

证券代码：300436

证券简称：广生堂

公告编号：2020043

福建广生堂药业股份有限公司 关于对深圳证券交易所关注函回复的公告

本公司及董事会全体成员保证信息披露的内容真实、准确、完整，没有虚假记载、误导性陈述或重大遗漏。

特别风险提示：

1、福建广生堂药业股份有限公司（简称“广生堂”、“公司”或“甲方”）与北京阳光诺和药物研究股份有限公司（简称“北京阳光诺和”或“乙方”）合作开发的硫酸羟氯喹研发项目尚处于药学研究初期阶段，预计短期内对公司生产经营和财务业绩影响较小，对公司未来经营业绩的影响需视产品研发、市场推广销售的实施情况而定，存在研发进度和市场推广无法达到预期效果的风险。敬请投资者谨慎决策，注意投资风险。

2、合同签订后，硫酸羟氯喹研发项目需开展药理学研究工作（包括处方及工艺研究、稳定性考察、生物等效性临床试验和工艺验证等），并进行注册申报，研发项目开发和注册审批周期较长，且其研究结果及后续能否获批存在一定不确定性，合同履行期限较长，存在一定不确定性，敬请广大投资者注意投资风险。

3、硫酸羟氯喹虽在国内外的临床试验中已经初步显示出对新冠肺炎具有一定的疗效，也被部分国家或地区推荐用于治疗新冠肺炎，但治疗方案效果和剂量大小的安全性尚未得到充分验证，有待进一步的临床数据验证，敬请广大投资者注意投资风险。

公司于 2020 年 4 月 17 日收到深圳证券交易所创业板公司管理部发出的《关于对福建广生堂药业股份有限公司的关注函》（创业板关注函〔2020〕第 217 号），收到关注函后公司董事会立即安排相关部门对所提问题进行核查，现将有关事项作书面回复如下：

问题 1.你公司主要产品为抗乙肝病毒药物、保肝护肝药物，而硫酸羟氯喹主要用于治疗疟疾、类风湿性关节炎、红斑狼疮。请你公司说明硫酸羟氯喹与你公

司主营业务的关联性，同类药品的市场状况（包括但不限于同类药品在国内外的研究现状、生产及使用情况），研发硫酸羟氯喹的必要性，以及对公司经营业绩的影响，并提示相关风险。

【回复】：

公司作为肝病治疗抗病毒药物领域的国家重点高新技术企业，主要在售产品包括替诺福韦、恩替卡韦、拉米夫定、阿德福韦酯等四大核苷（酸）类抗乙肝病毒临床优选用药，以及水飞蓟宾葡甲胺、益肝灵片、复方益肝灵片等保肝护肝系列产品。随着医药行业的发展和市场格局的变化，现有产品结构已无法满足公司进一步发展的需求。公司自 2015 年起就坚定不移的向创新药转型，并借鉴国内外成熟的转型成功策略，正通过以仿哺创、仿创结合方式持续推进创新药企转型发展，需要在原有抗乙肝病毒产品的基础上，扩充业务领域、丰富产品类别、增加收入来源，以保障公司持续向创新药企转型发展。广生堂的发展目标是未来成为中国领先的抗病毒药物研发生产企业，由抗乙肝病毒向广谱抗病毒、抗感染产品线延展，是公司产品开发策略的重要选项。截至目前，在抗病毒药物领域，公司已上市销售产品包括替诺福韦、恩替卡韦、拉米夫定、阿德福韦酯等四大核苷（酸）类抗乙肝病毒药物，且拉米夫定、替诺福韦已获批用于治疗艾滋病，2019 年度抗乙肝病毒药物实现营业收入 2.58 亿元，占公司合并营业收入的 62.23%；在研产品包括新型抗乙肝病毒药物富马酸丙酚替诺福韦和抗丙肝病毒药物索磷布韦，均已完成与原研产品的体外质量与体内疗效的一致性评价，并获得生产注册申请受理，正处于注册审评阶段。

硫酸羟氯喹于 1955 年在美国上市，用于治疗疟疾、类风湿性关节炎、红斑狼疮。该品种已在加拿大、法国、德国、澳大利亚、中国、日本等 70 多个国家获得批准。在美国和欧洲有多家仿制药上市，但在国内仅有两家制剂批产企业，分别是原研公司 Sanofi-aventis Ireland Ltd 和上海上药中西制药有限公司，另有 6 家原料药获批企业。上海医药集团股份有限公司年度报告显示，2019 年度上海上药中西制药有限公司的硫酸羟氯喹片销售 3,786 万盒，同比增长 18.74%，实现营业收入 7.68 亿元，同比增长 23.71%，其 e 互动披露羟氯喹制剂市场占有率超 76%，据此估算硫酸羟氯喹片在国内的总体销售额约 10 亿元，仅由两家获批企业生产提供。

