

辅仁药业集团制药股份有限公司

关于对《上海证券交易所对公司签订合作及技术转让协议有关事项的问询函》回复的公告

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。

2019年12月6日，辅仁药业集团制药股份有限公司（以下简称“公司”）收到上海证券交易所下发的《关于对辅仁药业集团制药股份有限公司签订合作及技术转让协议有关事项的问询函》（上证公函【2019】3054号）（以下简称“问询函”）。详见公司于2019年12月9日披露的《辅仁药业集团制药股份有限公司关于收到上海证券交易所问询函的公告》（公告编号：2019-078）。公司收到《问询函》后，积极组织相关人员对《问询函》中涉及的有关问询事项进行落实和回复工作。

现就《问询函》所涉问询事项回复并公告如下：

一、协议涉及项目的开发情况和风险提示

上述协议主要涉及107项目、109项目、117项目以及327项目，请公司补充披露上述项目目前的开发进展情况，包括研发进度、资金投入等，并充分提示风险。

公司回复：

1. 107项目目前的开发情况

1.1 研发进度

根据国家药品监督管理局于2019年6月11日发布的《重组人凝血因子VIII临床试验技术指导原则》，107项目的产品“注射用重组人凝血因子VIII-Fc融合蛋白”，目前处于“治疗和预防血友病A患者出血症状的rhFVIII制品上市前临床试验”的“在≥12岁PTPs（Previous Treated Patients，经治疗患者）受试者中获得单次给药的PK特征和初步安全性试验”的阶段（以下简称“I期临床研究”）。目前，I期临床研究尚未完成所有入组患者的数据采集工作；待完成I期临床研究数据分析后，提交国家药品监督管理局，经国家药品监督管理局药品审评中心审核通过下一阶段研究方案，再开展后续的临床研

究，截至目前未产生经济效益。

1.2 资金投入

截至 2018 年 12 月 31 日，公司已经对其下属公司北京辅仁瑞辉生物医药研究院有限公司（以下简称“瑞辉”、公司全资子公司开封制药（集团）有限公司持有瑞辉 100% 的股权）的“凝血Ⅷ因子-Fc 融合蛋白项目”，即 107 项目，累计研发投入 12,659.09 万元。因公司资金紧张，瑞辉自 2019 年初开始，自筹借款开展临床研究，截止到 2019 年 9 月 30 日，共计投入 566.06 万元。综上，截止到 2019 年 9 月 30 日，107 项目共计投入 13225.15 万元。

1.3 风险提示

107 项目的研发对象属于凝血Ⅷ因子类产品。目前，国内至少已有 8 家血制品企业自主生产的血源人凝血Ⅷ因子上市；常规重组凝血Ⅷ因子类产品方面，已有 3 种进口重组凝血Ⅷ因子产品进入中国市场，还有另外 2 家国内企业的常规重组凝血Ⅷ因子产品处于临床研究阶段，1 款常规重组凝血Ⅷ因子产品进入 BLA 申报阶段。

107 项目是国内第一个进入临床阶段的长效重组凝血Ⅷ因子产品。随着国际血友病 A 治疗全面进入预防治疗阶段，国际已上市的长效重组凝血Ⅷ因子产品可能在未来进入国内。国际上相关的基因治疗产品获得了积极的临床进展，也可能会在未来冲击凝血因子类蛋白药物的市场份额。目前 107 项目的产品的开发基本符合预期，郑州晟斯与瑞辉合作之后，面临的主要风险在于同类产品和基因治疗产品的竞争和未来资金未及时到位制约研发进展的风险。

2. 109 项目目前的开发情况

2.1 研发进度

109 项目的研发对象是长效重组人凝血因子Ⅷa-Fc 融合蛋白产品，目前已经打通了发酵、激活和纯化工艺路线，准备进行工艺中试放大，尚未进入临床研究，截至目前未产生经济效益。

