

贵州百灵企业集团制药股份有限公司 关于“黄连解毒丸”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，“中药 6.1.2 类新药黄连解毒丸”项目目前处于临床研究阶段，药物研发工作具有周期长、难度大、投入较高的情况，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、黄连解毒丸项目存在新药审批的过程中临床试验不能通过及临床试验周期较长的可能性风险，该项目的临床研究将根据批准的临床试验方案进行，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、黄连解毒丸项目存在不能获得《新药证书》和《药品生产批件》的可能性风险。

3、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。

2017年2月21日贵州百灵企业集团制药股份有限公司（以下简称“公司”）与中国中医科学院中药研究所签订了《技术转让合同》，转让“中药 6.1.2 类新药黄连解毒丸”相关技术内容，相关公告详见 2017 年 2 月 22 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>）。

“中药 6.1.2 类新药黄连解毒丸”现已完成 II 期临床试验，现将相关情况公告如下：

一、研究背景

黄连解毒丸是公司申办的我国第一个获得批准开展临床研究的证候类“全科中药”新药，是体现中医药“异病同治”思想和最具代表性的中医清热解毒方剂学中的经典名方。原方黄连解毒汤始载于东晋葛洪的《肘后备急方》，具有泻火

解毒功效，主治一切实热火毒证，历经 1600 多年临床使用，广泛用于由于实热火毒证引起的各系统的疾病，是典型的“证候类”药物。

黄连解毒丸由中国中医科学院中药研究所开展的临床前研究；天津中医药大学第二附属医院王保和教授为主要研究者，联合辽宁中医药大学附属医院、黑龙江中医药大学附属医院、成都中医药大学附属医院、湖南中医药大学第一附属医院等全国著名三甲中医院开展 II 期临床研究；天津中医药大学校长、中国工程院张伯礼院士亲自参与指导了黄连解毒丸临床证候诊断和评价标准工作。同时，中国中医科学院中药研究所边宝林研究员团队对实热火毒证患者证候转归前后的 Biomarkers（生物标志物）进行了系统研究，从最初的两万多个生物标志物中，筛选出近十个与实热火毒证候和临床疗效相关的 Biomarkers，并在 II 期临床研究中得到验证；黄连解毒丸采用的这种独特的“中医证候+Biomarkers”评价方式，将传统中医药与现代医药学完美结合，对我国中药新药评价方式具有开创性作用，具有里程碑意义。

二、研究概要

申办方名称：贵州百灵企业集团制药股份有限公司

研究药物名称：黄连解毒丸

处方：黄连、黄芩、黄柏、栀子

功能主治：清热泻火解毒，主治一切实热火毒，三焦热盛之证

研究标题：探索黄连解毒丸用于实热火毒证的有效性作用特点并初步观察其安全性的随机、双盲、安慰剂对照、多中心 II 期临床试验

主要研究者：王保和

研究单位：天津中医药大学第二附属医院等 5 个研究中心

研究起止日期：2019 年 11 月 14 日至 2021 年 3 月 15 日

报告日期：2021 年 9 月

研究分期：II 期临床试验

研究目的：(1) 探索黄连解毒丸用于实热火毒证的有效性作用特点；(2) 观察黄连解毒丸临床使用的安全性。(3) 初步分析有效性和安全性结果，推荐后续试验的用药时间和适宜人群。

研究方法：随机、双盲、安慰剂对照、多中心研究

受试者人数：计划入组人数：240 例，试验组和安慰剂组均为 120 例。实际分析人数：240 例，试验组和安慰剂组均为 120 例。

治疗方案：(1) 试验组：黄连解毒丸，口服，1 次 2 袋，1 日 2 次；(2) 安慰剂组：黄连解毒丸模拟剂，口服，1 次 2 袋，1 日 2 次。

评价指标及判断标准：一、疗效性指标。1、主要症状消失率；2、主要症状消失时间；3、主要症状、舌脉变化；4、中医证候疗效：中医证候评分的降低值；5、中医证候消失率。二、安全性指标。安全性评估基于不良事件、生命体征、临床实验室检查(血液学、血生化和尿液分析)以及心电图进行。将在研究过程中对不良事件进行监测并评价其性质、强度以及与治疗的关系。

