死率
已知主要风险因素	饮酒、肥胖、持续性肝脏损伤因素（如乙型肝炎、丙型肝炎）			可导致肝肾功能受损的因素，饮酒，肌肉减少，维生素 D 缺乏		

资料来源：中华医学会肝病学分会《肝硬化诊治指南》。

代偿期肝硬化患者可无明显临床症状，而失代偿期肝硬化患者可出现腹水、自发性细菌性腹膜炎（SBP）、肝肾综合征、消化道出血、肝性脑病及脓毒症等严重并发症，最终可导致死亡。据相关研究统计，每年约 11.8%的代偿期肝硬化患者进展至失代偿期[9]。低白蛋白血症是肝硬化的重要病理生理特征，也是导

[8]Arvaniti V, D'Amico G, Fede G, et al. Infections in patients with cirrhosis increase mortality four-fold and should be used in determining prognosis[J]. Gastroenterology, 2010, 139(4): 1246-1256. e5.

[9] Fleming K M, Aithal G P, Card T R, et al. The rate of decompensation and clinical progression of disease in people with cirrhosis: a cohort study[J]. Alimentary pharmacology & therapeutics, 2010, 32(11‐12): 1343-1350.

致上述临床表现及并发症的重要因素。

失代偿期肝硬化多伴有腹水、消化道出血、肝性脑病等并发症。文献以及临床医生访谈显示，约有 75-85%的失代偿期肝硬化患者伴有腹水[10]，腹水患者中有 80%表现出低白蛋白血症[11]；其余不伴有腹水的失代偿期肝硬化患者中约有 50%表现出低白蛋白血症[12]。

3、肝硬化的治疗

肝硬化诊断明确后，应尽早开始综合治疗。综合治疗主要包括（1）病因治疗；（2）抗炎抗肝纤维化治疗；（3）并发症的治疗。若药物治疗欠佳，可考虑胃镜、血液净化（人工肝）、介入治疗，符合指征者进行肝移植前准备。详细的诊疗方案情况如下：

层次	治疗
病因治疗	病因治疗是肝硬化治疗的关键，只要存在可控制的病因，均应尽快开始病因治疗。 病因治疗包括：（1）抗病毒治疗；（2）酒精性/非酒精性脂肪性肝病治疗；（3）自身免疫性肝病治疗；（4）药物及化学物质肝损伤治疗；（5）血吸虫病肝硬化、华支睾吸虫病肝硬化治疗等。上述各病因治疗方案可参考各自的诊疗指南或专家共识。
抗炎抗肝纤维化治疗	对某些疾病无法进行病因治疗，或充分病因治疗后肝脏炎症和（或）肝纤维化仍然存在或进展的患者，可考虑给予抗炎抗肝纤维化的治疗。 （1）常用的抗炎保肝药物甘草酸制剂、双环醇、多烯磷脂酰胆碱、水飞蓟素类、腺苷蛋氨酸、还原型谷胱甘肽等； （2）在抗肝纤维化治疗中，目前尚无抗纤维化西药经过临床有效验证，中医中药发挥了重要作用。
并发症的防治	针对腹水、消化道出血、低白蛋白血症、感染等肝硬化并发症的治疗。

其中，肝硬化低白蛋白血症的治疗一般参考《人血白蛋白用于肝硬化治疗的快速建议指南》。

二、国内肝硬化低白蛋白血症患者人数，何种临床指标的患者在临床治疗中需要使用 HSA，占总患者人数的比例及其接受治疗率

（一）国内肝硬化低白蛋白血症患者人数情况

我国约有 700 多万的肝硬化患者[13]。肝硬化早期肝功能尚可代偿，肝硬化发

[10] 数据来源：王贵强、刘卫平，《肝硬化腹水的诊断与治疗进展》，《中国实用内科杂志》，2006 年 026 卷。
[11] 数据来源：公司 II 期临床筛查，约有 80%肝硬化腹水患者的血浆白蛋白含量低于 30g/L；通过临床医生访谈对该数据进行了验证。
[12] 数据来源：医生访谈。
[13] Xiao J, Wang F, Wong N K, et al. Global liver disease burdens and research trends: analysis from a Chinese

展到一定程度，超出肝脏的代偿能力，进入肝硬化失代偿期。

低白蛋白血症是肝硬化的典型特征，导致低白蛋白血症的主要原因是肝细胞合成的减少，其他次要因素有肾脏水钠潴留引起的血浆容量扩张稀释了细胞外液中的蛋白含量，以及白蛋白跨毛细血管逃逸率增加导致了白蛋白向血管外丢失[14]。肝硬化低白蛋白血症是引起腹水、感染、低钠血症、肝肾综合征、肝功能损害进一步加重，甚至器官功能障碍等的重要因素，严重影响患者远期生存率。

约有 75-85%的肝硬化失代偿期患者[15]出现血浆胶体渗透压下降，组织间隙内的液体不能完全回流到血管内，组织间液大量潴留，经腹膜溢入腹腔，临床表现出肝硬化腹水症状。根据临床医生访谈并结合发行人 II 期临床筛查数据，约有 80%肝硬化腹水患者的血浆白蛋白浓度低于 30g/L。此外，约有 15-25%的肝硬化失代偿期患者并未表现出腹水的临床指征。根据对临床医生的访谈，上述患者中约有 50%的患者血浆白蛋白浓度低于 25g/L。

目前，我国尚未有失代偿期肝硬化患者的流行病学数据，弗若斯特沙利文采用文献荟萃分析后，预计 2022 年我国有肝硬化腹水患者 61.3 万人，由此预计我国 2022 年肝硬化低白蛋白血症患者人数约为 56.70 万人[16]。

（二）何种临床指标的患者在临床治疗中需要使用 HSA

根据中国药学会医院药学专业委员会联合中华医学会肝病分会共同制订的国内首部基于循证医学的《人血白蛋白用于肝硬化治疗的快速建议指南》，人血清白蛋白用于治疗肝硬化及其并发症的总体适应症为：①无腹水患者血浆白蛋白浓度低于 25g/L，有腹水患者的血浆白蛋白浓度低于 30g/L；②出现了低白蛋白血症造成的功能障碍；③出现了相应的病理生理异常。该指南指出，临床上患者出现上述三项指标之一，即可以考虑使用人血清白蛋白。根据与临床医生的访谈确认，临床实践上给入院患者的用药与指南基本相符。

---

perspective[J]. Journal of hepatology, 2019, 71(1): 212-221.

[14] 张弋. 人血白蛋白在肝脏疾病中的应用[J]. 临床药物治疗杂志, 2018, 16(12): 74-77.

[15] 数据来源：马跃、赵闯，《肝硬化腹水的治疗现状》，《现代医生卫生》2006 年第 014 期。

[16] 此处假设失代偿期肝硬化患者中伴有腹水的比例为 80%，由此推算失代偿期肝硬化患者中无腹水的比例为 20%，人群数量约为 61.3/80%*20%=15.325 万人，根据上述临床筛查和医生访谈获取的低白蛋白血症比例进一步推算肝硬化低白蛋白血症患者的数量约为 61.3*80%+15.325*50%≈56.70 万人，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。

（三）需要接受 HSA 治疗的患者占总患者人数比例及其接受治疗率

2022 年我国有肝硬化低白蛋白血症患者约 56.70 万人，具体内容详见本题“二、/（一）国内肝硬化低白蛋白血症患者人数情况”部分内容。肝硬化患者出现低白蛋白血症时均需要接受输注 HSA 治疗。临床实践中，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[17]。

三、目标适应症患者平均治疗周期、平均治疗次数和单次使用量，各线治疗方案和 HSA 的应用情况及占比、是否纳入医保，量化说明 HSA 的市场规模

（一）目标适应症患者平均治疗周期、平均治疗次数和单次使用量

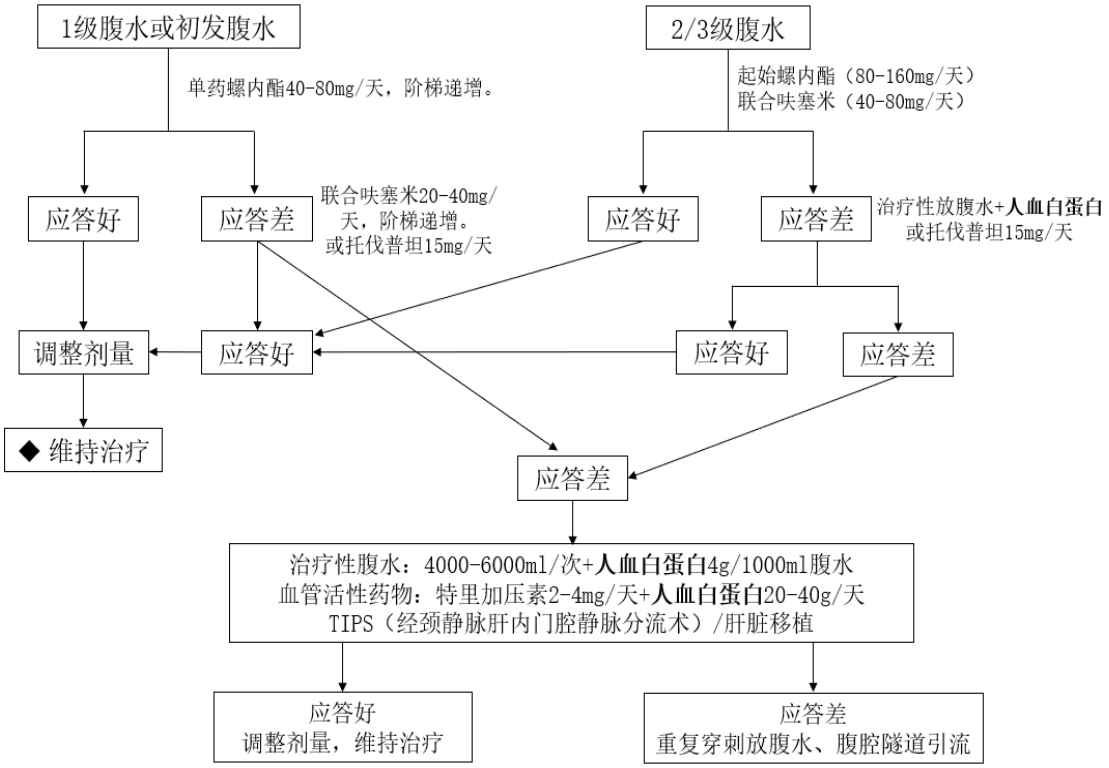
HY1001 的目标适应症为肝硬化低白蛋白血症，其临床用量参照血浆来源的人血清白蛋白产品。目前国内人血清白蛋白用于肝硬化治疗主要依据《人血白蛋白用于肝硬化治疗的快速建议指南》以及《肝硬化腹水及相关并发症的诊疗指南》。

上述指南中，《快速建议指南》的关注点是肝硬化低白蛋白血症及其造成功能障碍的治疗。《快速建议指南》从白蛋白的血浆浓度、低蛋白血症所造成的功能障碍以及病理生理异常诸方面，制订了人血清白蛋白的应用原则和推荐剂量，为临床医师及药师合理应用人血清白蛋白提供基本规范和具体指导。根据《快速建议指南》，在出现肝硬化低白蛋白血症指征（临床指标为：无腹水患者血浆白蛋白浓度低于 25g/L，有腹水患者的血浆白蛋白浓度低于 30g/L），即可以考虑使用人血清白蛋白。此外，指南推荐人血清白蛋白联合利尿剂用于肝硬化腹水的治疗（1A[18]，证据质量高、推荐强度强）。利尿剂被各国指南推荐作为肝硬化腹水的一线治疗药物，人血清白蛋白联合利尿剂可显著提高治疗肝硬化 2-3 级腹水的效果，并且有较好的安全性。推荐人血清白蛋白与利尿剂联合治疗白蛋白＜30g/L 的肝硬化伴有 2-3 级腹水者，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。

[17] 数据来源：医生访谈

[18] 指南中提及的证据和推荐意见基本按照 GRADE 系统（推荐分级的评估，制定与评价）进行分级。证据质量评价：A 表示高质量；B 表示中等质量；C 表示低质量；D 表示极低质量。推荐强度：1 表示强推荐；2 表示弱推荐；0 表示无明确推荐意见。

另一方面，《肝硬化腹水及相关并发症的诊疗指南》的关注点是肝硬化腹水及其相关并发症的诊疗。由于肝硬化时腹水的形成常是几个因素联合作用的结果，门静脉高压是腹水形成的主要原因及始动因素，RAAS 失衡以及低蛋白血症也在腹水的形成中发挥作用。《肝硬化腹水及相关并发症的诊疗指南》推荐的肝硬化腹水实用治疗流程如下：



《肝硬化腹水及相关并发症的诊疗指南》推荐：人血清白蛋白（20-40g/天）可改善肝硬化腹水患者的预后，特别是顽固型腹水及自发性细菌性腹膜炎患者（1A，证据质量高、推荐强度强）；大量放腹水（4,000-5,000ml/次/天）联合人血清白蛋白（4g/1,000ml 腹水）是治疗顽固型腹水有效的方法（1B，证据质量中、推荐强度强）。

综上，临床实践中针对肝硬化腹水合并低白蛋白血症，临床推荐联合利尿剂同时每周输注 3 次人血清白蛋白，病情稳定后改为每周 2 次，病情进一步缓解之后，建议仍保持每周输注 1 次人血清白蛋白，可以保护患者肝功能并显著降低住院次数。患者单次输注人血清白蛋白 10-40g，使用周期和使用量主要取决于患者的经济条件，平均年使用 500g 左右。此外，对于处于急性期需住院接受放腹水治疗的患者，一般每放 1,000ml 的腹水需要补充 4g 人血清白蛋白。

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，**单次使用量按照 III 期临床试验方案中应用的“20g，每日一次，静脉滴注”的给药方案确定，单次输注剂量保持在 20g/次水平。**

交叉验证：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（≥200mg/日）和呋塞米（≥25mg/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（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。

（二）各线治疗方案和 HSA 的应用情况及占比、是否纳入医保

1、肝硬化腹水的各线治疗方案和 HSA 的应用情况及占比

《人血白蛋白用于肝硬化治疗的快速建议指南》并未对肝硬化低白蛋白血症进行分线治疗推荐，即符合肝硬化合并低白蛋白血症指征，可以考虑使用人血清白蛋白。

《肝硬化腹水及相关并发症的诊疗指南》对肝硬化腹水进行了分线治疗推荐，肝硬化腹水的治疗中涉及人血清白蛋白的应用《肝硬化腹水及相关并发症的诊疗指南》未对肝硬化低白蛋白血症进行分线治疗推荐。

2、人血清白蛋白在肝硬化治疗的替代疗法

根据《肝硬化腹水及相关并发症的诊疗指南》《肝硬化诊治指南》等诊疗指南及医生访谈，人血清白蛋白（包括血浆来源及重组生产的）在肝硬化治疗中尚无同等疗效的替代药物或疗法。在肝硬化腹水，特别是顽固型腹水、HRS 患者的治疗中，补充人血清白蛋白对于改善肝硬化患者预后及提高利尿药物、抗菌药物的治疗效果都十分重要。

3、人血清白蛋白纳入医保情况

经查询《国家基本医疗保险、工伤保险和生育保险药品目录（2022 年）》，人血清白蛋白纳入国家乙类医保药品分类，适用范围为“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”。

（三）量化说明 HSA 的市场规模

根据本题回复之“二、/（一）国内肝硬化低白蛋白血症患者人数情况”中的预测数据，我国 2022 年肝硬化低白蛋白血症的患者人数约为 56.70 万人。根据临床医生访谈，肝硬化低白蛋白血症的患者接受人血清白蛋白输注治疗率预计为 72%[19]，按照单次 20g 计算，全年输注约 25 次，以此推算 HSA 用于治疗肝硬化低白蛋白血症的市场规模约为 56.7*72%*20*25*38/10000≈77.57 亿元。

交叉验证：肝硬化低白蛋白血症是人血清白蛋白最大的应用领域之一。中南大学湘雅二医院 2014 年全年数据显示，用于肝硬化及肾病引起的水肿或腹水适应症的人血清白蛋白使用量占 22.80%[20]；四川省乐山市人民医院 2020 年 4 到 6 月数据显示，按照使用原因，与肝脏相关的人血清白蛋白使用量占 33.18%（分别为肝切除术后、肝硬化 16.97%，胸腔积液、腹水、水肿 11.71%，肝肾移植术后 4.50%）[21]。2021 年中检院批签发人血清白蛋白 645.2 吨，按照平均中标价 38 元/g 测算，人血清白蛋白的总体市场规模约为 245.18 亿元，公司预计的肝硬化低白蛋白血症适应症市场规模约为 77.57 亿元，占比为 31.64%，符合上述文献中临床使用情况。交叉验证通过。

四、结合在研重组人血清白蛋白注射液的相关临床数据，区分不同表达体系说明重组人血清白蛋白注射液同 pHSA 在安全性、疗效等方面的对比情况，重组人血清白蛋白药物渗透率的预测情况及依据

（一）不同表达体系的在研重组人血清白蛋白注射液的相关临床数据

1、HY1001（重组人血清白蛋白）临床数据

发行人重组人血清白蛋白（OsrHSA）注射液 II 期临床试验评估了静脉注射

[19] 根据医生访谈结果，临床实践中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。

[20] 《8760 例住院患者人血白蛋白临床使用分析与评价》，曾晶，徐萍，王清等，中国药房，2017，28（8）。

[21] 《我院人血白蛋白临床使用情况分析》，徐安璟，周孟能，唐艳，李沙，临床合理用药 2023 年 3 月 10 日第 16 卷第 7 期

10g 或 20g OsrHSA（2 个队列）与人血清白蛋白 pHSA 相比，最长连续给药 14 天的有效性、安全性和免疫原性。

（1）有效性

II 期试验主要疗效终点的分析基于计算出各剂量组在治疗第 14 天或之前血清白蛋白达到 35g/L 受试者比例之间的差异。

临床试验结果表明，FAS 集和 PPS 集中所有剂量水平下 OsrHSA 均非劣于 pHSA，主要疗效数据如下：

FAS 集分析				
队列	**OsrHSAm/N（%）**	**pHSAm/N（%）**	**比例差异（%）**	**97.5%CI 下限**
10g	58/85（0.682）	13/22（0.591）	0.091	-0.114
20g	72/86（0.837）	21/23（0.913）	-0.076	-0.187
合并	130/171（0.760）	34/45（0.756）	0.005	-0.119
PPS 集分析				
队列	**OsrHSAm/N（%）**	**pHSAm/N（%）**	**比例差异（%）**	**97.5%CI 下限**
10g	57/79（0.722）	13/22（0.591）	0.131	-0.076
20g	72/77（0.935）	21/22（0.955）	-0.019	-0.106
合并	129/156（0.827）	34/44（0.773）	0.054	-0.065

注 1：CI 为置信区间，m 为血清白蛋白达到 35g/L 的受试者数量，N 为用于分析的受试者数量；

注 2：当 97.5%CI 下限大于-0.200 时，OsrHSA 非劣于 pHSA。

（2）安全性

II 期临床试验没有与药物相关的≥3 级 TEAE。没有与药物相关的 SAE。结果表明植物源重组人血清白蛋白在肝硬化腹水患者中安全性良好。

综上，发行人 II 期临床试验结果表明，植物源重组人血清白蛋白具有非劣于 pHSA 的疗效，且具有良好的安全性，达到了临床研究终点。

2、酵母体系表达的重组人血清白蛋白临床数据

通化安睿特、深圳普罗吉均未公布其重组人血清白蛋白临床试验数据，公开信息显示，通化安睿特已完成 II 期临床试验并达到了主要临床研究终点，2023 年 5 月登记开展 III 期临床研究。深圳普罗吉已完成 I 期临床试验，启动 II/III 期临床试验（II 期临床试验进行中）。

（二）重组人血清白蛋白药物渗透率的预测情况及依据；

1、重组人血清白蛋白药物渗透率的预测情况

渗透率的定义为：在肝硬化低白蛋白血症患者中接受人血清白蛋白输注治疗时使用重组人血清白蛋白的比例。

发行人与通化安睿特的重组人血清白蛋白注射液的研发进度相近，预计将成为首批上市的重组人血清白蛋白药物。根据公司临床研究进度预估，HY1001 预计将于 2025 年第三季度获批上市，2026 年将成为药物上市后的首个完整销售年度，发行人预测重组人血清白蛋白药物渗透率将从 2026 年的 10%稳步提升至 2030 年的 40%。

2、渗透率预测依据

由于原料血浆供应受限，血源性人血清白蛋白的产量短时间内难以扩大，我国人血清白蛋白市场长期处于供不应求的状态，部分用药需求因人血清白蛋白的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，快速填补需求缺口。因此，假设重组人血清白蛋白在上市销售初期渗透率达到 10%具备合理性。

血制品领域中与公司 HY1001 情况相似的产品为重组人凝血因子 VIII。在重组人凝血因子 VIII 上市之前，市场只有血源的人凝血因子 VIII 销售。根据公开数据显示，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 产品的比例超过 50%，其中神州细胞重组人凝血因子 VIII 于 2021 年 7 月在中国上市，2022 年即实现近 10 亿元的收入。由此可见，重组人血清白蛋白药物在满足市场增量需求的同时，逐步实现对进口产品替代，渗透率逐渐上升，假设重组人血清白蛋白在上市销售的第五年即 2030 年渗透率达到 40%具备合理性。

五、说明 HY1001 同两个在研竞品在安全性、疗效等方面的对比情况，HY1001 是否存在优势，说明 HY1001 市场占有率的预测情况及依据

（一）安全性、疗效等方面的对比情况

由于通化安睿特、深圳普罗吉未公布其重组人血清白蛋白注射液的临床研究数据，因此暂无法得出 HY1001 与两个在研竞品在安全性、疗效等方面的对

比情况。

（二）说明 HY1001 市场占有率的预测情况及依据；

1、HY1001 市场占有率的预测情况

市场占有率的定义：在接受重组人血清白蛋白输注治疗中使用 HY1001 的比例。

截至本回复出具日，发行人与通化安睿特的重组人血清白蛋白注射液均已完成 II 期临床试验，发行人于 2023 年 1 月登记开展 III 期临床试验，通化安睿特于 2023 年 5 月登记开展 III 期临床试验，发行人与通化安睿特的临床研究进展及药品预计上市的进度较为接近。深圳普罗吉的重组人血清白蛋白注射液已完成 I 期临床试验，目前正在开展 II/III 期临床研究（II 期临床试验进行中），研究进度较晚于发行人及通化安睿特。根据上述临床试验进度，发行人与通化安睿特的重组人血清白蛋白注射液有望成为首批上市的重组人血清白蛋白药物。公司预测在重组人血清白蛋白注射液获批上市初期，HY1001 与通化安睿特产品各占据 50%的市场份额，并随着深圳普罗吉的产品上市，HY1001 市占率逐步下降至 39%。

2、HY1001 市场占有率的预测依据

（1）HY1001 在重组人血清白蛋白产品中的市占率预测

由于通化安睿特尚未公布其临床试验结果，且因公司与通化安睿特的临床试验均为与血浆来源的人血清白蛋白的非劣效设计，未进行直接的头对头比较试验，因此无法得出两者安全性、有效性的优劣对比结果。故而在两款药品的治疗作用均非劣于血源性人血清白蛋白，且根据临床试验进度预计在相近时间上市的前提下，假设两款药品在上市销售初期各占据重组人血清白蛋白药物市场 50%的份额具有合理性。

重组人血清白蛋白具有极高的技术壁垒，目前国内仅有发行人、通化安睿特和深圳普罗吉的产品进入临床研究阶段，未来随着深圳普罗吉产品上市，国内将有三款重组人血清白蛋白药品上市，但发行人和通化安睿特相较于深圳普罗吉具有先发优势，故而预计 2030 年公司占据重组人血清白蛋白药物市场份额的 39%具有合理性。

（2）交叉验证分析

1）HY1001 占重组人血清白蛋白药品市占率的交叉验证

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%[22]，考虑通化安睿特、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，交叉验证通过。

2）HY1001 占全部人血清白蛋白药品市占率的交叉验证

根据通化安睿特官方网站介绍[23]，安睿特正在建设年产量 100 吨的重组人血清白蛋白原料和制剂基地，投产达效后，将占领 15%的人血清白蛋白产品市场。公司计划建设的 120 吨募投项目产线，预计投产达效后，2030 年将占领全部人血清白蛋白药物市场的 15.60%（即渗透率 40%×市占率 39%），交叉验证通过。

六、公司未来可能采取的定价方式和商业策略；院外销售的具体场景，对 HY1001 未来的销售具有什么影响

（一）定价方式和商业策略

1、定价方式

公司计划采取的定价策略为：略高于相同规格血浆来源的人血清白蛋白价格。理由如下：（1）从临床价值的角度看，HY1001 的疗效非劣于血浆来源的人血清白蛋白，同时由于为植物源重组药品，可以杜绝血源性疾病的传播风险，具有更好的安全性；（2）人血清白蛋白市场供不应求，进口依存度超过 60%。

交叉验证：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，采用略高于血浆来源产品的价格，定价合理。交叉验证通过。

2、商业策略

[22] 数据来源《Pharma’s first-to-market advantage》，https://www.mckinsey.com/industries /life-sciences/our-insights/pharmas-first-to-market-advantage；访问时间：2023 年 3 月 12 日。
[23] 数据来源：安睿特官方网站关于重组人血清白蛋白产业化项目的介绍，http://www.anrate.com/about.html，访问时间：2023 年 5 月 8 日。

HY1001 获批上市后，发行人将通过自建营销团队结合区域化代理经销的方式进行产品的推广销售。

HY1001 的学术推广工作将主要由发行人承担，公司将招募具有丰富生物医药营销经验的人才来组建专业化的学术推广团队，通过参与或举办学术推广会议向业内专家及临床医生分享 HY1001 最新的临床研究结果，并向其介绍 HY1001 产品的适应症、适用人群及用法用量，使临床医生充分了解 HY1001 产品的治疗特点和治疗作用，提升 HY1001 在医生及患者中的知名度与认可度，从而提高 HY1001 的临床使用率。

（二）院外销售的具体场景，对 HY1001 未来的销售具有什么影响；

1、院外销售的具体场景

药品的院外销售主要是指患者在医生开具处方后凭借处方单至院外药房购买药品的模式。

发行人 HY1001 的院外销售场景主要为 DTP 专业药房模式，该模式已在国内发展十多年，日趋成熟。DTP 专业药房主要销售的是创新药、特效药和高值药品，购买该类药品的患者所患疾病具有复杂性，对药房专业性提出了较高的要求，而 DTP 专业药房普遍都具备提供治疗管理、患者教育等专业服务的能力。发行人 HY1001 的目标适应症—肝硬化低白蛋白血症的病因相对复杂，且患者一般需要长期注射用药，因此，DTP 专业药房能够提供的使用指导和治疗管理也正是目标适应症患者长期用药过程中所需要的服务。

2、对 HY1001 未来销售的影响

随着我国医药流通行业继续向专业化、纵深化发展，院外销售将迈入专业化发展的新阶段，DTP 专业药房也将面临巨大的发展机遇，亦将促进发行人 HY1001 产品的院外销售。公司未来在营销渠道的建设上，将兼顾院内和院外销售，着力构建医院销售和药房销售两套营销体系，充分挖掘 HY1001 的市场价值。

七、结合以上方面，量化分析 HY1001 的市场空间，并就重组人血清白蛋白药物渗透率、HY1001 市场占有率进行场景分析，说明是否符合“市场空间大”的要求

综上，预测 2026 年重组人血清白蛋白药物渗透率为 10%，2030 年达到 40%；2026 年 HY1001 在重组人血清白蛋白的市场占有率为 50%，2030 年在重组人血清白蛋白的市场占有率为 39%；产品定价上略高于相同规格血浆来源的人血清白蛋白价格，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。HY1001 的收入预测情况如下：

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	70.00%	72.00%	74.00%	76.00%	78.00%	80.00%	82.00%	84.00%	86.00%	88.00%
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**
单价（元/g）	38	38	38	38	38	38	38	38	38	38
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%
HY1001 销售收入（亿元）	-	-	-	-	-	**4.44**	**8.26**	**12.30**	**14.03**	**15.67**

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。

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。此外，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。

八、人血清白蛋白被纳入第二批国家重点监控合理用药药品目录预计不会对 HY1001 市场空间造成重大不利影响

（一）补充风险提示

发行人已在招股说明书重大事项提示及第三节风险因素补充风险提示如下：

“7、人血清白蛋白被纳入第二批国家重点监控合理用药药品目录的风险

2023 年 1 月，国家卫生健康委办公厅发布了《第二批国家重点监控合理用药药品目录》，人血清白蛋白列入该目录。据国家第一批重点监控合理用药药品目录执行情况，部分相关品种纳入监控目录后，销售额下滑较为明显。人血清白蛋白纳入监控目录后，预计将会对人血清白蛋白的部分临床不合理用药行为有所规范，对整体市场规模造成一定的不利影响，进而可能对 HY1001 上市后的药品销售产生影响。”

（二）国家重点监控合理用药药品目录情况

2019 年 6 月，国家卫生健康委办公厅和国家中医药局办公室发布了《关于印发第一批国家重点监控合理用药药品目录（化药及生物制品）的通知》，确定 20 个药品进入国家重点监控合理用药药品目录。

2021 年 8 月，国家卫生健康委办公厅出台了《关于印发国家重点监控合理用药药品目录调整工作规程的通知》，明确了重点监控合理用药药品的遴选范围，确定了重点监控合理用药药品目录的调整原则、周期和工作程序等。

2023 年 1 月，国家卫生健康委办公厅发布了《第二批国家重点监控合理用药药品目录》，人血清白蛋白列入该目录。

（三）国家重点监控合理用药药品目录的实施目的

根据 2019 年 9 月国家卫生健康委员会的《对十三届全国人大二次会议第 5021 号建议的答复》，国家卫生健康委员会认为制定国家重点监控合理用药药品目录的根本目的在于规范医疗行为，提高这些药物在临床的合理用药水平。纳入目录管理的药品应当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化学药品和生物制品。

（四）国家重点监控合理用药药品目录的制定方式

根据《国家重点监控合理用药药品目录调整工作规程》，全国重点监控用药目录的制订方式共包括启动调整、地方遴选推荐、专家汇总、公布结果 4 个阶段。在地方遴选推荐阶段，二级以上综合医院根据药品临床不合理使用现状、使用金额、临床价值等综合因素，经医院药事管理与药物治疗学委员会研究遴选后，不区分剂型以药品通用名按照推荐程度从强到弱排序，将推荐程度最强的前 30 个品种信息加盖医院公章后报送省级卫生健康行政部门。省级卫生健康

行政部门以药品通用名为基础，对辖区内二级以上综合医院报送的全部品种赋值汇总并报送国家卫生健康委。国家卫生健康委委托国家药事会对各地报送的材料进行形式审查，采取与各省级卫生健康行政部门相同的计算方法，得出排名前 30 的品种，公布目录调整结果，发布新版目录，并提出管理要求。

（五）国家重点监控合理用药药品目录的实施方式

2019 年 7 月，国家卫生健康委员会下发文件，要求各省级卫生健康行政部门、各级各类医疗机构在重点监控用药目录基础上制定省级和各医疗机构目录，各医疗机构要重点监控目录内药品的临床应用，加强药品临床使用监测和绩效考核。进一步规范医师处方行为，对纳入目录中的药品制订用药指南或技术规范，明确规定临床应用的条件和原则。已有相关用药指南或指导原则的，要严格按照指南或原则执行。对纳入目录中的全部药品开展处方审核和处方点评，加强处方点评结果的公示、反馈及利用。对用药不合理问题突出的品种，采取排名通报、限期整改、清除出本机构药品供应目录等措施，保证合理用药。

2020 年 6 月，国家卫生健康委员会发布《关于采集二级和三级公立医院 2019 年度绩效考核数据有关工作的通知》，其中包含《国家二级公立医院绩效考核操作手册（2020 版）》，该文件要求全国二级医院应统计“重点监控药品收入占比”，重点监控药品的使用情况成为公立医院考核的重要指标。

（六）国家重点监控合理用药药品目录的历史实施效果

受进入国家重点监控合理用药药品目录的政策影响，国家第一批重点监控药品中部分品种被医保目录“清退”，各级地方政策也通过省级医保目录、医院绩效考核等方式限制重点监控品种的使用，纳入国家第一批重点监控的品种销售额下滑明显。CHIS 数据库的数据显示，以 2018 年销售额为基准，第一批重点监控目录中的 20 个品种在 2022 年的销售额约为 2018 年的十分之一[24]。

（七）人血清白蛋白被纳入第二批国家重点监控合理用药药品目录的原因

人血清白蛋白是一种重要的药用蛋白质，应用场景广阔，临床用量较大。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

[24] 数据来源：赛柏蓝《国家重点监控目录落地，30 个品种千亿市场将缩水？》，https://mp.weixin.qq.com/s?__biz=MjM5NTA4Mzc2Mg==&mid=2653517218&idx=2&sn=4564b37e0c23097e872d49ab889f330c，访问时间：2023 年 5 月 8 日

额第一名[25]。此外，人血清白蛋白在中国上市多年，2018 年之前，不同企业的人血清白蛋白产品说明书标注的适应症范围差别较大。CDE 于 2018 年对修订人血清白蛋白说明书征求意见，后未实施。人血清白蛋白临床中存在临床指征不明确，医生凭借经验用药的现象。

由于：（1）人血清白蛋白临床使用金额较大；（2）人血清白蛋白临床使用中存在用药临床指征不明确、经验用药、超适应症用药等情况，故而为规范临床合理使用人血清白蛋白，2023 年 1 月国家卫生健康委将人血清白蛋白纳入《第二批国家重点监控合理用药药品目录》。关于人血清白蛋白药品说明书修订详情和临床用药现状详情如下：

1、2018 年 CDE 对修订人血清白蛋白说明书的尝试

为规范人血清白蛋白的临床使用，CDE 于 2018 年组织召开了专家专题会，拟对人血清白蛋白的说明书进行了完善，涉及的修订范围主要有适应症和用法用量等，并新增警告条目。

（1）适应症的修订

拟修订前适应症	拟修订后的适应症
1、失血创伤、烧伤引起的休克； 2、脑水肿及损伤引起的颅压升高； 3、肝硬化及肾病引起的水肿或腹水； 4、低蛋白血症的防治； 5、新生儿高胆红素血症； 6、用于心肺分流术、烧伤的辅助治疗、血液透析的辅助治疗和成人呼吸窘迫综合征。	1、血容量不足的紧急治疗，遵循相关临床治疗规范。经晶体扩容后仍不能维持有效血容量或伴有低蛋白血症的情况下使用； 2、显著的低白蛋白血症（≤30g/L）的治疗； 3、新生儿高胆红素血症的治疗； 4、急性呼吸窘迫综合征的治疗； 5、用于心肺分流术、特殊类型血液透析、血浆置换的辅助治疗。

注 1：拟修订前适应症为比例较高的血制品公司人血清白蛋白说明书内容，仍有部分血制品公司的人血清白蛋白说明书表述与之不同，但总体差异较小。

本条修订的核心内容为将适应症从症状描述修订为临床指征的定性和定量界定，具体情况如下：

①拟将适应症从症状描述修订为临床指征描述，例如：将“失血创伤、烧伤引起的休克”等症状描述修订为“血容量不足的紧急治疗，遵循相关临床治疗规范”。理由为：前述症状主要形成的原因为血容量不足，修订后的描述更加

[25]《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.pharnexcloud.com/zixun/sd_6296。

科学，有利于医生根据具体临床指征开具处方；

②增加了临床指征的定量标准，例如：将“肝硬化及肾病引起的水肿或腹水”、“低蛋白血症的防治”等修订为“显著的低白蛋白血症（≤30g/L）的治疗”，明确低于 30g/L 的临床指征，方可使用人血清白蛋白。

（2）用法用量

拟修订后的说明书关于用法用量的条目如下：

<table>
<tr><th>拟修订前说明书的用法用量[1]</th><th colspan="2">拟修订的说明书的用法用量</th></tr>
<tr><td rowspan="4">用法：一般采用静脉滴注或静脉推注。为防止大量注射时机体组织脱水，可采用 5%葡萄糖注射液或氯化钠注射液适当稀释作静脉滴注。滴注速度应以每分钟不超过 2ml（约 60 滴）为宜，但在开始 15 分钟内，应特别注意速度缓慢，逐渐加速至上述速度。
用量：使用剂量由医师酌情考虑，一般因严重烧伤或失血等所致休克，可直接注射本品 5～10g，隔 4～6 小时重复注射 1 次。在治疗肾病及肝硬化等慢性白蛋白缺乏症时，可每日注射本品 5～10g，直至水肿消失，血清白蛋白含量恢复正常为止。</td><td>血容量不足</td><td>为紧急情况下的救治，目的为快速扩充有效循环血量。应根据患者的病情和临床治疗需要调整给药剂量。
烧伤患者使用白蛋白的目的应该是将血浆白蛋白浓度保持在 25±5g/L 的范围内，血浆渗透压为 20mmHg（相当于血浆总蛋白浓度为 52g/L）。在烧伤 24 小时后，根据临床反应调整白蛋白剂量，并开始口服或肠胃外补充氨基酸，不应将长期给予白蛋白作为营养来源。</td></tr>
<tr><td>低蛋白血症</td><td>持续失去白蛋白的严重低蛋白血症患者可能需要较大的量。一般情况下，低蛋白血症的治疗目标为血浆白蛋白浓度达 30g/L。</td></tr>
<tr><td>新生儿高胆红素血症</td><td>在换血治疗之前或期间，可给予白蛋白 1g/kg。若为高血容量婴儿患者，建议在换血治疗前约 1 小时给予。</td></tr>
<tr><td>急性呼吸窘迫综合征、心肺分流术、特殊类型血液透析、血浆置换的辅助治疗</td><td>结合患者具体情况及临床应用指南推荐，由医生酌情使用。</td></tr>
</table>

注 1：拟修订前适应症为比例较高的血制品公司人血清白蛋白说明书内容，仍有部分血制品公司的人血清白蛋白说明书表述与之不同，但总体差异较小。

本条修订的核心内容为临床用量提供参考及达到治疗效果后及时停药。例如：①烧伤患者使用白蛋白的目的应该是将血浆白蛋白浓度保持在 25±5g/L 的范围内，血浆渗透压为 20mmHg（相当于血浆总蛋白浓度为 52g/L）；②低蛋白血症的治疗目标为血浆白蛋白浓度达 30g/L。

（3）新增警告条目

新增警告条目，内容如下：

“人血白蛋白由人类血液中提取，其中可能含有传染性病原，如病毒 HBV，HCV，HIV 以及其他目前未知病原体等，可能导致相应疾病。

尽管在生产过程中，已经通过对血浆供者筛查排除既往接触过某些病毒、或体内存在某些病毒感染的供者，并且在制备过程中除去或灭活某些病毒，最大程度降低血液制品传播疾病的风险。但此类产品仍不能完全排除人类病原体（包括目前未知的、尚未得到鉴定的病原体）潜在感染的可能性。

对于某些病毒（如微小病毒 B19 等），目前的技术水平还难以去除或灭活。微小病毒 B19 对孕妇或存在免疫缺陷的患者可能造成严重后果。

临床使用人血白蛋白时应权衡利弊，并记录所用产品的生产企业和批号。当发现可能由本品导致的传染性疾病时，应将病例按照相关规定进行报告。”

本条修订为提示人血清白蛋白潜在的血源性疾病感染风险。

2、2018 年 CDE 对人血清白蛋白修订说明书未实施

2018 年，CDE 对人血清白蛋白修订说明书征求意见后，未进一步实施。

3、人血清白蛋白说明书现状

据不完全统计，目前人血清白蛋白厂家中有 6 家说明书与人血清白蛋白征求意见稿相同，有 13 家说明书与拟修订前说明书相同或相近。2021 年批签发数据显示，与人血清白蛋白征求意见稿相同的厂家合计批签发数量为 425.4 吨，占 2021 年我国全部人血清白蛋白批签发的比例约为 66%。

4、人血清白蛋白的临床用药现状

由于人血清白蛋白上市时间较早，适应症较广，临床应用广泛，部分医生对人血清白蛋白按照经验用药，人血清白蛋白在临床应用中存在的问题主要包括：

（1）不同厂家说明书差异较大，说明书中的临床指征不明确，同时缺少系统的人血清白蛋白临床使用指南或专家共识，造成临床应用中对人血清白蛋白的具体使用主要依赖医生的经验，人血清白蛋白的临床使用差异较大，存在不合理用药的情况；

（2）人血清白蛋白适应症较广，且其说明书的药理毒理部分包含有“营养

供给：组织蛋白和血浆蛋白可互相转化，在氮代谢障碍时，白蛋白可作为氮源为组织提供营养”。临床应用中存在部分医生以“营养支持”开具人血清白蛋白等现象，人血清白蛋白存在超适应症用药的现象。

（八）纳入国家重点监控合理用药药品目录后对人血清白蛋白临床应用的具体后续影响措施

公司预计人血清白蛋白被纳入第二批国家重点监控合理用药药品目录后，人血清白蛋白临床应用将迎来以下四个方面措施的进一步完善：

1、相关部门预计将出台或完善系统性的临床应用指南，规范临床用药；

2、人血清白蛋白厂家将修订完善产品说明书；

3、医院将明确临床应用的条件和原则，并加强处方审核和处方点评；

4、人血清白蛋白等国家重点监控合理用药药品的使用情况将纳入公立医院考核的重要指标。

（九）人血清白蛋白临床价值高，需求持续增长，且人均消耗量较美国仍有提升空间

1、人血清白蛋白的生理功能

人血清白蛋白是人体的正常组分，是血浆中含量最高的蛋白质，约占血浆蛋白总含量的 50%-60%，其最主要的生理功能如下：

生物学功能	作用机理
维持血液渗透压和体液平衡	人血清白蛋白作为溶质降低了溶液水分子的化学势能，在保持体液渗透压平衡中起重要作用，它占血浆总蛋白的 60%，却提供血浆总胶体渗透压的 80%。每 1g 人血清白蛋白产生的渗透压相当于 20ml 液体血浆或 40ml 全血，可使 18g 水保持在血管内，据此推算，100ml 体积的 20%浓度人血清白蛋白保持循环内水分的能力相当于 400ml 血浆或者 800ml 全血。保持组织与血液中的水分平衡，主要靠两种调节因素：一是血浆与组织液的渗透压之差，二是微血管的血压与组织液的静力压之差。某些病理变化可导致低白蛋白血症，由于血浆的渗透压过低，不能与组织液保持水分平衡，故而引发水肿，进而损害脏器，大量血浆蛋白迅速流失可引起休克。
抗休克作用	人血清白蛋白能增加血液的有效循环量，对创伤、手术、烧伤或血浆蛋白迅速流失所引起的休克有显著的治疗作用。
运输和解毒作用	人血清白蛋白能够可逆性的结合阳离子或阴离子物质，故能输送性质不同的物质，如脂肪酸、激素、金属离子、酶和药物到全身各处，并能结合有毒物质，运送至解毒器官，然后被清除或排出体外。
调节由于胶体渗透压紊乱而引起的机体障碍	20～25%的人血清白蛋白溶液是高渗溶液，能调节由于胶体渗透压紊乱而引起的机体障碍，如水肿、腹水。

2、人血清白蛋白的临床价值高

目前临床使用人血清白蛋白的主要目的是增加血容量、维持血浆胶体渗透压和运输及解毒作用。临床上人血清白蛋白广泛用于多种疾病的治疗。随着研究证据的不断更新，人血清白蛋白的应用指征不断扩展。

（1）肝硬化伴腹水

腹水是失代偿期肝硬化患者的严重并发症，也是肝硬化病程进展的重要标志。

2020 年发表的一项评价 1985 年至 2020 年 2 月间肝硬化患者使用人血清白蛋白的随机对照试验（RCT）和荟萃分析进行系统综述分析，共纳入 45 项 RCT 和 10 项荟萃分析，基于纳入的证据显示，人血清白蛋白在预防和控制肝硬化并发症发生率方面优于其它血浆扩张剂[26]。

一项系统评价（Meta）分析纳入 8 个随机对照试验，AMSTER 评分为 8 分。试验组使用人血清白蛋白，剂量范围为 5-12.5g/d（5 个 RCT），或 20-30g/d（3 个 RCT），联合使用呋塞米的剂量范围是 20-40mg/d。结果显示，对于肝硬化 2 级腹水患者，输注人血清白蛋白联合利尿剂与单独使用利尿剂或液体复苏相比，可以显著提高指标的有效率（RR=3.43，95%，CI：1.84-6.38）、缩短腹水消退时间、增加尿钠排泄率、降低血清肌酐浓度；在不良反应发生率及 24h 尿量方面的差异无统计学意义[27]。

一项 2018 年发表在 Lancet 杂志（影响因子 202.731 分）上的临床研究，意大利 33 家医院进行了一项研究者发起的多中心、随机、平行、开放临床研究[28]。将使用抗醛固酮药物（≥200mg/d）和速尿（≥25mg/d）的合并非复杂性腹水的肝硬化患者随机分组，分别接受标准药物治疗（SMT）或 SMT 联合人血清白蛋白（40g 每周 2 次使用 2 周，然后 40g 每周 1 次），疗程为 18 个月以上。主要预后终点为 18 个月病死率，根据修订后 ITT 及 PP 人群终点事件发生率的差异及生存时间分析进行评估。2011 年 4 月 2 日至 2015 年 5 月 27 日间，共有 440 名

[26] Zaccherini G, Tufoni M, Bernardi M. Albumin administration is efficacious in the management of patients with cirrhosis: a systematic review of the literature[J]. Hepatic Medicine: Evidence and Research, 2020: 153-172.
[27] 陈丽. 人血白蛋白在肝硬化腹水患者中的系统评价[J]. 长沙: 湖南师范大学, 2014.
[28] Caraceni P, Riggio O, Angeli P, et al. Long-term albumin administration in decompensated cirrhosis (ANSWER): an open-label randomised trial[J]. The Lancet, 2018, 391(10138): 2417-2429.

患者接受随机分组，431 名患者纳入修订后 ITT 分析。SMT 联合人血清白蛋白组 218 名患者中 38 名死亡，而 SMT 组 213 名患者中 46 名死亡。SMT 联合人血清白蛋白组患者 18 个月生存率显著高于 SMT 组（Kaplan-Meier 评估 77% vs 66%；p=0.028），死亡风险比下降 38%（HR=0.62，[95%CI：0.40－0.95]）。SMT 组中 46 名（22%）患者及 SMT 联合人血清白蛋白组 49 名（22%）患者出现 3-4 级非肝脏相关不良事件。研究显示，长期使用人血清白蛋白能够延长总体生存时间，可以作为失代偿性肝硬化患者的治疗措施。

为了促进人血清白蛋白的临床合理应用，中国药学会医院药学专业委员会联合中华医学会肝病学分会共同制订了国内首部基于循证医学的《人血白蛋白用于肝硬化治疗的快速建议指南》。在指南制订过程中，充分考虑了指南推荐意见在临床实践中的可行性，从白蛋白的血浆浓度、低蛋白血症所造成的功能障碍以及病理生理异常诸方面，制订了人血清白蛋白的应用原则和推荐剂量，以期为临床医师及药师合理应用人血清白蛋白药物提供基本规范和具体指导。指南推荐：利尿剂是肝硬化伴腹水的一线治疗药物。人血清白蛋白可与利尿剂联和治疗 2～3 级腹水且白蛋白＜30g/L 的肝硬化患者，推荐剂量为 10-40g/d。长期治疗应该按需使用，推荐剂量为每 1 至 2 周 25-100g[29]。

（2）预防穿刺后循环功能障碍

2018 年发布的《中国肝硬化腹水及相关并发症的管理指南》推荐大量穿刺放液的同时加用人血清白蛋白，可以显著提高治疗有效率，减少并发症的发生。

一项系统评价分析（12 个 RCT，AMSTAR 评分为 8 分）显示，对于肝硬化腹水接受腹腔穿刺大量放液的患者（ALB：23-32g/L），与其他血浆扩容剂或血管加压素相比，人血清白蛋白能显著降低循环功能障碍的发生率（RR=0.48，95%CI：0.36-0.63）及住院病死率（RR=0.5，95%CI：0.36-0.93），并能降低肾损伤发生率（RR=0.8，95%CI：0.53-1.44）。亚组分析显示，与其他血浆扩容剂相比，人血白蛋白能显著降低循环功能障碍的发生率（RR=0.43，95%CI：0.31-0.59）；与血管加压素相比，能降低循环功能障碍发生率（RR=0.84，95%CI：

[29] 李慧博, 门鹏, 王宇, 等. 《人血白蛋白用于肝硬化治疗的快速建议指南》解读[J]. 临床药物治疗杂志, 2018, 16(12): 10-16.

0.44-1.62）[30]。

（3）肝肾综合征

Ⅰ型肝肾综合征指在严重肝病基础上所并发的急性功能性肾衰竭。一项剂量-反应 Meta 分析表明人血清白蛋白可以增加有效血容量，联合特利加压素等血管收缩剂可以显著提升Ⅰ型肝肾综合征患者生存率，累积白蛋白剂量增加100g，存活率显著增加[31]。

2018 年《欧洲肝病协会失代偿期肝硬化临床管理指南》推荐人血清白蛋白联合血管收缩剂作为Ⅰ型肝肾综合征患者的治疗用药，人血清白蛋白的建议用量为 20%人血清白蛋白 20-40g/d[32]。

（4）自发性细菌性腹膜炎（SBP）

自发性细菌性腹膜炎（SBP）是在没有腹腔内感染或恶性肿瘤的情况下所发生的腹膜炎，常见于肝硬化或肾病综合征合并腹水的患者。

一项 Meta 分析结果显示与单独使用抗菌药相比，人血白蛋白联合治疗可以显著降低 SBP 的肾损害发生率和全因死亡率[33]。

《人血白蛋白用于肝硬化治疗的快速建议指南》建议可在抗菌药物的治疗基础上加用人血清白蛋白治疗 SBP。国外普遍的人血清白蛋白的使用剂量为第 1 天 1.5g/kg，第 3 天剂量为 1.0g/kg，在实践中亦会个体化给药。

（5）严重脓毒症

对 SAFE 研究结果进行回顾性分析发现，在基线时 1,218 例重度脓毒症患者中，分别有 603 例和 615 例被分配接受人血清白蛋白和生理盐水治疗。使用人血清白蛋白的严重脓毒症患者的死亡率较生理盐水组显著降低，在基线资料完整的患者（919/1,218，75.5%）中，多变量 logistic 回归分析显示，人血清白蛋白组与生理盐水组相比，校正基线因素后的死亡风险比值为 0.71（95% CI：

[30] 冯明丽, 王晓春, 杨长青. 大量放腹水后输注人体白蛋白疗效的 Meta 分析[J]. 肝脏, 2015 (5): 381-386.
[31] Salerno F, Navickis R J, Wilkes M M. Albumin treatment regimen for type 1 hepatorenal syndrome: a dose‐response meta-analysis[J]. BMC gastroenterology, 2015, 15(1): 1-11.
[32] Angeli P, Bernardi M, Villanueva C, et al. EASL Clinical Practice Guidelines for the management of patients with decompensated cirrhosis[J]. Journal of hepatology, 2018, 69(2): 406-460.
[33] Salerno F, Navickis R J, Wilkes M M. Albumin infusion improves outcomes of patients with spontaneous bacterial peritonitis: a meta-analysis of randomized trials[J]. Clinical Gastroenterology and Hepatology, 2013, 11(2): 123-130. e1.

0.52 至 0.97；P=0.03）。与使用生理盐水治疗相比，到用药的第 3 天时，使用 4%人血清白蛋白溶液进行治疗的严重脓毒症患者的心率减慢以及中心静脉压显著升高，在最初的 7 天内，两组患者的平均动脉压相似，但人血清白蛋白组患者在第 1 天和第 3 天的心率较低（分别为 p=0.002 和 p=0.03），在第 1-3 天的中心静脉压较高（p＜0.005）。表明人血清白蛋白能够显著扩充血容量[34]。

《脓毒症与脓毒性休克处理国际指南（2016）》建议严重脓毒症和脓毒症休克患者液体复苏时首选晶体液，需要输注大量晶体液时，可加用人血清白蛋白，在 30-60min 内将 100-200ml 的 20%人血清白蛋白输注完毕[35]。

（6）烧伤

严重烧伤后血液大量渗出，造成血容量锐减，并且烧伤患者容易因体内蛋白质渗出、分解增加、异常丢失等多种原因而出现低白蛋白血症。

2012 年《烧伤患者白蛋白使用专家共识》建议[36]：

1）烧伤休克期复苏：严重烧伤患者应早期联合使用晶体溶液与胶体溶液。胶体溶液应首选血浆；如血浆来源不足，可用人血清白蛋白代替[推荐使用 5%等胶（等胶体渗透压）白蛋白，也可使用 10%以上高胶（高胶体渗透压）白蛋白，老年和小儿烧伤患者慎用高胶白蛋白]。

2）纠正烧伤后低白蛋白血症：

对需要营养支持的烧伤患者，人血清白蛋白不应作为能量底物补充；对已经补充足够能量和营养底物但仍出现低蛋白血症者，可使用人血清白蛋白。血清白蛋白浓度低于 30g/L 应补充人血清白蛋白，建议使用 10%以上高胶白蛋白；当血清白蛋白浓度达到 35g/L 以上时，应停止补充人血清白蛋白。

2009 年意大利血液免疫和输血医学会（SIMTI）《白蛋白和免疫球蛋白的使用建议》推荐：烧伤最初 24 小时后，当烧伤面积>人体体表面积至少 30％时可使用人血清白蛋白[37]。

[34] Investigators T S S. Impact of albumin compared to saline on organ function and mortality of patients with severe sepsis[J]. Intensive care medicine, 2011, 37: 86-96.
[35] Rhodes A, Evans L E, Alhazzani W, et al. Surviving sepsis campaign: international guidelines for management of sepsis and septic shock: 2016[J]. Intensive care medicine, 2017, 43: 304-377.
[36] 柴家科, 夏照帆, 胡大海, 等. 烧伤患者白蛋白使用专家共识[J]. 解放军医学杂志, 2012, 37(10): 925-925.
[37] Liumbruno G, Bennardello F, Lattanzio A, et al. Recommendations for the use of albumin and immunoglobulins [J]. Blood transfusion, 2009, 7(3): 216.

（7）心脏手术

体外循环术后患者因毛细血管通透性增加引起液体向组织间隙转移，可导致血容量不足和血浆胶体渗透压降低。

Russell JA 进行了一项纳入 21 项对照研究涉及 1,346 名患者的 Meta 分析，该分析主要比较了不同 CPB 预充液的选择对于接受心外科手术患者术中、术后血浆胶体渗透压的影响。结果显示 CPB 期间预充人血清白蛋白患者较预充晶体液的患者血浆胶体渗透压高 3.6mmHg，术后患者血浆胶体渗透压仍高 2mmHg[38]。

Patel J 进行了一项纳入 105 名选择性开心手术患者的前瞻性随机对照研究（RCT），患者分为 10 ml/kg 的人血清白蛋白组（N=35），20ml/kg 的 6%羟乙基淀粉组（N=35）和林格氏液组（N=35）。结果显示：相较晶体液，人血清白蛋白作为预充液可显著改善 CPB 时血浆渗透压的降低，且这种优势可持续至术后 3 天[39]。

2019 年《欧洲成人心脏手术心肺转流指南》指出以人血清白蛋白等胶体作为预充液可减少液体外渗和水肿形成[40]。

在《接受心脏手术的新生儿和儿童患者血液管理：2019 NATA 指南》建议在接受心脏手术的儿童（1C 级）中，胶体（如人血清白蛋白）应优先于晶体[41]。

（8）血浆置换

血浆置换是一种清除血液中大分子物质的血液净化疗法。是将血液引出至体外循环，通过膜式或离心式血浆分离方法，从全血中分离并弃除血浆，再补充等量新鲜冰冻血浆或白蛋白溶液，以非选择性或选择性地清除血液中的致病因子（如自身抗体、免疫复合物、冷球蛋白、轻链蛋白、毒素等），并调节免疫系统、恢复细胞免疫及网状内皮细胞吞噬功能，从而达到治疗疾病的目的。白蛋白溶液可作为血浆置换的置换液，尤其对于治疗吉兰巴雷综合征、急性重症

[38] Russell J A, Navickis R J, Wilkes M M. Albumin versus crystalloid for pump priming in cardiac surgery: meta-analysis of controlled trials[J]. Journal of cardiothoracic and vascular anesthesia, 2004, 18(4): 429-437.
[39] Patel J, Prajapati M, Solanki A, et al. Comparison of albumin, hydroxyethyl starch and ringer lactate solution as priming fluid for cardiopulmonary bypass in paediatric cardiac surgery[J]. Journal of clinical and diagnostic research: JCDR, 2016, 10(6): UC01.
[40] Kunst G, Milojevic M, Boer C, et al. 2019 EACTS/EACTA/EBCP guidelines on cardiopulmonary bypass in adult cardiac surgery[J]. British journal of anaesthesia, 2019, 123(6): 713-757.
[41] Faraoni D, Meier J, New H V, et al. Patient blood management for neonates and children undergoing cardiac surgery: 2019 NATA guidelines[J]. Journal of Cardiothoracic and Vascular Anesthesia, 2019, 33(12): 3249-3263.

肌无力等自身免疫性神经疾病具有重要意义。小容量血浆置换可考虑单用晶体液或白蛋白/晶体液联合，大容量血浆置换时首选白蛋白联合晶体液的治疗方案。

2019 年《美国血浆置换学会血浆置换和免疫吸附临床实践指南（第 8 版）》推荐：在对血浆蛋白有严重过敏反应或 AB0 血型相容血浆供应有限时，5%的人血清白蛋白可替代血浆作为初始置换液（比例最高可达 50%）。与 100%的血浆相比，联合使用 50%的人血清白蛋白和 50%的血浆作为置换液具有类似的治疗效果。然而，仅使用人血清白蛋白而不使用血浆通常达不到血浆置换的疗效[42]。

（9）新生儿高胆红素血症

胆红素在血液中主要与白蛋白以复合物（直接胆红素）形式存在和运输后经胆汁排泄。人血清白蛋白的使用减少了间接胆红素的组织毒性，而晶体液和其他胶体液无法与胆红素结合，因此不能替代人血清白蛋白使用。新生儿高胆红素血症为 FDA 批准的人血清白蛋白适应证。

中国《新生儿高胆红素血症诊断和治疗专家共识》建议：当血清胆红素水平接近换血值，且人血清白蛋白水平<25 g/L 的新生儿，可补充人血清白蛋白 1g/kg，以增加胆红素和人血清白蛋白的联结，减少血液中的游离胆红素；若人血清白蛋白水平正常，则没有必要额外补充人血清白蛋白[43]。

（10）急性呼吸窘迫综合征

急性呼吸窘迫综合征（Acute respiratory distress syndrome，ARDS）是指严重感染、创伤、休克等肺内外疾病后出现的以肺泡毛细血管损伤为主要表现的临床综合征。

2005 年一项旨在研究人血清白蛋白对急性肺损伤伴低白蛋白血症患者疗效的研究，纳入了 40 例患有急性肺损伤（ALI）或 ARDS、使用机械通气且总血清白蛋白浓度＜6.0g/dL 的患者，将其随机分为两组，试验组使用呋塞米+人血清白蛋白治疗，对照组使用呋塞米+安慰剂治疗，并根据患者液体流失和总白蛋

[42] 万兴运,陈意志,陈香美.2019 年美国血浆置换学会血浆置换和免疫吸附临床实践指南(第 8 版)解读[J].中华肾病研究电子杂志, 2021, 10(1):6.DOI:10.3877/cma.j.issn.2095-3216.2021.01.002.
[43] 中华医学会儿科学分会新生儿学组.新生儿高胆红素血症诊断和治疗专家共识[J].中华儿科杂志 2014 年 52 卷 10 期, 745-748 页, MEDLINE ISTIC PKU CSCD, 2014, 52(10):745-748.DOI:10.3760/cma.j.issn.0578-1310.2014.10.006.

白浓度进行滴定，共持续 72 小时。研究结果发现，对于 ALI 或 ARDS 伴低白蛋白血症的患者，使用呋塞米+人血清白蛋白治疗后，患者氧合显著改善，并促进了更佳的液体负平衡，故得出结论：25%高胶体渗透压人血清白蛋白与利尿剂联用，能够改善 ALI/ARDS 患者氧合，并促进液体负平衡[44]。

2019 年英国重症监护指南（ICS）《急性呼吸窘迫综合征的管理指南》建议：在成年 ARDS 患者中，建议临床医生考虑采用保守输液策略。相比自由输液策略，该策略采用了限制性输液、利尿剂并可能选择使用高胶白蛋白来避免液体正平衡的出现[45]。

2019 年发表于 CMJ 的《人血清白蛋白在危重症患者应用专家共识》对人血清白蛋白在 ARDS 患者中的使用予以了肯定并建议：ARDS 合并低白蛋白血症患者，推荐应用人血清白蛋白溶液以改善氧合状态[46]。

3、国内人血清白蛋白需求持续增长，且人均消耗量较美国仍有提升空间

鉴于人血清白蛋白的上述的重要临床价值，国内人血清白蛋白需求持续增长。2016 年至 2020 年，中国人血清白蛋白治疗药物市场规模复合年均增长率高达 10.7%。

此外，根据安信证券相关研报数据[47]，2022 年美国市场人均人血清白蛋白消耗量约为 0.65g/人/年，相比而言，中国 2022 年人血清白蛋白消耗量约为 0.47g/人/年，较美国仍有一定提升空间。同时鉴于中国是肝病大国，人均使用率可能高于其他地区。

（十）临床暂无药品可以替代人血清白蛋白

截至目前，在人血清白蛋白适应症领域，无同等疗效的药物可以替代人血清白蛋白。

[44] Martin G S, Moss M, Wheeler A P, et al. A randomized, controlled trial of furosemide with or without albumin in hypoproteinemic patients with acute lung injury[J]. Critical care medicine, 2005, 33(8): 1681-1687.
[45] Griffiths M J D, McAuley D F, Perkins G D, et al. Guidelines on the management of acute respiratory distress syndrome[J]. BMJ open respiratory research, 2019, 6(1): e000420.
[46] Yu Y T, Liu J, Hu B, et al. Expert consensus on the use of human serum albumin in critically ill patients[J]. Chinese medical journal, 2021, 134(14): 1639-1654.
[47] 安信证券研报，《血制品行业深度跟踪：年初至今批签发稳健增长，期待疫后常规需求持续回暖》，2023 年 4 月 29 日

（十一）纳入第二批国家重点监控合理用药药品目录后对人血清白蛋白需求的影响

第一批国家重点监控合理用药药品目录，目录内品种主要以辅助用药概念延伸产物为主，具体临床疗效未被大规模科学证据证明，其中部分“营养神经药物”不仅价格昂贵，还在脑梗、脑出血等症状内和早产儿、黄疸患儿等类患者身上存在滥用。故而由于纳入国家重点监控合理用药药品目录、医保目录“清退”以及集采的多重影响下，销售额下滑十分明显。

第二批国家重点监控合理用药药品目录，主要是由于临床使用量规模为依据，因规模大或“使用金额异常偏高”才被纳入，并非为具备疗效问题，大多纳入品种疗效明确、临床需求较大且相对稳定，且已纳入国家或地方集采。故而第二批纳入目录品种主要旨在引导临床合理用药水平、减少超适应症用药现象、减少医保基金和患者的不必要支出等，其影响较第一批纳入目录品种相对较小。人血清白蛋白被纳入第二批国家重点监控合理用药药品目录后对人血清白蛋白市场的预计影响如下：

1、超适应症用药现象将得到遏制，这一部分市场将快速萎缩；

2、临床将按照明确的临床指征进行合理用药，这一部分市场将得到规范，预计不会大幅下滑。

（十二）人血清白蛋白长期存在供应紧张的情况

由于原料（血浆）紧缺、监管机制严格以及生产技术相对落后等因素，我国人血清白蛋白市场长期存在供应紧张的情况，具体如下：

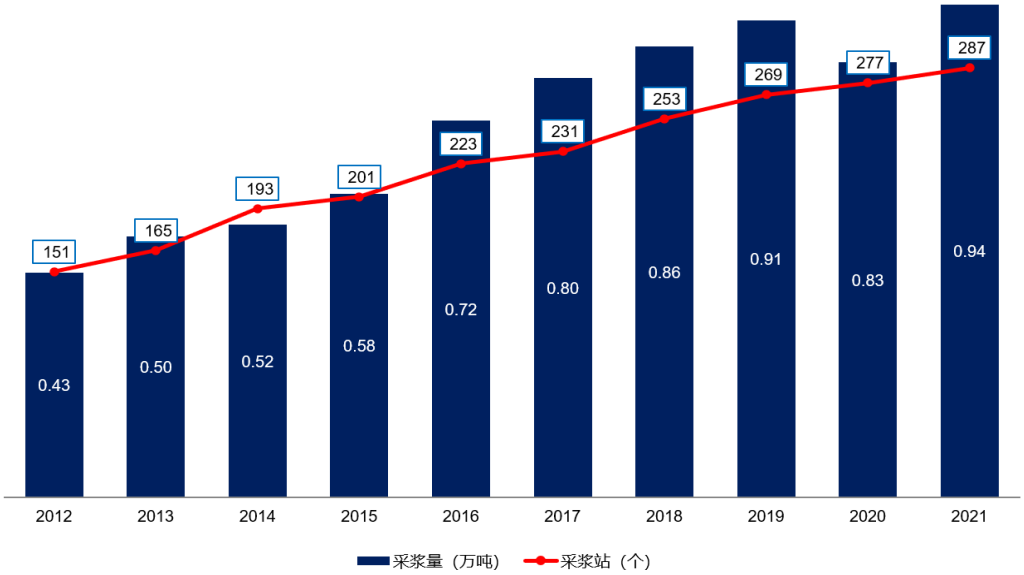
1、原料紧缺

（1）我国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

根据 WHO 的建议，若要实现白蛋白的自给自足，人均血浆量需要达到 10L/1,000 人。2021 年中国采浆量约 9,400 吨、美国约 45,115 吨，故 2021 年中国人均血浆量约为 6.52L/1,000 人、美国人均血浆量约为 133.78L/1,000 人。由此可见，中国的人均血浆量尚未满足 WHO 对于白蛋白供应方面的建议，而美

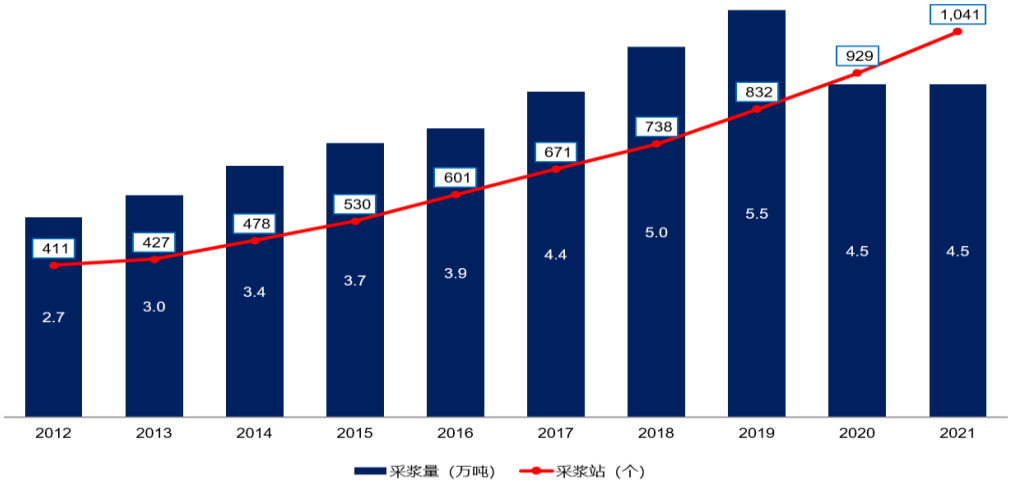
国的人均血浆量则远高于 WHO 的建议，能够实现白蛋白的自给自足，相比之下，中国的人血清白蛋白缺口量较大，需要依靠进口产品来补充缺口。

根据公开信息，2021 年我国共有采浆站约 290 个，采浆量达 9,400 吨。根据 PPTA（Plasma Protein Therapeutics Association，血浆蛋白治疗制剂协会）公布的数据，2021 年全美共有经过其认证的采浆站 1,041 个，采浆量达 45,000 吨。考虑到 PPTA 的美国成员仅包含美国血制品企业中的部分企业，因此美国的实际采浆站数量和采浆量应高于 PPTA 所披露数据，由此可见中国采浆站数量和采浆量远低于美国。2012 年至 2021 年，中国采浆站数量和采浆量情况如下：



资料来源：卫健委，文献研究，各公司年报，行业研究报告

相比而言，2012 年至 2021 年，中国采浆站数量和采浆量情况如下：



资料来源：PPTA

（2）民众献浆意识欠佳

人血清白蛋白属于血液制品，需由健康人血浆，经蛋白提取、分离、纯化、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，因此具备资源属性。和国外相比，我国民众献浆意愿不强。由于一些历史原因，许多群众对采浆工作的专业知识了解不多，将献浆定位为“卖血”，认为是贫困落后的表现，造成献浆人员社会地位不高、形象欠佳，影响了供血浆者的献浆积极性。在中国的个别地区，民众对献浆的错误认知导致了单采血浆站的发展被限制，一定程度上也影响了单采血浆的采集量。此外，单采血浆在把人体的血液经过离心机分离出血浆成分后，需要再把其余的成分还输到体内，这个过程会增加感染疾病的风险，导致民众献浆意愿不强。

2、监管机制严格

监管机制严格同样是影响我国人血清白蛋白产量的一大因素。

（1）血浆站设置方面，2005 年，卫生部根据全国生产用原料血浆的需求、经济发展状况、疾病流行情况，为严格控制经血液途径的疾病传播等，制定了全国采供血机构设置规划指导原则，规定了严格的单采血浆站设置规划要求，包括单采血浆站应设置在县（旗）及县级市；单采血浆站不得与一般血站设置在同一县行政区划内；经血传播的传染病流行或高发的地区不得规划设置单采血浆站；前一年度和本年度自愿无偿献血未能满足临床用血的设区的市辖区范围内不得新建单采血浆站等。

（2）供血浆者要求方面，2008 年，为加强单采血浆站的监督管理，预防和控制经血液途径传播的疾病，保障供血浆者健康，保证原料血浆质量，原中华人民共和国卫生部发布了《单采血浆站管理办法》。《办法》划定采浆区域内具有当地户籍的 18 岁到 55 岁健康公民可以申请登记为供血浆者，固定献血浆者年龄可延长至 60 周岁，每次采集供血浆者的血浆量不得超过 580 毫升。我国规定的献浆年龄范围及每次采浆量都小于其他国家：美国规定献浆者年龄在 18 岁以上即可献浆，无年龄上限，每次采集供血浆者的血浆量为 690-880mL；英国规定凡年龄在 17 周岁至 66 周岁身体健康的英国人都可以献浆，经常献血的人年龄可以放宽到 70 周岁。欧洲大部分国家规定每次采集供血浆者的血浆量不超过 650mL。

此外，我国严禁频繁采集血浆，两次供血浆时间间隔不得少于 14 天。而根据 FDA 的规定，美国 18 岁以上的健康公民可以捐献血浆的最大频率是两天一次、在 7 天内不超过两次，该频率远高于我国的规定。在德国，作为欧洲最大的采浆国，18-68 岁的健康公民每年最多可采浆 60 次。另外，我国规定献血浆者只能在户籍地是其划定采浆区域的单采血浆站献血浆，不能跨采浆区域献血浆或者流动献血浆，而美国献浆者可直接在 PPTA 网站寻找任意采浆站进行献浆。

（3）血液制品检疫静置期方面，2007 年颁布的《关于实施血液制品生产用原料血浆检疫期的通知》规定原料血浆检疫期为不少于 90 天，即将采集并检测合格的原料血浆放置 90 天后，经对献浆员的血浆样本再次进行病毒检测并合格后，方可将 90 天前采集合格的原料血浆投入生产。而 FDA 规定的血液制品检疫静置期仅为 60 天，另外 FDA 于 2020 年 4 月发布名为《Alternative Procedures for Blood and Blood Components During the COVID-19 Public Health Emergency》的文件，对血液制品检疫期进行了调整，将检疫静置期由 60 天缩短为 45 天，以保证短期内血液制品的供给。

因此与欧美的情况相比，较少的血浆站设置、较小的献浆员年龄范围、较长的采血间隔时间和检疫静置期均是我国血液制品供应量的限制因素。

3、生产技术落后

生产方面，血制品企业目前常用的生产工艺主要分为低温乙醇技术和层析技术两类。根据相关研究，相对于传统的低温乙醇分离纯化技术，层析技术在产品收率、产品纯度、生产周期、产品安全性等方面具有显著优势。然而，国内大多数血制品企业仍在使用低温乙醇技术生产血制品，仅有少数企业的部分产品线采用了低温乙醇结合层析工艺，而国外目前主流厂商已广泛采用层析技术，其所得血制品产物种类和产物收率都优于国内企业。

综上，我国人血清白蛋白存在长期供应紧张的情况。

（十三）对公司 HY1001 产品未来上市销售的影响

1、HY1001 对应的适应症空间大

HY1001 产品的适应症为“肝硬化低白蛋白血症”，根据《快速建议指南》：

（1）无腹水患者血浆白蛋白浓度低于 25g/L，有腹水患者血浆白蛋白浓度低于30g/L；（2）出现了低蛋白血症造成的功能障碍；（3）出现了相应的病理生理异常。临床上患者出现上述三项指标之一，即可以考虑使用人血清白蛋白。

根据中南大学湘雅二医院 2014 年全年数据显示，用于肝硬化及肾病引起的水肿或腹水适应症的人血清白蛋白使用量占 22.80%；四川省乐山市人民医院 2020 年 4 到 6 月数据显示，按照使用原因，与肝脏相关的人血清白蛋白使用量占 33.18%。公司预测我国 2022 年肝硬化低白蛋白血症的患者人数约为 56.7 万人。参考相关临床指南并结合临床医生访谈，肝硬化低白蛋白血症的患者接受人血清白蛋白输注治疗的预计为 72%，按照单次 20g 计算，全年输注约 25 次，以此推算 HSA 用于治疗肝硬化低白蛋白血症的市场规模约为 56.7*72%*20*25*38/10000≈77.57 亿元，HY1001 对应的适应症空间大。

2、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不会对 HY1001 市场空间造成重大不利影响

①HY1001 的市场空间是基于明确适应症和合理用药水平预测

由本题前述论证可知，HY1001 的市场空间预测中是基于“肝硬化低白蛋白血症”适用症和《快速建议指南》的临床指征和使用剂量上进行的。在“肝硬化低白蛋白血症”患者中，目前有《快速建议指南》等指南进行推荐使用，具有明确的临床使用指征，且有指南推荐的给药剂量，满足“临床指征明确且指南推荐”，属于合理用药。鉴于人血清白蛋白临床价值高，在合理用药范围内的市场预计受到国家重点监控合理用药药品目录政策的影响较小。

