

山东步长制药股份有限公司

关于全资子公司药品临床试验取得进展的公告

本公司及董事会全体成员保证公告内容不存在虚假记载、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。

近日，山东步长制药股份有限公司（以下简称“公司”）全资子公司山东丹红制药有限公司（以下简称“山东丹红”）注射用重组人促红细胞生成素-Fc 融合蛋白取得 II 期临床研究结果，现拟与北京深蓝海生物医药科技有限公司（以下简称“深蓝海医药”）签订《技术服务（委托）合同》，由山东丹红委托深蓝海医药开展 rhEPO-Fc 静脉给药在透析肾病贫血患者中有效性和安全性研究 III 期临床试验，按照我国现行《药物临床试验质量管理规范（GCP）》、《药品注册管理办法》及本项目临床试验方案共同开展 III 期临床研究工作。

一、药品基本情况

药品名称：注射用重组人促红细胞生成素-Fc 融合蛋白

项目代号：EPO

剂型：粉针剂

规格：100 μ g/支

注册分类：治疗用生物制品 1 类

二、药品基本情况

1、药品说明

注射用重组人促红细胞生成素-Fc 融合蛋白为长效 EPO 品种，适应症为慢性肾功能衰竭或肿瘤化疗引起的贫血。

2、研究情况

本品于 2009 年获得临床批件，批件号为 2009L01632，公司积极推进该药的临床进展，近日获得该药 II 期临床研究结果，即将启动 III 期临床研究。

3、研发投入

截至 2019 年 10 月，公司在该项目上已投入的研发费用约为 1.51 亿元。

4、同类药品市场状况

全球已上市的长效 EPO 产品主要包括安进（及协和麒麟）公司的高糖基化长效 EPO Aranesp[®]（及 NESP[®]）及罗氏公司 PEG 化长效 EPO Mircera[®]。经科睿唯安数据库查询，两品种 2018 年全球总销售额约为 33.68 亿美元。

国内 EPO 市场仍以短效 EPO 为主，包括益比奥[®]、济脉欣[®]、环尔博[®]等，其中益比奥[®]的市场占比最高。根据《三生制药年度业绩报告（2018 年）》显示，其公司旗下的益比奥[®]和赛博尔[®]在 2018 年的总销售额为 8.97 亿元人民币，市场占有率达 41.0%。据此估计，2018 年 EPO 产品的国内市场销售总额约为 21.88 亿元人民币。

三、《技术服务（委托）合同》主要内容

委托方（甲方）：山东丹红制药有限公司

受托方（乙方）：北京深蓝海生物医药科技有限公司

（一）项目内容

1. 临床试验内容：

（1）试验内容一（纠正试验）：

rhEPO-Fc 静脉给药在透析肾性贫血患者中用于纠正贫血的多中心、随机、开放、阳性药对照的 III 期有效性和安全性研究以及 PK/PD 研究。

（2）试验内容二（维持试验）：

rhEPO-Fc 静脉给药在已接受促红细胞生成刺激剂的透析肾性贫血患者中用于维持治疗的多中心、随机、开放、阳性药对照的 III 期有效性和安全性研究以及 PK/PD 研究。

2. 药品注册分类：治疗用生物制品一类新药。

3. 乙方受甲方委托，在国内 GCP 基地医院开展 rhEPO-Fc 静脉给药项目的 III 期临床试验，负责按照我国现行《药物临床试验质量管理规范（GCP）》和《药品注册管理办法》及经甲方认可和组长单位共同确定的实验方案进行该试验组织与实施工作。

（二）双方应履行的职责

甲方的责任与义务:

1、按照 GCP 的要求提供相关研究资料和临床试验用药和对照用药相关研究资料包括:

(1) 该申报药物的药学相关部分、药理毒理、临床资料及相关文献资料;包括:(立题目的与依据、药品说明书样稿、药学研究资料综述、样品检验报告书、药物稳定性研究的试验资料、药理毒理研究资料、主要药效学试验资料、动物药代动力学试验资料、临床试验资料综述、临床研究者手册)等相关资料;

(2) 新药临床研究批件;

(3) 申办方三证复印件及可涉及到的申办方转换证明;

(4) 本临床试验用药物的药物检验报告;

