

关于武汉禾元生物科技股份有限公司首次  
公开发行股票并在科创板上市申请文件的  
第一轮审核问询函的回复  
信会师函字[2024]第 ZE011 号

## 目 录

|                     |    |
|---------------------|----|
| 6.关于技术来源与纠纷.....    | 4  |
| 10.关于收入和客户.....     | 48 |
| 11.关于固定资产和在建工程..... | 62 |
| 12.关于研发费用和研发活动..... | 77 |
| 13.关于货币资金和长期借款..... | 86 |
| 14.关于股份支付.....      | 89 |



立信会计师事务所（特殊普通合伙）  
关于武汉禾元生物科技股份有限公司  
首次公开发行股票并在科创板上市申请文件的  
审核问询函的回复

信会师函字[2024]第 ZE011 号

上海证券交易所：

根据贵所于 2023 年 1 月 19 日出具的《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”）相关问题的要求，立信会计师事务所（特殊普通合伙）（以下简称“申报会计师”）作为武汉禾元生物科技股份有限公司（以下简称“禾元生物”、“发行人”、“公司”）首次公开发行股票并在科创板上市的申报会计师，对问询函中需要申报会计师说明或发表意见的问题进行了审慎核查，现将有关问题的核查情况和核查意见回复如下：

注：1、本问询函回复部分表格中单项数据加总数与表格合计数可能存在微小差异，均因计算过程中的四舍五入所形成。

2、报告期指 2021 年度、2022 年度及 2023 年度。

## 6.关于技术来源与纠纷

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

## 【发行人回复】

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

在美国市场、337 调查及关联诉讼方面：2020 年 12 月，Ventria Bioscience 以禾元生物的产品侵犯美国注册号为 10618951 专利（以下简称“951 专利”）及 8609416 专利（以下简称“416”专利，目前已失效）的部分权利为由，向 ITC 提出对发行人进行 337 调查，并于次年在堪萨斯州联邦地区法院提起诉讼。2022 年 9 月，ITC 作出 337 调查终裁：发行人聚合体（包含二聚体及多聚体）含量低于 2% 的重组人血清白蛋白产品，不得进入美国销售。2022 年 11 月，Ventria Bioscience 向美国联邦巡回上诉法院提起上诉并提交复审理求书。2022 年 12 月，发行人已就 Ventria Bioscience 上诉事项应诉并于 2023 年 1 月就终裁结果向美国联邦巡回上诉法院提起上诉。2023 年 3 月，Ventria Bioscience 撤回上诉请求，美国联邦巡回上诉法院批准其撤诉申请。堪萨斯州联邦地区法院诉讼因 337 调查尚未结案仍处于中止状态。发行人已经调整植物源重组人血清白蛋白产品质量标准，将聚合体含量标准均控制在 2% 及以上，不会对 Ventria Bioscience 的专利侵权。具体内容详见本题回复二之“337 调查及诉讼”。

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

### 一、发行人核心技术来源

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

##### 1、发行人核心技术形成过程

发行人实际控制人杨代常具备深厚的植物生物技术及分子遗传学研究背景，

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

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

（1）水稻胚乳细胞生物反应器高效重组蛋白表达平台（Oryz<sup>HiExp</sup>）

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                 | 主要发明人         | 技术特点                              | 技术原理                                                                                      | 代表成果                                         |
|----------------------|---------------|-----------------------------------|-------------------------------------------------------------------------------------------|----------------------------------------------|
| 第一代<br>（2005年-2008年） | 杨代常           | 每公斤糙米表达量为2.75g；水稻亩产300kg          | 发现编码水稻储藏蛋白基因家族最强启动子 Gt13a，其转录水平与 Gt1 启动子相比，提高了至少48.8%。                                    | 利用水稻胚乳细胞作为生物反应器生产重组人血清白蛋白（ZL200510019084.4）  |
| 第二代<br>（2009年-2013年） | 杨代常、曹京、尹恒、李坤鹏 | 每公斤糙米表达量为9-10g；水稻亩产：550-600kg     | 通过缓解内质网胁迫，改善重组蛋白在胚乳细胞转运效率，从而提高重组蛋白表达量 2.67-4.07 倍；同时实现重组蛋白水稻品系的产量提高。                      | 一种提高胚乳生物反应器中重组蛋白表达水平的方法（ZL201811190984.9）    |
| 第三代<br>（2015年-至今）    | 杨代常、李坤鹏       | 每公斤糙米表达量：15-20g<br>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（ZL202011109663.9）（已取得授权） |

（2）重组蛋白纯化技术平台（Oryz<sup>Pur</sup>）

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

| 技术类型 | 发展阶段 | 发明人 | 技术特点 | 代表成果 |
|------|------|-----|------|------|
|------|------|-----|------|------|

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

## 2、发行人核心技术与 Ventria Bioscience 无关

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

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

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

## （二）发行人的核心技术与武汉大学不存在争议或潜在纠纷

截至本回复出具日，发行人共有境内发明专利 21 项，境外专利均为境内专利的同族专利，其专利形成过程与境内发明专利相同。21 项专利的形成过程如下：

| 序号 | 专利名称                        | 申请日        | 取得方式 | 专利权/专利申请权变更过程    | 发明人        |
|----|-----------------------------|------------|------|------------------|------------|
| 1  | 利用水稻胚乳细胞作为生物反应器生产重组人血清白蛋白   | 2005.07.13 | 继受取得 | 杨代常 ➡ 发行人        | 杨代常        |
| 2  | 利用谷物非储藏蛋白为融合载体在胚乳表达多肽的方法及应用 | 2006.06.08 | 继受取得 | 武汉大学 ➡ 发行人       | 杨代常、谢婷婷    |
| 3  | 一种从水稻种子中提取重组人血清白蛋白的方法       | 2010.12.20 | 原始取得 | 发行人              | 杨代常、何洋、李光飞 |
| 4  | 一种以水稻为生物反应器生产人溶菌酶的方法        | 2010.10.15 | 继受取得 | 洋浦华氏 ➡ 杨代常 ➡ 发行人 | 杨代常、竺涛     |

| 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                |
|----|----------------------------------------|------------|------|---------------|--------------------|
| 5  | 一种从水稻种子生产和分离纯化重组人抗胰蛋白酶（OsrAAT）的方法      | 2012.11.07 | 原始取得 | 发行人           | 杨代常、施婧妮、张莉平        |
| 6  | 一种从水稻种子分离纯化重组人血清白蛋白的方法                 | 2010.12.24 | 原始取得 | 发行人           | 杨代常、何洋、李光飞         |
| 7  | 一种分离纯化高纯度重组人血清白蛋白的层析方法                 | 2012.12.21 | 原始取得 | 发行人           | 杨代常、施波、施婧妮、欧吉权、刘静茹 |
| 8  | 一种定量谷类生物残留 DNA 的标淮操作方法                 | 2013.12.16 | 继受取得 | 武汉大学➡发行人      | 杨代常、陈镇             |
| 9  | 一种从水稻种子中分离纯化重组人乳铁蛋白的方法                 | 2013.04.16 | 原始取得 | 发行人           | 杨代常、施婧妮、欧吉权        |
| 10 | 一种提高胚乳生物反应器中重组蛋白表达水平的方法                | 2018.10.12 | 继受取得 | 武汉大学➡发行人      | 杨代常、曹京、尹恒、李坤鹏      |
| 11 | 一种以基因工程水稻表达和制备重组瑞替普酶的方法                | 2021.06.30 | 原始取得 | 发行人           | 杨代常、余文卉            |
| 12 | 一种从基因工程水稻种子中分离纯化低铁饱和度的重组人乳铁蛋白的方法       | 2018.11.02 | 原始取得 | 发行人           | 杨代常、董亮亮            |
| 13 | 一种从基因工程水稻种子中分离纯化重组人纤维连接蛋白的方法           | 2018.12.10 | 原始取得 | 发行人           | 杨代常、占全             |
| 14 | 一种从基因工程水稻种子中分离纯化重组人表皮细胞生长因子的方法         | 2018.12.10 | 原始取得 | 发行人           | 杨代常、占全             |
| 15 | 从基因工程水稻种子中分离纯化重组人血清白蛋白-类胰岛素融合蛋白的方法     | 2018.12.13 | 原始取得 | 发行人           | 杨代常、欧吉权            |
| 16 | 一种从基因工程水稻种子中分离纯化重组人血清白蛋白-表皮生长因子融合蛋白的方法 | 2019.01.25 | 原始取得 | 发行人           | 杨代常、欧吉权、邓贝         |
| 17 | 一种利用重组蛋白治疗儿童感染性腹泻的口服复方制剂               | 2019.04.26 | 原始取得 | 发行人           | 杨代常、董亮亮            |
| 18 | 一种重组人血清白蛋白与重组人生长激素的偶联物及其制备方法           | 2022.11.24 | 原始取得 | 发行人           | 余文卉、杨代常、董亮亮、陈蓉、夏军  |
| 19 | 一种人血清白蛋白胰岛素偶联物及其制备方法                   | 2022.11.24 | 原始取得 | 发行人           | 董亮亮、杨代常、夏军、陈蓉、徐伟   |
| 20 | 高纯度植物源重组人血清白蛋白                         | 2023.02.27 | 原始取得 | 发行人           | 杨代常、占全、欧吉          |

| 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       |
|----|---------------------|------------|------|---------------|-----------|
|    | 的制备方法及其应用           |            | 得    |               | 权、余文卉、秦志杰 |
| 21 | 一种改造的植物胚乳特异性启动子及其应用 | 2020.10.16 | 原始取得 | 发行人           | 杨代常、李坤鹏   |

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

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

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

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

发行人的上述序号 11-21 专利，系杨代常在武汉大学任职期间或自武汉大学退休后，利用发行人物质条件、自主研发的知识产权成果。形成专利的研究工作涉及的相关经费、实验场地、设备、技术资源均由发行人独立负责及承担，主要发明人除杨代常于 2018-2020 年在武汉大学任职，其余人员均为发行人在职员工，专利权为发行人所有。

综上，发行人部分专利来源为受让于武汉大学。2022 年 12 月，武汉大学出具《关于杨代常同志兼职及知识产权情况的说明》确认，由杨代常作为发明人，于武汉大学在职期间由武汉大学获得授权的专利（含申请权），均是按照学校有关规定和政策，通过正常程序转让给发行人。根据《专利法》和《武汉大学知识产权管理办法》（武大科理字[2018]7 号）的有关规定，杨代常在武汉大学任教期间从事相关研发、经营活动并形成后续相关研发成果，未违反相关法律法规和规范性文件规定以及武汉大学的相关规定要求，杨代常、禾元生物与武汉大学之间

不存在涉及知识产权方面的潜在争议或纠纷。

二、337 调查及诉讼

（一）Ventria Bioscience 在美国的专利及业务情况

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

截至 2024 年 5 月 31 日，Ventria Bioscience 全球获授权有效专利共 9 项，其中美国专利 4 项，中国专利 1 项，主要为植物源重组蛋白细胞培养基方面的专利，具体情况如下：

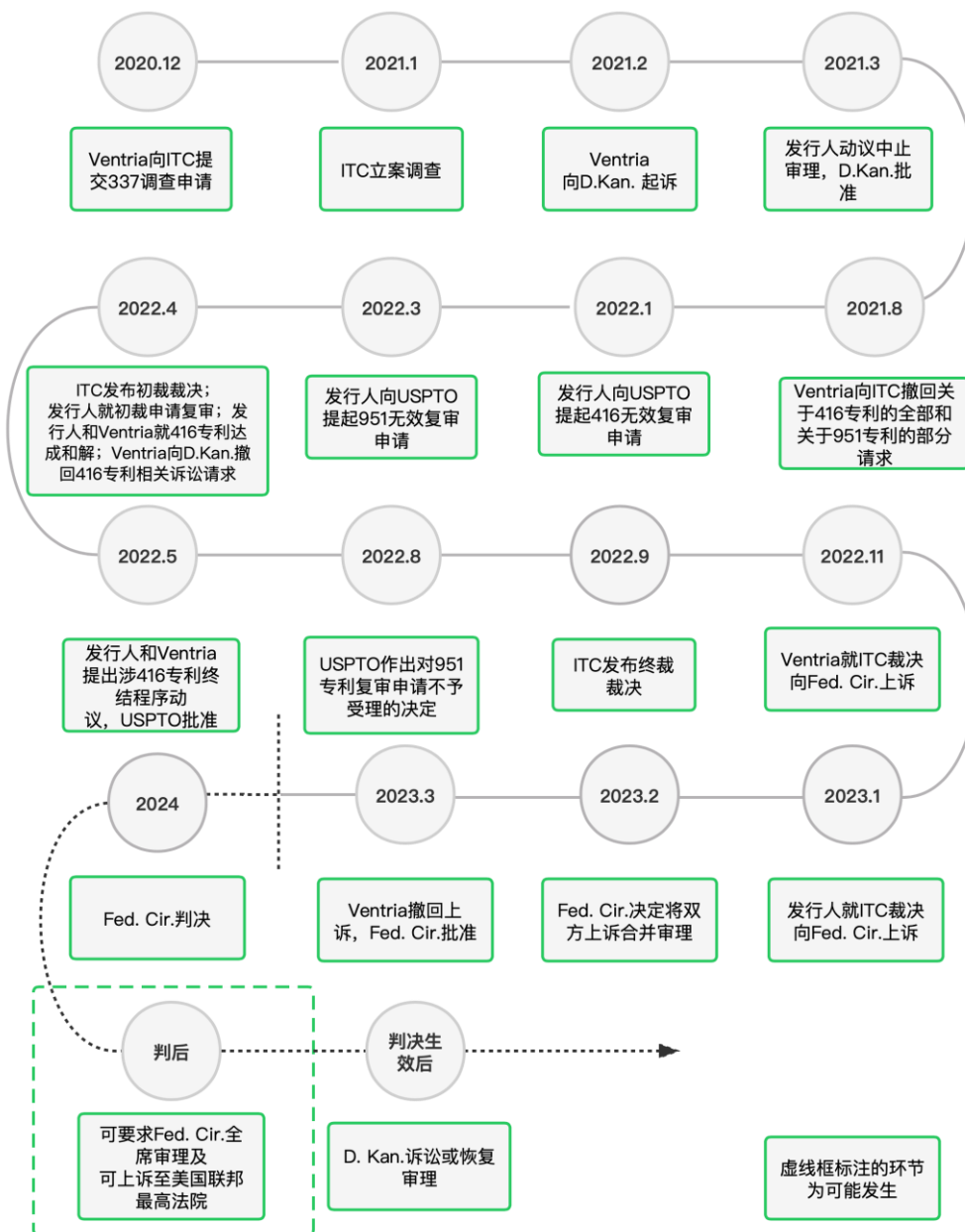
| 序号 | 专利名称                                                                         | 公开号             | 申请日       | 公开国别  | 到期日       |
|----|------------------------------------------------------------------------------|-----------------|-----------|-------|-----------|
| 1  | Components of cell culture media produced from plant cells（由植物细胞产生的细胞培养基的成分） | AU2006261687 B8 | 2006/6/27 | 澳大利亚  | 2026/6/27 |
| 2  | Components of cell culture media produced from plant cells（由植物细胞产生的细胞培养基的成分） | DK2230311T3     | 2006/6/27 | 丹麦    | 2026/6/27 |
| 3  | Components of cell culture media produced from plant cells（由植物细胞产生的细胞培养基的成分） | EP2230311B1     | 2006/6/27 | 欧洲专利局 | 2026/6/27 |
| 4  | Components of cell culture media produced from plant cells（由植物细胞产生的细胞培养基的成分） | SG138417B       | 2006/6/27 | 新加坡   | 2026/6/27 |
| 5  | Cell culture media containing combinations of proteins（含有蛋白质组合的细胞培养基）        | CN102369276B    | 2010/2/18 | 中国    | 2030/2/18 |
| 6  | Non-glycosylated transferrin expressed in monocots（在单子叶植物中表达的非糖基化转铁蛋白）       | US9321828B2     | 2011/5/6  | 美国    | 2032/3/29 |
| 7  | Cell culture media containing combinations of proteins（含有蛋                   | US10618951B1    | 2016/6/21 | 美国    | 2030/2/18 |

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

## (二) 337 调查及堪萨斯州诉讼情况

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

具体情况如下：



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

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

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

申请。

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

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

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

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

2022 年 9 月,ITC 作出 337 调查终裁:对发行人未经授权的侵权产品(存在侵权美国注册专利号 10,618,951 的产品)发布有限排除令,并终结该案调查。根据 ITC 裁决结果:发行人聚合物(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,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产品,在进口至美国时,应向美国海关和边境保护局提供检验数据及必要的记录和分析。

2022 年 11 月,Ventria Bioscience 向美国联邦巡回上诉法院提起上诉并提交复审理求书。2022 年 12 月,发行人已就 Ventria Bioscience 上诉事项应诉并于 2023 年 1 月,就终裁结果向美国联邦巡回上诉法院提起上诉。

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

### （三）337 调查及堪萨斯州诉讼涉及的产品及专利权范围

#### 1、337 调查及堪萨斯州诉讼涉及的专利权利范围

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

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

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

#### 2、337 调查及堪萨斯州诉讼涉及的产品

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

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

单位：万元

| 项目         | 2023 年度  | 2022 年度  | 2021 年度  |
|------------|----------|----------|----------|
| 药用辅料对美销售收入 | 12.52    | 521.04   | 230.94   |
| 主营产品收入合计   | 2,342.47 | 1,278.34 | 2,294.16 |
| 占比         | 0.53%    | 40.76%   | 10.07%   |

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

### 3、337 调查终裁结果及相关诉讼对发行人生产经营的影响

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

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

#### （1）短期内对公司对美出口非药用植物源重组白蛋白产品构成影响

由于 337 调查对发行人的品牌声誉产生了一定影响，同时，美国联邦巡回上诉法院仍未对发行人的上诉作出最终判决，可能导致部分境外客户处于观望状态。短期内 337 调查及相关诉讼事项对公司对美出口非药用植物源人血清白蛋白相关产品构成一定不利影响。

长期来看，发行人作为植物分子医药创新企业，主要业务发展领域为临床级别的植物源蛋白药物，如 HY1001。根据美国专利法 35 US Code Section 271 (c)

的规定，若被诉商品有实质性非侵权用途时则不构成侵权，发行人 HY1001 实质性非侵权用途为药品，而不是细胞培养基。因此，337 调查终裁裁决暂时不会对发行人 HY1001 产品未来在美国销售造成重大不利影响。

（2）进一步判决可能对发行人重组人血清白蛋白产品在美销售造成重大不利影响

截至本回复出具日，337 调查相关诉讼尚未审理完结，堪萨斯州诉讼因其处于中止阶段，相关审理情况尚不明朗。若美国联邦巡回上诉法院及堪萨斯州联邦地区法院进一步作出不利于发行人的判决，将对发行人植物源人血清白蛋白产品在美国的销售造成重大不利影响。

发行人已在《招股说明书》“第二节 概览”之“一、重大事项提示/（一）/8、337 调查和重大诉讼”及“第三节 风险因素”之“一、与发行人有关的风险/（二）/3、涉及 337 调查及重大诉讼的风险”中补充风险提示如下：

“2020 年 12 月，Ventria Bioscience 以禾元生物的产品侵犯美国注册专利号 10,618,951（以下简称“951 专利”）及 8,609,416 专利（以下简称“416 专利”，目前已失效）的部分权利为由，向 ITC 提出对发行人进行 337 调查，并于次年 2 月在堪萨斯州联邦地区法院提起诉讼。

2022 年 9 月，ITC 作出 337 调查终裁：对发行人未经授权的侵权产品（存在侵权 951 专利的产品）发布有限排除令，并终结本案调查。根据终裁结果：发行人植物源重组人血清白蛋白产品中的聚合物（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不得在美国销售，聚合物含量不低于 2%的重组人血清白蛋白产品不构成侵权。337 终裁结果发布后，发行人对植物源重组人血清白蛋白产品进行了质量标准调整，确认其产品的聚合物含量不低于 2%。

2022 年 11 月，基于终裁结果，Ventria Bioscience 向美国联邦巡回上诉法院提起上诉并提交复审请求书。2022 年 12 月，发行人已就 Ventria Bioscience 上诉事项应诉并于 2023 年 1 月就终裁结果向美国联邦巡回上诉法院提起上诉。

2023 年 3 月，Ventria Bioscience 撤回上诉，美国联邦巡回上诉法院批准其撤诉申请。截至本招股说明书签署日，美国联邦巡回上诉法院对发行人的上诉仍处于审理阶段。堪萨斯州联邦地区法院诉讼因 337 调查尚未结案仍处于中止状态。

根据金杜律师事务所出具的《关于禾元生物与 Ventria 公司专利侵权诉讼侵权损害赔偿金额等事项评估报告》，若堪萨斯州法院仅在 337 终裁结果的范围内做出判决，发行人可能面临不超过 150 万元人民币的赔偿金额，对未来重组人血清白蛋白产品在美国市场的销售影响有限。337 调查对发行人 2022 年重组人血清白蛋白产品的对美销售造成不利影响，当年对美销售收入下降较多。337

终裁结果发布后，发行人对重组人血清白蛋白产品进行了质量标准调整，对美销售已逐步恢复，2023 年对美销售收入已恢复至 337 调查前的水平。

若堪萨斯州法院进一步做出对发行人不利的裁决，发行人可能面临较大金额的赔偿，且会对重组人血清白蛋白产品在美国市场的销售造成重大不利影响。

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

2024 年 5 月，Ventry Bioscience 对发行人的起诉进行应诉并提起反诉。同月，发行人提交反诉答复，特拉华州法院正式签发案件排期令（Scheduling Order）。鉴于诉讼结果可能存在不确定性，可能对公司未来植物源重组人血清白蛋白相关产品在美国市场销售造成不利影响。”

#### 4、发行人对相关诉讼事项的应对措施

针对 ITC 作出 337 调查终裁结果和终裁后的继续上诉事项，发行人采取以下应对措施：

##### （1）发行人积极应诉并上诉

2022 年 12 月，发行人已就 Ventry Bioscience 上诉事项积极应诉并于 2023 年 1 月提起上诉。

##### （2）发行人进行质量标准调整，保证产品聚合体含量均不低于 2%

基于目前的 337 调查终裁结果，发行人对质量标准和产品检测报告（COA）中的聚体表述方式进行调整，保证现有重组人血清白蛋白产品聚合体（包含二聚体及多聚体）含量不低于 2%，不会对 337 调查所涉及专利构成侵权。

截至本回复出具日，发行人已恢复植物源重组人血清白蛋白产品的出口。发行人 2023 年重组人血清白蛋白产品的对美销售收入已恢复至 337 调查前的水平。

##### （3）发行人积极加强客户沟通，进一步消除品牌负面影响

自 337 调查以来，发行人进一步加强了境外客户维护工作，及时结合诉讼关键节点进展以及公司积极应对的相关措施与境外客户就采购公司植物源重组人血清白蛋白产品的法律风险考量进行持续沟通，旨在消除境外客户对公司产品未来在美销售的合法性顾虑。除此之外，发行人与客户充分沟通了关于质量标准调整的有关情况，得到客户充分理解。目前部分 337 调查后与发行人中断业务合作的境外客户已与发行人重新签署采购协议，发行人已逐步恢复相关产品的出口业务。发行人 2023 年重组人血清白蛋白产品的对美销售收入已恢复至 337 调查前的水平。

#### （四）Ventria Bioscience 在国内的专利情况及对发行人生产经营的潜在影响

##### 1、Ventria Bioscience 在国内的专利情况

根据我国《专利法》的规定，我国法律只保护在我国注册的专利，未在我国进行注册的专利受到侵权的，我国法院不受理相关侵权的诉讼申请。因此，Ventria Bioscience 不能基于其美国专利在中国提起诉讼，但其可依据在中国获得授权的专利权在中国提起诉讼。

截至本回复出具日，Ventria Bioscience 在中国（不含港澳台）共有 6 项专利或专利申请，其中有 1 项专利目前为有效状态（ZL201080008868.6），其中 2 项专利申请（CN201980072720.X；CN202180018386.7）的保护主题与禾元生物在售及在研产品无关，无侵权风险；其余 3 项专利/专利申请（CN201180014615.4；CN201210297470.X；CN200680040598.0）已经失效，无侵权风险。具体情况如下：

| 序号 | 申请日        | 申请号              | 公开号          | 专利名称                  | 法律状态           |
|----|------------|------------------|--------------|-----------------------|----------------|
| 1  | 2010-02-18 | ZL201080008868.6 | CN102369276B | 含有蛋白质组合的细胞培养基         | 授权且有效          |
| 2  | 2019-09-05 | CN201980072720.X | CN113056282A | 免疫球蛋白 A 的制剂           | 实质审查           |
| 3  | 2021-03-02 | CN202180018386.7 | CN115244182A | 真核生物中免疫球蛋白 A 的增强的表达产量 | 实质审查           |
| 4  | 2011-01-24 | CN201180014615.4 | CN102812121A | 用于改善蛋白质生产的方法和组合物      | 撤回/失效          |
| 5  | 2006-09-28 | CN201210297470.X | CN102847141A | 用于肠道病症和/或补水的口服制剂      | 撤回/失效          |
| 6  | 2006-09-28 | CN200680040598.0 | CN101494970B | 用于肠道病症和/或补水的口服制剂      | 2016 年未缴纳年费/失效 |

##### 2、发行人不会对 Ventria Bioscience 国内专利构成侵权

###### （1）868 专利独立权利要求内容

专利“含有蛋白质组合的细胞培养基”（“868”专利）为美国 951 专利的同族专利，其共有 15 项权利要求，包括独立权利要求 1-3，及 12 项从属权利要求。其独立权利要求 1-3 的技术特征拆分如下：

| 权利要求<br>编号 | 请求保护技术方案 |
|------------|----------|
|------------|----------|

| 权利要求<br>编号 | 请求保护技术方案                                                                                                                                                                                                                                                                                                                    |
|------------|-----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| 权 1        | <p>一种用于促进培养细胞生长的方法，其包含将补充物加入细胞培养基，其中所述补充物包含：重组白蛋白和转铁蛋白相关蛋白的混合物，其中所述转铁蛋白相关蛋白选自乳铁蛋白和转铁蛋白，且所述重组白蛋白为：</p> <p>i)在植物中产生；</p> <p>ii)具有少于 1EU 内毒素/mg 白蛋白；和</p> <p>iii)少于 2%的聚集白蛋白；</p> <p>并且其中所述补充物包含的所述转铁蛋白与所述重组白蛋白的所述比例(wt/wt)为 1 比 50 至 1 比 200，或者其中所述补充物包含的所述乳铁蛋白与所述重组白蛋白的所述比例(wt/wt)为 1 比 3 至 1 比 0.33。</p>                    |
| 权 2        | <p>一种用于提高从培养细胞产生的产物的产量的方法，其包含将补充物加入所述培养物，其中所述补充物包含重组白蛋白和转铁蛋白相关蛋白的混合物，其中所述转铁蛋白相关蛋白选自乳铁蛋白和转铁蛋白；其中所述重组白蛋白为：</p> <p>i)在植物中产生；</p> <p>ii)具有少于 1EU 内毒素/mg 白蛋白；和</p> <p>iii)少于 2%的聚集白蛋白；</p> <p>并且其中所述补充物包含的所述转铁蛋白与所述重组白蛋白的所述比例(wt/wt)为 1 比 50 至 1 比 200，或者其中所述补充物包含的所述乳铁蛋白与所述重组白蛋白的所述比例(wt/wt)为 1 比 3 至 1 比 0.33。</p>             |
| 权 3        | <p>一种用于提高生物反应器中所培养的细胞的活力的方法，其包含将补充物加入所述生物反应器中的所述培养物，其中所述补充物包含：重组白蛋白和转铁蛋白相关蛋白的混合物，其中所述转铁蛋白相关蛋白选自乳铁蛋白和转铁蛋白；其中所述重组白蛋白为：</p> <p>i)在植物中产生，</p> <p>ii)具有少于 1EU 内毒素/mg 白蛋白；和</p> <p>iii)少于 2%的聚集白蛋白；</p> <p>并且其中所述补充物包含的所述转铁蛋白与所述重组白蛋白的所述比例(wt/wt)为 1 比 50 至 1 比 200，或者其中所述补充物包含的所述乳铁蛋白与所述重组白蛋白的所述比例(wt/wt)为 1 比 3 至 1 比 0.33。</p> |

