

贵州百灵企业集团制药股份有限公司 关于“糖宁通络”非标制剂研发项目 的进展公告

本公司及董事会全体成员保证公告内容真实、准确和完整，公告不存在虚假记载、误导性陈述或者重大遗漏。

风险提示:鉴于药物研发项目的复杂性、风险性和不确定性，糖宁通络胶囊研发项目具有周期长、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。

本研发项目进展不会对公司目前的财务状况和经营产生重大影响。

2015年9月14日贵州百灵企业集团制药股份有限公司（以下简称“公司”）与中国人民解放军总医院（以下简称“解放军总医院”）签订了《非标制剂合作协议书》，基于公司“糖宁通络”在治疗2型糖尿病方面的优势，为增加医院制剂特色品种，双方就共同开展“糖宁通络”医院非标制剂研发申报和临床应用工作达成协议。

2017年8月30日，公司接到中国人民解放军总医院《关于获准开展糖宁通络胶囊临床试验的函》，由公司与中国人民解放军总医院共同申报的军队医疗机构制剂“糖宁通络胶囊”研发项目经中央军委后勤保障部卫生局批准，下发了《军队医疗机构制剂临床研究批件》。

2018年3月12日公司与中国人民解放军总医院签订《“随机、

双盲、安慰剂对照研究观察糖宁通络胶囊治疗新诊断的 2 型糖尿病患者的有效性、安全性”临床试验合同》，双方一致同意，对糖宁通络胶囊进行临床试验，试验目的是：在未用降糖药治疗的 2 型糖尿病患者中观察口服糖宁通络胶囊降糖治疗的有效性和安全性。

以上相关公告分别详见 2015 年 9 月 15 日、2017 年 8 月 31 日、2018 年 3 月 13 日公司指定信息披露媒体《证券时报》、《中国证券报》和巨潮资讯网 (<http://www.cninfo.com.cn>)。

2020 年 8 月 27 日，公司收到中国人民解放军总医院关于《随机、双盲、安慰剂对照研究观察糖宁通络胶囊治疗新诊断的 2 型糖尿病患者的有效性、安全性临床试验总结报告》。现将相关情况公告如下：

试验名称：随机、双盲、安慰剂对照研究观察糖宁通络胶囊治疗新诊断的 2 型糖尿病患者的有效性、安全性

军队制剂批件号：总 L2017006

申请单位：中国人民解放军总医院

试验负责单位：中国人民解放军总医院内分泌科

试验目的：评价糖宁通络胶囊在未用降糖药治疗的 2 型糖尿病患者中的有效性和安全性

试验设计：随机、双盲、安慰剂对照临床试验

受试病例数：90 例，试验组与对照组例数比例为 2：1

有效性结果：

1、主要疗效评价指标

12 周糖化血红蛋白 (HbA1c) 相较基线的变化试验组和对照组比较，两组受试者的治疗前糖化血红蛋白 (HbA1c) 检测 (基线)，差异无统计学意义 ($P > 0.05$)；治疗 12 周后，两组受试者的糖化血红蛋白 (HbA1c) 检测水平，组间差异有统计学意义 ($P < 0.05$)；治疗 12

周后，两组受试者的糖化血红蛋白（HbA1c）检测水平较基线均有所下降，治疗组下降幅度较大，组间差异有统计学意义（ $P < 0.05$ ， $P = 0.0317$ ），试验组-对照组差值的 95% 置信区间（CI）：（-0.87，-0.04），上限小于 0。

治疗 12 周糖化血红蛋白（HbA1c）相对基线的变化值安慰剂组为 -0.50(0.17)，试验组为 -0.96(0.11)。去除安慰剂效应后，试验组治疗 12 周 HbA1c 降低幅度为 0.46。

2、次要疗效评价指标

（1）空腹血糖

试验组和对照组比较，两组受试者的治疗前空腹血糖检测（基线），差异有统计学意义（ $P < 0.05$ ）；治疗 12 周后，两组受试者的空腹血糖检测水平，组间差异无统计学意义（ $P > 0.05$ ）；治疗 12 周后，两组受试者的空腹血糖检测水平较基线均有所下降，组间比较差异无统计学意义（ $P > 0.05$ ），试验组-对照组差值的 95% 置信区间（CI）：（-0.31，1.87）。

（2）餐后 2 小时血糖

试验组和对照组比较，两组受试者的治疗前餐后 2 小时血糖检测（基线），差异有统计学意义（ $P < 0.05$ ）；治疗 12 周后，两组受试者的餐后 2 小时血糖检测水平，组间差异无统计学意义（ $P > 0.05$ ）；治疗 12 周后，两组受试者的餐后 2 小时血糖检测水平较基线均有所下降，组间差异无统计学意义（ $P > 0.05$ ），试验组-对照组差值的 95% 置信区间（CI）：（-2.04，1.45）。

