

证券代码：600535 证券简称：天士力 编号：临 2016-060 号
债券简称：12 天士 01 债券代码：122141
债券简称：13 天士 01 债券代码：122228

天士力制药集团股份有限公司
关于复方丹参滴丸美国 FDA 国际多中心 III 期
临床试验结果的公告

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。

日前，天士力制药集团股份有限公司（以下简称“公司”、“本公司”）在中国已上市的独家产品复方丹参滴丸为申报美国 FDA（Food and Drug Administration，美国食品药品监督管理局）在美国新药上市批准进行的全球多中心随机双盲大样本 III 期临床试验，经过一系列数据管理和统计分析工作，形成了《临床试验顶层分析总结报告（Topline Analysis Report）》（以下简称“《报告》”）。根据上海证券交易所《上市公司行业信息披露指引第七号——医药制造》有关规定，现将有关内容进行公告。

一、临床试验总结性结论

“复方丹参滴丸（T89）治疗慢性稳定性心绞痛国际多中心 III 期临床研究（T89-07-CAESA）”试验主要临床终点的顶层统计分析（Top-line Analysis）近期完成。现特将采用标准布鲁斯平板运动试验条件下最大运动耐受时间（TED，Total Exercise Duration）改变作为主要临床终点指标的大样本、随机双盲、全球 9 个国家/地区的 127 个中心的 III 期临床研究结果公告如下：

1. 复方丹参滴丸在主要临床终点上具有显著的量效关系、增加 TED 的作用明显优于安慰剂对照组和三七冰片拆方组。排除由于不可抗力（如国家战争、中心倒闭）导致研究数据不可采用的个别病例，对多种类型心电图异常的较严重稳定性心绞痛病人，在临床研究的前四周治疗期间，复方丹参滴丸高、低剂量增加 TED 的作用类似；随后至第六周，高剂量组随服药时间而继续增加 TED 的速率保持不变，低剂量组的增速相对有所放缓，但均具统计学显著意义（ $p < 0.001$ ）且显著优于安慰剂对照组及三七冰片拆方组（ $p < 0.05$ ）；第六周试

验治疗结束时的点对点比较显示，高剂量组的作用高于低剂量组，且两组均显著优于安慰剂对照组和三七冰片拆方组（ $p < 0.05$ ）。

2. 次要疗效观察终点指标佐证主要临床终点指标，疗效证据成链。在 4 周治疗期后，复方丹参滴丸高、低剂量组相对于安慰剂组可减少每双周硝酸甘油使用量 25%，同比安慰剂组在此期间大约增加了硝酸甘油使用量 9%。复方丹参滴丸高、低剂量组相对于安慰剂组还可显著降低每双周心绞痛发作次数 27%，同比安慰剂组仅减少心绞痛发作次数 0.001%。

3. 本试验首次采用大规模随机双盲国际多中心 III 期临床试验的方法，通过复方丹参滴丸高剂量组的疗效明显优于与其相当剂量的三七冰片拆方组的头对头比较，用临床研究解读了复方丹参滴丸的组方基础，满足了对复方中药研发需进行拆方研究的药政管理要求。

4. 鉴于试验用不同生产批次的复方丹参滴丸在本试验的疗效上没有可见的差异，因此用于 III 期临床的三个批次生产样品中的有效物质控制范围可作为上市产品质量标准依据。

5. 本次试验再次证明了复方丹参滴丸的临床安全性。整个试验期间没有发生任何与试验方案或复方丹参滴丸相关的严重不良事件。所有其他一般不良事件均低频率、较轻微、可自愈，不同研究组之间的不良事件发生率没有区别。在已获得的临床前实验动物急毒、长毒等安全性证据和健康志愿者剂量爬坡临床安全药理证据之上，验证了复方丹参滴丸在本试验使用的高剂量条件下临床使用安全。

复方丹参滴丸治疗慢性稳定性心绞痛的美国 FDA II 期临床试验的安全性、有效性结果得到进一步验证。

二、复方丹参滴丸药品研发及相关情况

复方丹参滴丸是由本公司独家开发研制的一种治疗心血管疾病的药品，于 1993 年获得国家新药证书和生产批件，1995 年投放市场，是国家医保品种、国家基本药物目录品种、国家基药低价药品目录品种。作为现代中药知名品牌，每年有大量消费者使用并受益。

