

香港交易及結算所有限公司及香港聯合交易所有限公司對本公告的內容概不負責，對其準確性或完整性亦不發表任何聲明，並明確表示，概不就因本公告全部或任何部分內容所產生或因依賴該等內容而引致的任何損失承擔任何責任。



Ascletois Pharma Inc.
歌禮製藥有限公司
(於開曼群島註冊成立的有限公司)
(股份代號：1672)

自願性公告

歌禮宣布治療肥胖症的減重不減肌候選藥物ASC47與 司美格魯肽聯合用藥在臨床前模型中顯示出 優於司美格魯肽單藥的減重效果

- 在一項飲食誘導肥胖(DIO)小鼠模型的頭對頭研究中，ASC47低劑量聯合用藥1 (ASC47，3 mg/kg，皮下注射，每四周一次，聯合司美格魯肽，30 nmol/kg，皮下注射，每日一次) 顯示出優於司美格魯肽單藥 (30 nmol/kg，皮下注射，每日一次) 的減重效果，聯合用藥使體重下降36.2%，司美格魯肽單藥使體重下降23.1%，聯合用藥比單藥多減重56.7%。
- 根據體表面積換算，小鼠體內ASC47低劑量1 (ASC47，3 mg/kg，皮下注射，每四周一次) 的人體等效劑量預計大約為20 mg。在澳大利亞進行的低密度脂蛋白膽固醇(LDL-C)偏高受試者I期單劑量遞增(SAD)研究當前遞增至90 mg，期中數據顯示，ASC47皮下注射具有良好的耐受性。更高劑量的研究仍在進行中。
- 低劑量ASC47與司美格魯肽聯用將肥胖小鼠的身體成分恢復至健康非肥胖小鼠的水平。治療結束時，接受低劑量ASC47聯合司美格魯肽治療的肥胖小鼠的肌肉總量佔總體重比例(68.8%)與健康非肥胖小鼠(66.0%)相似，意味着實現了健康減重。司美格魯肽單藥治療無法恢復肥胖小鼠的身體成分至健康水平。
- 低劑量ASC47聯合司美格魯肽療法在肥胖小鼠中耐受性良好，與肥胖小鼠安慰劑組相比，丙氨酸氨基轉移酶(ALT)等肝酶水平呈現統計學顯著性降低。

本公告乃歌禮製藥有限公司（「本公司」或「歌禮」，連同其附屬公司稱為「本集團」）自願作出，以使本公司股東及潛在投資者了解本集團的最新業務發展。

本公司董事（「董事」）會（「董事會」）宣布，同類首創治療肥胖症的減重不減肌候選藥物ASC47與司美格魯肽聯合用藥在飲食誘導肥胖(DIO)小鼠模型研究中顯示出令人鼓舞的療效。

ASC47是歌禮自主研發的脂肪靶向、每月一次皮下注射的甲狀腺激素受體 β (THR β)選擇性小分子激動劑。ASC47具有獨特的差異化特性，能夠靶向脂肪，從而在脂肪組織中產生劑量依賴性的高藥物濃度。

在澳大利亞進行的低密度脂蛋白膽固醇(LDL-C)偏高受試者I期單劑量遞增(SAD)研究(NCT06427590)的期中數據顯示，皮下注射ASC47的半衰期為21天。此外，ASC47顯示出了良好的耐受性，當前劑量已遞增至90 mg，無嚴重不良事件(SAE)發生，也未發生因不良事件(AE)而導致的停藥。大多數AE為輕度(1級)。沒有報告胃腸道和心臟AE，沒有報告肝酶異常(鏈接)。更高劑量的研究仍在進行中。

在此前的臨床前研究中，常規劑量ASC47(45 mg/kg，皮下注射，每兩周一次)單藥顯示出總體重下降24.6%的療效，與司美格魯肽單藥(下降23.1%，30 nmol/kg，皮下注射，每日一次)療效相似。常規劑量ASC47使肌肉總量增加5.8%，而司美格魯肽使肌肉總量減少9.3%(鏈接)。

低劑量ASC47聯合療法的詳細臨床前數據

低劑量ASC47聯合司美格魯肽在DIO小鼠中的頭對頭研究旨在將低頻注射(皮下注射，每四周一次)低劑量ASC47(3 mg/kg或9 mg/kg)聯合司美格魯肽(30 nmol/kg，皮下注射，每日一次)療法與司美格魯肽單藥療法(30 nmol/kg，皮下注射，每日一次)進行對比。低劑量ASC47聯合用藥1(ASC47, 3 mg/kg，皮下注射，每四周一次，聯合司美格魯肽，30 nmol/kg，皮下注射，每日一次)優於司美格魯肽單藥療法，聯合用藥使體重下降36.2%，司美格魯肽單藥使體重下降23.1%，聯合用藥比單藥多減重56.7%(表1)。

