

業 務

概覽

我們是一家臨床階段的生物製藥公司，致力於發現、開發差異化靶向療法並對其進行商業化，以滿足癌症治療中亟待滿足的醫療需求。憑藉我們在藥物化學領域的實力、對癌症（特別是肺癌）的深入了解以及高效的臨床開發策略，我們正在中國開展核心產品TY-9591治療NSCLC的兩項關鍵臨床試驗。自2017年成立以來，我們已建立由11款候選藥物組成的強大管線，包括兩個低風險產品－核心產品TY-9591和關鍵產品TY-302，五款創新臨床產品（以我們內部開發的關鍵產品TY-2136b為代表），以及處於臨床前階段的四款產品。作為一家具有全球願景的中國公司，我們的使命是解決患者藥物可及性問題，讓普通病人能吃到並吃得起最好的藥。

我們主要專注於小分子藥物開發，因為與生物製劑相比，小分子藥物具有成本效益、製造及儲存流程精簡且對患者而言方便使用、依從性高。小分子藥物能夠精確靶向細胞內功能及提高血腦屏障通透性。根據弗若斯特沙利文的資料，儘管近年來多種創新藥物形式已獲FDA批准，但2023年小分子藥物仍佔FDA新藥批准的60%以上。

我們的核心產品TY-9591是潛在的同類最佳第三代EGFR-TKI，即將於近期上市，旨在解決NSCLC治療中亟待滿足的醫療需求。我們戰略性地專注於EGFR突變NSCLC腦轉移（目前尚無核准藥物的領域）以及EGFR 21外顯子L858R突變的局部晚期或轉移性NSCLC（一種亟需更有效治療的適應症）。與奧西替尼（第三代及最暢銷的EGFR-TKI）相比，TY-9591因其安全性提升，預計將可提供更長的治療窗口。這項改善允許更高的劑量，從而能夠對需要增加劑量以改善臨床效果的適應症提供卓越的療效。

我們的研發實力體現於我們豐富的管線，這些計劃專注於治療NSCLC以及靶向CDK家族，體現了我們對疾病和靶點作用機制的理解，以及我們為充分探索它們而付出的努力。具體而言，我們正在開發兩款關鍵產品：TY-302和TY-2136b。TY-302是一種為治療乳腺癌及前列腺癌等晚期實體瘤而開發的強效、選擇性口服CDK4/6抑制劑。TY-2136b為自主研發、潛在同類最佳、口服ROS1/NTRK抑制劑，用於治療實體瘤。在將大中華區授權授權給中國領先的製藥公司麗珠醫藥後，我們保留了在全球其他地區開發TY-2136b的授權。

除我們的核心產品及關鍵產品外，我們正在開發多個針對CDK家族的產品，包括TY-2699a（一種CDK7抑制劑）、TY-0540（一種CDK2/4/6抑制劑）、TY-1210（一種CDK2抑制劑）和TY-0609（一種CDK4抑制劑）。我們現正開發多種以肺癌為適應症的候選藥物，包括TY-1091（用於RET陽性融合實體瘤）、TY-4028（用於EGFR 20外顯子插入突變的局部晚期或轉移性NSCLC）、TY-2699a（用於SCLC）和TY-3200（用於NSCLC）。

業 務

下圖列明我們截至最後實際可行日期的候選藥物：

產品	靶點 (形態)	適應症 (治療線數)	治療方案	臨床前	IND 申請	I/a期	Ib/II期	註冊性關鍵 II期/III期	即將來臨的 里程碑/目前狀態	商業化權利/ 合作夥伴
臨床前階段	★ TY-9591	第三代EGFR	NSCLC腦轉移 (一線)	單藥	臨床前	IND申請	Ib/II期	註冊性關鍵II期	2025年Q1提交NDA	中國
			EGFR L858R NSCLC (一線)	單藥	臨床前	IND申請	Ib/II期	註冊性關鍵II期	2026年2H提交NDA	
	☆ TY-302	CDK4/6	NSCLC (一線)	聯合	臨床前	IND申請	I/a期	Ib/II期	2024年2H 進入註冊性臨床階段	中國
			乳腺癌 (二線+)	聯合	臨床前	IND申請	I/a期	Ib/II期	2025年Q1 進入註冊性臨床階段	
			前列腺癌 (一線)	聯合	臨床前	IND申請	I/a期	Ib/II期	2024年2H進入II期	
	☆ TY-2136b	ROSI/NTRK	ROSI/NTRK突變實體瘤	單藥	臨床前	IND申請	I/a期	Ib/II期	Ib期進行中	麗珠醫藥 (大中華區) ⁽¹⁾
			ROSI/NTRK突變NSCLC	單藥	臨床前	IND申請	I/a期	Ib/II期	I期進行中	大中華區以外
	TY-2699a	CDK7	SCLC、TNBC	單藥/ 聯合	臨床前	IND申請	I/a期	Ib/II期	2025年Q1 進入Ib期	全球
	TY-0540	CDK2/4/6	實體瘤	單藥/ 聯合	臨床前	IND申請	I/a期	Ib/II期	2025年Q1 進入Ib期	全球
	TY-1091	RET	RET陽性融合實體瘤	單藥	臨床前	IND申請	I/a期	Ib/II期	I期進行中	全球
TY-4028	EGFR 20外顯子	EGFR 20外顯子插入NSCLC	單藥	臨床前	IND申請	I/a期	Ib/II期	2024年進入I期	全球	
TY-1054	YAP-TEAD	實體瘤	-	臨床前	IND申請	I/a期	Ib/II期	2024年Q1 提交IND	全球	
TY-1210	CDK2	實體瘤	-	臨床前	IND申請	I/a期	Ib/II期	2025年2H 提交IND	全球	
TY-0609	CDK4	實體瘤	-	臨床前	IND申請	I/a期	Ib/II期	2025年2H 提交IND	全球	
TY-3200	EGFR (PROTAC)	NSCLC	-	臨床前	IND申請	I/a期	Ib/II期	2025年2H 提交IND	全球	

★ 核心產品

☆ 關鍵產品

縮寫：1L = 一線；2L+ = 二線或後線；EGFR = 表皮生長因子受體；CDK = 細胞週期蛋白依賴性激酶；ROSI = ROS原癌基因1；NTRK = 神經營養性酪氨酸受體激酶；RET = 轉染過程中重排；YAP = yes相關蛋白；TEAD = 轉錄增強相關結構域；PROTAC = 靶向蛋白降解嵌合體；NSCLC = 非小細胞肺癌；SCLC = 小細胞肺癌；TNBC = 三陰性乳腺癌；Ph = 期；NDA = 新藥申請；2H = 下半年；Q1 = 第一季度。

附註：

(1) TY-2136b由我們開發。我們已將在大中華區開發、生產及商業化TY-2136b的權利授予麗珠醫藥。我們保留在全球其他地區開發及商業化該候選藥物的權利。有關詳細資料，請參閱「一合作安排」與麗珠醫藥就開發TY-2136b訂立的對外授權安排」。

資料來源：公司數據

業 務

以下詳細介紹我們的核心產品TY-9591以及關鍵產品TY-302和TY-2136。

- **TY-9591**是一種潛在同類最佳第三代EGFR-TKI，對EGFR突變具有抗腫瘤作用，並具有出色的血腦屏障滲透能力。我們正在研究TY-9591在EGFR突變NSCLC及NSCLC腦轉移中的作用。TY-9591可以不可逆地與某些EGFR突變體結合，包括L858R突變、19外顯子缺失、L858R/T790M突變和19外顯子缺失/T790M突變，從而通過阻斷酪氨酸激酶的磷酸化和細胞內信號通路（如Ras/Raf/MEK/ERK或PI3K/AKT通路）來抑制下游信號級聯反應，最終抑制癌細胞的增殖和轉移。TY-9591通過氙代對奧西替尼進行修改，但因其安全性提升，預計將可提供更長的治療窗口。

入組我們Ib期及II期臨床研究的29例從未接受治療的可評估NSCLC腦轉移患者中，我們觀察到25例患者達到顱內PR及4例患者達到CR，顱內ORR為100%。在II期研究中，我們觀察到嚴重不良事件的總體發生率僅為8.3%，治療相關嚴重不良事件的發生率低至8.3%，顯示出良好的安全性。根據該等令人鼓舞的臨床數據，我們正在就TY-9591單一療法進行一項關鍵的II期臨床試驗，作為EGFR突變NSCLC腦轉移的第一線治療。該舉措旨在獲得對我們營銷推廣的有條件批准，朝著推出首個針對該特定適應症的藥物邁出一大步。

此外，我們的Ib期研究臨床數據顯示，TY-9591在78例可評估患者中表現出了良好的療效和安全性，EGFR突變（L858R/19外顯子缺失）NSCLC患者的中位PFS為21.5個月，其中19外顯子缺失患者為25.7個月及L858R突變患者為19.3個月。研究人員確認ORR為85.9%，其中19外顯子缺失患者為85.7%及L858R突變患者為86.1%。此外，我們未觀察到DLT，而不良事件的發生率和嚴重程度均可接受。我們正在進行TY-9591單一療法作為一線治療EGFR L858R突變的局部晚期或轉移性NSCLC的註冊性III期臨床試驗。根據弗若斯特沙利文的資料，TY-9591為全球唯一正在進行與奧西替尼的療效進行直接對比的正面註冊性臨床試驗的EGFR-TKI。

- **TY-302**是一種為治療乳腺癌及前列腺癌等晚期實體瘤而開發的強效、選擇性口服CDK4/6抑制劑。TY-302以關鍵細胞週期調節因子CDK4/6為靶點，抑制Rb的磷酸化，從而防止癌細胞增殖。TY-302通過氙代對全球最暢銷的CDK 4/6抑制劑帕博西尼進行修改。根據從目前I/II期臨床試驗收集的初步安全性數據，就一般不良事件（尤其是有關傳染病、皮膚及皮下組織以及胃腸道系統的不良事件）而言，TY-302實現了更高的安全性。此外，TY-302

業 務

在乳腺癌方面取得了令人鼓舞的療效。我們觀察到TY-302在入組的既往二線或多線治療失敗的14例乳腺癌患者中，DCR達71.4%。我們預計將進一步研究TY-302與托瑞米芬聯合治療二線內分泌治療後進展的三線或後線ER+/HER2-乳腺癌。此外，我們計劃於2024年下半年開始TY-302治療前列腺癌的II期臨床試驗，探索聯合阿比特龍的TY-302用於治療mCRPC（一種難以治療且對標準護理治療（內分泌治療）無反應的晚期前列腺癌）。

- **TY-2136b**為自主研發、潛在同類最佳、口服ROS1/NTRK抑制劑，用於治療實體瘤。該藥被設計為有效結合活性激酶構象，並避免各種臨床耐藥突變引起的空間干擾。TY-2136b主要針對伴有ROS1或NTRK突變的NSCLC，在臨床前試驗中表現出良好的安全性，且在解決對現有ROS1/NTRK藥物獲得性耐藥方面具有顯著療效。因此，FDA已授予TY-2136b孤兒藥認定，用於治療ROS1陽性、NTRK融合陽性、ALK陽性或LTK陽性NSCLC。此外，其巨大的潛力亦得到了麗珠醫藥的認可與贊同，我們已授予麗珠醫藥TY-2136b大中華區權利許可。我們目前在美國進行I期臨床試驗。

我們具備了端到端的能力，擁有從研發到製造的關鍵藥物開發功能。我們相信，這些功能的全面整合使我們能夠有效地將候選產品從實驗室帶到臨床。特別是，我們的內部研發能力涵蓋整個研發週期，不僅包括早期藥物發現、化學合成和篩選，還包括臨床開發及監管事務。我們全面整合的研發平台和先進的研發基礎設施凸顯了我們的研發能力。我們的研發中心擁有先進的實驗室和最先進的設備及儀器。為健全研發基礎設施，我們建立了四個專有且全面整合的研發平台，包括一個藥物設計和篩選平台、一個成藥性評估平台、一個轉化醫學平台和一個CADD/AIDD藥物設計平台。這些平台是我們構思、合成和評估所有自研的候選藥物的基礎，使我們能夠將我們的努力集中在最有潛力成為臨床活躍、具有成本效益和商業上可行的候選藥物上。

我們的高級管理團隊擁有豐富的行業經驗、有口皆碑的背景和經驗以及全球化視野，這也是我們成功的關鍵驅動力。特別是，我們的董事長、執行董事兼首席執行官吳博士在生物醫學研究和管理方面擁有24年的經驗。在共同創辦本公司之前，吳博士曾在先靈葆雅公司等世界知名製藥公司擔任要職。吳博士自2013年以來亦獲得中華人民共和國人力資源和社會保障部授予「國家特聘專家」。

業 務

我們的競爭優勢

潛在同類最佳的EGFR-TKI (TY-9591)，旨在滿足龐大的市場需求

肺癌是中國乃至全球癌症死亡率相關性的主導因素之一，給我們帶來巨大的經濟和社會負擔。NSCLC是一種最常見的肺癌，約佔所有肺癌病例數的85%。根據弗若斯特沙利文的資料，中國NSCLC發病率從2017年的71.42萬例增至2022年的83.68萬例，預計2033年將進一步增至113.14萬例。2022年，中國NSCLC的死亡病例數達到67.61萬例。

根據弗若斯特沙利文的資料，於2022年，在中國，EGFR是NSCLC最常見的驅動基因突變，佔NSCLC發病率的50.2%。隨著EGFR-TKI成為EGFR突變陽性NSCLC患者的主要治療選項，中國的EGFR-TKI市場，以34.8%的年複合增長率，從2017年的人民幣31億元增至2022年的人民幣138億元，根據弗若斯特沙利文的資料，預計到2027年及2033年，這一數字將進一步增長，分別達到人民幣205億元和人民幣283億元。根據弗若斯特沙利文的資料，奧西替尼是第三代及最暢銷的EGFR-TKI，2022年全球銷售額達到54億美元，全球市場份額約為84%。

TY-9591是我們的核心產品，是一種潛在同類最佳第三代EGFR-TKI，對EGFR突變具有抗腫瘤作用。其能夠不可逆地結合某些EGFR突變體（包括L858R突變、19外顯子缺失、L858R/T790M突變和19外顯子缺失/T790M突變），通過阻斷酪氨酸激酶的磷酸化和細胞內信號通路（如Ras/Raf/MEK/ERK或PI3K/AKT通路）來抑制下游信號級聯反應，最終抑制癌細胞的增殖和轉移。TY-9591通過氫代對奧西替尼進行修改。其不僅保留了奧西替尼的優勢，還屏蔽了奧西替尼的代謝點位，可顯著減少代謝物TY-9591-D1 (AZ5104)的形成，有望拓寬治療窗口。因此，可向患者施用更高劑量的TY-9591以實現更好的療效，從而提高血腦屏障的通過率。TY-9591-D1 (AZ5104)的腫瘤選擇性低於其原始藥物形式的TY-9591和奧西替尼。其對野生型EGFR的親和力亦高於其原始藥物形式的TY-9591及奧西替尼。在健康受試者的I期臨床試驗中，我們研究了健康受試者單次口服80mg TY-9591和奧西替尼後的平均藥物代謝物濃度－時間曲線。結果顯示，與奧西替尼相比，TY-9591給藥後代謝物TY-9591-D1暴露量降低了約50%，表明TY-9591可能比奧西替尼具有更好的安全性。

我們正在研究TY-9591在EGFR突變NSCLC腦轉移以及EGFR L858R突變的局部晚期或轉移性NSCLC中的作用。根據弗若斯特沙利文的資料，晚期NSCLC患者腦轉移的發生率在診斷時接近25%，約30%至55%的NSCLC患者在治療期間發生腦轉移。儘管中國和全球已有多個第三代EGFR-TKI獲批上市，但針對NSCLC腦轉移的藥物尚

業 務

未獲准上市，臨床需求亟待滿足。我們對TY-9591單藥治療晚期NSCLC的Ib期及II期臨床研究的結果證明了其強大的臨床療效，支持了其同類最佳潛力的論斷。入組該等研究的29例初治可評估NSCLC腦轉移患者中，我們觀察到25例患者達到顱內PR及4例患者達到CR，顱內ORR為100%。這一結果顯著優於在III期FLAURA試驗中接受奧西替尼治療的NSCLC腦轉移患者中所觀察確認到的77%的顱內ORR。在II期研究中，我們觀察到嚴重不良事件的總體發生率僅為8.3%，治療相關嚴重不良事件的發生率低至8.3%，顯示出良好的安全性。

此外，預期TY-9591在治療21外顯子L858R突變的NSCLC患者方面與奧西替尼相比具有更好的療效。根據弗若斯特沙利文的資料，21外顯子L858R突變是NSCLC中第二常見的突變，預計到2027年中國的市場規模將達到人民幣79億元。就EGFR 19外顯子缺失及L858R突變而言，奧西替尼的中位PFS為18.9個月。然而，根據III期FLAURA研究，對於EGFR 21外顯子L858R突變的NSCLC患者，其PFS顯著縮短為14.4個月，而在EGFR 19外顯子缺失病例中觀察到的PFS為21.4個月。因此，對於增強EGFR 21外顯子L858R突變的NSCLC患者的臨床結果，存在亟待滿足的臨床需求。我們的Ib期研究臨床數據顯示，在EGFR 21外顯子L858R突變的NSCLC患者中，對比FLAURA2 III期研究中的奧西替尼治療，TY-9591一線治療實現了顯著延長的中位PFS（19.3個月對比14.4個月）。

我們正在實施一個清晰、高效的臨床開發計劃，並為TY-9591的每種建議適應症提供了確定的監管途徑。我們目前正在進行一項關鍵的II期臨床試驗，將TY-9591單一療法，作為EGFR突變NSCLC腦轉移的一線治療，我們預計於2024年第三季度完成患者入組。此外，我們正在進行一項TY-9591單一療法，作為EGFR L858R突變的局部晚期或轉移性NSCLC的一線治療的註冊性III期臨床試驗，我們預計於2024年第四季度完成患者入組。根據弗若斯特沙利文的資料，TY-9591為全球唯一正在進行頭對頭註冊性臨床試驗以直接比較其與奧西替尼療效的EGFR-TKI。為充分挖掘TY-9591的潛力，我們亦於2024年1月就TY-9591聯合化療一線治療EGFR突變NSCLC的註冊性III期臨床試驗作出申請，預計於2024年第一季度獲得IND批准。

我們相信，我們將在TY-9591的現有開發時間表內獲得批准，這將釋放其臨床價值和商業潛力，有助於我們滿足中國EGFR-TKI市場的重大需求。

業 務

藥物化學驅動的開發能力培育出強大且經過戰略性選擇的管道

我們的臨床前研究團隊由兩位藥物化學專家吳博士和陳少清博士領銜。有關吳博士和陳博士簡歷的更多詳情，請參閱「一 經驗豐富、富有遠見，並得到知名股東支持的管理團隊」。

我們已經建立四個自有、綜合全面的以開發新的小分子藥物為中心的技術平台，這使我們能夠全力集中在最有潛力成為臨床活躍、具有成本效益和商業上可行的候選藥物上：

- 藥品設計及篩選平台：我們的藥物設計及篩選平台為綜合性的小分子藥物發現平台，目前專注於激酶。該平台包含兩個重要功能，即激酶生物學及小分子藥物發現。值得注意的是，除TY-9591和TY-302之外的所有候選藥物都是在此平台上構思並合成的，並得到了國內領先醫藥公司的認可。例如，我們在臨床前階段將TY-2136b的大中華區權利授權給麗珠醫藥。
- 成藥性評估平台：配備成藥性評估平台，我們能夠進行廣泛的內部研發活動，包括DMPK研究、動物模型、毒性研究、物理化學表徵等體內和體外生物活性研究以及候選藥物的CMC。我們能夠綜合評估自研激酶抑制劑等候選藥物的療效。
- 轉化醫學平台：我們的轉化醫學平台使我們能夠對各類腫瘤和神經無序的發病機制進行研究，並系統地尋找和識別潛在的生物標誌物和新的藥物靶標。使用基因組學、轉錄組學和蛋白質組學方法，我們可以全面系統地評估藥物的作用。
- CADD/AIDD平台：我們的CADD/AIDD平台致力於幫助我們的內部藥物發現團隊。該平台已經產生了幾種有前途的管線產品。例如，設計用於靶向酪氨酸激酶ROS1/NTRK的TY-2136b是在CADD的先導化合物優化過程中出現的。TY-2699a則是一種CDK7抑制劑，在化合物設計中採用了CADD及AIDD，強調了其在識別忽視內容方面的價值以改善治療窗口。

憑藉我們強大的研發能力，我們完成了不同層次的創新研發，從經典的分子重構，如氫代，到分子從頭設計，包括官能團的優化和篩選，以及用於特定適應症或靶點的新藥分子的設計和開發。

考慮到癌症的遺傳複雜性和異質性，我們認為，為醫生配備完整的抗腫瘤藥物庫以更有效地滿足不同患者的多樣化需求至關重要。考慮到這一點，憑藉我們的藥物化學專業知識和技術平台，我們就精準癌症治療建立了強大的系統性候選藥物管線，以解決未滿足的臨床需求。

業 務

肺癌管線

除上文詳述的TY-9591外，我們已整合且正在研發差異性的治療組合，以治療不同驅動基因突變及其耐藥機制的肺癌患者，靶向部分關鍵激酶，包括EGFR、ROS1、NTRK及RET。

- TY-2136b。我們的關鍵產品之一TY-2136b為自主研發、潛在同類最佳、口服ROS1/NTRK抑制劑，用於治療實體瘤。該藥被設計為有效結合活性激酶構象，並避免各種臨床耐藥突變引起的空間干擾。我們相信，緊湊的結構使TY-2136b能夠精確有效地與激酶的ATP結合位點結合，並有可能規避導致對較大激酶抑制劑產生抵抗的空間干擾。我們當前的主要關注點是伴有ROS1或NTRK突變的NSCLC，根據弗若斯特沙利文的資料，到2033年，按人口統計，其全球新增病例數預計將達到56,200例。TY-2136b在臨床前試驗中表現出良好的安全性。具體而言，儘管TY-2136b能夠靶向多重突變，但不會干擾JAK/STAT信號通路、抑制Ba/F3細胞過度表現ABL1(H396P)突變激酶或破壞SRC激酶活性。此外，其針對ROS1和NTRK突變的初步功效已在多種動物模型中得到證實，展現出其有潛力解決現有ROS1/NTRK藥物的耐藥性。於2023年9月，我們獲得FDA授予TY-2136b孤兒藥認定資格。由於我們於2021年11月獲得FDA的IND批准，我們目前正在美國進行TY-2136b的I期試驗。我們已將在大中華區開發、生產及商業化TY-2136b的權利授予麗珠醫藥。麗珠醫藥目前正在中國開展TY-2136b的Ib期臨床試驗。
- TY-4028。根據弗若斯特沙利文的資料，EGFR 20外顯子插入為NSCLC第三常見突變，且在EGFR突變的NSCLC患者中，中國約7.7%的患者具有EGFR 20外顯子插入突變。20外顯子插入突變患者與靶向表皮生長因子受體酪氨酸激酶抑制劑(EGFR-TKI)原發性耐藥性有關，並與患者預後不良有關。TY-4028為特定亞群NSCLC患者提供創新性的靶向療法。我們分別於2023年4月及2023年6月獲得FDA及NMPA的IND批准。我們計劃於2024年在中國啟動TY-4028治療20外顯子插入突變的NSCLC的I期試驗。
- TY-1091。TY-1091用於治療RET基因融合晚期NSCLC、RET突變晚期MTC及其他具有RET改變的晚期實體瘤。我們分別於2022年8月及2022年12月獲FDA及NMPA授予的IND批准。我們目前正在中國進行TY-1091治療RET融合陽性實體腫瘤的I期臨床試驗。

EGFR耐藥突變持續驅動NSCLC靶向治療的發展及進展為了解決患者的耐藥性問題，我們亦正在研發選擇性CDK抑制劑（一種選擇性YAP-TEAD抑制劑及PROTAC化合物），這將使我們能夠探索更多聯合治療的機會，從而實現協同效應。

業 務

SCLC佔所有肺癌患者的15%。預計到2033年，全球SCLC患者人數將達到465,900人。目前，SCLC的特點是治療選擇有限，無靶向治療及現有化療後生存期短。根據弗若斯特沙利文的資料，SCLC的全觀察期綜合五年生存率低於7%。為解決治療SCLC的未滿足需求，我們目前正在進行SCLC的TY-2699a I期臨床試驗。

管線靶向CDK家族

我們已建立創新及潛在同類最優／最佳CDK抑制劑管線，具有作為單藥療法或聯合療法以治療腫瘤學適應症（包括肺癌、乳腺癌及前列腺癌）的潛力，以解決臨床痛點及解決未滿足的需求。

- **TY-302**。TY-302作為我們的關鍵產品之一，是為治療乳腺癌及前列腺癌研發的強效、選擇性口服CDK4/6抑制劑。TY-302通過氫代對全球最暢銷的CDK 4/6抑制劑帕博西尼進行修改。根據從目前乳腺癌I/II期臨床試驗收集的初步安全性數據，就一般不良事件（尤其是有關傳染病、皮膚及皮下組織以及胃腸道系統的不良事件）而言，TY-302實現了更高的安全性。此外，TY-302在乳腺癌方面取得了令人鼓舞的療效。我們觀察到TY-302在入組的既往二線或多線治療失敗的14例乳腺癌患者中，DCR達71.4%。我們預計將進一步研究TY-302與托瑞米芬聯合治療二線內分泌治療後進展的三線或後線ER+/HER2-乳腺癌。此外，我們計劃於2024年下半年開始TY-302治療前列腺癌的II期臨床試驗，探索聯合阿比特龍的TY-302用於治療mCRPC（一種難以治療且對標準護理治療（內分泌治療）無反應的晚期前列腺癌）。
- **TY-0540**。TY-0540為一種新型的選擇性CDK2/4/6抑制劑用於治療晚期／轉移性實體瘤。儘管CDK4/6抑制劑對HR+/HER2-乳腺癌治療具有變革性的影響，但是重大挑戰依然存在，尤其是原發性和獲得性耐藥性。根據弗若斯特沙利文的資料，約20%的患者對CDK4/6抑制劑表現出原發性耐藥性，導致初始治療無效，而其他患者則在約25個月內產生耐藥性。一旦出現耐藥性，治療方案通常會伴隨更高的毒性和有限的臨床益處，例如雷帕霉素抑制劑的哺乳動物靶點，導致出現CDK2/4/6抑制劑作為抑制癌細胞增殖的新型治療途徑。在對小鼠模型進行的臨床前研究中，TY-0540在高達40mg/kg (BID)表現出優異的耐受性及於此劑量水平表現出對乳腺癌和胰腺癌的初步療效。我們分別於2023年6月及2023年9月獲得FDA及NMPA的IND批准。我們目前正在中國進行實體瘤TY-0540單一療法或聯合療法的I期臨床試驗。

業 務

- TY-2699a。TY-2699a是一種選擇性CDK7抑制劑，擬用於治療晚期／轉移性實體瘤。我們的臨床前研究表明，TY-2699a具有改善血腦屏障穿透能力的安全窗口。TNBC於乳腺癌亞型中的預後最差，且尚無靶向治療。研究表明，在三陰性乳腺癌(TNBC)中，CDK7表達與不良預後相關，我們正在進行I期臨床研究以評估TY-2699a在TNBC中的安全性和療效。TY-2699a在小鼠的臨床前研究中表現對TNBC的初步療效。結果表明，按10mg/kg (BID)劑量給藥，與陰性對照組相比，TY-2699a顯著抑制了腫瘤生長抑制活性。
- TY-1210。TY-1210是一種選擇性CDK2抑制劑，擬用於治療實體瘤。CDK2抑制代表了治療或預防HR+/HER2-乳腺癌中CDK4/6抑制劑耐藥性的一種頗具前景的新型治療方法。目前正處於臨床前開發階段。
- TY-0609。TY-0609是一種選擇性CDK4抑制劑，為解決與現有CDK抑制劑相關的安全問題而研發。此外，其潛力不僅限於乳腺癌，在肺癌、結直腸癌和前列腺癌中也顯示出抗腫瘤活性。TY-0609目前正處於臨床前開發階段。

高效率臨床開發策略

我們具有經驗豐富、知識淵博的轉化醫學科學家及臨床研究科學家的實力雄厚的研發團隊。我們的轉化醫學科學家緊密合作，促進藥物發現及臨床前研究與臨床需求的貫通結合，旨在將多樣化的候選藥物推向市場。我們的轉化醫學團隊於提高臨床試驗的成功率、時間效率及成本效益方面發揮著關鍵作用。另外，我們的臨床科學家在擬訂臨床開發計劃及決定調控路徑方面極具經驗。彼等於中國及海外監管溝通方面亦具有非常豐富的經驗，同樣對於我們臨床開發計劃成功邁向商業化發揮著關鍵作用。

我們與中國各地頂級的腫瘤醫院及部門建立長期可信賴的合作關係。我們與享譽的主要研究者(PI)合作開展大部分I期及其後期臨床試驗，我們相信其能夠促進臨床試驗能流暢、安全地實施，從而為我們的候選藥物實現臨床及商業價值。我們一般會為臨床試驗挑選多個臨床場地，以確保患者入組事項能夠迅速完成。

業 務

我們堅持臨床需求導向及高影響度的臨床開發策略，並致力於將我們的候選藥物以最及時及具成本效益的方式推向市場。在策略上，我們最初將目標定位於罕見疾病，或急需而尚未獲滿足的臨床需求，這可以加快初步市場營銷的批准事宜。隨後，我們開拓藥品於其他治療領域的潛在可能。儘管經營時長僅有七年，我們已經啟動兩項關鍵臨床試驗，並在臨床試驗中生產出合共六款產品。我們就臨床試驗設計方面積極與有關監管部門溝通，迅速高效地取得監管批准。例如，因為我們積極與藥審中心溝通，我們已獲得批准，可以採用TY-9591，以ORR及PFS為主要終點，就單一療法作為EGFR突變NSCLC腦轉移的第一線治療開展經關鍵II期臨床試驗。該批准是基於從I期臨床試驗所收集的安全數據及在II期臨床試驗中經觀察所得對該適應症的初步療效。此外，通過NDA前溝通後，藥審中心亦同意接受ORR數據，授予有條件的上市批准。這些批准極大推動了TY-9591的臨床進程，從而加快其潛在未來推出的步伐。

從研發到生產全流程實力

我們已發展並具備全流程的實力，涵蓋從研發到生產的關鍵藥物開發環節。我們相信，通過全面整合集成這些環節，將使我們的候選藥物能夠高效地從實驗階段順利過渡到臨床階段。

我們的內部研發實力乃建立在我們自有的技術平台之上，諸如位於浙江省湖州市及河南省鄭州市的研發中心的支撐。我們的研發中心配備有先進的實驗室設施及最先進的設備及儀器。我們的內部研發實力覆蓋整個研發流程，不僅包括早期階段的藥物發現、化學合成及選擇，同時亦包括臨床開發及監管事宜。

我們相信，建立優良的生產及質量控制體系，為我們未來的商業化奠定了基石，有利於增強我們的研發實力及開展臨床開發的能力。關於TY-9591及TY-302商業化預期方面，我們正在浙江省湖州市建立內部cGMP合規生產廠房，已經完成建設並預期於2025年第一季度投入運營。該生產廠房的建築面積為約38,000平方米，預計其設計年產能約為150百萬片或顆。

此外，我們已經積極尋求與全球及地區領先的製藥公司建立合作關係，從而使我們的潛在同類首款及／或同類最佳的候選藥物的臨床及商業價值能夠最大化。例如，我們與麗珠醫藥就TY-2136b事項訂立了許可授予安排，我們相信這將有利於增強我們雄厚的研發實力。

業 務

經驗豐富、富有遠見，並得到知名股東支持的管理團隊

我們的高級管理層團隊具有廣博的行業經驗，優秀的背景及閱歷，同時具有全球視野，這些亦是我們能取得成功的關鍵驅動因素。尤其是董事長、執行董事兼執行總裁吳豫生博士，彼於生物醫藥研究及管理具有24年的經驗。在共同創辦本公司之前，吳博士曾在先靈葆雅公司等世界知名製藥公司擔任要職。吳博士自2013年以來亦獲得中華人民共和國人力資源和社會保障部授予「國家級特聘專家」。吳博士自愛荷華州立科學與技術大學取得有機化學博士學位。吳博士亦在領先的化學及藥物化學期刊上著有120多篇科學出版物及擁有40多項授權專利。

陳少清博士，作為藥化部高級副總裁，具有23年的藥物化學經驗。陳博士曾在Hoffman-La Roche Inc.擔任高級首席科學家逾13年，並在數家著名的上市公司（例如康龍化成（北京）新藥技術股份有限公司）擔任高管職務。陳博士於中科院上海有機化學研究所取得碩士學位及博士學位。陳博士自2023年10月起被中華人民共和國工業和信息化部認證為「國家級人才」。

陳修貴先生，作為臨床及註冊部的高級副總裁，具有16年醫藥產品臨床開發及註冊工作經驗。陳先生曾於著名的製藥公司（例如世方藥業（杭州）有限公司、貝達藥業股份有限公司及揚子江藥業集團有限公司）任職。執行董事、副總裁及董事會秘書蔣鳴昱博士，具有逾11年的審計、風險管理及股權研究方面的經驗。

我們已成立由吳博士、李鈞博士及許文青博士組成的科學委員會，以就科學及戰略事宜向董事會提供意見。我們的非執行董事李博士曾在美國百時美施貴寶公司（Bristol-Myers Squibb Co.）擔任首席科學家及項目主管逾20年，主要負責新藥發現。