(5) 临床试验委托函。

2、临床试验开始前,甲方负责所有试验用药物和试验相关对照药的准备、购买、检验工作,并运输到乙方指定的地点。

3、甲方应承诺对所提供证明文件、技术资料 and 样品的真实性、有效性负法律责任。

4、如甲方未能及时提供研究资料、证明性文件或临床试验用药品,所造成的临床试验时间延误按照实际情况自动顺延,所造成的损失由甲方承担责任。

5、甲方需按本合同的规定,按时支付乙方费用。

6、甲方应保证其所提供的临床样品技术无瑕疵,甲方在申报和生产过程中如因甲方的技术导致侵犯他人知识产权,由此而产生的法律责任及所造成的损失由甲方自行承担。

7、甲方负责按乙方的时间要求提供合格试验用药品(包括临床试验药品及临床方案确定的对照药),包装按临床研究方案要求进行,甲方对违反临床研究方案包装要求或乙方的包装要求对试验带来的影响负责。

8、甲方负责按照国家局现场核查要求将符合临床方案规定的合格试验用药品(包括受试制剂和参比制剂),在获得伦理批件后送至临床试验机构。

9、因甲方提供的该临床研究用药物(含治疗药、对照药、筛选用药等)造成受试者在试验期间出现不良反应、不良反应事件及严重不良反应事件,需要进行救护及治疗,因此产生的费用和相应补偿费均由甲方负责支付。

10、在临床试验过程中,甲方有义务派遣甲方人员或第三方稽查人员对项

目质量进行监控和稽查；在发现问题时应及时通知乙方及研究者进行修订和改正。

11、甲方负责该项目的生物样本检测单位的签署（包括 PK、ADA、NADA 等），若委托乙方负责，则双方另行签订委托合同，相关费用另行协商。

12、甲方负责临床试验生物样品冷链运输单位选择和费用支付工作，若甲方委托乙方负责，则甲乙双方另行签订委托合同，相关费用另行协商。

13、甲方负责该项目的统计分析单位的签署，若委托乙方负责，则双方另行签订委托合同，相关费用另行协商。

乙方的责任和义务：

1、按照国家食品药品监督管理局对药品临床试验的要求负责 rhEPO-Fc 静脉给药在透析肾性贫血患者中的 III 期有效性和安全性临床试验（以及 PK/PD 研究）的全面工作。

2、试验准备：

（1）资料准备：乙方负责甲方的临床试验方案、病例报告表（CRF）、知情同意书及研究者手册的设计、审核、制定，并与甲方和研究者就上述资料进行商定；

（2）参试医院及研究者遴选；

（3）协助主要研究者申报伦理委员会；

（4）研究用表单印刷、到位、分发及管理；

（5）试验用药分发及管理；

3、乙方有义务对甲方所提供的资料保密。

4、负责协助甲方对临床试验所需的文件资料进行整理，并保证在甲方按时提供研究经费、试验相关资料及试验药品的情况下，在合同规定的时间内完成临床试验（若由于甲方原因、遗传办、甲方委托的第三方机构等原因导致的进度延缓，则项目周期顺延）。

5、临床试验结束后，向甲方提供与本试验有关的所有临床试验资料。

6、按规定认真做好原始记录，确保原始资料审查符合要求。

7、负责组织临床研究有关人员参加审评答辩（参加会议人员的食宿费、交通费用由甲方负责）。

8、受试者在试验期间出现符合 GCP 规定的不良反应、不良反应事件及严重

不良反应事件所产生的费用和相应的补偿及法律责任均由甲方负责，同时受试者保险费由甲方负责。

9、及时向申办方报告不良事件或严重不良事件的发生，并协助积极处理不良事件。

10、如果该药在审评过程中国家药审中心就临床研究总结报告提出书面意见，需要解释和答复的，乙方有义务负责解释和答复。

11、乙方负责按照 GCP 及相关法规要求对甲方的临床试验的进展进行监查工作，包括进行启动访视、中期访视和试验结束访视，并以书面监查报告的形式定期向甲方汇报试验的进度和情况。

12、乙方负责整理、完成试验总结报告。

13、乙方负责与各个参试医院的签约与协调工作。

14、临床研究结束后所剩余的试验用药（含对照药）乙方应交还甲方，或由乙方会同临床研究单位在取得甲方同意后统一处理，相关药物处理方式按照 GCP 规范执行，并记录在案。