根据上表，868 专利权利保护范围是包含将“重组白蛋白和转铁蛋白相关蛋白的混合物”加入细胞培养基，用于促进培养细胞生长、提高从培养细胞产生的产物的产量、提高生物反应器中所培养细胞的活力的方法。其中“重组白蛋白”为在植物中产生、具有少于 1EU 内毒素/mg 白蛋白和少于 2%的聚集白蛋白等。

(2) 发行人不会对 Ventria Bioscience 国内专利构成侵权

根据金杜律师事务所出具的《专利侵权分析报告》，认为：(1) Ventria

Bioscience 在国内共有 6 项专利/专利申请，其中有效状态专利 1 项；（2）禾元生物在研及在售的产品均不落入 868 专利专利权的保护范围；（3）进一步将植物源重组人血清白蛋白冻干粉（细胞培养级）/OsrHSA（Cell culture grade）产品与 Ventria bioscience 的 868 专利进行比对，该产品不落入 868 专利专利权的保护范围；（4）发行人的植物源重组人血清白蛋白冻干粉（细胞培养级）不落入 868 专利保护范围的结论与 337 裁决决定不矛盾。因此，发行人在研及在售产品不会对 Ventria Bioscience 在中国国内的专利构成侵权。

**三、公司植物源重组人血清白蛋白相关产品的具体范围，与在研药品、试剂与辅料的对应关系**

植物源重组人血清白蛋白及其产品指通过植物细胞表达系统形成的重组人血清白蛋白产品。截至本回复出具日，发行人重组人血清白蛋白相关产品包括在研药品、科研试剂（包括冻干粉和液体）、药用辅料等，具体产品对应关系及用途等情况如下表所示：

| 分类   | 产品名称                                          | 用途                          | 管理方式及准入门槛                                                        |
|------|-----------------------------------------------|-----------------------------|------------------------------------------------------------------|
| 在研药品 | HY1001 植物源重组人血清白蛋白注射液（OsrHSA）                 | 肝硬化低白蛋白血症                   | 在新药研制及注册、药品生产、知识产权保护、基本医疗保险等方面均按照《中华人民共和国药品管理法》等适用的药事相关法律、法规进行管理 |
| 科研试剂 | 植物源重组人血清白蛋白（细胞培养级）/OsrHSA（Cell culture grade） | 细胞培养，血浆基质对照，封闭剂，酶保护剂        | 按照 ISO 9001:2015 质量管理体系，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                                     |

**四、美国国际贸易委员会 337 调查事项的具体背景，仲裁后可上诉的具体原因和救济措施，Ventria Bioscience 是否存在向国内提起诉讼的风险，发行人针对相关诉讼计提的预计负债情况及充分性；**

**（一）美国国际贸易委员会 337 调查事项**

**1、337 调查事项具体背景**

详见本题回复“二、337 调查及诉讼/（二）337 调查及堪萨斯州诉讼情况”。

## 2、仲裁后可上诉的具体原因

根据美国《1930 关税法案》第 337 条(c)(j)的规定，ITC 应将该裁决结果及拟采取的救济措施在《联邦公报》公告，并将其副本送交总统审查；总统在 60 日内未否决或表明其支持 ITC 裁定，则 ITC 的裁定在 60 日满或总统表明其支持 ITC 的裁定之日成为最终裁定；受到 ITC 终裁裁决负面影响的人，可向美国联邦巡回上诉法院提起上诉。

根据上述法律规定，Ventria Bioscience 及发行人均已就 ITC 裁决向美国联邦巡回上诉法院提起上诉并应诉，美国联邦巡回上诉法院已将双方上诉案件合并审理。2023 年 3 月，Ventria Bioscience 向美国联邦巡回上诉法院申请撤回其就 ITC 裁决所提起的上诉已获得同意。截至本回复出具日，该上诉案尚在审理中。

## 3、救济措施

详见本题回复“二、/（三）/4、发行人对相关诉讼事项的应对措施”。

### （二）Ventria Bioscience 在国内提起诉讼的风险

详见本题回复“二、/（四）Ventria Bioscience 在国内的专利情况及对发行人生产经营的潜在影响”。

### （三）发行人针对相关诉讼计提的预计负债情况及充分性

根据《企业会计准则第 13 号-或有事项》的规定，与或有事项相关的义务同时满足下列条件的，企业应当确认为预计负债：1、该义务是企业承担的现时义务；2、履行该义务很可能导致经济利益流出企业；3、该义务的金额能够可靠地计量。

由前述背景介绍，仅在 Ventria Bioscience 向美国堪萨斯州联邦地区法院提起的诉讼中存在要求发行人支付赔偿、加重赔偿、利息和维权支出的请求。根据金杜律师事务所出具的《关于禾元生物与 Ventria 公司专利侵权诉讼侵权损害赔偿金额等事项评估报告》，该诉讼可能的赔偿金额为 148.51 万元。发行人基于谨慎性考虑，已计提相应的预计负债，符合相关会计准则的规定。

五、发行人产品二聚体及多聚体的具体含量，聚合体在植物源重组人血清白蛋白产品中作用，聚合体含量变动对植物源重组人血清白蛋白产品作为药用辅料、科研试剂和临床试验样品的相关指标的影响，是否影响发行人前期临床试验的有效性、目前的临床试验进展以及产品销售；

### （一）发行人调整重组白蛋白产品二聚体含量标准的背景及方式

#### 1、发行人调整重组白蛋白产品二聚体含量标准的背景

发行人调整重组白蛋白产品二聚体含量主要是考虑到统一药品、药用辅料的质量标准有益于公司控制生产成本,以及能够规避 337 调查终裁结果可能对发行人产生的潜在影响,具体如下:

(1) 药用辅料需要在 GMP 条件下生产,根据发行人规划,白蛋白药用辅料和 HY1001 注射液原液将在 10 吨产线生产以相同的原液生产工艺和标准进行生产。在不影响产品质量的前提下,公司对于药用辅料和 HY1001 注射液原液制定统一质量标准,有利于公司进行成本控制以及 GMP 的管理;

(2) 尽管 HY1001 等临床药品不属于 337 调查所述之范围内,但为了避免终裁结果发布后的潜在影响,在 HY1001 III 期临床样品注册批生产验证前,发行人对 HY1001 注射液的二聚体含量进行了质量标准调整,使其聚合体含量均不低于 2%。

## 2、发行人调整二聚体含量的方式

重组人血清白蛋白相关产品生产工艺中,层析是主要纯化工艺步骤之一,主要分为三步层析,分别为阳离子层析、阴离子层析和疏水层析。其中阳离子层析的目的是富集、去除 HCP、内毒素,阴离子层析的目的是去除多聚体和二聚体,疏水层析的目的是去除降解片段。

公司通过调整阴离子层析的洗脱电导,将产品二聚体含量控制在不低于 2%。在层析过程中,杂质将直接穿透,因此调整洗脱电导并不会导致杂质增加,对产品质量不会产生影响。

### (二) 发行人产品二聚体及多聚体的具体含量

337 调查终裁结果发布前后发行人相关产品二聚体及多聚体含量如下表所示:

| 分类              | 调整前聚合体检测含量 |       |       | 是否需要调整 | 调整后聚合体检测含量 |       |       |
|-----------------|------------|-------|-------|--------|------------|-------|-------|
|                 | 二聚体        | 多聚体   | 聚合体   |        | 二聚体        | 多聚体   | 聚合体   |
| 临床试验样品          | 1.10%      | 0.28% | 1.38% | 是      | 3.80%      | 0.30% | 4.10% |
| 药用辅料            | 1.09%      | 0.32% | 1.41% | 是      | 3.30%      | 0.06% | 3.36% |
| 科研试剂<br>(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<br>(试剂级)   | 4.40%      | 1.97% | 6.37% | 否      | 未调整        | 未调整   | 未调整   |

注 1: 含量数据为各生产批次平均值。

### (三) 植物源重组人血清白蛋白产品中聚合体的作用

#### 1、人血清白蛋白单体、二聚体、多聚体之间动态转化关系

人血清白蛋白是一个心型结构的单链非糖基化蛋白，有 585 个氨基酸，17 对二硫键，一个自由巯基（Cys-34）。人血清白蛋白的心形结构由三个主要结构域和六个亚结构域组成，主要由  $\alpha$ -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<sup>1</sup>。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<sup>2</sup>。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<sup>3</sup>。因此，单体、二聚体、多聚体可以可逆性的相互转换。

2、聚合体在植物源重组人血清白蛋白产品中作用

植物源重组人血清白蛋白产品中的主要生物活性成分为单体和二聚体。聚合体在植物源重组人血清白蛋白药品、药用辅料及科研试剂中的作用如下：

| 产品   | 单体                               | 二聚体                                                         | 多聚体                                                                          |
|------|----------------------------------|-------------------------------------------------------------|------------------------------------------------------------------------------|
| 药品   | 维持血液渗透压和体液平衡、调节由于胶体渗透压紊乱而引起的机体障碍 | 作用同单体，对应的生理功能与单体不存在明显差异 <sup>4</sup> ，且半衰期长于单体 <sup>5</sup> | 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 <sup>6</sup> |
|      | 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                                                | 基本无作用                                                                        |

<sup>1</sup> 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.

<sup>2</sup> 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.

<sup>3</sup> 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.

<sup>4</sup> Taguchi K, Chuang V T G, Maruyama T, et al. Pharmaceutical aspects of the recombinant human serum albumin dimer: structural characteristics, biological properties, and medical applications[J]. Journal of pharmaceutical sciences, 2012, 101(9): 3033-3046.（重组人血清白蛋白二聚体的药学特性：结构特征、生物学性能和医学应用）

<sup>5</sup> 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）

<sup>6</sup> 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.

|      |                       |                         |                                                                 |
|------|-----------------------|-------------------------|-----------------------------------------------------------------|
|      |                       | 能弱于单体                   |                                                                 |
|      | 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                                                   |

（四）聚合体含量变动对植物源重组人血清白蛋白产品作为药用辅料、科研试剂和临床试验样品的相关指标的影响，是否影响发行人前期临床试验的有效性、目前的临床试验进展以及产品销售

#### 1、聚合体含量变动对植物源重组人血清白蛋白科研试剂的影响

发行人现有植物源重组人血清白蛋白科研试剂产品分为细胞培养级和试剂级。根据 ITC 调查认定的事实，其聚合体含量均高于 2%，在美销售将不会受到 337 有限排除令影响，因此发行人未对植物源重组人血清白蛋白科研试剂产品进行质量标准调整，对产品未来销售亦不存在影响。

#### 2、聚合体含量变动对植物源重组人血清白蛋白药用辅料的影响

公司植物源重组人血清白蛋白药用辅料产品相关的关键指标情况如下：

| 批次  | 聚合体含量 | 内毒素含量<br>(EU/ml) |       | 宿主蛋白残留量<br>(µg/g) |      | 宿主 DNA 残留量<br>(ng/g) |      |
|-----|-------|------------------|-------|-------------------|------|----------------------|------|
|     |       | 实测               | 标准    | 实测                | 标准   | 实测                   | 标准   |
| 调整前 | 1.41% | <1.67            | <1.67 | 0.62              | ≤5.0 | <0.1                 | ≤0.5 |
| 调整后 | 3.36% | <1.67            | <1.67 | 0.40              | ≤5.0 | <0.03                | ≤0.5 |

注：数据为各生产批次平均值。

根据对发行人植物源重组人血清白蛋白药用辅料各生产批次相关指标的统计，对比聚合体含量调整前后数据，聚合体含量变动对药用辅料关键指标无明显影响，均满足产品质量标准。因此，聚合体含量变动不会对后续药用辅料产品销售产生不利影响。

### 3、聚合体含量变动对植物源重组人血清白蛋白临床试验样品的影响

#### (1) 聚合体含量变动对临床试验样品的相关指标的影响

##### 1) 聚合体含量数据及相关指标数据对比

公司植物源重组人血清白蛋白临床试验样品相关的关键指标情况如下：

| 批次  | 聚合体含量 | 内毒素含量<br>(EU/ml) |       | 宿主蛋白残留量<br>(µg/g) |      | 宿主 DNA 残留量<br>(ng/g) |      |
|-----|-------|------------------|-------|-------------------|------|----------------------|------|
|     |       | 实测               | 标准    | 实测                | 标准   | 实测                   | 标准   |
| 调整前 | 1.38% | <1.67            | <1.67 | 0.82              | ≤5.0 | 0.01                 | ≤0.5 |
| 调整后 | 4.10% | <1.67            | <1.67 | 0.60              | ≤5.0 | 0.04                 | ≤0.5 |

注：数据为各生产批次平均值。

根据对发行人植物源重组人血清白蛋白临床试验样品各生产批次相关指标的统计，对比聚合体含量调整前后数据，聚合体含量变动对临床试验样品相关指标无显著影响，均满足产品质量标准。

##### 2) 聚合体含量对药物有效性的影响以及对前期临床试验有效性的影响

##### ① 发行人聚合体含量均符合中、美药典的标准

中、美药典主要对重组人血清白蛋白的多聚体含量规定了比例限制；中、美药典均未对单体、二聚体具体含量进行规定。因单体和二聚体均为有效成分，在中、美药典中对人血清白蛋白项下的单体和二聚体合并计算纯度。

调整后，公司结合中国药典和美国药典的要求，制定单体与二聚体含量≥98%，多聚体≤0.50%、降解片段≤0.50%的质量标准。公司在调整前后均严格遵循中国药典及美国药典的要求。公司临床试验样品人血清白蛋白单体及聚合体含量变动情况如下：

| 分类      | 调整前 <sup>注1</sup> |                     | 调整后 <sup>注1</sup> |                     | 药典标准                             |                                      |
|---------|-------------------|---------------------|-------------------|---------------------|----------------------------------|--------------------------------------|
|         | 质量标准              | 各批次含量 <sup>注2</sup> | 质量标准              | 各批次含量 <sup>注2</sup> | 中国药典标准 (2020 版)<br><sup>注3</sup> | 美国药典标准 (USP43-NF38)<br><sup>注4</sup> |
| 单体+二聚体  | /                 | 99.55%              | ≥98.50%           | 99.30%              | ≥96% <sup>注</sup>                | ≥99% <sup>注</sup>                    |
| 单体      | ≥96%              | 98.45%              | /                 | 95.50%              | /                                | /                                    |
| 二聚体     | ≤3.50%            | 1.10%               | /                 | 3.80%               | /                                | /                                    |
| 多聚体     | ≤1.00%            | 0.28%               | ≤0.50%            | 0.30%               | ≤5.0%                            | ≤1.0%                                |
| 二聚体+多聚体 | /                 | 1.38%               | /                 | 4.10%               | /                                | /                                    |
| 降解片段    | ≤0.50%            | 0.11%               | ≤0.50%            | 0.40%               | /                                | /                                    |

注 1：调整前质量标准为申报美国 FDA 的产品放行质量标准；调整后标准为申报 CDE、FDA

统一的产品放行质量标准；

注 2：各批次含量数据为各生产批次平均值；

注 3：根据《中国药典 2020 年版》人血清白蛋白章节中，3 检定/3.3 成品检定/3.3.3 化学检定/3.3.3.3 纯度小节，成品纯度应不低于蛋白质总量的 96%，中国药典无对重组人血清白蛋白纯度标准的规定；

注 4：根据美国药典《USP43-NF38》重组人血清白蛋白章节的规定，成品纯度不低于蛋白质总量的 99%。

## ②市售人血清白蛋白产品聚合体含量检测情况

公司对市场在售人血清白蛋白药物的聚合体含量采用 SEC-HPLC 法进行检测，结果如下：

| 产品     | 单体    | 二聚体  | 多聚体  |
|--------|-------|------|------|
| 市售产品 1 | 91.7% | 1.9% | 3.2% |
| 市售产品 2 | 91.6% | 2.4% | 3.0% |
| 市售产品 3 | 92.6% | 1.7% | 2.9% |
| 市售产品 4 | 92.9% | 1.3% | 3.0% |
| 市售产品 5 | 92.7% | 1.5% | 2.9% |
| 市售产品 6 | 89.4% | 2.5% | 4.0% |
| 市售产品 7 | 90.3% | 2.2% | 3.8% |

注：上述市售产品指不同品牌人血清白蛋白产品某一批次检测结果。

由上表可见，市场在售人血清白蛋白产品聚合体含量（二聚体与多聚体含量之和）超过 2%为普遍现象。

综上，公司本次质量标准调整能满足中美药典对纯度及多聚体比例的要求，将多聚体含量及其导致的潜在免疫原性风险保持在最低水平，调整后未高于市场所售人血清白蛋白产品聚合体含量。因此，聚合体含量变动对发行人临床试验样品的药物有效性不存在实质性影响。

## （2）对前期临床试验的有效性的影响、目前的临床试验进展

1）临床试验申办者可以直接实施不会对生物制品安全性具有潜在影响的变更

本次聚合体含量标准调整在注册批生产验证前，属于临床试验期间工艺变更，根据 CDE 于 2020 年 9 月发布的《临床试验期间生物制品药学研究和变更技术指导原则》（上网征求意见稿）第四章临床期间药学变更管理中规定：“不对生物制品安全性具有潜在影响的变更，临床试验申办者可以直接实施。”

根据 CDE 于 2022 年 6 月发布的《药物临床试验期间方案变更技术指导原则（试行）》中对确证性临床试验阶段构成实质性变更的举例说明，导致聚合体含量变动的质量标准调整不属于对临床试验受试者的安全性、试验的科学性、试验数据的可靠性可能产生显著性影响的实质性变更。

因此，发行人在临床试验过程中可以直接实施关于聚合体含量变动的质量标准调整。

## 2) CDE 已同意公司提交的上市前药学研究计划

2023 年 3 月，发行人已向 CDE 提交 Pre-NDA 的药理学和非临床研究的沟通会申请，其中上市前药学研究计划包含生产场地变更、生产规模变更、水稻种植地点变更、二聚体含量调整等。2023 年 4 月公司已经收到 CDE 药学部分的书面回复，同意公司提交的上市前药学研究计划。

## 3) 发行人药理学可比性研究顺利

截至本回复出具日，发行人已完成了 III 期样品批检验、中间过程检测和部分分子结构鉴定等药理学可比性研究，已经完成一级结构、等电点、二级结构、三级结构、HCP 等分析检测，证明了变更前后蛋白的一级、二级和三级结构均一致，HCP 杂质谱分析显示主要宿主蛋白种类与变更前样品基本一致。

## 4) 发行人三期临床试验开展顺利

截至本回复出具日，公司已完成 HY1001 国内 III 期临床试验并取得临床研究报告（CSR），研究结果显示其已达到主要和次要临床研究终点，且展现出良好的安全性。公司已于 2024 年 6 月完成了与 CDE 的 Pre-NDA 沟通会议，CDE 认为 HY1001 具有明显临床价值，符合优先审评审批纳入条件，目前公司正在按照优先审评审批要求准备注册资料。

## 5) 对药品未来上市进度不存在实质影响

公司将按照 CDE 已同意的上市前药学研究计划有序开展药理学可比性研究，对药品上市进度不存在实质性影响。

综上所述，聚合体含量变动对前期临床试验有效性及对目前临床试验进展不会产生不利影响。

# (3) 聚合体含量变动是否影响发行人产品销售

## 1) 报告期内药用辅料级别植物源重组人血清白蛋白产品销售情况

报告期内，发行人在售植物源重组人血清白蛋白产品主要为非药产品，即科研试剂级别及药用辅料级别产品。根据 ITC《委员会意见书》，337 调查结果显示发行人科研试剂级别白蛋白产品聚合体含量高于 2%，因此无需质量标准调整，亦不影响相关销售。发行人药用辅料级别白蛋白产品聚合体含量低于 2%，因此

需要进行质量标准调整。报告期内，发行人药用辅料级别白蛋白产品对美销售金额如下：

单位：万元

| 项目         | 2023 年度  | 2022 年度  | 2021 年度  |
|------------|----------|----------|----------|
| 药用辅料对美销售收入 | 12.52    | 521.04   | 230.94   |
| 主营产品收入合计   | 2,342.47 | 1,278.34 | 2,294.16 |
| 占比         | 0.53%    | 40.76%   | 10.07%   |

发行人进行质量标准调整后不会对药用辅料白蛋白产品销售产生重大不利影响。

## 2) 发行人积极加强客户沟通，进一步消除品牌负面影响

自 337 调查以来，发行人进一步加强了境外客户维护工作，及时结合诉讼关键节点进展以及公司积极应对的相关措施与境外客户就采购公司植物源重组人血清白蛋白产品的法律风险考量进行持续沟通，旨在消除境外客户对公司产品未来在美销售的合法性顾虑。除此之外，发行人充分与客户沟通了关于质量标准调整的有关情况，得到客户充分理解。目前部分 337 调查后与发行人中断业务合作的境外客户已与发行人重新签署采购协议，发行人已逐步恢复相关产品的出口业务。发行人 2023 年重组人血清白蛋白产品的对美销售收入已恢复至 337 调查前的水平。

## 六、结合前述情况分析相关诉讼或仲裁是否影响在研产品的潜在市场空间及发行人的持续经营能力

截至本回复出具日，发行人 337 调查及相关诉讼仍在审理阶段，堪萨斯州诉讼仍处于中止阶段，相关诉讼结果存在不确定性。

就 337 调查而言，ITC 已经做出终裁：发行人聚合物（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，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产品，在进口至美国时，应向美国海关和边境保护局提供检验数据（COA）及必要的记录和分析。Ventria Bioscience 于 2022 年 11 月向美国联邦巡回上诉法院提起上诉并提交复审请求书，2023 年 3 月，Ventria Bioscience 撤回上诉，美国联邦巡回上诉法院批准其撤诉申请。发行人 2023 年 1 月就 337 调查的终裁结果向美国联邦巡回上诉法院提起上诉。即使美国联邦巡回上诉法院驳回发行人的上诉，维持 337 调查终裁结果，发行人聚合物（包含二聚体及多聚体）含量高于 2% 的重组人血清白蛋白产品仍可以进入美国销售。

就堪萨斯州诉讼而言，堪萨斯州法院预计在 337 调查结束后进入审理流程。根据金杜律师事务所出具的《关于禾元生物与 Ventria 公司专利侵权诉讼侵权损害赔偿金额等事项评估报告》，若堪萨斯州法院仅在 337 终裁结果的范围内做出

判决，则发行人可能面临赔偿金额不超过 150 万元人民币。若堪萨斯州法院进一步做出对发行人不利的裁决，发行人可能面临较大金额的赔偿，且会对重组人血清白蛋白产品在美国市场的销售造成重大不利影响。

发行人已在招股说明书重大事项提示中的“337 调查和重大诉讼”中补充风险提示：

“根据金杜律师事务所出具的《关于禾元生物与 Ventria 公司专利侵权诉讼侵权损害赔偿金额等事项评估报告》，若堪萨斯州法院仅在 337 终裁结果的范围内做出判决，发行人可能面临不超过 150 万元人民币的赔偿金额，对未来重组人血清白蛋白产品在美国市场的销售影响有限。337 调查对发行人 2022 年重组人血清白蛋白产品的对美销售造成不利影响，当年对美销售收入下降较多。337 终裁结果发布后，发行人对重组人血清白蛋白产品进行了质量标准调整，对美销售已逐步恢复，2023 年对美销售收入已恢复至 337 调查前的水平。

若堪萨斯州法院进一步做出对发行人不利的裁决，发行人可能面临较大金额的赔偿，且会对重组人血清白蛋白产品在美国市场的销售造成重大不利影响。”

即使在最极端的情形下，发行人未来植物源重组人血清白蛋白相关产品存在不能进入美国市场销售和商业化的风险。但是，不能进入美国市场销售和商业化风险仍不会对发行人持续经营产生重大不利影响，理由如下：

#### 1、国内市场是 HY1001 的第一目标市场

从发行人的业务发展策略来看，在新药上市后的初级阶段将主要聚焦于国内市场，旨在解决国内因血浆供给短缺问题所导致的人血清白蛋白产量短缺而产生的临床需求缺口。337 调查的终裁结果对发行人植物源重组人血清白蛋白产品无论是否药级别抑或是药品级别的产品于国内的销售均不构成影响，发行人未来业绩增长主要取决于 HY1001 的上市，国内市场是 HY1001 的第一目标市场。根据测算，发行人植物源重组人血清白蛋白药品的国内市场空间较大，具体请参见本回复报告之问题 2 之“2.1/七、结合以上方面，量化分析 HY1001 的市场空间，并就重组人血清白蛋白药物渗透率、HY1001 市场占有率进行场景分析，说明是否符合“市场空间大”的要求”。

#### 2、相关诉讼或仲裁不会对全球其他国家或地区的市场产生影响

337 终裁结果仅对发行人科研试剂和药用辅料在美销售造成影响，暂不涉及 HY1001 产品，若堪萨斯州法院进一步做出对发行人不利的裁决，可能对发行人 HY1001 产品在美国市场造成影响，但不会对全球其他国家或地区的销售产生影响。

公司的 HY1001 产品预计 2025 年在国内上市，目前已完成 III 期临床试验并取得临床研究报告（CSR），研究结果显示其已达到主要和次要临床研究终点，

且展现出良好的安全性。公司已于 2024 年 6 月完成了与 CDE 的 Pre-NDA 沟通会议，CDE 认为 HY1001 具有明显临床价值，符合优先审评审批纳入条件，目前公司正在按照优先审评审批要求准备注册资料。同时，公司正在筹备 HY1001 产品在亚洲、欧洲等国家临床机构开展国际多中心的临床 III 期研究，只要临床研究符合 ICH 指南的 GCP、当地伦理和法规要求，FDA 不反对使用其他国家的临床数据在美上市申请。因此，HY1001 产品在全球市场空间较大。