2.2 资金投入

截至 2018 年 12 月 31 日，公司已经对瑞辉的“凝血Ⅷ因子-Fc 融合蛋白项目”，即 109 项目，累计研发投入 4198.81 万元。因公司资金紧张，瑞辉自 2019 年初开始，自筹借款开展 109 项目的后续研究，截止到 2019 年 9 月 30 日，共计投入 450.98 万元。综上，截止到 2019 年 9 月 30 日，109 项目共计投入 4649.79 万元。

2.3 风险提示

109 项目的研发对象是活化重组人凝血Ⅷ因子类产品。该类产品的工艺和临床开发难度大，国内尚无自主生产的产品。目前全球规范市场只有诺和诺德的一款产品“诺其

(Novoseven)”上市。从1996年诺其在欧洲上市至今，未有同类原研新药或仿制药上市。郑州晟斯与瑞辉合作之后，109项目面临的主要风险在于技术难度大导致进度不符合预期的风险和未来资金未及时到位制约研发进展的风险。

3. 117项目目前的开发情况

3.1研发进度

117项目的研发对象是PEG修饰重组人凝血因子VIII-Fc融合蛋白产品，目前处于临床前药物候选分子研究阶段，已经开展部分临床前药效学 and 安全性评价研究，正在完善临床前研究数据，尚未进入临床研究，截至目前未产生经济效益。

3.2资金投入

截至2018年12月31日，公司已经对瑞辉的“PEG-凝血VIII因子融合蛋白项目”，即117项目，累计研发投入1818.22万元。因公司财务紧张，瑞辉自2019年初开始，自筹借款开展117项目的后续研究，截止到2019年9月30日，共计投入203.82万元。综上，截止到2019年9月30日，117项目共计投入2022.04万元。

3.3风险提示

117项目的研发对象属于超长效的凝血VIII因子类产品。在凝血因子药物方面，国内至少已有8家血制品企业自主生产的血源人凝血VIII因子上市；常规重组凝血VIII因子类产品方面，已有3种进口重组VIII因子产品进入中国市场，除了瑞辉正在临床阶段的107产品外，国内还有2家的常规重组VIII因子产品处于临床研究阶段、1款常规重组VIII因子产品已经进入BLA申报阶段。

117项目目前处于临床前药物候选分子研究阶段。随着国际血友病A治疗全面进入预防治疗阶段，国际已上市的长效重组VIII因子产品可能在未来冲击国内的凝血VIII因子市场。国际上相关基因治疗产品获得了积极的临床进展，也会在未来冲击凝血因子类蛋白药物的市场份额。郑州晟斯与瑞辉合作之后，117项目面临的主要风险在于技术难度大导致进度不符合预期的风险和未来资金未及时到位制约研发进展的风险。

4. 327项目开发情况

4.1研发进度

327项目的研究对象是长效重组人凝血因子IX-Fc融合蛋白产品，目前已经打通了发酵和纯化工艺路线，准备进行工艺中试放大，尚未进入临床研究，截至目前未产生经济效益。

4.2资金投入

截止到2018年12月31日，瑞辉对327项目，共投入75.42万元用于早期开发的研发。因公司资金紧张，瑞辉自2019年初开始，自筹借款开展后续工艺开发，截止到

2019年9月30日，共计投入401.52万元。综上，截止到2019年9月30日，117项目共计投入476.94万元。

4.3 风险提示

国内尚无国产的凝血IX因子类的血源和重组类产品上市。目前，仅有一款进口常规重组IX因子产品在国内销售。虽然327项目已经在初步打通了开发路径，有望成为第一个上市的国产凝血IX因子产品，但是国际已上市的常规重组IX因子和长效重组IX因子产品已经开始进入国内的凝血IX因子市场。国际上相关基因治疗产品获得了积极的临床进展，也会在未来冲击因子类蛋白药物的市场份额。327项目面临的主要风险在于面临的主要风险在于同类产品和基因治疗产品的竞争和未来资金未及时到位制约研发进展的风险。

