
北京德恒律师事务所
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的
补充法律意见（一）



北京德恒律师事务所
DeHeng Law Offices

北京市西城区金融街 19 号富凯大厦 B 座 12 层
电话:010-52682888 传真:010-52682999 邮编:100033

目 录

第一部分 《问询函》回复	4
问询问题 4.关于药用工业用基因水稻种植的合规性.....	4
问询问题 6.关于技术来源与纠纷.....	22
问询问题 7.关于控制权.....	57
问询问题 8.关于自然人股东和代持.....	72
问询问题 16.关于信息披露.....	81
第二部分 补充核查期间新发生事项	88
一、本次发行上市的批准和授权.....	88
二、发行人本次发行上市的主体资格.....	88
三、本次发行上市的实质条件.....	88
四、发行人的设立.....	93
五、发行人的独立性.....	93
六、发起人和股东（追溯至发行人的实际控制人）.....	93
七、发行人股权及其演变.....	94
八、发行人的业务.....	94
九、关联交易及同业竞争.....	97
十、发行人的主要财产.....	101
十一、发行人的重大债权债务.....	103
十二、发行人的重大资产变化及收购兼并.....	105
十三、发行人公司章程的制定与修改.....	105
十四、发行人股东大会、董事会、监事会议事规则及规范运作.....	105
十五、发行人董事、监事和高级管理人员及其变化.....	106
十六、发行人的税务.....	106

十七、发行人的环境保护和产品质量、技术等标准.....	107
十八、发行人募集资金的运用.....	108
十九、发行人业务发展目标.....	108
二十、诉讼、仲裁或行政处罚.....	109
二十一、发行人招股说明书法律风险的评价.....	109
二十二、律师认为需要说明的其他问题.....	110
二十三、本次发行上市的总体结论性意见.....	110

北京德恒律师事务所

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的

补充法律意见（一）

德恒 07F20190046-9 号

致：武汉禾元生物科技股份有限公司

本所接受发行人的委托，担任发行人本次公开发行的专项法律顾问。本所根据《公司法》《证券法》《注册管理办法》《编报规则 12 号》《律师事务所从事证券法律业务管理办法》及《律师事务所证券法律业务执业规则（试行）》等法律、法规及规范性文件的有关规定，按照律师行业公认的业务标准、道德规范和勤勉尽责精神，就发行人本次发行上市事宜，出具了《北京德恒律师事务所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的法律意见》（德恒 07F20190046-1 号，以下简称“《法律意见》”）《北京德恒律师事务所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的律师工作报告》（德恒 07F20190046-2 号，以下简称“《律师工作报告》”）。

上海证券交易所于 2023 年 1 月 19 日就发行人本次发行上市下发《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》（上证科审（审核）〔2023〕32 号，以下简称“《问询函》”）。本所就《问询函》中所涉及的法律相关问题通过查验相关书面资料、发放调查问卷、通过公开途径查询、访谈、走访、相关主体出具确认文件等方式进行了充分核查验证。现本所就《问询函》中所涉及的法律相关问题及发行人自 2022 年 7 月 1 日至 2022 年 12 月 31 日或 2022 年 7 月 1 日至本补充法律意见出具日（以下简称“补充核查期间”）新发生、与本次发行上市有关的重大法律事项进行补充核查，并出具《北京德恒律师事务所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的补充法律意见（一）》（德恒 07F20190046-9 号，以下简称“本补充法律意见”）。对于《法律意见》和《律师工作报告》

中未发生变化的内容，本所律师将不再进行重复披露。

本补充法律意见是对《法律意见》和《律师工作报告》的修改和补充，并构成《法律意见》和《律师工作报告》不可分割的一部分。《法律意见》和《律师工作报告》中所述的律师声明事项、释义等相关内容亦适用于本补充法律意见。

本所经办律师根据《公司法》《证券法》《注册管理办法》等有关法律、法规和中国证监会及上海证券交易所的有关规定，按照律师行业公认的业务标准、道德规范和勤勉尽责的精神，出具本补充法律意见如下，并保证不存在虚假记载、误导性陈述及重大遗漏。

第一部分 《问询函》回复

问询问题 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条例》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、发行人说明事项

（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

1.药用工业用基因工程水稻监管体系

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一定差异。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。鉴于药用工业用转基因植物的特殊性，基于风险评估，在田间试验过程中，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，完成备案或获得安全评价审批后进行田间试验。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。

2. 发行人培育基因工程水稻过程实施的相关措施及对应的监管规定

(1) 农业转基因生物监管规定

经本所律师检索，截至本补充法律意见出具日，我国现行有效的《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》对农业转基因植物研究、试验、生产、加工、经营等的审批程序进行了明确规定，具体如下：

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）	<p>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。</p> <p>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。</p> <p>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。</p> <p>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。</p> <p>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。</p> <p>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。</p>
2	《农业转基因生物安全评价管理办法》（2022修订）	<p>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。</p> <p>第九条 农业转基因生物安全实行分级评价管理。</p> <p>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种类和安全等级，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。</p> <p>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。</p> <p>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。</p> <p>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。</p> <p>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。</p> <p>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</p>

		位应当向农业转基因生物安全管理办公室提出申请。
--	--	-------------------------

根据上表所示法律、法规的相关规定，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。农业转基因植物种植的具体审批程序为：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。

（2）发行人根据《转基因植物试验安全控制措施》，采取相应的控制措施

发行人按照农业农村部（原农业部）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）》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，对药用工业用转基因水稻的育种、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技术的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、收购及收获后等标准操作规程，并制定二维码标识和可追溯性控制程序。

同时，发行人每年向农业农村部进行基因工程水稻种植实验环节的安全评价备案或申报，接受农业农村部、湖北省农业农村厅的监督检查。

发行人目前在研发、育种、种植、用地以及使用等主要环节已制定并严格执行的基因工程水稻种植相关内控制度和标准管理操作情况如下表：

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、原种一代到工作种的操作流程。	-	不存在相关监管规定。
种植及用地	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
	发行人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工程水稻，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。

收获	<p>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；购置了基因工程水稻收割专用收割机、低温循环种子烘干设备，使种子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</p>	<p>《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》</p>	<p>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。</p> <p>4.5.8 应保存药用工业用转基因植物的收获记录，包括收货时间、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。</p>
贮存	<p>制定了明确的管理规定，基因工程水稻及种子的运输、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，其中种子库采取双门双锁，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。</p>	<p>《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》</p>	<p>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。</p> <p>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。</p>
	<p>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。</p>	<p>《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》</p>	<p>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。</p>
运输	<p>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）、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，可完成转基因稻米的脱壳、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理功能，在运输过程中不可能引起扩散。</p>	<p>《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》</p>	<p>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。</p>

3.主管部门对发行人基因工程水稻种植监管情况

根据湖北省农业农村厅农业转基因生物安全管理办公室出具的《关于武汉禾元生物科技股份有限公司基因工程水稻种植情况的说明》，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

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。发行人及子公司租赁仙桃市陈场镇杨场村、依湾村和印咀村耕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。

湖北省自然资源厅出具证明，发行人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。

根据仙桃市农业农村局出具的证明，发行人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。

仙桃市自然资源和规划局出具证明，发行人子公司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的规定，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，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。

昌吉州国土资源局农业园区分局出具说明，发行人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。发行人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我局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，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》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。

经本所律师核查，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。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

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。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）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

如本题“（一）、2.”之“（1）”所述，进行农业转基因植物研究、试验、生产、加工、经营或进、出口活动等，应履行相应审批程序，简单来说，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。

（2）发行人基因工程水稻研发、试验参照农业转基因生物已履行的程序

报告期内，发行人基因工程水稻研发、试验已参照农业转基因生物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	向农业转基因生物安全管理办公室报告	发行人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

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	
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	

(3) 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。

根据现行《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》, 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。而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, 从而生产成各类生物医药产品、科研试剂或辅料。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, 不进入食物链或饲料链, 也不进行新品种推广, 不做品种选育, 不进入市场流通, 不具有商品属性; 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, 其不同于用农业生产或农产品加工的转基因生物。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”。

如前文所述, 发行人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, 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本所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。目前, 发行人亦参照《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）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。

2.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评价管理办法》办理了基因工程水稻安全评价审批，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。

截至本补充法律意见出具日，发行人目前有效的基因工程水稻试验阶段安全等级备案或审批如下表：

序号	证书编号	试验阶段	审批部门	有效期
1	农基安审字（2021）第162号	环境释放	农业农村部	2022.04.01-2024.03.31
2	农基安审字（2022）第001号	环境释放	农业农村部	2022.04.22-2024.04.21
3	农基安审字（2022）第002号	环境释放	农业农村部	2022.04.22-2024.04.21
4	农基安审字（2022）第053号	环境释放	农业农村部	2023.01.05-2025.01.04
5	农基安审字（2022）第054号	环境释放	农业农村部	2023.05.01-2025.04.30
6	农基安办报告字[2022]第326号	中间试验	农业农村部	2022.04.21-2024.04.20
7	农基安办报告字[2022]第327号	中间试验	农业农村部	2022.04.21-2024.04.20
8	农基安办报告字[2022]第564号	中间试验	农业农村部	2022.05.23-2024.05.22
9	农基安办报告字[2022]第565号	中间试验	农业农村部	2022.05.23-2024.05.22
10	农基安办报告字[2022]第719号	中间试验	农业农村部	2022.06.14-2024.06.13

序号	证书编号	试验阶段	审批部门	有效期
11	农基安办报告字[2022]第 720 号	中间试验	农业农村部	2022.06.14-2024.06.13
12	农基安办报告字[2022]第 869 号	中间试验	农业农村部	2022.07.19-2024.07.18
13	农基安办报告字[2022]第 870 号	中间试验	农业农村部	2022.07.19-2024.07.18
14	农基安办报告字[2022]第 871 号	中间试验	农业农村部	2022.07.19-2024.07.18
15	农基安办报告字[2022]第 1005 号	中间试验	农业农村部	2022.08.18-2024.08.17
16	农基安办报告字[2022]第 1006 号	中间试验	农业农村部	2022.08.18-2024.08.17
17	农基安办报告字[2022]第 1101 号	中间试验	农业农村部	2022.09.27-2024.08.31
18	农基安办报告字[2022]第 1102 号	中间试验	农业农村部	2022.09.27-2024.08.31
19	农基安办报告字[2022]第 1194 号	中间试验	农业农村部	2022.11.01-2024.10.31
20	农基安办报告字[2022]第 1195 号	中间试验	农业农村部	2022.11.01-2024.10.31
21	农基安办报告字[2022]第 1382 号	中间试验	农业农村部	2022.12.12-2024.12.11
22	农基安办报告字[2022]第 1383 号	中间试验	农业农村部	2022.12.12-2024.12.11
23	农基安办报告字[2023]第 007 号	中间试验	农业农村部	2023.01.06-2025.01.05
24	农基安办报告字[2023]第 008 号	中间试验	农业农村部	2023.01.06-2025.01.05
25	农基安办报告字[2023]第 112 号	中间试验	农业农村部	2023.02.13-2025.02.12
26	农基安办报告字[2023]第 113 号	中间试验	农业农村部	2023.02.13-2025.02.12
27	农基安办报告字[2023]第 217 号	中间试验	农业农村部	2023.04.04 -2025.04.03
28	农基安办报告字[2023]第 218 号	中间试验	农业农村部	2023.04.04 -2025.04.03
29	农基安办报告字[2023]第 219 号	中间试验	农业农村部	2023.04.04 -2025.04.03
30	农基安办报告字[2023]第 220 号	中间试验	农业农村部	2023.04.04 -2025.04.03
31	农基安办报告字[2023]第 221 号	中间试验	农业农村部	2023.04.04 -2025.04.03
32	农基安办报告字[2023]第 222 号	中间试验	农业农村部	2023.04.04 -2025.04.03
33	农基安办报告字[2023]第 223 号	中间试验	农业农村部	2023.04.04 -2025.04.03
34	农基安办报告字[2023]第 326 号	中间试验	农业农村部	2023.04.25-2025.04.24
35	农基安办报告字[2023]第 327 号	中间试验	农业农村部	2023.04.25-2025.04.24
36	农基安办报告字[2023]第 328 号	中间试验	农业农村部	2023.04.25-2025.04.24
37	农基安审字（2023）第 028 号	生产性试验	农业农村部	2023.04.21-2025.04.20

（三）药用工业用转基因工程水稻是否属于“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

1. 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

种植发行人的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。发行人使用农田种植基因工程水稻不属于改变或占用基本农田的情形，其对农田的使用属于“农业用途”。

综上，发行人租赁基本农田种植基因工程水稻符合基本农田关于使用用途的相关规定。

2. 发行人在租赁的基本农田上的种植基因工程水稻，其对农田的使用属于“农业用途”，但药用工业用基因工程水稻不属于“农业用途”或农业生产经营

（1）发行人所处行业属于“医药制造业”

发行人种植基因工程水稻主要系利用水稻胚乳细胞作为生物反应器进行蛋白表达，收获后的稻谷经提取、纯化后所得的重组蛋白用于生产药品、药用辅料以及科研试剂；提取重组蛋白后的稻谷残留物进入沼气池用于发酵生产沼气。根据《国民经济行业分类（GB/T4754-2017）》，发行人所处行业属于“医药制造业”中的“生物药品制造”（代码：C2761），为国家发改委颁布的《产业结构调整指导目录（2019年本）》规定的鼓励类产业；根据国家统计局发布的《战略性新兴产业分类（2018）》，生物药品制造属于“4.1 生物医药产业”中的“4.1.1 生物药品制品制造”。因此，发行人的基因工程水稻为药用工业用，不属于“农业用途”或农业生产经营。