15、乙方负责主办本次临床试验方案讨论会、总结会，包括会议地点的确认、会场布置、参会人员的通知、参会以及参会所需的各项资料(包括纸质版及电子版)、会议主题沟通与确认、现场记录及会议内容总结、来回接送与招待、住宿安排等。

16、临床试验研究原始资料及记录、生物样本、试验用药及图谱由负责该项目的临床试验机构和分析单位保存；如超过合同期限，甲方可自行保存，甲方也可另行支付费用由相关机构继续保存。

17、因参加该项目临床试验机构的原因（如医院 HIS 系统、LIS 系统、住院病历等应由试验机构保存的可溯源性文件或信息）造成数据丢失、损毁、无法溯源，由负责该项目的临床试验机构负责。

（三）经费与付款方式：

1、rhEPO-Fc 静脉给药III期临床试验费用为人民币 1.278 亿元

2、付款时间及方式：

（1）合同签署后 10 个工作日内，甲方向乙方支付III期临床试验费用 10%，人民币 1278 万元。

（2）甲方获得 CDE 主动咨询回复后 10 个工作日内，甲方向乙方支付III期

临床试验费用 20%，人民币 2556 万元。

(3) 甲方收到乙方发送的Ⅲ期临床试验首研伦理委员会批件后 10 个工作日内，甲方向乙方支付Ⅲ期临床试验费用的 15%，人民币 1917 万元。

(4) Ⅲ期临床试验首例入组后 10 个工作日内，甲方向乙方支付Ⅲ期临床试验费用的 15%，人民币 1917 万元。

(5) Ⅲ期临床试验入组合同约定的 50%病例后 10 个工作日内，甲方向乙方支付Ⅲ期临床试验费用的 25%，人民币 3195 万元。

(6) Ⅲ期临床试验入组合同约定的 100%病例后 10 个工作日内，甲方向乙方支付Ⅲ期临床试验费用的 10%，人民币 1278 万元。

(7) 乙方将Ⅲ期临床试验总结报告盖章件交给甲方后 10 个工作日内，经甲方验收合格后，甲方向乙方支付Ⅲ期临床试验费用的 5%，人民币 639 万元。

(四) 知识产权归属

1、履行本合同所产生的开发成果及其相关知识产权权利归属归甲方所有。乙方承诺不将该项研究成果的部分（或全部）用于公开发表；如临床研究单位将该项研究成果的部分（或全部）用于公开发表，应事先征得甲方的同意，具体内容由各临床研究单位与甲方另行协商，乙方在与各研究单位签署有关协议时，应将本条款文字写入有关协议。

2、甲方有权利利用本合同研究成果进行后续开发，所产生的新的创新性成果归甲方所有；乙方不得擅自将本合同研究成果进行后续开发，如需要进行应征得甲方书面同意，所涉及事宜双方另行协商。

3、在合同履行过程中如乙方发现新的与本合同研究目的无关的技术成果，应及时告知甲方，后续处理事宜双方另行协商。

4、甲方后续实施上述知识产权所产生的经济效益归甲方独自所有，对乙方发明人的奖励和报酬由乙方单位负责承担。

(五) 风险承担

在履行本合同的过程中，确因在现有水平和条件下难以克服的技术困难，导致本临床试验不能按规定时间和要求完成，双方可根据实际情况进行协商解决。本项目进行中如果出现严重不良反应事件，乙方应按 GCP 要求及时报告甲方，由医院和甲方、乙方共同协商决定是否终止研究。

（六）违约责任

1、甲方承担临床试验过程中所需的试验药物及对照药物及相关费用，甲方配合乙方在乙方要求的时间内提供试验药品和对照药品并出具试验药物及对照药物的质检报告，并建立相应的生产记录，若由于甲方原因或甲方委托的第三方机构等原因引起的时间延迟，项目进度相应延迟，若由此引起的费用增加，则双方另行协商，乙方为此不承担违约责任。