二、签署协议对公司的影响

请公司补充披露子公司本次签署《合作协议》《技术转让协议》对公司的影响，包括对主营业务的影响以及财务状况的影响等，并充分提示风险。

公司回复：

1. 对主营业务的影响

公司的主营业务是化学药、中成药、原料药、生物制药的研发、生产和销售，主要产品覆盖包括粉针剂、片剂、原料药、水针剂、口服液、胶剂、胶囊剂、颗粒剂、中间体等多种剂型的化学药、中成药、原料药和生物制药。公司下属公司瑞辉本次签署的《合作协议》和《技术转让协议》主要涉及107项目、109项目、117项目、327项目，其中107项目处于I期临床研究阶段，109项目、117项目、327项目均尚未进入临床研究，这四个项目均尚未产生经济效益，因此不会对公司的主营业务产生影响。

2. 对财务状况的影响

瑞辉所签署协议涉及的项目均未产生经济效益。截止到2019年9月30日，公司对相关项目研发投入累计20373.92万元。在瑞辉和郑州晟斯签署协议并开展合作后，瑞辉可以通过收取里程碑付款和销售分成的方式获得经济回报。公司未来不需要对这四个项目继续进行研发投入。因此瑞辉所签署的这四项协议，对公司的财务状况具有积极的影响。

3. 风险提示

根据瑞辉和郑州晟斯所签署的协议，瑞辉可以通过收取里程碑付款和销售分成的方式获得经济回报。由于这四个项目技术难度大或研发资金不到位而导致后期研发进度不符合预期，则瑞辉获得相应里程碑的时间也将延期；如果技术难度大或者研发资金不到位而导致后期研发失败，则瑞辉将无法获得产品的销售提成；在产品上市后，瑞辉所获

得的销售提成，也会随着产品销售额的波动而波动。

三、与郑州晟斯的关系

公告显示，交易对方郑州晟斯承诺与公司、公司控股股东及实际控制人、持股 5% 以上股东、公司董事、监事及高级管理人员等无关联关系。请公司核实郑州晟斯与公司之间是否存在关联关系或者业务往来等其他关系。

公司答复

1. 无关联关系

郑州晟斯股东为嘉兴虹石景明股权投资合伙企业(有限合伙)（持有郑州晟斯 75% 的股权）、WANG YALI（持有郑州晟斯 25% 的股权）；执行董事兼总经理为 WANG YALI、监事为陈长涛。嘉兴虹石景明股权投资合伙企业(有限合伙)的合伙人分别为李亚培（有限合伙人，持有合伙企业 99% 的财产份额）和北京虹石投资管理有限公司（普通合伙人，持有合伙企业 1% 的财产份额）。

据此，经公司核查，根据《上海证券交易所股票上市规则（2019 年 4 月修订）》《辅仁药业集团实业股份有限公司关联交易管理办法》，郑州晟斯与公司不存在关联关系，亦不存在可能导致公司利益对其倾斜的其他特殊关系，不构成公司的关联法人。

2019 年 12 月 6 日，郑州晟斯已向公司出具《承诺函》，确认郑州晟斯“与公司、公司控股股东及实际控制人、持股 5% 以上股东、公司董事、监事及高级管理人员等无关联关系”。收到《问询函》后，公司已经核实郑州晟斯与公司、公司控股股东及实际控制人、持股 5% 以上股东、公司董事、监事及高级管理人员等无关联关系。

2. 业务关系

瑞辉在 2019 年 8 月 13 日至 2019 年 11 月 28 日期间，因 107 项目 I 期临床研究的需要，累计向郑州晟斯借款 19 笔、总计 9,162,046.00 元，且截至目前瑞辉尚未偿还上述款项。

经核实，除上述借款外，郑州晟斯与公司之间不存在其他业务往来关系或其他关系。

四、关于关联方资金占用及违规担保

根据公告，目前公司向控股股东及关联方提供借款余额 16.35 亿元；公司向控股股东及关联方提供连带责任担保尚有担保余额 6202 万元。上述事项构成关联方资金占用及违规担保。此外，公司还存在控股股东所持公司股份被冻结的情况。请公司尽快予以解决，并向市场充分提示风险。

公司答复：

公司就本问题所涉事项以单独公告的形式进行披露，具体内容详见公司于本公告同

日所披露的《有关风险提示公告》。

特此公告。

辅仁药业集团制药股份有限公司董事会

2019年12月11日