



北京市朝阳区建外大街丁 12 号英皇集团中心 8、9、11 层
8/9/11/F, Emperor Group Centre, No.12D, Jianwai Avenue, Chaoyang District, Beijing, 100022, P.R.China
电话/Tel.:010-50867666 传真/Fax:010-56916450 网址/Website:www.kangdalawyers.com

北京 西安 深圳 海口 上海 广州 杭州 沈阳 南京 天津 菏泽 成都 苏州 呼和浩特 香港 武汉 郑州 长沙 厦门 重庆 合肥 宁波

**北京市康达律师事务所
关于舒泰神（北京）生物制药股份有限公司
创业板向特定对象发行 A 股股票的**

补充法律意见书（三）

康达股发字【2023】第 0026-6 号

二〇二三年六月

北京市康达律师事务所
关于舒泰神（北京）生物制药股份有限公司
创业板向特定对象发行 A 股股票的
补充法律意见书（三）

康达股发字【2023】第 0026-6 号

致：舒泰神（北京）生物制药股份有限公司

本所接受发行人的委托，担任发行人本次发行的特聘专项法律顾问。本所律师在核查、验证发行人相关资料基础上，于 2023 年 3 月 3 日出具了《法律意见书》和《律师工作报告》、于 2023 年 4 月 3 日出具了《补充法律意见书一》、于 2023 年 4 月 20 日出具了《补充法律意见书一（更新稿）》；于 2023 年 5 月 4 日出具了《补充法律意见书二》、于 2023 年 5 月 30 日出具了《补充法律意见书一（二次更新稿）》、《补充法律意见书二（更新稿）》。现根据深圳证券交易所上市审核中心下发的审核函〔2023〕020088 号《关于舒泰神（北京）生物制药股份有限公司申请向特定对象发行股票的第三轮审核问询函》（以下简称“《审核问询函》”）的要求，本所律师对与发行人本次发行相关事宜进行补充核查，并出具本补充法律意见书（以下简称“本补充法律意见书”）。

本所律师仅基于本补充法律意见书出具日以前已经发生或存在的事实以及现行法律、行政法规、规章和相关规定发表法律意见。本所律师对所查验事项是否合法合规、是否真实有效进行认定，是以该等事实发生时或事实处于持续状态下的现行有效的法律法规、政府主管部门做出的批准和确认、本所律师从国家机

关等公共机构直接取得的文书为依据做出判断。对于非从公共机构直接取得的文书，本所律师已经进行了必要的核查和验证。

本所律师对于会计、审计、资产评估等非法律专业事项不具有进行专业判断的资格。本所律师依据从会计师事务所、资产评估机构直接取得的文书发表法律意见并不意味着对该文书中的这些数据、结论的真实性和准确性、完整性做出任何明示或默示的保证。

如无特别说明，本补充法律意见书中的简称或名词的释义与《法律意见书》《律师工作报告》《补充法律意见书一》《补充法律意见书一（更新稿）》《补充法律意见书二》《补充法律意见书一（二次更新稿）》、《补充法律意见书二（更新稿）》中的含义相同。

本补充法律意见书构成对《法律意见书》《律师工作报告》《补充法律意见书一》《补充法律意见书一（更新稿）》《补充法律意见书二》《补充法律意见书一（二次更新稿）》、《补充法律意见书二（更新稿）》的补充，仅供发行人为本次发行之目的使用，不得用作其他目的。

本补充法律意见书中不存在虚假记载、误导性陈述或者重大遗漏，本所律师依法对出具的法律意见承担相应法律责任。

本所律师同意将本补充法律意见书作为发行人申请本次发行所必备的法律文件，随同其他申请文件一起上报。

本所律师遵循审慎性及重要性原则，在查验相关材料和事实的基础上独立、客观、公正地出具补充法律意见如下：

正文

问题 1、根据申报材料，本次募投项目 STSA-1002 和 STSA-1005 联合用药项目于 2022 年 8 月取得临床试验批准通知书，适应症为治疗重型、危重型新型冠状病毒肺炎，该项目处于临床 I 期阶段。后续，发行人拟开展与治疗重型、危重型新型冠状病毒肺炎方向无关的急性呼吸窘迫综合症(ARDS 适应症)II/III 期临床试验,最终适应症方向为 ARDS。