综上所述，根据可能的上诉结果进行预计，发行人植物源重组人血清白蛋白产品仍具有较大市场空间，相关诉讼不会对发行人持续经营能力构成重大实质性障碍。

七、Ventria Bioscience 的基本情况及经营状况、与发行人在研产品及相关专利、技术、产品对比情况，该知识产权纠纷是否涉及发行人核心专利和技术平台，发行人是否存在其他知识产权诉讼，结合发行人业务发展情况、相关人员任职后对技术形成的作用、专利形成情况、与美国 Ventria Bioscience 的技术对比情况，后续研发对核心技术优化情况，说明发行人核心技术来源是否合法合规；

（一）Ventria Bioscience 的基本情况及经营状况、与发行人在研产品及相关专利、技术、产品对比情况

1、Ventria Bioscience 基本情况及经营情况

具体内容详见本题回复“二、337 调查及诉讼/（一）Ventria Bioscience 在美国的专利及业务情况”。

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

Ventria Bioscience 与发行人在研产品及相关专利、技术、产品均存在较大差异，具体对比情况如下：

| 项目     | 发行人                                                                                                                                   | Ventria Bioscience                                                      |
|--------|---------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|-------------------------------------------------------------------------|
| 在研产品   | 发行人是以创新药为主的医药公司，目前 6 个核心产品管线进入临床试验阶段并有 2 个医药管线在临床前研究阶段，3-4 个在研的储备药物。未来产品管线创新包括重组静丙、狗白蛋白、基于白蛋白长效胰岛素和针对慢性免疫性疾病等新靶点药物等，未来逐步将进入临床前及临床研究阶段 | Ventria Bioscience 主要专注于培养基领域，目前在研药品为针对慢性炎症及 HIV 的口服重组人乳铁蛋白药物，处于临床 2 期。 |
| 现有非药产品 | 以药物研发为主，存在科研试剂与药                                                                                                                      | Ventria Bioscience 主要销售以研究                                              |

| 项目 |          | 发行人                                                                                                                                                                                     | Ventria Bioscience                                                                                                                                  |
|----|----------|-----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|-----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
|    |          | 用辅料的销售                                                                                                                                                                                  | 用品（培养基添加所需重组蛋白或培养基成品）为主，并存在少量的药用辅料级人血清白蛋白销售。其目前产品主要包括重组人血清白蛋白、转铁蛋白、乳铁蛋白等                                                                            |
| 技术 | 蛋白表达技术平台 | 发行人技术平台最初采用 Gt13a 启动子，比 Gt1 的转录活性高 44.84%（第一代技术，2007）。在此基础上，采用内质网减负策略，表达量比第一代增加了 2-4 倍（第二代技术，2017）；目前最新技术是人工定点突变创造的超级启动子 EnhGt13a,比原 Gt13a 启动子转录活性高 28.52%，介导蛋白表达增加了 46.54%（第三代技术，2020） | Ventria Bioscience 蛋白表达平台采用 Gt1 启动子                                                                                                                 |
|    | 蛋白纯化技术平台 | 以重组人血清白蛋白产品为例，发行人采用复合阳离子和复合阴离子层析，引入有机溶剂洗杂，重组人血清白蛋白纯度达到>99.9999%以上，内毒素水平符合药典规定                                                                                                           | Ventria Bioscience 建立了生产重组人血清白蛋白的纯化平台                                                                                                               |
| 专利 | 蛋白表达技术平台 | 对应专利：<br>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<br>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<br>3、一种以水稻为生物反应器生产人溶菌酶的方法<br>4、一种提高胚乳生物反应器中重组蛋白表达水平的方法<br>5、一种以基因工程水稻表达和制备重组瑞替普酶的方法<br>6、一种改造的植物胚乳特异性启动子及其应用      | 对应专利：<br>1、Human blood proteins expressed in oryza seeds（水稻种子中表达的人血蛋白）；<br>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） |

| 项目 |          | 发行人                                                                                                                                                                                     | Ventria Bioscience                                                                                                                                          |
|----|----------|-----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|-------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
|    | 蛋白纯化技术平台 | 对应专利：<br>1、一种从水稻种子中提取重组人血清白蛋白的方法<br>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<br>3、一种从水稻种子分离纯化重组人血清白蛋白的方法<br>4、一种分离纯化高纯度重组人血清白蛋白的层析方法<br>5、一种定量谷类生物残留 DNA 的标准操作方法<br>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）；<br>2、Components of cell culture media produced from plant cells（由植物细胞产生的细胞培养基的成分）； |

**（二）知识产权纠纷是否涉及发行人核心专利和技术平台，发行人是否存在其他知识产权诉讼**

截至本回复出具日，发行人涉及的知识产权纠纷具体如下：

| 序号 | 争议案件情况                                                                                                                                                                                | 状态  |
|----|---------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|-----|
| 1  | 2021 年 1 月，美国国际贸易委员会投票决定对特定植物源重组人血清白蛋白及其产品启动 337 调查，调查编码为 337-TA-1238。2022 年 9 月，美国国际贸易委员会作出 337 调查终裁，对禾元生物未经授权的侵权产品（存在侵犯 951 专利的产品）发布有限排除令，并终结本案调查。                                  | 已终止 |
| 2  | 2021 年 2 月，Ventria Bioscience 以禾元生物的产品侵犯 951 专利和 416 专利的部分权利为由，在堪萨斯州联邦地区法院提起诉讼。由于美国联邦巡回上诉法院对禾元生物针对 337 调查裁决结果的上诉仍处于审理阶段，尚未结案，堪萨斯州联邦地区法院诉讼仍处于中止状态。Ventria Bioscience 已撤回了针对 416 专利的起诉。 | 已中止 |
| 3  | 2023 年 1 月，禾元生物就 337 调查终裁结果向美国联邦巡回上诉法院提起上诉，截至本回复意见出具日，美国联邦巡回上诉法院对禾元生物的上诉仍处于审理阶段。                                                                                                      | 进行中 |

| 序号 | 争议案件情况                                                                                                                                              | 状态  |
|----|-----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|-----|
| 4  | 2022 年 1 月，禾元生物向美国专利商标局专利审查和上诉委员会提出对 Ventria 公司的 416 专利进行多方复审的专利无效申请。2022 年 4 月，禾元生物与 Ventria 公司以书面形式达成和解，共同请求终止该申请，多方复审程序就此终止。                     | 已终止 |
| 5  | 2022 年 3 月，禾元生物向美国专利商标局专利审查和上诉委员会提出对 Ventria 公司的 951 专利进行多方复审的专利无效申请。2022 年 8 月，专利审查和上诉委员会驳回了禾元生物的申请。                                               | 已终止 |
| 6  | 2023 年 3 月 31 日，禾元生物向美国专利商标局专利审查和上诉委员会提出对 Ventria 公司的第 11,492,389 号专利进行多方复审的专利无效申请。2023 年 10 月 2 日，禾元生物向美国专利商标局专利审查和上诉委员会驳回禾元生物关于 389 专利无效的申请。      | 已终止 |
| 7  | 2024 年 3 月，禾元生物向美国特拉华州联邦地区法院提起诉讼，指控 Ventria 公司开发、生产、销售植物源重组人血清白蛋白产品侵犯了发行人多项美国专利，2024 年 5 月，Ventria Bioscience 对发行人的起诉进行应诉并提起反诉，截至本回复意见出具日，法院尚未作出判决。 | 进行中 |

337 调查及关联案件仅涉及发行人在美销售的植物源重组人血清白蛋白产品，但并不涉及发行人核心技术专利和技术平台。

除 337 调查及关联案件外，2024 年 3 月，发行人向美国特拉华州联邦地区法院提起诉讼，指控 Ventria Bioscience 开发、生产、销售植物源重组人血清白蛋白产品侵犯了发行人重组蛋白纯化技术平台（Oryzpur）相关美国专利，并要求其支付利润损失、赔偿金、利息和维权支出等。

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

根据对发行人美国代理律师的访谈、发行人声明以及金杜律师事务所出具的《关于禾元生物与 Ventria 公司专利侵权诉讼侵权损害赔偿金额等事项评估报告》，除上述已披露的知识产权纠纷外，发行人不存在其他知识产权诉讼。

(三)结合发行人业务发展情况、相关人员任职后对技术形成的作用、专利形成情况、与美国 Ventria Bioscience 的技术对比情况，后续研发对核心技术优化情况，说明发行人核心技术来源是否合法合规

1、发行人业务发展情况及相关人员任职后对技术形成的作用、专利形成情况

发行人自设立以来通过持续研发，建立了国际领先、独特的水稻胚乳细胞生物反应器技术体系，包括水稻胚乳细胞生物反应器高效重组蛋白表达平台（Oryz<sup>HiExp</sup>）和重组蛋白纯化技术平台（Oryz<sup>Pur</sup>），其中水稻胚乳细胞生物反应器高效重组蛋白表达平台（Oryz<sup>HiExp</sup>）为上游技术，重组蛋白纯化技术平台（Oryz<sup>Pur</sup>）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<sup>HiExp</sup>）发展历程及专利形成情况

发行人水稻胚乳细胞蛋白表达技术的发展历经三代，旨在不断提高水稻胚乳细胞生物反应器的表达量，从而降低生产成本、实现产业化落地。以植物源重组人血清白蛋白产品为例，公司水稻胚乳细胞蛋白表达技术的具体发展阶段和对应的研发成果如下：

| 发展阶段                 | 技术特点                           | 技术原理                                                                 | 代表成果                                        | 主要发明人         | 专利形成情况       | 主要发明人对技术形成的作用                                               |
|----------------------|--------------------------------|----------------------------------------------------------------------|---------------------------------------------|---------------|--------------|-------------------------------------------------------------|
| 第一代<br>(2005年-2008年) | 每公斤糙米表达量为2.75g; 水稻亩产300kg      | 发现编码水稻储藏蛋白基因家族最强启动子 Gt13a，其转录水平与 Gt1 启动子相比，提高了至少48.8%。               | 利用水稻胚乳细胞作为生物反应器生产重组人血清白蛋白（ZL200510019084.4） | 杨代常           | 杨代常➡发行人      | 杨代常：主导研究方向，提供研究方法，分析研究成果，做研究决策，组织开展实验                       |
| 第二代<br>(2009年-2013年) | 每公斤糙米表达量为9-10g; 水稻亩产：550-600kg | 通过缓解内质网胁迫，改善重组蛋白在胚乳细胞转运效率，从而提高重组蛋白表达量 2.67-4.07 倍；同时实现重组蛋白水稻品系的产量提高。 | 一种提高胚乳生物反应器中重组蛋白表达水平的方法（ZL201811190984.9）   | 杨代常、曹京、尹恒、李坤鹏 | 发行人、武汉大学➡发行人 | 杨代常：主导研究方向，提供研究方法，分析研究成果，做研究决策，提供技术指导<br>曹京：负责育种，筛选高表达纯合子品系 |

| 发展阶段              | 技术特点                              | 技术原理                                                                                      | 代表成果                                             | 主要发明人   | 专利形成情况 | 主要发明人对技术形成的作用                         |
|-------------------|-----------------------------------|-------------------------------------------------------------------------------------------|--------------------------------------------------|---------|--------|---------------------------------------|
|                   |                                   |                                                                                           |                                                  |         |        | 尹恒：负责多种高表达水稻品系的建立及验证                  |
|                   |                                   |                                                                                           |                                                  |         |        | 李坤鹏：负责多种高表达水稻品系的建立及验证                 |
| 第三代<br>(2015年-至今) | 每公斤糙米表达量：15-20g<br>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<br>(ZL202011109663.9) (已获授权) | 杨代常、李坤鹏 | 自主研发   | 杨代常：主导研究方向，提供研究方法，分析研究成果，做研究决策，提供技术指导 |
|                   |                                   |                                                                                           |                                                  |         |        | 李坤鹏：负责多种高表达水稻品系的建立及验证                 |

## (2) 重组蛋白纯化技术平台 (Oryz<sup>Pur</sup>) 发展历程及专利形成情况

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

| 技术类型 | 发展阶段 | 技术特点                     | 代表成果                  | 主要发明人      | 专利形成情况 | 主要发明人对技术形成的作用                |
|------|------|--------------------------|-----------------------|------------|--------|------------------------------|
| 提取技术 | -    | 高温提取、低 pH 沉淀的方法，重组人血清白蛋白 | 一种从水稻种子中提取重组人血清白蛋白的方法 | 杨代常、何洋、李光飞 | 自主研发   | 杨代常：主导研究方向，提供研究方法，分析研究成果，做研究 |

| 技术类型 | 发展阶段                    | 技术特点                                                         | 代表成果                                         | 主要发明人              | 专利形成情况 | 主要发明人对技术形成的作用                         |
|------|-------------------------|--------------------------------------------------------------|----------------------------------------------|--------------------|--------|---------------------------------------|
|      |                         | 提取率较高，杂质蛋白含量较低。                                              | (ZL201010597544.2)                           |                    |        | 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<br>(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<br>(ZL201010606635.8) | 杨代常、何洋、李光飞         | 自主研发   | 杨代常：主导研究方向，提供研究方法，分析研究成果，做研究决策，提供技术指导 |
|      |                         |                                                              |                                              |                    |        | 何洋：负责提取工艺开发                           |
|      |                         |                                                              |                                              |                    |        | 李光飞：负责提取工艺开发                          |
|      | 第二代<br>(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<br>(ZL201210559390.7) | 杨代常、施波、施婧妮、欧吉权、刘静茹 | 自主研发   | 杨代常：主导研究方向，提供研究方法，分析研究成果，做研究决策，提供技术指导 |
|      |                         |                                                              |                                              |                    |        | 施波：负责内毒素去除工艺                          |
|      |                         |                                                              |                                              |                    |        | 施婧妮：负责下游纯化工艺开发                        |
|      |                         |                                                              |                                              |                    |        | 欧吉权：组织开展实验、数据分析，参与纯化工艺开发              |
|      |                         |                                                              |                                              |                    |        | 刘静茹：参与层析纯化工艺开发                        |

## 2、与美国 Ventria Bioscience 的技术对比情况

### （1）发行人与 Ventria 采用不同的启动子，重组蛋白表达水平差异显著

如前述发行人技术发展路径来看，发行人水稻胚乳细胞生物反应器高效重组蛋白表达平台采用启动子 Gt13a，其转录水平与 Gt1 启动子相比，提高了至少 48.8%。通过不断提高水稻胚乳细胞生物反应器的表达水平，不断降低生产成本，增加市场竞争力，为相关产品的产业化落地提供了扎实的技术基础。与之同时，Ventria Bioscience 蛋白表达平台采用 Gt1 启动子，在重组蛋白表达效率上与发行人存在显著差异。

### （2）发行人重组蛋白纯化技术能够满足人血清白蛋白药物开发标准

自 1981 年以来，国际上试图采用基因工程技术来生产重组人血清白蛋白替代血浆提取，但在技术上一直没有获得突破。主要原因是：①人血清白蛋白在临床上使用剂量高、用量大（10g 至 20g 级别），对重组人血清白蛋白的安全性和成本要求极高，重组人血清白蛋白技术不仅要求纯度高，且要求宿主细胞杂质安全性好；②由于市场需求量巨大，对规模化生产和环保要求也非常高。在形成上百吨人血清白蛋白产能规模的同时，在经济上也要求重组人血清白蛋白生产成本低，且对环境影响小。

发行人研发出重组蛋白常温或高温提取，配合低 pH 沉淀，达到了高效提取重组蛋白和有效去除储藏蛋白的双重效果；针对大米提取物中富含淀粉多糖和核酸带有负电荷的特征，采用先阳离子层析，后阴离子层析的方式，不仅可去除大量带有负电荷的核酸和多糖，而且能提高柱层析的有效载量和层析效率、减少层析步骤和降低生产成本。基于上述原理建立了重组蛋白纯化技术平台，并成功地分别应用在重组人血清白蛋白、重组人乳铁蛋白、重组人溶菌酶等 19 个重组蛋白的提取纯化工艺。

现有产品的数据表明，重组蛋白纯化技术平台纯化操作简单，针对不同重组蛋白，通常只需 1 至 3 个层析步骤，纯化后纯度可达到 95-99.9999%以上，为发行人重组蛋白药物研发提供良好基础。Ventria Bioscience 主要从事药用辅料或科研试剂领域的重组人血清白蛋白的生产和销售。

## 3、后续研发对核心技术优化情况

### （1）发行人将持续提高水稻胚乳生物反应器的重组蛋白表达水平

公司目前核心技术均是在前期研究成果基础上进行发展和升级迭代而来。在上游表达技术 Oryz<sup>HiExp</sup> 平台技术演进上，公司通过重组蛋白在水稻胚乳细胞合成、转运和降解机制的系统研究，发现了重组蛋白在胚乳细胞高效表达后出现内质网胁迫，导致细胞启动蛋白降解，阻碍蛋白产量进一步提高的机制，对此针对

性地开发了内质网减负策略，使得重组蛋白表达量提高 2 至 4 倍。在解决蛋白降解机制后，需再进一步提高 mRNA 的转录水平，因此，发行人对 Gt13a 启动子的顺式元件进行定点突变，获得了人工创造的超级启动子 EnhGt13a，形成了 Oryz<sup>HiExp</sup> 平台的第三代技术。公司始终将原始创新作为公司的核心价值观之一，不断加大研发投入和力度，持续研发提高重组蛋白表达量的 Oryz<sup>HiExp</sup> 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<sup>Pur</sup> 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<sup>Pur</sup> 技术平台的第三代技术。

#### （3）发行人未来核心技术优化安排

##### 1）拓展长效药物技术平台

发行人将利用人血清白蛋白半衰期长、炎症靶向性的特点，基于重组人血清白蛋白产品在临床研究的先发优势，加快基于重组人血清白蛋白的长效药物的基础研究和平台技术的研发，如偶联技术和制剂技术的研究，建立基于重组人血清白蛋白的长效药物技术平台（Oryz<sup>Dur</sup>）。

##### 2）构建第四代水稻胚乳细胞生物反应器技术体系

发行人将继续推进植物生物反应器底层技术的不断迭代，包括引入 Knock-in 目的基因定向整合技术、内源储藏蛋白基因 Knock-out 技术以及导入抗虫、抗病和高产基因，形成具有糖苷人源化、低储藏蛋白含量、高产、定向整合、抗虫害的底盘技术，构建简易、高效的第四代水稻胚乳细胞生物反应器技术体系。在该技术体系下，公司重组蛋白表达量将进一步实现大幅提升，保持在植物生物反应器领域强大的核心竞争力和国际领先地位。

##### 3）研发 Oryz<sup>Pur</sup> 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<sup>Pur</sup> 技术平台的第三代技术。

#### 4、发行人核心技术来源是否合法合规

发行人核心技术来源合法合规，具体详见本题回复“一、发行人核心技术来源”。

八、结合发行人主要研发团队和专利申请人在 Ventria Bioscience、武汉大学等机构的履历情况，相关人员是否存在竞业禁止、职务发明或侵犯技术秘密等情形，公司核心技术、主要产品等知识产权是否存在争议或潜在纠纷

（一）发行人主要研发团队人员在 Ventria Bioscience、武汉大学等机构任职或就读情况，相关人员是否存在竞业禁止、职务发明或侵犯技术秘密等情形

1、发行人主要研发团队人员在 Ventria Bioscience、武汉大学等机构任职或就读情况

报告期内，发行人主要研发团队系由发行人 6 位核心技术人员主导，其对发行人研发的贡献及在 Ventria Bioscience、武汉大学等机构任职或就读情况如下：

| 序号 | 姓名               | 职务       | 研发中主要角色                                                       | 在 Ventria Bioscience、武汉大学等机构任职或就读情况                                                                                                                                           |
|----|------------------|----------|---------------------------------------------------------------|-------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| 1  | 杨代常              | 董事长、总经理  | 负责发行人核心技术平台的建立、整体研发项目评估、推进及管理                                 | 曾于 1999 年 3 月至 2005 年 4 月在 Ventria Bioscience 任职；曾于 1990 年 1 月至 1995 年 4 月，在武汉大学生物系任遗传专业讲师；1995 年 5 月至 1999 年 2 月，在武汉大学生命科学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 Bioscience 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 Bioscience 任职                                                                                                                           |
| 4  | 董亮亮              | 科研项目高级总监 | 负责新药研发 CMC（药品的化学、制造和控制）及长效药物开发                                | 未曾就读于武汉大学，未曾在 Ventria Bioscience 任职                                                                                                                                           |
| 5  | 余文卉 <sup>注</sup> | 科研项目副总监  | 负责多项新药研发的工艺开发及药效研究                                            | 于 2019 年 6 月获取武汉大学博士研究生学位，未曾在 Ventria Bioscience 任职                                                                                                                           |
| 6  | 王妮丽              | 科研项目高级经理 | 主要负责植物分子医药上游研发，推进新技术、新方式提升稻谷中蛋白含量、改良植株农艺性状等，并负责制定、落实育种计划及合规种植 | 未曾就读于武汉大学，未曾在 Ventria Bioscience 任职                                                                                                                                           |

注：截至本回复出具日，该核心技术人员因个人家庭原因已离职；

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：

（1）QIN ZHIJIE 入职发行人前曾任小分子创新药企业丹诺医药（苏州）有限公司（以下简称“丹诺医药”）临床部副总经理，其曾与原单位签署保密协议及竞业禁止协议，根据前述协议的竞业限制范围所述，在发行人处任职不属于违反与丹诺医药签署的保密协议或竞业禁止协议约定的情形，丹诺医药亦未因前述保密协议或竞业禁止协议而与 QIN ZHIJIE 发生任何争议或纠纷；

（2）董亮亮、王妮丽均毕业于华中农业大学并取得博士学位，入职发行人前未在其他新药研发企业任职，不存在竞业禁止、原单位职务发明或侵犯原单位技术秘密的情形；

（3）欧吉权、余文卉均于武汉大学取得博士学位后入职发行人，未在其他新药研发企业任职，不存在竞业禁止、原单位职务发明或侵犯原单位技术秘密的情形。同时，作为发行人专利主要发明人，参与发行人相关技术、产品的研发时，均在发行人公司任职，其执行发行人工作任务，并主要利用发行人的物质技术条件所完成的发明系其在发行人处的职务发明。

（4）杨代常与 Ventria Bioscience 及武汉大学关于职务发明、竞业禁止或侵犯其技术秘密的相关情况，请参见本回复“一、发行人核心技术来源”。

## （二）发行人专利主要发明人在 Ventria Bioscience、武汉大学等机构任职或就读情况，相关人员是否存在竞业禁止、职务发明或侵犯技术秘密等情形

### 1、发行人专利主要发明人在 Ventria Bioscience、武汉大学等机构任职或就读情况

| 序号 | 专利名称                        | 申请日        | 取得方式 | 专利权/专利申请权变更过程    | 发明人 | 研发期间任职情况                         |
|----|-----------------------------|------------|------|------------------|-----|----------------------------------|
| 1  | 利用水稻胚乳细胞作为生物反应器生产重组人血清白蛋白   | 2005.07.13 | 继受取得 | 杨代常 ➡ 发行人        | 杨代常 | 武汉大学任职                           |
| 2  | 利用谷物非储藏蛋白为融合载体在胚乳表达多肽的方法及应用 | 2006.06.08 | 继受取得 | 武汉大学 ➡ 发行人       | 杨代常 | 武汉大学任职                           |
|    |                             |            |      |                  | 谢婷婷 | 武汉大学就读                           |
| 3  | 一种从水稻种子中提取重组人血清白蛋白的方法       | 2010.12.20 | 原始取得 | 发行人              | 杨代常 | 武汉大学及禾元生物任职                      |
|    |                             |            |      |                  | 何洋  | 武汉大学就读                           |
|    |                             |            |      |                  | 李光飞 | 发行人处任职                           |
| 4  | 一种以水稻为生物反应器生产人溶菌酶的方法        | 2010.10.15 | 继受取得 | 洋浦华氏 ➡ 杨代常 ➡ 发行人 | 杨代常 | 武汉大学及禾元生物任职                      |
|    |                             |            |      |                  | 竺涛  | 未曾就读武汉大学，未曾任职 Ventria Bioscience |

| 序号 | 专利名称                              | 申请日        | 取得方式 | 专利权/专利申请权变更过程 | 发明人 | 研发期间任职情况           |
|----|-----------------------------------|------------|------|---------------|-----|--------------------|
| 5  | 一种从水稻种子生产和分离纯化重组人抗胰蛋白酶（OsrAAT）的方法 | 2012.11.07 | 原始取得 | 发行人           | 杨代常 | 武汉大学及禾元生物任职        |
|    |                                   |            |      |               | 施婧妮 | 发行人处任职             |
|    |                                   |            |      |               | 张莉平 | 武汉大学就读             |
| 6  | 一种从水稻种子分离纯化重组人血清白蛋白的方法            | 2010.12.24 | 原始取得 | 发行人           | 杨代常 | 武汉大学及禾元生物任职        |
|    |                                   |            |      |               | 何洋  | 武汉大学就读             |
|    |                                   |            |      |               | 李光飞 | 发行人处任职             |
| 7  | 一种分离纯化高纯度重组人血清白蛋白的层析方法            | 2012.12.21 | 原始取得 | 发行人           | 杨代常 | 武汉大学及禾元生物任职        |
|    |                                   |            |      |               | 施波  | 发行人处任职             |
|    |                                   |            |      |               | 施婧妮 | 发行人处任职             |
|    |                                   |            |      |               | 欧吉权 | 毕业于武汉大学，研发期间发行人处任职 |
|    |                                   |            |      |               | 刘静茹 | 发行人处任职             |
| 8  | 一种定量谷类生物残留 DNA 的标准操作方法            | 2013.12.16 | 继受取得 | 武汉大学<br>→ 发行人 | 杨代常 | 武汉大学及禾元生物任职        |
|    |                                   |            |      |               | 陈镇  | 武汉大学就读             |
| 9  | 一种从水稻种子中分离纯化重组人乳铁蛋白的方法            | 2013.04.16 | 原始取得 | 发行人           | 杨代常 | 武汉大学及禾元生物任职        |
|    |                                   |            |      |               | 施婧妮 | 发行人处任职             |
|    |                                   |            |      |               | 欧吉权 | 毕业于武汉大学，研发期间发行人处任职 |
| 10 | 一种提高胚乳生物反应器中重组蛋白表达水平的方法           | 2018.10.12 | 继受取得 | 武汉大学<br>→ 发行人 | 杨代常 | 武汉大学及禾元生物任职        |
|    |                                   |            |      |               | 曹京  | 研究期间就读于武汉大学，后入职发行人 |
|    |                                   |            |      |               | 尹恒  | 发行人处任职             |
|    |                                   |            |      |               | 李坤鹏 | 发行人处任职             |
| 11 | 一种以基因工程水稻表达和制备重组瑞替普酶的方法           | 2021.06.30 | 原始取得 | 发行人           | 杨代常 | 武汉大学及禾元生物任职        |
|    |                                   |            |      |               | 余文卉 | 毕业于武汉大学，研发期间发行人处任职 |
| 12 | 一种从基因工程水稻种子中分离纯化低铁饱和度的重组人乳铁蛋白的方法  | 2018.11.02 | 原始取得 | 发行人           | 杨代常 | 武汉大学及禾元生物任职        |
|    |                                   |            |      |               | 董亮亮 | 发行人处任职             |
| 13 | 一种从基因工程水稻种子中分离纯化重组                | 2018.12.10 | 原始取得 | 发行人           | 杨代常 | 武汉大学及禾元生物任职        |
|    |                                   |            |      |               | 占全  | 发行人处任职             |

| 序号 | 专利名称                                   | 申请日        | 取得方式 | 专利权/专利申请权变更过程 | 发明人                | 研发期间任职情况           |
|----|----------------------------------------|------------|------|---------------|--------------------|--------------------|
|    | 人纤维连接蛋白的方法                             |            |      |               |                    |                    |
| 14 | 一种从基因工程水稻种子中分离纯化重组人表皮细胞生长因子的方法         | 2018.12.10 | 原始取得 | 发行人           | 杨代常                | 武汉大学及禾元生物任职        |
|    |                                        |            |      |               | 占全                 | 发行人处任职             |
| 15 | 从基因工程水稻种子中分离纯化重组人血清白蛋白-类胰岛素融合蛋白的方法     | 2018.12.13 | 原始取得 | 发行人           | 杨代常                | 武汉大学及禾元生物任职        |
|    |                                        |            |      |               | 欧吉权                | 毕业于武汉大学，研发期间发行人处任职 |
| 16 | 一种从基因工程水稻种子中分离纯化重组人血清白蛋白-表皮生长因子融合蛋白的方法 | 2019.01.25 | 原始取得 | 发行人           | 杨代常                | 武汉大学及禾元生物任职        |
|    |                                        |            |      |               | 欧吉权                | 毕业于武汉大学，研发期间发行人处任职 |
|    |                                        |            |      |               | 邓贝                 | 发行人处任职             |
| 17 | 一种利用重组蛋白治疗儿童感染性腹泻的口服复方制剂               | 2019.04.26 | 原始取得 | 发行人           | 杨代常                | 武汉大学及禾元生物任职        |
|    |                                        |            |      |               | 董亮亮                | 发行人处任职             |
| 18 | 一种重组人血清白蛋白与重组人生长激素的偶联物及其制备方法           | 2022.11.24 | 原始取得 | 发行人           | 余文卉、杨代常、董亮亮、陈蓉、夏军  | 发行人处任职             |
| 19 | 一种人血清白蛋白胰岛素偶联物及其制备方法                   | 2022.11.24 | 原始取得 | 发行人           | 董亮亮、杨代常、夏军、陈蓉、徐伟   | 发行人处任职             |
| 20 | 高纯度植物源重组人血清白蛋白的制备方法及其应用                | 2023.02.27 | 原始取得 | 发行人           | 杨代常、占全、欧吉权、余文卉、秦志杰 | 发行人处任职             |
| 21 | 一种改造的植物胚乳特异性启动子及其应用                    | 2020.10.16 | 原始取得 | 发行人           | 杨代常                | 武汉大学及禾元生物任职        |
|    |                                        |            |      |               | 李坤鹏                | 发行人处任职             |