②HY1001 纳入国家重点监控合理用药药品目录尚存在不确定性

根据《国家重点监控合理用药药品目录调整工作规程》，全国重点监控用药目录以“不区分剂型以药品通用名”进行制订，HY1001 为重组人血清白蛋白产品，通用名与血浆来源人血清白蛋白不同，药品上市后不会直接纳入现行第二批国家重点监控合理用药药品目录中，未来其是否会纳入国家重点监控合理用药药品目录尚存在不确定性。

③国家重点监控合理用药药品目录的实施对于 HY1001 院外市场影响较小

国家重点监控合理用药药品目录政策以公立医院的“重点监控药品收入占

比”纳入考核指标等为主要实施方式，主要针对院内市场进行规范。HY1001 上市后的销售渠道兼顾院内和院外市场，对其销售的市场空间影响有限。

综上，预计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不会对 HY1001 市场空间预测造成重大不利影响。

九、请保荐机构对上述问题进行核查并发表意见

（一）核查程序

1、查阅了《肝硬化腹水的诊断与治疗进展》《肝硬化腹水的治疗现状》等各类文献及公开信息，并对临床医生进行了访谈，分析肝硬化低白蛋白血症人群的总体情况；

2、查阅了《肝硬化诊治指南》《肝硬化腹水及相关并发症的诊疗指南》《人血白蛋白用于肝硬化治疗的快速建议指南》等诊疗指南，并对临床医生进行了访谈，了解人血清白蛋白用于肝硬化低白蛋白血症的临床诊疗方案；

3、查阅了《国家基本医疗保险、工伤保险和生育保险药品目录（2022 年）》等相关文件，了解人血清白蛋白纳入医保的情况；

4、查阅了发行人 HY1001 项目 I、II 期临床试验数据；

5、查阅了公开信息，了解 HY1001 在研竞品的研发进展；

6、查阅了麦肯锡官网发布的研究报告，查阅了神州细胞招股说明书等公开资料，分析重组白蛋白药物市场渗透率及 HY1001 市场占有率；

7、访谈了发行人销售部门负责人，了解发行人拟采用的定价方式和商业策略；

8、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；

9、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》等相关文件并检索第一批重点监控的品种的销售情况，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；

10、查阅了 CDE《关于公开征求“人血白蛋白说明书（修订稿）”意见的

通知》，了解人血清白蛋白的说明书的修订实施情况，并访谈临床医生了解人血清白蛋白临床用药现状，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的影响。

（二）核查结论

经核查，保荐机构认为：

1、结合弗若斯特沙利文对肝硬化腹水患病人数的荟萃分析、相关文献数据、公司临床筛查以及医生访谈确认等，推算得出我国 2022 年肝硬化低白蛋白血症患者人数约为 56.70 万人；

2、根据《人血白蛋白用于肝硬化治疗的快速建议指南》，人血清白蛋白用于治疗肝硬化及其发症的总体适应症为：①无腹水患者血浆白蛋白浓度低于 25g/L，有腹水患者血浆白蛋白浓度低于 30g/L；②出现了低蛋白血症造成的功能障碍；③出现了相应的病理生理异常，满足上述临床指标之一的患者即可使用 HSA；

3、参考相关临床指南并结合临床医生访谈，肝硬化低白蛋白血症的患者接受人血清白蛋白输注治疗的预计为 72%，按照单次 20g 计算，全年输注约 25 次，以此推算 HSA 用于治疗肝硬化低白蛋白血症的市场规模约为 =56.7*72%*20*25*38/10000≈77.57 亿元；

4、人血清白蛋白纳入国家乙类医保药品分类，适用范围为“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”；

5、通化安睿特、深圳普罗吉未公布其重组人血清白蛋白注射液的临床研究数据，暂无法得出 HY1001 与两个在研竞品在安全性、疗效等方面的对比情况；

6、发行人对重组白蛋白药物渗透率及 HY1001 产品市场占有率的预测具备相应的依据，具有合理性；

7、发行人将采用略高于相同规格血浆来源的人血清白蛋白价格的定价方式，将通过自建营销团队结合区域化代理经销的方式进行产品的推广销售；HY1001 产品院外销售的具体场景为 DTP 专业药房；

8、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不会对

HY1001 市场空间造成重大不利影响；

综合上述，发行人 HY1001 产品满足市场空间大的要求。

2.2 根据招股说明书，1）HY1002 临床试验适应症为轮状病毒引起的儿童感染性腹泻；2）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 例死于婴幼儿轮状病毒胃肠炎；3）在儿童轮状病毒预防性治疗方面，轮状病毒疫苗为全球主要疫苗品种之一，目前国内上市的有兰州生物制品研究所的单价口服轮状病毒活疫苗罗特威和默沙东的口服五价重配轮状病毒减毒活疫苗 RotaTeq；4）HY1002 是重组人乳铁蛋白和重组人溶菌酶制成的复方口服液，分别具有与人乳铁蛋白和人溶菌酶相同一级结构和高度一致的二级、三级和晶体结构；5）乳铁蛋白和人溶菌酶在母乳中特别丰富，临床治疗包括母乳喂养、奶粉喂养等饮食治疗。

请发行人说明：（1）我国每年轮状病毒儿童感染性腹泻人数，占 5 岁以下儿童比例，症状分布情况，轻症和重症的比例；轻症和重症的一般病程，对应的治疗方案和治疗费用，需要母乳喂养、奶粉喂养等饮食治疗以及补液治疗和需要额外药物治疗的患者症状对比情况，是否存在专家共识；需前往医院就诊及住院患者比例；（2）HY1002 的治疗机制是否类似于母乳喂养、奶粉喂养等饮食治疗，治疗过程中的 HY1002 与饮食治疗、药物治疗或其他治疗药物的替代、从属关系，主要针对哪种症状的患者；HY1002 对于正在进行饮食治疗的患者所发挥的作用；（3）HY1002 未来销售场景，是处方药还是非处方药，是否仅在医院销售；（4）国内轮状病毒疫苗的接种对象、接种程序、免疫持久性、价格，在研轮状病毒疫苗的研究进度，国内轮状病毒疫苗的签发量和接种比例，在国家免疫规划相关文件中的表述情况，对于 HY1002 未来销售的影响；（5）结合以上方面，量化分析 HY1002 的市场空间。请保荐机构核查上述问题，并对发行人主要在研产品是否符合“市场空间大”发表明确意见。

【回复】

一、我国每年轮状病毒儿童感染性腹泻人数，占 5 岁以下儿童比例，症状分布情况，轻症和重症的比例；轻症和重症的一般病程，对应的治疗方案和治疗费用，需要母乳喂养、奶粉喂养等饮食治疗以及补液治疗和需要额外药物治疗的患者症状对比情况，是否存在专家共识；需前往医院就诊及住院患者比例

根据国内医学界的专家共识以及相关流行病学研究进展，我国 RV 感染性腹泻的流行病学和临床数据如下：

<table>
<tr><th>项目</th><th>流行病学及临床</th><th>数据来源或参考文献</th></tr>
<tr><td>轮状病毒儿童感染性腹泻人数及占 5 岁以下儿童比例</td><td>• 轮状病毒是全球 5 岁以下婴幼儿急性胃肠炎的首要致病原，几乎每名儿童在 5 岁之前均感染过至少 1 次 RV
• 5 岁以下儿童婴幼儿轮状病毒胃肠炎的发病率为 54.7/1,000 人年，死亡数推算约 3,000 例/年
• 根据 2021 年中国 5 岁以下儿童人数测算发病人数为 383.50 万人</td><td>• 《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）
• 人口数据源自国家统计局</td></tr>
<tr><td>病情严重程度评估</td><td>一般主要对儿童急性感染性腹泻进行严重程度评估（包括 RV 及其他病原体引起的）：
• 轻型：以胃肠道症状为主，无脱水及明显全身中毒症状
• 中型：胃肠道症状较重，并出现轻、中度脱水和/或有全身中毒症状
• 重型：胃肠道症状重，重度脱水和/或有明显的全身中毒症状
• 入院标准：经口服补液治疗失败，伴中重度脱水、电解质紊乱、酸中毒和/或全身感染中毒症状重、休克，有消化道外器官或系统受累的患儿应住院治疗</td><td>• 《儿童急性感染性腹泻病诊疗规范（2020 年版）》</td></tr>
<tr><td>病程</td><td>• 潜伏期为 1~3d。急性起病，恶心、呕吐常为首发症状，可伴有发热，多为中低热，少数患儿体温超过 39℃。随后出现腹泻，为水样便或蛋花样便，大便无黏液和腥臭味，每天数次至数十次不等。呕吐和发热可持续 1~3d
• RVGE 病程一般 3~8d。若继发双糖酶缺乏（主要是乳糖酶），腹泻时间可延长。免疫功能低下患儿感染后可发生慢性 RVGE,严重者可发展为全身感染
• 根据 Vesikari 临床严重程度评分系统参数和评分，其病程和严重程度可按照评分划分为：
<table>
<tr><th>项目</th><th colspan="3">评分</th></tr>
<tr><th>参数</th><td>1</td><td>2</td><td>3</td></tr>
<tr><th colspan="4">腹泻</th></tr>
<tr><th>日最多腹泻次数</th><td>1~3</td><td>4~5</td><td>≥6</td></tr>
<tr><th>腹泻持续时间（天）</th><td>1~4</td><td>5</td><td>≥6</td></tr>
<tr><th colspan="4">呕吐</th></tr>
<tr><th>日最多呕吐次数</th><td>1</td><td>2~4</td><td>≥5</td></tr>
<tr><th>呕吐持续时间（天）</th><td>1</td><td>2</td><td>≥3</td></tr>
<tr><th>体温</th><td>37.1~38.4</td><td>38.5~38.9</td><td>≥39.0</td></tr>
<tr><th>脱水程度</th><td>不适用</td><td>1~5%</td><td>≥6%</td></tr>
</table></td><td>• 《儿童轮状病毒胃肠炎诊疗预防路径》（2021 年发布）
• 一般国际上使用 2 种评分方法作为 RVGE 的判断标准，即 Vesikari 评分标准和 Clark 评分标准</td></tr>
</table>

项目	流行病学及临床	数据来源或参考文献
临床特征和症状分布	• 3~24 月龄感染的幼儿临床典型症状包括呕吐、非血性腹泻和发热。严重病例可发生高渗性脱水（9.1%），严重脱水者需要重症监护（1.7%），惊厥和电解质紊乱进而有导致死亡的风险，死亡病例主要发生在 1 岁以下婴儿。约 4%的 RVGE 患儿可出现神经系统并发症，热性和非热性惊厥是最常见的表现，少数情况下，RVGE 可并发急性脑病或脑炎 • 小于 2 岁的 RVGE 患儿出现重度腹泻的比例高于大于 2 岁患儿，且可发生多次感染 • RVGE 通常较其他病毒性腹泻更为严重，包括高热（>38℃），腹泻次数增多（>7 次/d），腹泻持续周期较长	• 《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）》
RVGE 的轻重症比例	无相关公开资料显示 RVGE 的详细轻重症比例数据，仅有以下相关数据： • 5 岁以下儿童对 RV 普遍易感，感染后轻重不一，从无症状感染到致死性的重症胃肠炎均可发生 • RVGE 住院患者多为＜2 岁婴幼儿，重症或死亡病例主要为＜1 岁婴儿。中国＜5 岁儿童腹泻死亡中 RVGE 导致的死亡占 35%	• 《儿童轮状病毒胃肠炎诊疗预防路径》（2021 年发布） • 《儿童轮状病毒胃肠炎免疫预防专家共识（2020 版）》
门诊与住院病人比例	• 5 岁以下儿童因 RVGE 住院病例要显著多于门诊病例（39.5%比 28.1%，P<0.001）。约 90%发生在 2 岁以下儿童，其中 6~24 月龄的发病率最高	• 《儿童轮状病毒胃肠炎预防诊疗专家共识（2020 年版）》

RVGE 为自限性疾病，根据《儿童轮状病毒胃肠炎预防诊疗专家共识（2020 年版）》，目前尚无特效的抗 RV 治疗措施，据不同的临床表现和实验室检查，以口服补液盐或静脉补液，纠正脱水和电解质紊乱和酸碱失衡为主。其他治疗措施包括饮食疗法、补锌治疗和并发症的处置。目前的上述治疗方式均为辅助、对症、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，针对 RVGE 的详细治疗方案和适用患者情况如下：

疗法	治疗方案	适用患者
补液疗法（针对脱水症状补液）	口服补液：口服补液盐（oral rehydration salts，ORS）	ORS 是针对急性感染性腹泻有效且性价比较高的支持性治疗手段。强烈推荐用于预防脱水和治疗轻度、中度脱水。 • 没有脱水症状的腹泻儿童，补液以预防脱水为主。给予口服补液盐或饮用水；每次水样便后补充，直到呕吐和腹泻停止 • 轻度或中度脱水推荐使用 ORS 或低渗 ORS 口服补液盐，4h 内服完。4h 后根据脱水程度再选择合适的疗法
	静脉输液	• 重度脱水和新生儿中重度腹泻患儿均推荐静脉补液，重度脱水或休克需液体复苏时应用含碱的糖盐混合溶液 • 一旦患儿可以口服 ORS，则即给予口服补液
	鼻饲管补液	• 推荐应用于无静脉条件、无法口服摄入或精神正常但状态较弱的中度脱水患儿 • 液体选择 ORS。每 1~2h 评估脱水情况
饮食疗法（恢复饮	根据患儿的年龄和饮食习惯补液治疗后 4~6h 尽快恢复饮	• 母乳喂养婴儿应该继续按需喂养 • 配方奶粉喂养的婴儿应在补充足够水分以满足能量和营养的前提下选择无乳糖或低乳糖配方奶粉继续喂养

疗法	治疗方案	适用患者
食，补充营养）	食可以缓解感染所致胃肠道上皮通透性的改变，缩短疾病病程和改善患儿营养状况	• 对于年龄稍长的儿童，饮食不受限制。包括谷物、肉类、酸奶、水果和蔬菜。主要目的是保证足够的能量摄入 • 不推荐高浓度单糖饮食，包括碳酸饮料、果冻、罐装果汁、甜点和其他含糖饮料以及高脂肪食物
口服补锌治疗	世界卫生组织指出锌补充剂可以降低腹泻的持续时间和严重程度，减少腹泻的复发	推荐给 6 月龄到 5 岁的儿童给予锌补充剂，生活在缺锌地区和营养不良的儿童为主要获益对象
其他辅助、对症和支持疗法	益生菌可以一定地减少病程严重程度和持续时间，对病毒导致的水样腹泻具有显著效果，推荐在疾病早期给予益生菌治疗	
	适当选取胃肠黏膜保护剂（蒙脱石散）可缩短腹泻病程，减少排便量，提高治愈率	
	抗分泌药物如消旋卡多曲可有效缩短腹泻病程，减少排便量和排便次数，可考虑作为口服补液或静脉补液的辅助治疗	
	必要时使用退热药，如患儿有肠道内外并发症，酌情对症支持治疗	

治疗费用方面，根据《儿童轮状病毒胃肠炎预防诊疗专家共识（2020 年版）》相关内容，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。

二、HY1002 的治疗机制是否类似于母乳喂养、奶粉喂养等饮食治疗，治疗过程中的 HY1002 与饮食治疗、药物治疗或其他治疗药物的替代、从属关系，主要针对哪种症状的患者；HY1002 对于正在进行饮食治疗的患者所发挥的作用

HY1002 是针对儿童轮状病毒性腹泻患者的对因治疗药物，治疗机制不同于母乳喂养、奶粉喂养等饮食治疗。HY1002 上市后，预期将成为针对儿童轮状病毒性腹泻的一线对因治疗药物，而目前临床实践中的饮食治疗、对症药物治疗或其他治疗药物均为辅助性、支持性治疗手段。

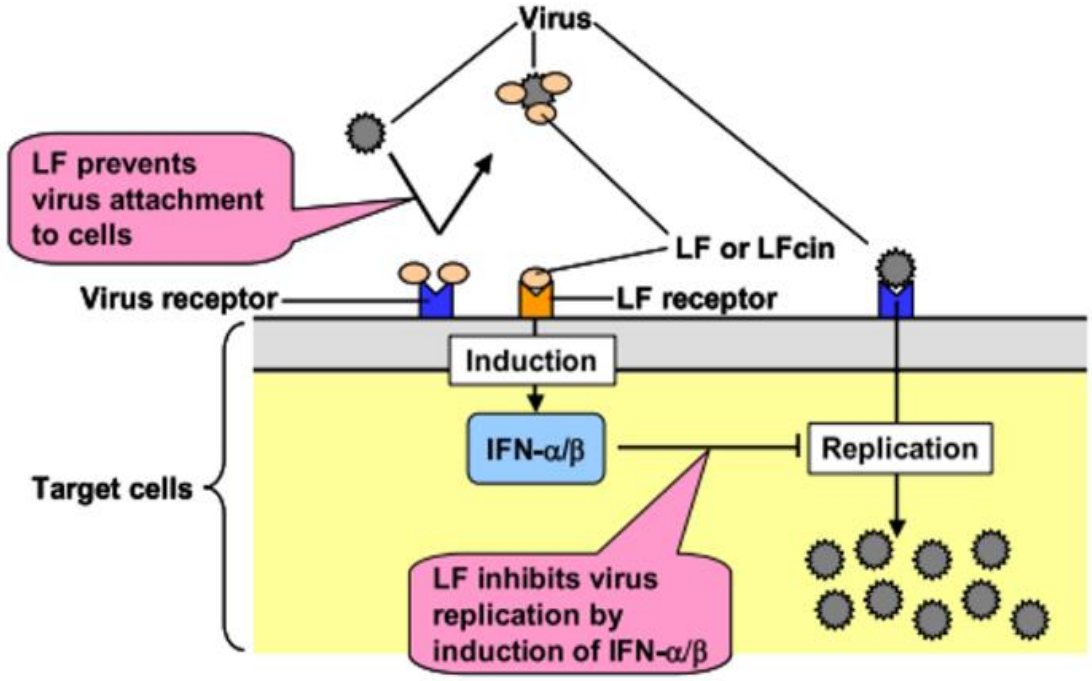
（一）HY1002 是儿童轮状病毒性腹泻的对因治疗药物

HY1002 为通过基因工程水稻生产的重组人乳铁蛋白（OsrhLF）和重组人溶菌酶（OsrhLYZ）制成的复方口服液，分别具有与人乳铁蛋白（Human

lactoferrin，hLF）和人溶菌酶（Human lysozymeh，hLYZ）相同一级结构和高度一致的二级、三级和晶体结构。HY1002 的注册分类为：治疗用生物制品 1 类。

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，HY1002 为针对该等未被满足的临床需求而开发的对因治疗药物。HY1002 中各个组分的作用机制如下：

（1）人乳铁蛋白（hLF）具有和病毒颗粒结合、阻止病毒和靶细胞结合的能力，其抗病毒的作用是通过钝化病毒和靶细胞受体结合的核衣壳蛋白实现，有免疫组织化学分析表明乳铁蛋白在病毒入侵以后可以干扰病毒抗原的合成[48]。hLF 的抗病毒机制如下[49]：



（2）人溶菌酶（hLYZ）主要通过破坏细胞壁中的 N-乙酰胞壁酸和 N-乙酰氨基葡萄糖之间的 β-1,4 糖苷键，使细胞壁不溶性肽聚糖分解成可溶性糖肽，导致细胞壁破裂，内容物逸出而使细菌溶解。

（3）hLF 与 hLYZ 具有协同作用，可产生广谱的抗菌、抗病毒作用，同时

[48]Van der Strate B W A, Beljaars L, Molema G, et al. Antiviral activities of lactoferrin[J]. Antiviral research, 2001, 52（3）: 225-239.
[49]Wakabayashi H, Oda H, Yamauchi K, et al. Lactoferrin for prevention of common viral infections[J]. Journal of Infection and Chemotherapy, 2014, 20（11）: 666-671.

具有提高肠道双糖酶活性和保护小肠粘膜的作用。

（二）HY1002 与 RVGE 现有的支持性治疗方式的关系

RVGE 的治疗缺乏特效抗病毒药物，且不应使用抗菌药物。现有的治疗方式均为辅助、对症、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。其详细治疗方案和适用人群参见本回复“2/2.2/一、我国每年轮状病毒儿童感染性腹泻人数，占 5 岁以下儿童比例，症状分布情况，轻症和重症的比例；轻症和重症的一般病程，对应的治疗方案和治疗费用，需要母乳喂养、奶粉喂养等饮食治疗以及补液治疗和需要额外药物治疗的患者症状对比情况，是否存在专家共识；需前往医院就诊及住院患者比例”相关内容。

HY1002 产品上市后，由于其在轮状病毒感染性腹泻的治疗中针对病因轮状病毒感染发挥治疗效果，即其具有对因的抗病毒作用，预计将作为一线治疗药物。目前的补液治疗、饮食治疗及其他药物治疗等均仅为辅助、对症和支持性治疗，与 HY1002 的治疗无替代关系。

此外，饮食治疗在 RVGE 的治疗中仅起到补充营养摄入作用，其与 HY1002 的治疗机制截然不同。饮食治疗中的乳铁蛋白浓度低、肠道停留时间短、抗病毒作用甚微，仅用于补充营养摄入。HY1002 和饮食治疗的乳铁蛋白含量对比如下：

项目	饮食治疗	HY1002 治疗
乳铁蛋白含量	乳铁蛋白存在于人体的乳汁和各种分泌液中，在母乳中含量最高。有研究结果显示，在早期母乳中（＜28 天）LF 的平均水平为 4.91±0.31g/L；在成熟母乳（≥28 天）中，LF 的平均水平为 2.10±0.87g/L	HY1002 每瓶 20ml，含重组乳铁蛋白 2g 和重组溶菌酶 0.67g，为两种重组蛋白成分的复方制剂，其中乳铁蛋白含量为 100g/L
结论	• 饮食治疗中乳铁蛋白的浓度较低，水分含量较高，饮用后在水流作用下在肠道内停留时间较短，无法高效达到抗病毒作用； • 大多数患儿在腹泻、呕吐期间食欲是降低的，不会比发病前摄入更多量的母乳，饮食治疗中的母乳抗病毒作用甚微，能够坚持母乳喂养仅可以起到不减少营养摄入的作用。	

数据来源：中国营养学会妇幼营养分会《乳铁蛋白婴幼儿健康效应专家共识》。

HY1002 上市后拟作为一线对因治疗药物，针对轮状病毒感染发挥作用；而饮食治疗作为辅助的支持性治疗，主要针对患儿营养摄入补充。两者在机制上相对独立，无替代关系。HY1002 治疗可以单独使用，亦可与饮食治疗同时使用。当 HY1002 与饮食治疗同时使用，推测可能达到更快减轻症状、缩短病

程，提高治愈率的效果。

（三）HY1002 针对的患者人群

HY1002 目前临床试验针对 6 月至 60 月龄，有急性腹泻症状（≧3 次/24 小时内），粪便病毒学检测轮状病毒阳性的儿童患者。由于 HY1002 药理机制是抑制病毒/杀菌和保护肠粘膜，其对不同症状和轻中重度的轮状病毒感染腹泻患者均能起到治疗作用。

此外，人乳铁蛋白和人溶菌酶具有广谱的抗病毒、杀菌、免疫调节等综合药理作用。HY1002 除了对轮状病毒性腹泻具有疗效外，从临床前体内药效学研究表明其对致病性大肠杆菌性腹泻、致病性大肠杆菌与轮状病毒的混合感染性腹泻也具有潜在治疗效果。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表明：HY1002 组相比于对照组能缩短腹泻天数 2 天。此外，对 HY1002 的体外药效试验研究表明其对其它细菌病原如沙门菌属以及志贺菌属等也具有较好的抑制作用。因此，HY1002 未来在治疗病毒、细菌或病毒细菌混合感染性腹泻时，存在替代抗生素和抗病毒药物治疗的潜力，对儿童更为安全和有效，临床医生用药更为方便。

三、HY1002 未来销售场景，是处方药还是非处方药，是否仅在医院销售

在上市注册时，HY1002 的注册分类为治疗用生物制品 1 类，即为境内外均未上市的治疗用生物制品，其活性成分亦未被国家药品监督管理局确定为非处方药的活性成分，不满足《药品注册管理办法》中直接提出非处方药上市许可申请的相关条件，故而 HY1002 将作为处方药提出上市许可申请，并按照处方药进行销售推广。患者主要在医院购买，也可以凭借医生处方在药店购买。

上市后的中长期而言，HY1002 积累到足够的临床使用数据和经验后，计划参照《处方药转换为非处方药评价指导原则（试行）》，结合产品情况开展非处方药适宜性自评，申请转变为非处方药或“双跨”（既可以作为处方药又可以作为非处方药）产品。如 HY1002 获批非处方药，可以在医院、连锁药店、商场、超市、便利店等进行销售。

四、国内轮状病毒疫苗的接种对象、接种程序、免疫持久性、价格，在研轮状病毒疫苗的研究进度，国内轮状病毒疫苗的签发量和接种比例，在国家免疫规划相关文件中的表述情况，对于 HY1002 未来销售的影响

（一）国内轮状病毒疫苗的接种对象、接种程序、免疫持久性、价格

国内上市的相关疫苗产品包括兰州生物制品研究所的口服单价轮状病毒活疫苗（LLR 弱毒株）Rotasvirus 和默沙东的口服五价重配轮状病毒减毒活疫苗（Vero 细胞）RotaTeq，其接种对象、程序、中标价格情况如下：

项目	单价轮状病毒活疫苗（LLR 弱毒株）Rotasvirus	五价重配轮状病毒减毒活疫苗（Vero 细胞）RotaTeq
接种对象	2 个月~3 岁婴幼儿	6 周至 32 周龄婴儿
接种程序	直接喂于婴幼儿，用量为每人一次口服 3ml，每年应服一次	• 6 至 12 周龄时开始口服第 1 剂，每剂接种间隔 4 至 10 周；第 3 剂接种不应晚于 32 周龄。 • 美国婴幼儿免疫接种计划推荐在 2、4 和 6 个月龄接种。
免疫持久性	由于免疫程序设置的不同，未有发表的相关免疫持久性和长期保护效果的临床试验数据	2012-2013 年美国一项病例对照研究观察完成 3 剂次 RotaTeq 接种对预防 RVGE 住院和急诊风险，第 1、2、3、4、5 年和 6~7 年的保护效率分别为 91%、82%、88%、76%、60%和 69%。表明在接种后第 7 年（7 岁年龄组）仍可观察到显著的保护效果，RotaTeq 可提供大于 7 年的特异性保护[50]，表明其有效保护持续时间较长，可保护儿童度过轮状病毒胃肠炎高风险时期
价格（不含仓储服务费，元/支）	172	280

注 1：美国 CDC 下属的疫苗免疫接种实施咨询委员会（ACIP）已将默沙东公司的口服五价重配轮状病毒减毒活疫苗（Vero 细胞）RotaTeq 纳入美国婴幼儿免疫接种计划，并发布了相关的使用指南。推荐在 2、4 和 6 个月时在婴儿中接种 RotaTeq，首次接种应在 6 至 12 周龄，其后每次接种要间隔 4 至 10 周；

注 2：价格数据来源《2022 年度上海市非免疫规划疫苗集团采购项目中标目录》《山西省 2022 年度非免疫规划疫苗集中采购目录及价格》等，不同地区中标价格略有差异。

（二）国内轮状病毒疫苗的竞争格局、批签发量和接种比例

1、国内轮状病毒疫苗已上市产品情况

国内已上市轮状病毒（RV）疫苗有两款，分别为默沙东生产的口服五价重

[50]Payne D C, Selvarangan R, Azimi P H, et al. Long-term consistency in rotavirus vaccine protection: RV5 and RV1 vaccine effectiveness in US children, 2012–2013[J]. Clinical Infectious Diseases, 2015, 61（12）: 1792-1799.

配轮状病毒减毒活疫苗（Vero 细胞）RotaTeq 和兰州生物制品研究所有限公司生产的口服轮状病毒活疫苗（LLR 弱毒株）Rotasvirus，均为口服疫苗。其批签发数据如下：

序号	产品名称	商品名	批签发（万瓶）				
			2017 年	2018 年	2019 年	2020 年	2021 年
1	口服轮状病毒活疫苗（LLR 弱毒株）	Rotasvirus	484	504	470	681	562
2	口服五价重配轮状病毒减毒活疫苗（Vero 细胞）	RotaTeq	-	79	551	399	731
合计			**484**	**583**	**1,021**	**1,080**	**1,293**

数据来源：中检院批签发数据统计、智飞生物年报、立鼎产业研究院。

2、国内轮状病毒疫苗处于临床研究阶段的产品情况

截至 2023 年 11 月 30 日，现有国内 7 家企业研发的不同品种处于不同临床研究阶段，其具体信息如下：

序号	企业名称	药物名称	研发进度	
			阶段	状态
1	兰州生物制品研究所	III 价轮状病毒基因重配疫苗	NDA	进行中
2	武汉生物制品研究所有限责任公司	口服六价重配轮状病毒活疫苗（Vero 细胞）	III	已完成
3	中国医学科学院医学生物学研究所	轮状病毒灭活疫苗（Vero 细胞）	I	进行中
4	北京智飞绿竹生物制药有限公司	轮状病毒灭活疫苗	I	进行中
5	上海迈科康生物科技有限公司/成都迈科康生物科技有限公司	重组三价轮状病毒亚单位疫苗	II	进行中
6	北京民海生物科技有限公司/深圳康泰生物制品股份有限公司	口服五价重配轮状病毒减毒活疫苗（Vero 细胞）	I	进行中
7	Glaxo Smith Kline Biologicals S.A./葛兰素史克（中国）投资有限公司	人轮状病毒减毒活疫苗 RotarixTM	III	已暂停

注 1：根据平安证券相关研报，Glaxo Smith Kline Biologicals S.A./葛兰素史克（中国）投资有限公司的 Rotarix 于 2013 年曾提交在中国的上市申请，后因数据问题撤回，未再做申请。

注 2：数据调研日期截至 2023 年 11 月 30 日；

资料来源：CDE、公司官网。

3、轮状病毒疫苗的接种情况

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，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%。

（三）国内轮状病毒疫苗的国家免疫规划，对于 HY1002 未来销售的影响

根据国家卫健委《国家免疫规划疫苗儿童免疫程序及说明（2021 年版）》，轮状病毒疫苗尚未纳入中国国家免疫规划，仍需个人自费自愿接种。

未来，轮状病毒疫苗有纳入国家免疫规划的可能。若轮状病毒疫苗纳入国家免疫发展规划，儿童轮状病毒胃肠炎的发病率将大幅下降，对 HY1002 未来销售构成不利影响。

发行人已经在招股说明书“第二节/一、/（二）发行人核心技术平台、主要产品管线进展情况、市场竞争情况及相应风险”部分以及“第三节/一、/（二）经营风险”部分补充披露如下：

“9、轮状病毒疫苗纳入国家免疫规划对 HY1002 销售的影响

目前，轮状病毒疫苗尚未纳入中国国家免疫规划，仍需个人自费自愿接种。2021 年，我国轮状病毒疫苗接种率约为 21.86%[51]，流行病学数据显示儿童轮状病毒性腹泻的发病率约为 5.47%，未来，若轮状病毒疫苗纳入中国国家免疫规划，假设 2030 年，我国实现 80%的儿童轮状病毒接种率，公司预计儿童轮状病毒性腹泻的发病率将下降为约 3.31%，将对 HY1002 的销售构成不利影响。”

[51] 数据来源：根据中检院 2017 年至 2021 年两个上市轮状病毒疫苗批签发数据，结合其各自免疫程序以及国家统计局相关人口统计数据进行折算。

五、结合以上方面，量化分析 HY1002 的市场空间

充分考虑轮状病毒疫苗纳入国家免疫规划（2026 年纳入），则 HY1002 的市场预测情况如下：

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

其中全人群发病率预测考虑到疫苗接种情况的影响，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%

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

除全人群发病率数据外，上表上各参数的数据来源及相关预测假设情况如下表所示：

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 2023-2026 年有所放缓；2031-2033 出生人口数量下降逐步见底，降速相较 2027-2029 再度放缓。
2	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，预计渗透率可在产品上市后快速提高。
3	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
4	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

六、请保荐机构核查上述问题，并对发行人主要在研产品是否符合“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、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，并查阅了中国营养学会妇幼营养分会《乳铁蛋白婴幼儿健康效应专家共识》等相关文献，并登陆国家统计局官方网站获取相关人口数据，了解轮状病毒流行病学、病程、诊疗方案和相关诊疗机制；

2、查阅中检院相关统计数据、上市公司年报等获得轮状病毒疫苗批签发数据；

3、查阅《2022 年度上海市非免疫规划疫苗集团采购项目中标目录》等获取疫苗中标价格数据；

4、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；

5、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；

6、查阅《国家免疫规划疫苗儿童免疫程序及说明（2021 年版）》了解轮状病毒疫苗纳入中国国家免疫规划的相关情况。

7、访谈公司研发、临床以及销售负责人，了解 HY1002 的临床研发进度和未来上市销售计划情况。

8、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、根据文献数据，5 岁以下儿童婴幼儿轮状病毒胃肠炎的发病率为

54.7/1,000 人年，我国 2021 年轮状病毒儿童感染性腹泻人数约 383.50 万人；

2、HY1002 产品上市后，由于其在轮状病毒感染性腹泻的治疗中针对病因轮状病毒感染发挥治疗效果，即其具有对因的抗病毒作用，预计将作为一线治疗药物。目前的补液治疗、饮食治疗及其他药物治疗等均仅为辅助、对症和支持性治疗，与 HY1002 的治疗无替代关系；

3、HY1002 上市时将作为处方药销售。待上市后积累到足够的临床使用数据和经验后，计划申请转变为非处方药或“双跨”产品；

4、轮状病毒疫苗暂未纳入我国免疫规划，目前我国轮状病毒疫苗接种率较低。未来轮状病毒疫苗有纳入国家免疫规划的可能。若轮状病毒疫苗纳入国家免疫发展规划，儿童轮状病毒胃肠炎的发病率将大幅下降，对 HY1002 未来销售构成不利影响，发行人已在招股说明书补充风险提示；

5、充分考虑轮状病毒疫苗纳入国家免疫规划的情况下，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，市场空间大。

3.关于产业化

根据招股说明书，1）发行人利用中试车间进行临床试验样品、药用辅料、科研试剂产品的生产，生产环节分为原料种植和药品生产两个部分；2）发行人已建立中试车间生产用于临床研究和前期研究的药品及其他产品，并计划 2023 年初建成投产年产 10 吨 OsrHSA 原液及 100 万支制剂 cGMP 智能化生产线，募投项目拟新建年产 120 吨 OsrHSA 原液 cGMP 智能化生产线及其配套工程设施；3）发行人预计实现规模化生产后，重组人血清白蛋白的生产成本远低于血浆分离人血清白蛋白的生产成本；4）发行人目前已在湖北省仙桃市建立了药用基因工程水稻种植基地，并在新疆维吾尔族自治区开展人血清白蛋白基因工程水稻的试种试验；5）国内人血清白蛋白通过批签发上市销售。

请发行人说明：（1）水稻生长周期、种植面积及产量、稻米原料、原液与临床试验样品、药用辅料、科研制剂成品之间的量化配比关系，不同产地的水稻生长周期对最终产能的影响，达到大规模商业化产能所对应的水稻种植面积，公司为实现大规模商业化生产的水稻种植计划，包括但不限于种植地点、种植面积等；（2）药用工业用转基因水稻是否对生长环境具有特殊的要求，不同生长环境对药用工业用转基因水稻及最终产品重组人血清白蛋白在产量、特性等方面的影响，药品、药用辅料和科研制剂成品的生产对于批间差的要求，发行人控制批间稳定性的具体措施；（3）现有及在建产能和募投拟建设产能的具体情况，临床试验样品、药用辅料、科研制剂成品及未来商业化生产的产能分配计划，是否能满足 HY1001 产品的 III 期临床试验样品及大规模商业化生产的需求，新增产能与新增固定资产金额的匹配性；（4）发行人实现规模化生产前后生产成本的预计变动及与血浆分离人血清白蛋白生产成本的比较情况；（5）药品监管机构对于药用工业用转基因水稻种植的具体要求及检查流程，发行人生产厂房是否通过药品生产质量管理规范（GMP）的符合性检查验收，是否需要对药用工业用转基因水稻生产环境、农田情况进行检查；（6）重组血清白蛋白在产品获批上市后是否需参照人血清白蛋白通过批签发上市销售，若是，对获批上市所需时间及商业化的影响。

请保荐机构对上述事项进行核查并发表明确意见。

【回复】

报告期内公司人血清白蛋白产业化变化及未来三年内的规划整体情况如下：

生产阶段	项目名称	设计产能（原液）	2020 年	2021 年	2022 年	2023 年	2024 年	2025 年
稻谷原料生产	湖北种植基地	-						
	新疆种植基地	-						
原液及制剂生产	原 1 吨中试车间产线	1 吨						
	中试车间产线	1 吨						
	10 吨产线	10 吨						
	募投项目拟建设产线	120 吨	自开工之日起 24 个月建成投产					

注 1：现有的中试车间产线于 2022 年上半年建成投产，其中部分设备由公司位于武汉市东湖开发区高新大道 666 号的原 1 吨中试车间产线搬迁而来；

注 2：上述设计产能均指重组人血清白蛋白原液的最大设计产能，中试车间用于不同产品生产时设计产能不同，下同；

注 3：新疆拟新建的 20 吨产线（以下简称“新疆拟新建产线”）目前处于初步签订意向性协议阶段，尚未展开详细的建设计划及产业规划论证，具有较大不确定性，暂不纳入公司未来三年的产业化规划，下同。

公司目前已初步规划了一套完整的人血清白蛋白产业化路线图，稻谷原料生产将选择新疆为基因工程水稻种植基地，利用新疆良好的气候条件和充裕的农田供应，保障公司人血清白蛋白产品的生产原料供应；原液及制剂生产将在湖北和新疆进行，建立符合 GMP/cGMP 要求的原液及制剂生产基地，满足药品上市后的商业化大规模生产需求。

在稻谷原料生产环节：（1）原料产地方面，公司已完成在新疆的水稻试种实验工作，并取得种植实验的总结报告，实验结果显示在新疆种植的水稻产量和蛋白表达量高于在湖北种植，稻谷品质优于湖北种植，故而公司选择新疆作为未来商业化的人血清白蛋白基因工程水稻种植基地；（2）种植用地方面，公司已于 2023 年 2 月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”）以及中国农业科学院西部农业研究中心（以下简称“西部中心”）签署战略合作框架协议，拟在昌吉农高区建立基因工程水稻产业化种植基地，协议初步约定于 2023 年至 2027 年间，分别种植约 1,000 亩、5,000 亩、1.5 万亩、2 万亩、3.5 万亩田地（具体面积和规划以公司产业发展规划为准）。截止本回复出具日，公司已取得在新疆的 20 亩基因工程水稻中间试验备案以及 800 亩生产性试验审批，并已在新疆租赁 520 亩，并委托西部中心种植 200 亩，合计

720 亩田地用于基因工程水稻种植；（3）原料运输方面，未来公司基因工程水稻稻谷原料在新疆种植基地收获后，按照公司稻谷运输相关规程运至公司湖北仓库存放，以供湖北各产线进行生产。

在人血清白蛋白产业化的原液及制剂生产环节，各生产线的情况如下：

项目名称	设计产能（原液）	是否需取得药品生产许可证	是否共线生产	规划情况
原 1 吨中试车间产线	1 吨/年	无需	是	原用于生产 I、II 期临床试验样品、药用辅料、科研试剂产品。 2021 年末已搬迁，不再使用。
中试车间产线	1 吨/年	无需	是	用于人血清白蛋白药用辅料和科研试剂产品的制剂生产；10 吨产线的原液车间建成投产后，其不再用于人血清白蛋白产品原液生产，主要用于其他管线生产和工艺验证等。
10 吨产线	10 吨/年	需取得	否	2023 年上半年建成投产，用于 III 期临床试验样品、药品以及药用辅料的原液和制剂生产。
募投项目拟建设产线	120 吨/年	需取得	否	用于药品生产，以 10 吨产线的单条生产线规模进行复制扩大，无工艺放大风险。

注：公司规划 2023 年后中试车间产线不再用于人血清白蛋白产品原液生产，但仍将用于人血清白蛋白药用辅料和科研试剂产品的制剂生产；中试车间产线将主要用于其他管线产品生产和工艺验证等，下同。

公司 10 吨产线在人血清白蛋白药品注册上市后，将成为上市初期的主要商业化产线。同时，公司未来拟于湖北武汉新建 120 吨募投项目产线用以满足人血清白蛋白大规模商业化市场需求。目前募投项目拟建设的 120 吨产线已取得相关投资项目备案、环评批复以及土地使用权证。

一、水稻生长周期、种植面积及产量、稻米原料、原液与临床试验样品、药用辅料、科研制剂成品之间的量化配比关系，不同产地的水稻生长周期对最终产能的影响，达到大规模商业化产能所对应的水稻种植面积，公司为实现大规模商业化生产的水稻种植计划，包括但不限于种植地点、种植面积等

（一）水稻生长周期、稻米原料产量、原液以及产成品之间量化配比关系以及不同产地的水稻生长周期对最终产能的影响

1、水稻生长周期

水稻为短日照作物，可分为籼稻和粳稻亚种，其生育期依据品种的感温性、感光性和基本营养生长特性而定，一般生育期在 110 天至 170 天。整体上感光性品种或籼稻适合在中国南方种植，感温性品种或粳稻适合在中国北方种植；对光、温钝感的品种适应较广，在中国各稻区均可种植。

公司目前使用的基因工程水稻品系为对光、温钝感的粳稻品种，在我国南至海南、北至新疆均可种植，公司目前所采用 $Oryz^{HiExp}$ 平台第二代技术种子品系在湖北种植水稻生育期约为 120 天，在新疆种植的生育期约为 140 天，比在湖北种植长约 20 天。

2、水稻种植面积、稻米原料产量、原液以及最终产成品之间量化配比关系

公司目前用于生产国内 III 期临床试验样品以及药用辅料、科研试剂所采用的是 $Oryz^{HiExp}$ 平台第二代技术种子品系基因工程水稻，其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。未来药品、药用辅料及科研试剂原液均主要在商业化规模产线（即 10 吨产线及募投项目拟建设产线）生产，目前相关商业规模产线工艺验证及药学研究工作尚在进行中，上述得收率数据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。

公司药品、药用辅料或科研试剂的最终产品在稻谷原料生产阶段无实质性差异，配比关系相同。在原液生产（提取及纯化）阶段，由于公司规划未来药品、药用辅料及科研试剂产品均以商业化规模产线（即 10 吨产线和募投项目拟建设产线）生产重组蛋白原液，故其得收率相同，且谨慎起见，以药品生产的得收率为准。

3、不同产地种植水稻对最终产能的影响

由于重组蛋白在胚乳发育过程中持续合成，水稻开花后的灌浆期[52]长短对蛋白表达量存在影响。在中国北方稻区种植，灌浆期间的光照充足，昼夜温差大，灌浆时间长，有利于蛋白合成和淀粉积累，重组蛋白的表达量和每亩稻谷总产量较高；相反，在南方或内地平原地区，尤其是在夏天抽穗时，因持续高温其灌浆时间较短，不利于蛋白合成，重组人血清白蛋白的表达量和稻谷每亩总产量相对较低。

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：以公司目前 HY1001 的 $Oryz^{HiExp}$ 平台第二代技术种子品系在新疆种植的生育期比在湖北长约 20 天，千粒重提高约 21%，稻谷每亩总产量提高约 20%，重组人血清白蛋白的表达量从约 10g/kg 糙米提高至约 12.7g/kg 糙米，表达量提高约 27%，公司基因工程水稻在新疆种植的产量和表达量水平均高于在湖北种植，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。

公司已使用湖北种植的稻谷原料在商业化规模产线进行了国内 III 期临床试验样品的生产并开展 III 期临床研究。在 HY1001 上市前，公司将继续完善药学研究，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（上网征求意见稿）》中临床期间药学研究的相关规定，按照 CDE 及 FDA 已书面回复

[52] 灌浆期指植物通过光合作用合成淀粉、蛋白质和积累有机物质，并储存在籽粒里的阶段。

同意的上市前药学研究计划，在 NDA 申报前，将稻谷生产地由湖北变更为新疆，并完成相关药学可比性研究，具体工艺变更情况和进度详见本题回复之“一、/（三）/3、/（1）上市前药学研究阶段”。

4、使用 Oryz^{HiExp} 平台第三代技术种子品系对最终产能的影响

公司不断提高重组蛋白表达量和更新表达技术平台，Oryz^{HiExp} 平台第三代技术种子品系表达量有明显提高。更高表达量的 Oryz^{HiExp} 平台第三代技术种子品系预计将于 2025 年完成原原种种子库的构建工作，详细种子库建库流程详见本题回复“二、/（二）/2、/（1）建立种子库，确保稻谷原料的遗传稳定性，从源头上减少批间差异”。

公司计划于 2026 年完成分子特征、工艺验证和稳定性等药学研究工作，并于 2027 年根据 CDE《已上市生物制品药学变更研究技术指导原则（试行）》的相关要求完成药学可比性研究后，向 CDE 提出变更申请，获得批准后更换新的高表达量的品系，用于 HY1001 的大规模商业化生产。如获准采用 Oryz^{HiExp} 第三代技术种子品系稻谷为原料，将大幅减少商业化生产对种植面积需求，并降低成本。具体种子品系和种植产地的工艺变更情况和进度详见本题回复之“一、/（三）/3、/（2）上市后工艺变更阶段”。

（二）公司未来大规模商业化生产的水稻种植计划

2024 年后公司规划大规模商业化生产的人血清白蛋白稻谷原料将全部在新疆生产。公司已于 2023 年 2 月与昌吉农高区以及西部中心签署战略合作框架协议，结合协议约定的种植基地用地安排和公司实际的产业发展规划，未来 3 年的人血清白蛋白基因工程水稻的种植计划如下：

年份	地点及种植面积		总面积（亩）	预计对应的最终产品产量（吨）
	湖北（亩）	新疆（亩）		
2023 年	260.00	720.00	980.00	1.37
2024 年	-	5,000.00	5,000.00	7.84
2025 年	-	15,000.00	15,000.00	23.52

注 1：上述为采用 Oryz^{HiExp} 平台第二代技术种子种植的数据；
注 2：当年收获的稻谷原料通常用于次年的生产。

（三）公司目前临床试验样品、药用辅料、科研试剂及其他产品对应的种植面积以及未来大规模商业化产能所对应的水稻种植面积的量化关系

1、公司稻谷原料储备及种植计划可满足 2023 年人血清白蛋白生产需求

根据 HY1001 开展的国内 III 期临床试验方案，拟入组 328 例受试者，试验组与对照组按照 1:1 入组，故其中 164 例使用试验药。给药方案为每天注射 20g OsrHSA，最长给药 14 天，故而计算可得国内 III 期临床试验样品最大需求量为 45.92kg。同时，在 FDA 申报的国际多中心 III 期临床试验方案计划的给药人数和给药方案与国内 III 期临床试验相同，即国际多中心 III 期临床试验样品最大需求量估计亦为 45.92kg。此外，公司计划在 2023 年完成 HY1001 的工艺验证。结合公司初步安排的人血清白蛋白药用辅料及科研试剂的销售预计，公司 2023 年度人血清白蛋白的生产计划安排如下：

单位：kg

项目	2023 年计划生产量
国内 III 期临床试验样品	45.92
国际多中心 III 期临床试验样品	45.92
药用辅料	50.00
科研试剂	150.00
工艺验证	150.00
合计	**441.84**

公司拟于 2023 年第四季度生产国际多中心 III 期临床试验样品和工艺验证，其将使用 2023 年新疆种植收获的稻谷原料生产。根据上述公司规划的 2023 年的生产计划安排，公司对稻谷原料库存的需求如下：

所用水稻	项目	2023 年计划生产量（kg）	需求稻谷量（吨）
稻谷原料库存	国内 III 期临床试验样品	45.92	22.92
	药用辅料	50.00	24.95
	科研试剂	150.00	74.86
	合计	**245.92**	**122.73**

截至 2022 年 12 月 31 日，公司可用于人血清白蛋白生产的基因工程稻谷期末库存量约 183 吨，完全可以满足 2023 年国内 III 期临床试验样品、药用辅料和科研试剂产品的生产需求。目前公司已完成了国内 III 期临床试验样品的制备，

正在开展国内 III 期临床试验。

根据上述公司 2023 年生产计划，公司对新疆种植面积的需求如下：

所用水稻	项目	2023 年计划生产量（kg）	需求种植面积（亩）
新疆种植稻谷原料	国际多中心 III 期临床试验样品	45.92	29.28
	工艺验证	150.00	95.65
	合计	**195.92**	**124.93**

2023 年公司已在新疆租赁 520 亩，并委托西部中心种植 200 亩，合计 720 亩田地用于基因工程水稻种植，可满足国际多中心 III 期临床样品和工艺验证的生产需求。

综上，公司稻谷原料储备及种植计划可满足 2023 年人血清白蛋白各类产品的生产需求。

2、公司 2023 年水稻种植面积可满足 2024 年人血清白蛋白生产需求

公司 2024 年的人血清白蛋白生产计划如下：

单位：kg

项目	2024 年计划生产量
药用辅料	500.00
科研试剂	250.00
合计	**750.00**

2024 年，公司将主要使用新疆种植的稻谷原料。根据上述生产计划安排，公司 2024 年生产计划对稻谷的需求如下：

项目	计划生产量（kg）	需求稻谷量（吨）	需求种植面积（亩）
药用辅料	500.00	175.36	318.84
科研试剂	250.00	87.68	159.42
国际多中心 III 期临床试验样品	45.92	16.11	29.28
工艺验证	150.00	52.61	95.65
合计	**945.92**	**331.75**	**603.19**

注：上表中国际多中心 III 期临床试验样品和工艺验证需求为使用 2023 年新疆种植收获的稻谷原料于当年第四季度投料生产。

截至本回复出具日，公司已有 720 亩新疆田地用于基因工程水稻种植，并已取得农业农村部生产性试验审批，可完全满足 2024 年药用辅料和科研试剂的

生产需求。

3、公司未来大规模生产对种植面积的需求

公司未来大规模商业化生产的水稻种植用地需求大小主要取决于所用种子品系和稻谷原料种植地点的选择，上述两者决定了稻谷原料的产量和重组蛋白表达量。公司稻谷原料种植地点和种子品系的具体变动情况如下：

（1）上市前药学研究阶段

公司目前使用在湖北种植的 $Oryz^{HiExp}$ 平台第二代技术种子品系，已用于生产国内 III 期临床试验样品和药用辅料、科研试剂产品。公司拟在 HY1001 药品上市前，按照 CDE 及 FDA 已同意的上市前药学研究计划，将生产使用的稻谷产地变更为新疆，并完成药学可比性研究。

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”。根据上述指导原则要求，药学变更需要按照药学可比性研究结果判断其对临床试验安全性和有效性的实质性影响，根据药学可比性研究结果判断是否需要进一步开展非临床/临床桥接试验。由于上述变更仅涉及稻谷种植地点变化，公司评估该等变更风险较小且可控。

公司已在 2023 年第四季度开展稻谷原料产地变更的工艺验证和药学可比性研究，并为国际多中心 III 期临床试验生产样品。公司计划于 2024 年上半年完成药学可比性研究，为下半年申报 NDA 提供药学可比性研究数据。预计在 NDA 申报时一并提交相关可比性研究资料，以支持申请上市。

截至本回复出具日，CDE 及 FDA 已书面回复同意公司拟定的上市前药学研究计划，公司将按照 CDE 及 FDA 同意的药学研究计划完成相关药学可比性研究。若该等变更完成，HY1001 上市时生产所用的稻谷原料为新疆种植**的稻谷原料**。

（2）上市后工艺变更阶段

HY1001 药品预计 2025 年第三季度上市。在药品上市后，基于 $Oryz^{HiExp}$ 平台第三代技术种子品系的重组人血清白蛋白表达量更高，公司拟根据 CDE《已

上市生物制品药学变更研究技术指导原则（试行）》相关规定，完成第三代技术种子品系的药学可比性研究后，与 CDE 进行沟通，经 CDE 同意后进行新疆种植的 $Oryz^{HiExp}$ 平台第三代技术种子品系的变更。

《已上市生物制品药学变更研究技术指导原则（试行）》中相关规定如下：

项目	指导原则规定内容	结果和要求
变更类别	按药学变更可能对生物制品安全性、有效性和质量可控性的风险和产生影响的程度，实行变更分类。依据风险和产生影响的程度由高到低分为：重大变更、中等变更、微小变更。对于重大变更需要通过系列的研究证明，该变更不对产品的安全性、有效性和质量可控性产生不良影响。	公司初步判断第三代原原种种子品系变更属于重大变更。
药学可比性研究	开展变更可比性研究是生物制品上市后药学变更评价的基础和成功的关键。应根据变更事项和类别预期变更对产品造成的影响，以及变更对产品安全性和有效性潜在影响的评估，确定可比性研究的策略和范围。通过一系列对变更前后相关产品的生产工艺、质量及稳定性数据进行对比的、综合的评估，判定变更前后是否可比。	公司需开展药学可比性研究，包括工艺可比性、产品质量可比性和稳定性可比性等，以判断工艺变更前后是否可比。
可比性桥接研究	若变更前后产品的生产工艺、质量和稳定性研究足以证明可比，则无需对变更后产品实施非临床和/或临床研究。但当特定质量属性与安全性和有效性之间的关系尚未确定，且观察到变更前后产品的质量属性存在差异的情况下，应实施非临床和/或临床桥接性或确证性研究。 某些对生物制品可能产生重大影响的变更，如新主种子批重大变更、特殊制剂的关键辅料变更等，应考虑开展非临床和/或临床桥接研究。	在开展药学可比性研究的基础上，公司需进一步根据药学可比性结果评估，并与 CDE 进行沟通。 若药学可比性研究显示存在不可比的差异，则根据相关指导原则及与 CDE 的沟通结果，公司可能需要开展非临床或/和临床桥接研究。
桥接试验方式和程度	非临床和/或临床研究的方式和程度应结合药学可比性的结果、对产品性质了解的知识水平、已完成的相关非临床和/或临床研究数据以及该药物的用途，基于具体问题具体分析的原则来确定。鼓励通过药学与非临床的方式开展变更研究，若在此基础上仍无法证明可比性，应进一步考虑进行临床研究。	非临床和/或临床桥接试验的研究的方式和规模需根据药学可比性研究结果，并与 CDE 沟通后决定。

目前公司的 $Oryz^{HiExp}$ 平台第三代技术种子品系预计将于 2025 年完成原原种种子库的构建，计划于 2026 年完成药学可比性研究工作，根据药学可比性研究结果与 CDE 沟通，判断是否需要开展非临床或/和临床桥接研究。若无需开展非临床或/和临床桥接研究，则将于 2027 年申请变更，用于 HY1001 的大规模商业化生产。如最终需要进行非临床或/和临床的桥接研究，采用新品系用于大规模商业化生产时间将会根据桥接研究要求相应推迟。

（3）公司未来大规模生产对种植面积的需求

综上，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^{HiExp}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大规模商业化生产
2	Oryz^{HiExp}平台第二代技术种子品系	新疆	已完成试种实验工作，尚未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^{HiExp}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

结合各现有和拟建设产线的设计产能以及稻谷原料变更情况的进展，测算的公司未来大规模生产对种植面积的需求情况如下：

项目名称	设计产能（原液）	大规模商业化生产的种植面积需求（亩）	
		新疆种植 第二代技术种子品系	新疆种植 第三代技术种子品系
10 吨产线	10 吨/年	6,249.22	尚在种子库建库中，由于其表达量大幅提升，预计对于种植用地的需求将大幅减少。
募投项目拟建设产线	120 吨/年	74,990.63	
合计	**130 吨/年**	**81,239.85**	

公司与昌吉农高区以及西部中心签署的战略合作框架协议初步约定于 2023 年至 2027 年间，分别种植约 1,000 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，2023 年实际种植 720 亩），且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。但上述战略合作框架协议的最终实际执行情况、公司种子品系变更和技术平台的更新迭代仍具有一定不确定性，公司已在招股说明书“第二节/一、重大事项提示”以及“第三节/一、与发行人有关的风险”中提示公司可能存在无法获得足够的药用基因工程水稻种植用地，导致无法满足产能需求的风险。

二、药用工业用转基因水稻是否对生长环境具有特殊的要求，不同生长环境对药用工业用转基因水稻及最终产品重组人血清白蛋白在产量、特性等方面的影响，药品、药用辅料和科研制剂成品的生产对于批间差的要求，发行人控制批间稳定性的具体措施

（一）药用工业用转基因水稻对生长环境的要求及不同生长环境对药用工业用转基因水稻及最终产品重组人血清白蛋白在产量、特性等方面的影响

公司基因工程水稻相较于普通栽培水稻而言，对生长环境无特殊要求，在

我国南至海南、北至新疆均可正常种植生长且高效表达目标蛋白，表达的重组蛋白在理化性质上无差异。但不同生长环境（温度、光照、土地肥力等）对水稻开花后的灌浆期时间长短有影响，故而对目标蛋白表达量和稻谷产量有一定影响。由于重组蛋白合成在整个胚乳发育过程中持续进行，灌浆期时间越长或昼夜温差越大越有利于蛋白质合成与积累，最终影响每亩稻米总产量以及每千克稻米的重组蛋白表达量，进而影响目标重组蛋白总产量。

以重组人血清白蛋白基因工程水稻为例，Oryz^{HiExp} 平台第二代技术品系在湖北种植情况下，于每年 8 月下旬抽穗，灌浆期为 30 至 35 天，每亩糙米总产量在 285kg 左右，重组人血清白蛋白的表达量约在 9-10g/kg 糙米，每亩表达总量约 2,850g；但在新疆种植情况下，该水稻于 8 月初抽穗，灌浆期约为 45 天，重组人血清白蛋白的表达量在 12.7g/kg 糙米左右，同时亩产和每亩表达总量也相应提高。目前公司选择在新疆生产稻谷原料，有利于提高产量和表达量，减少种植面积需求。

（二）药品、药用辅料和科研制剂成品的生产对于批间差的要求，发行人控制批间稳定性的具体措施

1、药品、药用辅料和科研试剂成品的生产对于批间差的要求

无论是作为药品、药用辅料以及科研试剂及其他产品的生产，对批间差均有一定的要求，生产工艺越稳定，批间差越小，产品质量越稳定。相对科研试剂产品而言，药品和药用辅料对于批间差的要求更高，而科研试剂产品对于批间差无明确要求。公司药品、药用辅料、科研试剂及其他产品的产成品批间差要求如下：

（1）药品和药用辅料的生产：均按照 GMP/cGMP 及 ICH、PDA TR60（Parenteral Drug Association，美国注射剂协会）的相关法规和指导原则的要求，对生产工艺进行全生命周期的工艺验证，并通过工艺验证，对影响产品质量的各项工艺过程控制风险进行评估，以确认关键工艺参数 CPPs（Critical Process Parameters）和关键质量属性 CQAs（Critical Quality Attributes），通过严格的工艺过程控制，保障批间一致性。

公司质量管理中心对历史生产药品、药用辅料批次的检验数据进行了统计，

批次间一致性良好。

（2）科研试剂及其他产品的生产：公司制定各产品的工艺和质量标准，并在生产过程中及时对工艺参数和质量数据进行总结分析，积累经验数据，持续优化生产工艺，缩小批间差异。

2、公司控制批间稳定性的具体措施

根据公司产品的生产流程，公司对于成品批间差的控制措施主要集中于 4 个环节，其详情如下：

（1）建立种子库，确保稻谷原料的遗传稳定性，从源头上减少批间差异

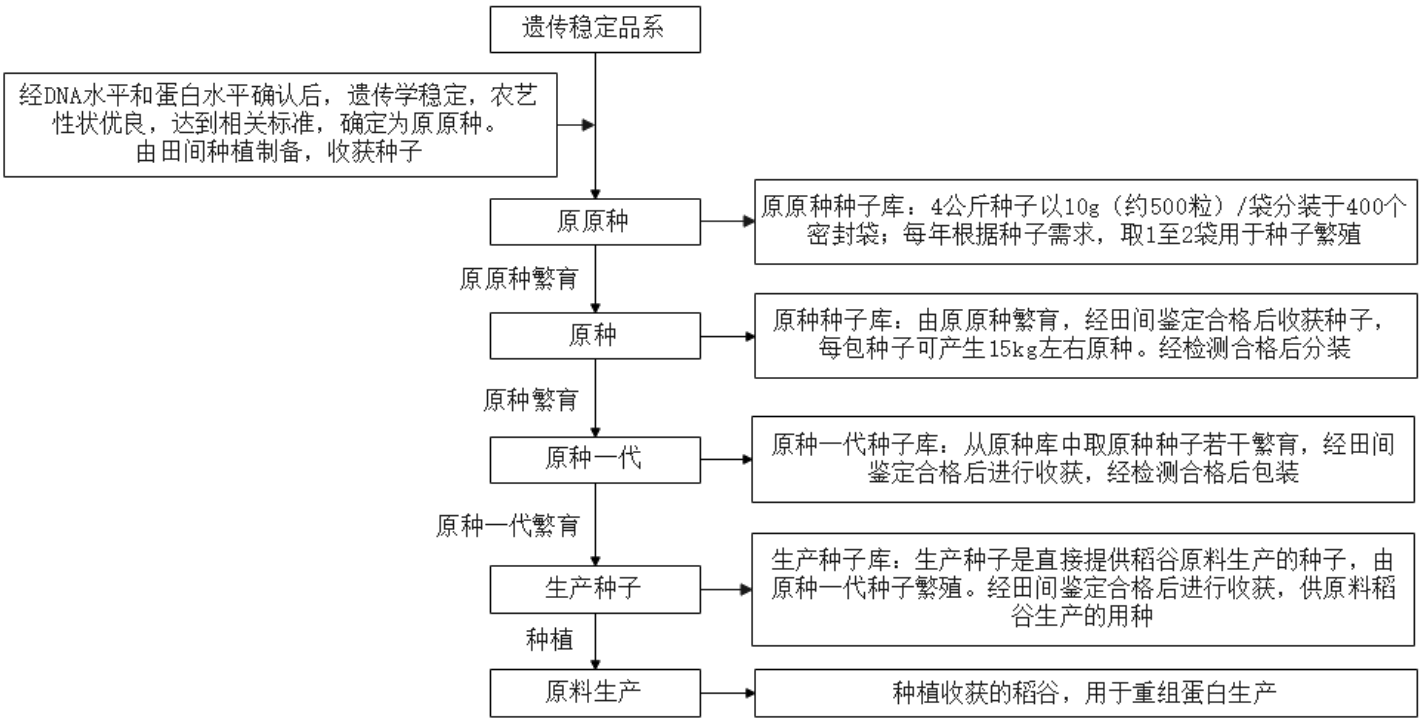
基于植物表达体系的创新性，目前现行《中国生物制品规程》和《中国药典》对基因工程植物的种子库建立暂无相关规程，但公司参照欧盟《用于生产人用药物的烟草、农业种植规范》及国内《中药材生产质量管理规范》，并结合水稻的生物学特征建立了基因工程水稻四级种子库及其操作流程、质量标准、检测技术和保存等规程。公司四级种子库建立的相关规程和标准已在 IND 申请时向 CDE 和 FDA 申报，公司基于上述完善的种子库及其管理规程顺利获得 CDE 及 FDA 的临床试验批件或临床默示许可。公司的稻谷原料生产严格按照四级种子放大进行，确保稻谷原料的遗传稳定性，从源头上减少批间差异。

在高表达品系选育过程中，拟建库的高表达品系必须达到农艺性状整齐一致，目的基因纯合，经 DNA 水平和蛋白水平确认其为遗传学稳定和农艺性状无分离的品系后，方可确定为原原种。

公司原原种种子经过 3 代繁殖，每级种子繁育经过一个完整的生长周期后，即可形成生产种子用于大规模生产。对比《药品生产质量管理规范（2010 年修订）》生物制品附录中的相关规定，水稻种子库系统与常用的细胞库系统的对应关系如下：

细胞库系统（用于 CHO 等细胞系）	**水稻种子库系统**
细胞种子（原始细胞库）	原原种种子库
主细胞库	原种种子库
-	原种一代种子库
工作细胞库	生产种子库

以人血清白蛋白基因工程水稻为例，公司建立的 OsrHSA 基因工程水稻种子库流程情况如下：



公司已建立了完善的种子库管理规范，对于原原种在-70±10℃下，采用双库保存，确保原原种库的安全。按照国际上水稻种子保存现行标准，原原种可供保存 100 年，原种及原种一代在 2~10℃下保存，保质期 5 年；生产种子在阴凉条件下（15-20℃）保存，保质期 2 年，详细的种子库标准和保存条件如下：

项目	原原种	原种	原种一代	生产种
农艺性状	整齐一致，田间纯度不低于 99.0%	整齐一致，田间纯度不低于 99.0%	整齐一致，田间纯度不低于 99.0%	整齐一致，田间纯度不低于 99.0%
外观	种子清洁干净，净度不低于 98.0%	种子清洁干净，净度不低于 98.0%	种子清洁干净，净度不低于 98.0%	种子清洁干净，净度不低于 98.0%
水分	不高于 13.0%	不高于 13.0%	不高于 13.0%	不高于 13.0%
发芽率	不低于 80%	不低于 80%	不低于 80%	不低于 80%
OsrHSA 表达量	不低于糙米干重的 0.6%	不低于糙米干重的 0.6%	不低于糙米干重的 0.6%	不低于糙米干重的 0.6%
目的基因的检测	PCR 检测阳性	PCR 检测阳性	PCR 检测阳性	PCR 检测阳性
装量	10 克	0.5 千克	5 千克	25 千克
保存条件	专用超低温种子库，-70±10℃	低温种子库，2~10℃	低温种子库，2~10℃	阴凉库，15~20℃

项目	原原种	原种	原种一代	生产种
保存年限	100 年	5 年	5 年	2 年

经检测，OsrHSA 的表达量在各级种子库之间没有明显差异；经 DNA 测序检测，各级种子的 HSA 基因没有发生基因突变，公司建立的四级种子库的农艺性状、遗传学和蛋白质表达稳定，从源头上保证原料生产的批间差异较小。

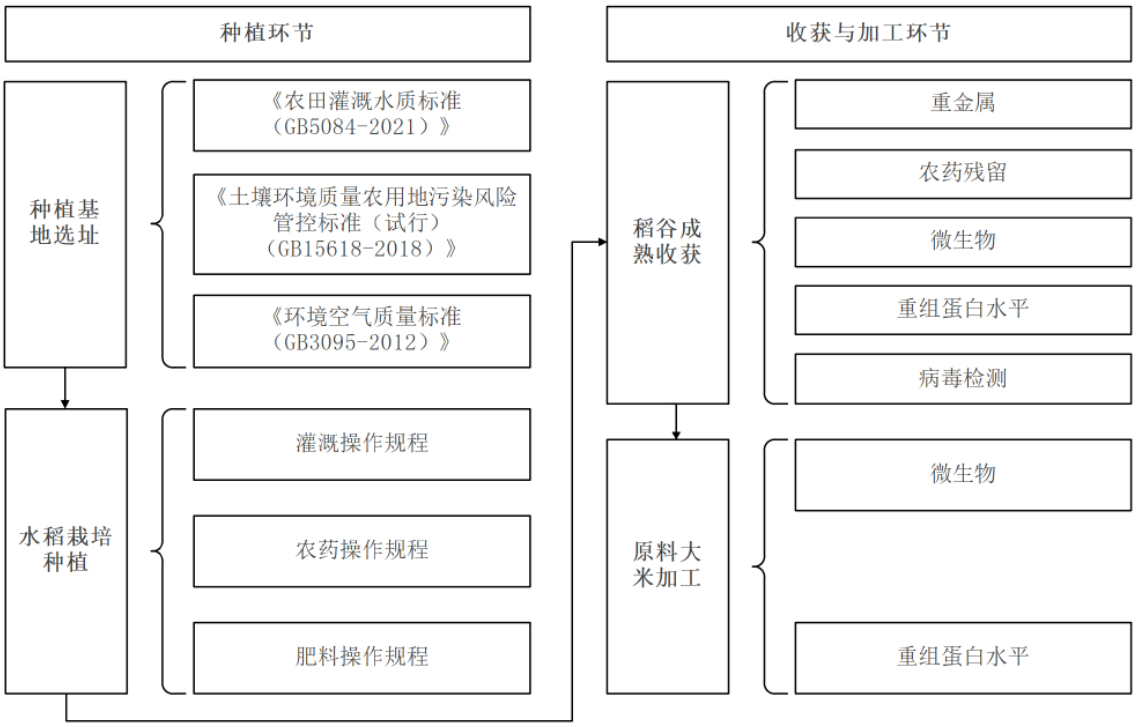
同时，在规模化生产方面，公司建立的四级种子库完全能够满足大规模商业化的生产需求。以 1 袋原原种种子为例，经原种、原种一代、生产种子、原料生产的四级放大后的物料平衡关系如下：

项目	世代	物料平衡关系
四级种子库	原原种	以 1 袋 500 粒（约 10g）种子播种
	原种	可收获 15kg 原种种子
	原种一代	可收获 4,000kg 原种一代种子
	生产种子	可收获 80,000kg 生产种子用于生产用种
稻谷原料生产	原料生产	以生产种子播种，可收获 114,286 吨原料稻谷
	蛋白产量	可得到重组人血清白蛋白 1,143 吨

注：上述计算过程中以种子繁殖亩产 400kg；原料生产亩产 500kg；原种、原种一代、生产种播种亩用种量分别为 1.5kg、2kg、3.5kg 计算；表达量按 10g/kg 糙米计算。

（2）公司水稻种植环境稳定，减少水稻种植过程中的批间差异

公司注重由源头开始控制 OsrHSA 成品的质量稳定，加强对生产原料的管理和质量控制，严格实行 GAP 管理，按照 GAP 的要求进行种植、收获与加工等操作，并对种植员的操作情况随时进行检查，确保水稻种植、收获、储存、运输全过程符合《中药材生产质量管理规范（试行）》及《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）》等的要求。基因工程水稻种植环节与收获和加工环节的稳定性控制措施如下：



1）种植基地选址

公司为了提供高质量的稻谷原料，种植基地的选择依据《农田灌溉水质标准（GB5084-2021）》《土壤环境质量农用地土壤污染风险管控标准（试行）（GB15618-2018）》《环境空气质量标准（GB3095-2012）》等国家标准并参照中药材生产基地的标准选址；种植地点的土壤中重金属含量符合《土壤环境质量农用地土壤污染风险管控标准（试行）（GB15618-2018）》，隔离条件和生物安全控制按照农业农村部《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）》规范执行。

为了进一步提高原料稳定性，基于新疆气候条件稳定，昼夜温差大、雨水较少，病虫害少，可减少因环境或恶劣气候造成的稻谷产量和表达量波动，从而减少批间差异，故公司选择在新疆进行大规模稻谷原料生产。

2）建立完善的良好农业规范（Good Agricultural Practices，GAP）体系

公司已经建立了一整套基因工程水稻良好农业操作规程，减少了种植操作可能引起的批间差异。该 GAP 规程体系主要由作业文件、记录文件和体系控制文件三部分构成，其详情如下：

构成部分	内容

构成部分	内容
作业文件	对基因工程水稻的种植、收割、加工、储藏、运输及相关人员培训、仪器设备使用、安全监管等制定了规范、详细的标准操作规程（SOP），形成了包括《基因工程水稻种植规程》、《基因工程稻谷加工操作规程》、《基因工程稻谷贮藏和养护管理规程》和《基因工程水稻安全监管规程》等在内的 19 份标准操作规程和内控制度的作业类文件
记录文件	用于记录具体操作的表格、文本。根据作业标准操作规程，共形成了包括“基因工程水稻种植记录”、“基因工程水稻收割、干燥、包装、精选记录”、“原料车间加工记录（包含各仪器使用记录）”和“基因工程水稻种植安全记录”等在内的 120 余份记录类文件。对基因工程水稻的播种、移栽、水肥管理、农药使用（包括农药种类、使用剂量、方式和次数）、稻谷收获与入库、稻谷加工与运输、各类残留物的处理等各个环节进行详细记录，并按年度、种植田块、原料批次等分别归档
体系控制文件	描述了如文件控制、内部审核、产品溯源、废物处理、应急响应等各程序的执行方法和执行规范。如在《产品二维码标识和可追溯性控制程序》中，描述了通过唯一 GAP 批号及二维码标识实现原料到终产品或终产品到原料的追溯控制程序：每批入库原料稻谷、出库原料稻谷、初加工的稻米都需标识唯一 GAP 批号及对应的二维码，二维码信息包括产品名称、GAP 批号、种植田块、种植时期和种植方式等内容；如当终产品需要逆向追溯源头时，可根据该批产品的标识从原料大米→原料稻谷→种植基地→种植过程相关记录实现溯源

公司建立了完善的 GAP 体系，并始终按照 GAP 规范严格执行，实现了对基因工程水稻种植全过程的控制，做到了可行、可控、可靠、可追溯，从规范的操作流程中实现了水稻种植的农药肥料使用、灌溉等方面的标准化管理，减少因田间管理造成稻谷产量和蛋白表达量的批间差异。

（3）基因工程水稻收获、储存及初加工的稳定性控制

原料稻谷的收获需依据公司 GAP 体系中《基因工程水稻收获管理规程》开展，原料稻谷收储需符合公司 GAP 体系中《HSA 稻谷质量标准》，稻谷需清洁干净，无霉变，水分不高于 14%；OsrHSA 含量不低于糙米干重的 0.6%；分播种批次检测原料稻谷的农药残留；分田块区域检测种植地的土壤和原料稻谷的重金属含量；按年度检测稻谷黄曲霉毒素。

原料稻谷采用固定专用仓库储藏，储藏管理需依据公司 GAP 规程中《基因工程稻谷贮藏和养护管理规程》；稻谷原料的加工需依据公司 GAP 规程中《基因工程稻谷加工操作规程》，采用专用机械，严格按照稻谷加工标准进行加工，减少因稻米加工过程引起的批间差异。

（4）严格执行药品生产操作规程，加强过程控制，减少产品批间差异

在药品的生产过程中，公司构建了以 GMP/cGMP 规范为核心，采用生产执行管理系统（Manufacturing Execution System，MES），使用智能化生产和大数据批分析系统，严格控制关键工艺及其关键参数，降低生产过程偏差和产品批间差异。以重组人血清白蛋白为例，公司建立了三步层析的稳定工艺及生产流程，工艺流程短（平均单批次工时约 36 小时），生产过程较易控制，产品批间差异实现了良好控制，具体如下：