（3）胰岛素抵抗指数（HOMA-IR）

试验组和对照组比较，两组受试者的治疗前 HOMA-IR 比较（基线），差异无统计学意义（ $P > 0.05$ ）；治疗 12 周后，两组受试者的

HOMA-IR 比较, 组间差异无统计学意义 ($P>0.05$); 治疗 12 周后, 两组受试者的 HOMA-IR 较基线变化值, 组间差异无统计学意义 ($P>0.05$), 试验组-对照组差值的 95%置信区间 (CI): (-4.46, 2.90)。

(4) 胰岛 β 细胞功能指数

试验组和对照组比较, 两组受试者的治疗前胰岛 β 细胞功能指数比较 (基线), 差异无统计学意义 ($P>0.05$); 治疗 12 周后, 两组受试者的胰岛 β 细胞功能指数比较, 组间差异无统计学意义 ($P>0.05$); 治疗 12 周后, 两组受试者的胰岛 β 细胞功能指数较基线均有所提高, 组间差异无统计学意义 ($P>0.05$), 试验组-对照组差值的 95%置信区间 (CI): (-34.38, 20.20)。

(5) 早期胰岛素分泌指数

试验组和对照组比较, 两组受试者的治疗前早期胰岛素分泌指数比较 (基线), 差异无统计学意义 ($P>0.05$); 治疗 12 周后, 两组受试者的早期胰岛素分泌指数比较, 组间差异无统计学意义 ($P>0.05$); 治疗 12 周后, 两组受试者的早期胰岛素分泌指数较基线变化, 组间差异无统计学意义 ($P>0.05$), 试验组-对照组差值的 95%置信区间 (CI): (-5.56, 3.12)。

(6) 胰岛素曲线下面积

试验组和对照组比较, 两组受试者的治疗前胰岛素曲线下面积比较 (基线), 差异无统计学意义 ($P>0.05$); 治疗 12 周后, 两组受试者的胰岛素曲线下面积比较, 组间差异无统计学意义 ($P>0.05$); 治疗 12 周后, 两组受试者的胰岛素曲线下面积较基线变化, 组间差异无统计学意义 ($P>0.05$), 试验组-对照组差值的 95%置信区间 (CI): (-0.12, 0.35)。

(7) C 肽曲线下面积

试验组和对照组比较，两组受试者的治疗前 C 肽曲线下面积比较（基线），差异无统计学意义（ $P > 0.05$ ）；治疗 12 周后，两组受试者的 C 肽曲线下面积比较，组间差异无统计学意义（ $P > 0.05$ ）；治疗 12 周后，两组受试者的 C 肽曲线下面积较基线变化，差异有统计学意义（ $P < 0.05$ ），试验组-对照组差值的 95%置信区间（CI）：（0.00，0.27）。

安全性结果：

试验组和对照组所有病例的生命体征如收缩压/舒张压、脉搏等均未出现与试验药物相关的异常变化。试验组共出现 44 例次不良事件，对照组共出现 18 例次不良事件；试验组出现 2 例次严重不良事件，均与试验药物无关。试验组与对照组的不良事件/严重不良事件发生率组间差异无统计学意义。试验组和对照组所有病例的实验室检测如血、尿常规及肝、肾功能和心电图等安全性检查均未出现与试验药物相关的异常变化。结果显示：同对照组相比，安全性方面均无统计学意义上的差别。

结论：

本试验在 2018 年 9 月—2020 年 4 月间开展，期间受 2019-nCoV 疫情影响，部分受试者失访、脱落。经研究者及统计专家评估判断后，一致同意有效性结果采用符合方案数据集（PPS），安全性结果采用全分析集（FAS）数据集。

根据试验数据结果表明：1、在未经降糖药物治疗的 2 型糖尿病患者中，糖宁通络胶囊治疗 12 周，能有效降低糖化血红蛋白（HbA1c）水平，去除安慰剂效应后糖化血红蛋白（HbA1c）降低幅度为 0.46%，与《2017 年版中国 2 型糖尿病防治指南》中一线备选降糖药物的降

糖幅度相当；2、次要终点中糖宁通络胶囊治疗 12 周 C 肽曲线下面积增加，提示对胰岛 β 细胞功能恢复有一定作用；3、安全性、耐受性良好，无与药物相关的明显不良反应；4、数据管理完善，结果可信。

讨论

糖尿病（diabetes mellitus, DM）已经成为继肿瘤、心血管疾病之后第 3 大严重威胁人类健康的慢性非传染性疾病。据国际糖尿病联盟（IDF）最新调查显示：2015 年全球约有 4.15 亿糖尿病患者，至 2040 年这一数字将来增至 6.42 亿，中国形势更为严峻：其患病率已达 11.6%，预计到 2030 年，我国糖尿病患者人数将突破 1.297 亿。因此，寻求有效的防控策略尤为迫切，中医药防治糖尿病已有数千年历史，中药具有“多组分-多靶点-多因素-多效应”网络化的作用特点，决定了其在改善糖尿病等复杂性疾病防治方面的独特优势。

