
北京德恒律师事务所

关于武汉禾元生物科技股份有限公司

首次公开发行股票并在科创板上市的

补充法律意见（三）



北京德恒律师事务所
DeHeng Law Offices

北京市西城区金融街 19 号富凯大厦 B 座 12 层

电话:010-52682888 传真:010-52682999 邮编:100033

目录

问询问题 1. 关于药用工业用基因水稻的监管.....	4
问询问题 5. 关于诉讼进展.....	21

北京德恒律师事务所

关于武汉禾元生物科技股份有限公司

首次公开发行股票并在科创板上市的

补充法律意见（三）

德恒 07F20190046-14 号

致：武汉禾元生物科技股份有限公司

本所接受发行人的委托，担任发行人本次公开发行的专项法律顾问。本所根据《公司法》《证券法》《注册管理办法》《编报规则 12 号》《律师事务所从事证券法律业务管理办法》及《律师事务所证券法律业务执业规则（试行）》等法律、法规及规范性文件的有关规定，按照律师行业公认的业务标准、道德规范和勤勉尽责精神，就发行人本次发行上市事宜，出具了《北京德恒律师事务所关于武汉禾元生物科技股份有限公司首次公开发行股票并在科创板上市的法律意见》（德恒 07F20190046-1 号）、《北京德恒律师事务所关于武汉禾元生物科技股份有限公司首次公开发行股票并在科创板上市的律师工作报告》（德恒 07F20190046-2 号）、《北京德恒律师事务所关于武汉禾元生物科技股份有限公司首次公开发行股票并在科创板上市的补充法律意见（一）》（德恒 07F0190046-9 号，以下简称“补充法律意见（一）”）、《北京德恒律师事务所关于武汉禾元生物科技股份有限公司首次公开发行股票并在科创板上市的补充法律意见（二）》（德恒 07F0190046-10 号，以下简称“补充法律意见（二）”）。

上海证券交易所于 2023 年 7 月 13 日就发行人本次发行上市下发《关于武汉禾元生物科技股份有限公司首次公开发行股票并在科创板上市申请文件的第二轮审核问询函》（上证科审〔2023〕457 号，以下简称“《第二轮问询函》”）。本所就《第二轮问询函》中所涉及的法律相关问题通过查验相关书面资料、发放调查问卷、通过公开途径查询、访谈、走访、相关主体出具确认文件等方式进行了充分核查验证。现本所就《第二轮问询函》中所涉及的法律相关问题出具《北京德恒律师事务所关于武汉禾元生物科技股份有限公司首次公开发行股票并在

科创板上市的补充法律意见（三）》（德恒 07F20190046-14 号，以下简称“本补充法律意见”）。

本补充法律意见是对律师工作报告、法律意见的修改和补充，并构成法律意见、律师工作报告、补充法律意见（一）、补充法律意见（二）不可分割的一部分。律师工作报告、法律意见、补充法律意见（一）、补充法律意见（二）中所述的律师声明事项、释义等相关内容亦适用于本补充法律意见。

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

问询问题 1. 关于药用工业用基因水稻的监管

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

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

请保荐机构、发行人律师核查上述事项，说明核查过程和依据，并发表明确意见。

【回复】

一、发行人说明事项

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

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

基因工程技术（又称转基因技术）应用于生物医药领域在我国已成熟，并具备完备的监管体系。发行人业务主要涉及两个环节：（1）作为原料的药用工业用基因工程水稻种植；（2）利用药用工业用基因工程水稻作为原料的药品研发、

生产及销售等环节发行人的药用工业用基因工程水稻在原料生产环节涉及在开放自然环境状态下的种植，适用《农业转基因生物安全管理条例》，在种植环节受各级农业行政部门监管，需经国家农业农村部的安全评价审批或备案；发行人药用工业用基因工程水稻作为生物医药的原料属于《农业转基因生物安全管理条例》中无需取得安全证书的情形。发行人基因工程水稻用于人用药品研发、生产、销售，与其他基因工程药物一样，受国家药品监督管理局等部门对人用药品的监管，发行人已满足相关适用监管法规或主管部门的监管要求，具体如下：