项目		相关要求
GMP	人	公司生产人员均接受了 GMP、工艺规程、岗位 SOP 等方面的培训，并经考核合格后上岗，在药品生产过程严格按照岗位 SOP 要求的工艺参数进行操作，通过生产人员严格执行 GMP 规范，减少人为偏差带来的不稳定性
	机	药品生产设备均选择了国内外知名品牌的设备，实现了 DCS 操控体系，高度自动化程度最大限度减少人员操作，降低因人员操作的误差。此外，在设备投入使用前，执行 FAT、SAT、3Q 等测试确认，保证设备有效运行
	料	物料均建立了满足产品要求的质量标准和分析方法，建立了合格供应商目录，所有物料只从合格供应商处采购，物料采购入库后取样检验，合格后方能生产放行使用
	法	所有药品生产工艺均需进行 3 批次工艺验证，在验证结果证明生产工艺稳定的基础上，可以重复生产出符合标准的产品
	环	严格执行 GMP 规范，生产过程在 GMP 要求的环境级别下进行，并进行环境监测，确保产品微生物限度、内毒素等指标符合产品放行标准
智能化		公司 2023 年上半年建成的 10 吨产线以及募投项目拟新建生产线均按照全自动化设计，实现 MES（制造执行管理系统）管理模式，基本上可实现无人或少人操作，避免因人为偏差而影响批间差异
大数据		引进大数据人工智能分析系统，利用已有的 200 余批次的生产过程和产品质量的大数据分析，对工艺参数进行实时分析，依据大数据分析结果，在工艺规程的限定范围内不断优化缩小关键工艺参数的范围，提高产品质量和稳定性

综上，公司建立了完善的重组人血清白蛋白的质量控制体系和质量管理规程，对药品从源头的种子建库、水稻种植、稻谷储藏和加工、药品原液和制剂生产的全生产周期进行质量管控，确保了重组人血清白蛋白药品的质量和批间差异的有效控制。

三、现有及在建产能和募投拟建设产能的具体情况，临床试验样品、药用辅料、科研制剂成品及未来商业化生产的产能分配计划，是否能满足 HY1001 产品的 III 期临床试验样品及大规模商业化生产的需求，新增产能与新增固定资产金额的匹配性

（一）现有及拟建设产能的具体情况，是否能满足 HY1001 产品的 III 期临床试验样品及大规模商业化生产的需求

截至本回复出具日，公司现有及拟新建产线具体情况如下：

产线	建设状态
中试车间产线	已建成投产，未来规划不再用于人血清白蛋白产品的原液生产
10 吨产线	2023 年上半年建成投产，已完成国内 III 期临床试验样品生产
募投项目拟建设产线	自开工之日起 24 个月建成投产

（1）现有产线可以满足 HY1001 的 III 期临床试验样品需求

公司开展的 HY1001 的 III 期临床试验分为在中国申报的国内 III 期临床试验以及在美国申报的国际多中心 III 期临床试验。公司已优先开展国内 III 期临床试验，已在 10 吨产线生产了国内 III 期临床试验样品；国际多中心 III 期临床试验预计将于 2024 年与 FDA 确认最终试验方案并启动临床研究。公司国内 III 期临床试验和国际多中心 III 期临床试验样品按照试验方案估算的最大需求总量为 91.84kg。

III 期临床试验为确证性临床试验，因研究周期较长、受试者较多、临床样品需求量较大，是全面的验证药品安全性、有效性的关键，用于支持药品上市的安全性、有效性数据主要来源于 III 期临床试验。III 期临床样品除生产规模外，要求生产工艺、产品质量和稳定性等与 I、II 期临床样品保持一致。故而，III 期临床试验样品通常在拟确定的商业化生产规模和生产工艺下生产，避免未来因放大产能影响药品质量。

公司 10 吨产线原液车间已于 2023 年 3 月建成投产，已用于 HY1001 的国内 III 期临床试验样品生产。未来进一步扩大的产能均以 10 吨产线的规模进行复制，满足未来商业化规模生产的相关要求。

（2）现有及拟建设产能能够满足未来产品商业化需求

公司 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。

（二）临床试验样品、药用辅料、科研试剂成品及未来商业化生产的产能分配计划

公司产品未来商业化生产的产能分配规划如下：

单位：吨

项目	原液总产能	药品	药用辅料	科研试剂及其他
10 吨产线	10.00	2.00	8.00	-
募投项目拟建设产线	120.00	120.00	-	-
合计	**130.00**	**122.00**	**8.00**	**-**

（三）新增产能与新增固定资产金额的匹配性

公司新增产能包括 2023 年上半年建成的 10 吨产线以及募投项目拟建设产线，其与中试车间产线的投资情况对比如下：

1、募投项目拟建设产线产能与新增固定资产情况

募投项目拟新建年产 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，具体的投资构成如下：

序号	工程或费用名称	投资估算（万元）	占总投资比例
1	固定资产投资	181,596.10	95.14%
1.1	建筑工程费	41,374.16	21.68%
1.2	设备购置及安装费	133,839.00	70.12%
1.3	工程建设其他费用	2,822.23	1.48%
1.4	基本预备费	3,560.71	1.87%
2	铺底流动资金	9,270.47	4.86%
项目总投资		**190,866.57**	**100.00%**

其中铺底流动资金不属于资本性支出，不计入固定资产投资。同时，基本预备费是针对在项目实施过程中可能发生的难以预料的支出而事先预留的费用，按建筑工程费、设备购置及安装费、工程建设其他费用总和的 2.00%计算，将其分摊进入对应项目，并为了更好的与固定资产账面余额对比，去除增值税影

响后，募投项目的固定资产投资金额如下：

单位：万元

序号	固定资产投资项目	投资估算	分摊基本预备费	税率	不含税金额	不含税金额占比
1	建筑工程费	41,374.16	42,201.64	9%	38,717.10	23.87%
2	设备购置及安装费	133,839.00	136,515.78	13%	120,810.42	74.50%
3	工程建设其他费用	2,822.23	2,878.67	6%或13%	2,639.95	1.63%
4	基本预备费	3,560.71	-	-	-	-
合计		**181,596.10**	**181,596.10**	**-**	**162,167.48**	**100.00%**

注：工程建设其他费用中联合试运转费税率为 13%，其余勘察设计费、工程监理费等税率为 6%。

2、10 吨产线产能与新增固定资产情况

公司年产 10 吨产线于 2023 年上半年建成投产，其固定资产投资金额情况如下：

单位：万元

序号	固定资产投资项目	不含税金额	不含税金额占比
1	建筑工程费	10,355.70	22.13%
2	设备购置及安装费	36,008.35	76.95%
3	工程建设其他费用	432.34	0.92%
合计		**46,796.40**	**100.00%**

3、中试车间产线产能与固定资产情况

公司中试车间产线的部分设备由原厂区 1 吨中试车间搬迁而来，根据历史成本计量的固定资产原值统计的其产线固定资产投资金额情况如下：

单位：万元

序号	固定资产投资项目	不含税金额	不含税金额占比
1	建筑工程费	1,319.60	16.93%
2	设备购置及安装费	6,382.14	81.89%
3	工程建设其他费用	92.19	1.18%
合计		**7,793.94**	**100.00%**

4、新增产能与新增固定资产的匹配情况

公司新增产能的建筑工程费、设备购置及安装费、工程建设其他费用的占比结构与原有产线相近，无重大差异，其对比详情如下：

项目	募投项目拟建设产线	10 吨产线	中试车间产线
产能（吨）	120.00	10.00	1.00
单位产能对应的固定资产金额（万元/吨）	1,351.40	4,679.64	7,793.94
其中：建筑工程费占比	23.87%	22.13%	16.93%
设备购置及安装费占比	74.50%	76.95%	81.89%
工程建设其他费用占比	1.63%	0.92%	1.18%

公司新建产能的建筑工程费、设备购置及安装费以及工程建设其他费用的具体情况如下：

（1）建筑工程费

建筑工程费用主要包括建造原液生产厂房、仓库与称量厂房以及各种配套设施的费用，新增产能与中试车间在建筑面积及相关费用的对比情况如下：

项目	募投项目拟建设产线	10 吨产线	中试车间产线
建筑工程费（万元）	38,717.10	10,355.70	1,319.60
建筑面积（平方米）	95,476.18	30,424.14	3,338.14
单位面积建筑工程费（万元/平方米）	0.41	0.34	0.40

由上表可知，募投项目拟建设产线、10 吨产线和中试车间产线的单位面积建筑工程费均较为接近。

（2）设备购置及安装费

设备购置及安装费主要包括购买的层析设备、不锈钢工艺罐、压滤机等生产设备的费用，新增产能与中试车间在产能及相关设备投资的对比情况如下：

项目	募投项目拟建设产线	10 吨产线	中试车间产线
设备购置及安装费（万元）	120,810.42	36,008.35	6,382.14
产能（吨）	120.00	10.00	1.00
单位产能对应的设备购置及安装费（万元/吨）	1,006.75	3,600.84	6,382.14

由上表可知，新增产能的单位产能对应的设备购置及安装费成本均有所下降，主要系：①募投项目拟建设产线的产能考虑了基因工程水稻种子品系变更所带来的重组蛋白表达量的提高情况，故而单位产能所需的设备购置及安装费有所下降；②随着中试车间、10 吨产线以及募投项目的智能化、自动化、集中

化程度不断提高，生产效率大幅提升，降低了设备投资成本。以车间工艺配液系统为例，采用了更为先进的在线配液生产模式，同时将在线配液功能与层析功能进行整合，设计了“在线配液&层析”整合型设备，大幅降低了不锈钢罐管模块化设备的复杂程度和数量，降低了管罐及阀门等较大的工艺设备硬件投资成本，同时还节省了不锈钢罐管系统所需的 CIP（在线清洗）辅助设施成本；③虽然产线产能快速放大，但相关公用工程系统（如车间用水、电、洁净空气、蒸汽等）成本不会相应线性放大，相关公用工程系统利用率的提升，降低了单位产能所需的固定资产（包括建筑工程和设备安装）的投资金额；④新增产能在设计上仅用于生产人血清白蛋白单一产品，而中试车间设计上需要满足公司各类在研产品管线的研发和生产需求，相关设备配置需要更为全面，故而其单位产能所需的固定资产投资相对较多。

（3）工程建设其他费用

工程建设其他费用主要包括联合试运转费税、勘察设计费、工程监理费等，其金额及占比均较小，与产能大小及建筑面积关联度较小。

综上，通过对比中试车间产线情况和新增产能的固定资产投资情况可知，由于公司重组蛋白表达量水平的提高以及生产线智能化、自动化、集约化水平提高带动的生产效率提升，新增产能的单位固定资产投资相对于中试车间单位固定资产投资金额有所减少，具有合理性，新增产能与新增固定资产金额相匹配。

四、发行人实现规模化生产前后生产成本的预计变动及与血浆分离人血清白蛋白生产成本的比较情况

结合公司中试车间、10 吨产线以及募投拟建设产线产能和投资情况、生产所使用的 $Oryz^{HiExp}$ 平台种子品系变更情况、以及公司未来大规模商业化生产的水稻种植计划，公司测算的实现各生产线生产成本的情况如下：

产线	设计产能（吨）	种子品系的技术系代	水稻种植地点	表达量（g/kg 糙米）	得收率	单位成本（元/g）
中试车间产线	1.00	$Oryz^{HiExp}$ 平台第二代技术	湖北	约 9.00-10.00	约 33%	约 35-40
10 吨产线	10.00	$Oryz^{HiExp}$ 平台第二代技术	新疆	约 12.70	约 35%	约 10-13
募投项目拟	120.00	$Oryz^{HiExp}$ 平台	新疆	约 12.70	约 35%	约 7-10

产线	设计产能（吨）	种子品系的技术系代	水稻种植地点	表达量（g/kg 糙米）	得收率	单位成本（元/g）
建设产线		第二代技术				

注 1：$Oryz^{HiExp}$ 平台第三代技术种子品系尚在种子库建库中，尚未有较大规模产线生产的实验数据，故无法得到其单位成本数据；

注 2：随着未来种子品系技术系代的变更，表达量和得收率预计将会进一步提高，成本可能进一步降低。

公司无法获得血浆来源的人血清白蛋白的具体生产成本，但从血制品上市公司披露的年报数据和批签发量等数据考量，其人血清白蛋白生产成本约为 14-20 元/g。

综上，由于公司纯化只需 3 步层析，工艺简单、得收率高，且原料生产由田间种植替代单采血浆站采浆，随着大规模化商业化生产的展开，预计生产成本可大幅降低，低于血浆来源生产的人血清白蛋白单位成本。

五、药品监管机构对于药用工业用转基因水稻种植的具体要求及检查流程，发行人生产厂房是否通过药品生产质量管理规范（GMP）的符合性检查验收，是否需要对药用工业用转基因水稻生产环境、农田情况进行检查

（一）药品监管机构对于药用工业用转基因水稻种植的具体要求及检查流程

截至本回复出具日，药品监管机构尚未出台相关法规或指导原则对药用工业用转基因水稻种植进行特殊监管。

根据 HY1001《药物临床试验批件》相关内容，在关于基因工程水稻种植方面，药品监管机构要求公司在临床期间继续进行如下研究：

序号	《药物临床试验批件》内容要求
1	持续完善植物育种、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其中可能存在的风险。
2	严格控制水稻培养的条件，如土壤、水、物理隔离条件等，建议保持转基因植物生长条件的相对“封闭状态”，有效限制花粉或种子的扩散，避免其与其他野生型植物相互杂交、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。植物种植过程使用了除草剂、肥料、杀虫剂，并对其使用的必要性和残留量的检测与标准的制定进行深入研究。
3	生产环境控制，需定期对土壤、水等进行检定，制定检测标准和监控措施。
4	继续完善稻谷和大米的放行检测标准，优化原液中农药的残留检测和重金属残留量的质控。
5	工艺过程方面：稻谷在储存过程中应关注微生物的滋生等问题。

由上可知，目前药品监管机构对于基因工程水稻种植的关注主要体现在：

1、基因工程水稻 GAP 管理体系的建立情况和管理执行情况

目前公司在 GAP 管理方面主要参考了两个法规：（1）中华人民共和国国家质量监督检验检疫总局及中国国家标准化管理委员会发布的 GB/T20014《良好农业规范》第一、二、三、四部分；（2）国家药监局、农业农村部、国家林草局、国家中医药局发布的《中药材生产质量管理规范》。

公司参照以上两个规范，并结合近十余年的基因工程水稻原料生产的管控实践，建立了一整套基因工程水稻良好农业操作规程（GAP），其详细情况参见本题“二、/（二）/2、/（2）/2）建立完善的良好农业规范（Good Agricultural Practices，GAP）体系”相关内容。

公司已制定 19 套基因工程水稻种植相关的标准操作规程和内控制度，已建立符合 NMPA 及 FDA 要求的 GAP 质量管理体系，并由公司质量管理中心全过程管理、检查、监督原料种植 GAP 合规性和安全性，负责种子、原料稻谷的检定和质量审核、种植安全的监督、基地人员培训等工作。

2、基因工程水稻稻谷原料的完整质量标准体系的建立情况和执行情况，特别是对于稻谷原料的重金属污染、农药残留及黄曲霉毒素等进行严格控制的情况

公司参考国家药典委员会 2012 年发布的《关于中药中重金属、农残、黄曲霉毒素等物质限量标准草案的公示》，同时结合中、美、英、日和欧洲药典中植物药重金属和农药残留量的限量规定，并参考食品安全国家标准《食品中农药最大残留限量（GB2763-2021）》等的要求，结合后续原液和成品的生产工艺和质量要求，制定了完善的 OsrHSA 原料稻谷的质量标准，以保证稻谷质量稳定可控，其详情如下：

类别	项目	指标
常规检测	种子色泽、气味	清洁干净，无明显霉变
	稻谷含水量	≤14%
	蛋白表达量	不低于糙米干重的 0.6%
重金属检测	铅	＜5mg/kg
	镉	＜0.3mg/kg

类别	项目	指标
	汞	＜0.2mg/kg
	砷	＜2mg/kg
农药残留检测	其他根据每年实际使用的农残确定	参照 GB2763 进行检测
黄曲霉毒素	黄曲霉毒素 B1	≤0.005g/kg
	黄曲霉毒素 B2、黄曲霉毒素 G1、黄曲霉毒素 G2 总和	≤0.01mg/kg

同时，公司在基因工程水稻种植过程中：（1）病虫害的防治使用低残留和低毒农药，在整个生长期间禁止使用高效、高残留农药。生长过程中使用的抗菌、抗虫农药均为从农业农村部《绿色食品农药使用准则》（NY/T393-2020）中的“AA 级和 A 级绿色食品生产均允许使用的农药清单”中选择；（2）灌溉用水符合《农田灌溉水质标准（GB5084-2021）》标准；（3）化学肥料以氮磷钾复合肥为主，尽量使用有机肥料，除草剂采用低残留的安全除草剂；（4）基地管理员对种植水稻的全过程在 GAP-R-129《种植记录》中全面记载所有农事操作，对农药与化肥的使用种类、使用时间、使用数量以及在田间管理上采取的技术措施，均实时记录并存档。通过上述措施，使得公司原料稻谷达到相关国家标准的要求。

此外，依据《土壤环境质量农用地土壤污染风险管控标准（试行）（GB15618-2018）》和《农田灌溉水质标准（GB5084-2021）》要求，公司对水稻种植基地的土壤和灌溉用水定期进行委外检测。同时，公司亦定期对收获的基因工程水稻稻米委托相关权威检验机构进行重金属、农残、黄曲霉毒素等项目的检测。

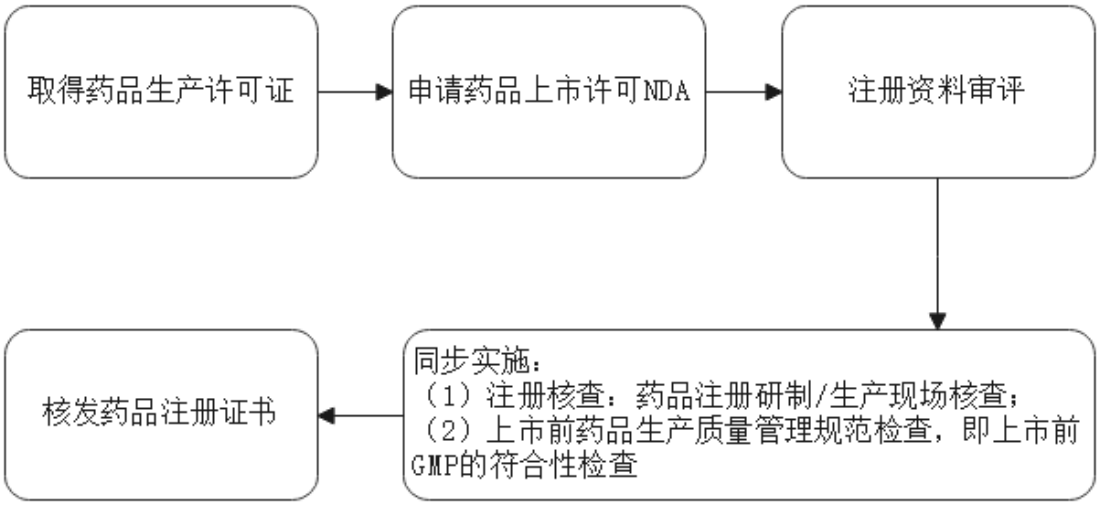
综上，公司已建立了完善的 GAP 体系和稻谷原料质量标准并严格执行，同时对于稻谷原料的重金属残留、农药残留及黄曲霉毒素等进行严格控制，满足目前药品监管机构对于药用工业用转基因水稻种植的相关要求。

（二）发行人生产厂房是否通过药品生产质量管理规范（GMP）的符合性检查验收，是否需要对药用工业用转基因水稻生产环境、农田情况进行检查

1、公司各生产线的生产厂房未来需通过 GMP 符合性检查验收的情况

根据《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》的相关规定，目前国内药品上市注册过程中，需依次完成以下环节：



公司中试车间未来不用于 HY1001 药品商业化生产，无需因此取得药品生产许或进行上市前 GMP 符合性检查验收等环节。

公司 10 吨产线用于生产 III 期临床试验样品以及承担未来药品商业化生产，故需按照上述流程，依次取得药品生产许可证、通过药品监督管理部门的注册生产现场核查以及上市前 GMP 符合性检查，并取得药品注册证书后，方可生产上市药品。目前 10 吨产线**已**于 2023 年 **12 月取得药品生产许可证，**并**计划**在完成 III 期临床试验和相关药学可比性研究后申请 NDA，并收到 CDE 的注册生产现场核查通知后，进行药品注册核查（包括药品注册研制现场核查和药品注册生产现场核查）和上市前 GMP 符合性检查，并于 CDE 综合审评结论通过后，批准相关药品上市，取得药品注册证书。

募投项目拟建设产线将于建成后，将根据《药品生产监督管理办法》第十六条以及《已上市生物制品药学变更研究技术指导原则（试行）》中关于新建车间或生产线的相关规定，完成药学可比性研究后，向有关药品监督管理部门申报，由药品监督管理部门进行药品 GMP 符合性检查后，若检查结果符合规定，产品符合放行要求，则可以上市销售并变更药品生产许可证。

2、药品监管机构对于药用工业用转基因水稻生产环境、农田进行检查的情况

目前由于水稻胚乳细胞表达体系尚未有获批药品上市，NMPA 尚未出台相关法规或指导原则明确基因工程水稻种植生产环境和农田情况的具体检查范围。

此外，由于公司 HY1001 目前仍处于 III 期临床试验阶段，药品监管机构目前尚未开展对公司基因工程水稻的生产环境、农田情况的检查。

在药品申报 NDA 的注册核查环节，根据国家药品监督管理局食品药品审核查验中心（CFDI）的《药品注册核查要点与判定原则（药学研制和生产现场）（试行）》的相关规定，可以根据需要对化学原料药、中药材、中药饮片和提取物、辅料及直接接触药品的包装材料和容器生产企业、供应商或者其他受托机构开展延伸检查，公司预计未来药品注册核查过程中将会对基因工程水稻的生产环境和稻谷原料生产的 GAP 合规性展开延伸检查。根据 CFDI 颁布的《中药材 GAP 实施要点》并结合公司情况，延伸检查的主要目的是检查稻谷原料的生产及其基地的管理是否符合 GAP 的要求。

公司预计在 NDA 申报后，药品监管机构将会依据公司 NDA 申请文件及 CDE 在 HY1001 的 IND 批件中对基因工程水稻种植的相关要求，依据 CFDI《中药材 GAP 审核检查要点》从：（1）质量管理；（2）机构与人员；（3）设施、设备与工具；（4）基地选址；（5）种子种苗或其它繁殖材料；（6）种植与养殖；（7）采收与产地加工；（8）包装、放行与储运；（9）文件；（10）质量检验；（11）内审；（12）投诉、退货与召回等方面展开对公司稻谷原料和种植基地 GAP 体系建立和执行情况的相关核查工作。

目前尚未有相关法律法规或指导原则对延伸检查的核查时限予以规定，但其作为药品注册核查工作的一部分，其时限要求应满足药品注册核查的相关审核时限要求。根据《药品注册核查工作程序（试行）》的相关要求，CDE 在药品注册申请受理后 40 个工作日内通知 CFDI 和申请人进行注册核查，CFDI 原则上在审评时限届满 40 个工作日前完成注册核查并反馈 CDE，注册核查工作时限原则上为 120 个工作日。

六、重组血清白蛋白在产品获批上市后是否需参照人血清白蛋白通过批签发上市销售，若是，对获批上市所需时间及商业化的影响

根据国家市场监督管理总局颁布的《生物制品批签发管理办法》，生物制品批签发是指国家药品监督管理局对获得上市许可的疫苗类制品、血液制品、用于血源筛查的体外诊断试剂以及国家药品监督管理局规定的其他生物制品，在

每批产品上市销售前或者进口时，经指定的批签发机构进行审核、检验，对符合要求的发给批签发证明的活动。

根据国务院颁布的《血液制品管理条例》，血液制品是特指各种人血浆蛋白制品，故而公司重组血清白蛋白不属于血液制品，不属于《生物制品批签发管理办法》规定的疫苗类制品、血液制品、用于血源筛查的体外诊断试剂等，不适用批签发程序。

此外，根据中国食品药品检定研究院（中检院）公布的生物制品批签发品种目录，其中仅包括血浆来源的各类血液制品，均不包含已上市的各类重组生物制品，例如与公司重组人血清白蛋白情况相类似的已上市的重组凝血八因子等产品，无需批签发程序，故而公司重组人血清白蛋白产品无需批签发，批签发制度对获批上市及商业化无影响。

七、请保荐机构对上述问题进行核查并发表意见

（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；

2、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；

3、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；

4、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；

5、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；

6、获取并查阅了报告期内公司中试车间原液和制剂生产的历史生产数据；

7、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；

8、获取了 CDE 及 FDA 对公司上市前药学研究计划的回复意见；

9、获取并查阅了《中国生物制品规程》《中国药典》《中药材生产质量管理规范》《药品生产质量管理规范（2010 年修订）》，并访谈公司研发负责人并取得了相关内控文件，了解公司水稻种子库系统的建库过程、保存条件、物料平衡关系等；

10、获取并查阅了公司 GAP、GMP 体系的相关规程和内控文件；

11、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、中试车间的投资金额情况，分析新增产能与新增固定资产金额的匹配性；

12、获取了中试车间、10 吨产线以及募投拟建设产线产能的成本测算数据；

13、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；

14、获取并查阅了《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》《药品注册核查检验启动工作程序（试行）》《中药材 GAP 审核检查要点》等，了解公司各生产线的生产厂房需通过 GMP 符合性检查验收的情况以及对基因工程水稻的生产环境、农田情况的检查情况；

15、获取并查阅了《生物制品批签发管理办法》《血液制品管理条例》等法规，了解 HY1001 是否需要批签发的情况。

（二）核查结论

经核查，保荐机构认为：

1、公司稻谷原料储备及种植计划可满足 2023 年及 2024 年人血清白蛋白临床试验样品、药用辅料、科研试剂及工艺验证等的生产需求，公司短期内产业化不存在障碍；

2、公司已选择新疆作为基因工程水稻种植地点，并签署相关战略合作框架协议，将陆续在新疆开展基因工程水稻的商业化种植；此外，发行人已经根据基因工程水稻品系的研发进度、药学变更进展和产业化进度，进行了较为科学、

合理的规划和布局，HY1001 产业化具有可实现性；

3、公司基因工程水稻对生长环境没有特殊的要求，不同生长环境下表达的重组蛋白在理化性质上无差异，生长环境主要影响重组蛋白产量；发行人建立了科学合理的种子库系统、GAP 体系、GMP 生产操作规程，从源头的种子、稻谷生产、原液生产和制剂生产的全生产周期进行质量管控，确保了重组人血清白蛋白产品的质量和批间差异的有效控制；

4、公司现有及拟新建产线可以满足 HY1001 产品的 III 期临床试验样品及未来大规模商业化生产的需求；新增产能与新增固定资产金额相匹配，具有合理性；

5、发行人实现规模化生产后 HY1001 的生产成本低于血浆分离人血清白蛋白生产成本；

6、药品监管机构尚未出台针对基因工程水稻种植要求和检查流程的相关法规或指导原则。根据 HY1001 的药物临床试验批件，药品监管机构主要关注 GAP 体系的建立和执行情况以及稻谷原料质量标准体系的建立和执行情况，预计未来药品注册核查过程中将会对基因工程水稻的生产环境和稻谷原料生产的 GAP 合规性展开延伸检查；

7、发行人 10 吨产线和募投项目拟建设产线预计在新药上市审批过程中需要通过 GMP 符合性检查验收；

8、重组血清白蛋白在产品获批上市后无需参照人血清白蛋白通过批签发上市销售。

4.关于药用工业用基因水稻种植的合规性

根据招股说明书和保荐工作报告，1）发行人用于生产药品及药用辅料等的基因工程水稻属于药用工业用转基因植物，与农业转基因植物存在较大差异；2）目前，《农业转基因生物安全管理办法》及《农业转基因生物安全管理办法》等法律法规对于农业转基因植物的种植许可提出明确要求，但尚无相关法律法规对药用工业用基因水稻种植所需的行政审批许可进行明确具体的规定。发行人参照《管理办法》办理了基因工程水稻安全审批；3）发行人在仙桃市取得了 416 亩基本农田用于药用工业用基因水稻种植，认为其上述行为属于“农业科研，教学实验田”，未改变基本农田使用用途，符合《土地管理法》等相关法律法规规定；4）除上述基本农田外，发行人还在仙桃市取得了 168 亩一般农田用于药用工业用基因水稻种植。上述基本农田和一般农田均为租赁集体用地，根据《农村土地承包法》等相关法律法规，土地经营权流转不得改变土地的农业用途；5）发行人后续实现相关产品的商业化生产需要扩大目前药用工业用基因水稻的种植规模。

请发行人说明：（1）围绕培育药用工业用基因水稻过程中涉及的研发、育种、种植、用地以及使用等主要环节，梳理药用工业用基因水稻的监管体系，说明相关部门如何对药用工业用基因水稻进行监管；（2）农业转基因植物种植许可的具体要求，是否需履行特定的审批程序或取得特定的资质、认证。目前尚无对药用工业用基因水稻种植的行政审批许可进行明确具体规定等表述的含义，具体指不要求取得行政审批许可、要求不明确或其他情形。公司获得的基因工程水稻安全审批的审批单位、审批许可范围等内容，是否能够替代相关法律法规在种植许可或其他方面的资质许可等要求；（3）药用工业用转基因水稻是否属于“农业科研，教学实验”，是否符合基本农田使用用途的相关规定及依据，是否属于“农业用途”或农业生产经营，是否符合租赁集体用地用途的相关规定及依据；（4）公司后续扩大药用工业用基因水稻种植规模所需要履行的程序，是否存在实质性障碍，扩大规模后公司保证水稻育种、种植、流通及使用等方面持续符合相关法律法规规定的措施及预计有效性。请保荐机构、发行人律师对上述问题进行核查，说明核查过程、核查依据和核查结论，对公司是否符合“生产经营符合法律、行政法规的规定，符合国家产业政策”的发行

条件发表明确意见。

【回复】

一、围绕培育药用工业用基因水稻过程中涉及的研发、育种、种植、用地以及使用等主要环节，梳理药用工业用基因水稻的监管体系，说明相关部门如何对药用工业用基因水稻进行监管；

（一）药用工业用基因水稻的监管体系情况

发行人基因工程水稻属于药用工业用转基因植物，与传统的进入食品或饲料链条的农业转基因生物存在差异。近几年来，我国药用工业用等功能性转基因植物的研究有了很大的进展，2015 年，国家农业农村部（原农业部）发布了《转基因植物试验安全控制措施》，对药用工业用基因工程植物的安全控制措施制定了国家标准。

药用工业用转基因植物由于其表达蛋白的特殊性，在田间试验过程中，在风险评估的基础上，应采取严格的控制措施，确保其不会进入食物链。因此，目前发行人的药用工业用基因工程水稻的安全监管参照《农业转基因生物安全管理条例》及《农业转基因生物安全评价管理办法》向农业农村部农业转基因生物安全管理办公室提交申请，完成备案或获得审批后进行田间试验。鉴于其与一般农业转基因植物安全评价阶段管理不同，药用工业用转基因植物的安全评价分为试验研究、中间试验、环境释放和生产性试验 4 个试验阶段，以保证药用工业用转基因植物的释放过程一直处于可控状态，但其无需取得安全证书。

综上，发行人的基因工程水稻目前主要参照《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》，由农业农村部农业转基因生物安全管理办公室负责对试验研究、中间试验、环境释放和生产性试验阶段进行备案或审批，不发放安全证书；并遵照《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）》国家标准进行种植和监管，由属地的农业行政主管部门对基因工程水稻种植进行监督管理检查。

（二）发行人参照农业转基因生物种植环节履行的审批程序、取得的特定资质、认证以及审批单位、审批许可范围等

1、农业转基因植物种植许可的具体要求

根据《农业转基因生物安全管理条例》（2017 修订）、《农业转基因生物安全评价管理办法》（2022 修订），农业转基因生物安全实行分级管理评价制度；农业农村部下设的农业转基因生物安全管理办公室负责农业转基因生物安全评价管理工作，地方各级政府农业主管部门负责本辖区内的农业转基因生物安全的监督管理工作。具体法规情况如下：

序号	文件名	相关内容
1	《农业转基因生物安全管理条例》（2017 修订）	第四条 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。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。
		第十二条 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。
		第十三条 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。
		第十四条 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。
		第十五条 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。
		第十六条 从事农业转基因生物试验的单位在生产性试验结束后，可以向国务院农业行政主管部门申请领取农业转基因生物安全证书。
2	《农业转基因生物安全评价管理办法》（2022 修订）	第五条根据《条例》第九条的规定设立国家农业转基因生物安全委员会，负责农业转基因生物的安全评价工作。国家农业转基因生物安全委员会由从事农业转基因生物研究、生产、加工、检验检疫、卫生、环境保护等方面的专家组成，每届任期五年。农业农村部设立农业转基因生物安全管理办公室，负责农业转基因生物安全评价管理工作。
		第九条 农业转基因生物安全实行分级评价管理。
		第十五条 凡在中华人民共和国境内从事农业转基因生物安全等级为Ⅲ和Ⅳ的研究以及所有安全等级的试验和进口的单位以及生产和加工的单位和个人，应当根据农业转基因生物的类别和安全等级，分阶段向农业转基因生物安全管理办公室报告或者提出申请。
		第十六条 农业农村部依法受理农业转基因生物安全评价申请。申请被受理的，应当交由国家农业转基因生物安全委员会进行安全评价。国家农业转基因生物安全委员会每年至少开展两次农业转基因生物安全评审。农业农村部收到安全评价结果后按照《中华人民共和国行政许可法》和《农业转基因生物安全管理条例》的规定作出批复。
		第二十条 从事安全等级为 I 和 II 的农业转基因生物实验研究，由本单位农业转基因生物安全小组批准；从事安全等级为Ⅲ和Ⅳ的农业转基因生物实验研究，应当在研究开始前向农业转基因生物安全管理办公室报告。
		第二十一条 在农业转基因生物（安全等级 I、II、III、IV）实验研究结束后拟转入中间试验的，试验单位应当向农业转基因生物安全管理办公室报告。

序号	文件名	相关内容
		第二十二条 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全审批书的要求进行相应的试验。
		第二十四条 在农业转基因生物试验结束后拟申请安全证书的，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。

2、农业转基因植物研究、试验、生产、加工、经营等的具体审批程序

根据前述所示法律、法规规定，在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、出口活动需履行的程序具体如下：

（1）进行农业转基因生物实验研究，安全等级为 I 和 II 的，应由本单位农业转基因生物安全小组批准。安全等级为Ⅲ和Ⅳ的，应当在研究开始前向农业转基因生物安全管理办公室报告；

（2）实验研究结束后拟转入中间试验的，试验单位应当向农业转基因生物安全管理办公室报告；

（3）农业转基因生物中间试验结束后拟转入环境释放或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全审批书的要求进行相应的试验；

（4）农业转基因生物试验结束后拟申请安全证书的，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。

3、发行人基因工程水稻参照农业转基因生物种植履行的程序

报告期内，发行人基因工程水稻参照农业转基因生物研发、试验履行了相应的审批程序，具体如下：

农业转基因生物研发、生产审批流程	农业转基因水稻应履行的程序	发行人履行的程序
实验研究	本单位农业转基因生物安全小组批准	本单位基因工程生物安全小组批准
中间试验	应当向农业转基因生物安全管理办公室报告	发行人已参照农业转基因生物有关规定，向农业转基因生物安全管理办公室报告
环境释放	向农业转基因生物安全管理办	发行人已参照农业转基因生物有关规

农业转基因生物研发、生产审批流程	农业转基因水稻应履行的程序	发行人履行的程序
	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，并取得农业转基因生物安全审批书	定，向农业转基因生物安全管理办公室提出申请，并取得农业转基因生物安全审批书
生产性试验	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，并取得农业转基因生物安全审批书	发行人已参照农业转基因生物有关规定，向农业转基因生物安全管理办公室提出申请，并取得农业转基因生物安全审批书
安全证书	向农业转基因生物安全管理办公室提出申请，并取得农业转基因生物安全证书	发行人种植的基因工程水稻不作为粮食使用或加工成食品，不进行新品种推广，不做品种选育，不进入市场流通，无需取得相关审批
品种试验、品种审定	提交品种审定申请后，由品种审定委员会办公室安排	
种子生产许可	农业农村部受理申请审核后核发许可证	

（三）发行人根据《转基因植物试验安全控制措施》采取了积极的安全控制措施

公司使用专用的收获、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种子不进入食物链。公司在种植基因工程水稻过程中，严格按照农业部 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）》（农业部 2259 号公告-14-2015）的安全管理要求和技术标准执行，在储运、包装过程中，对药用工业用转基因植物材料采用严格的包装、签发、运输和收储流程，以最大程度地实施安全保障，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、收获、运输、贮存等标准操作规程，并制定二维码标识和可追溯性控制程序。公司每年向农业农村部进行基因工程水稻种植备案或申报，接受农业农村部、湖北省农业农村厅的监督检查，未发现有相关违规行为。

根据《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）》，禾元生物在研发、育种、种植、收获、贮存、运输、用地、使用等环节的具体执行情况如下表：

培育环节	发行人实施的相关措施	监管体系	对应具体监管规定
研发	温室或可控区域种植	-	从研发流程最早期到最初植株，不存在相关监管规定。
育种	发行人制定了《基因工程水稻良种选育操作规程》，规定了基因工程水稻的选择育种、杂交育种、试验测定、区域试验等基本技术要求，开展从原原种、原种、原种一代到生产种的操作流程。	-	不存在相关监管规定
种植	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；种植工作开展过程中遵照 GAP 作业规范开展，规范记录 GAP 文件	《转基因植物试验安全控制措施（第 1 部分 通用要求）》	3.4 试验单位应有明细的管理规定，确定各部门和人员的职责与工作流程。
	每年更新《转人血清白蛋白转基因水稻试验人员培训方案》，对相关人员进行生物安全培训，保存培训记录，并报告农业主管部门。	《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》	3.4 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农村部。
	在试验地四周安装了监控设备，可对生产基地进行全程监控；在周围建设 1.8 米铁丝围网，并采取与附近非转基因常规水稻种植地块间隔距离大于 100 米，防备和阻止转基因植株和稻种的外泄及对周边农作物产生影响。	《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》	4.4 药用工业用转基因植物试验点的管理
	向已取得土地承包经营权的村民租赁土地用于种植药用工业用转基因水稻，并向村委会备案。	中华人民共和国农村土地承包法（2018 修正）	第三十六条承包方可以自主决定依法采取出租（转包）、入股或者其他方式向他人流转土地经营权，并向发包方备案。
		基本农田保护条例（2011 修订）	第十七条禁止任何单位和个人在基本农田保护区内建窑、建房、建坟、挖砂、采石、采矿、取土、堆放固体废弃物或者进行其他破坏基本农田的活动。禁止任何单位和个人占用基本农田发展林果业和挖塘养鱼。
收获	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，对采收时期确定、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收割；购置了转基因水	《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》	4.5.3 药用工业用转基因植物材料脱粒、晾晒、销毁等处理过程应在试验点或专用的场所进行。 4.5.8 应保存药用工业用转基因植物的收获记录，包

培育环节	发行人实施的相关措施	监管体系	对应具体监管规定
	稻专用的收割机、低温循环种子烘干设备，稻谷经专用收割机收割后无需晾晒，可直接从田间到基地进行烘干，直接包装入库，减少可能导致稻种逸散的可能环节		括收货时间、收货方法、机械设备和工具的清洁、材料的处理方式、负责人等。
贮存	制定了明确的管理规定，转基因水稻及种子的运输、贮存、销毁和处理、收获、试验点的管理和采后期监控均有专门的责任人，其中种子库采取双人双锁，需两人同时在场才能打开种子库；对每袋种子采用二维码标记，建立完善的台账记录，记录每一袋种子的用处和最终用途。	《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》	3.5 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。 4.2.1 药用工业转基因植物材料应贮存在封闭的区域，例如贮藏室、贮藏柜、冰箱等。贮存区的门、窗应可以关闭并上锁。
	制定《试验人员出入管理规程》并在试验中有效落实；在生产基地设置有 2 米的围墙与外界完全隔离，有 4 个总面积为 3000 平米的基因工程稻谷储藏仓库，仓库安装了门禁系统。	《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》	4.2.5 相关人员批准或授权后可进入贮存区，进入贮存区的人员应当登记，并记录工作内容。
运输	发行人已形成了一整套适用于药用基因工程水稻的良好农业操作规程（GAP），拥有严格的监管措施和完备的应急响应程序及流程，该 GAP 体系已经过多年的执行实践，实现了对基因工程水稻种植、收获、贮藏、初加工、运输等全过程的控制，做到可行、可控、可靠、可追溯；在基地内部建有 20 吨 / 天加工能力的稻谷加工设施，可完成转基因稻谷的脱壳、磨粉和包装等后期加工程序。经加工后的基因工程稻米已经丧失了生物活性，在运输过程中不可能引起扩散。	《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》	4.1.5 应保存药用工业用转基因植物材料的运输记录，包括运输方式、发货人、收货人、运货人、包装容器、材料名称和编号、材料类型和数量、日期等。

（四）主管部门对发行人基因工程水稻种植监管情况

仙桃市自然资源和规划局出具证明，仙桃禾元于辖区内租用农田进行药用工业用基因工程水稻种植，严格遵守《中华人民共和国土地管理法》《基本农田保护条例》等有关法律法规及规范性文件，其种植用地未改变土地的农用地性质，不属于改变或占用基本农田的情形，也不存在因违反有关土地管理相关法律法规而受到行政处罚的相关记录。

仙桃市农业农村局出具证明，禾元生物及其子公司用地符合国土空间规划、

土地利用总体规划和用途管制，严格遵守《基本农田保护条例》等有关的法律法规及规范性文件的规定，合法经营，不存在因违反相关法律、法规及规范性文件而受到处罚的情形。不存在因违反基因生物生产、管理法律、法规及规范性文件而受到处罚的情形，亦不存在任何第三方对其提出举报或投诉及其他请求的情形。

湖北省自然资源厅出具证明，禾元生物及其子公司用地符合国土空间规划、土地利用总体规划和用途管制，严格遵守《基本农田保护条例》等有关规定，合法合规，未发现因违反土地管理方面的法律、法规及规范性文件规定而受到处罚的情形，没有收到耕地保护层破坏的投诉。

湖北省农业农村厅农业转基因生物安全管理办公室出具说明，发行人及其子公司现进行药用工业用基因工程水稻研究及种植工作，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，参照《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》，进行中间试验、环境释放和生产性试验阶段备案或审批，不发放安全证书，并遵照《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，由各级农业行政主管部门按属地原则进行种植监管。发行人及子公司于仙桃市陈场镇杨场村、依湾村和印咀村租用土地种植药用工业用基因工程水稻的行为未改变土地用途，没有破坏耕地耕作层或者造成原耕地生态利用条件难以恢复的情形，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。此外，按规定组织开展了生物安全生产监管，且向社会公开生物安全监管电话，未发现公司及其子公司违法违规行为及问题线索。

昌吉州国土资源局农业园区分局出具说明，禾元生物及其子公司在园区管理范围内使用中国农业科学院西部研究中心 200 亩国有农用地、租用昌吉农业科技园区农业科技开发有限公司 520 亩国有农用地用于药用工业用基因工程水稻的种植。禾元生物及其子公司已履行了土地使用和租赁的相关程序，严格遵守《中华人民共和国土地管理法》《基本农田保护条例》等有关的法律法规及规范性文件的规定，其种植行为未改变租赁土地的农业用地性质，没有造成原耕地生态利用条件难以恢复等破坏基本农田的情况，亦不存在因违反土地管理相

关法律法规而受到行政处罚的相关记录。上述种植行为用地属于“农业用途”，不属于改变或违法占用基本农田的情形。

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现进行药用工业用基因工程水稻研究及种植工作，参照《农业转基因生物安全管理条例》以及《农业转基因生物安全评价管理办法》要求，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。

综上所述，发行人的药用工业用基因工程水稻的安全监管参照《农业转基因生物安全管理条例》及《农业转基因生物安全评价管理办法》向农业农村部农业转基因生物安全管理办公室提交申请，完成备案或获得审批后进行田间试验。发行人遵照《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，由各级农业行政主管部门按属地原则进行种植监管。发行人在培育药用工业用基因工程水稻过程中涉及的研发、育种、种植、用地以及使用等主要环节均已制定相关内控制度和标准管理操作规程并严格执行，符合相关监管要求。各级主管部门主要采取日常监督检查、开展安全生产调研、公开举报电话等监管措施对发行人基因工程水稻种植进行监管。报告期内，发行人的种植行为及用地情况均未受到有关主管部门的处罚，合法合规。

二、农业转基因植物种植许可的具体要求，是否需履行特定的审批程序或取得特定的资质、认证。目前尚无对药用工业用基因水稻种植的行政审批许可进行明确具体规定等表述的含义，具体指不要求取得行政审批许可、要求不明确或其他情形。公司获得的基因工程水稻安全审批的审批单位、审批许可范围等内容，是否能够替代相关法律法规在种植许可或其他方面的资质许可等要求

（一）农业转基因植物种植许可的具体要求，是否需履行特定的审批程序或取得特定的资质、认证。目前尚无对药用工业用基因水稻种植的行政审批许可进行明确具体规定等表述的含义，具体指不要求取得行政审批许可、要求不明确或其他情形

1、农业转基因植物种植许可的具体要求，是否需履行特定的审批程序或取得特定的资质、认证

具体而言，安全等级为 I 和 II 的农业转基因植物种植在实验研究阶段无需取得审批或许可；实验研究结束后拟转入中间试验及安全等级为Ⅲ和Ⅳ的，应当在研究开始前向农业主管部门报告；中间试验结束后拟转入环境释放或环境释放结束后拟转入生产性试验的，应取得农业主管部门的安全审批。具体内容详见本题回复“一、/（二）发行人参照农业转基因生物种植环节履行的审批程序、取得的特定资质、认证以及审批单位、审批许可范围等”。

2、目前尚无对药用工业用基因工程水稻种植的行政审批许可进行明确具体规定等表述的含义，具体指不要求取得行政审批许可、要求不明确或其他情形

（1）发行人基因工程水稻属于药用工业用转基因植物

根据现行《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》，其所称的农业转基因生物是指用于农业生产或农产品加工的动植物、微生物及其产品。发行人是利用水稻胚乳细胞重组蛋白表达技术，以稻谷作为生物反应器生产蛋白质，将基因工程水稻作为生物医药研发和生产的原材料，再经过提取分离纯化技术从稻谷中获取重组蛋白，用于生产生物医药产品、科研试剂或辅料等。其稻谷经提取纯化后的剩余淀粉采用综合利用，在厂区内经发酵成沼气，用于生产蒸汽在医药制造时使用，发酵后的少量残渣作为有机肥料，实现了综合循环利用。

发行人种植的基因工程水稻不作为粮食或加工成食品，不进入食物链或饲料链，也不进行新品种推广，不需做品种审定，稻谷本身不具有商品属性。根据国家标准国民经济行业分类，发行人属于 C27 医药制造业，发行人基因工程水稻不“用于农业生产或者农产品加工”，不属于前述规定所述的“农业转基因生物”。

（2）发行人种植基因工程水稻受各级农业主管部门监管

根据湖北省农业农村厅和新疆维吾尔自治区农业农村厅出具的证明及保荐机构、发行人律师对湖北省农业农村厅相关工作人员的访谈，尽管发行人的基因工程水稻有别于农业转基因生物，但其种植基因工程水稻的行为仍受各级农业主管部门监管。具体而言，发行人的药用工业用基因工程水稻的安全监管参照《农业转基因生物安全管理条例》及《农业转基因生物安全评价管理办法》向农业农村部农业转基因生物安全管理办公室提交申请，完成中间试验、环境释放和生产性试验的备案或审批，以保证药用工业用转基因植物的释放过程一直处于可控状态，但其无需取得安全证书。

同时，发行人遵照《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，由各级农业行政主管部门按属地原则进行种植监管。

（二）公司获得的基因工程水稻安全审批的审批单位、审批许可范围等内容，是否能够替代相关法律法规在种植许可或其他方面的资质许可等要求

根据湖北省农业农村厅和新疆维吾尔自治区农业农村厅出具的证明及保荐机构、发行人律师对湖北省农业农村厅相关工作人员的访谈，尽管发行人的基因工程水稻有别于农业转基因生物，但其种植基因工程水稻的行为仍受各级农业主管部门监管。发行人参照《农业转基因生物安全管理条例》及《农业转基因生物安全评价管理办法》办理了国家农业农村部的基因工程水稻安全审批。截至本回复出具日，发行人目前有效的基因工程水稻试验阶段审批证书情况如下表：

1、基因工程水稻生产性试验

序号	证书编号	审批许可范围	审批部门	有效期/试验时间

1	农基安审字（2023）第028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，800 亩	农业农村部	2023.04.21-2025.04.20

2、基因工程水稻环境释放

序号	证书编号	审批许可范围	审批部门	有效期
1	农基安审字（2021）第162号	项目名称：转 HSA 基因人血清白蛋白水稻 4-114-7 在湖北省的环境释放 安全等级：II 试验阶段：环境释放 试验地点与规模：湖北省，60 亩	农业农村部	2022.04.01-2024.03.31
2	农基安审字（2022）第001号	项目名称：转 hLF 基因人乳铁蛋白水稻 Lac-3 在湖北省的环境释放 安全等级：II 试验阶段：环境释放 试验地点与规模：湖北省，30 亩	农业农村部	2022.04.22-2024.04.21
3	农基安审字（2022）第002号	项目名称：转 hAAT 基因人抗胰蛋白酶水稻 AAT-10-8 在湖北省的环境释放 安全等级：II 试验阶段：环境释放 试验地点与规模：湖北省，30 亩	农业农村部	2022.04.22-2024.04.21
4	农基安审字（2022）第053号	项目名称：转 hsa 基因人血清白蛋白水稻 4-114-7 在湖北省的环境释放 安全等级：II 试验阶段：环境释放 试验地点与规模：湖北省，30 亩	农业农村部	2023.01.05-2025.01.04
5	农基安审字（2022）第054号	项目名称：转 hsa 基因人血清白蛋白水稻 4-114-7 在湖北省的环境释放 安全等级：II 试验阶段：环境释放 试验地点与规模：湖北省，30 亩	农业农村部	2023.05.01-2025.04.30

3、基因工程水稻中间试验备案

序号	证书编号	备案内容	审批部门	有效期/试验时间
1	农基安办报告字[2022]第 326 号	转 hsa 基因人血清白蛋白水稻 1300HSA-006-23 在湖北省的中间试验符合转基因生物中间试验条件，准予备案。合计：4 亩	农业农村部	2022.04.21-2024.04.20
2	农基安办报告字[2022]第 327 号	转 hsa 基因人血清白蛋白水稻 HSA-044-34 在湖北省的中间试验符合转基因生物中间试验条件，准予备案。合计：4 亩	农业农村部	2022.04.21-2024.04.20
3	农基安办报告字[2022]第 564 号	转 hsa 基因人血清白蛋白水稻 1300HSA-024-15 在湖北省的中间试验符合转基因生物中间试验条件，准予	农业农村部	2022.05.23-2024.05.22

序号	证书编号	备案内容	审批部门	有效期/试验时间
		备案。合计：4 亩		
4	农基安办报告字[2022]第 565 号	转 hsa 基因人血清白蛋白水稻 1300HSA-035-03 在湖北省的中间试验符合转基因生物中间试验条件，准予备案。合计：4 亩	农业农村部	2022.05.23-2024.05.22
5	农基安办报告字[2022]第 719 号	转 hsa 基因人血清白蛋白水稻 1300HSA-T079-19 在湖北省的中间试验符合转基因生物中间试验条件，准予备案。合计：4 亩	农业农村部	2022.06.14-2024.06.13
6	农基安办报告字[2022]第 720 号	转 hsa 基因人血清白蛋白水稻 1300HSA-Z150-35 在湖北省的中间试验符合转基因生物中间试验条件，准予备案。合计：4 亩	农业农村部	2022.06.14-2024.06.13
7	农基安办报告字[2022]第 869 号	转 hsa 基因人血清白蛋白水稻 1300HSA-051-06 在湖北省的中间试验符合转基因生物中间试验条件，准予备案。合计：4 亩	农业农村部	2022.07.19-2024.07.18
8	农基安办报告字[2022]第 870 号	转 hsa 基因人血清白蛋白水稻 1300HSA-062-08 在湖北省的中间试验符合转基因生物中间试验条件，准予备案。合计：4 亩	农业农村部	2022.07.19-2024.07.18
9	农基安办报告字[2022]第 1005 号	转 hsa 基因人血清白蛋白水稻 HSA-007-02 在湖北省的中间试验符合转基因生物中间试验条件，准予备案。合计：4 亩	农业农村部	2022.08.18-2024.08.17
10	农基安办报告字[2022]第 1006 号	转 hsa 基因人血清白蛋白水稻 HSA-014-07 在湖北省的中间试验符合转基因生物中间试验条件，准予备案。合计：4 亩	农业农村部	2022.08.18-2024.08.17
11	农基安办报告字[2022]第 1101 号	转 hsa 基因人血清白蛋白水稻 1300HSA-Z251-11 在湖北省的中间试验符合转基因生物中间试验条件，准予备案。合计：4 亩	农业农村部	2022.09.27-2024.08.31
12	农基安办报告字[2022]第 1102 号	转 hsa 基因人血清白蛋白水稻 HSA-040-13 在湖北省的中间试验符合转基因生物中间试验条件，准予备案。合计：4 亩	农业农村部	2022.09.27-2024.08.31
13	农基安办报告字[2022]第 1194 号	转 hsa 基因人血清白蛋白水稻 1300HSA-T094-34 在湖北省的中间试验符合转基因生物中间试验条件，准予备案。合计：4 亩	农业农村部	2022.11.01-2024.10.31
14	农基安办报告字[2022]第 1195 号	转 hsa 基因人血清白蛋白水稻 1300HSA-Z162-42 在湖北省的中间试验符合转基因生物中间试验条件，准予备案。合计：4 亩	农业农村部	2022.11.01-2024.10.31
15	农基安办报告字[2022]第 871 号	转 hsa 基因人血清白蛋白水稻 4-114-7 在新疆维吾尔族自治区的中间试验符合转基因生物中间试验条件，准予备	农业农村部	2022.07.19-2024.07.18

序号	证书编号	备案内容	审批部门	有效期/试验时间
		案。合计：0.16 亩		
16	农基安办报告字[2022]第 1382 号	转 hsa 基因人血清白蛋白水稻 HSA-015-05 在湖北省的中间试验符合转基因生物中间试验条件，准予备案。合计：4 亩	农业农村部	2022.12.12-2024.12.11
17	农基安办报告字[2022]第 1383 号	转 hsa 基因人血清白蛋白水稻 HSA-025-10 在湖北省的中间试验符合转基因生物中间试验条件，准予备案。合计：4 亩	农业农村部	2022.12.12-2024.12.11
18	农基安办报告字[2023]第 007 号	转 hsa 基因人血清白蛋白水稻 1300HSA-T105-15 在湖北省的中间试验符合转基因生物中间试验条件，准予备案。合计：4 亩	农业农村部	2023.01.06-2025.01.05
19	农基安办报告字[2023]第 008 号	转 hsa 基因人血清白蛋白水稻 1300HSA-Z181-38 在湖北省的中间试验符合转基因生物中间试验条件，准予备案。合计：4 亩	农业农村部	2023.01.06-2025.01.05
20	农基安办报告字[2023]第 112 号	转 hsa 基因人血清白蛋白水稻 HSA-029-22 在湖北省的中间试验符合转基因生物中间试验条件，准予备案。合计：4 亩	农业农村部	2023.02.13-2025.02.12
21	农基安办报告字[2023]第 113 号	转 hsa 基因人血清白蛋白水稻 HSA-031-10 在湖北省的中间试验符合转基因生物中间试验条件，准予备案。合计：4 亩	农业农村部	2023.02.13-2025.02.12
22	农基安办报告字[2023]第 217 号	转 hsa 基因人血清白蛋白水稻 1300HSA-006-23 在新疆维吾尔自治区的中间试验符合转基因生物中间试验条件，准予备案。合计：4 亩	农业农村部	2023.04.04-2025.04.03
23	农基安办报告字[2023]第 218 号	转 hsa 基因人血清白蛋白水稻 1300HSA-024-15 在新疆维吾尔自治区的中间试验符合转基因生物中间试验条件，准予备案。合计：4 亩	农业农村部	2023.04.04-2025.04.03
24	农基安办报告字[2023]第 219 号	转 hsa 基因人血清白蛋白水稻 1300HSA-035-03 在新疆维吾尔自治区的中间试验符合转基因生物中间试验条件，准予备案。合计：4 亩	农业农村部	2023.04.04-2025.04.03
25	农基安办报告字[2023]第 220 号	转 hsa 基因人血清白蛋白水稻 1300HSA-051-06 在新疆维吾尔自治区的中间试验符合转基因生物中间试验条件，准予备案。合计：4 亩	农业农村部	2023.04.04-2025.04.03
26	农基安办报告字[2023]第 221 号	转 hsa 基因人血清白蛋白水稻 1300HSA-062-08 在新疆维吾尔自治区的中间试验符合转基因生物中间试验条件，准予备案。合计：4 亩	农业农村部	2023.04.04-2025.04.03
27	农基安办报告字[2023]第 222 号	转 hsa 基因人血清白蛋白水稻 1300HSA-T120-23 在湖北省的中间试验符合转基因生物中间试验条件，准	农业农村部	2023.04.04-2025.04.03

序号	证书编号	备案内容	审批部门	有效期/试验时间
		予备案。合计：4 亩		
28	农基安办报告字[2023]第 223 号	转 hsa 基因人血清白蛋白水稻 1300HSA-Z215-45 在湖北省的中间试验符合转基因生物中间试验条件，准予备案。合计：4 亩	农业农村部	2023.04.04-2025.04.03
29	农基安办报告字[2023]第 326 号	转 hsa 基因人血清白蛋白水稻 1300HSA-T132-13 在湖北省的中间试验符合转基因生物中间试验条件，准予备案。合计：4 亩	农业农村部	2023.04.25-2025.04.24
30	农基安办报告字[2023]第 327 号	转 hsa 基因人血清白蛋白水稻 HSA-036-08 在湖北省的中间试验符合转基因生物中间试验条件，准予备案。合计：4 亩	农业农村部	2023.04.25-2025.04.24
31	农基安办报告字[2023]第 328 号	转 hsa 基因人血清白蛋白水稻 HSA-039-07 在湖北省的中间试验符合转基因生物中间试验条件，准予备案。合计：4 亩	农业农村部	2023.04.25-2025.04.24
32	**农基安办报告字[2023]第 1133 号**	**转 CSA 基因犬血清白蛋白水稻 PMP873-3-20-5 在海南省的中间试验符合转基因生物中间试验条件，准予备案。合计：1 亩**	**农业农村部**	**2023.10.16-2025.10.15**

三、药用工业用转基因水稻是否属于“农业科研，教学实验”，是否符合基本农田使用用途的相关规定及依据，是否属于“农业用途”或农业生产经营，是否符合租赁集体用地用途的相关规定及依据

（一）发行人种植药用工业用基因工程水稻属于“农业用途”，符合基本农田使用用途的相关规定及依据

1、仙桃禾元租赁农村集体土地或国有农业土地涉及基本农田的情况

报告期内，发行人子公司仙桃禾元租赁农村集体土地性质及国有农业用地的具体情况如下：

序号	位置	租赁面积	土地性质	用途类别	实际用途
1	仙桃市陈场镇印咀村	126 亩	基本农田	农业用途	基因工程水稻的培育和种植
2	仙桃市陈场镇杨场村	168 亩	一般农田	农业用途	基因工程水稻的培育和种植
3	仙桃市陈场镇依湾村（依湾南）	98 亩	基本农田	农业用途	**种植常规水稻**
4	仙桃市陈场镇依湾村（依湾北）	192 亩	基本农田	农业用途	种植常规水稻
5	新疆昌吉农业科技园	520 亩	基本农田	农业用途	基因工程水稻的培

	区老龙河区				育和种植

注：上述仙桃市陈场镇印咀村、杨场村、依湾村（依湾南）、依湾村（依湾北）四处土地为集体土地，**其中陈场镇印咀村、杨场村、依湾村（依湾南）土地已退租**，新疆昌吉农业科技园区老龙河区为国有农业用地。

截至本回复出具日，仙桃禾元租赁的新疆昌吉农业科技园区老龙河区 520 亩耕地为基本农田，现用于公司基因工程水稻的培育和实验种植。随着公司用地策略的调整，后续将逐步减少湖北省的种植面积，并进一步扩大新疆区域的基因工程水稻种植。

发行人未将其租赁的农田用于《基本农田保护条例》第 17 条规定的建窑、建房、建坟、挖砂、采石、采矿、取土、堆放固体废弃物或者进行其他破坏基本农田的活动，未占用基本农田发展林果业和挖塘养鱼；根据发行人的种植记录，发行人在租赁上述农田期间亦不存在《基本农田保护条例》第 18 条规定的闲置、荒芜基本农田情形。

发行人种植药用工业用基因工程水稻与种植普通水稻，对生长环境的要求和使用并无不同，在种植流程、土地生态利用等方面的要求基本一致，该种植行为不会破坏耕地耕作层或者出现造成原耕地生态利用条件难以恢复的情形。故发行人种植药用工业用基因工程水稻属于“农业用途”，不属于改变或占用基本农田的情形。

2、各级主管部门出具关于发行人用地合规的情况

根据《基本农田保护条例》第六条，县级以上地方各级人民政府土地行政主管部门和农业行政主管部门按照本级人民政府规定的职责分工，依照本条例负责本行政区域内的基本农田保护管理工作。根据仙桃市自然资源和规划局、昌吉州国土资源局农业园区分局出具的证明，确认发行人种植药用工业用基因工程水稻属于“农业用途”，不属于改变或占用基本农田的情形，具体参见本题回复一、（四）主管部门对发行人基因工程水稻种植监管情况。

综上，发行人种植药用工业用基因工程水稻属于“农业用途”，符合基本农田使用用途的相关规定及依据，并受各级农业主管部门的监管，报告期内未受到因违反相关法律法规而受到处罚的情形。

（二）发行人药用工业用转基因水稻符合租赁集体用地用途的相关规定及依据

1、租赁集体用地履行的法律程序合规性

根据《基本农田保护条例（2011 修订）》第 15 条规定，基本农田保护区经依法划定后，任何单位和个人不得改变或者占用。国家能源、交通、水利、军事设施等重点建设项目选址确实无法避开基本农田保护区，需要占用基本农田，涉及农用地转用或者征收土地的，必须经国务院批准。发行人租赁基本农田用于药用工业用基因工程水稻种植，其使用符合基本农田用途；也未改变其用地用途、未占用土地，故无需办理审批手续或取得许可。

发行人已和集体用地的承包方签订相应的土地租赁合同，并向村委会备案，符合《中华人民共和国农村土地承包法（2018 修正）》第三十六条的规定，承包方可以自主决定依法采取出租（转包）、入股或者其他方式向他人流转土地经营权，并向发包方备案。故发行人租赁集体用地符合相关规定，不存在违反法律、法规或规范性文件的情况。

2、租赁土地的具体情况

（1）印咀村集体土地

2021 年 3 月，仙桃市陈场镇印咀村村民李启华等 68 人签署《授权委托书》，同意授权委托印咀村村民委员会与仙桃禾元签订《农村土地使用合同》。同月，印咀村村民委员会与仙桃禾元签订《农村土地使用合同》，合同约定仙桃禾元向印咀村村民委员会租赁华祖银等 68 人承包的农田，租赁面积为 126 亩。以上合同已向土地发包方印咀村村民委员会备案。

（2）杨场村集体土地

2021 年 3 月，仙桃市陈场镇杨场村村民黄再林等 48 人签署《授权委托书》，同意授权委托杨场村村民委员会与仙桃禾元签订《农村土地使用合同》。同月，杨场村村民委员会与仙桃禾元签订《农村土地使用合同》，合同约定仙桃禾元向杨场村村民委员会租赁黄再林等 48 人承包的农田，租赁面积为 168 亩。以上合同已向土地发包方杨场村村民委员会备案。

（3）依湾村（依湾南）集体土地

2021 年 3 月，仙桃市陈场镇依湾村村民陈明高等 48 人签署《授权委托书》，同意授权委托依湾村村民委员会与仙桃禾元签订《农村土地使用合同》。同月，依湾村村民委员会与仙桃禾元签订《农村土地使用合同》，合同约定仙桃禾元向依湾村村民委员会租赁陈明高等 48 人承包的农田，租赁面积为 98 亩。以上合同已向土地发包方依湾村村民委员会备案。

（4）依湾村（依湾北）集体土地

2022 年 3 月，仙桃市陈场镇依湾村村民王刚等 58 人签署《授权委托书》，同意授权委托依湾村村民委员会与仙桃禾元签订《农村土地使用合同》。同月，依湾村村民委员会与仙桃禾元签订《农村土地使用合同》，合同约定仙桃禾元向依湾村村民委员会租赁王刚等 58 人承包的农田，租赁面积为 192 亩。以上合同已向土地发包方依湾村村民委员会备案。

根据上述涉及村民（土地承包经营权人）签署的《授权委托书》，土地承包经营权人已分别授权委托印咀村、杨场村、依湾村村民委员会与仙桃禾元签订土地经营权出租（转包）合同，故印咀村、杨场村、依湾村村民委员会系上述租赁土地使用权的有权出租方。同时，印咀村、杨场村、依湾村村民委员会同时分别作为发包方，已就其与仙桃禾元签订的《农村土地使用合同》进行了备案。

综上，子公司仙桃禾元租赁印咀村、杨场村、依湾村集体用地租赁土地使用权涉及的村民（土地承包经营权人）依法享有相关耕地的承包经营权，有权将其承包土地使用权转租给仙桃禾元。仙桃禾元已经签订了合法有效的农村土地经营权出租合同，履行的程序符合《中华人民共和国农村土地承包法》的相关规定，已经向发包方当地村委会备案。仙桃禾元租赁印咀村、杨场村、依湾村农田的行为合法有效，不存在纠纷或潜在纠纷。

四、公司后续扩大药用工业用基因水稻种植规模所需要履行的程序，是否存在实质性障碍，扩大规模后公司保证水稻育种、种植、流通及使用等方面持续符合相关法律法规规定的措施及预计有效性。请保荐机构、发行人律师对上述问题进行核查，说明核查过程、核查依据和核查结论，对公司是否符合“生产经营符合法律、行政法规的规定，符合国家产业政策”的发行条件发表明确意见

（一）公司后续扩大药用工业用基因工程水稻种植规模所需要履行的程序，是否存在实质性障碍

如本题一所述，发行人后续扩大药用工业用基因工程水稻种植规模需参照《农业转基因生物安全管理条例》及《农业转基因生物安全评价管理办法》，向农业农村部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，取得农业转基因生物安全审批书。

为保证稻谷原料的供应，并进一步降低成本，发行人已于 2022 年在新疆维吾尔族自治区完成人血清白蛋白基因工程水稻的试种试验，并参照《农业转基因生物安全管理条例》和《农业转基因生物安全评价管理办法》完成了新疆中间试验备案。根据发行人《2022 年人血清白蛋白基因工程水稻在新疆维吾尔族自治区的中间试验总结报告》，发行人在新疆地区的基因工程水稻种植试种实验结果良好，经对新疆昌吉州 2018-2022 年 4-8 月气温的积温评估结果，可满足人血清白蛋白基因工程水稻生长需求。

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和中国农业科学院西部农业研究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。截至本回复出具日，发行人已取得农业农村部关于准予发行人在新疆维吾尔自治区展开基因工程水稻生产性试验的审批文件，并与新疆昌吉农业科技园区农业科技开发有限公司和中国农业科学院西部农业研究中心达成了土地租赁或委托种植的合作协议。

农业农村部农业转基因生物安全管理办公室向禾元生物出具的基因工程水稻生产性试验审批文件如下：

证书编号	主要内容	发证日期	有效期
农基安审字（2023）第028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，800 亩	2023.04.21	2023.04.21-2025.04.20

综上，发行人已于取得农业农村部颁布的生产性试验审批文件共计 800 亩，其后续扩大种植不存在实质性障碍。

（二）扩大规模后公司保证水稻育种、种植、流通及使用等方面持续符合相关法律法规规定的措施及预计有效性

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《基因工程水稻种植规程》《基因工程水稻良种选育操作规程》《基因工程水稻产地初加工管理规程》《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》《基因工程水稻的贮藏和养护管理规程》《基因工程水稻安全监管规程》《基因工程水稻生产基地生态环境质量检测规程》等 19 套标准操作规程和内部管理制度，对基因工程水稻的育种、种植、初加工、包装、贮藏、运输和安全监管等进行了明确规定，并由发行人质量管理中心对原料种植 GAP 合规性进行全过程监管，同时对种子、原料稻谷进行检定和质量审核，对种植安全进行监督，对种植基地人员培训等，为应对突发异常状况制定了相应的应急方案。

发行人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、运输、贮存及收获等标准操作规程，并制定二维码标识和可追溯性控制程序。

综上所述，发行人依照现行标准或规定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，针对基因工程水稻种植组建了专门的工作小组、聘请了专业的种植团队，发行人未来大规模种植的情况下，其种植制度、措施可有效执行。

五、发行人生产经营符合法律、行政法规的规定，符合国家产业政策

如上所述，发行人的基因工程水稻目前主要参照《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》，由农业农村部农业转基因生物安全管理办公室负责对试验研究、中间试验、环境释放和生产性试验阶段进行备案或审批，不发放安全证书；并遵照《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）》国家标准进行种植和监管，由属地的农业行政主管部门对基因工程水稻种植进行监督管理检查；发行人的药用工业用基因工程水稻过程中涉及的研发、育种、种植、用地以及使用等主要环节符合相关监管要求，种植用地符合基本农田保护相关规定，土地租赁均已履行相应程序；发行人属医药行业，其种植转基因水稻作为药用、工业用原材料，其种植行为属于农业用途并已获得主管部门出具的合规证明，发行人符合“生产经营符合法律、行政法规的规定，符合国家产业政策”的发行条件。

六、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、访谈相关主管部门负责人；

2、查阅了仙桃禾元的农村土地承包经营权租赁合同，获取了各村民委员会出具的说明及相关规划文件，核查租赁土地面积和土地性质；

3、获得了湖北省农业农村厅、湖北省自然资源厅、仙桃市农业农村局、仙桃市自然资源和规划局、昌吉州国土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，并对湖北省农业农村厅相关人员进行访谈；

4、查阅了禾元生物获得的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；

5、取得并查阅了发行人与第三方签订的战略合作协议及基因工程水稻种植试验协议、发行人基因工程水稻中间试验总结报告；

6、查阅了土地及基本农田的相关法律、法规及规范性文件；

7、查阅了农业转基因及工业转基因相关法律、法规及规范性文件。

（二）核查结论

经核查，保荐机构、发行人律师认为：

1、发行人在培育药用工业用基因工程水稻过程中涉及的研发、育种、种植、用地以及使用等主要环节均已制定并严格执行相关内控制度和标准管理操作规程，符合相关监管要求。主管部门主要采取日常监督检查、开展安全生产调研、公开举报电话等监管措施对发行人基因工程水稻种植进行监管；

2、发行人参照《农业转基因生物安全评价管理办法》办理了基因工程水稻安全审批，不存在替代相关法律法规在种植许可或其他方面的资质许可等要求的情形；

3、发行人租用基本农田种植基因工程水稻未改变土地用途，对租赁农田的使用属于“农业用途”，未违反《基本农田保护条例》等有关法律法规及规范性文件的规定，符合租赁集体用地用途的相关规定；

4、发行人已取得生产性试验审批文件，允许种植面积合计 800 亩，其后续扩大种植不存在实质性障碍；发行人依照现行标准或规定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，发行人未来大规模种植，其种植制度、措施可有效执行；

5、发行人种植转基因水稻符合“生产经营符合法律、行政法规的规定，符合国家产业政策”的发行条件。

5.关于核心技术与重大新药创制专项

根据招股说明书：1）发行人核心技术人员杨代常、欧吉权作为“水稻胚乳细胞生物反应器及其应用”项目的主要参与人员，获得国务院颁发的国家技术发明二等奖，并用于公司核心技术平台。2）发行人独立承担 2 项国家“重大新药创制”科技重大专项，即“植物源重组人血清白蛋白研究”项目和“植物源重组人血清白蛋白注射液临床和 100 万支规模生产关键工艺参数研究”项目。3）发行人建立全球领先的水稻胚乳细胞生物反应器高效重组蛋白表达平台（$Oryz^{HiExp}$）和重组蛋白纯化技术平台（$Oryz^{Pur}$）两个技术平台，重组蛋白表达平台具有表达量高即目标蛋白表达量可高达每公斤糙米 15-20g、胚乳中宿主细胞蛋白质种类较少，纯化工艺简单、规模化生产易实现、生产成本可控、安全性良好等优势；纯化技术能再提取中有效降低宿主细胞相关的杂质含量，能够将植物源重组人血清白蛋白的纯度提高至 99.9999%以上，内毒素水平等各项指标达到或高于中国和美国药典的人血白蛋白项下的质量标准。4）公司已建立中试规模的生产能力，并计划于 2023 年初建成年产 10 吨 OsrHSA 原液及 100 万支制剂 cGMP 智能化生产线。同时，公司已启动“植物源重组人血清白蛋白产业化基地建设项目”，该项目总占地面积约为 7 万平方米，拟新建年产 120 吨 OsrHSA 原液 cGMP 智能化生产线及其相配套工程设施。

请发行人说明：（1）结合“水稻胚乳细胞生物反应器及其应用”项目的具体内容及研发成果、现有技术的对比情况，说明前期项目成果及技术对于现有主营业务的作用。（2）发行人承担的科技重大专项项目具体内容，公司在项目中的主要职责，相关成果在公司现有产品或研发管线中的运用情况。（3）境内外对植物源细胞重组蛋白表达体系的研究情况，发行人表达体系在机制研究、结构设计、商业化生产等方面的主要壁垒和难度，公司技术先进性的体现，对于相关技术“全球领先”的表述是否客观。（4）结合同行业可比公司具体数据，说明发行人目标蛋白表达量、胚乳中宿主细胞蛋白质种类、相关杂质去除情况、产品纯度、内毒素水平等各项指标的对比情况，并对比分析发行人核心技术平台的优劣势；重组蛋白纯化技术平台的研究路径、杂质去除与纯化流程与同行业差异，以目标蛋白评价指标量化说明生产流程对于产品的优化情况。

【回复】

一、结合“水稻胚乳细胞生物反应器及其应用”项目的具体内容及研发成果、现有技术的对比情况，说明前期项目成果及技术对于现有主营业务的作用

（一）“水稻胚乳细胞生物反应器及其应用”项目具体内容和主要研发成果

公司“水稻胚乳细胞生物反应器及其应用”项目在获得国家技术发明二等奖时的具体研发内容和主要研发成果如下：

（1）发明了以水稻胚乳作为“蛋白生产车间”高效表达重组人血清白蛋白（OsrHSA）的技术。利用储藏蛋白在种子成熟过程中不断合成与累积的原理，采用胚乳细胞特异性启动子 Gt13a，蛋白定向储存和目的蛋白基因密码子优化等技术，使重组蛋白的表达量在水稻种子中积累到 0.2%至 1.0%的糙米干重（即 2g/kg 至 10g/kg 糙米）。