请发行人补充说明：发行人变更募投项目产品适应症范围与相关药物临床批件内容不一致，是否需要取得境内外审批部门的批准或备案，是否需要取得新的临床批件。如是，请发行人结合有关规定说明相关程序、实施进展、同类案例等说明募投项目实施是否具有重大不确定性。

请保荐机构发行人律师核查并发表明确意见。

一、发行人变更募投项目产品适应症范围与相关药物临床批件内容不一致，是否需要取得境内外审批部门的批准或备案，是否需要取得新的临床批件

本次募投项目 STSA-1002 和 STSA-1005 联合用药项目（以下简称“联合用药项目”）已于 2022 年 8 月取得国家药品监督管理局（NMPA）签发的临床试验批准通知书，适应症为治疗重型、危重型新型冠状病毒肺炎，后续拟向美国食品药品监督管理局（FDA）申请开展与 COVID-19 方向无关的 ARDS 适应症的临床研究，发行人拓展 ARDS 适应症需要取得 FDA 的新临床批件。

（一）拓展适应症的可行性

一个新药根据其作用机理，可能适用多个目标适应症。新药研发公司在取得首个适应症的临床批件后，在开展 I 期临床健康人群的试验期间，可根据不同目标适应症的研发周期、研发难度、竞争状况、客观限制等多种因素，选择优先研发新的适应症。目前联合用药项目处于临床 I 期阶段，I 期临床工作内容主要为初步的临床药理学及人体安全性评价试验，即主要观察药品的安全性而非有效性，因此受试者通常为健康人群，实际上并不区分适应症。当新药研究的受试者为目标适应症患者时，新药研发公司才会最终确定适应症，并以拓展适应症的方式取

得新适应症的临床批件。

新药研发公司在拓展新适应症时，可以使用原适应症 I 期临床的健康人群试验数据，向药监部门直接申请开展针对新适应症患者的临床试验。因此，拓展新适应症系使用了原适应症的试验数据，拓展适应症的临床试验方案设计与首次申请的临床试验方案存在区别，原适应症的 I 期临床健康人群试验数据对拓展新适应症具有重要支撑作用。

（二）获得 NMPA 临床试验许可后，后续在美国直接开展目标适应症患者临床试验的可行性

NMPA 和 FDA 现均为 ICH（国际人用药品注册技术要求协调会）的成员。ICH 是一个国际性非盈利组织，已成为药品注册领域重要的国际规则制定者，其旨在协调各国的药物注册技术要求（包括统一标准、检测要求、数据收集及报告格式），使药物生产厂家能够应用统一的注册资料规范，按照 ICH 的有效性、质量、安全性及综合学科指南申报。其中，ICH 的重要任务包括协调各国监管机构，使研发数据更大程度的相互接受，避免在人体上重复开展临床试验。

ICH 在医药研发的质量、安全性、有效性及多学科等领域制订了诸多的指导原则，其中包括了 E6（R1）药物临床试验管理规范指导原则（GCP）、E6（R2）药物临床试验管理规范综合附录、E5（R1）接受国外临床试验数据的种族因素、E17 多区域临床试验计划与设计的一般原则等涉及临床试验标准及国际互认的相关指导原则。具体内容如下表所示：