注：上述人员除杨代常外，均未曾任职于 Ventry Bioscience。

## 2、相关人员是否存在竞业禁止、职务发明或侵犯技术秘密等情形

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

发行人上述序号 4、5 专利，为武汉大学受托研究开发，合同约定技术形成的知识产权归委托方所有，武汉大学不享有所有权，发行人为取得相关专利所有权均依法签订了转让协议或委托技术开发协议，并支付了对价，取得了完整所有权，发行人的上述序号 9 专利，源于国家高技术研究发展计划（“863 计划”），由武汉大学与发行人共同承担。根据课题任务书及发行人与武汉大学签署《知识产权约定协议》约定，该专利为发行人单独所有。前述专利不涉及相关人员竞业禁止、职务发明或侵犯技术秘密的情形。

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

发行人的上述序号 11-21 专利，系杨代常在武汉大学任职或自武汉大学退休后，利用发行人物质条件、自主研发的知识产权成果。形成专利的研究工作涉及的相关经费、实验场地、设备、技术资源均由发行人独立负责及承担，主要发明人除杨代常于 2018-2020 年仍在武汉大学任职，其余人员均为发行人在职员工，专利权为发行人所有，不涉及相关人员竞业禁止、职务发明或侵犯技术秘密的情形。

2022 年 12 月，武汉大学就前述专利事项出具《关于杨代常同志兼职及知识产权情况的说明》确认不存在争议或潜在纠纷，具体情况详见本题“一、/（二）发行人的核心技术与武汉大学不存在争议或潜在纠纷”。

此外，根据发行人主要研发团队及主要发明人的确认，并经检索中国裁判文书网（<https://wenshu.court.gov.cn/>）、知识产权局官网（<https://www.cnipa.gov.cn/>）、

企查查等网站，截至本回复出具日，发行人主要研发团队、主要发明人未收到任何原任职单位关于发行人核心技术、主要产品相关知识产权存在职务发明及侵犯知识产权或技术秘密的权利主张或诉讼。

综上，发行人的主要研发团队和专利发明人不存在竞业禁止、侵犯技术秘密等情形；相关人员所涉及职务发明的相关专利，均由发行人合法取得，不存在权属纠纷或潜在纠纷。

### **（三）公司核心技术、主要产品等知识产权是否存在争议或潜在纠纷**

根据取得方式不同，发行人核心技术、主要产品等所涉及的知识产权主要分为继受取得和原始取得，来源清晰，且合法合规，主要依据如下：

#### **1、继受取得专利**

发行人继受取得的发明专利为杨代常利用武汉大学的全部或部分实验条件、实验场地、人才资源所形成的知识产权成果，原始权利人为武汉大学、武汉大学与杨代常双方共同享有或依法委托武汉大学进行技术开发的第三方。对于该部分专利，禾元生物均已通过合法程序继受取得专利申请权或专利权并经武汉大学出具《关于杨代常同志兼职及知识产权情况的说明》确认，技术来源清晰，不存在纠纷或潜在纠纷。

#### **2、原始取得专利**

除发明专利“一种从水稻种子生产和分离纯化重组人抗胰蛋白酶（OsrAAT）的方法”系禾元生物委托武汉大学研发并由禾元生物取得专利权外，发行人原始取得的发明专利均为禾元生物独立负责和承担实验条件、实验场地、人才资源、技术积累的科研成果，原始权利人为禾元生物。

同时，经检索中国裁判文书网（<https://wenshu.court.gov.cn/>）、知识产权局官网（<https://www.cnipa.gov.cn/>）、企查查等网站，截至本回复出具日，除 337 调查及相关诉讼、堪萨斯州诉讼及特拉华州诉讼之外，不存在其他涉及发行人核心技术、主要产品的知识产权争议及潜在纠纷。具体内容详见本题回复“一、发行人核心技术来源”及本题回复“二、337 调查及诉讼”。

## **九、结合发行人实际控制人在武汉大学任职经历，实际控制人持股（代持）与任职是否符合相关要求**

### **（一）高校教师持股和任职相关规定**

经查阅，关于高校教师/党政领导干部创业持股及兼职的主要相关规定如下：

| 年份   | 规定名称                                               | 规定内容                                                                                                           | 说明                            |
|------|----------------------------------------------------|----------------------------------------------------------------------------------------------------------------|-------------------------------|
| 2002 | 科技部、教育部《关于充分发挥高等学校科技创新作用的若干意见》（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。                                                            | 支持高校教师兼职创业                    |
| 2008 | 中共中央纪委、教育部、监察部关于加强高等学校反腐倡廉建设的意见（教监〔2008〕15号）       | 九、学校党政领导班子成员（包括部机关、直属单位及其内设机构、直属高校及院系等副处级以上干部）应集中精力做好本职工作，除因工作需要、经批准在学校设立的高校资产管理公司兼职外，一律不得在校内外其他经济实体中兼职。       | 杨代常不属于学校党政领导班子成员              |
| 2010 | 中共教育部党组关于印发《直属高校党员领导干部廉洁自律“十不准”》的通知（教党〔2010〕14号）   | 不准以本人或者借他人名义经商、办企业                                                                                             | 杨代常不属于高校党员领导干部                |
| 2011 | 中共教育部党组关于进一步加强直属高校党员领导干部兼职管理的通知（教党〔2011〕22号）       | 三、直属高校校级党员领导干部原则上不得在经济实体中兼职，确因工作需要在本校设立的资产管理公司兼职的，须经学校党委（常委）会研究决定，并按干部管理权限报教育部审批和驻教育部纪检组监察局备案。                 | 杨代常不属于高校校级党员领导干部              |
| 2013 | 中共中央组织部《关于进一步规范党政领导干部在企业兼职（任职）问题的意见》（中组发〔2013〕18号） | 现职和不担任现职但未办理退（离）休手续的党政领导干部不得在企业兼职（任职）。对辞去公职或者退（离）休的党政领导干部到企业兼职（任职）必须从严掌握、从严把关，确因工作需要到企业兼职（任职）的，应当按照干部管理权限严格审批。 | 杨代常不属于党政领导干部                  |
| 2016 | 教育部、科技部《关于加强高等学校科技成果转移转化工作的若干意见》（教技〔2016〕3号）       | 高等院校科技人员在履行岗位职责、完成本职工作的前提下，经征得单位同意，可以兼职到企业等从事科技成果转化活动，或者离岗创业。                                                  | 杨代常不属于党政领导干部                  |
| 2016 | 中共教育部党组关于印发《高等学校深化落实中央八项规定精神的若干规定》的通知（教党〔2016〕39号） | 严格执行兼职取酬管理规定。学校党员领导干部未经批准不得在社会团体、基金会、企业化管理事业单位、民办非企业单位和企业兼职；经批准兼职的校级领导人员不得在兼职单                                 | 杨代常不属于党政领导干部、校级领导人员、院系及内设机构领导 |

| 年份   | 规定名称                                                   | 规定内容                                                                                                                                                                                                                                                                                                           | 说明                                                             |
|------|--------------------------------------------------------|----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|----------------------------------------------------------------|
|      |                                                        | 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。                                                                                                                                                                                                                                           | 人员                                                             |
| 2017 | 人力资源社会保障部《关于支持和鼓励事业单位专业技术人员创新创业的指导意见》（人社部规〔2017〕4号）    | 二、支持和鼓励事业单位专业技术人员兼职创新或者在职创办企业支持和鼓励事业单位专业技术人员到与本单位业务领域相近企业、科研机构、高校、社会组织等兼职，或者利用与本人从事专业相关的创业项目在职创办企业，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。                                                                                                            | 鼓励事业单位专业技术人员兼职创新或者在职创办企业，杨代常在职期间，出色地完成了学校教学、科研工作，并投身于业务领域相近的企业 |
| 2019 | 人力资源社会保障部《关于进一步支持和鼓励事业单位科研人员创新创业的指导意见》（人社部发〔2019〕137号） | 二、支持和鼓励科研人员兼职创新、在职创办企业：（一）维护兼职创新、在职创办企业人员在人事关系所在单位的合法权益。科研人员开展“双创”活动，可在保证保质保量完成本职工作的基础上，进行兼职创新、在职创办企业。兼职创新、在职创办企业人员继续享有参加职称评审、项目申报、岗位竞聘、培训、考核、奖励等各方面权利，工资、社会保险等各项福利待遇不受影响。经与人事关系所在单位协商一致，科研人员兼职创新或在职创办企业期间，可以实行相对灵活、弹性的工作时间。（二）加大对兼职创新、在职创办企业人员的政策支持。兼职创新、在职创办企业人员可以在兼职单位或者创办企业申报职称。到企业兼职创新的人员，与企业职工同等享有获取报酬、奖 | 鼓励事业单位科研人员兼职创新、在职创办企业并享有合法权益                                   |

| 年份 | 规定名称 | 规定内容                   | 说明 |
|----|------|------------------------|----|
|    |      | 金、股权激励的权利，国家另有规定的从其规定。 |    |

## （二）发行人实际控制人持股（代持）及任职符合高校教师管理规定

发行人实际控制人杨代常于 2006 年 11 月委托廖友芝出资成立禾元生物，2007 年 10 月开始直接持有发行人股权，截至本回复出具日，一直持有发行人股权。杨代常持有发行人股权期间，于 2005 年 5 月至 2021 年 1 月在武汉大学生命科学院遗传学系任教授。

武汉大学已于 2022 年 12 月出具《关于杨代常同志兼职及知识产权情况的说明》，情况说明如下：“我校知悉杨代常同志自 2006 年 11 月起至今在禾元公司担任董事长、法定代表人等职务，并拥有股权投资。鉴于杨代常同志从未担任我校及生命科学学院等各级单位的党政领导职务，未违反《关于进一步规范党政领导干部在企业兼职（任职）问题的意见》、《关于加强高等学校反腐倡廉建设的意见》、《中共教育部党组关于进一步加强直属高校党员领导干部兼职管理的通知》等相关政策规定，我校对其股权投资及在上述企业的兼职行为无异议。”

综上，杨代常在武汉大学任职期间未担任党员领导干部职务，其设立发行人并在发行人任职未违反相关法规政策，杨代常在发行人的持股（代持）及任职符合高校教师管理规定。

## 【申报会计师对预计负债计提核查情况】

### （一）核查程序

申报会计师执行的核查程序包括但不限于：

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

2、核查公司预计负债的计提情况，核查法律意见书及律师工作报告中关于诉讼、仲裁等或有事项信息；

3、访谈供应商和客户，了解发行人发生交易纠纷、诉讼、仲裁的情形；

4、通过企查查等网上检索方式，查询发行人是否存在诉讼的情形；

5、检索国家知识产权局网站（<http://www.sipo.gov.cn/>）、信用中国（<http://www.creditchina.gov.cn/>）、中国裁判文书网（<http://wenshu.court.gov.cn/>）、中国执行信息公开网（[http://zxgk.court.gov.cn](http://zxgk.court.gov.cn/)）等网站，核查发行人的专利是否存在纠纷或潜在纠纷；

6、查阅金杜律师事务所出具的与诉讼相关的咨询报告。

## （二）核查结论

经核查，申报会计师认为，发行人计提相应的预计负债的会计处理在所有重大方面符合企业会计准则的相关规定。

### 10.关于收入和客户

根据招股说明书，1）报告期各期，科研试剂及其他的收入分别为 748.4 万元、1,907.94 万元、2,012.34 万元和 467.64 万元，占产品收入的比例分别为 98.95%、99.97%、87.72%和 81.17%；2）重组人血清白蛋白 2021 年销售收入相比 2020 年增长 85.83%，2022 年收入仅 377.30 万元，报告期内销售单价变动较大；3）2020 年发行人新增蛋白酶 K 的销售收入，2020 年以后，蛋白酶 K 的销量和单价下降较为明显，蛋白酶 K 主要通过经销的方式销往体外诊断客户。

请发行人说明：（1）报告期各期，向境内外前五大客户的销售情况，科研试剂按不同级别规格的产品进一步细分的收入及对应的客户情况；（2）重组人血清白蛋白在境内外的销售数量、销售单价及定价依据，报告期内下游客户对重组人血清白蛋白的需求增长的原因，2022 年 9 月 ITC 作出 337 调查终裁后对发行人重组人血清白蛋白产品销售的影响，期后与境内外客户的合作变动情况；

（3）2020 年新增蛋白酶 K 销售收入的背景，主要通过经销模式进行销售的原因及终端客户情况，下游客户采购蛋白酶 K 的具体应用场景，结合 2020 年以后蛋白酶 K 的市场竞争及行业政策变动情况，分析该部分收入是否为偶发性收入，是否具有可持续性。

请保荐机构、申报会计师对上述事项进行核查并发表明确意见。

### 【发行人回复】

一、报告期各期，向境内外前五大客户的销售情况，科研试剂按不同级别规格的产品进一步细分的收入及对应的客户情况；

（一）报告期各期，向境内外前五大客户的销售情况

#### 1、境内前五大客户销售具体情况

报告期内，公司境内前五大客户销售收入、销售内容情况如下：

单位：万元

| 期间 | 客户名称 | 主要销售产品 | 销售金额 | 营业收入占比 |
|----|------|--------|------|--------|
|----|------|--------|------|--------|

| 期间      | 客户名称             | 主要销售产品               | 销售金额   | 营业收入占比 |
|---------|------------------|----------------------|--------|--------|
| 2023 年度 | 武汉中和生物技术有限公司     | 植物源重组人纤连蛋白、重组人血清白蛋白等 | 113.34 | 4.67%  |
|         | 上海昨非             | 植物源重组人纤连蛋白、重组人血清白蛋白等 | 79.86  | 3.29%  |
|         | 上海博烁实业有限公司       | 重组人血清白蛋白等            | 70.89  | 2.92%  |
|         | 颐和众诚（北京）科技有限公司   | 重组人血清白蛋白等            | 59.78  | 2.46%  |
|         | 曼秀雷敦（中国）药业有限公司   | 重组人血清白蛋白             | 52.57  | 2.17%  |
|         | 合计               |                      | 376.44 | 15.51% |
| 2022 年度 | 上海昨非             | 蛋白酶 K、重组人血清白蛋白等      | 109.44 | 8.17%  |
|         | 颐和众诚（北京）科技有限公司   | 重组人血清白蛋白等            | 43.01  | 3.21%  |
|         | 曼秀雷敦（中国）药业有限公司   | 重组人血清白蛋白             | 35.40  | 2.64%  |
|         | 深圳市亦诺微医药科技有限公司   | 重组人血清白蛋白             | 33.56  | 2.50%  |
|         | 东莞市东阳光生物药研发有限公司  | 重组人血清白蛋白             | 33.10  | 2.47%  |
|         | 合计               |                      | 254.51 | 18.99% |
| 2021 年度 | 上海昨非             | 蛋白酶 K、重组人血清白蛋白等      | 247.31 | 9.69%  |
|         | 北京世纪元亨动物防疫技术有限公司 | 技术开发服务               | 188.68 | 7.39%  |
|         | 天津金瑞成进出口有限公司     | 蛋白酶 K                | 56.64  | 2.22%  |
|         | 深圳逗点生物技术有限公司     | 蛋白酶 K                | 50.00  | 1.96%  |
|         | 武汉伊莱瑞特生物科技股份有限公司 | 蛋白酶 K                | 47.71  | 1.87%  |
|         | 合计               |                      | 590.34 | 23.13% |

注：上表数据为营业收入金额，受同一实际控制人控制的客户合并计算。

报告期内，境内销售占营业收入的比重分别为 37.77%、49.24%及 39.67%，其中境内前五大客户占营业收入的比重分别为 23.13%、18.99%及 15.51%，2022 年前五大客户的营业收入占比下降主要受境内销售产品结构影响，2023 年境内前五大客户的营业收入占比进一步下降主要系境外重要客户恢复采购使得境外

销售收入提高较多，从而导致境内客户收入占比下降。报告期内，蛋白酶 K 境内销售收入占境内总销售收入比例分别为 44.47%、23.22%及 3.65%，重组人血清白蛋白境内销售收入占境内总销售收入比例分别为 24.40%、50.86%及 49.63%，报告期内，发行人蛋白酶 K 的销售主要以经销为主，而重组人血清白蛋白主要以直销为主，单家客户的采购量相对较小，其销售占比增加导致公司的客户分散程度提高。

报告期各期，除上海昨非外，前五大客户变化较大，主要原因是单个境内客户的采购量较小，客户较为分散。

报告期内，公司境内前五大客户基本情况如下：

| 序号 | 公司名称             | 注册资本<br>(人民币) | 实际控制人/管理层                                                  | 基本情况                                                                                                                                            | 开始合作年度 |
|----|------------------|---------------|------------------------------------------------------------|-------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|--------|
| 1  | 上海昨非             | 501 万元        | 吴瑜(实际控制人、执行董事)<br>李利娜(监事)                                  | 成立于 2015 年，经营范围包括化妆品、化学试剂(除危险化学品、监控化学品、民用爆炸物品、易制毒化学品)的批发、零售等。报告期内，主要采购蛋白酶 K 销售给下游分子诊断试剂相关企业作为原料，采购重组人血清白蛋白销售给生物医药企业、医疗科技企业、医疗器械企业作为培养基添加剂或原辅料等。 | 2018 年 |
| 2  | 北京世纪元亨动物防疫技术有限公司 | 1,000 万元      | 冷明亮(实际控制人)<br>陈西钊(董事长、经理)<br>刘冠宇(董事)<br>李小可(董事)<br>徐百万(监事) | 成立于 2001 年，经营范围包括动物防疫；保健技术的研究、开发、转让、培训；动物保健；防疫制剂和用品的研究、开发等。报告期内，主要委托发行人开发重组猫血清白蛋白。                                                              | 2019 年 |
| 3  | 武汉中和生物技术有限公司     | 10 万元         | 杨春华(实际控制人、执行董事、财务负责人)<br>张忠华(监事)                           | 成立于 2023 年，经营范围包括医学研究和试验发展、生物材料销售等，报告期内采购植物源重组人纤连蛋白及重组人血清白蛋白销售给生物医药企业、医疗科技企业作为培养基添加剂或用于化妆品配方添加。                                                 | 2023 年 |
| 4  | 颐和众诚(北京)科技有限公司   | 100 万元        | 史秋磊(实际控制人、执行董事、经理)<br>史秋爽(监事)                              | 成立于 2019 年，经营范围包括销售化工产品(不含危险化学品及一类易制毒化学品)、生物制剂(药品除外)等。报告期内，主要采购重组人血清白蛋白销售给经营 CGT、载体药物、培养基、IVD 等的企业作为原辅料；采购蛋白酶 K 销售给分子诊断试剂相关企业作为原料。              | 2020 年 |

| 序号 | 公司名称             | 注册资本<br>(人民币) | 实际控制人/管理层                                                                                           | 基本情况                                                                                                               | 开始合作年度 |
|----|------------------|---------------|-----------------------------------------------------------------------------------------------------|--------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|--------|
| 5  | 曼秀雷敦(中国)药业有限公司   | 15,380 万元     | The Mentholatum Company Inc (控股公司)<br>洗启聪(董事长)<br>陈维英(董事)<br>SAITO MASAYA(董事)<br>莫如辉(董事)<br>钟志杰(监事) | 成立于 1990 年,主要经营护肤品及乐敦眼药水等 OTC 药品。报告期内,主要采购重组人血清白蛋白作为无血清培养基项目的原料。                                                   | 2021 年 |
| 6  | 上海博烁实业有限公司       | 800 万元        | 金旻(实际控制人、执行董事)<br>谷璐(监事)                                                                            | 成立于 2006 年,经营范围包括化工产品、专用化学产品、化妆品的零售;采购重组人血清白蛋白主要用于化妆品配方添加。                                                         | 2022 年 |
| 7  | 天津金瑞成进出口有限公司     | 50 万元         | 赵贵济(实际控制人、执行董事、经理)<br>金连顺(监事)                                                                       | 成立于 2008 年,经营范围包括货物及技术进出口业务(国家限定公司经营和禁止进出口的商品及技术除外)、化工产品(危险化学品及易制毒品除外)、化妆品批发兼零售等。报告期内,主要采购蛋白酶 K 销售给分子诊断试剂相关企业作为原料。 | 2020 年 |
| 8  | 深圳逗点生物技术有限公司     | 539.8111 万元   | 陈高明(实际控制人、董事长)<br>胡玉梅(总经理、董事)<br>卫明(董事)<br>高力(董事)<br>周伊(董事)<br>尹潇(监事)                               | 成立于 2006 年,主要经营实验室滤芯、基因合成工具、样本采集、样本过滤等多个耗材产品。报告期内,主要采购蛋白酶 K 作为分子诊断试剂原料。                                            | 2020 年 |
| 9  | 武汉伊莱瑞特生物科技股份有限公司 | 929.0541 万元   | 冷毅斌(实际控制人、董事长、经理)<br>吴娟(董事)<br>刘旻(董事)<br>胡勤芹(董事)<br>韩雪(董事)<br>张雪(监事会主席)<br>祝圆(监事)<br>董超(监事)         | 成立于 2011 年,主要经营抗体、流式抗体、ELISA 试剂盒、生化试剂盒、标记试剂盒和其它相关试剂。报告期内,主要采购蛋白酶 K 销售给境外分子诊断试剂相关企业作为原料。                            | 2020 年 |
| 10 | 深圳市亦诺微医药科技有限     | 62,276.71 万元  | Immvisa Pharma Co., Limited(控股公司)<br>GRACE GUOYING ZHOU(董事)                                         | 成立于 2015 年,主要从事肿瘤的免疫治疗新药开发与靶向治疗新药开发;病毒治疗新药开发等。报告期内,主要采购重组人血清白蛋白作为溶瘤病毒制药项                                           | 2020 年 |

| 序号 | 公司名称            | 注册资本<br>(人民币) | 实际控制人/管理层                                                                                                            | 基本情况                                                                                             | 开始合作年度 |
|----|-----------------|---------------|----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|--------------------------------------------------------------------------------------------------|--------|
|    | 公司              |               | 长)<br>张昕莹 (总经理)<br>吕东 (董事)<br>朱竞阳 (董事)<br>CHEN WEN<br>(董事)<br>王大卫 (董事)<br>DONGYAO NI<br>(董事)<br>汤大杰 (董事)<br>杨家康 (监事) | 目的原辅料。                                                                                           |        |
| 11 | 东莞市东阳光生物药研发有限公司 | 5,000 万元      | 郭梅兰 (实际控制人)<br>李文佳 (执行董事)<br>李晓平 (经理)<br>郭林峰 (监事)                                                                    | 成立于 2019 年, 经营范围包括研发、技术转让: 生物类似药品、生物新药药品、细胞治疗技术、基因治疗技术; 医学研究和试验发展等。报告期内, 主要采购重组人血清白蛋白作为细胞培养基添加剂。 | 2022 年 |

注 1: 上表客户按照报告期内合计销售金额从高到低排序。

注 2: 武汉中和生物技术有限公司的创始人为公司原客户武汉瓴本科技有限公司的业务人员, 负责武汉瓴本与发行人的业务合作。武汉中和生物技术有限公司成立后, 即与发行人进行业务合作。

## 2、境外前五大客户销售具体情况

报告期内, 公司境外前五大客户销售收入、销售内容情况如下:

