

贵州百灵企业集团制药股份有限公司 关于化药一类新药替芬泰项目的进展公告

本公司董事会及全体董事保证本公告内容不存在任何虚假记载、误导性陈述或者重大遗漏，并对其内容的真实性、准确性和完整性承担个别及连带责任。

风险提示：鉴于新药研制的复杂性、风险性和不确定性，替芬泰（原 Y101）项目研制具有周期长、投入较大的情况，各阶段研究均具有风险性，公司将及时履行信息披露义务，请投资者注意投资风险。

1、公司的替芬泰项目存在新药审批的过程中临床试验不能通过及临床实验周期较长的可能性风险，该项目的临床研究将根据批准后的临床实验方案进行，该研究将分为多个阶段，公司将及时对周期时间进行信息披露，每个阶段均存在风险性和重大的不确定性；

2、公司的替芬泰项目存在不能获得《新药证书》和《药品生产批件》的可能性风险。

贵州百灵企业集团制药股份有限公司（以下简称“公司”或“贵州百灵”）与贵州省中国科学院天然产物化学重点实验室、天津药物研究院、中国人民解放军 302 医院合作研发的化药 1.1 类新药“替芬泰”项目（原 Y101）于 2014 年 1 月 21 日收到国家食品药品监督管理总局下发的《药物临床试验批件》。2014 年 3 月 17 日公司与北京博诺威医药科技发展有限公司（以下简称：“博诺威医药”）签订了《技术开发（委托）合同》，公司将委托博诺威医药代理进行替芬泰

片 I 期临床试验。

2015 年 12 月 14 日公司与贵州省中国科学院天然产物化学重点实验室、天津药物研究院、中国人民解放军 302 医院、苏州大学附属第一医院、北京博诺威医药科技发展有限公司等就化药 1.1 类新药“替芬泰”项目的 I 期临床试验开展以来的情况形成了《研究纪要》，对 I 期临床试验情况进行了中期总结，现将相关情况公告如下：

化药 1.1 类新药“替芬泰”项目中期总结：

1、临床试验证明替芬泰单次给药 25mg 到 900mg 剂量范围内是安全的。

2、根据《临床批件》要求完成的药理实验证明：替芬泰可以通过抑制 cccDNA 转录的 RNA 中的 Calcium-PyK2 信号通路和上调 P21 基因抑制 HBx 的产生，从而达到抑制 HBV 的作用。同时通过 IL-21R、bcl-2 等因子进行免疫调节，抑制肝细胞凋亡达到保护肝细胞的作用，防治病毒的入侵。另外，替芬泰还可以抑制细胞上清中 HBsAg（乙肝表面抗原）的含量；对细胞上清中的 HBV DNA 有较强的抑制作用；对核苷类耐药基因有抗耐药的作用。

3、替芬泰原料药的研磨转晶实验和热循环处理实验结果表明，原料药在研磨和热循环处理的过程中其晶型没有变化，没有多晶型现象。

4、制剂研究表明替芬泰原料气流粉碎机 1 次即可达到 D90 为 44 μ m 的粉末且呈正态分布，达到质量标准草案的要求。

做为创新药物的 FIH 试验，替芬泰片 I 期临床试验自开展以来，

为确保试验方案的科学性和伦理性，研究单位针对试验设计进行了多次讨论和方案更新，伦理审查和备案时间有所延长，同时为了更好的保障志愿者的权益，试验提高了对健康志愿者的健康要求，缩小了可入选志愿者的范围，由此延长了健康志愿者的招募时间，造成实验进展时间较原定时间有所延误。根据现在实验的进展情况，如果 12 月份通过伦理委员会批准，因为有预实验设计，且中间有农历春节的特殊情况，志愿者难于招募，故 I 期临床试验初步预计完成时间为：2016 年 5 月 31 日前。

后期计划：

1、苏州大学附属第一医院和博诺威医药后期的 I 期临床试验开展计划：

① 目前的耐受性试验（最高到 900mg）未出现不良反应，且在 25mg-900mg 剂量范围内 AUC 及 C_{max} 与给药剂量呈线性关系。下一阶段首先开展食物影响试验，在该试验基础上，开展多次给药试验。

② 食物影响试验和多次给药试验结束后，建议进行 POC 试验，以及早确认药物的疗效及有效剂量。

③ 继续检测单次给药试验 400mg 剂量组受试者的尿便样本，计算人体的累积排泄量，以提供初步的物质平衡数据。同时建议如开展物质平衡研究应在确认了药物的疗效之后再开展。

2、贵州省中国科学院天然产物化学重点实验室负责替芬泰同位素内标物的制备。同位素种类和制备数量需与博诺威医药或苏州大学附属第一医院确认。完成代谢产物 M8、M9 的合成。

3、中国人民解放军 302 医院与天津药物研究院提供代谢产物 M8、M9 安全及有效性研究报告。

4、贵州百灵通过气流粉碎试验验证合适的进样气压，准确测量 D90 为 44 μ m 的粉末粒度，控制粒度范围，拟订溶出时间，以达到较好的溶出效果。

特此公告。

贵州百灵企业集团制药股份有限公司

董 事 会

2015 年 12 月 14 日