（1）我国转基因生物的法律法规及监管体系

①法规体系形成过程

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

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

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

②行政监管体系情况

我国农业转基因生物的行政监管体系是由国务院到地方政府、上下一体，同时还横跨多个政府部门的纵横结合的体系，包括由 10 个行政部门组成的农业转

基因生物安全管理的部际联席会议制度，负责研究和协调农业转基因生物安全管理工作中的重大政策或事项。

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

(2) 我国法律法规明确药用工业用基因工程水稻适用农业转基因生物监管体系

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

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

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

②发行人药用工业用基因工程水稻种植环节适用《农业转基因生物安全管理条例》

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

以大肠杆菌、CHO细胞作为生物反应器为代表的微生物表达体系、动物细胞主要在封闭的生物反应系统中进行大规模细胞培养及微生物发酵，转基因生物

外泄风险相对可控。发行人的药用工业用基因工程水稻的原料生产环节在开放的自然条件下进行种植，该种植行为属于农业生产活动，属于《农业转基因生物安全管理条例》第二条、第三条规定的监管范畴，因此适用该条例。

（3）药用工业用基因工程水稻无需取得安全证书

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

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

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

（5）主管部门出具说明

湖北省农业农村厅农业转基因生物安全管理办公室经与农业农村部科技教育司农业转基因生物安全管理处沟通后就禾元生物基因工程水稻种植监管问题出具说明：

“禾元生物基因工程水稻是利用自然环境条件种植获得，种植过程属于农业生产活动，适用《农业转基因生物安全管理条例》，属农业农村行政部门管辖范围。

湖北省各级农业农村行政主管部门按照《农业转基因生物安全管理条例》《转基因植物试验安全控制措施（第2部分药用工业用转基因植物）》（农业部2259号公告-14-2015）等规定对禾元生物基因工程水稻种植过程开展监管工作，明确

材料运输、贮存、收获、销毁等环节安全控制措施，保证试验材料不进入食物链、饲料链和环境。农业农村部依照《农业转基因生物安全管理条例》《农业转基因生物安全评价管理办法》等法规，对禾元生物进行基因工程水稻安全评价，主要是明确转基因中间试验、环境释放和生产性试验的申报资料要求，不发放安全证书。

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

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

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

（1）发行人已满足药用工业用基因工程水稻在包括但不限于试验研究等各环节的规定

①基因工程生物监管相关的法律、法规情况

本所律师检索并查阅了基因工程生物监管相关的法律、法规及规范性文件，并参考国务院办公厅公布《法律、行政法规、国务院决定设定的行政许可事项清单》，目前我国关于基因工程生物的法律监管详情及发行人适用相关监管要求情况如下：

法律、法规或规范性文件	相关监管规定	监管部门	相关行政许可/审批
-------------	--------	------	-----------

《中华人民共和国生物安全法》	1.国家对生物技术研究、开发活动实行分类管理。根据对公众健康、工业农业、生态环境等造成危害的风险程度，将生物技术研究、开发活动分为高风险、中风险、低风险三类。 生物技术研究、开发活动风险分类标准及名录由国务院科学技术、卫生健康、农业农村等主管部门根据职责分工，会同国务院其他有关部门制定、调整并公布。 2.对生物技术应用活动进行跟踪评估，发现存在生物安全风险的，应当及时采取有效补救和管控措施。 3.从事高风险、中风险生物技术研究、开发活动，应当由在我国境内依法成立的法人组织进行，并依法取得批准或者进行备案。从事高风险、中风险生物技术研究、开发活动，应当进行风险评估，制定风险防控计划和生物安全事件应急预案，降低研究、开发活动实施的风险。 4.从事生物医学新技术临床研究，应当通过伦理审查，并在具备相应条件的医疗机构内进行；进行人体临床研究操作的，应当由符合相应条件的卫生专业技术人员执行。	国务院科学技术、卫生健康、农业农村、科学技术、外交等主管部门	有
《生物技术研究开发安全管理办法》	1.制（修）订生物技术研究开发安全管理规范； 2.研究确定生物技术研究开发活动风险等级，制（修）订风险等级清单； 3.开展生物技术研究开发活动检查和指导。	科学技术部、国务院有关主管部门、省级有关主管部门	无
《农业转基因生物安全管理条例》	1.在中华人民共和国境内从事农业转基因生物的研究、试验、生产、加工、经营和进口、出口活动，必须遵守本条例。 2.国务院农业行政主管部门负责全国农业转基因生物安全的监督管理工作。 3.国务院建立农业转基因生物安全管理部际联席会议制度。 4.国家对农业转基因生物安全实行分级管理评价制度。 5.国家建立农业转基因生物安全评价制度。 6.国家对农业转基因生物实行标识制度。	农业农村部	有
《农业转基因生物安全评价管理办法》	1.在中华人民共和国境内从事农业转基因生物的研究、试验、生产、加工、经营和进口、出口活动，依照《农业转基因生物安全管理条例》规定需要进行安全评价的，应当遵守本办法。 2.在农业转基因生物中间试验结束后拟转入环境释放的，或者在环境释放结束后拟转入生产性试验的，试验单位应当向农业转基因生物安全管理办公室提出申请，经国家农业转基因生物安全委员会安全评价合格并由农业农村部批准后，方可根据农业转基因生物安全审批书的要求进行相应的试验。	农业农村部、各级农业行政主管部门	有
《农业转基因生物标识管理办法》	在中华人民共和国境内销售列入农业转基因生物标识目录的农业转基因生物，必须遵守本办法。凡是列入标识管理目录并用于销售的农业转基因生物，应当进行标识；未标识和不按规定标识的，不得进口或销售。	农业农村部、国家市场监督管理总局	无
《农业转基因生物加工审批办法》	1.本办法所称农业转基因生物加工，是指以具有活性的农业转基因生物为原料，生产农业转基因生物产品的活动。 2.在中华人民共和国境内从事农业转基因生物加工的单位和个人，应当取得加工所在地省级人民政府农业行政主管部门颁发的《农业转基因生物加工许可证》	农业农村部、各级农业行政主管部门	有