（2）发明了从水稻种子高效提取和纯化 OsrHSA 的技术。利用水稻种子储藏蛋白与 rHSA 在理化性质的差异，发明了高温/高 pH 值提取合并低 pH 沉淀的提取方法以及阳离子、阴离子和疏水层析方法的三步柱层析结合醇洗脱的纯化技术方法，建立了从水稻种子中提取和纯化 OsrHSA 工艺及其工艺流程，纯化工艺较为简单。

（3）发明了以非储藏蛋白作为融合载体高效表达小分子多肽的技术。针对小分子多肽表达难、产量低的技术难点，利用水稻种子中的分子伴侣帮助蛋白质折叠的特点，以此为融合载体，使得小分子多肽的表达量达到 0.8%的糙米干重（即 8g/kg 糙米），而且具有生物活性，填补了植物生物反应器不能高效表达小分子多肽的空白。

（二）“水稻胚乳细胞生物反应器及其应用”项目的主要研发成果与现有技术的对比情况以及前期项目成果及技术对于现有主营业务的作用

公司目前建立的水稻胚乳细胞生物反应器高效重组蛋白表达平台（$Oryz^{HiExp}$）发展历经三代，旨在不断提高水稻胚乳细胞生物反应器的重组蛋白表达量，从而降低生产成本。以植物源重组人血清白蛋白产品为例，公司 $Oryz^{HiExp}$ 平台的具体发展阶段和对应的研发成果如下：

发展阶段	技术特点	技术原理	代表成果
第一代（2005年-2008年）	每公斤糙米表达量为2.75g；水稻亩产300kg	发现编码水稻储藏蛋白基因家族最强启动子 Gt13a，其转录水平与 Gt1 启动子相比，提高了至少 48.8%	利用水稻胚乳细胞作为生物反应器生产重组人血清白蛋白（ZL200510019084.4）
第二代（2009年-2013年）	每公斤糙米表达量为9-10g；水稻亩产：550-600kg	通过缓解内质网胁迫，改善重组蛋白在胚乳细胞转运效率，从而提高重组蛋白表达量 2.67-4.07 倍；同时实现重组蛋白水稻品系的产量提高	一种提高胚乳生物反应器中重组蛋白表达水平的方法（ZL201811190984.9）
第三代（2015年-至今）	每公斤糙米表达量：15-20g 水稻亩产：550-600kg	通过对自然界转录活性最高启动子 Gt13a 的顺式作用元件进行人工定点突变，获得人工超级启动子 EnhGt13a 其转录活性提高了 28.52%；重组蛋白表达量提高了 46.57%	一种改造的植物胚乳特异性启动子及其应用（CN202011109663.9）（申请中，尚未授权）

公司下游技术平台重组蛋白纯化技术平台（Oryz^{Pur}）由蛋白提取和目标蛋白纯化两部分组成，公司 Oryz^{Pur} 平台的研发进程和技术演进情况如下：

技术类型	发展阶段	技术特点	代表成果
提取技术	-	高温提取、低 pH 沉淀的方法，重组人血清白蛋白提取率较高，杂质蛋白含量较低	一种从水稻种子中提取重组人血清白蛋白的方法（ZL201010597544.2）
纯化技术	第一代（2009 年至 2010 年）	阳离子、阴离子和疏水层析方法，重组人血清白蛋白纯度达到 99%	一种从水稻种子分离纯化重组人血清白蛋白的方法（ZL201010606635.8）
	第二代（2010 年至 2012 年）	采用复合阳离子和复合阴离子层析，引入有机溶剂洗杂，重组人血清白蛋白纯度达到 99.9999%以上，内毒素水平符合药典规定	一种分离纯化高纯度重组人血清白蛋白的层析方法（ZL201210559390.7）

“水稻胚乳细胞生物反应器及其应用”项目的主要研发成果涵盖公司 Oryz^{HiExp} 平台第一代技术、Oryz^{Pur} 提取技术以及第一代纯化技术。

在此基础上，经过持续研发和技术迭代，目前公司技术平台已研发至 Oryz^{HiExp} 第三代表达技术和 Oryz^{Pur} 第二代纯化技术，表达水平由第一代的 2.75g/kg 糙米到第三代的 15-20g/kg 糙米，稻谷产量由 300kg/亩提高到 550-600kg/亩，重组人血清白蛋白的纯度由 99%到 99.9999%以上，内毒素含量由 1,000EU/mg **降低**到＜0.0083EU/mg，最终产物得收率也大幅提高；同时，由于纯度大幅度提升以及内毒素水平大幅度降低，重组人血清白蛋白由只能用于非临床提升至临床药用级别，技术平台水平比“水稻胚乳细胞生物反应器及其应用”项目技术有了质的飞跃。从“水稻胚乳细胞生物反应器及其应用”项目技

术到公司目前最新核心技术平台组合的技术演进情况如下：

项目		“水稻胚乳细胞生物反应器及其应用”项目技术	更进一步的核心技术平台组合	最新核心技术平台组合
上游表达技术	表达技术	$Oryz^{HiExp}$ 平台第一代技术	$Oryz^{HiExp}$ 平台第二代技术	$Oryz^{HiExp}$ 平台第三代技术
	启动子	Gt13a	Gt13a	EnhGt13a
	内质网减负技术	未应用内质网减负技术	已应用内质网减负技术	已应用内质网减负技术
	转化受体品种	高杆台北 309	自主培育的低谷蛋白的矮杆直立穗高产品种	自主培育的低谷蛋白的矮杆直立穗高产品种
	表达水平（g/kg 糙米）	2.75	9-10	15-20
下游提取纯化技术	纯化技术	$Oryz^{Pur}$ 第一代纯化技术	$Oryz^{Pur}$ 第二代纯化技术	$Oryz^{Pur}$ 第二代纯化技术
	蛋白纯度	99%	99.9999%以上	99.9999%以上
	内毒素含量（EU/mg）	>1000	<0.0083	<0.0083
	HCP 残留量（μg/g）	N/A	≤5.0	≤5.0
	残留 DNA 含量（ng/g）	N/A	≤0.5	≤0.5

注：“水稻胚乳细胞生物反应器及其应用”项目获奖时，尚未建立对于产品 HCP 含量、残留 DNA 含量等检测的成熟工艺验证体系。

公司目前核心技术均是在前期项目的研究成果基础上进行发展和升级迭代而来：（1）在上游表达技术 $Oryz^{HiExp}$ 平台技术研发，公司在前期项目和其研究成果基础上，进一步开展的基础研究中，发现了重组蛋白在胚乳细胞高效表达后产生内质网胁迫，导致胚乳细胞启动蛋白降解程序，阻碍蛋白产量进一步提高的机制，对此针对性地开发了内质网减负策略，使得重组蛋白表达量在原有基础上提高 2 至 4 倍；随着内质网胁迫问题的解决，为了进一步提高转录水平，在 $Oryz^{HiExp}$ 平台第三代技术的启动子的顺式元件进行突变，获得了比 Gt13a 的转录水平更高和蛋白表达量显著提高的人工超级启动子 EnhGt13a；（2）在下游提取纯化技术 $Oryz^{Pur}$ 技术平台上，目前核心技术沿用了前期项目的提取工艺，并在前期项目成果基础上对纯化工艺进行了继承和进一步优化发展，改进了洗杂条件，进一步解决前期项目生产产品纯度不够，内毒素含量较高等问题，使得公司产品达到了临床药用级别；（3）前期项目成果中非储藏蛋白作为融合载体高效表达小分子多肽的技术，主要运用在公司 OsrHSA-EGF，OsrHSA-IGF 等

项目中，由于 OsrHSA 的高表达量特性，使得融合蛋白表达量提高，达到高效表达 EGF、IGF 等小分子多肽的作用。

二、发行人承担的科技重大专项项目具体内容，公司在项目中的主要职责，相关成果在公司现有产品或研发管线中的运用情况

截至本回复出具日，公司独立承担的国家“重大新药创制”科技重大专项项目如下：

序号	项目/课题类别	主管部门	项目/课题名称	公司角色
1	国家“重大新药创制”科技重大专项	国家卫生计生委医药卫生科技发展研究中心	植物源重组人血清白蛋白研究	课题责任单位（独立承担）
2	国家“重大新药创制”科技重大专项	国家卫生计生委医药卫生科技发展研究中心	植物源重组人血清白蛋白注射液临床和100万支规模生产关键工艺参数研究	课题责任单位（独立承担）

上述国家“重大新药创制”科技重大专项的具体内容、公司在项目中的主要职责情况如下：

序号	项目/课题名称	责任单位	发行人角色	其他参与方	项目/课题总体目标、任务和具体内容
1	植物源重组人血清白蛋白研究	禾元生物	作为课题责任单位，独立承担科研课题研究	无	（1）建立 99.9999%纯度，基本去除多聚体和宿主杂质蛋白，达到符合中国药典三部规定标准的人血清白蛋白相关指标的生产工艺，建设符合新版 GMP 标准的吨级植物源重组人血清白蛋白生产车间； （2）建立一套完善的植物源重组人血清白蛋白质量保证体系； （3）完成肝硬化腹水适应症的药学、毒理、药物代谢动力学和药效的非临床研究； （4）开展肝硬化腹水适应症的临床研究。
2	植物源重组人血清白蛋白注射液临床和 100 万支规模生产关键工艺参数研究	禾元生物	作为课题责任单位，独立承担科研课题研究	无	（1）植物源重组人血清白蛋白注射液临床研究：通过对植物源重组人血清白蛋白注射液的临床 I、II 期研究，获得植物源重组人血清白蛋白注射液在人体的安全性和有效性数据，为进入临床 III 期研究提供依据； （2）100 万支规模生产工艺研究：确认植物源重组人血清白蛋白注射液 100 万支规模生产的关键工艺参数和产品的质量属性，为临床 III 期临床研究提供合格的试验样品，为产品上市奠定坚实基础。

上述国家“重大新药创制”科技重大专项的研发成果及相关成果在公司现有产品或研发管线中的运用情况如下：

序号	项目/课题名称	主要工作成果	相关成果在现有产品或研发管线中的运用
1	植物源重组人血清白蛋白研究	（1）按照 GMP（2010 版）的标准，建成投产植物源重组人血清白蛋白生产车间，产品各项技术参数均达到预期目标，通过了药物研发现场的核查； （2）建立了完整的工艺验证体系、水稻种子宿主蛋白检测的 ELISA 技术和宿主 DNA 残留检测技术，2 项检测技术获得湖北省食品药品检定研究院的第三方验证和中国食品药品检定研究院的复核； （3）已经建立了完善的 GMP 质量管理体系，参照《中国药典》2010 版三部要求，并结合植物源重组蛋白自身的特点，建立了 OsrHSA 中间品、原液和成品的企业质量标准； （4）完成了 OsrHSA 的非临床药效、代谢动力学、毒理、免疫毒性研究以及 OsrHSA 宿主杂质的特异 IgE 抗体普查； （5）已提交药物临床试验批件申请； （6）获得中国专利 4 项和国际专利 4 项，在申请中的国内专利 2 项，发表 SCI 文章 2 篇。	该项目完成了 HY1001 的生产工艺完善、早期产线建成投产，工艺验证体系、GMP 质量管理体系的建立； 同时，该项目完成了 HY1001 的非临床试验和药物临床试验申请。
2	植物源重组人血清白蛋白注射液临床和 100 万支规模生产关键工艺参数研究	（1）开展了植物源重组人血清白蛋白注射液规模生产的关键工艺和临床 I、II 期研究。取得了符合临床试验研究的合格样品，完成了临床 I 期研究报告； （2）年产 100 万支规模的植物源重组人血清白蛋白注射液生产线尚在建设中； （3）建立了国际领先的水稻胚乳细胞生物反应器高效重组蛋白表达平台（$Oryz^{HiExp}$）和重组蛋白纯化技术平台（$Oryz^{Pur}$）两个核心技术平台； （4）获得国外授权发明专利 16 项。	该项目完成了 HY1001 的规模生产的关键工艺探索，完善了公司的核心技术平台建设； 同时，该项目完成了 HY1001 的 I 期临床试验。

注：上表中主要工作成果的截至时间为公司提交项目验收申请材料时间。

三、境内外对植物源细胞重组蛋白表达体系的研究情况，发行人表达体系在机制研究、结构设计、商业化生产等方面的主要壁垒和难度，公司技术先进性的体现，对于相关技术“全球领先”的表述是否客观

（一）境内外对植物源细胞重组蛋白表达体系的研究情况

以植物表达体系生产药用重组蛋白在国际上又称植物分子医药（Molecular Pharming，MP）。Barta 等人于 1986 年首次在烟草中成功表达了重组人生长激素以及 Hiatt 等人于 1989 年首次报道了利用烟草生产重组抗体，植物分子医药的概念随之诞生。此后的一段时间，该领域迅猛发展，针对不同的植物，包括陆生植物（烟草、水稻、小麦等）、水生植物、苔藓等的概念验证研究层出不穷。

30 多年来国际上 MP 一直以烟草叶片（生物总量/Biomass）瞬时表达体系为主，虽然该体系采用瞬时表达，可在温室种植，周期短等优点，但该体系的蛋白表达量较低，主要是由于叶片细胞中最多约 90%体积由液泡占据，液泡中含有大量水解酶，导致重组蛋白容易受细胞内蛋白酶降解，蛋白表达量不高。其他植物体系包括叶绿体表达体系、生菜体系等，其蛋白表达量在每千克叶片的毫克至克级水平。除蛋白表达量较低的问题，叶片中含有种类高达上万种、理化性质各异的大量宿主细胞蛋白（HCP），要去除如此众多的宿主细胞蛋白，其纯化工艺复杂，最终蛋白得收率较低，成本较高。以欧盟的 Pharma-Planta 生产单克隆抗体为例，采用烟草瞬时表达体系，以欧盟的 Pharma-Planta 生产单克隆抗体为例，采用烟草瞬时表达体系，每千克叶片的重组单克隆抗体表达量为 25mg，纯化后每千克叶片获取的抗体原料药仅 16mg 左右，且纯化工艺相对较为复杂，仅提取纯化部分就需要经历 8 个环节[53]，暴露出叶片体系的表达量低、规模化困难和成本高的缺点。叶片（生物总量/Biomass）瞬时表达体系的表达量低、纯化工艺复杂且成本高、规模化困难等三个技术难题，极大地阻碍了商业化进程和植物分子医药技术的发展。

公司针对上述国际上 MP 主流的叶片（生物总量/Biomass）瞬时表达体系的三个技术难题，对植物分子医药技术的底盘技术-生物反应器开展系统研究，解

[53]Ma J K C, Drossard J, Lewis D, et al. Regulatory approval and a first-in-human phase I clinical trial of a monoclonal antibody produced in transgenic tobacco plants[J]. Plant biotechnology journal, 2015, 13(8): 1106-1120.

决了国际上 MP 技术发展的技术瓶颈，跨越式地推进了 MP 技术进步，公司针对上述三个技术难题的解决方式如下：

项目	难题	公司主要的解决方法
表达量	叶片细胞液泡中富含水解酶，重组蛋白容易受细胞内蛋白酶降解，重组蛋白表达量低，仅 mg 级别	（1）选择具有储存功能的谷物作物水稻胚乳细胞作为生物反应器，水稻胚乳细胞是蛋白质表达的理想场所，其可以持续高效表达和合成重组蛋白，并储藏在储藏囊泡（又称蛋白体）中，可有效避免细胞质中蛋白酶对重组蛋白的降解，可以获得更高的重组蛋白产量； （2）筛选、改造基因表达启动子，进一步增强表达量水平：公司通过蛋白组学、生物信息学筛选得到水稻储藏蛋白基因中最强的启动子 Gt13a 启动子，并在此基础上人工定点突变增强启动子，构建了更强的 EnhGt13a 启动子（Gt13a 的转录活性比 Gt1 启动子转录活性高 44.85%，EnhGt13a 启动子比 Gt13a 转录活性高 28.52%，重组蛋白水平提高 46.57%）； （3）内质网减负策略：公司通过采用减轻内质网胁迫的内质网减负策略，通过改善胚乳细胞蛋白转运环境，使得重组蛋白在胚乳细胞的表达水平进一步提高。
提取纯化工艺	叶片中含有种类高达上万种、理化性质各异的大量宿主细胞蛋白（HCP），纯化工艺复杂，得收率低，成本高昂	（1）水稻胚乳仅有 4 种储藏蛋白，且其中 3 种占 90%以上且不溶于水，因宿主细胞蛋白种类少且不溶于水，解决纯化工艺复杂的问题 （2）表达量高且纯化环节步骤少，可以提高得收率，降低成本； （3）人类接触和食用大米（水稻）具有数千年历史，具有与水稻内源宿主蛋白长期接触史，对水稻的 HCP 残留具有较高的耐受性和相容性，在药用领域安全性和免疫原性更具潜力。
规模化生产	瞬时表达体系每批次需要转化，表达量批次间差异大；新鲜叶片需要立即加工	（1）采用稳定的基因整合技术，基因整合至基因组，实现稳定表达，不需每批次进行遗传转化； （2）重组蛋白储藏在蛋白体中相对稳定，蛋白质不易降解，在常温下可保存 2-3 年或在阴凉条件下可保存 5 年； （3）产能可线性放大和复制，所需的原料为稻米，只需扩大种植面积，即可获取足量原料。

目前境内外对植物源细胞重组蛋白表达体系的成功商业化药品的研究情况如下：

（1）2006 年，由美国公司 Dow Agro Sciences 研发的一款基于悬浮烟草细胞表达的针对鸡新城疫的兽用疫苗获得美国农业部（United States Department of Agriculture）的上市批准，是全球首款获得上市批准的基于植物体系生产的疫苗；

（2）2012 年，由以色列公司 Protalix Biotherapeutics 与辉瑞合作研发在由悬浮胡萝卜细胞中表达的注射用葡糖脑苷脂酶获得美国 FDA 批准，并以 Elelyso 为商品名上市销售，用于 1 型戈谢病患者的酶替代疗法。该产品为全球

首款获批上市的植物体系生产的人用静脉注射用重组蛋白药物，并且临床试验证明 Elelyso 的副作用小于基于 CHO 体系生产的同类产品；

（3）2022 年，Medicago 和 GSK 合作研发的名为 CoVLP+AS03 的新冠疫苗已在加拿大获得批准，适用于 18 至 64 岁的人群。CoVLP+AS03 是以一种澳大利亚的烟草植物作为表达受体。根据《新英格兰医学杂志》上发表的《Efficacy and Safety of a Recombinant Plant-Based Adjuvanted Covid-19 Vaccine》的研究结果表明，此款新冠疫苗对有症状感染者的有效性为 69.5%，对中度至重度疾病的有效性为 78.8%。另外，CoVLP+AS03 也是第一个被批准用于人类的植物性疫苗，CoVLP+AS03 的上市对于所有植物源药物的研发和上市具有里程碑的意义。

（二）发行人表达体系在机制研究、结构设计、商业化生产等方面的主要壁垒和难度

公司表达体系的机制研究主要基于对水稻胚乳细胞的分子生物学、遗传学、细胞学等进行系统的应用基础研究，不断将研究成果转化应用于水稻胚乳细胞生物反应器技术。公司表达体系从对重组蛋白的基因转录、合成与转运、防止降解等一系列分子机理机制深入研究出发，综合运用蛋白质组学、基因组学、遗传转化、细胞工程和蛋白质工程等多个基础学科知识，结合分子育种和基因定向整合技术，并经历长期在植物表达体系的深耕研究形成。例如：公司在基础研究中发现重组蛋白在水稻胚乳细胞高效表达后产生内质网胁迫，进而启动内质网关联的蛋白降解程序（ER-Associated Protein Degradation，ERAD），从而进一步限制了提高重组蛋白在水稻胚乳细胞的表达，公司基于上述机制，设计了内质网减负的技术策略，敲除主要储藏蛋白基因，为重组蛋白在胚乳细胞让出更多的“蛋白转译和转运空间”，从而使重组蛋白的表达量提高到 10g/kg 糙米左右。另外，如公司对转录的顺式作用元件的进一步梳理和研究中，采用定点突变方式人工创造的超级启动子，进一步提高了目标重组蛋白的 mRNA 转录水平，使重组蛋白表达水平达到 20g/kg 糙米。更进一步，公司利用基因编辑 CRISPR-Cas9 技术，采用定向整合技术，将人工创造的超级启动子、基因组表达热点区域结合定向整合技术等可以进一步增加重组蛋白转录水平，通过改善重组蛋白在胚乳细胞的转运机制以及上述多项核心技术的叠加，有望将重组蛋

白表达量进一步提高。

公司表达体系设计基于对水稻胚乳细胞生物反应器的应用基础研究成果，采用了原创的提高表达量和纯化工艺设计的技术路线，突破了 30 多年以来长期困扰植物分子医药技术的关键核心技术，在表达量、纯化工艺、规模化生产方面均有着显著性突破。公司表达体系的研究成果已基本形成了全链条的技术保护，具有较高的技术壁垒和技术难度。

公司表达体系生产的重组蛋白在结构设计上，需要达到与天然蛋白相同或相似的蛋白质高级结构，并保证重组蛋白的理化性质稳定，在人体内产生相同的生理作用。

公司药品产品在商业化上是针对市场需求大、临床未满足、仍严重依赖人体或动物组织提取以及临床上仍缺少针对性治疗药物的疾病的治疗药物。在商业化上，由于基因工程法获得的生物制品纯度高、免疫原性低、过敏反应少且能进行规模化生产，可以避免生化提取生物制品的血源性疾病的潜在传播风险，故而基因工程生产的重组产品取代从组织或血浆制备的生物制品是人类制药历史上的必然趋势。

公司核心技术之一的表达体系具有较高的技术和法律壁垒，其主要表现为：

（1）技术专利壁垒：公司建立了全方位、多层次的知识产权保护体系，构建了极高的技术平台专利壁垒，从核心平台的水稻胚乳细胞高效表达技术、胚乳细胞特异性启动子核苷酸序列、经水稻密码子优化的核苷酸序列、表达所选用的水稻品系、遗传育种形成的基因工程水稻种子、各核心产品的产品提取、纯化及制备工艺和产品检测技术都在国内外布局知识产权保护，总计获得国内外专利授权 76 项，正在申请国内专利 7 项，PCT 16 项。公司核心技术的高表达品种都具有独特的 DNA 指纹，任何侵权均可通过 DNA 指纹识别，并通过专利保护；

（2）技术复刻壁垒：上游表达技术与下游提取纯化技术隔离，增加了复刻的技术难度。上游技术需要遗传分子育种、蛋白质组学、基因组学等多学科交叉运用，下游技术则需要在蛋白质提取、纯化技术路径设计上的深刻理解基础上，并要具备长期从事生物技术制药行业所积累的实践经验。同时，复刻公司

核心技术还需大量投资以建设生产设施、并需要多年的生产条件的摸索；

（3）药品产品商业化壁垒：公司为创新药研发公司，相关创新药物产品均需要完成临床试验研究，并取得药监部门的批准后才能上市商业化。同时，在临床试验、商业化生产等方面需要大量资金投入，亦构成资金壁垒。

（三）公司技术先进性的体现，对于相关技术“全球领先”的表述是否客观。

公司技术先进性体现于三个层次，即核心技术平台的先进性、规模化生产能力的先进性以及核心产品的先进性，三个维度构成了公司全球领先的技术先进性，其详情如下：

1、公司核心技术平台的先进性

目前，国际上用于表达和生产重组蛋白的生物反应器技术主要有哺乳动物细胞（如 CHO 细胞）、大肠杆菌、酵母、转基因动物和转基因植物叶片等，利用植物生物反应器生产重组蛋白完全杜绝动物源和血源性病原体传播，以基因工程生产的重组产品取代从组织或血浆制备的生物制品，符合国际上生物医药生产的发展趋势。

公司历经十多年的系统研究，利用胚乳细胞特异性表达的启动子、人工定点突变增强启动子的转录水平、蛋白定向储存、内质网减负和密码子优化等综合技术策略，克服了植物生物总量（叶片）生物反应器表达体系的表达量低、纯化工艺复杂和规模化困难的问题，建立了水稻胚乳细胞生物反应器高效重组蛋白表达平台（$Oryz^{HiExp}$）和重组蛋白纯化技术平台（$Oryz^{Pur}$），该技术平台具有成本低、表达量高、纯化工艺简单、规模化容易、安全性好、绿色环保等优点，核心技术平台采用全新的研发技术路线，具有原始创新性，填补了国内外本领域的空白，为国内首创，并荣获国家技术发明二等奖。在国际上，公司核心技术平台 $Oryz^{HiExp}$ 和 $Oryz^{Pur}$ 生产的重组人血清白蛋白相关论文在 PNAS（美国科学院院报）上发表后，PNAS 编辑部给予高度评价，并在全球各大媒体引起了广泛关注和报道，在线发表当天，Nature News 专门发表评论，在其开头语写到：“One can’t squeeze blood from a turnip, but new research suggests that a bit of transgenic tweaking may make it possible to squeeze blood – or at least blood protein

– from a grain of rice.（人不可能从大头菜中榨出血液，但一项新的研究表明，一些转基因技术可以使从稻米中榨出血液或至少是血浆蛋白成为可能）”。国际上目前利用水稻胚乳细胞表达系统生产重组蛋白进入商业化的公司也主要仅有公司及 Ventria Bioscience，且目前全球仅有公司水稻胚乳细胞表达系统生产的重组人血清白蛋白可用作药品，并已进入 III 期临床试验阶段，公司核心技术平台具国际领先性。

2、公司规模化生产能力的先进性

国际上利用植物生物反应器生产重组人血清白蛋白产品尚未进入大规模产业化。公司凭借核心技术平台的先进设计，承接国家“重大新药创制”科技重大专项、转基因生物新品种培育科技重大专项等国家级科研项目，解决了水稻胚乳细胞表达重组蛋白的规模化和标准化种植、重组蛋白生产工艺的开发和应用等多个技术瓶颈问题，通过建立完善的生产技术标准和质量保证体系，在目的蛋白回收率、产品纯度、生产成本和工艺设计等方面均领先于国际水平的生产工艺与流程。2023 年初已建成的年产 10 吨 OsrHSA 原液 cGMP 智能化生产线是国际上首次建立的 10 吨级大规模由植物生物反应器生产、从水稻糙米中提取纯化重组蛋白的生产线，该生产线采用全自动化和智能化设计，实现了自动化、智能化，基本实现无人化，不论从规模、工艺、流程和自动化程度都达到国际先进水平，具有原始创新性和领先性，公司规模化生产能力具有国际领先性。

3、核心产品的先进性

公司核心管线产品的临床试验进展具有国际领先性，详情如下：

（1）截至 2023 年 11 月 30 日，全球尚无重组人血清白蛋白上市药品在售，全部为血浆来源的人血清白蛋白产品在售，发行人植物源重组人血清白蛋白注射液（HY1001）在国内外尚属空白。根据 Clinical Trial、CDE、公司官网等公开渠道查询，全球在研植物源重组人血清白蛋白领域，仅发行人的产品 HY1001 进入临床研究阶段，且**已于 2023 年 11 月完成全部 III 期临床受试者入组和随访**。

（2）截至 2023 年 11 月 30 日，全球尚无重组人乳铁蛋白溶菌酶药品上市。根据 Clinical Trial、CDE、公司官网等公开渠道查询，全球仅有发行人的重组人

乳铁蛋白溶菌酶口服液用于治疗轮状病毒感染导致儿童急性腹泻进入临床试验，且目前已推进至 II 期临床试验阶段。

（3）截至 2023 年 11 月 30 日，全球尚未批准重组人 α-1 抗胰蛋白酶产品上市，根据 Clinical Trial、CDE、公司官网等公开渠道查询，全球目前在研的重组人 α-1 抗胰蛋白酶（包括融合蛋白）药品共 2 款，除发行人产品**（I 期已完成）**外，仅有 Inhibrx, Inc.的重组人 α-1 抗胰蛋白酶 Fc 融合蛋白产品**于 2023 年 6 月进入**临床 II 期阶段。

综上，公司核心技术平台、规模化生产能力及核心产品的临床试验进展均具先进性和国际领先性，故而公司相关技术“全球领先”的表述客观、准确的。

四、结合同行业可比公司具体数据，说明发行人目标蛋白表达量、胚乳中宿主细胞蛋白质种类、相关杂质去除情况、产品纯度、内毒素水平等各项指标的对比情况，并对比分析发行人核心技术平台的优劣势；重组蛋白纯化技术平台的研究路径、杂质去除与纯化流程与同行业差异，以目标蛋白评价指标量化说明生产流程对于产品的优化情况

（一）结合同行业可比公司具体数据，说明发行人目标蛋白表达量、胚乳中宿主细胞蛋白质种类、相关杂质去除情况、产品纯度、内毒素水平等各项指标的对比情况，并对比分析发行人核心技术平台的优劣势

公司是一家专注于植物分子医药技术的创新型生物医药企业，拥有全球领先的植物生物反应器技术平台，并具备重组生物技术药物研发、生产和销售的全产业链。目前国内外不存在主营业务、核心技术平台或核心产品与公司完全相同的同行业上市公司。同时，公司采用水稻胚乳细胞作为主要表达体系，目前未有其他采用植物表达体系的上市公司。公司综合选取的作为同行业可比公司的上交所科创板按照第五套标准上市的 5 家医药企业的主要表达体系比较如下：

公司名称	股票代码	主要表达体系
神州细胞	688520	CHO、昆虫细胞（SF9细胞、Hi5细胞）
百奥泰	688177	CHO
君实生物	688180	CHO
迈威生物	688062	CHO

公司名称	股票代码	主要表达体系
荣昌生物	688331	CHO
禾元生物	-	**水稻**

注：资料来源为同行业可比公司招股说明书、年度报告、官网信息等。

采用诸如 CHO 细胞等哺乳动物细胞表达体系以及 SF9、Hi-5 等昆虫细胞表达体系，该等体系的蛋白表达量普遍偏低，适用于单克隆抗体药物生产等高附加值和临床使用剂量较小的蛋白药物产品生产，无法做到植物胚乳细胞表达体系上百吨规模级别的生产。同时，哺乳动物细胞及昆虫细胞的细胞培养的成本较高。故而上述可比公司在表达体系、产品指标和客户群体等方面与公司不具可比性，均为生产符合各自产品指标的满足《中国药典》等要求的不同药物产品。

更进一步，国际上目前利用水稻胚乳细胞表达系统生产重组蛋白进入商业化的公司主要有公司及 Ventria Bioscience，公司无法获得 Ventria Bioscience 具体的质量标准。但 Ventria Bioscience 目前主要用于培养基，未见到 Ventria Bioscience 在 FDA 登记药用辅料或者在 Clinical Trial 上登记关于重组人血清白蛋白相关的临床试验。

此外，根据该公司官网信息等，Ventria Bioscience 公司技术平台可以表达、纯化的包括乳铁蛋白、人血清白蛋白、转铁蛋白、溶菌酶等数种重组蛋白产品。公司水稻胚乳细胞蛋白表达技术已经成功地表达包括不同分子量、等电点和不同功能的蛋白质包括重组人血清白蛋白、人溶菌酶、人乳铁蛋白、人 α-1 抗胰蛋白酶等 19 个产品，Oryz^{HiExp} 表达平台的重组蛋白质种类详情如下：

单位：Kd、%、g/kg

序号	产品	分子量	等电点	层析步骤	纯度（HPLC%）[54]
1	OsrHSA（植物源重组人血清白蛋白）	65	5.3	3	>98.0
2	OsrhAAT（植物源重组人 α-1 抗胰蛋白酶）	46.8	5.0	3	>90.0
3	OsrhLF（植物源重组人乳铁蛋白）	80	8.7	1	>95.0
4	OsrhLYZ（植物源重组人溶菌酶）	14	10.2	1	>90.0

[54] 该等纯度为 HPLC 通过面积归一法计算出来的单体加二聚体纯度，不包括 HCP、多聚体和降解片段。

序号	产品	分子量	等电点	层析步骤	纯度（HPLC%）[54]
5	OsrhbFGF（植物源重组人碱性成纤维细胞生长因子）	17	9.6	1	>95.0
6	OsrhGH（植物源重组人生长激素）	22	4.9	3	>95.0
7	OsrhVEGF（植物源重组人血管内皮生长因子）	8.7	4.6	1	>95.0
8	OsrhIGF（植物源重组人类胰岛素生长因子）	74	5.6	2	>90.0
9	OsrhFN（植物源重组人纤连蛋白）	250	5.5	2	>95.0
10	OsrGRFT（植物源重组红藻凝集素）	83	9.0	1	>95.0
11	OsrhKGF（植物源重组人角质细胞生长因子）	19.2	9.2	1	>95.0
12	OsrPA（植物源重组瑞替普酶）	39.6	7.2	3	>96.0
13	OsrhGCase（植物源重组人葡糖脑苷脂酶）	56	6.8	2	>96.0
14	OsrhTF（植物源重组人转铁蛋白）	80	5.9	2	>95.0
15	OsrIDUA（植物源重组 α-L-艾杜糖苷酶）	83	8.9	3	>96.0
16	OsrhEGF（植物源重组人表皮生长因子）	6.2	4.8	3	>90.0
17	OsrhCT（植物源重组人糜蛋白酶）	25.8	6.6-6.9	2	>95.0
18	OsrFSA（植物源重组猫白蛋白）	65.8	5.3	3	>99.0
19	OsrCSA（植物源重组狗白蛋白）	65.7	5.2	3	>96.0

综上，公司建立的水稻胚乳细胞生物反应器高效重组蛋白表达平台（$Oryz^{HiExp}$）和重组蛋白纯化技术平台（$Oryz^{Pur}$），实现了重组蛋白的高效表达、提取和纯化，生产的重组蛋白种类多、成本低、生物活性高、纯度高、HCP、宿主 DNA 残留以及内毒素含量低，达到国内外药典对于重组蛋白药物的质量要求，实现了植物分子医药技术的进一步发展和商业化。

（二）重组蛋白纯化技术平台的研究路径、杂质去除与纯化流程与同行业差异，以目标蛋白评价指标量化说明生产流程对于产品的优化情况

一般生物制药公司的重组蛋白纯化技术平台均可进一步可以分为提取环节和纯化环节。

在研究路径上，各个生物制药公司均是根据各自表达体系中的宿主细胞蛋白、内毒素等杂质的理化性质、表达的目标重组蛋白的理化性质以及两者之间的差异，构建和开展提取、纯化工艺的研究，相关研究成果一般仅针对自身表达体系及自身药品品种。

公司同行业可比公司的重组蛋白均主要采用 CHO 细胞表达体系，其为分泌体系，目的重组蛋白经细胞培养，分泌到培养基中，故而其提取环节通常为采取过滤方式获得含有目的重组蛋白的上清液，其纯化环节为较为成熟和行业通用的商业化纯化工艺体系，通常采取免疫亲和层析、阴离子层析、阳离子层析、超滤/浓缩等步骤获取纯化的最终产品。由于其上游表达体系差异，其下游的纯化工艺研究与发行人不具可比性。

国际上目前利用水稻胚乳细胞表达系统生产重组蛋白进入商业化的公司主要有公司及 Ventria Bioscience，以重组人血清白蛋白产品为例，两者在水稻表达体系的提取、纯化工艺的对比情况如下：

项目	Ventria Bioscience	发行人
主要表达体系	水稻	水稻
代表产品	重组人血清白蛋白（培养基级）	OsrHSA（药品）
提取环节工艺	米粉细度小于 4mm 粒径，按照 1:10 提取比率，25 度提取 20 分钟；压滤后将提取液 pH 调至 5.0，酸沉后的提取液将 pH 调至 7.0，利用 100kDa 膜包进行透析进行去除病毒，目的蛋白透过膜包后用 10kDa 或 30kDa 膜包进行浓缩和透析，为层析上样准备	米粉细度为 100-200 目，米粉：提取液是比例 1:5；重组蛋白 60 度高温提取，通过低 pH 沉淀处理，去除大部分内源储藏谷蛋白、盐溶球蛋白和部分醇溶谷蛋白和大部分内毒素，同时达到病毒灭活效果

项目	Ventria Bioscience	发行人
纯化环节工艺	• 通过高 pH（pH8.0）料液与阴离子交换层析的结合模式，目的蛋白通过结合阴离子填料，低 pH（pH4.0）和盐浓度洗脱；洗脱峰收集时前 10%和后 10%的峰可以不收集； • 阴离子交换层析的穿透模式去除杂蛋白，收集穿透液； • 将收集的穿透液分别用 10kDa 或 30kDa 膜包进行浓缩和透析； • 用 0.5%TritonX-100 或 X-114 去除内毒素； • PallSDR 填料层析去除杂质和残留 TritonX-100。	• 采用复合阳离子层析，配合 2 步有机溶剂的洗杂，达到富集目的蛋白、去除残余醇溶谷蛋白和绝大部分内毒素； • 第二步采用复合阴离子层析，去除二聚体和多聚体； • 第三步为疏水的穿透模式，去除降解片段和痕迹量内毒素。

由上可知，公司重组蛋白纯化技术平台相对于 Ventria Bioscience 更为简单、快速，对于杂质的纯化效果更为有效。由于公司重组蛋白纯化技术平台的优势，使得公司重组人血清白蛋白可以用于临床药用，而 Ventria Bioscience 的重组人血清白蛋白产品只能用于非临床的细胞培养基添加剂。同时，除重组人血清白蛋白产品外，公司重组蛋白纯化技术平台（Oryz^{Pur}）已成功地应用在重组人乳铁蛋白、重组人溶菌酶等 19 个重组蛋白的提取、纯化工艺上。

综上，公司重组蛋白纯化技术平台 Oryz^{Pur}，与 Ventria Bioscience 的纯化工艺对比，针对不同种类蛋白，纯化均只需 1-3 个层析步骤，纯化后重组蛋白纯度以 ELISA 法测定最高可达到 99.9999%以上，产品满足国内外药典要求，具有工艺流程简单、工艺稳定、得收率较高且批次间一致性好、产品的生物活性高和成本低等优势，突破了植物分子医药技术的提取、纯化工艺复杂的关键技术问题。

6.关于技术来源与纠纷

根据保荐工作报告，1）发行人实际控制人 1999 年 3 月至 2005 年 4 月，在美国 Ventria Bioscience 公司任职；2005 年 5 月至 2021 年 1 月，在武汉大学生命科学学院遗传学系任教授。全球采用水稻胚乳细胞生物反应器表达系统的企业只有发行人和美国的 Ventria Bioscience。发行人目前拥有 11 个境内发明专利，其中 5 个为继受取得。2）发行人存在由 Ventria Bioscience 提起的美国国际贸易委员会 337 调查事项，2022 年 9 月终裁，对发行人未经授权的侵权产品（存在侵权美国注册专利号 10,618,951 的产品）发布有限排除令，并终结本案调查；发行人聚合体含量低于 2%的植物源重组人血清白蛋白产品不得在美国销售。3）2022 年 11 月，基于终裁结果，Ventria Bioscience 向美国联邦巡回法院提起上诉并提交复审请求书。2022 年 12 月，发行人已就 Ventria Bioscience 上诉事项应诉。鉴于上诉结果可能存在不确定性，公司未来植物源重组人血清白蛋白相关产品存在不能进入美国市场销售的风险。

请发行人说明：（1）公司植物源重组人血清白蛋白相关产品的具体范围，与在研药品、试剂与辅料的对应关系；（2）美国国际贸易委员会 337 调查事项的具体背景，仲裁后可上诉的具体原因和救济措施，Ventria Bioscience 是否存在向国内提起诉讼的风险，发行人针对相关诉讼计提的预计负债情况及充分性；（3）发行人产品二聚体及多聚体的具体含量，聚合体在植物源重组人血清白蛋白产品中作用，聚合体含量变动对植物源重组人血清白蛋白产品作为药用辅料、科研试剂和临床试验样品的相关指标的影响，是否影响发行人前期临床试验的有效性、目前的临床试验进展以及产品销售；（4）结合前述情况分析相关诉讼或仲裁是否影响在研产品的潜在市场空间及发行人的持续经营能力；（5）Ventria Bioscience 的基本情况及经营状况、与发行人在研产品及相关专利、技术、产品对比情况，该知识产权纠纷是否涉及发行人核心专利和技术平台，发行人是否存在其他知识产权诉讼，结合发行人业务发展情况、相关人员任职后对技术形成的作用、专利形成情况、与美国 Ventria Bioscience 的技术对比情况，后续研发对核心技术优化情况，说明发行人核心技术来源是否合法合规；（6）结合发行人主要研发团队和专利申请人在 Ventria Bioscience、武汉大学等机构的履历情况，相关人员是否存在竞业禁止、职务发明或侵犯技术秘密等情形，

公司核心技术、主要产品等知识产权是否存在争议或潜在纠纷；（7）结合发行人实际控制人在武汉大学任职经历，实际控制人持股（代持）与任职是否符合相关要求。

请保荐机构、发行人律师对上述事项进行核查并发表意见。

请保荐机构、申报会计师对预计负债计提进行核查并发表意见。

【回复】

发行人实际控制人杨代常曾于 1990 年至 1999 年和 2005 年至 2021 年在武汉大学工作；于 1999 年至 2005 年，在美国 Ventria Bioscience 公司工作；杨代常 2006 年 11 月发起设立禾元有限，目前担任发行人董事长兼总经理。2022 年 12 月，武汉大学出具《关于杨代常同志兼职及知识产权情况的说明》，确认杨代常持有发行人股权及在发行人任职未违反相关规定；杨代常及发行人与武汉大学之间不存在涉及知识产权方面的潜在争议或纠纷。2011 年 Ventria Bioscience 在美国加利福尼亚州萨克拉门托县地方法院起诉杨代常，2013 年 Ventria Bioscience 撤诉，保荐机构核查了相关诉讼文件，禾元生物的核心技术与 Ventria Bioscience 之间不存在争议或潜在纠纷。具体内容详见本题回复一之“发行人核心技术来源”。

在美国市场、337 调查及关联诉讼方面：2020 年 12 月，Ventria Bioscience 以禾元生物的产品侵犯美国注册号为 10618951 专利（以下简称“951 专利”）及 8609416 专利（以下简称“416”专利，目前已失效）的部分权利为由，向 ITC 提出对发行人进行 337 调查，并于次年在堪萨斯州联邦地区法院提起诉讼。2022 年 9 月，ITC 作出 337 调查终裁：发行人聚合体（包含二聚体及多聚体）含量低于 2%的重组人血清白蛋白产品，不得进入美国销售。2022 年 11 月，Ventria Bioscience 向美国联邦巡回上诉法院提起上诉并提交复审请求书。2022 年 12 月，发行人已就 Ventria Bioscience 上诉事项应诉并于 2023 年 1 月就终裁结果向美国联邦巡回上诉法院提起上诉。2023 年 3 月，Ventria Bioscience 撤回上诉请求，美国联邦巡回上诉法院批准其撤诉申请。堪萨斯州联邦地区法院诉讼因 337 调查尚未结案仍处于中止状态。发行人已经调整植物源重组人血清白蛋白产品质量标准，将聚合体含量标准均控制在 2%及以上，不会对 Ventria

Bioscience 的专利侵权。具体内容详见本题回复二之“337 调查及诉讼”。

在**国内**市场：Ventria Bioscience 在中国的唯一一项有效发明专利为“含有蛋白质组合的细胞培养基”（ZL201080008868.6）（以下简称“868 专利”），系 951 同族专利，根据北京市金杜律师事务所上海分所（以下简称“金杜律师事务所”）出具的《专利侵权分析报告》，禾元生物在研及在售产品均不落入 868 号专利权利要求的保护范围。因此，发行人在研及在售产品不会对 Ventria Bioscience 在中国国内的专利构成侵权。具体内容详见本题回复二之“337 调查及诉讼”。

一、发行人核心技术来源

（一）发行人的核心技术与 Ventria Bioscience 不存在争议或潜在纠纷

1、发行人核心技术形成过程

发行人实际控制人杨代常具备深厚的植物生物技术及分子遗传学研究背景，自创立禾元生物以来，杨代常作为发行人的核心技术带头人带领研发团队通过自主研究及开发，实现了水稻胚乳细胞生物反应器技术体系的突破，并通过建立及持续迭代水稻胚乳细胞生物反应器高效重组蛋白表达平台（$Oryz^{HiExp}$）和重组蛋白纯化技术平台（$Oryz^{Pur}$），取得了水稻胚乳表达量从 2.75g/kg 糙米到 20g/kg 糙米的巨大突破和蛋白纯度从 99%到 99.9999%的跨越式提升。依托前述核心技术平台，发行人实现了产品矩阵从培养基级、科研试剂等非药级别到创新药物领域的延展。

截至本回复出具日，发行人在研管线中临床试验进展最快的植物源重组人血清白蛋白注射液（OsrHSA，HY1001）是利用水稻胚乳细胞表达，经提取、纯化的重组人血清白蛋白产品。以植物源重组人血清白蛋白为例，发行人的表达及纯化平台历经多次技术迭代，其发展历程及技术特点如下：

（1）水稻胚乳细胞生物反应器高效重组蛋白表达平台（$Oryz^{HiExp}$）

发行人水稻胚乳细胞蛋白表达技术的具体发展阶段和对应的研发成果如下：

发展阶段	发明人	技术特点	技术原理	代表成果
第一代（2005-	杨代常	每公斤糙米表达量为	发现编码水稻储藏蛋白基因家族最强启动子 Gt13a，其	利用水稻胚乳细胞作为生物反应器生产重组人

发展阶段	发明人	技术特点	技术原理	代表成果
2008）		2.75g；水稻亩产300kg	转录水平与 Gt1 启动子相比，提高了至少 48.8%。	血清白蛋白（ZL200510019084.4）
第二代（2009-2013）	杨代常、曹京、尹恒、李坤鹏	每公斤糙米表达量为9-10g；水稻亩产：550-600kg	通过缓解内质网胁迫，改善重组蛋白在胚乳细胞转运效率，从而提高重组蛋白表达量 2.67-4.07 倍；同时实现重组蛋白水稻品系的产量提高。	一种提高胚乳生物反应器中重组蛋白表达水平的方法（ZL201811190984.9）
第三代（2015-至今）	杨代常、李坤鹏	每公斤糙米表达量：15-20g 水稻亩产：550-600kg	通过对自然界转录活性最高启动子 Gt13a 的启动子的顺式作用元件进行人工定点突变，获得人工超级启动子 EnhGt13a 其转录活性提高了 28.52%；重组蛋白表达量提高了 46.57%。	一种改造的植物胚乳特异性启动子及其应用（CN202011109663.9）（申请中，尚未授权）

（2）重组蛋白纯化技术平台（Oryz^{pur}）

以植物源重组人血清白蛋白产品的纯化为例，发行人重组蛋白质纯化平台相关技术的具体发展阶段和对应的研发成果如下：

技术类型	发展阶段	发明人	技术特点	代表成果
提取技术	-	杨代常、何洋、李光飞	高温提取、低 pH 沉淀的方法，重组人血清白蛋白提取率较高，杂质蛋白含量较低。	一种从水稻种子中提取重组人血清白蛋白的方法（ZL201010597544.2）
纯化技术	第一代 2009 年至 2010 年	杨代常、何洋、李光飞	阳离子、阴离子和疏水层析方法，重组人血清白蛋白纯度达到 99%	一种从水稻种子分离纯化重组人血清白蛋白的方法（ZL201010606635.8）
	第二代 2010 年至 2012 年	杨代常、施波、施婧妮、欧吉权、刘静茹	采用复合阳离子和复合阴离子层析，引入有机溶剂洗杂，重组人血清白蛋白纯度达到 99.9999%以上，内毒素水平符合药典规定	一种分离纯化高纯度重组人血清白蛋白的层析方法（ZL201210559390.7）

2、发行人核心技术与 Ventria Bioscience 无关

杨代常曾于 1999 年 3 月至 2005 年 4 月在美国 Ventria Bioscience 公司分别任项目负责人、实验室主任/科学家/高级科学家。

2011 年 1 月，Ventria Bioscience 曾在加利福尼亚州萨克拉门托县高等法院起诉杨代常，主张其支付曾供职于 Ventria Bioscience 期间引起的各种索赔等。

2013 年 Ventria Bioscience 撤诉，保荐机构及发行人律师核查了诉讼相关文件，禾元生物的核心技术与 Ventria Bioscience 之间不存在争议或潜在纠纷。

（二）发行人的核心技术与武汉大学不存在争议或潜在纠纷

截至本回复出具日，发行人共有境内发明专利 **20** 项，境外专利均为境内专利的同族专利，其专利形成过程与境内发明专利相同。**20** 项专利的形成过程如下：

序号	专利名称	申请日	取得方式	专利权/专利申请 权变更过程	发明人
1	利用水稻胚乳细胞作为生物反应器生产重组人血清白蛋白	2005.07.13	继受取得	杨代常➡发行人	杨代常
2	利用谷物非储藏蛋白为融合载体在胚乳表达多肽的方法及应用	2006.06.08	继受取得	武汉大学➡发行人	杨代常、谢婷婷
3	一种从水稻种子中提取重组人血清白蛋白的方法	2010.12.20	原始取得	发行人	杨代常、何洋、李光飞
4	一种以水稻为生物反应器生产人溶菌酶的方法	2010.10.15	继受取得	洋浦华氏➡杨代常➡发行人	杨代常、竺涛
5	一种从水稻种子生产和分离纯化重组人抗胰蛋白酶（OsrAAT）的方法	2012.11.07	原始取得	发行人	杨代常、施婧妮、张莉平
6	一种从水稻种子分离纯化重组人血清白蛋白的方法	2010.12.24	原始取得	发行人	杨代常、何洋、李光飞
7	一种分离纯化高纯度重组人血清白蛋白的层析方法	2012.12.21	原始取得	发行人	杨代常、施波、施婧妮、欧吉权、刘静茹
8	一种定量谷类生物残留 DNA 的标准操作方法	2013.12.16	继受取得	武汉大学➡发行人	杨代常、陈镇
9	一种从水稻种子中分离纯化重组人乳铁蛋白的方法	2013.04.16	原始取得	发行人	杨代常、施婧妮、欧吉权
10	一种提高胚乳生物反应器中重组蛋白表达水平的方法	2018.10.12	继受取得	武汉大学➡发行人	杨代常、曹京、尹恒、李坤鹏
11	一种以基因工程水稻表达和制备重组瑞替普酶的方法	2021.06.30	原始取得	发行人	杨代常、余文卉
12	**一种从基因工程水稻种子中分离纯化低铁饱和度的重组人乳铁蛋白的方法**	**2018.11.02**	**原始取得**	**发行人**	**杨代常、董亮亮**
13	**一种从基因工程水稻种子中分离纯化重组人纤维连接蛋白的方法**	**2018.12.10**	**原始取得**	**发行人**	**杨代常、占全**
14	**一种从基因工程水稻种子中分离纯化重组人表皮细胞生长因子的方法**	**2018.12.10**	**原始取得**	**发行人**	**杨代常、占全**
15	**从基因工程水稻种子中分离纯化重组人血清白蛋白-类胰岛素融合蛋白的方法**	**2018.12.13**	**原始取得**	**发行人**	**杨代常、欧吉权**
16	**一种从基因工程水稻种子中分离纯化重组人血清白蛋白-表皮生长因子融合蛋白的方法**	**2019.01.25**	**原始取得**	**发行人**	**杨代常、欧吉权、邓贝**
17	**一种利用重组蛋白治疗儿童感染性腹泻的口服复方制剂**	**2019.04.26**	**原始取得**	**发行人**	**杨代常、董亮亮**
18	**一种重组人血清白蛋白与重组人生长激素的偶联物及其制备方法**	**2022.11.24**	**原始取得**	**发行人**	**余文卉、杨代常、董亮亮、陈蓉、夏军**

序号	专利名称	申请日	取得方式	专利权/专利申请权变更过程	发明人
19	一种人血清白蛋白胰岛素偶联物及其制备方法	2022.11.24	原始取得	发行人	董亮亮、杨代常、夏军、陈蓉、徐伟
20	高纯度植物源重组人血清白蛋白的制备方法及其应用	2023.02.27	原始取得	发行人	杨代常、占全、欧吉权、余文卉、秦志杰

根据武汉大学资产经营投资管理有限责任公司与杨代常于 2009 年 5 月签订的相关协议，上述专利技术中与“水稻生产的重组人血清白蛋白”有关的全部技术归杨代常所有，且武汉大学不得以任何借口和理由向杨代常就该技术的推广应用提出异议并主张权利。杨代常取得序号 1 的发明专利授权后作为出资变更给发行人，发行人利用自有资金及其他物质条件研发与其相关的序号 3、6、7 专利，并由发行人自行申请专利并获得授权。

发行人上述序号 4、5 专利，为武汉大学受托研究开发，合同约定技术形成的知识产权归委托方所有，武汉大学不享有所有权，发行人为取得相关专利所有权均依法签订了转让协议或委托技术开发协议，并支付了对价，取得了完整所有权。

发行人的上述序号 9 专利，源于国家高技术研究发展计划（“863 计划”），由武汉大学与发行人共同承担。根据课题任务书及发行人与武汉大学签署《知识产权约定协议》约定，该专利为发行人单独所有。

根据杨代常与武汉大学签订的《劳动合同》，发行人的上述序号 2、8、10 专利，为杨代常在武汉大学任职期间完成，为职务发明，且由武汉大学作为专利申请人独立或与发行人共同提交专利申请。后发行人与武汉大学签订相关专利申请权转让文件，发行人支付相应对价后，武汉大学将专利申请权转让给发行人。专利授权后，发行人取得上述专利的完整所有权。

发行人的上述序号 11-20 专利，系杨代常**在武汉大学任职期间或自武汉大学退休后**，利用发行人物质条件、自主研发的知识产权成果。形成专利的研究工作涉及的相关经费、实验场地、设备、技术资源均由发行人独立负责及承担，**主要发明人除杨代常于 2018-2020 年在武汉大学任职，其余人员均为发行人在职员工**，专利权为发行人所有。

综上，发行人部分专利来源为受让于武汉大学。2022 年 12 月，武汉大学

出具《关于杨代常同志兼职及知识产权情况的说明》确认，由杨代常作为发明人，于武汉大学在职期间由武汉大学获得授权的专利（含申请权），均是按照学校有关规定和政策，通过正常程序转让给发行人。根据《专利法》和《武汉大学知识产权管理办法》（武大科理字[2018]7 号）的有关规定，杨代常在武汉大学任教期间从事相关研发、经营活动并形成后续相关研发成果，未违反相关法律法规和规范性文件规定以及武汉大学的相关规定要求，杨代常、禾元生物与武汉大学之间不存在涉及知识产权方面的潜在争议或纠纷。

二、337 调查及诉讼

（一）Ventria Bioscience 在美国的专利及业务情况

Ventria Bioscience 是一家根据特拉华州法律成立的公司，根据其官网，Ventria Bioscience 主要从事医药科技研究、生物制品的技术开发、创新药物开发，技术咨询业务，专注于改善传染性疾病和肠道炎症性疾病的临床结果，致力于提供新的治疗方法，其研发的 ExpressTec 是一项基于水稻的专利技术，用于生产重组蛋白、开发新的生物疗法、新型疫苗、细胞治疗、基因治疗和疫苗应用的细胞培养基成分以及酶。

截至 **2023 年 11 月 30 日**，Ventria Bioscience 全球获授权有效专利共 **9** 项，其中美国专利 4 项，中国专利 1 项，主要为植物源重组蛋白细胞培养基方面的专利，具体情况如下：

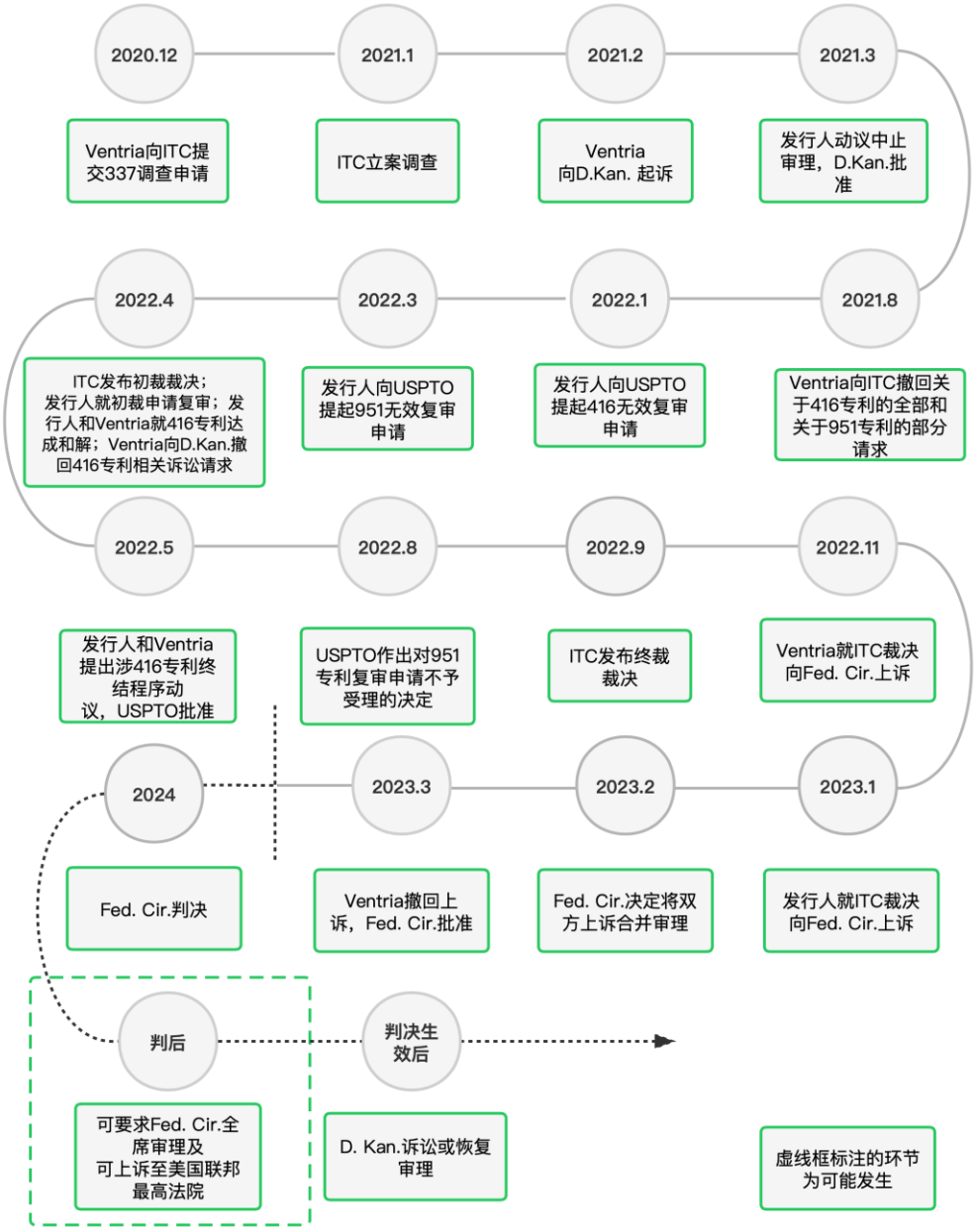
序号	专利名称	公开号	申请日	公开国别	到期日
1	Components of cell culture media produced from plant cells（由植物细胞产生的细胞培养基的成分）	AU2006261687B8	2006/6/27	澳大利亚	2026/6/27
2	Components of cell culture media produced from plant cells（由植物细胞产生的细胞培养基的成分）	DK2230311T3	2006/6/27	丹麦	2026/6/27
3	Components of cell culture media produced from plant cells（由植物细胞产生的细胞培养基的成分）	EP2230311B1	2006/6/27	欧洲专利局	2026/6/27
4	Components of cell culture media produced from plant cells（由植物细胞产生的细胞培养基的成分）	SG138417B	2006/6/27	新加坡	2026/6/27
5	Cell culture media containing combinations of proteins（含有蛋白质组合的细胞培养基）	CN102369276B	2010/2/18	中国	2030/2/18
6	Non-glycosylated transferrin expressed in monocots（在单子叶植物中表达的非糖基化转铁蛋白）	US9321828B2	2011/5/6	美国	2032/3/29

序号	专利名称	公开号	申请日	公开国别	到期日
7	Cell culture media containing combinations of proteins（含有蛋白质组合的细胞培养基）	US10618951B1	2016/6/21	美国	2030/2/18
8	Cell culture media containing combinations of proteins（含有蛋白质组合的细胞培养基）	US10981974B2	2020/4/13	美国	2030/2/18
9	Cell culture media containing combinations of proteins（含有蛋白质组合的细胞培养基）	US11492389B1	2022/6/7	美国	2030/2/18

（二）337 调查及堪萨斯州诉讼情况

Ventria Bioscience 于 2020 年 12 月向美国国际贸易委员会（以下简称“ITC”）提出对发行人的 337 调查申请，于 2021 年 2 月在堪萨斯州地方法院提起相关诉讼（中止审理状态）。2022 年 9 月，ITC 出具终裁结果后，Ventria Bioscience 与发行人对于终裁结果均向美国联邦巡回上诉法院提出上诉请求。2023 年 3 月，Ventria Bioscience 撤回上诉请求，美国联邦巡回上诉法院批准其撤诉申请。截至本回复出具日，美国联邦巡回上诉法院尚未对发行人的上诉作出裁决，该案件仍处于审理阶段。

具体情况如下：



注：上述 D.kan 指美国堪萨斯州联邦地区法院；Fed.Cir 指美国联邦巡回上诉法院

根据美国《1930 年关税法》第 337 条（a）的规定，ITC 对于进口到美国的外国产品，若其侵犯了美国正在建立与专利、版权、商标、掩膜产品或设计保护有关的货物的产业时，可以进行调查；其中，有对工厂和设备的实际性投资，对劳动力或资本的实际性雇佣，或进行开发的重大投资，包括工程、研究开发或许可的情况时，即认定该产业存在。

2020 年 12 月，Ventria Bioscience 以发行人向美国进口植物衍生的重组人血清白蛋白和含有植物衍生的重组人血清白蛋白产品侵犯了其 951 专利和 416 专利的某些权利要求，且虚假指定原产地为由，向 ITC 提出对发行人进行 337 调

查申请。

2021 年 1 月，ITC 开始对上述指控进行立案调查，同年 2 月，Ventria Bioscience 向美国堪萨斯州联邦地区法院提起诉讼，指控发行人侵犯其 951 专利和 416 专利，请求法院确认发行人故意侵权，并要求发行人支付赔偿、惩罚性赔偿、利息和维权支出。根据美国《民事诉讼法》第 1659 条的规定，在 337 调查同时提起侵权诉讼的，平行诉讼应中止审理，发行人于 3 月向美国堪萨斯州联邦地区法院申请中止审理获准。

2021 年 8 月，Ventria Bioscience 向 ITC 撤回了关于 416 专利的所有主张和关于 951 专利第 2 和第 3 项权利要求以及虚假原产地等对发行人的指控。

2022 年 1 月和 3 月，发行人分别向美国专利商标局（以下简称 USPTO）提交 416 及 951 专利无效的双方复审请求。同年 4 月，发行人和 Ventria Bioscience 就 416 专利达成和解，双方签订了相关协议，Ventria Bioscience 承诺不再恢复 416 专利有效性和不再就 416 专利对发行人提起诉讼，并向美国堪萨斯州联邦地区法院撤回了 416 专利相关侵权主张；2022 年 5 月，USPTO 涉 416 专利复审申请在 USPTO 以和解结案。2022 年 8 月，USPTO 对发行人的 951 专利复审申请不予受理。

2022 年 4 月，ITC 初审法官签署了初审决定，认定发行人进口到美国的产品违反了 337 规定，进口植物衍生的重组人血清白蛋白到美国对 951 专利的权利要求 1 和 11-13 侵权，并请求 ITC 发出有限排除令。在此之后，发行人向 ITC 提交了要求重新审理的请求，2022 年 6 月，ITC 同意对此案重新进行全面调查。

2022 年 9 月，ITC 作出 337 调查终裁：对发行人未经授权的侵权产品（存在侵权美国注册专利号 10,618,951 的产品）发布有限排除令，并终结该案调查。根据 ITC 裁决结果：发行人聚合体（包含二聚体及多聚体）含量低于 2%的重组人血清白蛋白产品，不得进入美国销售；发行人聚合体含量不低于 2%的重组人血清白蛋白产品，在进口至美国时，应向美国海关和边境保护局提供检验数据及必要的记录和分析。

2022 年 11 月， Ventria Bioscience 向美国联邦巡回上诉法院提起上诉并提交

复审请求书。2022 年 12 月，发行人已就 Ventria Bioscience 上诉事项应诉并于 2023 年 1 月，就终裁结果向美国联邦巡回上诉法院提起上诉。

2023 年 3 月，Ventria Bioscience 撤回上诉，美国联邦巡回上诉法院批准其撤诉申请。截至本回复出具日，美国联邦巡回上诉法院尚未对发行人的上诉作出裁决，该案件仍处于审理阶段。

（三）337 调查及堪萨斯州诉讼涉及的产品及专利权范围

1、337 调查及堪萨斯州诉讼涉及的专利权利范围

发行人尚未了结的 337 调查相关诉讼及堪萨斯州诉讼涉及的专利为美国注册号为 10618951 专利，根据 ITC 终裁结果，发行人植物源重组人血清白蛋白产品侵犯了该项专利权利范围的权 1 及权 11-13，具体如下：

权利要求编号	请求保护技术方案	技术路线保护层次	权利要求限定的技术特征
权 1	A cell culture media supplement or complete media composition for improving the growth of a cell in cell culture comprising: a recombinant mammalian albumin wherein said albumin is: i） produced in a transgenic plant; ii） has less than 1 EU of endotoxin/mg of albumin; and iii） less than 2% aggregated albumin.	一种用于改善细胞培养物中细胞生长的细胞培养基增补剂或完整培养基组合物，包括:一种重组哺乳动物白蛋白，其中所述白蛋白为: i）在转基因植物中产生; ii）具有低于 1EU 的内毒素/mg 白蛋白；和 iii）小于 2%的聚集白蛋白。	（1）主题产品：细胞培养介质补充剂或完全培养基组合物; （2）产品包括重组哺乳动物白蛋白; （3）限定了该重组哺乳动物白蛋白的产生于转基因植物; （4）限定了该重组哺乳动物白蛋白中每 mg 白蛋白中内毒素低于 1 EU ; （5）限定了该重组哺乳动物白蛋白中聚集白蛋白少于 2%。
权 11	The composition of claim 1, wherein said albumin is recombinant human serum albumin	对权 1 进一步限定，所述白蛋白是重组人血清白蛋白	进一步限定：重组哺乳动物白蛋白是重组人血清白蛋白
权 12	The composition of claim 1, wherein said transgenic plant is a transgenic grain	对权 1 进一步限定，所述转基因植物是转基因谷物	进一步限定：转基因植物是转基因谷物
权 13	The composition of claim 12, wherein the transgenic grain is transgenic rice	对权 12 进一步限定，转基因谷物是转基因水稻	进一步限定：转基因谷物是转基因水稻

951 专利的权 1 及权 11-13 保护了满足上述技术特征的植物源重组白蛋白产品作为培养基（即细胞培养介质补充剂或完全培养基组合物）的用途。截至本回复出具日，发行人已向美国联邦巡回上诉法院提起上诉请求，案件仍处于审

理当中。

2、337 调查及堪萨斯州诉讼涉及的产品

337 调查及堪萨斯州诉讼涉及的产品为发行人以 OsrHSA 品牌销售的重组人血清白蛋白产品，根据诉讼相关文件，包括：（1）粉末状的“培养基级”及“培养级”重组人血清白蛋白产品；（2）粉末状和液体状的“临床级”重组人血清白蛋白产品。根据发行人的销售记录和报关单、337 调查最终初裁及《委员会意见书》，“临床级”重组人血清白蛋白产品指的是发行人药用辅料级别产品。发行人在研产品 HY1001 为注射液，目前处于临床研究阶段，尚未对市场进行销售，亦未对美国进行出口，发行人不存在药品或注射液的销售收入，337 调查终裁裁决的有限排除令禁令范围不包括发行人的在研产品 HY1001。

报告期内，发行人对美出口的药用辅料级植物源重组人血清白蛋白产品具体销售金额和销售占比情况如下：

单位：万元

项目	2023 年 1-6 月	2022 年度	2021 年度	2020 年度
药用辅料对美销售收入	**11.80**	521.04	230.94	-
主营产品收入合计	**526.95**	1,278.34	2,294.16	1,908.45
占比	**2.24%**	**40.76%**	**10.07%**	**-**

发行人已进行了质量标准调整，确保其对美出口的药用辅料级植物源重组人血清白蛋白产品符合相关规定。

3、337 调查终裁结果及相关诉讼对发行人生产经营的影响

根据 ITC 裁决结果：发行人聚合体（包含二聚体及多聚体）含量低于 2%的重组人血清白蛋白产品，不得进入美国销售；发行人聚合体含量不低于 2%的重组人血清白蛋白产品，在进口至美国时，应向美国海关和边境保护局提供检验数据及必要的记录和分析。

简而言之，裁决结果为：发行人植物源重组人血清白蛋白产品其聚合白蛋白含量低于 2%均构成对 951 专利的侵权。2023 年 1 月，发行人已就 337 调查终裁结果向美国联邦巡回上诉法院提出上诉，该案件仍处于审理阶段，2023 年 3 月，Ventria Bioscience 向美国联邦巡回上诉法院撤回上诉请求。就目前已公布的终裁结果而言，对公司生产经营仍存在影响，具体如下：

（1）短期内对公司对美出口非药用植物源重组白蛋白产品构成影响

由于 337 调查对发行人的品牌声誉产生了一定影响，同时，美国联邦巡回上诉法院仍未对发行人的上诉作出最终判决，可能导致部分境外客户处于观望状态。短期内 337 调查及相关诉讼事项对公司对美出口非药用植物源人血清白蛋白相关产品构成一定不利影响。

长期来看，发行人作为植物分子医药创新企业，主要业务发展领域为临床级别的植物源蛋白药物，如 HY1001。根据美国专利法 35 US Code Section 271（c）的规定，若被诉商品有实质性非侵权用途时则不构成侵权，发行人 HY1001 实质性非侵权用途为药品，而不是细胞培养基。因此，337 调查终裁裁决暂时不会对发行人 HY1001 产品未来在美国销售造成重大不利影响。

（2）进一步判决可能对发行人重组人血清白蛋白产品在美销售造成重大不利影响

截至本回复出具日，337 调查相关诉讼尚未审理完结，堪萨斯州诉讼因其处于中止阶段，相关审理情况尚不明朗。若美国联邦巡回上诉法院及堪萨斯州联邦地区法院进一步作出不利于发行人的判决，将对发行人植物源人血清白蛋白产品在美国的销售造成重大不利影响。

发行人已在《招股说明书》“第二节 概览”之“一、重大事项提示/（一）/8、涉及 337 调查及重大诉讼的风险”及“第三节 风险因素”之“一、与发行人有关的风险/（二）/3、涉及 337 调查及重大诉讼的风险”中补充风险提示如下：

“2020 年 12 月，Ventria Bioscience 以禾元生物的产品侵犯美国注册专利号 10,618,951（以下简称“951 专利”）及 8,609,416 专利（以下简称“416 专利”，目前已失效）的部分权利为由，向 ITC 提出对发行人进行 337 调查，并于次年 2 月在堪萨斯州联邦地区法院提起诉讼。

2022 年 9 月，ITC 作出 337 调查终裁：对发行人未经授权的侵权产品（存在侵权 951 专利的产品）发布有限排除令，并终结本案调查。根据终裁结果：发行人植物源重组人血清白蛋白产品中的聚合体（包含二聚体及多聚体）含量低于 2%的重组人血清白蛋白产品不得在美国销售，聚合体含量不低于 2%的重

组人血清白蛋白产品不构成侵权。337 终裁结果发布后，发行人对植物源重组人血清白蛋白产品进行了质量标准调整，确认其产品的聚合体含量不低于 2%。

2022 年 11 月，基于终裁结果，Ventria Bioscience 向美国联邦巡回上诉法院提起上诉并提交复审请求书。2022 年 12 月，发行人已就 Ventria Bioscience 上诉事项应诉并于 2023 年 1 月就终裁结果向美国联邦巡回上诉法院提起上诉。

2023 年 3 月，Ventria Bioscience 撤回上诉，美国联邦巡回上诉法院批准其撤诉申请。截至本招股说明书签署日，美国联邦巡回上诉法院对发行人的上诉仍处于审理阶段。堪萨斯州联邦地区法院诉讼因 337 调查尚未结案仍处于中止状态。

根据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》，若堪萨斯州法院仅在 337 终裁结果的范围内做出判决，发行人可能面临不超过 150 万元人民币的赔偿金额，对未来重组人血清白蛋白产品在美国市场的销售影响有限。若堪萨斯州法院进一步做出对发行人不利的裁决，发行人可能面临较大金额的赔偿，且会对重组人血清白蛋白产品在美国市场的销售造成重大不利影响。”

4、发行人对相关诉讼事项的应对措施

针对 ITC 作出 337 调查终裁结果和终裁后的继续上诉事项，发行人采取以下应对措施：

（1）发行人积极应诉并上诉

2022 年 12 月，发行人已就 Ventria Bioscience 上诉事项积极应诉并于 2023 年 1 月提起上诉。

（2）发行人进行质量标准调整，保证产品聚合体含量均不低于 2%

基于目前的 337 调查终裁结果，发行人对质量标准和产品检测报告（COA）中的聚体表述方式进行调整，保证现有重组人血清白蛋白产品聚合体（包含二聚体及多聚体）含量不低于 2%，不会对 337 调查所涉及专利构成侵权。

截至本回复出具日，发行人已恢复植物源重组人血清白蛋白产品的出口。

（3）发行人积极加强客户沟通，进一步消除品牌负面影响

自 337 调查以来，发行人进一步加强了境外客户维护工作，及时结合诉讼关键节点进展以及公司积极应对的相关措施与境外客户就采购公司植物源重组人血清白蛋白产品的法律风险考量进行持续沟通，旨在消除境外客户对公司产品未来在美销售的合法性顾虑。除此之外，发行人与客户充分沟通了关于质量标准调整的有关情况，得到客户充分理解。目前部分 337 调查后与发行人中断业务合作的境外客户已与发行人重新签署采购协议，发行人已逐步恢复相关产品的出口业务。

（四）Ventria Bioscience 在国内的专利情况及对发行人生产经营的潜在影响

1、Ventria Bioscience 在国内的专利情况

根据我国《专利法》的规定，我国法律只保护在我国注册的专利，未在我国进行注册的专利受到侵权的，我国法院不受理相关侵权的诉讼申请。因此，Ventria Bioscience 不能基于其美国专利在中国提起诉讼，但其可依据在中国获得授权的专利权在中国提起诉讼。

截至本回复出具日，Ventria Bioscience 在中国**（不含港澳台）**共有 6 项专利或专利申请，其中有 1 项专利目前为有效状态（ZL201080008868.6），其中 2 项专利申请（CN201980072720.X；CN202180018386.7）的保护主题与禾元生物在售及在研产品无关，无侵权风险；其余 3 项专利/专利申请（CN201180014615.4；CN201210297470.X；CN200680040598.0）已经失效，无侵权风险。具体情况如下：

序号	申请日	申请号	公开号	专利名称	法律状态
1	2010-02-18	ZL201080008868.6	CN102369276B	含有蛋白质组合的细胞培养基	授权且有效
2	2019-09-05	CN201980072720.X	CN113056282A	免疫球蛋白 A 的制剂	实质审查
3	2021-03-02	CN202180018386.7	CN115244182A	真核生物中免疫球蛋白 A 的增强的表达产量	实质审查