此外，我們的管理層團隊受到股東的秉力支持，獲益匪淺。自公司創立以來，我們已經完成了六輪向多元化股東團體的籌資，為我們提供了寶貴的產品開發方面的指導意見及戰略機遇方面的洞察、卓見。請參閱「歷史、發展及企業架構」。

業 務

我們的策略

加快我們的核心產品和關鍵產品的臨床進展

我們計劃加快核心產品和關鍵產品的臨床進展以實現商業化，同時繼續探索聯合療法的潛在機遇，全面釋放我們產品管線的商業價值和臨床價值。尤其是：

- TY-9591。我們目前正在進行一項關鍵性的II期臨床試驗，將TY-9591單藥療法作為EGFR突變的NSCLC腦轉移的一線治療。我們計劃於2024年第三季度完成該臨床試驗的患者入組，並於2025年第一季度就有條件上市批准向NMPA提交申請此外，我們目前正在進行一項註冊性III期臨床試驗，將TY-9591單藥療法作為EGFR 21外顯子L858R突變的局部晚期或轉移性NSCLC的一線治療。我們計劃於2024年第四季度完成該臨床試驗的患者入組，並於2026年下半年提交NDA。為充分發掘TY-9591的潛力，我們亦於2024年1月就TY-9591聯合化療作為EGFR突變NSCLC一線治療的註冊性III期臨床試驗作出申請，預期於2024年第一季度獲得IND批准。我們預計將於2024年下半年開始該臨床試驗，並於2026年上半年完成患者招入組。
- TY-302。我們目前正在進行TY-302用於治療乳腺癌的I/II期臨床試驗。我們預期於2025年第一季度啟動TY-302聯合枸橼酸托瑞米芬用於三線或後線治療乳腺癌的註冊性III期臨床試驗，且我們預期於2028年下半年提交NDA。此外，我們計劃於2024年下半年啟動TY-302聯合阿比特龍用於一線治療前列腺癌的II期臨床試驗，且我們預期將於2026年下半年啟動TY-302的註冊性III期臨床試驗。
- TY-2136b。麗珠醫藥目前正在中國開展TY-2136b的Ib期臨床試驗，而我們正在美國開展I期臨床試驗。利用在中國和美國收集的I期臨床數據，我們計劃與FDA溝通並仔細設計我們未來在美國的TY-2136b臨床開發計劃。

業 務

迅速推進我們其他候選藥物的臨床進展，持續擴大我們的產品管線

我們計劃快速推進其他臨床階段及臨床前階段候選藥物的臨床進展，採用單一療法或聯合療法滿足臨床需求。特別是：

- TY-2699a。我們目前正在中國進行TY-2699a單藥治療或聯合用藥治療局部晚期或轉移性實體瘤（尤其是SCLC和TNBC）的Ia期臨床研究，並預期於2025年第一季度開始Ib期研究。我們預期將於2026年下半年進行關鍵II期臨床試驗。
- TY-0540。我們目前正在中國進行TY-0540單藥治療或聯合用藥治療實體瘤的Ia期臨床研究，並預期於2025年第一季度開始Ib期研究。我們預期將於2026年下半年進行關鍵II期臨床試驗。

此外，我們計劃繼續積極投入自主研發，把握市場機遇，識別開發創新高地。同時我們有意借助WU博士在中樞神經疾病創新藥物開發方面的經驗，尋求擴張至其他治療領域（如中樞神經系統疾病、自身免疫性疾病和心血管疾病）的機遇。

提升生產能力和打造商業化能力

我們計劃在必要時通過採購額外的製造設備及擴大我們的製造能力繼續提升生產能力，我們認為，在可預見的將來，此舉為商業化更多管線產品做了準備。

此外，我們計劃探索機遇，垂直整合供應鏈，保障上流資源，通過投資或合夥人形式入股精選優質的原材料供應商領域，增強我們的盈利能力。

同時，我們有意通過結合內部力量與外部合作夥伴合作的方式打造銷售及營銷能力，從而能夠借助其銷售及營銷技巧以及完善的網絡和完備的資源。

業 務

探索合作機遇，盡量提高我們候選藥物的價值，進一步擴大產品管線

我們計劃繼續積極探索與領先的行業同儕的商業合作機遇，加快我們的開發進度，盡量提高我們的候選藥物在其他關鍵國際市場的臨床價值和商業價值。例如，我們將考慮與跨國企業建立合作夥伴關係，在適當時機授出我們資產的海外權利。

同時，我們計劃優化業務發展團隊，持續密切關注和跟進最新臨床需求，尋求全球機遇，引進新候選藥物的許可。我們亦可能選擇性地收購或投資創新技術，以增強我們的研發能力，或與領先大學或研究機構合作開發新技術或候選藥物。我們將重點關注與我們現有管線及技術管線具有潛在協同效應及／或同類最佳及／或同類首創潛力的資產。

我們的候選藥物

概覽

我們已建立由11款候選藥物組成的強大管線，包括兩個低風險產品－核心產品TY-9591和關鍵產品TY-302，五款創新臨床產品（以我們內部開發的關鍵產品TY-2136b為代表），以及處於臨床前階段的四款產品。

業 務

下圖列明我們截至最後實際可行日期的候選藥物：

產品	靶點 (形態)	適應症 (治療線數)	治療方案	臨床前	IND 申請	I/a期	Ib/II期	註冊性關鍵 II期/III期	即將來臨的 里程碑/目前狀態	商業化權利/ 合作夥伴	
★ TY-9591 ★ TY-302 ★ TY-2136b 臨床前階段	第三代EGFR	NSCLC腦轉移 (一線)	單藥	█					2025年Q1 提交NDA	中國	
		EGFR L858R NSCLC (一線)	單藥	█					2026年2H 提交NDA		
	CDK4/6	NSCLC (一線)	聯合	█	█					2024年2H 進入註冊性臨床階段	中國
		乳腺癌 (二線+)	聯合	█	█					2025年Q1 進入註冊性臨床階段	
		前列腺癌 (一線)	聯合	█					2024年2H進入II期		
★ TY-2136b 臨床前階段	ROSI/NTRK	ROSI/NTRK突變實體瘤	單藥	█					Ib期進行中	麗珠醫藥 (大中華區) ⁽¹⁾	
		ROSI/NTRK突變NSCLC	單藥	█					I期進行中		大中華區以外
	CDK7	SCLC、TNBC	單藥/ 聯合	█					2025年Q1 進入Ib期	全球	
	CDK2/4/6	實體瘤	單藥/ 聯合	█					2025年Q1 進入Ib期	全球	
TY-1091	RET	RET陽性融合實體瘤	單藥	█					I期進行中	全球	
TY-4028	EGFR 20外顯子	EGFR 20外顯子插入NSCLC	單藥	█					2024年進入I期	全球	
★ TY-1054 ★ TY-1210 ★ TY-0609 ★ TY-3200 臨床前階段	YAP-TEAD	實體瘤	-	█					2024年Q1 提交IND	全球	
	CDK2	實體瘤	-	█					2025年2H 提交IND	全球	
	CDK4	實體瘤	-	█					2025年2H 提交IND	全球	
	EGFR (PROTAC)	NSCLC	-	█					2025年2H 提交IND	全球	

★ 核心產品

★ 關鍵產品

縮寫：1L = 一線；2L+ = 二線或後線；EGFR = 表皮生長因子受體；CDK = 細胞週期蛋白依賴性激酶；ROSI = ROS原癌基因1；NTRK = 神經營養性酪氨酸激酶受體；RET = 轉染過程中重排；YAP = yes相關蛋白；TEAD = 轉錄增強相關結構域；PROTAC = 靶向蛋白降解融合體；NSCLC = 非小細胞肺癌；SCLC = 小細胞肺癌；TNBC = 三陰性乳腺癌；Ph = 期；NDA = 新藥申請；1H = 上半年；2H = 下半年；Q1 = 第一季度。

附註：

(1) TY-2136b由我們開發。我們已將在大中華區開發、生產及商業化TY-2136b的權利授予麗珠醫藥。我們保留在全球其他地區開發及商業化該候選藥物的權利。有關詳細資料，請參閱「一合作安排」與麗珠醫藥就開發TY-2136b訂立的對外授權安排」。

資料來源：公司數據

業 務

目前，我們管線產品的研發圍繞兩個方面展開：致力於開發(i)提高肺癌(具有重大醫療需求)療效的產品；及(ii)旨在更好地探索CDK家族抑制劑在治療癌症方面的作用機制的產品。

肺癌

肺癌仍是世界癌症死亡的主要原因。約90%的肺癌病例由吸煙和使用煙草產品引起。但空氣污染暴露和慢性傳染等其他因素也會引起肺癌變。此外，據稱肺癌存在多種遺傳性和獲得性易感機制。肺癌具有高度異質性，可發生在支氣管樹各處，因此，根據解剖學位置，肺癌呈現出高度不一的症狀和體徵。70%的患者在確診肺癌時已是晚期(III期或IV期)。肺癌的組織病理學可分為SCLC和NSCLC兩大類，兩類癌症的生長擴散截然不同。NSCLC患者的五年生存率低至9%，而SCLC患者全觀察期綜合五年生存率低於7%。肺癌的治療方案有手術、放射治療、化療和靶向療法。治療方法的推薦意見取決於癌症類型和病期等多種因素。雖然近25年來診斷和療法取得了進展，但肺癌患者的預後仍不理想。除大多數局部癌症外，目前的標準療法效果有待提高。

肺癌細胞在調控正常細胞增殖和體內平衡的調節回路中發生異常。從正常細胞轉變為惡性肺癌表型需經歷多個步驟，經過一系列基因變異和表觀遺傳變異，最終通過克隆擴散演變成侵潤性癌症。原發癌形成後，在克隆擴散過程中基因和表觀遺傳不斷發生異常，影響侵蝕、轉移的過程，並對癌症治療產生耐受性。這些分子變化的特性和表徵對提高疾病預防、早篩和治療有重要作用。值得注意的是，肺癌是極易發生腦轉移的常見癌症類型之一。根據弗若斯特沙利文的資料，晚期NSCLC患者的腦轉移發病率在診斷時可能接近25%，而約30%至55%的NSCLC患者在治療期間會發生腦轉移。了解患者的腫瘤特徵和基因將顯著提升個性化預後，為每位患者提供理想的治療方案。

肺癌基因組變異包括點突變、重組，以及體細胞拷貝數變異。KRAS、EGFR、BRAF、PI3K、MEK和HER2等多數原癌基因中都有激活突變。值得注意的是，EGFR在調控正常細胞增殖、凋亡和其他細胞功能中起到重要作用。根據弗若斯特沙利文的資料，在NSCLC患者中，EGFR突變是最常見的驅動因素，發生在55.9%的腺癌和5.2%的鱗狀細胞癌中。肺癌中還發現了ROS1、RET和NTRK的結構重組。致使肺癌腫瘤形成和發展的其他因素還包括原癌基因擴增、致癌基因過度表達、腫瘤抑制基因失活和端粒酶活性增強等。

業 務

考慮到肺癌的嚴重性以及肺癌治療依然有廣闊的醫療需求，我們始終專注於開發治療肺癌的靶向療法。為肺癌治療開發的候選藥物有核心產品TY-9591及其他產品，包括TY-2136b、TY-2699a、TY-1091、TY-4028及TY-3200。

CDK家族

CDK是一組絲氨酸／蘇氨酸激酶，通過細胞週期蛋白和CDK受體調節其活性，對調節細胞週期檢查點和DNA轉錄起重要作用，是細胞分裂增殖的關鍵調節因子。CDK通過響應多種胞內和胞外信號，與細胞週期蛋白形成異源二聚體調節細胞分裂。人類細胞中的CDK和細胞週期蛋白家族非常龐大，迄今為止已發現29種細胞週期蛋白和20種CDK蛋白。CDK1、2、3、4、6直接作用於細胞週期轉換和細胞分裂，而CDK7-11主要調節DNA轉錄。

細胞週期調控複雜，可分為分裂間期和有絲分裂兩大階段。前者可細分為三個階段：G1期，即準備合成DNA；S期，即DNA合成期；最後的G2期，即細胞分裂準備期。M期包括前期、中期、後期和末期。一個細胞經過M期後，會分裂成兩個子細胞。分裂間期中，G1期到S期的轉變是重要的限制點，從而導致了三種細胞命運中的一種走向：繼續週期循環、細胞增殖不再活躍，或進入靜止狀態(G0)。很多增長因子和抑制劑相互作用，協同推進細胞週期循環，而CDK4/6-Rb通路在調節G1期到S期的轉變過程中起著主導作用。

激活CDK需要細胞週期蛋白。細胞週期蛋白是本身不具有酶活性但可通過結合CDK激活CDK的蛋白家族。CDK還必須處在一個特定的磷酸化狀態——部分位點磷酸化，部分去磷酸化，才能完成激活。磷酸化的正確位點在於其他激酶的作用和負責去除蛋白質中的磷酸基團的第二類酶，磷酸酶。

由於CDK的活性與干細胞特性誘導息息相關，靶向這些蛋白質的藥物可用來有效清除癌症干細胞，減少腫瘤轉移。這表明CDK在高發癌症的發病機理中發揮著作用，包括各種癌和非上皮惡性腫瘤。由此看來，CDK作為治療靶點的關注度將越來越高。我們一直積極探索作為癌症治療靶點的CDK家族。我們的候選藥物有TY-302（一種CDK4/6抑制劑）、TY-2699a（一種CDK7抑制劑）、TY-0540（一種CDK2/4/6抑制劑）、TY-1210（一種CDK2抑制劑）和TY-0609（一種CDK4抑制劑）。

業 務

核心產品：TY-9591 – 第三代EGFR-TKI

TY-9591是潛在的同類最佳第三代EGFR-TKI，對EGFR突變具有抗腫瘤作用。其能夠不可逆地結合某些EGFR突變體（包括L858R突變、19外顯子缺失、L858R/T790M突變和19外顯子缺失／T790M突變），通過阻斷酪氨酸激酶的磷酸化和細胞內信號通路（如Ras/Raf/MEK/ERK或PI3K/AKT通路）來抑制下游信號級聯反應，最終抑制癌細胞的增殖和轉移。TY-9591通過氫代對奧西替尼進行修改。其不僅保留了奧西替尼的優勢，還屏蔽了奧西替尼的代謝點位，可顯著減少代謝物TY-9591-D1（AZ5104）的形成，有望拓寬治療窗口。因此，可向患者施用更高劑量的TY-9591以實現更好的療效，從而提高血腦屏障的通過率。入組我們Ib期及II期臨床研究的29例從未接受治療的可評估NSCLC腦轉移患者中，我們觀察到25例患者達到顱內PR及4例患者達到CR，顱內ORR為100%。此外，Ib期研究的臨床數據表明，TY-9591呈現的療效和安全性良好，EGFR突變（L858R／19外顯子缺失）NSCLC患者的中位PFS為21.5個月，確定的ORR為85.9%，確定的DCR為94.9%。尤其是，21外顯子L858R突變患者的中位PFS達到19.3個月。此外，沒有發現DLT，且不良事件的發生率和嚴重程度在可接受範圍內。

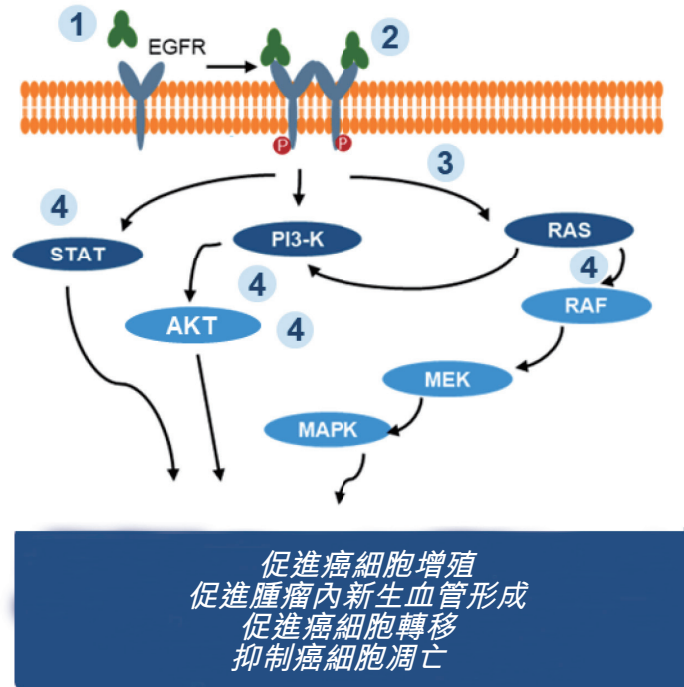
我們目前正在進行一項關鍵性的II期臨床試驗，將TY-9591單藥療法作為EGFR突變的NSCLC腦轉移的一線治療。我們預期於2024年第三季度完成該臨床試驗的患者入組，並於2025年第一季度就有條件上市批准向NMPA提交申請。此外，我們目前正在進行一項註冊性III期臨床試驗，將TY-9591單藥療法作為EGFR 21外顯子L858R突變的局部晚期或轉移性NSCLC的一線治療。我們預期於2024年第四季度完成該臨床試驗的患者入組，並於2026年下半年提交NDA。為充分發掘TY-9591的潛力，我們亦於2024年1月就TY-9591聯合化療作為EGFR突變NSCLC一線治療的註冊性III期臨床試驗作出申請，預期於2024年第一季度獲得IND批准。我們預計將於2024年下半年開始該臨床試驗，並於2026年上半年完成患者招入組。

作用機制

EGFR-TKI

EGFR(ErbB1)是ErbB受體家族中的一種細胞表面受體，與HER2/c-neu(ErbB2)、HER3(ErbB3)和HER4(ErbB4)一樣，是四種相關受體酪氨酸激酶的其中一員。與配體結合後，EGFR將從失活單體變成活性同源二聚體，還可能與ErbB受體家族的其他成員結合形成異源二聚體。EGFR二聚化誘導內在蛋白酪氨酸激酶活性，使其C端酪氨酸殘基自身磷酸化。EGFR的自身磷酸化會激發AKT、MAPK和JNK通路等下游信號級聯反應，最終引起DNA合成、細胞週期進程和增殖。

業 務



資料來源：文獻綜述、弗若斯特沙利文分析

EGFR家族的突變、擴增或失調被認為發生在約30%的上皮癌中。導致EGFR過度激活的體細胞突變與多種癌症有關，包括NSCLC、結直腸癌及多形性膠質母細胞瘤。該等涉及EGFR TKD的體細胞突變使其下游信號通路持續激活，從而導致細胞增殖失控。

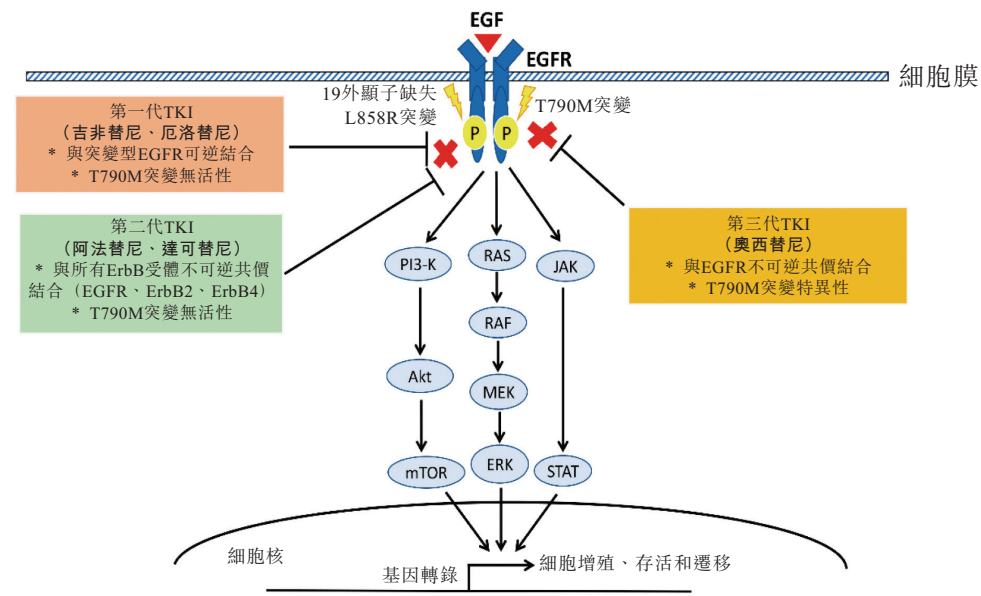
眾所周知，EGFR-TKI有助於治療患有EGFR突變的肺癌患者，且[與傳統療法(如[化學療法])相比]，使用該等療法可提高PFS及OS。然而，療效的降低和耐藥性癌症的出現成為治療不成功的最終原因，這對EGFR突變患者的日常管理帶來了新的挑戰。研究人員迄今已開發出三代EGFR-TKI來改善患者的治療效果，以此應對這一挑戰。

三代EGFR-TKI

第一代EGFR-TKI(包括厄洛替尼、吉非替尼及埃克替尼)是可逆抑制劑，其能夠以ATP競爭性及可逆方式抑制EGFR-TKD。其在一線治療中對EGFR突變陽性NSCLC患者有效。不幸的是，儘管在治療初始階段有效，但大多數患者會在一年內產生耐藥性，這在約50%的病例中是由第二位點EGFR點突變(發生在20外顯子內的T790M突變)驅動的。第二代EGFR-TKI阿法替尼和達可替尼不可逆地抑制包括EGFR在內的所有四種ErbB受體。因此，為了提高ORR和PFS，它們被設計為更有效的EGFR抑制劑，但仍無法克服主要EGFR突變：T790M引起的耐藥性。

業 務

T790M突變通過對突變EGFR受體的位阻和加強ATP親和力發揮作用，借此增加了ATP和可逆EGFR-TKI之間的競爭，從而降低了第一代和第二代EGFR-TKI的療效。第三代EGFR-TKI(例如羅西替尼)在克服由T790M突變介導的第一代及第二代EGFR-TKI獲得性耐藥性方面具有令人滿意的療效。這些突變選擇性EGFR-TKI可能是一種克服NSCLC患者中T790M介導耐藥性的方法。例如，奧希替尼於2015年獲FDA批准用於治療已獲得EGFR T790M耐藥突變的轉移性EGFR突變NSCLC患者。此外，與野生型EGFR相比，第三代EGFR-TKI對EGFR突變具有選擇性。這種有利的特性提高了其安全性。

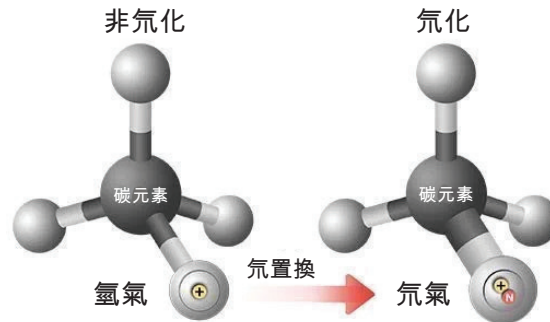


資料來源：文獻綜述

氘代

氘原子是氫原子的非放射性「孿生體」，其重量比氫原子重一個原子質量（道爾頓）。氘代是一種生物等排置換，其中共價鍵結合的氫原子被重氫原子取代。重氫藥物是指原藥分子中的一個或多個氫原子被重原子取代而其他維持部分不變的藥物。

業 務



資料來源：文獻綜述

氘天然存在於普通水中。海水的氘含量範圍為0.0153至0.0156摩爾百分比，而美國的淡水中的氘含量範圍為0.0133至0.0154摩爾百分比。多年來，關於氘在人體內安全性的可靠數據已經出現，因此，這種同位素在藥物發現中越來越受歡迎，這不僅是因為其在代謝研究中作為示蹤劑具安全性，還因為其能夠作為生物異質結合到藥理活性化合物中。

就物理性質、化學性質、體外生物活性及毒性方面而言，氘代藥物幾乎與原藥相同。僅分子量比原藥大一至幾道爾頓。氘代藥物本身的生物活性和毒性與原藥在體內的生物活性和毒性相同。然而，由於C-D鍵比C-H鍵更強，且處於關鍵代謝位點，因此氘代藥物可能會降低代謝率，並使作用分子更穩定。氘代藥物的藥理優勢為(1)降低原藥的代謝率以改善其藥代動力學，從而增加原藥的暴露量或延長藥物在體內的保留時間，以減少給藥劑量或頻率；及(2)減少代謝產物的排放，以盡量減少毒性副作用。

氘代藥物在體外生物活性和毒性方面與原藥相同，因此它們的臨床開發相對可預測和精確。例如，安泰坦(丁苯那嗪的氘化形式)在2017年獲得了FDA的NDA批准，適應症為亨廷頓病的遲發性運動障礙和舞蹈病樣動作；CTP-656(現稱為VX-561)是Kalydeco的氘修飾形式，於2017年獲得FDA的NDA批准用於治療囊性纖維化；於2021年。多納非尼片(一種索拉非尼的氘代藥物)獲得國家藥監局的NDA批准，用於治療先前未接受過系統治療的不可切除肝細胞癌患者；deucravacitinib是一種用於治療多種自身免疫性疾病的重新氘修飾的小分子酪氨酸激酶2抑制劑，於2023年獲國家藥監局批准用於治療適合全身治療或光療的中重度斑塊狀銀屑病成人候選患者。

業 務

市場機會及競爭

基於從NSCLC早期臨床試驗中獲得的臨床數據，我們認為TY-9591可能成為EGFR突變(L858R/19外顯子缺失)的局部晚期或轉移性NSCLC患者和腦轉移局部晚期或轉移性NSCLC患者的潛在最佳治療方案。我們目前正在積極推進針對選定適應症的TY-9591的關鍵性臨床試驗。

NSCLC是除SCLC以外的任何類型的上皮性肺癌，佔肺癌的85%。根據弗若斯特沙利文的資料，於2017年至2022年，中國具有EGFR突變的新NSCLC病例數由35.85萬增加至42.01萬，預計於2027年至2033年將分別達到48.74萬及56.80萬。於中國，EGFR-TKI市場由2017年的人民幣31億元增加至2022年的人民幣138億元，年複合增長率為34.8%。由於對靶向治療及解決耐藥性新方法的需求不斷增長，預計中國EGFR-TKI市場於2027年及2033年將分別達人民幣205億元及人民幣283億元。

根據弗若斯特沙利文的資料，於2022年，在中國，在基因突變驅動的NSCLC中，EGFR突變佔50.2%。其中，19外顯子缺失和L858R突變佔EGFR突變的85%，19外顯子缺失和L858R分別佔整體EGFR突變譜的44.8%及39.8%。專注於L858R突變的EGFR-TKI市場由2017年的人民幣14億元增加至2022年的人民幣53億元，年複合增長率為31.0%，預測於2033年進一步增長至人民幣119億元，2022年至2033年的年複合增長率為7.5%。

當癌細胞從其原始位置擴散到大腦時，就會發生腦轉移。肺癌是最有可能導致腦轉移的癌症類型之一。於2022年，中國肺癌的年發生率為98.45萬，而晚期NSCLC患者腦轉移的發生率在診斷時接近25%，約30%至55%的NSCLC患者在治療期間發生腦轉移，在生存期內腦轉移的發生率逐年上升。EGFR突變的NSCLC患者腦轉移的發生率高於無EGFR突變的NSCLC患者。患有腦轉移的NSCLC患者的自然平均生存期僅為一至兩個月，且預後不良，嚴重危及患者的生命及生活質量。根據弗若斯特沙利文的資料，目前全球尚無藥物獲批用於該適應症，這更突出了迫切的醫療需求缺口。

於2017年至2022年，全球肺癌腦轉移的新患者人數從33.35萬增至38.16萬，並預計於2033年將達到50.87萬。於2017年至2022年，中國的肺癌腦轉移的新患者人數從13.76萬增至16.12萬，並預計於2033年將達到21.80萬。

截至最後實際可行日期，中國共有4種第三代EGFR-TKI獲批用於EGFR 19外顯子缺失、21外顯子L858R及20外顯子T790M的NSCLC，包括貝福替尼、伏美替尼、阿美替尼及奧西替尼。這些藥物均不適用於肺癌腦轉移。

截至最後實際可行日期，在針對NSCLC進行臨床開發的第三代EGFR-TKI候選藥物中，TY-9591為臨床最領先的EGFR-TKI候選藥物。有關第三代EGFR-TKI的競爭格局詳情，請參閱「行業概覽－EGFR-TKI藥物市場－EGFR-TKI－中國第三代EGFR-TKI的競爭格局」。

業 務

競爭優勢

第三代EGFR-TKI的優勢

迄今為止，已經設計開發了三代小分子EGFR-TKI。第一代EGFR-TKI為低分子量、可逆的口服EGFR抑制劑，通過抑制EGFR受體的細胞內磷酸化發揮其抗腫瘤活性。儘管在使用第一代EGFR-TKI治療的EGFR突變晚期／轉移性NSCLC患者中觀察到顯著的臨床反應，但在12個月內，會不可避免地產生對這些化合物的獲得耐藥性，主要是由於部分耐藥性克隆包含次級EGFR-T790M突變。第二代EGFR-TKI是不可逆的泛ErbB抑制劑，其針對ErbB受體家族的更廣泛抑制特性和對下游信號傳導的更強抑制作用。然而，正如第一代EGFR-TKI，其也未能克服T790M突變型肺癌患者的耐藥性，因為實現T790M突變型腫瘤的完全抑制所需的劑量與不可接受的毒性有關。因此，已開發出第三代EGFR-TKI以克服EGFR T790M介導的耐藥性。奧西替尼(第三代EGFR-TKI)不可逆且選擇性地靶向EGFR T790M突變。其於2015年獲FDA批准用於治療已獲得EGFR T790M耐藥突變的轉移性EGFR突變NSCLC患者，隨後於2018年獲FDA批准作為晚期EGFR突變NSCLC的一線治療療法。

臨床試驗表明，與化療及上一代EGFR-TKI相比，奧西替尼具有更好的療效。例如，III期FLAURA試驗探究了奧西替尼作為EGFR突變晚期／轉移性NSCLC一線療法對比吉非替尼及厄洛替尼的療效及安全性。奧西替尼的一線治療明顯延長了PFS(18.9個月對比10.2個月)。儘管暴露時間較長，但接受奧西替尼治療的患者的嚴重不良反應發生率低於接受第一代EGFR-TKI治療的患者(34%對比45%)。

TY-9591的安全性可能好於奧西替尼

提高奧西替尼的安全性有望延長其治療窗口期，這可能有利於提高奧西替尼的暴露量，並可能有助於腦腫瘤縮小。口服奧西替尼後，會產生兩種主要的藥理活性代謝物：AZ5104及AZ7550。代謝物AZ5104具有較低突變選擇性、腫瘤組織選擇性差、無血腦屏障穿透性，並且引起與治療功效無關的副作用。

TY-9591通過氘代對奧西替尼進行修改。其不僅保留了奧西替尼的優勢，還屏蔽了奧西替尼的代謝點位，可大幅減少代謝物TY-9591-D1 (AZ5104)的形成，有望拓寬治療窗口。因此，可向患者施用更高劑量的TY-9591，以實現更好的療效，從而提高血腦屏障的通過率。我們對小鼠進行頭對頭研究，以分析TY-9591及AZD9291(奧西替尼)的藥代參數。每隻小鼠通過口服給藥接受25mg/kg的TY-9591或AZD9291。

業 務

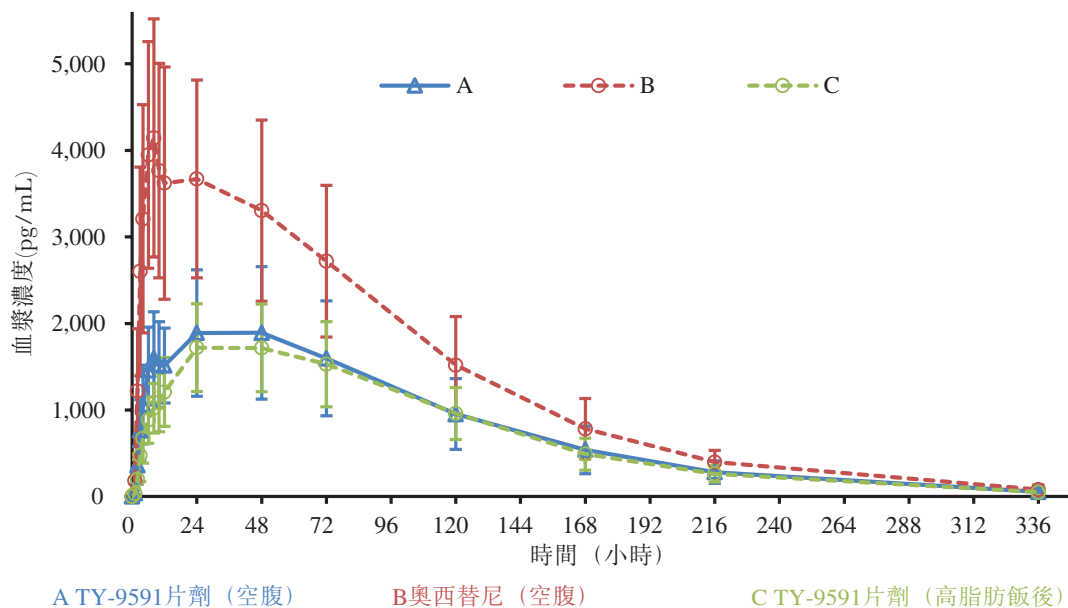
研究結果表明，在相同條件下，奧西替尼產生的AZD5104是TY-9591的五倍。此外，AZD9291與AZD5104的比例為2.3:1，而TY-9591與TY-9591-D1的比例為13:1。