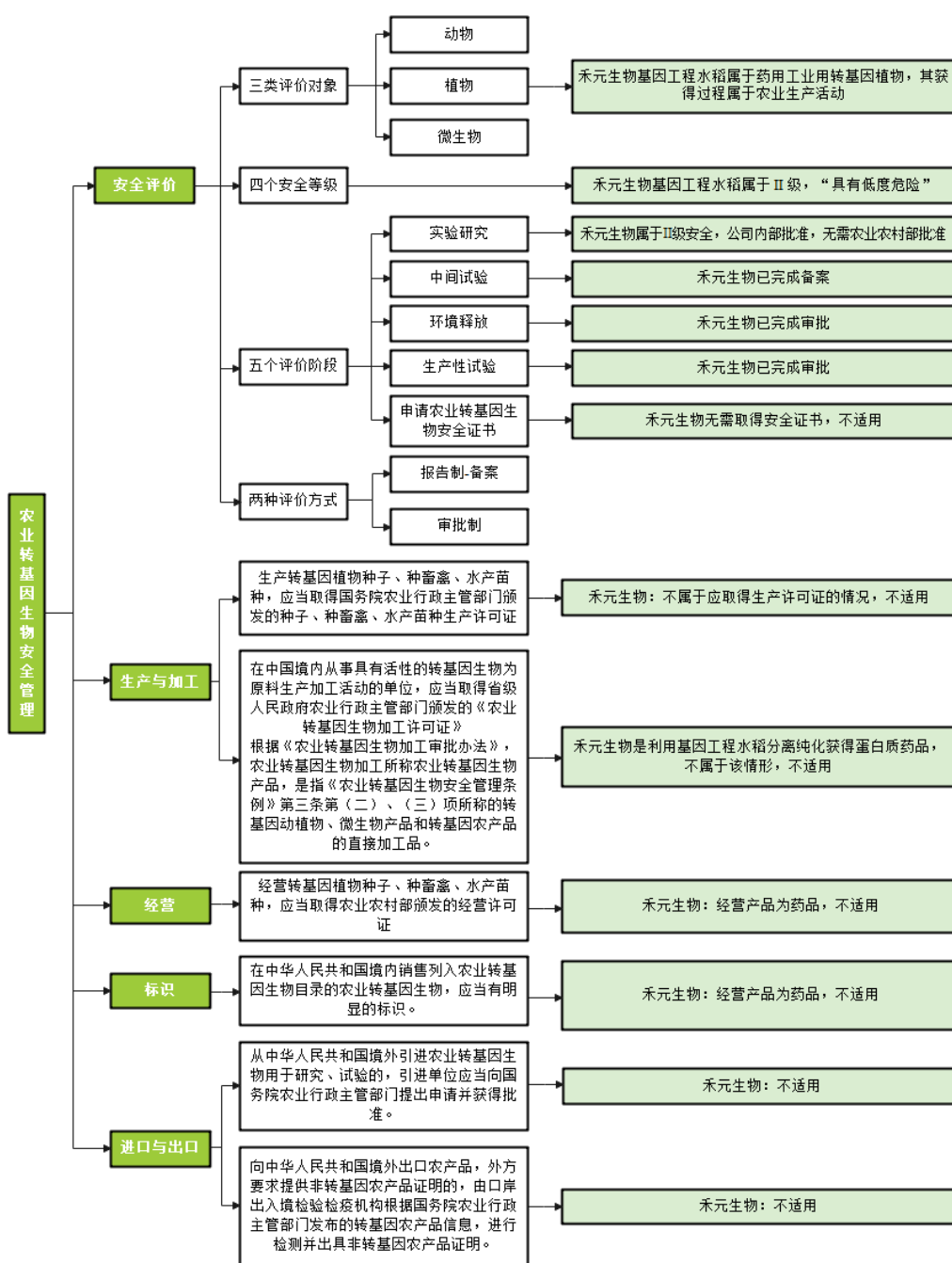
《农业转基因生物进口安全管理 办法》	1.在中华人民共和国境内从事农业转基因生物进口活动的 安全管理。适用本办法。 2.对于进口的农业转基因生物，按照用于研究和试验 的，应由农业部颁发农业转基因生物进口批准文件或生 物安全审批书；用于生产的以及用作加工原料，应取得 农业转基因生物安全证书。	农业农村部、海 关总署	有
《进出境转基因 产品检验检疫管 理办法》	1.通过各种方式（包括贸易、来料加工、邮寄、携带、 生产、代繁、科研、交换、展览、援助、赠送以及其他 方式）进出境的转基因产品的检验检疫适用本办法。 2.本办法所称“转基因产品”是指《农业转基因生物安 全管理条例》规定的农业转基因生物及其他法律法规规 定的转基因生物与产品。 3.海关根据法律法规规定的主管部门发布的批准转基因 技术应用于商业化生产的信息，按规定抽样送转基因检 测实验室作转基因项目检测，依据出具的检测报告，确 认为转基因产品并符合输入国家或者地区转基因产品进 境要求的，出具相关检验检疫单证；确认为非转基因产 品的，出具非转基因产品证明。	海关总署	有