1998 年 9 月 29 日，复方丹参滴丸以药品身份正式通过美国食品药品监督管理局（FDA）的临床用药（IND）申请。

2006 年公司重新向 FDA 申请了新的 IND，确定了预防和治疗慢性稳定型心绞痛

的临床适应症，临床研究所用复方丹参滴丸药品代码为T89。II期临床试验研究自2007年2月开始准备，自2008年11月第一组病例入组，在美国佛罗里达、德克萨斯等十一个州的临床中心进行了多剂量、随机双盲、多中心平行对照等涉及多方面内容的临床试验。

2010年初，II期临床试验完成，2010年8月7日，根据复方丹参滴丸(T89)《美国II期临床试验报告》，公司发布了《关于公布复方丹参滴丸美国II期临床试验结果的提示性公告》。

在经历了两年的准备期之后，复方丹参滴丸(T89)FDAIII期临床试验研究自2012年8月正式开始。T89的III期临床研究被设计成一个双盲、随机、多国、多中心、安慰剂和拆方组双对照的大样本临床研究，旨在评估复方丹参滴丸(T89)在慢性稳定型心绞痛患者中的安全性和有效性。（摘自美国临床试验注册网站Clinical Trial注册资料库<https://www.clinicaltrials.gov>）并以临床研究的批次差异和量效关系等证据支持建立大生产上市产品质量控制的参照标准。III期临床试验项目在美国、加拿大、俄罗斯、乌克兰、格鲁吉亚、白俄罗斯、墨西哥、巴西及中国台湾9个国家/地区的127个临床中心展开，于2016年3月完成临床工作，后进入COV（临床中心关闭访查）、数据库锁定阶段，随后开展研究数据的顶层分析工作，并于近日完成了《报告》。

鉴于复方丹参滴丸(T89)是全球首例复方中药在海外研发并完成三期临床研究，具有众多前沿性和创新性，尤其是滴丸剂型在国际新药申报中的原创性，将仍然需要在FDA指导下完善。按照FDA在近期面对面会议上的提示，在向美国FDA递交上市申请前，还需要进行详细的对三期临床研究的治疗时间、剂量、背景用药、服药情况等因素的分层统计分析工作，并同FDA进行后续的书面和面对面讨论。

复方丹参滴丸(T89) FDA-NDA（New Drug Application, 新药申报）项目累计研发投入待归集整理统计后适时披露。

三、美国同类药品市场情况

心绞痛(angina pectoris)是由于心肌急剧的、暂时的供氧和需氧不平衡所引起的临床综合征。其临床特征为阵发性前胸压榨样疼痛感觉，主要位于胸骨后部，可放射至心前区、左上肢、颈部、左肩部和后背部，常发生于劳累或情绪激动时，持续时间为数分钟，休息或用硝酸酯制剂后上述症状迅速消失。临

床上将心绞痛分为稳定性心绞痛、不稳定性心绞痛和变异性心绞痛三种临床类型。其稳定性包含两方面的含义：其一是指病情稳定；其二是指冠状动脉粥样硬化斑块稳定，无溃疡破裂夹层及血栓形成等不稳定因素。稳定性心绞痛的病理基础是冠状动脉粥样硬化斑块所致的固定性狭窄。慢性稳定性心绞痛是指心绞痛发作的程度、频度、性质及诱发因素在数周内无显著变化的患者。

美国 2012 年慢性心绞痛病人约 820 万人，占该国人口总数的 2.6%，且每年新增确诊病人约 56.5 万人。

四、与同类产品临床试验结论的对比情况

复方丹参滴丸(T89)经过近20年的面向美国FDA新药申报而进行的研究工作，经受了世界上严格临床试验的考验，是全球首例完成美国FDAIII期随机、双盲、国际多中心大规模临床试验的复方中药制剂。目前美国慢性心绞痛市场均为化学药产品，无同类产品可比较。

五、风险提示

新药研发，尤其是新药国际研发，是项长期工作，受到技术、审批、政策等多方面因素的影响，药政评审决策、相关研发进展及未来产品市场竞争形势等均存在诸多不确定性风险。敬请广大投资者注意投资风险。

特此公告。

天士力制药集团股份有限公司董事会

2016年12月24日