

证券代码：A 股 600613
B 股 900904

股票简称：A 股 神奇制药
B 股 神奇 B 股

编号：临 2019-035

上海神奇制药投资管理股份有限公司 关于对上交所有关药品研究进展事项问询函的回函 暨风险提示公告

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：

1. 上海神奇制药投资管理股份有限公司（以下简称“公司”、“本公司”或“神奇制药”）斑蝥酸钠产品已上市销售多年，本次研究仅为上市后再评价和适应症扩展探索，不会对公司业绩产生重大影响，且后续研究存在重大不确定性。

2. 药品适应症扩展研发，需经过复杂的试验过程，较长的研究周期。公司斑蝥酸钠拓展对胰腺癌的治疗研究，尚处于体外细胞试验、动物体试验阶段，属于前期研究阶段，且动物试验样本量较小，是否对人体有效需进一步临床试验证明，存在重大不确定性。

3. 公司斑蝥酸钠对照多西他赛治疗肺癌的研究中，临床中期小结得出的结论是初步分析 70 份样本得出的，选取的分析样本仅是目标样本的一小部分，且相关试验尚在进展中，初步结论不代表最终结论。敬请投资者注意投资风险。

公司于 2019 年 6 月 26 日收到上海证券交易所《关于对上海神奇制药投资管理股份有限公司有关药品研究进展事项的问询函》（上证公函【2019】0936 号，以下简称“问询函”）要求对公司有关药品研究进展事项进行核实并披露。现对《问询函》相关问题回复和补充披露如下：

一、请公司说明委托医药研发机构开展研究的背景及目的、对应的具体项目名称等，明确现阶段取得的研究报告结论是否对公司生产经营具有直接影响，并充分提示风险。

回复：

1. 开展研究的背景及目的：

神奇制药斑蝥酸钠系列产品已上市销售 20 年，是公司自主研发、具有国家发明专利的抗肿瘤化学药物，药品注册分类为“化药 6 类”。

公司通过对斑蝥酸钠系列产品开展理论及临床研究，一是响应国家药品注射剂再评价相关文件精神，对已上市药品注射剂进行再评价，进行药品作用机理和临床疗效研究，评估其安全性、有效性和质量可控性；二是探索其新的用药治疗方案，扩展斑蝥酸钠系列产品的适应症范围。

近年来，国家及行业监管部门提出了对药品注射剂进行再评价的政策方向。2017 年，中共中央办公厅发布印发了《关于深化审评审批制度改革鼓励药品医疗器械创新的意见》（厅字[2017]42 号），文中提出：“（二十五）开展药品注射剂再评价。根据药品科学进步情况，对已上市药品注射剂进行再评价，力争用 5 至 10 年左右时间基本完成。上市许可持有人须将批准上市时的研究情况、上市后持续研究情况等进行分析，开展产品成份、作用机理和临床疗效研究，评估其安全性、有效性和质量可控性。”2017 年，国家食品药品监督管理局公布了《关于鼓励药品医疗器械创新实施药品医疗器械全生命周期管理的相关政策》的征求意见稿，提出“三、开展上市注射剂再评价。按照《药品管理法》相关规定，需要根据注射剂药品科学进步情况，对已批准上市注射剂安全性、有效性和质量可控性开展再评价。生产企业须将批准上市时的研究情况、上市后跟踪研究情况等进行分析，开展产品成分、作用机理和临床试验研究，评估其安全性、有效性和质量可控性。力争用 5 至 10 年左右时间基本完

成已上市注射剂再评价工作。”

2. 对应的具体项目名称

本次取得进展的研究项目属于斑蝥酸钠抗肿瘤作用的基础理论研究，分为四个部分，分别是：

- ① 化合物抗癌谱筛选试验；
- ② 化合物斑蝥酸钠抗胰腺癌试验；
- ③ 原代细胞确认斑蝥酸钠抗肿瘤活性试验；
- ④ 斑蝥酸钠PANC-1细胞及人原代胰腺癌细胞的促凋亡作用及其对p53相关通路的影响研究