表1. 低劑量ASC47聯合療法顯示優於司美格魯肽單藥療法的減重效果

組別	給藥	總體重相對基線的變化	肌肉總量／總體重	累計熱量攝入量 (kCal)
健康非肥胖小鼠	安慰劑	+8.53%	66.0%	308
肥胖小鼠	安慰劑	+8.53%	46.6%	378
ASC47低劑量1治療的肥胖小鼠	ASC47，3 mg/kg，SQ，Q4W	+5.54%	48.6%	388
ASC47低劑量2治療的肥胖小鼠	ASC47，9 mg/kg，SQ，Q4W	-1.55%	52.1%	348
司美格魯肽治療的肥胖小鼠	司美格魯肽30 nmol/kg SQ，QD	-23.1%	57.2%	211
低劑量ASC47聯合用藥1治療的肥胖小鼠	ASC47，3 mg/kg，SQ，Q4W+司美格魯肽30 nmol/kg，SQ，QD	-36.2% (對比司美格魯肽單藥， $p<0.0001$)	68.8% (對比司美格魯肽單藥， $p=0.0001$)	251 (對比司美格魯肽單藥， $p=0.0385$)
低劑量ASC47聯合用藥2治療的肥胖小鼠	ASC47，9 mg/kg，SQ，Q4W+司美格魯肽30 nmol/kg，SQ，QD	-35.9% (對比司美格魯肽單藥， $p<0.0001$)	68.8% (對比司美格魯肽單藥， $p=0.0001$)	267 (對比司美格魯肽單藥， $p=0.001$)

註：治療週期：28天；肥胖小鼠：飲食誘導肥胖的小鼠；SQ：皮下注射；QD：每日一次；Q4W：每四周一次

根據體表面積換算，小鼠體內ASC47低劑量1 (ASC47，3 mg/kg，皮下注射，每四周一次) 的人體等效劑量預計大約為20 mg。在澳大利亞進行的低密度脂蛋白膽固醇(LDL-C)偏高受試者I期單劑量遞增(SAD)研究當前遞增至90 mg，期中數據顯示，ASC47皮下注射具有良好的耐受性。更高劑量的研究仍在進行中。

低劑量ASC47與司美格魯肽聯用將肥胖小鼠的身體成分恢復至健康非肥胖小鼠的水平。治療結束時，接受低劑量ASC47聯合司美格魯肽治療的肥胖小鼠的肌肉總量佔總體重比例(68.8%)與健康非肥胖小鼠(66.0%)相似，意味着實現了健康減重。司美格魯肽單藥治療無法恢復肥胖小鼠的身體成分至健康水平(表1)。

治療結束時，低劑量ASC47聯合療法組肥胖小鼠的累積熱量攝入量顯著高於司美格魯肽單藥療法組肥胖小鼠(表1)，說明ASC47的作用機制有別於胰高血糖素類藥物。

低劑量ASC47聯合司美格魯肽療法在肥胖小鼠中耐受性良好，與肥胖小鼠安慰劑組相比，丙氨酸氨基轉移酶(ALT)等肝酶水平呈現統計學顯著性降低(表2)。

表2. 低劑量ASC47聯合療法組對比肥胖小鼠安慰劑治療組ALT統計學顯著性降低

組別	給藥	ALT (U/L)
健康非肥胖小鼠	安慰劑	31.5
肥胖小鼠	安慰劑	234
ASC47低劑量1 治療的肥胖小鼠	ASC47, 3 mg/kg, SQ, Q4W	182
ASC47低劑量2 治療的肥胖小鼠	ASC47, 9 mg/kg, SQ, Q4W	159
司美格魯肽 治療的肥胖小鼠	司美格魯肽 30 nmol/kg, SQ, QD	32.9 (對比安慰劑治療的肥胖 小鼠, $p < 0.0001$; 對比健康 非肥胖小鼠, 無顯著變化)
低劑量ASC47聯合 用藥1治療的 肥胖小鼠	ASC47, 3 mg/kg, SQ, Q4W+司美格魯肽 30 nmol/kg, SQ, QD	54.1 (對比安慰劑治療的肥胖 小鼠, $p < 0.0001$; 對比 健康非肥胖小鼠和司美格 魯肽單藥治療的肥胖小鼠, 無顯著變化)
低劑量ASC47聯合 用藥2治療的 肥胖小鼠	ASC47, 9 mg/kg, SQ, Q4W+司美格魯肽 30 nmol/kg, SQ, QD	70.0 (對比安慰劑治療的肥胖 小鼠, $p < 0.0001$; 對比 健康非肥胖小鼠和司美格 魯肽單藥治療的肥胖小鼠, 無顯著變化)