本研究评价糖宁通络胶囊治疗未曾使用降糖药物的 2 型糖尿病患者有效性和安全性，选用糖宁通络胶囊模拟剂作为安慰剂对照，用药 12 周，在主要疗效评价指标：试验组和对照组比较，两组受试者的治疗前糖化血红蛋白（HbA1c）检测（基线），差异无统计学意义（ $P>0.05$ ）；治疗 12 周后，两组受试者的糖化血红蛋白（HbA1c）检测水平，组间差异有统计学意义（ $P<0.05$ ）；治疗 12 周后，两组受试者的糖化血红蛋白（HbA1c）检测水平较基线均有所下降，治疗组下降幅度较大，组间差异有统计学意义（ $P<0.05$ ， $P=0.0317$ ），试验组-对照组差值的 95%（置信区间）CI：（-0.87，-0.04），上限小于 0。试验结果表明糖宁通络胶囊治疗 2 型糖尿病效果显著优于安慰剂。

治疗 12 周糖化血红蛋白 (HbA1c) 相对基线的变化值安慰剂组为 -0.50(0.17)，试验组为-0.96(0.11)。去除安慰剂效应后，试验组治疗 12 周糖化血红蛋白 (HbA1c) 降低幅度为 0.46%。这一降糖幅度已经与《2017 年版中国 2 型糖尿病防治指南》中所列出的一线备选降糖药物（如糖苷酶抑制剂等）的降糖幅度相当。

胰岛 β 细胞功能的异常和胰岛素抵抗是 2 型糖尿病发生的重要病理生理机制。其中胰岛 β 细胞功能障碍是 2 型糖尿病发生发展的重要因素，新诊断的 2 型糖尿病患者已有 50%胰岛 β 细胞功能受损，表现在糖负荷后胰岛素和 C 肽分泌降低。本研究发现，糖宁通络胶囊治疗 12 周后，糖负荷试验中 C 肽曲线下面积增加，与安慰剂组比较有显著性差异 ($P < 0.05$)，提示糖宁通络胶囊对胰岛 β 细胞功能有改善作用。以 HOMA-IR 为指示的胰岛素敏感性在治疗前后未见明显变化。这一现象提示，糖宁通络胶囊具有改善 2 型糖尿病患者胰岛 β 细胞功能的独特作用，其机制值得进一步深入研究。

糖宁通络自 2014 年获得医疗机构制剂批件以来，一直在公司中医糖尿病医院开展临床应用和研究，通过多年的临床观察发现其对糖尿病及糖尿病并发症（如：糖足、糖网、糖肾以及神经病变等）均有显著效果。本次临床研究后，一方面公司将加快糖宁通络在军队系统医疗机构制剂的注册工作，使其尽快完成注册获得文号；另一方面公司将进一步加强与解放军总医院的合作，重点开展糖宁通络对糖尿病并发症治疗作用的相关研究工作，力争填补临床上尚无有效治疗糖尿病引起的继发性疾病药物的空白。公司将本着科学严谨的态度，按照

相关法律法规和技术要求，继续做好临床数据的累积，保障该制剂的安全性、有效性、可控性和稳定性，为病患者提供安全有效的药物和治疗方案。

糖宁通络是公司在长期保护、收集、整理贵州苗族民间验方基础上，按国家食品药品监督管理局《医疗机构制剂注册管理办法》（局发 20 号令）的要求开发的苗药制剂，已经获得贵州省（批准文号：糖宁通络胶囊：黔药制字 Z20140033、糖宁通络片：黔药制字 Z20150074）、湖南省（批准文号：湘药制字 Z20160973）和内蒙古自治区（批准文号：内药制字 Z20190001）药品监督管理部门审评批准的《医疗机构制剂注册批件》。

本次在中国人民解放军总医院（301 医院）开展《随机、双盲、安慰剂对照研究观察糖宁通络胶囊治疗新诊断的 2 型糖尿病患者的有效性、安全性》临床研究证明，糖宁通络不仅对 2 型糖尿病患者的糖化血红蛋白异常具有很好的治疗作用，降糖幅度与《2017 年版中国 2 型糖尿病防治指南》中的一线备选降糖药物的降糖幅度相当。而且由于 12 周治疗后患者 C 肽曲线下面积增加，提示对胰岛 β 细胞功能恢复有促进作用，并且安全性、耐受性良好，无与药物相关的明显不良反应。本次试验对天然药物治疗 2 型糖尿病及并发症提供了强有力的临床支持。

公司将对该项目的后续进展及时履行信息披露义务。

特此公告。

贵州百灵企业集团制药股份有限公司

董 事 会

2020 年 8 月 27 日