（2）现行有效的国家标准将药用工业用转基因植物明显区别于农业转基因植物

现行有效的国家标准将药用工业用转基因植物单独制定适用标准，将药用转基因植物定义为：转基因植物的目的基因表达物为药用，不作为食用和饲用；将工业用转基因植物定义为：工业用转基因植物目的基因表达产物为工业用，一般不用于食品和饲料的生产加工。上述定义明显区别于农业转基因植物的定义。

因此，发行人在租赁的基本农田上的种植基因工程水稻，其对农田的使用仍属于“农业用途”，但其药用工业用基因工程水稻不属于“农业用途”或农业生产经营。

3. 发行人药用工业用转基因工程水稻符合租赁集体用地用途的相关规定及依据

（1）发行人租赁集体用地已依法履程序

根据《基本农田保护条例》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转基因工程水稻种植，未改变其土地用途，未占用基本农田，不涉及农用地转用或征收，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》第 36 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）发行人租赁集体用地的基本情况

经本所律师核查，报告期内发行人租赁农村集体土地情况如下表所示：

序号	出租人	承租人	租赁面积 (亩)	位置	租赁期间	是否备案
1	仙桃市陈场镇印咀村部分村民	仙桃禾元	126	仙桃市陈场镇印咀村	2021年4月1日至2024年3月1日	是
2	仙桃市陈场镇杨场村部分村民	仙桃禾元	168	仙桃市陈场镇杨场村	2021年4月1日至2024年3月1日	是
3	仙桃市陈场镇依湾村部分村民	仙桃禾元	98	仙桃市陈场镇依湾村（依湾南）	2021年4月1日至2024年3月15日	是
4	仙桃市陈场镇依湾村民部分村民	仙桃禾元	192	仙桃市陈场镇依湾村（依湾北）	2022年4月1日至2027年3月15日	是
5	新疆昌吉农业科技园农业科技开发有限公司	仙桃禾元	520	新疆昌吉农业科技园老龙河区	2023年5月9日至2024年5月9日	是

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；新疆昌吉农业科技园老龙河区为国有农业用地。

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。

发行人种植的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。

（3）各级主管部门出具关于发行人用地的合规证明

根据《基本农田保护条例》第 6 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）”之“3.”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。

据此，本所律师认为，发行人使用基本农田种植药用工业用基因工程水稻属于基本农田的“农业用途”，符合基本农田使用用途的相关规定及依据，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禁止性规定，未改变土地用途，其租赁集体用地用途符合相关规定。

（四）公司后续扩大药用工业用基因水稻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，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，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。

1.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，发行人目前参照《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，考虑到新疆耕种条件优越，发行人已于2022年在新疆维吾尔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》在农业主管部门完成了中间试验备案。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试验结果良好。

综合新疆昌吉市的现代化农业优势以及地理优势，发行人于2023年2月与新疆昌吉国家农业高新技术产业示范区、中国农业科学院西部农业研究中心签订框架协议，约定于昌吉国家农业高新技术产业示范区建立种植基地。发行人子公司与乌鲁木齐市顶峰稻香农产品配送农民专业合作社签订种植协议，委托对方于当地提供种植基因工程水稻劳务服务；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委托种植协议。截至本补充法律意见出具日，发行人已取得在新疆维吾尔自治区展开基因工程水稻生产性试验的安全评价审批，试验规模为 800 亩。

本所律师认为，发行人药用工业用基因工程水稻种植不涉及行政许可或审批；发行人已对药用工业用基因工程水稻种植进行了远景规划和安排，今后将继续参照农业转基因植物履行申请和备案程序，其后续扩大种植不存在实质性障碍。

2. 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

如本题“（一）、2”之“（2）”所述，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 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，同时开展基因工程水稻育种、栽种、田间管理和安全控制等工作。

本所律师认为，发行人依照现行标准或规定制定了完善的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。

3. 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

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，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。

二、核查程序及核查意见

（一）核查程序

为核查上述事项，本所律师履行了如下核查程序：

- 1.访谈主管部门相关工作人员；
- 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的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；
- 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、土地租赁协议和种植协议，查阅了发行人专用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药用工业用转基因相关法律、法规及规范性文件。

（二）核查意见

经如上核查，本所律师认为：

- 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评价备案或审批，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. 发行人使用基本农田种植药用工业用基因工程水稻仍属于“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禁止性规定，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。发行人种植转基因工程水稻符合“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。

问询问题 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申请求书。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、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】

一、概要

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 Ventria Bioscience 工作；于 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，经核查相关诉讼文件，发行人的核心技术与 Ventria Bioscience 之间不存在争议或潜在纠纷。

2020年12月，Ventria Bioscience 以发行人在售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（以下简称“D. Kan.”）提起侵权诉讼，并因337调查相关案件尚未结案中止审理。2022年9月，ITC作出337调查终裁：发行人聚合物（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及含有相同成分的产品，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（以下简称“Fed. Cir.”）提起上诉；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 Fed. Cir.提起上诉；2023年3月，Ventria Bioscience 撤回上诉，Fed. Cir.批准其撤诉申请。D. Kan.的侵权诉讼因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生产工艺标准，将聚合物含量标准均控制在2%及以上，不会对 Ventria Bioscience 的专利构成侵权。

二、发行人说明事项

（一）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

特定植物源重组人血清白蛋白及其产品指通过植物表达系统形成的重组人血清白蛋白产品。目前，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，相关产品对应关系如下：

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	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

	culture grade)	化妆品添加	管理，无需行政许可
	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

（二）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

1.美国国际贸易委员会 337 调查事项及关联的堪萨斯州侵权诉讼

（1）具体背景

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rHSA和含有植物衍生的rHSA的产品侵犯了其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。

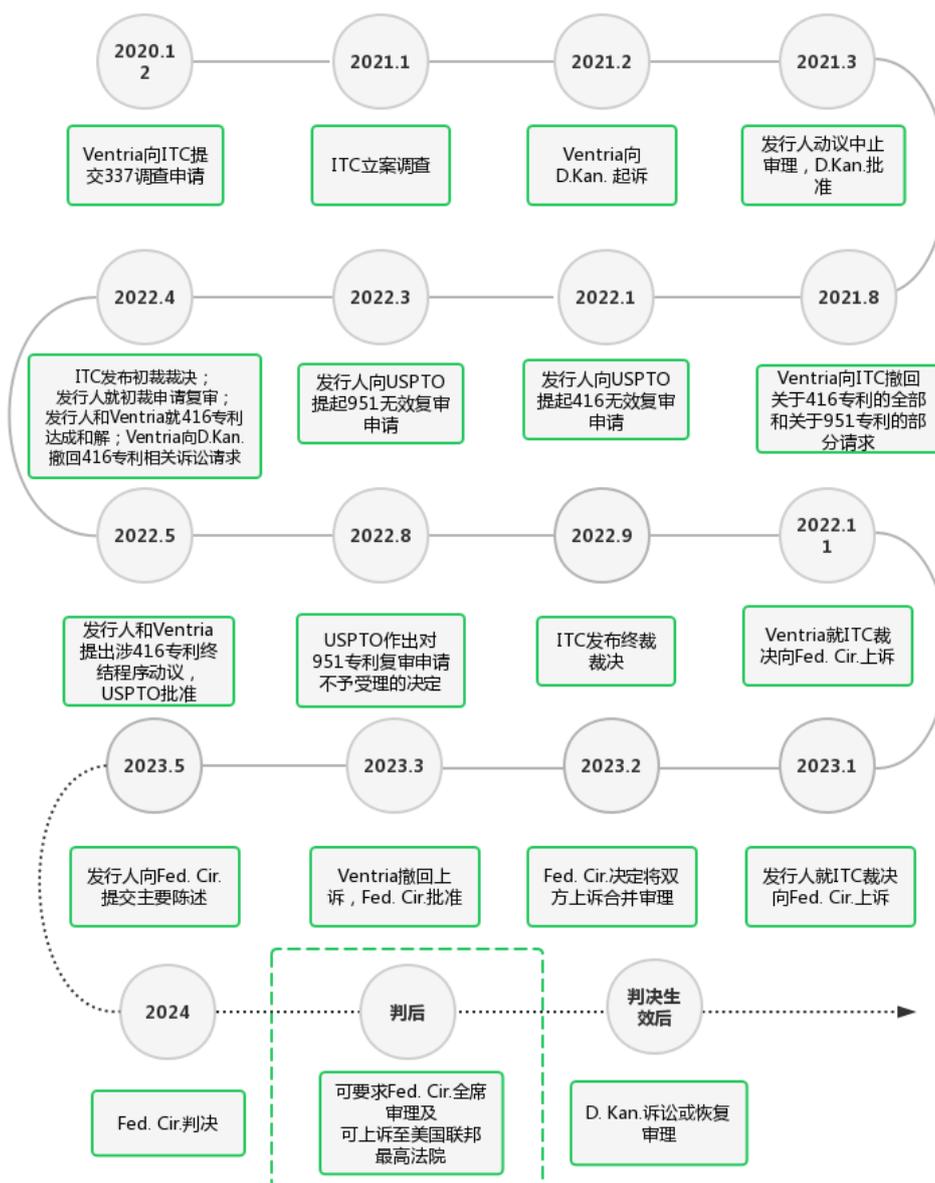
2021年1月，ITC开始对上述指控进行调查。同年2月，Ventria Bioscience向D. Kan.提起诉讼，指控发行人生产和销售重组人血清白蛋白产品侵犯其951专利和416专利，请求法院确认发行人故意侵权，并要求发行人支付赔偿、惩罚性赔偿、利息和维权支出（以下简称“D.Kan.侵权诉讼”）。根据美国《民事诉讼法》第1659条的规定，在337调查同时提起侵权诉讼的，若被告（同时应是337调查的被告）要求，则平行诉讼应中止审理。基于此，发行人于2021年3月向D. Kan.申请中止审理获准。2021年8月，Ventria Bioscience向ITC撤回了关于416专利的所有主张和关于951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专利及951专利复审申请，要求取消相关专利的部分权利要求。2022

年4月中旬,发行人和 Ventria Bioscience 就 416 专利达成和解, Ventria Bioscience 承诺不再恢复 416 专利有效性、不再就 416 专利对发行人提起诉讼,并向 D. Kan. 撤回了 416 专利相关侵权主张; 2022 年 5 月, 416 专利复审案在 USPTO 以和解结案。2022 年 8 月, USPTO 决定对发行人的 951 专利复审申请不予受理。

2022 年 4 月, ITC 就 337 调查作出该案存在侵权行为的部分初裁, 预计对进口自发行人等公司的涉案产品发布有限排除令, 发行人于当月申请复审; 同年 6 月, ITC 同意发行人提出的 337 初裁结果复审申请。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(对美国注册专利号为 10,618,951 的专利存在产品侵权)发布有限排除令, 并终结该案调查。根据 ITC 裁决结果: 发行人聚合物(包含二聚体及多聚体, 下同)含量低于 2% 的重组人血清白蛋白及含有相同成分的产品, 不得进入美国销售; 发行人聚合物含量不低于 2% 的重组人血清白蛋白及含有相同成分的产品, 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 Fed. Cir. 上诉。同年 12 月, 发行人就 Ventria Bioscience 上诉事项作出应诉。2023 年 1 月, 发行人也向 Fed. Cir. 提起上诉。2023 年 2 月, Fed. Cir. 决定将双方的上诉合并审理。2023 年 3 月, Ventria Bioscience 撤回上诉, Fed. Cir. 批准其撤诉申请。2023 年 5 月, 发行人向 Fed. Cir. 递交了主要陈述。截至本补充法律意见出具日, 该案件仍在审理中。根据本所律师对发行人上述案件代理律师访谈, 预计 Fed. Cir. 将于 2024 年春季对上述上诉案件作出裁决。上述 337 调查及关联案件进程如下图所示:



注：上图虚框中事件为可能发生。

(2) 337 终裁后上诉的具体原因

美国《1930 关税法案》第 337 条(c)和(j)的规定，ITC 应将该裁决结果及拟采取的限制措施在《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 的裁决之日成为最终裁决；受到 ITC 终裁裁决负面影响的人，可向 Fed. Cir. 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Fed. Cir.提起上诉并应诉，Fed. Cir.已将双方上诉案件合并审理。2023年3月，Ventria Bioscience向Fed. Cir.申请撤回其就ITC裁决所提起的上诉已获得同意。截至本补充法律意见出具日，该上诉案尚在审理中。

（3）救济措施

针对ITC作出337调查终裁裁决，除主动提起上诉外，发行人还进行了质量标准调整，确保现有重组人血清白蛋白产品聚合物含量不低于2%，以避免新生产的产品落入337调查最终裁决的有限排除令范围。

此外，鉴于337调查终裁裁决要求发行人聚合物含量不低于2%的重组人血清白蛋白及含有相同成分的产品，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以证明其聚合物含量符合ITC有限排除令要求，但并未指定出具相关检验数据及分析的主体，发行人可在出厂时自行检测并出具产品检测数据证明聚合物含量不低于2%以满足进口至美国的要求。

（4）发行人采取的其他应对措施

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发行人积极应对的相关措施，与境外客户就采购发行人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发行人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，以得到客户充分理解。

2. Ventria Bioscience 在国内提起其诉讼的风险

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，我国法院不支持相关侵权的诉讼请求。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。

经本所律师核查，Ventria Bioscience的中文译名为文特里亚生物科学公司，其获得中国国家知识产权局授权且尚在专利保护期的发明专利情况如下：

专利名称	专利号	授权日期
含有蛋白质组合的细胞培养基	ZL201080008868.6	2015.2.4

“含有蛋白质组合的细胞培养基”专利（专利号：ZL201080008868.6 号，以下简称“686 专利”）为其美国 951 专利的同族专利。该专利保护范围是将包含“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。其中包括“转铁蛋白相关蛋白”选自乳铁蛋白和转铁蛋白，“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；转铁蛋白与重组白蛋白的比例（wt/wt）为 1 比 50 至 1 比 200；或乳铁蛋白与重组白蛋白的比例（wt/wt）为 1 比 3 至 1 比 0.33 等权利要求。

