

北京市中伦文德律师事务所
关于诚达药业股份有限公司
首次公开发行股票并在创业板上市
之
补充法律意见书（三）



北京市朝阳区西坝河南路 1 号金泰大厦 19 层 邮政编码：100028

19/F, Golden Tower, No.1, Xibahe South Road, Chaoyang District, Beijing, China. 100028

电话：8610-64402232 传真：8610-64402915

北京市中伦文德律师事务所
关于诚达药业股份有限公司
首次公开发行股票并在创业板上市之
补充法律意见书（三）

致：诚达药业股份有限公司

根据诚达药业股份有限公司与北京市中伦文德律师事务所签订的《专项法律顾问合同》，本所接受发行人的委托担任其首次公开发行股票并在创业板上市项目的专项法律顾问。本所已就发行人本次发行上市出具了《北京市中伦文德律师事务所关于诚达药业股份有限公司首次公开发行股票并在创业板上市之法律意见书》（以下简称“《法律意见书》”）、《北京市中伦文德律师事务所关于诚达药业股份有限公司首次公开发行股票并在创业板上市之律师工作报告》（以下简称“《律师工作报告》”）、《北京市中伦文德律师事务所关于诚达药业股份有限公司首次公开发行股票并在创业板上市之补充法律意见书（一）》（以下简称“《补充法律意见书（一）》”）、《北京市中伦文德律师事务所关于诚达药业股份有限公司首次公开发行股票并在创业板上市之补充法律意见书（二）》（以下简称“《补充法律意见书（二）》”）。

鉴于深圳证券交易所对发行人本次发行上市的申请提出了相关的法律问题，故本所律师对发行人与本次发行上市的有关情况进行补充核查、验证，并出具《北京市中伦文德律师事务所关于诚达药业股份有限公司首次公开发行股票并在创业板上市之补充法律意见书（三）》（以下简称“《补充法律意见书（三）》”）。

为出具本《补充法律意见书（三）》，本所律师谨作如下声明：

1、本所律师依据中国证监会颁发的《公开发行证券公司信息披露的编报规则第12号——公开发行证券的法律意见书和律师工作报告》的规定及本《补充法律意见书（三）》出具之日以前已经发生或存在的事实和我国现行法律、法规和证监会的有关规定发表法律意见。

2、本《补充法律意见书（三）》构成本所《法律意见书》不可分割的组成部分。本所在《法律意见书》、《补充法律意见书（一）》、《补充法律意见书（二）》中发表法律意见的前提、声明和假设同样适用于本《补充法律意见书（三）》。

3、如无特别说明，本《补充法律意见书（三）》的释义与《法律意见书》、《补充法律意见书（一）》、《补充法律意见书（二）》《律师工作报告》的释义一致。

4、本所同意发行人在其通过本次发行上市所制作的《诚达药业股份有限公司首次公开发行股票招股说明书（申报稿）》（以下简称“《招股说明书》”）中自行引用或按照中国证监会的审核要求引用本《补充法律意见书（三）》的相关内容，但发行人作上述引用时，不得因引用而导致法律上的歧义或曲解。

5、本所律师同意将本《补充法律意见书（三）》作为公司申请本次股票发行、上市所必备的法律文件，随同其他材料一同上报，并愿意承担相应的法律责任。

6、本《补充法律意见书（三）》仅供公司为本次股票发行、上市之目的使用，不得用作其他任何目的。

基于以上所述，本所律师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，在对发行人提供的有关文件和事实进行了审慎核查、验证的基础上，出具本《补充法律意见书（三）》如下：

正文

一、《审核问询函》问询问题 17 的更新

回复如下：

本所律师履行了如下核查程序：

(1) 获取并查阅发行人向相关国家监管机构递交的场地变更申请资料；获取并查阅发行人场地变更申请所涉及的国家或地区的相关法规或指南，获取发行人关于场地变更申请不存在重大不确定性的说明；

(2) 查询国家药品监督管理局药品评审中心原料药、药用辅料和药包材登记信息公示，访谈发行人质量及注册负责人，了解发行人左卡尼汀原料药向中国监管部门递交注册申请的进展、预计审批时间以及对发行人开展业务的影响；

(3) 获取并查阅发行人主要产品已取得认证与注册的相关资料，访谈发行人质量及注册负责人，了解发行人主要产品是否已取得主要生产、销售国家药品监管部门的认证与注册。

(一) 相关国家场地变更申请的进展、预计审批时间，是否存在无法获取相关国家监管机构申请批准的风险，若存在，请分析相关风险对发行人主营业务的影响，已采取或拟采取的应对措施