硫酸羟氯喹具有广谱的抗病毒作用、一定程度的特异性抗病毒作用和一定的

免疫调节功能，适应症较广泛，市场广阔，竞品企业少。本次与北京阳光诺和合作开发硫酸羟氯喹项目有助于丰富公司产品种类，且延展广谱抗病毒、抗感染产品线，具有相同的感染科室，相同的专家医生，相同的传染病医院，能够增强综合竞争力，提升持续盈利能力，对公司通过以仿哺创、仿创结合策略保障公司创新药研发的持续推进和战略落地有积极影响。

目前，硫酸羟氯喹研发项目尚处于药学研究初期阶段，研究结果及后续能否获批尚存在不确定性，预计短期内对公司生产经营和财务业绩影响较小，对公司未来经营业绩的影响需视产品研发、市场推广销售的实施情况而定，存在研发进度和市场推广无法达到预期效果的风险。敬请投资者谨慎决策，注意投资风险。

问题 2.请说明你公司与北京阳光诺和合作的具体开发计划、投资金额及当前所处阶段，结合北京阳光诺和的研发能力、资质、配备人员水平、预计研发及药品注册时间表、公司的资金来源等论证研发硫酸羟氯喹片的可行性，研发及药品注册是否存在重大不确定性，并提示相关风险。

【回复】：

经公司第三届董事会第三十三次会议审议通过，公司与北京阳光诺和签署《技术开发合同》，共同合作开发硫酸羟氯喹片（治疗与预防）项目，合同总额人民币 700 万元整，履行期限为自签订至获得生产批件。其中，药学研发费用总额人民币 300 万元整，BE 试验技术开发费用总额人民币 400 万元整。

合作方北京阳光诺和成立于 2009 年，是一家专注仿制和创新药物研究，为客户提供临床前及临床全过程药物研发服务的综合型 CRO 公司，具有丰富的相关剂型项目开发和仿制药生物等效性试验方面经验，共有研究人员 550 余人，已为上药集团、博瑞生物、福森药业、力诺制药、遂城药业、华润双鹤、迪康药业、亚宝药业、国药集团等众多医药企业提供仿制和创新药物研究服务，截至 2019 年底，在执行的仿制和创新药物研发项目超百项，近 3 年连续荣获全国工商联医药业商会中国医药研发公司 10 强，具备开发硫酸羟氯喹项目的能力。双方根据市场化原则协商确定项目合作开发费用，参照行业仿制药开发的试验周期和结合特殊性约定项目开发计划，具有合理性。合作开发费用 700 万将由公司以自有资金投入，不会对公司的生产经营造成重大影响。因此，硫酸羟氯喹片项目研发具

备可行性。

目前，硫酸羟氯喹研发项目尚处于药学研究初期阶段。在本次协议签署前，北京阳光诺和已启动原料药的相关研究准备工作，对实施项目有一定基础和进展保障，这也是公司选择与北京阳光诺和合作的主要原因。协议签署后，北京阳光诺和收到合同首期款后，进行药学研究工作，并按照下述研究周期完成试验（以下时间是按照各种条件齐备情况的预计，假如由于参比制剂，杂质购买等原因延误，经甲方书面同意后，时间做相应调整）：

1、合同生效后 1 个月，乙方完成项目开题报告并遴选出优质的原料药供应商提交公司确认。协助甲方确定参比制剂和确保质量研究所需杂质对照品和对照品的到位。

2、合同生效后 6 个月，乙方完成产品的处方工艺及分析方法开发，提交方法及工艺转移方案。

3、合同生效后 8 个月，乙方试验人员到甲方指定地点，甲乙双方共同完成方法转移。

4、合同生效后 9 个月，乙方试验人员到甲方指定地点，甲乙双方共同完成工艺转移。

5、合同生效后 10 个月，乙方试验人员到甲方指定地点，甲乙双方共同完成第三批工艺验证，并按照一致性评价申报资料要求由乙方负责开始进行稳定性试验研究。

6、稳定性试验开始后的第 4 个月，提交生物等效试验伦理批件和 BE 备案材料给甲方用于 BE 备案。

7、取得正式生物等效试验伦理批件后的 10 个月内向甲方提供与本试验有关的国内生物等效性试验部分的所有资料，包括：试验方案、知情同意书、CRF 表、伦理委员会批件、临床总结报告。