因 686 专利涉及植物源重组白蛋白，Ventria Bioscience 可以依据我国《专利法》和《民事诉讼法》，在我国对发行人或其他第三方提起专利侵权诉讼。经本所律师核查，发行人未在全球范围内生产销售 686 专利涉及的重组蛋白和转铁蛋白的混合物。若 Ventria Bioscience 在我国对发行人提起诉讼，发行人可以主张或采取如下措施：①该专利所涉产品为培养基，发行人的重组白蛋白药品、药物辅料等非培养基产品不侵权；②该专利保护范围为重组白蛋白与转铁蛋白相关蛋白的组合，且对混合比例做出了限定，而发行人现有培养基产品未同时含有重组白蛋白与转铁蛋白相关蛋白，或混合物的比例不在该专利的限定范围内；③发行人的所有重组白蛋白产品的聚合体含量均控制在 2% 以上等理由，进行不侵权抗辩。

北京市金杜律师事务所上海分所出具专利侵权分析报告认为：（1）Ventria Bioscience 在中国共有 6 项专利/专利申请，其中 686 专利目前为有效状态；其中 2 项专利申请（CN201980072720.X、CN202180018386.7）的保护主题与发行人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；（2）发行人在售的各款产品分别均不落入 686 专利专利权的保护范围；（3）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 686 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 686

号专利保护范围的结论与 337 裁决决定不矛盾。

（三）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

1. 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，发行人对于药用辅料和 HY1001 注射液原液制定统一质量标准，有利于进行成本控制以及 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，层析是主要纯化工序步骤之一，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。

发行人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。

2. 发行人产品二聚体及多聚体的具体含量

337 调查终裁结果发布后，发行人对植物源重组人血清白蛋白产品进行了工艺标准调整，确保其产品的聚合体含量不低于 2%。工艺标准调整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：含量数据为各生产批次平均值。

3. 聚合体在植物源重组人血清白蛋白产品中作用

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¹。在高温、极端 pH 以及某些胁迫条件下，人血清白蛋白更易产生多聚体²。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³。因此，单体、二聚体、多聚体可

¹ 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; 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.

² 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.

³ 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.

以可逆性的相互转换。

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情况如下：

成分 产品	单体蛋白	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 ⁴ ，且半衰期长于单体 ⁵	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 ⁶
	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
	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

4. 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

⁴ 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征：结构特征、生物学性能和医学应用）

⁵ 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）

⁶ 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.

（1）植物源重组人血清白蛋白科研试剂

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中的聚合体含量比例进行质量标准调整，未来作为科研试剂的植物源重组人血清白蛋白产品销售不存在影响。科研试剂产品非临床实验样品，因此对发行人前期临床试验的有效性、目前的临床试验进展不存在影响。

（2）植物源重组人血清白蛋白药用辅料

发行人植物源重组人血清白蛋白药用辅料产品相关重要指标测量情况如下：

批次	聚合体含量	内毒素含量 (EU/ml)		宿主蛋白残留量 (µg/g protein)		外源 DNA 残留量 (ng/g protein)	
		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显著影响，均满足产品质量标准。因此，聚合体含量变动不会影响后续药用辅料产品销售。药用辅料未用于临床试验，因此其聚合体含量变动不会影响发行人前期临床试验的有效性及目前的临床试验进展。

（3）植物源重组人血清白蛋白临床试验样品

①临床试验样品聚合体含量数据及相关指标数据对比

批次	聚合体含量	内毒素含量 (EU/ml)		宿主蛋白残留量 (µg/gprotein)		外源 DNA 残留量 (ng/gprotein)	
		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。

从上表可见，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聚合体含量对药用效果的影响

发行人在调整前后均严格遵循中国药典及美国药典的要求。中、美国药典主要对人血清白蛋白中的多聚体含量规定了比例限制。中美药典均未对单体及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，发行人结合中国药典和美国药典的要求，制定单体与二聚体含量 $\geq 98\%$ ，多聚体 $\leq 0.50\%$ 、降解片段 $\leq 0.50\%$ 的质量标准。发行人在调整前后均严格遵循中国药典及美国药典的要求。发行人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%	$\geq 98.50\%$	99.30%	$\geq 96\%$ ^注	$\geq 99\%$ ^注
单体	$\geq 96\%$	98.45%	/	95.50%	/	/
二聚体	$\leq 3.50\%$	1.10%	/	3.80%	/	/
多聚体	$\leq 1.00\%$	0.28%	$\leq 0.50\%$	0.30%	$\leq 5.0\%$	$\leq 1.0\%$
二聚体+多聚体	/	1.38%	/	4.10%	/	/
降解片段	$\leq 0.50\%$	0.11%	$\leq 0.50\%$	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/3.3.3.3 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%。

③市售人血清白蛋白产品聚合体含量检测情况

发行人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，发行人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。

5. 临床试验样品聚合体含量变动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

（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 已同意发行人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 月发行人已经收到 CDE 药学部分的书面回复，同意发行人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

截至本补充法律意见出具日，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

截至本补充法律意见出具日，发行人已完成全部 41 家临床研究中心的立项和伦理审批，目前已完成其中 40 家临床研究中心的合同签署，已启动其中 31 家临床研究中心，预计 5 月完成全部临床研究中心的启动工作。

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。截至 2023 年 6 月 26 日，已入组 165 例受试者，已有 152 例受试者完成给药。

综上，临床样品聚合体含量变动没有对三期临床试验造成不利影响，发行人三期临床试验开展顺利。

（5）对药品未来上市进度不存在实质影响

发行人将按照 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。

6. 聚合物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物含量高于 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物含量低于 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	2022 年度	2021 年度	2020 年度
药用辅料对美销售收入	521.04	230.94	-
主营产品收入合计	1,278.34	2,294.16	1,908.45
占比	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发行人积极应对的相关措施与境外客户就采购发行人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发行人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。

（四）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

鉴于发行人 337 调查及关联诉讼尚未审结，其中 Fed. Cir. 上诉案件正在审理中，D.Kan. 侵权诉讼已中止审理并将于 337 有关案件审理完结后恢复审理，诉讼结果存在不确定性。根据 337 调查的初步裁定和终裁裁决，该案的被诉产品为发行人以 OsrHSA 品牌销售的 rHSA 产品，包括（1）粉末状的“培养基级”及“培

养级”rHSA 产品以及（2）粉末状和液体状的“临床级”rHSA 产品。根据发行人的销售记录和报关单，此处所说的“临床级”rHSA 产品为药用辅料。经本所律师核查，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，亦未对美国进行销售，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。另，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，而不是培养基。因此，337 调查终裁裁决暂时不会对发行人 HY1001 产品造成重大不利影响。但仍不排除极端情况下，Fed. Cir.或 D.Kan.会根据庭审情况对发行人作出不利判决。

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. 中国人血清白蛋白市场规模巨大

（1）中国人血清白蛋白市场药物市场需求巨大，国内市场是 HY1001 的第一目标市场

根据我国《专利法》，在美国知识产权争议不会影响发行人产品在中国的市场的销售。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。

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。根据弗若斯特沙利文的行业报告，单从国内市场来看，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%。中国人血清白蛋白治疗药物市场规模巨大为发行人未来发展提供充足空间。

（2）中国人血清白蛋白市场药用辅料、科研试剂市场需求可观

发行人重组人血清白蛋白已经完成NMPA或FDA的药用辅料登记。根据弗若斯特沙利文的行业报告，2020年，中国非药用人血清白蛋白市场规模达25亿元人民币，预计2025年达到56亿元人民币，复合年均增长率为17.8%，2030年市场规模预计90亿元人民币，2025年至2030年复合年均增长率为10.0%。中国人血清白蛋白市场药用辅料、科研试剂市场需求可观。

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

如前述，337 调查终裁结果对发行人在售的培养基及临床级植物源人血清白蛋白产品（对应发行人的产品类型科研试剂及药用辅料）在美国市场造成影响，暂时不涉及 HY1001 产品。若极端情况下，Fed. Cir.或 D.Kan.根据庭审情况作出对发行人不利判决，则可能对发行人 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。

发行人的 HY1001 产品预计 2025 年上市，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 期临床研究正在进行中。同时，植物源重组人血清白蛋白药品成本低，且避免了血源性疾病传播的潜在风险，HY1001 产品预计潜在全球市场空间大。

基于上述，发行人植物源重组人血清白蛋白产品仍具有较大潜在市场空间，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。

（五）Ventria Bioscience 的基本情况、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。

1.Ventria Bioscience 的基本情况、经营状况

Ventria Bioscience 成立于 1993 年的生物制药公司，注册地位于美国特拉华州，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。

2. 发行人与 Ventria Bioscience 在研产品及相关专利、技术、产品对比情况

（1）Ventria Bioscience 与发行人的专利及技术对比情况。

截至本补充法律意见出具日，发行人和 Ventria Bioscience 已授权且尚在保护期内的有效发明专利及技术对比如下：

项目	发行人	Ventria Bioscience
蛋白表达技术启动子	Gt13a	Gt1
蛋白表达技术迭代	2007 年第一代技术，采用 Gt13a 启动子；2017 年第二代技术，在第一代基础上，采用内质网减负策略，表达量比第一代增加了 2-4 倍；2020 的第三代技术，采用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%。	Ventria Bioscience 蛋白表达平台采用 Gt1 启动子
蛋白纯化技术迭代	2009 年至 2010 年第一代，采用阳离子、阴离子和疏水层析方法，重组人血清白蛋白纯度达到 99% 2010 年至 2012 年第二代，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 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
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）；

(2) Ventria Bioscience 与发行人在研产品、产品对比情况如下：

项目	发行人	Ventria Bioscience
在研产品（药品）	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
非药品	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

3. 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

截至本补充法律意见出具日，发行人涉及的知识产权纠纷主要为 337 调查及相关案件，其中 337 调查案件已上诉，相关上诉案件正在审理中；D. Kan. 侵权诉讼已中止审理；发行人向 USPTO 提出的 416 及 951 专利复审申请均已结案；发行人还于 2023 年 3 月向 USPTO 就 Ventria Bioscience 于 2022 年 11 月在美国获得授权的 US11,492,389B1 号“Cell Culture Media Containing Combinations of Proteins”专利（以下简称“389 专利”）提出无效的复审申请，USPTO 已于 2023 年 4 月向 Ventria Bioscience 送达了要求限期提交初步答复的通知。前述争议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专利和技术平台。

根据本所律师对发行人美国代理律师的访谈、发行人声明以及北京市金杜

律师事务所上海分所出具的《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或争议外，发行人不存在其他知识产权诉讼。

4.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，建立了以水稻胚乳细胞为生物反应器的技术体系，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，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	技术特点	技术原理	代表成果	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：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：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，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

发展阶段	技术特点	技术原理	代表成果	主要发明人对技术形成的作用
				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：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：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
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：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：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开发
			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，发行人降低生产成本，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。与此同时，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（10g 至 20g 级别）、用量大，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（中、美药典均要求>96%），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。形成年产百吨人血清白蛋白规模的同时，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中。

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。与此同时，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发行人将继续提高水稻胚乳生物反应器的重组蛋白表达水平

发行人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，发行人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。发行人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

A.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}）。

B.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盘技术的不断迭代，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。

C.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清晰，且合法合规，主要依据如下：

①发行人主要系通过自主研发不断积累并形成该等核心技术

发行人通过多年的自主开发、研究与积累，在水稻胚乳细胞生物反应器高效重组蛋白表达平台（Oryz^{HiExp}）与重组蛋白纯化技术平台（Oryz^{Pur}）已建立了能够实现植物源重组蛋白药物产业化的技术壁垒及技术优势。同时，发行人将通过自主研发进一步构建拓展长效药物技术平台及第四代水稻胚乳细胞生物反应器技术体系，不断夯实自身核心竞争力。

②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

发行人核心技术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，具体分析参见本题“（六）”之“3.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”。

③发行人主要研发团队及发明人不存在竞业禁止、职务发明或侵犯技术秘密等情形

发行人主要研发团队及发明人不存在竞业禁止、职务发明或侵犯技术秘密等情形，具体分析参见本题“（六）”关于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。

（六）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

1. 发行人主要研发团队人员在 Ventria Bioscience、武汉大学等机构履历情况，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

（1）发行人主要研发团队人员在 Ventria Bioscience、武汉大学等机构履历情况

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 Biosciencere 任职
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 Biosciencere 任职
4	董亮亮	科研项目总监	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 Biosciencere 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 Biosciencere 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 Biosciencere 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人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：

①QIN 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，详见本题“2.”之“（2）”。

2. 发行人专利发明人 Ventria Bioscience、武汉大学等机构履历情况，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

（1）发行人专利发明人在 Ventria Bioscience、武汉大学等机构履历情况

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	参与研发期间履历
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	见上表，下同
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	谢婷婷在武汉大学就读
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、何洋、李光飞	何洋在武汉大学就读，李光飞在发行人处任职
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、竺涛	竺涛未在 Ventria Bioscience、武汉大学
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	施婧妮在发行人处任职，张莉平在武汉大学就读
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、何洋、李光飞	同本表序号 3
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	均在发行人处任职，其中欧吉权毕业于武汉大学

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	参与研发期间履历
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	陈镇在武汉大学就读
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、施婧妮、欧吉权	同本表序号7
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	均在发行人处任职，其中曹京毕业于武汉大学
11	一种以基因工程水稻表达和制备重组瑞替普酶的方案	2021.06.30	原始取得	发行人	杨代常、余文卉	余文卉在发行人处任职，且毕业于武汉大学

（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

①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，从 Ventria Bioscience 离职后，于2005年5月开始参与发行人项目、产品研发。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，本所律师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。截至本补充法律意见出具日，杨代常及发行人与 Ventria Bioscience 之间，不存在因核心专利涉及职务发明、竞业禁止或侵犯技术秘密等的纠纷。