序号	申请日	申请号	公开号	专利名称	法律状态
4	2011-01-24	CN201180014615.4	CN102812121A	用于改善蛋白质生产的方法和组合物	撤回/失效
5	2006-09-28	CN201210297470.X	CN102847141A	用于肠道病症和/或补水的口服制剂	撤回/失效
6	2006-09-28	CN200680040598.0	CN101494970B	用于肠道病症和/或补水的口服制剂	2016 年未缴纳年费/失效

2、发行人不会对 Ventria Bioscience 国内专利构成侵权

（1）868 专利独立权利要求内容

专利“含有蛋白质组合的细胞培养基”（“868”专利）为美国 951 专利的同族专利，其共有 15 项权利要求，包括独立权利要求 1-3，及 12 项从属权利要求。其独立权利要求 1-3 的技术特征拆分如下：

权利要求编号	请求保护技术方案
权 1	一种用于促进培养细胞生长的方法，其包含将补充物加入细胞培养基，其中所述补充物包含：重组白蛋白和转铁蛋白相关蛋白的混合物，其中所述转铁蛋白相关蛋白选自乳铁蛋白和转铁蛋白，且所述重组白蛋白为： i）在植物中产生； ii）具有少于 1EU 内毒素/mg 白蛋白；和 iii）少于 2%的聚集白蛋白； 并且其中所述补充物包含的所述转铁蛋白与所述重组白蛋白的所述比例（wt/wt）为 1 比 50 至 1 比 200，或者其中所述补充物包含的所述乳铁蛋白与所述重组白蛋白的所述比例（wt/wt）为 1 比 3 至 1 比 0.33。
权 2	一种用于提高从培养细胞产生的产物的产量的方法，其包含将补充物加入所述培养物，其中所述补充物包含重组白蛋白和转铁蛋白相关蛋白的混合物，其中所述转铁蛋白相关蛋白选自乳铁蛋白和转铁蛋白；其中所述重组白蛋白为： i）在植物中产生； ii）具有少于 1EU 内毒素/mg 白蛋白；和 iii）少于 2%的聚集白蛋白； 并且其中所述补充物包含的所述转铁蛋白与所述重组白蛋白的所述比例（wt/wt）为 1 比 50 至 1 比 200，或者其中所述补充物包含的所述乳铁蛋白与所述重组白蛋白的所述比例（wt/wt）为 1 比 3 至 1 比 0.33。
权 3	一种用于提高生物反应器中所培养的细胞的活力的方法，其包含将补充物加入所述生物反应器中的所述培养物，其中所述补充物包含：重组白蛋白和转铁蛋白相关蛋白的混合物，其中所述转铁蛋白相关蛋白选自乳铁蛋白和转铁蛋白；其中所述重组白蛋白为： i）在植物中产生， ii）具有少于 1EU 内毒素/mg 白蛋白；和 iii）少于 2%的聚集白蛋白； 并且其中所述补充物包含的所述转铁蛋白与所述重组白蛋白的所述比例（wt/wt）为 1 比 50 至 1 比 200，或者其中所述补充物包含的所述乳铁蛋白与

权利要求编号	请求保护技术方案
	所述重组白蛋白的所述比例（wt/wt）为 1 比 3 至 1 比 0.33。

根据上表，868 专利权利保护范围是包含将“重组白蛋白和转铁蛋白相关蛋白的混合物”加入细胞培养基，用于促进培养细胞生长、提高从培养细胞产生的产物的产量、提高生物反应器中所培养细胞的活力的方法。其中 “重组白蛋白”为在植物中产生、具有少于 1EU 内毒素/mg 白蛋白和少于 2%的聚集白蛋白等。

（2）发行人不会对 Ventria Bioscience 国内专利构成侵权

根据金杜律师事务所出具的《专利侵权分析报告》，认为：（1）Ventria Bioscience 在国内共有 6 项专利/专利申请，其中有效状态专利 1 项；（2）禾元生物在研及在售的产品均不落入 868 专利专利权的保护范围；（3）进一步将植物源重组人血清白蛋白冻干粉（细胞培养级）/OsrHSA（Cell culture grade）产品与 Ventria bioscience 的 868 专利进行比对，该产品不落入 868 专利专利权的保护范围；（4）发行人的植物源重组人血清白蛋白冻干粉（细胞培养级）不落入 868 专利保护范围的结论与 337 裁决决定不矛盾。因此，发行人在研及在售产品不会对 Ventria Bioscience 在中国国内的专利构成侵权。

三、公司植物源重组人血清白蛋白相关产品的具体范围，与在研药品、试剂与辅料的对应关系

植物源重组人血清白蛋白及其产品指通过植物细胞表达系统形成的重组人血清白蛋白产品。截至本回复出具日，发行人重组人血清白蛋白相关产品包括在研药品、科研试剂（包括冻干粉和液体）、药用辅料等，具体产品对应关系及用途等情况如下表所示：

分类	产品名称	用途	管理方式及准入门槛
在研药品	HY1001 植物源重组人血清白蛋白注射液（OsrHSA）	肝硬化低白蛋白血症	在新药研制及注册、药品生产、知识产权保护、基本医疗保险等方面均按照《中华人民共和国药品管理法》等适用的药事相关法律、法规进行管理
科研试剂	植物源重组人血清白蛋白（细胞培养级）/OsrHSA（Cell culture grade）	细胞培养，血浆基质对照，封闭剂，酶保护剂	按照 ISO 9001:2015 质量体系管理，无需行政许可

分类	产品名称	用途	管理方式及准入门槛
	植物源重组人血清白蛋白（试剂级）/OsrHSA（Reagent grade）	封闭剂，酶保护剂，实验对照，免疫抗原，化妆品添加	
药用辅料	植物源重组人血清白蛋白（Recombinant Human Serum Albumin）	药物载体、疫苗保护剂、细胞冻存保护剂和医疗器械包埋剂等	适用药用辅料相关法律法规进行管理，需进行原辅包的关联审评

四、美国国际贸易委员会 337 调查事项的具体背景，仲裁后可上诉的具体原因和救济措施，Ventria Bioscience 是否存在向国内提起诉讼的风险，发行人针对相关诉讼计提的预计负债情况及充分性；

（一）美国国际贸易委员会 337 调查事项

1、337 调查事项具体背景

详见本题回复“二、337 调查及诉讼/（二）337 调查及堪萨斯州诉讼情况”。

2、仲裁后可上诉的具体原因

根据美国《1930 关税法案》第 337 条（c）（j）的规定，ITC 应将该裁决结果及拟采取的救济措施在《联邦公报》公告，并将其副本送交总统审查；总统在 60 日内未否决或表明其支持 ITC 裁定，则 ITC 的裁定在 60 日满或总统表明其支持 ITC 的裁定之日成为最终裁定；受到 ITC 终裁裁决负面影响的人，可向美国联邦巡回上诉法院提起上诉。

根据上述法律规定，Ventria Bioscience 及发行人均已就 ITC 裁决向美国联邦巡回上诉法院提起上诉并应诉，美国联邦巡回上诉法院已将双方上诉案件合并审理。2023 年 3 月，Ventria Bioscience 向美国联邦巡回上诉法院申请撤回其就 ITC 裁决所提起的上诉已获得同意。截至本回复出具日，该上诉案尚在审理中。

3、救济措施

详见本题回复“二、/（三）/4、发行人对相关诉讼事项的应对措施”。

（二）Ventria Bioscience 在国内提起诉讼的风险

详见本题回复“二、/（四）Ventria Bioscience 在国内的专利情况及对发行人生产经营的潜在影响”。

（三）发行人针对相关诉讼计提的预计负债情况及充分性

根据《企业会计准则第 13 号-或有事项》的规定，与或有事项相关的义务同时满足下列条件的，企业应当确认为预计负债：1、该义务是企业承担的现时义务；2、履行该义务很可能导致经济利益流出企业；3、该义务的金额能够可靠地计量。

由前述背景介绍，仅在 Ventria Bioscience 向美国堪萨斯州联邦地区法院提起的诉讼中存在要求发行人支付赔偿、加重赔偿、利息和维权支出的请求。根据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》，该诉讼可能的赔偿金额为 148.51 万元。发行人基于谨慎性考虑，已计提相应的预计负债，符合相关会计准则的规定。

五、发行人产品二聚体及多聚体的具体含量，聚合体在植物源重组人血清白蛋白产品中作用，聚合体含量变动对植物源重组人血清白蛋白产品作为药用辅料、科研试剂和临床试验样品的相关指标的影响，是否影响发行人前期临床试验的有效性、目前的临床试验进展以及产品销售；

（一）发行人调整重组白蛋白产品二聚体含量标准的背景及方式

1、发行人调整重组白蛋白产品二聚体含量标准的背景

发行人调整重组白蛋白产品二聚体含量主要是考虑到统一药品、药用辅料的质量标准有益于公司控制生产成本，以及能够规避 337 调查终裁结果可能对发行人产生的潜在影响，具体如下：

（1）药用辅料需要在 GMP 条件下生产，根据发行人规划，白蛋白药用辅料和 HY1001 注射液原液将在 10 吨产线生产以相同的原液生产工艺和标准进行生产。在不影响产品质量的前提下，公司对于药用辅料和 HY1001 注射液原液制定统一质量标准，有利于公司进行成本控制以及 GMP 的管理；

（2）尽管 HY1001 等临床药品不属于 337 调查所述之范围内，但为了避免终裁结果发布后的潜在影响，在 HY1001 III 期临床样品注册批生产验证前，发行人对 HY1001 注射液的二聚体含量进行了质量标准调整，使其聚合体含量均不低于 2%。

2、发行人调整二聚体含量的方式

重组人血清白蛋白相关产品生产工艺中，层析是主要纯化工艺步骤之一，主要分为三步层析，分别为阳离子层析、阴离子层析和疏水层析。其中阳离子层析的目的是富集、去除 HCP、内毒素，阴离子层析的目的是去除多聚体和二聚体，疏水层析的目的是去除降解片段。

公司通过调整阴离子层析的洗脱电导，将产品二聚体含量控制在不低于 2%。在层析过程中，杂质将直接穿透，因此调整洗脱电导并不会导致杂质增加，对产品质量不会产生影响。

（二）发行人产品二聚体及多聚体的具体含量

337 调查终裁结果发布前后发行人相关产品二聚体及多聚体含量如下表所示：

分类	调整前聚合体检测含量			是否需要调整	调整后聚合体检测含量		
	二聚体	多聚体	聚合体		二聚体	多聚体	聚合体
临床试验样品	1.10%	0.28%	1.38%	是	3.80%	0.30%	4.10%
药用辅料	1.09%	0.32%	1.41%	是	3.30%	0.06%	3.36%
科研试剂（细胞培养级）	4.94%	2.59%	7.53%	否	未调整	未调整	未调整
科研试剂（试剂级）	4.40%	1.97%	6.37%	否	未调整	未调整	未调整

注 1：含量数据为各生产批次平均值。

（三）植物源重组人血清白蛋白产品中聚合体的作用

1、人血清白蛋白单体、二聚体、多聚体之间动态转化关系

人血清白蛋白是一个心型结构的单链非糖基化蛋白，有 585 个氨基酸，17 对二硫键，一个自由巯基（Cys-34）。人血清白蛋白的心形结构由三个主要结构域和六个亚结构域组成，主要由 α-螺旋构成，是一个复杂高级构像的蛋白质。

Cys-34 是人血清白蛋白的唯一游离巯基，具备强亲和性，容易与活性氧、活性氮发生氧化应激反应。Cys-34 在氧化过程中可与另一个人血清白蛋白分子形成二硫键产生二聚体[55]。在高温、极端 pH 以及某些胁迫条件下，人血清白蛋

[55] 来自文献材料：1、Kshirsagar B , Wilson B , Wiggins R C . Polymeric complexes and fragments of albumin in normal human plasma[J]. Clin Chim Acta, 1984, 143(3):265-273；

白更易产生多聚体[56]。研究表明，无稳定剂的人血清白蛋白可以以浓度依赖方式形成聚合体，聚合体稀释后可以恢复成单体[57]。因此，单体、二聚体、多聚体可以可逆性的相互转换。

2、聚合体在植物源重组人血清白蛋白产品中作用

植物源重组人血清白蛋白产品中的主要生物活性成分为单体和二聚体。聚合体在植物源重组人血清白蛋白药品、药用辅料及科研试剂中的作用如下：

产品	单体	二聚体	多聚体
药品	维持血液渗透压和体液平衡、调节由于胶体渗透压紊乱而引起的机体障碍	作用同单体，对应的生理功能与单体不存在明显差异[58]，且半衰期长于单体[59]	多聚体为白蛋白单体自身聚合而成，含量过高易引起血液中白蛋白胶体渗透压下降，在体内排泄加快，引发副反应，需要严格控制多聚体的含量[60]
	抗休克作用、运输和解毒作用	作用同单体，对应的生理功能弱于单体	基本无作用
药用辅料	药物载体	作用同单体，对应的生理功能弱于单体	基本无作用
	疫苗保护剂、细胞冻存保护剂和医疗器械包埋剂	作用同单体，对应的生理功能与单体不存在明显差异	多聚体为白蛋白单体自身聚合而成，含量过高易引起血液中白蛋白胶体渗透压下降，在体内排泄加快，引发副反应，需要严格控制多聚体的含量
科研试剂	细胞培养，血浆基质对照	作用同单体，对应的生理功能弱于单体	作用同单体，效果弱于二聚体
	封闭剂，酶保护剂	作用同单体，对应的生理功能与单体不存在明显差异	作用同单体，某些特定情况下优于单体

2、Naldi M , Baldassarre M , Nati M , et al. Mass spectrometric characterization of human serum albumin dimer: A new potential biomarker in chronic liver diseases[J]. Journal of Pharmaceutical & Biomedical Analysis, 2015, 112:169-175.

[56] Faroongsarng D , Kongprasertkit J . The Role of Caprylate Ligand Ion on the Stabilization of Human Serum Albumin[J]. Aaps Pharmscitech, 2014, 15(2):465-471.

[57] Pablo, Taboada, Silvia, et al. Amyloid Fibril Formation and Other Aggregate Species Formed by Human Serum Albumin Association[J]. Journal of Physical Chemistry B, 2006.

[58] Taguchi K, Chuang V T G, Maruyama T, et al. Pharmaceutical aspects of the recombinant human serum albumin dimer: structural characteristics, biological properties, and medical applications[J]. Journal of pharmaceutical sciences, 2012, 101（9）: 3033-3046.（重组人血清白蛋白二聚体的药学特性：结构特征、生物学性能和医学应用）

[59] Matsushita S, Chuang V T G, Kanazawa M, et al. Recombinant human serum albumin dimer has high blood circulation activity and low vascular permeability in comparison with native human serum albumin[J]. Pharmaceutical research, 2006, 23: 882-891.（与天然人血清白蛋白相比，重组人血清白蛋白二聚体具有较高的血液循环活性和较低的血管通透性）

[60] 徐贯芬, 王期中, 何淑才, 等. 116 批人血白蛋白多聚体含量测定及分析[J]. 泰山医学院学报, 1998, 19(2): 137-139.

产品	单体	二聚体	多聚体
	实验对照，免疫抗原	作用同单体，对应的生理功能弱于单体	作用同单体，效果弱于二聚体

（四）聚合体含量变动对植物源重组人血清白蛋白产品作为药用辅料、科研试剂和临床试验样品的相关指标的影响，是否影响发行人前期临床试验的有效性、目前的临床试验进展以及产品销售

1、聚合体含量变动对植物源重组人血清白蛋白科研试剂的影响

发行人现有植物源重组人血清白蛋白科研试剂产品分为细胞培养级和试剂级。根据 ITC 调查认定的事实，其聚合体含量均高于 2%，在美销售将不会受到 337 有限排除令影响，因此发行人未对植物源重组人血清白蛋白科研试剂产品进行质量标准调整，对产品未来销售亦不存在影响。

2、聚合体含量变动对植物源重组人血清白蛋白药用辅料的影响

公司植物源重组人血清白蛋白药用辅料产品相关的关键指标情况如下：

批次	聚合体含量	内毒素含量（EU/ml）		宿主蛋白残留量（μg/g）		宿主 DNA 残留量（ng/g）	
		实测	标准	实测	标准	实测	标准
调整前	1.41%	<1.67	<1.67	0.62	≤5.0	<0.1	≤0.5
调整后	3.36%	<1.67	<1.67	0.40	≤5.0	<0.03	≤0.5

注：数据为各生产批次平均值。

根据对发行人植物源重组人血清白蛋白药用辅料各生产批次相关指标的统计，对比聚合体含量调整前后数据，聚合体含量变动对药用辅料关键指标无明显影响，均满足产品质量标准。因此，聚合体含量变动不会对后续药用辅料产品销售产生不利影响。

3、聚合体含量变动对植物源重组人血清白蛋白临床试验样品的影响

（1）聚合体含量变动对临床试验样品的相关指标的影响

1）聚合体含量数据及相关指标数据对比

公司植物源重组人血清白蛋白临床试验样品相关的关键指标情况如下：

批次	聚合体含量	内毒素含量（EU/ml）		宿主蛋白残留量（μg/g）		宿主 DNA 残留量（ng/g）	
		实测	标准	实测	标准	实测	标准

调整前	1.38%	<1.67	<1.67	0.82	≤5.0	0.01	≤0.5
调整后	4.10%	<1.67	<1.67	0.60	≤5.0	0.04	≤0.5

注：数据为各生产批次平均值。

根据对发行人植物源重组人血清白蛋白临床试验样品各生产批次相关指标的统计，对比聚合体含量调整前后数据，聚合体含量变动对临床试验样品相关指标无显著影响，均满足产品质量标准。

2）聚合体含量对药物有效性的影响以及对前期临床试验有效性的影响

①发行人聚合体含量均符合中、美药典的标准

中、美药典主要对重组人血清白蛋白的多聚体含量规定了比例限制；中、美药典均未对单体、二聚体具体含量进行规定。因单体和二聚体均为有效成分，在中、美药典中对人血清白蛋白项下的单体和二聚体合并计算纯度。

调整后，公司结合中国药典和美国药典的要求，制定单体与二聚体含量≥98%，多聚体≤0.50%、降解片段≤0.50%的质量标准。公司在调整前后均严格遵循中国药典及美国药典的要求。公司临床试验样品人血清白蛋白单体及聚合体含量变动情况如下:

分类	调整前[注1]		调整后[注1]		药典标准	
	质量标准	各批次含量[注2]	质量标准	各批次含量[注2]	中国药典标准（2020 版）[注3]	美国药典标准（USP43-NF38）[注4]
单体+二聚体	/	99.55%	≥98.50%	99.30%	≥96%[注]	≥99%[注]
单体	≥96%	98.45%	/	95.50%	/	/
二聚体	≤3.50%	1.10%	/	3.80%	/	/
多聚体	≤1.00%	0.28%	≤0.50%	0.30%	≤5.0%	≤1.0%
二聚体+多聚体	/	1.38%	/	4.10%	/	/
降解片段	≤0.50%	0.11%	≤0.50%	0.40%	/	/

注 1：调整前质量标准为申报美国 FDA 的产品放行质量标准；调整后标准为申报 CDE、FDA 统一的产品放行质量标准；

注 2：各批次含量数据为各生产批次平均值；

注 3：根据《中国药典 2020 年版》人血清白蛋白章节中，3 检定/3.3 成品检定/3.3.3 化学检定/3.3.3.3 纯度小节，成品纯度应不低于蛋白质总量的 96%，中国药典无对重组人血清白蛋白纯度标准的规定；

注 4：根据美国药典《USP43-NF38》重组人血清白蛋白章节的规定，成品纯度不低于蛋白质总量的 99%。

②市售人血清白蛋白产品聚合体含量检测情况

公司对市场在售人血清白蛋白药物的聚合体含量采用 SEC-HPLC 法进行检测，结果如下：

产品	单体	二聚体	多聚体
市售产品 1	91.7%	1.9%	3.2%
市售产品 2	91.6%	2.4%	3.0%
市售产品 3	92.6%	1.7%	2.9%
市售产品 4	92.9%	1.3%	3.0%
市售产品 5	92.7%	1.5%	2.9%
市售产品 6	89.4%	2.5%	4.0%
市售产品 7	90.3%	2.2%	3.8%

注：上述市售产品指不同品牌人血清白蛋白产品某一批次检测结果。

由上表可见，市场在售人血清白蛋白产品聚合体含量（二聚体与多聚体含量之和）超过 2%为普遍现象。

综上，公司本次质量标准调整能满足中美药典对纯度及多聚体比例的要求，将多聚体含量及其导致的潜在免疫原性风险保持在最低水平，调整后未高于市场所售人血清白蛋白产品聚合体含量。因此，聚合体含量变动对发行人临床试验样品的药物有效性不存在实质性影响。

（2）对前期临床试验的有效性的影响、目前的临床试验进展

1）临床试验申办者可以直接实施不会对生物制品安全性具有潜在影响的变更

本次聚合体含量标准调整在注册批生产验证前，属于临床试验期间工艺变更，根据 CDE 于 2020 年 9 月发布的《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）第四章临床期间药学变更管理中规定：“不对生物制品安全性具有潜在影响的变更，临床试验申办者可以直接实施。”

根据 CDE 于 2022 年 6 月发布的《药物临床试验期间方案变更技术指导原则（试行）》中对确证性临床试验阶段构成实质性变更的举例说明，导致聚合体含量变动的质量标准调整不属于对临床试验受试者的安全性、试验的科学性、试验数据的可靠性可能产生显著性影响的实质性变更。

因此，发行人在临床试验过程中可以直接实施关于聚合体含量变动的质量

标准调整。

2）CDE 已同意公司提交的上市前药学研究计划

2023 年 3 月，发行人已向 CDE 提交 Pre-NDA 的药学和非临床研究的沟通会申请，其中上市前药学研究计划包含生产场地变更、生产规模变更、水稻种植地点变更、二聚体含量调整等。2023 年 4 月公司已经收到 CDE 药学部分的书面回复，同意公司提交的上市前药学研究计划。

3）发行人药学可比性研究顺利

截至本回复出具日，发行人已完成了 III 期样品批检验、中间过程检测和部分分子结构鉴定等药学可比性研究，已经完成一级结构、等电点、二级结构、三级结构、HCP 等分析检测，证明了变更前后蛋白的一级、二级和三级结构均一致，HCP 杂质谱分析显示主要宿主蛋白种类与变更前样品基本一致。

4）发行人三期临床试验开展顺利

截至本回复出具日，**公司已完成 HY1001 国内 III 期临床试验 328 例受试者的入组和随访。**

5）对药品未来上市进度不存在实质影响

公司将按照 CDE 已同意的上市前药学研究计划有序开展药学可比性研究，对药品上市进度不存在实质性影响。

综上所述，聚合体含量变动对前期临床试验有效性及对目前临床试验进展不会产生不利影响。

（3）聚合体含量变动是否影响发行人产品销售

1）报告期内药用辅料级别植物源重组人血清白蛋白产品销售情况

报告期内，发行人在售植物源重组人血清白蛋白产品主要为非药产品，即科研试剂级别及药用辅料级别产品。根据 ITC《委员会意见书》，337 调查结果显示发行人科研试剂级别白蛋白产品聚合体含量高于 2%，因此无需质量标准调整，亦不影响相关销售。发行人药用辅料级别白蛋白产品聚合体含量低于 2%，因此需要进行质量标准调整。报告期内，发行人药用辅料级别白蛋白产品对美销售金额如下：

单位：万元

项目	2023 年 1-6 月	2022 年度	2021 年度	2020 年度
药用辅料对美销售收入	**11.80**	521.04	230.94	-
主营产品收入合计	**526.95**	1,278.34	2,294.16	1,908.45
占比	**2.24%**	**40.76%**	**10.07%**	**-**

发行人进行质量标准调整后不会对药用辅料白蛋白产品销售产生重大不利影响。

2）发行人积极加强客户沟通，进一步消除品牌负面影响

自 337 调查以来，发行人进一步加强了境外客户维护工作，及时结合诉讼关键节点进展以及公司积极应对的相关措施与境外客户就采购公司植物源重组人血清白蛋白产品的法律风险考量进行持续沟通，旨在消除境外客户对公司产品未来在美销售的合法性顾虑。除此之外，发行人充分与客户沟通了关于质量标准调整的有关情况，得到客户充分理解。目前部分 337 调查后与发行人中断业务合作的境外客户已与发行人重新签署采购协议，发行人已逐步恢复相关产品的出口业务。

六、结合前述情况分析相关诉讼或仲裁是否影响在研产品的潜在市场空间及发行人的持续经营能力

截至本回复出具日，发行人 337 调查及相关诉讼仍在审理阶段，堪萨斯州诉讼仍处于中止阶段，相关诉讼结果存在不确定性。

就 337 调查而言，ITC 已经做出终裁：发行人聚合体（包含二聚体及多聚体）含量低于 2%的重组人血清白蛋白产品，不得进入美国销售；发行人聚合体含量不低于 2%的重组人血清白蛋白产品，在进口至美国时，应向美国海关和边境保护局提供检验数据（COA）及必要的记录和分析。Ventria Bioscience 于 2022 年 11 月向美国联邦巡回上诉法院提起上诉并提交复审请求书，2023 年 3 月，Ventria Bioscience 撤回上诉，美国联邦巡回上诉法院批准其撤诉申请。发行人 2023 年 1 月就 337 调查的终裁结果向美国联邦巡回上诉法院提起上诉。即使美国联邦巡回上诉法院驳回发行人的上诉，维持 337 调查终裁结果，发行人聚合体（包含二聚体及多聚体）含量高于 2%的重组人血清白蛋白产品仍可以进入美国销售。

就堪萨斯州诉讼而言，堪萨斯州法院预计在 337 调查结束后进入审理流程。根据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》，若堪萨斯州法院仅在 337 终裁结果的范围内做出判决，则发行人可能面临赔偿金额不超过 150 万元人民币。若堪萨斯州法院进一步做出对发行人不利的裁决，发行人可能面临较大金额的赔偿，且会对重组人血清白蛋白产品在美国市场的销售造成重大不利影响。

发行人已在招股说明书重大事项提示中的“涉及 337 调查及重大诉讼的风险”中补充风险提示：

“根据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》，若堪萨斯州法院仅在 337 终裁结果的范围内做出判决，发行人可能面临不超过 150 万元人民币的赔偿金额，对未来重组人血清白蛋白产品在美国市场的销售影响有限。若堪萨斯州法院进一步做出对发行人不利的裁决，发行人可能面临较大金额的赔偿，且会对重组人血清白蛋白产品在美国市场的销售造成重大不利影响。”

即使在最极端的情形下，发行人未来植物源重组人血清白蛋白相关产品存在不能进入美国市场销售和商业化的风险。但是，不能进入美国市场销售和商业化风险仍不会对发行人持续经营产生重大不利影响，理由如下：

1、国内市场是 HY1001 的第一目标市场

从发行人的业务发展策略来看，在新药上市后的初级阶段将主要聚焦于国内市场，旨在解决国内因血浆供给短缺问题所导致的人血清白蛋白产量短缺而产生的临床需求缺口。337 调查的终裁结果对发行人植物源重组人血清白蛋白产品无论是非药级别抑或是药品级别的产品于国内的销售均不构成影响，发行人未来业绩增长主要取决于 HY1001 的上市，国内市场是 HY1001 的第一目标市场。根据测算，发行人植物源重组人血清白蛋白药品的国内市场空间较大，具体请参见本回复报告之问题 2 之“2.1/七、结合以上方面，量化分析 HY1001 的市场空间，并就重组人血清白蛋白药物渗透率、HY1001 市场占有率进行场景分析，说明是否符合“市场空间大”的要求”。

2、相关诉讼或仲裁不会对全球其他国家或地区的市场产生影响

337 终裁结果仅对发行人科研试剂和药用辅料在美销售造成影响，暂不涉及 HY1001 产品，若堪萨斯州法院进一步做出对发行人不利的裁决，可能对发行人 HY1001 产品在美国市场造成影响，但不会对全球其他国家或地区的销售产生影响。

公司的 HY1001 产品预计 2025 年在国内上市，目前已经完成 II 期临床试验，临床数据显示非劣于血浆来源人血清白蛋白，III 期临床研究**已完成入组和随访**。同时，公司正在筹备 HY1001 产品在亚洲、欧洲等国家临床机构开展国际多中心的临床 III 期研究，只要临床研究符合 ICH 指南的 GCP、当地伦理和法规要求，FDA 不反对使用其他国家的临床数据在美上市申请。因此，HY1001 产品在全球市场空间较大。

综上所述，根据可能的上诉结果进行预计，发行人植物源重组人血清白蛋白产品仍具有较大市场空间，相关诉讼不会对发行人持续经营能力构成重大实质性障碍。

七、Ventria Bioscience 的基本情况及经营状况、与发行人在研产品及相关专利、技术、产品对比情况，该知识产权纠纷是否涉及发行人核心专利和技术平台，发行人是否存在其他知识产权诉讼，结合发行人业务发展情况、相关人员任职后对技术形成的作用、专利形成情况、与美国 Ventria Bioscience 的技术对比情况，后续研发对核心技术优化情况，说明发行人核心技术来源是否合法合规；

（一）Ventria Bioscience 的基本情况及经营状况、与发行人在研产品及相关专利、技术、产品对比情况

1、Ventria Bioscience 基本情况及经营情况

具体内容详见本题回复“二、337 调查及诉讼/（一）Ventria Bioscience 在美国的专利及业务情况”。

2、Ventria Bioscience 与发行人在研产品及相关专利、技术、产品对比情况

Ventria Bioscience 与发行人在研产品及相关专利、技术、产品均存在较大差异，具体对比情况如下：

项目		发行人	Ventria Bioscience
在研产品		发行人是以创新药为主的医药公司，目前 3 个核心产品管线进入临床试验阶段并有 4 个医药管线在临床前研究阶段，3-4 个在研的储备药物。未来产品管线创新包括重组静丙、狗白蛋白、基于白蛋白长效胰岛素和针对慢性免疫性疾病等新靶点药物等，未来逐步将进入临床前及临床研究阶段	Ventria Bioscience 主要专注于培养基领域，目前在研药品为针对慢性炎症及 HIV 的口服重组人乳铁蛋白药物，处于临床 2 期
现有非药产品		以药物研发为主，存在科研试剂与药用辅料的销售	Ventria Bioscience 主要销售以研究用品（培养基添加所需重组蛋白或培养基成品）为主，并存在少量的药用辅料级人血清白蛋白销售。其目前产品主要包括重组人血清白蛋白、转铁蛋白、乳铁蛋白等
技术	蛋白表达技术平台	发行人技术平台最初采用 Gt13a 启动子，比 Gt1 的转录活性高 44.84%（第一代技术，2007）。在此基础上，采用内质网减负策略，表达量比第一代增加了 2-4 倍（第二代技术，2017）；目前最新技术是人工定点突变创造的超级启动子 EnhGt13a,比原 Gt13a 启动子转录活性高 28.52%，介导蛋白表达增加了 46.54%（第三代技术，2020）	Ventria Bioscience 蛋白表达平台采用 Gt1 启动子
	蛋白纯化技术平台	以重组人血清白蛋白产品为例，发行人采用复合阳离子和复合阴离子层析，引入有机溶剂洗杂，重组人血清白蛋白纯度达到>99.9999%以上，内毒素水平符合药典规定	Ventria Bioscience 建立了生产重组人血清白蛋白的纯化平台
专利	蛋白表达技术平台	对应专利： 1、利用水稻胚乳细胞作为生物反应器生产重组人血清白蛋白 2、利用谷物非储藏蛋白为融合载体在胚乳表达多肽的方法及应用 3、一种以水稻为生物反应器生产人溶菌酶的方法 4、一种提高胚乳生物反应器中重组蛋白表达水平的方法 5、一种以基因工程水稻表达和制备重组瑞替普酶的方法	对应专利： 1、Human blood proteins expressed in oryza seeds（水稻种子中表达的人血蛋白）； 2、Non-glycosylated transferrin expressed in monocots（在单子叶植物中表达的非糖基化转铁蛋白）
	蛋白纯化技术平台	对应专利： 1、一种从水稻种子中提取重组人血清白蛋白的方法 2、一种从水稻种子生产和分离	-

项目		发行人	Ventria Bioscience
		纯化重组人抗胰蛋白酶（OsrAAT）的方法 3、一种从水稻种子分离纯化重组人血清白蛋白的方法 4、一种分离纯化高纯度重组人血清白蛋白的层析方法 5、一种定量谷类生物残留 DNA 的标准操作方法 6、一种从水稻种子中分离纯化重组人乳铁蛋白的方法	
	其他专利	-	1、含有蛋白质组合的细胞培养基（Cell culture media containing combinations of proteins）； 2、Components of cell culture media produced from plant cells（由植物细胞产生的细胞培养基的成分）；

（二）知识产权纠纷是否涉及发行人核心专利和技术平台，发行人是否存在其他知识产权诉讼

截至本回复出具日，发行人涉及的知识产权纠纷主要为 337 调查及关联案件，具体如下：

序号	争议案件情况	状态
1	2021 年 1 月，美国国际贸易委员会投票决定对特定植物源重组人血清白蛋白及其产品启动 337 调查，调查编码为 337-TA-1238。2022 年 9 月，美国国际贸易委员会作出 337 调查终裁，对禾元生物未经授权的侵权产品（存在侵犯 951 专利的产品）发布有限排除令，并终结本案调查。	已终止
2	2021 年 2 月，Ventria Bioscience 以禾元生物的产品侵犯 951 专利和 416 专利的部分权利为由，在堪萨斯州联邦地区法院提起诉讼。由于美国联邦巡回上诉法院对禾元生物针对 337 调查裁决结果的上诉仍处于审理阶段，尚未结案，堪萨斯州联邦地区法院诉讼仍处于中止状态。Ventria Bioscience 已撤回了针对 416 专利的起诉。	已中止
3	2023 年 1 月，禾元生物就 337 调查终裁结果向美国联邦巡回上诉法院提起上诉，截至本回复意见出具日，美国联邦巡回上诉法院对禾元生物的上诉仍处于审理阶段。	进行中
4	2022 年 1 月，禾元生物向美国专利商标局专利审查和上诉委员会提出对 Ventria 公司的 416 专利进行多方复审的专利无效申请。2022 年 4 月，禾元生物与 Ventria 公司以书面形式达成和解，共同请求终止该申请，多方复审程序就此终止。	已终止
5	2022 年 3 月，禾元生物向美国专利商标局专利审查和上诉委员会提出对 Ventria 公司的 951 专利进行多方复审的专利无效申请。2022 年 8 月，专利审查和上诉委员会驳回了禾元生物的申请。	已终止
6	2023 年 3 月 31 日，禾元生物向美国专利商标局专利审查和上诉委员会提出对 Ventria 公司的第 11,492,389 号专利进行多方复审的专利无效申请。**2023 年 10 月 2 日，禾元生物向美国专利商标局专利审查和上诉委员会驳回禾元生物关于 389 专利无效的申请。**	**已终止**

前述争议案件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。

根据对发行人美国代理律师的访谈、发行人声明以及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》，除上述已披露的知识产权纠纷外，发行人不存在其他知识产权诉讼。

（三）结合发行人业务发展情况、相关人员任职后对技术形成的作用、专利形成情况、与美国 Ventria Bioscience 的技术对比情况，后续研发对核心技术优化情况，说明发行人核心技术来源是否合法合规

1、发行人业务发展情况及相关人员任职后对技术形成的作用、专利形成情况

发行人自设立以来通过持续研发，建立了国际领先、独特的水稻胚乳细胞生物反应器技术体系，包括水稻胚乳细胞生物反应器高效重组蛋白表达平台（$Oryz^{HiExp}$）和重组蛋白纯化技术平台（$Oryz^{Pur}$），其中水稻胚乳细胞生物反应器高效重组蛋白表达平台（$Oryz^{HiExp}$）为上游技术，重组蛋白纯化技术平台（$Oryz^{Pur}$）为下游技术。

（1）水稻胚乳细胞生物反应器高效重组蛋白表达平台（$Oryz^{HiExp}$）发展历程及专利形成情况

发行人水稻胚乳细胞蛋白表达技术的发展历经三代，旨在不断提高水稻胚乳细胞生物反应器的表达量，从而降低生产成本、实现产业化落地。以植物源重组人血清白蛋白产品为例，公司水稻胚乳细胞蛋白表达技术的具体发展阶段和对应的研发成果如下：

发展阶段	技术特点	技术原理	代表成果	主要发明人	专利形成情况	主要发明人对技术形成的作用
第一代（2005年-2008年）	每公斤糙米表达量为2.75g；水稻亩产300kg	发现编码水稻储藏蛋白基因家族最强启动子Gt13a，其转录水平与Gt1启动子相比，提高了至少48.8%。	利用水稻胚乳细胞作为生物反应器生产重组人血清白蛋白（ZL200510019084.4）	杨代常	杨代常➡发行人	杨代常：主导研究方向，提供研究方法，分析研究成果，做研究决策，组织开展实验
第二代（2009年-2013年）	每公斤糙米表达量为9-10g；水稻亩产：550-600kg	通过缓解内质网胁迫，改善重组蛋白在胚乳细胞转运效率，从而提高重组蛋白表达量2.67-4.07倍；同时实现重组蛋白水稻品系的产量提高。	一种提高胚乳生物反应器中重组蛋白表达水平的方法（ZL201811190984.9）	杨代常、曹京、尹恒、李坤鹏	发行人、武汉大学➡发行人	杨代常：主导研究方向，提供研究方法，分析研究成果，做研究决策，提供技术指导
						曹京：负责育种，

发展阶段	技术特点	技术原理	代表成果	主要发明人	专利形成情况	主要发明人对技术形成的作用
						筛选高表达纯合子品系
						尹恒：负责多种高表达水稻品系的建立及验证
						李坤鹏：负责多种高表达水稻品系的建立及验证
第三代（2015年-至今）	每公斤糙米表达量：15-20g 水稻亩产：550-600kg	通过对自然界转录活性最高启动子 Gt13a 的顺式作用元件进行人工定点突变，获得人工超级启动子 EnhGt13a 其转录活性提高了 28.52%；重组蛋白表达量提高了 46.57%。	一种改造的植物胚乳特异性启动子及其应用（CN202011109663.9）（申请中，尚未授权）	杨代常、李坤鹏	自主研发	杨代常：主导研究方向，提供研究方法，分析研究成果，做研究决策，提供技术指导
						李坤鹏：负责多种高表达水稻品系的建立及验证

（2）重组蛋白纯化技术平台（Oryz^{Pur}）发展历程及专利形成情况

以植物源重组人血清白蛋白产品的纯化为例，发行人重组蛋白质纯化平台相关技术的具体发展阶段和对应的研发成果如下：

技术类型	发展阶段	技术特点	代表成果	主要发明人	专利形成情况	主要发明人对技术形成的作用
提取技术	-	高温提取、低 pH 沉淀的方法，重组人血清白蛋白提取率较高，杂质蛋白含量较低。	一种从水稻种子中提取重组人血清白蛋白的方法（ZL201010597544.2）	杨代常、何洋、李光飞	自主研发	杨代常：主导研究方向，提供研究方法，分析研究成果，做研究决策，提供技术指导
						何洋：负责提取工艺开发
						李光飞：负责提取工艺开发

技术类型	发展阶段	技术特点	代表成果	主要发明人	专利形成情况	主要发明人对技术形成的作用
纯化技术	第一代（2009 年至 2010 年）	阳离子、阴离子和疏水层析方法，重组人血清白蛋白纯度达到 99%	一种从水稻种子分离纯化重组人血清白蛋白的方法（ZL201010606635.8）	杨代常、何洋、李光飞	自主研发	杨代常：主导研究方向，提供研究方法，分析研究成果，做研究决策，提供技术指导
						何洋：负责提取工艺开发
						李光飞：负责提取工艺开发
	第二代（2010 年至 2012 年）	采用复合阳离子和复合阴离子层析，引入有机溶剂洗杂，重组人血清白蛋白纯度达到 99.9999%以上，内毒素水平符合药典规定	一种分离纯化高纯度重组人血清白蛋白的层析方法（ZL201210559390.7）	杨代常、施波、施婧妮、欧吉权、刘静茹	自主研发	杨代常：主导研究方向，提供研究方法，分析研究成果，做研究决策，提供技术指导
						施波：负责内毒素去除工艺
						施婧妮：负责下游纯化工艺开发
						欧吉权：组织开展实验、数据分析，参与纯化工艺开发
						刘静茹：参与层析纯化工艺开发

2、与美国 Ventria Bioscience 的技术对比情况

（1）发行人与 Ventria 采用不同的启动子，重组蛋白表达水平差异显著

如前述发行人技术发展路径来看，发行人水稻胚乳细胞生物反应器高效重组蛋白表达平台采用启动子 Gt13a，其转录水平与 Gt1 启动子相比，提高了至少 48.8%。通过不断提高水稻胚乳细胞生物反应器的表达水平，不断降低生产成本，增加市场竞争力，为相关产品的产业化落地提供了扎实的技术基础。与之同时，Ventria Bioscience 蛋白表达平台采用 Gt1 启动子，在重组蛋白表达效率上与发行人存在显著差异。

（2）发行人重组蛋白纯化技术能够满足人血清白蛋白药物开发标准

自 1981 年以来，国际上试图采用基因工程技术来生产重组人血清白蛋白替代血浆提取，但在技术上一直没有获得突破。主要原因是：①人血清白蛋白在临床上使用剂量高、用量大（10g 至 20g 级别），对重组人血清白蛋白的安全性和成本要求极高，重组人血清白蛋白技术不仅要求纯度高，且要求宿主细胞杂质安全性好；②由于市场需求量巨大，对规模化生产和环保要求也非常高。在形成上百吨人血清白蛋白产能规模的同时，在经济上也要求重组人血清白蛋白生产成本低，且对环境影响小。

发行人研发出重组蛋白常温或高温提取，配合低 pH 沉淀，达到了高效提取重组蛋白和有效去除储藏蛋白的双重效果；针对大米提取物中富含淀粉多糖和核酸带有负电荷的特征，采用先阳离子层析，后阴离子层析的方式，不仅可去除大量带有负电荷的核酸和多糖，而且能提高柱层析的有效载量和层析效率、减少层析步骤和降低生产成本。基于上述原理建立了重组蛋白纯化技术平台，并成功地分别应用在重组人血清白蛋白、重组人乳铁蛋白、重组人溶菌酶等 19 个重组蛋白的提取纯化工艺。

现有产品的数据表明，重组蛋白纯化技术平台纯化操作简单，针对不同重组蛋白，通常只需 1 至 3 个层析步骤，纯化后纯度可达到 95-99.9999%以上，为发行人重组蛋白药物研发提供良好基础。Ventria Bioscience 主要从事药用辅料或科研试剂领域的重组人血清白蛋白的生产和销售。

3、后续研发对核心技术优化情况

（1）发行人将持续提高水稻胚乳生物反应器的重组蛋白表达水平

公司目前核心技术均是在前期研究成果基础上进行发展和升级迭代而来。在上游表达技术 $Oryz^{HiExp}$ 平台技术演进上，公司通过重组蛋白在水稻胚乳细胞合成、转运和降解机制的系统研究，发现了重组蛋白在胚乳细胞高效表达后出现内质网胁迫，导致细胞启动蛋白降解，阻碍蛋白产量进一步提高的机制，对此针对性地开发了内质网减负策略，使得重组蛋白表达量提高 2 至 4 倍。在解决蛋白降解机制后，需再进一步提高 mRNA 的转录水平，因此，发行人对 Gt13a 启动子的顺式元件进行定点突变，获得了人工创造的超级启动子 EnhGt13a，形成了 $Oryz^{HiExp}$ 平台的第三代技术。公司始终将原始创新作为公司的核心价值观之一，不断加大研发投入和力度，持续研发提高重组蛋白表达量的 $Oryz^{HiExp}$ 的第四代技术。

（2）发行人将持续优化重组蛋白产品纯度

在重组蛋白纯化技术 $Oryz^{Pur}$ 技术平台上，发行人目前的核心技术沿用了前期项目的提取工艺，并在前期项目成果基础上对纯化工艺进行了继承和进一步优化发展，改进了洗杂条件，进一步解决前期项目生产产品纯度不够，内毒素含量高等问题，使得公司产品达到了临床药用级别。不断加大研发投入和力量，持续研发改进纯化工艺，提高重组蛋白纯化效率和纯度，进一步降低重组蛋白单位成本，研发 $Oryz^{Pur}$ 技术平台的第三代技术。

（3）发行人未来核心技术优化安排

1）拓展长效药物技术平台

发行人将利用人血清白蛋白半衰期长、炎症靶向性的特点，基于重组人血清白蛋白产品在临床研究的先发优势，加快基于重组人血清白蛋白的长效药物的基础研究和平台技术的研发，如偶联技术和制剂技术的研究，建立基于重组人血清白蛋白的长效药物技术平台（$Oryz^{Dur}$）。

2）构建第四代水稻胚乳细胞生物反应器技术体系

发行人将继续推进植物生物反应器底层技术的不断迭代，包括引入 Knock-

in 目的基因定向整合技术、内源储藏蛋白基因 Knock-out 技术以及导入抗虫、抗病和高产基因，形成具有糖苷人源化、低储藏蛋白含量、高产、定向整合、抗虫害的底盘技术，构建简易、高效的第四代水稻胚乳细胞生物反应器技术体系。在该技术体系下，公司重组蛋白表达量将进一步实现大幅提升，保持在植物生物反应器领域强大的核心竞争力和国际领先地位。

3）研发 Oryz^{Pur}技术平台的第三代技术

以提高重组蛋白纯化效率和降低生产成本为主要目标，构建生产工艺参数分析的大数据平台，构建 Oryz^{Pur}技术平台的第三代技术。

4、发行人核心技术来源是否合法合规

发行人核心技术来源合法合规，具体详见本题回复“一、发行人核心技术来源”。

八、结合发行人主要研发团队和专利申请人在 Ventria Bioscience、武汉大学等机构的履历情况，相关人员是否存在竞业禁止、职务发明或侵犯技术秘密等情形，公司核心技术、主要产品等知识产权是否存在争议或潜在纠纷

（一）发行人主要研发团队成员在 Ventria Bioscience、武汉大学等机构任职或就读情况，相关人员是否存在竞业禁止、职务发明或侵犯技术秘密等情形

1、发行人主要研发团队成员在 Ventria Bioscience、武汉大学等机构任职或就读情况

发行人主要研发团队系由发行人 6 位核心技术人员主导，其对发行人研发的贡献及在 Ventria Bioscience、武汉大学等机构任职或就读情况如下：

序号	姓名	职务	研发中主要角色	在 Ventria Bioscience、武汉大学等机构任职或就读情况
1	杨代常	董事长、总经理	负责发行人核心技术平台的建立、整体研发项目评估、推进及管理	曾于 1999 年 3 月至 2005 年 4 月在 Ventria Bioscience 任职；曾于 1990 年 1 月至 1995 年 4 月，在武汉大学生物系任遗传专业讲师；1995 年 5 月至 1999 年 2 月，在武汉大学生命科学学院遗传学系任副教授；2005 年 5 月至 2021 年 1 月，在武汉大学生命科学学院遗传学系任教授
2	QIN ZHIJIE	首席医学官	负责临床运营整体发展战略的规划与实施，带领临床团队完成新药临床研究	未曾就读于武汉大学，未曾在 Ventria Bioscience 任职

序号	姓名	职务	研发中主要角色	在 Ventria Bioscience、武汉大学等机构任职或就读情况
3	欧吉权	科研项目总监	水稻胚乳细胞蛋白质表达平台和重组蛋白纯化平台开发主要负责人之一	于 2010 年 6 月获取武汉大学博士研究生学位，未曾在 Ventria Bioscience 任职
4	董亮亮	科研项目高级总监	负责新药研发 CMC（药品的化学、制造和控制）及长效药物开发	未曾就读于武汉大学，未曾在 Ventria Bioscience 任职
5	余文卉	科研项目副总监	负责多项新药研发的工艺开发及药效研究	于 2019 年 6 月获取武汉大学博士研究生学位，未曾在 Ventria Bioscience 任职
6	王妮丽	科研项目高级经理	主要负责植物分子医药上游研发，推进新技术、新方式提升稻谷中蛋白含量、改良植株农艺性状等，并负责制定、落实育种计划及合规种植	未曾就读于武汉大学，未曾在 Ventria Bioscience 任职

2、相关人员是否存在竞业禁止、职务发明或侵犯技术秘密等情形

根据对发行人主要研发团队成员访谈并查阅其简历与入职发行人前与原单位签署的劳动合同等，其中：

（1）QIN ZHIJIE 入职发行人前曾任小分子创新药企业丹诺医药（苏州）有限公司（以下简称“丹诺医药”）临床部副总经理，其曾与原单位签署保密协议及竞业禁止协议，根据前述协议的竞业限制范围所述，在发行人处任职不属于违反与丹诺医药签署的保密协议或竞业禁止协议约定的情形，丹诺医药亦未因前述保密协议或竞业禁止协议而与 QIN ZHIJIE 发生任何争议或纠纷；

（2）董亮亮、王妮丽均毕业于华中农业大学并取得博士学位，入职发行人前未在其他新药研发企业任职，不存在竞业禁止、原单位职务发明或侵犯原单位技术秘密的情形；

（3）欧吉权、余文卉均于武汉大学取得博士学位后入职发行人，未在其他新药研发企业任职，不存在竞业禁止、原单位职务发明或侵犯原单位技术秘密的情形。同时，作为发行人专利主要发明人，参与发行人相关技术、产品的研发时，均在发行人公司任职，其执行发行人工作任务，并主要利用发行人的物质技术条件所完成的发明系其在发行人处的职务发明。

（4）杨代常与 Ventria Bioscience 及武汉大学关于职务发明、竞业禁止或侵犯其技术秘密的相关情况，请参见本回复“一、发行人核心技术来源”。

（二）发行人专利主要发明人在 Ventria Bioscience、武汉大学等机构任职或就读情况，相关人员是否存在竞业禁止、职务发明或侵犯技术秘密等情形

1、发行人专利主要发明人在 Ventria Bioscience、武汉大学等机构任职或就读情况

序号	专利名称	申请日	取得方式	专利权/专利申请权变更过程	发明人	研发期间任职情况
1	利用水稻胚乳细胞作为生物反应器生产重组人血清白蛋白	2005.07.13	继受取得	杨代常➡发行人	杨代常	武汉大学任职
2	利用谷物非储藏蛋白为融合载体在胚乳表达多肽的方法及应用	2006.06.08	继受取得	武汉大学➡发行人	杨代常	武汉大学任职
					谢婷婷	武汉大学就读
3	一种从水稻种子中提取重组人血清白蛋白的方法	2010.12.20	原始取得	发行人	杨代常	武汉大学及禾元生物任职
					何洋	武汉大学就读
					李光飞	发行人处任职
4	一种以水稻为生物反应器生产人溶菌酶的方法	2010.10.15	继受取得	洋浦华氏➡杨代常➡发行人	杨代常	武汉大学及禾元生物任职
					竺涛	未曾就读武汉大学，未曾任职 Ventria Bioscience
5	一种从水稻种子生产和分离纯化重组人抗胰蛋白酶（OsrAAT）的方法	2012.11.07	原始取得	发行人	杨代常	武汉大学及禾元生物任职
					施婧妮	发行人处任职
					张莉平	武汉大学就读
6	一种从水稻种子分离纯化重组人血清白蛋白的方法	2010.12.24	原始取得	发行人	杨代常	武汉大学及禾元生物任职
					何洋	武汉大学就读
					李光飞	发行人处任职
7	一种分离纯化高纯度重组人血清白蛋白的层析方法	2012.12.21	原始取得	发行人	杨代常	武汉大学及禾元生物任职
					施波	发行人处任职

序号	专利名称	申请日	取得方式	专利权/专利申请权变更过程	发明人	研发期间任职情况
					施婧妮	发行人处任职
					欧吉权	毕业于武汉大学，研发期间发行人处任职
					刘静茹	发行人处任职
8	一种定量谷类生物残留 DNA 的标准操作方法	2013.12.16	继受取得	武汉大学➡发行人	杨代常	武汉大学及禾元生物任职
					陈镇	武汉大学就读
9	一种从水稻种子中分离纯化重组人乳铁蛋白的方法	2013.04.16	原始取得	发行人	杨代常	武汉大学及禾元生物任职
					施婧妮	发行人处任职
					欧吉权	毕业于武汉大学，研发期间发行人处任职
10	一种提高胚乳生物反应器中重组蛋白表达水平的方法	2018.10.12	继受取得	武汉大学➡发行人	杨代常	武汉大学及禾元生物任职
					曹京	研究期间就读于武汉大学，后入职发行人
					尹恒	发行人处任职
					李坤鹏	发行人处任职
11	一种以基因工程水稻表达和制备重组瑞替普酶的方法	2021.06.30	原始取得	发行人	杨代常	武汉大学及禾元生物任职
					余文卉	毕业于武汉大学，研发期间发行人处任职
12	**一种从基因工程水稻种子中分离纯化低铁饱和度的重组人乳铁蛋白的方法**	**2018.11.02**	**原始取得**	**发行人**	**杨代常**	**武汉大学及禾元生物任职**
					董亮亮	**发行人处任职**
13	**一种从基因工程水稻种子中分离纯化重组人纤维连接蛋白的方法**	**2018.12.10**	**原始取得**	**发行人**	**杨代常**	**武汉大学及禾元生物任职**
					占全	**发行人处任职**
14	**一种从基因工程水稻种子中分离纯化重组人表皮细胞生长因子的方法**	**2018.12.10**	**原始取得**	**发行人**	**杨代常**	**武汉大学及禾元生物任职**
					占全	**发行人处任职**
15	**从基因工程水稻种子中分离纯化重组人血清白蛋白-类胰岛素融合蛋白的方法**	**2018.12.13**	**原始取得**	**发行人**	**杨代常**	**武汉大学及禾元生物任职**
					欧吉权	**毕业于武汉大学，研发期间发行人处任职**
16	**一种从基因工程水稻种子中分离纯化重组人血清白蛋白-表皮生长因子融合蛋白的方法**	**2019.01.25**	**原始取得**	**发行人**	**杨代常**	**武汉大学及禾元生物任职**
					欧吉权	**毕业于武汉大学，研发期间发行人处任职**
					邓贝	**发行人处任职**

序号	专利名称	申请日	取得方式	专利权/专利申请权变更过程	发明人	研发期间任职情况
17	一种利用重组蛋白治疗儿童感染性腹泻的口服复方制剂	2019.04.26	原始取得	发行人	杨代常	武汉大学及禾元生物任职
					董亮亮	发行人处任职
18	一种重组人血清白蛋白与重组人生长激素的偶联物及其制备方法	2022.11.24	原始取得	发行人	余文卉、杨代常、董亮亮、陈蓉、夏军	发行人处任职
19	一种人血清白蛋白胰岛素偶联物及其制备方法	2022.11.24	原始取得	发行人	董亮亮、杨代常、夏军、陈蓉、徐伟	发行人处任职
20	高纯度植物源重组人血清白蛋白的制备方法及其应用	2023.02.27	原始取得	发行人	杨代常、占全、欧吉权、余文卉、秦志杰	发行人处任职

注：上述人员除杨代常外，均未曾任职于 Ventria Bioscience。

2、相关人员是否存在竞业禁止、职务发明或侵犯技术秘密等情形

根据武汉大学资产经营投资管理有限责任公司与杨代常于 2009 年 5 月签订的相关协议，上述专利技术中与“水稻生产的重组人血清白蛋白”有关的全部技术归杨代常所有，且武汉大学不得以任何借口和理由向杨代常就该技术的推广应用提出异议并主张权利。杨代常取得序号 1 的发明专利授权后作为出资变更给发行人，发行人利用自有资金及其他物质条件研发与其相关的序号 3、6、7 专利，并由发行人自行申请专利并获得授权。前述专利不涉及相关人员竞业禁止、职务发明或侵犯技术秘密的情形。

发行人上述序号 4、5 专利，为武汉大学受托研究开发，合同约定技术形成的知识产权归委托方所有，武汉大学不享有所有权，发行人为取得相关专利所有权均依法签订了转让协议或委托技术开发协议，并支付了对价，取得了完整所有权，发行人的上述序号 9 专利，源于国家高技术研究发展计划（“863 计划”），由武汉大学与发行人共同承担。根据课题任务书及发行人与武汉大学签署《知识产权约定协议》约定，该专利为发行人单独所有。前述专利不涉及相关人员竞业禁止、职务发明或侵犯技

术秘密的情形。

根据杨代常与武汉大学签订的《劳动合同》，发行人的上述序号 2、8、10 专利，为杨代常在武汉大学任职期间完成，为职务发明，且由武汉大学作为专利申请人独立或与发行人共同提交专利申请。后发行人与武汉大学签订相关专利申请权转让文件，发行人支付相应对价后，武汉大学将专利申请权转让给发行人。专利授权后，发行人取得上述专利的完整所有权。前述专利不存在争议或潜在纠纷，已由武汉大学出具相关说明。

发行人的上述序号 11-20 专利，系杨代常**在武汉大学任职或**自武汉大学退休后，利用发行人物质条件、自主研发的知识产权成果。形成专利的研究工作涉及的相关经费、实验场地、设备、技术资源均由发行人独立负责及承担，**主要发明人除杨代常于 2018-2020 年仍在武汉大学任职，其余人员均为发行人在职员工，**专利权为发行人所有，不涉及相关人员竞业禁止、职务发明或侵犯技术秘密的情形。

2022 年 12 月，武汉大学就前述专利事项出具《关于杨代常同志兼职及知识产权情况的说明》确认不存在争议或潜在纠纷，具体情况详见本题“一、/（二）发行人的核心技术与武汉大学不存在争议或潜在纠纷”。

此外，根据发行人主要研发团队及主要发明人的确认，并经检索中国裁判文书网（https://wenshu.court.gov.cn/）、知识产权局官网（https://www.cnipa.gov.cn/）、企查查等网站，截至本回复出具日，发行人主要研发团队、主要发明人未收到任何原任职单位关于发行人核心技术、主要产品相关知识产权存在职务发明及侵犯知识产权或技术秘密的权利主张或诉讼。

综上，发行人的主要研发团队和专利发明人不存在竞业禁止、侵犯技术秘密等情形；相关人员所涉及职务发明的相关专利，均由发行人合法取得，不存在权属纠纷或潜在纠纷。

（三）公司核心技术、主要产品等知识产权是否存在争议或潜在纠纷

根据取得方式不同，发行人核心技术、主要产品等所涉及的知识产权主要分为继受取得和原始取得，来源清晰，且合法合规，主要依据如下：

1、继受取得专利

发行人继受取得的发明专利为杨代常利用武汉大学的全部或部分实验条件、实验场地、人才资源所形成的知识产权成果，原始权利人为武汉大学、武汉大学与杨代常双方共同享有或依法委托武汉大学进行技术开发的第三方。对于该部分专利，禾元生物均已通过合法程序继受取得专利申请权或专利权并经武汉大学出具《关于杨代常同志兼职及知识产权情况的说明》确认，技术来源清晰，不存在纠纷或潜在纠纷。

2、原始取得专利

除发明专利“一种从水稻种子生产和分离纯化重组人抗胰蛋白酶（OsrAAT）的方法”系禾元生物委托武汉大学研发并由禾元生物取得专利权外，发行人原始取得的发明专利均为禾元生物独立负责和承担实验条件、实验场地、人才资源、技术积累的科研成果，原始权利人为禾元生物。

同时，经检索中国裁判文书网（https://wenshu.court.gov.cn/）、知识产权局官网（https://www.cnipa.gov.cn/）、企查查等网站，截至本回复出具日，除 337 调查及相关诉讼、堪萨斯州诉讼涉及发行人植物源重组人血清白蛋白之外，不存在其他涉及发行人核心技术、主要产品的知识产权争议及潜在纠纷。具体内容详见本题回复“一、发行人核心技术来源”及本题回复“二、337 调查及诉讼”。

九、结合发行人实际控制人在武汉大学任职经历，实际控制人持股（代持）与任职是否符合相关要求

（一）高校教师持股和任职相关规定

经查阅，关于高校教师/党政领导干部创业持股及兼职的主要相关规定如下：

年份	规定名称	规定内容	说明
2002	科技部、教育部《关于充分发挥高等学校科技创新作用	鼓励和支持高校师生兼职创业，处理好相关的知识产权、股权分配等	支持高校教师兼职创业

年份	规定名称	规定内容	说明
	的若干意见》（2002 年 6 月 28 日印发）	问题，处理好兼职创业与正常教学科研的关系。	
2008	中共中央纪委、教育部、监察部关于加强高等学校反腐倡廉建设的意见（教监〔2008〕15 号）	九、学校党政领导班子成员（包括部机关、直属单位及其内设机构、直属高校及院系等副处级以上干部）应集中精力做好本职工作，除因工作需要、经批准在学校设立的高校资产管理公司兼职外，一律不得在校内外其他经济实体中兼职。	杨代常不属于学校党政领导班子成员
2010	中共教育部党组关于印发《直属高校党员领导干部廉洁自律“十不准”》的通知（教党〔2010〕14 号）	不准以本人或者借他人名义经商、办企业	杨代常不属于高校党员领导干部
2011	中共教育部党组关于进一步加强直属高校党员领导干部兼职管理的通知（教党〔2011〕22 号）	三、直属高校校级党员领导干部原则上不得在经济实体中兼职，确因工作需要在本校设立的资产管理公司兼职的，须经学校党委（常委）会研究决定，并按干部管理权限报教育部审批和驻教育部纪检组监察局备案。	杨代常不属于高校校级党员领导干部
2013	中共中央组织部《关于进一步规范党政领导干部在企业兼职（任职）问题的意见》（中组发〔2013〕18 号）	现职和不担任现职但未办理退（离）休手续的党政领导干部不得在企业兼职（任职）。对辞去公职或者退（离）休的党政领导干部到企业兼职（任职）必须从严掌握、从严把关，确因工作需要到企业兼职（任职）的，应当按照干部管理权限严格审批。	杨代常不属于党政领导干部
2016	教育部、科技部《关于加强高等学校科技成果转移转化工作的若干意见》（教技〔2016〕3 号）	高等院校科技人员在履行岗位职责、完成本职工作的前提下，经征得单位同意，可以兼职到企业等从事科技成果转化活动，或者离岗创业。	杨代常不属于党政领导干部
2016	中共教育部党组关于印发《高等学校深化落实中央八项规定精神的若干规定》的通知（教党〔2016〕39 号）	严格执行兼职取酬管理规定。学校党员领导干部未经批准不得在社会团体、基金会、企业化管理事业单位、民办非企业单位和企业兼职；经批准兼职的校级领导人员不得在兼职单位领取薪酬；经批准兼职的院系及内设机构领导人员在兼职单位获得的报酬，应当全额上缴学校，由学校根据实际情况制定有关奖励办法，给予适当奖励。	杨代常不属于党政领导干部、校级领导人员、院系及内设机构领导人员
2017	人力资源社会保障部《关于支持和鼓励事业单位专业技术人员创新创业的指导意见》（人社部规〔2017〕4 号）	二、支持和鼓励事业单位专业技术人员兼职创新或者在职创办企业支持和鼓励事业单位专业技术人员到与本单位业务领域相近企业、科研机构、高校、社会组织等兼职，或者利用与本人从事专业相关的创业	鼓励事业单位专业技术人员兼职创新或者在职创办企业，杨代常在职期间，出色

年份	规定名称	规定内容	说明
		项目在职创办企业，是鼓励事业单位专业技术人员合理利用时间，挖掘创新潜力的重要举措，有助于推动科技成果加快向现实生产力转化。事业单位专业技术人员兼职或者在职创办企业，应该同时保证履行本单位岗位职责、完成本职工作。	地完成了学校教学、科研工作，并投身于业务领域相近的企业。
2019	人力资源社会保障部《关于进一步支持和鼓励事业单位科研人员创新创业的指导意见》（人社部发〔2019〕137号）	二、支持和鼓励科研人员兼职创新、在职创办企业：（一）维护兼职创新、在职创办企业人员在人事关系所在单位的合法权益。科研人员开展“双创”活动，可在保证保质保量完成本职工作的基础上，进行兼职创新、在职创办企业。兼职创新、在职创办企业人员继续享有参加职称评审、项目申报、岗位竞聘、培训、考核、奖励等各方面权利，工资、社会保险等各项福利待遇不受影响。经与人事关系所在单位协商一致，科研人员兼职创新或在职创办企业期间，可以实行相对灵活、弹性的工作时间。（二）加大对兼职创新、在职创办企业人员的政策支持。兼职创新、在职创办企业人员可以在兼职单位或者创办企业申报职称。到企业兼职创新的人员，与企业职工同等享有获取报酬、奖金、股权激励的权利，国家另有规定的从其规定。	鼓励事业单位科研人员兼职创新、在职创办企业并享有合法权益

（二）发行人实际控制人持股（代持）及任职符合高校教师管理规定

发行人实际控制人杨代常于 2006 年 11 月委托廖友芝出资成立禾元生物，2007 年 10 月开始直接持有发行人股权，截至本回复出具日，一直持有发行人股权。杨代常持有发行人股权期间，于 2005 年 5 月至 2021 年 1 月在武汉大学生命科学学院遗传学系任教授。

武汉大学已于 2022 年 12 月出具《关于杨代常同志兼职及知识产权情况的说明》，情况说明如下：“我校知悉杨代常同志自 2006 年 11 月起至今在禾元公司担任董事长、法定代表人等职务，并拥有股权投资。鉴于杨代常同志从未担任我校及生命科学学院等各级单位的党政领导职务，未违反《关于进一步规范党政领导干部在企业兼职（任职）问题的意见》、《关于加强高等学校反腐倡廉

建设的意见》、《中共教育部党组关于进一步加强直属高校党员领导干部兼职管理的通知》等相关政策规定，我校对其股权投资及在上述企业的兼职行为无异议。”

综上，杨代常在武汉大学任职期间未担任党员领导干部职务，其设立发行人并在发行人任职未违反相关法规政策，杨代常在发行人的持股（代持）及任职符合高校教师管理规定。

十、请保荐机构、发行人律师对上述事项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、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、取得发行人专利权证书、变更手续合格通知书及国家知识产权局出具的专利登记簿副本、专利查询证明；

4、查阅发行人继受取得专利对应的技术转让协议、支付凭证；

5、获取武汉大学出具的《关于杨代常同志兼职及知识产权情况的说明》；

6、获取了发行人涉诉专利的说明书，分析其专利保护范围；访谈发行人总经理，了解相关专利在发行人产品中的应用情况、与发行人核心技术的对应情况等；

7、查阅武汉蓝宝石专利代理事务所（特殊普通合伙）出具的《Ventria Bioscience 专利信息分析报告》；

8、查阅 Ventria Bioscience 官网及其他公开披露信息，核查其主要业务、产品、技术、在研产品等情况；

9、核查公司预计负债的计提情况，核查审计报告中关于诉讼、仲裁等或有

事项信息；

10、访谈供应商和客户，了解发行人发生交易纠纷、诉讼、仲裁的情形；

11、获取发行人各类产品检测报告，统计相关聚合体含量的情况；

12、访谈发行人总经理、生产副总经理了解质量标准调整的具体情况及对相关产品的影响；

13、网上检索查询发行人、控股股东及实际控制人、公司董事、监事、高级管理人员和核心技术人员是否存在诉讼的情形。

14、检索国家知识产权局网站（http://www.sipo.gov.cn/）、信用中国（http://www.creditchina.gov.cn/）、中国裁判文书网（http://wenshu.court.gov.cn/）、中国执行信息公开网（http://zxgk.court.gov.cn）等网站，核查发行人专利是否存在纠纷或潜在纠纷；

15、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》、《专利侵权分析报告》；

16、访谈发行人总经理，了解相关专利在发行人产品中的应用情况、与发行人核心技术的对应情况等；

（二）核查结论

经核查，保荐机构、发行人律师认为：

1、发行人重组人血清白蛋白相关产品包括在研药品 HY1001、科研试剂、药用辅料；

2、因 Ventria Bioscience 的申请，ITC 对发行人发起 337 调查并作出终裁裁决，发行人已就该裁决向美国联邦巡回法院提起上诉；针对该裁决，发行人进行了质量标准调整，现其所有重组人血清白蛋白产品聚合体含量不低于 2%；发行人与客户充分沟通，已恢复相关产品对美出口业务。Ventria Bioscience 于国内拥有一项有效授权专利，根据金杜律师事务所出具的《专利侵权分析报告》，禾元生物在研及在售产品均不落入 868 号专利权利要求的保护范围。因此，发行人在研及在售产品不会对 Ventria Bioscience 在中国国内的专利构成侵权；

3、发行人产品聚合体含量变动对植物源重组人血清白蛋白产品作为药用辅

料、科研试剂和临床试验样品的相关指标不影响发行人前期临床试验的有效性，也不影响目前的临床试验进展，对未来 HY1001 产品销售无长期影响；

4、国内市场为发行人第一目标市场。337 调查的终裁结果对发行人植物源重组人血清白蛋白产品无论是非药级别抑或是药品级别在国内的销售均不构成影响，发行人未来植物源重组人血清白蛋白药品的国内市场空间较大。此外，发行人涉诉的在研产品植物源重组人血清白蛋白若不能进入美国市场，但其在美国以外仍有较大潜在市场，相关诉讼或仲裁不会对发行人持续经营能力构成重大实质性障碍；

5、发行人基于 Gt13a 启动子研发了水稻胚乳细胞表达平台，与 Ventria Bioscience 使用 Gt1 启动子的表达平台存在差异，此外双方在在研产品、专利申请的布局方面均存在差异；发行人 337 调查及相关诉讼、堪萨斯州诉讼涉及发行人的核心产品，但不涉及发行人核心专利及技术平台。除前述知识产权纠纷外，发行人不存在其他知识产权诉讼；发行人主要系通过自主研发不断积累并形成核心技术，发行人合法拥有核心技术的相关知识产权，不存在争议或潜在纠纷，核心技术来源清晰，合法合规；

6、发行人的主要研发团队和专利发明人不存在竞业禁止或侵犯技术秘密等情形，涉及职务发明的相关专利权属清晰；除已披露的知识产权纠纷外，发行人核心技术、主要产品等知识产权不存在其他争议或潜在纠纷；

7、发行人实际控制人持股（代持）与任职符合相关要求。

十一、请保荐机构、申报会计师对预计负债计提进行核查并发表意见。

（一）核查程序

保荐机构、申报会计师核查程序包括但不限于：

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、核查公司预计负债的计提情况，核查法律意见书及律师工作报告中关于诉讼、仲裁等或有事项信息；

3、访谈供应商和客户，了解发行人发生交易纠纷、诉讼、仲裁的情形；

4、通过企查查等网上检索方式，查询发行人是否存在诉讼的情形；

5、检索国家知识产权局网站（http://www.sipo.gov.cn/）、信用中国（http://www.creditchina.gov.cn/）、中国裁判文书网（http://wenshu.court.gov.cn/）、中国执行信息公开网（http://zxgk.court.gov.cn）等网站，核查发行人的专利是否存在纠纷或潜在纠纷。

6、查阅金杜律师事务所出具的与诉讼相关的咨询报告。

（二）核查结论

经核查，保荐机构、申报会计师认为：

发行人基于谨慎性考虑计提相应的预计负债的会计处理在所有重大方面符合企业会计准则的相关规定。

7.关于控制权

根据招股说明书和保荐工作报告，1）杨代常直接持有发行人 15.03%股权，为发行人第一大股东；通过禾众共创控制发行人 3.75%的表决权、与一致行动人苏学腾、柏才元、张庆强、欧阳金英约定控制发行人 10.47%表决权，合计控制发行人 29.25%的表决权，本次发行后杨代常控制公司表决权比例为 21.93%，公司股权相对分散。2）根据发行人新三板股票发行情况报告书，杨代常为实际控制人，包括叶季平在内的 18 人为杨代常的一致行动人；叶季平现持股发行人比例为 6.45%，为发行人第二大自然人股东。3）杨代常之子 YANG CLIFF YANG 未在发行人层面直接持股，其通过禾众共创间接持有发行人 0.1492%的股份，股份占比较低。2014 年 11 月至今，在中山大学中山医学院任教授；2020 年 10 月至今，任发行人科学顾问；2021 年 1 月至今，任发行人董事。

请发行人说明：（1）结合一致行动协议的签订情况、解除后表决权变化情况说明发行人控制权结构是否清晰、稳定，是否因一致行动协议的变更发生变化；（2）结合叶季平的历史持股比例变动、参与公司经营决策情况，说明叶季平不再为发行人一致行动人的原因；此次一致行动人与新三板信息披露的差异、变更的原因，发行人是否存在可能导致控制权变更的重大权属纠纷，持股比例分散是否影响公司治理有效性和生产经营稳定性，发行人采取的应对措施或安排，相关风险揭示是否充分；（3）YANG CLIFF YANG 担任董事期间对于发行人经营决策的表决情况，担任顾问期间对于公司研发的具体作用，说明对于发行人经营决策是否产生重大影响，兼职担任发行人董事是否合规，未认定为共同实际控制人的原因及合理性。

请保荐机构、发行人律师核查并发表明确意见。

【回复】

一、结合一致行动协议的签订情况、解除后表决权变化情况说明发行人控制权结构是否清晰、稳定，是否因一致行动协议的变更发生变化

（一）一致行动协议的签订情况、解除情况

1、2014 年 8 月，杨代常与叶季平、苏学腾、柏才元、舒振国等四人签订《一致行动协议》，约定自协议签订之日起至禾元生物上市前四人成为杨代常的

一致行动人。如禾元生物股权在股转系统挂牌成功，则此约定从挂牌之日起顺延 5 年；若禾元生物挂牌后 5 年内实现上市，则此约定再顺延 5 年。

同月，杨代常与余丹等 15 名公司员工签订《股权转让协议》，约定该 15 名员工自股权受让之日起至禾元生物上市前成为杨代常的一致行动人。如禾元生物申请在股转系统挂牌成功，则此约定从挂牌之日起顺延 5 年。若禾元生物挂牌后 5 年内实现上市，则此约定再顺延 5 年。

2、前述一致行动约定到期后，2020 年 7 月 1 日，杨代常与苏学腾、柏才元、张庆强签订新的《一致行动协议》，约定三人在持有禾元生物股份期间成为杨代常的一致行动人。2021 年 3 月 5 日，杨代常再次与苏学腾、柏才元、张庆强签订《一致行动协议》，约定三人在持有禾元生物股份期间成为杨代常的一致行动人。

3、2022 年 3 月，欧阳金英与刘佳丽解除委托持股关系后直接持有发行人股份，并与杨代常签订《一致行动协议》，约定欧阳金英为杨代常的一致行动人，协议在各方持有禾元生物股份期间一直有效。

（二）历次一致行动协议关于一致行动的安排

发行人历次一致行动协议签署在一致行动内容及意见分歧解决方式方面未进行重大调整和修改，为保证控制权的稳定性，本次一致行动协议对有效期进行了一定调整，同时基于相关人员历史上一致行动的表决情况免除了处罚条款，具体如下：