8、BE 完成后 2 个月，乙方在甲方所在地将本项目项下全部研发成果资料、原始记录及符合申报要求的整套申报资料交付给甲方（包括纸质版及电子版），甲方审核无误后向国家药品监督管理局行政事项受理服务和投诉举报中心递交注册资料。

预计 2021 年 6 月份之前提交生产注册申请，受理后，尚需排队候审、审评、现场核查，直至获得药品注册批文、上市销售，预计从立项开发直至完成审评审

批并上市销售需 24 个月以上。

因此，合同签订后，硫酸羟氯喹研发项目需开展药学研究工作（包括处方及工艺研究、稳定性考察、生物等效性临床试验和工艺验证等），并进行注册申报，研发项目开发和注册审批周期较长，且其研究结果及后续能否获批存在一定不确定性，合同履行期限较长，存在一定不确定性，敬请广大投资者注意投资风险。

问题 3.硫酸羟氯喹主要用于治疗疟疾、类风湿性关节炎、红斑狼疮，而你公司于公告中多次提及硫酸羟氯喹用于治疗新型冠状病毒肺炎，请你公司结合硫酸羟氯喹的疗效、安全性等说明相关描述是否具有科学依据，信息披露是否真实、准确、完整，是否存在误导投资者的情形，并结合本次合作对公司的实际影响，核实说明本次合作协议是否达到法定披露标准，主动进行披露的目的，是否存在主动迎合市场热点、炒作公司股价的情形。

【回复】：

硫酸羟氯喹目前主要用于治疗疟疾、类风湿性关节炎、红斑狼疮。羟氯喹是在氯喹的化学结构上进行改造，增加了一个羟基，使其在人体胃肠道吸收更快，体内分布更广。两者同属于 4-氨基喹啉衍生物，作用机制基本相同，但羟氯喹安全性更好，毒性仅为氯喹的一半。羟氯喹具有广谱的抗病毒作用，其最有效的抗病毒机制之一是提高内体的 PH 值，对于依赖内体途径侵入细胞的病毒感染均具有显著的抑制作用，包括埃博拉病毒、马尔堡病毒、寨卡病毒等。其次，羟氯喹被证实具有一定程度的特异性抗病毒作用，主要是通过抑制蛋白的翻译后修饰，尤其是糖基化来发挥作用。对于冠状病毒来说，两项分别于 2004 年和 2005 年完成的体外实验均表明氯喹可通过干扰细胞受体血管紧张素转换酶 2（ACE2）的末端糖基化，进而阻止 SARS-CoV 感染宿主细胞。此外，羟氯喹具有一定的免疫调节功能，能有效下调多种炎症因子的表达（如 IL-1、IL-6、TNF- α 等），减轻炎症反应，协同提高体内的抗病毒效果。硫酸羟氯喹由于具有抗病毒作用和免疫调节双重机制，被认为是潜在的抗新型冠状病毒药物。

目前，硫酸羟氯喹在国内外的临床试验中已经初步显示出对新冠肺炎具有一定的疗效，但治疗方案效果和剂量大小的安全性尚未得到充分验证，有待进一步的临床数据验证。2020 年 2 月 18 日，武汉大学人民医院对外公布正在进行

的一项小规模、单中心的临床试验的初步结果（注册号：ChiCTR2000029559），研究纳入的 20 例 COVID-19 患者在使用羟氯喹后，临床症状明显好转、重症化率下降、病程缩短，提示羟氯喹的良好的短期疗效。上海市开展羟氯喹治疗轻中度新冠病毒肺炎的全国多中心临床研究，截至 3 月 15 日该项临床研究已入组 184 例患者，参与医院达到 21 家，初步结果显示羟氯喹治疗有效且更安全。2020 年 3 月 17 日，法国 IHU-Méditerranée Infection 在 International Journal of Antimicrobial Agents 上发表了一篇关于羟氯喹(加阿奇霉素)治疗 COVID-19 临床试验的文章，研究初步结果显示，经过 6 天治疗后，羟氯喹治疗组的病毒核酸转阴率（57.1%）相比对照组（12.5%）明显增加，而且在治疗第 3 天就能观察到显著差异。需要注意的是，在巴西和法国研究中的一部分 COVID-19 患者在试验中使用羟氯喹后死亡，或经历了严重的心脏副作用。