武汉大学于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》表明“由杨代常同志作为发明人，于我校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禾元公司。根据《专利法》和《武汉大学知识产权管理办法》（武大科理字[2018]77号）的有关规定，杨代常在我校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我校的相关规定要求，杨代常、禾元公司与我校之间不存在涉及知识产权方面的潜在争议或纠纷”。

②根据武汉大学资产经营投资管理有限责任公司、南京利来纳信用担保投资有限公司与杨代常于2009年5月签订的相关协议约定与“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，发行人为推广和应用序号 1 的发明专利，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。

相关专利发明人中何洋作为杨代常的当时在武汉大学的学生，在杨代常的指导下，由发行人提供研发经费、实验场地等发行人物质技术条件参与专利技术的发明；其在武汉大学就读期间参与的发行人技术、产品研发行为不存在竞业禁止、职务发明或侵犯技术秘密等情形。李光飞、刘静茹、施婧妮、欧吉权、施波参与发行人相关技术、产品的研发时，均在发行人处任职，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，系其在发行人处的职务发明；其中现作为发行人主要研发人员的欧吉权毕业后入职发行人前未在其他新药研发企业任职，其不存在竞业禁止或侵犯技术秘密等情形。

③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。

相关专利发明人中张莉平作为杨代常的当时在武汉大学的学生，在杨代常的指导下，参与专利技术的发明，且相关专利为武汉大学收取相关费用后受托开发，武汉大学并不享有专利权；施婧妮参与专利 5 的研发时，在发行人处任职，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，系其在发行人处的职务发明；竺涛作为洋浦华氏禾元生物科技有限公司（以下简称“洋浦华氏”）总经理被列为专利 4 的发明人，该专利由洋浦华氏委托武汉大学进行技术开发并原始取得，不存在竞业禁止或侵犯技术秘密等情形。

④发行人的上述序号 9 专利，源于由武汉大学与发行人共同承担的国家高新技术研究发展计划（“863 计划”）。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。

施婧妮、欧吉权作为发行人员工参与该项技术研发，系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，系其在发行人处的职务发明。

⑤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，为职务作品，且由武汉大学单独或与发行人共同作为专利申请人提交专利申请。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。

相关专利发明人中谢婷婷、陈镇、曹京（后入职发行人）作为杨代常的当时在武汉大学的学生，在杨代常的指导下，参与专利技术的发明，且相关专利由发行人支付对价取得，不存在竞业禁止、职务发明或侵犯技术秘密等情形。尹恒、李坤鹏参与发行人相关技术、产品的研发时，均在发行人处任职，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，系其在发行人处的职务发明。

⑥发行人的上述序号 11 专利，系杨代常自武汉大学离职后，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，主要发明人杨代常和余文卉为发行人在职员工，该发明系职务作品，专利权为发行人所有。

此外，根据发行人主要研发团队及主要发明人的确认，并经本所律师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，截至本补充法律意见出具日，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。

3. 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在武汉大学任职期间或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，发行人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确认函确认，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”系发行人委托武汉大学研发并由发行人取得专利权外，发行人原始取得的发明专利为发行人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，原始权利人为发行人。

综上所述，本所律师经核查认为，除前述已披露的 337 调查及关联案件涉及发行人核心产品植物源重组人血清白蛋白外，发行人核心技术、其他主要产品等知识产权不存在其他纠纷及潜在纠纷。

（七）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

1.高校教师持股和任职相关规定

年份	规定名称	规定内容	是否适用
2002	科技部、教育部《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）	鼓励和支持高校师生兼职创业，处理好相关的知识产权、股权分配等问题，处理好兼职创业与正常教学科研的关系。	是
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。确需在高校资产管理公司兼职的，须经党委（常委）会集体研究决定，并报学校上级主管部门批准和上级纪检监察部门备案，兼职不得领取报酬。学校党政领导班子成员不得在院系等所属单位违规领取奖金、津贴等；除作为技术完成人，不得通过奖励性渠道持有高校企业的股份。	否

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	否
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。	否
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。按规定经批准在企业兼职的党政领导干部，不得在企业领取薪酬、奖金、津贴等报酬，不得获取股权和其他额外利益。按规定经批准到企业任职的党政领导干部，应当及时将行政、工资等关系转入企业，不再保留公务员身份，不再保留党政机关的各种待遇	否
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。	是
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。	否
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。	是
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。	是

由以上规定可以看出，我国明确禁止直属高校党员领导干部在校外创业持股及兼职，但鼓励高校科研人员兼职创新、在职创办企业。

2. 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，截至本补充法律意见出具日，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。

三、核查程序及核查意见

（一）核查程序

本所律师履行了如下核查程序：

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.获取了发行人涉诉专利的说明书，分析了其专利保护范围；

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.网上检索查询发行人、控股股东及实际控制人、发行人董事、监事、高级管理人员和核心技术人员是否存在诉讼的情形；

5.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；

6. 查阅发行人继受取得专利对应的技术转让协议、支付凭证；
7. 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》；
8. 检索国家知识产权局网站、信用中国、中国裁判文书网、中国执行信息公开网等网站，核查发行人专利是否存在纠纷或潜在纠纷、发行人主要研发团队和专利发明人是否存在竞业禁止和侵犯职业秘密的纠纷；
9. 获取并查阅了武汉蓝宝石专利代理事务所出具《Ventria Bioscience 专利信息分析报告》报告、北京市金杜律师事务所上海分所出具的专利侵权分析《法律意见书》、北京市金杜律师事务所上海分所出具的《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》；
10. 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；
11. 访谈了发行人在美国的代理律师，发行人在美 337 调查及相关诉讼的情况及进展；
12. 查阅 Ventria Bioscience 官网及其他公开披露信息，了解其主要业务、产品、技术、在研产品等情况；
13. 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；
14. 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；
15. 获取并查阅了弗若斯特沙利文（北京）咨询有限公司上海分公司《植物源蛋白药物市场行业研究报告》、iHealthcareAnalyst, Inc. 出具《白蛋白市场及 2022-2029 年预测》。

（二）核查意见

综上，经如上核查，本所律师认为：

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 Fed. Cir. 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，其有权以其在国内获得授权的涉及植物源重组白蛋白 CN102369276B 专利向发行人或第三方提起侵权诉讼，发行人未在全球范围内生产销售 CN102369276B 专利涉及的重组蛋白和转铁蛋白的混合物，可进行不侵权抗辩。

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 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亦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，发行人在研产品植物源重组人血清白蛋白不能进入美国市场，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；发行人有关的 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、主要产品等知识产不存在其他争议或潜在纠纷；

7. 发行人实际控制人实际控制人持股（代持）与任职符合相关要求。

问询问题 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即合理性。

请保荐机构、发行人律师核查并发表明确意见。

【回复】

一、发行人说明事项

（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

1. 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。

上述两个一致行动约定以下合称“原一致行动协议”。

（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。

2. 历次一致行动协议关于一致行动的安排

主要约定事项	原一致行动协议	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	叶季平、苏学腾、柏才元、舒振国与杨代常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	在行使董事、股东提案权和股东大会审议事项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；未曾通过与第三方达成一	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；若公司上市，则与杨代常遵守同样的限售承诺

	权杨代常在股东大会上行使相应的表决权； 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	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； 若公司上市或被并购，则与实际控制人遵守同样的限售承诺	
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，违约方必须按该次股权转让款的 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	持有禾元生物股份期间一直有效	自签字之日起生效，在持有禾元生物股份期间一直有效

从上表可以看出，历次一致行动协议签署并未对一致行动内容作出重大调整和修改。

3.一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

签订时间	一致行动人/具有一致行动关系的主体	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、欧阳金英	16.36%	29.13%	新增欧阳金英作为一致行动人
2022.8		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，因原一致行动协议有效期届满，发行人实际控制人与新的一致行动对象签订了一致行动协议，其控制的发行人表决权因一致行动对象变更发生了变化；之后因一致行动对象股权变动、增资等原因，发行人实际控制人控制的表决权比例变化或被摊薄。

4. 发行人控制权结构清晰、稳定，未因一致行动协议的变更而发生变化

报告期内杨代常控制权比例虽有变化，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。其作为发行人创始人、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继续对发行人经营决策、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

1. 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	12.5%	因增资持有发行人股权
2010年4月	股权转让	12.5%	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，增持发行人股权
2014年10月	受让	12.61%	部分为代持还原，部分为受让，受让后增持
2018年6月	二级市场交易	10.22%	因在二级市场交易受让及历次增资稀释
至今	-	6.45%	因历次增资稀释

(2) 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

根据发行人提供的资料、对叶季平的访谈并经本所律师核查，叶季平最初投资发行人系基于对老师创业的支持而作出；于 2014 年 8 月原一致行动协议签订后至 2021 年 1 月，叶季平一直任发行人董事，未与发行人签订劳动合同，未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。原一致行动协议到期后，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。

2. 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原一致行动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，按原一致行动协议约定，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。截至本补充法律意见出具日，发行人未在挂牌后 5 年内上市，原一致行动协议约定的有效期已届满，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、欧阳金英协商一致签署了新的一致行动协议，并约定在持有发行人股份期间一直有效。

②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

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本所律师网络核查，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，经本所律师核查，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持股比例分散是否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：

A.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。

B.报告期内，发行人股东大会、董事会规范运作

发行人股东大会由全体股东组成，为发行人的权力机构；发行人董事会由9名董事组成，其中3名为独立董事，董事会设董事长1名，下设四个专门委员会。报告期内，发行人历次股东大会、董事会的召集、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。

C.报告期内，发行人业务未发生重大变化

报告期内，发行人一直从事运用植物生物反应器进行重组蛋白类生物药的开发和应用业务。根据立信出具的《审计报告》及信会师报字[2023]第 ZE10527 号《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。

D.报告期内，发行人内部控制有效运行

根据立信出具无保留意见的信会师报字[2023]第 ZE10530 号《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 2022 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。

E.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**a.报告期内，发行人董事情况如下：**

期间	董事会成员
2019 年 1 月 1 日-2019 年 12 月 18 日	杨代常、朱晋桥、王晓松、叶季平、景洋
2019 年 12 月 18 日-2020 年 11 月 5 日	杨代常、朱晋桥、王晓松、叶季平、任岩
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；景洋、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、孙晋因发行人章程修改、完善治理结构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。

b.报告期内，发行人高级管理人员情况如下：

期间	董事会成员
----	-------

期间	董事会成员
2019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）、QIN ZHI JIE（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发行人采取的应对措施或安排

A.发行人通过建立健全的内部经营管理机构、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

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的内部经营管理机构、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。

B.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。实际控制人与前述一致行动人出具相应股份锁定承诺，自发行人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。

C. 发行人一致行动人以外、持股 5% 以上主要股东已就不谋求实际控制权作出相应承诺

同时为保证控制权稳定，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发行人控股股东或实际控制人地位。

③ 相关风险揭示是否充分

经本所律师查阅，发行人已在《招股说明书》“第二节 概览”之“一、/（一）/16、”及“第三节 风险因素”之“三、/（二）”，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即合理性

1. 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
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
	《关于公司 2022 年年度报告》	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

(2) 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

YANG CLIFF YANG 为美国国籍，有中国永久居留权，于 2012 年在美国加州大学圣地亚哥分校 (University of California, San Diego) 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。根据发行人与其签订的《顾问协议》及发行人提供的工作记录，YANG CLIFF YANG 基于其美国国籍便利性及生物学专业背景，作为顾问为发行人中美双报的临床试验工作提供协调、沟通、咨询等服务，为其相关项目提供技术咨询，具体包括：为发行人 HY1003、HY1007 项目提供技术咨询；参与发行人 HY1001 项目在美国进行临床研究时 CRO 机构走访调研、KOM 启动会、CSR 报告讨论；参与发行人 HY1003 项目临床及非临床方案讨论、中期监控、FDA 申报咨询机构选聘调研及 IND 申报工作协调等工作，仅根据发行人需求提供咨询意见，不形成直接的工作成果或工作报告。

经本所律师核查，YANG CLIFF YANG 作为顾问主要为发行人提供技术咨询等服务，利用其在美国多年生活、学习、工作的经历，为发行人在美国的临床试验工作提供协调、沟通等服务，并不具体参与发行人技术研发工作，不对发行人项目研发立项、研发项目进展、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。

2. 兼职担任发行人董事是否合规

高校教师持股和任职相关规定参见本补充法律意见问询问题 6 回复“（七）”之“1.高校教师持股和任职相关规定”。上述规定未明确禁止党员领导干部以外的高校教师在外兼职。

2023年2月21日，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 月以来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，本所律师经核查认为，YANG CLIFF YANG 不属于高校党员领导干部，不适用禁止高校党政领导干部对外兼职的相关政策及规定，其兼职担任发行人董事职务符合有关规定。

3. 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》关于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

①YANG CLIFF YANG 虽间接持有发行人股份，但未支配发行人任何表决权

截至本补充法律意见出具日，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、协助进行临床研究为主，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；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。

二、核查程序及核查意见

（一）核查程序

为核查上述事项，本所律师履行了如下核查程序：

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. 查阅了立信出具的信会师报字[2023]第 ZE10527 号《审计报告》和信会师报字[2023]第 ZE10530 号《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说明及 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）核查意见

经如上核查，本所律师认为：

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经营管理机构、建立良好的公司治理机制、发行人实际控制人和一致行动人出具股份锁定承诺及发行人一致行动人以外的持股 5% 以上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，仅向发行人提供建议、咨询、协调、沟通等服务，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。

问询问题 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、发行人说明事项

（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

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。发行人曾在股转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。发行人经过历次增资及股权转让后，形成如今的股权结构，目前共有自然人股东 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 日在股

转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。

截至本补充法律意见出具日，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
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