指导原则名称	主要内容	指导原则所处阶段
E6（R1）药物临床试验管理规范指导原则（GCP）、E6（R2）药物临床试验管理规范综合附录	1、药物临床试验质量管理规范（GCP）是设计、实施、记录和报告涉及人类对象参加的试验的国际性伦理和科学质量标准。遵循这一标准为保护受试者的权利、安全性和健康，为与源于赫尔辛基宣言的原则保持一致以及临床试验数据的可信性提供了公众保证。 2、GCP 旨在提出一个统一的临床试验标准，促进管理当局在其权限内相互接受临床数据。 3、在有意向提交给药政管理当局临床数据时应当遵循本指导原则。	第 5 阶段 注
E5（R1）接受国外临床试验数据的种族因素	1、本指南的前提是，没有必要在新地区重复进行药物的全部临床研发过程，建议全部或部分的接受国外临床研究数据，以支持药物在新地区的注册审批。	第 5 阶段

	<p>2、本指南并不是为了在新地区申请注册药品而修改对临床数据的要求，而是旨在国外临床研究数据可能符合新地区的注册要求时，推荐接受国外临床资料。</p> <p>3、若现有临床数据集符合新地区的管理要求，这些国外数据是否能被接受，还取决于该数据能否外推到新地区的人群。当监管机构或申办者认为种族因素可能改变药物在新地区人群中的安全性或有效性时，申办者可能需要在新的地区获得一定的临床数据，以便将两个地区之间的临床数据外推或桥接起来。</p> <p>4、如果申办者需要获得额外的临床数据，以满足新地区的监管要求，则可以将这些临床试验设计成桥接研究（bridging study，小规模附加试验研究）。</p>	
<p>E17 多区域临床试验计划与设计的一般原则等涉及临床试验标准</p>	<p>1、随着药物研发日益全球化，不同区域和国家监管机构能够接受多区域临床试验（Multi-Regional Clinical Trials, MRCT）数据作为支持药物（医药产品）批准上市的主要证据来源已经变得很重要。本指导原则旨在说明 MRCT 计划与设计的一般原则，目的是提高 MRCT 在全球监管递交中的可接受度。</p> <p>2、本指导原则主要针对 MRCT，其数据用于提交至多个监管机构的药物批准（包括批准增加适应症、新剂型以及新给药方案）或满足上市后要求的研究。本指导原则的部分内容也可能与临床早期研发或后期研究相关。本指导原则主要涵盖包括生物制品在内的药物。</p> <p>3、参与 MRCT 的所有研究中心应满足适用的质量、伦理及监管标准。尤其是，MRCT 应在所有区域和研究中心按照 ICH GCP 标准实施，包括试验中心应允许监管机构实施 GCP 核查。</p> <p>4、鼓励 MRCT 申办者同相关监管机构召开科学咨询会。上述互动应在 MRCT 的计划阶段进行，讨论整体研发计划的监管要求以及 MRCT 数据用于支持上市许可的可接受性。</p>	<p>第 5 阶段</p>

注：第 5 阶段为实施指导原则，即 ICH 各地区/国家监管机构通过各自行政程序实施指导原则。

依据 FDA 相关法规及指南，如果满足以下条件，FDA 将接受未在美国提交 IND 的境外临床数据：（1）研究遵循《药物临床试验质量管理规范》（GCP）进行；（2）FDA 认为有必要，会通过现场核查来验证研究数据；（3）其他需要考虑的因素：如研究人群、临床实践、法规要求等方面的差异。

综上，在 ICH 指导原则和 FDA 相关法规及指南的框架下，中美监管机构均为 ICH 成员，中国境内遵循 GCP 设计的临床试验，其试验数据在其他 ICH 成员所属国（如美国），具备得到监管机构认可的基础。联合用药项目系遵循 GCP 设

计的临床试验，发行人可以结合联合用药境内 I 期临床健康人群的试验数据，向 FDA 申请新适应症临床批件，直接开展针对新适应症且受试者为病患者的临床试验。

发行人的其他研发项目中，也存在 I 期临床在境内开展，II 期临床直接在境外开展的情形。如 BDB-001 项目，其重型 COVID-19 适应症的 I 期临床试验（健康人群）在境内实施，后续在西班牙、印度等参与 ICH 的国家被允许直接开展 II 期/III 期临床试验。