主要约定事项	2014 年签署的一致行动协议	2020 年 7 月签署的一致行动协议	2021 年 3 月及以后签署的一致行动协议
签署主体	叶季平、苏学腾、柏才元、舒振国及余丹、欧吉权、李雪、施波等 15 人	苏学腾、柏才元、张庆强	苏学腾、柏才元、张庆强、欧阳金英
一致行动内容	1、叶季平、苏学腾、柏才元、舒振国与杨代常约定，在禾元生物股东大会召开前，应事先对股东大会审议事项进行协商，经协商达成一致意见的，四人应根据一致意见对股东大会审议事项进行投票或授权杨代常在股东大会上行使相应的表决权利；	1、在行使董事、股东提案权和表决权时与杨代常保持一致，并根据杨代常的意见行使权利； 2、未曾通过与第三方达成一致行动等任何方式损害杨代常的实际控制人地位，并承诺未来也	1、在行使董事、股东提案权和股东大会审议事项表决权时，应协商达成一致； 2、若公司上市，则与杨代常遵守同样的限售承诺

主要约定事项	2014年签署的一致行动协议	2020年7月签署的一致行动协议	2021年3月及以后签署的一致行动协议
	2、余丹等15人与杨代常约定，授权杨代常在股东大会上行使相应的表决权利	不采取任何对杨代常实际控制人地位造成不利影响的行动； 3、若公司上市或被并购，则与杨代常遵守同样的股份限售承诺	
意见分歧解决方式	如不能形成一致意见则与杨代常意见保持一致	根据杨代常意见行使	根据杨代常意见行使
违约责任	余丹等15人与杨代常约定，合同任何一方如果违反约定，违约方必须按本次股权转让款的10倍金额支付违约金，并承担相应的法律责任	一方违反约定给另一方造成损失的，违约方应承担损失赔偿责任	无
有效期	禾元生物股权在股转系统挂牌成功，则此约定从挂牌之日起顺延5年；若禾元生物挂牌后5年内实现上市，则此约定再顺延5年	在持有禾元生物股份期间与杨代常保持一致行动	自签字之日起生效，在持有禾元生物股份期间一直有效

（三）一致行动协议签订前后，实际控制人控制的发行人表决权比例变化

一致行动协议签订前后，实际控制人杨代常控制的发行人表决权比例变化具体如下：

时点	一致行动人及一致行动的主体	实际控制人持股比例（含间接）	实际控制人合计控制的表决权比例	变化原因
2014.8	叶季平、苏学腾、柏才元、舒振国	25.89%	55.22%	签署原一致行动协议
	余丹、欧吉权、李雪、施波等15人		55.86%	
2020.6	叶季平、苏学腾、柏才元、舒振国及余丹、欧吉权、李雪、施波等15人	20.83%	46.31%	期间历次增资/股权变动所致
2020.7	苏学腾、柏才元、张庆强	20.83%	35.74%	原一致行动到期，与新的一致行动对象签署一致行动协议
2021.6	苏学腾、柏才元、张庆强、禾众共创	20.81%	36.26%	股权激励后实际控制人通过控制持股平台新增控制发行人表决权
2022.3	苏学腾、柏才元、张庆强、禾众共创、欧	16.36%	29.13%	新增欧阳金英作为一致行动人

时点	一致行动人及一致行动的主体	实际控制人持股比例（含间接）	实际控制人合计控制的表决权比例	变化原因
2022 年 8 月-至今	阳金英	16.36%	29.25%	一致行动人苏学腾受让增持发行人部分股份

从上表所示，2020 年 7 月，因前次签订的一致行动协议有效期届满，发行人实际控制人杨代常与新的一致行动人签订了一致行动协议，其控制的发行人表决权因一致行动人变更发生了变化；此后，因一致行动人股权比例变动、发行人注册资本增加、一致行动主体增加等原因，发行人实际控制人控制的表决权比例变化或被摊薄。

（四）历次一致行动协议的变更未对发行人控制权结构造成影响，发行人控制权结构始终清晰、稳定

根据上述一致行动协议的变动情况可见，发行人实际控制人杨代常的控制权比例因一致行动对象的变更及发行人历次增资、股权变动等有所变化，但一直为发行人第一大股东，且其控制或支配的发行人表决权比例与其他股东相差较大。

同时，杨代常作为发行人创始人、董事、总经理、研发负责人，全面负责发行人研发、生产、销售工作，负责制定经营发展战略、主持经营管理工作、推进研发项目，是发行人多项核心发明专利的发明人，能对发行人股东大会投票表决及公司经营决策产生重大影响。前次一致行动协议到期未影响杨代常对发行人经营决策、公司治理等方面发挥控制作用，发行人控制权结构清晰、稳定，未因一致行动协议的变更发生变化。

二、结合叶季平的历史持股比例变动、参与公司经营决策情况，说明叶季平不再为发行人一致行动人的原因；此次一致行动人与新三板信息披露的差异、变更的原因，发行人是否存在可能导致控制权变更的重大权属纠纷，持股比例分散是否影响公司治理有效性和生产经营稳定性，发行人采取的应对措施或安排，相关风险揭示是否充分

（一）结合叶季平的历史持股比例变动、参与公司经营决策情况，说明叶季平不再为发行人一致行动人的原因

1、叶季平历史持股比例变动情况

经核查发行人工商资料、股东名册、叶季平证券账户交易流水，叶季平历史持有发行人股份比例变动如下：

变动时间	变动方式	变动后持股比例（包含代持情况）	变动说明
2009 年 8 月	增资	12.50%	因增资持有发行人股权
2010 年 4 月	股权转让	12.50%	将全部股权委托柏才元代持
2011 年 1 月	受让	9.09%	代持还原，未实际新增持股
2012 年 11 月	增资	10.46%	增资后，继续持有发行人股权
2014 年 10 月	受让	12.61%	部分为代持还原，部分为股份受让，股比增加
2018 年 6 月	二级市场交易	10.22%	二级市场交易，并经发行人历次增资后股比稀释
至今	-	6.45%	因发行人历次增资股比稀释

2、叶季平参与公司经营决策情况及不再为一致行动人的原因

自发行人设立以来，叶季平在公司担任董事、监事、高级管理人员的情况如下：

起始时点	结束时点	任职情况	是否参与日常经营管理
2009/8/21	2010/5/18	董事	否
2010/5/18	2012/11/26	监事	否
2012/11/26	2021/1/12	董事	否

自发行人设立以来，叶季平主要曾担任发行人董事、监事，未与发行人签订劳动合同，未担任发行人高级管理人员职务及其他职务，未参与发行人日常经营管理的决策。

公司在发展过程中陆续引进外部投资人以满足新药研发的资金需求，导致实际控制人杨代常的持股比例不断被稀释。2014 年 10 月，公司完成新三板挂牌前最后一次股权变更并开始筹备挂牌工作，挂牌前杨代常持股比例为 25.89%。出于公司控制权稳定性的考虑，为提升杨代常作为实际控制人在公司重大事项决策上的影响力，杨代常与叶季平、苏学腾、柏才元、舒振国等 4 人，余丹、欧吉权等 15 人经协商一致达成一致行动约定，约定其他股东在参与公司治理过程中与杨代常保持一致行动。

2020 年 6 月，杨代常与上述一致行动人的一致行动关系因《一致行动协议》到期而解除。经各方友好协商，杨代常与苏学腾、柏才元、张庆强于 2020 年 7 月达成新的一致行动约定，一致行动协议签署后杨代常能够控制公司 35.74%的表决权。与之同时，叶季平因个人事务原因无意再参与公司治理决策，且拟于 2021 年 1 月董事任期届满后不再担任董事，同时杨代常考虑到控制的表决权足以形成对公司决策的有效控制，因此在尊重叶季平个人意愿的基础上双方未再签署新的一致行动协议。

（二）此次一致行动人与新三板信息披露的差异、变更的原因，发行人是否存在可能导致控制权变更的重大权属纠纷，持股比例分散是否影响公司治理有效性和生产经营稳定性，发行人采取的应对措施或安排，相关风险揭示是否充分

1、此次一致行动人与新三板信息披露的差异、变更的原因，发行人是否存在可能导致控制权变更的重大权属纠纷

1）此次一致行动人与新三板信息披露的差异、变更的原因

经核查，此次一致行动人与新三板信息披露的一致行动人差异主要系一致行动协议到期并签署新的协议所致，具体如下：

新三板披露的一致行动人	此次一致行动人
叶季平、苏学腾、柏才元、舒振国及余丹、欧吉权、李雪、施波、蔡诗贵、郭之彬、何洋、黄骏锋、蒋代明、李倩君、宁婷婷、谢婷婷、尹飞、袁超峰、朱明霞	柏才元、苏学腾、张庆强、欧阳金英

新三板披露的一致行动期限均为自相关协议签订之日起成为杨代常的一致行动人。如禾元生物股权在股转系统挂牌成功，则此约定从挂牌之日起顺延 5

年；若禾元生物挂牌后 5 年内实现上市，则此约定再顺延 5 年。发行人于 2015 年 7 月在股转系统成功挂牌，按相关协议约定，若发行人未在挂牌后 5 年内实现上市，则一致行动约定于 2020 年 6 月到期。截至本回复出具日，发行人未在挂牌后 5 年内上市，相关一致行动约定有效期已届满，原一致行动人未签署新的一致行动协议。

2020 年 7 月，原一致行动协议到期后杨代常与柏才元、苏学腾、张庆强协商一致签署了新的一致行动协议；2021 年 3 月 5 日，杨代常再次与苏学腾、柏才元、张庆强签订《一致行动协议》，约定三人在持有禾元生物股份期间成为杨代常的一致行动人。2022 年 3 月，杨代常与欧阳金英签署一致行动协议，上述一致行动协议在一致行动人持有发行人股份期间一直有效。

2）发行人不存在可能导致控制权变更的重大权属纠纷

根据发行人和发行人股东出具的承诺，发行人股权清晰，发行人股东持有的发行人股份不存在委托持股及信托持股，不存在名义股东与实际股东不一致情形，不存在权属纠纷或其他纠纷情形；根据武汉东湖新技术开发区人民法院和武汉仲裁委员会出具的证明及网络核查，发行人实际控制人在上述法院和仲裁委员会管辖范围内不存在与发行人控制权有关的权属纠纷。

综上所述，发行人此次一致行动人与新三板信息披露不一致的主要原因系原一致行动协议到期并重新签订新一致行动协议所致，发行人不存在导致或可能导致控制权变更的重大权属纠纷。

2、持股比例分散是否影响公司治理有效性和生产经营稳定性，发行人采取的应对措施或安排，相关风险揭示是否充分

（1）持股比例分散不影响公司治理有效性和生产经营稳定性

发行人持股比例分散未影响发行人治理有效性和生产经营稳定性，其理由如下：

1）报告期内，发行人控制权未发生重大变化

报告期内，杨代常一直为发行人第一大股东、实际控制人，且其控制或支配的发行人表决权比例与其他股东相差较大。其作为发行人董事、总经理、研

发负责人，全面负责发行人研发、生产、销售、融资等工作，负责制定经营发展战略、主持经营管理工作、推进研发项目，是发行人多项核心发明专利的发明人，能对发行人股东大会投票表决及公司经营决策产生重大影响。

2）发行人已建立健全的公司治理组织机构，报告期内发行人股东大会、董事会、监事会规范运作

发行人已建立健全的公司治理机制，股东大会、董事会、监事会等公司治理机构根据《公司章程》《股东大会议事规则》《董事会议事规则》《监事会议事规则》等相关制度有效运行。

报告期内，发行人历次股东大会、董事会、监事会的召集、召开、表决程序及决议内容均符合《公司法》等法律法规和《公司章程》的要求，合法、有效。发行人股东大会对董事会的历次授权和重大决策均符合《公司法》和《公司章程》的有关规定，内容合法有效。公司股东大会、董事会、监事会能够按照《公司法》《公司章程》及相关议事规则的规定召集并形成有效决议。

3）报告期内，发行人业务未发生重大变化

报告期内，发行人依托植物生物反应器技术平台持续进行植物分子医药研发、生产及商业化。根据立信会计师出具的《审计报告》，发行人业务收入主要来自主营业务收入。报告期内，发行人业务未发生重大变化。

4）报告期内，发行人内部控制有效运行

根据立信会计师出具无保留意见的《内部控制鉴证报告》及发行人出具的《内部控制鉴证报告》，发行人按照中华人民共和国财政部、中国证监会等部委颁发的《企业内部控制基本规范》及相关规定于 **2023 年 6 月 30 日**在所有重大方面保持了与财务报表相关的有效的内部控制，内部控制制度健全且被有效执行。

5）报告期内，发行人董事及高级管理人员未发生重大不利变化

①报告期内，发行人董事情况如下：

期间	董事会成员
2020 年 1 月 1 日-2020 年 11 月 5 日	杨代常、朱晋桥、王晓松、叶季平、任岩

期间	董事会成员
2020 年 11 月 5 日-2021 年 1 月 12 日	杨代常、叶季平、王晓松、朱晋桥、兰有金
2021 年 1 月 12 日-2022 年 6 月 20 日	杨代常、YANG CLIFF YANG、王晓松、兰有金、张庆强
2022 年 6 月 20 日至今	杨代常、YANG CLIFF YANG、王晓松、兰有金、张庆强、丁列明、余玉苗、肖国樱、孙晋

报告期内，杨代常、王晓松一直任发行人董事；任岩为发行人股东提名，因职务变动、提名股东退出等原因辞去董事职务；兰有金因董事离职补选为发行人董事；叶季平、朱晋桥任期届满不再担任董事职务；YANG CLIFF YANG 及张庆强因换届被选举为发行人董事；丁列明、余玉苗、肖国樱、孙晋因发行人公司章程修改、公司治理结构完善被选举为发行人董事。该等变化均不构成发行人董事的重大变化。

②报告期内，发行人高级管理人员情况如下：

期间	高级管理人员
2020 年 1 月 1 日-2021 年 1 月 12 日	杨代常（总经理）、余丹（财务负责人）、施波（副总经理）
2021 年 1 月 12 日-2022 年 5 月 31 日	杨代常（总经理）、余丹（财务负责人）、施波（副总经理）、刘利（副总经理）
2022 年 5 月 31 日至今	杨代常（总经理）、余丹（财务负责人）、施波（副总经理）、刘利（副总经理）、李雪（董事会秘书）、QINZHIJIE（首席医学官）

报告期内，发行人无高级管理人员离职，杨代常、余丹、施波一直为发行人高级管理人员；因发行人研发工作需要及完善治理结构，新聘请了副总经理、董事会秘书及首席医学官。该等变化均不构成发行人高级管理人员的重大变化。

基于上述，虽然发行人持股比例分散，但报告期内，发行人控制权未发生重大变化；发行人股东大会、董事会、监事会均规范运作；发行人业务未发生重大变化；发行人内部控制制度有效运作；董事、高级管理人员未发生重大变化，其股权分散未影响发行人治理有效性和生产经营稳定性。

（2）发行人已积极采取应对措施或安排

1）发行人已建立健全的内部管理机构及良好的公司治理机制应对股权分散可能导致的经营管理风险

发行人依照《公司法》《公司章程》等规定设立了股东大会、董事会、监事会，并建立了独立董事和董事会秘书制度，董事会下另行设置了四个专门委员

会。发行人依法选举了董事（包括独立董事）、职工代表监事、专门委员会委员，并聘请了总经理、副总经理、首席医学官、董事会秘书、财务负责人等高级管理人员。根据发行人《对外投资管理制度》《对外担保管理制度》《关联交易管理制度》《财务管理核算制度》等内部控制制度，发行人明确了各部门、职务职责权限，对发行人重大事项的授权批准程序和审批程序进行了规范。发行人通过建立健全内部管理机构、建立良好的公司治理机制等措施以应对股权分散可能带来的经营管理风险。

2）发行人实际控制人及一致行动人已出具相应股份锁定承诺

发行人实际控制人杨代常与苏学腾、柏才元、张庆强、欧阳金英签订《一致行动协议》，就公司的经营、管理、控制及其相关事项保持一致立场及意见，并已就意见分歧解决方式达成共识。《一致行动协议》自签字之日生效，直至一致行动人不再持有禾元生物股票后终止。

同时，实际控制人与前述一致行动人出具相应股份锁定承诺，自公司股票在证券交易所上市之日起三十六个月内，承诺人不转让或者委托他人管理承诺人直接和间接持有的发行人首次公开发行股票前已发行的股份，也不提议由发行人回购该部分股份。具体股份锁定承诺参见《招股说明书》“附录二：/一、本次发行前股东所持股份的限售安排、自愿锁定股份等承诺”。

3）发行人主要股东已就不谋求实际控制权做出相应承诺

为保证控制权稳定，发行人一致行动人以外的持股 5%以上股东叶季平、上海同盛及上海双良、倚锋睿意及倚锋九期、贝达药业分别出具《关于不谋求武汉禾元生物科技股份有限公司实际控制权的声明与承诺函》，确认自相关承诺出具之日至发行人上市实施完成后 36 个月内/或不再持有禾元生物股份时止（孰早），其及其控制的主体将不会以任何方式谋求公司控股股东或实际控制人地位。

（3）相关风险揭示是否充分

发行人已在《招股说明书》“第二节 概览”之“一、重大事项提示/（一）/ 16、实际控制人持股比例较低且上市后将被进一步稀释带来的风险”及“第三节 风险因素”之“三、/（二）实际控制人持股比例较低且上市后将被进一步稀释带来的风险”，对由于发行人股权相对分散而将面临实际控制权发生变动

的风险进行了充分揭示。

三、YANG CLIFF YANG 担任董事期间对于发行人经营决策的表决情况，担任顾问期间对于公司研发的具体作用，说明对于发行人经营决策是否产生重大影响，兼职担任发行人董事是否合规，未认定为共同实际控制人的原因及合理性

（一）YANG CLIFF YANG 担任董事期间对于发行人经营决策的表决情况，担任顾问期间对于公司研发的具体作用，说明对于发行人经营决策是否产生重大影响

1、YANG CLIFF YANG 担任董事期间对于发行人经营决策的表决情况

经核查，YANG CLIFF YANG 自 2021 年 1 月开始担任发行人董事，其担任董事期间对于发行人经营决策有关的董事会议案表决情况如下：

董事会届次	与发行人经营决策有关的审议议案	表决情况
三届一次	《关于在仙桃陈场镇杨场设立全资种植子公司的议案》	赞成
	《关于 10 吨厂的厂房建设和设备采购的议案》	赞成
三届二次	《关于向浙商银行申请授信 5000 万元的议案》	赞成
三届三次	《关于公司 2020 年度决算报告的议案》	赞成
	《关于公司 2021 年度预算报告的议案》	赞成
	《关于 2021 年度公司及子公司申请综合授信额度的议案》	赞成
三届四次	《关于公司与关联方江苏双良锅炉有限公司进行交易的议案》	赞成
	《关于公司调整组织结构的议案》	赞成
三届六次	《关于公司拟竞拍武汉东湖高新技术开发区 127 亩工业用地的议案》	赞成
	《关于提请公司董事会批准新厂建设项目超预算的议案》	赞成
	《关于向浦发银行申请流动资金贷款的议案》	赞成
	《关于向武汉农村商业银行申请抵押贷款的议案》	赞成
	《关于公司搬迁处置部分资产的议案》	赞成
三届七次	《关于 2021 年度财务决算报告的议案》	赞成
	《关于 2022 年度财务预算报告的议案》	赞成
	《关于公司经营地址变更的议案》	赞成
	《关于公司开展原料种植基地项目建设的议案》	赞成
三届八次	《关于〈调整公司组织架构〉的议案》	赞成

董事会届次	与发行人经营决策有关的审议议案	表决情况
三届九次	《关于公司 2022 年度财务决算报告》	赞成
	《关于公司 2023 年度财务预算报告》	赞成
	《关于在新疆设立全资种植子公司的议案》	赞成
	《关于向激励对象授予股权的议案》	赞成
	《关于 2023 年度向银行申请综合授信额度的议案》	赞成
三届十一次	**《关于修改公司经营范围的议案》**	**赞成**
	《关于新疆子公司原料仓储加工基地建设的议案》	**赞成**

2、YANG CLIFF YANG 担任顾问期间对于公司研发的具体作用

YANG CLIFF YANG 为美国国籍，有中国永久居留权，于 2006 年在美国加州大学伯克利分校（University of California, Berkeley）获得分子细胞生物学学士学位；于 2012 年在美国加州大学圣地亚哥分校（University of California, SanDiego）获得生物学博士学位；2012 年 6 月至 2014 年 11 月，在美国哥伦比亚大学医学中心进行博士后研究；2014 年 11 月至今，在中山大学中山医学院任教授；2020 年 10 月至今，兼任发行人科学顾问。基于其生物学及医学背景及在美国多年生活、学习、工作的经历，YANG CLIFF YANG 主要为发行人在美国的临床试验工作提供协调、沟通、咨询等服务。

根据发行人与 YANG CLIFF YANG 签订的《顾问协议》及发行人提供的工作记录，其作为顾问主要为发行人中美双报的研发项目提供技术咨询，具体指：为发行人 HY1001 项目在美国进行临床研究时 CRO 机构遴选提供建议、参与临床 I 期研究启动会、I 期临床试验总结报告讨论；为发行人 HY1003、HY1007 项目提供技术咨询；参与发行人 HY1003 项目临床及非临床方案讨论、FDA 申报咨询机构选聘调研及 IND 申报工作协调等工作，不形成直接的工作成果或工作报告，仅根据发行人需求提供专业性意见。

YANG CLIFF YANG 作为顾问主要为发行人提供协调、沟通、咨询服务，提供专业性意见，并不具体参与发行人技术研发工作，不对发行人研发项目确立、研发进展推进、临床方案确定、临床进度把控、第三方机构选聘等作出决策，其作为顾问不对发行人经营决策产生重大影响。

（二）兼职担任发行人董事是否合规

经查阅，关于高校教师或高校党政领导干部兼职的主要相关规定详见本问询回复第 6 题之“九、/（一）高校教师持股和任职相关规定”，相关规定未明确禁止党政领导干部以外的高校教师在外兼职。2023 年 2 月，中山大学中山医学院出具《关于 YANG CLIFF YANG 教授的任职说明》，YANG CLIFF YANG 教授自 2014 年 11 月一直在中山医学院工作，担任教授一职，自入职以来不曾担任过任何学院党政领导干部职务，截至说明出具日与中山大学不存在纠纷。

综上，YANG CLIFF YANG 不属于党政领导干部，不适用禁止高校党政领导干部对外兼职的相关政策规定。YANG CLIFF YANG 兼职担任发行人董事职务符合有关规定。

（三）未认定为共同实际控制人的原因及合理性

1、共同实际控制人认定的相关规定

《〈首次公开发行股票注册管理办法〉第十二条、第十三条、第三十一条、第四十四条、第四十五条和〈公开发行证券的公司信息披露内容与格式准则第 57 号——招股说明书〉第七条有关规定的适用意见——证券期货法律适用意见第 17 号》对共同实际控制人认定规定如下：

“发行人主张多人共同拥有公司控制权的，应当符合以下条件：

（1）每人都必须直接持有公司股份或者间接支配公司股份的表决权；

（2）发行人公司治理结构健全、运行良好，多人共同拥有公司控制权的情况不影响发行人的规范运作；

（3）多人共同拥有公司控制权的情况，一般应当通过公司章程、协议或者其他安排予以明确。公司章程、协议或者其他安排必须合法有效、权利义务清晰、责任明确，并对发生意见分歧或者纠纷时的解决机制作出安排。该情况在最近三十六个月（主板）或者二十四个月（科创板、创业板）内且在首发后的可预期期限内是稳定、有效存在的，共同拥有公司控制权的多人没有出现重大变更。

（4）根据发行人的具体情况认为发行人应当符合的其他条件。

法定或者约定形成的一致行动关系并不必然导致多人共同拥有公司控制权，发行人及中介机构不应为扩大履行实际控制人义务的主体范围或者满足发行条件而作出违背事实的认定。主张通过一致行动协议共同拥有公司控制权但无第一大股东为纯财务投资人等合理理由的，一般不能排除第一大股东为共同控制人。共同控制人签署一致行动协议的，应当在协议中明确发生意见分歧或者纠纷时的解决机制。

实际控制人的配偶、直系亲属，如持有公司股份达到百分之五以上或者虽未达到百分之五但是担任公司董事、高级管理人员并在公司经营决策中发挥重要作用，保荐机构、发行人律师应当说明上述主体是否为共同实际控制人。”

2、YANG CLIFF YANG 未被认定为共同实际控制人的原因

（1）YANG CLIFF YANG 虽间接持有公司股份，但未支配发行人任何表决权

截至本回复出具日，YANG CLIFF YANG 持有禾众共创 44 万财产份额，占禾众共创出资总额的 3.98%，间接持有发行人 0.1492%股权。根据禾众共创的合伙人协议，执行事务合伙人由普通合伙人担任，执行事务合伙人对外代表合伙企业；决定合伙企业对外投资事宜；履行与合伙企业有关的管理、控制、运营、决策有关的全部权利。因此，YANG CLIFF YANG 通过禾众共创持有发行人股份，但其无法支配禾众共创对发行人的表决权，其间接持有的发行人股份无法对发行人股东大会决策产生影响。同时，YANG CLIFF YANG 与发行人的其他股东之间不存在通过公司章程、协议或者其他安排明确其与 YANG CLIFF YANG 构成共同实际控制的情形。

（2）除担任公司董事外，YANG CLIFF YANG 在发行人处任科学顾问为兼职，其未全职担任发行人其他职务，且不存在共同控制发行人事实、不存在控制发行人的意愿，未对、也不能对发行人日常经营管理产生重大影响

YANG CLIFF YANG 在中山大学担任教授，其主要办公地在广州，YANG CLIFF YANG 的日常工作重心以中山大学的教学和科研为主。而发行人的注册地、主要办公地均在武汉。YANG CLIFF YANG 在发行人处兼职科学顾问主要以技术咨询、提供临床专业意见为主，其本人不具备充足的精力及时间参与发

行人日常经营事项。

其次，YANG CLIFF YANG 未在发行人处担任董事以外的全职职务，亦没有实际控制发行人的意愿。根据发行人现行《公司章程》及《董事会议事规则》，发行人董事会决议需经发行人全体董事 2/3 以上通过，其独自无法对董事会审议结果造成重大影响；其独自无法对发行人高级管理人员的选择及聘任产生重大影响，无法实现对发行人日常经营管理的控制也未实际参与发行人的日常经营管理事务，因此 YANG CLIFF YANG 未对发行人形成实际控制或共同控制。

因此，结合 YANG CLIFF YANG 对发行人表决权控制情况以及对发行人的日常经营管理的实质影响进行分析，YANG CLIFF YANG 对发行人不构成实际控制，不属于发行人的共同实际控制人。

四、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、查阅发行人实际控制人于 2014 年、2020 年、2021 年、2022 年签订的《一致行动协议》及《股权转让协议》，了解其一致行动协议签订的背景、约定内容、有效期等；

2、查阅了发行人的工商档案、证券持有人名册、股东名册、叶季平在股转系统交易发行人股票明细；

3、查阅发行人股东大会、董事会会议资料；

4、查阅了发行人申请在股转系统挂牌的申报文件；

5、查阅了股转公司出具的挂牌同意函及终止挂牌同意函；

6、查阅了发行人及发行人股东出具的声明或承诺，对发行人主要股东进行了访谈；

7、查阅了发行人股东禾众共创的工商资料、合伙协议等资料；

8、取得并查阅了武汉东湖新技术开发区人民法院和武汉仲裁委员会出具的证明；

9、查阅了立信会计师出具的《审计报告》和《内部控制鉴证报告》；

10、查阅了发行人《股东大会议事规则》《董事会议事规则》《监事会议事规则》《独立董事工作制度》《对外投资管理制度》《对外担保管理制度》《关联交易管理制度》等内部治理制度；

11、查阅了发行人《财务核算管理制度》《财务预算管理制度》等财务制度；

12、检索中国裁判文书网等网站；

13、查阅了发行人与 YANG CLIFF YANG 签订的《顾问协议》、YANG CLIFF YANG 与发行人有关的工作记录、抽取了 YANG CLIFF YANG 与发行人有关部分工作邮件记录；

14、取得并查阅了中山大学医学院出具的证明及 YANG CLIFF YANG 与中山大学签订的《聘用合同》；

15、查阅了有关法律、法规和规范性文件。

（二）核查结论

经核查，保荐机构、发行人律师认为：

1、虽因原一致行动协议到期，实际控制人杨代常与柏才元、苏学腾、张庆强、欧阳金英签署了新的一致行动协议，但发行人控制权并未因一致行动协议变更而发生变化，发行人控制权清晰、稳定；

2、叶季平基于个人事务原因，且其认为杨代常已经形成对发行人的实际控制，其是否一致行动不影响杨代常控制发行人，因此未再与杨代常签署新的一致行动协议，并于任期届满后不再担任发行人董事职务；因原一致行动协议到期，叶季平因其个人意愿及部分原一致行动人未再签署新的一致行动协议，导致发行人此次一致行动人与新三板信息披露不一致；发行人不存在导致或可能导致控制权变更的重大权属纠纷；发行人股权分散未影响发行人治理有效性和生产经营稳定性；发行人通过建立健全的内部管理机构、建立良好的公司治理机制及发行人实际控制人、一致行动人出具股份锁定承诺，以及 5%以上主要股东出具不谋求实际控制的承诺等措施以应对股权分散可能带来的经营管理风险；发行人已在《招股说明书》充分揭示相关风险；

3、YANG CLIFF YANG 作为发行人顾问期间，仅向发行人提供协调、沟通、咨询等服务，其作为顾问不对发行人经营决策产生重大影响；兼职担任发行人董事职务符合有关规定；因 YANG CLIFF YANG 不控制发行人表决权，不存在共同控制发行人事实，不存在控制发行人的意愿，未对、也不能对发行人日常经营管理产生重大影响，因此未认定 YANG CLIFF YANG 为共同实际控制人具有合理性。

8.关于自然人股东和代持

根据招股说明书和保荐工作报告，1）发行人前身禾元有限设立之初，实际控制人杨代常等人存在由他人代持股权的情形，此后历史沿革中存在较多股权代持情形；2）发行人现有直接股东 134 人，其中有较多自然人股东。

请发行人说明：（1）公司引入较多自然人股东的原因，上述自然人与公司实际控制人的关系；（2）以列表的形式，逐一说明公司历史上存在的代持情况，包括但不限于代持开始和解除时间，代持方和被代持方的对应关系和形成原因，代持双方对代持关系和代持解除真实性的确认方式和依据，被代持方是否存在不适宜担任公司股东的情形或以代持规避法律法规等要求的情形，代持解除的方式，双方是否存在争议或潜在纠纷；（3）目前股东的适格性，以及是否仍存在代持等情形；（4）发行人穿透计算的股东人数，是否存在超过 200 人的情形。

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、公司引入较多自然人股东的原因，上述自然人与公司实际控制人的关系

（一）公司引入较多自然人股东的原因

发行人系经禾元有限整体变更而来，整体变更时工商登记的自然人股东为 25 人。发行人经过历次增资、股权转让、股权激励、新三板公开市场交易后，形成如今的股权结构，截至本回复出具日，发行人共有自然人股东 98 名。

经访谈发行人实际控制人及发行人自然人股东，发行人历史上引入较多自然人股东的原因主要系：（1）发行人成立于 2006 年，自设立以来，发行人作为创新药研发企业，核心产品一直处于研发阶段，持续进行大量研发投入。作为非上市公司，其发展过程中融资渠道来源相对有限，为解决新药研发所需的资金来源，发行人引入了较多看好公司发展的自然人股东。同时，发行人经营发展过程中存在部分股东有退出意愿，故而将股权转让给看好公司发展的其他自然人投资者；（2）发行人为进一步拓展融资渠道，于 2015 年 7 月 29 日在全国中小企业股份转让系统挂牌并公开转让，并于 2018 年 6 月 21 日终止在股转系

统挂牌。挂牌期间，发行人通过公开交易、定向增发等引入部分自然人投资者；（3）发行人对为公司业务发展做出较大贡献的核心员工、业务骨干等进行了股权激励。

（二）上述自然人与公司实际控制人的关系

截至本回复出具日，除发行人实际控制人外，发行人共有在册自然人股东97人，其与实际控制人关系如下：

序号	自然人股东姓名	与实际控制人关系	序号	自然人股东姓名	与实际控制人关系
1	叶季平	无	50	詹爱莲	无，为发行人员工
2	苏学腾	一致行动人	51	袁超峰	无，为发行人员工
3	柏才元	一致行动人	52	胡骏	无
4	刘应华	无	53	董亮亮	无，为发行人员工
5	马少丹	无	54	夏军	无，为发行人员工
6	张庆强	一致行动人	55	吴增宝	无
7	马远力	无	56	吴志田	无
8	谢福昌	无	57	刘应铭	无
9	黄元珍	无	58	钱祥丰	无
10	苏钢	无	59	李人财	无，为发行人员工
11	欧阳金英	一致行动人、实际控制人配偶	60	朱明霞	无，曾为发行人员工
12	朱新锋	无	61	吴伟琴	无，为发行人员工
13	舒振国	无	62	何洋	无
14	兰有金	无	63	唐秋原	无
15	叶欣华	无	64	姜里文	无
16	袁中强	无	65	李坤鹏	无，为发行人员工
17	邵东辉	无，曾为发行人工程施工顾问	66	占全	无，为发行人员工
18	谢从成	无	67	刘钊	无，为发行人员工
19	周松	无	68	王俊文	无，为发行人员工
20	韩雄德	无	69	熊斯琪	无，为发行人员工
21	吴伟钢	无	70	尹恒	无，为发行人员工
22	王子仪	无	71	焦学俊	无
23	朱龙清	无	72	胡传寿	无，为发行人员工
24	柏磊	无	73	马俊	无，为发行人员工
25	李伟华	无	74	尹飞	无，为发行人员工

序号	自然人股东姓名	与实际控制人关系	序号	自然人股东姓名	与实际控制人关系
26	谭再刚	无	75	蒋代明	无，曾为发行人员工
27	施波	无，为发行人员工	76	朱金洪	无
28	陈东红	无	77	刘光彬	无
29	何欣	无	78	余文卉	无，为发行人员工
30	朱顺利	无	79	王冲	无，为发行人员工
31	柏世超	无	80	李倩君	无，曾为发行人员工
32	钟建萍	无	81	沈佳华	无
33	欧阳福庆	无	82	郭之彬	无，曾为发行人员工
34	余丹	无，为发行人员工	83	周常玲	无，为发行人员工
35	肖刚	无	84	蔡诗贵	无，曾为发行人员工
36	邓明波	无	85	夏敦煌	无
37	黄廷	无	86	李永华	无
38	蒋思婷	无	87	易婷	无，为发行人员工
39	廖明阳	无	88	杨利	无
40	叶玲	无	89	时光	无
41	毛福林	无	90	王妮丽	无，为发行人员工
42	阳凤兰	无	91	沈美玲	无，为发行人员工
43	谢婷婷	无	92	常海洋	无，曾为发行人员工
44	罗军玲	无	93	鄢旭明	无，为发行人员工
45	万强	无	94	卫征	无，为发行人员工
46	欧吉权	无，为发行人员工	95	李蓓	无
47	何莫春	无	96	王军华	无
48	李雪	无，为发行人员工	97	陈华珍	无
49	宁婷婷	无			

二、以列表的形式，逐一说明公司历史上存在的代持情况，包括但不限于代持开始和解除时间，代持方和被代持方的对应关系和形成原因，代持双方对代持关系和代持解除真实性的确认方式和依据，被代持方是否存在不适宜担任公司股东的情形或以代持规避法律法规等要求的情形，代持解除的方式，双方是否存在争议或潜在纠纷

（一）以列表的形式，逐一说明公司历史上存在的代持情况，包括但不限于代持开始和解除时间，代持方和被代持方的对应关系和形成原因，代持解除的方式，代持双方对代持关系和代持解除真实性的确认方式和依据

代持人	被代持人	代持双方关系	代持数量	代持开始时间/代持形成情况及原因	代持解除时间/代持解除方式	代持及解除真实性确认方式与依据
廖友芝	杨代常	廖友芝系杨代常配偶弟弟的配偶	88 万元出资额	2006 年 11 月禾元有限成立时，杨代常、柏才元尚在武汉大学任职。二人分别委托廖友芝、胡国芬代为持有相应出资额	1、2007 年 8 月，禾元有限召开股东会审议通过：廖友芝将本次代持份额中的 50 万元出资额转让给杨代常，并于 2007 年 10 月办理工商变更登记； 2、2009 年 8 月，禾元有限召开股东会审议通过：廖友芝将本次代持中剩余的 38 万元出资额转让给杨代常，并于当月办理工商变更登记	1、取得了代持涉及的资金流水； 2、访谈了代持方和被代持方并取得其书面确认，确认代持及解除的真实性
胡国芬	柏才元	胡国芬曾系柏才元的学生	90 万元出资额		2007 年 8 月，禾元有限召开股东会审议通过：胡国芬将 56 万元出资额转让给柏才元，并在柏才元的同意下分别将 14 万元、10 万元、10 万元出资额转让给刘应华、杨代常、舒振国。上述股权转让于 2007 年 10 月办理了工商变更登记	1、取得了代持涉及的资金流水； 2、访谈了代持方和被代持方并取得其书面确认，确认代持及解除的真实性
廖友芝	杨代常	廖友芝系杨代常配偶弟弟的配偶	57 万元出资额	2007 年 8 月，禾元有限召开股东会审议通过：公司将增资至 500 万元注册资本。当时杨代常仍在	2009 年 8 月，禾元有限召开股东会审议通过：廖友芝将本次代持的 57 万元出资额转让给杨代	访谈了代持方和被代持方并取得其书面确认，确认代持及解除的真实性

代持人	被代持人	代持双方关系	代持数量	代持开始时间/代持形成情况及原因	代持解除时间/代持解除方式	代持及解除真实性确认方式与依据
				武汉大学任职，委托廖友芝代为认缴，并于 2007 年 10 月办理工商变更登记	常，并于当月办理了工商变更登记	
杨代常	肖刚	肖刚系杨代常朋友之子	12.22 万元出资额	2009 年 8 月，禾元有限召开股东会审议通过：公司将增资至 2,000 万元注册资本。肖刚、何运华、苏学腾三人与杨代常之间有信任基础，出于手续办理简便性的考虑分别委托杨代持代为认缴相应份额，并于当月办理了工商变更登记	2014 年 8 月，禾元有限召开股东会审议通过：杨代常分别将 12.22 万元、38 万元、19 万元出资额转让给肖刚、何运华、苏学腾，并于 2014 年 10 月办理了工商变更登记	1、取得了代持涉及的资金流水； 2、访谈了代持方和被代持方并取得其书面确认，确认代持及解除的真实性
	何运华	何运华系杨代常的同学	38 万元出资额			
	苏学腾	苏学灵的兄弟，苏学灵曾为柏才元的学生	19 万元出资额			
杨代常	柏才元	柏才元系杨代常的朋友，公司创始人之一	200 万元出资额	为简化股权结构，便于引入外部投资机构，禾元有限于 2010 年 3 月召开股东会审议通过：柏才元、袁中强、舒振国、刘应华、叶季平分别将相应出资额转让给杨代常代持，并于 2010 年 4 月办理了工商变更登记	1、2010 年 12 月，禾元有限召开股东会审议通过：杨代常分别将 200 万元、55 万元、52.3 万元、52.3 万元出资额转让给柏才元、袁中强、舒振国、刘应华，并于 2011 年 1 月办理了工商变更登记； 2、2014 年 8 月，禾元有限召开股东会审议通过：杨代常将 19 万元出资额转让给叶季平，并于 2014 年 10 月办理了工商变更登记	访谈了代持方和被代持方并取得其书面确认，确认代持及解除的真实性
	袁中强	袁中强系杨代常的朋友、老乡	55 万元出资额			访谈了代持方和被代持方并取得其书面确认，确认代持及解除的真实性
	舒振国	舒振国系袁中强的近亲属	52.3 万元出资额			1、取得了代持涉及的资金流水； 2、访谈了代持方和被代持方并取得其书面确认，确认代持及解除的真实性
	刘应华	刘应华曾系柏才元的学生	52.3 万元出资额			1、取得了代持涉及的资金流水； 2、访谈了代持方和被代持方并取得其书面确认，确认代持及解除的真实性
	叶季平	叶季平曾系柏才元的学	19 万元出资额			1、取得了代持涉及的资金流水；

代持人	被代持人	代持双方关系	代持数量	代持开始时间/代持形成情况及原因	代持解除时间/代持解除方式	代持及解除真实性确认方式与依据
		生				2、访谈了代持方和被代持方并取得其书面确认，确认代持及解除的真实性
柏才元	苏学灵	苏学灵曾系柏才元的学生	250 万元出资额	基于简化股权结构，便于引入外部投资机构的目的以及对柏才元的信任，经 2010 年 3 月禾元有限股东会审议通过，苏学灵、叶季平分别将相应出资额转让给柏才元代持，并于 2010 年 4 月办理了工商变更登记	2010 年 12 月，禾元有限召开股东会审议通过：柏才元分别将 250 万元、250 万元出资额转让给苏学灵、叶季平，并于 2011 年 1 月办理了工商变更登记	访谈了代持方和被代持方并取得其书面确认，确认代持及解除的真实性
	叶季平	叶季平曾系柏才元的学生	250 万元出资额			访谈了代持方和被代持方并取得其书面确认，确认代持及解除的真实性
柏才元	叶季平	叶季平曾系柏才元的学生	147.33 万元出资额	2012 年 11 月，禾元有限召开股东会审议通过：公司将增资至 3,800 万元注册资本。叶季平曾与苏学腾约定同等出资，但其更看好公司发展前景，拟进一步增持，因此委托柏才元代为认缴部分出资额，并于当月办理了工商变更登记	2014 年 8 月，禾元有限召开股东会审议通过：柏才元分别将 147.33 万元、29.44 万元出资额转让给叶季平、苏学腾，并于 2014 年 10 月办理了工商变更登记	1、取得了代持涉及的资金流水； 2、访谈了代持方和被代持方并取得其书面确认，确认代持及解除的真实性
	苏学腾	苏学灵的兄弟，苏学灵曾系柏才元的学生	29.44 万元出资额	2012 年 11 月，禾元有限召开股东会审议通过：公司将增资至 3,800 万元注册资本。苏学腾出资时在深圳工作，基于手续办理简便性的考虑和对柏才元的信任，委托柏才元代为认缴，并于当月办理了工商变更登记		
刘佳丽	欧阳金英	刘佳丽系欧阳金英姐妹之女	36.04 万股股份	2019 年 10 月、12 月，欧阳金英出于手续办理简便性的考虑以及对刘佳丽的信任，委托刘佳丽代为受让北京银汉持有的发行人股份	2022 年 3 月，欧阳金英于刘佳丽签署《股权转让协议》，刘佳丽将代持的 147.74 万股股份（资本公积转增股本后）转让给欧阳金英	1、取得了代持涉及的资金流水； 2、访谈了代持方和被代持方并取得其书面确认，确认代持及解除的真实性
			5 万股股份			

（二）被代持方是否存在不适宜担任公司股东的情形或以代持规避法律法规等要求的情形，双方是否存在争议或潜在纠纷

根据发行人股东调查问卷及相关人员访谈笔录，被代持方在股权代持期间任职经历如下：

代持期间	被代持人	任职	核查过程及结论
2006.11-2009.8	杨代常	任武汉大学教授	查阅相关规定并取得武汉大学出具的说明，符合股东适格性，详见“问题 6.关于技术来源与纠纷”之“九、结合发行人实际控制人在武汉大学任职经历，实际控制人持股（代持）与任职是否符合相关要求”
2006.11-2007.10	柏才元	2006.11-2009.10 任武汉大学高新技术产业部发展办主任；2009.10 从武汉大学退休	查阅《关于充分发挥高等学校科技创新作用的若干意见》（2002 年 6 月 28 日印发）《关于加强高等学校反腐倡廉建设的意见》（教监[2008]15 号）《关于印发<直属高校党员领导干部廉洁自律“十不准”>的通知》（教党[2010]14 号）《关于进一步加强直属高校党员领导干部兼职管理的通知》（教党[2011]22 号），符合股东适格性
2010.4-2011.1			
2009.8-2014.10	肖刚	2009.8-2011.4 任民生银行武汉分行票据业务部职员；2011.4-2012.4 任民生银行北京管理部票据业务二处职员；2012.4-2014.4 任上海百川金融服务有限公司副总经理；2014.4 至今自由职业	查阅《中华人民共和国商业银行法》（2003 年修正）《银行业从业人员职业操守》（中国银行业协会第六次会员大会 2007 年 2 月 9 日审议通过）等有关规定，符合股东适格性
	何运华	期间任武汉中富装饰工程有限公司执行董事、总经理	无禁止性规定，符合股东适格性
	苏学腾	2009.8-2009.12 任华夏银行深圳分行竹子林支行行长；2010.1-2014.10 任华夏银行深圳分行个人部总经理	查阅《中华人民共和国商业银行法》（2003 年修正）《银行业从业人员职业操守》（中国银行业协会第六次会员大会 2007 年 2 月 9 日审议通过）等有关规定，符合股东适格性
2010.4-2011.1	袁中强	期间任湖北原道律师事务所律师	查阅《中华人民共和国律师法》（2007 年修订），符合股东适格性
	舒振国	期间任湖北中烟工业有限责任	无禁止性规定，符合股东适

代持期间	被代持人	任职	核查过程及结论
		公司职员	格性
	刘应华	期间任深圳市亨利尔智能技术有限公司副总经理	无禁止性规定，符合股东适格性
	苏学灵	期间任惠州市水电建筑工程有限公司董事长、总经理（属于公司领导干部）	查阅《中国共产党党员领导干部廉洁从政若干准则》（中发〔2010〕3 号，2016 年 1 月 1 日废止）《国有企业领导人员廉洁从业若干规定》（2009 年 7 月 12 日印发），不符合股东适格性
2010.4-2014.10	叶季平	2010.4-2012.12 任惠州市水电建筑工程有限公司经理（不属于公司领导干部）； 2012.12-2014.10 任发行人董事	查阅《中国共产党党员领导干部廉洁从政若干准则》（中发〔2010〕3 号，2016 年 1 月 1 日废止）《国有企业领导人员廉洁从业若干规定》（2009 年 7 月 12 日印发），符合股东适格性
2019.10-2022.3	欧阳金英	退休	无禁止性规定，符合股东适格性

经访谈上述代持方、被代持方并查阅上述相关法律法规、进行网络检索等，苏学灵在股权代持期间担任惠州市水电建筑工程有限公司董事长、总经理，系国有企业党员领导干部，其作为发行人股东，不符合《中国共产党党员领导干部廉洁从政若干准则》有关规定，该准则规定“违反本准则的，依照有关规定给予批评教育、组织处理或者纪律处分，涉嫌违法犯罪的，依法追究其法律责任”。经访谈苏学灵本人及查阅发行人工商档案，苏学灵于 2009 年 8 月通过增资成为发行人股东，并于 2013 年 8 月将持有的发行人全部股权予以转让，苏学灵持有发行人股份期间未受到主管机关对其对外投资事项的处罚，其曾经的股东身份瑕疵不会对发行人本次发行构成实质性法律障碍。

除上述情况外，其余被代持股东均不属于公务员、军人、党政机关干部等相关法规规定的不适宜担任公司股东的人员，具备法律、法规规定的股东资格，不存在以代持规避法律法规等要求的情形。

经核查，代持双方均于代持解除时通过股权转让给被代持人或被代持人指定的第三人解除代持行为。根据各方签署的确认函、保荐机构和发行人律师对相关当事人的访谈及在中国裁判文书网查询结果，代持双方均已确认相关代持形成及解除行为真实有效，各方对代持及解除事宜均不存在争议或潜在纠纷。

除上述代持情形外，上述代持方、被代持方均不存在其他代他人持有或委托他人代为持有发行人股权的情形。

三、目前股东的适格性，以及是否仍存在代持等情形

经核查发行人的股东名册、发行人自然人股东的身份证明文件、非自然人股东的《营业执照》《公司章程》或《合伙协议》、发行人全体股东填写的调查表、发行人股东出具的承诺，截至本回复出具日，发行人现有 98 名自然人股东、36 名非自然人股东（其中 30 名为合伙企业，6 名为法人机构）。

发行人现有自然人股东均具有完全民事权利能力和完全民事行为能力，不存在《中华人民共和国公务员法》《中共中央、国务院关于严禁党政机关和党政干部经商、办企业的决定》《国有企业领导人员廉洁从业若干规定》《关于进一步规范党政领导干部在企业兼职（任职）问题的意见》《直属高校党员领导干部廉洁自律“十不准”》《公司法》等法律法规、规范性文件规定的不得担任公司股东的情形，不存在限制或者禁止投资的情形；发行人的非自然人股东均为依照中国法律设立并有效存续的境内主体，不存在根据法律、法规及公司章程或合伙协议规定需要终止的情形。上述合计 134 名股东均具有《公司法》等法律、行政法规和规范性文件规定的担任股东并进行出资的资格。发行人股份权属清晰，不存在委托持股、信托持股、表决权委托等情形。

四、发行人穿透计算的股东人数，是否存在超过 200 人的情形

截至本回复出具日，发行人共有 98 名自然人股东，36 名非自然人股东，根据《非上市公众公司监管指引第 4 号——股东人数超过二百人的未上市股份有限公司申请行政许可有关问题的审核指引》规定，发行人非自然人股东穿透计算的股东人数情况如下：

序号	股东名称	穿透人数（人）	穿透人数情况说明
1	上海同盛永盈企业管理中心（有限合伙）	1	境内机构股东，非专门投资发行人设立的主体，按 1 名股东计算
2	贝达药业股份有限公司	1	上市公司
3	武汉光谷生物产业创业投资基金有限公司	1	已备案的私募基金
4	深圳市倚锋睿意投资中心（有限合伙）	1	已备案的私募基金

序号	股东名称	穿透人数（人）	穿透人数情况说明
5	武汉禾众共创企业管理合伙企业（有限合伙）	19	公司持股平台，存在外部人员，穿透计算并剔除直接股东后
6	海南信熹投资管理合伙企业（有限合伙）	1	已备案的私募基金
7	武汉光谷新技术产业投资有限公司	1	境内机构股东，非专门投资发行人设立的主体，按 1 名股东计算
8	广东弘远荣泽股权投资合伙企业（有限合伙）	1	已备案的私募基金
9	杭州贝铭股权投资基金合伙企业（有限合伙）	1	已备案的私募基金
10	深圳市倚锋九期创业投资中心（有限合伙）	1	已备案的私募基金
11	海南中禾万芳管理合伙企业（有限合伙）	7	穿透计算
12	珠海鹏盛一号股权投资合伙企业（有限合伙）	1	已备案的私募基金
13	武汉光谷人才创新投资合伙企业（有限合伙）	1	境内机构股东，非专门投资发行人设立的主体，按 1 名股东计算
14	武汉东湖高新硅谷天堂股权投资合伙企业（有限合伙）	1	已备案的私募基金
15	武汉唯尔思恒戎利股权投资基金合伙企业（有限合伙）	1	已备案的私募基金
16	潍坊金投新旧动能转换股权投资基金合伙企业（有限合伙）	1	已备案的私募基金
17	湖南财信精进股权投资合伙企业（有限合伙）	1	已备案的私募基金
18	共青城诚敬和一投资合伙企业（有限合伙）	1	已备案的私募基金
19	华仓科源（泉州）股权投资合伙企业（有限合伙）	1	已备案的私募基金
20	芜湖华熙朗亚健康产业投资合伙企业（有限合伙）	1	已备案的私募基金
21	平潭胤隆千禧投资合伙企业（有限合伙）	1	境内机构股东，非专门投资发行人设立的主体，按 1 名股东计算
22	中和万方私募基金管理（北京）有限公司	1	已备案的私募基金管理人
23	武汉同济现代医疗健康创业投资基金合伙企业（有限合伙）	1	已备案的私募基金
24	武汉笃创科技投资合伙企业（有限合伙）	8	穿透计算
25	武汉清能生命投资合伙企业（有限合伙）	1	已备案的私募基金
26	湖北富邦高投创业投资基金合伙企业（有限合伙）	1	已备案的私募基金
27	嘉兴国通八号投资合伙企业（有限合伙）	1	已备案的私募基金
28	唯尔思陆号（咸宁）股权投资合伙企业（有限合伙）	1	已备案的私募基金

序号	股东名称	穿透人数（人）	穿透人数情况说明
29	华仓康源（泉州）股权投资合伙企业（有限合伙）	1	已备案的私募基金
30	唯尔思贰号（咸宁）股权投资合伙企业（有限合伙）	1	已备案的私募基金
31	北京中和万方开元创业投资基金合伙企业（有限合伙）	1	已备案的私募基金
32	合肥高新珞珈梧桐投资基金合伙企业（有限合伙）	1	已备案的私募基金
33	芜湖晨鼎二号投资管理合伙企业（有限合伙）	1	已备案的私募基金
34	武汉众创星辰投资合伙企业（有限合伙）	2	穿透计算
35	上海双良股权投资有限公司	1	境内机构股东，非专门投资发行人设立的主体，按 1 名股东计算
36	巴中川陕革命老区振兴发展投资有限公司	1	国有独资企业
合计		68	-

综上，发行人穿透计算后的股东人数为 166 名，未超过 200 人。

五、请保荐机构、发行人律师对上述事项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、查阅了发行人的全套工商档案、股东名册；

2、查阅了发行人自然人股东的身份证明文件、非自然人股东的《营业执照》《公司章程》或《合伙协议》、发行人全体股东填写的调查表；

3、查阅了发行人股东股份（股权）转让协议、增资协议、验资报告、款项支付的资金流水凭证；

4、访谈了发行人的实际控制人，了解发行人引入较多自然人股东的原因、相关自然人股东与实际控制人的关系；

5、取得了发行人历史上相关股东代持形成及解除涉及的资金流水；

6、访谈了发行人代持方、被代持方并取得其书面确认，了解代持及解除的真实性；

7、查阅了相关法律法规或规章制度；

8、查阅了非自然人股东提供的章程或合伙协议、基金管理人登记证明、私募基金备案证明等；

9、检索了武汉大学、企查查、国家企业信用信息公示系统、中国裁判文书网、中国证券投资基金业协会等相关网站；

10、取得并查阅了发行人股东出具的声明或承诺。

（二）核查结论

经核查，保荐机构、发行人律师认为：

1、发行人经过历次增资、股权转让、股权激励并在股转系统挂牌协议转让、终止挂牌，形成如今的股权结构，因而自然人股东较多，其现有自然人股东中欧阳金英为实际控制人杨代常配偶，其余自然人股东与杨代常无亲属关系；

2、发行人历史上存在的代持情形均已解除，其形成和解除均为代持双方真实意思表示，代持双方不存在因代持事宜产生争议或潜在纠纷的情形；被代持人苏学灵因曾系国有企业党政领导干部，其曾作为发行人股东，不符合《中国共产党党员领导干部廉洁从政若干准则》有关规定，苏学灵已于 2013 年 8 月将所持全部发行人股份予以转让，其股东身份瑕疵不会对发行人本次公开发行构成实质性法律障碍；发行人其他被代持人均不存在不适宜担任公司股东的情形或以代持规避法律法规等要求的情形；

3、发行人现有股东均具有《公司法》等法律、行政法规和规范性文件规定的担任股份有限公司股东的资格，发行人现有股东不存在股权代持、委托持股、信托持股或其他利益安排的情形；

4、发行人穿透计算后的股东人数为 166 名，未超过 200 人。

9.关于药用辅料和科研试剂

根据招股说明书，1）发行人主营业务收入主要来自销售重组人血清白蛋白和蛋白酶 K，用于药用辅料和科研试剂；2）人血清白蛋白作为医药行业常见辅料，可用作药物载体、疫苗保护剂等，目前已有包括发行人在内的 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，发行人植物源重组人血清白蛋白在药用辅料市场的应用正在开拓中；3）发行人销售的科研试剂包括不同级别规格的植物源重组人血清白蛋白、植物源重组人碱性成纤维细胞生长因子和植物源重组人纤维连接蛋白，目前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，较为成熟的主要生产方还包括 Ventria Bioscience、赛多利斯集团（Albumedix 公司）等公司。

请发行人说明：（1）药用辅料和科研试剂整体市场中不同产品种类、应用领域的市场空间及竞争格局，发行人的重组人血清白蛋白等产品在药用辅料、科研试剂具体应用领域的市场份额；（2）发行人与其他三家完成药用辅料登记的重组人血清白蛋白产品的优劣势对比情况，其他三家重组人血清白蛋白产品的市场份额及销售情况，发行人产品在临床试验和关联审评方面与下游客户或潜在客户的合作或意向合作情况，结合所处的市场竞争格局、产品优劣势及客户开拓情况等，说明重组人血清白蛋白作为药用辅料的未来市场开拓计划；（3）发行人用作科研试剂的各类产品与竞品的优劣势对比情况，结合市场开拓情况、产品优劣势等，说明用作科研试剂的各类产品的收入增长空间。

请保荐机构对上述事项进行核查并发表明确意见。

【回复】

一、药用辅料和科研试剂整体市场中不同产品种类、应用领域的市场空间及竞争格局，发行人的重组人血清白蛋白等产品在药用辅料、科研试剂具体应用领域的市场份额

（一）药用辅料和科研试剂整体市场中不同产品种类、应用领域的市场空间及竞争格局

1、药用辅料市场

（1）药用辅料的产品种类和应用领域

药用辅料系指生产药品和调配处方时使用的赋形剂和附加剂，是除活性成分或前体以外，在安全性方面已进行合理的评估，一般包含在药物制剂中的物质。在作为非活性物质时，药用辅料除了赋形、充当载体、提高稳定性外，还具有增溶、助溶、调节释放等重要功能，是可能会影响到制剂质量、安全性和有效性的重要成分。

药用辅料来源广泛，品类繁多，《中国药典》（2020 年版）四部收载的药用辅料就已达到 335 种。根据《中国药典》，药用辅料主要有三种分类方式，同一药用辅料可用于不同给药途径、不同剂型、不同用途。具体如下：

1）按来源分类：药用辅料可分为天然物、半合成物和全合成物；

2）根据给药途径分类：药用辅料可分为口服、注射、黏膜、经皮或局部给药、经鼻或吸入给药和眼部给药等；

3）按用途分类：药用辅料可分为溶剂、抛射剂、增溶剂、助溶剂、乳化剂、着色剂、黏合剂、崩解剂、填充剂、润滑剂、润湿剂、渗透压调节剂、稳定剂（如蛋白稳定剂）、助流剂、抗结块剂、矫味剂、抑菌剂、助悬剂、包衣剂、成膜剂、芳香剂、增黏剂、抗黏着剂、抗氧剂、抗氧增效剂、螯合剂、皮肤渗透促进剂、空气置换剂、pH 调节剂、吸附剂、增塑剂、表面活性剂、发泡剂、消泡剂、增稠剂、包合剂、保护剂（如冻干保护剂）、保湿剂、柔软剂、吸收剂、稀释剂、絮凝剂与反絮凝剂、助滤剂、冷凝剂、络合剂、释放调节剂、压敏胶黏剂、硬化剂、空心胶囊、基质（如栓剂基质和软膏基质）、载体材料（如干粉吸入载体）等。

药用辅料的应用不仅仅是制剂形成以及工艺过程顺利进行的需要，而且是多功能化发展的需要，药用辅料在制剂中的作用和应用领域包括但不限于：

1）有利于制剂形态的形成：如液体制剂中加入溶剂，片剂中加入稀释剂、粘合剂，软膏剂、栓剂中加入基质等使制剂具有形态特征。

2）使制备过程顺利进行：液体制剂中加入助溶剂、助悬剂、乳化剂等，固体制剂中加入助流剂、润滑剂可改善物料的粉体性质，使固体制剂的生产顺利进行。

3）提高药物的稳定性：如化学稳定性、物理稳定性和生物稳定性。

4）调节有效成份的作用或改善生理要求：如使制剂具有速释性、缓释性、肠溶性、靶向性、热敏性、生物黏附性、体内可降解的各种辅料；还有生理需求的缓冲剂、等渗剂、矫味剂、止痛剂、色素等。

（2）药用辅料的市场规模

国内制剂使用的药用辅料约有 540 余种，其中在《中国药典》（2020 年版）四部收载的药用辅料有 335 种；相比而言，欧洲和美国的辅料品种使用数量分别为 3,000 余种和 1,500 余种，药典收录的药用辅料标准分别约为 1,500 种和 750 种。由于药用辅料品种繁多，而药用辅料生产企业和行业分布又相对分散，因此相关总体市场数据的统计难度较大，目前关于药用辅料市场规模的统计数据并不统一，针对单个产品品类或应用领域的市场更无相关统计。因此只能通过制药行业相关数据对药用辅料行业的市场规模进行测算。

一般认为国外药用辅料占整个药品制剂产值的 10%至 20%，而由于国内药用辅料起步较晚，整体水平较低，辅料品种较为落后，低于海外成熟市场，因此国内药用辅料在整个药物制剂总产值中占比较低，仅在 2%至 3%。国家工信部数据显示，2019 年化学药品制剂制造行业实现营业收入 8,576.10 亿元，中成药制造行业实现营业收入 4,587.00 亿元，生物药品制造行业实现营业收入 2,479.20 亿元，三者合计为 15,642.30 亿元（注：此后工信部未按此口径公布数据）。按照国内药用辅料占药品制剂总收入的 2%的比例保守估计，2019 年国内药用辅料的总产值为 300 亿元左右。

未来，国内药用辅料行业的发展空间和市场容量巨大。首先，在政府不断加大医疗卫生投入的背景下，国内医药行业不断发展对国内药用辅料行业规模扩张提供了强大支撑，根据《“十四五”医药工业发展规划》预计的年均增长 8%的发展目标，至 2025 年全国医药工业总产值将由 2020 年的 2.80 万亿元增加到 4.11 万亿元；其次，在国内推行药品一致性评价、药品集中采购，以及鼓励发展高端制剂的政策背景下，未来药用辅料行业高质量发展势在必行；最后，在国际医药产业链重构，药物研发和生产制造的部分环节向发展中国家不断转移的趋势下，国内由于具有成本优势、专业技术人员充足、丰富的生产经验、巨

大的市场潜力，已经成为全球制药产业转移的重点地区。因此，今后制剂生产规模的扩大必将带动国内药用辅料市场需求的增长。

（3）药用辅料的市场竞争格局

目前全球约有 200 多家规模较大的从事药用辅料开发生产的专业公司，大多分布在欧美各国，竞争较为激烈，国外尚无一家药用辅料公司的产值能单独占据国际市场 5%以上的份额。

由于历史原因，国内医药工业过去存在着“重原料、轻制剂、轻辅料”的现象，导致国内专业化的药用辅料生产企业不多、一些常规辅料多由化工、食品生产企业生产。据不完全统计，国内现有内资药用辅料生产企业约 470 家，其中：专业从事药用辅料生产的企业仅占 23%，化工企业约占 17%，食品与其他企业约占 60%。此外，国内还有外资药用辅料企业 10 余家。目前国内单个药用辅料生产企业所占市场份额较低、竞争较为激烈，行业的集中度与国外同行存在较大差距。

2、科研试剂市场

（1）科研试剂的产品种类和应用领域

科研试剂主要指在科学研究和分析检测过程中用到的化学和生物试剂。科研试剂作为科学研究和新技术发展的支撑，品种门类繁多。根据试剂性质不同，科研试剂大体可分为化学类和生物类试剂。化学类试剂为单质或化合物，包括合成试剂、催化剂和有机金属试剂等。生物类试剂包括生命科学研究中使用的生物材料或有机化合物。其中，生物类科研试剂产品可进一步分为以下三类：

1）蛋白类：主要指蛋白质大分子实验中所需要的试剂类型，常见的蛋白类产品包括重组蛋白和抗体等。重组蛋白主要应用于蛋白靶点活性研究、结构生物学研究、蛋白相互作用研究；细胞增殖、分化、酶促反应等生物实验；抗体药物研发等领域。抗体主要应用于免疫印迹、酶联免疫、组化、流式细胞、免疫荧光、免疫共沉淀等；支持靶点的定性、定量，组织细胞分布、体内外生物活性、相互作用、质量分析和质量控制研究等领域；

2）分子类：主要指围绕核酸及小分子进行的试验中所需要用到的试剂类型，主要包括 PCR、qPCR、分子克隆、逆转录、基因测序、Bio-assay、提取纯化、

基因编辑、细胞/蛋白等产品系列，多应用于科学研究、体外诊断、医药及疫苗研发、动物检疫等领域；

3）细胞类：主要指围绕体外细胞进行的实验所需要用到的试剂类型，主要涵盖转染试剂和细胞培养基等。转染试剂主要应用于瞬时转染、细胞培养、重组蛋白表达等领域。细胞培养基主要应用于哺乳动物和无脊椎动物细胞培养以制备抗体及重组蛋白领域。

公司产品属于生物类科研试剂领域，涵盖了包括蛋白类、分子类和细胞类的科研试剂产品。

（2）科研试剂的市场规模

根据 Frost & Sullivan 数据，国内生物类科研试剂市场规模于 2016 年达到 82 亿元人民币，并以 16.51%的年复合增长率增长至 2020 年的 151 亿元人民币，增速高于同期全球生物试剂科研市场并预计于 2025 年达到 346 亿元人民币的规模，期间年复合增长率为 18.04%。

未来，国内科研试剂行业的发展空间和市场容量巨大：（1）科研试剂产品属于国家鼓励、支持和推动的关键产品。科研试剂行业是战略新兴产业的先导性产业，在科研链条中处于领航者地位。近年来国家出台了一系列鼓励政策，大力支持科研试剂行业发展，有望推动科研试剂领域的产业、人才、资金逐步形成集群发展新态势，造就政产学研循序、协调发展的良好局面；（2）国内处于创新驱动、转型升级的关键时期。在国家产业升级和产业结构调整的大背景下，生物医药、新材料、新能源、节能环保、航空航天等战略新兴产业快速发展，科研试剂的应用领域将不断得到扩展，随着行业技术水平的提高以及与下游领域交叉研究的深入，不断研发出应用于下游领域的新品种将成为行业新的增长点。

（3）科研试剂的市场竞争格局

从全球市场来看，美国、欧洲等国家和地区在全球科研试剂市场中占据了主导地位。这些国家行业起步较早，重视研发，掌握行业先进技术，国际权威科学杂志中《Science》、《Nature》等发表研究论文中的实验多使用这些国家的产品。2006 年以前国际科学服务行业家族企业盛行，以中小型企业居多，行业

内企业仅有能力在科研试剂、实验耗材或者仪器设备中的某一领域从事业务，没有形成一站式整合的跨国巨头。自 2006 年热电公司（Thermo Electron）和飞世尔科技公司（Fisher Scientific）合并成立为赛默飞世尔（Thermo Fisher）伊始，世界科学服务行业进入跨国收购、巨头垄断的时代。国际巨头们通过集团化经营形成合力，雄厚的资金实力、强大的研发能力、齐全的产品线以及布局全球的经营网络使其在市场竞争中优势凸显，产品横跨科研试剂、实验耗材、仪器设备等多个领域，市场份额迅速扩大。

从国内市场来看，外资企业控制着国内科研试剂市场 90%以上的市场份额，主要通过对外并购的方式降低竞争。近几年来，行业巨头赛默飞世尔（Thermo Fisher）、丹纳赫（Danaher）、默克（Merck KgaA）等加大在中国的投资力度，凭借其资金优势，在集团化运营、跨国式发展的模式下，以构建生态圈、兼并收购为主要竞争策略。

国内本土科研试剂行业起步晚、底子薄，发展相对滞后，表现为企业数量多、规模小、技术相对落后、国产品牌集中度低、行业竞争较为激烈。以国内分子类试剂市场为例，根据 Frost & Sullivan 的数据，2020 年中国分子类生物试剂超 70%的市场份额被外资占据，其中赛默飞世尔（Thermo Fisher）、凯杰（Qiagen）、宝生物（Takara）、伯乐生物（Bio-Rad）合计占比超过 40%。

近年来，国内科研试剂行业经过一段时间积累，部分具有一定规模、拥有自主研发能力的科研试剂生产企业逐渐以相对齐全的产品线、良好的供应链管理水平、优质的服务以及具有竞争力的价格在中高端科研试剂领域具备一定竞争力。其中，蛋白类代表厂商包括义翘神州（301047.SZ）、百普赛斯（301080.SZ）等；分子类代表厂商包括诺唯赞（688105.SH）、康为世纪（688426.SH）等；细胞类代表厂商包括奥浦迈（688293.SH）等，但整体上国内科研试剂企业与国际大型企业相比仍存在较大实力差距。

（二）发行人的重组人血清白蛋白等产品在药用辅料、科研试剂具体应用领域的市场份额

发行人重组人血清白蛋白用于药用辅料、科研试剂及其他市场的主要应用领域情况如下：

市场	主要应用领域
药用辅料	• 作为药物载体：与药物偶联后可控制药物释放速度，延长药物的体内半衰期，实现药物长效化 • 作为药物稳定剂或保护剂：用于人用疫苗佐剂或细胞治疗中作为非渗透性保护剂 • 更加安全的药用辅料：替代免疫原性更大的药用辅料，提高患者耐受性和依从性 • 医疗器械包埋剂
科研试剂及其他	• 无血清培养基的重要添加成分，避免外源病毒和致病因子污染风险 • 体外诊断试剂原料，用作封闭剂等用途 • 化妆品原料等

重组人血清白蛋白（rHSA）应用于药用辅料、科研试剂及其他等非药用市场的应用场景基本延续了血浆提取的人血清白蛋白（pHSA）的应用场景。

由于国内外尚无重组人血清白蛋白（rHSA）上市药品在售，目前销售的 rHSA 均为药用辅料、科研试剂及其他用途。根据 MarketWatch 上公布的调研报告《Global Recombinant Human Serum Albumin Market Insights, Forecast To 2028》，2022 年 rHSA 全球市场总额约为 0.76 亿美元，未来 6 年中复合增长率（CAGR）为 7.10%，并预计在 2028 年 rHSA 全球市场总额达到约 1.15 亿美元。全球 rHSA 的主要的生产厂家包括国外的 Albumedix、Ventria Bioscience 等，国内有华北制药（NCPC）和禾元生物等。

公司 2022 年 OsrHSA 销售收入为人民币 991.88 万元，据此推测公司在全球 rHSA 市场总额中占比约 1.94%。由于植物源人血清白蛋白产品进入市场较晚，仍处于积极开拓市场阶段。根据 iHealthcare Analyst,Inc.《Albumin Market and Forecast2022-2029》的分析，亚太地区预计将成为 2022-2029 年内人血清白蛋白最具吸引力的市场区域，特别是在重组白蛋白领域增长迅速。随着庞大的病人基础，迅速老龄化的人口，疫苗、载体药物、细胞及基因治疗市场的快速发展以及医疗支出不断增加等因素将极大地促进中国等新兴经济体人血清白蛋白市场的增长，而公司 OsrHSA 凭借其产能大、纯度高、成本低、供应稳定、安全有效等优势，预计在 HSA 市场中具有较大的发展潜力和提升空间，实现市场份额的快速提升。

二、发行人与其他三家完成药用辅料登记的重组人血清白蛋白产品的优劣势对比情况，其他三家重组人血清白蛋白产品的市场份额及销售情况，发行人产品在临床试验和关联审评方面与下游客户或潜在客户的合作或意向合作情况，结合所处的市场竞争格局、产品优劣势及客户开拓情况等，说明重组人血清白蛋白作为药用辅料的未来市场开拓计划；

（一）发行人与其他三家完成药用辅料登记的重组人血清白蛋白产品的优劣势对比情况，其他三家重组人血清白蛋白产品的市场份额及销售情况

截至 2023 年 11 月 30 日，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，具体情况如下：

NMPA 和/或 FDA 登记的重组人血清白蛋白（药用辅料）

编号	产品名称	表达体系	用途	登记机构	企业名称
1	植物源重组人血清白蛋白（Recombinant Human Serum Albumin）	水稻	药用辅料	FDA、NMPA	禾元生物
2	重组人血白蛋白（Recombinant Human Serum Albumin）	酵母	药用辅料	FDA	华北制药股份有限公司生物技术分公司（NCPC Biotechnology Branch Co.）
3	重组人血白蛋白	酵母	药用辅料	NMPA	海正药业
4	重组人血白蛋白	酵母	药用辅料	NMPA	Albumedix/中国医药对外贸易有限公司

注 1：数据调研日期截至 2023 年 11 月 30 日；

注 2：Albumedix 原为英国诺维信生物医药公司（Novozymes）子公司，于 2022 年 9 月被德国赛多利斯集团（Sartorius）收购；

资料来源：DMF 数据库、公司官网、弗若斯特沙利文分析。

公司与其他完成药用辅料登记的竞争对手的优劣势对比情况如下：

药用辅料登记厂家	表达体系	产能	市场价格区间	主要产品特点及优势
Albumedix	酵母	英国及日本生产产线合计产能不超过 1 吨	约 200-300 元/g	• 其产品上市时间较早，已收录于美国药典中，市场知名度高，市占率高； • 已有上市药品使用 Albumedix 的药用辅料，如在疫苗领域 Albumedix 的重组人白蛋白已在默沙东的麻腮风疫苗 MMR 和麻腮风及水痘的四联疫苗的商业应用中得到验证。
华北制药（NCPC）	酵母	• 根据年度报告，其建成设计产能年产 6 吨培养基级别	约 100-200 元/g	• 于 1994 年开展了重组人血白蛋白（rHSA）的研发，2015 年获得美国 FDA 的 DMF 登记； • 产品上市时间较早，具有一定的市场知名度；

药用辅料登记厂家	表达体系	产能	市场价格区间	主要产品特点及优势
		白蛋白产线 • 未披露药用辅料级别白蛋白产能		• 其已完成对中国健康受试者安全性和耐受性临床试验并达到预期目标，并进一步作为药用辅料与成大生物的狂犬疫苗组合开展了 III 期临床试验，目前临床试验仍在进行中。
海正药业	酵母	未披露	未查询到销售情况	• 但根据其公开信息披露，其人血清白蛋白产品虽然获取了临床批件，但由于临床样品研发技术和生产工艺难度大，2019 年 4 月其子公司海正博锐资产重组后，其无生产车间和技术团队承接该研发项目，以及对生产工艺进行进一步优化，已终止项目。
禾元生物	水稻	现有年产 1 吨的中试车间产能和 10 吨产线原液产能，均可用于药用辅料生产	约 100-200 元/g	• 作为水稻体系表达的产品，其生产工艺相对简单，产品均一稳定，成本较低，产能相对较大，相对价格较低，纯度较高； • 公司拥有临床药品级别人血清白蛋白产品，且已进入 III 期临床试验研究阶段，验证了产品的安全性和免疫原性，有利于商业推广。

数据来源：公司官网及相关产品宣传册、CDE、上市公司公告、《Global Recombinant Human Serum Albumin Market Insights, Forecast To 2028》报告。

根据《Global Recombinant Human Serum Albumin Market Insights, Forecast To 2028》报告，2022 年 rHSA 全球市场总额约为 0.76 亿美元，全球 rHSA 的主要的生产厂家包括国外的 Albumedix、Ventria Bioscience 等，国内有华北制药（NCPC）和禾元生物等。