单位: 万元

| 期间      | 客户名称                 | 主要销售产品         | 销售金额     | 营业收入占比 |
|---------|----------------------|----------------|----------|--------|
| 2023 年度 | Kerry Bio-Science.   | 重组人血清白蛋白       | 1,306.22 | 53.83% |
|         | MP Biomedicals, LLC. | 蛋白酶 K、重组人血清白蛋白 | 45.77    | 1.89%  |
|         | INABATA&CO., LTD.    | 重组人血清白蛋白等      | 37.12    | 1.53%  |
|         | Hoxton Farms         | 重组人血清白蛋白       | 16.61    | 0.68%  |
|         | Bio-Lead LTD         | 植物源重组人纤连蛋白     | 16.16    | 0.67%  |

| 期间      | 客户名称                 | 主要销售产品    | 销售金额     | 营业收入占比 |
|---------|----------------------|-----------|----------|--------|
|         |                      | 等         |          |        |
|         | 合计                   |           | 1,421.89 | 58.60% |
| 2022 年度 | BD 集团                | 重组人血清白蛋白  | 554.74   | 41.40% |
|         | INABATA&CO., LTD.    | 重组人血清白蛋白  | 53.71    | 4.01%  |
|         | Kohjin-Bio Co., Ltd. | 重组人血清白蛋白等 | 20.02    | 1.49%  |
|         | RPI Corp.            | 蛋白酶 K     | 14.32    | 1.07%  |
|         | MILK CARE CO., INC.  | 重组人血清白蛋白  | 10.73    | 0.80%  |
|         | 合计                   |           | 653.53   | 48.77% |
| 2021 年度 | Kerry Bio-Science    | 重组人血清白蛋白  | 1,116.92 | 43.77% |
|         | BD 集团                | 重组人血清白蛋白  | 239.70   | 9.39%  |
|         | Biocoz Global        | 重组人血清白蛋白  | 46.17    | 1.81%  |
|         | BioVision, Inc.      | 蛋白酶 K 等   | 32.61    | 1.28%  |
|         | RPI Corp             | 蛋白酶 K     | 29.38    | 1.15%  |
|         | 合计                   |           | 1,464.78 | 57.40% |

注：上表数据为营业收入金额，受同一实际控制人控制的客户合并计算。

报告期内，境外销售占营业收入的比重分别为 62.23%、50.76%及 60.33%，其中境外前五大客户占营业收入的比重分别为 57.40%、48.77%及 58.60%，境外前五大客户占境外营业收入的比重较高，境外客户集中度高于境内客户集中度。

报告期内，公司境外前五大客户基本情况如下：

| 序号 | 公司名称              | 注册资本      | 主要股东/管理层                                                                                                                               | 基本情况                                                                                        | 开始合作年度 |
|----|-------------------|-----------|----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|---------------------------------------------------------------------------------------------|--------|
| 1  | Kerry Bio-Science | 2,210 万欧元 | Kerry Co-operative Creameries Limited（第一大股东）<br>Tom Moran（董事会主席）<br>Edmond Scanlon（CEO）<br>Marguerite Larkin（CFO）<br>Gerry Behan（执行董事） | Kerry 成立于 1972 年，总部位于美国，是一家领先的生物和医药原料创新和应用公司，2022 年收入规模达到 88 亿欧元。报告期内，主要采购重组人血清白蛋白用于无血清培养基。 | 2014 年 |
| 2  | BD 集团             | 36,500    | The Vanguard Group, Inc.                                                                                                               | BD 集团成立于 1906 年，总部                                                                          | 2018   |

| 序号 | 公司名称                 | 注册资本      | 主要股东/管理层                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                             | 基本情况                                                                                                                    | 开始合作年度 |
|----|----------------------|-----------|------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|-------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|--------|
|    |                      | 万美元       | (第一大股东)<br>Thomas E. Polen (董事会主席、CEO)<br>Christopher J. DelOrefice (CFO)<br>William M. Brown (董事)<br>Claire M. Fraser (董事)<br>Catherine M. Burzik (董事)<br>Jeffrey W. Henderson (董事)<br>Timothy M. Ring (董事)<br>Carrie L. Byington, M.D. (董事)<br>Christopher Jones (董事)<br>Bertram L. Scott (董事)<br>R. Andrew Eckert (董事)<br>Marshall O. Larsen (董事) | 位于美国,全球最大的医疗技术公司之一,专业经营药物发现、诊断、药物递送及介入治疗等,2022 财年营业收入达到 188.7 亿美元。报告期内,主要采购重组人血清白蛋白作为辅料用于其肺部手术医疗器械项目。                   | 年      |
| 3  | INABATA&CO., LTD.    | 93.64 亿日元 | Sumitomo Chemical Co., Ltd. (第一大股东)<br>INABATA, KATSUTARO (总裁)<br>Toyohiro Akao (董事、高级管理执行官)<br>Kenichi Yokota (董事、高级管理执行官)<br>Masahiro Sugiyama (董事、管理执行官)<br>Kenji Ohno (董事)<br>Kiyoshi Sato (董事)<br>Takako Hagiwara (董事)<br>Kenji Hamashima (董事)<br>Satoshi Tamai (董事)<br>Minoru Sanari (董事)<br>Tomokazu Fujisawa (董事)                            | 成立于 1890 年,总部位于日本,为全球的信息和电子、化学品、生命工业和塑料企业提供创新的解决方案和服务,2021 财年营业收入达到 6,809.62 亿日元。报告期内,主要采购重组人血清白蛋白销售给下游医药企业作为干细胞培养基添加剂。 | 2018 年 |
| 4  | Bioco Global         | 1 亿韩元     | Young Joon Kim (创始人、董事长)                                                                                                                                                                                                                                                                                                                             | 成立于 2006 年,总部位于韩国,经营范围包括生物制药、化妆品的开发和销售。报告期内,主要采购重组人血清白蛋白作为美妆产品原料。                                                       | 2019 年 |
| 5  | MP Biomedicals, LLC. | 1,900 万美元 | Milan Panic (创始人、CEO)<br>万润股份(控股股东)                                                                                                                                                                                                                                                                                                                  | 成立于 1959 年,总部位于美国,其产品服务于分子生物学、生物化学、细胞生物学等各个学科的研究和应用的需求。采购重组人血清白蛋白主要用于科研单位、生物技术企业的研发与生产。                                 | 2020 年 |
| 6  | RPI Corp.            | 未披露       | ROBERT A CHUDY (股东、总裁)<br>WALTER R PATELSKI (股东、秘书)<br>BEVERLY CHUDY (股东、秘书)                                                                                                                                                                                                                                                                         | 成立于 1970 年,总部位于美国,主要经营用于植物和生命科学研究实验室的产品,同时代理大多数领先的科学设备品牌,年销售额约 1,770 万美元。报告期内,主要采购蛋白酶 K 销售给下游分子诊断企业作为试剂原料。              | 2021 年 |
| 7  | BioVision, Inc.      | 未披露       | Abcam plc (母公司)<br>Jac Price (CEO)                                                                                                                                                                                                                                                                                                                   | 成立于 1996 年,总部位于美国,主要经营检测试剂盒、抗                                                                                           | 2019 年 |

| 序号 | 公司名称                 | 注册资本      | 主要股东/管理层                                                                           | 基本情况                                                                                                                | 开始合作年度 |
|----|----------------------|-----------|------------------------------------------------------------------------------------|---------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|--------|
|    |                      |           | Jonathan Fearn (CFO)                                                               | 体、重组蛋白和酶，以及用于细胞研究相关的其他创新研究工具，2021 年度营业收入为 780 万美元。报告期内，主要采购蛋白酶 K 销售给下游分子诊断企业作为试剂原料。                                 |        |
| 8  | Kohjin-Bio Co., Ltd. | 4.27 亿日元  | 中村孝人（总裁、董事长）<br>中村雄一（董事）<br>鈴木邦雄（董事）<br>金青松（董事）<br>新井秀夫（董事）<br>原稔（董事）<br>水上亮比呂（董事） | 成立于 1981 年，总部位于日本，主要经营动物血液、血清和微生物检测用培养基的生产和销售、细胞培养的组织培养基的开发。报告期内，主要采购重组人血清白蛋白用于无血清细胞培养基。                            | 2022 年 |
| 9  | Hoxton Farms         | 未披露       | Max Jamilly（联合创始人）<br>Ed Steele（联合创始人）                                             | 成立于 2020 年，是一家总部位于英国伦敦的动物油脂培育初创企业。采购重组人血清白蛋白主要用于细胞培养基。                                                              | 2021 年 |
| 10 | Bio-Lead LTD         | 未披露       | Offir Manor（创始人）                                                                   | 成立于 2009 年，总部位于以色列，Bio-Lead 是一家技术驱动的采购和分销公司，提供重组蛋白开发和生产以及细胞培养基产品领域的服务。主要采购植物源重组人碱性成纤维细胞生长因子和植物源重组人纤维连接蛋白（培养基级）进行分销。 | 2021 年 |
| 11 | MILK CARE CO., INC.  | 428.72 美元 | Wendel De Oliveira Afonso（创始人、董事、CEO）<br>RINI GREENFIELD（董事）<br>PRIYA YADAV（董事）    | 成立于 2018 年，总部位于美国，主要利用生物技术生产婴儿配方奶粉，主要采购重组人血清白蛋白用于奶粉配方研究。                                                            | 2022 年 |

注：上表客户按照报告期内合计销售金额从高到低排序。

## （二）科研试剂按不同级别规格的产品进一步细分的收入及对应的客户情况

报告期内，公司主要的科研试剂及其他的相关情况如下：

| 编号 | 产品名称                                          | 营业收入（万元） | 占营业收入比重 | 用途                       |
|----|-----------------------------------------------|----------|---------|--------------------------|
| 1  | 植物源重组人血清白蛋白（细胞培养级）/OsrHSA（Cell culture grade） | 3,227.48 | 51.08%  | 细胞培养，血浆基质对照，封闭剂，酶保护剂     |
| 2  | 蛋白酶 K/Proteinase K                            | 765.78   | 12.12%  | 用于体外诊断等领域                |
| 3  | 植物源重组人血清白蛋白（试剂级）/OsrHSA（Reagent grade）        | 296.46   | 4.69%   | 封闭剂，酶保护剂，实验对照，免疫抗原，化妆品添加 |
| 4  | 植物源重组人纤维连接蛋白（细胞培养级）/OsrhFN（Cell culture       | 411.11   | 6.51%   | 用于细胞培养添加剂                |

| 编号 | 产品名称                                                           | 营业收入<br>(万元) | 占营业收入比<br>重 | 用途               |
|----|----------------------------------------------------------------|--------------|-------------|------------------|
|    | grade)                                                         |              |             |                  |
| 5  | 植物源重组人碱性成纤维细胞<br>生长因子(细胞培养级)<br>/OsrhbFGF (Cell culture grade) | 74.50        | 1.18%       | 干细胞或iPS等<br>细胞培养 |

注：上述蛋白酶 K/Proteinase K 产品为公司外购毕赤酵母表达的发酵液，由公司重组蛋白纯化技术平台 OryzPur 纯化生产的产品。

#### 1、植物源重组人血清白蛋白（细胞培养级）

报告期内植物源重组人血清白蛋白（细胞培养级）对应的前五大客户情况如下：

单位：万元

| 期间      | 客户名称                                  | 销售<br>金额 | 营业收<br>入占比 |
|---------|---------------------------------------|----------|------------|
| 2023 年度 | Kerry Bio-Science                     | 1,306.22 | 53.83%     |
|         | 曼秀雷敦（中国）药业有限公司                        | 52.57    | 2.17%      |
|         | INABATA&CO., LTD.                     | 32.62    | 1.34%      |
|         | 青岛优度生物工程有限公司                          | 28.41    | 1.17%      |
|         | 广东先康达生物科技有限公司                         | 27.70    | 1.14%      |
|         | 合计                                    | 1,447.52 | 59.66%     |
| 2022 年度 | INABATA&CO., LTD.                     | 52.30    | 3.90%      |
|         | 曼秀雷敦（中国）药业有限公司                        | 35.40    | 2.64%      |
|         | Kohjin-Bio Co., Ltd.                  | 17.74    | 1.32%      |
|         | 青岛优度生物工程有限公司                          | 17.52    | 1.31%      |
|         | 广州远想医学生物技术有限公司                        | 11.50    | 0.86%      |
|         | 合计                                    | 134.46   | 10.03%     |
| 2021 年度 | Kerry Bio-Science                     | 1,116.92 | 43.77%     |
|         | Bioco Global Korea Corp.              | 46.17    | 1.81%      |
|         | 曼秀雷敦（中国）药业有限公司                        | 35.40    | 1.39%      |
|         | ScienCell Research Laboratories, Inc. | 19.31    | 0.76%      |
|         | 广州暨南大学医药生物技术研究开发中心有限公司                | 18.96    | 0.74%      |
|         | 合计                                    | 1,236.76 | 48.47%     |

## 2、蛋白酶 K

报告期内蛋白酶 K 对应的前五大客户情况如下：

单位：万元

| 期间      | 客户名称                 | 销售金额   | 营业收入占比 |
|---------|----------------------|--------|--------|
| 2023 年度 | MP Biomedicals, LLC. | 25.04  | 1.03%  |
|         | 湖南永齐化工有限公司           | 10.63  | 0.44%  |
|         | 上海昨非                 | 10.58  | 0.44%  |
|         | 合肥博美生物科技有限责任公司       | 5.31   | 0.22%  |
|         | MJ Biosciences Ltd.  | 2.86   | 0.12%  |
|         | 合计                   | 54.42  | 2.24%  |
| 2022 年度 | 上海昨非                 | 60.37  | 4.51%  |
|         | 广东牧玛生命科技有限公司         | 22.43  | 1.67%  |
|         | 武汉伊莱瑞特生物科技股份有限公司     | 19.95  | 1.49%  |
|         | RPICorp              | 14.32  | 1.07%  |
|         | 湖北嘉慧兴诚生物科技有限公司       | 9.76   | 0.73%  |
|         | 合计                   | 126.84 | 9.47%  |
| 2021 年度 | 上海昨非                 | 215.21 | 8.43%  |
|         | 天津金瑞成进出口有限公司         | 56.64  | 2.22%  |
|         | 深圳逗点生物技术有限公司         | 50.00  | 1.96%  |
|         | 武汉伊莱瑞特生物科技股份有限公司     | 47.71  | 1.87%  |
|         | BioVision, Inc.      | 32.32  | 1.27%  |
|         | 合计                   | 401.88 | 15.75% |

## 3、植物源重组人血清白蛋白（细胞培养级）及蛋白酶 K 对应的客户情况

报告期内，植物源重组人血清白蛋白（细胞培养级）及蛋白酶 K 对应的客户和境内前五大客户部分相同，相关情况请参见本问询函回复“问题 10、关于收入和客户”之“一、报告期各期，向境内外前五大客户的销售情况，科研试剂按不同级别规格的产品进一步细分的收入及对应的客户情况”之“（一）报告期各期，向境内外前五大客户的销售情况”。此外，上表中部分新增的客户情况如下：

| 序号 | 公司名称         | 基本情况                                                                                         | 开始合作年度 |
|----|--------------|----------------------------------------------------------------------------------------------|--------|
| 1  | 广东牧玛生命科技有限公司 | 成立于 2017 年，专业从事 POCT 关键设备及系统整体解决方案，产品包括 POCT 卡式生化分析仪、POCT 血细胞分析仪等。报告期内，主要采购蛋白酶 K 作为分子诊断试剂原料。 | 2021 年 |
| 2  | 广州暨南大学医药生物   | 成立于 1999 年，主要从事基因工程药物研究、                                                                     | 2018 年 |

| 序号 | 公司名称                                  | 基本情况                                                                                                                              | 开始合作年度 |
|----|---------------------------------------|-----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|--------|
|    | 技术研究开发中心有限公司                          | 生物活性材料组织工程的研究及其成果转化应用。报告期内，主要采购重组人血清白蛋白用于研发活动。                                                                                    |        |
| 3  | 青岛优度生物工程有限公司                          | 成立于 2013 年，主要经营生产护肤类化妆品，医疗器械，生物产品研发及技术服务等。报告期内，主要采购重组人血清白蛋白用于化妆品的研发和生产。                                                           | 2021 年 |
| 4  | 广州远想医学生物技术有限公司                        | 成立于 2019 年，主要经营创新化妆品原料、复配中间体、创新医疗器械、生物制剂等，现已形成了较为完善的再生医学及功效护肤产品体系。报告期内，主要采购重组人血清白蛋白用于化妆品的研发和生产。                                   | 2021 年 |
| 5  | 湖北嘉慧兴诚生物科技有限公司                        | 成立于 2021 年，经营范围包括生物化工产品技术研发、工业酶制剂研发、专用化学产品销售等。                                                                                    | 2022 年 |
| 6  | 广东先康达生物科技有限公司                         | 成立于 2019 年，主要从事医学研究和试验发展、细胞技术研发和应用等，采购重组人血清白蛋白主要用于细胞培养基。                                                                          | 2022 年 |
| 7  | 湖南永齐化工有限公司                            | 成立于 2017 年，主要从事化学试剂和助剂制造（不含危险及监控化学品）以及化工原料销售；采购蛋白酶 K 作为分子诊断试剂原料。                                                                  | 2019 年 |
| 8  | 合肥博美生物科技有限公司                          | 成立于 2007 年，主要从事生命科学、生物技术领域的工作，以及生物试剂盒、化妆品及生物工程类产品的研发、生产、销售；采购蛋白酶 K 作为分子诊断试剂原料。                                                    | 2020 年 |
| 9  | ScienCell Research Laboratories, Inc. | 成立于 1999 年，总部位于美国，主要从事研究和开发用于实验和治疗用途的细胞产品；提供正常的人类和动物细胞、细胞培养基和试剂、基因分析工具、细胞衍生的分子生物学产品、基于细胞的测定试剂盒和干细胞产品。报告期内，主要采购重组人血清白蛋白用于无血清细胞培养基。 | 2012 年 |
| 10 | MJ Biosciences Ltd.                   | 成立于 2020 年，总部位于新西兰，经营范围包括开发和制造定制的 DNA 和 RNA 提取试剂盒和定制核酸提取试剂盒的生物技术公司。主要采购蛋白酶 K 作为分子诊断试剂原料。                                          | 2021 年 |

二、重组人血清白蛋白在境内外的销售数量、销售单价及定价依据，报告期内下游客户对重组人血清白蛋白的需求增长的原因，2022 年 9 月 ITC 作出 337 调查终裁后对发行人重组人血清白蛋白产品销售的影响，期后与境内外客户的合作变动情况；

（一）重组人血清白蛋白在境内外的销售数量、销售单价及定价依据

| 区域 | 单位       | 2023 年度 | 2022 年度 | 2021 年度 |
|----|----------|---------|---------|---------|
| 境内 | 销售收入（万元） | 477.68  | 335.54  | 235.14  |

| 区域 | 单位       | 2023 年度    | 2022 年度   | 2021 年度    |
|----|----------|------------|-----------|------------|
|    | 单价（元/g）  | 98.73      | 127.55    | 141.34     |
|    | 销量（g）    | 48,381.00  | 26,307.00 | 16,635.99  |
|    | 单价变动     | -22.59%    | -9.76%    | 6.49%      |
| 境外 | 销售收入（万元） | 1,408.06   | 656.34    | 1,476.35   |
|    | 单价（元/g）  | 75.75      | 167.52    | 61.82      |
|    | 销量（g）    | 185,892.00 | 39,181.00 | 238,798.00 |
|    | 单价变动     | -54.78%    | 170.98%   | -0.77%     |

公司主要参考同行业公司在校内外提供重组人血清白蛋白产品的价格、采购量以及综合战略考虑等因素，确定最终价格。

报告期内，2021 年重组人血清白蛋白的境内平均单价小幅增加，主要系公司的药用辅料级白蛋白销量增加，其单价较培养基级白蛋白价格高 10%-20%，2022 年重组人血清白蛋白的境内平均单价下降了 9.76%，主要原因是境内经销收入有所增加，公司对经销商上海昨非、颐和众诚（北京）科技有限公司的销售量增加，销售价格较低，另外 2022 年部分客户增加试剂级重组人血清白蛋白的采购，公司根据其采购量给其优惠，导致境内平均单价下降。2023 年重组人血清白蛋白的境内平均单价下降了 22.59%，主要原因系公司给予历年采购量较大的培养基级及药用辅料级重组人血清白蛋白客户一定的价格优惠，以及公司为开拓市场，为本年新增的部分客户提供价格优惠所致。

报告期内，2022 年重组人血清白蛋白的境外单价增长较多，主要系以前年度公司为开拓境外市场、推广公司产品，同时从采购量较大出发，公司为境外重要客户提供优惠价格（其单价较其他境外客户平均单价低 65%-70%），导致 2021 年重组人血清白蛋白产品平均销售价格较低。2022 年受美国 337 调查案件影响，前述享受优惠价格的境外重要客户大幅减少采购，从而导致境外销售平均价格上涨。2023 年度，前述境外重要客户恢复采购，公司为其提供一定价格优惠，从而导致境外销售平均价格下降。

## （二）报告期内下游客户对重组人血清白蛋白的需求增长的原因

水稻胚乳细胞生物反应器表达体系是在植物遗传转化技术基础上，结合 DNA 重组技术而发展起来的一门新兴技术，从研发成功到被市场接受需要一段过程，公司产品需要接受各类客户严格的检验，并且需要根据客户的需求不断地调整和优化。随着生物制药技术的不断发展，生物制药行业对原材料的安全性要求不断提高。报告期内，随着公司产品的安全性、有效性等在主要客户的前期研究中被证实，主要客户开始放量生产，因此加大了对重组人血清白蛋白的采购；此外，发行人通过参加展会、网络信息发布等各类渠道积极科普公司产品，提高

了社会对植物源重组蛋白产品的认知和接受程度。

### **（三）2022 年 9 月 ITC 作出 337 调查终裁后对发行人重组人血清白蛋白产品销售的影响，期后与境内外客户的合作变动情况**

根据终裁结果：发行人植物源重组人血清白蛋白产品中的聚合体（包含二聚体及多聚体）含量低于 2%的重组人血清白蛋白产品不得在美国销售，聚合体含量不低于 2%的重组人血清白蛋白产品不构成侵权。

终裁结果发布后，发行人已对植物源重组人血清白蛋白产品进行了质量标准调整，确认其产品的聚合体含量不低于 2%。同时，公司的销售人员大力开拓境外市场，并和部分因 337 调查减少采购量的客户积极建立联系，其中已有重要客户恢复采购，剩余客户目前就未来的合作谈判仍在进行过程中。发行人 2023 年重组人血清白蛋白产品对美销售收入已恢复至 337 调查前的水平。

**三、2020 年新增蛋白酶 K 销售收入的背景，主要通过经销模式进行销售的原因及终端客户情况，下游客户采购蛋白酶 K 的具体应用场景，结合 2020 年以后蛋白酶 K 的市场竞争及行业政策变动情况，分析该部分收入是否为偶发性收入，是否具有可持续性。**

**（一）2020 年新增蛋白酶 K 销售收入的背景，主要通过经销模式进行销售的原因及终端客户情况，下游客户采购蛋白酶 K 的具体应用场景**

#### **1、2020 年新增蛋白酶 K 销售收入的背景**

蛋白酶 K（Proteinase K）在医疗、食品、皮革、酿酒、氨基酸制备、分子诊断、原位杂交等方面均有应用，其中最为常用的场景是分子诊断。

随着近年来分子诊断的需求激增，公司充分发挥自身技术优势，自外部订购毕赤酵母表达的发酵液原料，利用重组蛋白纯化平台进行纯化并生产，并主要销往体外诊断领域客户。

#### **2、主要通过经销模式进行销售的原因**

公司的销售团队主要围绕公司的重组蛋白产品建立，缺乏蛋白酶 K 的推广经验以及相应渠道，通过与经销商合作，充分利用经销商的区位优势 and 渠道资源，缩短终端客户开发周期，快速开拓境内外市场，提升市场份额，符合发行人的实际情况。

#### **3、终端客户情况，下游客户采购蛋白酶 K 的具体应用场景**

报告期内，公司蛋白酶 K 的经销销售总量为 45,027.10g，其中对主要经销商的销售量为 41,689.00g，占经销销售总量的 92.59%，主要经销商实现对外销售数量为 41,689.00g，已全部实现对外销售。发行人主要经销商的终端客户类别如下：

| 终端客户类型   | 终端客户采购量（g） | 占比      |
|----------|------------|---------|
| 诊断试剂相关企业 | 35,783.00  | 85.83%  |
| 科研机构     | 3,080.00   | 7.39%   |
| CRO及其他   | 2,826.00   | 6.78%   |
| 合计       | 41,689.00  | 100.00% |

主要终端客户为诊断试剂生产企业，占终端客户销售量的 85.83%。报告期内，终端客户采购蛋白酶 K 的主要应用场景包括分子检测等，发行人产品应用领域和终端客户业务相匹配。

**（二）结合 2020 年以后蛋白酶 K 的市场竞争及行业政策变动情况，分析该部分收入是否为偶发性收入，是否具有可持续性。**

公司围绕重组蛋白纯化技术平台建立了酸性或高温提取、层析、超滤等不同组合的提取纯化工艺，构成了针对不同产品的理化性质个性化和共性分离纯化技术，产品不仅纯度高，而且生物活性好。

蛋白酶 K 主要用于分子诊断，蛋白酶 K 的生产与公司现有主要产品的纯化工艺流程、生产设备、核心技术、人员配置均相匹配，与正常经营业务有直接关系，是公司研发能力即重组蛋白纯化技术平台的商业应用。从技术平台应用角度分析，蛋白酶 K 是公司重组蛋白纯化技术平台的应用，公司核心技术平台商业应用产生的收入不是偶发性收入，核心技术平台未来产生的收入具有可持续性；从蛋白酶 K 产品分析，随着分子诊断需求的减少，蛋白酶 K 收入快速下降，公司目前已不再从事蛋白酶 K 的生产，该产品收入不具有可持续性。

综上，随着分子诊断需求的减少，蛋白酶 K 收入将快速下降，该产品收入不具有可持续性。

## **【申报会计师对上述事项核查情况】**

### **（一）核查程序**

申报会计师执行的核查程序包括但不限于：

- 1、对发行人管理层进行访谈，了解发行人行业特点、销售模式特点、订单获取方式和客户集中度较高的原因等，询问销售人员销售业务具体流程；
- 2、获取发行人客户清单，通过网络公开信息等途径查询主要客户工商信息、背景等资料，关注交易的商业实质，检查是否与发行人存在关联关系；
- 3、获取发行人销售明细表，了解发行人客户类型及销售产品的变动情况，了解报告期内主要客户变动的原因及占比等情况；
- 4、获取发行人与主要客户销售交易中签订的合同、运输单、签收单、发票、

银行转账记录等文件，检查关键合同条款，确认销售的产品内容和金额；

5、对发行人主要客户执行函证程序，函证交易内容、交易金额、往来余额等信息；对主要客户进行走访，了解客户与发行人的销售模式、合作情况、是否存在第三方收款等信息；就客户与发行人的合作情况、交易模式、定价原则、结算方式、交易金额、回款情况、产品质量等事项进行了详细询问，形成书面访谈记录，并取得客户确认的无关联关系确认函、交易真实性的承诺函；

6、了解及测试与销售收入确认相关的内部控制的执行情况；

7、对经销商的终端销售情况执行穿透核查，包括：抽取部分终端客户执行走访程序；获取了境内部分经销商对外的销售明细表，对明细表中对外销售记录抽样检查物流单据；和主要经销商对账，确认报告期内的采购量以及实现终端销售的情况；

8、了解蛋白酶 K 产品的销售背景及终端用途；

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

## （二）核查结论

经核查，申报会计师认为：

1、发行人报告期各期收入确认真实、准确，在所有重大方面符合企业会计准则的相关规定，收入确认方式合理，客户采购金额和其业务范围相匹配；

2、发行人上述关于报告期内，下游客户对重组人血清白蛋白需求增长的主要原因系公司产品安全性和有效性在主要客户的前期研究中被证实，主要客户开始放量生产，因此加大了对重组人血清白蛋白的采购；337 调查终裁发布后，公司逐步恢复重组人血清白蛋白的境外销售；公司 2023 年重组人血清白蛋白产品对美销售收入已恢复至 337 调查前的水平的说明与我们核查过程中获取的信息在所有重大方面一致；