（三）联合用药项目拓展适应症实施的可行性

急性呼吸窘迫综合征（ARDS）是一种在短时间内（1 周内）发生的急性、弥漫性的炎症性肺损伤，由严重感染、创伤、休克等各种肺内外致病因素导致，临床表现为呼吸窘迫、顽固性低氧血症和呼吸衰竭，为常见的危及人类健康的呼吸系统重症表现之一。多种危险因素可诱发 ARDS，包括①直接肺损伤因素：严重肺部感染，胃内容物吸入，肺挫伤，吸入有毒气体，淹溺、氧中毒等；②间接肺损伤因素：严重感染，严重的非胸部创伤，重症急性胰腺炎，大量转输血，体外循环，弥散性血管内凝血等。

STSA-1002 是一种重组抗人补体蛋白 C5a 的全人源 IgG1 单克隆抗体，抑制 C5a 可有效阻断其对中性粒细胞的趋化、NETs 形成、纤维蛋白生成。阻断中性粒细胞介导的免疫激活、对血管内皮和上皮细胞的破坏、血管通透性增加和凝血过程，可阻断 ARDS 发生的上游机制，减轻 ARDS 的炎症反应。STSA-1005 是一种全人源 IgG4 单克隆抗体，可以与 GM-CSFR α 特异性结合，阻断 GM-CSFR α 及其配体 GM-CSF 的相互作用，从而减少过度炎症和通过降低产生 GM-CSF 的细胞因子水平并抑制多余的髓系细胞的存活。STSA-1002 快速减少天然免疫细胞引起的过度炎症反应，STSA-1005 辅助减少过度炎症反应，并减少上游天然免疫细胞的分化及骨髓动员，两者联合具有协同潜力，为两药联合治疗 ARDS 的临床研究提供了理论依据。

本次联合用药项目后续拟拓展至与 COVID-19 无关的 ARDS 适应症，ARDS 的致病机制与重症 COVID-19 相似，重症 COVID-19 常见细胞因子风暴和淋巴细胞减少，是患者天然免疫过度激活而适应性免疫激活不足的体现，本质上为髓系

细胞过度激活，与其他因素引起的高炎症亚型 ARDS 是一致的。因此，本次联合用药项目从作用机理上看，拓展至 ARDS 适应症具备可行性。

联合用药项目已于 2022 年 8 月获准开展临床试验，目前临床 I 期受试者已完成随访并出组，没有发生严重不良事件，显示安全性良好。同时，发行人对 STSA-1005 和 STSA-1002 单药的原理掌握较为充分，STSA-1002 注射液在中国、美国两地也已开展的单药 I 期临床研究，以及 STSA-1005 注射液在美国已开展的单药 I 期临床研究，均显示安全性良好。

基于此，发行人联合用药项目在拥有较为充分的药物安全性数据的基础上，申请 ARDS 新适应症临床研究获得 FDA 批准的可能性较大。即便 FDA 可能基于 ICH 指导原则《E5（R1）接受国外临床试验数据的种族因素》，要求发行人补充进行桥接研究（小规模附加试验研究），在前述临床试验实施经验的基础上，桥接实验亦不存在较大实施难度或者实施障碍。

综上，发行人在 ICH 指导原则下开展的联合用药项目临床 I 期试验，试验显示药物安全性良好，预计境内临床 I 期试验数据获得 FDA 认可的可能性较大，无需再重复开展安全性相关的早期临床试验。发行人基于现有的临床试验数据，向 FDA 提交后续临床试验申请并获得 FDA 关于 ARDS 方向的临床批件，不存在实质性障碍，不存在重大不确定性。