1. 发行人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

经本所律师核查，发行人历史上曾形成六次股权代持，并于申报基准日前解除代持，其历次代持开始时间、解除时间、代持人、被代持人及代持形成原因如下表所述：

形成代持次数	代持形成时间	代持人	被代持人	代持数量	代持解除时间	代持原因
第一次	2006.11	廖友芝	杨代常	88 万元出资额	2007.10/2009.8	杨代常尚在学校任职，委托廖友芝代持（廖友芝为杨代常配偶弟弟的配偶）
		胡国芬	柏才元	90 万元出资额	2007.10	柏才元尚在学校任职，委托胡国芬代持（曾为柏才元学生）
第二次	2007.10	廖友芝	杨代常	95 万元出资额	2009.8	杨代常尚在学校任职，委托廖友芝代持（廖友芝为杨代常配偶弟弟的配偶）
第三次	2009.8	杨代常	肖刚	12.22 万元出资额	2014.10	其父亲与杨代常为好友，口头达成代持意向时未实际出资，为便于手续办理委托其代持
			何运华	38 万元出资额		为杨代常初中同学，口头达成代持意向时未实际出资，有信任基础，委托其代持
			苏学腾	19 万元出资额		其兄长为柏才元学生，口头达成代持意向时未实际出资，出于对兄长及老师的信任，委托杨代常代持
第四次	2010.4	杨代常	柏才元	200 万元出资额	2011.1	当时想引入投资人，便于引入外部投资机构，各股东遂委托杨代常、柏才元持有
			袁中强	55 万元出资额		
			舒振国	52.3 万元出资额		
			刘应华	52.3 万元出资额		
			叶季平	19 万元出资额		
		柏才元	苏学灵	250 万元出资额		
			叶季平	250 万元出资额		
第五次	2012.11	柏才元	叶季平	29.44 万元出资额	2014.10	曾与苏学腾约定同等出资，因更看好公司，想多增持，增持部分

						委托柏才元（为其老师）代持
			苏学腾	147.33 万元出资额		其兄长为柏才元学生，代持形成时未实际出资，出于对兄长及老师的信任，委托柏才元代持
第六次	2019.8	刘佳丽	欧阳金英	36.04 万股股份	2022.3	刘佳丽为欧阳金英姐妹的女儿，出于信任委托其代持
	2019.10			5 万股股份		

2.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

（1）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

经本所律师核查，发行人代持双方未签署代持协议或解除代持协议，除 2010 年 4 月为集中股权以引入投资人而形成代持并于 2011 年 1 月解除代持时代持双方未实际支付，其余用于形成代持股权出资，均由被代持人直接以代持人名义存入发行人账户或由被代持人向代持人转账支付。

2014 年 12 月、2015 年 1 月、2015 年 2 月、2022 年 3 月上述代持人及被代持人分别出具了《确认函》对代持事实予以确认，同时确认各方就上述委托持股事宜不存在任何权属争议或纠纷。

2022 年 10 月，本所律师、项目经办人员与海通证券项目组成员陆续对杨代常、柏才元、叶季平、苏学腾、袁中强、刘应华、舒振国、廖友芝、胡国芬、刘佳丽等实际出资人及名义持股人分别进行了访谈，访谈对象均确认上述委托持股事实存在，且均已进行清理并还原，上述委托持股关系已解除，各方对上述委托持股不存在任何权属纠纷，不会就上述委托持股事项对其他方提出任何权利请求。

（2）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

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	核查方法及核查意见
------	------	----	-----------

2006.11-2009.8	杨代常	任武汉大学教授	查阅高校老师持股有关规定并取得武汉大学出具的说明，股东身份适格
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	查阅高校老师持股有关规定并查询武汉大学内部管理规定，内设机构正副职以上干部为处级以上，根据其内部规定，高新技术产业部发展办为内设机构的下属部门，其主任职务不属于处级以上领导干部职务，其股东身份适格
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	查阅银行从业人员对外投资有关规定，股东身份适格
	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，股东身份适格
	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	查阅银行从业人员对外投资有关规定，股东身份适格
2010.4-2011.1	袁中强	期间任湖北原道律师事务所律师	无禁止性规定，股东身份适格
	舒振国	期间任湖北中烟公司法规改革部职员	查阅党政领导干部及国有企业员工对外投资有关规定，其不属于国有企业党员领导干部，股东身份适格
	刘应华	期间任深圳亨利尔智能技术有限公司副总经理	无禁止性规定，股东身份适格
	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（属于领导干部）	查阅党政领导干部及国有企业员工对外投资有关规定，其属于国有企业党员领导干部，股东身份不符合相关规定
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（不属于领导干部） 2012.12-2014.10 任发行人董事	查阅党政领导干部及国有企业员工对外投资有关规定，其不属于国有企业党员领导干部，股东身份适格
2019.10-2022.3	欧阳金英	退休	无禁止性规定，股东身份适格

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，苏学灵委托他人代为持有发行人股权期间，为惠州市水电建筑工程有限公司董事长、总经理，属于国有企业党员领导干部，其作为发行人曾经的股东，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，同时该准则规定“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”。苏学灵没有因为持有发行人股权被给予批评教育、组织处理或纪律处分，其曾持有发行人股权的行为也未涉嫌违约犯罪，该情形不会导致发行人存续不合法或无效，且苏学灵已于2013年8月将持有的发行人股权予以转让，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；发行人其他被代持人均不属于公务员、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，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）代持解除的方式，双方是否存在争议或潜在纠纷

经本所律师核查，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、本所律师对相关当事人的访谈及本所律师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，各方未因代持事宜产生争议，亦不存在潜在纠纷。

（三）目前股东的适格性，以及是否仍存在代持等情形

本所律师协同本次发行其他中介机构共向发行人股东发出 134 份股东调查问卷，共计收回 134 份股东调查问卷。根据收回的股东调查问卷、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》、发行人股东出具的承诺及本所律师核查，发行人现有自然人股东均具有完全的民事权利能力和民事行为能力，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，具有法律、法规和规范性文件规定的担任股东并进行出资的资格，不存在《公司法》等法律法规及规范性文件规定的不得担任股东的情形；发行人现有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，具有相关法律、法规和规范性文件规定的担任股东并进行出资的资格；其现有股东所持有的发行人股份不存在委托投资、委托持股等情形。

（四）发行人穿透计算的股东人数，是否存在超过 200 人的情形。

截至本补充法律意见出具日，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 (名)	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
5	武汉禾众共创企业管理合伙企业（有限合伙）	18	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

序号	股东名称	穿透人数 (名)	穿透人数情况说明
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
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		67	-

综上, 发行人穿透计算后的股东人数为 165 名, 未超过 200 人。

二、中介机构核查情况

(一) 核查过程

本所律师针对发行人自然人股东和代持事项进行了如下核查:

- 1.取得并查阅了发行人的工商档案、股东名册、发行人股东身份证明文件;
- 2.取得并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;
- 3.取得并查阅了发行人在股转系统挂牌、终止挂牌的文件;
- 4.取得并查阅了相关股东的调查问卷、直接非自然人股东工商档案或基本情况表;
- 5.对代持当事人进行访谈, 了解代持形成背景、原因、解除情况等, 并取得当事人出具的关于代持事项的确认证书;

6.取得并查阅了非自然人股东章程或合伙协议、基金管理人登记证明、私募基金备案证明等；

7.取得并查阅了发行人股东出具的声明或承诺；

8.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；

9.查阅了有关法律、法规和规范性文件。

（二）核查意见

经如上核查，本所律师认为：

1.发行人因在股转系统挂牌协议转让、终止挂牌、历次股权变更，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员领导干部，其曾为作为禾元股东，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，但其所持有的发行人股权已转让给其他方，其曾经的股东身份瑕疵不会导致发行人存续不合法或无效，不会对发行人本次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.发行人现有在册股东均具有相关法律、法规和规范性文件规定的担任股东并进行出资的资格；其现有股东所持有的发行人股份不存在委托投资、委托持股等情况；

4.发行人穿透计算后的股东人数为 165 名，未超过 200 人。

问询问题 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、发行人律师核查并发表明确意见。

一、发行人说明事项

（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，关于主要产品信息披露差异的具体原因

2015 年 7 月 29 日，发行人股票在股转系统挂牌，证券代码为“833101”，证券简称为“禾元生物”。2018 年 6 月 21 日，发行人股票终止在股转系统挂牌。

1. 发行人申报文件与在新三板信息披露差异（含主要产品信息披露）情况及具体原因

发行人本次申报文件与新三板信息披露（含主要产品信息披露）对比情况如下：

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	
主要产品信息	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（OsrhGCCase） （7）植物源人血清白蛋白偶联长效生长激素 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	2017年年度报告	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）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，且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。 （2）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。 （3）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。
		2016年年度报告	1、白蛋白 2、EGF 因子 3、IGF-1 因子 4、bFGF 因子 5、技术服务	
		2015年年度报告	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	
		公开转让说明书	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）	
财务信息	信息披露期间为 2019 年、2020 年、2021 年及 2022 年	信息披露涵盖期间为 2013 年、2014 年、2015 年、2016 年及 2017 年；	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	
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。	发行人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	
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、	董事、监事、高级管理人员任	公开转让说明书和年报中对	董事、监事、高级管理	

高级管理人员个人简历	职简历的披露进行更新、补充和完善	董事、监事、高级管理人员的简历描述较为简略	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、D.Kan 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

2. 发行人本次申报文件与新三板信息披露不存在重大差异

发行人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

发行人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）发行人实际经营情况变化

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。发行人本次发行上市申请的申请文件信息披露涵盖期间2019年、2020年、2021年及2022年。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）发行人产品涉及的行业定位是否准确

1. 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，发行人依托植物反应器技术经营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，并根据相关产品的下游应用领域进行了产品类别的划分。报告期内前述产品销售金额较小，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更为全面，未依据重要性水平加以区分，与本次申报文件的主要产品定义存在偏差。截至本补充法律意见出具日，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	2022年		2021年		2020年		2019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)	2.76	0.21%	9.05	0.35%	2.00	0.09%	-	-
植物源纤连蛋白 OsrFN (美妆原料)	38.08	2.84%	23.09	0.90%	8.28	0.38%	-	-
植物源溶菌酶 OsrLYZ (美妆原料)	8.21	0.61%	0.44	0.02%	-	0.00%	-	0.00%
植物源乳铁蛋白 OsrLF (美妆原料)	1.21	0.09%	1.56	0.06%	-	0.00%	-	0.00%
私人定制 美妆配方	-	-	-	-	-	-	-	-
营业收入	52.92	3.95%	35.46	1.38%	63.34	2.93%	1,025.00	100.00%

2. 发行人产品涉及的行业定位是否准确

发行人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。发行人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，发行人在不断引入外部投资者的同时，积极增强阶段性盈利能力，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，进而改善发行人的现金流状况，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。

发行人发展过程中的产品涉及非药品行业，系阶段性、临时性的产品规划，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。目前发行人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，正在美国开展 I 期临床试验。此外，发行人尚有 4 个植物分子药物处于临床前研究阶段。因此，发行人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。

二、中介机构核查情况

（一）核查过程

本所律师针对发行人重大合同进行了如下核查：

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，分析相关产品种类销售情况；
4. 对发行人实际控制人、销售负责人进行访谈。

（二）核查意见

经如上核查，本所律师认为：

- 1.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；
- 2.发行人的产品涉及的行业定位准确；
- 3.发行人不存在其他未披露信息。

第二部分 补充核查期间新发生事项

一、本次发行上市的批准和授权

经本所律师核查，发行人 2022 年第二次临时股东大会已依法定程序作出批准本次发行上市相关事宜的决议，根据国家相关法律、法规及《公司章程》的规定，上述决议的内容合法、有效；该次股东大会授权董事会办理本次发行上市相关事宜的程序和授权范围不违反国家相关法律、法规及《公司章程》的规定，合法、有效。上述决议的有效期为 24 个月，截至本补充法律意见出具日，上述决议尚在有效期内。

二、发行人本次发行上市的主体资格

经本所律师核查，补充核查期间，发行人不存在根据法律、法规、规范性文件及《公司章程》的规定需要终止的情形，发行人具备本次发行上市的主体资格。

三、本次发行上市的实质条件

经查验，补充核查期间，发行人关于本次发行上市的实质条件未发生变化，经逐条对照《公司法》《证券法》《注册管理办法》《科创板上市规则》等法律、法规和规范性文件的规定，本所律师认为，发行人符合本次发行上市的下列条件：

（一）根据发行人提供的资料及本所律师的核查，发行人本次发行上市符合《公司法》《证券法》规定的实质性条件。

1. 发行人本次拟发行的股票为境内上市人民币普通股（A 股），每股面值人民币 1 元，定价方式为发行人和主承销商通过初步询价确定发行价格，或者在初步询价确定发行价格区间后，通过累计投标询价确定发行价格。本次发行为同一种类股票，每一股份具有同等权利；每股的发行条件和发行价格相同，任何单位或者个人认购股份，每股应当支付相同对价，符合《公司法》第一百

二十五条、第一百二十六条的规定。

2. 根据发行人提供的资料并经本所律师核查，发行人已按照《公司法》等法律、法规、规范性文件及《公司章程》的规定设立了股东大会、董事会、监事会，建立了独立董事、董事会秘书制度，并设立了战略决策委员会、提名委员会、薪酬与考核委员会、审计委员会四个董事会专门委员会。发行人具备健全且运行良好的组织机构，符合《证券法》第十二条第一款第（一）项的规定。

3. 根据立信出具的《审计报告》及信会师报字[2023]第 ZE10527 号《审计报告》、发行人本次发行上市的《招股说明书》，发行人为创新型生物医药企业，其所属行业为医药制造业，所属行业符合国家战略；凭借研发团队及核心技术人员多年积累的技术及经验，公司建立了具有自主知识产权的水稻胚乳细胞生物反应器表达体系，拥有完善的植物分子医药产业化能力，具有持续经营能力，符合《证券法》第十二条第一款第（二）项的规定。