3、发行人上述关于蛋白酶 K 是公司重组蛋白纯化技术平台的应用，公司核心技术平台商业应用产生的收入不是偶发性收入，核心技术平台未来产生的收入具有可持续性；同时，随着分子诊断需求的减少，蛋白酶 K 收入快速下降，该产品收入不具有可持续性的判断的说明与我们核查过程中获取的信息在所有重大方面一致。

## 11.关于固定资产和在建工程

根据招股说明书和保荐工作报告，1) 2021 年发行人因厂房搬迁，处置和报

废无法分割、移动或再利用的附属物如净化系统、工艺管道、控制系统等，产生 1,278.85 万元的资产处置损失，原厂区部分设备无法继续使用，2022 年上半年计提 87.26 万元固定资产减值准备；2) 2021 年末公司固定资产账面价值由 4,104.58 万元减少至 744.36 万元，主要系公司总部和研发生产基地项目（以下简称“生产基地项目”）的建设启动，部分机器设备转入在建工程，同时处置了部分机器设备。2022 年上半年固定资产账面价值增加至 17,500.26 万元，主要系部分在建工程转固所致；3) 报告期各期末，在建工程为植物源重组人血清白蛋白核心技术攻关工程建设项目（以下简称“技术攻关项目”），项目总预算为 65,000 万元，预计于 2023 年完工；4) 本次募投项目之一植物源重组人血清白蛋白产业化基地建设项目（“产业化基地项目”）的投资总额为 190,866.57 万元；5) 发行人房屋及建筑物、电子设备折旧年限高于同行业可比公司。

请发行人说明：（1）2021 年厂房搬迁的原因及具体情况，搬迁前后厂房的地址，配备的设备明细、金额及用途，搬迁工作是否已完成；（2）以表格形式列明生产基地项目、技术攻关项目和产业化基地项目的具体建设内容、已投入金额、总预算金额、最新进展、预计完工时间及利息资本化情况，并说明三个建设项目之间的关系；（3）2021 年处置机器设备的原因，涉及的具体设备明细及金额，在建工程转固的依据，是否存在导致在建工程延迟转固的情况，报告期内固定资产转入在建工程及在建工程转固相关事项涉及科目的勾稽关系；（4）发行人固定资产折旧方法与同行业可比公司是否存在较大差异，房屋及建筑物、电子设备折旧年限高于同行业可比公司的原因及合理性；（5）在建工程转固后折旧、摊销对发行人未来经营业绩的影响；（6）固定资产和在建工程是否存在重大减值因素，相关减值准备计提是否充分；（7）报告期内固定资产和在建工程账面金额大幅增加与发行人所处的发展阶段、研发管线进展是否匹配。

请保荐机构、申报会计师对上述事项进行核查，并对（1）在建工程转固时点的准确性；（2）在建工程的真实性、准确性、完整性；（3）固定资产、在建工程减值准备计提的充分性发表明确意见。

#### **【发行人回复】**

公司原厂房位于武汉市东湖开发区高新大道 666 号，主要由能够生产 1 吨 OsrHSA 原液规模的重组人血清白蛋白中试研发车间构成。新厂房位于武汉东湖新技术开发区神墩五路，主要工程包括建成商业化规模的年产 10 吨 OsrHSA 原液及制剂 cGMP 智能化生产线和综合研发大楼，以及中试车间更新改造。为配合公司 HY1001 项目的 III 期临床试验和产业化建设以及研发、办公需求，公司于 2021 年进行了搬迁，并对原厂房的相关设备进行了处置或更新，新厂房建设已于 2023 年完工。

一、2021 年厂房搬迁的原因及具体情况，搬迁前后厂房的地址，配备的设备明细、金额及用途，搬迁工作是否已完成；

（一）2021 年厂房搬迁的原因及具体情况，搬迁前后厂房的地址，搬迁完成情况

公司原厂房位于武汉市东湖开发区高新大道 666 号，主要由 2014 年建设完成的符合 GMP 标准的原 1 吨中试车间以及其他相关早期研发设施构成，该厂房系租赁取得。

由于原厂房投入使用时间较长，相关生产及研发设备出现老化情况，无法满足 HY1001 项目的 III 期临床试验以及未来商业化需求；此外，随着公司研发管线逐渐丰富，人员逐步增多，原厂房无法满足公司研发及办公需求。因此，公司分别于 2017 年、2019 年购入位于武汉东湖新技术开发区神墩五路的相邻两个地块，并于 2021 年开始建设公司总部和研发生产基地项目即禾元生物植物源重组人血清白蛋白核心技术攻关工程建设项目（以下简称“总部和研发生产基地项目”），该项目计划建成商业化规模的年产 10 吨 OsrHSA 原液及制剂 cGMP 智能化生产线和综合研发大楼，并完成中试车间更新改造。2021 年年末总部和研发生产基地项目一期工程已接近完工，公司着手对原厂房设施进行拆除清理工作，将部分设备拆卸后搬迁至中试车间，并于 2022 年上半年完成中试车间的安装改造。2022 年上半年，上述原厂房搬迁工作已完成。

（二）搬迁前后厂房配备的设备明细、金额及用途

1、搬迁前厂房配备的主要设备情况如下：

| 序号 | 项目   | 资产名称      | 资产数量<br>(个/台) | 资产原值<br>(万元) | 开始使用日期  | 实际用途                                   |
|----|------|-----------|---------------|--------------|---------|----------------------------------------|
| 1  | 中试车间 | 工艺管道及控制系统 | 1             | 3,114.45     | 2015.07 | 生产工序—用于罐体管道的连接和自控                      |
| 2  |      | 层析系统      | 1             | 1,458.23     | 2015.07 | 层析工序—用于蛋白纯化                            |
| 3  |      | 板框压滤机     | 1             | 411.86       | 2015.07 | 提取工序—用于提取后的固液分离                        |
| 4  |      | 工艺罐体系统    | 1             | 365.10       | 2015.07 | 配液/层析/提取工序-用于配液的缓冲液储存、配制；蛋白物料的存放；原料的提取 |
| 5  |      | 抗生素瓶灌     | 1             | 241.14       | 2015.07 | 灌装工序—用于灌装                              |

| 序号 | 项目      | 资产名称     | 资产数量<br>(个/台) | 资产原值<br>(万元) | 开始使用日期  | 实际用途                   |
|----|---------|----------|---------------|--------------|---------|------------------------|
|    |         | 装加塞机     |               |              |         | 工序灌装后的加塞               |
| 6  |         | 隧道式灭菌干燥机 | 1             | 137.10       | 2015.07 | 用于制剂生产包装瓶的干燥灭菌         |
| 7  |         | 污水处理系统   | 1             | 108.09       | 2016.09 | 用于生产车间污水处理             |
| 8  |         | 纯化水系统    | 1             | 103.20       | 2015.07 | 配液/层析/提取工序-用于生产用纯化水的制备 |
| 9  |         | 零星机器设备   | 若干            | 862.61       | -       | 零星机器设备                 |
| 10 | 研发和质检设备 | 零星机器设备   | 若干            | 1,731.02     | -       | 质检和研发的零星机器设备           |
| 合计 |         |          | -             | 8,532.79     | -       | -                      |

2、搬迁后总部和研发生产基地项目的厂房配备的主要设备情况如下：

| 序号 | 资产名称              | 资产数量<br>(套/个/台) | 资产原值<br>(万元) | 使用日期                                | 实际用途                      |
|----|-------------------|-----------------|--------------|-------------------------------------|---------------------------|
| 1  | 层析系统及层析柱          | 8               | 6,667.60     | 2022.04/2022.05/<br>2022.06/2023.03 | 层析工序—用于蛋白纯化               |
| 2  | 板框压滤机             | 6               | 3,289.22     | 2022.05/2023.03                     | 提取工序—用于提取后的固液分离           |
| 3  | 配液管罐系统            | 1               | 3,322.42     | 2023.03                             | 配液工序—用于缓冲液的配制和暂存          |
| 4  | 制剂净化装修、管道及智能化冷库系统 | 1               | 2,740.98     | 2023.06                             | 制剂车间净化空调以及机电安装，成品冷库、配液管罐等 |
| 5  | 原液生产厂房（HY202）空调系统 | 1               | 2,728.96     | 2023.03                             | 原液车间的净化空调和机电安装            |
| 6  | 盛隆电力系统            | 1               | 2,225.38     | 2022.06/2023.03/<br>2023.06         | 全厂电气硬件提供和施工               |
| 7  | 暖通空调及自控系统         | 1               | 1,743.12     | 2022.05                             | 中试车间暖通空调和机电安装             |
| 8  | 提取管罐系统            | 1               | 1,450.31     | 2023.03                             | 提取工序—原料米粉的提取              |

| 序号 | 资产名称                    | 资产数量<br>(套/个/台) | 资产原值<br>(万元) | 使用日期                    | 实际用途                 |
|----|-------------------------|-----------------|--------------|-------------------------|----------------------|
| 9  | 称量中心<br>(HY302)<br>空调系统 | 1               | 1,423.40     | 2023.03                 | 称量中心的净化空调和机电安装       |
| 10 | 层析管罐工艺模块                | 1               | 1,174.70     | 2023.03                 | 层析工序—用于蛋白纯化          |
| 11 | 全自动粉体上料系统               | 1               | 983.22       | 2023.03                 | 配液工序—固体物料投放至配液罐中     |
| 12 | 冷水设备及管道系统               | 1               | 944.95       | 2022.05                 | 全厂空调冷冻水、工艺冷冻水的制备和分配  |
| 13 | 工艺管道与自控系统               | 1               | 917.43       | 2022.05                 | 中试车间管罐系统工艺管道施工和验证。   |
| 14 | DCS 系统                  | 1               | 900.00       | 2023.03                 | 生产自控操作系统,用于自控管罐和工艺设备 |
| 15 | 纯化水制备设备                 | 1               | 829.48       | 2023.03                 | 纯化水的制备               |
| 16 | 楚天灌装线及配套系统              | 1               | 752.74       | 2023.06                 | 灌装工序-西林瓶的清洗灭菌和成品的灌装  |
| 17 | 自动拆包计量系统                | 1               | 741.97       | 2023.03                 | 原辅物料的拆包称量            |
| 18 | 纯化水系统                   | 4               | 660.37       | 2022.05/2023.03         | 纯化水的分配               |
| 19 | 注射水系统                   | 2               | 606.60       | 2023.03                 | 注射用水的分配              |
| 20 | 污水处理系统                  | 1               | 593.11       | 2023.03                 | 全厂污水处理               |
| 21 | 智能库货架及输送系统              | 1               | 532.55       | 2023.03                 | 仓库原辅物料的储存和自动化管理系统    |
| 22 | 超滤系统                    | 5               | 462.83       | 2022.04/2022.05/2023.03 | 浓缩工序—蛋白溶液的浓缩和透析      |
| 23 | 异丙醇储罐                   | 2               | 353.95       | 2023.03                 | 异丙醇的暂存               |
| 24 | 在线稀释配液系统                | 1               | 341.06       | 2023.03                 | 配液工序—对缓冲盐进行在线稀释配制缓冲液 |
| 25 | 燃气蒸汽锅炉                  | 2               | 294.80       | 2022.05/2022.06         | 工业蒸汽的制备              |
| 26 | 冻干设备                    | 4               | 263.50       | 2022.05/2023.02         | 冻干工序—原液冻干成成品的设备      |
| 27 | 外清输送系统                  | 1               | 227.50       | 2023.03                 | 原辅料外包装拆包和输送转运        |
| 28 | 多效蒸馏水机                  | 1               | 219.91       | 2022.05/2023.03         | 注射液用水的制备             |

| 序号 | 资产名称 | 资产数量<br>(套/个/台) | 资产原值<br>(万元) | 使用日期 | 实际用途 |
|----|------|-----------------|--------------|------|------|
|    | 合计   | -               | 37,392.05    | -    | -    |

注：2023 年底，公司与供应商实际结算时有部分合同价格调整，因此对部分设备原值进行调整，影响金额较小。

二、以表格形式列明生产基地项目、技术攻关项目和产业化基地项目的具体建设内容、已投入金额、总预算金额、最新进展、预计完工时间及利息资本化情况，并说明三个建设项目之间的关系；

三个建设项目相关具体情况及项目之间的关系如下：

| 项目名称              | 披露                                                     | 总预算<br>金额     | 已投入金额-截至 2023 年 12 月<br>31 日 | 利息资本化<br>金额-截至<br>2023 年 12 月<br>31 日 | 具体建设内容及最新进展-截至 2023 年 12 月 31<br>日                                           |                                                                             | 预计完工时间                      |
|-------------------|--------------------------------------------------------|---------------|------------------------------|---------------------------------------|------------------------------------------------------------------------------|-----------------------------------------------------------------------------|-----------------------------|
| 公司总部和研<br>发生产基地项目 | 招股书披露：公<br>司总部和研发<br>生产基地项目                            | 65,000 万元     | 59,343.23 万元                 | 88.71 万元                              | 综合研发大楼                                                                       | 已完工转固                                                                       | 2023 年<br>上半年               |
|                   |                                                        |               |                              |                                       | 地下车库                                                                         |                                                                             |                             |
|                   |                                                        |               |                              |                                       | 中试车间更新改造                                                                     |                                                                             |                             |
|                   |                                                        |               |                              |                                       | 年产 10 吨重组人血清白蛋白<br>(OsrHSA) 原液车间                                             |                                                                             |                             |
|                   |                                                        |               |                              |                                       | 仓库及称量厂房                                                                      |                                                                             |                             |
|                   |                                                        |               |                              |                                       | 能源区及其他                                                                       |                                                                             |                             |
|                   | 审计报告披露：<br>禾元生物植物<br>源重组人血清<br>白蛋白核心技<br>术攻关工程建<br>设项目 |               |                              |                                       | 年产 100 万支制剂车间                                                                |                                                                             |                             |
| 产业化基地项目           | 招股书披露：植<br>物源重组人血<br>清白蛋白产业<br>化基地建设项<br>目             | 190,866.57 万元 | 35.90 万元                     | -                                     | 拟新建两栋原液生产厂房、一栋仓<br>库及称量厂房及其配套设施等；将<br>形成年产 120 吨植物源重组人血清<br>白蛋白（OsrHSA）原液产品。 | 截至本回复<br>签署日，该<br>项目尚未开<br>始建设，已<br>投入金额主<br>要为前期环<br>境评价费用<br>及设计咨询<br>费用。 | 自开工之<br>日起 24<br>个月建成<br>投产 |

公司目前建设项目生产基地项目和技术攻关项目实为同一项目，名称不一致原因系该建设项目在第一次向武汉市东湖新技术开发区管理委员会登记固定资产投资项目备案时，登记项目名称为“禾元生物总部及研发生产基地建设项目”，后因计划开工时间和项目预算变更，重新备案登记时项目名称变更为“禾元生物植物源重组人血清白蛋白核心技术攻关工程建设项目”，上述两个建设项目均是位于武汉东湖新技术开发区神墩五路地块的投资项目，计划建成商业化规模的年产 10 吨 OsrHSA 原液及制剂 cGMP 智能化生产线和综合研发大楼，并完成中试车间更新改造。

产业化基地项目为“植物源重组人血清白蛋白产业化基地建设项目”，该项目为公司募集资金拟投资项目，总占地面积约为 7 万平方米，拟新建年产 120 吨 OsrHSA 原液 cGMP 智能化生产线及其相配套工程设施。在 HY1001 项目上市后，该项目将作为公司大规模量产的主要产线。

三、2021 年处置机器设备的原因，涉及的具体设备明细及金额，在建工程转固的依据，是否存在导致在建工程延迟转固的情况，报告期内固定资产转入在建工程及在建工程转固相关事项涉及科目的勾稽关系；

**（一）2021 年处置机器设备的原因，涉及的具体设备明细及金额**

2021 年年末，公司总部和研发生产基地项目中综合楼以及中试车间主体基建部分接近尾声，为加快产线搬迁工作进度，公司于 2021 年年末即开始对原厂房设备进行拆除清理工作，拆除清理过程中，对部分设备进行报废处置，其中处置设备主要分为以下几类：（1）已使用年限较长的设备，再利用价值不高；（2）生产效率较低，无法满足新中试车间生产需求的设备；（3）一些无法搬迁的一次性安装设备，如管道、基础结构件等，拆除会导致损毁。

2021 年处置设备明细如下：

| 序号 | 资产名称      | 资产数量<br>(台/套) | 资产原值<br>(万元) | 累计折旧<br>(万元) | 资产净值<br>(万元) |
|----|-----------|---------------|--------------|--------------|--------------|
| 1  | 工艺管道及控制系统 | 1             | 3,114.45     | 1,898.42     | 1,216.03     |
| 2  | 抗生素瓶灌装加塞机 | 1             | 241.14       | 146.99       | 94.15        |
| 3  | 隧道式灭菌干燥机  | 1             | 137.10       | 83.57        | 53.53        |
| 4  | 立体超声波清洗机  | 1             | 74.36        | 45.33        | 29.03        |
| 5  | 冻干机       | 1             | 54.00        | 51.30        | 2.70         |
| 6  | 抗生素瓶扎盖机   | 1             | 53.29        | 32.48        | 20.81        |
| 7  | 零星机器设备小计  | 84            | 289.95       | 243.84       | 46.10        |
|    | 合计        | 90            | 3,964.29     | 2,501.93     | 1,462.36     |

## （二）在建工程转固的依据，是否存在导致在建工程延迟转固的情况

根据《企业会计准则第4号—固定资产》及应用指南的相关规定，自行建造固定资产的成本，由建造该项资产达到预定可使用状态前所发生的必要支出构成；已达到预定可使用状态但尚未办理竣工决算的固定资产，应当按照估计价值确定其成本，并计提折旧。

报告期内，公司在建工程转固的依据如下：

| 序号 | 资产类别   | 资产原值<br>(万元) | 转固时点                                                    | 转固依据      | 相应单据   |
|----|--------|--------------|---------------------------------------------------------|-----------|--------|
| 1  | 房屋及建筑物 | 20,455.70    | 2022.04/2022.05/<br>2022.06/2023.03/<br>2023.06         | 达到预定可使用状态 | 工程验收审批 |
| 2  | 机器设备   | 40,918.37    | 2022.05/2022.06/<br>2022.08/2023.03/<br>2023.06/2023.12 | 达到预定可使用状态 | 设备验收单  |
| 3  | 办公设备   | 712.80       | 2022.06/2022.07/<br>2023.03                             | 达到预定可使用状态 | 设备验收单  |
| 合计 |        | 62,086.87    | -                                                       | -         | -      |

公司在建工程转固标准，系根据企业会计准则的规定判断在建工程项目是否达到预定可使用状态。工程完工或设备安装完成后，公司组织工程部门、设备管理部门对相关资产进行验收。针对房屋及建筑物的转固，由于房屋的竣工验收手续相对于房屋达到预定可使用状态存在滞后的情形，因此转固时点是房屋建设完成并满足投入使用的时点，转固依据是工程验收审批手续；针对需安装设备类的转固，转固时点为设备安装完成并通过验收，转固依据是相关的设备验收手续。报告期内公司验收工作及时，转固时点均按照资产达到预定可使用状态的时点，不存在延迟转固的情况。

## （三）报告期内固定资产转入在建工程及在建工程转固相关事项涉及科目的勾稽关系

报告期内固定资产与在建工程勾稽关系情况如下：

单位：万元

| 期间      | 在建工程本期新增   |            |           | 在建工程本期减少   |      |           |
|---------|------------|------------|-----------|------------|------|-----------|
|         | 购置         | 固定资产<br>转入 | 小计        | 转入<br>固定资产 | 其他减少 | 小计        |
| 2021 年度 | 18,434.07  | 1,351.47   | 19,785.54 | -          | -    | -         |
| 2022 年度 | 36,821.80  | -          | 36,821.80 | 15,896.96  | -    | 15,896.96 |
| 2023 年度 | 6,231.68   | -          | 6,231.68  | 46,189.91  | -    | 46,189.91 |
| 期间      | 固定资产转入在建工程 |            |           | 在建工程转入固定资产 |      |           |

| 期间      | 在建工程本期新增 |            |          | 在建工程本期减少   |          |           |
|---------|----------|------------|----------|------------|----------|-----------|
|         | 购置       | 固定资产<br>转入 | 小计       | 转入<br>固定资产 | 其他减少     | 小计        |
|         | 原值       | 累计折旧       | 账面价值     | 原值         | 累计折旧     | 账面价值      |
| 2021 年度 | 3,987.98 | 2,636.51   | 1,351.47 | -          | -        | -         |
| 2022 年度 | -        | -          | -        | 15,896.96  | 783.31   | 15,113.65 |
| 2023 年度 | -        | -          | -        | 46,189.91  | 3,327.18 | 42,862.73 |

2021 年度由于原厂房拆除搬迁，将原厂房中拆除后搬迁至新厂房重新安装的机器设备按账面价值转入在建工程，共计转入 1,351.47 万元。

2022 年公司总部和研发生产基地项目的综合研发大楼完成主体工程建设及装修工作，达到预定可使用状态；中试车间更新改造工作也已完成，生产设备及综合类的机器设备完成安装调试工作并验收。公司根据企业会计准则要求将达到预定可使用状态的在建工程进行转固处理，共计转入固定资产 15,896.96 万元。

2023 年公司总部和研发生产基地项目完成剩余主体工程建设及装修工作，达到预定可使用状态，公司根据企业会计准则要求将达到预定可使用状态的在建工程进行转固处理，共计转入固定资产 46,189.91 万元。

#### 四、发行人固定资产折旧方法与同行业可比公司是否存在较大差异，房屋及建筑物、电子设备折旧年限高于同行业可比公司的原因及合理性；

公司固定资产折旧年限与同行业可比公司对比如下：

| 公司名称 | 折旧方法  | 房屋及建筑物  |       | 机器设备   |       | 运输工具  |     | 办公设备   |       |
|------|-------|---------|-------|--------|-------|-------|-----|--------|-------|
|      |       | 折旧年限    | 残值率   | 折旧年限   | 残值率   | 折旧年限  | 残值率 | 折旧年限   | 残值率   |
| 禾元生物 | 年限平均法 | 10-70 年 | 3%    | 3-10 年 | 5%    | 4 年   | 5%  | 3-5 年  | 5%    |
| 神州细胞 | 年限平均法 | 10-50 年 | 0%-1% | 3-10 年 | 0%-5% | 4-5 年 | 5%  | 3-5 年  | 0%-5% |
| 百奥泰  | 年限平均法 | 5-30 年  | 5%    | 3-10 年 | 5%    | 3-5 年 | 5%  | 3-5 年  | 5%    |
| 君实生物 | 年限平均法 | 20 年    | 5%    | 10 年   | 5%    | 5 年   | 5%  | 3-5 年  | 5%    |
| 迈威生物 | 年限平均法 | 20 年    | 5%    | 5-10 年 | 5%    | 4 年   | 5%  | 3-5 年  | 5%    |
| 荣昌生物 | 年限平均法 | 5-50 年  | 5%    | 5-10 年 | 5%    | 5-8 年 | 5%  | 2-10 年 | 5%    |

《企业会计准则第 4 号——固定资产》第十七条的规定，企业应当根据与固定资产有关的经济利益的预期实现方式，合理选择固定资产折旧方法。

报告期内，公司根据与固定资产有关的经济利益预期实现方式，以其使用效能为基础估计固定资产的预期使用年限作为相关资产折旧年限。结合相关资产预期产生经济利益的期间与同行业可比公司固定资产折旧的会计政策，分析确定相关资产的折旧年限。

公司房屋及建筑物折旧年限与可比公司存在较大差异的主要原因系公司名下有 4 套住宅房屋，主要作为公司员工日常居住使用。公司根据与固定资产有关经济利益预期实现方式，估计固定资产预期使用年限作为折旧年限，住宅房屋使用寿命根据其产权证年限定义为 70 年使用权，因此公司将 70 年作为住宅房屋的折旧年限。除住宅房屋外，公司用于生产及办公的房屋及建筑物折旧年限为 10-30 年，与同行业公司不存在重大差异。除房屋及建筑物之外，其他类型固定资产折旧年限与同行业公司不存在重大差异。

#### **五、在建工程转固后折旧、摊销对发行人未来经营业绩的影响；**

2023 年公司总部和研发生产基地项目已完成工程建设及装修工作，达到预定可使用状态，公司根据企业会计准则要求将达到预定可使用状态的在建工程进行转固处理，参照公司现行的固定资产会计政策及会计估计，未来每年将产生一定折旧摊销成本。

此外，公司新建的新疆全自动化稻谷烘干车间及仓储系统项目将于 2024 年 4 季度转固并投入使用，公司预计募投项目将于开工之日起 24 个月建成投产并在达到预定可使用状态后转固，参照公司现行的固定资产会计政策及会计估计，房屋及建筑物折旧年限按 30 年计，残值率为 3%；机器设备折旧年限按 10 年计，残值率为 5%；均采用直线折旧法。

根据上述预计情况，在建工程转固后折旧、摊销对发行人未来经营业绩的影响列示如下：

单位：万元

| 项目                                  | 2024<br>年度 | 2025<br>年度 | 2026<br>年度 | 2027<br>年度 | 2028<br>年度 | 2029<br>年度 | 2030<br>年度 | 2031<br>年度 | 2032<br>年度 | 2033<br>年度 |
|-------------------------------------|------------|------------|------------|------------|------------|------------|------------|------------|------------|------------|
| 现有固定资产折<br>旧费                       | 5,500.47   | 5,423.00   | 5,064.90   | 4,893.78   | 4,755.56   | 4,493.00   | 4,338.34   | 4,336.65   | 4,145.82   | 1,580.00   |
| 新疆全自动化稻<br>谷烘干车间及仓<br>储系统项目转固<br>影响 | 61.99      | 247.98     | 247.98     | 247.98     | 247.98     | 247.98     | 247.98     | 247.98     | 247.98     | 247.98     |
| 未来产业化基地<br>项目转固影响                   | -          | -          | 12,756.79  | 12,756.79  | 12,756.79  | 12,756.79  | 12,756.79  | 12,756.79  | 12,756.79  | 12,756.79  |
| 合计                                  | 5,562.46   | 5,670.98   | 18,069.67  | 17,898.55  | 17,760.33  | 17,497.77  | 17,343.11  | 17,341.42  | 17,150.59  | 14,584.77  |

## 六、固定资产和在建工程是否存在重大减值因素，相关减值准备计提是否充分

### （一）固定资产及在建工程是否存在重大减值因素

公司固定资产及在建工程发生较大增长主要集中于 2021 年度以及 2022 年度，主要原因系 2021 年开始建设总部和研发生产基地项目。

截至 2023 年末，公司总部和研发生产基地项目建设工程已完工并达到预定可使用状态，已进行转固处理。剩余建设工程处于正常施工状态，不存在工程长期停工或工程质量异常等情形。