二、相关程序及实施进展

针对联合用药项目，发行人计划在中美两地均开展关于联合用药项目在 ARDS 适应症方向的药物研发工作。考虑到 STSA-1002 和 STSA-1005 单药均已在美国开展了临床 I 期试验，有较为充分的临床试验数据，因此，联合用药项目先计划在美国向 FDA 申请 ARDS 适应症方向的研究。发行人也将在境内开展联合用药项目 ARDS 适应症方向的研究，拟使用自有资金投入，不作为本次募投项目。

（一）相关程序

发行人完成联合用药临床 I 期试验受试者的随访和出组后，开展数据清理工作，进行数据的统计分析，并完成临床 I 期试验的总结工作。

发行人根据临床数据结果及 FDA 的沟通反馈情况，向 FDA 递交正式的 IND 申请材料。FDA 接受 IND 申请后，实施评审。通过评审后，FDA 将批准申请人的临床试验方案。

（二）实施进展

联合用药项目的临床 I 期试验正在实施中，截至目前，已入组 50 例健康人群受试者，均已完成随访并出组，没有发生严重不良事件，显示安全性良好，预计在 2023 年下半年进行临床 I 期试验的总结工作。

发行人目前在与 FDA 开展积极的沟通，计划在获取临床 I 期试验数据后，于 2023 年下半年向 FDA 递交联合用药新适应症的 IND 申请。

三、同类型案例

新药研发企业开展新药的早期临床试验，后续拓展新适应症，并被准许豁免早期临床，直接开展针对新适应症患者的临床试验，系新药研发企业常用的操作模式。部分同类型案例如下表所示：

实施主体	药品名称	早期临床阶段	拓展适应症的临床阶段
亿帆医药 (002019)	F-652	临床阶段：I 期； 实施地点：境内； 适应症：急性胰腺炎	临床阶段：II 期，获得 FDA 的临床 II 期试验批件，豁免 I 期试验； 实施地点：美国； 适应症：新增适应症急性移植物抗宿主病、急性酒精肝炎
上海医药 (601607)	SPH4336	临床阶段：I 期； 实施地点：境内； 适应症：晚期实体瘤	临床阶段：II 期，获得 FDA 的临床 II 期试验批件，豁免 I 期试验； 实施地点：美国； 适应症：局部晚期或转移性脂肪肉瘤
康弘药业 (002773)	康柏西普	临床阶段：I 期/II 期； 实施地点：境内； 适应症：治疗湿性年龄相关性黄斑变性	临床阶段：III 期，获得 FDA 的临床 III 期试验批件，豁免 I 期、II 期试验； 实施地点：美国； 适应症：湿性年龄相关性黄斑变性，后续拓展至新生血管性年龄相关性黄斑变性、糖尿病黄斑水肿（DME）、视网膜分支静脉阻塞（BRVO）所致黄斑水肿病变、视网膜中央静脉阻塞（CRVO）所致黄斑水肿病变等多个适应症
科伦药业 (002422)	A223	临床阶段：I 期 实施地点：境内； 适应症：类风湿关节	临床阶段：II 期，获得 NMPA 的临床 II 期试验批件，豁免 I 期试验； 实施地点：境内；

		炎	适应症：重度斑秃
智翔金泰 (688443)	GR1501	临床阶段：I 期 实施地点：境内； 适应症：斑块状银屑病	临床阶段：II 期（已完成）/III 期（进行中），获得 NMPA 的临床试验批件，豁免 I 期试验； 实施地点：境内； 适应症：中轴型脊柱关节炎

此外，联合用药项目虽然尚未取得 ARDS 的临床批件，但已取得 COVID-19 相关适应症的临床批件，临床 I 期的研发工作已在持续进行中，取得 ARDS 适应症的新临床批件并不是该项目作为募投项目的必备条件。在市场同类再融资或 IPO 案例中，不少药企存在募投项目尚未取得临床批件，但已规划临床投入的情形，取得临床批件并非创新药研发类募投项目的必备条件。部分案例具体见下表：