註：治療週期：28天；肥胖小鼠：飲食誘導肥胖的小鼠；SQ：皮下注射；QD：每日一次；Q4W：每四周一次

與安慰劑治療的肥胖小鼠相比，兩種低劑量ASC47均使空腹血糖、膽固醇和LDL-C統計學顯著性降低(表3)。

表3. 低劑量ASC47聯合療法組對比安慰劑組空腹血糖、膽固醇和LDL-C統計學顯著性降低

組別	給藥	空腹血糖 (mmol/L)	膽固醇 (mmol/L)	LDL-C (mmol/L)
健康非肥胖小鼠	安慰劑	7.5	3.53	0.50
肥胖小鼠	安慰劑	9.2	6.98	1.41
ASC47低劑量1 治療的肥胖小鼠	ASC47, 3 mg/kg, SQ, Q4W	6.9 (對比安慰劑治療的 肥胖小鼠, $p=0.0017$; 對比司美格魯肽單藥 治療的肥胖小鼠, 無顯著變化)	4.08 (對比安慰劑治療的 肥胖小鼠, $p<0.0001$; 對比司美格魯肽單藥 治療的肥胖小鼠, 無顯著變化)	0.58 (對比安慰劑治療的 肥胖小鼠, $p<0.0001$; 對比司美格魯肽單藥 治療的肥胖小鼠, 無顯著變化)
ASC47低劑量2 治療的肥胖小鼠	ASC47, 9 mg/kg, SQ, Q4W	5.7 (對比安慰劑治療的 肥胖小鼠, $p<0.0001$; 對比司美格魯肽單藥 治療的肥胖小鼠, 無顯著變化)	3.32 (對比安慰劑治療的 肥胖小鼠, $p<0.0001$; 對比司美格魯肽單藥 治療的肥胖小鼠, 無顯著變化)	0.44 (對比安慰劑治療的 肥胖小鼠, $p<0.0001$; 對比司美格魯肽單藥 治療的肥胖小鼠, 無顯著變化)
司美格魯肽 治療的肥胖小鼠	司美格魯肽 30 nmol/kg SQ, QD	6.4 (對比安慰劑治療的 肥胖小鼠, $p=0.0001$)	3.90 (對比安慰劑治療的 肥胖小鼠, $p<0.0001$)	0.61 (對比安慰劑治療的 肥胖小鼠, $p<0.0001$)

註：治療週期：28天；肥胖小鼠：飲食誘導肥胖的小鼠；SQ：皮下注射；QD：每日一次；Q4W：每四周一次

接受兩種低劑量ASC47聯合療法的肥胖小鼠的空腹血糖、膽固醇和LDL-C均比接受司美格魯肽單藥治療的肥胖小鼠有統計學顯著性更多的下降（表4）。

表4. 低劑量ASC47聯合療法對比司美格魯肽單藥顯示出更優的降空腹血糖、膽固醇和LDL-C效果

組別	給藥	空腹血糖 (mmol/L)	膽固醇 (mmol/L)	LDL-C (mmol/L)
低劑量ASC47 聯合用藥1治療的 肥胖小鼠	ASC47, 3 mg/kg, SQ, Q4W +司美格魯肽30 nmol/kg, SQ, QD	5.3 (對比司美格魯肽 單藥, $p=0.0024$)	2.65 (對比司美格魯肽 單藥, $p=0.0003$)	0.35 (對比司美格魯肽 單藥, $p=0.0045$)
低劑量ASC47 聯合用藥2治療的 肥胖小鼠	ASC47, 9 mg/kg, SQ, Q4W +司美格魯肽30 nmol/kg, SQ, QD	4.7 (對比司美格魯肽 單藥, $p<0.0001$)	2.57 (對比司美格魯肽 單藥, $p=0.0002$)	0.36 (對比司美格魯肽 單藥, $p=0.0055$)
司美格魯肽 治療的肥胖小鼠	司美格魯肽 30 nmol/kg SQ, QD	6.4	3.90	0.61

註：治療週期：28天；肥胖小鼠：飲食誘導肥胖的小鼠；SQ：皮下注射；QD：每日一次；Q4W：每四周一次

歌禮肥胖症管線

ASC47是一款脂肪靶向、每月一次皮下注射的甲狀腺激素受體 β (THR β)選擇性小分子激動劑。在澳大利亞進行的LDL-C偏高受試者I期單劑量遞增(SAD)研究(NCT06427590)期中數據已公布。ASC47當前正在澳大利亞進行肥胖症患者臨床試驗，IIa期研究頂線數據預計將於2025年第二季度公布。除ASC47外，歌禮還在開發ASC30，該藥已進入治療肥胖症的I期臨床試驗。ASC30是一種小分子GLP-1R，可每日口服一次或每月皮下注射一次。ASC30每日一次口服片(NCT06680440)和ASC30每月一次皮下注射劑(NCT06679959)當前均在美國開展Ib期用於肥胖症治療的臨床試驗。頂線數據預計將於2025年第一季度公布。

香港聯合交易所有限公司證券上市規則第18A.05條規定的警示聲明：我們無法保證我們將能夠最終令ASC47及／或ASC30成功開發、銷售及／或商業化。

承董事會命
歌禮製藥有限公司
主席
吳勁梓

中華人民共和國杭州市
二零二四年十二月十八日

於本公告日期，本公司董事會包括執行董事吳勁梓博士及何淨島女士；及獨立非執行董事魏以楨博士、顧炯先生及華林女士。