根据 Albumedix 被收购时的相关公开信息，2022 年 Albumedix 预测收入为 3,300 万英镑，则其占整个非药用重组人血清白蛋白市场份额约为 53.88%。其余如 Ventria，NCPC、海正药业等均未公开披露其重组白蛋白产品收入，根据《Global Recombinant Human Serum Albumin Market Insights, Forecast To 2028》显示，Ventria 及 NCPC 按照销售收入计算的市占率分别为 7.78%和 5.26%。

（二）发行人产品在临床试验和关联审评方面与下游客户或潜在客户的合作或意向合作情况，以及重组人血清白蛋白作为药用辅料的未来市场开拓计划

在药用辅料市场，由于药用辅料是药品的重要组成部分之一，更换供应商或产品来源构成不同程度的工艺变更，需要综合评估药学变更的可比性以及对药品的有效性、安全性的影响，故而药品生产研发企业对供应商的选择挑剔、严格且慎重，一般在产品早期研发阶段即需要供应商送样测试，用于产品研发测试。但同时，一旦确定供应商便不轻易更换，两者一般会形成稳定的合作关系。随着药品生产研发企业的药品临床阶段进度的推进、NDA 的申报、药用辅

料关联审评的通过到最终的药品商业化生产，对于药用辅料的需求不断放大。

公司的植物源重组人血清白蛋白 OsrHSA 产品通过多年的市场探索和推广，已经逐步在国内外提高知名度，目前大部分客户产品处于临床前研究阶段，尚未进展到药用辅料的关联审评阶段，其详细情况如下：

国内客户合作情况	国际客户合作情况
公司药用辅料产品在国内已开发合作的主要客户情况如下： • 疫苗行业：已实现广州思安信生物技术有限公司、北京智飞绿竹生物制药有限公司、国药中生生物技术研究院有限公司、长春卓谊生物股份有限公司的送样测试 • 药物载体：产品已在部分客户的中试放大中运用 • 细胞/基因治疗：产品已在部分客户的溶瘤病毒和干细胞项目中运用，其中部分已完成临床前研究；同时，北京呈诺医学科技有限公司、武汉睿健医药科技有限公司等公司已实现送样测试 • 医疗器械：深圳市博锐德生物科技有限公司、格利纳（青岛）医疗器械有限公司等公司已实现送样测试	公司药用辅料产品在国际上已开发合作的主要客户情况如下： • 药物载体：已初步送样拜耳 Bayer AG 试用测试 • 细胞/基因治疗：已初步送样诺华（Novartis）进行相关研究；并开拓以色列理工学院等研究机构用于干细胞研究 • 医疗器械：已成功开拓美国 BD 集团（世界头部医疗器械企业），并实现稳定供货；并对 Bard Peripheral Vascular、Euro BIO 等公司已实现送样测试

公司预计随着 HY1001 项目在国际和国内临床试验进度的不断推进，安全性和有效性数据的进一步揭示以及植物源重组蛋白技术平台在全球范围的认可度的逐步提高，越来越多对安全性、供货稳定性和成本控制有更高要求的客户将与公司展开合作。

公司重组人血清白蛋白作为药用辅料未来的市场开拓计划如下：

1、国内市场

公司将持续推进“药品-药用辅料-科研试剂”的产业化体系建设，发挥协同作用。借助重磅药物产品的上市，获取药用辅料领域客户认可，夯实市场开拓基础，拓展公司业务规模。

同时，公司密切关注市场创新药物动态，与 Biotech 企业保持紧密合作，深化业务往来，在巩固已有市场的基础上，拓展国内新客户，拓宽药用辅料应用场景。中短期内重点挖掘细胞治疗、基因治疗等新兴领域 Biotech 公司的新兴产品以及产品更新换代较快的器械和试剂领域，在非临床以及临床早期阶段打入其供应链，形成稳定良好的合作关系。长期而言，持续在具有市场空间大，单

家客户需求量多且稳定等特征的载体药物和疫苗市场进一步深耕。

最后，公司未来将持续加大药用辅料产品质量管控力度，保障产品技术先进性、质量稳定性和一致性，并提升响应速度及服务水平，从根本上巩固公司产品竞争优势。

2、国际市场

在国际市场拓展方面，公司将通过参加国际知名展会、研讨会等方式向下游客户展示公司药用辅料产品优势，并通过在美国和欧洲等主要市场建立代表处等方式，与目标客户建立联系，通过样品试用测试，商务沟通及邀请参观访问等措施，与客户建立良好的业务关系，提高公司品牌的知名度，扩大品牌优势。

同时，公司将进一步完善海外市场客户布局，发展潜在知名企业客户；通过不断探索和加强与国际大型药企、器械企业的业务合作，以海外优质项目案例的标杆宣传效应，不断提高产品海外市场的占有率。

三、发行人用作科研试剂的各类产品与竞品的优劣势对比情况，结合市场开拓情况、产品优劣势等，说明用作科研试剂的各类产品的收入增长空间。

（一）科研试剂的各类产品与竞品的优劣势对比情况

1、公司科研试剂的各类产品整体上与竞品的优势在于：

（1）公司拥有全球领先的植物生物反应器技术平台，建立了具有自主知识产权的水稻胚乳细胞生物反应器高效重组蛋白表达平台（$Oryz^{HiExp}$）和重组蛋白纯化技术平台（$Oryz^{Pur}$）。相比原核或真核细胞等其他表达体系，其具有表达量高、可减少病毒传播和致病因子污染的潜在风险、更加安全、产能易放大、成本低、供应稳定、产品均一、批间一致性好、纯度高、质量稳定等优点。

（2）水稻胚乳细胞蛋白表达技术平台理论上可以表达大多数蛋白或多肽药物，包括在其他表达平台中难以成功表达的重组蛋白品种，如溶菌酶等。此外，借助公司以非储藏蛋白作为融合载体高效表达小分子多肽的技术，可以解决小分子多肽表达难、产量低的难题。目前已经成功地表达包括不同分子量、等电点和不同功能的蛋白质包括重组人血清白蛋白、人溶菌酶、人乳铁蛋白、人 α-1

抗胰蛋白酶等 19 个产品，未来在科研试剂领域具有可进一步补全市场具备综合竞争力重组优质蛋白的空缺，为客户提供更加全面的科研试剂产品和服务。

（3）公司是一家创新生物医药企业，致力于实现植物分子医药对传统组织提取药物的替代，具有完善的植物分子医药研发和产业化能力。借由重磅药物产品的上市，以及公司在标准更为严苛的药品领域的研发、生产、销售经验和技术优势，公司可以借助该等优势，达到对于科研试剂品种市场的快速渗透。

2、公司科研试剂的各类产品整体上与竞品的劣势在于：

（1）进入国际市场相对较晚，市场开拓能力相对较弱

2014 年公司重组人血清白蛋白开始开拓国际市场，相对于 Albumedix 等公司，公司进入国际市场较晚，同时公司尚未建立成熟的海外营销体系，市场开拓能力相对较弱。

（2）品牌效应相对不足

使用公司药用辅料的企业尚处于研发阶段，尚未有使用公司药用辅料作为上市产品药用辅料的案例，公司品牌影响力不足。

（二）公司科研试剂未来的市场开拓计划

在科研试剂领域，公司将持续丰富产品矩阵，持续创新，瞄准市场产品空白品种或市场供应不足品种，在高附加值、高增长新兴领域，发挥公司核心技术平台优势，并依托现有客户资源及产品优势，实现业务快速布局。

公司将持续优化前端销售服务和售后支持的力度，进一步推动公司销售管理与物流信息系统优化升级，提高销售服务的便捷和效率。同时完善实验前咨询、实验结果讨论、技术培训等体系建设，进一步聚焦于帮助客户加速创新和提升效率，推动境内外市场的开拓。

（三）科研试剂的各类产品的收入增长空间

公司各类科研试剂产品的收入增长空间情况如下：

1、植物源重组人血清白蛋白：主要应用在无血清细胞培养添加、体外诊断、化妆品添加等领域，其中以无血清细胞培养添加为主。在生物制药领域，如细胞治疗、基因治疗、疫苗等领域都离不开细胞培养，且近年来随着这些领域的

技术不断进步，投融资活动的进一步活跃，政府政策的大力支持，国内创新药物领域快速发展，研究者和创新药物都呈爆发式增长。根据 iHealthcare Analyst, Inc.于 2022 年 10 月发布的《Albumin Market and Forecast 2022-2029》的相关内容，全球用于细胞培养基的人血清白蛋白市场将以复合增长率为 5.80%的增速发展。此外，随着全球对生物安全性要求的不断提高，监管机构建议在疫苗和治疗性生产中逐步以无动物源成分替代动物血清、动物源以及血液来源成分的添加使用。OsrHSA 作为常用的替代方案之一，消除了细菌和病毒污染的风险，具备广阔的增长空间。

2、其他产品诸如植物源重组人碱性成纤维细胞生长因子、植物源重组人纤维连接蛋白等用于特殊细胞的培养基添加物，可与随着细胞培养基市场发展而进一步扩大，且能与植物源重组人血清白蛋白形成协同效应，快速占领市场。

四、请保荐机构对上述问题进行核查并发表意见。

（一）核查程序

保荐机构的核查程序如下：

1、查阅行业公开资料、相关咨询研究报告以及相关上市公司招股说明书文件，了解药用辅料、科研试剂行业的产品种类、市场空间和竞争格局情况；

2、获取了发行人的收入金额和明细，了解发行人的主要客户、客户规模，并访谈财务负责人和销售部门负责人，了解目前客户合作情况、未来客户拓展计划以及未来的营销策略；

3、查询官网及相关公告文件，了解其他三家完成药用辅料登记的重组人血清白蛋白产品情况，并访谈销售部门负责人，了解公司产品相对于竞品的竞争优劣势情况，了解各类产品的收入增长空间。

（二）核查结论

经核查，保荐机构认为：

1、药用辅料和科研试剂整体市场产品种类繁多，应用领域广泛，市场空间较大，国内厂商提升空间较大；发行人重组人血清白蛋白产品在用于药用辅料和科研试剂的重组人血清白蛋白市场中已取得一定的市占率，但相对较小，具

有较大的发展潜力和提升空间；

2、发行人药用辅料产品相对其他三家厂家具有生产工艺相对简单，产品均一稳定，成本较低，产能相对较大，相对价格较低，纯度较高的优势，已在国内外与部分客户实现初步合作，未来随着 HY1001 药品项目在国际和国内临床试验进度的不断推进，预计将逐步在国内外提高知名度和带来更进一步的客户合作；

3、公司科研试剂产品借助核心技术平台优势，在科研试剂领域具有较大竞争优势，未来公司各类科研试剂产品的收入增长空间相对较大。

10.关于收入和客户

根据招股说明书，1）报告期各期，科研试剂及其他的收入分别为 748.4 万元、1,907.94 万元、2,012.34 万元和 467.64 万元，占产品收入的比例分别为 98.95%、99.97%、87.72%和 81.17%；2）重组人血清白蛋白 2021 年销售收入相比 2020 年增长 85.83%，2022 年收入仅 377.30 万元，报告期内销售单价变动较大；3）2020 年发行人新增蛋白酶 K 的销售收入，2020 年以后，蛋白酶 K 的销量和单价下降较为明显，蛋白酶 K 主要通过经销的方式销往体外诊断客户。

请发行人说明：（1）报告期各期，向境内外前五大客户的销售情况，科研试剂按不同级别规格的产品进一步细分的收入及对应的客户情况；（2）重组人血清白蛋白在境内外的销售数量、销售单价及定价依据，报告期内下游客户对重组人血清白蛋白的需求增长的原因，2022 年 9 月 ITC 作出 337 调查终裁后对发行人重组人血清白蛋白产品销售的影响，期后与境内外客户的合作变动情况；（3）2020 年新增蛋白酶 K 销售收入的背景，主要通过经销模式进行销售的原因及终端客户情况，下游客户采购蛋白酶 K 的具体应用场景，结合 2020 年以后蛋白酶 K 的市场竞争及行业政策变动情况，分析该部分收入是否为偶发性收入，是否具有可持续性。

请保荐机构、申报会计师对上述事项进行核查并发表明确意见。

【回复】

一、报告期各期，向境内外前五大客户的销售情况，科研试剂按不同级别规格的产品进一步细分的收入及对应的客户情况；

（一）报告期各期，向境内外前五大客户的销售情况

1、境内前五大客户销售具体情况

报告期内，公司境内前五大客户销售收入、销售内容情况如下：

单位：万元

期间	客户名称	主要销售产品	销售金额	营业收入占比
2023 年 1-6 月	上海博烁实业有限公司	重组人血清白蛋白等	53.53	9.62%
	曼秀雷敦（中国）药业有限公司	重组人血清白蛋白	35.40	6.36%

期间	客户名称	主要销售产品	销售金额	营业收入占比
	上海昨非	**蛋白酶 K、重组人血清白蛋白等**	**32.50**	**5.84%**
	颐和众诚（北京）科技有限公司	**重组人血清白蛋白等**	**23.22**	**4.17%**
	暨南中院（广东）医学研究有限公司	**重组人血清白蛋白等**	**20.75**	**3.73%**
	合计		**165.39**	**29.72%**
2022 年度	上海昨非	蛋白酶 K、重组人血清白蛋白等	109.44	8.17%
	颐和众诚（北京）科技有限公司	重组人血清白蛋白等	43.01	3.21%
	曼秀雷敦（中国）药业有限公司	重组人血清白蛋白	35.40	2.64%
	深圳市亦诺微医药科技有限公司	重组人血清白蛋白	33.56	2.50%
	东莞市东阳光生物药研发有限公司	重组人血清白蛋白	33.10	2.47%
	合计		**254.51**	**18.99%**
2021 年度	上海昨非	蛋白酶 K、重组人血清白蛋白等	247.31	9.69%
	北京世纪元亨动物防疫技术有限公司	技术开发服务	188.68	7.39%
	天津金瑞成进出口有限公司	蛋白酶 K	56.64	2.22%
	深圳逗点生物技术有限公司	蛋白酶 K	50.00	1.96%
	武汉伊莱瑞特生物科技股份有限公司	蛋白酶 K	47.71	1.87%
	合计		**590.34**	**23.13%**
2020 年度	天津金瑞成进出口有限公司	蛋白酶 K	157.96	7.32%
	上海昨非	蛋白酶 K、重组人血清白蛋白等	139.16	6.45%
	武汉爱博泰克生物科技有限公司	蛋白酶 K、重组人血清白蛋白等	70.46	3.27%
	北京世纪元亨动物防疫技术有限公司	技术开发服务	56.60	2.62%
	广州栋方生物科技股份有限公司	其他产品	52.46	2.43%
	合计		**476.64**	**22.10%**

注：上表数据为营业收入金额，受同一实际控制人控制的客户合并计算

报告期内，境内销售占营业收入的比重分别为 34.49%、37.77%、49.24%**及 82.91%**，其中境内前五大客户占营业收入的比重分别为 22.10%、23.13%、18.99%**及 29.72%**，2022 年前五大客户的营业收入占比下降主要受境内销售产品

结构影响。报告期内，蛋白酶 K 境内销售收入占境内总销售收入比例分别为 51.11%、44.47%、23.22%及 6.53%，重组人血清白蛋白境内销售收入占境内总销售收入比例分别为 13.96%、24.40%、50.86%及 55.69%，报告期内，发行人蛋白酶 K 的销售主要以经销为主，而重组人血清白蛋白主要以直销为主，单家客户的采购量相对较小，其销售占比增加导致公司的客户分散程度提高。

报告期各期，除上海昨非、天津金瑞成进出口有限公司及北京世纪元亨动物防疫技术有限公司之外，前五大客户变化较大，主要原因是单个境内客户的采购量较小，客户较为分散。

报告期内，公司境内前五大客户基本情况如下：

序号	公司名称	注册资本（人民币）	实际控制人/管理层	基本情况	开始合作年度
1	上海昨非	501 万元	吴瑜（实际控制人、执行董事） 李利娜（监事）	成立于 2015 年，经营范围包括化妆品、化学试剂（除危险化学品、监控化学品、民用爆炸物品、易制毒化学品）的批发、零售等。报告期内，主要采购蛋白酶 K 销售给下游分子诊断试剂相关企业作为原料，采购重组人血清白蛋白销售给生物医药企业、医疗科技企业、医疗器械企业作为培养基添加剂或原辅料等。	2018 年
2	北京世纪元亨动物防疫技术有限公司	1,000 万元	冷明亮（实际控制人） 陈西钊（董事长、经理） 刘冠宇（董事） 李小可（董事） 徐百万（监事）	成立于 2001 年，经营范围包括动物防疫；保健技术的研究、开发、转让、培训；动物保健；防疫制剂和用品的研究、开发等。报告期内，主要委托发行人开发重组猫血清白蛋白。	2019 年
3	天津金瑞成进出口有限公司	50 万元	赵贵济（实际控制人、执行董事、经理） 金连顺（监事）	成立于 2008 年，经营范围包括货物及技术进出口业务（国家限定公司经营和禁止进出口的商品及技术除外）、化工产品（危险化学品及易制毒品除外）、化妆品批发兼零售等。报告期内，主要采购蛋白酶 K 销售给分子诊断试剂相关企业作为原料。	2020 年
4	深圳逗点生物技术有限公司	539.8111 万元	陈高明（实际控制人、董事长） 胡玉梅（总经理、董事） 卫明（董事） 高力（董事） 周伊（董事） 尹潇（监事）	成立于 2006 年，主要经营实验室滤芯、基因合成工具、样本采集、样本过滤等多个耗材产品。报告期内，主要采购蛋白酶 K 作为分子诊断试剂原料。	2020 年
5	曼秀雷敦（中国）药业有限公司	15,380 万元	The Mentholatum Company Inc（控股公司） 冼启聪（董事长） 陈维英（董事） SAITO MASAYA（董事）	成立于 1990 年，主要经营护肤品及乐敦眼药水等 OTC 药品。报告期内，主要采购重组人血清白蛋白作为无血清培养基项目的原料。	2021 年

序号	公司名称	注册资本（人民币）	实际控制人/管理层	基本情况	开始合作年度
			莫如辉（董事） 钟志杰（监事）		
6	武汉爱博泰克生物科技有限公司	265.7509 万元	赵骞（实际控制人、董事长） 吴知才（总经理、董事） 蔡召平（董事） 张福城（董事） 杜霖（董事） 孙大鹏（董事） 李佳（董事） 周逵（董事） 胡旭宇（董事） 黄长青（监事）	成立于 2011 年，主营业务包括科研抗体、分子酶产品、NGS 建库试剂盒、活性重组蛋白、诊断抗原抗体原料、ELISA 试剂盒以及 CRO 服务等。报告期内，主要采购蛋白酶 K 作为分子诊断试剂原料；采购重组人血清白蛋白用于分子酶保护剂。	2020 年
7	武汉伊莱瑞特生物科技股份有限公司	929.0541 万元	冷毅斌（实际控制人、董事长、经理） 吴娟（董事） 刘旻（董事） 胡勤芹（董事） 韩雪（董事） 张雪（监事会主席） 祝圆（监事） 董超（监事）	成立于 2011 年，主要经营抗体、流式抗体、ELISA 试剂盒、生化试剂盒、标记试剂盒和其它相关试剂。报告期内，主要采购蛋白酶 K 销售给境外分子诊断试剂相关企业作为原料。	2020 年
8	颐和众诚（北京）科技有限公司	100 万元	史秋磊（实际控制人、执行董事、经理） 史秋爽（监事）	成立于 2019 年，经营范围包括销售化工产品（不含危险化学品及一类易制毒化学品）、生物制剂（药品除外）等。报告期内，主要采购重组人血清白蛋白销售给经营 CGT、载体药物、培养基、IVD 等的企业作为原辅料；采购蛋白酶 K 销售给分子诊断试剂相关企业作为原料。	2020 年
9	广州栋方生物科技股份有限公司	5,000 万元	唐新明（实际控制人、董事长、经理） 方珉（董事） 杜心强（董事） 胡启德（董事） 唐风杰（董事） 向阳（监事） 吴艳（监事） 崔婷（监事）	成立于 2003 年，主要经营化妆品研发、生产及销售。报告期内，主要采购重组人血清白蛋白作为冻干粉护肤品原料。	2020 年
10	深圳市亦诺微医药科技有限公司	62,276.71 万元	Immvira Pharma Co., Limited（控股公司） GRACE GUOYING ZHOU（董事长） 张昕莹（总经理） 吕东（董事） 朱竞阳（董事） CHEN WEN（董事） 王大卫（董事） DONGYAO NI（董事） 汤大杰（董事） 杨家康（监事）	成立于 2015 年，主要从事肿瘤的免疫治疗新药开发与靶向治疗新药开发；病毒治疗新药开发等。报告期内，主要采购重组人血清白蛋白作为溶瘤病毒制药项目的原辅料。	2020 年
11	东莞市东阳光生物药研发有限公司	5,000 万元	郭梅兰（实际控制人） 李文佳（执行董事） 李晓平（经理）	成立于 2019 年，经营范围包括研发、技术转让：生物类似药品、生物新药药品、细胞治疗技术、基因治疗技术；医学研究和试验发展等。报告期	2022 年

序号	公司名称	注册资本（人民币）	实际控制人/管理层	基本情况	开始合作年度
			郭林峰（监事）	内，主要采购重组人血清白蛋白作为细胞培养基添加剂。	
12	上海博烁实业有限公司	800 万元	金旻（实际控制人、执行董事） 谷璐（监事）	成立于 2006 年，经营范围包括化工产品、专用化学产品、化妆品的零售；采购重组人血清白蛋白主要用于化妆品配方添加。	2022 年
13	暨南中院（广东）医学研究有限公司	500 万元	刘军（实际控制人） 杨丽东（执行董事兼经理、财务负责人） 吴成朋（监事）	成立于 2022 年，主要从事医学研究和试验发展、生物化工产品技术研发、细胞技术研发和应用等；采购重组人血清白蛋白主要用于用于化妆品配方添加。	2022 年

注：上表客户按照报告期内合计销售金额从高到低排序。

2、境外前五大客户销售具体情况

报告期内，公司境外前五大客户销售收入、销售内容情况如下：

单位：万元

期间	客户名称	主要销售产品	销售金额	营业收入占比
2023 年 1-6 月	MP Biomedicals, LLC.	蛋白酶 K、重组人血清白蛋白	45.77	8.23%
	INABATA&CO., LTD.	重组人血清白蛋白	17.99	3.23%
	Hoxton Farms	重组人血清白蛋白	14.81	2.66%
	MILK CARE CO., INC.	重组人血清白蛋白	5.23	0.94%
	Avant 集团	重组人血清白蛋白等	4.26	0.77%
	合计		88.07	15.83%
2022 年度	BD 集团	重组人血清白蛋白	554.74	41.40%
	INABATA&CO.，LTD.	重组人血清白蛋白	53.71	4.01%
	Kohjin-Bio Co., Ltd.	重组人血清白蛋白等	20.02	1.49%
	RPI Corp.	蛋白酶 K	14.32	1.07%
	MILK CARE CO., INC.	重组人血清白蛋白	10.73	0.80%
	合计		**653.53**	**48.77%**
2021 年度	Kerry Bio-Science	重组人血清白蛋白	1,116.92	43.77%
	BD 集团	重组人血清白蛋白	239.70	9.39%
	Biocoz Global	重组人血清白蛋白	46.17	1.81%
	BioVision, Inc.	蛋白酶 K 等	32.61	1.28%
	RPI Corp	蛋白酶 K	29.38	1.15%
	合计		**1,464.78**	**57.40%**
2020 年度	Kerry Bio-Science	重组人血清白蛋白	622.75	28.88%
	Gojira Fine Chemicals LLC	蛋白酶 K	484.68	22.47%

	BioVision, Inc.	蛋白酶 K	103.46	4.80%
	Histogen Inc.	重组人血清白蛋白	52.12	2.42%
	ScienCell Research Laboratories, Inc.	重组人血清白蛋白	41.24	1.91%
	合计		**1,304.25**	**60.48%**

注：上表数据为营业收入金额，受同一实际控制人控制的客户合并计算

报告期内，境外销售占营业收入的比重分别为 65.51%、62.23%、50.76%及 17.09%，其中境外前五大客户占营业收入的比重分别为 60.48%、57.40%、48.77%及 15.83%，境外前五大客户占境外营业收入的比重较高，境外客户集中度高于境内客户集中度。

报告期内，公司境外前五大客户基本情况如下：

序号	公司名称	注册资本	主要股东/管理层	基本情况	开始合作年度
1	Kerry Bio-Science	2,210 万欧元	Kerry Co-operative Creameries Limited（第一大股东） Tom Moran（董事会主席） Edmond Scanlon（CEO） Marguerite Larkin（CFO） Gerry Behan（执行董事）	Kerry 成立于 1972 年，总部位于美国，是一家领先的生物和医药原料创新和应用公司，2022 年收入规模达到 88 亿欧元。报告期内，主要采购重组人血清白蛋白用于无血清培养基。	2014 年
2	BD 集团	36,500 万美元	The Vanguard Group, Inc.（第一大股东） Thomas E. Polen（董事会主席、CEO） Christopher J. DelOrefice（CFO） William M. Brown（董事） Claire M. Fraser（董事） Catherine M. Burzik（董事） Jeffrey W. Henderson（董事） Timothy M. Ring（董事） Carrie L. Byington, M.D.（董事） Christopher Jones（董事） Bertram L. Scott（董事） R. Andrew Eckert（董事） Marshall O. Larsen（董事）	BD 集团成立于 1906 年，总部位于美国，全球最大的医疗技术公司之一，专业经营药物发现、诊断、药物递送及介入治疗等，2022 财年营业收入达到 188.7 亿美元。报告期内，主要采购重组人血清白蛋白作为辅料用于其肺部手术医疗器械项目。	2018 年
3	Gojira Fine Chemicals LLC	未披露	Edward S. Hardman（股东、总裁、CEO） John D. Grubb（首席科学官） Miodrag Micic（首席市场官） Greg Schwartz（首席运营官） Foster Sinclair Harris, MS.（副总裁）	成立于 2011 年，总部位于美国的化学原料供应商，为生命科学、制药、生物技术、医疗保健、个人护理、诊断、兽医和农业生物产业提供化学原料。报告期内，主要采购蛋白酶 K 销售给下游分子诊断试剂相关企业作为原料。	2020 年
4	BioVision, Inc.	未披露	Abcam plc（母公司） Jac Price（CEO） Jonathan Fearn（CFO）	成立于 1996 年，总部位于美国，主要经营检测试剂盒、抗体、重组蛋白和酶，以及用于细胞研究相关的其他创新研究工具，2021 年度营业收入为 780 万美元。报	2019 年

序号	公司名称	注册资本	主要股东/管理层	基本情况	开始合作年度
				告期内，主要采购蛋白酶 K 销售给下游分子诊断企业作为试剂原料。	
5	INABATA&CO.，LTD.	93.64 亿日元	Sumitomo Chemical Co., Ltd.（第一大股东） INABATA, KATSUTARO（总裁） Toyohiro Akao（董事、高级管理执行官） Kenichi Yokota（董事、高级管理执行官） Masahiro Sugiyama（董事、管理执行官） Kenji Ohno（董事） Kiyoshi Sato（董事） Takako Hagiwara（董事） Kenji Hamashima（董事） Satoshi Tamai（董事） Minoru Sanari（董事） Tomokazu Fujisawa（董事）	成立于 1890 年，总部位于日本，为全球的信息和电子、化学品、生命工业和塑料企业提供创新的解决方案和服务，2021 财年营业收入达到 6,809.62 亿日元。报告期内，主要采购重组人血清白蛋白销售给下游医药企业作为干细胞培养基添加剂。	2018 年
6	Histogen Inc.	5,000 美元	Intracoastal Capital, LLC（第一大股东） Steven J. Mento（总裁、CEO） David H. Crean（首席独立董事） Brian M. Satz（董事）	成立于 2007 年，总部位于美国，是一家专注于开发泛半胱天冬酶（pan-caspase）和半胱天冬酶（caspase）小分子选择性抑制剂的公司，目前处于临床阶段，2022 年营业收入为 376.9 万美元。报告期内，主要采购重组人血清白蛋白用于无血清细胞培养基。	2012 年
7	Biocoz Global	1 亿韩元	Young Joon Kim（创始人、董事长）	成立于 2006 年，总部位于韩国，经营范围包括生物制药、化妆品的开发和销售。报告期内，主要采购重组人血清白蛋白作为美妆产品原料。	2019 年
8	RPI Corp.	未披露	ROBERT A CHUDY（股东、总裁） WALTER R PATELSKI（股东、秘书） BEVERLY CHUDY（股东、秘书）	成立于 1970 年，总部位于美国，主要经营用于植物和生命科学研究实验室的产品，同时代理大多数领先的科学设备品牌，年销售额约 1,770 万美元。报告期内，主要采购蛋白酶 K 销售给下游分子诊断企业作为试剂原料。	2021 年
9	ScienCell Research Laboratories, Inc.	未披露	Jame Shen（股东、CEO） Yongjuan Yu（CFO） Jennifer Welser（董事） Li Shen（秘书）	成立于 1999 年，总部位于美国，主要从事研究和开发用于实验和治疗用途的细胞产品；提供正常的人类和动物细胞、细胞培养基和试剂、基因分析工具、细胞衍生的分子生物学产品、基于细胞的测定试剂盒和干细胞产品，2020 年销售额为 680 万美元。报告期内，主要采购重组人血清白蛋白用于无血清细胞培养基。	2012 年
10	**MP Biomedicals, LLC.**	**1,900 万美元**	**Milan Panic（创始人、CEO） 万润股份（控股股东）**	**成立于 1959 年，总部位于美国，其产品服务于分子生物学、生物化学、细胞生物学等各个学科的研究和应用的需求。采购重组人血清白蛋白主要用于科研单位、生物技术企业的研发与生**	**2020 年**

序号	公司名称	注册资本	主要股东/管理层	基本情况	开始合作年度
				产。	
11	Kohjin-Bio Co., Ltd.	4.27 亿日元	中村孝人（总裁、董事长） 中村雄一（董事） 鈴木邦雄（董事） 金青松（董事） 新井秀夫（董事） 原稔（董事） 水上亮比呂（董事）	成立于 1981 年，总部位于日本，主要经营动物血液、血清和微生物检测用培养基的生产和销售、细胞培养的组织培养基的开发。报告期内，主要采购重组人血清白蛋白用于无血清细胞培养基。	2022 年
12	MILK CARE CO., INC.	428.72 美元	Wendel De Oliviera Afonso（创始人、董事、CEO） RINI GREENFIELD（董事） PRIYA YADAV（董事）	成立于 2018 年，总部位于美国，主要利用生物技术生产婴儿配方奶粉，主要采购重组人血清白蛋白用于奶粉配方研究。	2022 年
13	**Hoxton Farms**	**未披露**	**Max Jamilly（联合创始人） Ed Steele（联合创始人）**	**成立于 2020 年，是一家总部位于英国伦敦的动物油脂培育初创企业。采购重组人血清白蛋白主要用于细胞培养基。**	**2021 年**
14	**Avant 集团**	**未披露**	**Carrie Chan（联合创始人、CEO） Mario Chin（联合创始人、CSO）**	**成立于 2018 年，是一家以鱼类细胞培育为基础，结合品牌建设和知识产权建设的创新型细胞肉科技企业。采购重组人血清白蛋白主要用于细胞培养基。**	**2019 年**

注：上表客户按照报告期内合计销售金额从高到低排序。

（二）科研试剂按不同级别规格的产品进一步细分的收入及对应的客户情况

报告期内，公司主要的科研试剂及其他的相关情况如下：

编号	产品名称	营业收入（万元）	占营业收入比重	用途
1	植物源重组人血清白蛋白（细胞培养级）/OsrHSA（Cell culture grade）	**2,693.94**	**40.79%**	细胞培养，血浆基质对照，封闭剂，酶保护剂
2	蛋白酶 K /Proteinase K	**1,728.91**	**26.18%**	用于体外诊断等领域
3	植物源重组人血清白蛋白（试剂级）/OsrHSA（Reagent grade）	**244.97**	**3.71%**	封闭剂，酶保护剂，实验对照，免疫抗原，化妆品添加
4	植物源重组人纤维连接蛋白（细胞培养级）/OsrhFN（Cell culture grade）	**251.78**	**3.81%**	用于细胞培养添加剂
5	植物源重组人碱性成纤维细胞生长因子（细胞培养级）/OsrhbFGF（Cell culture grade）	**46.96**	**0.71%**	干细胞或 iPS 等细胞培养

注：上述蛋白酶 K/Proteinase K 产品为公司外购毕赤酵母表达的发酵液，由公司重组蛋白纯化技术平台 Oryz^{Pur} 纯化生产的产品。

1、植物源重组人血清白蛋白（细胞培养级）

报告期内植物源重组人血清白蛋白（细胞培养级）对应的前五大客户情况

如下：

单位：万元

期间	客户名称	销售金额	营业收入占比
2023 年 1-6 月	**曼秀雷敦（中国）药业有限公司**	**35.40**	**6.36%**
	INABATA&CO.，LTD.	**15.92**	**2.86%**
	青岛优度生物工程有限公司	**14.96**	**2.69%**
	Hoxton Farms	**14.81**	**2.66%**
	广东先康达生物科技有限公司	**13.54**	**2.43%**
	合计	**94.63**	**17.01%**
2022 年度	INABATA&CO.，LTD.	52.30	3.90%
	曼秀雷敦（中国）药业有限公司	35.40	2.64%
	Kohjin-Bio Co., Ltd.	17.74	1.32%
	青岛优度生物工程有限公司	17.52	1.31%
	广州远想医学生物技术有限公司	11.50	0.86%
	合计	**134.46**	**10.03%**
2021 年度	Kerry Bio-Science	1,116.92	43.77%
	Biocoz Global Korea Corp.	46.17	1.81%
	曼秀雷敦（中国）药业有限公司	35.40	1.39%
	ScienCell Research Laboratories, Inc.	19.31	0.76%
	广州暨南大学医药生物技术研究开发中心有限公司	18.96	0.74%
	合计	**1,236.76**	**48.47%**
2020 年度	Kerry Bio-Science	622.75	28.88%
	Histogen Inc.	52.12	2.42%
	广州微肽生物科技有限公司	42.48	1.97%
	ScienCell Research Laboratories, Inc.	41.24	1.91%
	Allergan, LLC	33.24	1.54%
	合计	**791.83**	**36.72%**

2、蛋白酶 K

报告期内蛋白酶 K 对应的前五大客户情况如下：

单位：万元

期间	客户名称	销售金额	营业收入占比
2023 年 1-6 月	**MP Biomedicals, LLC.**	**25.04**	**4.50%**

期间	客户名称	销售金额	营业收入占比
	湖南永齐化工有限公司	**10.62**	**1.91%**
	上海昨非	**8.18**	**1.47%**
	合肥博美生物科技有限责任公司	**5.31**	**0.95%**
	青岛君研生物科技有限公司	**1.33**	**0.24%**
	合计	**50.48**	**9.07%**
2022 年度	上海昨非	60.37	4.51%
	广东牧玛生命科技有限公司	22.43	1.67%
	武汉伊莱瑞特生物科技股份有限公司	19.95	1.49%
	RPICorp	14.32	1.07%
	湖北嘉慧兴诚生物科技有限公司	9.76	0.73%
	合计	**126.84**	**9.47%**
2021 年度	上海昨非	215.21	8.43%
	天津金瑞成进出口有限公司	56.64	2.22%
	深圳逗点生物技术有限公司	50.00	1.96%
	武汉伊莱瑞特生物科技股份有限公司	47.71	1.87%
	BioVision, Inc.	32.32	1.27%
	合计	**401.88**	**15.75%**
2020 年度	Gojira Fine Chemicals LLC	484.68	22.47%
	天津金瑞成进出口有限公司	157.96	7.32%
	上海昨非	104.22	4.83%
	BioVision, Inc.	103.46	4.80%
	武汉爱博泰克生物科技有限公司	53.48	2.48%
	合计	**903.80**	**41.91%**

3、植物源重组人血清白蛋白（细胞培养级）及蛋白酶 K 对应的客户情况

报告期内，植物源重组人血清白蛋白（细胞培养级）及蛋白酶 K 对应的客户和境内前五大客户部分相同，相关情况请参见本问询函回复“问题 10、关于收入和客户”之“一、报告期各期，向境内外前五大客户的销售情况，科研试剂按不同级别规格的产品进一步细分的收入及对应的客户情况”之“（一）报告期各期，向境内外前五大客户的销售情况”。此外，上表中部分新增的客户情况如下：

序号	公司名称	基本情况	开始合作年度
1	广州微肽生物科技有限公司	成立于 2012 年，主要经营美容化妆品的生产加工、品牌支持及研发创新。报告期内，主要采购重组人血清白蛋白用于生产冻干粉护肤品。	2019 年
2	Allergan, LLC	总部位于美国，主营制药和医疗器械，同时还生产和销售各种美容医疗产品。报告期内，主要采购重组人血清白蛋白作为细胞培养基添加剂。	2019 年
3	广东牧玛生命科技有限公司	成立于 2017 年，专业从事 POCT 关键设备及系统整体解决方案，产品包括 POCT 卡式生化分析仪、POCT 血细胞分析仪等。报告期内，主要采购蛋白酶 K 作为分子诊断试剂原料。	2021 年
4	广州暨南大学医药生物技术研究开发中心有限公司	成立于 1999 年，主要从事基因工程药物研究、生物活性材料组织工程的研发及其成果转化应用。报告期内，主要采购重组人血清白蛋白用于研发活动。	2018 年
5	青岛优度生物工程有限公司	成立于 2013 年，主要经营生产护肤类化妆品，医疗器械，生物产品研发及技术服务等。报告期内，主要采购重组人血清白蛋白用于化妆品的研发和生产。	2021 年
6	广州远想医学生物技术有限公司	成立于 2019 年，主要经营创新化妆品原料、复配中间体、创新医疗器械、生物制剂等，现已形成了较为完善的再生医学及功效护肤产品体系。报告期内，主要采购重组人血清白蛋白用于化妆品的研发和生产。	2021 年
7	湖北嘉慧兴诚生物科技有限公司	成立于 2021 年，经营范围包括生物化工产品技术研发、工业酶制剂研发、专用化学产品销售等。	2022 年
8	**广东先康达生物科技有限公司**	**成立于 2019 年，主要从事医学研究和试验发展、细胞技术研发和应用等，采购重组人血清白蛋白主要用于细胞培养基。**	**2022 年**
9	**湖南永齐化工有限公司**	**成立于 2017 年，主要从事化学试剂和助剂制造（不含危险及监控化学品）以及化工原料销售；采购蛋白酶 K 作为分子诊断试剂原料。**	**2019 年**
10	**合肥博美生物科技有限责任公司**	**成立于 2007 年，主要从事生命科学、生物技术领域的工作，以及生物试剂盒、化妆品及生物工程类产品的研发、生产、销售；采购蛋白酶 K 作为分子诊断试剂原料。**	**2020 年**
11	**青岛君研生物科技有限公司**	**成立于 2019 年，主要从事生物技术研发、技术转让、技术咨询；采购蛋白酶 K 作为分子诊断试剂原料。**	**2022 年**

二、重组人血清白蛋白在境内外的销售数量、销售单价及定价依据，报告期内下游客户对重组人血清白蛋白的需求增长的原因，2022 年 9 月 ITC 作出 337 调查终裁后对发行人重组人血清白蛋白产品销售的影响，期后与境内外客户的合作变动情况；

（一）重组人血清白蛋白在境内外的销售数量、销售单价及定价依据

区域	单位	2023 年 1-6 月	2022 年度	2021 年度	2020 年度
境内	销售收入（万元）	**256.88**	335.54	235.14	103.87
	单价（元/g）	**108.16**	127.55	141.34	132.73
	销量（g）	**23,751.00**	26,307.00	16,635.99	7,826.00
	单价变动	**-15.21%**	-9.76%	6.49%	N/A
境外	销售收入（万元）	**62.97**	656.34	1,476.35	817.14
	单价（元/g）	**212.67**	167.52	61.82	62.30
	销量（g）	**2,961.00**	39,181.00	238,798.00	131,172.00
	单价变动	**26.95%**	170.98%	-0.77%	N/A

公司主要参考同行业公司在境内外提供重组人血清白蛋白产品的价格、采购量以及综合战略考虑等因素，确定最终价格。

报告期内，2021 年重组人血清白蛋白的境内平均单价小幅增加，主要系公司的药用辅料级白蛋白销量增加，其单价较培养基级白蛋白价格高 10%-20%，2022 年重组人血清白蛋白的境内平均单价下降了 9.76%，主要原因是境内经销收入有所增加，公司对经销商上海昨非、颐和众诚（北京）科技有限公司的销售量增加，销售价格较低，另外 2022 年部分客户增加试剂级重组人血清白蛋白的采购，公司根据其采购量给其优惠，导致境内平均单价下降。**2023 年上半年重组人血清白蛋白的境内平均单价下降了 15.21%，主要原因系公司给予历年采购量较大的培养基级及药用辅料级重组人血清白蛋白客户一定的价格优惠，以及公司为开拓市场，为本年新增的部分客户提供价格优惠所致。**

报告期内，2022 年**及 2023 年上半年**重组人血清白蛋白的境外单价增长较多，主要系前两年公司为开拓境外市场、推广公司产品，同时从采购量较大出发，公司为境外重要客户提供优惠价格（其单价较其他境外客户平均单价低 65%-70%），导致 2020 年和 2021 年重组人血清白蛋白产品平均销售价格较低。2022 年受美国 337 调查案件影响，前述享受优惠价格的境外重要客户大幅减少

采购，从而导致境外销售平均价格上涨。

（二）报告期内下游客户对重组人血清白蛋白的需求增长的原因

水稻胚乳细胞生物反应器表达体系是在植物遗传转化技术基础上，结合 DNA 重组技术而发展起来的一门新兴技术，从研发成功到被市场接受需要一段过程，公司产品需要接受各类客户严格的检验，并且需要根据客户的需求不断地调整和优化。随着生物制药技术的不断发展，生物制药行业对原材料的安全性要求不断提高。报告期内，随着公司产品的安全性、有效性等在主要客户的前期研究中被证实，主要客户开始放量生产，因此加大了对重组人血清白蛋白的采购；此外，发行人通过参加展会、网络信息发布等各类渠道积极科普公司产品，提高了社会对植物源重组蛋白产品的认知和接受程度。

（三）2022 年 9 月 ITC 作出 337 调查终裁后对发行人重组人血清白蛋白产品销售的影响，期后与境内外客户的合作变动情况

根据终裁结果：发行人植物源重组人血清白蛋白产品中的聚合体（包含二聚体及多聚体）含量低于 2%的重组人血清白蛋白产品不得在美国销售，聚合体含量不低于 2%的重组人血清白蛋白产品不构成侵权。

终裁结果发布后，发行人已对植物源重组人血清白蛋白产品进行了质量标准调整，确认其产品的聚合体含量不低于 2%。同时，公司的销售人员大力开拓境外市场，并和部分因 337 调查减少采购量的客户积极建立联系，**其中已有重要客户恢复采购，剩余客户**目前就未来的合作谈判仍在进行过程中。

三、2020 年新增蛋白酶 K 销售收入的背景，主要通过经销模式进行销售的原因及终端客户情况，下游客户采购蛋白酶 K 的具体应用场景，结合 2020 年以后蛋白酶 K 的市场竞争及行业政策变动情况，分析该部分收入是否为偶发性收入，是否具有可持续性。

（一）2020 年新增蛋白酶 K 销售收入的背景，主要通过经销模式进行销售的原因及终端客户情况，下游客户采购蛋白酶 K 的具体应用场景

1、2020 年新增蛋白酶 K 销售收入的背景

蛋白酶 K（Proteinase K）在医疗、食品、皮革、酿酒、氨基酸制备、分子

诊断、原位杂交等方面均有应用，其中最为常用的场景是分子诊断。

随着近年来分子诊断的需求激增，公司充分发挥自身技术优势，自外部订购毕赤酵母表达的发酵液原料，利用重组蛋白纯化平台进行纯化并生产，并主要销往体外诊断领域客户。

2、主要通过经销模式进行销售的原因

公司的销售团队主要围绕公司的重组蛋白产品建立，缺乏蛋白酶 K 的推广经验以及相应渠道，通过与经销商合作，充分利用经销商的区位优势和渠道资源，缩短终端客户开发周期，快速开拓境内外市场，提升市场份额，符合发行人的实际情况。

3、终端客户情况，下游客户采购蛋白酶 K 的具体应用场景

报告期内，公司蛋白酶 K 的经销销售总量为 **74,284.20g**，其中对主要经销商的销售量为 **70,912.00g**，占经销销售总量的 **95.46%**，主要经销商实现对外销售数量为 **70,912.00g**，已全部实现对外销售。发行人主要经销商的终端客户类别如下：

终端客户类型	终端客户采购量（g）	占比
诊断试剂相关企业	**65,235.00**	**91.99%**
科研机构	**3,082.00**	**4.35%**
CRO及其他	**2,595.00**	**3.66%**
合计	**70,912.00**	**100.00%**

主要终端客户为诊断试剂生产企业，占终端客户销售量的 **91.99%**。报告期内，终端客户采购蛋白酶 K 的主要应用场景包括分子检测等，发行人产品应用领域和终端客户业务相匹配。

（二）结合 2020 年以后蛋白酶 K 的市场竞争及行业政策变动情况，分析该部分收入是否为偶发性收入，是否具有可持续性。

公司围绕重组蛋白纯化技术平台建立了酸性或高温提取、层析、超滤等不同组合的提取纯化工艺，构成了针对不同产品的理化性质个性化和共性分离纯化技术，产品不仅纯度高，而且生物活性好。

蛋白酶 K 主要用于分子诊断，蛋白酶 K 的生产与公司现有主要产品的纯化

工艺流程、生产设备、核心技术、人员配置均相匹配，与正常经营业务有直接关系，是公司研发能力即重组蛋白纯化技术平台的商业应用。从技术平台应用角度分析，蛋白酶 K 是公司重组蛋白纯化技术平台的应用，公司核心技术平台商业应用产生的收入不是偶发性收入，核心技术平台未来产生的收入具有可持续性；从蛋白酶 K 产品分析，随着分子诊断需求的减少，蛋白酶 K 收入快速下降，公司目前已不再从事蛋白酶 K 的生产，该产品收入不具有可持续性。

综上，随着分子诊断需求的减少，蛋白酶 K 收入将快速下降，该产品收入不具有可持续性。

四、请保荐机构、申报会计师对上述事项进行核查并发表明确意见

（一）核查程序

保荐机构、申报会计师执行的核查程序包括但不限于：

1、对发行人管理层进行访谈，了解发行人行业特点、销售模式特点、订单获取方式和客户集中度较高的原因等，询问销售人员销售业务具体流程；

2、获取发行人客户清单，通过网络公开信息等途径查询主要客户工商信息、背景等资料，关注交易的商业实质，检查是否与发行人存在关联关系；

3、获取发行人销售明细表，了解发行人客户类型及销售产品的变动情况，了解报告期内主要客户变动的原因及占比等情况；

4、获取发行人与主要客户销售交易中签订的合同、运输单、签收单、发票、银行转账记录等文件，检查关键合同条款，确认销售的产品内容和金额；

5、对发行人主要客户执行函证程序，函证交易内容、交易金额、往来余额等信息；对主要客户进行走访，了解客户与发行人的销售模式、合作情况、是否存在第三方收款等信息；就客户与发行人的合作情况、交易模式、定价原则、结算方式、交易金额、回款情况、产品质量等事项进行了详细询问，形成书面访谈记录，并取得客户确认的无关联关系确认函、交易真实性的承诺函；

6、了解及测试与销售收入确认相关的内部控制的执行情况；

7、对经销商的终端销售情况执行穿透核查，包括：抽取部分终端客户执行走访程序；获取了境内部分经销商对外的销售明细表，对明细表中对外销售记

录抽样检查物流单据；和主要经销商对账，确认报告期内的采购量以及实现终端销售的情况；

8、了解蛋白酶 K 产品的销售背景及终端用途；

9、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。

（二）核查结论

经核查，保荐机构、申报会计师认为：

1、发行人报告期各期收入确认真实、准确，在所有重大方面符合企业会计准则的相关规定，收入确认方式合理，客户采购金额和其业务范围相匹配；

2、报告期内，下游客户对重组人血清白蛋白需求增长的主要原因系公司产品的安全性和有效性在主要客户的前期研究中被证实，主要客户开始放量生产，因此加大了对重组人血清白蛋白的采购；337 调查终裁发布后，公司逐步恢复重组人血清白蛋白的境外销售；

3、蛋白酶 K 是公司重组蛋白纯化技术平台的应用，公司核心技术平台商业应用产生的收入不是偶发性收入，核心技术平台未来产生的收入具有可持续性；同时，随着分子诊断需求的减少，蛋白酶 K 收入快速下降，该产品收入不具有可持续性。

11.关于固定资产和在建工程

根据招股说明书和保荐工作报告，1）2021 年发行人因厂房搬迁，处置和报废无法分割、移动或再利用的附属物如净化系统、工艺管道、控制系统等，产生 1,278.85 万元的资产处置损失，原厂区部分设备无法继续使用，2022 年上半年计提 87.26 万元固定资产减值准备；2）2021 年末公司固定资产账面价值由 4,104.58 万元减少至 744.36 万元，主要系公司总部和研发生产基地项目（以下简称“生产基地项目”）的建设启动，部分机器设备转入在建工程，同时处置了部分机器设备。2022 年上半年固定资产账面价值增加至 17,500.26 万元，主要系部分在建工程转固所致；3）报告期各期末，在建工程为植物源重组人血清白蛋白核心技术攻关工程建设项目（以下简称“技术攻关项目”），项目总预算为 65,000 万元，预计于 2023 年完工；4）本次募投项目之一植物源重组人血清白蛋白产业化基地建设项目（“产业化基地项目”）的投资总额为 190,866.57 万元；5）发行人房屋及建筑物、电子设备折旧年限高于同行业可比公司。

请发行人说明：（1）2021 年厂房搬迁的原因及具体情况，搬迁前后厂房的地址，配备的设备明细、金额及用途，搬迁工作是否已完成；（2）以表格形式列明生产基地项目、技术攻关项目和产业化基地项目的具体建设内容、已投入金额、总预算金额、最新进展、预计完工时间及利息资本化情况，并说明三个建设项目之间的关系；（3）2021 年处置机器设备的原因，涉及的具体设备明细及金额，在建工程转固的依据，是否存在导致在建工程延迟转固的情况，报告期内固定资产转入在建工程及在建工程转固相关事项涉及科目的勾稽关系；（4）发行人固定资产折旧方法与同行业可比公司是否存在较大差异，房屋及建筑物、电子设备折旧年限高于同行业可比公司的原因及合理性；（5）在建工程转固后折旧、摊销对发行人未来经营业绩的影响；（6）固定资产和在建工程是否存在重大减值因素，相关减值准备计提是否充分；（7）报告期内固定资产和在建工程账面金额大幅增加与发行人所处的发展阶段、研发管线进展是否匹配。

请保荐机构、申报会计师对上述事项进行核查，并对（1）在建工程转固时点的准确性；（2）在建工程的真实性、准确性、完整性；（3）固定资产、在建工程减值准备计提的充分性发表明确意见。

【回复】

公司原厂房位于武汉市东湖开发区高新大道 666 号，主要由能够生产 1 吨 OsrHSA 原液规模的重组人血清白蛋白中试研发车间构成。新厂房位于武汉东湖新技术开发区神墩五路，主要工程包括建成年产 10 吨 OsrHSA 原液及 100 万支制剂 cGMP 智能化生产线和综合研发大楼，以及中试车间更新改造。为配合公司 HY1001 项目的 III 期临床试验和产业化建设以及研发、办公需求，公司于 2021 年进行了搬迁，并对原厂房的相关设备进行了处置或更新，新厂房建设已于 2023 年上半年完工。

一、2021 年厂房搬迁的原因及具体情况，搬迁前后厂房的地址，配备的设备明细、金额及用途，搬迁工作是否已完成；

（一）2021 年厂房搬迁的原因及具体情况，搬迁前后厂房的地址，搬迁完成情况

公司原厂房位于武汉市东湖开发区高新大道 666 号，主要由 2014 年建设完成的符合 GMP 标准的原 1 吨中试车间以及其他相关早期研发设施构成，该厂房系租赁取得。

由于原厂房投入使用时间较长，相关生产及研发设备出现老化情况，无法满足 HY1001 项目的III期临床试验以及未来商业化需求；此外，随着公司研发管线逐渐丰富，人员逐步增多，原厂房无法满足公司研发及办公需求。因此，公司分别于 2017 年、2019 年购入位于武汉东湖新技术开发区神墩五路的相邻两个地块，并于 2021 年开始建设公司总部和研发生产基地项目即禾元生物植物源重组人血清白蛋白核心技术攻关工程建设项目（以下简称“总部和研发生产基地项目”），该项目计划建成年产 10 吨 OsrHSA 原液及 100 万支制剂 cGMP 智能化生产线和综合研发大楼，并完成中试车间更新改造。2021 年年末总部和研发生产基地项目一期工程已接近完工，公司着手对原厂房设施进行拆除清理工作，将部分设备拆卸后搬迁至中试车间，并于 2022 年上半年完成中试车间的安装改造。2022 年上半年，上述原厂房搬迁工作已完成。

（二）搬迁前后厂房配备的设备明细、金额及用途

1、搬迁前厂房配备的主要设备情况如下：

序号	项目	资产名称	资产数量（个/台）	资产原值（万元）	开始使用日期	实际用途
1	中试车间	工艺管道及控制系统	1	3,114.45	2015.07	生产工序—用于罐体管道的连接和自控
2		层析系统	1	1,458.23	2015.07	层析工序—用于蛋白纯化
3		板框压滤机	1	411.86	2015.07	提取工序—用于提取后的固液分离
4		工艺罐体系统	1	365.10	2015.07	配液/层析/提取工序-用于配液的缓冲液储存、配制；蛋白物料的存放；原料的提取
5		抗生素瓶灌装加塞机	1	241.14	2015.07	灌装工序—用于灌装工序灌装后的加塞
6		隧道式灭菌干燥机	1	137.10	2015.07	用于制剂生产包装瓶的干燥灭菌
7		污水处理系统	1	108.09	2016.09	用于生产车间污水处理
8		纯化水系统	1	103.20	2015.07	配液/层析/提取工序-用于生产用纯化水的制备
9		零星机器设备	若干	862.61	-	零星机器设备
10	研发和质检设备	零星机器设备	若干	1,731.02	-	质检和研发的零星机器设备
合计			-	**8,532.79**	-	-

2、搬迁后总部和研发生产基地项目的厂房配备的主要设备情况如下：

序号	资产名称	资产数量（套/个/台）	资产原值（万元）	使用日期	实际用途
1	层析系统及层析柱	8	6,667.60	2022.04/2022.05/2022.06/2023.03	层析工序—用于蛋白纯化
2	板框压滤机	6	3,289.22	2022.05/2023.03	提取工序—用于提取后的固液分离
3	配液管罐系统	1	3,257.89	2023.03	配液工序—用于缓冲液的配制和暂存
4	制剂净化装修、管道及智能化冷库系统	1	2,740.98	2023.06	制剂车间净化空调以及机电安装，成品冷库、配液管罐等
5	原液生产厂房（HY202）空调系统	1	2,728.96	2023.03	原液车间的净化空调和机电安装

序号	资产名称	资产数量（套/个/台）	资产原值（万元）	使用日期	实际用途
6	盛隆电力系统	1	2,225.71	2022.06/2023.03/2023.06	全厂电气硬件提供和施工
7	暖通空调及自控系统	1	1,743.12	2022.05	中试车间暖通空调和机电安装
8	称量中心（HY302）空调系统	1	1,425.76	2023.03	称量中心的净化空调和机电安装
9	提取管罐系统	1	1,354.29	2023.03	提取工序—原料米粉的提取
10	层析管罐工艺模块	1	1,174.70	2023.03	层析工序—用于蛋白纯化
11	全自动粉体上料系统	1	983.22	2023.03	配液工序—固体物料投放至配液罐中
12	冷水设备及管道系统	1	944.95	2022.05	全厂空调冷冻水、工艺冷冻水的制备和分配
13	工艺管道与自控系统	1	917.43	2022.05	中试车间管罐系统工艺管道施工和验证。
14	DCS 系统	1	900.00	2023.03	生产自控操作系统，用于自控管罐和工艺设备
15	纯化水制备设备	1	829.48	2023.03	纯化水的制备
16	楚天灌装线及配套系统	1	752.74	2023.06	灌装工序-西林瓶的清洗灭菌和成品的灌装
17	自动拆包计量系统	1	744.36	2023.03	原辅物料的拆包称量
18	纯化水系统	4	660.37	2022.05/2023.03	纯化水的分配
19	注射水系统	2	606.60	2023.03	注射用水的分配
20	污水处理系统	1	593.11	2023.03	全厂污水处理
21	智能库货架及输送系统	1	532.55	2023.03	仓库原辅物料的储存和自动化管理系统
22	超滤系统	5	462.83	2022.04/2022.05/2023.03	浓缩工序—蛋白溶液的浓缩和透析
23	异丙醇储罐	2	353.95	2023.03	异丙醇的暂存
24	在线稀释配液系统	1	341.06	2023.03	配液工序—对缓冲盐进行在线稀释配制缓冲液
25	燃气蒸汽锅炉	2	294.80	2022.05/2022.06	工业蒸汽的制备
26	冻干设备	4	263.34	2022.05/2023.02	冻干工序—原液冻干成成品的设备
27	外清输送系	1	228.23	2023.03	原辅料外包装拆包和

序号	资产名称	资产数量（套/个/台）	资产原值（万元）	使用日期	实际用途
	统				输送转运
28	多效蒸馏水机	1	219.91	2022.05/2023.03	注射液用水的制备
合计		-	37,237.15	-	-

二、以表格形式列明生产基地项目、技术攻关项目和产业化基地项目的具体建设内容、已投入金额、总预算金额、最新进展、预计完工时间及利息资本化情况，并说明三个建设项目之间的关系；

三个建设项目相关具体情况及项目之间的关系如下：

项目名称	披露	总预算金额	已投入金额-截止 2023 年 6 月 30 日	利息资本化金额-截止 2023 年 6 月 30 日	具体建设内容及最新进展-截止 2023 年 6 月 30 日		预计完工时间
公司总部和研发生产基地项目	招股书披露：公司总部和研发生产基地项目	65,000 万元	**53,951.61** 万元	**88.71** 万元	综合研发大楼	**已完工转固**	2023 年上半年
					地下车库		
					中试车间更新改造		
					年产 10 吨重组人血清白蛋白（OsrHSA）原液车间		
					仓库及称量厂房		
					能源区及其他		
	审计报告披露：禾元生物植物源重组人血清白蛋白核心技术攻关工程建设项目				年产 100 万支制剂车间		
产业化基地项目	招股书披露：植物源重组人血清白蛋白产业化基地建设项目	190,866.57 万元	**35.90 万元**	-	净用地面积约 127 亩，拟新建两栋原液生产厂房、一栋仓库及称量厂房、一栋综合厂房、一栋动物房，及其配套设施等；总建筑面积约 11.8 万平方米，将形成年产 120 吨植物源重组人血清白蛋白（OsrHSA）原液产品。	截至本回复签署日，该项目尚未开始建设，**已投入金额主要为前期环境评价费用及设计咨询费用。**	自开工之日起 24 个月建成投产

公司目前建设项目生产基地项目和技术攻关项目实为同一项目，名称不一致原因系该建设投资项目在第一次向武汉市东湖新技术开发区管理委员会登记固定资产投资项目备案时，登记项目名称为“禾元生物总部及研发生产基地建设项目”，后因计划开工时间和项目预算变更，重新备案登记时项目名称变更为“禾元生物植物源重组人血清白蛋白核心技术攻关工程建设项目”，上述两个建设项目均是位于武汉东湖新技术开发区神墩五路地块的投资项目，计划建成年产 10 吨 OsrHSA 原液及 100 万支制剂 cGMP 智能化生产线和综合研发大楼，并完成中试车间更新改造。

产业化基地项目为“植物源重组人血清白蛋白产业化基地建设项目”，该项目为公司募集资金拟投资项目，总占地面积约为 7 万平方米，拟新建年产 120 吨 OsrHSA 原液 cGMP 智能化生产线及其相配套工程设施。在 HY1001 项目上市后，该项目将作为公司大规模量产的主要产线。

三、2021 年处置机器设备的原因，涉及的具体设备明细及金额，在建工程转固的依据，是否存在导致在建工程延迟转固的情况，报告期内固定资产转入在建工程及在建工程转固相关事项涉及科目的勾稽关系；

（一）2021 年处置机器设备的原因，涉及的具体设备明细及金额

2021 年年末，公司总部和研发生产基地项目中综合楼以及中试车间主体基建部分接近尾声，为加快产线搬迁工作进度，公司于 2021 年年末即开始对原厂房设备进行拆除清理工作，拆除清理过程中，对部分设备进行报废处置，其中处置设备主要分为以下几类：（1）已使用年限较长的设备，再利用价值不高；（2）生产效率较低，无法满足新中试车间生产需求的设备；（3）一些无法搬迁的一次性安装设备，如管道、基础结构件等，拆除会导致损毁。

2021 年处置设备明细如下：

序号	资产名称	资产数量（台/套）	资产原值（万元）	累计折旧（万元）	资产净值（万元）
1	工艺管道及控制系统	1	3,114.45	1,898.42	1,216.03
2	抗生素瓶灌装加塞机	1	241.14	146.99	94.15
3	隧道式灭菌干燥机	1	137.10	83.57	53.53
4	立体超声波清洗机	1	74.36	45.33	29.03

序号	资产名称	资产数量（台/套）	资产原值（万元）	累计折旧（万元）	资产净值（万元）
5	冻干机	1	54.00	51.30	2.70
6	抗生素瓶扎盖机	1	53.29	32.48	20.81
7	零星机器设备小计	84	289.95	243.84	46.10
合计		**90**	**3,964.29**	**2,501.93**	**1,462.36**

（二）在建工程转固的依据，是否存在导致在建工程延迟转固的情况

根据《企业会计准则第 4 号—固定资产》及应用指南的相关规定，自行建造固定资产的成本，由建造该项资产达到预定可使用状态前所发生的必要支出构成；已达到预定可使用状态但尚未办理竣工决算的固定资产，应当按照估计价值确定其成本，并计提折旧。

报告期内，公司在建工程转固的依据如下：

序号	资产类别	资产原值（万元）	转固时点	转固依据	相应单据
1	房屋及建筑物	20,455.70	2022.04/2022.05/2022.06/2023.03/2023.06	达到预定可使用状态	工程验收审批
2	机器设备	40,664.94	2022.05/2022.06/2022.08/2023.03/2023.06	达到预定可使用状态	设备验收单
3	办公设备	712.80	2022.06/2022.07/2023.03	达到预定可使用状态	设备验收单
合计		61,833.44	-	-	-

公司在建工程转固标准，系根据企业会计准则的规定判断在建工程项目是否达到预定可使用状态。工程完工或设备安装完成后，公司组织工程部门、设备管理部门对相关资产进行验收。针对房屋及建筑物的转固，由于房屋的竣工验收手续相对于房屋达到预定可使用状态存在滞后的情形，因此转固时点是房屋建设完成并满足投入使用的时点，转固依据是工程验收审批手续；针对需安装设备类的转固，转固时点为设备安装完成并通过验收，转固依据是相关的设备验收手续。报告期内公司验收工作及时，转固时点均按照资产达到预定可使用状态的时点，不存在延迟转固的情况。

（三）报告期内固定资产转入在建工程及在建工程转固相关事项涉及科目的勾稽关系

报告期内固定资产与在建工程勾稽关系情况如下：

单位：万元

期间	在建工程本期新增			在建工程本期减少		
	购置	固定资产转入	小计	转入固定资产	其他减少	小计
2020 年度	54.72	-	54.72	-	-	-
2021 年度	18,434.07	1,351.47	19,785.54	-	-	-
2022 年度	36,821.80	-	36,821.80	15,896.96	-	15,896.96
2023 年 1-6 月	**5,042.18**	**-**	**5,042.18**	**45,936.48**	**-**	**45,936.48**
期间	**固定资产转入在建工程**			**在建工程转入固定资产**		
	原值	**累计折旧**	**账面价值**	**原值**	**累计折旧**	**账面价值**
2020 年度	-	-	-	-	-	-
2021 年度	3,987.98	2,636.51	1,351.47	-	-	-
2022 年度	-	-	-	15,896.96	783.31	15,113.65
2023 年 1-6 月	**-**	**-**	**-**	**45,936.48**	**794.11**	**45,142.37**

2021 年度由于原厂房拆除搬迁，将原厂房中拆除后搬迁至新厂房重新安装的机器设备按账面价值转入在建工程，共计转入 1,351.47 万元。

2022 年公司总部和研发生产基地项目的综合研发大楼完成主体工程建设及装修工作，达到预定可使用状态；中试车间更新改造工作也已完成，生产设备及综合类的机器设备完成安装调试工作并验收。公司根据企业会计准则要求将达到预定可使用状态的在建工程进行转固处理，共计转入固定资产 15,896.96 万元。

2023 上半年公司总部和研发生产基地项目完成剩余主体工程建设及装修工作，达到预定可使用状态，公司根据企业会计准则要求将达到预定可使用状态的在建工程进行转固处理，共计转入固定资产 45,936.48 万元。

四、发行人固定资产折旧方法与同行业可比公司是否存在较大差异，房屋及建筑物、电子设备折旧年限高于同行业可比公司的原因及合理性；

公司固定资产折旧年限与同行业可比公司对比如下：

公司名称	折旧方法	房屋及建筑物		机器设备		运输工具		办公设备	
		折旧年限	残值率	折旧年限	残值率	折旧年限	残值率	折旧年限	残值率
禾元生物	年限平均法	10-70 年	3%	3-10 年	5%	4 年	5%	3-5 年	5%

神州细胞	年限平均法	10-50 年	0%-1%	3-10 年	0%-5%	4-5 年	5%	3-5 年	0%-5%
百奥泰	年限平均法	5-30 年	5%	3-10 年	5%	3-5 年	5%	3-5 年	5%
君实生物	年限平均法	20 年	5%	10 年	5%	5 年	5%	3-5 年	5%
迈威生物	年限平均法	20 年	5%	5-10 年	5%	4 年	5%	3-5 年	5%
荣昌生物	年限平均法	5-50 年	5%	5-10 年	5%	5-8 年	5%	2-10 年	5%

《企业会计准则第 4 号——固定资产》第十七条的规定，企业应当根据与固定资产有关的经济利益的预期实现方式，合理选择固定资产折旧方法。

报告期内，公司根据与固定资产有关的经济利益预期实现方式，以其使用效能为基础估计固定资产的预期使用年限作为相关资产折旧年限。结合相关资产预期产生经济利益的期间与同行业可比公司固定资产折旧的会计政策，分析确定相关资产的折旧年限。

公司房屋及建筑物折旧年限与可比公司存在较大差异的主要原因系公司名下有 4 套住宅房屋，主要作为公司员工日常居住使用。公司根据与固定资产有关经济利益预期实现方式，估计固定资产预期使用年限作为折旧年限，住宅房屋使用寿命根据其产权证年限定义为 70 年使用权，因此公司将 70 年作为住宅房屋的折旧年限。除住宅房屋外，公司用于生产及办公的房屋及建筑物折旧年限为 10-30 年，与同行业公司不存在重大差异。除房屋及建筑物之外，其他类型固定资产折旧年限与同行业公司不存在重大差异。

五、在建工程转固后折旧、摊销对发行人未来经营业绩的影响；

2023 上半年公司总部和研发生产基地项目已完成工程建设及装修工作，达到预定可使用状态，公司根据企业会计准则要求将达到预定可使用状态的在建工程进行转固处理，参照公司现行的固定资产会计政策及会计估计，未来每年将产生一定折旧摊销成本。

此外，公司预计募投项目将于**开工之日起 24 个月建成投产**并在达到预定可使用状态后转固，参照公司现行的固定资产会计政策及会计估计，房屋及建筑物折旧年限按 30 年计，残值率为 3%；机器设备折旧年限按 10 年计，残值率为 5%；均采用直线折旧法。

根据上述预计情况，在建工程转固后折旧、摊销对发行人未来经营业绩的影响列示如下：

单位：万元

项目	2023 年下半年	2024 年度	2025 年度	2026 年度	2027 年度	2028 年度	2029 年度	2030 年度	2031 年度	2032 年度	2033 年度
现有固定资产折旧费	2,622.04	5,421.27	5,344.99	4,989.28	4,823.34	4,688.62	4,461.77	4,307.11	4,305.42	4,114.59	1,566.61
未来产业化基地项目转固影响	-	-	-	12,756.79	12,756.79	12,756.79	12,756.79	12,756.79	12,756.79	12,756.79	12,756.79
合计	2,622.04	5,421.27	5,344.99	17,746.07	17,580.13	17,445.41	17,218.56	17,063.90	17,062.21	16,871.38	14,323.40

六、固定资产和在建工程是否存在重大减值因素，相关减值准备计提是否充分

（一）固定资产及在建工程是否存在重大减值因素

公司固定资产及在建工程发生较大增长主要集中于 2021 年度以及 2022 年度，主要原因系 2021 年开始建设总部和研发生产基地项目。

截至 **2023 年 6 月末**，公司总部和研发生产基地项目**建设工程已完工并**达到预定可使用状态，已进行转固处理。剩余建设工程处于正常施工状态，不存在工程长期停工或工程质量异常等情形。

公司自 2021 年年末对原厂房进行拆除清理搬迁工作后，对无使用价值的固定资产均已做资产清理处置，对进行搬迁利旧的机器设备大部分已重新改造，并通过试运行验收，处于正常使用状态。其中有少量机器设备经公司验证后不具备再利用价值，目前处于闲置状态，公司已对其按照账面价值剔除净残值后全额计提减值准备。

综上所述，报告期内，公司固定资产存在少量闲置资产，已足额计提减值准备，其余资产均处于正常使用状态，在建项目均处于正常施工状态，不存在重大减值因素。

（二）相关减值准备计提是否充分

报告期内，公司计提固定资产减值准备的设备明细情况如下：

单位：万元

序号	资产名称	资产数量（台/套）	资产原值	累计折旧	净残值	减值准备
1	蒸汽灭菌器	1	10.80	10.26	0.54	-
2	蒸汽灭菌器	1	17.80	16.91	0.89	-
3	配电设备	1	24.70	22.10	1.24	1.37
4	高效过滤器	1	25.80	15.73	1.29	8.78
5	空调控制视频监控系统	1	77.78	47.41	3.89	26.48
6	污水处理系统	1	108.09	54.02	5.40	48.66
7	零星机器设备小计	13	18.84	15.93	0.94	1.97
合计		**19**	**283.81**	**182.36**	**14.19**	**87.26**

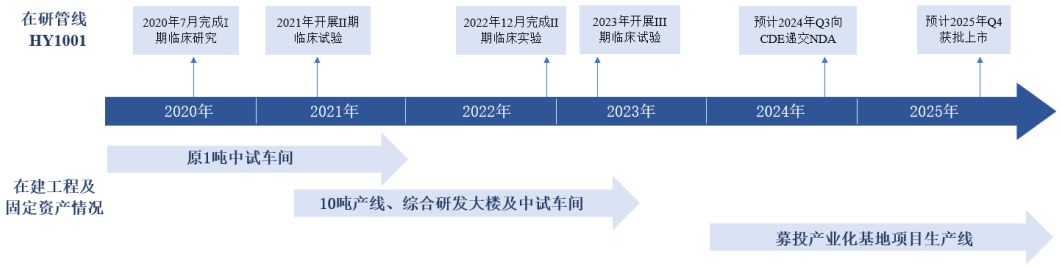
公司对上述机器设备计提减值准备主要原因系原厂房搬迁过程中，公司对

其进行利旧价值验证后，经公司设备管理部门认定该批设备重新改造再利用价值较低，采购新设备将其替换，更符合新产线的设计要求也更具性价比。目前该批设备处于闲置状态，因此公司对其按照账面价值剔除净残值后全额计提减值准备。

七、报告期内固定资产和在建工程账面金额大幅增加与发行人所处的发展阶段、研发管线进展是否匹配

报告期内，公司大幅增加的固定资产和在建工程主要为公司总部和研发生产基地项目，该项目计划建成年产 10 吨 OsrHSA 原液及 100 万支制剂 cGMP 智能化生产线和综合研发大楼，并完成中试车间更新改造。

与发行人所处的发展阶段和研发管线进展的匹配性如下：



1、新增固定资产和在建工程满足 HY1001 项目 III 期临床试验及未来商业化的需求

公司已在 2023 年度开展 HY1001 的 III 期临床试验，III 期临床试验为确证性临床试验，因研究周期较长、受试者较多、临床样品需求量较大，是全面的验证药品安全性、有效性的关键，用于支持药品上市的安全性、有效性数据主要来源于 III 期临床试验。III 期临床样品除生产规模外，要求生产工艺、产品质量和稳定性等与 I、II 期临床样品保持一致。故而，III 期临床试验样品通常在拟确定的商业化生产规模和生产工艺下生产，避免未来因放大产能影响药品质量。公司新增固定资产和在建工程中的 10 吨产线原液车间于 2023 年 3 月建成投产，已用于 HY1001 的国内 III 期临床试验样品生产。未来进一步扩大的产能均以 10 吨产线的规模进行复制，满足未来商业化规模生产的相关要求。

2、新增固定资产和在建工程中的综合研发大楼满足公司目前所处快速发展阶

段

公司是一家创新型生物医药企业，拥有全球领先的植物生物反应器技术平台。公司药品中：（1）HY1001 植物源重组人血清白蛋白注射液已经完成 II 期临床研究，正在进行国内 III 期临床试验；（2）HY1002 治疗由轮状病毒引起的儿童感染性腹泻的重组人乳铁蛋白溶菌酶口服液处于 II 期临床试验阶段；（3）HY1003 植物源重组人 α-1 抗胰蛋白酶获得美国 FDA 孤儿药资格认定，**并已完成**在美国开展**的** I 期临床试验；**（4）HY1004 植物源重组瑞替普酶已获批开展临床试验**。此外，公司尚有 **3** 个植物分子药物处于临床前研究阶段。为满足公司多条管线的临床研究进展，公司近几年研究人员日益增多，公司处于快速发展阶段，新增建成的综合研发大楼能够满足日常的研发及办公需求。

综上，报告期内大幅新增的固定资产及在建工程主要为总部和研发生产基地项目，上述新增的固定资产及在建工程系发行人根据自身实际，结合行业发展，为主营业务的生产及研发需要，与业务发展相匹配。

八、请保荐机构、申报会计师对上述事项进行核查，并对（1）在建工程转固时点的准确性；（2）在建工程的真实性、准确性、完整性；（3）固定资产、在建工程减值准备计提的充分性发表明确意见。

（一）核查程序

1、了解与在建工程、固定资产相关的关键内部控制的执行情况；

2、获取并查阅主要在建工程相关可行性研究报告、建设许可证、内部审批资料、预算文件、建筑施工合同、监理报告、发票、在建工程支出银行回单等资料，确认入账金额的真实性、准确性；