《转基因植物安 全评价指南》	《农业转基因生物安全管理条例》规定的农业转基因植 物，即利用基因工程技术改变基因组构成，用于农业生 产或者农产品加工的植物及其产品，适用本指南进行安 全评价。	农业农村部	无
《转基因植物试 验安全控制措施 第2部分：药用 工业用转基因植 物》	1.药用工业用转基因植物的安全控制措施应与安全等级 相适应。 2.应采取严格的措施将试验控制在限定的范围内。 3.应对试验人员进行培训,培训内容应包括岗位职责和安 全控制措施要求。试验单位每年都应制订培训方案,保存 培训记录,并在申请下一次试验时报告农业部。 4.试验单位应有明确的管理规定,确定各部门和人员的职 责与工作流程。药用工业用转基因植物材料运输、材料 贮存、材料销毁和处理、收获、试验点的管理和采后期 监控应有专门的责任人。 5.应建立药用工业用转基因植物试验的操作规程保证试 验材料不进入自然环境食物链和饲料链。 6.应定期检查试验安全控制措施并保存检查记录,每年至 少检查3次,包括播种期开花前和收获期等。 7.应建立试验的应急预案,制定药用工业用转基因植物意 外释放的补救措施。 8.药用工业用转基因植物应有专用、隔离的加工提纯场 所。	农业农村部科 技教育司（农业 转基因生物安 全管理办公 室）、县级以上 地方各级人民 政府农业行政 主管部门	无