公司自 2021 年年末对原厂房进行拆除清理搬迁工作后，对无使用价值的固定资产均已做资产清理处置，对进行搬迁利旧的机器设备大部分已重新改造，并通过试运行验收，处于正常使用状态。其中有少量机器设备经公司验证后不具备再利用价值，目前处于闲置状态，公司已对其按照账面价值剔除净残值后全额计提减值准备。

综上所述，报告期内，公司固定资产存在少量闲置资产，已足额计提减值准备，其余资产均处于正常使用状态，在建项目均处于正常施工状态，不存在重大减值因素。

### （二）相关减值准备计提是否充分

截至 2023 年 12 月 31 日，公司闲置的设备明细情况如下：

单位：万元

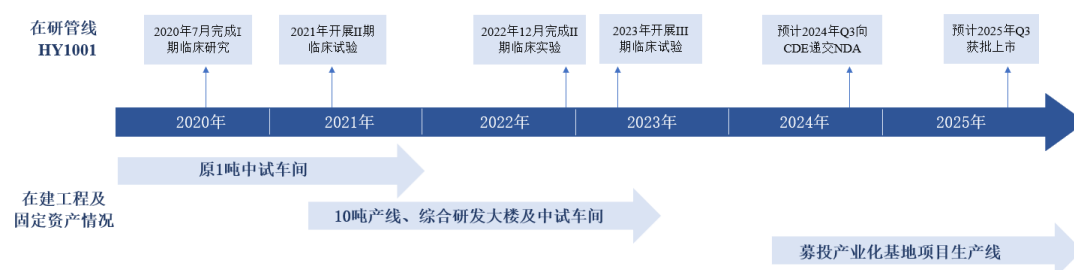
| 序号 | 资产名称       | 资产数量<br>(台/套) | 资产原值   | 累计折旧   | 净残值   | 减值准备  |
|----|------------|---------------|--------|--------|-------|-------|
| 1  | 蒸汽灭菌器      | 1             | 10.80  | 10.26  | 0.54  | -     |
| 2  | 蒸汽灭菌器      | 1             | 17.80  | 16.91  | 0.89  | -     |
| 3  | 配电设备       | 1             | 24.70  | 22.10  | 1.24  | 1.37  |
| 4  | 高效过滤器      | 1             | 25.80  | 15.73  | 1.29  | 8.78  |
| 5  | 空调控制视频监控系统 | 1             | 77.78  | 47.41  | 3.89  | 26.48 |
| 6  | 污水处理系统     | 1             | 108.09 | 54.02  | 5.40  | 48.66 |
| 7  | 零星机器设备小计   | 13            | 18.84  | 15.93  | 0.94  | 1.97  |
|    | 合计         | 19            | 283.81 | 182.36 | 14.19 | 87.26 |

公司对上述机器设备计提减值准备主要原因系原厂房搬迁过程中，公司对其进行利旧价值验证后，经公司设备管理部门认定该批设备重新改造再利用价值较低，采购新设备将其替换，更符合新产线的设计要求也更具性价比。目前该批设备处于闲置状态，因此公司对其按照账面价值剔除净残值后全额计提减值准备。

## 七、报告期内固定资产和在建工程账面金额大幅增加与发行人所处的发展阶段、研发管线进展是否匹配

报告期内，公司大幅增加的固定资产和在建工程主要为公司总部和研发生产基地项目，该项目计划建成商业化规模的年产 10 吨 OsrHSA 原液及制剂 cGMP 智能化生产线和综合研发大楼，并完成中试车间更新改造。

与发行人所处的发展阶段和研发管线进展的匹配性如下：



### 1、新增固定资产和在建工程满足 HY1001 项目 III 期临床试验及未来商业化的需求

公司已在 2023 年度开展 HY1001 的 III 期临床试验，III 期临床试验为确证性临床试验，因研究周期较长、受试者较多、临床样品需求量较大，是全面的验证药品安全性、有效性的关键，用于支持药品上市的安全性、有效性数据主要来源于 III 期临床试验。III 期临床样品除生产规模外，要求生产工艺、产品质量和稳定性等与 I、II 期临床样品保持一致。故而，III 期临床试验样品通常在拟确定的商业化生产规模和生产工艺下生产，避免未来因放大产能影响药品质量。公司新增固定资产和在建工程中的 10 吨产线原液车间于 2023 年 3 月建成投产，已用于 HY1001 的国内 III 期临床试验样品生产。未来进一步扩大的产能均以 10 吨产线的规模进行复制，满足未来商业化规模生产的相关要求。

### 2、新增固定资产和在建工程中的综合研发大楼满足公司目前所处快速发展阶段

公司是一家创新型生物医药企业，拥有全球领先的植物生物反应器技术平台。公司药品中：（1）HY1001 植物源重组人血清白蛋白注射液已经完成国内 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，已完成数据揭盲，正在进行统计分析；（3）HY1003 植物源重组人  $\alpha$ -1 抗胰蛋白酶获得美国 FDA 孤儿药资格认定，并已完成在美国开展的 I 期临床试验，完成与 FDA 的 EOP1 会议沟通，FDA 同意发行人开展后续临床试验；（4）HY1004 植物源重组瑞替普酶已获批开展临床试验；（5）HY1005-1 口服重组人糜蛋白酶冻干粉针对胃镜检查时溶解去除胃内粘

液适应症已完成 I 期临床研究的全部受试者入组；（6）HY1005-2 重组人糜蛋白酶针对胸膜炎适应症已启动 I 期临床研究。此外，公司尚有 2 个植物分子药物处于临床前研究阶段。为满足公司多条管线的临床研究进展，公司近几年研究人员日益增多，公司处于快速发展阶段，新增建成的综合研发大楼能够满足日常的研发及办公需求。

综上，报告期内大幅新增的固定资产及在建工程主要为总部和研发生产基地项目，上述新增的固定资产及在建工程系发行人根据自身实际，结合行业发展，为主营业务的生产及研发需要，与业务发展相匹配。

**【申报会计师对上述事项进行核查，并对（1）在建工程转固时点的准确性；（2）在建工程的真实性、准确性、完整性；（3）固定资产、在建工程减值准备计提的充分性发表明确意见】**

#### **（一）核查程序**

申报会计师执行的核查程序包括但不限于：

- 1、了解与在建工程、固定资产相关的关键内部控制的执行情况；
- 2、获取并查阅主要在建工程相关可行性研究报告、建设许可证、内部审批资料、预算文件、建筑施工合同、监理报告、发票、在建工程支出银行回单等资料，确认入账金额的真实性、准确性；
- 3、获取工程项目专门借款合同，检查借款金额、借款期限及借款利率等条款，复核发行人利息资本化时点和期间，并对报告期资本化利息进行测算，检查资本化是否符合企业会计准则的相关规定；
- 4、对在建工程实施实地检查，了解工程项目的实际完工进度，是否存在停工或工程质量问题的情况；获取固定资产清单，对固定资产实施监盘，实地查看生产线和相关设备的运行状况，了解是否存在闲置或损毁的固定资产；
- 5、针对报告期内在建工程转固情况，检查转入固定资产时点是否正确，转固依据是否充分，检查新增固定资产折旧计提时点是否正确，累计折旧计算是否准确；
- 6、对发行人在建工程相关负责人进行访谈，结合发行人账面情况，了解并核实相关工程状况、工程进度、预计转固时间等情况，是否存在长期停工或者出现工程质量问题的工程，是否存在长期未转固的工程；
- 7、访谈发行人管理层及其他相关人员，了解公司在研管线的临床进展及公司发展所处阶段，分析在建工程进度与公司临床进展是否匹配；
- 8、对发行人固定资产、在建工程主要供应商进行函证，核实设备到货及验收、工程进度、往来结算情况等；

9、对发行人主要设备供应商、建筑承建商等进行走访，了解工程造价、工期、付款额等是否与合同存在重大不一致情形，是否与发行人及其关联方存在关联关系，是否与发行人关联方存在其他资金往来等情况；

10、访谈发行人管理层及其他相关人员，了解发行人是否存在由于技术迭代、持续更新等原因导致相关设备失去使用价值，且无预期恢复使用的情形；了解是否存在由于行业前景、监管政策等发生重大变化，导致生产线停产或资产闲置的情形，了解固定资产减值处理是否恰当；

11、获取暂时闲置固定资产的清单，并观察其实际状况，检查是否已按规定计提减值准备，相关的会计处理是否正确；

12、分析管理层于报告期各期末判断固定资产是否存在可能发生减值迹象的判断结论是否准确。

## （二）核查结论

经核查，申报会计师认为：

1、发行人在建工程项目均在达到预定可使用状态时及时转固，并按照企业会计准则的规定计提折旧，不存在到达预定可使用状态但未及时转固的情况，发行人在建工程转固时点准确；

2、发行人上述关于在建工程主要为生产化基地项目建设，与公司所处的发展阶段、研发管线进展相匹配的说明与核查过程中获取的信息在所有重大方面一致。利息资本化金额准确，在建工程财务账面记录情况真实、准确、完整；

3、发行人已对部分因搬迁导致的闲置资产足额计提减值准备，发行人对存在减值迹象的固定资产在所有重大方面已按照企业会计准则的相关规定足额计提减值准备。

## 12.关于研发费用和研发活动

根据招股说明书和保荐工作报告，1）发行人研发费用中临床试验及技术服务费和研发人员薪酬合计占比较高；2）HY1002 预计于 2024 年一季度启动 III 期临床试验，2023 年至项目完成期间的主要临床阶段的费用预算为 4,511.00 万元。

请发行人说明：（1）研发人员、研发部门的界定标准及合理性，研发人员具体的工作内容及与在研项目的匹配性，与研发相关的内部控制措施、执行情况及有效性；（2）主要研发管线后续各年度的预计试验进展及预算金额，HY1002 项目的预算明细，预计后续启动 III 期临床试验但整体预算较低的原因。

请保荐机构、申报会计师对上述事项进行核查并发表明确意见。

### 【发行人回复】

一、研发人员、研发部门的界定标准及合理性，研发人员具体的工作内容及与在研项目的匹配性，与研发相关的内部控制措施、执行情况及有效性；

#### （一）研发人员、研发部门的界定标准及合理性

发行人对研发人员的定义为从事研究与开发项目活动的专业人员、技术人员和辅助人员。发行人根据业务需求设计组织架构、将研发人员划分至不同研发部门，包括植物分子医药研究院、临床研究部、生产管理中心与质量管理中心等。报告期内，临床研究部相关人员均专职从事研发工作，不参与生产活动；报告期内，公司有部分药用辅料、科研试剂及其他产品的销售，因此植物分子医药研究院、生产管理中心与质量管理中心既从事研发项目的研究工作，也参与产品销售中的生产环节。

研发部门设置及其主要职能如下：

| 研发部门      | 主要职能                                                                                                                                                                                     |
|-----------|------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| 植物分子医药研究院 | 负责新药、新产品、新技术的开发，顺利推进新药、新产品的上市和新技术成果的转化。主要包括新药管线和非医药管线品种的调研、立项、研究开发、安全管控、注册申报、重组蛋白表达新技术研究和基于 OsrHSA 的长效药物平台开发研究、新药管线的药理学和非临床研究、非医药产品功效研究、新药国内国际 IND 注册申报、非医药产品的注册申报，为销售和市场提供产品技术支持和技术服务等。 |
| 临床研究部     | 负责新药临床试验的立项和开发，主要包括适应症的开发、方案及可行性设计；负责临床试验 I~IV 期的组织，开展实施和管理，获取完整和规范的临床试验数据，为注册提供支持性文件；负责临床试验用药品和上市后产品的安全性的监控；协助市场销售部门，与临床研究中心建立联系，提供支持性的案例及临床使用的经验。                                      |
| 生产管理中心    | 组织及参与公司技术的改进和创新及扩大化工艺研究，包括但不限于工艺和方法、环保技术、安全生产技术及非生产设备的更新和节能技术，负责技术改进相关的试验设计，试验的开展、试验数据的收集、整理、分析及试验报告的撰写、临床试验样品的生产。                                                                       |
| 质量管理中心    | 负责公司 GMP 质量体系的建立、运行、维护、持续改进等管理工作，对公司质量运行的全过程监控与管理，确保质量体系持续有效运行；负责临床阶段医药产品生产过程物料、中间产品、成品的检验及放行工作；负责医药产品的分析方法验证工作。                                                                         |

由于生产管理中心、质量管理中心及植物分子医药研究院也会从事相关生产活动，为有利于投资人对发行人研发部门设置、研发人员管理及规模进行准确、恰当地理解，发行人将上述部门研发工时占比超过 50% 的人员界定为研发人员，研发工时占比不足 50% 的人员界定为非研发人员。

2021 年度至 2022 年度，生产管理中心与质量管理中心人员从事研发活动的工时占比情况，以及 2023 年度生产管理中心与植物分子医药研究院从事研发活动的工时占比情况如下：

| 研发工时占比 | 2023 年度 |           | 2022 年度 |           | 2021 年度 |           |
|--------|---------|-----------|---------|-----------|---------|-----------|
|        | 人数 (个)  | 占两部门总人数比例 | 人数 (个)  | 占两部门总人数比例 | 人数 (个)  | 占两部门总人数比例 |
| >50%   | 63      | 95.45%    | 51      | 94.44%    | 31      | 60.78%    |
| ≤50%   | 3       | 4.55%     | 3       | 5.56%     | 20      | 39.22%    |
| 合计     | 66      | 100.00%   | 54      | 100.00%   | 51      | 100.00%   |

注：公司 2023 年起将销售批的质检工作由质量管理中心转移至植物分子医药研究院。

2021 年至 2022 年，生产管理中心与质量管理中心员工的研发工时占其总工时比例超过 50%的人数分别为 31 人和 51 人，占两部门总人数比例为 60.78%和 94.44%。2021 年度研发工时占比大于 50%的员工比例偏低主要系公司的销售订单增加，更多的人力资源投入到生产活动中。2023 年，生产管理中心与植物分子医药研究院员工的研发工时占其总工时比例超过 50%的人数为 63 人，占两部门总人数比例为 95.45%。

公司药品仍处于研发阶段，尚未开展商业化销售，目前公司以研发活动为主，其他采购、生产、质检等环节主要为公司的研发活动提供服务，公司依据员工所属部门、所承担的具体工作及从事研发的时长，将生产管理中心、质量管理中心人员及植物分子医药研究院中从事研发项目工时占比超过 50%的人员界定为研发人员符合公司行业特征，公司研发人员和研发部门的界定具有合理性。

## （二）研发人员具体的工作内容及与在研项目的匹配性

研发人员具体的工作内容和其所属部门相关，公司研发机构的具体设置及职责情况如下：

| 序号 | 研发模块      | 部门        | 职责                                                                               |
|----|-----------|-----------|----------------------------------------------------------------------------------|
| 1  | 工程株构建与育种  | 植物分子医药研究院 | （1）分子克隆；（2）遗传转化；（3）工程品系筛选与品种选育；（4）种子库建立                                          |
| 2  | 工艺开发与质量研究 | 植物分子医药研究院 | （1）小试和中试规模生产工艺开发；（2）质量研究；（3）制剂研究；（4）分析检测方法的开发与建立；（5）产品质量标准的初步研究；（6）研发阶段质量保证体系的建立 |
|    |           | 质量管理中心    | （1）分析检测方法验证；（2）产品质量标准建立；（3）原辅料、中间产品、原液和成品的检测和放行；（4）研                             |

| 序号 | 研发模块           | 部门        | 职责                                           |
|----|----------------|-----------|----------------------------------------------|
|    |                |           | 发阶段质量保证体系的监督和改进；（5）临床样品生产、过程控制、检测的质量管理       |
|    |                | 生产管理中心    | （1）工艺放大研究及工艺验证；（2）中试生产；（3）临床样品制备             |
| 3  | 非临床研究<br>与临床注册 | 植物分子医药研究院 | （1）临床前药理、药效、药代和毒理研究；（2）临床注册                  |
| 4  | 临床研究           | 临床研究部     | （1）临床试验计划的制定；（2）临床试验运营管理；（3）临床试验质量控制；（4）药物警戒 |

报告期各期末，发行人按照主要工作内容划分的研发人员数量及同期主要在研管线数量如下：

| 项目           | 2023 年末 | 2022 年末 | 2021 年末 |
|--------------|---------|---------|---------|
| 植物分子医药研究院（人） | 28      | 26      | 22      |
| 临床研究部（人）     | 20      | 16      | 10      |
| 生产管理中心（人）    | 35      | 28      | 11      |
| 质量管理中心（人）    | 24      | 23      | 20      |
| 合计（人）        | 107     | 93      | 63      |
| 临床前阶段项目数量（个） | 3       | 4       | 5       |
| 临床阶段项目数量（个）  | 4       | 3       | 2       |
| 合计（个）        | 7       | 7       | 7       |

报告期内，公司植物分子医药研究院和临床研究部的研发人员持续增长，其中，植物分子医药研究院主要负责临床前的研究工作如工程株构建与育种、工艺开发与质量研究及非临床研究与临床注册等，临床研究部主要负责临床试验及申请新药上市等。报告期内，上述两个部门的研发人员总数分别为 32 人、42 人及 48 人，植物分子医药研究院研发人员 2022 年和 2023 年分别增长 4 人和 2 人，临床研究部研发人员在 2022 年和 2023 年分别增长 6 人和 4 人，主要系公司为推进研发管线的进度以及满足各管线的临床研究需求，增加了相关的人员。

报告期内，生产管理中心和质量管理中心的研发人员人数分别为 31 人、51 人及 59 人，2021 年生产管理中心的研发人员相对较少，主要系公司销售订单增加，生产管理中心的部分员工投入商业化生产的工时较多。

综上，报告期各期，发行人研发人员数量与研发项目进度及需求相匹配。

### （三）与研发相关的内部控制措施、执行情况及有效性

1、发行人建立了研发项目的跟踪管理体系，有效监控、记录各研发项目的进展情况，并合理评估技术上的可行性

公司制定了《研发项目管理制度》、《研发注册管理规程》等内控制度文件。公司的研发流程涵盖立项研究阶段、工程株构建与育种、工艺开发与质量研究、非临床研究及临床注册以及临床研究阶段，各环节由不同部门主导或辅助，能够有效监控、记录、推进研发项目进度。

2、发行人建立了与研发项目相对应的人、财、物管理机制

公司结合自身实际情况，建立了与研发项目相对应的人财物管理机制，具体包括研发人员管理机制、研发项目物资管理机制以及研发项目财务管理机制。

研发人员管理机制：公司设置植物分子医药研究院、临床研究部、生产管理中心及质量管理中心四个部门，协调日常研发活动，并通过研发人员招聘及档案管理制度、研发人员绩效及薪酬管理制度、研发人员日常管理制度，实现对研发人员的有效管理。

报告期内，发行人建立了以研发项目为中心的研发工时核算制度，项目人员每日根据自身参与具体研发项目或生产情况进行工时填报，每月汇总后提交部门负责人进行审批后，报人力资源部进行复核，之后财务部门会根据项目人员工时填报进行项目人工成本分摊，将相关职工薪酬归集至具体研发项目或生产成本。

研发项目财务管理机制：通过财务核算制度、研发费用管理制度、固定资产管理办法，对研发支出及研发核算进行规范和控制。

研发项目物资管理机制：主要包括研发项目物资请购及领用制度，研发项目固定资产管理制度，实现对研发项目物资的有效管理。

3、严格按照研发开支用途、性质据实列支研发支出，不得将与研发无关的费用在研发支出中核算

公司制定《研发费用管理制度》，明确研发费用的开支范围和标准，严格审批程序，并按照研发项目设立台账归集核算研发费用。公司严格按照研发费用支出用途、性质，据实列支研发费用，与研发费用无关支出不得在研发费用中列支。报告期内，公司的研发费用主要包括职工薪酬、设备材料费、技术服务费、折旧摊销费、临床试验费等，具体归集口径如下：

| 归集内容       | 归集与分配方法                                   | 核算依据            |
|------------|-------------------------------------------|-----------------|
| 临床试验及技术服务费 | 临床前研究以及开展临床试验过程中支付给临床研究中心和临床 CRO 公司等的服务费用 | 服务合同、进度确认单、发票等  |
| 职工薪酬       | 研发人员的工资及福利费                               | 工资明细表、工时表、考勤记录等 |

| 归集内容  | 归集与分配方法                                           | 核算依据                    |
|-------|---------------------------------------------------|-------------------------|
| 设备材料费 | 主要为药学、临床前以及临床研究阶段所需的试验制剂、耗材费用                     | 领料单                     |
| 折旧摊销费 | 主要为研发部门固定资产及其他长期资产的摊销，公司根据研发产线的使用情况归集到研发费用的折旧摊销费用 | 固定资产卡片及折旧明细表、长期待摊费用明细表等 |
| 其他费用  | 归集与研发活动直接相关的其他费用，按照研发人员填列的项目进行分配                  | 合同、发票、费用申请单等            |

#### 4、建立研发支出审批程序

公司已建立研发支出审批程序，包括薪酬管理、物资请购、财务付款、费用报销等制度，对公司在研发环节发生的工资薪酬支付审批、请购与领料审批、费用付款及报销审批程序进行了规定。

综上，发行人已建立了有效的研发内控制度，对投入归集、费用分摊、核算政策、研发项目的跟踪管理、研发支出预算管理、开支范围和标准、据实列支研发支出、研发支出的审批程序等方面均作出了明确规定。公司建立了相关内控制度，有效保证了研发支出核算的真实性、准确性、完整性。

## 二、主要研发管线后续各年度的预计试验进展及预算金额，HY1002 项目的预算明细，预计后续启动 III 期临床试验但整体预算较低的原因。

### （一）主要研发管线后续各年度的预计试验进展及预算金额

根据公司目前计划及测算，主要研发管线后续各年度的预计试验进展及预算金额如下：

单位：万元

| 产品     | 适应症            | 项目 | 时间            |             |                 |                 |        | 合计        |
|--------|----------------|----|---------------|-------------|-----------------|-----------------|--------|-----------|
|        |                |    | 2023 年        | 2024 年      | 2025 年          | 2026 年          | 2027 年 |           |
| HY1001 | 肝硬化低白蛋白血症      | 进度 | 国内/美国 III 期   | 国内/美国 III 期 | 国内 NDA；美国 III 期 | 美国 III 期；美国 BLA |        |           |
|        |                | 预算 | 4,271.00      | 8,715.00    | 6,300.00        | 3,169.00        | -      | 22,455.00 |
| HY1002 | 轮状病毒引起的儿童感染性腹泻 | 进度 | 国内 II 期       | 国内 III 期    | 国内 III 期        | 国内 III 期；国内 NDA |        |           |
|        |                | 预算 | 407.00        | 2,415.00    | 1,307.00        | 382.00          | -      | 4,511.00  |
| HY1003 | AATD 引发的肺气肿    | 进度 | 美国 I、II/III 期 | 美国 II/III 期 | 美国 II/III 期     | 美国 II/III 期     | 美国 BLA |           |
|        |                | 预算 | 828.00        | 2,240.00    | 3,170.00        | 3,420.00        | 320.00 | 9,978.00  |
| HY1004 | 成人急性心肌梗死的溶     | 进度 | 临床前研究 /IND    | 国内 I、II 期   | 国内 II、III 期     | 国内 III 期        | 国内 NDA |           |

| 产品     | 适应症                             | 项目  | 时间            |           |           |           |           | 合计        |
|--------|---------------------------------|-----|---------------|-----------|-----------|-----------|-----------|-----------|
|        |                                 |     | 2023 年        | 2024 年    | 2025 年    | 2026 年    | 2027 年    |           |
|        |                                 | 栓疗法 | 预算            | 860.00    | 2,015.00  | 3,358.00  | 3,800.00  | 800.00    |
| HY1005 | ①胃镜检查<br>时溶解去除<br>胃内粘液;②<br>胸膜炎 | 进度  | 临床前研究<br>/IND | I 期       | II 期      | III 期     | III 期     |           |
|        |                                 | 预算  | 808.00        | 1,525.00  | 2,228.00  | 2,510.00  | 1,800.00  | 8,871.00  |
| HY1006 | 戈谢病                             | 进度  | 临床前研究<br>/IND | I 期       | II 期      | II 期      | III 期     |           |
|        |                                 | 预算  | 1,130.00      | 1,110.00  | 2,370.00  | 2,470.00  | 4,300.00  | 11,380.00 |
| HY1007 | 儿童生长激<br>素缺乏性发<br>育障碍           | 进度  | 临床前研究<br>/IND | I 期       | II 期      | II 期      | III 期     |           |
|        |                                 | 预算  | 1,130.00      | 1,355.00  | 1,756.00  | 1,700.00  | 5,400.00  | 11,341.00 |
| 合计     |                                 |     | 9,434.00      | 19,375.00 | 20,489.00 | 17,451.00 | 12,620.00 | 79,369.00 |

**(二) HY1002 项目的预算明细，预计后续启动 III 期临床试验但整体预算较低的原因**

目前，HY1002 正在开展针对 6 个月至 5 岁儿童的轮状病毒感染引起急性腹泻的 II 期临床试验，已经完成全部 II 期临床数据揭盲，正在进行统计分析。预计于 2024 年第四季度 HY1002 启动 III 期临床试验，预计 2027 年 HY1002 实现上市。HY1002 项目的预算明细如下：

单位：万元

| 项目         | 2023 年度 | 2024 年度  | 2025 年度  | 2026 年度 |
|------------|---------|----------|----------|---------|
| 临床试验及技术服务费 | 292.00  | 2,197.00 | 1,207.00 | 332.00  |
| 职工薪酬       | 100.00  | 200.00   | 100.00   | 50.00   |
| 设备材料费等     | 15.00   | 18.00    | -        | -       |
| 合计         | 407.00  | 2,415.00 | 1,307.00 | 382.00  |

HY1002 的预算主要包括临床试验及技术服务费、职工薪酬及设备材料费等，其中临床试验费及技术服务费占全部预算的比例较高，2023 年至 2026 年比例分别为 71.74%、90.97%、92.35%及 86.91%，和 HY1002 的临床进度相符。临床试验及技术服务费包括临床试验过程中支付给临床研究中心和临床 CRO 公司等服务费用，其中临床试验费用主要包括临床中心费用、受试者检查费等，受医疗机构规模、试验药物性质、研究周期、受试者人数等因素影响，不同项目间的费用差异较大；技术服务费主要是临床 CRO 公司协助管理运营临床试验项目发生

的费用，同时包括生物分析及数据管理与统计分析服务等，主要受临床试验机构规模、入组人数、目标人群招募难度和试验方案设计相关。HY1002 预计后续启动 III 期临床试验但整体预算较低的原因主要系：HY1002 的适应症为轮状病毒感染导致儿童急性腹泻，病程较短，辅助检查、治疗较少；HY1002 的 III 期临床试验给药途径为口服给药，给药周期为连续 5 天，随访期为 30 天，研究周期较短；临床试验设计采用安慰剂对照，无阳性对照药费用；HY1002 的临床试验仅在中国境内开展，治疗期和随访期较短，临床研究费用相对较低。