三、研究结果

(一) 有效性评价

(1) 主要症状消失率

FAS：主要症状消失率试验组 69.17%，安慰剂组 50.83%，率差(95%CI)为 18.33(6.16, 30.51)，置信区间下限大于 0，试验组优于安慰剂组。PPS 分析结论与 FAS 分析一致。

(2) 主要症状消失时间

FAS：主要症状消失时间 50%(95%CI)，试验组为 5.00 (4.00, 5.00)天，安慰剂组为 6.00(5.00)天，组间比较 $P=0.0006$ 差异具有统计学意义。PPS 分析结论与 FAS 分析一致。

(3) 主要症状、舌脉变化

FAS：用药后主要症状评分降低值试验组 1.38(0.71)分，安慰剂组 0.93(0.95)分，组间比较差异具有统计学意义 $P<0.001$ 。

用药后红舌评分降低值试验组 0.49(0.69)分，安慰剂组 0.46 (0.63)分，红舌评分降低值组间比较差异无统计学意义 $P=0.658$ 。

用药后黄苔评分降低值试验组 0.48(0.70)分，安慰剂组 0.33 (0.64)分，组间比较差异具有统计学意义 $P=0.045$ 。

用药后燥苔评分降低值试验组 0.28(0.47)分，安慰剂组 0.16 (0.45)分，组间比较差异无统计学意义 $P=0.071$ 。

PPS 分析结论与 FAS 分析一致。

(4) 中医证候疗效：中医证候评分的降低值

FAS：用药后中医证候评分降低值试验组 6.09 (2.88) 分，安慰剂组 4.50(3.80)分，组间比较差异具有统计学意义 $P < 0.001$ 。PPS 分析结论与 FAS 分析一致。

(5) 中医证候消失率

FAS：中医证候消失率试验组 28.33%，安慰剂组 20.00%，率差(95% CI)为 8.33 (-2.45, 19.11)，组间差异无统计学意义 $P > 0.05$ 。PPS 分析结论与 FAS 分析一致。

研究结果表明，试验组的主要症状消失率、主要症状评分降低值、中医证候评分的降低值、黄苔评分降低值高于安慰剂组；主要症状消失时间试验组短于安慰剂组；红舌评分降低值、燥苔评分降低值、中医证候消失率组间差异无统计学意义。

(二) 安全性评价

本试验进入 SS 受试者为 240 例，二组各 120 例，各组暴露情况组间差异无统计学意义 ($P > 0.05$)。

本试验未发生严重不良事件及妊娠事件，有安全性提示意义的实验室检查、心电图及生命体征异常已作为不良事件上报。

试验组发生 29 例 33 例次不良事件，发生率为 24.17%，安慰剂组发生 26 例 37 例次不良事件，发生率为 21.67%，组间比较差异无统计学意义。试验组发生 16 例 18 例次不良反应，发生率为 13.33%，安慰剂组发生 16 例 24 例次不良反应，发生率为 13.33%，组间比较差异无统计学意义。

试验组发生 1 例 1 例次导致脱落的不良事件，发生率为 0.83%，安慰剂组未发生导致脱落的不良事件，组间比较差异无统计学意义。试验组发生 1 例 1 例次导致脱落的不良反应，发生率为 0.83%，安慰剂组未发生导致脱落的不良反应，组间比较差异无统计学意义。

安全性结果提示，两组不良事件和不良反应发生率相近，未见试验药物导致安全性风险明显升高的趋势。但试验组有 1 例因皮疹导致脱落，提示在后续临床试验中关注皮疹发生情况。

(三) 亚组分析

口腔溃疡

FAS: 主要症状消失率试验组 71.74%, 安慰剂组 51.79%, 率差(95% CI)为 19.95(1.50, 38.41), 置信区间下限大于 0, 试验组优于安慰剂组。PPS 分析结论与 FAS 分析一致。

急性咽炎

FAS: 主要症状消失率试验组 73.21%, 安慰剂组 48.21%, 率差(95% CI)为 25.00 (7.51, 42.49), 置信区间下限大于 0, 试验组优于安慰剂组。PPS 分析结论与 FAS 分析一致。

牙龈炎

FAS: 主要症状消失率试验组 50.00%, 安慰剂组 62.50%, 率差(95% CI)为 -12.50 (-53.23, 28.23), 置信区间下限小于 0, 试验组不优于安慰剂组。PPS 分析结论与 FAS 分析一致。