公司名称	发行品种	注册或核准日期	具体情况
昆药集团 (SH.600422)	公开发行可转换公司债券	2020 年 6 月 28 日	募投项目新药研发平台涉及 6 个新产品的研发，其中 4 个产品 KY41079、KY41111、KY71113、KY70091 尚未取得临床批件，但已规划临床投入，并拟使用募集资金。
九典制药 (SZ.300705)	公开发行可转换公司债券	2021 年 1 月 5 日	募投项目新药研发中包括 PDX-02、PDX-03、PDX-04 等改良型新药，尚未取得临床批件，但已规划临床投入，并拟使用募集资金。
荣昌生物 (SH. 688331)	首次公开发行股票	2022 年 1 月 11 日	募投项目抗肿瘤抗体新药研发项目，共计 6 个药物，其中 PD-L1+TGF- β 双抗注射液，尚未取得临床批件，已规划临床 I 期至 III 期试验及药品注册费用，并拟使用募集资金。
凯因科技 (SH.688687)	首次公开发行股票	2021 年 1 月 5 日	募投项目新药研发中的 KW-027 尚未取得临床批件，但已规划临床前研究、临床 I 期至临床 III 期的投入，并拟使用募集资金。

综上，本所律师认为：

（一）本次募投项目 STSA-1002 和 STSA-1005 联合用药项目，后续拟向 FDA 申请开展与 COVID-19 方向无关的 ARDS 适应症的临床研究，需要取得 FDA 的新临床批件。发行人在 ICH 指导原则下开展的联合用药项目临床 I 期试验，目前受试者已完成随访并出组，显示药物安全性良好，预计境内临床 I 期试验数据获得 ICH 成员 FDA 认可的可能性较大，无需再重复开展安全性相关的早期临床试验。发行人基于现有的临床试验数据，向 FDA 提交后续临床试验申请并获得 FDA 关于新适应症的临床批件，不存在实质性障碍。

（二）相较于其他项目，联合用药项目具有独特的可行性支持基础。其一，适应症从 COVID-19 拓展到 ARDS，联合用药的作用通路和作用机制依然有效；

其二，STSA-1002 和 STSA-1005 两个单药都已经获得 FDA 批准并开展了临床试验，并且 I 期临床均表现出良好的安全性。

（三）基于现有案例，新药研发企业开展新药的早期临床试验，后续拓展新适应症，并被准许豁免早期临床，直接开展针对新适应症患者的临床试验，系新药研发企业常用的操作模式。在市场同类再融资或 IPO 案例中，不少药企存在募投项目尚未取得临床批件，但已规划临床投入的情形，取得临床批件并非创新药研发类募投项目的必备条件。因此，联合用药项目尽管未取得 ARDS 适应症的新临床批件，但并不会因此限制该项目被列入募投项目。

基于上述情况和分析，本次募投项目 STSA-1002 和 STSA-1005 联合用药项目向 FDA 取得新适应症的临床批件，实施后续临床试验，不存在重大不确定性。

【核查程序】

1、访谈发行人高级管理人员、研发人员，了解 STSA-1002 和 STSA-1005 联合用药项目的实施情况及后续需履行的程序；

2、查询 ICH 的基本情况 & ICH 制订的指导性原则；

3、查询 FDA 相关法规、指南及关于 IND 申请的相关政策；

4、查询同行业公司的药物研发项目，整理与联合用药项目相似的案例。

本补充法律意见书一式四份，具有同等法律效力。

（以下无正文）

（此页无正文，仅为《北京市康达律师事务所关于舒泰神（北京）生物制药股份有限公司创业板向特定对象发行 A 股股票的补充法律意见书（三）》之签字盖章页）

北京市康达律师事务所（公章）



负责人： 乔佳平

经办律师： 鲍卉芳

周 群

李明昕

2023年6月7日