②发行人基因工程水稻种植适用《农业转基因生物安全管理条例》监管

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

阶 段	《农业转基因生物安全管理条例》	发行人执行情况	是否 适用
--------	-----------------	---------	----------

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



③发行人符合农业转基因生物安全管理要求

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

(2) 药用工业用基因工程水稻是否还需满足其他监管法规或主管部门的监管要求

发行人基因工程水稻用于人用药品制造，同时受国家药品监督管理局等部门对人用药品研发、生产、销售的监管。就基因工程水稻而言，国家药品监督管理局对其监管与同样用于人用药品制造的转基因生物（如大肠杆菌、酵母、CHO细胞等）是一致的。

发行人已经与国家药审中心以 Pre-NDA 会议的方式，就 HY1001 产品上市前的药学研究计划和非临床研究计划达成一致；以 EOP-2 会议的方式就 HY1001 的 III 期临床方案达成一致。发行人已建立原料生产环境与工艺控制、药品生产质量管理规范（GMP）以确保药品生产过程中的一致性、安全性和可溯源，并持续符合监管规定和要求，预计在 2023 年四季度获得 HY1001 的《药品生产许可证》。

除上述已经披露的关于药用工业用基因工程水稻监管外，发行人药用工业用基因工程水稻用于人用药品还需满足的其他监管法规或监管要求具体如下：

环节	主要法律依据	监管机构	对应具体监管规定	是否涉及行政许可
综合	《人类遗传资源管理条例》	科学技术部、省级科学技术行政部门	规范采集、保藏、利用、对外提供我国人类遗传资源行为	是
	《人类遗传资源管理条例实施细则》	科学技术部、省级科学技术部门	1.规范采集、保藏、利用、对外提供我国人类遗传资源行为； 2.各部门在人类遗传资源调查、行政许可、监督检查、行政处罚等管理权限和实行程序。	是
	《外商投资准入特别管理措施（负面清单）（2021 年版）》	国家发展和改革委员会、商务部	禁止投资农作物、种畜禽、水产苗种转基因品种选育及其转基因种子（苗）生产	否
药品生产	《中华人民共和国药品管理法》	国家药品监督管理局	1.从事药品生产活动，应当经企业所在地省、自治区、直辖市人民政府药品监督管理部门批准，取得药品生产许可证； 2.从事药品生产活动，应当遵守药品生产质量管理规范，建立健全药品生产质量管理体系（GMP），保证药品生产全过程持续符合法定要求。	是
	《药品管理法实施条例》	国家药品监督管理局	药品生产及经营企业，应按规定办理药品生产及经营许可；应进行药品生产及经营质量管理规范认证	是
	《药品生产质量管理规范》	国家药品监督管理局	对企业从事药品生产活动应当具备的条件及满足的标准提出了明确要求	否

	《药品生产监督管理办法》	国家药品监督管理局	省、自治区、直辖市药品监督管理部门根据监管需要，对持有药品生产许可证的药品上市许可申请人及其受托生产企业，按法定要求进行上市前的药品生产质量管理规范符合性检查	否
注册上市	《中华人民共和国药品管理法》	国家药品监督管理局	国家对药品管理实行药品上市许可持有人制度。药品上市许可持有人依法对药品研制、生产、经营、使用全过程中药品的安全性、有效性和质量可控性负责。	是
	《药品注册管理办法》	国家药品监督管理局	对药物临床试验、药品上市许可、再注册等申请以及补充申请等活动进行监督管理	是
流通及销售	《药品经营许可证管理办法》	国家药品监督管理局	规定了申领《药品经营许可证》的条件、程序、变更与换发和监督检查的各项要求	是
	《药品经营质量管理规范》	国家药品监督管理局	规范药品采购、储存、销售、运输等环节的质量控制，确保药品质量。	否
	《中华人民共和国药品管理法》	国务院及其有关部门	对短缺药品，国务院可以限制或者禁止出口。必要时，国务院有关部门可以采取组织生产、价格干预和扩大进口等措施，保障药品供应。药品上市许可持有人、药品生产企业、药品经营企业应当按照规定保障药品的生产和供应。	否
	《药品出口销售证明管理规定》	药品监督管理部门	1.《药品出口销售证明》适用于中华人民共和国境内的药品上市许可持有人、药品生产企业已批准上市药品的出口，国务院有关部门限制或者禁止出口的药品除外。 对于与已批准上市药品的未注册规格（单位剂量），药品上市许可持有人、药品生产企业按照药品生产质量管理规范要求生产的，也可适用本规定。 2.对于未在我国注册的药品，药品上市许可持有人、药品生产企业按照药品生产质量管理规范要求生产的，且符合与我国有相关协议的国际组织要求的，也可适用本规定。 3.出具《药品出口销售证明》是根据企业申请，为其药品出口提供便利的服务事项。	是
上市后监控	《药物警戒质量管理规范》	国家药品监督管理局	规范和指导药品上市许可持有人和药品注册申请人的药物警戒活动	否
	《药物警戒体系主文件撰写指南》	国家药品监督管理局国家药品评价中心、国家药品不良反应检测中心	落实药品上市许可持有人药物警戒主体责任，指导药品上市许可持有人创建和维护药物警戒体系主文件	否