藥代參數	單位	AZD9291	AZ5104 (TY-9591-D1)	TY-9591	TY-9591-D1 (AZ5104)
Cmax	ng/ml	549	181	507	37
AUClast	h*ng/ml	2128	859	1939	152
T1/2	h	3.7	21.6	3.3	10.5

資料來源：公司數據

我們的臨床研究亦支持類似結論。在健康受試者的I期臨床試驗中，我們研究了健康受試者單次口服80mg TY-9591和奧西替尼後的平均藥物代謝物濃度－時間曲線。結果顯示，與奧西替尼相比，TY-9591給藥後代謝物TY-9591-D1暴露量降低了約50%，表明TY-9591可能比奧西替尼具有更好的安全性。

健康受試者中TY-9591-D1 (AZ5104)的血漿濃度



資料來源：公司數據

業 務

此外，在針對健康成人受試者的I期研究中，16例受試者中有10例出現不良事件，且所有不良事件的嚴重程度均為1級或2級。其中只有四例可能與研究藥物有關。我們在試驗期間未觀察到嚴重不良事件，且無受試者因不良事件而退出試驗。

此外，TY-9591在晚期NSCLC患者中表現出良好的安全性。在一項針對晚期NSCLC的I期研究中，我們在總共105例接受20mg至200mg TY-9591 QD的患者中評估TY-9591的安全性。結果顯示，在觀察期內（從接受第一次治療開始直至一個連續給藥週期結束），並未觀察到DLT。嚴重不良事件的總發生率為19.0%，其中僅7.6%與治療相關。大多數患者由於入組時整體狀況不佳而出現嚴重不良事件。此外，大多數與治療相關的嚴重不良事件在減少劑量或暫時停藥後症狀會消失。只有一例患者因白細胞計數、中性粒細胞計數及血小板計數減少而退出試驗。以下詳細臨床試驗收集的數據顯示，根據III期FLAURA試驗的數據及其藥物標籤，TY-9591比奧西替尼更安全。

截至2023年5月17日，在針對NSCLC患者的兩項臨床研究（TYM1601101、TYM1601201）中，共有134例受試者暴露於TY-9591，其中38例、39例及50例受試者分別在80mg、120mg、160mg的三個擴展劑量組。在I期劑量爬坡和擴展研究中，105例患者的中位治療持續時間約為22.5個月，而在II期研究中，29例患者的中位治療持續時間約為8.5個月。

一般而言，在中國群體中，80mg TY-9591 QD劑量擴展組的TEAE和嚴重不良事件發生率低於FLAURA研究中的一天一次80mg奧西替尼QD，160mg TY-9591 QD劑量擴展組的≥3級TEAE及嚴重不良事件發生率與FLAURA研究中的80mg奧西替尼QD的發生率相當。此外，服用TY-9591並無導致死亡，而奧西替尼錄得4%的研究藥物相關死亡。

業 務

中國人群不良事件匯總表 (TY-9591 對比奧西替尼)

	TY-9591			奧西替尼
	80mg (N=38) n (%)	120mg (N=39) n (%)	160mg (N=50) n (%)	80mg (N=71) n (%)
所有TEAE	38 (100.0)	39 (100.0)	49 (98.0)	70 (99)
≥ 3級TEAE	10 (26.3)	19 (48.7)	22 (44.0)	38 (54)
研究藥物相關的TEAE	37 (97.4)	35 (89.7)	47 (94.0)	66 (93)
研究藥物相關				
≥ 3級TEAE	5 (13.2)	16 (41.0)	19 (38.0)	18 (25)
導致死亡的TEAE	4 (10.5)	2 (9.1)	2 (4.0)	7 (10)
研究藥物相關、導致死亡				
的TEAE	0	0	0	3 (4)
所有嚴重不良事件	9 (23.7)	10 (25.6)	9 (18.0)	25 (35)
研究藥物相關的				
嚴重不良事件	3 (7.9)	5 (12.8)	3 (6.0)	9 (13)
導致劑量減少的TEAE	0	3 (7.7)	7 (14.0)	0
研究藥物相關、導致劑量				
減少的TEAE	0	3 (7.7)	7 (14.0)	0
導致劑量中斷的TEAE	12 (31.6)	14 (35.9)	16 (32.0)	15 (21)
研究藥物相關、導致劑量				
中斷的TEAE	4 (10.5)	14 (35.9)	12 (24.0)	/
導致停藥的TEAE	2 (5.3)	2 (5.1)	2 (4.0)	9 (13)
研究藥物相關、				
導致停藥的TEAE	1 (2.6)	2 (5.1)	1 (2.0)	6 (9)

資料來源：文獻綜述；公司數據

業 務

根據奧西替尼的藥物標籤及III期FLAURA試驗的可用數據，TY-9591的安全性通常優於奧西替尼。具體而言，160mg劑量的TY-9591於皮膚及皮下組織及胃腸道系統不良反應的發生率低於80mg劑量的奧西替尼。雖然現階段並無頭對頭數據，但我們相信下列對比從安全性角度闡明了TY-9591的差異化特點和優勢：

常見不良事件概述(> 10%) (TY-9591對比奧西替尼)

凝血酶原時間／系統器官分類	TY-9591						奧西替尼		
	80mg (N=38)		120mg (N=39)		160mg (N=50)		80mg (N=71)		
	n (%)		n (%)		n (%)		n (%)		
	所有級別	≥ 3級	所有級別	≥ 3級	所有級別	≥ 3級	所有級別	≥ 3級	
各類檢查.....	白細胞數量減少	55.3%	0	46.2%	7.7%	60.0%	4.0%	68%	1.5%
	中性粒細胞數量減少	52.6%	2.6%	30.8%	7.7%	54.0%	10.0%	35%	4.1%
	血肌酸磷酸激酶升高	36.8%	2.6%	35.9%	7.7%	34.0%	12.0%	/	/
	血小板數量減少	42.1%	0	33.3%	2.6%	40.0%	0	54%	1.6%
	天門冬氨酸氨基轉移酶升高	31.6%	0	30.8%	0	26.0%	0	11.3%	4.2%
	谷氨酸氨基轉移酶升高	34.2%	0	33.3%	2.6%	18.0%	2.0%	5.6%	1.4%
	體重下降	21.1%	0	20.5%	0	12.0%	6.0%	/	/
	心電圖QT間期延長	13.2%	0	10.3%	2.6%	12.0%	4.0%	10%	4.5%
	淋巴細胞數量減少	15.8%	0	17.9%	7.7%	28.0%	6.0%	67%	7.2%
	血肌酐升高	21.1%	0	10.3%	0	14.0%	0	/	/
	血肌酸磷酸激酶－同工酶升高	18.4%	0	12.8%	0	10.0%	0	/	/
	胃腸道系統疾病...	腹瀉	28.9%	2.6%	28.2%	0	24.0%	0	49%
口腔黏膜炎		10.5%	0	10.3%	0	14.0%	2.0%	20%	0.2%
血液及淋巴系統疾病.....	貧血症	26.3%	2.6%	38.5%	2.6%	28.0%	0	16.9%	/
代謝和營養性 疾病.....	高甘油三酯血症	18.4%	0	23.1%	0	14.0%	0	/	/

業 務

凝血酶原時間／系統器官分類		TY-9591						奧西替尼	
		80mg		120mg		160mg		80mg	
		(N=38)		(N=39)		(N=50)		(N=71)	
		n (%)		n (%)		n (%)		n (%)	
		所有級別	≥ 3級	所有級別	≥ 3級	所有級別	≥ 3級	所有級別	≥ 3級
皮膚及皮下組織 疾病	皮疹 (瘡瘡樣 皮炎)	15.8%	0	17.9%	0	12.0%	0	47%	0.9%
	干性皮膚 (濕疹)	0	0	12.8%	0	6.0%	0	33%	0.1%
	瘡瘡樣皮炎	2.6%	0	10.3%	0	6.0%	0	18.3%	/
	瘙癢症	0	0	0	0	4.0%	0	17%	0.1%
	甲溝炎	5.3%	0	7.7%	0	10.0%	0	31%	0.3%

附註：符號「/」指「不可用」。

資料來源：奧西替尼的藥物標籤；文獻綜述；公司數據

與160mg TY-9591 QD相關的不良事件與EGFR-TKI常見的不良事件類型相似，並未發現新的安全性問題。與80mg奧西替尼QD相比，常見皮膚及皮下組織和腹瀉不良事件的發生率和嚴重程度以及嚴重不良事件的發生率較低。

此外，我們研究了TY-9591在NSCLC腦轉移患者中的安全性，結果表明這款候選藥物在患者身上具有良好的耐受性，此與先前的安全性觀察結果一致。在這項研究中，共有24例NSCLC腦轉移患者每天接受至少一劑單劑量160mg的TY-9591（截止日期為2022年12月21日）。3級及以上藥物不良反應的發生率低於5%。嚴重不良事件的總發生率為8.3%，與治療相關的嚴重不良事件為8.3%。研究藥物相關的嚴重不良事件主要為鼻炎及腦梗塞。鼻炎無需調整劑量即可解決，而腦梗塞則在暫時停藥後才有所改善。值得注意的是，在本研究中並無發現與研究藥物有關的死亡。

TY-9591與奧西替尼相比可能顯示出更好的療效

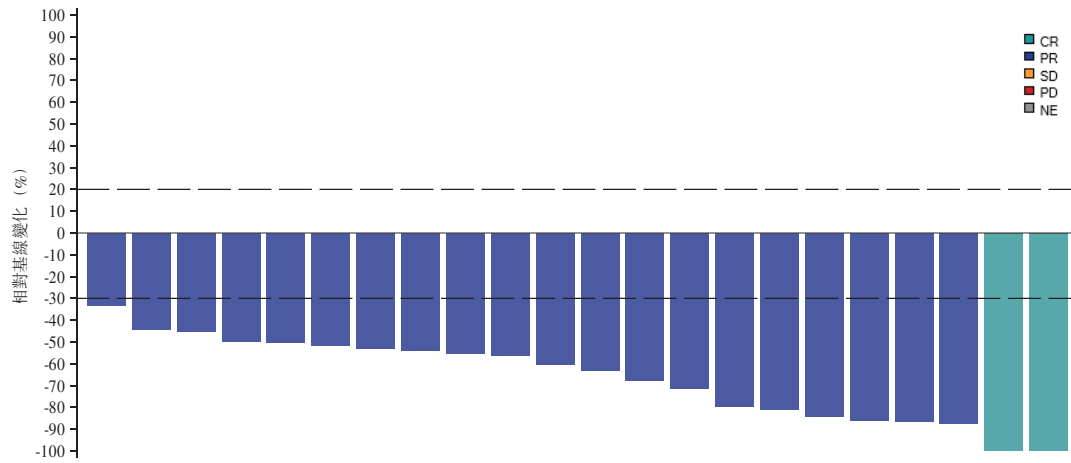
TY-9591單藥治療NSCLC腦轉移

由於TY-9591的分子設計改善了奧西替尼的安全性，與奧西替尼相比，TY-9591可用於人類的安全劑量更高，即160mg與80mg。因此，TY-9591的治療窗口得以擴大，其療效（尤其是對腦轉移患者的療效）可能會得到改善。

我們對22例肺癌腦轉移患者進行的II期臨床研究中（截止日期為2023年3月10日），有20例(90.9%)患者經歷兩次顱內PR，兩例患者經歷CR，確認顱內ORR為100%。20例(90.9%)患者得到全身PR，2例發生SD，全身ORR為90.9%。治療6週後，顱內腫瘤病灶明顯縮小。中位緩解為62.0%。

業 務

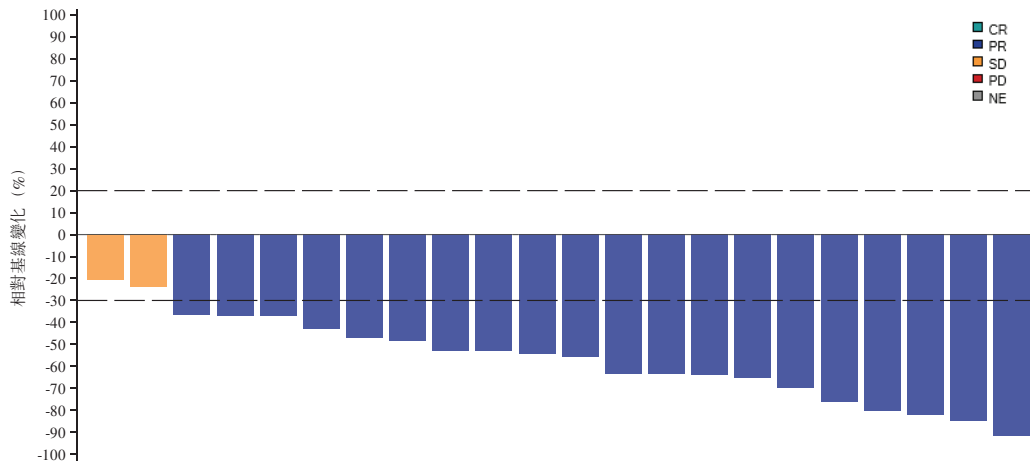
顱內靶病灶最長直徑總和相對基線變化的瀑布圖



附註：截至2023年3月確認的最佳療效。

資料來源：公司數據

全身性靶病灶最長直徑總和相對基線變化的瀑布圖



附註：截至2023年3月確認的最佳療效。

資料來源：公司數據

基於這些令人鼓舞的療效數據以及良好的安全性，於2023年4月，國家藥監局同意我們進行用TY-9591單藥治療作為EGFR突變的NSCLC腦轉移一線治療的關鍵II期臨床試驗，以獲得有條件的上市批准。

業 務

TY-9591單藥一線治療EGFR突變

根據公開可得資料，在III期FLAURA研究中，奧西替尼的中位PFS達18.9個月。對於19外顯子缺失EGFR突變的NSCLC患者，PFS可長達21.4個月，而對於EGFR 21外顯子L858R突變的NSCLC患者，PFS則為14.4個月。

截至截止日期2023年5月18日，Ib期研究招募的78例可評估EGFR突變患者中，其結果表明當接受TY-9591作為一線治療時，其中位PFS達到21.5個月，其中19外顯子缺失患者的PFS為25.7個月，21外顯子L858R突變患者的PFS則19.3個月。研究員確認的ORR為85.9%，其中19外顯子缺失患者為85.7%，L858R突變患者為86.1%。因此，與奧西替尼相比，TY-9591對19外顯子缺失和L858R突變患者更為有效，且對L858R突變患者的療效顯著提高。

此外，根據Ib期研究的初步療效數據，TY-9591亦顯示出改善的療效。例如，根據藥物標籤等公開資料，厄洛替尼、阿法替尼、阿美替尼及伏美替尼的中位PFS分別為10.4、11.2、19.3及20.8個月。TY-9591的中位PFS為21.5個月，明顯優於厄洛替尼（第一代EGFR-TKI）及阿法替尼（第二代EGFR-TKI），且較其他第三代EGFR-TKI（包括阿美替尼及伏美替尼）有所改善。雖然現階段並無頭對頭數據，但我們相信下列與厄洛替尼、阿法替尼、奧西替尼、阿美替尼及伏美替尼的對比從療效角度闡明了TY-9591的差異化特點和優勢：

EGFR TKI用於一線治療EGFR突變NSCLC的療效數據

	TY-9591 (Ib期)	厄洛替尼 ^[1] (EURTAC)	阿法替尼 ^[2]		奧西替尼 ^{[3][5]}		阿美替尼 ^[6] (AENEAS)	伏美替尼 ^[7] (FURLONG)
			全球 (LUX-Lung3)	亞洲 (LUX-Lung6)	全球隊列 (FLAURA)	中國隊列 (FLAURA)		
樣本量(N)	78	86	230	242	279	71	214	178
Del19.....	43	66%	48.7%	51.2%	62.7%	50.7%	65.4%	51%
L858R.....	36	34%	39.6%	38%	37.3%	49.3%	34.6%	49%
mPFS(月)....	21.5	10.4	11.2	11.0	18.9	17.8	19.3	20.8
Del19.....	25.7	(與對照組 比較)	13.8	13.1	21.4	/	20.8	(與對照組 比較)
		HR = 0.27*						HR = 0.346*
L858R.....	19.3	(與對照組 比較)	10.8	9.6	14.4	/	13.4	(與對照組 比較)
		HR = 0.52*						HR = 0.537*

附註：

- (1) 選擇第一代和第二代EGFR-TKI分別列出厄洛替尼和阿法替尼的代表性數據；
- (2) 「/」符號指「未能取得」；及
- (3) 「*」符號指「根據歷史數據無PFS數據」。

業 務

資料來源：

- [1] Tarceva (erlotinib) _FDA label 2016;
- [2] 馬來酸阿法替尼片(受理號：JXHS1600008~11) 藥審中心說明書；
- [3] 甲磺酸奧西替尼片(受理號：JXHS2000150) 上市藥品公示報告；
- [4] Tagrisso-H-C-4124-II-0019: EPAR -Assessment Report-Variation；
- [5] 文獻綜述；
- [6] 甲磺酸阿美替尼片(受理號：CXHS2101017) 申請上市技術審評報告；及
- [7] 甲磺酸伏美替尼片(受理號：CXHS2101055) 申請上市技術審評報告。

基於從I期臨床試驗中收集的良好療效數據，於2022年3月，國家藥監局批准我們進行TY-9591單藥一線治療EGFR 21外顯子L858R突變及EGFR 19外顯子缺失突變的局部晚期或轉移性NSCLC的註冊性III期試驗。為解決亟待滿足的醫療需求，我們隨後與國家藥監局進行溝通，將重點放在僅有EGFR 21外顯子L858R突變的NSCLC患者身上，且國家藥監局於2023年11月批准我們經修訂的臨床試驗方案。

戰略適應症選擇

為充分發掘TY-9591的潛力，我們已對其臨床開發採取綜合策略，包括探索不同的單藥療法及聯合療法，以解決當前未滿足的醫療需求，並與現有療法形成競爭，旨在改善NSCLC患者結果。

單藥療法

我們將繼續探索將TY-9591單藥療法作為NSCLC腦轉移的一線治療方法。目前，全球尚無針對NSCLC腦轉移適應症獲批准及上市的藥物，且存在巨大的醫療需求缺口。根據弗若斯特沙利文的資料，中國2022年的肺癌發病人數為98.45萬人，並且晚期NSCLC患者的腦轉移發病率在診斷時可能接近25%，而約30%至55%的NSCLC患者在治療期間會發生腦轉移，EGFR突變的NSCLC患者腦轉移的發病率高於無EGFR突變的NSCLC患者。此外，腦轉移的臨床治療可能很困難，不僅因為大腦是一個被頭骨包圍的重要器官，還因為大腦受到血腦屏障的保護，因此藥物可能難以從這個天然的過濾器滲透進入大腦。報告顯示，160mg奧西替尼的血腦屏障滲透率是80mg的八倍，作為一種具有更久治療窗口的奧西替尼的氫化合物，TY-9591的腦暴露量預期在160mg劑量下增加。正如預期，我們的臨床數據顯示TY-9591表現出強大的血腦屏障穿透能力，顯示出良好的療效，顱內ORR高達100%。

業 務

根據弗若斯特沙利文的資料，EGFR 19外顯子缺失和21外顯子L858R是EGFR中兩種最常見的突變，並對EGFR-TKI治療敏感，約佔NSCLC中觀察到的EGFR突變的85%。然而，在回顧性研究和亞組分析中，發現它們對EGFR-TKI的敏感性不同。值得注意的是，L858R突變患者對EGFR-TKI治療的敏感性低於19外顯子缺失患者，突顯有效治療的醫療需求缺口。例如，已證明在21外顯子L858R患者中增加埃克替尼劑量（250mg，TID）與接受常規劑量（125mg，TID）的19外顯子缺失患者的療效類似，中位PFS分別為12.9個月及12.5個月，明顯長於接受常規劑量的21外顯子L858R組的mPFS（中位PFS為9.2個月）。奧西替尼也顯示出類似的趨勢，接受80mg奧西替尼治療的NSCLC患者中19外顯子缺失患者的中位PFS為21.4個月，而21外顯子L858R突變患者的中位PFS為14.4個月。有關詳情，請參閱「—TY-9591與奧西替尼相比可能顯示出更好的療效—TY-9591單藥一線治療EGFR突變」。

160mg TY-9591單藥療法對EGFR L858R突變的NSCLC患者有效，mPFS為19.3個月，預期可改善L858R患者的臨床療效。根據III期FLAURA研究，與80mg奧西替尼相比，該療法顯示出更好的療效，其EGFR 21外顯子L858R突變的PFS為14.4個月。另外，考慮到TY-9591相比其他EGFR-TKI在L858R NSCLC患者中展現出更好的療效，其有望成為治療L858R NSCLC患者的同類最佳EGFR-TKI。

聯合療法

TY-9591在攜帶EGFR L858R突變及19外顯子缺失的NSCLC中的臨床療效可通過聯合化療進一步增強。

在日本進行的II期OPAL研究中，奧西替尼聯合鉑類培美曲塞治療初治EGFR突變的晚期NSCLC患者的ORR為90.9%，中位PFS為31.0個月。III期FLAURA2研究的中期結果顯示，與奧西替尼單藥療法相比，奧西替尼聯合鉑類培美曲塞一線治療EGFR突變的晚期NSCLC的PFS有統計學意義和臨床意義的改善。根據主要研究者的評估，聯合療法組的中位PFS延長至25.5個月，超過單一療法組8.8個月（25.5個月對比16.7個月）。

鑒於TY-9591通過氬代對奧西替尼進行修改，且III期FLAURA2臨床試驗證明奧西替尼聯合化療具有協同抗腫瘤作用，我們預計TY-9591聯合化療將與其單一療法相比同樣提高抗腫瘤療效。考慮到TY-9591在單一療法中相對於奧西替尼的潛在安全性及療效優勢，我們認為其聯合療法有可能進一步提高療效並使具有EGFR L858R突變及19外顯子缺失的NSCLC患者受益。

業 務

臨床試驗概要

我們用TY-9591單藥療法治療EGFR突變NSCLC腦轉移的關鍵II期臨床試驗

試驗設計。此試驗是一項開放標籤、隨機、主動對照的關鍵II期臨床研究，將TY-9591片劑對比奧西替尼作為單藥療法用於治療伴隨EGFR突變的NSCLC腦轉移。該項臨床試驗在中國進行，將招募約420例患者。患者將隨機分為兩組，接受160mg TY-9591或80mg奧西替尼QD。

該項研究的主要目標是評估TY-9591對比奧西替尼作為一線治療EGFR突變的NSCLC腦轉移患者的顱內療效，而次要目標則包括(1)評估TY-9591對比奧西替尼作為一線治療EGFR突變的NSCLC腦轉移的其他顱內療效和全身療效，以及神經功能的改善及對患者健康相關生活質量的影響；及(2)評估TY-9591用於治療EGFR突變陽性NSCLC腦轉移患者的安全性、耐受性及PK。

試驗狀態。我們於2023年8月入組首例患者。在獲得220例患者的ORR數據後，我們計劃就TY-9591用於EGFR突變NSCLC腦轉移申請有條件上市批准。

我們用TY-9591單藥療法治療EGFR 21外顯子L858R突變的局部晚期或轉移性NSCLC的III期臨床試驗

試驗設計。此項試驗是一項隨機、雙盲、主動對照、多中心的III期臨床研究，旨在評估TY-9591片劑對比奧西替尼作為一線治療EGFR突變的局部晚期或轉移性NSCLC患者的有效性和安全性。該項試驗在中國進行，將招募672例患者，包括約606例L858R患者。患者將隨機分為兩組，接受160mg TY-9591或80mg QD。

該項研究的主要目標是評估TY-9591對比奧西替尼作為一線治療EGFR 21外顯子L858R突變的局部晚期或轉移性NSCLC患者的療效，而次要目標則是TY-9591對比奧西替尼作為一線治療EGFR 21外顯子L858R突變的局部晚期或轉移性NSCLC患者的安全性，尤其是對健康相關生活質量的影響，以及TY-9591及其代謝物的PK特徵。

試驗狀態。我們於2022年6月入組首例患者。

業 務

我們用TY-9591聯合化療治療EGFR突變NSCLC的III期臨床試驗

試驗設計。該項試驗是一項隨機、開放標籤、活性對照、多中心、III期臨床試驗，將TY-9591聯合化療用於治療EGFR突變晚期或轉移性NSCLC患者。該項試驗將在中國進行。聯合療法將與奧西替尼進行比較，主要目標是研究療效。次要目標包括安全性、QoL及藥物動力學。

試驗狀態。我們已於2024年1月向國家藥監局提交該臨床試驗申請。

我們用TY-9591單藥療法治療EGFR突變肺癌腦轉移的II期臨床試驗

試驗設計。該項實驗是一項開放標籤、多中心的II期臨床研究，將TY-9591片劑作為單藥療法治療伴隨EGFR突變的NSCLC腦轉移。該項臨床試驗在中國進行。入選此項研究的患者為未接受過EGFR-TKI治療或在EGFR T790M突變的一線標準治療失敗後出現進展的患者。患者接受160mg的TY-9591 QD。

該項研究的主要目標是評估TY-9591用於治療EGFR突變的NSCLC腦轉移，包括及顱內ORR及顱外客觀緩解率，而次要目標則包括(1)評估TY-9591用於治療EGFR突變的NSCLC腦轉移的其他顱內療效和全身療效，及(2)評估TY-9591用於治療EGFR突變陽性NSCLC腦轉移患者的安全性和耐受性。

試驗狀態。我們於2022年4月入組首例患者。實際共招募了29例患者。我們已於2023年2月完成患者入組。

安全性特徵。於2022年12月21日，共有24例NSCLC患者每天接受至少一劑單劑量160mg的TY-9591。最常見的ADR(發病率≥5%)包括白細胞計數減少(41.7%)、中性粒細胞計數減少(37.5%)、血小板計數減少(33.3%)、血肌酸磷酸激酶升高(29.2%)、淋巴細胞計數減少(20.8%)、腹瀉(12.5%)、天冬氨酸轉氨酶升高(12.5%)及皮疹(8.3%)。3級及以上ADR的發生率低於5%。

嚴重不良事件的總體發生率為8.3%，而治療相關的嚴重不良事件為8.3%。研究藥物相關的嚴重不良事件主要為鼻腔炎症及腦梗塞。鼻腔炎症無需調整劑量即可治癒，而腦梗塞則在暫時停藥後有所改善。值得注意的是，在本研究中並無觀察到與研究藥物有關的死亡案例。

療效概況。截至2022年12月30日的初步療效數據顯示，在22例NSCLC患者中，所有患者獲顱內PR，顱內ORR為100%。20例患者獲全身PR，兩例患者SD，ORR為90.9%，以及DCR為100%。

結論。TY-9591在EGFR+肺癌腦轉移中表現出良好的安全性和有效性，為進一步的臨床研究提供依據。

業 務

我們用TY-9591單藥療法治療晚期NSCLC的I期臨床試驗

試驗設計。這是TY-9591用於治療晚期NSCLC患者的首次人體、單臂、開放標籤、劑量爬坡和劑量擴展I期研究。該研究在中國進行，包括Ia期（劑量爬坡期）及Ib期（劑量擴展期）兩個階段。在Ia期，我們在20mg、40mg、80mg、120mg、160mg和200mg六個劑量組中研究TY-9591，而在Ib期，我們在80mg、120mg和160mg三個劑量組中研究該藥物。在各組中，患者按推薦劑量QD口服TY-9591片劑。入組該項研究的患者具有EGFR突變，且其未接受過EGFR-TKI治療或在出現T790M突變的一線標準治療失敗後出現進展。

該項研究的首要目的是探索TY-9591治療EGFR突變晚期NSCLC患者的安全性、耐受性、MTD、DLT及RP2D特性。次要目的是初步評估TY-9591治療EGFR突變晚期NSCLC患者的PK及抗腫瘤療效。

試驗狀態。該試驗於2023年5月完成，共105例患者。其中，Ia期研究入組19例患者，且全部都接受TY-9591作為二線治療；Ib期研究入組86例患者，除兩例患者外，其餘均未接受過治療。

安全性特徵。截至2023年5月18日，共有105例患者至少接受一劑20mg至200mg TY-9591 QD。觀察期間（從接受首次治療開始直至一個連續給藥週期結束）並無觀察到DLT，且不良事件的嚴重程度在可接受範圍內。

常見藥物不良反應（發生率 $\geq 10\%$ ）包括白細胞計數減少(54.3%)、中性粒細胞計數減少(46.7%)、血肌酸磷酸激酶升高(39.0%)、貧血(39.0%)、血小板計數減少(37.1%)、天冬氨酸轉氨酶升高(34.3%)、丙氨酸轉氨酶升高(32.4%)、腹瀉(30.5%)、體重下降(22.9%)、高甘油三酯血症(21.0%)，淋巴細胞計數減少(19.0%)、血肌酐升高(18.1%)、皮疹(17.1%)、心電圖QT延長(15.2%)、血肌酸磷酸激酶MB升高(14.3%)、口腔炎(12.4%)和高尿酸血症(11.4%)。3級及以上不良反應的發生率低於10%。

嚴重不良事件的整體發生率為19.0%，其中7.6%的嚴重不良事件與治療相關。大多數患者由於入組時的整體狀況不佳而發生嚴重不良事件。此外，大多數與治療相關的嚴重不良事件在減少劑量或暫時停藥後症狀消失。僅一例患者因白細胞計數、中性粒細胞計數及血小板計數減少而退出試驗。據報道發生了一起不明原因死亡事件，調查人員無法確定藥物的因果關係；然而，在統計學上，該起事件被視為與藥物有關。值得注意的是，並無其他因研究藥物致死的事件。

業 務

治療相關的嚴重不良反應

系統器官分類／ 凝血酶原時間	20mg (N=1) n (%)	40mg (N=3) n (%)	80mg (N=38) n (%)	120mg (N=39) n (%)	160mg (N=21) n (%)	200mg (N=3) n (%)	總計 (N=105) n (%)
總計	0	0	2 (5.3)	4 (10.3)	1 (4.8)	1 (33.3)	8 (7.6)
胃腸功能紊亂	0	0	2 (5.3)	0	0	1 (33.3)	3 (2.9)
糜爛性十二指腸炎	0	0	0	0	0	1 (33.3)	1 (1.0)
糜爛性胃炎	0	0	0	0	0	1 (33.3)	1 (1.0)
小腸炎	0	0	1 (2.6)	0	0	0	1 (1.0)
胃黏膜損傷	0	0	0	0	0	1 (33.3)	1 (1.0)
腹痛	0	0	1 (2.6)	0	0	0	1 (1.0)
代謝與營養失調	0	0	1 (2.6)	1 (2.6)	0	0	2 (1.9)
低鉀血症	0	0	0	1 (2.6)	0	0	1 (1.0)
脫水	0	0	1 (2.6)	0	0	0	1 (1.0)
調查	0	0	0	2 (5.1)	0	0	2 (1.9)
谷氨酰轉肽酶							
升高	0	0	0	1 (2.6)	0	0	1 (1.0)
中性粒細胞計數							
下降	0	0	0	1 (2.6)	0	0	1 (1.0)
天冬氨酸轉氨酶							
升高	0	0	0	1 (2.6)	0	0	1 (1.0)
白血球細胞計數							
下降	0	0	0	1 (2.6)	0	0	1 (1.0)
血小板計數下降	0	0	0	1 (2.6)	0	0	1 (1.0)
全身性疾病和給藥部位							
各種反應	0	0	0	1 (2.6)	0	0	1 (1.0)
死亡	0	0	0	1 (2.6)	0	0	1 (1.0)
心血管疾病	0	0	0	0	1 (4.8)	0	1 (1.0)
下肢靜脈血栓	0	0	0	0	1 (4.8)	0	1 (1.0)

附註：數據截止日期：2023年5月18日

資料來源：公司數據

業 務

在Ia期研究中，我們觀察到TY-9591的吸收和排洩在單次口服後變得緩慢，前藥血藥濃度的峰值時間為4至6小時，半衰期大於50小時。TY-9591的 C_{max} 和AUC表現出與劑量爬坡直接相關。根據AUC計算，穩態條件下TY-9591-D1（即AZ5104）的暴露量約為TY-9591的5.11至6.78%。與文獻中記載的奧西替尼代謝物（AZ5104）相比，TY-9591-D1暴露量水平降低約50%，可能提供更有利的安全性特徵。此外，Ib期劑量擴展研究中的PK組合與Ia期研究中觀察到的PK組合相似。

Ia期研究中單次及多次給藥後的主要藥代動力學參數

劑量	單劑量給藥(TY-9591)					多劑量給藥(穩定狀態, TY-9591)			多劑量給藥(穩定狀態, TY-9591-D1)		
	N	T_{max} h	C_{max} ng/mL	$AUC_{0-\infty}$ h*ng/mL	$t_{1/2}$ h	$C_{ss,max}$ ng/mL	$C_{ss,min}$ ng/mL	AUC_{0-24h} h*ng/mL	$C_{ss,max}$ ng/mL	AUC_{0-24h} h*ng/mL	$R_{AUC0-24h}$ %
20mg...	1	6.03	63.69	2437	95.97	93.50	63.99	1836	5.337	115.8	6.31
40mg...	3	5.98	48.03	3266	50.60	141.2	99.92	2760	8.003	167.4	6.06
80mg...	3	9.97	54.93	5509	74.75	279.9	185.4	5728	13.47	295.5	5.16
120mg...	3	3.98	146.9	9193	68.80	403.6	280.5	7849	19.53	401.3	5.11
160mg...	6	4.98	131.5	9314	58.96	542.0	383.4	10834	35.42	734.4	6.78
200mg...	3	3.97	179.6	12677	58.74	446.1	335.6	9845	24.10	514.0	5.22