疫情期间，羟氯喹被部分国家或地区推荐用于治疗新冠肺炎。2020 年 2 月，氯喹首次被纳入《新型冠状病毒肺炎诊疗方案（试行第六版）》的药物治疗，而羟氯喹被《上海市 2019 冠状病毒病综合救治专家共识》列为救治方案治疗性药物首位，提出可试用硫酸羟氯喹抗病毒治疗新冠肺炎。2020 年 3 月，美国食品和药物管理局(FDA)发布了一项关于羟氯喹(hydroxychloroquine)和氯喹(chloroquine)的紧急使用授权令(EUA)，以治疗新冠病毒患者。2020 年 4 月，俄罗斯签署政府令，允许使用未在俄注册的中国产羟氯喹治疗新冠肺炎。

综上所述，公司在此前公告中披露硫酸羟氯喹是可能的抗冠状病毒药物，有望用于治疗新型冠状病毒肺炎具有科学依据，信息披露真实、准确、完整，不存在误导投资者的情形。根据《深圳证券交易所创业板股票上市规则（2018 年 11 月修订）》9.2 条的规定，本次交易金额 700 万元（不包括未来可能的临床研究投入），虽未达到应当及时披露的交易标准，但鉴于硫酸羟氯喹项目的开发是公司践行通过创仿结合策略持续推进创新药转型战略的重要落实，为便于所有相关方更好的理解、支持和推进公司创新药转型战略，公司将《关于签订技术开发合同的议案》提交董事会审议，并予以公告。公司本着真实、准确、完整、及时、公平的原则，通过指定媒体发布相关公告，能够有效保障所有投资者可以平等地获取该信息的权益，不存在主动迎合市场热点、炒作公司股价的情形。

硫酸羟氯喹虽在国内外的临床试验中已经初步显示出对新冠肺炎具有一定的疗效，也被部分国家或地区推荐用于治疗新冠肺炎，但治疗方案效果和剂量

大小的安全性尚未得到充分验证，有待进一步的临床数据验证，敬请广大投资者注意投资风险。

问题 4.请自查你公司董事、监事、高级管理人员和持股 5%以上股东及其直系亲属近六个月买卖你公司股票的情况，向我部报备，并明确说明你公司董事、监事、高级管理人员和持股 5%以上股东未来六个月是否有减持计划。如有，请说明具体内容。

【回复】：

1、经公司自查，截至本关注函回复日，公司董事、监事、高级管理人员和持股 5%以上股东及其直系亲属近六个月买卖公司股票的情况具体如下：

(1) 公司于 2019 年 9 月 11 日披露了《关于实际控制人暨董事长减持股份的预披露公告》，并于 2019 年 11 月 19 日披露《关于实际控制人暨董事长减持股份数量过半的进展公告》：李国平先生于 2019 年 11 月 15 日通过集中竞价方式减持公司股份 695,934 股，占公司总股本 0.5%，减持数量在其计划数量范围内。

(2) 公司于 2019 年 4 月 19 日披露了《关于一实控人及一致行动人减持股份的预披露公告》，并于 2019 年 11 月 15 日披露《关于持股 5%以上股东减持计划实施完毕的公告》：叶理青女士于 2019 年 11 月 14 日减持公司股份 13,300 股，约占公司总股本 0.01%；福建平潭奥泰科技投资中心（有限合伙）于 2019 年 11 月 1 日—2019 年 11 月 14 日，共减持公司股份 567,625 股，占公司总股本 0.41%，减持数量在其计划数量范围内。

除上述情况外，公司其他董事、监事、高级管理人员和持股 5%以上股东及其直系亲属均不存在近六个月买卖公司股票的情况。

2、公司于 2020 年 2 月 4 日披露了《关于公司实际控制人及其一致行动人提前终止减持计划并承诺不减持公司股份的公告》，李国平、叶理青、李国栋、福建平潭奥泰科技投资中心（有限合伙）和福建奥华集团有限公司自愿承诺在 2020 年 6 月 30 日前不以任何形式减持公司股份。

经进一步询问公司董事、监事、高级管理人员和持股 5%以上股东，前述对象承诺自本公告披露日起未来六个月内不减持公司股份。

问题 5.你公司认为需要说明的其他事项。

【回复】：

根据贵部的要求，公司已就相关问题进行回复，没有需要说明的其它事项。

特此公告。

福建广生堂药业股份有限公司董事会

2020年4月21日