1、药用级左旋肉碱的注册情况以及场地变更申请的进展、预计审批时间

截至本《补充法律意见书（三）》出具之日，公司药用级左旋肉碱的认证与注册情况以及场地变更申请的进展、预计审批时间如下：

产品名称	注册国家或地区	注册状态	具体进展	预计获批时间
------	---------	------	------	--------

产品名称	注册国家或地区	注册状态	具体进展	预计获批时间
左卡尼汀	美国	已注册, 有关场地变更的注册申请已获审核通过	根据美国药品监管制度, 原料药企业向 FDA 提交原料药 DMF 资料; 制剂厂商提交 ANDA (仿制药上市申请) 时, FDA 引用原料药 DMF 进行关联审评, 并结合风险评估情况对原料药企业的 GMP 符合性开展现场检查。公司于 2006 年向 FDA 递交了左卡尼汀原料药 DMF 资料, 因厂区搬迁, 公司于 2019 年递交有关场地变更的 DMF 增补文件。公司递交的 DMF 增补已通过 FDA 审评, 且公司于 2020 年 11 月接受并通过了 FDA 现场检查。FDA 对公司下游制剂客户的 ANDA 的审评仍在进行中	引用公司 DMF 的下游制剂客户中, 其中一家客户的 ANDA 已获批, 其余几家客户的 ANDA 审评正在进行中
	加拿大	已注册, 尚在场地变更中	2014 年向加拿大药监局递交了左卡尼汀原料药注册文件, 2019 年通过审评。公司已向加拿大药监局递交场地变更申请文件	最终获批时间取决于下游制剂客户的申报计划
	希腊	已注册, 并完成场地变更	已完成 EDMF 注册, 并通过审评; 2020 年 4 月递交场地变更申请, 并于 2020 年 11 月通过审评	已完成
	意大利	已注册, 尚在场地变更中	已完成 EDMF 注册, 并通过审评; 2020 年 11 月递交场地变更申请	最终获批时间取决于下游制剂客户的申报计划
	英国	已注册, 尚在场地变更中	已完成 EDMF 注册, 并通过审评。目前正在准备场地变更申请文件, 尚未递交	待根据下游客户的产品注册计划递交申请文件
	马耳他	已注册, 尚在场地变更中	已完成 EDMF 注册, 并通过审评。目前正在准备场地变更申请文件, 尚未递交	待根据下游客户的产品注册计划递交申请文件
	欧洲	已注册	2019 年 10 月, 公司向 EDQM 递交了左卡尼汀 CEP 申请; 2021 年 6 月, 公司获得左卡尼汀原料药 CEP 证书	已完成

产品名称	注册国家或地区	注册状态	具体进展	预计获批时间
	中国	申请中	已向CDE提交左卡尼汀原料药注册资料，并于2020年6月10日收到受理通知书；发行人于2021年1月收到CDE发出的《补充资料通知》，并于2021年4月递交了有关补充资料的答复，目前CDE正在开展相关审评工作；此外，发行人于2021年3月接受并通过了药品注册现场核查及GMP符合性现场检查	预计获批时间 2021年7月
	日本	申请中	公司于2019年向日本PMDA递交了左卡尼汀原料药注册申请，并已取得登记号。下游制剂客户已于2021年2月提交药品上市许可申请。公司于2021年3月收到PMDA的第一轮《补充信息要求》，并于2021年5月提交答复	预计获批时间 2022年2月
	印度	已注册，新厂的注册申请正在准备中	老厂于2018年10月获得进口注册证书（有效期至2021年5月），新厂的进口注册证书申请已提交。公司于2021年4月收到印度药品管理总局的《补充信息要求》，并于2021年5月提交答复	预计于2021年8月取得新的进口注册证书
L-肉碱盐酸盐	日本	已注册	2015年老厂通过日本PMDA现场检查，取得适合性调查结果通知书；2020年9月3日通过PMDA的周期性书面审核，再次取得适合性调查结果通知书。根据日本客户需求，公司未来将不再供应L-肉碱盐酸盐，因此不计划进行场地变更申请	根据日本客户需求，公司将不再供应L-肉碱盐酸盐，未来将向客户供应左卡尼汀，因此已向日本PMDA递交左卡尼汀原料药注册申请

2、场地变更申请不存在重大不确定性

公司左卡尼汀产品已在美国、加拿大、希腊、意大利、英国、马耳他、印度等国家完成产品注册，药用级L-肉碱盐酸盐已在日本完成注册。因公司厂区进行整体搬迁，根据各国药品注册要求，公司需要对产品生产场地变更事项进行登记，公司目前正在陆续向各国监管机构提交场地变更申请。公司的场地变更申请不存在重大不确定性，以下将结合公司场地变更申请所涉及国家或地区的相关规定与公司实际情况进行分析说明：