縮略語：

GeoMean = 幾何均數； T_{max} = 給藥後藥物達到需要吸收的最大濃度所需的時間； C_{max} = 給藥後及第二劑給藥前，藥物在特定區域或測試區域內達到的最大（或峰值）血清濃度； $t_{1/2}$ = 半衰期； $C_{ss,max}$ = 穩態最大血藥濃度； $C_{ss,min}$ = 穩態最小血藥濃度； $AUC_{0-\infty}$ = 從時間0外推至無限時間的曲線下面積； AUC_{0-24h} = 過去24小時給藥間隔內的血藥濃度－時間曲線下面積； $R_{AUC0-24h}$ = TY-9591的 AUC_{0-24h} 除以TY-9591-D1的 AUC_{0-24h} 。

資料來源：公司數據

業 務

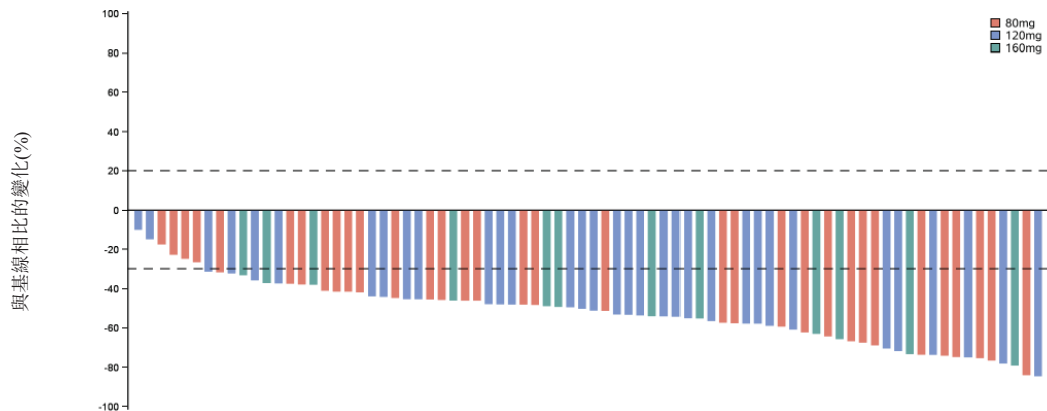
療效概況。截至2023年5月18日，Ib期研究入組78例可評估EGFR突變患者，療效結果顯示，當患者接受TY-9591作為一線治療時，中位PFS達到21.5個月，其中19外顯子缺失患者的中位PFS為25.7個月及L858R突變患者的中位PFS為19.3個月。研究人員確認ORR為85.9%，其中19外顯子缺失患者的ORR為85.7%及L858R突變患者的ORR為86.1%。

	19外顯子缺失 (N=42) n(%)	21外顯子L858R (N=36) N(%)	總計 (N=78) N(%)
最佳總體緩解			
CR.....	0	0	0
PR.....	36 (85.7)	31 (86.1)	67 (85.9)
SD.....	3 (7.1)	4 (11.1)	7 (9.0)
PD.....	3 (7.1)	1 (2.8)	4 (5.1)
ORR.....	36 (85.7)	31 (86.1)	67 (85.9)
DCR.....	39 (92.9)	35 (97.2)	74 (94.9)
mPFS (95% CI).....	25.7 (17.5,-)	19.3 (13.1,23.5)	21.5 (17.3,27.3)
PFS率，%			
3個月(95%CI).....	95.2 (82.3,98.8)	97.2 (81.9,99.6)	96.2 (88.5, 98.7)
6個月(95%CI).....	95.2 (82.3,98.8)	94.4 (79.3,98.6)	94.8 (86.8,98.0)
9個月(95%CI).....	92.7 (79.1,97.6)	80.0 (62.5,89.9)	86.8 (76.8,92.7)
12個月(95%CI).....	87.7 (73.0,94.7)	71.1 (52.9,83.3)	80.0 (69.0,87.4)

資料來源：公司數據

全部78例可評估患者在接受TY-9591治療後，瘤灶大小均有所縮小，平均縮小51.7%，中位縮小50.5%。具體而言，72例患者的腫瘤縮小幅度超過30%，其餘6例患者的瘤灶縮小程度不同，無病灶擴大。值得注意的是，160mg劑量組的所有患者腫瘤縮少超過30%，平均縮少53.3%，中位縮少51.4%。

腫瘤大小變化瀑布圖

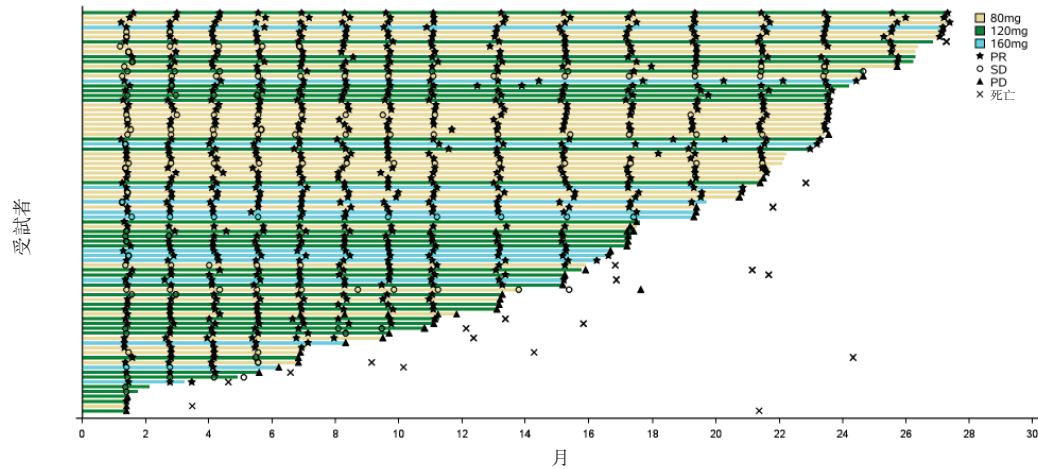


資料來源：公司數據

業 務

78例可評估患者中的大部分在最初腫瘤評估中達致PR，且在23.6個月內的隨訪中，此正面緩解在絕大多數患者中持續。DoR中位數為20.2個月，觀察到的最長獲益延長至28個月。

療效泳道圖



資料來源：公司數據

結論。TY-9591在EGFR突變NSCLC患者中表現出良好的安全性和初步療效，為進一步的臨床研究提供依據。

健康成年受試者中進行的TY-9591單藥療法的I期臨床試驗

試驗設計。此項試驗是一項在健康成年受試者中進行的隨機、開放性I期研究，旨在比較TY-9591與奧西替尼的藥代動力學，並確定在高脂肪、高熱量飯後食物對TY-9591的藥代動力學影響。該項試驗在中國開展。共16例健康受試者入組，隨機分配至兩個治療隊列之一（每個隊列八例受試者）。第一階段為2個週期交叉研究。每個隊列中的受試者在每個療程空腹單次口服80毫克TY-9591或奧西替尼，在第1個週期和第2個週期之間為21天洗脫期。完成第1階段後，受試者將進入第2階段，在高脂肪、高熱量飯後30分鐘單次口服80毫克TY-9591。每個療程收集血液樣本，以測定TY-9591或奧西替尼及其代謝物D1 (AZ5104)及D2 (奧西替尼為AZ7550)。

試驗狀態。該項試驗於2021年9月完成。

業 務

安全性特徵。參與該項研究的16例健康受試者中，在試驗期間共出現十起不良反應事件，嚴重程度均為一級或二級。其中有4起不良反應事件可能與所研究藥物有關，均表現為上肢肌肉疼痛，程度為一級或二級。在這4起不良反應事件中，3起經接受對症治療後康復，1起自行康復。試驗期間並無嚴重不良事件發生，受試者沒有因不良事件而退出試驗。

空腹（飯前）口服TY-9591和奧西替尼經後，藥物的吸收和消除過程緩慢，中位 T_{max} 均約為6小時，其中 $t_{1/2}$ 約為50小時。與奧西替尼相比，服用TY-9591後，TY-9591-D1代謝物的產生水平（ C_{max} 、AUC）下降約50%，因此安全性可能更高。空腹與高脂肪飯後服用TY-9591的PK參數大同小異，且具有相似的藥代動力學特徵。

組別	參數	TY-9591/奧西替尼						TY-9591-D1/AZ5104			
		T_{max} h	C_{max} ng/mL	AUC _{0-72h} h*ng/mL	AUC _{0-t} h*ng/mL	AUC _{0-∞} h*ng/mL	$t_{1/2}$ h	T_{max} h	C_{max} ng/mL	AUC _{0-72h} h*ng/mL	$t_{1/2}$ h
TY-9591 空腹...	幾何均值	-	67.57	2469	3848	3944	49.61	-	1.907	113.8	53.92
	中位值	5.99	67.83	2334	3884	3927	51.25	47.92	1.764	98.77	53.65
奧西替尼空腹...	幾何均值	-	63.80	2360	3595	3692	47.30	-	4.027	225.7	52.60
	中位值	6.00	61.21	2318	3547	3630	48.30	7.96	3.941	239.9	52.25
TY-9591高脂肪 飯後	幾何均值	-	68.06	2594	4042	4117	49.00	-	1.706	102.8	53.53
	中位值	5.95	69.02	2672	4305	4349	48.60	35.97	1.727	102.9	53.00

資料來源：公司數據

結論。TY-9591在健康受試者中具有良好的耐藥性。藥物動力學特徵不受用餐影響，且空腹和飯後服用在未來的臨床研究中均有可能採納。

臨床前數據總結

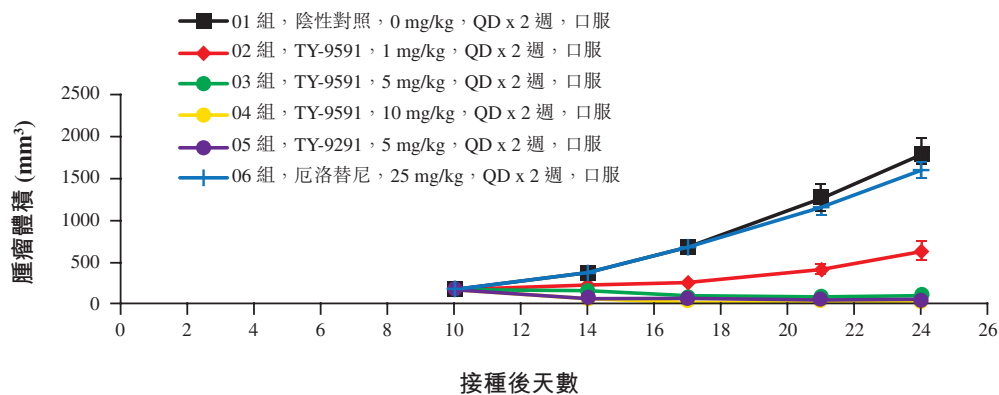
根據PK/PD動物試驗結果，TY-9591單藥服用後被迅速吸收，在0.5小時內達到最大血液濃度。血漿中TY-9591的半衰期為3.2小時。TY-9591服用3小時後於腫瘤及大腦組織達到最高濃度。使用TY-9591治療後，經IHC染色法及ELISA法檢測顯示，腫瘤組織中的磷酸化EGFR、磷酸化AKT、磷酸化ERK蛋白發生變化，表明TY-9591對EGF信號通路產生作用，調節該通路的主要信號蛋白的磷酸化水平來影響腫瘤的繁殖增生過程。

業 務

安全性方面，體內研究表明TY-9591沒有基因毒性，不影響老鼠的呼吸系統及中央神經系統及狗的心血管系統。老鼠和獵兔犬於連續服用28天後出現的AE可在停藥後部分或完全康復。

此外，我們在肺癌異種移植(NCI-H1975)Balb/c裸鼠模型測試了TY-9591的安全性及療效。小鼠服用所研究藥物(1mg/kg、5mg/kg或10mg/kg的TY-9591)、陽性對照(5mg/kg的AZD9291(奧希替尼)或25mg/kg的埃羅替尼)，或陰性對照，每天服藥一次，為期兩周。每組由八隻小鼠組成。結果顯示TY-9591(1mg/kg、5mg/kg及10mg/kg)具有顯著的腫瘤抑制效果，其相對TGI比率分別為52.17%、96.81%及98.86%。AZD9291治療組亦表現出顯著的腫瘤抑制效果，TGI比率為97.38%。腫瘤重量分析結果與相對腫瘤體積分析結果基本一致。此外，在所有治療組中，均未出現動物死亡，亦未出現治療中止或顯著藥物毒性的情況，表明TY-9591於該研究中具有優良的耐受性。多次試驗得出類似的結果。

人類肺癌NCI-H1975小鼠模型的腫瘤生長情況



資料來源：公司數據

臨床開發計劃

我們於2023年8月啟動一項關鍵性的II期臨床試驗，將TY-9591單一療法用於一線治療EGFR突變的NSCLC腦轉移。我們預期於2024年第三季度完成該臨床試驗的患者入組，並於2025年第一季度就有條件上市批准向NMPA提交申請。此外，我們於2022年6月啟動將TY-9591單一療法用於一線治療EGFR 21外顯子L858R突變的局部晚期或轉移性NSCLC的註冊性III期臨床試驗。我們預期於2024年第四季度完成該臨床試驗的患者入組，並於2026年下半年提交NDA。

業 務

我們於2024年1月就TY-9591聯合化療作為EGFR突變NSCLC一線治療的註冊性III期臨床試驗作出申請，預期於2024年第一季度獲得IND批准。我們預計將於2024年下半年開始該臨床試驗，並於2026年上半年完成患者招入組。

許可、權利及義務

我們已於2017年在中國獲得TY-9591相關的知識產權，包括專利權。自臨床前階段起，我們自費開發TY-9591，並且我們維持對該候選藥物在中國的獨家開發及商業化的權利。

與主管部門的重大溝通

截至最後實際可行日期，我們沒有收到任何來自國家藥監局有關我們臨床開發計劃的關注或反對事宜。

我們可能最終無法成功研發及上市TY-9591。

關鍵產品：TY-302 – CDK 4/6抑制劑

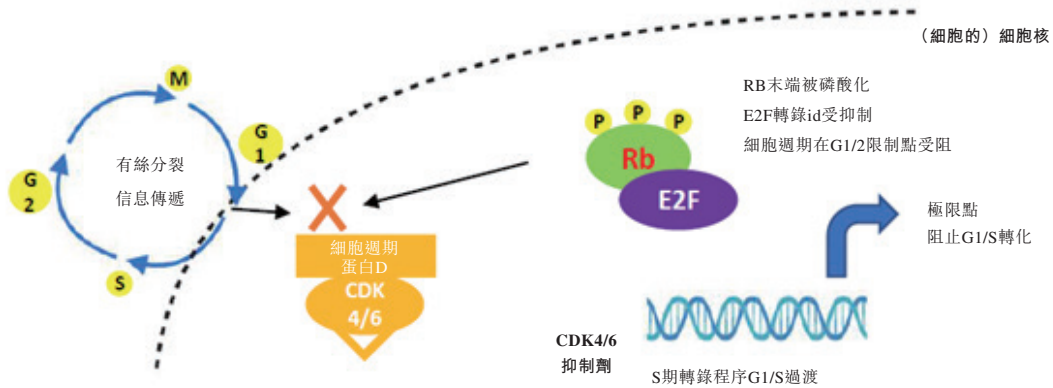
TY-302是一種為治療乳腺癌及前列腺癌等晚期實體瘤而開發的強效、選擇性口服CDK4/6抑制劑。TY-302為CDK4/6（細胞週期的主要調節劑）的抑制劑。其抑制Rb的磷酸化，防止癌細胞增殖。TY-302通過氙代對全球最暢銷的CDK4/6抑制劑帕博西尼進行修改。由於根據我們的I期臨床試驗數據，TY-302的藥代動力學特徵優於帕博西尼，且在正在進行的相同試驗中已顯示出初步安全性及抗腫瘤療效，我們認為TY-302是潛在的同類最佳CDK4/6抑制劑。

我們目前正在進行TY-302用於治療乳腺癌的I/II期臨床試驗。我們預期於2025年第一季度啟動TY-302聯合枸橼酸托瑞米芬用於三線或後線治療乳腺癌的註冊性III期臨床試驗，且我們預期於2028年下半年提交NDA。此外，我們計劃於2024年下半年啟動TY-302用於治療前列腺癌的II期臨床試驗，且我們預期將於2026年下半年啟動TY-302聯合阿比特龍用於一線治療的註冊性III期臨床試驗。

業 務

作用機制

細胞週期蛋白依賴性激酶CDK4/6是細胞週期的關鍵調節因子，通過與細胞週期蛋白D形成複合物，使Rb磷酸化，然後釋放轉錄因子E2F，從而促進細胞週期相關基因的轉錄，使細胞進入S期。CDK4/6抑制劑有效阻斷腫瘤細胞從G1期進展至S期。



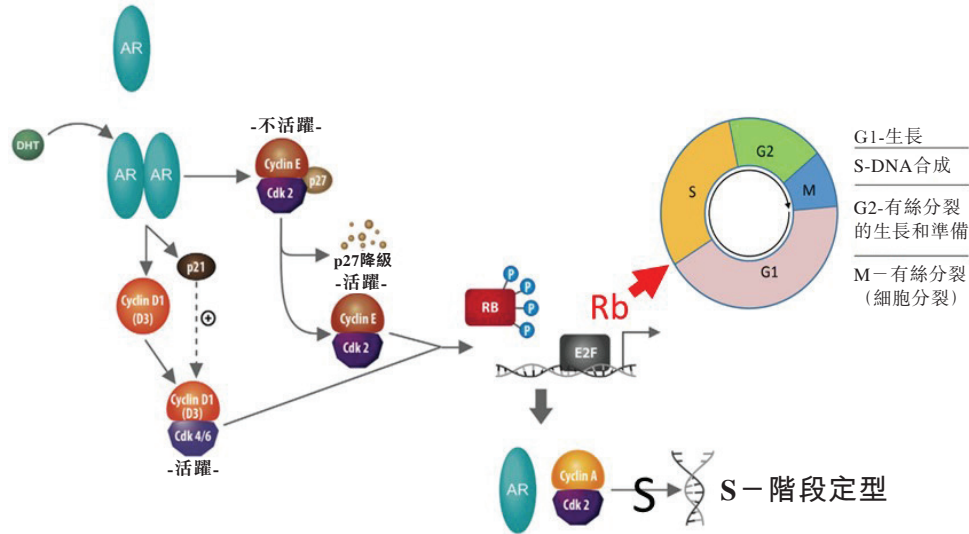
資料來源：弗若斯特沙利文分析

聯合內分泌治療

CDK4/6抑制劑靶向的CDK-RB1-E2F通路對整個細胞週期的進展至關重要，大多數癌症都會破壞該通路。在乳腺癌中，雌激素受體的激活以及其他增殖誘導信號會刺激CDK4/6與細胞週期蛋白D1的複合。CDK4/6對細胞週期蛋白D1的結合誘導Rb蛋白腫瘤抑制蛋白的磷酸化，發揮其抑制作用，從而為細胞分裂提供起始信號。一般情況下，p16蛋白抑制CDK4及CDK6。然而，在癌症中，細胞週期控制的機制通常受到破壞。此外，細胞週期蛋白D1 (CDK4/6的結合物) 通常在HR+/HER2-乳腺癌的患者中過度表達，導致細胞週期蛋白D1-CDK4/6複合持續激活。CDK4/6的抑制性誘導Rb蛋白完成脫磷酸，導致E2F轉錄因子分離，隨後抑制細胞週期進程。

業 務

在前列腺癌中，雄激素受體於進程及發展中為主要驅動力。雄激素受體為一種配體依賴性轉錄因子，且在前列腺癌中，雄激素受體的配體激活觸發細胞週期，雄激素受體信號與細胞週期相互作用並控制受體依賴性細胞增殖。細胞週期蛋白D-CDK4/6-Rb通路軸的改變令細胞週期異常，導致G1-S期轉換不受控，這是前列腺癌中最常見的通路變體之一。干預該等分子功能可能成為前列腺癌治療的分子靶向。猶如在乳腺癌中，CDK4/6抑制劑通過抑制細胞週期蛋白D1-CDK4/6活性及促進Rb蛋白腫瘤抑制來抑制前列腺腫瘤生長，使細胞受到G1一期的阻斷。



資料來源：文獻綜述

作為CDK4/6抑制劑，TY-302可以抑制CDK4/6的活性及下調磷酸化Rb蛋白的水平，以劑量依存方式有效阻斷腫瘤細胞從G0/G1期至S期的進程，進而阻斷細胞週期，令腫瘤細胞凋亡。

市場機遇及競爭

乳腺癌是女性最常見的癌症，其發病率隨著年齡升高而逐漸增高且逐年上升。中國的乳腺癌新發病例數由2017年的31.52萬增至2022年的34.10萬，並預計於2033年將達到37.69萬。ER+/HER2-乳腺癌為最常見的乳腺癌亞型，約佔患者的70%。

前列腺癌為前列腺的上皮性惡性腫瘤，是男性泌尿生殖系統最常見的惡性腫瘤。中國前列腺癌的新發病例數由2017年的9.73萬增至2022年的12.79萬，預計該數字將繼續增長並於2033年達到18.91萬。mCRPC是一種已經擴散到人體其他部位的前列腺

業 務

癌，對降低辜酮的激素治療不再有反應。經過激素治療後，幾乎所有的晚期前列腺癌患者最終均會發展為CRPC，而導致患者死亡的主要病因是mCRPC。

根據弗若斯特沙利文的資料，CDK4/6抑制劑是治療乳腺癌及前列腺癌的建議療法。CDK4/6抑制劑是新型靶向治療劑，主要適用於ER+/HER2-乳腺癌患者，於有關內分泌治療方法方面取得突破。僅與傳統的內分泌療法相比，與內分泌療法結合的CDK4/6抑制劑顯著延長乳腺癌患者的無進展生存期且耐受性良好。

就前列腺癌而言，國家指導方針一致建議醋酸阿比特龍用於轉移性去勢抵抗性前列腺癌患者的一線治療。前列腺癌為雄激素敏感性腫瘤，雄激素通過其與雄激素受體的相互作用在前列腺癌中發揮主要作用。阿比特龍為阻斷雄激素合成的內分泌治療藥物，但越來越多的臨床前和臨床研究表明，接受阿比特龍治療後，信號通路在前列腺癌中經常失調而產生耐藥性，臨床上亟需新的治療選擇。研究表明，CDK4/6抑制劑在前列腺癌等臨床前模型中能抑制腫瘤生長、逆轉耐藥性，且CDK聯合阿比特龍在前列腺癌中擁有潛在的協同抗腫瘤功效。

截至最後實際可行日期，五種CDK抑制劑（帕博西尼、阿貝西利、達爾西利、曲拉西利及瑞博西尼）在全球獲准上市，均靶向CDK4/6。其中四種獲批與內分泌治療聯合使用。截至最後實際可行日期，中國有26種CDK抑制劑候選藥物正在研發中，其中TY-302是唯一適用於前列腺癌的CDK4/6抑制劑。有關CDK抑制劑的競爭格局的詳情，請參閱「行業概覽－CDK抑制劑藥物市場－全球和中國CDK抑制劑的競爭格局」。

競爭優勢

驗證的作用機制

由於獨特的作用機制，除細胞週期調控外，CDK4/6抑制劑可能通過不同機制延緩癌症進程。CDK4/6抑制劑的體內功能很可能超出簡單地強制執行可逆白細胞鬱滯的範圍。一些研究表明，使用依靠細胞類型及轉變形態的CDK4/6抑制劑治療時，部分Rb蛋白陽性細胞不活躍且導致其他細胞衰老。眾所周知，衰老細胞以代謝變化及調控免疫響應的細胞因子的細化為特徵。因此，驅動腫瘤細胞衰老的CDK4/6抑制劑的能力可能導致免疫響應及細胞代謝改變，產生一致的機制性細胞反應。

業 務

TY-302通過氫代對帕博西尼進行修改。帕博西尼結合芳香化酶抑制劑（商品名為愛博新）已獲批准於美國、歐盟及中國用於治療晚期乳腺癌。帕博西尼的安全性及療效在HR+/HER2-乳腺癌患者中廣泛有效。換言之，根據PALOMA-1，帕博西尼和來曲唑在HR+/HER2-未治療晚期乳腺癌中的中位PFS為20.2個月。在PALOMA-2中，接受帕博西尼和來曲唑治療的HR+/HER2-晚期乳腺癌患者中位PFS為24.8個月。在PALOMA-3中，絕經狀態下的HR+/HER2-晚期乳腺癌女性，其疾病在先前的內分泌治療中出現進展或在停止內分泌輔助治療後12個月內復發，則隨機接受帕博西尼和氟維司群或安慰劑和氟維司群治療。約一半患者於轉移性狀態中接受過雙線或以上內分泌治療及約三分之一的患者於轉移性狀態接受過化療。最終分析表明，帕博西尼和氟維司群組的中位PFS為9.5個月，而安慰劑和氟維司群組中位PFS為4.6個月。

令人鼓舞的臨床數據

根據I期臨床數據，TY-302獲得了良好的PK組合。I期單藥劑量遞增階段，患者每天一次給藥25mg、50mg、75mg、100mg或125mg的TY-302，28天為一個週期。II期聯合治療劑量遞增和擴展階段，患者給藥TY-302聯合60mg的枸橼酸托瑞米芬，28天為一個週期。分別在接受單次或多次給藥後評估TY-302的PK特徵。TY-302在I期的主要PK參數呈列如下：

患者單次及多次給藥後TY-302主要PK參數

劑量	單藥劑量遞增階段 (I期)									
	N	單劑量給藥					多劑量給藥			
		$T_{max}^{(1)}$ h	C_{max} ng/mL	AUC_{0-24h} h*ng/mL	$AUC_{0-\infty}$ h*ng/mL	$t_{1/2}^{(2)}$ h	N	$C_{ss,max}$ ng/mL	$C_{ss,min}$ ng/mL	$AUC_{0-\tau}$ h*ng/mL
25mg.....	1	6.05	6.200	102.617	230.677	29.28	1	17.348	7.465	313.430
50mg.....	3	7.03	14.389	243.495	548.574	32.37	3	27.087	15.732	390.383 ⁽³⁾
75mg.....	5	5.98	32.076	487.906	994.186	31.07	3	48.403	28.590	1015.541 ⁽³⁾
100mg.....	6	4.00	62.037	858.139	1782.935	31.74	4	138.139	71.103	2610.992 ⁽⁴⁾
125mg.....	5	4.05	56.760	870.723	1849.782	31.78	1	114.591	61.154	2564.428

附註：

- (1) 數據以中位數列示；
- (2) 數據以算術平均值列示；
- (3) N=1；
- (4) N=3。

$AUC_{0-\tau}$ ，給藥間隔內的血藥濃度－時間曲線下面積，與本研究中的 AUC_{0-24h} 相同。

資料來源：本公司數據

業 務

在單次口服25mg、50mg、75mg、100mg或125mg的TY-302後，在所有劑量水平下，TY-302達到血藥濃度峰值的中位時間為4至7小時，平均半衰期大於29小時。TY-302 (C_{max} 及AUC) 暴露量表現出與劑量爬坡直接相關。重複給藥至穩定狀態後，TY-302在患者體內出現輕度至中度蓄積。與I期研究的單藥給藥相比，TY-302聯合治療在劑量遞增和擴展階段顯示出相似的PK特徵，表明托瑞米芬對TY-302 PK沒有顯著影響，因此藥物相互作用的風險較低。

在日本患者中進行的I期試驗(NCT01684215、A5481010)對帕博西尼作為實體瘤單一療法(第1部分)以及聯合來曲唑一線治療絕經後ER+/HER2-晚期乳腺癌患者(第2部分)進行了評估。第1部分評估每天一次100及125mg帕博西尼(服用3週/停藥1週)，以確定帕博西尼的最大耐受劑量和初步療效。第2部分評估帕博西尼最大耐受劑量125mg聯合2.5mg來曲唑的整體安全性及初步療效。在單劑量或多劑量給藥後收集藥物動力學樣本，以研究其在人體中的PK行為。所得的主要參數如下列示。

單劑量給藥及多劑量給藥後血漿中的帕博西尼藥物動力學參數值概述

劑量	單劑量給藥						多劑量給藥			
	N	$T_{max}^{(1)}$ h	C_{max} ng/mL	AUC_{0-24h} h*ng/mL	$AUC_{0-\infty}$ h*ng/mL	$t_{1/2}^{(2)}$ h	N	$T_{ss,max}$ h	$C_{ss,max}$ ng/mL	$AUC_{0-\tau}$ h*ng/mL
100mg.	6	5.0	41.4	547.5	1039	25.7	6	4.0	77.4	1276
125mg.	6	4.0	104.1	1322	2483	23.9	6	4.0	185.5	2838

附註：

- (1) 數據以中位數列示；
- (2) 數據以算術平均值列示。

資料來源：文獻綜述

因此，與帕博西尼在日本患者中的PK數據相比，在單次及多次100mg相同給藥劑量後，TY-302在中國患者中的暴露量顯著高於帕博西尼。此外，我們亦觀察到在我們的I期研究中100毫克的TY-302的暴露與在日本的I期試驗(NCT01684215、A5481010)中125毫克的帕博西尼相若。

根據從I/II期臨床試驗收集的初步安全性數據，與帕博西尼相比，TY-302達到相當的安全性。在接受I/II期試驗評估的23例實體瘤患者中，我們觀察到令人鼓舞的安全性。

業 務

不良事件	帕博西尼			TY-302		
	所有級別			所有級別		
	(N=872)	3級	4級	(N=23)	3級	4級
	(%)	(%)	(%)	(%)	(%)	(%)
傳染性及侵襲性疾病						
傳染	516 (59.2)	49 (5.6)	8 (0.9)	1 (4.3)	0 (0.0)	0 (0.0)
血液及淋巴系統疾病						
貧血	258 (29.6)	45 (5.2)	2 (0.2)	13 (56.5)	2 (8.7)	0 (0.0)
胃腸道疾病						
噁心	314 (36.0)	5 (0.6)	0 (0.0)	3 (13.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
腹瀉	238 (27.3)	9 (1.0)	0 (0.0)	1 (4.3)	0 (0.0)	0 (0.0)
嘔吐	165 (18.9)	6 (0.7)	0 (0.0)	1 (4.3)	0 (0.0)	0 (0.0)
口腔炎	264 (30.3)	8 (0.9)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
各類檢查						
中性粒細胞減少	716 (82.1) ¹	500 (57.3) ¹	97 (11.1) ¹	16 (69.6)	10 (43.5)	0 (0.0)
白細胞數量減少	424 (48.6) ²	254 (29.1) ²	7 (0.8) ²	18 (78.3)	6 (26.1)	0 (0.0)
血小板數量減少	194 (22.2) ³	16 (1.8) ³	4 (0.5) ³	8(34.8)	3(13.0)	2(8.7)
丙氨酸轉氨酶升高	92 (10.6)	18 (2.1)	1 (0.1)	2 (8.7)	0 (0.0)	0 (0.0)
天冬氨酸轉氨酶升高	99 (11.4)	25 (2.9)	0 (0.0)	2 (8.7)	0 (0.0)	0 (0.0)
全身性疾病和給藥部位的各種反應						
發燒	115 (13.2)	1 (0.1)	0 (0.0)	1 (4.3)	0 (0.0)	0 (0.0)
虛弱	118 (13.5)	14 (1.6)	1 (0.1)	2 (8.7)	0 (0.0)	0 (0.0)
疲勞	362 (41.5)	23 (2.6)	2 (0.2)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
皮膚及皮下組織疾病						
皮疹	158 (18.1)	7 (0.8)	0 (0.0)	1(4.3)	0 (0.0)	0 (0.0)
脫髮	234 (26.8)	不適用	不適用	1(4.3)	0 (0.0)	0 (0.0)
代謝和營養性疾病						
食欲不振	152 (17.4)	8 (0.9)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)

附註：

1. 包括嗜中性粒細胞減少症及嗜中性粒細胞數量降低；
2. 包括白細胞減少症及白血球細胞數量減少；
3. 包括血小板減少症及血小板數量減少。

資料來源：文獻綜述；藥物標籤；公司數據

業 務

此外，根據自I/II期試驗收集的數據，TY-302取得了令人鼓舞的初步療效。在接受一種或多種抗腫瘤治療的14例乳腺癌患者中，八例患者病情穩定，兩例患者部分緩解，疾病控制率為71.4%。

戰略性臨床開發計劃

後線ER+/HER2-乳腺癌

我們對乳腺癌採取差異化的臨床發展策略。我們針對在經歷了二線內分泌療法（如芳香化酶抑制劑或氟維司群）後發展成的三線或後線ER+/HER2-乳腺癌患者。該類患者有多種治療方案，然而二線以上的系統療法卻沒有護理標準。潛在的策略包括換為不同級別的內分泌療法、換為化療（作為單藥治療或聯合療法），或利用新型靶向藥物。上述方案的優劣尚未有定論。

我們正在探索TY-302聯合托瑞米芬治療在經歷了二線內分泌療法後發展成的三線或後線ER+/HER2-乳腺癌。托瑞米芬屬於選擇性雌激素受體調節劑，即一種ER的選擇性混合激動拮抗劑，雌激素作用某些組織而抗雌激素作用於其他組織。托瑞米芬獲准用於治療患有ER+或未知階段的轉移性乳腺癌的絕經女性。托瑞米芬大約在三十年前獲批，在乳腺癌患者中成為一款權威、安全有效的藥物。

