

## 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、公司的替芬泰项目目前为 I 期临床试验工作结束阶段，研究结果存在不能通过相关审核的风险；

2、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，该项目的后续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；

3、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。

2016年7月8日公司与苏州大学附属第一医院、贵州省中科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、北京博诺威医药科技发展有限公司就化药 1.1 类新药“替芬泰”项目召开了“替芬泰 I 期临床试验技术总结会议”，对 I 期临床试验情况进行了总结，现将相关情况公告如下：

### **化药 1.1 类新药“替芬泰”项目 I 期临床总结：**

1、按照国家食品药品监督管理局颁发的临床批件对药学部分的要求，进行了药学相关的研究工作，提供了 I 期临床试验样品，其单个杂质水平低于 0.15%，未超出动物安全性试验数据所支持的相应杂质的水平。对原料药晶型进行研究，结果显示替芬泰原料药存在两种不同晶型（晶型 I 和晶型 II），以及三种溶剂化物（溶剂化物 A、溶剂化物 B 和溶剂化物 C）。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。替芬泰原料的晶型为室温条件下的稳定晶型，适宜作为药用晶型。针对替芬泰合成过程中引入第二个手性中心后的合成中间体进行了构型控制。积累了替芬泰杂质研究的数据，并按照杂质指导原则的要求进行了杂质控制研究。

2、临床前药理学研究发现替芬泰有较强的抗乙型肝炎病毒(HBV)作用，抗病毒机制为通过调控 HBV 复制下游 Calcium-PyK2 信号通路和 p21 因子，对 HBx 蛋白的功能产生影响，达到抑制 HBV 复制的作用；

并可通过影响细胞 IL-21、Bcl-2 等免疫因子提高细胞抗 HBV 作用。耐药作用方面，替芬泰联合核苷类药物可增强药效并可延缓核苷类药物耐药作用。保肝降酶方面，替芬泰可通过调节免疫因子、抗氧化等作用减缓肝脏细胞的凋亡程度，达到保护肝脏的作用。

3、替芬泰 I 期临床研究开展了替芬泰片单次给药健康人体耐受性及药代动力学试验、高脂高热饮食对单次口服替芬泰片药代动力学影响试验和替芬泰片多次给药健康人体耐受性及药代动力学试验，共计入组 102 例健康志愿者，试验过程中发生不良事件共 7 例共 15 次，其中研究者判定与药物可能相关的不良事件为 3 例共 4 次，主要表现为谷草转氨酶（AST）、谷丙转氨酶（ALT）升高和恶心，均为轻度可耐受的不良反应，未采取相关措施，后期恢复正常，无严重不良事件发生，总体安全性较好。药动学研究结果显示，在 50mg 至 900mg 剂量范围内，替芬泰体内暴露量随着给药剂量的增加而增加，不同性别间无显著药动学差异，饮食对其药动学特征无显著影响。建议在随后的临床研究中继续关注在相关病人中的安全性，重点关注替芬泰的安全性、疗效及其与药物暴露量之间的相关性。

### 后期计划：

在相关病人中进行下一阶段的临床研究，继续关注该药物的安全性，探索该药的临床疗效，重点关注替芬泰的安全性、疗效及其与药物暴露量之间的相关性。

特此公告。

贵州百灵企业集团制药股份有限公司

董 事 会

2016 年 7 月 8 日