### **【申报会计师对上述事项核查情况】**

#### **（一）核查程序**

申报会计师执行的核查程序包括但不限于：

1、访谈发行人管理层及研发负责人，了解研发人员、研发部门的界定标准，评价相关标准是否合理；对于同时从事研发和非研发活动的人员，了解其工作内容，获取人力资源部填写的工时表、工作记录等文件；了解发行人各部门的职责分工以及各研发管线的进度；

2、访谈发行人管理层及关键人员，了解研发相关内部控制的设计与执行；获取发行人内部控制手册，检查立项文件、立项通知、项目进展报告等研发资料，选取样本对控制执行的有效性进行测试；

3、取得并查阅发行人研发工时核算的相关内部控制制度；访谈发行人财务人员，了解相关人员薪酬分摊情况，并取得工时分摊表、生产批次情况及生产工艺定额工时文件，复核工时分摊的合理性；

4、取得并查阅了发行人主要研发管线后续各年度的预算明细及各项目涉及的新药介绍资料和市场资料，了解各管线的研发进展、预算投资数额测算等情况；取得并结合报告期内公司预算资金投入情况测算各研发管线预算投资金额的合理性。

#### **（二）核查结论**

经核查，申报会计师认为：

1、发行人上述关于报告期内研发人员、研发部门的相关界定标准合理，公司研发部门及人员职责清晰，具备准确性及合理性的说明，以及公司按照研发工时占比情况将同时从事研发和非研发活动的人员适当分类为研发人员或非研发人员，且人工成本已按工时表在研发费用和生产成本间正确分摊的说明与我们核查过程中获取的信息在所有重大方面一致；

2、发行人上述关于报告期内，发行人研发人员数量变动主要受研发管线的推进、临床需求增加以及销售订单增加的影响，发行人研发人员数量和在研项目

相匹配的说明与我们核查过程中获取的信息在所有重大方面一致；

3、发行人于 2023 年 12 月 31 日按照《企业内部控制基本规范》的相关规定在所有重大方面保持了有效的与研发相关的内部控制；报告期内，发行人研发费用的归集、会计核算准确，在所有重大方面符合企业会计准则的相关规定，不存在研发费用与其他成本、费用混同的情形；

4、发行人各项目预计试验进展及研发预算金额的说明与我们核查过程中获取的信息在所有重大方面一致。

### 13.关于货币资金和长期借款

根据招股说明书，截至 2022 年 6 月末，发行人货币资金金额为 65,442.03 万元，长期借款余额为 1,925.20 万元，该借款为以发行人不动产为抵押的专门借款。

请发行人说明：（1）报告期各期末是否存在大额使用受限的货币资金及具体情况，与货币资金有关的内控是否健全且有效执行；（2）长期借款的用途、期限、利率，在货币资金金额较大的情况下仍进行借款的原因及合理性。

请保荐机构、申报会计师对上述事项进行核查并发表明确意见。

#### 【发行人回复】

一、报告期各期末是否存在大额使用受限的货币资金及具体情况，与货币资金有关的内控是否健全且有效执行；

##### （一）报告期各期末受限的货币资金金额

报告期各期末，公司不存在大额使用受限的货币资金，仅存在少量受限货币资金。报告期内各期末受限货币资金明细如下：

| 截止日        | 货币资金（A）<br>（万元） | 受限资金（B）<br>（万元） | 受限资金占比<br>（C=B/A） |
|------------|-----------------|-----------------|-------------------|
| 2020.12.31 | 15,070.66       | 4.71            | 0.03%             |
| 2021.12.31 | 24,340.99       | -               | -                 |
| 2022.12.31 | 38,755.77       | -               | -                 |
| 2023.12.31 | 23,597.41       | -               | -                 |

##### （二）货币资金受限原因具体情况

2020 年末货币资金受限原因是公司将该款项转入浙商银行资产池保证金账户中，公司开通该账户后并未办理任何业务，并于 2021 年将其中的保证金转出，此后公司未在该账户内发生任何资金往来。2023 年 6 月，公司将该账户注销。

资产池是浙商银行一款公司类产品，浙商银行的客户可以通过资产池产品，将其持有的银票、存单等流动资产质押，或者将银行的信用额度入池质押，生成资产池额度，在额度内对外开具银行承兑汇票、开具保函、国内证等。资金池业务合作协议规定资产池保证金账户用于存放资产池保证金，作为客户资产质押池项下融资业务的担保；客户可提取资产池保证金账户资金，提取时直接划入客户指定的账户。公司为维持银行授信及维护间接融资渠道开通了资产池功能，并存入少量资金到资产池保证金账户中。

### （三）货币资金有关的内控是否健全且有效执行

#### 1、公司制定了完善的与货币资金有关的内控制度

为满足自身发展的需要、提升公司经营的效率和效果、实现公司发展战略，公司依据《企业内部控制基本规范》及相关应用指引以及中国证监会、上海证券交易所的相关要求，结合自身实际情况，公司建立了与货币资金相关的内部控制制度，主要包括《财务核算制度》、《银行账户管理制度》、《预算管理制度》、《大额资金管理办法》、《差旅费管理办法》、《印鉴管理办法》等制度，对货币资金使用及收支业务相关的原则、范围、职责、内部审批程序及权限、日常管理、监督检查等方面做出了明确规定，并遵照执行。

为规范资金管理、保证资金安全，公司已对货币资金的收支和保管建立了较为严格的授权审批程序，涉及货币资金管理的稽核、出纳等不相容岗位已做分离。

#### 2、与货币资金有关的内控制度得到了有效执行

公司严格执行货币资金相关内控措施，所有货币资金收支以上述各项内部控制制度为基础，根据交易的不同性质及交易金额的大小，分别从业务与财务两条线进行分级授权审批，确保业务合规及资金安全。公司在经营管理中，通过建立岗位责任制度和内部岗位分离措施，实现权力分级和职责划分，形成各司其职、各负其责、相互制约的工作机制，防止差错及舞弊行为的发生。

二、长期借款的用途、期限、利率，在货币资金金额较大的情况下仍进行借款的原因及合理性；

#### （一）报告期各期末长期借款的用途、期限、利率

公司 2021 年末、2022 年末、2023 年末长期借款（含一年内到期部分）余额分别为 0 万元、1,413.40 万元、9,111.56 万元，其中 0 万元、100 万元、100 万元重分类至一年内到期的非流动负债。

报告期各期末长期借款的用途、期限、利率情况如下：

| 截止日        | 金额（万元）   | 用途              | 借款日至还款日                    | 利率    |
|------------|----------|-----------------|----------------------------|-------|
| 2021.12.31 | 无        |                 |                            |       |
| 2022.12.31 | 1,413.40 | 公司总部和研发生产基地项目建设 | 2022.05.31 至<br>2027.04.28 | 4.95% |
| 2023.12.31 | 5,111.56 | 公司总部和研发生产基地项目建设 | 2022.05.31 至<br>2027.04.28 | 4.95% |

| 截止日 | 金额（万元）   | 用途              | 借款日至还款日                    | 利率    |
|-----|----------|-----------------|----------------------------|-------|
|     | 2,000.00 | 公司总部和研发生产基地项目建设 | 2023.12.1 至<br>2027.04.19  | 4.05% |
|     | 2,000.00 | 日常生产经营          | 2023.12.26 至<br>2026.12.25 | 3.45% |

## （二）货币资金金额较大的情况下仍进行借款的原因及合理性

报告期各期末，公司货币资金与借款情况如下：

单位：万元

| 项目             | 2023.12.31 | 2022.12.31 | 2021.12.31 |
|----------------|------------|------------|------------|
| 货币资金           | 23,597.41  | 38,755.77  | 24,340.99  |
| 短期借款           | -          | -          | -          |
| 长期借款（含一年内到期部分） | 9,111.56   | 1,413.40   | -          |

货币资金金额较大的情况下仍进行借款的原因及合理性如下：

1、短期来看，进行借款能够满足公司日常经营所需，不打乱原有的资金使用计划。2020 年起，公司临床试验逐步开展以及总部和研发生产基地项目开始规划，货币资金用途早已确定，向银行进行借款能够满足公司日常经营所需，促使公司平稳健康发展。

2、中长期来看，公司在 2023 年开展 HY1001 项目的 III 期临床试验，HY1002 项目的 II 期临床试验以及 HY1003 项目的 I 期临床试验，资金需求较大，并且仍有约 0.96 亿元的在建工程款尚未支付，因此公司通过借款能够预备资金，补足部分资金缺口，提高资金流动性。

3、公司与银行机构保持良好合作关系，能够取得较低利率的贷款；且公司目前为非上市公司，融资渠道较为单一，在 2022 年上半年股权融资 55,631.55 万元后，近期通过股权融资的可能性较小，向银行借款符合公司业务战略发展。同时，适当增加有息负债，有利于维持银行授信及维护间接融资渠道。

综上，为保证公司经营稳健及资金周转安全，公司保持一定规模的货币资金和贷款规模，在货币资金余额较大的情况下仍进行借款具有合理性。

## 【申报会计师对上述事项核查情况】

### （一）核查程序

申报会计师执行的核查程序包括但不限于：

1、了解、评估并测试与货币资金相关内部控制的执行情况；

2、获取中国人民银行出具的《已开立银行结算账户开户清单》，并与公司提供的银行账户进行核对，核实账户的完整性；

3、获取公司所有银行对账单，针对银行对账单的资金流水与发行人账面货币资金的收付凭证，选取足够的金额，进行双向核对，关注大额异常的资金收付。

4、对发行人的银行存款、银行借款执行函证程序，核实发行人账面银行存款、银行借款余额的真实性及准确性；

5、对货币资金进行了截止测试，核对了银行对账单和公司的账务处理，检查银行存款余额调节表，关注资产负债表日后是否存在大额、异常的资金波动；

6、获取了发行人的《企业信用报告》，并与公司相关的财务信息进行核对；

7、获取了发行人本期开销户相关的资料信息，并关注了本期发生额较大但余额较小、零余额的账户，以及本期交易活跃但资产负债表日前已被注销的银行账户。

8、了解公司未来两年的资金使用计划，结合目前的货币资金状况及未来的支付计划，分析公司向银行贷款的合理性。

## （二）核查结论

经核查，申报会计师认为：

1、发行人报告期内存在使用受限的货币资金，但金额极小；

2、发行人于 2023 年 12 月 31 日按照《企业内部控制基本规范》的相关规定在所有重大方面保持了有效的与货币资金相关的内部控制；

3、发行人关于公司在货币资金金额较大的情况下仍进行银行借款具有合理性的说明与我们核查过程中获取的信息在所有重大方面一致。

## 14.关于股份支付

根据招股说明书，1) 2017 年制定的期权激励计划合计向 21 名激励对象授予 190 万份股票期权，对应股票总数为 190 万股，发行人在 2017 年至 2020 年间分摊确认股份支付费用；2) 2021 年通过员工持股平台进行股权激励，发行人在 2021 年至 2026 年间分摊确认股份支付费用；3) 报告期各期，发行人确认的股份支付费用分别为 1,377.27 万元、1,480.74 万元、1,781.66 万元和 1,148.49 万元。

请发行人说明：（1）股份支付服务期的判断是否准确，历次股权激励公允价值的确定依据及合理性，以表格形式列示股份支付费用的计算过程，相关费用计入对应会计期间和会计科目的依据和合理性，会计处理是否符合《企业会计准则》规定；（2）股份支付费用对未来年度损益的影响。

请保荐机构、申报会计师对上述事项进行核查并发表明确意见。

**【发行人回复】**

一、股份支付服务期的判断是否准确，历次股权激励公允价值的确定依据及合理性，以表格形式列示股份支付费用的计算过程，相关费用计入对应会计期间和会计科目的依据和合理性，会计处理是否符合《企业会计准则》规定；

**（一）股份支付服务期的判断是否准确；**

1、报告期内，公司所涉及的股权激励包括如下：

（1）公司2021年3月发布《武汉禾元生物科技股份有限公司股权激励计划》，以定向增发的方式进行股权激励，计划增发1,005万股股权，增发价格为1.10元/股，激励对象范围为上市前新聘用的高管和其他核心人员，本次激励是通过武汉禾众共创投资合伙企业（有限合伙）认购公司新增股票以间接获得激励股份，本次激励对象共计38人。

（2）2022年3月、11月和2023年7月合伙企业内部发生的份额转让，由于转让价格低于近期外部投资人入股价格，公司将其视为股权激励，确认股份支付费用。

**2、股份支付服务期的判断**

根据《企业会计准则第11号-股份支付》及相关的解释，股份支付是指企业为获取职工和其他方提供服务而授予权益工具或者承担以权益工具为基础确定的负债的交易。根据其定义可根据以下两方面判断公司于报告期内转让股份或发行新股是否构成股份支付：一、发行人是否换取了职工和其他方提供的服务，包括向员工、特定供应商等低价发行股份以换取服务；二、股权交易价格与公允价值之间是否存在较大差额。报告期内，公司两次股权激励及相关调整和份额转让均满足为换取员工服务，且授予价格均低于外部投资机构入股价格的情形，因此均构成股份支付。

根据《企业会计准则第11号-股份支付》规定，完成等待期内的服务或达到规定业绩条件才可行权的换取职工服务的以权益结算的股份支付，在等待期内的每个资产负债表日，应当以对可行权权益工具数量的最佳估计为基础，按照权益工具授予日的公允价值，将当期取得的服务计入相关成本或费用和资本公积。等待期，是指可行权条件得到满足的期间。对于可行权条件为规定服务期间的股份支付，等待期为授予日至可行权日的期间；对于可行权条件为规定业绩的股份支付，应当在授予日根据最可能的业绩结果预计等待期的长度。可行权日，是指可行权条件得到满足、职工和其他方具有从企业取得权益工具或现金的权利的日期。

公司报告期内股权激励计划对服务期的约定及股份支付服务期的判断如下：

| 项目      | 股权激励计划条款             | 股份支付服务期     |
|---------|----------------------|-------------|
| 2021年股权 | 服务年限要求：激励对象在获授激励股权后需 | 公司上市时点具有不确定 |

| 项目               | 股权激励计划条款                                                                                                                                                               | 股份支付服务期                             |
|------------------|------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|-------------------------------------|
| 激励计划             | 继续在公司工作或按公司要求以其他方式为公司提供服务，且服务年限自取得激励股权之日起不得少于 5 年。<br>激励股权的锁定要求及股权转让限制要求：激励对象在获授激励股权后五年内（未上市）或公司上市后 36 个月内不得以任何形式转让获授的激励股权以及与其相关的任何权益，激励对象亦不得在激励股权上设置质押、担保或其他任何第三方的权益。 | 性，基于谨慎性原则的考虑，公司按照服务年限 5 年作为股份支付的服务期 |
| 2022 年员工持股平台份额转让 | 参照股权激励计划及合伙协议的服务期限条款                                                                                                                                                   | 按照服务年限 5 年作为股份支付的服务期                |
| 2023 年员工持股平台份额转让 | 参照股权激励计划及合伙协议的服务期限条款                                                                                                                                                   | 按照服务年限 5 年作为股份支付的服务期                |

综上所述，除服务期约定外，公司股权激励计划不存在其他构成实质性等待期的情形，公司股份支付服务期的认定具有准确性，股份支付相关会计处理符合企业会计准则相关规定。

## （二）历次股权激励公允价值的确定依据及合理性；

历次股权激励公允价值的确定依据均为外部投资者增资入股的每股价值。公司作为非上市公司，非关联外部投资人的增资价格基本反映了公司的估值情况，因此以非关联外部投资人增资价格作为股权激励公允价值的参照具备合理性。

报告期内，公司股权激励公允价值的参照依据如下所示：

| 项目               | 授予日                 | 授予价格<br>(元/股) | 公允价值<br>(元/股) | 公允价值参照                                                            |
|------------------|---------------------|---------------|---------------|-------------------------------------------------------------------|
| 2021 年股权激励       | 2021.03             | 1.10          | 12.78         | 2021 年 8 月广东弘远荣泽股权投资合伙企业（有限合伙）等外部投资人货币增资价格 12.78 元/股 <sup>注</sup> |
| 2022 年员工持股平台份额转让 | 2022.03/<br>2022.11 | 1.12/1.11     | 19.24         | 2022 年 3 月贝达药业股份有限公司等外部投资人货币增资价格 19.24 元/股 <sup>注</sup>           |
| 2023 年员工持股平台份额转让 | 2023.07             | 1.15          | 19.24         | 2022 年 3 月贝达药业股份有限公司等外部投资人货币增资价格 19.24 元/股 <sup>注</sup>           |

注：2021 年 1 月公司股东大会审议通过《关于资本公积转增股本的议案》，公司以截至

2020年10月31日总股本55,891,160股为基数，以截至2020年10月31日的资本公积金向全体股东每10股转增26股，共转增145,317,018股，公司总股本增至201,208,178股，转增后除权股价为7.41元/股。

**（三）表格形式列示股份支付费用的计算过程，相关费用计入对应会计期间和会计科目的依据和合理性，会计处理是否符合《企业会计准则》规定；**

根据《企业会计准则第11号——股份支付》的规定，股份支付分为以权益结算的股份支付和以现金结算的股份支付。以权益结算的股份支付换取职工提供服务的，以授予职工权益工具的公允价值计量。授予后立即可行权的，在授予日按照公允价值计入当期损益，相应增加资本公积；完成等待期内的服务或达到规定业绩条件才可行权的，在等待期内每个资产负债表日，根据最新取得的可行权职工人数变动、是否达到规定业绩条件等后续信息对可行权权益工具数量作出最佳估计，并以此为基础，按照授予日的公允价值，将当期取得的服务计入当期损益。报告期内，发行人实施股权激励均作为以权益结算的股份支付进行核算。

根据上述规定，发行人结合股权激励计划和合伙协议的条款约定，将2021年的股权激励以及后续员工持股平台内部的份额转让确认的股份支付费用按照授予日的公允价值在服务期内分摊确认。上述股份支付费用根据激励对象的岗位职责和具体的工作内容分别计入各期销售费用、管理费用、研发费用。

报告期内股份支付费用的计算过程如下：

单位：万元

| 项目                   | 授予日             | 股份数<br>(万股) | 授予价格<br>(元/股) | 公允价值<br>(元/股) | 股份支付费<br>用总额 | 2021 年<br>股份支付费用 | 2022 年<br>股份支付费用 | 2023 年<br>股份支付费用 |
|----------------------|-----------------|-------------|---------------|---------------|--------------|------------------|------------------|------------------|
| 2021 年股权激励           | 2021.03         | 990.00      | 1.10          | 12.78         | 11,563.20    | 1,781.66         | 2,286.05         | 2,259.46         |
| 2022 年员工持股平<br>台份额转让 | 2022.03/2022.11 | 15.00       | 1.12/1.11     | 19.24         | 271.84       | -                | 33.86            | 54.37            |
| 2023 年员工持股平<br>台份额转让 | 2023.07         | 10.00       | 1.15          | 19.24         | 180.87       | -                | -                | 18.24            |
| 合计                   |                 |             |               |               |              | 1,781.66         | 2,319.91         | 2,332.06         |
| 其中：归集至管理费用           |                 |             |               |               |              | 1,201.96         | 1,542.72         | 1,525.50         |
| 归集至研发费用              |                 |             |               |               |              | 579.71           | 777.19           | 806.56           |

综上，发行人对于存在服务期的股权激励，股份支付费用按服务期进行分摊确认计入各期损益，并根据激励对象的岗位职责和具体的工作内容计入对应的会计科目，并相应增加资本公积，会计处理符合企业会计准则的相关规定。

## 二、股份支付费用对未来年度损益的影响

不考虑发行人后续股权激励变动情况，发行人通过员工持股平台已授予的员工股权激励如按预期全部归属于员工，2024 年至 2028 年公司股份支付费用对未来年度损益的影响如下：

单位：万元

| 项目              | 2024 年度   | 2025 年度   | 2026 年度 | 2027 年度 | 2028 年度 |
|-----------------|-----------|-----------|---------|---------|---------|
| 2021 年股权激励      | -2,242.56 | -2,242.56 | -540.67 | -       | -       |
| 员工持股平台份额<br>转让  | -90.54    | -90.54    | -90.54  | -56.68  | -17.94  |
| 合计              | -2,333.10 | -2,333.10 | -631.21 | -56.68  | -17.94  |
| 减少当期合并净利<br>润金额 | -2,333.10 | -2,333.10 | -631.21 | -56.68  | -17.94  |

综上所述，不考虑发行人后续股权激励变动情况，发行人在 2024 年至 2028 年各期涉及股份支付会分别导致各期净利润减少 2,333.10 万元、2,333.10 万元、631.21 万元、56.68 万元及 17.94 万元。

### 【申报会计师对上述事项核查情况】

#### （一）核查程序

申报会计师执行的核查程序包括但不限于：

1、查阅公司工商档案、董事会及股东大会决议、增资或股份转让协议、验资报告、公司章程等文件，了解报告期内公司股权变动的情况；

2、获取报告期内新进股东的股东资料、获取股权激励计划、员工持股平台的合伙协议、股权转让协议，了解并核查其与发行人的关系、入股背景、入股目的及入股价格的确定方式，综合判断发行人报告期内增资、转让事项是否涉及股份支付，分析服务期等条款对股份支付费用的影响；

3、获取股权激励授予日近期的非关联外部投资人增资协议，复核发行人计算股份支付费用选取的公允价值是否合理；

4、了解发行人股份支付的会计政策及报告期内的会计处理，检查授予股票期权及限制性股票的条款和行权或解锁条件，评估发行人对服务期的判断是否准确；

5、复核发行人股份支付费用计算是否准确，复核股份支付费用归集科目及相关会计处理是否符合企业会计准则的相关规定；

6、查询发行人银行流水、转让股权双方的转账凭证，核查股权增资、转让

涉及款项是否支付完毕。

## **（二）核查结论**

经核查，申报会计师认为：

- 1、发行人股份支付服务期的判断准确；
- 2、发行人历次股权激励对应的公允价值选取具有合理性；
- 3、发行人股份支付费用计入的会计期间和会计科目合理、准确，会计处理在所有重大方面符合企业会计准则的相关规定。

（以下无正文）

（本页无正文，为《立信会计师事务所（特殊普通合伙）关于武汉禾元生物科技股份有限公司首次公开发行股票并在科创板上市申请文件的审核问询函的回复》之盖章页）



中国注册会计师：陈勇波



中国注册会计师：揭明



中国·上海

2024年6月21日



# 营业执照

统一社会信用代码

91310101568093764U

证照编号: 01000000202401150067

(副本)

扫描市场主体身份码，了解更多登记、备案、许可、变更信息，体验更多应用服务。



仅供出报告使用，其他无效。

名称 立信会计师事务所(普通合伙)

类型 特殊普通合伙企业

执行事务合伙人 朱建弟，杨志国

出资额 人民币15450.0000万元整

成立日期 2011年01月24日

主要经营场所 上海市黄浦区南京东路61号四楼

经营范围

审查企业会计报表，出具审计报告；验证企业资本，出具验资报告；办理企业合并、分立、清算事宜中的审计业务，出具有关报告；基本建设年度财务决算审计；代理记账；会计咨询、税务咨询、管理咨询、会计培训；信息系统领域内的技术服务；法律、法规规定的其他业务。  
【依法须经批准的项目，经相关部门批准后方可开展经营活动】



登记机关

2024年01月15日



会计师事务所

执业证书



名称：立信会计师事务所(特殊普通合伙)

首席合伙人：朱建弟

主任会计师：

经营场所：上海市黄浦区南京东路61号四楼

组织形式：特殊普通合伙企业

执业证书编号：310000006

批准执业文号：沪财会〔2000〕26号（转制批文 沪财会〔2010〕82号）

批准执业日期：2000年6月13日（转制日期 2010年12月31日）

证书序号：0001247

说明

- 1、《会计师事务所执业证书》是证明持有《经财政部门依法审批，准予执行注册会计师法业务的凭证》。
- 2、《会计师事务所执业证书》记载事项发生变动的，应当向财政部门申请换发。
- 3、《会计师事务所执业证书》不得伪造、涂改、出租、出借、转让。
- 4、会计师事务所终止或执业许可注销的，应当向财政部门交回《会计师事务所执业证书》。



中华人民共和国财政部制

  
 THE CHINESE INSTITUTE OF CERTIFIED PUBLIC ACCOUNTANTS  
 中国注册会计师协会

仅供出报告使用，其他无效。

|                                                                                   |       |                 |
|-----------------------------------------------------------------------------------|-------|-----------------|
|  | 姓 名   | 陈勇波             |
|                                                                                   | 性 别   | 男               |
|                                                                                   | 出生日期  | 1975-08-15      |
|                                                                                   | 工作单位  | 湖北大信会计师事务所有限公司  |
|                                                                                   | 身份证号码 | 370105750815031 |

|                                                                       |                                                          |
|-----------------------------------------------------------------------|----------------------------------------------------------|
| <p>年度检验合格 BICPA 2013</p> <p>年度检验合格 BICPA 2014</p> <p>2007年 5月 25日</p> | <p>年度检验合格 BICPA 2011</p> <p>2009年 5月 08日</p> <p>2012</p> |
|-----------------------------------------------------------------------|----------------------------------------------------------|

|                                                |                                                |
|------------------------------------------------|------------------------------------------------|
| <p>注册会计师工作单位变更事项登记</p> <p>同意调出</p> <p>同意调入</p> | <p>注册会计师工作单位变更事项登记</p> <p>同意调出</p> <p>同意调入</p> |
|------------------------------------------------|------------------------------------------------|

  
  
 年度检验合格 BICPA 2015  
 年度检验合格 BICPA 2016

  
 立信  
 会计师事务所  
 (特殊普通合伙)

证书编号: 420003204760  
 批准注册协会: 湖北省注册会计师协会  
 发证日期: 2003年 9月 25日

  
 年度检验合格 BICPA 2017

年度检验合格 BICPA 2014  
 年度检验合格 BICPA 2015  
 年度检验合格 BICPA 2016

姓名: 陈勇波  
 证书编号: 420003204760

2005年 6月 3日  
 2006年 5月 18日



THE CHINESE INSTITUTE OF CERTIFIED PUBLIC ACCOUNTANTS  
中国注册会计师协会

姓名 揭明

性别 男

出生日期 1972-11-29

工作单位 国富浩华会计师事务所(特殊普通合伙)湖北分所

身份证号码 420106197211294410

Identity card No.



仅供出报告使用，其他无效。

年度检验登记

Annual Renewal Registration

本证书经检验合格，继续有效一年。  
This certificate is valid for another year after this renewal.



证书编号: 420003204787  
No. of Certificate

批准注册协会: 湖北省注册会计师协会  
Authorized Institute of CPAs

发证日期: 2005 年 07 月 31 日  
Date of Issuance



2013年04月30日

注册会计师工作单位变更事项登记  
Registration of the Change of Working Unit by a CPA

同意调出  
转出协会盖章  
转出日期: 2016年8月10日

同意调入  
转入协会盖章  
转入日期: 2016年8月11日

注册会计师工作单位变更事项登记  
Registration of the Change of Working Unit by a CPA

同意调出  
转出协会盖章  
转出日期: 2015年7月19日

同意调入  
转入协会盖章  
转入日期: 2015年7月19日



揭明 420003204787

年 月 日  
y m d