4. 根据发行人的书面承诺、立信出具的《审计报告》及信会师报字[2023]第 ZE10527 号《审计报告》并经本所律师核查，发行人最近三年财务会计文件无虚假记载，且无其他重大违法行为，符合《证券法》第十二条第一款第（三）项的规定。

5. 根据发行人及其控股股东、实际控制人及其一致行动人作出的书面确认、相关主管机关出具的证明文件，并经本所律师核查，发行人及其控股股东、实际控制人最近三年不存在贪污、贿赂、侵占财产、挪用财产或者破坏社会主义市场经济秩序的刑事犯罪，符合《证券法》第十二条第一款第（四）项规定。

6. 根据发行人提供的资料并经本所律师核查，发行人已聘请具有保荐资格的海通证券担任本次发行上市的保荐人，符合《证券法》第十条第一款的规定。

（二）发行人本次发行上市符合《注册管理办法》规定的相关条件

1. 根据发行人出具的书面说明以及公司章程、发行人工商档案、《营业执照》等有关资料，发行人所从事的业务及所处行业符合国家战略，属于面向世界科技前沿、面向经济主战场、面向国家重大需求的科技创新行业。同时，发行人具备关键核心技术并主要靠核心技术开展生产经营，具有较强的科技创新

能力，商业模式稳定，市场认可度较高，社会形象良好，成长性较强，符合科创板定位，符合《注册管理办法》第三条的规定。

2. 根据发行人提供工商登记资料及发行人的书面确认，截至本补充法律意见出具日，发行人为依法设立且持续经营三年以上的股份有限公司，发行人具备健全且运行良好的组织机构，相关机构和人员能够依法履行职责。因此，发行人符合《注册管理办法》第十条的规定。

3. 立信出具了无保留意见的信会师报字[2023]第 ZE10527 号《审计报告》，发行人会计基础工作规范，财务报表的编制符合企业会计准则和相关信息披露规则的规定，在所有重大方面公允地反映了发行人的财务状况、经营成果和现金流量；立信出具了无保留意见的信会师报字[2023]第 ZE10530 号《内部控制鉴证报告》，发行人在补充核查期间内部控制制度健全且被有效执行，能够合理保证公司运行效率、合法合规和财务报告的可靠性。因此，发行人本次发行符合《注册管理办法》第十一条的规定。

4. 经本所律师核查，发行人业务完整，具有直接面向市场独立持续经营的能力，具体如下：

（1）根据发行人提供的资料及出具的书面确认，就本所律师具备的法律专业知识所能作出的判断，本所律师认为，发行人的资产完整，业务、人员、财务和机构独立，与控股股东、实际控制人及其控制的其他企业之间不存在对发行人构成重大不利影响的同业竞争，不存在严重影响公司独立性或者显失公平的关联交易。因此，发行人本次发行符合《注册管理办法》第十二条第（一）项的规定。

（2）根据发行人提供的资料、书面确认并经本所律师核查，发行人主营业务最近二年内未发生重大变化；发行人的董事、高级管理人员及核心技术人员在最近二年内亦未发生重大不利变化；发行人股份权属清晰，自发行人设立以来发行人的实际控制人一直为杨代常，最近两年内未发生变更，也不存在导致控制权可能变更的重大权属纠纷。因此，发行人主营业务、控制权、管理团队和核心技术人员稳定。因此，发行人本次发行符合《注册管理办法》第十二条第（二）项的规定。

(3) 根据发行人的书面确认并经本所律师核查，截至本补充法律意见出具之日，发行人目前尚有 337 调查有关上诉案件正在美国联邦巡回上诉法院审理，尚未审结；其相关案件要求发行人支付赔偿的 **D. Kan.** 侵权诉讼根据美国的法律规定，在 337 调查案件结束前中止审理。另外，发行人于 2023 年 3 月向 USPTO 提出 389 专利无效的复审申请，尚未有明确结论。

针对 ITC 作出 337 调查终裁结果，除积极应诉和主动提起上诉外，发行人还进行了质量标准调整，通过调整阴离子层析的洗脱电导，确保现有重组人血清白蛋白产品聚合物含量不低于 2%，既保证了相关产品的效用，又避免新生产的产品落入 337 调查最终裁决的有限排除令范围。此外，鉴于 337 调查终裁裁决要求发行人聚合物含量不低于 2% 的重组人血清白蛋白及含有相同成分的产品，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以证明其聚合物含量符合 ITC 有限排除令要求，但并未指定出具相关检验数据及分析的主体，发行人可在出厂时点自行检测并出具产品检测报告证明聚合物含量不低于 2% 以满足进口至美国的要求。

鉴于发行人 337 调查及相关案件尚未审结，相关诉讼结果存在不确定性，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。但是中国人血清白蛋白市场药物市场需求巨大；中国人血清白蛋白市场药用辅料、科研试剂市场需求可观；发行人与 **Ventria Bioscience** 之间的诉讼或争议仅可能对发行人 HY1001 产品在美国市场造成影响，不会对全球其他国家或地区的销售产生影响，因此，337 调查及相关案件不会对发行人持续经营造成重大不利影响。

综上所述，本所律师认为，发行人不存在主要资产、核心技术对应的专利、商标等的重大权属纠纷，重大偿债风险，重大担保、诉讼、仲裁等或有事项，发行人尚未了结的诉讼或争议事项不会对发行人持续经营造成重大不利影响，截至本补充法律意见出具日，发行人不存在经营环境已经或者将要发生重大变化等对持续经营有重大不利影响的事项，发行人本次发行符合《注册管理办法》第十二条第（三）项的规定。

(4) 发行人的主营业务为植物分子医药的研发、生产及商业化。根据发行

人的《营业执照》、重大业务合同，发行人的生产经营符合法律、法规、规范性文件及发行人《公司章程》的规定，符合国家产业政策。因此，发行人本次发行符合《注册管理办法》第十三条第一款的规定。

（5）根据主管部门为发行人及其子公司出具的合规证明、控股股东及实际控制人的户籍所在地公安机关出具的无犯罪证明，最近三年内，发行人及其控股股东、实际控制人不存在贪污、贿赂、侵占财产、挪用财产或者破坏社会主义市场经济秩序的刑事犯罪，不存在欺诈发行、重大信息披露违法或者其他涉及国家安全、公共安全、生态安全、生产安全、公众健康安全等领域的重大违法行为。因此，发行人本次发行符合《注册管理办法》第十三条第二款的规定。

（6）根据发行人的董事、监事和高级管理人员的无犯罪证明、经检索中国证监会、证券交易所的处罚记录并根据上述人士出具的承诺，发行人的董事、监事和高级管理人员不存在最近三年内受到中国证监会行政处罚，或者因涉嫌犯罪正在被司法机关立案侦查或者涉嫌违法违规正在被中国证监会立案调查且尚未有明确结论意见等情形。因此，发行人本次发行符合《注册管理办法》第十三条第三款的规定。

（三）发行人本次发行上市符合《科创板上市规则》规定的上市条件

1. 如本节之“（一）发行人本次发行上市符合《公司法》《证券法》规定的相关条件”及“（二）发行人本次发行上市符合《注册管理办法》规定的相关条件”部分所述，本次发行符合中国证监会规定的发行条件，符合《科创板上市规则》第 2.1.1 条第一款第（一）项的规定。

2. 截至本补充法律意见出具日，发行人股份总数为 268,048,646 股，注册资本及实收资本均为 268,048,646 元，本次公开发行的股份全部发行完毕后，发行人股本总额不少于人民币 3,000 万元，符合《科创板上市规则》第 2.1.1 条第一款第（二）项的规定。

3. 根据发行人 2022 年第二次临时股东大会批准的关于发行人本次发行上市的决议，发行人拟公开发行不超过 8,945.1354 万股人民币普通股股票，若全部发行完毕，发行人股份总数将达到 35,750 万股，公开发行的股份占发行人股

份比例超过 25%，符合《科创板上市规则》第 2.1.1 条第一款第（三）项的规定。

4. 根据《审计报告》及信会师报字[2023]第 ZE10527 号《审计报告》《预计市值分析报告》《招股说明书》，发行人预计上市市值不低于 40 亿元，主要业务或产品需经国家有关部门批准，市场空间大，目前已取得阶段性成果：发行人至少有一项核心产品获准开展二期临床试验。截至本补充法律意见出具日，发行人核心产品 HY1001、HY1002 产品均已获准开展二期临床试验，其中 HY1001 项目已经完成二期临床试验，符合《科创板上市规则》第 2.1.2 条第一款第（五）项规定的市值及财务指标。本所律师认为，发行人本次发行符合及第 2.1.1 条第一款第（四）项之规定。

综上，本所律师认为，发行人本次发行符合《公司法》《证券法》《注册管理办法》和《科创板上市规则》等法律、法规和规范性文件中规定的申请首次公开发行股票并在科创板上市的条件。

四、发行人的设立

根据发行人提供的资料并经本所律师核查，补充核查期间，发行人设立情况未发生变更。

五、发行人的独立性

根据发行人提供的资料并经本所律师核查，补充核查期间，发行人的业务、资产、人员、财务及机构均独立于控股股东、实际控制人及其控制的其他企业；发行人具有独立完整的业务运作体系，以及面向市场自主经营的能力；发行人独立性方面未发生变化。

六、发起人和股东（追溯至发行人的实际控制人）

根据发行人提供的资料并经本所律师核查，补充查核期间，发行人的发起人、股东、控股股东和实际控制人的情况未发生变化。

七、发行人股权及其演变

根据发行人提供的资料并经本所律师核查，补充核查期间，发行人未发生股本总额、股本结构的变动情况。发行人主要股东持有的发行人股份目前不存在被质押、冻结或设定其他第三者权益的情况，亦未涉及任何争议或纠纷。

八、发行人的业务

（一）发行人及其子公司的经营范围已经当地主管部门的核准登记，符合法律、法规和规范性文件的规定。根据发行人的确认并经本所律师核查，发行人及其子公司实际从事的业务没有超出其《营业执照》上核准的经营范围和经营方式。

截至本补充法律意见出具日，发行人新取得与主营业务相关证照如下：

1. 发行人参照《农业转基因生物安全评价管理办法》《农业转基因生物安全管理条例》的规定新取得了如下证书：

序号	持证人	证书编号	审批机关	审批许可范围	面积（亩）	有效期
1	禾元生物	农基安审字（2022）第053号	中华人民共和国农业农村部	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	30	2023.01.05-2025.01.04
2	禾元生物	农基安审字（2022）第054号	中华人民共和国农业农村部	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	30	2023.05.01-2025.04.30
3	禾元生物	农基安办报告字[2022]第1382号	中华人民共和国农业农村部	转 hsa 基因人血清白蛋白水稻 HAS-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	4	2022.12.12-2024.12.11
4	禾元生物	农基安办报告字[2022]第1383号	中华人民共和国农业农村部	转 hsa 基因人血清白蛋白水稻 HAS-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	4	2022.12.12-2024.12.11

序号	持证人	证书编号	审批机关	审批许可范围	面积（亩）	有效期
			业农村部			
5	禾元生物	农基安办报告字[2023]第007号	中华人民共和国农业农村部	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	4	2023.01.06-2025.01.05
6	禾元生物	农基安办报告字[2023]第008号	中华人民共和国农业农村部	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	4	2023.01.06-2025.01.05
7	禾元生物	农基安办报告字[2023]第112号	中华人民共和国农业农村部	转 hsa 基因人血清白蛋白水稻 HAS-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	4	2023.02.13-2025.02.12
8	禾元生物	农基安办报告字[2023]第113号	中华人民共和国农业农村部	转 hsa 基因人血清白蛋白水稻 HAS-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	4	2023.02.13-2025.02.12
9	禾元生物	农基安办报告字[2023]第217号	中华人民共和国农业农村部	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	4	2023.04.04-2025.04.03
10	禾元生物	农基安办报告字[2023]第218号	中华人民共和国农业农村部	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	4	2023.04.04-2025.04.03
11	禾元生物	农基安办报告字[2023]第219号	中华人民共和国农业农村部	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	4	2023.04.04-2025.04.03
12	禾元生物	农基安办报告字[2023]第220号	中华人民共和国农业农村部	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	4	2023.04.04-2025.04.03
13	禾元生物	农基安办报告字[2023]第221号	中华人民共和国农	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	4	2023.04.04-2025.04.03

序号	持证人	证书编号	审批机关	审批许可范围	面积（亩）	有效期
			业农村部	计：4 亩		
14	禾元生物	农基安办报告字[2023]第222号	中华人民共和国农业农村部	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，准予备案。合计：4 亩	4	2023.04.04-2025.04.03
15	禾元生物	农基安办报告字[2023]第223号	中华人民共和国农业农村部	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	4	2023.04.04-2025.04.03
16	禾元生物	农基安办报告字[2023]第326号	中华人民共和国农业农村部	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	4	2023.04.25-2025.04.24
17	禾元生物	农基安办报告字[2023]第327号	中华人民共和国农业农村部	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	4	2023.04.25-2025.04.24
18	禾元生物	农基安办报告字[2023]第328号	中华人民共和国农业农村部	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	4	2023.04.25-2025.04.24
19	禾元生物	农基安审字（2023）第028号	中华人民共和国农业农村部	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符合转基因生物生产性试验条件，准予备案。合计：800 亩	800	2023.04.21-2025.04.20

2.易制毒化学品购买备案

补充核查期间内，发行人就生产经营中所需用到的易制毒化学品包括盐酸、硫酸、丙酮、高锰酸钾等取得了武汉市公安局东湖新技术开发区分局核发的《第二类、第三类易制毒化学品购买备案证明》。