帕博西尼聯合來曲唑於2015年獲FDA批准用於治療一線HR+/HER2-乳腺癌。根據III期PALOMA-2臨床試驗，與對照組相比，帕博西尼聯合來曲唑實現了顯著改善的mPFS（24.8個月對比14.5個月）。考慮到TY-302通過氫代對帕博西尼進行修改，可能具有更好的安全性和療效，而且來曲唑和托瑞米芬均為具有相似作用機制的雌激素受體調節劑，我們認為TY-302聯合托瑞米芬亦將在ER+/HER2-患者中實現協同抗腫瘤作用。

1線mCRPC

從臨床角度出發，對於雄激素敏感前列腺癌而言，以雄激素受體雄激素為代表的內分泌療法屬於其中一種標準療法，抑制雄激素合成的阿比特龍治療是該疾病治療全過程中一種重要的療法。阿比特龍片劑通過抑制CYP17（一種雄激素合成路徑中的關鍵酶）的活性有效阻止睪丸、腎上腺素以及腫瘤內產生雄激素，降低前列腺癌患者的血液和骨髓中的辜酮水平，從而降低檢測限值。儘管阿比特龍能夠在很大程度上延長患者的存活率，然而許多患者在一段時間的治療後會產生抗藥性。

業 務

隨著CDK4/6抑制劑在乳腺癌治療中的成功，CDK4/6抑制劑正在擴展其他適應症。作用機制支持TY-302與阿比特龍聯合的潛在協同作用，以強烈調節前列腺癌的細胞週期。因此，我們預期聯合療法能夠延緩疾病進展並延長mCRPC患者的存活率。為中國mCRPC患者得到更多的治療方法，我們選擇使用醋酸阿比特龍片作為一種聯合藥物，預期醋酸阿比特龍聯合TY-302能夠產生一種協同抗腫瘤效應。

臨床試驗概要

我們用TY-302聯合阿比特龍治療前列腺癌的II期臨床試驗

試驗設計。該項試驗為開放標籤、多中心II期臨床研究，以評估口服TY-302膠囊聯合醋酸阿比特龍用於一線治療mCRPC。該項研究將在中國開展，分為兩個階段：IIa期為劑量探索研究，IIb期為概念證明研究。IIa期入組的受試者將服用75mg或100mg的TY-302聯合750mg或1000mg的醋酸阿比特龍。我們將在IIb期調查TY-302聯合醋酸阿比特龍在IIa期的劑量，並與750mg或1000mg的醋酸阿比特龍的安全性和有效性作比較。

該項研究的主要指標為安全性及療效。次要指標包括PK。

試驗狀態。我們於2023年5月獲得IND批准並計劃在2024年下半年入組首例患者。

我們用TY-302聯合托瑞米芬用於治療晚期實體瘤(尤其是復發性或轉移性ER+/HER2-乳腺癌)的I/II期臨床試驗

試驗設計。該項實驗為開放標籤I/II期臨床試驗，以評估經二線內分泌療法後口服TY-302膠囊用於治療晚期實體腫瘤患者(尤其是對復發性或轉移性ER+/HER2-乳腺癌患者而言)的安全性、耐藥性和PK情況。該項試驗在中國開展。單藥劑量遞增階段，晚期實體腫瘤患者每天一次TY-302給藥25mg、50mg、75mg、100mg、125mg或150mg，28天為一個週期。聯合治療劑量遞增和擴展階段，復發性或轉移性ER+/HER2-乳腺癌患者經二線內分泌療法後按照既定TY-302聯合療法給藥。除TY-302之外，受試者亦服用60mg的枸橼酸托瑞米芬，週期為28天。

該項研究的主要指標為評估TY-302膠囊單藥治療晚期實體腫瘤患者的安全性和耐藥性，決定MTD、DLT和RP2D。次要指標包括評估TY-302膠囊的PK特徵和初步療效，如ORR、DoR、DCR、CBR和PFS。

業 務

聯合療法劑量爬坡研究的主要指標為評估在不同劑量的TY-302聯合枸橼酸托瑞米芬治療復發性或轉移性ER+/HER2-乳腺癌患者的安全性和耐藥性，同時觀察DLT和MTD，決定聯合給藥方案的RP2D。次要指標包括檢查TY-302膠囊聯合枸橼酸托瑞米芬治療復發性或轉移性ER+/HER2-乳腺癌患者的PK和初步療效。劑量擴展研究的主要指標為評估聯合給藥方案的有效性。次要指標包括安全性和PK情況。

試驗狀態。我們於2021年11月取得IND批准。目前，我們處於擴展階段。

安全性特徵。臨床前安全性數據顯示劑量遞增研究入組23例受試者。主要AE為血液系統毒性，從中性粒細胞減少症、白細胞增多、血小板減少和淋巴細胞增多中得到佐證。

療效概況。研究中入組的14例乳腺癌患者，八例已實現SD和兩例已實現PR，ORR為14.3%及DCR為71.4%。

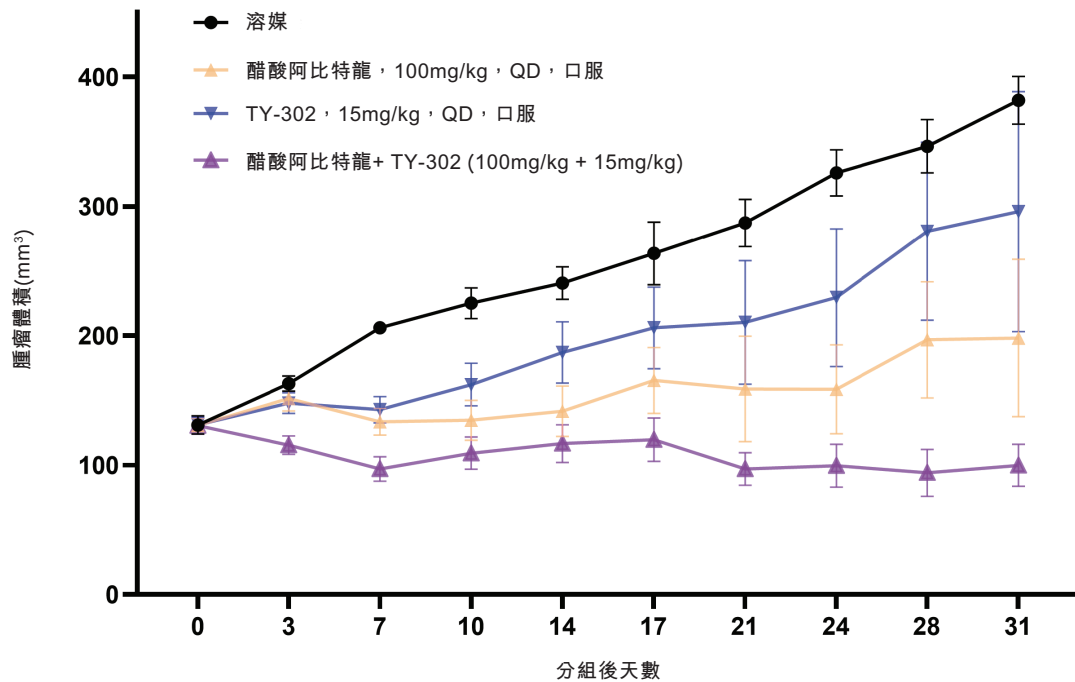
結論。根據初步安全性數據，TY-302具有安全性及良好的耐受性，毒性主要為血液學毒性。干預後效果良好。此外，在ER+/HER2-乳腺癌患者的治療中，其顯示出良好的抗腫瘤活性，八例受試者實現SD，兩例受試者實現PR。

臨床前數據概要

TY-302聯合阿比特龍在患前列腺癌的小鼠模型中展現了令人鼓舞的療效。我們進行了一項研究，以研究TY-302聯合阿比特龍對LNCaP CDX模型（一種人類前列腺癌小鼠模型）的抑制作用。每隻小鼠通過每天一次口服給藥接受陰性對照、15mg/kg TY-302、100mg/kg 醋酸阿比特龍或其組合。分組後31天觀察到的結果表明，與單獨給藥的每種藥物相比，聯合療法組的平均腫瘤體積顯示出顯著改善的抗腫瘤療效。這表明TY-302與醋酸阿比特龍聯合使用時，可實現協同效應。

業 務

測試物在治療LNcap模型中的抗腫瘤活性



資料來源：公司數據

臨床開發計劃

我們目前正在進行TY-302用於治療乳腺癌的I/II期臨床試驗。我們預期於2025年第一季度啟動TY-302聯合枸橼酸托瑞米芬用於三線或後線治療乳腺癌的註冊性III期臨床試驗，且我們預期於2028年下半年提交NDA。此外，我們計劃於2024年下半年啟動TY-302聯合阿比特龍用於一線治療前列腺癌的II期臨床試驗，且我們預期將於2026年下半年啟動TY-302的註冊性III期臨床試驗。

許可、權利及義務

我們於2017年收購TY-302在中國的相關知識產權，包括專利權。自臨床前階段起，我們自費開發TY-302，而我們保留在中國開發和商業化該候選藥物的獨家權利。

與主管部門的重大溝通

截至最後實際可行日期，我們並無收到國家藥監局有關我們臨床開發計劃的任何疑慮或反對。

業 務

我們或無法最終成功開發及上市TY-302。

關鍵產品：TY-2136b –ROS1/NTRK抑制劑

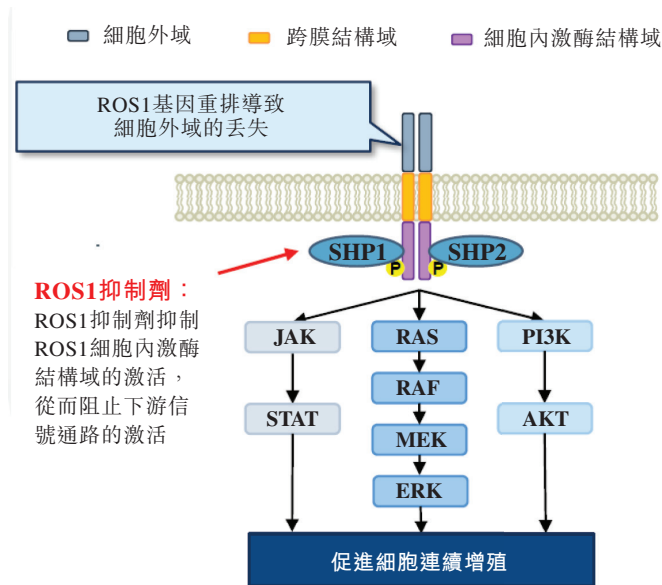
TY-2136b為自主研發、潛在同類最佳、選擇性口服ROS1/NTRK抑制劑，用於治療晚期癌症。該藥被設計為有效結合活性激酶構象，並避免各種臨床耐藥突變引起的空間干擾。我們相信，緊湊的結構使TY-2136b能夠精確有效地與激酶的ATP結合位點結合，並有可能規避導致對較大激酶抑制劑產生抵抗的空間干擾。作為創新型ROS1/NTRK抑制劑，TY-2136b不僅對ROS1/NTRK致癌基因突變有效，而且對ROS1及NTRK突變（如ROS1 G2032R突變及NTRK G595R，其通常導致對現有的ROS1/NTRK藥物耐藥）表現出高選擇性。

我們於2021年11月獲得FDA就進行TY-2136b治療實體瘤的I期及II期臨床試驗的IND批准。麗珠醫藥於2022年2月獲得NMPA就進行TY-2136b治療實體瘤的I期及II期臨床試驗的IND批准。於2023年9月，我們自FDA獲得TY-2136b孤兒藥認定，用於治療ROS1陽性、NTRK融合陽性、ALK陽性或LTK陽性NSCLC。麗珠醫藥目前正在中國進行TY-2136b的Ib期臨床試驗，而我們正在美國進行I期臨床試驗。憑藉在中國和美國收集的I期臨床數據，我們將與FDA溝通並謹慎設計我們未來在美國的TY-2136b臨床開發計劃。

作用機制

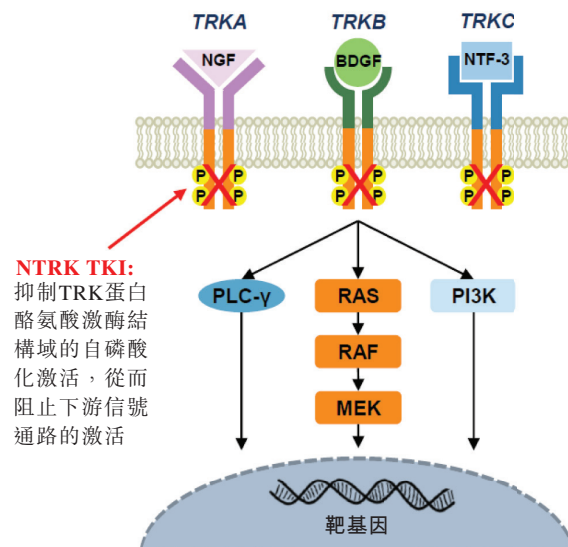
ROS1是一種關鍵的跨膜受體蛋白酪氨酸激酶，可調節多種細胞過程，如細胞凋亡、生存、分化、增殖、細胞遷移及轉化。越來越多的證據表明，在不同的惡性腫瘤，包括膠質母細胞瘤、結直腸癌、胃腺癌、炎症性肌纖維母細胞瘤、卵巢癌、血管肉瘤及非小細胞肺癌中，ROS1都起到重要的作用。復發性基因融合是各種癌症的致癌驅動因素。ROS1融合包括一個激酶結構域，該結構域包含可與各種夥伴（其中最常見的是CD74）融合的ROS1的3'區域。由此引發的癌蛋白的特徵是組成型激酶激活、下游信號傳導增加，並最終導致腫瘤生長。通常而言，ROS1融合不會與NSCLC中的其他經典驅動因子重疊，包括神經營養蛋白酪氨酸受體激酶(NTRK)融合。根據弗若斯特沙利文的資料，多達36%的ROS1融合陽性NSCLC患者在診斷為晚期疾病時出現腦轉移，許多其他患者隨後會發生顱內轉移性腫瘤。這一事實凸顯了對用於臨床治療的新型ROS1抑制劑的需求。

業 務



資料來源：文獻綜述、弗若斯特沙利文分析

涉及NTRK基因家族（包括NTRK1、NTRK2及NTRK3）的融合分別導致原肌球蛋白受體激酶(TRK)A、B及C的嵌合重排表達，具有組成型活性激酶功能。在0.31%的成人腫瘤及0.34%的兒童癌症中觀察到NTRK融合，主要是在NTRK3（佔成人腫瘤的0.16%）及NTRK1（佔兒童腫瘤的0.14%）中。迄今為止，共有兩款靶向NTRK的小型抑制劑（包括拉羅替尼和恩曲替尼）獲FDA批准。



資料來源：文獻綜述、弗若斯特沙利文分析

業 務

因此，TKI可用於治療ROS1/NTRK突變的NSCLC，且已有多種產品（如克唑替尼及恩曲替尼）在全球範圍內獲得上市批准。該等ROS1/NTRK抑制劑已在具有ROS1/NTRK突變的NSCLC患者中顯示出令人鼓舞的抗腫瘤活性。例如，FDA於2019年批准的口服pan-NTRK、ROS1及ALK抑制劑恩曲替尼在局部晚期或轉移性ROS1融合陽性NSCLC中顯示出67.1%的ORR、79.2%的顱內ORR及15.7個月的中位PFS。雖然目前的治療方法已經證明有效，但下一代ROS1/NTRK抑制劑的開發旨在提高其療效，特別是同時靶向致癌基因和抗藥性突變。

市場機遇與競爭

根據弗若斯特沙利文的資料，全球ROS1/NTRK-TKI市場由2017年的70.7百萬美元增長至2022年的278.1百萬美元，年複合增長率為31.5%。ROS1/NTRK-TKI的全球市場預測於2027年達到672.1百萬美元，並最終於2033年達到1,079.5百萬美元，2022年至2027年的年複合增長率為19.3%，2027年至2033年的年複合增長率為8.2%。ROS1/NTRK-TKI的中國市場高速發展，由2017年的人民幣15.7百萬元增長至2022年的人民幣190.1百萬元，年複合增長率高達64.6%。ROS1/NTRK-TKI的中國市場預測進一步增長至2027年的人民幣508.9百萬元及2033年的人民幣851.5百萬元，年複合增長率為21.8%，而2027年至2033年的年複合增長率為9.0%。

在中國，ROS1突變約佔所有NSCLC患者的1.5%，而NTRK突變約佔所有NSCLC患者的1.0%。於2017年至2022年，全球患有ROS1或NTRK突變的NSCLC的新發病例數由3.68萬增至4.21萬，年複合增長率為2.7%。預計全球患有ROS1或NTRK突變的NSCLC的新發病例數於2033年將達到5.62萬。於2017年至2022年，中國患有ROS1或NTRK突變的NSCLC的新發病例數由1.79萬增至2.09萬，年複合增長率為3.2%。預計中國患有ROS1或NTRK突變的新發病例數於2033年將達到2.83萬。

截至最後實際可行日期，已有四款ROS1/NTRK-TKI獲得FDA的批准，包括羅氏的恩曲替尼、輝瑞的克唑替尼、BMS的瑞普替尼及拜耳的拉羅替尼。除瑞普替尼外，其他三款ROS1/NTRK-TKI也均已獲得國家藥監局的批准。截至最後實際可行日期，全球有29款在研的ROS1/NTRK-TKI候選藥物。其中，有四款候選藥物同時靶向ROS1及NTRK，其中臨床最領先的候選藥物處於II期臨床階段。有關ROS1/NTRK抑制劑的競爭格局詳情，請參閱本文件「行業概覽－ROS1/NTRK-TKI市場－ROS1/NTRK-TKI的競爭格局」。

業 務

競爭優勢

可能具有優越的安全性

儘管開發TY-2136b的目的是為了結合多個靶點，但根據多項臨床前研究，初步發現TY-2136b具有良好的耐受性。這是因為TY-2136b對ROS1、NTRK具有較強的抑制作用，對ALK和LTK具有中等程度的抑制作用，而對ABL1(H396P)、JAK1、JAK2、JAK3（以下統稱為JAK1/2/3）和SRC激酶僅具有微弱的抑制作用。

首先，TY-2136b對過度表達ABL1（H396P）突變激酶的Ba/F3細胞不具有抑制活性。我們對TY-2136b與repotrectinib（TPX-0005）及rebastinib的抑制活性進行了頭對頭比較。Repotrectinib是一種ROS1/NTRK/ALK抑制劑，而rebastinib是一種對ABL1WT和ABL1 T315I突變體具有非ATP競爭性的Bcr-Abl抑制劑。如下表所示，TY-2136b的活性比rebastinib（ABL1特異性抑制劑）低20倍以上，且活性比repotrectinib（ROS1/NTRK/ALK抑制劑）低。

針對激酶ABL1（H396P）的抑制活性

	TY-2136b	TPX-0005	Rebastinib	選擇性指數	
				TY-2136b/TPX-0005	TY-2136b/Rebastinib
IC ₅₀ (nM)	87.13	49.98	4.32	1.74	20.12

資料來源：公司數據

其次，在肺癌細胞系模型中，TY-2136b不會破壞JAK/STAT信號通路。TY-2136b對JAK1/2/3具有微弱的抑制活性。如下表所概述，與選定的參考化合物相比，TY-2136b是效力最弱的藥物，分別抑制JAK1、JAK2或JAK3的活性。選擇性指數表明，TY-2136b對JAK1的活性比ruxolitinib（一種JAK1/JAK2抑制劑）低37倍，對JAK2的活性比ruxolitinib低124倍，對JAK3的活性比tofacitinib（一種JAK3抑制劑）低221倍以上。TY-2136b的功效亦與repotrectinib相若或較差。

業 務

針對JAK 1/2/3的抑制活性

目標	TY-2136b	TPX-0005	Ruxolitinib	Tofacitinib	選擇性指數		
	ROS1/NTR/ALK				JAK1/2	JAK3	
	IC ₅₀ (nM)				TY-2136b/ TPX-0005	TY-2136b/ Ruxolitinib	TY-2136b/ Tofacitinib
JAK1	47.37	22.43	1.28	—	2.1倍	37倍	—
JAK2	2.48	0.72	0.02	—	3.4倍	124倍	—
JAK3	112.59	15.17	—	< 0.51	7.4倍	—	>221倍

資料來源：公司數據

最後，TY-2136b不會破壞SRC激酶的活性。為了驗證TY-2136b是否具有針對SRC激酶的藥理活性，我們對TY-2136b對其他兩種SRC抑制劑repotrectinib及達沙替尼的抑制活性進行了頭對頭比較。Repotrectinib是一種ALK/ROS1/TRK抑制劑，亦是一種有效的SRC抑制劑。達沙替尼是一種針對ABL、SRC和c-Kit的強效抑制劑。SRC激酶測定結果顯示，與SRC相比，TY-2136b的活性比repotrectinib低約13倍，TY-2136b的活性比達沙替尼低1,200倍以上，這表明TY-2136b破壞SRC活化的抑制活性要弱得多。

體外激酶測定結果摘要

	TY-2136b	TPX-0005	達沙替尼	選擇性指數	
				TY-2136b/TPX-0005	TY-2136b/達沙替尼
IC ₅₀ (nM)	128.99	10.35	0.11	12.5倍	1,172倍

資料來源：公司數據

考慮到TY-2136b具有良好的體外安全性及其他因素，FDA於2023年9月批准TY-2136b為治療ROS1陽性、NTRK融合陽性或LTK陽性NSCLC的孤兒藥認定。

潛在的卓越療效

由於TY-2136b不太可能被ROS1和NTRK以外的靶點捕獲，預計會有更多的TY-2136b在其靶點聚集，有望帶來良好的療效。這一推測通過我們的一系列體外和體內實驗得到初步驗證。

業 務

ROS1 G2032R在克唑替尼治療後的多個癌症病例中被發現，並被認為是促進了對克唑替尼的獲得性耐藥性。我們在頭對頭研究中評估了TY-2136b在Ba/F3細胞系中與克唑替尼及瑞普替尼(TPX-0005)相比對ROS1突變的活性。結果顯示TY-2136b抑制表達野生型及突變ROS1的細胞系的細胞增殖，包括耐藥性驅動的G2032R突變。其亦表現出比克唑替尼及瑞普替尼更有效的細胞增殖抑制作用。

對ROS 1突變型細胞系的療效

細胞系	增殖抑制IC ₅₀ (nM)		
	TY-2136b ROS1/NTRK	Crizotinib ROS1	TPX-0005 ROS1/NTRK
親本Ba/F3細胞系	2388	1169	/
BA/F3-CD74- ROS1	WT	3.4	2.1
	G2032R	19	45
	D2033N	14	76
	L2026M	40	263
	S1986Y	3.2	40
	S1986F	4.5	46
	L1951R	4.8	253

資料來源：公司數據

此外，NTRK突變（如NTRK1 G595R）會導致對拉羅替尼治療產生耐藥性。在臨床前研究中，我們在頭對頭研究中評估了TY-2136b在Ba/F3細胞系中與拉羅替尼(LOXO-101)相比對NTRK突變的活性。結果顯示TY-2136b對野生型TRK及耐藥性TRK突變（包括TRKA G595R、TRKA G667C及TRKA G595R/F589L）具有強效抑制活性。此外，其細胞增殖抑制活性優於拉羅替尼。

NTRK陽性細胞系的抗腫瘤療效

細胞系	增殖抑制IC ₅₀ (nM)	
	TY-2136b ROS1/NTRK	LOXO-101 NTRK
Ba/F3-LMNA- NTRK1	WT	5.9
	G595R	11
	G667C	136
	F589L	5.3
	G595R /F589L	62.4
Ba/F3-ETV6- NTRK2	WT	5.2
	G639R	33
Ba/F3-ETV6- NTRK3	WT	5.3
	G623R	6.9
	G696C	65

資料來源：公司數據

業 務

因此，作為創新型ROS1/NTRK抑制劑，TY-2136b不僅對ROS1/NTRK致癌基因突變有效，而且對ROS1及NTRK突變（如ROS1 G2032R突變及NTRK G595R，其通常導致對現有的ROS1/NTRK藥物耐藥）表現出高選擇性。

臨床試驗概要

我們用TY-2136b單藥療法治療晚期或轉移性實體瘤的I期臨床試驗

試驗設計。這是TY-2136b的首次人體、開放標籤、多中心I期研究，旨在研究該藥物對ROS1或NTRK1-3晚期或轉移性實體瘤患者的安全性、耐受性、藥物動力學(PK)組合及初步療效。該研究正在美國進行。本研究將分為兩個階段：即升級階段及擴展階段。在升級階段，將招募經組織學或細胞學確診為ROS1、NTRK1、NTRK2或NTRK3突變的局部晚期或轉移性實體瘤患者。TY-2136b將連續給藥，每天一次或兩次，每21天為一個週期。在第1週期中，將根據下文所述時間點收集PK血液樣本。估計在升級階段將接受治療的受試者少於42例。

在擴展階段，將招募經組織學或細胞學確診為局部晚期或轉移性NSCLC及其他實體瘤（已記錄的ROS1或NTRK1-3基因融合或重排）的患者。將根據獲得的數據選擇一劑或兩劑，每組12至30例受試者將有四個平行組別。完整的PK收集將在第1週期中對每個同期群的三至五例受試者（即總共12至20例受試者）進行；對於其他受試者，將進行稀疏PK收集。

這項研究的主要目的為評估TY-2136b的療效。次要目的包括確定TY-2136b的安全性及評估其PK特性。

試驗狀態。我們於2023年4月入組首例患者。I期臨床試驗目前正在進行。

業 務

麗珠醫藥治療NTRK1/2/3、ROS1或ALK基因融合的晚期實體瘤患者的TY-2136b (LZ001-CH-1) I期臨床試驗

試驗設計。這是一項NTRK1/2/3、ROS1或ALK基因融合的晚期實體瘤患者的單臂、開放標籤I期臨床試驗，以評估TY-2136b的安全性、耐受性、PK及療效。該試驗正在中國進行。預期約180例患者入組。每位患者將接受80mg、160mg、320mg、480mg或600mg TY-2136b QD。

主要目的包括安全性、藥物動力學、MTD、RP2D及ORR。次要目的包括DoR、TTR、DCR、PFS及OS。

試驗狀態。麗珠醫藥於2022年9月入組首例患者。Ib期試驗目前正在進行。

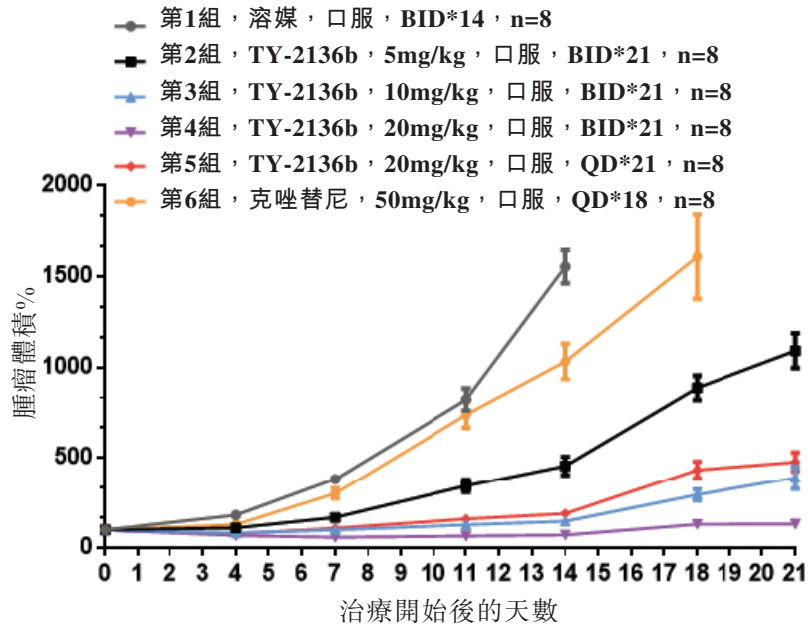
臨床前數據摘要

我們的臨床前研究表明，TY-2136b在攜帶與ROS1-G2032R突變、NTRK1 G595R突變及NTRK1基因融合相關的腫瘤的動物模型中具有出色的抗腫瘤作用。該等突變是對現有藥物獲得性耐藥的驅動基因。

在Ba/F3-CD74-ROS1-G2032R同種異體移植模型中分組評估抗腫瘤活性，組別包括溶媒(BID)、陽性對照克唑替尼(50mg/kg QD)、TY-2136b (5mg/kg BID)、TY-2136b (10mg/kg BID)、TY-2136b (20mg/kg BID)及TY-2136b (20mg/kg QD)。每組由八隻荷瘤小鼠組成，並採用灌胃給藥進行治療。結果表明，在5mg/kg (BID)、10mg/kg (BID)、20mg/kg (BID)及20mg/kg (QD)的劑量下，TY-2136b對Ba/F3-CD74-ROS1-G2032R同種異體移植模型的抗腫瘤作用均優於50mg/kg (QD)的克唑替尼。同時，20mg/kg的TY-2136b對Ba/F3-CD74-ROS1-G2032R同種異體移植模型顯示出顯著的抗腫瘤作用。結果亦顯示，TY-2136b對小鼠體重無顯著影響。

業 務

Ba/F3-CD74-ROS1同種異體移植模型中不同組別的腫瘤生長曲線

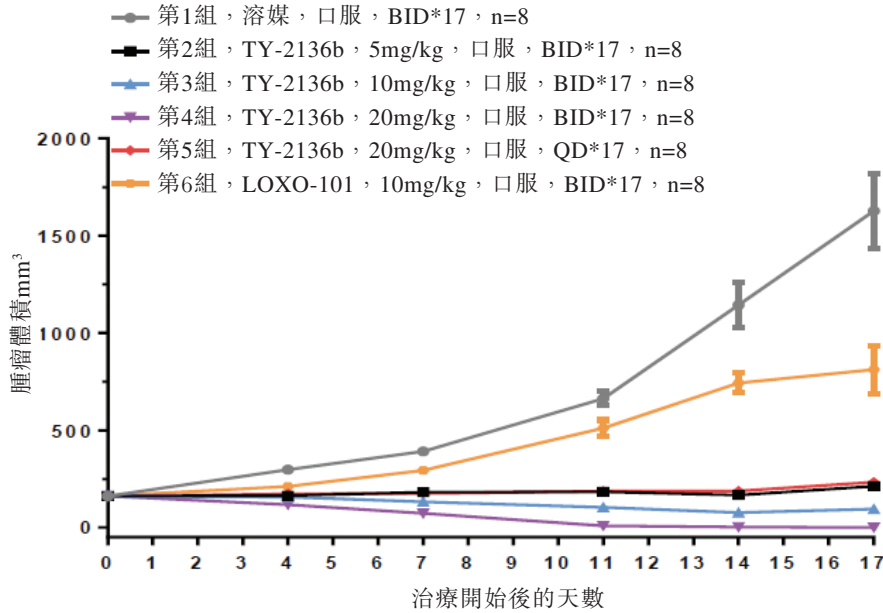


資料來源：公司數據

在Ba/F3-LMNA-NTRK1-G595R同種異體移植模型中分組評估抗腫瘤活性，組別包括溶媒(BID)、陽性對照拉羅替尼或LOXO-101(10mg/kg BID)、TY-2136b (5mg/kg BID)、TY-2136b (10mg/kg BID)、TY-2136b (20mg/kg BID)及TY-2136b (20mg/kg QD)。每組由八隻荷瘤小鼠組成，並採用灌胃給藥進行治療。結果表明，在5mg/kg、10mg/kg BID、20mg/kg BID及20mg/kg QD的劑量水平下，TY-2136b均表現出顯著的抗腫瘤活性。此外，TY-2136b 20mg/kg QD對Ba/F3-LMNA-NTRK1-G595R同種異體移植模型顯示出顯著的抗腫瘤作用。此外，與上述ROS1突變小鼠模型的研究結果相同，體重並無顯著變化。

業 務

Ba/F3-LMNA-NTRK1-G595R同種異體移植模型中不同組別的腫瘤生長曲線

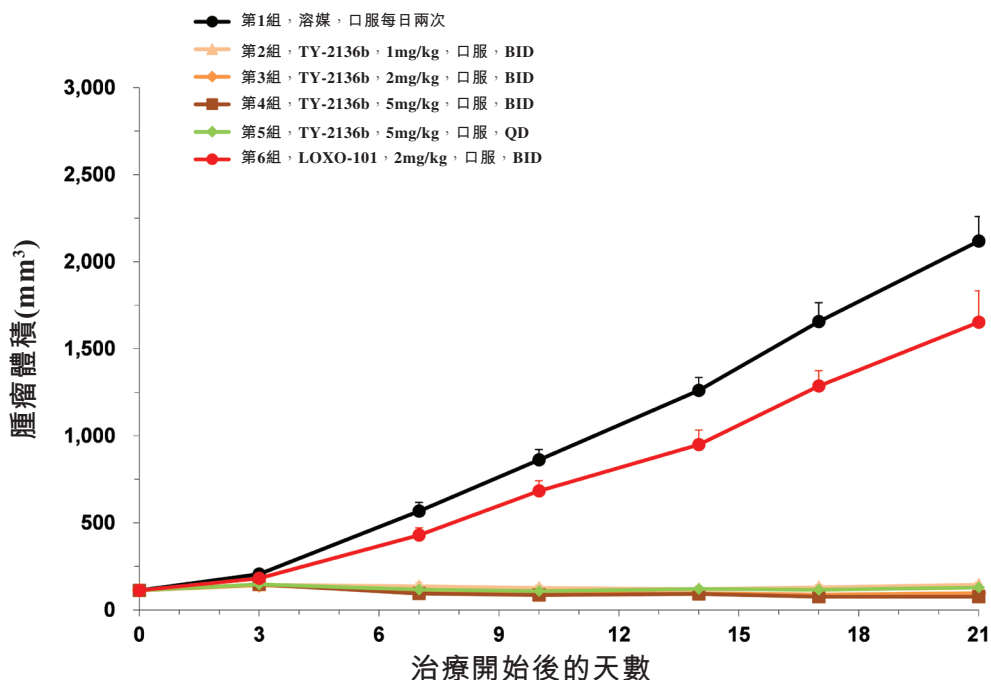


資料來源：公司數據

在KM12-luc模型中分組評估抗腫瘤活性，組別包括溶媒(BID)、陽性對照拉羅替尼或LOXO-101 (2mg/kg BID)、TY-2136b (1mg/kg BID)、TY-2136b (2mg/kg BID)、TY-2136b (5mg/kg BID)及TY-2136b (5mg/kg QD)。每組由八隻荷瘤小鼠組成，並採用灌胃給藥進行治療。結果表明，與拉羅替尼相比，在1mg/kg BID、2mg/kg BID、5mg/kg BID及5mg/kg QD的劑量下，TY-2136b對KM12-luc腫瘤生長均顯示出顯著的抑制作用。用TY-2136b治療的所有小鼠在治療期間均保持良好的體重。