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

（二）目前除公司外，其他药用工业用转基因工程生物的研发上市及其监管情况；

转基因生物也称为基因工程生物，包括基因工程植物及植物细胞系、基因工程动物及动物细胞系和基因工程微生物。

1.国内药用工业用基因工程植物的研发、上市及监管情况

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

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

2.国内基因工程动物及动物细胞系、微生物的研发、上市及监管情况

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

基因工程动物细胞系主要包括哺乳动物细胞、昆虫细胞等。基因工程微生物一般包括基因工程大肠杆菌、基因工程酵母等。

根据《农业转基因生物安全管理条例》第四条¹的规定：（1）采用基因工程动物细胞系、基因工程微生物等表达体系生产兽用药物适用《农业转基因生物安

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

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

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

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

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

如前文所述，发行人除药品原料种植环节受农业行政主管部门监管之外，在药品生产、流通及销售等环节，与其他重组蛋白药物的监管不存在区别，发行人扩大药用工业用基因工程水稻种植面积后其药品在注册、生产及销售等环节按照药品监管相关规定或要求，采取发行人现有的相关措施，与其他重组蛋白药物的注册、生产及销售履行相同监管及审批程序即可。

在保障药品原料安全性和生物安全性方面，发行人慎重选择种植基地，建立了完备的规章制度及完善的内部监管体系；发行人针对基因工程水稻种植组建了专门的工作小组、成立了全资子公司负责种植和管理，组建专业种植及管理团队，

²基因工程生物用于兽药等领域的安全证书获批情况详见农业农村部官网“审批信息”专栏。

确保在扩大药用工业用基因工程水稻种植面积后种植制度、措施可有效执行，具体如下：

1.选择种植基地

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

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

2.种植用地储备

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

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

3.种植用水保障措施

根据前述战略合作协议，昌吉农高区将协助发行人保证水资源优先分配等。具体措施为：昌吉农高区负责落实种植相关政策的支持，包括：（1）保证灌溉用水，水价按照当地水稻农田用水平价结算，给予生态用水指标用于农田的秋冬翻耕与保水整田；（2）负责农田的标准化田埂建设和灌溉用水基础设施建设（修建引水泵站及到田间的灌溉水渠等）。

4.种植管理措施

(1) 设立子公司、组建专业生物安全小组负责基地种植管理

发行人于新疆维吾尔自治区成立了全资子公司，负责基因工程水稻的种植管理，确保在扩大药用工业用基因水稻种植面积后，安全控制制度、措施可有效执行，满足相关部门对基因工程水稻相关监管要求。

(2) 组建专业的种植管理团队

为了提高种植效率，扩大种植面积后发行人将组建专业的种植及管理团队。2024 年发行人计划种植约 4,800 亩基因工程水稻（新增约 4,080 亩种植用地正在办理相关用地流程），发行人计划招募 20-30 人的种植管理团队来具体负责基因工程水稻的育秧、田间管理、农药及施肥等，将使用无人机对其进行病虫害防治和施肥等作业。土地耕理、插秧、收割等农事活动，将委托当地农机专业公司或合作社完成。

若未来发行人的基因工程水稻种植面积拓展至 3.5 万亩，发行人将复制前述种植管理模式，以约 1 人/200 亩的田间管理标准，结合农机合作社的专业服务进行基因工程水稻种植活动。

(3) 建立完善的内部监管体系，制定完备规章制度并有效执行

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

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

②在播种及插秧管理方面，发行人于播种前，调查种植田块近年的种植情况；基因工程水稻播种、插秧完成后，及时清洗所使用的设备，填写机器清洁记录；未使用完的种子或秧苗通过喷药致死后再焚烧方式彻底销毁，并填写销毁记录。

此外，由发行人质量管理中心对原料种植的生产环境控制进行全过程监管，对种子、原料稻谷进行检定和质量控制，对种植安全进行监督。在内部规章制度

有效执行的前提下，发行人按照要求向农业农村部科技教育司（农业转基因生物安全管理办公室）申请备案或审批，确保基因工程水稻的种植符合监管规定的要求。

5.收获及贮存措施

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

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

6.运输环节

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

7.初加工及废料处理措施

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

8.安全生产管理

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

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

综上所述，发行人扩大药用工业用基因工程水稻种植面积后其药品在注册、生产及销售等环节按照药品监管相关规定或要求，采取发行人现有的相关措施，

与其他重组蛋白药物的注册、生产及销售履行相同监管及审批程序即可。在药品原料安全性和生物安全性方面，发行人采取了积极、有效的措施，以保证其能够持续符合基因工程生物相关主管部门对基因工程生物的相关规定。