发行人已取得武汉市公安局东湖新技术开发区分局颁发的《易制爆化学品使用单位备案登记表》，备案品种为过氧化氢溶液（含量>8%）、硼氢化钠。

（二）截至本补充法律意见出具日，发行人的主营业务未发生重大变化。

（三）根据立信出具的信会师报字[2023]第ZE10527号《审计报告》，发行人最近三年主营业务收入占营业收入总额的比例为：

单位：元

项目	2020 年度	2021 年度	2022 年度
主营业务	19,678,092.04	24,842,523.79	12,817,399.86
其他业务	1,887,820.87	675,574.50	384,520.31
主营业务收入占营业收入总额的比例	91.25%	97.35%	97.09%

据此，本所律师认为，发行人主营业务突出。

（四）截至本补充法律意见出具日，发行人未在中国大陆以外设立任何性质的机构从事经营活动。

（五）截至本补充法律意见出具日，发行人不存在影响其持续经营的法律障碍。

九、关联交易及同业竞争

（一）截至本补充法律意见书出具日，发行人的主要关联方及关联关系的变化情况如下：

1. 已披露的关联方的变化情况

序号	关联方名称	关联关系	变化情况
1	深圳市信熹柏奥投资合伙企业（有限合伙）	上海信熹投资管理有限公司为其执行事务合伙人，持有其财产份额 4.4%	持有其财产份额从 1% 变更为 4.4%
2	杭州康意企业管理有限公司	丁列明通过浙江贝莱特控股有限公司间接控制 100%	丁列明间接控制比例下降为 15.44%
3	杭州融园企业管理有限公司	丁列明通过浙江贝莱特控股有限公司间接控制 100%	丁列明间接控制比例下降为 15.44%

2. 新增关联方

序号	关联方名称	关联关系	变更原因
1	博科有限公司	董事丁列明任董事的企业	董事丁列明任其董事
2	广西元泰丰生物科技有限公司	江苏双良科技有限公司控制的企业	2023 年 1 月成立

3	嵊州油锣山酒店管理有限公司	丁列明实际控制	2023年3月成立
4	杭州贝莱特山峦依旅游开发有限公司	丁列明实际控制	2023年3月成立
5	杭州露采餐饮管理有限公司	丁列明实际控制	2023年3月成立
6	杭州贝莱特春芳歌旅游开发有限公司	丁列明实际控制	2023年3月成立
7	杭州微诺迈博生物科技有限公司	丁列明任董事长	2023年3月成立
8	泰安摩尔创业投资合伙企业（有限合伙）	兰有金实际控制	2023年3月成立
9	深圳市信熹致明投资合伙企业（有限合伙）	兰有金实际控制	2023年2月成立
10	深圳市信熹知新投资合伙企业（有限合伙）	兰有金实际控制	2023年3月成立
11	上海信熹琢芯科技中心（有限合伙）	兰有金实际控制	2022年12月成立
12	上海信熹信芯私募投资基金合伙企业（有限合伙）	兰有金实际控制	2023年3月成立
13	深圳市信熹赫熹投资合伙企业（有限合伙）	兰有金实际控制	2023年3月成立
14	深圳市信熹熹玥投资合伙企业（有限合伙）	兰有金实际控制	2023年3月成立
15	深圳市信熹善盈投资合伙企业（有限合伙）	上海信熹投资管理有限公司为执行事务合伙人	2023年3月成立
16	济南恩亿新能源开发有限公司	上海同盛间接控制 100% 股权	2023年3月成立
17	江阴英亿新能源投资有限公司	上海同盛间接控制 100% 股权	2023年3月成立
18	深圳市倚锋云盛创业投资合伙企业（有限合伙）	深圳市倚锋投资管理企业（有限合伙）控制的企业	2023年3月成立
19	深圳市倚锋泽泰创业投资合伙企业（有限合伙）	深圳市倚锋投资管理企业（有限合伙）控制的企业	2023年4月成立
20	深圳市倚锋睿思创业投资合伙企业（有限合伙）	深圳市倚锋投资管理企业（有限合伙）控制的企业	2023年2月成立
21	武汉市倚锋灼华创业投资合伙企业（有限合伙）	深圳市倚锋投资管理企业（有限合伙）控制的企业	2022年12月成立
22	深圳市倚锋云鼎创业投资合伙企业（有限合伙）	深圳市倚锋投资管理企业（有限合伙）控制的企业	2023年3月成立
23	深圳市倚锋睿景创业投资合伙企业（有限合伙）	深圳市倚锋投资管理企业（有限合伙）控制的企业	2023年2月成立
24	深圳市倚锋睿信创业投资合伙企业（有限合伙）	深圳市倚锋投资管理企业（有限合伙）控制的企业	2023年1月成立
25	中山市倚锋云吉创业投资合伙企业（有限合伙）	深圳市倚锋投资管理企业（有限合伙）控制的企业	2023年4月成立

3.不再是发行人关联方

序号	关联方名称	关联关系	变更原因
1	西畴县福鑫矿业有限责任公司	王晓松任董事，于2022年6月12日离职	辞职超过12个月
2	云南天和矿业有限公司	王晓松任董事，于2022年6月25日离职	辞职超过12个月
3	上海禧创企业管理合伙企业（有限合伙）	原为兰有金实际控制，2021年12月29日转让	份额转出超过12个月

4	浙江物产长乐创龄生物科技有限公司	丁列明通过浙江贝莱特控股有限公司间接控制 40%	已由非关系方控制超 12 个月
5	成都蜀都大厦贸易有限责任公司	江苏双良科技有限公司控制的企业	已注销
6	成都皇都阁餐饮娱乐有限公司	江苏双良科技有限公司控制的企业	已注销
7	江阴双良苗木科技有限公司	江苏双良科技有限公司控制的企业	已注销
8	四川蜀都健康管理有限公司	江苏双良科技有限公司控制的企业	已注销
9	呼和浩特慧居清洁能源有限公司	江苏双良科技有限公司控制的企业	已注销
10	慧居环能科技（北京）有限公司	江苏双良科技有限公司控制的企业	已注销
11	内蒙古双良能源系统有限公司	江苏双良科技有限公司控制的企业	已注销
12	太原市南部供热有限公司	江苏双良科技有限公司控制的企业	已注销
13	山西双良干热岩钻井有限公司	江苏双良科技有限公司控制的企业	已注销
14	祁县再生能源热力有限公司	江苏双良科技有限公司控制的企业	已注销
15	山西双良新能源装备制造有限公司	江苏双良科技有限公司控制的企业	已注销
16	朔州市东宇新能源热力有限公司	江苏双良科技有限公司控制的企业	已注销
17	朔州市世纪新能源热力有限公司	江苏双良科技有限公司控制的企业	已注销
18	朔州市金诚新能源热力有限公司	江苏双良科技有限公司控制的企业	已注销
19	山西双良广告传媒有限公司	江苏双良科技有限公司控制的企业	已注销
20	山西双良物业服务有限公司	江苏双良科技有限公司控制的企业	已注销
21	兴县再生能源供热有限公司	江苏双良科技有限公司控制的企业	已注销
22	汾阳市再生能源供热有限公司	江苏双良科技有限公司控制的企业	已注销
23	江苏同万建设工程有限公司	江苏双良科技有限公司控制的企业	已注销
24	内蒙古德银润生新能源科技有限公司	江苏双良科技有限公司控制的企业	已注销
25	包头市华阳润生农业生物科技有限公司	江苏双良科技有限公司控制的企业	已注销
26	包头市吉纳泰生物有机肥科技有限公司	江苏双良科技有限公司控制的企业	已注销
27	兰州慧居热力工程有限公司	江苏双良科技有限公司控制的企业	已注销
28	深圳市中拓投资有限公司	江苏双良科技有限公司控制的企业	已吊销
29	朔州市百胜商贸有限公司	江苏双良科技有限公司控制的企业	已吊销
30	烟台市倚锋定向股权投资基金合伙企业（有限合伙）	深圳市倚锋投资管理企业（有限合伙）控制的企业	已注销
31	深圳市前海倚锋海纳股权投资基金企业（有限合伙）	深圳市倚锋投资管理企业（有限合伙）控制的企业	已注销

32	深圳市倚锋华熙创业投资企业（有限合伙）	深圳市倚锋投资管理企业（有限合伙）控制的企业	已注销
33	深圳市倚锋四期股权投资基金企业（有限合伙）	深圳市倚锋投资管理企业（有限合伙）控制的企业	已注销

（二）发行人与关联方之间的关联交易

根据信会师报字[2023]第 ZE10527 号《审计报告》并经本所律师查验，2022 年间发行人新发生的关联交易具体情况如下：

1. 经常性关联交易

（1）关键管理人员薪酬

发行人与关键管理人员薪酬情况如下：

单位：元

项目	2022 年
关键管理人员薪酬 ^{注 1}	9,347,503.21

注 1：关键管理人员包括董事、监事、高级管理人员和核心技术人员。

（2）劳务采购

单位：元

关联方	关联交易内容	定价原则	2022 年
YANG CLIFF YANG	劳务采购	协商定价	360,000.00

2. 关联方应付情况

单位：元

关联方	款项性质	2022.12.31
江苏双良锅炉有限公司	应付	2,947,958.11

（三）发行人就上述关联交易履行的法律程序

发行人第三届董事会第四次会议，审议通过《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》。发行人第三届董事会第八次会议对发行人与江苏双良锅炉有限公司采购设备、YANG CLIFF YANG 和杨国兵采购劳务的关联交易进行了确认；发行人 2022 年第二次临时股东大会审议通过前述议案。

发行人独立董事亦对相关关联交易审议事项发表了肯定性意见，认为发行人上述的关联交易的内容和定价客观、公允、合理、可行，符合发行人全体股东的利益，不存在损害发行人及其他中小股东利益的情况。

就上述各项议案，相关关联董事或股东均已回避表决。

综上所述，上述关联交易已经履行了发行人的内部决策程序，关联董事、关联股东亦已回避表决；发行人聘任的独立董事在审议相关关联交易事项前发表了肯定性结论的事前认可意见，并在审议相关关联交易事项时发表了肯定性结论的独立意见；本所律师认为，发行人补充核查期间发生的上述关联交易内容真实、有效，关联交易价格公允，不存在损害发行人及其他股东利益的情况。

（四）同业竞争

经本所律师查验，截至本补充法律意见出具日，发行人主要从事运用植物生物反应器进行重组蛋白类生物药的开发和应用的相关业务。截至本补充法律意见出具日，发行人与控股股东、实际控制人及其控制的其他企业间不存在对发行人构成重大不利影响的同业竞争。

十、发行人的主要财产

根据发行人提供的资料并经本所律师核查，截至本补充法律意见出具日，发行人拥有的主要财产以及权益变化情况如下：

（一）发行人及其控股子公司新增的不动产权

1.根据发行人提供的资料，并经本所律师查验，发行人新增自有不动产基本情况如下：

序号	所有权人	权证编号	坐落	面积（㎡）	用途	权利性质	权利受限情况
1	禾元生物	鄂（2023）武汉市东开不动产权第0011446号	东湖新技术开发区宗黄路以南、高新六路以北、高科园路以东、玉树路以西	70649.82	工业用地	出让	无

2. 发行人新增租赁的土地使用权

序号	出租人	承租人	租赁面积 (亩)	位置	租赁用途	租赁期间
1	新疆昌吉农业科技 园区农业科技开发 有限公司	仙桃禾元	520.00	新疆昌吉现代 农业示范园	基因工程水稻 种植	2023.05.09-2024.05.09

（二）发行人新增的知识产权

1. 商标

根据发行人提供的商标注册证、注册申请受理通知书原件及本所律师在中国商标网（<http://sbj.saic.gov.cn/sbcx/>）查询的结果，截至本补充法律意见出具日，发行人新增注册商标基本情况如下：

序号	所有权人	商标名称（图形）	注册号	核定使用商品类别	取得方式	有效期限
1	禾元生物	欧白	65745983	1	原始取得	2022.12.21-2032.12.20
2	禾元生物	禾创	65746836	1	原始取得	2022.12.21-2032.12.20
3	禾元生物	禾瑞生	65753475	1	原始取得	2022.12.21-2032.12.20
4	禾元生物	禾优	65767850	1	原始取得	2022.12.21-2032.12.20
5	禾元生物	HyAlb	65744758	1	原始取得	2023.01.07-2033.01.06
6	禾元生物	禾威	65749253	1	原始取得	2022.12.21-2032.12.20
7	禾元生物	Yangth	65763947	1	原始取得	2022.12.21-2032.12.20
8	禾元生物	禾优白	65767876	1	原始取得	2022.12.21-2032.12.20
9	禾元生物	OryzAlbumin	65750359	1	原始取得	2023.01.07-2033.01.06
10	禾元生物	小白杨	65750394	1	原始取得	2023.01.07-2033.01.06
11	禾元生物	Hycreate	65759866	1	原始取得	2023.01.07-2033.01.06
12	禾元生物	HyWill	65763925	1	原始取得	2023.01.14-2033.01.13
13	禾元生物	HyWin	65760916	1	原始取得	2023.02.07-2033.02.06
14	禾元生物	禾胜	65751898	1	原始取得	2023.02.28-2033.02.27
15	禾元生物	HyWell	65753458	1	原始取得	2023.03.14-2033.03.13
16	禾元生物	ALBest	65743636	1	原始取得	2023.03.21-2024.03.20

2. 专利

根据发行人提供的专利申请文件及经本所律师在国家知识产权局网站（<http://www.pss-system.gov.cn/>）查询的结果，截至本补充法律意见出具日，发行人新增专利具体情况如下：

序号	专利名称	专利权人	专利号/公开号	专利状态	申请日
1	Chromatographic method for isolating and purifying high-purity recombinant human serum albumin	禾元生物	2,895,533（加拿大）	专利权维持	2013.05.09
2	一种分离纯化高纯度重组人血清白蛋白的层析方法		BR112015014723-2（巴西）	专利权维持	2013.05.09