業 務

KM12-luc模型中不同組別的腫瘤生長曲線



資料來源：公司數據

臨床開發計劃

麗珠醫藥目前正在中國開展TY-2136b的Ib期臨床試驗，而我們正在美國進行I期臨床試驗。利用在中國和美國收集的I期臨床數據，我們將與FDA溝通並仔細設計我們未來在美國的TY-2136b臨床開發計劃。

許可、權利及義務

TY-2136b由我們開發。我們已將在大中華區開發、生產及商業化TY-2136b的權利授予麗珠醫藥。我們保留在全球其他地區開發及商業化該候選藥物的權利。有關詳細資料，請參閱「合作安排」與麗珠醫藥就開發TY-2136b訂立的對外授權安排」。

與主管部門的重大溝通

截至最後實際可行日期，我們並無收到國家藥監局或FDA對我們臨床開發計劃的任何疑慮或反對。

業 務

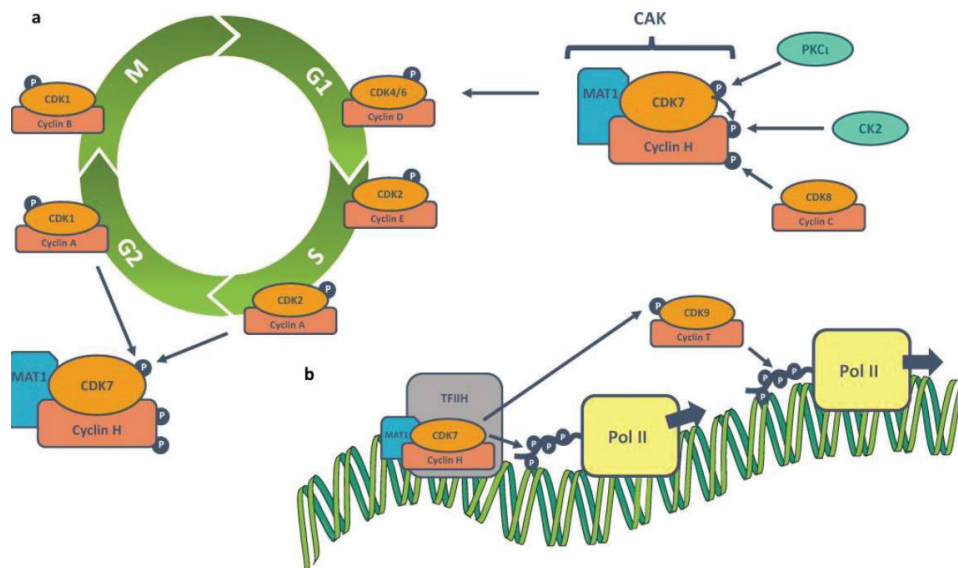
我們最終可能無法成功開發及營銷TY-2136B。

TY-2699a – CDK7抑制劑

TY-2699a是一種選擇性CDK7抑制劑，用於治療晚期／轉移性實體瘤。憑藉其高口服生物利用度、出色的選擇性、增強的安全性以及對各種癌症（如三陰性乳腺癌及卵巢癌）的強大活性，其在廣泛的適應症中提供了希望，市場潛力巨大。TY-2699a分別於2023年2月及2023年5月獲得FDA及國家藥監局的IND批准。我們目前正在中國進行TY-2699a單藥治療和聯合用藥治療局部晚期或轉移性實體瘤（尤其是SCLC及TNBC）的I期臨床試驗，並預期於2025年第一季度開始Ib期臨床試驗。

作用機制

CDK7與細胞週期蛋白H及MAT1一起形成CDK活化複合物，其通過細胞週期CDK的T環磷酸化指導整個細胞週期的進程。作為基礎轉錄因子TFIIH的組成部分，CDK活化複合物亦在轉錄調節中發揮作用。作為活性基因啟動子，CDK7在絲氨酸5位點磷酸化RNA聚合酶II的C末端結構域以促進轉錄起始。CDK7還磷酸化CDK9，CDK9繼而在絲氨酸2位點磷酸化RNA聚合酶II的C末端結構域以驅動轉錄延伸。多種轉錄因子（包括p53、視黃酸受體、雌激素受體及雄激素受體）的活性亦受CDK7介導的磷酸化調節。



縮寫：

CAK= CDK活化激酶；CDK=細胞週期蛋白依賴性激酶；CK2 =蛋白激酶CK2；G1 =第一間隙期；G2=第二間隙期；M= 有絲分裂；P=磷酸鹽；PKC ι = 蛋白激酶C iota；Pol II =RNA聚合酶II；S=合成；TFIIH=轉錄因子II H。

附註：概述CAK調節及CDK 7在調節(a)細胞週期及(b)轉錄中的作用。

資料來源：文獻綜述

業 務

對各種腫瘤類型的免疫組織化學法分析表明，與正常細胞相比，CDK7在腫瘤細胞中的表達升高，隨後大量研究為這一發現提供了支持。CDK7、細胞週期蛋白H和MAT1在ER+乳腺癌中過度表達，並在mRNA水平上共同調節。CDK激活複合物組分的表達與ER表達和絲氨酸118磷酸化以及患者預後的改善呈正相關。相反，在TNBC中，CDK7表達與不良預後相關。此外，已在胃癌、卵巢癌、口腔鱗狀細胞癌、肝細胞癌及膠質母細胞瘤中觀察到CDK7與存活率降低相關。就口腔鱗狀細胞癌而言，動物研究亦顯示CDK7在疾病發展中的潛在作用。

這些發現表明，CDK7表達升高的腫瘤可能對CDK7抑制更敏感，尤其是ER+乳腺癌，CDK7激活的核受體ER α 會驅動腫瘤進展。

癌症的常見分子特徵，如突變、拷貝數改變及基因重編程，可直接或間接影響驅動癌症的基因表達譜。最近，被稱為超級增強子增強子集群被定義，其控制著細胞特性和功能不可或缺的基因表達。超級增強子格局的失調在癌症中很常見，並導致基因表達和高轉錄輸出的巨大變化，從而維持致癌細胞狀態。因此，癌細胞嗜於轉錄，需要比正常細胞更高的轉錄水平才能維持生長。轉錄成癮現象表明，癌細胞可能比正常細胞對轉錄抑制更具反應性，並為靶向癌症中的轉錄激酶（包括CDK7）提供了強有力的基礎。

臨床試驗概要

我們開展的TY-2699a單藥治療或聯合療法治療局部晚期或轉移性實體瘤的I期臨床試驗

試驗設計。該試驗是一項TY-2699a的多中心、開放標籤I期研究，局部晚期或轉移性實體瘤成年患者口服給藥TY-2699a。該研究入組可能（但不限於）患有TNBC、ER+HER2-BC、卵巢癌、SCLC、CRPC及KRAS突變的胰腺導管腺癌患者。受試者將每天口服給藥一次TY-2699a膠囊，週期為28天。擴展階段的同期群及適應症將根據升級階段所獲數據進行最終確定。

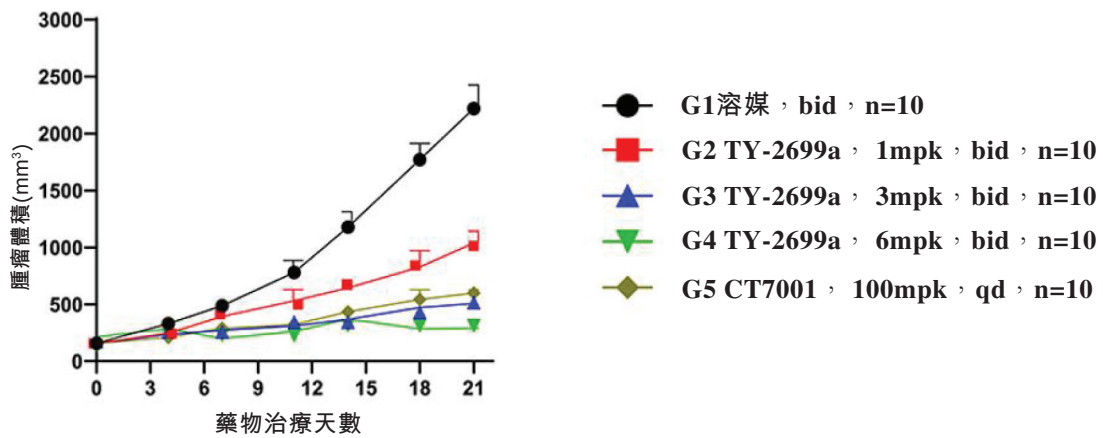
該試驗的主要目的為評估TY-2699a的安全性和耐受性，確定升級階段的MTD和RP2D，並評估TY-2699a作為單藥治療或聯合標準療法治療升級階段的局部晚期或轉移性實體瘤患者的安全性、耐受性和臨床療效。次要目的包括檢查在升級階段的PK特徵及初步抗腫瘤療效，並評估在擴展階段作為單藥治療或聯合標準療法的PK特徵。

業 務

試驗狀態。I期研究目前正在中國開展。

臨床前數據摘要

TY-2699a可能具有更寬泛的治療範圍及更優越的療效。在TNBC PDX小鼠模型中進行了一項研究，對BR5010細胞進行皮下移植。該研究包括五組：陰性對照(BID)、100mg/kg (QD)陽性對照TY-00323 (CT7001)、按1mg/kg (BID)劑量給藥的TY-2699a治療組、3mg/kg (BID)及6mg/kg (BID)。該等藥物通過管飼法口服給藥21天。結果表明，TY-2699a在所有劑量水平下均表現出有效的腫瘤抑制作用。值得注意的是，6mg/kg BID劑量顯著抑制腫瘤生長，TGI率達92.93%。

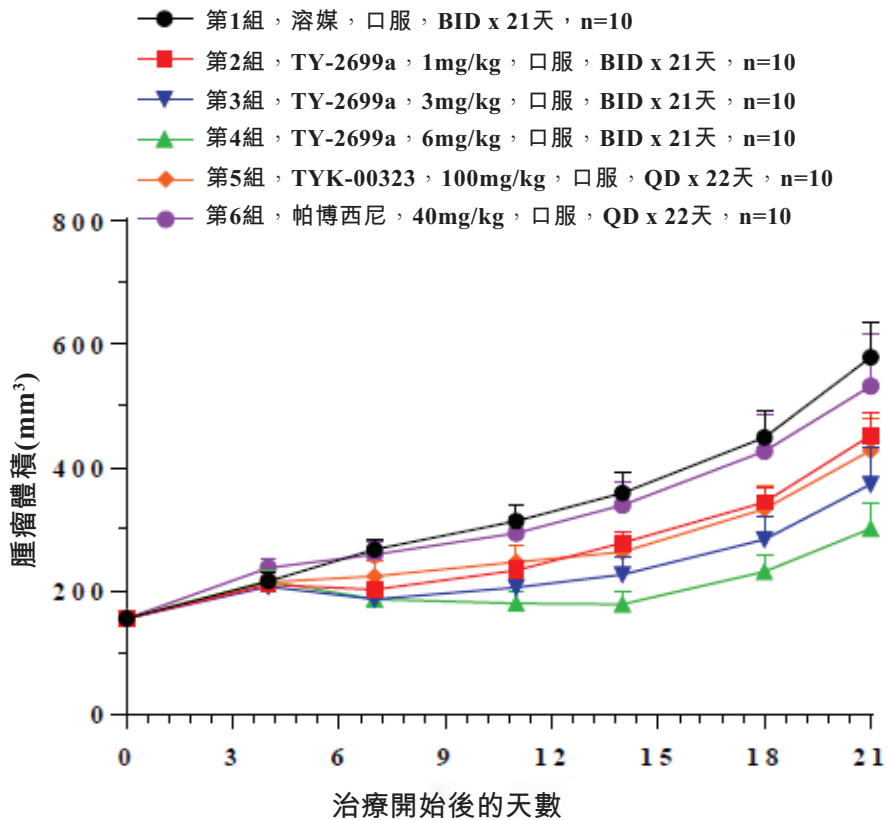


資料來源：公司數據

業 務

在皮下移植xMCF-7_Palbo-R細胞（帕博西尼耐藥性ER+/HER2-人乳腺癌MCF-7細胞）的小鼠模型中，TY-2699a對腫瘤生長顯示出顯著抑制，而帕博西尼則無此效果。該實驗包括六組：陰性對照組(BID)、按40mg/kg劑量給藥帕博西尼QD的陽性對照組和按100mg/kg劑量給藥QD的CT7001陽性對照組，以及按1mg/kg、3mg/kg和6mg/kg (BID)劑量給藥的TY-2699a治療組。結果表明，TY-2699a在三個劑量水平上具有不同程度的腫瘤生長抑制作用，表明存在劑量依賴性關係。高劑量TY-2699a組表現出明顯的腫瘤生長抑制作用，且6mg/kg BID劑量的TY-2699a則表現出更好的效果，TGI為35.73%。相反，與陰性對照組相比，40mg/kg QD的帕博西尼對腫瘤生長沒有抑制作用。

xMCF-7/Palbo-R異種移植小鼠模型的腫瘤生長



資料來源：公司數據

業 務

臨床開發計劃

我們目前正在中國進行TY-2699a單藥治療和聯合用藥治療局部晚期或轉移性實體瘤（尤其是SCLC及TNBC）的I期臨床試驗，並預期於2025年第一季度開始Ib期臨床試驗。我們預期將於2026年下半年進行關鍵II期臨床試驗。

許可、權利及義務

我們開發TY-2699a，並擁有開發及商業化該候選藥物的全球權利。

與主管部門的重大溝通

截至最後實際可行日期，我們並無收到國家藥監局或FDA對我們臨床開發計劃的任何疑慮或反對。

我們最終可能無法成功開發及營銷TY-2699A。

TY-0540 – CDK 2/4/6抑制劑

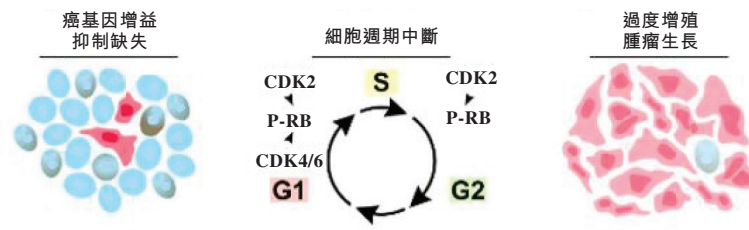
TY-0540是一種新型CDK 2/4/6抑制劑，擬用於治療晚期／轉移性實體瘤。我們分別於2023年6月及2023年9月就進行TY-0540治療晚期實體瘤的I期及II期臨床試驗獲得FDA及國家藥監局的IND批准。我們目前正在中國進行TY-0540單藥治療和聯合用藥治療實體瘤的I期臨床試驗，並預期於2025年第一季度開始Ib期臨床試驗。

作用機制

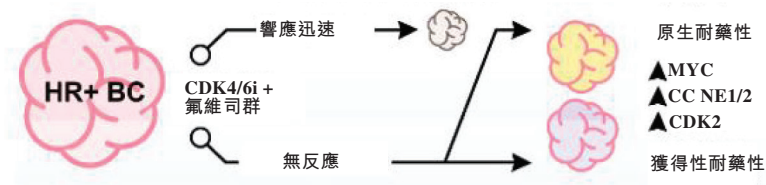
研究強調，抑制CDK4/6活性會觸發細胞週期蛋白E擴增及MYC基因激活。該上調會激活CDK2，通過磷酸化rb、釋放E2F及促進腫瘤細胞增殖形成代償途徑。該機制極大地促進了對CDK4/6抑制劑的獲得性耐藥性。細胞週期蛋白E的過度表達驅使腫瘤細胞抵抗CDK4/6的抑制作用，阻止其停留在G1期。研究表明，細胞週期蛋白E表達升高的患者對CDK4/6抑制劑不敏感，無進展生存期明顯縮短。該機制已在CDK4/6抗性細胞系中得到證實。實現長期療效需要同時抑制CDK4和CDK2，導致出現CDK2/4/6抑制劑作為抑制癌細胞增殖的新型治療途徑。

業 務

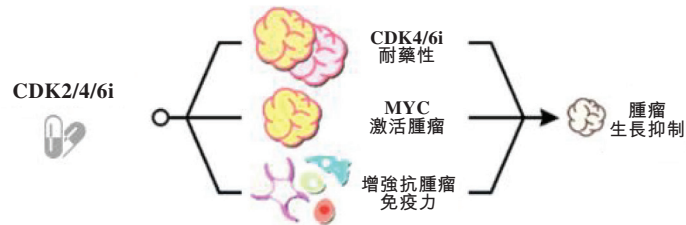
腫瘤形成



CDK4/6i療法



CDK2/4/6i治療機會



資料來源：文獻綜述

乳腺癌細胞的研究表明，CDK4/6的活性受細胞週期蛋白D調節。活性CDK4/6細胞週期蛋白D複合物會磷酸化rb蛋白，釋放轉錄因子E2F。該級聯反應使眾多基因得以轉錄，促進細胞進入S期，從而推動細胞週期進程。臨床研究已證實CDK4/6抑制劑對激素受體陽性、HER2受體陰性乳腺癌的益處。

儘管CDK4/6抑制劑對HR+/HER2-乳腺癌治療具有變革性影響，但仍存在重大挑戰，尤其是原發性和獲得性耐藥性。約20%的患者對CDK4/6抑制劑表現出原發性耐藥性，導致初始治療無效，而其他患者則在約25個月內產生耐藥性。例如，在PALOMA-2研究中，超過60%的患者在接受帕博西尼聯合來曲唑治療後的40個月內病程出現進展。一旦出現耐藥性，治療方案通常會帶來更高的毒性和有限的臨床益處，例如雷帕霉素抑制劑的哺乳動物靶點。

業 務

臨床試驗概要

我們開展的TY-0540單藥治療或聯合療法治療實體瘤

試驗設計。該試驗是一項針對局部晚期或轉移性實體瘤成年患者的TY-0540的I期、開放標籤研究。該研究入組可能（但不限於）攜帶ER+/HER2-BC、TNBC、卵巢癌、SCLC及去勢抵抗性前列腺癌(CRPC)的局部晚期或轉移性實體瘤患者。受試者將每天口服給藥兩次TY-0540，週期為28天。擴展階段的同期群及適應症將根據升級階段所獲數據進行最終確定。

該試驗的主要目的為評估TY-0540的安全性和耐受性，確定MTD以及推薦升級階段的增加劑量，並評估TY-0540作為單藥治療或聯合內分泌治療擴展階段的攜帶局部晚期或轉移性實體瘤患者的安全性、耐受性和臨床療效。次要目的包括驗證在升級階段的PK特徵及初步抗腫瘤療效，並評估在擴展階段作為單藥治療或聯合內分泌療法的安全性和PK特徵。

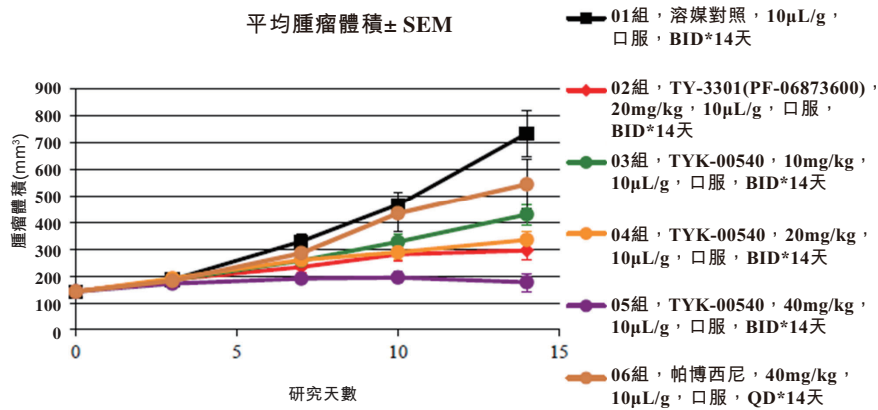
試驗狀態。I期研究目前正在中國開展。

臨床前數據摘要

我們對人源乳腺癌的異種移植(PDX)模型BR5010進行臨床前研究，以研究TY-0540對人類乳腺癌的抗腫瘤活性。該研究包括六組：陰性對照組(BID)、按20mg/kg (BID)劑量給藥的TY-3301 (PF-06873600)陽性對照組及按40mg/kg (QD)劑量給藥的帕博西尼陽性對照組，以及按10mg/kg、20mg/kg及40mg/kg (BID)劑量給藥的TY-0540治療組，進行14天的口服管飼方案。研究結果表明，TY-0540表現出劑量依賴性的腫瘤抑制作用，與陰性對照組相比，在中劑量和高劑量下表現出顯著的腫瘤抑制活性。TY-0540在20mg/kg BID的劑量表現出顯著的腫瘤抑制作用。然而，40mg/kg QD的複合帕博西尼對照組並無表現出任何顯著的腫瘤抑制作用。

業 務

BR5010小鼠模型

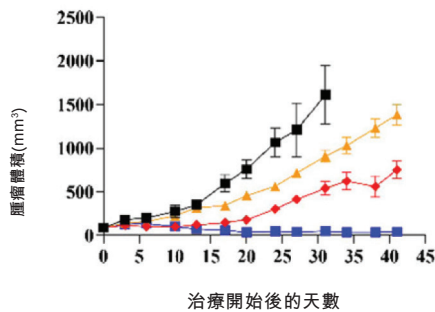


資料來源：公司數據

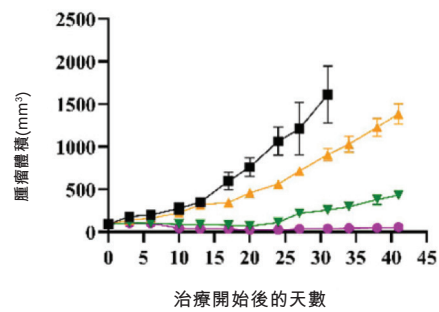
胰腺癌治療通常依賴化療作為主要方法。在我們的研究中，我們致力於研究TY-0540聯合化療藥物治療胰腺癌的影響。使用Capan-1 CDX模型，我們按單一和聯合療法給予白蛋白－紫杉醇（每周一次30mg/kg）、吉西他濱（每周一次120mg/kg）和TY-0540（每周5次20mg/kg，BID）。結果顯示，與單一藥物治療相比，白蛋白紫杉醇聯合TY-0540在Capan-1模型中具有顯著的協同作用並強烈抑制腫瘤生長。同樣，在我們的活體研究中，吉西他濱和TY-0540的組合也顯示出明顯的協同作用，增強了對腫瘤生長的抑制作用。

Capan-1小鼠模型

TY-0540+白蛋白紫杉醇



TY-0540+吉西他濱



資料來源：公司數據

業 務

臨床開發計劃

我們目前正在中國進行TY-0540單藥治療和聯合用藥治療實體瘤的I期臨床試驗，並預期於2025年第一季度開始Ib期臨床試驗。我們預期將於2026年下半年進行關鍵II期臨床試驗。

許可、權利及義務

我們開發TY-0540，並擁有開發及商業化該候選藥物的全球權利。

與主管部門的重大溝通

截至最後實際可行日期，我們並無收到國家藥監局或FDA對我們臨床開發計劃的任何疑慮或反對。

我們最終可能無法成功開發及營銷TY-0540。

TY-1091 – RET抑制劑

TY-1091是一款強效、選擇性RET抑制劑。其擬用於治療RET基因融合的晚期NSCLC、RET基因突變晚期MTC及其他具有RET改變的晚期實體瘤。與普拉替尼及塞普替尼相比，其可抑制更多RET突變／融合位點，並對G810S單點突變及其他對第一代RET抑制劑表現出耐藥性的突變具有顯著的抑制作用，可潛在解決RET抑制劑的耐藥性。

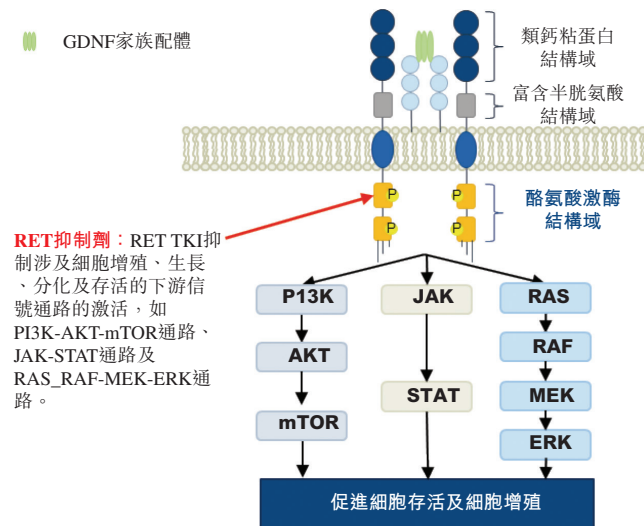
於2022年8月，我們獲得FDA的IND批准，用於進行TY-1091在實體瘤中的I期及II期臨床試驗。於2022年12月，我們獲得國家藥監局的IND[批准，將TY-1091作為單藥療法用於進行晚期實體瘤的I期及II期臨床試驗。我們目前正在中國進行一項I期臨床試驗，將TY-1091用於治療RET融合陽性實體瘤。

作用機制

RET是一種原癌基因，負責編碼RET跨膜蛋白，是一種受體酪氨酸激酶。跨膜蛋白分為三部分：蛋白的一端位於細胞外，一部分位於細胞膜內，另一端位於細胞內。當RET蛋白與GDNF結合時，會引起RET蛋白受體的磷酸化並激活RET。激活的RET將其底物磷酸化，從而激活下游信號通路。

業 務

倘RET基因發生致瘤突變，則會激活PI3K-AKT-mTOR信號通路、JAK-STAT信號通路及RAS-RAF-MEK-ERK信號通路等下游信號通路，導致細胞過度生長及增殖，從而推動腫瘤發展。RET抑制劑可抑制激活RET酪氨酸激酶結構域，從而抑制下游信號通路並發揮抗腫瘤作用。



資料來源：文獻綜述、弗若斯特沙利文分析

如果存在融合、點突變及其他促進癌症的突變，RET蛋白將經歷不依賴於配體的異常過度激活。例如，MEN2A中常見的RET錯義突變通常發生在細胞外富含半胱氨酸的結構域中，導致RET蛋白形成同源二聚體並在不與配體結合的情況下激活。RET基因的點突變也可能發生在細胞內的激酶結構域中，例如MEN2B型中最常見的M918T突變。激活RET蛋白不需要形成同源二聚體，而是通過增強RET蛋白與ATP之間的親和力，使RET的激活單體更加穩定，並激活下游信號通路形成癌症。

當RET融合發生時，儘管RET基因的細胞外結構域丟失，但伴隨基因（如KIF5B和CCDC6）通常攜帶捲曲螺旋結構域，從而誘導新蛋白質的同源二聚化，從而使RET激酶結構域能夠不依賴配體，持續激活癌症生成。RET TKI是治療RET突變癌症的有效方法。

業 務

臨床試驗概要

我們用TY-1091作為單藥療法治療晚期實體瘤的I/II期臨床試驗

試驗設計。這是一項開放性I/II期臨床研究，旨在評估TY-1091膠囊對晚期實體瘤患者的安全性、耐受性、PK及療效。該項試驗目前正在中國進行。我們預期入組RET融合陽性晚期NSCLC患者、RET突變陽性晚期MTC患者及其他RET改變晚期實體瘤患者。TY-1091將以50mg每天一次口服給藥，或以100mg每天一次或兩次口服給藥，或根據患者入組的劑量組每21天作為一個週期給藥。

該項試驗主要目的是評估TY-1091的安全性和耐受性，並確定劑量爬坡階段的MTD和RP2D，以及評估TY-1091在劑量擴展階段的療效。次要目的包括檢查劑量爬坡階段的PK特徵和初步抗腫瘤療效，以及評估劑量擴展階段的安全性和PK特徵。

試驗狀態。I期研究目前正在中國進行。

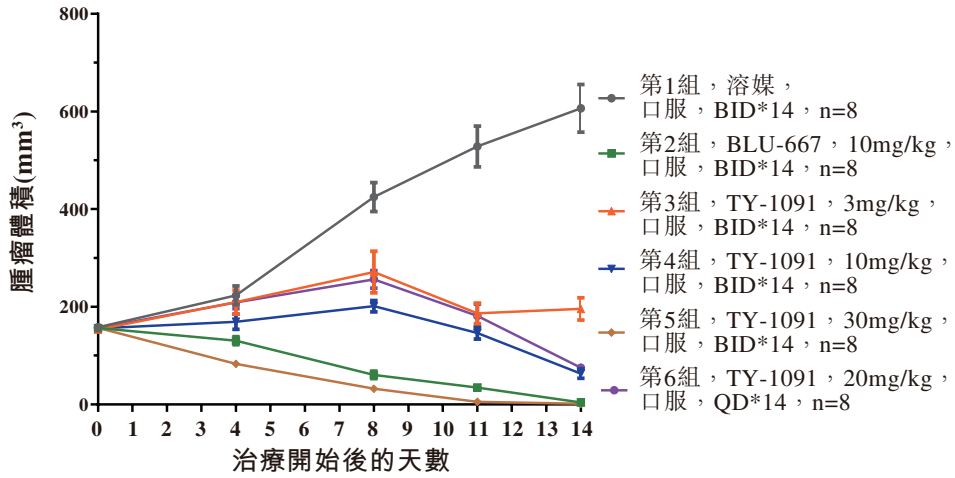
臨床前數據概要

根據我們的臨床前研究，TY-1091顯示出對RET融合及關鍵耐藥性突變的活性。選擇性RET抑制劑（如卡博替尼、塞普替尼(LOXO-292)及普拉替尼(BLU-667)）已獲准用於治療RET依賴性NSCLC及甲狀腺癌，但與該等獲批藥物相比，TY-1091對G810S等常見RET變異表現出卓越的效力。

我們研究了皮下同種移植Ba/F3-KIF5B-RET-V804L腫瘤小鼠模型中TY-1091的抗腫瘤活性。實驗共設計為六組：陰性對照組(BID)、10mg/kg BLU-667 (BID)、3mg/kg TY-1091 (BID)、10mg/kg TY-1091 (BID)、30mg/kg TY-1091 (BID)及20mg/kg TY-1091 QD陽性對照組。在該研究中，結果顯示TY-1091在小鼠模型中具有良好的耐受性。其在所有劑量組中均顯示出顯著的抗腫瘤作用。

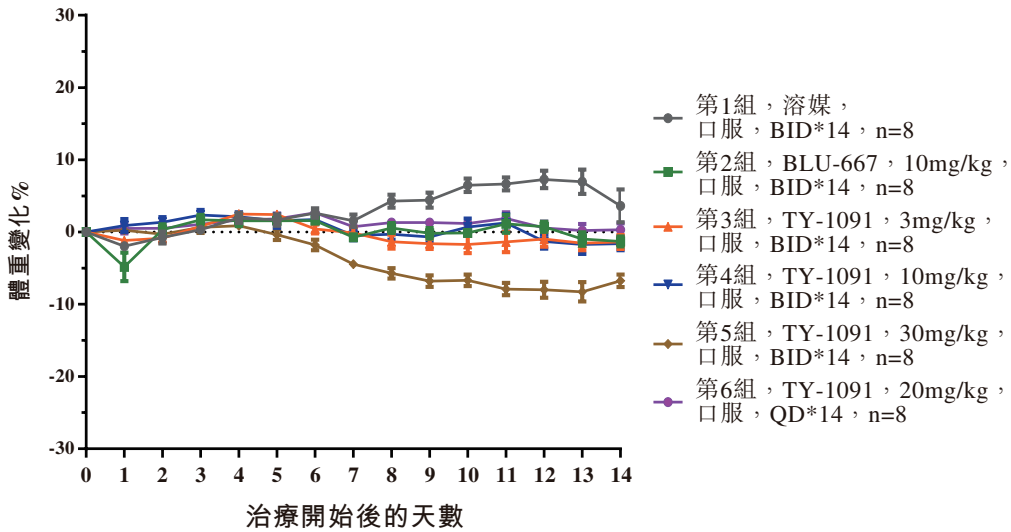
業 務

腫瘤體積(mm³) Ba/F3 KIF5B-RET-V804L



資料來源：公司數據

體重變化(%) Ba/F3-KIF5B-RET-V804L



資料來源：公司數據

業 務

許可、權利及義務

我們開發TY-1091，並擁有開發及商業化該候選藥物的全球權利。

與主管部門的重大溝通

截至最後實際可行日期，我們並無收到國家藥監局或FDA對我們臨床開發計劃的任何疑慮或反對。

我們最終可能無法成功開發及營銷TY-1091。

TY-4028 – 20外顯子插入TKI

TY-4028是一款有效的、不可逆的、可口服用藥的20外顯子插入TKI，用於EGFR 20外顯子插入突變或HER2 20外顯子插入突變的局部晚期或轉移性NSCLC。其為該特定NSCLC病例提供了一種創新的靶向療法。於2023年4月，TY-4028獲得FDA批准用於局部晚期或轉移性NSCLC的I期及II期臨床試驗。隨後，其於2023年6月就相同適應症獲得國家藥監局批准。我們計劃於2024年在中國啟動TY-4028用於治療20外顯子插入突變的NSCLC的I期試驗。