亚组分析结果提示, 试验组用于口腔溃疡或急性咽炎优于安慰剂组, 用于牙龈炎不优于安慰剂组, 可能与样本量较小有关。

探索性终点(生物标志物)评价

(1) 组间差异有统计学意义 ($P < 0.05$)

唾液: IL-10 ($P=0.013$): 试验组给药后呈上升趋势, 安慰剂组给药后显著下降。

血浆: 4-HNE ($P=0.028$): 试验组给药后呈下降趋势, 安慰剂组给药后呈上升趋势;

α -酮戊二酸 ($P=0.005$): 试验组给药后基本无变化, 安慰剂组给药后显著下降;

顺式乌头酸 ($P=0.047$): 试验组给药后基本无变化, 安慰剂组给药后显著下降。

尿液: 泛酸 ($P=0.040$): 试验组给药后显著上升, 安慰剂组给药后显著下降;

次黄嘌呤 ($P=0.001$): 试验组给药后显著上升, 安慰剂组给药后显著下降。

(2) 组间差异无统计学意义, 但 P 值接近 0.05

唾液: IL-6 ($P=0.095$): 试验组给药后基本无变化, 安慰剂组给药后显著下降;

血浆：IL-2 (P=0.064)：试验组给药后显著下降，安慰剂组给药后基本无变化；

IL-6 (P=0.063)：试验组、安慰剂组给药后基本无变化；

柠檬酸 (P=0.053)：试验组给药后基本无变化，安慰剂组给药后显著下降。

(3) 组间差异无统计学意义，但试验组组内差异有统计学意义或 P 值接近 0.05

唾液：IL-2：试验组给药后显著下降 (P<0.0001)；安慰剂组给药后显著下降 (P=0.003)；

IL-8：安慰剂组给药前后下降有统计学意义 (P<0.01)，试验组有下降的趋势 P=0.063；

琥珀酸：试验组给药后显著下降 (P=0.027)；安慰剂组给药后基本无变化；

谷氨酸：试验组给药后呈下降趋势 (P=0.053)；安慰剂组给药后基本无变化；

谷氨酰胺：试验组给药后显著下降 (P<0.001)；安慰剂组给药后基本无变化；

色氨酸：试验组给药后显著下降 (P<0.001)；安慰剂组给药后显著下降 (P=0.038)；

丙氨酸：试验组给药后具有下降趋势 (P=0.077)，安慰剂组给药后无统计学意义。

血浆：IL-4：试验组给药后显著下降 (P<0.001)；安慰剂组给药后基本无变化。

四、结论

研究结果表明黄连解毒丸治疗实热火毒证的有效性优于安慰剂，安全性良好。黄连解毒丸用于实热火毒证的后续临床试验推荐用药时间为至“实热火毒证评价量表”中已列出的主要症状消失或用药满 5 天，以先到达的时间为准。适宜人群为口腔溃疡、急性咽炎或牙龈炎。

生物标志物的研究结果表明唾液中 IL-10，血浆中 4-HNE 和尿液中泛酸，次黄嘌呤最有可能成为黄连解毒丸的疗效或实热火毒证病机演变的生物标志物，建议在 III 期临床研究中重点观察。血浆中 IL-2 是有可能与临床证候表现相关的指标，供后续参考。其他指标中组间差异无统计学意义，但试验组组内差异有统计学意义或 P 值接近 0.05 的指标唾液中 IL-2，IL-8，琥珀酸，谷氨酸，谷氨酰

胺，色氨酸，丙氨酸，血浆中 IL-4 随着样本量扩大，也可能组间呈现出统计学差异，供后续参考。其他指标中组间差异有统计学意义或 P 值接近 0.05，试验组给药后基本无变化的指标血浆中 IL-6， α -酮戊二酸，顺式乌头酸，柠檬酸，唾液中 IL-6 是否在 III 期临床研究中进一步观察待讨论。

五、风险提示

目前“黄连解毒丸”项目仅完成 II 期临床试验，尚需开展 III 期临床研究。由于新药研发具有复杂性、系统性和不可预测的特点，同时还具有高风险、高投入、周期长等诸多不确定因素，公司将根据进展情况及时履行信息披露义务，敬请广大投资者谨慎决策，注意防范投资风险。

特此公告。

贵州百灵企业集团制药股份有限公司

董 事 会

2021 年 11 月 24 日