上述第①②③项试验用于扩展斑蝥酸钠系列产品的适应症范围；第④项研究用于明确斑蝥酸钠系列产品在肿瘤治疗过程中产生治疗作用的机制和靶点。

3. 现阶段取得的研究报告结论对公司生产经营不具有直接影响

从上述理论研究到完成斑蝥酸钠系列产品抗肿瘤的适应症扩展，还需要完成药效学研究、药理学研究、经行业主管部门审核批准的临床试验研究等一系列规范、完整研究程序，只有在上述研究完成后，研究符合预期，验证了斑蝥酸钠系列产品对于更多类型的肿瘤具有抑制作用的安全性和有效性，经行业主管部门审核批准，才能实现斑蝥酸钠系列产品抗肿瘤适应症的扩展。上述基础理论研究的阶段性结论，处于药效学研究阶段，尚未进入临床研究阶段，未对公司生产经营产生直接影响，中短期内不会对公司业绩产生重大影响，且未来进一步研发是否能达到预期成果存在重大不确定性，敬请投资者注意投资风险。

二、请公司结合行业相关政策法规、研究目的和当前研究所处阶段，补充说明后续尚需开展的理论研究或临床试验工作，尚需履行的备案或审批程序，以及最终

结果是否可能对公司生产经营产生影响，并做充分的风险提示。

回复：

根据国家行业主管部门最新注册相关政策法规的要求，斑蝥酸钠系列产品如果增加胰腺癌等新的适应症，将按照我国《药品注册管理办法》的要求，按照新药申请的程序申报。大致分为如下阶段：

- (1) 申请人提交药品注册申请；
- (2) 省药品监督管理部门受理、现场核查、初步审查；
- (3) 申报资料送交国家食品药品监督管理局，药品审评中心组织药学、医学及其他技术人员对申报资料进行技术审评；
- (4) 通过评审，国家食品药品监督管理局，发给《药物临床试验批件》；
- (5) 进行新药的 I、II、III、IV 期临床试验，确定试验药物安全、有效性；
- (6) 进行药品注册申请、生产申请；
- (7) 省药品监督管理部门受理申请，现场核查、初步审查；药品检验所复核，国家食品药品监督管理局药品审评中心组织进行审评；
- (8) 申请人提出现场检查的申请；国家食品药品监督管理局进行现场检查、检验所检验、报送交国家食品药品监督管理局药品审评中心；
- (9) 认证车间生产；药品检验所抽样检验；
- (10) 国家食品药品监督管理局发放新药证书。

对药品注射剂进行再评价工作，相关监管部门目前没有专门针对化药注射剂再评价的法规及指导原则，所以现阶段开展注射剂再评价无具体法规及指导原则可参照。后期，待化药注射剂再评价的法规和指导原则明确后，公司将具体参照相关法规和指导原则进一步展开斑蝥酸钠系列产品的再评价研发工作。

上述基础理论研究的阶段性结论，处于药效学研究阶段，尚未进入临床研究阶段，

后续应用到斑蝥酸钠系列药品适应症的扩展还需要经历漫长的继续研发和试验、申请过程，中短期内不会对公司业绩产生重大影响，且未来进一步研发时间长、投入大，过程中存在诸多不确定因素，是否能达到预期成果存在重大不确定性，敬请投资者注意投资风险。

三、请公司补充披露斑蝥酸钠系列研究的基本情况，包括研究对象、样本数量、主要监测指标、研究结果数据，以及相关结论是否具有统计学意义。如相关研究系动物试验，请进一步说明研究结论是否对人体同样有效及依据，并充分提示风险。