三、核查程序及核查意见

（一）核查程序

为核查上述事项，本所律师履行了如下核查程序：

- 1.检索了农业农村部等相关网站；
- 2.使用基因工程生物等关键词在主要门户网站进行了信息搜索；
- 3.查阅了基因工程生物用于生物制药的相关案例；
- 4.查阅农业转基因、转基因植物相关法律法规及国家标准文件；
- 5.检索并查阅了国务院办公厅公布的《法律、行政法规、国务院决定设定的行政许可事项清单》；
- 6.取得并查阅湖北省农业农村厅、湖北省自然资源厅、仙桃市农业农村局、仙桃市自然资源和规划局、昌吉州国土资源局农业园区分局、新疆维吾尔自治区农业农村厅出具的相关说明或合规证明、新疆昌吉国家农业高新技术产业示范区出具的说明；
- 7.取得并查阅发行人基因工程水稻安全审批文件及禾元生物基因工程水稻种植相关内控文件和标准操作规程文件，并复核了其执行情况。

（二）核查意见

经如上核查，本所律师认为：

1. 我国相关法律法规明确了药用工业用基因工程水稻适用《农业转基因生物安全管理条例》、并由农业行政主管部门进行监管，发行人履行了相应的评价审批、备案等程序，符合药用工业用基因工程水稻在包括但不限于试验研究等各环节的规定，已满足了农业行政主管部门的相关监管要求；发行人已满足了国家药品监督管理局等部门对药品研发、生产、销售的相关监管要求，发行人无

需满足其他监管法规或主管部门的监管要求；

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

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

问询问题 5. 关于诉讼进展

根据首轮回复，发行人与 **Ventria Bioscience** 存在知识产权纠纷。**Ventria Bioscience** 向美国国际贸易委员会提出对发行人的 337 调查申请，并在堪萨斯州地方法院提起相关诉讼，目前尚未结案。请发行人说明：上述事项最新进展情况，对公司相关技术产品的影响。

请保荐机构、发行人律师核查上述问题，并发表明确意见。

【回复】

一、发行人说明事项

（一）337 调查上诉案件及 D.Kan.侵权诉讼最新进展

2023 年 6 月，Fed. Cir.批准了 ITC 延期至 2023 年 7 月 31 日提交上诉答辩状的申请。截至本补充法律意见出具日，ITC 已向 Fed. Cir.递交了答辩状、**Ventria Bioscience** 作为诉讼参与人向 Fed. Cir.递交了其诉讼标的享有权利或利益的证明文件，该案件仍处于审理阶段；D.Kan.侵权诉讼仍处于中止审理状态。

（二）上述诉讼对公司相关技术产品的影响

上述诉讼对发行人相关技术产品的影响详见补充法律意见（一）。

从补充法律意见（一）出具日至本补充法律意见出具日，337 调查上诉案件

及 D.Kan.侵权诉讼无实质性进展，该等事项最新进展情况对发行人相关技术产品无新增影响。

二、核查程序及核查意见

（一）核查程序

本所律师履行了如下核查程序：

1.获取并审阅了发行人重大诉讼相关的法律文书，了解案件案情，查阅了中国贸易救济信息网等相关网站关于发行人涉诉案件的公开信息；

2.访谈了发行人相关人员，了解相关诉讼进展；

3.通过发行人获得其代理律师就相关案件更新的时间表。

（二）核查意见

综上，经如上核查，本所律师认为：从补充法律意见（一）出具日至本补充法律意见出具日，337 调查上诉案件及 D.Kan.侵权诉讼无实质性进展，除补充法律意见（一）已披露的对发行人技术产品的影响外，该等事项最新进展情况对发行人相关技术产品无新增影响。

本补充法律意见（三）正本叁份，经本所盖章并经负责人及经办律师签字后生效。

（以下无正文）

(本页无正文，为《北京德恒律师事务所关于武汉禾元生物科技股份有限公司首次公开发行股票并在科创板上市的补充法律意见（三）》之签署页)



负责人：_____

王 丽

经办律师：_____

刘 艳

经办律师：_____

王 曦

经办律师：_____

朱志奎

2023 年 8 月 23 日