作用機制

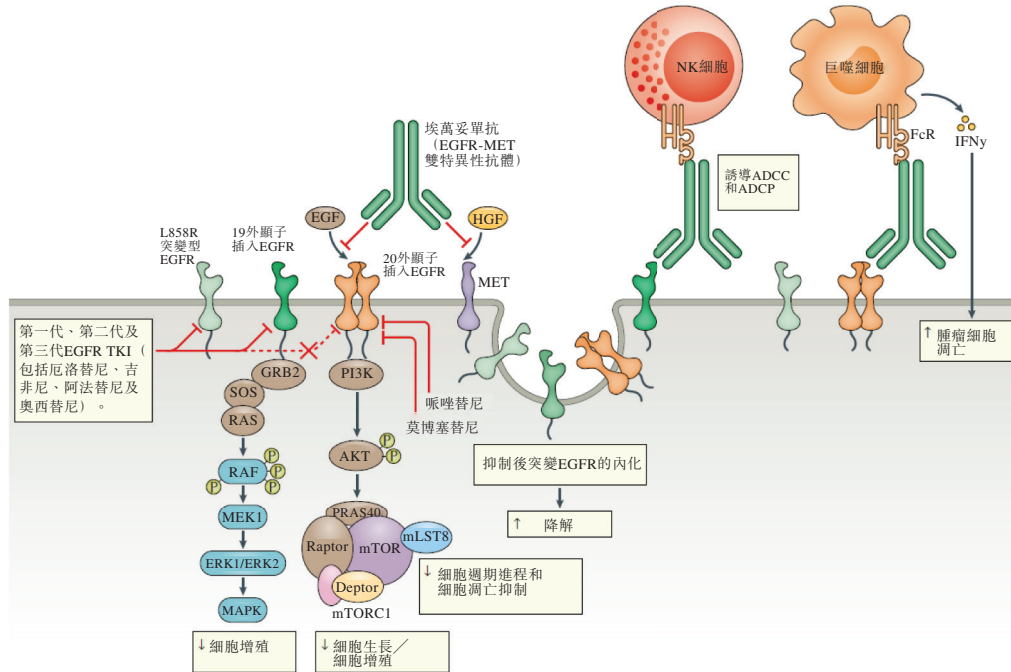
根據弗若斯特沙利文的資料，EGFR 20外顯子插入是NSCLC中的第三種常見突變。在中國，在具有EGFR突變的NSCLC患者中，約7.7%的患者具有EGFR 20外顯子插入突變。具有20外顯子插入突變的患者與靶向EGFR-TKI的原發性耐藥相關，並與患者預後不良相關。

20外顯子插入突變亦見於HER2，其為EGFR受體酪氨酸激酶家族的另一成員。與EGFR突變相比，HER2突變的頻率較低（約2%的NSCLC患者）。迄今為止，20外顯子插入突變是NSCLC中最主要的HER2突變類型，佔所有觀察到的HER2突變的90%以上。

業 務

根據弗若斯特沙利文的資料，激活的EGFR導致增殖通路（包括MAPK和PI3K-AKT-mTOR信號通路）的下游激活。在癌症中（主要是NSCLC中），EGFR 19外顯子缺失和21外顯子L858R突變以及EGFR 20外顯子插入導致這些通路的組成型激活，從而推動腫瘤的發展和進展。

根據弗若斯特沙利文的資料，第一代和第二代EGFR-TKI是攜帶19外顯子缺失和21外顯子L858R EGFR突變的NSCLC的有效治療方法，而第三代EGFR-TKI對具有經典激活突變的NSCLC中常見的EGFR T790M耐藥突變也具有活性。然而，這些藥劑對攜帶EGFR 20外顯子插入的癌症的活性有限。因此，已開發出具有針對20外顯子插入的EGFR的具有活性的EGFR 20外顯子插入TKI。該藥劑亦可能通過誘導Fc受體信號傳導及抗體依賴性細胞毒性及抗體依賴性細胞吞噬作用來促進針對EGFR突變型癌症的抗腫瘤免疫應答。

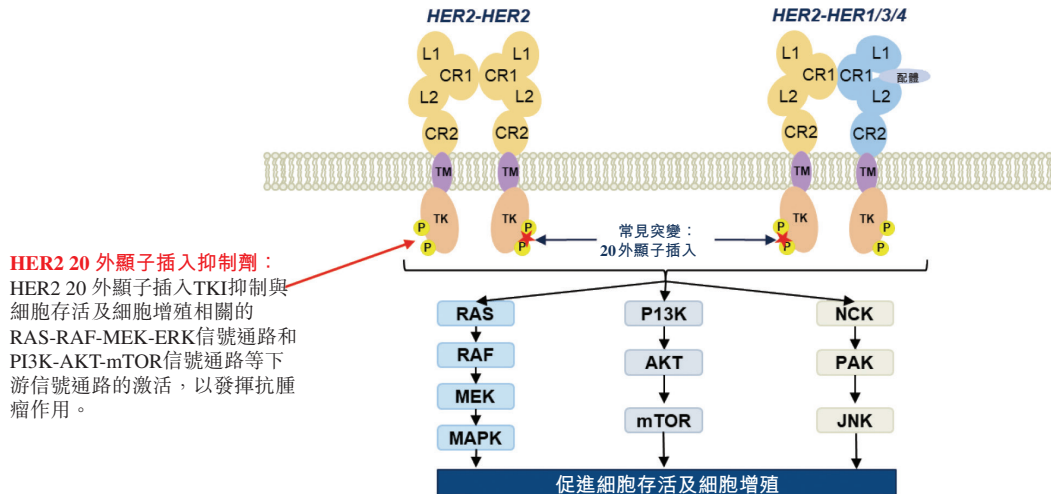


資料來源：文獻綜述、弗若斯特沙利文分析

20外顯子插入突變亦見於HER2，而HER2為ErbB受體酪氨酸激酶(RTK)家族的另一成員。HER2在NSCLC發展和進展中發揮著關鍵作用，其於其他HER家族成員(EGFR或HER1、HER2和HER4)於配體結合後形成異二聚體，並激活細胞質激酶區，從而磷酸化酪氨酸的受體尾區。此外，HER2在高度表達時可能形成同源二聚體。迄今為止，20外顯子插入是NSCLC中最主要的HER2突變類型，佔所有已知HER2突變類型的90%以上。HER2信號傳導失調與HER2擴增、過度表達或突變有關，是多種腫瘤中常見的致癌驅動因素。

業 務

HER2 20外顯子插入TKI可在HER2的酪氨酸激酶區發生作用，抑制RAS-RAF-MEK-ERK信號通路和PI3K-AKT-mTOR信號通路等下游信號通路的激活，以發揮抗腫瘤作用。



資料來源：文獻綜述、弗若斯特沙利文分析

臨床試驗概要

我們開展的TY-4028單藥治療20外顯子插入突變NCLC的I期臨床試驗

試驗設計。該試驗為一項TY-4028的I期、多中心、開放標籤研究，面向攜帶EGFR/HER2 20外顯子插入突變的局部晚期或轉移性NSCLC成年患者，患者通過口服給藥。我們預期將招募EGFR或HER2 20外顯子突變陽性且一線治療不耐受或一線治療期間或之後疾病進展的NSCLC患者。受試者將通過口服每日給藥TY-4028膠囊，週期為21天。

主要目的為評估TY-4028的安全性和耐受性，決定MTD和RP2D，以及評估TY-4028的療效。次要目的包括驗證在劑量遞增階段的PK特徵及初步抗癌效果，同時評估多次服藥後在劑量遞增階段的安全性和PK特徵。

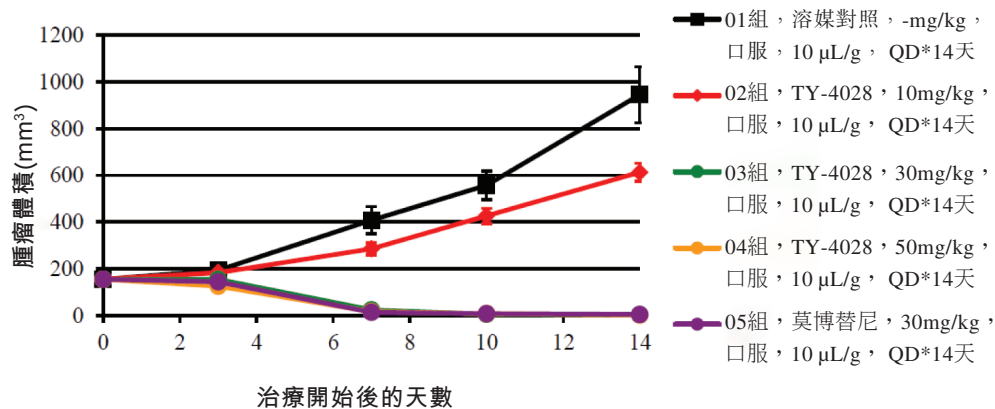
試驗狀態。我們計劃於2024年在中國開始這項I期臨床試驗。

臨床前數據概要

我們的臨床前數據顯示TY-4028的安全性優於莫博賽替尼。此外，我們測試了TY-4028對接種LU0387人肺癌（攜帶EGFR 20ins）的BALB/c裸鼠的抗腫瘤作用。結果顯示30mg/kg和50mg/kg TY-4028表現出顯著的腫瘤抑制作用。相對腫瘤抑制率(%)分別為119.25%及119.29%。

業 務

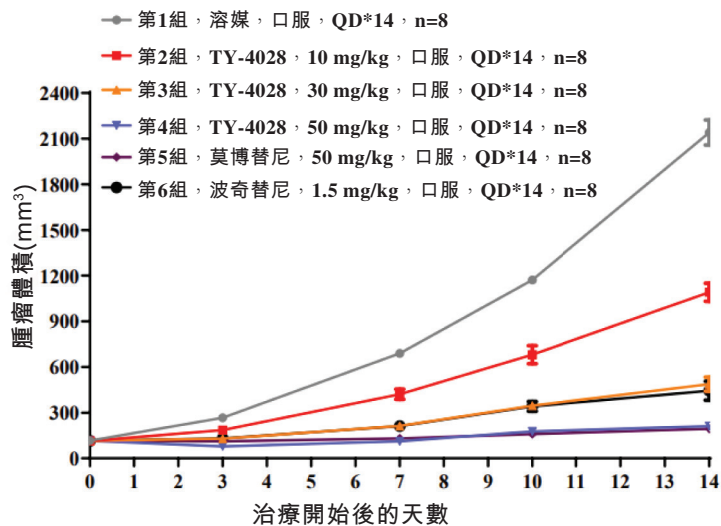
腫瘤體積平均變化



資料來源：公司數據

此外，我們研究了TY-4028在接種Ba/F3 HER2-20外顯子插YVMA細胞系的BALB/c裸鼠中的抗腫瘤活性。在研究過程中，接受賦形劑治療的小鼠的腫瘤體積迅速增長。TY-4028在各劑量組中均表現出腫瘤抑制活性，50mg/kg劑量組顯示出最顯著的腫瘤生長抑制作用，表明TY-4028對腫瘤的抑制作用呈劑量依賴性。

腫瘤體積平均變化



資料來源：公司數據

TY-4028具有良好的穿越血腦屏障的潛力。在SD大鼠中口服TY-4028後B/P比率高於1。SD大鼠口服TY-4028後，雄性和雌性大鼠中腦的腦／血漿比率分別為1.63和1.04，表明TY-4028具有良好的穿透血腦屏障的潛力。

業 務

性別	參數 AUC _{0-last} (ng•h/mL或ng•h/g)	TY-4028
雄性	血漿	55.2
	腦	89.8
	比率（腦／血漿）	1.63
雌性	血漿	68.4
	腦	71.4
	比率（腦／血漿）	1.04

資料來源：公司數據

許可、權利及義務

TY-4028由我們開發，並擁有開發及商業化該候選藥物的全球權利。

與主管部門的重大溝通

截至最後實際可行日期，我們並無收到國家藥監局或FDA對我們臨床開發計劃的任何疑慮或反對。

我們最終可能無法成功開發及營銷TY-4028。

臨床前項目

TY-1054是一種潛在的同類首創小分子口服YAP/TEAD抑制劑，用於癌症治療。Hippo信號通路在細胞增殖、組織再生和腫瘤發生中起著重要作用，其過度活化可誘導癌症干細胞的轉移、耐藥性及特性。其失調導致10%的癌症，包括肺癌、胃癌、結腸癌、宮頸癌、卵巢癌、乳腺癌、黑色素瘤、肝細胞癌和鱗狀細胞癌。該通路通過YAP/TAZ複合物與棕櫚酰化TEAD的結合而被激活。儘管迫切需要開發一種治療策略來抑制這一失調的通路，但由於缺乏催化生態位，小分子抑制劑難以直接靶向YAP/TAZ。因此，靶向阻斷TEAD棕櫚酰化的小分子是一種有效的策略。目前正處於IND申請階段。

業 務

TY-1210是一種潛在同類首創、小分子選擇性CDK2抑制劑，用於癌症治療。儘管CDK4/6抑制劑能顯著改善HR+/HER2-乳腺癌的PFS，但不幸的是，許多患者最終在接受CDK4/6治療後復發。研究表明，CCNE1基因擴增導致的CDK2/cyclinE1激活可能是CDK4/6抑制劑耐藥性的關鍵因素。因此，CDK2抑制代表了治療或預防HR+/HER2-乳腺癌中CDK4/6抑制劑耐藥性的一種有前景的新型治療方法。目前正處於臨床前開發階段。

TY-0609是一種潛在的同類首創選擇性CDK4抑制劑，可顯著抑制CDK6，用於癌症治療。CDK4/6抑制劑已在HR+/HER2-乳腺癌方面中取得了巨大商業成功。然而，目前獲FDA批准的CDK4/6抑制劑均具有靶向毒性，會導致中性粒細胞減少症等不良反應，這可能會限制其臨床應用。CDK6活性被證明是導致血液學毒性的主要因素，導致出現選擇性CDK4抑制劑以解決安全問題。我們的臨床前數據顯示，TY-0609在對抗HR+乳腺癌方面具有更高的療效和安全性。此外，其潛力不僅限於乳腺癌，在肺癌、結直腸癌和前列腺癌中也顯示出抗腫瘤活性。TY-0609目前正處於臨床前開發階段。

TY-3200是一種高活性、高選擇性、可口服的EGFR降解劑。儘管第三代EGFR TKI已取得相對良好的臨床療效，但其對EGFR 19外顯子缺失最有效。因此，EGFR L858R、其他EGFR突變（如20外顯子插入、G719X及L747X）及第三代EGFR TKI耐藥性領域存在巨大的臨床需求缺口。TY-3200的臨床前研究數據顯示，其在降解EGFR L585R蛋白及其他EGFR突變（包括20外顯子插入、G719X、L747X、19外顯子缺失/T790M/C797S及L858R/T790M/C797S）方面非常有效，但不會降解野生型EGFR蛋白。目前，TY-3200處於臨床前研發階段。

業 務

合作安排

與麗珠醫藥就開發TY-2136b訂立的對外授權安排

於2020年8月，我們與麗珠醫藥簽署了一項專利轉讓及技術獨佔許可協議（「麗珠醫藥協議」）。麗珠醫藥協議的主要條款概述如下：

- 權利轉讓及授予許可
- 根據麗珠醫藥協議，我們(1)同意將由我們擁有或控制的TY-2136b在大中華區的所有相關專利權（「目標專利權」）轉讓予麗珠醫藥；及(2)授予麗珠醫藥與TY-2136b的適應症及使用TY-2136b相關分子或產品有關的(a)於麗珠醫藥協議期限內由我們擁有或控制的所有知識產權及(b)於麗珠醫藥協議終止或到期前由我們擁有或控制的所有專有技術的免專利費、獨佔及可轉授許可，以在大中華區研究、開發、改進、生產、使用、銷售、要約銷售、進口和出口相關分子或產品。
 - 麗珠醫藥已授予我們目標專利權的免專利費、非獨佔及不可轉授許可，以在大中華區研究及開發TY-2136b，以便我們履行在麗珠醫藥協議項下的義務。
- 職責分工
- 我們將盡商業上合理努力在大中華區完成TY-2136b的臨床前開發。麗珠醫藥負責在協定上限範圍內報銷產生的臨床前開發成本。
 - TY-2136b進入臨床階段後，麗珠醫藥負責盡商業上合理努力自費在大中華區開發、生產及商業化TY-2136b。

業 務

- 付款 • 我們將向麗珠醫藥收取預付款、里程碑付款及銷售佣金。里程碑付款須於達成主要開發里程碑時支付，例如完成大中華區TY-2136b的GLP毒性研究、獲得IND批准、完成I期、II期或III期各項臨床試驗的首例患者入組及獲得國家藥監局對首個適應症的批准。麗珠醫藥亦同意根據TY-2136b的銷售淨額向我們支付中個位數至低位數的分級銷售佣金。

- 知識產權安排 • 麗珠醫藥應擁有在履行麗珠醫藥協議期間作出的所有發明。麗珠醫藥應負責自費申請、獲得和維護專利權。我們將提供必要的協助。

- 期限及終止 • 麗珠醫藥協議自簽署日期起一直有效，直至銷售佣金支付義務到期。倘一方出現不可補救的重大違約或破產，則另一方有權終止協議。
 - 此外，麗珠醫藥有權於提前三個月向我們發出書面通知後終止協議。在該情況下，提前終止麗珠醫藥協議後，倘我們根據麗珠醫藥協議的安排支付協定款項，我們根據麗珠醫藥協議授予麗珠醫藥的所有權利將終止及歸還予我們。
 - 倘我們違反向麗珠醫藥作出的聲明及保證，麗珠醫藥有權終止協議及要求賠償。

業 務

研發

我們持續投入資源於研發，為長期發展鋪路。我們於2022年及截至2023年9月30日止九個月的研發成本分別為人民幣229.8百萬元及人民幣188.9百萬元。我們的內部研發能力建立在我們專有的技術平台上，並以浙江、湖州及河南鄭州的研發中心為後盾。我們的研發中心配備先進的實驗室及最先進的設備及儀器，例如液相色譜儀、液相層析質譜儀及核磁共振。我們認為，我們的綜合能力使我們能夠靈活地制定創新、註冊、商業化及產品優化策略，從而有助我們應對瞬息萬變的市場需求，使我們能夠以較低的成本提高產品可行性並加快產品開發週期。

研發平台

我們的全集成平台涵蓋了開發小分子藥物的所有關鍵功能，使我們能夠在開發過程的早期識別和解決潛在的臨床和製造問題，因此，我們可以將精力集中在最有潛力成為臨床有效、具有成本效益和商業上可行的藥物的候選藥物上。我們的核心平台可分為新藥設計及篩選平台、成藥性評估平台、轉化醫學平台及CADD/AIDD平台。我們的平台無縫集成，以支持關鍵藥物開發功能，包括新藥發現及設計、臨床前候選藥物驗證及CMC。我們擁有獨立完成從藥物發現到臨床前研究到臨床開發再到NDA/BLA申請整個藥物開發流程的專業知識及能力。

藥物設計及篩選平台

我們的藥物設計及篩選平台為綜合性的小分子藥物發現平台，目前專注於激酶。該平台包括兩個重要功能：即激酶生物學及小分子藥物發現。我們在浙江省湖州市運營一個佔地超過2,500平方米的分子物理化學生物學實驗室。其團隊領導者超過80%擁有碩士或以上學位。該實驗室管理了來自ATCC和其他機構的約250種冷凍保存的人類腫瘤細胞系，涵蓋20種不同的癌症類型。該實驗室通過進行複合激酶活性測試、體外和體內細胞活性測試、信號通路評估、基因表達評估、細胞週期和細胞離亡分析等，從多個角度對激酶抑制劑的物理化學特性進行全面評估。

業 務

此外，就小分子藥物合成而言，我們設有一個製藥實驗室，配備100多個實驗通風櫃及一系列測試設備。該設置為合成小分子提供了強有力的支撐，促進高效合成並成功完成我們的藥物化學項目。值得注意的是，除TY-9591及TY-302外，所有項目均在該平台內構思及合成。

成藥性評價平台

配備成藥性評估平台，我們能夠進行廣泛的內部研發活動，包括候選藥物的DMPK研究、體外和體內生物活性研究(包括動物模型)、毒性研究、物理化學表徵以及CMC。我們已建立約60種不同的小鼠CDX腫瘤模型，包括乳腺癌、肝癌、胰腺癌、前列腺癌、肺癌、頭頸鱗癌、胃癌、卵巢癌、結直腸癌及血管瘤，可用於在不同的鼠腫瘤模型中進行激酶抑制劑的體內藥效學評價。因此，我們能夠在我們的內部實驗室中全面評估我們在研藥物(包括激酶抑制劑)的療效。

我們在浙江省湖州市擁有面積超過1,000平方米的藥物代謝分析實驗室及面積為350平方米的動物實驗室。該等實驗室能夠進行細胞培養、生化分析、高精度代謝物分析、不同物種激酶抑制劑的PPB分析、CYP450酶功能分析及肝微粒體穩定性分析、小鼠激酶抑制劑的DMPK分析及激酶抑制劑的毒理學分析，如小鼠和大鼠的急性毒性和長期毒性，以及激酶抑制劑對骨髓細胞的毒性分析。動物實驗室屏障面積為239平方米，設有小鼠手術室、大鼠手術室及裸鼠實驗室。裸鼠實驗室配備了SPF級獨立通風籠(IVC)飼養設備，動物實驗室建設嚴格按照《實驗動物建築技術規範》的要求進行。

轉化醫學平台

轉化醫學提倡從實驗室到臨床研究的雙向轉化模式，即從實驗室到床邊，以及從床邊到工作台。其貫穿新藥開發的多個階段，包括藥物發現、藥物療效機制研究、生物標誌物開發、適應症擴展、聯合療法探索、個體化醫療指導、耐藥機制發現及下一代藥物設計的開放。轉化醫學研究的基本特徵是多學科交叉合作，其研究成果是新藥研發的引擎，為新藥研發提供重要支撐。

業 務

我們組建了一支具有國內外實踐經驗的轉化醫學團隊，並已建立生物標誌物開發平台。使用基因組學、轉錄組學和蛋白質組學方法，我們可以全面系統地評估藥物在腫瘤或神經系統疾病發展過程中對遺傳變異、表達調節、生化途徑和代謝途徑演變的作用，系統地尋找及識別潛在的生物標誌物及藥物靶點，並評估遺傳變異、蛋白質及代謝物之間的關係作為疾病預測、診斷、治療反應及預後的功能。

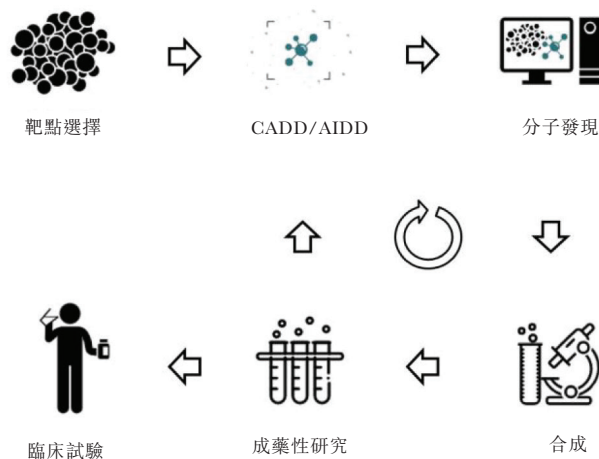
例如，對於參與藥物臨床試驗的受試者，人體樣本（如外周血、穿刺樣本及尿液）在治療的不同時間點收集，其後，根據靶點的生物學機制和臨床前研究結果，選擇合適的多組學檢測平台，同時收集受試者的組織學或生化指標，以及詳細的病史，例如作為有關治療效果、耐藥性或病程進展的信息，所有該等信息均經過整合及分析，並針對一系列臨床應用（如生物標誌物開發）驗證結果，以找到治療有效的人群，從而指導個性化醫療。

CADD/AIDD平台

CADD/AIDD平台致力於協助我們的內部藥物發現團隊。我們在內部利用傳統的計算工具和多樣化的建模技術，在基於結構的藥物發現中採用基於受體和基於配體的方法。這些方法對於先導化合物優化、臨床前選擇至關重要，並且整合了CADD/AIDD來簡化流程並減少計算需求。在基於受體的藥物發現中，我們使用各種建模技術，包括基於二維指紋、基於形狀、藥效團及／或亞結構的相似性搜索。在基於受體的藥物發現中，我們使用多種建模技術，包括分子對接、虛擬篩選及分子動力學模擬。當我們在藥物設計中採用該平台時，在許多情況下，兩種方法均可在實踐中嘗試。

業 務

由於候選藥物在臨床前研究之前進入後期階段，我們在配體分類中使用定量合成吸收率研究及ADME/Tox預測等方法，以幫助選擇合適的候選藥物。軟件中加入了相當新的CADD/AIDD，因此可作為傳統應用程序的替代品。例如，主動CADD/AIDD已應用於定量合成吸收率以及基於對接的虛擬篩選，以減少對大量計算的需求。



資料來源：公司數據

該平台已產生了若干有前景的管道產品。TY-2136b乃針對酪氨酸激酶ROS1/NTRK而設計，在CADD先導化合物優化過程中出現，表現出很強的活性，目前正在中國進行I期臨床試驗。同樣，靶向RET激酶的TY-1091通過專注於選擇性的CADD進化，目前正在中國進行I期臨床試驗。TY-2699a（一種CDK7抑制劑）在化合物設計中採用CADD/AIDD，突顯了AIDD在識別被忽視方面的價值以改善治療窗口。TY-2699a目前處於I期臨床試驗階段。

研發團隊

截至最後實際可行日期，我們的研發團隊有100名成員，其中約60.0%擁有相關領域的碩士或博士學位。團隊成員的專業知識涵蓋藥物開發的所有範疇，包括藥物發現、藥物化學設計及虛擬篩選、臨床前藥物研究、藥物測試及純化、配方開發、臨床研究、監管提呈及平台建設。截至最後實際可行日期，涉及開發我們核心產品的所有主要研發人員仍留在本集團。

我們的研發團隊由我們的董事長、執行董事兼首席執行官吳豫生博士領導，彼於生物醫藥研究及管理具有24年的經驗。在共同創辦本公司之前，吳博士曾在先靈葆雅公司等世界知名製藥公司擔任要職。吳博士自2013年以來亦獲得中華人民共和國人力

業 務

資源和社會保障部授予「國家特聘專家」。吳博士自愛荷華州立科學與技術大學取得有機化學博士學位。吳博士亦在領先的化學及藥物化學期刊上著有120多篇科學出版物及獲授40多項授權專利。

除吳博士外，我們研發團隊的核心成員亦包括陳少清博士及陳修貴先生。陳少清博士，作為藥化部高級副總裁，具有逾23年的藥物化學經驗。陳博士曾在Hoffman-La Roche Inc.擔任高級首席科學家逾13年，並在數家著名的上市公司（例如康龍化成（北京）新藥技術股份有限公司）擔任高管職務。陳博士於中國科學院上海有機化學研究所取得化學碩士學位及博士學位。陳博士自2023年10月起被中華人民共和國工業和信息化部認證為「國家級人才」。

陳修貴先生，作為臨床及註冊部的高級副總裁，具有逾16年醫藥產品臨床開發及註冊工作經驗。陳先生曾於著名的製藥公司（例如世方藥業（杭州）有限公司、貝達藥業股份有限公司及揚子江藥業集團有限公司）任職。

我們已成立科學委員會，由吳博士、李鈞博士及許文青博士組成。科學委員會的主要職責包括（但不限於）(i)審查、評估研發項目的質量、方向及競爭力，並向董事會提供建議；(ii)就我們的內部研究及外部技術項目和投資向董事會提供建議；及(iii)審查我們的研發能力和組織能力，包括產品開發流程。李博士為我們的非執行董事，20多年來一直擔任美國Bristol-Myers Squibb Co.的首席科學家及項目主管，主要負責新藥發現。

與第三方合作

除在內部進行核心研發活動外，我們亦聘請聲譽良好的CRO管理、開展及支持我們的臨床前研究及臨床試驗。彼等在我們的監督下提供的服務主要包括在臨床試驗中進行數據管理及統計分析、進行現場管理、患者招募及藥物警戒服務，以及根據我們的需求開展實驗室測試及其他任務。我們根據專業資格、相關領域的研究經驗、服務質量及效率、行業聲譽及定價等多種因素挑選CRO。視乎所需服務的類型，我們按項目基準與CRO訂立服務協議，當中載列詳細的工作範圍、流程、時間表、付款時間表等。我們密切監督CRO，確保彼等的表現符合我們的協議及適用法律，從而保障試驗及研究數據的完整性與真實性。

業 務

我們通常與CRO訂立的協議主要條款載列如下。

- *服務*。CRO在我們的臨床前研究及臨床試驗過程中為我們提供服務，例如處方研究、記錄保存及報告編製。
- *期限*。CRO須在每個工作訂單規定的時限內履行其服務，通常以項目為基準。
- *付款*。我們須按訂約方協定的付款時間表向CRO付款。
- *知識產權*。我們擁有CRO在規定工作範圍內開展項目產生的所有知識產權。
- *保密*。CRO不得披露保密資料，包括但不限於與協議指定項目有關的任何技術資料、研究報告或試驗數據，該責任通常持續五年。

有關CRO的詳情，請參閱「風險因素 — 與我們依賴第三方有關的風險 — 我們與多個第三方進行合作以開發我們的候選藥物，例如幫助我們進行臨床前研究及臨床試驗的第三方。倘該等第三方未成功履行其合同義務或達成預期時限，我們可能無法就我們的候選藥物獲得監管批准或將其商業化，且我們的業務可能會受到重大損害」。

監管事務

我們的監管事務團隊管理我們在研產品的監管提交流程，該流程要求在啟動臨床試驗及商業化之前向相關機構提交備案並獲得批准。我們的監管事務團隊負責監管審批流程，包括收集IND及NDA的申請資料及處理相關部門的查詢。

業 務

製造及控制

與第三方合作

於往績記錄期間及直至最後實際可行日期，我們與合資格CDMO合作生產及測試臨床前及臨床供應的候選藥物。我們選擇CDMO時會考慮多項因素，如生產能力及資質、相關專業知識、聲譽、地理位置及往績記錄、產品質量及生產成本、適用法規及指引以及我們的研發目標。我們已採納並將繼續實施穩健的程序，以確保我們的CDMO的生產資質、設施及流程符合適用的監管規定以及我們的內部指引及質量標準。有關更多資料，請參閱「一 質量控制」。我們日後亦可能委聘額外的合資格CDMO，以確保我們將為臨床試驗提供充足的候選藥物。

我們通常與CDMO訂立的協議的主要條款載列如下。

- *服務*。CDMO根據協議所載的cGMP要求、質量標準及規定時限向我們提供製造服務。
- *質量控制*。CDMO有義務確保產品質量符合cGMP及其他法規的協議和要求的質量標準，並提供分析證書。
- *付款*。我們須根據協議規定的付款時間表向CDMO作出付款，這通常與製造過程的各個階段以及我們收到的可交付成果有關。
- *知識產權*。我們擁有外包生產過程中產生的所有知識產權。
- *保密性*。我們的CDMO不得披露機密資料，包括但不限於與協議中指定的項目相關的任何技術資料、研究報告或試驗數據，該義務一般於五年內繼續有效。
- *不合格產品的補救措施*。倘CDMO未能交付產品或遵守相關協議項下的重大義務，則我們有權終止協議，並要求支付滯納金及賠償因違約造成的損失。

業 務

有關CDMO的風險，請參閱「風險因素－與我們依賴第三方相關的風險－我們依賴第三方生產我們的臨床候選藥物，並預期在獲批後依賴第三方生產我們的藥物，倘該等第三方未能向我們提供足夠數量的藥品或未能以可接受的質量水平或價格提供藥品，我們的業務可能受到損害」。

製造設施

截至最後實際可行日期，我們並無任何營運中的內部製造設施。預計TY-9591及TY-302將進行商業化，我們正在浙江省湖州市長興經濟開發區建設內部cGMP合規製造設施，該設施已竣工，預計將於2025年第一季度投入運營。該製造設施建築面積約38,000平方米，預計設計年產能約為150百萬片劑或膠囊。

質量控制

截至最後實際可行日期，我們的質量保證（「QA」）及質量控制（「QC」）部門由擁有豐富行業經驗的QA總監和QC經理領導。我們的QA及QC部門負責監督我們候選藥物的質量和臨床研究管理，並通過規定質量保證、生產現場監控及定期供應商評估的協議，確保我們的供應商交付產品符合我們的產品質量要求及cGMP規定。我們所有的QA及QC人員均擁有藥學、生物學及其他相關專業的大專或以上學歷。

商業化

我們目前尚無藥物獲批准或處於商業化階段。由於我們的部分管線藥物處於後期開發階段，且越來越接近申請NDA，我們可能會招募具有醫學和科學背景的有能力的營銷專業人士，併發展我們的商業化能力，以最大限度地擴大我們的產品供應範圍並加快我們產品在中國商業化後的市場接受度。我們亦可能考慮與外部合作夥伴合作，以利用其銷售及營銷專業知識以及完善的網絡及資源。