适用的法规或指南	相关要求	公司情况
美国注射剂协会：《关于实施药品技术转移65号技术报告》（2014年）	建议以项目的方式对技术转移进行管理，即：通过不同部门不同学科技术人员的参与，确定参与人员不同的职责范围和角色，并根据项目的过程将项目划分为不同的阶段，建立恰当的时间节点，从而使被转移技术的质量和性能得到保留和保证	公司制定了技术转移方案，列出了技术转移的项目组成员及其职责、主要流程和工作、可接受标准等内容，涵盖了文件转移、实验室研究、试生产及工艺验证等技术转移活动。公司按照技术转移方案完成了左卡尼汀的工艺验证，成功将该产品从老厂转移至新厂
美国 FDA：《已批准原料药变更指南》（2018年）	该指南覆盖如下变更：与原料药生产所有步骤有关的设施、生产规模和设备变更；起始物料、原料、中间体和原料药成品半成品质量标准变更；合成生产工艺变更；原料药来源变更；原料药容器密闭系统变更。指南列举了在对原料药变更开展风险评估时应考虑的因素	公司根据要求进行了工艺风险评估，通过对左卡尼汀的质量标准、关键质量属性、关键工艺参数以及生产管理过程的潜在风险讨论，风险评估小组确认了现行质量标准符合注册法规要求，重新辨识了产品的关键质量属性和关键工艺参数，并对生产管理中的风险因素控制措施有效性进行了评价
欧盟变更指南：《关于不同种类变更的详细信息指南》（2008年）	指南明确了变更类型：小变更 Type IA、Type IB、大变更 Type II。生产变更中属于以下情形的，属于小变更：变更后的生产商同原生产商属于一个集团、工艺路线同原注册路线一致、不属于生物/免疫物质或无菌物质	公司新厂和老厂共享同一个质量管理体系，产品工艺路线未发生重大变化，左卡尼汀不属于生物/免疫物质或无菌物质，公司的场地变更符合小变更的相关要求
加拿大注册变更指南：《批准后变更指南：质量文件》（2019年）	指南涵盖了变更的级别：Level I-大变更、Level II-中变更、Level III-小变更、Level IV-变更记录。生产变更中属于以下情形的，属于小变更：变更后的场地是已批准的原料药或药品制造商的子公司、在相同的公司结构或药品质量体系下，或是为授权制造商工作的合同制造商，并且具有同等的药品质量体系	公司新厂和老厂共享同一个质量管理体系，产品工艺路线未发生重大变化。公司对新厂和老厂生产的产品从杂质谱、理化性质等方面进行了全面的质量比对，确定产品的质量等效，新厂的产品符合质量标准要求。因此公司场地变更符合小变更的相关要求
印度进口注册指南：《关于原料药和成品制剂进口与注册的通用提交格式指南》（2007）	需要提交再注册相关资料，包括不良反应事件、注册撤回吊销禁止等事件、最近三年进口至印度的销售情况、变更内容、生产质量控制等注册资料	公司老厂曾于 2018 年获得进口注册证书，公司本次按照印度药品进口注册要求进行再注册，相关注册要求未发生重大变化，公司产品工艺路线未发生重大改变，符合质量标准要求，且新厂和老厂共享同一个质量管理体系，因此公司本次注册预计不存在重大不确定性

根据上述分析，公司左卡尼汀的生产场地变更符合美国、欧盟、加拿大、印度等地区相关法规和指南的要求，公司的场地变更申请不存在重大不确定性。

报告期内，公司药用级左旋肉碱销售收入占营业收入比例分别为 6.83%、4.99%和 3.31%，占公司整体销售收入比例较低，相关产品的场地变更事项不会对公司生产经营造成重大影响。公司一方面积极推进相关产品的场地变更申请，另一方面在多个增量市场提交了左卡尼汀的注册申请：公司向欧洲药品监督管理局 EDQM 递交了左卡尼汀 CEP 申请且获得审评通过，并已在中国、日本提交左卡尼汀原料药的注册申请，以进一步拓展左卡尼汀的未来销售市场。

本所律师认为，公司药用级左旋肉碱的场地变更申请不存在重大不确定性，不会对公司生产经营造成重大影响。

（二）向中国监管部门递交注册申请的进展、预计审批时间，对发行人在中国开展原料药业务的影响

发行人已向 CDE 提交左卡尼汀原料药国内注册资料，并于 2020 年 6 月 10 日收到受理通知书。发行人于 2021 年 1 月收到 CDE 发出的《补充资料通知》，并于 2021 年 4 月递交了有关补充资料的答复，目前 CDE 正在开展相关审评工作。此外，发行人于 2021 年 3 月接受并通过了药品注册现场核查及 GMP 符合性现场检查。发行人左卡尼汀原料药注册的审评工作正在开展中，预计将于 2021 年 7 月完成审评。