3、获取工程项目专门借款合同，检查借款金额、借款期限及借款利率等条款，复核发行人利息资本化时点和期间，并对报告期资本化利息进行测算，检查资本化是否符合企业会计准则的相关规定；

4、对在建工程实施实地检查，了解工程项目的实际完工进度，是否存在停工或工程质量问题的情况；获取固定资产清单，对固定资产实施监盘，实地查看生产线和相关设备的运行状况，了解是否存在闲置或损毁的固定资产；

5、针对报告期内在建工程转固情况，检查转入固定资产时点是否正确，转固依据是否充分，检查新增固定资产折旧计提时点是否正确，累计折旧计算是否准确；

6、对发行人在建工程相关负责人进行访谈，结合发行人账面情况，了解并核实相关工程状况、工程进度、预计转固时间等情况，是否存在长期停工或者出现工程质量问题的工程，是否存在长期未转固的工程；

7、访谈发行人管理层及其他相关人员，了解公司在研管线的临床进展及公司发展所处阶段，分析在建工程进度与公司临床进展是否匹配；

8、对发行人固定资产、在建工程主要供应商进行函证，核实设备到货及验收、工程进度、往来结算情况等；

9、对发行人主要设备供应商、建筑承建商等进行走访，了解工程造价、工期、付款额等是否与合同存在重大不一致情形，是否与发行人及其关联方存在关联关系，是否与发行人关联方存在其他资金往来等情况；

10、访谈发行人管理层及其他相关人员，了解发行人是否存在由于技术迭代、持续更新等原因导致相关设备失去使用价值，且无预期恢复使用的情形；了解是否存在由于行业前景、监管政策等发生重大变化，导致生产线停产或资产闲置的情形，了解固定资产减值处理是否恰当；

11、获取暂时闲置固定资产的清单，并观察其实际状况，检查是否已按规定计提减值准备，相关的会计处理是否正确；

12、分析管理层于报告期各期末判断固定资产是否存在可能发生减值迹象的判断结论是否准确。

（二）核查结论

经核查，保荐机构、申报会计师认为：

1、发行人在建工程项目均在达到预定可使用状态时及时转固，并按准则规定计提折旧，不存在到达预定可使用状态但未及时转固的情况，发行人在建工程转固时点准确；

2、发行人上述关于在建工程主要为生产化基地项目建设，与公司所处的发

展阶段、研发管线进展相匹配的说明与核查过程中获取的信息在所有重大方面一致。利息资本化金额准确，在建工程财务账面记录情况真实、准确、完整；

3、发行人已对部分因搬迁导致的闲置资产足额计提减值准备，发行人对存在减值迹象的固定资产已按照企业会计准则的相关规定足额计提减值准备。

12.关于研发费用和研发活动

根据招股说明书和保荐工作报告，1）发行人研发费用中临床试验及技术服务费和研发人员薪酬合计占比较高；2）HY1002 预计于 2024 年一季度启动 III 期临床试验，2023 年至项目完成期间的主要临床阶段的费用预算为 4,511.00 万元。

请发行人说明：（1）研发人员、研发部门的界定标准及合理性，研发人员具体的工作内容及与在研项目的匹配性，与研发相关的内部控制措施、执行情况及有效性；（2）主要研发管线后续各年度的预计试验进展及预算金额，HY1002 项目的预算明细，预计后续启动 III 期临床试验但整体预算较低的原因。

请保荐机构、申报会计师对上述事项进行核查并发表明确意见。

【回复】

一、研发人员、研发部门的界定标准及合理性，研发人员具体的工作内容及与在研项目的匹配性，与研发相关的内部控制措施、执行情况及有效性；

（一）研发人员、研发部门的界定标准及合理性

发行人对研发人员的定义为从事研究与开发项目活动的专业人员、技术人员和辅助人员。发行人根据业务需求设计组织架构、将研发人员划分至不同研发部门，包括植物分子医药研究院、临床研究部、生产管理中心与质量管理中心等，其中植物分子医药研究院与临床研究部相关人员均专职从事研发工作，不参与生产活动；报告期内，公司有部分药用辅料、科研试剂及其他产品的销售，因此生产管理中心与质量管理中心既从事研发项目的研究工作，也参与产品销售中的生产环节。研发部门设置及其主要职能如下：

研发部门	主要职能
植物分子医药研究院	负责新药、新产品、新技术的开发，顺利推进新药、新产品的上市和新技术成果的转化。主要包括新药管线和非医药管线品种的调研、立项、研究开发、安全管控、注册申报、重组蛋白表达新技术研究和基于 OsrHSA 的长效药物平台开发研究、新药管线的药学和非临床研究、非医药产品功效研究、新药国内国际 IND 注册申报、非医药产品的注册申报，为销售和市场提供产品技术支持和技术服务等。
临床研究部	负责新药临床试验的立项和开发，主要包括适应症的开发、方案及可行性设计；负责临床试验 I~IV 期的组织，开展实施和管理，获取完整和规范的临床试验数据，为注册提供支持性文件；负责临床试验用药品和上

研发部门	主要职能
	市后产品的安全性的监控；协助市场销售部门，与临床研究中心建立联系，提供支持性的案例及临床使用的经验。
生产管理中心	组织及参与公司技术的改进和创新及扩大化工艺研究，包括但不限于工艺和方法、环保技术、安全生产技术及非生产设备的更新和节能技术，负责技术改进相关的试验设计，试验的开展、试验数据的收集、整理、分析及试验报告的撰写、临床试验样品的生产。
质量管理中心	负责公司 GMP 质量体系的建立、运行、维护、持续改进等管理工作，对公司质量运行的全过程监控与管理，确保质量体系持续有效运行；负责临床阶段医药产品生产过程物料、中间产品、成品的检验及放行工作；负责医药产品的分析方法验证工作。

由于生产管理中心与质量管理中心也会从事相关生产活动，为有利于投资人对发行人研发部门设置、研发人员管理及规模进行准确、恰当地理解，发行人将生产管理中心与质量管理中心研发工时占比超过 50%的人员界定为研发人员，研发工时占比不足 50%的人员界定为生产人员。

报告期内，生产管理中心与质量管理中心人员从事研发活动的工时占比情况如下：

研发工时占比	2023 年 1-6 月		2022 年度		2021 年度		2020 年度	
	人数（个）	占两部门总人数比例	人数（个）	占两部门总人数比例	人数（个）	占两部门总人数比例	人数（个）	占两部门总人数比例
>50%	**54**	**98.18%**	51	94.44%	31	60.78%	42	97.67%
≤50%	**1**	**1.82%**	3	5.56%	20	39.22%	1	2.33%
合计	**55**	**100.00%**	**54**	**100.00%**	**51**	**100.00%**	**43**	**100.00%**

报告期内，生产管理中心与质量管理中心员工的研发工时占其总工时比例超过 50%的人数分别为 42 人、31 人、51 人**和 54 人**，占两部门总人数比例为 97.67%、60.78%、94.44%**和 98.18%**。2021 年度研发工时占比大于 50%的员工比例偏低主要系公司的销售订单增加，更多的人力资源投入到生产活动中。

公司药品仍处于研发阶段，尚未开展商业化销售，目前公司以研发活动为主，其他采购、生产、质检等环节主要为公司的研发活动提供服务，公司依据员工所属部门、所承担的具体工作及从事研发的时长，将生产管理中心与质量管理中心人员中从事研发项目工时占比超过 50%的人员界定为研发人员符合公司行业特征，公司研发人员和研发部门的界定具有合理性。

（二）研发人员具体的工作内容及与在研项目的匹配性

研发人员具体的工作内容和其所属部门相关，公司研发机构的具体设置及职责情况如下：

序号	研发模块	部门	职责
1	工程株构建与育种	植物分子医药研究院	（1）分子克隆；（2）遗传转化；（3）工程品系筛选与品种选育；（4）种子库建立
2	工艺开发与质量研究	植物分子医药研究院	（1）小试和中试规模生产工艺开发；（2）质量研究；（3）制剂研究；（4）分析检测方法的开发与建立；（5）产品质量标准的初步研究；（6）研发阶段质量保证体系的建立
		质量管理中心	（1）分析检测方法验证；（2）产品质量标准建立；（3）原辅料、中间产品、原液和成品的检测和放行；（4）研发阶段质量保证体系的监督和改进；（5）临床样品生产、过程控制、检测的质量管理
		生产管理中心	（1）工艺放大研究及工艺验证；（2）中试生产；（3）临床样品制备
3	非临床研究与临床注册	植物分子医药研究院	（1）临床前药理、药效、药代和毒理研究；（2）临床注册
4	临床研究	临床研究部	（1）临床试验计划的制定；（2）临床试验运营管理；（3）临床试验质量控制；（4）药物警戒

报告期各期末，发行人按照主要工作内容划分的研发人员数量及同期主要在研管线数量如下：

项目	2023 年 6 月末	2022 年末	2021 年末	2020 年末
植物分子医药研究院（人）	**29**	26	22	20
临床研究部（人）	**19**	16	10	4
生产管理中心（人）	**31**	28	11	25
质量管理中心（人）	**23**	23	20	17
合计（人）	**102**	**93**	**63**	**66**
临床前阶段项目数量（个）	**3**	4	5	5
临床阶段项目数量（个）	**4**	3	2	2
合计（个）	**7**	**7**	**7**	**7**

报告期内，公司植物分子医药研究院和临床研究部的研发人员持续增长，其中，植物分子医药研究院主要负责临床前的研究工作如工程株构建与育种、工艺开发与质量研究及非临床研究与临床注册等，临床研究部主要负责临床试验及申请新药上市等。报告期内，上述两个部门的研发人员总数分别为 24 人、32 人、42 人**及 48 人**，植物分子医药研究院研发人员 2021 年、2022 年**和 2023**

年 1-6 月分别增长 2 人、4 人和 3 人，临床研究部研发人员在 2021 年、2022 年和 2023 年 1-6 月分别增长 6 人、6 人和 3 人，主要系公司为推进研发管线的进度以及满足各管线的临床研究需求，增加了相关的人员。

报告期内，生产管理中心和质量管理中心的研发人员人数分别为 42 人、31 人、51 人及 54 人，2021 年生产管理中心的研发人员下降，主要系公司销售订单增加，生产管理中心的部分员工投入商业化生产的工时较多。

综上，报告期各期，发行人研发人员数量与研发项目进度及需求相匹配。

（三）与研发相关的内部控制措施、执行情况及有效性

1、发行人建立了研发项目的跟踪管理体系，有效监控、记录各研发项目的进展情况，并合理评估技术上的可行性

公司制定了《研发项目管理制度》、《研发注册管理规程》等内控制度文件。公司的研发流程涵盖立项研究阶段、工程株构建与育种、工艺开发与质量研究、非临床研究与临床注册以及临床研究阶段，各环节由不同部门主导或辅助，能够有效监控、记录、推进研发项目进度。

2、发行人建立了与研发项目相对应的人、财、物管理机制

公司结合自身实际情况，建立了与研发项目相对应的人财物管理机制，具体包括研发人员管理机制、研发项目物资管理机制以及研发项目财务管理机制。

研发人员管理机制：公司设置植物分子医药研究院、临床研究部、生产管理中心及质量管理中心四个部门，协调日常研发活动，并通过研发人员招聘及档案管理制度、研发人员绩效及薪酬管理制度、研发人员日常管理制度，实现对研发人员的有效管理。

报告期内，发行人建立了以研发项目为中心的研发工时核算制度，项目人员每日根据自身参与具体研发项目或生产情况进行工时填报，每月汇总后提交部门负责人进行审批后，报人力资源部进行复核，之后财务部门会根据项目人员工时填报进行项目人工成本分摊，将相关职工薪酬归集至具体研发项目或生产成本。

研发项目财务管理机制：通过财务核算制度、研发费用管理制度、固定资

产管理办法，对研发支出及研发核算进行规范和控制。

研发项目物资管理机制：主要包括研发项目物资请购及领用制度，研发项目固定资产管理制度，实现对研发项目物资的有效管理。

3、严格按照研发开支用途、性质据实列支研发支出，不得将与研发无关的费用在研发支出中核算

公司制定《研发费用管理制度》，明确研发费用的开支范围和标准，严格审批程序，并按照研发项目设立台账归集核算研发费用。公司严格按照研发费用支出用途、性质，据实列支研发费用，与研发费用无关支出不得在研发费用中列支。报告期内，公司的研发费用主要包括职工薪酬、设备材料费、技术服务费、折旧摊销费、临床试验费等，具体归集口径如下：

归集内容	归集与分配方法	核算依据
临床试验及技术服务费	临床前研究以及开展临床试验过程中支付给临床研究中心和临床 CRO 公司等的服务费用	服务合同、进度确认单、发票等
职工薪酬	研发人员的工资及福利费	工资明细表、工时表、考勤记录等
设备材料费	主要为药学、临床前以及临床研究阶段所需的试验制剂、耗材费用	领料单
折旧摊销费	主要为研发部门固定资产及其他长期资产的摊销，公司根据研发产线的使用情况归集到研发费用的折旧摊销费用	固定资产卡片及折旧明细表、长期待摊费用明细表等
其他费用	归集与研发活动直接相关的其他费用，按照研发人员填列的项目进行分配	合同、发票、费用申请单等

4、建立研发支出审批程序

公司已建立研发支出审批程序，包括薪酬管理、物资请购、财务付款、费用报销等制度，对公司在研发环节发生的工资薪酬支付审批、请购与领料审批、费用付款及报销审批程序进行了规定。

综上，发行人已建立了有效的研发内控制度，对投入归集、费用分摊、核算政策、研发项目的跟踪管理、研发支出预算管理、开支范围和标准、据实列支研发支出、研发支出的审批程序等方面均作出了明确规定。公司建立了相关内控制度，有效保证了研发支出核算的真实性、准确性、完整性。

二、主要研发管线后续各年度的预计试验进展及预算金额，HY1002 项目的预算明细，预计后续启动 III 期临床试验但整体预算较低的原因。

（一）主要研发管线后续各年度的预计试验进展及预算金额

根据公司目前计划及测算，主要研发管线后续各年度的预计试验进展及预算金额如下：

单位：万元

产品	适应症	项目	时间					合计
			2023 年	2024 年	2025 年	2026 年	2027 年	
HY1001	肝硬化低白蛋白血症	进度	国内/美国 III 期	国内/美国 III 期	国内 NDA；美国 III 期	美国 III 期；美国 BLA		
		预算	4,271.00	8,715.00	6,300.00	3,169.00	-	22,455.00
HY1002	轮状病毒引起的儿童感染性腹泻	进度	国内 II、III 期	国内 III 期	国内 III 期	国内 III 期；国内 NDA		
		预算	407.00	2,415.00	1,307.00	382.00	-	4,511.00
HY1003	AATD 引发的肺气肿	进度	美国 I、II/III 期	美国 II/III 期	美国 II/III 期	美国 II/III 期	美国 BLA	
		预算	828.00	2,240.00	3,170.00	3,420.00	320.00	9,978.00
HY1004	**成人急性心肌梗死的溶栓疗法**	进度	临床前研究/IND	国内 I、II 期	国内 II、III 期	国内 III 期	国内 NDA	
		预算	860.00	2,015.00	3,358.00	3,800.00	800.00	10,833.00
HY1005	**①胃镜检查时溶解去除胃内粘液；②胸膜炎**	进度	临床前研究/IND	I 期	II 期	III 期	III 期	
		预算	808.00	1,525.00	2,228.00	2,510.00	1,800.00	8,871.00
HY1006	戈谢病	进度	临床前研究/IND	I 期	II 期	II 期	III 期	
		预算	1,130.00	1,110.00	2,370.00	2,470.00	4,300.00	11,380.00
HY1007	儿童生长激素缺乏性发育障碍	进度	临床前研究/IND	I 期	II 期	II 期	III 期	
		预算	1,130.00	1,355.00	1,756.00	1,700.00	5,400.00	11,341.00
合计			**9,434.00**	**19,375.00**	**20,489.00**	**17,451.00**	**12,620.00**	**79,369.00**

（二）HY1002 项目的预算明细，预计后续启动 III 期临床试验但整体预算较低的原因

目前，HY1002 正在开展针对 6 个月至 5 岁儿童的轮状病毒感染引起急性腹

泻的 II 期临床试验，预计 2023 年第四季度完成全部 II 期临床受试者入组，2024 年第三季度，HY1002 启动 III 期临床试验，预计 2026 年 HY1002 实现上市。HY1002 项目的预算明细如下：

单位：万元

项目	2023 年度	2024 年度	2025 年度	2026 年度
临床试验及技术服务费	292.00	2,197.00	1,207.00	332.00
职工薪酬	100.00	200.00	100.00	50.00
设备材料费等	15.00	18.00	-	-
合计	**407.00**	**2,415.00**	**1,307.00**	**382.00**

HY1002 的预算主要包括临床试验及技术服务费、职工薪酬及设备材料费等，其中临床试验费及技术服务费占全部预算的比例较高，2023 年至 2026 年比例分别为 71.74%、90.97%、92.35%及 86.91%，和 HY1002 的临床进度相符。临床试验及技术服务费包括临床试验过程中支付给临床研究中心和临床 CRO 公司等的服务费用，其中临床试验费用主要包括临床中心费用、受试者检查费等，受医疗机构规模、试验药物性质、研究周期、受试者人数等因素影响，不同项目间的费用差异较大；技术服务费主要是临床 CRO 公司协助管理运营临床试验项目发生的费用，同时包括生物分析及数据管理与统计分析服务等，主要受临床试验机构规模、入组人数、目标人群招募难度和试验方案设计相关。HY1002 预计后续启动 III 期临床试验但整体预算较低的原因主要系：HY1002 的适应症为轮状病毒感染导致儿童急性腹泻，病程较短，辅助检查、治疗较少；HY1002 的 III 期临床试验给药途径为口服给药，给药周期为连续 5 天，随访期为 30 天，研究周期较短；临床试验设计采用安慰剂对照，无阳性对照药费用；HY1002 的临床试验仅在中国境内开展，治疗期和随访期较短，临床研究费用相对较低。

三、核查程序及核查意见

（一）核查程序

1、访谈发行人管理层及研发负责人，了解研发人员、研发部门的界定标准，评价相关标准是否合理；对于同时从事研发和非研发活动的人员，了解其工作内容，获取人力资源部填写的工时表、工作记录等文件；了解发行人各部门的职责分工以及各研发管线的进度；

2、访谈发行人管理层及关键人员，了解研发相关内部控制的设计与执行；获取发行人内部控制手册，检查立项文件、立项通知、项目进展报告等研发资料，选取样本对控制执行的有效性进行测试；

3、取得并查阅发行人研发工时核算的相关内部控制制度；访谈发行人财务人员，了解相关人员薪酬分摊情况，并取得工时分摊表、生产批次情况及生产工艺定额工时文件，复核工时分摊的合理性；

4、取得并查阅了发行人主要研发管线后续各年度的预算明细及各项目涉及的新药介绍资料和市场资料，了解各管线的研发进展、预算投资数额测算等情况；取得并结合报告期内公司预算资金投入情况测算各研发管线预算投资金额的合理性。

（二）核查结论

经核查，保荐机构、申报会计师认为：

1、报告期内，发行人研发人员、研发部门的相关界定标准合理，研发部门及人员职责清晰，具备准确性及合理性；公司按照研发工时占比情况将同时从事研发和非研发活动的人员适当分类为研发人员或生产人员，且人工成本已按工时表在研发费用和生产成本间正确分摊，上述情况与核查过程中获取的信息在所有重大方面一致；

2、报告期内，发行人研发人员数量变动主要受研发管线的推进、临床需求增加以及销售订单增加的影响，发行人研发人员数量和在研项目相匹配，与核查过程中获取的信息在所有重大方面一致；

3、报告期内，发行人建立了较为规范的与研发相关的内部控制制度并得到有效执行；报告期内，发行人研发费用的归集、会计核算准确，在所有重大方面符合企业会计准则的相关规定，不存在研发费用与其他成本、费用混同的情形；

4、发行人各项目预计试验进展及研发预算金额与发行人实际情况一致，具有合理性。

13.关于货币资金和长期借款

根据招股说明书，截至 2022 年 6 月末，发行人货币资金金额为 65,442.03 万元，长期借款余额为 1,925.20 万元，该借款为以发行人不动产为抵押的专门借款。

请发行人说明：（1）报告期各期末是否存在大额使用受限的货币资金及具体情况，与货币资金有关的内控是否健全且有效执行；（2）长期借款的用途、期限、利率，在货币资金金额较大的情况下仍进行借款的原因及合理性。

请保荐机构、申报会计师对上述事项进行核查并发表明确意见。

【回复】

一、报告期各期末是否存在大额使用受限的货币资金及具体情况，与货币资金有关的内控是否健全且有效执行；

（一）报告期各期末受限的货币资金金额

报告期各期末，公司不存在大额使用受限的货币资金，仅存在少量受限货币资金。报告期内各期末受限货币资金明细如下：

截止日	货币资金（A）（万元）	受限资金（B）（万元）	受限资金占比（C=B/A）
2019.12.31	1,435.27	3.00	0.21%
2020.12.31	15,070.66	4.71	0.03%
2021.12.31	24,340.99	-	-
2022.12.31	38,755.77	-	-
2023.6.30	**25,113.88**	**-**	**-**

（二）货币资金受限原因具体情况

2019 年末和 2020 年末货币资金受限原因是公司将该款项转入浙商银行资产池保证金账户中，公司开通该账户后并未办理任何业务，并于 2021 年将其中的保证金转出，此后公司未在该账户内发生任何资金往来。2023 年 6 月，公司将该账户注销。

资产池是浙商银行一款公司类产品，浙商银行的客户可以通过资产池产品，将其持有的银票、存单等流动资产质押，或者将银行的信用额度入池质押，生

成资产池额度，在额度内对外开具银行承兑汇票、开具保函、国内证等。资金池业务合作协议规定资产池保证金账户用于存放资产池保证金，作为客户资产质押池项下融资业务的担保；客户可提取资产池保证金账户资金，提取时直接划入客户指定的账户。公司为维持银行授信及维护间接融资渠道开通了资产池功能，并存入少量资金到资产池保证金账户中。

（三）货币资金有关的内控是否健全且有效执行

1、公司制定了完善的与货币资金有关的内控制度

为满足自身发展的需要、提升公司经营的效率和效果、实现公司发展战略，公司依据《企业内部控制基本规范》及相关应用指引以及中国证监会、上海证券交易所的相关要求，结合自身实际情况，公司建立了与货币资金相关的内部控制制度，主要包括《财务核算制度》、《银行账户管理制度》、《预算管理制度》、《大额资金管理办法》、《差旅费管理办法》、《印鉴管理办法》等制度，对货币资金使用及收支业务相关的原则、范围、职责、内部审批程序及权限、日常管理、监督检查等方面做出了明确规定，并遵照执行。

为规范资金管理、保证资金安全，公司已对货币资金的收支和保管建立了较为严格的授权审批程序，涉及货币资金管理的稽核、出纳等不相容岗位已做分离。

2、与货币资金有关的内控制度得到了有效执行

公司严格执行货币资金相关内控措施，所有货币资金收支以上述各项内部控制制度为基础，根据交易的不同性质及交易金额的大小，分别从业务与财务两条线进行分级授权审批，确保业务合规及资金安全。公司在经营管理中，通过建立岗位责任制度和内部岗位分离措施，实现权力分级和职责划分，形成各司其职、各负其责、相互制约的工作机制，防止差错及舞弊行为的发生。

二、长期借款的用途、期限、利率，在货币资金金额较大的情况下仍进行借款的原因及合理性；

（一）报告期各期末长期借款的用途、期限、利率

公司 2020 年末、2021 年末、2022 年末、**2023 年 6 月末**长期借款（含一年

内到期部分）余额分别为 990 万元、0 万元、1,413.40 万元、**1,713.40 万元**，其中 30 万元、0 万元、100 万元、**100 万元**重分类至一年内到期的非流动负债。

报告期各期末长期借款的用途、期限、利率情况如下：

截止日	金额（万元）	用途	借款日至还款日	利率
2020.12.31	990.00	企业生产日常经营	2020.05.06 至 2021.12.10	4.35%
2021.12.31	无			
2022.12.31	1,413.40	公司总部和研发生产基地项目建设	2022.05.31 至 2027.04.28	4.95%
2023.6.30	**1,713.40**	**公司总部和研发生产基地项目建设**	**2022.05.31 至 2027.04.28**	**4.95%**

（二）货币资金金额较大的情况下仍进行借款的原因及合理性

报告期各期末，公司货币资金与借款情况如下：

单位：万元

项目	2023.6.30	2022.12.31	2021.12.31	2020.12.31
货币资金	**25,113.88**	38,755.77	24,340.99	15,070.66
短期借款	**-**	-	-	10.02
长期借款（含一年内到期部分）	**1,713.40**	1,413.40	-	990.00

货币资金金额较大的情况下仍进行借款的原因及合理性如下：

1、短期来看，进行借款能够满足公司日常经营所需，不打乱原有的资金使用计划。2020 年起，公司临床试验逐步开展以及总部和研发生产基地项目开始规划，货币资金用途早已确定，向银行进行借款能够满足公司日常经营所需，促使公司平稳健康发展。

2、中长期来看，公司在 2023 年开展 HY1001 项目的 III 期临床试验，HY1002 项目的 II 期临床试验以及 HY1003 项目的 I 期临床试验，资金需求较大，并且仍有约 **1.03** 亿元的在建工程款尚未支付，因此公司通过借款能够预备资金，补足部分资金缺口，提高资金流动性。

3、公司与银行机构保持良好合作关系，能够取得较低利率的贷款；且公司目前为非上市公司，融资渠道较为单一，在 2022 年上半年股权融资 55,631.55 万元后，近期通过股权融资的可能性较小，向银行借款符合公司业务战略发展。同时，适当增加有息负债，有利于维持银行授信及维护间接融资渠道。

综上，为保证公司经营稳健及资金周转安全，公司保持一定规模的货币资金和贷款规模，在货币资金余额较大的情况下仍进行借款具有合理性。

三、请保荐机构、申报会计师对上述事项进行核查并发表明确意见

（一）核查程序

1、了解、评估并测试与货币资金相关内部控制的执行情况；

2、获取中国人民银行出具的《已开立银行结算账户开户清单》，并与公司提供的银行账户进行核对，核实账户的完整性；

3、获取公司所有银行对账单，针对银行对账单的资金流水与发行人账面货币资金的收付凭证，选取足够的金额，进行双向核对，关注大额异常的资金收付。

4、对发行人的银行存款、银行借款执行函证程序，核实发行人账面银行存款、银行借款余额的真实性及准确性；

5、对货币资金进行了截止测试，核对了银行对账单和公司的账务处理，检查银行存款余额调节表，关注资产负债表日后是否存在大额、异常的资金波动；

6、获取了发行人的《企业信用报告》，并与公司相关的财务信息进行核对；

7、获取了发行人本期开销户相关的资料信息，并关注了本期发生额较大但余额较小、零余额的账户，以及本期交易活跃但资产负债表日前已被注销的银行账户。

8、了解公司未来两年的资金使用计划，结合目前的货币资金状况及未来的支付计划，分析公司向银行贷款的合理性。

（二）核查结论

经核查，保荐机构、申报会计师认为：

1、公司报告期内存在使用受限的货币资金，但金额极小；

2、公司与货币资金有关的内控设计健全且有效执行；

3、公司在货币资金金额较大的情况下仍进行银行借款具有合理性。

14.关于股份支付

根据招股说明书，1）2017 年制定的期权激励计划合计向 21 名激励对象授予 190 万份股票期权，对应股票总数为 190 万股，发行人在 2017 年至 2020 年间分摊确认股份支付费用；2）2021 年通过员工持股平台进行股权激励，发行人在 2021 年至 2026 年间分摊确认股份支付费用；3）报告期各期，发行人确认的股份支付费用分别为 1,377.27 万元、1,480.74 万元、1,781.66 万元和 1,148.49 万元。

请发行人说明：（1）股份支付服务期的判断是否准确，历次股权激励公允价值的确定依据及合理性，以表格形式列示股份支付费用的计算过程，相关费用计入对应会计期间和会计科目的依据和合理性，会计处理是否符合《企业会计准则》规定；（2）股份支付费用对未来年度损益的影响。

请保荐机构、申报会计师对上述事项进行核查并发表明确意见。

【回复】

一、股份支付服务期的判断是否准确，历次股权激励公允价值的确定依据及合理性，以表格形式列示股份支付费用的计算过程，相关费用计入对应会计期间和会计科目的依据和合理性，会计处理是否符合《企业会计准则》规定；

（一）股份支付服务期的判断是否准确；

1、报告期内，公司共涉及两次股权激励：

1）2017 年股权激励

公司股东大会于 2017 年 8 月通过《武汉禾元生物科技股份有限公司员工激励计划》，以定向增发的方式进行股权激励，计划增发 190 万股股权，增发价格为 3.36 元/股，激励对象范围为公司董事、高级管理人员以及核心员工，本次激励对象共计 30 人。该次员工激励计划的实施时间是以下条件任一情形满足则可行权：①公司拟投资的 10 吨重组人血清白蛋白生产基地调试成功；②公司拟投资的 10 吨重组人血清白蛋白生产基地达到设计要求；③公司股东大会审议通过本方案满叁年。由于条件③早于条件①和条件②实现，因此公司在 2020 年 7 月，即《武汉禾元生物科技股份有限公司员工激励计划》经股东大会审议通过后满

三年时，实施了股权激励，向员工增发了 190 万股，并于 2020 年 8 月完成工商变更登记。此外，公司于 2020 年实施股权激励时，对激励对象及激励股数进行了调整，共计 32.4 万股股权进行了重新授予。

2）2021 年股权激励

公司 2021 年 3 月发布《武汉禾元生物科技股份有限公司股权激励计划》，以定向增发的方式进行股权激励，计划增发 1,005 万股股权，增发价格为 1.10 元/股，激励对象范围为上市前新聘用的高管和其他核心人员，本次激励是通过武汉禾众共创投资合伙企业（有限合伙）认购公司新增股票以间接获得激励股份，本次激励对象共计 38 人。2022 年 3 月和 11 月合伙企业内部发生份额转让，且转让价格低于近期外部投资人入股价格。

2、股份支付服务期的判断

根据《企业会计准则第 11 号-股份支付》及相关的解释，股份支付是指企业为获取职工和其他方提供服务而授予权益工具或者承担以权益工具为基础确定的负债的交易。根据其定义可根据以下两方面判断公司于报告期内转让股份或发行新股是否构成股份支付：一、发行人是否换取了职工和其他方提供的服务，包括向员工、特定供应商等低价发行股份以换取服务；二、股权交易价格与公允价值之间是否存在较大差额。报告期内，公司两次股权激励及相关调整和份额转让均满足为换取员工服务，且授予价格均低于外部投资机构入股价格的情形，因此均构成股份支付。

根据《企业会计准则第 11 号-股份支付》规定，完成等待期内的服务或达到规定业绩条件才可行权的换取职工服务的以权益结算的股份支付，在等待期内的每个资产负债表日，应当以对可行权权益工具数量的最佳估计为基础，按照权益工具授予日的公允价值，将当期取得的服务计入相关成本或费用和资本公积。等待期，是指可行权条件得到满足的期间。对于可行权条件为规定服务期间的股份支付，等待期为授予日至可行权日的期间；对于可行权条件为规定业绩的股份支付，应当在授予日根据最可能的业绩结果预计等待期的长度。可行权日，是指可行权条件得到满足、职工和其他方具有从企业取得权益工具或现金的权利的日期。

公司报告期内股权激励计划对服务期的约定及股份支付服务期的判断如下：

项目	股权激励计划条款	股份支付服务期
2017 年股权激励	满足以下任一情形启动激励股票发行方案： 1、公司拟投资的 10 吨重组人血清白蛋白生产基地调试成功； 2、公司拟投资的 10 吨重组人血清白蛋白生产基地达到设计要求； 3、公司股东大会审议通过本方案满叁年	由于前两种情形完成时间具有较大不确定性且预计完成时间多于三年，因此以公司股东大会审议通过本方案满叁年确认股份支付服务期三年。
2020 年股权激励实施方案调整	不存在服务期或其他隐含条件	激励对象及激励份额调整，该部分股权激励为一次性直接授予，未对服务期限条件作出任何约定即可视为授予后可立即行权
2021 年股权激励计划	服务年限要求：激励对象在获授激励股权后需继续在公司工作或按公司要求以其他方式为公司提供服务，且服务年限自取得激励股权之日起不得少于 5 年。 激励股权的锁定要求及股权转让限制要求：激励对象在获授激励股权后五年内（未上市）或公司上市后 36 个月内不得以任何形式转让获授的激励股权以及与其相关的任何权益，激励对象亦不得在激励股权上设置质押、担保或其他任何第三方的权益。	公司上市时点具有不确定性，基于谨慎性原则的考虑，公司按照服务年限 5 年作为股份支付的服务期
2022 年员工持股平台份额转让	参照股权激励计划及合伙协议的服务期限条款	按照服务年限 5 年作为股份支付的服务期

综上所述，除服务期约定外，公司股权激励计划不存在其他构成实质性等待期的情形，公司股份支付服务期的认定具有准确性，股份支付相关会计处理符合企业会计准则相关规定。

（二）历次股权激励公允价值的确定依据及合理性；

历次股权激励公允价值的确定依据均为外部投资者增资入股的每股价值。公司作为非上市公司，非关联外部投资人的增资价格基本反映了公司的估值情况，因此以非关联外部投资人增资价格作为股权激励公允价值的参照具备合理性。

报告期内，公司股权激励公允价值的参照依据如下所示：

项目	授予日	授予价格（元/股）	公允价值（元/股）	公允价值参照
2017 年股权激励	2017.08	3.36	26.28	2018 年 1 月深圳市倚锋九期创业投资中心（有限合伙）和自然人投资者李伟华货币增资价格 26.28 元/股

项目	授予日	授予价格（元/股）	公允价值（元/股）	公允价值参照
2020 年股权激励实施方案调整	2020.08	3.36	26.67	2020 年 9 月海南信熹投资管理合伙企业（有限合伙）等 10 个外部投资人货币增资价格 26.67 元/股
2021 年股权激励	2021.03	1.10	12.78	2021 年 8 月广东弘远荣泽股权投资合伙企业（有限合伙）等 13 个外部投资人货币增资价格 12.78 元/股[注]
2022 年员工持股平台份额转让	2022.03/2022.11	1.12/1.11	19.24	2022 年 3 月贝达药业股份有限公司等 7 个外部投资人货币增资价格 19.24 元/股[注]

注：2021 年 1 月公司股东大会审议通过《关于资本公积转增股本的议案》，公司以截至 2020 年 10 月 31 日总股本 55,891,160 股为基数，以截至 2020 年 10 月 31 日的资本公积金向全体股东每 10 股转增 26 股，共转增 145,317,018 股，公司总股本增至 201,208,178 股，转增后除权股价为 7.41 元/股。

（三）表格形式列示股份支付费用的计算过程，相关费用计入对应会计期间和会计科目的依据和合理性，会计处理是否符合《企业会计准则》规定；

根据《企业会计准则第 11 号——股份支付》的规定，股份支付分为以权益结算的股份支付和以现金结算的股份支付。以权益结算的股份支付换取职工提供服务的，以授予职工权益工具的公允价值计量。授予后立即可行权的，在授予日按照公允价值计入当期损益，相应增加资本公积；完成等待期内的服务或达到规定业绩条件才可行权的，在等待期内每个资产负债表日，根据最新取得的可行权职工人数变动、是否达到规定业绩条件等后续信息对可行权权益工具数量作出最佳估计，并以此为基础，按照授予日的公允价值，将当期取得的服务计入当期损益。

报告期内，发行人实施股权激励均作为以权益结算的股份支付进行核算。

根据上述规定，发行人结合股权激励计划和合伙协议的条款约定，将 2017 年和 2021 年的股权激励以及 2022 年员工持股平台内部的份额转让确认的股份支付费用按照授予日的公允价值在服务期内分摊确认，由于 2020 年股权激励对象及激励份额的调整为一次性直接授予，在授予日按照权益工具的公允价值一次性计入费用，相应增加资本公积。上述股份支付费用根据激励对象的岗位职责和具体的工作内容分别计入各期销售费用、管理费用、研发费用。

报告期内股份支付费用的计算过程如下：

单位：万元

项目	授予日	股份数（万股）	授予价格（元/股）	公允价值（元/股）	股份支付费用总额	2020年股份支付费用	2021年股份支付费用	2022年股份支付费用	2023年1-6月股份支付费用
2017年股权激励	2017.08	178.15	3.36	26.28	4,083.20	725.50	-	-	-
2020年股权激励实施方案调整	2020.08	32.40	3.36	26.67	755.24	755.24	-	-	-
2021年股权激励	2021.03	990.00	1.10	12.78	11,563.20	-	1,781.66	2,286.05	1,223.77
2022年员工持股平台份额转让	2022.03/2022.11	15.00	1.12/1.11	19.24	271.84	-	-	33.86	26.96
合计						**1,480.74**	**1,781.66**	**2,319.91**	**1,250.73**
其中：归集至管理费用						**1,102.52**	**1,201.96**	**1,542.72**	**850.76**
归集至研发费用						**366.56**	**579.71**	**777.19**	**399.97**
归集至销售费用						**11.66**	-	-	-

综上，发行人对于存在服务期的股权激励，股份支付费用按服务期进行分摊确认计入各期损益，并根据激励对象的岗位职责和具体的工作内容计入对应的会计科目，并相应增加资本公积；未对服务期限条件作出任何约定的股权激励即可视为授予后可立即行权，在授予日按照权益工具的公允价值一次性计入费用，并相应增加资本公积，会计处理符合企业会计准则的相关规定。

二、股份支付费用对未来年度损益的影响

不考虑发行人后续股权激励变动情况，发行人通过员工持股平台已授予的员工股权激励如按预期全部归属于员工，2023 年**下半年**至 **2028** 年公司股份支付费用对未来年度损益的影响如下：

单位：万元

项目	2023 年下半年	2024 年度	2025 年度	2026 年度	2027 年度	2028 年度
2021 年股权激励	1,035.69	2,242.56	2,242.56	540.67	-	-
员工持股平台份额转让	45.64	90.54	90.54	90.54	56.68	17.94
合计	1,081.33	2,333.10	2,333.10	631.21	56.68	17.94
减少当期合并净利润金额	1,081.33	2,333.10	2,333.10	631.21	56.68	17.94

综上所述，不考虑发行人后续股权激励变动情况，发行人在 2023 年**下半年**至 **2028** 年各期涉及股份支付会分别导致各期净利润减少 **1,081.33 万元、2,333.10 万元、2,333.10 万元、631.21 万元、56.68 万元及 17.94 万元**。

三、请保荐机构、申报会计师对上述事项进行核查并发表明确意见

（一）核查程序

1、查阅公司工商档案、董事会及股东大会决议、增资或股份转让协议、验资报告、公司章程等文件，了解报告期内公司股权变动的情况；

2、获取报告期内新进股东的股东资料、获取股权激励计划、员工持股平台的合伙协议、股权转让协议，了解并核查其与发行人的关系、入股背景、入股目的及入股价格的确定方式，综合判断发行人报告期内增资、转让事项是否涉及股份支付，分析服务期等条款对股份支付费用的影响；

3、获取股权激励授予日近期的非关联外部投资人增资协议，复核发行人计算股份支付费用选取的公允价值是否合理；

4、了解发行人股份支付的会计政策及报告期内的会计处理，检查授予股票期权及限制性股票的条款和行权或解锁条件，评估发行人对服务期的判断是否准确；

5、复核发行人股份支付费用计算是否准确，复核股份支付费用归集科目及

相关会计处理是否符合企业会计准则的相关规定；

6、查询发行人银行流水、转让股权双方的转账凭证，核查股权增资、转让涉及款项是否支付完毕。

（二）核查结论

经核查，保荐机构、申报会计师认为：

1、发行人股份支付服务期的判断准确；

2、发行人历次股权激励对应的公允价值选取具有合理性；

3、股份支付费用计入的会计期间和会计科目合理、准确，会计处理在所有重大方面符合企业会计准则的相关规定。

15.关于尚未盈利

根据招股说明书，公司归属于母公司普通股股东的净利润分别为-4,993.57万元、-5,335.16万元、-13,403.56万元和-5,829.87万元，截至2022年6月30日，未弥补亏损为42,775.23万元。请发行人按照《上海证券交易所科创板股票发行上市审核问答》第2条要求，充分披露最近一期存在累计未弥补亏损的原因分析、影响分析和趋势分析，并结合在研管线研发进度、各项费用的支出规划、预计药品的销售情况等，披露达到盈亏平衡状态时主要经营要素需要达到的水平。

【回复】

一、请发行人按照《上海证券交易所科创板股票发行上市审核问答》第2条要求，充分披露最近一期存在累计未弥补亏损的原因分析、影响分析和趋势分析，并结合在研管线研发进度、各项费用的支出规划、预计药品的销售情况等，披露达到盈亏平衡状态时主要经营要素需要达到的水平。

发行人已在招股说明书“第六节财务会计信息与管理层分析”之“十三、未来可实现盈利情况”中补充披露如下：

“（一）最近一期存在累计未弥补亏损的原因分析

由于研发流程复杂，审评标准严格，创新药的研发呈现出投入大、周期长、风险高的特点，对创新药企业的研发能力和资金实力具有较高的要求。由于药品获批上市前收入来源有限，持续高强度的研发投入导致众多创新药企业处于亏损状态。发行人自成立以来，专注于水稻胚乳细胞表达体系的研究与植物源重组蛋白药物的开发，报告期内，随着多个在研管线不断推进，公司持续增加研发投入。同时，公司营业收入主要来源于药用辅料、科研试剂的销售，规模相对较小，导致公司持续亏损且最近一期存在累计未弥补亏损，符合创新药行业的特征。

报告期各期，构成公司经营亏损的主要项目如下：

单位：万元

项目	2023年1-6月	2022年	2021年	2020年
研发费用	7,744.62	11,049.63	7,521.02	4,505.19

项目	2023 年 1-6 月	2022 年	2021 年	2020 年
管理费用	2,813.38	5,657.41	6,935.37	2,947.64
小计	10,557.99	16,707.04	14,456.39	7,452.84
归母净利润	-9,800.92	-14,357.63	-13,403.56	-5,335.16

如上表所示，报告期内公司研发费用及管理费用是导致公司出现持续亏损的主要因素。

报告期内，公司研发费用主要为药品研发过程中涉及的临床试验及技术服务费、人员薪酬、设备材料费等。随着公司新药研发管线不断推进、研发人员规模不断扩大，公司研发开支持续增长。

报告期内，公司管理费用主要为专业服务费、职工薪酬、折旧摊销费。其中专业服务费主要包括诉讼费和咨询服务费，2021 年，公司聘请境外律师积极应对 337 调查导致诉讼费大幅增加；2020 年和 2021 年，公司进行了股权融资并聘请中介机构准备首发上市事宜，发生了较多咨询服务费支出。

同时，公司药品尚未获批上市销售，营业收入主要来源于药用辅料、科研试剂的销售，营收规模相对较小，暂无法弥补上述大额开支，导致报告期内公司处于持续亏损状态。

综上所述，公司尚未盈利且最近一期存在累计未弥补亏损系经常性因素导致，符合创新药研发企业的特征。

（二）最近一期存在累计未弥补亏损的影响分析

1、公司现金流

报告期内，公司现金流情况如下：

单位：万元

项目	2023 年 1-6 月	2022 年	2021 年	2020 年
归母净利润	-9,800.92	-14,357.63	-13,403.56	-5,335.16
经营活动产生的现金流量净额	-7,626.55	-6,640.34	-8,797.24	-3,518.41
投资活动产生的现金流量净额	-6,040.82	-35,761.29	-17,547.04	-166.31
筹资活动产生的现金流量净额	25.50	56,812.48	35,626.07	17,368.82
期末现金及现金等价物余额	25,113.88	38,755.77	24,340.99	15,065.95

报告期各期，公司经营活动产生的现金流量为-3,518.41 万元、-8,797.24 万元、-6,640.34 万元及-7,626.55 万元。报告期内，公司无药品销售收入，营业收入主要来源于药用辅料、科研试剂的销售，营收规模较小，且随着公司各项业务不断推进、人员规模不断扩大，各项费用支出不断增加，导致经营活动产生的现金净流出较大。

报告期各期，公司投资活动产生的现金流量为-166.31 万元、-17,547.04 万元、-35,761.29 万元及-6,040.82 万元，2021 年、2022 年及 2023 年 1-6 月投资活动现金支出较多，主要系发行人于 2021 年启动位于东湖新技术开发区的总部和研发生产基地建设，产生较多厂房建设及设备购置的支出所致。

报告期内，公司在研管线不断推进，在研项目的研发进展及研究质量持续得到专业投资者的认可，公司完成了多轮私募融资。报告期各期，公司筹资活动产生的现金流量净额为 17,368.82 万元、35,626.07 万元、56,812.48 万元及 25.50 万元，使得公司各期末持有的货币资金较为充足。截至 2023 年 6 月 30 日，公司账面货币资金余额合计 2.51 亿元，公司目前持有的货币储备足以保障公司核心产品 HY1001 完成 III 期临床研究并递交注册申请。

人血清白蛋白在临床上应用广泛，且长期存在供需缺口。公司核心产品植物源重组人血清白蛋白获批后，将有效满足临床需求，实现快速放量销售，公司将具备可持续的经营性现金流入的能力。因此，公司目前尚未盈利且最近一期存在累计未弥补亏损不会对公司现金流产生重大不利影响。

2、业务拓展

（1）完善现有研发体系并推动核心产品获批上市

在植物生物反应器技术领域，发行人已形成较为成熟的研发技术平台，公司将持续推进水稻胚乳细胞表达技术的研究，进一步完善水稻胚乳细胞生物反应器的技术体系，不断提高重组蛋白的表达量，使重组蛋白表达水平在现有基础上继续大幅提升。

依托水稻胚乳细胞生物反应器高效重组蛋白表达平台（$Oryz^{HiExp}$）和重组蛋白纯化技术平台（$Oryz^{Pur}$），公司 HY1001 项目已完成 II 期临床试验并达到主要临床研究终点，III 期临床试验已完成全部受试者入组和随访。公司将加快推

进 HY1001 项目关键注册临床研究，推动核心产品植物源重组人血清白蛋白获批上市销售。

（2）拓展长效药物技术

利用人血清白蛋白半衰期长、炎症靶向性的特点，基于重组人血清白蛋白产品在临床研究的先发优势，发行人将加快基于重组人血清白蛋白的长效药物的基础研究和平台技术的研发，建立基于重组人血清白蛋白的长效药物技术平台（Oryz^{Dur}）。

（3）商业化拓展

公司将逐步组建具备丰富销售经验的商业化团队，在重组血制品和其他重组蛋白药物的产品宣传及临床教育方面提供专业、可行的推广方案，积极开发客户资源。此外，在部分区域，公司拟通过与第三方经销商合作的模式开展销售活动。

综上，公司目前尚未盈利且最近一期存在累计未弥补亏损未对业务拓展产生不利影响。

3、人才吸引及团队稳定性

随着各项业务稳步推进，发行人不断调整经营管理团队以匹配公司的发展阶段。同时，为进一步健全长效激励机制、充分发挥员工的积极性，报告期内公司完成了两次员工股权激励计划的实施，实现了核心员工个人利益和公司利益的结合，使公司核心团队可以分享公司经营发展的成果与收益。公司完善的人才培养、评价以及奖励激励的机制，确保了核心团队的稳定性及对人才的吸引。

综上，公司目前尚未盈利且最近一期存在累计未弥补亏损对人才吸引和团队稳定性不存在重大不利影响。

4、研发及战略性投入

研发创新是生物医药公司的核心竞争力，公司高度重视研发工作，坚持创新驱动战略，以研发投入作为公司根本性的战略投入。报告期内，公司研发投入分别为 4,505.19 万元、7,521.02 万元、11,049.63 万元和 7,744.62 万元，

公司的营运资金充足，能够满足研发投入的资金需求，公司各项研发活动有序推进，研发支出按计划发生。

综上，公司目前尚未盈利且最近一期存在累计未弥补亏损未对研发及战略性投入产生重大不利影响。

5、生产经营可持续性

（1）公司货币储备可覆盖中短期资金需求

截至 2023 年 6 月 30 日，公司账面货币资金余额合计 2.51 亿元，货币资金储备较为充足，可以覆盖核心产品 HY1001 未来临床研究支出及公司 10 吨 OsrHSA 原液及 100 万支制剂 cGMP 智能化生产线的建设支出，以保障核心产品 HY1001 顺利获批上市并初步实现商业化生产。

（2）发行人具备较好融资渠道和融资能力

发行人现有融资渠道及融资能力可支持发行人持续开展经营活动，公司资信状况良好，资产负债率较低，偿债风险较小，债务融资能力较强，公司已获得武汉农村商业银行股份有限公司光谷分行银行借款额度 6,000 万元；公司拥有的土地、厂房、设备等优质资产可为债务融资提供抵押支撑，公司可通过银行借款方式满足不断增加的资金需求。

（3）核心产品具备广阔的市场空间

人血清白蛋白在临床上广泛应用于肝硬化腹水、严重烧伤导致的循环衰竭、重症脓毒血症休克等疾病的治疗，临床需求十分可观。公司重组人血清白蛋白药品具有产量高、成本低、疗效好、安全性佳和易于规模化等优势，获批上市后将快速填补我国人血清白蛋白治疗药物领域巨大的临床需求，我国人血清白蛋白市场进口依赖的现状也将得到显著改善。因此，公司产品具备良好的市场前景和广阔的市场空间，获批上市后将实现快速放量销售，并持续为公司带来业绩贡献，公司亏损有望迅速收窄，实现扭亏为盈。

综上，发行人尚未盈利且最近一期存在累计未弥补亏损不会对生产经营可持续性产生重大不利影响。

（三）累计未弥补亏损的趋势分析

1、公司未来实现盈利依据的假设条件

（1）公司所遵循的国家和地方现行有关法律、法规和经济政策无重大改变；

（2）国家宏观经济继续平稳发展；

（3）本次公司股票发行上市成功，募集资金顺利到位；

（4）募集资金投资项目能够顺利实施，并取得预期收益；

（5）公司所处行业与市场环境不会发生重大变化；

（6）公司无重大经营决策失误和足以严重影响公司正常运转的重大人事变动；

（7）不会发生对公司正常经营造成重大不利影响的突发性事件或其它不可抗力因素。

2、未来实现盈利的前瞻性分析

（1）公司未来是否可实现盈利的前瞻性信息

1）技术平台成熟，持续贡献创新产品

发行人自成立以来，始终专注于植物表达体系生物技术平台及相应产品的研究与开发，致力于为全世界人民提供“绿色、安全、可及、充足”的生物医药产品。依托水稻胚乳细胞生物反应器高效重组蛋白表达平台（Oryz^{HiExp}）和重组蛋白纯化技术平台（Oryz^{Pur}）两大核心技术平台，公司开发了多款具有重大临床价值的重组蛋白药物。截至本招股说明书签署日，HY1001 植物源重组人血清白蛋白注射液（OsrHSA）已经完成 II 期临床研究，达到了主要临床研究终点，III 期临床试验已完成全部受试者入组和随访；HY1002 治疗由轮状病毒引起的儿童感染性腹泻的重组人乳铁蛋白溶菌酶口服液处于 II 期临床试验阶段；HY1003 植物源重组人α-1 抗胰蛋白酶（OsrhAAT）获得美国 FDA 孤儿药资格认定，并已完成在美国开展的 I 期临床试验；HY1004 植物源重组瑞替普酶已获批开展临床试验。此外，公司尚有 3 个植物分子药物处于临床前研究阶段。

2）新园区基本落成，产业化已初具雏形

公司的新产业园区已基本落成，其中中试车间已完成更新改造，综合研发

大楼及年产 10 吨 OsrHSA 原液 cGMP 智能化生产线已建成，能够满足公司重组人血清白蛋白药品临床样品及部分商业化产品的供应，为商业化进程奠定了基础。

（2）前瞻性信息的依据

1）产业政策

近年来，我国政府部门出台了一系列鼓励和扶持生物医药技术创新和生物医药行业发展的重大政策。《中华人民共和国国民经济和社会发展第十四个五年规划和 2035 年远景目标纲要》将生物技术作为战略性新兴产业，《“十四五”医药工业发展规划》将重组蛋白质药物列为重点发展领域。《中华人民共和国药品管理法（2019 修订）》和《药品注册管理办法（2020 年）》明确了要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，对创新药物的产业化给予了大力支持。

2）技术趋势

随着 DNA 重组技术在制药领域的广泛应用，生物制品由早期的从动物组织或血浆中提取制备逐步被重组 DNA 技术生产所替代。当前，血液中制备的干扰素、凝血因子等已逐步被基因工程产品所取代，随着生物技术的进一步发展，基因工程生产的重组血液制品取代血浆提取的血液制品是必然趋势。

3）产品市场空间

根据沙利文数据分析，2020 年，中国人血清白蛋白药物市场规模达到 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%。截至本招股说明书签署日，全球市场尚无重组人血清白蛋白上市药品，公司的植物源重组人血清白蛋白注射液目前已完成 II 期临床试验，临床数据显示非劣于血浆来源人血清白蛋白，并已于国内开展 III 期临床试验。根据研发计划，HY1001 预计将于 2025 年获批上市，将成为首批上市的重组人血清白蛋白药物，产品预计潜在市场空间大。

4）持续加大研发投入

发行人坚持创新驱动战略，始终将研发能力视为公司核心竞争力和核心驱动力之一。报告期内，发行人研发投入金额分别为 4,505.19 万元、7,521.02 万元、11,049.63 万元和 7,744.62 万元。公司持续加大研发力度，确保了各在研管线的有序推进、促进了现有核心研发平台的技术迭代、推动了新技术平台的探索应用。

5）人才队伍建设

创新是发行人业务的核心驱动力，而人才为创新之本，公司作为一家创新驱动的高科技生物医药企业，已组建了一支高素质的研发、生产、质量管理的专业化队伍，并建立了一套完善的创新型人才培养、评价以及奖励激励的体系。

（3）为实现盈利公司拟采取的措施

1）快速推进 HY1001 的临床试验及商业化进程

公司进展最快的产品 HY1001 为一款重组人血清白蛋白注射液，目前已经完成 II 期临床试验，并已于国内开展 III 期临床试验，预计在 2025 年获批上市。公司将加快推进 HY1001 的各项临床试验，尽快推进产品上市，实现销售收入。

2）持续加大研发投入

公司将持续加大研发投入，推进立项产品的快速进展。公司的研发投入规模预计将继续保持增长态势，但具体投入规模具有一定的灵活性，公司将根据业务发展需求、流动资金管理情况，以及未来产品销售可能产生的现金流预测等多方面因素，制定风险可控的研发投入策略。

3）加快募投项目建设，提升植物源重组人血清白蛋白产品产能

公司加快推进年产 120 吨 OsrHSA 原液 cGMP 智能化生产线建设，扩大生产规模，并积极改进、优化生产工艺，提升生产效能，降低生产成本，提升植物源重组人血清白蛋白产品产能。

4）适时搭建销售团队，拓展销售渠道

公司在产品递交注册申请后，将进一步对国内同类产品的市场形势进行分析研判，适时启动销售团队建设工作，为产品的商业化销售做好准备，争取在产品获批上市后尽快打开销路，实现收益。

（四）达到盈亏平衡状态时主要经营要素分析

发行人核心产品HY1001已完成II临床试验，达到主要临床研究终点，III期临床试验已完成全部受试者入组和随访。结合发行人在研管线进度、各项费用的支出规划、预计药品的销售情况等因素，在满足以下测算假设及要素分析的前提下，预计2027年盈亏平衡乃至实现盈利，具体分析如下：

1、测算假设

（1）公司拥有充足的资金用于在研项目的开展；

（2）HY1001 关键注册临床试验进展和试验结果符合预期；

（3）公司募投项目得以顺利实施，产业化基地建设进度符合预期；

（4）HY1001 获批上市后商业化进展情况符合预期；

（5）重组人血清白蛋白注射液所处行业和市场环境未发生重大不利变化。

2、达到盈亏平衡的主要经营要素分析

（1）发行人主要产品上市进度

发行人 HY1001 项目已在国内开展 III 期临床试验研究，并已完成全部入组和随访，如项目按计划顺利推进，HY1001 产品预计将在 2025 年获批上市；公司拟于 2024 年第四季度开展 HY1002 项目 III 期临床试验，如项目按计划顺利推进，HY1002 产品预计将在 2027 年获批上市。两款核心产品获批上市销售将驱动公司业绩持续增长，公司预计于 2027 年盈亏平衡乃至实现盈利。

（2）主要经营要素分析

1）营业收入

根据临床进度预测，发行人核心产品 HY1001 将于 2025 年获批上市，HY1001 产品作为首批上市的重组人血清白蛋白药物，具有广阔的市场空间，药品销售收入具有较大的增长潜力。

2）毛利率

公司历经多年潜心研究，不断优化和提升水稻胚乳细胞蛋白表达技术及重组蛋白纯化技术，已建立了高效而稳定的生产体系，预计产品毛利率总体维持

在 80%左右的水平。

3）管理费用

为匹配公司不断增长的经营规模，公司将继续扩充管理团队，同时为吸引高素质管理人才，并形成良性的激励反馈机制，公司员工薪酬福利将保持一定的增速。

4）销售费用

公司将打造一支专业一流的商业化团队，通过学术营销、临床教育等多种商业化推广方式积极开拓客户资源。同时，公司也将在部分区域与有较强影响力和销售实力的第三方经销商开展合作，打通销售渠道，加快推进核心产品的销售推广工作。预计公司营销推广支出将不断增加。

5）研发费用

公司 HY1001 项目和 HY1002 项目的临床试验及 NDA 申请预计将在 2023 年至 2026 年间完成，随着其他在研管线逐渐进入临床阶段以及新管线的研究逐步开展，预计 2027 年研发支出仍将维持在较高水平。

综上所述，若能满足上述假设条件，且公司在研管线研发、产业化及商业化进程顺利，公司将于 2027 年盈亏平衡乃至实现盈利。公司完成发行上市后至在研产品上市销售前，随着各项业务稳步推进，经营开支将逐步增长，公司存在亏损额持续扩大的风险。此外，如在研产品的商业化进程及所处的市场环境出现重大不利变化，公司实现盈亏平衡的时间亦可能随之推迟。

（五）前瞻性信息声明

本公司前瞻性信息是建立在推测性假设数据基础上的预测，具有重大不确定性，投资者应谨慎使用。”

16.关于信息披露

根据发行人官网，发行人主要产品包括美妆原料、私人定制美妆配方等。发行人曾挂牌新三板所公布的年度报告中，产品包括 EGF 因子、IGF-1 因子、bFGF 因子、精华液、面膜等。

请发行人说明：发行人申报文件与在新三板信息披露是否存在重大差异，关于主要产品信息披露差异的具体原因，产品涉及的行业定位是否准确，是否存在其他未披露信息。

请保荐机构、发行人律师核查并表明确意见。

【回复】

一、发行人申报文件与在新三板信息披露是否存在重大差异

2015 年 7 月 29 日，公司股票正式在全国中小企业股份转让系统（以下简称“股转系统”）挂牌并公开转让，证券代码为“833101”，证券简称为“禾元生物”。2018 年 6 月 21 日，公司股票终止在全国中小企业股份转让系统挂牌。

发行人申报文件与其在新三板信息披露差异主要系：（1）随着公司研发管线推进，公司产品结构发生变化；（2）本次申报文件较新三板信息披露基于公司主营业务实际开展情况进行补充和完善；（3）发行人对历史沿革中公司设立情况进行补充说明。

发行人本次申报文件与在新三板信息披露不存在重大差异，具体如下：

（一）发行人主要产品信息披露差异情况及具体原因

发行人公开转让说明书、定期报告及本次申报文件披露的主要产品信息披露情况如下：

本次申报文件	2017 年 年度报告	2016 年 年度报告	2015 年 年度报告	公开转让说明书
1、药品 （1）植物源重组人血清白蛋白注射液（OsrHSA） （2）重组人乳铁蛋白溶菌酶口服液（OsrLF&OsrhLYZ） （3）植物源重组人 α-1	1、白蛋白 2、EGF 因子 3、IGF-1 因子 4、bFGF 因子 5、精华液 6、面膜 7、技术服务	1、白蛋白 2、EGF 因子 3、IGF-1 因子 4、bFGF 因子 5、技术服务	1、白蛋白 2、EGF 因子 3、IGF-1 因子 4、bFGF 因子 5、技术服务 6、LF 乳铁蛋白	1、植物源重组人血清白蛋白（OsrHSA） 2、重组人乳铁蛋白（OsrLF） 3、重组人碱性成纤维细胞生长因子（OsrbFGF）

本次申报文件	2017 年 年度报告	2016 年 年度报告	2015 年 年度报告	公开转让说明书
抗胰蛋白酶（OsrhAAT） （4）植物源重组瑞替普酶（OsrPA） （5）植物源重组人糜蛋白酶（OsrhCT） （6）植物源重组人葡糖脑苷脂酶（OsrhGCase） （7）长效生长激素 2、药用辅料 （1）植物源重组人血清白蛋白（OsrHSA） 3、科研试剂及其他 （1）植物源重组人血清白蛋白（细胞培养级）（OsrHSA） （2）植物源重组人血清白蛋白（试剂级）（OsrHSA） （3）植物源重组人碱性成纤维细胞生长因子（细胞培养级）（OsrhbFGF） （4）植物源重组人纤维连接蛋白（细胞培养级）（OsrhFN） （5）植物源重组人纤维连接蛋白（美妆级）（OsrhFN） （6）蛋白酶 K/ProteinaseK				

本次申报文件披露的主要产品未包含新三板挂牌期间已披露的重组人表皮生长因子（以下简称“EGF 因子”）、重组人长效胰岛素样生长因子（以下简称“IGF-1 因子”）、精华液、面膜、重组人乳铁蛋白（OsrLF）等产品，主要原因如下：

1、EGF 因子、IGF-1 因子

本次申报文件披露的主要产品不包括 EGF 因子、IGF-1 因子的原因系：（1）发行人主要从事植物分子医药的研发、生产及商业化。EGF 因子、IGF-1 因子为科研试剂产品，系发行人为满足下游客户综合性的采购需求而经营的产品品类，不属于发行人现有及未来业务发展规划中的主要产品；（2）报告期内，发行人 EGF 因子、IGF-1 因子的销售金额及占营业收入的比例均较低，未对发行

人财务报告产生重大影响。报告期内 EGF 因子、IGF-1 因子产品销售收入情况如下表所示：

单位：万元、%

项目	2023 年 1-6 月		2022 年度		2021 年度		2020 年度	
	金额	占比[注]	金额	占比[注]	金额	占比[注]	金额	占比[注]
EGF 因子	**11.77**	**2.12**	11.93	0.89	5.31	0.21	1.50	0.07
IGF-1 因子	**7.67**	**1.38**	10.91	0.81	25.22	0.99	35.94	1.67
合计	**19.44**	**3.49**	**22.84**	**1.70**	**30.53**	**1.20**	**37.44**	**1.74**

注：上述占比是指相关产品当期销售收入占当期营业收入的比例。

2、精华液、面膜

发行人新三板挂牌期间 2017 年年度报告披露的产品包括精华液和面膜产品，本次申报文件披露的主要产品不包括上述产品，主要原因系报告期内发行人精华液产品和面膜产品逐步停产直至完全停产，公司未来亦无该等产品的生产计划。报告期内，发行人精华液和面膜产品的销售金额及占营业收入的比例均较低，具体情况如下表所示：

单位：万元、%

项目	2023 年 1-6 月		2022 年度		2021 年度		2020 年度	
	金额	占比	金额	占比	金额	占比	金额	占比
精华液	**-**	**-**	0.27	0.02	1.88	0.07	-	-
面膜	**-**	**-**	-	-	0.19	0.01	36.54	1.69
合计	**-**	**-**	**0.27**	**0.02**	**2.07**	**0.08**	**36.54**	**1.69**

注：上述占比是指相关产品当期销售收入占当期营业收入的比例。

3、重组人乳铁蛋白（OsrLF）

发行人新三板挂牌公开转让说明书及 2015 年年度报告中披露的主要产品中包括重组人乳铁蛋白（OsrLF），系科研试剂产品。报告期内，随着发行人研发管线不断拓展，产品结构发生变化，发行人自主开发了通过基因工程水稻生产的重组人乳铁蛋白（OsrhLF）和重组人溶菌酶（OsrhLYZ）制成的重组人乳铁蛋白溶菌酶口服液（HY1002），由此重组人乳铁蛋白（OsrLF）科研试剂产品不再为发行人主要产品。

报告期内，发行人重组人乳铁蛋白（OsrLF）的销售金额及占营业收入比重的情况如下表所示：

单位：万元

年度	2023 年 1-6 月	2022 年	2021 年	2020 年
OsrLF	**1.88**	4.22	2.13	-
营业收入	**556.41**	1,339.97	2,551.81	2,156.59
占营业收入比	**0.34%**	**0.32%**	**0.08%**	**-**

4、公司主要产品信息披露不存在重大差异

除前述主要产品披露差异外，本次申报文件对主要产品进行分类并补充更新，相比于新三板挂牌期间的信息披露更加详尽，且符合公司主营业务实际开展情况。发行人本次申报文件披露的主要产品信息与新三板信息披露的差异系保荐机构根据公司实际经营情况和未来产品规划对新三板信息披露的调整、补充和完善，与新三板的信息披露不存在重大差异。

（二）发行人财务信息披露差异情况及具体原因

在新三板挂牌期间，发行人的财务信息披露涵盖期间为 2013 年、2014 年、2015 年、2016 年及 2017 年；本次申报文件财务信息披露期间为 2020 年、2021 年、2022 年**及 2023 年 1-6 月**。发行人本次申报文件财务信息披露期间与新三板挂牌期间的财务信息披露期间不存在重叠，因此财务信息披露不存在差异。

（三）发行人其他信息披露差异情况及具体原因

发行人本次申报文件的其他相关信息与新三板披露信息存在的主要差异的情况如下：

1、股权代持事项

（1）差异情况

差异事项	本次申报文件披露的信息	新三板期间披露的信息	差异情况及原因说明
股权代持	2006 年 11 月胡国芬、廖友芝、袁中强三人设立禾元有限，其中胡国芬代柏才元持有公司股份，廖友芝代杨代常持有公司股份，公司实际设立人为杨代常、柏才元、袁中强。	公司在申请挂牌时未对此事项进行披露	挂牌过程中未进行信息披露，系发行人对股权代持的理解有所偏差，对新三板信息披露要求理解存在不足，本次申报进行了补充披露

前述股权代持事项的披露差异系项目组根据公司历史沿革演变及根据实际核查情况规范披露的结果，有助于发行人规范披露，提升信息披露质量。

2、其他事项

差异事项	本次申报文件披露的信息	新三板期间披露的信息	差异情况及原因说明
一致行动人认定	柏才元、苏学腾、张庆强、欧阳金英、禾众共创	叶季平、苏学腾、柏才元、舒振国及余丹、欧吉权、李雪、施波、蔡诗贵、郭之彬、何洋、黄骏锋、蒋代明、李倩君、宁婷婷、谢婷婷、尹飞、袁超峰、朱明霞	新三板期间签订的一致行动协议到期，后续杨代常与相关方签订新的一致行动协议
董事、监事、高级管理人员个人简历	董事、监事、高级管理人员任职简历的披露进行更新、补充和完善	公转书和年报中对董事、监事、高级管理人员的简历描述较为简略	董事、监事、高级管理人员存在变动，补充和完善了相关人员的简历情况
关联方认定	本次发行上市申请文件根据《公司法》《企业会计准则第 36 号——关联方披露》、《上市公司信息披露管理办法》以及《上海证券交易所科创板股票上市规则》等相关法律法规披露了发行人关联方情况	公开转让说明书具体披露的关联方包括持有公司 5%以上股份的股东、控股子公司、董事、监事及高级管理人员及其他关联方	本次发行申请文件根据科创板相关法律法规及发行人最新情况对发行人关联方予以补充和完善
重大诉讼或仲裁事项	337 调查及相关诉讼、堪萨斯州诉讼	四方电子合同纠纷案	公开转让说明书出具日后新增事实

（四）发行人本次申报文件与在新三板信息披露不存在重大差异

发行人本次申报文件与新三板信息披露存在一定的差异，主要原因如下：

1、信息披露规则要求差异

公司新三板挂牌及挂牌期间信息披露系按照《非上市公众公司监督管理办法》、《全国中小企业股份转让系统业务规则（试行）》、《全国中小企业股份转让系统挂牌公司信息披露细则（试行）》、《全国中小企业股份转让系统挂牌公司信息披露规则》等相关业务规则的要求进行披露，而本次申请文件的信息披露严格按照科创板相关配套的业务规则进行披露。不同信息披露规则对于信息披露的内容和形式要求不同，因此信息披露存在一定的差异。

2、公司实际经营情况变化

在新三板挂牌期间，发行人的信息披露涵盖期间为 2013 年、2014 年、2015 年、2016 年及 2017 年。公司本次发行上市申请的申请文件信息披露涵盖期间 2020 年、2021 年、2022 年**及 2023 年 1-6 月**。随着公司经营发展，相关事实随之变动，进而导致一定的披露差异。

综上所述，发行人申报文件与在新三板信息披露存在的差异系信息披露规则要求的差异以及公司经营情况发生变化所致，不属于重大差异。

二、关于主要产品信息披露差异的具体原因，产品涉及的行业定位是否准确

（一）关于主要产品信息披露差异的具体原因

1、本次申报文件与新三板披露的主要产品信息差异情况及具体原因

关于本次申报文件与新三板披露的主要产品信息差异情况及具体原因参见本题回复之“一、发行人申报文件与在新三板信息披露是否存在重大差异”之“（一）发行人主要产品信息披露差异情况及具体原因”。

2、本次申报文件与发行人官网主要产品信息差异情况及具体原因

根据发行人官网介绍，主要产品包括美妆原料、私人定制美妆配方等，即可应用于美妆领域的植物源蛋白复合物、植物源血清白蛋白纤连蛋白、植物源溶菌酶、植物源乳铁蛋白等原料。本次申报文件披露的主要产品未包含前述产品，主要原因系：

1、报告期内，发行人聚焦于植物分子医药的研发、生产、商业化。为增强阶段性盈利能力，发行人经营可应用于美妆领域少量非药品级别的植物源重组人血清白蛋白及其他重组蛋白相关产品等，不属于公司目前及未来的主要产品规划；

2、发行人官网产品信息披露的受众群体与本次申报文件的受众群体不同。发行人官网产品信息披露主要面向广大客户，其目的在于向客户全面展示公司产品种类信息以促成客户进一步的交易意向，并未依据是否为主要产品加以区分；本次申报文件的主要产品信息披露主要面向广大投资者，为了使投资者能够通过主要产品信息快速理解公司的行业定位、产品定位及未来业务发展方向，因此聚焦于对公司核心产品的信息披露。截至本回复出具日，发行人官网已根据目前的公司经营情况完成信息补充更新。

报告期内，美妆原料、私人定制美妆配方销售情况如下表所示：

单位：万元

产品种类	2023 年 1-6 月		2022 年		2021 年		2020 年	
	金额	占比	金额	占比	金额	占比	金额	占比
植物源臻享蛋白复合物	-	-	-	-	-	-	-	-
植物源臻透蛋白复合物	-	-	-	-	-	-	-	-
植物源臻颜蛋白复合物	-	-	-	-	-	-	-	-
植物源臻护蛋白复合物	-	-	2.65	0.20%	1.33	0.05%	53.06	2.46%
植物源血清白蛋白 OsrHSA（美妆原料）	**3.30**	**0.59%**	2.76	0.21%	9.05	0.35%	2.00	0.09%
植物源纤连蛋白 OsrFN（美妆原料）	**27.76**	**4.99%**	38.08	2.84%	23.09	0.90%	8.28	0.38%
植物源溶菌酶 OsrLYZ（美妆原料）	**2.17**	**0.39%**	8.21	0.61%	0.44	0.02%	-	0.00%
植物源乳铁蛋白 OsrLF（美妆原料）	**0.10**	**0.02%**	1.21	0.09%	1.56	0.06%	-	0.00%
私人定制美妆配方	-	-	-	-	-	-	-	-
合计	**33.33**	**5.99%**	**52.92**	**3.95%**	**35.46**	**1.38%**	**63.34**	**2.93%**

（二）产品涉及的行业定位是否准确

公司主要产品包括正在开展临床或临床前试验的药品、已经登记的药用辅料及科研试剂产品。公司自成立以来一直致力于植物源重组人血清白蛋白及其他植物源重组蛋白药品的研发，新药的研发周期长、研发投入资金巨大。为了降低经营风险，公司在不断引入外部投资者的同时，积极增强公司阶段性盈利能力，利用各阶段已积累的技术成果生产、销售非药品级别的植物源重组人血清白蛋白及其他重组蛋白相关产品，进而改善公司的现金流状况，为新药研发提供资金支持，同时也为在研药物的后续中试生产及未来的商业化生产积累经验。

公司发展过程中的产品涉及非药品行业，系阶段性的产品规划，旨在降低新药研发过程中的经营风险。公司自成立以来始终聚焦植物源重组人血清白蛋白及其他植物源重组蛋白药品，坚持生物创新药行业的定位。目前公司的新药研发工作已取得阶段性成果：（1）HY1001 植物源重组人血清白蛋白注射液（OsrHSA）已经完成 II 期临床研究，正在开展 III 期临床研究；（2）HY1002 治疗由轮状病毒引起的儿童感染性腹泻的重组人乳铁蛋白溶菌酶口服液处于 II 期临床试验阶段；（3）HY1003 植物源重组人 α-1 抗胰蛋白酶（OsrhAAT）获得美国 FDA 孤儿药资格认定，**并已完成**在美国开展**的** I 期临床试验；**（4）HY1004**

植物源重组瑞替普酶已获批开展临床试验。此外，公司尚有 **3** 个植物分子药物处于临床前研究阶段。因此，公司属于医药制造业的行业定位以及产品属于生物创新药品的行业定位准确。

三、是否存在其他未披露信息

发行人不存在其他未披露信息。

四、请保荐机构、申报会计师对上述事项进行核查并发表明确意见

（一）核查程序

保荐机构、发行人律师履行了以下核查程序：

1、查阅发行人在新三板挂牌期间信息披露文件，对比新三板挂牌期间信息披露与本次申报信息披露文件，分析两者差异及差异原因；

2、核查新三板挂牌期间发行人是否存在行政处罚或监管措施；

3、获取发行人销售明细，分析相关产品销售情况；

4、对发行人实际控制人、销售负责人进行访谈。

（二）核查结论

保荐机构、发行人律师认为：发行人申报文件与在新三板信息披露不存在重大差异，主要产品信息披露差异原因合理，产品涉及的行业定位准确，不存在其他未披露信息。

（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审核问询函的回复》之盖章页）

武汉禾元生物科技股份有限公司

2023年12月26日

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

2023 年 12 月 26 日

（此页无正文，为海通证券股份有限公司《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审核问询函的回复报告》之签字盖章页）

保荐代表人签名：

王永杰　　王 莉

法定代表人签名：

周 杰

海通证券股份有限公司

2023年 12月26日

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

海通证券股份有限公司

2023 年 12 月 26 日