（三）在建工程

根据立信出具的信会师报字[2023]第ZE10527号《审计报告》，截至2022年12月31日，发行人在建工程账面价值余额如下：

单位：元

项目	2022年
武汉禾元总部和研发生产基地项目	409,302,076.06

十一、发行人的重大债权债务

（一）根据发行人提供的重大合同/协议，补充核查期间，发行人新增的尚未履行完毕的重大合同包括：

1. 根据发行人提供的合同，补充核查期间，发行人不存在新增的、仍在履行且合同金额在1,000万元以上的销售、原材料及设备采购合同；不存在新增贷款及担保合同。

2. 建筑施工合同

经本所律师核查，发行人正在履行的合同金额在1,000万元以上的建筑施工合同如下：

序号	项目名称	施工单位名称	合同金额（万元）	签订日期
1	制剂车间装修与机电安装工程总包合同	奥星工程科技（石家庄）有限公司	2,680.00	2022.9.6

3.服务合同

经本所律师核查，发行人新增的、正在履行的合同金额在100万元以上的服务合同如下：

序号	乙方	合同内容	合同金额 (万元)	签订日期
1	昭衍(苏州)新药研究中心有限公司	HY1001 非临床生殖毒性试验研究服务	284.00	2022.8.12
2	中国电子系统工程第四建设有限公司	工程设计服务	548.00	2022.10.27
3	杭州思默医药科技有限公司	HY1003 三期临床试验服务	153.39	2022.11.28
4	昭衍(苏州)新药研究中心有限公司	HY1005 非临床安全性评价试验研发服务	395.00	2022.11.30
5	昭衍(苏州)新药研究中心有限公司	HY1004 临床前药代及安全性评价试验研发服务	100	2022.12.05
6	苏州西山中科药物研究开发有限公司	临床前毒理试验服务	153.00	2022.12.06
7	军科正源(北京)药物研究有限责任公司	植物源重组人血清白蛋白注射液在肝硬化腹水患者中的有效性和安全性多中心、随机双盲、阳性对照 III 期临床研究	401.89	2022.12.12
8	普蕊斯(上海)医药科技开发股份有限公司	植物源重组人血清白蛋白注射液在肝硬化低白蛋白血症患者中的有效性和安全性——多中心、随机、双盲、阳性对照 III 期	908.83	2022.12.26
9	美国飞翰律师事务所(Finnegan, Henderson, Farabow, Garrett & Dunner, LLP)	389 专利无效复审申请代理	50 万美元+相关杂费	2023.1.5
10	美国飞翰律师事务所(Finnegan, Henderson, Farabow, Garrett & Dunner, LLP)	337 裁决上诉代理	50 万美元+相关杂费	2023.1.5
11	吉林大学第一医院药物临床试验机构	临床研究服务	108.90	2023.02.27
12	康龙化成(北京)新药技术股份有限公司	HY1007 非临床安全评价研究服务	1,320.00	2023.02.28
13	Data Revive USA LLC	EOP2 会议申请服务	16.80 万美元	2022.10.7
14	艾昆纬医药科技(上海)有限公司	专项服务费变更单	270.880984 万元	2023.05.25

4.其他合同

发行人新增的、截至本补充法律意见出具日正在履行的其他重要合同如下：

序号	对方名称	合同内容	合同金额(万元)	签订时间
1	新疆昌吉国家农业高新技术产业示范区、中国农业科学院西部农业研究中心	特种水稻原料种植基地合作及产业项目合作	框架协议	2023.2.15
2	乌鲁木齐市顶峰稻香农产品配送农民专业合作社	2023 年新疆专用水稻种植委托协议	50	2023.3.17

（二）根据有关主管部门出具的证明、发行人的书面确认并经本所律师核查，补充核查期间，发行人不存在因环境保护、知识产权、产品质量、劳动安全和人身权等原因而产生的侵权之债。

（三）根据发行人提供的材料并经本所律师核查，补充核查期间，除已披露的债权债务和关联交易外，发行人与关联方之间不存在其他重大债权债务关系及相互提供担保的情况。

（四）根据发行人的说明及本所律师核查，补充核查期间，发行人金额较大的其它应收、应付款是因正常的生产经营活动发生，合法有效。

十二、发行人的重大资产变化及收购兼并

根据发行人提供的资料及说明并经本所律师核查，补充核查期间，发行人未发生对本次发行上市构成实质性影响的资产置换、资产剥离、重大资产出售或收购等行为。

十三、发行人公司章程的制定与修改

根据发行人提供的资料及说明并经本所律师核查，补充核查期间，发行人未对《公司章程》进行其他修改。

十四、发行人股东大会、董事会、监事会议事规则及规范运作

经本所律师查验，发行人《股东大会议事规则》《董事会议事规则》和《监事会议事规则》符合法律、法规和规范性文件及发行人《公司章程》的规定。

根据发行人提供的资料并经本所律师查验，2022年7月至本补充法律意见出具日，发行人召开股东大会会议2次、董事会会议2次、监事会会议2次。发行人上述股东大会、董事会及监事会会议的召集、召开程序、决议内容及签署合法、有效，股东大会或董事会历次授权或重大决策等行为合法、有效。

十五、发行人董事、监事和高级管理人员及其变化

根据发行人提供的资料及说明并经本所律师核查，补充核查期间，发行人的董事、监事、高级管理人员和核心技术人员未发生变化。

十六、发行人的税务

根据发行人提供的资料及说明并经本所律师核查，补充核查期间，发行人税务情况如下：

（一）主要税种及税率

根据立信出具的信会师报字[2023]第 ZE10527 号《审计报告》，2022 年发行人执行的主要税种及税率未发生变化。本所律师认为，补充核查期间，发行人执行的税种、税率符合法律法规的相关规定。

（二）税收优惠

根据立信出具的信会师报字[2023]第 ZE10527 号《审计报告》、《武汉禾元生物科技股份有限公司 2020 年度、2021 年度及 2022 年度主要税种纳税情况说明及专项报告》（信会师报字[2023]第 ZE10528 号）、发行人提供的相关文件，补充核查期间发行人及其控股子公司享受的主要税收优惠政策未发生变化。

（三）财政补贴

根据信会师报字[2023]第 ZE10527 号《审计报告》，并经本所律师核查，2022 年度发行人收到以下政府补助：

种类	项目	补贴依据	2022 年
战略性新兴产业	新兴产业集聚发展试点(第二批)项目	武汉东湖新技术开发区管委会关于转发下达生物诊疗制剂及服务区域战略性新兴产业集聚发展试点(第二批)项目 2013 年度资金计划的通知	280,000.00
农业部转基因项目	转基因生物新品种培育科技重大专项	农业部关于批复转基因生物新品种培育科技重大专项 2012 年立项课题中央财政资金预算并拨付 2012 年度经费的通知	57,506.61

863 项目	国家高技术研究发展计划（863 计划）课题任务书	武汉大学	23,198.61
对外贸易发展专项资金	2021 年省级外经贸发展专项资金（外贸及贸易救济事项）	关于做好 2021 年省级外经贸发展专项基金（外贸及贸易救济事项）拨付工作的通知	1,500,000.00
	2022 年促进对外贸易创新发展专项资金	2022 年武汉东湖新技术开发区促进对外贸易创新发展专项资金征集指南	74,484.00
规模化企业奖励	2022 年首次进入规模以上工业企业奖励资金	市经信局关于兑现 2022 年首次进入规模以上工业企业奖励资金工作的通知	200,000.00
大健康产业研发创新奖励	2020 年生物医药和医疗器械研发创新政策性奖励资金	市科技局关于拨付生物医药和医疗器械研发创新政策性奖励资金的通知	1,529,600.00
上市奖励资金	2022 年省级企业上市奖励资金	省财政厅关于下达 2022 年省级企业上市奖励资金（第五、六、七批）的通知	500,000.00
重点研发计划项目补贴	2022 年度武汉市重点研发计划项目	关于东湖高新区 2022 年度武汉市重点研发计划项目拟推荐立项项目的公示	500,000.00
生命健康产业普惠政策奖补资金	2022 年生命健康产业资金	东湖高新区 2022 年生命健康产业资金支持项目表（第一批）	500,000.00
其他补贴	-	-	652,133.96
财政贴息	2021 年度纾困贷款贴息	关于 2021 年度纾困贷款贴息的公示	112,876.46

（四）发行人的纳税情况

根据发行人承诺、武汉市东湖新技术开发区国家税务局左岭税务所及国家税务总局仙桃市税务局张沟税务分局于 2023 年 3 月出具的证明文件以及本所律师的核查，补充核查期间，发行人及其子公司能够按照国家有关税务法律、法规及规范性文件的规定，按期申报及缴纳税款。

基于上述，本所律师认为，补充核查期间发行人执行的税种、税率均符合现行法律、法规和规范性文件的规定；发行人享有的税收优惠均有相应的法律或政策依据，合法、有效；发行人已经确认收入的政府财政补贴经相关部门批复同意或有相应的法律或政策依据，已履行了必要的程序，合法有效。

十七、发行人的环境保护和产品质量、技术等标准

（一）环境保护

补充核查期间，发行人及其子公司未发生重特大环境污染事故，经本所律师在发行人主要经营地环境保护主管部门网站查询，补充核查期间，发行人及其子公司未发生环境保护方面的投诉、上访等情况。

截至本补充法律意见出具日，补充核查期间发行人委托危险废物处置单位的资质情况如下：

序号	危险废物处置单位名称	经营许可证编号	资质到期日	处置危险废物范围	主要合作年份
1	华新环境工程（武穴）有限公司	S42-11-82-0077	2027-05-16	研发过程中废脱色液、混合实验室废弃物、污水站污泥等	2020年起

报告期内，发行人污染物委托处理运输单位的资质情况如下：

序号	危险废物运输单位名称	危废运输范围	道路运输经营许可证编号	资质有效期
1	湖北华新环保物流有限公司	道路普通货物运输，经营性道路危险货物运输（8类，9类，危险废物）（剧毒化学品除外）	鄂交运管许可黄石字420200100199号	2023-12-08

（二）产品质量和技术标准

经本所律师核查，补充核查期间，发行人相关情况未发生变化。

根据发行人及其控股子公司所在地市场监督管理局/工商行政管理局出具的证明、发行人出具的说明并经本所律师在公示系统、信用中国及湖北省市场监督管理主管部门网站等公开渠道的查询，补充核查期间，发行人及其控股子公司不存在因违反有关产品质量和技术监督方面的法律法规而受到处罚。

十八、发行人募集资金的运用

根据发行人提供的资料及说明并经本所律师核查，补充核查期间，发行人募集资金用途未发生变化。发行人募集资金投资项目用地取得了鄂（2023）武汉市东开不动产权第 0011446 号不动产权证书。

十九、发行人业务发展目标

根据发行人提供的资料及说明并经本所律师核查，补充核查期间，发行人业务发展目标未发生变化。

二十、诉讼、仲裁或行政处罚

（一）根据发行人及其控股子公司的确认、持有发行人 5%以上（含 5%）股东、发行人的董事长及总经理的承诺并经本所律师查验，补充核查期间，发行人、发行人的实际控制人以及持有发行人 5%以上股份的主要股东、发行人董事长及总经理不存在新增尚未了结的或可预见的重大诉讼、仲裁及行政处罚事项。

（二）与发行人有关的其他争议情况

如本所律师在《法律意见》《律师工作报告》及本补充法律意见第一部分“问询问题 6.关于技术来源与纠纷”中“二”之“（二）”及“（五）”所述，截至本补充法律意见出具日，①ITC 已对与发行人有关的 337 调查作出终裁裁决，Ventria Bioscience 和发行人均已向 Fed. Cir.提起上诉。2023 年 3 月，Ventria Bioscience 撤回上诉，Fed. Cir.批准其撤诉申请。2023 年 5 月，发行人向 Fed. Cir.提交了主要陈述。截至本补充法律意见出具日，该案件仍在审理中；D.Kan.侵权诉讼在 337 相关案件审理结束前中止审理。②发行人于 2023 年 3 月向 USPTO 提交了 389 专利无效的复审申请。2023 年 4 月，USPTO 已通知 Ventria Bioscience 限期内提交初步答复，目前暂未有明确结论。

二十一、发行人招股说明书法律风险的评价

本所律师未参与发行人本次发行上市《招股说明书》的编制及讨论，但特别审阅了《招股说明书》中引用本所《法律意见》《律师工作报告》及本补充法律意见的相关内容，确认《招股说明书》不存在因引用本所上述法律文件的相关内容出现虚假记载、误导性陈述及重大遗漏引致的法律风险。

二十二、律师认为需要说明的其他问题

截至 2022 年年末，发行人及其子公司用工情况如下表所示：

项目	人数
用工总数①	166
其中：兼职人员②	3
劳务人员③	24
退休返聘④	3
应缴社会保险、公积金人数⑤=①-②-③-④	136
实缴社会保队人数⑥=⑤-⑦	135
当月入职于次月开始缴纳社会保险及公积金⑦	1
实缴公积金人数⑧=⑤-⑦-⑨	134
外国国籍员工公司提供住宿不愿缴纳公积金⑨	1

根据发行人所在地人力资源和社会保障局及住房公积金管理中心出具的证明及本所律师核查，补充核查期间，发行人不存在违反社会保险、劳动保障及住房公积金相关法律法规而被处罚的情形。

二十三、本次发行上市的总体结论性意见

综合本补充法律意见正文所述，本所律师认为：

发行人仍具备《公司法》《证券法》和《注册管理办法》《科创板上市规则》等法律、法规及规范性文件规定的申请首次公开发行股票并在科创板上市的实质条件；发行人本次发行上市尚需经上交所审核通过，并报经中国证监会履行发行注册程序。

本补充法律意见（一）正本叁份，经本所盖章并经负责人及经办律师签字后生效。

（以下无正文）

（本页无正文，为《北京德恒律师事务所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的补充法律意见（一）》之签署页）



负责人： 王丽

王丽

经办律师： 刘艳

刘艳

经办律师： 王曦

王曦

经办律师： 朱志奎

朱志奎

2023年 6 月 27 日