2、若甲方未按合同规定的时间付款，逾期 10 个工作日还未支付，则甲方应向乙方支付滞纳金，每逾期 1 天支付当期应付金额万分之一的滞纳金，临床试验的预期时间按逾期的天数顺延。若甲方逾期 30 天仍未全额支付当期合同款项，则由此产生的项目延后及损失全部由甲方承担，同时乙方有权终止合同，乙方有权不退回甲方已支付的合同款，同时甲方应将合同中乙方已经完成的相应工作内容的款项支付给乙方。

3、非乙方原因，甲方擅自终止本临床试验，或乙方在 15 个工作日内仍未接到甲方各个阶段的付款（如果甲方存在任何疑问，应在 10 个工作日内向乙方说明，由双方商定解决），视为甲方自动放弃进行临床试验，乙方有权不退还甲方任何费用，同时甲方应将乙方已完成的当阶段工作的合同款支付乙方，并支付合同已付款总金额 10%的违约金。

4、在甲方按照本协议履行义务前提下，若由于乙方违反 GCP 要求及国家法规规定或由于乙方自身原因导致临床试验资料存在真实性、规范性问题而造成申报注册失败、退审或者不批准，甲方有权单方解除合同，乙方应退还甲方已支付费用，并支付合同未付款总金额 10%的违约金。

（七）争端解决方式

双方因履行本合同而发生的争议，应协商、调解解决。协商、调解不成的，确定按依法向原告所在地的人民法院起诉方式处理。

（八）生效条件

本合同自双方签字之日起生效，有效期 5 年，如有实质性事项的修改必须经双方协商同意，并补充签署相关协议。

四、交易双方当事人情况

1. 委托方

名称：山东丹红制药有限公司

类型：有限责任公司（台港澳与境内合资）

住所：菏泽牡丹工业园区昆明路 99 号

法定代表人：刘鲁湘

注册资本：人民币壹仟万元整

成立日期：2002 年 1 月 22 日

经营期限：2002 年 1 月 22 日至 2035 年 11 月 23 日

经营范围：大容量注射剂、小容量注射剂的生产，中药材的种植、销售（仅限本企业种植的产品 国家限制类除外）；中药材技术的研究与技术转让（依法须经批准的项目，经相关部门批准后方可开展经营活动，有效期以许可证为准）

主要财务数据：截至 2018 年 12 月 31 日，山东丹红总资产 496,653.87 万元，净资产 397,104.18 万元，2018 年度营业收入 329,914.17 万元，净利润 66,895.80 万元。（以上数据经审计）

截至 2019 年 9 月 30 日，山东丹红总资产 552,870.28 万元，净资产 461,058.88 万元，2019 年 1-9 月营业收入 216,214.34 万元，净利润 57,179.75 万元（以上数据未经审计）。

2、受托方

北京深蓝海生物医药科技有限公司

类型：有限责任公司（法人独资）

住所：北京市海淀区清华东路 16 号艺海大厦 1401

成立日期：2007 年 6 月 6 日

法定代表人：陶新华

注册资本：2,200 万元

经营范围：技术开发、技术推广、技术转让、技术咨询、技术服务；医学研究与实验发展（依法须经批准的项目，经相关部门批准后依批准的内容开展经营活动）。

截至 2018 年 12 月 31 日，深蓝海医药总资产 1,231.94 万元，净资产 454.20 万元。2018 年度实现营业收入 1,611.75 万元，净利润-858.48 万元。（以上数据未经审计）

截至 2019 年 9 月 30 日，深蓝海医药总资产 1,567.28 万元，净资产

622.64 万元。2019 年 1-9 月实现营业收入 3,280.56 万元，净利润 168.44 万元。

（以上数据未经审计）

深蓝海医药与公司及公司控股子公司之间不存在关联关系。

五、对上市公司的影响

本次山东丹红与第三方签订技术服务合同，有利于扩大公司药品研发能力和范围，一定程度上节约了公司药品临床试验的时间和成本，保障项目的顺利进行。本次技术服务合同金额不会对公司财务状况和经营成果产生不利影响。

六、风险提示

由于医药产品具有高科技、高风险、高附加值的特点，产品从研制、临床试验报批到投产的周期长、环节多，容易受到一些不确定性因素的影响。敬请广大投资者谨慎决策，注意防范投资风险。公司将按有关规定，及时履行对项目后续进展情况信息披露义务。

特此公告。

山东步长制药股份有限公司董事会

2019年12月10日