業 務

知識產權

我們的持續成功取決於我們獲得及維持我們的候選藥物、核心技術及其他專有知識的專有或知識產權保護的能力。我們亦制定了內部協議，以確保我們的運營不會侵犯、盜用或以其他方式侵犯他人的所有權，並防止他人侵犯、盜用或以其他方式侵犯我們的專有或知識產權。我們通過（其中包括）提交與我們的專有技術、發明及改進相關的專利申請來保護我們的專有及知識產權。我們亦依賴商業秘密及專業知識來發展及維持我們的專有及知識產權，而我們通常尋求通過與第三方的合同義務予以保護。

截至最後實際可行日期，我們擁有我們認為對業務而言屬重大的20個註冊商標、三個商標申請及一個域名。截至最後實際可行日期，我們持有34項已授權專利，包括在中國的13項已授權專利、在美國的一項已授權專利、在其他司法權區的20項已授權專利，以及109項專利申請，包括在中國的35項專利申請、在美國的10項專利申請、在其他司法權區的46項專利申請及PCT項下的18項專利申請。截至最後實際可行日期，就我們的核心產品而言，我們擁有10項已授權專利，包括在中國的兩項已授權專利、在美國的一項已授權專利、在其他司法權區的七項已授權專利，以及三項專利申請，包括在中國的兩項專利申請及PCT項下的一項專利申請。下表概述有關核心產品的專利詳情：

	專利號	專利名稱	專利 類型	專利 持有者	司法 權區	專利狀態	專利屆滿 ⁽¹⁾
1	CN104140418B	2-(2,4,5-取代苯胺)嘧啶衍生物及其用途	發明	本公司	中國	生效	2034年8月15日
2	US10882845B2	一種氫代AZD9291的晶型、製備方法及用途	發明	本公司	美國	生效	2038年5月22日
3	EP3647312B1	一種氫代AZD9291的晶型、製備方法及用途	發明	本公司	瑞士	生效	2038年5月22日

業 務

	專利號	專利名稱	專利 類型	專利 持有者	司法 權區	專利狀態	專利屆滿 ⁽¹⁾
4	EP3647312B1	一種氘代AZD9291 的晶型、製備方 法及用途	發明	本公司	德國	生效	2038年5月22日
5	EP3647312B1	一種氘代AZD9291 的晶型、製備方 法及用途	發明	本公司	法國	生效	2038年5月22日
6	EP3647312B1	一種氘代AZD9291 的晶型、製備方 法及用途	發明	本公司	英格蘭	生效	2038年5月22日
7	EP3647312B1	一種氘代AZD9291 的晶型、製備方 法及用途	發明	本公司	西班牙	生效	2038年5月22日
8	EP3647312B1	一種氘代AZD9291 的晶型、製備方 法及用途	發明	本公司	意大利	生效	2038年5月22日
9	JP6971390B2	一種氘代AZD9291 的晶型、製備方 法及用途	發明	本公司	日本	生效	2038年5月22日
10 . . .	CN110950847B	氘代AZD9291的新 晶型及其用途	發明	本公司	中國	生效	2038年9月27日

附註：

(1) 專利屆滿不包括任何適用的專利期限延長。

業 務

下表概述有關核心產品的專利申請詳情：

	專利申請號	專利名稱	專利 類型	專利 申請者	司法 權區	專利申請日期	專利狀態
1...	2018104956987	一種氘代AZD9291 的晶型、製備方 法及用途	發明	本公司	中國	2018年5月22日	待定
2...	PCT/CN2023/ 128683	一種嘧啶衍生物的 藥物組合物	發明	本公司	PCT	2023年10月31日	待定
3...	2023114423871	一種嘧啶衍生物的 藥物組合物	發明	本公司	中國	2023年10月31日	待定

根據對TY-9591的自由實施(FTO)分析，我們並無知悉任何已授權專利可能影響我們在中國進行TY-9591的研發和商業化的權利。FTO分析是一種專利檢索，通常用於確定是否存在任何涵蓋一家公司產品的現有專利，以及該產品是否會侵犯任何現有專利。然而，我們無法保證已識別所有相關第三方專利或日後不會獲授權有衝突的專利。有關更多資料，請參閱「風險因素－與我們的知識產權有關的風險」。

截至最後實際可行日期，就TY-302而言，我們在中國擁有一項已授權專利及一項專利申請。下表概述有關TY-302的專利詳情：

	專利號	專利名稱	專利類型	專利 持有者	司法 權區	專利 狀態	專利屆滿 ⁽¹⁾
1...	CN104447739B	一種氘代Palbociclib衍 生物、製備方法及應 用	發明	本公司	中國	生效	2034年 11月7日

附註：

(1) 專利屆滿不包括任何適用的專利期限延長。

業 務

下表概述有關TY-302的專利申請詳情：

	專利號	專利名稱	專利類型	專利申請者	司法權區	專利申請日期	專利狀態
1...	2019102110314	氘代Palbociclib化合物的晶型、製備方法及應用	發明	本公司	中國	2019年 3月20日	待定

截至最後實際可行日期，就TY-2136b而言，我們持有八項已授權專利（包括一項在中國的已授權專利及七項在其他司法權區的已授權專利）以及10項專利申請（包括一項在中國的專利申請、一項美國的專利申請、七項在其他司法權區的專利申請以及PCT項下的一項專利申請）。下表概述有關TY-2136b的專利詳情：

	專利號	專利名稱	專利類型	專利持有者	司法權區	專利狀態	專利屆滿 ⁽¹⁾
1....	CN112867717B	用作激酶抑制劑的化合物及其應用	發明	本公司	中國	生效	2040年 5月7日
2....	ZA202109737B	用作激酶抑制劑的化合物及其應用	發明	本公司	南非	生效	2040年 5月7日
3....	IN453914B	用作激酶抑制劑的化合物及其應用	發明	本公司	印度	生效	2040年 5月7日
4....	CA3142088C	用作激酶抑制劑的化合物及其應用	發明	本公司	加拿大	生效	2040年 5月7日
5....	MOJ006942C	用作激酶抑制劑的化合物及其應用	發明	本公司	澳門	生效	2040年 5月7日
6....	EA045833B1	用作激酶抑制劑的化合物及其應用	發明	本公司	歐亞專利 組織	生效	2040年 5月7日
7....	AU2020270303B2	用作激酶抑制劑的化合物及其應用	發明	本公司	澳大利亞	生效	2040年 5月7日
8....	JP7420403B2	用作激酶抑制劑的化合物及其應用	發明	本公司	日本	生效	2040年 5月7日

附註：

(1) 專利屆滿不包括任何適用的專利期限延長。

業 務

下表概述有關TY-2136b的專利申請詳情：

	專利申請號	專利名稱	專利類型	專利申請者	司法 權區	專利 申請日期	專利 狀態
1	17/521,153	作為激酶抑制劑的化合物及其應用	發明	本公司	美國	2020年 5月7日	待定
2	10-2021-7040056	作為激酶抑制劑的化合物及其應用	發明	本公司	韓國	2020年 5月7日	待定
3	20802185.7	作為激酶抑制劑的化合物及其應用	發明	本公司	歐洲	2020年 5月7日	待定
4	287908	作為激酶抑制劑的化合物及其應用	發明	本公司	以色列	2020年 5月7日	待定
5	11202112381V	作為激酶抑制劑的化合物及其應用	發明	本公司	新加坡	2020年 5月7日	待定
6	112021022255-3	作為激酶抑制劑的化合物及其應用	發明	本公司	巴西	2020年 5月7日	待定
7	MX/a/2021/013576	作為激酶抑制劑的化合物及其應用	發明	本公司	墨西哥	2020年 5月7日	待定
8	62022050752.4	作為激酶抑制劑的化合物及其應用	發明	本公司	香港	2020年 5月7日	待定
9	PCT/CN2023/134036	晶體、藥物組合物的製備方法及用途	發明	本公司、 鄭州 同源康	PCT	2023年 11月24日	待定
10	2023115904629	晶體、藥物組合物的製備方法及用途	發明	本公司、 鄭州 同源康	中國	2023年 11月24日	待定

有關我們其他知識產權的詳情，請參閱附錄七。

個別專利的期限可能因獲授的國家／地區而異。專利所提供的實際保護因不同的權利要求及國家而異，並取決於許多因素，包括專利類型、其覆蓋範圍、任何專利期限延長或調整的可用性、特定國家／地區的法律補救措施的可用性以及專利的有效性及可執行性。

業 務

在某些情況下，我們依賴商業秘密及／或機密資料來保護我們候選藥物及相關技術的各個方面。我們尋求通過與第三方承包商訂立保密安排來保護我們的專有技術及流程。我們已與我們的主要僱員及參與研發的僱員訂立合同安排，據此，在彼等受僱期間構思及開發的知識產權屬於我們，且彼等放棄對該等知識產權的所有相關權利或申索。我們亦已制定內部政策，以規管所有公司資料的機密性。

於往績記錄期間及直至最後實際可行日期，我們並無牽涉任何有關我們可能成為申索人或被告的任何侵犯任何知識產權的重大申索的重大訴訟，亦未接獲任何有關侵犯任何知識產權的重大申索的書面通知。然而，倘我們日後未能保護我們的知識產權，則存在風險。有關與我們的知識產權有關的風險，請參閱「風險因素－與我們的知識產權有關的風險」。

供應商

於往績記錄期間，我們的主要供應商主要包括(i)藥物開發所用原材料及耗材的供應商；及(ii) CRO及CDMO等第三方承包商。

我們大部分的原材料均可輕易獲得，且我們能夠根據產品開發計劃向多名供應商進行採購。目前，我們主要向中國供應商採購包括化學品及試劑在內的原材料。我們已與原材料的合資格供應商建立穩定的合作關係，我們相信該等供應商的能力足以滿足我們的需求。儘管如此，我們相信該等用品存在充足的替代來源。我們選擇供應商時會考慮供應商的資質、是否符合相關法規及行業標準、生產設施、生產質量、價格、業務規模、市場份額、聲譽及售後服務質量。於往績記錄期間，我們並無與供應商發生任何重大糾紛、遇到採購困難，亦無因原材料交付延遲而導致營運中斷。我們計劃通過對精選及合資格的原材料供應商進行投資或與其進行合作，尋求機遇垂直整合供應鏈以獲得上游資源及提高盈利能力。

有關我們與CRO之間的關係詳情，另請參閱「－研發－與第三方合作」；有關我們與CDMO之間的關係詳情，另請參閱「－製造及控制－與第三方合作」。

於2022年及截至2023年9月30日止九個月，我們向五大供應商的採購總額分別佔我們總採購額的51.8%及43.8%，而僅向我們最大供應商的採購額分別佔我們總採購額的20.8%及11.7%。下表載列於往績記錄期間我們五大供應商的詳情。

業 務

截至2022年12月31日 止年度的五大供應商	供應的 產品／服務	業務關係 開始時間	信用期	採購額 <i>(人民幣千元)</i>	佔總採購 額的百分比 <i>(%)</i>	
供應商A	在香港聯交所及 上海證券交易 所上市的CRO 服務提供商	CRO服務	2018年	30天	41,725.8	20.8
康龍化成(北京) 新藥技術股份 有限公司.....	在香港聯交所及 深圳證券交易 所上市的CRO 服務提供商	CRO服務	2018年	30天	22,702.9	11.3
供應商B	在香港聯交所及 深圳證券交易 所上市的 CDMO服務 提供商	CDMO服務	2020年	30天	20,823.1	10.4
百試達(上海)醫藥 科技股份 有限公司.....	CRO服務 提供商	CRO服務	2018年	30天	10,521.5	5.2
昭衍(蘇州)新藥研究 中心有限公司.....	CRO服務 提供商	CRO服務	2021年	7-20天	8,264.2	4.1
總計					104,037.5	51.8

業 務

截至2023年9月30日 止九個月的五大供應商	供應商背景	供應的 產品／服務	業務關係 開始時間	信用期	採購額 <small>(人民幣千元)</small>	佔總採購 額的百分比 <small>(%)</small>
供應商A	在香港聯交所及 上海證券交易 所上市的CRO 服務提供商	CRO服務	2018年	30天	17,726.2	11.7
康龍化成(北京) 新藥技術股份 有限公司.....	在香港聯交所及 深圳證券交易 所上市的CRO 服務提供商	CRO服務	2018年	30天	14,881.7	9.9
杭州海王星辰健康藥 房有限公司.....	藥品及醫療器械 銷售商	藥品	2023年	5天	14,011.9	9.3
百試達(上海)醫藥 科技股份 有限公司.....	CRO服務 提供商	CRO服務	2018年	30天	12,297.9	8.2
供應商B	在香港聯交所及 深圳證券交 易所上市的 CDMO服務提 供商	CDMO服務	2020年	30天	7,260.0	4.8
總計					66,177.7	43.8

業 務

就董事所知，於往績記錄期間，我們的五大供應商均為獨立第三方。董事、彼等各自的聯繫人或據董事所深知截至最後實際可行日期擁有我們已發行股本5%以上的任何股東，於往績記錄期間概無於我們的五大供應商中擁有任何權益。

客戶

於2022年，我們僅有一名客戶，即麗珠醫藥。有關我們與麗珠醫藥的合作詳情，請參閱「業務－合作安排－與麗珠醫藥就開發TY-2136b訂立的對外授權安排」。我們於截至2023年9月30日止九個月並無產生任何收入。

下表載列我們於往績記錄期間的客戶詳情。

截至2022年12月31日 止年度的客戶	客戶的背景	服務	業務關係 開始時間	信用期	收入貢獻 (人民幣千元)	佔總收入 的百分比 (%)
麗珠醫藥.....	[一家在深圳證券 交易所及香港 聯交所上市的 製藥公司]	對外授權	2020年	15-30個 營業日	44,242	100.0
總計					44,242	100.0

就董事所知，我們於往績記錄期間的客戶為獨立第三方。截至最後實際可行日期，概無董事、彼等各自的聯繫人或據董事所知擁有我們已發行股本5%以上的任何股東於我們的客戶中擁有任何權益。

業 務

競爭

醫藥行業不斷發展，競爭激烈。儘管我們相信我們的研發能力使我們能夠在行業中建立有利地位，但我們面臨來自全球大型醫藥公司、專業製藥公司及生物技術公司的競爭。潛在競爭對手亦包括學術機構、政府機構及研究機構。有關我們候選藥物競爭格局的更多資料，請參閱「行業概覽」及「— 我們的候選藥物」。

我們認為，我們市場的主要競爭因素是確定藥物開發的潛在靶點、作用機制和途徑、分子篩選和設計能力、候選藥物的療效和安全性、生產效率和商業化能力。我們預計，隨著更多參與者進入該領域，未來競爭將更加激烈。我們成功開發及商業化的任何候選藥物將與現有藥物或未來可能出現的任何新藥物競爭。有關市場競爭的潛在影響，請參閱「風險因素 — 與我們候選藥物的研究及開發有關的風險 — 我們面臨激烈競爭，而我們的競爭對手可能比我們更快或更成功地發現、開發或商業化競爭藥物，這可能會對我們成功商業化候選藥物的能力產生不利影響」。

獎項及認可

下表載列我們截至最後實際可行日期獲得的主要選定獎項及認可。

獎項／項目	年份	獎項／授予機構
浙江省專精特新中小企業...	2023年	浙江省經濟和信息化廳
省級企業研發機構	2023年	浙江省科技廳
浙江省外國專家工作站	2023年	浙江省科技廳

業 務

獎項／項目	年份	獎項／授予機構
國家高新技術企業	2022年	浙江省科技廳、浙江省財政廳、 國家稅務總局浙江省稅務局
浙江省領軍型創新團隊	2022年	浙江省科技廳
湖州市人才創新鼎	2022年	中共湖州市委辦公室
浙江省院士工作站	2022年	浙江省院士專家工作站建設協調 小組辦公室
浙江省博士後工作站	2022年	浙江省人力資源和社會保障廳

健康、安全、社會及環境事宜

我們了解我們的環境保護及社會責任，並知悉可能影響本集團業務營運的環境、能源、氣候相關及工作場所安全問題。我們致力在[編纂]後遵守環境、社會及管治(「ESG」)報告規定。

我們須遵守中國多項環境、健康與安全(「EHS」)相關法律法規。為確保我們遵守適用的環境保護、健康與安全法律法規，我們(i)已制定多項規管實驗室程序及處理、使用、儲存、對待及處置有害物質廢物的指引，並採取措施確保該等指引得以嚴格執行；(ii)定期檢查我們的設備及辦公室，以識別及消除安全隱患；及(iii)保存所有僱員的健康記錄，並於彼等在本公司期間對其(特別是對從事涉及職業危害工作的僱員)進行健康檢查。

於往績記錄期間及直至最後實際可行日期，我們在所有重大方面均遵守相關中國環境及職業健康與安全法律法規，且於期間內並無發生任何對我們的業務、財務狀況或對我們業務營運有重大不利影響的事件或投訴。

業 務

環境及社會事宜管治

董事會全面負責(i)監督及釐定影響本集團的環境、社會及氣候相關風險及機遇，(ii)制定本集團的ESG相關目標，(iii)採納ESG相關政策，及(iv)檢討本集團在ESG事宜方面的表現。

我們面臨環境相關及社會相關風險以及氣候相關問題。請參閱「風險因素－與政府監管有關的風險－我們須遵守環境保護、健康及安全法律及法規，倘我們未能遵守該等法律及法規，我們可能會面臨罰款或處罰，或承擔費用，這可能對我們業務的成功產生重大不利影響」。我們可能會在董事會認為合適的情況下採納更多有關社會責任及內部管治的ESG政策。董事會對ESG策略及報告承擔全部責任。董事會可評估ESG風險並檢討我們的現有策略、目標及內部控制，將實施必要的改進措施以降低風險。同時，我們致力於公司的可持續增長和長期發展。

環境事宜

截至最後實際可行日期，我們尚未商業化任何候選藥物且並無可操作的生產設施。我們委聘CDMO生產若干現有候選藥物，僅作研發用途。我們的研發活動涉及使用有限數量的有害及易燃材料，包括化學品及生物材料。因此，我們產生的有害廢物有限。我們已採納內部環境風險防範政策，以確保遵守適用的國家、行業及地方標準、法律、法規及政策的要求。尤其是，我們(i)將有害廢物儲存在專用倉庫中，並已與合資格第三方訂約處置有害廢物；及(ii)對存放有害廢物的專用倉庫進行定期檢查，以確保相關容器完好無損；及(iii)指定專人建立台賬，記錄廢物的名稱、性質、來源、數量及投入及產出。

就董事所知及所信，我們並未面臨重大環境責任風險，日後亦不會產生重大合規成本。

我們定期監控有害廢物，並不斷努力實現減少有害廢物排放的目標。於2022年及截至2023年9月30日止九個月，我們的有害廢物排放水平分別約為38.1噸及45.0噸。一旦我們積累了相當大的廢物量，有害廢物就會轉移到廢物處置公司。根據相關政府法律法規，我們需要獲得第三方廢物處置公司的運營資質。廢物處置公司將發出有害廢物轉移的書面記錄，而我們保留有關記錄以供內部審查及合規。於2022年及截至2023

業 務

年9月30日止九個月，我們分別產生與有害廢物處置有關的成本約人民幣0.2百萬元及人民幣0.1百萬元。我們將在業務營運過程中不斷採取措施保護生態環境，以盡量減少對環境的不利影響。

資源消耗

為實現我們的可持續發展目標，我們在多個方面監督我們的環保表現，例如資源使用效率及能源消耗。我們監控我們的耗電量和耗水量水平，並採取措施提高能源效率和節約用水。於2022年及截至2023年9月30日止九個月，耗電開支分別約為人民幣2,614,700元及人民幣1,973,900元，而我們的耗水開支則分別達到約人民幣50,900元及人民幣42,900元。

我們遵循中國ESG評估體系標準和行業先行者的市場慣例，旨在避免或減少我們的營運和服務對環境造成的不利影響，我們制定環境管理計劃，以不斷提高我們的能源消耗效率，並確保我們所有的營運符合政府環境相關法規及要求。我們目前的目標是為本公司建立一個全面的ESG管治機制，而往績記錄期間的歷史能源消耗水平將作為我們未來制定更多相關節能策略及制定適當節能目標的基礎。

氣候變化

鑒於我們的業務性質，就董事所知，氣候變化不會對我們的業務營運造成任何重大影響。在極端自然天氣的情況下，除本集團提供的人壽保險外，我們將積極響應當地政府的相關政策，制定應急計劃，以確保員工的安全。對於極端天氣事件導致的資產直接損壞、供應鏈中斷的間接影響等急性物理風險，我們將制定相應的應急和防災準備計劃，並且我們相信我們有能力應對氣候危機。於往績記錄期間及直至最後實際可行日期，我們並無因環境、社會及氣候相關問題而對我們的業務營運、策略或財務表現造成任何重大影響。

低碳經濟可能會帶來潛在的轉型風險，其中包括氣候相關法規和政策變化以及聲譽風險。目前，中華人民共和國國家發展和改革委員會和生態環境部聯合發佈了《關於進一步加強塑料污染治理的意見》，制定了分別在2020年、2022年及2025年之前限制

業 務

使用、生產和銷售塑料製品的五年計劃。本集團將與供應商合作以遵守該等法規，而我們將監控工程範圍以確保我們的工程符合監管機構的期望。

社會事宜

我們制定了有關薪酬及解僱、平等機會及反歧視的政策。倘我們的僱員遭遇任何不平等歧視，彼等應立即向其部門主管、人力資源部門或我們的管理團隊尋求協助。我們將立即跟進、調查，並在必要時向執法部門報告。

我們已採納及維持一系列規則、標準操作程序及措施，為僱員維持健康及安全的環境。我們亦備有物業管理服務供應商提供的安全設備及儀器。此外，我們為僱員提供各方面的培訓，以提高彼等的知識水平及技能。

僱員

截至最後實際可行日期，我們僱用了144名全職僱員，其中143名在中國，1名在美國。下表載列截至最後實際可行日期我們按職能劃分的全職僱員人數。

職能	全職僱員人數	百分比
高級管理層.....	5	3.5%
研發.....	100	69.4%
一般.....	36	25.0%
質控.....	3	2.1%
總計.....	144	100.0%

我們亦計劃發展我們的內部銷售及營銷團隊，為未來候選藥物的商業化做好準備。我們相信，我們吸引、聘用及留住優秀員工的能力對我們的成功至關重要。我們主要通過招聘網站、招聘機構及內部推薦招聘僱員，並考慮工作經驗、教育及專業能力等因素。我們根據資歷及經驗提供具競爭力的薪酬待遇。為確保遵守中國勞動法，我們與僱員訂立標準個人僱傭協議，涵蓋條款、工資、獎金、僱員福利及終止理由等事宜。我們的標準僱傭協議亦包括保密條款。

業 務

根據中國法規的要求，我們參與各種政府法定僱員福利計劃，包括社會保險，即養老保險、醫療保險、失業保險、工傷保險、生育保險及住房公積金。根據中國法律，我們須按僱員薪金、獎金及若干津貼的特定百分比為僱員福利計劃供款，惟以當地政府不時規定的最高金額為限。

我們為僱員提供各種專業發展機會，鼓勵以績效為導向的環境。我們專注於創造鼓勵僱員留任及參與的文化。鑒於我們看中內部綜合研發能力，我們非常重視內部人才的發展。我們通過各種內外部培訓及發展項目持續為僱員尋求晉升機會，包括崗前培訓、在職實踐及專業技能培訓。

截至最後實際可行日期，我們的僱員概無工會代表。我們認為，我們已與僱員保持良好的工作關係。於往績記錄期間及直至最後實際可行日期，我們並無因違反職業健康及安全法律或法規而面臨任何重大索賠、訴訟、處罰或行政訴訟，亦無經歷任何對我們的業務產生重大影響的罷工、勞工糾紛或工業行動。

物業

自有物業

截至最後實際可行日期，我們擁有兩幅地塊的土地使用權，包括一幅佔地面積為46,193平方米用於工業的地塊以及一幅由上海雅葆有佔地面積為31,982.3平方米的地塊。

上海雅葆與地方部門訂立的土地授出合同訂明，施工日期為2023年7月2日。然而，截至最後實際可行日期，我們尚未於有關地塊展開建設。根據土地授出合同，部分履約保證金人民幣1,168,000元可能會被沒收。我們已訂立股權轉讓協議將上海雅葆的全部股權轉讓予一名獨立第三方。我們正在完成該交易。請參閱「歷史、發展及公司架構—我們的附屬公司」。

業 務

租賃物業

截至最後實際可行日期，我們在中國租賃了五處物業，總建築面積約為10,351.6平方米，主要用作辦公樓及研發設施。下表載列我們租賃物業的詳情：

序號	地點	用途	建築面積 (概約平方米)	租期結束
1.....	浙江湖州	研發	6,621.0	2027年9月30日
2.....	上海	辦公	980.5	2026年5月8日
3.....	上海	辦公	979.8	2025年10月31日
4.....	河南鄭州	研發	1,539.6	2026年5月31日
5.....	上海	研發	230.7	2025年7月31日

關於我們位於鄭州的其中一項建築面積為1,539.6平方米的租賃物業，我們用作研發用途，業主尚未取得物業所有權證書。根據我們的中國法律顧問的意見，由於業主已取得該物業的建設規劃許可證，因此相關租賃協議的有效性將不受影響。作為該物業的承租人，我們將毋須就未能取得物業所有權證書而被相關中國機關要求支付任何罰款。然而，倘業主未能取得竣工驗收證書（其為申請物業所有權證書的先決條件），有關中國當局可能要求業主拆除該物業，在此情況下，我們將被迫搬離該物業。截至最後實際可行日期，我們尚未收到業主要求搬離該物業的任何通知，且我們對該物業的使用並無受到中國相關部門或任何第三方的質疑。即使我們被要求搬離該物業，我們相信我們將能夠輕易找到可資比較的物業進行搬遷，而我們可能因搬遷而產生的成本及開支並不重大。此外，我們預期不會對我們的研發活動造成任何重大干擾，因為該物業的實驗室功能可輕易由我們位於浙江湖州的研發中心承擔。由於上述原因，該租賃物業缺少物業所有權證書將不會對我們的業務、財務狀況或經營業績造成重大不利影響。

截至最後實際可行日期，我們總建築面積為10,120.9平方米的四份租賃協議尚未在中國相關機構登記，主要原因是難以與出租人合作以登記該等租約。登記該等租約需要我們出租人的合作。我們將採取一切切實可行的合理措施，確保未登記的租約得到登記。據我們的中國法律顧問告知，未登記已簽立的租賃協議將不會影響其合法性、有效性或可執行性。然而，倘相關中國政府機關要求我們整改而我們未能在規定期限內整改，則我們可能就每份未登記租賃協議被處以不少於人民幣1,000元但不超過人民幣10,000元的罰款。我們估計，我們就該等未登記租賃協議可能面臨的最高罰款約為人民幣40,000元，而我們認為該金額並不重大。

倘我們的任何租約於其各自的租期結束後到期，我們將需要尋求替代物業並產生搬遷成本。我們認為，市場上有可資比較租金的替代物業，使用該等物業不會對我們的業務營運造成重大不利影響，因此我們的業務營運並不依賴現有租約。

業 務

保險

我們投保我們認為符合市場慣例及足以應付我們業務的保單。我們為僱員投保補充醫療保險；及臨床試驗保險，承保我們臨床試驗中的嚴重不良事件對任何受試者造成的傷亡事件。有關更多詳情，請參閱「風險因素－與我們的營運有關的風險－我們的投保範圍有限，任何超出我們投保範圍的索賠均可能導致我們產生大量費用及分散資源」。於往績記錄期間，我們並未提出重大保險索賠或成為任何重大保險索賠的對象。

執照、許可和批准

我們的中國法律顧問表示，於往績記錄期間及截至最後實際可行日期，我們已從相關部門獲得了對我們在中國的業務運營至關重要的所有必要執照、批准和許可。於往績記錄期間及直至最後實際可行日期，我們在重續該等執照、許可、批准和證書方面並無遇到任何重大困難，且我們目前預計在該等執照、許可、批准和證書到期時進行重續（倘適用）方面亦不會存在任何重大困難。

法律訴訟及監管合規

於往績記錄期間及直至最後實際可行日期，我們並無涉及任何我們認為會對我們的業務、財務狀況、經營業績、聲譽或合規情況產生重大不利影響的實際或待決法律、仲裁或行政程序（包括任何破產或接管程序）。同期，我們並無涉及任何個別或整體對我們的整體業務造成重大不利影響的不合規事件。

我們致力於維持符合適用於我們業務的法律法規的最高標準。然而，我們可能不時面臨日常業務過程中產生的各種法律或行政索賠及訴訟。有關風險及其相關的不確定因素，請參閱「風險因素－與政府監管有關的風險」。

風險管理及內部控制

風險管理

我們在業務營運中面臨各種風險，以及我們認識到風險管理對我們的成功至關重要。有關我們面臨的各種營運風險及不確定因素的討論，請參閱「風險因素」。因此，我們致力於建立及維持適合我們的風險管理及內部控制系統，並不斷努力改善該等系

業 務

統。我們已遵照上市規則第3.21條及上市規則附錄C1所載的企業管治守則及企業管治報告編製書面職權範圍。

為監督[編纂]後風險管理政策和企業管治措施的持續實施，我們已經採取或將繼續採取(其中包括)以下風險管理措施：

- 我們的審計委員會將監督和管理與我們的業務營運相關的整體風險，包括：(i)審查和批准我們的風險管理政策，確保其與我們的企業目標相一致；(ii)審查和批准我們的企業風險容忍度；(iii)監測與我們的業務營運相關的最重大風險以及我們的管理層對此類風險的處理；(iv)根據我們的企業風險容忍度審查我們的企業風險；及(v)監控和確保我們的風險管理框架適當應用於整個集團。
- 董事會將負責(i)審查本公司的主要風險管理問題；(ii)就我們的風險管理方法向本公司相關部門提供指導；(iii)審查相關部門的主要風險報告並提供反饋意見；及(iv)監督相關部門執行我們風險管理措施的情況。
- 本公司的相關部門，包括但不限於財務部、法律部和人力資源部，負責執行我們的風險管理政策，並開展日常風險管理實踐。為了使本集團的風險管理正規化，並設定共同的透明度和風險管理績效水平，相關部門將(i)收集與其業務或職能有關的風險資料；(ii)進行風險評估，包括識別可能影響其目標的所有主要風險，並對其進行優先排序、衡量和分類；(iii)持續監測與其業務或職能有關的主要風險；(iv)在有需要時實施適當的風險應對措施；及(v)建立和維持適當的機制，以便應用我們的風險管理架構。

我們認為，我們的董事和高級管理層成員具備必要的知識和經驗能夠在風險管理和內部控制方面提供良好的企業管治監督。

業 務

內部控制

董事會負責建立我們的內部控制系統並審查其有效性。我們已聘請獨立內部控制顧問（「內部控制顧問」）就本公司及主要營運附屬公司在若干方面的內部控制執行若干商定程序（「內部控制審查」），包括實體層面控制及營運控制，如銷售及收入控制、採購及付款管理、固定資產管理、人力資源及薪酬控制，以及我們營運的其他程序。內部控制顧問進行了內部控制審查，發現了內部控制缺陷，並提出了相應的建議。我們已採取相應的補救措施，以提高內部控制系統的有效性。內部控制顧問對我們採取的行動進行了跟進審查，在跟進審查過程中沒有發現其他重大發現。截至最後實際可行日期，本集團的內部監控並無任何重大未解決問題。

以下是我們已經實施或計劃實施的內部控制政策、措施和程序的概要：

- 我們就業務營運的各個方面採取了各種措施和程序。我們的特別檢查人員將監督我們內部控制政策的執行情況，向我們的管理層和審計委員會報告發現的薄弱環節，並跟進整改措施。
- [編纂]後，我們的董事（負責監督本集團的企業管治）還將在法律顧問的幫助下，定期審查我們遵守所有相關法律法規的情況。
- 我們成立了審計委員會，負責(i)就外聘審計師的任免向董事提出建議；(ii)審查財務報表，就財務報告提供建議，並監督本集團的內部控制程序。
- 我們已聘請外部法律顧問，就上市規則相關事宜向我們的董事和管理團隊提供建議。
- 我們計劃不時為董事、高級管理層和相關僱員提供各種持續培訓，使他們了解最新的中國法律法規，以便主動識別與任何潛在違規行為有關的任何疑慮和問題。

業 務

- 在開始任何候選藥物或技術開發項目提案或進行技術改造之前，我們會根據內部政策對公開文獻進行徹底搜索和分析，以發現潛在的知識產權糾紛。我們也會聘請外部專家（如法律顧問）在與彼等進行合作時代表我們準備和談判達成協議。
- 在反賄賂和反回扣方面，我們發佈了反賄賂和反欺詐政策，包括對員工進行合規培訓、建立違規行為舉報制度以及對賄賂和欺詐案件的處罰等。

此外，作為風險管理措施的一部分，我們實施了打擊腐敗和賄賂的具體措施，包括為董事、監事和高級管理人員提供反腐敗和反賄賂合規培訓，以增強他們對適用法律和法規的了解和遵守。我們要求僱員（尤其是參與採購和其他較易發生賄賂和腐敗的業務職能的僱員）遵守我們的合規要求。我們還建立了一套監督制度，允許就內部僱員的違規行為向管理層提交投訴和報告。

於往績記錄期間，我們已定期審查和加強內部控制系統。我們認為，我們的董事和高級管理層成員具備必要的知識和經驗能夠在風險管理和內部控制方面提供良好的企業管治監督。