发行人左卡尼汀原料药产品原已在美国、加拿大、希腊、意大利、英国、马耳他、印度等国家完成注册，因此主要销往北美、欧洲、印度等地区，发行人尚未在国内开展左卡尼汀的商业化销售。为进一步拓展增量市场，公司启动了左卡尼汀的国内注册申请工作。左卡尼汀的国内注册申请是否获批不会对公司现有业务造成影响，若国内注册顺利完成，发行人左卡尼汀产品的销售市场将得到有效扩展。

本所律师认为，发行人已向国家药品监督管理局药品审评中心提交左卡尼汀原料药国内注册资料，预计将于 2021 年 7 月完成审评。左卡尼汀的国内注册申请是发行人对增量市场的拓展，左卡尼汀的国内注册是否获批不会对公司现有业务造成影响，若国内注册顺利完成，发行人左卡尼汀产品的销售市场将得到有效扩展。

（三）主要产品是否已取得主要生产、销售国家药品监管部门的认证与注册

1、医药中间体

就医药中间体产品而言，公司定制研发生产的医药中间体无需获得药品批准文号，一般由下游客户作为申请人申请药品注册文件，公司并非强制义务人。

但部分医药中间体需要根据客户的要求向各国药监部门进行注册审核并接受质量体系检查，其原因为：根据药品监管规定，原料药起始物料之后的中间体需要被纳入注册审核体系且符合 GMP 要求，针对上述中间体，发行人需要配合下游客户履行相应的药品注册程序，包括递交中间体的相关资料、接受监管机构的检查等。各国对药品注册审核的具体要求不同，部分国家要求中间体资料与原料药或制剂资料一并提交以进行药品注册申请，该情形下，公司将中间体资料递交给下游客户，由下游客户将资料一并提交给监管机构；部分国家接受中间体的独立注册，在该情形下，公司可以选择独立提交中间体的注册资料，下游客户将在提交其药品注册申请时引用相关中间体的注册资料。此外，各国监管机构将视情况对部分中间体的供应商进行现场检查。

针对被纳入注册审核体系的中间体，公司根据各国的药品监管规定配合下游客户履行相应的注册程序。公司一般通过将中间体资料递交给下游客户，由下游客户将资料一并提交给监管机构，公司相关中间体将不会获得单独的注册或批准文件。对于部分中间体，公司独立提交了相关注册资料，公司医药中间体产品取得独立注册登记号的情况如下：

产品名称	注册国家	注册状态	说明
Venetoclax 中间体	美国	已注册	2019 年向 FDA 递交了产品的注册文件，并已取得注册登记号

公司医药中间体产品通过监管机构现场检查的情况如下：

产品名称	注册国家	说明
奈妥吡坦中间体	马来西亚	2017 年公司新厂区通过马来西亚 NPRA 现场检查，取得 GMP 证书

2、原料药

原料药产品需要在拟上市国家完成药品注册审评批准后方可开展商业化销售。公司目前已完成药品注册并实现商业化销售的原料药产品包括左卡尼汀和药用级 L-肉碱盐酸盐。公司左卡尼汀产品已在美国、加拿大、希腊、意大利、英国、马耳他、印度等国家完成产品注册批准，药用级 L-肉碱盐酸盐已在日本完成注册批准。因公司厂区进行整体搬迁，根据各国药品注册要求，公司需要对产品生产场地变更事项进行申报，公司目前正在陆续向各国监管机构提交场地变更申请。此外，为进一步扩展未来销售市场，公司已向欧洲 EDQM 提交左卡尼汀 CEP 申请且获得审评通过，并已在中国和日本提交左卡尼汀注册资料。

除左卡尼汀和药用级 L-肉碱盐酸盐之外，公司其他原料药产品目前仍处于研发或注册申请准备阶段，尚未提交药品注册申请。公司左卡尼汀和药用级 L-肉碱盐酸盐的注册情况请参见本《补充法律意见书（三）》之“一、《审核问询函》问询问题 17 的更新”之“（一）”的相关内容。

本所律师认为，发行人实现商业化销售的产品已取得主要销售国家药品监管部门的认证与注册。

（此页无正文，为《北京市中伦文德律师事务所关于诚达药业股份有限公司首次公开发行股票并在创业板上市之补充法律意见书（三）》之签署页）

北京市中伦文德律师事务所



负责人


陈文

经办律师：


张彦周

经办律师：


张晓霞

经办律师：


李帅

2021年7月23日