回复：

试验情况

	化合物抗癌谱筛选试验	化合物斑蝥酸钠抗胰腺癌试验	原代细胞确认斑蝥酸钠抗肿瘤活性	斑蝥酸钠 PANC-1 细胞及人原代胰腺癌细胞的促凋亡作用及其对 p53 相关通路的影响研究
试验对象	27 种肿瘤细胞及部分正常组织细胞	小鼠及小鼠胰腺癌细胞株 PANC-1 BALB/cunde	人源胰腺癌细胞和癌旁细胞	人原代胰腺癌细胞 PANC-1
样本数量	每组细胞数量为： 1*10 的 5 次方/孔*96 孔。	每组细胞数量为： 1*10 的 4 次方/孔*96 孔；小鼠 4 组共各 6 只。	每组细胞数量为： 1*10 的 5 次方/孔*96 孔。	细胞浓度为：1*10 的 6 次方/ml， 1*10 的 5 次方细胞数/孔*6 孔。
主要监测指标	IC50 值	IC50 值	IC50 值	细胞凋亡率
研究结果数据	21.79-36.7uM	斑蝥酸钠 13.24 uM 吉西他滨 37.54 uM	斑蝥酸钠抑制胰腺癌原代细胞 20.63 uM；抑制癌旁细胞 85.47 uM。 吉西他滨抑制胰腺癌原代细胞 13.9 uM；抑制癌旁细胞 221.00 uM	对照组 7%；斑蝥酸钠组(不同浓度的)分别是 20%、30%、40%
是否具有统计学意义	不适用	数据具有统计学意义	不适用	数据具有统计学意义

IC50 值即半数细胞凋亡浓度；uM 微摩尔。

药品研发通常需要经过体外细胞试验、动物体试验、毒理试验、人体临床试验等，试验通过才可以应用于人体。公司上述斑蝥酸钠相关研究项目尚处于体外细胞试验、动物体试验阶段，属于药品研发前期阶段，且动物试验样本数较少，试验结果不代表同样适用于人体。是否对人体同样有效仍需进一步进行临床试验验证，仍然存在不确定性；未来进一步研发时间长、投入大，能否达到预期成果存在重大不确定性，敬请投资者注意投资风险。

四、请公司补充披露斑蝥酸钠相关临床试验开展情况，包括开展时间、样本数量、试验设计、选取的指标及统计分析方法，现阶段中期小结的分析结论是否具备充分的依据，是否已形成专业内认可的结论性意见，后续还需开展的研究内容及预计完成时间，是否可能存在与当前结论不一致的情形，并充分提示相关风险。

请你公司于2019年6月27日披露本问询函，并于2019年6月28日之前披露对本问询函的回复。

回复：

公司2016年开始与具有GCP（国家药物临床试验机构）资质的中南大学湘雅二医院合作开展斑蝥酸钠对照多西他赛治疗肺癌的多中心、前瞻性、开放随机对照临床研究，参与的中心包括中国医学科学院北京协和医院、湖南省肿瘤医院等十三家医疗机构，目标研究样本数为300例。

试验采用多中心随机对照研究，观察斑蝥酸钠和多西他赛对肺癌的疗效评价研究。

观察指标：无进展生存期（PFS）、总生存期（OS）、生活质量（QOL）、不良反应等。

统计分析方法：主要疗效分析同时采用ITT和可评价病例分析方法。采用log-rank检验，双侧检验 $\alpha=0.05$ 。用Cox风险模型得到分析比(hazard ratio)。率比较用卡方检验或Fisher's exact test。安全性分析用描述性统计分析。

中期小结及后续研究:中期小结的研究结论是由中南大学湘雅二医院研究人员根据 70 份样本初步分析得出,不代表研究最终结论。有关研究预计在 2020 年底完成。距离完成时间较长且未来样本数继续扩大,是否支持中期有关结论存在不确定性。

由于药物的研发存在长期性及复杂性,过程中存在诸多不确定因素,敬请广大投资者注意风险。

特此回复并公告。

上海神奇制药投资管理股份有限公司董事会

2019 年 6 月 28 日